



(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 201514153 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：103109425

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl. : C07D239/26 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61P25/14 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/14 美國

61/785,759

(71)申請人：CHDI 基金會股份有限公司 (美國) CHDI FOUNDATION, INC. (US)

美國

(72)發明人：多明格斯 賽莉亞 DOMINGUEZ, CELIA (US)；穆諾茨 艾格納西歐 (ES)；博蒙特 瓦里 BEAUMONT, VAHRI (GB)；貝柯尼 瑪麗亞 BECONI, MARIA (US)；布爾里 羅蘭 BUERLI, ROLAND W. (CH)；豪漢 亞蘭 HAUGHAN, ALAN F. (GB)；路克赫斯特 克里斯多夫 LUCKHURST, CHRISTOPHER A. (GB)；沃爾麥克 WALL, MICHAEL (IE)；拉菲 吉爾斯 RAPHY, GILLES (FR)；湯瑪斯 貝絲 THOMAS, BETH (GB)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：1 共 71 頁

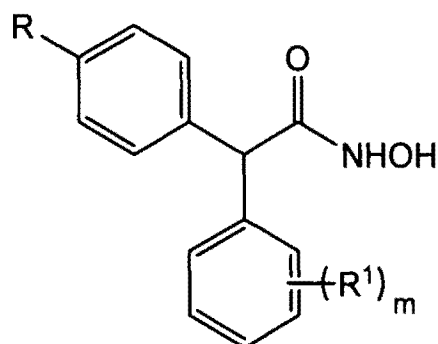
(54)名稱

組蛋白去乙酰酶抑制劑及組成物，暨其使用之方法

HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS AND COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

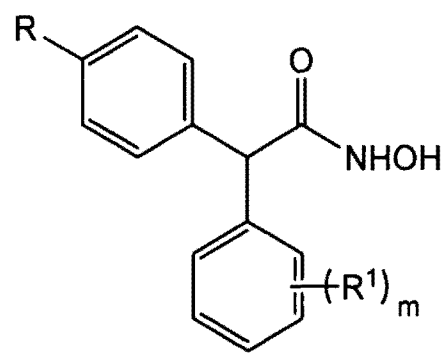
(57)摘要

本申請提供了某些式 I 的組蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑、其組成物及其使用之方法。



式 I

Provided are certain histone deacetylase (HDAC) inhibitors of Formula I, compositions thereof, and methods of their use.



Formula I

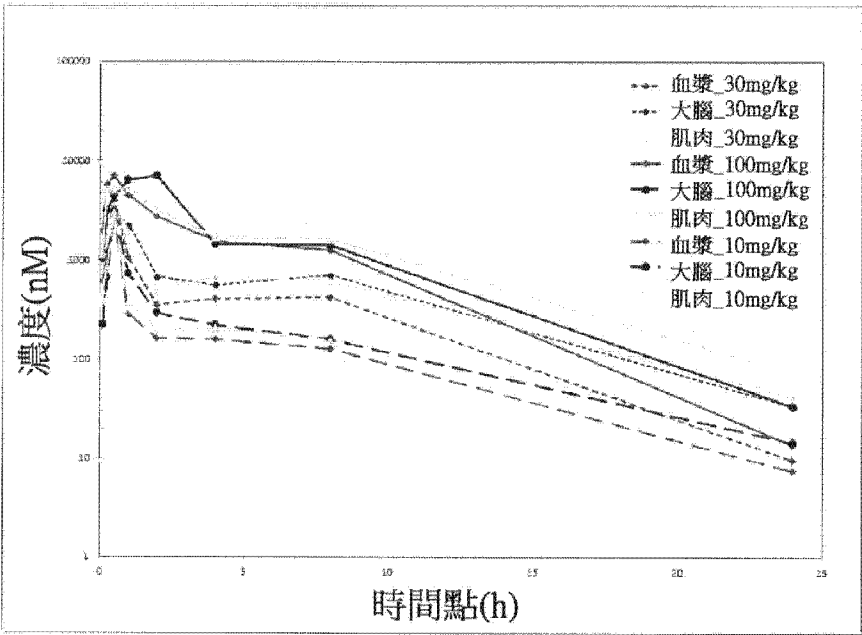
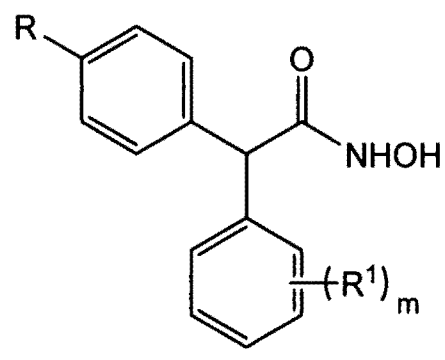


圖 1



式 I

發明摘要

※ 申請案號：103109425

C07D239/26 (2006.01)

※ 申請日：103/03/14

※ IPC 分類：A61K31/505 (2006.01)

A61P25/14 (2006.01)

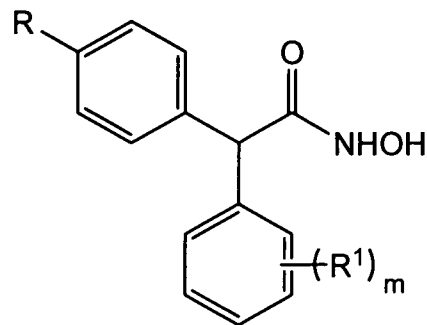
【發明名稱】(中文/英文)

組蛋白去乙醯酶抑制劑及組成物，暨其使用之方法

HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS AND
COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

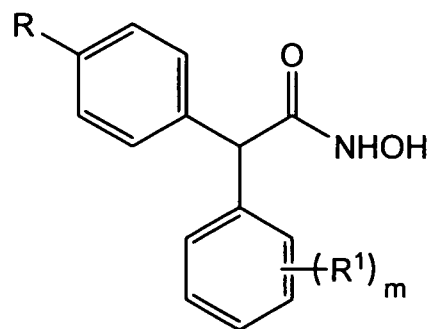
本申請提供了某些式 I 的組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、其組成物及其使用之方法。



式 I

【英文】

Provided are certain histone deacetylase (HDAC) inhibitors of Formula I, compositions thereof, and methods of their use.



Formula I

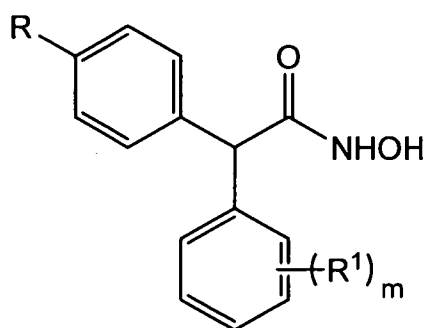
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式 I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

組蛋白去乙醯酶抑制劑及組成物，暨其使用之方法

HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS AND COMPOSITIONS
AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】本申請主張於 2013 年 3 月 14 日申請的美國臨時申請案第 61/785,759 號的優先權，在此將其全部內容併入作為參考。

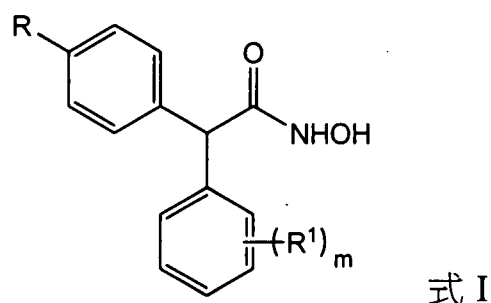
【0002】本申請提供特定之組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制化合物、其組成物及其使用之方法。

【先前技術】

【0003】組蛋白去乙醯酶(HDAC)是含鋅的酶，其催化移除位於接近核小體組蛋白胺基末端簇生的離胺酸殘基的 ϵ -胺基末端的乙醯基。有 11 種已知的金屬依賴性人類組蛋白去乙醯酶，根據其輔結構域的結構分為四類。第 I 類包括 HDAC1、HDAC2、HDAC3 及 HDAC8，具有與酵母 RPD3 之同源性。HDAC4、HDAC5、HDAC7 及 HDAC9 屬於第 IIa 類，與酵母 HDAC1 有同源性。HDAC6 及 HDAC10 含有兩個催化位點，被歸類為第 IIb 類，而 HDAC11 在其催化中心有保守性殘基，該保守性殘基為第 I 類和第 II 類去乙醯酶所共用，有時被放在第 IV 類。

【發明內容】

【0004】本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中：

R 係為 1 或 2 個獨立地選自鹵素、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 鹵代烷基中之基團取代的嘧啶；

每個 R¹ 獨立地選自鹵素、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 鹵代烷基；以及
m 為 1、2 或 3。

【0005】本發明還提供一種醫藥組成物，其中包含本文所述的化合物或其醫藥學上可接受之鹽和至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。本發明還提供了一種製備醫藥組成物的方法，其中所述醫藥組成物包含本文所述的化合物或其醫藥學上可接受之鹽和至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0006】本發明還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由至少一種組蛋白去乙醯酶介導的病症或障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的本申請案所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0007】在本說明書中使用時，下述字、詞及符號通常旨在具有下面給定的含義，除非它們所用的上下文另有說明。

【0008】不是在兩個字母或符號之間的破折號(「-」)用於表示取代基的連接點。例如，-CONH₂ 經由碳原子來連接。

【0009】「C₁-C₄ 烷基」表示具有 1-4 個碳原子的直鏈和支鏈。C₁-C₄ 烷基的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基和第

三丁基。

【0010】術語「鹵代」包括氟代、氯代、溴代和碘代，術語「鹵素」包括氟、氯、溴和碘。

【0011】術語「C₁-C₄」鹵烷基是指其中 1-5 個氫原子被鹵素取代的 C₁-C₄ 烷基。C₁-C₄ 鹵烷基的非限制性實例包括-CF₃、-CHF₂、-CFH₂ 和 -CH₂CF₃。

【0012】本申請所述化合物包括但不限於它們的光學異構體、外消旋體和它們的其它混合物。在這些情況下，單一的對映異構體或非對映異構體即光學活性形式可經由不對稱合成或經由對外消旋體進行拆分來得到。外消旋體可例如經由常規方法(例如在拆分劑(resolving agent)存在下進行結晶)或色譜法(例如使用對掌性高效能液相層析(HPLC)柱)來拆分。另外，上述化合物包括具有碳-碳雙鍵的化合物的 Z-形式和 E-形式(或順式形式和反式形式)。當本申請所述化合物以多種互變異構形式存在時，術語「化合物」旨在包括所述化合物的所有互變異構形式。上述化合物還包括晶體形式，包括多晶型物和包合物。類似地，術語「鹽」旨在包括所述化合物的所有互變異構形式和晶體形式。

【0013】「醫藥上可接受之鹽」包括但不限於與無機酸的鹽，例如鹽酸鹽、磷酸鹽、焦磷酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、硝酸鹽等；及與有機酸的鹽，例如蘋果酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、枸橼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、2-羥基乙基磺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、烷酸鹽例如乙酸鹽、HOOC-(CH₂)_n-COOH(其中 n 為 0-4)鹽等。類似地，醫藥上可接受之陽離子包括但不限於鈉、鉀、鈣、鋁、鋰和銨。

【0014】另外，若以酸加成鹽形式得到本申請所述化合物，則游

離鹼可經由對所述酸加成鹽的溶液進行鹼化來得到。相反地，若產物為游離鹼，則加成鹽特別是醫藥上可接受之加成鹽可如下得到：按照由鹼化合物製備酸加成鹽的常規操作，將所述游離鹼溶解在適當的有機溶劑中並使用酸處理溶液。本領域技術人員知曉可用於製備無毒藥用加成鹽的各種合成方法學。

【0015】本申請使用的術語「基團」、「殘基」或「片段」具有相同含義，旨在表示分子中可與分子中的鍵或其它片段連接的官能團或片段。

【0016】術語「活性劑」用於表示具有生物學活性的化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，「活性劑」為具有藥物用途的化合物或其醫藥上可接受之鹽。例如，活性劑可為抗神經變性治療劑。

【0017】術語「治療有效量」是指當給藥於人類或非人類患者以有效提供治療益處例如緩解症狀、減緩疾病進展或預防疾病的量，例如治療有效量可以為足以減少對抑制 HDAC 活性有響應的疾病的症狀的用量。

【0018】本申請使用的術語「組蛋白去乙醯酶」和「HDAC」旨在表示以下酶的家族中的任意一員，所述酶從蛋白質(例如組蛋白或微管蛋白)的離胺酸殘基的 ϵ -胺基中除去 N^{ϵ} -乙醯基。除非上下文另有說明，術語「組蛋白」旨在表示任意組蛋白蛋白質，包括來自任意物種的 H1、H2A、H2B、H3、H4 和 H5。在一些具體例中，所述組蛋白去乙醯酶為人類 HDAC，包括但不限於 HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-9 和 HDAC-10。在一些具體例中，至少一種組蛋白去乙醯酶選自 HDAC-4、HDAC-5、HDAC-7 和 HDAC-9。在一些具體例中，所述組蛋白去乙醯酶為 IIa 類 HDAC。在一些具體例中，所述組蛋白去乙醯

酶為 HDAC-4。在一些具體例中，所述組蛋白去乙醯酶為 HDAC-5。在一些具體例中，所述組蛋白去乙醯酶來自原生動物來源或真菌來源。

【0019】術語「組蛋白去乙醯酶抑制劑」和「組蛋白去乙醯酶的抑制劑」旨在表示本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽，所述化合物或其醫藥上可接受之鹽能夠與組蛋白去乙醯酶相互作用並抑制其酶活性。

【0020】本申請使用的術語「由 HDAC 介導的病症或障礙」或由「組蛋白去乙醯酶介導的病症或障礙」是指以下病症或障礙，其中 HDAC 和/或 HDAC 的作用例如對於該病症的發作、進展、表達等是重要或必需的，或是指已知可經由 HDAC 抑制劑(例如曲古抑菌素 A)來治療的病症。

【0021】術語「作用」描述了細胞表型或細胞增殖的變化或細胞表型或細胞增殖的不再變化。「作用」也可描述 HDAC 催化活性的變化或 HDAC 催化活性的不再變化。「作用」也可描述 HDAC 和天然結合配偶體之間相互作用的變化或 HDAC 和天然結合配偶體之間相互作用的不再變化。

【0022】術語「抑制組蛋白去乙醯酶的酶活性」旨在表示降低組蛋白去乙醯酶從蛋白質(例如但不限於組蛋白或微管蛋白)中除去乙醯基的能力。抑制劑使組蛋白去乙醯酶的活性降至未受抑制的所述酶的活性的 50%的濃度被確定為 IC_{50} 值。在一些具體例中，組蛋白去乙醯酶活性的這種降低為至少 50%，例如至少約 75%，例如至少約 90%。在一些具體例中，組蛋白去乙醯酶活性被降低至少 95%，例如被降低至少 99%。在一些具體例中，本申請描述的化合物及其醫藥上可接受之鹽具有小於 100 nM 的 IC_{50} 值。在一些具體例中，本申請描述的化合

物及其醫藥上可接受之鹽具有 100 nM 至 1 μ M 的 IC₅₀ 值。在一些具體例中，本申請描述的化合物及其醫藥上可接受之鹽具有 1 至 25 μ M 的 IC₅₀ 值。

【0023】在一些具體例中，所述抑制為特異性的，即所述組蛋白去乙醯酶抑制劑當濃度低於產生另一種不相關的生物作用所需要的抑制劑濃度時使組蛋白去乙醯酶從蛋白質中除去乙醯基的能力得以降低。在一些具體例中，與產生不相關的生物作用所需要的濃度相比，組蛋白去乙醯酶抑制活性所需要的抑制劑濃度低至少 2 倍，例如低至少 5 倍，例如低至少 10 倍，例如低至少 20 倍。

【0024】「治療」是指在患者中對疾病進行的任意治療，包括：

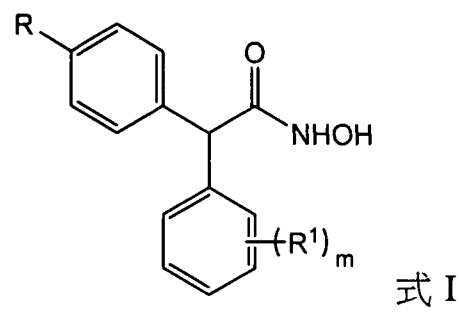
- a) 預防所述疾病，也就是說，使所述疾病的臨床症狀不再發展；
- b) 抑制所述疾病；
- c) 減緩或阻止臨床症狀的發展；和/或
- d) 緩解所述疾病，也就是說，使臨床症狀消退。

