



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I481597 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：102112723

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07D239/91 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/10 美國

61/622,127

(71)申請人：安基生技新藥股份有限公司 (中華民國) ANJI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(TW)

臺北市仁愛路 4 段 25 之 1 號 5 樓

(72)發明人：陳基旺 CHERN, JI WANG (TW)；余兆武 YU, CHAO WU (TW)；張佩德 CHANG, PEI TEH (TW)

(74)代理人：俞昌瑋

(56)參考文獻：

US 2006/0052345A1

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：1 共 58 頁

(54)名稱

組蛋白去乙酰酶 (H D A C S) 抑制劑

HISTONE DEACETYLASES (HDACS) INHIBITORS

(57)摘要

在此揭示組蛋白去乙酰酶抑制劑(HDACIs)及包含組蛋白去乙酰酶抑制劑之組合物。在此同時揭示可受惠於組蛋白去乙酰酶抑制作用之疾病治療方法與病症治療方法。

Histone deacetylases inhibitors (HDACIs) and compositions comprising the same are disclosed. Methods of treating diseases and conditions wherein inhibition of HDAC provides a benefit are also disclosed.

發明摘要

※ 申請案號：102112723

C07D239/91 (2006.01)

※ 申請日：102.4.10

※IPC 分類：

C07D403/06 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

【發明名稱】 組蛋白去乙醯酶 (HDACS) 抑制劑

HISTONE DEACETYLASES (HDACS) INHIBITORS

【中文】

在此揭示組蛋白去乙醯酶抑制劑 (HDACIs) 及包含組蛋白去乙醯酶抑制劑之組合物。在此同時揭示可受惠於組蛋白去乙醯酶抑制作用之疾病治療方法與病症治療方法。

【英文】

Histone deacetylases inhibitors (HDACIs) and compositions comprising the same are disclosed. Methods of treating diseases and conditions wherein inhibition of HDAC provides a benefit are also disclosed.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 組蛋白去乙醯酶 (HDACS) 抑制劑

HISTONE DEACETYLASES (HDACS) INHIBITORS

【技術領域】

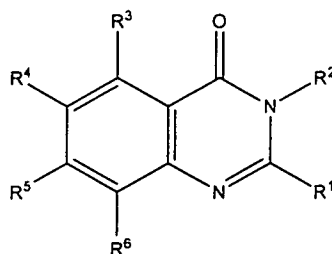
【0001】 本發明大致係關於組蛋白去乙醯酶抑制劑。

【先前技術】

【0002】 WO2008040934 、 WO2008068170 、 WO/2008/087514 、 WO/2009/026446 、 WO/2009/045440 、 WO/2011/011186 ， 以及美國專利第 8,188,138 、 8,058,273 及 7,803,800 號均揭示具有抗腫瘤活性及抗神經退化活性之組蛋白去乙醯酶 (HDACS) 抑制劑。

【發明內容】

【0003】 本發明之一態樣係關於一種具有以下結構之化合物



化學式 X

或其藥理上可接受之鹽類、溶劑化物或水合物、前驅藥物，或代謝產物，
其中：

R^1 為氫、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_6) 環烷基；

R^2 為 (C_6-C_{18}) 芳基、 (C_6-C_{18}) 芳基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{18}) 雜芳基 (C_1-C_6) 烷基、鹵化 (C_6-C_{18}) 芳基 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_6-C_{18}) 芳基 (C_1-C_6) 烷基；

R^3 爲氫或 N-羥基胺基氧代(C_2-C_6)烯基；

R^4 爲氫、鹵素、N-羥基胺基氧代(C_2-C_6)烯基或 N-羥基胺基羰基(C_6-C_{18})

芳基(C_1-C_6)亞烷基；

R^5 爲氫、鹵素、N-羥基胺基氧代(C_2-C_6)烯基、N-羥基胺基羰基(C_6-C_{18})

芳基(C_1-C_6)亞烷基或胺基(C_6-C_{18})芳基氧代(C_2-C_6)烯基；且

R^6 爲氫、N-羥基胺基氧代(C_2-C_6)烯基、N-羥基胺基(C_6-C_{18})芳基(C_1-C_6)

亞烷基或 N-羥基胺基羰基(C_6-C_{18})芳基(C_1-C_6)亞烷基。

【0004】 於本發明之一實施例中：

R^1 爲氫、甲基、乙基、環丙基或異丙基；

R^2 爲苯基、苯甲基、2-苯乙基、3-苯丙基、2-(1H-呋喃-3-基)乙基、2-(4-氟苯基)乙基或 2-(4-甲氧基苯基)乙基；

R^3 爲氫或 (2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基；

R^4 爲氫、氟基、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基或 4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基；

R^5 爲氫、氨基、氟基、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基、4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基或 (2E)-3-N-(2-胺基苯基)-3-氧代丙烯基；且

R^6 爲氫、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基或 4-(N-羥基胺基羰基)苯基，或 4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基，或其鹽類。

【0005】 於本發明之另一實施例中：

R^1 爲氫、甲基、乙基、環丙基或異丙基；

R^2 爲苯基、苯甲基、2-苯乙基、3-苯丙基、2-(1H-呋喃-3-基)乙基、2-(4-氟苯基)乙基或 2-(4-甲氧基苯基)乙基；

R^3 爲氫或 (2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基；

R^4 爲氫、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基或4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基；

R^5 爲氫、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基、4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基或 (2E)-3-N-(2-胺基苯基)-3-氧代丙烯基；且

R^6 爲氫、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基、4-(N-羥基胺基羰基)苯基或4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基，或其鹽類。

● 【0006】 於本發明之另一實施例中：

R^1 爲乙基；

R^2 爲2-苯乙基；

R^3 爲氫；

R^4 爲氟基；

R^5 爲 (2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基；且

R^6 爲氫或其鹽類。

● 【0007】 於本發明之另一實施例中：

R^1 爲乙基；

R^2 爲2-苯乙基；

R^3 爲氫；

R^4 爲 (2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基；

R^5 爲氨基或氟基；且

R^6 爲氫或其鹽類。

● 【0008】 於本發明之另一實施例中，該化合物係選自以下各項組成之

群組：(2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯基喹啉-5-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯基喹啉-6-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯基喹啉-8-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(3-苯甲基-3,4-二氫-2-甲基-4-氧代喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(3-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基)-3,4-二氫-2-甲基-4-氧代喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-(3-苯丙基)喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(2-環丙烷基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(3,4-二氫-2-異丙基-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(3-(4-甲氧基苯乙基)-2-乙基-3,4-二氫-4-氧代喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(3-(4-氟苯乙基)-2-乙基-3,4-二氫-4-氧代喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、4-((2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-6-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺、4-((2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺、4-((2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-8-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺、4-(2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-8-基)-N-羥基苯甲醯胺及(2E)-N-(2-胺基苯基)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)丙烯醯胺。

【0009】 於本發明之另一實施例中，該化合物為 (2E)-3-(2-乙基-6-氟-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺或其鹽類。

【0010】 於本發明之另一實施例中，該化合物為 (2E)-3-(2-乙基-7-氟-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-6-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(7-氯-2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-6-基)-N-羥基丙烯醯胺或其鹽類。

【0011】 本發明之另一態樣係關於一種組合物，其包含一治療有效量之前述化合物，或其藥理可接受之鹽類、溶劑化物或水合物、前驅藥物，或代謝產物，以及一藥理可接受之載體或基質。

【0012】 本發明之另一態樣係關於一種用於治療一腫瘤疾病之組合物，其中該腫瘤疾病係與組蛋白去乙醯酶活性失調有關。該組合物包含一治療有效量之前述化合物，或其藥理可接受之鹽類、溶劑化物或水合物、前驅藥物，或代謝產物，以及一藥理可接受之載體或基質。

【0013】 本發明之另一態樣係關於一種用於治療一腫瘤疾病之組合物，其中該腫瘤疾病係與組蛋白去乙醯酶活性失調有關，且為以下各項組成之群組中之至少一種：胰臟癌、肝細胞癌、結腸腫瘤、乳房腫瘤、前列腺腫瘤、淋巴瘤及皮膚腫瘤。

【0014】 於本發明之一實施例中，該皮膚腫瘤疾病為以下各項組成之群組中之至少一種：黑色素瘤及基底細胞癌。

【0015】 本發明之另一態樣係關於一種用於治療一疾病或病症之組合物，其中抑制組蛋白去乙醯酶 (HDAC) 之活性對治療該疾病或病症有益。該組合物包含一治療有效量之前述化合物，或其藥理可接受之鹽類、溶劑化物或水合物、前驅藥物，或代謝產物，以及一藥理可接受之載體或基質。

【0016】 本發明之另一態樣係關於一種用於治療一神經退化性疾病

之組合物，該神經退化性疾病係選自以下各項組成之群組：亨丁頓氏症 (HD)、阿茲海默症 (AD)、帕金森氏症 (PD) 及肌萎縮性脊髓側索硬化症 (ALS)。該組合物包含一治療有效量之前述化合物，或其藥理可接受之鹽類、溶劑化物或水合物、前驅藥物，或代謝產物，以及一藥理可接受之載體或基質。

【0017】 本發明之另一態樣係關於一種用於抑制組蛋白去乙酰酶之活性之組合物，該組合物包含一有效量之前述化合物，或其藥理可接受之鹽類、溶劑化物或水合物、前驅藥物，或代謝產物，以及一藥理可接受之載體或基質。

【0018】 本發明之另一態樣係關於一種用於治療乳癌、結腸癌、大細胞肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、胃癌、肝癌、卵巢腺癌、胰臟癌、前列腺癌、前骨髓細胞白血病、慢性骨髓細胞白血病或急性淋巴細胞白血病患者之組合物，該組合物包含一治療有效量之前述化合物，或其藥理可接受之鹽類、溶劑化物或水合物、前驅藥物，或代謝產物，以及一藥理可接受之載體或基質。

【0019】 本發明之另一態樣係關於前述化合物或其藥理可接受之鹽類、溶劑化物或水合物、前驅藥物，或代謝產物於製造一用以治療腫瘤疾病或神經退化性疾病之藥物之用途，其中該腫瘤疾病係與組蛋白去乙酰酶活性失調有關，而該神經退化性疾病則選自以下各項組成之群組：亨丁頓氏症、阿茲海默症、帕金森氏症及肌萎縮性脊髓側索硬化症。

【0020】 於本發明之一實施例中，該藥物係用於治療阿茲海默症。

【0021】 搭配圖式詳閱以下有關較佳實施例之說明，即可清楚瞭解上

述及其他態樣，唯該等較佳實施例仍可有多種變化及修改而不脫離本文所揭示新穎概念之精神與範圍。

【0022】 附圖繪示本發明之一或多種實施例，並與文字說明一同用於解釋本發明之原理。只要可能，圖式中針對同一實施例之同一或類似單元均使用相同之參考標號。

【圖式簡單說明】

【0023】

第1圖顯示以本發明一實施例中之基質或化合物加以治療之動物阿茲海默症模型之滾輪測試結果。

【實施方式】

【0024】 定義

【0025】 除非另有定義，否則本文中所有技術與科學用語之意涵均與熟習本發明相關技藝之人士所普遍理解者相同。若有相互衝突之處，則以本文件及其所提供之定義為準。

【0026】 於本文中，「約」字大致係指與一指定數值或範圍之誤差不超過20%，較佳者不超過10%，尤佳者不超過5%。本文所述數值係約略值，意指即便未明示「約」字，仍隱含「約」字之意義。

【0027】 除非上下文另外指明，否則本文中單數形態之「一」及「該」亦可解讀為複數個。此外尚請留意，申請專利範圍之文字敘述可能排除任何非必要單元。因此，本段陳述旨在為申請專利範圍中引用特定單元時使用諸如「僅」、「只」等排除性用詞及類似用詞提供前置基礎，或為使用「負面」限制條件提供前置基礎。

【0028】 下文中用於自由基、取代基及各種範圍之特定與較佳數值僅供例示之用，並不排除針對該等自由基及取代基所定義之其他數值，或定義範圍內之其他數值。

【0029】 短橫線（「-」）若非介於兩字母或符號之間，係指一基團或取代基之連接點。例如，「-CONH₂」基團係經由碳原子連接。

【0030】 「胺基」係指「-NH₂」。胺基可視需要並依本文「取代」之定義而加以取代。

【0031】 「羥基胺基」係指「-NHOH」。

【0032】 「烷基」係指一含有一般、二級、三級或環形排列碳原子之C₁-C₁₈烴，其實例為甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基（異丁基，-CH₂CH(CH₃)₂）、2-丁基（第二丁基，-CH(CH₃)CH₂CH₃）、2-甲基-2-丙基（第三丁基，-C(CH₃)₃）、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基。

【0033】 所述烷基可為諸如前段所說明及舉例之單價烴自由基，或為一雙價烴自由基（即亞烷基等）。

【0034】 「烯基」係指一含有一般、二級、三級或環形排列碳原子之C₂-C₁₈烴，且其具有至少一個不飽和位，亦即碳-碳 sp^2 雙鍵。烯基之實例包括但不限於：亞乙基或乙醯基（-CH=CH₂）、丙烯基（-CH₂CH=CH₂）、環己烯基（-C₅H₇）及5-己烯基（-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂）。所述烯基可為諸如前段所說明及舉例之單價烴自由基，或為一雙價烴自由基（即亞烷基等）。

【0035】 「亞烷基」係指一具有1-18個碳原子之飽和分鏈、直鏈或環形烴自由基，其係由母烷分子之同一或不同碳原子去除兩個氫原子所衍生而成。典型之亞烷基包括但不限於：亞甲基 (-CH₂-)、1,2-亞乙基 (-CH₂CH₂-)、1,3-亞丙基 (-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亞丁基 (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 及其類似物。

【0036】 「烷氧基」係指「烷基-O-」基團，其中烷基已於本文中加以定義。較佳之烷氧基包括諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基及其類似物。

【0037】 「芳基」係指一由6至20個碳原子組成之不飽和芳香碳環，且其具有單環（例如：苯基）或多（縮合）併合環，其中至少一環為芳香環（例如：萘基、二氫萘基、蒽基或蒽基）。較佳之芳基包括苯基、萘基及其類似物。若有需要，所述芳基可為一雙價自由基，並藉此提供一亞芳基。

