



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I659949 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：106115935

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D215/36 (2006.01)**C07D215/38 (2006.01)****C07D241/44 (2006.01)****A61K31/4706(2006.01)****A61K31/498 (2006.01)****A61P25/00 (2006.01)****A61P35/00 (2006.01)**

(30)優先權：2016/05/16

美國

62/336,863

(71)申請人：臺北醫學大學(中華民國) TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY (TW)

臺北市信義區吳興街 250 號

國立臺灣大學(中華民國) NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY (TW)

臺北市羅斯福路 4 段 1 號

(72)發明人：劉景平 LIOU, JING-PING (TW)；潘秀玲 PAN, SHIOW-LIN (TW)；楊家榮 YANG, CHIA RON (TW)；鄧哲明 TENG, CHE-MING (TW)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

JP 2007001885A

GA. Patani and EJ. LaVoie, "Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design", Chem. Rev. 1996, 96, 3147-3176.

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 70 頁

(54)名稱

組蛋白去乙酰酶 6 抑制劑及其用途

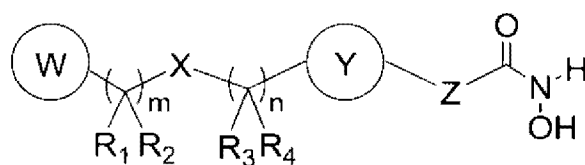
HISTONE DEACETYLASE 6 INHIBITORS AND USE THEREOF

(57)摘要

本發明揭示本文所闡述之式(I)之異羥肟酸化合物。本發明亦揭示一種含有此類化合物之醫藥組合物及一種使用該化合物治療與組蛋白去乙酰酶 6 相關之病症之方法。

Disclosed is hydroxamic acid compounds of Formula (I) set forth herein. Also disclosed are a pharmaceutical composition containing such a compound and a method of using the compound for treating a condition associated with histone deacetylase 6.

特徵化學式：



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

組蛋白去乙醯酶6抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

HISTONE DEACETYLASE 6 INHIBITORS AND USE THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

組蛋白去乙醯酶(HDAC)係一類自蛋白質(例如組蛋白及微管)移除乙醯基之酶。HDAC在調節基因表現、細胞運動性及細胞功能上起重要作用。已研發出許多HDAC抑制劑用於治療各種疾病，例如，癌症。

目前，研發中之大多數HDAC抑制劑係pan-HDAC抑制劑，其針對不同HDAC同功異構物係非選擇性的。由於選擇性較差，使用pan-HDAC抑制劑會帶來副作用。此外，劑量限制性毒性亦與pan-HDAC抑制劑有關。

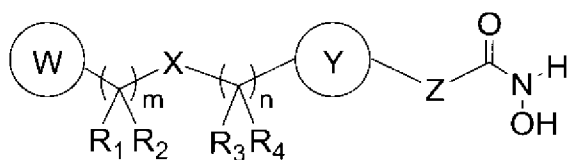
組蛋白去乙醯酶6 (HDAC6)，即一種微管相關之細胞質去乙醯酶，已引起極大關注，因為其受質中之一者，亦即熱休克蛋白90，在許多癌細胞類型中過度表現。據報導，選擇性HDAC6抑制劑減小與pan-HDAC抑制劑之使用相關之神經元毒性。參見Rivieccio等人，*Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106, 19599-19604。

需要研發具有高功效及所期望的安全性之選擇性HDAC6抑制劑。

【發明內容】

本發明係關於一類新的用於治療HDAC6相關病症之異脛肟酸化合物。此等化合物出乎意料地呈現高效能、極好選擇性及所期望的安全性。

在一個態樣中，本發明係如下示出之式(I)之化合物：



(I)。

在此式中， R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 各獨立地係H、鹵基、氰基、胺基、羥基、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；或 R_3 及 R_4 與 CR_3R_4 中之C一起形成 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 或 $\text{C}=\text{NH}$ ， R 、 R' 及 R'' 各獨立地係H、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；W係雙環芳基或雙環雜芳基；X係 CR_5R_6 、O、S或 NR_7 ， R_5 、 R_6 及 R_7 各獨立地係H、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{2-5} 烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；Y係伸芳基或伸雜芳基；Z係一鍵、亞甲基或伸乙基；且m及n各獨立地係0或1。

各 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{2-5} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、伸芳基及伸雜芳基未經取代或經鹵基、氰基、胺基、羥基、硝基、巰基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基取代。

以上所述之化合物之一子集係式(I)之化合物，其中W係雙環雜芳基，Y係伸芳基，m係0，且n係1。雙環雜芳基之實例包括喹啉、異喹啉、喹喏啉、苯并嘧啶、吲哚、苯并噁唑及苯并噻唑。較佳地，W係喹啉、異喹啉

或喹喏啉；更佳地，係喹啉酮；且；最佳地，係 或 。

一種例示性伸芳基係伸苯基，例如，對伸苯基及間伸苯基。

再次參看式(I)，化合物之另一子集係X為 CH_2 、O、S或NH之化合物。

另一子集係Y為對伸苯基或間伸苯基且Z為一鍵之式(I)之化合物。

另外，在上述化合物中， R_3 及 R_4 與 CR_3R_4 中之C一起可形成C=O。

術語「烷基」在本文中指含有1-20 (例如，1-8及1-5)個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。術語「烯基」指含有2-20 (例如，2-8及2-5)個碳原子及一或多個雙鍵之直鏈或分支鏈烴基。實例包括乙烯基及丙烯基。術語「炔基」指含有2-20 (例如，2-8及2-5)個碳原子及一或多個三鍵之直鏈或分支鏈烴基。實例包括乙炔基及丙炔基。

術語「烷氧基」指-O-烷基。實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基及異丙氧基。

術語「環烷基」指具有3至12個碳之飽和及部分不飽和單環、雙環、三環或四環烴基。實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基及環辛基。

術語「雜環烷基」指具有一或多個雜原子(例如，O、N、P及S)之5-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環非芳族環系統。實例包括哌嗪基、咪唑啉基、氮雜環庚烷基、吡咯啉基、二氫噻二唑、二噁烷基、嗎啉基、四氫哌喃及四氫呋喃基。

術語「芳基」指6碳單環、10碳雙環、14碳三環芳族環系統，其中各環可具有1至5個取代基。芳基之實例包括苯基、萘基及蒽基。術語「雙環芳基」指10碳雙環芳族環系統。一種例示性雙環芳基係萘基。

術語「雜芳基」指具有一或多個雜原子(例如，O、N、P及S)之5-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環芳族環系統。實例包括三唑基、噁唑基、噻二唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、苯并咪唑基、噻

啖基、噻吩基、喹啉基、吲哚基、噻唑基及苯并噻唑基。術語「雙環雜芳基」指具有一或多個雜原子之8-12員雙環芳族環系統。實例包括苯并咪唑基及喹啉基。

術語「伸芳基」指藉由自芳環上移除兩個氫原子產生之二價基團。實例包括伸苯基、伸萘基及伸蒽基。

術語「伸雜芳基」指藉由自雜芳環上移除兩個氫原子產生之二價基團。實例包括伸噁唑基、伸吡唑基、伸喹啉基。

術語「鹵基」指氟基、氯基、溴基或碘基。術語「胺基」指從胺所衍生之基團，其未經取代或經烷基、芳基、環烷基、雜環烷基或雜芳基單/二取代。

本文提及之烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、芳基、雜芳基、伸芳基及伸雜芳基包括經取代及未經取代部分兩者。取代基之實例包括但不限於：鹵基、羥基、胺基、氰基、硝基、巰基、烷氧羰基、醯胺基、羧基、烷磺醯基、烷基羰基、胺甲醯胺基、胺甲醯基、羧基、硫脲基、硫氰基、磺醯胺基、烷基、烯基、炔基、烷基氧基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基，其中烷基、烯基、炔基、烷基氧基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基可進一步經取代。

在本文中，術語「化合物」指以上所述之式(I)之化合物，以及其鹽及溶劑合物(若適用)。鹽可在陰離子與化合物上之帶正電基團(例如胺基)之間形成。適合陰離子之實例包括氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、檸檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、乙酸根、蘋果酸根、甲苯磺酸根、酒石酸根、富馬酸根、麩胺酸根、葡萄糖醛酸根、乳酸根、戊二酸根及順丁烯二酸根。鹽亦可在陽離子與帶負電基團之間形成。適合陽離子

之實例包括鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子及銨陽離子，諸如四甲銨離子。鹽另外包括含有四級氮原子之鹽。溶劑合物指在活性化合物與醫藥學上可接受之溶劑之間形成之複合物。醫藥學上可接受之溶劑之實例包括水、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。

一種用於治療HDAC6相關病症之醫藥組合物亦在本發明之範疇內。HDAC6相關病症包括癌症及神經退化性病症。

該醫藥組合物含有醫藥學上可接受之載劑及以上所述之式(I)之化合物中之一者。

本發明亦涵蓋此類組合物用於製造用於治療HDAC6相關病症之藥劑之用途。

用於經口投與之組合物可為任何可經口接受之劑型，包括膠囊、錠劑、乳液及水性懸浮液、分散液及溶液。在錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對以膠囊形式經口投與而言，適用稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當經口投與水性懸浮液或乳液時，活性成分可與乳化劑或懸浮劑組合懸浮或溶解於油相中。視需要可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。經口固體劑型可藉由噴霧乾燥技術；熱熔擠塑方法、微粉化及奈米研磨技術來製備。

經鼻氣溶膠或吸入劑組合物可根據醫藥調配技術中熟知的技術來製備。舉例而言，此類組合物可以鹽水中之溶液形式，採用苯甲醇或其他適合防腐劑、吸收促進劑(以增強生物可用性)、氟碳化合物及/或此項技術中已知之其他助溶劑或分散劑來製備。具有活性化合物之組合物亦可以用於經直腸投與之栓劑形式投與。

在醫藥組合物中之載劑必須為「可接受的」，意為其與組合物之活性

成分相容(且較佳地，能夠穩定活性成分)且對待治療之個體無害。可利用一或多種助溶劑作為醫藥賦形劑用於遞送活性化合物。其他載劑之實例包括膠狀氧化矽、硬脂酸鎂、纖維素、月桂基硫酸鈉及D&C黃色#10。

用於治療HDAC6相關病症(例如，癌症)之方法仍在本發明之範疇內。

該方法包括向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物。

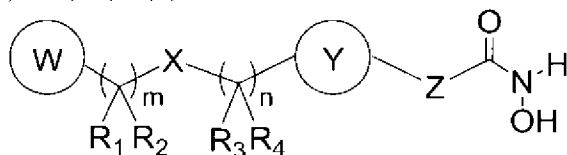
上述化合物或含有此類化合物之醫藥組合物可經口、非經腸，藉由吸入劑噴霧，典型地經直腸、經鼻、頰內或經由植入式貯器投與個體。如本文所用之術語「非經腸」包括皮下、皮內、靜脈內、肌內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內及顱內注射或輸注技術。

術語「治療」指出於治癒、減輕、緩解、改變、補救、改善或影響疾病、症狀或傾向性之目的向個體施用或投與化合物。「有效量」指賦予個體所期望的效果所需之化合物之量。如熟習此項技術者所認識到的，有效量視投藥途徑、賦形劑使用及與其他治療性治療(諸如使用其他活性劑)共用之可能性之而變化。

本發明之一或多個實施例之細節闡述於以下描述中。根據實施方式且根據申請專利範圍，本發明之其他特徵、目標及優勢將顯而易見。

【實施方式】

本發明包括式(I)之化合物：

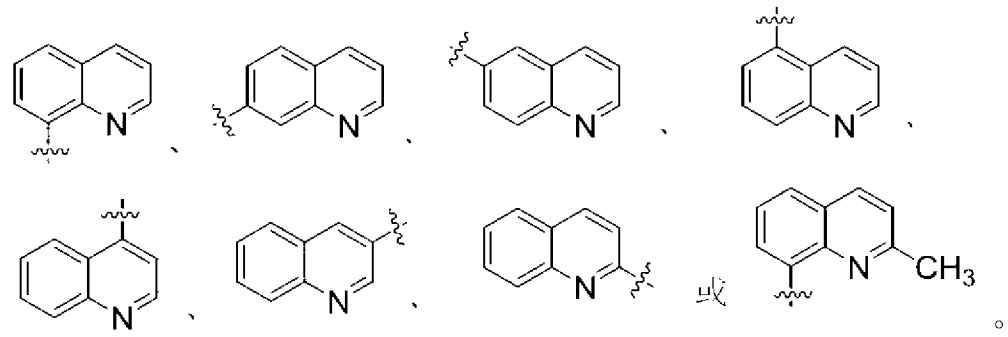


(I)，

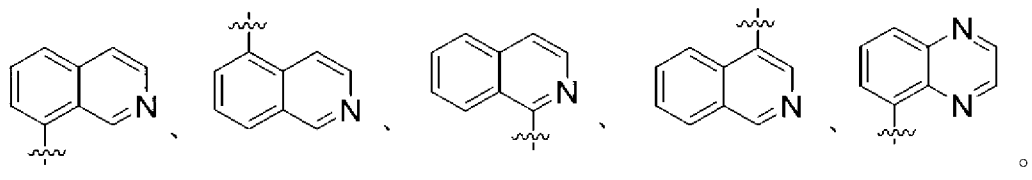
其中R₁、R₂、R₃及R₄各獨立地係H、鹵基、氰基、胺基、羥基、-COR、-COOR、-CONR'R''、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈烷氧基、環烷基、

雜環烷基、芳基或雜芳基；或 R_3 及 R_4 與 CR_3R_4 中之C一起形成 $C=O$ 、 $C=S$ 或 $C=NH$ ， R 、 R' 及 R'' 各獨立地係H、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基； W 係雙環芳基或雙環雜芳基； X 係 CR_5R_6 、 O 、 S 或 NR_7 ， R_5 、 R_6 及 R_7 各獨立地係H、 $-COR$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR'R''$ 、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{2-5} 烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基； Y 係伸芳基或伸雜芳基； Z 係一鍵、亞甲基或伸乙基；且 m 及 n 各獨立地係0或1，各 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{2-5} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、伸芳基及伸雜芳基未經取代或經鹵基、氰基、胺基、羥基、硝基、巰基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基取代，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，化合物具有如下之 W ：



在另一個實施例中，化合物具有如下之 W ：



一種例示性式(I)之化合物中各 R_3 及 R_4 為H或 R_3 及 R_4 與 CR_3R_4 中之C一起形成 $C=O$ 。

此外，本發明係一種用於治療HDAC6相關病症之醫藥組合物，該組

合物含有醫藥學上可接受之載劑及上述式(I)之化合物中之一者。HDAC6 相關病症包括癌症及神經退化性病症。癌症之實例包括多發性骨髓瘤、淋巴瘤、白血病、結腸直腸癌及乳癌。一種例示性神經退化性病症係阿茲海默氏病。

本發明亦涵蓋一種用於治療HDAC6相關病症之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物。

用於合成式(I)之化合物之方法為本領域所熟知。參見例如R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (第2版, VCH Publishers 1999); P. G. M. Wuts及T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (第4版, John Wiley and Sons 2007); L. Fieser及M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (John Wiley and Sons 1994); L. Paquette編, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (第2版, John Wiley and Sons 2009); 及G. J. Yu等人, *J. Med. Chem.* 2008, 51, 6044-6054。

如此製備之式(I)之化合物最初可使用活體外分析(例如，描述於以下實例1中之螢光HDAC分析)來篩檢其抑制重組HDAC蛋白之受質上的離胺酸殘基之去乙酰化效能。其隨後可使用活體內分析，例如腫瘤抑制分析，來評估其抑制在人類多發性骨髓瘤異種移植模型中之腫瘤生長之功效。所選擇的化合物可經進一步測試以驗證其治療HDAC6相關病症之功效。舉例而言，可向患有HDAC6相關病症之動物(例如大鼠)投與化合物且隨後評估其治療效果。根據結果可確定合適劑量範圍及投與途徑。