【0025】「受試者」或「患者」是指已經或者即將作為治療、觀察或實驗對象的動物，例如哺乳動物。本申請描述的方法可用於人類療法和獸醫應用。在一些具體例中，所述受試者為哺乳動物；在一些具體例中，所述受試者為人類。

【0026】應該理解的是，那些為清楚起見而描述在各具體例上下文中的特徵也可以以組合的形式提供在單個具體例中。與此相反，那些為清楚起見而描述在單個具體例上下文中的特徵也可以分開或者以任意適宜的亞組合形式提供。涉及式 I 所含變數所示的化學基團的所有具體例的組合在本文中可以這樣來解釋，就好比各自和每個組合被單獨和明確提及一樣，只要這樣的組合可以得到適宜的化合物(也就是

說可以進行分離、量化和測試生物學活性的化合物)。此外，在描述這些變數的具體例中列舉的化學基團的所有亞組合以及本文所述的應用和醫學適應症的所有亞組合也可以這樣來解釋，諸如由 HDAC 介導的病症或障礙，就好比各自和每個上述化學基團的亞組合以及這些應用和醫學適應症的亞組合被單獨和明確提及一樣。此外，某些具體例包括本文公開的一個或多個額外藥物的所有組合，就好比各自和每個上述組合被單獨和明確提及一樣。

【0027】本發明提供式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽，

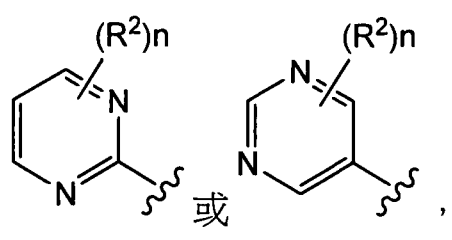


其中：

R 係為 1 或 2 個獨立地選自鹵素、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 鹵代烷基中的基團取代的嘧啶；

每個 R¹ 獨立地選自鹵素、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 鹵代烷基；以及
m 是 1、2 或 3。

【0028】在一些具體例中，R 是

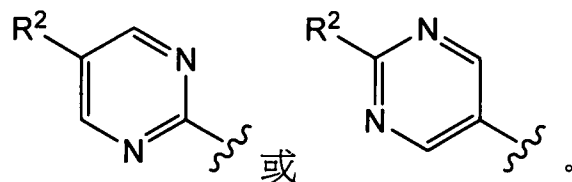


其中：

每個 R² 獨立地選自鹵素、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 鹵代烷基；
n 是 1 或 2；以及

~表示連接分子其餘部分的點。

【0029】在一些具體例中，R 是



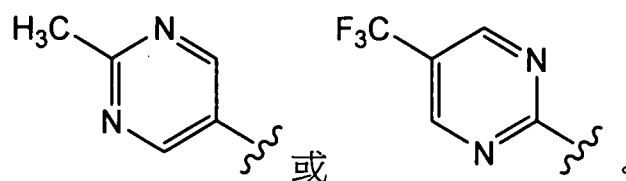
【0030】在一些具體例中，每個 R^2 獨立地是 C_1 - C_4 烷基。在一些具體例中，每個 R^2 是 C_1 - C_4 鹵代烷基。

【0031】在一些具體例中，每個 R^2 獨立地是甲基或三氟甲基。

【0032】在一些具體例中，n 是 1。

【0033】在一些具體例中，n 是 1，以及 R^2 是甲基。在一些具體例中，n 是 1，以及 R^2 是三氟甲基。

【0034】在一些具體例中，R 是



【0035】在一些具體例中，m 是 1。

【0036】在一些具體例中，至少一個 R^1 是鹵素。

【0037】在一些具體例中，至少一個 R^1 是氟。

【0038】在一些具體例中，m 是 1，以及 R^1 是 2-氟。

【0039】本發明還提供了一種化合物或其醫藥上可接受之鹽，其選自 2-(2-氟苯基)-N-羥基-2-(4-(2-甲基嘓啶-5-基)苯基)乙醯胺和 2-(2-氟苯基)-N-羥基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)苯基)乙醯胺。

【0040】得到本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽的方法對於本領域技術人員是顯而易見的，其中適當的操作參見例如以下實

施例和本申請引用的參考文獻。

【0041】本申請還提供了一種抑制至少一種組蛋白去乙醯酶的方法。本申請還提供了本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽在製備用於抑制至少一種組蛋白去乙醯酶的藥物中的用途。本申請還提供了本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於抑制至少一種組蛋白去乙醯酶的方法中。在一些具體例中，所示至少一種組蛋白去乙醯酶具有相對酵母 HDA1 的同源性。在一些具體例中，所述至少一種組蛋白去乙醯酶為 IIa 類 HDAC。在一些具體例中，所述至少一種組蛋白去乙醯酶選自 HDAC-4、HDAC-5、HDAC-7 和 HDAC-9。在一些具體例中，所述抑制是在細胞中。在一些具體例中，本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽就抑制至少一種 II 類組蛋白去乙醯酶而言為選擇性的。在一些具體例中，本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽為 HDAC-4 和/或 HDAC-5 的選擇性抑制劑。

【0042】本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的病症或障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。本申請還提供了本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽在製備用於治療由 HDAC 介導的病症或障礙的藥物中的用途。本申請還提供了本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽經由治療用於治療人類或動物體的方法中。本申請還提供了本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療病症或障礙的方法中。

【0043】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙涉及神經變性病理。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的神經變性病理的方法，所述方法包括向所述受試者

施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0044】 在一些具體例中，所述神經變性病理選自阿茲海默症、帕金森氏病、神經元核內包涵體病(NIID)、齒狀核紅核蒼白球丘腦下核萎縮(DRPLA)、弗裏德賴希共濟失調(Friedreich's ataxia)、魯賓斯坦-陶比症候群(Rubenstein-Taubi syndrome)和聚麩醯胺酸病例如亨廷頓氏病、脊髓小腦共濟失調 1 (SCA 1)、脊髓小腦共濟失調 7 (SCA 7)、癲癇發作、紋狀體黑質變性、進行性核上性麻痺、變形性肌張力不全、痙攣性斜頸、運動障礙、家族性震顫、抽動穢語症候群(Gilles de la Tourette syndrome)、彌散性盧伊體病、進行性核上性麻痺、匹克氏病、原發性側索硬化、進行性神經性肌萎縮、脊髓性肌萎縮、肥大性間質性多神經病、視網膜色素變性、遺傳性視神經萎縮、遺傳性痙攣性截癱、夏-德症候群(Shy-Drager syndrome)、肯尼迪氏病、與蛋白質聚集相關的神經變性、馬-約病(Machado-Joseph's disease)、海綿狀腦病、與普里昂蛋白相關的疾病、多發性硬化症(MS)、進行性核上性麻痺(斯-理-奧病)(Steel-Richardson-Olszewski disease)、哈-施病(Hallervorden-Spatz disease)、進行性家族性肌陣攣性癲癇、小腦變性、運動神經元病、韋-霍病(Werdnig-Hoffman disease)、沃-庫-韋病(Wohlfart-Kugelberg-Welander disease)、沙-馬-圖病(Charcot-Marie-Tooth disease)、德-索病(Dejerine-Sottas disease)、色素性視網膜炎(retinitis pigmentosa)、萊伯氏病、進行性全身性硬化症、皮肌炎和混合型結締組織病。

【0045】 在一些具體例中，所述神經變性病理為眼部急性或慢性變性疾病。眼部急性或慢性變性疾病包括青光眼、乾性年齡相關黃斑

變性、視網膜色素變性和其它形式的遺傳性變性視網膜病、視網膜脫落、黃斑皺褶、影響外部視網膜的缺血、與糖尿病性視網膜病和視網膜缺血相關的細胞損傷、與雷射療法相關的損傷、眼部新生血管、糖尿病性視網膜病、虹膜紅變、葡萄膜炎、富克斯異色性虹膜睫狀體炎(Fuch's heterochromatic iridocyclitis)、新生血管性青光眼、角膜新血管形成、視網膜缺血、脈絡膜血管功能不全、脈絡膜性血栓症、頸動脈缺血、挫傷性眼外傷、早產兒視網膜病、視網膜靜脈閉塞、增殖性玻璃體視網膜病、角膜血管發生、視網膜微血管病和視網膜水腫。

【0046】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括纖維化疾病例如肝纖維化、囊性纖維化、肝硬化和纖維化皮膚病例如肥厚性瘢痕、瘢痕疙瘩和杜普伊特倫攣縮(Dupuytren's contracture)。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的纖維化疾病的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0047】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括心理障礙，例如抑鬱症、雙相性精神障礙和癡呆。在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括抑鬱症。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的心理障礙例如抑鬱症的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，所述抑鬱症選自重症抑鬱性障礙(major depressive disorder)和雙相性精神障礙。

【0048】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括焦慮症。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的焦慮症的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有

效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0049】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括精神分裂症。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的精神分裂症的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0050】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括運動神經元病、肌萎縮/肌肉萎縮症(muscle wasting disorder)或肌萎縮性側索硬化(amyotrophic lateral sclerosis)(ALS)。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的運動神經元病、肌萎縮/肌肉萎縮症或肌萎縮性側索硬化(ALS)的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0051】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括心血管病症。因此，本申請還提供在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的心血管病症的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，所述心血管病症選自心肌病、心臟肥大、心肌缺血、心臟衰竭、心臟再狹窄和動脈硬化。

【0052】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括癌症。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的癌症的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，所述癌症選自淋巴瘤、胰腺癌、結腸直腸癌、肝細胞癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血(Waldenstrom macroglobulinemia)、激素抵抗性前列

腺癌和白血病、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、頭頸癌、腎癌、胃癌、腦癌、B-細胞淋巴瘤、外周 T-細胞淋巴瘤和皮膚 T-細胞淋巴瘤。在一些進一步的具體例中，所述癌症選自以下癌症類型。心臟：肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤)、黏黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；肺：支氣管癌(鱗狀上皮細胞癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨瘤性錯構瘤(chondromatous hamartoma)、間皮瘤；胃腸：食道(鱗狀上皮細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(導管腺癌、胰島素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、舒血管腸肽瘤(vipoma))、小腸(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西肉瘤(Karposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)；泌尿生殖道：腎臟(腺癌、威爾姆斯瘤(Wilm's tumor)[腎胚細胞瘤(nephroblastoma)]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鱗狀上皮細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睪丸(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)；肝臟：肝癌、膽管癌、肝毒細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤；骨：成骨肉瘤(osteogenic sarcoma)(骨肉瘤(osteosarcoma))、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤因瘤(Ewing's sarcoma)、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤(malignant giant cell tumor)、脊索瘤(chordoma)、成軟骨細胞瘤(osteochondroma)(骨軟骨外生骨疣(osteochondilagenous exostose))、良性軟骨瘤、成軟骨細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤(chondromyxofibroma)、骨樣骨瘤和巨細胞瘤；神經系統：顱骨(骨瘤、

血管瘤、肉芽腫、黃色瘤、畸形性骨炎(osteitis deformans)、腦膜(腦膜瘤、腦膜肉瘤(meningiosarcoma)、神經膠質瘤)、腦(星形細胞瘤、髓母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、生殖細胞瘤[松果體瘤]、多型性膠質母細胞瘤、少突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)；婦科：子宮(子宮內膜癌)、宮頸(宮頸癌、瘤前宮頸非典型增生(pre-tumor cervical dysplasia))、卵巢(卵巢癌[漿液性囊腺癌(serous cystadenocarcinoma)、黏黏液性囊腺癌(mucinous cystadenocarcinoma)、未分類癌(unclassified carcinoma)]、粒層-泡膜細胞瘤(granulosa-thecal cell tumor)、Sertoli-Leydig 細胞瘤、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰(鱗狀上皮細胞癌、上皮內癌(intraepithelial carcinoma)、腺癌、纖維肉瘤、黑素瘤)、陰道(透明細胞癌、鱗狀上皮細胞癌、葡萄狀肉瘤(胚胎橫紋肌肉瘤)、輸卵管(癌)；血液：血(髓細胞性白血病[急性髓細胞性白血病和慢性髓細胞性白血病]、急性成淋巴細胞性白血病、慢性成淋巴細胞性白血病、骨髓增生性疾病、多發性骨髓瘤、骨髓增生異常症候群)、霍奇金病(Hodgkin's disease)、非霍奇金淋巴瘤[惡性淋巴瘤]；皮膚：惡性黑素瘤、基底細胞癌、鱗狀上皮細胞癌、卡波西肉瘤、moles dysplastic nevi、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、癬痕疙瘩、銀屑病；和腎上腺：成神經細胞瘤；和經由在對所述腫瘤進行照射來治療癌症之前、過程中或之後施用本發明化合物來使腫瘤對放射療法增敏。

【0053】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括可經由免疫調節治療的病症或障礙。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療可經由免疫調節來治療的由 HDAC 介導的病症或障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一

種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，可經由免疫調節來治療的病症或障礙選自哮喘、腸易激症候群、克羅恩病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、腸運動障礙(bowel motility disorder)、高血壓、類風濕性關節炎、骨關節炎、青少年慢性關節炎、移植物抗宿主病、銀屑病、脊椎關節病、發炎性腸病、酒精性肝炎、斯耶葛蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)、僵直性脊椎炎、膜性腎小球病、椎間盤性疼痛(discogenic pain)、全身性紅斑狼瘡、過敏性腸病、腹部疾病、支氣管炎、囊性纖維化病、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、葡萄膜炎、虹膜炎和結膜炎、缺血性腸病、銀屑病、濕疹、皮炎、膿毒性關節炎、痛風、假痛風、幼年型關節炎、斯蒂爾病(Still's disease)、亨-舍紫癍(Henoch-Schonlein purpura)、銀屑病關節炎、肌痛、反應性關節炎(萊特氏症候群(Reiter's syndrome))、血色素沉著病(hemochromatosis)、韋格肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、家族性地中海熱(familial Mediterranean fever)(FMF)、HBDS(高免疫球蛋白血症 D(hyperimmunoglobulinemia D)和週期性發熱症候群(periodic fever syndrome))、TRAPS (TNF- α 受體相關的週期性發熱症候群)、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease)、新生兒期發病的多系統疾病(neonatal-onset multisystem inflammatory disease) (NOMID)、冷吡啉相關週期性症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome) (CAPS)和家族性寒冷性自身發炎性症候群(familial cold autoinflammatory syndrome) (FCAS)。

【0054】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括過敏性疾病。因此，本發明提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的過敏性疾病的方法，所述方法包括向所述受試者施用治

療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。過敏性疾病包括但不限於呼吸性過敏性疾病如過敏性鼻炎、超敏性肺病(hypersensitivity lung disease)、超敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis)、嗜酸性粒細胞性肺炎(eosinophilic pneumonias)、呂弗勒氏症候群(Loeffler's syndrome)、慢性嗜酸性粒細胞性肺炎、遲髮型超敏反應、間質性肺病(ILD)、特發性肺纖維化、多肌炎、皮肌炎、全身性過敏反應(systemic anaphylaxis)、藥物過敏(例如對青黴素或頭孢菌素過敏)和昆蟲叮咬性過敏。

【0055】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括傳染性疾病例如真菌感染、細菌感染、病毒感染和原蟲感染，例如瘧疾、賈第蟲病、利什曼病、查加斯病(Chaga's disease)、痢疾、弓形體病和球蟲病。在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括瘧疾。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的傳染性疾病例如瘧疾的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0056】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括自閉症或雷特症候群(Rett syndrome)。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的自閉症或雷特症候群的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0057】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括血液障礙例如地中海貧血、貧血和鐮狀細胞貧血。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的血液障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描