【0038】 所述芳基可視需要而以一或多個下列基團取代：烷基、烯基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、芳基、雜芳基、雜環、環烷基、烷醇基、烷氧羰基、胺基、亞胺基、烷胺基、醯胺基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、羧烷基、酮基、硫基、烷硫基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、氰基、乙醯胺基、乙醯氧基、乙醯基、苯甲醯胺基、苯亞磺醯基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、苯磺醯基胺基、苯甲醯基、苯甲醯胺基、苯甲醯氧基、苯甲基、苯甲氧基、苯甲氧羰基、苯甲硫基、甲醯基、胺基甲酸酯、異氰醯基、胺磺醯基、胺亞磺醯基、亞磺酸基、磺酸基、磺胺、硫代磺酸基、NR^xR^y及／或COOR^x，其中 R^x及R^y可分別獨立地為氫、烷基、烯基、

芳基、雜芳基、雜環、環烷基或羥基。

【0039】 「芳氧基」及「芳烷基」分別指一接於氧原子之芳基及一接於烷基基團氧原子之一芳烷基。其實例包括但不限於苯氧基、萘氧基及苯甲氧基。

【0040】 「羧基」係指「-COOH」。

【0041】 「揭示之化合物」係指化學式 (X) 之化合物及其藥理可接受之鏡像異構物、非鏡像異構物及鹽類。同樣地，所稱中間產物在上下文文義許可之情況下包含其鹽類。

【0042】 「化合物」係指二或多種元素以化學方式結合而產生之物質，且該物質可對諸如細胞、神經或組織等任何活體系統造成影響。

【0043】 「環烷基」係指由3至20個碳原子形成之環烷基團，且其具有單環或多個縮合環。所述環烷基包括諸如環丙基、環丁基、環戊基、環辛基等單環結構，或諸如金剛烷基等多環結構。

【0044】 所述環烷基可視需要而以一或多個下列基團取代：烷基、烯基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、芳基、雜芳基、雜環、環烷基、烷醇基、烷氧羰基、胺基、亞胺基、烷胺基、醯胺基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、羧烷基、酮基、硫基、烷硫基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、氰基、乙醯胺基、乙醯氧基、乙醯基、苯甲醯胺基、苯亞磺醯基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、苯磺醯基胺基、苯甲醯基、苯甲醯胺基、苯甲醯氧基、苯甲基、苯甲氧基、苯甲氧羰基、苯甲硫基、甲醯基、胺基甲酸、異氰醯基、胺磺醯基、胺亞磺醯基、亞磺酸基、磺酸基、磺胺、硫代磺酸基、 NR^xR^y 及／或 COOR^x ，其中 R^x 及 R^y 可分別獨立地為氫、烷基、烯基、

•

.

衍生物、一丙烯併合衍生物或一四亞甲基雙自由基併合衍生物。

【0048】 所述雜芳基可視需要而以一或多個以下基團取代：烷基、烯基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、芳基、雜芳基、雜環、環烷基、烷醇基、烷氧羰基、胺基、亞胺基、烷胺基、醯胺基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、羧烷基、酮基、硫基、烷硫基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、氰基、乙醯胺基、乙醯氧基、乙醯基、苯甲醯胺基、苯亞磺醯基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、苯磺醯基胺基、苯甲醯基、苯甲醯胺基、苯甲醯氧基、苯甲基、苯甲氧基、苯甲氧羰基、苯甲硫基、甲醯基、胺基甲酸、異氰醯基、胺磺醯基、胺亞磺醯基、亞磺酸基、磺酸基、磺胺、硫代磺酸基、 NR^xR^y 及／或 COOR^x ，其中 R^x 與 R^y 可分別獨立地為氫、烷基、烯基、芳基、雜芳基、雜環、環烷基或羥基。

【0049】 「水合物」係指以水為溶劑之錯合物。

【0050】 「代謝產物」係指原藥物或其前驅藥物於活體內或試管內所產生且可用化學式 (X) 表示之任何化合物。

【0051】 「側氧基」(氧代)係指「=O」。

【0052】 所述化合物之藥理可接受之鹽類，可透過習知之化學方法，由含有鹼性或酸性基團之母化合物合成。製備該等鹽類時，可以游離酸或游離鹼型態之所述化合物與溶於水或有機溶劑或兩者混合物中適當且適量之鹼或酸反應。一般而言，較佳之非水介質為醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。Remington 所著 The Science and Practice of Pharmacy (21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, (2005)) 便列出多種適用之鹽類。

【0053】 「前驅藥物」係指化學式 (X) 以任何藥理可接受之型態存

在之化合物，其施用於病患後可產生化學式 (X) 之一化合物者。藥理可接受之前驅藥物係指一化合物，其於生物體內經由諸如水解或氧化等代謝作用後，可形成化學式 (X) 之一化合物者。前驅藥物之典型實例包括活性化合物官能基團具有生物不穩定性保護基之化合物。前驅藥物包括可經由以下作用產生活性化合物之化合物：氧化、還原、胺化、去胺化、羥化、去羥化、水解、脫水、烷化、去烷化、醯化、去醯化、磷酸化、去磷酸化。

【0054】 吾人可利用習知之方法，以化學式 (X) 之化合物輕易製備所述前驅藥物。習知方法可參閱Notari, R. E.所著“Theory and Practice of Prodrug Kinetics” (*Methods in Enzymology*, 112:309 323 (1985))、Bodor, N.所著“Novel Approaches in Prodrug Design” (*Drugs of the Future*, 6(3):165 182 (1981))、Bundgaard, H.所著“Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities” (*Design of Prodrugs* (H. Bundgaard, ed.), Elsevier, N.Y. (1985) 及Burger’s Medicinal Chemistry and Drug Chemistry (Fifth Ed., Vol. 1, pp. 172 178, 949 982 (1995)))。

【0055】 「溶劑化物」係指一溶質（於本發明中係指化學式X之一化合物或其鹽類或生理功能衍生物）與一溶劑依不同比例形成之錯合物。基於本發明之目的，所述溶劑不得干擾溶質之生物活性。適當溶劑之非限定實例包括但不限於水、甲醇、乙醇及乙酸。較佳之溶劑為一藥理可接受之溶劑，而藥理可接受之適當溶劑之非限定實例包括水、乙醇及乙酸。

【0056】 「取代」係指文中寫明「被取代」之原子之一或多個氫原子由指定基團中所選出之基團取代，其限制條件為：取代後之價數不得超過該原子之正常價數，且取代後須產生一穩定化合物。適當之基團包括諸如

烷基、烯基、亞烷基、亞烯基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、芳基、雜芳基、雜環、環烷基、烷醇基、醯氧基、烷氧羰基、胺基、亞胺基、烷胺基、醯胺基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、羧烷基、酮基、硫基、烷硫基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、氰基、乙醯胺基、乙醯氧基、乙醯基、苯甲醯胺基、苯亞磺醯基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、苯磺醯基胺基、苯甲醯基、苯甲醯胺基、苯甲醯氧基、苯甲基、苯甲氧基、苯甲氧羰基、苯甲硫基、甲醯基、胺基甲酸、異氰醯基、胺磺醯基、胺亞磺醯基、亞磺酸基、磺酸基、磺胺、硫代磺酸基、 NR^xR^y 及／或 COOR^x ，其中 R^x 及 R^y 可分別獨立地為氫、烷基、烯基、芳基、雜芳基、雜環、環烷基或羥基。當取代基為側氧基（又稱「氧代」，即「=O」）或硫基（又稱「硫代」，即「=S」）時，該原子之兩個氫均被置換。

【0057】 本發明之實施例包括多種型態，包括多形體、溶劑化物、水合物、構形異構物、鹽類及前驅藥物之衍生物。多形體為一種化學式相同但結構不同之組合物。溶劑化物係一種經溶合作用而形成之組合物（溶劑分子與溶質分子或離子之組合）。水合物係一種與水結合而成之化合物。

【0058】 化學式 (X) 化合物之製造方法

【0059】 本文所述化合物可以任何適用之有機合成技術製備，其中許多技術均為此項技藝之習知技術，請參閱Compendium of Organic Synthetic Methods一書 (John Wiley & Sons, New York, Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1971); Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1974); Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade (1977); Vol. 4, Leroy G. Wade Jr., (1980))。以下範例即舉例說明本文所述化合物之製備方法。

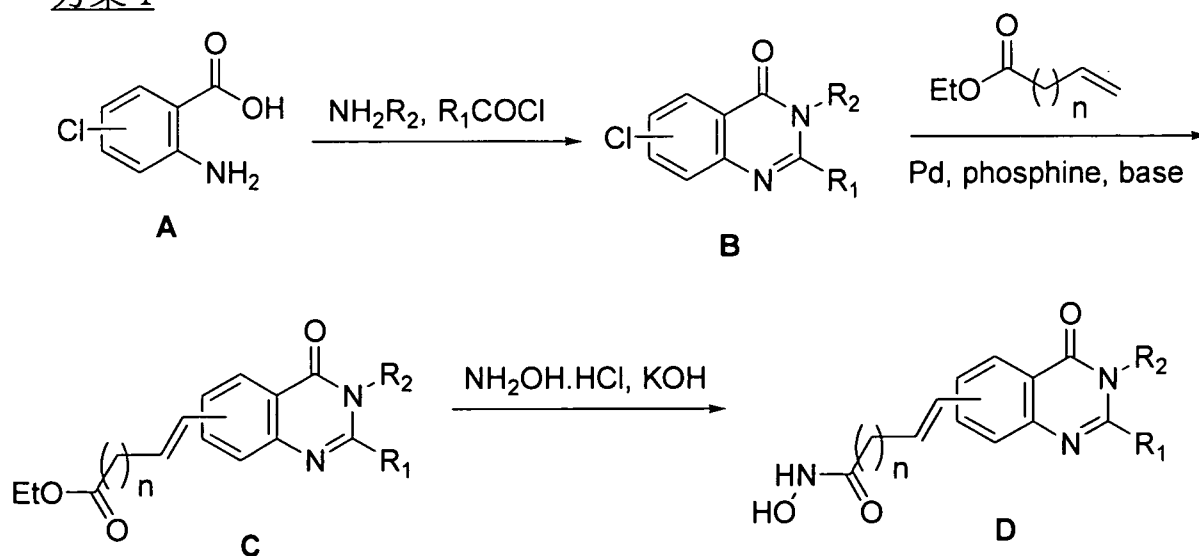
【0060】 本文所揭示之發明標的根據以上教示可以多種方式修改及變化。須瞭解，所揭示之發明標的可以不同於本文所載明之方式實施而不脫離其申請專利範圍。本文所提供之特定範圍、數值及實施例僅供例示之用，並非用於限制所揭示發明標的之範圍，此範圍係由後附之申請專利範圍加以界定。可用以合成本文所揭示化合物之原料均為熟習此項技藝之人士所熟知且可輕易製造或購得者。

【0061】 以下提出之方法係供例示之用，而非用於限制申請專利保護之範圍。熟習此項技藝之人士當可瞭解，或有需要於製備所述化合物時，以一傳統保護基保護其中一官能基，之後再去除此保護基以產生本文所揭示之化合物。至於如何依據本文所揭示之內容使用保護基，其細節已為熟習此項技藝之人士所知。

