

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 025345

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2016.12.30

(21) Номер заявки

201390711

(22) Дата подачи заявки

2011.11.15

(51) Int. Cl. C07D 239/12 (2006.01)

C07D 239/16 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(54) ГИДРОКСИАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ ДЕАЦЕТИЛА БЕЛКОВ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО HDAC6, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ЭТИ
СОЕДИНЕНИЯ

(31) 61/414,158; 61/503,286

(32) 2010.11.16; 2011.06.30

(33) US

(43) 2014.03.31

(86) PCT/US2011/060791

(87) WO 2012/068109 2012.05.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭСИТАЙЛОН ФАРМАСҮОТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(56) WO-A1-2010080996

WO-A2-2009137462

US-A1-20080207590

PATRICK ANGIBAUD et al., 'Discovery of
pyrimidyl-5-hydroxamic acids as new potent histone
deacetylase inhibitors', European Journal of Medicinal
Chemistry, 2005, Vol. 40, No. 6, pp. 579-606, ISSN
0223-5234. See compounds 7a-d, 14, 19a-b; schemes
1-3; table 1; abstract

WO-A1-03076401

(72) Изобретатель:

Ван Дюзер Джон Х., Мацичек Ральф
(US), Динг Янбинг (CA), Юй Нань,
Цао Юн, Лю Юн (CN)

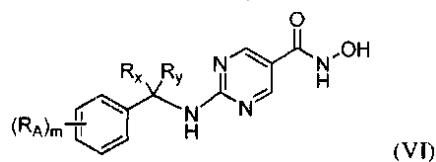
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

025345

B1

(57) Настоящее изобретение относится к новым гидроксиамидным соединениям пиримидина общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_x и R_y вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, тетрагидропиран, пиперидин, пиперазин, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пирролидин, оксозолидин или имидазолидин; каждый R_A независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкоксигруппу, C₃₋₈циклоалкил, фенил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкоксигруппу, галоген, OH, -NO₂, -CN или -NH₂; и m представляет собой 0, 1 или 2, обладающих свойствами ингибирования HDAC6. Также изобретение относится к фармацевтическим композициям на основе этих соединений, предназначенных для лечения различных заболеваний, нарушений или состояний, связанных с HDAC6.



B1

025345

Родственные заявки

По данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 61/414158, зарегистрированной 16 ноября 2010 г., и предварительной заявке США № 61/503286, зарегистрированной 30 июня 2011 г. Полное содержание указанных выше заявок включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Предпосылки изобретения

Идентификация небольших органических молекул, влияющих на конкретные биологические функции, является областью науки, связанной как с биологией, так и с медициной. Такие молекулы применимы в качестве терапевтических средств и зондов для исследования биологической функции. Такие низкомолекулярные соединения применимы для выявления путей передачи сигнала, действуя в качестве химических средств для нокаута белков, таким образом вызывая утрату функции белка. (Schreiber et al., J. Am. Chem. Soc, 1990, 112, 5583; Mitchison, Chem. и Biol., 1994, 15 3). Дополнительно в результате взаимодействия этих низкомолекулярных соединений с конкретными биологическими мишениями и их способности влиять на конкретную биологическую функцию (например, транскрипцию гена) они также могут служить в качестве кандидатов для разработки новых терапевтических средств.

В последнее время одной из интересных биологических мишеней является деацетилаза гистонов (HDAC) (см., например, обсуждение использования ингибиторов деацетилаз гистонов в лечении злокачественных новообразований: Marks et al. Nature Reviews Cancer 2001, 7, 194; Johnstone et al. Nature Reviews Drug Discovery 2002, 287). Посттрансляционная модификация белков посредством ацетилирования и деацетилирования остатков лизина играет ключевую роль в регуляции их клеточных функций.

HDAC являются цинковыми гидролазами, модулирующими экспрессию гена через деацетилирование остатков N-ацетиллизина гистоновых белков и других регуляторов транскрипции (Hassig et al. Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308). HDAC участвуют в клеточных путях, контролирующих форму и дифференцировку клетки, и показано, что ингибитор HDAC эффективен в лечении рака, в ином случае не поддающегося терапии (Warrell et al. J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625). В настоящее время идентифицировали одиннадцать HDAC человека, использующих Zn в качестве кофактора (Taunton et al. Science 1996, 272, 408-411; Yang et al. J. Biol. Chem. 1997, 272, 28001-28007; Grozinger et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999, 96, 4868-4873; Kao et al. Genes Dev. 2000, 14, 55-66; Hu et al. J. Biol. Chem. 2000, 275, 15254-15264; Zhou et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001, 98, 10572-10577; Venter et al. Science 2001, 291, 1304-1351), распределенных на три класса (класс I, II и IV). Идентифицировали дополнительные семь HDAC, использующие NAD в качестве кофактора. На сегодняшний день неизвестны низкомолекулярные соединения, селективно действующие на любой конкретный класс или отдельных членов этого семейства (например, сообщают об ортолог-селективных ингибиторах HDAC: (a) Meinke et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 4919-4922, (b) Meinke, et al. Curr. Med. Chem. 2001, 8, 211-235). Существует необходимость в получении структурно различных ингибиторов HDAC и деацетилаз тубулина (TDAC), в частности, являющихся действенными и/или селективными ингибиторами конкретных классов HDAC или TDAC и отдельных HDAC и TDAC.

Недавно идентифицировали цитоплазматическую деацетилазу гистоновых белков HDAC6, необходимую для образования агресомы и выживания клеток после стресса, связанного с убиквитинилированными неправильно свернутыми белками. Агресома является интегральным компонентом выживания в злокачественных клетках. Механизм HDAC6-опосредованного образования агресомы является следствием каталитической активности карбоксиконцевого домена деацетилазы, действующего на охарактеризованную негистоновую мишень. Настоящее изобретение также относится к низкомолекулярным ингибиторам HDAC6. В определенных вариантах осуществления эти новые соединения являются действенными и селективными ингибиторами HDAC6.

Впервые агресому описали в 1998 г., когда стало известно о появлении ассоциированных с микротрубочками перинуклеарных телец включения в клетках, гиперэкспрессирующих патологический аллель ΔF508 регулятора трансмембранный проводимости при муковисцидозе (CFTR). В последующих докладах определяли патологическое появление агресом с гиперэкспрессируемым пресенилином-1 (Johnston J.A., et al. J. Cell Biol. 1998; 143: 1883-1898), паркином (Junn E., et al. J. Biol. Chem. 2002, 277: 47870-47877), периферическим миелиновым белком PMP22 (Notterpek L., et al. Neurobiol Dis. 1999; 6: 450-460), нуклеопротеином вируса гриппа (Anton L.C., et al. J. Cell Biol. 1999; 146:113-124), химерой GFP и мембранным транспортным белком p15 (Garcia-Mata R., et al. J. Cell Biol. 1999, 146: 1239-1254) и особенно амилоидогенных легких цепей (Dui J.L., et al. J. Cell Biol. 2001; 152:705-716). Получали модельные системы для исследования транспорта агрегатов убиквитинилированного (ΔF508 CFTR) (Johnston J.A., et al. J. Cell Biol. 1998; 143:1883-1898) и неубиквитинилированного (GFP-250) (Garcia-Mata R., et al. J. Cell Biol. 1999; 146:1239-1254) белка в агресому. Секреторный, мутантный белок и белок дикого типа могут принимать нестабильные кинетически промежуточные формы, приводящие к образованию стабильных агрегатов, неспособных к деградации через узкий канал протеасомы 26S. Эти комплексы подвергаются активному, ретроградному транспорту с помощью динеина в перицентриолярную агресому, частично опосредованному цитоплазматической деацетилазой гистонов HDAC6 (Kawaguchi Y., et al. Cell. 2003,

115:727-738).

Деацетилазы гистонов являются семейством по меньшей мере из 11 цинксвязывающих гидролаз, катализирующих деацетилирование остатков лизина на гистоновых белках. Ингибирирование HDAC приводит к гиперацетилированию хроматина, изменениям в транскрипции, задержке пролиферации и апоптозу в линиях злокачественных клеток. Ранняя фаза клинических испытаний с использованием доступных неселективных ингибиторов HDAC показала наличие ответов в гематологических злокачественных новообразованиях, включая множественную миелому, хотя и со значительной токсичностью. Необходимо отметить, что, хотя не предлагали двойное ингибирирование протеасомы-агресомы, сообщают о синергии общепринятых химиотерапевтических средств (таких как мелфалан) *in vitro* с бортезомибом в миеломных клеточных линиях. До недавнего времени не получали селективных ингибиторов HDAC.

HDAC6 необходима для образования агресомы с убиквитинилированными белками и важна для жизнеспособности клеток в этих условиях. Считают, что HDAC6 связывает убиквитинилированные белки посредством домена "цинковые пальцы" и взаимодействует с динеиновым моторным комплексом через другой отдельный связывающий мотив. HDAC6 имеет два каталитических деацетилазных домена. В настоящее время неизвестно, опосредует ли аминоконцевой домен деацетилазы гистонов или карбоксиконцевой домен деацетилазы тубулина (TDAC) образование агресомы.

Аномальный катаболизм белков является отличительной чертой рака и участвует в стабилизации онкогенных белков и деградации опухолевых супрессоров (Adams J. Nat Rev Cancer. 2004; 4:349-360). Подходящим примером является фактор альфа некроза опухоли, индуцирующий активность ядерного фактора каппа-В (NFKB), опосредуемую протеолитической деградацией ингибитора NFKB бета (ИКБ) в злокачественных плазматических клетках. Ингибирирование катаболизма ИКБ ингибиторами протеасом частично объясняет апоптотическую задержку пролиферации обрабатываемых миеломных клеток (Hideshima T., et al. Cancer Res. 2001; 61:3071-3076). Множественная миелома является идеальной системой для исследования механизмов деградации белков при раке. Начиная с работ William Russell, опубликованных в 1890 г., цитоплазматические включения рассматривали как определяющую гистологическую черту злокачественных плазматических клеток. Хотя точная композиция тела Рассела неизвестна, их рассматривают как ER-производные везикулы, содержащие агрегаты монотипных иммуноглобулинов (Kopito R.R., Sitia R. EMBO Rep. 2000; 1:225-231), и их положительно окрашивают на убиквитин (Manetto V., et al. Am. J. Pathol. 1989; 134:505-513). Тельца Рассела описывали с использованием гиперэкспрессии CFTR в дрожжах (Sullivan M.L., et al. J. Histochem. Cytochem. 2003; 51:545-548), таким образом, возникли подозрения о том, что эти структуры могут быть связаны с нарушениями катаболизма белков и потенциально агресомой. Роль агресомы при раке остается неопределенной.

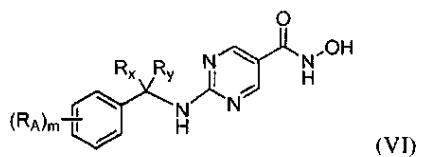
Аномальную активность деацетилазы гистонов также связывают с различными неврологическими и нейродегенеративными нарушениями, включая удар, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз и болезнь Альцгеймера. Ингибирирование HDAC может индуцировать экспрессию антимитотических и антиапоптотических генов, таких как p21 и HSP-70, способствующих выживанию. Ингибиторы HDAC могут действовать на другие типы нервных клеток в центральной нервной системе, такие как реактивные астроциты и микроглия, для снижения воспаления и вторичного повреждения при повреждении нейронов или заболевании. Ингибирирование HDAC является перспективным терапевтическим подходом для лечения ряда нарушений центральной нервной системы (Langley B. et al., 2005, Current Drug Targets -CNS & Neurological Disorders, 4: 41-50).

Известно, что деацетилаза гистонов играет важную роль в транскрипционном механизме регуляции экспрессии гена, индуцирует гиперацетилирование гистонов и влияет на экспрессию гена. Таким образом, она применима в качестве терапевтического или профилактического средства для заболеваний, вызываемых аномальной экспрессией гена, таких как воспалительные нарушения, диабет, осложнения диабета, гомозиготная талассемия, фиброз, цирроз, острый промиелоцитарный лейкоз (APL), отторжение трансплантата органа, аутоиммунные заболевания, протозойная инфекция, опухоли и т.д.

Таким образом, существует потребность в разработке новых ингибиторов деацетилаз гистонов и деацетилаз тубулина. В частности, необходимы ингибиторы, более действенные и/или более специфичные в отношении их конкретной мишени, чем известные ингибиторы HDAC и TDAC. Ингибиторы HDAC, специфичные для конкретного класса или члена семейства HDAC, будут особенно применимы как для лечения пролиферативных заболеваний и нарушений накопления белка, так и в исследовании HDAC, в частности HDAC6. Ингибиторы, специфичные для HDAC относительно TDAC и наоборот, также применимы в лечении заболеваний и исследовании биологических путей. Настоящее изобретение относится к новым соединениям, их фармацевтическим композициям и способам применения этих соединений для лечения нарушений, связанных с HDAC6, включая виды рака, воспалительные, аутоиммунные, неврологические и нейродегенеративные нарушения.

Сущность изобретения

В одном из аспектов изобретение относится к соединению формулы VI



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R_x и R_y вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, тетрагидропиран, пиперидин, пиперазин, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пирролидин, оксозолидин или имидазолидин;

каждый R_A независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкоксигруппу, C_{3-8} -циклоалкил, фенил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -галогеналкоксигруппу, галоген, OH, -NO₂, -CN или -NH₂; и m представляет собой 0, 1 или 2.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение любой формулы, представленной в настоящем описании.

Соединения настоящего изобретения предназначены для селективного ингибиования HDAC6 относительно других HDAC у субъекта путем введения субъекту соединения любой формулы, представленной в настоящем описании.

