

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，)

※ 申請案號：97135270

※ 申請日期：97.9.12 ※IPC 分類

A61K	31/506	2006.01
A61K	31/4439	2006.01
A61K	31/496	2006.01
C07D	401/04	2006.01
C07D	401/12	2006.01
A61P	35/00	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

組合療法

COMBINATION THERAPY

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 加拿大商米希爾金尼公司
METHYLGENE INC.
2. 日商大鵬藥品工業股份有限公司
TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)(簽章)

1. 唐諾 F 可可倫
CORCORAN, DONALD F.
2. 宇佐美 通
USAMI, TORU

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 加拿大魁北克省蒙翠兒市費德瑞克-貝汀路7220號
7220 FREDERICK-BANTING #200, MONTREAL, QUEBEC, H4S
2A1, CANADA
2. 日本國東京都千代田區神田錦町1-27
1-27, KANDANISHIKI-CHO, CHIYODA-KU, TOKYO 101-8444,
JAPAN

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA
2. 日本 JAPAN

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 李祖麥
LI, ZUOMEI
2. 村上 孝司
MURAKAMI, KOJI

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA
2. 日本 JAPAN

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；2007年09月14日；60/972,353

2. 美國；2008年04月10日；61/043,957

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於藉由異常細胞生長及/或異常細胞增殖顯現之哺乳動物疾病之治療。更特定而言，本發明係關於用以控制異常細胞生長及/或異常細胞增殖之組合療法之用途。

本案主張2007年9月14日申請之美國臨時申請案60/972,353及2008年4月10日申請之美國臨時申請案61/043,957之權利。前述申請案以引用方式併入本文。

【先前技術】

組蛋白脫乙酰基酶在哺乳動物細胞中之基因調節中起重要作用。Gray及Ekstrom, *Expr. Cell. Res.* **262**: 75-83 (2001); Zhou等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**: 10572-10577 (2001); Kao等人, *J. Biol. Chem.* **277**: 187-193 (2002)及Gao等人, *J. Biol. Chem.* **277**: 25748-25755 (2002)教示存在組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)家族之11個成員。

近期已探測到HDAC在轉錄中之作用及其與疾病之聯繫。Minnucci等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**: 11295-11300 (1997); Hassig等人, *Chem. Biol.* **4**: 783-789 (1998); Grignani等人, *Nature* **391**: 815-818 (1998)及Siddique等人, *Oncogene* **16**: 2283-2285 (1998)暗示HDAC之抑制劑可適用於各種人類疾病中之轉錄療法。美國專利申請公開案2006/0058298揭示各種組蛋白脫乙酰基酶抑制劑及使用其之方法。

組蛋白脫乙酰基酶之非選擇性抑制劑，諸如SAHA、TSA或NVP-LAQ824不僅為I類脫乙酰基酶(HDAC1、

HDAC2、HDAC3、HDAC8)之抑制劑，而且為II類(諸如HDAC6)之抑制劑。HDAC6之抑制導致微管蛋白乙醯化，其為一種可改變微管之穩定性之過程。Matsuyama等人，The EMBO Journal 21: 6820-6831 (2002)教示HDAC6在微管之穩定性中起關鍵調節作用。

紫杉烷為常用之化學治療劑。紫杉烷與聚合微管蛋白相互作用以引起微管穩定化，致使細胞變得不能分解有絲分裂紡錘體且經歷有絲分裂停滯或細胞凋亡。

【發明內容】

本發明提供治療性治療藉由異常細胞生長及/或異常細胞增殖顯現之疾病之新穎方法。本發明者已驚人地發現，組蛋白脫乙醯基酶1、2及/或3(HDAC 1-3)之同型選擇性抑制劑以及HDAC1及/或HDAC2之同型選擇性抑制劑顯著強化諸如紫杉烷化合物之微管穩定劑之治療活性。

在第一態樣中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，該方法包含向有需要之哺乳動物投予有效量之組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑以及有效量之穩定微管之化合物。

在第二態樣中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，該方法包含向有需要之哺乳動物投予有效量之組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)1及/或HDAC2之選擇性抑制劑以及有效量之穩定微管之化合物。

在第三態樣中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之異常

細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，該方法包含上調(up-regulating)金屬硫蛋白3(MT3)在細胞中之表現及/或上調凝血栓蛋白-1(TSP1)在細胞中之表現以及投予穩定微管之化合物。

在第四態樣中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，該方法包含向有需要之哺乳動物投予TSP1受體之促效劑以及穩定微管之化合物。

在第五態樣中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，該方法包含上調凝血栓蛋白-1(TSP1)在細胞中之表現以及投予穩定微管之化合物。

在第六態樣中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，該方法包含向有需要之哺乳動物投予金屬硫蛋白3(MT3)在細胞中之表現之促效劑及/或凝血栓蛋白-1(TSP1)在細胞中之表現之促效劑以及投予穩定微管之化合物。

在第七態樣中，本發明提供一種抑制血管生成之方法，該方法包含向哺乳動物投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑。

在第八態樣中，本發明提供一種誘導抗血管生成因子在細胞中之表現之方法，該方法包含向該細胞投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑。

在第九態樣中，本發明提供一種抑制血管生成因子在細

胞中之表現之方法，該方法包含向該細胞投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑。

在第十態樣中，本發明提供一種控制患者中之異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，其包含向該患者投予有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑以及有效量之穩定微管之化合物。

在第十一態樣中，本發明提供一種控制患者中之異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，其包含向有需要之患者投予有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1及/或HDAC2之選擇性抑制劑以及有效量之穩定微管之化合物。

在第十二態樣中，本發明提供組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑(較佳HDAC1及/或HDAC2之選擇性抑制劑)以及穩定微管之化合物用於製造抑制患者中之異常細胞生長及/或異常細胞增殖或另外治療癌症之藥劑的用途。

【實施方式】

需要識別控制顯示異常生長之細胞對用針對藉由異常細胞增殖顯現之疾病之控制的不同治療劑之治療的敏感性之路徑。

本發明提供治療性治療藉由異常細胞生長及/或異常細胞增殖顯現之疾病之新穎方法。詳言之，本發明提供治療性治療癌症之新穎方法。本發明者已驚人地發現，組蛋白脫乙酰基酶1、2及/或3(HDAC 1-3)之同型選擇性抑制劑以及HDAC1及/或HDAC2之同型選擇性抑制劑強化諸如紫杉

烷化合物之微管穩定劑之活性。已展示HDAC抑制劑具有針對許多疾病及病症之活體外與活體內廣泛實用性。參見例如Pan, L等人, HDAC Inhibitors: A Potential New Category of Anti-Tumor Agents, Cellular and Mol. Biol., 2007, 4(5), 337-343。

本文中提及之專利及科學文獻確立熟習此項技術者可用之知識。本文中引用之各經頒予之專利、專利申請案及其他公開案據此以引用之方式全部併入。在不一致之狀況下, 本揭示案之教示將具有說服力。

化合物

出於本發明之目的, 使用以下定義(除非另外明確陳述)。

本文中提及"式(I)"、"式(II)"等之化合物, 理解為包括提及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物, 及其外消旋及非外消旋(scalemic)混合物、非對映異構體、對映異構體及互變異構體, 且除非另外指示, 否則如此。

為簡便起見, 化學部分在全文主要以單價化學部分(例如烷基、芳基等)來定義及提及。然而, 在對熟習此項技術者明顯之適當結構情況下, 該等術語亦用以傳達相應多價部分。舉例而言, 雖然"烷基"部分通常係指單價基團(例如 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 但在某些情況下, 二價連接部分可為"烷基", 在該狀況下, 熟習此項技術者應將烷基理解為二價基團(例如 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 其相當於術語"伸烷基"。(同樣地, 在

需要二價部分且陳述為"芳基"之情況下，熟習此項技術者將理解，術語"芳基"係指相應二價部分，伸芳基)。將所有原子理解為具有用於鍵形成之其正常原子價數(亦即，對碳而言為4，對N而言為3，對O而言為2且對S而言為2、4或6，其視S之氧化態而定)。偶而，部分可定義為(例如)(A)_a-B-，其中a為0或1。在該等情況下，當a為0時，部分為B-，且當a為1時，部分為A-B-。又，在此揭示之許多部分可以多種互變異構形式存在，其全部意欲藉由任何給出之互變異構結構涵蓋。

為簡便起見，提及" C_n-C_m "雜環基或" C_n-C_m "雜芳基，意謂具有" n "至" m "個環原子之雜環基或雜芳基，其中" n "及" m "為整數。因此，舉例而言， C_5-C_6 雜環基為具有至少一個雜原子之5或6員環，且包括吡咯啉基(C_5)及哌啉基(C_6)； C_6 雜芳基包括(例如)吡啶基及嘧啶基。

術語"烴基"係指直鏈、支鏈或環狀烷基、烯基或炔基，各自如本文中所定義。" C_0 "烴基用以指共價鍵。因此，" C_0-C_3 烴基"包括一共價鍵、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙基、丙烯基、丙炔基及環丙基。

術語"脂族"意欲意謂飽和及不飽和、直鏈或支鏈脂族烴。如一般技術者所瞭解，"脂族"在本文中意欲包括(但不限於)烷基、烯基或炔基部分。

術語"烷基"意欲意謂具有1至12個碳原子、較佳1-8個碳原子且更佳1-6個碳原子之直鏈或支鏈脂族基。其他較佳烷基具有2至12個碳原子，較佳2-8個碳原子且更佳2-6個碳

原子。較佳烷基包括(而不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基及其類似基團。"C₀"烷基(如在"C₀-C₃烷基"中)為共價鍵。

術語"烯基"意欲意謂具有2至12個碳原子、較佳2-8個碳原子且更佳2-6個碳原子之具有一或多個碳-碳雙鍵之不飽和直鏈或支鏈脂族基。較佳烯基包括(而不限於)乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基。

術語"炔基"意欲意謂具有2至12個碳原子、較佳2-8個碳原子且更佳2-6個碳原子之具有一或多個碳-碳三鍵之不飽和直鏈或支鏈脂族基。較佳炔基包括(而不限於)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

如本文中所使用之術語"伸烷基"、"伸烯基"或"伸炔基"意欲分別意謂位於2個其他化學基團之間且用以連接該2個其他化學基團之如上文所定義之烷基、烯基或炔基。較佳伸烷基包括(而不限於)亞甲基、伸乙基、伸丙基及伸丁基。較佳伸烯基包括(而不限於)伸乙烯基、伸丙烯基及伸丁烯基。較佳伸炔基包括(而不限於)伸乙炔基、伸丙炔基及伸丁炔基。

如本文中所使用之術語"唑基"意欲意謂含有兩個或兩個以上選自由氮、硫及氧組成之群之雜原子作為環原子的5員飽和或不飽和雜環基團，其中雜原子中之至少一者為氮原子。較佳唑基包括(但不限於)視需要經取代之咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基及1,3,4-噁二

唑基。

如本文中所使用之術語"碳環"意欲意謂環烷基或芳基部分。術語"碳環"亦包括具有至少一個碳-碳雙鍵之環烯基部分。

術語"環烷基"意欲意謂具有約3至15個碳、較佳具有3至12個碳、較佳3至8個碳、更佳3至6個碳且更佳5或6個碳之飽和或不飽和單、二、三或多環烴基。在某些較佳實施例中，環烷基與芳基、雜芳基或雜環基稠合。較佳環烷基包括(而不限於)環戊-2-烯酮、環戊-2-烯醇、環己-2-烯酮、環己-2-烯醇、環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基等。

術語"雜芳基"意欲意謂飽和或不飽和、直鏈或支鏈脂族基，其中該基團中之一或多個碳原子經選自由以下部分組成之部分獨立地置換：O、S、N、N-烷基、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂-或-NHS(O)₂-。

術語"芳基"意欲意謂單、二、三或多環芳族部分，較佳C₆-C₁₄芳族部分，較佳包含1至3個芳族環。較佳地，芳基為C₆-C₁₀芳基，更佳為C₆芳基。較佳芳基包括(而不限於)苯基、萘基、蒽基及萘基。

術語"芳烷基"或"芳基烷基"意欲意謂包含共價連接於烷基之芳基之基團。若芳烷基描述為"視需要經取代"，則意欲芳基及烷基部分之任一者或兩者可獨立地視需要經取代或未經取代。較佳地，芳烷基為(C₁-C₆)烷基(C₆-C₁₀)芳基，包括(而不限於)苄基、苄乙基及萘基甲基。為簡便起

見，當寫作"芳基烷基"時，該術語及與其有關之術語意欲指示化合物中之基團順序為"芳基-烷基"。同樣地，"烷基-芳基"意欲指示化合物中之基團順序為"烷基-芳基"。

術語"雜環基"、"雜環的"或"雜環"意欲意謂為具有約3至約14個原子之單、二或多環結構之基團，其中一或多個原子獨立地選自由N、O及S組成之群。該環結構可為飽和、不飽和或部分不飽和的。在某些較佳實施例中，雜環基為非芳族的，在該狀況下，該基團亦稱為雜環烷基。在某些較佳實施例中，雜環基為橋接雜環基(例如，具有亞甲基、伸乙基或伸丙基橋之雙環部分)。在雙環或多環結構中，一或多個環可為芳族的；例如，雙環雜環中之一個環或三環雜環中之一或兩個環可為芳族的，如在茛滿及9,10-二氫蔥中。較佳雜環基團包括(而不限於)環氧基、氮丙啶基、四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、噻唑啶基、噁唑啶基、噁唑啶酮基及N-嗎啉基。在某些較佳實施例中，雜環基與芳基、雜芳基或環烷基稠合。該等稠合雜環之實例包括(而不限於)四氫喹啉及二氫苯并呋喃。自該術語之範疇特定排除者為其中環O或S原子鄰近於另一O或S原子之化合物。

在某些較佳實施例中，雜環基為雜芳基。如本文中所使用，術語"雜芳基"意欲意謂具有5至18個環原子，較佳5至14個環原子，更佳5、6、9或10個環原子；較佳具有共享於環狀陣列中之6、10或14個 π 電子；且除碳原子外，在其之間具有一或多個選自由N、O及S組成之群之雜原子的

單、二、三或多環基團。術語"雜芳基"亦意欲涵蓋含氮雜芳基之N-氧化物衍生物(或若雜芳基含有超過一個氮以便可形成超過一種N-氧化物衍生物,則涵蓋多種N-氧化物衍生物)。舉例而言,雜芳基可為嘧啶基、吡啶基、苯并咪唑基、噻吩基、苯并噻唑基、苯并呋喃基及吲哚基。較佳雜芳基包括(而不限於)噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、四唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、苯并[b]噻吩基、萘[2,3-b]噻吩基、吡基(zanthenyl)、喹啉基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、 β -吡啶基及嘔啶基(perimidinyl)。雜芳基之N-氧化物衍生物之說明性實例包括(但不限於)吡啶基N-氧化物、吡嗪基N-氧化物、嘧啶基N-氧化物、噻吩基N-氧化物、三嗪基N-氧化物、異喹啉基N-氧化物及喹啉基N-氧化物。

術語"伸芳基"、"伸雜芳基"或"伸雜環基"意欲分別意謂位於2個其他化學基團之間且用以連接該2個其他化學基團之如上文所定義之芳基、雜芳基或雜環基。

雜脂環基尤其係指非芳族雜環基。雜脂環可含有不飽和度,但不為芳族的。

雜環基烷基係指其中雜環基經由伸烷基、亞烷基或次烷基(alkylidene)之一連接於母體結構之殘基。實例包括(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、(嗎啉-4-基)甲基、(吡啶-4-基)甲基、2-(噁唑啉-2-基)乙基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-丁烯基

134530.doc

基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啉基、噁唑基、噁唑啉基、氧雜環丁基(oxetanyl)、2-側氧基氮雜卓基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啉基、2-側氧基吡咯啉基、嘧啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噻嗪基、氧硫雜噻吡基、啡噁嗪基、呋嗪基、哌嗪基、哌啉基、哌啉酮基、4-哌啉酮基、胡椒基、喋啉基、嘌呤基、哌喃基、吡嗪基、吡唑啉基、吡唑基、噻嗪基、吡哆并噁唑基、吡哆并咪唑基、吡哆并噻唑基、吡啉基(pyridinyl)、吡啉基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹啉基(quinolyl)、喹啉基(quinoliny)、4H-喹嗪基、喹啉基、吡啉基、四氫-1,1-二側氧基噻吩基、四氫呋喃基(tetrahydrofuranyl)、四氫呋喃基(tetrahydrofuryl)、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、四氫哌喃基、四唑基、噻唑啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、噻二唑基(例如，1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基)、硫嗎啉基、硫嗎啉基亞砷、硫嗎啉基砷、噻噁基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫苯基、三嗪基、三嗪基氮雜卓基、三唑基(例如，1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基)及吡嗪基。

如本文中所使用之"鹵烴基"為烴基部分，其中1個至所有氫已經獨立選擇之鹵基置換。

如本文中所使用且除非另外陳述，否則當部分(例如烷基、雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基等)描述為"視需要經取代"時，其意謂該基團視需要具有1至4個、較佳1至3個、更佳一或兩個獨立選擇之非氫取代基。合適取代基包括(而不限於)鹵基、羥基、側氧基(例如，經側氧基取代之環-CH-為-C(O)-)、硝基、鹵烴基、烴基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、胺基、鹽胺基、烷基胺甲鹽基、芳基胺甲鹽基、胺基烷基、鹽基、羧基、羥基烷基、烷磺鹽基、芳磺鹽基、烷磺鹽胺基、芳磺鹽胺基、芳烷基磺鹽胺基、烷基羰基、鹽氧基、氰基及脲基。自身不另外經取代(除非另外明確陳述)之較佳取代基為：

(a) 鹵基、羥基、氰基、側氧基、羧基、甲鹽基、硝基、胺基、甲脒基、胍基；

(b) C₁-C₅烷基或烯基或芳基烷基亞胺基、胺甲鹽基、疊氮基、羧鹽胺基、巯基、羥基、羥基烷基、烷基芳基、芳基烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烯基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈烷基胺基、C₁-C₈烷氧基羰基、芳基氧基羰基、C₂-C₈鹽基、-C(O)-N(R³⁰)-烷基-環烷基、-C(O)-N(R³⁰)-烷基-雜環基、-C(O)-N(R³⁰)-烷基-芳基、-C(O)-N(R³⁰)-烷基-雜芳基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、C₂-C₈鹽胺基、C₁-C₈烷基硫基、芳基烷基硫基、芳基硫基、C₁-C₈烷基亞磺鹽基、芳基烷基亞磺鹽基、芳基

亞磺醯基、 C_1-C_8 烷基磺醯基、芳基烷基磺醯基、芳基磺醯基、 C_0-C_6N -烷基胺甲醯基、 $C_2-C_{15}N,N$ -二烷基胺甲醯基、 C_3-C_7 環烷基、芳醯基、芳基氧基、芳基烷基醚、芳基、與環烷基或雜環或另一芳基環稠合之芳基、 C_3-C_7 雜環、 C_5-C_{15} 雜芳基或與環烷基、雜環基或芳基稠合或螺-稠合之該等環中之任一環，其中前述各者另外視需要經一或多個上文(a)中所列之部分取代；及

- (c) $-(CR^{32}R^{33})_s-NR^{30}R^{31}$ ，其中 s 為 0 (在該狀況下，該氮直接鍵結經取代之部分) 至 6， R^{32} 及 R^{33} 各自獨立地為氫、鹵基、羥基或 C_1-C_4 烷基，且 R^{30} 及 R^{31} 各自獨立地為氫、氟基、側氧基、羥基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 雜烷基、 C_1-C_8 烯基、羧醯胺基、 C_1-C_3 烷基-羧醯胺基、羧醯胺基- C_1-C_3 烷基、甲脞基、 C_2-C_8 羥基烷基、 C_1-C_3 烷基芳基、芳基- C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷基雜芳基、雜芳基- C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷基雜環基、雜環基- C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷基環烷基、環烷基- C_1-C_3 烷基、 C_2-C_8 烷氧基、 C_2-C_8 烷氧基- C_1-C_4 烷基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳基- C_1-C_3 烷氧基羰基、雜芳基氧基羰基、雜芳基- C_1-C_3 烷氧基羰基、 C_1-C_8 醯基、 C_0-C_8 烷基-羰基、芳基- C_0-C_8 烷基-羰基、雜芳基- C_0-C_8 烷基-羰基、環烷基- C_0-C_8 烷基-羰基、雜環基- C_0-C_8 烷基-羰基、 C_0-C_8 烷基-NH-羰基、芳基- C_0-C_8 烷基-NH-羰基、雜芳基- C_0-C_8 烷基-NH-

羰基、環烷基- C_0 - C_8 烷基-NH-羰基、雜環基- C_0 - C_8 烷基-NH-羰基、環烷基- $S(O)_2$ -、雜環基- $S(O)_2$ -、芳基- $S(O)_2$ -、雜芳基- $S(O)_2$ -、 C_0 - C_8 烷基-O-羰基、芳基- C_0 - C_8 烷基-O-羰基、雜芳基- C_0 - C_8 烷基-O-羰基、環烷基- C_0 - C_8 烷基-O-羰基、雜環基- C_0 - C_8 烷基-O-羰基、 C_1 - C_8 烷基磺醯基、芳基烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基烷基磺醯基、雜芳基磺醯基、 C_1 - C_8 烷基-NH-磺醯基、芳基烷基-NH-磺醯基、芳基-NH-磺醯基、雜芳基烷基-NH-磺醯基、雜芳基-NH-磺醯基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、芳基- C_1 - C_3 烷基-、環烷基- C_1 - C_3 烷基-、雜環基- C_1 - C_3 烷基-、雜芳基- C_1 - C_3 烷基-或保護基，其中前述各者另外視需要經一或多個上文(a)中所列之部分取代；或 R^{30} 及 R^{31} 連同與其連接之N一起形成雜環基或雜芳基，其各者視需要經1至3個選自由上文(a)保護基及(X^{30} - Y^{31} -)組成之群之取代基取代，其中該雜環基亦可經橋接(與亞甲基、伸乙基或伸丙基橋形成雙環部分)；其中

X^{30} 係選自由下列所組成之群： H 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基-、 C_2 - C_8 炔基-、 $-C_0$ - C_3 烷基- C_2 - C_8 烯基- C_0 - C_3 烷基-、 C_0 - C_3 烷基- C_2 - C_8 炔基- C_0 - C_3 烷基-、 C_0 - C_3 烷基-O- C_0 - C_3 烷基-、 HO - C_0 - C_3 烷基-、 C_0 - C_4 烷基- $N(R^{30})$ - C_0 - C_3 烷基-、 $N(R^{30})(R^{31})$ - C_0 - C_3 烷基-、 $N(R^{30})(R^{31})$ - C_0 - C_3 烯基-、 $N(R^{30})(R^{31})$ - C_0 - C_3 炔基-、 $(N(R^{30})(R^{31}))_2$ -

C=N-、C₀-C₃烷基-S(O)₀₋₂-C₀-C₃烷基-、CF₃-C₀-C₃烷基-、C₁-C₈雜烷基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、芳基-C₁-C₃烷基-、環烷基-C₁-C₃烷基-、雜環基-C₁-C₃烷基-、雜芳基-C₁-C₃烷基-、N(R³⁰)(R³¹)-雜環基-C₁-C₃烷基-，其中該芳基、環烷基、雜芳基及雜環基視需要經1至3個來自(a)之取代基取代；且

Y³¹係選自由下列所組成之群：一直接鍵、-O-、-N(R³⁰)-、-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-N(R³⁰)-C(O)-、-C(O)-N(R³⁰)-、-N(R³⁰)-C(S)-、-C(S)-N(R³⁰)-、-N(R³⁰)-C(O)-N(R³¹)-、-N(R³⁰)-C(NR³⁰)-N(R³¹)-、-N(R³⁰)-C(NR³¹)-、-C(NR³¹)-N(R³⁰)-、-N(R³⁰)-C(S)-N(R³¹)-、-N(R³⁰)-C(O)-O-、-O-C(O)-N(R³¹)-、-N(R³⁰)-C(S)-O-、-O-C(S)-N(R³¹)-、-S(O)₀₋₂-、-SO₂N(R³¹)-、-N(R³¹)-SO₂-及-N(R³⁰)-SO₂N(R³¹)-。

經取代之部分為其中一或多個(較佳1至4個，較佳1至3個且更佳1或2個)氫已獨立地經另一化學取代基置換之部分。作為非限制性實例，經取代之苯基包括2-氟苯基、3,4-二氟苯基、3-氟-4-氟-苯基、2-氟-3-丙基苯基。作為另一非限制性實例，經取代之正辛基包括2,4-二甲基-5-乙基-辛基及3-環戊基-辛基。該定義內包括經氧取代以形成羰基-CO-之亞甲基(-CH₂-)。

當存在2個鍵結於環結構(諸如苯基、硫苯基或吡啶基)之相鄰原子的任選取代基時，該等取代基連同與其鍵結之原子一起視需要形成具有1、2或3個環雜原子之5或6員環

烷基或雜環。

在一較佳實施例中，諸如烴基、雜烷基、雜環基及/或芳基之基團為未經取代的。

在其他較佳實施例中，諸如烴基、雜烷基、雜環基及/或芳基之基團經1至4個(較佳1至3個且更佳1或2個)獨立選擇之取代基取代。

烷基上之較佳取代基包括(但不限於)烴基、鹵素(例如，單一鹵素取代基或多鹵基取代基；在後一狀況下，諸如 $-\text{CF}_3$ 或具有 Cl_3 之烷基之基團)、側氧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^c$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 或 $-\text{NR}^b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^c$ ，其中 R^a 為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基； R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環或芳基，或該 R^b 及 R^c 連同與其鍵結之N一起視需要形成雜環；且 R^c 為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。在上述示範性取代基中，諸如烷基、環烷基、烯基、炔基、環烯基、雜環及芳基之基團自身可視需要經取代。

烯基及炔基上之較佳取代基包括(但不限於)烷基或經取代之烷基以及如較佳烷基取代基所述之彼等基團。

環烷基上之較佳取代基包括(但不限於)硝基、氰基、烷基或經取代之烷基以及關於如較佳烷基取代基所述之彼等基團。其他較佳取代基包括(但不限於)螺-連接或稠合之環狀取代基，較佳為螺-連接之環烷基、螺-連接之環烯基、螺-連接之雜環(雜芳基除外)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中上述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基自身可視需要經取代。

環烯基上之較佳取代基包括(但不限於)硝基、氰基、烷基或經取代之烷基以及如較佳烷基取代基所述之彼等基團。其他較佳取代基包括(但不限於)螺-連接或稠合之環狀取代基，尤其為螺-連接之環烷基、螺-連接之環烯基、螺-連接之雜環(雜芳基除外)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中上述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基自身可視需要經取代。

芳基上之較佳取代基包括(但不限於)硝基、環烷基或經取代之環烷基、環烯基或經取代之環烯基、氰基、烷基或經取代之烷基以及上文如較佳烷基取代基所述之彼等基團。其他較佳取代基包括(但不限於)稠合環狀基團，尤其為稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中上述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基自身可視需要經取代。芳基(苯基，作為非限制性實例)上之其他較佳取代基包括(但不限於)鹵烷基及如較佳烷基取代基所述之彼等基團。

雜環基上之較佳取代基包括(但不限於)環烷基、經取代

之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、硝基、側氧基(亦即=O)、氰基、烷基、經取代之烷基以及如較佳烷基取代基所述之彼等基團。雜環基上之其他較佳取代基包括(但不限於)在任何可用點或連接點處螺-連接或稠合之環狀取代基,更佳為螺-連接之環烷基、螺-連接之環烯基、螺-連接之雜環(雜芳基除外)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環及稠合芳基,其中上述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基自身可視需要經取代。

在某些較佳實施例中,雜環基團在一或多個位置處在碳、氮及/或硫上經取代。碳上之較佳取代基包括如較佳烷基取代基所述之彼等基團。氮上之較佳取代基包括(但不限於)烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、烷基磺醯基、芳基羰基、芳基磺醯基、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基。硫上之較佳取代基包括(但不限於)側氧基及C₁₋₆烷基。在某些較佳實施例中,氮及硫雜原子可獨立地視需要經氧化且氮雜原子可獨立地視需要經季銨化。

環基團(諸如芳基、雜芳基、環烷基及雜環基)上之尤其較佳取代基包括鹵素、烷氧基及烷基。

烷基上之尤其較佳取代基包括鹵素及羥基。

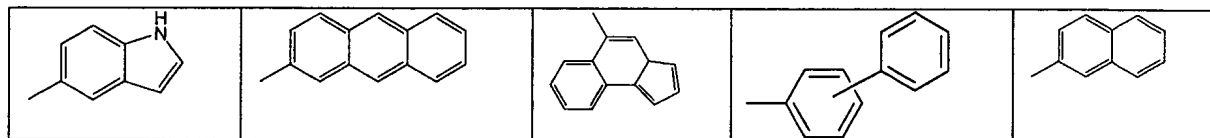
如本文中所使用之術語"鹵素"或"鹵基"係指氯、溴、氟或碘。如本文中所使用,術語"醯基"係指烷基羰基或芳基羰基取代基。術語"醯胺基"係指在氮原子處連接之醯胺基團(亦即R-CO-NH-)。術語"胺甲醯基"係指在羰基碳原子處連接之醯胺基團(亦即NH₂-CO-)。醯胺基或胺甲醯基取代

基之氮原子另外視需要經取代。術語"磺醯胺基"係指藉由硫原子或氮原子連接之磺醯胺取代基。術語"胺基"意欲包括 NH_2 、烷基胺基、二烷基-胺基、芳基胺基及環狀胺基。如本文中所使用之術語"脲基"係指經取代或未經取代之脲基團。

如本文中所使用之術語"基團"意謂包含一或多個未成對電子之化學基團。

在任選取代基係選自"一或多個"基團時，應理解該定義包括所有取代基係選自指定基團中之一種或係選自指定基團中之兩種或兩種以上的取代基。

另外，環狀基團(亦即環烷基、雜環基、芳基、雜芳基)上之取代基包括與母體環狀部分稠合以形成雙環或三環稠環系統之5至6員單環部分及9至14員雙環部分。環狀基團上之取代基亦包括藉由共價鍵與母體環狀部分連接以形成雙或三環狀雙環系統之5至6員單環及9至14員雙環部分。舉例而言，視需要經取代之苯基包括(但不限於)以下基團：



當碳環或雜環基團經二個 C_{1-6} 烷基取代時，該二個烷基可組合在一起以形成伸烷基鏈，較佳為 C_{1-3} 伸烷基鏈。具有該交聯結構之碳環或雜環基團包括雙環[2.2.2]辛基及降冰片烯基。

貫穿本說明書，識別一或多個化學取代基之較佳實施例。亦較佳的為較佳實施例之組合。舉例而言，本發明描述式(I)化合物中之L之較佳實施例且描述基團Y之較佳實施例。因此，作為一實例，本發明之範疇內亦涵蓋其中L之較佳實例係如所述且其中基團Y之較佳實例係如所述之化合物。

如本文中所使用之術語"治療有效量"為當投予患者時引出所要治療效應之本發明之化合物的量。治療效應視所治療之疾病及所要結果而定。因而，治療效應可為疾病病況之治療。構成"治療有效量"之化合物之量將視化合物、疾病病況及其嚴重性、欲治療之患者之年齡及其類似因素而定。治療有效量可藉由一般技術者慣例地確定。

出於本發明之目的，如本文中所使用之術語"患者"包括人類及其他動物，尤其哺乳動物及其他生物體。因此，本發明之化合物、組合物及方法可應用於人類療法與獸醫學應用。在一較佳實施例中，患者為哺乳動物，且在一最佳實施例中，患者為人類。

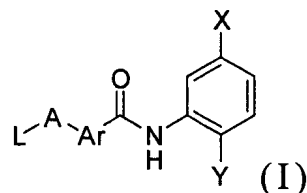
如本文中所使用之術語"治療"或其類似術語涵蓋動物體內之疾病病況之治療且包括以下之至少一者：(i)預防疾病病況發生，尤其當該動物傾向於疾病病況但還未診斷為具有其時預防疾病病況發生；(ii)抑制疾病病況，亦即，部分或完全停滯其發展；(iii)減輕疾病病況，亦即，引起疾病病況之症狀退化或改善疾病之症狀；及(iv)逆轉或退化疾病病況，較佳消除或治癒疾病。在本發明之一較佳實施

例中，動物為哺乳動物，較佳為靈長類動物，更佳為人類。如此項技術中已知，針對全身性相對局部化之傳遞、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投藥時間、藥物相互作用及病狀之嚴重性之調整可為必要的，且可藉由一般技術者以常規實驗確定。在一較佳實施例中，治療包括(ii)、(iii)及(iv)中之至少一者。

前文僅僅概括本發明之一態樣及實施例且本質上不意欲為限制性的。該等態樣及實施例更全面地描述於下文中。

尤其適用於根據本發明之方法中之化合物包括對HDAC1、HDAC2及HDAC3具有選擇性之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。該等化合物展示於本文中以誘導MT3與TSP1之表現。一般而言，已展示具有如US 2004/0106599、US 6,897,220、US 2006/0058298、US 2005/0288282、WO 2005/030705、US 2005/0245518、US 11/687,398、US 11/696,8801、US 60/906,733中所述之結構的HDAC抑制劑對HDAC1、HDAC2及/或HDAC3具有選擇性。

對HDAC1、HDAC2及HDAC3具有選擇性之尤其適用化合物包括具有藉由式(I)表示之結構的彼等化合物：



及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對

映異構體、對映異構體及互變異構體，其中

X為H、鹵基-、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、芳基或雜芳基，其各者視需要經取代(較佳經1至3個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 $-CN$ 、 $-CH=N(OH)$ 、 $-CH=CH_2$ 、 C_1 - C_3 炔基、 $-O-C_1$ - C_4 烷基、甲氧基或經單、二或三鹵基取代之烷基)；

Y為 $-NH_2$ 或OH；

Ar為伸芳基或伸雜芳基，其各者視需要經取代；

A係選自由下列所組成之群：一共價鍵、 $M^1-L^2-M^1$ 及 $L^2-M^2-L^2$ ，其中

L^2 在各次出現時獨立地選自由下列所組成之群：一化學鍵、 C_0 - C_4 炔基、 C_0 - C_4 炔基- (NH) - C_0 - C_4 炔基、 C_0 - C_4 炔基- (S) - C_0 - C_4 炔基、 C_0 - C_4 炔基- (O) - C_0 - C_4 炔基、 C_0 - C_4 炔基- SO - C_0 - C_4 炔基、 C_0 - C_4 炔基- SO_2 - C_0 - C_4 炔基、 C_0 - C_4 炔基- $NH-CO$ - C_0 - C_4 炔基及 C_0 - C_4 炔基- $CO-NH$ - C_0 - C_4 炔基，其限制條件為當 X^1 為 $M^1-L^2-M^1$ 時， L^2 不為一化學鍵；

M^1 在各次出現時獨立地選自由下列所組成之群： $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-O-$ 及 $-O-C(O)-NH-$ ，其中 R^7 係選自由下列所組成之群：氫、烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基及雜芳基；且

M^2 係選自由下列所組成之群： M^1 、伸雜芳基及伸雜環

基，該等環中之任一者視需要經取代；且

L係選自由下列所組成之群：H、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其各者視需要經取代且其各者視需要與一或多個芳基或雜芳基環稠合，或與一或多個飽和或部分不飽和環烷基或雜環環稠合，該等環中之各者視需要經取代。

在其他化合物中，X為苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基或嘧啶基。

在其他式(I)化合物中，Y為 -NH_2 。

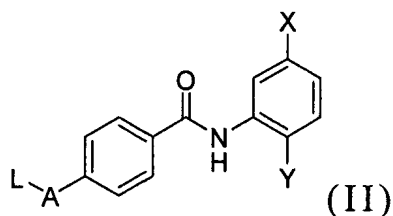
在其他式(I)化合物中，Ar為苯基，較佳為未經取代之苯基。

在其他式(I)化合物中，A為 $\text{-N(R}^7\text{)-(CH}_2\text{)-}$ 。

在其他式(I)化合物中，L為視需要經取代之-雜芳基-雜芳基、視需要經取代之-烷基或視需要經取代之雜芳基。

在其他式(I)化合物中， R^7 為H。

其他式(I)化合物包括具有藉由式(II)表示之結構的彼等化合物：



及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體、對映異構體及互變異構體，其中

X為H、苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基或嘧啶基，其各者視需要經取代；

Y為 $-\text{NH}_2$ ；

A為 $-\text{N}(\text{R}^7)-(\text{CH}_2)-$ ；且

L為-雜芳基-雜芳基、-烷基或雜芳基，其各者視需要經取代；其中 R^7 係選自由下列所組成之群：氫、烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基及雜芳基。