無需進一步詳細描述，咸信根據上述描述熟習此項技術者可最大程度利用本發明。因此，以下特定實例應理解為僅為說明性的且無論如何不以

任何方式限制本發明之其餘部分。所有引用公開案以引用之方式併入本文中。

以下三個程序，亦即A、B及C可用於合成三十四個例示性化合物4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、47、50、52、54、56、59、61、63、66、68、71、73及75，其結構示出如下。

用於合成4-((喹啉胺基)甲基)苯甲酸甲酯或(E)-3-(4-((喹啉胺基)甲基)苯基)丙烯酸甲酯之程序A

方法A：將胺基喹啉(1當量)及4-甲醯基苯甲酸甲酯或(E)-3-(4-甲醯基苯基)丙烯酸甲酯(1.05當量)於乙酸(1 M)中之溶液在室溫下攪拌30分鐘。向之前溶液中逐滴加入三乙醯氧基硼氫化鈉(2當量)於乙酸(1 M)中之溶液。所得溶液在室溫下攪拌1小時。向溶液中倒入冰水且使用NaOH溶液將溶液之pH值調節至10。將如此形成之混合物用乙酸乙酯萃取且收集上部有機層。自有機層濃縮之殘餘物經由用乙酸乙酯及己烷溶離之層析來純化以得到固體。

方法B：在0°C下向4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(1.5當量)於MeOH中之混合物中添加NaOH (1.5當量)粉末。在0°C下攪拌所得混合物1小時且隨後過濾。真空濃縮濾液以移除溶劑。將如此獲得之游離胺用乙酸乙酯萃取且用水洗滌。隨後，收集上部有機層且將其溶解於甲苯(0.5 M)中以形成胺溶液。將如此形成之胺溶液在氬氣保護下在室溫下添加至溴喹啉(1當量)、Pd(OAc)₂ (0.06當量)、DPEphos (0.12當量)及K₃PO₄ (3當量)之攪拌混合物中。將所得混合物加熱至100°C持續12小時且冷卻至室溫，且隨後過濾且用乙酸乙酯洗滌。收集上部有機層，將其濃縮且經由用乙酸乙酯及

己烷溶離之層析來純化以得到所期望的產物。

用於合成4-(喹啉胺甲醯基) 苯甲酸甲酯或(E)-3-(4-((喹啉胺基) 甲基) 苯基) 丙烯酸甲酯之程序B

方法A：在0°C下將4-(氯甲醯基)苯甲酸甲酯(1當量)逐份添加至胺基喹啉(1.3當量)及三乙胺(2當量)於二氯甲烷(DCM，0.5 M)中之溶液中。將如此形成之溶液在室溫下攪拌12小時。將所得溶液用乙酸乙酯稀釋且用2 N HCl洗滌。收集上部有機層且將其真空濃縮以得到所期望的產物。

方法B：在室溫下將胺基喹啉(1當量)、4-二甲胺基吡啶及對苯二甲酸單甲酯或(E)-3-(4-甲醯基苯基)丙烯酸甲酯(1.2當量)於DCM (0.1 M)中之溶液攪拌12小時。向溶液中添加水且將粗反應混合物用DCM萃取。將收集之有機層濃縮且經由用乙酸乙酯及己烷溶離之層析來純化以得到所期望的產物。

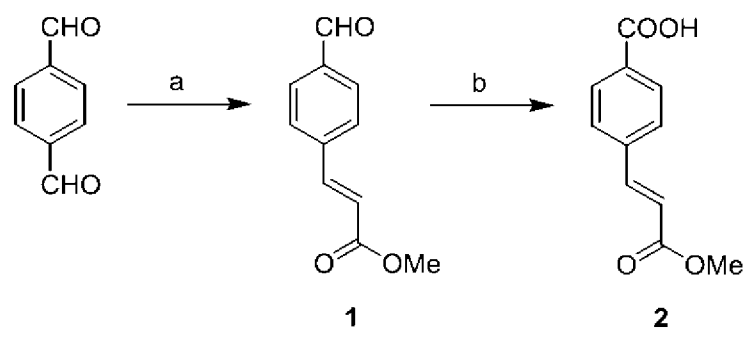
用於合成苯甲醯胺或丙烯醯胺之程序C

在0°C下，將NaOH (10 eq)添加至羥胺鹽酸鹽(10 eq)於MeOH中之攪拌混合物中且隨後將所得混合物攪拌30分鐘以形成懸浮液，隨後將其過濾以得到濾液。將濾液添加至含藉由程序B獲得之單酯(1 eq)的MeOH (0.1 M)中以形成溶液。在0°C下向此溶液中添加額外NaOH (1-4 eq)且將所得溶液保持在室溫下1-24小時。向如此獲得之溶液中添加冰水且將pH調節至7以形成沈澱。最後，將沈澱過濾且用沸騰MeOH洗滌以得到苯甲醯胺或丙烯醯胺。

包括用於製備例示性化合物之步驟之六個合成流程示出如下。

流程1描繪自起始物質1,4-苯二醛經由中間化合物1來製備化合物2之合成順序。

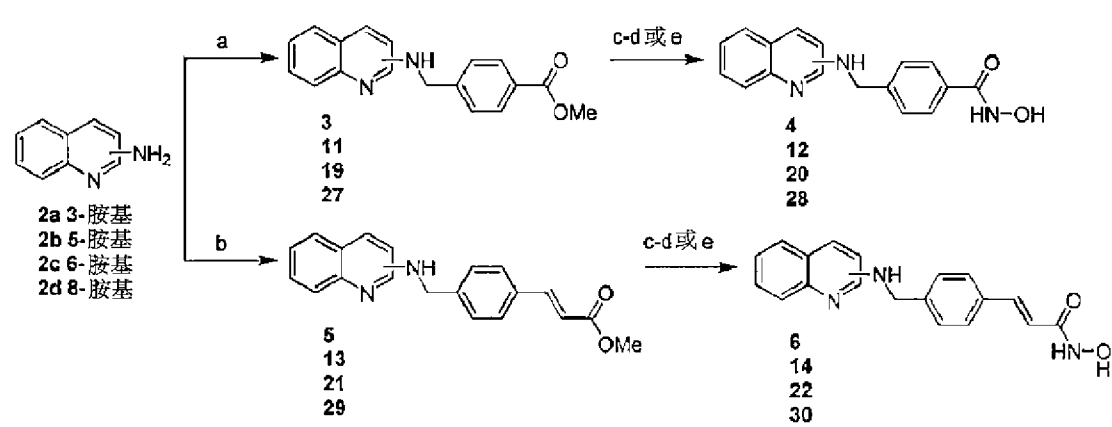
流程1



試劑及條件：(a) 2-(三苯基膦烯)乙酸甲酯、THF，室溫；及(b) NaClO₂、胺磺酸、H₂O-丙酮，0℃。

流程2描繪自起始物質胺基喹啉2a-2d來製備化合物3-6、11-14、19-22及27-30之合成順序。

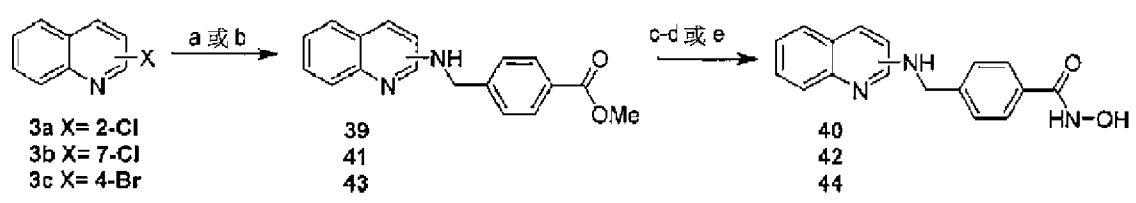
流程2



試劑及條件：(a)對甲醯基苯甲酸甲酯、NaBH(OAc)₃、HOAc，室溫；(b) (E)-3-(4-甲醯基苯基)丙烯酸甲酯、NaBH(OAc)₃、HOAc，室溫；(c) 2 N NaOH、MeOH，室溫；(d)(i) NH₂OTHP、EDC-HCl、DMAP、DCM，室溫；(ii) 1 N HCl、MeOH，室溫；及(e) NH₂OH、NaOH、MeOH，室溫。

流程3描繪自起始物質氯喹啉或溴喹啉3a-3c來製備化合物39-44之合成順序。

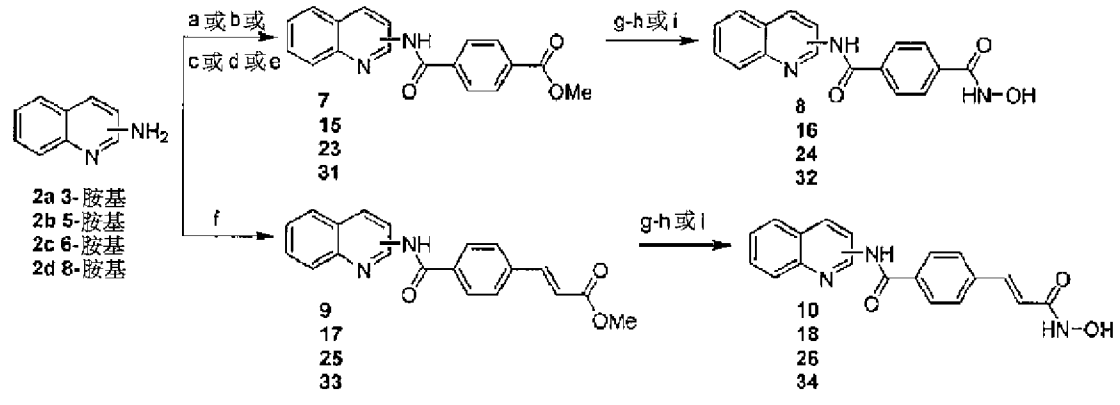
流程3



試劑及條件:(a) 4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯、Pd(OAc)₂、BINAP、K₂CO₃、甲苯，100℃；(b) 4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯、Pd(OAc)₂、DPEphos、K₃PO₄、甲苯，100℃；(c) 2 N NaOH、MeOH，室溫；(d)(i) NH₂OTHP、EDC-HCl、DMAP、DCM，室溫；(ii) 1 N HCl、MeOH，室溫；及(e) NH₂OH、NaOH、MeOH，室溫。

流程4描繪自起始物質胺基喹啉2a-2d來製備化合物7-10、15-18、23-26及31-34之合成順序。

流程4



試劑及條件：(a) 4-(氯甲醯基)苯甲酸甲酯、TEA、DCM，0℃至室溫；(b)對苯二甲酸單甲酯、HBTU、TEA、DMF，室溫至80℃；(c)對苯二甲酸單甲酯、HBTU、DIEA、DCM，室溫回流；(d)對苯二甲酸單甲酯、EDC-HCl、DMAP (0.1當量)、DCM，室溫回流；(e)對苯二甲酸單甲酯、EDC-HCl、DMAP (1.0當量)、DCM，室溫；(f) (E)-4-(3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯甲酸、EDC-HCl、DMAP (1.0當量)、DCM，室溫；(g) 2 N NaOH、MeOH，室溫；(h)(1) NH₂OTHP、EDC-HCl、DMAP、DCM，室

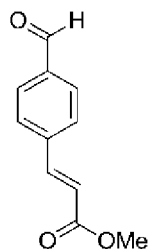
試劑及條件:(a)(1)胺基甲酸第三丁酯、TFA、 Et_3SiH 、ACN，室溫；
 (2) TFA，室溫；(b)對甲醯基苯甲酸甲酯或3-甲醯基苯甲酸甲酯或4-(胺基
 甲基)苯甲酸甲酯、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、AcOH，室溫；(c) 3-(甲氧羰基)苯甲酸
 或EDC-HCl、DMAP、DCM，室溫；(d) 4-(溴甲基)苯甲酸乙酯、 K_2CO_3 、
 丙酮，回流；(e)三苯-(4-甲氧羰基苯甲基)氯化磷、*t*-BuOK、DCM，0°C 至
 室溫；(f) 4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、DPEphos、 K_3PO_4 、甲苯，
 100°C；(g) Pd/C、 H_2 、MeOH，室溫；(h) 1 N NaOH、MeOH，室溫；(i)
 NH_2OH 、NaOH、MeOH，室溫；(j)(1) $\text{NH}_2\text{-OTHP}$ 、EDC-HCl、DMAP、
 DCM，室溫；(2) 1 N HCl、MeOH，室溫。

用於製備例示性化合物之方法以及如此製備之化合物之分析資料闡
 述於以下實例1-35中。

用於測試此等化合物之程序亦描述於以下實例36-43中。實例36中，
 針對HDAC1、3、4、5、6、7、8、9及Sirt1測試例示性化合物。值得注意的是，
 存在十八種人類HDAC。其中十一種(表示為HDAC1-11)係依賴鋅
 的。其中七種(表示為Sirt1-7)係依賴NAD⁺的。

實例1

(*E*)-3-(4-甲醯基苯基)丙烯酸甲酯

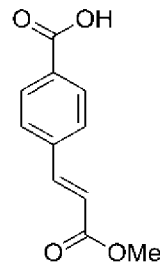


化合物1

在室溫下將(三苯基膦烯)乙酸甲酯(13.09 g，38.37 mmol)添加至對苯
 二甲醛(5 g，36.54 mmol)於四氫呋喃(THF)中之溶液中。在室溫下攪拌溶

液4小時。將所得溶液用水洗滌三次且收集有機層。經由用乙酸乙酯及己烷溶離之層析來純化殘餘物以得到固體(6.17 g , 89%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.74 (s, 3H, OCH₃), 6.81 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, CH=CH), 7.73 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, CH=CH), 7.90-7.97 (m, 4H, ArH), 10.02 (brs, 1H, CHO)。

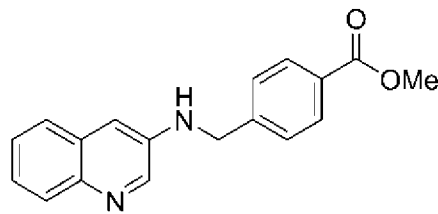
(*E*)-4-(3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯甲酸



化合物2

將胺磺酸(4.64 g , 2.88 mmol)於水中(80 mL)之溶液添加至(*E*)-3-(4-甲醯基苯基)丙烯酸甲酯(6 g , 31.55 mmol)於丙酮(160 mL)中之溶液中。將所得溶液冷卻至0℃且隨後緩慢添加亞氯酸鈉(0.26 g , 2.31 mmol)。30分鐘後，蒸發溶液以得到固體。用水洗滌粗固體以得到產物(6.1 g , 93%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.73 (s, 3H, OCH₃), 6.75 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, CH=CH), 7.71 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, CH=CH), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.93-7.96 (m, 2H, ArH), 13.10 (brs, 1H, COOH)。

4-((喹啉-3-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯

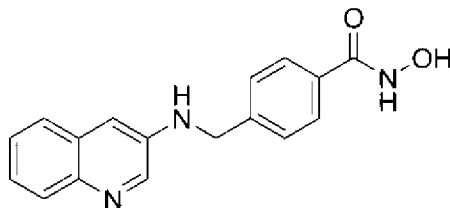


化合物3

標題化合物係根據程序A之方法A自3-胺基喹啉(0.63 g , 4.25 mmol)

獲得(1.2 g , 89%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.48 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 6.94 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, ArH), 6.98-7.03 (m, 1H, NH), 7.27-7.38 (m, 2H, ArH), 7.53-7.57 (m, 3H, ArH), 7.74-7.78 (m, 1H, ArH), 7.90-7.95 (m, 2H, ArH), 8.55 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, ArH)。

