



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201625620 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：104115502

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 14 日

(51)Int. Cl.：

*C07D473/16 (2006.01)**C07D473/18 (2006.01)**C07D473/32 (2006.01)**C07D473/34 (2006.01)**A61K31/52 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2014/05/14 美國

61/996,702

2014/05/14 美國

61/996,691

(71)申請人：美國科羅拉多州立大學(美國) THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF COLORADO, A BODY CORPORATE (US)

美國

(72)發明人：李 學登 LI, XUEDONG (US)；張 剛 ZHANG, GAN (US)；陳 丹尼爾 全豐 CHAN, DANIEL CHUEN-FONG (US)；皮斯寇皮歐 安東尼 PISCOPIO, ANTHONY (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：44 項 圖式數：3 共 102 頁

(54)名稱

作為蛋白去乙酰酶抑制劑及雙蛋白去乙酰酶蛋白激酶抑制劑之雜環氧肟酸及其使用方法

HETEROCYCLIC HYDROXAMIC ACIDS AS PROTEIN DEACETYLASE INHIBITORS AND DUAL PROTEIN DEACETYLASE-PROTEIN KINASE INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

本發明係關於作為特異性組織蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑及/或 TTK/Mps1 激酶抑制劑之新穎氧肟酸，包括其醫藥上可接受之鹽，其可用於調節 HDAC 及/或 TTK/Mps1 激酶活性，包含該等化合物之醫藥組合物及其製備方法。

The present invention relates to novel hydroxamic acids which are specific histone deacetylase (HDAC) inhibitors and/or TTK/Mps1 kinase inhibitors, including pharmaceutically acceptable salts thereof, which are useful for modulating HDAC and/or TTK/Mps1 kinase activity, pharmaceutical compositions comprising these compounds, and processes for their preparation.

指定代表圖：

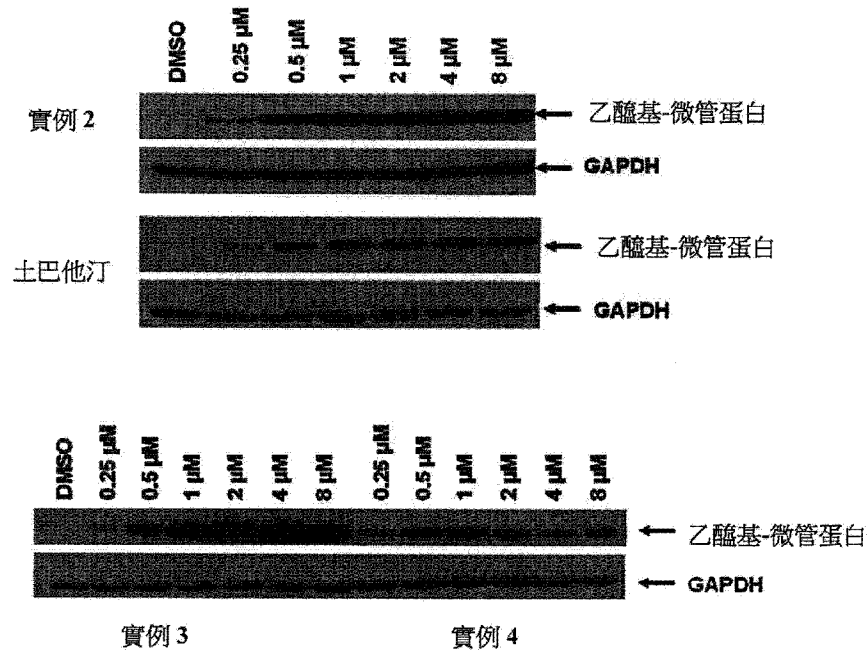
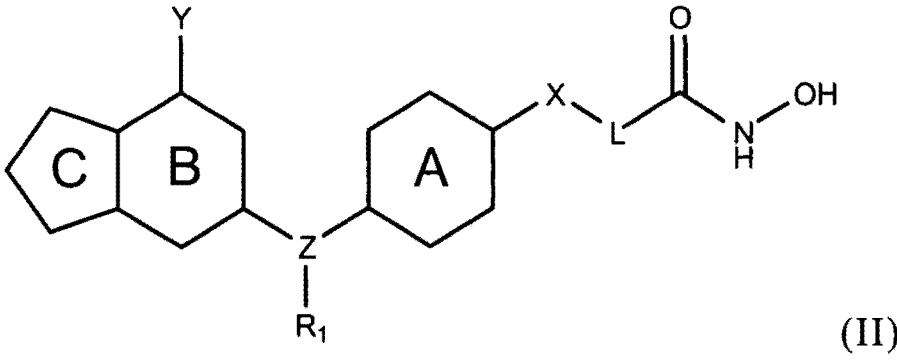


圖 1

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：104115502

※ 申請日：104.5.14

※IPC 分類：

C07D473/16 (2006.01)

C07D473/18 (2006.01)

C07D473/32 (2006.01)

C07D473/34 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

【發明名稱】

作為蛋白去乙醯酶抑制劑及雙蛋白去乙醯酶蛋白激酶抑制劑之
雜環氧肟酸及其使用方法

HETEROCYCLIC HYDROXAMIC ACIDS AS PROTEIN
DEACETYLASE INHIBITORS AND DUAL PROTEIN
DEACETYLASE-PROTEIN KINASE INHIBITORS AND
METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明係關於作為特異性組織蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑及/或
TTK/Mps1激酶抑制劑之新穎氧肟酸，包括其醫藥上可接受之鹽，其
可用於調節HDAC及/或TTK/Mps1激酶活性，包含該等化合物之醫藥
組合物及其製備方法。

【英文】

The present invention relates to novel hydroxamic acids which are specific histone
deacetylase (HDAC) inhibitors and/or TTK/Mps1 kinase inhibitors, including pharmaceutically
acceptable salts thereof, which are useful for modulating HDAC and/or TTK/Mps1 kinase
activity, pharmaceutical compositions comprising these compounds, and processes for their
preparation.

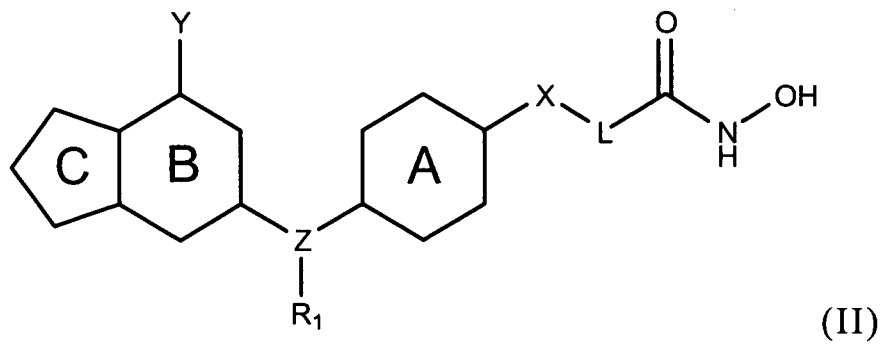
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

作為蛋白去乙醯酶抑制劑及雙蛋白去乙醯酶蛋白激酶抑制劑之
雜環氧肟酸及其使用方法

HETEROCYCLIC HYDROXAMIC ACIDS AS PROTEIN

DEACETYLASE INHIBITORS AND DUAL PROTEIN

DEACETYLASE-PROTEIN KINASE INHIBITORS AND

METHODS OF USE THEREOF

對在聯邦政府贊助之研究下進行之本發明之權利的聲明

本發明係在由 National Institute of Health 及 the Army/Medical Research Material and Command 授予之 R01 CA 107098 及 W81XWH-10-1-0989 下並在政府支持下進行。政府具有本發明中之某些權利。

【技術領域】

本發明係關於作為特異性組織蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑及/或 TTK/Mps1 激酶抑制劑之新穎氧肟酸，包括其醫藥上可接受之鹽，且其可用於調節 HDAC 及/或 TTK/Mps1 激酶活性，因此改變細胞活性，例如信號轉導、細胞增殖、細胞存活及細胞介素分泌。更特定而言，本發明係關於氧肟酸酯化合物，其抑制、調控及/或調節 HDAC 及或 TTK/Mps1 激酶活性，例如 HDAC6 及/或 TTK/Mps1 激酶活性及與如上文所提及細胞活性相關之信號轉導路徑。

【先前技術】

組織蛋白去乙醯酶(HDAC)催化乙醯基自組織蛋白胺基末端中之離胺酸殘基移除，從而引起染色質濃縮及基因表現變化。可逆離胺酸乙醯化係用於許多細胞過程之穩態調控之重要現象。經受此調控模式

之最佳表徵蛋白係組織蛋白(Strahl, B. D等人, *Nature* **2000**, 403, (6765), 41-5)。N-末端尾部中之離胺酸殘基係藉由由稱作組織蛋白乙醯基轉移酶(HAT)或組織蛋白去乙醯酶(HDAC)之酶催化之乙醯化及去乙醯化嚴格調控(Minucci, S.等人, *Nat Rev Cancer* **2006**, 6, (1), 38-51; Yang, X. J.等人, *Oncogene* **2007**, 26, (37), 5310-8)。組織蛋白H3及組織蛋白H4尾部中之離胺酸之乙醯化與染色質狀態高度相關, 該等染色質狀態經預處理用於轉錄或係活性轉錄基因體區之一部分(Strahl, B. D.等人, *Nature* **2000**, 403, (6765), 41-5; Minucci, S.等人, *Nat Rev Cancer* **2006**, 6, (1), 38-51)。組織蛋白之乙醯化亦與其他重要細胞功能(包括染色質裝配、DNA修復及重組)相關。

人類基因體中存在18種HDAC酶, 其細分成四個不同種類(Lane, A. A.等人, *J Clin Oncol* **2009**, 27, (32), 5459-68; Marks, P.等人, *Nat Rev Cancer* **2001**, 1, (3), 194-202)。種類I、II及IV (11酶)之活性位點中含有鋅(Zn^{2+})分子。種類III含有七種稱作色土因(sirtuin)之機制不同之NAD⁺依賴性酶。種類II細分成種類IIa (HDAC4、5、7及9)及種類IIb (HDAC6及HDAC10)。

組織蛋白修飾形式之改變已作為負責腫瘤轉變之關鍵機制中之一者出現(Conley, B. A.等人, *Cancer* **2006**, 107, (4), 832-40; Glozak, M. A.等人, *Oncogene* **2007**, 26, (37), 5420-32)。編碼HDAC之基因之改變表現及突變與腫瘤發生相關聯, 此乃因其二者皆誘發調控重要細胞功能(例如細胞增殖、細胞週期調控及細胞凋亡)之關鍵基因之異常轉錄(Lane, A. A.等人, *J Clin Oncol* **2009**, 27, (32), 5459-68; Marks, P.等人, *Nat Rev Cancer* **2001**, 1, (3), 194-202)。因此, 組織蛋白去乙醯酶抑制劑(HDACi)最近作為潛在抗癌藥物吸引極大注意。對於皮膚T細胞淋巴瘤之治療, 最近藉由引入伏立諾他(vorinostat) (ZolinzaTM, Merck, 亦廣泛稱為SAHA=辛二醯苯胺氧肟酸)、羅米地辛

(Romidepsin) (Istodax)及貝林司他(Belinostat)強調保證了所注意之此臨床相關性的正確性(Marks, P. A.,等人, *Expert Opin Investig Drugs* **2010**, 19, (9), 1049-66)。

II類HDAC酶展現組織特異性表現且可在核與細胞質之間穿梭。對此類HDAC酶之興趣不斷增大,此乃因其受質較寬且並不限於組織蛋白。舉例而言,IIb類酶HDAC6主要駐留於細胞質中且因此,其受質係非組織蛋白,包括 α -微管蛋白、皮肌動蛋白(cortactin)、過氧化物氧還蛋白(Peroxiredoxin)、伴侶蛋白、HSP90、 β -連環蛋白、低氧可誘導因子-1 α (HIF-1 α)及其他蛋白(Li, Y.等人, *FEBS J* **2013**, 280, (3), 775-93; Shankar, S.等人, *Adv Exp Med Biol* **2008**, 615, 261-98)。

HDAC6在C-末端區處含有兩個功能同源催化結構域及泛素-結合鋅指結構域。HDAC6係可靠蛋白離胺酸去乙醯酶且似乎對無數生物過程係重要的且HDAC6之異常調控參與自癌症至神經變性疾病之多種病理狀況(Valenzuela-Fernandez, A.等人, *Trends Cell Biol* **2008**, 18, (6), 291-7; Simoes-Pires, C.等人, *Mol Neurodegener* **2013**, 8, (1), 7)。

HDAC6與微管蛋白穩定結合並調控其乙醯化狀態。由於微管係處於細胞自組織之中心,故HDAC6對微管蛋白之去乙醯化活性影響許多細胞過程並不令人驚奇。已知HDAC6在細胞遷移及細胞-細胞相互作用中起重要作用。HDAC6之異常調控與癌症發生相關(Valenzuela-Fernandez, A.等人, *Trends Cell Biol* **2008**, 18, (6), 291-7; Simoes-Pires, C.等人, *Mol Neurodegener* **2013**, 8, (1), 7)。舉例而言,HDAC6之過表現與腫瘤細胞之侵襲性轉移行為相關(Aldana-Masangkay, G. I.等人, *J Biomed Biotechnol* **2011**, 875824)。此外,HDAC6藉由使控制血管生成之若干關鍵因子去乙醯化直接或間接調控血管生成(Li, Y.等人, *FEBS J* **2013**, 280, (3), 775-93; Aldana-Masangkay, G. I.等人, *J Biomed Biotechnol* **2011**, 875824)。最近研究

亦表明，HDAC6調控CD133信號傳導路徑中 β -連環蛋白之乙醯化，已知其對於腫瘤幹細胞維持係重要的(Mak, A. B.等人，*Cell Rep* **2012**, 2, (4), 951-63)。

HDAC6亦經由若干不同機制與細胞存活路徑相關聯。HDAC6調控Hsp90伴侶之可逆乙醯化，該Hsp90伴侶之客戶蛋白包括類固醇激素受體及多種對細胞增殖及細胞凋亡至關重要之蛋白激酶。HDAC6之滅活干擾Hsp90之伴侶活性並減弱生長促進客戶蛋白之活性(Aldana-Masangkay, G. I.等人，*J Biomed Biotechnol* **2011**, 875824)。HDAC6經由其泛素結合結構域可結合多泛素化錯誤摺疊之蛋白並將其遞送至動力蛋白馬達蛋白用於運輸至聚集小體中由溶酶體降解(Kawaguchi, Y.等人，*Cell* **2003**, 115, (6), 727-38)。HDAC6亦藉由促進自體吞噬體與溶酶體融合在聚集小體之最終清除中起作用(Lee, J. Y.等人，*EMBO J* **2010**, 29, (5), 969-80；Iwata, A.等人，*J Biol Chem* **2005**, 280, (48), 40282-92；Pandey, U. B.等人，*Nature* **2007**, 447, (7146), 859-63)。

HDAC6之選擇性抑制可增強對DNA損害劑(例如依託泊苷(etoposide)及多柔比星(doxorubicin))之細胞凋亡反應(Namdar, M.等人，*Proc Natl Acad Sci U S A* **2010**, 107, (46), 20003-8)。相反，亦有證據支持HDAC6之抑制在保護正常細胞免於DNA損害誘發之細胞死亡且可促進神經元再生中之作用(Rivieccio, M. A.等人，*Proc Natl Acad Sci U S A* **2009**, 106, (46), 19599-604)。因此，HDAC6之抑制可顯著改良細胞毒性劑之治療指數。

HDAC6係神經系統中損傷後保護及再生之靶標。神經元損傷導致HDAC6表現增加且HDAC6之抑制可促進神經元之存活及再生。重要的是，HDAC6之選擇性抑制避免與非選擇性HDAC抑制劑(泛-HDAC抑制劑)相關之細胞死亡。因此，HDAC6可為用於治療(例如)中

風、缺血及脊髓損傷之有前景之靶標(Rivieccio, M. A.等人, *Proc Natl Acad Sci U S A* **2009**, 106, (46), 19599-604)。

有利的是具有較其他HDAC以更大功效抑制HDAC6且無不期望副作用之選擇性HDAC6抑制劑(Bradner等人, *Nat. Chem. Biol.*, **2010**, 6(3):238-243; WO-A2011/019393)。

鑒於僅抑制彼等與疾病狀態有關之HDAC同種型、最小化與疾病無關之蛋白之乙醯化及降低副作用及毒性之重要性，需要對特異性HDAC具有選擇性之新HDAC抑制劑。

TTK/Mps1 (一種雙重特異性蛋白激酶)已作為有絲分裂之主要調節劑出現。與高度增殖細胞中之其提出功能一致，發現在多種人類癌細胞系及原發性腫瘤組織中TTK/Mps1之含量升高。與許多細胞週期調節劑一樣，Mps1轉錄在多種人類腫瘤中失調。在若干人類癌症中發現升高之Mps1 mRNA含量，該等癌症包括甲狀腺乳頭狀癌、乳癌、胃癌組織、支氣管癌及肺癌(Mills, 1992編號187; Salvatore, 2007編號209; Yuan, 2006編號216; Kilpinen, 2010編號197; Daniel, 2010編號49; Landi, 2008編號217)。此外，Mps1之高含量與乳癌中之高組織學等級相關(Daniel, 2010編號49)。相反，Mps1 mRNA在休止細胞及具有低增殖指數之組織中顯著降低或不存在(Hogg, 1994編號190)。因此，升高Mps1含量與細胞增殖以及腫瘤侵犯性之間存在相關性。與致癌信號傳導促進Mps1表現之意見一致，Mps1之含量及活性在含有B-Raf (V600E)突變體之人類黑色素瘤細胞系(Cui, 2008編號153)中分別增加3倍及10倍。B-Raf或MEK1之抑制降低Mps1表現(Borysova, 2008編號147; Cui, 2008編號153)。

腫瘤細胞通常過表現紡錘體檢查點蛋白之觀察係複雜的，此乃因習用觀點可假定，腫瘤細胞可具有弱化檢查點，從而促使染色體錯誤分離及非整倍體性。實際上，自酵母至小鼠之顯著證據支持弱化檢

查點導致染色體不穩定之意見(Weaver, 2005編號218)。然而，關鍵檢查點蛋白之突變在人類腫瘤中罕見，且從未瞭解顯示受損檢查點信號傳導直接促使人類腫瘤發生之相關證據。已在膀胱癌(Olesen, 2001編號380)及肺癌(Nakagawa, 2008編號406)中之非催化性N末端中及胰臟癌(Carter, 2010編號384)及肺癌(Nakagawa, 2008編號406)中之激酶結構域中發現*MPS1*錯義突變。令人感興趣的是，截短蛋白之移碼突變係自胃癌(Ahn, 2009編號383)及結腸直腸癌(Niittymaki, 2011編號382)中之hMps1基因之微衛星不穩定性產生。因此，已在腫瘤衍生之細胞中檢測出hMPS1突變；然而，其對腫瘤形成之影響未知。

人類腫瘤中檢查點蛋白表現(例如Mps1)之高程度之盛行率推動與檢查點蛋白在癌細胞中之潛在作用有關之替代假設，即該等蛋白之過表現可促進癌症起始或非整倍體性癌細胞存活(Sotillo, 2007編號219；Daniel, 2010編號49)。因此，關鍵檢查點蛋白之減少可嚴重降低人類癌細胞存活力。針對若干檢查點蛋白(包括Mps1 (Fisk, 2003編號118；Daniel, 2010編號49), BubRI (Janssen, 2009編號173)及Mad2 (Kops, 2004編號220；Michel, 2004編號221))確認此預測。Hs578T乳房癌細胞中Mps1表現之阻抑亦降低異種移植物中該等細胞之致腫瘤性。癌細胞死亡可能係由於檢查點失效時之嚴重染色體分離錯誤所致。令人感興趣的是，存活降低Mps1含量之細胞通常展示較低含量之非整倍體性，此表明較低含量之潛在滅活檢查點之Mps1與非整倍體性相容(Daniel, 2010編號49)。此觀點與以下觀察之一致性良好：檢查點蛋白減少使得腫瘤細胞較未轉變人類纖維母細胞對低劑量之紡錘體毒素更敏感(Janssen, 2009編號173)。正常細胞與腫瘤細胞之間對檢查點抑制之差異細胞反應在研發靶向hMps1之潛在新抗癌藥物中可為關鍵的。

由於不同腫瘤具有不同程度之TTK表現，故最可能受益於抗TTK

療法之癌症係彼等表現極高程度之TTK/Mps1之腫瘤。需要藉由檢測腫瘤生檢中TTK/Mps1之表現程度鑑別癌細胞之有效方法。來自Chrion公司之Reinhard等人於2005年提出美國專利申請(US 20050058627)，其主張TTK可用作腫瘤診斷標記物並作為癌症治療之治療靶標。

文獻及專利中已闡述若干TTK/Mps1抑制劑。此列表包括SP600125 ($IC_{50}=250$ nM)、2-苯胺基嘌呤-8-酮S (AZ3146, $IC_{50}=35$ nM)、Mps1-IN-1 ($IC_{50}=370$ nM)、逆轉素(reversine) ($IC_{50}=3$ nM)、NMS-P715 ($IC_{50}=8$ nM)及MPI-0479605 ($IC_{50}=3.5$ nM)。NMS-P715已在卵巢異種移植物中進行測試且報導有前景之效能。總之，TTK/Mps1抑制劑研發仍處於極早臨床前階段。儘管Mps1抑制劑之不同小分子化學型具有可用性(參閱Liu及Winey, *Annual Review of Biochemistry* 2012)，但已解決之基本問題在於呈單一藥劑形式之Mps1抑制劑是否可在癌症治療中有效。首先，Mps1抑制劑之治療指數相當窄，此與Mps1在正常及癌細胞增殖中之基本功能一致。與此意見一致，動物異種移植物研究清楚地指示Mps1抑制展現顯著嗜中性球減少症及動物毒性(體重損失及死亡)(Brandi Williams, *Molecular Cancer Therapeutics Paper* 2011, *Mol Cancer Ther.* 2011年11月; 10(12):2267-75. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0453. Epub 2011年8月6日)。當前研究清楚地揭示，使用Mps1抑制劑作為單一藥劑在其癌症治療中清楚地具有其限制。僅需要新概念、方法及靶藥劑以克服成功癌症治療之該等障礙。

在Mps1生物學之本發明者觀察期間，其發現組織蛋白去乙酰酶抑制劑(HDACi)對Mps1功能具有意外的調節效應。特定而言，其發現HDAC抑制劑增加Mps1抑制劑之治療指數並假定HDAC抑制劑防止正常細胞而非癌細胞進入有絲分裂。這樣一來，Mps1抑制之效應將僅

在腫瘤細胞中表現，此乃因在HDACi存在下，正常細胞在進入有絲分裂中之前停止。另一機制係HDAC6抑制干擾對Mps1激酶活化至關重要之路徑。已充分確定，活性Mps1之成熟需要HDAC6-HSP90信號傳導軸。HDAC6之抑制加大Mps1抑制劑之效應。此處證實，HDAC抑制劑與Mps1抑制劑之組合引起穩健腫瘤抑制及最小細胞毒性。另外，組合HDAC抑制活性與Mps1抑制活性之雙重抑制劑在活體內腫瘤生長抑制中高度有效。

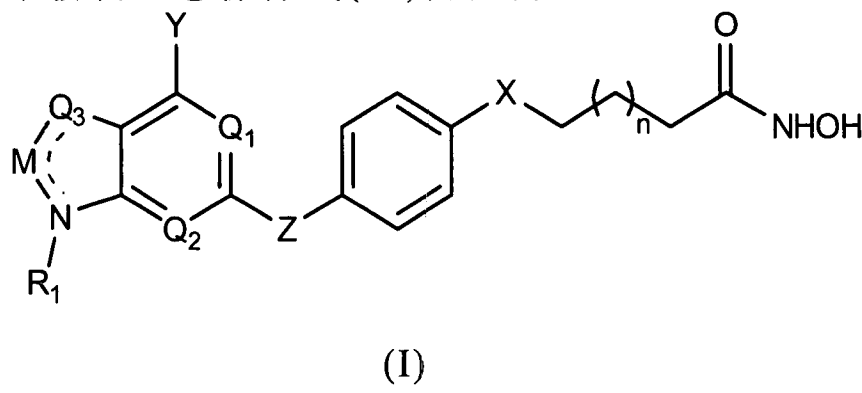
本發明闡述HDAC6及/或TTK/Mps1激酶之新選擇性抑制劑。

【發明內容】

本發明提供作為特異性組織蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑之新穎氧肟酸，包括醫藥上可接受之鹽，其可用於調節HDAC活性用於調節細胞活性，例如信號轉導、細胞增殖、細胞存活及細胞介素分泌。更特定而言，本發明係關於氧肟酸酯化合物，其抑制、調控及/或調節HDAC活性(具體而言HDAC6活性)及與如上文所提及細胞活性有關之信號轉導路徑。本發明亦提供作為TTK/Mps1激酶抑制劑之新穎化合物，包括醫藥上可接受之鹽，其可用於調節TTK/Mps1激酶活性用於調節細胞活性，例如信號轉導、細胞增殖、細胞存活及細胞介素分泌。

本發明亦提供能夠同時或以互斥方式抑制HDAC6活性及TTK/Mps1激酶活性二者且可用作治療劑之化合物。

本發明之態樣係式(IV)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Z係NH或CH₂；

X係O、S、SO、SO₂、CO、CR₂R₃、NR₄、SO₂NR₄、NR₄SO₂、CONR₄、NR₄CO、NR₄CO₂、NR₄(CO)NR₅或鍵；

M係CR₆或N；

Q₁及Q₂獨立地係N或CH；

在R₁不存在時，Q₃係CR₇或Q₃係NR₈；

n係0至6；

Y係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(CH₂)_n-芳基、(CH₂)_n-雜芳基、OR₉、SR₉、COR₉、COOR₉、SOR₉、SO₂R₉、SO₂NR₁₀R₁₁、NR₁₀R₁₁、NR₁₀SO₂R₉、NR₁₀COR₉、NR₁₀CO₂R₉、CONR₁₀R₁₁、CO₂NR₁₀R₁₁、NR₁₀(CO)NR₁₁，其各自可視情況經取代且其中R₁₀與R₁₁可一起形成可視情況經取代之雜環；

R₁係H、C₁-C₆烷基、鹵烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜芳基-烷基、雜環、碳環或不存在，其各自可視情況經取代；

R₂係H、C₁-C₆烷基、羥基、烷氧基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R₃係H、C₁-C₆烷基、烷氧基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R₄係H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R₅係H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R₆係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(CH₂)_n-芳基、(CH₂)_n-雜芳基、OR₉、SR₉、

COR_9 、 COOR_9 、 SOR_9 、 SO_2R_9 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{NR}_{10}\text{COR}_9$ 、 $\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $\text{CO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 或不存在，其中 R_{10} 與 R_{11} 可一起形成可視情況經取代之4至7員環；

R_7 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R_8 係H、 C_1 - C_6 烷基、鹵烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜芳基-烷基、雜環、碳環或不存在，其各自可視情況經取代；

R_9 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R_{10} 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；且

R_{11} 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代。

本發明之實例性實施例係式(I)化合物，其中Y係 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ； R_{10} 係烷基、芳基、雜芳基、芳基-烷基或雜芳基-烷基；且 R_{11} 係烷基或H，且其中 R_3 與 R_4 可一起形成視情況經取代之4至7員環。

本發明之實例性實施例係式(I)化合物，其中X係O、S、 SO_2 、 SO_2NR_4 或 CONR_4 。

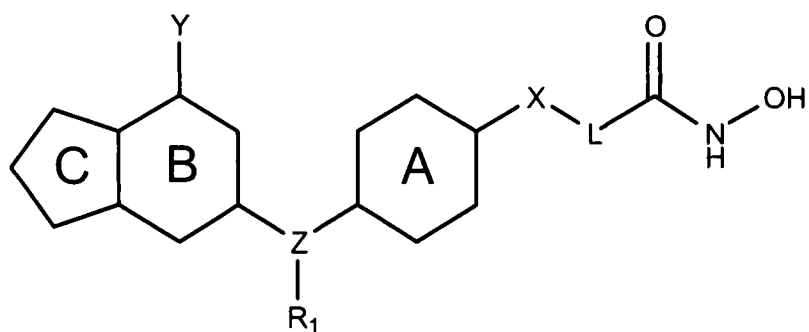
本發明之實例性實施例係式(I)化合物，其中n係2、3、4或5。

本發明之實例性實施例係式(I)化合物，其中 R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基； Q_3 係 NR_8 ，其中 R_8 不存在；且M係 CR_6 ，其中 R_6 係H。

本發明之實例性實施例係式(I)化合物，其中 R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基； Q_3 係 CR_7 ，其中 R_7 係H；且M係N。

本發明之實例性實施例係式(I)化合物，其中Y係芳基、雜芳基或 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 。

本發明之另一態樣係式(II)化合物：



(II)

或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，其中：

環A係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

環B係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

環C係視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基；

Z係N、CR₂、O、S、C=O、SO或SO₂；

R₁係H、不存在、C₁-C₆烷基、鹵烷基、羥基烷基、羧基烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代，且其中在Z係CR₂時，R₁與R₂可一起形成可視情況經取代之3至7員環；

X係O、S、SO、SO₂、CO、CR₂R₃、NR₄、SO₂NR₄、NR₄SO₂、CONR₄、NR₄CO、NR₄CO₂、NR₄(CO)NR₅或鍵；

Y係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(CH₂)_n-芳基、(CH₂)_n-雜芳基、OR₃、SR₃、COR₃、COOR₃、SOR₃、SO₂R₃、SO₂NR₄R₅、NR₄R₅、NR₄SO₂R₃、NR₄COR₃、NR₄CO₂R₃、CONR₄R₅、CO₂NR₄R₅、NR₄(CO)NR₅或不存在，其各自可視情況經取代且其中R₄與R₅可一起形成可視情況經取代之4至7員環；

L係C₁-C₉伸烷基、C₂-C₉伸烯基或C₂-C₉伸炔基，其任一者經取代或未經取代，其中該等伸烷基、伸烯基或伸炔基之一或多個碳原子視

情況經 O、S、SO、SO₂、SO₂NR₄、NR₄SO₂、NR₄、CO、CONR₄、NR₄CO、CO₂NR₄、NR₄CO₂、NR₄(CO)NR₅、環烷基或雜環替代，前提係雜原子並不直接鍵結至烯基或炔基碳，且毗鄰X之碳原子不應視情況經替代，以致產生雜原子-雜原子鍵；

