



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31744 B1**
- (43) Date de publication : **01.10.2010**
- (51) Cl. internationale : **A61K 9/19; A61K 31/4045; A61K 47/02; A61K 47/12; A61K 47/18; A61K 47/26; A61K 47/36; A61K 47/40**
-
- (21) N° Dépôt : **32691**
- (22) Date de Dépôt : **12.03.2010**
- (30) Données de Priorité : **20.09.2007 US 60/973,830**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2008/076752 18.09.2008**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **BURANACHOKPAISAN, Thitiwan ; JIANG, Wenlei ; TONG, Wei-Qin ; ZIELINSKI, Joseph, Lawrence ; ZHU, Jiahao ; ZOBEL, Hans-Peter**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LYOPHILISÉES**
- (57) Abrégé : L'INVENTION PORTE SUR DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI COMPRENNENT UN COMPOSÉ THÉRAPEUTIQUE PEU SOLUBLE DANS L'EAU, UN SOLVANT AQUEUX, UN CHÉLATEUR/ANTIOXYDANT, UN TAMPON OU COMPOSANT DE TAMPON ET UN AGENT DILUANT. LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES PEUVENT ÊTRE INGÉRÉES PAR VOIE ORALE OU ADMINISTRÉES PAR VOIE PARENTÉRALE. LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES PEUVENT EN OUTRE ÊTRE LYOPHILISÉES POUR FORMER UN AGGLOMÉRAT PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE, LEQUEL POURRA ÊTRE ADMINISTRÉ PAR VOIE ORALE, PAR EXEMPLE EN TANT QUE FORME POSOLOGIQUE ORALE SOLIDE ; OU BIEN RECONSTITUÉ ET ADMINISTRÉ PAR VOIE PARENTÉRALE, PAR EXEMPLE SOUS FORME DE BOLUS INTRAVEINEUX OU DE PERFUSION INTRAVEINEUSE UNIQUE, OU PAR VOIE ORALE, PAR EXEMPLE SOUS FORME DE SOLUTION BUVALE.

ABREGE

Compositions pharmaceutiques qui comprennent un composé thérapeutique faiblement hydrosoluble, un solvant aqueux, un chélateur/anti-oxydant, un tampon
5 ou un composant tampon, et un diluant. Les compositions pharmaceutiques peuvent être ingérées par voie orale ou administrées par voie parentérale. Les compositions pharmaceutiques peuvent également être lyophilisées de façon à former un gâteau pharmaceutiquement acceptable qui peut être administré par voie orale, p.ex., sous forme d'une forme de dosage orale ; ou reconstituée et administrée par voie
10 parentérale, p.ex. sous forme d'un bolus unique i.v. ou d'une infusion i.v., ou administrée par voie orale, p.ex. sous forme d'une solution à boire.

(TRENTE PAGES)

**NOVARTIS AG,
P. P. SABA & CO., Casablanca**

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LYOPHILISEES5 **Domaine de l'invention**

La présente invention se rapporte à des compositions pharmaceutiques lyophilisées comprenant des composés hydroxamates ainsi qu'à leurs procédés de production.

10 **Arrière-plan de l'invention**

La lyophilisation est un procédé qui extrait l'eau d'une solution de façon à former un solide ou une poudre granulaire. Le procédé est réalisé en lyophilisant la solution et en extrayant par la suite l'eau ou l'humidité présente par sublimation sous vide.

15 Comparativement à d'autres techniques de séchage, la lyophilisation offre de nombreux avantages. Par exemple, la qualité de la substance lyophilisée est préservée tout en réduisant le poids total de cette substance. De plus, la dégradation du composé thérapeutique dans un produit médicamenteux est minimisée étant donné que le matériau lyophilisé n'est plus exposé à l'eau et à l'air (tout particulièrement
20 lorsqu'il a été placé dans un flacon qui a été préalablement purgé avec un gaz non-réactif tel que de l'azote ou d'argon) ; ainsi, la durée de conservation du composé thérapeutique est allongée et accrue. De plus, les compositions pharmaceutiques lyophilisées ne requièrent généralement pas de conditions particulières, telles que la réfrigération, en vue de leur stockage. La lyophilisation est particulièrement utile en
25 vue du développement de produits médicamenteux pharmaceutiques qui sont reconstitués et administrés à un patient par injection, par exemple de produits médicamenteux destinés à une administration par voie parentérale. De façon alternative, la lyophilisation est utile pour développer des produits médicamenteux destinés à une administration par voie orale, tout particulièrement des préparations
30 qui fondent rapidement ou qui se dissolvent de façon instantanée.

Bon nombre des nouveaux composés thérapeutiques, y compris les composés hydroxamates, font preuve de faibles solubilité et stabilité aqueuses. De

façon à faire en sorte que ces ingrédients actifs pharmaceutiques conviennent en vue d'une administration, p.ex., par voie parentérale, on procède souvent à l'ajout d'excipients de solubilisation supplémentaires. Souvent, ces composés thérapeutiques faiblement hydrosolubles sont incorporés dans des systèmes qui contiennent de l'eau et un solvant organique, appelé système co-solvant. Bien que ces systèmes co-solvants liquides accroissent la solubilité, ils peuvent contribuer un peu à l'augmentation de la stabilité du composé thérapeutique. Par conséquent, la lyophilisation peut s'avérer être un procédé préféré permettant d'accroître à la fois la stabilité physique et chimique du composé thérapeutique.

10

Résumé de l'invention

La présente invention se rapporte à une composition pharmaceutique comprenant un composé hydroxamate ; un chélateur/anti-oxydant ; un tampon ou un composant tampon ; et un diluant. Selon un exemple de réalisation particulier de la présente invention, le chélateur/anti-oxydant comprend moins de, ou tout juste, 2% poids/volume (p/v) de la composition. Le tampon ou le composant tampon, respectivement, comprend moins de, ou tout juste, 10% poids/volume (p/v) de la composition. De plus, le diluant comprend de 1 à 50 % (p/v) de la composition.

Un des aspects de l'invention décrit un gâteau pharmaceutiquement acceptable résultant de la lyophilisation de la composition pharmaceutique. Selon un autre aspect de l'invention, la composition pharmaceutique est un gâteau pharmaceutiquement acceptable résultant de la lyophilisation de la solution mentionnée ci-dessus. Suite à la reconstitution de ce gâteau, on obtient une fois de plus une solution ; cette solution est acceptable en vue d'une administration par voie parentérale, p.ex., administrée sous forme d'un bolus par voie intraveineuse (i.v.) ; ou d'une administration par voie orale, p.ex., sous forme d'une boisson. Le gâteau pharmaceutiquement acceptable lui-même peut se présenter sous forme d'une forme de dosage orale solide, p.ex., un comprimé fondant rapidement ou se dissolvant de façon instantanée.

Un autre aspect de la présente invention décrit un procédé de fabrication d'un gâteau pharmaceutiquement acceptable qui peut être reconstitué avec de l'eau en vue d'une administration par voie parentérale. Ce procédé comprend les étapes de

formation d'une solution comprenant un composé hydroxamate ; un chélateur/anti-oxydant ; un tampon et un diluant; et de lyophilisation de la solution de façon à former un gâteau pharmaceutiquement acceptable.

5 **Description détaillée de l'invention**

La présente invention se rapporte à une composition pharmaceutique qui convient en vue d'une administration par voie parentérale ou orale qui comprend un composé thérapeutique, c-à-d un composé hydroxamate ; un chélateur/anti-oxydant ; un tampon et un diluant. La présente invention se rapporte également au gâteau pharmaceutiquement acceptable qui résulte de la lyophilisation de la composition pharmaceutique. Le gâteau pharmaceutiquement acceptable peut être administré par voie orale ou parentérale après reconstitution, ou être avalé par voie orale sans reconstitution. En plus des composants mentionnés ci-dessus, la solution peut également contenir d'autres excipients, tels que des ajusteurs du pH, des stabilisateurs, des tensioactifs et d'autres adjuvants qui sont reconnus par l'homme de métier comme convenant pour une telle composition. Des exemples de ces excipients sont décrits dans *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4^{ème} Edition, Rowe et al., Eds., Pharmaceutical Press (2003).

