



(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 201938149 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：108101414

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 01 月 14 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/167 (2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

C07K16/28 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/01/12

美國

62/616,831

(71)申請人：美商可達醫療公司 (美國) KDAC THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：霍森 艾德華 HOLSON, EDWARD (US)；納查特 馬里亞納 NACHT, MARIANA

(US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：15 共 246 頁

(54)名稱

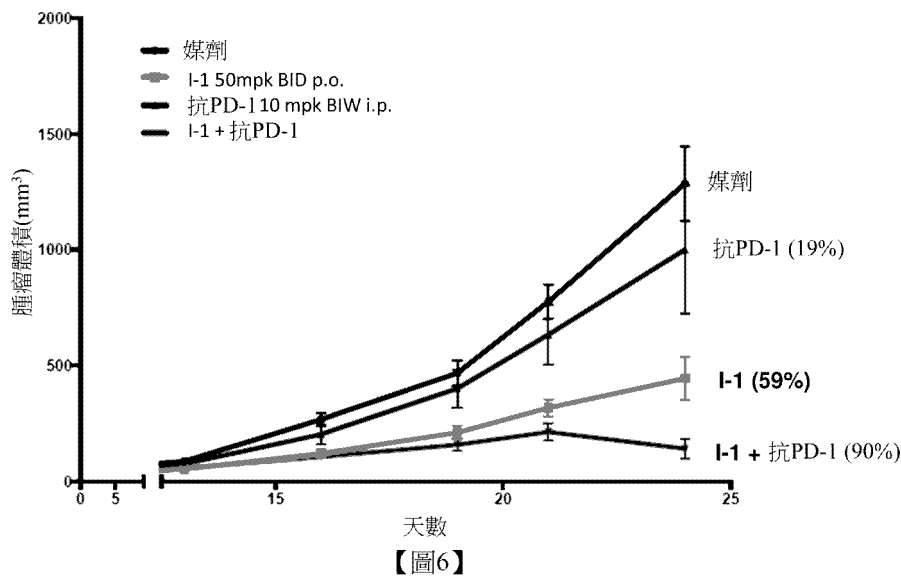
用於治療癌症的選擇性組蛋白去乙酰酶 3 (HDAC3)抑制劑及免疫治療劑之組合

(57)摘要

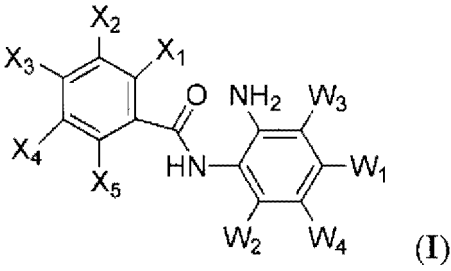
本發明之態樣係關於使用選擇性組蛋白去乙酰酶 3 (HDAC3)抑制劑治療癌症的組合物、套組及方法。在一些態樣中，該等組合物、套組及方法係關於選擇性 HDAC3 抑制劑與免疫治療劑(例如免疫檢查點抑制劑)之組合使用。

Aspects of the disclosure relate to compositions, kits, and methods for the treatment of cancer that utilize a selective histone deacetylase 3 (HDAC3) inhibitor. In some aspects, the compositions, kits, and methods relate to use of a selective HDAC3 inhibitor in combination with an immunotherapy agent (e.g., an immune checkpoint inhibitor).

指定代表圖：



特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療癌症的選擇性組蛋白去乙酰酶3 (HDAC3)抑制劑及免疫治療劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF A SELECTIVE HISTONE DEACETYLASE 3 (HDAC3) INHIBITOR AND AN IMMUNOTHERAPY AGENT FOR THE TREATMENT OF CANCER

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 儘管癌症治療在過去30年中已改善，但對於許多癌症而言，尤其是對於誘導可能限制或抑制有效治療之免疫抑制的彼等癌症而言，有效治療仍具有挑戰性。仍需要開發更有效的癌症療法，諸如利用患者免疫系統攻擊癌症的組合療法。

【發明內容】

【0002】 本發明之態樣係關於用於治療癌症之方法及組合物(例如醫藥組合物)。如本文所述，選擇性組蛋白去乙酰酶3 (HDAC3)抑制劑在增加II類主要組織相容複合體(MHC)表現量方面顯示為有效的。另外，選擇性HDAC3抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合顯示比單獨用於治療某些癌症類型之任一抑制劑更有效。不希望受理論所束縛，在一些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑可以增加MHC II抗原呈遞，且免疫檢查點抑制劑有效性可以依賴於MHC II抗原呈遞水準，因此選擇性HDAC3抑制劑所引起之抗原呈遞增加使免疫檢查點抑制劑之有效性增加。相應地，在一些實施例

中，增加MHC II類表現量之選擇性HDAC3抑制劑與增加針對MHC II類抗原之免疫反應之免疫治療劑的組合適用於治療癌症。

【0003】 在一個態樣中，本文提供用於治療有需要之個體之癌症的醫藥組合物，其包含：

選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；及

視情況存在之醫藥學上可接受之賦形劑；

其中：

該選擇性HDAC3抑制劑的量有效地增加主要組織相容複合體(MHC) II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

有需要之該個體已投與免疫治療劑；且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地治療該癌症。

【0004】 在另一態樣中，本文提供用於治療有需要之個體之癌症的醫藥組合物，其包含：

免疫治療劑；及

視情況存在之醫藥學上可接受之賦形劑；

其中：

有需要之該個體已投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種

癌細胞中的表現；

且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地治療該癌症。

【0005】 在另一態樣中，本文提供套組，其包含：

包含選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑的第一容器，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性，且其中該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

包含免疫治療劑之第二容器；及

使用該選擇性HDAC3抑制劑及該免疫治療劑之說明書。

【0006】 在另一態樣中，本文提供治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：

向有需要之該個體投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；及

向有需要之該個體投與免疫治療劑；

其中：

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

投與該選擇性HDAC3抑制劑的步驟係在投與該免疫治療劑之步驟之前、同時或之後；且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地治療該癌

症。

【0007】 在另一態樣中，本文提供治療有需要個體之癌症的方法，其包含向有需要之該個體投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；

其中：

有需要之該個體已投與免疫治療劑；

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地治療該癌症。

【0008】 在另一態樣中，本文提供治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向有需要之該個體投與免疫治療劑，其中：

有需要之該個體已投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地治療該癌症。

【0009】 在另一態樣中，本文提供在有需要之個體中抑制癌細胞增

殖或誘導癌細胞死亡的方法，其包含：

向有需要之該個體投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；及

向有需要之該個體投與免疫治療劑；

其中：

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

投與該選擇性HDAC3抑制劑的步驟係在投與該免疫治療劑之步驟之前、同時或之後；且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地抑制癌細胞增殖或誘導癌細胞死亡。

【0010】 在另一態樣中，本文中提供在有需要之個體中抑制癌細胞增殖或誘導癌細胞死亡的方法，包含向有需要之該個體投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；

其中：

有需要之該個體已投與免疫治療劑；

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地抑制癌細胞增殖或誘導癌細胞死亡。

【0011】 在另一態樣中，本文提供在有需要之個體中抑制癌細胞增殖或誘導癌細胞死亡的方法，其包含向有需要之個體投與免疫治療劑；

其中：

有需要之該個體已投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地抑制癌細胞增殖或誘導癌細胞死亡。

【0012】 在某些實施例中，癌症為腎癌、黑色素瘤、乳癌、非小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、頭頸癌、霍奇金氏淋巴瘤或膀胱癌。

【0013】 在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑在活體外酶抑制分析中抑制HDAC3之活性為抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶之活性的至少5倍大。

【0014】 在某些實施例中，免疫治療劑之量有效地增加有需要之個體中之針對MHC II類抗原之免疫反應。在一些實施例中，免疫治療劑為免疫檢查點抑制劑。

【0015】

定義

下文更詳細地描述特定官能基及化學術語之定義。化學元素係根據

Handbook of Chemistry and Physics第75版內封面之元素週期表(CAS版)來鑑別，且特定官能基大體上如其中所述來定義。另外，有機化學之一般原理以及特定官能性部分及反應性描述於*Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

【0016】在某些實施例中，本文所述化合物為化學治療劑。在某些實施例中，本文所述之化合物為突變誘發劑。在某些實施例中，本文所述化合物為免疫檢查點抑制劑。本文所述之化合物可包含一或多個不對稱中心，且因此可以各種立體異構形式存在，例如對映異構體及/或非對映異構體。舉例而言，本文所述之化合物可呈個別對映異構體、非對映異構體或幾何異構體形式，或可呈立體異構體之混合物形式，包括外消旋混合物及其中一或多種立體異構體增濃之混合物。可利用熟習此項技術者已知之方法(包括對掌性高壓液相層析(HPLC)及對掌性鹽的形成及結晶)而自混合物中分離出異構體；或可藉由不對稱合成來製備較佳異構體。參見例如 Jacques等 人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilens等 人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；及Wilens, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268頁(E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre

Dame, IN 1972)。本發明另外涵蓋作為基本上不含其他異構體之個別異構體且替代地作為多種異構體之混合物的化合物。

【0017】 在式中，鍵 $\sim$ 為單鍵，虛線---為單鍵或不存在，且鍵 $\equiv$ 或 $\equiv$ 為單鍵或雙鍵。

【0018】 除非另外提供，否則本文中所描繪之式包括不包括同位素增濃原子之化合物以及包括同位素增濃原子之化合物。包括同位素增濃原子之化合物可適用作例如生物分析中之分析工具及/或探針。

【0019】 當列出值範圍時，希望涵蓋該範圍內之各值及子範圍。舉例而言，「C₁₋₆烷基」意欲涵蓋C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅及C₅₋₆烷基。

【0020】 術語「脂族」係指烷基、烯基、炔基及碳環基團。同樣，術語「雜脂族」係指雜烷基、雜烯基、雜炔基及雜環基。

【0021】 術語「烷基」係指具有1至20個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基的基團(「C₁₋₂₀烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至12個碳原子(「C₁₋₁₂烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至10個碳原子(「C₁₋₁₀烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至8個碳原子(「C₁₋₈烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至7個碳原子(「C₁₋₇烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至6個碳原子(「C₁₋₆烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至5個碳原子(「C₁₋₅烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至4個碳原子(「C₁₋₄烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至3個碳原子(「C₁₋₃烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至2個碳原子(「C₁₋₂烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1個碳原子(「C₁烷基」)。在一些實施例中，烷基具有2至6個碳

原子(「C₂₋₆烷基」)。C₁₋₆烷基之實例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、丙基(C₃)(例如正丙基、異丙基)、丁基(C₄)(例如正丁基、第三丁基、第二丁基、異丁基)、戊基(C₅)(例如正戊基、3-戊基、戊基、新戊基、3-甲基-2-丁基、第三戊基)及己基(C₆)(例如正己基)。烷基之其他實例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)及其類似基團。除非另外說明，否則烷基之各實例獨立地為未經取代的(「未經取代之丁烯烷基」)或經一或多個取代基(例如鹵素，諸如F)取代(「經鹵基取代之烷基」)。在某些實施例中，烷基為未經取代之C₁₋₁₂烷基(諸如未經取代之C₁₋₆烷基，例如-CH₃ (Me)、未經取代之乙基(Et)、未經取代之丙基(Pr，例如未經取代之正丙基(*n*-Pr)、未經取代之異丙基(*i*-Pr))、未經取代之丁基(Bu，例如未經取代之正丁基(*n*-Bu)、未經取代之第三丁基(*tert*-Bu或*t*-Bu)、未經取代之第二丁基(*sec*-Bu或*s*-Bu)、未經取代之異丁基(*i*-Bu))。在某些實施例中，烷基為經取代之C₁₋₁₂烷基(諸如經取代之C₁₋₆烷基，例如-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃或苯甲基(Bn))。

【0022】 術語「鹵烷基」為經取代之烷基，其中一或多個氫原子獨立地經鹵素(例如氟、溴、氯或碘)置換。「全鹵烷基」為鹵烷基之子集，且係指其中所有氫原子獨立地經鹵素(例如氟、溴、氯或碘)置換的烷基。在一些實施例中，鹵烷基部分具有1至8個碳原子(「C₁₋₈鹵烷基」)。在一些實施例中，鹵烷基部分具有1至6個碳原子(「C₁₋₆鹵烷基」)。在一些實施例中，鹵烷基部分具有1至4個碳原子(「C₁₋₄鹵烷基」)。在一些實施例中，鹵烷基部分具有1至3個碳原子(「C₁₋₃鹵烷基」)。在一些實施例中，鹵烷基部分具有1至2個碳原子(「C₁₋₂鹵烷基」)。在一些實施例中，所有鹵烷基氫原子經氟基置換，得到全氟烷基。在一些實施例中，所有鹵烷基

氫原子經氯置換，得到「全氯烷基」。鹵烷基之實例包括- CF_3 、- CF_2CF_3 、- $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、- CCl_3 、- CFCl_2 、- CF_2Cl 及其類似基團。

【0023】術語「雜烷基」係指進一步包括至少一個選自氧、氮或硫之雜原子(例如1、2、3或4個雜原子)的烷基，該雜原子位於主鏈內(亦即，插入相鄰碳原子之間)及/或位於主鏈之一或多個末端位置。在某些實施例中，雜烷基係指在主鏈內具有1至10個碳原子及1或多個雜原子的飽和基團(「雜 C_{1-10} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為主鏈內具有1至9個碳原子及1或多個雜原子的飽和基團(「雜 C_{1-9} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為主鏈內具有1至8個碳原子及1或多個雜原子的飽和基團(「雜 C_{1-8} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為主鏈內具有1至7個碳原子及1或多個雜原子的飽和基團(「雜 C_{1-7} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為主鏈內具有1至6個碳原子及1或多個雜原子的飽和基團(「雜 C_{1-6} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為主鏈內具有1至5個碳原子及1或2個雜原子的飽和基團(「雜 C_{1-5} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為主鏈內具有1至4個碳原子及1或2個雜原子的飽和基團(「雜 C_{1-4} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為主鏈內具有1至3個碳原子及1個雜原子的飽和基團(「雜 C_{1-3} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為主鏈內具有1至2個碳原子及1個雜原子的飽和基團(「雜 C_{1-2} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1個碳原子及1個雜原子的飽和基團(「雜 C_1 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為主鏈內具有2至6個碳原子及1或2個雜原子的飽和基團(「雜 C_{2-6} 烷基」)。除非另外說明，否則雜烷基在各情況下獨立地為未經取代的(「未經取代之雜烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜烷基」)。在某些實施例中，雜烷基為未經取代之雜 C_{1-10} 烷基。在某些實施例中，雜烷基為經取

或多個雜原子的基團(「雜C₂₋₁₀烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在主鏈內具有2至9個碳原子、至少一個雙鍵及1或多個雜原子(「雜C₂₋₉烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在主鏈內具有2至8個碳原子、至少一個雙鍵及1或多個雜原子(「雜C₂₋₈烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在主鏈內具有2至7個碳原子、至少一個雙鍵及1個或更多個雜原子(「雜C₂₋₇烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在主鏈內具有2至6個碳原子、至少一個雙鍵及1或多個雜原子(「雜C₂₋₆烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在主鏈內具有2至5個碳原子、至少一個雙鍵及1或2個雜原子(「雜C₂₋₅烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在主鏈內具有2至4個碳原子、至少一個雙鍵及1或2個雜原子(「雜C₂₋₄烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在主鏈內具有2至3個碳原子、至少一個雙鍵及1個雜原子(「雜C₂₋₃烯基」)。在一些實施例中，雜烯基在主鏈內具有2至6個碳原子、至少一個雙鍵及1或2個雜原子(「雜C₂₋₆烯基」)。除非另外說明，否則雜烯基之各實例獨立地為未經取代的(「未經取代之雜烯基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜烯基」)。在某些實施例中，雜烯基為未經取代之雜C₂₋₁₀烯基。在某些實施例中，雜烯基為經取代之雜C₂₋₁₀烯基。

【0026】 術語「炔基」係指具有2至10個碳原子及一或多個碳-碳參鍵(例如1、2、3或4個參鍵)之直鏈或分支鏈炔基之基團(「C₂₋₁₀炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至9個碳原子(「C₂₋₉炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至8個碳原子(「C₂₋₈炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至7個碳原子(「C₂₋₇炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至6個碳原子(「C₂₋₆炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至5個碳原子(「C₂₋₅炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至4個碳原子(「C₂₋₄炔基」)。在一些

實施例中，炔基具有2至3個碳原子(「C₂₋₃炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2個碳原子(「C₂炔基」)。一或多個碳-碳參鍵可位於內部(諸如2-丁炔基)或末端(諸如1-丁炔基)。C₂₋₄炔基之實例包括乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)及其類似基團。C₂₋₆炔基之實例包括前述C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)及其類似基團。炔基之其他實例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)及其類似基團。除非另外說明，否則炔基之各實例獨立地為未經取代的(「未經取代之炔基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之炔基」)。在某些實施例中，炔基為未經取代之C₂₋₁₀炔基。在某些實施例中，炔基為經取代之C₂₋₁₀炔基。

【0027】術語「雜炔基」係指進一步包括至少一個選自氧、氮或硫之雜原子(例如1、2、3或4個雜原子)的炔基，該等雜原子位於主鏈內(亦即，插入相鄰碳原子之間)及/或位於主鏈之一或多個末端位置。在某些實施例中，雜炔基係指主鏈內具有2至10個碳原子、至少一個參鍵及1或多個雜原子的基團(「雜C₂₋₁₀炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在主鏈內具有2至9個碳原子、至少一個參鍵及1或多個雜原子(「雜C₂₋₉炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在主鏈內具有2至8個碳原子、至少一個參鍵及1或多個雜原子(「雜C₂₋₈炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在主鏈內具有2至7個碳原子、至少一個參鍵及1或多個雜原子(「雜C₂₋₇炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在主鏈內具有2至6個碳原子、至少一個參鍵及1或多個雜原子(「雜C₂₋₆炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在主鏈內具有2至5個碳原子、至少一個參鍵及1或2個雜原子(「雜C₂₋₅炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在主鏈內具有2至4個碳原子、至少一個參鍵及1或2個雜原子(「雜C₂₋₄炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在主鏈內具有2至3個碳原子、至

少一個參鍵及1個雜原子(「雜C₂₋₃炔基」)。在一些實施例中，雜炔基在主鏈內具有2至6個碳原子、至少一個參鍵及1或2個雜原子(「雜C₂₋₆炔基」)。除非另外說明，否則雜炔基之各實例獨立地為未經取代的(「未經取代之炔基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜炔基」)。在某些實施例中，雜炔基為未經取代之雜C₂₋₁₀炔基。在某些實施例中，雜炔基為經取代之雜C₂₋₁₀炔基。

【0028】術語「碳環基」或「碳環」係指非芳族環系統中具有3至14個環碳原子(「C₃₋₁₄」碳環基)及零個雜原子的非芳族環烴基之基團。在一些實施例中，碳環基具有3至10個環碳原子(「C₃₋₁₀碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有3至8個環碳原子(「C₃₋₈碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有3至7個環碳原子(「C₃₋₇」碳環基)。在一些實施例中，碳環基具有3至6個環碳原子(「C₃₋₆碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有4至6個環碳原子(「C₄₋₆」碳環基)。在一些實施例中，碳環基具有5至6個環碳原子(「C₅₋₆」碳環基)。在一些實施例中，碳環基具有5至10個環碳原子(「C₅₋₁₀」碳環基)。例示性C₃₋₆碳環基包括環丙基(C₃)、環丙烯基(C₃)、環丁基(C₄)、環丁烯基(C₄)、環戊基(C₅)、環戊烯基(C₅)、環己基(C₆)、環己烯基(C₆)、環己二烯基(C₆)及其類似基團。例示性C₃₋₈碳環基包括前述C₃₋₆碳環基以及環庚基(C₇)、環庚烯基(C₇)、環庚二烯基(C₇)、環庚三烯基(C₇)、環辛基(C₈)、環辛烯基(C₈)、雙環[2.2.1]庚基(C₇)、雙環[2.2.2]辛基(C₈)及其類似基團。例示性C₃₋₁₀碳環基包括前述C₃₋₈碳環基以及環壬基(C₉)、環壬烯基(C₉)、環癸基(C₁₀)、環癸烯基(C₁₀)、八氫-1*H*-茛基(C₉)、十氫萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)及其類似基團。如前述實例說明，在某些實施例中，碳環基為單環(「單環碳環基」)或多環(例如，含

有稠合、橋接或螺接的環系統，諸如雙環系統(「雙環碳環基」))或三環系統(「三環碳環基」)且可為飽和的或可含有一或多個碳-碳雙鍵或參鍵。「碳環基」亦包括其中如上文所定義之碳環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合的環系統，其中連接點位於碳環基環上，且在此類情況下，碳原子數目繼續表示碳環系統中之碳數目。除非另外說明，否則碳環基之各實例獨立地為未經取代的(「未經取代之碳環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之碳環基」)。在某些實施例中，碳環基為未經取代之C₃₋₁₄碳環基。在某些實施例中，碳環基為經取代之C₃₋₁₄碳環基。

【0029】 在一些實施例中，「碳環基」為具有3至14個環碳原子之單環飽和碳環基(「C₃₋₁₄環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至10個環碳原子(「C₃₋₁₀環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(「C₃₋₈環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C₃₋₆環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有4至6個環碳原子(「C₄₋₆環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至6個環碳原子(「C₅₋₆環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至10個環碳原子(「C₅₋₁₀環烷基」)。C₅₋₆環烷基之實例包括環戊基(C₅)及環己基(C₆)。C₃₋₆環烷基之實例包括前述C₅₋₆環烷基以及環丙基(C₃)及環丁基(C₄)。C₃₋₈環烷基之實例包括前述C₃₋₆環烷基以及環庚基(C₇)及環辛基(C₈)。除非另外說明，否則環烷基之各實例獨立地為未經取代的(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之環烷基」)。在某些實施例中，環烷基為未經取代之C₃₋₁₄環烷基。在某些實施例中，環烷基為經取代之C₃₋₁₄環烷基。在某些實施例中，當價數允許時，碳環基在碳環系統中包括0、1或2個C=C雙鍵。

【0030】 術語「雜環基」或「雜環」係指具有環碳原子及1至4個環雜原子之3員至14員非芳族環系統的基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「3-14員雜環基」)。在含有一或多個氮原子之雜環基中，價數允許時，連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環(「單環雜環基」)或多環(例如稠合、橋接或螺接的環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環基」)或三環系統(「三環雜環基」))，且可為飽和的或可含有一或多個碳-碳雙鍵或參鍵。雜環基多環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜環基」亦包括其中如上文所定義之雜環與一或多個碳環基稠合之環系統，其中連接點位於碳環基或雜環上；或其中如上文所定義之雜環與一或多個芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點位於雜環上，且在此類情況下，環成員數繼續表示雜環系統中之環成員數。除非另外說明，否則雜環基之各實例獨立地為未經取代的(「未經取代之雜環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜環基」)。在某些實施例中，雜環基為未經取代之3至14員雜環基。在某些實施例中，雜環基為經取代之3至14員雜環基。在某些實施例中，雜環基為經取代或未經取代之3至7員單環雜環基，其中當價數允許時，雜環系統中之1、2或3個原子獨立地為氧、氮或硫。

【0031】 在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5至10員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5至10員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5至8員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5至8員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5至6員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5至6員雜環基」)。在一些實施例中，5至6員雜環基具有1至3個選自氮、氧及

硫之環雜原子。在一些實施例中，5至6員雜環基具有1至2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5至6員雜環基具有1個選自氮、氧及硫之環雜原子。

【0032】 含有1個雜原子之例示性3員雜環基包括氮丙啶基、環氧乙烷基及硫雜環丙烷基。含有1個雜原子之例示性4員雜環基包括氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基。含有1個雜原子之例示性5員雜環基包括四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含有2個雜原子之例示性5員雜環基包括二氧雜環戊烷基、氧硫雜環戊烷基及二硫雜環戊烷基。含有3個雜原子之例示性5員雜環基包括三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有1個雜原子之例示性6員雜環基包括哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基及噻烷基。含有2個雜原子之例示性6員雜環基包括哌嗪基、嗎啉基、二噻烷基及二噁烷基。含有3個雜原子之例示性6員雜環基包括三嗪基。含有1個雜原子之例示性7員雜環基包括氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有1個雜原子之例示性8員雜環基包括氮雜環辛基、氧雜環辛基及硫雜環辛基。例示性雙環雜環基包括吡啶基、異吡啶基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、四氫苯并噻吩基、四氫苯并呋喃基、四氫吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、十氫吡啶基、十氫-1,8-吡啶基、八氫吡咯并[3,2-b]吡咯、吡啶基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基、吡啶基、吡啶基、1H-苯并[e][1,4]二氮呋基、1,4,5,7-四氫吡喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氫-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氫-5H-呋喃并[3,2-b]哌喃基、5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫呋喃并

[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氫-1,6-啉啶基及其類似基團。

【0033】術語「芳基」係指單環或多環(例如雙環或三環) $4n+2$ 芳族環系統(例如環陣列中共有6、10或14個 π 電子)之基團，該芳族環系統中提供有6至14個環碳原子及零個雜原子(「 C_{6-14} 芳基」)。在一些實施例中，芳基具有6個環碳原子(「 C_6 芳基」；例如苯基)。在一些實施例中，芳基具有10個環碳原子(「 C_{10} 芳基」；例如萘基，諸如1-萘基及2-萘基)。在一些實施例中，芳基具有14個環碳原子(「 C_{14} 芳基」；例如蒽基)。「芳基」亦包括其中如上文所定義之芳族環與一或多個碳環基或雜環基稠合之環系統，其中連接基團或連接點位於芳族環上，且在此類情況下，碳原子數繼續表示芳族環系統中之碳原子數。除非另外說明，否則芳基之各實例獨立地為未經取代的(「未經取代之芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之芳基」)。在某些實施例中，芳基為未經取代之 C_{6-14} 芳基。在某些實施例中，芳基為經取代之 C_{6-14} 芳基。

【0034】「芳烷基」為「烷基」之子集且係指經芳基取代之烷基，其中連接點位於烷基部分上。

【0035】術語「雜芳基」係指5至14員單環或多環(例如雙環、三環) $4n+2$ 芳族環系統(例如環狀陣列中共有6、10或14個 π 電子)之基團，該芳族環系統中提供有環碳原子及1至4個環雜原子，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5至14員雜芳基」)。在含有一或多個氮原子之雜芳基中，當價數允許時，連接點可為碳或氮原子。雜芳基多環系統可以在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜芳基」包括其中如上文所定義之雜芳基

環與一或多個碳環基或雜環基稠合之環系統，其中連接點位於雜芳基環上，且在此類情況下，環成員數目繼續表示雜芳基環系統中之環成員數目。「雜芳基」亦包括其中如上文所定義之雜芳基環與一或多個芳基稠合之環系統，其中連接點位於芳基或雜芳基環上，且在此類情況下，環成員數目表示稠合多環(芳基/雜芳基)環系統中之環成員數目。對於其中一個環不含雜原子之多環雜芳基(例如吡啶基、喹啉基、呋喃基及其類似基團)，連接點可以位於任一環上，亦即攜帶雜原子之環(例如2-吡啶基)或不含雜原子之環(例如5-吡啶基)。在某些實施例中，雜芳基為經取代或未經取代之5或6員單環雜芳基，其中雜芳基環系統中之1、2、3或4個原子獨立地為氧、氮或硫。在某些實施例中，雜芳基為經取代或未經取代之9或10員雙環雜芳基，其中雜芳基環系統中之1、2、3或4個原子獨立地為氧、氮或硫。

【0036】 在一些實施例中，雜芳基為5至10員芳族環系統，該芳族環系統中提供有環碳原子及1至4個環雜原子，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5至10員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為5至8員芳族環系統，該芳族環系統中提供有環碳原子及1至4個環雜原子，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5至8員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為5至6員芳族環系統，該芳族環系統中提供有環碳原子及1至4個環雜原子，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5至6員雜芳基」)。在一些實施例中，該5至6員雜芳基具有1至3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5至6員雜芳基具有1至2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5至6員雜芳基具有1個選自氮、氧及硫之環雜原子。除非另外說明，否則雜芳基之各實例獨立地為未經取代的(「未經取代之雜

芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜芳基」)。在某些實施例中，雜芳基為未經取代之5至14員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基為經取代之5至14員雜芳基。

【0037】 含有1個雜原子之例示性5員雜芳基包括吡咯基、呋喃基及噻吩基。含有2個雜原子之例示性5員雜芳基包括咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基及異噻唑基。含有3個雜原子之例示性5員雜芳基包括三唑基、噁二唑基及噻二唑基。含有4個雜原子之例示性5員雜芳基包括四唑基。含有1個雜原子之例示性6員雜芳基包括吡啶基。含有2個雜原子之例示性6員雜芳基包括噻嗪基、嘧啶基及吡嗪基。含有3個或4個雜原子之例示性6員雜芳基分別包括三嗪基及四嗪基。含有1個雜原子之例示性7員雜芳基包括氮呋基、氧呋基及噻呋基。例示性5,6-雙環雜芳基包括(但不限於)吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚嗪基及嘌呤基。例示性6,6-雙環雜芳基包括喹啉基、喋啉基、喹啶基、異喹啶基、吡啶基、喹啶基、酞嗪基及喹啶基。例示性三環雜芳基包括啡啶基、二苯并呋喃基、卟啉基、吡啶基、啡嗪基、啡噁基及啡嗪基。

【0038】 「雜芳烷基」為「烷基」之子集且係指經雜芳基取代的烷基，其中連接點位於烷基部分上。

【0039】 術語「不飽和鍵」係指雙鍵或參鍵。

【0040】 術語「不飽和」或「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或三鍵之部分。

【0041】術語「飽和」或「完全飽和」係指不含有雙鍵或參鍵的部分，亦即僅含有單鍵的部分。

【0042】一種基團附有前綴「伸」表示該基團為二價部分，例如伸烷基為烷基之二價部分，伸烯基為烯基之二價部分，伸炔基為炔基之二價部分，伸雜烷基為雜烷基之二價部分，伸雜烯基為雜烯基之二價部分，伸雜炔基為雜炔基之二價部分，伸碳環基為碳環基之二價部分，伸雜環基為雜環基之二價部分，伸芳基為芳基之二價部分且伸雜芳基為雜芳基之二價部分。

【0043】除非另外明確提供，否則基團視情況經取代。術語「視情況經取代」係指經取代或未經取代。在某些實施例中，烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經取代。「視情況經取代」係指可以經取代或未經取代之基團(例如「經取代」或「未經取代」之烷基、「經取代」或「未經取代」之烯基、「經取代」或「未經取代」之炔基、「經取代」或「未經取代」之雜烷基、「經取代」或「未經取代」之雜烯基、「經取代」或「未經取代」之雜炔基、「經取代」或「未經取代」之碳環基、「經取代」或「未經取代」之雜環基、「經取代」或「未經取代」之芳基，或「經取代」或「未經取代」之雜芳基)。一般而言，術語「經取代」意謂存在於基團上的至少一個氫被可容許的取代基置換，例如取代後產生穩定化合物(例如不會自發地經歷轉化(諸如重排、環化、消去或其他反應)的化合物)的取代基。除非另外指明，否則「經取代」之基團在該基團之一或多個可取代位置具有取代基，且當任何指定結構中之超過一個位置經取代時，取代基在各位置相同或不同。術語「經取代」預期包括有機化合物之所有容許取代基的取代，且包

括引起穩定化合物形成之本文所述任何取代基。本發明涵蓋任何及所有此類組合以便獲得穩定化合物。出於本發明之目的，雜原子(諸如氮)可具有氫取代基及/或滿足雜原子價數且引起穩定部分形成之如本文所述之任何適合取代基。本發明不希望以任何方式受本文所述之例示性取代基限制。

【0044】 例示性碳原子取代基包括鹵素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全鹵烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、雜C₁₋₁₀烷基、雜C₂₋₁₀烯基、雜C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳環基、3-14員雜環基、C₆₋₁₄芳基及5-14員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；

或碳原子上之兩個偕位氫經以下置換： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 或 $=NOR^{cc}$ ；

R^{aa} 之各實例獨立地選自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全鹵烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、雜 C_{1-10} 烷基、雜 C_{2-10} 烯基、雜 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3-14員雜環基、 C_{6-14} 芳基及5至14員雜芳基，或兩個 R^{aa} 基團連接而形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{dd} 基團取代；

R^{bb} 之各實例獨立地選自氫、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全鹵烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、雜 C_{1-10} 烷基、雜 C_{2-10} 烯基、雜 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3至14員雜環基、 C_{6-14} 芳基及5至14員雜芳基，或兩個 R^{bb} 基團連接而形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{dd} 基團取代；

R^{cc} 之各實例獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全鹵烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、雜 C_{1-10} 烷基、雜 C_{2-10} 烯基、雜 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3至14員雜環基、 C_{6-14} 芳基及5至14員雜芳基，或兩個 R^{cc} 基團連接而形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯

基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；

R^{dd}之各實例獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、雜C₁₋₆烷基、雜C₂₋₆烯基、雜C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳環基、3至10員雜環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{gg}基團取代，或兩個偕位R^{dd}取代基可以連接而形成=O或=S；

R^{ee}之各實例獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆全鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、雜C₁₋₆烷基、雜C₂₋₆烯基、雜C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳環基、C₆₋₁₀芳基、3至10員雜環基及3至10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{gg}基團取代；

R^{ff}之各實例獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋

炔基、雜C₁₋₆烷基、雜C₂₋₆烯基、雜C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳環基、3至10員雜環基、C₆₋₁₀芳基及5至10員雜芳基，或兩個R^{ff}基團連接而形成3至10員雜環基或5至10員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{gg}基團取代；及

R^{gg}之各實例獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHCO₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NH₂SO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆烷基)、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、雜C₁₋₆烷基、雜C₂₋₆

烯基、雜C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳環基、C₆₋₁₀芳基、3至10員雜環基、5至10員雜芳基；或兩個偕位R^{gg}取代基可以連接而形成=O或=S；其中X⁻為相對離子。

【0045】 在某些實施例中，碳原子取代基獨立地為鹵素、經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之C₁₋₆烷基、-OR^{aa}、-SR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-CN、-SCN、-NO₂、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}或-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂。在某些實施例中，碳原子取代基獨立地為鹵素、經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之C₁₋₆烷基、-OR^{aa}、-SR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-CN、-SCN、-NO₂、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}或-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂，其中R^{aa}為氫、經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之C₁₋₆烷基、氧保護基(例如矽烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、*t*-Bu、Bn、烯丙基、乙醯基、特戊醯基或苯甲醯基)(當連接至氧原子時)，或硫保護基(例如乙醯胺基甲基、*t*-Bu、3-硝基-2-吡啶次磺醯基、2-吡啶-次磺醯基，或三苯甲基)(當連接至硫原子時)；且各R^{bb}獨立地為氫、經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之C₁₋₆烷基，或氮保護基(例如Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙醯基、三苯甲基、乙醯基或Ts)。在某些實施例中，碳原子取代基獨立地為鹵素、經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之C₁₋₆烷基、-OR^{aa}、-SR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-CN、-SCN或-NO₂。在某些實施例中，碳原子取代基獨立地為鹵素、經取代(例如經一或多個鹵素部分取代)或未經取代之C₁₋₆烷基、