N-羥基-4-((喹啉-3-基胺基)甲基)苯甲醯胺

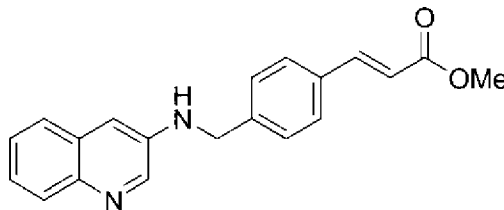


化合物4

標題化合物係根據程序C自如此製備之苯甲酸酯(0.6 g , 2.05 mmol) 獲得(0.56 g , 93%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.43 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 6.93-6.98 (m, 2H, ArH), 7.27-7.38 (m, 2H, ArH), 7.67 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.54-7.58 (m, 1H, ArH), 7.69-7.78 (m, 3H, ArH), 8.54 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, ArH)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之 HRMS-ESI 計算值 294.1209 , 實驗值 293.1164 。

實例2

(*E*)-3-(4-((喹啉-3-基胺基)甲基)苯基)丙烯酸甲酯

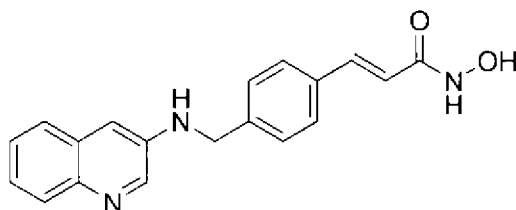


化合物5

標題化合物係根據程序A之方法A自3-胺基喹啉(0.63 g , 4.25 mmol) 獲得(1.2 g , 89%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 6.59 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.93-6.97

(m, 2H, ArH, NH), 7.27-7.38 (m, 2H, ArH), 7.45 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.54-7.58 (m, 1H, ArH), 7.60-7.70 (m, 3H, ArH), 7.74-7.78 (m, 1H, ArH), 8.54 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, ArH)。

(*E*)-*N*-羥基-3-(4-((喹啉-3-基胺基)甲基)苯基)丙烯酸醯胺

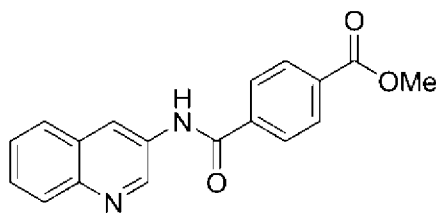


化合物6

標題化合物係根據程序C自如此製備之丙烯酸酯(0.7 g, 2.2 mmol)獲得(0.61 g, 87%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 4.40 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 6.42 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.91-6.97 (m, 2H, ArH, NH), 7.27-7.46 (m, 5H, ArH), 7.51-7.58 (m, 3H, ArH), 7.76 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 8.54 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, ArH), 9.01 (s, 1H, NH), 10.73 (s, 1H, OH)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之HRMS-ESI計算值320.1365, 實驗值319.1321。

實例3

4-(喹啉-3-基胺甲醯基)苯甲酸甲酯

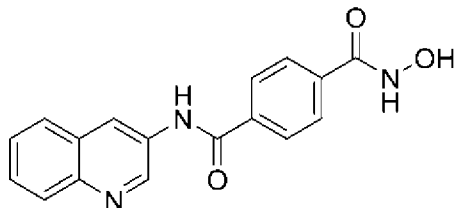


化合物7

標題化合物係根據程序B之方法B自3-胺基喹啉(0.3 g, 2.04 mmol)及4-二甲胺基吡啶(50 mg, 0.41 mmol)獲得(0.5 g, 80%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.90 (s, 3H, OCH_3), 7.56-7.62 (m, 1H, ArH), 7.64-7.71 (m, 1H, ArH), 7.95-8.00 (m, 2H, ArH), 8.10-8.18 (m, 4H, ArH), 8.85 (d, 1H, J

= 2.1 Hz, ArH), 9.14 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 10.89 (s, 1H, NH)。

N'-羥基-*N'*-(喹啉-3-基)對苯二甲醯胺

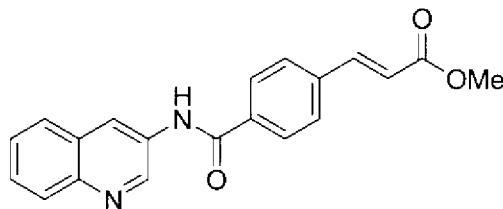


化合物8

標題化合物係根據程序C自如此製備之苯甲酸酯(0.6 g, 1.96 mmol)獲得(0.55 g, 91%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.56-7.70 (m, 2H, ArH), 7.91-8.00 (m, 4H, ArH), 8.96 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.85 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, ArH), 9.14 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 9.18 (s, 1H, NH), 10.79 (s, 1H, NH), 11.41 (s, 1H, OH)。

實例4

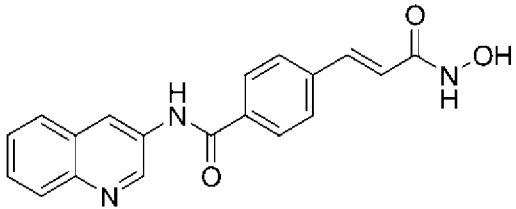
(*E*)-3-(4-(喹啉-3-基胺甲醯基)苯基)丙烯酸甲酯



化合物9

標題化合物係根據程序B之方法B自3-胺基喹啉(0.6 g, 4.08 mmol)及4-二甲胺基吡啶(100 mg, 0.82 mmol)獲得(0.81 g, 59%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.75 (s, 3H, OCH_3), 6.81 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.56-7.62 (m, 1H, ArH), 7.64-7.70 (m, 1H, ArH), 7.75 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.91-8.00 (m, 4H, ArH), 8.07 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.85 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 9.14 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 10.75 (s, 1H, NH)。

(*E*)-4-(3-(羥胺基)-3-側氧基丙-1-烯基)-*N*-(喹啉-3-基)苯甲醯胺

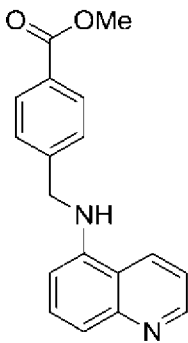


化合物10

標題化合物係根據程序C自如此製備之丙烯酸酯(0.6 g , 1.81 mmol) 獲得(0.56 g , 93%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.60 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, CH=CH), 7.51-7.70 (m, 3H, Ar*H*), 7.75 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 7.94-7.99 (m, 2H, Ar*H*), 8.07 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar*H*), 8.85 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, Ar*H*), 9.11-9.15 (m, 3H, Ar*H*), 10.73 (s, 1H, NH), 10.85 (s, 1H, OH) 。 C₁₉H₁₅N₃O₃ [M + H]⁺之HRMS-ESI計算值334.1175 , 實驗值333.1113 。

實例5

4-((喹啉-5-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯

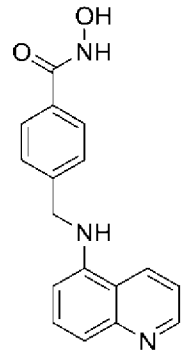


化合物11

標題化合物係根據程序A之方法A自5-胺基喹啉(0.63 g , 4.25 mmol) 獲得(1.15 g , 93%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.58 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, CH₂), 6.34 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar*H*), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, Ar*H*), 7.28 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, NH), 7.34-7.40 (m, 1H, Ar*H*), 7.43 (dd, 1H, *J* = 1.2, 8.4 Hz, Ar*H*), 7.53 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 7.91 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar*H*), 8.69 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 8.80 (dd, 1H, *J* = 1.5,

4.2 Hz, ArH)。

N-羥基-4-((喹啉-5-基胺基)甲基)苯甲醯胺

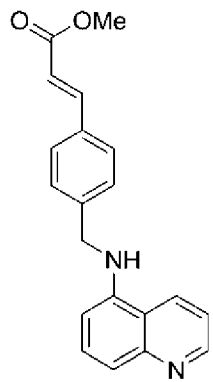


化合物12

標題化合物係根據程序C自如此製備之苯甲酸酯(1.12 g，3.83 mmol)獲得(1.02 g，91%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.54 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz, CH₂), 6.37 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, ArH), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.24 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, NH), 7.34-7.48 (m, 4H, ArH), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 8.69 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 8.80 (dd, 1H, *J* = 1.5, 4.2 Hz, ArH), 9.00 (s, 1H, NH), 11.14 (s, 1H, OH)。

實例6

(*E*)-3-(4-((喹啉-5-基胺基)甲基)苯基)丙烯酸甲酯

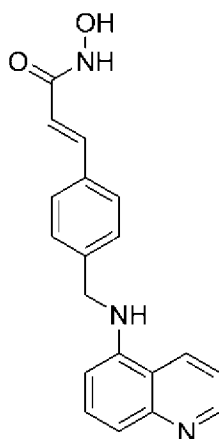


化合物13

標題化合物係根據程序A之方法A自5-胺基喹啉(0.55 g，3.7 mmol)獲得(0.95 g，81%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.70 (s, 3H, OCH₃),

4.52 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 6.38 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 6.57 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.18 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.23 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, NH), 7.34-7.45 (m, 4H, ArH), 7.59-7.67 (m, 3H, ArH), 8.69 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.80 (d, 1H, $J = 1.5, 4.2$ Hz, ArH)。

(*E*)-*N*-羥基-3-(4-((喹啉-5-基胺基)甲基)苯基)丙烯酸醯胺

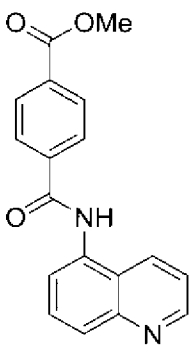


化合物14

標題化合物係根據程序C自如此製備之丙烯酸酯(0.86 g, 2.7 mmol)獲得(0.83 g, 96%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.51 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 6.36-6.43 (m, 2H, ArH), 7.15-7.24 (m, 2H, ArH), 7.37-7.45 (m, 5H, ArH), 7.50 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 8.69 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.78-8.81 (m, 1H, ArH), 9.01 (s, 1H, NH), 10.72 (s, 1H, OH)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之HRMS-ESI計算值320.1375, 實驗值319.1321。

實例7

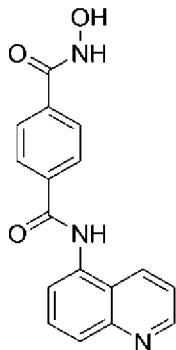
4-(喹啉-5-基胺甲醯基)苯甲酸甲酯



化合物15

標題化合物係根據程序B之方法A自5-胺基喹啉(4 g , 27.8 mmol)獲得(0.75 g , 9%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.56 (dd, 1H, *J* = 1.2, 8.4 Hz, Ar*H*), 7.70-7.73 (m, 1H, Ar*H*), 7.77-7.83 (m, 1H, Ar*H*), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 8.13 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar*H*), 8.21 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar*H*), 8.41 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, Ar*H*), 8.92-8.95 (m, 1H, Ar*H*), 10.73 (s, 1H, NH)。

*N*₁-羥基-*N*₄-(喹啉-5-基)對苯二甲醯胺



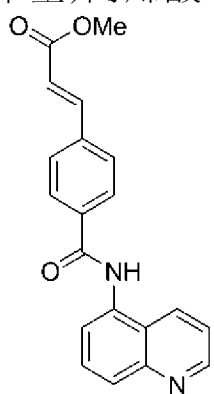
化合物16

標題化合物係根據程序C自如此製備之苯甲酸酯(0.6 g , 1.96 mmol)獲得(0.56 g , 93%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.55 (dd, 1H, *J* = 4.2 Hz, Ar*H*), 7.70-7.73 (m, 1H, Ar*H*), 7.77-7.83 (m, 1H, Ar*H*), 7.90-7.98 (m, 3H, Ar*H*), 8.14 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar*H*), 8.41 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 8.93 (dd, 1H, *J* = 1.5, 4.2 Hz, NH), 9.17 (s, 1H, NH), 10.64 (s, 1H, NH), 11.41 (s, 1H, OH)。
C₁₇H₁₃N₃O₃ [M + H]⁺之HRMS-ESI計算值308.1004，實驗值

307.0957 。

實例8

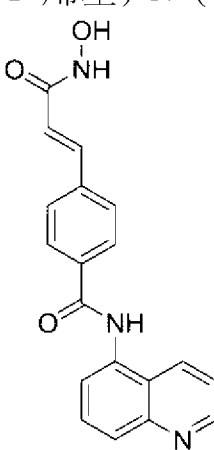
(E)-3-(4-(喹啉-5-基胺甲醯基)苯基)丙烯酸甲酯



化合物17

標題化合物係根據程序B之方法B自5-胺基喹啉(0.6 g , 4.1 mmol)獲得 (1.02 g , 68%) 。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.75 (s, 3H, OCH₃), 6.81 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, CH=CH), 7.55 (dd, 1H, *J* = 1.2, 8.4 Hz, Ar*H*), 7.70-7.83 (m, 3H, Ar*H*), 7.90-7.98 (m, 3H, Ar*H*), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar*H*), 8.40 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, Ar*H*), 8.93 (d, 1H, *J* = 1.5, 3.9 Hz, Ar*H*), 10.60 (s, 1H, NH) 。

(E)-4-(3-(經胺基)-3-側氧基丙-1-烯基)-N-(喹啉-5-基)苯甲醯胺



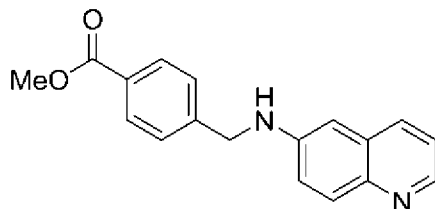
化合物18

標題化合物係根據程序C自如此製備之丙烯酸酯(0.6 g , 1.81 mmol)

獲得(0.54 g, 90%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6.61 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, CH=CH), 7.52-7.58 (m, 2H, ArH), 7.69-7.83 (m, 4H, ArH), 7.96 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 8.11 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.39 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 8.93 (dd, 1H, $J = 1.5, 4.2$ Hz, ArH), 9.12 (s, 1H, NH), 10.58 (s, 1H, NH), 10.85 (s, 1H, OH)。C₁₉H₁₅N₃O₃ [M + H]⁺之HRMS-ESI計算值334.1175, 實驗值333.1113。

實例9

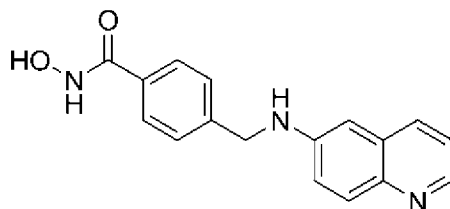
4-((喹啉-6-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯



化合物19

標題化合物係根據程序A之方法A自6-胺基喹啉(0.63 g, 4.25 mmol)獲得(1.05 g, 85%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.47 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH₂), 6.62 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 6.86-6.91 (m, 1H, NH), 7.22-7.30 (m, 2H, ArH), 7.54 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, ArH), 7.72 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, ArH), 7.86-7.94 (m, 1H, ArH), 8.46 (dd, 1H, $J = 1.5, 4.2$ Hz, ArH)。

N-羥基-4-((喹啉-6-基胺基)甲基)苯甲醯胺



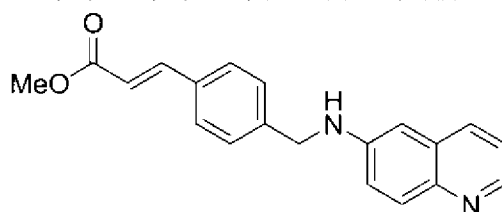
化合物20

標題化合物係根據程序C自如此製備之苯甲酸酯(0.6 g, 2.05 mmol)