Tel qu'employé dans la présente, le terme « composition pharmaceutique » désigne une solution contenant un composé thérapeutique devant être administré à un mammifère, p.ex., un être humain. Une composition pharmaceutique est « pharmaceutiquement acceptable » ; cela désigne tous ces composés, matériaux, compositions et/ou formes de dosage, qui, dans le cadre d'un jugement médical sensé, conviennent en vue d'une mise en contact avec les tissus des mammifères, tout particulièrement des êtres humains, sans toxicité excessive, irritation, réponse allergique ni autre complication proportionnellement à un taux bénéfice/risque raisonnable.

Tel qu'employé dans la présente, le terme « composé thérapeutique » désigne un composé hydroxamate qui convient en vue d'une administration à un mammifère, p.ex., un être humain. Ces composés thérapeutiques doivent être administrés selon une « quantité thérapeutiquement efficace ».

Tel qu'employé dans la présente, le terme « quantité thérapeutiquement efficace » se rapporte à une quantité ou à une concentration qui est efficace en vue de réduire, éliminer, traiter, prévenir ou contrôler les symptômes d'une maladie ou d'un état affectant un mammifère. Le terme « contrôler » a pour but de désigner tous les
5 procédés qui permettent de ralentir, interrompre, arrêter ou stopper la progression des maladies et états affectant le mammifère. Toutefois, le terme « contrôler » ne désigne pas nécessairement une élimination complète de tous les symptômes de la maladie et de l'état, et est sous-entendue comme incluant un traitement prophylactique.

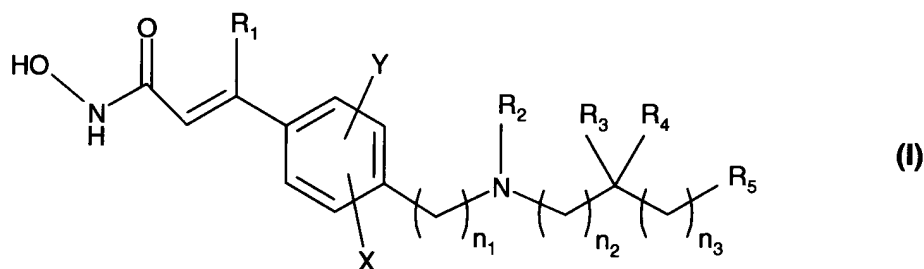
La quantité thérapeutiquement efficace est connue de l'homme de métier
10 étant donné que la quantité varie en fonction du composé thérapeutique employé et de l'indication à laquelle il est destiné. Par exemple, conformément à la présente invention, le composé thérapeutique peut être présent selon une quantité inférieure ou égale à 10% (p/v).

La composition pharmaceutique ou le gâteau pharmaceutiquement
15 acceptable, tel que décrit plus en détails ci-dessous, contient adéquatement entre 0,1 mg et 100 mg du composé thérapeutique par dose unitaire, p.ex., 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg ou 100 mg par dose unitaire.

Tel qu'employé dans la présente, le terme « dose unitaire » désigne une
20 dose unique qui est capable d'être administrée à un sujet, qui peut facilement être manipulée et conditionnée, et qui reste la dose unitaire, physiquement et chimiquement stable, comprenant le composé thérapeutique.

Les composés thérapeutiques qui conviennent tout particulièrement dans le
cadre de la présente invention comprennent ceux qui sont faiblement solubles dans
l'eau. Tel qu'employé dans la présente, le terme « faiblement solubles dans l'eau » se
25 rapporte à des composés faisant preuve d'une solubilité dans l'eau à 20°C inférieure à 1%, p.ex., 0,01% (p/v), c-à-d, un « produit difficilement soluble à très légèrement soluble » tel que décrit par Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 19^{ème} Edition, A.R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company, Vol. 1, p. 195 (1995).

Les composés thérapeutiques qui conviennent tout particulièrement dans le
30 cadre de la présente invention sont des agents pharmaceutiques de formule (I) :



dans laquelle,

5 R_1 est H, halo, ou un C_1 - C_6 alkyle à chaîne linéaire (tout particulièrement méthyle, éthyle ou *n*-propyle, lesquels substituants méthyle, éthyle et *n*-propyle sont non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants décrits ci-dessous pour les substituants alkyles) ;

10 R_2 est sélectionné à partir de H, C_1 - C_{10} alkyle, (de préférence C_1 - C_6 alkyle, p.ex. méthyle, éthyle ou $-CH_2CH_2-OH$), C_4 - C_9 cycloalkyle, C_4 - C_9 hétérocycloalkyle, C_4 - C_9 hétérocycloalkylalkyle, cycloalkylalkyle (p.ex., cyclopropylméthyle), aryle, hétéroaryle, arylalkyle (p.ex. benzyle), hétéroarylalkyle (p.ex. pyridylméthyle), $-(CH_2)_nC(O)R_6$, $-(CH_2)_nOC(O)R_6$, amino acyle, $HON-C(O)-CH=C(R_1)$ -aryl-alkyl- et $-(CH_2)_nR_7$;

R_3 et R_4 sont identiques ou différents et sont indépendamment H, C_1 - C_6 alkyle, acyle ou acylamino, ou

15 R_3 et R_4 , de pair avec le carbone auquel ils sont liés, représentent $C=O$, $C=S$ ou $C=NR_8$, ou

20 R_2 , de pair avec l'azote auquel il est lié, et R_3 , de pair avec le carbone auquel il est lié, peuvent former un cycle C_4 - C_9 hétérocycloalkyle, hétéroaryle, polyhétéroaryle, polyhétérocycle non-aromatique, ou polyhétérocycle aryle et non-aryle mélangé ;

25 R_5 est sélectionné à partir de H, C_1 - C_6 alkyle, C_4 - C_9 cycloalkyle, C_4 - C_9 hétérocycloalkyle, acyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle (p.ex., benzyle), hétéroarylalkyle (p.ex., pyridylméthyle), polycycles aromatiques, polycycles non-aromatiques, polycycles aryle et non-aryles mélangés, polyhétéroaryle, polyhétérocycles non-aromatiques, et polyhétérocycles aryle et non-aryle mélangés ;

- n, n₁, n₂ et n₃ sont identiques ou différents et sont indépendamment sélectionnés parmi 0-6, lorsque n₁ est 1-6, chaque atome de carbone peut, éventuellement et indépendamment, être substitué par R₃ et/ou R₄ ;
- X et Y sont identiques ou différents et sont indépendamment sélectionnés parmi
5 H, halo, C₁-C₄alkyle, tel que CH₃ et CF₃, NO₂, C(O)R₁, OR₉, SR₉, CN et NR₁₀R₁₁ ;
- R₆ est sélectionné à partir de H, C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, cycloalkylalkyle (p.ex., cyclopropylméthyle), aryle, hétéroaryle, arylalkyle (p.ex., benzyle, 2-phényléthényle), hétéroarylalkyle
10 (p.ex., pyridylméthyle), OR₁₂ et NR₁₃R₁₄ ;
- R₇ est sélectionné à partir de OR₁₅, SR₁₅, S(O)R₁₆, SO₂R₁₇, NR₁₃R₁₄, et NR₁₂SO₂R₆ ;
- R₈ est sélectionné à partir de H, OR₁₅, NR₁₃R₁₄, C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle (p.ex., benzyle), et
15 hétéroarylalkyle (p.ex., pyridylméthyle) ;
- R₉ est sélectionné à partir de C₁-C₄alkyle, p.ex., CH₃ et CF₃, C(O)-alkyle, p.ex., C(O)CH₃ et C(O)CF₃ ;
- R₁₀ et R₁₁ sont identiques ou différents et sont indépendamment sélectionnés parmi H, C₁-C₄alkyle, et -C(O)-alkyle ;
- R₁₂ est sélectionné à partir de H, C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkylalkyle, aryle, polycycle aryle et non-aryle mélangé, hétéroaryle, arylalkyle (p.ex., benzyle), et hétéroarylalkyle (p.ex., pyridylméthyle) ;
- R₁₃ et R₁₄ sont identiques ou différents et sont indépendamment sélectionnés
25 parmi H, C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle (p.ex., benzyle), hétéroarylalkyle (p.ex., pyridylméthyle), amino acyle, ou
- R₁₃ et R₁₄, de pair avec l'azote auquel ils sont liés, sont C₄-C₉hétérocycloalkyle, hétéroaryle, polyhétéroaryle, polyhétérocycle non-aromatique ou
30 polyhétérocycle aryle et non-aryle mélangé ;

R₁₅ est sélectionné à partir de H, C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle et (CH₂)_mZR₁₂;

5 R₁₆ est sélectionné à partir de C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, polyhétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle et (CH₂)_mZR₁₂;

R₁₇ est sélectionné à partir de C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, aryle, polycycles aromatiques, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, polyhétéroaryle et NR₁₃R₁₄;

10 m est un nombre entier sélectionné parmi 0-6 ; et

Z est sélectionné à partir de O, NR₁₃, S et S(O),
ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Tel qu'approprié, « non substitué » signifie qu'il n'y a pas de substituant ou que le seul substituant est hydrogène.

