

7.溫漢斯/DE WINTER, HANS LOUIS JOS

8.赫吉米/VAN HEUSDEN, JIMMY ARNOLD VIVIANE

國籍：(中文/英文)

1-3 及 6-8 均為比利時/Belgium

4-5 為法國/France

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；西元 2002 年 3 月 13 日；60/363,799

2. 專利合作條約；西元 2002 年 12 月 18 日；PCT/EP02/14481

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
美國 US	2002/03/13	60/363,799	有
專利合作條約(PCT)	PC2002/12/18	PCT/EP02/14481	有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、有

寄存國家：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

無

寄存號碼：

熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。



五、發明說明 (1)

本發明係有關一種具有組蛋白脫乙酰酶(HDAC)抑制
酵素活性之化合物。並有關其製法、含其之組合物、及其
於活體內及活體外抑制 HDAC 之用途及其作為醫藥之用
途，例如：作為抑制增生性病徵(如：癌症與乾癬)之醫藥之
5 用途。

所有真核生物細胞中，染色質中之基因組 DNA 與組蛋
白結合形成核體。各核體分別由各組蛋白 H2A、H2B、H3
與 H4 之兩套複本形成之蛋白質八聚體組成。DNA 環繞此
蛋白質核心，以組蛋白之鹼性胺基酸與 DNA 之帶負電價磷
10 酸根交互作用。此等組蛋白核心最常見之轉譯後修飾作用
為已保留之高鹼性 N-末端離胺酸殘基之 ϵ -胺基之可逆性
乙酰化作用。由組蛋白乙酰基轉化酶(群)與本文中稱為
"HDAC" 之組蛋白脫乙酰酶(群)之間競爭形成之動力平衡
建立組蛋白乙酰化作用之穩定狀態。組蛋白乙酰化作用與
15 脫乙酰化作用長久以來即與轉錄控制相關。近來所選殖出
編碼不同組蛋白乙酰基轉化酶及組蛋白脫乙酰酶之基因提
供為組蛋白乙酰化作用與轉錄控制之間關係之可能解釋。
組蛋白之可逆性乙酰化作用可造成染色質再造及作為基因
轉錄之控制機轉。通常，組蛋白之過度乙酰化作用會促使
20 基因表現，而組蛋白脫乙酰化作用則與轉錄壓抑有相關
性。已知組蛋白乙酰基轉化酶具有作為轉錄共活化劑之作
用，而組蛋白脫乙酰酶則屬於轉錄壓抑途徑。

組蛋白乙酰化與脫乙酰化之間之動力平衡係正常細胞
生長所必需。抑制組蛋白脫乙酰酶則可造成細胞循環停

五、發明說明 (2)

止、細胞分化、細胞凋亡及使轉形之表型逆轉。因此，HDAC 抑制劑在治療細胞增生疾病或病症上具有極大醫療潛力 (Marks 等人, Nature Reviews: Cancer 1:194-202, 2001)

有關組蛋白脫乙酰酶(HDAC)之抑制劑研究顯示，此
5 等酵素的確在細胞增生及分化上扮演重要角色。抑制劑三克定 A(Trichostatin A)(TSA)造成 G1 與 G2 期之細胞循環停止，使不同細胞株之已轉形表型反轉，並誘發弗瑞德(Friend)白血病細胞及其他細胞分化。已有文獻指出，TSA(與辛二醯基替苯胺異羧酸 SAHA)在小白鼠體內，可抑制細胞生
10 長，誘發末端分化，及防止腫瘤形成 (Finnin 等人, Nature, 401:188-193, 1999)。

亦有文獻指出，三克定 A 適用於治療纖維變性例
如：肝纖維變性與肝硬化(Greets 等人, 1998 年 3 月 11 日公告之歐洲專利申請案 EP 0 827 742)。

15 2001 年 5 月 31 日公告之專利申請案 WO 01/38322 特別揭示通式 $Cy-L^1-Ar-Y^1-C(O)-NH-Z$ 之其他組蛋白脫乙酰酶抑制劑，並提供治療細胞增生疾病與病症之組合物與方法。

20 2001 年 9 月 27 日公告之專利申請案 WO 01/70675 揭示如式 $Cy-S(O)_2-NH-Y^3-W$ 之組蛋白脫乙酰酶抑制劑，並進一步提供治療細胞增生疾病與病症之組合物與方法。

所要解決之問題為提供具有高酵素活性之組蛋白脫乙酰酶抑制劑，亦需具備有利性質，如：細胞活性及提高之生體可用率，最好提高口服之生體可用率，且副作用很

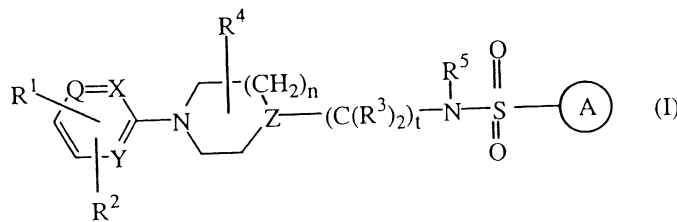
五、發明說明(3)

小或沒有。

本發明新穎化合物可解決上述問題。本化合物之結構式不同於先前技藝。

本發明化合物展現優越之活體外組蛋白脫乙酰酶抑制
5 制酵素活性。本化合物在細胞活性上具有有利性質，且針對抑制 G1 與 G2 兩個檢查點之細胞循環發展具有專一性質 (p21 誘發能力)。本發明化合物具有良好代謝安定性及高度生體可用率，更特定言之，其展現口服生體可用性。此外，
10 本發明化合物對 P450 酵素之親和性低，可降低藥物-藥物不良交互作用之危險，因此亦可提供較廣之安全範圍。

本發明係有關式(I)化合物



15

其 N-氧化物型、其醫藥上可接受之加成鹽及立體化學異構型，其中

n 為 0、1、2 或 3，且當 n 為 0 時，則為一直接鍵結；

t 為 0、1、2、3 或 4，且當 t 為 0 時，則為一直接鍵結；

20 各 Q 為氮或 $\text{—C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ；

各 X 為氮或 $\text{—C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ；

各 Y 為氮或 $\text{—C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ；

各 Z 為氮或 $\text{—CH} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ；

五、發明說明 (4)

R^1 為 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NHC(O)NR^{10}$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷二基 SR^{10} 、
 $-NR^{11}C(O)N(OH)R^{10}$ 、 $-NR^{11}C(O)C_{1-6}$ 烷二基 SR^{10} 、
 $-NR^{11}C(O)C=N(OH)R^{10}$ 或另一個 Zn-螯合基，

其中 R^8 與 R^9 分別獨立選自：氫、羥基、 C_{1-6} 烷基、羥基
 5 基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基或胺芳基；

R^{10} 分別獨立：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、芳基 C_{1-6}
 烷基、 C_{1-6} 烷基吡啶基、吡啶酮、吡咯啉酮或甲基咪唑
 基；

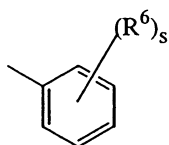
R^{11} 分別獨立：氫或 C_{1-6} 烷基；

10 R^2 為氫、鹵基、羥基、胺基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
 三氟甲基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、羥胺基或茶磺醯基吡啶基；
 各 R^3 分別獨立代表氫原子，且其中一個氫原子可被一選自
 芳基之取代基置換；

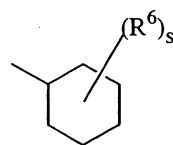
R^4 為氫、羥基、胺基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷
 15 氧基、芳基 C_{1-6} 烷基、胺羰基、羥羰基、胺基 C_{1-6} 烷
 基、胺羰基 C_{1-6} 烷基、羥羰基 C_{1-6} 烷基、羥胺羰基、
 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷胺基 C_{1-6} 烷基或二(C_{1-6} 烷基)胺基
 C_{1-6} 烷基；

R^5 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷
 20 氧基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基或芳基；

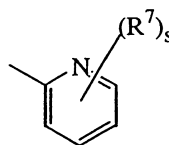
—(A) 為選自下列之基團：



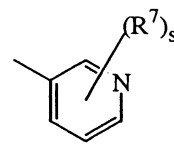
(a-1)



(a-2)

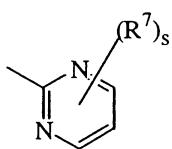


(a-3)

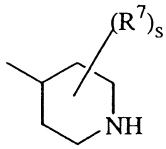


(a-4)

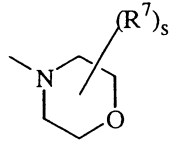
五、發明說明 (5)



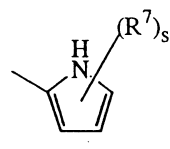
(a-5)



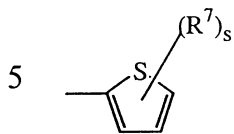
(a-6)



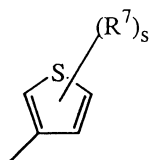
(a-7)



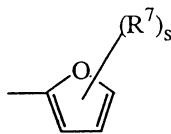
(a-8)



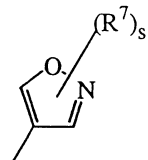
(a-9)



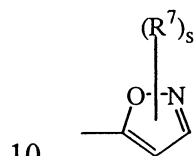
(a-10)



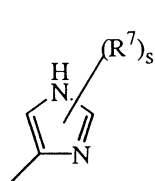
(a-11)



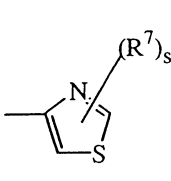
(a-12)



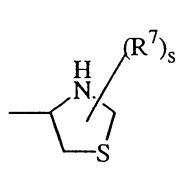
(a-13)



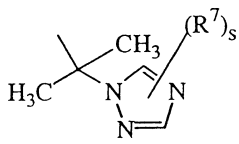
(a-14)



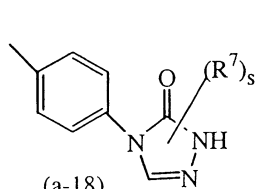
(a-15)



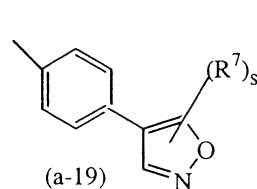
(a-16)



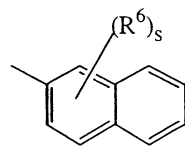
(a-17)



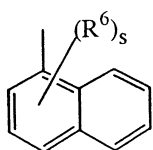
(a-18)



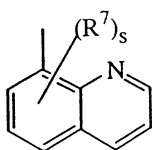
(a-19)



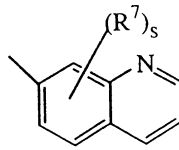
(a-20)



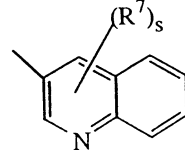
(a-21)



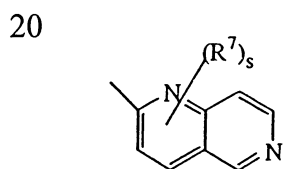
(a-22)



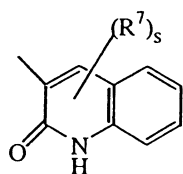
(a-23)



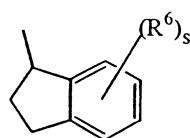
(a-24)



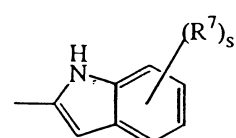
(a-25)



(a-26)

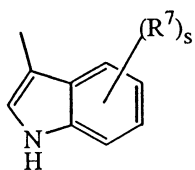


(a-27)

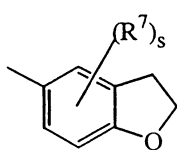


(a-28)

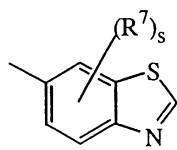
五、發明說明 (6)



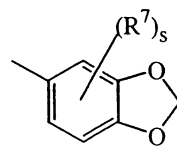
(a-29)



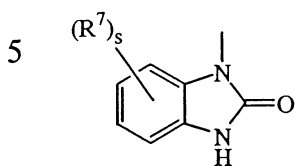
(a-30)



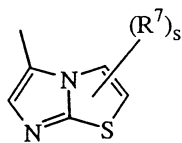
(a-31)



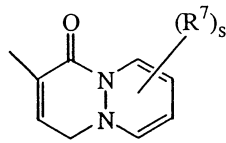
(a-32)



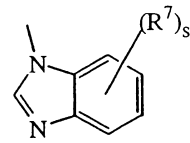
(a-33)



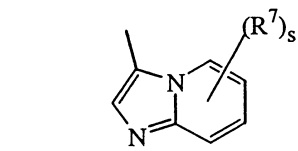
(a-34)



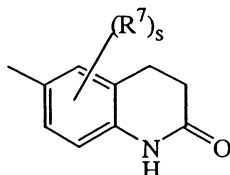
(a-35)



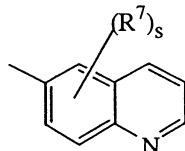
(a-36)



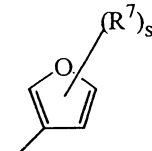
(a-37)



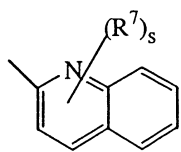
(a-38)



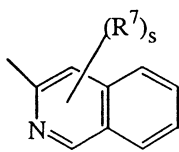
(a-39)



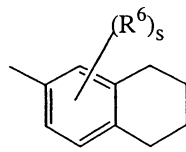
(a-40)



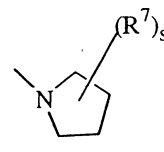
(a-41)



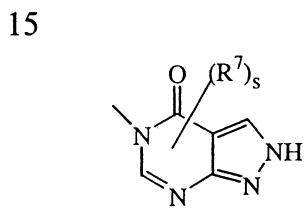
(a-42)



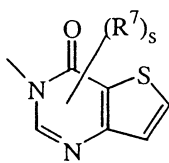
(a-43)



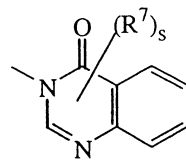
(a-44)



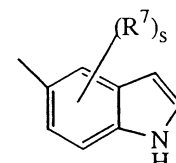
(a-45)



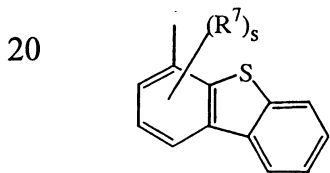
(a-46)



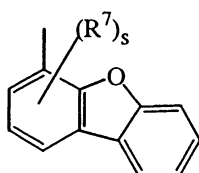
(a-47)



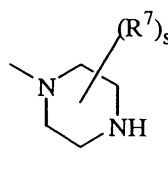
(a-48)



(a-49)



(a-50)



(a-51)

裝 計 線

五、發明說明(7)

其中各 s 分別為 0、1、2、3、4 或 5；

各 R⁶ 與 R⁷ 分別獨立選自氫；鹵基；羥基；胺基；硝基；

三鹵 C₁₋₆ 烷基；三鹵 C₁₋₆ 烷氧基；C₁₋₆ 烷基；經芳基與 C₃₋₁₀ 環烷基取代之 C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷氧基；C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧

5 基；C₁₋₆ 烷羰基；C₁₋₆ 烷氧羰基；C₁₋₆ 烷磺醯基；氰基 C₁₋₆

烷基；羥基 C₁₋₆ 烷基；羥基 C₁₋₆ 烷氧基；羥基 C₁₋₆ 烷胺基；

胺基 C₁₋₆ 烷氧基；二(C₁₋₆ 烷基)胺羰基；二(羥基 C₁₋₆ 烷基)

胺基；(芳基)(C₁₋₆ 烷基)胺基；二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷氧基；

二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷胺基；二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷胺基

10 C₁₋₆ 烷基；芳基磺醯基；芳基磺醯基胺基；芳氧基；芳氧基

C₁₋₆ 烷基；芳基 C₂₋₆ 烯二基；二(C₁₋₆ 烷基)胺基；二(C₁₋₆ 烷

基)胺基 C₁₋₆ 烷基；二(C₁₋₆ 烷基)胺基(C₁₋₆ 烷基)胺基；二(C₁₋₆

烷基)胺基(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基；二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆

烷基(C₁₋₆ 烷基)胺基；二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基(C₁₋₆ 烷基)

15 胺基 C₁₋₆ 烷基；

胺基磺醯基胺基(C₁₋₆ 烷基)胺基；

胺基磺醯基胺基(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基；

二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基胺基(C₁₋₆ 烷基)胺基；

二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基胺基(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基；氰

20 基；硫苯基；

經下列基團取代之硫苯基：二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基(C₁₋₆

烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基

六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基、

羥基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基、二(C₁₋₆ 烷

五、發明說明(8)

基)胺基磺醯基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基六氫吡啶基、C₁₋₆ 烷氧基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基、嗎福啉基 C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基、或二(羥基 C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基；

- 5 呋喃基；經羥基 C₁₋₆ 烷基取代之呋喃基；苯並呋喃基；咪唑基；嘧啶基；經芳基與 C₁₋₆ 烷基取代之嘧啶基；C₁₋₆ 烷基三唑基；四唑基；吡咯啶基；吡咯基；六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷氧基；嗎福啉基；C₁₋₆ 烷基嗎福啉基；嗎福啉基 C₁₋₆ 烷氧基；嗎福啉基 C₁₋₆ 烷基；嗎福啉基 C₁₋₆ 烷胺基；嗎福啉基 C₁₋₆ 烷胺基 C₁₋₆ 烷基；六氫吡啶基；C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基；C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷氧基；六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；萘磺醯基六氫吡啶基；萘磺醯基六氫吡啶基；萘磺醯基；C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷胺基；C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷胺基 C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基磺醯基；胺基磺醯基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷氧基；胺基磺醯基六氫吡啶基；胺基磺醯基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基六氫吡啶基；二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；羥基 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基；羥基 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷氧基六氫吡啶基；C₁₋₆ 烷氧基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；六氫吡啶基胺基 C₁₋₆ 烷胺基；六氫吡啶基胺基 C₁₋₆ 烷胺基 C₁₋₆ 烷基；(C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基)(羥基 C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷胺基；(C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基)(羥基 C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷胺基 C₁₋₆ 烷基；

裝

訂

線

五、發明說明(9)

羥基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基；

羥基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；

(羥基 C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)胺基；(羥基 C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基；

5 羥基 C₁₋₆ 烷胺基 C₁₋₆ 烷基；二(羥基 C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基；吡咯啉基 C₁₋₆ 烷基；吡咯啉基 C₁₋₆ 烷氧基；吡啶基；硫吡啶基；經選自 C₁₋₆ 烷基或三鹵 C₁₋₆ 烷基中兩個取代基取代之吡啶基；

吡啶基；經 C₁₋₆ 烷氧基、芳氧基或芳基取代之吡啶基；噁

10 啶基；四氫噁啶基六氫吡啶基；四氫噁啶基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；喹啉基；吡啶基；苯基；經分別獨立選自下列 1、2 或 3 個取代基取代之苯基：鹵基、胺基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羥基 C₁₋₄ 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基磺醯基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄

15 烷氧羰基、胺基 C₁₋₄ 烷氧基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄ 烷氧基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基、二(C₁₋₄ 烷基)胺羰基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄ 烷基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄ 烷胺基 C₁₋₄ 烷基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基(C₁₋₄ 烷基)胺基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基(C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄ 烷基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄ 烷基(C₁₋₄ 烷基)胺基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄ 烷基(C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄ 烷基、胺基磺醯基胺基(C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄ 烷基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基磺醯基胺基(C₁₋₄ 烷基)胺基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基磺醯基胺基(C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基、氰基、六氫吡啶基 C₁₋₄ 烷氧基、吡咯啉基 C₁₋₄ 烷氧基、胺基磺醯基六

五、發明說明 (10)

- 氫吡啶基、胺基磺醯基六氫吡啶基 C₁₋₄ 烷基、二(C₁₋₄ 烷基)
 胺基磺醯基六氫吡啶基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基磺醯基六氫吡
 啶基 C₁₋₄ 烷基、羥基 C₁₋₄ 烷基六氫吡啶基、羥基 C₁₋₄ 烷基六
 5 氫吡啶基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基六氫吡啶基、C₁₋₄ 烷氧基六
 氫吡啶基 C₁₋₄ 烷基、羥基 C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基六氫吡啶基、
 羥基 C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₄ 烷基、(羥基 C₁₋₄
 烷基)(C₁₋₄ 烷基)胺基、(羥基 C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄
 烷基、二(羥基 C₁₋₄ 烷基)胺基、二(羥基 C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄
 10 烷基、呋喃基、經-CH=CH-CH=CH-取代之呋喃基、吡咯啉
 基 C₁₋₄ 烷基、吡咯啉基 C₁₋₄ 烷氧基、嗎福啶基、嗎福啶基
 C₁₋₄ 烷氧基、嗎福啶基 C₁₋₄ 烷基、嗎福啶基 C₁₋₄ 烷胺基、嗎
 福啶基 C₁₋₄ 烷胺基 C₁₋₄ 烷基、六氫吡啶基、C₁₋₄ 烷基六氫吡
 啶基、C₁₋₄ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₄ 烷氧基、六氫吡啶基 C₁₋₄
 15 C₁₋₄ 烷胺基、C₁₋₄ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₄ 烷胺基 C₁₋₆ 烷基、四
 氫嘧啶基六氫吡啶基、四氫嘧啶基六氫吡啶基 C₁₋₄ 烷基、
 六氫吡啶基胺基 C₁₋₄ 烷胺基、六氫吡啶基胺基 C₁₋₄ 烷胺基
 C₁₋₄ 烷基、
 (C₁₋₄ 烷基六氫吡啶基)(羥基 C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄ 烷胺基、
 20 (C₁₋₄ 烷基六氫吡啶基)(羥基 C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄ 烷胺基 C₁₋₄
 烷基、
 吡啶基 C₁₋₄ 烷氧基、羥基 C₁₋₄ 烷胺基、羥基 C₁₋₄ 烷胺基 C₁₋₄
 烷基、
 二(C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄ 烷胺基、胺基噻二唑基、

五、發明說明 (11)

胺基磺醯基六氫吡咩基 C_{1-4} 烷氧基、或硫苯基 C_{1-4} 烷胺基；
各 R^6 與 R^7 可置於氮上替代氫；

上述芳基為苯基，或經一個或多個分別獨立選自：鹵基、
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、氰基或羥羰基之取代基

5 取代之苯基。

"組蛋白脫乙酰酶抑制劑"係指可與組蛋白脫乙酰酶交互作用且可抑制其活性，更特定言之抑制其酵素活性之化合物。抑制組蛋白脫乙酰酶酵素活性意指降低組蛋白脫乙酰酶脫除組蛋白之乙酰基之能力。較佳者，此等抑制作用
10 為專一性，亦即組蛋白脫乙酰酶抑制劑降低組蛋白脫乙酰酶脫除組蛋白之乙酰基之能力時所需濃度低於該抑制劑為了產生一些其他不相關生物效應時所需濃度。

如上文與下文中定義所使用之鹵基通指氟、氯、溴與碘； C_{1-4} 烷基指含有 1 至 4 個碳原子之直鏈與分支鏈飽和烴
15 基，如，例如：甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基，等等； C_{1-6} 烷基包括 C_{1-4} 烷基及含有 5 至 6 個碳原子之較高碳數同系物，如，例如：戊基、2-甲基-丁基、己基、2-甲基戊基，等等； C_{1-6} 烷二基指含有 1 至 6 個碳原子之二價直鏈與分支鏈飽和烴基，如，例如：亞甲基、1,2-
20 乙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基、1,5-戊二基、1,6-己二基，及其分支之異構物，如：2-甲基戊二基、3-甲基戊二基、2,2-二甲基丁二基、2,3-二甲基丁二基，等等；三鹵 C_{1-6} 烷基指含有三個相同或相異鹵基取代基之 C_{1-6} 烷基，例如：三氟甲基； C_{2-6} 烯二基指含有一個雙鍵及 2 至 6 個碳原子之二價

五、發明說明 (12)

直鏈與分支鏈烴基，如，例如：乙烯二基、2-丙烯二基、3-丁烯二基、2-戊烯二基、3-戊烯二基、3-甲基-2-丁烯二基，等等；胺芳基指經胺基取代之芳基；及 C₃₋₁₀ 環烷基包括含有 3 至 10 個碳原子之環狀烴基，如：環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、等等。

"另一個 Zn-螯合劑"指可與 Zn-離子交互作用之基團，其可出現在酵素結合位置。

醫藥上可接受之加成鹽包括醫藥上可接受之酸加成鹽及醫藥上可接受之鹼加成鹽。如上述之醫藥上可接受之酸加成鹽包括式(I)化合物可形成之具醫療活性之無毒性酸加成鹽型。具有鹼性性質之式(I)化合物之鹼型經過適當酸處理後，可轉化成其醫藥上可接受之酸加成鹽。適當之酸包括例如：無機酸類，如：氫鹵酸，例如：鹽酸或氫溴酸；10 硫酸；硝酸；磷酸，等等酸類；或有機酸類如，例如：乙酸、三氟乙酸、丙酸、羥乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸(亦即丁二酸)、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺磺酸、水楊酸、對氨基-水楊酸、雙羥茶酸，等等酸類。20 類。

具有酸性性質之式(I)化合物之酸型可經過適當有機或無機鹼處理後，轉化成其醫藥上可接受之鹼加成鹽。適當之鹼鹽型包括例如：銨鹽、鹼金屬與鹼土金屬鹽，例如：鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽等等，與有機鹼形成之鹽例如：雙

五、發明說明 (13)

羥基乙二胺、N-甲基-D-葡糖胺、哈胺青黴素之鹽類，及與胺基酸如，例如：精胺酸、離胺酸，等等形成之鹽類。

"酸或鹼加成鹽"一詞亦包括式(I)化合物可形成之水合物及溶劑加成型。此等型式之實例為例如：水合物與醇鹽，
5 等等。

本文所採用"式(I)化合物之立體化學異構型"指由式(I)化合物之相同原子組成相同鍵結順序但具有無法交換之不同立體結構之所有可能化合物。除非另有說明，否則化合物之化學式包括該化合物可能出現之所有可能立體化學異
10 構型之混合物。該混合物可包含該化合物基本分子結構之所有非對映異構物與/或對映異構物。呈純型或其混合物之式(I)化合物之所有立體化學異構型均涵括在本發明範圍內。

式(I)化合物之 N-氧化物型包括彼等式(I)中一個或數
15 個氮原子被氧化成所謂之 N-氧化物之化合物，特定言之，彼等式中一個或多個六氫吡啶基、六氫吡嘐基或嗒嘐基之氮為 N-氧化之 N-氧化物。