$-OR^{aa}$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 或 $-NO_2$ ，其中 R^{aa} 為氫、經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之 C_{1-6} 烷基、氧保護基(例如矽烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、*t*-Bu、Bn、烯丙基、乙醯基、特戊醯基或苯甲醯基)(當連接至氧原子時)，或硫保護基(例如乙醯胺基甲基、*t*-Bu、3-硝基-2-吡啶次磺醯基、2-吡啶-次磺醯基，或三苯甲基)(當連接至硫原子時)；且各 R^{bb} 獨立地為氫、經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之 C_{1-6} 烷基，或氮保護基(例如Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙醯基、三苯甲基、乙醯基或Ts)。

【0046】在某些實施例中，碳原子取代基之分子量低於250、低於200、低於150、低於100或低於50 g/mol。在某些實施例中，碳原子取代基由以下組成：碳、氫、氟、氯、溴、碘、氧、硫、氮及/或矽原子。在某些實施例中，碳原子取代基由以下組成：碳、氫、氟、氯、溴、碘、氧、硫及/或氮原子。在某些實施例中，碳原子取代基由碳、氫、氟、氯、溴及/或碘原子組成。在某些實施例中，碳原子取代基由碳、氫、氟及/或氯原子組成。

【0047】術語「鹵基」或「鹵素」係指氟(氟基、 $-F$)、氯(氯基、 $-Cl$)、溴(溴基、 $-Br$)或碘(碘基、 $-I$)。

【0048】術語「羥基(hydroxyl/hydroxy)」係指基團 $-OH$ 。由此可推及，術語「經取代之羥基(substituted hydroxyl)」或「經取代之羥基(substituted hydroxyl)」係指其中直接連接至母分子之氧原子經除氫之外之基團取代的羥基，且包括選自以下之基團： $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、-

$\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、
 $\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 及 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ ，
 其中 R^{aa} 、 R^{bb} 及 R^{cc} 如本文所定義。

【0049】術語「硫醇」或「硫基」係指基團 $-\text{SH}$ 。由此可推及，術語「經取代之硫醇」或「經取代之硫基」係指其中直接連接至母分子之硫原子經除氫之外之基團取代的硫醇基，且包括選自以下之基團： $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}=\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 及 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ，其中 R^{aa} 及 R^{cc} 如本文所定義。

【0050】術語「胺基」係指基團 $-\text{NH}_2$ 。由此可推及，術語「經取代之胺基」係指單取代之胺基、二取代之胺基或三取代之胺基。在某些實施例中，「經取代之胺基」為單取代之胺基或二取代之胺基。

【0051】術語「磺醯基」係指選自以下之基團： $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 及 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ ，其中 R^{aa} 及 R^{bb} 如本文所定義。

【0052】術語「亞磺醯基」係指基團 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ，其中 R^{aa} 如本文所定義。

【0053】術語「羰基」係指其中直接連接至母分子之碳經 sp^2 雜化且經氧、氮或硫原子取代的基團，例如選自以下之基團：酮($-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$)、羧酸($-\text{CO}_2\text{H}$)、醛($-\text{CHO}$)、酯($-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$)、醯胺($-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$)及亞胺($-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$)，其中 R^{aa} 及 R^{bb} 如本文所定義。

【0054】術語「矽烷基」係指基團 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ ，其中 R^{aa} 如本文所定義。

【0055】術語「側氧基」係指基團=O，且術語「硫酮基」係指基團=S。

【0056】價數允許時，氮原子可以經取代或未經取代，且包括一級、二級、三級及四級氮原子。例示性氮原子取代基包括氫、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全鹵烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、雜C₁₋₁₀烷基、雜C₂₋₁₀烯基、雜C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳環基、3至14員雜環基、C₆₋₁₄芳基及5至14員雜芳基，或連接至N原子的兩個R^{cc}基團連接而形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及R^{dd}如上文所定義。

【0057】在某些實施例中，氮原子取代基獨立地為經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之C₁₋₆烷基、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂或氮保護基。在某些實施例中，氮原子取代基獨立地為經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之C₁₋₆烷基、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂或氮保護基，其中R^{aa}為氫、經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之C₁₋₆烷基，或氧保護基(當連接至氧原子時)；且各R^{bb}獨立地為氫、經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之C₁₋₆烷基，或氮保護基。在某些實施例中，氮原子取代基獨立地為經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之C₁₋₆烷基或氮保護基。

【0058】 在某些實施例中，存在於氮原子上之取代基為氮保護基(在本文中亦稱為「胺基保護基」)。氮保護基包括-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基(例如芳烷基、雜芳烷基)、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、雜C₁₋₁₀烷基、雜C₂₋₁₀烯基、雜C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳環基、3至14員雜環基、C₆₋₁₄芳基及5至14員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳烷基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及R^{dd}如本文所定義。氮保護基團為此項技術中已熟知且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中詳細描述之彼等保護基，該文獻以引用之方式併入本文中。

【0059】 舉例而言，氮保護基團，諸如醯胺基團(例如-C(=O)R^{aa})，包括甲醯胺、乙醯胺、氯乙醯胺、三氯乙醯胺、三氟乙醯胺、苯基乙醯胺、3-苯基丙醯胺、吡啶甲醯胺、3-吡啶基甲醯胺、N-苯甲醯基苯丙胺醯基衍生物、苯甲醯胺、對苯基苯甲醯胺、鄰硝基苯基乙醯胺、鄰硝基苯氧基乙醯胺、乙醯乙醯胺、(N'-二硫基苯甲氧基醯胺基)乙醯胺、3-(對羥基苯基)丙醯胺、3-(鄰硝基苯基)丙醯胺、2-甲基-2-(鄰硝基苯氧基)丙醯胺、2-甲基-2-(鄰苯基偶氨基苯氧基)丙醯胺、4-氯丁醯胺、3-甲基-3-硝基丁醯胺、鄰硝基肉桂醯胺、N-乙醯基甲硫胺酸衍生物、鄰硝基苯甲醯胺及鄰(苯甲醯氧基甲基)苯甲醯胺。

【0060】 氮保護基團，諸如胺基甲酸酯基(例如-C(=O)OR^{aa})包括胺

基甲酸甲酯、胺基甲酸乙酯、胺基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、胺基甲酸9-(2-磺酸基)苄基甲酯、胺基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲酯、胺基甲酸2,7-二-第三丁基-[9-(10,10-二側氧基-10,10,10,10-四氫噻咄基)]甲酯(DBD-Tmoc)、胺基甲酸4-甲氧基苯甲醯甲酯(Phenoc)、胺基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(Teoc)、胺基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、胺基甲酸1-(1-金剛烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、胺基甲酸1,1-二甲基-2-鹵基乙酯、胺基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-*t*-BOC)、胺基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、胺基甲酸1-甲基-1-(4-聯苯基)乙酯(Bpoc)、胺基甲酸1-(3,5-二-第三丁基苯基)-1-甲基乙酯(*t*-Bumeoc)、胺基甲酸2-(2'-及4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、胺基甲酸2-(*N,N*-二環己基甲醯胺基)乙酯、胺基甲酸第三丁酯(BOC或Boc)、胺基甲酸1-金剛烷酯(Adoc)、胺基甲酸乙烯酯(Voc)、胺基甲酸烯丙酯(Alloc)、胺基甲酸1-異丙基烯丙酯(Ipaoc)、胺基甲酸肉桂酯(Coc)、胺基甲酸4-硝基桂皮酯(Noc)、胺基甲酸8-喹啉酯、胺基甲酸*N*-羥基哌啶酯、胺基甲酸烷基二硫酯、胺基甲酸苯甲酯(Cbz)、胺基甲酸對甲氧基苯甲酯(Moz)、胺基甲酸對硝基苯甲酯、胺基甲酸對溴苯甲酯、胺基甲酸對氯苯甲酯、胺基甲酸2,4-二氯苯甲酯、胺基甲酸4-甲基亞磺醯基苯甲酯(Msz)、胺基甲酸9-蒎基甲酯、胺基甲酸二苯甲酯、胺基甲酸2-甲基硫乙酯、胺基甲酸2-甲基磺醯基乙酯、胺基甲酸2-(對甲苯磺醯基)乙酯、胺基甲酸[2-(1,3-二噻烷基)]甲酯(Dmoc)、胺基甲酸4-甲基硫苯酯(Mtpc)、胺基甲酸2,4-二甲基硫苯酯(Bmpc)、胺基甲酸2-磷鎢基乙酯(Peoc)、胺基甲酸2-三苯基磷鎢基異丙酯(Ppoc)、胺基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、胺基甲酸間氯-對醯氧基苯甲酯、胺基甲酸對-(二羥基氧硼基)苯甲酯、胺基甲酸5-苯并異噁唑基甲酯、胺基甲酸2-(三氟

甲基)-6-色酮基甲酯(TcroC)、胺基甲酸間硝基苯酯、胺基甲酸3,5-二甲氧基苯甲酯、胺基甲酸鄰硝基苯甲酯、胺基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苯甲酯、胺基甲酸苯基(鄰硝基苯基)甲酯、胺基甲酸第三戊酯、硫胺基甲酸S-苯甲酯、胺基甲酸對氰基苯甲酯、胺基甲酸環丁酯、胺基甲酸環己酯、胺基甲酸環戊酯、胺基甲酸環丙基甲酯、胺基甲酸對癸氧基苯甲酯、胺基甲酸2,2-二甲氧基醯基乙烯酯、胺基甲酸鄰(*N,N*-二甲基甲醯胺基)苯甲酯、胺基甲酸1,1-二甲基-3-(*N,N*-二甲基甲醯胺基)丙酯、胺基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、胺基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、胺基甲酸2-呋喃基甲酯、胺基甲酸2-碘乙酯、胺基甲酸異冰片酯、胺基甲酸異丁酯、胺基甲酸異菸鹼酯、胺基甲酸對-(對'-甲氧基苯基偶氮基)苯甲酯、胺基甲酸1-甲基環丁酯、胺基甲酸1-甲基環己酯、胺基甲酸1-甲基-1-環丙基甲酯、胺基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、胺基甲酸1-甲基-1-(對苯基偶氮基苯基)乙酯、胺基甲酸1-甲基-1-苯基乙酯、胺基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、胺基甲酸苯酯、胺基甲酸對-(苯偶氮基)苯甲酯、胺基甲酸2,4,6-三-第三丁基苯酯、胺基甲酸4-(三甲基鉸)苯甲酯，及胺基甲酸2,4,6-三甲基苯甲酯。

【0061】 氮保護基，諸如磺醯胺基(例如-S(=O)₂R^{aa})，包括對甲苯磺醯胺(Ts)、苯磺醯胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺醯胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺醯胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺醯胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺醯胺(Mte)、4-甲氧基苯磺醯胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺醯胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺醯胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基吡喃-6-磺醯胺(Pmc)、甲磺醯胺(Ms)、β-三甲基矽烷基乙磺醯胺(SES)、9-蒎磺醯胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺醯胺(DNMBS)、苯甲基磺醯胺、三氟甲基磺醯胺及苯甲醯甲基磺醯胺。

【0062】 其他氮保護基團包括(但不限於)噻吩基-(10)-醯基衍生物、*N'*-對甲苯磺醯基胺醯基衍生物、*N'*-苯基胺基磺醯基衍生物、*N*-苯甲醯基苯基丙胺醯基衍生物、*N*-乙醯基甲磺胺酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、*N*-鄰苯二甲醯亞胺、*N*-二硫雜丁二醯亞胺 (Dts)、*N*-2,3-二苯基順丁烯二醯亞胺、*N*-2,5-二甲基吡咯、*N*-1,1,4,4-四甲基二矽烷基氮雜環戊烷加合物(STABASE)、5位經取代之1,3-二甲基-1,3,5-三氮雜環己-2-酮、5位經取代之1,3-二苯甲基-1,3,5-三氮雜環己-2-酮、1位經取代之3,5-二硝基-4-吡啶酮、*N*-甲胺、*N*-烯丙胺、*N*-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、*N*-3-乙醯氧基丙胺、*N*-(1-異丙基-4-硝基-2-側氧基-3-吡咯啉-3-基)胺、四級銨鹽、*N*-苯甲胺、*N*-二(4-甲氧基苯基)甲胺、*N*-5-二苯并環庚胺、*N*-三苯基甲胺(Tr)、*N*-[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]胺(MMTr)、*N*-9-苯基芡基胺(PhF)、*N*-2,7-二氯-9-芡基亞甲基胺、*N*-二茂鐵基甲基胺基(Fcm)、*N*-2-吡啶甲基胺基*N'*-氧化物、*N*-1,1-二甲基硫基亞甲基胺、*N*-苯亞甲基胺、*N*-對甲氧基苯亞甲基胺、*N*-二苯基亞甲基胺、*N*-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亞甲基胺、*N*-(*N'*,*N'*-二甲基胺基亞甲基)胺、*N*,*N'*-亞異丙基二胺、*N*-對硝基苯亞甲基胺、*N*-亞柳基胺、*N*-5-氯亞柳基胺、*N*-(5-氯-2-羥基苯基)苯基亞甲基胺、*N*-亞環己基胺、*N*-(5,5-二甲基-3-側氧基-1-環己烯基)胺、*N*-硼烷衍生物、*N*-二苯基硼酸衍生物、*N*-[苯基(五醯基鉻或鎢)醯基]胺、*N*-銅螯合劑、*N*-鋅螯合劑、*N*-硝基胺、*N*-亞硝基胺、胺*N*-氧化物、二苯基膦醯胺(Dpp)、二甲基硫基膦醯胺(Mpt)、二苯基硫基膦醯胺(Ppt)、胺基磷酸二烷酯、胺基磷酸二苯甲酯、胺基磷酸二苯酯、苯亞磺醯胺、鄰硝基苯亞磺醯胺(Nps)、2,4-二硝基苯亞磺醯胺、五氯苯亞磺醯胺、2-硝基-4-甲氧基苯亞磺醯胺、三苯基甲基亞磺醯胺及3-硝基吡啶亞磺

醯胺(Npys)。

【0063】 在某些實施例中，氮保護基為Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙醯基、三苯甲基、乙醯基或Ts。

【0064】 在某些實施例中，氧原子取代基獨立地為經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 或氧保護基。在某些實施例中，氧原子取代基獨立地為經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 或氧保護基，其中 R^{aa} 為氫、經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之 C_{1-6} 烷基，或氧保護基(當連接至氧原子時)；且各 R^{bb} 獨立地為氫、經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之 C_{1-6} 烷基或氮保護基。在某些實施例中，氧原子取代基獨立地為經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之 C_{1-6} 烷基或氧保護基。

【0065】 在某些實施例中，存在於氧原子上之取代基為氧保護基(在本文中亦稱為「羥基保護基」)。氧保護基團包括 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 及 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ ，其中 R^{aa} 、 R^{bb} 及 R^{cc} 如本文所定義。氧保護基為此項技術中熟知的且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中詳細所述之彼等基團，該文獻以引用之方式併入本文中。

【0066】 例示性氧保護基團包括甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲硫基甲基(MTM)、第三丁基硫甲基、(苯基二甲基矽烷基)甲氧基甲基

(SMOM)、苯甲氧基甲基(BOM)、對甲氧基苯甲氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(*p*-AOM)、愈創木酚甲基(GUM)、第三丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、矽烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氫吡喃基(THP)、3-溴四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、1-甲氧基環己基、4-甲氧基四氫吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氫硫吡喃基、4-甲氧基四氫硫吡喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基吡啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氫呋喃基、四氫硫呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-7,8,8-三甲基-4,7-甲醇苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苯甲氧基乙基、1-甲基-1-苯甲氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽烷基乙基、2-(苯基氧硒基)乙基、第三丁基、烯丙基、對氯苯基、對甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苯甲基(Bn)、對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對硝基苯甲基、對鹵基苯甲基、2,6-二氯苯甲基、對氯基苯甲基、對苯基苯甲基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧離子基、二苯甲基、對,對'-二硝基二苯甲基、5-二苯并環庚基、三苯甲基、 α -萘基二苯基甲基、對甲氧基苯基二苯基甲基、二(對甲氧基苯基)苯基甲基、三(對甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰基氧基苯基)二苯甲基、4,4',4''-參(4,5-二氯鄰苯二甲酰亞胺基苯基)甲基、4,4',4''-參(乙酰丙酰氧基苯基)甲基、4,4',4''-參(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)雙(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-雙(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)吡基、9-(9-苯基-10-側氧基)蒽基、1,3-苯并二硫雜環戊烷-2-基、苯并異噻唑基S,S-二氧離子基、三甲基矽烷基(TMS)、三乙基矽烷基

(TES)、三異丙基矽烷基(TIPS)、二甲基異丙基矽烷基(IPDMS)、二乙基異丙基矽烷基(DEIPS)、二甲基第三己基矽烷基(dimethylhexylsilyl)、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、三苯甲基矽烷基、三-對二甲苯基矽烷基、三苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基(DPMS)、第三丁基甲氧基苯基矽烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲醯基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、對氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-側氧基戊酸酯(乙醯丙酸酯)、4,4-(仲乙基二硫基)戊酸酯(乙醯丙醯基二硫縮醛)、新戊酸酯、金剛酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、對苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(均三甲苯酸酯)、碳酸甲酯、碳酸9-芡基甲酯(Fmoc)、碳酸乙酯、碳酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、碳酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(TMSEC)、碳酸2-(苯基磺醯基)乙酯(Psec)、碳酸2-(三苯基磷鎢基)乙酯(Peoc)、碳酸異丁酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯、碳酸第三丁酯(BOC或Boc)、碳酸對硝基苯酯、碳酸苯甲酯、碳酸對甲氧基苯甲酯、碳酸3,4-二甲氧基苯甲酯、碳酸鄰硝基苯甲酯、碳酸對硝基苯甲酯、硫代碳酸S-苯甲酯、碳酸4-乙氧基-1-萘酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-疊氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、苯甲酸鄰(二溴甲基)酯、2-甲醯基苯磺酸酯、2-(甲基硫甲氧基)乙基、4-(甲基硫甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-雙(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、異丁酸酯、單丁二酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、鄰(甲氧基醯基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基二胺基磷酸烷酯、N-苯基胺基甲酸烷酯、硼酸酯、

二甲基膦基亞硫醯基、2,4-二硝基苯基亞磺酸烷酯、硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苯甲基磺酸酯及甲苯磺酸酯(Ts)。

【0067】 在某些實施例中，氧保護基為矽烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、*t*-Bu、Bn、烯丙基、乙醯基、特戊醯基或苯甲醯基。

【0068】 在某些實施例中，硫原子取代基獨立地為經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 或硫保護基。在某些實施例中，硫原子取代基獨立地為經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 或硫保護基，其中 R^{aa} 為氫、經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之 C_{1-6} 烷基，或氧保護基(當連接至氧原子時)；且各 R^{bb} 獨立地為氫、經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之 C_{1-6} 烷基，或氮保護基。在某些實施例中，硫原子取代基獨立地為經取代(例如經一或多個鹵素取代)或未經取代之 C_{1-6} 烷基或硫保護基。

【0069】 在某些實施例中，存在於硫原子上之取代基為硫保護基(亦稱為「硫醇保護基」)。硫保護基團包括 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 及 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ ，其中 R^{aa} 、 R^{bb} 及 R^{cc} 如本文所定義。硫保護基團為此項技術中熟知的且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中詳細所述之彼等基團，該文獻以引用之方式併入本文中。

【0070】 在某些實施例中，取代基之分子量低於250、低於200、低於150、低於100或低於50 g/mol。在某些實施例中，取代基由以下組成：

碳、氫、氟、氯、溴、碘、氧、硫、氮及/或矽原子。在某些實施例中，取代基由以下組成：碳、氫、氟、氯、溴、碘、氧、硫及/或氮原子。在某些實施例中，取代基由碳、氫、氟、氯、溴及/或碘原子組成。在某些實施例中，取代基由碳、氫、氟及/或氯原子組成。在某些實施例中，取代基包含0、1、2或3個氫鍵供體。在某些實施例中，取代基包含0、1、2或3個氫鍵受體。

【0071】 「相對離子」或「陰離子相對離子」為與帶正電基團結合的帶負電基團以便維持電子電中性。陰離子相對離子可為單價的(亦即，包括一個形式負電荷)。陰離子相對離子亦可為多價的(亦即，包括超過一個形式負電荷)，諸如二價或三價。例示性相對離子包括鹵離子(例如 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HCO_3^- 、 HSO_4^- 、磺酸鹽離子(例如甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、10-樟腦磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、萘-1-磺酸-5-磺酸鹽、乙-1-磺酸-2-磺酸鹽及其類似物)、羧酸鹽離子(例如乙酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、甘油酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、羥乙酸鹽、葡萄糖酸鹽及其類似物)、 BF_4^- 、 PF_4^- 、 PF_6^- 、 AsF_6^- 、 SbF_6^- 、 $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$ 、 $B(C_6F_5)_4^-$ 、 BPh_4^- 、 $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$ 及碳硼烷陰離子(例如 $CB_{11}H_{12}^-$ 或 $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$)。可為多價之例示性相對離子包括 CO_3^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $B_4O_7^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 $S_2O_3^{2-}$ 、羧酸鹽陰離子(例如酒石酸鹽、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、蘋果酸鹽、丙二酸鹽、葡萄糖酸鹽、丁二酸鹽、戊二酸鹽、己二酸鹽、庚二酸鹽、辛二酸鹽、壬二酸鹽、癸二酸鹽、水楊酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽及其類似物)及碳硼烷。

【0072】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理的醫學判斷範圍

內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似情況且與合理的益處/風險比相稱的彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽在此項技術中已熟知。舉例而言，Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼之彼等鹽。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒性酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中已知之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、褐藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘化物、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。衍生自適當鹼的鹽包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包含鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及類似鹽。在適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括使用諸如鹵化物、氫氧化

物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低碳數烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽之相對離子形成之無毒銨、四級銨及胺陽離子。

【0073】術語「溶劑合物」係指化合物或其鹽與溶劑締合(通常藉由溶劑分解反應來締合)之形式。此物理性締合可以包括氫鍵。習知溶劑包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚及其類似物。本文所述化合物可以例如結晶形式製備且可以溶劑化。適合溶劑合物包括醫藥學上可接受之溶劑合物且進一步包括化學計量溶劑合物與非化學計量溶劑合物。在某些情況下，溶劑合物能夠分離，例如當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。「溶劑合物」涵蓋溶液相與可分離溶劑合物。代表性溶劑合物包括水合物、乙醇合物及甲醇合物。

【0074】術語「水合物」係指與水締合之化合物。典型地，化合物之水合物中所含的水分子數目相對於水合物中之化合物分子數目呈確定的比率。因此，化合物之水合物可由例如通式 $R \cdot x \text{ H}_2\text{O}$ 表示，其中R為化合物，且x為大於0之數值。所指定化合物可形成超過一種類型之水合物，包括例如單水合物(x為1)、較低水合物(x為大於0且小於1之數值，例如半水合物($R \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$))，及多水合物(x為大於1之數值，例如二水合物($R \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$)及六水合物($R \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$))。

【0075】術語「互變異構體」或「互變異構」係指兩種或更多種可相互轉化的化合物，其由氫原子之至少一次形式遷移及價數之至少一次變化(例如單鍵變為雙鍵、參鍵變為單鍵，或反之亦然)產生。互變異構體之確切比率視若干因素而定，包括溫度、溶劑及pH。互變異構化(亦即，提供互變異構對之反應)可由酸或鹼催化。例示性互變異構化包括酮相對於烯醇、醯胺相對於醯亞胺、內醯胺相對於內醯亞胺、烯胺相對於亞胺及烯

胺相對於(不同烯胺)的互變異構化。

【0076】亦應理解，具有相同分子式但在其原子之鍵結性質或順序或其原子之空間排列方面存在不同的化合物稱為「異構體」。原子空間排列不同之異構體稱為「立體異構體」。

【0077】彼此不為鏡像之立體異構體稱為「非對映異構體」且彼此為不可重疊之鏡像的異構體稱為「對映異構體」。當化合物具有不對稱中心時，例如，其與四個不同基團鍵結時，可能存在一對對映異構體。對映異構體可以藉由其不對稱中心之絕對組態表徵且依據卡恩(Cahn)及普利洛(Prelog)之R-定序規則及S-定序規則描述，或藉由分子繞偏振光平面旋轉之方式描述且指定為右旋或左旋(亦即，分別為(+)或(-)-異構體)。對掌性化合物可以個別對映異構體形式或以其混合物形式存在。含有等比例之對映異構體的混合物稱為「外消旋混合物」。

【0078】術語「多晶型」係指化合物(或其鹽、水合物或溶劑合物)之結晶形式。所有多晶型具有相同的元素組成。不同結晶形式通常具有不同X射線繞射圖、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學及電學特性、穩定性及溶解性。再結晶溶劑、結晶速率、儲存溫度及其他因素可以使一種結晶形式占主導。化合物之各種多晶型可以藉由在不同條件下結晶來製備。

【0079】術語「前藥」係指具有可裂解基團且藉由溶劑分解或在生理條件下變成活體內具醫藥活性之本文所述化合物的化合物。此類實例包括膽鹼酯衍生物及其類似物、N-烷基嗎啉酯及其類似物。本文所述化合物之其他衍生物的酸與酸衍生物形式均具有活性，但酸敏感形式在哺乳動物生物體體內通常具有溶解性、組織相容性或延緩釋放之優點(參見

Bundgard, H., *Design of Prodrugs*, 第7-9頁, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。前藥包括熟習此項技術者熟知之酸衍生物，諸如藉由母酸與適合醇反應製備之酯，或藉由母酸化合物與經取代或未經取代之胺反應製備之醯胺，或酸酐或混合酸酐。衍生自本文所述化合物上之酸基側鏈的簡單脂族或芳族酯、醯胺及酸酐為特定前藥。在一些情況下，需要製備雙酯型前藥，諸如(醯氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯。本文所述化合物之C₁-C₈烷基酯、C₂-C₈烯基酯、C₂-C₈炔基酯、芳基酯、經C₇-C₁₂取代之芳基酯，及C₇-C₁₂芳烷基酯可為較佳。

【0080】 術語「小分子」係指具有相對較低分子量之分子，不論天然存在或人工產生(例如經由化學合成)。典型地，小分子為有機化合物(亦即，其含有碳)。小分子可含有多個碳-碳鍵、立體中心及其他官能基(例如胺、羥基、碳基及雜環等)。在某些實施例中，小分子之分子量不超過1,500 g/mol。在某些實施例中，小分子之分子量不超過1,000 g/mol、不超過900 g/mol、不超過800 g/mol、不超過700 g/mol、不超過600 g/mol、不超過500 g/mol、不超過400 g/mol、不超過300 g/mol、不超過200 g/mol或不超過100 g/mol。在某些實施例中，小分子之分子量為至少100 g/mol、至少200 g/mol、至少300 g/mol、至少400 g/mol、至少500 g/mol、至少600 g/mol、至少700 g/mol、至少800 g/mol、或至少900 g/mol、或至少1,000 g/mol。以上範圍之組合(例如至少200 g/mol且不超過500 g/mol)亦為可能的。在某些實施例中，小分子為治療活性劑，諸如藥物(例如美國食品與藥物管理局所批准的分子，如美國聯邦法規(the Code of Federal Regulations (C.F.R.)中所提供)。小分子亦可與一或多個金屬原子及/或金屬離子錯合。在此情況下，小分子亦稱為「小有機金屬

分子」。較佳小分子具生物活性以便其在動物中，較佳在哺乳動物中，更佳在人類中產生生物效應。小分子包括放射性核素及成像劑。在某些實施例中，小分子為藥物。較佳地，儘管不一定，但藥物為已被適當政府機構或監管機構認為安全且有效用於人類或動物之藥物。舉例而言，經批准用於人類用途之藥物由FDA根據21 C.F.R. §§ 330.5、331至361及440至460列出，該等文獻以引用的方式併入本文中；用於獸醫學用途之藥物由FDA根據21 C.F.R. §§ 500至589列出，該等文獻以引用的方式併入本文中。所有列舉藥物視為根據本發明之用途可接受的。

【0081】「蛋白質」、「肽」或「多肽」包含藉由肽鍵連接在一起的胺基酸殘基聚合物。該術語係指具有任何尺寸、結構或功能的蛋白質、多肽及肽。蛋白質可以指個別蛋白質或一組蛋白質。本發明蛋白質較佳僅含有天然胺基酸，但可替代地採用如此項技術中已知之非天然胺基酸(亦即，自然界中不存在、但可併入多肽鏈中之化合物)及/或胺基酸類似物。可以保護蛋白質中之一或多個胺基酸。又，蛋白質中之一或多個胺基酸可以加以修飾，例如藉由添加化學實體，諸如碳水化合物基團、羥基、磷酸酯基團、法呢基(farnesyl group)、異法呢基、脂肪酸基團、用於結合或官能化之連接子，或其他修飾。蛋白質亦可為單分子或可為多分子複合物。蛋白質可為天然存在之蛋白質或肽之片段。蛋白質可為天然存在的、重組的、合成的，或其中任何組合。在某些實施例中，蛋白質包含2與10個之間、10與30個之間、30與100個之間、100與300個之間或300與1,000個之間(包括端點)的胺基酸。在某些實施例中，蛋白質中之胺基酸為天然胺基酸。在某些實施例中，蛋白質中之胺基酸為非天然胺基酸。在某些實施例中，蛋白質中之胺基酸為天然胺基酸與非天然胺基酸之組合。

【0082】術語「投與」或「投藥」係指將本文所述之化合物或其組合物植入、吸收、攝入、注入、吸入或以其他方式引入個體體內或體表。

【0083】術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、緩解病毒感染或癌症、延緩其發作或抑制其進展。在一些實施例中，可以在病毒感染或癌症之一或多種病徵或症狀已產生或已觀測到之後投與療法。在其他實施例中，可以在病毒感染或癌症之病徵或症狀不存在下投與療法。舉例而言，可以在症狀發作之前向易感個體投與療法(例如根據症狀史及/或根據對病原體的暴露)。亦可在症狀已消退之後繼續治療，例如延緩或預防復發。

【0084】術語「癌症」係指以增殖不可控且具有浸潤及破壞正常身體組織之能力之異常細胞發育為疾病的一類疾病。參見例如*Stedman's Medical Dictionary*, 第25版; Hensyl編; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990。例示性癌症包括聽神經瘤；腺癌；腎上腺癌症；肛門癌；血管肉瘤(例如淋巴管肉瘤、淋巴內皮肉瘤、血管肉瘤)；闌尾癌；良性單株 γ 球蛋白症；膽道癌症(例如膽管癌)；膀胱癌；乳癌(例如乳房之腺癌、乳房之乳頭狀癌、乳房癌症、乳房之髓質癌)；腦癌(例如脊膜瘤、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤(例如星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤)、神經管胚細胞瘤)；支氣管癌症；類癌瘤；子宮頸癌(例如子宮頸腺癌)；絨膜癌；脊索瘤；顱咽管瘤；結腸直腸癌(例如結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌)；結締組織癌症；上皮癌；室管膜瘤；內皮肉瘤(例如卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多發性特發性出血肉瘤)；子宮內膜癌(例如子宮癌、子宮肉瘤)；食道癌(例如食道之腺癌、巴雷特腺癌(Barrett's adenocarcinoma))；尤文氏肉瘤；眼癌(例如眼內黑色素瘤、視網膜母細

胞瘤)；家族性嗜伊紅血球過多；膽囊癌；胃癌(例如胃腺癌)；胃腸基質腫瘤(GIST)；生殖細胞癌；頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌、口腔癌(例如口腔鱗狀細胞癌)、咽喉癌(例如喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌))；造血癌症(例如白血病，諸如急性淋巴球性白血病(ALL)(例如B細胞ALL、T細胞ALL)、急性骨髓細胞性白血病(AML)(例如B細胞AML、T細胞AML)、慢性骨髓細胞性白血病(CML)(例如B細胞CML、T細胞CML)及慢性淋巴球性白血病(CLL)(例如B細胞CLL、T細胞CLL))；淋巴瘤，諸如霍奇金氏淋巴瘤(HL)(例如B細胞HL、T細胞HL)及非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如B細胞NHL，諸如彌漫性大細胞淋巴瘤(DLCL)(例如彌漫性大B細胞淋巴瘤)、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤(CLL/SLL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、邊緣區B細胞淋巴瘤(例如黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、脾邊緣區B細胞淋巴瘤)、原發縱隔B細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤(亦即，瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、毛細胞白血病(HCL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅B-淋巴母細胞性淋巴瘤及原發中樞神經系統(CNS)淋巴瘤；及T細胞NHL，諸如前驅T-淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病、外周T細胞淋巴瘤(PTCL)(例如皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)(例如蕁樣黴菌病、塞紮萊症候群(Sezary syndrome))、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、結外自然殺手T細胞淋巴瘤、腸病型T細胞淋巴瘤、皮下脂層炎樣T細胞淋巴瘤及多形性大細胞淋巴瘤)；如上文所述之一或多種白血病/淋巴瘤之混合物；及多發性骨髓瘤(MM))、重鏈疾病(例如 α 鏈疾病、 γ 鏈疾病、 μ 鏈疾病)；血管母細胞瘤；下咽癌；發炎肌纖維母細胞瘤；免疫細胞澱粉樣變性；腎癌(例如腎母細胞瘤，亦稱為威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)、腎細

胞癌)；肝癌(例如肝細胞癌症(HCC)、惡性肝癌)；肺癌(例如支氣管癌、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌)；平滑肌肉瘤(LMS)；肥大細胞增多症(例如全身肥大細胞增多症)；肌肉癌症；骨髓發育不良症候群(MDS)；間皮瘤；骨髓增生性病變(MPD)(例如真性紅血球增多症(PV)、原發性血小板增多症(ET)、原因不明性骨髓細胞化生(AMM)(亦稱為骨髓纖維化(MF))慢性特發性骨髓纖維化、慢性骨髓細胞性白血病(CML)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、嗜伊紅白血球增多症候群(HES))；神經母細胞瘤；神經母細胞瘤；神經纖維瘤(例如1型或2型神經纖維瘤(NF)、許旺細胞瘤病(schwannomatosis)；神經內分泌癌症(例如胃腸胰臟神經內分泌腫瘤(GEP-NET)、類癌瘤)；骨肉瘤(例如骨癌)；卵巢癌(例如囊腺癌、卵巢胚癌、卵巢腺癌)；乳頭狀腺癌；胰臟癌(例如胰腺癌、管內乳頭狀黏液性贅瘤(IPMN)、胰島細胞瘤)；陰莖癌症(例如陰莖及陰囊之佩吉特氏病(Paget's disease))；松果體瘤；原始神經外胚層瘤(PNT)；漿細胞瘤形成；副腫瘤症候群；上皮內贅瘤；前列腺癌(例如前列腺腺癌)；直腸癌；橫紋肌肉瘤；唾液腺癌；皮膚癌(例如鱗狀細胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底細胞癌(BCC))；小腸癌(例如闌尾癌)；軟組織肉瘤(例如惡性纖維組織細胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、軟骨肉瘤、纖維肉瘤、黏液肉瘤)；皮脂腺癌瘤；小腸癌症；汗腺癌瘤；滑膜瘤；睪丸癌(例如精細胞癌、睪丸胚癌)；甲狀腺癌(例如甲狀腺之乳頭狀癌、乳頭狀甲狀腺癌瘤(PTC)、髓質甲狀腺癌)；尿道癌；陰道癌；及外陰癌(例如外陰之佩吉特氏病)。