15 Les substituants halo sont sélectionnés parmi fluoro, chloro, bromo et iodo, de préférence fluoro ou chloro.

Les substituants alkyles comprennent C₁-C₆alkyle linéaire et ramifié, sauf indication contraire. Des exemples de substituants C₁-C₆alkyles linéaires et ramifiés adéquats comprennent méthyle, éthyle, n-propyle, 2-propyle, n-butyle, sec-butyle, t-butyle et analogues. Sauf indication contraire, les substituants alkyles comprennent à
20 la fois les groupes alkyles non substitués et les groupes alkyles qui sont substitués par un ou plusieurs substituants adéquats, y compris l'insaturation (c-à-d, il y a une ou plusieurs liaisons C-C doubles ou triples), acyle, cycloalkyle, halo, oxyalkyle, alkylamino, aminoalkyle, acylamino et OR₁₅, par exemple, alkoxy. Les substituants
25 préférés pour les groupes alkyles comprennent halo, hydroxy, alkoxy, oxyalkyle, alkylamino et aminoalkyle.

Les substituants cycloalkyles comprennent les groupes C₃-C₉cycloalkyles, tels que cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle et analogues, sauf indication contraire. Sauf indication contraire, les substituants cycloalkyles
30 comprennent à la fois les groupes cycloalkyles non substitués et les groupes cycloalkyles qui sont substitués par un ou plusieurs substituants adéquats, y compris C₁-C₆alkyle, halo, hydroxy, aminoalkyle, oxyalkyle, alkylamino, et OR₁₅, tel que

alkoxy. Les substituants préférés pour les groupes cycloalkyles comprennent halo, hydroxy, alkoxy, oxyalkyle, alkylamino et aminoalkyle.

La description donnée ci-dessus des substituants alkyles et cycloalkyles s'applique également aux portions alkyles d'autres substituants, tels que, sans
5 limitation, les substituants alkoxy, alkyl amines, alkyl cétones, arylalkyle, hétéroarylalkyle, alkylsulfonyles et ester alkyls et analogues.

Les substituants hétérocycloalkyles comprennent les cycles aliphatiques comprenant de 3 à 9 ramifications, tels que les cycles aliphatiques comprenant de 4 à 7 ramifications, contenant de 1 à 3 hétéroatomes sélectionnés parmi azote, soufre et
10 oxygène. Des exemples de substituants hétérocycloalkyles adéquats comprennent pyrrolidyle, tétrahydrofuryle, tétrahydrothiofuranyl, pipéridyle, pipérazyle, tétrahydropyranyle, morpholino, 1,3-diazapane, 1,4-diazapane, 1,4-oxazépane et 1,4-oxathiapane. Sauf indication contraire, les cycles sont non substitués ou substitués sur les atomes de carbone par un ou plusieurs substituants adéquats, y compris C₁-
15 C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle (p.ex., benzyle), et hétéroarylalkyle (p.ex., pyridylméthyle), halo, amino, alkyl amino et OR₁₅, p.ex., alkoxy. Sauf indication contraire, les hétéroatomes azotes sont non substitués ou substitués par H, C₁-C₄alkyle, arylalkyle (p.ex., benzyle), et hétéroarylalkyle (p.ex., pyridylméthyle), acyle, aminoacyle, alkylsulfonyl et arylsulfonyl.

Les substituants cycloalkylalkyles comprennent les composés de formule
20 $-(CH_2)_{n5}$ -cycloalkyle dans laquelle n5 est un nombre allant de 1-6. Les substituants cycloalkylalkyles adéquats comprennent cyclopentylméthyle, cyclopentyléthyle, cyclohexylméthyle et analogues. Ces substituants sont non substitués ou substitués dans la portion alkyle ou dans la portion cycloalkyle par un substituant adéquat, y
25 compris ceux repris ci-dessus pour alkyle et cycloalkyle.

Les substituants aryles comprennent phényle non substitué et phényle substitué par un ou plusieurs substituants adéquats, y compris C₁-C₆alkyle, cycloalkylalkyle (p.ex., cyclopropylméthyle), O(CO)alkyle, oxyalkyle, halo, nitro, amino, alkylamino, aminoalkyle, alkyl cétones, nitrile, carboxyalkyle, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, arylsulfonyl, et OR₁₅, tel que alkoxy. Les substituants préférés
30 comprennent C₁-C₆alkyle, cycloalkyle (p.ex., cyclopropylméthyle), alkoxy, oxyalkyle, halo, nitro, amino, alkylamino, aminoalkyle, alkyl cétones, nitrile,

carboxyalkyle, alkylsulfonyle, arylsulfonyle, et aminosulfonyle. Des exemples de groupes aryles adéquats comprennent C₁-C₄alkylphényle, C₁-C₄alkoxyphényle, trifluorométhylphényle, méthoxyphényle, hydroxyéthylphényle, diméthylamino-phényle, aminopropylphényle, carbéthoxyphényle, méthanesulfonylphényl et
5 tolylsulfonylphényle.

Les polycycles aromatiques comprennent naphthyle, et naphthyle substitué par un ou plusieurs substituants adéquats, y compris C₁-C₆ alkyle, cycloalkylalkyle (p.ex., cyclopropylméthyle), oxyalkyle, halo, nitro, amino, alkylamino, aminoalkyle, alkyl cétones, nitrile, carboxyalkyle, alkylsulfonyle, arylsulfonyle, aminosulfonyle et
10 OR₁₅, tel qu'alkoxy.

Les substituants hétéroaryles comprennent les composés possédant un cycle aromatique comprenant de 5 à 7 ramifications contenant un ou plusieurs hétéroatomes, p.ex., de 1 à 4 hétéroatomes, sélectionnés parmi N, O et S. Les substituants hétéroaryles typiques comprennent furyle, thiényle, pyrrole, pyrazole,
15 triazole, thiazole, oxazole, pyridine, pyrimidine, isoxazolyle, pyrazine et analogues. Sauf indication contraire, les substituants hétéroaryles sont non substitués ou substitués sur un atome de carbone par un ou plusieurs substituants adéquats, y compris alkyle, les substituants alkyles identifiés ci-dessus, et un autre substituant hétéroaryle. Les atomes d'azote sont non substitués ou substitués, p.ex., par R₁₃; tout
20 particulièrement les N substituants utiles comprennent H, C₁-C₄alkyle, acyle, aminoacyle et sulfonyle.

Les substituants arylalkyles comprennent les groupes de formule -(CH₂)_{n5}-aryle, -(CH₂)_{n5-1}-(CH_{aryl})-(CH₂)_{n5}-aryle ou -(CH₂)_{n5-1}CH(aryl)(aryl), dans laquelle aryle et n₅ sont tels que définis ci-dessus. Ces substituants arylalkyles comprennent
25 benzyle, 2-phényléthyle, 1-phényléthyle, tolyl-3-propyle, 2-phénylpropyle, diphénylméthyle, 2-diphényléthyle, 5,5-diméthyl-3-phénylpentyle et analogues. Les substituants arylalkyles sont non substitués ou substitués dans le groupement alkyle ou dans le groupement aryle, voire les deux, tel que décrit ci-dessus pour les substituants alkyles et aryles.

Les substituants hétéroarylalkyles comprennent les groupes de formule
30 -(CH₂)_{n5}-hétéroaryle, dans laquelle hétéroaryle et n₅ sont tels que définis ci-dessus et le groupe de pontage est lié à un carbone ou à un azote de la portion hétéroaryle, tel

que 2-, 3- ou 4-pyridylméthyle, imidazolylméthyle, quinolyléthyle, et pyrrolylbutyle. Les substituants hétéroaryles sont non substitués ou substitués tel que décrit ci-dessus pour les substituants hétéroaryles et alkyles.

Les substituants amino acyles comprennent les groupes de formule -C(O)-
5 (CH₂)_n-C(H)(NR₁₃R₁₄)-(CH₂)_n-R₅, dans laquelle n, R₁₃, R₁₄ et R₅ sont décrits ci-dessus. Les substituants aminoacyles adéquats comprennent les amino acides naturels et non-naturels, tels que glycinyne, D-tryptophanyle, L-lysinyne, D- ou L-homosérinyne, acyle 4-aminobutyrique, ±-3-amino-4-hexénoyle.