R₂係H、C₁-C₆烷基、羥基、烷氧基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R₃係H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R₄係H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R₅係H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；且

n係1至4。

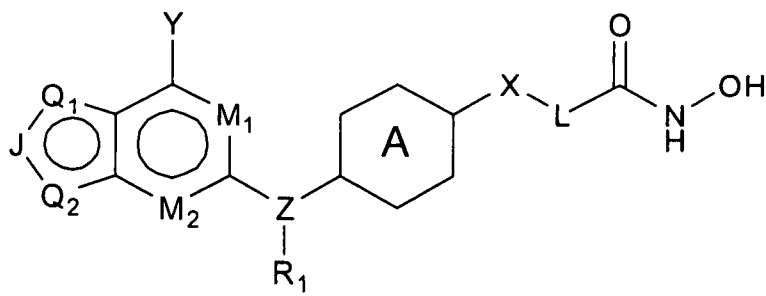
本發明之實例性實施例係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。

本發明之實例性實施例係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環B係苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。

本發明之實例性實施例係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環C係獨立地選自5員雜芳基或5員雜環烷基。

本發明之實例性實施例係化式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係芳基、雜芳基、(CH₂)_n-芳基、(CH₂)_n-雜芳基、NH₂、NH(烷基)、N(烷基)(烷基)、N(芳基)(烷基)、NH(環烷基)、N(烷基)(環烷基)、NH(雜芳基)、NH(雜環)、N(烷基)(雜芳基)、N(烷基)(雜環)、NH(烷基雜芳基)、NH(烷基雜環)、N(烷基)(烷基雜芳基)或N(烷基)(烷基雜環)。

本發明之另一態樣係式(III)化合物：



(III)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Z係N或CR₂；

R₁係H、C₁-C₆烷基、鹵烷基、羥基烷基、羧基烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代，其中在Z係CR₂時，R₁與R₂可一起形成可視情況經取代之3至7員環；

環A係視情況經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；

M₁及M₂獨立地係N或CR₃；

Q₁係CR₄、NR₅、O或S；

Q₂係CR₄、NR₅、O或S；

J係N或CR₆；

X係O、S、SO、SO₂、CO、CR₇R₈、NR₉、SO₂NR₉、NR₉SO₂、CONR₉、NR₉CO、NR₉CO₂、NR₉(CO)NR₁₀或鍵；

Y係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(CH₂)_n-芳基、(CH₂)_n-雜芳基、OR₈、SR₈、COR₈、COOR₈、SOR₈、SO₂R₈、SO₂NR₉R₁₀、NR₉R₁₀、NR₉SO₂R₈、NR₉COR₈、NR₉CO₂R₈、CONR₉R₁₀、CO₂NR₉R₁₀或NR₉(CO)NR₁₀，其各自可視情況經取代且其中R₉與R₁₀可一起形成可視情況經取代之雜環；

L係C₁-C₉伸烷基、C₂-C₉伸烯基或C₂-C₉伸炔基，其任一者經取代或未經取代，其中該等伸烷基、伸烯基或伸炔基之一或多個碳原子視情況經O、S、SO、SO₂、SR₈、SO₂NR₉、NR₉SO₂、NR₉、CO、

CONR₉、NR₉CO、CO₂NR₉、NR₉CO₂、環烷基或雜環替代，前提係雜原子並不直接鍵結至烯基或炔基碳，且毗鄰X之碳不應視情況經替代，以致產生雜原子-雜原子鍵；

R₂係H、C₁-C₆烷基、羥基、烷氧基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R₃係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、OR₈、SR₈、COR₈、COOR₈、SOR₈、SO₂R₈、SO₂NR₉R₁₀、NR₉R₁₀、NR₉SO₂R₈、NR₉COR₈、NR₉CO₂R₈、CONR₉R₁₀、CO₂NR₉R₁₀或NR₉(CO)NR₁₀，其各自可視情況經取代且其中R₉與R₁₀可一起形成可視情況經取代之雜環；

R₄係H、C₁-C₆烷基、鹵烷基、羥基烷基、羧基烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代；

R₅係H、C₁-C₆烷基、鹵烷基、羥基烷基、羧基烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代；

R₆係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、OR₈、SR₈、COR₈、COOR₈、SOR₈、SO₂R₈、SO₂NR₉R₁₀、NR₉R₁₀、NR₉SO₂R₈、NR₉COR₈、NR₉CO₂R₈、CONR₉R₁₀、CO₂NR₉R₁₀或NR₉(CO)NR₁₀，其各自可視情況經取代且其中R₉與R₁₀可一起形成可視情況經取代之雜環；

R₇係H、C₁-C₆烷基、烷氧基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R₈係H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R₉係H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R₁₀係H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳

基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；且

n 係1至4。

本發明之實例性實施例係式(III)化合物，其中 Z 係氮且 R_1 係H。

本發明之實例性實施例係式(III)化合物，其中 X 及 Z 彼此呈對位定向。

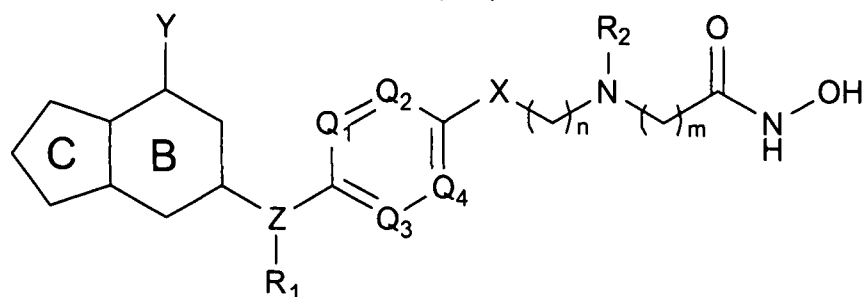
本發明之實例性實施例係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Y 係芳基、雜芳基、烷基-芳基、烷基-雜芳基、 NH_2 、 NH (烷基)、 N (烷基)(烷基)、 N (芳基)(烷基)、 NH (環烷基)、 N (烷基)(環烷基)、 NH (雜芳基)、 NH (雜環)、 N (烷基)(雜芳基)、 N (烷基)(雜環)、 NH (烷基雜芳基)、 NH (烷基雜環)、 N (烷基)(烷基雜芳基)或 N (烷基)(烷基雜環)。

本發明之實例性實施例係式(III)化合物，其中 M_1 及 M_2 獨立地係 N 或 CR_3 ，其中 R_3 係H。

本發明之實例性實施例係式(III)化合物，其中 Q_1 係 NR_5 ； Q_2 係 NR_7 ；且 J 係 CR_6 ，其中 R_5 不存在且 R_7 係H或烷基。

本發明之實例性實施例係式(III)化合物，其中 Q_1 係 NR_5 ； Q_2 係 NR_7 ；且 J 係 CR_6 ，其中 R_5 係烷基且 R_7 不存在。

本發明之另一態樣係式(IV)化合物：



(IV)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Z 係 N 或 CR_3 ；

R_1 係H、 C_1 - C_6 烷基、鹵烷基、羥基烷基、羧基烷基、芳基、芳

基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代，其中在Z係CR₃時，R₁與R₃可一起形成可視情況經取代之3至7員環；

R₂係H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_q-芳基、雜芳基、(CH₂)_q-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R₃係H、C₁-C₆烷基、羥基、烷氧基、芳基、(CH₂)_q-芳基、雜芳基、(CH₂)_q-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代，其中R₁與R₃可一起形成可視情況經取代之3至7員環；

Q₁、Q₂、Q₃及Q₄各自獨立地係N或CR₄；

環B係視情況經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；

環C係視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基；

X係O、S、SO、SO₂、CO、CR₅R₆、NR₇、SO₂NR₇、NR₇SO₂、CONR₇、NR₇CO、NR₇CO₂、NR₇(CO)NR₈或鍵，其中R₅與R₆可一起形成可視情況經取代之3至7員環；

Y係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(CH₂)_q-芳基、(CH₂)_q-雜芳基、OR₆、SR₆、COR₆、COOR₆、SOR₆、SO₂R₆、SO₂NR₇R₈、NR₇R₈、NR₇SO₂R₆、NR₇COR₆、NR₇CO₂R₇、CONR₇R₈、CO₂NR₇R₈、NR₇(CO)NR₈或不存在，其各自可視情況經取代且其中R₇與R₈可一起形成可視情況經取代之雜環；

在X係CR₅R₆時，n係1至5且m係1至5；

在X不為CR₅R₆時，n係2至4且m係1至4；

q係2至4；

R₄係H、CN、Cl、Br、I、F、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基 OR₆、SR₆、COR₆、COOR₆、SOR₆、SO₂R₆、SO₂NR₇R₈、NR₇R₈、NR₇SO₂R₆、NR₇COR₆、NR₇CO₂R₆、CONR₇R₈、



$\text{CO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ 或 $\text{NR}_7(\text{CO})\text{NR}_8$ ，其各自可視情況經取代且其中 R_7 與 R_8 可一起形成可視情況經取代之雜環；

R_5 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、烷氧基、芳基、 $(\text{CH}_2)_q$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_q$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R_6 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_q$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_q$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R_7 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_q$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_q$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R_8 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_q$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_q$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代。

本發明之實例性實施例係式(IV)化合物，其中環B與C一起形成嘌呤、吡啶并嘧啶、吡啶并吡啶、吡咯并嘧啶、噻唑并嘧啶、嘌呤酮、吲哚、吡咯并嘧啶酮或二氫吡咯并嘧啶。

本發明之實例性實施例係式(IV)化合物，其中 Q_1 及 Q_3 係N；且 Q_2 及 Q_4 係 CR_4 ，其中 R_4 係H。

本發明之實例性實施例係式(IV)化合物，其中 Q_1 及 Q_3 係 CR_4 ，其中 R_4 係H；且 Q_2 及 Q_4 係N。

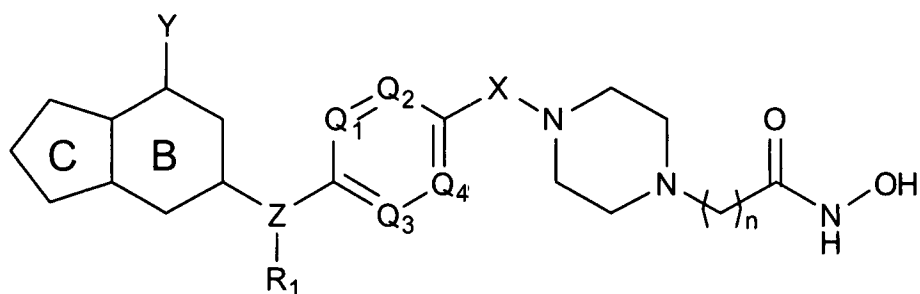
本發明之實例性實施例係式(IV)化合物，其中 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 及 Q_4 係 CR_4 ，其中 R_4 係H。

本發明之實例性實施例係式(IV)化合物，其中Z係N；且 R_1 係H。

本發明之實例性實施例係式(IV)化合物，其中X係O、 $(\text{CO})\text{NR}_8$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8$ ；且 R_8 係H、烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代。

本發明之實例性實施例係式(IV)化合物，其中n係3；m係1；且 R_2 係H或烷基。

本發明之另一態樣係式(V)化合物：



(V)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Z係N或CR₂；

R₁係H、C₁-C₆烷基、鹵烷基、羥基烷基、羧基烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代；

Q₁、Q₂、Q₃及Q₄各自獨立地係N或CR₃；

環B係視情況經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；

環C係視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基；

R₂係H、C₁-C₆烷基、羥基、烷氧基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代，其中R₁與R₃可一起形成可視情況經取代之3至7員環；

X係(CR₄R₅)_n、SO₂、CO、NR₆CO或不存在；

Y係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(CH₂)_n-芳基、(CH₂)_n-雜芳基、芳基OR₆、SR₆、COR₆、COOR₆、SOR₆、SO₂R₆、SO₂NR₇R₈、NR₇R₈、NR₇SO₂R₆、NR₇COR₆、NR₇CO₂R₆、CONR₇R₈、CO₂NR₇R₈或不存在，且其中R₇與R₈可一起形成可視情況經取代之4至7員環；

n = 1-4；

R₃係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、OR₆、SR₆、COR₆、COOR₆、SOR₆、SO₂R₆、SO₂NR₇R₈、NR₇R₈、NR₇SO₂R₆、NR₇COR₆、NR₇CO₂R₆、

CONR_7R_8 、 $\text{CO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ 或 $\text{NR}_7(\text{CO})\text{NR}_8$ ，其各自可視情況經取代且其中 R_7 與 R_8 可一起形成可視情況經取代之雜環；

R_4 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R_5 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R_6 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R_7 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；且

R_8 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代。

本發明之實例性實施例係式(I)化合物，其中環B與C一起形成嘌呤、吡啶并嘧啶、吡啶并吡啶、吡咯并嘧啶、噻唑并嘧啶、嘌呤酮、吲哚、吡咯并嘧啶酮或二氫吡咯并嘧啶。

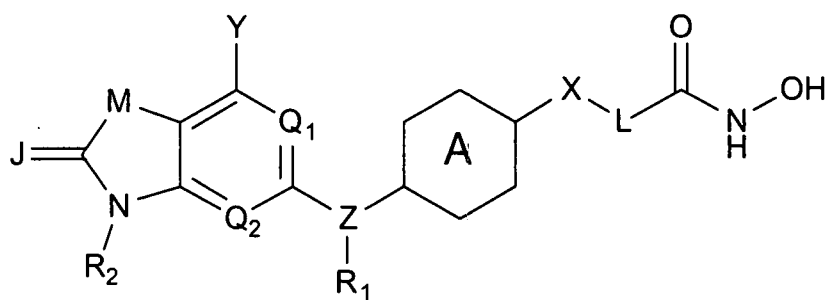
本發明之實例性實施例係式(V)化合物，其中Z係N，且 R_1 係H。

本發明之實例性實施例係式(V)化合物，其中 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 及 Q_4 係 CR_3 ，其中 R_3 係H。

本發明之實例性實施例係式(V)化合物，其中X係 CR_4R_5 、 SO_2 、 CO 、 NR_4CO 或不存在。

本發明之實例性實施例係式(V)化合物，其中Y係芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基或 NR_7R_8 。

本發明之另一態樣係式(VI)化合物：



(VI)

或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，其中：

環A係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

Z係N或CR₃；

R₁係H、C₁-C₆烷基、鹵烷基、羥基烷基、羧基烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代；

R₂係視情況經取代之C₁-C₆烷基、醯基、芳基或雜芳基；

Q₁及Q₂獨立地係N或CR₄；

M係NR₅、CR₆R₇、O或S；

J係O、S或不存在；

X係O、S、SO、SO₂、CO、CR₈R₉、NR₁₀、SO₂NR₁₀、NR₁₀SO₂、CONR₁₀、NR₉CO、NR₁₀CO₂、NR₁₀(CO)NR₁₁或不存在；

Y係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(CH₂)_n-芳基、(CH₂)_n-雜芳基、OR₉、SR₉、COR₉、COOR₉、SOR₉、SO₂R₉、SO₂NR₁₀R₁₁、NR₁₀R₁₁、NR₁₀SO₂R₉、NR₁₀COR₉、NR₁₀CO₂R₉、CONR₁₀R₁₁、CO₂NR₁₀R₁₁或不存在，其中R₁₀與R₁₁可一起形成可視情況經取代之4至7員環；

L係C₁-C₉伸烷基、C₂-C₉伸烯基或C₂-C₉伸炔基，其任一者經取代或未經取代，其中該等伸烷基、伸烯基或伸炔基之一或多個碳原子視情況經O、S、SO、SO₂、SO₂NR₁₀、NR₁₀SO₂、NR₁₀、CO、CONR₁₀、NR₁₀CO、CO₂NR₁₀、NR₁₀CO₂、環烷基或雜環替代，前提係雜原子並不直接鍵結至烯基或炔基碳，且毗鄰X之碳不應視情況經替代，以致

產生雜原子-雜原子鍵；

R_3 係H、 C_1 - C_6 烷基、羥基、烷氧基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代，其中 R_1 與 R_3 可一起形成可視情況經取代之3至7員環；

R_4 係H、CN、Cl、Br、I、F、 C_1 - C_6 烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基 OR_9 、 SR_9 、 COR_9 、 $COOR_9$ 、 SOR_9 、 SO_2R_9 、 $SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{10}SO_2R_{11}$ 、 $NR_{10}COR_9$ 、 $NR_{10}CO_2R_9$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 或 $CO_2NR_{10}R_{11}$ ，其中 R_{10} 與 R_{11} 可一起形成可視情況經取代之4至7員環；

R_5 係視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基、醯基、芳基或雜芳基；

R_6 係H、 C_1 - C_6 烷基、羥基、烷氧基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環；

R_7 係H、 C_1 - C_6 烷基、羥基、烷氧基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代，其中 R_6 與 R_7 可一起形成可視情況經取代之3至7員環；

R_8 係H、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R_9 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R_{10} 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；

R_{11} 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者經取代或未經取代；且

n 係1至4。

本發明之實例性實施例係式(VI)化合物，其中Z係N；且 R_1 係H。

本發明之實例性實施例係式(VI)化合物，其中 Q_1 及 Q_2 獨立地係N

或 CR_4 ，其中 R_4 係H。

本發明之實例性實施例係式(VI)化合物，其中M係 CR_6R_7 ，其中 R_6 及 R_7 係烷基，或一起形成3、4或5員環。

本發明之實例性實施例係式(VI)化合物，其中環A係苯基。

本發明之實例性實施例係式(VI)化合物，其中X及Z彼此呈對位定向。

本發明之實例性實施例係式(VI)化合物，其中X係O、 CR_8R_9 或 $CONR_{10}$ 。

本發明之實例性實施例係式(VI)化合物，其中J係O或不存在。

本發明之實例性實施例係式(VI)化合物，其中Y係芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基或 NR_7R_8 。

本發明之實例性實施例係式(VI)化合物，其中L係 C_3 - C_8 伸烷基。

在實例性實施例中，本發明提供作為HDAC抑制劑之化合物，例如彼等選自式(I)至(VI)者，其抑制至少一種選自由以下組成之群之HDAC同種型：HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9及其組合。

在另一實例性實施例中，本發明提供對HDAC6同種型具有選擇性之HDAC抑制劑，例如彼等選自式(I)至(VI)者。

在另一實例性實施例中，本發明提供TTK/Mps1激酶抑制劑，例如彼等選自式(I)至(VI)者。

在另一實例性實施例中，本發明提供作為HDAC6及TTK/Mps1激酶之抑制劑之化合物，例如彼等選自式(I)至(VI)者。

在另一實例性實施例中，本發明提供HDAC6抑制劑及/或TTK/Mps1激酶抑制劑(例如彼等選自式(I)至(VI)者)之用途，其用於藉由單獨投與治療有效量之化合物或與已知治療劑共投與來治療或預防哺乳動物(例如人類)之免疫、增殖、發炎、自體免疫或過敏性病症或

疾病、或移植排斥、或移植物抗宿主疾病、或神經變性疾病或神經元損傷之方法中。

在另一實例性實施例中，本發明提供化合物(例如彼等選自式(I)至(VI)者)、及/或如本文所述該等化合物之醫藥上可接受之鹽且包括醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。

在另一實例性實施例中，本發明提供本文所述一或多種化合物或該一或多種化合物之醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，其用於欲治療或預防病症或疾病(例如本文所述之特定者)之療法中。

在另一實例性實施例中，本發明提供本文所述一或多種化合物或該一或多種化合物之醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，其用於治療、預防癌症或延遲癌症進展。

在另一實例性實施例中，本發明提供本文所述化合物或該一或多種化合物之醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，其用於治療、預防神經變性病或延遲其進展。

在另一實例性實施例中，本發明提供本文所述化合物或一或多種化合物之醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，其用於治療、預防發炎或延遲其進展。

在另一實例性實施例中，本發明提供治療由HDAC酶介導之疾病之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所述一或多種化合物，例如式(I)至(VI)化合物。其他方法涉及藉由投與一或多種本發明化合物與已知可治療或預防癌症、神經變性病及發炎之藥劑之共療法。

在另一實例性實施例中，本發明提供治療、預防個體之癌症、神經變性病或發炎或延遲其進展的方法，其包含投與治療有效量之本發明化合物(例如式(I)至(VI)化合物)或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物，進一步包含與已知用於治療或預防癌症、神經變性病及發

炎之其他藥劑之組合療法。

【圖式簡單說明】

圖1圖解說明在用實例2-4之化合物處理時微管蛋白醯化之結果。

圖2圖解說明在用實例8之化合物處理時微管蛋白醯化之結果。

圖3圖解說明在用實例2之化合物處理時小鼠異種移植物模型上腫瘤生長抑制之結果。

【實施方式】

以下說明實際上僅具有實例性且並不意欲限制本發明、申請案或本文所述化合物之用途。

本揭示內容之各個實施例亦可包括申請專利範圍中所列舉之各個要素之排列，如同每一從屬項皆係納入前述從屬項以及獨立項中之每一者之限制之多重從屬項一般。該等變更明確在本揭示內容之範疇內。

除非另外定義，否則本文所用技術及科學術語均具有與本發明所屬之熟習此項技術者通常所瞭解含義相同的含義。儘管任何類似或等同於本文所闡述者之方法、裝置及材料可用於本發明之實踐或測試中，但現闡述較佳方法、裝置及材料。

定義

除非上下文另外明確說明，否則如本文所用單數形式「一」(「a」、「an」)及「該」包括複數個提及物，且可與「至少一」及「一或多」互換使用。

除非另有指示，否則本說明書及申請專利範圍中用於表示成份之量、尺寸、反應條件等之所有數值皆應理解為在所有情況下受術語「約」修飾。

如本文所用術語「活性」係指所提及分子在細胞內部及/或外部之活化、產生、表現、合成、細胞間效應及/或病理或異常效應。

如本文所用術語「包含」(「comprises」、「comprising」)、「包括」(「includes」、「including」)、「含有」(「containing」)及其任何變化形式皆意欲涵蓋非排他性包括，使得包含、包括或含有要素或要素列表之製程、方法、製程界定產物(product-by-process)或物質之組合物並不僅包括彼等要素，而是可包括並未明確列舉或該等製程、方法、製程界定產物或物質之組合物所固有的其他要素。

如本文所用術語「組織蛋白去乙醯酶」或「HDAC」係指能夠自蛋白質(其包括(但不限於)組織蛋白及微管)解離乙醯基($-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$)之酶之種類中之任一成員。組織蛋白去乙醯酶可具有鋅依賴性。HDAC之實例包括(但不限於) HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10及HDAC11。

除非另有說明，否則如本文所用，使用「或」意指「及/或」。同時，除非另外明確說明，否則諸如「元素」或「組份」等術語涵蓋包含一個單元之元素及組份及包含一個以上單元之元素及組份兩種情況。

本文所用術語「醫藥上可接受」或「藥理上可接受」係指在投與動物或人類時不產生不良、過敏性或其他不利反應之分子實體及組合物。

本文所用術語「醫藥上可接受之載劑」包括任何及所有溶劑或分散介質，其包括但不限於水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及諸如此類)、其適宜混合物、及植物油、塗料、等滲及吸收延遲劑、脂質體、市售清潔劑及諸如此類。亦可向該等載劑中納入補充性生物活性成份。

本文所用術語「經取代」意指分子排列之至少一個氫原子經氫取代基替代。舉例而言，在側氧基取代基($=\text{O}$)之情形下，兩個氫

原子經替代。在經替代時，替代基團稱作「取代基」。取代基可包括(但不限於)鹵素、羥基、側氧基、氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基、烷氧基、烷硫基、鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環及雜環烷基以及 $-NRaRb$ 、 $-NRaC(=O)Rb$ 、 $-NRaC(=O)NRaNRb$ 、 $-NRaC(=O)ORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-C(=O)Ra$ 、 $-C(=O)ORa$ 、 $-C(=O)NRaRb$ 、 $-OC(=O)NRaRb$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SORa$ 、 $-S(=O)aR$ 、 $-OS(=O)_2Ra$ 及 $-S(=O)ORa$ 。另外，上述取代基可進一步經一或多個上述取代基取代，使得取代基包含經取代之烷基、經取代之芳基、經取代之芳基烷基、經取代之雜環基或經取代之雜環烷基。 Ra 及 Rb 在此上下文中可相同或不同且通常包括(但不限於)氫、烷基、鹵烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、雜環基、經取代之雜環基、雜環烷基或經取代之雜環烷基。

如本文所用術語「未經取代」係指任何不含附接至化合物額外取代基之化合物。未經取代之化合物係指無額外取代基之化合物之化學構成，例如，化合物不含保護基團。

如本文所用術語「烷基」意指含有1至10個碳原子之任何直鏈或具支鏈、非環狀或環狀、不飽和或飽和脂肪族烴，而術語「低碳烷基」具有與烷基相同之含義，但含有1至6個碳原子。術語「高碳烷基」與烷基相同之含義，但含有2至10個碳原子，例如6至10個碳原子。代表性飽和直鏈烷基包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基及諸如此類；而飽和具支鏈烷基包括(但不限於)異丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、異戊基及諸如此類。環狀烷基可藉由接合兩個鍵結至相同原子之烷基或藉由接合兩個各自鍵結至相鄰原子之烷基來獲得。代表性飽和環狀烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及諸如此類；而不飽和環狀烷基包括(但不限於)環戊烯基及環己烯基及諸如此類。

環狀烷基在本文中亦稱作「環烷基」、「同素環」(「homocycles」或「homocyclic rings」)。不飽和烷基在相鄰碳原子之間含有至少一個雙鍵或三鍵(分別稱作「烯基」或「炔基」)。代表性直鏈及具支鏈烯基包括(但不限於)乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基及諸如此類；而代表性直鏈及具支鏈炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基及諸如此類。

如本文所用術語「芳基」係指任何芳香族碳環部分，例如但不限於苯基或萘基。

如本文所用術語「芳基烷基」或「芳烷基」係指至少一個烷基氫原子經芳基部分替代之任何烷基，例如苄基，但不限於 $-(CH_2)_2$ 苯基、 $-(CH_2)_3$ 苯基、 $-CH(苯基)_2$ 及諸如此類。

如本文所用術語「鹵素」係指氟、氯、溴或碘部分。

如本文所用術語「鹵烷基」係指至少一個氫原子經鹵素替代之任何烷基，例如三氟甲基及諸如此類。

如本文所用術語「雜芳基」係指具有5至10個成員且具有至少一個選自氮、氧及硫之雜原子且含有至少一個碳原子的任何芳香族雜環，其包括但不限於單環及二環環系統。代表性雜芳基包括(但不限於)呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡咯基、吡啶基、異吡啶基、氮雜吡啶基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、噁唑基、異噁唑基、苯并噁唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、異噻唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噌啉基、酞嗪基或喹啉基。

如本文所用術語「雜芳基烷基」係指至少一個烷基氫原子經雜芳基部分替代之任何烷基，例如 $-CH$ 吡啶基、 $-CH_2$ 嘧啶基及諸如此

類。

如本文所用術語「雜環」或「雜環狀」或「雜環狀環」意指任何4-至7員單環雜環或任何7-至10員二環雜環，其係飽和、不飽和或芳香族，且其含有1至4個獨立選自氮、氧及硫之雜原子，且其中氮及硫雜原子可視情況經氧化，且氮雜原子可視情況經四級銨化，且包括任一上述雜環與苯環稠合之二環。雜環可經由任一雜原子或碳原子附接。雜環可包括由彼等上文所定義者例示之雜芳基。因此，除下文所列舉之雜芳基外，雜環亦可包括(但不限於)嗎啉基、吡咯啉酮基、吡咯啉基、六氫吡啶基、乙內醯脲基、戊內醯胺基、環氧乙烷基、環氧丙烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫硫吡喃基及諸如此類。

如本文所用術語「雜環烷基」係指至少一個烷基氫原子經雜環替代之任何烷基，例如-CH₂嗎啉基及諸如此類。

如本文所用術語「同素環」或「環烷基」係指含有3至7個碳原子之任何飽和或不飽和(而非芳香族)碳環，例如但不限於環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環己烯及諸如此類。

如本文所用術語「烷基胺基」係指經由氮橋(即，-N-(烷基)N，例如二烷基胺基)附接之至少一個烷基部分，其包括但不限於甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基及諸如此類。

如本文所用術語「烷基氧基」或「烷氧基」係指經由氧橋(即，-O-烷基)附接之任何烷基部分，例如但不限於甲氧基、乙氧基及諸如此類。

如本文所用術語「烷硫基」係指經由硫橋(即，-S-烷基)附接之任何烷基部分，例如但不限於甲硫基、乙硫基及諸如此類。

術語「烯基」係指其中具有一或多個雙鍵之無支鏈或具支鏈烴

鏈。烯基之雙鍵可未結合或結合至另一不飽和基團。適宜烯基包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。烯基可未經取代或經一個或兩個適宜取代基取代。

術語「炔基」係指其中具有一或多個三鍵之無支鏈或具支鏈炔鏈。炔基之三鍵可未結合或結合至另一不飽和基團。適宜炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基及4-丁基-2-己炔基。炔基可未經取代或經一個或兩個適宜取代基取代。

如本文所用術語「伸烷基」、「伸烯基」及「伸炔基」分別係指二價烷烴、烯烴及炔烴。應理解，伸烷基、伸烯基及伸炔基可為直鏈或具支鏈。伸烷基、伸烯基及伸炔基亦可經取代及未經取代。

如本文所用術語「鹽」係指任何與本文所述鑑別化合物複合之鹽。該等鹽之實例包括(但不限於)與無機酸(例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸及諸如此類)形成之酸加成鹽及與有機酸(例如但不限於、乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、蘋果酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、抗壞血酸、苯甲酸、鞣酸、撲酸、海藻酸、聚麩胺酸、蔡磺酸、蔡二磺酸及聚半乳糖醛酸)形成之鹽。鹽化合物亦可以熟習此項技術者已知之醫藥上可接受之四級鹽形式投與，該等鹽特定而言包括式- $\text{NRR}'\text{R}''+\text{Z}^-$ 之四級銨鹽，其中R、R'、R''獨立地係氫、烷基或苄基，且Z係相對離子，包括但不限於氯離子、溴離子、碘離子、烷氧根、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根(例如苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、羥乙酸根、馬來酸根、蘋果酸根、富馬酸根、檸檬酸根、酒石酸根、抗壞血酸根、肉桂酸根、扁桃酸根及二苯基乙酸根)。鹽化合物亦可以具有經取代或未經取代之部分式之醫藥上可接受之吡啶陽離子鹽形式投與：其中Z係相對離子，包括但不限