【圖式簡單說明】

【0085】

以下附圖形成本發明之一部分且為了進一步證明本發明之某些態樣而包括在內，本發明之某些態樣可以藉由參考此等附圖中之一或多者，結合本文所呈現之特定實施例之詳細說明而得到充分理解。

圖1A及1B顯示人類及小鼠細胞株中之MHC II類表現。圖1A顯示經I-1處理之人類細胞株中之HLA-DR蛋白質的增加倍數。圖1B顯示經I-1或DMSO處理之小鼠細胞株中之MHC II類IA/IE蛋白質的增加倍數。

圖2A及2B顯示活體外誘導P388D1細胞中之MHC II類(IA-IE)的劑量反應。「uM」表示「 μ M」。圖2A顯示MHC II類陽性細胞在I-1之多種濃度下的百分比。圖2B顯示I-1之多種濃度下的MHC II類幾何MFI (平均螢光強度)。

圖3A及3B顯示活體外誘導RENCA細胞中之MHC II類(I-A/I-E)的劑量反應。圖3A顯示MHC II類陽性細胞在DMSO或多種濃度之I-1存在下的百分比。圖3B顯示MHC II類在DMSO或多種濃度之I-1存在下的幾何平均MFI (平均螢光強度)。

圖4A及4B顯示I-1之細胞毒性資料。圖4A顯示在DMSO或多種濃度之I-1存在下的活P388D1細胞百分比。圖4B顯示在DMSO或多種濃度之I-1存在下的活RENCA細胞百分比。

圖5A及5B顯示單獨及與檢查點抑制劑組合之I-1均在具有P388D1腫瘤之小鼠中展現活體內藥效學活性(PD)及腫瘤生長抑制。圖5A顯示在多日期間，媒劑(Veh)、I-1、抗PD-1抗體(抗PD-1、 α PD-1或 α PD1)及I-1 + 抗PD-1抗體對腫瘤體積(mm^3)的影響，其中治療始於腫瘤誘導之後的二十四小時。圖5B顯示經媒劑、I-1、抗PD-1抗體或I-1 + 抗PD-1抗體治療之對MHC II類表現呈陽性之細胞的百分比(第11天，d11)，且亦顯示經媒

劑、I-1、抗PD-1抗體或I-1 + 抗PD-1抗體治療之腫瘤中之[CD45+] CD3+細胞的百分比(第11天，d11)。

圖6顯示單獨及與檢查點抑制劑組合之I-1在具有RENCA腫瘤之小鼠中展現活體內功效。治療始於腫瘤誘導之後的24小時。

圖7A至7D顯示具有RENCA腫瘤之小鼠中直至第21天的活體內個別反應。**圖7A**顯示回應於媒劑而隨時間(天)變化的腫瘤體積(mm³)。**圖7B**顯示回應於以12小時時間間隔每日兩次遞送50 mg/kg的I-1 (50 mpk BID)，隨時間(天)變化的腫瘤體積(mm³)。**圖7C**顯示回應於以10 mg/kg每週兩次遞送的抗PD-1抗體(10 mpk BIW)，隨時間(天)變化的腫瘤體積(mm³)。**圖7D**顯示回應於I-1 + 抗PD-1抗體組合，隨時間(天)變化的腫瘤體積(mm³)。

圖8A及8B顯示I-1誘導具有RENCA腫瘤之小鼠活體內產生MHC II類，且腫瘤具有增加之CD3+浸潤物。**圖8A**顯示經媒劑或I-1治療之小鼠腫瘤中對MHC II (IA/IE)呈陽性的細胞百分比。**圖8B**顯示經媒劑或I-1治療之小鼠腫瘤中對[CD45+] CD3呈陽性的細胞百分比。

圖9顯示在多日期間，媒劑、I-1、抗PD-1抗體或I-1 + 抗PD-1抗體治療對CT26腫瘤體積(mm³)的影響，其中治療始於腫瘤誘導之後的二十四小時。

圖10顯示10 mg/kg I-1 (每日兩次，12小時時間間隔，BID)與抗PD-1抗體組合的RENCA腫瘤反應。

圖11顯示3 mg/kg I-1 (每日兩次，12小時時間間隔，BID)與抗PD-1抗體組合的RENCA腫瘤反應。

圖12顯示50 mg/kg I-1 (每日兩次，12小時時間間隔，BID)與抗

CTLA4抗體(抗CTLA4或 α CTLA4)組合的RENCA腫瘤反應。

圖13顯示高於 K_i 且低於NOAEL的I-1血漿暴露量(無副作用水準)。

圖14顯示在多種濃度之I-1、II-234及RGFP966存在下，P388D1細胞中之MHC II類的幾何平均MFI (平均螢光強度)。「uM」表示「 μ M」。

圖15顯示在DMSO或多種濃度之I-1、II-234及RGFP966存在下，P388D1細胞中之MHC II類的幾何平均MFI (平均螢光強度)。「uM」表示「 μ M」。

【實施方式】

【0086】

相關申請案

本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張2018年1月12日申請之美國臨時申請案U.S.S.N. 62/616,831的優先權，所述美國臨時申請案以引用的方式併入本文中。

【0087】 本發明係關於用於例如治療癌症之組合物、套組及方法。

【0088】

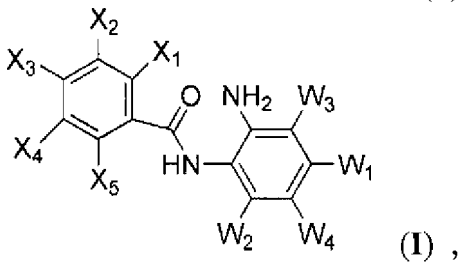
選擇性HDAC3抑制劑

本文所述之組合物、套組及方法涉及選擇性HDAC3抑制劑。

【0089】

式(I)化合物

在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥，其中：

W_1 、 W_2 、 W_3 及 W_4 各自獨立地選自氫、氟、氯、溴、 CF_3 、 CH_3 及氘，其限制條件為 W_1 、 W_2 、 W_3 或 W_4 中之至少一者不為氫；

X_1 及 X_5 各自獨立地選自氫、鹵素及 C_1 - C_3 烷基；

X_2 、 X_3 及 X_4 各自獨立地選自氫、鹵素、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^a 取代且 X_2 、 X_3 及 X_4 中之一或兩者為氫；

R^a 係選自鹵素、 OR^{25} 、 C_1 - C_8 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $NR^{26}C(O)R^{27}$ 及 $NR^{28}R^{29}$ ；或

X_2 及 X_3 或 X_4 及 X_3 與其所連接之原子一起形成選自 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環未經取代或經一或多個 R^v 取代，

R^v 係選自鹵素、 OR^{25} 、 C_1 - C_8 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $NR^{26}C(O)R^{27}$ 、 $NR^{28}R^{29}$ 、 $S(O)_qR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 及 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ ；

R^1 及 R^{26} 各自獨立地選自氫及 C_1 - C_8 烷基；

R^2 係選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環及3至8員飽和或部分飽和雜環，

其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^b 取代；

R^{27} 係選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^b 取代；

R^b 係選自鹵素、 C_1 - C_8 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^{25} 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環、3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^{b1} 取代；

R^{b1} 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^3 及 R^4 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^g 取代；

R^{28} 及 R^{29} 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^g 取代；

R^g 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族

環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^h 取代；

R^h 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^5 及 R^{25} 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環、3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^c 取代；

R^c 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環、3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^d 取代；

R^d 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^6 係選自氫、 OR^{25} 、 C_1 - C_8 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環及3至8員飽和或部分飽和雜環；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^e 取代；

R^e 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環、3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^f 取代；

R^f 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^7 係選自 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環及3至8員飽和或部分飽和雜環；其中該烷基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^i 取代；

R^i 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^{10} 各自獨立地選自 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環；其中該烷基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^j 取代；

R^j 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^{11} 係選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^k 取代；

R^k 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環、3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^{k1} 取代；

R^{k1} 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜

芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^1 取代；

R^1 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^m 取代；

R^m 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^{14} 係選自 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基及芳族環；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基及芳族環未經取代或經一或多個 R^n 取代；

R^n 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環、3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^{n1} 取代；

R^{n1} 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^{15} 及 R^{16} 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^0 取代；

R^0 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族

環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^p 取代；

R^p 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^{17} 及 R^{19} 各自獨立地選自氫及 C_1 - C_8 烷基；

R^{18} 係選自 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和雜環；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜芳族環、雜環及芳族環未經取代或經一或多個 R^q 取代；

R^q 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環、3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^{q1} 取代；

R^{q1} 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^{20} 及 R^{21} 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^r 取代；

R^r 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 $CHCF_2$ 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^s 取代；

R^s 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、

SOCH_3 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 NHCH_3 及 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；且

p及q各自獨立地選自0、1及2。

【0090】 在某些實施例中：

W_1 、 W_2 、 W_3 及 W_4 各自獨立地選自氫及氟，其限制條件為至少 W_1 不為氫；

X_3 係選自鹵素、 OR^5 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{OS}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 NR^3R^4 、 $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^a 取代；

X_2 及 X_4 各自獨立地為氫或鹵素，其限制條件為 X_2 及 X_4 中之一或兩者為氫；

R^b 係選自鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^{25} 、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^{b1} 取代；

R^{28} 係選自 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^g 取代；

R^{29} 係選自氫、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜

環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^g 取代；且

R^g 係選自 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基及雜環未經取代或經一或多個 R^h 取代。

【0091】 在某些實施例中， W_1 為F。在某些實施例中， W_2 、 W_3 及 W_4 中之每一者獨立地為H或F。在某些實施例中， W_2 、 W_3 及 W_4 中之每一者為H。

【0092】 在某些實施例中， X_1 為H、鹵素及 C_1 - C_8 烷基，其中該烷基未經取代或經一或多個 R^a 取代。在某些實施例中， X_1 為H或鹵素。在某些實施例中， X_1 為H。在某些實施例中， X_1 為鹵素(例如F)。

【0093】 在某些實施例中， X_2 為H、鹵素及 C_1 - C_8 烷基，其中該烷基未經取代或經一或多個 R^a 取代。在某些實施例中， X_2 為H或鹵素。在某些實施例中， X_2 為H。在某些實施例中， X_2 為鹵素(例如F)。

【0094】 在某些實施例中， X_4 為H、鹵素及 C_1 - C_8 烷基，其中該烷基未經取代或經一或多個 R^a 取代。在某些實施例中， X_4 為H或鹵素。在某些實施例中， X_4 為H。在某些實施例中， X_4 為鹵素(例如F)。

【0095】 在某些實施例中， X_5 為H、鹵素及 C_1 - C_8 烷基，其中該烷基未經取代或經一或多個 R^a 取代。在某些實施例中， X_5 為H或鹵素。在某些實施例中， X_5 為H。在某些實施例中， X_5 為鹵素(例如F)。

【0096】 在某些實施例中， X_3 不為H。在某些實施例中， X_3 為鹵素。在某些實施例中， X^3 為 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

OC(O)OR^{14} 、 $\text{OC(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{C(O)OR}^{18}$ 或 $\text{NR}^{19}\text{C(O)NR}^{20}\text{R}^{21}$ 。在某些實施例中， X^3 為 $\text{NR}^1\text{C(O)R}^2$ 、 $\text{NR}^1\text{S(O)}_p\text{R}^7$ 、 OC(O)OR^{14} 、 $\text{OC(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{C(O)OR}^{18}$ 或 $\text{NR}^{19}\text{C(O)NR}^{20}\text{R}^{21}$ 。在某些實施例中， X_3 為 $\text{NR}^1\text{C(O)R}^2$ 。在某些實施例中， X_3 為 NHC(O)R^2 。在某些實施例中， X_3 為 NHC(O)CH_3 。在某些實施例中， X_3 為 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基未經取代或經一或多個 R^a 取代。在某些實施例中， X_3 為芳族環或3至8員雜芳族環，其中該芳族環及雜芳族環未經取代或經一或多個 R^a 取代。在某些實施例中， X_3 為3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個 R^a 取代。

【0097】 在某些實施例中， W_1 、 W_2 、 W_3 及 W_4 各自獨立地選自氫及氟，其限制條件為 W_1 、 W_2 、 W_3 及 W_4 中之至少一者不為氫；

X_1 及 X_5 各自獨立地選自氫、鹵素及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；

X_3 係選自鹵素及 $\text{NR}^1\text{C(O)R}^2$ ；

X_2 及 X_4 各自獨立地為氫或鹵素，其限制條件為 X_2 及 X_4 中之一或兩者為氫；

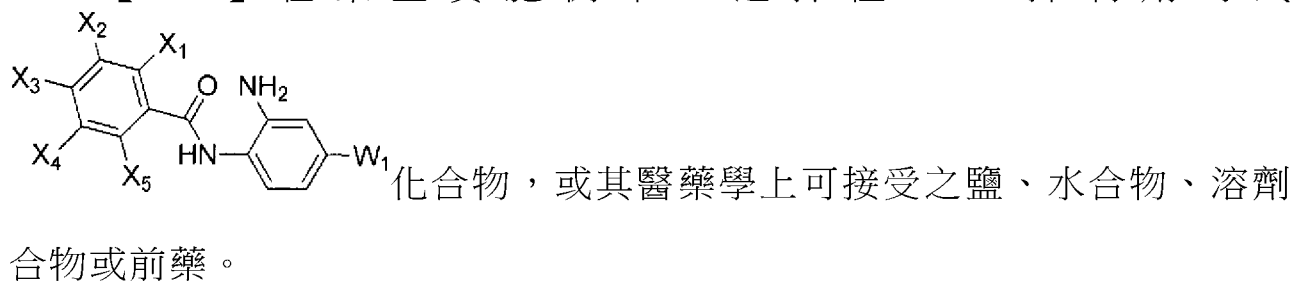
R_1 選自氫及 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基；

R^2 係選自氫、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^b 取代；

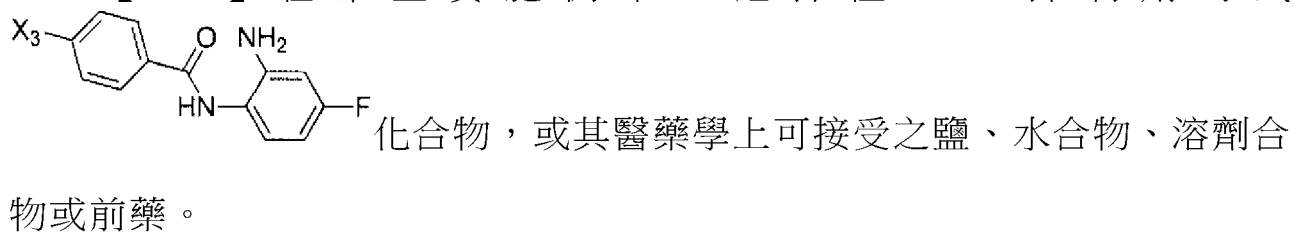
R^b 係選自鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^{25} 、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N(CH}_3)_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥。

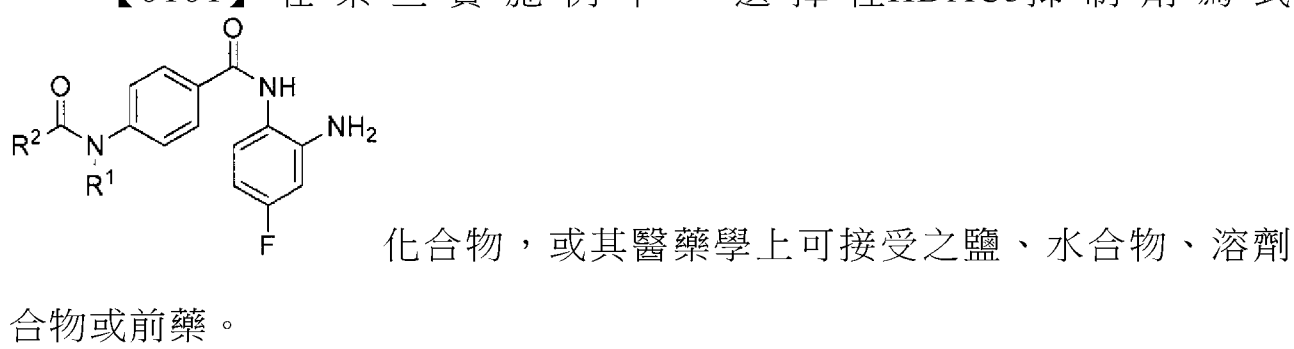
【0099】在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為式



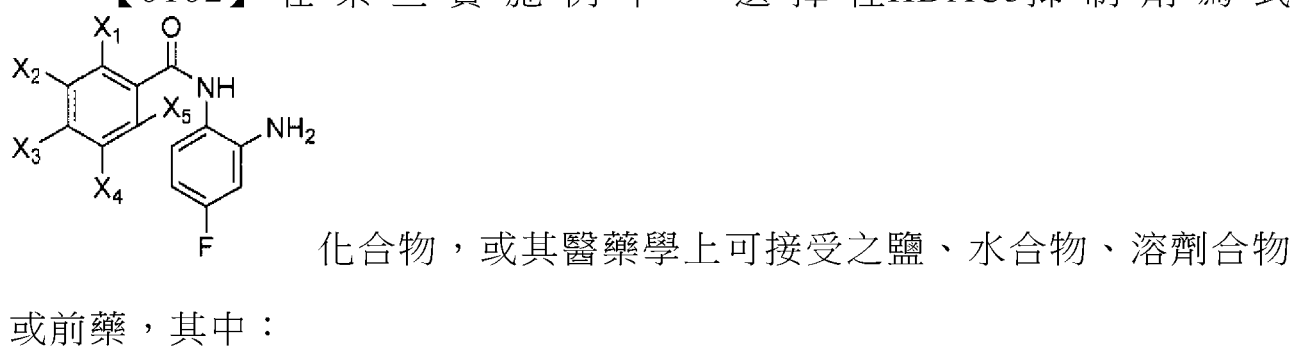
【0100】在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為式



【0101】在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為式



【0102】在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為式

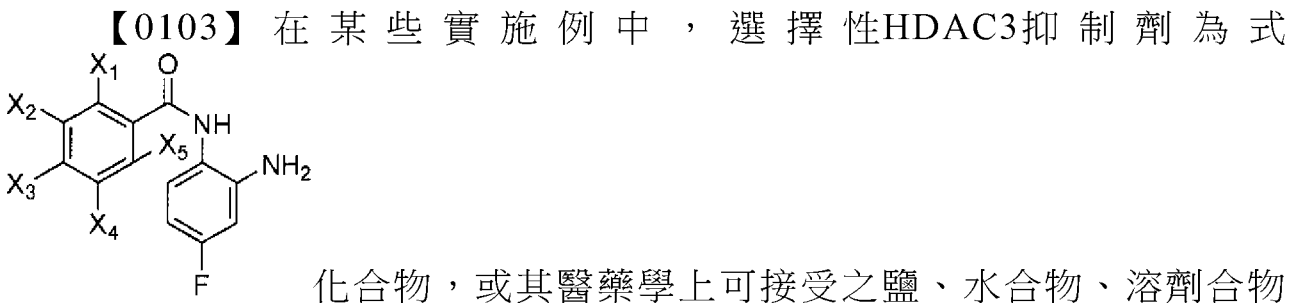


X_3 為 鹵素、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族

環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^a 取代；

X_2 及 X_4 中之一者為氫；且

X_2 及 X_4 中之另一者為氫、鹵素、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^a 取代。



或前藥，其中：

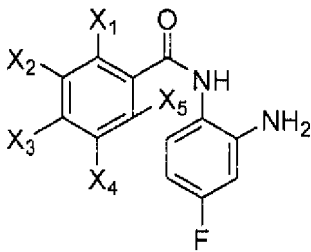
X_3 為 鹵素、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 或 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ ；

X_2 及 X_4 中之一者為氫；且

X_2 及 X_4 中之另一者為氫、鹵素、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、

C₄-C₈環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個R^a取代。

【0104】在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為式



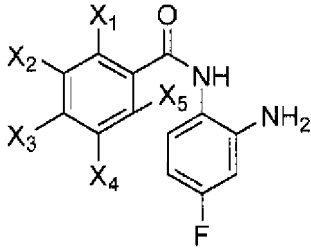
化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥，其中：

X₃為 鹵素、OR⁵、C(O)R⁶、OS(O)_pR⁷、NR³R⁴、NR¹C(O)R²、NR¹S(O)_pR⁷、S(O)_qR¹⁰、C(O)OR¹¹、C(O)NR¹²R¹³、OC(O)OR¹⁴、OC(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁷C(O)OR¹⁸、NR¹⁹C(O)NR²⁰R²¹、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₄-C₈環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個R^a取代；

X₂及X₄中之一者為氫；且

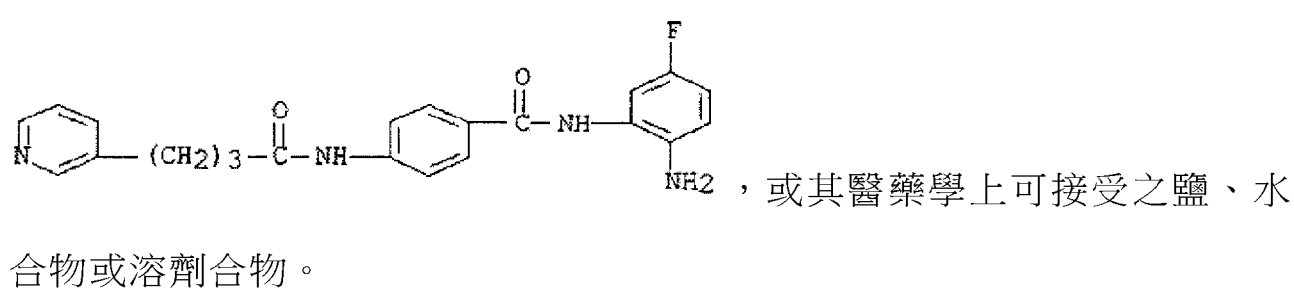
X₂及X₄中之另一者為氫、鹵素或C₁-C₈烷基(例如C₁-C₃烷基)，其中該烷基未經取代或經一或多個R^a取代。

【0105】在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為式



化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥，其中：

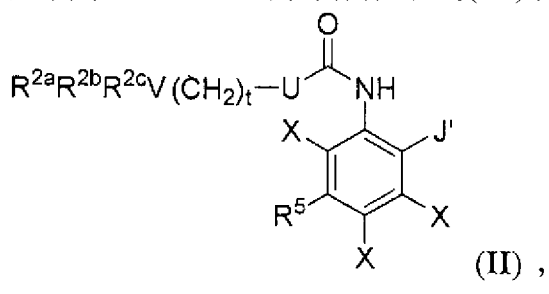
X₃為 鹵素、OR⁵、C(O)R⁶、OS(O)_pR⁷、NR³R⁴、NR¹C(O)R²、



【0109】

式(II)化合物

在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥，其中：

U係選自單鍵、CR^{2e}R^{2f}-CR^{2g}R^{2h}、NR^{2d}、NR^{2d}-NR^{2d'}及O；

J'係選自NH₂、OH及SH；

V係選自C及N，其限制條件為當V為N時，R^{2a}、R^{2b}或R^{2c}中之一者不存在；

X係選自氫、氘、甲基、CF₃及鹵素；

R^{2a}係選自氫、鹵素、OH、NH₂及C₁-C₈烷基；

R^{2b}係選自氫、鹵素、OH、NH₂及C₁-C₈烷基；

R^{2c}係選自氫、鹵素、OH、NH₂及C₁-C₈烷基；

R^{2d}係選自NH₂、氫及C₁-C₈烷基；

R^{2d'}係選自NH₂、氫及C₁-C₈烷基；

R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}及R^{2h}各自獨立地選自氫、鹵素及C₁-C₄烷基；

或R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}中之兩者結合在一起形成=O；

或 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成 C_3 - C_8 環烷基環、 C_4 - C_8 環烯基環，或3至8員飽和或部分不飽和雜環，且其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 不存在或選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 C_1 - C_8 烷基，另外其中該環烷基、環烯基及雜環未經取代或經一或多個 R^x 取代；

或 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 及 R^{2d} 中之兩者結合在一起形成 C_3 - C_8 環烷基環、 C_4 - C_8 環烯基環，或3至8員飽和或部分不飽和雜環，且其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 C_1 - C_8 烷基，或 R^{2d} 為氫、 NH_2 或 C_1 - C_8 烷基，另外其中該環烷基、環烯基及雜環未經取代或經一或多個 R^x 取代；

或 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成芳族或雜芳族環且其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 不存在，其限制條件為當 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者形成芳族環且其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 不存在時，當 t 為0時， U 不為單鍵，另外其中該芳族及雜芳族環未經取代或經一或多個 R^x 取代；

或 R^{2e} 與 R^{2f} 或 R^{2g} 與 R^{2h} 結合在一起形成 $=O$ ；

或兩個相鄰碳原子上之 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 及 R^{2h} 中之兩者結合在一起，連同該等相鄰碳原子之間的鍵一起形成碳碳雙鍵；

或兩個相鄰碳原子上之 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 及 R^{2h} 中之兩者結合在一起，連同其所連接之間插原子一起，形成3至8員飽和或部分飽和環；

各 R^x 獨立地選自 $(CH_2)_zNH_2$ 、 $(CH_2)_zNHR^3$ 、 $(CH_2)_zNR^3R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳族環、 $(CH_2)_z$ -雜環、羥基、鹵素、 C_1 - C_8 烷基、 $(C_1$ - C_8 烷基) CF_3 、 $(C_1$ - C_8 烷基) OH 、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_zC(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NR^3R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ 及 $(CH_2)_zNR^4C(O)R^4$ ；

或與環烷基、環烯基或雜環之同一碳原子連接的兩個 R^x 結合在一起

形成=O；

或兩個R^x結合在一起形成C₃-C₈環烷基環、C₄-C₈環烯基環或3至8員飽和或部分不飽和雜環，另外其中該環烷基、環烯基及雜環未經取代或經一或多個R^z取代；

或兩個R^x結合在一起形成芳族環或雜芳族環，另外其中該芳族及雜芳族環未經取代或經一或多個R^z取代；

各R^z獨立地選自鹵素、C₁-C₄烷基、OH、OR³、CF₃、OCF₃、OCH₂F、OCHF₂、NH₂、NHR³、NR³R³及C(O)CH₃；

R³係選自C₁-C₈烷基及O(C₁-C₈烷基)；

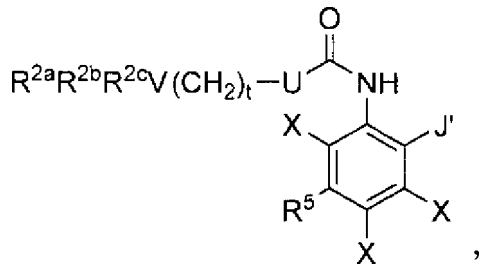
R⁴係選自C₁-C₈烷基及CF₃；

R⁵係選自氫、氘、鹵素、OH、OCH₃、CF₃、CH₃及環丙基；

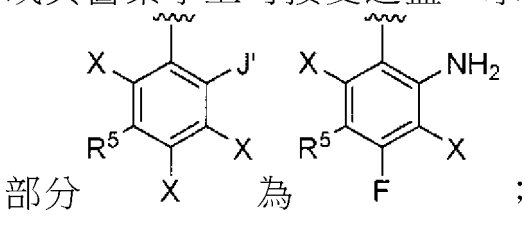
t係選自0、1及2，且

z係選自0、1、2及3。

【0110】 在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥，其中：



U係選自單鍵及NR^{2d}；

V係選自C及N，其限制條件為當V為N時， R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 中之一者不存在；

各X獨立地選自氫、氖、甲基、 CF_3 及鹵素；

R^{2a} 係選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 C_1 - C_8 烷基；

R^{2b} 係選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 C_1 - C_8 烷基；

R^{2c} 係選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 C_1 - C_8 烷基；

R^{2d} 係選自 NH_2 及 C_1 - C_8 烷基；

其限制條件為：

R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成 C_3 - C_8 環烷基環、 C_4 - C_8 環烯基環，或含有1、2、3或4個氮原子的3至8員飽和或部分不飽和雜環，且其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 不存在或選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 C_1 - C_8 烷基，其中：

由 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成的該環烷基環經兩個或更多個 R^x 取代，其中兩個 R^x 結合在一起形成經一或多個 R^z 取代或未經取代的 C_3 - C_8 環烷基環、 C_4 - C_8 環烯基環，或3至8員飽和或部分不飽和雜環，另外其中該環烯基環及雜環未經取代或經一或多個 R^z 取代；或形成芳族環或雜芳族環，另外其中該芳族環及雜芳族環為單環或雙環，且未經取代或經一或多個 R^z 取代；且

由 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成的該環烯基環及由 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成的雜環未經取代或經一或多個 R^x 取代；

或 R^{2d} 與 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之一者結合在一起形成3至8員飽和或部分不飽和雜環，且：其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 係選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 C_1 - C_8 烷基，或其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成=O；其中該雜環未經

取代或經一或多個 R^x 取代；

或 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成芳族或雜芳族環且其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 不存在，其限制條件為當 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者形成芳族或雜芳族環且其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 不存在時，U不為單鍵，其中：該芳族環為單環、雙環或三環，且未經取代或經一或多個 R^x 取代；且該雜芳族環為單環或雙環，且未經取代或經一或多個 R^x 取代；

各 R^x 獨立地選自 $(CH_2)_zNH_2$ 、 $(CH_2)_zNHR^3$ 、 $(CH_2)_zNR^3R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳族環、 $(CH_2)_z$ -雜環、羥基、鹵素、 C_1 - C_8 烷基、 $(C_1$ - C_8 烷基) CF_3 、 $(C_1$ - C_8 烷基) OH 、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_zC(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NR^3R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ 及 $(CH_2)_zNR^4C(O)R^4$ ，其中該芳族環為單環、雙環或三環，且該雜環為3至8員；

或與環烷基、環烯基或雜環之同一碳原子連接的兩個 R^x 結合在一起形成 $=O$ ；

或兩個 R^x 結合在一起形成 C_3 - C_8 環烷基環、 C_4 - C_8 環烯基環或3至8員飽和或部分不飽和雜環，其中該環烷基環、環烯基環及雜環未經取代或經一或多個 R^z 取代；

或兩個 R^x 結合在一起形成芳族環或雜芳族環，其中：該芳族環為單環、雙環或三環，且未經取代或經一或多個 R^z 取代；且該雜芳族環為單環或雙環，且未經取代或經一或多個 R^z 取代；

各 R^z 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 OH 、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 及 $C(O)CH_3$ ；

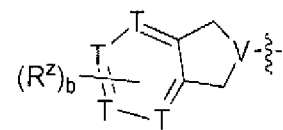
R^3 為 C_1 - C_8 烷基；

飽和或部分不飽和雜環；

a為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；且

b為0、1、2或3。

【0122】 在某些實施例中， $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V$ -為：



，其

中：

V為N或CH；

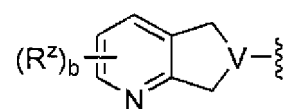
各T獨立地為CH、 CR^z 或N；

各 R^z 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_4 烷基、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 及 $C(O)CH_3$ ；

各 R^3 獨立地為 C_1 - C_8 烷基或 $O(C_1$ - C_8 烷基)；且

b為0、1、2、3或4。

【0123】 在某些實施例中， $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V$ -為：



，其

中：

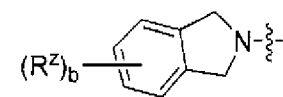
V為N或CH；

各 R^z 獨立地為鹵素、 C_1 - C_4 烷基、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 或 $C(O)CH_3$ ；

各 R^3 獨立地為 C_1 - C_8 烷基或 $O(C_1$ - C_8 烷基)；且

b為0、1、2或3。

【0124】 在某些實施例中， $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V$ -為：



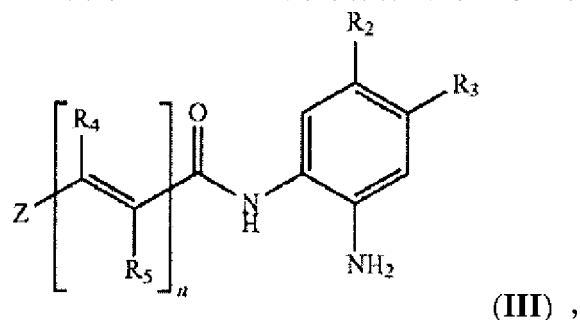
，其

中：

各 R^z 獨立地為鹵素、 C_1 - C_4 烷基、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 或 $C(O)CH_3$ ；

式(III) 化合物

在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥，

其中 $n=0$ ；

Z為 R_1 -V-Cy-U-Ar'/Het'；

Ar'/Het'為：

(i) 苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自視情況經1至3個 R^p 取代；其限制條件為該苯基、吡啶基或嘧啶基上之連至U的連接點與該苯基、吡啶基或嘧啶基上之連至醯胺羰基的連接點彼此間不會在該苯基、吡啶基或嘧啶基上產生1,2-關係；其中 R^p 在每次出現時獨立地選自H、F、氯、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 及 $OCHF_2$ ；

(ii) 5員雜芳基，其選自吡唑基、吡咯基、噁唑基、噁吩基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、異噁唑基及異噻唑基，其各自視情況經1至3個 R^p 取代；其限制條件為該5員雜芳基上之連至U的連接點與該5員雜芳基上之連至醯胺羰基的連接點彼此間不會在該5員雜芳基上產生1,2-關係；

(iii) 8員、9員或10員雙環雜芳基，其選自苯并噁吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲哚基、異吲哚酮基、吲哚嗪基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻嗪基、三唑并吡啶基、

咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基、喹啉基及嘧啶基；其各自視情況經1至3個 R^p 取代；

R_1 為：

(i) 氫；或

(ii) C6-C10芳基，其視情況經1至3個 R^q 取代；或

(iii) 包括5至10個環原子的單環或雙環雜芳基，其視情況經1至3個 R^q 取代；其中1至4個環原子為獨立地選自O、N、N-H、N- R^q 及S的雜原子；或