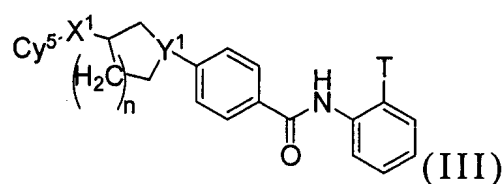
在其他式(II)化合物中，X為H。

在其他式(II)化合物中，X為苯基或吡啶基，其各者視需要經取代。

在其他式(II)化合物中，L為視需要經取代之雜芳基-雜芳基。

在其他式(II)化合物中， R^7 為H。

對HDAC1、HDAC2及HDAC3具有選擇性之其他尤其適用化合物包括具有藉由式(III)表示之結構的彼等化合物：



及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體、對映異構體及互變異構體，其中

Cy^5 為芳基或雜芳基，其各者視需要經取代且其中芳基及雜芳基中之各者視需要與一或多個芳基或雜芳基環稠合，或與一或多個飽和或部分不飽和環烷基或雜環稠

合，該等環中之各者視需要經取代；

X^1 係選自由下列所組成之群：一共價鍵、 C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(CO)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基- $N(R^8)$ - C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(S)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(O)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(SO)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(SO₂)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(NH)-(CO)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(CO)-(NH)- C_0 - C_4 烴基、-NH-CO-NH-、-NH-CS-NH-、-O-CO-O-、-O-CS-O-、-NH-C(NH)-NH-、-S(O)₂- $N(R^8)$ -、- $N(R^8)$ -S(O)₂-、-NH-C(O)-O-及-O-C(O)-NH-；

其中 R^8 係選自由下列所組成之群：氫、 C_1 - C_5 烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基、雜芳基、SO₂-烷基、SO₂-芳基、CO-烷基、CO-芳基、CO-NH-烷基、CO-NH-芳基、CO-O-烷基及CO-O-芳基，其各者視需要經取代；

n 為 0 至 4；

Y^1 為 N 或 CH；且

T 為 NH₂ 或 OH。

在其他式 (III) 化合物中，T 為 -NH₂。

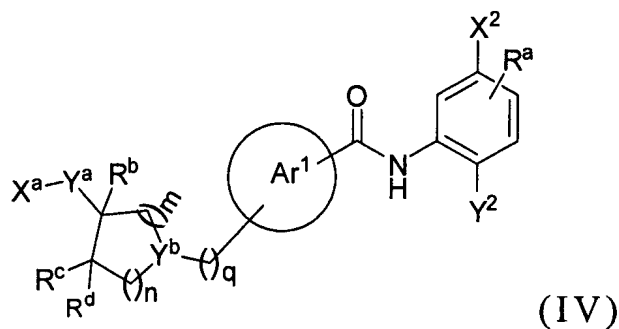
在其他式 (III) 化合物中， Y^1 為 N。

在其他式 (III) 化合物中， n 為 1。

在其他式 (III) 化合物中， X^1 為 -N(H)-。

在其他式 (III) 化合物中， Cy^5 為視需要經取代之雜芳基。

對 HDAC1 及 HDAC2 具有選擇性之尤其適用化合物包括具有藉由式 (IV) 表示之結構的彼等化合物：



及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體、對映異構體及互變異構體，其中 X^2 為芳基、環烷基、雜芳基或雜環基，其各者視需要經取代；

Ar^1 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其各者視需要經取代；

R^a 為H或任選之取代基，較佳為鹵基；

R^b 、 R^c 及 R^d 各自獨立地為氫、 C_1 - C_8 烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基或鹵基；或

R^b 及 R^c 連同與其鍵結之原子一起視需要形成具有1或2個環雜原子之5或6員環烷基或雜環烷基；其各者視需要經1至3個取代基取代；

Y^2 為 $-NH_2$ 或 $-OH$ ；

Y^b 為 $-N-$ 或 $-CH-$ ；

Y^a 為一直接鍵、 $-O-$ 、 $-N(R^{34})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^{34})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{34})-$ 、 $-N(R^{34})-C(S)-$ 、 $-C(S)-N(R^{34})-$ 、 $-N(R^{34})-C(O)-N(R^{35})-$ 、 $-N(R^{34})-C(NR^{34})-N(R^{35})-$ 、 $-N(R^{34})-C(NR^{35})-$ 、 $-C(NR^{35})-N(R^{34})-$ 、 $-N(R^{34})-C(S)-N(R^{35})-$ 、 $-N(R^{34})-$

C(O)-O-、-O-C(O)-N(R³⁴)-、-N(R³⁴)-C(S)O-、-O-C(S)-N(R³⁵)-
 、-S(O)₀₋₂-、-SO₂N(R³⁵)-、-N(R³⁵)-SO₂-、N(R³⁴)-S(O)₂-N(R³⁵)-
 、-O-C₁-C₃烷基-、-N(R³⁴)-C₁-C₃烷基-、-C(O)-C₁-C₃烷
 基-或-O-C(O)-C₁-C₃烷基-；

X^a為C₁-C₈烷基-、C₁-C₈烯基-、C₁-C₈炔基-、C₀-C₃烷基-C₁-
 C₈烯基-C₀-C₃烷基-、C₀-C₃烷基-C₁-C₈炔基-C₀-C₃烷基-、
 C₁-C₃烷基-O-C₁-C₃烷基-、HO-C₁-C₃烷基-、C₁-C₄烷基
 -N(R³⁴)-C₀-C₃烷基-、N(R³⁴)(R³⁵)-C₀-C₃烷基-、C₁-C₃烷
 基-S(O)₀₋₂-C₁-C₃烷基-、CF₃-C₀-C₃烷基-、CF₂H-C₀-C₃烷
 基-、C₁-C₈雜烷基-、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、
 芳基-C₁-C₃烷基-、環烷基-C₁-C₃烷基-、雜環基-C₁-C₃烷
 基-、雜芳基-C₁-C₃烷基-、芳基-C₀-C₂烷基-雜環基-C₀-
 C₂烷基-、雜芳基-C₀-C₂烷基-雜環基-C₀-C₂烷基-、
 N(R³⁴)(R³⁵)-雜環基-C₀-C₃烷基-、雜芳基-C₀-C₃烷基-雜
 環基-或C₁-C₄烷基-CH(N(R³⁴)(R³⁵))-C(O)-N(R³⁴)-芳基-
 ，其中該等芳基、環烷基、雜芳基及雜環基視需要經1
 至3個獨立選擇之取代基取代；

或

X^a-Y^a-係選自由下列所組成之群：H-、鹵基-、HO-、HS-
 、HC(O)-、HOC(O)-、C₁-C₄烷基-、H₂N-、(R³⁴)(R³⁵)N-、C₁-C₄
 烷基-NH-、(C₁-C₄烷基)₂-N-、HC(O)N(R³⁴)-、(R³⁴)(R³⁵)N-
 S(O)₂-N(R³⁶)-、(R³⁴)(R³⁵)N-C(O)-、H₂N-C(O)-、HC(S)N(R³⁴)-
 、(R³⁴)(R³⁵)N-C(S)-、H₂N-C(S)-、(R³⁴)(R³⁵)N-C(O)-O-、
 (R³⁴)(R³⁵)N-C(S)-O-、(R³⁴)(R³⁵)N-C(O)-N(R³⁶)-、(C₁-C₃烷基

$\text{N})_2\text{-C=N-}$ 、 $(\text{R}^{34})(\text{R}^{35})\text{N-C}(\text{NR}^{37})\text{-N}(\text{R}^{36})\text{-}$ 、 $(\text{R}^{34})(\text{R}^{35})\text{N-C}(\text{NR}^{36})\text{-}$
 、環烷基- $\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基- $\text{C}(\text{NR}^{36})\text{-}$ 、雜環基- $\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基-
 $\text{C}(\text{NR}^{36})\text{-}$ 、芳基- $\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基- $\text{C}(\text{NR}^{36})\text{-}$ 、雜芳基- $\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基-
 $\text{C}(\text{NR}^{36})\text{-}$ 、 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基- $\text{C}(\text{NR}^{36})\text{-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_2\text{-}$
 $\text{N}(\text{R}^{36})\text{-}$ 、 $\text{CF}_3\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{R}^{36})\text{-}$ 、 $\text{CF}_3\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-
 $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^{36})\text{-}$ 、芳基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{R}^{36})\text{-}$ 、雜芳基-
 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{R}^{36})\text{-}$ 、環烷基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_2\text{-}$
 $\text{N}(\text{R}^{36})\text{-}$ 、雜環基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{R}^{36})\text{-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-
 $\text{O-C}(\text{O})\text{-NH-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- $\text{O-C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{-C}_1\text{-C}_4$ 烷基-、 $\text{C}_1\text{-}$
 C_4 烷基- $\text{N}(\text{H})\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- $\text{NH-C}(\text{O})\text{-O-}$ 、 $\text{C}_1\text{-}$
 C_4 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- $\text{O-C}(\text{S})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷
 基- $\text{N}(\text{H})\text{-C}(\text{S})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- $\text{N}(\text{H})\text{-C}(\text{S})\text{-O-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$
 烷基- $\text{C}(\text{S})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、 $\text{Me-C}(\text{O})\text{-O-}$ 、 $\text{Me-C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、芳基-
 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{O-C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、芳基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{O-C}(\text{O})\text{-}$
 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\text{-}$ 、芳基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、雜芳基-
 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{O-C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、雜芳基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{O-C}(\text{O})\text{-}$
 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\text{-}$ 、雜芳基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、芳基-
 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{N}(\text{H})\text{-C}(\text{O})\text{-O-}$ 、雜芳基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{N}(\text{H})\text{-}$
 $\text{C}(\text{O})\text{-O-}$ 、雜環基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{O-C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、雜環基- $\text{C}_0\text{-}$
 C_4 烷基- $\text{O-C}(\text{O})\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\text{-}$ 、雜環基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基-
 $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、環烷基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{O-C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、環烷基-
 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{O-C}(\text{O})\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\text{-}$ 、環烷基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基-
 $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{-}$ 、雜環基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{N}(\text{H})\text{-C}(\text{O})\text{-O-}$ 、環烷基-
 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{N}(\text{H})\text{-C}(\text{O})\text{-O-}$ 、雜環基- $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{-}$

$N(H)-$ 、芳基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-C(O)-N(H)-$ 、芳基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-$ 、芳基- C_0-C_4 烷基-O-、芳基- C_0-C_4 烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、雜芳基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-C(O)-N(H)-$ 、雜芳基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-$ 、雜芳基- C_0-C_4 烷基-O-、雜芳基- C_0-C_4 烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、雜環基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-C(O)-N(H)-$ 、雜環基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-$ 、雜環基- C_0-C_4 烷基-O-、雜環基- C_0-C_4 烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、環烷基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-C(O)-N(H)-$ 、環烷基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-$ 、環烷基- C_0-C_4 烷基-O-、環烷基- C_0-C_4 烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、芳基- C_0-C_4 烷基- $C(S)-N(H)-$ 、雜芳基- C_0-C_4 烷基- $C(S)-N(H)-$ 、芳基- C_0-C_4 烷基-O- $C(S)-N(H)-$ 、雜芳基- C_0-C_4 烷基-O- $C(S)-N(H)-$ 、芳基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-C(S)-O-$ 、雜芳基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-C(S)-O-$ 、雜環基- C_0-C_4 烷基- $C(S)-N(H)-$ 、環烷基- C_0-C_4 烷基- $C(S)-N(H)-$ 、雜環基- C_0-C_4 烷基-O- $C(S)-N(H)-$ 、環烷基- C_0-C_4 烷基-O- $C(S)-N(H)-$ 、雜環基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-C(S)-O-$ 、環烷基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-C(S)-O-$ 、雜環基- C_0-C_4 烷基- $C(S)-N(H)-$ 、芳基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-C(S)-NH-$ 、雜芳基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-C(S)-N(H)-$ 、雜環基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-C(S)-N(H)-$ 、環烷基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-C(S)-N(H)-$ 、 C_1-C_4 烷基-O- C_1-C_4 烷基- $C(O)-N(H)-$ 、 C_1-C_4 烷基-O- C_2-C_4 烷基-O- $C(O)-N(H)-$ 、 C_1-C_4 烷基-O- C_2-C_4 烷基- $N(H)-C(O)-N(H)-$ 、 C_1-C_4 烷基-O- C_2-C_4 烷基- $N(H)-$ 、 C_1-C_4 烷基-O- C_2-C_4 烷基-O-、 C_1-C_4 烷基-O- C_2-C_4 烷基- $N(H)-C(O)-O-$ 、 $HO-C_1-C_4$ 烷基- $C(O)-N(H)-$ 、 $HO-C_1-C_4$

烷基-N(H)-、HO-C₁-C₄烷基-N(R³)-、HO-C₁-C₄烷基-O-
 、HO-C₁-C₄烷基-S(O)₀₋₂-、HO-C₂-C₄烷基-O-C(O)-N(H)-
 、HO-C₂-C₄烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、HO-C₂-C₄烷基-N(H)-C(O)-O-、C₁-C₄烷基-O-C₁-C₄烷基-C(S)-N(H)-、
 C₁-C₄烷基-O-C₂-C₄烷基-O-C(S)-N(H)-、C₁-C₄烷基-O-C₂-C₄烷基-N(H)C(S)-N(H)-、C₁-C₄烷基-O-C₂-C₄烷基-N(H)-C(S)-O-、HO-C₂-C₄烷基-O-C(S)-N(H)-、HO-C₂-C₄烷基-N(H)-C(S)-N(H)-、HO-C₂-C₄烷基-N(H)-C(S)-O-、
 (C₁-C₄烷基)₂N-C₁-C₄烷基-C(O)-N(H)-、(C₀-C₄烷基)-O-C₁-C₄烷基-C(O)-N(H)-、(C₀-C₄烷基)-O-C₁-C₄烷基-C(S)-N(H)-、(C₀-C₄烷基)-O-C₁-C₄烷基-C(O)-O-、(C₀-C₄烷基)-O-C₂-C₄烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、(C₀-C₄烷基)-O-C₂-C₄烷基-O-C(O)-N(H)-、(C₀-C₄烷基)-O-C₂-C₄烷基-N(H)-C(NH)-N(H)-、(C₀-C₄烷基)-O-C₂-C₄烷基-N(H)-C(O)-、
 (C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷基-O-C(O)-N(H)-、(C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷基-N(H)-、(C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷基-O-、
 (C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷基-S(O)₀₋₂-、(C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、(C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷基-N(H)-C(O)-O-、(C₁-C₄烷基)₂N-C₁-C₄烷基-C(S)-N(H)-、
 (C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷基-N(H)-C(S)-N(H)-、(C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷基-N(H)-C(S)-O-、(C₁-C₄烷基)-O-C(O)C₁-C₈烷基-C(O)-(H)-、HO-C(O)C₁-C₈烷基-C(O)-N(H)-、HO-NH-C(O)C₁-C₈烷基-C(O)-N(H)-、CF₂H-C₀-C₄烷基-C(O)-N(H)-、CF₃-C₀-C₄烷基-C(O)-N(H)-、CF₃-C₀-C₄烷

基-N(H)-、 $\text{CF}_3\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-N(R^3)-、 $\text{CF}_3\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-O-、 $\text{CF}_3\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-S(O)₀₋₂-、 $\text{CF}_3\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-O-C(O)-N(H)-、 $\text{CF}_3\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-N(H)C(O)-N(H)-、 $\text{CF}_3\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-N(H)-C(O)-O-、 $\text{CF}_3\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-O-C(S)-N(H)-、 $\text{CF}_3\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-N(H)-C(S)-N(H)-、 $\text{CF}_3\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-N(H)-C(S)-O-、 $\text{CF}_3\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-C(S)-N(H)-、 $\text{CF}_2\text{H-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-N(H)-、 $\text{CF}_2\text{H-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-O-、 $\text{CF}_2\text{H-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-S(O)₀₋₂-、 $\text{CF}_2\text{H-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-O-C(O)-N(H)-、 $\text{CF}_2\text{H-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-N(H)C(O)-N(H)-、 $\text{CF}_2\text{H-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-N(H)-C(O)-O-、 $\text{CF}_2\text{H-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-O-C(S)-N(H)-、 $\text{CF}_2\text{H-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-N(H)-C(S)-N(H)-、 $\text{CF}_2\text{H-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-N(H)-C(S)-O-、 $\text{CF}_2\text{H-C}_0\text{-C}_4$ 烷基-C(S)-N(H)-、 $(\text{H})(\text{R}^{34})\text{N-C}_1\text{-C}_3$ 烷基-、 $(\text{H})(\text{R}^{34})\text{N-C}_1\text{-C}_3$ 烷基-、 $\text{HO-C}_1\text{-C}_3$ 烷基-、 $(\text{H})(\text{R}^{34})\text{N-S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{R}^{35})$ -、 $(\text{H})(\text{R}^{35})\text{N-S}(\text{O})_2$ -、 $(\text{H})(\text{R}^{34})\text{N-C}(\text{S})\text{-O}$ -、 $(\text{H})(\text{R}^{34})\text{N-C}(\text{O})\text{-O}$ -、 $(\text{H})(\text{R}^{34})\text{N-C}(\text{S})\text{-N}(\text{R}^{35})$ -、 $(\text{H})(\text{R}^{34})\text{N-C}(\text{NR}^{35})$ -、 $(\text{H})(\text{R}^{34})\text{N-C}(\text{NR}^{34})\text{-N}(\text{R}^{38})$ -、 $(\text{H})(\text{R}^{34})\text{N-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^{35})$ -、 $\text{HO-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_3$ 烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-S(O)₂-NH-及 $((\text{R}^{34})(\text{R}^{35})\text{N})_2\text{-C=N}$ -；

m及n獨立地為0、1、2或3；

q為0、1或2；且

R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 及 R^{37} 各自獨立地選自由下列所組成之群：

氫、氟基、側氧基、羥基、 $\text{-C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 雜烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烯基、羧醯胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基-羧醯胺基-、羧醯胺基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基-、甲脞基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基芳基-、芳基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基雜芳基-、雜芳基- $\text{C}_1\text{-}$

C_3 烷基 -、 C_1-C_3 烷基雜環基 -、雜環基 - C_1-C_3 烷基 -、 C_1-C_3 烷基環烷基 -、環烷基 - C_1-C_3 烷基 -、 C_2-C_8 烷氧基 -、 C_2-C_8 烷氧基 - C_1-C_4 烷基 -、 C_1-C_8 烷氧基羰基 -、芳基氧基羰基 -、芳基 - C_1-C_3 烷氧基羰基 -、雜芳基氧基羰基 -、雜芳基 - C_1-C_3 烷氧基羰基 -、 C_1-C_8 鹼基、 C_0-C_8 烷基 -羰基 -、芳基 - C_0-C_8 烷基 -羰基 -、雜芳基 - C_0-C_8 烷基 -羰基 -、環烷基 - C_0-C_8 烷基 -羰基 -、 C_0-C_8 烷基 -N(H) -羰基 -、芳基 - C_0-C_8 烷基 -N(H) -羰基 -、雜芳基 - C_0-C_8 烷基 -N(H) -羰基 -、環烷基 - C_0-C_8 烷基 -N(H) -羰基 -、 C_0-C_8 烷基 -O -羰基 -、芳基 - C_0-C_8 烷基 -O -羰基 -、雜芳基 - C_0-C_8 烷基 -O -羰基 -、環烷基 - C_0-C_8 烷基 -O -羰基 -、 C_1-C_8 烷基磺鹼基 -、芳基烷基磺鹼基 -、芳基磺鹼基 -、雜芳基烷基磺鹼基 -、雜芳基磺鹼基 -、 C_1-C_8 烷基 -N(H) -磺鹼基 -、芳基烷基 -N(H) -磺鹼基 -、芳基 -N(H) -磺鹼基 -、雜芳基烷基 -N(H) -磺鹼基 -、雜芳基 -N(H) -磺鹼基、芳鹼基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、芳基 - C_1-C_3 烷基 -、環烷基 - C_1-C_3 烷基 -、雜環基 - C_1-C_3 烷基 -、雜芳基 - C_1-C_3 烷基 -及保護基，其中前述基團之各者另外視需要經一或多個部分取代；或

R^{34} 及 R^{35} 連同與其連接之 N 一起形成雜環基或雜芳基，其各者視需要經 1 至 3 個取代基取代，其中該雜環基亦可經橋接(與亞甲基、伸乙基或伸丙基橋形成雙環部分)，其限制條件為 1) 當 Y^b 為 N 時，若 Y^a 經由 Y^a 中之 N、S 或 O 鍵結於包含 Y 之環，則 m 不為 0，或 2) 當 m 及 n 均為 0 時，則 Y^b 為 -CH-。

在其他式(IV)化合物中， X^2 為芳基，較佳為苯基。

在其他式(IV)化合物中， X^2 為雜芳基，較佳為吡啶基。

在其他式(IV)化合物中， Y^2 為 $-NH_2$ 。

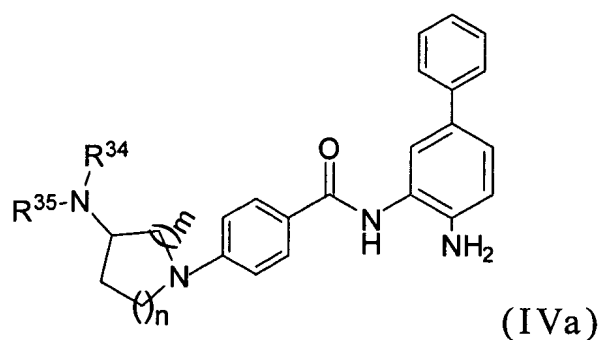
在其他式(IV)化合物中， Ar^1 為視需要經取代之苯基。

在其他式(IV)化合物中， n 及 m 各自為1。

在其他式(IV)化合物中， R^b 、 R^c 及 R^d 各自為H。

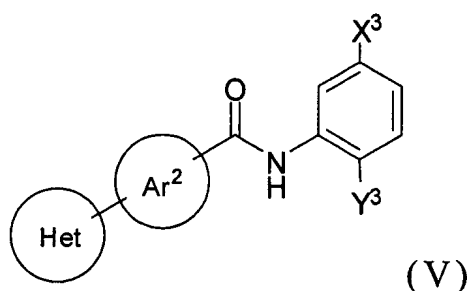
在其他式(IV)化合物中， $-Y^a-X^a$ 為 $-N(R^{34})(R^{35})$ 。

其他式(IV)化合物具有式(IVa)：



其中 m 、 n 、 R^{34} 及 R^{35} 係如對式(IV)所定義。

對HDAC1及HDAC2具有選擇性之其他尤其適用化合物包括具有藉由式(V)表示之結構的彼等化合物：



及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥或複合物，及其外消旋或非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中

X³為芳基、環烷基、雜芳基或雜環基，其各者視需要經取代；

Y³為-NH₂或-OH；

Ar²為視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜芳基；且

Het為視需要經取代之雜環基。

在其他式(V)化合物中，X³為雜芳基，較佳為吡啶基。

在其他式(V)化合物中，X³為芳基，較佳為苯基。

在其他式(V)化合物中，Y³為-NH₂。

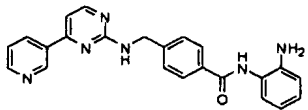
在其他式(V)化合物中，Ar²為芳基，較佳為苯基。

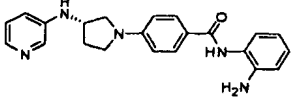
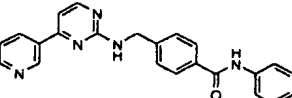
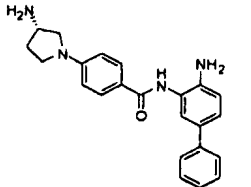
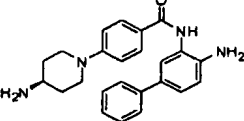
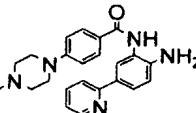
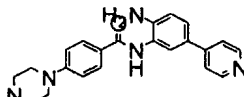
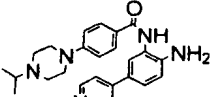
在其他式(V)化合物中，Het為視需要經取代之6員雜環基。

在其他式(V)化合物中，Het為視需要經取代之哌嗪基。

在其他式(V)化合物中，Het為視需要經烷基取代之哌嗪基。

可易於藉由本文中教示之方法識別之該等及其他化合物適用於本發明之方法。適用於本發明中之尤其受關注之HDAC抑制劑包括具有表1中所示之結構的彼等HDAC抑制劑。

表1： 活體外針對重組人類HDAC酶之化合物A、B、C、D、E、F、G及H之結構及IC50									
結構	名稱	HD1	HD2	IC50 (μM)		HD5	HD6	HD7	HD8
				HD3	HD4				
	化合物A	0.2	0.3	1.7	>10	>10	>10	>10	>10

	化合物 B	0.2	0.5	0.3	>10	>10	>10	>10	1.63
	化合物 C	>10	>10	>10	NT	NT	NT	NT	NT
	化合物 D	0.04	0.09	9.0	>10	>10	>10	>10	>10
	化合物 E	0.02	0.08	NT	>10	>10	>10	>10	>10
	化合物 F	0.10	0.10	NT	>10	>10	>10	>10	>10
	化合物 G	0.06	0.10	NT	>10	>10	>10	>10	>10
	化合物 H	0.06	0.09	NT	>10	>10	>10	>10	>10

在表 1 中所示之化合物中，化合物 A 及 B 為 HDAC1、HDAC2 及 HDAC3 之選擇性抑制劑，而化合物 C 為用作負對照之非活性化合物。化合物 D、E、F、G、H 為對 HDAC1 及 HDAC2 具有選擇性之 HDAC 抑制劑。

適用於本發明之方法中之其他化合物為穩定微管之化合物。許多該等化合物為紫杉烷，包括(而不限於)太平洋紫杉醇(Paclitaxel)(紫杉醇)及多烯紫杉醇(Docetaxel)(紫杉德(taxotere))。適用於本發明之方法之其他化合物包括(而不限於)埃坡黴素(epothilone)(例如埃坡黴素 A、埃坡黴素 B 及

埃坡黴素 D) 及埃坡黴素類似物 (例如伊沙匹隆 (ixabepilone))。

在某些實施例中，適用於本發明之方法之額外化合物為凝血栓蛋白-1(TSP1)受體之促效劑，包括(而不限於)活性 TSP1 七肽之重組 TSP1(圖 28)及模擬物，諸如 ABT-510(Ac-G V_DI T R I R-N_{eth}，如在 Dawson 等人，Molecular Pharmacology (1999) 55:332-338 中)。

在第一態樣中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，其包含向有需要之哺乳動物投予有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑以及有效量之穩定微管之化合物。

出於本發明之該態樣之目的，"HDAC1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑"為比對HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10及HDAC11中之任一者的IC₅₀低至少5倍、更佳至少10倍的IC₅₀來抑制HDAC1、HDAC2及/或HDAC3之酶促活性的化合物。HDAC1、HDAC2及/或HDAC3之較佳選擇性抑制劑包括(而不限於)具有式(I)、(II)及(III)之化合物，諸如化合物A及化合物B。"穩定微管之化合物"為抑制微管蛋白自微管之(-)末端之分解比其抑制微管蛋白在微管之(+)末端處之裝配大至少2倍、較佳至少3倍、更佳至少5倍且更佳至少10倍的化合物。穩定微管之較佳化合物包括(而不限於)紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇(紫杉醇)及多烯紫杉醇(紫杉德)。

其他較佳化合物包括(而不限於)埃坡黴素(例如埃坡黴素A、埃坡黴素B及埃坡黴素D)及埃坡黴素類似物(例如伊沙匹隆(ixabepilone))。"以及(In combination with)"意謂在同一疾病時程之治療期間投予，其可同時或連續投予，或同時與連續投予。

在第一態樣之實施例中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之腫瘤細胞生長之方法，其包含向有需要之哺乳動物投予有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑以及有效量之穩定微管之化合物。

在某些實施例中，HDAC1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑係經口或經靜脈內投予。在某些實施例中，穩定微管之化合物係經靜脈內投予。

在第二態樣中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，其包含向有需要之哺乳動物投予有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1及/或HDAC2之選擇性抑制劑以及有效量之穩定微管之化合物。

出於本發明之該態樣之目的，"HDAC1及/或HDAC2之選擇性抑制劑"為以比對HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10及HDAC11中之任一者的 IC_{50} 低至少5倍、更佳至少10倍的 IC_{50} 來抑制HDAC1及/或HDAC2之酶促活性的化合物。HDAC1及/或HDAC2之較佳選擇性抑制劑包括(而不限於)具有式(IV)、(IVa)及(V)之化合物，諸如化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及化合物H。術語"穩定微管之化合物"及"以及

(in combination with)"係如對本發明之第一態樣所述。

在第二態樣之實施例中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之腫瘤細胞生長之方法，其包含向有需要之哺乳動物投予有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1及/或HDAC2之選擇性抑制劑以及有效量之穩定微管之化合物。

在某些實施例中，HDAC1及/或HDAC2之選擇性抑制劑係經口或經靜脈內投予。在某些實施例中，穩定微管之化合物係經靜脈內投予。

在第三態樣中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，其包含上調金屬硫蛋白3(MT3)在細胞中之表現及/或上調凝血栓蛋白-1(TSP1)在細胞中之表現以及投予穩定微管之化合物。

出於本發明之該態樣之目的，"上調MT3之表現"意謂引起MT3在細胞中之表現增加至少2倍。"上調TSP1之表現"意謂引起在細胞中之TSP1增加至少1.5倍、較佳至少1.8倍且更佳至少2或3倍。"穩定微管之化合物"及"以及(in combination with)"具有與在本發明之第一態樣中相同之含義。該上調可藉由蛋白質含量、編碼蛋白質之mRNA之含量或兩者來量測。在某些較佳實施例中，上調MT3及TSP1之表現藉由選擇性抑制HDAC1、HDAC2及/或HDAC3，較佳HDAC1及/或HDAC2來達成。"選擇性抑制HDAC1、HDAC2及/或HDAC3"意謂對細胞中HDAC1、HDAC2及/或HDAC3之酶促活性的抑制比對細胞中HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10及HDAC11

中之任一者之酶促活性的抑制大至少5倍，更佳至少10倍。

在第三態樣之一實施例中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之腫瘤細胞生長之方法，其包含上調金屬硫蛋白3(MT3)在腫瘤細胞中之表現及/或上調凝血栓蛋白-1(TSP1)在腫瘤中之腫瘤細胞及/或基質細胞中之表現以及投予穩定微管之化合物。

出於本發明之第三態樣之該實施例的目的，"上調MT3於腫瘤細胞中之表現"意謂引起MT3在腫瘤細胞中之表現增加至少2倍。"上調TSP1在腫瘤中之腫瘤細胞及/或基質細胞中之表現"意謂引起腫瘤內之腫瘤細胞中、基質細胞中或兩者中之TSP1增加至少1.5倍、較佳至少1.8倍且更佳至少2或3倍。"穩定微管之化合物"及"以及(in combination with)"具有與在本發明之第一態樣中相同之含義。該上調可藉由蛋白質含量、編碼蛋白質之mRNA之含量或兩者來量測。在某些較佳實施例中，上調MT3及TSP1之表現藉由選擇性抑制HDAC1、HDAC2及/或HDAC3，較佳HDAC1及/或HDAC2來達成。"選擇性抑制HDAC1、HDAC2及/或HDAC3"意謂對腫瘤樣本中HDAC1、HDAC2及/或HDAC3之酶促活性的抑制比對腫瘤樣本中HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10及HDAC11中之任一者之酶促活性的抑制大至少5倍，更佳至少10倍。

在第四態樣中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之異常

細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，該方法包含向有需要之哺乳動物投予有效量之TSP1受體之促效劑以及有效量之穩定微管之化合物。在某些實施例中，TSP1受體之促效劑係選自重組TSP1及活性TSP1七肽之模擬物。在其他實施例中，活性TSP1七肽之模擬物為ABT-510。在本發明之該態樣之替代實施例中，該方法另外包含向該哺乳動物投予有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑，如對本發明之第一態樣所述。在本發明之該態樣之一些實施例中，該方法另外包含向該哺乳動物投予HDAC1及/或HDAC2之選擇性抑制劑，如對本發明之第二態樣所述。

在第四態樣之實施例中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之腫瘤細胞生長之方法，其包含向有需要之哺乳動物投予有效量之TSP1受體之促效劑以及有效量之穩定微管之化合物。

在第五態樣中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，其包含上調凝血栓蛋白-1(TSP1)在細胞中之表現以及投予穩定微管之化合物。

出於本發明之該態樣之目的，"上調TSP1在細胞中之表現"意謂引起細胞中之TSP1增加至少2倍。術語"穩定微管之化合物"及"以及(in combination with)"係如對本發明之第一態樣所述。

在第五態樣之一實施例中，本發明提供一種抑制哺乳動

物中之腫瘤細胞生長之方法，其包含上調凝血栓蛋白-1(TSP1)在腫瘤中之腫瘤細胞及/或基質細胞中之表現以及投予穩定微管之化合物。

出於本發明之第五態樣之該實施例的目的，"上調TSP1在腫瘤中之腫瘤細胞及/或基質細胞中之表現"意謂引起在腫瘤內之腫瘤細胞中、基質細胞中或兩者中之TSP1增加至少2倍。術語"穩定微管之化合物"及"以及(in combination with)"係如對本發明之第一態樣所述。

在第六態樣中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，其包含向有需要之哺乳動物投予金屬硫蛋白3(MT3)在細胞中之表現之促效劑及/或凝血栓蛋白-1(TSP1)在細胞中之表現之促效劑以及投予穩定微管之化合物。

出於本發明之該態樣之目的，術語"穩定微管之化合物"及"以及(in combination with)"係如上文在本發明之前述態樣中所述。

在第六態樣之一實施例中，本發明提供一種抑制哺乳動物中腫瘤細胞生長之方法，其包含向有需要之哺乳動物投予金屬硫蛋白3(MT3)在腫瘤細胞中表現之促效劑及/或凝血栓蛋白-1(TSP1)在腫瘤細胞及/或基質細胞中表現之促效劑以及投予穩定微管之化合物。

在第七態樣中，本發明提供一種抑制血管生成之方法，其包含向哺乳動物投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑。

在本發明之此態樣中，術語"組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑"係如本發明之第一態樣中所述。

在第七態樣之一實施例中，本發明提供一種抑制腫瘤中血管生成之方法，其包含向該腫瘤投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑。在該態樣之另一實施例中，該腫瘤係於哺乳動物中治療。在第七態樣之另一實施例中，該腫瘤係在哺乳動物中且向該哺乳動物投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑。

在第八態樣中，本發明提供一種誘導抗血管生成因子在細胞中表現之方法，該方法包含向該細胞投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑。

在該態樣之一實施例中，該細胞係在哺乳動物中，在該狀況下，該方法包含向該哺乳動物投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑。在該態樣之另一實施例中，該細胞為哺乳動物腫瘤細胞。在該態樣之另一實施例中，該細胞為哺乳動物腫瘤細胞，且該腫瘤細胞係在哺乳動物中。

出於本發明之該態樣之目的，術語在細胞中"誘導抗血管生成因子之表現"意謂引起抗血管生成因子在細胞中之表現增加至少1.5倍、較佳至少1.8倍且更佳至少2或3倍。在本發明之該態樣之一較佳實施例中，抗血管生成因子為TSP1。

出於本發明之該態樣之目的，術語"組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑"係如本發明之第一態樣中所述。

在第九態樣中，本發明提供一種抑制血管生成因子在細胞中之表現之方法，該方法包含向該細胞投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑。

在該態樣之一實施例中，該細胞係在哺乳動物中，在該狀況下，該方法包含向該哺乳動物投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑。在該態樣之另一實施例中，該細胞為腫瘤細胞。在該態樣之另一實施例中，該細胞為腫瘤細胞，該腫瘤細胞係在哺乳動物中。

出於本發明之該態樣之目的，術語在細胞中"抑制血管生成因子之表現"意謂引起細胞中血管生成因子之表現降低至少1.5倍、較佳至少1.8倍且更佳至少2或3倍。在本發明之該態樣之一實施例中，血管生成因子為bFGF。出於本發明之該態樣之目的，術語"組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑"係如本發明之第一態樣中所述。

在第十態樣中，本發明提供一種治療患者中之藉由異常細胞生長及/或異常細胞增殖顯現之疾病的方法，其包含向有需要之患者投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑以及穩定微管之化合物。

出於本發明之該態樣之目的，術語"組蛋白脫乙酰基酶

(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑"及"穩定微管之化合物"係如本發明之第一態樣中所述。

在第十態樣之一實施例中，本發明提供一種治療患者中之癌症之方法，其包含向有需要之患者投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑以及穩定微管之化合物。

在第十一態樣中，本發明提供一種治療患者中之藉由異常細胞生長及/或異常細胞增殖顯現之疾病的方法，其包含向有需要之患者投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1及/或HDAC2之選擇性抑制劑以及穩定微管之化合物。

出於本發明之該態樣之目的，術語"組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1及/或HDAC2之選擇性抑制劑"及"穩定微管之化合物"係如本發明之第二態樣中所述。

在第十一態樣之一實施例中，本發明提供一種治療患者中之癌症之方法，其包含向有需要之患者投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1及/或HDAC2之選擇性抑制劑以及穩定微管之化合物。

在第十二態樣中，本發明提供組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑與穩定微管之化合物組合用於製造抑制患者中之異常細胞生長或異常細胞增殖或治療癌症之藥劑的用途。

出於本發明之該態樣之目的，術語"組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑"及"穩定微管之化合物"係如本發明之第一態樣中所述。