於氯離子、溴離子、碘離子、烷氧根、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根、或羧酸根(例如苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、羥乙酸根、馬來酸根、蘋果酸根、富馬酸根、檸檬酸根、酒石酸根、抗壞血酸根、肉桂酸根、扁桃酸根及二苯基乙酸根)。

如本文所用術語「前藥」係指可水解、氧化或以其他方式在生物條件下(活體外或活體內)發生反應以提供本發明化合物的化合物衍生物。前藥可僅在生物條件下之一些反應後變得具有活性，但其可在其未反應形式時具有活性。本文涵蓋之前藥之實例包括(但不限於)本發明化合物之類似物或衍生物，及/或其鹽(在鹽形成係可能時)，但特定而言係鋅結合硫醇部分之衍生物。前藥部分之實例包括經取代及未經取代之具支鏈或無支鏈低碳烷基酯部分(例如，丙酸酯)、低碳烯基酯、二-低碳烷基-胺基低碳烷基酯(例如，二甲基胺基乙基酯)、醯基胺基低碳烷基酯(例如，乙醯基氧基甲基酯)、醯氧基低碳烷基酯(例如，特戊醯基氧基甲基酯)、芳基酯(例如，苯基酯)、芳基-低碳烷基酯(例如，苄基酯)、雜芳基酯(例如，菸鹼酸酯)、經取代(例如，經甲基、鹵基或甲氧基取代基取代)芳基及芳基-低碳烷基酯、醯胺、低碳烷基醯胺、二-低碳烷基醯胺及羥基醯胺。天然胺基酸酯或其鏡像異構物、二肽酯、磷酸酯、甲氧基磷酸酯、二硫化物及二硫化物二聚體亦可作為前藥。前藥及其使用為業內熟知(例如，參見Berge等人1977)。前藥通常可使用熟知方法(例如彼等闡述於Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (Manfred E. Wolff編輯1995)及(Rautio, 2008)中者)來製備。

「癌症」係用於異常細胞在不受控制下分化且能夠侵襲其他組織之疾病之術語。存在100種以上不同類型之癌症。大部分癌症係針對其開始之器官或細胞之類型命名-例如，始於結腸之癌症稱作結腸癌；始於皮膚之基底細胞之癌症稱作基底細胞癌。癌症之主要類別包

括癌瘤、肉瘤、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤及中樞神經系統癌症。一些常見癌症類型包括(但不限於)膀胱癌、乳癌、結腸及直腸癌、子宮內膜癌、腎(腎細胞)癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、胰臟癌、前列腺癌、皮膚癌(非黑色素瘤)及甲狀腺癌。在一個實施例中，本文治療涵蓋之癌症包括結腸及乳癌。

「神經變性」疾病或病況係用於主要侵襲人類腦中之神經元之多種病況的術語。一些常見神經變性疾病係帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及其他失智症、運動神經元疾病、普裡昂疾病(prion disease)、杭丁頓氏症、脊髓小腦性共濟失調及脊髓性肌萎縮。

術語「降低」、「抑制」、「減少」、「減小」、「防止」及語法等效形式(包括「較低」、「較小」等)在提及相對於經治療個體之未經治療個體之任何症狀時意指，經治療個體之症狀之量及/或量值較未治療個體低由任何醫學培訓人員識別為臨床上相關之任何量。在各個實施例性實施例中，經治療個體之症狀之量及/或量值較未經治療個體之症狀之量及/或量值低至少10%、低至少25%、低至少50%、低至少75%及/或低至少90%。

如本文所用術語「抑制化合物」係指在使得結合配偶體對其天然配體無反應之條件下能夠與結合配偶體相互作用(即，例如附接、結合等)的任何化合物。抑制化合物可包括(但不限於)小有機分子、抗體及蛋白/肽。

如本文所用術語「附接」係指介質(或載劑)與藥物之間之任何相互作用。附接可為可逆的或不可逆的。該附接包括(但不限於)共價鍵結、離子鍵結、凡得瓦力(Van der Waals forces)或摩擦力及諸如此類。若藥物灌滿、納入介質(或載劑)、經其塗佈、與其呈懸浮液、與

其呈溶液、與其混合等，則藥物附接至介質(或載劑)。

如本文所用術語「藥物」或「化合物」係指能夠投與之達成期望效應之任何藥理學活性物質。藥物或化合物可為合成或天然非肽、蛋白或肽、寡核苷酸或核苷酸、多糖或糖。

如本文所用術語「投與」(「administered」或「administering」)係指向患者提供組合物以使得組合物對患者具有其預期效應之任何方法。投與之實例性方法係藉由直接機制，例如局部組織投與(即，例如血管外放置)、經口攝取、經皮貼劑、外敷、吸入、栓劑等。

如本文所用術語「患者」係動物，例如哺乳動物，例如需要住院之人類。舉例而言，門診病人及護理院中之人係「患者」。患者可包含任何年齡之人類或非人類動物且因此包括成人及青少年(即，兒童)。預期術語「患者」並不意味著需要醫學治療，因此，患者可自願地或無心地為臨床或支持基本科學研究之實驗之一部分。

如本文所用術語「個體」係指脊椎動物，較佳哺乳動物，更佳靈長類動物，仍更佳人類。哺乳動物包括(但不限於)人類、靈長類動物、野生動物、兇猛動物、農場動物、運動動物及寵物。

本發明之實例性實施例

本發明提供作為特異性組織蛋白去乙酰酶(HDAC)及/或TTK/Mps1激酶抑制劑之新穎氧肟酸，包括醫藥上可接受之鹽，其可用於調節HDAC活性及/或TTK/Mps1激酶活性，且因此改變細胞活性，例如信號轉導、細胞增殖、細胞存活及細胞介素分泌。

在實例性實施例中，本發明提供對HDAC6抑制具有選擇性之化合物，其用於治療及/或預防以下疾病：例如免疫、發炎、自體免疫、過敏性病徵、增殖疾病，例如癌症、神經變性病徵或神經疾病。

在實例性實施例中，本發明提供對TTK/Mps1激酶抑制具有選擇性之化合物，其用於治療及/或預防以下疾病：例如免疫、發炎、自

體免疫、過敏性病徵、增殖疾病，例如癌症、神經變性病徵或神經疾病。

在實例性實施例中，本發明提供能夠同時或以互斥方式抑制HDAC6及TTK/Mps1激酶之化合物，其治療及/或預防以下疾病：例如免疫、發炎、自體免疫、過敏性病徵、增殖疾病，例如癌症、神經變性病徵或神經疾病。

在實例性實施例中，本發明提供除一或多種本文所述化合物外亦包含至少一種醫藥上可接受之載劑的醫藥組合物。該組合物可以用於期望投與途徑之任一適宜形式存在。若該組合物欲經口投與，則可使用任一適宜經口遞送劑型，包括但不限於錠劑、膠囊(固體或液體填充)、粉劑、顆粒、糖漿及其他液體、酏劑、吸入劑、口含錠、菱形錠劑及溶液。亦提供呈溶液、懸浮液及乳液形式之可注射組合物或i.v.輸注液。

在再一實例性實施例中，本發明之醫藥組合物可含有一或多種額外治療劑以(例如)增加效能或減少副作用。在一些實施例中，醫藥組合物進一步含有一或多種選自活性成份之額外治療劑，該等活性成份可用於治療或抑制由HDAC6及/或TTK/Mps1激酶直接或間接介導之疾病。該等活性成份之實例係(但不限於)用以治療或抑制以下疾病之藥劑：例如免疫、發炎、自體免疫、過敏性病徵、增殖疾病，例如癌症、神經變性病徵或神經疾病。

在另一實例性實施例中，治療包括額外治療劑，例如抗癌劑。抗癌劑之實例包括(但不限於)烷基化劑，例如環磷醯胺、達卡巴嗪(dacarbazine)及順鉑；抗代謝物，例如胺甲喋呤(methotrexate)、巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、氟尿嘧啶及阿糖胞苷；植物鹼，例如長春鹼(vinblastine)及太平洋紫杉醇(paclitaxel)；抗腫瘤抗生素，例如多柔比星、博來黴素(bleomycin)及絲裂黴素(mitomycin)；激素/抗激素，例

如普賴松(prednisone)、他莫昔芬(tamoxifen)及氟他胺(flutamide)；其他類型之抗癌劑，例如天冬醯胺酶、利妥昔單抗(rituximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、伊馬替尼(imatinib)、視黃酸及衍生物、群落刺激因子、阿米福汀(amifostine)、喜樹鹼(camptothecin)、托泊替康(topotecan)、沙利竇邁(thalidomide)類似物(例如雷利竇邁(lenalidomide))、CDK抑制劑、蛋白酶體抑制劑(例如萬科(Velcade))及其他HDAC抑制劑。

在特定實例性實施例中，靶疾病係類風濕性關節炎、骨關節炎；類風濕性脊柱炎；牛皮癬；缺血後灌注損傷；發炎性腸病；慢性發炎性肺病、濕疹、氣喘、牛皮癬、缺血/再灌注損傷、潰瘍性結腸炎、急性呼吸窘迫症候群、牛皮癬關節炎、感染性關節炎、進行性慢性關節炎、變形性關節炎、骨關節炎、創傷性關節炎、痛風性關節炎、雷德氏症候群(Reiter's syndrome)、多軟骨炎、急性滑膜炎及脊柱炎、腎小球性腎炎、溶血性貧血、再生障礙性貧血、特發性血小板減少症、嗜中性球減少症、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、宿主抗移植物疾病、同種異體移植排斥、慢性甲狀腺炎、格雷夫氏病(Graves' disease)、硬皮病、糖尿病、活動型肝炎、原發性膽汁性肝硬化、重症肌無力、多發性硬化、全身性紅斑狼瘡、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、慢性腎功能不全、特發性口炎性腹瀉、類肉瘤病、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、眼色素層炎、結膜炎、角膜結膜炎、中耳炎、牙周病、肺間質纖維化、氣喘、支氣管炎、鼻炎、竇炎、肺塵症、肺功能不全症候群、肺氣腫、肺纖維化、矽肺或慢性發炎性肺病。

在特定實例性實施例中，靶疾病係蛋白沈積病症、威爾遜氏病(Wilson's disease)、脊髓小腦性共濟失調、普裡昂疾病、帕金森氏病、杭丁頓氏症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、脊髓性肌萎縮、脊髓

及延髓肌萎縮、澱粉樣變性、阿茲海默氏病、亞力山大氏病 (Alexander's diseases)、酒精肝病、囊性纖維化、匹克氏病 (Pick's disease) 及路易氏體失智症 (Lewy body dementia)。在特定實施例中，本發明化合物可用於與微管蛋白去乙酰化活性相關之病症。

在另一實例性實施例中，本發明提供抑制或治療有需要之個體之自異常細胞增殖及/或分化引起之疾病的方法，其包含向該個體投與治療有效量之一或多種本發明化合物。在一個實施例中，抑制或治療疾病之方法包含向有需要之個體投與包含有效量之一或多種本發明化合物及醫藥上可接受之載劑的組合物。欲投與之組合物可進一步含有治療劑，例如抗癌劑或用以治療神經變性疾病之藥劑。

儘管本發明已參照多個實施例進行特定顯示及闡述，但熟習此項技術者應瞭解，可對本文揭示之各個實施作出形式及細節變化而不背離本發明之精神及範疇且本文揭示之各個實施例並不意欲用作對申請專利範圍之範疇之限制。本文中所引用之所有參考文獻皆以全文引用之方式併入本文中。

本發明之實例性化合物

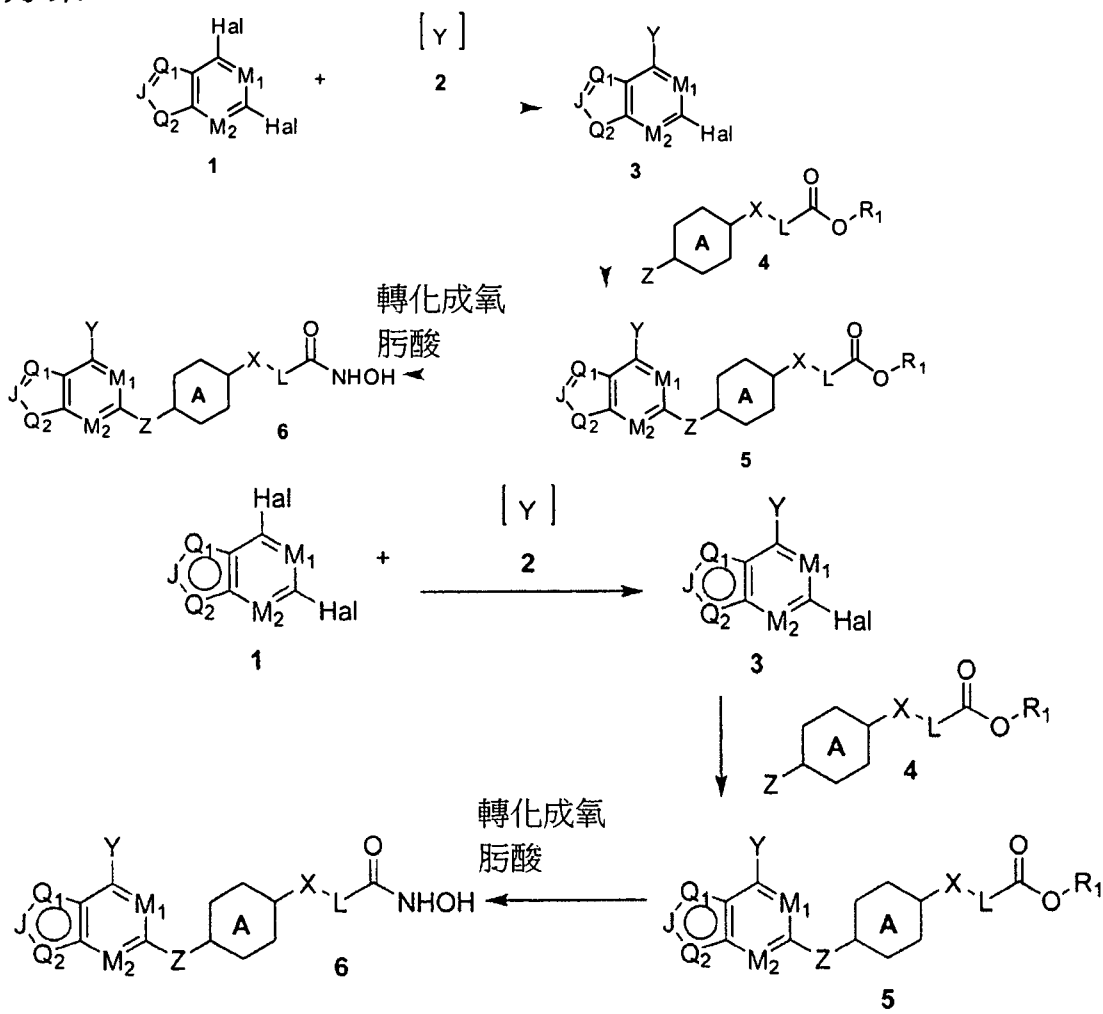
本發明化合物在本文中係藉由其化學結構及/或化學名稱來定義。本發明化合物通常係根據IUPAC或CAS命名系統來命名。可使用熟習此項技術者熟知之縮寫。在藉由化學結構及化學名稱來提及化合物且化學結構與化學名稱相衝突時，化學結構決定化合物之身份。

本發明之式(I)至(VI)化合物通常係根據下文以下一般方案**1-11**合成。

如方案**1**中所述，在期望碳-雜原子鍵形成之情形下使如由結構**1**繪示之二鹵化、二環化合物經受標準親核芳香族取代條件，或在期望碳-碳鍵形成時經受鈀催化之交叉偶合條件。端視關於雜環種類及取代型式之**1**之構形而定，初始偶合反應(其中鹵素基團由Y (中間體**2**)替

代)通常係選擇性過程。在取代反應係非選擇性之情形下，層析分離所得區域異構物且繼續採用期望異構物。

方案1



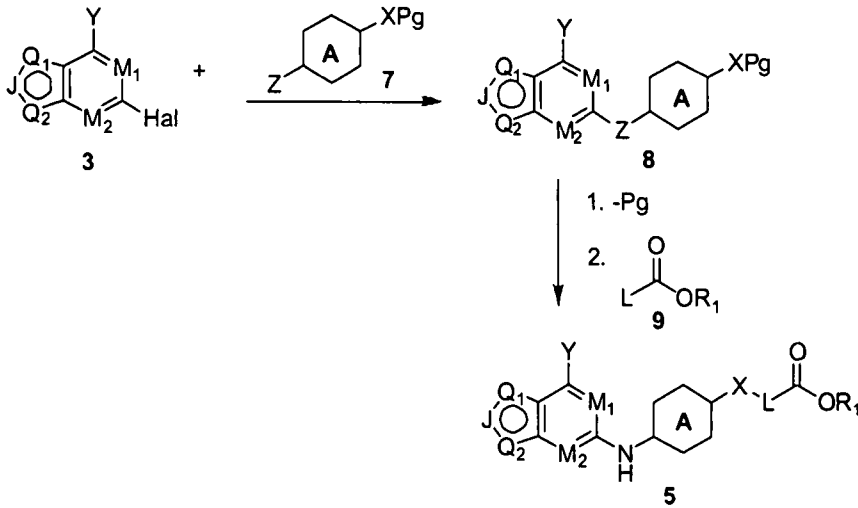
隨後使所得單取代之產物3經受與中間體4之第二偶合反應以產生中間體5。隨後經由酯水解、在適宜偶合劑(通常碳二亞胺)存在下與O保護之羥基胺衍生物(例如O-四氫吡喃基羥基胺)醯胺形成、之後去保護(例如酸促進之四氫吡喃基水解)使中間體5轉化成期望氧肟酸。在分子中之別處需要保護基團之情形下，便捷地使用酸不穩定基團，使得同時移除兩個保護基團，以產生通常呈相應鹽酸鹽形式之最終產物。

用於製備中間體5之替代合成示於方案2中。在此實例中，使用更線性方法以構築含有環A之附加物，在X係雜原子時其尤其有用。



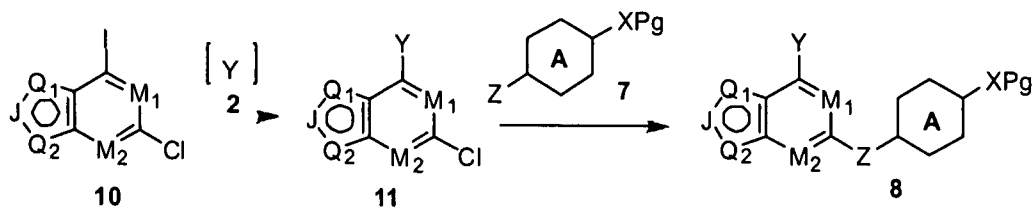
因此，在鹼性條件下及若需要在鈀觸媒存在下使中間體**3**與中間體**7**偶合，以產生中間體**8**。移除保護基團，隨後暴露**X**，在鹼性條件下使其與親電子組份**9**偶合以產生**5**。

方案2



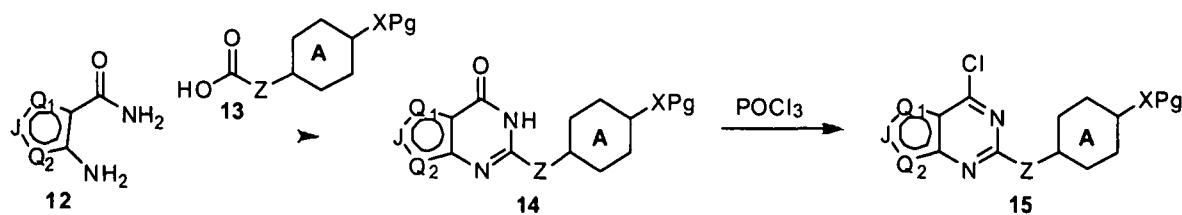
用於製備化合物**5**之另一替代合成示於方案**3**中。在此情形中，使用碘基團代替標準氯基團，其有利於鈀催化之交叉偶合以形成碳-雜原子或碳-碳鍵，尤其在(例如)**M₁**及**M₂**二者皆係碳時期望選擇性之情形下。隨後經由鈀催化與中間體**7**偶合，從而遞送中間體**8**。

方案3



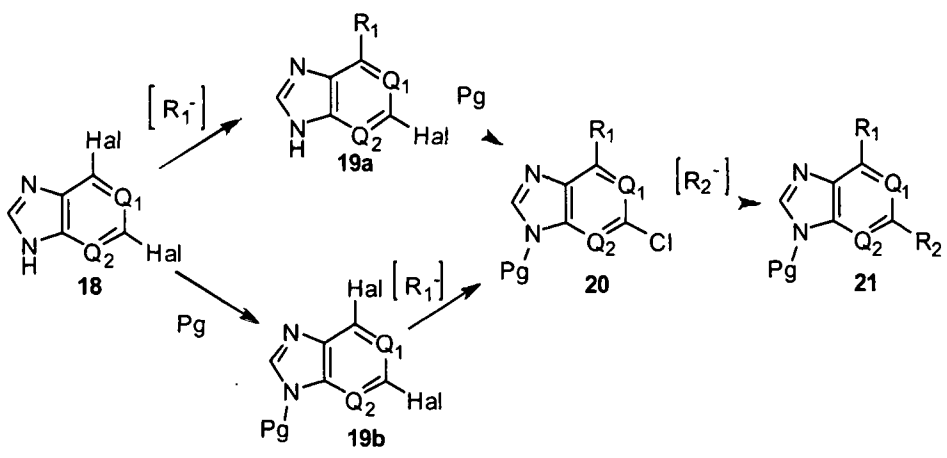
用於製備中間體**5**之另一替代合成示於方案**4**中。此一般方法尤其可用於構築化合物，其中**Z**係碳。因此，使中間體**12**與羧酸**13**縮合，以產生嘧啶酮**14**，在用POCl₃處理後其轉化成相應氯化物**15**。

方案4



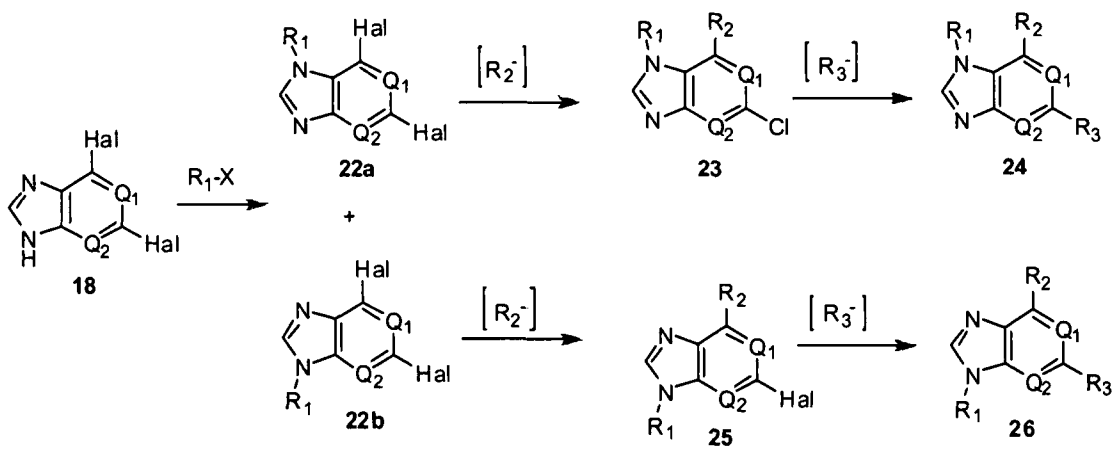
關於含有咪唑基部分之化合物之合成，可能需要保護N1氮，此乃因N-H基團通常與後續化學不相容。通常在第一偶合反應之前或之後保護方案5中一般結構18之起始材料。此類型之基材之典型保護基團係四氫吡喃基或對甲氧基苄基，二者皆可在酸性條件下移除。

方案5



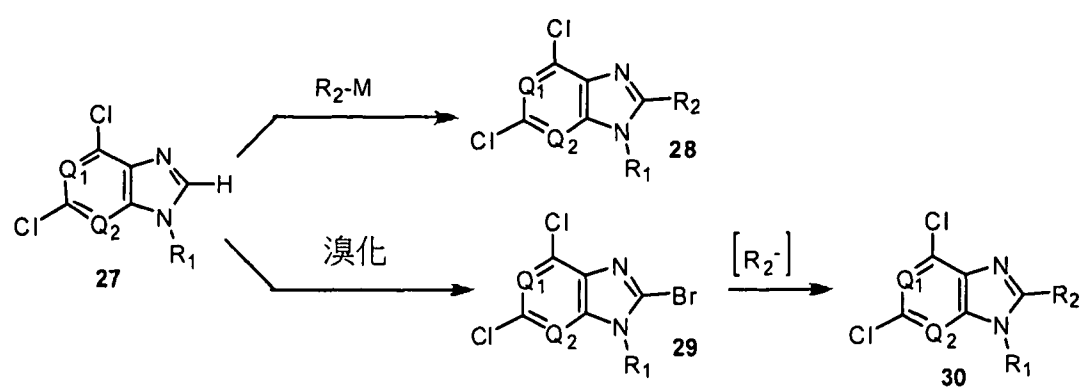
對於N保護之咪唑基衍生物之合成，便捷地在鹼性條件下直接烷基化方案6之一般結構12之中間體或在過渡金屬觸媒存在下使用(例如)芳基酮酸實施N-芳基化、之後(若需要)對區域異構物實施層析分離。

方案6



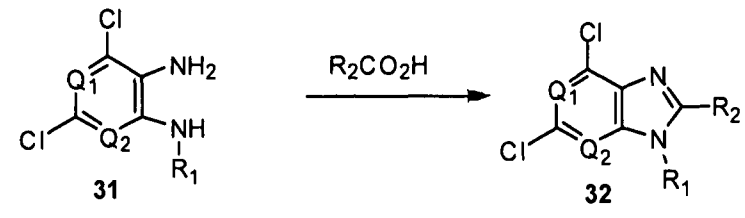
方案7





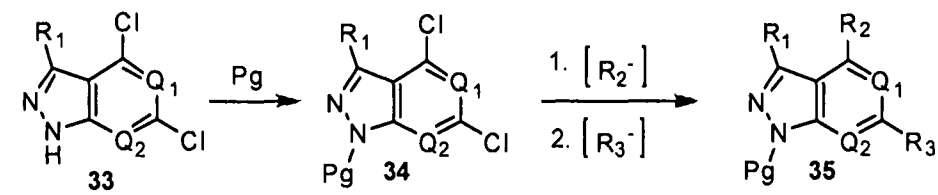
如方案7中所示，向由中間體**27** (其無需先前滅活咪唑基C-H)繪示之一般結構之咪唑基碳上直接引入烷基或芳基的便捷方法需要端視金屬之選擇在具有或無過渡金屬催化下用有機金屬試劑處理以產生**28**。或者，該位置可經鹵化以產生中間體**29**且隨後與多種親核劑(包括雜原子及碳親核劑)反應以產生**30**。

方案8



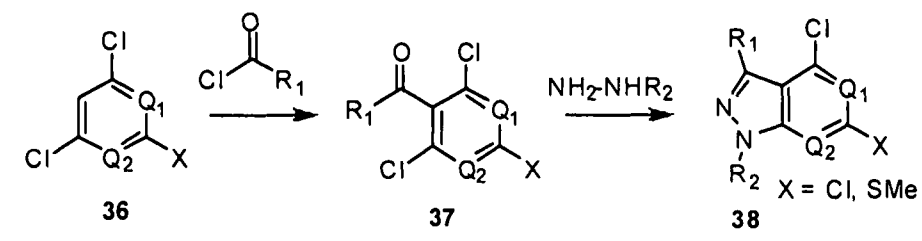
或者，可經由使1,2-二胺基衍生物**31**與羧酸縮合製備中間體**32**。

方案9



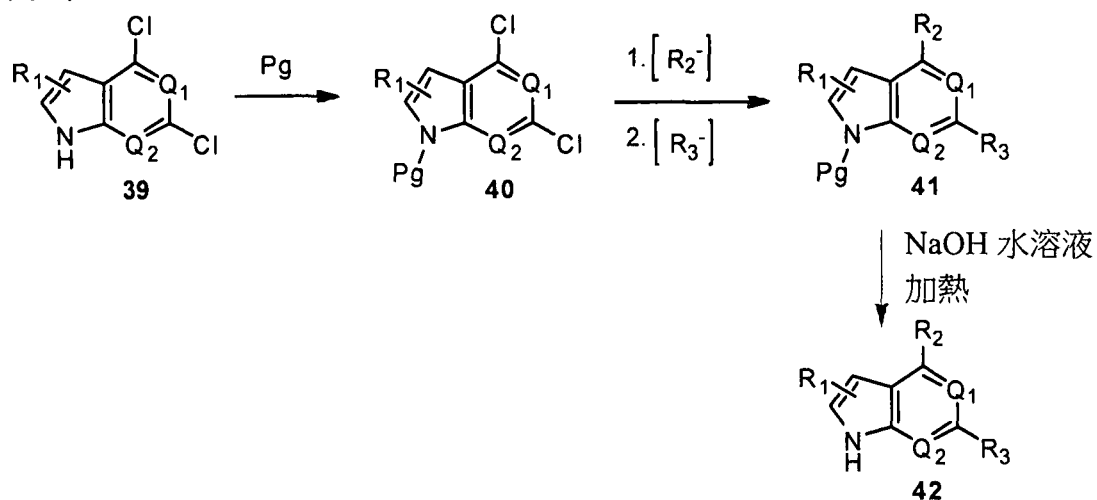
如方案9中所示，用於製備吡唑基中間體**35**之化學方法類似於方案4中用於製備相應咪唑基衍生物所述者。如方案4中所示，可利用四氫吡喃基或對甲氧基苄基保護基團且其較佳。