(iv) 包括4至10個環原子的雜環基，其視情況經1至3個 R^q 取代；其中1至4個環原子為獨立地選自O、N、N-H、N- R^q 及S之雜原子；且

R^q 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

鹵素；

C1-C6烷基；氟(C1-C6)烷基；

羥基；

羥基(C₁-C₄)烷基；

C1-C6烷氧基；氟(C1-C6)烷氧基；

(C1-C6烷基)C(O)-；

(C1-C6烷基)NH-；(C1-C6烷基)₂N-；

-N*($R^{q'}$)₂，其中 $R^{q'}$ -N*- $R^{q'}$ 一起形成具有5或6個環原子的飽和環，其中除N*環原子之外的1或2個環原子視情況為獨立地選自NH、N(烷基)、O或S的雜原子；

甲醯基；甲醯基(C1-C4)烷基；氰基；氰基(C1-C4)烷基；

苯甲基；苯甲氧基；

雜環基-(C0-C6)烷基，其中該雜環基部分包括5或6個環原子，其中1或2個環原子為獨立地選自NH、N(烷基)、O或S的雜原子，且當該烷基部分存在時，該烷基部分充當連至R₁之連接點；另外，在C0烷基的情況下，雜環基碳環原子充當雜環基之連至R₁的連接點；

苯基或包括5至6個環原子的雜芳基，其中1至4個環原子為獨立地選自O、N、N-H、N-R^{q''}及S的雜原子，其各自視情況經1至3個R^{q''}取代；

SO₂-(C1-C6)烷基；SO-(C1-C6)烷基；及

硝基；

R^{q''}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

鹵素；

C1-C6烷基；氟(C1-C6)烷基；

羥基；

羥基(C₁-C₄)烷基；

C1-C6烷氧基；氟(C1-C6)烷氧基；

(C1-C6烷基)C(O)；

(C1-C6烷基)NH-；(C1-C6烷基)₂N-；

-甲醯基；甲醯基(C₁-C₄)烷基；氰基；氰基(C₁-C₄)烷基；

苯甲基；苯甲氧基；

雜環基-(C0-C6)烷基，其中該雜環基部分包括5或6個環原子，其中1或2個環原子為獨立地選自NH、N(烷基)、O或S的雜原子，且當該烷基部分存在時，該烷基部分充當連至R₁之連接點；另外，在C0烷基的情況下，雜環基碳環原子充當雜環基之連至R₁的連接點；

苯基或包括5至6個環原子的雜芳基，其中1至4個環原子為獨立地選

自O、N、N-H、N-(C1-C6烷基)及S的雜原子；

SO₂-(C1-C6)烷基；SO-(C1-C6)烷基；

及硝基；

U為：

(i) =CR^r，其中=CR^r中之碳原子與Cy中之環原子雙鍵鍵結，從而形成環外雙鍵；或

(ii) -U'-C(R^s)₂-或-C(R^s)₂-U'-；

其中：

R^r為氫、F、C1-C6烷基、氟(C1-C6)烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基，或氰基；

R^s在每次出現時獨立地選自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6環烷基、NH₂、OCO-(C1-C6烷基)、OCO-(C3-C6環烷基)、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基及氰基；或

R^s-C-R^s一起形成C3-C6環烷基或包括3至6個環原子的雜環基，其中雜環基環原子之一係選自O；S(O)_m，其中m為0-2及NR^u；

R^u在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、-C(=O)H、-C(=O)R^v、C(=O)O(C1-C6烷基)、C(=O)N(R^w)₂及SO₂-R^v，

其中R^v係選自C1-C6烷基、CH₂-(包括5至10個環原子之雜芳基)、CH₂-(C6-C10芳基)及C6-C10芳基；且R^w在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、CH₂-(包括5至10個環原子之雜芳基)、CH₂-(C6-C10芳基)及C6-C10芳基，其中R^v及R^w中之芳基及雜芳基部分可以視情況經一或多個獨立選擇的取代基取代，該等取代基選自F、C1-C6烷基、氟(C1-C6)烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基及氰基；

U'為一鍵；O；NR^u；S(O)_m；CH₂；或U"-CH₂-；

其中U"為O；NR^u；或S(O)_m且m為0-2；

Cy為C4-C10環烷基或包括4至10個環原子的飽和雜環基，其中1至3個雜原子獨立地選自N-H、NR^{x'}及S(O)_m；

m為0-2；R^{x'}定義為R^{q''}；且Cy視情況經1至3個R^x取代；且R^x在每次出現時獨立地選自F、OH、C1-C6烷基、

氟(C1-C6)烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、

C1-C6氟烷氧基及氰基；且其中若雜環基含有二級胺作為其結構之一部分，則：

(i) V經由雜環基之二級胺部分中之氮連接；且

(ii) U經由Cy環碳原子連接至Cy；其中U與Cy環碳之間的鍵為單鍵或雙鍵；且

(iii) 連接至U的Cy環碳原子與連接至V的Cy環氮原子不相鄰；

V為：

(i) -V'-C(R^y)₂-或-C(R^y)₂-V'-；或

(ii) O、NR^z或S(O)_m，其中m為0-2；或

(iii) -CH=CH-、C=O、C(R^y)₂-C(=O)、-C(=O)-C(R^y)₂-、-SO₂NR^z、NR^zSO₂、-C(=O)NR^z或NR^zC(=O)；其中：

R^y在每次出現時獨立地選自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6環烷基、NH₂、OCO-(C1-C6烷基)、OCO-(C3-C6環烷基)、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基，及氰基；或

R^y-C-R^y一起形成C3-C6環烷基或包括3至6個環原子的雜環基，其中一個雜環基環原子係選自O；S(O)_m及NR^{aa}，且m為0-2；

R^z 及 R^{aa} 在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、-C(=O)H、-C(=O) R^v 、C(=O)O(C1-C6烷基)、C(=O)N(R^w)₂及SO₂- R^v ，其中 R^v 係選自C1-C6烷基、CH₂-(包括5至10個環原子的雜芳基)、CH₂-(C6-C10芳基)，及C6-C10芳基；且 R^w 在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、CH₂-(包括5至10個環原子的雜芳基)、CH₂-(C6-C10芳基)及C6-C10芳基；

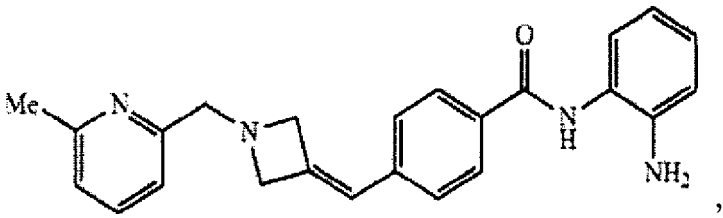
V'為 一 鍵 ； O ； NR^u ； S(O)_m ； -C(O)-O-(CR^y₂)₀₋₂- 、 -(CR^y₂)₀₋₂-O-C(O)- 、 C(R^y)₂ 、 C(R^y)₂-C(R^y)₂ ； -(R^y)₂-V'' ； 或 V''-C(R^y)₂- ； 其中 V'' 為 O ； NR^z ； 或 S(O)_m ， 且 m 為 0-2 ； 其中 R^u 在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、-C(=O)H、-C(=O) R^v 、C(=O)O(C1-C6烷基)、C(=O)N(R^w)₂及SO₂- R^v ，其中 R^v 係選自C1-C6烷基、CH₂-(包括5至10個環原子的雜芳基)、CH₂-(C6-C10芳基)及C6-C10芳基，且 R^y 在每次出現時獨立地選自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6環烷基、NH₂、OCO-(C1-C6烷基)、OCO-(C3-C6環烷基)、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基及氰基；

R₂係選自H、F、Cl、CF₃、CF₂CF₃、CH₂CF₃、OCF₃、OCHF₂、苯基；經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、OH、C1-C6烷基、氟(C1-C6)烷基C3-C6環烷基、NH₂、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基及氰基；噻吩基；噻唑基；及吡唑-1-基；且

R₃為F。

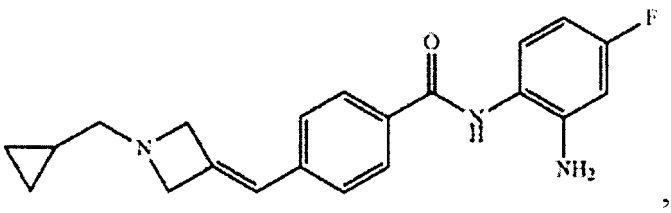
【0135】 在某些實施例中，R₂為H。在某些實施例中，R₂為F。在某些實施例中，R₂為Cl。在某些實施例中，R₂為CF₃、CF₂CF₃、CH₂CF₃、OCF₃或OCHF₂。

【0136】 在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥。

【0138】 在某些實施例中，其中選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合物：

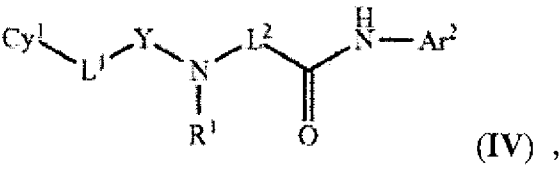


或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥。

【0139】

式(IV)化合物

在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥，其中：

Y為C(=O)；

Ar²選自由以下組成之群：C₆₋₁₀芳基及苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯基；其中該C₆₋₁₀芳基及苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯基各自在一個鄰位經NH₂取代及在其他位置經m個獨立選擇的R²基團取代；

L²係選自直鏈C₄₋₆伸烷基及直鏈C₄₋₆伸烯基，其中該直鏈C₄₋₆伸烷基或直鏈C₄₋₆伸烯基中之1或2個碳原子視情況經獨立地選自由以下組成之群的基團置換：-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-及-NR^a-；

各R^a獨立地選自由H及C₁₋₃烷基組成之群；

Cy^1 選自由 C_{6-10} 芳基及 C_{1-9} 雜芳基組成之群；

其中之每一者經 n 個獨立選擇之 R^y 基團取代；

L^1 為一鍵；

R^1 為H或 C_{1-4} 烷基；

各 R^y 獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 鹵烷基羰基、 C_{6-10} 芳基羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、磺醯胺基、 C_{1-6} 烷基硫基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷氧基羰基胺基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 雜環烷基、苯基、 C_{1-6} 雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基，及 C_{1-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基羰基- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基各自視情況經1、2或3個獨立選擇的 $R^{y'}$ 基團取代；且其中該 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 雜環烷基、苯基、 C_{1-6} 雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基及 C_{1-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經1、2或3個獨立選擇的 $R^{y''}$ 基團取代，

其限制條件為僅一個 R^y 選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 雜環烷基、苯基、 C_{1-6} 雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基，及 C_{1-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基；

各 R^z 獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷

基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₆₋₁₀芳基氧基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基羰基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二-C₁₋₆烷基胺甲醯基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基羰基-(C₁₋₄烷基)胺基、C₁₋₆烷氧基羰基胺基、胺基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基、C₃₋₇環烷基、C₂₋₆雜環烷基、苯基、C₁₋₆雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、C₂₋₆雜環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基及C₁₋₆雜芳基-C₁₋₄烷基；其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二-C₁₋₆烷基胺甲醯基、C₁₋₆烷基-羰基胺基、C₁₋₆烷基羰基-(C₁₋₄烷基)胺基、C₁₋₆烷氧基羰基胺基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{z'}基團取代；且其中該C₃₋₇環烷基、C₂₋₆雜環烷基、苯基、C₁₋₆雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、C₂₋₆雜環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基及C₁₋₆雜芳基-C₁₋₄烷基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{z''}基團取代；

其限制條件為僅一個R^z選自由以下組成之群：視情況經取代之C₃₋₇環烷基、C₂₋₆雜環烷基、苯基、C₁₋₆雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、C₂₋₆雜環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基及C₁₋₆雜芳基-C₁₋₄烷基；

各R^{y'}及R^{z'}獨立地選自由以下組成之群：羥基、氰基、硝基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、胺基、C₁₋₄烷基胺基及二-C₁₋₄烷基胺基；

各R^{y''}及R^{z''}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、胺基、C₁₋₄烷基胺基及二-C₁₋₄烷基胺基；

當Cy¹為C₁₋₉雜芳基時，n為選自0、1、2、3及4的整數，且當Cy¹為C₆₋₁₀芳基時，n為選自由1、2、3及4組成之群的整數；且

m為選自由0、1、2及3組成之群的整數；

其限制條件為該化合物不為N-(7-(2-胺基苯基胺基)-7-側氧基庚基)聯苯-3-甲醯胺；N-(7-(2-胺基苯基胺基)-7-側氧基庚基)聯苯-4-甲醯胺；或N-(7-(2-胺基苯基胺基)-7-側氧基庚基)-6-苯基菸鹼醯胺。

【0140】 在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為：

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(2-胺基-4-氟苯基)-6-(噻唑-2-基羰基胺基)己醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-5-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟苯甲醯胺

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-氟苯基)-6-(噻唑-2-基羰基胺基)己醯胺；

N-(6-(2-胺基-5-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟-N-甲基苯甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(7-(2-胺基苯基胺基)-7-側氧基庚基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)苯并呋喃-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)吡啶甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)菸鹼醯胺；

N-(6-(2-胺基-5-甲氧基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(2-(3-(2-胺基苯基胺基)-3-側氧基丙氧基)乙基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟-5-(哌啶-1-基)苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-5-苯氧基苯基胺基)-6-側氧基己基)菸鹼醯胺；

N-(7-(4-胺基聯苯-3-基胺基)-7-側氧基庚基)菸鹼醯胺；

N-(7-(2-胺基-5-(噻吩-2-基)苯基胺基)-7-側氧基庚基)菸鹼醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氯苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3,4-二氯苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲氧基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-氯苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(二甲基胺基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-第三丁基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-硝基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-硝基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氰基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3,5-二氯苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)噻吩-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-5-氟-4-(哌啶-1-基)苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-羥基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2,4-二胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4,5-二甲基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氯苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

- N-(6-(2-胺基-4-氟-5-(1H-吡唑-1-基)苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基-4-溴苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；
- N-(6-(4-胺基苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基胺基)-6-側氧基-己基)-4-甲基苯甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基-4-氟-5-嗎啉基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；
- N-(6-(3-胺基萘-2-基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)噻唑-2-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基噻唑-2-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-甲基噻唑-2-甲醯胺；
- N-(2-(3-(2-胺基苯基胺基)-3-側氧基丙基胺基)乙基)-4-甲基苯甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2,4-二氯苯甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(甲基磺醯基)苯甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-胺磺醯基-苯甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)異菸鹼醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)吡嗪-2-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)噻嗪-4-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)呋喃-2-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)呋喃-3-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)噻吩-2-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)噻吩-3-甲醯胺；

- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)異噁唑-5-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)噻唑-4-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(哌啶-1-基)異菸鹼醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-苯基-1H-吡唑-5-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)苯并呋喃-2-甲醯胺
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)苯并[d]噻唑-6-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲醯
胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)喹啉-6-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)喹啉-7-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-(1H-四唑-5-基)苯甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(1H-四唑-5-基)苯甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-(噻吩-3-基)異噁唑-3-甲醯
胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-5-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯
胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-環丙基-異噁唑-3-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)異喹啉-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)喹啉-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)吡啉-4-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)喹啉-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)噻唑-5-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(1H-吡咯-1-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基-2-(吡啶-2-基)噻唑-5-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-5-甲基噻唑-2-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-2,6-二甲氧基菸鹼醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-4-(甲基磺醯基)苯甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-5-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)苯并[d]噻唑-6-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-2-(哌啶-1-基)異菸鹼醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)異噁唑-5-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-5-苯基-4H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)異噁唑-5-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-乙基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-乙基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3,4-二甲基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-丙基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-異丙基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-環丙基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(羥基甲基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(二甲基胺基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2,4-二氟苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯
胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-乙氧基-1H-吡啶-2-甲醯
胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氯-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-2-
甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-氟-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-氯-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-7-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯

胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-7-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-7-氟-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-6-(二甲基胺基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-氯-1-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1,5-二甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-乙基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-(二甲基胺基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-7-甲氧基-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-甲基-1H-吡啶-6-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-(三氟甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(三氟甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-乙氧基-3H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(乙基胺基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-7-氯-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2,4-二甲基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(二氟甲基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(2-羥基丙-2-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(氮雜環丁-1-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-嗎啉基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-氯苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3,4-二氟苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲醯
胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-環己基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(甲氧基甲基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲醯
胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-4-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-5-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-7-甲醯胺；

2-烯丙基-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(2,2,2-三氟乙醯基)苯甲醯
胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-乙氧基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-丙氧基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(乙基硫基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(甲基磺醯基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-氰基苯甲醯胺；

2-乙醯基-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-苯甲醯基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)聯苯-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(二氟甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)苯甲醯
胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-氟苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-甲氧基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-溴苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲氧基-1H-吡啶-3-甲醯
胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-7-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-6-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯
胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(甲基胺基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(環丙基胺基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醯
胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-6-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-乙氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-
甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-6-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-甲基-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-氯-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-6-甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-3-烯基)-4-甲基苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-3-烯基)-4-甲氧基苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-3-烯基)-4-氟苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-3-烯基)-3-氯苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-4-烯基)-4-嗎啉基苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-4-烯基)-4-(二甲基胺基)苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-4-烯基)-4-甲氧基苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-4-烯基)-3-氯苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-4-烯基)-4-氟苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-4-烯基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-(二氟甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-氰基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-嗎啉基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-乙氧基苯甲醯胺；或

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-硝基苯甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥。

【0141】 在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為：

N-(2-胺基-4-氟苯基)-6-(噻唑-2-基羰基胺基)己醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟-N-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)苯并呋喃-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)吡啶甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)菸鹼醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟-5-(哌啶-1-基)苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟-5-(1H-吡唑-1-基)苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；或

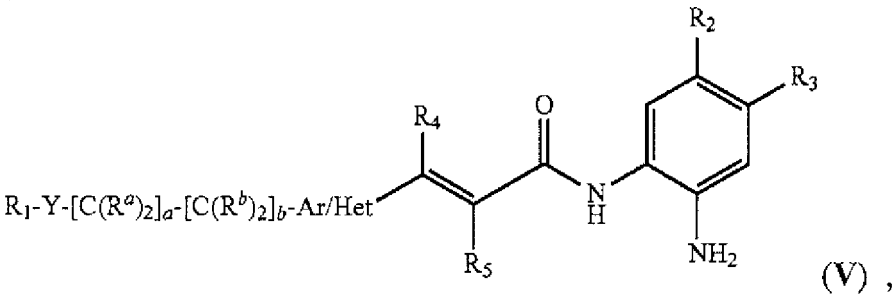
N-(6-(2-胺基-4-氟-5-嗎啉基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥。

【0142】

式(V)化合物

在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合物：



其中

Ar/Het係選自由以下組成之群：吡唑基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、異噁唑基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基及1,2,4-三唑基；

Y為一鍵、 $\text{CR}^c=\text{CR}^d$ 、O、 NR^e 或 $\text{S}(\text{O})_m$ ；

a為1-3；

b為0-3；

m為0-2；

R^a 及 R^b 在每次出現時獨立地選自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6環烷基、 NH_2 、 $\text{OCO}-(\text{C1-C6烷基})$ 、 $\text{OCO}-(\text{C3-C6環烷基})$ 、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基及氰基；

R^c 及 R^d 中之每一者獨立地選自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C5環烷基、 NH_2 、 $\text{OCO}-(\text{C1-C6烷基})$ 、 $\text{OCO}-(\text{C3-C5環烷基})$ 、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基及氰基；

R^e 在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^h$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C1-C6烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、 SO_2-R^h ，其中 R^h 係選自C1-C6烷基、 $\text{CH}_2-(\text{具有5至10個環原子的雜芳基})$ 、 $\text{CH}_2-(\text{C6-C10芳基})$ 及C6-C10芳基；且 R^i 在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、 $\text{CH}_2-(\text{具有5至10個環原子的雜芳基})$ 、 $\text{CH}_2-(\text{C6-C10芳基})$ 及C6-C10芳基，且 R^h 及 R^i 中之芳基或雜芳基部分可以視情況經一或多個獨立選擇之取代基取代，該等取代基選自由以下組成之群：F、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基及氰基；

R_4 及 R_5 中之每一者獨立地選自H、C1-C6烷基及F；

R_1 為：

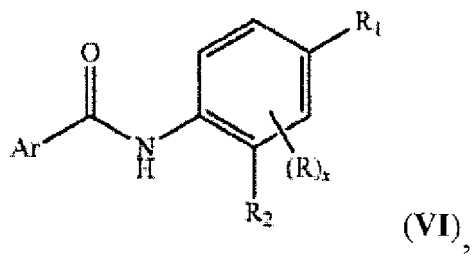
(i)氫；或

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥。

【0147】

式(VI)化合物

在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥，其中：

Ar為未經取代或經取代之苯基、未經取代或經取代之吡嗪基、未經取代或經取代之嘧啶基、未經取代或經取代之吡啶基、未經取代或經取代之喹啉基、未經取代或經取代之異喹啉基、未經取代或經取代之喹唑啉基或未經取代或經取代之喹喏啉基；

R_1 及 R_2 各自獨立地為H、羥基、氰基、鹵素、未經取代或經取代之胺基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基，或未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷氧基；

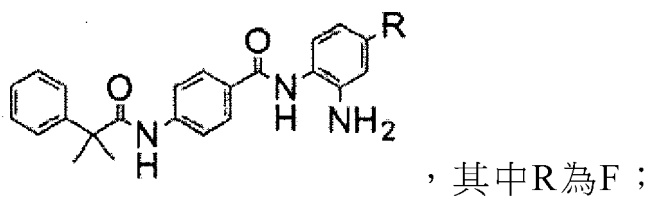
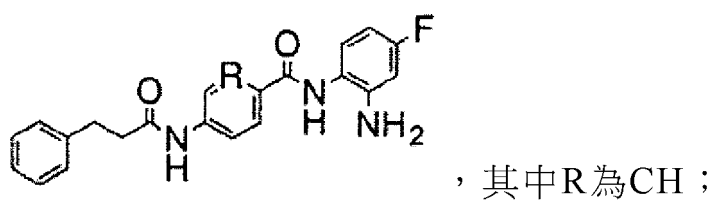
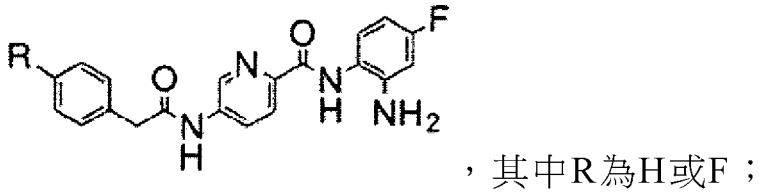
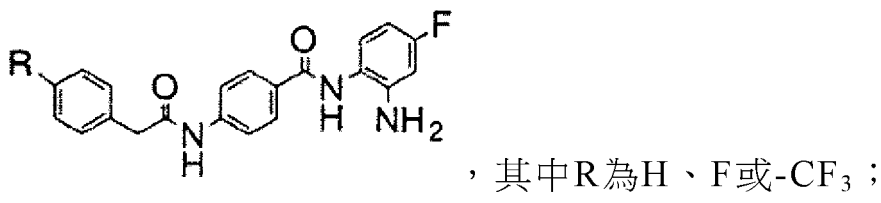
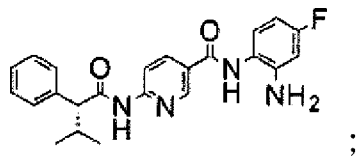
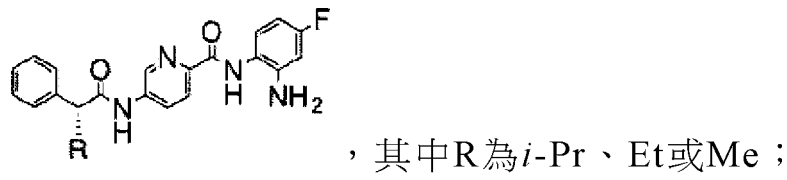
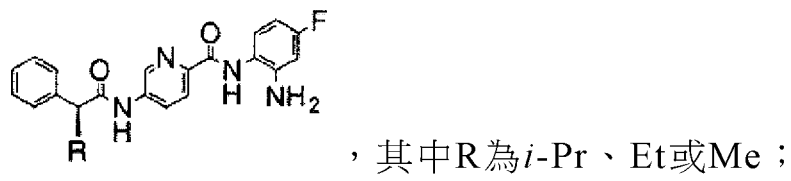
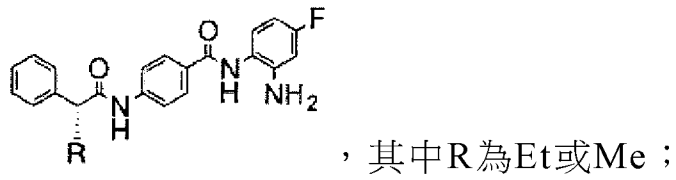
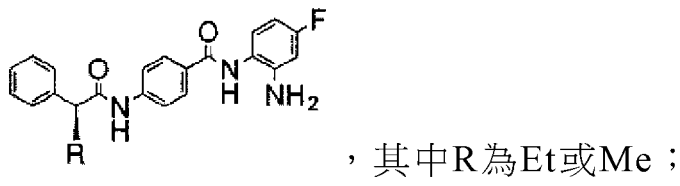
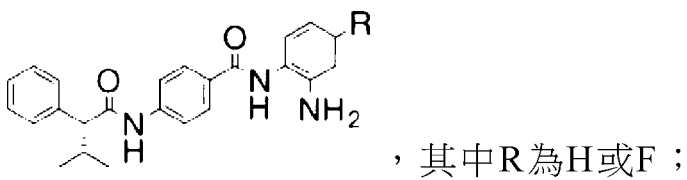
各R獨立地為羥基、氰基、鹵素、未經取代或經取代之胺基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷氧基，或未經取代或經取代之 C_6 - C_{10} 芳基；及

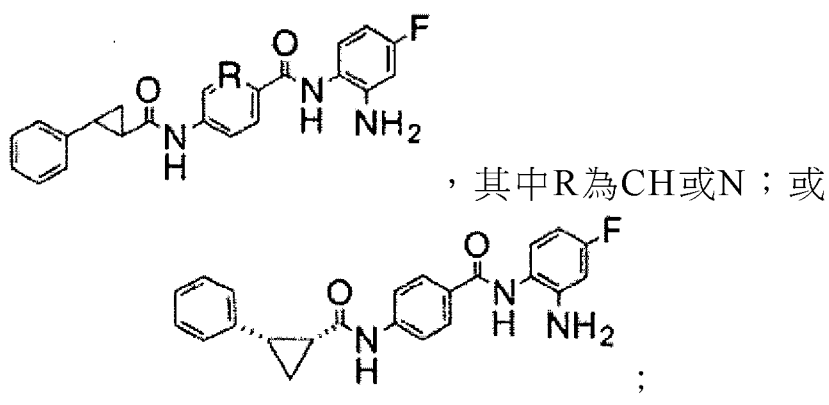
x為0、1、2或3；

其限制條件為當Ar為未經取代之吡嗪基時，x不為0。

【0148】 在某些實施例中， R_1 為F。在某些實施例中， R_2 為 NH_2 。在某些實施例中，x為0。在某些實施例中，Ar為未經取代之吡啶基(例如未經取代之3-吡啶基)。在某些實施例中，Ar為經取代之吡啶基(例如經取代之3-吡啶基)。

【0149】 在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合





或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥。

【0152】 選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性(例如至少1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少7倍、至少10倍、至少15倍或至少20倍大)。在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑在活體外酶抑制分析中抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性。在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性為抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶之活性的至少5倍大。在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑在活體外酶抑制分析中抑制HDAC3之活性為抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶之活性的至少5倍大。在某些實施例中，不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶為HDAC1。在某些實施例中，不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶為HDAC2。在某些實施例中，不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶為HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10或HDAC11。

【0153】 在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑之量活體外有效地增加至少一種癌細胞中之MHC II類蛋白質表現(例如增加至少10%、至少30%、至少100%、至少3倍、至少10倍、至少30倍或至少100倍)。

【0154】 在某些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑經口投與有需要

之個體。

【0155】

免疫治療劑

在一些態樣中，本發明係關於免疫治療劑及其用於本文所述之組合物、套組及方法中的用途，諸如治療癌症。在一些實施例中，免疫治療劑有效地增加例如有需要之個體之針對MHC II類抗原的免疫反應(例如增加至少10%、至少30%、至少100%、至少3倍、至少10倍、至少30倍或至少100倍)。在一些實施例中，MHC II類分子藉由將MHC II類抗原呈遞至CD4+ T細胞、經由CD4+ T細胞之活化而引起個體免疫系統之活化。在一些實施例中，免疫治療劑增加免疫細胞(例如巨噬細胞及/或T細胞)向癌症之募集(例如增加至少10%、至少30%、至少100%、至少3倍、至少10倍、至少30倍或至少100倍)，或阻止所募集之免疫細胞(例如CD8+ T細胞)變得不活化或耐受。在某些實施例中，組合量(選擇性HDAC3抑制劑與免疫治療劑之組合量)增加免疫細胞(例如巨噬細胞及/或T細胞)向癌症之募集(例如增加至少10%、至少30%、至少100%、至少3倍、至少10倍、至少30倍或至少100倍)，或阻止所募集之免疫細胞(例如CD8+ T細胞)變得不活化或耐受。可量測免疫細胞之募集，例如藉由對腫瘤進行活檢及評估免疫細胞表面標記物CD8、CD3及/或CD4的存在。可量測免疫細胞之活化，例如藉由量測免疫細胞(例如T細胞)中細胞介素之產生，諸如藉由用抗原攻擊免疫細胞後量測干擾素 γ 之分泌。在某些實施例中，組合量(選擇性HDAC3抑制劑與免疫治療劑之組合量)增加有需要之個體之免疫系統的活化(例如增加至少10%、至少30%、至少100%、至少3倍、至少10倍、至少30倍，或至少100倍)。免疫治療劑可為例如蛋白質(例如抗體)、

小分子、肽、反義寡核苷酸或siRNA。如本文所述，在一些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑可以與免疫治療劑組合使用，例如用於如本文所述的組合物、套組或方法中。在一些實施例中，免疫治療劑為免疫檢查點抑制劑。

【0156】

免疫檢查點抑制劑

在一些態樣中，本發明係關於免疫檢查點抑制劑及其在本文所述之組合物、套組及方法中之用途，諸如治療癌症。免疫檢查點分子為負責調節免疫反應(例如調節T細胞反應)之分子。免疫檢查點分子藉由維持自身耐受性與保護宿主以防病原體而具有維持免疫恆定的重要作用。然而，一些癌症因免疫檢查點分子阻礙原本攻擊癌症的免疫系統而受益。因此，免疫檢查點抑制劑已用於恢復免疫系統攻擊某些癌症的能力。如本文所述，在一些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑可以與如本文所述之免疫檢查點抑制劑組合使用，例如在如本文所述的組合物、套組或方法中。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑增加免疫細胞(例如巨噬細胞及/或T細胞)向癌症之募集(例如增加至少10%、至少30%、至少100%、至少3倍、至少10倍、至少30倍或至少100倍)，或阻止所募集之免疫細胞(例如CD8⁺ T細胞)變得不活化或耐受。在一些實施例中，組合量(選擇性HDAC3抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合量)增加免疫細胞(例如巨噬細胞及/或T細胞)向癌症之募集(例如增加至少10%、至少30%、至少100%、至少3倍、至少10倍、至少30倍或至少100倍)，或阻止所募集之免疫細胞(例如CD8⁺ T細胞)變得不活化或耐受。

【0157】 如本文所用，免疫檢查點抑制劑為抑制或阻止免疫檢查點

分子活性(例如結合至分子)的藥劑。相較於尚未暴露於免疫檢查點抑制劑的細胞或生物體，免疫檢查點抑制劑可以減少免疫檢查點分子在細胞或生物體中的活性，例如減少至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或約100%。可以藉由抗體選擇性地結合至免疫檢查點分子且阻斷免疫檢查點分子活性來干擾免疫檢查點分子活性。亦可藉由除抗體之外之分子(諸如結合至免疫檢查點分子的蛋白質、小分子及肽)來抑制或阻斷免疫檢查點分子活性。結合至且降解或抑制編碼免疫檢查點分子之DNA或mRNA的藥劑亦可用作免疫檢查點抑制劑。實例包括siRNA及反義寡核苷酸。免疫檢查點分子之非限制性實例包括程式化細胞死亡1蛋白質(PD-1)、程式化細胞死亡1蛋白質配位體1 (PD-L1)、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA-4)、T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域3 (TIM3)、淋巴球活化基因-3 (LAG3)、含有V集域的T細胞活化抑制因子1 (VTCN1或B7-H4)、分化叢集276 (CD276或B7-H3)、B及T淋巴球弱化子(BTLA)、半乳糖凝集素-9 (GAL9)、檢查點激酶1 (Chk1)、腺苷A2A受體(A2AR)、吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO)、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)，及T細胞活化之V域Ig抑制因子(VISTA)。

【0158】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗體，諸如人類化或人類抗體。如本文所用，術語「抗體」係指一種免疫球蛋白分子，其特異性結合至特定抗原，諸如免疫檢查點分子(例如PD-L1、PD-1或CTLA-4)且包括抗體之多株、單株、經基因工程改造及以其他方式修飾之形式，包括(但不限於)嵌合抗體、人類化抗體、完全人類抗體、雜結合抗體(例如雙特異性抗體、雙功能抗體、三功能抗體及四功能抗體)，及抗體之抗

原結合片段，包括例如Fab'、F(ab')₂、Fab、Fv、rlgG及scFv片段。另外，除非另外指明，否則術語「單株抗體」意欲包括完整分子以及能夠特異性結合至抗原的抗體片段(諸如Fab及F(ab')₂片段)。抗體可以包括來自任何免疫球蛋白(諸如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亞型、IgA (包括IgA1及IgA2)、IgE、IgD或IgM)的免疫球蛋白恆定域。

【0159】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對以下免疫檢查點分子之抗體(例如單株抗體，諸如人類或人類化單株抗體)：諸如程式化細胞死亡1蛋白質(PD-1)、程式化細胞死亡1蛋白質配位體1 (PD-L1)、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA-4)、T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域3 (TIM3)、淋巴球活化基因-3 (LAG3)、含有V集域的T細胞活化抑制因子1 (VTCN1或B7-H4)、分化叢集276 (CD276或B7-H3)、B及T淋巴球弱化子 (BTLA)、半乳糖凝集素-9 (GAL9)、檢查點激酶1 (Chk1)、腺苷A2A受體 (A2AR)、吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO)、殺手細胞免疫球蛋白樣受體 (KIR)，及T細胞活化之V域Ig抑制因子(VISTA)。

【0160】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為小分子，其中小分子之分子量不超過1,500 g/mol。

【0161】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為程式化細胞死亡配位體1 (PD-L1)或程式化細胞死亡1 (PD-1)抑制劑。

【0162】 如本文所用，PD-1抑制劑為抑制或阻止PD-1活性(例如結合至PD-1)的藥劑。PD-1抑制劑可以減少細胞或生物體中之PD-1活性，相較於尚未暴露於PD-1抑制劑的細胞或生物體，例如減少至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或約100%。人類PD-1係由基因PDCD1