在第十二態樣之一實施例中，本發明提供組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑與穩定微管之化合物組合用於製造抑制患者中之腫瘤細胞生長或治療癌症之藥劑的用途。

涵蓋本文中所述及主張之方法且現期望其對治療藉由異常細胞生長及/或另外異常細胞增殖顯現之哺乳動物疾病為有效的，該等疾病包括(但不限於)(例如)癌症，諸如黑素瘤、脊髓發育不良症候群(MDS)、白血病、骨髓性白血病、淋巴球性白血病、骨髓瘤、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤(腦癌)及乳癌。

以下實例意欲進一步說明本發明之某些較佳實施例且不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

實例 1

重組HDAC同型之產生

人類HDAC1-8及HDAC11之cDNA藉由RT-PCR反應使用與GenBank中之人類HDAC基因序列之5'及3'編碼序列互補之引物來產生。將相應於全長人類HDAC1、HDAC2、HDAC3及HDAC11之cDNA選殖至pBlueBac4.5載體(Invitrogen)中。根據製造商之說明書(Invitrogen)使用Bac-N-Blue™ DNA，將構築體用以產生重組桿狀病毒。所產生之重組HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC11蛋白質在其C-末端處藏有FLAG標記。將涵蓋其脫乙酰基酶域之編碼HDAC4、HDAC5及HDAC7之截斷版本的cDNA作為N-末端

六組胺酸融合蛋白質選殖至 pDEST10 中且使用 Bac-to-Bac™ 桿狀病毒表現系統 (Invitrogen) 產生重組桿狀病毒。將 HDAC6 及 HDAC8 作為全長 N-末端 His-標記之蛋白質來選殖。在用重組桿狀病毒感染後，在昆蟲 Sf-9 細胞 (秋夜盜蛾 (*Spodoptera frugiperda*)) 中表現所有 HDAC 蛋白質。自 Q-瓊脂糖 FF 管柱 (Amersham Pharmacia Biotech, Baie d'Urfe QC, Canada)，接著抗 FLAG 免疫親和力管柱 (Sigma) 純化 HDAC1 酶。使用 Flag-抗體免疫親和力純化純化 HDAC2、HDAC3 及 HDAC11。使用 Ni-NTA 樹脂 (QIAGEN, Mississauga ON, Canada) 或 His-Select 樹脂 (Sigma) 以步進洗滌及溶離，用於含有 25 mM Tris (或 NaPO₄) pH 8.0、10% 甘油及 150 mM 或 500 mM NaCl 之緩衝液中的不同濃度之咪唑純化 HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7 及 HDAC8。

實例 2

使用重組 HDAC 酶之基於螢光之 HDAC 酶檢定

在環境溫度下，在黑色 96 孔板中，用於檢定緩衝液 (25 mM Hepes、pH 8.0、137 mM NaCl、1 mM MgCl₂ 及 2.7 mM KCl) 中之稀釋之化合物培養重組 HDAC 酶 10 分鐘。將自 Bachem Biosciences Inc. (King of Prussia, Philadelphia) 購買之 Boc-Lys(Ac)-AMC (對 HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6 及 HDAC8 酶而言) 添加至酶-化合物混合物中且在 37°C 下培養。對 HDAC4、HDAC5、HDAC7 檢定而言，將內部 (in house) 合成之 Boc-Lys(TFA)-AMC 用作底物且將 0.1% BSA 添加至緩衝液中。底物之最終濃度超過各同型酶

之Ki的2倍(在70 μ M至200 μ M之間)。預先確定反應時間以確保反應對培養時間而言為線性的。藉由添加於檢定緩衝液中之具有1 μ M TSA(Biomol)的新鮮製備之胰蛋白酶(1 mg/ml最終濃度)終止反應。30分鐘後，使用螢光計(SPECTRAMAX GeminiXS, Molecular Devices, Sunnyvale, California)量測螢光。藉由分析劑量-反應抑制曲線來確定抑制劑之50%抑制濃度(IC₅₀)。

實例3

用於H3及微管蛋白乙醯化之基於細胞之ELISA

以每孔 1×10^4 個細胞，以每孔100 μ l之體積，將膀胱癌T24細胞接種於具有透明底部之黑色板(Costar #3603)中，且在37°C下在CO₂恆溫箱中使其靜置1天。用各種濃度之HDAC抑制劑將細胞處理16 h。處理結束之前3 h，根據製造商之說明書，添加Alamar Blue(BioSource)以監測細胞生存力。在處理時間結束時，記錄Alamar Blue OD(在570 nm及600 nm下)，隨後在PBS中小心地洗滌細胞，在-20°C下將其固定於預冷卻之甲醇中，在PBS中再洗滌兩次，且在含有0.1% Triton X-100及1% BSA之PBS中阻斷最少30 min。對H3乙醯化而言，以1:1000之稀釋度，將兔-抗-乙醯基-H3(Upstate #06-599)用作一次抗體歷時45 min；二次抗體為HRP-偶合之山羊-抗-兔(Sigma #A-0545)，其以1:8000下使用45 min。對微管蛋白乙醯化而言，一次抗體為小鼠抗-乙醯基-微管蛋白(Sigma #T-6793，1:2000，45 min)，而二次抗體為HRP-偶合之山羊-抗-小鼠抗體(Sigma

#A-2304, 1:8000, 45 min)。在阻斷緩衝液中稀釋所有抗體，且在各抗體培養後，在阻斷緩衝液中洗滌細胞。最終洗滌後，根據製造商之說明書，用Amplex-Red(Invitrogen)顯示所結合之HRP-偶合之抗體。藉由分享自Alamar Blue獲得之生存力資料正規化乙醯化之螢光信號。EC₅₀定義為化合物之濃度，其給出在基本(未處理)量與藉由高劑量之HDAC pan-抑制劑NVP-LAQ-824產生之最大量之間的一半之信號。

實例 4

藉由化合物 A 及 SAHA 活體外降低在人類前列腺癌 Du145 細胞中 VEGF 及血管生成因子 bFGF 之轉錄

使人類前列腺癌 Du145 細胞暴露於化合物 A 或 SAHA (3 μ M) 24 小時。藉由 Isogen (Nippongene, Tokyo, Japan) 收集總 RNA 且藉由 ExScript[®] RT 試劑套組 (TAKARA, Kyoto, Japan) 使其逆轉錄成 cDNA。如 ABI 協定中所述，藉由 ABI 7700 分析器，使用探針/引物預混合物試劑 (ABI, Cat# Hs00266645_m1, CA, USA) 及 TaqMan[®] Universal PCR Master Mix (ABI, Cat# 4304437) 偵測 bFGF mRNA 之表現量。以相似方式，使用適當探針/引物試劑偵測 VEGF mRNA 之表現量。

實例 4a

藉由化合物 A 或 SAHA 活體外誘導在人類前列腺癌 Du145 細胞、人類 H460 非小細胞肺癌細胞及人類 A549 非小細胞肺癌細胞中血管生成因子 TSP-1 之轉錄

使細胞暴露於化合物 A 或 SAHA (3 μ M) 24 小時。藉由

Isogen(Nippongene, Tokyo, Japan)收集總RNA且藉由ExScript® RT試劑套組(TAKARA, Kyoto, Japan)使其逆轉錄成cDNA。如ABI協定中所述，藉由ABI7700分析器，使用探針/引物預混合物試劑(ABI, Cat# , CA, USA)及TaqMan® Universal PCR Master Mix(ABI, Cat# 4304437)偵測TSP-1 mRNA之表現量。

實例 4b

使用微陣列分析之結腸腺癌HCT15細胞中之抗血管生成基因的轉錄藉由化合物A之誘導

用1 μ M化合物A將人類結腸癌HCT15細胞處理24 h。微陣列基因分析：使用RNeasy迷你套組(Qiagen)提取總RNA。藉由Genotypics(India)執行RNA標記、微陣列雜交、掃描及分析。使用Agilent之最佳化標記套組用Cy3或Cy5來標記RNA且將其與人類完整基因組44K Oligo微陣列雜交。自Agilent(Palo Alto, California)預定陣列晶片。使用來自Agilent之DNA微陣列掃描器掃描載玻片且使用Agilent之影像分析工具(特徵提取軟體)來提取原始資料。使用GeneSpring軟體執行正規化及統計分析。使用Biointerpreter軟體執行生物分析。

微陣列分析顯示，化合物A影響血管生成路徑之若干基因。圖4a指示具有抗血管生成功能之所選基因之列表。數字指示與未處理樣本比較之處理樣本的誘導倍數(3次生物學重複之平均值 $\pm$ 標準偏差)。

實例 5

在人類多細胞血管生成模型中化合物A之活體外抗血管生成效應

使用來自 TCS Cellworks, Buckingham, U.K. 之人類多細胞血管生成模型，AngioKit 活體外分析化合物 A 之抗血管生成效應。含有共培養之人類內皮細胞之 AngioKit 藉由 TCS Cellworks (Buckingham, UK) 製備。簡言之，在第 0 天，用細胞接種 24 孔板且在第 3 天、第 4 天、第 7 天、第 10 天及第 12 天改變培養基。在第 4 天、第 7 天、第 10 天及第 12 天，在培養基改變物中包括適當稀釋 (30 nM、100 nM 及 300 nM) 之化合物 A。各板中包括之 '未處理' 對照孔為含有 DMSO (0.05%)、DMSO 與 20 μ M 蘇拉明 (suramin) (負對照) 及 DMSO 與 2 ng/ml VEGF (正對照) 之孔。隨後固定所有 AngioKit 且根據標準 AngioKit 程序，在第 14 天，使用 CD31 染色套組來染色。使用經特定開發用於分析使用 AngioKit 產生之影像之 "AngioSys" 影像分析系統進行小管發育比較。記錄取自各孔內之預定位置的 4 個影像。各濃度之測試化合物因此一式兩份產生用於分析之 4 個影像。始終儘可能接近於各象限之中心取得影像。量測 4 個小管參數：總小管長度、總小管面積、分支點數量及所形成小管之數量。使用來自 BIOSOFT Ltd. 之 Stat 100 程式，使用 ANOVA 及 Duncan 式多比較測試進行所有統計分析，以量測測試化合物與未處理對照值之間的差異。除非另外規定，否則 α 始終為 0.05。

實例 6

活體內誘導來自用化合物A及化合物B治療之小鼠之異種移植H460腫瘤之小鼠基質細胞中的抗血管生成因子TSP-1

用媒劑(0.5% HPMC)或化合物A(100 mg/kg)或化合物B(40 mg/kg)，以一週3次治療植入H460腫瘤之雄性BALBc/A裸鼠(來自Japan Crea Inc., Japan)。各群組含有3隻小鼠。在第1週結束時，最後投藥後6小時收穫腫瘤組織。如ABI協定中所述，藉由ABI7700分析器，使用探針/引物預混合物試劑(ABI, Cat# Mm01335418_m1)及TaqMan® Universal PCR Master Mix(ABI, Cat# 4304437)偵測TSP-1 mRNA之表現量。

實例 7

重組TSP-1活體外強化紫杉醇針對小鼠內皮細胞之預防效應

將小鼠內皮MS-1細胞接種於96孔板中且在5% CO₂恆溫箱中培養24小時。將各種濃度之紫杉醇添加至細胞培養物中且6小時後，將培養基用含有重組TSP1(10 µg/ml)但無紫杉醇之新鮮培養基置換。72小時培養後，藉由結晶紫染色測定生長抑制效應。

實例 8

用化合物A或化合物B活體外處理之人類癌症HCT15癌症細胞之微陣列基因表現分析

用化合物A或化合物B或化合物D將人類結腸癌HCT15細胞活體外處理24小時。提取總RNA且使用Agilent 2100生物分析器及Agilent之RNA Labchip套組進行RNA品質分析。使用Agilent之最佳化標記套組用Cy3或Cy5標記RNA

且將其與人類完整基因組 44K Oligo 微陣列 (Agilent, Palo Alto, California) 雜交。使用來自 Agilent 之 DNA 微陣列掃描器掃描載玻片且使用 Agilent 之影像分析工具 (特徵提取軟體) 來提取原始資料。使用 GeneSpring 軟體執行正規化及統計分析。使用 Biointerpreter 軟體執行生物分析。

實例 9

藉由實時 RT-PCR 分析，MT3 在用化合物 A、化合物 B、化合物 C、化合物 D 或 SAHA 活體外處理之人類癌症細胞中之

轉錄的誘導

用各種濃度之化合物 A、化合物 B 或化合物 A 之非活性類似物 (化合物 C) 或化合物 D 或 SAHA 活體外處理人類癌症結腸癌 HCT15 細胞、白血病 Jurkat-T 細胞及淋巴瘤 RPMI-8226 細胞 24 小時。使用 QiaShredder 及 RNeasy 迷你套組 (Qiagen) 自細胞小球或自腫瘤提取總 RNA。使用 Expand RT 酶 (Roche) 及 Oligo(dT) (Invitrogen)，以 20 μ l 反應體積，將 1 μ g RNA 轉化成 cDNA。對於定量實時 PCR，用於 MT3 之引物為 5'CCC TGC GGA GTG TGA GAA GT 3' 及 5'TGC TTC TGC CTC AGC TGC CT 3' 且用於 β -肌動蛋白之彼等引物為 5'CTC TTC CAG CCT TCC TTC CT 3' 及 5'AGC ACT GTG TTG GCG TAC AG 3'。與任一對引物之反應包括 63.4°C 之退火溫度。使用 FastStart SYBRGreen Master (Roche)，在 MasterCycler ep Realplex (Eppendorf) 上執行所有實時 PCR 反應。

實例 10

在用化合物A經口治療之小鼠中之植入之H460腫瘤中的 MT3之轉錄之活體內誘導

用媒劑(0.5% HPMC)或100 mg/kg化合物A(2HBr鹽)作為單一投藥治療植入H460腫瘤之雄性BALBc/A裸鼠(來自Japan Crea Inc., Japan)。藥物投予後6小時或24小時，犧牲小鼠且切除腫瘤且將其放入RNAlater(Ambion, Austin, Texas)中，且在-70℃下儲存直至使用QiaShredder及RNeasy迷你套組(Qiagen)提取RNA。對用以測定MT3轉錄量之實時RT-PCR而言，使用Expand RT酶(Roche)及Oligo(dT)引物(Invitrogen)，以20 µl反應體積將1 µg RNA轉化成cDNA。對於定量實時PCR，用於MT3之引物為5'CCC TGC GGA GTG TGA GAA GT 3'及5'TGC TTC TGC CTC AGC TGC CT 3'且用於β-肌動蛋白之彼等引物為5'CTC TTC CAG CCT TCC TTC CT 3'及5'AGC ACT GTG TTG GCG TAC AG 3'。與任一對引物之反應包括63.4℃之退火溫度。使用FastStart SYBRGreen Master(Roche)，在MasterCycler ep Realplex(Eppendorf)上執行所有實時PCR反應。

實例 11

過度表現MT3之人類結腸癌HCT15純系之產生

為獲得過度表現MT3之純系，用表現MT3之pCMV6-XL5載體(Origene)連同對Geneticin(Gibco)賦予抗性之pcDNA3.1質粒一起將結腸腺癌HCT15細胞(ATCC)脂質體轉染6 h。48 h後開始以400 µM Geneticin選擇且使純系形

成。選擇19天後拾取個別、充分分離之純系。若干獨立純系選自獨立板。對照純系藉由用pcDNA3.1單獨轉染HCT15細胞來獲得。

實例 12

藉由過度表現MT3誘導人類癌症HCT15細胞中之細胞凋亡

藉由使用 "Cell Death ELISA Plus" 套組 (Roche, Cat#1774425)量測細胞質寡聚核小體釋放之量分析過度表現MT3之人類結腸癌HCT15純系之細胞凋亡誘導。通常，將 2×10^4 個細胞接種於96孔板之各孔中且使其靜置一天。用各種濃度之化合物進行16小時之長時間處理後，根據製造商之說明書評估細胞凋亡。

實例 13

藉由過度表現MT3抑制人類HCT15癌症細胞中之固著獨立性生長

將來自過度表現MT3之穩定純系之細胞或載體對照胰蛋白酶消化且計數，隨後作為於軟瓊脂層(於補充有20% FBS之1X Iscove's中之0.26%瓊脂)中之懸浮液塗於2個進料層(於1X Iscove's加10% FBS中之0.6%瓊脂)之間的夾合物中。2週後，將純系人工計數。

實例 14

過度表現MT3之人類癌症HCT15細胞針對紫杉烷化合物之活體外敏感性

藉由MTT檢定過度表現MT3之細胞或載體對照細胞對化學劑之敏感性。在37°C下，在5% CO₂恆溫箱中，以96孔格

式，用所測試化合物將細胞培養72小時，隨後添加MTT(3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑鎗溴化物，Sigma)歷時4 h且隨後藉由 $OD_{(570-630\text{ nm})}$ 定量所溶解之染料。根據相關細胞系之標準生長曲線，將讀數轉化成細胞數量。將細胞數量降低至溶劑處理細胞之彼數量之50%的濃度定義為MTT IC_{50} 。

實例 15

在具有植入之人類肺、前列腺及胃腫瘤之裸鼠中以活體內口服投予化合物A、化合物B或SAHA增強紫杉醇之抗腫瘤活性

抗腫瘤研究係使用人類H460非小細胞肺腫瘤、Du145前列腺腫瘤、TSU-Pr1前列腺腫瘤及AZ521胃腫瘤異種移植模型在雄性BALBc/A裸鼠(來自Japan Crea Inc., Japan)中進行。使用8-10週齡之雄性裸鼠。將人類癌瘤細胞皮下注射於動物側腹中且使其形成實體腫瘤。隨後移除腫瘤片段(約 2 mm^3 片段)且經由小外科切口將其皮下植入其他動物之右側腹中。當腫瘤尺寸達到約 100 mm^3 至 200 mm^3 時，用媒劑(0.5% HPMC，羥基丙基甲基纖維素)、化合物A(2HBr鹽，溶於0.1 N HCl中)、化合物B(懸浮於0.5% HPMC中，羥基丙基甲基纖維素)或SAHA，藉由口服投藥或藉由靜脈內注射紫杉醇，或紫杉醇與化合物A之口服投藥或與化合物B或與SAHA之組合來處理受體動物。通常，在一週之第一天早晨藉由靜脈內注射每週一次投予紫杉醇，而在第1天、第3天及第5天每週投予化合物A、化合物B或SAHA 3

次。對AZ-521及TSU-Pr1而言，每週兩次監測動物之腫瘤體積及總體重歷時至多達2週，或對H460及Du145異種移植動物而言歷時至多達4週。各實驗群組含有6隻動物。

實例 16

在具有植入之人類肺腫瘤之裸鼠中藉由靜脈內-靜脈內組合用化合物A活體內增強紫杉醇之抗腫瘤活性

抗腫瘤研究係使用人類H460非小細胞肺腫瘤異種移植模型在雄性BALBc/A裸鼠(來自Japan Crea Inc., Japan)中進行。使用8-10週齡之雄性裸鼠。將人類癌瘤細胞皮下注射於動物側腹中且使其形成實體腫瘤。隨後移除腫瘤片段(約2 mm³片段)且將其皮下植入其他動物之右側腹中。當腫瘤尺寸達到約100 mm³至200 mm³時，藉由用媒劑(2.5% DMSO，於水中之7.5% Tween 80)、化合物A(2HBr鹽，40 mg/kg)或紫杉醇(60 mg/kg)作為單次注射，或用化合物A與紫杉醇之組合藉由在第1天靜脈內注射來處理受體動物。每週兩次監測動物之腫瘤體積及總體重歷時至多達15天。各實驗群組含有6隻動物。

實例 17

在具有植入之人類肺腫瘤之裸鼠中用化合物A活體內增強紫杉醇之抗腫瘤活性

抗腫瘤研究係使用人類H460非小細胞肺腫瘤異種移植模型在雄性BALBc/A裸鼠(來自Japan Crea Inc., Japan)中進行。使用8-10週齡之雄性裸鼠。將人類癌瘤細胞皮下注射於動物側腹中且使其形成實體腫瘤。隨後移除腫瘤片段

(約 2 mm² 片段)且將其皮下植入其他動物之右側腹中。當腫瘤尺寸達到約 100 mm³ 至 200 mm³ 時，用媒劑(0.5% HPMC，羥基丙基甲基纖維素)、化合物 A(2HBr 鹽)藉由口服投藥，或紫杉德藉由靜脈內注射，或紫杉德與化合物 A 之口服投藥之組合來處理受體動物。通常，紫杉德作為單一劑量藉由在第 1 天(方案 A)或第 8 天(方案 B)靜脈內注射來投予，而每週投予化合物 A 3 次歷時 3 週。每週兩次監測動物之腫瘤體積及總體重歷時至多達 3 週。各實驗群組含有 6 隻動物。

實例 18

在具有人類 AZ521 胃腫瘤之裸鼠中藉由化合物 D 活體內增強紫杉醇之抗腫瘤活性

抗腫瘤研究係使用人類 AZ521 胃腫瘤異種移植模型在雄性 BALBc/A 裸鼠(來自 Japan Crea Inc., Japan)中進行。使用 8-10 週齡之雄性裸鼠。將人類癌瘤細胞皮下注射於動物側腹中且使其形成實體腫瘤。隨後移除腫瘤片段(約 2 mm² 片段)且將其皮下植入其他動物之右側腹中。當腫瘤尺寸達到約 100 mm³ 至 200 mm³ 時，藉由單獨口服投予化合物 D(40 mg/kg，用 0.5% HPMC 懸浮)，或藉由靜脈內注射紫杉醇(20 mg/kg)，或紫杉醇與化合物 D 之口服投藥之組合來處理受體動物。通常，藉由在第一天靜脈內注射以單一投藥每週投予紫杉醇一次，而每天投予化合物 D 一次歷時 14 天。每週兩次監測動物之腫瘤體積及總體重歷時至多達 2 週。各實驗群組含有 6 隻動物。

實例 19

在具有人類前列腺Du145腫瘤之裸鼠中藉由化合物D、E、

F、G、H與紫杉醇活體內增強紫杉醇之抗腫瘤活性

抗腫瘤研究係使用人類Du145前列腺腫瘤異種移植模型在雄性BALBc/A裸鼠(來自Japan Crea Inc., Japan)中進行。使用8-10週齡之雄性裸鼠。將人類癌細胞皮下注射於動物側腹中且使其形成實體腫瘤。隨後移除腫瘤片段(約2 mm²片段)且將其皮下植入其他動物之右側腹中。當腫瘤尺寸達到約100 mm³至200 mm³時，用化合物D、化合物E、化合物F、化合物G或化合物H(用0.5% HPMC懸浮)藉由單獨口服投藥，或藉由靜脈內注射紫杉醇(60 mg/kg)，或紫杉醇與化合物D、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H之口服投藥之組合來處理受體動物。通常，藉由在第一天靜脈內注射以單一投藥每週投予紫杉醇一次，而每天投予化合物D、化合物E、化合物F、化合物G或化合物H一次歷時14天。每週兩次監測動物之腫瘤體積及總體重歷時至多達2週。各實驗群組含有至少6隻動物。

雖然本發明已關於其特定實施例來描述，但是應理解，其能夠具有其他修改且本申請案意欲涵蓋本發明遵循(大體而言)本發明之原則的任何變化、用途或修改，且包括如在本發明所屬技術領域內之已知或習慣實踐範圍內且可應用於上文所陳述及如下在附加申請專利範圍之範疇內之基本特徵的自本揭示案之該等偏離。

【圖式簡單說明】

圖1展示在人類膀胱癌T24細胞中，組蛋白H3乙醯化(A)而非微管蛋白乙醯化(B)藉由化合物A之活體外劑量依賴性誘導。亦展示SAHA及NVP-LAQ824對組蛋白H3及微管蛋白乙醯化之非選擇性效應。藉由使用ELISA測定乙醯化。

圖2展示在人類前列腺癌Du145細胞中，在3 μ M下24小時治療後，bFGF轉錄藉由化合物A之抑制比藉由SAHA之抑制更顯著。

圖3展示化合物A以劑量依賴方式抑制共培養之人類內皮細胞中之小管長度。

圖4展示來自用化合物A(100 mg/kg)及化合物B(40 mg/kg)以5次重複劑量之口服投藥治療之小鼠的植入之H460腫瘤中之小鼠基質細胞中之TSP-1轉錄的誘導。收穫來自各個治療群組之3個腫瘤且藉由cDNA陣列分析且展示平均值。

圖4A展示使用微陣列分析的結腸腺癌HCT15細胞中之抗血管生成基因之轉錄藉由化合物A之誘導。結果指示與未處理樣本比較之經處理樣本的誘導倍數(3次生物學重複之平均值 $\pm$ 標準偏差)。

圖5展示在於培養物中存在或不存在重組TSP-1(10 μ g/ml)之情況下小鼠內皮細胞(MS-1)之生長反應曲線。

圖6展示藉由微陣列分析人類癌症HCT15細胞中之TSP-1(THBS1)轉錄活體外藉由化合物A及B之誘導。

圖7展示人類結腸癌HCT15細胞中之MT3轉錄藉由1 μ M

之化合物A、SAHA、化合物B或化合物C之誘導。化合物A比SAHA更有效誘導MT3轉錄。化合物A誘導MT3表現之能力視HDAC抑制而定。

圖8展示藉由微陣列分析人類結腸癌HCT15細胞中之MT3轉錄藉由1 μ M之化合物D之誘導。

圖9展示使用實時RT-PCR在人類T細胞白血病Jurkat-T細胞及人類骨髓瘤RPMI-8226細胞中MT3轉錄藉由化合物A之活體外劑量依賴性誘導。在萃取及分析RNA之前，用各種劑量之化合物A處理細胞24小時。

圖10展示在用單一劑量之化合物A(100 mg/kg，經口)治療之小鼠中植入之H460腫瘤中之MT3轉錄的活體內誘導。藉由實時RT-PCR分析MT3之轉錄。

圖11(A)展示在經空載體轉染之人類癌症HCT15細胞(對照)中及在經MT3表現載體穩定轉染之人類癌症HCT15細胞之3種純系(純系#3-1、#4-4、#5-4)中MT3之相對轉錄量，或藉由使用實時RT-PCR展示；(B)展示HCT15細胞之3種純系以及對照HCT15細胞之生長曲線；(C)展示藉由ELISA監測之3種純系及對照HCT15細胞之細胞凋亡；(D)展示MT3之過度表現阻斷在軟瓊脂中過度表現MT3之HCT15結腸癌細胞純系的固著非依賴性生長。

圖12展示一組細胞毒素劑在經空載體穩定轉染之人類結腸癌HCT15細胞(HCT15-對照)或經MT3表現載體穩定轉染之人類結腸癌HCT15細胞(純系#5-4)中之IC₅₀(μ M)。MT3之過度表現使HCT15癌症細胞對紫杉德與紫杉醇而非其他

藥劑特異性敏化。

圖 13 展示在藉由用單獨之化合物 A (25 mg/kg)、單獨之紫杉醇 (TXL, 60 mg/kg, 靜脈內) 或組合之該 2 種藥劑活體內口服投藥治療後，具有人類非小細胞肺 H460 腫瘤之裸鼠之腫瘤體積 (A) 及體重改變百分數 (B)。組合治療之方案展示於 (C) 中。每週投予化合物 A 3 次 (各星期內第 1 天、第 3 天及第 5 天)，而每 2 週投予紫杉醇一次 (第 1 天及第 15 天)。29 天後終止實驗。

圖 14 展示在藉由用單獨之化合物 B (10 mg/kg)、單獨之紫杉醇 (60 mg/kg, 靜脈內) 或組合之該 2 種藥劑活體內口服投藥治療後，具有人類非小細胞肺 H460 腫瘤之裸鼠之腫瘤體積 (A) 及體重改變百分數 (B)。組合治療之方案描述於圖 13C 中。

圖 15 在藉由用化合物 A 以 50 mg/kg 或用化合物 B 以 20 mg/kg 與紫杉醇 (60 mg/kg, 靜脈內) 組合活體內口服投藥治療後，具有人類前列腺 Du145 腫瘤之裸鼠之腫瘤體積 (A) 或 (B)。所治療小鼠之腫瘤重量展示於 (C) 中。組合治療之方案描述於圖 13C 中。

圖 16 展示在藉由用單獨之化合物 A (150 mg/kg)、單獨之紫杉醇 (20 mg/kg, 靜脈內) 或組合之該 2 種藥劑活體內口服投藥治療後，具有人類 AZ521 胃腫瘤之裸鼠之腫瘤體積 (A) 及體重改變百分數 (B)。組合之方案展示於 (C) 中。

圖 17 展示在藉由用單獨之化合物 A (25 mg/kg)、單獨之紫杉醇 (60 mg/kg, 靜脈內) 或組合之該 2 種藥劑活體內口服

投藥治療後，具有人類TSU-Pr1前列腺腫瘤之裸鼠之腫瘤體積(A)及體重改變百分數(B)。組合之方案展示於(C)中，其中在第一天給與紫杉醇且每週3次給與化合物A歷時2週。

圖18展示在用單獨之化合物A(40 mg/kg，靜脈內)、單獨之紫杉醇(60 mg/kg，靜脈內)或組合之該2種藥劑活體內治療後，具有人類非小細胞肺H460腫瘤之裸鼠之腫瘤體積(A)及體重改變百分數(B)。兩種藥物在第1天以單一劑量使用，且在第15天結束實驗，如(C)中所示。

圖19展示在藉由用單獨之化合物A(30 mg/kg)、單獨之紫杉德(TXT，靜脈內，30 mg/kg)或組合之2種藥劑活體內口服投藥治療後，具有人類非小細胞肺H460腫瘤之裸鼠之腫瘤體積(A)及體重改變百分數(B)。每週投予化合物A 3次歷時3週，而在實驗開始時投予紫杉德一次，如(C)中所示。

圖20展示在藉由用單獨之化合物A(100 mg/kg)、單獨之紫杉德(TXT，靜脈內，30 mg/kg)及組合之2種藥劑活體內口服投藥治療後，具有人類非小細胞肺H460腫瘤之裸鼠之腫瘤體積(A)及體重改變百分數(B)。每週投予化合物A 3次歷時3週，而在第8天投予紫杉德一次，如(C)中所示。

圖21展示在藉由用單獨之化合物D(40 mg/kg)、單獨之紫杉醇(TXL，20 mg/kg，靜脈內)或組合之該2種藥劑活體內口服投藥治療後，具有人類AZ521胃腫瘤之裸鼠之腫瘤體積(A)。組合之方案展示於(B)中，其中每天給與化合物

D一次歷時14天且在第1天以單一投藥給與紫杉醇。

圖22展示在藉由用單獨之化合物D(10 mg/kg、20 mg/kg或40 mg/kg)、單獨之紫杉醇(60 mg/kg，靜脈內)或組合之該2種藥劑活體內口服投藥治療後，具有人類Du145前列腺腫瘤之裸鼠之腫瘤重量。每天給與化合物D一次歷時14天且在第1天以單一投藥給與紫杉醇。

圖23展示在藉由用單獨之化合物E(40 mg/kg或80 mg/kg)、單獨之紫杉醇(TXL，60 mg/kg，靜脈內)或組合之該2種藥劑活體內口服投藥治療後，具有人類H460非小細胞肺腫瘤之裸鼠之腫瘤體積(A)及體重改變百分數。每天給與化合物E一次歷時14天且在第1天以單一投藥給與紫杉醇。

圖24展示在藉由用單獨之化合物F(20 mg/kg、40 mg/kg或80 mg/kg)、單獨之紫杉醇(TXL，60 mg/kg，靜脈內)或組合之該2種藥劑活體內口服投藥治療後，具有人類Du145前列腺腫瘤之裸鼠之腫瘤體積。每天給與化合物F一次歷時14天且在第1天以單一投藥給與紫杉醇。

圖25展示在藉由用單獨之化合物F(20 mg/kg、40 mg/kg或80 mg/kg)、單獨之紫杉醇(TXL，60 mg/kg，靜脈內)或組合之該2種藥劑活體內(圖24中)口服投藥治療後，具有人類Du145前列腺腫瘤之裸鼠之體重改變百分數。每天給與化合物F一次歷時14天且在第1天以單一投藥給與紫杉醇。

圖26展示在藉由用單獨之化合物G或化合物H、單獨之紫杉醇(TXL，60 mg/kg，靜脈內)或組合之該2種藥劑活體

內口服投藥治療後，具有人類Du145前列腺腫瘤之裸鼠之腫瘤體積。(A)及(C)展示化合物G之組合研究。(B)及(D)展示化合物H之組合研究。每天給與化合物H或G一次歷時14天且在第1天以單一投藥給與紫杉醇。

圖27展示在藉由用單獨之化合物G或化合物H、單獨之紫杉醇(TXL, 60 mg/kg, 靜脈內)或組合之該2種藥劑活體內口服投藥治療後，具有人類Du145前列腺腫瘤之裸鼠之體重改變百分數。(A)及(C)展示化合物G之組合研究。(B)及(D)展示化合物H之組合研究。每天給與化合物H或G一次歷時14天且在第1天以單一投藥給與紫杉醇。

圖28展示人類凝血栓蛋白-1前驅物(寄存編號P07996)之胺基酸序列。

圖29展示化合物A對紫杉烷針對H460(NSCLC)異種移植物之抗腫瘤效應之增強(在藉由用單獨之化合物A(100 mg/kg)、單獨之紫杉醇(靜脈內, 60 mg/kg)及組合之該2種藥劑活體內口服投藥治療下之腫瘤體積退化)。每週投予化合物A(經口)3次且在第1天投予紫杉醇(靜脈內)。

圖30展示H460(NSCLC)異種移植物在使用化合物A(100 mg/kg)或SAHA(120 mg/kg)與紫杉醇(60 mg/kg)之組合療法下之腫瘤退化。每週投予化合物A(經口)3次且在第1天投予紫杉醇(靜脈內)。

圖31展示在用化合物A治療後TSP-1在癌症細胞中之表現隨時間之誘導。

圖32展示在用化合物A治療24小時後VEGF及bFGF在

DU145細胞中之表現之活體外抑止。

圖 33 展示在用化合物 A(150 mg/kg，經口，qdx3)治療後，VEGF及bFGF在A549(NSCLC)異種移植物中之表現之抑止。

圖 34 展示參與化合物 A 與紫杉烷之組合功效中之血管生成及細胞毒性之協同調節。

序列表

<110> 加拿大商米希爾金尼公司	
日商大鵬藥品工業股份有限公司	
<120> 組合療法	
<130> MET-060US	
<140> TW 097135270	
<141> 2008-09-12	
<150> US 61/043,957	
<151> 2008-04-10	
<150> US 60/972,353	
<151> 2007-09-14	
<160> 5	
<170> PatentIn version 3.5	
<210> 1	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人造序列	
<220>	
<223> 人造序列之描述：合成引物	
<400> 1	
ccctgcggag tgtgagaagt	20
<210> 2	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人造序列	
<220>	
<223> 人造序列之描述：合成引物	
<400> 2	
tgcttctgcc tcagctgcct	20
<210> 3	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人造序列	
<220>	
<223> 人造序列之描述：合成引物	
<400> 3	
ctcttcagc cticcttcct	20
<210> 4	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人造序列	
<220>	
<223> 人造序列之描述：合成引物	
<400> 4	
agcactgtgt tggcgtacag	20
<210> 5	
<211> 1170	
<212> PRT	