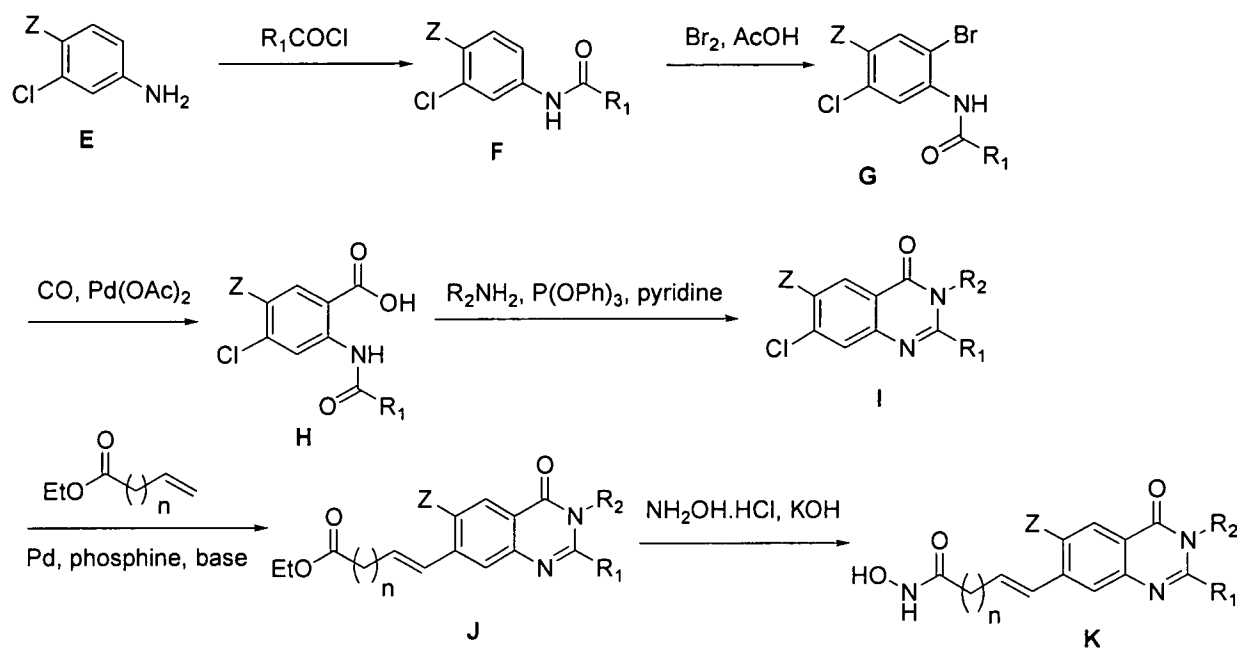
【0062】 合成

【0063】 通式 X 之化合物可依下列製程方案製備：

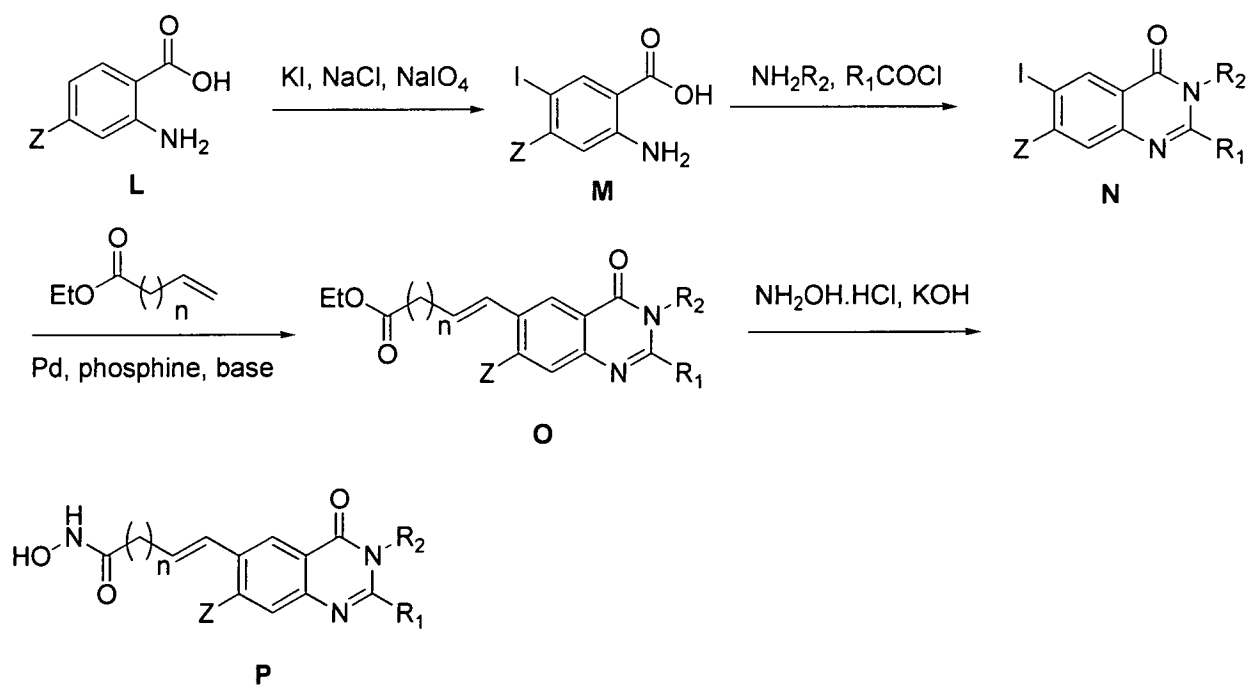
方案 1



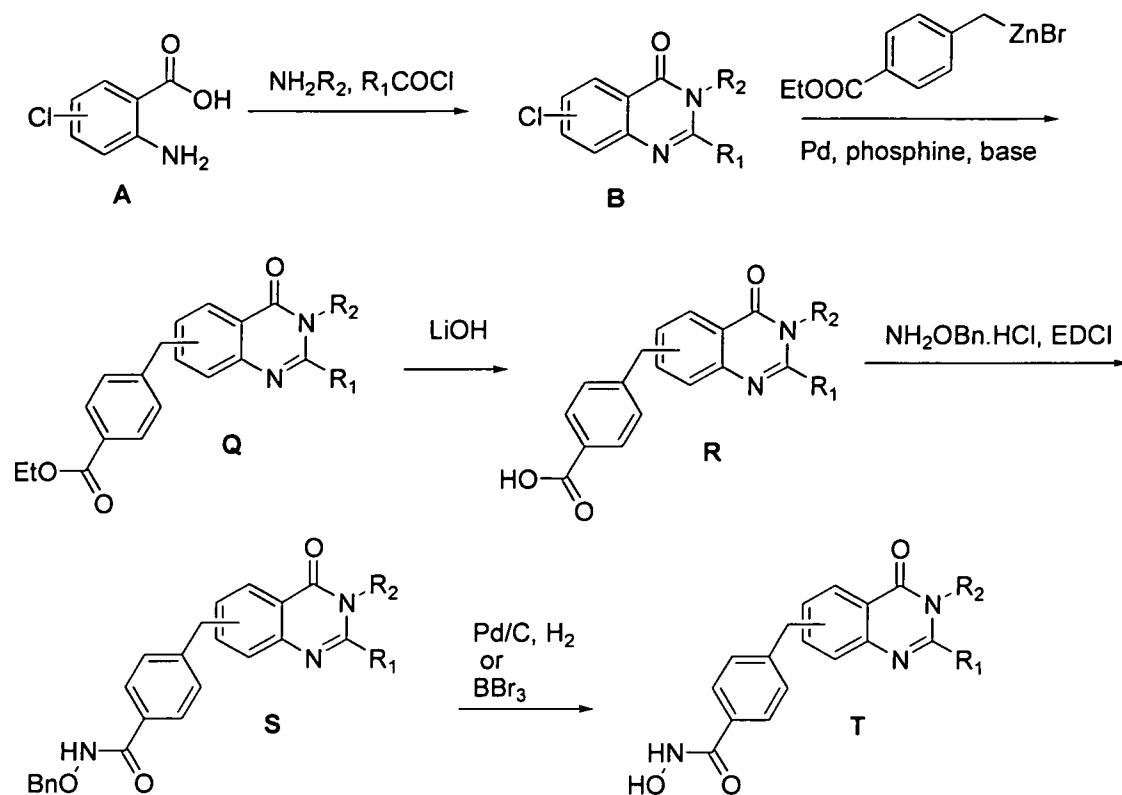
方案 2



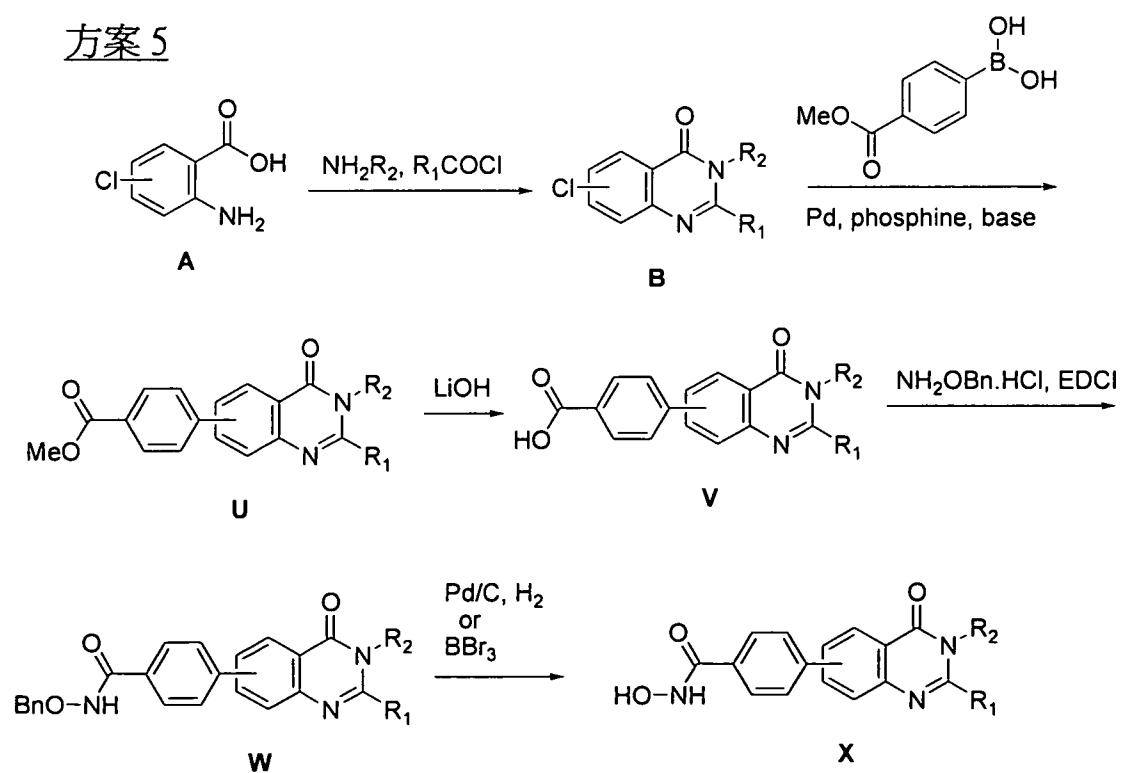
方案 3



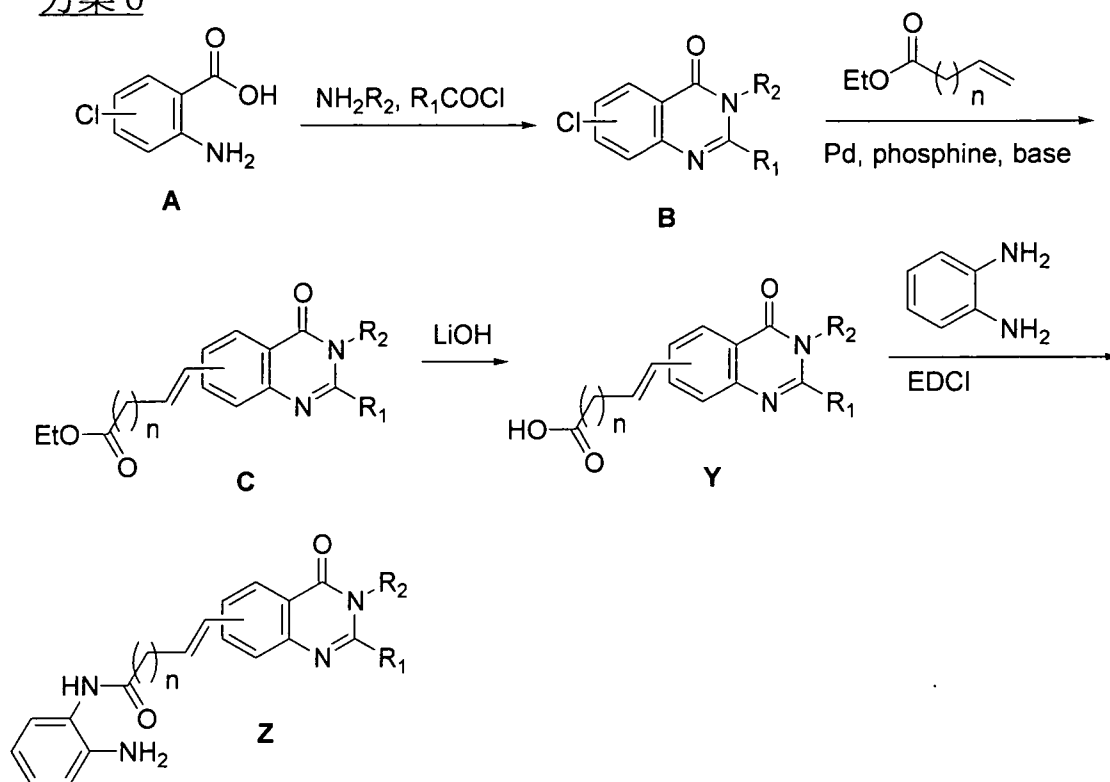
方案 4



方案 5



方案 6

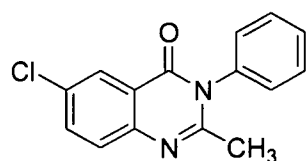


【0064】 範例1

【0065】 *N*-羥基-3-(2-甲基-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫喹啉-6-基)丙烯

醯胺（化合物 1b）之製備

【0066】 步驟1：製備6-氯-2-甲基-3-苯基喹啉-4(3*H*)-酮

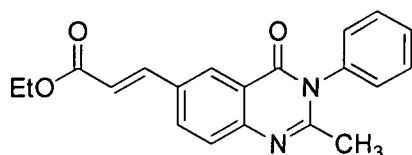


【0067】 5-氯鄰氨基苯甲酸(6g, 34.27 mmol) 與亞磷酸三苯酯(11.1 mL, 41.08 mmol) 於吡啶(25 mL)中混合後，添加乙醯氯(3.7 mL, 51.33 mmol)，並於室溫下攪拌 3 小時。將苯胺(4.7 mL, 51.47 mmol)加入所得混合物中，再以140 °C之微波處理10分鐘。反應所得之混合物以乙酸乙酯(50 mL) 稀釋後，以水(3x50 mL)沖洗。將此一有機溶液置於室溫下，靜待固體

形成，然後過濾該溶液，從而取得白色固體狀之目標化合物(5.32g, 57.3%)。

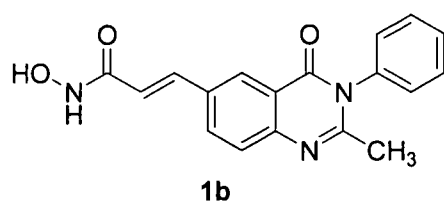
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.10 (s, 3H), 7.43- 7.45 (m, 2H), 7.51- 7.58 (m, 3H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.8, 0.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 24.0, 121.7, 125.1, 128.2, 128.8, 129.0, 129.5, 130.5, 134.5, 137.5, 145.9, 155.0, 160.3。

【0068】 步驟2：製備 (2*E*)-乙基 3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯基喹啉-6-基)丙烯酸酯



【0069】 將步驟1所得之目標固體(4 g, 14.78 mmol)、赫爾曼鈰化合物(0.277 g, 0.30 mmol) 及三(第三丁基)膦四氟硼酸鹽(0.171 g, 0.60 mmol)於二甲基甲醯胺(40 mL)中混合後，添加乙酸乙酯(1.58 mL, 14.76 mmol)及N-甲基二環己基胺(3.27 mL, 14.78 mmol)，並以150 °C之微波處理 30 分鐘(兩次)。所得混合物以蒸發方式去除溶劑後，可得深綠色殘留物。將此殘留物投入乙酸乙酯(50 mL)中成為懸浮液，再以水(3x50 mL)沖洗。有機層以硫酸鎂(MgSO_4)去水後，以蒸發方式去除溶劑，得粗製黃色固體，此為步驟2之目標化合物。該黃色固體未經進一步純化即用於步驟3。

【0070】 步驟3：製備 (2*E*)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯基喹啉-6-基)-*N*-羥基丙烯酸醯胺 [(2*E*)-3-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-3-phenylquinolin-6-yl)-*N*-hydroxyacrylamide] (化合物 1b)