(Genbank Entrez ID 5133)編碼。PD-1充當免疫檢查點且負向調節免疫反應，例如抑制CD8⁺ T細胞及其他免疫細胞之活化、擴增及/或功能。PD-L1為PD-1之配位體。PD-L1為具有免疫球蛋白V樣域及C樣域的1型跨膜蛋白。人類PD-L1係由CD274基因(Genbank Entrez ID 29126)編碼。PD-L1亦為B7.1之配位體。

【0163】 藉由選擇性地結合至且阻斷PD-1活性的抗體可以干擾PD-1活性。PD-1活性亦可藉由除抗體之外之分子(諸如結合PD-1之蛋白質、小分子及肽)抑制或阻斷。結合至且降解或抑制編碼PD-1之DNA或mRNA的藥劑亦可充當PD-1抑制劑。實例包括抗PD-1 siRNA及抗PD-1反義寡核苷酸。

【0164】 如本文所用，PD-L1抑制劑為抑制或阻止PD-L1活性(例如結合至PD-L1)的藥劑。PD-L1抑制劑可以減少細胞或生物體中之PD-L1活性，相較於尚未暴露於PD-L1抑制劑的細胞或生物體，例如減少至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或約100%。

【0165】 PD-L1活性可以藉由選擇性結合且阻斷PD-L1活性的分子阻斷，例如阻斷與PD-1及/或B7-1的相互作用及活化。PD-L1活性亦可藉由除抗體之外之分子(諸如結合PD-L1之蛋白質、小分子及肽)抑制或阻斷。結合至且降解或抑制編碼PD-L1之DNA或mRNA的藥劑亦可充當PD-L1抑制劑。實例包括抗PD-L1 siRNA及抗PD-L1反義寡核苷酸。

【0166】 實例PD-1抑制劑包括美國公開案20130280265、20130237580、20130230514、20130109843、20130108651、20130017199、20120251537及20110271358以及歐洲專利EP2170959B1

中所述的彼等抑制劑，該等文獻之全部揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0167】實例PD-1抑制劑包括：尼沃單抗(nivolumab)(例如得自Bristol-Myers Squibb的OPDIVO®)，結合PD-1的完全人類IgG4單株抗體；皮立珠單抗(pidilizumab)(例如得自CureTech的CT-011)，結合PD-1的人類化IgG1單株抗體；派姆單抗(pembrolizumab)(例如得自Merck的KEYTRUDA®)，結合PD-1的人類化IgG4-κ單株抗體；MEDI-0680 (AstraZeneca/MedImmune)，結合PD-1的單株抗體；及REGN2810 (Regeneron/Sanofi)，結合PD-1的單株抗體。另一例示性PD-1抑制劑為AMP-224 (Glaxo Smith Kline及Amplimmune)，由程式化細胞死亡配位體2 (PD-L2)之胞外域及人類IgG1之Fc區構成的重組融合蛋白，其結合至PD-1。

【0168】實例PD-L1抑制劑包括美國公開案20090055944、20100203056、20120039906、20130045202、20130309250及20160108123中所述的彼等抑制劑，該等文獻之全部揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0169】實例PD-L1抑制劑包括例如：阿特珠單抗(atezolizumab)(亦稱為TECENTRIQ™，Genentech/Roche)，結合至PD-L1的人類單株抗體；德瓦魯單抗(durvalumab)(亦稱為MEDI4736，AstraZeneca/MedImmune)，結合至PD-L1的人類免疫球蛋白IgG1 κ單株抗體；BMS-936559 (Bristol-Meyers Squibb)，結合至PD-L1的完全人類IgG4單株抗體；阿維魯單抗(avelumab)(亦稱為MSB 0010718C，Merck KGaA/Pfizer)，結合至PD-L1的完全人類IgG1單株抗體；及CA-170

(Aurigene/Curis)，PD-L1之小分子拮抗劑。

【0170】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA-4)抑制劑。

【0171】 如本文所用，CTLA-4抑制劑為抑制或阻止CTLA-4活性(例如結合至CTLA-4)的藥劑。CTLA-4抑制劑可以減少細胞或生物體中之CTLA-4活性，相較於尚未暴露於CTLA-4抑制劑的細胞或生物體，例如減少至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或約100%。人類CTLA-4係由基因CTLA4 (Genbank Entrez ID 1493)編碼。CTLA-4負向調節免疫反應，例如藉由將抑制性信號傳遞至T細胞。

【0172】 藉由選擇性地結合至且阻斷CTLA-4活性的抗體可以干擾CTLA-4活性。CTLA-4活性亦可藉由除抗體之外之分子(諸如結合CTLA-4之蛋白質、小分子及肽)抑制或阻斷。結合至且降解或抑制編碼CTLA-4之DNA或mRNA的藥劑亦可充當CTLA-4抑制劑。實例包括抗CTLA-4 siRNA及抗CTLA-4反義寡核苷酸。

【0173】 實例CTLA-4拮抗劑包括以下文獻中所述的彼等拮抗劑：PCT公開案第WO2001/014424號、第WO2012/118750號、歐洲專利第EP1212422B1號、美國專利第5,811,097號、第5,855,887號、第6,051,227號、第6,984,720號、第7,034,121號、第7,824,679號、第8,017,114號、第8,475,790號、第8,318,916號、第8,685,394號、美國公開案第2002/0039581號、第2005/0201994號及第2009/0117037號，該等文獻之全部揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0174】 實 例CTLA-4拮 抗 劑 包 括 ： 伊 匹 單 抗

(ipilimumab)(YERVOY®, Bristol-Myers Squibb), 其為針對CTLA-4的重組人類IgG1單株抗體; 及曲美單抗(tremelimumab)(AstraZeneca; MedImmune/Pfizer), 其為針對CTLA-4的人類IgG2單株抗體。

【0175】 在一些實施例中, 免疫檢查點抑制劑為T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域3 (TIM3)抑制劑、淋巴球活化基因-3 (LAG3)抑制劑、含有V集域的T細胞活化抑制因子1 (VTCN1或B7-H4)抑制劑、分化叢集276 (CD276或B7-H3)抑制劑、B及T淋巴球弱化子(BTLA)抑制劑、半乳糖凝集素-9 (GAL9)抑制劑、檢查點激酶1 (Chk1)抑制劑、腺苷A2A受體(A2AR)抑制劑、吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO)抑制劑、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)抑制劑, 或T細胞活化之V域Ig抑制因子(VISTA)抑制劑。

【0176】

治療方法

在一些態樣中, 本發明係關於治療方法, 例如治療癌症。在一些實施例中, 該方法包含向如本文中所述之有需要之個體(例如患有癌症之個體)投與如本文所述之選擇性組蛋白去乙酰酶3 (HDAC3)抑制劑及/或投與如本文所述之免疫治療劑(例如免疫檢查點抑制劑)。在一些實施例中, 個體為已投與如本文所述之選擇性HDAC3抑制劑且/或正投與如本文所述之免疫治療劑(例如免疫檢查點抑制劑)的個體。在一些實施例中, 選擇性HDAC3抑制劑與免疫治療劑之組合量有效地治療癌症且/或比單獨使用的選擇性HDAC3抑制劑或免疫治療劑更有效地治療癌症。在一些實施例中, 相較於單獨使用的選擇性HDAC3抑制劑或免疫治療劑, 選擇性HDAC3抑制劑與免疫治療劑協同作用以治療癌症。

【0177】 在一些實施例中, 該方法為將個體中之癌細胞增殖抑制(例

如抑制至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或約100%)或誘導癌細胞死亡(例如死亡至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或約100%)的方法，該方法包含向如本文所述之有需要之個體(例如患有癌症之個體)投與如本文所述之選擇性HDAC3抑制劑及/或投與如本文所述之免疫治療劑(例如免疫檢查點抑制劑)。在一些實施例中，選擇性HDAC3抑制劑與免疫治療劑之組合量有效地抑制癌細胞增殖或誘導癌細胞死亡，且/或抑制癌細胞增殖或誘導癌細胞死亡比單獨使用的選擇性HDAC3抑制劑或免疫治療劑更有效。在一些實施例中，相較於單獨使用的抑制劑或免疫治療劑，選擇性HDAC3抑制劑與免疫治療劑協同作用以治療癌症。

【0178】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，投與選擇性HDAC3抑制劑的步驟係在投與免疫治療劑之步驟之前(例如之前至少：1小時、2小時、6小時、12小時、1天、2天、3天、5天、1週、2週、3週或1個月)、同時或之後(例如之後至少：1小時、2小時、6小時、12小時、1天、2天、3天、5天、1週、2週、3週或1個月)。在一些實施例中，投與免疫治療劑之步驟係在投與選擇性HDAC3抑制劑之步驟之前、同時或之後。在一些實施例中，投與選擇性HDAC3抑制劑超過一次。在一些實施例中，投與免疫治療劑超過一次。

【0179】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，以重量計，選擇性HDAC3抑制劑之量相對於所投與之免疫治療劑之量的比率在0.01與100之間(例如0.1與10之間)，包括端點。

【0180】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，方法包含進一步

投與額外醫藥劑，其中該額外醫藥劑不同於選擇性HDAC3抑制劑及免疫治療劑。在某些實施例中，該額外醫藥劑選自由以下組成之群：抗微生物劑、鎮痛劑、消炎劑、抗刺激劑、凝固調節劑、利尿劑、擬交感神經劑、厭食劑、解酸劑及其他胃腸藥劑；抗寄生蟲劑、抗抑鬱劑、抗高血壓劑、抗膽鹼激導性劑、刺激劑、抗激素、中樞及呼吸刺激劑、藥物拮抗劑、脂質調控劑、排尿酸藥、強心苷、電解質、麥角及其衍生物、祛痰劑、安眠藥及鎮定劑、抗糖尿病劑、多巴胺激導性藥劑、止吐藥、肌肉鬆弛劑、擬副交感神經藥、抗驚厥劑、抗組織胺、 β 阻斷劑、瀉劑、抗心律不整藥、造影材料、放射性醫藥、抗過敏劑、鎮靜劑、血管擴張劑、抗病毒劑，及具有抗癌特性的抗贅生劑或細胞生長抑制劑或其他藥劑，以及其組合。在某些實施例中，額外醫藥劑為避孕藥、維生素、微量營養素或巨量營養素，或其組合。在某些實施例中，額外醫藥劑選自由以下組成之群：抗感染藥，諸如抗生素及抗病毒劑；鎮痛劑及鎮痛劑組合；厭食劑；驅蠕蟲劑；痛風藥；平喘劑；抗驚厥劑；抗抑鬱劑；抗利尿劑；抗腹瀉藥；抗組織胺；消炎劑；抗偏頭痛製劑；止噁心藥；抗腫瘤藥；抗巴金森病藥；止癢藥；抗精神病藥；退熱劑、鎮痙劑；抗膽鹼激導性劑；擬交感神經藥；黃嘌呤衍生物；心血管製劑，包括鈣離子通道阻斷劑及 β 阻斷劑，諸如品多洛爾(pindolol)及抗心律不整藥；抗高血壓劑；利尿劑；血管擴張劑，包括全身冠狀動脈、周邊及大腦；中樞神經系統刺激劑；咳嗽及感冒製劑，包括解充血劑；激素，諸如雌二醇及其他類固醇，包括皮質類固醇；安眠藥；免疫抑制劑；肌肉鬆弛劑；副交感神經阻斷藥；精神興奮劑；鎮定劑；及鎮靜劑；及天然衍生或基因工程改造的蛋白質、多醣、醣蛋白或脂蛋白。在某些實施例中，額外醫藥劑為抗癌劑(例如生物治療抗癌劑及

化學治療劑)。例示性生物治療抗癌劑包括(但不限於)干擾素、細胞介素(例如腫瘤壞死因子、干擾素 α 、干擾素 γ)、疫苗、造血生長因子、單株血清療法、免疫刺激劑及/或免疫調節劑(例如IL-1、IL-2、IL-4、IL-6或IL-12)、免疫細胞生長因子(例如GM-CSF)及抗體(例如赫賽汀(Herceptin)(曲妥珠單抗(trastuzumab))、T-DM1、阿瓦斯汀(AVASTIN)(貝伐單抗(bevacizumab))、艾必妥(ERBITUX)(西妥昔單抗(cetuximab))、維克替比(Vectibix)(帕尼單抗(panitumumab))、美羅華(Rituxan)(利妥昔單抗(rituximab))、百克沙(Bexxar)(托西莫單抗(tositumomab)))。例示性化學治療劑包括(但不限於)抗雌激素(例如他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)及甲地孕酮(megestrol))、LHRH促效劑(例如膏斯克林(goserelin)及亮丙立德(leuprolide))、抗雄激素(例如氟他胺(flutamide)及比卡魯胺(bicalutamide))、光動力學療法(例如弗妥珀芬(vertoporfin)(BPD-MA)、酞菁、光敏劑Pc4及去甲氧基-竹紅菌素A(2BA-2-DMHA))、氮芥(例如環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、曲洛磷胺(trofosfamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、雌氮芥(estramustine)及美法侖(melphalan))、亞硝基脲(例如卡莫司汀(BCNU)及洛莫司汀(CCNU))、烷基磺酸鹽(例如白消安(busulfan)及曲奧舒凡(treosulfan))、三氮烯(例如達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide))、含鉑化合物(例如順鉑、卡鉑、奧沙利鉑)、長春花生物鹼(例如長春新鹼、長春鹼、長春地辛及長春瑞賓)、類紫杉醇(例如太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇等效物)、二十二碳六烯酸結合之太平洋紫杉醇(DHA-太平洋紫杉醇、他克普辛(Taxoprexin))、聚麩胺酸鹽結合之太平洋紫杉醇(PG-太平洋紫杉醇、太平洋紫杉醇聚麩胺酸、CT-2103、

XYOTAX)、腫瘤活化之前藥(TAP) ANG1005 (結合至三個太平洋紫杉醇分子的Angiopep-2)、太平洋紫杉醇-EC-1 (結合至erbB2識別肽EC-1的太平洋紫杉醇), 及葡萄糖結合的太平洋紫杉醇, 例如2-葡萄糖吡喃糖基丁二酸2'-太平洋紫杉醇甲酯; 多烯紫杉醇、紫杉醇)、表鬼臼脂(epipodophyllins)(例如依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、替尼泊苷(teniposide)、拓朴替康(topotecan)、9-氨基喜樹鹼(9-aminocamptothecin)、開普替康(camptothecin)、伊立替康(irinotecan)、克立那托(crisnato)、絲裂黴素C (mytomicin C))、抗代謝物、DHFR抑制劑(例如甲胺喋呤(methotrexate)、二氯甲胺喋呤(dichloromethotrexate)、曲美沙特(trimetrexate)、依達曲沙(edatrexate))、IMP脫氫酶抑制劑(例如黴酚酸(mycophenolic acid)、噻唑呋林(tiazofurin)、利巴韋林(ribavirin)及EICAR)、核糖核苷酸還原酶抑制劑(例如羥脲(hydroxyurea)及去鐵胺(deferoxamine))、尿嘧啶類似物(例如5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿苷(floxuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、雷替曲賽(ratitrexed)、喃氟啶-尿嘧啶(tegafur-uracil)、卡培他濱(capecitabine))、胞嘧啶類似物(例如阿糖胞苷(cytarabine)(ara C)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)及氟達拉賓(fludarabine))、嘌呤類似物(例如巯基嘌呤(mercaptopurine)及硫鳥嘌呤(Thioguanine))、維生素D3類似物(例如EB 1089、CB 1093及KH 1060)、異戊烯化抑制劑(例如洛伐他汀(lovastatin))、多巴胺激導性神經毒素(例如1-甲基-4-苯基吡啶離子)、細胞週期抑制劑(例如星形孢菌素(staurosporine))、放線菌素(例如放線菌素D、放線菌素d)、博萊黴素(bleomycin)(例如博萊黴素A2、博萊黴素B2、培洛黴素(peplomycin))、蒽環黴素(anthracycline)(例如道諾黴

素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、聚乙二醇化脂質體多柔比星、艾達黴素(idarubicin)、表柔比星(epirubicin)、吡柔比星(pirarubicin)、佐柔比星(zorubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、MDR抑制劑(例如維拉帕米(verapamil))、Ca²⁺三磷酸腺苷酶抑制劑(例如毒胡蘿蔔素(thapsigargin))、伊馬替尼(imatinib)、沙立度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、酪胺酸激酶抑制劑(例如阿西替尼(axitinib)(AG013736)、伯舒替尼(bosutinib)(SKI-606)、西地尼布(cediranib)(RECENTINTM、AZD2171)、達沙替尼(dasatinib)(SPRYCEL[®]、BMS-354825)、埃羅替尼(erlotinib)(TARCEVA[®])、吉非替尼(gefitinib)(IRESSA[®])、伊馬替尼(imatinib)(Gleevec[®]、CGP57148B、STI-571)、拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB[®]、TYVERB[®])、來他替尼(lestaurtinib)(CEP-701)、來那替尼(neratinib)(HKI-272)、尼羅替尼(nilotinib)(TASIGNA[®])、司馬沙尼(semaxanib)(司馬西尼(semaxinib)、SU5416)、舒尼替尼(sunitinib)(SUTENT[®]、SU11248)、妥賽蘭尼(toceranib)(PALLADIA[®])、凡德他尼(vandetanib)(ZACTIMA[®]、ZD6474)、凡塔藍尼(vatalanib)(PTK787、PTK/ZK)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(HERCEPTIN[®])、貝伐單抗(bevacizumab)(AVASTIN[®])、利妥昔單抗(rituximab)(RITUXAN[®])、西妥昔單抗(cetuximab)(ERBITUX[®])、帕尼單抗(panitumumab)(VECTIBIX[®])、蘭尼單抗(ranibizumab)(Lucentis[®])、尼羅替尼(nilotinib)(TASIGNA[®])、索拉非尼(sorafenib)(NEXAVAR[®])、依維莫司(everolimus)(AFINITOR[®])、阿侖單抗(alemtuzumab)(CAMPATH[®])、吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab

ozogamicin)(MYLOTARG[®])、坦羅莫司(temsirolimus)(TORISEL[®])、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、多韋替尼乳酸鹽(dovitinib lactate)(TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992 (TOVOK[™])、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120 (VARGATEF[®])、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、替沃紫尼(tivozanib)(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647及/或XL228)、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米(bortezomib)(Velcade)、mTOR抑制劑(例如雷帕黴素(rapamycin)、坦羅莫司(temsirolimus)(CCI-779)、依維莫司(everolimus)(RAD-001)、地磷莫司(ridaforolimus)、AP23573 (Ariad)、AZD8055 (AstraZeneca)、BEZ235 (Novartis)、BGT226 (Novartis)、XL765 (Sanofi Aventis)、PF-4691502 (Pfizer)、GDC0980 (Genetech)、SF1126 (Semafoe)及OSI-027 (OSI))、奧利默森(oblimersen)、吉西他濱(gemcitabine)、洋紅黴素(carminomycin)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、培美曲塞(pemetrexed)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、丙卡巴肼(procarbazine)、潑尼松龍(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、卡普熱新(campathecin)、普卡黴素(plicamycin)、天冬醯胺酶(asparaginase)、胺基喋呤、甲胺喋呤、泊非羅黴素(porfiromycin)、美法侖、異長春鹼(leurosine)、環氧長春鹼(leurosine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、曲貝替定(trabectedin)、丙卡巴肼(procarbazine)、迪斯德莫來(discodermolide)、洋紅黴素(carminomycin)、胺基喋呤及六甲蜜胺(hexamethyl melamine)，以及其組合。

【0181】 藥劑之「有效量」通常係指足以誘發所需生物反應(例如治療病狀)的量。如一般熟習此項技術者將瞭解，本文所述之藥劑之有效量可視諸如以下之因素而變化：所治療之病狀、投藥模式，及個體之年齡、身體組成及健康狀況。有效量可以涵蓋改善總體治療、減少或避免病狀之症狀或病因或增強另一種治療劑之治療功效的量。對於治療癌症而言，有效量為足以及在治療癌症中提供治療益處(諸如減緩、中斷或逆轉癌細胞生長及/或殺死癌細胞，或減少或消除與癌症相關之一或多種症狀)的量。

【0182】 抗體(諸如抗PD-1、抗PD-L1抗體或抗CTLA4抗體)之例示性有效量包括每1至4週0.01 mg/kg至20 mg/kg。在實施例中，只要疾病(例如癌症)持續存在，則進行此類投藥。

【0183】 本文所述之任何藥劑或抑制劑可以在需要時藉由任何適合途徑、針對所治療之特定病狀(例如癌症)投與。舉例而言，本文所述之藥劑或抑制劑可以非經腸(例如靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、腦室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內、骨內、結節內、皮內及皮下)或經口投與。在一些實施例中，如本文所述之抗體非經腸投與，例如靜脈內投與。應理解，本文所述之藥劑或抑制劑之投藥途徑可視所治療之個體類型、所治療之疾病(例如癌症類型)及疾病嚴重程度而變化。在本文所述之任一方法之一些實施例中，經口、局部、藉由注射或藉由植入將如本文所述之免疫療法藥劑(例如檢查點抑制劑)投與有需要之個體。在本文所述之任一方法之一些實施例中，將如本文所述之選擇性HDAC3抑制劑經口投與有需要之個體。

【0184】

調配物

本文所述之任何藥劑或抑制劑可以調配為醫藥組合物。術語「醫藥組合物」或「調配物」係指製劑所呈形式允許活性成分之生物活性是有效的。在一些實施例中，醫藥組合物包含如本文所述之藥劑或抑制劑及醫藥學上可接受之載劑。如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」包括與活性成分組合時，允許成分保持生物活性且與個體之免疫系統無反應性的任何物質。實例包括(但不限於)標準醫藥載劑中之任一者，諸如磷酸鹽緩衝鹽水溶液、水、標準(0.9%)生理鹽水、5%右旋糖、白蛋白、乳液(諸如油/水乳液)及各種類型之濕潤劑。包含此類載劑之組合物係藉由熟知之習知方法調配(參見例如Remington, The Science and Practice of Pharmacy 第20版, Mack Publishing, 2000)。

【0185】 本文所述之醫藥組合物可藉由藥理學技術中已知之任何方法製備。一般而言，此類製備方法包括使本文所述之化合物(亦即，「活性成分」)與載劑或賦形劑及/或一或多種其他輔助成分結合，且接著在必要及/或需要時，使產物成形及/或封裝成所需單次或多次劑量單元。

【0186】 醫藥組合物可以批量、作為單一單位劑量及/或作為複數個單一單位劑量製備、封裝及/或出售。「單位劑量」為包含預定量之活性成分之醫藥組合物的個別量。活性成分之量通常等於投與個體之活性成分之劑量或此劑量之適宜分率，諸如此類劑量之二分之一或三分之一。

【0187】 本文所述之醫藥組合物中之活性成分、醫藥學上可接受之賦形劑及/或任何其他成分之相對量將根據所治療個體之身分、體型及/或狀況而變化且進一步根據組合物之投與途徑而變化。組合物可以包含0.1%與100% (w/w)之間的活性成分。

【0188】 用於製造所提供醫藥組合物之醫藥學上可接受之載劑包括

惰性稀釋劑、分散及/或成粒劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏結劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油。組合物中亦可存在賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟、著色劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0189】 例示性稀釋劑包括碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈣、磷酸二鈣、硫酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸鈉乳糖、蔗糖、纖維素、微晶纖維素、高嶺土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化鈉、乾燥澱粉、玉米澱粉、糖粉及其混合物。

【0190】 例示性成粒劑及/或分散劑包括馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、木薯澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、黏土、褐藻酸、瓜爾膠、柑桔渣、瓊脂、膨潤土、纖維素及木製品、天然海綿、陽離子交換樹脂、碳酸鈣、矽酸鹽、碳酸鈉、交聯聚(乙烷基吡咯啉酮)(交聯聚維酮)、羧甲基澱粉鈉(羥基乙酸澱粉鈉)、羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲纖維素)、甲基纖維素、預膠凝化澱粉(澱粉1500)、微晶澱粉、水不溶性澱粉、羧甲基纖維素鈣、矽酸鎂鋁(Veegum)、月桂基硫酸鈉、四級銨化合物及其混合物。

【0191】 例示性表面活性劑及/或乳化劑包括天然乳化劑(例如阿拉伯膠、瓊脂、褐藻酸、褐藻酸鈉、黃蓍、角叉菜屬(chondrux)、膽固醇、三仙膠(xanthan)、果膠、明膠、蛋黃、酪蛋白、羊毛脂、膽固醇、蠟及卵磷脂)、膠態黏土(例如膨潤土(矽酸鋁)及維格姆(矽酸鎂鋁))、長鏈胺基酸衍生物、高分子量醇(例如硬脂醇、鯨蠟醇、油醇、三乙酸甘油酯單硬脂酸酯、乙二醇二硬脂酸酯、單硬脂酸甘油酯及丙二醇單硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(carbomers)(例如羧基聚亞甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物及羧基乙基聚合物)、角叉菜膠、纖維素衍生物(例如羧甲基纖維素鈉、粉末狀纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基

纖維素)、去水山梨醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯去水山梨醇單月桂酸酯(Tween[®] 20)、聚氧化乙烯去水山梨醇單硬脂酸酯(Tween[®] 60)、聚氧化乙烯去水山梨醇單油酸酯(Tween[®] 80)、去水山梨醇單棕櫚酸酯(Span[®] 40)、去水山梨醇單硬脂酸酯(Span[®] 60)、去水山梨醇三硬脂酸酯(Span[®] 65)、單油酸甘油酯、去水山梨醇單油酸酯(Span[®] 80))、聚氧化乙烯酯(例如聚氧化乙烯單硬脂酸酯(Myrij[®] 45)、聚氧化乙烯氫化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯及Solutol[®])、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如Cremophor[®])、聚氧乙烯醚(例如聚氧化乙烯月桂基醚(Brij[®] 30))、聚(乙基吡咯啉酮)、二乙二醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸鈉、油酸鉀、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸鈉、Pluronic[®] F-68、泊洛沙姆P-188、西曲溴銨(cetrimonium bromide)、氯化十六烷基吡鎂、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、多庫酯鈉(docusate sodium)及/或其混合物。

【0192】 例示性黏結劑包括澱粉(例如玉米澱粉及澱粉糊)、明膠、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等)、天然及合成膠(例如阿拉伯膠、褐藻酸鈉、角叉菜萃取物、龐沃膠(panwar gum)、哥地膠(ghatti gum)、艾沙婆樹皮(isapol husks)膠漿、羧甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、微晶纖維素、乙酸纖維素、聚(乙基吡咯啉酮)、矽酸鎂鋁(Veegum[®])及松木多醣)、褐藻酸鹽、聚環氧乙烷、聚乙二醇、無機鈣鹽、矽酸、聚甲基丙烯酸酯、蠟、水、乙醇及/或其混合物。

【0193】 例示性防腐劑包括抗氧化劑、螯合劑、抗微生物防腐劑、抗真菌防腐劑、抗原生動物防腐劑、醇防腐劑、酸防腐劑及其他防腐劑。

在某些實施例中，防腐劑為抗氧化劑。在其他實施例中，防腐劑為螯合劑。

【0194】 例示性抗氧化劑包括 α 生育酚、抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸鹽、丁基化羥基大茴香醚、丁基化羥基甲苯、單硫代甘油、偏亞硫酸氫鉀、丙酸、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉及亞硫酸鈉。

【0195】 例示性螯合劑包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其鹽及水合物(例如乙二胺四乙酸鈉、乙二胺四乙酸二鈉、乙二胺四乙酸三鈉、乙二胺四乙酸鈣二鈉、乙二胺四乙酸二鉀及其類似物)、檸檬酸及其鹽及水合物(例如單水合檸檬酸)、反丁烯二酸及其鹽及水合物、蘋果酸及其鹽及水合物、磷酸及其鹽及水合物以及酒石酸及其鹽及水合物。例示性抗微生物防腐劑包括苯紮氯銨、苜索氯銨(benzethonium chloride)、苯甲醇、溴硝丙二醇(bronopol)、西曲溴銨(cetrimide)、氯化十六烷基吡鎔、氯己定(chlorhexidine)、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶(hexetidine)、咪唑啉基脲(imidurea)、苯酚、苯氧基乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇及硫柳汞(thimerosal)。

【0196】 例示性抗真菌防腐劑包括對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羥基苯甲酸、苯甲酸鉀、山梨酸鉀、苯甲酸鈉、丙酸鈉及山梨酸。

【0197】 例示性醇防腐劑包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚系化合物、雙酚、氯丁醇、羥基苯甲酸鹽及苯乙醇。

【0198】 例示性酸性防腐劑包括維生素A、維生素C、維生素E、 β -胡蘿蔔素、檸檬酸、乙酸、去氫乙酸、抗壞血酸、山梨酸及植酸。

【0199】 其他防腐劑包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸去鐵胺、西曲溴銨、丁基化羥基大茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸鈉(SLS)、月桂基醚硫酸鈉(SLES)、亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鉀、偏亞硫酸氫鉀、Glydant[®] Plus、Phenonip[®]、對羥基苯甲酸甲酯、Germall[®] 115、Germaben[®] II、Neolone[®]、Kathon[®]及Euxyl[®]。

【0200】 例示性緩衝劑包括檸檬酸鹽緩衝溶液、乙酸鹽緩衝溶液、磷酸鹽緩衝溶液、氯化銨、碳酸鈣、氯化鈣、檸檬酸鈣、葡乳醛酸鈣、葡庚糖酸鈣、葡糖酸鈣、D-葡萄糖酸、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、丙酸、乙醯丙酸鈣、戊酸、磷酸氫二鈣、磷酸、磷酸三鈣、氫氧化鈣磷酸鹽、乙酸鉀、氯化鉀、葡糖酸鉀、鉀混合物、磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀、磷酸鉀混合物、乙酸钠、碳酸氫鈉、氯化鈉、檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸鈉混合物、緩血酸胺、氫氧化鎂、氫氧化鋁、褐藻酸、無熱原質水、等張性生理鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇及其混合物。

【0201】 例示性潤滑劑包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、二氧化矽、滑石、麥芽、山嶮酸甘油酯、氫化植物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、月桂基硫酸鎂、月桂基硫酸鈉及其混合物。

【0202】 例示性天然油包括杏仁、杏核、鱷梨、巴西果(babassu)、香檸檬、黑加侖籽、琉璃苣、杜松、洋甘菊、芥花、葛縷子、棕櫚蠟、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鱈魚肝、咖啡、玉米、棉籽、鵝鵝、桉樹、晚櫻草、魚、亞麻籽、香草醇、葫蘆、葡萄籽、榛子、牛膝草、十四烷酸異丙酯、荷荷芭、夏威夷胡桃、醒目薰衣草、薰衣草、檸檬、山蒼子、夏威夷

夷果仁、錦葵、芒果籽、白芒花籽、貂、肉豆蔻、橄欖、橙子、大西洋胸棘鯛、棕櫚、棕櫚仁、桃仁、花生、罌粟籽、南瓜籽、油菜籽、米糠、迷迭香、紅花、檀香木、山茶花、香薄荷、沙棘、芝麻、牛油樹油、聚矽氧、大豆、向日葵、茶樹、薊、椿本、岩蘭草、胡桃及小麥胚油。例示性合成油包括硬脂酸丁酯、辛酸三甘油酯、癸酸三甘油酯、環甲聚矽氧烷、癸二酸二乙酯、二甲聚矽氧烷360、肉豆蔻酸異丙酯、礦物油、辛基十二醇、油醇、聚矽氧油及其混合物。

【0203】經口及非經腸投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性成分之外，液體劑型亦可包含此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(例如棉籽油、花生油、玉米花生、胚油、橄欖花生、蓖麻油及芝麻油)、丙三醇、四氫糠醇、聚乙二醇，及去水山梨醇脂肪酸酯，以及其混合物。除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。在非經腸投藥之某些實施例中，將本文所述之結合物與增溶劑(諸如Cremophor[®]、醇、油、改性油、二醇、聚山梨醇酯、環糊精、聚合物以及其混合物)混合。

【0204】可根據已知技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可以使用水、林格氏溶液(U.S.P.)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發油習知用

作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可以使用任何溫和的不揮發油，包括合成單酸或二酸甘油酯。另外，使用脂肪酸(諸如油酸)製備可注射劑。

【0205】 可注射調配物可加以滅菌，例如經由細菌截留過濾器過濾，或在使用之前併入呈可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式的滅菌劑。

【0206】 為延長藥物作用，常常需要減緩皮下或肌肉內注射之藥物吸收。此可藉由使用水溶性不良之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。藥物吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體尺寸及結晶形式而定。或者，非經腸投與之藥物形式可以藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現延遲吸收。

【0207】 用於直腸或陰道投與之組合物典型地為栓劑，其可藉由將本文所述之結合物與在環境溫度下為固體，但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融且釋放活性成分之適合非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇)混合來製備。

【0208】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及粒劑。在此類固體劑型中，將活性成分與至少一種醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下混合：**(a)**填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；**(b)**黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；**(c)**保濕劑，諸如丙三醇；**(d)**崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；**(e)**阻溶劑，諸如石蠟；**(f)**吸收加速劑，諸如四級銨化合物；**(g)**濕潤劑，諸如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯；**(h)**吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及**(i)**潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸

鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑情況下，劑型可以包括緩衝劑。

【0209】 在使用諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的軟及硬填充明膠膠囊中，可以使用類型相似的固體組合物作為填充劑。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及外殼，諸如腸溶包衣及藥理學技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有乳濁劑，且可具有其僅在或優先在腸道之某一部分中釋放、視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之囊封組合物的實例包括聚合物質及蠟。在使用諸如乳糖或奶糖之賦形劑以及高分子量聚乙二醇及其類似物的軟及硬填充明膠膠囊中，可以使用類型相似的固體組合物作為填充劑。

【0210】 活性成分可與一或多種如上文所指出之賦形劑一起呈微囊封形式。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及外殼，諸如腸溶包衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此類固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。如同正常實務，此類劑型亦可包含除惰性稀釋劑之外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型可以包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑，且可具有其僅在或優先在腸道之某一部分中釋放、視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可以使用之囊封劑實例包括聚合物質及蠟。

【0211】 用於局部或經皮投與本文所述化合物之劑型可以包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。一般而言，將活性成分在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及/或可能需要之任何所需防腐劑及/或緩衝劑混合。另外，本發明涵蓋使用

經皮貼片，其通常具有向身體提供活性成分之可控遞送之額外優點。此類劑型可以藉由例如將活性成分溶解及/或分配於適當介質中來製備。或者或另外，可藉由提供速率控制膜及/或藉由將活性成分分散於聚合物基質及/或凝膠中來控制速率。