獲得(0.56 g , 93%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.56 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 6.62 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 6.88 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, NH), 7.22-7.30 (m, 2H, ArH), 7.51 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.71 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, ArH), 7.88-7.92 (m, 3H, ArH), 8.46 (dd, 1H, $J = 1.5, 4.2$ Hz, ArH)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} - \text{H}]^+$ 之HRMS-ESI計算值292.1069 , 實驗值293.1164。

實例10

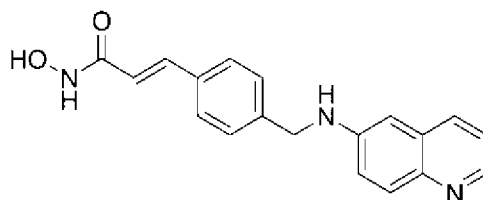
(*E*)-3-(4-((喹啉-6-基胺基)甲基)苯基)丙烯酸甲酯



化合物21

標題化合物係根據程序A之方法A自6-胺基喹啉(0.63 g , 4.25 mmol)獲得(1.11 g , 82%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 6.59 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.64 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 6.83 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, NH), 7.22-7.29 (m, 2H, ArH), 7.44 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.60-7.73 (m, 4H, ArH), 7.89 (dd, 1H, $J = 0.9, 8.4$ Hz, ArH), 8.46 (dd, 1H, $J = 1.5, 4.2$ Hz, ArH)。

(*E*)-*N*-羥基-3-(4-((喹啉-6-基胺基)甲基)苯基)丙烯酸醯胺



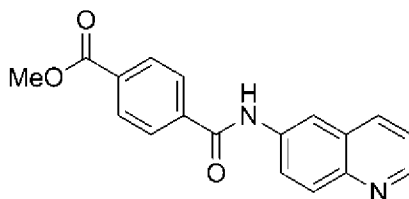
化合物22

標題化合物係根據程序C自如此製備之丙烯酸酯(0.6 g , 1.88 mmol)獲得(0.55 g , 92%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.40 (d, 2H, $J = 5.7$

Hz, CH_2), 6.48 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, $CH=CH$), 6.64 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 6.82 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, NH), 7.22-7.28 (m, 2H, ArH), 7.43 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.54 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, $CH=CH$), 7.60-7.72 (m, 3H, ArH), 7.89 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 8.45 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, ArH)。 $C_{19}H_{17}N_3O_2$ [$M + H$] $^+$ 之HRMS-ESI計算值320.1409，實驗值319.1321。

實例11

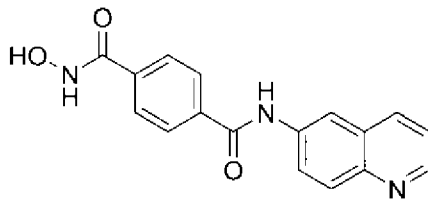
4-(喹啉-6-基胺甲醯基)苯甲酸甲酯



化合物23

標題化合物係根據程序B之方法A自6-胺基喹啉(2 g，13.6 mmol)獲得(1.2 g，29%)。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 3.89 (s, 3H, OCH_3), 7.50 (dd, 1H, $J = 4.2$ Hz, ArH), 8.02-8.04 (m, 2H, ArH), 8.09-8.13 (m, 4H, ArH), 8.34 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.1$ Hz, ArH), 8.53-8.55 (m, 1H, ArH), 8.81 (dd, 1H, $J = 1.8, 4.2$ Hz, ArH), 10.78 (s, 1H, NH)。

N^1 -羥基- N^4 -(喹啉-6-基)對苯二甲醯胺



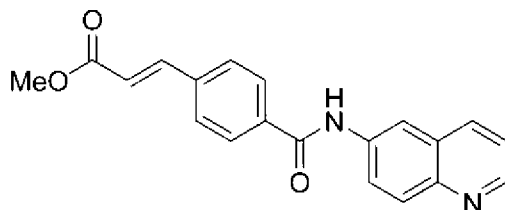
化合物24

標題化合物係根據程序C自如此製備之苯甲酸酯(0.6 g，1.96 mmol)獲得(0.12 g，20%)。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.49 (dd, 1H, $J = 4.2$ Hz, ArH), 7.91 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.98-8.09 (m, 4H, ArH), 8.33 (d,

1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 8.55 (s, 1H, ArH), 8.81 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, ArH), 9.19 (s, 1H, NH), 10.67 (s, 1H, NH), 11.42 (s, 1H, OH) 。 $C_{17}H_{13}N_3O_3$ [M + H]⁺ 之HRMS-ESI計算值308.1005，實驗值307.0957。

實例12

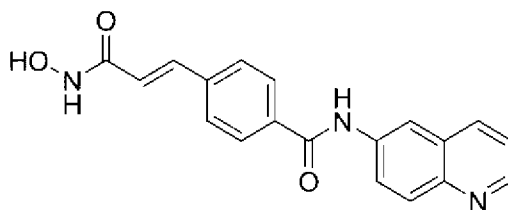
(E)-3-(4-(喹啉-6-基胺甲醯基)苯基)丙烯酸甲酯



化合物25

標題化合物係根據程序B之方法B自6-胺基喹啉(0.6 g，4.08 mmol)獲得(0.7 g，52%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.75 (s, 3H, OCH₃), 6.80 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, CH=CH), 7.50 (dd, 1H, $J = 4.2$ Hz, ArH), 7.74 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, CH=CH), 7.91 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 7.98-8.07 (m, 4H, ArH), 8.32 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.4$ Hz, ArH), 8.54 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, ArH), 8.80 (dd, 1H, $J = 1.5, 4.2$ Hz, ArH), 10.62 (s, 1H, NH)。

(E)-4-(3-(羥胺基)-3-側氧基丙-1-烯基)-N-(喹啉-6-基)苯甲醯胺



化合物26

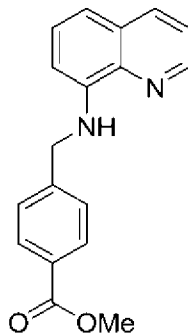
標題化合物係根據程序C自如此製備之丙烯酸酯(0.5 g，1.51 mmol)獲得(0.46 g，91%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.60 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, CH=CH), 7.47-7.56 (m, 2H, ArH), 7.74 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.98-8.07 (m, 4H, ArH), 8.32 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.4$ Hz, ArH), 8.53 (d, 1H,

$J = 1.8 \text{ Hz}$, ArH), 8.80 (dd, 1H, $J = 1.5, 4.2 \text{ Hz}$, ArH), 10.61 (s, 1H, NH)。

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之HRMS-ESI計算值334.1162，實驗值333.1113。

實例13

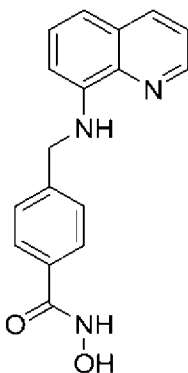
4-((喹啉-8-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯



化合物27

標題化合物係根據程序A之方法A自8-胺基喹啉(0.63 g，4.25 mmol)獲得(1.12 g，90%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.62 (d, 2H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, CH_2), 6.46-6.50 (m, 1H, ArH), 7.04 (dd, 1H, $J = 0.9, 8.1 \text{ Hz}$, ArH), 7.21-7.32 (m, 2H, ArH , NH), 7.47-7.53 (m, 3H, ArH), 7.89 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, ArH), 8.17-8.21 (m, 1H, ArH), 8.76 (dd, 1H, $J = 1.8, 4.2 \text{ Hz}$, ArH)。

N-羥基-4-((喹啉-8-基胺基)甲基)苯甲醯胺



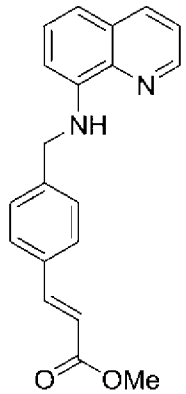
化合物28

標題化合物係根據程序C自如此製備之苯甲酸酯(1.12 g，3.83 mmol)

獲得(1.03 g , 92%) 。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.57 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 6.51 (dd, 1H, *J* = 1.2, 7.8 Hz, Ar*H*), 7.04 (dd, 1H, *J* = 1.2, 8.4 Hz, NH), 7.21-7.28 (m, 2H, Ar*H*), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 7.50 (dd, 1H, *J* = 4.2, 8.4 Hz, Ar*H*), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 8.20 (dd, 1H, *J* = 1.8, 8.4 Hz, Ar*H*), 8.76 (dd, 1H, *J* = 1.8, 4.2 Hz, Ar*H*), 8.96 (brs, 1H, NH), 11.11 (brs, 1H, OH) 。 C₁₇H₁₅N₃O₂ [M + H]⁺之HRMS-ESI計算值294.1217 , 實驗值293.1164 。

實例14

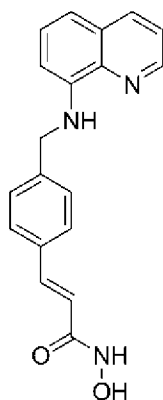
(*E*)-3-(4-((喹啉-8-基胺基)甲基)苯基)丙烯酸甲酯



化合物29

標題化合物係根據程序A之方法A自8-胺基喹啉(0.7 g , 4.76 mmol)獲得(1.36 g , 90%) 。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.53 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz, CH₂), 6.38 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar*H*), 6.58 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, CH=CH), 7.17-7.25 (m, 2H, NH, Ar*H*), 7.35-7.43 (m, 4H, Ar*H*), 7.44-7.67 (m, 3H, Ar*H*), 8.70 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, Ar*H*), 8.79-8.81 (m, 1H, Ar*H*) 。

(*E*)-*N*-羥基-3-(4-((喹啉-8-基胺基)甲基)苯基)丙烯酸甲酯

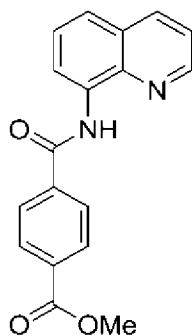


化合物30

標題化合物係根據程序C自如此製備之丙烯酸酯(1.36 g, 4.47 mmol)獲得(1.26 g, 88%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 4.55 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, CH_2), 6.40 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.53 (dd, 1H, $J = 0.9, 7.5$ Hz, ArH), 7.02-7.06 (m, 1H, ArH), 7.19-7.29 (m, 2H, ArH), 7.38-7.53 (m, 6H, ArH), 8.20 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.4$ Hz, ArH), 8.76 (dd, 1H, $J = 1.5, 4.2$ Hz, ArH), 8.99 (brs, 1H, NH), 10.72 (brs, 1H, OH)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之 HRMS-ESI計算值320.1382, 實驗值319.1321。

實例15

4-(喹啉-8-基胺甲醯基)苯甲酸甲酯

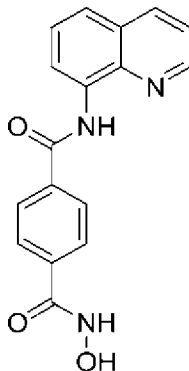


化合物31

標題化合物係根據程序A之方法A自8-胺基喹啉(2 g, 13.6 mmol)獲得(3.6 g, 86%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.90 (s, 3H, OCH_3), 7.61-7.69 (m, 2H, ArH), 7.73-7.77 (m, 1H, ArH), 8.14 (s, 4H, ArH), 8.44

(dd, 1H, $J = 1.5, 8.4$ Hz, ArH), 8.70 (dd, 1H, $J = 1.5, 7.5$ Hz, ArH), 8.96 (dd, 1H, $J = 1.8, 4.2$ Hz, ArH), 10.70 (s, 1H, NH)。

N' -羥基- N^4 -(喹啉-8-基)對苯二甲醯胺

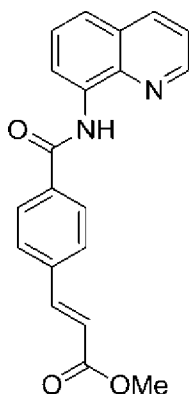


化合物32

標題化合物係根據程序C自如此製備之苯甲酸酯(0.6 g, 1.96 mmol)獲得(0.53 g, 88%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.61-7.77 (m, 3H, ArH), 7.95-8.16 (m, 4H, ArH), 8.45 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.69-8.75 (m, 1H, ArH), 8.97 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, ArH), 10.68 (s, 1H, NH)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ [M + H] $^+$ 之HRMS-ESI計算值308.1016, 實驗值307.0957。

實例16

(*E*)-3-(4-(喹啉-8-基胺甲醯基)苯基)丙烯酸甲酯

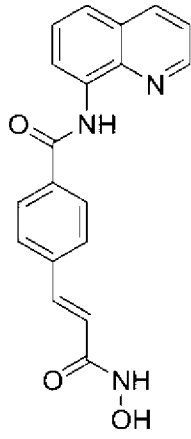


化合物33

標題化合物係根據程序B之方法B自8-胺基喹啉(0.7 g, 4.76 mmol)獲得(0.75 g, 47%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.55

(d, 1H, $J = 16.0$ Hz, CH=CH), 6.50 (dd, 1H, $J = 4.0, 8.5$ Hz,), 7.56-7.63 (m, 2H, ArH), 7.70 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.76 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, CH=CH), 8.11 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH=CH), 8.20 (dd, 1H, $J = 1.0, 8.0$ Hz, ArH), 8.86 (dd, 1H, $J = 1.5, 4$ Hz, ArH), 8.93 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 10.78 (s, 1H, NH)。

(*E*)-4-(3-(羥胺基)-3-側氧基丙-1-烯基)-*N*-(喹啉-8-基)苯甲醯胺

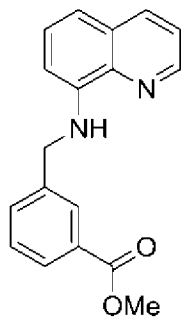


化合物34

標題化合物係根據程序C自如此製備之丙烯酸酯(0.6 g , 1.8 mmol)獲得(0.53 g , 89%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6.60 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, CH=CH), 7.55 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, CH=CH), 7.63-7.81 (m, 5H, ArH), 8.06 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.45-8.48 (m, 1H, ArH), 8.71-8.74 (m, 1H, ArH), 8.97-8.99 (m, 1H, ArH), 9.12 (brs, 1H, NH), 10.68 (s, 1H, NH), 10.87 (brs, 1H, OH)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ [M + H] $^+$ 之HRMS-ESI計算值334.1180 , 實驗值333.1113。

實例17

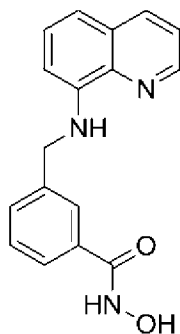
3-((喹啉-8-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯



化合物35

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.60 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH_2), 6.49-6.53 (m, 1H, ArH), 7.03 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.1$ Hz, ArH), 7.25 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.28-7.34 (m, 1H, NH), 7.43-7.53 (m, 2H, ArH), 7.66-7.70 (m, 1H, ArH), 7.79-7.83 (m, 1H, ArH), 8.00-8.12 (m, 1H, ArH), 8.18-8.22 (m, 1H, ArH), 8.77 (dd, 1H, $J = 1.8, 4.2$ Hz, ArH)。

N-羥基-3-((喹啉-8-基胺基)甲基)苯甲醯胺

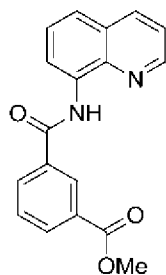


化合物36

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.57 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH_2), 6.54 (d, 1H, $J = 7.2, 8.1$ Hz, ArH), 7.04 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.19-7.29 (m, 2H, ArH), 7.34-7.40 (m, 1H, NH), 7.47-7.60 (m, 3H, ArH), 7.82 (s, 1H, ArH), 8.17-8.22 (m, 1H, ArH), 8.75-8.77 (m, 1H, ArH), 8.99 (s, 1H, NH), 11.19 (s, 1H, OH)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之HRMS-ESI計算值294.1209，實驗值293.1164。