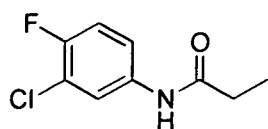


【0071】 將鹽酸羥胺($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$)(20.54 g, 69.49 mmol)投入甲醇(28 mL)製為懸浮液後，添加以甲醇(60 mL)製備之氫氧化鉀(KOH)溶液(16.59 g, 295.67 mmol)。此混合溶液經過濾後，於20分鐘內滴入置於冰浴中、以甲醇(40 mL)製備之步驟2黃色固體懸浮液。將反應混合物從冰浴中取出，於室溫下攪拌5小時。所得溶液倒入冰水(300 mL)中，再以3N氫氯酸(HCl)(40 mL)中和，直到形成固體。接著過濾溶液，取得黃色固體。此固體以管柱層析法純化，所用沖提液為5%甲醇之二氯甲烷(CH_2Cl_2)溶液。經純化後可得白色固體狀之化合物1b (1.42 g, 29.9%)。熔點：173- 175 °C (dec)； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.11 (s, 3H), 6.57 (d, $J = 15.6$ Hz), 7.44- 7.60 (m, 6H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H)； ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 24.1, 120.0, 120.7, 125.0, 127.3, 128.4, 129.0, 129.6, 132.9, 133.3, 137.0, 137.7, 147.9, 155.2, 161.1, 162.4；電噴灑質譜 [ESIMS (-)] 質荷比 (m/z) 320.0 [$\text{M} - 1$]；分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$ 之C, H, N，計算值：65.09, 4.92, 12.65；實測值：65.13, 5.01, 12.33。

【0072】 範例2

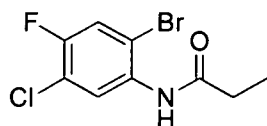
【0073】 (2E)-3-(2-乙基-6-氟-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺(化合物 2a)之製備

【0074】 步驟1：製備N-(3-氯-4-氟苯基)丙醯胺



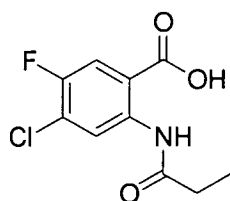
【0075】 3-氯-4-氟苯胺(10 g, 67.32 mmol)溶於二氯乙烷後，置入水浴中，並滴入丙醯氯(6.6 mL, 74.10 mmol)及三乙基胺(10.2 mL, 73.58 mmol)，將混合物攪拌2小時。所得溶液以水 (2x50 mL) 及飽和碳酸氫鈉水溶液(12 mL)沖洗。二氯乙烷層以硫酸鎂除水後，以蒸發方式去除溶劑，可得淡紫色固體狀之所需化合物(13.01 g, 96.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.30 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 9.2 and 8.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.8 and 4 and 2.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.2 and 2.8 Hz, 1H), 10.04 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.4, 29.4, 116.6, 116.8, 118.8, 119.0, 119.1, 120.2, 136.55, 136.58, 151.5, 153.9, 172.1。

【0076】 步驟2：製備*N*-(2-溴-5-氯-4-氟苯基)丙醯胺



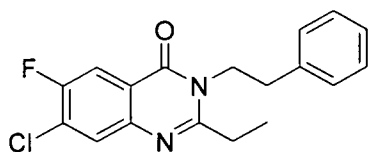
【0077】 步驟1所得固體(10 g, 49.60 mmol)溶於乙酸(70 mL)後，於 2 小時內滴入溴(12.7 mL, 247.93 mmol)，隨後將反應混合物置於室溫下攪拌 5.5 小時。所得混合物倒入1 L冰水中，再加入過量亞硫酸氫鈉(NaHSO₃)予以驟冷，直到溶液澄清且具有黃色懸浮物為止。驟冷後之溶液經過濾即可取得所需化合物(13.52 g, 97.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ1.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.36 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 9.50 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ10.1, 29.3, 117.3, 117.4, 119.0, 119.2, 121.0, 121.2, 128.4, 134.45, 134.49, 153.4, 155.9, 173.0。

【0078】 步驟3：製備4-氯-5-氟-2-丙醯胺基苯甲酸



【0079】 步驟2所得固體(10 g, 35.65 mmol)與溶於甲苯(50 mL)之乙酸鈣(0.288 g, 1.28 mmol)及4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(0.758 g, 1.28 mmol)混合，並於氬氣環境下與三乙基胺(26.7 mL, 192.61 mmol)混合。將反應容器內之氣體抽空後，充入一氧化碳，使容器內之氣體壓力達1大氣壓。此循環重複三次後，將一氧化碳充入裝有溶液之容器內，持續一分鐘。反應混合物於80 °C下攪拌24小時，並將水 (1 mL) 注入所得混合物，使其冷卻至室溫。溶液經乙酸乙酯(100 mL)稀釋後，以矽藻土過濾，並以飽和碳酸氫鈉水溶液(2x25 mL)萃取濾液。此碳酸氫鈉水溶液以3N氫氨酸酸化，使pH降至 4，然後經過濾即可得所需化合物之粗製固體(4.06 g)。該固體未經純化即直接用於步驟4。

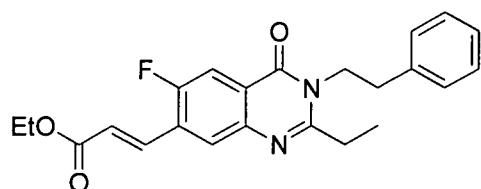
【0080】 步驟4：製備7-氯-2-乙基-6-氟-3-苯乙基喹啉-4(3H)-酮



【0081】 步驟3所得粗製固體(3 g)投入亞磷酸三苯酯(4 mL, 14.81 mmol)與吡啶(15 mL)之混合液後，於室溫下攪拌4小時。之後添加苯乙胺(1.55 mL, 12.18 mmol)，並使其於250 W 之微波下迴流15分鐘。所得混合物經乙酸乙酯(50 mL)稀釋後，以水(2x50 mL)沖洗。此乙酸乙酯溶液與水(50 mL)混合後置於室溫下，靜待固體生成。將溶液過濾即可取得黃色固體狀之所需化合物(1.1 g, 27.2%)。熔點：150-152 °C (自乙酸乙酯再結晶)；¹H NMR

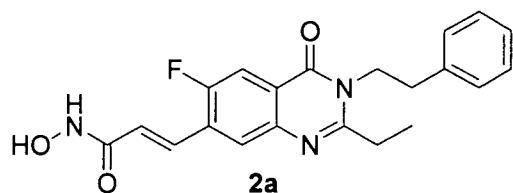
(400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.76 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.93 (br t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.19 (br t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 7.20-7.31 (m, 5H, ArH), 7.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, ArH), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.6, 26.9, 33.5, 44.8, 112.2, 112.4, 119.8, 119.9, 126.6, 126.8, 127.0, 128.5, 128.7, 128.8, 138.0, 144.1, 153.6, 156.1, 158.9, 160.0; 分析 $C_{18}H_{16}ClFN_2O$ 之C, H, N, 計算值: 65.36, 4.88, 8.47; 實測值: 65.09, 4.77, 8.50。

【0082】 步驟5: 製備 (2E)-乙基 3-(2-乙基-6-氟-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)丙烯酸酯



【0083】 所需化合物係依範例1步驟2所述之程序製成。產率: 69.8%; $R_f = 0.28$ (乙酸乙酯/己烷 = 1:3); 熔點: 140-142 °C (自乙酸乙酯/己烷再結晶); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.66 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.00 (br t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.24-4.30 (m, 4H, 2 CH_2), 6.67 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $C=CH$), 7.19-7.30 (m, 5H, ArH), 7.82 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $C=CH$), 7.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, ArH), 7.90 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 11.3, 14.4, 28.1, 34.8, 45.6, 61.0, 112.3, 112.5, 122.3, 122.4, 123.9, 124.0, 127.1, 128.26, 128.29, 128.91, 128.97, 129.4, 129.6, 136.24, 136.27, 137.8, 144.02, 144.04, 157.60, 157.68, 160.2, 161.1, 161.2, 166.4; 分析 $C_{23}H_{23}FN_2O_3$ 之C, H, N, 計算值: 70.04, 5.88, 7.10; 實測值: 70.02, 5.85, 7.10。

【0084】 步驟6：製備 (2E)-3-(2-乙基-6-氟-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺（化合物 2a）

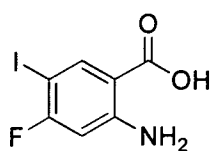


【0085】 所需化合物係依範例1步驟3所述之程序製成。產率：45.5%； $R_f = 0.24$ （甲醇／氯仿 = 1: 9）；熔點= 219- 221°C (dec)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.76 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.20 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.21- 7.32 (m, 5H), 7.55 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 9.21 (br s, 1H), 10.91 (br s, 1H)； ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.6, 26.8, 33.5, 44.7, 111.5 (d, $J = 24.0$ Hz), 120.9 (d, $J = 9.0$ Hz), 125.2 (d, $J = 6.0$ Hz), 126.5, 127.9 (br s), 128.5, 128.7, 129.4 (d, $J = 15.0$ Hz), 129.8, 138.1, 143.6, 157.8 (d, $J = 248.0$ Hz), 157.9, 159.0, 160.0, 160.1, 161.8；電噴灑質譜 (-) 質荷比 380.0 $[\text{M} - 1]^-$ ；分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 1/10 \text{H}_2\text{O}$ 之C, H, N，計算值：65.82, 5.31, 10.97；實測值：65.50, 5.29, 10.75。

【0086】 範例3

【0087】 (2E)-3-(2-乙基-7-氟-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-6-基)-N-羥基丙烯醯胺（化合物 3a）之製備

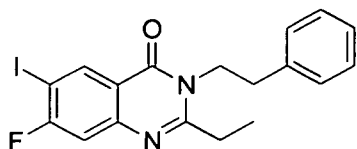
【0088】 步驟1：製備2-胺基-4-氟-5-碘苯甲酸



【0089】 4-氟鄰胺基苯甲酸(1g, 6.32 mmol) 與溶於乙酸 (18 mL) 之

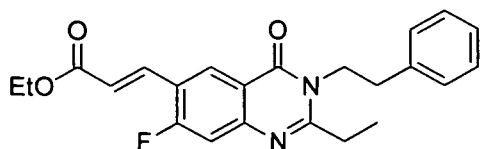
過碘酸鈉 (NaIO₄) (1.35 g, 6.31 mmol) 及氯化鈉 (0.74 g, 12.66 mmol) 混合後，於5分鐘內滴入碘化鉀 (KI) (1.05 g, 6.33 mmol) 之水溶液 (2 mL)。反應混合物於室溫下攪拌8.5小時後，倒入100 mL冰水中，以過量亞硫酸氫鈉予以驟冷，使溶液澄清且伴有懸浮物。此溶液經過濾後，以水(200 mL)沖洗即可得棕色固體(1.17 g, 65.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.60 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, Ar*H*), 8.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar*H*) ; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 62.1, 62.3, 101.9, 102.1, 109.2, 141.7, 141.8, 153.3, 153.4, 162.6, 165.1, 167.6。

【0090】 步驟2：製備2-乙基-7-氟-6-碘-3-苯乙基喹啉-4(3H)-酮



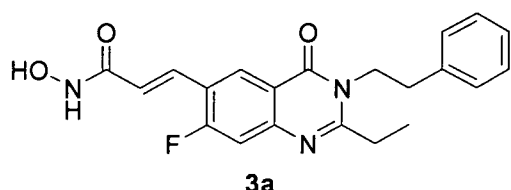
【0091】 所需化合物係依範例1步驟1所述之程序製成。產率：81.8% ; *R*_f = 0.57 (乙酸乙酯/己烷 = 1:2) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.58 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.94 (br t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 4.20 (br t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 7.13- 7.26 (m, 6H, Ar*H*), 8.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, Ar*H*) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 10.1, 27.2, 33.6, 44.5, 78.4, 78.7, 111.3, 111.5, 117.7, 117.8, 125.9, 127.7, 127.8, 136.6, 137.41, 137.45, 148.1, 148.2, 158.5, 159.1, 162.4, 164.9。

【0092】 步驟3：製備 (2*E*)-乙基 3-(2-乙基-7-氟-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-6-基)丙烯酸酯



【0093】 所需化合物係以類似範例1步驟2所述之程序製成，其為一油質殘留物。以此化合物作為下一步驟4之一原料。

【0094】 步驟4：製備 (2*E*)-3-(2-乙基-7-氟-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-6-基)-*N*-羥基丙烯醯胺（化合物 3a）

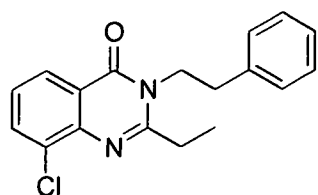


【0095】 所需化合物係以步驟3所得之油質殘留物為原料，並以類似範例1步驟3所述之程序製成，其為紅色固體狀之化合物3a（36.7%，步驟2及步驟3）； $R_f = 0.42$ （甲醇／氯仿 = 1: 9）；熔點= 183- 185 °C (dec)（自甲醇再結晶）； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.19 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.21- 7.32 (m, 5H), 7.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.17 (br s, 1H), 10.87 (br s, 1H)； ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.6, 27.1, 33.5, 44.6, 112.4 (d, $J = 22.0$ Hz), 117.1, 121.9 (d, $J = 14.0$ Hz), 122.7 (d, $J = 6.0$ Hz), 126.6, 127.4 (d, $J = 5.0$ Hz), 128.5, 128.7, 129.7, 138.1, 148.9 (d, $J = 14.0$ Hz), 160.0, 160.2, 162.0, 163.5 (d, $J = 255.0$ Hz)；電噴灑質譜 (-) 質荷比 380.0 $[\text{M} - 1]^+$ ；分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$ 之C, H, N，計算值：66.13, 5.29, 11.02；實測值：66.05, 5.15, 10.76。

【0096】 範例4

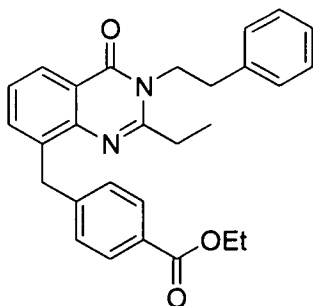
【0097】 4-((2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-8-基)甲基)-*N*-羥基苯甲醯胺（化合物 4c）之製備

【0098】 步驟1：製備 8-氯-2-甲基-3-苯乙基喹啉-4(3H)-酮



【0099】 所需化合物係以3-氯鄰胺基苯甲酸(5 g, 29.14 mmol)為原料，經由範例1步驟1所述之程序製成。該化合物為白色針狀結晶 (4.3 g, 47.2%)； $R_f = 0.53$ (乙酸乙酯/己烷 = 1: 2)； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.79 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.20- 7.31 (m, 5H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)； ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.5, 27.1, 33.5, 44.7, 121.4, 125.2, 126.4, 126.5, 128.5, 128.7, 130.3, 134.1, 138.1, 143.1, 158.7, 160.5；分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ 之C, H, N，計算值：69.12, 5.48, 8.96；實測值：69.11, 5.38, 8.94。