有些式(I)化合物亦可呈其互變異構型。此等型式雖然未出現在上式中，但亦包括在本發明範圍內。

20 本文中若使用"式(I)化合物"一詞時，亦包括醫藥上可接受之加成鹽及所有立體異構型。

本文所採用"組蛋白脫乙酰基酶"與"HDAC"意指可自組蛋白之 N-末端離胺酸殘基之 ϵ -胺基上脫除乙酰基之酵素族群中之任一種。除非本文中另有說明，否則"組蛋白"一

五、發明說明 (14)

詞意指來自任何物種之任何組蛋白之蛋白質，包括 H1、H2A、H2B、H3、H4 與 H5。人類 HDAC 蛋白質或基因產物包括(但不限於): HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9 與 HDAC-10。組蛋白脫乙酰酶亦可衍生自原蟲或真菌來源。

第一類值得注意之化合物包括彼等式(I)中符合下列一項或多項限制之化合物：

- a) n 為 0、1 或 2；
- b) t 為 0、1、2 或 3；
- 10 c) 各 Q 為 $-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ ；
- d) R^1 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$ 或 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{N}(\text{OH})\text{R}^{10}$ ，其中 R^{10} 為芳基 C_{1-6} 烷基， R^{11} 為氫；
- e) R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基或羰基吡啶基；
- f) 各 R^3 分別獨立代表氫原子；
- 15 g) R^4 為氫、羥基、羥基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；
- h) R^5 為氫、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；
- i) A 為選自 (a-1)、(a-7) 或 (a-20) 之基團；
- j) 各 s 分別為 0 或 1；
- k) 各 R^6 分別獨立選自：氫；硫苯基；呋喃基；苯並呋喃基；
- 20 苯基；或經一個分別獨立選自下列之基團取代之苯基：
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷磺基或二(C_{1-4} 烷基)胺基；
- l) 各 R^7 分別獨立選自氫。

第二類值得注意之化合物包括彼等式(I)中符合下列一

五、發明說明 (15)

項或多項限制之化合物：

- a) n 為 1 或 2；
 b) t 為 0、1、2 或 3；
 c) 各 Q 為 $\text{—}\langle$ ；
 5 d) R^1 為 —C(O)NH(OH) ；
 e) R^2 為 氫 或 C_{1-6} 烷基；
 f) 各 R^3 分別獨立代表 氫 原子；
 g) R^4 為 氫；
 h) R^5 為 氫 或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；
 10 i) $\text{—}\langle A \rangle$ 為 選自 (a-1) 或 (a-20) 之 基團；
 j) 各 s 分別為 0 或 1；
 k) 各 R^6 分別獨立選自：氫；硫苯基；呋喃基；苯並呋喃基；
 苯基；或經一個分別獨立選自下列之基團取代之苯基：
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-4} 烷基或二(C_{1-4} 烷基)胺基。

15 第三類值得注意之化合物包括彼等式(I)中 R^2 為 氫 之化合物。

第四類值得注意之化合物包括彼等式(I)中 R^1 為 —C(O)NH(OH) 之化合物。

20 第五類值得注意之化合物包括彼等式(I)中 R^1 為 —C(O)NH(OH) 且 R^2 為 氫 之化合物。

第六類值得注意之化合物包括彼等式(I)中符合下列一項或多項限制之化合物：

- a) t 為 0；
 b) R^1 為 $\text{—C(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 —C(O)C_{1-6} 烷二基 SR^{10} 、

五、發明說明 (16)

$-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷二基 SR^{10} 、

$-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{N}(\text{OH})\text{R}^{10}$ 或另一個 Zn-螯合基，

其中 R^8 與 R^9 分別獨立選自：氫、羥基、羥基 C_{1-6} 烷基或
胺基 C_{1-6} 烷基；

5 c) R^2 為氫、鹵基、羥基、胺基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基或二(C_{1-6} 烷基)胺基；

d) R^4 為氫、羥基、胺基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基 C_{1-6} 烷基、胺羰基、胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷基或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基；

10 e) R^5 為氫；

f) — A — 為選自下列之基團：(a-1)、(a-3)、(a-4)、(a-5)、
(a-6)、(a-7)、(a-8)、(a-9)、(a-10)、(a-11)、(a-12)、(a-13)、
(a-14)、(a-15)、(a-16)、(a-17)、(a-18)、(a-19)、(a-20)、
(a-21)、(a-22)、(a-23)、(a-24)、(a-25)、(a-26)、(a-28)、
15 (a-29)、(a-30)、(a-31)、(a-32)、(a-33)、(a-34)、(a-35)、
(a-36)、(a-37)、(a-38)、(a-39)、(a-40)、(a-41)、(a-42)、
(a-44)、(a-45)、(a-46)、(a-47)、(a-48)或(a-51)；

g) 各 s 分別為 0、1、2、3 或 4；

20 h) R^6 為氫；鹵基；羥基；胺基；硝基；三鹵 C_{1-6} 烷基；三
鹵 C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷羰基； C_{1-6}
烷氧羰基； C_{1-6} 烷磺醯基；羥基 C_{1-6} 烷基；芳氧基；二(C_{1-6}
烷基)胺基；氰基；硫苯基；呋喃基；經羥基 C_{1-6} 烷基取
代之呋喃基；苯並呋喃基；咪唑基；噁唑基；經芳基與
 C_{1-6} 烷基取代之噁唑基； C_{1-6} 烷基三唑基；四唑基；吡咯

五、發明說明 (17)

- 啖基；吡咯基；嗎福啉基；C₁₋₆ 烷基嗎福啉基；六氫吡啶基；C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基；羥基 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基；C₁₋₆ 烷氧基六氫吡啶基；吡啶基；經選自 C₁₋₆ 烷基或三鹵 C₁₋₆ 烷基中一或兩個取代基取代之吡啶基；吡啶基；經
- 5 C₁₋₆ 烷氧基、芳氧基或芳基取代之吡啶基；嘧啶基；喹啉基；吲哚基；苯基；或經分別獨立選自：鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或三氟甲基中之 1 或 2 個取代基取代之苯基；
- 10 i) R⁷ 為氫；鹵基；羥基；胺基；硝基；三鹵 C₁₋₆ 烷基；三鹵 C₁₋₆ 烷氧基；C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷氧基；C₁₋₆ 烷羰基；C₁₋₆ 烷氧羰基；C₁₋₆ 烷磺醯基；羥基 C₁₋₆ 烷基；芳氧基；二(C₁₋₆ 烷基)胺基；氰基；吡啶基；苯基；或經分別獨立選自：鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或三氟甲基中之 1 或 2 個取代基取代之苯基。

15 第七類值得注意之化合物包括彼等式(I)中符合下列一項或多項限制之化合物：

- a) R⁸ 與 R⁹ 分別獨立選自：氫、羥基、羥基 C₁₋₆ 烷基、胺基 C₁₋₆ 烷基或胺芳基；
- b) R⁵ 為氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基或二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基；
- 20 c) —(A) 為選自下列之基團：(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)、(a-5)、(a-6)、(a-7)、(a-8)、(a-9)、(a-10)、(a-11)、(a-12)、(a-13)、(a-14)、(a-15)、(a-16)、(a-17)、(a-18)、(a-19)、(a-20)、(a-21)、(a-22)、(a-23)、(a-24)、(a-25)、(a-26)、(a-27)、(a-28)、(a-29)、(a-30)、(a-31)、(a-32)、(a-33)、

五、發明說明 (18)

(a-34)、(a-35)、(a-36)、(a-37)、(a-38)、(a-39)、(a-40)、
(a-41)、(a-42)、(a-43)或(a-44)；

d) 各 R^6 與 R^7 分別獨立選自氫；鹵基；羥基；胺基；硝基；

三鹵 C_{1-6} 烷基；三鹵 C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基；

5 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷羰基； C_{1-6} 烷磺醯基；氫
基 C_{1-6} 烷基；羥基 C_{1-6} 烷基；羥基 C_{1-6} 烷氧基；羥基 C_{1-6}

烷胺基；胺基 C_{1-6} 烷氧基；二(C_{1-6} 烷基)胺羰基；二(羥基
 C_{1-6} 烷基)胺基；芳基(C_{1-6} 烷基)胺基；二(C_{1-6} 烷基)胺基

C_{1-6} 烷氧基；二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷胺基；芳基磺醯基；

10 芳基磺醯基胺基；芳氧基；芳基 C_{2-6} 烯二基；二(C_{1-6} 烷
基)胺基；二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基；二(C_{1-6} 烷基)胺基

C_{1-6} 烷基(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基；氫基；硫苯基；經下
列基團取代之硫苯基：二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基(C_{1-6} 烷

基)胺基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基
15 六氫吡啶基 C_{1-6} 烷基或二(羥基 C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基；

咪喃基；咪唑基； C_{1-6} 烷基三唑基；四唑基；吡咯啉基；

六氫吡啶基 C_{1-6} 烷氧基；嗎福啉基； C_{1-6} 烷基嗎福啉基；

嗎福啉基 C_{1-6} 烷氧基；嗎福啉基 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷基六氫
吡啶基； C_{1-6} 烷基六氫吡啶基 C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷基六氫

20 吡啶基 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷基六氫吡啶基磺醯基；胺基磺醯
基六氫吡啶基 C_{1-6} 烷氧基；胺基磺醯基六氫吡啶基；胺

基磺醯基六氫吡啶基 C_{1-6} 烷基；二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基
六氫吡啶基；二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基六氫吡啶基 C_{1-6} 烷

基；羥基 C_{1-6} 烷基六氫吡啶基；羥基 C_{1-6} 烷基六氫吡

五、發明說明 (19)

基 C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷氧基六氫吡啶基；C₁₋₆ 烷氧基六氫吡
 啶基 C₁₋₆ 烷基；羥基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基；
 羥基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；
 (羥基 C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)胺基；(羥基 C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)

5 胺基 C₁₋₆ 烷基；

吡咯啶基 C₁₋₆ 烷氧基；吡啶基；硫吡啶基；經選自 C₁₋₆
 烷基或三鹵 C₁₋₆ 烷基中兩個取代基取代之吡啶基；

吡啶基；經 C₁₋₆ 烷氧基或芳基取代之吡啶基；嘓啶基；
 喹啉基；吡啶基；苯基；經分別獨立選自下列 1、2 或 3

10 個取代基取代之苯基：鹵基、胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷
 氧基、羥基 C₁₋₄ 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基 C₁₋₄
 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、胺基 C₁₋₄ 烷氧基、二(C₁₋₄
 烷基)胺基 C₁₋₄ 烷氧基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基、二(C₁₋₄ 烷基)

15 C₁₋₄ 烷基、六氫吡啶基 C₁₋₄ 烷氧基、吡咯啶基 C₁₋₄ 烷氧基、
 胺基磺醯基六氫吡啶基、胺基磺醯基六氫吡啶基 C₁₋₄ 烷
 基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基磺醯基六氫吡啶基、二(C₁₋₄ 烷基)

20 胺基磺醯基六氫吡啶基 C₁₋₄ 烷基、羥基 C₁₋₄ 烷基六氫吡
 啶基、羥基 C₁₋₄ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基六
 氫吡啶基、C₁₋₄ 烷氧基六氫吡啶基 C₁₋₄ 烷基、羥基 C₁₋₄
 烷氧基 C₁₋₄ 烷基六氫吡啶基、羥基 C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基
 六氫吡啶基 C₁₋₄ 烷基、(羥基 C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)胺基、(羥
 基 C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)胺基 C₁₋₄ 烷基、吡咯啶基 C₁₋₄ 烷
 氧基、嗎福啉基 C₁₋₄ 烷氧基、嗎福啉基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基

五、發明說明 (20)

六氫吡咩基、 C_{1-4} 烷基六氫吡咩基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基六氫吡咩基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷胺基、二(羥基 C_{1-4} 烷基)胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基 C_{1-4} 烷胺基、胺基噻二唑基、胺基磺醯基六氫吡咩基 C_{1-4} 烷氧基、或硫苯基 C_{1-4} 烷胺基。

5 有一類較佳化合物係由彼等式(I)中如下說明之化合物組成：

R^8 與 R^9 分別獨立選自：氫、羥基、羥基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基或胺芳基；

10 R^5 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基；

—(A) 為選自下列之基團：(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)、(a-5)、(a-6)、(a-7)、(a-8)、(a-9)、(a-10)、(a-11)、(a-12)、(a-13)、(a-14)、(a-15)、(a-16)、(a-17)、(a-18)、(a-19)、(a-20)、(a-21)、(a-22)、(a-23)、(a-24)、(a-25)、(a-26)、(a-27)、(a-28)、(a-29)、(a-30)、(a-31)、(a-32)、(a-33)、(a-34)、(a-35)、(a-36)、(a-37)、(a-38)、(a-39)、(a-40)、(a-41)、(a-42)、(a-43)或(a-44)；及

15 各 R^6 與 R^7 分別獨立選自氫；鹵基；羥基；胺基；硝基；三鹵 C_{1-6} 烷基；三鹵 C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷羰基； C_{1-6} 烷磺醯基；氰基 C_{1-6} 烷基；羥基 C_{1-6} 烷基；羥基 C_{1-6} 烷氧基；羥基 C_{1-6} 烷胺基；胺基 C_{1-6} 烷氧基；二(C_{1-6} 烷基)胺羰基；二(羥基 C_{1-6} 烷基)胺基；芳基(C_{1-6} 烷基)胺基；二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷氧基；二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷胺基；芳基磺醯基；芳基磺

五、發明說明 (21)

- 醯基胺基；芳氧基；芳基 C₂₋₆ 烯二基；二(C₁₋₆ 烷基)胺基；
 二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基；二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基(C₁₋₆
 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基；氰基；硫苯基；經下列基團取代之硫
 苯基：二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基、
 5 二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基
 或二(羥基 C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基；呋喃基；咪唑基；C₁₋₆
 烷基三唑基；四唑基；吡咯啉基；六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；
 嗎福啉基；C₁₋₆ 烷基嗎福啉基；嗎福啉基 C₁₋₆ 烷基；嗎福
 啉基 C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基；C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基
 10 C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷基六氫
 吡啶基磺醯基；胺基磺醯基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；胺基
 磺醯基六氫吡啶基；胺基磺醯基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；二
 (C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基六氫吡啶基；二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯
 基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；羥基 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基；羥基
 15 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基；C₁₋₆
 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；羥基 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基六
 氫吡啶基；
 羥基 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基 C₁₋₆ 烷基；
 (羥基 C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)胺基；(羥基 C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)
 20 胺基 C₁₋₆ 烷基；
 吡咯啉基 C₁₋₆ 烷基；吡唑基；硫吡唑基；經選自 C₁₋₆ 烷
 基或三鹵 C₁₋₆ 烷基中兩個取代基取代之吡唑基；
 吡啶基；經 C₁₋₆ 烷基或芳基取代之吡啶基；嘧啶基；喹
 啉基；吡嗪基；苯基；經分別獨立選自下列 1、2 或 3 個取

五、發明說明 (22)

代基取代之苯基：鹵基、胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、胺基 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)胺基 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基 C_{1-4} 5 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基 C_{1-4} 烷基(C_{1-4} 烷基)胺基 C_{1-4} 烷基、六氫吡啶基 C_{1-4} 烷氧基、吡咯啶基 C_{1-4} 烷氧基、胺基磺醯基六氫吡啶基、胺基磺醯基六氫吡啶基 C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 10 烷基)胺基磺醯基六氫吡啶基、二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基六氫吡啶基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基六氫吡啶基、羥基 C_{1-4} 烷基六氫吡啶基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基六氫吡啶基、 C_{1-4} 烷氧基六氫吡啶基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基六氫吡啶基、羥基 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基六氫吡啶基 C_{1-4} 烷基、(羥基 C_{1-4} 15 烷基)(C_{1-4} 烷基)胺基、(羥基 C_{1-4} 烷基)(C_{1-4} 烷基)胺基 C_{1-4} 烷基、吡咯啶基 C_{1-4} 烷氧基、嗎福啉基 C_{1-4} 烷氧基、嗎福啉基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基六氫吡啶基、 C_{1-4} 烷基六氫吡啶基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基六氫吡啶基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 20 烷胺基、二(羥基 C_{1-4} 烷基)胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基 C_{1-4} 烷胺基、胺基噻二唑基、胺基磺醯基六氫吡啶基 C_{1-4} 烷氧基、或硫苯基 C_{1-4} 烷胺基。

20 另一類較佳化合物係由彼等式(I)中如下說明之化合物組成：

其中 t 為 0；

R^1 為 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷二基 SR^{10} 、 $-NR^{11}C(O)N(OH)R^{10}$ 、 $-NR^{11}C(O)C_{1-6}$ 烷二基 SR^{10} 、

五、發明說明 (23)

$-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{N}(\text{OH})\text{R}^{10}$ 或另一個 Zn-螯合基，其中 R^8 與 R^9 分別獨立選自：氫、羥基、羥基 C_{1-6} 烷基或胺基 C_{1-6} 烷基；

5 R^2 為氫、鹵基、羥基、胺基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基或二(C_{1-6} 烷基)胺基；

R^4 為氫、羥基、胺基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基 C_{1-6} 烷基、胺羰基、胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷基或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基；

R^5 為氫；

10 — (A) 為選自下列之基團：(a-1)、(a-3)、(a-4)、(a-5)、(a-6)、(a-7)、(a-8)、(a-9)、(a-10)、(a-11)、(a-12)、(a-13)、(a-14)、(a-15)、(a-16)、(a-17)、(a-18)、(a-19)、(a-20)、(a-21)、(a-22)、(a-23)、(a-24)、(a-25)、(a-26)、(a-28)、(a-29)、(a-30)、(a-31)、(a-32)、(a-33)、(a-34)、(a-35)、(a-36)、
15 (a-37)、(a-38)、(a-39)、(a-40)、(a-41)、(a-42)、(a-44)、(a-45)、(a-46)、(a-47)、(a-48)或(a-51)；

各 s 分別為 0、1、2、3 或 4；

20 R^6 為氫；鹵基；羥基；胺基；硝基；三鹵 C_{1-6} 烷基；三鹵 C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷羰基； C_{1-6} 烷氧羰基； C_{1-6} 烷磺醯基；羥基 C_{1-6} 烷基；芳氧基；二(C_{1-6} 烷基)胺基；氰基；硫苯基；呋喃基；經羥基 C_{1-6} 烷基取代之呋喃基；苯並呋喃基；咪唑基；嘧啶基；經芳基與 C_{1-6} 烷基取代之嘧啶基； C_{1-6} 烷基三唑基；四唑基；吡咯啉基；吡咯基；嗎福啉基； C_{1-6} 烷基嗎福啉

五、發明說明 (24)

基；六氫吡啶基；C₁₋₆烷基六氫吡啶基；羥基 C₁₋₆烷基六氫吡啶基；C₁₋₆烷氧基六氫吡啶基；吡啶基；經選自 C₁₋₆烷基或三鹵 C₁₋₆烷基中 1 或 2 個取代基取代之吡啶基；吡啶基；經 C₁₋₆烷氧基、芳氧基或芳基取代之吡啶基；嘧啶基；喹啉基；吡啶基；或經分別獨立選自：鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或三氟甲基中之 1 或 2 個取代基取代之苯基；及

5 R⁷ 為氫；鹵基；羥基；胺基；硝基；三鹵 C₁₋₆烷基；三鹵 C₁₋₆烷氧基；C₁₋₆烷基；C₁₋₆烷氧基；C₁₋₆烷羰基；C₁₋₆烷氧羰基；C₁₋₆烷磺醯基；羥基 C₁₋₆烷基；芳氧基；二(C₁₋₆烷基)胺基；氰基；吡啶基、苯基；或經分別獨立選自：鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或三氟甲基中之 1 或 2 個取代基取代之苯基。

15 另一類較佳化合物係由彼等式(I)中如下說明之化合物組成：

其中 n 為 0、1 或 2；t 為 0、1、2 或 3；各 Q 為 $\text{—C} \begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \end{array}$ ；R¹ 為 -C(O)NH(OH) 或 -NR¹¹C(O)C=N(OH)R¹⁰，其中 R¹⁰ 為芳基 C₁₋₆烷基；R¹¹ 為氫；R² 為氫、C₁₋₆烷基或萘磺醯基吡啶基；各 R³ 分別獨立代表氫原子；R⁴ 為氫、羥基、羥基 C₁₋₆烷基或 C₁₋₆烷氧基；R⁵ 為氫、C₁₋₆烷基、羥基 C₁₋₆烷基或 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基；

20 $\text{—} \bigcirc \text{A}$ 為選自 (a-1)、(a-7) 或 (a-20) 之基團；各 s 分別獨立為 0 或 1；且各 R⁶ 分別獨立選自氫；硫苯基；吡喃基；苯並吡喃基；苯基；或經一個分別獨立選自下列之取代基取代

五、發明說明 (25)

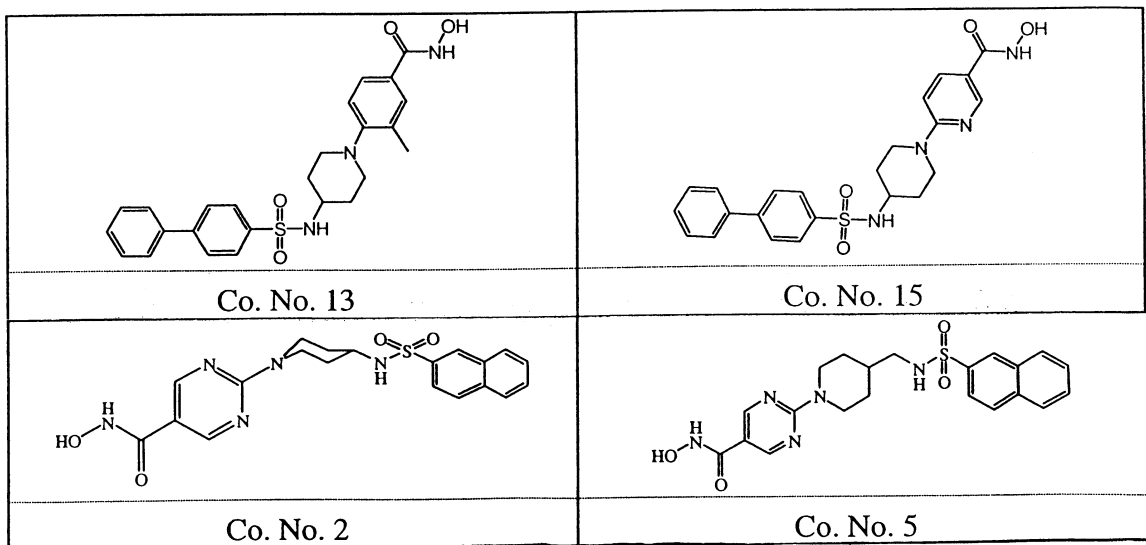
之苯基：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羥基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷磺醯基或二(C₁₋₄ 烷基)胺基；且各 R⁷ 分別獨立選自氫。

另一類更佳化合物係由彼等式(I)中如下說明之化合物組成：

5 其中 n 為 1 或 2；t 為 0、1、2 或 3；各 Q 為 $-\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ；R¹ 為 -C(O)NH(OH)；R² 為氫或 C₁₋₆ 烷基；各 R³ 分別獨立代表氫原子；R⁴ 為氫；R⁵ 為氫或 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；

—(A) 為選自(a-1)或(a-20)之基團；各 s 分別獨立為 0 或 1；且各 R⁶ 分別獨立選自氫；硫苯基；呋喃基；苯並呋喃基；苯基；或經一個分別獨立選自下列之取代基取代之苯基：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羥基 C₁₋₄ 烷基或二(C₁₋₄ 烷基)胺基。

最佳化合物為 No.13、No.15、No.2、No.5、No.21、No.4、No.24、No.32、No.26、No.36、No.38、No.39、No.40、No.41、No.42、No.43、No.44 與 No.35 化合物。



五、發明說明 (26)

<p>.0.7 CH₃OH; Co. No. 21</p>	<p>Co. No. 4</p>
<p>5</p>	
<p>.0.23 C₆H₁₄O; Co. No. 24</p>	<p>.0.82 C₂HF₃O₂ .0.82 H₂O; Co. No. 32</p>
<p>10</p>	
<p>.0.85 C₂HF₃O₂ .1.11 H₂O Co. No. 26</p>	<p>Co. No. 36</p>
<p>Co. No. 38</p>	<p>Co. No. 39</p>
<p>15</p>	
<p>Co. No. 40</p>	<p>Co. No. 41</p>
<p>20</p> <p>Co. No. 42</p>	<p>Co. No. 43</p>
<p>Co. No. 44</p>	<p>Co. No. 35</p>

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

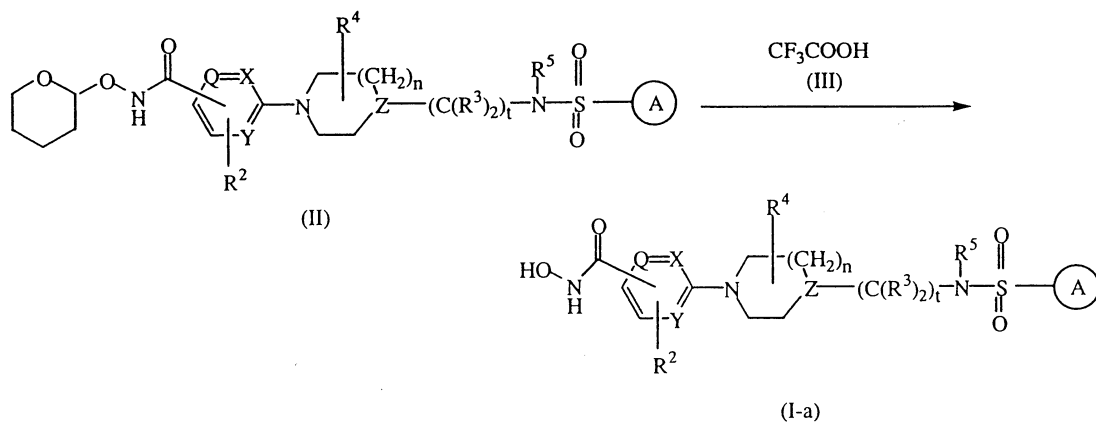
裝 訂 線

五、發明說明 (27)

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽與N-氧化物及立體化學異構型可依一般方式製備。其一般合成途徑包括例如：