Les substituants polycycles non-aromatiques comprennent les systèmes
10 cycliques bicycliques et tricycliques fusionnés dans lesquels chaque cycle peut posséder 4-9 ramifications et dans lesquels chaque cycle peut contenir 0, 1 liaison double et/ou triple, ou plus. Des exemples adéquats de polycycles non-aromatiques comprennent décaline, octahydroindène, perhydrobenzocycloheptène, perhydrobenzo-[f]-azulène. Ces substituants sont non substitués ou substitués tel que
15 décrit ci-dessus pour les groupes cycloalkyles.

Les substituants polycycles aryales et non-aryales mélangés comprennent les systèmes cycliques bicycliques et tricycliques fusionnés dans lesquels chaque cycle peut posséder 4-9 ramifications et dans lesquels au moins un cycle est aromatique. Des exemples adéquats de polycycles aryales et non-aryales mélangés comprennent
20 méthylènedioxyphényle, bis-méthylènedioxyphényle, 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène, dibenzosubérane, dihydroanthracène, 9H-fluorène. Ces substituants sont non substitués ou substitués par nitro ou tel que décrit ci-dessus pour les groupes cycloalkyles.

Les substituants polyhétéroaryales comprennent les systèmes cycliques
25 bicycliques et tricycliques fusionnés dans lesquels chaque cycle peut indépendamment posséder 5 ou 6 ramifications et contenir un ou plusieurs hétéroatomes, p.ex., 1, 2, 3 ou 4 hétéroatomes, choisis parmi O, N ou S de sorte que le système cyclique fusionné est aromatique. Des exemples adéquats de systèmes cycliques polyhétéroaryales comprennent quinoline, isoquinoline, pyridopyrazine, pyrrolopyridine, furopyridine, indole, benzofurane, benzothiofurane, benzindole,
30 benzoxazole, pyrroloquinoline et analogues. Sauf indication contraire, les substituants polyhétéroaryales sont non substitués ou substitués sur un atome de

carbone par un ou plusieurs substituants adéquats, y compris alkyle, les substituants alkyles identifiés ci-dessus et un substituant de formule $-O-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$. Les atomes d'azote sont non substitués ou substitués, p.ex., par R_{13} ; les N substituants particulièrement utiles comprennent H, C_1-C_4 alkyle, acyle, aminoacyle et sulfonyle.

Les substituants polyhétérocycliques non-aromatiques comprennent les systèmes cycliques bicycliques et tricycliques fusionnés dans lesquels chaque cycle peut posséder de 4 à 9 ramifications, contenir un ou plusieurs hétéroatomes, p.ex., 1, 2, 3 ou 4 hétéroatomes, choisis parmi O, N ou S et contenir zéro ou une, ou plusieurs, liaisons doubles ou triples C-C. Des exemples adéquats de polyhétérocycles non-aromatiques comprennent hexitol, cis-perhydro-cyclohepta[b]pyridinyle, décahydro-benzo[f][1,4]oxazépinyle, 2,8-dioxabicyclo[3.3.0]octane, hexahydro-thiéno[3,2-b]thiophène, perhydropyrrolo[3,2-b]pyrrole, perhydronaphtyridine, perhydro-1H-dicyclopenta[b,e]pyran. Sauf indication contraire, les substituants polyhétérocycliques non-aromatiques sont non substitués ou substitués sur un atome de carbone par un ou plusieurs substituants, y compris alkyle et les substituants alkyles identifiés ci-dessus. Les atomes d'azote sont non substitués ou substitués, p.ex., par R_{13} ; les N substituants particulièrement utiles comprennent H, C_1-C_4 alkyle, acyle, aminoacyle et sulfonyle.

Les substituants polyhétérocycles aryles et non-aryles mélangés comprennent les systèmes cycliques bicycliques et tricycliques fusionnés dans lesquels chaque cycle peut posséder de 4 à 9 ramifications, contenir un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N ou S, et dans lesquels au moins un des cycles doit être aromatique. Des exemples adéquats de polyhétérocycles aryles et non-aryles mélangés comprennent 2,3-dihydroindole, 1,2,3,4-tétrahydroquinoline, 5,11-dihydro-10H-dibenz[b,e][1,4]diazépine, 5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, 1,2-dihydropyrrolo[3,4-b][1,5]benzodiazépine, 1,5-dihydro-pyrido[2,3-b][1,4]diazépin-4-one, 1,2,3,4,6,11-hexahydro-benzo[b]pyrido[2,3-e][1,4]diazépin-5-one. Sauf indication contraire, les substituants polyhétérocycles aryles et non-aryles mélangés sont non substitués ou substitués sur un atome de carbone par un ou plusieurs substituants adéquats, y compris $-N-OH$, $=N-OH$, alkyle et les substituants alkyles identifiés ci-dessus. Les atomes d'azote sont non substitués ou substitués, p.ex., par R_{13} ; les N

substituants particulièrement utiles comprennent H, C₁-C₄alkyle, acyle, aminoacyle et sulfonyle.

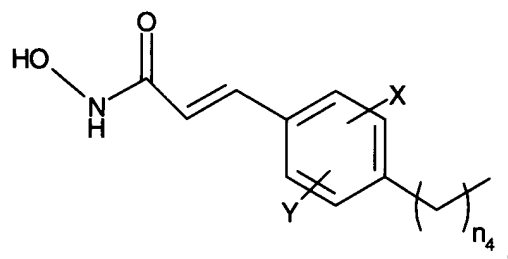
Les substituants amino comprennent les amines primaires, secondaires et tertiaires et, sous forme de sels, les amines quaternaires. Des exemples de substituants amino comprennent mono- et di-alkylamino, mono- et di-aryl amino, mono- et di-arylalkyl amino, aryl-arylalkylamino, alkyl-arylamino, alkyl-arylalkylamino et analogues.

Les substituants sulfonyles comprennent alkylsulfonyle et arylsulfonyle, p.ex., méthane sulfonyle, benzène sulfonyle, tosyle et analogues.

Les substituants acyles comprennent les groupes de formule -C(O)-W, -OC(O)-W, -C(O)-O-W et -C(O)NR₁₃R₁₄, dans laquelle W est R₁₆, H ou cycloalkylalkyle.

Les substituants acylamino comprennent les groupes de formule -N(R₁₂)C(O)-W, -N(R₁₂)C(O)-O-W et -N(R₁₂)C(O)-NHOH et R₁₂ et W sont tels que définis ci-dessus.

Le substituant R₂ HON-C(O)-CH=C(R₁)-aryl-alkyl- est un groupe de formule :



dans laquelle,

n₄ est 0-3 ; et

X et Y sont tels que définis ci-dessus.

Les préférences pour chacun des substituants comprennent :

R₁ est H, halo, ou un C₁-C₄alkyle à chaîne linéaire ;

R₂ est sélectionné à partir de H, C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, -(CH₂)_nC(O)R₆, amino acyle et -(CH₂)_nR₇ ;

R₃ et R₄ sont identiques ou différents et sont indépendamment sélectionnés parmi H, et C₁-C₆alkyle, ou

- R_3 et R_4 , de pair avec le carbone auquel ils sont liés, représentent C=O, C=S ou C=NR₈ ;
- R_5 est sélectionné à partir de H, C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, un polycycle aromatique, un polycycle non-aromatique, un polycycle aryle et non-aryle mélangé, polyhétéroaryle, un polyhétérocycle non-aromatique, et un polyhétérocycle aryle et non-aryle mélangé ;
- n , n_1 , n_2 et n_3 sont identiques ou différents et sont indépendamment sélectionnés parmi 0-6, lorsque n_1 est 1-6, chaque atome de carbone est non substitué ou indépendamment substitué par R_3 et/ou R_4 ;
- X et Y sont identiques ou différents et sont indépendamment sélectionnés parmi H, halo, C₁-C₄alkyle, CF₃, NO₂, C(O)R₁, OR₉, SR₉, CN et NR₁₀R₁₁ ;
- R_6 est sélectionné à partir de H, C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, OR₁₂ et NR₁₃R₁₄ ;
- R_7 est sélectionné à partir de OR₁₅, SR₁₅, S(O)R₁₆, SO₂R₁₇, NR₁₃R₁₄ et NR₁₂SO₂R₆ ;
- R_8 est sélectionné à partir de H, OR₁₅, NR₁₃R₁₄, C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle et hétéroarylalkyle ;
- R_9 est sélectionné à partir de C₁-C₄alkyle et C(O)-alkyle ;
- R_{10} et R_{11} sont identiques ou différents et sont indépendamment sélectionnés parmi H, C₁-C₄alkyle et -C(O)-alkyle ;
- R_{12} est sélectionné à partir de H, C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle et hétéroarylalkyle ;
- R_{13} et R_{14} sont identiques ou différents et sont indépendamment sélectionnés parmi H, C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyl et amino acyle ;
- R_{15} est sélectionné à partir de H, C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle et (CH₂)_mZR₁₂ ;
- R_{16} est sélectionné à partir de C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle et (CH₂)_mZR₁₂ ;