【0212】 適用於皮內遞送本文所述之醫藥組合物的裝置包括短針裝置。皮內組合物可以藉由限制針進入皮膚之有效穿透長度的裝置來投與。或者或另外，可以在皮內投藥之經典曼托方法(mantoux method)中使用習知注射器。射流注射裝置為適合的，其經由液體射流注射器及/或經由刺穿角質層且產生到達真皮之射流的針來將液體調配物遞送至真皮。彈道式粉末/顆粒遞送裝置為適合的，其利用壓縮氣體使化合物之粉末形式加快通過皮膚之外層至真皮。

【0213】 適於局部投藥之調配物包括液體及/或半液體製劑，諸如擦劑、洗劑、水包油及/或油包水乳液，諸如乳膏、軟膏及/或糊劑，及/或溶液及/或懸浮液。舉例而言，可局部投與之調配物可以包含約1%至約10% (w/w)活性成分，但活性成分濃度可以高達活性成分在溶劑中之溶解限度。局部投與之調配物可以進一步包含本文所述之額外成分中之一或多者。

【0214】 本文所述之醫藥組合物可以適於經由頰腔投與肺之調配物形式製備、封裝及/或出售。此類調配物可以包含含有活性成分的乾燥顆粒，該等顆粒的直徑在約0.5至約7奈米或約1至約6奈米範圍內。此類組合物宜呈乾燥粉末形式，以便使用包含乾燥粉末儲集器(可以將推進劑流導引至該儲集器以分散粉末)的裝置及/或使用自推進溶劑/粉末分配容器(諸如包含溶解及/或懸浮於密封容器中之低沸點推進劑中之活性成分的裝置)

投藥。該等粉末包含如下顆粒，其中至少98重量%之顆粒的直徑大於0.5奈米且至少95% (以數目計)之顆粒的直徑小於7奈米。或者，至少95重量%顆粒之直徑為大於1奈米且至少90% (以數目計)顆粒之直徑為小於6奈米。乾燥粉末組合物可以包括固體精細粉末稀釋劑，諸如糖，且宜以單位劑型提供。

【0215】 低沸點推進劑一般包括在大氣壓下沸點低於65°F之液體推進劑。一般而言，推進劑可以構成組合物之50至99.9% (w/w)，且活性成分可以構成組合物之0.1至20% (w/w)。推進劑可進一步包含額外成分，諸如液體非離子及/或固體陰離子界面活性劑及/或固體稀釋劑(其可以具有階數與包含活性成分之顆粒相同的粒度)。

【0216】 針對肺遞送所調配之本文所述醫藥組合物可以溶液及/或懸浮液之液滴形式提供活性成分。此類調配物可以視情況滅菌之包含活性成分的水性及/或稀釋醇溶液及/或懸浮液形式製備、封裝及/或出售，且宜使用任何噴霧及/或霧化裝置投與。此類調配物可以進一步包含一或多種額外成分，包括調味劑，諸如糖精鈉、揮發性油、緩衝劑、表面活性劑及/或防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯。由此投藥途徑提供之液滴可以具有約0.1至約200奈米範圍內的平均直徑。

【0217】 適用於肺遞送之本文所述調配物適用於鼻內遞送本文所述之醫藥組合物。適於鼻內投藥之另一種調配物為包含活性成分且具有約0.2至500微米之平均粒徑的粗粉末。此類調配物係藉由自靠近鼻孔固持之粉末容器、經由鼻腔快速吸入來投與。

【0218】 舉例而言，經鼻投藥之調配物可以包含少至約0.1% (w/w)且多達100% (w/w)之活性成分，且可以包含本文所述之一或多種額外成

分。本文所述之醫藥組合物可以適於頰內投藥之調配物形式製備、封裝及/或出售。此類調配物可以例如呈使用習知方法製得的錠劑及/或口含錠形式，且可以含有例如0.1至20% (w/w)活性成分，其餘包含經口可溶解及/或可降解的組合物及視情況存在之一或多種本文所述額外成分。或者，頰內投與之調配物可以包含含有活性成分的粉末及/或氣溶膠化及/或霧化溶液及/或懸浮液。此類粉末狀、氣溶膠化及/或氣溶膠化調配物當分散時，可以具有約0.1至約200奈米範圍內的平均粒度及/或液滴尺寸，且可以進一步包含本文所述之一或多種額外成分。

【0219】 本文所述之醫藥組合物可以適於眼內投藥之調配物形式製備、封裝及/或出售。此類調配物可以例如呈滴眼劑形式，其包括例如活性成分於水性或油性液體載劑或賦形劑中的0.1-1.0% (w/w)溶液及/或懸浮液。此類滴劑可進一步包含緩衝劑、鹽及/或本文所述之一或多種其他額外成分。適用的其他眼內投與調配物包括包含活性成分之微晶形式或脂質體製劑形式之彼等調配物。本發明範疇內亦涵蓋滴耳劑及/或滴眼劑。

【0220】 儘管本文提供之醫藥組合物的描述主要關於適合於投與人類之醫藥組合物，但熟習此項技術者應瞭解，此類組合物一般適於投與所有類型之動物。對適於投與人類之醫藥組合物進行修飾以便使組合物適於投與多種動物已充分瞭解，且熟練的普通獸醫學藥理學家可以經由一般實驗來設計及/或進行此類修飾。

【0221】 本文所提供之化合物典型地調配成容易投與且劑量均一的單位劑型。然而應瞭解，本文所述組合物之總日用量將由醫師在合理醫學判斷範圍內決定。用於任何特定個體或生物體之特定治療有效劑量將視多種因素而定，包括所治療之疾病及病症嚴重程度；所用特定活性成分之活

性；所用特定組成；個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及膳食；投藥時間、投藥途徑，及所用特定活性成分之排出速率；治療持續時間；與所用特定活性成分組合使用或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。

【0222】

個體

本文所述之方法利用個體，諸如患有或懷疑患有癌症之個體。在一些實施例中，個體為哺乳動物個體，諸如患有或懷疑患有癌症之人類個體。其他例示性個體包括非人類靈長類動物、豬、馬、綿羊、奶牛、兔、犬、貓、大鼠及小鼠。

【0223】 在一些實施例中，個體為已投與如本文所述之選擇性HDAC3抑制劑且/或正投與如本文所述之免疫治療劑(例如免疫檢查點抑制劑)的個體。

【0224】 在一些實施例中，個體患有對如本文所述之選擇性HDAC3抑制劑有反應的癌症，因此將選擇性HDAC3抑制劑投與個體有效地增加主要組織相容複合體(MHC) II類蛋白質(例如HLA-DR)在至少一種癌細胞中的表現。在一些實施例中，個體患有與MHC II類蛋白質表現減少(例如減少至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%)有關的癌症。人類MHC II類為含有 α 及 β 鏈之雜二聚體。編碼人類MHC II類 α 及 β 鏈的人類基因包括HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DOA、HLA-DOB、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQA1、HLA-DQA2、HLA-DQB1、HLA-DQB2、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DRB3、HLA-DRB4及HLA-DRB5。

MHC II類蛋白質之小鼠MHC II類表現量可使用此項技術中已知或本文所述之任何方法量測，例如使用免疫分析，諸如酶聯免疫吸附分析(ELISA)、放射免疫分析(RIA)、免疫放射分析(IRMA)、西方墨點法、流式細胞術、螢光活化細胞分選(FACS)、免疫細胞化學或免疫組織化學。

【0225】 在一些實施例中，個體患有對如本文所述之免疫治療劑有反應的癌症。在一些實施例中，若個體在免疫治療劑投與之後的腫瘤負荷減小(例如由於癌細胞增殖減少及/或癌細胞死亡誘導增加)，則此個體患有對如本文所述之免疫治療劑有反應的癌症。

【0226】 在一些實施例中，個體所患癌症募集或能夠募集免疫細胞(例如巨噬細胞及/或T細胞(例如CD8+、CD3+及/或CD4+細胞))。在一些實施例中，若在來自個體之腫瘤樣品中可偵測到免疫細胞(例如至少 10^1 、 10^2 、 10^3 、 10^4 、 10^5 或更多個免疫細胞)，則癌症募集或能夠募集免疫細胞。此類細胞之募集可使用此項技術中已知或本文所述之任何方法量測，例如藉由標記癌症中之巨噬細胞及/或T細胞(例如CD8+、CD3+及/或CD4+細胞)，視情況經由對癌症樣品進行活檢及標記活檢樣品中之巨噬細胞及/或T細胞。標記可以例如使用特異性針對細胞表面標記物(例如CD8、CD3及/或CD4)的抗體完成。細胞可例如使用FACS、光學顯微術或螢光顯微術加以分析。在一些實施例中，將如本文所述之選擇性HDAC3抑制劑投與個體後，個體所患癌症募集免疫細胞或增加免疫細胞募集(例如增加至少10%、至少30%、至少100%、至少3倍、至少10倍、至少30倍或至少100倍)。在一些實施例中，將如本文所述之選擇性HDAC3抑制劑及如本文所述之免疫治療劑(例如免疫檢查點抑制劑)投與個體後，個體所患癌症募集免疫細胞或增加免疫細胞募集(例如增加至少10%、至少

30%、至少100%、至少3倍、至少10倍、至少30倍或至少100倍)。

【0227】 在一些實施例中，個體所患癌症包含編碼cAMP反應元件結合蛋白(CREB)結合蛋白(CREBBP)或EIA相關蛋白p300 (EP300)之基因中的突變。在一些實施例中，突變與MHC II類蛋白質表現減少(例如減少至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%)相關。

【0228】 在一些實施例中，個體患有腎癌、黑色素瘤、乳癌、非小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、頭頸癌、霍奇金氏淋巴瘤或膀胱癌。在一些實施例中，個體患有腎癌。特定癌症之診斷屬於普通行醫者之技能範圍內，例如使用活檢(例如藉由針、藉由內窺鏡或藉由手術)、CT掃描、核磁掃描、超音波、MRI、PET掃描及X射線中之任一或多者。

【0229】

套組

本發明之其他態樣係關於套組，諸如適於執行本文所述之方法(例如治療癌症)的套組。在一些實施例中，套組包含如本文所述之選擇性組蛋白去乙酰酶3 (HDAC3)抑制劑及如本文所述之免疫治療劑(例如免疫檢查點抑制劑)，例如容納於各別容器中。在一些實施例中，套組進一步包含遞送裝置，例如注射器。在一些實施例中，套組包含說明書，例如使用選擇性HDAC3抑制劑及免疫治療劑之說明書。在一些實施例中，說明書包括如本文中所述之方法之一或多個步驟。在一些實施例中，以重量計，套組中之選擇性HDAC3抑制劑之量相對於免疫治療劑之量的比率在0.1與10之間(包括端點)。

【0230】 無需進一步詳細描述，咸信熟習此項技術者可基於上文描

述最大程度地利用本發明。因此，以下特定實施例僅理解為具說明性，且無論如何不以任何方式限制本發明其餘部分。本文中引用的所有公開案以引用的方式併入用於本文中提及的目的或主題。

【0231】

實例

實例1. 選擇性HDAC3抑制劑之合成

在一些實驗中，本文所述之化合物(例如選擇性HDAC3抑制劑(例如I-1、II-234及RGFP966))根據美國專利申請公開案及/或美國專利US 20150191427、US 20140080802、US 9512143、US 9796664、US 9540395及/或US 20160272579中所述之方法合成，該等文獻以引用的方式併入本文中。

【0232】

實例2. 組蛋白去乙酰酶活性之抑制

在一些實驗中，使用以下非胰蛋白酶偶聯活體外HDAC酶終點分析來分析本文所述之化合物。下文為用於在Caliper LabChip EZ-Reader儀器上運作HDAC選擇組之標準化方案。

【0233】 Caliper HDAC分析緩衝液(首字母縮寫HAB，1公升)如下製備：

組分：	最終濃度：	目錄號：
100mL 1M KCL	100mM	Sigma #9541-500G
50mL 1M HEPES, pH 7.4	50mM	Sigma #H3375-1KG
1mL 10% BSA	0.01%	SeraCare #AP-4510-80 -100G
20μL 50% Tween-20	0.001%	Zymed #00-3005 -20mL

【0234】 將各組分添加至1公升Milli-Q水中且在4℃下儲存。

【0235】 受質(儲備液濃度)如下製備：

8. 如下運作參數：

	壓力	上游電壓	下游電壓	樣品緩衝後的吸取時間	最終延遲	峰次序
受質A	-1.3	-500	-1500	35	90	首先為產物
受質B	-1.3	-500	-1700	35	90	首先為產物

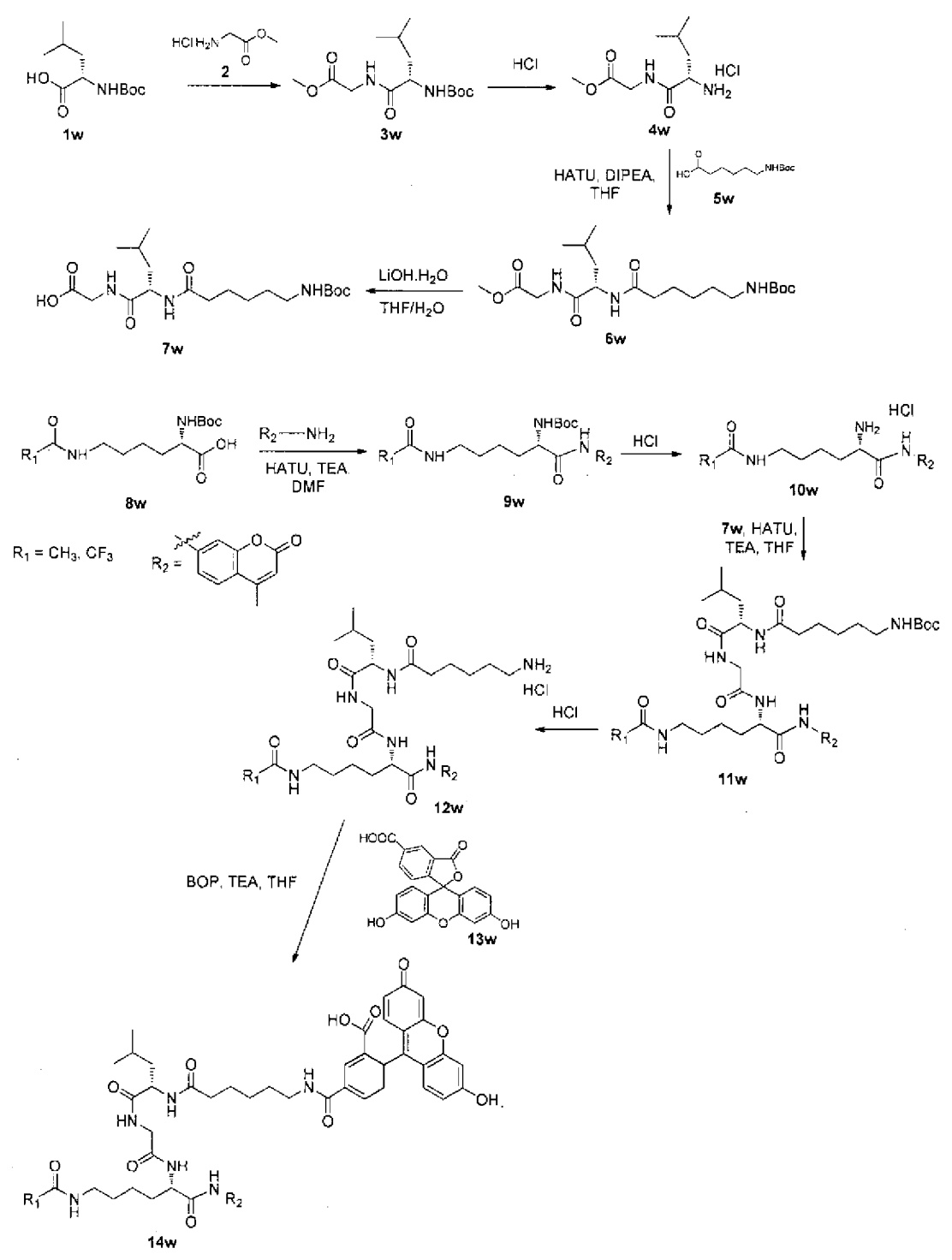
【0241】 以下為用於此分析中之HDAC及受質濃度。

HDAC	BPS目錄號	受質	受質濃度(μM)	酶儲備液(μM)	酶最終濃度(nM)	1小時時之轉化%
1	50051	受質A	2	4.82	5	27%
2	50002	受質A	2	44	3	20%
3	50003	受質A	2	7.67	5	30%
4	50004	受質B	2	26.6	0.5	38%
5	50045	受質B	2	0.567	1	17%
6	50006	受質A	2	5.66	2	29%
7	50007	受質B	2	8.97	0.5	45%
8	50008	受質B	2	12.93	0.5	22%
9	50009	受質B	2	57.99	3	25%

【0242】

受質A及B之製備：

流程1



【0243】 在一個態樣中，受質A及B如下製備。向(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊酸(1w)於THF中之溶液中添加2-胺基乙酸甲酯鹽酸鹽(2w)、Et₃N及HATU。在室溫下攪拌混合物16小時。經由矽藻土過濾反應物。反應物濾液用100 mL水稀釋且攪拌15分鐘。濾出懸浮液，用水沖洗且乾燥，得到(S)-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊酸甲酯胺基)乙酸甲

酯(**3w**)。

【0244】 在室溫下，向(*S*)-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊醯胺基)乙酸甲酯(**3w**)於1,4-二噁烷中之溶液中添加HCl於1,4-二噁烷中之5 M溶液。在室溫下攪拌反應物16小時。過濾反應混合物，得到呈經過濾固體狀之(*S*)-2-(2-胺基-4-甲基戊醯胺基)乙酸甲酯鹽酸鹽(**4w**)。

【0245】 向(*S*)-2-(2-胺基-4-甲基戊醯胺基)乙酸甲酯鹽酸鹽(**4w**)於THF中之溶液中添加6-((第三丁氧基羰基)胺基)己酸、HATU及DIPEA。在室溫下攪拌反應物18小時。接著經由矽藻土過濾混合物。在減壓下濃縮濾液且藉由管柱層析(矽膠，CH₂Cl₂/MeOH = 50/1)來純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之(*S*)-13-異丁基-2,2-二甲基-4,11,14-三側氧基-3-氧雜-5,12,15-三氮雜十七烷-17-酸甲酯(**6w**)。

【0246】 在室溫下，向(*S*)-13-異丁基-2,2-二甲基-4,11,14-三側氧基-3-氧雜-5,12,15-三氮雜十七烷-17-酸甲酯(**6w**)於THF中的溶液中添加LiOH.H₂O於水中的溶液。3小時後，濃縮反應混合物，用水稀釋且用1 N HCl水溶液酸化至約pH 4-5。攪拌混合物15分鐘且濾出所形成的白色沈澱物，用水沖洗且乾燥，得到(*S*)-13-異丁基-2,2-二甲基-4,11,14-三側氧基-3-氧雜-5,12,15-三氮雜十七烷-17-烷酸(**7w**)。

【0247】 在室溫下，向**8w**於DMF中的溶液中添加7-胺基-4-甲基-2H-吡啶-2-酮、HATU及三乙胺。在室溫下攪拌反應物2小時。添加飽和碳酸氫鈉溶液。用乙酸乙酯萃取產物。合併之有機層用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗殘餘物，得到**9w**。

【0248】 向**9w**於1,4-二噁烷中的溶液中添加HCl於1,4-二噁烷中的5 M溶液。在室溫下攪拌反應物3小時。在減壓下濃縮混合物，得到**10w**。

【0249】 向**10w**於THF中的溶液中添加**7**、HATU及三乙胺。在室溫下攪拌反應物3小時。添加飽和碳酸氫鈉溶液。用乙酸乙酯萃取產物。合併之有機層用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗物質藉由矽膠管柱(製備型HPLC)純化，得到**11w**。

【0250】 向**11w**於1,4-二噁烷中的溶液中添加HCl於1,4-二噁烷中的5 M溶液。在室溫下攪拌反應物3小時。接著濃縮反應物且在減壓下乾燥，得到**12w**。

【0251】 在室溫下，向**12w**於THF中的溶液中添加**13w**、BOP及三乙胺。在室溫下攪拌反應物22小時。接著經由矽藻土過濾混合物。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗殘餘物，得到**14w**。

【0252】 在一些實驗中，如上文所述分析本文所述化合物的組蛋白去乙酰酶抑制活性。例示性結果展示於下表中。

化合物 #	IC ₅₀ (μM)				
	HDAC1	HDAC2	HDAC3	HDAC4	HDAC5
I-1	2.190	1.510	0.061	>30	>30
II-234	5.140	4.450	0.147	ND	ND
RGFP966	3.350	3.000	0.043	ND	ND

化合物 #	IC ₅₀ (μM)			
	HDAC6	HDAC7	HDAC8	HDAC9
I-1	>30	>30	>30	>30
II-234	ND	ND	ND	ND
RGFP966	ND	ND	ND	ND

【0253】 「ND」表示「未測定」。

【0254】

實例3. 包括選擇性HDAC3抑制劑及檢查點抑制劑之組合療法

探究HDAC3抑制劑、I-1及檢查點抑制劑之組合對多種癌症的功能活性及功效。如下文所述，驚人地發現該組合對於(a) HDAC3抑制劑作為單

一藥劑可誘導主要組織相容複合體(MHC) II類蛋白質表現的癌症及(b)能夠被巨噬細胞及T細胞浸潤的癌症為有效的。

【0255】

方法

細胞培養及化合物處理供MHC II誘導用

自上海生物科學研究院(Shanghai Institutes for Biological Sciences, SIBS)或美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)獲得人類及鼠類腫瘤細胞株且在增濕的5% CO₂培育箱中在37℃下維持。所有人類細胞株來源於人類B細胞淋巴瘤：OCI-Ly19、OCI-Ly7、OCI-Ly18、RL、SU-DHL6及MD901。鼠類腫瘤細胞株具有不同來源：CT-26 (結腸癌)、RENCA (腎細胞癌)、P388D1 (單核球及巨噬細胞之淋巴母細胞)、MPC-11 (漿細胞瘤、骨髓瘤)、L5178 (胸腺淋巴瘤)及J588 (漿細胞瘤、骨髓瘤)。

【0256】 第0天，依以下細胞密度接種T25燒瓶：

細胞株	接種密度	細胞培養基
P388D1	0.4*10 ⁶ 個細胞/5 mL /瓶	RPMI1640+10%HS+丙酮酸鈉
MPC-11	0.1*10 ⁶ 個細胞/5 mL /瓶	DMEM+10% HS
CT-26	0.1*10 ⁶ 個細胞/5 mL /瓶	RPMI-1640+10%FBS
J588	0.4*10 ⁶ 個細胞/5 mL /瓶	DMEM+10% HS
L5178	0.4*10 ⁶ 個細胞/5 mL /瓶	費歇爾氏(Fischer's)+10%HS+0.1g/L 丙酮酸鈉+1.125g/L NaHCO ₃
Renca	0.1*10 ⁶ 個細胞/5 mL /瓶	DMEM+10%FBS
OCI-Ly7	1*10 ⁶ 個細胞/5 mL /瓶	IMDM+10%FBS
OCI-Ly19	1*10 ⁶ 個細胞/5 mL /瓶	RPMI1640+10%FBS
RL	1*10 ⁶ 個細胞/5 mL /瓶	RPMI1640+10%FBS
SU-DHL-6	1*10 ⁶ 個細胞/5 mL /瓶	RPMI1640+20%FBS
MD901	1*10 ⁶ 個細胞/5 mL /瓶	RPMI1640+10%FBS
OCI-Ly18	1*10 ⁶ 個細胞/5 mL /瓶	RPMI1640+10%FBS

[縮寫：RPMI = 羅斯威爾公園紀念研究所(Roswell Park Memorial

Institute)；DMEM = 杜貝科氏改良型伊格爾氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)；HS = 馬血清；FBS = 胎牛血清；IMDM = 伊斯庫氏改良型杜貝科氏培養基(Iscove's Modified Dulbecco's Medium)]

【0257】第1天，細胞用DMSO/PBS中稀釋的I-1化合物(培養基中的DMSO最終濃度為0.19%)處理。細胞用I-1化合物處理72小時。黏附細胞在37℃下用1 mL/T25瓶之細胞解離緩衝液(GIBCO)解離。將四毫升培養基添加至各燒瓶中，將樣本等分試樣用於FACS分析。對於懸浮細胞而言，將樣品等分至50 mL錐形管中用於FACS分析。

【0258】

FACS偵測人類及鼠類細胞上之MHC II (鼠類細胞上之IA/IE)

使用Vi-cell (Beckman)對細胞進行計數以測定細胞數目及存活率。用10 mL冷FACS染色緩衝液(PBS + 0.2% BSA)洗滌一次之後，抽吸液體且將細胞再懸浮於足夠的冷FACS染色緩衝液中以達到約 1×10^7 個活細胞/毫升之最終細胞密度。將每孔50微升(約500 k/孔)細胞添加至96孔u型底培養盤中且根據製造商說明書如下將細胞染色：

樣品1：未染色

樣品2：用抗MHC II抗體(PE抗人類HLA-DR，純系：G46-6，Becton Dickinson；PE抗小鼠I-A/I-E，純系：M5/114.15.2，Becton Dickinson)染色

樣品3：用同型對照物染色

【0259】細胞在4℃下避光培育1小時。向各孔中添加100 μ L冷FACS染色緩衝液且將培養盤在4℃下以1500 rpm離心3分鐘。移除上清液且以200 μ L/孔將細胞再懸浮於冷FACS染色緩衝液中且接著在4℃下以

1500 rpm離心集結3分鐘。該步驟重複2次。向各孔中添加150 μL冷FACS染色緩衝液。立即使用FACS機器分析樣品。使用BD Accuri C6軟體及FlowJo_V10分析資料。

【0260】

活體內腫瘤生長抑制 - P388D1 鼠類淋巴瘤

第0天，各小鼠(6至8週齡，DBA/2)在右下部區域皮下接種含P388D1腫瘤細胞(1×10^5)之0.1 ml PBS用於腫瘤發育。腫瘤細胞接種之後24小時開始處理。小鼠如下處理：

分組	N	處理	劑量 (mg/kg)	給藥途徑	給藥時程
1	12	I-1	50	<i>p.o.</i>	BID x 14天
2	12	媒劑(0.5% HPMC、 0.05% Tween80、7.5%卡 布迪索(Captisol))	0	<i>p.o.</i>	BID x 14天
3	12	I-1 抗PD-1 (RMP1-14)	50	<i>p.o.</i>	BID x 14天
			10	<i>i.p.</i>	BIW x 2週
4	12	抗PD-1 (RMP1-14)	10	<i>i.p.</i>	BIW x 2週

[縮寫：BIW = 每週兩次；BID = 每日兩次，間隔12小時；i.p. = 腹膜內；p.o. = 經口]

【0261】調配物：將I-1溶解於媒劑溶液中，渦旋且音波處理30分鐘或所需時間，得到均勻懸浮液，且等分至2個小瓶中供每日使用。將給藥調配物避光且每日分配。自冰箱移出給藥調配物，渦旋/攪拌/音波處理至少30分鐘或所需時間，以確保其在給藥之前為室溫均質懸浮液。抗PD-1 (RMP1-14；BioXcell)用無菌PBS稀釋用於各種用途。

【0262】觀測及資料收集：在腫瘤細胞接種之後，每日檢查動物之發病及死亡率。使用測徑規在兩個維度中量測腫瘤體積，每週三次，且使用式： $V = 0.5 a \times b^2$ 表示體積(mm^3)，其中a及b分別為腫瘤之長直徑及短

直徑。整個給藥程序以及腫瘤及體重量測係在層流櫃中進行。第11天，終止5隻小鼠/組用於FACS分析(衛星時間點)。

【0263】

取樣：

- 1)藥物動力學(PK)：在第一次處理之後2小時、衛星時間點(第11天)及最終時間點(第14天)之後，自I-1處理組(3隻小鼠/組)收集100 μl血液，接著離心，得到約50 μl血漿用於PK分析。
- 2)對於衛星組：在第11天上午給藥後2小時，收集腫瘤用於FACS分析。
- 3)自所有剩餘小鼠進行最終腫瘤取樣用於FACS分析：在最終處理之後2小時，自所有剩餘動物收集腫瘤。若腫瘤尺寸足夠，則將一部分腫瘤用於PK分析且另一部分用於最終FACS。

【0264】

活體內腫瘤生長抑制-Renca 鼠類腎細胞癌

第0天，各小鼠(6至8週齡，Balb/c)在右下部區域皮下接種含Renca腫瘤細胞(1×10^6)之0.1 ml PBS用於腫瘤發育。腫瘤細胞接種之後24小時開始處理。小鼠如下處理：

分組	N	處理	劑量 (mg/kg)	給藥 途徑	給藥時程
1	14	媒 劑(0.5% HPMC、0.05% Tween80、7.5%卡布迪索)	0	<i>p.o.</i>	BID x 28天
2	14	I-1	50	<i>p.o.</i>	BID x 28天
3	14	抗PD-1 (RMP1-14)	10	<i>i.p.</i>	BIW x 4週
4	14	I-1 抗PD-1 (RMP1-14)	50	<i>p.o.</i>	BID x 28天
			10	<i>i.p.</i>	BIW x 4週
5	10	I-1 抗PD-1 (RMP1-14)	10	<i>p.o.</i>	BID x 28天
			10	<i>i.p.</i>	BIW x 4週
6	10	I-1	3	<i>p.o.</i>	BID x 28天

分組	N	處理	劑量 (mg/kg)	給藥 途徑	給藥時程
		抗PD-1 (RMP1-14)	10	<i>i.p.</i>	BIW x 4週
7	10	抗CTLA4 (9D9)	10	<i>i.p.</i>	Q3D x 28天
8	10	I-1	50	<i>p.o.</i>	BID x 28天
		抗CTLA4 (9D9)	10	<i>i.p.</i>	Q3D x 28天

【0265】 如上文所述進行調配、觀測及取樣，其中一些群組使用第23天之衛星時間點(5隻小鼠/組)。使抗CTLA4抗體(BioXcell)在無菌PBS中稀釋用於各種用途。

【0266】

活體內腫瘤生長抑制 - CT26 鼠類結腸癌

第0天，各小鼠(6至8週齡，Balb/c)在右下部區域皮下接種含CT26腫瘤細胞(5×10^5)之0.1 ml PBS用於腫瘤發育。腫瘤細胞接種之後24小時開始處理。小鼠如下處理：

分組	N	處理	劑量 (mg/kg)	給藥 途徑	給藥時程
1	14	媒 劑(0.5% HPMC、0.05% Tween80、7.5%卡布迪索)	0	<i>p.o.</i>	BID x 21天
2	14	I-1	50	<i>p.o.</i>	BID x 21天
3	14	抗PD-1 (RMP1-14)	10	<i>i.p.</i>	BIW x 3週
4	14	I-1	50	<i>p.o.</i>	BID x 21天
		抗PD-1 (RMP1-14)	10	<i>i.p.</i>	BIW x 3週

【0267】 調配、觀測及取樣如上文所述進行，其中一些群組使用第14天之衛星時間點(5隻小鼠/組)。

【0268】

腫瘤解離及FACS染色

試劑製備

腫瘤解離套組(Miltenyi；#130-096-730)含有2瓶酶D (凍乾粉末)、1瓶酶R (凍乾粉末)、1瓶酶A (凍乾粉末)及1 ml緩衝液A。藉由將凍乾粉末在每瓶3 ml RPML 1640或DMEM中復原來製備酶D。藉由將凍乾粉末在小瓶中用2.7 ml RPMI 1640或DMEM復原來製備酶R。藉由將凍乾粉末在小瓶中用隨套組一起供應的1 ml緩衝液A復原、不過旋來製備酶A。藉由將2.35 ml RPMI 1640或DMEM、100 ul酶D、50 ul酶R及12.5 ul酶A添加至gentleMACS (Miltenyi；#130-096-334)管中來製備酶混合物。

【0269】

使用MACS腫瘤解離器進行腫瘤解離

自小鼠收集腫瘤，移除任何非腫瘤組織且在PBS中洗滌剩餘腫瘤組織。將腫瘤在PBS中切成約1 mm³塊且用PBS洗滌兩次，以300 g離心5分鐘。將腫瘤塊轉移至含有酶混合物的gentleMACS管中。接著在具有加熱器的GentleMACS™ Octo解離器(130-096-427)上，根據製造商解離程式說明書處理樣品。接著將樣品離心且通過濾網以獲得單一細胞懸浮液。接著用5 ml洗滌緩衝液將細胞懸浮液再懸浮，接著調節至 5×10^6 個細胞/毫升之細胞濃度。

【0270】

FACS染色

將細胞懸浮液添加至FACS管中且向各樣品中添加1 μ l Fc阻斷液，且樣品在冰上在暗處培育15分鐘。使靶向表面標記物之相關FACS抗體混合物在Fc阻斷緩衝液中稀釋且添加至各樣品中。使細胞在冰上在暗處染色30分鐘，且接著在PBS中洗滌兩次。將細胞再懸浮於PBS中且藉由FACS機器分析。

【0271】 為了對胞內標記物進行染色，將細胞再懸浮於固定/滲透(ThermoFisher)工作溶液中且在4℃下在暗處培育隔夜或在室溫下在暗處培育30分鐘。接著使用滲透緩衝液洗滌細胞兩次且與初級抗體一起在滲透緩衝液中在室溫下在暗處培育30分鐘。再次洗滌細胞且再懸浮於PBS中且在細胞計數器上分析。

【0272】

結果

首先，將選擇性HDAC3抑制劑I-1作為單一藥劑加以評估。如圖1中所示，I-1穩定地增加多種細胞株中之MHC II類表現(約20-100%增幅)。I-1之作用與CREBBP突變不相關(亦即，在有突變及無突變之細胞中發現的作用)且在不同腫瘤類型中觀測到(淋巴瘤與實體腫瘤)。圖4展示I-1一般不具有細胞毒性。當用10 μ M I-1處理時，二十六種同基因型細胞株亦對存活率展示最小的影響。I-1在25及50 mg/kg下具有良好耐受性，其每日經口投與兩次，間隔12小時(BID)且在低於大鼠NOAEL的水準下展示功效(無副作用水準)(圖13)。此外，I-1之耐受暴露量超過臨床HDAC 1、2、3抑制劑之耐受劑量大於4倍(圖13)。在低於NOAEL之劑量及暴露量下發現I-1之抗腫瘤功效。總而言之，此等資料表明I-1能夠上調代表多種腫瘤類型之多種細胞株之MHC II類且無毒性。

【0273】 接著，評估I-1活體外及活體內對個別腫瘤細胞株的作用。如圖2中所示，I-1引起MHC II類(IA-IE)在P388D1細胞中產生劑量反應性活體外誘導，其中約4倍多的細胞在120 nM I-1時呈陽性，且約13倍多的細胞在3 μ M I-1時呈陽性。I-1亦在具有P388D1腫瘤及來自CD3陽性浸潤已增加之經處理小鼠之腫瘤的小鼠中活體內誘導MHC II類(圖5A及圖