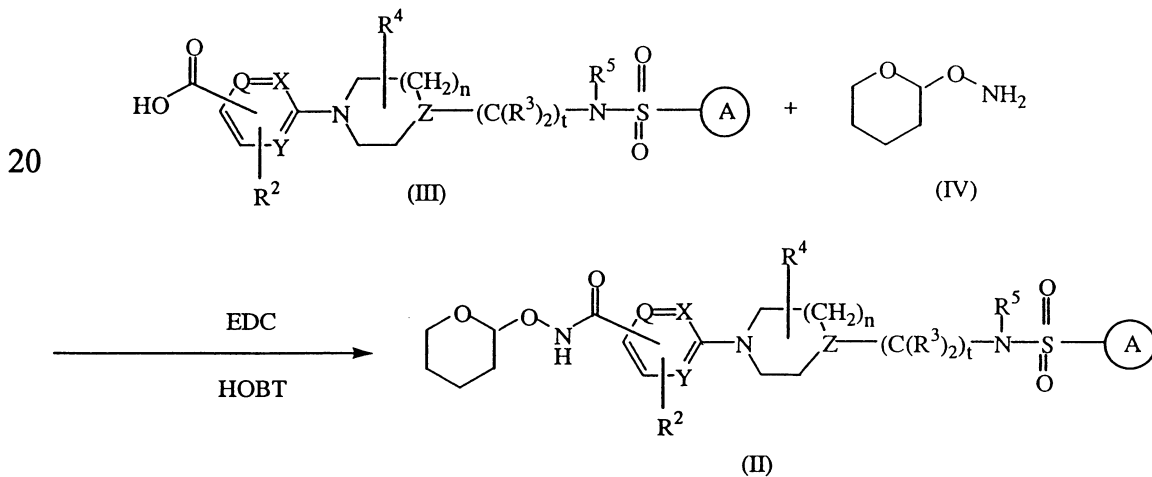
1a)式(I)中 R^1 為 $-C(O)NH(OH)$ 之異脛肟酸(稱為式(I-a)化合物)之製法可由式(II)中間物與適當酸，如，例如：三氟乙酸

5 反應。該反應係於適當溶劑中進行，如，例如：甲醇。



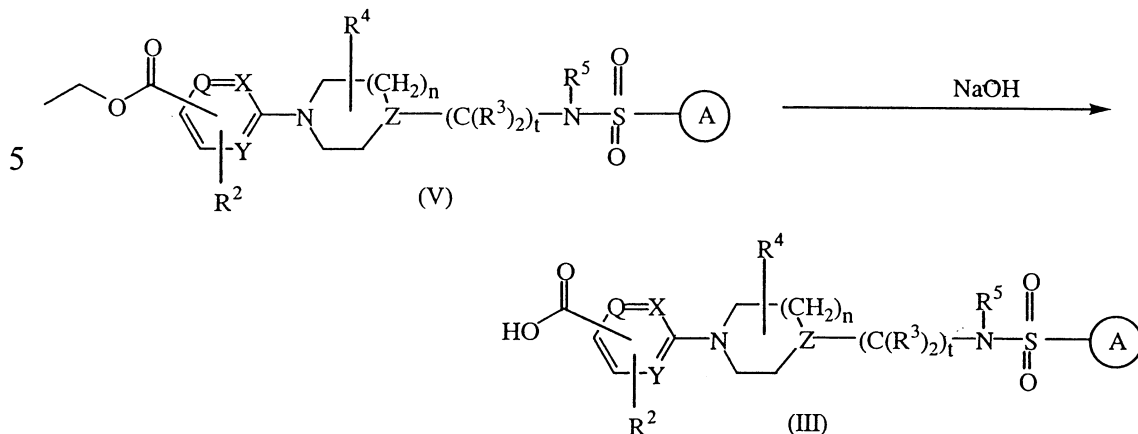
1b)式(II)中間物之製法可由式(III)中間物與式(IV)中間物於適當試劑之存在下反應，如：N'-(乙基碳化亞胺鹽基)-N,N-

15 二甲基-1,3-丙二胺單鹽酸鹽(EDC)與 1-羥基-1H-苯並三唑(HOBT)。該反應可於合適溶劑中進行，如：DCM 與 THF 之混合物。

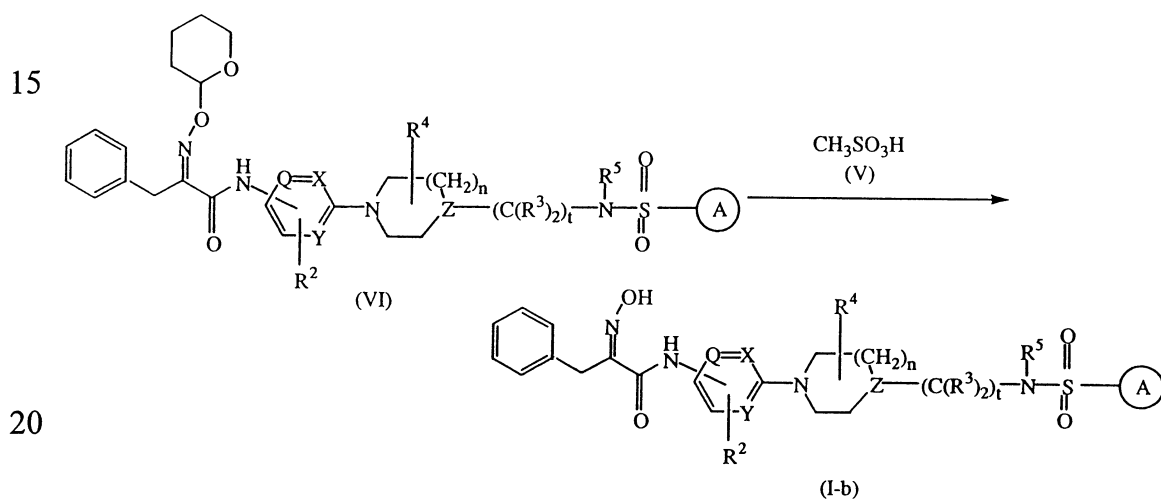


五、發明說明 (28)

1c)式(III)中間物之製法可由式(V)中間物與適當鹼(如：NaOH)，於合適溶劑之存在下反應，如：乙醇。



10 2)式(I)中 R^1 為 $-NHC(O)C=N(OH)R^{10}$ 之化合物，式中 R^{10} 為芳基 C_{1-6} 烷基(稱為式(I-b)化合物)之製法可由式(VI)中間物與適當酸，如，例如：甲磺酸反應。該反應係於適當溶劑中進行，如，例如：甲醇。



20

式(I)化合物亦可使用固相合成技術製備。通常，固相合成法涉及由中間物於合成法中與聚合物擔體反應。此由聚合物承載之中間物可再進行許多合成步驟。每一步驟之

五、發明說明 (29)

後，過濾樹脂，以多種不同溶劑洗滌數次，以排除雜質。每一步驟之樹脂可以分開與下一個步驟中之不同中間物反應，以合成大量化合物。製程中最後一個步驟之後，以試劑處理樹脂或加工裂解樹脂上之樣本。固相化學中所使用

5 技術之更詳細說明示於例如："The Combinatorial Index"(B.Bunin,Academic Press) 及 Novabiochem's 1999 Catalogue & Peptide Synthesis Handbook (瑞士 Novabiochem AG)，其內容已以引用之方式併入本文中。

式(I)化合物及一些中間物之結構式可具有至少一個立

10 體中心。此立體中心可呈 R 或 S 組態。

依上述製法製備之式(I)化合物通常為對映異構物之消旋混合物，其可依相關技藝已知之解析法分離。式(I)之消旋化合物可經由與合適之對掌性酸反應而轉化成相應之非對映異構性鹽型。該非對映異構性鹽型再經例如：選擇性

15 或分段式結晶法分離，使用鹼釋出對映異構物。另一種分離式(I)化合物之對映異構型之方法涉及使用對掌性固相進行液相層析。若該反應為立體專一性反應時，該純立體化學異構型亦可衍生自適當起始物之相應純立體化學異構型。若需要專一性立體異構物時，最好以立體專一性製法

20 合成該化合物。此等方法最好使用純對映異構性起始物。

式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸加成鹽及立體異構型具有抑制組蛋白脫乙酰酶(HDAC)效果之有價值之醫藥性質。

本發明提供一種抑制細胞(包括轉形細胞)異常生長之

五、發明說明 (30)

方法，其係投與有效量之本發明化合物。細胞之異常生長指細胞不依靠正常之調節機制生長(亦即喪失接觸抑制作用)。其包括直接造成癌症細胞生長停止、末端分化及/或細胞凋亡，及間接抑制腫瘤之新血管形成兩種作法來抑制腫

5 瘤生長。

本發明亦提供一種抑制腫瘤生長之方法，其係對有此需要之個體例如：哺乳動物(更特定言之人類)投與有效量之本發明化合物。特定言之，本發明提供一種抑制腫瘤生長之方法，其係投與有效量之本發明化合物。可受抑制之腫瘤實例為(但不限於)：肺癌(例如：腺癌瘤，包括非小細胞肺癌)、胰癌(例如：胰癌瘤，如，例如：外分泌胰癌瘤)、結腸癌(例如：結腸直腸癌瘤，如，例如：結腸腺癌瘤與結腸腺瘤)、攝護腺癌包括前進式疾病、類淋巴球之造血性腫瘤(例如：急性淋巴球性白血病、B-細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma))、骨髓性白血病(例如：急性骨髓性白血病(AML))、甲狀腺濾泡癌、脊髓發育不良症候群(MDS)、間質性腫瘤(例如：纖維肉瘤與橫紋肌肉瘤)、黑色素瘤、惡性畸胎瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤、良性皮膚腫瘤(例如：角化棘皮瘤)、乳癌瘤(例如：前進式乳癌)、腎癌瘤、卵巢癌瘤、膀胱癌瘤、與上皮癌瘤。

根據本發明化合物可用於其他醫療目的，例如：

a)在治療癌症之腫瘤放射法之前、期間或之後投與根據本發明化合物，使腫瘤對放射療法產生敏化作用；

b)治療關節病變與骨病變病症，如：類風濕關節炎、

五、發明說明 (31)

骨關節炎、幼年型關節炎、痛風、多關節炎、乾癱性關節炎、僵直性脊柱炎與全身性紅斑狼瘡；

c)抑制平滑肌細胞增生，包括血管增生性病變、動脈粥樣硬化及術後再狹窄；

- 5 d)治療炎症與皮膚病，如：潰瘍性結腸炎、克隆氏症、過敏性鼻炎、移植物對抗宿主疾病、結膜炎、氣喘、ARDS、貝希特氏症(Behcets disease)、移植排斥、蕁麻疹、過敏性皮膚炎、局部性脫髮、硬皮症、疹病、濕疹、皮肌炎、痤瘡、糖尿病、全身性紅斑狼瘡、川崎氏症、多發性硬化、
- 10 肺氣腫、囊性纖維變性與慢性支氣管炎；

e)治療子宮內膜異位症、子宮纖維瘤、功能障礙性子宮出血及子宮內膜增生；

f)治療眼睛血管形成，包括影響視網膜與脈絡膜血管之血管病變；

- 15 g)治療心功能障礙；

h)抑制免疫壓抑性病變，如：治療 HIV 感染；

i)治療腎功能障礙；

j)壓抑內分泌病變；

k)抑制生糖作用異常之功能障礙；

- 20 l)治療神經病變，例如：巴金森氏症或造成認知異常之神經病變，例如：阿茲海默氏症或與聚麩醯胺病變有關之神經元疾病；

m)抑制神經肌肉病變，例如：肌萎縮性側索硬化；

n)治療脊柱肌肉萎縮；

五、發明說明 (32)

o)治療其他可因加強基因表現而治療之其他病變；

p)加強基因療法。

因此，本發明揭示以式(I)化合物作為醫藥之用途及以式(I)化合物製造醫藥供治療上述一種或多種病症之用途。

5 式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸加成鹽及立體異構型基於其可用於生物檢體中，檢測或判別 HDAC，而具有有價值之診斷性質，其包括檢測或測定有標記之化合物與 HDAC 之間所形成之錯合物。

該檢測或判別法可使用標記如：放射性同位素、酵素、
10 螢光物質、發光物質，等等之標記試劑之化合物。放射性同位素實例包括 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^3H 與 ^{14}C 。酵素之檢測法通常與適當受質共軛後，再催化可檢測之反應。其實例包括例如： β -半乳糖苷酶、 β -葡糖苷酶、鹼性磷酸酶、過氧化酶與蘋果酸脫氫酶，以辣根過氧化酶較佳。發光物質包括例
15 如：魯米諾(luminol)及魯米諾衍生物、螢光素、多管水母素(aequorin)與螢光素酶。

生物樣本之定義為體組織或體液。體液實例為腦脊髓液、血液、血漿、血清、尿液、痰、唾液，等等。

就其實用之醫藥性質而言，本化合物可製成不同投藥
20 用之醫藥形式。

為了製備本發明之醫藥組合物，使用有效量之鹼或酸加成鹽型特定化合物作為活性成分，與醫藥上可接受之載劑均勻混合，該載劑可呈多種不同形式，端賴所需投藥製劑型式而定。此等醫藥組合物最好呈適合例如：經口、直

五、發明說明 (33)

腸、經皮膚投藥或非經腸式注射用之單位劑型。例如：製備口服劑型組合物時，任何常用之醫藥介質均可使用，如，例如：水、甘醇、油類、醇類，等等，可用於製備口服液體製劑，如：懸浮液、糖漿、醃劑與溶液；或固態載劑如：澱粉、糖類、高嶺土、潤滑劑、結合劑、崩解劑，等等，可用於製備散劑、丸劑、膠囊、與錠劑。

由於錠劑與膠囊方便投藥，因此代表最有利之口服單位劑型，此時當然使用固態醫藥載劑。非經腸式組合物中之載劑通常包括無菌水，至少佔絕大部份，但亦可包含其他成份，例如：有助於溶解之成份。例如：可製備注射液，其中載劑則包括生理食鹽水溶液、葡萄糖溶液或生理食鹽水與葡萄糖溶液之混合物。亦可製備注射用懸浮液，此時則可使用適當液態載劑、懸浮劑，等等。適合經皮膚投藥之組合物中，載劑可視需要包含滲透加強劑及/或合適濕化劑，可視需要與任何性質之少量合適添加物組合，該添加物不可對皮膚引起顯著之不良效應。此等添加物可促進投藥至皮膚及/或可能有助於製備所需組合物。此等組合物可依多種方法投藥，例如：呈穿皮式貼布、滴劑、或油膏。

上述醫藥組合物特別有利於調配形成方便投藥且劑量均一之單位劑型。本說明書與申請專利範圍所使用之單位劑型指物理性分離之單位劑量，各單位包含經計算可產生所需醫療效果之預定量活性成分，與所需之醫藥載劑組合。此等單位劑型實例為錠劑(包括有畫線或有包衣之錠劑)、膠囊、丸劑、散劑包、扁囊片、注射用溶液或懸浮液、

五、發明說明 (34)

茶匙劑、湯匙劑，等等，及其多重劑量組合。

熟諳相關技藝之人士很容易即可由下文出示之試驗結果決定有效量。通常，醫療有效量為每公斤體重 0.005 毫克至 100 毫克，特定言之每公斤體重 0.005 毫克至 10 毫克。

- 5 可以在一天內將所需劑量分成 2、3、4 或更多個小劑量，在適當間隔時間下投藥。該小劑量可調配成單位劑型，例如：每單位劑型包含 0.5 至 500 毫克，特定言之 10 至 500 毫克活性成分。

- 10 本發明另一方面，提出一種含 HDAC-抑制劑與另一種抗癌劑之組合，尤其用為醫藥，更明確言之，用於治療癌症或相關疾病。

治療上述病症時，本發明化合物宜用於與一種或多種其他醫藥劑組合，更特定言之，與其他抗癌劑組合。抗癌劑之實例為：

- 15 - 鉑配位化合物，例如：順氯鉑 (cisplatin)、卡鉑 (carboplatin) 或草酸鉑 (oxalyplatin)
- 紫杉烷化合物，例如：帕尼特西 (paclitaxel) 或朵希特西 (docetaxel)；
- 20 - 拓撲異構酶 I 抑制劑，如：喜樹鹼化合物，例如：抑特康 (irinotecan) 或托普特康 (topotecan)；
- 拓撲異構酶 II 抑制劑，如：抗腫瘤鬼臼毒素衍生物，例如：抑托泊苷 (etoposide) 或登尼泊苷 (teniposide)；
- 抗腫瘤長春花植物鹼，例如：長春花鹼、長春新鹼或長春瑞賓 (vinorelbine)；

五、發明說明 (35)

- 抗腫瘤核苷衍生物，例如：5-氟尿嘧啶、真希嗒本(gemcitabine)或卡希嗒本(capecitabine)；
- 烷化劑，如：氮芥或亞硝基脲，例如：環磷醯胺、苯丁酸氮芥、卡莫司汀(carmustin)或洛莫司汀(lomustin)；
- 5 - 抗腫瘤蒽環素衍生物，例如：道諾紅菌素(daunorubicin)、道索紅菌素(doxorubicin)、依道紅菌素(idarubicin)或米托蒽昆(mitoxantrone)；
- HER2 抗體，例如：塔茲美布(trastuzumab)；
- 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調控劑，例如：
10 塔莫希芬(tamoxifen)、妥洛米芬(toremifene)、特洛希芬(droloxifene)、法洛得斯(faslodex)或拉洛希芬(raloxifene)；
- 芳構酶抑制劑，如：抑美斯坦(exemestane)、安斯特唑(anastrozole)、樂特唑(letrozole)與弗洛唑(vorozole)；
- 分化劑，如：類視黃素、維生素 D 與視黃酸代謝阻斷劑
15 (RAMBA)，例如：異維甲酸(accutane)；
- DNA 甲基轉化酶抑制劑，例如：阿扎胞苷(azacytidine)；
- 激酶抑制劑，例如：黃吡朵(flavoperidol)、抑麻特本(imatinib)甲磺酸鹽或吉菲特本(gefitinib)；
- 法呢基轉化酶抑制劑；或
- 20 - 其他 HDAC 抑制劑。

"鉑配位化合物"一詞在本文中指可抑制任何腫瘤細胞生長之鉑配位化合物，其可提供離子形式之鉑。

"紫杉烷化合物"一詞指具有紫杉烷環系且與某些紫杉類(Taxus)樹木之萃出物相關或其所衍生之化合物。

五、發明說明 (36)

"拓樸異構酶抑制劑"一詞係指可於真核生物細胞中改變 DNA 拓樸結構之酵素。其對細胞重要功能及細胞增生具有重要性。真核生物細胞中有兩類拓樸異構酶，亦即 I 型與 II 型。拓樸異構酶 I 為一種分子量約 100,000 之單體酵素。該酵素會結合 DNA，引進一個暫時性單股裂口，打開雙螺旋(或使之解開)，然後先使裂口封合後，再自 DNA 股上解離。拓樸異構酶 II 之作用機制類似，其涉及引進 DNA 股裂口或形成游離基。

"喜樹鹼化合物"係指與喜樹鹼母化合物有關或其所衍生之化合物，其係衍生自中國樹種 *Camptothecin acuminata* 及印度樹種 *Nothapodytes foetida* 之不可溶於水之植物鹼。

"鬼白毒素化合物"一詞指與自剝度比爾謨(*mandrake*)植物萃出之鬼白毒素母化合物有關或其所衍生之化合物。

"抗腫瘤長春花植物鹼"一詞指與自長春花(*Vinca rosea*)植物之萃出物有關或其所衍生之化合物。

"烷化劑"一詞包括一類共同特色為在生理條件下有能力提供烷基給具有生物活性之大分子如：DNA 之化學劑。大多數之較重要製劑如：氮芥及亞硝基脲中之活性烷化部份基團係於活體內複雜之降解反應(其中有些為酵素反應)之後產生。烷化劑之最重要醫藥作用為特別在 DNA 合成與細胞分裂過程中干擾與細胞增生有關之基本機制。烷化劑在快速增生組織中干擾 DNA 功能與整合性之能力可作為其醫療用途及其多種毒性之基礎。

"抗腫瘤蔥環素衍生物"一詞包括得自波賽鏈黴菌

五、發明說明 (37)

(Strep. peuticus var. caesius)之抗生素及其衍生物，其特徵在於具有一個四環素環結構，利用糖苷鍵連接一種罕見糖：道諾糖胺(daunosamine)。

5 已知原發性乳癌瘤中人類上皮生長因子受體 2 蛋白質 (HER2)之擴增作用與某些患者之臨床預後結果不佳有相關性。塔茲美布(trastuzumab)為一種高度純化之重組 DNA-衍生之擬人化單株 IgG1- κ 抗體，其與 HER2 受體之細胞外功能部位具有高度專一結合性。

10 許多乳癌有雌激素受體，且此等腫瘤之生長可受到雌激素刺激。"雌激素受體拮抗劑"及"選擇性雌激素受體調控劑"係指與雌激素受體(ER)結合之雌二醇之競爭性抑制劑。選擇性雌激素受體調控劑與 ER 結合時，會誘發受體之三度空間形狀改變，抑制其與 DNA 上雌激素反應元素(ERE)之結合。

15 停經後婦女之循環雌激素主要來源為腎上腺與卵巢雄激素(雄烯二醇與辜固酮)經由周邊組織中芳構酶酵素轉化成雌激素(雌固酮與雌二醇)。經由抑制芳構酶或去活化作用消耗雌激素之作法可有效且選擇性治療停經後某些與激素相關之乳癌患者。

20 "抗雌激素劑"一詞不僅包括雌激素受體拮抗劑與選擇性雌激素受體調控劑，而且包括如上述芳構酶抑制劑。

"分化劑"一詞包括可依不同方式抑制細胞增生及誘發分化之化合物。已知維生素 D 與類視黃素在調節多種正常及惡性細胞型態之生長與分化上扮演重要角色。視黃酸代

五、發明說明 (38)

謝作用阻斷劑(RAMBA's)藉由抑制細胞色素 P450-所媒介之視黃酸分解代謝作用而提高內因性視黃酸含量。

DNA 之甲基化反應變化為人體贅生瘤最常見之異常現象。特定基因之發動子中過度甲基化通常與所涉及之基因失去活性有關。"DNA 甲基轉化酶抑制劑"一詞指透過 DNA 甲基轉化酶之醫藥抑制作用發揮作用及使腫瘤抑制基因表現再度活化之化合物。

"激酶抑制劑"一詞包括涉及細胞循環發展及計畫性細胞死亡(細胞凋亡)之激酶之強力抑制劑。

10 "法呢基轉化酶抑制劑"一詞指其設計用於防止 Ras 及其他細胞內蛋白質之法呢基化反應之化合物。已知其可影響惡性細胞增生與存活。

"其他 HDAC 抑制劑"一詞包括(但不限於)：

- 15 - 短鏈脂肪酸，例如：丁酸酯、4-苯基丁酸酯或 2-丙基戊酸；
- 異羧酸，例如：辛二醯基替苯胺異羧酸(SAHA)、雙芳基異羧酸酯 A-161906、雙環芳基-N-羧基羧醯胺、焦醯胺(pyroxamide)、CG-1521、PDX-101、磺醯胺異羧酸、LAQ-824、三克定 A(trichostatin A)(TSA)、歐色弗丁 20 (oxamflatin)、史克塔(scriptaid)、間羧基肉桂酸雙異羧酸或查布辛素(trapoxin)-異羧酸類似物；
- 環狀四肽，例如：查布辛素、阿狄辛(apidicin)或狄希肽(depsipeptide)；
- 苯醯胺，例如：MS-275 或 CI-994，或

五、發明說明 (39)

- 狄普特辛(depudecin)。

治療癌症之根據本發明化合物可配合放射療法，依上述投與患者。放射療法指離子線照射，特定言之指迦瑪射線，尤指由直線加速器發射者或由現在常用之放射核種發射者。使用放射核種照射腫瘤之方法可外用或內服。

本發明亦有關於抗癌劑與根據本發明 HDAC 抑制劑之根據本發明之組合。

本發明亦有關於根據本發明之組合於例如：抑制腫瘤細胞生長之醫療法上之用途。

10 本發明亦有關於根據本發明之組合於抑制腫瘤細胞生長上之用途。

本發明亦有關於一種於人體中抑制腫瘤細胞生長之方法，其包括對該個體投與有效量之根據本發明之組合。

15 本發明亦提供一種抑制異常細胞(包括轉形細胞)生長之方法，其係投與有效量之根據本發明之組合。

20 其他醫藥劑與 HDAC 抑制劑可同時(例如：分開或呈單一組合物)或按任何次序投藥。後項作法中，兩種化合物將在同一時期投藥，其用量與方式應足以確保達成有利或增效之效用。咸了解，該組合中各成分之較佳投藥法與投藥順序及個別劑量與療程將依所投與特定之其他醫藥劑及 HDAC 抑制劑、其投藥途徑、所治療之特定腫瘤及所治療之特定宿主而定。最佳投藥方法及順序及劑量與療程很容易由熟諳相關技藝之人士使用常用方法，依據本文中所示之資料即可決定。

五、發明說明 (40)

鉑配位化合物之合宜投藥劑量為每平方米體表面積使用 1 至 500 毫克(mg/m^2)，例如：50 至 400 mg/m^2 ，特定言之，每個療程之順氯鉑(cisplatin)劑量為約 75 mg/m^2 ，卡鉑(carboplatin)劑量為約 300 mg/m^2 。

- 5 紫杉烷化合物之合宜投藥劑量為每平方米體表面積使用 50 至 400 毫克(mg/m^2)，例如：75 至 250 mg/m^2 ，特定言之，每個療程之帕尼特西(paclitaxel)劑量為約 175 至 250 mg/m^2 ，及朵希特西(docetaxel)之劑量為約 75 至 150 mg/m^2 。

- 10 喜樹鹼化合物之合宜投藥劑量為每平方米體表面積使用 0.1 至 400 毫克(mg/m^2)，例如：1 至 300 mg/m^2 ，特定言之，每個療程之抑特康(irinotecan)劑量為約 100 至 350 mg/m^2 ，托普特康(topotecan)劑量為約 1 至 2 mg/m^2 。

- 15 抗腫瘤鬼臼毒素衍生物之合宜投藥劑量為每平方米體表面積使用 30 至 300 毫克(mg/m^2)，例如：50 至 250 mg/m^2 ，特定言之，每個療程之抑托泊苷(etoposide)劑量為約 35 至 100 mg/m^2 ，登尼泊苷(teniposide)劑量為約 50 至 250 mg/m^2 。

- 20 抗腫瘤長春花植物鹼之合宜投藥劑量為每平方米體表面積使用 2 至 30 毫克(mg/m^2)，特定言之，每個療程之長春花鹼劑量為約 3 至 12 mg/m^2 ，長春新鹼劑量為約 1 至 2 mg/m^2 ，長春瑞賓(vinorelbine)劑量為約 10 至 30 mg/m^2 。

抗腫瘤核苷衍生物之合宜投藥劑量為每平方米體表面積使用 200 至 2500 毫克(mg/m^2)，例如：700 至 1500 mg/m^2 ，特定言之，每個療程之 5-FU 劑量為 200 至 500 mg/m^2 ，真希塔本(gemcitabine)劑量為約 800 至 1200 mg/m^2 ，卡希塔本