Таким образом, соединения настоящего изобретения могут быть пригодны для лечения заболевания, опосредованного HDAC6 у субъекта путем введения субъекту соединения любой формулы, представленной в настоящем описании.

Соединения настоящего изобретения могут быть включены в набор предназначенный для ингибирования активности HDAC.

Подробное описание изобретения

Определения.

Ниже приведены определения различных терминов, используемых для описания этого изобретения. Эти определения используются для терминов, так как их используют на всем протяжении этого описания и формулы изобретения, если иное не указано в определенных случаях, отдельно или как часть большей группы.

Как применяют в настоящем описании, термин "алкил" относится к насыщенным углеводородным остаткам с неразветвленной или разветвленной цепью, в определенных вариантах осуществления содержащим от одного до шести. Примеры C_{1-C_6} -алкильных остатков включают в качестве неограничивающих примеров метильные, этильные, пропильные, изопропильные, н-бутильные, трет-бутильные, неопентильные, н-гексильные остатки; и примеры C_{1-C_8} -алкильных остатков включают в качестве неограничивающих примеров метильные, этильные, пропильные, изопропильные, н-бутильные, трет-бутильные, неопентильные, н-гексильные, гептильные и октильные остатки.

Термин "алкокси" относится к -O-алкильному остатку.

Как применяют в настоящем описании, термин "циклоалкил" означает моновалентную группу, полученную из моноциклического или полycиклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического соединения. Примеры C_3-C_8 -циклоалкила включают в качестве неограничивающих примеров циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклооктил; и примеры C_3-C_{12} -циклоалкила включают в качестве неограничивающих примеров циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептил и бицикло[2.2.2]октил. Также рассматривают моновалентные группы, полученные из моноциклического или полycиклического карбоциклического соединения, содержащего по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, посредством удаления одного атома водорода. Примеры таких групп включают в качестве неограничивающие примеров циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктененил и т.п.

Как применяют в настоящем описании, термин "галоген" относится к атому, выбранному из фтора, хлора, брома и йода.

Как применяют в настоящем описании, термин "низкомолекулярное соединение" относится к непептидному, неолигомерному органическому соединению, синтезируемому в лаборатории или обнаруживаемому в природе. Как применяют в настоящем описании, низкомолекулярные соединения могут относиться к соединениям, "подобным природным соединениям", однако термин "низкомолекулярное соединение" не ограничен соединениями, "подобными природным соединениям". Точнее, низкомолекулярное соединение, как правило, отличается тем, что оно содержит несколько углерод-углеродных связей и имеет молекулярную массу менее 1500, хотя это описание не предназначено для ограничения в целях по настоящему изобретению. Примеры "низкомолекулярных соединений", существующих в природе, включают в качестве неограничивающих примеров таксол, динемицин и рапамицин. В других конкретных предпочтительных вариантах осуществления используют низкомолекулярные соединения, подобные природным соединениям.

Как применяют в настоящем описании, термин "субъект" относится к млекопитающему. Таким образом, субъект относится, например, к собакам, кошкам, лошадям, коровам, свиньям, морским свинкам и

т.п. Предпочтительно субъект является человеком. Если субъект является человеком, в настоящем описании термин "субъект" может относится к пациенту.

"Лечить" и "лечение" относится к способу облегчения или ослабления заболевания и/или его сопутствующих симптомов.

Как применяют в настоящем описании, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям соединений, полученных способом по настоящему изобретению, в рамках медицинской точки зрения, пригодным для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т.п., и соответствующим приемлемому соотношению польза/риска.

Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в этой области. Например, S.M. Berge, et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Соли можно получать *in situ* при конечном выделении и очистке соединений по изобретению или отдельно посредством реакции функциональной группы свободного основания с подходящей органической кислотой. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в качестве неограничивающих примеров нетоксичные кислотно-аддитивные соли, являющиеся солями соединения, содержащего аминогруппу, образованными с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, используемых в этой области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают в качестве неограничивающих примеров адипинат, альгинат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, йодогидрат, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тарtrат, тиоцианат, π-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т.п. Типичные соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, катионы нетоксичного аммония, четвертичного амmonия и аминов, образованные с использованием противоионов, таких как галогениды, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, сульфонат и арилсульфонат.

Соединения по изобретению, содержащие свободные амино- или гидроксигруппы, можно преобразовывать в пролекарства. Пролекарства включают соединения, где аминокислотный остаток или полипептидная цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно соединены через амидную или сложноэфирную связь со свободной амино- или гидроксигруппой соединений по изобретению. Аминокислотные остатки включают в качестве неограничивающих примеров 20 природных аминокислот, как правило, обозначаемых тремя буквенными символами, а также включают 4-гидроксипролин, гидроксилизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляная кислота, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон. Свободные гидроксигруппы можно дериватизировать с использованием групп, включающих в качестве неограничивающих примеров гемисукцинаты, фосфатные сложные эфиры, диметиламиноацетаты и фосфорилоксиметилоксикарбонилов, как указано в Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Также соединения по изобретению могут быть преобразованы в карбаматные производные из гидрокси- и аминогрупп, такие как карбонатные производные, сульфонатные сложные эфиры и сульфатные сложные эфиры гидроксигрупп. Свободные амины также можно дериватизировать как амиды, сульфонамиды или фосфонамиды. Все эти остатки могут представлять собой пролекарственные остатки, включающие в качестве неограничивающих примеров эфирную, амино- и карбоксильную функциональные группы.

Как применяют в настоящем описании, термин "стабильный" относится к соединениям, обладающим стабильностью, достаточной для осуществления производства, и сохраняющим целостность соединения в течение достаточного периода времени для использования в целях, подробно представленных в настоящем описании (например, для терапевтического или профилактического введения субъекту).

Термины "выделенный", "очищенный" или "биологически чистый" относится к материалу, по существу, не содержащему компоненты, в норме сопутствующие ему в природном состоянии. Чистоту и гомогенность, как правило, определяют с использованием способов аналитической химии, таких как электрофорез в полиакриламидном геле или высокоэффективная жидкостная хроматография. В частности, в вариантах осуществления соединение является по меньшей мере на 85% чистым, более предпочтительно по меньшей мере на 90% чистым, более предпочтительно по меньшей мере на 95% чистым и наиболее предпочтительно по меньшей мере на 99% чистым.

Как применяют в настоящем описании, термин "заболевание" включает любые одно или несколько из следующих аутоиммунных заболеваний или нарушений: сахарный диабет, артрит (включая ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, остеоартрит, псориатический артрит), рассеянный

склероз, миастения gravis, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, дерматит (включая атопический дерматит и экзематозный дерматит), псориаз, синдром Шегрена, включая сухой кератоконъюнктивит, вторичный относительно синдрома Шегрена, очаговая алопеция, аллергические ответы в результате реакций на укусы членистоногих, болезнь Крона, афтозная язва, ирит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, язвенный колит, астма, аллергическая астма, кожная красная волчанка, склеродермия, кольпит, проктит, лекарственная сыпь, реверсивные реакции при проказе, узловая эритема, аутоиммунныйuveит, аллергический энцефаломиелит, острый некротизирующий геморрагический энцефаломиелит, идиопатическая билатеральная прогрессирующяя сенсорневральная потеря слуха, апластическая анемия, врожденная апластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения, полихондрит, гранулематоз Вегенера, хронический активный гепатит, синдром Стивенса-Джонсона, целиакия, красный плоский лишай, одтальмопатия Грейвса, саркоидоз, первичный биллиарный цирроз, заднийuveит и интерстициальный фиброз легких.

Также заболевание может относится к любому заболеванию, выбывшему из болезни Вильсона-Коновалова, спинально-церебеллярной атаксии, прионной болезни, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, амилоидоза, болезни Альцгеймера, болезни Александера, алкогольной болезни печени, кистозного фиброза, болезни Ниммана-Пика, спинальной мышечной дистрофии или деменции с тельцами Леви.

"Заболевание" также включает любое заболевание из ревматоидного спондилита; постишемической гипоперфузии; воспалительного заболевания кишечника; хронического воспалительного заболевания легких, экземы, астмы, реперфузисного повреждения, острого респираторного дистресс-синдрома, инфекционного артрита, хронического прогрессирующего артрита, деформирующего артрита, травматического артрита, подагрического артрита, синдрома Рейтера, острого синовита и спондилита, гломерулонефрита, гемолитической анемии, апластической анемии, нейтропении, реакции трансплантат-противхозяина, отторжения аллотрансплантата, хронического тиреоидита, болезни Грейвса, первичного биллиарного цирроза, контактного дерматита, солнечных ожогов кожи, хронической почечной недостаточности, синдрома Гийома-Барре,uveита, отита среднего уха, пародонтита, интерстициального фиброза легких, бронхита, ринита, синусита, пневмокониоза, синдрома легочной недостаточности, эмфиземы легких, легочного фиброза, силикоза или хронического воспаления легкого.

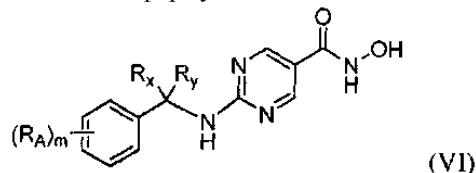
"Заболевание" также относится к любому заболеванию из рака, роста опухоли, рака толстого кишечника, молочной железы, кости, головного мозга и др. (например, остеосаркомы,нейробластомы, аденокарциномы толстого кишечника), хронического миелогенного лейкоза (CML), острого миелоидного лейкоза (AML), острого промиелоцитарного лейкоза (APL), злокачественного новообразования сердца (например, саркомы, миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы), рака легких (например, бронхогенной карциномы, альвеолярной карциномы, аденомы бронха, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы);

различных видов рака желудочно-кишечного тракта (например, рака пищевода, желудка, поджелудочной железы, тонкого кишечника и толстого кишечника); рака мочеполовой системы (например, почек, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, предстательной железы, яичка); рака печени (например, гепатомы, холангикарциномы, гепатобластомы, ангiosаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы, гемангиомы); рака кости (например, остеогенной саркомы, фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы, множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной опухоли, хордомы, остеохондромы, доброкачественной хондromы, хондробластомы, хондромиксифибромы, остеоид-остеомы и гигантоклеточных опухолей); рака нервной системы (например, черепа, оболочек головного мозга, головного мозга и спинного мозга); гинекологических видов рака (например, матки, шейки матки, яичников, вульвы, влагалища);

гематологических видов рака (например, рака крови, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы); рака кожи (например, злокачественной меланомы, базально-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, диспластического меланоцитарного невуса, липомы, ангiomы, дерматофибромы, келоидов, псориаза) и рака надпочечников (например,нейробластомы).

Соединения по изобретению

Изобретение относится к соединению формулы VI



или его фармацевтически приемлемой соли, где

R_x и R_y вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, тетрагидропиран, пиперидин, пиперазин, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пирролидин, оксозолидин или имидазолидин;

каждый R_A независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкоксигруппу, C_{3-8} -циклоалкил, фенил,

C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкоксигруппу, галоген, OH, -NO₂, -CN или -NH₂; и m представляет собой 0, 1 или 2.

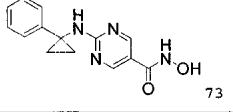
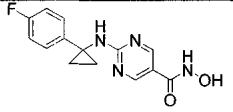
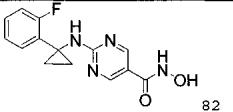
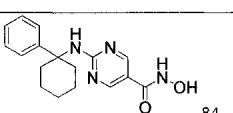
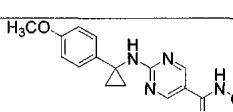
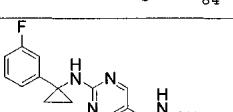
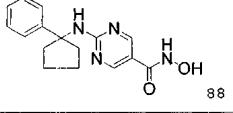
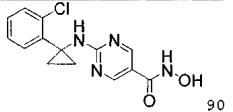
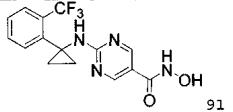
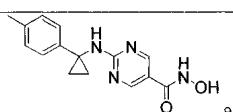
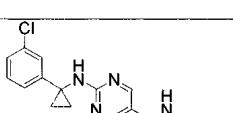
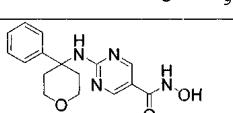
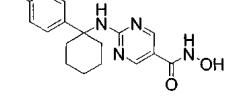
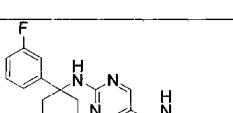
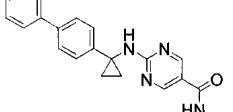
В одном из вариантов осуществления R_X и R_Y вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, образуют циклопропил, цикlobутил, циклопентил, циклогексил или тетрагидропиран.