方案10



如方案10中所示，相應吡唑基衍生物**38**可經由醯化**36**以產生**37**、之後與胍衍生物縮合以產生期望產物來合成。

方案11



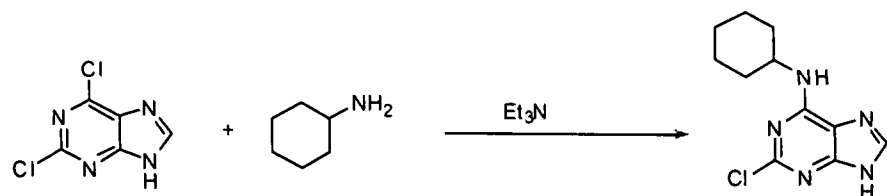
如方案11中所示，使用甲苯磺酸酯基團便捷地保護5員雜環中含有一個氮原子之中間體(例如**39**)。在甲苯磺酸酯**40**經由依序交叉偶合反應轉化成中間體**41**後，藉由用氫氧化鈉水溶液處理並加熱移除甲苯磺酸酯基團。在典型情況下，甲苯磺酸酯水解與 R_3 (其用作期望氧脲酸之前體)中含有之酯基團之同時水解一起進行。

實例

提出以下實例僅用於闡釋性目的且並不意欲限制本發明之範疇。彼等熟習有機合成技術者應瞭解，可使用本申請案中含有之一般程序及合成途徑之修飾形式以產生額外衍生物及結構式不同之化合物。適宜有機轉變闡述於以下中：March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Wiley-Interscience；第6版，2007)，其全文以引用方式併入本文中。

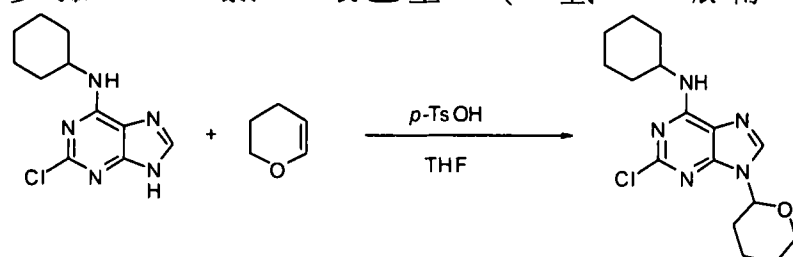
實例1：4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯酚之製備。

步驟1：2-氯-N-環己基-9H-嘌呤-6-胺之製備



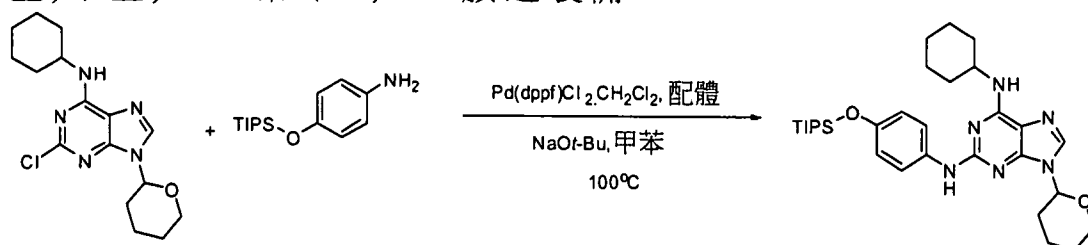
將二氯嘌呤(5.0 g, 26.5毫莫耳)溶解於4 ml正丁醇中。添加環己基胺(4.20 g, 42.3毫莫耳)及三乙胺(2.94 g, 29.1毫莫耳)。將混合物於110℃下攪拌過夜。次日，形成白色固體。添加醚並過濾固體，並用醚洗滌，以得到白色粉末。白色粉末係混合物2-氯-N-環己基-9H-嘌呤-6-胺與三乙胺鹽酸鹽，未經任何進一步純化即直接使用。

步驟2： 2-氯-N-環己基-9-(四氫-2H-呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺之製備



將2-氯-N-環己基-9H-嘌呤-6-胺(7.5 g, 29.8毫莫耳)溶解於90 ml四氫呋喃中。添加3,4-二氫-2H-呋喃(3.8 g, 44.9毫莫耳)及對甲苯磺酸單水合物(0.57 g, 3.0毫莫耳)並將混合物於70℃下攪拌過夜。過濾混合物並濃縮溶液。藉由急速層析用20%至70% EtOAc/hex梯度溶析純化殘餘物，以得到2-氯-N-環己基-9-(四氫-2H-呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺(7.5 g, 75%產率)。

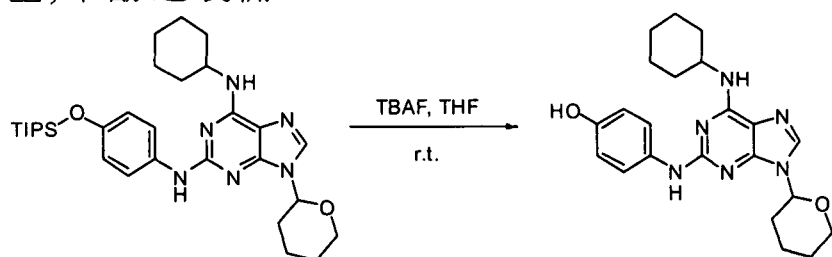
步驟3： N6-環己基-9-(四氫-2H-呋喃-2-基)-N2-(4-(三異丙基矽基氧基)苯基)-9H-嘌呤-2,6-二胺之製備



向2-氯-N-環己基-9-(四氫-2H-呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺(1.35 g, 4.0毫莫耳)於15 ml甲苯中之溶液中添加4-(三異丙基矽基氧基)苯胺

(1.28 g, 4.8毫莫耳)及2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.17 g, 0.40毫莫耳)。使用氫使反應混合物脫氣10 min，其後添加Pd(dppf)Cl₂與CH₂Cl₂之複合物(0.16g, 0.20毫莫耳)，之後添加第三丁醇鈉(0.77 g, 8.0毫莫耳)。將反應燒瓶放入100℃下預加熱油浴中並攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫。向混合物中添加水及EtOAc。分離各層且用EtOAc萃取水層。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮。在用20%至100%EtOAc/己烷溶析之矽膠管柱上純化粗產物，以得到1.7 g (75%產率) N6-環己基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-N2-(4-(三異丙基矽基氧基)苯基)-9H-嘌呤-2,6-二胺。

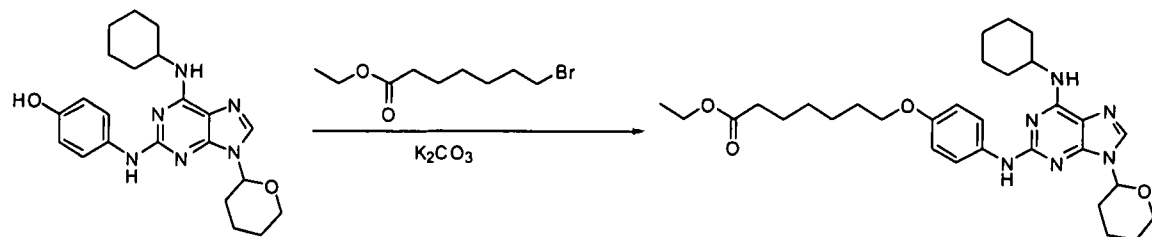
步驟4： 4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯酚之製備



將N6-環己基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-N2-(4-(三異丙基矽基氧基)苯基)-9H-嘌呤-2,6-二胺(1.7g, 3.0毫莫耳)溶解於40 ml四氫哌喃中並添加3.0 ml氟化四丁基銨(1.0M，於THF中，3.0毫莫耳)。將混合物攪拌45 min。蒸發溶劑並在用20%至100% EtOAc/己烷溶析之矽膠管柱上純化混合物，以得到1.05 g (85%產率) 4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯酚。

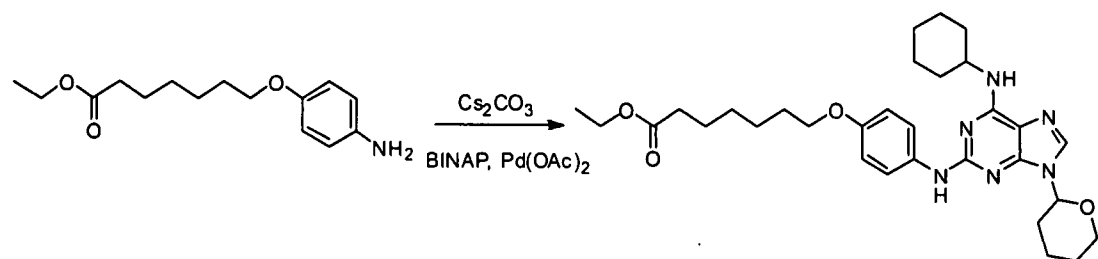
實例2： 7-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺鹽酸鹽之製備

步驟1： 7-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚酸乙基酯之製備



將4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘔喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯酚(760 mg, 1.86毫莫耳)溶解於5 ml二甲基甲醯胺中。添加7-溴庚酸乙基酯(882 mg, 3.72毫莫耳)及碳酸鉀(771 mg, 5.58毫莫耳)。將混合物於75°C下加熱過夜。添加額外7-溴庚酸乙基酯(380 mg, 1.86毫莫耳)及碳酸鉀(257 mg, 1.86毫莫耳)並再加熱一天。添加額外7-溴庚酸乙基酯(190 mg, 0.93毫莫耳)及碳酸鉀(257 mg, 1.86毫莫耳)並再加熱兩天。將混合物冷卻至室溫。向混合物中添加水及乙酸乙酯。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用Na₂SO₄乾燥並濃縮。將殘餘物放置於空氣流下以吹掉二甲基甲醯胺。隨後在矽膠管柱上用20%/80%EtOAc/己烷至100% EtOAc梯度溶析對其進行純化，以產生7-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘔喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚酸乙基酯(946 mg, 90%產率)。

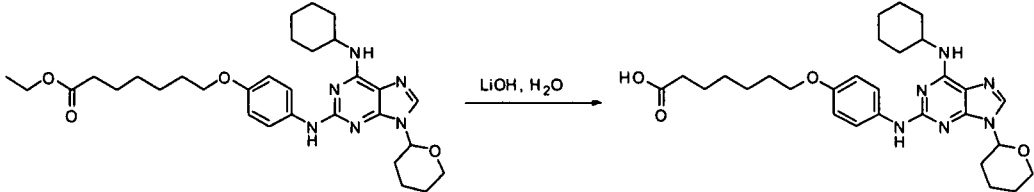
7-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘔喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚酸乙基酯之替代製備



向2-氯-N-環己基-9-(四氫-2H-嘔喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺(150 mg, 0.49毫莫耳)於2 ml甲苯中之溶液中添加7-(4-胺基苯氧基)庚酸乙基酯(142 mg, 0.54毫莫耳)及BINAP配體(84 mg, 0.13毫莫耳)。使用氬使反應混合物脫氣10 min，其後添加乙酸鈣(15 mg, 0.067毫莫耳)，之後添加碳酸銫(437 mg, 1.3毫莫耳)。將反應燒瓶放入100°C下預加熱油浴中

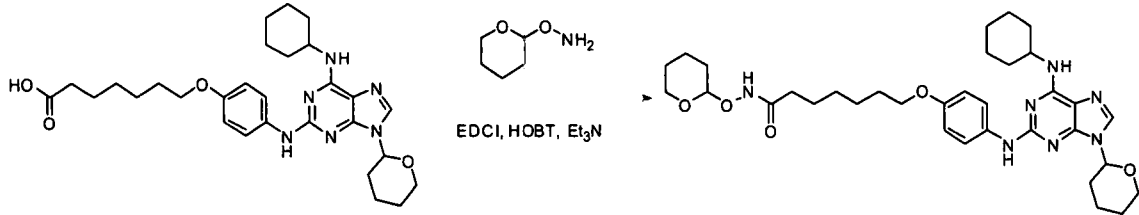
並攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫。向混合物中添加水及EtOAc。分離各層且用EtOAc萃取水層。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮。在矽膠管柱上用20%/80% EtOAc/己烷至80%/20% EtOAc/己烷梯度溶析純化粗產物，以得到190 mg (75%產率) 7-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-呔喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚酸乙基酯。

步驟2： 7-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-呔喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚酸之製備



向7-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-呔喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚酸乙基酯(946 mg, 1.68毫莫耳)中添加9 ml甲醇及3 ml水。向懸浮液中添加氫氧化鋰單水合物(141 mg, 3.35毫莫耳)。1小時後添加額外9 ml甲醇以有助於溶解。將反應物於室溫下攪拌過夜。第二天添加額外氫氧化鋰單水合物(14 mg, 0.34毫莫耳)並使反應再進行一天。添加乙酸乙酯及水。用1N HCl酸化水層。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用Na₂SO₄乾燥並濃縮。粗產物未經進一步純化即使用。

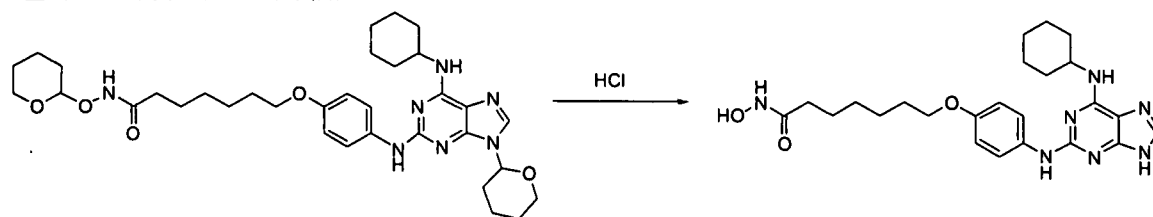
步驟3： 7-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-呔喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-N-(四氫-2H-呔喃-2-基氧基)庚醯胺之製備



將7-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-呔喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚酸(680 mg, 1.27毫莫耳)溶解於8 ml二甲基甲醯胺中。添加1-羥基苯并三唑單水合物(253 mg, 1.65毫莫耳)及N-(3-二甲基胺基

丙基)-*N*'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(365 mg, 1.90毫莫耳)。30 min後，添加三乙胺(514 mg, 5.08毫莫耳)及*O*-(四氫-2*H*-呔喃-2-基)脛基胺(164 mg, 1.40毫莫耳)並將混合物攪拌過夜。次日，添加額外*O*-(四氫-2*H*-呔喃-2-基)脛基胺(82 mg, 1.40毫莫耳)並將混合物攪拌1.5小時。向混合物中添加水及乙酸乙酯。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用Na₂SO₄乾燥並濃縮。用20%/80% EtOAc/hex至EtOAc梯度溶析進行急速層析，以得到7-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2*H*-呔喃-2-基)-9*H*-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-*N*-(四氫-2*H*-呔喃-2-基氧基)庚醯胺(700 mg, 87%)。

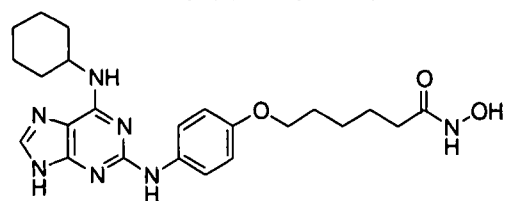
步驟4： 7-(4-(6-(環己基胺基)-9*H*-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-*N*-脛基庚醯胺鹽酸鹽之製備



將7-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2*H*-呔喃-2-基)-9*H*-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-*N*-(四氫-2*H*-呔喃-2-基氧基)庚醯胺(500 mg, 0.79毫莫耳)溶解於4 ml二氯甲烷中。添加4 ml二噁烷中之4*N* HCl並將混合物於室溫下攪拌4小時。添加醚並過濾沈澱，並用醚洗滌，以得到呈其鹽酸鹽形式之7-(4-(6-(環己基胺基)-9*H*-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-*N*-脛基庚醯胺。質譜(*m/z*): 468.2 (*M*+1)

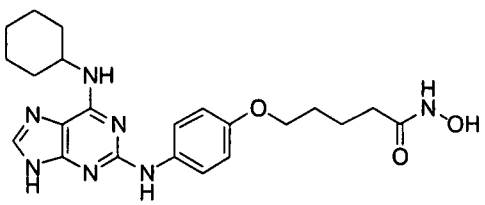
實例3： 6-(4-(6-(環己基胺基)-9*H*-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-*N*-脛基己醯胺鹽酸鹽之製備。

根據實例1及2中之上述程序合成。質譜(*m/z*): 454.2 (*M*+1)



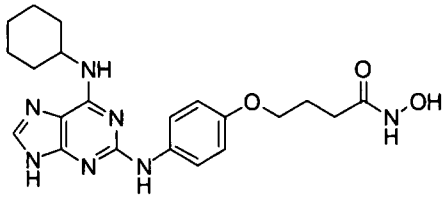
實例4： 5-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-N-羥基戊醯胺鹽酸鹽之製備.

根據實例1及2中之上述程序合成。質譜(m/z): 440.2 (M+1)



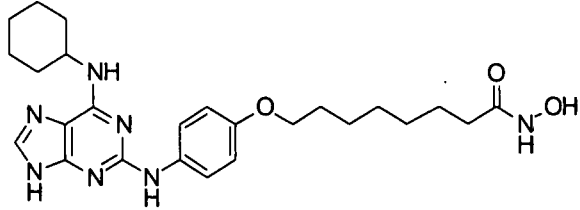
實例5： 4-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-N-羥基丁醯胺鹽酸鹽之製備.

根據實例1及2中之上述程序合成。質譜(m/z): 426.2 (M+1)



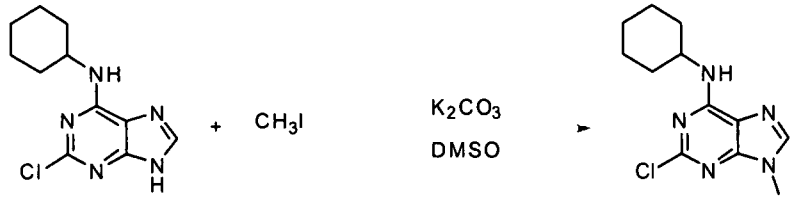
實例6： 8-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-N-羥基辛醯胺鹽酸鹽之製備.

根據實例1及2中之上述程序合成。質譜(m/z): 482.3 (M+1)



實例7： 4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯酚之製備.

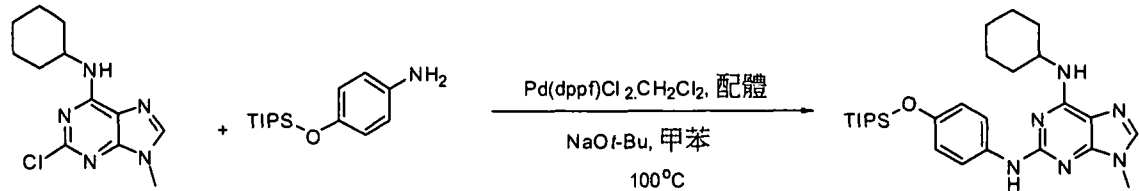
步驟1： 2-氯-N-環己基-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺之製備.



將混合物2-氯-N-環己基-9H-嘌呤-6-胺與三乙胺鹽酸鹽(300 mg, 0.715毫莫耳)溶解於10 ml二甲基亞砜中。添加碳酸鉀(593 mg, 4.3毫莫耳)，之後添加碘甲烷(507 mg, 3.6毫莫耳)。在室溫下將混合物攪拌過夜。向混合物中添加水及EtOAc。分離各層且用EtOAc萃取水層。

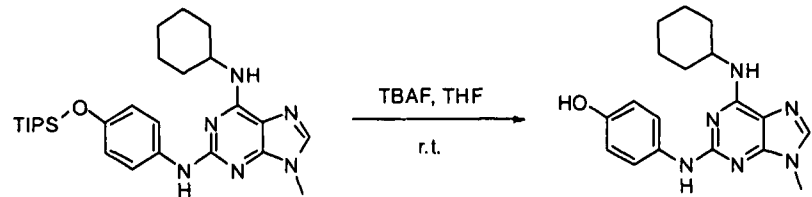
將合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。在用50%至100%EtOAc/己烷溶析之矽膠管柱上純化粗產物，以得到180 mg (95%產率) 2-氯-N-環己基-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺。

步驟2： 2 N6-環己基-9-甲基-N2-(4-(三異丙基矽基氧基)苯基)-9H-嘌呤-2,6-二胺之製備。



向2-氯-N-環己基-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(1.06 g, 3.99毫莫耳)於15 ml 甲苯中之溶液中添加4-(三異丙基矽基氧基)苯胺(1.27 g, 4.79毫莫耳)及2,2,3-三異丙基聯苯(0.17 g, 0.40毫莫耳)。使用氬使反應混合物脫氣10 min，其後添加Pd(dppf)Cl₂與CH₂Cl₂之複合物(0.16g, 0.20毫莫耳)，之後添加第三丁醇鈉(0.77 g, 7.98毫莫耳)。將反應燒瓶放入100°C下預加熱油浴中並攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫。向混合物中添加水及EtOAc。分離各層且用EtOAc萃取水層。將合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。在用50%至100%EtOAc/己烷、隨後EtOAc、隨後5%MeOH/EtOAc溶析之矽膠管柱上純化粗產物，以得到1.3 g (66%產率) N6-環己基-9-甲基-N2-(4-(三異丙基矽基氧基)苯基)-9H-嘌呤-2,6-二胺。

步驟3： 4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯酚之製備

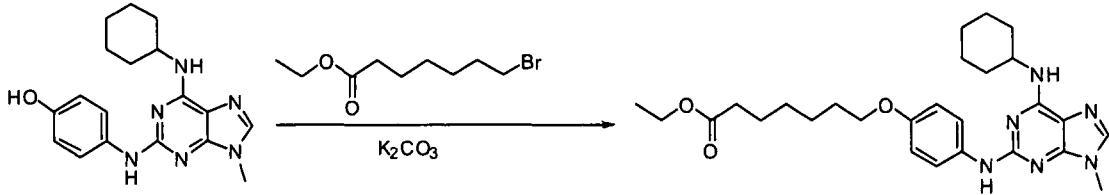


將N6-環己基-9-甲基-N2-(4-(三異丙基矽基氧基)苯基)-9H-嘌呤-2,6-二胺(1.3g, 2.63毫莫耳)溶解於35 ml THF中並添加2.7 ml TBAF(1.0M，於THF中，2.7毫莫耳)。將混合物攪拌45 min。蒸發溶

劑並在用60%至100% EtOAc/己烷、隨後EtOAc、隨後EtOAc中之10% MeOH溶析之矽膠管柱上純化混合物，以得到0.85g (96%產率) 4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯酚。

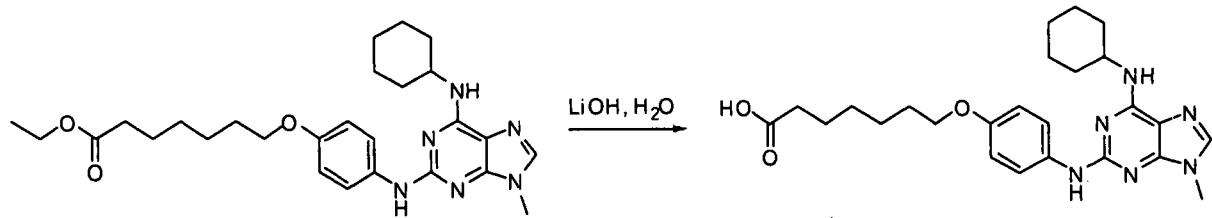
實例8： 7-(4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺鹽酸鹽之製備

步驟1： 7-(4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚酸乙基酯之製備



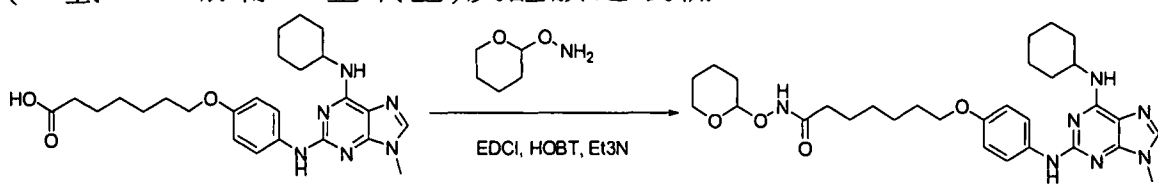
將4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯酚(500 mg, 1.48毫莫耳)溶解於4 ml二甲基甲醯胺中。添加7-溴庚酸乙基酯(701 mg, 2.96毫莫耳)及碳酸鉀(613 mg, 4.43毫莫耳)。將混合物於70°C下加熱過夜。添加額外7-溴庚酸乙基酯(350 mg, 1.48毫莫耳)並加熱1天。添加額外7-溴庚酸乙基酯(175 mg, 0.74毫莫耳)及碳酸鉀(204 mg, 1.48毫莫耳)並再加熱兩天。將混合物冷卻至室溫。向混合物中添加水及EtOAc。分離各層且用EtOAc萃取水層。將合併之有機層用 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將殘餘物放置於空氣流下以吹掉DMF。隨後在用EtOAc、5% MeOH/EtOAc溶析之矽膠管柱對其進行純化，以得到7-(4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚酸乙基酯(300 mg, 48%產率)。

步驟2： 7-(4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚酸之製備



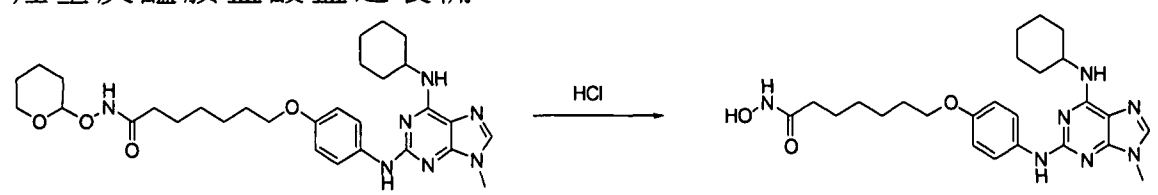
向 7-(4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚酸乙基酯(350 mg, 0.708毫莫耳)中添加3 ml 甲醇及0.5 ml 水。向懸浮液中添加氫氧化鋰單水合物(74 mg, 1.76毫莫耳)。於室溫下攪拌反應物直至LC/MS顯示反應完成為止。添加乙酸乙酯及水。用1N HCl酸化水層。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用Na₂SO₄乾燥並濃縮。粗產物未經進一步純化即使用。

步驟3： 7-(4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-N-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)庚醯胺之製備



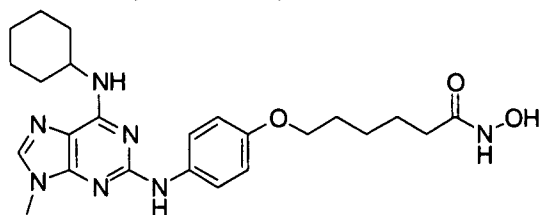
將 7-(4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚酸(140 mg, 0.30毫莫耳)溶解於1 ml 二甲基甲醯胺中。添加1-羥基苯并三唑單水合物(60 mg, 0.39毫莫耳)及N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(75 mg, 0.39毫莫耳)。5 min後，添加三乙胺(122 mg, 1.2毫莫耳)及O-(四氫-2H-哌喃-2-基)羥基胺(46 mg, 0.39毫莫耳)並將混合物攪拌過夜。添加額外相同量之試劑，並將反應物再攪拌一天。向混合物中添加水及乙酸乙酯。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用Na₂SO₄乾燥並濃縮。用1:1 EtOAc/hex至EtOAc梯度溶析、隨後用EtOAc溶析、隨後用EtOAc中之10%MeOH溶析進行急速層析，以得到7-(4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-N-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)庚醯胺(170 mg, 100%)。

步驟4： 7-(4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺鹽酸鹽之製備



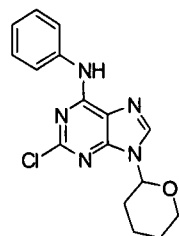
將7-(4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-N-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)庚醯胺(285 mg, 0.50毫莫耳)溶解於3 ml二氯甲烷中。添加3 ml二噁烷中之4N HCl並將混合物於室溫下攪拌4小時。添加醚並過濾白色沈澱，並用醚洗滌，以得到呈其鹽酸鹽形式之7-(4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺。質譜(m/z): 482.3 (M+1)。

實例9： 6-溴己酸甲基酯、6-(4-(6-(環己基胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)-N-羥基己醯胺鹽酸鹽之製備



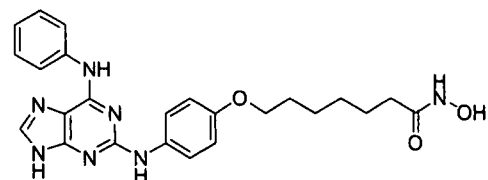
根據實例7及8中之上述程序使用適當起始材料合成。質譜(m/z): 468.2 (M+1)。

實例10： 2-氯-N-苯基-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺之製備



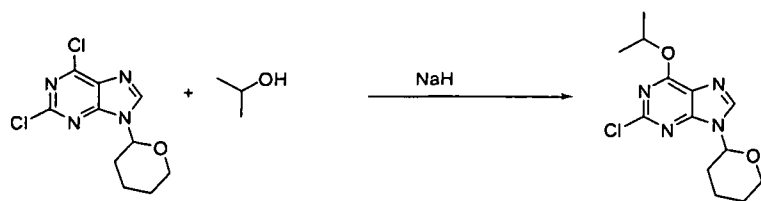
根據實例1之步驟1及步驟2中之上述程序合成。

實例11： N-羥基-7-(4-(6-(苯基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚醯胺鹽酸鹽之製備。



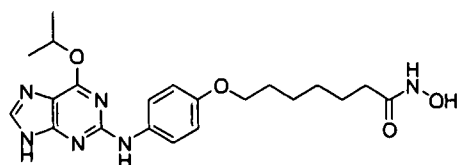
使用中間體XX根據實例2之替代步驟1、步驟2、步驟3及步驟4中之上述程序合成。質譜(m/z): 462.2 (M+1)

實例12： 2-氯-6-異丙氧基-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤之製備。



將二異丙基醇(44 mg, 0.73毫莫耳)溶解於5 ml無水THF中。向溶液中添加氫化鈉(60重量%, 29.3 mg, 0.73毫莫耳)並將混合物於室溫下攪拌30 min, 此時添加二氯嘌呤(100 mg, 0.37毫莫耳)。將混合物於65 °C下在密封管中加熱過夜。管柱純化, 以得到期望產物。

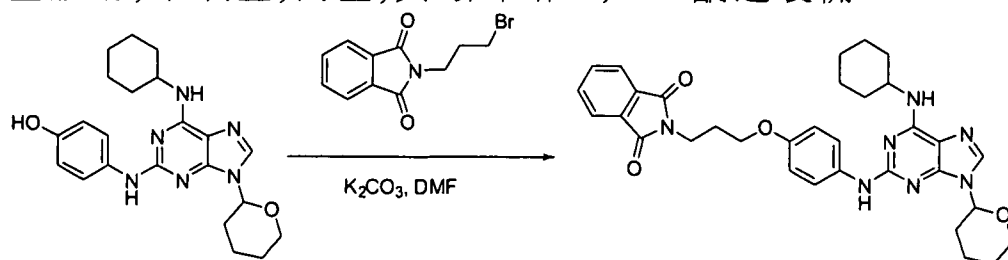
實例13: N-羥基-7-(4-(6-異丙氧基-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)庚醯胺鹽酸鹽之製備。