<213> 智人

<400> 5

Met Gly Leu Ala Trp Gly Leu Gly Val Leu Phe Leu Met His Val Cys
 1 5 10 15

Gly Thr Asn Arg Ile Pro Glu Ser Gly Gly Asp Asn Ser Val Phe Asp
 20 25 30

Ile Phe Glu Leu Thr Gly Ala Ala Arg Lys Gly Ser Gly Arg Arg Leu
 35 40 45

Val Lys Gly Pro Asp Pro Ser Ser Pro Ala Phe Arg Ile Glu Asp Ala
 50 55 60

Asn Leu Ile Pro Pro Val Pro Asp Asp Lys Phe Gln Asp Leu Val Asp
 65 70 75 80

Ala Val Arg Ala Glu Lys Gly Phe Leu Leu Leu Ala Ser Leu Arg Gln
 85 90 95

Met Lys Lys Thr Arg Gly Thr Leu Leu Ala Leu Glu Arg Lys Asp His
 100 105 110

Ser Gly Gln Val Phe Ser Val Val Ser Asn Gly Lys Ala Gly Thr Leu
 115 120 125

Asp Leu Ser Leu Thr Val Gln Gly Lys Gln His Val Val Ser Val Glu
 130 135 140

Glu Ala Leu Leu Ala Thr Gly Gln Trp Lys Ser Ile Thr Leu Phe Val
 145 150 155 160

Gln Glu Asp Arg Ala Gln Leu Tyr Ile Asp Cys Glu Lys Met Glu Asn
 165 170 175

Ala Glu Leu Asp Val Pro Ile Gln Ser Val Phe Thr Arg Asp Leu Ala
 180 185 190

Ser Ile Ala Arg Leu Arg Ile Ala Lys Gly Gly Val Asn Asp Asn Phe
 195 200 205

Gln Gly Val Leu Gln Asn Val Arg Phe Val Phe Gly Thr Thr Pro Glu
 210 215 220

Asp Ile Leu Arg Asn Lys Gly Cys Ser Ser Ser Thr Ser Val Leu Leu
 225 230 235 240

Thr Leu Asp Asn Asn Val Val Asn Gly Ser Ser Pro Ala Ile Arg Thr
 245 250 255

Asn Tyr Ile Gly His Lys Thr Lys Asp Leu Gln Ala Ile Cys Gly Ile
 260 265 270

Ser Cys Asp Glu Leu Ser Ser Met Val Leu Glu Leu Arg Gly Leu Arg
 275 280 285

Thr Ile Val Thr Thr Leu Gln Asp Ser Ile Arg Lys Val Thr Glu Glu
 290 295 300

Asn Lys Glu Leu Ala Asn Glu Leu Arg Arg Pro Pro Leu Cys Tyr His
 305 310 315 320
 Asn Gly Val Gln Tyr Arg Asn Asn Glu Glu Trp Thr Val Asp Ser Cys
 325 330 335
 Thr Glu Cys His Cys Gln Asn Ser Val Thr Ile Cys Lys Lys Val Ser
 340 345 350
 Cys Pro Ile Met Pro Cys Ser Asn Ala Thr Val Pro Asp Gly Glu Cys
 355 360 365
 Cys Pro Arg Cys Trp Pro Ser Asp Ser Ala Asp Asp Gly Trp Ser Pro
 370 375 380
 Trp Ser Glu Trp Thr Ser Cys Ser Thr Ser Cys Gly Asn Gly Ile Gln
 385 390 395 400
 Gln Arg Gly Arg Ser Cys Asp Ser Leu Asn Asn Arg Cys Glu Gly Ser
 405 410 415
 Ser Val Gln Thr Arg Thr Cys His Ile Gln Glu Cys Asp Lys Arg Phe
 420 425 430
 Lys Gln Asp Gly Gly Trp Ser His Trp Ser Pro Trp Ser Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Thr Cys Gly Asp Gly Val Ile Thr Arg Ile Arg Leu Cys Asn Ser
 450 455 460
 Pro Ser Pro Gln Met Asn Gly Lys Pro Cys Glu Gly Glu Ala Arg Glu
 465 470 475 480
 Thr Lys Ala Cys Lys Lys Asp Ala Cys Pro Ile Asn Gly Gly Trp Gly
 485 490 495
 Pro Trp Ser Pro Trp Asp Ile Cys Ser Val Thr Cys Gly Gly Gly Val
 500 505 510
 Gln Lys Arg Ser Arg Leu Cys Asn Asn Pro Thr Pro Gln Phe Gly Gly
 515 520 525
 Lys Asp Cys Val Gly Asp Val Thr Glu Asn Gln Ile Cys Asn Lys Gln
 530 535 540
 Asp Cys Pro Ile Asp Gly Cys Leu Ser Asn Pro Cys Phe Ala Gly Val
 545 550 555 560
 Lys Cys Thr Ser Tyr Pro Asp Gly Ser Trp Lys Cys Gly Ala Cys Pro
 565 570 575
 Pro Gly Tyr Ser Gly Asn Gly Ile Gln Cys Thr Asp Val Asp Glu Cys
 580 585 590
 Lys Glu Val Pro Asp Ala Cys Phe Asn His Asn Gly Glu His Arg Cys
 595 600 605
 Glu Asn Thr Asp Pro Gly Tyr Asn Cys Leu Pro Cys Pro Pro Arg Phe
 610 615 620

Thr Gly Ser Gln Pro Phe Gly Gln Gly Val Glu His Ala Thr Ala Asn
625 630 635 640

Lys Gln Val Cys Lys Pro Arg Asn Pro Cys Thr Asp Gly Thr His Asp
645 650 655

Cys Asn Lys Asn Ala Lys Cys Asn Tyr Leu Gly His Tyr Ser Asp Pro
660 665 670

Met Tyr Arg Cys Glu Cys Lys Pro Gly Tyr Ala Gly Asn Gly Ile Ile
675 680 685

Cys Gly Glu Asp Thr Asp Leu Asp Gly Trp Pro Asn Glu Asn Leu Val
690 695 700

Cys Val Ala Asn Ala Thr Tyr His Cys Lys Lys Asp Asn Cys Pro Asn
705 710 715 720

Leu Pro Asn Ser Gly Gln Glu Asp Tyr Asp Lys Asp Gly Ile Gly Asp
725 730 735

Ala Cys Asp Asp Asp Asp Asn Asp Lys Ile Pro Asp Asp Arg Asp
740 745 750

Asn Cys Pro Phe His Tyr Asn Pro Ala Gln Tyr Asp Tyr Asp Arg Asp
755 760 765

Asp Val Gly Asp Arg Cys Asp Asn Cys Pro Tyr Asn His Asn Pro Asp
770 775 780

Gln Ala Asp Thr Asp Asn Asn Gly Glu Gly Asp Ala Cys Ala Ala Asp
785 790 795 800

Ile Asp Gly Asp Gly Ile Leu Asn Glu Arg Asp Asn Cys Gln Tyr Val
805 810 815

Tyr Asn Val Asp Gln Arg Asp Thr Asp Met Asp Gly Val Gly Asp Gln
820 825 830

Cys Asp Asn Cys Pro Leu Glu His Asn Pro Asp Gln Leu Asp Ser Asp
835 840 845

Ser Asp Arg Ile Gly Asp Thr Cys Asp Asn Asn Gln Asp Ile Asp Glu
850 855 860

Asp Gly His Gln Asn Asn Leu Asp Asn Cys Pro Tyr Val Pro Asn Ala
865 870 875 880

Asn Gln Ala Asp His Asp Lys Asp Gly Lys Gly Asp Ala Cys Asp His
885 890 895

Asp Asp Asp Asn Asp Gly Ile Pro Asp Asp Lys Asp Asn Cys Arg Leu
900 905 910

Val Pro Asn Pro Asp Gln Lys Asp Ser Asp Gly Asp Gly Arg Gly Asp
915 920 925

Ala Cys Lys Asp Asp Phe Asp His Asp Ser Val Pro Asp Ile Asp Asp
930 935 940

Ile Cys Pro Glu Asn Val Asp Ile Ser Glu Thr Asp Phe Arg Arg Phe
 945 950 955 960
 Gln Met Ile Pro Leu Asp Pro Lys Gly Thr Ser Gln Asn Asp Pro Asn
 965 970 975
 Trp Val Val Arg His Gln Gly Lys Glu Leu Val Gln Thr Val Asn Cys
 980 985 990
 Asp Pro Gly Leu Ala Val Gly Tyr Asp Glu Phe Asn Ala Val Asp Phe
 995 1000 1005
 Ser Gly Thr Phe Phe Ile Asn Thr Glu Arg Asp Asp Asp Tyr Ala
 1010 1015 1020
 Gly Phe Val Phe Gly Tyr Gln Ser Ser Ser Arg Phe Tyr Val Val
 1025 1030 1035
 Met Trp Lys Gln Val Thr Gln Ser Tyr Trp Asp Thr Asn Pro Thr
 1040 1045 1050
 Arg Ala Gln Gly Tyr Ser Gly Leu Ser Val Lys Val Val Asn Ser
 1055 1060 1065
 Thr Thr Gly Pro Gly Glu His Leu Arg Asn Ala Leu Trp His Thr
 1070 1075 1080
 Gly Asn Thr Pro Gly Gln Val Arg Thr Leu Trp His Asp Pro Arg
 1085 1090 1095
 His Ile Gly Trp Lys Asp Phe Thr Ala Tyr Arg Trp Arg Leu Ser
 1100 1105 1110
 His Arg Pro Lys Thr Gly Phe Ile Arg Val Val Met Tyr Glu Gly
 1115 1120 1125
 Lys Lys Ile Met Ala Asp Ser Gly Pro Ile Tyr Asp Lys Thr Tyr
 1130 1135 1140
 Ala Gly Gly Arg Leu Gly Leu Phe Val Phe Ser Gln Glu Met Val
 1145 1150 1155
 Phe Phe Ser Asp Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Asp Pro
 1160 1165 1170

五、中文發明摘要：

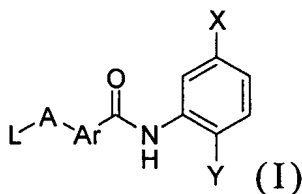
本發明係關於以異常細胞生長及/或異常細胞增殖為表徵之哺乳動物疾病之治療。更特定而言，本發明係關於組合療法於控制異常細胞生長及/或異常細胞增殖之用途。詳言之，本發明係關於組蛋白脫乙酰基酶1、2及/或3(HDAC 1-3)之同型選擇性抑制劑以及HDAC1及/或HDAC2之同型選擇性抑制劑於強化微管穩定劑之治療活性的用途。

六、英文發明摘要：

The invention relates to the treatment of mammalian diseases manifested by abnormal cell growth and/or abnormal cell proliferation. More particularly, the invention relates to the use of combination therapies to control abnormal cell growth and/or abnormal cell proliferation. In particular, the invention relates to the use of isotype-selective inhibitors of histone deacetylases 1, 2 and/or 3 (HDACs 1-3), as well as isotype-selective inhibitors of HDAC1 and/or HDAC2, to potentiate therapeutic activity of microtubule-stabilization agents.

十、申請專利範圍：

1. 一種抑制哺乳動物中異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，其包含向有需要之哺乳動物投予有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑以及有效量之穩定微管之化合物。
2. 如請求項1之方法，其中該HDAC1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑具有式(I)、式(II)或式(III)表示之結構，及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體、對映異構體及互變異構體，其中式(I)具有以下結構：



其中

X為H、鹵基-、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、芳基或雜芳基，其各者視需要經取代(較佳經1至3個獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、-CN、-CH=N(OH)、羥基、C₁-C₃烴基、-O-C₁-C₄烷基、甲氧基或經單、二或三鹵基取代之烷基)；

Y為-NH₂或OH；

Ar為伸芳基或伸雜芳基，其各者視需要經取代；

A係選自由下列所組成之群：一共價鍵、M¹-L²-M¹及L²-M²-L²，其中

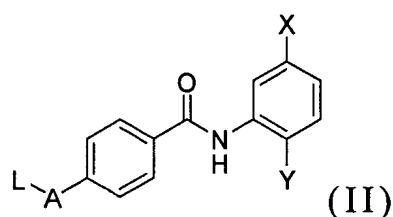
L^2 在各次出現時獨立地選自由下列所組成之群：一化學鍵、 C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-(NH)- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-(S)- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-(O)- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-SO- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-SO₂- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-NH-CO- C_0-C_4 烴基及 C_0-C_4 烴基-CO-NH- C_0-C_4 烴基，其限制條件為當 X^1 為 $M^1-L^2-M^1$ 時， L^2 不為一化學鍵；

M^1 在各次出現時獨立地選自由下列所組成之群：-O-、-N(R⁷)-、-S-、-S(O)-、S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁷)-、-N(R⁷)-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NH-C(O)-O-及-O-C(O)-NH-，其中R⁷係選自由下列所組成之群：氫、烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基及雜芳基；且

M^2 係選自由下列所組成之群： M^1 、伸雜芳基及伸雜環基，該等環之任一者視需要經取代；且

L係選自由下列所組成之群：H、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其各者視需要經取代，且其各者視需要與一或多個芳基或雜芳基環稠合，或與一或多個飽和或部分不飽和環烷基或雜環環稠合，該等環之各者視需要經取代；

式(II)具有以下結構：



其中

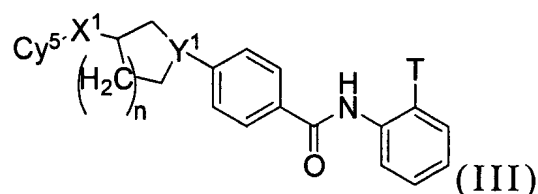
X為H、苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基或嘧啶基，其各者視需要經取代；

Y為-NH₂；

A為-N(R⁷)-(CH₂)-；且

L為-雜芳基-雜芳基、-烷基或雜芳基，其各者視需要經取代；其中R⁷係選自由下列所組成之群：氫、烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基及雜芳基；且

式(III)具有以下結構：



其中

Cy⁵為芳基或雜芳基，其各者視需要經取代，且其中芳基及雜芳基之各者視需要與一或多個芳基或雜芳基環稠合，或與一或多個飽和或部分不飽和環烷基或雜環環稠合，該等環之各者視需要經取代；

X¹係選自由下列所組成之群：一共價鍵、C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(CO)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-N(R⁸)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(S)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(O)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(SO)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(SO₂)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(NH)-(CO)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(CO)-(NH)-C₀-C₄烴基、-NH-CO-NH-、-NH-CS-NH-、-O-CO-O-、-O-CS-O-、-NH-C(NH)-NH-、-S(O)₂-N(R⁸)-

、 $-N(R^8)-S(O)_2-$ 、 $-NH-C(O)-O-$ 及 $-O-C(O)-NH-$ ；

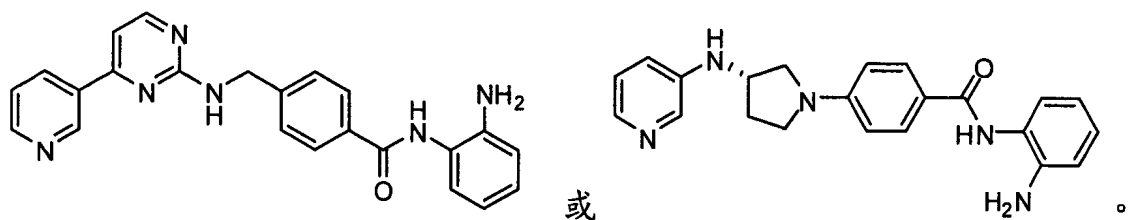
其中 R^8 係選自由下列所組成之群：氫、 C_1-C_5 烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基、雜芳基、 SO_2 -烷基、 SO_2 -芳基、 CO -烷基、 CO -芳基、 $CO-NH$ -烷基、 $CO-NH$ -芳基、 $CO-O$ -烷基及 $CO-O$ -芳基，其各者視需要經取代；

n 為0至4；

Y^1 為N或CH；且

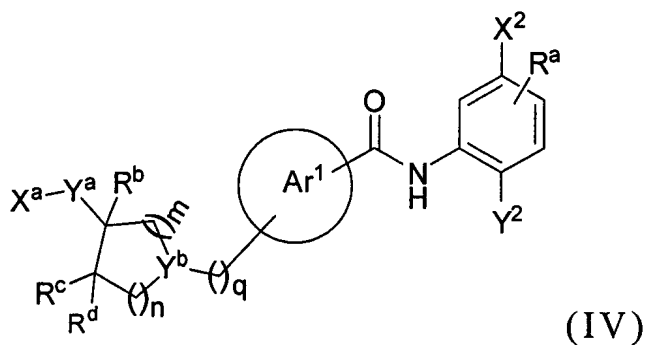
T為 NH_2 或OH。

3. 如請求項1之方法，其中該HDAC1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑具有以下結構：



4. 如請求項1至3中任一項之方法，其中該穩定微管之化合物為紫杉烷(taxane)、埃坡黴素(epothilone)或埃坡黴素類似物。
5. 如請求項4之方法，其中該紫杉烷為紫杉醇(taxol)或紫杉德(taxotere)。
6. 一種抑制哺乳動物中異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，其包含向有需要之哺乳動物投予有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1及/或HDAC2之選擇性抑制劑以及有效量之穩定微管之化合物。

7. 如請求項6之方法，其中該HDAC1及/或HDAC2之選擇性抑制劑具有式(IV)、式(IVa)或式(V)表示之結構，及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體、對映異構體及互變異構體，其中式(IV)具有以下結構：



其中

X^2 為芳基、環烷基、雜芳基或雜環基，其各者視需要經取代；

Ar^1 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其各者視需要經取代；

R^a 為H或任選之取代基，較佳為鹵基；

R^b 、 R^c 及 R^d 各自獨立地為氫、 C_1 - C_8 烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基或鹵基；或

R^b 及 R^c 連同與其鍵結之原子一起視需要形成具有1或2個環雜原子之5或6員環烷基或雜環烷基；其各者視需要經1至3個取代基取代；

Y^2 為 $-NH_2$ 或 $-OH$ ；

Y^b 為 -N- 或 -CH- ；

Y^a 為 一 直接 鍵 、 -O- 、 -N(R³⁴)- 、 -C(O)- 、 -OC(O)- 、 -C(O)O- 、 -N(R³⁴)-C(O)- 、 -C(O)-N(R³⁴)- 、 -N(R³⁴)-C(S)- 、 -C(S)-N(R³⁴)- 、 -N(R³⁴)-C(O)-N(R³⁵)- 、 -N(R³⁴)-C(NR³⁴)-N(R³⁵)- 、 -N(R³⁴)-C(NR³⁵)- 、 -C(NR³⁵)-N(R³⁴)- 、 -N(R³⁴)-C(S)-N(R³⁵)- 、 -N(R³⁴)-C(O)-O- 、 -O-C(O)-N(R³⁴)- 、 -N(R³⁴)-C(S)O- 、 -O-C(S)-N(R³⁵)- 、 -S(O)₀₋₂- 、 -SO₂N(R³⁵)- 、 -N(R³⁵)-SO₂- 、 N(R³⁴)-S(O)₂.N(R³⁵)- 、 -O-C₁-C₃ 烷基 - 、 -N(R³⁴)-C₁-C₃ 烷基 - 、 -C(O)-C₁-C₃ 烷基 - 或 -O-C(O)-C₁-C₃ 烷基 - ；

X^a 為 C₁-C₈ 烷基 - 、 C₁-C₈ 烯基 - 、 C₁-C₈ 炔基 - 、 C₀-C₃ 烷基 - C₁-C₈ 烯基 - C₀-C₃ 烷基 - 、 C₀-C₃ 烷基 - C₁-C₈ 炔基 - C₀-C₃ 烷基 - 、 C₁-C₃ 烷基 - O-C₁-C₃ 烷基 - 、 HO-C₁-C₃ 烷基 - 、 C₁-C₄ 烷基 - N(R³⁴)-C₀-C₃ 烷基 - 、 N(R³⁴)(R³⁵)-C₀-C₃ 烷基 - 、 C₁-C₃ 烷基 - S(O)₀₋₂-C₁-C₃ 烷基 - 、 CF₃-C₀-C₃ 烷基 - 、 CF₂H-C₀-C₃ 烷基 - 、 C₁-C₈ 雜烷基 - 、 芳基 、 環烷基 、 雜環基 、 雜芳基 、 芳基 - C₁-C₃ 烷基 - 、 環烷基 - C₁-C₃ 烷基 - 、 雜環基 - C₁-C₃ 烷基 - 、 雜芳基 - C₁-C₃ 烷基 - 、 芳基 - C₀-C₂ 烷基 - 雜環基 - C₀-C₂ 烷基 - 、 雜芳基 - C₀-C₂ 烷基 - 雜環基 - C₀-C₂ 烷基 - 、 N(R³⁴)(R³⁵)-雜環基 - C₀-C₃ 烷基 - 、 雜芳基 - C₀-C₃ 烷基 - 雜環基 - 或 C₁-C₄ 烷基 - CH(N(R³⁴)(R³⁵))-C(O)-N(R³⁴)-芳基 - ， 其中該等芳基 、 環烷基 、 雜芳基及雜環基視需要經 1 至 3 個獨立選擇之取代基取代；

或

X^a - Y^a -係選自由下列所組成之群：H-、鹵基-、HO-、HS-

、HC(O)-、HOC(O)-、C₁-C₄烷基-、H₂N-、(R³⁴)(R³⁵)N-、
 C₁-C₄烷基-NH-、(C₁-C₄烷基)₂-N-、HC(O)N(R³⁴)-、
 (R³⁴)(R³⁵)N-S(O)₂-N(R³⁶)-、(R³⁴)(R³⁵)N-C(O)-、H₂N-C(O)-、
 HC(S)N(R³⁴)-、(R³⁴)(R³⁵)N-C(S)-、H₂N-C(S)-、(R³⁴)(R³⁵)N-
 C(O)-O-、(R³⁴)(R³⁵)N-C(S)-O-、(R³⁴)(R³⁵)N-C(O)-N(R³⁶)-、
 (C₁-C₃烷基N)₂-C=N-、(R³⁴)(R³⁵)N-C(NR³⁷)-N(R³⁶)-、
 (R³⁴)(R³⁵)N-C(NR³⁶)-、環烷基-C₀-C₂烷基-C(NR³⁶)-、雜
 環基-C₀-C₂烷基-C(NR³⁶)-、芳基-C₀-C₂烷基-C(NR³⁶)-
 、雜芳基-C₀-C₂烷基-C(NR³⁶)-、C₀-C₃烷基-C(NR³⁶)-、
 C₁-C₄烷基-S(O)₂-N(R³⁶)-、CF₃-C₀-C₄烷基-S(O)₂-
 N(R³⁶)-、CF₃-C₀-C₄烷基-C(O)-N(R³⁶)-、芳基-C₀-C₄烷
 基-S(O)₂-N(R³⁶)-、雜芳基-C₀-C₄烷基-S(O)₂-N(R³⁶)-、
 環烷基-C₀-C₄烷基-S(O)₂-N(R³⁶)-、雜環基-C₀-C₄烷基-
 S(O)₂-N(R³⁶)-、C₁-C₄烷基-O-C(O)-NH-、C₁-C₄烷基-
 O-C(O)-N(H)-C₁-C₄烷基-、C₁-C₄烷基-N(H)-C(O)-
 N(H)-、C₁-C₄烷基-NH-C(O)-O-、C₁-C₄烷基-C(O)-
 N(H)-、C₁-C₄烷基-O-C(S)-N(H)-、C₁-C₄烷基-N(H)-
 C(S)-N(H)-、C₁-C₄烷基-N(H)-C(S)-O-、C₁-C₄烷基-
 C(S)-N(H)-、Me-C(O)-O-、Me-C(O)-N(H)-、芳基-C₀-
 C₄烷基-O-C(O)-N(H)-、芳基-C₀-C₄烷基-O-C(O)-N(C₁-
 C₄烷基)-、芳基-C₀-C₄烷基-C(O)-N(H)-、雜芳基-C₀-C₄
 烷基-O-C(O)-N(H)-、雜芳基-C₀-C₄烷基-O-C(O)-N(C₁-
 C₄烷基)-、雜芳基-C₀-C₄烷基-C(O)-N(H)-、芳基-C₀-C₄
 烷基-N(H)-C(O)-O-、雜芳基-C₀-C₄烷基-N(H)-C(O)-O-

、雜環基-C₀-C₄烷基-O-C(O)-N(H)-、雜環基-C₀-C₄烷基-O-C(O)-N(C₁-C₄烷基)-、雜環基-C₀-C₄烷基-C(O)-N(H)-、環烷基-C₀-C₄烷基-O-C(O)-N(H)-、環烷基-C₀-C₄烷基-O-C(O)-N(C₁-C₄烷基)-、環烷基-C₀-C₄烷基-C(O)-N(H)-、雜環基-C₀-C₄烷基-N(H)-C(O)-O-、環烷基-C₀-C₄烷基-N(H)-C(O)-O-、雜環基-C₀-C₄烷基-C(O)-N(H)-、芳基-C₀-C₄烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、芳基-C₀-C₄烷基-N(H)-、芳基-C₀-C₄烷基-O-、芳基-C₀-C₄烷基-S(O)_{0.2}-、雜芳基-C₀-C₄烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、雜芳基-C₀-C₄烷基-N(H)-、雜芳基-C₀-C₄烷基-O-、雜芳基-C₀-C₄烷基-S(O)_{0.2}-、雜環基-C₀-C₄烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、雜環基-C₀-C₄烷基-N(H)-、雜環基-C₀-C₄烷基-O-、雜環基-C₀-C₄烷基-S(O)_{0.2}-、環烷基-C₀-C₄烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、環烷基-C₀-C₄烷基-N(H)-、環烷基-C₀-C₄烷基-O-、環烷基-C₀-C₄烷基-S(O)_{0.2}-、芳基-C₀-C₄烷基-C(S)-N(H)-、雜芳基-C₀-C₄烷基-C(S)-N(H)-、芳基-C₀-C₄烷基-O-C(S)-N(H)-、雜芳基-C₀-C₄烷基-O-C(S)-N(H)-、芳基-C₀-C₄烷基-N(H)-C(S)-O-、雜芳基-C₀-C₄烷基-N(H)-C(S)-O-、雜環基-C₀-C₄烷基-C(S)-N(H)-、環烷基-C₀-C₄烷基-C(S)-N(H)-、雜環基-C₀-C₄烷基-O-C(S)-N(H)-、環烷基-C₀-C₄烷基-O-C(S)-N(H)-、雜環基-C₀-C₄烷基-N(H)-C(S)-O-、環烷基-C₀-C₄烷基-N(H)-C(S)-O-、雜環基-C₀-C₄烷基-C(S)-N(H)-、芳基-C₀-C₄烷基-N(H)-C(S)-NH-、雜芳基-C₀-C₄烷基

基 -N(H)-C(S)-N(H)-、雜環基 -C₀-C₄ 烷基 -N(H)-C(S)-N(H)-、環烷基 -C₀-C₄ 烷基 -N(H)-C(S)-N(H)-、C₁-C₄ 烷基 -O-C₁-C₄ 烷基 -C(O)-N(H)-、C₁-C₄ 烷基 -O-C₂-C₄ 烷基 -O-C(O)-N(H)-、C₁-C₄ 烷基 -O-C₂-C₄ 烷基 -N(H)-C(O)-N(H)-、C₁-C₄ 烷基 -O-C₂-C₄ 烷基 -N(H)-、C₁-C₄ 烷基 -O-C₂-C₄ 烷基 -O-、C₁-C₄ 烷基 -O-C₂-C₄ 烷基 -N(H)-C(O)-O-、HO-C₁-C₄ 烷基 -C(O)-N(H)-、HO-C₁-C₄ 烷基 -N(H)-、HO-C₁-C₄ 烷基 -N(R³)-、HO-C₁-C₄ 烷基 -O-、HO-C₁-C₄ 烷基 -S(O)_{0.2}-、HO-C₂-C₄ 烷基 -O-C(O)-N(H)-、HO-C₂-C₄ 烷基 -N(H)-C(O)-N(H)-、HO-C₂-C₄ 烷基 -N(H)-C(O)-O-、C₁-C₄ 烷基 -O-C₁-C₄ 烷基 -C(S)-N(H)-、C₁-C₄ 烷基 -O-C₂-C₄ 烷基 -O-C(S)-N(H)-、C₁-C₄ 烷基 -O-C₂-C₄ 烷基 -N(H)C(S)-N(H)-、C₁-C₄ 烷基 -O-C₂-C₄ 烷基 -N(H)-C(S)-O-、HO-C₂-C₄ 烷基 -O-C(S)-N(H)-、HO-C₂-C₄ 烷基 -N(H)-C(S)-N(H)-、HO-C₂-C₄ 烷基 -N(H)-C(S)-O-、(C₁-C₄ 烷基)₂N-C₁-C₄ 烷基 -C(O)-N(H)-、(C₀-C₄ 烷基)-O-C₁-C₄ 烷基 -C(O)-N(H)-、(C₀-C₄ 烷基)-O-C₁-C₄ 烷基 -C(S)-N(H)-、(C₀-C₄ 烷基)-O-C₁-C₄ 烷基 -C(O)-O-、(C₀-C₄ 烷基)-O-C₂-C₄ 烷基 -N(H)-C(O)-N(H)-、(C₀-C₄ 烷基)-O-C₂-C₄ 烷基 -O-C(O)-N(H)-、(C₀-C₄ 烷基)-O-C₂-C₄ 烷基 -N(H)-C(NH)-N(H)-、(C₀-C₄ 烷基)-O-C₂-C₄ 烷基 -N(H)-C(O)-、(C₁-C₄ 烷基)₂N-C₂-C₄ 烷基 -O-C(O)-N(H)-、(C₁-C₄ 烷基)₂N-C₂-C₄ 烷基 -N(H)-、(C₁-C₄ 烷基)₂N-C₂-C₄ 烷基 -O-、(C₁-C₄ 烷基)₂N-C₂-C₄ 烷基 -S(O)_{0.2}-、

$(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2N-C_2-C_4 \text{ 烷基}-N(H)-C(O)-N(H)-$ 、 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2N-C_2-C_4 \text{ 烷基}-N(H)-C(O)-O-$ 、 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2N-C_1-C_4 \text{ 烷基}-C(S)-N(H)-$ 、 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2N-C_2-C_4 \text{ 烷基}-N(H)-C(S)-N(H)-$ 、 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2N-C_2-C_4 \text{ 烷基}-N(H)-C(S)-O-$ 、 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-C(O)C_1-C_8 \text{ 烷基}-C(O)-(H)-$ 、 $HO-C(O)C_1-C_8 \text{ 烷基}-C(O)-N(H)-$ 、 $HO-NH-C(O)C_1-C_8 \text{ 烷基}-C(O)-N(H)-$ 、 $CF_2H-C_0-C_4 \text{ 烷基}-C(O)-N(H)-$ 、 $CF_3-C_0-C_4 \text{ 烷基}-C(O)-N(H)-$ 、 $CF_3-C_0-C_4 \text{ 烷基}-N(H)-$ 、 $CF_3-C_0-C_4 \text{ 烷基}-N(R^3)-$ 、 $CF_3-C_0-C_4 \text{ 烷基}-O-$ 、 $CF_3-C_0-C_4 \text{ 烷基}-S(O)_{0.2}-$ 、 $CF_3-C_0-C_4 \text{ 烷基}-O-C(O)-N(H)-$ 、 $CF_3-C_0-C_4 \text{ 烷基}-N(H)C(O)-N(H)-$ 、 $CF_3-C_0-C_4 \text{ 烷基}-N(H)-C(O)-O-$ 、 $CF_3-C_0-C_4 \text{ 烷基}-O-C(S)-N(H)-$ 、 $CF_3-C_0-C_4 \text{ 烷基}-N(H)-C(S)-N(H)-$ 、 $CF_3-C_0-C_4 \text{ 烷基}-N(H)-C(S)-O-$ 、 $CF_3-C_0-C_4 \text{ 烷基}-C(S)-N(H)-$ 、 $CF_2H-C_0-C_4 \text{ 烷基}-N(H)-$ 、 $CF_2H-C_0-C_4 \text{ 烷基}-O-$ 、 $CF_2H-C_0-C_4 \text{ 烷基}-S(O)_{0.2}-$ 、 $CF_2H-C_0-C_4 \text{ 烷基}-O-C(O)-N(H)-$ 、 $CF_2H-C_0-C_4 \text{ 烷基}-N(H)C(O)-N(H)-$ 、 $CF_2H-C_0-C_4 \text{ 烷基}-N(H)-C(O)-O-$ 、 $CF_2H-C_0-C_4 \text{ 烷基}-O-C(S)-N(H)-$ 、 $CF_2H-C_0-C_4 \text{ 烷基}-N(H)-C(S)-N(H)-$ 、 $CF_2H-C_0-C_4 \text{ 烷基}-N(H)-C(S)-O-$ 、 $CF_2H-C_0-C_4 \text{ 烷基}-C(S)-N(H)-$ 、 $(H)(R^{34})N-C_1-C_3 \text{ 烷基}-$ 、 $(H)(R^{34})N-C_1-C_3 \text{ 烷基}-$ 、 $HO-C_1-C_3 \text{ 烷基}-$ 、 $(H)(R^{34})N-S(O)_2-N(R^{35})-$ 、 $(H)(R^{35})N-S(O)_2-$ 、 $(H)(R^{34})N-C(S)-O-$ 、 $(H)(R^{34})N-C(O)-O-$ 、 $(H)(R^{34})N-C(S)-N(R^{35})-$ 、 $(H)(R^{34})N-C(NR^{35})-$ 、 $(H)(R^{34})N-C(NR^{34})-N(R^{38})-$ 、 $(H)(R^{34})N-C(O)-N(R^{35})-$ 、 $HO-C(O)-C_1-C_3 \text{ 烷基}$

基-、 C_1-C_4 烷基-S(O)₂-NH-及 $((R^{34})(R^{35})N)_2-C=N-$ ；

m及n獨立地為0、1、2或3；

q為0、1或2；且

R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 及 R^{37} 各自獨立地選自由下列所組成之群：

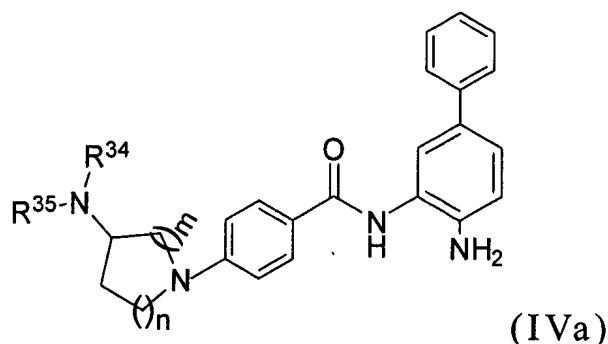
氫、氟基、側氧基、羥基、 $-C_1-C_8$ 烷基、 C_1-C_8 雜烷基、 C_1-C_8 烯基、羧醯胺基、 C_1-C_3 烷基-羧醯胺基-、羧醯胺基- C_1-C_3 烷基-、甲脞基、 C_2-C_8 羥基烷基、 C_1-C_3 烷基芳基-、芳基- C_1-C_3 烷基-、 C_1-C_3 烷基雜芳基-、雜芳基- C_1-C_3 烷基-、 C_1-C_3 烷基雜環基-、雜環基- C_1-C_3 烷基-、 C_1-C_3 烷基環烷基-、環烷基- C_1-C_3 烷基-、 C_2-C_8 烷氧基-、 C_2-C_8 烷氧基- C_1-C_4 烷基-、 C_1-C_8 烷氧基羰基-、芳基氧基羰基-、芳基- C_1-C_3 烷氧基羰基-、雜芳基氧基羰基-、雜芳基- C_1-C_3 烷氧基羰基-、 C_1-C_8 醯基、 C_0-C_8 烷基-羰基-、芳基- C_0-C_8 烷基-羰基-、雜芳基- C_0-C_8 烷基-羰基-、環烷基- C_0-C_8 烷基-羰基-、 C_0-C_8 烷基-N(H)-羰基-、芳基- C_0-C_8 烷基-N(H)-羰基-、雜芳基- C_0-C_8 烷基-N(H)-羰基-、環烷基- C_0-C_8 烷基-N(H)-羰基-、 C_0-C_8 烷基-O-羰基-、芳基- C_0-C_8 烷基-O-羰基-、雜芳基- C_0-C_8 烷基-O-羰基-、環烷基- C_0-C_8 烷基-O-羰基-、 C_1-C_8 烷基磺醯基-、芳基烷基磺醯基-、芳基磺醯基-、雜芳基烷基磺醯基-、雜芳基磺醯基-、 C_1-C_8 烷基-N(H)-磺醯基-、芳基烷基-N(H)-磺醯基-、芳基-N(H)-磺醯基-、雜芳基烷基-N(H)-磺醯基-、雜芳基-N(H)-磺醯基、芳醯基、芳基、環烷基、雜環基、

雜芳基、芳基- C_1 - C_3 烷基-、環烷基- C_1 - C_3 烷基-、雜環基- C_1 - C_3 烷基-、雜芳基- C_1 - C_3 烷基-及保護基，其中前述各者另外視需要經一或多個基團取代；或

R^{34} 及 R^{35} 連同與其連接之N一起形成雜環基或雜芳基，其各者視需要經1至3個取代基取代，其中該雜環基亦可經橋接(與亞甲基、伸乙基或伸丙基橋形成雙環部分)，

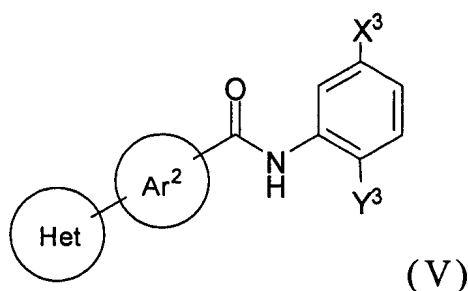
其限制條件為1)當 Y^b 為N時，若 Y^a 經由 Y^a 中之N、S或O鍵結於包含Y之環，則m不為0，或2)當m及n均為0時，則 Y^b 為-CH-；