述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0058】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括代謝疾病例如前驅糖尿病或糖尿病(I 型或 II 型)。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的代謝疾病例如前驅糖尿病或糖尿病(I 型或 II 型)的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0059】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括也可經由基於先驅細胞/幹細胞的療法治療的障礙，例如：與糖尿病有關的障礙(器官衰竭、肝硬化和肝炎)；與腦中的先驅細胞失調相關的中樞神經系統(CNS)障礙(例如創傷後應激障礙(PTSD))；腫瘤(例如視網膜母細胞瘤)；影響少突膠質細胞先驅細胞的障礙(例如星形細胞瘤和室管膜細胞瘤)；多發性硬化症；脫髓鞘障礙例如腦白質營養不良；與白質丟失相關的神經病；和小腦障礙例如共濟失調；和嗅覺先驅細胞障礙(olfactory progenitor disorder)(例如嗅覺缺失症(anosmic condition))。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的障礙的方法，所述方法包括在用基於先驅細胞/幹細胞的療法治療前、治療過程中或治療後向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0060】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括與上皮和間充質細胞的增生有關的障礙(例如腫瘤、傷口癒合和外科手術)。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的與上皮和間充質細胞的增生有關的障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0061】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括與骨先驅細胞(例如成骨細胞和破骨細胞)的增生有關的障礙、與毛髮先驅細胞和表皮先驅細胞有關的障礙(例如脫髮、皮膚腫瘤、皮膚再生、燒傷和整形手術)；和與絕經期間的骨丟失有關的障礙。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的與骨先驅細胞增殖、與毛髮先驅細胞和表皮先驅細胞有關的障礙或與骨丟失有關的障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0062】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙為病毒性障礙，對於所述病毒性障礙，在向受試者施用治療有效量的本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽後，血液細胞在 HDAC 抑制後變得對其它處理敏感。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的病毒性障礙的方法，其中血液細胞在 HDAC 抑制後變得對其它處理敏感，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0063】在一些具體例中，由 HDAC 介導的所述病症或障礙為免疫障礙，在向受試者施用治療有效量的本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽後，所述免疫障礙可用 TNF α 或其它免疫調節劑共治療。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由 HDAC 介導的免疫障礙的方法，所述方法包括在使用 TNF α 或其它免疫調節劑治療之前、過程中或者之後，向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0064】在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括移植物的排斥或移植排斥。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的

受試者中治療由 HDAC 介導的與移植物排斥或移植排斥有關的障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0065】 在一些具體例中，由 HDAC 介導的病症或障礙包括與一氧化氮(NO)的調節有關的血壓障礙(例如高血壓、勃起機能障礙、哮喘；和眼部障礙如青光眼)。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療與由 HDAC 介導的與一氧化氮(NO)調節有關的血壓障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，所述病症或障礙為心臟肥大障礙。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療與由 HDAC 介導的心臟肥大障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0066】 本申請還提供一種治療方法，其中將本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽作為唯一的活性劑給藥於受試者。本申請還提供一種治療方法，其中將本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種其它活性劑聯合給藥於受試者。

【0067】 通常，本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽將以治療有效量經由就具有類似用途的藥物而言的任意公認給藥模式來給藥。化合物即活性成分的實際量將取決於多種因素例如待治療的疾病的嚴重程度、受試者的年齡和相對健康、所使用的化合物的效力、給藥途徑和形式及本領域技術人員公知的其它因素。藥物可每天給藥至少一次，例如每天給藥一次或兩次。

【0068】 在一些具體例中，本申請描述的化合物或其醫藥上可接

受之鹽以醫藥組成物形式來給藥。因此，本發明提供醫藥組成物，其包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種選自載體、輔料和賦形劑的醫藥上可接受之媒介物。本發明的化合物可以使用本領域技術人員熟知的技術配製成醫藥組成物。

【0069】醫藥上可接受之媒介物必須具有足夠高的純度和足夠低的毒性以使它們適於給藥於待治療的動物。媒介物可為惰性的或其可具有藥學益處。為了在每個單位劑量中給藥所述化合物或其醫藥上可接受之鹽，與所述化合物或其醫藥上可接受之鹽一起使用的媒介物的量足以提供實用量的物質。

【0070】示例性的醫藥上可接受之載體或其成分為糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和甲基纖維素；西黃蓍膠粉；麥芽；明膠；滑石；固體潤滑劑，例如硬脂酸和硬脂酸鎂；硫酸鈣；合成油；植物油，例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油和玉米油；多元醇，例如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；海藻酸；磷酸鹽緩衝溶液；乳化劑，例如吐溫(TWEENS)；潤濕劑，例如月桂基硫酸鈉；著色劑；矯味劑；壓片劑；穩定劑；抗氧化劑；防腐劑；無熱原水；等滲鹽水；和磷酸鹽緩衝溶液。

【0071】任選的活性劑可包含在醫藥組成物中，所述任選的活性劑基本不干擾本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽的活性。

【0072】將有效濃度的本申請所述至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽與適當的醫藥上可接受之媒介物混合。當所述化合物或其醫藥上可接受之鹽表現出不足的溶解度時，可使用使化合物增溶的方法。上述方法為本領域技術人員已知的且包括但不限於使用共溶劑例

如二甲基亞砷(DMSO)、使用表面活性劑例如吐溫或溶解在碳酸氫鈉水溶液中。

【0073】當對本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽進行混合時或當加入本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽時，所得混合物可為溶液、懸浮液、乳液等。所得混合物的形式取決於多種因素，包括所預期的給藥模式和所述化合物或其醫藥上可接受之鹽在所選媒介物中的溶解度。足以緩解所治療的疾病的症狀的有效濃度可憑經驗來確定。

【0074】本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽可如下以劑量單位制劑形式來給藥：口服、局部、胃腸外、靜脈內、肌肉注射、吸入或噴霧、舌下、透皮、含服、直腸、眼用溶液劑或其它方式。

【0075】可將醫藥組成物配製成用於口服，例如片劑、糖錠劑、錠劑、水性或油性懸浮劑、可分散的粉末劑或顆粒劑、乳劑、硬膠囊劑或軟膠囊劑、糖漿劑或酏劑。旨在用於口服的醫藥組成物可根據本領域已知的用於製備醫藥組成物的任意方法來製備且上述組成物可含有一種或多種試劑例如甜味劑、矯味劑、著色劑和防腐劑以提供藥學上美觀和適口的製劑。在一些具體例中，口服醫藥組成物含有 0.1%至 99%的本申請所述至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，口服醫藥組成物含有至少 5% (重量%)的本申請所述至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽。一些具體例含有 25%至 50%或 5%至 75%的本申請所述至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0076】口服給藥的醫藥組成物還包括液體溶液劑、乳劑、懸浮劑、粉末劑、顆粒劑、酏劑、酊劑、糖漿劑等。適於製備上述組成物的醫藥上可接受之載體為本領域公知的。口服醫藥組成物可含有防腐

劑、矯味劑、甜味劑(例如蔗糖或糖精)、掩味劑和著色劑。

【0077】用於糖漿劑、酏劑、乳劑和懸浮劑的常見載體成分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液體蔗糖、山梨醇和水。糖漿劑和酏劑可用甜味劑例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配製。上述醫藥組成物還可含有緩和劑。

【0078】例如，可將本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽引入到口服液體製劑例如水性或油性懸浮劑、溶液劑、乳劑、糖漿劑或酏劑中。另外，含有上述至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物可按乾燥產品形式來提供，其在使用前用水或其它適當的媒介物複溶。上述液體製劑可含有常規添加劑，例如助懸劑(例如山梨醇糖漿、甲基纖維素、葡萄糖/糖、糖漿、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠和氫化食用脂)、乳化劑(例如卵磷脂、脫水山梨醇單油酸酯或阿拉伯膠)、非水性媒介物[其可包括食用油(例如杏仁油、分級椰子油、矽酯、丙二醇和乙醇)]和防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯和山梨酸)。

【0079】對於懸浮劑，常見的助懸劑包括甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、AVICEL®RC-591、西黃蓍膠和海藻酸鈉；常見的潤濕劑包括卵磷脂和聚山梨酯 80；且常見的防腐劑包括對羥基苯甲酸甲酯和苯甲酸鈉。

【0080】水性懸浮劑含有活性物質(一種或多種)及適於製備水性懸浮劑的賦形劑。上述賦形劑為助懸劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙基吡咯烷酮、西黃蓍膠和阿拉伯膠；分散劑或潤濕劑；上述賦形劑可為天然存在的磷脂例如卵磷脂或氧化烯與脂肪酸的縮合產物例如聚氧乙烯硬脂酸酯或氧化乙

烯與長鏈脂肪醇的縮合產物例如十七烯氧基鯨蠟醇或氧化乙烯與衍生自脂肪酸和己糖醇的部分酯的縮合產物例如聚氧乙烯山梨醇代替物或氧化乙烯與衍生自脂肪酸和己糖醇酐的部分酯的縮合產物例如聚乙炔脫水山梨醇代替物。水性懸浮劑還可含有一種或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯。

【0081】油性懸浮劑可如下製備：將活性成分混懸在植物油例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油中或混懸在礦物油例如液體石蠟中。油性懸浮劑可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可加入甜味劑例如上述那些甜味劑和矯味劑以提供適口的口服製劑。這些醫藥組成物可經由加入抗氧化劑例如抗壞血酸來防腐。

【0082】醫藥組成物還可呈水包油型乳劑形式。油相可為植物油例如橄欖油或花生油或礦物油例如液體石蠟或這些油的混合物。適當的乳化劑可為天然存在的膠類例如阿拉伯膠或西黃蓍膠、天然存在的磷脂例如大豆磷脂或卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇或己糖醇酐的酯或部分酯例如脫水山梨醇單油酸酯和所述部分酯與氧化乙烯的縮合產物例如聚氧乙炔脫水山梨醇單油酸酯。

【0083】適於經由加入水來製備水性懸浮劑的可分散的粉末劑和顆粒劑為活性成分與分散劑或潤濕劑、助懸劑和一種或多種防腐劑的混合物。分散劑或潤濕劑和助懸劑的適當實例如上所述。

【0084】片劑通常包含常規藥用輔料，例如惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、甘露醇、乳糖和纖維素；黏合劑，例如澱粉、明膠和蔗糖；崩解劑，例如澱粉、海藻酸和交聯羧甲纖維素；潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸和滑石。助流劑例如二氧化矽可用於改善粉末混合物的流動性。為了美觀，可加入著色劑例如 FD&C 染料。甜味劑和矯

味劑例如阿司帕坦、糖精、薄荷醇、薄荷和水果香料可為用於咀嚼片的有用輔料。膠囊劑(包括定時釋放和持續釋放製劑)通常包含一種或多種上述固體稀釋劑。對載體成分的選擇通常取決於次級考慮因素例如味道、成本和貯存穩定性。

【0085】上述醫藥組成物還可經由常規方法通常用 pH 依賴性包衣或時間依賴性包衣來包衣，從而使所述化合物或其醫藥上可接受之鹽在胃腸道中在所期望的局部給藥部位附近釋放或使所述化合物或其醫藥上可接受之鹽在不同的時間釋放以延長所期望的作用。上述劑型通常包含但不限於一種或多種乙酸鄰苯二甲酸纖維素、聚乙基乙酸鄰苯二甲酸酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、丙烯酸樹脂包衣、蠟和蟲膠。

【0086】口服醫藥組成物還可按硬明膠膠囊劑(其中將活性成分與惰性固體稀釋劑例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合)或軟明膠膠囊劑(其中將活性成分與水或油性介質例如花生油、液體石蠟或橄欖油混合)形式來提供。

【0087】醫藥組成物可呈無菌注射用水性或油性懸浮劑形式。該懸浮劑可根據已知技術使用上述那些適當的分散劑或潤濕劑和助懸劑來配製。無菌注射劑還可為在胃腸外可接受的無毒媒介物中的無菌注射用溶液劑或懸浮劑，例如在 1,3-丁二醇中的溶液劑。可使用且可接受的媒介物包括水、林格溶液(Ringer's solution)和等滲透壓的氯化鈉溶液。另外，通常使用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於該目的，可使用任意溫和的不揮發性油，包括合成性甘油一酯或甘油二酯。另外，脂肪酸例如油酸可用於製備注射劑。

【0088】本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽可在無菌介

質中來胃腸外給藥。胃腸外給藥包括皮下注射、靜脈內注射、肌內注射、鞘內注射或輸注技術。可將本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽懸浮或溶解在媒介物中，這取決於所使用的媒介物和濃度。有利地，可將輔料例如局部麻醉劑、防腐劑和緩沖劑溶解在媒介物中。在用於胃腸外給藥的多種醫藥組成物中，載體占組成物總重量的至少90%。在一些具體例中，用於胃腸外給藥的載體選自丙二醇、油酸乙酯、吡咯烷酮、乙醇和芝麻油。

【0089】本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽還可按用於藥物直腸給藥的栓劑形式來給藥。這些醫藥組成物可如下製備：將藥物與適當的非刺激性賦形劑混合，所述賦形劑在常溫為固體，但在直腸溫度為液體，因此將在直腸中融化以釋放藥物。上述物質包括可可脂和聚乙二醇。

【0090】可將本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽配製成用於局部施用，例如局部施用於皮膚和黏膜，例如局部施用在眼中，呈凝膠劑、乳膏劑和洗劑形式及用於施用於眼。局部用醫藥組成物可呈任意形式，包括例如溶液劑、乳膏劑、軟膏劑、凝膠劑、洗劑、乳劑、清潔劑、增濕劑、噴霧劑、皮膚貼劑等。

【0091】可將上述溶液劑與適當的鹽一起配製成濃度為0.01%-10%的等滲溶液(pH 5-7)。還可將本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽配製成透皮貼劑以供透皮給藥。

【0092】可將包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的局部用醫藥組成物與本領域公知的多種載體物質混合，所述載體物質為例如水、醇、蘆薈凝膠、尿囊素、甘油、維生素 A 和 E 油、礦物油、丙二醇、PPG-2 丙酸肉豆蔻酯等。

【0093】適於用在局部用載體中的其它物質包括例如潤滑藥、溶劑、保濕劑、增稠劑和粉末物質。這些類型的物質可單獨使用或以一種或多種物質的混合物形式來使用，所述物質的實例各自如下所述。

【0094】代表性的潤滑藥包括硬脂醇、單蓖麻油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、丙烷-1,2-二醇、丁烷-1,3-二醇、貂油、鯨蠟醇、異硬脂酸異丙酯、硬脂酸、棕櫚酸異丁酯、硬脂酸異鯨蠟酯、油醇、月桂酸異丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八烷-2-醇、異鯨蠟醇、棕櫚酸鯨蠟酯、二甲基聚矽氧烷、癸二酸二正丁酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸異丙酯、硬脂酸丁酯、聚乙二醇、三甘醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙醯化羊毛脂醇、石油、礦物油、肉豆蔻酸丁酯、異硬脂酸、棕櫚酸、亞油酸異丙酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、油酸癸酯和肉豆蔻酸肉豆蔻酯；推進劑，例如丙烷、丁烷、異丁烷、二甲醚、二氧化碳和一氧化二氮；溶劑，例如乙醇、二氯甲烷、異丙醇、蓖麻油、乙二醇單乙醚、二甘醇單丁醚、二甘醇單乙醚、二甲基亞碲、二甲基甲醯胺和四氫呋喃；保濕劑，例如甘油、山梨醇、吡咯烷-2-酮-5-甲酸鈉、可溶性膠原、鄰苯二甲酸二丁酯和明膠；和粉末物質，例如白堊、滑石、漂白土、高嶺土、澱粉、膠類、膠體二氧化矽、聚丙烯酸鈉、蒙脫石四烷基銨、蒙脫石三烷基芳基銨、經化學修飾的矽酸鎂鋁、經有機修飾的蒙脫石黏土、水合矽酸鋁、煙霧矽膠、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纖維素鈉和乙二醇單硬脂酸酯。

【0095】本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽還可按脂質體給藥系統形式來局部給藥，所述脂質體給藥系統為例如小單層囊泡、大單層囊泡和多層囊泡。脂質體可由多種磷脂例如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼來形成。

【0096】可用於實現全身給藥所述化合物或其醫藥上可接受之鹽的其它醫藥組成物包括舌下、含服和經鼻劑型。上述醫藥組成物通常包含一種或多種可溶性填充劑物質(例如蔗糖、山梨醇和甘露醇)和黏合劑(例如阿拉伯膠、微晶纖維素、羧甲基纖維素和羥丙基甲基纖維素)。還可包含上述助流劑、潤滑劑、甜味劑、著色劑、抗氧化劑和矯味劑。

【0097】用於吸入的醫藥組成物通常可按溶液劑、懸浮劑或乳劑形式來提供，其可按乾粉或氣霧劑形式來給藥，其中使用常規推進劑(例如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷)。

【0098】醫藥組成物還可任選含有活性增強劑。活性增強劑可選自很多種分子，所述分子以不同方式發揮作用以提高本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽的治療作用或獨立於本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽的治療作用。具體類型的活性增強劑包括透皮促進劑和吸收促進劑。

【0099】醫藥組成物還可含有其它活性劑，所述其它活性劑可選自多種分子，所述分子以不同方式發揮作用以提高本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的治療作用。這些任選的其它活性劑當存在時通常以範圍為 0.01%至 15%的水準用在醫藥組成物中。一些具體例按組成物的重量計含有 0.1%至 10%的其它活性劑。其它具體例按組成物的重量計含有 0.5%至 5%的其它活性劑。