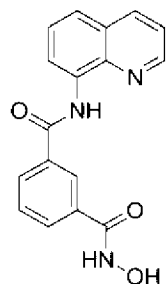
實例18

3-(喹啉-8-基胺甲醯基)苯甲酸甲酯



化合物37

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.92 (s, 3H, OCH_3), 7.62-7.69 (m, 2H, ArH), 7.74-7.79 (m, 2H, ArH), 8.18-8.22 (m, 1H, ArH), 8.28-8.31 (m, 1H, ArH), 8.43-8.47 (m, 1H, ArH), 8.54-8.56 (m, 1H, ArH), 8.69 (dd, 1H, $J = 1.2, 7.5$ Hz, ArH), 8.97 (dd, 1H, $J = 1.5, 4.2$ Hz, ArH), 10.72 (s, 1H, NH)。

 N^1 -羥基- N^3 -(喹啉-8-基)間苯二甲醯胺

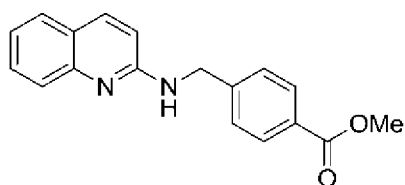
化合物38

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.63-7.78 (m, 4H, ArH), 8.01 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 8.17 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 8.41 (s, 1H, ArH), 8.44-8.48 (m, 1H, ArH), 8.70-8.74 (m, 1H, ArH), 8.98 (dd, 1H, $J = 1.5, 4.2$ Hz, ArH), 9.20 (s, 1H, NH), 10.68 (s, 1H, NH), 11.46 (s, 1H, OH)。

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之HRMS-ESI計算值308.1008，實驗值307.0957。

實例19

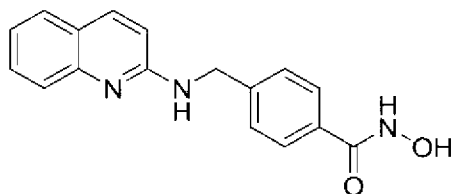
4-((喹啉-2-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯



化合物39

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.72 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 6.84 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, ArH), 7.10-7.17 (m, 1H, ArH), 7.40-7.48 (m, 2H, ArH, NH), 7.52 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.59-7.64 (m, 2H, ArH), 7.85-7.93 (m, 3H, ArH)。

N-羥基-4-((喹啉-2-基胺基)甲基)苯甲醯胺

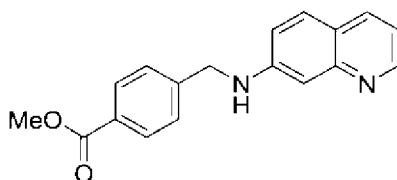


化合物40

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.67 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 6.83 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, ArH), 7.10-7.17 (m, 1H, ArH), 7.42-7.46 (m, 4H, ArH, NH), 7.54-7.62 (m, 2H, ArH), 7.69 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.87 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, ArH), 8.98 (s, 1H, NH), 11.14 (s, 1H, OH)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 之HRMS-ESI計算值294.1208，實驗值293.1164。

實例20

4-((喹啉-7-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯

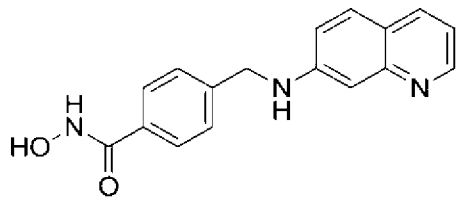


化合物41

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.50 (d, 2H, J

= 6.0 Hz, CH_2), 6.68 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.02-7.13 (m, 3H, ArH, NH), 7.54 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.63 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, ArH), 7.93 (dt, 2H, $J = 1.8, 8.4$ Hz, ArH), 7.98-8.02 (m, 1H, ArH), 8.55 (dd, 1H, $J = 1.8, 4.2$ Hz, ArH)。

N-羥基-4-((喹啉-7-基胺基)甲基)苯甲醯胺

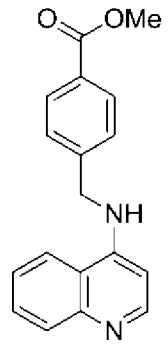


化合物42

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.45 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 6.70 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, ArH), 6.99-7.14 (m, 3H, ArH, NH), 7.47 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.62 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 7.71 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.00 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.0$ Hz, ArH), 8.54-8.57 (m, 1H, ArH), 9.02 (s, 1H, NH), 11.15 (s, 1H, OH)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之HRMS-ESI計算值294.1222，實驗值293.1164。

實例21

4-((喹啉-4-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯



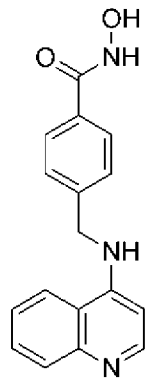
化合物43

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.63 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 6.27 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, ArH), 7.43-7.53 (m, 3H, ArH),

第 36 頁(發明說明書)

7.59-7.65 (m, 1H, ArH), 7.77-7.81 (m, 1H, ArH), 7.89-7.93 (m, 2H, ArH), 7.97 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, NH), 8.27-8.31 (m, 2H, ArH)。

N-羥基-4-((喹啉-4-基胺基)甲基)苯甲醯胺

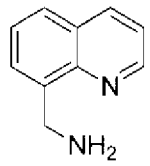


化合物44

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.59 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz, CH_2), 6.29 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, ArH), 7.42-7.48 (m, 3H, ArH), 7.59-7.65 (m, 1H, ArH), 7.69 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.78 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.95 (s, 1H, NH), 8.29 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, ArH)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之HRMS-ESI計算值294.1243，實驗值294.1209。

實例22

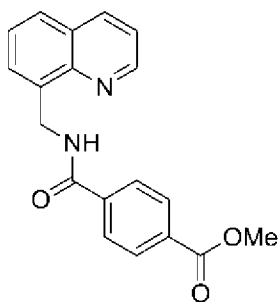
喹啉-8-基甲胺



化合物45

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.55 (brs, 2H, NH_2), 4.29 (s, 2H, CH_2), 7.21-7.36 (m, 2H, ArH), 7.47-7.58 (m, 2H, ArH), 7.98 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 8.77 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, ArH)。

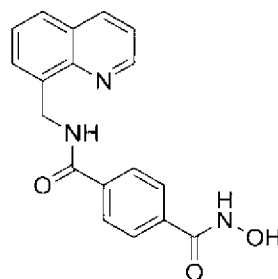
4-((喹啉-8-基甲基)胺甲醯基)苯甲酸甲酯



化合物46

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.88 (s, 3H, OCH_3), 5.15 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 7.54-7.61 (m, 2H, ArH), 7.63-7.67 (m, 1H, ArH), 7.87-7.91 (m, 1H, ArH), 8.03-8.10 (m, 4H, ArH), 8.39 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.4$ Hz, ArH), 8.97 (dd, 1H, $J = 1.8, 4.2$ Hz, ArH), 9.23-9.28 (m, 1H, NH)。

N^1 -羥基- N^4 -(喹啉-8-基甲基)對苯二甲醯胺

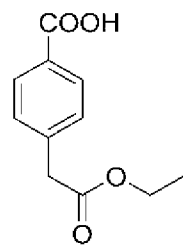


化合物47

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 5.15 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 7.54-7.66 (m, 3H, ArH), 7.83-7.90 (m, 3H, ArH), 8.01 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.39 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.4$ Hz, ArH), 8.97 (dd, 1H, $J = 1.8, 4.2$ Hz, ArH), 9.13-9.20 (m, 2H, NH), 11.35 (s, 1H, OH)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之HRMS-ESI計算值322.1192，實驗值322.1170。

實例23

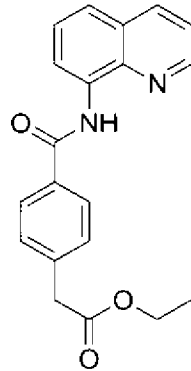
4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯甲酸



化合物48

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 3.69 (s, 2H, CH₂), 4.17 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 8.08 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, ArH)。

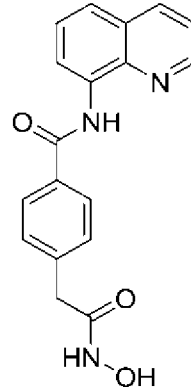
2-(4-(喹啉-8-基胺甲醯基)苯基)乙酸乙酯



化合物49

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.24-2.30 (m, 3H, CH₃), 3.71 (s, 2H, CH₂), 4.14-4.22 (m, 2H, CH₂), 7.44-7.49 (m, 3H, ArH), 7.51-7.62 (m, 2H, ArH), 8.02-8.07 (m, 2H, ArH), 8.15-8.20 (m, 1H, ArH), 8.84 (dd, 1H, *J* = 1.8, 4.2 Hz, ArH), 8.90-8.94 (m, 1H, ArH), 10.72 (s, 1H, NH)。

4-(2-(羥胺基)-2-側氧基乙基)-N-(喹啉-8-基)苯甲醯胺

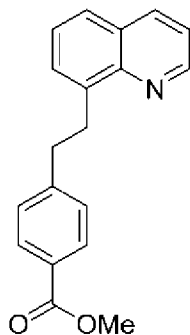


化合物50

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.41 (s, 2H, CH_2), 7.49 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.62-7.75 (m, 3H, ArH), 7.97 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.45 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.4$ Hz, ArH), 8.72 (dd, 1H, $J = 1.2, 7.5$ Hz, ArH), 8.89 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, NH), 8.97 (dd, 1H, $J = 1.5, 4.2$ Hz, ArH), 10.62 (s, 1H, NH), 10.72 (s, 1H, NH)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之HRMS-ESI計算值322.1192，實驗值322.1163。

實例24

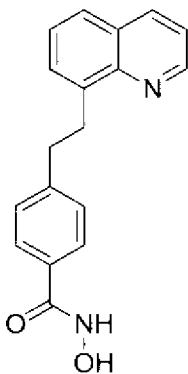
4-(2-(喹啉-8-基)乙基)苯甲酸甲酯



化合物51

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.16-3.22 (m, 2H, CH_2), 3.58-3.64 (m, 2H, CH_2), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 7.29 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.38-7.44 (m, 3H, ArH), 7.66-7.72 (m, 1H, ArH), 7.94-8.00 (m, 2H, ArH), 8.15 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.4$ Hz, ArH), 8.97 (dd, 1H, $J = 1.8, 4.2$ Hz, ArH)。

N-羥基-4-(2-(喹啉-8-基)乙基)苯甲醯胺

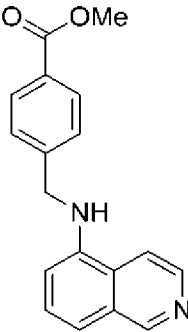


化合物52

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.03-3.09 (m, 2H, CH₂), 3.47-3.53 (m, 2H, CH₂), 7.30 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, Ar*H*), 7.45-7.58 (m, 3H, Ar*H*), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 7.81(dd, 1H, *J* = 1.5, 8.1 Hz, Ar*H*), 8.31-8.35 (m, 1H, Ar*H*), 8.95 (dd, 1H, *J* = 1.8, 4.2 Hz, Ar*H*), 8.98 (s, 1H, NH), 11.15 (s, 1H, OH) 。 C₁₈H₁₆N₂O₂ [M + H]⁺之HRMS-ESI計算值293.1290，實驗值293.1262。

實例25

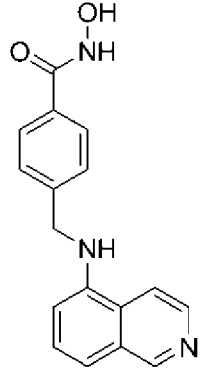
4-((異喹啉-5-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯



化合物53

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.59 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz, CH₂), 6.48-6.51 (m, 1H, Ar*H*), 7.21-7.34 (m, 3H, Ar*H*, NH), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 7.90 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar*H*), 8.12 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, Ar*H*), 8.44 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, Ar*H*), 9.12 (s, 1H, Ar*H*)。

N-羥基-4-((異喹啉-5-基胺基)甲基)苯甲醯胺

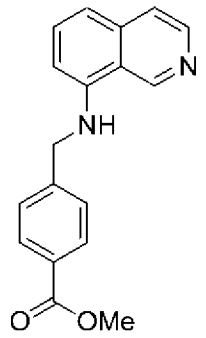


化合物54

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.55 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, CH₂), 6.51 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, Ar*H*), 7.20-7.24 (m, 2H, Ar*H*, NH), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar*H*), 7.44 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 8.11 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, Ar*H*), 8.43 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, Ar*H*), 8.97 (s, 1H, NH), 9.11 (s, 1H, Ar*H*), 11.11 (s, 1H, OH) 。 C₁₇H₁₅N₃O₂ [M + H]⁺之HRMS-ESI 計算值294.1243，實驗值294.1210。

實例26

4-((異喹啉-8-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯

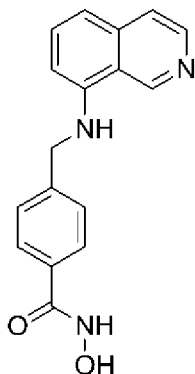


化合物55

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.35 (s, OCH₃), 4.60 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz, CH₂), 6.39 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar*H*), 7.28 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 7.36 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar*H*), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 7.58-7.66 (m, 1H,

ArH, NH), 7.89-7.92 (m, 2H, ArH), 8.40 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz, ArH), 9.64 (s, 1H, ArH)。

N-羥基-4-((異喹啉-8-基胺基)甲基)苯甲醯胺

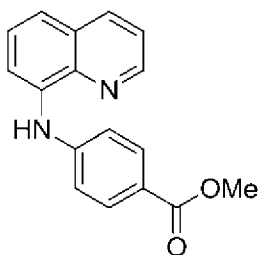


化合物56

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.56 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 6.42 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.02 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.34-7.40 (m, 1H, ArH), 7.47 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.58-7.63 (m, 2H, NH, ArH), 7.70 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 8.40 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz, ArH), 9.03 (brs, 1H, NH), 9.64 (s, 1H, ArH), 11.14 (brs, 1H, OH)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之HRMS-ESI 計算值294.1243，實驗值294.1221。

實例27

4-(喹啉-8-基胺基)苯甲酸甲酯

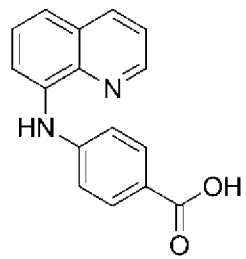


化合物57

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.79 (s, 3H, OCH_3), 7.44-7.54 (m, 4H, ArH), 7.56-7.61 (m, 1H, ArH), 7.66-7.70 (m, 1H, ArH), 7.87 (d, 2H, J

= 9.0 Hz, *ArH*), 8.32-8.36 (m, 1H, *ArH*), 8.86-8.89 (m, 1H, *ArH*), 9.12 (s, 1H, *NH*)。

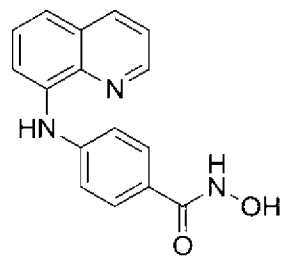
4-(喹啉-8-基胺基)苯甲酸



化合物58

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7.43-7.55 (m, 4H, *ArH*), 7.60 (dd, 1H, *J* = 1.2, 8.1 Hz, *ArH*), 7.68 (dd, 1H, *J* = 2.1, 6.9 Hz, *ArH*), 7.84-7.89 (m, 2H, *ArH*), 8.35 (dd, 1H, *J* = 1.5, 8.4 Hz, *ArH*), 8.89 (dd, 1H, *J* = 1.5, 4.2 Hz, *ArH*), 9.07 (s, 1H, *NH*), 12.45 (s, 1H, *COOH*)。