式(IVa)具有以下結構：



其中m、n、 R^{34} 及 R^{35} 係如對式(IV)所定義；且

式(V)具有以下結構：



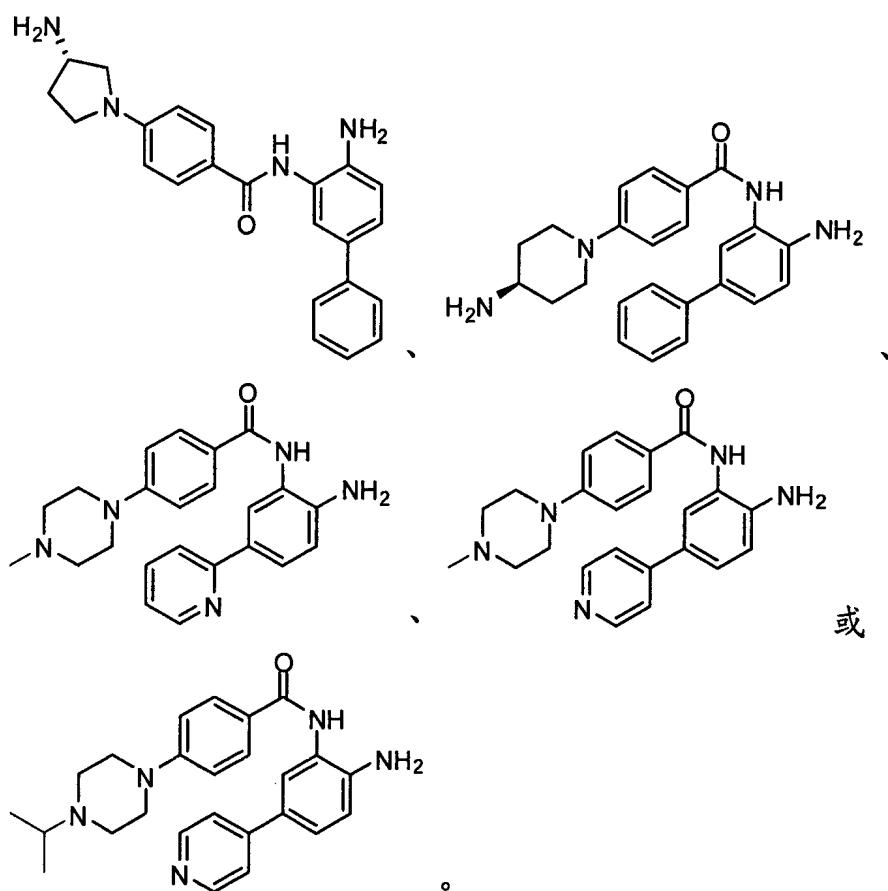
其中

X^3 為芳基、環烷基、雜芳基或雜環基，其各者視需要經取代；

Y^3 為 $-NH_2$ 或 $-OH$ ；

Ar^2 為視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜芳基；且
 Het 為視需要經取代之雜環基。

8. 如請求項6之方法，其中該HDAC1及/或HDAC2之選擇性抑制劑具有以下結構：



9. 如請求項6至8中任一項之方法，其中該穩定微管之化合物為紫杉烷、埃坡黴素或埃坡黴素類似物。

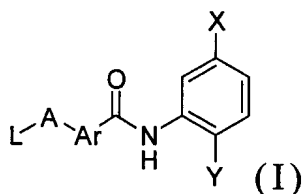
10. 如請求項9之方法，其中該紫杉烷為紫杉醇或紫杉德。

11. 一種抑制哺乳動物中異常細胞生長及/或異常細胞增殖之

方法，其包含上調金屬硫蛋白3(MT3)在細胞中之表現及/或上調凝血栓蛋白-1(TSP1)在細胞中之表現以及投予穩定微管之化合物。

12. 如請求項11之方法，其中該穩定微管之化合物為紫杉烷、埃坡黴素或埃坡黴素類似物。
13. 如請求項12之方法，其中該紫杉烷為紫杉醇或紫杉德。
14. 一種抑制哺乳動物中異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，該方法包含向有需要之哺乳動物投予TSP1受體之促效劑以及穩定微管之化合物。
15. 如請求項14之方法，其中該穩定微管之化合物為紫杉烷、埃坡黴素或埃坡黴素類似物。
16. 如請求項15之方法，其中該紫杉烷為紫杉醇或紫杉德。
17. 一種抑制哺乳動物中異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，該方法包含上調凝血栓蛋白-1(TSP1)在細胞中之表現以及投予穩定微管之化合物。
18. 如請求項17之方法，其中該穩定微管之化合物為紫杉烷、埃坡黴素或埃坡黴素類似物。
19. 如請求項18之方法，其中該紫杉烷為紫杉醇或紫杉德。
20. 一種抑制哺乳動物中異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，其包含上調金屬硫蛋白3(MT3)在細胞中之表現及/或上調凝血栓蛋白-1(TSP1)在細胞中之表現以及投予穩定微管之化合物。
21. 如請求項20之方法，其中該穩定微管之化合物為紫杉烷、埃坡黴素或埃坡黴素類似物。

22. 如請求項21之方法，其中該紫杉烷為紫杉醇或紫杉德。
23. 一種抑制哺乳動物中血管生成之方法，其包含投予有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑。
24. 如請求項23之方法，其中該HDAC1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑具有式(I)、式(II)或式(III)表示之結構，及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體、對映異構體及互變異構體，其中式(I)具有以下結構：



其中

X為H、鹵基-、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、芳基或雜芳基，其各者視需要經取代(較佳經1至3個獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、-CN、-CH=N(OH)、羥基、C₁-C₃烴基、-O-C₁-C₄烷基、甲氧基或經單、二或三鹵基取代之烷基)；

Y為-NH₂或OH；

Ar為伸芳基或伸雜芳基，其各者視需要經取代；

A係選自由下列所組成之群：一共價鍵、M¹-L²-M¹及L²-M²-L²，其中

L²在各次出現時獨立地選自由下列所組成之群：一化

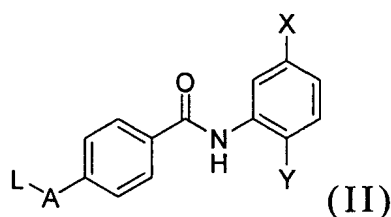
學鍵、 C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-(NH)- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-(S)- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-(O)- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-SO- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-SO₂- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-NH-CO- C_0-C_4 烴基及 C_0-C_4 烴基-CO-NH- C_0-C_4 烴基，其限制條件為當 X^1 為 $M^1-L^2-M^1$ 時， L^2 不為一化學鍵；

M^1 在各次出現時獨立地選自由下列所組成之群： $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-O-$ 及 $-O-C(O)-NH-$ ，其中 R^7 係選自由下列所組成之群：氫、烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基及雜芳基；且

M^2 係選自由下列所組成之群： M^1 、伸雜芳基及伸雜環基，該等環之任一者視需要經取代；且

L 係選自由下列所組成之群： H 、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其各者視需要經取代，且其各者視需要與一或多個芳基或雜芳基環稠合，或與一或多個飽和或部分不飽和環烷基或雜環環稠合，該等環之各者視需要經取代；

式(II)具有以下結構：



其中

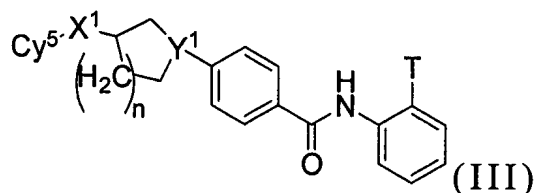
X為H、苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基或嘧啶基，其各者視需要經取代；

Y為 $-\text{NH}_2$ ；

A為 $-\text{N}(\text{R}^7)-(\text{CH}_2)-$ ；且

L為-雜芳基-雜芳基、-烷基或雜芳基，其各者視需要經取代；其中 R^7 係選自由下列所組成之群：氫、烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基及雜芳基；且

式(III)具有以下結構：



其中

Cy^5 為芳基或雜芳基，其各者視需要經取代，且其中芳基及雜芳基之各者視需要與一或多個芳基或雜芳基環稠合，或與一或多個飽和或部分不飽和環烷基或雜環稠合，該等環之各者視需要經取代；

X^1 係選自由下列所組成之群：一共價鍵、 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烴基、 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烴基 $-(\text{CO})\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烴基、 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烴基 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烴基、 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烴基 $-(\text{S})\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烴基、 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烴基 $-(\text{O})\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烴基、 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烴基 $-(\text{SO})\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烴基、 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烴基 $-(\text{SO}_2)\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烴基、 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烴基 $-(\text{NH})\text{-(CO)}\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烴基、 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烴基 $-(\text{CO})\text{-(NH)}\text{-C}_0\text{-C}_4$ 烴基、 $-\text{NH-CO-NH-}$ 、 $-\text{NH-CS-NH-}$ 、 $-\text{O-CO-O-}$ 、 $-\text{O-CS-O-}$ 、 $-\text{NH-C(NH)-NH-}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(R}^8\text{)-}$

、 $-N(R^8)-S(O)_2-$ 、 $-NH-C(O)-O-$ 及 $-O-C(O)-NH-$ ；

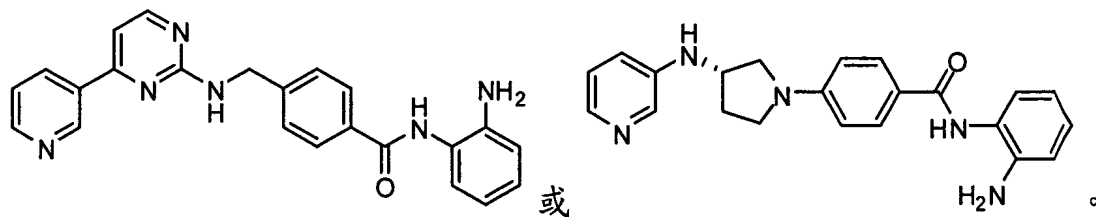
其中 R^8 係選自由下列所組成之群：氫、 C_1-C_5 烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基、雜芳基、 SO_2 -烷基、 SO_2 -芳基、 CO -烷基、 CO -芳基、 $CO-NH$ -烷基、 $CO-NH$ -芳基、 $CO-O$ -烷基及 $CO-O$ -芳基，其各者視需要經取代；

n 為0至4；

Y^1 為N或CH；且

T為 NH_2 或OH。

25. 如請求項23之方法，其中該HDAC1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑具有以下結構：



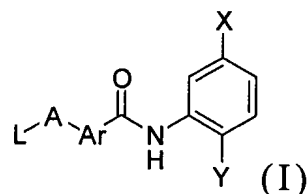
26. 如請求項23至25中任一項之方法，其中該穩定微管之化合物為紫杉烷、埃坡黴素或埃坡黴素類似物。

27. 如請求項26之方法，其中該紫杉烷為紫杉醇或紫杉德。

28. 一種誘導抗血管生成因子在細胞中表現之方法，該方法包含向該細胞投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑。

29. 如請求項28之方法，其中該HDAC1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑具有式(I)、式(II)或式(III)表示之結構，及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上

可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體、對映異構體及互變異構體，其中式(I)具有以下結構：



其中

X為H、鹵基-、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、芳基或雜芳基，其各者視需要經取代(較佳經1至3個獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、 $-CN$ 、 $-CH=N(OH)$ 、羥基、 C_1 - C_3 烴基、 $-O-C_1$ - C_4 烷基、甲氧基或經單、二或三鹵基取代之烷基)；

Y為 $-NH_2$ 或OH；

Ar為伸芳基或伸雜芳基，其各者視需要經取代；

A係選自由下列所組成之群：一共價鍵、 $M^1-L^2-M^1$ 及 $L^2-M^2-L^2$ ，其中

L^2 在各次出現時獨立地選自由下列所組成之群：一化學鍵、 C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(NH)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(S)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(O)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-SO- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-SO₂- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-NH-CO- C_0 - C_4 烴基及 C_0 - C_4 烴基-CO-NH- C_0 - C_4 烴基，其限制條件為當 X^1 為 $M^1-L^2-M^1$ 時， L^2 不為一化學鍵；

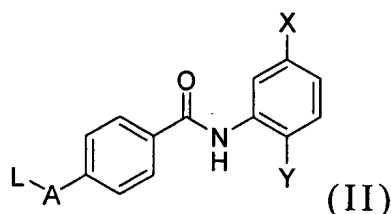
M^1 在各次出現時獨立地選自由下列所組成之群： $-O-$

、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-O-$ 及 $-O-C(O)-NH-$ ，其中 R^7 係選自由下列所組成之群：

氫、烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基及雜芳基；且 M^2 係選自由下列所組成之群： M^1 、伸雜芳基及伸雜環基，該等環之任一者視需要經取代；且

L 係選自由下列所組成之群： H 、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其各者視需要經取代，且其各者視需要與一或多個芳基或雜芳基環稠合，或與一或多個飽和或部分不飽和環烷基或雜環環稠合，該等環之各者視需要經取代；

式(II)具有以下結構：



其中

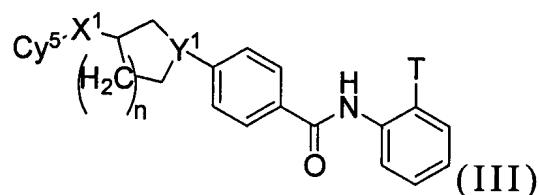
X 為 H 、苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基或嘧啶基，其各者視需要經取代；

Y 為 $-NH_2$ ；

A 為 $-N(R^7)-(CH_2)-$ ；且

L 為-雜芳基-雜芳基、-烷基或雜芳基，其各者視需要經取代；其中 R^7 係選自由下列所組成之群：氫、烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基及雜芳基；且

式(III)具有以下結構：



其中

Cy⁵為芳基或雜芳基，其各者視需要經取代，且其中芳基及雜芳基之各者視需要與一或多個芳基或雜芳基環稠合，或與一或多個飽和或部分不飽和環烷基或雜環稠合，該等環之各者視需要經取代；

X¹係選自由下列所組成之群：一共價鍵、C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(CO)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-N(R⁸)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(S)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(O)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(SO)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(SO₂)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(NH)-(CO)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(CO)-(NH)-C₀-C₄烴基、-NH-CO-NH-、-NH-CS-NH-、-O-CO-O-、-O-CS-O-、-NH-C(NH)-NH-、-S(O)₂-N(R⁸)-、-N(R⁸)-S(O)₂-、-NH-C(O)-O-及-O-C(O)-NH-；

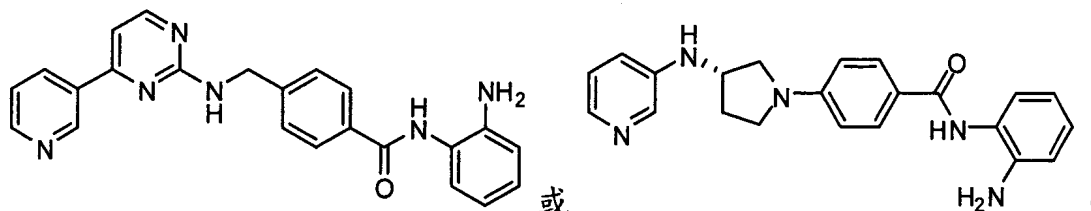
其中R⁸係選自由下列所組成之群：氫、C₁-C₅烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基、雜芳基、SO₂-烷基、SO₂-芳基、CO-烷基、CO-芳基、CO-NH-烷基、CO-NH-芳基、CO-O-烷基及CO-O-芳基，其各者視需要經取代；

n為0至4；

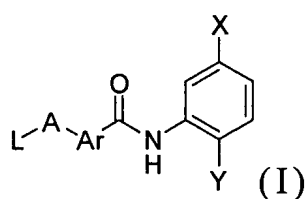
Y^1 為 N 或 CH；且

T 為 NH_2 或 OH。

30. 如請求項 28 之方法，其中該 HDAC1、HDAC2 及 / 或 HDAC3 之選擇性抑制劑具有以下結構：



31. 如請求項 28 至 30 中任一項之方法，其中該穩定微管之化合物為紫杉烷、埃坡黴素或埃坡黴素類似物。
32. 如請求項 31 之方法，其中該紫杉烷為紫杉醇或紫杉德。
33. 一種抑制血管生成因子在細胞中表現之方法，該方法包含向該細胞投予組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2 及 / 或 HDAC3 之選擇性抑制劑。
34. 如請求項 33 之方法，其中該 HDAC1、HDAC2 及 / 或 HDAC3 之選擇性抑制劑具有式 (I)、式 (II) 或式 (III) 表示之結構，及其 N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體、對映異構體及互變異構體，其中式 (I) 具有以下結構：



其中

X為H、鹵基-、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、芳基或雜芳基，其各者視需要經取代(較佳經1至3個獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、 $-CN$ 、 $-CH=N(OH)$ 、羥基、 C_1-C_3 烴基、 $-O-C_1-C_4$ 烷基、甲氧基或經單、二或三鹵基取代之烷基)；

Y為 $-NH_2$ 或OH；

Ar為伸芳基或伸雜芳基，其各者視需要經取代；

A係選自由下列所組成之群：一共價鍵、 $M^1-L^2-M^1$ 及 $L^2-M^2-L^2$ ，其中

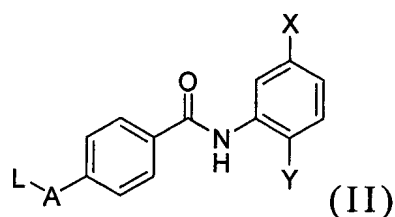
L^2 在各次出現時獨立地選自由下列所組成之群：一化學鍵、 C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基- $(NH)-C_0-C_4$ 烴基、 C_0-C_4 烴基- $(S)-C_0-C_4$ 烴基、 C_0-C_4 烴基- $(O)-C_0-C_4$ 烴基、 C_0-C_4 烴基- $SO-C_0-C_4$ 烴基、 C_0-C_4 烴基- $SO_2-C_0-C_4$ 烴基、 C_0-C_4 烴基- $NH-CO-C_0-C_4$ 烴基及 C_0-C_4 烴基- $CO-NH-C_0-C_4$ 烴基，其限制條件為當 X^1 為 $M^1-L^2-M^1$ 時， L^2 不為一化學鍵；

M^1 在各次出現時獨立地選自由下列所組成之群： $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-O-$ 及 $-O-C(O)-NH-$ ，其中 R^7 係選自由下列所組成之群：氫、烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基及雜芳基；且

M^2 係選自由下列所組成之群： M^1 、伸雜芳基及伸雜環基，該等環之任一者視需要經取代；且

L係選自由下列所組成之群：H、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其各者視需要經取代，且其各者視需要與一或多個芳基或雜芳基環稠合，或與一或多個飽和或部分不飽和環烷基或雜環環稠合，該等環之各者視需要經取代；

式(II)具有以下結構：



其中

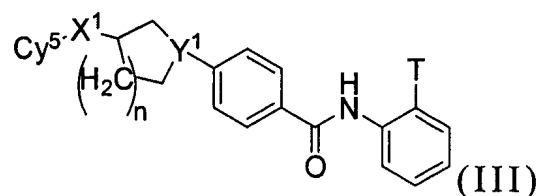
X為H、苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基或嘧啶基，其各者視需要經取代；

Y為 $-NH_2$ ；

A為 $-N(R^7)-(CH_2)-$ ；且

L為-雜芳基-雜芳基、-烷基或雜芳基，其各者視需要經取代；其中 R^7 係選自由下列所組成之群：氫、烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基及雜芳基；且

式(III)具有以下結構：



其中

Cy^5 為芳基或雜芳基，其各者視需要經取代，且其中芳

基及雜芳基之各者視需要與一或多個芳基或雜芳基環稠合，或與一或多個飽和或部分不飽和環烷基或雜環稠合，該等環之各者視需要經取代；

X^1 係選自由下列所組成之群：一共價鍵、 C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(CO)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基- $N(R^8)$ - C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(S)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(O)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(SO)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(SO₂)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(NH)-(CO)- C_0 - C_4 烴基、 C_0 - C_4 烴基-(CO)-(NH)- C_0 - C_4 烴基、-NH-CO-NH-、-NH-CS-NH-、-O-CO-O-、-O-CS-O-、-NH-C(NH)-NH-、-S(O)₂- $N(R^8)$ -、- $N(R^8)$ -S(O)₂-、-NH-C(O)-O-及-O-C(O)-NH-；

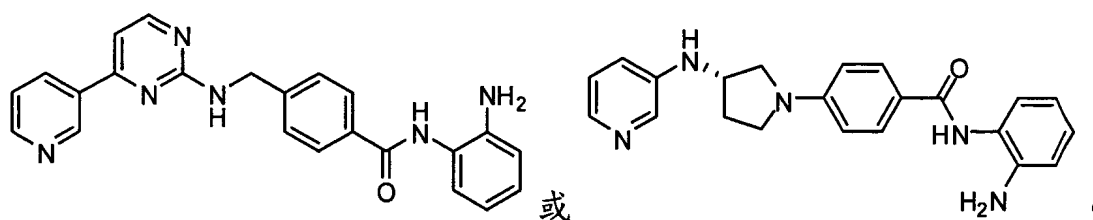
其中 R^8 係選自由下列所組成之群：氫、 C_1 - C_5 烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基、雜芳基、SO₂-烷基、SO₂-芳基、CO-烷基、CO-芳基、CO-NH-烷基、CO-NH-芳基、CO-O-烷基及CO-O-芳基，其各者視需要經取代；

n 為0至4；

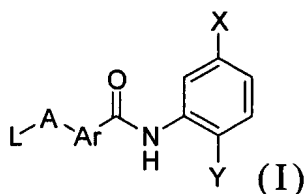
Y^1 為N或CH；且

T為NH₂或OH。

35. 如請求項33之方法，其中該HDAC1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑具有以下結構：



36. 如請求項33至35中任一項之方法，其中該穩定微管之化合物為紫杉烷、埃坡黴素或埃坡黴素類似物。
37. 如請求項36之方法，其中該紫杉烷為紫杉醇或紫杉德。
38. 一種控制患者中異常細胞生長及/或異常細胞增殖之方法，其包含向有需要之患者投予有效量之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑以及有效量之穩定微管之化合物。
39. 如請求項38之方法，其中該HDAC1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑藉由式(I)、式(II)或式(III)表示之結構，及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體、對映異構體及互變異構體，其中式(I)具有以下結構：



其中

X為H、鹵基-、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、芳基或雜芳基，其各者視需要經取代(較佳經1至3個獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、-CN、-CH=N(OH)、羥基、C₁-C₃烴基、-O-C₁-C₄烷基、甲氧基或經單、二或三鹵基取代之烷基)；

Y為-NH₂或OH；

Ar為伸芳基或伸雜芳基，其各者視需要經取代；

A係選自由下列所組成之群：一 共價鍵、 $M^1-L^2-M^1$ 及 $L^2-M^2-L^2$ ，其中

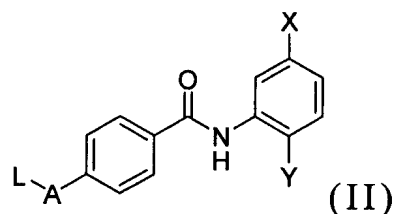
L^2 在各次出現時獨立地選自由下列所組成之群：一 化學鍵、 C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-(NH)- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-(S)- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-(O)- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-SO- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-SO₂- C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基-NH-CO- C_0-C_4 烴基及 C_0-C_4 烴基-CO-NH- C_0-C_4 烴基，其限制條件為當 X^1 為 $M^1-L^2-M^1$ 時， L^2 不為一化學鍵；

M^1 在各次出現時獨立地選自由下列所組成之群：-O-、-N(R⁷)-、-S-、-S(O)-、S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁷)-、-N(R⁷)-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NH-C(O)-O-及-O-C(O)-NH-，其中R⁷係選自由下列所組成之群：氫、烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基及雜芳基；且

M^2 係選自由下列所組成之群： M^1 、伸雜芳基及伸雜環基，該等環之任一者視需要經取代；且

L係選自由下列所組成之群：H、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其各者視需要經取代，且其各者視需要與一或多個芳基或雜芳基環稠合，或與一或多個飽和或部分不飽和環烷基或雜環環稠合，該等環之各者視需要經取代；

式(II)具有以下結構：



其中

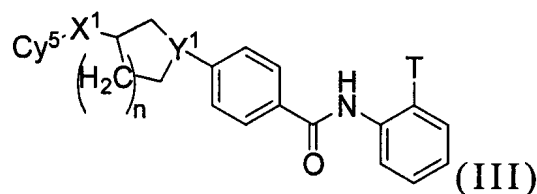
X為H、苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基或嘧啶基，其各者視需要經取代；

Y為-NH₂；

A為-N(R⁷)-(CH₂)-；且

L為-雜芳基-雜芳基、-烷基或雜芳基，其各者視需要經取代；其中R⁷係選自由下列所組成之群：氫、烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基及雜芳基；且

式(III)具有以下結構：



其中

Cy⁵為芳基或雜芳基，其各者視需要經取代，且其中芳基及雜芳基之各者視需要與一或多個芳基或雜芳基環稠合，或與一或多個飽和或部分不飽和環烷基或雜環環稠合，該等環之各者視需要經取代；

X¹係選自由下列所組成之群：一共價鍵、C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(CO)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-N(R⁸)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(S)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(O)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(SO)-C₀-C₄烴基、C₀-C₄烴基-(SO₂)-

C_0-C_4 烴基、 C_0-C_4 烴基 $-(NH)-(CO)-C_0-C_4$ 烴基、 C_0-C_4 烴基 $-(CO)-(NH)-C_0-C_4$ 烴基、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CS-NH-$ 、 $-O-CO-O-$ 、 $-O-CS-O-$ 、 $-NH-C(NH)-NH-$ 、 $-S(O)_2-N(R^8)-$ 、 $-N(R^8)-S(O)_2-$ 、 $-NH-C(O)-O-$ 及 $-O-C(O)-NH-$ ；

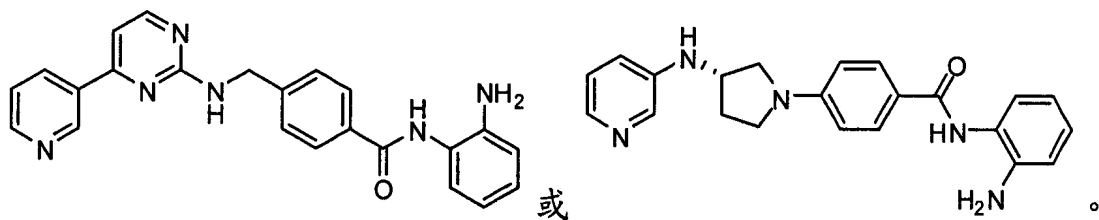
其中 R^8 係選自由下列所組成之群：氫、 C_1-C_5 烷基、芳基、芳烷基、醯基、雜環基、雜芳基、 SO_2 -烷基、 SO_2 -芳基、 CO -烷基、 CO -芳基、 $CO-NH$ -烷基、 $CO-NH$ -芳基、 $CO-O$ -烷基及 $CO-O$ -芳基，其各者視需要經取代；

n 為 0 至 4；

Y^1 為 N 或 CH ；且

T 為 NH_2 或 OH 。

40. 如請求項 38 之方法，其中該 HDAC1、HDAC2 及 / 或 HDAC3 之選擇性抑制劑具有以下結構：



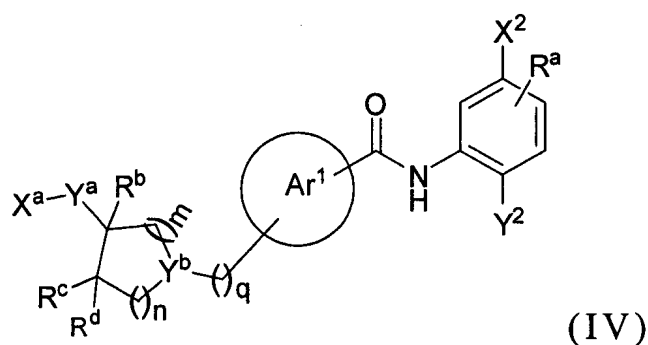
41. 如請求項 38 至 40 中任一項之方法，其中該穩定微管之化合物為紫杉烷、埃坡黴素或埃坡黴素類似物。

42. 如請求項 41 之方法，其中該紫杉烷為紫杉醇或紫杉德。

43. 一種控制患者中異常細胞生長及 / 或異常細胞增殖之方法，其包含向有需要之患者投予有效量之組蛋白脫乙酰基酶 (HDAC) 1 及 / 或 HDAC2 之選擇性抑制劑以及有效量之

穩定微管之化合物。

44. 如請求項43之方法，其中該HDAC1及/或HDAC2之選擇性抑制劑具有式(IV)、式(IVa)或式(V)表示之結構，及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體、對映異構體及互變異構，其中式(IV)具有以下結構：



其中

X^2 為芳基、環烷基、雜芳基或雜環基，其各者視需要經取代；

Ar^1 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其各者視需要經取代；

R^a 為H或任選之取代基，較佳為鹵基；

R^b 、 R^c 及 R^d 各自獨立地為氫、 C_1-C_8 烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基或鹵基；或

R^b 及 R^c 連同與其鍵結之原子一起視需要形成具有1或2個環雜原子之5或6員環烷基或雜環烷基；其各者視需要經1至3個取代基取代；

Y^2 為 $-NH_2$ 或 $-OH$ ；

Y^b 為 $-N-$ 或 $-CH-$ ；

Y^a 為 一 直接鍵、 $-O-$ 、 $-N(R^{34})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^{34})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{34})-$ 、 $-N(R^{34})-C(S)-$ 、 $-C(S)-N(R^{34})-$ 、 $-N(R^{34})-C(O)-N(R^{35})-$ 、 $-N(R^{34})-C(NR^{34})-N(R^{35})-$ 、 $-N(R^{34})-C(NR^{35})-$ 、 $-C(NR^{35})-N(R^{34})-$ 、 $-N(R^{34})-C(S)-N(R^{35})-$ 、 $-N(R^{34})-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{34})-$ 、 $-N(R^{34})-C(S)O-$ 、 $-O-C(S)-N(R^{35})-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-SO_2N(R^{35})-$ 、 $-N(R^{35})-SO_2-$ 、 $N(R^{34})-S(O)_2-N(R^{35})-$ 、 $-O-C_1-C_3$ 烷基-、 $-N(R^{34})-C_1-C_3$ 烷基-、 $-C(O)-C_1-C_3$ 烷基-或 $-O-C(O)-C_1-C_3$ 烷基- ；

X^a 為 C_1-C_8 烷基-、 C_1-C_8 烯基-、 C_1-C_8 炔基-、 C_0-C_3 烷基- C_1-C_8 烯基- C_0-C_3 烷基-、 C_0-C_3 烷基- C_1-C_8 炔基- C_0-C_3 烷基-、 C_1-C_3 烷基- $O-C_1-C_3$ 烷基-、 $HO-C_1-C_3$ 烷基-、 C_1-C_4 烷基- $N(R^{34})-C_0-C_3$ 烷基-、 $N(R^{34})(R^{35})-C_0-C_3$ 烷基-、 C_1-C_3 烷基- $S(O)_{0-2}-C_1-C_3$ 烷基-、 $CF_3-C_0-C_3$ 烷基-、 $CF_2H-C_0-C_3$ 烷基-、 C_1-C_8 雜烷基-、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、芳基- C_1-C_3 烷基-、環烷基- C_1-C_3 烷基-、雜環基- C_1-C_3 烷基-、雜芳基- C_1-C_3 烷基-、芳基- C_0-C_2 烷基-雜環基- C_0-C_2 烷基-、雜芳基- C_0-C_2 烷基-雜環基- C_0-C_2 烷基-、 $N(R^{34})(R^{35})$ -雜環基- C_0-C_3 烷基-、雜芳基- C_0-C_3 烷基-雜環基-或 C_1-C_4 烷基- $CH(N(R^{34})(R^{35}))$ - $C(O)-N(R^{34})$ -芳基-，其中該等芳基、環烷基、雜芳基及雜環基視需要經1至3個獨立選擇之取代基取代；

或

X^a-Y^a -係選自由下列所組成之群：H-、鹵基-、HO-、HS-、HC(O)-、HOC(O)-、 C_1-C_4 烷基-、 H_2N -、 $(R^{34})(R^{35})N$ -、 C_1-C_4 烷基-NH-、 $(C_1-C_4\text{烷基})_2N$ -、 $HC(O)N(R^{34})$ -、 $(R^{34})(R^{35})N-S(O)_2$ -、 $N(R^{36})$ -、 $(R^{34})(R^{35})N-C(O)$ -、 $H_2N-C(O)$ -、 $HC(S)N(R^{34})$ -、 $(R^{34})(R^{35})N-C(S)$ -、 $H_2N-C(S)$ -、 $(R^{34})(R^{35})N-C(O)-O$ -、 $(R^{34})(R^{35})N-C(S)-O$ -、 $(R^{34})(R^{35})N-C(O)-N(R^{36})$ -、 $(C_1-C_3\text{烷基}N)_2C=N$ -、 $(R^{34})(R^{35})N-C(NR^{37})-N(R^{36})$ -、 $(R^{34})(R^{35})N-C(NR^{36})$ -、環烷基- C_0-C_2 烷基- $C(NR^{36})$ -、雜環基- C_0-C_2 烷基- $C(NR^{36})$ -、芳基- C_0-C_2 烷基- $C(NR^{36})$ -、雜芳基- C_0-C_2 烷基- $C(NR^{36})$ -、 C_0-C_3 烷基- $C(NR^{36})$ -、 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2-N(R^{36})$ -、 $CF_3-C_0-C_4$ 烷基- $S(O)_2-N(R^{36})$ -、 $CF_3-C_0-C_4$ 烷基- $C(O)-N(R^{36})$ -、芳基- C_0-C_4 烷基- $S(O)_2-N(R^{36})$ -、雜芳基- C_0-C_4 烷基- $S(O)_2-N(R^{36})$ -、環烷基- C_0-C_4 烷基- $S(O)_2-N(R^{36})$ -、雜環基- C_0-C_4 烷基- $S(O)_2-N(R^{36})$ -、 C_1-C_4 烷基- $O-C(O)-NH$ -、 C_1-C_4 烷基- $O-C(O)-N(H)-C_1-C_4$ 烷基-、 C_1-C_4 烷基- $N(H)-C(O)-N(H)$ -、 C_1-C_4 烷基- $NH-C(O)-O$ -、 C_1-C_4 烷基- $C(O)-N(H)$ -、 C_1-C_4 烷基- $O-C(S)-N(H)$ -、 C_1-C_4 烷基- $N(H)-C(S)-N(H)$ -、 C_1-C_4 烷基- $N(H)-C(S)-O$ -、 C_1-C_4 烷基- $C(S)-N(H)$ -、 $Me-C(O)-O$ -、 $Me-C(O)-N(H)$ -、芳基- C_0-C_4 烷基- $O-C(O)-N(H)$ -、芳基- C_0-C_4 烷基- $O-C(O)-N(C_1-C_4\text{烷基})$ -、芳基- C_0-C_4 烷基- $C(O)-N(H)$ -、雜芳基- C_0-C_4 烷基- $O-C(O)-N(H)$ -、雜芳基- C_0-C_4 烷基- $O-C(O)-N(C_1-C_4\text{烷基})$ -、雜芳基- C_0-C_4 烷基- $C(O)-N(H)$ -、芳基- C_0-C_4 烷基- $N(H)-C(O)-O$ -、雜芳基-

C_0-C_4 烷基-N(H)-C(O)-O-、雜環基- C_0-C_4 烷基-O-C(O)-N(H)-、雜環基- C_0-C_4 烷基-O-C(O)-N(C_1-C_4 烷基)-、雜環基- C_0-C_4 烷基-C(O)-N(H)-、環烷基- C_0-C_4 烷基-O-C(O)-N(H)-、環烷基- C_0-C_4 烷基-O-C(O)-N(C_1-C_4 烷基)-、環烷基- C_0-C_4 烷基-C(O)-N(H)-、雜環基- C_0-C_4 烷基-N(H)-C(O)-O-、環烷基- C_0-C_4 烷基-N(H)-C(O)-O-、雜環基- C_0-C_4 烷基-C(O)-N(H)-、芳基- C_0-C_4 烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、芳基- C_0-C_4 烷基-N(H)-、芳基- C_0-C_4 烷基-O-、芳基- C_0-C_4 烷基-S(O)_{0.2}-、雜芳基- C_0-C_4 烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、雜芳基- C_0-C_4 烷基-N(H)-、雜芳基- C_0-C_4 烷基-O-、雜芳基- C_0-C_4 烷基-S(O)_{0.2}-、雜環基- C_0-C_4 烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、雜環基- C_0-C_4 烷基-N(H)-、雜環基- C_0-C_4 烷基-O-、雜環基- C_0-C_4 烷基-S(O)_{0.2}-、環烷基- C_0-C_4 烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、環烷基- C_0-C_4 烷基-N(H)-、環烷基- C_0-C_4 烷基-O-、環烷基- C_0-C_4 烷基-S(O)_{0.2}-、芳基- C_0-C_4 烷基-C(S)-N(H)-、雜芳基- C_0-C_4 烷基-C(S)-N(H)-、芳基- C_0-C_4 烷基-O-C(S)-N(H)-、雜芳基- C_0-C_4 烷基-O-C(S)-N(H)-、芳基- C_0-C_4 烷基-N(H)-C(S)-O-、雜芳基- C_0-C_4 烷基-N(H)-C(S)-O-、雜環基- C_0-C_4 烷基-C(S)-N(H)-、環烷基- C_0-C_4 烷基-C(S)-N(H)-、雜環基- C_0-C_4 烷基-O-C(S)-N(H)-、環烷基- C_0-C_4 烷基-O-C(S)-N(H)-、雜環基- C_0-C_4 烷基-N(H)-C(S)-O-、環烷基- C_0-C_4 烷基-N(H)-C(S)-O-、雜環基- C_0-C_4 烷基-C(S)-N(H)-、芳基- C_0-C_4 烷基-N(H)-C(S)-