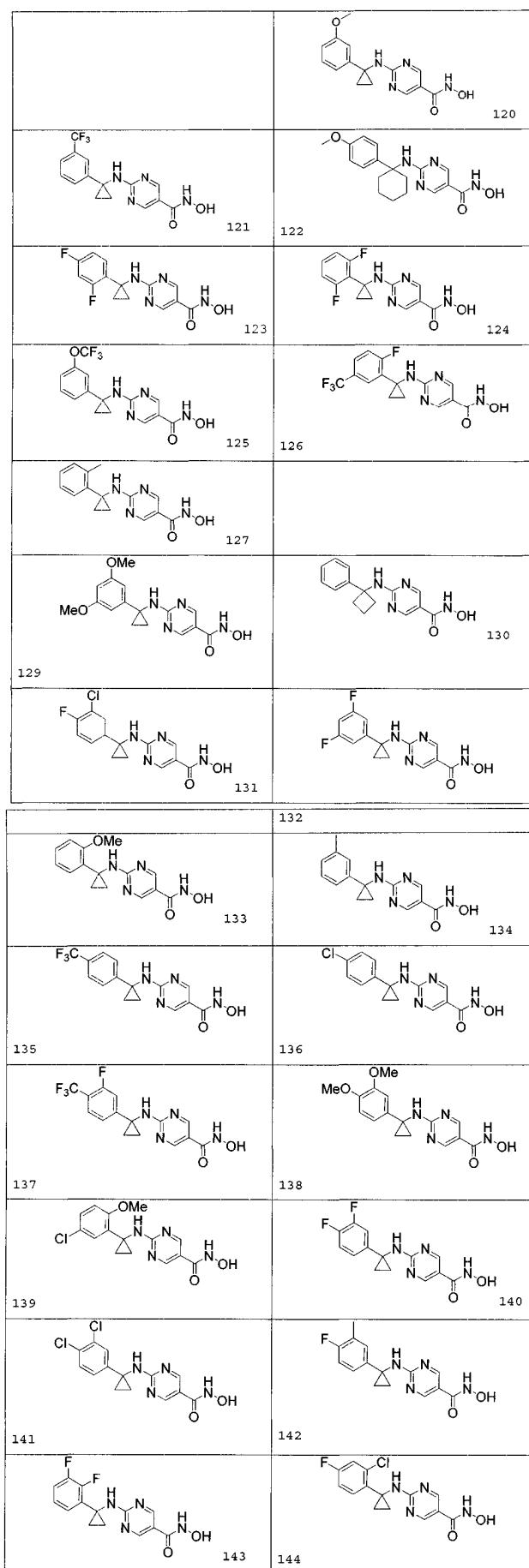
В другом варианте осуществления m представляет собой 1 или 2, и каждый R_A независимо представляет собой метил, фенил, F, Cl, метоксигруппу, OCF₃ или CF₃.

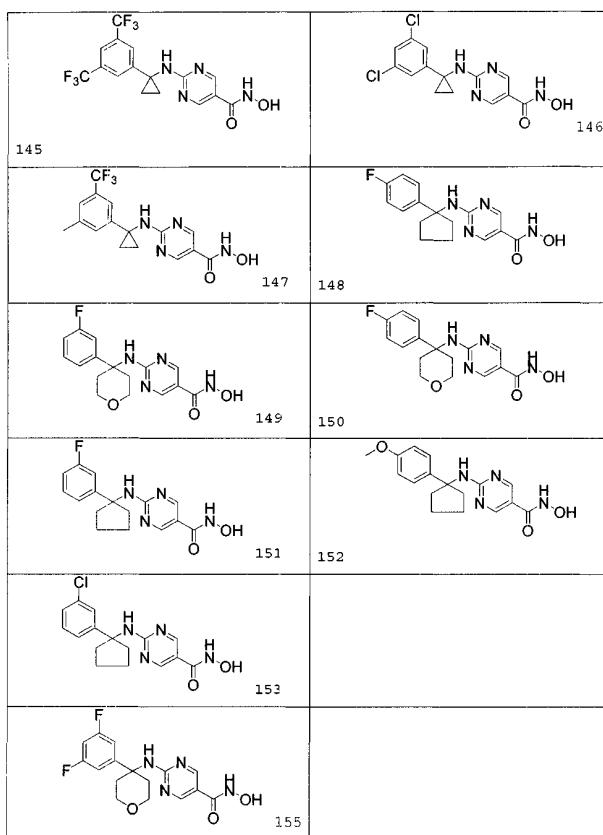
В других вариантах осуществления m представляет собой 0.

Типичные соединения по изобретению включают в качестве неограничивающих примеров следующие соединения из табл. 1 ниже.

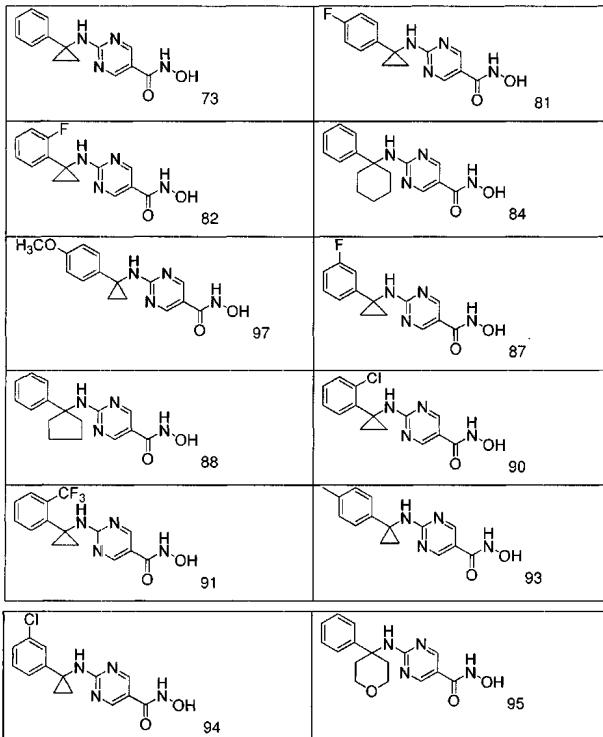
Таблица 1

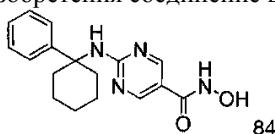




В другом аспекте настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

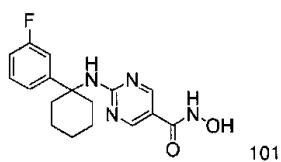


В еще одном аспекте настоящего изобретения соединение выбрано из



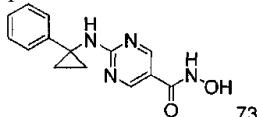
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретение представляет соединение



или его фармацевтически приемлемую соль.

В следующем аспекте изобретение представляет соединение

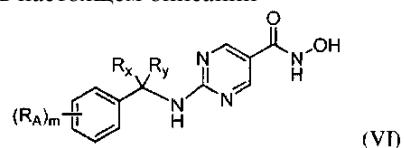


или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенных вариантах осуществления соединение по изобретению выбрано из табл. 2.

Таблица 2

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение любой формулы, представленной в настоящем описании



или его фармацевтически приемлемую соль, где

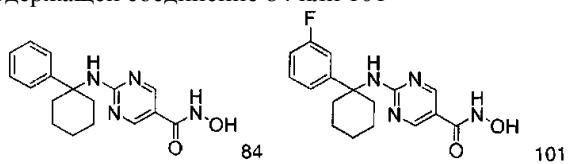
R_X и R_Y вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, тетрагидропиран, пиперидин, пиперазин, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пирролидин, оксозолидин или имидазолидин;

каждый R_A независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкоксигруппу, C₃₋₈циклоалкил, фенил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкоксигруппу, галоген, OH, -NO₂, -CN или -NH₂; и

m представляет собой 0, 1 или 2,

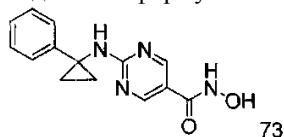
вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения заболевания, обусловленного HDAC6, содержащей соединение 84 или 101



или их фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Также настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения заболевания, обусловленного HDAC6, содержащей соединение формулы 73



или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В предпочтительных вариантах осуществления соединение, применимое в изобретении, обладает одним или несколькими из следующих свойств: соединение способно ингибиовать по меньшей мере одну деацетилазу гистонов; соединение способно ингибировать HDAC6; соединение является селективным ингибитором HDAC6; соединение связывается с поли-убиквитин-связывающим доменом HDAC6. Соединение может быть использовано для индуцирования апоптоза в раковых клетках (особенно клетках множественной миеломы, клетках неходжкинской лимфомы (NML), раковых клетках молочной железы, клетках острого миелоидного лейкоза (AML)) и/или соединение способно ингибировать образование агресомы.

Соединение по изобретению может содержать металловсвязывающий остаток, предпочтительно цинксвязывающий остаток, такой как гидроксамат. Как указано выше, конкретные гидроксаматы являются единственными ингибиторами активности HDAC6; не желая быть связанными теорией, полагают, что активность этих гидроксаматов является результатом, по меньшей мере частично, способности соединений связывать цинк. Соединение по изобретению может включать по меньшей мере одну часть или область, которая может придавать селективность к биологической мишени, вовлеченнной в агресомный путь, например биологической мишени, имеющей активность деацетилазы тубулина (TDAC) или HDAC, например HDAC6. Таким образом, соединение по изобретению может включать цинксвязывающий остаток, расположенный на расстоянии от других частей молекулы, ответственных за связывание с биологической мишенью.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы VI, представленной в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Соединение по настоящему изобретению может использоваться в лечении нарушения или заболевания, приведенного в настоящем описании.

Синтез соединений по изобретению можно найти в примерах ниже.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены с использованием любой реакции или комбинации реакций, представленных в настоящем описании. Способ может включать использование одного или нескольких промежуточных соединений или химических реагентов, представленных в настоящем описании.

Соединение настоящего изобретения может быть помечено изотопами соединения любой формулы, представленной в настоящем описании. Такие соединения содержат один или несколько изотопов, которые могут являться или не являться радиоактивными (например, ^3H , ^2H , ^{14}C , ^{13}C , ^{35}S , ^{32}P , ^{125}I и ^{131}I), включенных в соединение. Такие соединения применимы для исследований метаболизма лекарственных средств и диагностики, а также для терапевтического использования.

Соединение по изобретению можно получать в виде фармацевтически приемлемой кислой соли присоединения посредством реакции формы свободного основания соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой. Альтернативно, фармацевтически приемлемую основно-аддитивную соль соединения по изобретению можно получать посредством реакции формы свободной кислоты соединения с фармацевтически приемлемым неорганическим или органическим основанием.

Альтернативно, солевые формы соединений по изобретению можно получать с использованием солей исходных материалов или промежуточных соединений.

Формы свободной кислоты или свободного основания соединений по изобретению можно получать из соответствующей основно-аддитивной соли или кислотно-аддитивной соли соответственно. Например, соединение по изобретению в форме кислотно-аддитивной соли можно преобразовывать в соответствующее свободное основание посредством обработки подходящим основанием (например, раствором гидроксида аммония, гидроксида натрия и т.п.). Соединение по изобретению в форме основно-аддитивной соли можно преобразовывать в соответствующую свободную кислоту посредством обработки подходящей кислотой (например, соляной кислотой и т.д.).

Зашитенные производные соединений по изобретению можно получать способами, известными специалистам в этой области. Подробное описание способов, подходящих для получения защитных групп и их удаления, можно найти в T.W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999, и его последующих изданиях.

В этой области известны кислоты и основания, применимые в способах в настоящем описании. Ки-

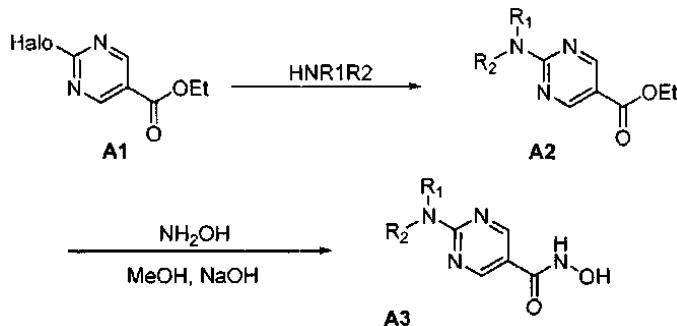
слотные катализаторы являются любым кислотным химическим веществом, которое в природе может являться неорганическим (например, соляной, серной, азотной кислотами, трихлоридом алюминия) или органическим (например, камфорсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, уксусной кислотой, трифлатом иттербия). Кислоты применимы в катализитических или стехиометрических количествах для облегчения химических реакций. Основания являются любым основным химическим веществом, которое в природе может являться неорганическим (например, бикарбонатом натрия, гидроксидом калия) или органическим (например, триэтиламином, пиридином). Основания применимы в катализитических или стехиометрических количествах для облегчения химических реакций.

Синтезированные соединения можно отделять от реакционной смеси и дополнительно очищать способом, таким как колоночная хроматография, высокоеффективная жидкостная хроматография или рекристаллизация. Как будет понятно специалистам в этой области, дополнительные способы синтеза соединений формулы, представленной в настоящем описании, будут очевидны специалистам в этой области. Дополнительно для получения желаемых соединений различные этапы синтеза можно осуществлять в измененной последовательности или порядке. Кроме того, растворители, температуры, продолжительность реакций и т.д., представленные в настоящем описании, представлены исключительно в иллюстративных целях, и специалисту в этой области будет понятно, что изменение условий реакции может привести к получению соединений по настоящему изобретению. Синтетические химические превращения и способы с использованием защитной группы (присоединение и снятие защитной группы), применимые в синтезе соединений, представленных в настоящем списании, известны в этой области и включают, например, описываемые в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed. , *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), и их последующих изданиях.

В настоящем описании представлены промежуточные соединения и способы преобразования таких соединений в соединения настоящего изобретения (например, в схемах в настоящем описании), включающим реакцию соединения, представленного в настоящем описании, с одним или несколькими реагентами в одном или нескольких химических преобразованиях (включая представленные в настоящем описании), чтобы, таким образом, получить соединение любой формулы, представленной в настоящем описании, или его промежуточное соединение.

Способы синтеза, представленные в настоящем описании, также дополнительно до или после любого этапа, описываемого в любой схеме, могут включать этапы добавления или удаления подходящих защитных групп, в конечном итоге позволяя синтезировать соединения формул, представленных в настоящем описании. Способы, представленные в настоящем описании, включают преобразование соединений одной формулы в соединения другой формулы (например, в схеме A: A1 в A2, A2 в A3, A1 в A3). Способ преобразования относится к одному или нескольким химическим преобразованиям, которые можно осуществлять *in situ* или с выделением промежуточных соединений. Преобразования могут включать реакцию исходных соединений или промежуточных соединений с дополнительными реагентами с использованием способов и протоколов, известных в этой области, включая приведенные в источниках, цитируемых в настоящем описании. Промежуточные соединения можно использовать с очисткой (например, фильтрацией, дистилляцией, отгонкой, кристаллизацией, измельчением, экстракцией твердой фазы и хроматографией) или без нее.

