



(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 I686389 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 01 日

- (21)申請案號：104129977 (22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 10 日
- (51)Int. Cl. : **C07D401/12 (2006.01)** **C07D405/14 (2006.01)**
A61K31/4709(2006.01) **A61P29/00 (2006.01)**
A61P31/12 (2006.01) **A61P35/00 (2006.01)**
- (30)優先權：2014/09/12 美國 62/049,449
- (71)申請人：英商葛蘭素史密斯克藍智慧財產權有限公司(英國) GLAXOSMITHKLINE
 INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED (GB)
 英國
- (72)發明人：安金森 史帝芬 約翰 ATKINSON, STEPHEN JOHN (GB)；赫斯特 大衛 強納
 森 HIRST, DAVID JONATHAN (GB)；杭佛瑞 飛利浦 G HUMPHREYS, PHILIP
 G. (GB)；林頓 馬修 J LINDON, METTHEW J. (GB)；普列斯頓 亞力山德 G
 PRESTON, ALEXANDER G. (GB)；席爾 強納森 湯瑪士 SEAL, JONATHAN
 THOMAS (GB)；瓦勒威 克利斯多佛 羅蘭德 WELLAWAY, CHRISTOPHER
 ROLAND (GB)
- (74)代理人：陳長文
- (56)參考文獻：
 US 2012/004197A1 WO 2011/054848A1
- 審查人員：陳瓊如
- 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 82 頁