NH-、雜芳基-C₀-C₄烷基-N(H)-C(S)-N(H)-、雜環基-
 C₀-C₄烷基-N(H)-C(S)-N(H)-、環烷基-C₀-C₄烷基-
 N(H)-C(S)-N(H)-、C₁-C₄烷基-O-C₁-C₄烷基-C(O)-
 N(H)-、C₁-C₄烷基-O-C₂-C₄烷基-O-C(O)-N(H)-、C₁-C₄
 烷基-O-C₂-C₄烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、C₁-C₄烷基-O-
 C₂-C₄烷基-N(H)-、C₁-C₄烷基-O-C₂-C₄烷基-O-、C₁-C₄
 烷基-O-C₂-C₄烷基-N(H)-C(O)-O-、HO-C₁-C₄烷基
 -C(O)-N(H)-、HO-C₁-C₄烷基-N(H)-、HO-C₁-C₄烷基
 -N(R³)-、HO-C₁-C₄烷基-O-、HO-C₁-C₄烷基-S(O)₀₋₂-、
 HO-C₂-C₄烷基-O-C(O)-N(H)-、HO-C₂-C₄烷基-N(H)-
 C(O)-N(H)-、HO-C₂-C₄烷基-N(H)-C(O)-O-、C₁-C₄烷
 基-O-C₁-C₄烷基-C(S)-N(H)-、C₁-C₄烷基-O-C₂-C₄烷基
 -O-C(S)-N(H)-、C₁-C₄烷基-O-C₂-C₄烷基-N(H)C(S)-
 N(H)-、C₁-C₄烷基-O-C₂-C₄烷基-N(H)-C(S)-O-、HO-
 C₂-C₄烷基-O-C(S)-N(H)-、HO-C₂-C₄烷基-N(H)-C(S)-
 N(H)-、HO-C₂-C₄烷基-N(H)-C(S)-O-、(C₁-C₄烷基)₂N-
 C₁-C₄烷基-C(O)-N(H)-、(C₀-C₄烷基)-O-C₁-C₄烷基-
 C(O)-N(H)-、(C₀-C₄烷基)-O-C₁-C₄烷基-C(S)-N(H)-、
 (C₀-C₄烷基)-O-C₁-C₄烷基-C(O)-O-、(C₀-C₄烷基)-O-
 C₂-C₄烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、(C₀-C₄烷基)-O-C₂-C₄烷
 基-O-C(O)-N(H)-、(C₀-C₄烷基)-O-C₂-C₄烷基-N(H)-
 C(NH)-N(H)-、(C₀-C₄烷基)-O-C₂-C₄烷基-N(H)-C(O)-
 、(C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷基-O-C(O)-N(H)-、(C₁-C₄烷
 基)₂N-C₂-C₄烷基-N(H)-、(C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷基-O-

、(C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷基-S(O)_{0.2}-、(C₁-C₄烷基)₂N-
 C₂-C₄烷基-N(H)-C(O)-N(H)-、(C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷
 基-N(H)-C(O)-O-、(C₁-C₄烷基)₂N-C₁-C₄烷基-C(S)-
 N(H)-、(C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷基-N(H)-C(S)-N(H)-、
 (C₁-C₄烷基)₂N-C₂-C₄烷基-N(H)-C(S)-O-、(C₁-C₄烷
 基)-O-C(O)C₁-C₈烷基-C(O)-(H)-、HO-C(O)C₁-C₈烷基-
 C(O)-N(H)-、HO-NH-C(O)C₁-C₈烷基-C(O)-N(H)-、
 CF₂H-C₀-C₄烷基-C(O)-N(H)-、CF₃-C₀-C₄烷基-C(O)-
 N(H)-、CF₃-C₀-C₄烷基-N(H)-、CF₃-C₀-C₄烷基-N(R³)-
 、CF₃-C₀-C₄烷基-O-、CF₃-C₀-C₄烷基-S(O)_{0.2}-、CF₃-
 C₀-C₄烷基-O-C(O)-N(H)-、CF₃-C₀-C₄烷基-N(H)C(O)-
 N(H)-、CF₃-C₀-C₄烷基-N(H)-C(O)-O-、CF₃-C₀-C₄烷
 基-O-C(S)-N(H)-、CF₃-C₀-C₄烷基-N(H)-C(S)-N(H)-、
 CF₃-C₀-C₄烷基-N(H)-C(S)-O-、CF₃-C₀-C₄烷基-C(S)-
 N(H)-、CF₂H-C₀-C₄烷基-N(H)-、CF₂H-C₀-C₄烷基-O-
 、CF₂H-C₀-C₄烷基-S(O)_{0.2}-、CF₂H-C₀-C₄烷基-O-C(O)-
 N(H)-、CF₂H-C₀-C₄烷基-N(H)C(O)-N(H)-、CF₂H-C₀-
 C₄烷基-N(H)-C(O)-O-、CF₂H-C₀-C₄烷基-O-C(S)-N(H)-
 、CF₂H-C₀-C₄烷基-N(H)-C(S)-N(H)-、CF₂H-C₀-C₄烷
 基-N(H)-C(S)-O-、CF₂H-C₀-C₄烷基-C(S)-N(H)-、
 (H)(R³⁴)N-C₁-C₃烷基-、(H)(R³⁴)N-C₁-C₃烷基-、HO-
 C₁-C₃烷基-、(H)(R³⁴)N-S(O)₂-N(R³⁵)-、(H)(R³⁵)N-
 S(O)₂-、(H)(R³⁴)N-C(S)-O-、(H)(R³⁴)N-C(O)-O-、
 (H)(R³⁴)N-C(S)-N(R³⁵)-、(H)(R³⁴)N-C(NR³⁵)-、

(H)(R³⁴)N-C(NR³⁴)-N(R³⁸)-、(H)(R³⁴)N-C(O)-N(R³⁵)-
 、HO-C(O)-C₁-C₃烷基-、C₁-C₄烷基-S(O)₂-NH-及
 ((R³⁴)(R³⁵)N)₂-C=N-；

m及n獨立地為0、1、2或3；

q為0、1或2；且

R³⁴、R³⁵、R³⁶及R³⁷各自獨立地選自由下列所組成之群：

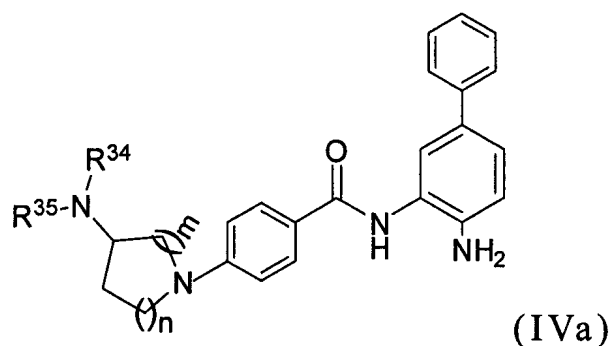
氫、氟基、側氧基、羥基、-C₁-C₈烷基、C₁-C₈雜烷基、C₁-C₈烯基、羧醯胺基、C₁-C₃烷基-羧醯胺基-、羧醯胺基-C₁-C₃烷基-、甲脒基、C₂-C₈羥基烷基、C₁-C₃烷基芳基-、芳基-C₁-C₃烷基-、C₁-C₃烷基雜芳基-、雜芳基-C₁-C₃烷基-、C₁-C₃烷基雜環基-、雜環基-C₁-C₃烷基-、C₁-C₃烷基環烷基-、環烷基-C₁-C₃烷基-、C₂-C₈烷氧基-、C₂-C₈烷氧基-C₁-C₄烷基-、C₁-C₈烷氧基羰基-、芳基氧基羰基-、芳基-C₁-C₃烷氧基羰基-、雜芳基氧基羰基-、雜芳基-C₁-C₃烷氧基羰基-、C₁-C₈醯基、C₀-C₈烷基-羰基-、芳基-C₀-C₈烷基-羰基-、雜芳基-C₀-C₈烷基-羰基-、環烷基-C₀-C₈烷基-羰基-、C₀-C₈烷基-N(H)-羰基-、芳基-C₀-C₈烷基-N(H)-羰基-、雜芳基-C₀-C₈烷基-N(H)-羰基-、環烷基-C₀-C₈烷基-N(H)-羰基-、C₀-C₈烷基-O-羰基-、芳基-C₀-C₈烷基-O-羰基-、雜芳基-C₀-C₈烷基-O-羰基-、環烷基-C₀-C₈烷基-O-羰基-、C₁-C₈烷基磺醯基-、芳基烷基磺醯基-、芳基磺醯基-、雜芳基烷基磺醯基-、雜芳基磺醯基-、C₁-C₈烷基-N(H)-磺醯基-、芳基烷基-N(H)-磺醯基-、芳基-N(H)-

磺醯基-、雜芳基烷基-N(H)-磺醯基-、雜芳基-N(H)-磺醯基、芳醯基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、芳基-C₁-C₃烷基-、環烷基-C₁-C₃烷基-、雜環基-C₁-C₃烷基-、雜芳基-C₁-C₃烷基-及保護基，其中前述各者另外視需要經一或多個基團取代；或

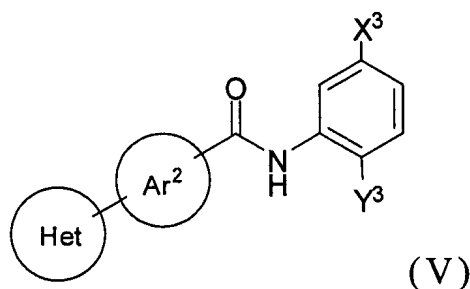
R³⁴及R³⁵連同與其連接之N一起形成雜環基或雜芳基，其各者視需要經1至3個取代基取代，其中該雜環基亦可經橋接(與亞甲基、伸乙基或伸丙基橋形成雙環部分)，

其限制條件為1)當Y^b為N時，若Y^a經由Y^a中之N、S或O鍵結於包含Y之環，則m不為0，或2)當m及n均為0時，則Y^b為-CH-；

式(IVa)具有以下結構：



其中m、n、R³⁴及R³⁵係如對式(IV)所定義；且式(V)具有以下結構：



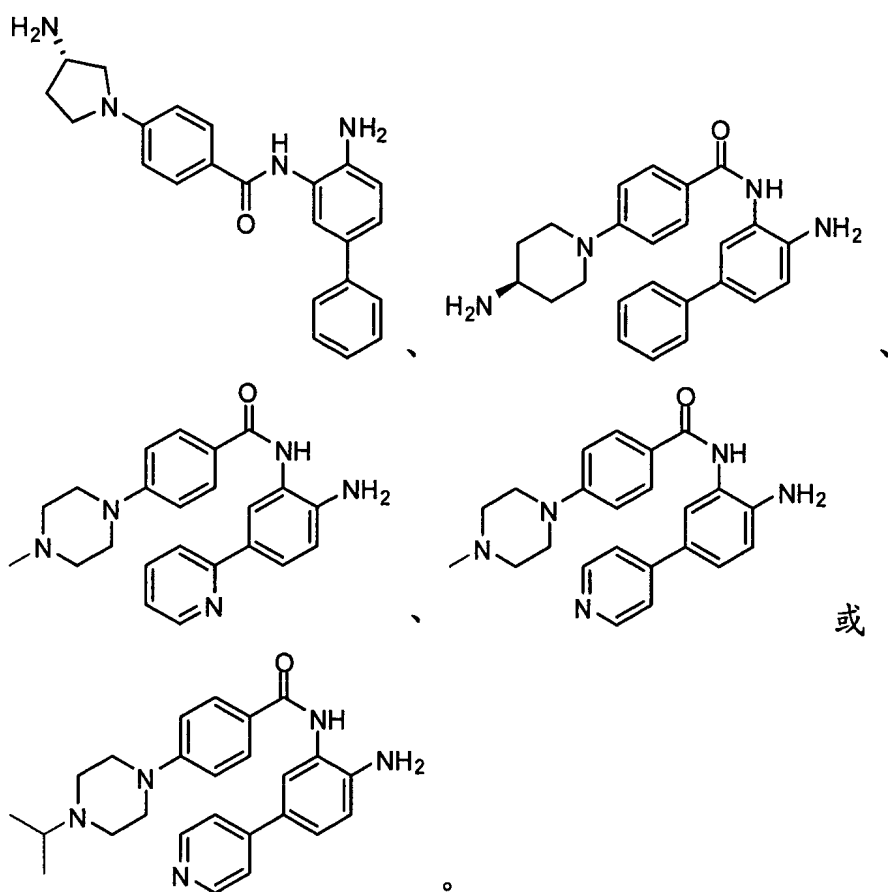
其中

X^3 為芳基、環烷基、雜芳基或雜環基，其各者視需要經取代；

Y^3 為 $-NH_2$ 或 $-OH$ ；

Ar^2 為視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜芳基；且
 Het 為視需要經取代之雜環基。

45. 如請求項 44 之方法，其中該 HDAC1 及 / 或 HDAC2 之選擇性抑制劑具有結構



46. 如請求項 43 至 45 中任一項之方法，其中該穩定微管之化合物為紫杉烷、埃坡黴素或埃坡黴素類似物。

47. 如請求項 46 之方法，其中該紫杉烷為紫杉醇或紫杉德。

48. 一種組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)1、HDAC2及/或HDAC3之選擇性抑制劑與穩定微管之化合物之用途，其係用於製造抑制患者中異常細胞生長或異常細胞增殖或治療癌症之藥劑。

十一、圖式：

(A)

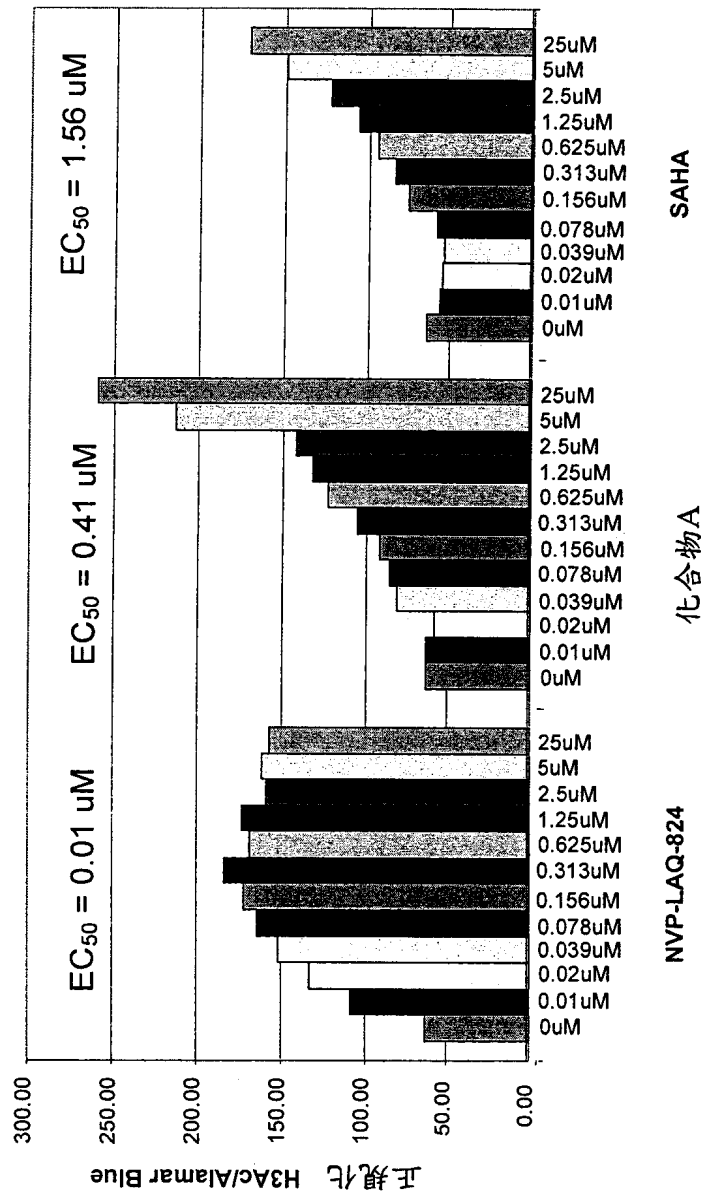


圖1(A)

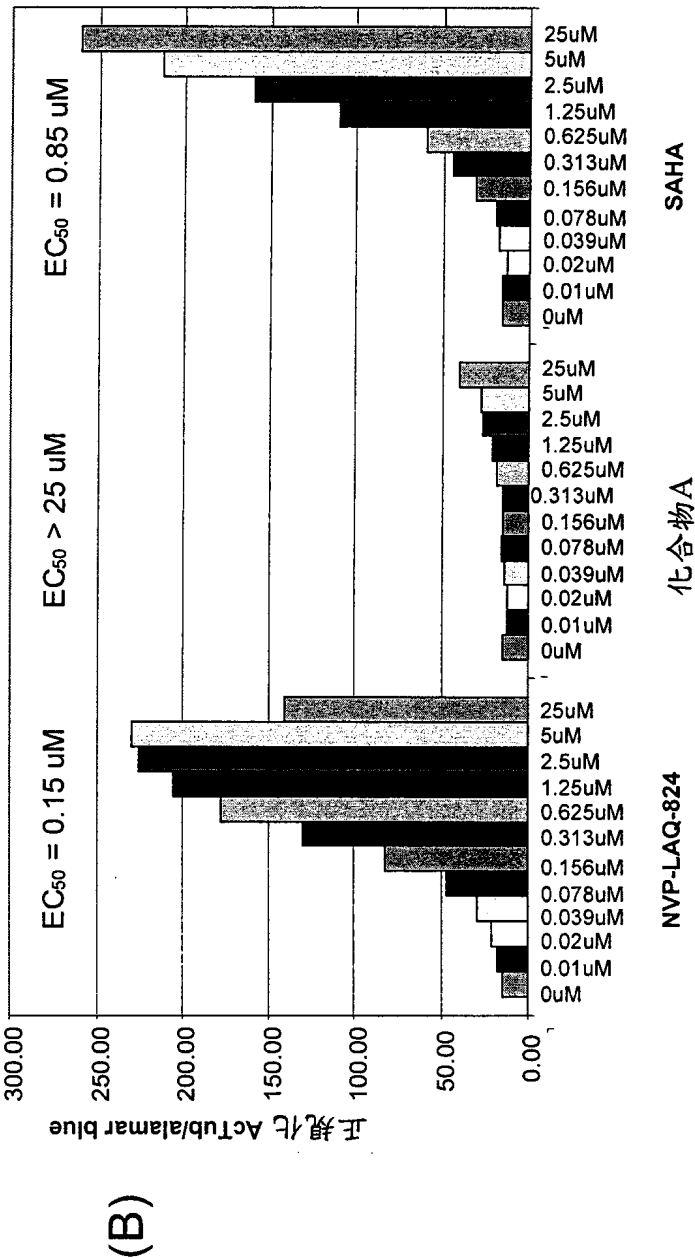


圖 1(B)

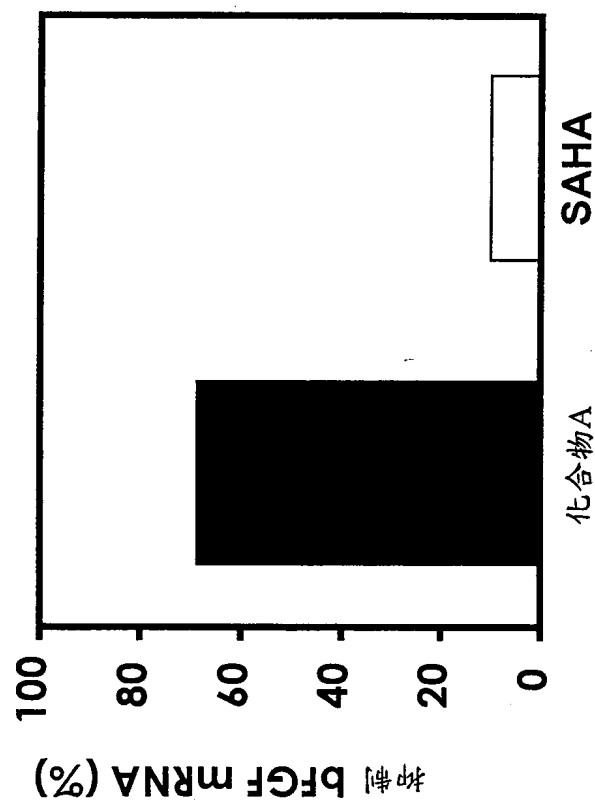


圖2

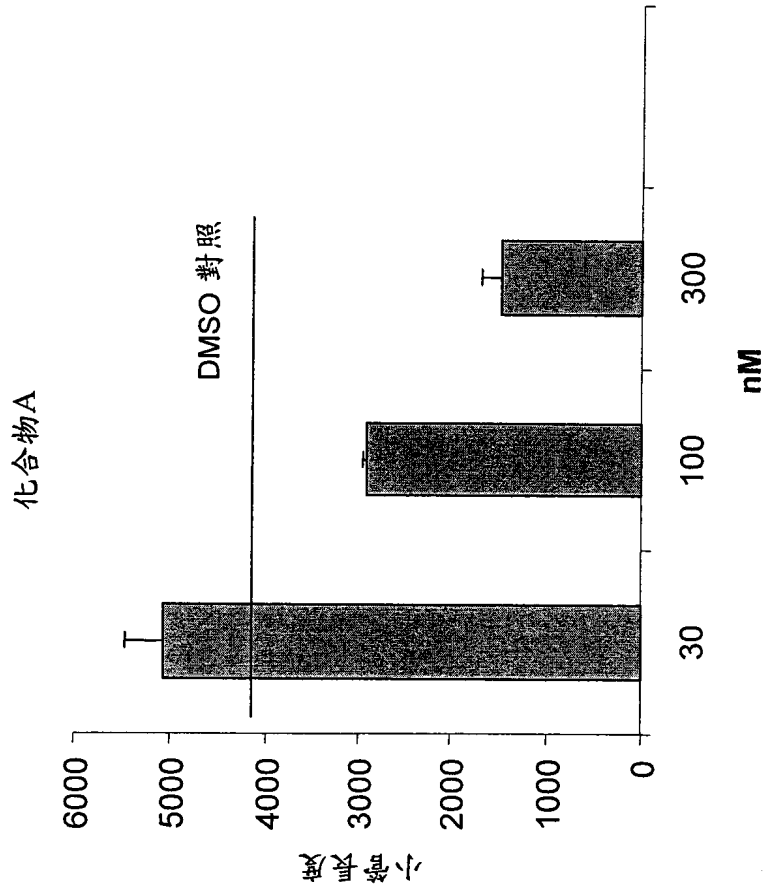


圖3

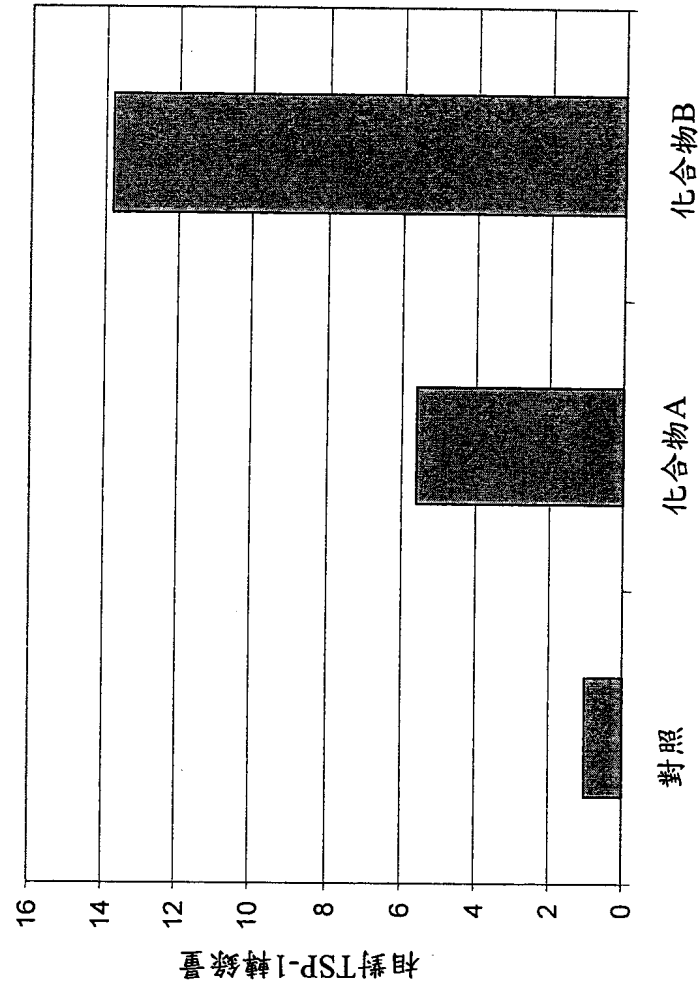


圖4

Agilent ID	常用基因名稱	同義名	GenBank	1 μ M化合物A 平均值 $\pm$ 標準偏差
A_23_P208126	ser(或cys)蛋白酶抑制劑，分枝系(卵白蛋白)，成員5 大腦特異性血管生成抑制劑2 類EGF域，多重7 肌鈣蛋白I，心臟 凝血栓蛋白I 凝血栓蛋白I 血小板因子4(趨化因子(C-X-C基元)配位體4)	SERPINE5	NM_002639	5.5 $\pm$ 0.9
A_23_P149019		BAI2	NM_001703	5.2 $\pm$ 1.0
A_32_P210642		EGFL7	NM_201446	3.2 $\pm$ 0.6
A_23_P67453		TNNI3	NM_000363	2.5 $\pm$ 0.0
A_23_P206212		THBS1	NM_003246	1.8 $\pm$ 0.2
A_24_P142118		THBS1	NM_003246	1.5 $\pm$ 0.2
A_24_P79403		PF4	NM_002619	1.8 $\pm$ 0.7

圖4A

TXL處理中之生長反應曲線

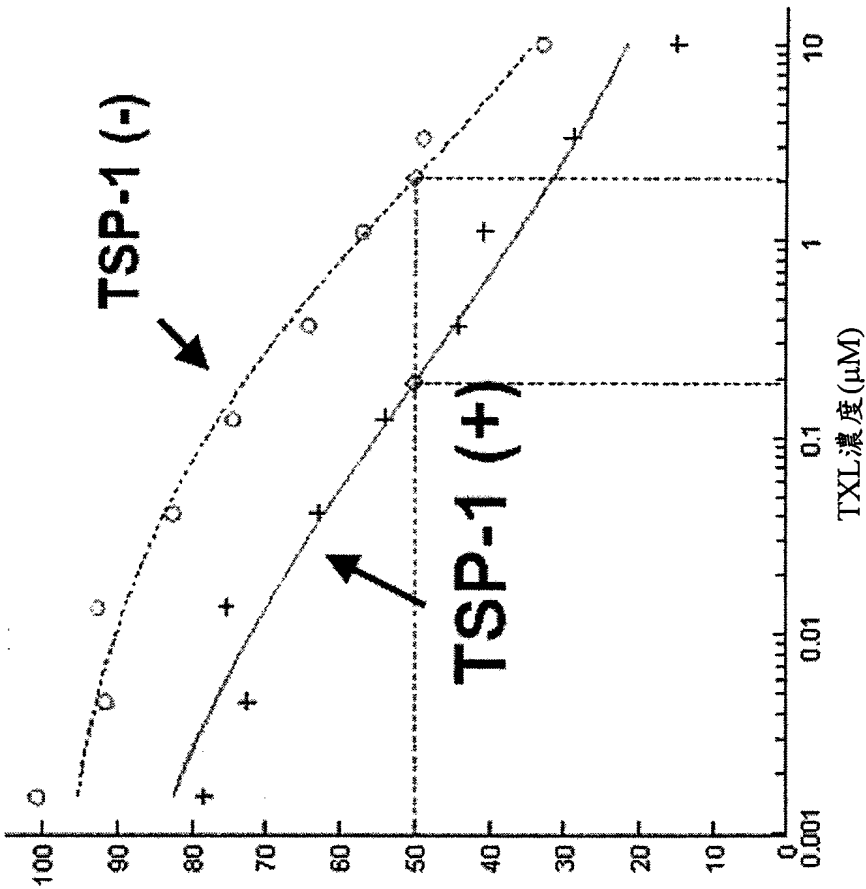


圖5

藉由微陣列分析之凝血栓蛋白-1 轉錄在 HCT15 細胞中藉由化合物 A 或 B 之劑量依賴性誘導

1 μ M 化合物 A				
全身性	樣本 1	樣本 2	樣本 3	平均值
A 23 P206212	1.6	1.9	1.8	1.8
A 24 P142118	1.6	1.3	1.7	1.5
				THBS1

全身性	0.3 μ M 化合物 B				1 μ M 化合物 B				2.5 μ M 化合物 B				同義名
	樣本 1	樣本 2	樣本 3	平均值	樣本 1	樣本 2	樣本 3	平均值	樣本 1	樣本 2	樣本 3	平均值	
A 23 P206212	1.3	0.8	1.5	1.2	1.5	1.5	1.5	1.5	5.3	3.5	2.4	3.8	THBS1
A 24 P142118	0.9	1.2	1.3	1.1	1.4	1.3	1.3	1.3	3.0	2.1	3.1	2.8	THBS1

圖 6

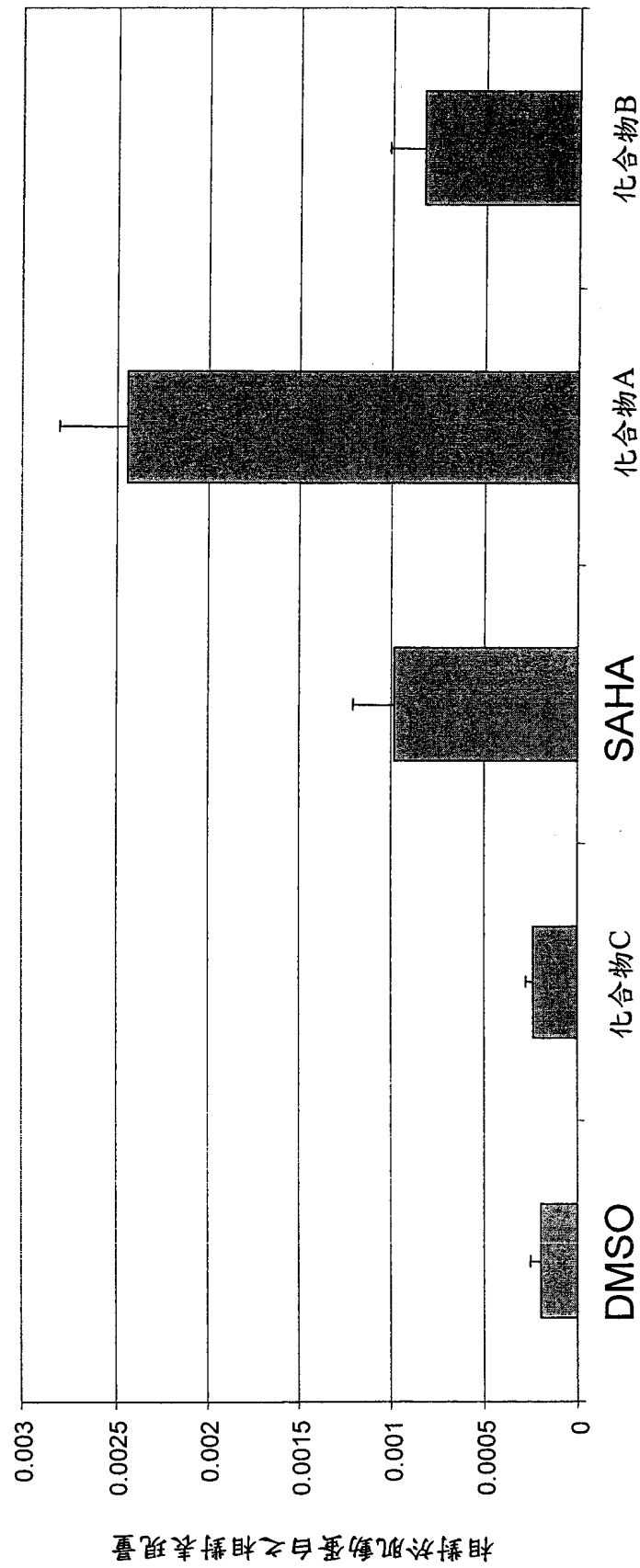


圖7

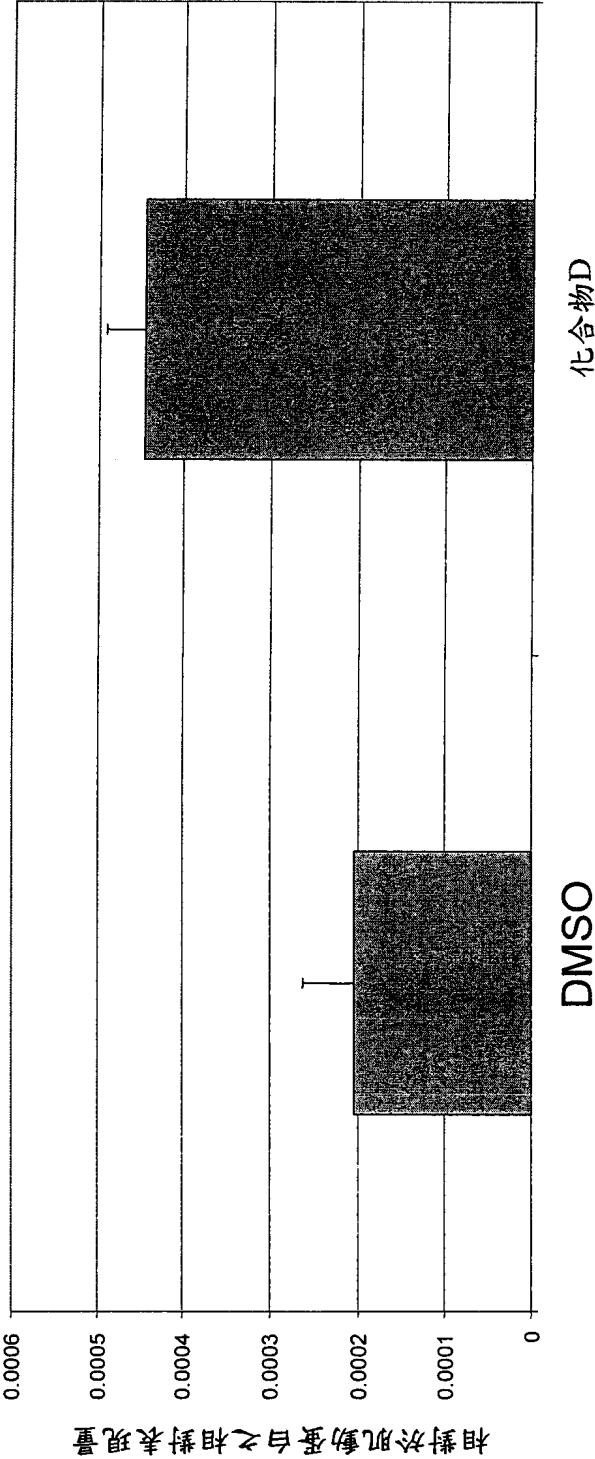


圖8

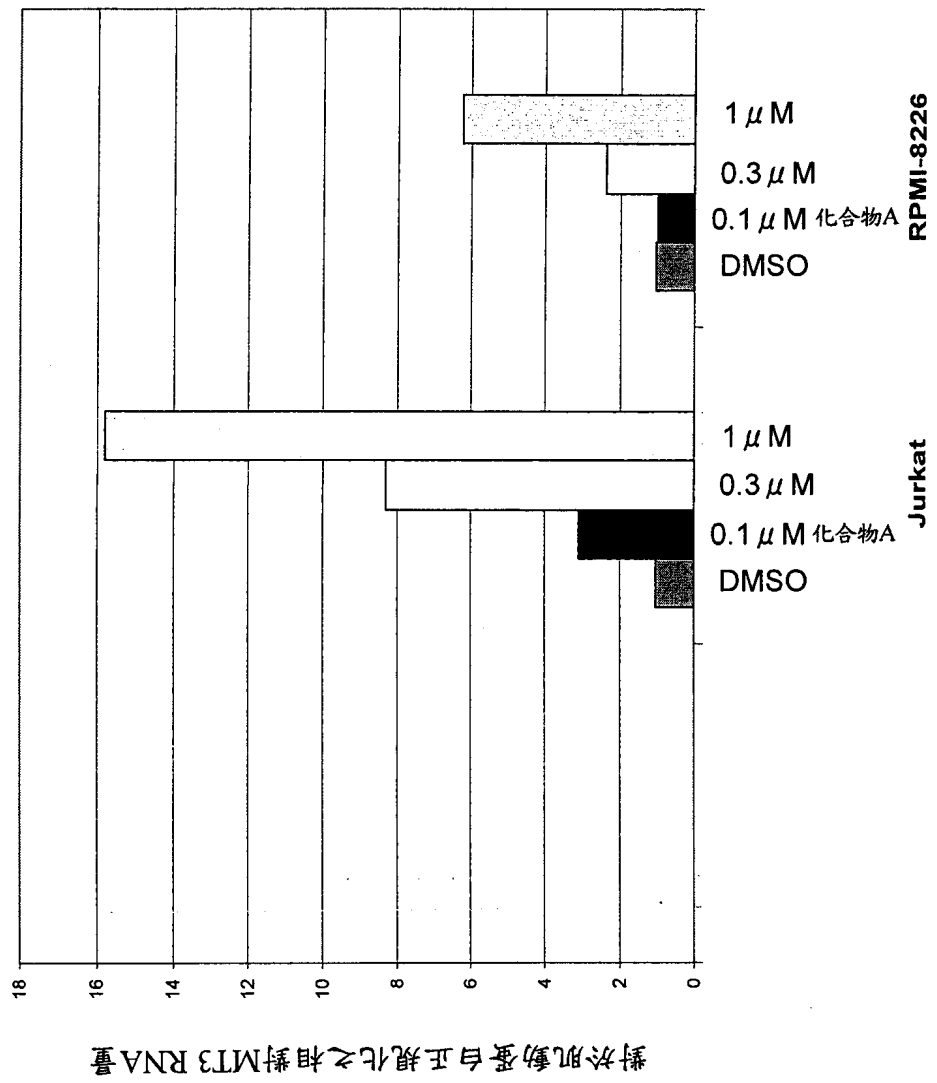


圖9

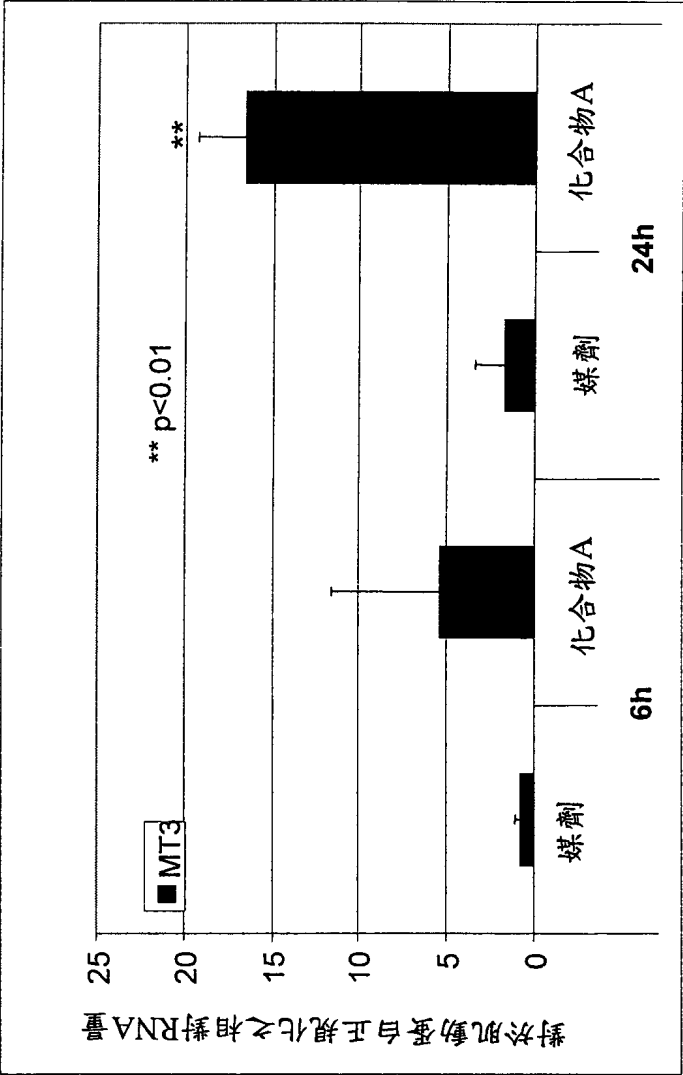
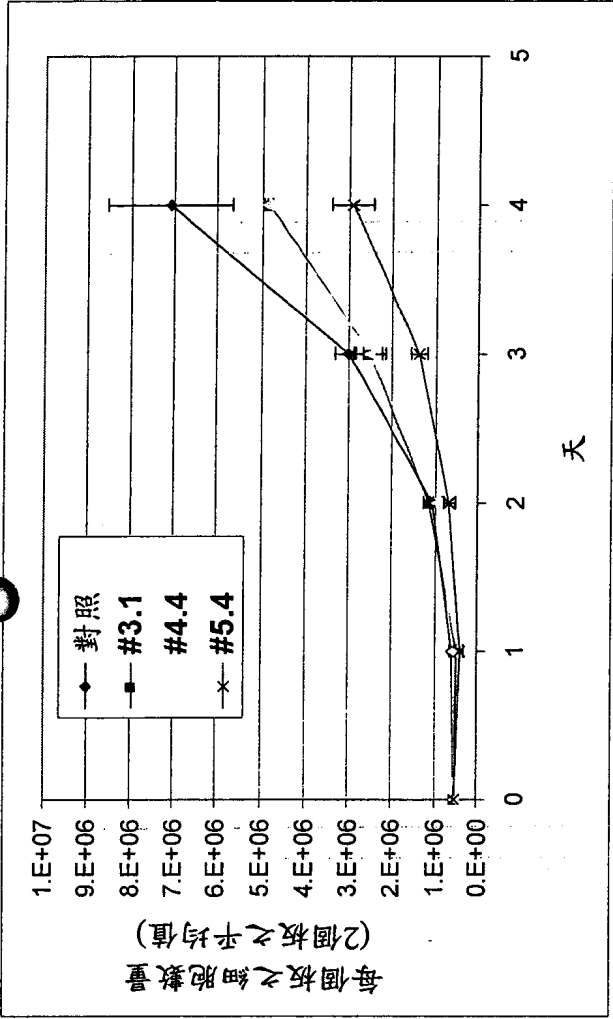