N-羥基-4-(喹啉-8-基胺基)苯甲醯胺

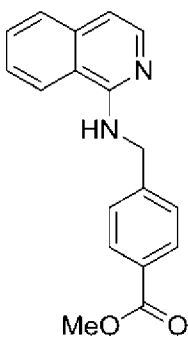


化合物59

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7.33-7.38 (m, 2H, *ArH*), 7.57-7.63 (m, 2H, *ArH*), 7.70-7.78 (m, 4H, *ArH*), 8.62 (dd, 1H, *J* = 1.5, 8.4 Hz, *ArH*), 8.97 (dd, 1H, *J* = 1.5, 4.5 Hz, *ArH*)。C₁₆H₁₃N₃O₂ [M + H]⁺之HRMS-ESI 計算值280.1086，實驗值280.1081。

實例28

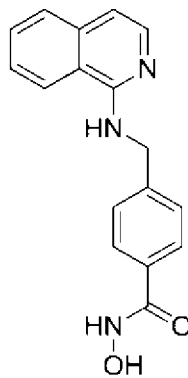
4-((異喹啉-1-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯



化合物60

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.81 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz, CH₂), 6.90 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, Ar*H*), 7.45-7.54 (m, 3H, Ar*H*), 7.60-7.66 (m, 1H, Ar*H*), 7.71 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 7.90 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, Ar*H*), 8.88 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 8.08 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, NH), 8.30 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*) 。

N-羥基-4-((異喹啉-1-基胺基)甲基)苯甲醯胺



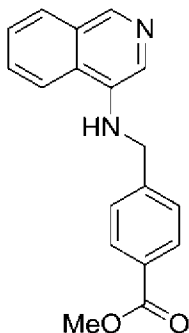
化合物61

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.77 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz, CH₂), 6.89 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, Ar*H*), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 7.48-7.54 (m, 1H, Ar*H*), 7.59-7.72 (m, 4H, Ar*H*), 7.80 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, Ar*H*), 8.04 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, NH), 8.30 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar*H*), 9.00 (s, 1H, NH), 11.12 (s, 1H, OH) 。

C₁₇H₁₅N₃O₂ [M + H]⁺之HRMS-ESI計算值294.1243，實驗值294.1208 。

實例29

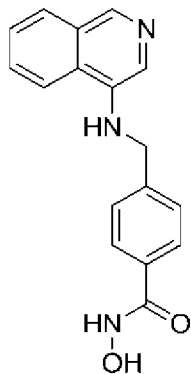
4-((異喹啉-4-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯



化合物62

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.62 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 7.13 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, NH), 7.52-7.57 (m, 3H, ArH), 7.58-7.64 (m, 1H, ArH), 7.68-7.74 (m, 1H, ArH), 7.90-7.96 (m, 3H, ArH), 8.29 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.51 (s, 1H, ArH)。

N-羥基-4-((異喹啉-4-基胺基)甲基)苯甲醯胺

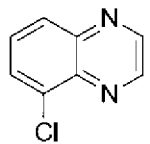


化合物63

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.58 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 7.13 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, ArH), 7.46-7.54 (m, 3H, ArH), 7.59-7.65 (m, 1H, ArH), 7.67-7.74 (m, 3H, ArH), 7.88-7.96 (m, 1H, ArH), 8.29 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.98 (s, 1H, NH), 11.13 (s, 1H, OH)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之 HRMS-ESI計算值294.1243，實驗值294.1212。

實例30

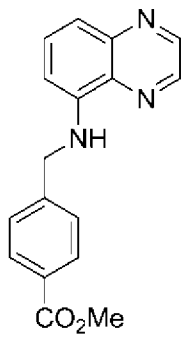
5-氯喹啉



化合物64

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.81-7.88 (m, 1H, ArH), 8.03-8.11 (m, 2H, ArH), 9.04-9.07 (m, 2H, ArH)。

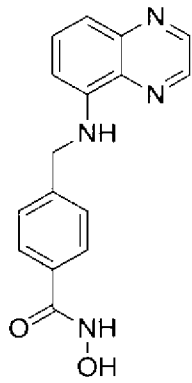
4-((喹啉-5-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯



化合物65

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.63 (d, 2H, J = 6.6 Hz, CH_2), 6.53 (dd, 1H, J = 0.9, 7.8 Hz, ArH), 7.16 (dd, 1H, J = 1.2, 8.4 Hz, ArH), 7.45-7.54 (m, 4H, NH, ArH), 7.87-7.91 (m, 2H, ArH), 8.77 (d, 1H, J = 1.8 Hz, ArH), 8.90 (d, 1H, J = 1.8 Hz, ArH)。

N-羥基-4-((喹啉-5-基胺基)甲基)苯甲醯胺

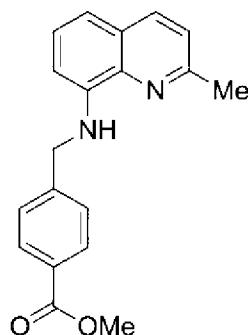


化合物66

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.59 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, CH_2), 6.56 (dd, 1H, $J = 0.6, 7.8$ Hz, ArH), 7.16 (dd, 1H, $J = 0.9, 8.4$ Hz, ArH), 7.43-7.52 (m, 4H, NH , ArH), 7.68 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.77 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, ArH), 8.89 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, ArH), 8.97 (brs, 1H, NH), 11.12 (brs, 1H, OH)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之HRMS-ESI計算值295.1195，實驗值295.1190。

實例31

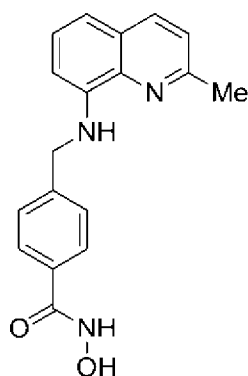
4-(((2-甲基喹啉-8-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



化合物67

固體化合物係根據通用程序A之方法A自6a (0.6 g, 3.72 mmol)獲得 (0.9 g, 79%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.71 (s, 3H, CH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 6.36 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 6.52 (dd, 1H, $J = 0.6, 7.5$ Hz,), 6.72-6.77 (m, 1H, NH), 7.01-7.05 (m, 1H, ArH), 7.20-7.28 (m, 2H, ArH), 7.50 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.94-8.03 (m, 3H, ArH)。

N-羥基-4-(((2-甲基喹啉-8-基)胺基)甲基)苯甲醯胺

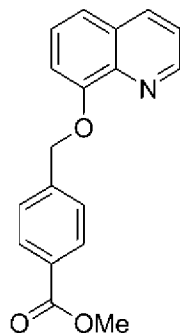


化合物68

固體化合物係根據通用程序C自67 (0.83 g, 2.71 mmol)獲得(0.76 g, 91%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.67 (s, 3H, CH_3), 4.57 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, CH_2), 6.47 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 6.97-7.05 (m, 2H, NH, ArH), 7.17 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.38 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.44 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.68 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 8.08 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.96 (brs, 1H, NH), 11.11 (brs, 1H, OH)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之 HRMS-ESI計算值308.1448, 實驗值308.1399。

實例32

4-((喹啉-8-基氧基)甲基)苯甲酸甲酯

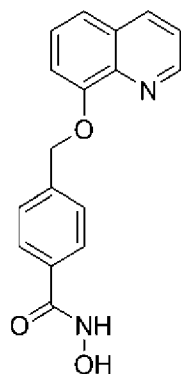


化合物70

將6b (0.6 g, 4.2 mmol)、4-(氯甲基)苯甲酸甲酯(0.87 g, 4.62 mmol)及碳酸鉀(1.16 g, 8.4 mmol)於丙酮(10 mL)中之溶液加熱回流12 h。隨後過濾混合物。收集有機層且將其經由層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到產物

(1.1 g , 89%) 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.85 (s, 3H, OCH_3), 5.42 (s, 2H, CH_2), 7.25-7.29 (m, 1H, ArH), 7.46-7.59 (m, 3H, ArH), 7.69 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.99-8.03 (m, 2H, ArH), 8.30-8.34 (m, 1H, ArH), 8.86-8.89 (m, 1H, ArH) 。

N-羥基-4-((喹啉-8-基氧基)甲基)苯甲醯胺



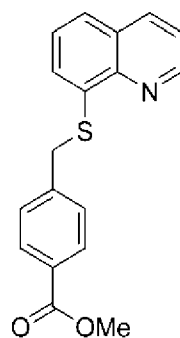
化合物71

固體化合物係根據通用程序C自70 (0.6 g , 2.05 mmol)獲得(0.54 g , 90%) 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5.37 (s, 2H, CH_2), 7.25-7.29 (m, 1H, ArH), 7.46-7.57 (m, 3H, ArH), 7.61 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.78 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 8.30-8.34 (m, 1H, ArH), 8.85-8.88 (m, 1H, ArH), 9.03 (brs, 1H, NH), 11.22 (brs, 1H, OH) 。

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之 HRMS-ESI計算值295.1083 , 實驗值295.1057 。

實例33

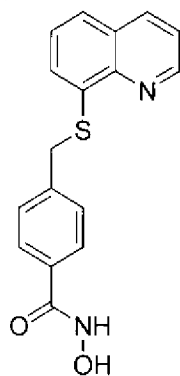
4-((喹啉-8-基硫基)甲基)苯甲酸甲酯



化合物72

將8-巰基喹啉鹽酸鹽(6c) (0.36 g, 1.74 mmol)、4-(氯甲基)苯甲酸甲酯(0.36 g, 1.92 mmol)、三乙胺(0.3 mL, 2.09 mmol)及碳酸鉀(0.49 g, 3.48 mmol)於丙酮(10 mL)中之溶液加熱回流12 h。隨後過濾混合物。收集有機層且將其經由層析(乙酸乙酯/己烷)純化以得到產物(0.48 g, 89%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.43 (s, 2H, CH₂), 7.46-7.52 (m, 1H, ArH), 7.55-7.64 (m, 4H, ArH), 7.69-7.73 (m, 1H, ArH), 7.89-7.92 (m, 2H, ArH), 8.35 (dd, 1H, *J* = 1.8, 8.4 Hz, ArH), 8.88 (dd, 1H, *J* = 1.8, 4.2 Hz, ArH)。

N-羥基-4-((喹啉-8-基硫基)甲基)苯甲醯胺

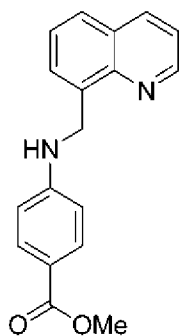


化合物73

固體化合物係根據通用程序C自72 (0.6 g, 1.86 mmol)獲得(0.53 g, 92%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.38 (s, 2H, CH₂), 7.47-7.61 (m, 5H, ArH), 7.68-7.73 (m, 3H, ArH), 8.35 (dd, 1H, *J* = 1.2, 8.4 Hz, ArH), 8.88 (dd, 1H, *J* = 1.8, 4.2 Hz, ArH), 9.00 (brs, 1H, NH), 11.17 (brs, 1H, OH)。C₁₇H₁₄N₂O₂S [M + H]⁺之HRMS-ESI計算值311.0854, 實驗值311.0848。

實例34

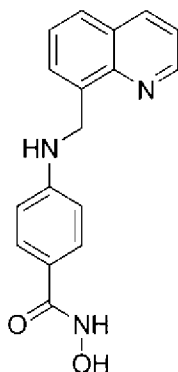
4-(喹啉-8-基甲胺基)苯甲酸甲酯



化合物76

固體化合物係根據通用程序A之方法A自6d (0.67 g, 4.28 mmol)及4-胺基苯甲酸甲酯(0.6 g, 3.89 mmol)獲得(1.03 g, 82%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.98 (s, 2H, CH_2), 6.61-6.65 (m, 2H, ArH), 7.14-7.18 (m, 1H, NH), 7.25-7.67 (m, 5H, ArH), 7.88 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 8.37-8.41 (m, 1H, ArH), 8.97-8.99 (m, 1H, ArH)。

N-羥基-4-(喹啉-8-基甲胺基)苯甲醯胺

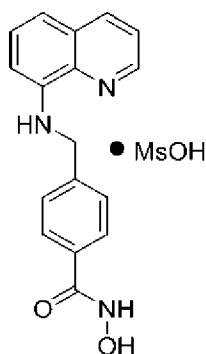


化合物75

固體化合物係根據通用程序C自76 (0.6 g, 2.05 mmol)獲得(0.52 g, 87%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 4.95 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 6.57 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 6.79-6.84 (m, 1H, NH), 7.45-7.68 (m, 5H, NH), 7.87 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 8.37-8.41 (m, 1H, ArH), 8.64 (s, 1H, NH), 8.96-8.99 (m, 1H, ArH), 10.71 (brs, 1H, OH)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之 HRMS-ESI計算值294.1243, 實驗值294.1238。

實例35

N-羥基-4-(喹啉-8-基胺基甲基)-苯甲醯胺甲磺酸鹽



化合物28-甲磺酸鹽

將MsOH於二噁烷(0.2 M)中之溶液添加至化合物28於二噁烷(0.2 M)中之溶液中且將所得混合物在室溫下攪拌。將反應混合物過濾且用二噁烷洗滌以得到化合物28-甲磺酸鹽。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.34 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.56 (dd, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.26 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H); C₁₈H₁₉N₃O₅S 之分析計算值：C, 55.52; H, 4.92; N, 10.79; S, 8.23。實驗值：C, 55.65; H, 4.81; N, 10.72; S, 7.91; HPLC純度98.83% (滯留時間=26.42)。

實例36

進行評估式(I)之化合物抑制HDAC6之抑制活性、測試化合物抑制癌細胞生長之抗增生活性及相比其他HDAC同功異構物之抑制HDAC6之選擇性的研究。

根據製造商之說明書(BPS Bioscience Corp., San Diego, CA, USA)，使用螢光HDAC分析套組分析HDAC抑制劑抑制重組蛋白HDAC1、3、4、5、6、7、8、9及Sirt1之受質上之離胺酸殘基之去乙醯化之能力。

根據報告於Hsieh等人，*Cell Death and Disease*, 2014，4月；5:e1166中之方案進行該研究。

觀測到多種化合物出乎意料地顯現顯著HDAC6抑制活性(藉由其半數最大抑制濃度或IC₅₀來量測)，如下表1中所示出。更特定言之，9種化合物顯示顯著HDAC6抑制，其IC₅₀值<25 nM。特定言之，化合物12及28顯示非凡HDAC6抑制，其IC₅₀值分別為2.73 nM與4.41 nM。

亦如表1中所展示，九種化合物中之八種顯示HDAC1抑制，其IC₅₀值為0.78-6.70 μM。

表1.測試化合物之HDAC1/6酶抑制活性

化合物	酶IC ₅₀	
	HDAC1 (μM)	HDAC6 (nM)
4	0.78	19.11
20	>100	18.98
12	2.65	2.73
68	1.69	12.07
28	6.70	4.41
71	2.56	11.04
73	2.2	23.38
75	2.04	10.98
12		2.73
圖巴斯汀A (Tubastatin A)	9.5	26.16

測試化合物針對各種癌細胞株之抗增生活性(藉由其半數最大抑制細胞生長濃度，亦即GI₅₀來量測)展示於下表2中。

出乎意料地，許多式(I)之化合物在六個癌細胞株亦即PC-3、A549、HCT116、HL60、MDA-MB-231及T98細胞株中顯示高效能，其GI₅₀<10 μM。