(54)名稱

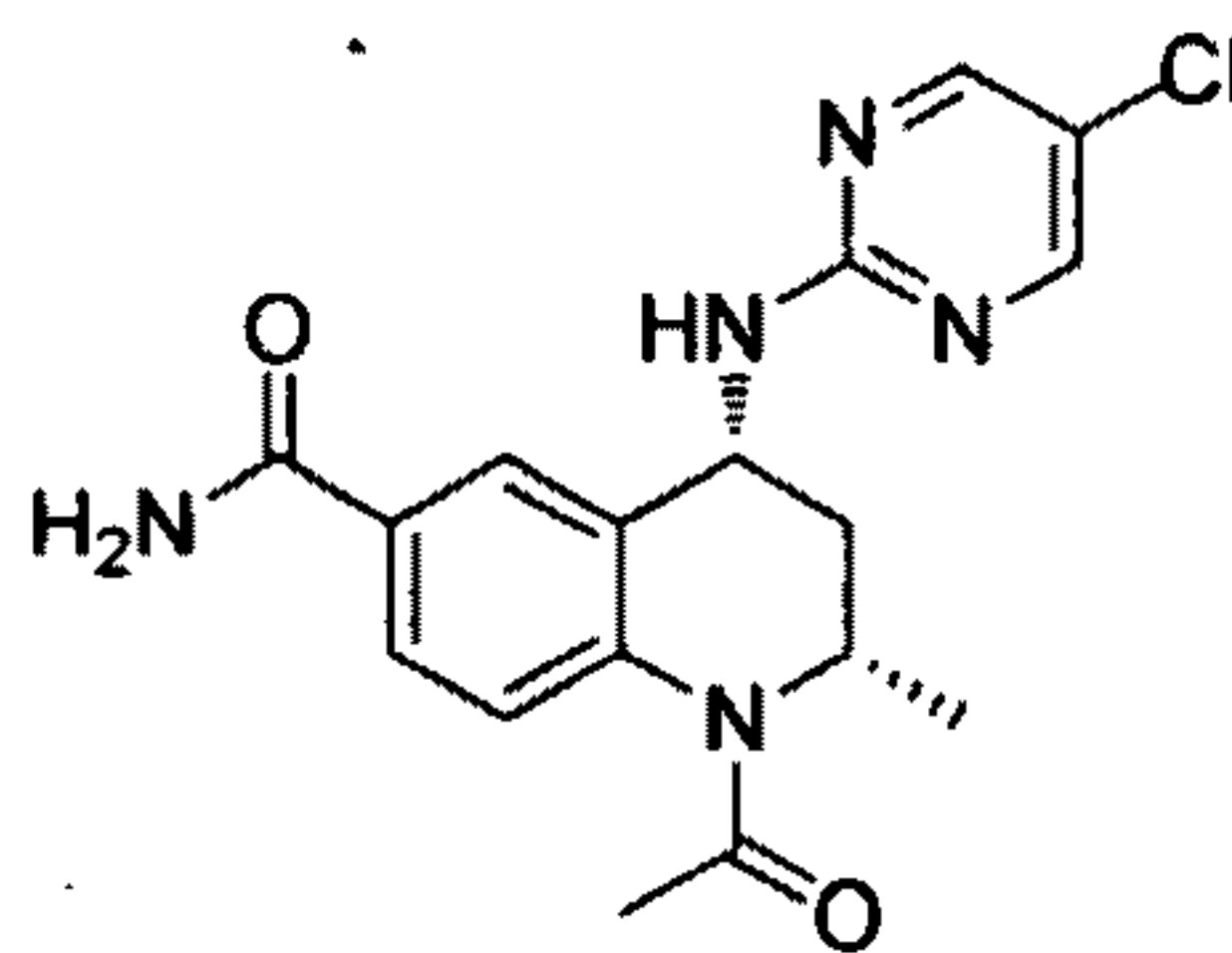
新穎化合物

(57)摘要

本發明係關於新穎化合物、含有此類化合物之醫藥組合物且係關於其在療法中之用途。

The present invention relates to novel compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds and to their use in therapy.