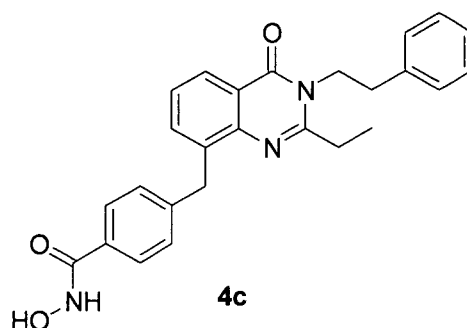
【0100】 步驟2：製備4-((2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-8-基)甲基)苯甲酸乙酯



【0101】 步驟1所得固體(2.8 g, 8.95 mmol)於N-甲基吡咯酮(20 mL)中與三苯甲亞基丙酮二鈹(0.169 g, 0.18 mmol)及第三丁基膦四氟硼酸鹽(0.207 g, 0.71 mmol)混合後，於室溫下加入事先已在室溫下攪拌5小時之鋅(0.64 g, 9.79 mmol)與4-溴甲基苯甲酸乙酯(2.28 g, 9.47 mmol)混合物。接著，反應混合物以250W、175°C之微波處理25分鐘。所得混合物以管柱層析法

(沖提液爲乙酸乙酯／己烷 = 1:4) 處理後，取得白色固體狀之所需化合物 (1.84 g, 44.1%)。

【0102】 步驟3至5：製備4-((2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-8-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺（化合物 **4c**）



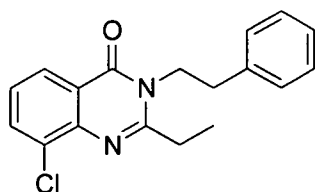
【0103】 步驟2所得白色固體(1.3 g, 2.95 mmol)溶解於四氫呋喃(20 mL)與甲醇(4 mL)之混合物，然後添加2.5 M氫氧化鋰水溶液，並於室溫下攪拌24小時。所得溶液以蒸發方式去除溶劑後，投入水(100 mL)中製爲懸浮液，並以1N氫氯酸酸化，使該懸浮液之pH降至3，並形成沉澱。此時將溶液過濾即可得白色固體。該固體於二氯甲烷(30 mL)中與苯甲醯胺氫氯酸鹽(0.52 g, 3.26 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(0.62 g, 3.24 mmol)、1-羥基苯駢三唑(0.45 g, 3.26 mmol)及三乙基胺(0.45 mL, 3.25 mmol)混合後，於室溫下攪拌15小時。15小時後，反應混合物以蒸發方式去除溶劑，然後投入乙酸乙酯 (50 mL) 中製爲懸浮液。該乙酸乙酯溶液以水(3x50 mL)沖洗後，以硫酸鎂爲乙酸乙酯層脫水，之後再以蒸發方式去除溶劑，得米色固體。該米色固體於氫氣環境下與置於甲醇(21 mL)及四氫呋喃 (7 mL) 混合液內且附於煤炭之鈀 (10%, 0.13 g) 混合。將反應容器內氣體抽空後，充入氫氣 (H₂)，使容器內之氣體壓力達1大氣壓。此循環重複三次。接著，反應混合物於室溫之氫氣環境下攪拌3小時。3小時後，所得混合物以矽藻

土過濾，濾液以管柱層析法純化後可得白色固體狀之化合物4c (0.62 g，三次產率為49.1%)； $R_f = 0.37$ (甲醇/氯仿 = 1: 9)；熔點=204- 206 °C (dec) (自甲醇/乙腈再結晶)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.81 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.20 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.25- 7.43 (m, 8H), 7.61- 7.63 (m, 2H), 7.72 (dd, $J = 7.2$ and 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.0$ and 1.2 Hz, 1H), 8.94 (br s, 1H), 11.08 (br s, 1H)； ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.5, 26.9, 33.6, 35.6, 44.5, 120.1, 124.5, 126.0, 126.5, 126.8, 128.5, 128.6, 128.7, 130.3, 134.5, 137.6, 138.2, 144.6, 144.7, 156.8, 161.2, 164.1；電噴灑質譜 (-) 質荷比 426.0 [M - 1]；分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 之C, H, N，計算值：73.05, 5.89, 9.83；實測值：72.79, 5.81, 9.81。

【0104】 範例5

【0105】 4-(2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-8-基)-N-羥基苯甲醯胺 (化合物 5a) 之製備

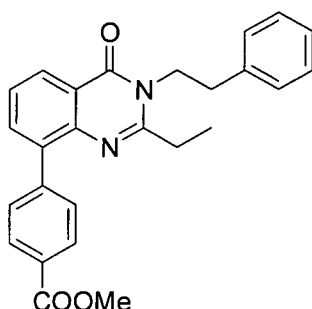
【0106】 步驟1：製備8-氯-2-乙基-3-苯乙基喹啉-4(3H)-酮



【0107】 所需化合物係以3-氯鄰氨基苯甲酸(5 g, 29.14 mmol)為原料，經由範例1步驟1所述之程序製成。該化合物呈白色針狀結晶(4.3 g, 47.2%)； $R_f = 0.53$ (乙酸乙酯/己烷 = 1: 2)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.79 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.20- 7.31 (m, 5H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)； ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.5,

27.1, 33.5, 44.7, 121.4, 125.2, 126.4, 126.5, 128.5, 128.7, 130.3, 134.1, 138.1, 143.1, 158.7, 160.5; 分析 $C_{18}H_{17}ClN_2O$ 之C, H, N, 計算值: 69.12, 5.48, 8.96; 實測值: 69.11, 5.38, 8.94。

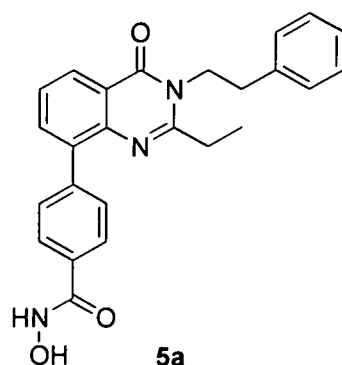
【0108】 步驟2: 製備4-(2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-8-基)苯甲酸甲酯



【0109】 步驟1所得白色固體(3.7 g, 11.83 mmol)於氬氣環境下與二甲基甲醯胺(30 mL)中之赫爾曼鈹化合物(0.166 g, 0.18 mmol)、第三丁基膦四氟硼酸鹽(0.206 g, 0.71 mmol)、碳酸銫(3.87 g, 11.82 mmol)及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.18 mL, 1.20 mmol)混合, 然後添加4-甲氧基羰基苯硼酸(2.17 g, 11.82 mmol)。混合反應物以 120 W 微波迴流處理20分鐘後, 將所得混合物之溶劑以蒸發方式去除, 得油質殘留物。該殘留物投入乙酸乙酯(50 mL)製為懸浮液後, 以水(3x50 mL)沖洗。乙酸乙酯層以硫酸鎂除水, 再以蒸發方式去除溶劑, 可得米色固體狀之所需化合物(2.57 g, 52.7%)。R_f = 0.11 (乙酸乙酯/己烷 = 1: 4); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.62 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.97 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.18- 7.27 (m, 5H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69- 7.71 (m, 2H), 7.74 (dd, *J* = 7.6 and 1.2 Hz, 1H), 8.03- 8.05 (m, 2H), 8.28 (dd, *J* = 8.0 and 1.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 10.7, 28.0, 34.7, 45.3, 52.1, 121.2, 126.2,

126.9 (2C), 127.2, 128.7, 128.83, 128.85, 128.9, 130.2, 130.7, 134.8, 137.5, 138.0, 143.2, 144.3, 156.4, 162.3, 167.2。

【0110】 步驟3至5：製備4-(2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-8-基)-N-羥基苯甲醯胺（化合物 5a）

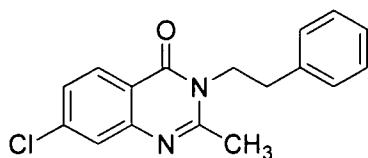


【0111】 所需化合物5a係以範例5之步驟2所得之米色固體(2 g, 4.85 mmol)為原料，經由範例4之步驟3、步驟4及步驟5製備而成(0.99 g，三次產率為 49.4%)，外觀呈白色固體。R_f = 0.36(甲醇／氯仿 = 1: 9)；熔點= 202-204 °C (dec) (自二氯甲烷再結晶)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.76 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.21- 7.33 (m, 5H), 7.57 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75- 7.83 (m, 4H), 7.87 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.18 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 9.04 (br s, 1H), 11.27 (br s, 1H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.4, 27.0, 33.6, 44.5, 120.6, 126.1, 126.2, 126.5, 128.5, 128.7, 130.3, 131.3, 134.7, 136.7, 138.2, 140.7, 143.7, 157.1, 161.1, 164.0；電噴灑質譜 (-) 質荷比 412.0 [M - 1]⁻；分析C₂₅H₂₃N₃O₃ · 1/10 H₂O之C, H, N，計算值：72.31, 5.63, 10.12；實測值：72.10, 5.58, 9.93。

【0112】 範例6

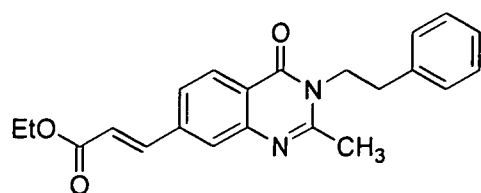
【0113】 (2*E*)-N-(2-胺基苯基)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)丙烯醯胺（化合物 6a）之製備

【0114】 步驟1：製備7-氯-2-甲基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮



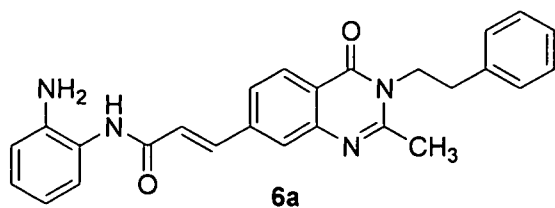
【0115】 4-氯鄰氨基苯甲酸(6g, 34.27 mmol)投入無水乙酸(25 mL, 264.47 mmol)製成懸浮液後，迴流3小時。所得溶液冷卻至室溫，靜待結晶生成。將溶液過濾後，以過量己烷沖洗即得淡黃色針狀結晶。此結晶與溶於乙酸(25 mL)之苯乙胺(4.6 mL, 36.15 mmol)混合，然後迴流18.5小時。經過18.5小時後，反應混合物先以二氯甲烷(50 mL)稀釋，再以水(3x50 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(7x40 mL)沖洗。有機層以硫酸鎂除水後，濃縮至約20 mL，再添加過量甲醇以形成結晶。過濾此溶液即可得白色結晶狀之所需化合物(5.2 g, 50.8%)。R_f = 0.3 (乙酸乙酯/己烷 = 1 : 2)；熔點：133- 135 °C (自甲醇再結晶)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.96 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 4.20 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 7.23- 7.25 (m, 3H, ArH), 7.28- 7.32 (m, 2H, ArH), 7.49 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2 Hz, ArH), 7.60 (d, *J* = 2 Hz, 1H, ArH), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH)；¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 23.2, 33.9, 46.2, 119.2, 126.1, 127.0, 127.1, 128.7, 129.1, 129.3, 138.7, 139.4, 148.6, 157.1, 160.9；電噴灑質譜 (+) 質荷比 299.0 [M + 1]⁺；分析C₁₇H₁₅ClN₂O之C, H, N，計算值：68.34, 5.06, 9.38；實測值：68.56, 5.07, 9.57。

【0116】 步驟2：製備 (2*E*)-乙基 3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯乙基喹唑啉-7-基)丙烯酸酯



【0117】 所需化合物係以範例6步驟1所得之米色固體狀化合物 (4.5 g, 15.06 mmol) 為原料，經由類似範例1步驟2所述之程序製備而成。R_f = 0.2 (乙酸乙酯/己烷 = 1 : 2)；熔點：149- 151 °C (自乙酸乙酯再結晶)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.96 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 4.18- 4.23 (m, 4H, CH₂), 6.81 (d, *J* = 16 Hz, 1H, C=CH), 7.23- 7.33 (m, 5H, ArH), 7.76 (d, *J* = 16 Hz, 1H, C=CH), 7.82- 7.86 (m, 2H, ArH), 8.09 (d, *J* = 8 Hz, 1H, ArH)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.1, 22.6, 33.4, 45.6, 60.2, 120.7, 121.1, 124.8, 126.5, 126.6, 127.0, 128.5, 128.7, 138.2, 139.5, 143.0, 147.3, 155.6, 160.6, 165.8；電噴灑質譜 (+) 質荷比 363.1 [M + 1]⁺；分析C₂₂H₂₂N₂O₃之C, H, N，計算值：72.91, 6.12, 7.73；實測值：72.73, 6.09, 7.86。

【0118】 步驟3至4：製備 (2*E*)-*N*-(2-胺基苯基)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)丙烯醯胺 (化合物 6a)

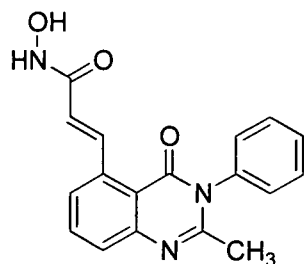


【0119】 步驟2所得固體(1 g, 2.76 mmol)與添加四氫呋喃(20 mL)及甲醇(4 mL)之2.5 M氫氧化鋰水溶液混合後，於室溫下攪拌1.5小時。所得溶液倒入冰水(50 mL)後，以3N氫氯酸酸化至pH 1。接著過濾溶液，取得粗製白色固體。將該固體溶解於四氫呋喃(20 mL)後，添加1-乙基-3-(3-二甲基胺