表2.測試化合物之抗增生活性

化合物	癌細胞株(GI ₅₀ μM)					
	PC-3 前列腺癌	A549 肺癌	HCT116 結腸直腸癌	HL60 白血病	MDA-MB -231 乳癌	T98 神經膠質 母細胞瘤
4	1.62±0.20	2.73±0.24				
20	>10	>10				
12	3.28±0.11	5.53±0.24				
68	4.45±0.92	5.89±0.42				
28	3.40±0.13	5.24±0.18			1.89±0.33	9.89 ± 0.92
28-甲磺酸鹽					1.36±0.25	10.75 ± 0.83
71	6.23±0.32	7.81±1.17				
73	4.29±0.70	6.11±0.69				
75	>10	6.32±0.92				
12	3.28±0.11	5.53±0.24				
40	0.85±0.09		0.29±0.02			
42	2.64±0.14		0.62±0.03			
44			3.28±0.48			
54	6.06±0.40	4.64±0.25				
56	4.91±0.24	1.76±0.21				
61			0.66±0.10	1.17±0.23		
63			1.20±0.14	1.96±0.16		
66			1.95±0.21	5.58±0.15		
59			3.32±0.21	6.64±0.69		
52	9.66±0.07		3.05±0.09			
6	0.38±0.03	0.71±0.01				
8	>10	>10				
10	>10	>10				
22	>10	>10				
26	>10	>10				
24	>10	>10				
14	0.62±0.05	1.25±0.08				
16	>10	>10				
18	>10	>10				
30	1.25±0.02	1.11±0.05				
32	>10	>10				
34	3.51±0.18	4.26±0.07				
47	2.08±0.10	7.77±0.03				
50	>10	>10				
36	>10		>10			
38	>10		>10			
圖巴斯汀A	48.19±0.43	52.2±1.28				

下表3表明化合物相比其他HDAC (包括HDAC1、3、4、5、7、8、9及Sirt1)之抑制HDAC6之選擇性。

出乎意料地，化合物12及28皆顯示相比所有其他測試HDAC之>100倍之選擇性。最出乎意料的是，化合物12顯現相比所有其他HDAC之>1000倍之顯著選擇性。

表3.對其他HDAC同功異構物之選擇性

化合物	選擇性(倍)							
	HDAC6 v.s. HDAC1	HDAC6 v.s. HDAC3	HDAC6 v.s. HDAC4	HDAC6 v.s. HDAC5	HDAC6 v.s. HDAC7	HDAC6 v.s. HDAC8	HDAC6 v.s. HDAC9	HDAC6 v.s. Sirt1
28	181.27	442.46	>1000	980.91	830.70	327.74	>1000	>10000
12	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>2000	>5000	>10000
圖巴斯汀A	517.57	487.39	625.02	163.24	761.89	167.76	>1000	15.34

實例37

進行評估式 (I) 之化合物提高在人類多發性骨髓瘤細胞株 (RPMI8226、U266及NCI-H929)中之乙醯基-a-微管蛋白表現之活性的研究。

在培養皿中在溶解緩衝溶液中將細胞(1×10^6)在4℃下培育10分鐘，且隨後自培養皿刮下細胞，將其在冰上再培育10分鐘，且在4℃下以17 000 ×g 離心30分鐘。蛋白樣本(80 μg)在SDS凝膠上電泳且轉移至硝化纖維膜上，其係藉由在室溫下用含5%脫脂乳之磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)培育30分鐘阻斷。如下進行免疫墨點分析：在4℃下在PBS中用初級抗體培育隔夜，隨後用辣根過氧化酶(HRP)結合之二級抗體在室溫下培育1小時，隨後使用增強型化學發光(ECL)試劑(Advansta Corp., Menlo Park, CA, USA)且曝露於攝影膠片來量測所結合之抗體。

根據報告於Yang等人，*Journal of Molecular Medicine*, 2014, NOV; 92(11):1147-1158中之方案進行該研究。

化合物28出乎意料地發揮以劑量依賴性方式提高在全部三種人類多發性骨髓瘤細胞株(亦即RPMI8226、U266及NCI-H929)中之乙醯基-a-微管蛋白表現的活性。

實例38

進行評估式(I)之化合物抑制HDAC6-動力蛋白結合及誘發多泛素化蛋白積聚之活性的研究。

在4°C下用1 µg動力蛋白抗體及A/G-瓊脂糖珠粒使細胞溶解物免疫沈澱隔夜。用1 mL冰冷的細胞溶解緩衝溶液將經沈澱之珠粒洗滌三次。藉由10% SDS-PAGE凝膠電泳來解析所得免疫複合物，隨後使用抗HDAC6 Ab進行免疫墨點分析。

根據報告於Chen等人，*Journal of Immunology*, 2008, 181(12):8441-8449中之方案進行該研究。

觀測到化合物28出乎意料地以劑量依賴性方式抑制HDAC6-動力蛋白結合及誘發多泛素化蛋白積聚。

實例39

進行評估與硼替佐米(bortezomib)組合之式(I)之化合物在多發性骨髓瘤細胞中誘發細胞凋亡之效果的研究。

為偵測細胞週期進程，將細胞在使用或不使用指定試劑的情況下培育24小時，用冰冷PBS洗滌兩次，藉由離心收集，且-20°C下在70% (v/v)乙醇中固定2小時。隨後在室溫下用0.2 mL去氧核糖核酸(DNA)提取緩衝液(0.2 M Na₂HPO₄及0.1 M檸檬酸緩衝液，pH 7.8)將其培育30分鐘，再懸浮於1 mL碘化丙錠染色緩衝液(含0.1% Triton X-100、100 µg/mL核糖核酸酶A (RNase A)及80 µg/mL碘化丙錠之PBS)中，在37°C下於黑暗中培育30

分鐘，藉由FACScan分揀，且使用CellQuest軟體(BD Biosciences)分析。

根據報告於Hsieh等人，*Cell Death and Disease*, 2014，4月；5:e1166中之方案進行該研究。

出乎意料地，與硼替佐米組合之化合物28協同誘發全部三種人類多發性骨髓瘤細胞株(亦即RPMI8226、U266及NCI-H929)中之細胞凋亡。

實例40

進行評估與硼替佐米組合之式(I)之化合物在多發性骨髓瘤細胞中提高卡斯蛋白酶(Caspase)-3、卡斯蛋白酶-8及卡斯蛋白酶-9之分解之效果的研究。

在培養皿中在溶解緩衝溶液中將細胞(1×10^6)在4°C下培育10分鐘，且隨後自培養皿刮下細胞，將其在冰上再培育10分鐘，且在4°C下以17 000 $\times g$ 離心30分鐘。蛋白樣本(80 μg)在SDS凝膠上電泳且轉移至硝化纖維膜上，其係藉由在室溫下用含5%脫脂乳之磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)中培育30分鐘阻斷。如下進行免疫墨點分析：在4°C下在PBS中用初級抗體培育隔夜，隨後用辣根過氧化酶(HRP)結合之二級抗體在室溫下培育1小時，隨後使用增強型化學發光(ECL)試劑(Advansta Corp., Menlo Park, CA, USA)且曝露於攝影膠片來量測所結合之抗體。

根據報告於Yang等人，*Journal of Molecular Medicine*, 2014, NOV; 92(11):1147-1158中之方案進行該研究。

與硼替佐米組合之化合物28出乎意料地在RPMI8226及NCI-H929之多發性骨髓瘤細胞中提高卡斯蛋白酶-3、卡斯蛋白酶-8及卡斯蛋白酶-9之分解。

實例41

進行評估式(I)之化合物對澱粉樣蛋白前驅蛋白(APP)含量及A β ₄₂生成之影響的研究。

在6孔培養盤中將神經2a細胞(1×10^6)用pCAX APP 695質體轉染24小時，隨後用化合物12、化合物28或圖巴斯汀A (0.1-10 μ M)再培育24小時。隨後採集細胞且製備細胞溶解物用於APP蛋白之西方墨點分析。

此外，將神經2a或SH-SY5Y細胞(1×10^5)用pCAX APP 695質體轉染24小時，隨後用化合物12或化合物28 (0.1-10 μ M)再培育24小時。分析細胞培養清液層之A β ₄₂生成。

作為對照實驗，經pCAX APP 695質體轉染之神經2a細胞顯著提高APP含量。出乎意料地，化合物12及28明顯降低APP表現。此外，此兩種化合物亦減少經pCAX APP 695質體轉染之神經2a及SH-SY5Y細胞中A β ₄₂之生成。

實例42

進行評估式(I)之化合物抑制多種人類癌症類型之腫瘤生長之功效的活體內研究。

在恆定光照期(在21-23°C 及60-85%濕度下12 h光/12 h暗)條件下群養八週齡之去胸腺裸鼠，其可隨意獲取滅菌的食物及水。所有動物實驗均遵循道德標準，且方案經國立臺灣大學動物使用管理委員會(Animal Use and Management Committee of National Taiwan University)審查及批准。各小鼠皮下接種以含 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ 個人類癌細胞之0.1 mL總體積之含有50%基質膠(BD Biosciences)之無血清介質。隨著腫瘤的建立(約100 mm³)，將小鼠隨機分成不同組用以經每日預定劑量之預定物質處理(n=6-8/組)：(i)對照組:0.5% DMSO/0.5% Cremophor/90% D5W及(ii)處理組:化合物12及

28。在研究之持續時間內，小鼠接受腹膜內注射處理。使用測徑規每週量測腫瘤。根據以下公式計算腫瘤尺寸(以mm³為單位)：腫瘤體積=(w²×l)/2，其中w及l分別表示腫瘤之寬度及長度(皆以mm為單位)。

如下表3中所示出，化合物12及28兩者皆出乎意料地顯示抑制各種人類癌症之腫瘤生長之顯著功效。

表3. HDAC6抑制劑在腫瘤生長抑制(TGI)方面之功效

血液腫瘤					
腫瘤株	腫瘤類型	HDAC6抑制劑	劑量/時程	%TGI	最佳反應
RPMI-8226	多發性骨髓瘤	化合物28	50 mg/kg, qd	80.0%	2 × CR ^a
HL-60	急性前髓細胞性 白血病	化合物28	25 mg/kg, qd	47.4%	
		化合物28	50 mg/kg, qd	61.1%	
		化合物12	50 mg/kg, qd	72.2%	
BJAB	伯基特淋巴瘤衍 生之B細胞	化合物28	25 mg/kg, qd	40.8%	
		化合物28	50 mg/kg, qd	74.0%	
		化合物12	50 mg/kg, qd	64.5%	
實體腫瘤					
腫瘤株	腫瘤類型	HDAC6抑制劑	劑量/時程	%TGI	最佳反應
MDA-MB-231	乳癌	化合物28	25 mg/kg, qd	38.6%	
		化合物28	50 mg/kg, qd	56.4%	
HCT116	結腸直腸癌	化合物28	50 mg/kg, qd	9.1%	
		化合物28	100 mg/kg, qd	44.4%	

a: CR: 完全消退

在以上所述研究之動物中未觀測到顯著體重變化。

此外，對化合物12及28兩者進行研究以評估其在動物體內之安全性。

將化合物12及28各以50、100及200 mg/kg之劑量投與ICR (CrI:CD1) 品系小鼠。該等動物經一日一次歷時7天腹膜內給藥且隨後再監測7天。對動物每日稱重歷時1週且隨後每週稱重兩次。

觀測到化合物12及28皆在50、100及200 mg/kg之全部三個劑量具有良好耐受性。

實例43

進行評估式(I)之化合物改善與阿茲海默氏病相關之記憶缺失之功效的活體內研究。

在行為實驗之前藉由每日管飼兩次歷時七天將化合物12、化合物28、辛二醯苯胺異羧酸(50 mg/kg)或媒劑給予大鼠。在進行行為評估當日，在評估之前向除對照組外所有組中之大鼠藉由腹膜內注射30分鐘投與莨菪鹼(1.5 mg/kg)，隨後進行水迷宮測試或高架十字迷宮測試。

在水迷宮測試中，與對照組相比在經莨菪鹼處理之大鼠在正確象限耗費之時間顯著減少。出乎意料地，發現各用化合物12及28之處理明顯逆轉此效果。

此外，莨菪鹼處理顯著增加在高架十字迷宮測試中之遷移等待時間。出乎意料地，各用化合物12及28之處理顯著修復經莨菪鹼調節之遷移等待時間之增加。遷移等待時間之顯著減少表明記憶之改善。

其他實施例

揭示於本說明書中之所有特點可任意組合。揭示於本說明書中之各特點可由相同、等效或類似目的之替代特點替代。因此，除非另外明確說明，否則所揭示各特點僅為一系列通用的等效或類似特點之一個實例。

此外，根據以上描述，熟習此項技術者可易於確定本發明之基本特徵，且在不脫離本發明之精神及範疇的情況下可對本發明作出各種改變及修改以使其適應各種用途及條件。因此，其他實施例亦屬於申請專利範圍內。



I659949

【發明摘要】

IPC分類: C07D 215/36 (2006.01)
 C07D 215/38 (2006.01)
 C07D 241/44 (2006.01)
 A61K 31/4706 (2006.01)
 A61K 31/498 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

組蛋白去乙醯酶6抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

HISTONE DEACETYLASE 6 INHIBITORS AND USE THEREOF

【中文】

本發明揭示本文所闡述之式(I)之異羟肟酸化合物。本發明亦揭示一種含有此類化合物之醫藥組合物及一種使用該化合物治療與組蛋白去乙醯酶6相關之病症之方法。

【英文】

Disclosed is hydroxamic acid compounds of Formula (I) set forth herein. Also disclosed are a pharmaceutical composition containing such a compound and a method of using the compound for treating a condition associated with histone deacetylase 6.