特徵化學式：



I686389

發明摘要

※ 申請案號：104129977

※ 申請日：104年9月10日

※IPC 分類：

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

【中文】

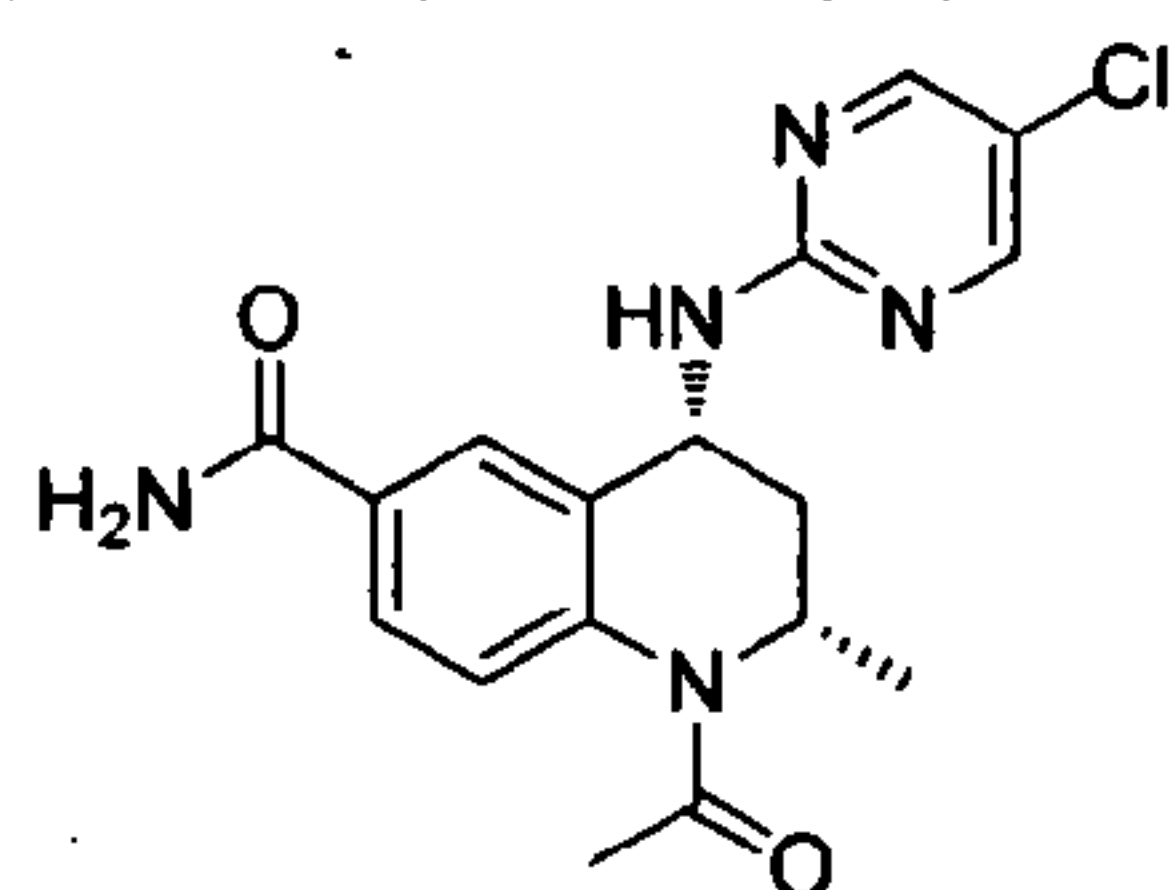
本發明係關於新穎化合物、含有此類化合物之醫藥組合物且係關於其在療法中之用途。

【英文】

The present invention relates to novel compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds and to their use in therapy.

【代表圖】**【本案指定代表圖】：**無**【本代表圖之符號簡單說明】：**

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

【技術領域】

本發明係關於新穎化合物、含有此類化合物之醫藥組合物且係關於其在療法中之用途。

【先前技術】

真核生物體之基因組在細胞核內經高度組織化。雙螺旋DNA之長鏈環繞組蛋白八聚體(最通常包含組蛋白H2A、H2B、H3及H4之兩個複本)，形成核小體。此基本單元接著藉由核小體之聚集及摺疊而進一步壓縮，形成高度凝聚之染色質結構。可能存在一系列不同的凝聚態，且此結構之緊密度在細胞週期期間變化，在細胞分裂過程期間最緻密。染色質結構在調節基因轉錄中發揮重要作用，其無法自高度凝聚之染色質有效地出現。藉由一系列對組蛋白(尤其組蛋白H3及H4)之轉譯後修飾控制染色質結構，且其最常在延伸超過核小體結構之組蛋白尾部內。此等修飾包括乙醯化、甲基化、磷酸化、泛素化、蘇素化(SUMOylation)。此等表觀遺傳標記由特異性酶寫入及抹除，其將標籤置於組蛋白尾部內之特異性殘基上，藉此形成表觀遺傳編碼，其接著由細胞解釋以允許染色質結構之基因特異性調節及藉此之轉錄。

組蛋白乙醯化最常與基因轉錄之激活相關，因為修飾藉由改變靜電來減弱DNA與組蛋白八聚體之相互作用。除此物理變化以外，特異性蛋白識別且結合至組蛋白內之乙醯化離胺酸殘基以讀取表觀遺傳編碼。溴結構域為蛋白質內之小(約110個胺基酸)獨特域，在組蛋白

之情形中，其通常(但非排他地)結合至乙醯化離胺酸殘基。已知存在約50種蛋白質之家族含有溴結構域，且其在細胞內具有一系列功能。

含溴結構域之蛋白質之BET家族包含4種蛋白質(BRD2、BRD3、BRD4及BRDT)，該等蛋白質含有能夠結合至兩個緊鄰之乙醯化離胺酸殘基的串聯溴結構域，提高相互作用之特異性。自各BET蛋白質之N端末端編號，串聯溴結構域通常標記為結合域1 (BD1)及結合域2 (BD2) (Chung等人, *J Med. Chem.*, 2011, 54, 3827-3838)。

Funabashi等人描述1,2,3,4,-四氫喹啉且進行組態及構形分析 (Funabashi等人, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1969, 42, 2885-2894)。