基丙基)碳二亞胺(0.66 g, 3.37 mmol)，並於室溫下攪拌45分鐘。接著將1,2-二胺基苯(2.11 g, 19.12 mmol)加入反應混合物中，於室溫下攪拌 24 小時。24 小時後，以蒸發方式去除所得混合物之溶劑，並投入乙酸乙酯(70 mL)製為懸浮液，繼而以水(3x50 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(4x30 mL)沖洗。有機層經硫酸鎂除水後，以蒸發方式去除溶劑即得黃色固體。將該黃色固體投入甲醇(50 mL)製為懸浮液，過濾後即得黃色固體 (0.707 g，兩次產率為 69.7%)。熔點：246- 248 °C (dec) (無定型黃色固體)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.48 (s, 3H, CH₃), 2.97 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 4.22 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 4.97 (br s, 2H, NH₂), 6.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 6.76 (d, *J* = 8 Hz, 1H, ArH), 6.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.09 (d, *J* = 16 Hz, 1H, C=CH), 7.22-7.37 (m, 6H, ArH), 7.65- 7.76 (m, 3H, ArH, C=CH), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 9.46 (br s, 1H, NH)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22.7, 33.5, 45.6, 115.9, 116.2, 120.2, 123.2, 124.2, 124.7, 125.4, 125.9, 126.2, 126.5, 126.8, 128.5, 128.7, 138.2, 140.5, 141.6, 147.4, 155.6, 160.6, 163.0；電噴灑質譜 (+) 質荷比 425.1 [M + 1]⁺；分析 C₂₆H₂₄N₄O₂ · 0.4 H₂O之C, H, N, 計算值：72.34, 5.79, 12.98；實測值：72.18, 5.76, 13.34。

【0120】 以類似方案1及範例1所述程序製成之化合物：

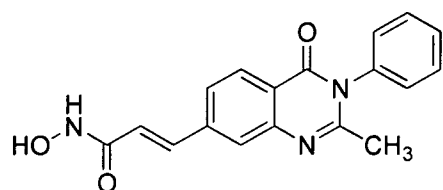
(2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯基喹啉-5-基)-N-羥基丙烯醯胺 (1a)



【0121】 R_f = 0.2 (甲醇／氯仿 = 1: 9)；熔點 233-235 °C (dec)；¹H

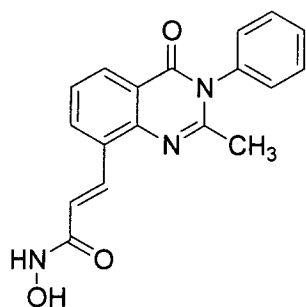
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.28 (s, 3H), 6.34 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.47-7.69 (m, 6H), 7.88- 7.95 (m, 2H), 8.54 (d, $J = 16$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 22.2, 117.0, 122.8, 123.9, 126.5, 128.2, 129.6, 129.8, 135.1, 136.4, 137.6, 137.8, 143.9, 157.9, 160.3, 162.2; 電噴灑質譜 (+) 質荷比 322.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

【0122】 (2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯基喹唑啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺 (1c)



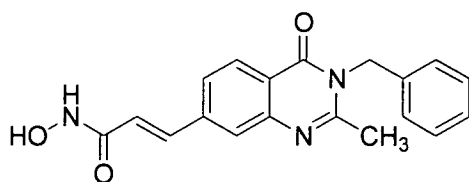
【0123】 $R_f = 0.45$ (甲醇/氯仿 = 1: 5); 熔點 239 - 240 °C (dec) (自甲醇/乙腈再結晶); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.11 (s, 3H), 6.67 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.42- 7.68 (m, 7H), 7.78 (br s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.18 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 24.0, 120.6, 122.3, 124.3, 126.1, 126.9, 128.4, 128.9, 129.5, 137.1, 137.7, 140.7, 147.7, 155.1, 160.9, 162.1; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 320.0 $[\text{M} - 1]^-$; 分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ 之 C, H, N, 計算值: 67.28, 4.71, 13.08; 實測值: 67.29, 4.87, 13.45。

【0124】 (2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯基喹唑啉-8-基)-N-羥基丙烯醯胺 (1d)



【0125】 $R_f = 0.23$ (甲醇／氯仿 = 1: 9); 熔點 = 169- 171 °C (dec); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.18 (s, 3H), 6.80 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.45- 7.47 (m, 2H), 7.50- 7.59 (m, 4H), 8.06- 8.11 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 9.08 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 24.3, 121.1, 121.2, 126.2, 127.4, 128.3, 129.0, 129.5, 130.9, 131.7, 133.5, 137.7, 145.1, 154.4, 161.1, 162.8; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 320.0 $[\text{M} - 1]^+$; 分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1/3\text{CHCl}_3$ 之 C, H, N, 計算值: 60.98, 4.28, 11.64; 實測值: 61.23, 4.42, 11.65。

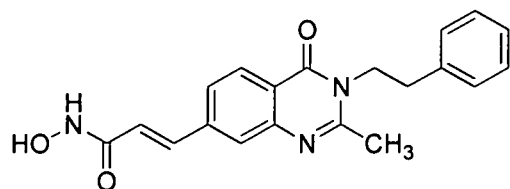
【0126】 (2E)-3-(3-苯甲基-3,4-二氫-2-甲基-4-氧代喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺 (1e)



【0127】 $R_f = 0.45$ (甲醇／氯仿 = 1: 7); 熔點 216 - 218 °C (dec) (自 甲醇／乙腈再結晶); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.48 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.66 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.18 (br d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.25- 7.35 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 8.14 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H), 10.87 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 22.9, 46.3, 120.0, 122.3, 124.4, 126.1, 126.3, 127.1, 127.3, 128.8, 136.4, 137.1,

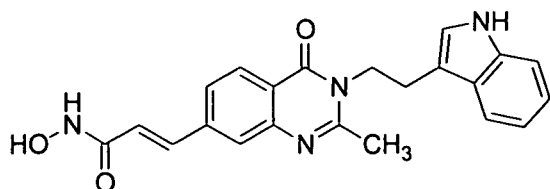
140.7, 147.5, 155.9, 161.1, 162.2 ; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 334.0 [M - 1]⁻ ; 分析C₁₉H₁₇N₃O₃之C, H, N , 計算值 : 68.05, 5.11, 12.53 ; 實測值 : 67.88, 5.06, 12.20 。

【0128】 (2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺 (1f)



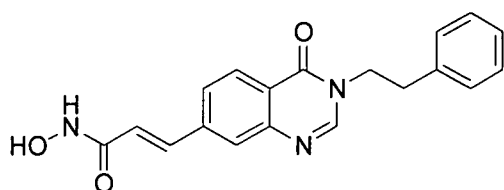
【0129】 $R_f = 0.25$ (甲醇 / 氯仿 = 1 : 9) ; 熔點 227-229 °C (dec) (自 甲醇 / 乙腈再結晶) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.45 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.21- 7.32 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H) ; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22.6, 33.5, 45.6, 120.1, 122.2, 124.1, 125.9, 126.5, 126.7, 128.5, 128.7, 137.0, 138.2, 140.4, 147.4, 155.6, 160.6, 162.1 ; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 348.0 [M - 1]⁻ ; 分析C₂₀H₁₉N₃O₃之C, H, N , 計算值 : 68.75, 5.48, 12.03 ; 實測值 : 68.81, 5.51, 12.17 。

【0130】 (2E)-3-(3-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基)-3,4-二氫-2-甲基-4-氧代喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺(1g)



【0131】 $R_f = 0.38$ (甲醇／氯仿 = 1: 7); 熔點=212-214 °C ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.47 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 7.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56- 7.70 (m, 4H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.16 (br s, 1H), 10.88 (br s, 2H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 22.7, 23.6, 45.1, 110.5, 111.4, 118.1, 118.4, 120.2, 121.1, 122.1, 123.2, 124.1, 125.9, 126.8, 127.0, 136.2, 137.1, 140.4, 147.5, 155.6, 160.7, 162.1 ; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 387.0 $[\text{M} - 1]^+$; 分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1.2 \text{H}_2\text{O}$ 之 C, H, N , 計算值 : 64.44, 5.51, 13.66 ; 實測值 : 64.77, 5.51, 13.30 。

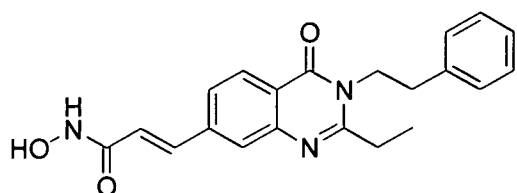
【0132】 (2E)-3-(3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺(1h)



【0133】 $R_f = 0.33$ (甲醇／二氯甲烷 = 1:19); 熔點=197 - 199 °C (dec) (自甲醇／乙腈再結晶); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.18- 7.29 (m, 5H), 7.57 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 8.13- 8.18 (m, 2H), 9.16 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 34.2, 47.4, 121.6, 122.5, 125.1, 126.4, 126.6, 126.7, 128.5, 128.8, 136.9, 137.8, 140.5, 148.3, 148.5, 159.8, 162.1 ; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 334.0 $[\text{M} - 1]^+$; 分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1 \text{H}_2\text{O}$ 之 C, H, N , 計算值 : 64.58, 5.42, 11.89 ; 實測值 : 64.57, 5.47,

11.55。

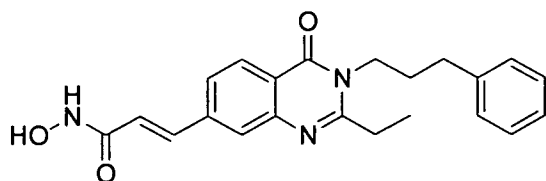
【0134】 (2E)-3-(2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺 (1i)



【0135】 $R_f = 0.25$ (甲醇/二氯甲烷 = 1:9); 熔點=209- 211 °C (dec)

(自甲醇/乙腈再結晶); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.76 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.20- 7.31 (m, 5H), 7.56 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.64 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.25 (br s, 1H), 10.84 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.7, 27.0, 33.6, 44.6, 120.0, 122.2, 124.3, 126.0, 126.5, 126.8, 128.5, 128.7, 136.9, 138.2, 140.5, 147.2, 158.5, 160.7, 162.1; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 362.1 [$\text{M} - 1$]; 分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 之 C, H, N, 計算值 69.41, 5.82, 11.56; 實測值: 69.35, 5.79, 11.50。

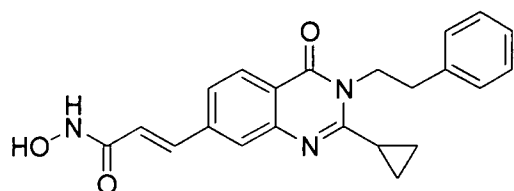
【0136】 (2E)-3-(2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-(3-苯丙基)喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺 (1j)



【0137】 $R_f = 0.25$ (甲醇/二氯甲烷 = 1: 9); 熔點=189- 191 °C (dec); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.92 (p, $J = 7.6$

Hz, 2H), 2.68 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.77 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.00 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.14- 7.18 (m, 1H), 7.23- 7.29 (m, 4H), 7.54 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.62 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.9, 27.0, 29.4, 32.4, 42.7, 120.0, 122.3, 124.2, 125.9 (2C), 126.7, 128.2, 128.3, 136.8, 140.4, 140.9, 147.2, 158.5, 160.7, 162.0; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 376.0 $[\text{M} - 1]^-$; 分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 之C, H, N, 計算值: 70.01, 6.14, 11.13; 實測值: 69.74, 6.08, 11.11。

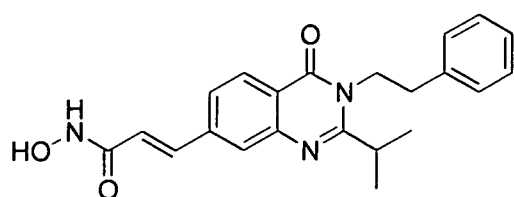
【0138】 (2E)-3-(2-環丙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺 (1k)



【0139】 $R_f = 0.27$ (甲醇/氯仿 = 1:9); 熔點= 204- 206 °C (dec) (自甲醇/乙腈再結晶); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.01- 1.10 (m, 4H), 2.20- 2.26 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.43 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.20- 7.31 (m, 5H), 7.54 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.59- 7.61 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.17 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 9.0 (2C), 13.6, 34.0, 44.5, 119.9, 122.2, 124.0, 125.8, 126.5, 126.8, 128.5, 128.8, 137.1, 138.1, 140.4, 147.4, 158.6, 160.7, 162.2; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 373.9 $[\text{M} - 1]^-$; 分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 之C, H, N, 計算值: 70.38, 5.64, 11.19; 實測值: 70.41, 5.59, 11.23。

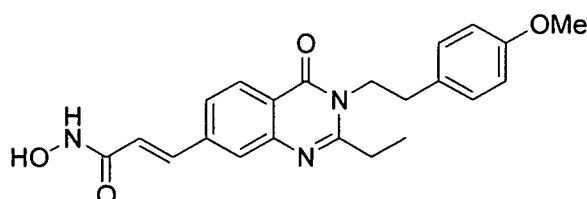
【0140】 (2E)-3-(3,4-二氫-2-異丙基-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-

羥基丙烯醯胺 (1l)



【0141】 $R_f = 0.27$ (甲醇／氯仿 = 1:9) ; 熔點 173 - 174 °C (dec) (自 甲醇／乙腈再結晶) ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 2.93- 3.00 (m, 3H, CH_2 and CH), 4.27 (dd, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.18- 7.29 (m, 5H), 7.57 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.65 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.16 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 21.1 (2C), 31.3, 34.1, 44.2, 120.0, 122.3, 124.4, 126.0, 126.5, 126.8, 128.5, 128.8, 137.0, 138.0, 140.5, 147.2, 160.9, 162.2, 162.3 ; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 376.0 [$\text{M} - 1$] ; 分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 之 C, H, N , 計算值 : 70.01, 6.14, 11.13 ; 實測值 : 69.72, 6.14, 11.04 。

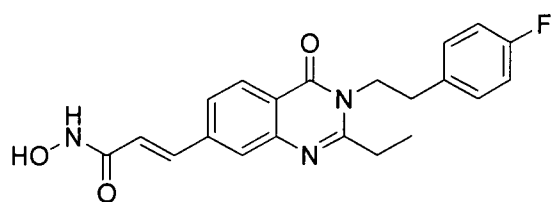
【0142】 (2E)-3-(3-(4-甲氧基苯乙基)-2-乙基-3,4-二氫-4-氧代喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺(1m)



【0143】 $R_f = 0.32$ (甲醇／氯仿 = 1:9) ; 熔點= 215- 217°C (dec) (自 甲醇／乙腈再結晶) ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.77 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.87 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.16 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.85- 6.87 (m, 2H), 7.14- 7.16 (m, 2H),