【0100】本申請還提供了經包裝的醫藥組成物。上述經包裝的組成物含有包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物和使用所述組成物對受試者(通常為人類患者)進行治療的說明書。在一些具體例中，所述說明書指出使用所述醫藥組成物對患有由 HDAC 介導的病症或障礙的受試者進行治療。經包裝的醫藥組成

物可例如以經包裝的醫藥組成物中的標籤形式向患者或護理人員提供處方資訊。處方資訊可包括例如與所述醫藥組成物相關的效力、劑量、給藥、禁忌症和副反應資訊。

【0101】在所有上述內容中，所述化合物或其醫藥上可接受之鹽可單獨給藥或以與其它活性劑的混合物形式給藥或與其它活性劑聯合給藥。

【0102】本申請描述的方法包括治療亨廷頓氏病的方法，包括治療與亨廷頓氏病相關的記憶和/或認知缺損的方法，所述方法包括向受試者同時或先後給藥本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽和一種或多種用於治療亨廷頓氏病的其它藥物，所述其它藥物為例如但不限於阿米替林、伊米帕明、地昔帕明、去甲替林、帕羅西汀、氟西汀、舍曲林、丁苯那吡、氟哌啶醇、氯丙吡、硫利達吡、舒必利、喹硫平、氯氮平和利培酮。在使用同時給藥的方法中，所述藥物可存在於所組合的組成物中或可分開給藥。因此，本申請還提供了醫藥組成物，其包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽和一種或多種用於治療亨廷頓氏病的其它藥物，所述其它藥物為例如但不限於阿米替林、伊米帕明、地昔帕明、去甲替林、帕羅西汀、氟西汀、舍曲林、丁苯那吡、氟哌啶醇、氯丙吡、硫利達吡、舒必利、喹硫平、氯氮平和利培酮。類似地，本申請還提供了經包裝的醫藥組成物，其含有包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物和包含一種或多種用於治療亨廷頓氏病的其它藥物的另一種組成物，所述其它藥物為例如但不限於阿米替林、伊米帕明、地昔帕明、去甲替林、帕羅西汀、氟西汀、舍曲林、丁苯那吡、氟哌啶醇、氯丙吡、硫利達吡、舒必利、喹硫平、氯氮平和利培酮。

【0103】本申請還提供了針對阿茲海默症(包括治療與阿茲海默症相關的記憶和/或認知缺損)的方法，所述方法包括向受試者同時或先後給藥本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽和一種或多種用於治療阿茲海默症的其它藥物，所述其它藥物為例如但不限於加蘭他敏、他克林、多奈哌齊、利凡斯的明、美金剛、新托平、司來吉蘭、雌激素和氯碘喹啉。在使用同時給藥的方法中，所述藥物可存在於所組合的組成物中或可分開給藥。本申請還提供了醫藥組成物，其包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽和一種或多種用於治療阿茲海默症的其它藥物，所述其它藥物為例如但不限於加蘭他敏、他克林、多奈哌齊、利凡斯的明、美金剛、新托平、司來吉蘭、雌激素和氯碘喹啉。類似地，本申請還提供了經包裝的醫藥組成物，其含有包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物和包含一種或多種用於治療阿茲海默症的其它藥物的另一種組成物，所述其它藥物為例如但不限於加蘭他敏、他克林、多奈哌齊、利凡斯的明、美金剛、新托平、司來吉蘭、雌激素和氯碘喹啉。

【0104】本申請還提供了治療癌症的方法，所述方法包括向受試者同時或先後施用本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽和一種或多種用於治療癌症的其它藥物，所述其它藥物為例如但不限於以下種類的抗腫瘤藥：

(i)經由與本申請上述那些機理相同或不同的機理來發揮作用的其它細胞週期抑制劑，例如週期素依賴性蛋白激酶(CDK)抑制劑，特別是CDK2 抑制劑；

(ii)細胞生長抑制劑，例如抗雌激素藥(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、碘多昔芬)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香

酶抑制劑(例如阿那曲唑、來曲唑、氟氯唑、依西美坦)、抗孕激素藥、抗雄激素藥(例如氟他胺、尼魯米特、比卡魯胺、醋酸環丙孕酮)、LHRH 激動劑和拮抗劑(例如醋酸戈舍瑞林、亮丙瑞林)、甾酮 5 α -二氫還原酶抑制劑(例如非那雄胺)、抗侵入藥(例如金屬蛋白酶抑制劑例如馬立馬司他和尿激酶纖維蛋白溶解酶原啟動劑受體功能抑制劑)和生長因數功能抑制劑(所述生長因數包括例如血管內皮生長因數、上皮生長因數、血小板源性生長因數和肝細胞生長因數且所述抑制劑包括生長因數抗體、生長因數受體抗體、酪氨酸激酶抑制劑和絲氨酸/蘇氨酸激酶抑制劑)；

(iii)用在醫學腫瘤學中的抗增殖/抗腫瘤藥及其組合，例如抗代謝藥(例如抗葉酸劑例如甲氨蝶呤、氟嘧啶例如 5-氟尿嘧啶、嘌呤和腺苷類似物、阿糖胞苷)；抗腫瘤性抗生素(例如蒽環類抗生素例如多柔比星、柔紅黴素、表柔比星和伊達比星、絲裂黴素 C、放線菌素 D、光輝黴素)；鉑衍生物(例如順鉑、卡鉑)；烷化劑(例如氮芥、美法侖、苯丁酸氮芥、白消安、環磷醯胺、異環磷醯胺、亞硝基脲、塞替派)；抗有絲分裂藥(例如長春花生物鹼類例如長春新鹼和紫杉烷類例如紫杉醇、多西紫杉醇)；拓撲異構酶抑制劑(例如鬼臼乙叉甙類例如依託泊苷和替尼泊苷、安吡啶、托泊替康)；

(iv)經由與本申請上述那些機理不同的機理來發揮作用的抗血管生成劑(例如受體酪氨酸激酶例如 Tie-2、整聯蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 功能抑制劑、血管緊張素、雷佐生、沙利度胺)且包括血管靶向藥物；和

(v)分化劑(例如網膜酸和維生素 D)。

【0105】在使用同時給藥的方法中，所述藥物可存在於所組合的組成物中或可分開給藥。因此，本申請還提供了醫藥組成物，其包含

本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽和一種或多種本申請描述的抗腫瘤藥。類似地，本申請還提供了經包裝的醫藥組成物，其含有包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物和包含一種或多種本申請描述的抗腫瘤藥的另一種組成物。當與一種或多種其它藥物聯用時，可在給藥所述其它藥物(一種或多種)前、與所述其它藥物(一種或多種)同時或在給藥所述其它藥物(一種或多種)後給藥本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0106】在一些具體例中，本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽可與外科手術或放射療法聯用，任選與一種或多種用於治療癌症的其它藥物聯用。

【0107】本申請所述化合物的劑量取決於多種因素，包括待治療的具體症狀、所述症狀的嚴重程度、給藥途徑、劑量間隔頻率、所使用的具體化合物、所述化合物的效力、毒理學分佈和藥物代謝動力學分佈及是否存在任意有害副作用等。

【0108】本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽通常以就HDAC 抑制劑而言常用的劑量水準和方式來給藥。例如，所述化合物或其醫藥上可接受之鹽可按一次或多次劑量來口服給藥，其中劑量水準通常為 0.001-100 mg/kg/日，例如 0.01-100 mg/kg/日，例如 0.1-70 mg/kg/日，例如 0.5-10 mg/kg/日。單位劑量形式通常可含有 0.01-1000 mg 本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽，例如 0.1-50 mg 至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。所述化合物可按一次或多次劑量來靜脈內給藥，其中劑量水準為例如 0.001-50 mg/kg/日，例如 0.001-10 mg/kg/日，例如 0.01-1 mg/kg/日。單位劑量形式可含有例如 0.1-10 mg 至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可

接受之鹽。

【0109】呈標記形式的本申請所述化合物或其醫藥上可接受之鹽可用作診斷劑以鑒別和/或得到具有本申請所述功能即調節 HDAC 活性的化合物。本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽還可用於對生物學測定進行驗證、優化和歸一化。

【0110】本申請使用的「標記」是指化合物用能夠提供可檢測的信號的標記物進行直接或間接標記，所述標記物為例如放射性同位素、螢光標籤、酶、抗體、粒子例如磁性粒子、化學發光標籤或特異性結合分子等。特異性結合分子包括配對體，例如生物素和鏈黴抗生物素、地高辛和抗地高辛等。對於特異性結合成員，互補成員通常可按照已知方法用上述用於檢測的分子進行標記。標記物可直接或間接提供可檢測的信號。

【0111】本申請包括本申請描述的化合物及其醫藥上可接受之鹽中所出現原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同原子數但不同質量數的原子。本申請還包括本申請描述的化合物及其醫藥上可接受之鹽中的一個或多個原子被具有相同原子數但不同質量數的原子替代的所有組合。這類實例之一為可見於本申請描述的化合物及其醫藥上可接受之鹽中的自然界中最豐富的同位素例如 ^1H 或 ^{12}C 被該原子非自然界最豐富的同位素例如 ^2H 或 ^3H (替代 ^1H) 或 ^{11}C 、 ^{13}C 或 ^{12}C (替代 ^{12}C) 替代。發生這類置換的化合物通常被稱作同位素標記的化合物。本申請描述的化合物及其醫藥上可接受之鹽的同位素標記可以使用本領域技術人員熟知的各種不同合成方法中的任意一種來實現，並且所述本領域技術人員經過良好培訓知曉進行這類同位素標記所需要的合成方法和可利用的試劑。作為一般實例而言，氫的同位素

包括 ^2H (氘) 和 ^3H (氚)。碳的同位素包括 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 。氮的同位素包括 ^{13}N 和 ^{15}N 。氧的同位素包括 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O 。氟的同位素包括 ^{18}F 。硫的同位素包括 ^{35}S 。氯的同位素包括 ^{36}Cl 。溴的同位素包括 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 和 ^{82}Br 。碘的同位素包括 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。本申請還提供了含有本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其中所述醫藥組成物中的同位素的天然分佈被打亂。本申請還提供了含有在一個或多個位置富集的本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其中所述位置具有不同於自然界中最豐富同位素的同位素。可以利用各種方法來測量這類同位素干擾或富集，例如質譜法，以及針對放射性同位素的其他方法也是可利用的，例如與 HPLC 或 GC 連接的檢波器。某些同位素標記的本申請描述的化合物及其醫藥上可接受之鹽可用於化合物和/或底物組織分佈測試中。在一些具體例中，放射性核 ^3H 和/或 ^{14}C 同位素被用於上述研究。此外，被更重的同位素例如氘(即 ^2H) 替代，可能獲得由更高的代謝穩定性導致的某些治療優勢(例如體內半衰期延長或者劑量要求降低)，因此在某些情形下可能是較佳的。同位素標記的本申請描述的化合物及其醫藥上可接受之鹽通常可以經由類似於本申請實施例中公開的下述步驟製備，其中將非同位素標記的試劑使用同位素標記的試劑替代。此外，應該理解，本申請描述的化合物及其醫藥上可接受之鹽中的所有原子可以是這類原子的最常見同位素或稀有放射性同位素或者非放射性同位素。

【0112】 在實施本申請所述方法的過程中應該理解，當提到具體的緩衝劑、介質、試劑、細胞、培養條件等時，不是旨在進行限制而是使其能夠被閱讀以包括所有相關物質，本領域技術人員可認識到的是，這些相關物質在進行上述討論的具體背景下是重要的或是有價值

的。例如，一種緩衝劑系統或培養基通常可用另一種緩衝劑系統或培養基代替並仍實現類似(若不相同)的結果。本領域技術人員將具有就上述系統和方法學而言足夠的知識以在不進行過度實驗的情況下就能夠進行上述代替，在使用本申請描述的方法和操作中，這樣的代替將最佳地用於其目的。

【圖式簡單說明】

【0113】

圖 1 表示按照 10 mg/kg、30 mg/kg 和 100 mg/kg PO 給藥，化合物 8 的血漿、大腦和肌肉濃度。

【實施方式】

實施例

【0114】經由以下非限制性實例來進一步說明本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽、組成物和方法。

【0115】本申請使用的以下縮寫具有下面的含義。若縮寫未定義，則具有其公認的含義。

縮寫

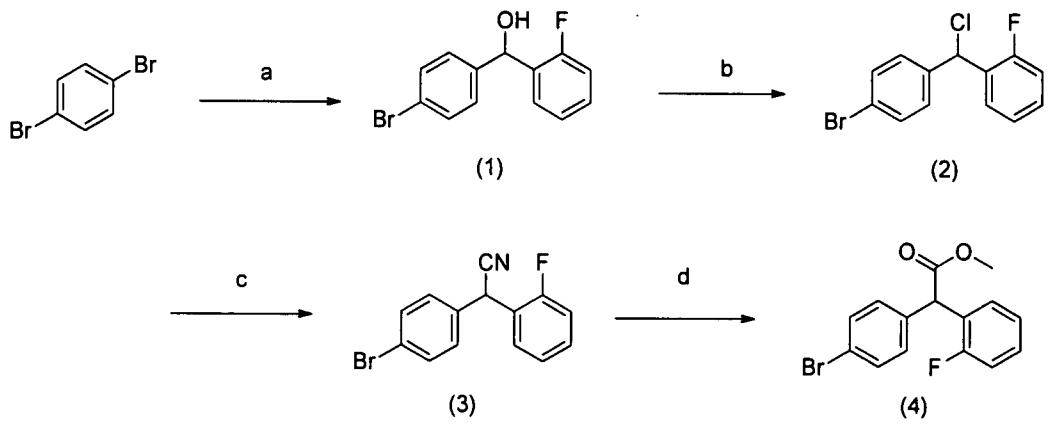
aq.:	水溶液
AUC:	曲線下面積
[bmim][PF ₆]:	1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸鹽
BOP:	苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲氨基)-磷六氟磷酸鹽
conc.:	濃
d:	雙峰
DCM:	二氯甲烷
DCE:	二氯乙烷

DIPEA:	二異丙基乙基胺
DMA:	二甲基乙醯胺
DME:	二甲氧乙烷
DMF:	二甲基甲醯胺
DMSO:	二甲亞砜
eq.:	當量
ES+:	電噴霧正離子化
ES-:	電噴霧負離子化
Et ₂ O:	二乙醚
EtOAc:	乙酸乙酯
g:	克
h:	小時
HPLC:	高效能液相層析
Hz:	赫茲
IV:	靜脈內
J:	偶聯常數
kg:	千克
LCMS:	液相色譜質譜法
LiHMDS:	雙(三甲基矽烷基)胺化鋰
m:	多峰
M:	品質
MeCN:	乙腈
MeOH:	甲醇
mg:	毫克

min:	分鐘
mL:	毫升
mmol:	毫莫耳
ng:	奈克
nM:	奈莫耳
NMP:	N-甲基吡咯烷酮
N.M.R.:	核磁共振
Pd/C:	鈀/碳
Pd ₂ (dba) ₃ :	三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)
Pd(dppf)Cl ₂ :	[1,1'-雙(二苺基磷基)二茂鐵]二氯化鈀(II)
Pd(PPh ₃) ₄ :	四(三苺基磷)鈀(0)
PO:	口服
o-tol:	鄰甲苺基
R _f :	保留因數
Rh ₂ (OAc) ₄ :	醋酸銦(II)
RT 或 R _t :	保留時間
r.t.:	室溫
RuPhos:	2-二環己基磷基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苺基
s:	單峰
THF:	四氫呋喃
TMSCN:	三甲基矽烷基氰化物
w/v:	重量/體積
Xantphos:	4,5-雙(二苺基磷基)-9,9-二甲基氧雜蒽
μL:	微升

μM: 微莫耳

實施例 1. 合成 2-(4-溴苯基)-2-(2-氟苯基)乙酸甲酯(4)



試劑和條件: a. Mg, Et₂O; 2-氟苯甲醛, (55%產率); b. SOCl₂, DCM, r.t., (94%產率); c. TMSCN, TiCl₄, DCM, r.t., (99%產率); d. MeOH, 濃 H₂SO₄, 回流, (63%產率)。

a. 合成(4-溴苯基)(2-氟苯基)甲醇(1)