專利申請案 WO2011/054841、WO2011/054848、WO2012/143413、WO2012/143415、WO2012/150234 及 PCT/EP2014/054795 (公開為WO2014/140076)描述一系列作為溴結構域抑制劑之四氫喹啉衍生物。

已發現抑制溴結構域與其同源乙醯化蛋白質之結合的其他四氫喹啉衍生物，更特定言之抑制BET家族溴結構域與乙醯化離胺酸殘基之結合的化合物(以下稱為「溴結構域抑制劑」)且咸信其具有一或多種可使其尤其適合於開發為醫藥產品之特性。

【發明內容】

在本發明之第一態樣中，提供選自由以下組成之群的化合物：

1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氟基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氟基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氟基吡嗪-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氟基吡嗪-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-*N*-乙基-4-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；及

1-乙醯基-4-((5-氟基吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺

或其鹽，更特定言之其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之第二態樣中，提供包含本發明第一態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物。

在本發明之第三態樣中，提供本發明第一態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在本發明之第四態樣中，提供治療有需要個體之適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀之方法，其包含投與治療有效量之本發明第一態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

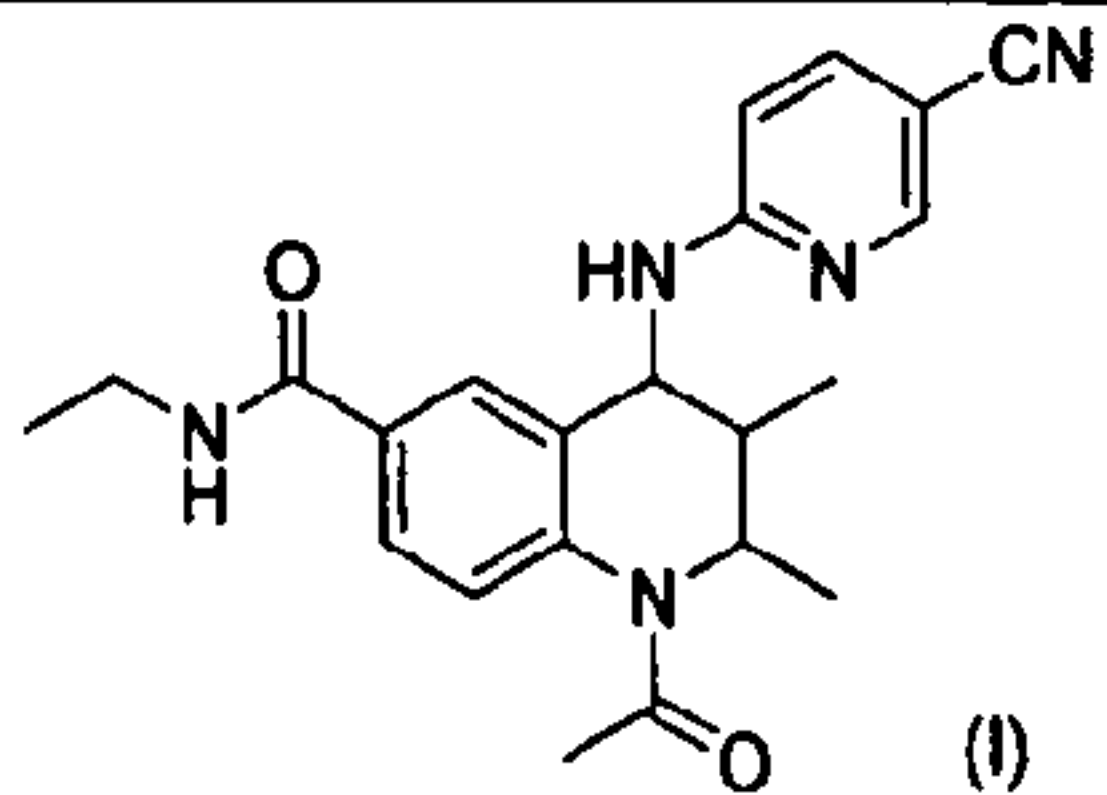
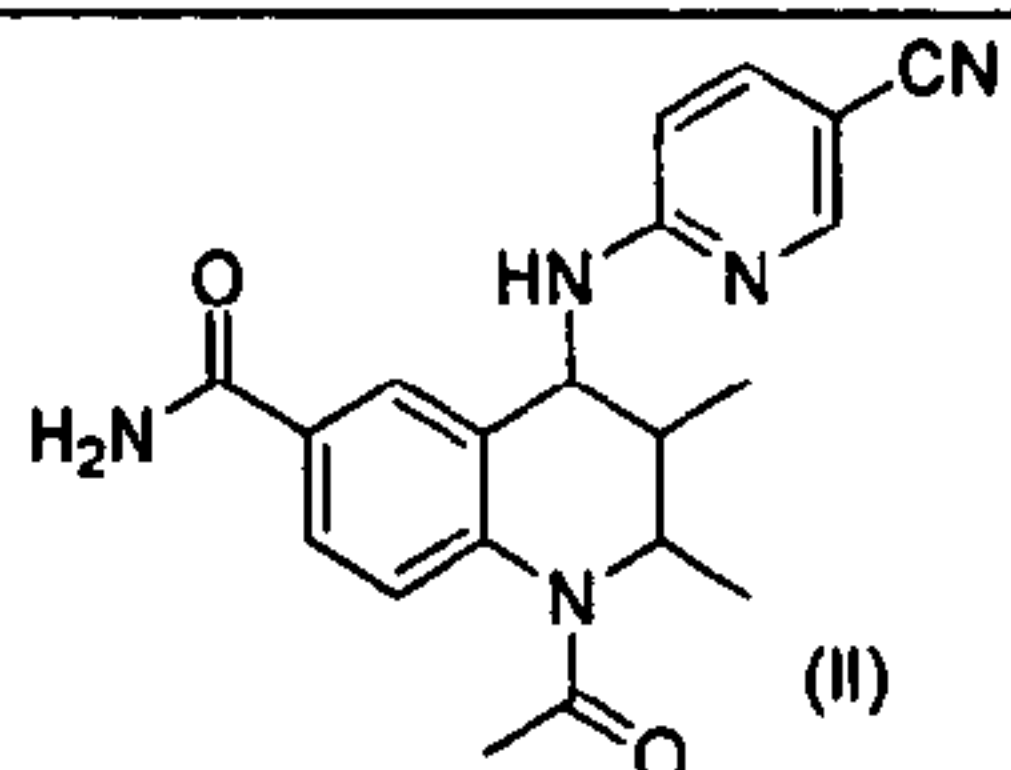
在本發明之第五態樣中，提供本發明第一態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀之藥物。