7.57 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.64 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H), 10.84 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.8, 27.0, 32.8, 44.8, 55.0, 113.9, 120.0, 122.2, 124.3, 126.0, 126.7, 129.7, 130.0, 137.0, 140.4, 147.2, 158.0, 158.5, 160.7, 162.1; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 392.0 $[\text{M} - 1]^+$; 分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ 之C, H, N, 計算值: 67.16, 5.89, 10.68; 實測值: 66.78, 5.91, 10.33。

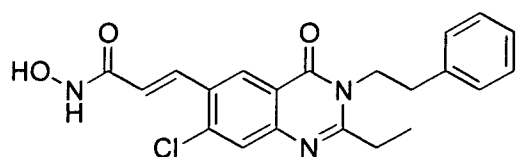
【0144】 (2E)-3-(3-(4-氟苯乙基)-2-乙基-3,4-二氫-4-氧代喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺(1n)



【0145】 $R_f = (\text{甲醇}/\text{氯仿} = 1:9)$; 熔點 = 195- 197 °C (dec); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.79 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (dd, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.20 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.27- 7.30 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.65 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.14 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.8, 27.0, 32.8, 44.5, 115.2 (d, $J = 21$ Hz), 120.0, 122.2, 124.3, 126.0, 126.8, 130.6 (d, $J = 8$ Hz), 134.4 (d, $J = 3$ Hz), 137.0, 140.5, 147.2, 158.5, 160.7, 161.0 (d, $J = 241$ Hz), 162.1; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 379.9 $[\text{M} - 1]^+$; 分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 1/10 \text{H}_2\text{O}$ 之C, H, N, 計算值: 65.82, 5.31, 10.97; 實測值: 65.44, 5.11, 10.80。

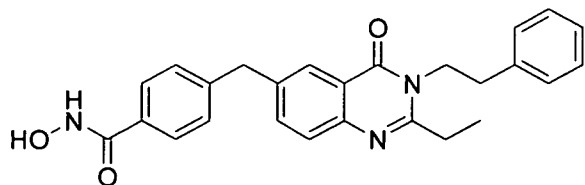
【0146】 以類似方案3及範例3所述程序製成之化合物: (2E)-3-(7-氯

-2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-6-基)-N-羥基丙烯醯胺 (3b)



【0147】 $R_f = 0.50$ (甲醇／氯仿 = 1:9) ; 熔點 = 194- 196°C (自甲醇／乙腈再結晶) ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.76 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.95 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.21 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.23- 7.32 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.6, 27.1, 33.5, 44.7, 119.1, 122.9, 124.8, 126.6, 127.3, 128.5, 128.7, 130.6, 132.4, 138.1, 138.6, 147.6, 160.1, 160.4, 161.8 ; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 395.9 [M - 1]⁻ ; 分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 之 C, H, N , 計算值 : 60.65, 5.33, 10.10 ; 實測值 : 60.52, 5.02, 9.80 。

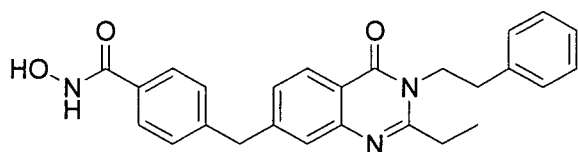
【0148】 以類似方案4及範例4所述程序製成之化合物 : **4-((2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-6-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺 (4a)**



【0149】 $R_f = 0.27$ (甲醇／氯仿 = 1:19) ; 熔點 = 181-183 °C (自甲醇／乙腈再結晶) ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.74 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.92 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.20 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.22- 7.35 (m, 7H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65- 7.69 (m, 3H), 7.95 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 11.13 (br s, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.8,

26.8, 33.7, 40.2, 44.5, 119.7, 125.3, 126.5, 127.0, 127.1, 128.5, 128.73, 128.78, 130.7, 135.1, 138.2, 139.1, 144.1, 145.3, 157.3, 161.0, 164.1 ; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 426.0 [M - 1]⁺; 分析C₂₆H₂₅N₃O₃之C, H, N, 計算值: 73.05, 5.89, 9.83 ; 實測值: 72.82, 5.96, 9.84 。

【0150】 4-((2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺 (4b)



【0151】 $R_f = 0.26$ (甲醇/氯仿 = 1:19); 熔點= 181- 183 °C (dec); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.63 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.88 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.15 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15- 7.26 (m, 5H), 7.31- 7.38 (m, 4H), 7.62- 7.64 (m, 2H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H), 11.22 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.4, 27.5, 34.1, 41.2, 45.1, 118.4, 126.6, 126.9, 127.1, 127.7, 127.9, 129.1, 129.2, 129.4, 131.0, 138.6, 144.4, 147.5, 148.3, 158.9, 161.7, 165.1 ; 電噴灑質譜 (-) 質荷比 426.0 [M - 1]⁺; 分析C₂₆H₂₅N₃O₃ · 2/5 H₂O之C, H, N, 計算值: 71.84, 5.98, 9.67; 實測值: 71.97, 5.95, 9.43 。

【0152】 組蛋白去乙醯酶酵素試驗: 上述化合物對人類組蛋白去乙醯酶1、2、3、6、8、10及11具有抑制作用, 其半數抑制濃度 (IC₅₀) 係依I~IV之等級判定, 其中I代表IC₅₀ ≥ 10 μM, II代表IC₅₀ > 1 μM 但 < 10 μM, III代表IC₅₀ > 0.1 μM但 < 1 μM, 而IV則代表IC₅₀ ≤ 0.1 μM。組蛋白去乙醯酶酵素試驗法乃習知技術。吾人發現, 上述化合物可抑制組蛋白去乙醯酶1、6及8,

且其半數抑制濃度分別如下：化合物 **Ia**：I、IV及II；化合物**Ib**、**1m**、**1n**、**3a**：II、IV及III；化合物 **Id**、**4c**：I、III及III；化合物**Ic**、**Ie**、**If**、**Ii**、**Ij**、**2a**：II、IV及II；化合物 **1g**：III、IV及II；化合物**1h**：III、IV及III；化合物 **2a**：II、IV及II；化合物 **3b**：I、III及II；化合物**4a**：II、IV及IV；化合物**6a**：II、I及I。

【0153】 化合物**1k**及**1l**經證明可抑制組蛋白去乙醯酶1、6，且其半數抑制濃度分別為III、IV。化合物**4b**對組蛋白去乙醯酶6之半數抑制濃度為IV。

【0154】 由於化合物**1b**、**1c**、**1e**、**1f**、**1g**、**1h**、**1i**、**1j**、**2a**、**3a**、**4a**、**4b**及**4c**對組蛋白去乙醯酶 6具有選擇性之抑制作用，此等組蛋白去乙醯酶6之選擇性抑制劑可用於治療自體免疫、癌症及各種神經退化性疾病（S. Minucci等人，*Nat. Rev. Cancer*. 2006, 6, 38-51；L. Wang等人，*Nat. Rev. Drug Discov.* 2009, 8, 969-81；J.P. Dompierre等人，*J. Neurosci.* 2007, 27, 3571-83；及A.G. Kazantsev等人，*Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7, 854-68）。

【0155】 以3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四氮唑溴 (MTT) 或硫羅丹明 (SRB) 進行組蛋白去乙醯酶抑制劑之細胞毒性試驗。此試驗旨在測試上述化合物對下列細胞之細胞毒性：A549細胞（人類肺泡基底上皮細胞腺癌細胞）、HCT-116細胞（人類結腸上皮癌細胞）、PANC-1細胞（人類胰臟癌〔類上皮細胞株〕）及Hep G2細胞（人類肝細胞癌細胞株）、神經元細胞 PC12（大鼠嗜鉻細胞瘤細胞株），以及 SH-SY5Y（人類神經母細胞瘤細胞株）。3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四氮唑溴 (MTT) 還原試驗係搭配錐藍質排除試驗進行。

【0156】 半數抑制濃度數值係依I~IV之等級判定，其中I代表 $IC_{50} \geq 10$

μM (無毒性)、II代表 $\text{IC}_{50} > 1 \mu\text{M}$ 但 $< 10 \mu\text{M}$ (弱毒性)、III代表 $\text{IC}_{50} > 0.1 \mu\text{M}$ 但 $< 1 \mu\text{M}$ (毒性)，而IV則代表 $\text{IC}_{50} \leq 0.1 \mu\text{M}$ (強毒性)。

【0157】 研究發現，上述化合物對神經細胞與猴腎細胞不具毒性，但對癌細胞 (A549、HCT116、PANC1及HepG2固體腫瘤細胞株) 具有細胞毒性，其級別分別如下：化合物**1i**及**4c**：I、I、I及II；化合物**1m**、**1n**、**2a**：II、II、II及II；化合物 **3a**：II、I、I及I；化合物 **3b**：II、I、III及I；化合物**4b**：II、II、II及III；化合物**5a**：I、I、II及I；化合物 **6a**：I、I、III及III。

【0158】 神經元突起生長試驗：上述化合物對神經元突起生長之影響係以PC 12及SH-SY5Y細胞進行試驗。試驗結果顯示，上述化合物可促進或提升神經元突起生長速率，其半數有效濃度 (EC_{50} ，單位為 μM) 分別如下：化合物**1c**： 15.86 ± 2.03 及 12.68 ± 1.54 ；化合物**1e**： 8.21 ± 0.37 及 8.20 ± 0.92 ；化合物**1f**： 6.49 ± 0.78 及 6.77 ± 0.96 ；化合物 **1h**： 14.51 ± 1.47 及 4.93 ± 1.34 ；化合物 **1i**： 7.21 ± 0.32 及 0.88 ± 0.45 ；化合物**1j**： 6.95 ± 0.82 及 9.97 ± 1.17 ；化合物**1k**： 0.76 ± 0.69 及 >30 ；化合物**1l**： 5.28 ± 0.51 及 6.74 ± 0.78 ；化合物**1m**： 20.62 ± 3.12 及 20.62 ± 2.51 ；化合物**1n**： 13.92 ± 0.94 及 22.17 ± 2.01 ；化合物**3b**： 10.71 ± 1.26 及 7.63 ± 0.74 ；化合物**4a**： 2.89 ± 0.45 及 4.06 ± 0.58 ；化合物**6a**： 6.59 ± 1.06 及 $8.81 \pm 1.04 \mu\text{M}$ 。而司徒頓t字檢定 (Student's t test) 之檢定結果則顯示 $p < 0.005$ 。因此，上述化合物可用於治療神經退化性疾病。

【0159】 抗類澱粉蛋白凝集試驗：此試驗旨在測試上述化合物抑制 β -類澱粉蛋白凝集之效果。 β -類澱粉蛋白之凝集狀況係透過硫代核黃素S (thioflavin S)、二金雞納酸 (BCA) 或剛果紅 (CR) 試驗加以判定 (表1)。硫代核黃素S 及剛果紅係用於為試管內之 β -類澱粉蛋白凝集物染色。二金

雞納酸試驗可判定總蛋白質含量或濃度。

表 1

以三種試驗方法偵測鋅媒介性 β-類澱粉蛋白凝集作用之半數抑制濃度（單位：μM）			
化合物編號	硫代核黃素 S	二金雞納酸	剛果紅
1a	>50	10.1	30.2
1b	>50	10.1	4.8
1c	18.4	11.1	44.1
1d	>50	11.7	14.5
1e	18.1	10.6	5.8
1f	9.5	11.7	43.1
1g	7.4	11.1	15.5
1h	5.5	35.0	14.6
1i	6.8	3.9	5.5
6a	10.7	13.8	30.9

【0160】 由試驗結果可知，本發明之化合物可用於降低β-類澱粉蛋白凝集作用所產生之毒性，促進神經元突起生長，從而改善退化神經元之功能。

【0161】 神經元突起之突觸吸收活性試驗：此試驗旨在測試上述化合物對神經元突觸吸收螢光指示劑FM1-43之影響程度。當神經元突起吸收染料時，代表其突觸可正常發揮作用。本試驗使用PC 12及SH-SY5Y細胞。實驗組細胞係以待測化合物及FM1-43處理，陽性對照組細胞係以神經生長因子 (NGF) 處理，而陰性對照組細胞則以基質與FM1-43處理。試驗係以陽

性對照組之螢光度為標準 (100%)。

【0162】 結果顯示，上述化合物可提高PC 12及SH-SY5Y細胞之染料吸收作用，其半數有效濃度（單位： μM ）分別如下：化合物**1a**： 8.15 ± 0.39 及 14.73 ± 1.58 ；化合物**1c**： 15.86 ± 2.03 及 12.68 ± 1.54 ；化合物**1d**： 7.81 ± 0.65 及 8.03 ± 0.53 ；化合物**1e**： 8.21 ± 0.37 及 8.20 ± 0.92 ；化合物**1f**： 6.49 ± 0.78 及 6.77 ± 0.96 ；化合物**1h**： 14.51 ± 1.47 及 4.932 ± 1.34 ；化合物**1i**： 7.21 ± 0.32 及 0.88 ± 0.45 ；化合物**1j**： 6.95 ± 0.82 及 9.97 ± 1.17 ；化合物**1k**： 0.76 ± 0.69 及 >30 ；化合物**1l**： 5.28 ± 0.51 及 6.74 ± 0.78 ；化合物**1m**： 20.62 ± 3.12 及 20.62 ± 2.51 ；化合物**1n**： 13.92 ± 0.94 及 22.17 ± 2.01 ；化合物**3b**： 10.71 ± 1.26 及 7.63 ± 0.74 ；化合物**4a**： 2.89 ± 0.45 及 4.06 ± 0.58 ；化合物**6a**： 6.59 ± 1.06 及 8.81 ± 1.04 μM 。化合物**2a**、**3a**、**4c**可提高PC 12對染料之吸收度，其半數有效濃度（單位： μM ）分別為 1.66 ± 0.76 、 0.78 ± 0.49 及 5.34 ± 0.85 。上列資料顯示，該等化合物可促使具有突觸吸收活性之神經元突起生長。若欲以該等化合物治療神經退化性疾病及／或改善神經退化性疾病患者之神經元突起功能，則上述結果至為關鍵。