【0116】本反應在氮氣下進行。在裝備有回流冷凝器和壓力平衡滴液漏斗的 1 L 圓底燒瓶中，將鎂(5.2 g, 214 mmol; 1.1 eq.)用乙醚(40 mL)覆蓋。逐滴加入 1,4-二溴苯(45.8 g, 194 mmol)的乙醚(200 mL)溶液，控制速率使得足以首先啟動並能在 1.5 h 期間維持回流。使用少許碘結晶來啟動反應。加料完成後，反應混合物在室溫下攪拌 1 h。混合物冷卻至 0 °C (冰浴)，在 20 min 內逐滴加入 2-氟苯甲醛(22.5 mL, 26.6 g, 214 mmol; 1.1 eq.)的乙醚(45 mL)溶液。混合物放溫至室溫，攪拌過夜。反應混合物冷卻至 0 °C (冰浴)，使用 NH₄Cl 水溶液(50 mL)和 2 M HCl (50 mL)的混合物淬滅。加入 EtOAc (100 mL)，混合物經由 Celite® 過濾，用 EtOAc 洗滌(2 × 50 mL)。分離兩相，有機相用鹽水(70 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並真空濃縮得到黃色油狀物(59 g)。經由快速柱色譜法純化，使用 10% EtOAc 的異己烷溶液(400 g 矽膠; 柱直徑: 80

mm) (R_f 0.26)得到副標題化合物，為黃色油狀物(29.83 g, 55%產率)。
LCMS (R_t 3.17 min, $[M-OH]^+$ 263/265)。

b. 合成 1-((4-溴苯基)氯甲基)-2-氟苯(**2**)

【0117】反應在氮氣下進行。向冷卻至 0 °C (冰浴)的化合物 **1** (29.76 g, 105.85 mmol)的 DCM (150 mL)溶液加入亞硫醯二氯(8.5 mL, 13.85 g, 116.44 mmol, 1.1 eq.)。反應混合物放溫至室溫，攪拌 72 h。混合物傾入 2M Na_2CO_3 (150 mL)。分離兩相，有機層用鹽水洗滌(2x 50 mL)，乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮得到副標題化合物，為黃色油狀物(29.8 g, 94%產率)。LCMS (R_t 3.67 min, 未發現 $[M+H]^+$ 299)。 ^1H N.M.R. ($CDCl_3$) 7.57-7.40 (m, 3H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.37 (s, 1H)。

c. 合成 2-(4-溴苯基)-2-(2-氟苯基)乙腈(**3**)

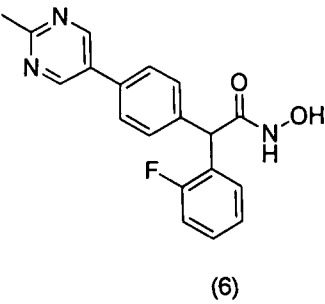
【0118】將化合物 **2** (29.8 g, 99.62 mmol)溶解於二氯甲烷(190 mL)，溶液冷卻至 0 °C (冰浴)。先後加入三甲基矽烷基氰化物(12.5 mL, 9.88 g, 99.62 mmol)和氯化鈦(IV) (10.9 mL, 18.9 g, 99.62 mmol)。混合物放溫至室溫，攪拌過夜。混合物傾入含有 Na_2CO_3 (50 g)的冰水(~ 300 mL)，然後用更多的 DCM (~ 200 mL)稀釋，經由 Celite 過濾。兩相分離後，水層用 DCM (200 mL)再次萃取，有機相乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮得到副標題化合物，為橙色油狀物(28.65 g, 99%產率)。LCMS (R_t 3.38 min, $[M+H]^+$ 290/292)。 ^1H N.M.R. ($CDCl_3$) 7.52-7.49 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 5.39 (s, 1H)。

d. 合成 2-(4-溴苯基)-2-(2-氟苯基)乙酸甲酯(**4**)

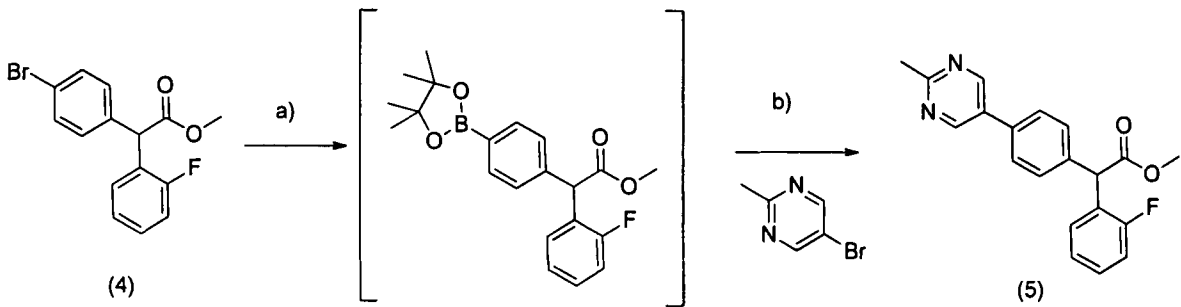
【0119】將化合物 **3** (23.5 g, 80.99 mmol)和濃 H_2SO_4 (24.5 mL)的

甲醇(175 mL)溶液加熱回流 20 h。LCMS 顯示主要為未反應起始原料(R_t 3.38 min, $[M+H]^+$ 290, 51%)和目標產物(R_t 3.44 min, 未發現 $[M+H]^+$ 324, 36%)的混合物。加入濃 H_2SO_4 (8.2 mL)和 MeOH (30 mL)，反應混合物加熱回流 72 h。LCMS 顯示仍然存在部分未反應起始原料(27%)。加入更多的濃 H_2SO_4 (8.2 mL)和 MeOH (30 mL)，混合物繼續加熱回流 20 h。LCMS 顯示主要為目標產物(R_t 3.44 min, 未發現 $[M+H]^+$ 324, 84%)。反應混合物冷卻至 0 °C (冰浴)，在 H_2O (100 mL)和 DCM (400 mL)之間分配。分離兩相，有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮得到黃色油狀物(25.81 g)。經由快速柱色譜法純化，使用 3% EtOAc 的異己烷溶液(400 g 矽膠；柱直徑：80 mm) (R_f 0.17)得到標題化合物，為淺黃色油狀物(16.4 g, 63%產率)。LCMS (R_t 3.44 min, 未發現 $[M+H]^+$ 324)。 ^1H N.M.R. ($CDCl_3$) 7.48-7.45 (m, 2H), 7.30-7.18 (m, 4H), 7.12-7.03 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 3.75 (s, 3H)。

實施例 2. 合成 2-(2-氟苯基)-N-羥基-2-(4-(2-甲基嘓啶-5-基)苯基)乙醯胺(6)



合成 2-(2-氟苯基)-2-(4-(2-甲基嘓啶-5-基)苯基)乙酸甲酯(5)



試劑和條件：a) 甲基-2-(-4-溴苯基)-2-(-2-氟苯基)乙酸酯，CsF, Pd(PPh₃)₄, DME, MeOH, 100 °C, 1 h ; b) 2-甲基-5-溴嘧啶，CsF, Pd(PPh₃)₄, DME, MeOH, 100 °C, 1 h (79-85%產率)。

【0120】中間體酯 **5** 的產率(色譜法之後)，以不同的比例完成：

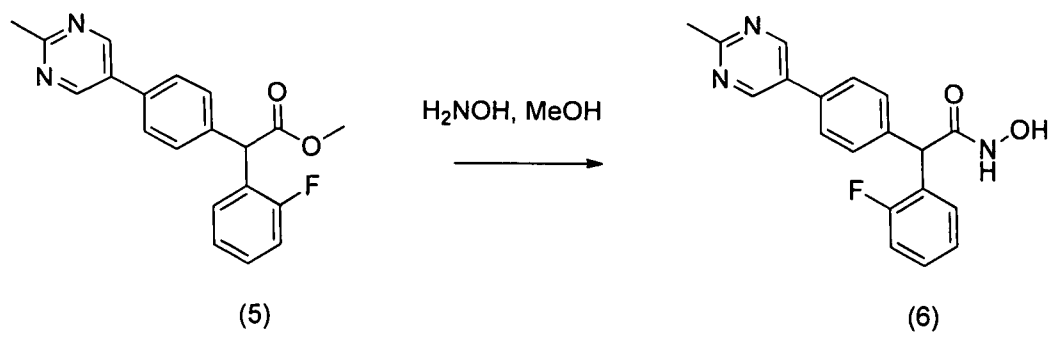
0.3 g 芳基溴(0.9 mmol)得到 **5**，產率 85%；

2.0 g 芳基溴(6.2 mmol)得到 **5**，產率 79%；

4.0 g 芳基溴(12.4 mmol)得到 **5**，產率 79%。

【0121】向甲基-2-(4-溴苯基)-2-(2-氟苯基) 乙酸酯(**4**) (4.0 g, 12.4 mmol)的 DME/MeOH (80 mL: 20 mL)溶液加入雙(頻哪醇)二硼(3.40 g, 13.4 mmol)和 CsF (3.80 g, 25.0 mmol)。混合物使用 N₂ 除去氣體持續 5 min，用 Pd(PPh₃)₄ (570 mg, 0.5 mmol)處理，在 110 °C 下加熱 1 h (LCMS 顯示反應完全)。向混合物加入 5-溴-2-甲基嘧啶(2.50 g, 14.4 mmol)、CsF (3.80 g, 25.0 mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (570 mg, 0.5 mmol)，在 110 °C 下繼續加熱 1 h。混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)處理，用 DCM 萃取 (2×100 mL)。合併的有機相分離，乾燥(MgSO₄)並真空濃縮。經由色譜法純化(SiO₂)，使用 DCM 洗脫除去未反應的硼酸酯，再用 Et₂O 洗脫得到副標題化合物，為淺黃色油狀物(3.3 g, 79%產率)。LCMS (R_t 2.94 min, [M+H]⁺ 337) ¹H N.M.R. (CDCl₃) 8.83 (s, 2H), 7.55 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)。

形成羧胺酸：**2-(2-氟苯基)-N-羥基-2-(4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基)乙醯胺**

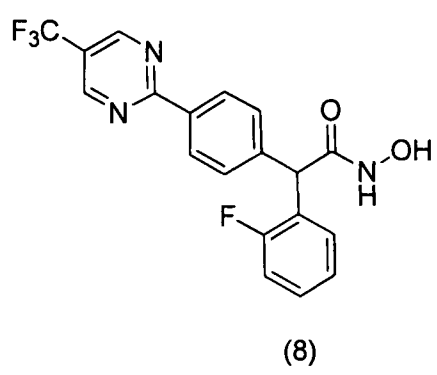


試劑和反應: 50%羥胺水溶液, 15% w/v NaOH, MeOH (70%產率)。

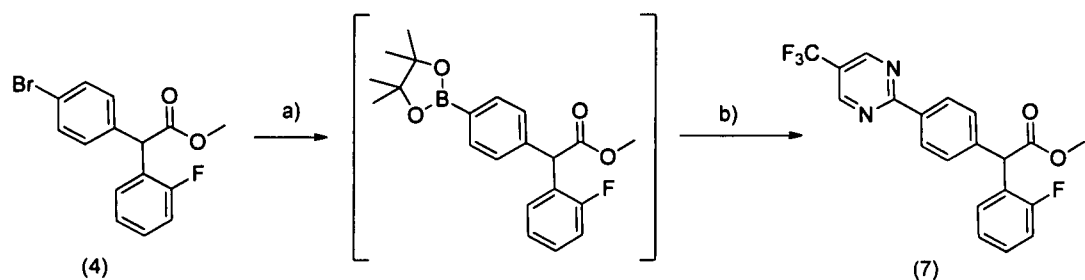
【0122】向攪拌後的酯 **5** (5.0 g, 15 mmol)的 MeOH (40 mL)溶液加入羥胺(10 mL, 50%水溶液, 150 mmol)和氫氧化鈉(1.2 g, 30 mmol)。混合物在室溫下攪拌 2 h, 然後用飽和氯化銨溶液處理, 用乙酸乙酯萃取。合併的有機相分離, 乾燥(MgSO₄)並真空蒸發。經由使用 97 : 3 DCM / MeOH 研磨純化得到標題化合物, 為白色固體(3.42 g, 70%產率)。

【0123】LCMS (R_t 2.30 min, [M+H]⁺ 338)。¹H N.M.R. (DMSO-d₆) 11.05 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 7.74 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 2.66 (s, 3H)。

實施例 3. 合成 2-(2-氟苯基)-N-羥基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)乙醯胺(8)



合成 2-(2-氟苯基)-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)乙酸甲酯(7)



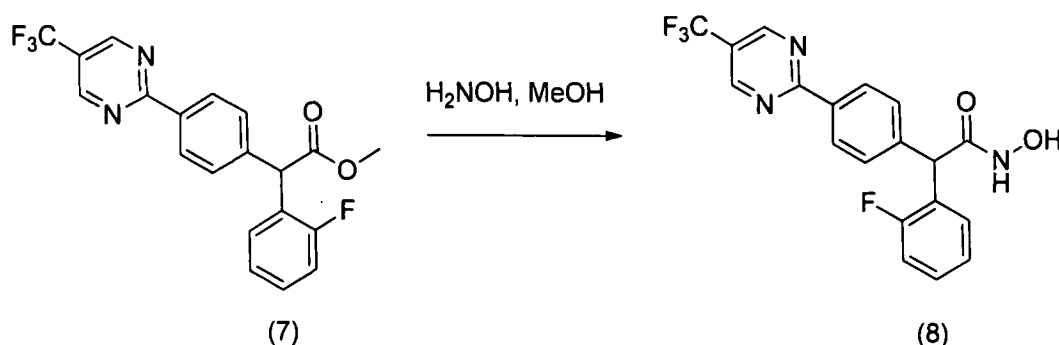
試劑和條件: a) 甲基-2-(4-溴苯基)-2-(2-氟苯基)乙酸酯, 雙(頻那醇基)二硼, CsF, Pd(PPh₃)₄, DME, MeOH, 1 h, 100 °C (80%產率); b) 2-氯-5-三氟甲基嘧啶, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 二噁烷, 水, 100 °C, 16 h (74%產率)。

【0124】向攪拌後的甲基-2-(4-溴苯基)-2-(2-氟苯基) 乙酸酯(2.0 g, 6.2 mmol)的 DME/MeOH (80 mL: 20 mL)溶液加入雙(頻哪醇)二硼(1.70 g, 7.2 mmol)和 CsF (1.90 g, 12.5 mmol)。混合物使用 N₂ 除去氣體 5 min, 用 Pd(PPh₃)₄ (300 mg, 0.3 mmol)處理, 在 110 °C 下加熱 1 h。混合物冷卻至室溫, 用水(100 mL)處理, 用 DCM 萃取(2x 100 mL)。合併的有機相分離, 乾燥(MgSO₄)並真空濃縮得到甲基-2-(2-氟苯基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)乙酸酯, 為橙色油狀物(1.83 g, 80%產率)。

【0125】向攪拌後的甲基-2-(2-氟苯基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)乙酸酯(1.83 g, 4.8 mmol)的二噁烷(80 mL)和水(20 mL)溶液加入 2-氯-5-三氟甲基嘧啶(1.0 g, 5.5 mmol)和 K₂CO₃ (1.35 g, 9.8 mmol)。混合物使用 N₂ 除去氣體 5 min, 用 Pd(PPh₃)₄ (280 mg, 0.24 mmol)處理, 在 110 °C 下加熱過夜(LCMS 顯示反應完全)。混合物冷卻至室溫, 用水(100 mL)處理, 用 DCM 萃取(2x 100 mL)。合併的有機相分離, 乾燥(MgSO₄)並真空蒸發。經由色譜法純化(SiO₂), 使用異己烷/乙酸乙酯(95:5)洗脫得到副標題化合物, 為白色固體(1.45 g, 74%產率)。LCMS (R_t 3.54 min, [M+H]⁺ 391)。¹H N.M.R. (CDCl₃) 9.01 (s, 2H),

8.48 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 3.78 (s, 3H)。

形成羧胺酸：2-(2-氟苯基)-N-羥基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)乙醯胺(8)



試劑和條件：50%羧胺水溶液，15% w/v NaOH, MeOH (82%產率)。

【0126】向攪拌後的甲基-2-(2-氟苯基)-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)乙酸酯(6.6 g, 16.9 mmol)的甲醇(80 mL)溶液在室溫下加入羧胺(11.0 mL, 50%水溶液, 169.0 mmol)和氫氧化鈉(9.0 mL, 15%水溶液, 33.8 mmol)。混合物在室溫下攪拌 2.5 h，用水(100 mL)處理，用 DCM 萃取(2x 50 mL)。水層真空濃縮至一半體積，用飽和 NH_4Cl 溶液(50 mL)中和，所得到的沉澱過濾後用水洗滌並乾燥。LCMS 顯示為 80%純度。由氯仿重結晶(40 mL)得到標題化合物，為白色固體(5.3 g, 82%產率)。LCMS (R_t 2.94 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392)。 ^1H N.M.R. ($\text{DMSO}-d_6$) 11.08 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 5.13 (s, 1H)。