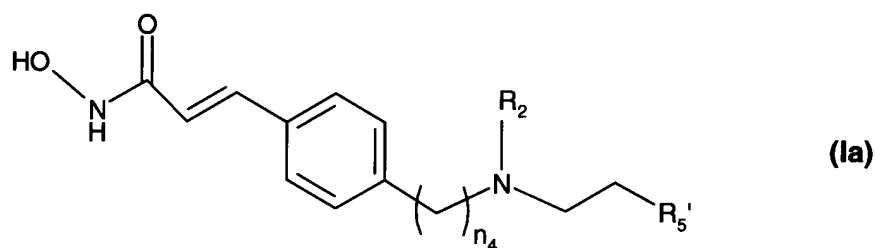
R₁₇ est sélectionné à partir de C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétéro-cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle et NR₁₃R₁₄;

m est un nombre entier sélectionné parmi 0 à 6 ; et

Z est sélectionné à partir de O, NR₁₃, S, S(O).

5 Les composés utiles de formule (I) comprennent ceux dans lesquels chacun des R₁, X, Y, R₃ et R₄ est H, y compris ceux dans lesquels un des n₂ et n₃ est 0 et l'autre est 1, tout particulièrement ceux dans lesquels R₂ est H ou -CH₂-CH₂-OH.

Un genre adéquat de composés hydroxamates comprennent ceux de formule (Ia) :



10

dans laquelle,

n₄ est 0-3 ;

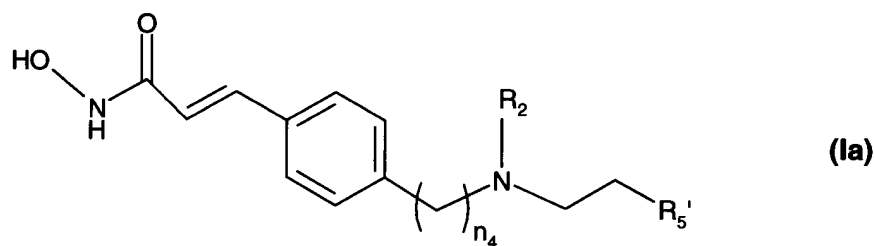
R₂ est sélectionné à partir de H, C₁-C₆alkyle, C₄-C₉cycloalkyle, C₄-C₉hétéro-cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, -(CH₂)_nC(O)R₆, amino acyle et -(CH₂)_nR₇ ;

15

R₅' est hétéroaryle, hétéroarylalkyle (p.ex., pyridylméthyle), polycycles aromatiques, polycycles non-aromatiques, polycycles aryles et non-aryles mélangés, polyhétéroaryle, ou polyhétérocycles aryles et non-aryles mélangés,

20 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Un autre genre adéquat de composés hydroxamates comprennent ceux de formule (Ia) :



dans laquelle,

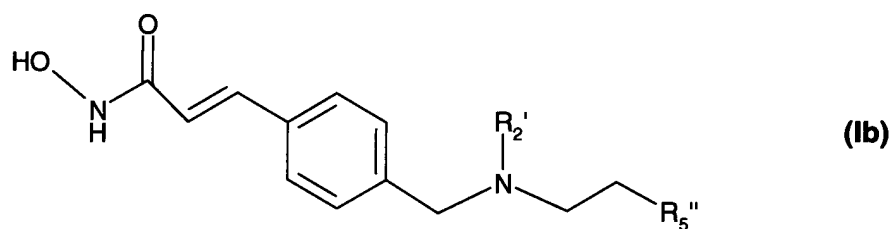
n_4 est 0-3 ;

R_2 est sélectionné à partir de H, C_1 - C_6 alkyle, C_4 - C_9 cycloalkyle, C_4 - C_9 hétéro-cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, $-(CH_2)_n C(O)R_6$, amino acyle et $-(CH_2)_n R_7$;

5 R_5' est aryle, arylalkyle, polycycles aromatiques, polycycles non-aromatiques, et polycycles aryles et non-aryles mélangés ; tout particulièrement aryle, tel que p-fluorophényle, p-chlorophényle, p-O- C_1 - C_4 alkylphényle, tel que p-méthoxyphényle, et p- C_1 - C_4 alkylphényle ; et arylalkyle, tel que benzyle, ortho, méta ou para-fluorobenzyle, ortho, méta ou para-chlorobenzyle, ortho, méta ou para-mono, di- ou tri-O- C_1 - C_4 alkylbenzyle, tel que ortho, méta ou para-méthoxybenzyle, m,p-diéthoxybenzyle, o,m,p-triméthoxybenzyle, et ortho, méta ou para- mono, di- ou tri- C_1 - C_4 alkylphényle, tel que p-méthyle, m,m-diéthylphényle,

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

15 Un autre genre adéquat de composés hydroxamates comprennent ceux de formule (Ia) :



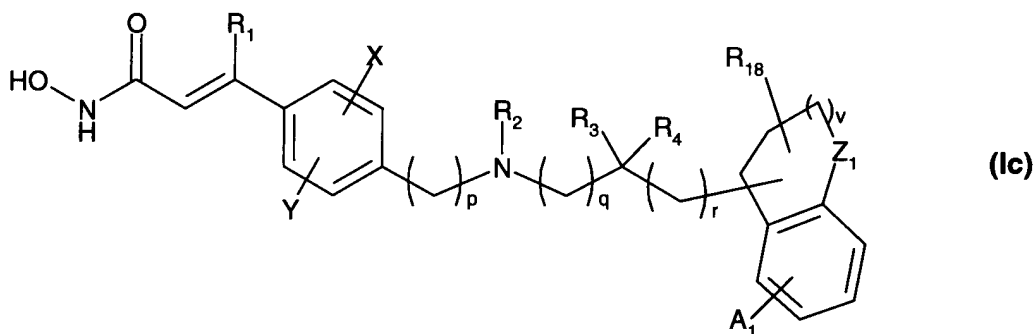
dans laquelle,

20 R_2' est sélectionné à partir de H, C_1 - C_6 alkyle, C_4 - C_6 cycloalkyle, cycloalkylalkyle (p.ex., cyclopropylméthyle), $-(CH_2)_{2-4}OR_{21}$ dans laquelle R_{21} est H, méthyle, éthyle, propyle, et *i*-propyle, et

R_5'' est 1H-indol-3-yle non substitué, benzofuran-3-yle ou quinolin-3-yle, ou 1H-indol-3-yle substitué, tel que 5-fluoro-1H-indol-3-yle ou 5-méthoxy-1H-indol-3-yle, benzofuran-3-yle ou quinolin-3-yle,

25 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Un autre genre intéressant de composés hydroxamates comprend les composés de formule (Ic) :



dans laquelle,

le cycle contenant Z_1 est aromatique ou non-aromatique, lesdits cycles non-aromatiques sont saturés ou insaturés ;

5 Z_1 est O, S ou N- R_{20} ;

R_{18} est H, halo, C_1 - C_6 alkyle (méthyle, éthyle, t-butyle), C_3 - C_7 cycloalkyle, aryle, p.ex., phényle non substitué ou phényle substitué par 4- OCH_3 ou 4- CF_3 , ou hétéroaryle, tel que 2-furanyle, 2-thiophényle ou 2-, 3- ou 4-pyridyle ;

10 R_{20} est H, C_1 - C_6 alkyle, C_1 - C_6 alkyl- C_3 - C_9 cycloalkyle (p.ex., cyclopropylméthyle), aryle, hétéroaryle, arylalkyle (p.ex., benzyle), hétéroarylalkyle (p.ex., pyridylméthyle), acyle (acétyle, propionyle, benzoyle) ou sulfonyle (méthanesulfonyle, éthanesulfonyle, benzènesulfonyle, toluènesulfonyle) ;