Схема А



Соединения по этому изобретению можно модифицировать добавлением различных функциональных групп посредством любых способов синтеза, представленных в настоящем описании, для усиления выборочных биологических свойств. В этой области известны такие модификации, и они включают модификации, повышающие биологическую способность проникать в указанную биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), повышающие доступность при пероральном введении, повышающие растворимость, делая возможным введение посредством инъекции, изменяющие метаболизм и изменяющие скорость экскреции.

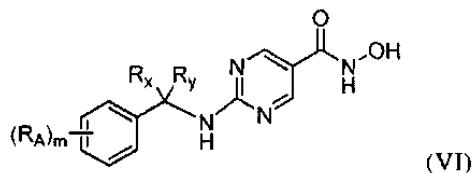
Соединения по изобретению определяют в настоящем описании по их химическим структурам

и/или химическим названиям. Если соединение обозначено и химической структурой, и химическим названием, и химическая структура и химическое название противоречат друг другу, химическая структура является определяющей для идентификации соединения.

Перечисление указанных химических групп в любом определении переменной группы в настоящем описании включает определения этой переменной группы как любой отдельной группы или комбинации указанных групп. Перечисление вариантов осуществления в настоящем описании включает вариант осуществления как отдельный вариант осуществления или в комбинации с любыми другими вариантами осуществления или их частями. Перечисление вариантов осуществления для переменных групп в настоящем описании включает вариант осуществления как отдельный вариант осуществления или в комбинации с любыми другими вариантами осуществления или их частями.

Способы по изобретению

В соединения настоящего изобретения селективно ингибирует HDAC6 относительно других HDAC (например, HDAC1, HDAC2, HDAC3) у субъекта, включающее введение субъекту соединения формулы VI



или его фармацевтически приемлемую соль, где

R_X и R_Y вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, тетрагидропиран, пиперидин, пиперазин, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пирролидин, оксозолидин или имидазолидин;

каждый R_A независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксигруппу, C_{3-8} циклоалкил, фенил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкоксигруппу, галоген, OH, -NO₂, -CN или -NH₂; и

m представляет собой 0, 1 или 2.

Соединение, представленное в настоящем описании, имеет селективность для HDAC6 в 5-1000 раз больше, чем для других HDAC.

В другом варианте осуществления соединение любой формулы, представленной в настоящем описании, имеет селективность для HDAC6 при тестировании в ферментативном анализе HDAC приблизительно в 5-1000 раз больше, чем для других HDAC.

В определенных вариантах осуществления соединение имеет селективность для HDAC6 в 15-40 раз больше, чем для других HDAC.

Представленные соединения могут быть полезны при лечении рака или пролиферативного заболевания, где рак представляет собой рак легких, рак толстого кишечника, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак головного мозга, рак почки, рак яичников, рак желудка, рак кожи, рак кости, рак желудка, рак поджелудочной железы, глиому, глиобластому, печеночно-клеточную карциному, папиллярную почечно-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному головы и шеи, лейкозы, лимфомы, миеломы и солидные опухоли.

Злокачественным новообразованием может являться множественная миелома.

Соединения настоящего изобретения также могут быть полезны в лечении заболевания, представляющего собой болезнь Вильсона-Коновалова, спинально-церебеллярную атаксию, прионную болезнь, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, амилоидоз, болезнь Альцгеймера, болезнь Александера, алкогольную болезнь печени, кистозный фиброз, болезнь Ниманна-Пика, спинальную мышечную дистрофию или деменцию с тельцами Леви.

А также заболевание представляет собой воспалительные, иммунные и аутоиммунные заболевания, включая в качестве неограничивающих примеров артритические состояния, такие как ревматоидный артрит, остеоартрит; ювенильный артрит, ревматоидный спондилит; псориаз; постишемическую гипоперфузию, воспалительное заболевание кишечника; хроническое воспаление легких, экзему, астму, псориаз, ишемию/реперфузионное повреждение, язвенный колит, острый респираторный дистресс-синдром, псориатический артрит, инфекционный артрит, хронический прогрессирующий артрит, деформирующий артрит, остеоартрит, травматический артрит, подагрический артрит, синдром Рейтера, полихондрит, острый синовит и спондилит, гломерулонефрит (с нефротическим синдромом или без него), аутоиммунные гематологические нарушения (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопению и нейтропению), язвенный колит, болезнь Крона, реакцию трансплантат-против-хозяина, реакцию трансплантат-против-хозяина, отторжение аллотрансплантата, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, склеродермию, диабет (типа I и типа II), активный гепатит (острый и хронический), первичный биллярный цирроз, миастению gravis, рассеянный склероз (MS), системную красную волчанку, атопический дерматит, контактный дерматит, солнечные ожоги кожи, хроническую почечную недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона, целиакию, саркоидоз, синдром Гийома-Барре, увеит,

конъюнктивит, кератоконъюнктивит, отит среднего уха, пародонтит, интерстициальный фиброз легких, бронхит, ринит, синусит, пневмокониоз, синдром легочной недостаточности, эмфизему легких, легочный фиброз, силикоз, хроническое воспалительное заболевание легких (например, хроническую обструктивную болезнь легких) и другие воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей.

Ингибиторы HDAC6 по изобретению могут быть применимы для лечения любых одного или нескольких из следующих аутоиммунных заболеваний или нарушений: системной красной волчанки, аутоиммунного тиреоидита, дерматита (включая атопический дерматит и экзематозный дерматит), псориаза, включая сухой кератоконъюнктивит, вторичный относительно синдрома Шегрена, очаговой алопеции, аллергических ответов в результате реакций на укусы членистоногих, афтозной язвы, ирита, конъюнктивита, аллергической астмы, кожной красной волчанки, склеродермии, колыпита, проктита, лекарственной сыпи, реверсивных реакций при проказе, узловой эритемы, аутоиммунногоuveита, аллергическогоэнцефаломиелита, острого некротизирующего геморрагическогоэнцефаломиелита, идиопатической билатеральной прогрессирующющей сенсорневральной потери слуха, идиопатической тромбоцитопении, поли-хондрита, грануломатоза Вегенера, хронического активного гепатита, красного плоского лишая, саркоидоза, первичного биллярного цирроза, заднегоuveита и интерстициальногофиброза легких.

Кроме того, их также можно использовать в лечении протозойных инфекций или в лечении заболеваний, ассоциированных с аномальным катаболизмом белков, например, нарушений деградации белков, нарушений, ассоциированных с неправильным свертыванием белков, и нарушений накопления белков. Ингибиторы HDAC6 по изобретению могут быть применимы в лечении нарушений накопления белков, болезни Вильсона-Коновалова, спинально-церебеллярной атаксии, прионной болезни, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, спинальной мышечной атрофии, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, амилоидоза, болезни Альцгеймера, болезни Александера, алкогольной болезни печени, кистозного фиброза, болезни Ниманна-Пика и деменции с тельцами Леви, или для лечения нарушений, ассоциированных с активностью деацетилирования гистонов, или для лечения нарушений, ассоциированных с активностью деацетилирования тубулина.

Нейродегенеративные заболевания, которые можно подвергать лечению или профилактике, включают, среди прочего, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральнуюишемию, нейродегенеративные заболевания, развивающиеся вследствие перенесенных травм головного мозга, болезнь или хорею Хантингтона, старческую деменцию, нарушения памяти, мультифокальную деменцию, повреждения, ассоциированные сишемией головного мозга (ударом) и с черепно-мозговой и спинномозговой травмой.

Предпочтительно ингибиторы HDAC6 являются селективными ингибиторами HDAC6 и, таким образом, применимы в лечении нарушений, модулируемых деацетилазами гистонов. В одном из вариантов осуществления ингибиторы HDAC6 по изобретению являются селективными ингибиторами деацетилаз тубулина и, таким образом, применимы в лечении нарушений, модулируемых деацетилазами тубулина.

Таким образом, они пригодны в лечении злокачественного новообразования, включающим введение терапевтически эффективного количества ингибитора HDAC6, представленного в настоящем описании, нуждающемуся в этом субъекту. Также может быть введено терапевтически эффективного количества ингибитора HDAC6 или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор HDAC6, нуждающуюся в этом субъекту, в количествах и в течение периода времени, необходимых для достижения желаемого результата. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения "терапевтически эффективное количество" ингибитора HDAC6 или фармацевтической композиции является количеством, эффективным для модуляции подгруппы из группы цитокинов по изобретению.

Ингибиторы HDAC6 применимы для лечения рака (включая в качестве неограничивающих примеров глиобластому, ретинобластому, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстого и прямого кишечника, лейкоз (например, CML, AML, CLL, ALL), лимфому, рак легких (включая в качестве неограничивающих примеров мелкоклеточный рак легких), меланому и/или рак кожи, множественную миелому, неходжкинскую лимфому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы и рак желудка, рак мочевого пузыря, рак матки, рак почки, рак яичка, рак желудка, рак головного мозга, рак печени или рак пищевода, меланому или множественную меланому). Также ингибиторы HDAC6 по изобретению активны в отношении лейкозных клеток и меланомных клеток и, таким образом, применимы для лечения лейкозов (например, миелоидного, лимфоцитарного, миелоцитарного и лимфобластного лейкозов) и злокачественных меланом. А также солидных опухолей. Таким образом, опухолевые клетки гибнут, или ингибируют их рост посредством приведения указанных опухолевых клеток в контакт с ингибитором HDAC6, представленным в настоящем описании.

Соединения настоящего изобретения могут быть использованы совместно с одним или несколькими химиотерапевтическим средствами, радиоактивными средствами, гормональными средствами, биологическими средствами или противовоспалительными средствами.

Такими средствами может быть химиотерапевтическое средство, которое является тамоксифеном, трастузумабом, ралоксифеном, доксорубицином, фторурацилом/5-fu, динатрия памидронатом, анастрапозолом, экземестаном, циклофосфамидом, эпирюбицином, летрозолом, торемифеном, фулвестрантом, фтороксиместероном, трастузумабом, метотрексатом, ацетатом мегестрола, доцетакселом, паклитаксе-

лом, тестолактоном, азиридином, винбластином, капецитабином, ацетатом гозерелина, золедроновой кислотой, таксолом, винбластином или винкристином.

Идентификация нуждающегося в таком лечении субъекта может основываться на мнении субъекта или медицинского работника и может являться субъективной (например, мнением) или объективной (например, измеряемой посредством теста или диагностического способа).

Как указано выше, соединения по изобретению являются селективными ингибиторами HDAC6 и, таким образом, применимы при лечении нарушений, модулируемых деацетилазами гистонов. Как указано выше, соединения по изобретению являются селективными ингибиторами деацетилаз тубулина и, таким образом, применимы в лечении нарушений, модулируемых деацетилазами тубулина. Например, соединения по изобретению можно применять в лечении рака (например, рака молочной железы, рака предстательной железы, множественной миеломы, лейкоза, лимфомы и т.д.). Таким образом, опухолевые клетки гибнут, или ингибируют их рост посредством приведения указанных опухолевых клеток в контакт с соединением или композицией по изобретению, представленными в настоящем описании.

Множественная миелома (ММ) является злокачественным новообразованием плазматических клеток, остающимся неизлечимым, несмотря на наличие общепринятого лечения (Gregory, et al. (1992) J. Clin. Oncol. 10, 334-342), а также терапию высокими дозами и трансплантацию стволовых клеток (Attal, M., et al. (2003) N. Engl. J. Med. 349, 2495-2502). В последнее время разрабатывают новые средства, которые действуют не только на клетки ММ, но также и на микроокружение костного мозга (ВМ), и могут преодолевать общую резистентность к лекарственным средствам (Hideshima, T. & Anderson, K.C. (2002) Nat. Rev. Cancer 2, 927-937). Например, ингибитор протеасом бортезомиб (официально PS-341) индуцирует значительную противоопухолевую активность в клеточных линиях ММ человека и свежевыделенных клетках ММ пациента (Hideshima, T. & Anderson, K.C. (2002) Nat. Rev. Cancer 2, 927-937; Hideshima, et al. (2001) Cancer Res. 61, 3071-3076; Mitsiades, N., et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 14374-14379; Hideshima, T., et al. (2002) J. Biol. Chem. 277, 16639-47; Mitsiades, N., et al. (2003) Blood 101, 2377-80; Chauhan, D., et al (2003) Cancer Res 63, 6174-6177; Hideshima, T., et al. (2003) Blood 101, 1530-1534; Hideshima, T., et al. (2003) Oncogene 22, 8386-8393; Hideshima, T., et al. (2004) Oncogene 23, 8766-8776), ассоциированную с активацией c-Jun NH₂-концевой киназы (JNK) (также известной как стресс-активируемая протеинкиназа) и каспазы с последующим апоптозом (Hideshima, T., et al. (2001) Cancer Res. 61, 3071-3076; Mitsiades, N., et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 14374-14379; Hideshima, T., et al. (2003) Blood 101, 1530-1534). Бортезомиб также ингибирует адгезию клеток ММ к стромальным клеткам костного мозга (BMSC) посредством понижающей регуляции молекул адгезии (ICAM-I и VCAM-I) (Hideshima, T., et al. (2001) Oncogene 20, 4519-4527), а также индуцирует расщепление каталитической субединицы ДНК-протеинкиназы и киназы ATM, позволяя предполагать, что бортезомиб также ингибирует репарацию ДНК. Ни IL-6, ни адгезия клеток ММ к BMSC не защищает от индуцированного бортезомибом апоптоза. Не желая быть связанными какой-либо научной теорией, бортезомиб повышает чувствительность и может преодолевать резистентность клеток ММ к общепринятым химиотерапевтическим средствам, особенно к средствам, повреждающим ДНК (Mitsiades, N., et al., (2003) Blood 101 2377-80). В подтверждение этого исследование фазы II лечения бортезомибом 202 пациентов с резистентной рецидивирующей ММ демонстрировало 35% ответов, включая 10% полных и почти полных ответов (Richardson, P.G., et al. (2003) N. Engl. J. Med. 348 2609-2617), однако 65% пациентов не отвечали на лечение. Белок теплового шока (hsp)-27 опосредует резистентность к бортезомибу, и наоборот, ингибирование экспрессии hsp-27 с использованием антисмысловой миРНК к hsp-27, митоген-активируемой протеинкиназе p38 (MAPK), или ингибитора p38 MAPK для понижающей регуляции hsp-27 может восстанавливать восприимчивость клеток ММ к бортезомибу (Chauhan, D., et al. (2003) Cancer Res. 63 6174-6177, Hideshima, T., et al. (2004) Oncogene 23 8766-8776).