實施例 4：分析對 HDAC4 的抑制。

【0127】經由使用 IIa 類選擇性底物 Boc-Lys(Tfa)-AMC 對組蛋白去乙醯酶 4 (HDAC4)的催化域酶活性進行測量來量化本申請所述示例性化合物的效力。所述底物被 HDAC4 去乙醯化為 Boc-Lys-AMC。經

由胰蛋白酶進行的裂解使螢光團 AMC 從去乙醯化的底物中釋放。樣品的螢光與樣品中組蛋白去乙醯酶的活性直接相關。

【0128】連續稀釋化合物。待測試化合物和參照化合物(1-(5-(3-((4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙酮)的連續稀釋液經由首先將凍乾的化合物在 100% 二甲基亞砜(DMSO)中重新懸浮至最終濃度為 10 mM 來製備。製備原液即 10 mM 化合物/DMSO 的 60 µl 等分液並貯存在-20℃。根據表 1，使用 125 µl 16 通道 Matrix 多通道移液管(Matrix Technologies Ltd.)由待測試的每種化合物的一份原液等分液和參照化合物的一份原液等分液來製備 16 點連續稀釋液。

表 1: 化合物的連續稀釋液

稀釋溶液	孔	濃度(µM)	稀釋比例	體積
濃度 1	A	10000	-	60 µL 10mM 測試化合物 /參考對照物
濃度 2	B	5000	1:2	30 µL A + 30 µL DMSO
濃度 3	C	2500	1:2	30 µL B + 30 µL DMSO
濃度 4	D	1000	1:2.5	30 µL C + 45 µL DMSO
濃度 5	E	500	1:2	30 µL D + 30 µL DMSO
濃度 6	F	250	1:2	30 µL E + 30 µL DMSO
濃度 7	G	125	1:2	30 µL F + 30 µL DMSO
濃度 8	H	62.5	1:2	30 µL G + 30 µL DMSO
濃度 9	I	31.25	1:2	30 µL I H + 30 µL DMSO
濃度 10	J	15.63	1:2	30 µL I + 30 µL DMSO
濃度 11	K	7.81	1:2	30 µL J + 30 µL DMSO
濃度 12	L	3.91	1:2	30 µL K + 30 µL DMSO
濃度 13	M	1.95	1:2	30 µL L + 30 µL DMSO
濃度 14	N	0.98	1:2	30 µL M + 30 µL DMSO
濃度 15	O	0.49	1:2	30 µL N + 30 µL DMSO
濃度 16	P	0.24	1:2	30 µL O + 30 µL DMSO

【0129】使用 Bravo (384 孔頭, Agilent)或 12.5 µl 16-通道 Matrix 多通道移液管(Matrix Technologies Ltd)將 2 µl (200x)每種稀釋液和每種對照品(完全活性為單獨的 100% DMSO 或完全抑制為 1 mM)按壓到

V 形底聚丙烯 384 孔化合物板中。經由添加 38 μ l 測定緩衝液+DMSO (10.5%DMSO、45mM Tris-HCl、123mM NaCl、2.4mM KCl 和 0.9mM $MgCl_2$ (pH 8.0)並平衡至室溫)將具有 200x 化合物溶液的每個孔以 1:20 稀釋。

【0130】製備 HDAC4 催化域酶(0.286 μ g/ml)。HDAC4 催化域酶是由 BioFocus 以 0.5 mg /mL 生產和提供的具有 C-末端 6x 組胺酸標記的人類催化域 HDAC4 蛋白(胺基酸 648-1032)。酶的工作溶液由 HDAC4 催化域的 0.5 mg /mL 原液等分液(在冰上解凍)來製備，在即將將所述酶加入至測定之前用測定緩衝液(50mM Tris-HCl、137mM NaCl、2.7mM KCl 和 1mM $MgCl_2$ (pH 8)並平衡至室溫)將所述原液等分液稀釋至 0.286 μ g/mL。

【0131】製備 5x(50 μ M) Boc-Lys(Tfa)-AMC 底物。在即將加入至測定前製備 5x(50 μ M)底物。1 mM 底物原液如下製備：經由將 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC 在 DMSO 中的溶液滴加到測定緩衝液(平衡至室溫)中同時低速渦動以防止析出，以 1:100 對 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC 在 DMSO 中的溶液進行稀釋。5x 底物如下製備：經由將 1 mM 底物溶液滴加到測定緩衝液(平衡至室溫)中同時低速渦動以防止析出，以 1:20 對 1 mM 底物溶液進行稀釋。

【0132】製備 3x(30 μ M)顯色劑/終止溶液。3x(30 μ M)顯色劑/終止溶液在即將加到板中前如下製備：在 25 mg/ml 胰蛋白酶(PAA Laboratories Ltd.)(平衡至室溫)中以 1:333 對 10 mM 參照化合物的原液溶液進行稀釋。

【0133】測定。使用 Bravo 或 Janus(384 孔 MDT 頭, Perkin Elmer)將上述每種以 1:20 稀釋的化合物的溶液(5 μ l)轉移到透明底黑色 384 孔

測定板中。使用 16 通道 Matrix 多通道移液管將 HDAC4 催化域酶的 35 μl 工作溶液(0.286 $\mu\text{g/mL}$ 於測定緩衝液中)轉移到測定板中。然後測定如下開始：使用 Bravo、Janus 或 16 通道 Matrix 多通道移液管將 10 μl 5x(50 μM)底物加到測定板中。然後將測定板在定軌震搖器上以 900 rpm(每分鐘轉數)震搖兩分鐘。然後將板在 37°C 孵育 15 分鐘。反應如下終止：使用 Bravo、Janus 或 16 通道 Matrix 多通道移液管向測定板中添加 25 μl 3x(30 μM)顯色劑/終止溶液。然後將測定板在定軌震搖器上以 1200 rpm 震搖 5 分鐘。然後將測定板在組織培養箱中在 37°C 孵育 1 小時。最後使用 PerkinElmer EnVision 以頂端讀數模式對螢光進行測量(激發波長為 355 nm 且發射波長為 460 nm)。

實施例 5: 分析對 HDAC5 的抑制。

【0134】經由使用 IIa 類選擇性底物 Boc-Lys(Tfa)-AMC 對組蛋白去乙醯酶 5 (HDAC5)的催化域酶活性進行測量來量化本申請所述示例性化合物的效力。所述底物被 HDAC5 去乙醯化為 Boc-Lys-AMC。經由胰蛋白酶進行的裂解使螢光團 AMC 從去乙醯化的底物中釋放。樣品的螢光與樣品中組蛋白去乙醯酶的活性直接相關。

【0135】連續稀釋化合物。待測試化合物和參照化合物(1-(5-(3-((4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙酮)的連續稀釋液經由首先將凍乾的化合物在 100% DMSO 中重新懸浮至最終濃度為 10 mM 來製備。製備原液即 10 mM 化合物/DMSO 的 60 μl 等分液並貯存在-20°C。根據表 1，使用 125 μl 16 通道 Matrix 多通道移液管由待測試的每種化合物的一份原液等分液和參照化合物的一份原液等分液來製備 16 點連續稀釋液。

【0136】使用 Bravo、Janus 或 12.5 μl 16 通道 Matrix 多通道移液

管將 2 μ l (200x)每種稀釋液和每種對照品(完全活性為單獨的 100% DMSO 或完全抑制為 1 mM)按壓到 V 形底聚丙烯 384 孔化合物板中。經由添加 38 μ l 測定緩衝液+DMSO (10.5% DMSO、45 mM Tris-HCl、123 mM NaCl、2.4 mM KCl 和 0.9 mM MgCl₂ (pH 8.0)並平衡至 37°C)將具有所按壓的 2 μ l 200x 化合物溶液的每個孔以 1:20 稀釋。

【0137】製備 HDAC5 催化域酶(0.57 μ g/ml)。HDAC5 催化域酶為人類 HDAC5 催化域(GenBank 登記號為 NM_001015053)，即具有 C 末端 His 標記的胺基酸 657-1123 且可得自 BPS BioScience。所述蛋白質為 51 kDa 且在桿狀病毒表達系統中表達。酶的工作溶液由 HDAC5 催化域的 1.65 mg/ml 原液等分液(在冰上解凍)來製備，在即將將所述酶加到測定中前用測定緩衝液(50 mM Tris-HCl、137 mM NaCl、2.7 mM KCl 和 1 mM MgCl₂ (pH 8)並平衡至 37°C)將所述原液等分液稀釋至 0.57 μ g/ml。

【0138】製備 5x(40 μ M) Boc-Lys(Tfa)-AMC 底物。在即將加到測定中前製備 5x(40 μ M)底物。5x 底物如下製備：經由將 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC 在 DMSO 中的溶液滴加到測定緩衝液(平衡至 37°C)中同時低速渦動以防止析出，以 1:2500 對 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC 在 DMSO 中的溶液進行稀釋。

【0139】製備 3x(30 μ M)顯色劑/終止溶液。3x(30 μ M)顯色劑/終止溶液在即將加到板中前如下製備：在 25 mg/ml 胰蛋白酶(平衡至 37°C)中以 1:333 對 10 mM 參照化合物的原液溶液進行稀釋。

【0140】測定。使用 Bravo 或 Janus 將上述每種以 1:20 稀釋的化合物和對照品的溶液(5 μ l)轉移到透明底黑色 384 孔測定板中。使用 16 通道 Matrix 多通道移液管將 HDAC5 催化域酶的 35 μ l 工作溶液(0.57

μg/ml 於測定緩衝液中)轉移到測定板中。然後測定如下開始：使用 Bravo、Janus 或 16 通道 Matrix 多通道移液管將 10 μl 5x(40 μM)底物加到測定板中。然後將測定板在定軌震搖器上以 900 rpm 震搖一分鐘。然後將板在 37°C 孵育 15 分鐘。反應如下終止：使用 Bravo、Janus 或 16 通道 Matrix 多通道移液管向測定板中添加 25 μl 3x(30 μM)顯色劑/終止溶液。然後將測定板在定軌震搖器上以 900 rpm 震搖 2 分鐘。然後將測定板在組織培養箱中在 37°C 孵育 1 小時，然後在定軌震搖器上以最大 rpm 震搖 1 分鐘，然後用 EnVision 讀數。最後使用 PerkinElmer EnVision 以頂端讀數模式對螢光進行測量(激發波長為 355 nm 且發射波長為 460 nm)。

實施例 6: 分析對 HDAC7 的抑制。

【0141】經由使用 IIa 類選擇性底物 Boc-Lys(Tfa)-AMC 對組蛋白去乙醯酶 7 (HDAC7)的催化域酶活性進行測量來量化本申請所述示例性化合物的效力。所述底物被 HDAC7 去乙醯化為 Boc-Lys-AMC。經由胰蛋白酶進行的裂解使螢光團 AMC 從去乙醯化的底物中釋放。樣品的螢光與樣品中組蛋白去乙醯酶的活性直接相關。

【0142】連續稀釋化合物。待測試化合物和參照化合物(1-(5-(3-((4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙酮)的連續稀釋液經由首先將凍乾的化合物在 100% DMSO 中重新懸浮至最終濃度為 10 mM 來製備。製備原液即 10 mM 化合物/DMSO 的 60 μl 等分液並貯存在-20°C。根據表 1，使用 125 μl 16 通道 Matrix 多通道移液管由待測試的每種化合物的一份原液等分液和參照化合物的一份原液等分液來製備 16 點連續稀釋液。

【0143】使用 Bravo、Janus 或 12.5 μl 16 通道 Matrix 多通道移液

管將 2 μ l (200x)每種稀釋液和每種對照品(完全活性為單獨的 100% DMSO 或完全抑制為 1 mM)按壓到 V 形底聚丙烯 384 孔化合物板中。經由添加 38 μ l 測定緩衝液+DMSO (10.5% DMSO、45 mM Tris-HCl、123 mM NaCl、2.4 mM KCl 和 0.9 mM $MgCl_2$ (pH 8.0)並平衡至 37°C)將具有 200x 化合物溶液的每個孔以 1:20 稀釋。

【0144】製備 HDAC7 酶(71 ng/ml)。HDAC7 酶為人類 HDAC7 (GenBank 登記號為 AY302468)即具有 N 末端穀胱胺肽 S-轉移酶(GST)標記的胺基酸 518-末端且可得自 BPS BioScience。所述蛋白質為 78kDa 且在桿狀病毒表達系統中表達。酶的工作溶液由 HDAC7 的 0.5 mg/ml 原液等分液(在冰上解凍)來製備，在即將將所述酶加到測定中前用測定緩衝液(50mM Tris-HCl、137mM NaCl、2.7mM KCl 和 1mM $MgCl_2$ (pH 8)並平衡至 37°C)將所述原液等分液稀釋至 71 ng/ml。

【0145】製備 5x(50 μ M) Boc-Lys(Tfa)-AMC 底物。在即將加到測定中前製備 5x(50 μ M)底物。5x 底物如下製備：經由將 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC 在 DMSO 中的溶液滴加到測定緩衝液(平衡至 37°C)中同時低速渦動以防止析出，以 1:2000 對 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC 在 DMSO 中的溶液進行稀釋。

【0146】製備 3x(30 μ M)顯色劑/終止溶液。3x(30 μ M)顯色劑/終止溶液在即將加到板中前如下製備：在 25 mg/ml 胰蛋白酶(平衡至 37°C)中以 1:333 對 10 mM 參照化合物的原液溶液進行稀釋。

【0147】測定。使用 Bravo 或 Janus 將上述每種以 1:20 稀釋的化合物的溶液(5 μ l)轉移到透明底黑色 384 孔測定板中。使用 16 通道 Matrix 多通道移液管將 HDAC7 酶的 35 μ l 工作溶液(71 ng/ml 於測定緩衝液中)轉移到測定板中。然後測定如下開始：使用 Bravo、Janus 或 16

通道 Matrix 多通道移液管將 10 μ l 5x(50 μ M)底物加到測定板中。然後將測定板在定軌震搖器上以 900 rpm 震搖一分鐘。然後將板在 37°C 孵育 15 分鐘。反應如下終止：使用 Bravo、Janus 或 16 通道 Matrix 多通道移液管向測定板中添加 25 μ l 3x(30 μ M)顯色劑/終止溶液。然後將測定板在定軌震搖器上以 900 rpm 震搖 2 分鐘。然後將測定板在組織培養箱中在 37°C 孵育 1 小時，然後在定軌震搖器上以最大 rpm 震搖 1 分鐘。最後使用 PerkinElmer EnVision 以頂端讀數模式對螢光進行測量(激發波長為 355 nm 且發射波長為 460 nm)。

實施例 7: 分析對 HDAC9 的抑制。

【0148】經由使用 IIa 類選擇性底物 Boc-Lys(Tfa)-AMC 對組蛋白去乙醯酶 9 (HDAC9)的催化域酶活性進行測量來量化本申請所述示例性化合物的效力。所述底物被 HDAC9 去乙醯化為 Boc-Lys-AMC。經由胰蛋白酶進行的裂解使螢光團 AMC 從去乙醯化的底物中釋放。樣品的螢光與樣品中組蛋白去乙醯酶的活性直接相關。

【0149】連續稀釋化合物。待測試化合物和參照化合物(1-(5-(3-((4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙酮)的連續稀釋液經由首先將凍乾的化合物在 100% DMSO 中重新懸浮至最終濃度為 10 mM 來製備。製備原液即 10 mM 化合物/DMSO 的 60 μ l 等分液並貯存在-20°C。根據表 1，使用 125 μ l 16 通道 Matrix 多通道移液管由待測試的每種化合物的一份原液等分液和參照化合物的一份原液等分液來製備 16 點連續稀釋液。

【0150】使用 Bravo、Janus 或 12.5 μ l 16 通道 Matrix 多通道移液管將 2 μ l (200x)每種稀釋液和每種對照品(完全活性為單獨的 100%DMSO 或完全抑制為 1mM)按壓到 V 形底聚丙稀 384 孔化合物板

中。經由添加 38 μ l 測定緩衝液+DMSO (10.5% DMSO、45mM Tris-HCl、123mM NaCl、2.4mM KCl 和 0.9mM MgCl₂(pH 8.0)並平衡至 37°C)將具有所按壓的 200x 化合物溶液的每個孔以 1:20 稀釋。

【0151】製備 HDAC9 酶(0.57 μ g/ml)。HDAC9 酶為人類 HDAC9 (GenBank 登記號為 NM_178423)即具有 C 末端 His 標記的胺基酸 604-1066 且可得自 BPS BioScience。所述蛋白質為 50.7kDa 且在桿狀病毒表達系統中表達。酶的工作溶液由 HDAC9 的 0.5 mg/ml 原液等分液(在冰上解凍)來製備，在即將將所述酶加到測定中前用測定緩衝液(50mM Tris-HCl、137mM NaCl、2.7mM KCl 和 1mM MgCl₂(pH 8)並平衡至 37°C)將所述原液等分液稀釋至 0.57 μ g/ml。