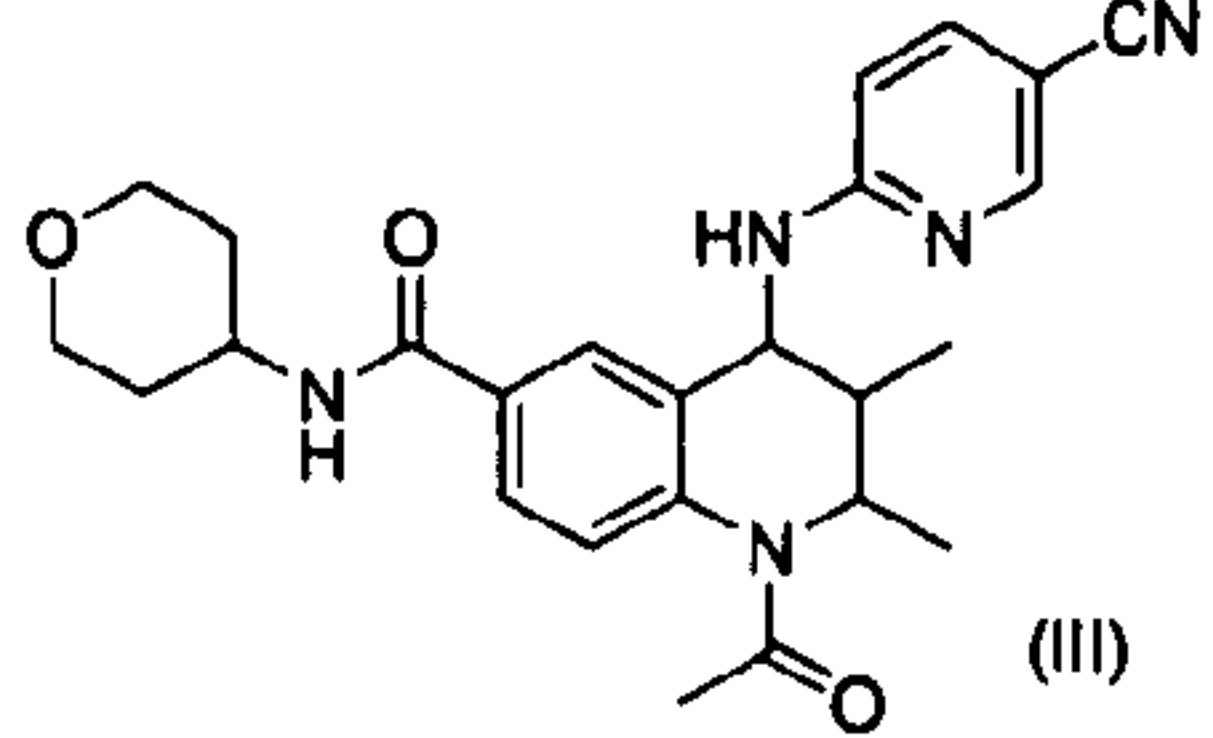
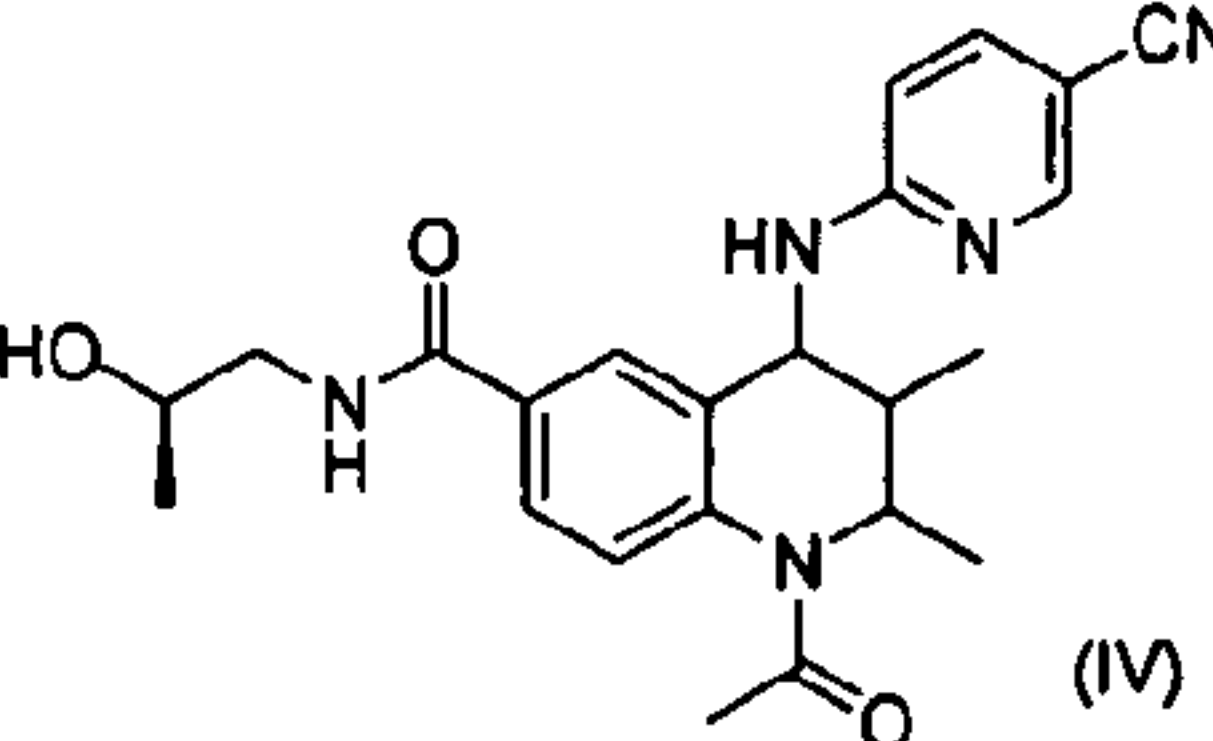