5B)。另外，如圖3中所示，I-1引起MHC II類(IA-IE)在RENCA細胞中產生劑量反應性活體外誘導，其中約2倍多的細胞在1 μ M I-1時呈陽性且約6倍多的細胞在3 μ M I-1時呈陽性。I-1亦在具有RENCA腫瘤及來自CD3陽性浸潤已增加之經處理小鼠之腫瘤的小鼠中活體內誘導MHC II類(圖8A及圖8B)。相比之下，I-1在CT26小鼠結腸腫瘤細胞中似乎不誘導活體外MHC II類(IA-IE)。另外，I-1在具有CT26腫瘤之小鼠中不誘導活體內TGI (腫瘤生長抑制)(圖9)。

【0274】 接著，評估展示對HDAC3抑制劑有反應之多種細胞株的免疫細胞浸潤及對檢查點抑制劑的反應。P388D1腫瘤展示免疫細胞浸潤極少(平均約0%巨噬細胞浸潤及平均約5% T細胞浸潤)。相比之下，RENCA腫瘤展示具有巨噬細胞浸潤(平均約30%)及T細胞浸潤(平均約50%)。P388D1腫瘤亦展示對檢查點抑制劑單一療法的反應最小(抗PD-1抗體小於約10% TGI且抗PD-L1抗體小於約20% TGI)。RENCA腫瘤展示為特定檢查點抑制劑單一療法(PD-1抗體，約-60% TGI)難治的且對不同檢查點抑制劑單一療法(PD-L1抗體，小於約20% TGI)的反應最小。CT26腫瘤展示為特定檢查點抑制劑單一療法(PD-L1抗體，約-40% TGI)難治的且對不同檢查點抑制劑單一療法(PD-1抗體，範圍為約10%至約79% TGI)的反應不同。

【0275】 接著，在不同腫瘤模型中評估HDAC3抑制劑與檢查點抑制劑之組合。

【0276】 I-1單獨及與檢查點抑制劑(抗PD-1抗體)組合均展示有效地治療小鼠中之P388D1腫瘤，但添加檢查點抑制劑似乎未增加功效(圖5A及5B)。不希望受理論束縛，咸信此腫瘤模型對抗PD1療法的反應最小，原

因為此腫瘤模型不能有效地募集免疫細胞浸潤物，從而解釋當將I-1與抗PD1抗體組合時，由於此腫瘤模型中參與的免疫細胞最少，因此缺乏任何額外的益處。

【0277】 I-1亦展示有效地治療小鼠中之RENCA腫瘤，且I-1與檢查點抑制劑(抗PD-1抗體)之組合展示比單獨使用的任一藥劑甚至更有效(圖6)。與P388D1腫瘤模型相比，RENCA腫瘤模型具有更強的免疫細胞基線募集，用I-1處理後，其甚至進一步增強(圖8B)。然而，儘管免疫細胞有更強的參與，但單獨抗PD1療法不足以達成顯著抗腫瘤活性(圖6)。不希望受理論束縛，當腫瘤用抗PD1療法與I-1之組合處理時，咸信腫瘤對抗PD1療法變得更敏感，原因為I-1增強RENCA腫瘤細胞上之MHC II類抗原呈遞及免疫細胞浸潤之相應增加。接著評估具有RENCA腫瘤之小鼠的個別反應且在I-1與檢查點抑制劑(抗PD-1抗體)之組合處理的個別小鼠中觀測到顯著的消退及完全反應(CR)(圖7A至7D)，其中組合治療組具有大於或等於20%的CR。

【0278】 I-1不能有效地治療小鼠中之CT26腫瘤(圖9)。作為對I-1處理的反應，CT26細胞不表現MHC II類。檢查點抑制劑(抗PD-1抗體)有效治療CT26腫瘤，但未觀測到I-1與抗PD-1抗體之組合存在額外的益處(圖9)。不希望受理論束縛，此等結果符合以下假設：MHC II類誘導及表現介導I-1活體內驅動抗腫瘤反應；單獨I-1未觀測到功效，且I-1與抗PD1處理組合因I-1在CT26腫瘤細胞上不誘導MHC II類而無額外的益處。

【0279】 接著，進一步在RENCA模型中評估HDAC3抑制劑與檢查點抑制劑之組合。I-1展示在每日兩次間隔12小時(BID)投與之10 mg/kg與3 mg/kg下為有效的且I-1與檢查點抑制劑(抗PD-1抗體)之組合使有效性增

強(圖10及11)。

【0280】最後，在RENCA模型中評估第二檢查點抑制劑(抗CTLA4抗體)與HDAC3抑制劑(I-1)之組合。當兩種療法組合使用時，抗CTLA4抗體展示可改善I-1功效(圖12)。在此實驗中，所用抗CTLA4抗體的劑量足以單獨誘導強抗腫瘤反應(圖12)。因此，使用I-1及抗CTLA4抗體所見到的適度組合益處可歸因於以下事實：單獨抗CTLA4抗體的抗腫瘤反應已如此強，以致於添加I-1的益處可能被部分地掩蓋。使用較低劑量之抗CTLA4抗體(減少抗腫瘤反應)，可觀測到I-1與抗CTLA4抗體組合存在更強的益處。

【0281】綜合而言，此等資料表明，HDAC3抑制劑(諸如I-1)與檢查點抑制劑(諸如抗PD-1或抗CTL4抗體)之組合對於某些癌症可以比單獨的任一抑制劑更有效。就對不同癌細胞株觀測到之不同作用而言，不希望受理論束縛，咸信為了使組合有效，腫瘤可能需要藉由上調MHC II類而對HDAC3抑制劑作出反應並且亦可能需要巨噬細胞及/或T細胞浸潤於腫瘤中，對於RENCA腫瘤而言，情況即如此。P388D1腫瘤中的確存在巨噬細胞及T細胞之一定浸潤，但此特定腫瘤模型生長如此快，以致於在發病之前的可利用時間窗內難以評估組合療法相對於單獨投與的I-1是否存在任何額外益處。

【0282】

實例3. 選擇性HDAC3抑制劑增加MHC II含量

對選擇性HDAC3抑制劑I-1與其他選擇性HDAC3抑制劑II-234及RGFP966進行比較。I-1、II-234及RGFP966皆展示能夠以劑量依賴性方式增加P388D1細胞中之MHC II類蛋白質含量，其中I-1具有最大活性，

繼之為II-234，接著為RGFP966（圖14及15）。此等資料證實選擇性HDAC3抑制劑能夠增加某些癌細胞中之MHC II含量。因此，預期其他選擇性HDAC3抑制劑（諸如II-234及RGFP966）與檢查點抑制劑一起發揮作用，如實例3中所述。

【0283】

其他實施例

本說明書中揭示之所有特徵可以任何組合形式組合。本說明書中揭示之各特徵可經用於相同、等效或類似目的之替代特徵置換。因此，除非另外明確說明，否則所揭示之各特徵僅為一系列等效或類似通用特徵之一個實例。

【0284】根據以上描述，熟習此項技術者可容易確定本發明之基本特徵，且在不背離其精神及範疇之情況下可對本發明作出各種變更及潤飾以使其適應多種用途及條件。因此，其他實施例亦屬於申請專利範圍內。

【0285】

等效物

儘管本文中已描述及說明若干個發明實施例，但一般技術者將容易設想多種其他方法及/或結構來執行功能及/或獲得本文所述之結果及/或一或多種優點，且此類變更及/或潤飾中之每一者視為屬於本文所述之本發明實施例之範疇內。更一般而言，熟習此項技術者將容易瞭解，本文所述之所有參數、尺寸、材料及組態均意欲為例示性的且實際參數、尺寸、材料及/或組態將視利用本發明教示內容之一或多種特定應用而定。熟習此項技術者將認識到，或僅使用常規實驗便能夠確定本文所述之特定發明實施例的許多等效物。因此，應理解，前述實施例僅為了舉例而呈現且在隨

附申請專利範圍及其等效物之範疇內，本發明實施例可以不同於特定描述及主張之其他方式來實施。本發明之發明實施例係有關本文所述之各個別特徵、系統、物品、材料、套組及/或方法。另外，若兩種或更多種此類特徵、系統、物品、材料、套組及/或方法彼此間無不一致，則此類特徵、系統、物品、材料、套組及/或方法之任何組合包括於本發明之發明範疇內。

【0286】 如本文所定義及使用之所有定義應理解為高於辭典定義、以引用方式所併入之文獻中的定義及/或所定義術語之普通含義。

【0287】 本文所揭示之全部參考文獻、專利及專利申請案根據各自所引述之主題、以引用之方式併入，在一些情況下可涵蓋整個文獻。

【0288】 除非有明確相反指示，否則如說明書及申請專利範圍中所使用，不定冠詞「一(a/an)」應理解為意謂「至少一個」。

【0289】 如本文在說明書及申請專利範圍中所使用，片語「及/或」應理解為意謂如此關聯之元件中的「任一者或兩者」，亦即，元件在一些情況下連結地存在且在其他情況下分離地存在。使用「及/或」列舉的多個元件應以相同方式解釋，亦即，如此關聯之「一或多個」元件。可視情況存在除了藉由「及/或」子句所具體標識之元件之外的其他元件，無論與具體標識之彼等元件相關或無關。因此，作為一個非限制性實例，提及「A及/或B」當結合諸如「包含」之開放端語言使用時，在一個實施例中，可以僅指A（視情況包括除了B之外的元件）；在另一個實施例中，可以僅指B（視情況包括除了A之外的元件）；在又另一個實施例中，可以指A與B（視情況包括其他元件）等。

【0290】 如說明書及申請專利範圍中所用，「或(or)」應理解為具有

與上文所定義之「及/或」相同的含義。舉例而言，當在清單中分列各項時，「或」或「及/或」應解釋為包括性的，亦即，不僅包括多個元件或元件清單中之至少一者，而且包括超過一者，及視情況存在的其他未列項。相反，僅明確指出的術語，諸如「……中之唯一者」或「……中之恰好一者」或當在申請專利範圍中使用時，「由……組成」係指包括多個元件或元件清單中之恰好一個元件。一般而言，如本文所用，術語「或」當前面具有排他性術語(諸如「任一」、「……中之一者」、「……中之唯一者」或「……中之恰好一者」)時，僅應解釋為指示排他性替代物(亦即，「一者或另一者，但非兩者」)。當用於申請專利範圍中時，「主要由……組成(Consisting essentially of)」應具有其如在專利法領域中所使用之普通含義。

【0291】 如說明書及申請專利範圍中所用，片語「至少一個」在提及一或多個元件之清單時，應該理解為意謂選自元件清單之任一或多個元件中的至少一個元件，但不一定包括元件清單內具體所列之每一個元件中之至少一者且不排除元件清單中之任何元件組合。此定義亦允許可視情況存在除片語「至少一個」所指之元件之清單內具體標識之元件之外的元件，無論與具體標識的彼等元件相關或無關。因此，作為一個非限制性實例，「A及B中之至少一者」(或等效地「A或B中之至少一者」或等效地「A及/或B中之至少一者」)在一個實施例中可指至少一個(視情況包括超過一個) A而不存在B (且視情況包括除了B之外的元件)；在另一實施例中，指至少一個(視情況包括超過一個) B而不存在A (且視情況包括除了A之外的元件)；在又另一實施例中，指至少一個(視情況包括超過一個) A及至少一個(視情況包括超過一個) B (且視情況包括其他元件)等。

【0292】 亦應理解，除非截然相反地指示，否則在本文所主張之包括超過一個步驟或操作之任何方法中，該方法之步驟或操作之順序無需侷限於敘述該方法之步驟或操作之順序。

【0293】 在申請專利範圍中以及在上述說明書中，所有過渡性片語，諸如「包含」、「包括」、「攜有」、「具有」、「含有」、「涉及」、「擁有」、「由……構成」及其類似片語，應理解為開放端的，亦即，意謂包括但不限於。僅過渡片語「由……組成」及「主要由……組成」應分別為封閉或半封閉過渡片語，如美國專利局專利審查程序手冊(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures)第2111.03節中所闡述。



201938149

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

用於治療癌症的選擇性組蛋白去乙酰酶3 (HDAC3)抑制劑及免疫治療劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF A SELECTIVE HISTONE DEACETYLASE 3 (HDAC3) INHIBITOR AND AN IMMUNOTHERAPY AGENT FOR THE TREATMENT OF CANCER

【中文】

本發明之態樣係關於使用選擇性組蛋白去乙酰酶3 (HDAC3)抑制劑治療癌症的組合物、套組及方法。在一些態樣中，該等組合物、套組及方法係關於選擇性HDAC3抑制劑與免疫治療劑(例如免疫檢查點抑制劑)之組合使用。

【英文】

Aspects of the disclosure relate to compositions, kits, and methods for the treatment of cancer that utilize a selective histone deacetylase 3 (HDAC3) inhibitor. In some aspects, the compositions, kits, and methods relate to use of a selective HDAC3 inhibitor in combination with an immunotherapy agent (*e.g.*, an immune checkpoint inhibitor).

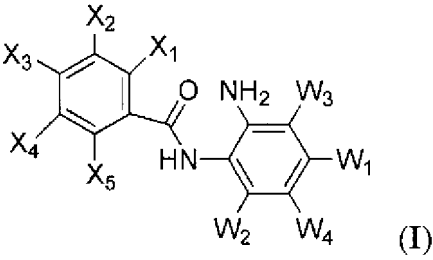
【指定代表圖】

圖6

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種用於治療有需要之個體之癌症的醫藥組合物，其包含：

選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；及

視情況存在之醫藥學上可接受之賦形劑；

其中：

該選擇性HDAC3抑制劑的量有效地增加主要組織相容複合體 (MHC) II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

有需要之該個體已投與免疫治療劑；且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地治療該癌症。

【第2項】

一種用於治療有需要之個體之癌症的醫藥組合物，其包含：

免疫治療劑；及

視情況存在之醫藥學上可接受之賦形劑；

其中：

有需要之該個體已投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

並且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地治療該癌症。

【第3項】

如請求項1或2之醫藥組合物，其進一步包含額外醫藥劑，其中該額外醫藥劑不同於該選擇性HDAC3抑制劑及該免疫治療劑。

【第4項】

一種套組，其包含：

包含選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑的第一容器，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性，且其中該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

包含免疫治療劑之第二容器；及

使用該選擇性HDAC3抑制劑及該免疫治療劑之說明書。

【第5項】

一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：

向有需要之該個體投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；及

向有需要之該個體投與免疫治療劑；

其中：

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

投與該選擇性HDAC3抑制劑的步驟係在投與該免疫治療劑之步驟之

前、同時或之後；且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地治療該癌症。

【第6項】

一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向有需要之該個體投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3之活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；

其中：

有需要之該個體已投與免疫治療劑；

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

並且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地治療該癌症。

【第7項】

一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向有需要之該個體投與免疫治療劑，其中：

有需要之該個體已投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

並且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地治療該癌症。

【第8項】

一種在有需要之個體中抑制癌細胞增殖或誘導癌細胞死亡的方法，其包含：

向有需要之該個體投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；及

向有需要之該個體投與免疫治療劑；

其中：

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

投與該選擇性HDAC3抑制劑的步驟係在投與該免疫治療劑之步驟之前、同時或之後；且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地抑制該等癌細胞增殖或誘導該等癌細胞死亡。

【第9項】

一種在有需要之個體中抑制癌細胞增殖或誘導癌細胞死亡的方法，其包含向有需要之該個體投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；

其中：

有需要之該個體已投與免疫治療劑；

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

並且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地抑制該等癌細胞增殖或誘導該等癌細胞死亡。

【第10項】

一種在有需要之個體中抑制癌細胞增殖或誘導癌細胞死亡的方法，其包含向有需要之該個體投與免疫治療劑；

其中：

有需要之該個體已投與選擇性組蛋白去乙醯酶3 (HDAC3)抑制劑，其中該選擇性HDAC3抑制劑抑制HDAC3的活性大於抑制不為HDAC3之組蛋白去乙醯酶的活性；

該選擇性HDAC3抑制劑之量有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現；

並且

該選擇性HDAC3抑制劑與該免疫治療劑之組合量有效地抑制該等癌細胞增殖或誘導該等癌細胞死亡。

【第11項】

如請求項1至3中任一項之醫藥組合物或如請求項5至10中任一項之方法，其中該組合量增強有需要之該個體之免疫系統的活化。

【第12項】

如請求項1至3及11中任一項之醫藥組合物或如請求項5至11中任一項之方法，其中該組合量比無該免疫治療劑之量的該選擇性HDAC3抑制劑

之量且比無該選擇性HDAC3抑制劑之量的該免疫治療劑之量更有效。

【第13項】

如請求項1至3及11至12中任一項之醫藥組合物或如請求項5至12中任一項之方法，其中該免疫治療劑係經口、局部、藉由注射或藉由植入來投與有需要之該個體。

【第14項】

如請求項1至3及11至13中任一項之醫藥組合物或如請求項5至13中任一項之方法，其中該癌症包含編碼cAMP反應元件結合蛋白(CREB)結合蛋白(CREBBP)或EIA相關蛋白p300 (EP300)之基因中的突變，且其中該突變與該MHC II類蛋白質之表現減少相關。

【第15項】

如請求項1至3及11至14中任一項之醫藥組合物或如請求項5至14中任一項之方法，其中該癌症與MHC II類蛋白質之表現減少相關。

【第16項】

如請求項1至3及11至15中任一項之醫藥組合物或如請求項5至15中任一項之方法，其中該癌症為能夠募集巨噬細胞及/或T細胞之癌症。

【第17項】

如請求項1至3及11至16中任一項之醫藥組合物或如請求項5至16中任一項之方法，其中該癌症為能夠募集CD8⁺、CD3⁺及/或CD4⁺細胞之癌症。

【第18項】

如請求項1至3及11至17中任一項之醫藥組合物或如請求項5至17中任一項之方法，其中該癌症為能夠募集巨噬細胞及/或T細胞之癌症，且其中

該募集可藉由標記該癌症中之巨噬細胞及/或T細胞，視情況經由對該癌症之樣品進行活檢且標記該活檢樣品中之巨噬細胞及/或T細胞來偵測。

【第19項】

如請求項18之醫藥組合物或如請求項18之方法，其中該募集可藉由標記該癌症中之CD8⁺、CD3⁺及/或CD4⁺細胞、視情況經由對該癌症之樣品進行活檢且標記該活檢樣品中之CD8⁺、CD3⁺及/或CD4⁺細胞來偵測。

【第20項】

如請求項1至3及11至19中任一項之醫藥組合物或如請求項5至19中任一項之方法，其中該癌症為腎癌、黑色素瘤、乳癌、非小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、頭頸癌、霍奇金氏淋巴瘤或膀胱癌。

【第21項】

如請求項20之醫藥組合物或請求項20之方法，其中該癌症為腎癌。

【第22項】

如請求項1至3及11至21中任一項之醫藥組合物、如請求項4之套組或如請求項5至21中任一項之方法，其中該選擇性HDAC3抑制劑在活體外酶抑制分析中抑制HDAC3的活性為抑制不為HDAC3之組蛋白去乙酰酶之活性的至少5倍。

【第23項】

如請求項1至3及11至22中任一項之醫藥組合物、如請求項4及22中任一項之套組或如請求項5至22中任一項之方法，其中該選擇性HDAC3抑制劑在該活體外分析中抑制HDAC3之活性為抑制不為HDAC3之各種組蛋白去乙酰酶之活性的至少5倍。

【第24項】

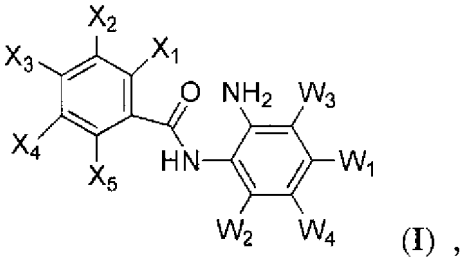
如請求項1至3及11至23中任一項之醫藥組合物或如請求項5至23中任一項之方法，其中該選擇性HDAC3抑制劑之量活體外有效地增加MHC II類蛋白質在至少一種癌細胞中的表現。

【第25項】

如請求項1至3及11至24中任一項之醫藥組合物或如請求項5至24中任一項之方法，其中該選擇性HDAC3抑制劑經口投與有需要之該個體。

【第26項】

如請求項1至3及11至25中任一項之醫藥組合物、如請求項4、22及23中任一項之套組或如請求項5至25中任一項之方法，其中該選擇性HDAC3抑制劑為式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥，其中：

W₁、W₂、W₃及W₄各自獨立地選自氫、氟、氯、溴、CF₃、CH₃及氬，其限制條件為W₁、W₂、W₃或W₄中之至少一者不為氫；

X₁及X₅各自獨立地選自氫、鹵素及C₁-C₃烷基；

X₂、X₃及X₄各自獨立地選自氫、鹵素、OR⁵、C(O)R⁶、OS(O)_pR⁷、NR³R⁴、NR¹C(O)R²、NR¹S(O)_pR⁷、S(O)_qR¹⁰、C(O)OR¹¹、C(O)NR¹²R¹³、OC(O)OR¹⁴、OC(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁷C(O)OR¹⁸、NR¹⁹C(O)NR²⁰R²¹、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₄-C₈環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷

基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^a 取代且 X_2 、 X_3 及 X_4 中之一或兩者為氫；

R^a 係選自鹵素、 OR^{25} 、 C_1 - C_8 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $NR^{26}C(O)R^{27}$ 及 $NR^{28}R^{29}$ ；或

X_2 及 X_3 或 X_4 及 X_3 與其所連接之原子一起形成選自以下之環： C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環未經取代或經一或多個 R^v 取代，

R^v 係選自鹵素、 OR^{25} 、 C_1 - C_8 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $NR^{26}C(O)R^{27}$ 、 $NR^{28}R^{29}$ 、 $S(O)_qR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 及 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ ；

R^1 及 R^{26} 各自獨立地選自氫及 C_1 - C_8 烷基；

R^2 係選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^b 取代；

R^{27} 係選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^b 取代；

R^b 係選自鹵素、 C_1 - C_8 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^{25} 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯

基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^{b1} 取代；

R^{b1} 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^3 及 R^4 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^g 取代；

R^{28} 及 R^{29} 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^g 取代；

R^g 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^h 取代；

R^h 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^5 及 R^{25} 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環、3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^c 取代；

R^c 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、

NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環、3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^d 取代；

R^d 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SOCH_3 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 NH_2 、 NHCH_3 及 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^e 係選自氫、 OR^{25} 、 C_1 - C_8 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環及3至8員飽和或部分飽和雜環；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^e 取代；

R^e 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環、3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^f 取代；

R^f 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SOCH_3 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 NH_2 、 NHCH_3 及 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^7 係選自 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環及3至8員飽和或部分飽和雜環；其中該烷基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^i 取代；

R^i 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 NHCH_3 及 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^{10} 各自獨立地選自 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環；其中該烷

基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^j 取代；

R^j 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^{11} 係選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^k 取代；

R^k 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環、3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^{k1} 取代；

R^{k1} 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^l 取代；

R^l 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^m 取代；

R^m 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、

SOCH_3 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 NH_2 、 NHCH_3 及 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^{14} 係選自 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基及芳族環；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基及芳族環未經取代或經一或多個 R^n 取代；

R^n 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環、3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^{n1} 取代；

R^{n1} 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 NHCH_3 及 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^{15} 及 R^{16} 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^o 取代；

R^o 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^p 取代；

R^p 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SOCH_3 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 NH_2 、 NHCH_3 及 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^{17} 及 R^{19} 各自獨立地選自氫及 C_1 - C_8 烷基；

R^{18} 係選自 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和雜環；其中

該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜芳族環、雜環及芳族環未經取代或經一或多個 R^q 取代；

R^q 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環、3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^{q1} 取代；

R^{q1} 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；

R^{20} 及 R^{21} 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^r 取代；

R^r 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 $CHCF_2$ 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^s 取代；

R^s 係選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 及 $N(CH_3)_2$ ；且

p 及 q 各自獨立地選自0、1及2。

【第27項】

如請求項26之醫藥組合物、如請求項26之套組或如請求項26之方法，其中：

W_1 、 W_2 、 W_3 及 W_4 各自獨立地選自氫及氟，其限制條件為至少 W_1 不

為氫；

X_3 係選自鹵素、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^a 取代；

X_2 及 X_4 各自獨立地為氫或鹵素，其限制條件為 X_2 及 X_4 中之一或兩者為氫；

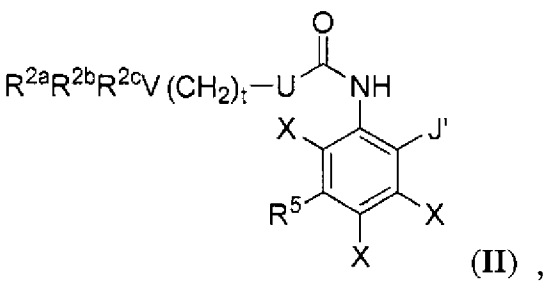
R^b 係選自鹵素、 C_1 - C_8 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^{25} 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基、芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^{b1} 取代；

R^{28} 係選自 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^g 取代；

R^{29} 係選自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基、芳族環、3至8員雜芳族環，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳族環、雜芳族環及雜環未經取代或經一或多個 R^g 取代；且

R^g 係選自 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3 - C_8 環烷基、 C_4 - C_8 環烯基，及3至8員飽和或部分飽和雜環，其中該環烷基、環烯基及

抑制劑為式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥，其中：

U係選自單鍵、 $\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f}-\text{CR}^{2g}\text{R}^{2h}$ 、 NR^{2d} 、 $\text{NR}^{2d}-\text{NR}^{2d'}$ 及O；

J'係選自 NH_2 、OH及SH；

V係選自C及N，其限制條件為當V為N時， R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 中之一者不存在；

X係選自氫、氘、甲基、 CF_3 及鹵素；

R^{2a} 係選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基；

R^{2b} 係選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基；

R^{2c} 係選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基；

R^{2d} 係選自 NH_2 、氫及 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基；

$\text{R}^{2d'}$ 係選自 NH_2 、氫及 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基；

R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 及 R^{2h} 各自獨立地選自氫、鹵素及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

或 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成=O；

或 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基環、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基環，或3至8員飽和或部分不飽和雜環，且其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 不存在或選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基，另外其中該環烷基、環烯基及雜環未經取代或經一或多個 R^x 取代；

或 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 及 R^{2d} 中之兩者結合在一起形成 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基環、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基環，或3至8員飽和或部分不飽和雜環，且其餘 R^{2a} 、 R^{2b}

或 R^{2c} 選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 C_1-C_8 烷基，或 R^{2d} 為氫、 NH_2 或 C_1-C_8 烷基，另外其中該環烷基、環烯基及雜環未經取代或經一或多個 R^x 取代；

或 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成芳族或雜芳族環且其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 不存在，其限制條件為當 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者形成芳族環且其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 不存在時，當 t 為0時， U 不為單鍵，另外其中該芳族及雜芳族環未經取代或經一或多個 R^x 取代；

或 R^{2e} 與 R^{2f} 或 R^{2g} 與 R^{2h} 結合在一起形成 $=O$ ；

或兩個相鄰碳原子上之 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 及 R^{2h} 中之兩者結合在一起，連同該等相鄰碳原子之間的鍵一起形成碳碳雙鍵；

或兩個相鄰碳原子上之 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 及 R^{2h} 中之兩者結合在一起，連同其所連接之間插原子一起，形成3至8員飽和或部分飽和環；

各 R^x 獨立地選自 $(CH_2)_zNH_2$ 、 $(CH_2)_zNHR^3$ 、 $(CH_2)_zNR^3R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳族環、 $(CH_2)_z$ -雜環、羥基、鹵素、 C_1-C_8 烷基、 $(C_1-C_8$ 烷基) CF_3 、 $(C_1-C_8$ 烷基) OH 、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_zC(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NR^3R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ 及 $(CH_2)_zNR^4C(O)R^4$ ；

或與環烷基、環烯基或雜環之同一碳原子連接的兩個 R^x 結合在一起形成 $=O$ ；

或兩個 R^x 結合在一起形成 C_3-C_8 環烷基環、 C_4-C_8 環烯基環或3至8員飽和或部分不飽和雜環，另外其中該環烷基、環烯基及雜環未經取代或經一或多個 R^z 取代；

或兩個 R^x 結合在一起形成芳族環或雜芳族環，另外其中該芳族及

雜芳族環未經取代或經一或多個 R^z 取代；

各 R^z 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_4 烷基、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 及 $C(O)CH_3$ ；

R^3 係選自 C_1 - C_8 烷基及 $O(C_1$ - C_8 烷基)；

R^4 係選自 C_1 - C_8 烷基及 CF_3 ；

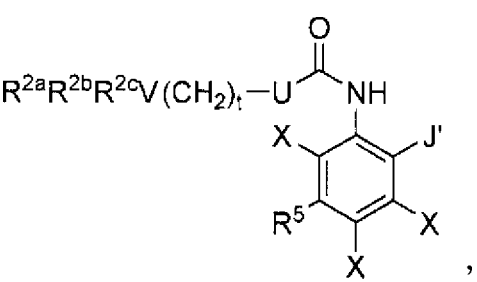
R^5 係選自氫、氖、鹵素、OH、 OCH_3 、 CF_3 、 CH_3 及環丙基；

t係選自0、1及2，且

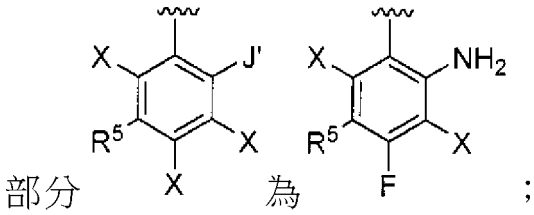
z係選自0、1、2及3。

【第31項】

如請求項1至3及11至25中任一項之醫藥組合物、如請求項4、22及23中任一項之套組或如請求項5至25中任一項之方法，其中該選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥，其中：



U係選自單鍵及 NR^{2d} ；

V係選自C及N，其限制條件為當V為N時， R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 中之一者不存在；

各X獨立地選自氫、氖、甲基、 CF_3 及鹵素；

R^{2a} 係選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 C_1-C_8 烷基；

R^{2b} 係選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 C_1-C_8 烷基；

R^{2c} 係選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 C_1-C_8 烷基；

R^{2d} 係選自 NH_2 及 C_1-C_8 烷基；

其限制條件為：

R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成 C_3-C_8 環烷基環、 C_4-C_8 環烯基環，或含有1、2、3或4個氮原子的3至8員飽和或部分不飽和雜環，且其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 不存在或選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 C_1-C_8 烷基，其中：

由 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成的該環烷基環經兩個或更多個 R^x 取代，其中兩個 R^x 結合在一起形成經一或多個 R^z 取代或未經取代的 C_3-C_8 環烷基環、 C_4-C_8 環烯基環，或3至8員飽和或部分不飽和雜環，另外其中該環烯基環及雜環未經取代或經一或多個 R^z 取代；或形成芳族環或雜芳族環，另外其中該芳族環及雜芳族環為單環或雙環，且未經取代或經一或多個 R^z 取代；且

由 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成的該環烯基環及由 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成的雜環未經取代或經一或多個 R^x 取代；

或 R^{2d} 與 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之一者結合在一起形成3至8員飽和或部分不飽和雜環，且：其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 係選自氫、鹵素、OH、 NH_2 及 C_1-C_8 烷基，或其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成 $=O$ ；其中該雜環未經取代或經一或多個 R^x 取代；

或 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者結合在一起形成芳族或雜芳族環且其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 不存在，其限制條件為當 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 中之兩者形成芳族或雜芳族環且其餘 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 不存在時，U不為單鍵，其中：該芳族環為單環、雙環或三環，且未經取代或經一或多個 R^x 取代；且該雜芳族環為單環或雙環，且未經取代或經一或多個 R^x 取代；

各 R^x 獨立地選自 $(CH_2)_zNH_2$ 、 $(CH_2)_zNHR^3$ 、 $(CH_2)_zNR^3R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳族環、 $(CH_2)_z$ -雜環、羥基、鹵素、 C_1 - C_8 烷基、 $(C_1$ - C_8 烷基) CF_3 、 $(C_1$ - C_8 烷基) OH 、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_zC(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NR^3R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ 及 $(CH_2)_zNR^4C(O)R^4$ ，其中該芳族環為單環、雙環或三環，且該雜環為3至8員；

或與環烷基、環烯基或雜環之同一碳原子連接的兩個 R^x 結合在一起形成=O；

或兩個 R^x 結合在一起形成 C_3 - C_8 環烷基環、 C_4 - C_8 環烯基環或3至8員飽和或部分不飽和雜環，其中該環烷基環、環烯基環及雜環未經取代或經一或多個 R^z 取代；

或兩個 R^x 結合在一起形成芳族環或雜芳族環，其中：該芳族環為單環、雙環或三環，且未經取代或經一或多個 R^z 取代；且該雜芳族環為單環或雙環，且未經取代或經一或多個 R^z 取代；

各 R^z 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 OH 、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 及 $C(O)CH_3$ ；

R^3 為 C_1 - C_8 烷基；

Ar'/Het'為：

(i) 苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自視情況經1至3個 R^p 取代；其限制條件為該苯基、吡啶基或嘧啶基上之連至U的連接點與該苯基、吡啶基或嘧啶基上之連至醯胺羰基的連接點彼此間不會在該苯基、吡啶基或嘧啶基上產生1,2-關係；其中 R^p 在每次出現時獨立地選自H、F、氯、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 及 $OCHF_2$ ；

(ii) 選自吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、異噁唑基及異噻唑基的5員雜芳基，其中之每一者視情況經1至3個 R^p 取代；其限制條件為該5員雜芳基上之連至U的連接點及該5員雜芳基上之連至醯胺羰基的連接點彼此間不會在該5員雜芳基上產生1,2-關係；

(iii) 8員、9員或10員雙環雜芳基，其選自苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲哚基、異吲哚酮基、吲哚嗪基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻嗪基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基、喹啉基及喹啶基；其中之每一者視情況經1-3個 R^p 取代；

R_1 為：

- (i) 氫；或
- (ii) 視情況經1至3個 R^q 取代的C6-C10芳基；或
- (iii) 包括5至10個環原子的單環或雙環雜芳基，其視情況經1至3個 R^q 取代；其中1至4個環原子為獨立地選自O、N、N-H、N- R^q 及S的雜原子；或
- (iv) 包括4至10個環原子的雜環基，其視情況經1至3個 R^q 取代；其

中1至4個環原子為獨立地選自O、N、N-H、N-R^q及S的雜原子；且
R^q在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

鹵素；

C1-C6烷基；氟(C1-C6)烷基；

羥基；

羥基(C₁-C₄)烷基；

C1-C6烷氧基；氟(C1-C6)烷氧基；

(C1-C6烷基)C(O)-；

(C1-C6烷基)NH-；(C1-C6烷基)₂N-；

-N*(R^{q'})₂，其中R^{q'}-N*-R^{q'}一起形成具有5或6個環原子的飽和環，其中除N*環原子之外的1或2個環原子視情況為獨立地選自NH、N(烷基)、O或S的雜原子；