【0152】製備 5x(125 μ M) Boc-Lys(Tfa)-AMC 底物。在即將加到測定中前製備 5x(125 μ M)底物。5x 底物如下製備：經由將 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC 在 DMSO 中的溶液滴加到測定緩衝液(平衡至 37°C)中同時低速渦動以防止析出，以 1:800 對 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC 在 DMSO 中的溶液進行稀釋。

【0153】製備 3x(30 μ M)顯色劑/終止溶液。3x(30 μ M)顯色劑/終止溶液在即將加到板中前如下製備：在 25 mg/ml 胰蛋白酶(平衡至 37°C)中以 1:333 對 10 mM 參照化合物的原液溶液進行稀釋。

【00154】測定。使用 Bravo 或 Janus 將上述每種以 1:20 稀釋的化合物的溶液(5 μ l)轉移到透明底黑色 384 孔測定板中。使用 16 通道 Matrix 多通道移液管將 HDAC9 酶的 35 μ l 工作溶液(0.57 μ g/ml 於測定緩衝液中)轉移到測定板中。然後測定如下開始：使用 Bravo、Janus 或 16 通道 Matrix 多通道移液管將 10 μ l 5x(125 μ M)底物加到測定板中。然後將測定板在定軌震搖器上以 900 rpm 震搖一分鐘。然後將板在 37°C

孵育 15 分鐘。反應如下終止：使用 Bravo、Janus 或 16 通道 Matrix 多通道移液管向測定板中添加 25 μ l 3x 顯色劑/終止溶液。然後將測定板在定軌震搖器上以 900 rpm 震搖 2 分鐘。然後將測定板在組織培養箱中在 37°C 孵育 1 小時，然後在定軌震搖器上以最大 rpm 震搖 1 分鐘，然後用 EnVision 讀數。最後使用 PerkinElmer EnVision 以頂端讀數模式對螢光進行測量(激發波長為 355 nm 且發射波長為 460 nm)。

實施例 8：分析對細胞 HDAC 活性的抑制。

【0155】經由使用 IIa 類選擇性底物即 Boc-Lys(Tfa)-AMC 對細胞組蛋白去乙醯酶的酶活性進行測量來量化本文所述示例性化合物的效力。所述底物在滲入到 Jurkat E6-1 細胞中後被去乙醯化為 Boc-Lys-AMC。使細胞溶解且經由胰蛋白酶進行裂解後，螢光團 AMC 僅從去乙醯化的底物中釋放。樣品的螢光與樣品中組蛋白去乙醯酶的活性直接相關。

【0156】 Jurkat E6.1 細胞培養和平板培養。按照標準細胞培養方案在 Jurkat E6.1 生長介質(不含有酚磺酞的 RPMI、10% FBS、10mM HEPES 和 1mM 丙酮酸鈉)中培養 Jurkat E6.1 細胞。使用 Coulter 計數器對 Jurkat E6.1 細胞進行計數並以 75,000 個細胞/35 μ l 的濃度重新懸浮在 Jurkat E6.1 生長介質中。將 35 μ l 或 75,000 個細胞接種到 Greiner 微滴定測定板中。然後將板在 37°C 和 5% CO₂ 的條件下孵育同時準備其它測定成分。

【0157】連續稀釋 HDAC 抑制劑化合物。HDAC 抑制劑和參照化合物(1-(5-(3-((4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙酮)的連續稀釋液經由首先將凍乾的化合物在 100% DMSO 中重新懸浮至最終濃度為 10 mM 來製備。製備原液即 10

mM 化合物/DMSO 的 70 μ l 等分液並貯存在-20°C。根據表 1，使用 125 μ l 16 通道 Matrix 多通道移液管由待測試的每種化合物的一份原液等分液和參照化合物的一份原液等分液來製備 16 點連續稀釋液。

【0158】使用 Bravo、Janus 或 12.5 μ l 16 通道 Matrix 多通道移液管將 2 μ l (200x)每種稀釋液和每種對照品(完全活性為單獨的 100% DMSO 或完全抑制為 1 mM)按壓到 V 形底聚丙烯 384 孔化合物板中。經由添加 38 μ l Jurkat 測定緩衝液+DMSO (9.5% DMSO、不含有酚磺酞的 RPMI、0.09%FBS、9mM Hepes 和 0.9mM 丙酮酸鈉(平衡至室溫))將具有 200x 化合物溶液的每個孔以 1:20 稀釋。

【0159】製備 5x(500 μ M) Boc-Lys(Tfa)-AMC 底物。在即將加到測定中前製備 5x(500 μ M)底物。5x 底物如下製備：經由將 100mM Boc-Lys(Tfa)-AMC 在 DMSO 中的溶液滴加到 Jurkat 測定介質(不含有酚磺酞的 RPMI、0.1%FBS、10mM Hepes 和 1mM 丙酮酸鈉(平衡至 37°C))中同時低速渦動以防止析出，以 1:200 對 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC 在 DMSO 中的溶液進行稀釋。

【0160】製備 3x 溶胞緩衝液。10ml 3x 溶胞緩衝液用 8.8ml 3x 原液溶胞緩衝液(50mM Tris-HCl(pH 8.0)、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM MgCl₂ 和 1% Nonidet P40 代替物(平衡至室溫))和 1.2 ml 3mg/ml 胰蛋白酶(平衡至室溫)製備。

【0161】測定。使用 Bravo 將上述每種以 1:20 稀釋的化合物的溶液(5 μ l)轉移到含有 75,000 個細胞/孔的 Greiner 微滴定測定板中。然後將細胞在 37°C 和 5% CO₂ 的條件下孵育 2 小時。然後測定如下開始：使用 Bravo 或 16 通道 Matrix 多通道移液管將 10 μ l 5x(500 μ M)底物加到測定板中。然後將細胞在 37°C 和 5%CO₂ 的條件下孵育 3 小時。然後

使用 125 μ l 16 通道移液管或 Bravo 向每個孔中加入 25 μ l 3x 溶胞緩衝液。然後將測定板在 37°C 和 5% CO₂ 的條件下孵育過夜(15-16 小時)。第二天將板在定軌震搖器上以 900 rpm 震搖 1 分鐘。最後使用 PerkinElmer EnVision 對頂部讀數的螢光進行測量(激發波長為 355 nm 且發射波長為 460 nm)。

實施例 9. 化合物 6 PK 研究

【0162】按照標稱劑量 5 mg eq./Kg 靜脈內給藥後，化合物 6 具有明顯的二階段消除現象。因此，對化合物 6 而言，清除值 6.4 L/h/Kg (> 肝血漿流)被認為是其清除階段的平均水準(表 2 和 3 中的資料)。

【0163】缺乏足夠的資料來量化化合物 6 在血漿中的末期清除半衰期。使用在血漿或大腦組織中測得的半衰期值以及在穩定狀態下的分佈體積，估計化合物 6 的末期清除率為 0.13 L/hr/Kg (<5%肝血漿流)。在樣品分析過程中發現存在葡萄糖苷酸化現象，因此與異羥胺酸(hydroxamate)直接結合構成了潛在的清除機制。

【0164】在口服給藥(名義 10 mg/Kg)之後，化合物 6 被迅速吸收(給藥後 $t_{\max}$ 0.25 h)，測得其生物利用度良好(32%)。

【0165】化合物 6 在整個研究期間按照遞增的組織對血漿平均比分佈於大腦和肌肉組織中。根據單獨的組織：血漿比，化合物 6 顯示出高的組織分佈水準。計算化合物 6 的分佈體積為 1.1 L/Kg。

實施例 10. 化合物 8 PK 研究

【0166】使用化合物 8 (資料如表 2 所示)與其它化合物對照，觀察了在更高級大腦中的滲透作用和分佈體積。

【0167】化合物 8 劑量增加 PK 研究

【0168】化合物 8 被用於進行劑量增加研究(PO 給藥至 C57Bl6 小

鼠, 30 和 100 mg eq./kg)。測量化合物 8 在本研究血漿、大腦和肌肉中的濃度，在此前的研究中化合物 8 按照 10 mg/kg PO 給藥，資料如表 2 和 3 所示。

【0169】在按照 10 mg/kg、30 mg/kg 和 100 mg/kg PO 給藥後，化合物 8 的血漿、大腦和肌肉濃度如圖 1 所示。

【0170】在口服給藥(30 和 100 mg eq./kg)後，上述化合物被迅速吸收， $C_{\max}$ 出現在給藥後 0.5 小時。血漿 $AUC_{0-\text{last}}$ 顯示與遞增的劑量水準呈線性關係，劑量的標稱值為大約 300 nM·hr·kg/mg。然而， $C_{\max}$ 沒有顯示出線性遞增，這表明隨著劑量的增加，分散作用可能降低了吸收速率。對於兩個劑量水準，生物利用度均良好，為約 35%。

【0171】在樣品分析過程中發現存在葡萄糖苷酸化現象，因此與異脛胺酸直接結合構成了該化合物潛在的清除機制。

【0172】化合物 8 在大腦和肌肉組織中顯示出良好的分佈性。末期半衰期沒能精確測定，但是估計為：在大腦中，4.8 h (PO 30 mg/kg) 和 3.4 h (PO 100 mg/kg)；以及在肌肉中 5.6 h (PO 30 mg/kg)和 4.1 h (PO 100 mg/kg)。

【0173】在與 30 mg/Kg PO 數據對照時，當化合物 8 以 100 mg/kg 給藥時的標稱劑量大腦和肌肉 AUCs 降低了大約 20%，這表明大腦滲透作用和在肌肉中的滲透接近飽和，與化合物 6 觀察到的相類似。此外，在以更高水準給藥後 $t_{\max}$ 顯示更晚(1 h)，這進一步表明化合物 8 的吸收速率隨著劑量增加而降低。

【0174】化合物 8：吸收、分佈、代謝和排泄曲線，熱力學溶解性和劑量配製研究。

【0175】相對於化合物 6 對血漿蛋白和大腦組織具有低的結合水

準(分別為 20%和 10%的未結合水準)而言,化合物 8 顯示出與血漿蛋白(3%未結合水準)和大腦組織(0.5%未結合水準)高度結合。

【0176】化合物 8 的熱力學溶解性在 pH 9 時最高,但經測量在所有 pH 下呈中等溶解性(0.012 – 0.035 mg/mL)。

實施例 11. 肝微粒體穩定性(半衰期)

【0177】測試化合物的培育(1 μ M 起始濃度, n=2)使用混合肝微粒體(0.25 mg 蛋白/mL, 0.1 M 磷酸鹽緩衝液 pH7.4)完成。加入 NADPH (1 mM)以啟動反應。培育在 37 °C 下進行。在培育第 0、5、10、20 和 40 min, 取出樣本(100 μ L)加入至含有卡馬西平作為分析內標的 100 μ L 乙腈中以終止反應。樣本離心後, 上清液經由 LC-MS/MS 分析。為了測量殘餘化合物的百分比, 參照 0 時刻樣本(作為 100%), 經由內標回應使設備回應(即色譜峰高度)標準化。

【0178】Ln 描出了每個化合物的殘餘%, 其用於測量微粒體培育半衰期。

半衰期值由下述關係計算

$$T_{1/2} \text{ (min)} = -0.693/\lambda$$

其中 λ 為 Ln 濃度 vs 時間曲線的斜率。

【0179】體外固有清除率 CL_{int} (μ L/min/mg 微粒體蛋白)使用下式計算：

$$Cl_{int} = 0.693 \times 1/T_{1/2} \text{ (min)} \times \text{培育體積}(\mu\text{L}) / \text{微粒體蛋白 mg}$$

【0180】體外固有清除率 Cl_{int} (mL/min/kg)使用下面的縮放參數和公式計算並縮放至肝萃取比例。

參數

參數	數值		
	人類	小鼠	大鼠
微粒體蛋白在培育物中的濃度(mg/mL)	0.25	0.25	0.25
微粒體/g 肝(mg)	52	52	45
肝重量/kg 體重(g)	25	45	40
肝血漿流(mL/min/kg)	11.7	50	30

公式

Cl_{int} (組織清除率) mL/min/kg = $[0.693 / t_{1/2} \text{ (min)}] \times [1/\text{微粒體蛋白濃度 mg/mL}] \times [\text{mg 微粒體/g 肝}] \times [\text{g 肝/kg 體重}]$

Cl_{int} (肝清除率) mL/min/kg = $\text{肝血漿流} \times Cl_{int} / (\text{肝血漿流} + Cl_{int})$

肝萃取比例(Eh) = Cl_{int} (肝清除率) mL/min/kg / 肝血漿流 (mL/min/kg)

在 MDCK-MDR1 中的滲透性和有效流出比

【0181】MDR1-MDCKII 和野生型 MDCKII 細胞系按照 Solvo Biotechnology 提供的指南培養。將野生型 MDCK 和 MDR1-MDCK 細胞均按照 2.3×10^5 細胞/孔的密度接種在 24-孔 Transwell 培養板中，培養 3 天形成單層。將測試化合物裝填在攜帶有 MDR1-MDCK 或野生型 MDCK 單層的 Transwell 培養板 (24-孔) 的宿主空間 (donor compartment)。將測試化合物加入至 Transwell 培養板的頂端或基側空室 (basolateral chamber)，後者濃度為 10 μ M Hanks' 平衡鹽溶液含有 25 mM HEPES (pH 7.4)。向所有培養孔中的頂端緩衝液加入 Lucifer Yellow，監測其滲透性以評估細胞層的完整性。由於 Lucifer Yellow (LY) 不能自由滲透親脂屏障，因此高程度的 LY 轉移代表了細胞層的低完整性，將 LY 滲透性高於 100 nm/s 的孔捨棄掉。

【0182】在 37 °C 下培養 1 h 後，從每個空室取出整份，加入至

96-孔培養板中含有分析內標(卡馬西平(carbamazepine))的乙腈中。化合物在樣本中的濃度經由 LC-MS/MS 測量。LY 在樣本中的濃度使用螢光培養板讀數器測量。

【0183】測量了測試化合物由頂端到基側(A>B)和由基側到頂端(B>A)滲透的表面滲透(P_{app})值，流出比(B>A: A>B)在野生型 MDCK 和 MDR1-MDCK 細胞中都進行了測量。

【0184】表面滲透(P_{app})值由以下關係計算：

$$P_{app} \text{ (cm/秒} \times 10^{-6}) = \left[\frac{\text{化合物}_{\text{受體最終}} \times V_{\text{受體}} \times V_{\text{宿主}}}{\text{化合物}_{\text{宿主初始}} \times V_{\text{宿主}} \times T_{\text{inc}} \times \text{表面積}} \right] \times 10^6$$

其中 V = 室體積以及 T_{inc} = 培養時間(秒)。

宿主 = 在其中給與化合物的 Transwell 室：頂端用於 A>B 實驗以及基側用於 B>A 實驗。

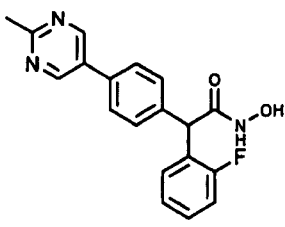
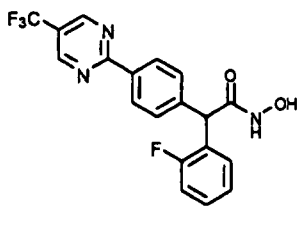
受體 = 在其中測試化合物滲透性的 Transwell 室：基側用於 A>B 實驗以及頂端用於 B>A 實驗。

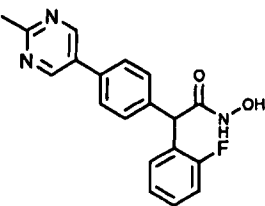
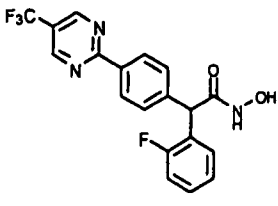
【0185】回流比代表了由頂端細胞表面流出的情況，採用 P_{app} B>A/ P_{app} A>B 的比值計算。

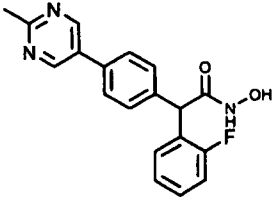
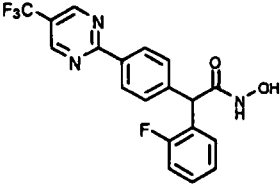
【0186】有效流出比還可以由在 MDR1-MDCK 細胞中觀察到的比值相對於在野生型細胞中觀察到的比值來計算。用於人類 MDR1 的已知底物通常顯示出大於 2 的有效流出比。