使用中間體XX根據實例2之替代步驟1、步驟2、步驟3及步驟4中之上述程序合成。質譜(m/z): 429.2 (M+1)

實例14: 2-(3-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基胺基)-N-羥基乙醯胺鹽酸鹽之製備。

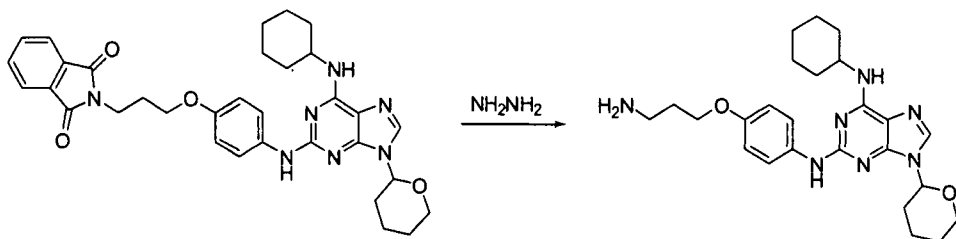
步驟1: 2-(3-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮之製備



將4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯酚(240 mg, 0.59毫莫耳)溶解於3 ml二甲基甲醯胺中。添加碳酸鉀(243 mg, 1.76毫莫耳)及N-(3-溴丙基)酞醯亞胺(316 mg, 1.2毫莫耳)。將混合物於60°C下加熱。添加額外試劑直至LC/MS顯示反應完成為止。添加水及乙酸乙酯。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之

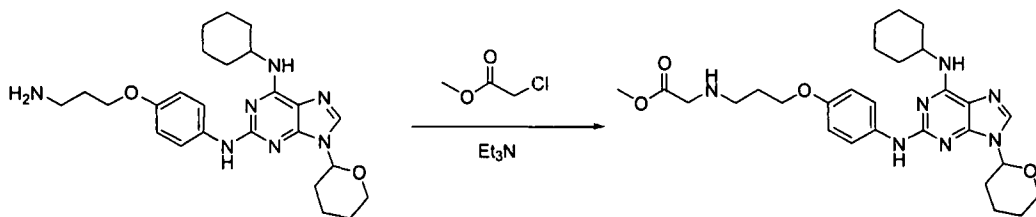
有機層用 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。急速層析，以得到期望產物2-(3-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基)-異吲哚啉-1,3-二酮(87 mg, 25%)。

步驟2： N2-(4-(3-胺基丙氧基)苯基)-N6-環己基-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺之製備



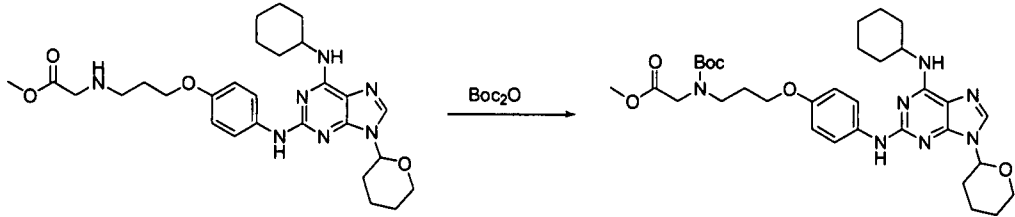
將2-(3-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(260 mg, 0.44毫莫耳)溶解於5 ml 乙醇中。添加胼單水合物(44 mg, 0.88毫莫耳)。在60℃下將混合物攪拌若干小時。移除溶劑並急速層析，以得到期望產物N2-(4-(3-胺基丙氧基)苯基)-N6-環己基-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺(130 mg, 64%)。

步驟3： 2-(3-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基胺基)乙酸甲基酯之製備



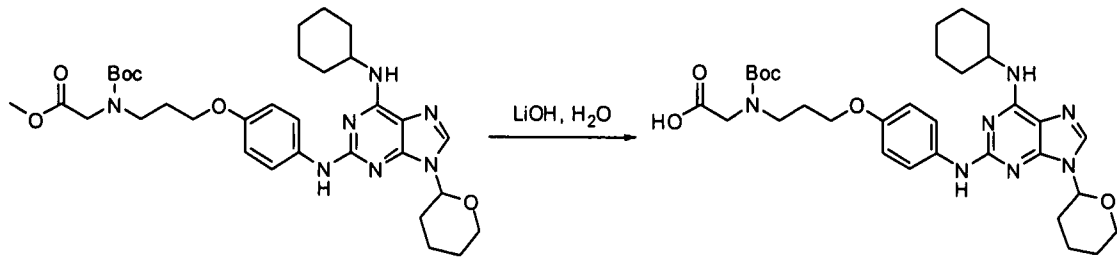
將4 N2-(4-(3-胺基丙氧基)苯基)-N6-環己基-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺(20 mg, 0.043毫莫耳)溶解於1 ml二甲基甲醯胺中。添加三乙胺(6.5 mg, 0.64毫莫耳)及氯乙酸甲基酯(7 mg, 0.64毫莫耳)。在70℃下將混合物攪拌2小時。添加水及乙酸乙酯。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。急速層析，以得到期望產物2-(3-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基胺基)乙酸甲基酯(9 mg, 39%)。

步驟4： 2-(第三丁氧基羰基(3-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基)胺基)乙酸甲基酯之製備



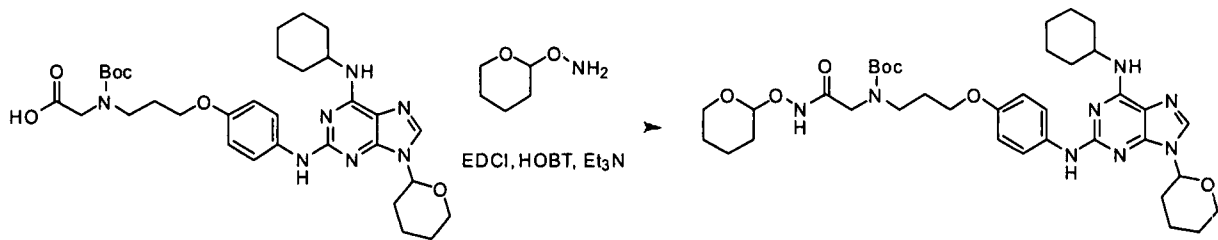
將2-(3-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基胺基)乙酸甲基酯(9 mg, 0.017毫莫耳)溶解於0.5 ml二氯甲烷中。隨後添加1 ml二氯甲烷中之Boc酸酐(4.5 mg, 0.021毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。蒸發溶劑並藉由管柱層析純化產物，以得到期望產物。

步驟5： 2-(第三丁氧基羰基(3-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基)胺基)乙酸之製備



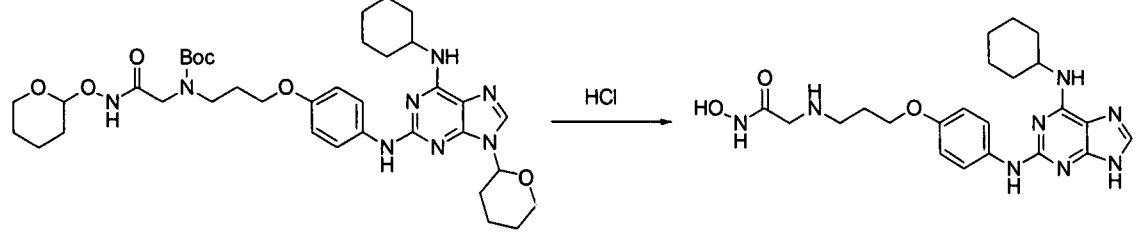
向2-(第三丁氧基羰基(3-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基)胺基)乙酸甲基酯(80 mg, 0.126毫莫耳)中添加3 ml甲醇及0.8 ml水。向懸浮液中添加氫氧化鋰單水合物(11 mg, 0.25毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯及水。用1N HCl酸化水層。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用Na₂SO₄乾燥並濃縮。粗產物(41 mg)未經進一步純化即使用。

步驟6： 3-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基(2-側氧基-2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯之製備



將2-(第三丁氧基羰基(3-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基)胺基)乙酸(41 mg, 0.066毫莫耳)溶解於1 ml二甲基甲醯胺中。添加1-羥基苯并三唑單水合物(13 mg, 0.086毫莫耳)及*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(19 mg, 0.099毫莫耳)。5 min後，添加三乙胺(27 mg, 0.264毫莫耳)及*O*-(四氫-2H-哌喃-2-基)羥基胺(9 mg, 0.073毫莫耳)並將混合物攪拌過夜。向混合物中添加水及乙酸乙酯。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用Na₂SO₄乾燥並濃縮。急速層析，以得到3-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基(2-側氧基-2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(30 mg, 63%)。

步驟7： 2-(3-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基胺基)-*N*-羥基乙醯胺鹽酸鹽之製備。

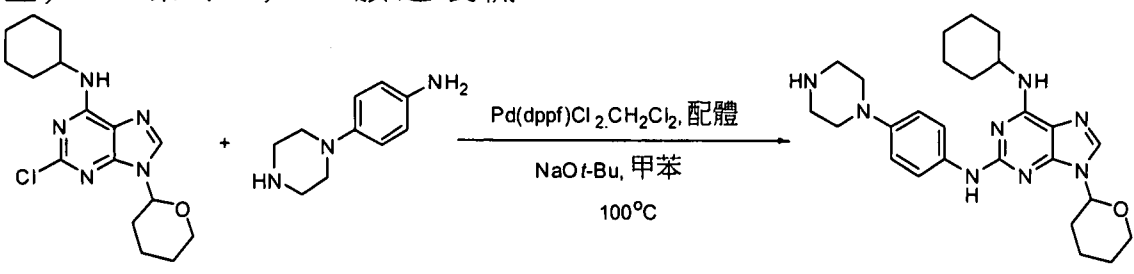


將3-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基(2-側氧基-2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(40 mg, 0.055毫莫耳)溶解於1 ml二氯甲烷中。隨後添加0.15 ml二噁烷中之4N HCl並將混合物於室溫下攪拌3小時。添加醚並過濾白色沈澱，並用醚洗滌，以得到2-(3-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯氧基)丙基胺基)-*N*-羥基乙醯胺鹽酸鹽。質譜

(m/z):455.3 (M+1)。

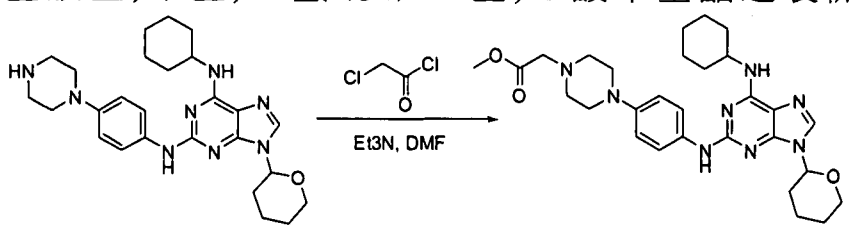
實例15： 2-(4-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2基胺基)苯基)六氫吡嗪-1-基)-N-羥基乙醯胺鹽酸鹽之製備。

步驟1： N6-環己基-N2-(4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺之製備



向2-氯-N-環己基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺(0.50 g, 1.5毫莫耳)於7.5 ml甲苯中之溶液中添加4-(六氫吡嗪-1-基)苯胺(317 mg, 1.8毫莫耳)及2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(63 mg, 0.15毫莫耳)。使用氫使反應混合物脫氣10 min，其後添加Pd(dppf)Cl₂與CH₂Cl₂之複合物(61mg, 0.075毫莫耳)，之後添加第三丁醇鈉(286 mg, 3.0毫莫耳)。將反應燒瓶放入100°C下預加熱油浴中並攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫。向混合物中添加水及EtOAc。分離各層且用EtOAc萃取水層。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮。在用EtOAc、隨後EtOAc中之10% MeOH、隨後EtOAc中之20% MeOH溶析之矽膠管柱上純化粗產物，以得到480 mg (68%產率) N6-環己基-N2-(4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺。

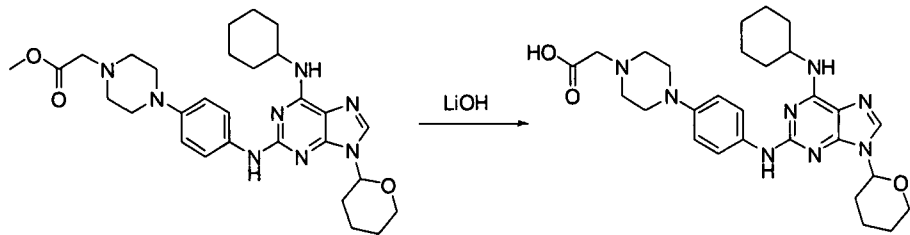
步驟2： 2-(4-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯基)六氫吡嗪-1-基)乙酸甲基酯之製備



向N6-環己基-N2-(4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-

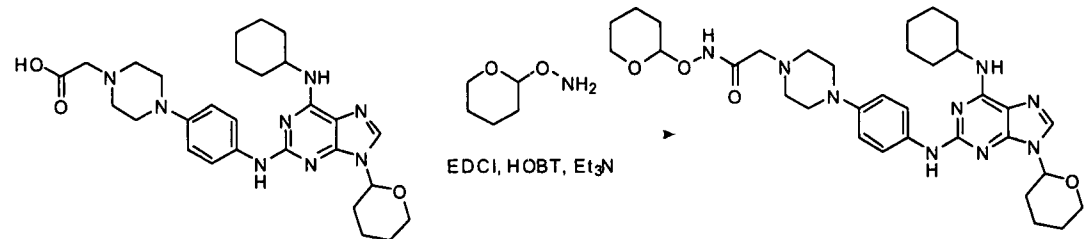
基)-9H-嘌呤-2,6-二胺(87.5 mg, 0.184毫莫耳)於1.5 ml二甲基甲醯胺中之溶液中添加三乙胺(74 mg, 0.74毫莫耳)並添加氯乙酸甲基酯(22 mg, 0.20毫莫耳)。將混合物於40°C下加熱過夜。添加水及乙酸乙酯。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用Na₂SO₄乾燥並濃縮。急速層析，以得到期望產物2-(4-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)六氫吡嗪-1-基)乙酸甲基酯(80 mg, 80%)。

步驟3： 2-(4-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)六氫吡嗪-1-基)乙酸之製備



向2-(4-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)六氫吡嗪-1-基)乙酸甲基酯(80 mg, 0.15毫莫耳)中添加0.7 ml甲醇及0.2 ml水。向混合物中添加氫氧化鋰單水合物(12.3 mg, 0.29毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯及水。用1N HCl酸化水層。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用Na₂SO₄乾燥並濃縮。粗產物(70 mg)未經進一步純化即使用。

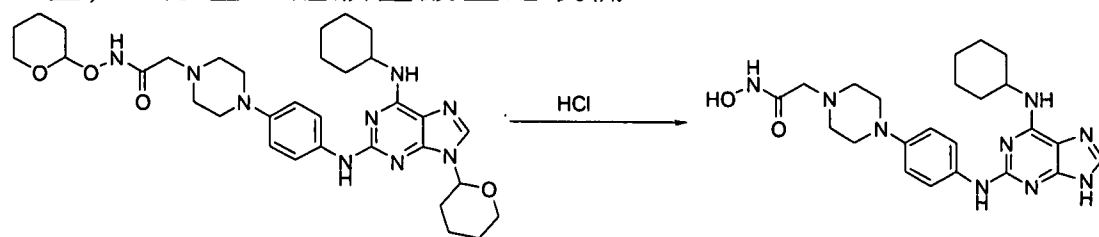
步驟4： 2-(4-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)六氫吡嗪-1-基)-N-(四氫-2H-嘧啶-2-基氧基)乙醯胺之製備



將2-(4-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)六氫吡嗪-1-基)乙酸

胺基)苯基)六氫吡嗪-1-基)乙酸(70 mg, 0.131毫莫耳)溶解於1 ml二甲基甲醯胺中。添加1-羥基苯并三唑單水合物(26 mg, 0.17毫莫耳)及*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(38 mg, 0.20毫莫耳)。5 min後，添加三乙胺(53 mg, 0.524毫莫耳)及*O*-(四氫-2*H*-呋喃-2-基)羥基胺(17 mg, 0.14毫莫耳)並將混合物攪拌3小時。向混合物中添加水及乙酸乙酯。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用Na₂SO₄乾燥並濃縮。急速層析，以得到2-(4-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯基)六氫吡嗪-1-基)-*N*-(四氫-2*H*-呋喃-2-基氧基)乙醯胺(6 mg, 7%產率)。

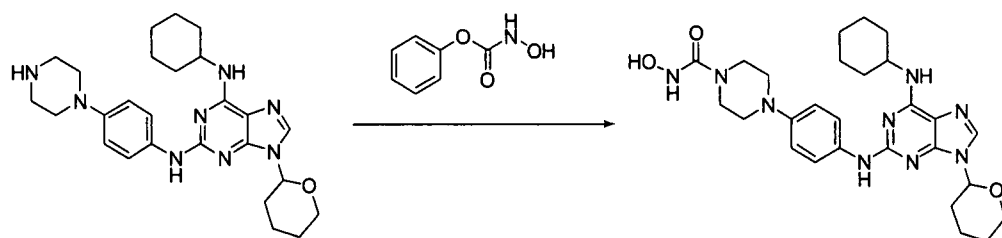
步驟5： 2-(4-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯基)六氫吡嗪-1-基)-*N*-羥基乙醯胺鹽酸鹽之製備。



將2-(4-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2*H*-呋喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯基)六氫吡嗪-1-基)-*N*-(四氫-2*H*-呋喃-2-基氧基)乙醯胺(6 mg, 0.01毫莫耳)溶解於0.2 ml甲醇中。隨後添加0.2 ml二噁烷中之4*N* HCl並將混合物於室溫下攪拌2小時。蒸發溶劑，將混合物用醚洗滌，以得到2-(4-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯基)六氫吡嗪-1-基)-*N*-羥基乙醯胺鹽酸鹽。質譜(*m/z*): 466.2(*M*+1)。

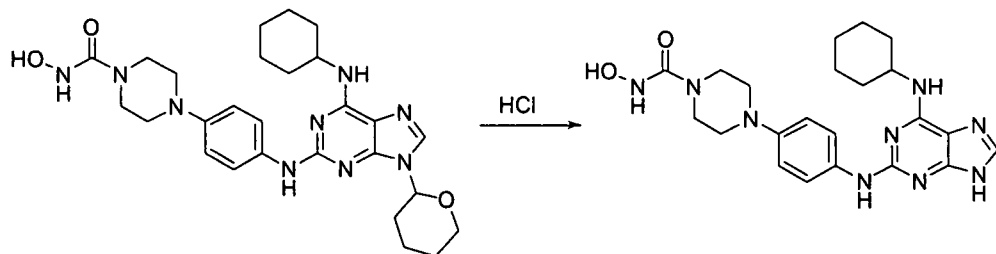
實例16： 4-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯基)-*N*-羥基六氫吡嗪-1-甲醯胺鹽酸鹽之製備。

步驟1： 4-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2*H*-呋喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯基)-*N*-羥基六氫吡嗪-1-甲醯胺之製備



向N6-環己基-N2-(4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺(60 mg, 0.13毫莫耳)於1 ml四氫呋喃中之溶液中添加羥基胺基甲酸苯基酯(39 mg, 0.25毫莫耳)。將混合物於60°C下加熱過夜。蒸發溶劑。急速層析，以得到期望產物4-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯基)-N-羥基六氫吡嗪-1-甲醯胺(22 mg, 32%產率)。

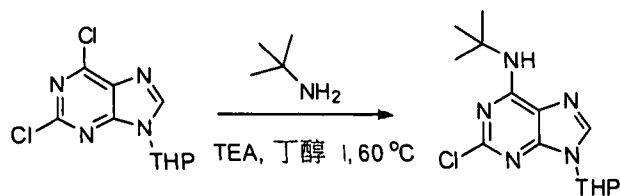
步驟2： 4-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯基)-N-羥基六氫吡嗪-1-甲醯胺鹽酸鹽之製備。



將4-(4-(6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯基)-N-羥基六氫吡嗪-1-甲醯胺(22 mg, 0.041毫莫耳)溶解於0.165 ml甲醇中。隨後添加0.165 ml二噁烷中之4N HCl並將混合物於室溫下攪拌過夜。蒸發溶劑。添加醚並將沈澱用醚洗滌，以得到4-(4-(6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基)苯基)-N-羥基六氫吡嗪-1-甲醯胺鹽酸鹽。質譜(m/z): 452.2 (M+1)。

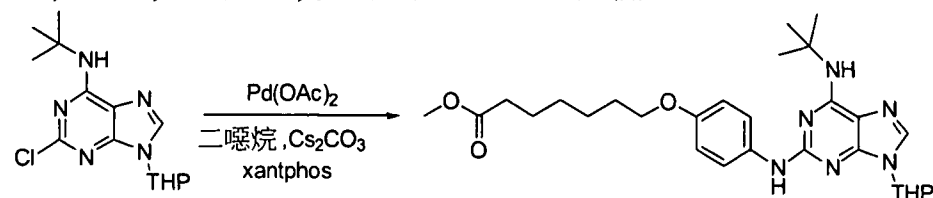
實例17： 7-(4-((6-(第三丁基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺之製備

步驟1： N-(第三丁基)-2-氯-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺之製備



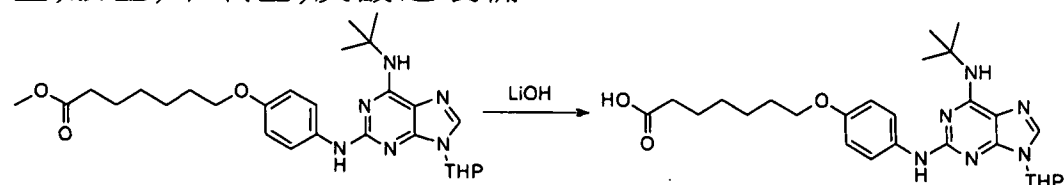
將2,6-二氯-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤(2.0 g, 7.3 mol)及第三丁基胺(0.58 g, 7.9 mmol)於丁醇(10 mL)及TEA (1.5 g, 14.6 mmol)中之混合物加熱至60℃並攪拌3 hr。隨後將混合物倒入水中並用EtOAc萃取。乾燥有機層並濃縮。藉由管柱純化殘餘物，以產生油狀物(1.2 g, 53%)。

步驟2： 7-(4-((6-(第三丁基胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸甲基酯之製備



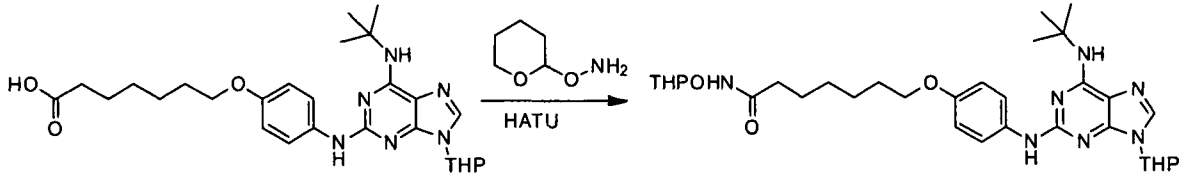
向N-(第三丁基)-2-氯-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-6-胺(1.0 g, 3.24 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加7-(4-胺基苯氧基)庚酸甲基酯(類似於實例2；步驟1替代程序) (0.9 g, 3.56 mmol)、xantphos (188 mg, 0.324 mmol)、Cs₂CO₃ (1.58 g, 4.86 mmol)及Pd(OAc)₂ (72.7 mg, 0.324 mol)。使用氫使混合物脫氣10 min。將反應燒瓶放入80℃下之預加熱油浴中並攪拌過夜。將混合物冷卻至r.t並用DCM萃取並用飽和NH₄Cl水溶液洗滌。利用管柱層析純化，從而產生褐色固體狀7-(4-((6-(第三丁基胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸甲基酯(1.2 g, 70%)。

步驟3： 7-(4-((6-(第三丁基胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸之製備



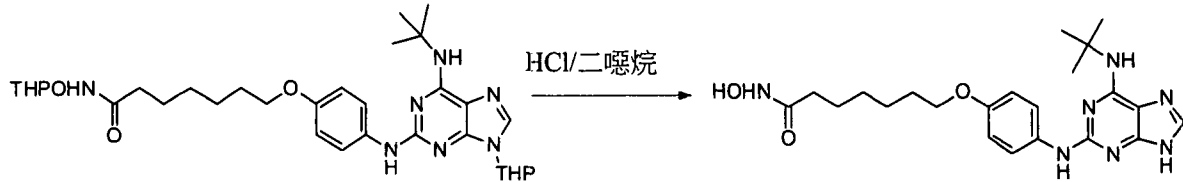
於 r.t. 下向 7-(4-((6-(第三丁基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸甲基酯(0.6 g, 1.17 mmol)於 THF (10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物(200 mg, 4.76 mmol)。將混合物攪拌 4 hr。添加 EtOAc 並用稀 HCl 洗滌。乾燥並濃縮有機層，以產生粗製 7-(4-((6-(第三丁基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸(0.50 g)，其未經進一步純化即使用。

步驟 4： 7-(4-((6-(第三丁基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺之製備



於 r.t. 下向 7-(4-((6-(第三丁基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸(0.5 g)及 O-(四氫-哌喃-2-基)-羥基胺(137 mg, 1.17 mmol)於 DMF 中之溶液中添加 TEA (297 mg, 2.94 mmol)及 HATU (0.56 g, 1.47 mol)並攪拌過夜。向混合物中添加水及 EtOAc。將水層萃取兩次；將有機層乾燥，濃縮並藉由管柱層析純化，以產生固體狀 7-(4-((6-(第三丁基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺(0.41 g)。

步驟 5： 7-(4-((6-(第三丁基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺之製備

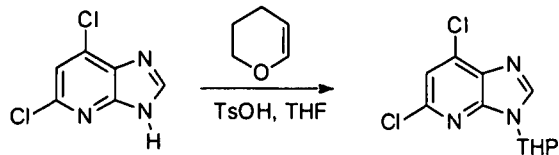


向 7-(4-((6-(第三丁基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺(0.4 g)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(10 mL, 4 mol/L)。將混合物於 r.t. 下攪拌 4 hr。添加 MTBE 並攪拌 30 min。過濾懸浮液，將濾餅乾燥並藉由

製備型HPLC純化，以產生7-(4-((6-(第三丁基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺(0.13 g)。質譜(m/z): 442.2 (M+1)。

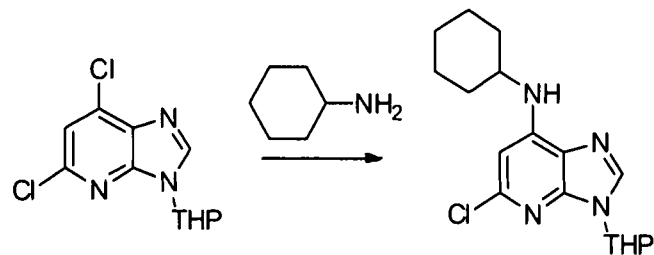
實例18： 7-(4-((7-(環己基胺基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺之製備

步驟1： 5,7-二氯-3-(四氫-2H-呋喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶之製備



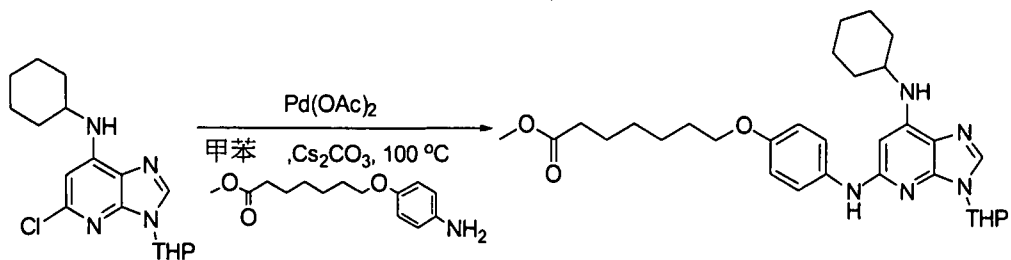
根據實例1之步驟1中之上述程序合成。藉由管柱層析純化，從而產生灰色固體狀5,7-二氯-3-(四氫-2H-呋喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.8 g, 55%)。

步驟2： 5-氯-N-環己基-3-(四氫-2H-呋喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺之製備



根據實例1之步驟2中之上述程序合成。藉由管柱層析純化，從而產生油狀5-氯-N-環己基-3-(四氫-2H-呋喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺(0.8 g, 65%)。

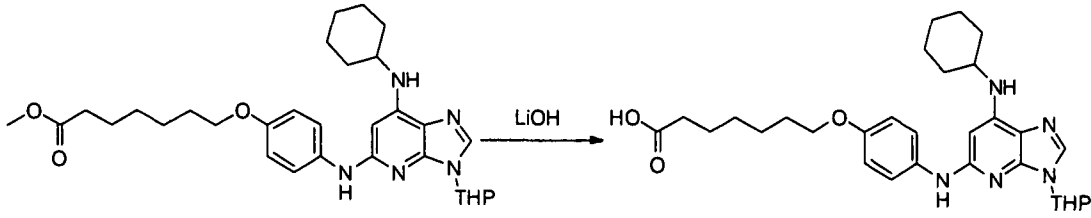
步驟3： 7-(4-((7-(環己基胺基)-3-(四氫-2H-呋喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)胺基)苯氧基)庚酸甲基酯之製備



根據實例17之步驟2中之上述程序合成。藉由管柱層析純化，從

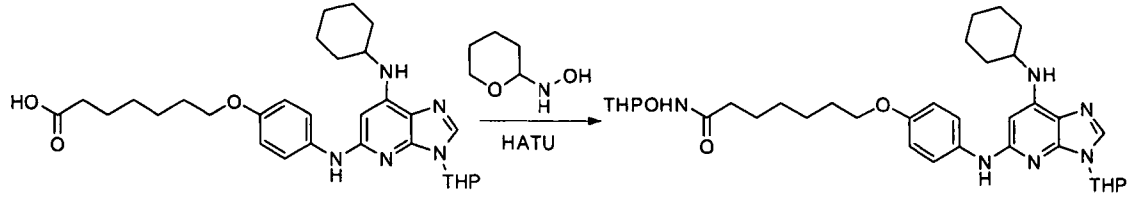
而產生7-(4-((7-(環己基胺基)-3-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)胺基)苯氧基)庚酸甲基酯(0.6 g)。