15 A_1 est 1, 2 ou 3 substituants qui sont indépendamment H, C_1 - C_6 alkyle, - OR_{19} , halo, alkylamino, aminoalkyle, halo ou hétéroarylalkyle (p.ex., pyridylméthyle),

R_{19} est sélectionné à partir de H, C_1 - C_6 alkyle, C_4 - C_9 cycloalkyle, C_4 - C_9 hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle (p.ex., benzyle), hétéroarylalkyle (p.ex., pyridylméthyle) et $-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$;

20 R_2 est sélectionné à partir de H, C_1 - C_6 alkyle, C_4 - C_9 cycloalkyle, C_4 - C_9 hétérocycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, amino acyle et $-(CH_2)_nR_7$;

v est 0, 1 ou 2 ;

p est 0-3 ; et

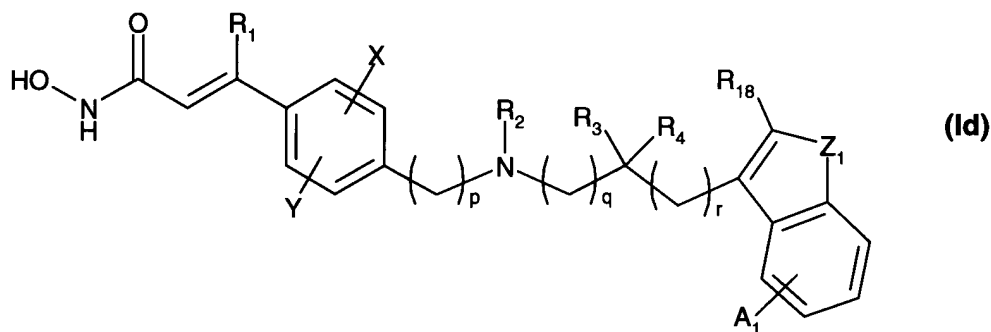
q est 1-5 et r est 0, ou

25 q est 0 et r est 1-5,

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables. Les autres substituants sont tels que définis ci-dessus.

Les composés de formule (Ic) particulièrement utiles comprennent ceux dans lesquels R_2 est H, ou $-(CH_2)_pCH_2OH$, dans laquelle p est 1-3, tout particulièrement ceux dans lesquels R_1 est H, tels que ceux dans lesquels R_1 est H et X et Y sont chacun H, et dans lesquels q est 1-3 et r est 0 ou dans lesquels q est 0 et r est 1-3, tout particulièrement ceux dans lesquels Z_1 est N- R_{20} . Parmi ces composés R_2 est, de préférence, H ou $-CH_2-CH_2-OH$ et la somme de q et r est, de préférence, 1.

Un autre genre intéressant de composé hydroxamates comprennent les composés de formule (Id) :



10 dans laquelle,

Z_1 est O, S ou N- R_{20} ;

R_{18} est H, halo, C_1 - C_6 alkyle (méthyle, éthyle, t-butyle), C_3 - C_7 cycloalkyle, aryle, par exemple, phényle non substitué ou phényle substitué par 4- OCH_3 ou 4- CF_3 ou hétéroaryle ;

15 R_{20} est H, C_1 - C_6 alkyle, C_1 - C_6 alkyl- C_3 - C_9 cycloalkyle (p.ex., cyclopropylméthyle), aryle, hétéroaryle, arylalkyle (p.ex., benzyle), hétéroarylalkyle (p.ex., pyridylméthyle), acyle (acétyle, propionyle, benzoyle) ou sulfonyle (méthanesulfonyle, éthanesulfonyle, benzènesulfonyle, toluènesulfonyle) ;

20 A_1 est 1, 2 ou 3 substituants qui sont indépendamment H, C_1 - C_6 alkyle, $-OR_{19}$ ou halo,

R_{19} est sélectionné à partir de H, C_1 - C_6 alkyle, C_4 - C_9 cycloalkyle, C_4 - C_9 hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle (p.ex., benzyle), et hétéroarylalkyle (p.ex., pyridylméthyle) ;

p est 0-3 ; et

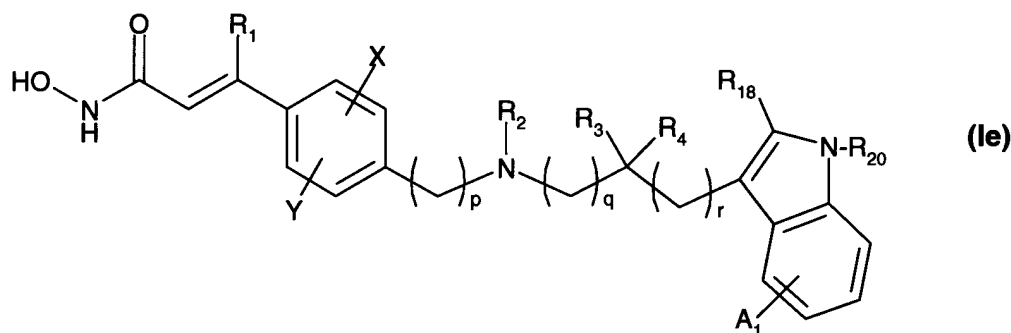
25 q est 1-5 et r est 0, ou

q est 0 et r est 1-5,

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables. Les autres substituants sont tels que définis ci-dessus.

Les composés tout particulièrement utiles de formule (Id) comprennent ceux dans lesquels R_2 est H, ou $-(CH_2)_pCH_2OH$, dans laquelle p est 1-3, tout particulièrement ceux dans lesquels R_1 est H, tels que ceux dans lesquels R_1 est H et X et Y sont chacun H, et dans lesquels q est 1-3 et r est 0 ou dans lesquels q est 0 et r est 1-3. Parmi ces composés R_2 est, de préférence, H ou $-CH_2-CH_2-OH$ et la somme de q et r est, de préférence, 1.

La présente invention se rapporte également à des composés de formule (Ie) :



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables. Les autres substituants sont tels que définis ci-dessus.

Les composés tout particulièrement utiles de formule (Ie) comprennent ceux dans lesquels R_{18} est H, fluoro, chloro, bromo, un groupe C_1-C_4 alkyle, un groupe C_1-C_4 alkyle substitué, un groupe C_3-C_7 cycloalkyle, phényle non substitué, phényle substitué en para position, ou un cycle hétéroaryle (p.ex., pyridyle). μ

Un autre groupe de composés utiles de formule (Ie) comprend ceux dans lesquels R_2 est H, ou $-(CH_2)_pCH_2OH$, dans laquelle p est 1-3, tout particulièrement ceux dans lesquels R_1 est H, tels que ceux dans lesquels R_1 est H et X et Y sont chacun H, et dans lesquels q est 1-3 et r est 0 ou dans lesquels q est 0 et r est 1-3. Parmi ces composés R_2 est, de préférence, H ou $-CH_2-CH_2-OH$ et la somme de q et r est, de préférence, 1.

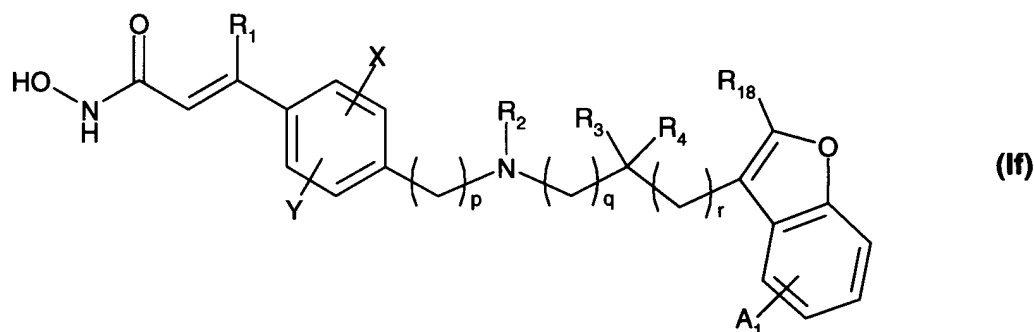
Un autre groupe de composés utiles de formule (Ie) comprend ceux dans lesquels R_{18} est H, méthyle, éthyle, t-butyle, trifluorométhyle, cyclohexyle, phényle, 4-méthoxyphényle, 4-trifluorométhylphényle, 2-furanyle, 2-thiophényle, ou 2-, 3- ou

4-pyridyle dans lesquels les substituants 2-furanyle, 2-thiophényle et 2-, 3- ou 4-pyridyle sont non substitués ou substitués tel que décrit ci-dessus pour les cycles hétéroaryles ; R_2 est H, ou $-(CH_2)_pCH_2OH$, dans laquelle p est 1-3 ; tout particulièrement ceux dans lesquels R_1 est H et X et Y sont chacun H, et dans
 5 lesquels q est 1-3 et r est 0 ou dans lesquels q est 0 et r est 1-3. Parmi ces composés R_2 est, de préférence, H ou $-CH_2-CH_2-OH$ et la somme de q et r est, de préférence, 1.