Соединения по изобретению также могут найти применение в предотвращении рестеноза кровеносных сосудов субъекта, подвергнутых травмам, таким как ангиопластика и стентирование. Например, предполагают, что соединения по изобретению будут применять в качестве покрытия для имплантируемых медицинских устройств, таких как системы для внутривенных инфузий, шунты, катетеры, искусственные имплантанты, мандрены, электрические имплантанты, такие как кардиостимуляторы, и особенно для артериальных или венозных стентов, включая стенты для баллонной ангиопластики. В определенных вариантах осуществления соединения по изобретению могут связываться с имплантируемым медицинским устройством или, альтернативно, могут пассивно адсорбироваться на поверхности имплантируемого устройства. В других конкретных вариантах осуществления соединения по изобретению можно составлять содержащимися в хирургическом или медицинском устройстве или импланте, таком как, например, стенты, шовный материал, постоянные катетеры, протезы и т.п., или адаптировать их для высвобождения ими соединений. Таким образом, не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, соединения по изобретению, оказывающие антипролиферативные эффекты, можно использовать в качестве покрытий для стентов и/или в стентах-устройствах для доставки лекарственных средств, в том числе для предотвращения рестеноза или снижения частоты рестеноза. Подходящие покрытия и общее получение имплантируемых устройств с покрытием описываются в патентах США № 6099562, 5886026 и 5304121, каждый из которых включен в настоящее описание в качестве ссылки. Как правило, покрытия

являются биосовместимыми полимерными материалами, такими как гидрогелевый полимер, полиметилдисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, этиленвинилацетат и их смеси. Покрытия, необязательно, можно дополнительно покрывать подходящим верхним слоем покрытия из фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их сочетания для придания композиции свойств, обеспечивающих контролируемое высвобождение. В этой области известен ряд композиций и способов, относящихся к покрытию стентов и/или местной доставке лекарственных средств с помощью стентов для предотвращения рестеноза (см., например, патенты США №№ 6517889, 6273913, 6258121, 6251136, 6248127, 6231600, 6203551, 6153252, 6071305, 5891507, 5837313 и опубликованную патентную заявку США № US 2001/0027340, содержание каждого из которых включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме). Например, стенты можно покрывать конъюгатами полимер-лекарственное средство погружением стента в раствор полимера-лекарственного средства или распылением такого раствора на стент. В определенных вариантах осуществления подходящие материалы для имплантируемого устройства включают биосовместимые и нетоксичные материалы, и их можно выбирать из металлов, таких как сплавы никель-титан, сталь, или биосовместимых полимеров, гидрогелей, полиуретанов, полиэтиленов, сополимеров этиленвинилацетата и т.д. Соединением по изобретению покрывают стент для введения в артерию или вену после баллонной ангиопластики.

Соединения по этому изобретению или их фармацевтически приемлемые композиции также можно включать в композиции для покрытия имплантируемых медицинских устройств, таких как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Таким образом, настоящие соединения могут быть использованы в композициях для покрытия имплантируемого устройства, содержащих соединение по настоящему изобретению, в общем, описанное выше, и носитель, подходящий для покрытия указанного имплантируемого устройства.

Соединения настоящего изобретения могут быть использованы для расширения просвета протоков организма путем введения в проток стента, как правило, имеющего трубчатую структуру, поверхность структуры покрывают (или иначе адаптируют для высвобождения) соединением или композицией по изобретению, таким образом, расширяя проток. В определенных вариантах осуществления просвет протока организма расширяют для устранения обструкции желчных путей, желудочно-кишечного тракта, пищевода, трахеи/бронхов, мочеиспускательного канала и/или сосудов.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение любой формулы, представленной в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Соединения по изобретению можно вводить как фармацевтические композиции любым общепринятым способом, в частности, энтерально, например перорально, например в форме таблеток или капсул, или парентерально, например, в форме инъецируемых растворов или суспензии, местно, например в форме лосьонов, гелей, мазей или кремов, или в форме для назального введения или форме суппозитория.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем можно производить общепринятыми способами смешивания, гранулирования или покрытия. Например, пероральные композиции могут представлять собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с а) разбавителями, например лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином; б) смазочными средствами, например диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; в случае таблеток также с) связывающими средствами, например силикатом магния-алюминия, крахмальной пастой, желатином, трагакантовой камедью, метилцеллулозой, натрий-карбоксиметилцеллулозой и/или поливинилпирролидоном; при желании д) разрыхлителями, например крахмалами, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью, или шипучими смесями, и/или е) абсорбентами, красителями, ароматизаторами и подсластителями. Инъецируемые композиции могут представлять собой водные изотонические растворы или суспензии, и суппозитории можно получать из жирных эмульсий или суспензий. Композиции можно стерилизовать, и/или они могут содержать вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажнятели или эмульгаторы, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически важные вещества. Подходящие составы для трансдермального применения включают эффективное количество соединения по настоящему изобретению с носителем. Носитель может включать абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители, способствующие прохождению через кожу субъекта. Например, трансдермальные устройства находятся в форме бандажа, содержащего поддерживающую часть, резервуар, содержащий соединение, необязательно, с носителями, необязательно, регулирующим скорость барьера для доставки соединения в кожу субъекта с контролируемой и заранее определенной скоростью в течение длительного периода времени, и средства прикрепления устройства к коже. Также можно использовать матричные трансдермальные составы. Подходящие составы для местного применения, например, на коже и глазах, предпочтительно представляют собой водные растворы, мази, кремы или гели, хорошо известные в этой области. Они мо-

гут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, средства, повышающие тоничность, буферы и консерванты.

Соединения по изобретению можно вводить в терапевтически эффективных количествах в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами (фармацевтические комбинации). Например, может иметь место синергическое действие с другими антипролиферативными, противораковыми, иммуномодуляторными или противовоспалительными веществами. Если соединения по изобретению вводят в комбинации с другими терапевтическими средствами, дозировки вводимых совместно соединений, безусловно, будут варьироваться в зависимости от типа используемого дополнительного лекарственного средства, конкретного используемого лекарственного средства, подвергаемого лечению состояния и т.д.

Комбинированное лечение включает введение заявленного соединения в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами (в качестве неограничивающих примеров, такими как, второе и отличающееся противоопухолевое средство) и нелекарственными способами лечения (в качестве неограничивающих примеров, такими как хирургическое лечение или лучевая терапия). Например, соединения по изобретению можно использовать в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями, предпочтительно соединениями, способными усиливать эффект соединений по изобретению. Соединения по изобретению можно вводить одновременно (в качестве единого препарата или отдельного препарата) или последовательно с другим лекарственным средством. В основном, комбинированное лечение предусматривает введение двух или более лекарственных средств в течение одного цикла или курса терапии.

В определенных вариантах осуществления эти композиции, необязательно, дополнительно содержат одно или несколько дополнительных терапевтических средств. Альтернативно, соединение по этому изобретению можно вводить нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с введением одного или нескольких других терапевтических средств. Например, дополнительные терапевтические средства для совместного введения или включения в фармацевтическую композицию с соединением по этому изобретению могут представлять собой одобренное химиотерапевтическое средство или средство, проходящее процедуру одобрения Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, в конечном итоге получившее одобрение для лечения протозойных инфекций и/или любого нарушения, ассоциированного с гиперпролиферацией клеток. В других конкретных вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство является противораковым средством, как подробно представлено в настоящем описании. В других конкретных вариантах осуществления композиции по изобретению применимы для лечения протозойных инфекций. В лечении рака или нарушения деградации белков соединение по изобретению можно комбинировать с ингибитором протеасом (например, бортезомибом, R1 15777 FTI, MG132, NPI-0052 и т.д.). В лечении рака или нарушения деградации белков соединение по изобретению можно комбинировать с ингибитором деградации белков (например, другим соединением по изобретению, подобным тубацину соединением, бортезомибом, R1 15777 FTI, MG132, NPI-0052, SA-HA, ¹⁶⁶Ho-DOTMP, триоксидом мышьяка, 17-AAG, MG 132 и т.д.).

Также следует понимать, что соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять в способах комбинированного лечения, т.е. соединения и фармацевтические композиции можно вводить одновременно, до или после одного или нескольких других желаемых терапевтических средств или медицинских, процедур. В случае конкретной комбинации терапии (терапевтических средств или процедур) для использования в комбинированной схеме лечения необходимо учитывать совместимость желаемых терапевтических средств и/или процедур и желаемого терапевтического эффекта, которого хотят достичь. Также следует понимать, что с помощью используемых терапевтических способов можно достигать желаемого эффекта для одного и того же нарушения (например, соединение по изобретению можно вводить одновременно с другим противораковым средством), или можно достигать различных эффектов (например, контроля любых неблагоприятных воздействий).

Настоящие соединения могут быть использоваться в фармацевтически приемлемых составах для местного введения. Как применяют в настоящем описании, термин "фармацевтически приемлемый состав для местного введения" означает любой состав, являющийся фармацевтически приемлемым для внутрикожного введения соединения по изобретению посредством нанесения состава на эпидермис. В определенных вариантах осуществления состав для местного введения содержит систему носителей. Фармацевтически эффективные носители включают, в качестве неограничивающих примеров, растворители (например, спирты, полиспирты, воду), кремы, лосьоны, мази, масла, пластиры, липосомы, порошки, эмульсии, микроэмульсии и буферные растворы (например, гиптонический или забуференный физиологический раствор) или любой другой носитель, известный в этой области для вводимых местно фармацевтических средств. Более подробный список известных в этой области носителей представлен в цитируемых текстах, являющихся стандартными в этой области, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16-е изд. 1980 г. и 17-е изд. 1985 г., опубликованные Mack Publishing Company, Easton, PA, полные описания которых включены в настоящее описание в качестве ссылки. В других конкретных вариантах осуществления составы для местного введения по изобретению могут содержать эксципиенты. Для получения фармацевтически приемлемых составов для местного введения по изобретению можно ис-

пользовать любой известный в этой области фармацевтически приемлемый эксципиент. Примеры эксципиентов, которые можно включать в составы для местного введения по изобретению, включают в качестве неограничивающих примеров консерванты, антиоксиданты, увлажнители, смягчающие средства, буферные средства, солюбилизаторы, другие средства, повышающие проникающую способность, защитные средства для кожи, поверхностно-активные вещества и пропелленты и/или дополнительные терапевтические средства, используемые в комбинации с соединением по изобретению. Подходящие консерванты включают в качестве неограничивающих примеров, спирты, четвертичные амины, органические кислоты, парабены и фенолы. Подходящие антиоксиданты включают в качестве неограничивающих примеров аскорбиновую кислоту и ее сложные эфиры, бисульфит натрия, бутилированный гидрокситоулол, бутилированный гидроксианизол, токоферолы и хелатирующие средства, такие как ЭДТА и лимонная кислота. Подходящие увлажнители включают в качестве неограничивающих примеров глицерин, сорбит, полиэтиленгликоли, мочевину и пропиленгликоль. Подходящие буферные средства для использования в изобретении включают в качестве неограничивающих примеров буферы на основе лимонной, соляной и молочной кислот. Подходящие солюбилизаторы включают в качестве неограничивающих примеров хлориды четвертичного аммония, циклодекстрины, бензилбензоат, лецитин и полисорбаты. Подходящие защитные средства для кожи, которые можно использовать в составах для местного введения по изобретению, включают в качестве неограничивающих примеров масло с витамином Е, аллантоин, диметикон, глицерин, петролатум и оксид цинка.

В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемые составы для местного введения по изобретению содержат, по меньшей мере, соединение по изобретению и повышающее проникающую способность средство. Выбор состава для местного введения будет зависеть от нескольких факторов, включая состояние, подлежащее лечению, физико-химические свойства соединения по изобретению и других присутствующих эксципиентов, их стабильность в составе, доступное оборудование для производства и финансовые ограничения. Как применяют в настоящем описании, термин "повышающее проникающую способность средство" означает средство, способное транспортировать фармакологически активное соединение через роговой слой и в эпидермис или дерму, предпочтительно с небольшой системной абсорбцией или без нее. Оценивают широкий диапазон соединений по их эффективности в повышении скорости проникновения лекарственных средств через кожу. См., например, Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H.I. and Smith H.E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), включающую обзор использования и тестирования различных средств, повышающих способность проникать через кожу, и Buyuktimkin et al., Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T.K., Pfister W.R., Yum S.I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, IL. (1997). В конкретных иллюстративных вариантах осуществления средства для повышения проникающей способности для использования в изобретении включают в качестве неограничивающих примеров триглицериды (например, соевое масло), композиции с аloe, например гель с алоэ), этиловый спирт, изопропиловый спирт, октилфенилполиэтиленгликоль, олеиновую кислоту, полиэтиленгликоль 400, пропиленгликоль, N-децилметилсульфоксид, сложные эфиры жирных кислот (например, изопропилмиристат, метиллаурат, глицерин моноолеат и пропиленгликоль моноолеат) и N-метилпирролидин.