圖10



B

相對MT3 mRNA量 (對於β-肌動蛋白正規化)	
對照	1
純系 #3-1	18
純系 #4-4	5
純系 #5-4	960

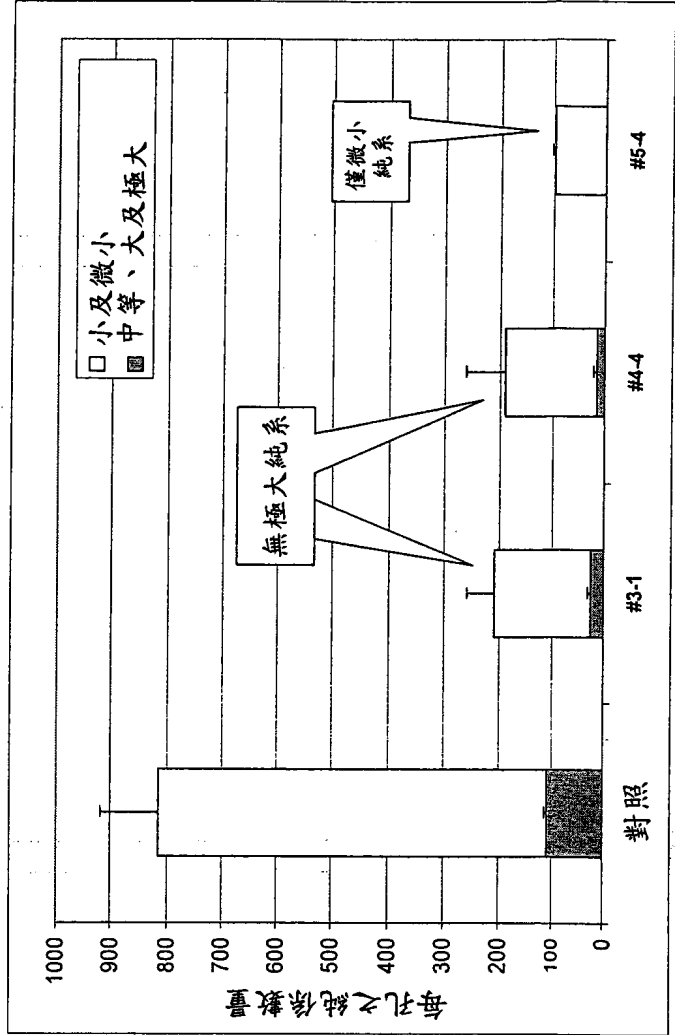
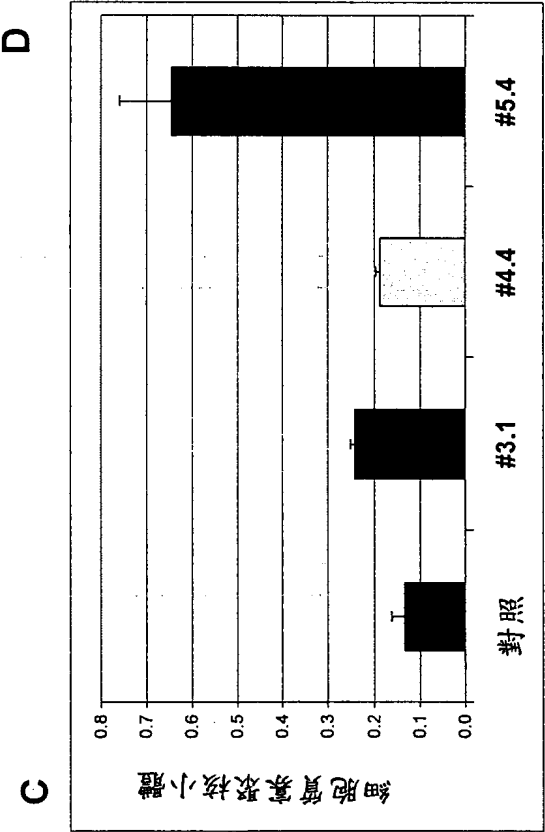


圖11

IC50 (μM)

	HCT15-對照	HCT15-MT3 (純系 #5-4)
紫杉德	0.04	<0.008
紫杉醇	0.2	0.009
5-FU	1.1	0.8
吉西他濱	<0.05	<0.05
5-AZA-C	6.8	3.9
5-AZA-dC	>50	>50
順鉑	>50	>50
化合物A	1.4	0.7

圖12

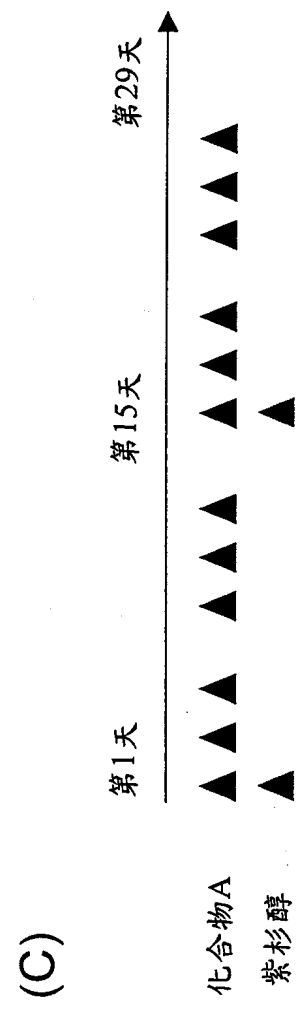
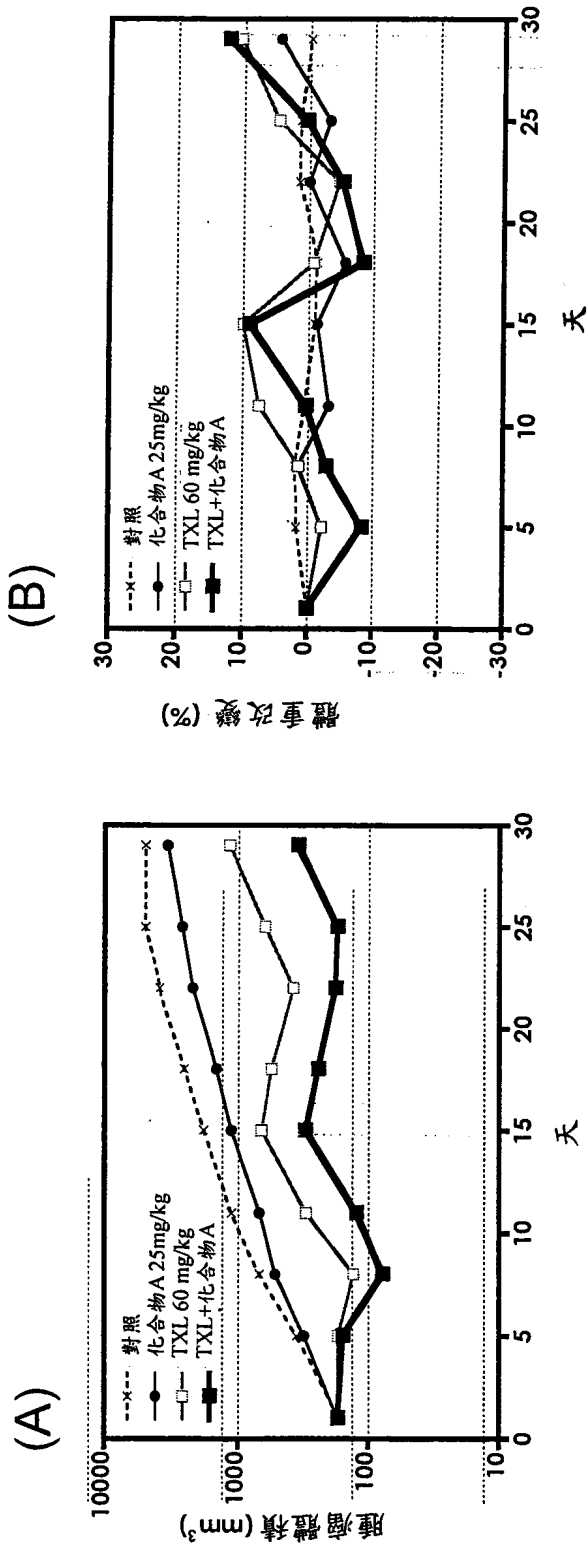
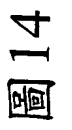
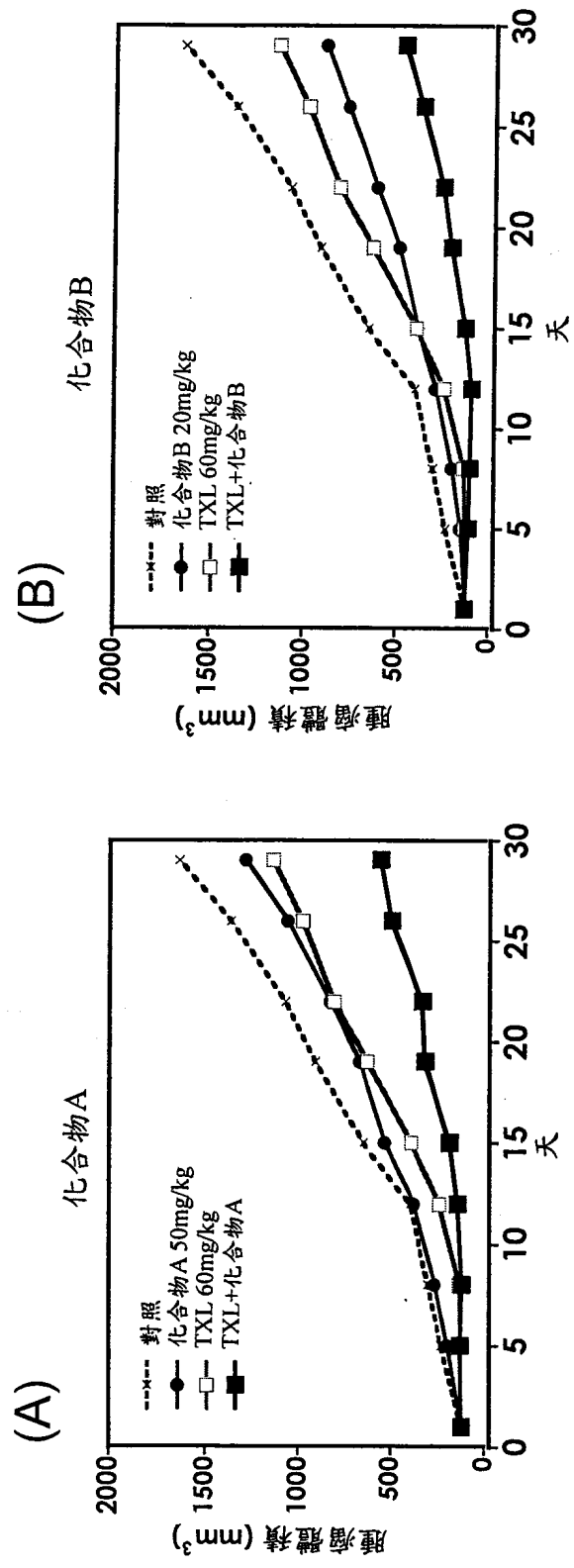


圖13





(C)

第29天之體重	
對照	T/C(%)
紫杉醇	56
化合物A	63
化合物A/紫杉醇	30
對照	T/C(%)
紫杉醇	56
化合物B	41
紫杉醇/化合物B	19

圖15

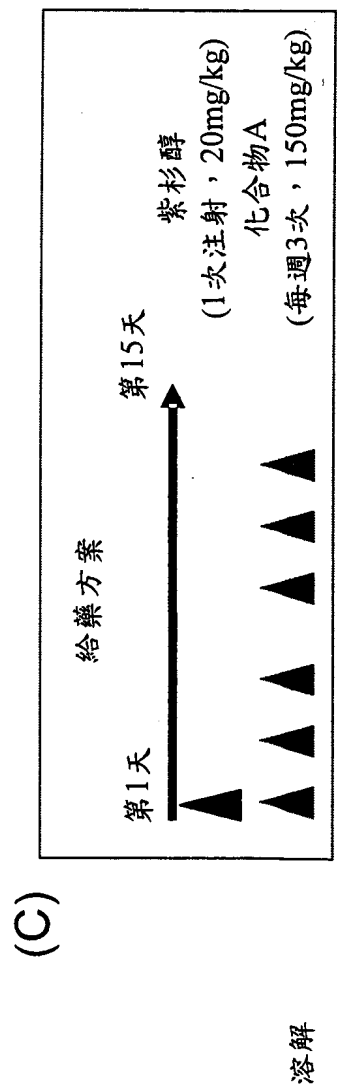
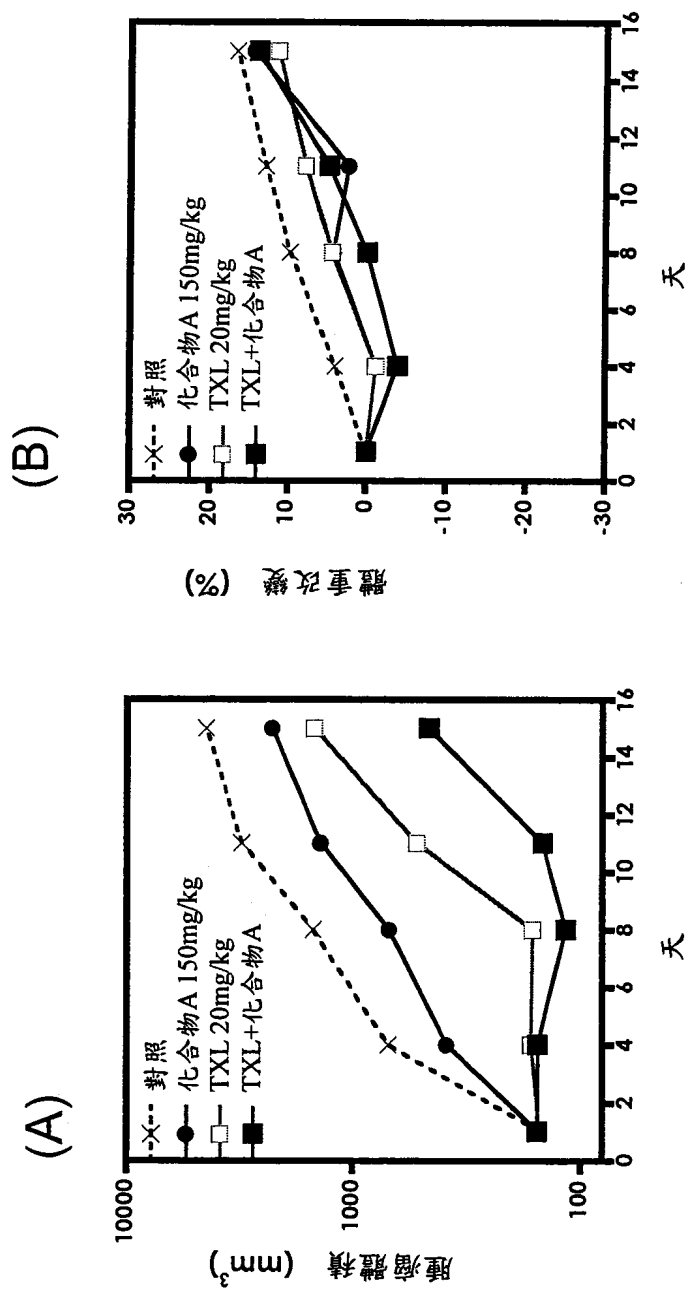


圖16

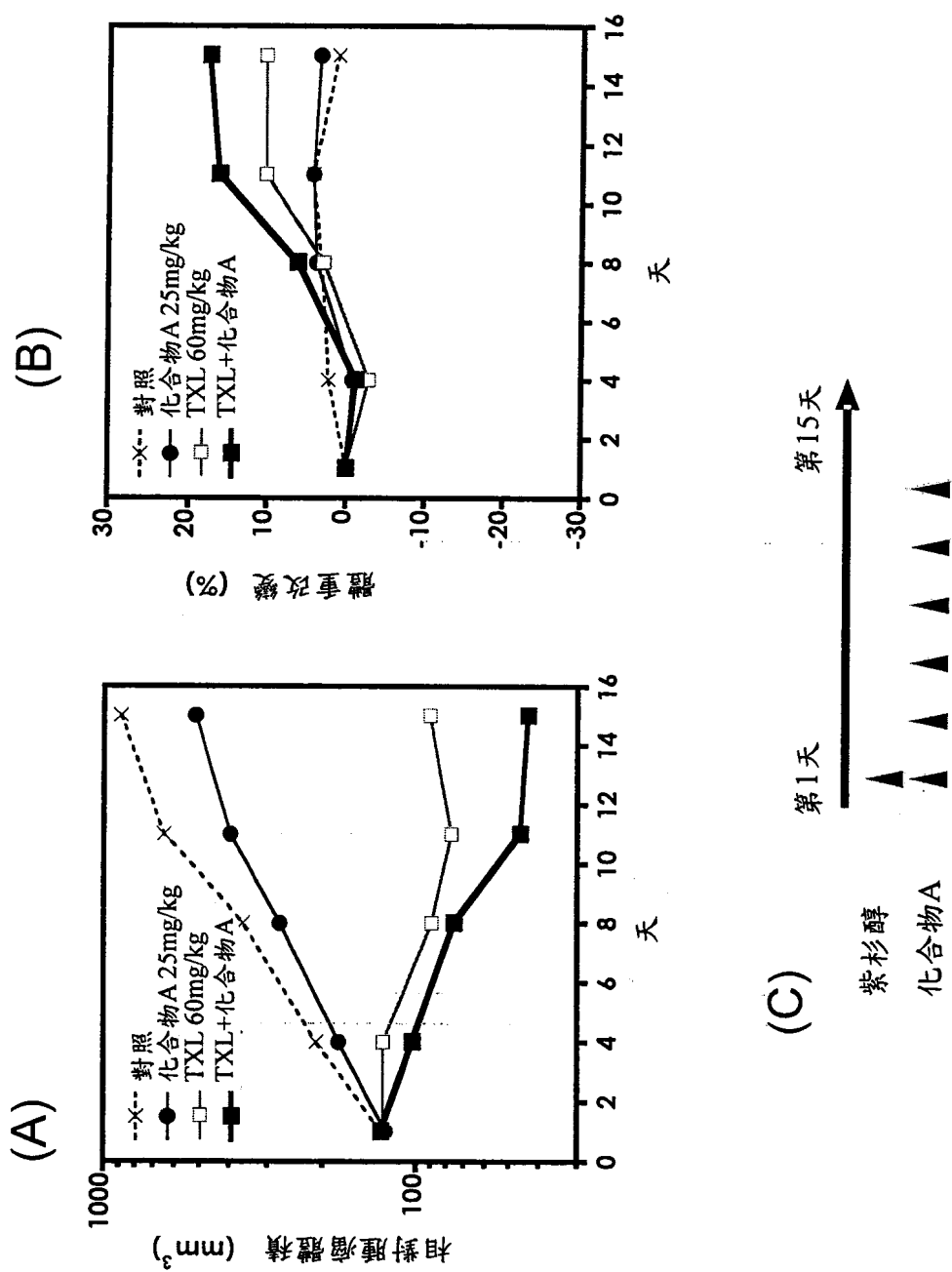


圖17

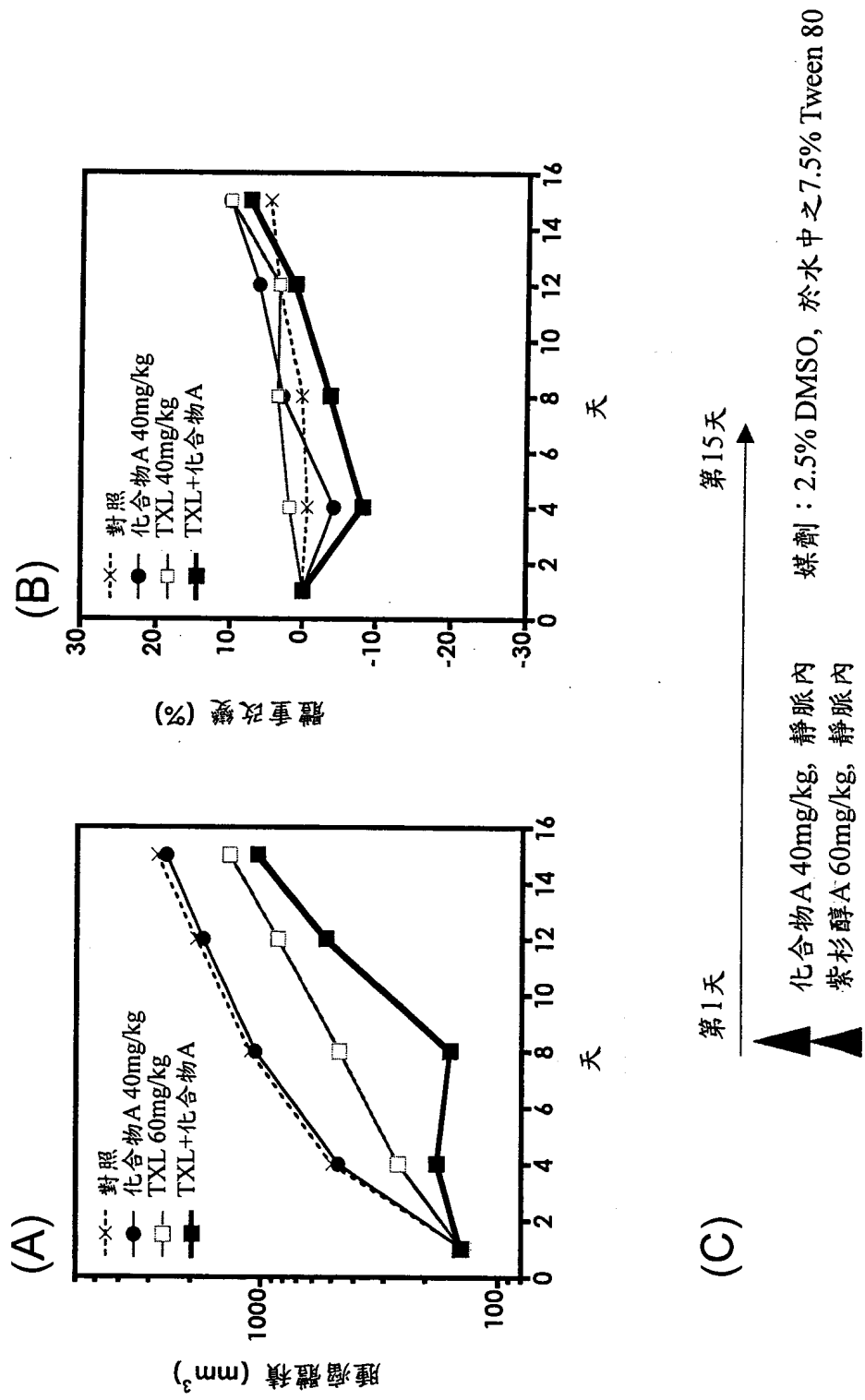


圖18

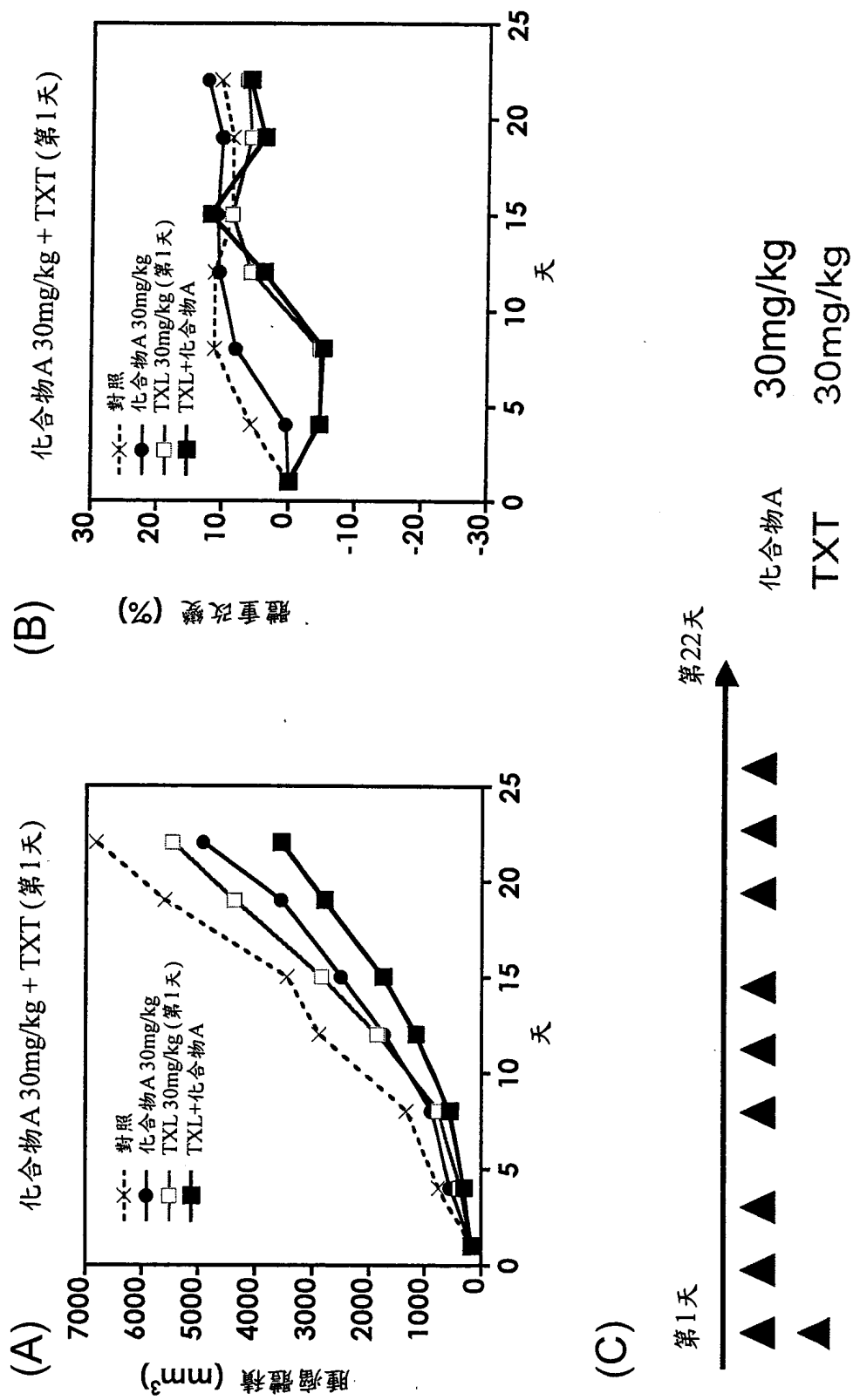
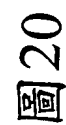


圖 19



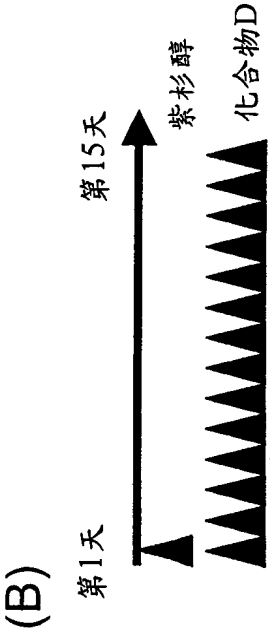
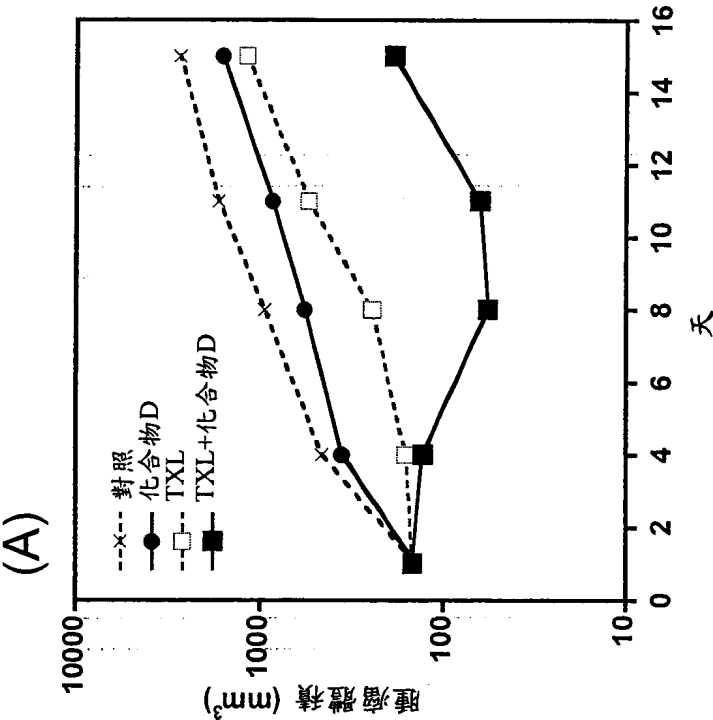


圖21

群組	劑量 毫克/公斤/天	方案 (天)	路線	腫瘤重量(g) 平均值±標準偏差	相對於 對照	p-值* 相對於化合物 D	相對於 紫杉醇	T/C (%)
對照	-	-	-	0.431 ± 0.147	-	-	-	100
紫杉醇	60	1	靜脈內	0.217 ± 0.078	0.01	-	-	50
化合物 D	10	1~14	經口	0.207 ± 0.045	0.01	-	-	48
化合物 D	20	1~14	經口	0.163 ± 0.057	0.01	-	-	38
化合物 D	40	1~14	經口	0.066 ± 0.036	0.001	-	-	15
化合物 D/紫杉醇	10/60	1~14/1	經口/靜脈內	0.049 ± 0.044	0.001	0.0001	0.002	11
化合物 D/紫杉醇	20/60	1~14/1	經口/靜脈內	0.022 ± 0.019	0.0009	0.001	0.001	5
化合物 D/紫杉醇	40/60	1~14/1	經口/靜脈內	0.005 ± 0.007	0.001	0.01	0.001	1