步驟4：7-(4-((7-(環己基胺基)-3-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)胺基)苯氧基)庚酸之製備



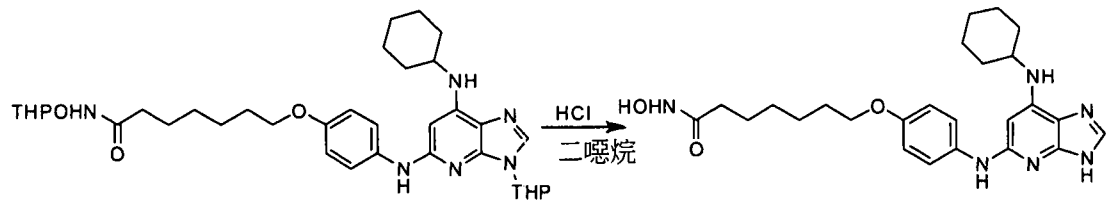
根據實例17之步驟3中之上述程序合成。其產生油狀7-(4-((7-(環己基胺基)-3-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)胺基)苯氧基)庚酸(0.4 g，粗製)。

步驟5：7-(4-((7-(環己基胺基)-3-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺之製備



根據實例17之步驟4中之上述程序合成。藉由管柱層析純化，從而產生油狀7-(4-((7-(環己基胺基)-3-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺(0.3 g, 65%)。

步驟6：7-(4-((7-(環己基胺基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺之製備

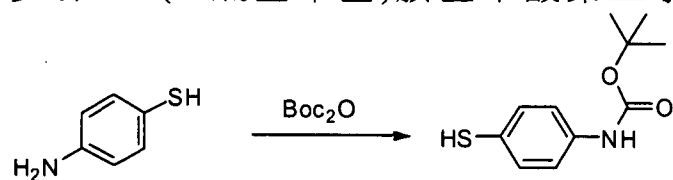


根據實例17之步驟5中之上述程序合成。藉由製備型HPLC純化，從而產生油狀7-(4-((7-(環己基胺基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)胺基)

苯氧基)-N-羥基庚醯胺(0.3 g, 64.7%)。質譜(m/z): 467.2 (M+1)。

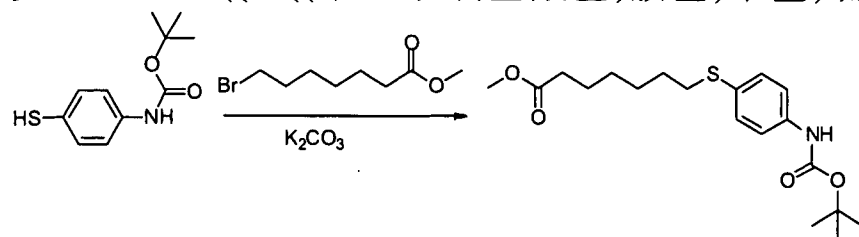
實例19：7-((4-氨基苯基)硫基)庚酸甲基酯之製備

步驟1：(4-巰基苯基)胺基甲酸第三丁基酯之製備



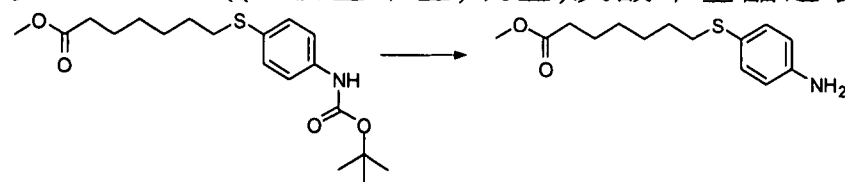
於 0°C 至 5°C 下向4-氨基苯硫醇(5.0 g, 40 mmol)及TEA (8.08 g, 80 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中逐份添加 Boc_2O (9.6 g, 1.1當量)。添加後，將混合物於r.t下攪拌2 hr。將混合物倒入水中，用MTBE萃取，乾燥，濃縮並藉由管柱層析純化，以產生(4-巰基苯基)胺基甲酸第三丁基酯(6.0 g, 67%)

步驟2：7-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)苯基)硫基)庚酸甲基酯之製備



將(4-巰基苯基)胺基甲酸第三丁基酯(4.5 g, 20 mmol)、7-溴-庚酸甲基酯(4.4 g, 21 mmol)及 K_2CO_3 (5.5 g, 40 mmol)之混合物於 80°C 至 90°C 下加熱並攪拌過夜。將混合物冷卻、濃縮，將殘餘物溶解於MTBE中，用鹽水洗滌，乾燥，濃縮並藉由管柱層析純化，以產生白色固體狀7-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)苯基)硫基)庚酸甲基酯(3.1 g, 41%)。

步驟3：7-((4-氨基苯基)硫基)庚酸甲基酯之製備

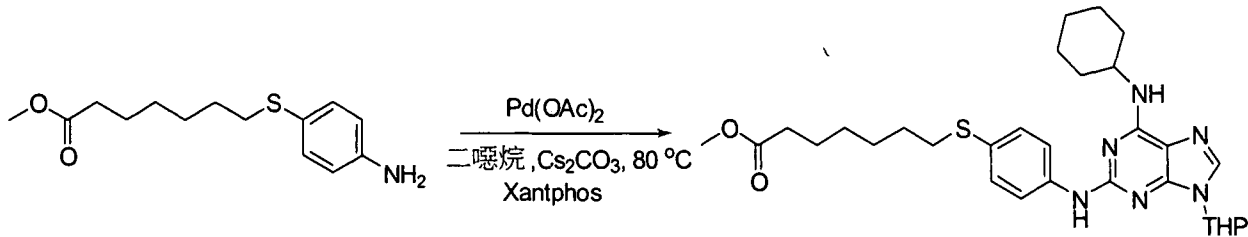


於 0°C 至 5°C 下向7-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)苯基)硫基)庚酸酯(3.0 g, 8.17 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (6 mL)。將混合物於r.t.下攪拌4 hr並倒入 NaHCO_3 水溶液中。將混合物用EtOAc

萃取，乾燥並濃縮，以產生褐色固體狀7-((4-胺基苯基)硫基)庚酸甲基酯(1.6 g, 73.4%)，其未經進一步純化即使用。

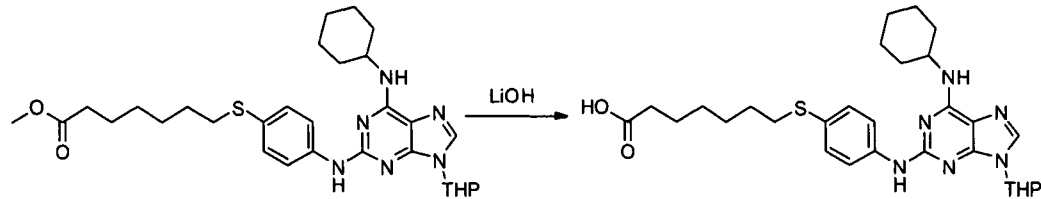
實例20： 7-((4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)硫基)-N-羥基庚醯胺之製備

步驟1： 7-((4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-呋喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)硫基)庚酸甲基酯之製備



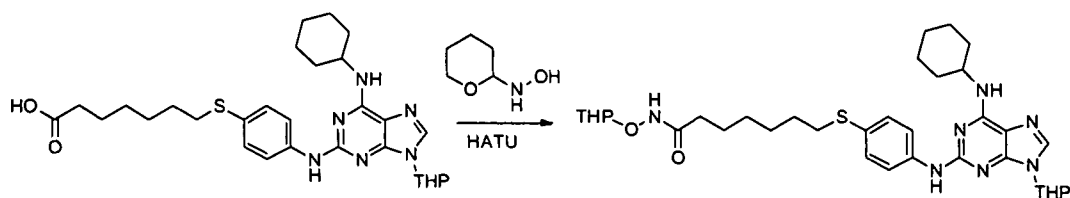
向7-((4-胺基苯基)硫基)庚酸甲基酯(1.0 g, 3.74 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加2-氯-N-環己基-9-(四氫-2H-呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺(1.25 g, 3.74 mmol)、Xantphos (216 mg, 0.374 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.84 g, 5.6 mmol)及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (84 g, 0.374 mol)。使用氬使混合物脫氣10 min。將反應燒瓶放入 80°C 下預加熱油浴中並攪拌過夜。將混合物冷卻至r.t並用DCM萃取並用飽和 NH_4Cl 水溶液洗滌，將有機層乾燥、濃縮並純化，以產生褐色固體(0.6 g, 27%)。

步驟2： 7-((4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-呋喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)硫基)庚酸之製備



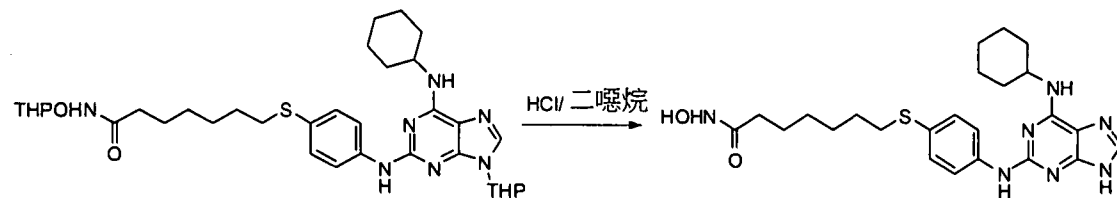
根據實例17之步驟3中之上述程序合成。粗產物7-((4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-呋喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)硫基)庚酸未經進一步純化即使用(0.4 g)。

步驟3： 7-((4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-呋喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)硫基)-N-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)庚醯胺之製備



根據實例17之步驟4中之上述程序合成。藉由管柱層析純化，從而產生7-((4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)硫基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺(0.32 g)。

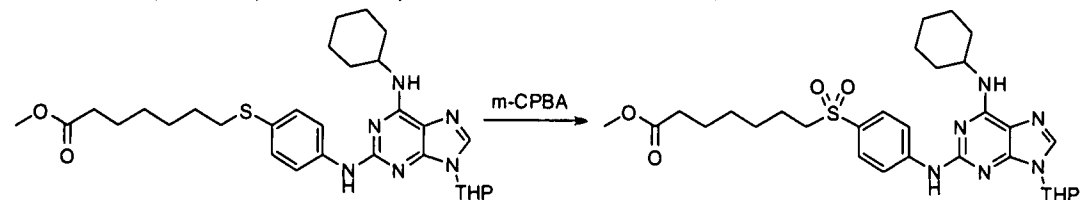
步驟4： 7-((4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)硫基)-N-羥基庚醯胺之製備



根據實例17之步驟5中之上述程序合成。藉由製備型HPLC純化，從而產生7-((4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)硫基)-N-羥基庚醯胺(0.10 g)。質譜(m/z): 484.1 (M+1)。

實例21： 7-((4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)磺醯基)-N-羥基庚醯胺之製備

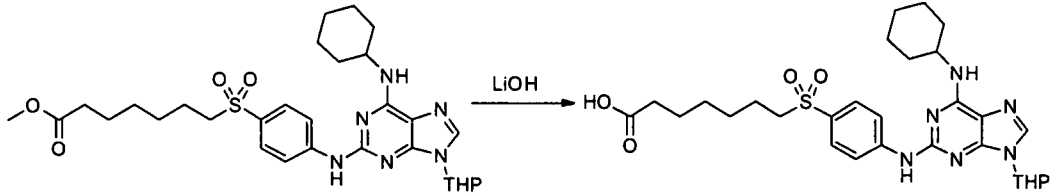
步驟1： 7-((4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)磺醯基)庚酸甲基酯之製備



於0℃至5℃下向7-((4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)硫基)庚酸甲基酯(0.59 g)於DCM (20 mL)中之溶液中添加mCPBA (0.42 g)並將反應物緩慢升溫至r.t.並攪拌過夜。將混合物依序用 NaHSO₃水溶液及Na₂CO₃水溶液洗滌。乾燥並濃縮有機層，以產生7-((4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)磺醯基)庚酸甲基酯(0.60 g)，其未經進一步純化即

使用。

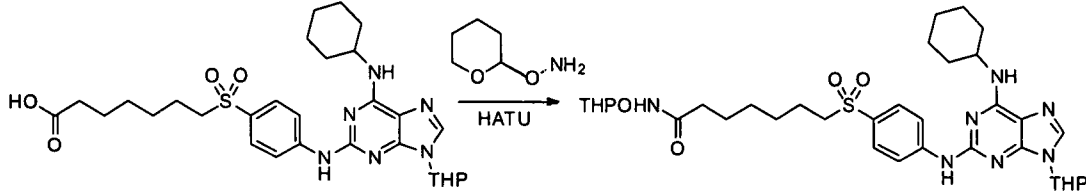
步驟2： 7-((4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)磺醯基)庚酸之製備



根據實例17之步驟3中之上述程序合成。

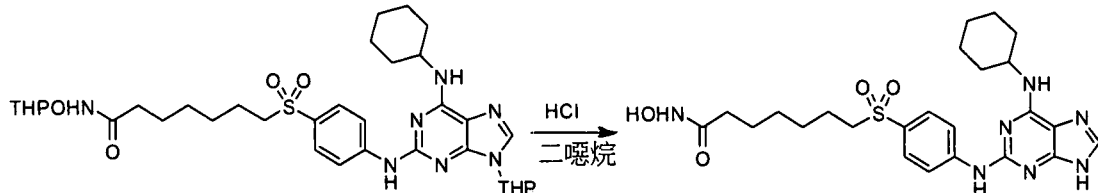
粗產物7-((4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)磺醯基)庚酸(0.38 g)未經進一步純化即使用。

步驟3： 7-((4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)磺醯基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺之製備



根據實例17之步驟4中之上述程序合成。藉由管柱層析純化，從而產生7-((4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)磺醯基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺(0.41 g)。

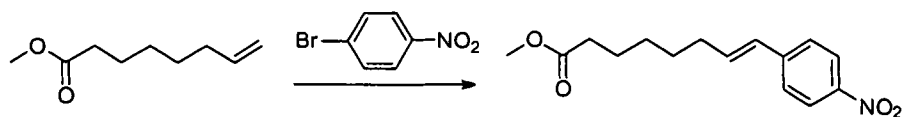
步驟4： 7-((4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)磺醯基)-N-羥基庚醯胺之製備



根據實例17之步驟5中之上述程序合成。藉由製備型HPLC純化，從而產生白色固體狀7-((4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)磺醯基)-N-羥基庚醯胺(0.12 g)。質譜(m/z): 516.2 (M+1)。

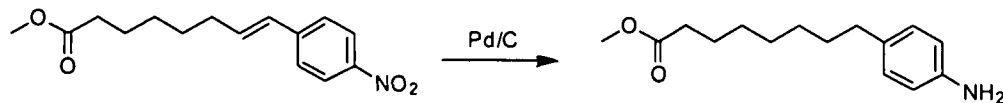
實例22： 8-(4-胺基苯基)辛酸甲基酯之製備

步驟1： (E)-8-(4-硝基苯基)辛-7-烯酸甲基酯之製備



向辛-7-烯酸甲基酯(1.8 g, 11.53 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加1-溴-4-硝基-苯(1.43 g, 5.77 mmol)、xantphos (1.32 g, 2.3 mmol)、KOAc (1.692 g, 17.3 mmol)及Pd(OAc)₂ (258.3 mg, 1.15 mmol)。使用氫使混合物脫氣5 min.並將反應燒瓶放置於80℃下預加熱油浴中並攪拌過夜。將混合物冷卻至r.t, 用水驟冷並用DCM萃取。將合併之萃取物用飽和NH₄Cl水溶液洗滌, 乾燥, 濃縮並藉由管柱層析純化殘餘物, 以產生油狀8-(4-氨基苯基)辛酸甲基酯(1.1 g, 68%)。

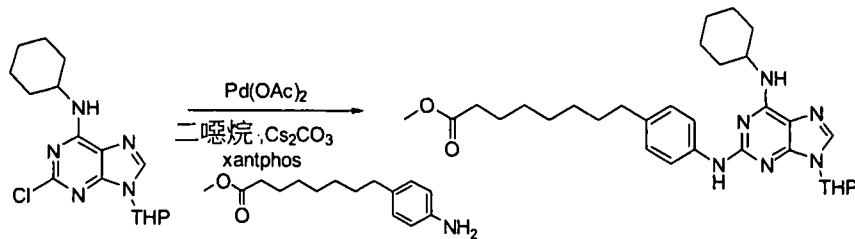
步驟2: 8-(4-氨基苯基)辛酸甲基酯之製備



將8-(4-氨基苯基)辛酸甲基酯(1.1 g, 3.97 mmol)及Pd/C (200 mg)於MeOH (10 mL)中之混合物在H₂氣氛下於r.t下攪拌過夜。隨後將懸浮液過濾, 濃縮並藉由管柱層析純化殘餘物, 以產生無色油狀8-(4-氨基苯基)辛酸甲基酯(0.4 g, 40%)。

實例23: 8-(4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)-N-羥基辛醯胺之製備

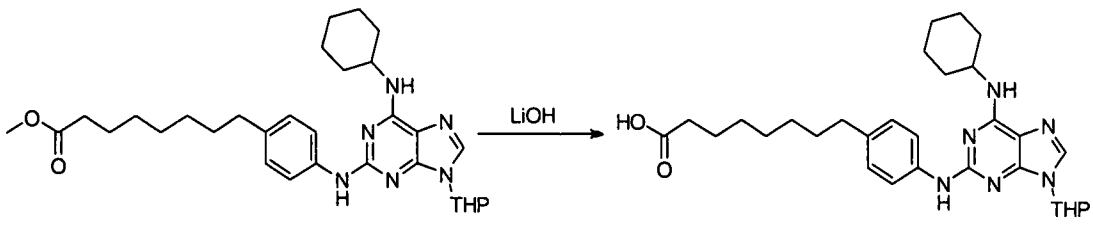
步驟1: 8-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)辛酸甲基酯之製備



根據實例17之步驟2中之上述程序合成。藉由管柱層析純化, 從而產生褐色固體狀8-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)辛酸甲基酯(0.4 g, 37%)。

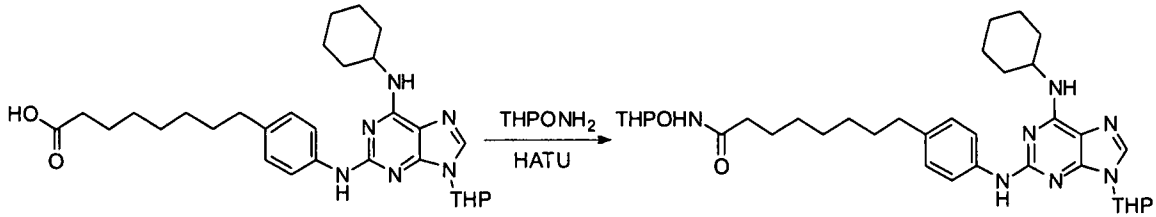
步驟2: 8-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)-N-羥基辛醯胺之製備

胺基)苯基)辛酸之製備



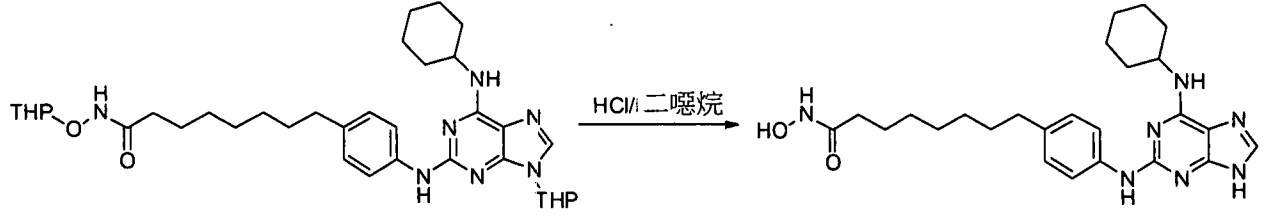
根據實例17之步驟3中之上述程序合成。粗產物8-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)辛酸(0.6 g)未經進一步純化即使用。

步驟3： 8-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)辛醯胺之製備



根據實例17之步驟4中之上述程序合成。藉由管柱層析純化，從而產生8-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)辛醯胺(0.35 g)。

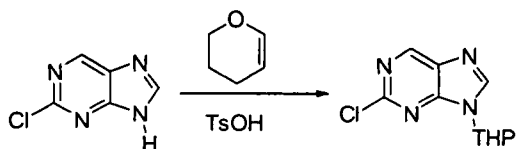
步驟4： 8-(4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)-N-羥基辛醯胺之製備



根據實例17之步驟5中之上述程序合成。藉由製備型HPLC純化，從而產生白色固體狀8-(4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯基)-N-羥基辛醯胺(0.15 g)。質譜(m/z): 466.3 (M+1)。

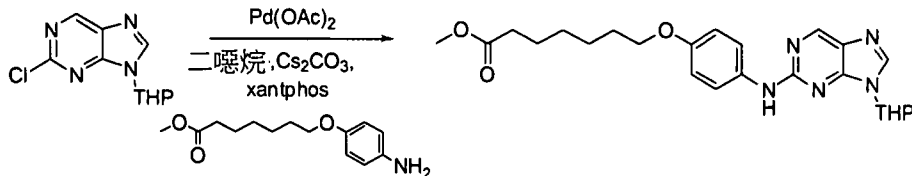
實例24： 7-(4-((9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺之製備

步驟1： 2-氯-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤之製備



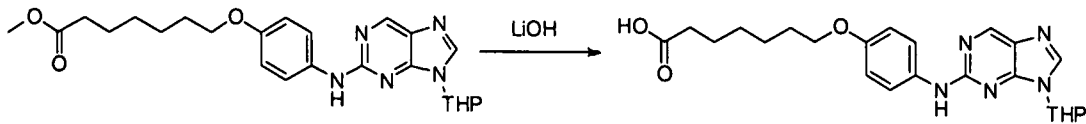
根據實例1之步驟1中之上述程序合成。藉由管柱層析純化，從而產生灰色固體(1.0 g, 42%)。

步驟2： 7-(4-((9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸甲基酯之製備



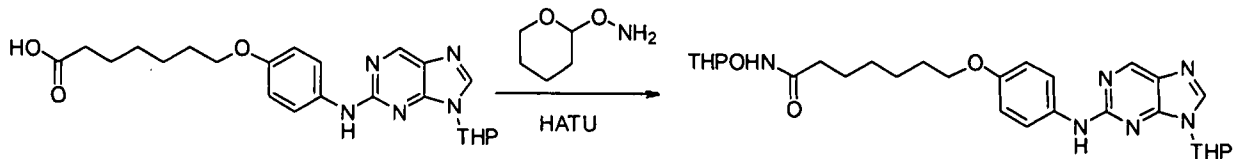
根據實例17之步驟2中之上述程序合成。藉由管柱層析純化，從而產生褐色固體(0.8 g, 70%)。

步驟3： 7-(4-((9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸之製備



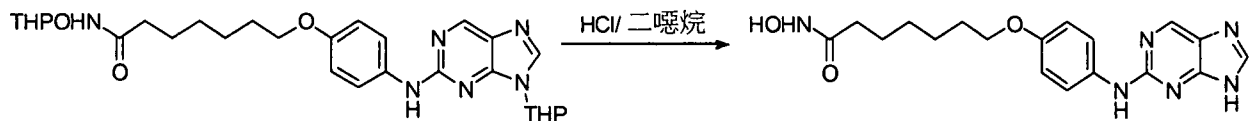
根據實例17之步驟3中之上述程序合成。粗產物7-(4-((9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸未經進一步純化即使用(0.6 g)。

步驟4： 7-(4-((9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺之製備



根據實例17之步驟4中之上述程序合成。藉由管柱層析純化粗產物，以產生7-(4-((9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺(0.3 g)。

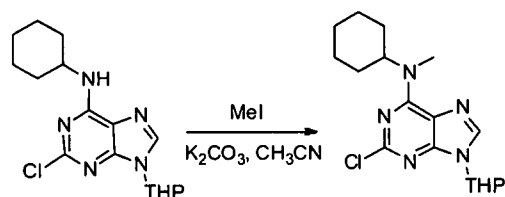
步驟5： 7-(4-((9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺之製備



根據實例17之步驟5中之上述程序合成並藉由製備型HPLC純化，以產生7-(4-((9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺(0.17 g)。質譜(m/z): 371.1 (M+1)。

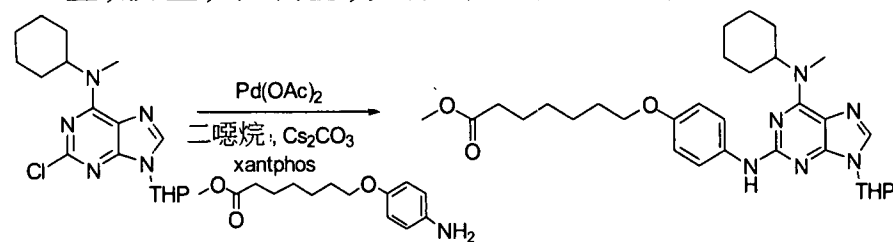
實例25： 7-(4-((6-(環己基(甲基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺之製備

步驟1： 2-氯-N-環己基-N-甲基-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺之製備



在攪拌下將2-氯-N-環己基-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺(2.0 g, 6 mmol)、K₂CO₃ (1.66 g, 12 mmol)及MeI (1.79 g, 12.6 mol)於乙腈(20 mL)中之混合物加熱至60℃並保持6 hr。過濾所得懸浮液並濃縮濾液，以產生2-氯-N-環己基-N-甲基-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺(1.2 g)，其未經進一步純化即使用。

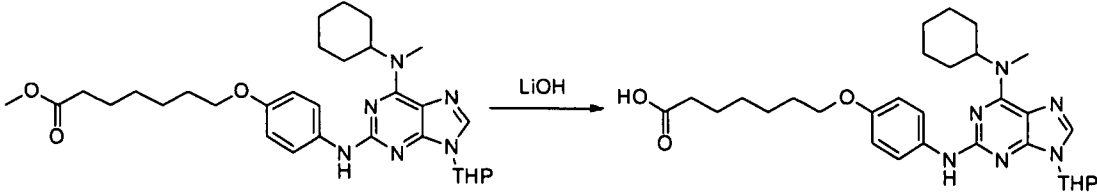
步驟2： 7-(4-((6-(環己基(甲基)胺基)-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸甲基酯之製備



根據實例17之步驟2中之上述程序合成並藉由管柱層析純化，以產生7-(4-((6-(環己基(甲基)胺基)-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸甲基酯(1.2g, 74%)。

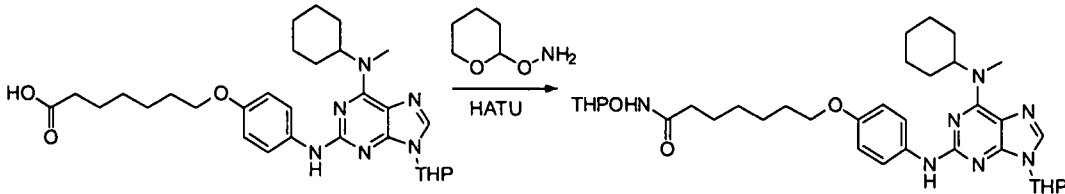
步驟3： 7-(4-((6-(環己基(甲基)胺基)-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤

-2-基)胺基)苯氧基)庚酸之製備



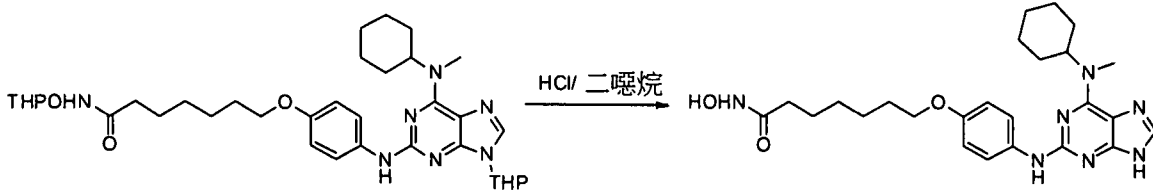
根據實例17之步驟3中之上述程序合成，以產生7-(4-((6-(環己基(甲基)胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸，其未經進一步純化即使用。

步驟4：



根據實例17之步驟4中之上述程序合成並藉由管柱層析純化，以產生7-(4-((6-(環己基(甲基)胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺(0.35 g)。

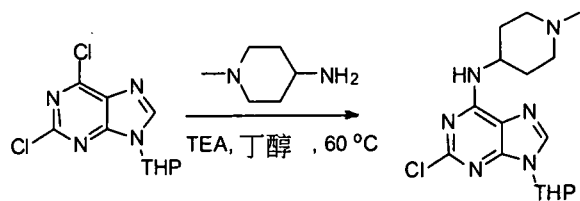
步驟5： 7-(4-((6-(環己基(甲基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺之製備



根據實例17之步驟5中之上述程序合成並藉由製備型HPLC純化，以產生7-(4-((6-(環己基(甲基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-羥基庚醯胺(33 mg)。質譜(m/z): (M+1)。

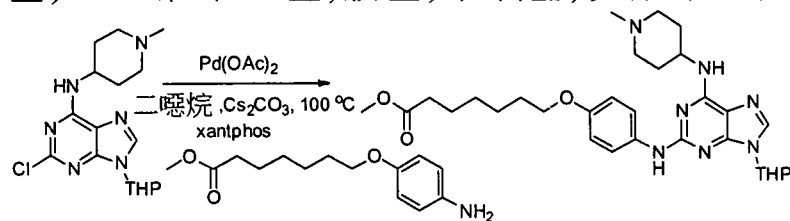
實例26： N-羥基-7-(4-((6-((1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚醯胺之製備

步驟1： 2-氯-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺之製備



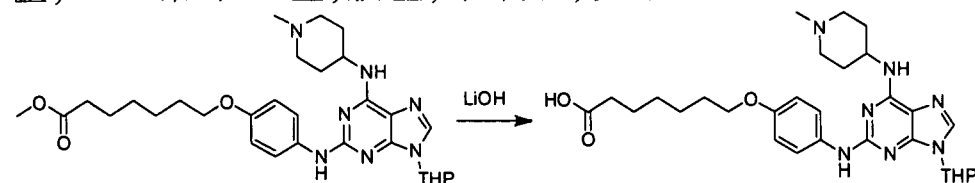
在攪拌下將2,6-二氯-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤(1.0 g, 3.7 mol)、1-甲基-六氫吡啶-4-基胺(0.42 g, 3.7 mmol)於丁醇(10 mL)及TEA (0.75 g, mmol)中之混合物加熱至40℃並保持3 hr。將混合物冷卻並倒入水中，用EA萃取並濃縮，以產生2-氯-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-6-胺(0.89 g)，其未經進一步純化即使用。