В определенных вариантах осуществления композиции могут находиться в форме мазей, паст, кремов, лосьонов, гелей, порошков, растворов, спреев, ингалянтов или пластырей. В конкретных иллюстративных вариантах осуществления составы композиций по изобретению представляют собой кремы, которые могут дополнительно содержать насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты, такие как стеариновая кислота, пальмитиновая кислота, олеиновая кислота, пальмито-олеиновая кислота, цетиловый или олеиловый спирты, особенно предпочтительна стеариновая кислота. Кремы по изобретению также могут содержать неионное поверхностно-активное средство, например полиокси-40-стеарат. В определенных вариантах осуществления активный компонент в стерильных условиях смешивают с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, при необходимости. Состав для офтальмологического введения, ушные капли и глазные капли также включают в объем этого изобретения. Дополнительно настоящее изобретение относится к применению трансдермальных пластырей, обладающих дополнительным преимуществом обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы получают растворением или распределением соединения в соответствующей среде. Как указано выше, повышающие проникающую способность средства также можно использовать для повышения распределения соединения в коже. Скорость можно контролировать посредством контролирующей скорость мембранны или диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Также следует понимать, что соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно составлять и использовать в способах комбинированного лечения, т.е. соединения и фармацевтические композиции можно составлять или вводить одновременно с одним или несколькими другими желаемыми терапевтическими средствами или медицинскими процедурами или до или после них. В случае конкретной комбинации терапевтических способов (терапевтических средств или процедур) для использования в комбинированной схеме лечения будут учитывать совместимость желаемых тера-

певтических средств и/или процедур и желаемого терапевтического эффекта, которого хотят достигнуть. Также следует понимать, что с помощью используемых терапевтических способов можно достигать желаемого эффекта для одного и того же нарушения (например, соединение по изобретению можно вводить одновременно с другим иммуномодуляторным средством, противораковым средством или средством, применимым для лечения псориаза) или можно достигать различных эффектов (например, контроля любых неблагоприятных воздействий).

Например, другие терапевтические способы или противораковые средства, которые можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению, включают в качестве неограничивающих примеров хирургическое лечение, лучевую терапию (например, гамма-радиацию, лучевую терапию пучками нейтронов, лучевую терапию пучками электронов, протонную терапию, брахитерапию и системное введение радиоактивных изотопов), эндокринную терапию, модификаторы биологического ответа (например, интерфероны, интерлейкины, антитела, аптамеры, миРНК, олигонуклеотиды, фермент, ингибиторы или активаторы ионных каналов и рецепторов), гипертермию и криотерапию, средства для снижения любых неблагоприятных эффектов (например, антиэметики) и другие одобренные химиотерапевтические лекарственные средства, включая в качестве неограничивающих примеров алкилирующие лекарственные средства (например, меҳлоретамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, мелфалан, изофосфамид), антиметаболиты (например, метотрексат), антагонисты пурина и антагонисты пирамидина (например, 6-меркаптопурин, 5-фторурацил, цитарабин, гемцитабин), цитостатические средства (например, винblastин, винクリстин, винорелбин, паклитаксел), подофиллотоксины (например, этопозид, иринотекан, топотекан), антибиотики (доксорубицин, блеомицин, митомицин), нитрозомочевина (например, карmustин, ломустин), неорганические ионы (например, цисплатин, карбоплатин), ферменты (например, аспарагиназа) и гормоны (например, тамоксифен, лейпролид, флутамид и мегестрол). Более полное обсуждение современных способов терапии злокачественных новообразований см., The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999, полное содержание которого включено, таким образом, в качестве ссылки. См. также веб-сайт National Cancer Institute (NCI) (www.nci.nih.gov) и веб-сайт Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) на предмет одобренных FDA онкологических лекарственных средств (www.fda.gov/cder/cancer/dmglstfrarne).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных терапевтически активных ингредиентов (например, химиотерапевтических и/или паллиативных). В целях по изобретению термин "паллиативный" относится к лечению, направленному на облегчение симптомов заболевания и/или побочных эффектов схемы лечения, но не излечивающему. Например, паллиативное лечение включает болеутоляющие средства, анестетики, антиэметики, антиприретики и лекарственные средства против заболеваний. Кроме того, химиотерапию, лучевую терапию и хирургическое лечение можно использовать паллиативно (т.е. для снижения симптомов без излечения, например, для сокращения опухолей и снижения давления, кровотечения, боли и других симптомов рака).

Настоящие соединения и композиции можно вводить вместе с гормональными и стероидными противовоспалительными средствами, такими как в качестве неограничивающих примеров эстрадиол, конъюгированные эстрогены (например, премарин, премпро и премфейз), 17-β-эстрадиол, кальцитонин лосося, левотироксин, дексаметазон, медроксипрогестерон, преднизон, кортизон, флунизолид и гидрокортизон; нестероидные противовоспалительные средства, такие как в качестве неограничивающих примеров трамадол, фентанил, метамизол, кетопрофен, напроксен, набуметон, кеторалак, трометамин, локсопрофен, ибупрофен, аспирин и ацетаминофен, антитела против ФНО, такие как инflixимаб (REMI-CADE^{RTM}) и этанерцепт (ENBREL^{RTM}).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению, составляемое вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Как применяют в настоящем описании, термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает нетоксичный инертный твердый, полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, материал для инкаспулирования или вспомогательное средство любого типа. Фармацевтические композиции по этому изобретению можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, интраперитонеально, местно (в виде порошков, мазей или капель), буквально или в виде орального или назального спрея.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, общеупотребительные в этой области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масло, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции также могут включать вспомогательные средства, такие как увлажнители, эмульгаторы и сусpendирующие средства, подсластители и арома-

тизаторы.

Инъецируемые препараты, например стерильные инъецируемые водные или маслянистые супензии, можно составлять способами, известными в этой области, с использованием подходящих диспергирующих средств или увлажнителей и суспендирующих средств. Стерильный инъецируемый препарат также может представлять собой стерильный инъецируемый раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемые средства и растворители, которые можно использовать, включают воду, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, жирные масла общепринято используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. С этой целью можно использовать любое безвкусное жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, используют в получении инъецируемых препаратов.

Для продления эффекта лекарственного средства часто желательно замедлять абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществлять с использованием жидкой супензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Тогда скорость абсорбции лекарственного средства будет зависеть от скорости его растворения, в свою очередь зависящей от размера и формы кристаллов. Альтернативно, замедленной абсорбции парентерально вводимой лекарственной формы достигают растворением или суспенсированием лекарственного средства в масляном средстве.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно получать смешиванием соединений по этому изобретению с подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, являющимися твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, таким образом, плавающимися в прямой кишке или влагалище и высвобождающими активное соединение.

Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и жестких желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Активные соединения также могут находиться в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими эксципиентами, как указано выше. Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, можно получать с покрытиями и оболочками, такими как растворяющиеся в кишечнике покрытия, покрытия, контролирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области составления лекарственных средств. В таких твердых лекарственных формах активное соединение можно смешивать по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, как общепринято практикуют, дополнительные вещества, иные, чем инертные разбавители, например смазочные средства и другие средства для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные средства.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты или пластыри. Активный компонент в стерильных условиях смешивают с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, при необходимости.

Офтальмологический состав, ушные капли, глазные мази, порошки и растворы также включают в объем этого изобретения.

В дополнение к активному соединению по этому изобретению мази, пасты, кремы и гели могут содержать эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакантовая камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

В дополнение к соединениям по этому изобретению порошки и спреи могут содержать эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамидов или смеси этих веществ. Спрей дополнительно могут содержать общепринятые пропеллеры, такие как хлорфторуглеводороды.

Трансдермальные пластиры обладают дополнительным преимуществом обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы можно получать растворением или дисперсированием соединения в подходящей среде. Для повышения распределения соединения в коже также можно использовать усилители абсорбции. Скорость можно контролировать посредством контролирующей скорость мембранны или диспергируя соединение в полимерной матрице или геле.

Как применяют в настоящем описании, термин "терапевтически эффективное количество" соединения по изобретению означает достаточное количество соединения, снижающее симптомы нарушения у субъекта. Как общепринято в области медицины, терапевтически эффективное количество соединения по этому изобретению будет соответствовать приемлемому соотношению польза/риск, применимому в любом лечении.

В основном, соединения по изобретению будут вводить в терапевтически эффективных количеств-

вах любым из общепринятых и приемлемых способов, известных в этой области, отдельно или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами. Терапевтически эффективное количество может широко варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного здоровья субъекта, активности используемого соединения и других факторов. В основном, указывают систематическое получение удовлетворительных результатов при суточной дозировке от приблизительно 0,03 до 2,5 мг/кг массы тела (от 0,05 до 4,5 мг/м²). Указанная суточная дозировка в случае большего млекопитающего, например людей, находится в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 100 мг, условно вводимых, например, дробными дозами до четырех раз в сутки или в форме с контролируемым высвобождением. Подходящие стандартные лекарственные формы для перорального введения содержат от приблизительно 1 до 50 мг активного ингредиента.

В определенных вариантах осуществления терапевтическое количество или доза соединений по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 500 мг/кг (от приблизительно 0,18 до приблизительно 900 мг/м²), альтернативно, от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг/кг (от приблизительно 1,8 до приблизительно 90 мг/м²). Как правило, схемы лечения по настоящему изобретению включают введение нуждающемуся в таком лечении пациенту от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг соединений по этому изобретению в сутки в однократной дозе или многократных дозах. Терапевтические количества или дозы также будут варьироваться в зависимости от пути введения, а также возможности совместного использования с другими средствами.

После улучшения состояния субъекта, при необходимости, можно вводить поддерживающую дозу соединения, композиции или комбинации по этому изобретению. Затем дозировку или частоту введения, или и то и другое, можно снижать в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние, когда ослабляют симптомы до желаемого уровня, лечение необходимо прекращать. Однако субъекту может потребоваться периодическое лечение на долгосрочной основе после любого рецидива симптомов заболевания.

Однако следует понимать, что об общей суточной дозе соединений и композиций по настоящему изобретению будет решать лечащий врач в рамках медицинской точки зрения. Конкретная ингибирующая доза для любого конкретного пациента будет зависеть от многих факторов, включая подвергаемое лечению нарушение и тяжесть нарушения; активность конкретного используемого соединения; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее здоровье, пол и питание пациента; время введения, путь введения и скорость экскреции конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или совместно с конкретным используемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Как применяют в настоящем описании, термины "совместное введение", или "комбинированное введение", или т.п. предназначены для включения введения выбранных терапевтических средств одному пациенту и предназначены для включения схем лечения, в которых средства, необязательно, вводят одним путем введения или одновременно.

Как применяют в настоящем описании, термин "фармацевтическая комбинация" означает продукт, являющийся результатом смешивания или комбинирования нескольких активных ингредиентов, и включает фиксированные и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например соединение по изобретению и дополнительное средство, вводят пациенту одновременно в форме единого целого или единой дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например соединение по изобретению и дополнительное средство, вводят пациенту по отдельности одновременно или последовательно без конкретных временных ограничений, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к комбинированной терапии, например введению трех или более активных ингредиентов.

Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают в качестве неограничивающих примеров ионообменный материал, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбовая кислота или сорбат калия, смеси неполного глицерина и растительных насыщенных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилена, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразная трагакантовая камедь; малт; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиториев, масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат, агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; не содержащая пиrogены вода, изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совмес-

тимые смазочные средства, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивы, покрывающие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции по решению составителя. Ингибиторы протеинкиназ или их фармацевтические соли можно составлять в фармацевтических композициях для введения животным или людям. Эти фармацевтические композиции, содержащие количество ингибитора белков, эффективное для лечения или предотвращения протеинкиназа-опосредованного состояния, и фармацевтически приемлемый носитель, являются другим вариантом осуществления настоящего изобретения.

Примеры

Соединения и способы по настоящему изобретению будут более понятны с помощью следующих примеров, предназначенных исключительно для иллюстрирования и не ограничивающих объем изобретения. Различные изменения и модификации описываемых вариантов осуществления будут очевидны специалистам в этой области, и такие изменения и модификации, включая в качестве неограничивающих примеров относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, составам и/или способам по изобретению, можно осуществлять без отклонения от сущности изобретения и объема формулы изобретения. Определения переменных групп в структурах в схемах в настоящем описании соответствуют соответствующим положениям в формулах, представленных в настоящем описании.

Пример 1. Синтез 1.

Схема синтеза 1

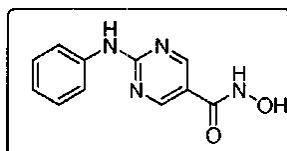
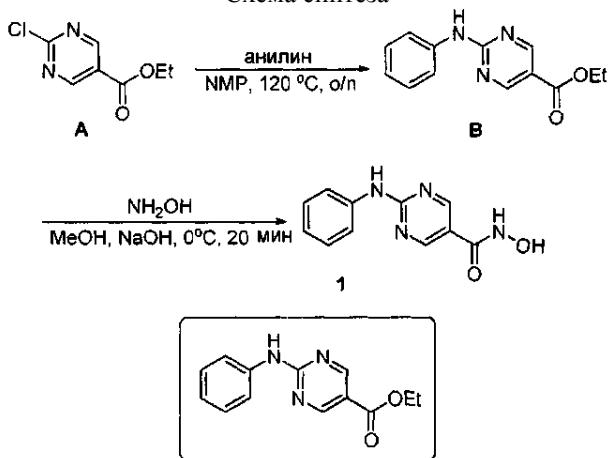
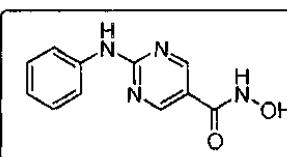


Схема синтеза



Синтез этил-2-(фениламино)пирамидин-5-карбоксилата.