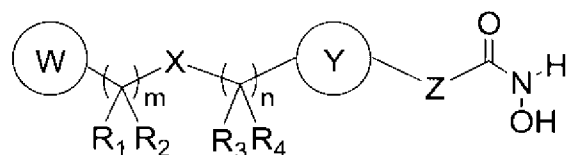
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

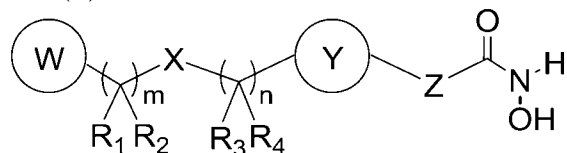


(I)

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種如下所示之式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)，

其中

R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 各獨立地係H、鹵基、氰基、胺基、羥基、-COR、-COOR、-CONR'R''、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；或 R_3 及 R_4 與 CR_3R_4 中之C一起形成C=O、C=S或C=NH，R、R'及R''各獨立地係H、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

W係喹啉基、異喹啉基或喹啉基；

X係 CR_5R_6 、O、S或 NR_7 ， R_5 、 R_6 及 R_7 各獨立地係H、-COR、-COOR、-CONR'R''、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{2-5} 烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y係伸芳基或伸雜芳基；

Z係一鍵、亞甲基或伸乙基；及

m係0，

n係1，

其中各 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{2-5} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、伸芳基及伸雜芳基未經取代或經鹵基、氰基、胺基、羥基、硝基、巰基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基取代。

【第2項】

如請求項1之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中Y係伸芳基。

【第3項】

如請求項2之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中X係CH₂、O、S或NH。

【第4項】

如請求項3之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中Y係伸苯基且Z係一鍵。

【第5項】

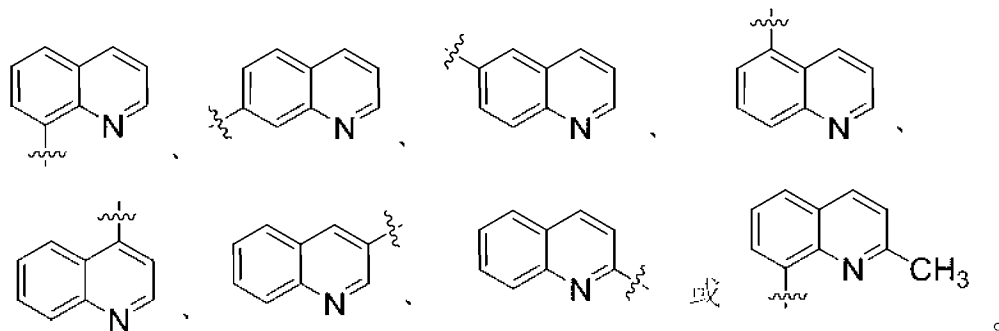
如請求項1之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中X係CH₂或NH。

【第6項】

如請求項5之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中Y係伸苯基且Z係一鍵。

【第7項】

如請求項1之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中W係



【第8項】

如請求項7之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中X係NH。

【第9項】

如請求項8之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中Y係伸苯基且Z係一

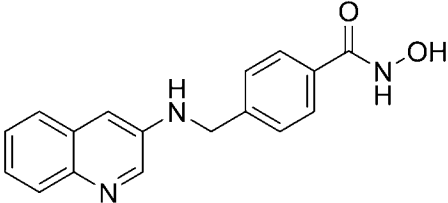
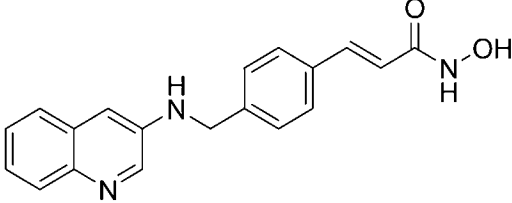
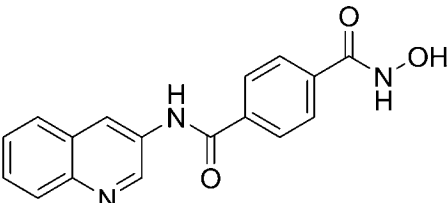
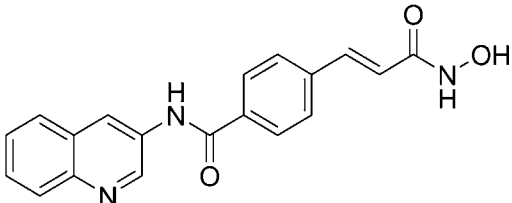
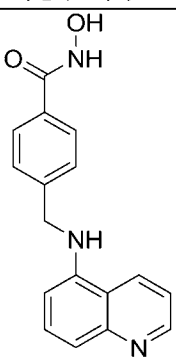
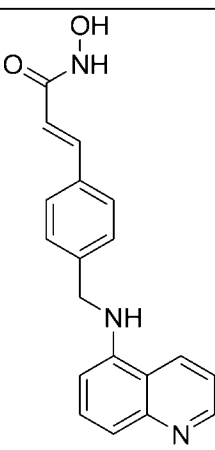
鍵。

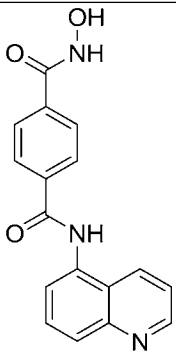
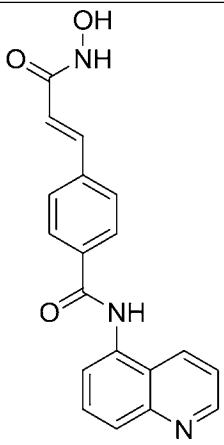
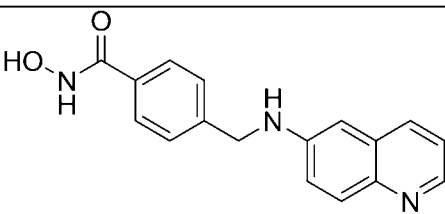
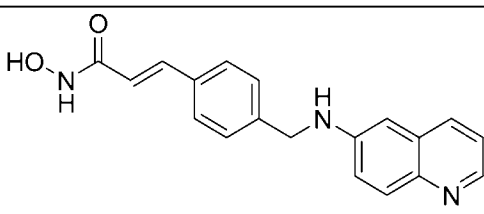
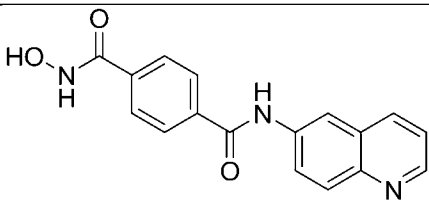
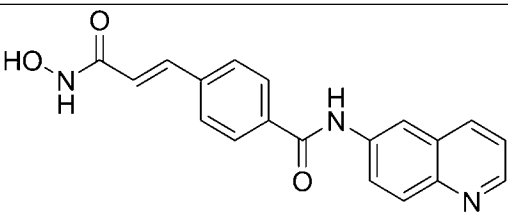
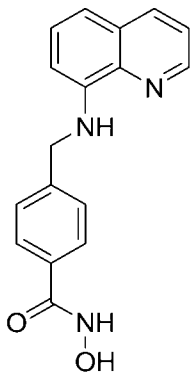
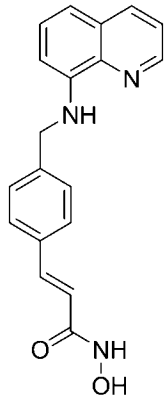
【第10項】

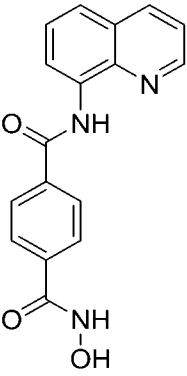
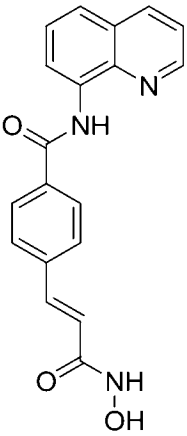
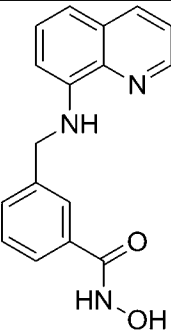
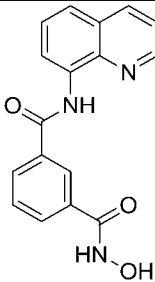
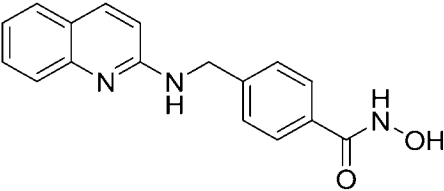
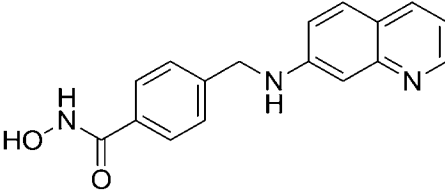
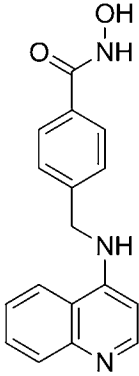
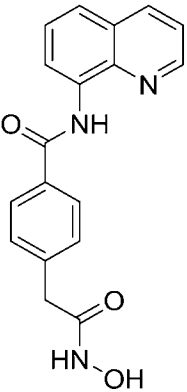
如請求項9之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中Y係對伸苯基或間伸苯基。

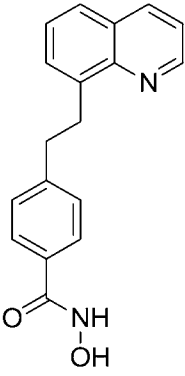
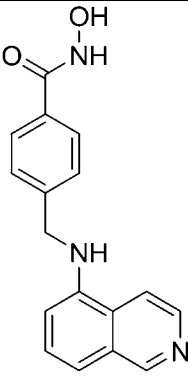
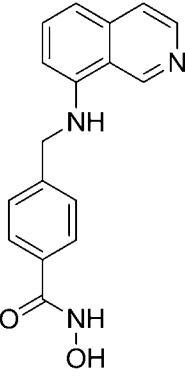
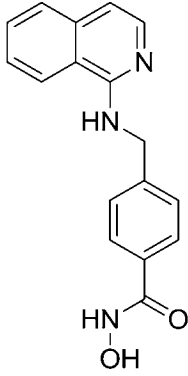
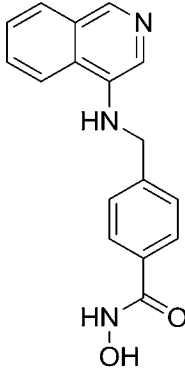
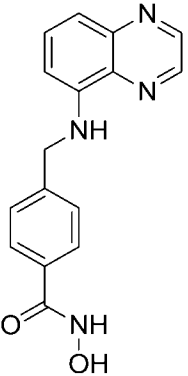
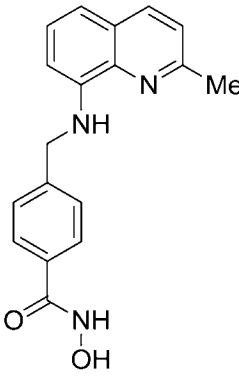
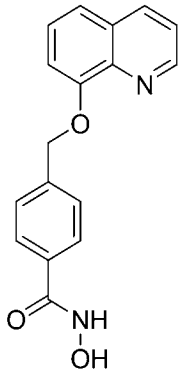
【第11項】

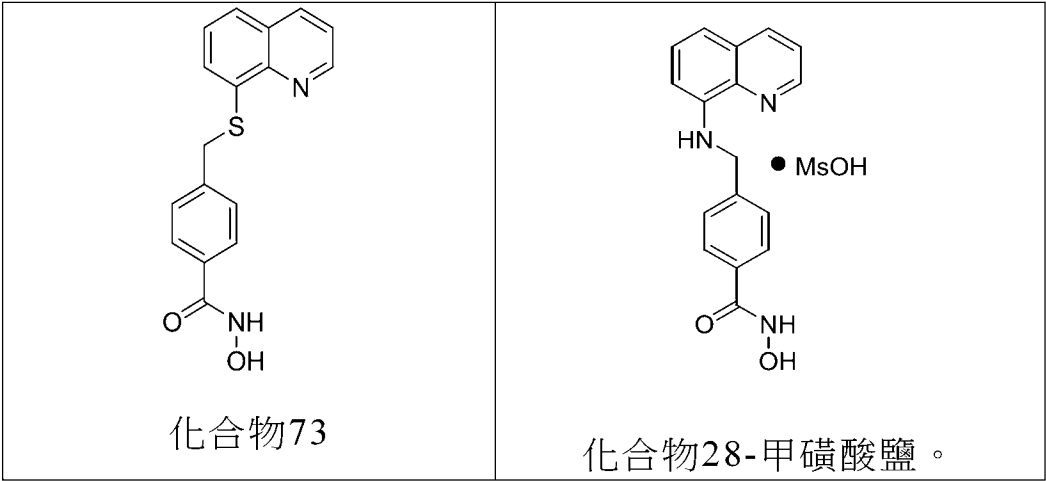
如請求項1之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物或醫藥學上可接受之鹽係下列化合物：

 化合物4	 化合物6
 化合物8	 化合物10
 化合物12	 化合物14

 化合物16	 化合物18
 化合物20	 化合物22
 化合物24	 化合物26
 化合物28	 化合物30

 化合物32	 化合物34
 化合物36	 化合物38
 化合物40	 化合物42
 化合物44	 化合物50

 化合物52	 化合物54
 化合物56	 化合物61
 化合物63	 化合物66
 化合物68	 化合物71

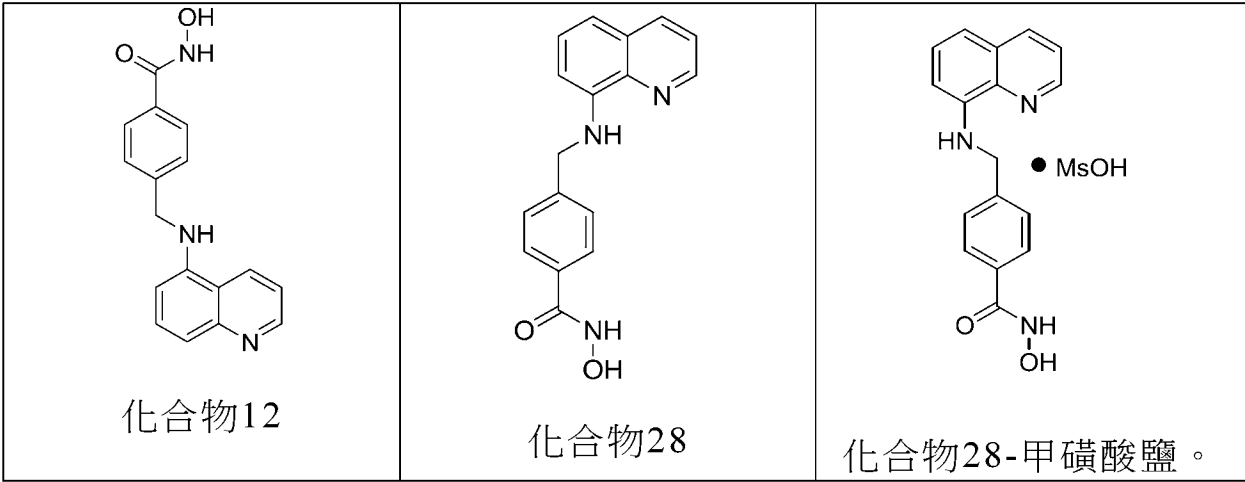


【第12項】

一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及如請求項1至11中任一項之化合物或醫藥學上可接受之鹽。

【第13項】

如請求項12之醫藥組合物，其中該化合物或醫藥學上可接受之鹽係下列化合物：



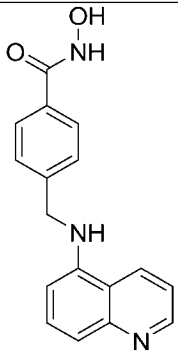
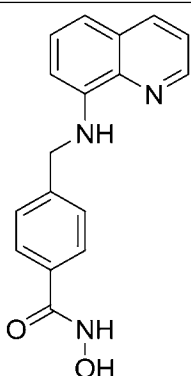
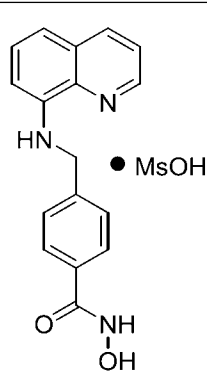
【第14項】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或醫藥學上可接受之鹽或如請求項12或13之醫藥組合物的用途，其係用於製備治療與組蛋白去乙醯酶6相關之病症之藥物。

【第15項】

如請求項14之用途，其中該化合物或醫藥學上可接受之鹽係下列化合

物：

 化合物12	 化合物28	 化合物28-甲磺酸鹽。
--	--	--

【第16項】

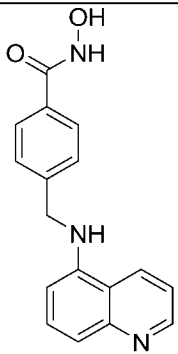
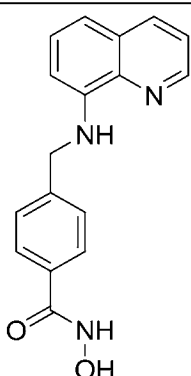
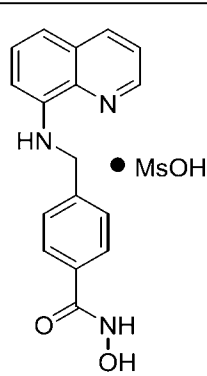
如請求項14之用途，其中該病症係癌症或神經退化性病症。

【第17項】

如請求項14之用途，其中該藥物係經口投與。

【第18項】

如請求項17之用途，其中該化合物或醫藥學上可接受之鹽係下列化合物：

 化合物12	 化合物28	 化合物28-甲磺酸鹽。
--	--	--