步驟2： 7-(4-((6-((1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸甲基酯之製備



根據實例21之步驟1中之上述程序合成並藉由管柱層析純化，以產生褐色固體狀7-(4-((6-((1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸甲基酯(0.37 g)。

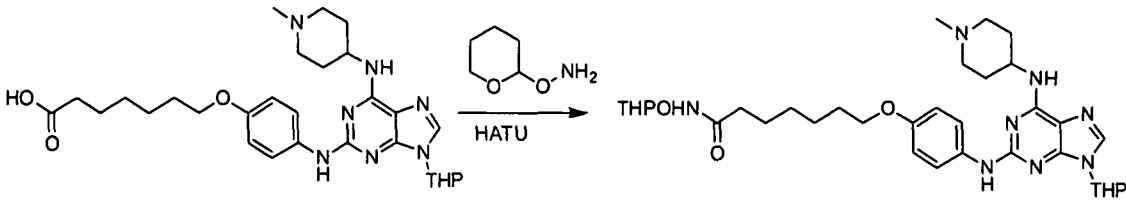
步驟3： 7-(4-((6-((1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸之製備



根據實例18之步驟5中之上述程序合成，以產生7-(4-((6-((1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸(0.58 g，粗製)，其未經進一步純化即使用。

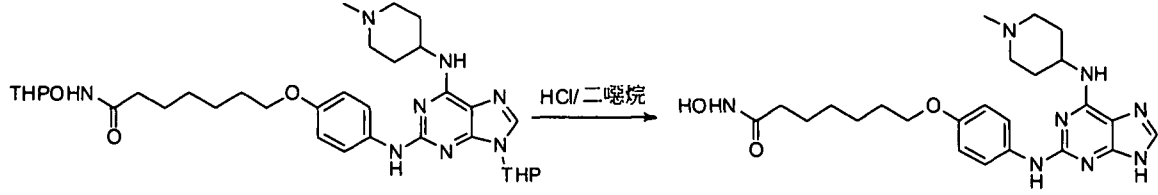
步驟4： 7-(4-((6-((1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基)-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-嘧啶-2-基)氧基)庚醯胺

之製備



根據實例18之步驟6中之上述程序合成並藉由管柱層析純化，以產生7-(4-((6-((1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺(0.38 g)。

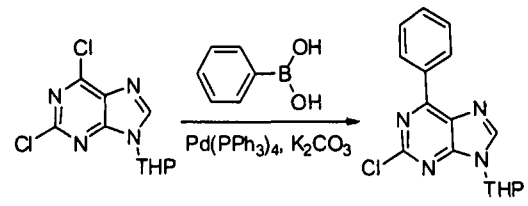
步驟5： N-羥基-7-(4-((6-((1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚醯胺之製備



根據實例18之步驟7中之上述程序合成並藉由製備型HPLC純化，以產生固體狀N-羥基-7-(4-((6-((1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚醯胺(27 mg)。質譜(m/z): 482.2 (M+1)

實例27： N-羥基-7-(4-((6-苯基-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚醯胺之製備

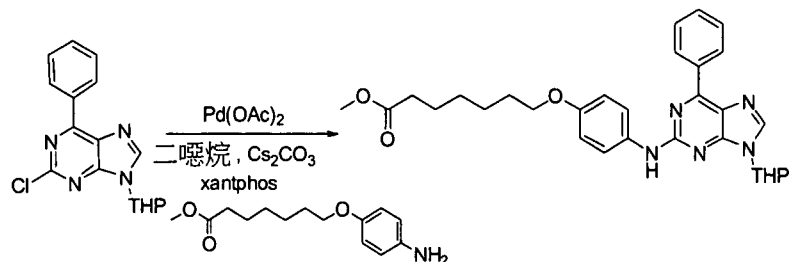
步驟1： 2-氯-6-苯基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤之製備



使用氫使2,6-二氯-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤(2.73 g, 10 mmol)、苯基硼酸(1.22 g, 10 mmol)、K₂CO₃ (4.14 g, 30 mmol)及Pd(PPh)₄ (273 mg)於甲苯(50 mL)中之混合物脫氣10 min。將反應燒瓶放入100℃下預加熱油浴中並攪拌過夜。將混合物冷卻至r.t.，添加水並將所得混合物用EtOAc萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，乾燥，

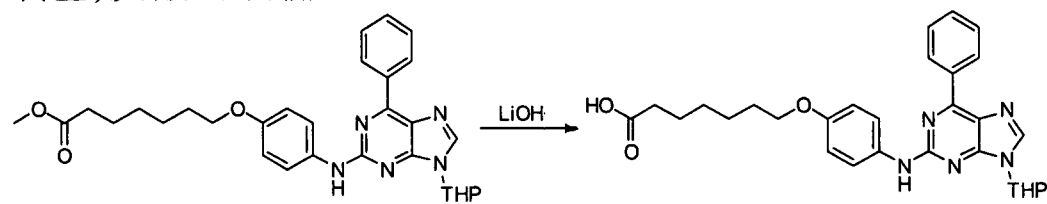
濃縮並藉由管柱層析純化，以產生褐色固體狀2-氯-6-苯基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤(2.0 g, 64%)。

步驟2： 7-(4-((6-苯基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸甲基酯之製備



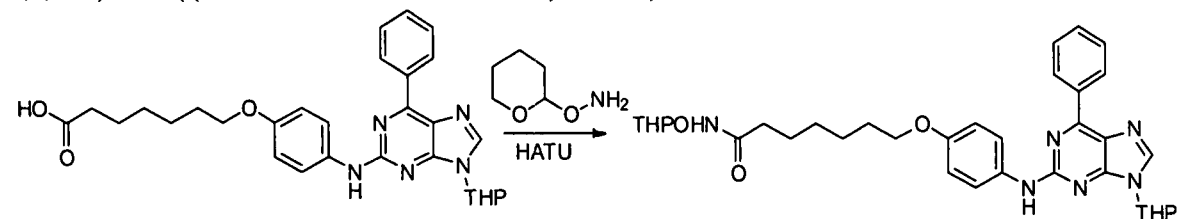
根據實例17之步驟2中之上述程序合成並藉由管柱層析純化，以產生7-(4-((6-苯基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸酯(1.5 g)。

步驟3： 7-(4-((6-苯基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸之製備



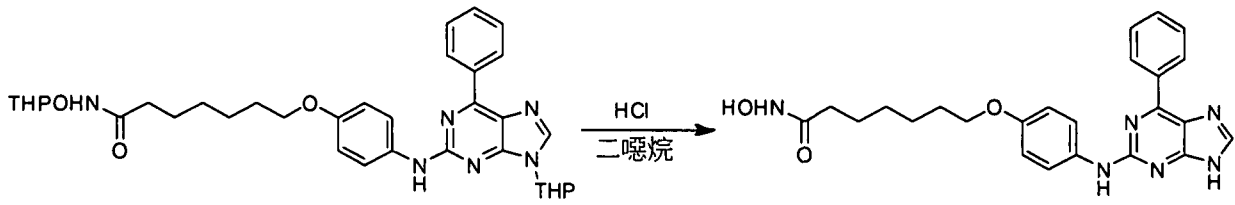
根據實例17之步驟3中之上述程序合成，以產生7-(4-((6-苯基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚酸(0.57 g)，其未經進一步純化即使用。

步驟4： 7-(4-((6-苯基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺之製備



根據實例17之步驟4中之上述程序合成，藉由管柱層析對其進行純化，以產生7-(4-((6-苯基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)庚醯胺(0.35 g)。

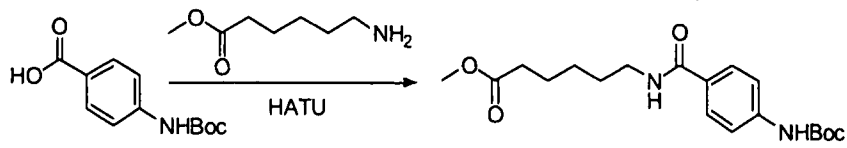
步驟5： N-羥基-7-(4-((6-苯基-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚醯胺之製備



根據實例17之步驟5中之上述程序合成並藉由製備型HPLC純化，以產生N-羥基-7-(4-((6-苯基-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯氧基)庚醯胺(83 mg)。質譜(m/z): 447.1 (M+1)

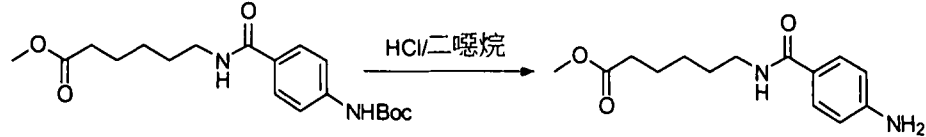
實例28： 6-(4-胺基苯甲醯胺基)己酸甲基酯之製備

步驟1： 6-(4-((第三丁氧基羰基)胺基)苯甲醯胺基)己酸甲基酯之製備



於r.t.下向4-((第三丁氧基羰基)胺基)苯甲酸(0.5 g, 2.1 mmol)及6-胺基-己酸甲基酯·HCl (0.46 g, 2.5 mmol)於DMF (20ml)中之溶液中添加TEA (0.848 g, 8.4 mmol)及HATU (1.2 g, 3.2 mol)。攪拌過夜後，添加水並將混合物用EtOAc (2x50 ml)萃取。乾燥並濃縮合併之有機層，並藉由管柱層析純化殘餘物，以產生白色固體狀6-(4-((第三丁氧基羰基)胺基)苯甲醯胺基)己酸甲基酯(0.39 g, 54%)。

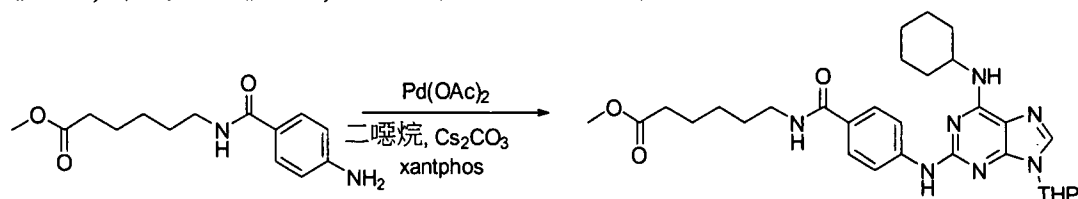
步驟2： 6-(4-胺基苯甲醯胺基)己酸甲基酯之製備



向HCl/二噁烷之溶液(4M, 5 mL)中添加6-(4-((第三丁氧基羰基)胺基)苯甲醯胺基)己酸甲基酯(0.4 g, 1.1 mmol)並於r.t下攪拌2 hr。隨後濃縮混合物。向殘餘物中添加EtOAc及 NaHCO₃水溶液。分離各層且用EtOAc萃取水層。乾燥並濃縮有機萃取物，以產生褐色固體狀6-(4-胺基苯甲醯胺基)己酸甲基酯(0.30 g)，其未經進一步純化即使用。

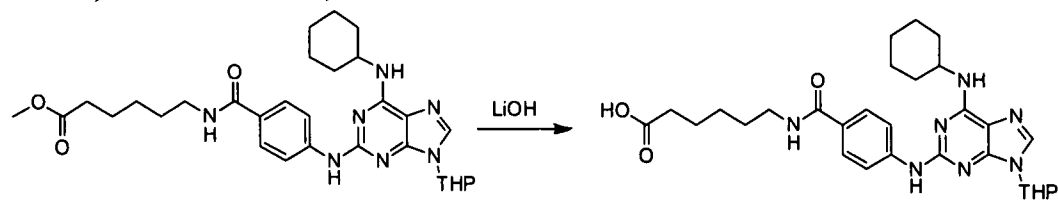
實例29： 4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)-N-(6-(羥基胺基)-6-側氧基己基)苯甲醯胺之製備

步驟1： 6-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯甲醯胺基)己酸甲基酯之製備



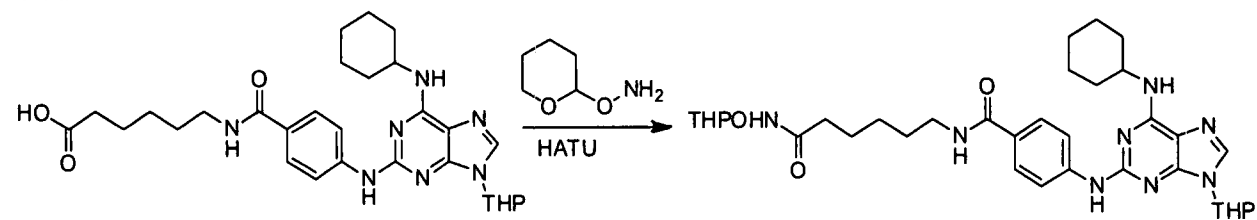
根據實例17之步驟2中之上述程序合成並藉由管柱層析純化成褐色固體狀6-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯甲醯胺基)己酸甲基酯(0.49 g)。

步驟2： 6-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯甲醯胺基)己酸之製備



根據實例17之步驟3中之上述程序合成，以產生6-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯甲醯胺基)己酸(0.38 g)，其未經進一步純化即使用。

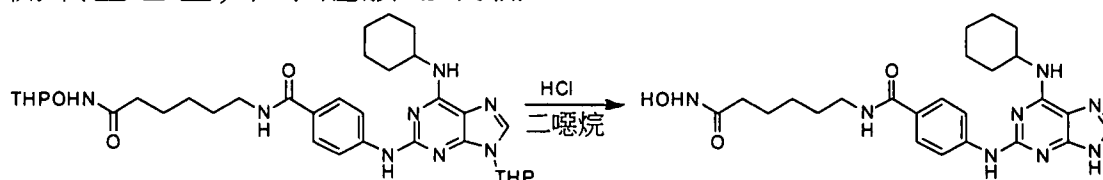
步驟3： 4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)-N-(6-側氧基-6-(((四氫-2H-嘧喃-2-基)氧基)胺基)己基)苯甲醯胺之製備



根據實例17之步驟4中之上述程序合成並藉由管柱層析純化，以產生4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)-N-(6-側氧基-6-(((四氫-2H-嘧喃-2-基)氧基)胺基)己基)苯甲醯胺(0.25

g)。

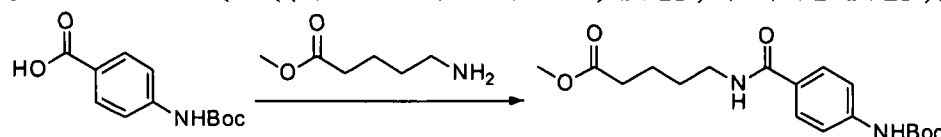
步驟4： 4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)-N-(6-(羥基胺基)-6-側氧基己基)苯甲醯胺之製備



根據實例17之步驟5中之上述程序合成並使用製備型HPLC純化，以產生4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)-N-(6-(羥基胺基)-6-側氧基己基)苯甲醯胺(110 mg)。質譜(m/z): 481.2 (M+1)

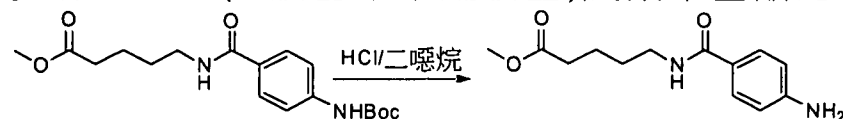
實例30： 5-(4-胺基苯甲醯胺基)戊酸甲基酯之製備

步驟1： 5-(4-((第三丁氧基羰基)胺基)苯甲醯胺基)戊酸甲基酯之製備



根據實例28之步驟1中之上述程序合成並藉由管柱層析純化，以產生白色固體狀5-(4-((第三丁氧基羰基)胺基)苯甲醯胺基)戊酸甲基酯(0.35g, 57%)。

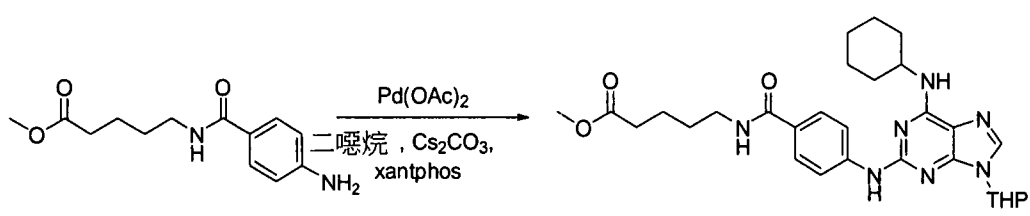
步驟2： 5-(4-胺基苯甲醯胺基)戊酸甲基酯之製備



根據實例28之步驟2中之上述程序合成且未經進一步純化即使用(0.23 g)。

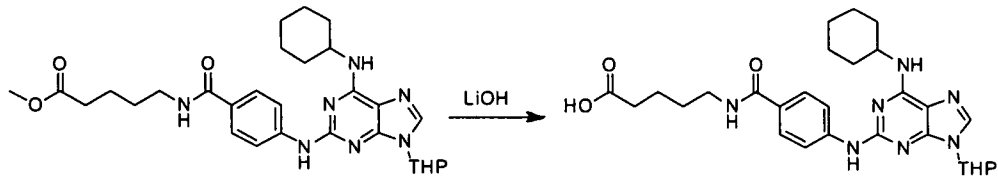
實例31： 4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)-N-(5-(羥基胺基)-5-側氧基戊基)苯甲醯胺之製備

步驟1： 5-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯甲醯胺基)戊酸甲基酯之製備



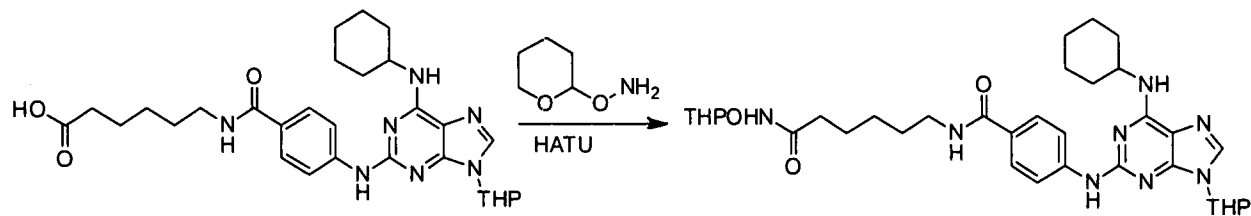
根據實例17之步驟2中之上述程序合成並藉由管柱層析純化，以產生褐色固體狀5-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯甲醯胺基)戊酸甲基酯(0.45 g, 82%)。

步驟2： 5-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯甲醯胺基)戊酸之製備



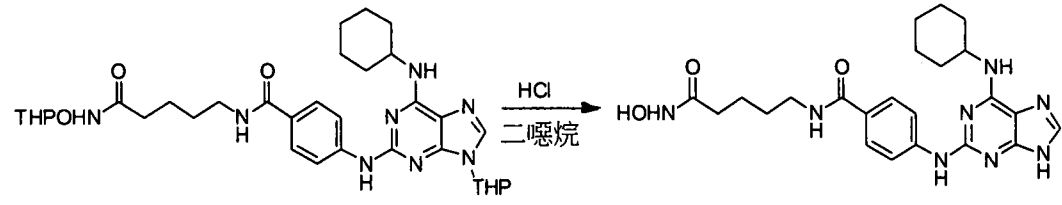
根據實例17之步驟3中之上述程序合成，以產生5-(4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)苯甲醯胺基)戊酸(0.34 g)，其未經進一步純化即使用。

步驟3：



根據實例17之步驟4中之上述程序合成並藉由管柱層析純化，以產生4-((6-(環己基胺基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)-N-(6-側氧基-6-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)胺基)己基)苯甲醯胺(0.25 g)。

步驟4： 4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)-N-(5-(羥基胺基)-5-側氧基戊基)苯甲醯胺之製備



根據實例17之步驟5中之上述程序合成並使用製備型HPLC純化，以產生4-((6-(環己基胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)-N-(5-(羥基胺基)-5-側氧基戊基)苯甲醯胺(24 mg)。質譜(m/z): 467.2 (M+1)。

實例32：HDAC酶分析

使用基於獨特Fluor de Lys™受質及顯影劑組合之HDAC螢光活性分析測試HDAC化合物之抑制活性。Fluor de Lys™系統(螢光組織蛋白去乙醯酶離胺醯基受質/顯影劑)對用於組織蛋白去乙醯酶之分析之放射標記之乙醯基化組織蛋白或肽/HPLC方法高度敏感且係其便捷替代方案。人類HDAC酶(1-11)使用桿狀病毒表現系統表現為重組蛋白。重組HDAC酶純化為6xHis或GST融合蛋白。對於I類HDAC酶，使用基於p53之殘基379-382 (Arg-His-Lys-Lys(Ac))之螢光乙醯基化肽受質作為受質。將該等酶在HDAC反應緩衝液(50 mM Tris -HCl pH8.0、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、1 mM MgCl₂)中稀釋。在使用之前，添加1 mg/ml BSA (1%DMSO)。對於IIb類HDAC酶，使用螢光乙醯基-Lys(三氟乙醯基)。於30°C下將Fluor de Lys™受質(其包含乙醯基化離胺酸側鏈)與測試化合物一起培育2 hr。藉由添加Fluor de Lys™顯影劑以產生螢光團來終止反應，在1.5 hr之時段內於15 min時該螢光團可用PerkinElmer Envision讀數器(激發波長360 nm/發射波長460 nm)記錄。收集數據並使用GraphPad Prism軟體藉由二次回歸分析測定IC₅₀。與文獻標準曲古抑菌素A (Trichostatin A)相比之此類化合物(如由實例8及9中所例示)之功效及選擇性的實例示於表1中。

表1

酶	HDAC	實例 8	實例 9	曲古抑菌素 A
I 類	HDAC-1	23 nM	422 nM	4.6 nM
	HDAC-2	124 nM	1640 nM	22 nM
	HDAC-3	140 nM	1180 nM	15 nM
	HDAC-8	268 nM	225 nM	490 nM
IIa 類	HDAC-4	>100 μM	>100 μM	17 μM
	HDAC-5	>100 μM	>100 μM	7 μM
	HDAC-7	>100 μM	>100 μM	5 μM
	HDAC-9	>100 μM	>100 μM	7 μM
IIb 類	HDAC-6	6.8 nM	9.8 nM	1.3 nM
	HDAC-10	19 nM	284nM	11 nM
IV 類	HDAC-11	12 nM	159 nM	23 nM

實例33：西方墨點法

對於西方墨點分析，藉由在溶解緩衝液(50 mM Tris-Cl [pH 8.0]、5 mM EDTA、150 mM NaCl、1% NP-40、0.1% SDS及1 mM苯基甲基磺醯氯)中溶解細胞製備總蛋白萃取物。藉由SDS-PAGE分離50 μg總可溶性蛋白質。將蛋白質轉移至硝基纖維素膜並將膜用4%無脂乳封阻1小時，之後於4℃下與針對乙酰基化微管蛋白(1:1000，Abcam ab246109)、甘油醛3-磷酸酯脫氫酶(GAPDH；1:20000，Santa Cruz，sc-47724)之原代抗體一起培育過夜。隨後於室溫下將膜與過氧化酶結合之二級抗體一起培育1小時。使用Super Signal WestDura實施檢測。使用GAPDH之表現作為載荷對照。

圖1及2顯示在用本發明之實例性化合物處理時微管蛋白醯化之結果。

實例34：實例3之NCI 60細胞係數據

針對測試化合物之活性篩選NCI60腫瘤細胞系且所得數據展示於下表2中。藉由線性內插自濃度-反應曲線提取反應參數GI50 (50%生長抑制)。

表2

細胞系	GI50 (M)	細胞系	GI50 (M)	細胞系	GI50 (M)
腎癌		黑色素瘤		乳癌	
786-0	4.61E-06	LOXIMVI	1.18E-06	MCF7	1.46E-06
A498	1.95E-07	MALME-3M	2.49E-06	MDA-MB-231/ATCC	1.93E-06
ACHN	3.57E-06	M14	1.96E-06	HS578T	1.61E-06
CAKI-1	4.68E-06	MDA-MB-435	2.46E-06	BT-549	5.51E-06
RXF393	1.90E-06	SK-MEL-2	2.93E-06	T-47D	2.33E-06
SN12C	3.23E-06	SK-MEL-28	3.64E-06	MDA-MB-468	2.40E-06
TK-10	2.68E-06	SK-MEL-5	2.82E-06		
UO-31	3.52E-06	UACC-257	2.94E-06		
		UACC-62	2.22E-06		
非小細胞肺癌		卵巢癌		結腸癌	
A549/ATCC	2.30E-06	IGROV1	2.24E-06	COLO205	1.26E-06
HOP-62	2.96E-06	OVCAR-3	2.17E-06	HCC-2998	3.58E-06
NCI-H226	2.88E-06	OVCAR-4	3.82E-06	HCT-116	1.45E-06
NCI-H23	4.73E-06	OVCAR-5	2.26E-06	HCT-15	4.30E-06
NCI-H322M	3.00E-06	OVCAR-8	2.80E-06	HT29	2.54E-06
NCI-H460	2.04E-06	NCI/ADR-RES	1.35E-05	KM12	1.74E-06
NCI-H522	2.72E-06	SK-OV-3	2.52E-06	SW-620	8.95E-07
白血病		CNS 癌		前列腺癌	
CCRF-CEM	6.67E-07	SF-268	3.83E-06	PC-3	2.98E-06
HL-60(TB)	2.95E-06	SF-295	2.35E-06	DU-145	2.51E-06
K-562	2.03E-06	SF-539	1.57E-06		
MOLT-4	1.78E-06	SNB-19	5.96E-06		
RPMI-8226	2.81E-06	SNB-75	1.69E-06		
SR	6.69E-07	U251	1.96E-06		

實例35：小鼠異種移植物模型上之腫瘤生長抑制

將肺非小細胞上皮癌細胞系A549於37℃下利用5% CO2培養並在培養基中生長。自NCI (Bethesda, MD)獲得6週齡之NCI (nru)無胸腺裸小鼠並將其維持於病原體限制條件中。在投與藥物之前將相等體積之基質膠(Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA)中之 2×10^6 個A549 NSCLC腫瘤細胞之s.c.注射液植入小鼠後側腹中。將具有腫瘤之小鼠隨機分成每組五隻。將對照組用媒劑(鹽水溶液)處理，且將其他組用30 mg/kg/3x/wk ip實例2處理。利用測徑器每週進行三次二維腫瘤量測直至腫瘤達到3 cm³之體積，此時處死小鼠。根據下式計算腫瘤體積： $V = \pi(\text{短直徑})^2 (\text{長直徑})/6$ 。結果示於圖3中。所有動物研究皆係利用由 the University of Colorado Health Sciences Center Institutional Animal Care and Use Committee批准之方案執行。

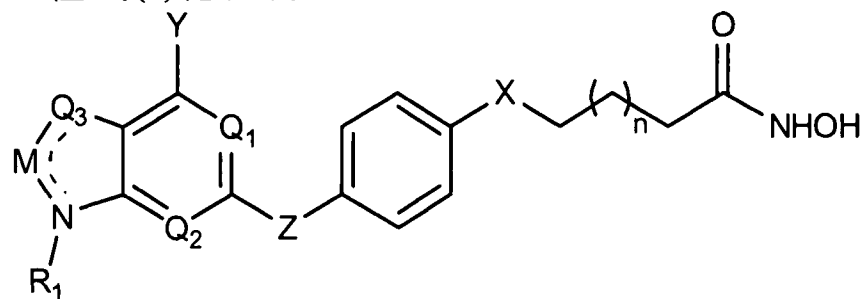
本發明之說明係出於闡釋及說明目的提出，而非意欲為窮盡性的或將本發明限於所揭示形式。彼等熟習此項技術者將明瞭本文所述實施例之修飾形式及變化形式。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

Z係NH或CH₂；

X係O、S、SO、SO₂、CO、CR₂R₃、NR₄、SO₂NR₄、NR₄SO₂、CONR₄、NR₄CO、NR₄CO₂、NR₄(CO)NR₅或鍵；

M係CR₆或N；

Q₁及Q₂獨立地係N或CH；

在R₁不存在時，Q₃係CR₇或Q₃係NR₈；

n係0至6；

Y係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(CH₂)_n-芳基、(CH₂)_n-雜芳基、OR₉、SR₉、COR₉、COOR₉、SOR₉、SO₂R₉、SO₂NR₁₀R₁₁、NR₁₀R₁₁、NR₁₀SO₂R₉、NR₁₀COR₉、NR₁₀CO₂R₉、CONR₁₀R₁₁、CO₂NR₁₀R₁₁、NR₁₀(CO)NR₁₁，其各自可視情況經取代且其中R₁₀與R₁₁可一起形成可視情況經取代之雜環；

R₁係H、C₁-C₆烷基、鹵烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜芳基-烷基、雜環、碳環或不存在，其各自可視情況經取代；

R₂係H、C₁-C₆烷基、羥基、烷氧基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜

芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R_3 係H、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R_4 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R_5 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R_6 係H、CN、Cl、Br、I、F、 C_1 - C_6 烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、 OR_9 、 SR_9 、 COR_9 、 COOR_9 、 SOR_9 、 SO_2R_9 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{NR}_{10}\text{COR}_9$ 、 $\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $\text{CO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 或不存在，其中 R_{10} 與 R_{11} 可一起形成可視情況經取代之4至7員環；

R_7 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R_8 係H、 C_1 - C_6 烷基、鹵烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜芳基-烷基、雜環、碳環或不存在，其各自可視情況經取代；

R_9 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

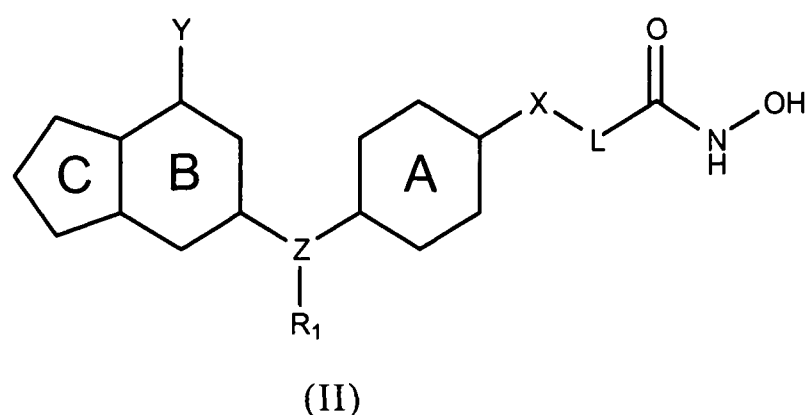
R_{10} 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；且