Ces composés de formule (Ie), dans laquelle R_{20} est H ou C_1-C_6 alkyle, tout particulièrement H, sont des membres importants de chacun des sous-genres des composés de formule (Ie) décrits ci-dessus.

10 N-hydroxy-3-[4-[(2-hydroxyéthyle)[2-(1H-indol-3-yle)éthyl]-amino]méthyl]phényl]-2E-2-propènamide, N-hydroxy-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-yle)éthyl]-amino]méthyl]phényl]-2E-2-propènamide et N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-méthyl-1H-indol-3-yle)-éthyl]-amino]méthyl]phényl]-2E-2-propènamide, ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont des composés importants de formule (Ie).

15 La présente invention se rapporte également aux composés de formula (If) :



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables. Les autres substituants sont tels que décrits ci-dessus.

20 Les composés utiles de formule If sont ceux dans lesquels R_2 est H, ou $-(CH_2)_pCH_2OH$, dans laquelle p est 1-3, tout particulièrement ceux dans lesquels R_1 est H ; tels que ceux dans lesquels R_1 est H et X et Y sont chacun H, et dans lesquels q est 1-3 et r est 0 ou dans lesquels q est 0 et r est 1-3. Parmi ces composés R_2 est, de préférence, H ou $-CH_2-CH_2-OH$ et la somme de q et r est, de préférence, 1.

25 N-hydroxy-3-[4-[[[2-(benzofur-3-yle)-éthyl]-amino]méthyl]phényl]-2E-2-propènamide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Les composés décrits ci-dessus sont souvent employés sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable. Les sels pharmaceutiquement acceptables

comprennent, lorsque approprié, les sels d'addition de base et les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, p.ex., les sels métalliques, tels que les sels de métal alcalin et les sels de métal alcalino-terreux, les sels d'ammonium, les sels d'addition d'amine organique, et les sels d'addition d'acide aminé, et les sels de sulfonate. Les sels d'addition d'acide comprennent les sels d'addition d'acide inorganique tels que le chlorhydrate, le sulfate et le phosphate, et les sels d'addition d'acide organique tels que l'alkyl sulfonate, l'arylsulfonate, l'acétate, le maléate, le fumarate, le tartrate, le citrate et le lactate. Des exemples de sels métalliques comprennent les sels de métal alcalin, tels que le sel de lithium, le sel de sodium et le sel de potassium, les sels de métal alcalino-terreux tels que le sel de magnésium et le sel de calcium, le sel d'aluminium et le sel de zinc. Des exemples de sels d'ammonium comprennent le sel d'ammonium et le sel de tétraméthylammonium. Des exemples de sels d'addition d'amine organique sont les sels avec de la morpholine et de la pipéridine. Des exemples de sels d'addition d'acide aminé sont les sels avec de la glycine, de la phénylalanine, de l'acide glutamique et de la lysine. Les sels de sulfonate comprennent le mésylate, le tosylate et les sels d'acide benzène sulfonique.

Un composé thérapeutique préféré de la présente invention est le N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-méthyl-1H-indol-3-yle)-éthyl]-amino]méthyl]phényl]-2E-2-propènamide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, de préférence le sel de lactate.

Des exemples non limitatifs de tampons employés dans la présente invention comprennent les tampons de lactate, phosphate, citrate, acétate, tartrate et d'acide chlorhydrique. Un tampon préféré est un tampon de lactate. Des exemples non limitatifs des composants tampons respectifs employés dans la présente invention comprennent l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide citrique, l'acide acétique, l'acide tartrique et l'acide chlorhydrique. Un composant tampon préféré est l'acide lactique.

Des exemples non limitatifs de diluants comprennent HPbCD, dextrane, sorbitol, glycine, mannitol, tréhalose et saccharose. Un diluant alternatif est une combinaison de ces excipients résultant en une structure amorphe du gâteau. Un diluant préféré est la saccharose.

Tel que cela apparaîtra clairement à l'homme de métier, les nombreux composés inhibiteurs de la désacétylase selon la présente invention contiennent des atomes de carbone asymétriques. Il doit être compris, par conséquent, que les stéréoisomères individuels doivent être considérés comme étant envisagés dans le
5 cadre de la présente invention.

Le(s) composé(s) thérapeutique(s) est (sont) présent(s) dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention selon une quantité ou une concentration thérapeutiquement efficace. Une telle quantité ou concentration thérapeutiquement efficace est connue de l'homme de métier étant donné que la
10 quantité ou concentration varie en fonction du composé thérapeutique employé et de l'indication à laquelle il est destiné. Par exemple, conformément à la présente invention, le composé thérapeutique peut être présent selon une quantité en poids allant jusqu'à environ 20% en poids de la composition pharmaceutique, p.ex., d'environ 0,01% en poids. Le composé thérapeutique peut également être présent
15 selon une quantité d'environ 0,1-10% en poids de la composition pharmaceutique, p.ex., d'environ 0,1% à environ 5% en poids de la composition pharmaceutique.

Une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé thérapeutique est mélangée avec un chélateur/anti-oxydant, c-à-d, de l'ETDA disodique ; un tampon ou un composant tampon, c-à-d, un tampon lactate ou de l'acide lactique,
20 respectivement ; et un diluant, c-à-d, de la saccharose de façon à former une solution. Calculé sur la base d'une solution, la solution contient le composé thérapeutique selon une quantité allant de 0,01-10% (p/v), p.ex., 0,1-5% (p/v). En outre, la solution contient, p.ex., une concentration du chélateur/anti-oxydant qui va de 0-2% (p/v), p.ex., 0,01-0,1% (p/v). De plus, la solution contient une concentration du tampon ou
25 un composant tampon selon une quantité allant de 0,01-10% (p/v), p.ex., 0,05-0,5% (p/v). De plus, la solution contient, p.ex., une concentration du diluant qui va de 1% à environ 50% (p/v), p.ex., 5% à environ 25%.

Une fois mélangée, la solution est chargée dans un récipient qui convient en vue de la lyophilisation, p.ex., un flacon en verre. Le cycle de lyophilisation
30 comprend généralement les étapes suivantes : une étape de lyophilisation, une étape de séchage primaire et une étape de séchage secondaire.

Lors de l'étape de lyophilisation, la solution est refroidie. La température et la durée de l'étape de lyophilisation sont choisies de façon à ce que tous les ingrédients présents dans la composition soient complètement congelés. Par exemple, une température adéquate de lyophilisation est plus ou moins inférieure à -40°C .

- 5 L'eau présente dans la préparation se transforme en glace cristalline. L'équilibre de la préparation à l'état congelé peut être cristallin, amorphe ou une combinaison de ceux-ci.

Lors de l'étape de séchage primaire, la glace qui s'est formée durant l'étape de lyophilisation est extraite par sublimation à des températures inférieures à la température ambiante (mais supérieures à la température de lyophilisation) sous vide. Par exemple, la pression dans le caisson employé en vue de la sublimation peut être d'environ 40-400 milli Torr et la température peut être comprise entre -30°C et -5°C . Durant l'étape de séchage primaire, la préparation doit être maintenue à l'état solide ; la température du produit étant inférieure à la température d'affaissement (« T_c ») de la préparation. La T_c est la température au-dessus de laquelle le gâteau lyophilisé perd sa structure macroscopique et s'affaisse durant la lyophilisation. Dans le cas de produits amorphes, la température de transition vitreuse (« T'_g ») ou, dans le cas de produits cristallins, la température eutectique (« T_e ») sont plus ou moins identiques à la T_c . De plus, la T_g de la solution lyophilisée au maximum (« T'_g ») est importante au développement des cycles de lyophilisation car elle représente la plus forte température qui convienne à la composition en vue du séchage primaire.