【0187】數據如表 2 和 3 所示。

表 2

		
cat. HDAC4 IC ₅₀ (μM)	0.049	0.044
HDAC4 (細胞) IC ₅₀ (μM)	0.04	0.06
HDAC4 (cell) IC ₅₀ (μM)	0.11	0.07
cat. HDAC5 IC ₅₀ (μM)	0.023	0.060
cat. HDAC7 IC ₅₀ (μM)	0.026	0.031
cat. HDAC9 IC ₅₀ (μM)	0.040	0.050
cat. HDAC3 IC ₅₀ (μM)	25.1	25.8
cat. HDAC8 IC ₅₀ (μM)	6.7	9.1
cat. HDAC6 IC ₅₀ (μM)	3.0	NT
Boc-Lys(Tfa) IC ₅₀ (μM)	0.12	0.059
Boc-Lys(Ac) IC ₅₀ (μM)	> 50	> 50
M _w	337	391
tPSA [Å ²]	75	75
AlogP	2.3	3.4
動力學溶解性 (mg eq./mL)	0.059	0.056
有效流出比 (MDR1- MDCK/wt-MDCK)	3.0	1.2
MDCK PAPP_A_B (nm/s)	280	294
人肝 m/微粒體 Cl _{int} ml/min/Kg BW	< 36	< 36

		
小鼠肝 m/微粒體 Cl _{int} mL/min/Kg BW	109	< 76
CYP P450 抑制 (μM)	所有測試同工酶>50	所有測試同工酶>50 , 除了3A4,>35以外
血漿蛋白結合(%未結合)	20	3
大腦組織結合(%未結合)	9.9	0.4
血漿 C _{max} _{標稱} (nM) po,	220	280
血漿 AUC _{標稱} (nM*h) iv	460	830
血漿清除率 (L/h/kg)	6.4	3.1
體積 _{ss} (L/kg)	1.1	7.3
iv t _{1/2} (h)	PI NC Br 5.7 Mu 8.4	PI 3.4 Br 2.0 Mu NC
口服生物利用度(%)	32	44
Br:PI 比例 iv	0.2-4.5:1	1.5-4.9:1
Mu:PI 比例 iv	0.9-12:1	1.0-2.7:1
血漿 C _{max} _{標稱} (nM) po	200, 160	132, 70
血漿 AUC _{標稱} (nM*h) iv	930	-
血漿 AUC _{標稱} (nM*h) po	250, 250	300, 290
血漿清除率 (L/h/kg)	3.2	-
體積 _{ss} (L/kg)	1.04	-
iv t _{1/2} (h)	PI 2.2 Br 5.4 Mu 7.0	-
po t _{1/2} (h)	PI 1.9, 1.2 Br 4.4, 3.6 Mu 8.2, 8.8	NC
口服生物利用度(%)	27, 27	36, 35

		
組織：血漿	Br:Pl 0.1-3.7:1, Mu:Pl 0.5-23:1	Br:Pl 0.2-2.2:1, Mu:Pl 0.4-1.9:1

縮寫：

NT 未測

NC 由於資料點不足未計算

NA 因路線關係不適用的 PK 參數

- 研究未進行

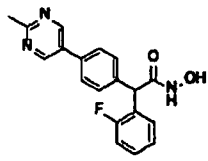
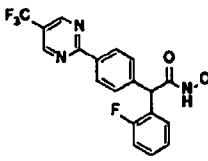
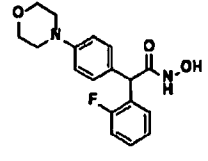
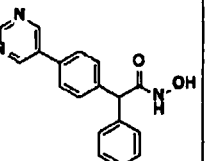
Br 大腦

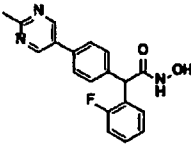
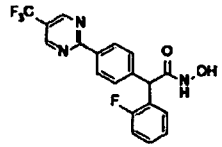
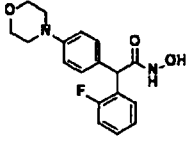
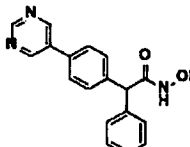
Pl 血漿

Mu 肌肉

AlogP 和 tPSA 採用 Pipeline Pilot 8.5, Accelrys Software Inc.計算。

表 3

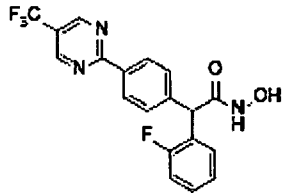
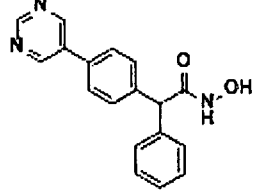
	化合物 6	化合物 8	對照化合物	
				
IC ₅₀ μM (bioch)	0.04	0.06	0.07	0.09
IC ₅₀ μM (細胞)	0.11	0.07	0.64	0.55
AlogP	2.3	3.4	2.4	2.1
MLM (mL/min/kg BW)	65, 109	76	93	77
MDCK EER	3.0	1.2	3.2	4.9
Papp A-B (cm/s x 10 ⁶)	280	294	234	175
IV PK				
血漿				
AUC 標稱 nM*hr kg/mg	463	830	409	516
清除率 (CL _p)	6.4	3.1	7.4	6.4
在穩定態的 分佈體積 (V _{dss}) L/Kg	1.1	7.3	3.1	2.6
半衰期小時	NC	3.4	1.8	1.8
大腦				

	化合物 6	化合物 8	對照化合物	
				
AUC _{標稱} nM*hr kg/mg	274	1600	511	162
清除率 (CL _p)	294	3100	666	172
半衰期小時	5.7	2.0	3.3	2.2
大腦 - 血漿	0.19-4.5	1.5-4.9	0.54-8.9	0.12-2
肌肉				
AUC _{標稱} nM*hr kg/mg	900	800	1048	835
清除率 (CL _p)	6915	6000	2378	1689
半衰期小時	8.4	NC	4.8	4.0
大腦 - 血漿	0.85-9.7	0.98-2.7	1.9-21	1.1-8.9
口服 PK				
血漿				
AUC _{標稱} nM hr kg/mg	149	360	109	179
生物利用度%	32	43	27	35
觀察到的 C _{max} 標稱 nM kg/mg	215	280	95	257
半衰期小時	NC	NC	NC	1.9
大腦				
AUC _{標稱} nM*hr kg/mg	52	480	151	58
清除率 (CL _p)	23	310	63	50
半衰期小時	3.3	5.1	NC	2.7
大腦 - 血漿	0.04-0.7	0.35-2.6	0.67-3.4	0.15-1.4
肌肉				
AUC _{標稱} nM*hr kg/mg	192	290	260	306
清除率 (CL _p)	901	3000	145	264
半衰期小時	5.5	NC	NC	4.0
肌肉 - 血漿	0.12-4.1	0.56-3.1	1.5-5.2	1.0-8.0

NC: 由於資料點不足未計算

AlogP 採用 Pipeline Pilot 8.5, Accelrys Software Inc.計算。

表 4. 選擇性倍數(bioch)

		
HDAC4 (μM)	0.06	0.09
HDAC5:HDAC4	0.9	0.3

HDAC7:HDAC4	0.5	0.8
HDAC9:HDAC4	0.8	1
HDAC3:HDAC4	400	320
HDAC8:HDAC4	140	60
HDAC6:HDAC4	ND	50

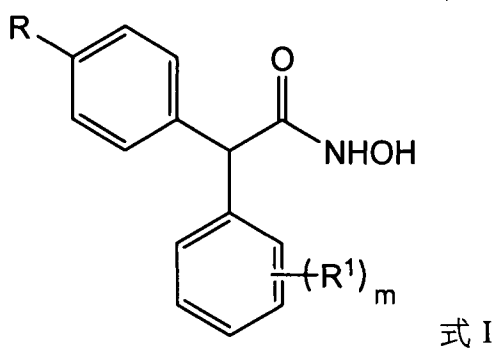
【0188】儘管本申請已經公開並描述了一些具體例，但是可以對這些具體例進行各種變型和替代，只要不違背本發明主旨和範圍即可。例如，出於構建權利要求的目的，本申請所述權利要求不應該被理解成比其字面語言窄，因此說明書中的示例性具體例不應該被閱讀到權利要求中。因此，應該理解本發明已經得到了示例性的描述，但這並不構成對權利要求範圍的限制。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽：

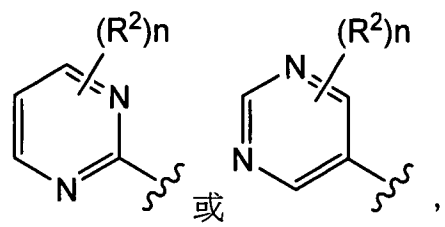


其中：

R 係為經 1 或 2 個獨立地選自鹵素、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 鹵代烷基之基團取代的嘧啶；

每個 R¹ 係獨立地選自鹵素、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 鹵代烷基；以及
m 是 1、2 或 3。

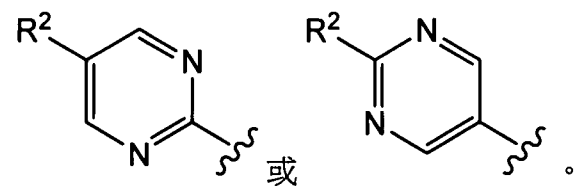
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，
R 是



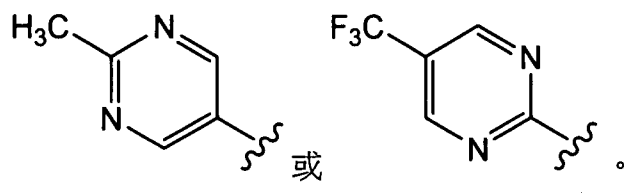
其中每個 R² 係獨立地選自鹵素、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 鹵代烷基；
n 是 1 或 2；以及
~~~~表示連接至分子其餘部分的點。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，n  
是 1。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，R  
是

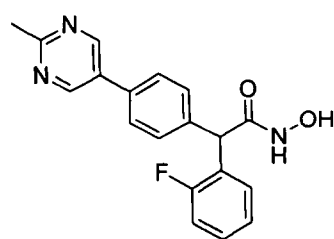


- 5. 如申請專利範圍第 2 至 4 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，每個  $R^2$  係獨立地為  $C_1$ - $C_4$  烷基或  $C_1$ - $C_4$  鹵代烷基。
- 6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，每個  $R^2$  係獨立地為甲基或三氟甲基。
- 7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，R 是



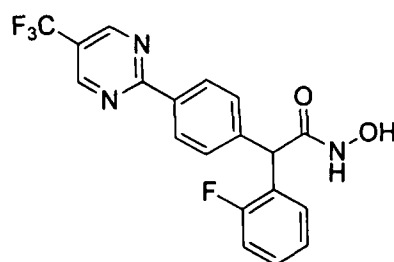
- 8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，m 是 1。
- 9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，至少一個  $R^1$  是鹵素。
- 10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，至少一個  $R^1$  是氟。
- 11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，m 是 1，以及  $R^1$  是 2-氟。
- 12. 一種下述化合物或其醫藥上可接受之鹽：

下式的 2-（2-氟苯基）-N-羥基-2-（4-（2-甲基嘧啶-5-基）苯基）乙醯胺：



(6) , 或者

下式的 2-(2-氟苯基)-N-羥基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)乙醯胺：



(8) 。

- 13.一種醫藥上可接受之組成物，其含有醫藥上可接受之載體和至少一種申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
- 14.如申請專利範圍第 13 項之醫藥上可接受之組成物，其中，該組成物被配製成選自片劑、膠囊劑、散劑、液體製劑、懸浮劑、栓劑和氣霧劑之形式。
- 15.一種在需要所述治療的患者中治療由至少一種組蛋白去乙醯酶介導的病症或障礙的方法，該方法包括向該患者施用治療有效量的至少一種申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
- 16.一種在需要所述治療的患者中治療對抑制至少一種組蛋白去乙醯酶回應的病症或障礙的方法，該方法包括向該患者施用治療有效量的

至少一種申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

17.一種抑制至少一種組蛋白去乙醯酶之方法，該方法包括將該組蛋白去乙醯酶與有效量的至少一種申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽接觸。

18.如申請專利範圍第 15 至 17 項中任一項之方法，其中，該至少一種組蛋白去乙醯酶係選自 HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10 和 HDAC-11。

19.如申請專利範圍第 18 項之方法，其中，該至少一種組蛋白去乙醯酶係選自 HDAC-4、HDAC-5、HDAC-7 和 HDAC-9。

20.如申請專利範圍第 19 項之方法，其中，該至少一種組蛋白去乙醯酶係為 HDAC-4。

21.如申請專利範圍第 15 或 16 項之方法，其中，該病症或障礙係選自細胞增殖疾病、糖尿病、發炎、心臟病、中風、癲癇、抑鬱、免疫性疾病以及病毒或真菌感染。

22.如申請專利範圍第 15 或 16 項之方法，其中，該病症或障礙涉及神經變性病理。

23.如申請專利範圍第 22 項之方法，其中，該病症或障礙是亨廷頓氏病。

圖式

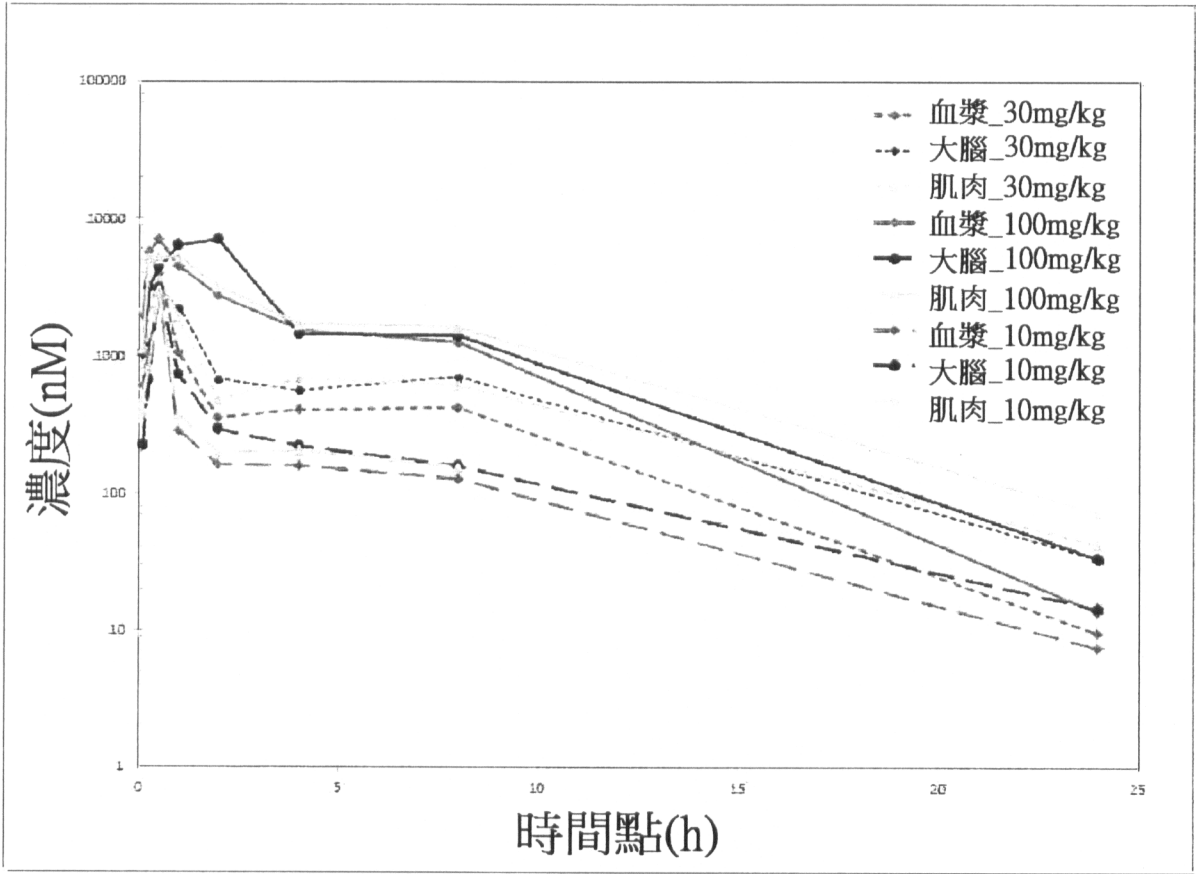


圖 1