R_{11} 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代。

2. 如請求項1之化合物，其中Y係 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ； R_{10} 係烷基、芳基、雜芳

基、芳基-烷基或雜芳基-烷基；且 R_{11} 係烷基或H，且其中 R_3 與 R_4 可一起形成視情況經取代之4至7員環。

3. 如請求項1之化合物，其中X係O、S、 SO_2 、 SO_2NR_4 或 $CONR_4$ 。
4. 如請求項1之化合物，其中 R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基； Q_3 係 NR_8 ，其中 R_8 不存在；且M係 CR_6 ，其中 R_6 係H。
5. 如請求項1之化合物，其中 R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基； Q_3 係 CR_7 ，其中 R_7 係H；且M係N。
6. 如請求項1之化合物，其中Y係芳基、雜芳基或 $NR_{10}R_{11}$ 。
7. 如請求項1之化合物，其具有式(II)：



或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，

其中：

環A係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

環B係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

環C係視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基；

Z係N、 CR_2 、O、S、C=O、SO或 SO_2 ；

R_1 係H、不存在、 C_1 - C_6 烷基、鹵烷基、經基烷基、羧基烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代，且其中在Z係 CR_2 時， R_1 與 R_2 可一起形成可視情況經取

代之3至7員環；

X 係 O、S、SO、SO₂、CO、CR₂R₃、NR₄、SO₂NR₄、NR₄SO₂、CONR₄、NR₄CO、NR₄CO₂、NR₄(CO)NR₅或鍵；

Y 係 H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(CH₂)_n-芳基、(CH₂)_n-雜芳基、OR₃、SR₃、COR₃、COOR₃、SOR₃、SO₂R₃、SO₂NR₄R₅、NR₄R₅、NR₄SO₂R₃、NR₄COR₃、NR₄CO₂R₃、CONR₄R₅、CO₂NR₄R₅、NR₄(CO)NR₅或不存在，其各自可視情況經取代且其中R₄與R₅可一起形成可視情況經取代之4至7員環；

L 係 C₁-C₉伸烷基、C₂-C₉伸烯基或C₂-C₉伸炔基，其任一者係經取代或未經取代，其中該等伸烷基、伸烯基或伸炔基之一或多個碳原子視情況經O、S、SO、SO₂、SO₂NR₄、NR₄SO₂、NR₄、CO、CONR₄、NR₄CO、CO₂NR₄、NR₄CO₂、NR₄(CO)NR₅、環烷基或雜環替代，前提係雜原子不直接鍵結至烯基或炔基碳，且毗鄰X之碳原子不應視情況經替代，以致產生雜原子-雜原子鍵；

R₂ 係 H、C₁-C₆烷基、羥基、烷氧基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

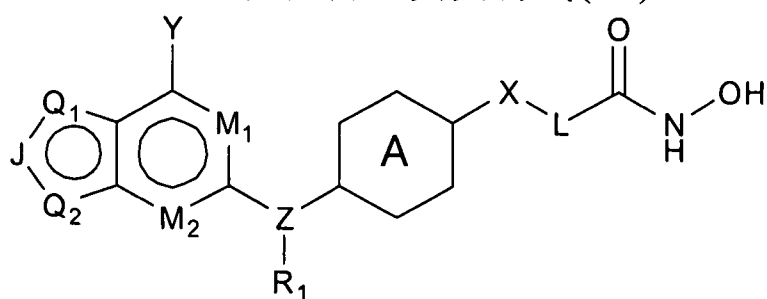
R₃ 係 H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R₄ 係 H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R₅ 係 H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；且

n 係 1 至 4。

8. 如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。
9. 如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環B係苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。
10. 如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環C係獨立地選自5員雜芳基或5員雜環烷基。
11. 如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、 NH_2 、 NH (烷基)、 N (烷基)(烷基)、 N (芳基)(烷基)、 NH (環烷基)、 N (烷基)(環烷基)、 NH (雜芳基)、 NH (雜環)、 N (烷基)(雜芳基)、 N (烷基)(雜環)、 NH (烷基雜芳基)、 NH (烷基雜環)、 N (烷基)(烷基雜芳基)或 N (烷基)(烷基雜環)。
12. 如請求項1之化合物，其具有式(III)：



(III)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

Z 係 N 或 CR_2 ；

R_1 係 H 、 C_1 - C_6 烷基、鹵烷基、羥基烷基、羧基烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代，其中在 Z 係 CR_2 時， R_1 與 R_2 可一起形成可視情況經取代之3至7員環；

環A係視情況經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；

M_1 及 M_2 獨立地係N或 CR_3 ；

Q_1 係 CR_4 、 NR_5 、O或S；

Q_2 係 CR_4 、 NR_5 、O或S；

J係N或 CR_6 ；

X 係 O、S、SO、 SO_2 、CO、 CR_7R_8 、 NR_9 、 SO_2NR_9 、 NR_9SO_2 、 $CONR_9$ 、 NR_9CO 、 NR_9CO_2 、 $NR_9(CO)NR_{10}$ 或鍵；

Y係H、CN、Cl、Br、I、F、 C_1 - C_6 烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、 OR_8 、 SR_8 、 COR_8 、 $COOR_8$ 、 SOR_8 、 SO_2R_8 、 $SO_2NR_9R_{10}$ 、 NR_9R_{10} 、 $NR_9SO_2R_8$ 、 NR_9COR_8 、 $NR_9CO_2R_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 $CO_2NR_9R_{10}$ 或 $NR_9(CO)NR_{10}$ ，其各自可視情況經取代且其中 R_9 與 R_{10} 可一起形成可視情況經取代之雜環；

L係 C_1 - C_9 伸烷基、 C_2 - C_9 伸烯基或 C_2 - C_9 伸炔基，其任一者係經取代或未經取代，其中該等伸烷基、伸烯基或伸炔基之一或多個碳原子視情況經O、S、SO、 SO_2 、 SR_8 、 SO_2NR_9 、 NR_9SO_2 、 NR_9 、CO、 $CONR_9$ 、 NR_9CO 、 CO_2NR_9 、 NR_9CO_2 、環烷基或雜環替代，前提係雜原子不直接鍵結至烯基或炔基碳，且毗鄰X之碳不應視情況經替代，以致產生雜原子-雜原子鍵；

R_2 係H、 C_1 - C_6 烷基、羥基、烷氧基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R_3 係H、CN、Cl、Br、I、F、 C_1 - C_6 烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 OR_8 、 SR_8 、 COR_8 、 $COOR_8$ 、 SOR_8 、 SO_2R_8 、 $SO_2NR_9R_{10}$ 、 NR_9R_{10} 、 $NR_9SO_2R_8$ 、 NR_9COR_8 、 $NR_9CO_2R_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 $CO_2NR_9R_{10}$ 或 $NR_9(CO)NR_{10}$ ，其各自可視情況經取代且其中 R_9 與 R_{10} 可一起形成可視情況經取代之雜

環；

R_4 係 H、 C_1 - C_6 烷基、鹵烷基、羥基烷基、羧基烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代；

R_5 係 H、 C_1 - C_6 烷基、鹵烷基、羥基烷基、羧基烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代；

R_6 係 H、CN、Cl、Br、I、F、 C_1 - C_6 烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 OR_8 、 SR_8 、 COR_8 、 $COOR_8$ 、 SOR_8 、 SO_2R_8 、 $SO_2NR_9R_{10}$ 、 NR_9R_{10} 、 $NR_9SO_2R_8$ 、 NR_9COR_8 、 $NR_9CO_2R_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 $CO_2NR_9R_{10}$ 或 $NR_9(CO)NR_{10}$ ，其各自可視情況經取代且其中 R_9 與 R_{10} 可一起形成可視情況經取代之雜環；

R_7 係 H、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R_8 係 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R_9 係 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

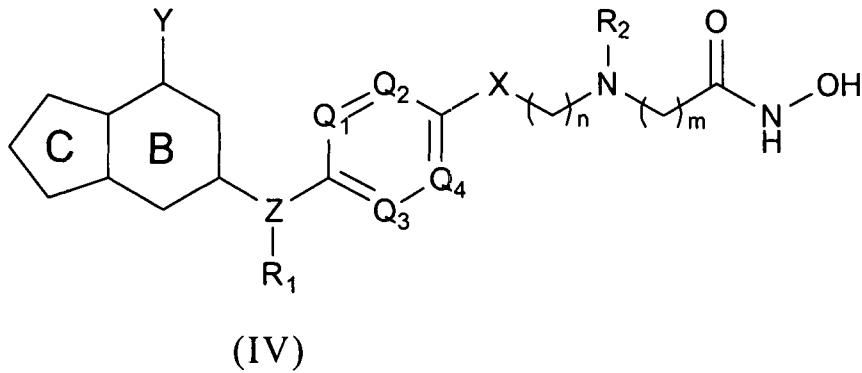
R_{10} 係 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；且

n 係 1 至 4。

13. 如請求項 12 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 係氮且 R_1 係 H。
14. 如請求項 12 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 X 及 Z 彼此呈對位定向。
15. 如請求項 12 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Y 係芳基、雜

芳基、烷基-芳基、烷基-雜芳基、 NH_2 、 NH (烷基)、 N (烷基)(烷基)、 N (芳基)(烷基)、 NH (環烷基)、 N (烷基)(環烷基)、 NH (雜芳基)、 NH (雜環)、 N (烷基)(雜芳基)、 N (烷基)(雜環)、 NH (烷基雜芳基)、 NH (烷基雜環)、 N (烷基)(烷基雜芳基)或 N (烷基)(烷基雜環)。

- 16. 如請求項12之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 M_1 及 M_2 獨立地係 N 或 CR_3 ，其中 R_3 係 H 。
- 17. 如請求項12之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Q_1 係 NR_5 ； Q_2 係 NR_7 ；且 J 係 CR_6 ，其中 R_5 不存在且 R_7 係 H 或烷基。
- 18. 如請求項12之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Q_1 係 NR_5 ； Q_2 係 NR_7 ；且 J 係 CR_6 ，其中 R_5 係烷基且 R_7 不存在。
- 19. 如請求項1之化合物，其具有式(IV)：



或其醫藥上可接受之鹽，
其中：

Z 係 N 或 CR_3 ；

R_1 係 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、鹵烷基、羥基烷基、羧基烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代，其中在 Z 係 CR_3 時， R_1 與 R_3 可一起形成可視情況經取代之3至7員環；

R_2 係 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、 $(\text{CH}_2)_q$ -芳基、雜芳基、 $(\text{CH}_2)_q$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R_3 係 H、 C_1 - C_6 烷基、羥基、烷氧基、芳基、 $(CH_2)_q$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_q$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代，其中 R_1 與 R_3 可一起形成可視情況經取代之 3 至 7 員環；

Q_1 、 Q_2 、 Q_3 及 Q_4 各自獨立地係 N 或 CR_4 ；

環 B 係視情況經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；

環 C 係視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基；

X 係 O、S、SO、 SO_2 、CO、 CR_5R_6 、 NR_7 、 SO_2NR_7 、 NR_7SO_2 、 $CONR_7$ 、 NR_7CO 、 NR_7CO_2 、 $NR_7(CO)NR_8$ 或鍵，其中 R_5 與 R_6 可一起形成可視情況經取代之 3 至 7 員環；

Y 係 H、CN、Cl、Br、I、F、 C_1 - C_6 烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(CH_2)_q$ -芳基、 $(CH_2)_q$ -雜芳基、 OR_6 、 SR_6 、 COR_6 、 $COOR_6$ 、 SOR_6 、 SO_2R_6 、 $SO_2NR_7R_8$ 、 NR_7R_8 、 $NR_7SO_2R_6$ 、 NR_7COR_6 、 $NR_7CO_2R_7$ 、 $CONR_7R_8$ 、 $CO_2NR_7R_8$ 、 $NR_7(CO)NR_8$ 或不存在，其各自可視情況經取代且其中 R_7 與 R_8 可一起形成可視情況經取代之雜環；

在 X 係 CR_5R_6 時，n 係 1 至 5 且 m 係 1 至 5；

在 X 不為 CR_5R_6 時，n 係 2 至 4 且 m 係 1 至 4；

q 係 2 至 4；

R_4 係 H、CN、Cl、Br、I、F、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 OR_6 、 SR_6 、 COR_6 、 $COOR_6$ 、 SOR_6 、 SO_2R_6 、 $SO_2NR_7R_8$ 、 NR_7R_8 、 $NR_7SO_2R_6$ 、 NR_7COR_6 、 $NR_7CO_2R_6$ 、 $CONR_7R_8$ 、 $CO_2NR_7R_8$ 或 $NR_7(CO)NR_8$ ，其各自可視情況經取代且其中 R_7 與 R_8 可一起形成可視情況經取代之雜環；

R_5 係 H、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基、芳基、 $(CH_2)_q$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_q$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取

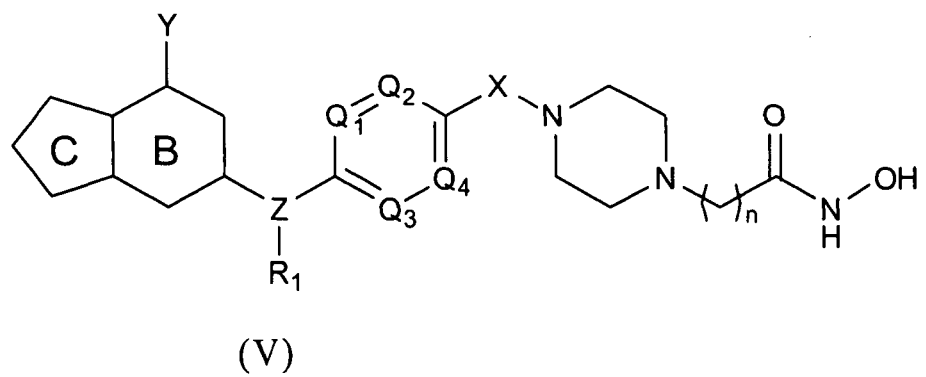
代；

R_6 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_q$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_q$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R_7 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_q$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_q$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R_8 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_q$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_q$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代。

20. 如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環B及C一起形成嘌呤、吡啶并嘧啶、吡啶并吡啶、吡咯并嘧啶、噻唑并嘧啶、嘌呤酮、吲哚、吡咯并嘧啶酮或二氫吡咯并嘧啶。
21. 如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Q_1 及 Q_3 係N；且 Q_2 及 Q_4 係 CR_4 ，其中 R_4 係H。
22. 如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Q_1 及 Q_3 係 CR_4 ，其中 R_4 係H；且 Q_2 及 Q_4 係N。
23. 如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 及 Q_4 係 CR_4 ，其中 R_4 係H。
24. 如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Z係N；且 R_1 係H。
25. 如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O、 $(CO)NR_8$ 或 $S(O)_2NR_8$ ；且 R_8 係H、烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代。
26. 如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中n係3；m係1；且 R_2 係H或烷基。
27. 如請求項1之化合物，其具有式(V)：



或其醫藥上可接受之鹽，
其中：

Z係N或CR₂；

R₁係H、C₁-C₆烷基、鹵烷基、羥基烷基、羧基烷基、芳基、
芳基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代；

Q₁、Q₂、Q₃及Q₄各自獨立地係N或CR₃；

環B係視情況經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；

環C係視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基或視情
況經取代之雜環烷基；

R₂係H、C₁-C₆烷基、羥基、烷氧基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜
芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未
經取代，其中R₁與R₃可一起形成可視情況經取代之3至7員環；

X係(CR₄R₅)_n、SO₂、CO、NR₆CO或不存在；

Y係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜
環烷基、芳基、雜芳基、(CH₂)_n-芳基、(CH₂)_n-雜芳基、芳基、
OR₆、SR₆、COR₆、COOR₆、SOR₆、SO₂R₆、SO₂NR₇R₈、
NR₇R₈、NR₇SO₂R₆、NR₇COR₆、NR₇CO₂R₆、CONR₇R₈、
CO₂NR₇R₈或不存在，且其中R₇與R₈可一起形成可視情況經取代
之4至7員環；

n = 1至4；

R₃係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、

雜環烷基、芳基、雜芳基、 OR_6 、 SR_6 、 COR_6 、 $COOR_6$ 、 SOR_6 、 SO_2R_6 、 $SO_2NR_7R_8$ 、 NR_7R_8 、 $NR_7SO_2R_6$ 、 NR_7COR_6 、 $NR_7CO_2R_6$ 、 $CONR_7R_8$ 、 $CO_2NR_7R_8$ 或 $NR_7(CO)NR_8$ ，其各自可視情況經取代且其中 R_7 與 R_8 可一起形成可視情況經取代之雜環；

R_4 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

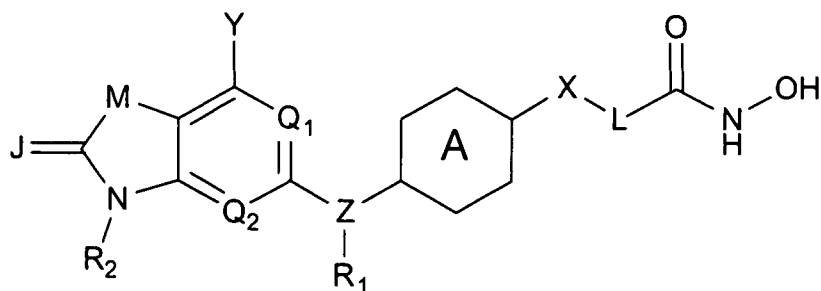
R_5 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R_6 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R_7 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；且

R_8 係H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代。

28. 如請求項27之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環B及C一起形成嘌呤、吡啶并嘧啶、吡啶并吡啶、吡咯并嘧啶、噻唑并嘧啶、嘌呤酮、吡啶、吡咯并嘧啶酮或二氫吡咯并嘧啶。
29. 如請求項27之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Z係N，且 R_1 係H。
30. 如請求項27之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 及 Q_4 係 CR_3 ，其中 R_3 係H。
31. 如請求項27之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係 CR_4R_5 、 SO_2 、CO、 NR_4CO 或不存在。
32. 如請求項27之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係芳基、雜芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基、 $(CH_2)_n$ -雜芳基或 NR_7R_8 。
33. 如請求項1之化合物，其具有式(VI)：



(VI)

或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，

其中：

環A係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

Z係N或CR₃；

R₁係H、C₁-C₆烷基、鹵烷基、羥基烷基、羧基烷基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜環或碳環，其各自可視情況經取代；

R₂係視情況經取代之C₁-C₆烷基、醯基、芳基或雜芳基；

Q₁及Q₂獨立地係N或CR₄；

M係NR₅、CR₆R₇、O或S；

J係O、S或不存在；

X係O、S、SO、SO₂、CO、CR₈R₉、NR₁₀、SO₂NR₁₀、NR₁₀SO₂、CONR₁₀、NR₉CO、NR₁₀CO₂、NR₁₀(CO)NR₁₁或不存在；

Y係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(CH₂)_n-芳基、(CH₂)_n-雜芳基、OR₉、SR₉、COR₉、COOR₉、SOR₉、SO₂R₉、SO₂NR₁₀R₁₁、NR₁₀R₁₁、NR₁₀SO₂R₉、NR₁₀COR₉、NR₁₀CO₂R₉、CONR₁₀R₁₁、CO₂NR₁₀R₁₁或不存在，其中R₁₀與R₁₁可一起形成可視情況經取代之4至7員環；

L係C₁-C₉伸烷基、C₂-C₉伸烯基或C₂-C₉伸炔基，其任一者係經取代或未經取代，其中該等伸烷基、伸烯基或伸炔基之一或多

個碳原子視情況經 O、S、SO、SO₂、SO₂NR₁₀、NR₁₀SO₂、NR₁₀、CO、CONR₁₀、NR₁₀CO、CO₂NR₁₀、NR₁₀CO₂、環烷基或雜環替代，前提係雜原子不直接鍵結至烯基或炔基碳，且毗鄰 X 之碳不應視情況經替代，以致產生雜原子-雜原子鍵；

R₃係H、C₁-C₆烷基、羥基、烷氧基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代，其中R₁與R₃可一起形成可視情況經取代之3至7員環；

R₄係H、CN、Cl、Br、I、F、C₁-C₆烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、OR₉、SR₉、COR₉、COOR₉、SOR₉、SO₂R₉、SO₂NR₁₀R₁₁、NR₁₀R₁₁、NR₁₀SO₂R₁₁、NR₁₀COR₉、NR₁₀CO₂R₉、CONR₁₀R₁₁或CO₂NR₁₀R₁₁，其中R₁₀與R₁₁可一起形成可視情況經取代之4至7員環；

R₅係視情況經取代之C₁-C₆烷基、醯基、芳基或雜芳基；

R₆係H、C₁-C₆烷基、羥基、烷氧基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環；

R₇係H、C₁-C₆烷基、羥基、烷氧基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代，其中R₆與R₇可一起形成可視情況經取代之3至7員環；

R₈係H、C₁-C₆烷基、烷氧基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R₉係H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R₁₀係H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；

R₁₁係H、C₁-C₆烷基、芳基、(CH₂)_n-芳基、雜芳基、(CH₂)_n-雜

芳基、環烷基或雜環，其任一者係經取代或未經取代；且
n係1至4。

34. 如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Z係N；且R₁係H。
35. 如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Q₁及Q₂獨立地係N或CR₄，其中R₄係H。
36. 如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中M係CR₆R₇，其中R₆及R₇係烷基，或一起形成3、4或5員環。
37. 如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係苯基。
38. 如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X及Z彼此呈對位定向。
39. 如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O、CR₈R₉或CONR₁₀。
40. 如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中J係O或不存在。
41. 如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係芳基、雜芳基、(CH₂)_n-芳基、(CH₂)_n-雜芳基或NR₇R₈。
42. 如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L係C₃-C₈伸烷基。
43. 一種醫藥組合物，其包含式(I)至(VI)中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽與稀釋劑或賦形劑之組合。
44. 一種如請求項43之醫藥組合物之用途，其係用於製造用於治療或預防有需要之哺乳動物之免疫、增殖、發炎、自體免疫、過敏性或神經變性病症的藥劑。

圖式

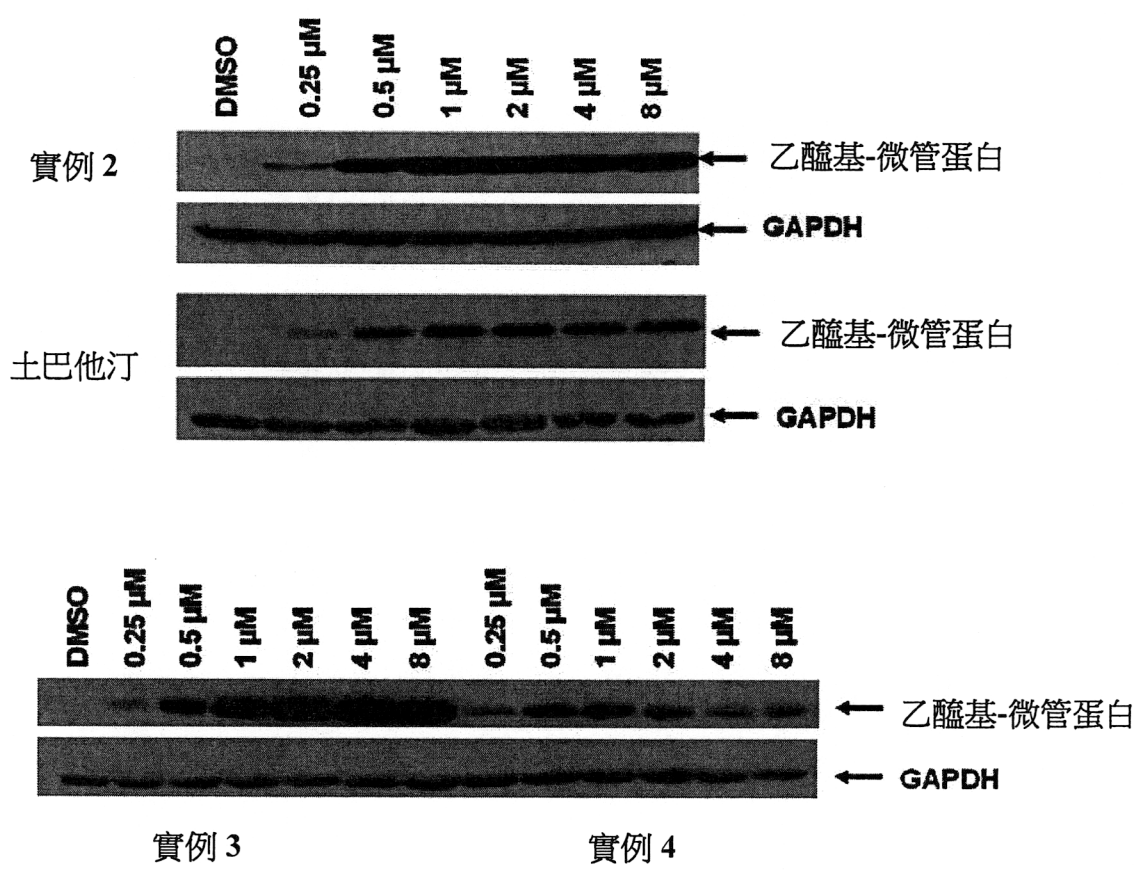


圖 1

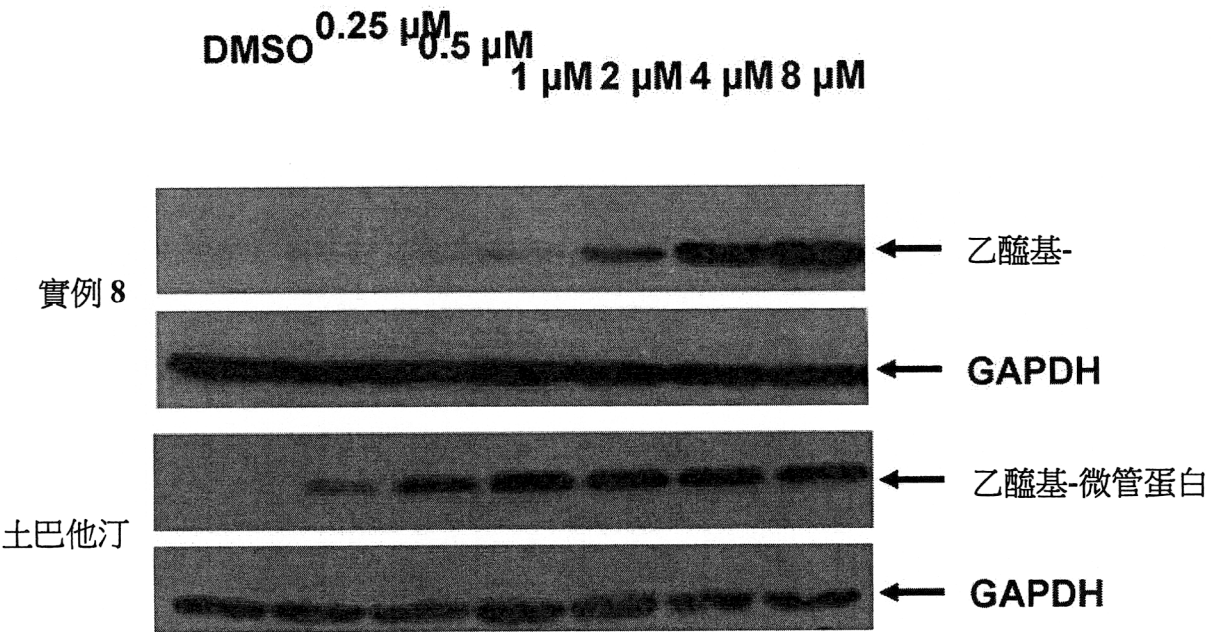


圖 2

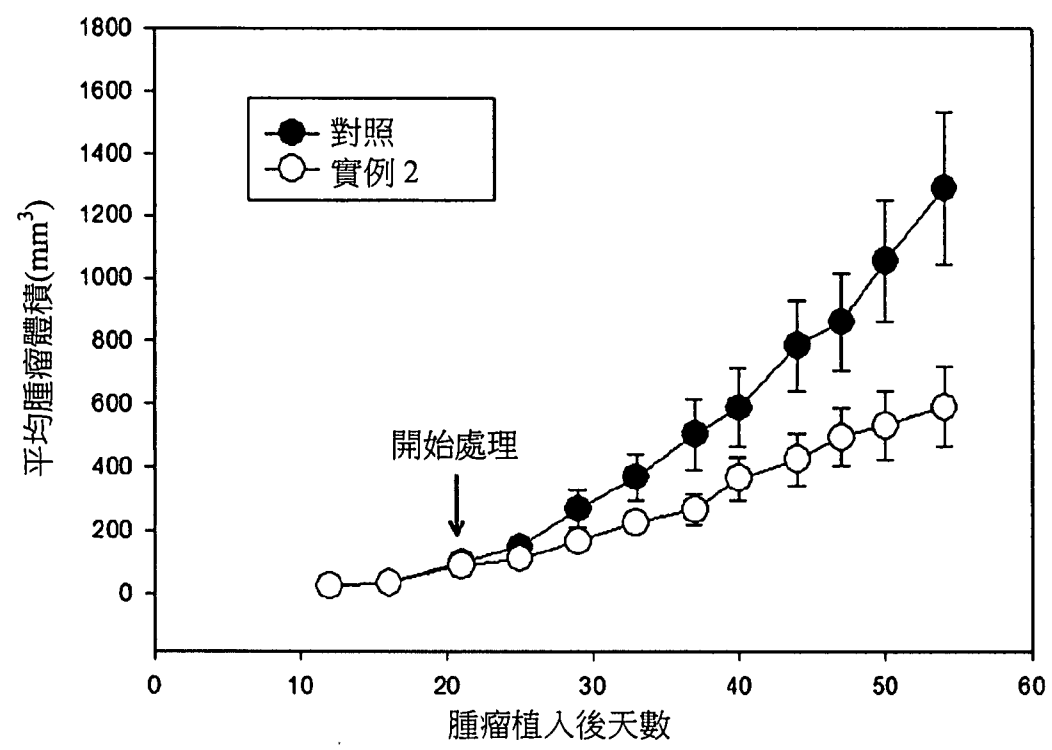


圖 3