五、發明說明 (41)

(capecitabine)劑量為約 1000 至 2500 mg/m²。

烷化劑，如：氮芥或亞硝基脲之合宜投藥劑量為每平方米體表面積使用 100 至 500 毫克(mg/m²)，例如：120 至 200 mg/m²，特定言之，每個療程之環磷醯胺劑量為約 100 5 至 500 mg/m²，苯丁酸氮芥劑量為約 0.1 至 0.2 mg/m²，卡莫司汀(carmustin)劑量為約 150 至 200 mg/m²，洛莫司汀(lomustin)劑量為約 100 至 150 mg/m²。

抗腫瘤蔥環素衍生物之合宜投藥劑量為每平方米體表面積使用 10 至 75 毫克(mg/m²)，例如：15 至 60 mg/m²，特定言之，每個療程之道諾紅菌素(daunorubicin)劑量為約 40 10 至 75 mg/m²，道索紅菌素(doxorubicin)劑量為約 25 至 45 mg/m²，依道紅菌素(idarubicin)劑量為約 10 至 15 mg/m²。

塔茲美布(trastuzumab)之合宜投藥劑量為每平方米體表面積使用 1 至 5 毫克(mg/m²)，特定言之，每個療程劑量 15 為 2 至 4mg/m²。

抗雌激素劑之合宜投藥劑量為每天使用約 1 至 100 毫克，依所使用之特定藥劑及所治療病症而定。塔莫希芬(tamoxifen)之合宜口服劑量為一天服用兩次 5 至 50 毫克，較佳為 10 至 20 毫克，持續治療一段足夠時間，以達成及 20 維持醫療效果。妥洛米芬(toremifene)之合宜口服劑量為一天服用一次約 60 毫克，持續治療一段足夠時間，以達成及維持醫療效果。安斯特唑(anastrozole)之合宜口服劑量為一天服用一次約 1 毫克。特洛希芬(droloxifene)之合宜口服劑量為一天服用一次約 20-100 毫克。拉洛希芬(raloxifene)之

五、發明說明 (42)

合宜口服劑量為一天服用一次約 60 毫克。抑美斯坦 (exemestane) 之合宜口服劑量為一天服用一次約 25 毫克。

此等劑量可以每個療程投藥例如：一次、兩次或多次，可以每 7、14、21 或 28 天重覆一次。

5 就其有用之醫藥性質而言，根據本發明之組合中之成分(亦即其他醫藥劑與 HDAC 抑制劑)可調配成各種不同投藥用醫藥型式。各成分可於分開之醫藥組合物中分開調配，或於單一醫藥組合物中同時含有兩種成分。

10 因此本發明亦有關包含其他醫藥劑與 HDAC 抑制劑及一種或多種醫藥用載劑之醫藥組合物。

本發明亦有關呈醫藥組合物型式之根據本發明之組合，其包含抗癌劑與根據本發明 HDAC 抑制劑及一種或多種醫藥用載劑。

15 本發明亦有關以根據本發明之組合於製造抑制腫瘤細胞生長之醫藥組合物上之用途。

本發明亦有關一種產品，其包含根據本發明 HDAC 抑制劑作為第一種活性成分，及包含抗癌劑作為第二種活性成分，形成組合製劑，供同時、分開或順序用於治療癌症患者。

20

實驗部份

下列實例係供說明用。

下文中，"BINAP"指 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘，"BSA"指牛血清白蛋白，"DCM"指二氯甲烷，"DIC"指二異

五、發明說明 (43)

丙基碳化二亞胺，"DIEA"指二異丙基乙胺，"DIPE"指二異丙基醚，"DMAP"指二甲胺基吡啶，"DMF"指二甲基甲醯胺，"EDC"指 N'-(乙基碳化二亞胺醯基)-N,N-二甲基-1,3-丙二胺單鹽酸鹽，"DMSO"指二甲亞砜，"EtOAc"指乙酸乙酯，
5 "Hepes"指 4-(2-羥乙基)-1-六氫吡啶-乙磺酸，"iPrOH"指異丙醇，"HOBT"指 1-羥基-1H-苯並三唑，"MeOH"指甲醇，"EtOH"指乙醇，"NMP"指 N-甲基吡咯啉酮，"TEA"指三乙胺，"TFA"指三氟乙酸，"TIS"指三異丙基矽烷，"THF"指四氫呋喃，"THP"指四氫吡喃基。

10

A. 中間物之製法

實例 A1

a) 於 10°C 下，添加 TEA(0.088 mol, 12.4 ml)至於氮氣流下，含 4-胺基-1-六氫吡啶羧酸乙酯(0.044 mol, 7.6g)之 DCM
15 (100 ml) 溶液中。滴加含 2-萘磺醯氯(0.044 mol)之 DCM(50 ml)溶液。混合物於 10°C 下攪拌 1 小時 30 分鐘，倒至冰水中，以 DCM 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質溶於乙醚中，過濾沉澱及乾燥，產生 13.8g 4-[(2-萘磺醯基)胺基]-1-六氫吡啶羧酸乙酯，
20 熔點 128°C，中間物 1。

b) 取含中間物 1(0.072 mol)之 HCl 12N (290ml)混合物攪拌及回流 48 小時，然後冷卻至室溫，倒至冰水中，經 NH₄OH 鹼化。過濾沉澱，依序以水與乙醚洗滌，乾燥，產生 15.78g (76%) N-4-六氫吡啶基-2-萘磺醯胺，熔點 172°C，中間物 2。

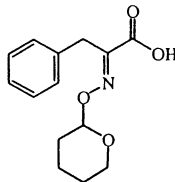
五、發明說明 (44)

- c) 於室溫下，分批添加 NaH 60% (0.0066 mol) 至於氮氣流下，含中間物 2 (0.0033 mol) 之 THF (10 ml) 溶液中。混合物於室溫下攪拌 1 小時，然後冷卻至 0°C。快速滴加含 2-(甲磺醯基)-5-嘧啶羧酸乙酯 (0.0043 mol) 之 THF (8 ml) 溶液。混合物於室溫下攪拌 2 小時，倒至冰水中，以 EtOAc 萃取。分離有機層，脫水 (MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質 (1.64g) 自 CH₃OH/乙醚中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 0.925g (63%) 2-[4-[(2-萘磺醯基)胺基]-1-六氫吡啶基]-5-嘧啶羧酸乙酯，中間物 3。
- 5
- d) 取含中間物 3 (0.0021 mol) 與氫氧化鉀 (0.0084 mol) 之乙醇 (20 ml) 混合物攪拌及回流一夜，然後冷卻至室溫，倒至冰水中，以 HCl 3N 酸化。濾出沉澱及乾燥，產生 0.66g (76%) 2-[4-[(2-萘磺醯基)胺基]-1-六氫吡啶基]-5-嘧啶羧酸，熔點 > 260°C，中間物 4。
- 10
- e) 於室溫下添加 TEA (0.0019 mol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基-碳化二亞胺鹽酸鹽 (0.0019 mol)、1-羥基苯並三唑 (0.0019 mol) 與 O-(四氫-2H-吡喃-2-基)-羥基胺 (0.0019 mol) 至於氮氣流下，含中間物 4 (0.0014 mol) 之 DCM/THF 50/50 (20 ml) 溶液中。混合物於室溫下攪拌 24 小時，倒至冰水中。添加 DCM。過濾沉澱，以水洗滌及乾燥，產生 0.261g (34%) 2-[4-[(2-萘磺醯基)胺基]-1-六氫吡啶基]-7N-[(四氫-2H-吡喃-2-基)氧]-5-嘧啶羧醯胺，熔點 226°C，中間物 5。
- 20

五、發明說明 (45)

實例 A2

a) 中間物 6 之製法



5

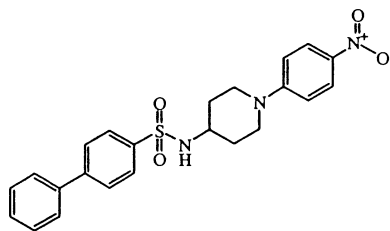
中間物 6

於室溫下，添加 O-(四氫-2H-吡喃-2-基)-羥基胺(0.0085 mol)至含 α -氧代-苯丙酸(0.0078 mol)之吡啶(12 ml)與 EtOH (23 ml)混合物中。混合物於室溫下攪拌 1 小時。蒸發溶劑至乾。殘質(2.6g)經矽膠管柱層析法純化(15-40 μ m)(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 85/15/1 70/30/3)。收集純溶離份，蒸發溶劑，產生 1.7g (83%)中間物 6。

10

b) 中間物 7 之製法

15



20

中間物 7

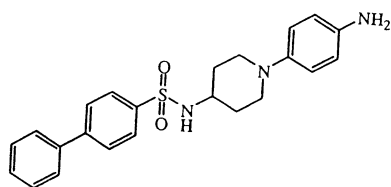
於 5°C 下添加 [1,1'-聯苯基]-4-磺醯氯(0.0085 mol)至於氮氣流下，含 1-(4-硝基苯基)-4-六氫吡啶胺(0.0071 mol)與 TEA(0.0085 mol)之 DCM(15ml)混合物中。混合物於室溫下攪拌 18 小時。添加 K₂CO₃ 10%。以 DCM 萃取混合物，分

五、發明說明 (46)

離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑至乾，產生 4.1g (>100%)中間物 7。

c) 中間物 8 之製法

5

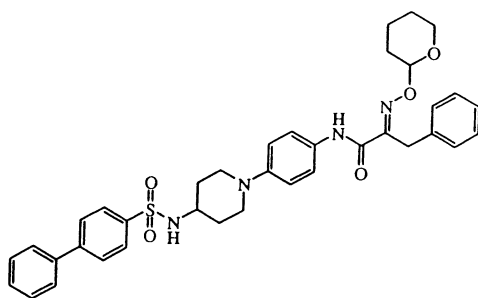


中間物 8

於室溫下添加氯化鈦(0.0568 mol)至含中間物 7
10 (0.0071 mol)之 THF (140 ml)混合物中。混合物於室溫下攪拌 18 小時，倒至冰上，以 NaOH 3N 鹼化，以 DCM 萃取，經寅式鹽過濾。分離有機層，脫水(MgS₄)，過濾，蒸發溶劑至乾。殘質溶於乙醚中。濾出沉澱及乾燥，產生 0.9g (31%) 中間物 8，熔點 200°C。

15 d) 中間物 9 之製法

20



中間物 9

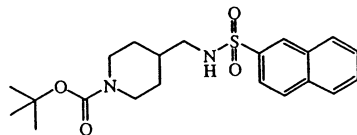
添加 EDC(0.0012 mol)至於氮氣流下，含中間物 8
(0.0009 mol)、中間物 6(0.0012 mol)與 HOBT(0.0012 mol)之

五、發明說明 (47)

混合物中。混合物於室溫下攪拌 18 小時。添加 K_2CO_3 10%。混合物經 DCM 萃取。分離有機層，脫水($MgSO_4$)，過濾，蒸發溶劑至乾。殘質(0.94 g)經矽膠管柱層析法純化(15-40 μm)(溶離液： $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98.5/1.5/0.1)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質(0.5g, 78%)自 CH_3CN /乙醚中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 0.426g (66%)中間物 9，熔點 $190^\circ C$ 。

實例 A3a)中間物 10 之製法

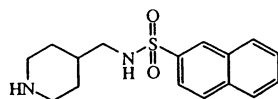
10



中間物 10

於 $0^\circ C$ 下添加含 2-萘磺醯氯(0.015 mol)之 DCM(30ml)溶液至於氮氣流下，含 4-(胺基甲基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(0.014 mol)與 TEA(0.022 mol)之 DCM(30ml)溶液中。混合物於室溫下攪拌一夜，倒至冰水中，以 DCM 萃取。有機層經 K_2CO_3 10%洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾，蒸發溶劑。殘質(6g)自乙醚中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 4.8g(84%)中間物 10，熔點 $148^\circ C$ 。

20

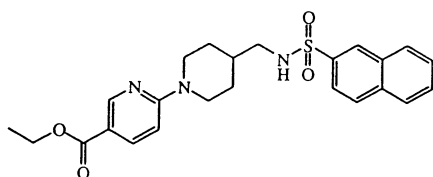
b)中間物 11 之製法

中間物 11

25

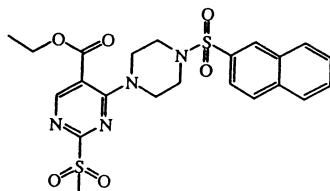
五、發明說明 (48)

取含中間物 10(0.0114 mol)之 HCl 3N(50ml) 與 THF(10ml)混合物於 80°C 下攪拌 12 小時，倒至冰水中，經 NH₄OH 鹼化，以 DCM 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑，產生 2.6g(74%)中間物 11，熔點 160°C。

5 c)中間物 12 之製法

10 中間物 12

於 0°C 下，分批添加氫化鈉 60%(0.0098 mol)至於氮氣流下，含中間物 11(0.0049 mol)之 DMF(20 ml)混合物中。混合物於室溫下攪拌 1 小時。添加含 6-氯-3-吡啶羧酸乙酯 (0.0064 mol)之 DMF(10 ml)溶液。混合物於 80°C 下攪拌 12 小時，然後冷卻，倒至冰水中，於室溫下攪拌 1 小時。過濾沉澱，依序以水與乙醚洗滌，及乾燥，產生 1.2g (54%) 中間物 12，熔點 172°C。

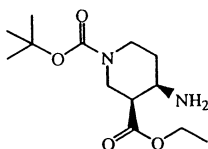
實例 A420 中間物 13 之製法

25 中間物 13

五、發明說明 (49)

於室溫下分批添加氫化鈉 60% (0.015 mol)至含 1-(2-茶
 磺醯基)-六氫吡啶(0.0075 mol)之 THF(35 ml)混合物中。混
 合物於室溫與氮氣流下，攪拌 1 小時 30 分鐘。滴加含 4-
 5 氯-2-(甲磺醯基)-5-嘧啶羧酸乙酯(0.0098 mol)之 THF(35ml)
 溶液。混合物於室溫下攪拌 3 小時 30 分鐘，倒至冰水中，
 以 EtOAc 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發
 溶劑。殘質(4.6g)經矽膠管柱層析法純化(15-40 μm)(溶離
 液：環己烷/EtOAc 80/20 至 20/80)。收集純溶離份，蒸發溶
 劑，產生 0.9g (24%)中間物 13，熔點 80°C。

10

實例 A5a)中間物 14 之製法

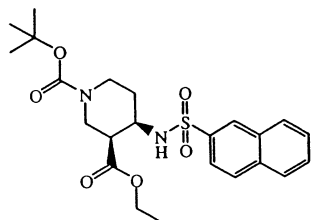
CIS

中間物 14

取含 4-氧代-1,3-六氫吡啶二羧酸 1-(1,1-二甲基乙基)3-
 乙酯(0.02 mol)、苯甲胺(0.022 mol)與 Pd/C (lg)之 EtOH(100
 20 ml)混合物於 50°C 與 3 巴壓力下氫化 48 小時，然後經寅式
 鹽過濾。濾液蒸發至乾。殘質(5.9g)經矽膠管柱層析法純化
 (15-40 μm)(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 93/7/0.5)。收集
 純溶離份，蒸發溶劑，產生 2.6g (48%)中間物 14 (CIS)。

b)中間物 15 之製法

五、發明說明 (50)



5

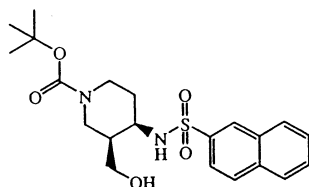
CIS

中間物 15

於 5°C 下添加含 2-萘磺醯氯(0.0105 mol)之 DCM(10 ml) 溶液至含中間物 14(0.0095 mol)與 TEA(0.0134 mol)之 DCM(30 ml)混合物中。混合物於室溫下攪拌一夜，倒至 K₂CO₃10%中，以 DCM 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑至乾，產生 5.1 g (>100%)中間物 15(CIS)。此產物直接用於下一個反應。

c) 中間物 16 之製法

15



CIS

中間物 16

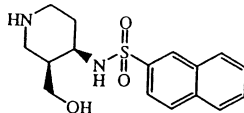
20 於 0°C 下，滴加含中間物 15 (0.0089 mol)之 THF(40 ml) 溶液至於氮氣流下，含四氫鋁酸(l-)鋰(0.0098 mol)之 THF(40 ml)混合物中。混合物攪拌 2 小時。依序添加 EtOAc 與冷水。混合物經 EtOAc 萃取，經寅式鹽過濾。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑至乾。殘質(3.6 g)自 DIPE

五、發明說明 (51)

中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 2.6 g (71%) 中間物 16(CIS)，
熔點 190°C。

d) 中間物 17 之製法

5



CIS

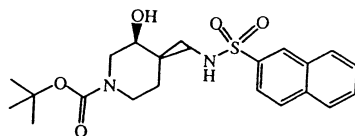
中間物 17

取含中間物 16(0.0061 mol)之 HCl/iPrOH(50 ml)混合物
於 50°C 下攪拌 8 小時。過濾沉澱，以乙醚洗滌及乾燥，產
生 1.6g (73%) 中間物 17(CIS)，熔點 206°C。

實例 A6

a) 中間物 18 之製法

15



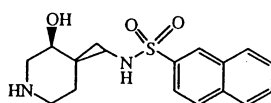
(3S-反式)

中間物 18

於 0°C 下，滴加含 2-萘磺醯氯(0.016 mol)之 DCM(40ml)
溶液至氮氣流下，含(3S-反式)-4-(胺基甲基)-3-羥基-1-六氫
吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯 α -羥基苯乙酸鹽(1:1)(0.013 mol)
與 TEA(0.04 mol)之 DCM(100 ml)混合物中。使混合物回升
室溫，攪拌一夜，倒至冰水中，以 DCM 萃取。有機層經

五、發明說明 (52)

K_2CO_3 10% 洗滌，脫水 ($MgSO_4$)，過濾，蒸發溶劑，殘質 (5.5g) 自 $CH_3CN/DIPE$ 中結晶。濾出沉澱及乾燥，取一部份 (1g) 殘質 (4.4g, 80%) 於熱 CH_3CN 中結晶。過濾沉澱，以乙醚洗滌，乾燥，產生 0.3g 中間物 18 (3S-反式)，熔點 $160^\circ C$ 。

5 b) 中間物 19 之製法

(3S-反式)

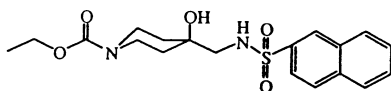
10

中間物 19

於 $0^\circ C$ 下添加 $HCl/iPrOH$ (15 ml) 至含中間物 18 (0.0036 mol) 之 $iPrOH$ (20ml) 混合物中。使混合物回升室溫，攪拌，蒸發溶劑。添加冰與水。有機層經 NH_4OH 鹼化。過濾沉澱，以乙醚洗滌及乾燥，產生 0.9g (78%) 中間物 19 (3S-反式)，

15 熔點 $200^\circ C$ 。實例 A7a) 中間物 20 之製法

20



中間物 20

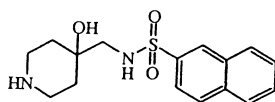
於 $0^\circ C$ 下，滴加含 2-萘磺醯氯 (0.0238 mol) 之 DCM (40ml) 溶液至含 4-(胺基甲基)-4-羥基-1-六氫吡啶羧酸乙酯 (0.0198

五、發明說明 (53)

mol)與 TEA (0.036 mol)之 DCM(100 ml)混合物中。使混合物回升室溫一夜，倒至冰水中，以 DCM 萃取。有機層經 K_2CO_3 10%鹼化，脫水($MgSO_4$)，過濾與蒸發溶劑。殘質(7.6g)自 $CH_3CN/DIPE$ 中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 6.2g(80%)

5 中間物 20，熔點 $145^\circ C$ 。

b)中間物 21 之製法



10

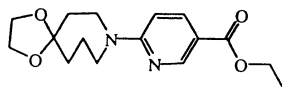
中間物 21

取含中間物 20(0.0076 mol)之 HCl 6N(50 ml)混合物攪拌與回流 72 小時，然後冷卻至室溫，蒸發溶劑。混合物經 NaOH 3N 鹼化。添加 EtOAc。混合物於室溫下攪拌一夜。濾出沉澱及乾燥，產生 2.5g(100%)中間物 21。

15

實例 A8

a)中間物 22 之製法



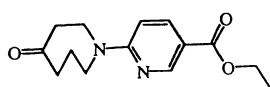
20

中間物 22

於 $5^\circ C$ 下，分批添加氫化鈉 60%之油溶液(0.024 mol)至於氮氣流下，含 1,4-二氧雜-8-氮雜螺環[4.6]十一碳烷(0.02 mol)之 DMF(30ml)混合物中。使混合物回升室溫，攪拌 30

五、發明說明 (54)

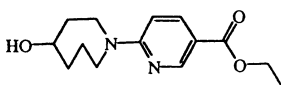
分鐘，添加 6-氯-3-吡啶羧酸乙酯(0.024 mol)。混合物於 90 °C 下攪拌 2 小時。加水。混合物經 EtOAc 萃取數次。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑至乾，產生 4.7 g (77%) 中間物 22。

5 b)中間物 23 之製法

中間物 23

- 10 取含中間物 22(0.0153 mol)之 HCl 3N(45ml)與 MeOH(20ml)混合物攪拌與回流 18 小時，倒至冰上，以 NH₄OH 鹼化，以 DCM 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑至乾。殘質(2.3g, 57%)經矽膠管柱層析法純化(15-35 μm)(溶離液：環己烷/ EtOAc 60/40)。收集純溶離份，蒸發溶劑，產生 1.1g(27%)中間物 23。

c)中間物 24 之製法

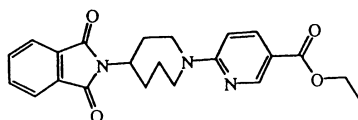


中間物 24

- 20 於 5°C 下，添加氫硼化鈉(0.0046 mol)至於氮氣流下，含中間物 23(0.0041 mol)之 MeOH(10ml)混合物中。混合物於室溫下攪拌 18 小時，加水。混合物經 DCM 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑至乾，產生 1.2g(100%)中間物 24。

五、發明說明 (55)

d) 中間物 25 之製法



5

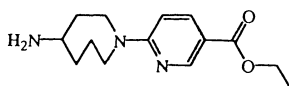
中間物 25

取含中間物 24(0.041 mol)、1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(0.0054 mol)與三苯基膦(0.0054 mol)之 THF(10ml)混合物於室溫與氮氣流下攪拌。滴加二氫烯二羧酸雙(1-甲基乙基)酯(0.0054 mol)。攪拌混合物 18 小時。添加 K_2CO_3 10%。混合物經 DCM 萃取。分離有機層，脫水($MgSO_4$)，過濾，蒸發溶劑至乾。殘質(4.6g)經矽膠管柱層析法純化(溶離液：環己烷/EtOAc 70/30；15-40 μm)。收集兩份溶離份，蒸發溶劑，產生 0.55g (33%) 中間物 25。

10

e) 中間物 26 之製法

15



中間物 26

添加胼單水合物(0.54ml)至含中間物 25(0.0014mol)之 EtOH (6ml)混合物中。混合物攪拌與回流 2 小時。添加飽和 NaCl。混合物經 DCM 萃取。分離有機層，脫水($MgSO_4$)，過濾，蒸發溶劑至乾，產生 0.4g(>100%) 中間物 26。

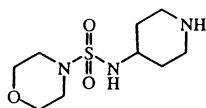
20

五、發明說明 (56)

實例 A9

中間物 37 之製法

5



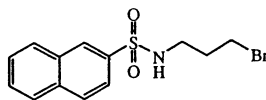
.HCl

中間物 37

添加碳化氯酸 1-氯乙酯(0.0088 mol)至含 N-[1-(苯基甲基)-4-六氫吡啶基]-4-嗎啉磺醯胺(0.0055 mol)之 1,2-二氯乙烷(20ml)混合物中。混合物攪拌與回流 18 小時。蒸發溶劑

10 至乾。殘質溶於 MeOH 中。混合物攪拌與回流一個週末。蒸發溶劑至乾。殘質自 EtOH/乙醚中結晶。濾出沉澱與乾燥，產生 0.95g (60%)中間物 37，熔點 240°C。

實例 A 10

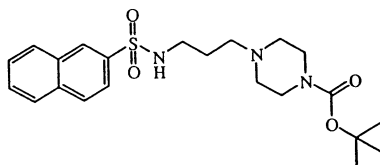
15 a)中間物 38 之製法

中間物 38

20 於 5°C 下，依序添加 TEA(0.03 mol)與 2-萘磺醯氯(0.01 mol)之 DCM(20 ml)溶液至於氮氣流下，含 3-溴-1-丙胺氫溴酸鹽(0.01 mol)之 DCM(25ml)溶液中。使混合物回升室溫，然後攪拌 2 小時，於 40°C 下蒸發溶劑至乾，產生 3.28 g (>100%)中間物 38。

五、發明說明 (57)

b) 中間物 39 之製法



5

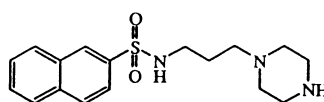
中間物 39

取含中間物 38(0.01 mol)、1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(0.011 mol)與碳酸鉀(0.03 mol)之乙腈(40ml)混合物於室溫下攪拌 18 小時。加水。混合物經 DCM 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑至乾。殘質 (5.1 g) 經矽膠管柱層析法純化 (15-40 μm) (溶離液：DCM/MeOH 98/2)。收集純溶離份與蒸發溶劑，產生 3.7g (85%) 中間物 39。

10

c) 中間物 40 之製法

15



.HCl

中間物 40

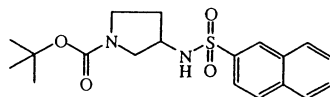
添加 HCl 3N(35ml)至含中間物 39 (0.0083 mol)之 THF (10ml)混合物中。混合物於室溫下攪拌 18 小時。蒸發溶劑至乾。殘質溶於 EtOH 中。蒸發溶劑至乾。殘質溶於乙醚中。濾出沉澱與乾燥，產生 2.8 g (91%)中間物 40.HCl，熔點：190°C。

20

五、發明說明 (58)