【0163】 滾輪測試：此測試係以小鼠為對象，並以 β -類澱粉蛋白凝集作用誘發海馬迴病灶，使小鼠產生學習障礙，藉此探討上述化合物對動物阿茲海默症模型之學習能力之改善效果。其中，具有海馬迴病灶之小鼠係經化合物**1c**及**1f**治療（以 10 mg/kg 之劑量進行腹膜內注射，持續30天）。滾輪測試之結果如第1圖所示。相較於對照組（基質），具海馬迴病灶之小鼠經化合物**1c**及**1f**治療後，其學習能力均獲得改善。

【0164】 以上為本發明之實施範例，其作用僅在於說明，而未窮盡本

發明之所有可能型態，且本發明之實施亦不限於所述型態。以上教示尚可衍生出多種修改及變化之方式。

【0165】 以上實施例與範例之選用及敘述，純為闡述本發明之原理與該等原理之應用，俾便精於此技術之人士利用本發明及各種實施例或依實際需要而以不同方式修改實現本發明之技術。熟習此技術之人士可在不違本案精神之情況下，輕易想見多種替代實施例。因此，本發明之範圍應取決於後附申請專利範圍，而非由上述實施範例加以界定。

【0166】 在本發明之上述說明中曾引用若干參考文獻，包括專利、專利申請案及多種出版物。之所以引用及／或討論該些參考文獻，其目的僅為闡明本發明之內容，而非承認該些參考文獻為本發明之「先前技術」。本發明書所引用及討論之所有參考文獻，其全文概以引用之方式併入本文，其併入之程度如同已將各參考文獻以引用之方式個別併入本文一般。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

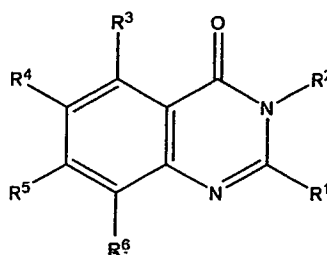
國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

【序列表】(請換頁單獨記載)

申請專利範圍

1. 一種具有以下結構之化合物



化學式 X

或其藥理上可接受之鹽類

(I) 其中：

R^1 為氫、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_6) 環烷基；

R^2 為 (C_6-C_{18}) 芳基、 (C_6-C_{18}) 芳基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{18}) 雜芳基 (C_1-C_6) 烷基、鹵化 (C_6-C_{18}) 芳基 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_6-C_{18}) 芳基 (C_1-C_6) 烷基；

R^3 為 N-羥基胺基氧代 (C_2-C_6) 烯基；

R^4 為氫、鹵素、N-羥基胺基氧代 (C_2-C_6) 烯基或 N-羥基胺基羰基 (C_6-C_{18}) 芳基 (C_1-C_6) 亞烷基；

R^5 為氫、鹵素、N-羥基胺基氧代 (C_2-C_6) 烯基、N-羥基胺基羰基 (C_6-C_{18}) 芳基 (C_1-C_6) 亞烷基或胺基 (C_6-C_{18}) 芳基 (C_2-C_6) 烯基；且

R^6 為氫、N-羥基胺基氧代 (C_2-C_6) 烯基、N-羥基胺基 (C_6-C_{18}) 芳基 (C_1-C_6) 亞烷基或 N-羥基胺基羰基 (C_6-C_{18}) 芳基 (C_1-C_6) 亞烷基；

(II) 或其中：

R^1 、 R^2 、 R^5 及 R^6 均從 (I) 之定義；

R^3 為氫或 N-羥基胺基氧代 (C_2-C_6) 烯基；且

R^4 爲鹵素、N-羥基胺基氧代(C_2-C_6)烯基或 N-羥基胺基羰基(C_6-C_{18})芳基(C_1-C_6)烯基；

(III) 或其中：

R^1 、 R^2 、 R^4 及 R^6 均從 (I) 之定義；

R^3 從 (II) 之定義；且

R^5 爲鹵素、N-羥基胺基氧代(C_2-C_6)烯基、N-羥基胺基羰基(C_6-C_{18})芳基(C_1-C_6)亞烷基或胺基(C_6-C_{18})芳基氧代(C_2-C_6)烯基；

(IV) 或其中：

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 均從 (I) 之定義；

R^3 從 (II) 之定義；且

R^6 爲 N-羥基胺基氧代(C_2-C_6)烯基、N-羥基胺基(C_6-C_{18})芳基(C_1-C_6)亞烷基或 N-羥基胺基羰基(C_6-C_{18})芳基(C_1-C_6)亞烷基；

且其中：

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 其中之一爲 N-羥基胺基氧代(C_2-C_6)烯基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，

(A) 其中：

R^1 爲氫、甲基、乙基、環丙基或異丙基；

R^2 爲苯基、苯甲基、2-苯乙基、3-苯丙基、2-(1H-吡啶-3-基)乙基、2-(4-氟苯基)乙基或 2-(4-甲氧基苯基)乙基；

R^3 爲氫或 (2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基；

R^4 爲氫、氟基、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基或 4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基；

R^5 爲氫、氯基、氟基、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基、4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基或 (2E)-3-N-(2-胺基苯基)-3-氧代丙烯基；且

R^6 爲氫、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基、4-(N-羥基胺基羰基)苯基或 4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基，或其鹽類；

(B) 或其中：

R^1 、 R^2 、 R^5 及 R^6 均從 (A) 之定義；

R^3 爲氫或(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基；且

R^4 爲氟基、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基或 4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基；

(C) 或其中：

R^1 、 R^2 、 R^4 及 R^6 均從 (A) 之定義；

R^3 從 (B) 之定義；且

R^5 爲氯基、氟基、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基、4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基或 (2E)-3-N-(2-胺基苯基)-3-氧代丙烯基；

(D) 或其中：

R^1 、 R^2 、 R^4 及 R^5 均從 (A) 之定義；

R^3 從 (B) 之定義；且

R^6 爲(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基、4-(N-羥基胺基羰基)苯基或 4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基，或其鹽類。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，

(i) 其中：

R^1 爲氫、甲基、乙基、環丙基或異丙基；

R^2 爲苯基、苯甲基、2-苯乙基、3-苯丙基、2-(1H-吡啶-3-基)乙基、2-(4-氟苯基)乙基或 2-(4-甲氧基苯基)乙基；

R^3 爲氫或 (2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基；

R^4 爲氫、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基或 4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基；

R^5 爲氫、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基、4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基或 (2E)-3-N-(2-胺基苯基)-3-氧代丙烯基；且

R^6 爲氫、(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基或 4-(N-羥基胺基羰基)苯基或 4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基，或其鹽類；

(ii) 或其中：

R^1 、 R^2 、 R^5 及 R^6 均從 (i) 之定義；

R^3 爲氫或(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基；且

R^4 爲(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基或 4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基；

(iii) 或其中：

R^1 、 R^2 、 R^4 及 R^6 均從 (i) 之定義；

R^3 從 (ii) 之定義；且

R^5 爲(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基、4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基或 (2E)-3-N-(2-胺基苯基)-3-氧代丙烯基；

(iv) 或其中：

R^1 、 R^2 、 R^4 及 R^5 均從 (i) 之定義；

R^3 從 (ii) 之定義；且

R^6 爲(2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基、4-(N-羥基胺基羰基)苯基或
4-(N-羥基胺基羰基)苯甲基，或其鹽類。

4. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中：

R^1 爲乙基；

R^2 爲 2-苯乙基；

R^3 爲氫；

R^4 爲氟基；

R^5 爲 (2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基；且

R^6 爲氫或其鹽類。

5. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中：

R^1 爲乙基；

R^2 爲 2-苯乙基；

R^3 爲氫；

R^4 爲 (2E)-3-N-羥基胺基-3-氧代丙烯基；

R^5 爲氯基或氟基；且

R^6 爲氫或其鹽類。

6. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該化合物係選自下列各項組成之群組：

(2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯基喹啉-5-基)-N-羥基丙烯醯胺、

(2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯基喹啉-6-基)-N-羥基丙烯醯胺、

(2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、

(2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯基喹啉-8-基)-N-羥基丙烯醯胺、

(2E)-3-(3-苯甲基-3,4-二氫-2-甲基-4-氧代喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、

(2E)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、

(2E)-3-(3-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基)-3,4-二氫-2-甲基-4-氧代喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、

(2E)-3-(3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、

(2E)-3-(2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、

(2E)-3-(2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-(3-苯丙基)喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、

(2E)-3-(2-環丙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、

(2E)-3-(3,4-二氫-2-異丙基-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、

(2E)-3-(3-(4-甲氧基苯乙基)-2-乙基-3,4-二氫-4-氧代喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、

(2E)-3-(3-(4-氟苯乙基)-2-乙基-3,4-二氫-4-氧代喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺、

4-((2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-6-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺、

4-((2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)甲基)-N-羥基苯甲醯

胺、

4-((2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-8-基)甲基)-N-羥基苯甲醯

胺、

4-(2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-8-基)-N-羥基苯甲醯胺，及

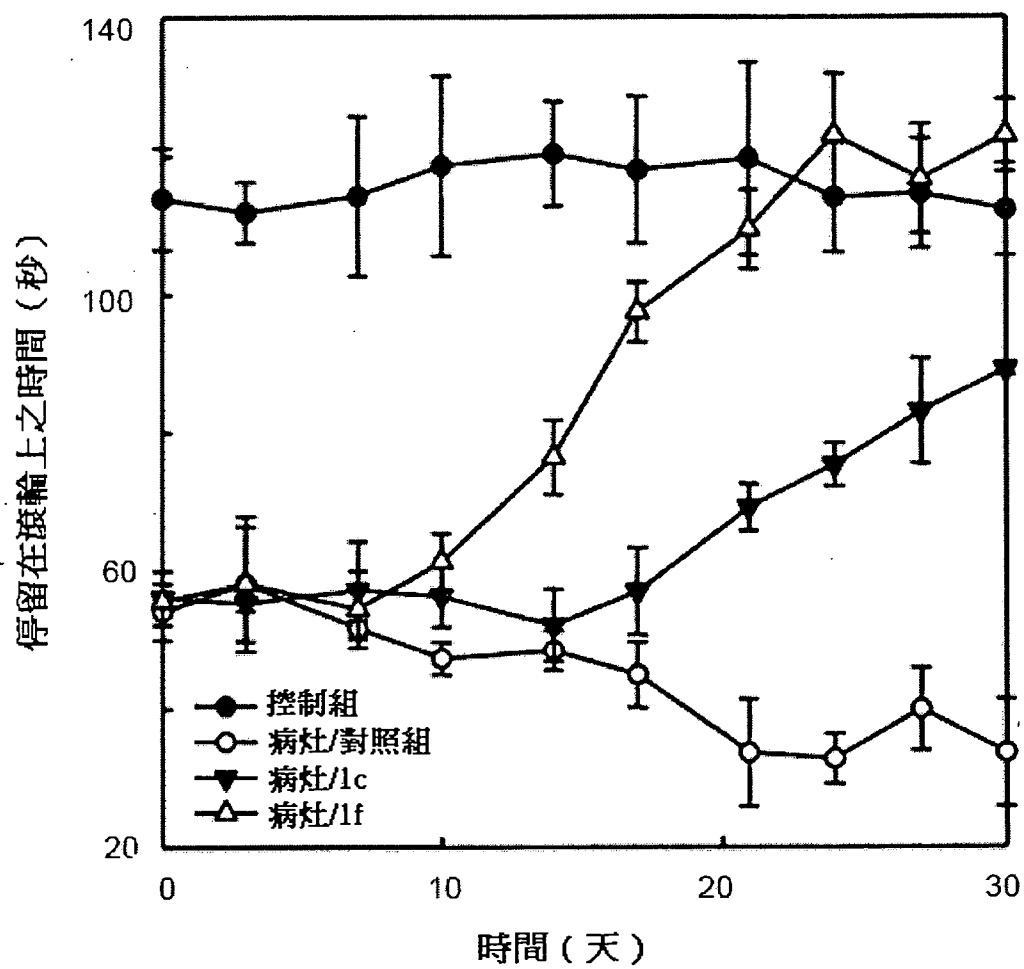
(2E)-N-(2-胺基苯基)-3-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)

丙烯醯胺。

7. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該化合物為 (2E)-3-(2-乙基-6-氟-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-7-基)-N-羥基丙烯醯胺或其鹽類。
8. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該化合物為 (2E)-3-(2-乙基-7-氟-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-6-基)-N-羥基丙烯醯胺、(2E)-3-(7-氟-2-乙基-3,4-二氫-4-氧代-3-苯乙基喹啉-6-基)-N-羥基丙烯醯胺或其鹽類。
9. 一種組合物，其包含：如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項且達一治療有效量之化合物，或其藥理可接受之鹽類；以及一藥理可接受之載體或基質。
10. 一種如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項且達一治療有效量之化合物或其藥理可接受之鹽類的應用，在用於製備一種治療與組蛋白去乙醯酶活性失調有關之腫瘤疾病的藥物。
11. 如申請專利範圍第 10 項所述的應用，其中該腫瘤疾病係由下列各項組成之群組中所選出之至少一種：胰臟癌、肝細胞癌、結腸腫瘤、乳房腫瘤、前列腺腫瘤、淋巴瘤及皮膚腫瘤。

12. 如申請專利範圍第 11 項所述的應用，其中該皮膚腫瘤疾病係由下列各項組成之群組中所選出之至少一種：黑色素瘤及基底細胞癌。
13. 一種醫藥組合物在用於製備一種治療乳癌、結腸癌、大細胞肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、胃癌、肝癌、卵巢腺癌、胰臟癌、前列腺癌、前骨髓細胞白血病、慢性骨髓細胞白血病或急性淋巴細胞白血病患者之藥物中的應用，所述醫藥組合物包含：如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項且達一治療有效量之化合物，或其藥理可接受之鹽類；以及一藥理可接受之載體或基質。
14. 一種醫藥組合物在用於製備一種治療一種神經退化性疾病的藥物中的應用，其中該神經退化性疾病係選自下列各項組成之群組：亨丁頓氏症 (HD)、阿茲海默症 (AD)、帕金森氏症 (PD) 及肌萎縮性脊髓側索硬化症 (ALS)，該醫藥組合物包含：如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項且達一治療有效量之化合物，或其藥理可接受之鹽類；以及一藥理可接受載體或基質。
15. 一種醫藥組合物在用於治療一疾病或病症的藥物中的應用，其中抑制組蛋白去乙酰酶 (HDAC) 之活性對治療該疾病或病症有益，該醫藥組合物包含：如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項且達一治療有效量之化合物，或其藥理可接受之鹽類；以及一藥理可接受之載體或基質。

圖式



第 1 圖