T/C(%)=(所治療群組之平均腫瘤重量)/(對照群組之平均腫瘤重量)×100
*p-值用 IU 測試計算

圖 22

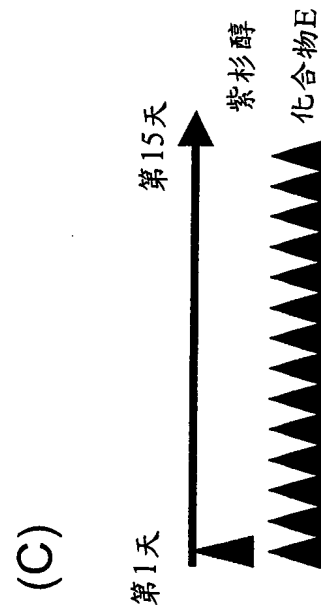
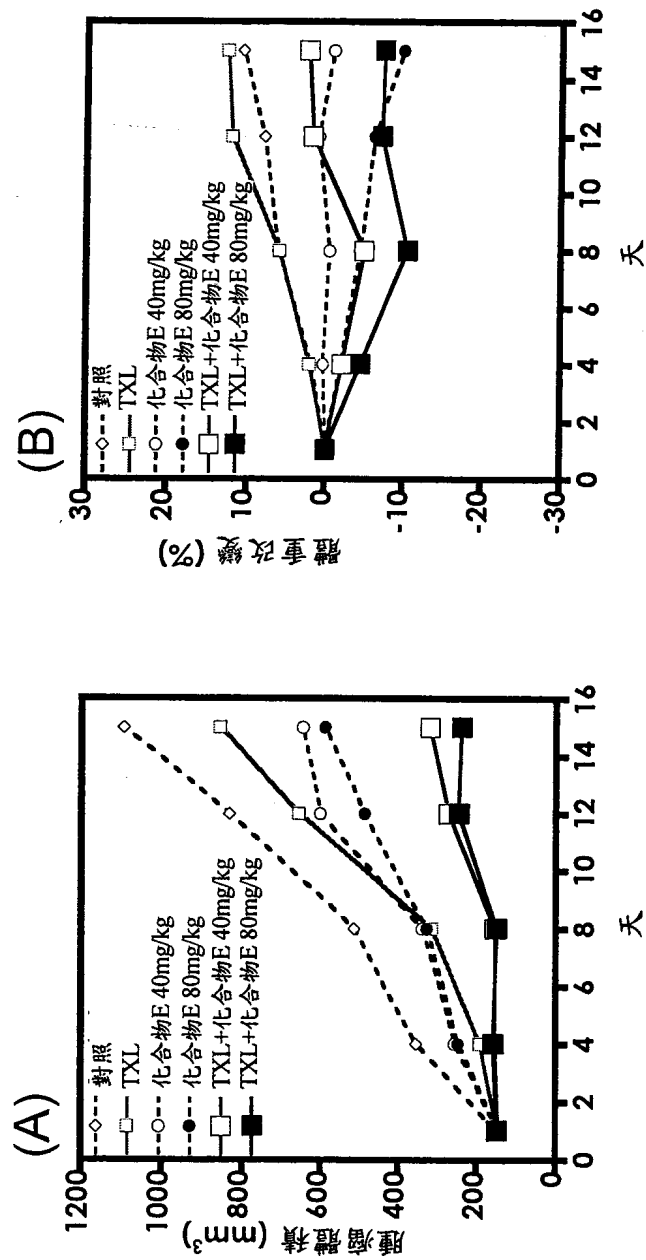


圖23

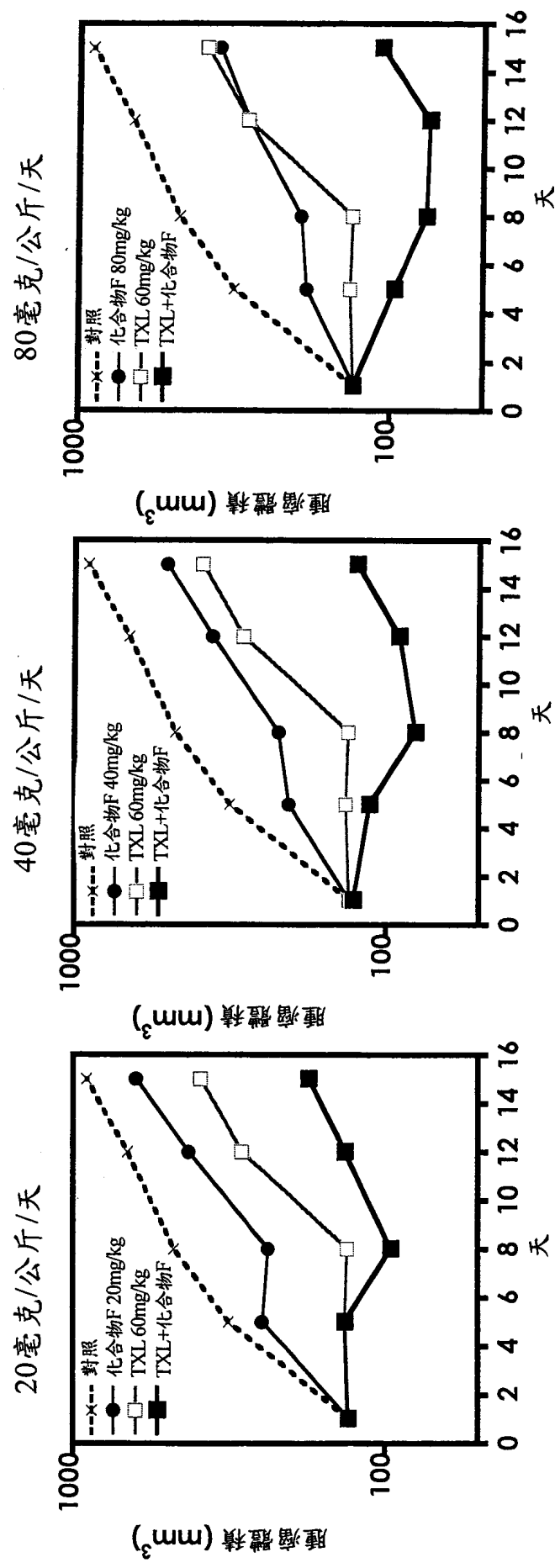


圖24

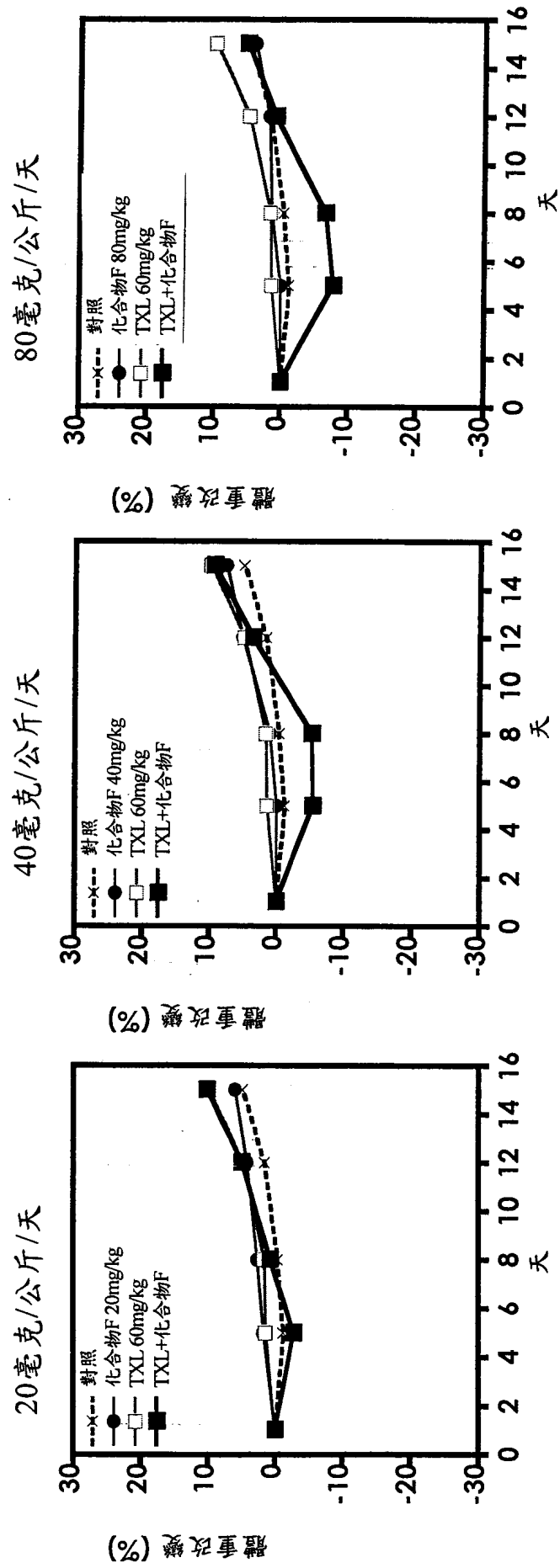


圖25

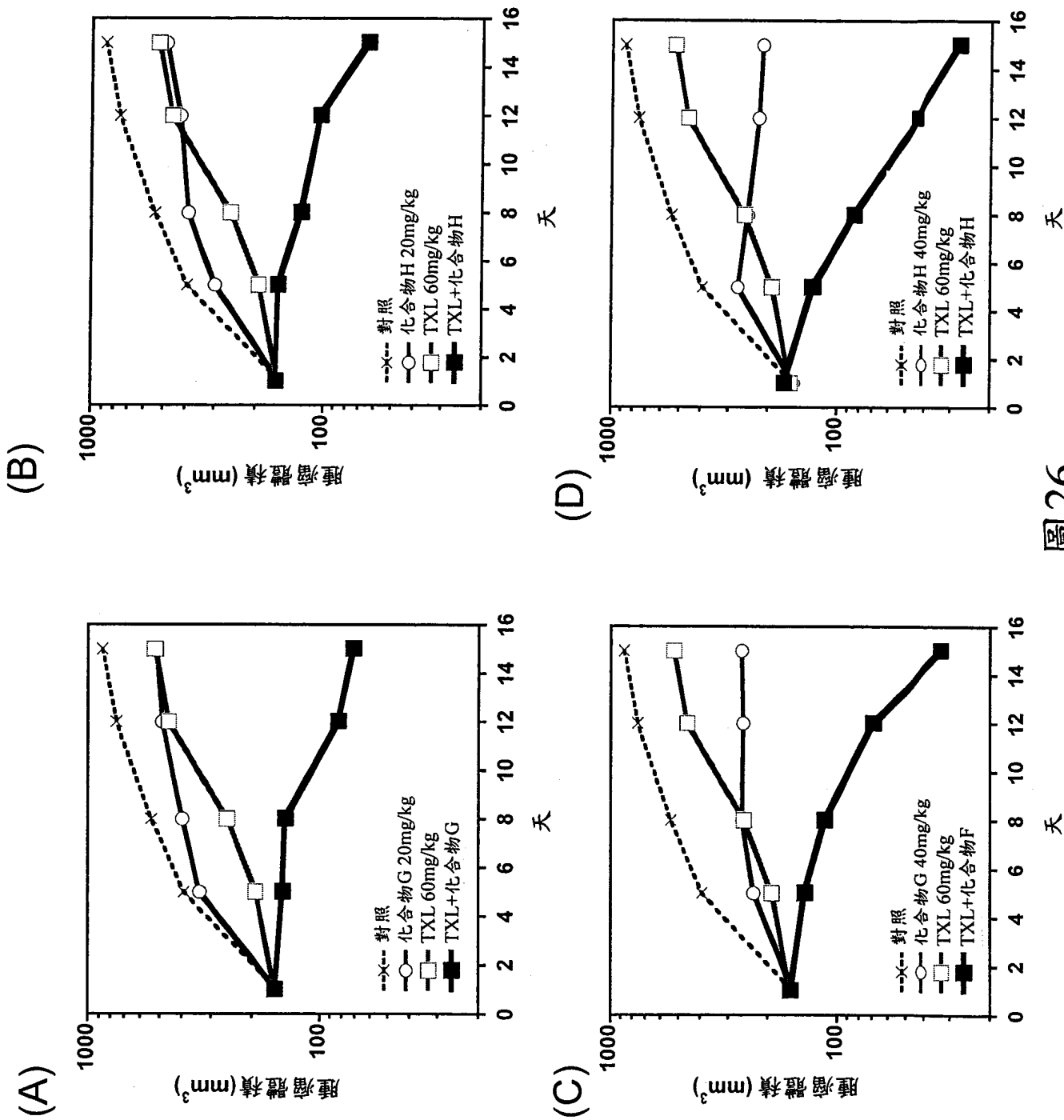


圖26

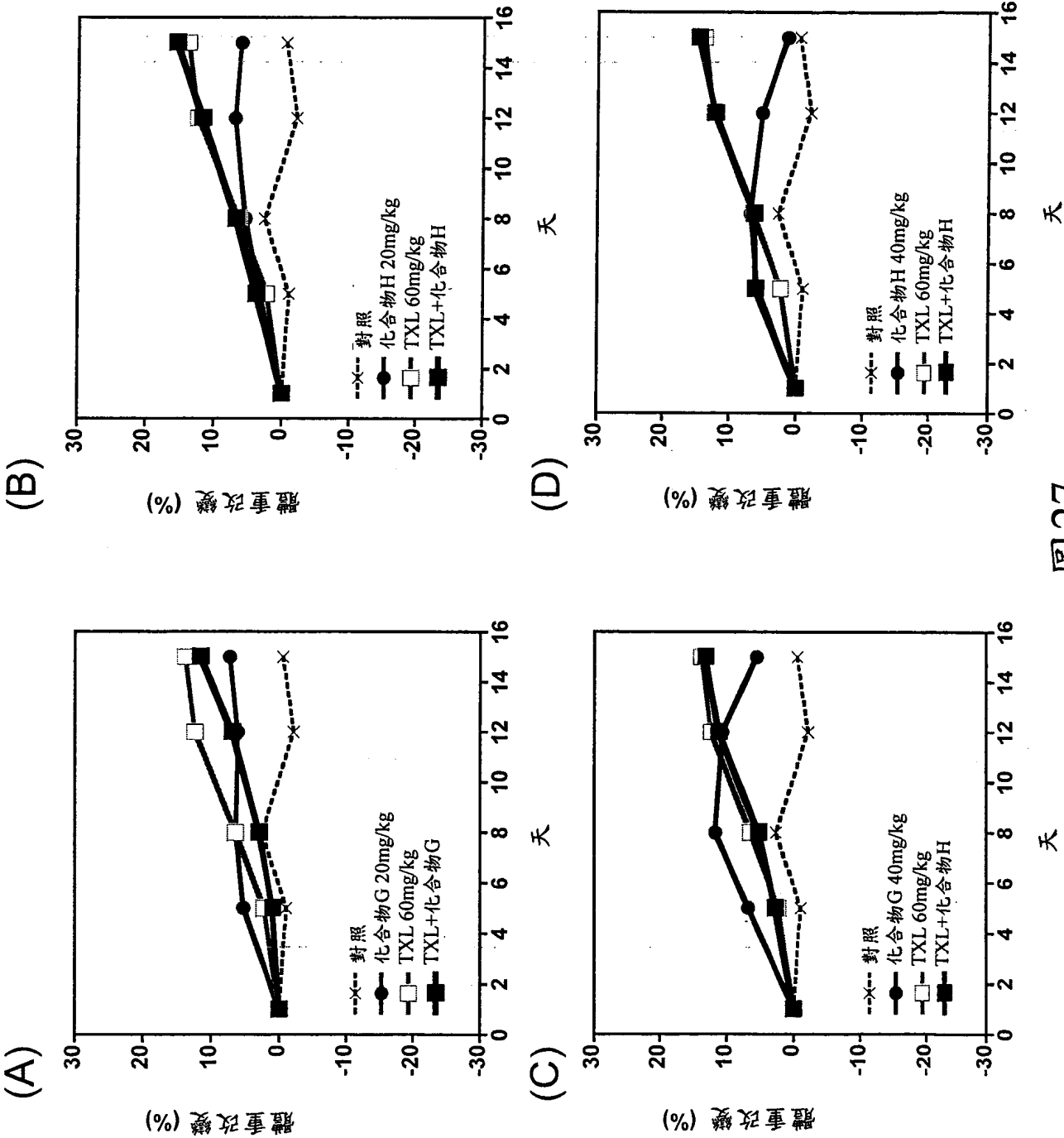


圖27



1 mglawglglv flmhvcgtnr ipesggdnsv fdifeltgaa rkgsgrrlvk gdpsspaftr
 61 iedanlippv pddkfqdlvd avraekgfl laslrqmkkt rgtllalerk dhsgqvfvsv
 121 sngkagtlld sltvqgkqh vsvaeallat gqwkstifv qedraqlyid cekmenaeld
 181 vpiqsvfrtd lasiariria kggvndnfnq vlnvrvfvg ttpedilrnk gcsstsvll
 241 tldnnvnngs spairtnyig hktkdlqaic giscdelssm vleirglrti vttlqdsirk
 301 vteenkelan elrrpplcyh ngvqyrnnee wtvdsctech cqnsvtickk vscpimpcsn
 361 atvpdgeccp rcwpsdsadd gwspsewts cstscgngiq qrgscdsln nrcegssvqt
 421 rtchiquecdk rfkdggwsh wpswsscsvt cgdgvitir lcnspspqmn gkpcegeare
 481 tkackkdacp inggwgpwsp wdicsvtcgg gvqkrsrln nptpqfggkd cvgdvtenqi
 541 cnkqdcpidg clsnpcfagv kctsydpdgs wkgacppgys gngiqctdvd eckevpdacf
 601 nhngehren tdpgyncipc pprftgsqpf gqgvehatan kvckprnpc tdgthdcnkn
 661 akcnylghys dpmyrceckp gyagngiicg edtdldgwpn enlvcvanat yhckkdncpn
 721 lpsggqedyd kdgigdacdd dddndkipdd rdncpfhynp aqydydrddv gdrdcncpyn
 781 hnpdaqadtnd ngegdacaad idgdgilner dncqyvynvd qrdtdmdgvg dqcdncpleh
 841 npdqldsdsd rigdtcdnnq didedghqnn ldncpyvpna nqadhkdgk gdacdhdiddn
 901 dgipddkdnc rlvnpdqkd sdgdgrgdac kddfdhdsvp diddicpenv disetdfrf
 961 qmipldpkgt sqndpnwvr hqgkelvqv ncdpglavgy defnavdfsg tffinterdd
 1021 dyagfvfgyq sssrfyvmmw kvqtqsywdt nptraqgysg lsvkvvnstt gpgehlmal
 1081 whtgntpgqv rtlwhdprhi gwkdftayrw rishrpktgf invmyegkk imadsgpiyd
 1141 ktyaggrigl fvfsqemvff sllkyecrdp

化合物A + 紫杉醇

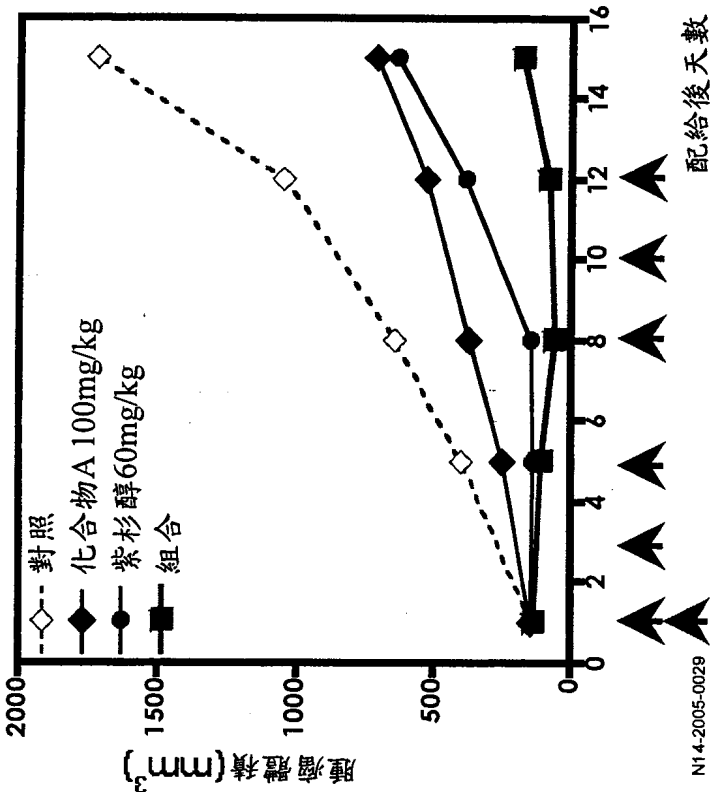


圖29

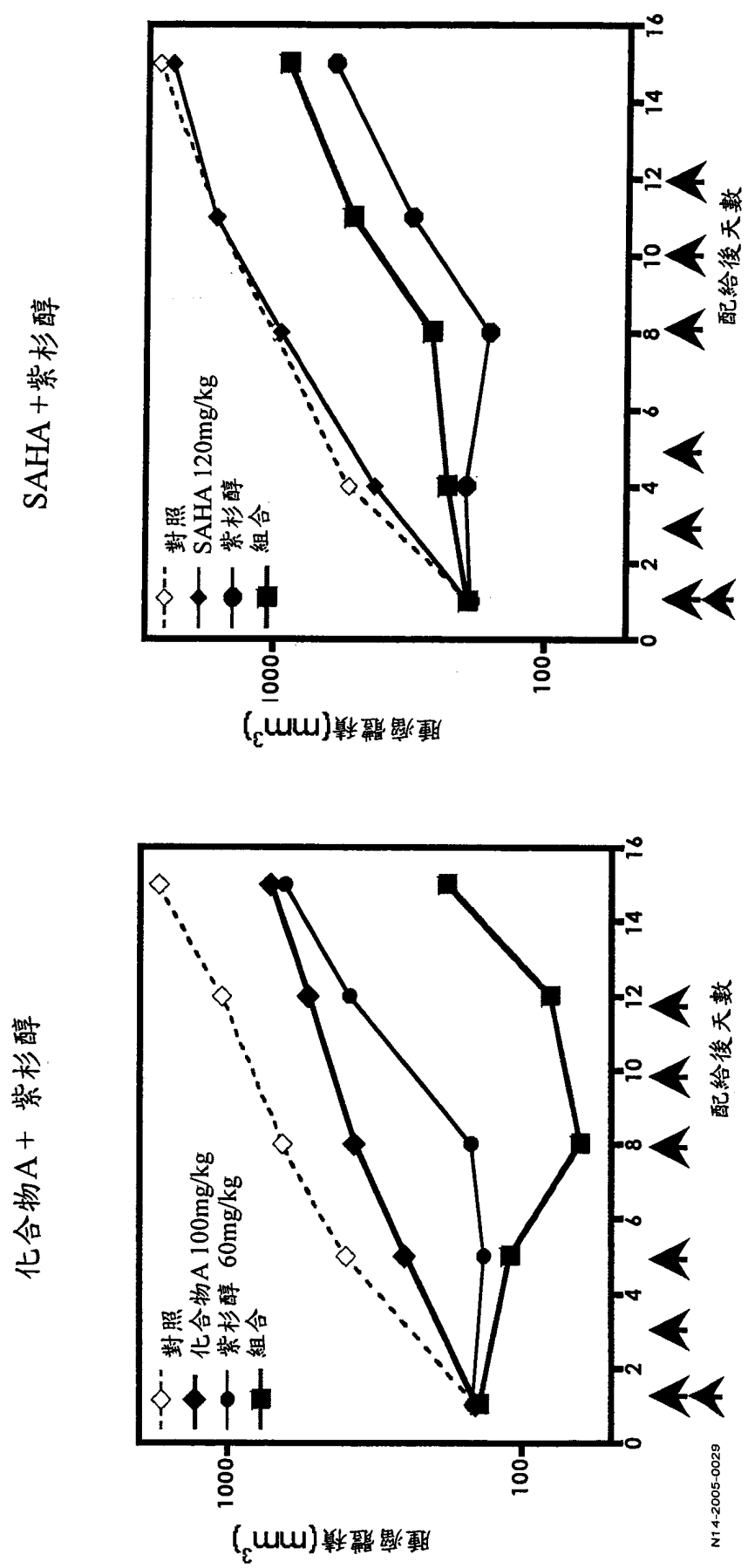
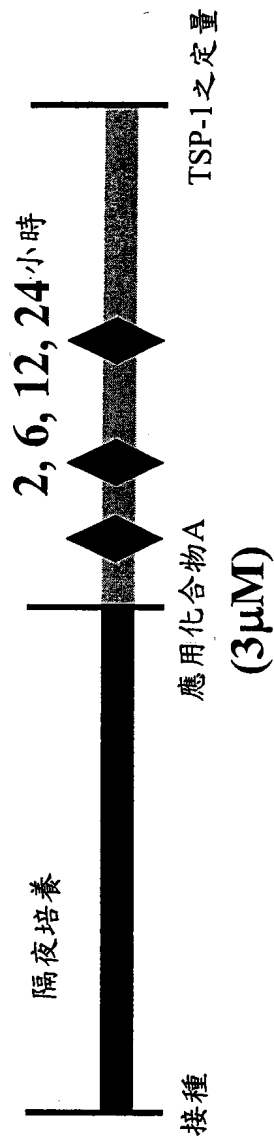


圖30



TSP-1誘導之時程

24小時後之TSP-1表現

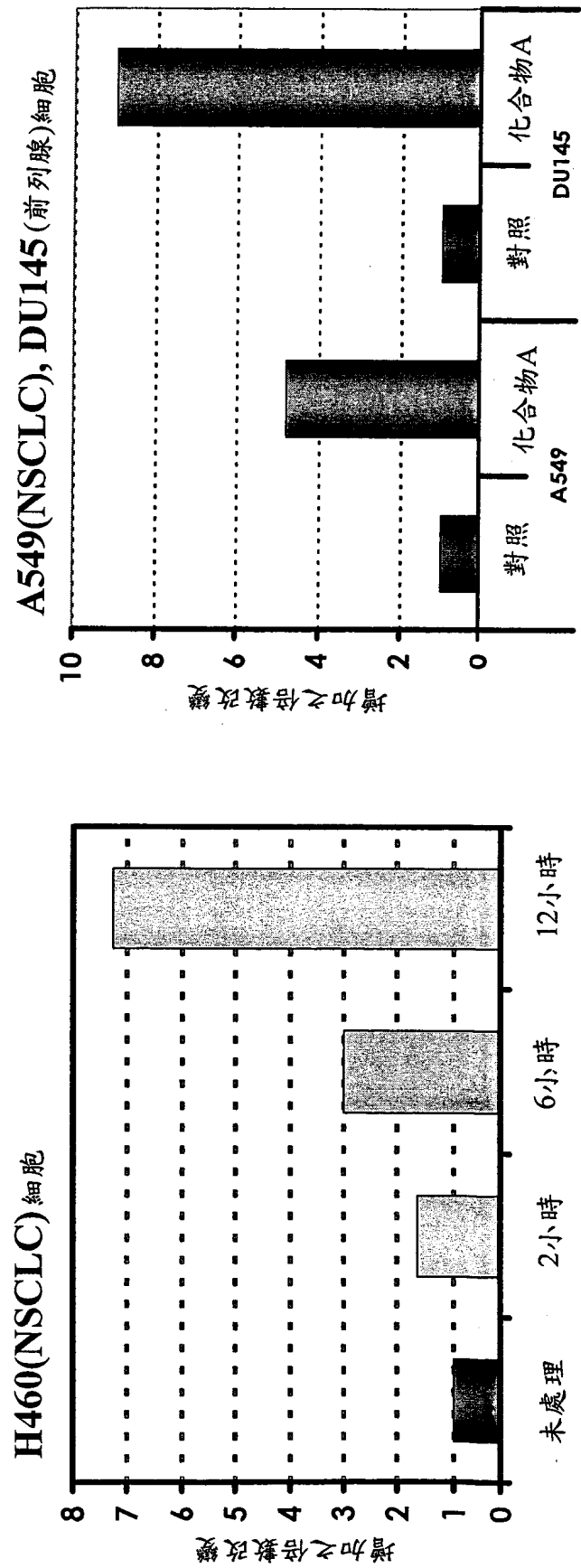


圖31

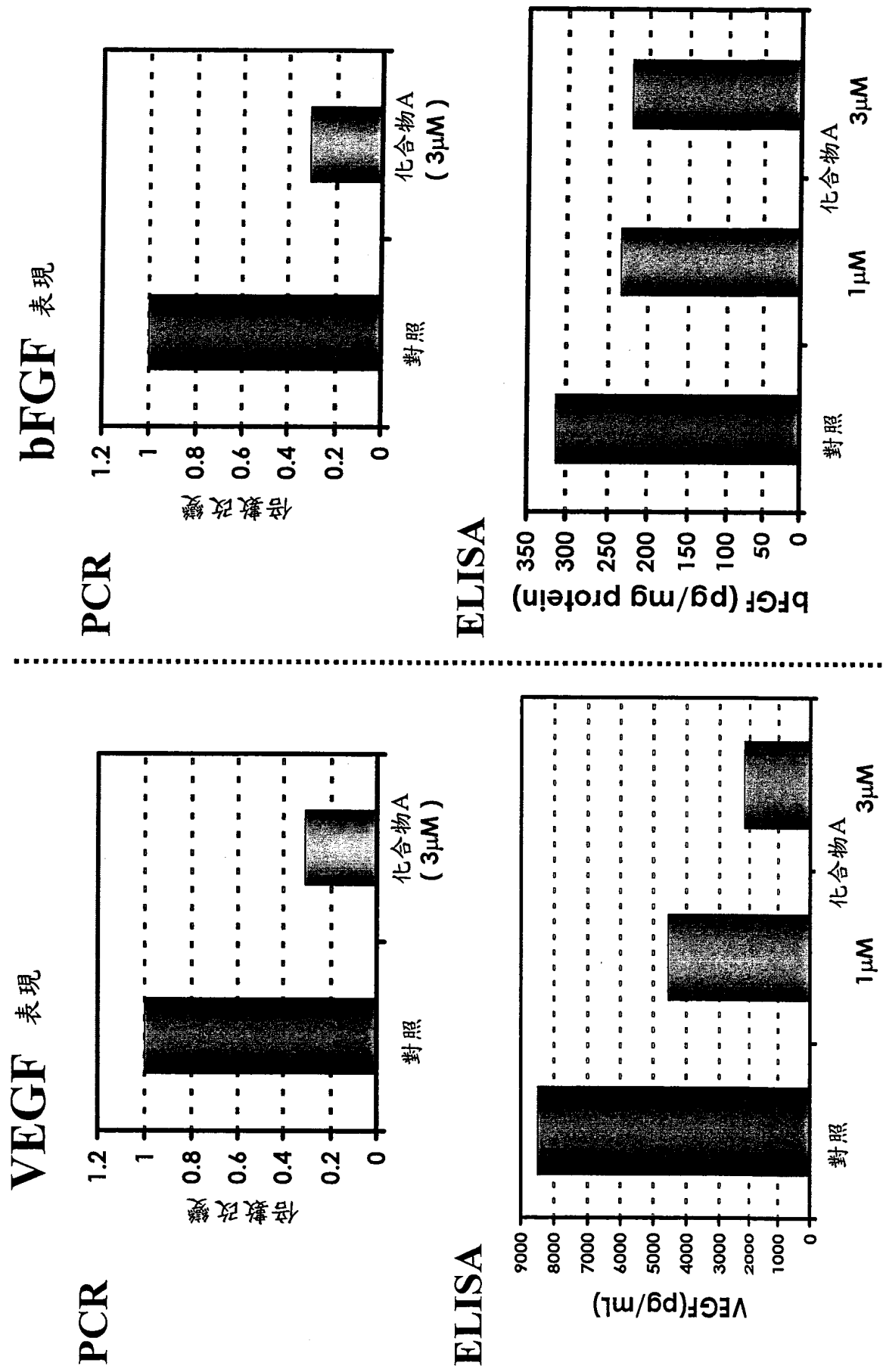
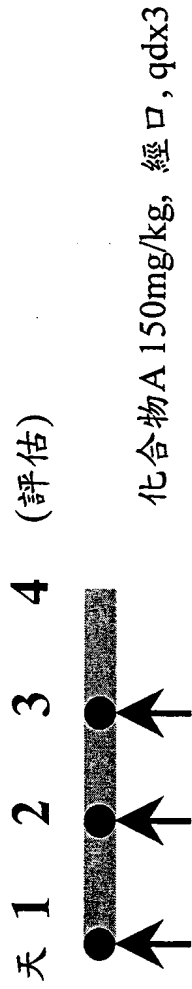
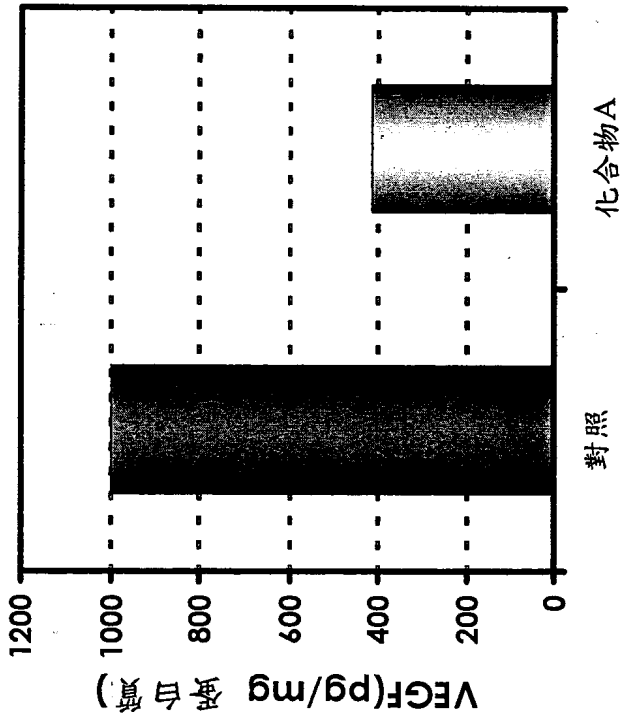


圖 32



VEGF



bFGF

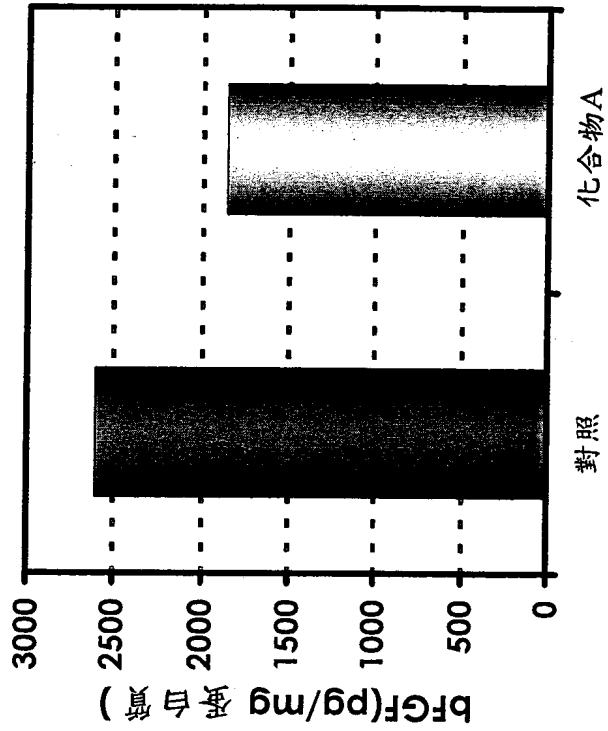
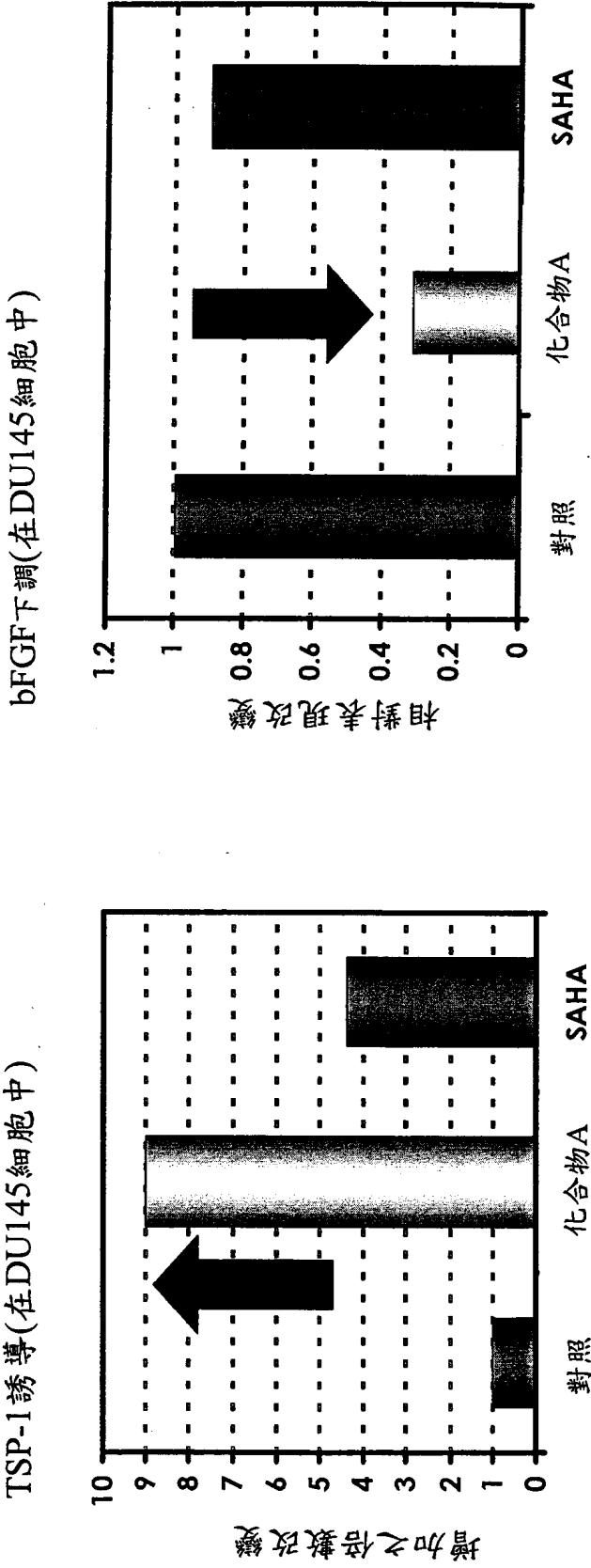


圖 33



條件：3μM, 24小時處理
用實時PCR量測

- TSP-1誘導：化合物A>SAHA
- bFGF下調：化合物A>SAHA

圖34

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(22)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