實例 A11a)中間物 41 之製法

5

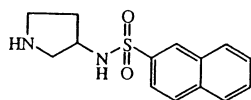


中間物 41

於 10°C 下，添加含 2-萘磺醯氯(0.043 mol)之 DCM(50ml) 溶液至於氮氣流下，含 3-胺基-1-吡咯啉羧酸 1,1-二甲基乙
 10 酯(0.041mol)與 TEA(0.0615 mol)之 DCM(200 ml)溶液中。 混合物於室溫下攪拌 4 小時，然後倒至冰水中，以 DCM 萃 取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質(46g) 經矽膠管柱層析法純化(20-45 μm)(溶離液：DCM/EtOAc 90/10 至 DCM/MeOH 95/5)。收集純溶離份，蒸發溶劑，產
 15 生 18 g (>100%)中間物 41。

b)中間物 42 之製法

20



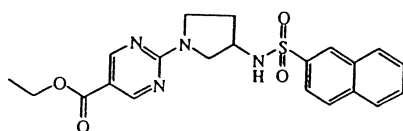
中間物 42

取含中間物 41(0.046 mol)之 HCl 3N (180ml)與 THF (45ml)混合物於 80°C 下攪拌一夜，然後冷卻至室溫，倒至 冰水中，以 NH₄OH 鹼化，以 DCM 萃取。分離有機層，脫 水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質(17g)自 DIPE 中結晶。

五、發明說明 (59)

濾出沉澱及乾燥，產生 9.33g (73%) 中間物 42，熔點 158°C。

c) 中間物 43 之製法



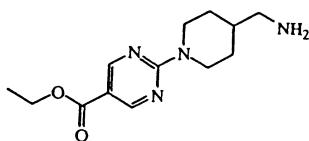
5

中間物 43

於 10°C 下，滴加含 2-(甲磺醯基)-5-嘓啶羧酸乙酯 (0.0195 mol) 之乙腈 (40 ml) 溶液至含中間物 42 (0.015 mol) 與碳酸鉀 (0.03 mol) 之乙腈 (100 ml) 溶液中。混合物於室溫下攪拌 1 小時 30 分鐘，倒至冰水中，以 DCM 萃取。分離有機層，脫水 (MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質 (7.64 g) 自 CH₃CN/乙醚中結晶。過濾沉澱，以乙醚洗滌及乾燥，產生 2.21g (35%) 中間物 43，熔點：180°C。

15 實例 A 12

中間物 44 之製法



20

中間物 44

於 10°C 下，滴加含 2-(甲磺醯基)-5-嘓啶羧酸乙酯 (0.0434 mol) 之乙腈 (100ml) 溶液至於氮氣流下，含 4-六氫吡啶甲胺 (0.0868 mol) 與碳酸鉀 (0.0434 mol) 之乙腈 (200ml) 溶液中。混合物於室溫下攪拌 2 小時，倒至冰水中，以 DCM

五、發明說明 (60)

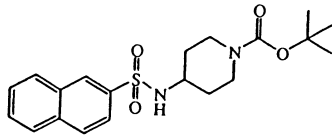
萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質(14.18 g)經矽膠管柱層析法純化(20-45 μm)(溶離：DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1 至 80/20/2)。收集純溶離份，蒸發溶劑，產生 3.7 g (32%)中間物 44。

5

實例 A 13

a)中間物 45 之製法

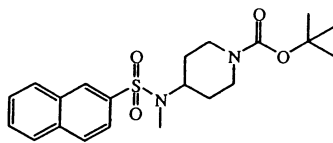
10



中間物 45

取含 4-胺基-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(0.025 mol)與 TEA (0.035 mol)之 DCM(30ml)混合物於 5°C 與氮氣流下攪拌。添加含 2-萘磺醯氯(0.0275 mol)之 DCM(20ml)溶液。混合物於室溫下攪拌 18 小時。加水。混合物經 DCM 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑至乾。殘質(11.6g)經矽膠管柱層析法純化(20-45 μm) (溶離液：DCM/MeOH 98/2)。收集純溶離份，蒸發溶劑，產生 7.5g (77%)中間物 45。

20 b)中間物 46 之製法



中間物 46

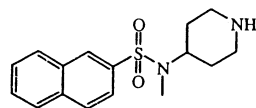
五、發明說明 (61)

於室溫下，分批添加氫化鈉 60%之油溶液(0.0033 mol) 至於氮氣流下，含中間物 45 (0.0028 mol)之 DMF(15ml)混合物中。混合物攪拌 1 小時。添加碘甲烷(0.0033 mol)。混合物於 80°C 下攪拌 3 小時。加水。以 EtOAc 萃取混合物。

- 5 分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑至乾。殘質(1.24g) 溶於乙腈中。混合物自 DIPE 中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 0.64g (56%)中間物 46，熔點 130°C。

c) 中間物 47 之製法

10



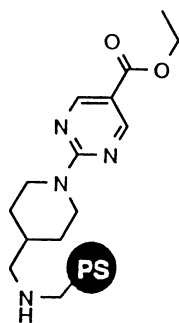
中間物 47

- 添加三氟乙酸(1.5 ml)至含中間物 46(0.0015 mol)之 DCM(15ml)溶液中。混合物於室溫下攪拌 48 小時，倒至冰與 NH₄OH 中，以 DCM 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，
- 15 過濾，蒸發溶劑至乾，產生 0.474g (100%)中間物 47。

實例 A 14

a) 中間物 48 之製法

20



25

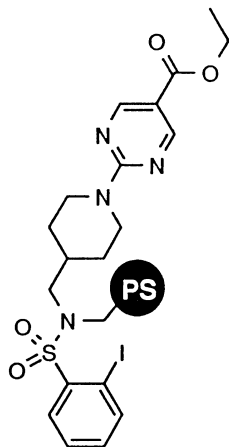
中間物 48

五、發明說明 (62)

取 2-(3,5-二甲氧基-4-甲醯基苯氧基)乙氧基甲基聚苯乙烯(1 mmol, 0.66 mmol/g, 1.515g, NovaBiochem, Cat. Nr. 01-64-0261)、中間物 44 (1 mmol)與異丙醇鈦(IV)(5 mmol)溶於 DCM(25 ml)中，此懸浮液振盪 1 小時。然後添加乙醯氧基氫硼化鈉(5 mmol)，所得反應混合物於周溫下振盪一夜。濾出樹脂，以 DCM (10ml)洗滌 2 次，以 MeOH (10ml)洗滌 2 次，然後以含 2% (v/v)二異丙基乙胺之 DCM(10ml)洗滌一次，最後以 DCM(10 ml)洗滌 2 次。樹脂於 50°C 下真空乾燥 2 小時，產生 1.825 g(全收量)中間物 48。

10 b)中間物 49 之製法

15



中間物 49

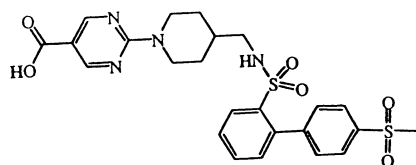
20 在冷卻(0°C，冰浴)之含中間物 48 (1 mmol)與 TEA(1.5 mmol)之 DCM(25 ml)攪拌懸浮液中慢慢添加含 2-碘-苯磺醯氯(1.5 mmol, 454 mg)DCM(10 mL)溶液。使懸浮液回升至室溫，再攪拌 2 小時，然後過濾樹脂，以 DCM10 mL)洗滌 2

五、發明說明 (63)

次，以 MeOH(10 mL)洗滌 2 次，然後再以 DCM(10 mL)洗滌一次。樹脂於 50°C 下真空乾燥 2 小時，產生 2.0675 g(全收量)中間物 49。

c) 中間物 50 之製法

5

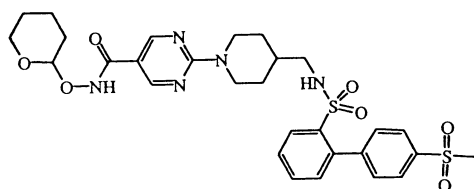


中間物 50

- 10 取中間物 49 分成 0.1mmol 一份，每一份分別置入 Bohdan Miniblock™(供應商：Mettler Toledo Autochem)與溶於 1,4-二噁烷(2 mL)中之[4-(甲磺醯基)苯基]-二羥硼酸(0.8 mmol)及 NaOH 水溶液 2 M(1.6 mmol)。混合物於氮氣下振盪 30 分鐘。然後添加溶於 NMP (0.5 ml) 中之
- 15 PdCl₂(PPh₃)₂(0.02 mmol)，混合物於 80°C 下振盪一夜。使物系冷卻至室溫，濾出樹脂，以 DMF(3 x 2 mL)、水(3 x 2 mL)、DMF(3 x 2 mL)、MeOH(3 x 2 mL)、DCM (3x 2 mL)洗滌。然後在各反應瓶中添加含三氟乙酸/二氯甲烷/三異丙基矽烷 49/49/2 (6 mL)混合物，使 Bohdan Miniblock™ 於室
- 20 溫下振盪 2 小時。混合物過濾，以 DCM(2 mL)洗滌樹脂，濾液濃縮。產物經 THF(1 mL)與 NaOH 水溶液(1mL, 1N)之混合物，於室溫下處理 48 小時。最後，在混合物中添加 HCl 水溶液(1mL, 1N)中和，於 70°C 與氮氣流下乾燥，產生中間物 50。

五、發明說明 (64)

d)中間物 51 之製法



5

中間物 51

在中間物 50(0.1 mmol)中依序添加含 HOBT(0.13 mmol)之無水 THF (1 mL)溶液、含 EDCI(0.13 mmol)之無水 THF(1 ml)溶液與 TEA(0.15 mmol)。混合物於室溫下振盪 10 分鐘。

10 然後添加含四氫吡喃-O-保護之羥基胺(0.13 mmol)之無水 THF(1 ml)溶液，反應混合物於室溫下振盪一夜。蒸發溶劑，產物使用正相 HPLC 純化，產生中間物 51。

B.最終化合物之製法

15

實例 B1

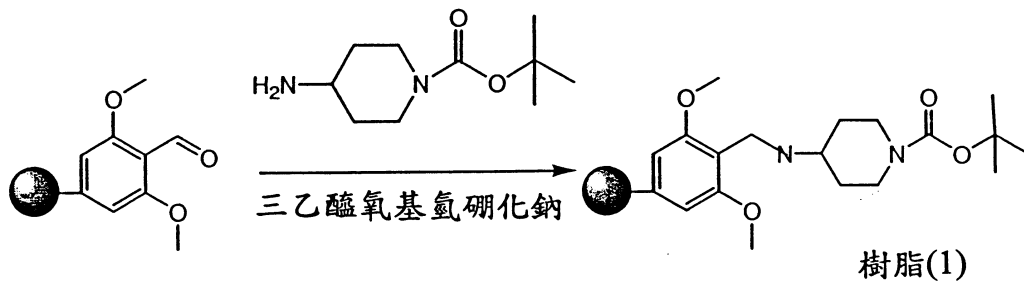
a)樹脂(1)之製法：

取含 Novabiochem 01-64-0261 樹脂商品(200 mg，承載量：0.94 mmol/g)、單 N-Boc-4-胺基六氫吡啶(188 mg)與異丙醇鈦(IV)(Ti(OiPr)₄(277 μl)之 DCM (4 ml)混合物於室溫下溫和振盪 90 分鐘。添加三乙醯氧基氫硼化鈉(199 mg)，反應混合物於室溫下溫和振盪一夜後，濾出樹脂，以 DCM 洗滌一次，以 MeOH 洗滌一次後，以 DCM/DIEA 10%洗滌 2 次，再先以 DCM 洗滌 3 次後，以甲醇洗滌 3 次，以

五、發明說明 (65)

3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH 洗滌。結果產生之樹脂定為樹脂(1), 未進一步純化即進行下一個反應。

5

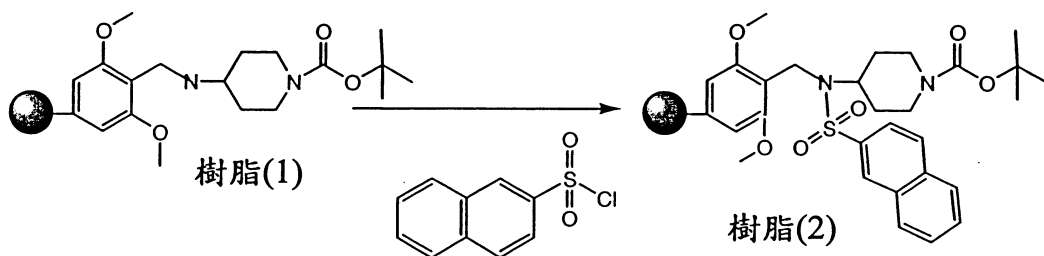


10

b) 樹脂(2)之製法：

取樹脂(1)經 DCM 洗滌 3 次。在樹脂(1)中添加含 2-萘磺醯氯(215 mg)之 4 ml DCM 與 DIEA(307 μ l), 樹脂溫和振盪一夜, 濾出樹脂, 以 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH 洗滌。結果產生樹脂(2), 未進一步純化即進行下一個反應。

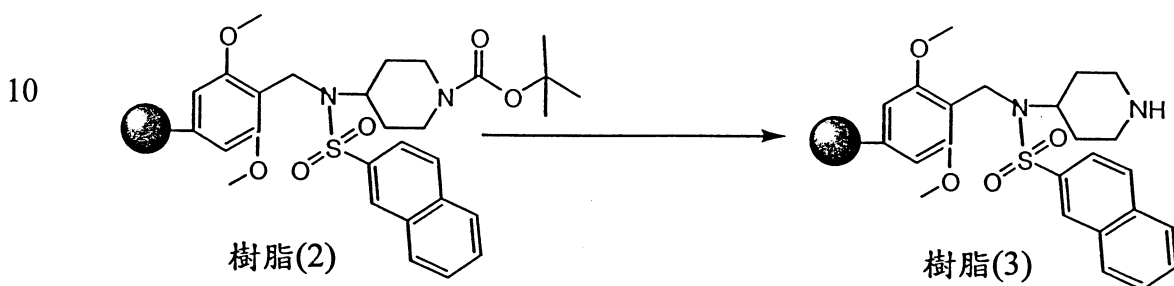
20



五、發明說明 (66)

c) 樹脂(3)之製法：

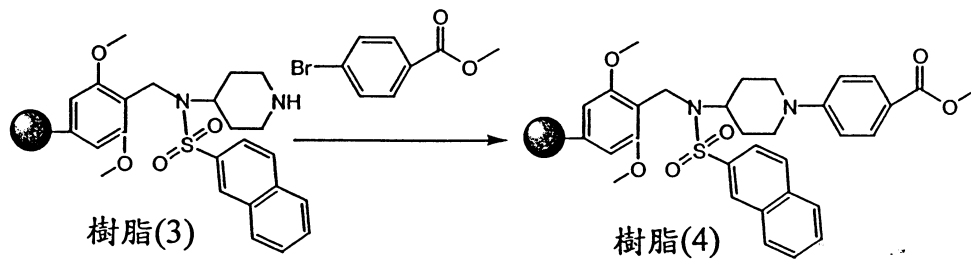
取樹脂(2)經 DCM 洗滌 3 次。在樹脂(2)中添加含 4 ml TMSOTf-2,6-二甲基吡啶(1M/1.5M)之 DCM，樹脂於室溫下溫和振盪 3 小時，濾出樹脂，以 3x DCM，3x MeOH，3x DCM，3x MeOH，3x DCM，3x MeOH，3x DCM，3x MeOH，3x DCM，3x MeOH 洗滌。結果產生樹脂(3)，未進一步純化即進行下一個反應。



15 d) 樹脂(4)之製法：

取樹脂(3)經甲苯洗滌 3 次。在樹脂(3)中添加含 4-溴甲基苯甲酸酯(606 mg)之 3 ml 甲苯溶液及 BINAP(117 mg)與 Cs_2CO_3 (326 mg)，樹脂於室溫與氮蒙氣下溫和振盪 45 分鐘。添加含 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 之 1ml 甲苯至反應混合物中。樹脂於 20 110°C 與氮蒙氣下溫和振盪 18 小時。趁溫熱濾出樹脂，樹脂經 80°C 3xDMF， 80°C 3x H_2O ， 80°C 3xDMF 洗滌，於室溫下以 3xDMF，3x H_2O ，3x DMF，3x MeOH，3x DCM，3x MeOH，3x DCM 洗滌。結果產生樹脂(4)，未進一步純化即進行下一個反應。

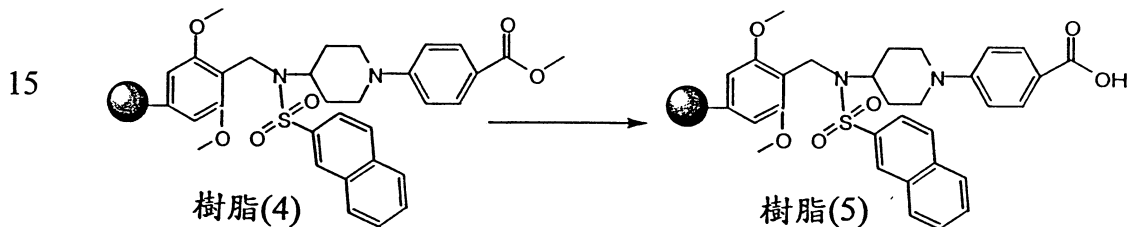
五、發明說明 (67)



5

e) 樹脂(5)之製法：

取樹脂(4)經 NMP 洗滌 3 次。在樹脂(4)中添加含三甲基矽烷醇鉀(KOSiMe₃)(240 mg)之 4 ml NMP，樹脂於 50°C 下溫和振盪 24 小時，濾出樹脂，以 3x DCM，3x MeOH，
 10 3x DCM，3x MeOH，3x DCM，3x MeOH，3x DCM，3x MeOH，3x DCM，3x MeOH 洗滌。結果產生樹脂(5)，未進一步純化即進行下一個反應。

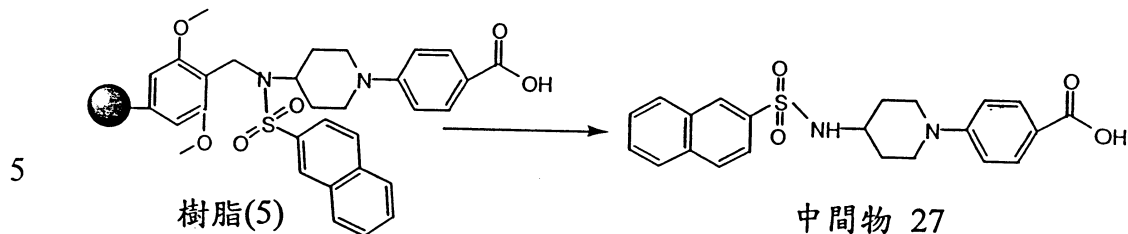


f) 中間物 27 之製法：

20 取樹脂(5)經 DCM 洗滌 3 次。在樹脂(5)中添加 5 ml TFA/TIS/DCM (5:2:93)，樹脂於室溫下溫和振盪 2 小時，濾出樹脂，以 DCM 洗滌。濾液於氮蒙氣下及 50°C 下風乾，添加 DCM (2 ml)，於氮蒙氣下及 50°C 下風乾，添加 DCM (2 ml)，再於氮蒙氣下及 50°C 下風乾。結果產生游離羧酸(中

五、發明說明 (68)

間物 27)之 TFA-鹽，收量 66 mg。



g) 樹脂(6)之製法 A:

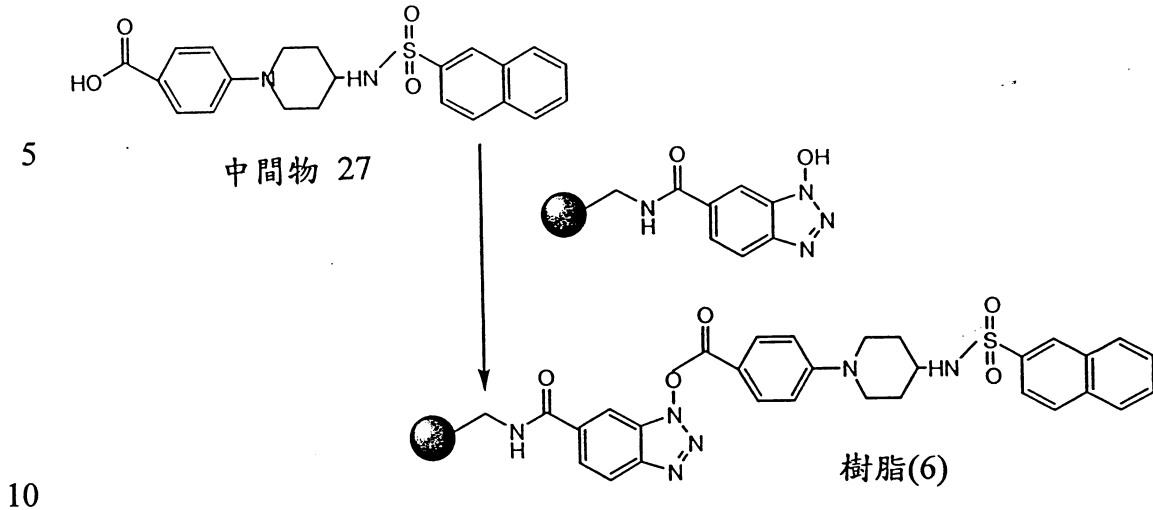
取中間物 27 於 50°C 與氮蒙氣下，與亞硫醯氯
 10 (SOCl₂)(1ml)濃縮，添加 DCM (2 ml)，於氮蒙氣下及 50°C
 下風乾，添加 DCM (2 ml)，於氮蒙氣下及 50°C 下風乾。添
 加 DCM(3 ml)，溶液加至 Novabiochem 01-64-0425 樹脂商
 品中(300 mg，承載量：1.3 mmol/g)，在混合物中添加 1ml of
 15 2,6-二甲基吡啶與 1ml DCM。樹脂溫和振盪 1 小時，濾出
 樹脂，以 3xDMF，3xDCM，3xDMF 洗滌。結果產生樹脂
 (7)，未進一步純化即進行下一個反應。

h) 樹脂(6)之製法 B:

取中間物 27 經 DCM·NEt₃ 與 H₂O 及幾滴 MeOH 處理，
 經 extrelute 3N 填料脫水，於氮蒙氣下及 50°C 下風乾。添加
 20 DCM (3 ml)及於氮蒙氣下及 50°C 下風乾 3 次。游離鹼溶於
 DCM/DMF 4ml/1ml 中，溶液加至 Novabiochem 01-64-0425
 樹脂商品中(300 mg，承載量：1.3 mmol/g)，在混合物中添
 加 DMAP(10 mg)。樹脂於室溫下溫和振盪 15 分鐘，添加
 DIPCDI (70 μl)。樹脂於室溫下溫和振盪 4 小時，濾出樹

五、發明說明 (69)

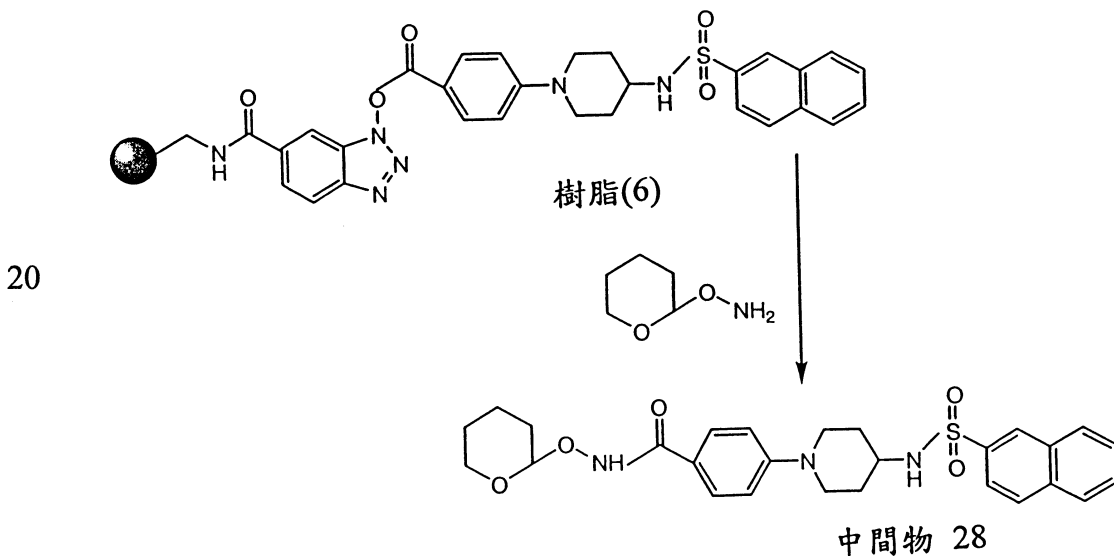
脂，以 3xDMF，3xDCM，3xDMF 洗滌。結果產生樹脂(7)，未進一步純化即進行下一個反應。



i) 中間物 28 之製法：

在樹脂(6)中添加含 O-(四氫-2H-吡喃基)-羥基胺(60 mg)之 4 ml DCM，樹脂於室溫下溫和振盪 18 小時，濾出樹脂，以 DCM (2 ml)洗滌，過濾及於氮蒙氣下及 50°C 下風乾。結果產生中間物 28(32mg)。

15

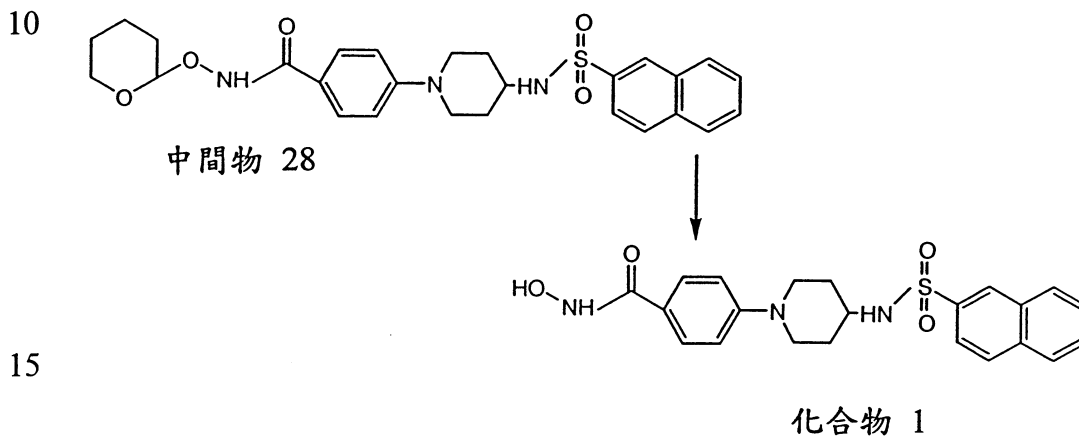
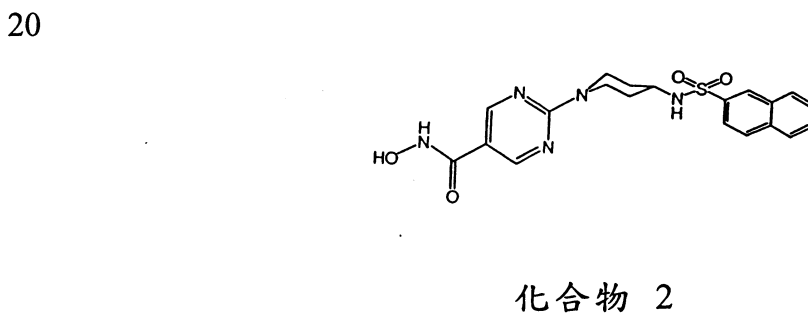