甲醯基；甲醯基(C1-C4)烷基；氰基；氰基(C1-C4)烷基；

苯甲基；苯甲氧基；

雜環基-(C0-C6)烷基，其中該雜環基部分包括5或6個環原子，其中1或2個環原子為獨立地選自NH、N(烷基)、O或S的雜原子，且當存在該烷基部分時，該烷基部分充當連至R₁之連接點；或者在C0烷基的情況下，雜環基碳環原子充當雜環基之連至R₁的連接點；

苯基或包括5至6個環原子的雜芳基，其中1至4個環原子為獨立地選自O、N、N-H、N-R^{q''}及S的雜原子，其中之每一者視情況經1至3個R^{q''}取代；

SO₂-(C1-C6)烷基；SO-(C1-C6)烷基；及

硝基；

R^q 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

鹵素；

C1-C6烷基；氟(C1-C6)烷基；

羥基；

羥基(C₁-C₄)烷基；

C1-C6烷氧基；氟(C1-C6)烷氧基；

(C1-C6烷基)C(O)-；

(C1-C6烷基)NH；(C1-C6烷基)₂N-；

甲醯基；甲醯基(C₁-C₄)烷基；氰基；氰基(C₁-C₄)烷基；

苯甲基；苯甲氧基；

雜環基-(C₀-C₆)烷基，其中該雜環基部分包括5或6個環原子，其中1或2個環原子為獨立地選自NH、N(烷基)、O或S的雜原子，且當存在該烷基部分時，該烷基部分充當連至R₁之連接點；或者在CO烷基的情況下，雜環基碳環原子充當該雜環基之連至R₁的連接點；

苯基或包括5至6個環原子的雜芳基，其中1至4個環原子為獨立地選自O、N、N-H、N-(C1-C6烷基)及S的雜原子；

SO₂-(C1-C6)烷基；SO-(C1-C6)烷基；及

硝基；

U為：

(i) =CR^r，其中=CR^r中之碳原子與Cy中之環原子雙鍵鍵結，從而形成環外雙鍵；或

(ii) -U'-C(R^s)₂-或-C(R^s)₂-U'-；

其中：

R' 為氫、F、C1-C6烷基、氟(C1-C6)烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基或氰基，

R^s 在每次出現時獨立地選自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6環烷基、 NH_2 、OCO-(C1-C6烷基)、OCO-(C3-C6環烷基)、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基，及氰基；或

R^s -C- R^s 一起形成C3-C6環烷基或包括3至6個環原子的雜環基，其中雜環基環原子之一係選自O； $S(O)_m$ ，其中m為0-2及 NR'' ；

R'' 在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^v$ 、 $C(=O)O(C1-C6烷基)$ 、 $C(=O)N(R'')_2$ 及 SO_2-R^v ，

其中 R^v 係選自C1-C6烷基、 CH_2 -(包括5至10個環原子的雜芳基)、 CH_2 -(C6-C10芳基)及C6-C10芳基；且 R'' 在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、 CH_2 -(包括5至10個環原子的雜芳基)、 CH_2 -(C6-C10芳基)及C6-C10芳基，其中 R^v 及 R'' 中之該芳基及雜芳基部分可以視情況經一或多個獨立選擇之取代基取代，該等取代基選自F、C1-C6烷基、氟(C1-C6)烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基及氰基；

U' 為一鍵；O； NR'' ； $S(O)_m$ ； CH_2 ；或 $U''-CH_2-$ ；

其中 U'' 為O； NR'' ；或 $S(O)_m$ 且m為0-2；

Cy 為C4-C10環烷基或包括4至10個環原子的飽和雜環基，其中1至3個雜原子獨立地選自N-H、 $NR^{x'}$ 及 $S(O)_m$ ；

m為0-2； $R^{x'}$ 定義為 $R^{q''}$ ；且Cy視情況經1至3個 R^x 取代；且

R^x 在每次出現時獨立地選自F、OH、C1-C6烷基、氟(C1-C6)烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基及氰基；且其中

若該雜環基含有二級胺作為其結構之一部分，則：

- (i) V經由該雜環基之二級胺部分中之氮連接；且
- (ii) U經由Cy環碳原子連接至Cy；其中U與該Cy環碳之間的鍵為單鍵或雙鍵；且
- (iii) 連接至U的該Cy環碳原子與連接至V的Cy環氮原子不相鄰；

V為：

- (i) $-V'-C(R^y)_2-$ 或 $-C(R^y)_2-V'-$ ；或
- (ii) O、 NR^z 或 $S(O)_m$ ，其中m為0-2；或
- (iii) $-CH=CH-$ 、 $C=O$ 、 $C(R^y)_2-C(=O)$ 、 $-C(=O)-C(R^y)_2$ 、 $-SO_2NR^z$ 、 NR^zSO_2 、 $-C(=O)NR^z$ 或 $NR^zC(=O)$ ；其中：

R^y 在每次出現時獨立地選自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6環烷基、 NH_2 、 $OCO-(C1-C6\text{烷基})$ 、 $OCO-(C3-C6\text{環烷基})$ 、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基，及氰基；或

R^y-C-R^y 一起形成C3-C6環烷基或包括3至6個環原子的雜環基，其中一個雜環原子係選自O； $S(O)_m$ 及 NR^{aa} ，且m為0-2；

R^z 及 R^{aa} 在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^v$ 、 $C(=O)O(C1-C6\text{烷基})$ 、 $C(=O)N(R^w)_2$ 及 SO_2-R^v ，其中 R^v 係選自C1-C6烷基、 CH_2- (包括5至10個環原子的雜芳基)、 $CH_2-(C6-C10\text{芳基})$ ，及C6-C10芳基；且 R^w 在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、 CH_2- (包括5至10個環原子的雜芳基)、 $CH_2-(C6-C10\text{芳基})$ 及C6-C10芳基；

V'為一鍵；O； NR^u ； $S(O)_m$ ； $-C(O)-O-(CR^y_2)_{0-2}-$ 、 $-(CR^y_2)_{0-2}-O-$

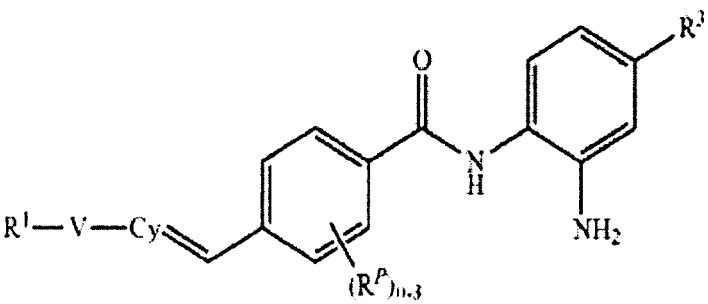
C(O)-、C(R^y)₂、C(R^y)₂-C(R^y)₂；或-(R^y)₂-V"；或V"-C(R^y)₂-；其中V"為O；NR^z；或S(O)_m，且m為0-2；其中R"在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、-C(=O)H、-C(=O)R^y、C(=O)O(C1-C6烷基)、C(=O)N(R^w)₂及SO₂-R^y，其中R^y係選自C1-C6烷基、CH₂-(包括5至10個環原子的雜芳基)、CH₂-(C6-C10芳基)及C6-C10芳基，且R^y在每次出現時獨立地選自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6環烷基、NH₂、OCO-(C1-C6烷基)、OCO-(C3-C6環烷基)、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基及氰基；

R₂係選自H、F、Cl、CF₃、CF₂CF₃、CH₂CF₃、OCF₃、OCHF₂、苯基；經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、OH、C1-C6烷基、氟(C1-C6)烷基C3-C6環烷基、NH₂、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基及氰基；噻吩基；噻唑基；及吡唑-1-基；且

R₃為F。

【第34項】

如請求項33之醫藥組合物、如請求項33之套組或如請求項33之方法，其中該選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合物：



其中：

R³為F；

R^p為Cl或F；

Cy為具有4至8個環原子的飽和雜環基，其中至少一個雜原子為

NH或N(C₁₋₆烷基)，以分別形成二級胺或三級胺，且視情況，一或兩個其他雜原子獨立地選自由O、NH及N(C₁₋₆烷基)組成之群；其中Cy中之環原子鍵結至環外雙鍵；

V為C(R^y)₂；

各R^y獨立地選自由以下組成之群：H、F、C₁₋₆烷基及C₃₋₆環烷基；

R^l為H、苯基或單環或雙環雜芳基，其中該苯基及雜芳基各視情況經1至3個R_q取代；且

R^q獨立地為鹵素、OH、C₁₋₆烷基、氟(C₁₋₆烷基)、羥基(C₁₋₄烷基)、C₁₋₆烷氧基，或氟(C₁₋₆烷氧基)；

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥。

【第35項】

如請求項33之醫藥組合物、如請求項33之套組或如請求項33之方法，其中該選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合物：

基；其中該C₆₋₁₀芳基及苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯基各自在一個鄰位經NH₂取代及在其他位置經m個獨立選擇的R^z基團取代；

L²係選自直鏈C₄₋₆伸烷基及直鏈C₄₋₆伸烯基，其中該直鏈C₄₋₆伸烷基或直鏈C₄₋₆伸烯基中之1或2個碳原子視情況經獨立地選自由以下組成之群的基團置換：-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-及-NR^a-；

各R^a獨立地選自由H及C₁₋₃烷基組成之群；

Cy¹選自由C₆₋₁₀芳基及C₁₋₉雜芳基組成之群；

其中之每一者經n個獨立選擇之R^y基團取代；

L¹為一鍵；

R¹為H或C₁₋₄烷基；

各R^y獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、硝基、羥基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆鹵烷基羰基、C₆₋₁₀芳基羰基、C₁₋₆烷基磺醯基、磺醯胺基、C₁₋₆烷基硫基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二-C₁₋₆烷基胺甲醯基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基羰基-(C₁₋₄烷基)胺基、C₁₋₆烷氧基羰基胺基、胺基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基、C₃₋₇環烷基、C₂₋₆雜環烷基、苯基、C₁₋₆雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、C₂₋₆雜環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基，及C₁₋₆雜芳基-C₁₋₄烷基；其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二-C₁₋₆烷基胺甲醯基、C₁₋₆烷基-羰基胺基、C₁₋₆烷基羰基-(C₁₋₄烷基)胺基、C₁₋₆烷氧基羰基胺基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷

基胺基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之 $R^{y'}$ 基團取代；且其中該 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 雜環烷基、苯基、 C_{1-6} 雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基及 C_{1-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之 $R^{y''}$ 基團取代；

其限制條件為僅一個 R^y 選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 雜環烷基、苯基、 C_{1-6} 雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基，及 C_{1-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基；

各 R^z 獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基-(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷氧基羰基胺基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 雜環烷基、苯基、 C_{1-6} 雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基及 C_{1-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二- C_{1-6} 烷基胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基-(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之 $R^{z'}$ 基團取代；且其中該 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 雜環烷基、苯基、 C_{1-6} 雜芳基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基- C_{1-4} 烷基及 C_{1-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之 $R^{z''}$ 基團取代；

其限制條件為僅一個 R^z 選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{3-7}

環烷基、C₂₋₆雜環烷基、苯基、C₁₋₆雜芳基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₄烷基、C₂₋₆雜環烷基-C₁₋₄烷基、苯基-C₁₋₄烷基及C₁₋₆雜芳基-C₁₋₄烷基；

各R^{y'}及R^{z'}獨立地選自由以下組成之群：羥基、氰基、硝基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、胺基、C₁₋₄烷基胺基及二-C₁₋₄烷基胺基；

各R^{y''}及R^{z''}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、胺基、C₁₋₄烷基胺基及二-C₁₋₄烷基胺基；

當Cy¹為C₁₋₉雜芳基時，n為選自0、1、2、3及4的整數，且當Cy¹為C₆₋₁₀芳基時，n為選自由1、2、3及4組成之群的整數；且

m為選自由0、1、2及3組成之群的整數；

其限制條件為該化合物不為N-(7-(2-胺基苯基胺基)-7-側氧基庚基)聯苯-3-甲醯胺、N-(7-(2-胺基苯基胺基)-7-側氧基庚基)聯苯-4-甲醯胺；或N-(7-(2-胺基苯基胺基)-7-側氧基庚基)-6-苯基菸鹼醯胺。

【第38項】

如請求項37之醫藥組合物、如請求項37之套組或如請求項37之方法，其中該選擇性HDAC3抑制劑為：

- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；
- N-(2-胺基-4-氟苯基)-6-(噻唑-2-基羰基胺基)己醯胺；
- N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基-5-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟苯甲醯胺
- N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟苯甲醯胺；
- N-(2-胺基-5-氟苯基)-6-(噻唑-2-基羰基胺基)己醯胺；
- N-(6-(2-胺基-5-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟-N-甲基苯甲醯胺；
 N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-4-甲基苯甲醯胺；
 N-(7-(2-胺基苯基胺基)-7-側氧基庚基)-4-甲基苯甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)苯并呋喃-2-甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)吡啶甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)菸鹼醯胺；
 N-(6-(2-胺基-5-甲氧基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；
 N-(2-(3-(2-胺基苯基胺基)-3-側氧基丙氧基)乙基)-4-甲基苯甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基-4-氟-5-(哌啶-1-基)苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯
 甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基-5-苯氧基苯基胺基)-6-側氧基己基)菸鹼醯胺；
 N-(7-(4-胺基聯苯-3-基胺基)-7-側氧基庚基)菸鹼醯胺；
 N-(7-(2-胺基-5-(噻吩-2-基)苯基胺基)-7-側氧基-庚基)菸鹼醯胺；
 N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟苯甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氯苯甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3,4-二氯苯甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲氧基-苯甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-氯苯甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(二甲基胺基)苯甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-第三丁-苯甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-硝基苯甲醯胺；
 N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-硝基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氰基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3,5-二氯苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)噻吩-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-5-氟-4-(哌啶-1-基)苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-羥基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2,4-二胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4,5-二甲基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氯苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟-5-(1H-吡唑-1-基)苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-溴苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(4-胺基苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基胺基)-6-側氧基-己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟-5-嗎啉基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(3-胺基萘-2-基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)噻唑-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基噻唑-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-甲基噻唑-2-甲醯胺；

N-(2-(3-(2-胺基苯基胺基)-3-側氧基丙基胺基)乙基)-4-甲基苯甲醯

胺；

- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2,4-二氯苯甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(甲基磺醯基)苯甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-胺磺醯基-苯甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)異菸鹼醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)吡嗪-2-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)噻嗪-4-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)呋喃-2-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)呋喃-3-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)噻吩-2-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)噻吩-3-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)異噁唑-5-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)噻唑-4-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(哌啶-1-基)異菸鹼醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-苯基-1H-吡唑-5-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)苯并呋喃-2-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)苯并[d]噻唑-6-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲醯

胺；

- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)喹啉-6-甲醯胺；
- N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)喹啉-7-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-(1H-四唑-5-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(1H-四唑-5-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-(噻吩-3-基)異噁唑-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-5-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-環丙基-異噁唑-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)異喹啉-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)喹啉-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)吡啶-4-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)喹啉-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)噻唑-5-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(1H-吡咯-1-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基-2-(吡啶-2-基)噻唑-5-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-5-甲基噻唑-2-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-2,6-二甲氧基菸鹼醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-4-(甲基磺醯基)苯甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-5-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)苯并[d]噻唑-6-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-2-(哌啶-1-基)異菸鹼醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)異噁唑-5-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-5-苯基-4H-吡唑-3-甲醯胺；

N-(5-(2-胺基苯基胺基)-5-側氧基戊基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)異噁唑-5-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-乙基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-乙基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3,4-二甲基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-丙基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-異丙基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-環丙基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(羥基甲基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(二甲基胺基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2,4-二氟苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯

胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-乙氧基-1H-吡啶-2-甲醯

胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氯-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-氟-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-氯-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-7-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-7-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-7-氟-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-6-(二甲基胺基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-2-

甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-甲醯

胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-氯-1-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1,5-二甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-乙基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-(二甲基胺基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-7-甲氧基-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-甲基-1H-吡啶-6-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-(三氟甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(三氟甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-乙氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(乙基胺基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-7-氯-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2,4-二甲基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(二氟甲基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(2-羥基丙-2-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(氮雜環丁-1-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-嗎啉基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-氯苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3,4-二氟苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-環己基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(甲氧基甲基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-4-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-5-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-7-甲醯胺；

2-烯丙基-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(2,2,2-三氟乙醯基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-乙氧基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-丙氧基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(乙基硫基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(甲基磺醯基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-氰基苯甲醯胺；

2-乙醯基-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-苯甲醯基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)聯苯-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(二氟甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-氟苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-甲氧基-苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2-溴苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲氧基-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-7-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-6-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(甲基胺基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(環丙基胺基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-6-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-乙氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-6-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-甲基-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-5-氯-1H-吡啶-3-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-1H-吡啶-6-甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-3-烯基)-4-甲基苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-3-烯基)-4-甲氧基苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-3-烯基)-4-氟苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-3-烯基)-3-氯苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-4-烯基)-4-嗎啉基苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-4-烯基)-4-(二甲基胺基)苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-4-烯基)-4-甲氧基苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-4-烯基)-3-氯苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-4-烯基)-4-氟苯甲醯胺；

(E)-N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己-4-烯基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-(二氟甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-氰基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-嗎啉基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-乙氧基苯甲醯胺；或

N-(6-(2-胺基苯基胺基)-6-側氧基己基)-3-硝基苯甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥。

【第39項】

如請求項37之醫藥組合物、如請求項37之套組或如請求項37之方法，其中該選擇性HDAC3抑制劑為：

N-(2-胺基-4-氟苯基)-6-(噻唑-2-基羰基胺基)己醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-氟-N-甲基苯甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)苯并呋喃-2-甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)吡啶甲醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟苯基胺基)-6-側氧基己基)菸鹼醯胺；

N-(6-(2-胺基-4-氟-5-(哌啶-1-基)苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

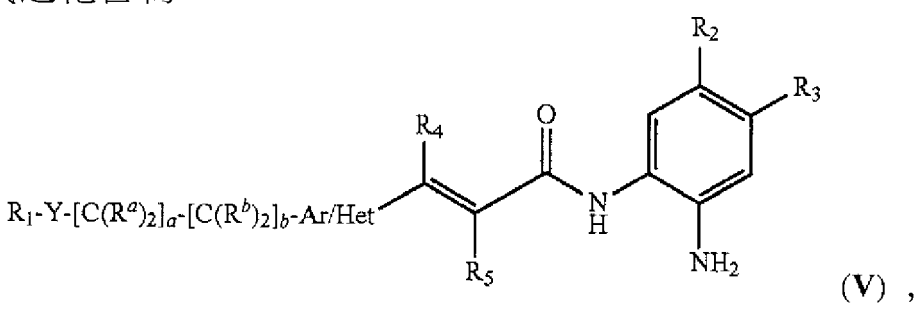
N-(6-(2-胺基-4-氟-5-(1H-吡唑-1-基)苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；或

N-(6-(2-胺基-4-氟-5-嗎啉基苯基胺基)-6-側氧基己基)-4-甲基苯甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥。

【第40項】

如請求項1至3及11至25中任一項之醫藥組合物、如請求項4、22及23中任一項之套組或如請求項5至25中任一項之方法，其中該選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合物：



其中

Ar/Het係選自由以下組成之群：吡唑基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、異噁唑基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基及1,2,4-三唑基；

Y為一鍵、 $CR^c=CR^d$ 、O、 NR^e 或 $S(O)_m$ ；

a為1-3；

b為0-3；

m為0-2；

R^a 及 R^b 在每次出現時獨立地選自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6環烷基、 NH_2 、 $\text{OCO}-(\text{C1-C6烷基})$ 、 $\text{OCO}-(\text{C3-C6環烷基})$ 、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基及氰基；

R^c 及 R^d 中之每一者獨立地選自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C5環烷基、 NH_2 、 $\text{OCO}-(\text{C1-C6烷基})$ 、 $\text{OCO}-(\text{C3-C5環烷基})$ 、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基及氰基；

R^e 在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^h$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C1-C6烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$ 、 $\text{SO}-\text{R}^h$ ，其中 R^h 係選自C1-C6烷基、 $\text{CH}_2-(\text{具有5至10個環原子的雜芳基})$ 、 $\text{CH}_2-(\text{C6-C10芳基})$ 及C6-C10芳基；且 R^i 在每次出現時獨立地選自H、C1-C6烷基、 $\text{CH}_2-(\text{具有5至10個環原子的雜芳基})$ 、 $\text{CH}_2-(\text{C6-C10芳基})$ 及C6-C10芳基且 R^h 及 R^i 中之芳基或雜芳基部分可以視情況經一或多個獨立選擇之取代基取代，該等取代基選自由以下組成之群：F、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基及氰基；

R_4 及 R_5 中之每一者獨立地選自H、C1-C6烷基及F；

R_1 為：

(i) 氫；或

(ii) C6-C10芳基，其視情況經1至3個 R^o 取代；或

(iii) 具有5至10個環原子的單環或雙環雜芳基，其視情況經1至3個 R^o 取代；其中1至4個環原子為獨立地選自O、N、N-H、N- R^o 及S的雜原子；或

(iv) 具有4至10個環原子的雜環基，其視情況經1至3個 R^o 取代；其

中1至4個環原子為獨立地選自O、N、N-H、N-R^o及S的雜原子；且

R^o在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素；C1-C6烷基；氟(C1-C6烷基)；羥基；羥基(C1-C4烷基)；C1-C6烷氧基；氟(C1-C6烷氧基)；(C1-C6烷基)C(O)-；(C1-C6烷基)NH-；(C1-C6烷基)₂N-；甲醯基；甲醯基(C1-C4烷基)；氰基；氰基(C1-C4烷基)；苯甲基；苯甲氧基；SO₂-(C1-C6烷基)；SO-(C1-C6烷基)；及硝基；

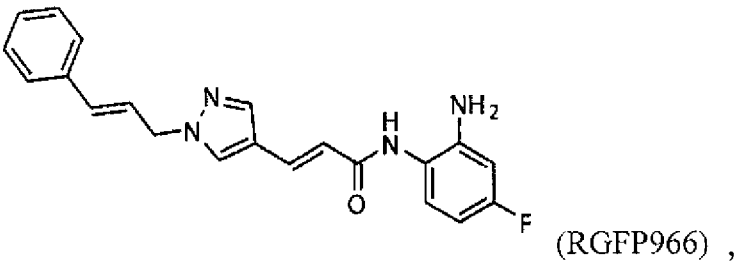
R₂係選自H、F、Cl、CF₃、CF₂CF₃、CH₂CF₃、OCF₃、OCHF₂、苯基；經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、OH、C1-C6烷基、氟(C1-C6)烷基C3-C6環烷基、NH₂、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基及氰基；噻吩基；噻唑基；及吡唑-1-基；且

R₃為F；

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥。

【第41項】

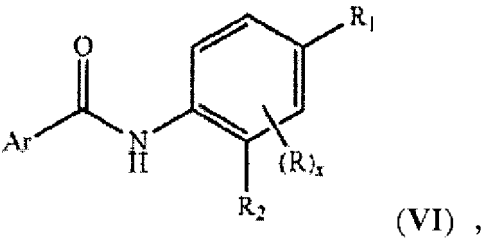
如請求項40之醫藥組合物、如請求項40之套組或如請求項40之方法，其中該選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥。

【第44項】

如請求項1至3及11至25中任一項之醫藥組合物、如請求項4、22及23中任一項之套組或如請求項5至25中任一項之方法，其中該選擇性HDAC3抑制劑為下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥，其中：

Ar為未經取代或經取代之苯基、未經取代或經取代之吡嗪基、未經取代或經取代之嘧啶基、未經取代或經取代之吡啶基、未經取代或經取代之喹啉基、未經取代或經取代之異喹啉基、未經取代或經取代之喹啉基或未經取代或經取代之喹啉基；

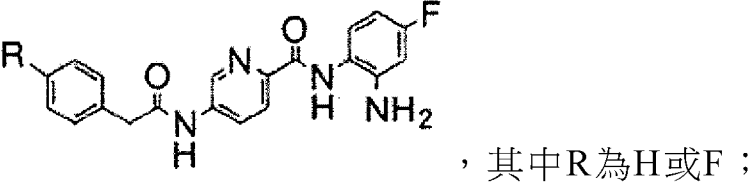
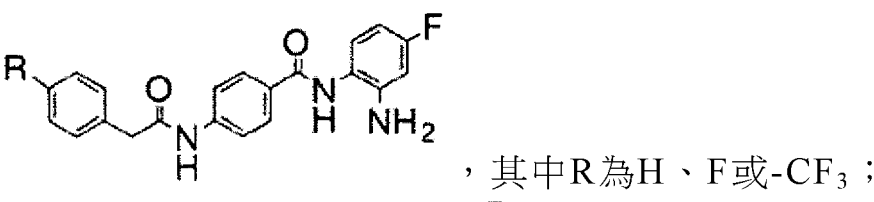
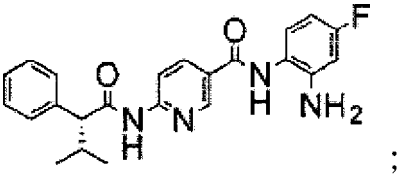
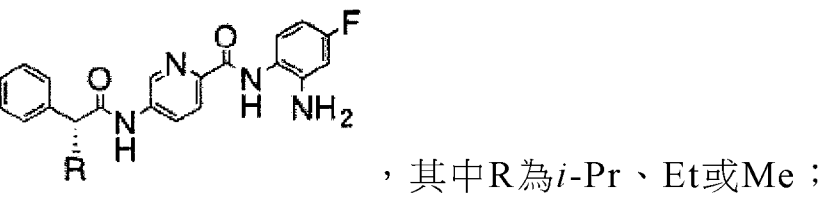
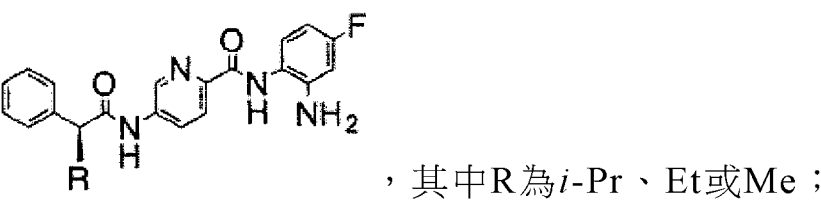
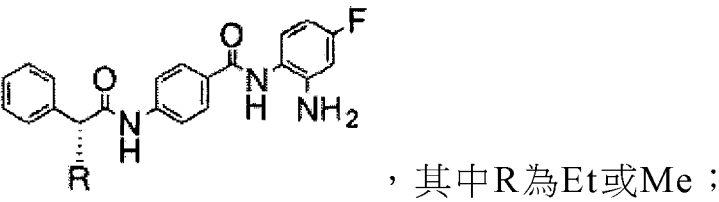
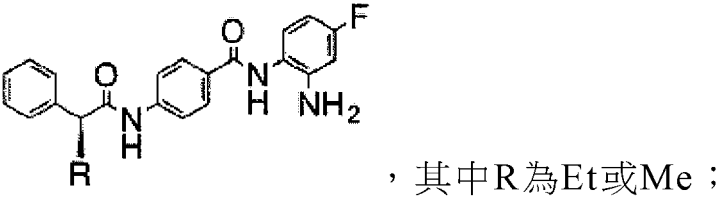
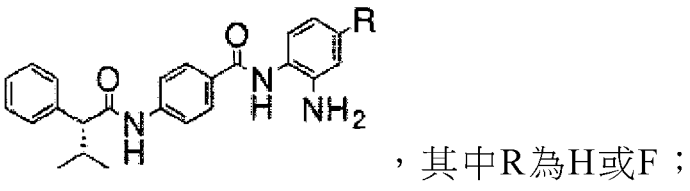
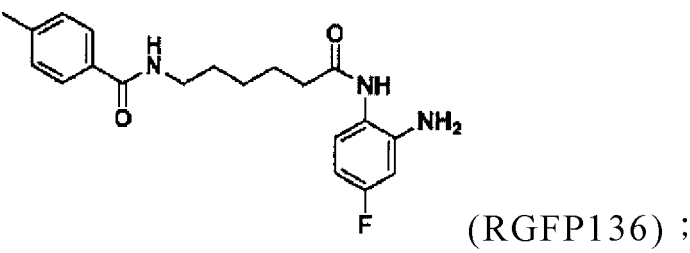
R₁及R₂各自獨立地為H、羥基、氰基、鹵素、未經取代或經取代之胺基、未經取代或經取代之C₁-C₆烷基，或未經取代或經取代之C₁-C₆烷氧基；

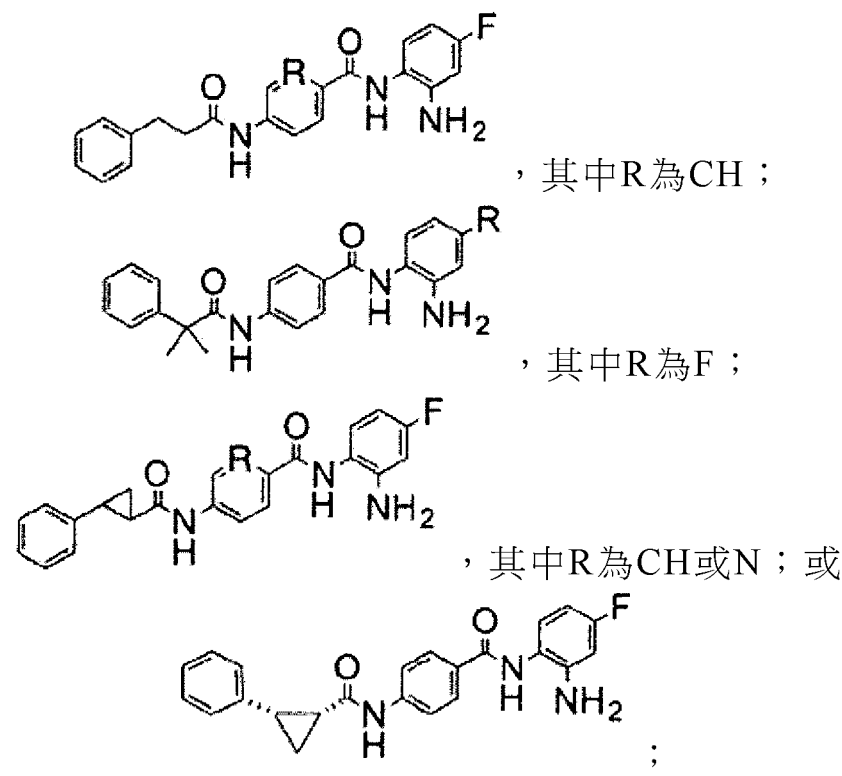
各R獨立地為羥基、氰基、鹵素、未經取代或經取代之胺基、未經取代或經取代之C₁-C₆烷基、未經取代或經取代之C₁-C₆烷氧基，或未經取代或經取代之C₆-C₁₀芳基；及

x為0、1、2或3；

其限制條件為當Ar為未經取代之吡嗪基時，x不為0。

【第45項】





或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或前藥。

【第48項】

如請求項1至3及11至47中任一項之醫藥組合物、如請求項4、22、23及26至47中任一項之套組或如請求項5至47中任一項之方法，其中該免疫治療劑之量有效地增強有需要之該個體中之針對MHC II類抗原的免疫反應。

【第49項】

如請求項1至3及11至48中任一項之醫藥組合物、如請求項4、22、23及26至48中任一項之套組或如請求項5至48中任一項之方法，其中該免疫治療劑為免疫檢查點抑制劑。

【第50項】

如請求項49之醫藥組合物、如請求項49之套組或如請求項49之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為程式化細胞死亡1蛋白質(PD-1)抑制劑。

【第51項】

如請求項49之醫藥組合物、如請求項49之套組或如請求項49之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為程式化細胞死亡1蛋白質配位體1 (PD-L1) 抑制劑。

【第52項】

如請求項49之醫藥組合物、如請求項49之套組或如請求項49之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA-4) 抑制劑。

【第53項】

如請求項49之醫藥組合物、如請求項49之套組或如請求項49之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域3 (TIM3) 抑制劑、淋巴球活化基因-3 (LAG3) 抑制劑、含有V集域的T細胞活化抑制因子1 (VTCN1或B7-H4) 抑制劑、分化叢集276 (CD276或B7-H3) 抑制劑、B及T淋巴球弱化子(BTLA) 抑制劑、半乳糖凝集素-9 (GAL9) 抑制劑、檢查點激酶1 (Chk1) 抑制劑、腺苷A2A受體(A2AR) 抑制劑、吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO) 抑制劑、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR) 抑制劑，或T細胞活化之V域Ig抑制因子(VISTA) 抑制劑。

【第54項】

如請求項49至53中任一項之醫藥組合物、如請求項49至53中任一項之套組或如請求項49至53中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為蛋白質或肽。

【第55項】

如請求項49至54中任一項之醫藥組合物、如請求項49至54中任一項之套組或如請求項49至54中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為

針對抑制性檢查點分子的單株抗體。

【第56項】

如請求項55之醫藥組合物、如請求項55之套組或如請求項55之方法，其中該抑制性檢查點分子為程式化細胞死亡1蛋白質(PD-1)、程式化細胞死亡1蛋白質配位體1 (PD-L1)或細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA-4)。

【第57項】

如請求項55之醫藥組合物、如請求項55之套組或如請求項55之方法，其中該抑制性檢查點分子為T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域3 (TIM3)、淋巴球活化基因-3 (LAG3)、含有V集域的T細胞活化抑制因子1 (VTCN1或B7-H4)、分化叢集276 (CD276或B7-H3)、B及T淋巴球弱化子 (BTLA)、半乳糖凝集素-9 (GAL9)、檢查點激酶1 (Chk1)、腺苷A2A受體 (A2AR)、吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO)、殺手細胞免疫球蛋白樣受體 (KIR)，或T細胞活化之V域Ig抑制因子(VISTA)。

【第58項】

如請求項49至53中任一項之醫藥組合物、如請求項49至53中任一項之套組或如請求項49至53中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為小分子，其中該小分子之分子量不大於1,500 g/mol。

【第59項】

如請求項50之醫藥組合物、如請求項50之套組或如請求項50之方法，其中該PD-1抑制劑為尼沃單抗(nivolumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、MEDI-0680、REGN2810或AMP-224。

【第60項】

如請求項51之醫藥組合物、如請求項51之套組或如請求項51之方法，其中該PD-L1抑制劑為阿特珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、阿維魯單抗(avelumab)或CA-170。

【第61項】

如請求項52之醫藥組合物、如請求項52之套組或如請求項52之方法，其中該CTLA-4抑制劑為伊匹單抗(ipilimumab)或曲美單抗(tremelimumab)。

【第62項】

如請求項1至3及11至61中任一項之醫藥組合物、如請求項4、22、23及26至61中任一項之套組或如請求項5至61中任一項之方法，其中以重量計，該選擇性HDAC3抑制劑之量相對於該免疫治療劑之量的比率在0.1與10之間，包括端點。