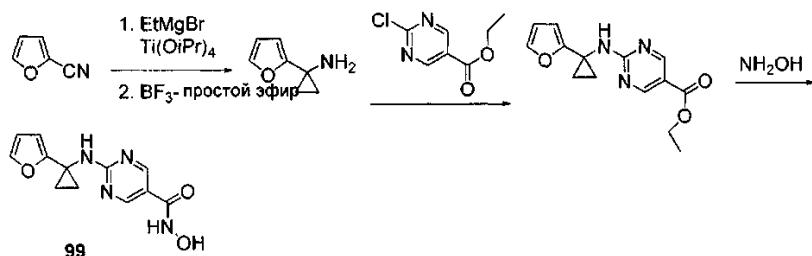
В раствор соединения А в НМР (20 мл) добавляли анилин (1,0 г, 5,36 ммоль) и нагревали при 120°C в течение ночи. После завершения реакции смесь выливали в ледяную воду (20 мл), собирали осадок и промывали метанолом (5 мл×2), осадок отделяли фильтрацией с получением соединения В в виде светлого твердого вещества (980 мг, 75%).



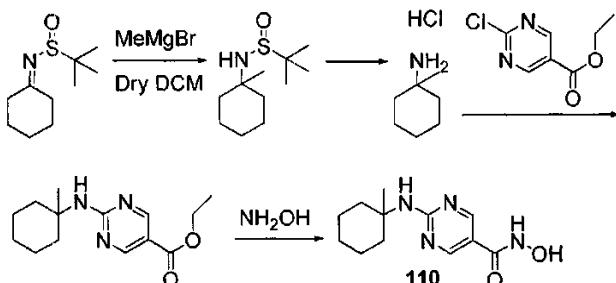
Синтез N-гидрокси-2-(фениламино)пирамидин-5-карбоксамида.

К раствору соединения В (100 мг, 0,411 ммоль) в метаноле/дихлорметане (5/2 мл) добавляли 98% NH₂OH (1,7 мл, 50% в воде) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли раствор насыщенного гидроксида натрия в метаноле (1,5 мл) и продолжали перемешивать смесь в течение других 10 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток подкисляли до pH 6-7 с использованием 2н. HCl. Собирали осадок, промывали водой с получением 1 в виде грязно-белого твердого вещества (90 мг, 94,7%).

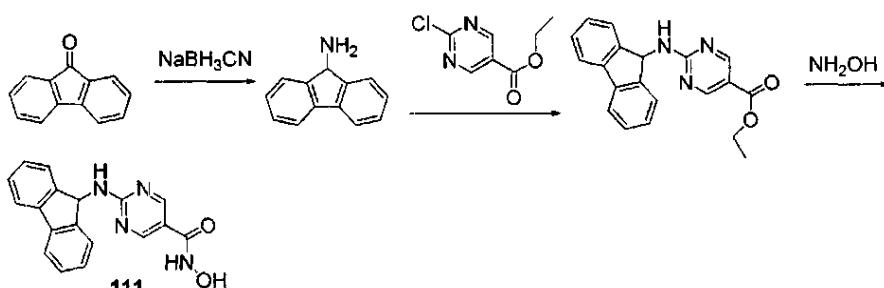
Пример 2. Синтез 99.



Пример 3. Синтез 110.



Пример 4. Синтез 111.



Пример 5. Ферментативные анализы HDAC.

Тестовые соединения разбавляли DMSO до 50-кратной конечной концентрации и получали десять точек серии трехкратных разведений. Соединения разбавляли буфером для анализа (50 мМ HEPES, pH 7,4, 100 мМ KCl, 0,001% Tween-20, 0,05% BSA, 20 мКМ TCEP) до 6-кратной конечной концентрации. Ферменты HDAC (приобретенные в BPS Biosciences) разбавляли буфером для анализа до 1,5-кратной конечной концентрации. Трипептидный субстрат и трипсин в конечной концентрации 0,05 мКМ разбавляли буфером для анализа до 6-кратной конечной концентрации. Конечные концентрации фермента, используемые в этих анализах, составляли 3,3 нг/мл (HDAC1), 0,2 нг/мл (HDAC2), 0,08 нг/мл (HDAC3) и 2 нг/мл (HDAC6). Используемые конечные концентрации субстрата составляли 16 мКМ (HDAC1), 10 мКМ (HDAC2), 17 мКМ (HDAC3) и 14 мКМ (HDAC6). 5 мкл соединений и 20 мкл фермента добавляли в лунки черного непрозрачного 384-луночного планшета в двух повторениях. Фермент и соединение инкубировали вместе при комнатной температуре в течение 10 мин. В каждую лунку добавляли пять мкл субстрата, планшет встраивали в течение 60 с и помещали в ридер для планшетов для микротитрования Victor 2. Развитие флуоресценции контролировали в течение 60 мин и вычисляли линейную скорость реакции. Определяли IC₅₀ с использованием GraphPad Prism с помощью построения 4-параметрической кривой.

ID соединения	IC ₅₀ (нМ)			
	HDAC1 HDAC6	HDAC2	HDAC3	
2	264 (53.1x)	248 (50x)	299 (60.4x)	5
3	210 (26.7x)	347 (44.1x)	354 (44.9x)	8
1	20x	30x	27x	7

ID соединения	IC ₅₀ (нМ)			
	HDAC1	HDAC2	HDAC3	HDAC6
4	195 (22x)	290 (32.8x)	291 (32.9x)	9
5	247 (16.3x)	395 (26x)	421 (27.8x)	15
6	202 (10.1x)	231 (11.6x)	266 (13.3x)	20
7	415 (9.9x)	629 (14.9x)	606 (14.4x)	42
15	1410 (102.2x)	1390 (100.8x)	1852 (134.3x)	14
8	82 (2.1x)	82 (2.1x)	219 (5.7x)	38
16	332 (15.7x)	384 (18.1x)	600 (28.3x)	21
17	182 (33.5x)	161 (29.6x)	198 (36.5x)	5
18	136 (10.8x)	170 (13.5x)	177 (14.1x)	13
10	329 (32.6x)	631 (62.5x)	430 (42.6x)	10
12	212 (14.1x)	453 (30.2x)	352 (23.5x)	15
20	10598 (12.3x)	17328 (20.1x)	16328 (18.9x)	864
21	241 (46x)	526 (100.3x)	484 (92.2x)	5
22	222 (83.1x)	446 (166.7x)	313 (117x)	3

ID соединения	IC ₅₀ (нМ)			
	HDAC1	HDAC2	HDAC3	HDAC6
19	251 (69.1x)	478 (131.7x)	319 (88x)	4
23	155 (60.4x)	343 (134x)	257 (100.2x)	3
24	133 (26x)	261 (50.9x)	193 (37.6x)	5
25	516 (50.9x)	938 (92.6x)	830 (81.9x)	10
26	159 (31.4x)	345 (68.3x)	270 (53.4x)	5

ID соединения	IC ₅₀ (нМ)			
	HDAC1	HDAC2	HDAC3	HDAC6
27	417 (63.5x)	700 (106.6x)	745 (113.5x)	7
28	111 (30.7x)	187 (51.5x)	181 (50.1x)	4
29	464 (60.9x)	808 (106x)	520 (68.2x)	8
30	88 (27.5x)	181 (56.5x)	141 (44.1x)	3
31	206 (19.8x)	362 (34.7x)	221 (21.1x)	10
32	47 (22.6x)	83 (39.8x)	85 (41x)	2
33	110 (56.4x)	226 (116.2x)	169 (86.7x)	2
34	20 (15.5x)	28 (21.5x)	34 (25.7x)	1
35	77 (42.3x)	140 (76.2x)	128 (70x)	2

ID соединения	IC50 (нМ)			
	HDAC1	HDAC2	HDAC3	HDAC6
36	40 (17.5x)	71 (31.2x)	75 (33x)	2
37	89 (17.8x)	127(25.4x)	149 (29.8x)	5
38	470 (67.5x)	720 (103.5x)	891 (128.1x)	7
39	263 (62.6x)	387 (92.2x)	495 (117.9x)	4

ID соединения	IC50 (нМ)			
	HDAC1	HDAC2	HDAC3	HDAC6
40	38 (19.8x)	56 (28.7x)	70 (36.2x)	2
41	214 (48.9x)	259 (59.2x)	326 (74.5x)	4
42	78 (19.5x)	97 (24.1x)	130(32.3x)	4
43	90 (22.8x)	120 (30.3x)	107 (27.1x)	4
44	173 (15.9x)	253 (23.2x)	307 (28.2x)	11
45	377 (106.9x)	523 (148.5x)	506 (143.4x)	4
46	40(21.4x)	53 (28.4x)	58 (31.2x)	2
47	223 (55.8x)	346 (86.7x)	300 (75.1x)	4
48	363 (48.8x)	601 (80.8x)	401 (53.9x)	7

025345

49	219(99.5x)	338 (154x)	303 (138.1x)	2
50	1166 (288.1x)	1516 (374.6x)	2214 (547.1x)	4
51	468 (41.2x)	624 (55x)	382 (33.6x)	11
52	185 (60.9x)	248 (81.6x)	254 (83.6x)	3
53	24 (14.9x)	30 (19.2x)	43 (27.2x)	2
54	1370 (64.4x)	2105 (98.9x)	1568 (73.7x)	21
55	460 (60.2x)	587 (76.8x)	631 (82.6x)	8
57	526 (86x)	713 (116.6x)	901 (147.4x)	6
58	552 (60.8x)	701 (77.2x)	1085 (119.5x)	9
59	607 (15.3x)	815 (20.5x)	873 (22x)	40
60	129 (53.5x)	142 (58.9x)	237 (98.1x)	2
61	1336 (35.9x)	1540 (41.4x)	3263 (87.7x)	37
62	35 (22.5x)	56 (36x)	55 (35.2x)	2

025345

63	1445 (77.6x)	1798 (96.5x)	1746 (93.7x)	19
65	1128 (61x)	1701 (91.9x)	7482 (404.4x)	19
66	39 (29.1x)	39 (29.2x)	47 (35.2x)	1
67	61 (26.1x)	79 (33.8x)	100 (42.8x)	2
68	761 (254.8x)	1083 (362.4x)	1480 (495.3x)	3
69	204 (41.5x)	240 (48.7x)	299 (60.9x)	5
70	645 (217.2x)	972 (327.2x)	1313 (441.9x)	3
71	500 (202.9x)	912 (370x)	1260 (511.4x)	2
72	5752 (306.9x)	8006 (427.2x)	12297 (656.2x)	19
73	94 (60x)	128 (81.9x)	219 (139.5x)	2
74	889 (147.5x)	1015 (168.4x)	2376 (394.2x)	6

75	1142 (374.2x)	966 (316.3x)	1882 (616.6x)	3
76	624 (153.3x)	609 (149.7x)	1058 (260x)	4
77	328 (74x)	340 (76.9x)	434 (98.1x)	4
78	598 (137.3x)	669 (153.6x)	1327 (304.6x)	4
79	1268 (221.6x)	1830 (319.8x)	4676 (817.2x)	6
80	85 (40.4x)	127 (60.2x)	212 (100.3x)	2
81	47 (18.3x)	78 (30.2x)	120 (46.4x)	3
82	16 (9.9x)	18 (11.2x)	22 (13.6x)	2
83	447 (139.2x)	452 (140.9x)	928 (289x)	3
84	2226 (302.2x)	2971 (403.4x)	4515 (613x)	7
85	67 (18.1x)	96 (26.2x)	135 (36.9x)	4
86	788 (60.3x)	1292 (98.9x)	2891 (221.2x)	13

87	85 (45.4x)	116 (61.6x)	233 (124.1x)	2
88	711 (215.2x)	978 (296.1x)	2243 (679.1x)	3
89	223 (64.4x)	270 (78.1x)	549 (158.8x)	3
90	27 (19.9x)	36 (26.2x)	41 (30.2x)	1
91	160 (72.3x)	288 (130.2x)	374 (169.4x)	2
92	1359 (41.3x)	2235 (68x)	4422 (134.4x)	33
93	80 (25.9x)	107 (34.7x)	157 (51x)	3
94	22 (12x)	32 (17.4x)	50 (27.4x)	2
95	586 (176.7x)	722 (217.7x)	2272 (685x)	3
96	2341 (271.8x)	2465 (286.2x)	5709 (662.8x)	9
97	19 (8.3x)	28 (12.1x)	37 (16.4x)	2

025345

98	147 (39.9x)	239 (64.8x)	4252 (115.2x)	4
99	200 (47.3x)	320 (75.6x)	345 (81.5x)	4
100	3206 (339.9x)	4761 (504.7x)	13474 (1428.4x)	9
101	2123 (283.5x)	2570 (343.2x)	11223 (1498.8x)	7
102	13 (7.4x)	21 (11.3x)	33 (18x)	2
103	578 (12.6x)	832 (18.1x)	1098 (23.9x)	46
104	813 (16.7x)	1174 (24.1x)	1172 (24x)	49
105	214 (54.5x)	361 (92.1x)	361 (92x)	4
106	92 (25.3x)	133 (36.5x)	174 (47.7x)	4
107	60 (2.7x)	9 (3.7x)	19 (8x)	2
108	219 (42.1x)	313 (60.3x)	355 (68.3x)	5
109	324 (79.5x)	385 (94.3x)	843 (206.7x)	4
110	1409 (34.5x)	1631 (39.9x)	3460 (84.7x)	41
111	911 (48x)	767 (40.5x)	1327 (70x)	19