五、發明說明 (70)

j) 化合物 1 之製法：

取中間物 28 於含 5 % TFA 之 MeOH(5 ml)中攪拌一夜，將反應混合物倒至 4 ml H₂O 與 NaHCO₃(300 mg)中，以 DCM (5 ml)萃取產物 2 次，DCM 層經 MgSO₄ 脫水，過濾及於氮蒙氣下及 50°C 下風乾。結果產生最終化合物 1，收量 10mg。

註：THP-保護之吡啶異脛肪酸經脫除保護基 2 次。有時候化合物 1 係懸浮在 DIPE 中，以排除 THP-ONH₂。

實例 B2化合物 2 之製法

五、發明說明 (71)

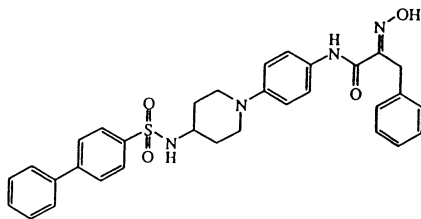
於 0°C 下添加 TFA(4ml)至含中間物 5(0.0004 mol)之 MeOH(20ml)與 DCM(20ml)溶液中。混合物於室溫下攪拌 48 小時。蒸發溶劑。殘質自乙醚中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 0.137g(72%)化合物 2，熔點 200°C。

5

實例 B3

化合物 3 之製法

10



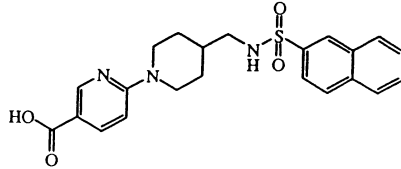
化合物 3

於室溫下，添加甲磺酸(0.25 ml)至含中間物 9 (0.0003 mol)之 MeOH (3 ml)溶液中。混合物於室溫下攪拌 18 小時。添加甲磺酸(0.25 ml)。混合物於室溫下攪拌 18 小時。加冰。混合物經 K₂CO₃ 10%鹼化，以 DCM 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑至乾。殘質(0.21g, 100%)自 DCM/MeOH 中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 0.155g (71%) 化合物 3，熔點 262°C。

實例 B4

中間物 29 之製法

五、發明說明 (72)

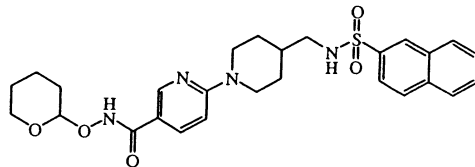


5

鈉鹽

中間物 29

- a) 取含中間物 12(0.0024 mol) 與 NaOH(0.0048 mol) 之 EtOH(60ml) 混合物攪拌與回流 48 小時，然後冷卻。過濾沉澱，以 EtOH 洗滌，然後以乙醚洗滌及乾燥，產生
- 10 0.95g(89%) 中間物 29(.Na)。

中間物 30 之製法

15

中間物 30

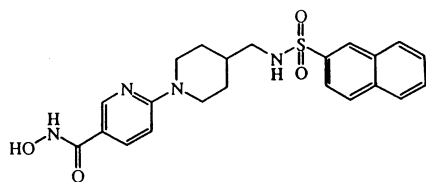
- b) 於室溫下，依序添加 O-(四氫-2H-吡喃-2-基)-羥基胺 (0.0028 mol)、含 EDC(0.0028 mol) 之 DCM(20 ml) 溶液，然後添加含 HOBT(0.0028 mol) 之 THF(20 ml) 溶液至含中
- 20 間物 29(0.0021 mol) 之 DCM(10 ml) 與 THF(10ml) 溶液中。混合物於室溫下攪拌 12 小時，倒至水中，以 DCM 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質(1.2g) 經矽膠管柱層析法純化(15-40 μm)(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0.1)。收集純溶離份，蒸發溶

五、發明說明 (73)

劑。殘質(0.38g)自乙醚中結晶。濾出沉澱，乾燥，產生 0.2g 中間物 30，熔點 138°C。

化合物 4 之製法

5

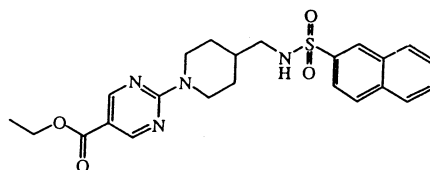


化合物 4

c) 於 0°C 下，添加三氟乙酸(1ml)至含中間物 30(0.0009mol) 之 MeOH (15ml)混合物中。混合物於室溫下攪拌 72 小時。蒸發溶劑。殘質溶於 CH₃CN/乙醚中。濾出沉澱及乾燥，產生 0.29g(69%)化合物 4，熔點 173°C。

15 實例 B5中間物 31 之製法

20



中間物 31

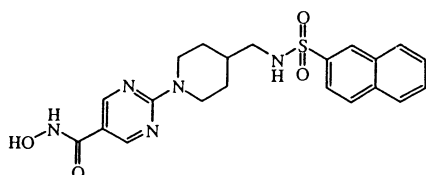
於 0°C 下添加 NaH(0.005 mol)至於氮氣流下，含中間物 11(0.0033 mol)之 THF(20ml)溶液中。混合物於 0°C 下攪拌 1 小時。添加含 2-(甲磺醯基)-5-嘓啶羧酸乙酯(0.0043 mol)之

五、發明說明 (74)

THF(10ml)溶液。混合物於 0°C 下攪拌 2 小時，倒至冰水中，以 EtOAc 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質(1.4g)經矽膠管柱層析法純化(15-35 μm)(溶離液：環己烷/EtOAc 70/30)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質(0.94g, 63%)自乙醚中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 0.65g 中間物 31，熔點 186°C。

類似實例[B4]之方法操作中間物 31，產生 0.246g(上一個步驟之 77%)化合物 5，熔點 262°C。

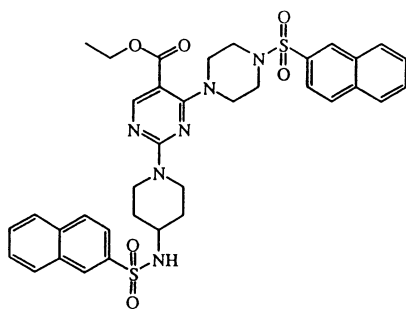
10



化合物 5

實例 B615 中間物 32 之製法

20



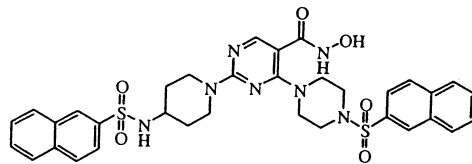
中間物 32

於室溫下，分批添加氫化鈉 60%(0.0006 mol)至於氮氣流下，含 N-4-六氫吡啶基-苯磺醯胺單鹽酸鹽(0.0004 mol)

五、發明說明 (75)

之 THF(4ml)溶液中。混合物於室溫下攪拌 1 小時 30 分鐘。滴加含中間物 13(0.0004 mol)之 THF(4ml)溶液。混合物於室溫下攪拌 2 小時，倒至冰水中，以 EtOAc 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質(0.68g)經矽膠管柱層析法純化(10 μm)(溶離液：DCM 100)。收集純溶離份與蒸發溶劑。殘質(0.376g)經矽膠管柱層析法純化(10 μm)(溶離液：環己烷/EtOAc 70/30)。收集兩份溶離份，蒸發溶劑。殘質經乙醚脫水數次，產生 0.208g(36%)中間物 32。

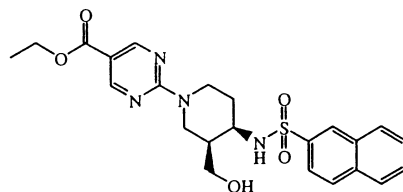
類似實例[B4]之方法操作中間物 32，產生 0.03g(50%)化合物 6，熔點 80°C。



15 三氟乙酸鹽(1:1)
化合物 6

實例 B7中間物 33 之製法

20



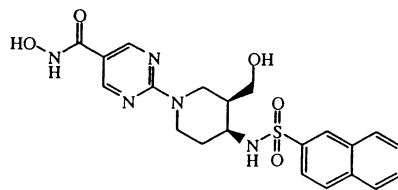
CIS
中間物 33

五、發明說明 (76)

取含中間物 17(0.0024 mol)、2-(甲磺醯基)-5-嘓啶羧酸乙酯(0.0032 mol)與 K_2CO_3 (0.0074 mol)之乙腈(15ml)混合物於 $90^\circ C$ 下攪拌 8 小時，倒至水中，以 DCM 萃取。分離有機層，脫水($MgSO_4$)，過濾，蒸發溶劑至乾。殘質(0.63g)

5 經矽膠管柱層析法純化(15-40 μm)(溶離液： $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0.1)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質(0.75g, 64%)自 CH_3CN /乙醚/DIPE 中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 0.5g(43%)中間物 33(CIS)，熔點 $155^\circ C$ 。

類似實例[B4]之方法操作中間物 33，產生 0.16g(75%)
10 化合物 7(CIS)，熔點 $203^\circ C$ 。



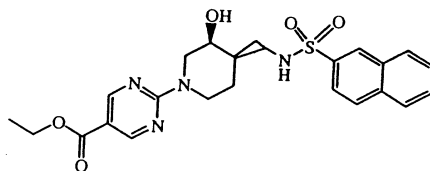
15

(CIS)

化合物 7

實例 B8中間物 34 之製法

20



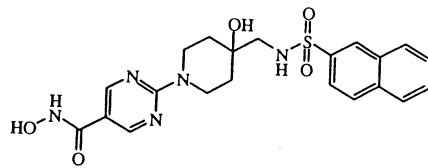
(3S-反式)

中間物 34

五、發明說明 (78)

取含中間物 21(0.0056 mol)、2-(甲磺醯基)-5-嘧啶羧酸乙酯(0.0073 mol)與 K_2CO_3 (0.0112 mol)之乙腈(80 ml)混合物於室溫下攪拌一夜，倒至冰水中，以 EtOAc 萃取。有機層經水洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾，蒸發溶劑。殘質(2g)經 5 矽膠管柱層析法純化(15-40 μm)(溶離液： $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 96/4/0.1)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質(0.4g,15%)自乙醚中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 0.28g 中間物 35，熔點 $208^\circ C$ 。

類似實例[B4]之方法操作中間物 35，產生 0.125g 化合物 9，熔點 $228^\circ C$ 。

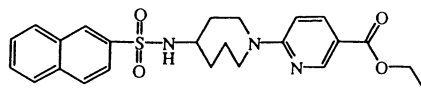


15

化合物 9

實例 B10中間物 36 之製法

20



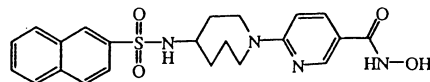
中間物 36

於室溫下，添加含 2-萘磺醯氯(0.0043 mol)之 DCM(10ml)溶液至於氮氣流下，含中間物 26(0.0036mol)與 TEA (0.005mol)

五、發明說明 (79)

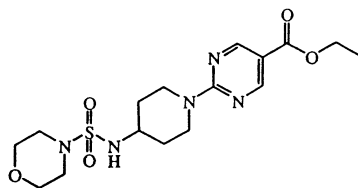
之 DCM (10 ml) 混合物中。混合物於室溫下攪拌 18 小時。加水。混合物以 DCM 萃取。分離有機層，脫水 (MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑至乾。殘質 (1.69g) 經矽膠管柱層析法純化 (15-40 μm)(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1)。收集 5 純溶離份，蒸發溶劑，產生 1g (61%) 中間物 36。

類似實例[B4]之方法操作中間物 36，產生 0.7g(93%) 化合物 10，熔點 142°C。



10

三氟乙酸鹽(1:1)
化合物 10

實例 B1115 中間物 52 之製法

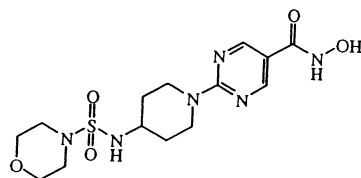
中間物 52

20 取含中間物 37 (0.0017 mol)、2-(甲磺醯基)-5-嘓啶羧酸乙酯(0.0022 mol)與碳酸鉀(0.0052 mol)之乙腈(10 ml)混合物於室溫下攪拌 2 小時。加水。混合物經 DCM 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑至乾。殘質(0.78g)自乙醚中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 0.426g (61%) 中間物 25 52，熔點 135°C。

五、發明說明 (80)

類似實例[B4]之方法操作中間物 52，產生 0.064g (78%)
化合物 25，熔點 217°C。

5

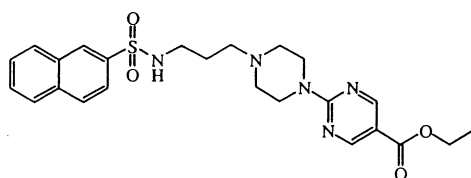


化合物 25

實例 B12

中間物 53 之製法

10

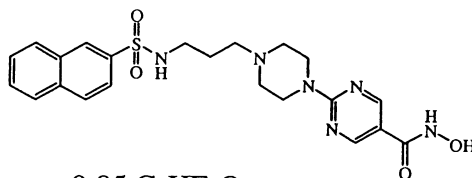


中間物 53

取含中間物 40(0.0027 mol)、2-(甲磺醯基)-5-嘓啶羧酸
15 乙酯 (0.0035 mol)與碳酸鉀(0.0081mol)之乙腈(10ml)混合
物於室溫下攪拌 18 小時。加水。過濾沉澱，依序以水與乙
醚洗滌，乾燥，產生 0.96g (74%)中間物 53，熔點 132°C。

類似實例[B4]之方法操作中間物 53，產生 0.106g (59%)
化合物 26，熔點 115°C。

20



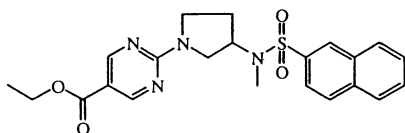
.085 C₂HF₃O₂
.111 H₂O

化合物 26

五、發明說明 (81)

實例 B13中間物 54 之製法

5

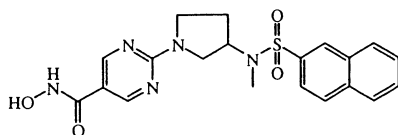


中間物 54

於室溫下，添加氫化鈉(0.0017 mol)至於氮氣流下，含中間物 43(0.0008 mol)之 DMF(5 ml)溶液中。混合物攪拌 30 分鐘，添加碘甲烷(0.0013 mol)。混合物於室溫下攪拌 1 小時，倒至冰水中，以 EtOAc 萃取。有機層經水洗滌，脫水 (MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑，產生 0.38g (100%)中間物 54。

類似實例[B4]之方法操作中間物 54，產生 0.155g (73%) 化合物 27，熔點 158°C。

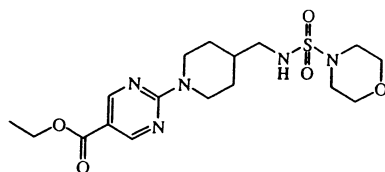
15

. 0.51 C₂HF₃O₂

化合物 27

20 實例 B14中間物 55 之製法

25



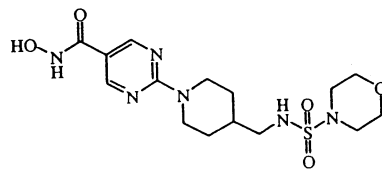
中間物 55

五、發明說明 (82)

於室溫下，滴加含 4-嗎福啉磺醯氯(0.0061 mol)之 1,2-二氯乙烷(3 ml)溶液至於室溫下，含中間物 44(0.0061 mol)與 TEA(0.0122 mol)之 1,2-二氯乙烷(7 ml)溶液中。混合物於室溫下攪拌 24 小時，倒至冰水中，以 DCM 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質自 MeOH/乙醚中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 1.245g (49%) 中間物 55，熔點 189°C。

類似實例[B4]之方法操作中間物 55，產生 0.449g (83%) 化合物 28，熔點 217°C。

10

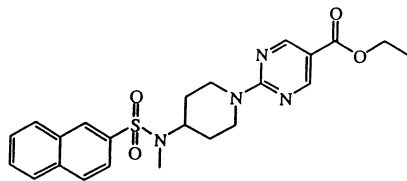


化合物 28

15

實例 B15中間物 56 之製法

20



中間物 56

取含中間物 47(0.0015 mol)、2-(甲磺醯基)-5-嘓啶羧酸乙酯(0.0018 mol)與碳酸鉀(0.0045 mol)之乙腈(10 ml)混合物於室溫下攪拌 18 小時。加水。混合物經 DCM 萃取。分

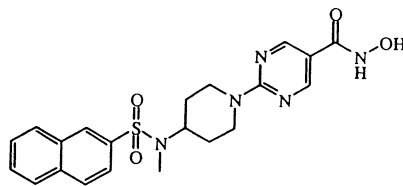
25

五、發明說明 (83)

離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑至乾。殘質(0.78g)自 DIPE/乙醚中結晶。濾出沉澱及乾燥，產生 0.42g (61%) 中間物 56，熔點 143°C。

類似實例[B4]之方法操作中間物 56，產生 0.2g(75%)

5 化合物 29，熔點 >260°C。

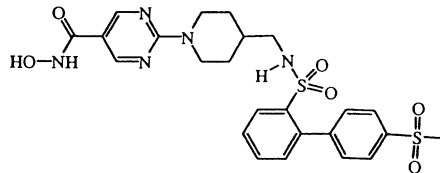


10

化合物 29

實例 B16化合物 30 之製法

15



化合物 30

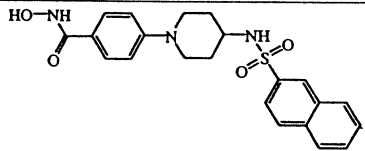
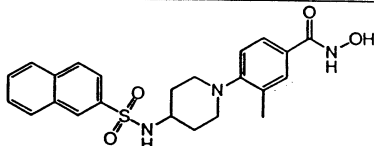
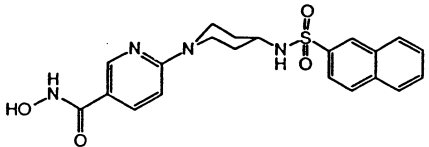
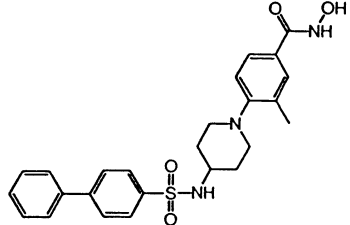
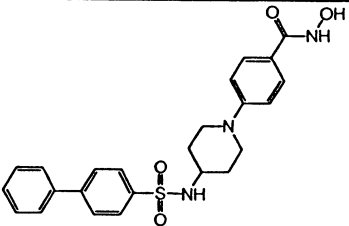
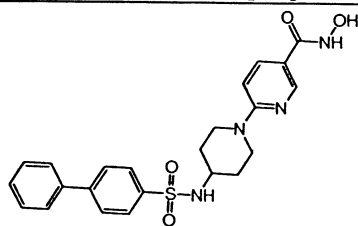
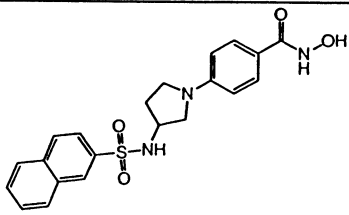
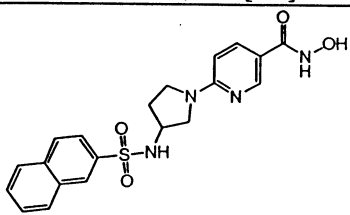
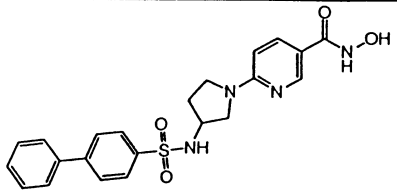
取中間物 51 經含 5%三氟乙酸溶液之 DCM/MeOH (1/1, 20 2 ml)混合物處理 7 天。於室溫與於氮氣流下蒸發溶劑，所得油狀物再經含 5%三氟乙酸溶液之 DCM/MeOH (1/1, 2 ml) 混合物處理第二次。所得反應混合物再振盪 7 天。於室溫與氮氣流下蒸發溶劑，然後添加 1,4-二噁烷，並重覆濃縮過程。取樣於氮氣流與 40°C 下乾燥一夜，以完全脫除保護 25 基，產生 7 mg 化合物 30。

五、發明說明 (84)

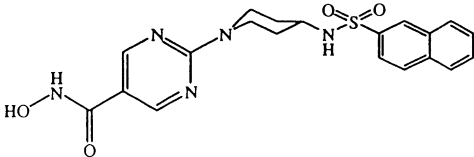
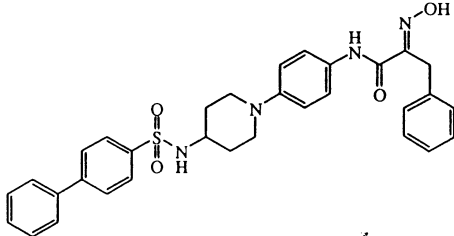
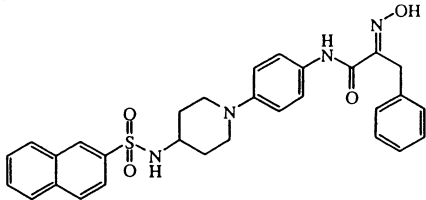
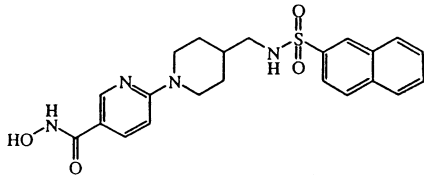
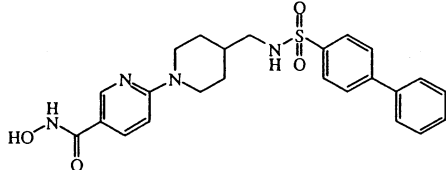
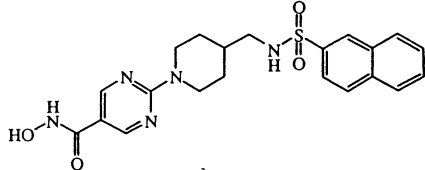
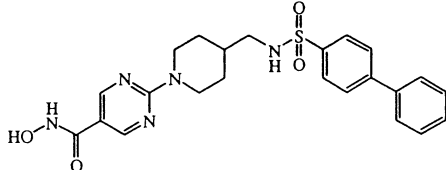
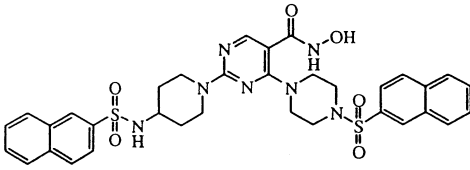
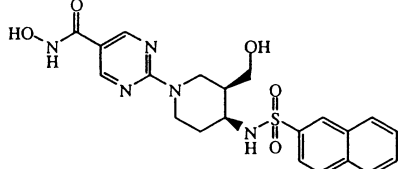
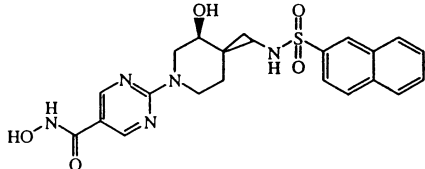
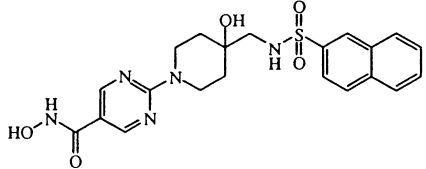
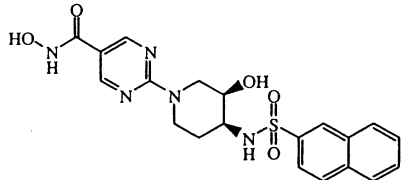
表 F-1 列出根據上述一種實例製備之化合物。表中採用下列縮寫： $C_2HF_3O_2$ 代表三氟乙酸鹽，Co.No.代表化合物編號，Ex.[Bn⁰]指與 Bn⁰ 實例中所述之相同方法。有些化合物已說明其熔點特性(mp)。

5

表 F-1

10	 <p>Co. No.1; Ex. [B1]</p>	 <p>Co. No.11; Ex. [B1]</p>
15	 <p>Co. No.12; Ex. [B1]; mp. 163°C</p>	 <p>Co. No.13; Ex. [B1]</p>
20	 <p>Co. No.14; Ex. [B1]</p>	 <p>Co. No.15; Ex. [B1]</p>
25	 <p>Co. No.16; Ex. [B1]</p>	 <p>Co. No.17; Ex. [B1]</p>
	 <p>Co. No.18; Ex. [B1]</p>	

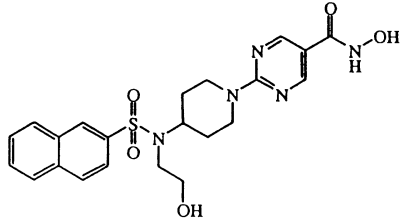
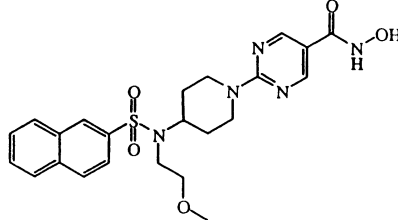
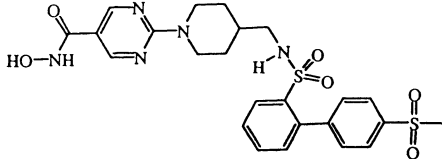
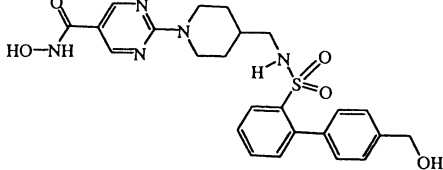
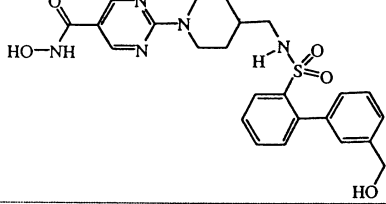
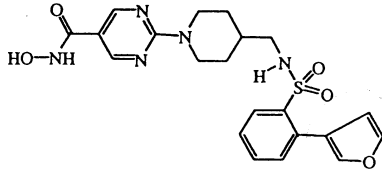
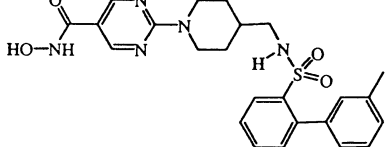
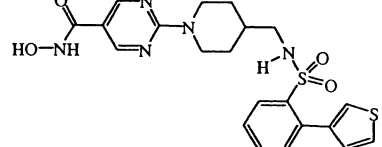
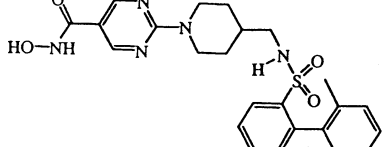
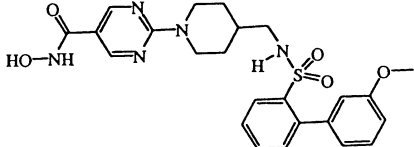
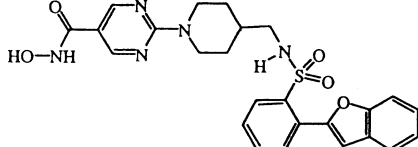
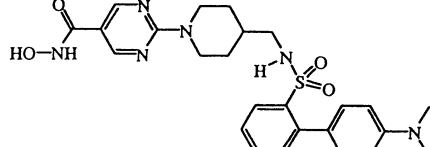
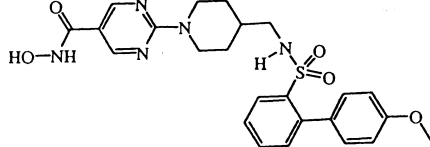
五、發明說明 (85)