25 Suite au séchage primaire, toute quantité résiduelle de liquide qui n'a pas pu être extraite par sublimation est extraite lors de l'étape de séchage secondaire, c-à-d, désorption. La température de cette étape de séchage secondaire est proche de, ou supérieure à, la température ambiante.

Après lyophilisation, la composition pharmaceutique se transforme en un gâteau. Ce gâteau doit être pharmaceutiquement acceptable. Tel qu'employé dans la présente, un « gâteau pharmaceutiquement acceptable » désigne le produit médicamenteux solide non affaissé qui reste après la lyophilisation et qui possède certaines caractéristiques souhaitables, p.ex., pharmaceutiquement acceptable, stable à long terme, faisant preuve d'un court temps de reconstitution, d'une apparence élégante et maintenant les caractéristiques de la solution originale suite à la

reconstitution. Le gâteau pharmaceutiquement acceptable peut consister en un matériau solide, en une poudre ou en des granulés. Le gâteau pharmaceutiquement acceptable peut également contenir jusqu'à 5% d'eau en poids du gâteau.

Il doit être compris, alors que la présente invention a été décrite en rapport avec la description détaillée, que la description qui suit a pour but d'illustrer, sans limiter l'étendue de l'invention, ce qui est défini par l'étendue des revendications. D'autres aspects, avantages et modifications sont compris dans le cadre des revendications.

10 **Exemple 1 :** N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-méthyl-1H-indol-3-yl)-éthyl]amino]méthyl]phényl]-2E-2-propènamide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ; préparation lyophilisée

Lactate de LBH589	2,5 mg/mL
Saccharose	5%
15 EDTA	0,05%
Tampon lactate	15 mM, pH 3,7±0,2
2 mL chargé dans un flacon de 6 mL	

Cycle de lyophilisation employant la préparation identifiée ci-dessus

Temp. cible (°C)	Durée de maintien (min)	Rampe d'accélération et de décélération (°C/min)	Pression dans le caisson (micron)
-50	360	1	
-40	1080	0,5	125
-30	1080	0,5	125
-20	1440	0,5	125
25	720	0,2	125

20

Profil de stabilité de la préparation identifiée ci-dessus

Lot	Condi tion	Momen t	Anal. LBH 589 (90,0- 110,0)	Substances associées RRT						Degs total	Temps de reconsti tution (second es)	Teneur en eau
				0,08	0,09	0,67	1,22	1,25	1,74			
				OX1		OX2		Hyd				
				(≤0,8 4)		(≤0,8 7)		(≤1,4)	(≤0,5)			
TRD09 66- 121A2		initial	98,0%				0,05 %	0,47 %	0,05 %	0,56%	15	1,99%
	25/60	1M	97,5%				0,05 %	0,49 %	0,07 %	0,61%	15	1,42%
	40/75	1M	97,3%				0,05 %	0,52 %	0,16 %	0,73%	38	2,10%
	25/60	3M	95,6%				0,05 %	0,50 %	0,10 %	0,65%	12	1,22%
	40/75	3M	97,6%	≤LO Q		≤LO Q	0,05 %	0,60 %	0,28 %	0,93%	13	1,60%
	25/60	6M	96,8%			0,05 %	0,05 %	0,51 %	0,12 %	0,73%	15	1,43%
	40/75	6M	97,2%		0,05 %	0,05 %		0,69 %	0,43 %	1,22%	15	2,39%

Exemple 2 : N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-méthyl-1H-indol-3-yle)-éthyl]-amino]méthyl]phényl]-2E-2-propènamide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ; préparation lyophilisée

5

LBH589 3 mg/mL

Saccharose 1%

Dextrane 4%

Tampon lactate 50 mM

10

Tampon phosphate 20 mM

Exemple 3 : N-Hydroxy-3-[4-[[[2-(2-méthyl-1H-indol-3-yle)-éthyl]-amino]méthyl]phényl]-2E-2-propènamide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ; préparation lyophilisée

15

Lactate LBH589 2,5 mg/ml

HPbCD 20%

Tampon lactate 15 mM

Exemple 4 : Autres cycles de lyophilisation

Temp. cible (°C)	Durée de maintien (min)	Rampe d'accélération et de décélération (°C/min)	Pression dans le caisson (micron)
-50	360	1	
-40	2160	0,1	50
-30	1440	0,1	50
20	720	0,5	50

Cycles de lyophilisation employant la préparation identifiée ci-dessus

Temp. cible (°C)	Durée de maintien (min)	Rampe d'accélération et de décélération (°C/min)	Pression dans le caisson (micron)
5	60	1	
-5	30	1	
-50	180	1	
-15	1 200	0,1	150
10	360	0,1	150
35	180	0,1	150
5	960	1	150

5 Cycles de lyophilisation employant la préparation identifiée ci-dessus

Temp. cible (°C)	Durée de maintien (min)	Rampe d'accélération et de décélération (°C/min)	Pression dans le caisson (micron)
5	60	1	
-50	180	1	
-31	3000	0,1	55
30	720	1	55

Exemple 5 : N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-méthyl-1H-indol-3-yle)-éthyl]-amino]méthyl]phényl]-2E-2-propénamide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ; préparation lyophilisée

Lactate de LBH589

1,887 mg/mL

Saccharose 8,5%
 Dihydrate d'édétate disodique 0,05%
 Acide lactique DL 1,351 mg/mL (15mM)
 5 mL chargé dans un flacon de 10 mL

5

Cycle de lyophilisation employant la préparation identifiée ci-dessus

Temp. cible (°C)	Durée de maintien (min)	Rampe d'accélération et de décélération (°C/min)	Pression dans le caisson (micron)
-40	60	1	
-40	180	-	
-15	25	1	70
-15	600	-	70
-21	6	1	70
-21	4560	-	70
30	51	1	Non déterminée
30	900	-	Non déterminée
20	10	1	Non déterminée
20	60	-	Non déterminée
20	-	-	800 mbars

10

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant :
N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-méthyl-1H-indol-3-yle)-éthyl]-
5 amino]méthyl]phényl]-2E-2-propènamide, ou un de ses sels
pharmaceutiquement acceptables ;
un tampon ou un composant tampon ; et
un diluant.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, comprenant également un
chélateur/anti-oxydant.
3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit diluant est
sélectionné à partir de saccharose, tréhalose, dextrane et HPbCD.
- 15 4. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit
chélateur/anti-oxydant est du ETDA disodique.
5. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit tampon ou
20 un composant tampon est sélectionné à partir d'un tampon lactate ou d'acide
lactique, d'un tampon phosphate ou d'acide phosphorique, et d'une
combinaison de ceux-ci.
6. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite
25 composition forme un gâteau pharmaceutiquement acceptable après
lyophilisation.
7. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sel
pharmaceutiquement acceptable est un sel de lactate.
- 30 8. Procédé de fabrication d'un gâteau pharmaceutiquement acceptable
comprenant les étapes suivantes :

- 5 (a) formation d'une solution comprenant N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-méthyl-1H-indol-3-yle)-éthyl]-amino]méthyl]phényl]-2E-2-propènamide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, un chélateur/anti-oxydant, un tampon et un diluant ; et
- (b) lyophilisation de ladite solution de façon à former un gâteau pharmaceutiquement acceptable.
- 10 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que ledit diluant est sélectionné à partir de saccharose, tréhalose, dextrane et HPβCD.
10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que ledit diluant est de la saccharose.
- 15 11. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que ledit chélateur/anti-oxydant est du ETDA disodique.
12. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que ledit tampon ou
- 20 composant tampon est sélectionné à partir d'un tampon lactate (respectivement acide lactique), d'un tampon phosphate (acide phosphorique respectivement) et d'une combinaison de ceux-ci.
13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que ledit tampon est un
- 25 tampon lactate ou en ce que ledit composant tampon est de l'acide lactique.
14. Gâteau pharmaceutiquement acceptable comprenant :
- (a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-méthyl-1H-indol-3-yle)-éthyl]-amino]méthyl]phényl]-2E-2-propènamide, ou un de ses sels pharmaceutiquement
- 30 acceptables ;
- (b) un chélateur/anti-oxydant, ledit anti-oxydant comprenant d'environ 0% à environ 5% en poids du gâteau ;

- (c) un tampon ou un composant tampon, ledit tampon ou composant tampon comprenant d'environ 0,1% à environ 15% en poids du gâteau ; et
- (d) un diluant, ledit diluant comprenant d'environ 50% à environ 99,9% en poids du gâteau.

5