120	38 (9.8x)	53 (13.5x)	128 (32.8x)	4
121	27 (12.4x)	32 (14.5x)	99 (44.8x)	2
122	893 (44.8x)	898 (45x)	3944 (197.8x)	20
123	13 (4.8x)	12 (4.3x)	26 (9.6x)	3
124	5 (3.6x)	6 (3.9x)	8 (5.9x)	1
125	18 (8.7x)	19 (9x)	57 (27.1x)	2
126	7 (3.2x)	9 (3.9x)	22 (9.8x)	2
127	50 (23.9x)	57 (27.1x)	119 (56.1x)	2
128	16 (8.1x)	17 (8.9x)	49 (24.8x)	2
129	43 (12.7x)	52 (15.4x)	124 (36.6x)	3
130	140 (43.3x)	159 (48.9x)	521 (160.9x)	3
131	17 (4.8x)	19 (5.5x)	62 (18x)	3
132	95 (24.4x)	96 (24.4x)	316 (80.8x)	4
133	594 (188x)	483 (152.9x)	727 (229.8x)	3
134	47 (14x)	40 (11.8x)	99 (29.2x)	3
135	149 (22.4x)	118 (17.7x)	344 (51.8x)	7
136	45 (13.3x)	40 (11.9x)	107 (31.4x)	3
137	27 (7.1x)	21 (5.5x)	70 (18.5x)	4
138	50 (6.2x)	49 (6x)	113 (13.9x)	8
139	386 (90.9x)	479 (112.8x)	782 (184x)	4
140	55 (8x)	62 (9x)	128 (18.5x)	7
141	13 (3.2x)	17 (4.2x)	54 (13x)	4
142	17 (3x)	23 (4x)	64 (11x)	6
143	12 (3.4x)	17 (5x)	29 (8.4x)	4
144	25 (7.9x)	34 (10.8x)	58 (18.3x)	3

145	104 (18.1x)	135 (23.5x)	384 (66.6x)	6
146	16 (5.2x)	22 (7x)	57 (18.6x)	3
147	64 (18.2x)	73 (20.9x)	189 (54x)	3
148	583 (182.9x)	615 (193.1x)	2157 (677.2x)	3
149	339 (80.1x)	330 (78x)	1324 (312.9x)	4
150	320 (66.1x)	330 (68.4x)	1777 (367.7x)	5
151	584 (176.6x)	476 (143.8x)	1373 (414.9x)	3
152	248 (11.4x)	220 (10.1x)	649 (29.9x)	4
153	528 (64.4x)	491 (59.9x)	1255 (153.1x)	8
154	1372 (263.9x)	1600 (307.8x)	3365 (647.4x)	5
155	262 (37.9x)	236 (34x)	1219 (176x)	7

Включение в описание изобретения путем ссылки

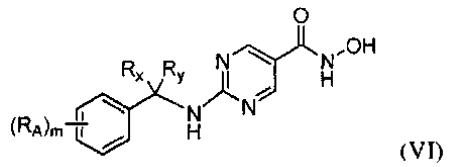
Содержание всех ссылок (включая литературные источники, выданные пациенты, опубликованные патентные заявки и совместно рассматриваемые патентные заявки), цитируемых на всем протяжении этой заявки, таким образом, однозначно включены в настоящее описание в полном объеме в качестве ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, соответствуют значению, общепринято известному специалисту в этой области.

Эквиваленты.

Специалистам в этой области будут очевидны многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, или они могут устанавливать их с использованием не более чем общепринятого экспериментирования. Такие эквиваленты предназначены для включения в следующую формулу изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы VI



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R_X и R_Y вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, тетрагидропиран, пиперидин, пиперазин, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пирролидин, оксозолидин или имидазолидин;

каждый R_A независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкоксигруппу, C₃₋₈циклоалкил, фенил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкоксигруппу, галоген, OH, -NO₂, -CN или -NH₂; и

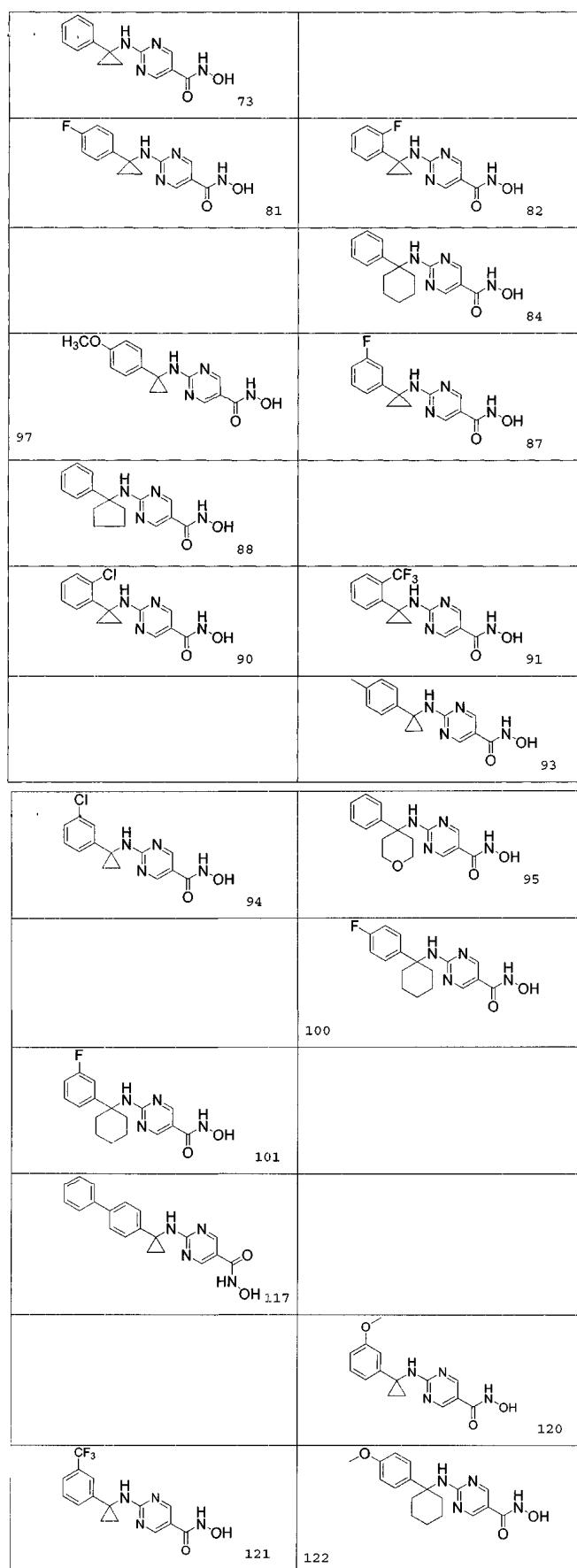
m представляет собой 0, 1 или 2.

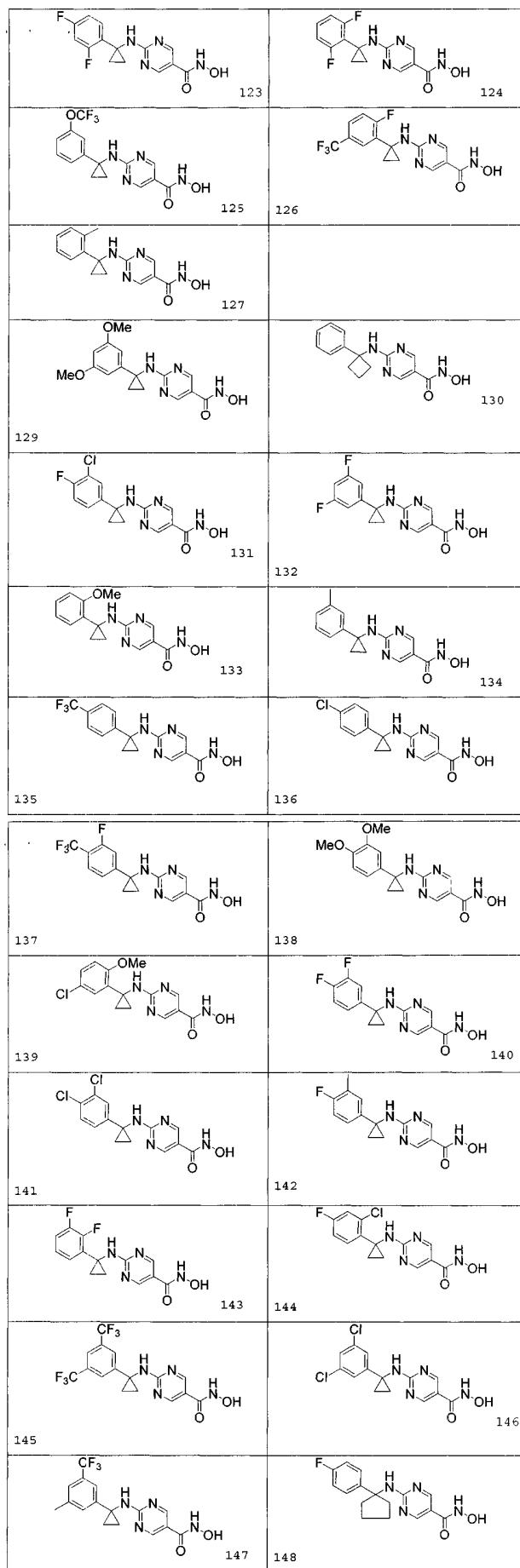
2. Соединение по п.1, где R_X и R_Y вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил или тетрагидропиран.

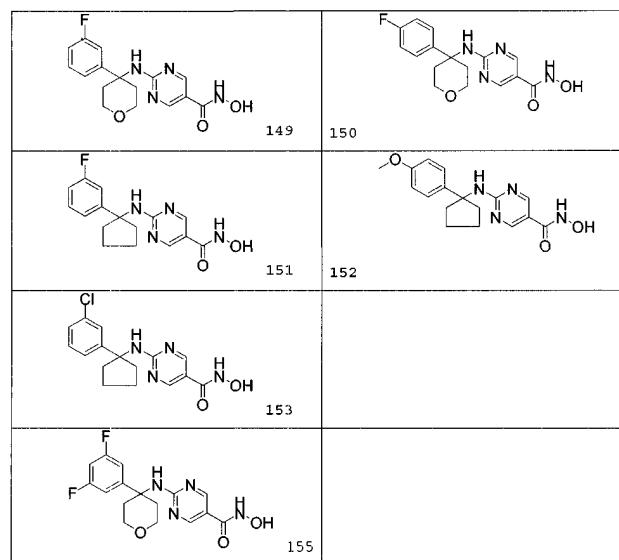
3. Соединение по п.1, где m представляет собой 1 или 2 и каждый R_A независимо представляет собой метил, фенил, F, Cl, метокси, OCF₃ или CF₃.

4. Соединение по п.1, где m представляет собой 0.

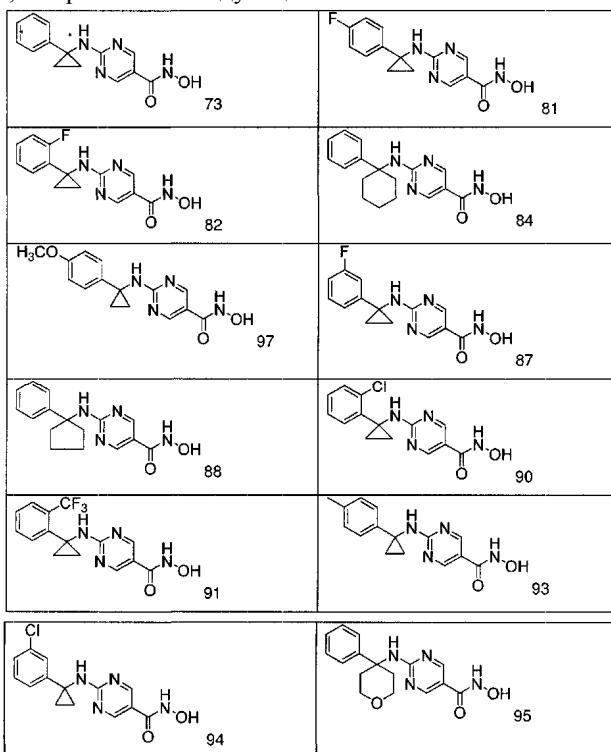
5. Соединение по п.1, выбранное из следующих:





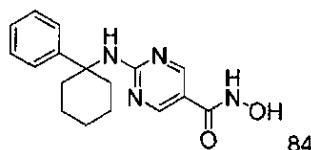


6. Соединение по п.5, выбранное из следующих:



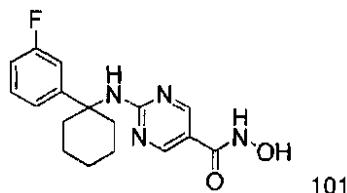
7. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, обусловленного HDAC6, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

8. Соединение по п.5



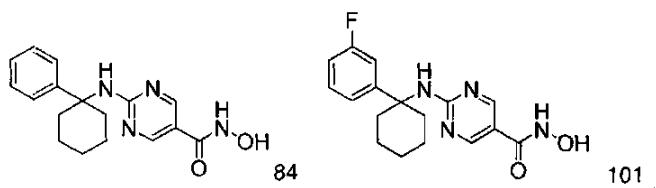
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.5



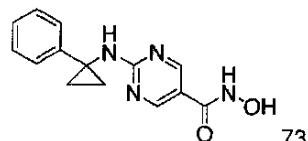
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, обусловленного HDAC6, содержащая соединение 84 или 101



или их фармацевтически приемлемая соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

11. Соединение по п.5



или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, обусловленного HDAC6, содержащая соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