	
Co. No.2; Ex. [B2], mp. 200°C	Co. No. 3; Ex [B3]; mp. 262°C
	
Co. No.19; Ex. [B3]; mp. 255°C	Co. No.4; Ex. [B4]; mp. 173°C
	
C ₂ HF ₃ O ₂ , Co. No.20; Ex. [B4]; mp. 220°C	Co. No. 5; Ex. [B5]; mp. 262°C
	
.0.7 CH ₃ OH; Co. No.21; Ex. [B5]; mp. 284°C	C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No.6; Ex. [B6]; mp. 80°C
	
(CIS); Co. No.7; Ex. [B7]; mp. 203°C	(3S-TRANS); Co. No.8; Ex. [B8]; mp. 224°C
	
Co. No.9; Ex. [B9]; mp. 228°C	CIS, Co. No.22; Ex. [B9]; mp. 245°C

五、發明說明 (86)

(B-CIS); Co. No.23; Ex. [B9]; mp. 210°C	C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No.10; Ex. [B10]; mp. 142°C
.023 C ₆ H ₁₄ O; Co. No.24; Ex. [B10]; mp. 110°C	
Co. No.31; Ex. [B5]; mp. 190°C	Co. No.25; Ex. [B11]; mp. 217°C
.082 C ₂ HF ₃ O ₂ .111 H ₂ O; Co. No.26; Ex. [B12]; mp. 115°C	.082 C ₂ HF ₃ O ₂ .082 H ₂ O; Co. No.32; Ex. [B12]; mp. 145°C
C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No.27; Ex. [B13]; mp. 158°C	Co. No.28; Ex. [B14]; mp. 217°C
Co. No.29; Ex. [B15]; mp. >260°C	Co. No.33; Ex. [B15]; mp. 230°C

五、發明說明 (87)

	
<p>Co. No.34; Ex. [B15]; mp. 202°C</p>	<p>Co. No.35; Ex. [B15]; mp. 211°C</p>
	
<p>Co. No.30; Ex. [B16]</p>	<p>Co. No.36; Ex. [B16]</p>
	
<p>Co. No.37; Ex. [B16]</p>	<p>Co. No.38; Ex. [B16]</p>
	
<p>Co. No.39; Ex. [B16]</p>	<p>Co. No.40; Ex. [B16]</p>
	
<p>Co. No.41; Ex. [B16]</p>	<p>Co. No.42; Ex. [B16]</p>
	
<p>Co. No.43; Ex. [B16]</p>	<p>Co. No.44; Ex. [B16]</p>
	
<p>Co. No.45; Ex. [B16]</p>	

五、發明說明 (88)

C. 醫藥實例

組蛋白脫乙酰酶抑制作用之活體外分析法(參見實例 C.1)係測定式(I)化合物所得之抑制 HDAC 酵素活性。

式(I)化合物之細胞活性係於 A2780 腫瘤細胞上，採用
5 測試細胞毒性或存活性之比色測定法測定(Mosmann
Tim, Journal of Immunological Methods 65:55-63, 1983)(參見
實例 C.2)。

於水性介質中之動力溶解性係測定該化合物於稀釋時
保持水溶液狀態之能力(參見實例 C.3)。

10 DMSO 母液係使用單一水性緩衝溶劑，於連續 3 個步
驟中稀釋。每一次稀釋後之濁度均使用濁度計測定。

藥物之通透性表現其由一種介質移動至或通過另一種
介質之能力。明確言之，其移動通過腸膜進入血流與/或自
血流進入目標中之能力。通透性(參見實例 C.4)之測定法可
15 測定濾器固定化之人工膜磷脂雙層形成量。濾器固定化之
人工膜分析法中，由 96 孔微滴定板與 96 孔過濾板形成"夾
心"，因此每個組成之孔中即分隔成兩個隔間，底層為供體
溶液，上層為受體溶液，中間以塗覆 2%(重量/體積)二油醯
基磷脂醯基-膽鹼之十二碳烷溶液之 125 微米微過濾片(0.45
20 微米孔徑)分隔，當該系統接觸到水性緩衝液時，濾片通道
內會形成多層膜之雙層物。測定通過此人工膜之化合物通
透性，以公分/秒表示。其目的為檢視藥物在兩種不同 pH：
4.0 與 7.4 下通過平行人工膜之通透性。採用 UV-分光光度
計，於 250 至 500 nm 之間之最適當波長下檢測化合物。

五、發明說明 (89)

藥物之代謝作用指該脂溶性異種生物化合物或生物內生化合物經酵素轉化成極性、水溶性且可排泄之代謝物(群)。藥物代謝作用之主要器官為肝臟。代謝產物之活性通常低於母化合物或無活性。然而，有些代謝物可能加強活性或毒性效果。因此，藥物代謝作用可包括"去毒化"與"毒化"過程。其中決定生物體是否有能力處理藥物與化學物之主要酵素系統代表為細胞色素 P450 單氧化酶，其係依賴 NADPH 之酵素。化合物之代謝安定性可於活體外，使用亞細胞人類組織測定(參見實例 C.4)。本文中化合物之代謝安定性係由此等化合物與微粒體培養 15 分鐘後之藥物代謝%表示。以 LC-MS 分析法為化合物定量。

腫瘤抑制子 p53 可因應 DNA 損傷，轉錄性活化許多種基因，包括 WAF1/CIP1 基因。WAF1 基因之 21kDa 產物出現在正常細胞中包括環素、依賴環素之激酶(CDKs)及增生細胞核抗原(PCNA)之複合體中，但不出現在轉形細胞中，且似乎為 CDK 活性之通用抑制劑。p21WAF1 結合並抑制 CDKs 之一種後果為防止依賴 CDK 之磷酸化反應及隨後為 Rb 蛋白質之去活化作用，後者係細胞循環發展所必要者。因此，使用 HDAC 抑制劑與細胞接觸而誘發產生之 p21WAF1 即可成為細胞循環發展過程中，在 G1 與 G2 檢查點之抑制作用之強力且專一性之指標。

化合物誘發 p21WAF1 之能力係採用 p21WAF1 酵素連結免疫吸附性分析法測定(致癌基因之 WAF1 ELISA)。p21WAF1 分析法為一種同時使用小白鼠單株抗體與兔子多

五、發明說明 (90)

株抗體之"夾心"酵素免疫分析法。對人類 WAF1 蛋白質具專一性之兔子多株抗體已固定在試驗套組所提供之塑膠孔表面上。樣本中所要分析之任何 p21WAF 均會與捕捉抗體結合。生物素基化檢測劑單株抗體亦可辨識人類 p21WAF1 蛋白質，而且會與捕捉抗體所保留之任何 p21WAF1 結合。檢測劑抗體則再與辣根過氧化酶-共軛之抗生物素結合。辣根過氧化酶催化發色性受質四甲基聯苯胺之有色溶液轉呈藍色溶液(或當添加中止反應劑後，則轉呈黃色)，其深度與分析板上 p21WAF1 蛋白質之結合量成比例。採用分光光度計定量有色反應產物。使用已知濃度之 p21WAF1(冷凍乾燥物)所構成之標準曲線進行定量(參見實例 C.6)。

專一性 HDAC 抑制劑不應抑制其它例如大量存在之 CYP P450 蛋白質之酵素。CYP P450(大腸桿菌所表現)蛋白質 3A4、2D6 及 2C9 可將其專一性受質轉化成螢光分子。CYP 3A4 蛋白質可使 7-苯甲氧基-三氟甲基香豆素(BFC)轉化成 7-羥基-三氟甲基香豆素。CYP 2D6 蛋白質轉化 3-[2-(N,N-二乙基-N-甲胺基)乙基]-7-甲氧基-4-甲基香豆素(AMMC)形成 3-[2-(N,N-二乙基-胺基)乙基]-7-羥基-4-甲基香豆素鹽酸鹽，CYP 2C9 蛋白質轉化 7-甲氧基-4-三氟甲基香豆素(MFC)形成 7-羥基-4-三氟甲基香豆素。抑制此等酵素反應之化合物即會降低螢光訊號(參見實例 C.7)。

實例 C.1：組蛋白脫乙酰酶之抑制作用之活體外分析法

取 60 µg/ml HeLa 核萃出物(供應商：Biomol)與 2 x

五、發明說明 (91)

10⁻⁸M 放射性標記之肽受質培養。測定 HDAC 活性所使用之受質為合成肽，亦即組蛋白 H4 之胺基酸 14-21。該受質之 NH₂ 末端部份經 6-胺基己酸間隔基進行生物素基化，其 COOH-末端部份則被醯胺基保護，並於離胺酸 16 上專一性

5 [³H]乙醯化。添加受質：生物素-(6-胺基己酸)Gly-Ala-([H³]-乙醯基-Lys-Arg-His-Arg-Lys-Val-NH₂)至含 25mM Hepes、1M 蔗糖、0.1mg/ml BSA 與 0.01% Triton X-100 之 pH7.4 緩衝液中。30 分鐘後，添加 HCl 與乙酸中止脫乙醯化反應(終濃度分別為 0.035mM 與 3.8mM)。反應停止後，以乙酸乙

10 酯萃取游離之 ³H-乙酸酯。混合與離心後，於 β-計數器上計算上層有機相之放射活性。每次實驗均平行進行對照組(含 HeLa 核萃物與 DMSO，但不含化合物)、空白培養組(含 DMSO，但不含 HeLa 核萃物或化合物)及樣本試驗組(含溶於 DMSO 中之化合物與 HeLa 核萃物)。第一例中，化合物

15 之試驗濃度為 10⁻⁵M。當化合物於 10⁻⁵M 下展現活性時，則在 10⁻⁵M 與 10⁻¹²M 之間濃度測試化合物，製成濃度-效應曲線。每次試驗之對照組與樣本組之數值均扣除空白組數值。對照組樣本代表 100%受質脫乙醯化。各樣本之放射活性以相對於對照組平均値之百分比表示。若適當時，採用

20 概率分析法計算已分級之數據，計算 IC₅₀ 值(使代謝物量下降至對照組之 50%時所需藥物濃度)。此時，以 pIC₅₀ (IC₅₀ 値之負對數值)表示試驗化合物之效應。所有試驗化合物在 10⁻⁵M 之試驗濃度下均展現酵素活性，有 42 種化合物之 pIC₅₀ ≥ 5(參見表 F-2)。

五、發明說明 (92)

實例 C.2：於 A2780 細胞上測定抗增生活性

所有試驗化合物均溶於 DMSO 中，再於培養基中稀釋。細胞增生分析法中之最終 DMSO 濃度不可超過 5 0.1%(v/v)。對照組含有 A2780 細胞及不含化合物之 DMSO，而空白組則含有 DMSO，但不含細胞。取 MTT 溶於 PBS 中，5 mg/ml。製備甘胺酸緩衝液，其包含 0.1M 甘胺酸與 0.1M NaCl，經 1N NaOH 緩衝至 pH10.5(所有試劑均來自 Merck 藥廠)。

10 取人類 A2780 卵巢癌細胞(係美國賓州 Fox Chase 癌症中心 T.C.Hamilton 博士之熱心捐贈)於補充 2mM L-麩醯胺、50ug/ml 健大黴素與 10%胎牛血清之 RPMI 1640 培養基中培養。細胞照例呈單層培養物保持在 37°C 之潮濕 5% CO₂ 大氣中。每週使用胰蛋白酶/EDTA 溶液傳代細胞一次，分割比例為 1：40。所有培養基與補充物均得自 Life
15 Technologies。採用 Gen-Probe 黴漿菌組織培養套組(供應商：BioMerieux)測得細胞中不含黴漿菌污染物。

將細胞接種在 NUNCTM96 孔培養板中(供應商：Life Technologies)，使之附著在塑膠板上一夜。用於塗覆之密度為每孔 1500 個細胞，總體積為 200 μ l 培養基。細胞附著在培養板上後，換下培養基，添加藥物與/溶劑至最終體積 200 μ l。培養 4 天後，以 200ul 新鮮培養基置換培養基，採用以 MTT 為主之分析法分析細胞密度與活力。每孔中添加 25 μ l MTT 溶液，細胞再於 37°C 下培養 2 小時。小心吸出培養基，

五、發明說明 (93)

依序添加 25ul 甘胺酸緩衝液及 100 μ l DMSO, 使藍色 MTT-甲臍產物溶解。微試驗板於微試驗板振盪器上振盪 10 分鐘, 使用 Emax96 孔分光光度計(供應商: Sopachem)測定 540 nm 之吸光度。實驗中, 各實驗條件之結果均為 3 個重覆孔之平均值。初次篩選用之化合物係於單一固定濃度 10^{-6} M 下測試。活性化合物則重覆試驗, 以建立完整之濃度-效應曲線。每次實驗之對照組(不含藥物)及空白培養組(不含細胞或藥物)均平行進行。所有對照組與樣本組數值均扣除空白組數值。每個樣本之細胞生長平均值(以吸光度為單位)均以相對於對照組細胞生長平均值之百分比表示。若適當時, 採用概率分析法計算已分級之數據, 計算 IC_{50} 值(使細胞生長下降至對照組之 50% 時所需藥物濃度)(Finney, D.J., Probit Analyses, 第 2 版, 第 10 章, Graded Response, Cambridge University Press, Cambridge, 1962)。本文中以 pIC_{50} (IC_{50} 值之負對數值) 表示試驗化合物之效果。大多數試驗化合物在 10^{-6} M 之試驗濃度下展現細胞活性且有 41 種化合物之 $pIC_{50} \geq 5$ (參見表 F-2)。

實例 C.3: 於水性介質中之動力溶解性

20 第一個稀釋步驟中, 取 10 μ l 活性化合物之濃縮母液溶於 DMSO 中(5mM), 加至 100 μ l 磷酸鹽檸檬酸鹽緩衝液 pH7.4 中, 混合。第二個稀釋步驟中, 取一部份(20 μ l)第一個稀釋步驟溶液再加至 100 μ l 磷酸鹽檸檬酸鹽緩衝液 pH7.4 中, 混合。最後, 第三個稀釋步驟中, 取一部份(20 μ l)

五、發明說明 (94)

第二個稀釋步驟溶液再加至 100 μl 磷酸鹽檸檬酸鹽緩衝液 pH7.4 中稀釋，混合。所有稀釋液均於 96 孔板中進行。最後一次稀釋後，立即使用濁度計測定連續 3 個稀釋步驟之濁度。每種化合物之稀釋液均進行三重覆，以排除偶然誤差。依據濁度測定值，分成 3 級。高溶解度之化合物得到 3 分，此等化合物之第一次稀釋呈澄清狀。中度溶解度之化合物得到 2 分。此等化合物之第一次稀釋液不澄清，但第二次稀釋液即澄清。低溶解度之化合物得到 1 分。此等化合物之第一次與第二次稀釋液均不澄清。測定 9 種化合物之溶解度。其中有 4 種化合物得到 3 分，1 種化合物得到 2 分，及 4 種化合物得到 1 分(參見表 F-2)。

實例 C.4：平行人工膜通透性分析法

於含 2 ml 水性緩衝液系統 pH 4 或 pH 7.4(PSR4 系統溶液濃縮物(pION))之深孔或預混合板中稀釋母液樣本(10 μl 含於 100% DMSO 中之 5mM 母液)。添加樣本至參考板中之前，先添加 150 μl 緩衝液至孔中，測定空白 UV 值。之後，棄置緩衝液，此板子用為參考板。所有測定法均於耐 UV 之板子上進行(供應商：Coaster 或 Greiner)。

測定參考板之空白值後，添加 150 μl 稀釋之樣本至參考板中，添加 200 μl 稀釋樣本至供體板 1 中。使用 4 μl 人工膜形成溶液(1,2-二油醯基-順式-甘油-3-膽鹼磷酸含於含 0.1% 2,6-二-第三丁基-4-甲基苯酚之十二碳烷中)塗覆受體過濾板 1(供應商：Millipore, MAIP N45 型)，置於供體板 1

五、發明說明 (95)

上方，形成'夾心'。添加緩衝液(200 µl)至上方之受體孔中。此"夾心"加蓋，保存在室溫與黑暗中 18 小時。

5 添加 150 µl 緩衝液至孔中後，測定 UV 值，測定受體板 2 之空白值。受體板 2 測定空白值後，棄置緩衝液，自受體過濾板 1 中取出 150 µl 受體溶液移至受體板 2 中。然後自夾心中取出受體過濾板 1。測定供體板 2 之空白值(如上述)後，自供體板 1 中取出 150 µl 供體溶液移至供體板 2 中。掃描供體板 2、受體板 2 及參考板之孔中 UV 光譜 (Spectra MAX 190)。所有光譜均經 PSR4p 建議軟體計算通
10 透性。所有化合物均進行三重覆。每次實驗均使用醯胺咪啉(carbamazepine)、灰黃黴素(griseofulvin)、無環鳥苷(acycloguanosine)、胺醯心安(atenolol)、腹安酸(furosemide)與氯噻啉(chlorothiazide)作為標準物。化合物分成三類：低
15 通透性(平均值 $0.5 \times 10^{-6} \text{cm/s}$ ；得分 1)，中通透性($1 \times 10^{-6} \text{cm/s}$ 平均值 $0.5 \times 10^{-6} \text{cm/s}$ ；得分 2)或($0.5 \times 10^{-6} \text{cm/s}$ ；得分 3)。所試驗之 7 種化合物中，有 2 種化合物在所測試之兩種 pH 值中之一得到至少 2 分，有 5 種化合物在其中一種 pH 測定值下只得到 1 分。

20 實例 C.5：代謝安定性

依據 Gorrod 等人(Xenobiotica 5：453-462,1975)製備亞細胞組織製劑，其係使組織經過機械性均質化後離心分離。肝組織於冰冷 0.1M Tris-HCl(pH 7.4)緩衝液中潤洗，以洗除過量血液。隨後吸乾組織，稱重，使用手術用剪刀粗

五、發明說明 (96)

略剪斷。組織碎片於3倍體積冰冷之0.1M磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中，使用裝有鐵弗龍搗杵之Potter-S(義大利Braun公司)或Sorvall Omni-Mix均質器均質化7 x 10秒，均質化期間，容器保持在冰中/上。

- 5 組織均質液於4°C下，使用Sorvall離心機或Beckmann超離心機，於9000 xg下離心20分鐘。所得上澄液保存在-80°C下，稱為"S9"。

此S9部份再使用Beckmann超離心機，於100,000 xg下離心60分鐘(4°C)。小心吸出所得上澄液，此部份稱為"胞液"。離心塊再懸浮於0.1M磷酸鹽緩衝液中(pH 7.4)，每0.5克組織原始重之終體積為1 ml，稱為"微粒體"。

所有亞細胞組織部份分開後，立即於液態氮中冷凍，保存在-80°C下，直到使用時為止。

試驗樣本之培養混合物含有PBS(0.1M)、化合物
15 (5uM)、微粒體(1 mg/ml)與NADPH-發生系統(0.8mM葡萄糖-6-磷酸、0.8mM氯化鎂及0.8單位葡萄糖-6-磷酸去氫酶)。對照組樣本含有相同材料，但微粒體改為經受熱去活性(95°C下10分鐘)之微粒體。對照組樣本中化合物之回收率總是100%。

- 20 混合物於37°C下預培養5分鐘。添加0.8mM NADPH之零時間點(t=0)開始反應，樣本培養15分鐘(t=15)。添加2倍體積DMSO停止反應。樣本隨後於900xg下離心10分鐘，分析前保存在室溫下之上澄液不可超過24小時。所有培養均進行二重覆。採用LC-MS分析法分析上澄液。於

五、發明說明 (97)

Xterra MS C18(50 x4.6 mm,5um,美國 Waters 公司)上溶離樣本。採用 Alliance 2790(供應商：美國 Waters 公司)HPLC 系統。溶離液為緩衝液 A(含於 H₂O/乙腈(95/5)中之 25 mM 乙酸銨(pH5.2))，溶劑 B 為乙腈，且溶劑 C 為甲醇，流速為 5 2.4ml/分鐘。所使用之梯度為在 5 分鐘內，以線性梯度，使有機相濃度由 0%逐漸提高至 50%B 與 50%C，於 1 分鐘內至 100%B，然後保持有機相固定濃度 1.5 分鐘。注射樣本總體積為 25 μ l。

採用附有 ESI 光源之 Quattro(供應商：英國曼徹斯特市 10 Microsome 公司)三重四級質譜儀作為檢測器。光源與去溶劑化溫度分別設定在 120 與 350°C，使用氮氣作為氣霧劑及脫水氣體。以陽性掃描模式取得數據(單離子反應)，錐管電壓設定在 10V，滯留時間為 1 秒。

代謝安定性以化合物於活性微粒體(E(act))之存在下 15 15 分鐘培養後之代謝%表示 (代謝%=100%-((E(act)於 t=15 時之總離子電流(TIC)/ E(act)於 t=0 時之 TIC) X 100)。代謝百分比小於 20%之化合物則定義為具高度代謝安定性。代謝百分比在 20 與 70%之間之化合物則定義為具中度安定性，而代謝百分比高於 70%之化合物則定義為具低度代謝 20 安定性。當進行代謝安定性試驗時，總是包含 3 種參考化合物。使用菲帕米(Verapamil)作為低度代謝安定性之化合物(代謝%=73%)。使用希普萊德(Cisapride)作為中度代謝安定性之化合物(代謝%=45%)。使用丙醇作為中度至高度代謝安定性之化合物(代謝%=25%)。使用此等參考化合物確

五、發明說明 (98)

認代謝安定性分析法之有效性。

試驗 11 種化合物，8 種化合物之代謝百分比小於 20%，2 種之代謝百分比在 20 至 70 之間，1 種化合物之代謝百分比高於 70%。

5

實例 C.6：p21 誘發能力

採用下列方法，於人類 A2780 卵巢癌細胞上測定 p21 蛋白質表現程度。將 A2780 細胞(20000 個細胞/180 μ l)接種在 96 孔微分析板中，補充 2mM L-麩醯胺、50ug/ml 健大黴素與 10%胎牛血清之 RPMI 1640 培養基中。溶解細胞前 24 小時，化合物之最終添加濃度為 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} 與 10^{-8} M。所有試驗化合物均溶在 DMSO 中，再於培養基中稀釋。添加化合物 24 小時後，排出細胞之上澄液。以 200ul 冰冷 PBS 洗滌細胞。吸清凹孔，添加 30ul 溶胞緩衝液(50mM Tris. HCl (pH7.6)，150mM HCl，1% Nonidet p40 與 10%甘油)。分析板於 -70°C 下培養一夜。

自金屬箔包裝中取出適量微滴定孔，置入空的凹孔維持器中。製備洗滌緩衝液(20 x 分析板洗滌濃縮液：100 ml PBS 與界面活性劑之 20 倍濃縮液。含有 2%氯乙醯胺)之操作溶液(1 x)。冷凍乾燥之 p21WAF 標準物與蒸餾水重新組合，再經樣本稀釋液(由套組中供應)稀釋。

樣本經樣本稀釋液稀釋 1：4。吸取樣本(100 μ l)與 p21WAF1 標準物(100 ul)加至適當凹孔中，於室溫下培養 2 小時。以 1 x 洗滌緩衝液洗滌凹孔 3 次後，吸取 100 μ l 檢

五、發明說明 (99)

測劑抗體試劑(生物素基化單株 p21WAF1 抗體溶液)加至各孔中。凹孔於室溫下培養 1 小時後，以 1 x 洗滌緩衝液洗滌 3 次，稀釋 400x 共軛物(過氧化酶抗生物素共軛物：400 倍濃縮液)，取 100ul 1 x 溶液加至孔中。凹孔於室溫下

5 培養 30 分鐘後，以 1 x 洗滌緩衝液洗滌 3 次，以蒸餾水洗滌 1 次。添加受質溶液(發色性受質)(100 μ l)至孔中，於黑暗中室溫下培養 30 分鐘。依前述添加受質溶液之相同順序添加停止反應溶液至各孔中。使用分光光度計讀板機，於 450/595 nm 雙重波長下測定各孔吸光度。每次實驗均平行

10 進行對照組(不含藥物)與空白培養組(不含細胞或藥物)。所有對照組與樣本組數值均扣除空白組數值。各樣本之 p21WAF1 誘發數值(單位為吸光度)以相對於對照組中 p21WAF1 數值百分比表示。誘發百分比高於 130%時，定義為顯著誘發。本分析法中，試驗 13 種化合物，其中 11 種展

15 現顯著之誘發作用。

實例 C.7：P450 抑制能力

所有試驗化合物均溶於 DMSO(5mM)中，再於乙腈中稀釋至 5×10^{-4} M。進一步使用分析緩衝液(0.1M NaK 磷酸

20 鹽緩衝液 pH7.4)稀釋，最終溶劑濃度不可超過 2%。

CYP3A4 蛋白質之分析法包括每孔中含 15pmol P450/mg 蛋白質(含於 0.01M NaK 磷酸鹽緩衝液 +1.15%KCl 中)、NADPH 發生系統(含 3.3mM 葡萄糖-6-磷酸、0.4U/ml 葡萄糖-6-磷酸去氫酶、1.3mM NADP 與 3.3mM

五、發明說明 (100)

MgCl₂ 6H₂O 之分析緩衝液)及化合物，總分析體積為 100 微升。於 37°C 下預培養 5 分鐘後，添加 150 μM 含螢光探針受質 BFC 之分析緩衝液開始酵素反應。於室溫下培養 30 分鐘後，添加 2 倍體積乙腈中止反應。於激發波長 405nm 及發射波長 535nm 下測定螢光。其中包含酮基康唑 (ketoconazole)(IC₅₀ 值=3 x 10⁻⁸ M)作為此實驗之參考化合物。

CYP2D6 蛋白質之分析法包括每孔中含 6pmol P450/mg 蛋白質(含於 0.01M NaK 磷酸鹽緩衝液 + 1.15%KCl 中)、NADPH 發生系統(含 0.41mM 葡萄糖-6-磷酸、0.4 U/ml 葡萄糖-6-磷酸去氫酶、0.0082 mM NADP 與 0.41mM MgCl₂ 6H₂O 之分析緩衝液)及化合物，總分析體積為 100 微升。於 37°C 下預培養 5 分鐘後，添加 3 μM 含螢光探針受質 AMMC 之分析緩衝液開始酵素反應。於室溫下培養 45 分鐘後，添加 2 倍體積乙腈中止反應。於激發波長 405nm 及發射波長 460nm 下測定螢光。其中包含喹尼定 (quinidine)(IC₅₀ 值 5 x 10⁻⁸ M)作為此實驗之參考化合物。

CYP2C9 蛋白質之分析法包括每孔中含 15 pmol P450/mg 蛋白質(含於 0.01M NaK 磷酸鹽緩衝液 + 1.15%KCl 中)、NADPH 發生系統(含 3.3mM 葡萄糖-6-磷酸、0.4U/ml 葡萄糖-6-磷酸去氫酶、1.3mM NADP 與 3.3mM MgCl₂ 6H₂O 之分析緩衝液)及化合物，總分析體積為 100 微升。於 37°C 下預培養 5 分鐘後，添加 200 μM 含螢光探針受質 MFC 之分析緩衝液開始酵素反應。於室溫下培養 30

五、發明說明 (101)

分鐘後，添加 2 倍體積乙腈中止反應。於激發波長 405nm 及發射波長 535nm 下測定螢光。其中包含速吩唑 (sulfaphenazole)(IC_{50} 值= 6.8×10^{-7} M)作為此實驗之參考化合物。

- 5 初次篩選時，化合物固定在 1×10^{-6} M 之單一試驗濃度。試驗活性化合物時，則重覆實驗，以建立完整之濃度-效應曲線。每次實驗均平行進行對照組(不含藥物)與空白培養組(不含酵素或藥物)。所有化合物均分析四重覆。所有對照組與樣本組數值均扣除空白組數值。各樣本之 P450 活性
- 10 平均值(以相對螢光單位表示)以相對於對照組中 P450 活性平均值之百分比表示。抑制作用百分比以 100%減去樣本中 P450 活性平均值表示。若適當時，計算 IC_{50} 值(使 P450 活性下降至對照組之 50%時所需藥物濃度)。本分析法分析 1

15

表 F-2：表 F-2 出示依據實例 C.1、C.2 與 C.3 試驗之化合物之結果

化合物 No.	酵素活性	細胞活性	溶解度分數
1	6.523	5.277	
2	6.104	7.567	3
3	<5	5.744	
4	7.574	5.866	1
5	8.123	6.433	1
6	<5	5.68	
7	7.533	5.017	3
8	7.355	5.517	3

五、發明說明 (102)

9	7.579	<5	2
10	6.893	5.673	
11	5.829	5.784	
12	7.438	5.536	
13	5.428	6.156	
14	6.116	5.68	
15	7.413	5.907	1
16	6.293	<5	
17	6.95	<5	
18	5.321	7.303	
19	<5	5.367	
20	7.294	5.556	1
21	8.199	6.441	
22	7.212	5.536	3
23	6.662	5.472	
24	7.903	5.97	
31	7.857	5.225	
25	6.449	<5	
32	7.526	6.255	
26	7.85	6.263	
27	7.49	5.781	
30	7.614	5.669	
36	7.265	5.977	
37	7.341	5.661	
38	7.154	5.937	
39	7.126	6.053	
40	7.273	6.164	
41	7.403	6.327	
42	7.584	6.342	
43	7.469	6.132	
44	7.432	6.192	
45	7.371	6.29	
28	7.074	5.109	
29	7.04	5.429	
33	6.837	5.653	
34	7.337	5.62	
35	7.046	5.935	

裝
訂
線

五、發明說明 (103)

D.組合物實例：膜衣錠

錠劑核心製法

取含 100g 式(I)化合物、570g 乳糖與 200g 澱粉之混合
5 物混合均勻後，與含 5g 十二烷基硫酸鈉及 10g 聚乙烯吡咯
啉酮之約 200ml 水溶液濕化。濕粉末混合物經過篩、乾燥
及再過篩一次。然後添加 100g 微晶纖維素與 15g 氫化植物
油。全部混合均勻，壓成錠劑，產生 10,000 片錠劑，各含
10mg 式(I)化合物。

10 包衣

添加含 5g 乙基纖維素之 150ml 二氯甲烷溶液至含 10g
甲基纖維素之 75ml 變性乙醇溶液中。然後添加 75ml 二氯
甲烷與 2.5ml 1,2,3-丙三醇。取 10g 聚乙二醇溶化及溶解於
75ml 二氯甲醇中。後項溶液加至前項溶液中，然後添加 2.5g
15 十八碳烷酸鎂、5g 聚乙烯吡咯啉酮與 30ml 濃縮色素懸浮
液，全部均質化。於包覆設備中，以所得混合物包覆錠劑
核心。

裝

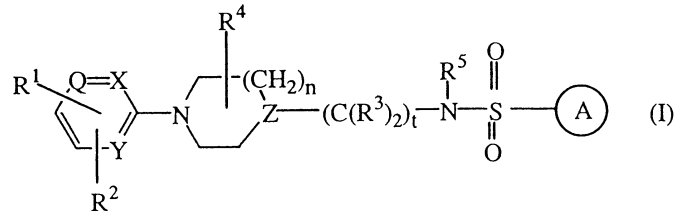
討

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

作為組蛋白脫乙酰酶新穎抑制劑之磺醯基胺基-
衍生物

本發明包括一種新穎之式(I)化合物



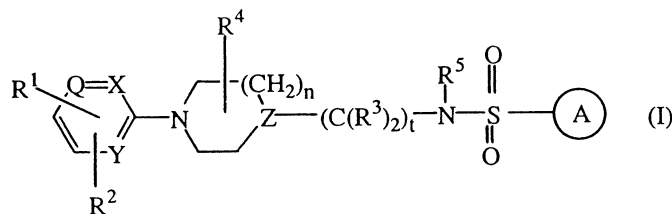
其中 n 、 m 、 t 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L 、 Q 、 X 、 Y 、 Z 與
— A — 如本文中定義，

其具有組蛋白脫乙酰酶抑制酵素活性；並包括其製法、含
其之組合物及其作為醫藥之用途。

英文發明摘要（發明之名稱：

SULFONYLAMINO-DERIVATIVES AS NOVEL INHIBITORS OF HISTONE
DEACETYLASE

This invention comprises the novel compounds of formula (I)



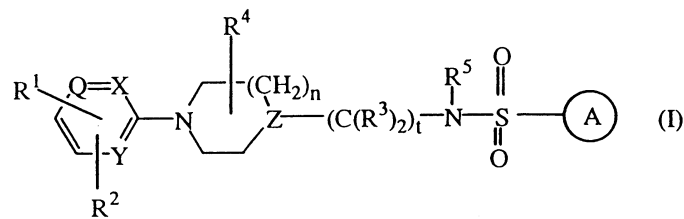
wherein n , m , t , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L , Q , X , Y , Z and — A — have defined meanings,
having histone deacetylase inhibiting enzymatic activity; their preparation,
compositions containing them and their use as a medicine.

(一)、本案指定代表圖爲：第_____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



公告本

I280958

修正
補充
92年1月10日

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92105280

C07D 211/58

※申請日期：92.3.12

※IPC 分類：A61K 31/4545 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 35/00

作為組蛋白脫乙酰酶新穎抑制劑之磺醯基胺基-衍生物

SULFONYLAMINO-DERIVATIVES AS NOVEL INHIBITORS OF
HISTONE DEACETYLASE

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

寇菲立/DE CORTE, FILIP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市竇河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國籍：(中文/英文)

比利時/Belgium

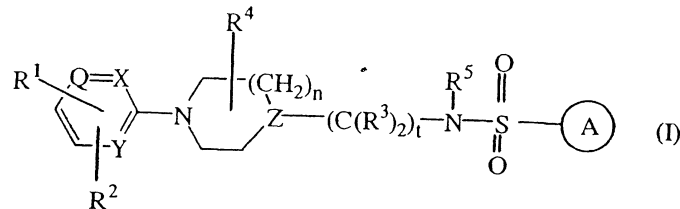
三、發明人：(共8人)

姓名：(中文/英文)

1. 易克里/VAN EMELLEN, KRISTOF
- ✓ 2. 貝里歐/BACKX, LEO JACOBUS JOZEF
- ✓ 3. 布史芬/VAN BRANDT, SVEN FRANCISCUS ANNA
- ✓ 4. 安派克/ANGIBAUD, PATRICK RENE
- ✓ 5. 皮麗莎/PILATTE, ISABELLE NOELLE CONSTANCE
6. 佛馬克/VERDONCK, MARC GUSTAAF CELINE

六、申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物



5

其 N-氧化物型、其醫藥上可接受之加成鹽及立體化學異構型，其中

n 為 0、1、2 或 3，且當 n 為 0 時，則為一直接鍵結；

t 為 0、1、2、3 或 4，且當 t 為 0 時，則為一直接

10

鍵結；

各 Q 為氮或 $\text{—C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ；

各 X 為氮或 $\text{—C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ；

各 Y 為氮或 $\text{—C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ；

各 Z 為氮或 $\text{—CH} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ；

15

R^1 為 —C(O)NR^8R^9 、 —NHC(O)NR^{10} 、 —C(O)C_{1-6} 烷二基 SR^{10} 、 $\text{—NR}^{11}\text{C(O)N(OH)R}^{10}$ 、 $\text{—NR}^{11}\text{C(O)C}_{1-6}$ 烷二基 SR^{10} 或 $\text{—NR}^{11}\text{C(O)C=N(OH)R}^{10}$ ，

其中 R^8 與 R^9 分別獨立選自：氫、羥基、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基或胺芳基；

20

R^{10} 分別獨立選自：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基吡啶基、吡啶酮、吡咯啉酮或甲基咪唑基；

R^{11} 分別獨立選自：氫或 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫、鹵基、羥基、胺基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}

六、申請專利範圍

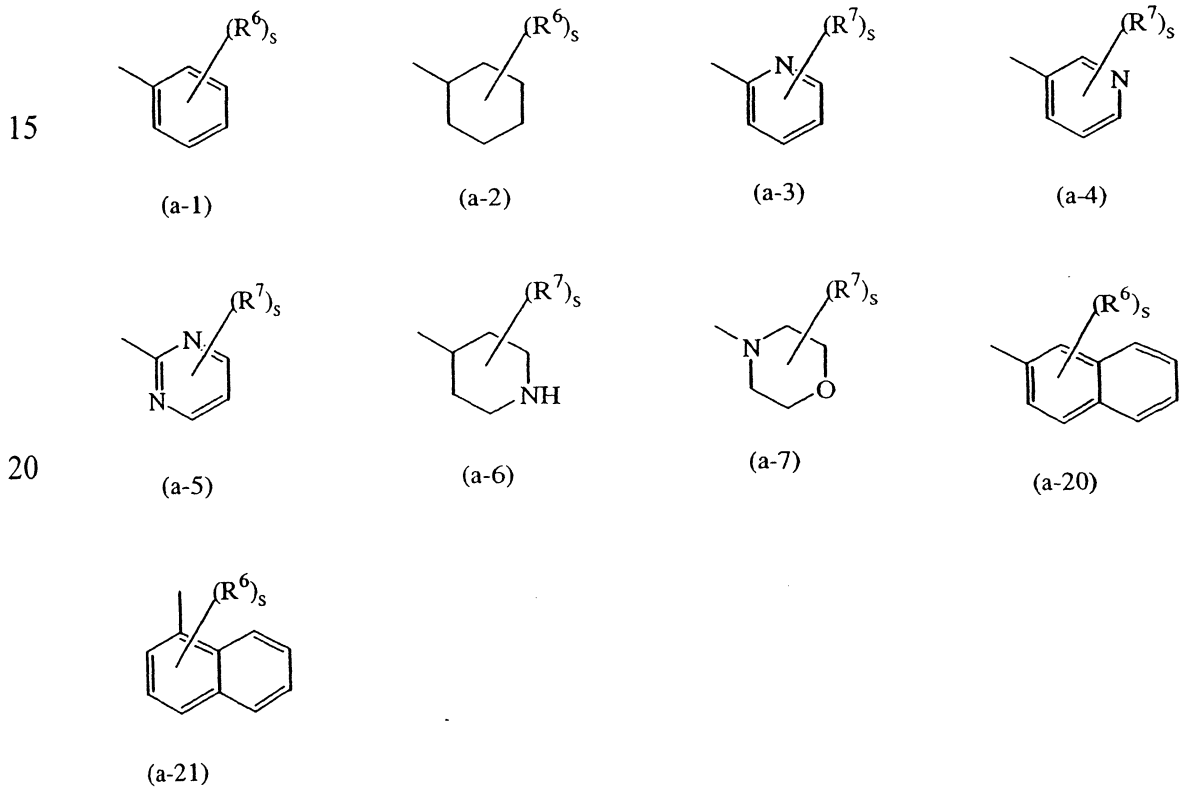
烷氧基、三氟甲基、二(C₁₋₆烷基)胺基、羥胺基或
 萘磺醯基吡咩基；

各 R³ 分別獨立代表氫原子，且其中一個氫原子可被一
 選自芳基之取代基置換；

5 R⁴ 為氫、羥基、胺基、羥基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、
 C₁₋₆ 烷氧基、芳基 C₁₋₆ 烷基、胺羰基、羥羰基、胺
 基 C₁₋₆ 烷基、胺羰基 C₁₋₆ 烷基、羥羰基 C₁₋₆ 烷基、
 羥胺羰基、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₁₋₆ 烷胺基 C₁₋₆ 烷基或
 二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基；

10 R⁵ 為氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆
 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基或芳基；

—(A) 為選自下列之基團：



六、申請專利範圍

其中各 s 分別為 0、1、2、3、4 或 5；

- 5 R^6 為氫；鹵基；羥基；胺基；硝基；三鹵 C_{1-6} 烷基；三鹵 C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷羰基； C_{1-6} 烷氧羰基； C_{1-6} 烷磺醯基；羥基 C_{1-6} 烷基；芳氧基；二(C_{1-6} 烷基)胺基；氰基；硫苯基；呔喃基；經羥基 C_{1-6} 烷基取代之呔喃基；苯並呔喃基；咪唑基；嘔唑基；經芳基與 C_{1-6} 烷基取代之嘔唑基； C_{1-6} 烷基三唑基；四唑基；吡咯啉基；吡咯基；嗎福啉基； C_{1-6} 烷基嗎福啉基；六氫吡啶基； C_{1-6} 烷基六氫吡啶基；羥基 C_{1-6} 烷基六氫吡啶基； C_{1-6} 烷氧基六氫吡啶基；吡啶基；經選自 C_{1-6} 烷基或三鹵 C_{1-6} 烷基中一或兩個取代基取代之吡啶基；吡啶基；經 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基或芳基取代之吡啶基；嘧啶基；喹啉基；吲哚基；苯基；
- 10 或經 1 或 2 個分別獨立選自： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷磺醯基或二(C_{1-4} 烷基)胺基之取代基取代之苯基；
- 15 R^7 為氫；鹵基；羥基；胺基；硝基；三鹵 C_{1-6} 烷基；三鹵 C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷羰基； C_{1-6} 烷氧羰基； C_{1-6} 烷磺醯基；羥基 C_{1-6} 烷基；芳氧基；二(C_{1-6} 烷基)胺基；氰基；吡啶基；
- 20 苯基；或經 1 或 2 個分別獨立選自： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷磺醯基或二(C_{1-4} 烷基)胺基之取代基取代之苯基。

六、申請專利範圍

上述芳基為苯基，或經一個或多個分別獨立選自：鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、三氟甲基、氰基或羥羰基之取代基取代之苯基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

5 n 為 0、1 或 2；t 為 0、1、2 或 3；各 Q 為 $-\text{C}\leq$ ；
R¹ 為 -C(O)NH(OH) 或 -NR¹¹C(O)C=N(OH)R¹⁰，其中 R¹⁰
為芳基 C₁₋₆ 烷基，R¹¹ 為氫；R² 為氫、C₁₋₆ 烷基或萘磺
醯基吡咩基；各 R³ 分別獨立代表氫原子；R⁴ 為氫、羥
基、羥基 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；R⁵ 為氫、C₁₋₆ 烷基、
10 羥基 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；—(A) 為選自
(a-1)、(a-7) 或 (a-20) 之基團；各 s 分別為 0 或 1；各 R⁶
分別獨立選自：氫；硫苯基；呋喃基；苯並呋喃基；
苯基；或經一個分別獨立選自下列之基團取代之苯
基：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羥基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷磺
15 醯基或二(C₁₋₄ 烷基)胺基；各 R⁷ 分別獨立選自氫。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 t 為 0；

R¹ 為 -C(O)NR⁸R⁹、-C(O)C₁₋₆ 烷二基 SR¹⁰、
-NR¹¹C(O)N(OH)R¹⁰、-NR¹¹C(O)C₁₋₆ 烷二基 SR¹⁰、
-NR¹¹C(O)C=N(OH)R¹⁰ 或另一個 Zn-螯合基，
20 其中 R⁸ 與 R⁹ 分別獨立選自：氫、羥基、羥基 C₁₋₆
烷基或胺基 C₁₋₆ 烷基；
R² 為氫、鹵基、羥基、胺基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆
烷氧基、三氟甲基或二(C₁₋₆ 烷基)胺基；
R⁴ 為氫、羥基、胺基、羥基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、

六、申請專利範圍

C₁₋₆ 烷氧基、芳基 C₁₋₆ 烷基、胺羰基、胺基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基胺基 C₁₋₆ 烷基或二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基；

R⁵ 為氫；

- 5 —(A) 為選自下列之基團：(a-1)、(a-3)、(a-4)、(a-5)、(a-6)、(a-7)、(a-20)或(a-21)；

各 s 分別為 0、1、2、3 或。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R⁸ 與 R⁹ 分別獨立選自：氫、羥基、羥基 C₁₋₆ 烷基、胺基 C₁₋₆ 烷基或胺芳基；

10

R⁵ 為氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基或二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基；

—(A) 為選自下列之基團：(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)、(a-5)、(a-6)、(a-7)、(a-20)、(a-21)或(a-43)；

- 15 各 R⁶ 與 R⁷ 分別獨立選自氫；鹵基；羥基；胺基；硝基；三鹵 C₁₋₆ 烷基；三鹵 C₁₋₆ 烷氧基；C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷氧基；C₁₋₆ 烷羰基；C₁₋₆ 烷磺醯基；羥基 C₁₋₆ 烷基；芳氧基；二(C₁₋₆ 烷基)胺基；氰基；硫苯基；
- 20 咪喃基；咪唑基；C₁₋₆ 烷基三唑基；四唑基；吡咯啉基；嗎福啉基；C₁₋₆ 烷基嗎福啉基；C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基；羥基 C₁₋₆ 烷基六氫吡啶基；C₁₋₆ 烷氧基六氫吡啶基；

吡唑基；硫吡唑基；經選自 C₁₋₆ 烷基或三鹵 C₁₋₆ 烷基中兩個取代基取代之吡唑基；

六、申請專利範圍

吡啶基；經 C₁₋₆ 烷氧基或芳基取代之吡啶基；噻啶基；喹啉基；吡啶基；苯基；經分別獨立選自下列 1 或 2 個取代基取代之苯基：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羥基 C₁₋₄ 烷基、三氟甲基或二(C₁₋₄ 烷基)胺基。

5

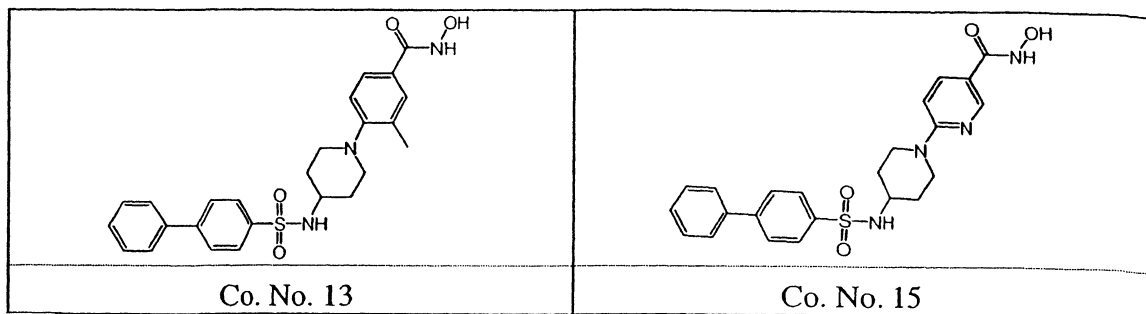
5. 根據申請專利範圍第 1 與 2 項之化合物，其中其中 n 為 1 或 2；t 為 0、1、2 或 3；各 Q 為 $-\text{C}\begin{smallmatrix} \diagdown \\ \diagup \end{smallmatrix}$ ；R¹ 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$ ；R² 為氫或 C₁₋₆ 烷基；各 R³ 分別獨立代表氫原子；R⁴ 為氫；R⁵ 為氫或 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；

10

—(A) 為選自(a-1)或(a-20)之基團；各 s 分別獨立為 0 或 1；且各 R⁶ 分別獨立選自氫；硫苯基；呋喃基；苯並呋喃基；苯基；或經一個分別獨立選自下列之取代基取代之苯基：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羥基 C₁₋₄ 烷基或二(C₁₋₄ 烷基)胺基。

15

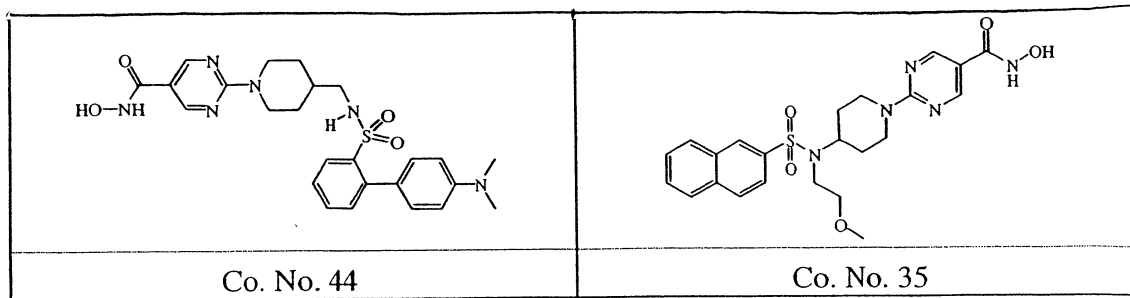
6. 根據申請專利範圍第 1、2 與 5 項之化合物，其係選自下列之化合物：No.13、No.15、No.2、No.5、No.21、No.4、No.24、No.32、No.26、No.36、No.38、No.39、No.40、No.41、No.42、No.43、No.44 與 No.35 化合物。



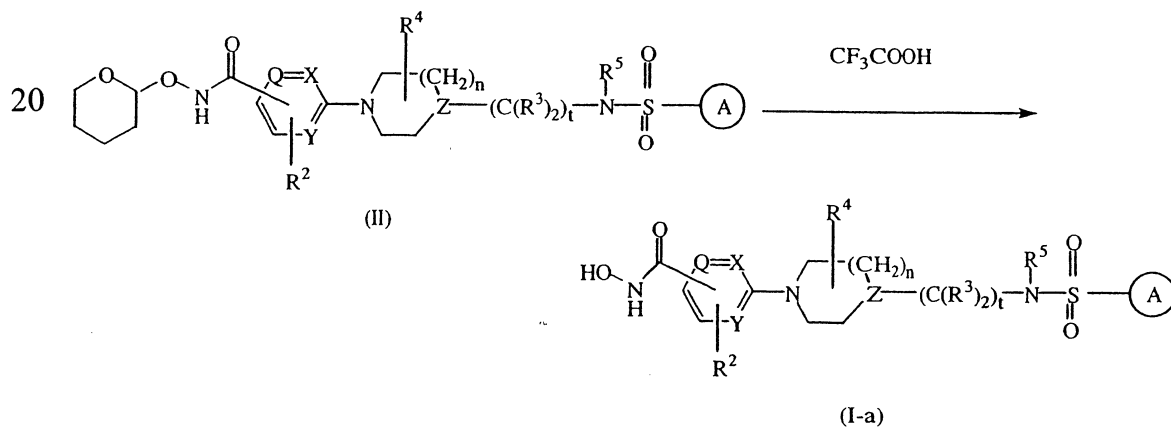
六、申請專利範圍

<p>Co. No. 2</p>	<p>Co. No. 5</p>
<p>.0.7 CH₃OH; Co. No. 21</p>	<p>Co. No. 4</p>
<p>.0.23 C₆H₁₄O; Co. No. 24</p>	<p>.0.82 C₂HF₃O₂ .0.82 H₂O; Co. No. 32</p>
<p>.0.85 C₂HF₃O₂ .1.11 H₂O; Co. No. 26</p>	<p>Co. No. 36</p>
<p>Co. No. 38</p>	<p>Co. No. 39</p>
<p>Co. No. 40</p>	<p>Co. No. 41</p>
<p>Co. No. 42</p>	<p>Co. No. 43</p>

六、申請專利範圍



- 5 7. 一種用於治療增生性疾病之醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及作為活性成分之醫療有效量之根據申請專利範圍第 1 至 6 項之化合物。
8. 一種製備根據申請專利範圍第 7 項之醫藥組合物之方法，其中均勻混合醫藥上可接受之載劑及根據申請專利範圍第 1 至 6 項之化合物。
- 10 9. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其係用為醫藥。
10. 一種以根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物於製造醫藥，供治療增生疾病上之用途。
- 15 11. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其特徵在於：
由式(II)中間物與適當酸，如，例如：三氟乙酸反應，產生式(I-a) 異脛肪酸，式中 R¹ 為 -C(O)NH(OH)；



六、申請專利範圍

12. 一種體外檢測或鑑別於生物檢體中 HDAC 之方法，其包括檢測或測定如申請專利範圍第 1 項所定義之有標記化合物與 HDAC 之間所形成之錯合物。
13. 根據申請專利範圍第 7 項之醫藥組合物，其中根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物係與抗癌劑組合使用。
- 5