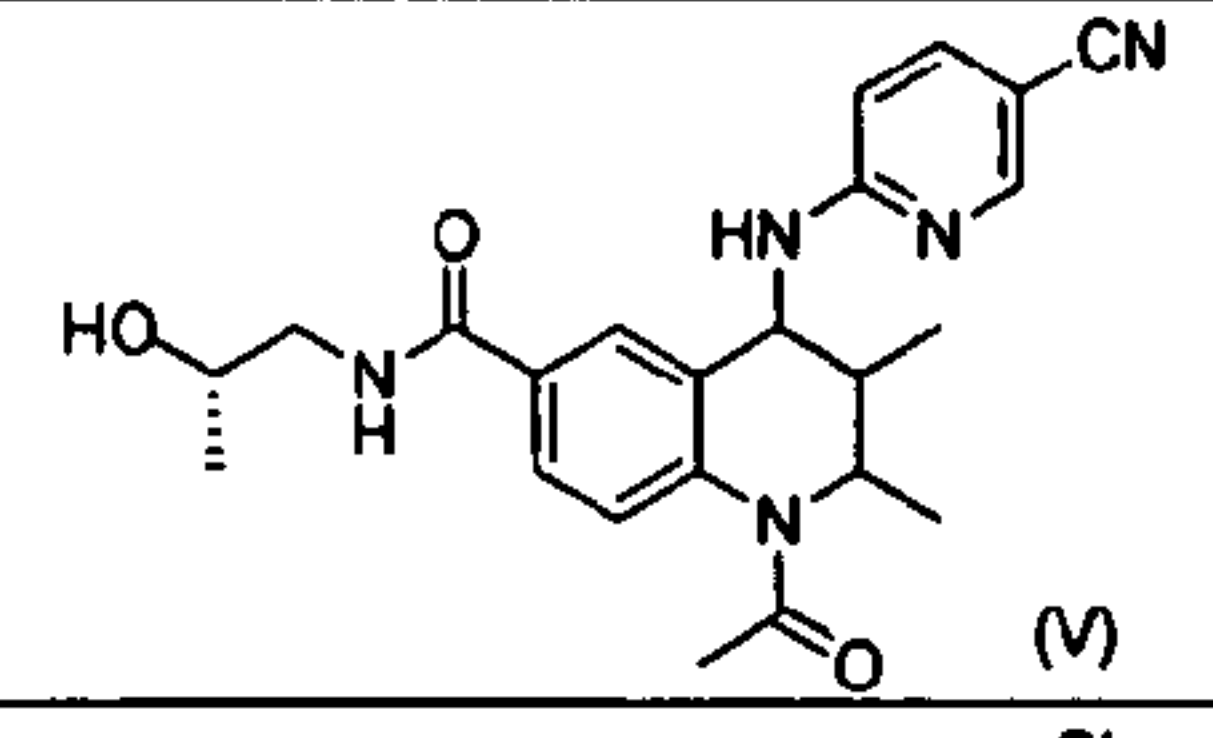
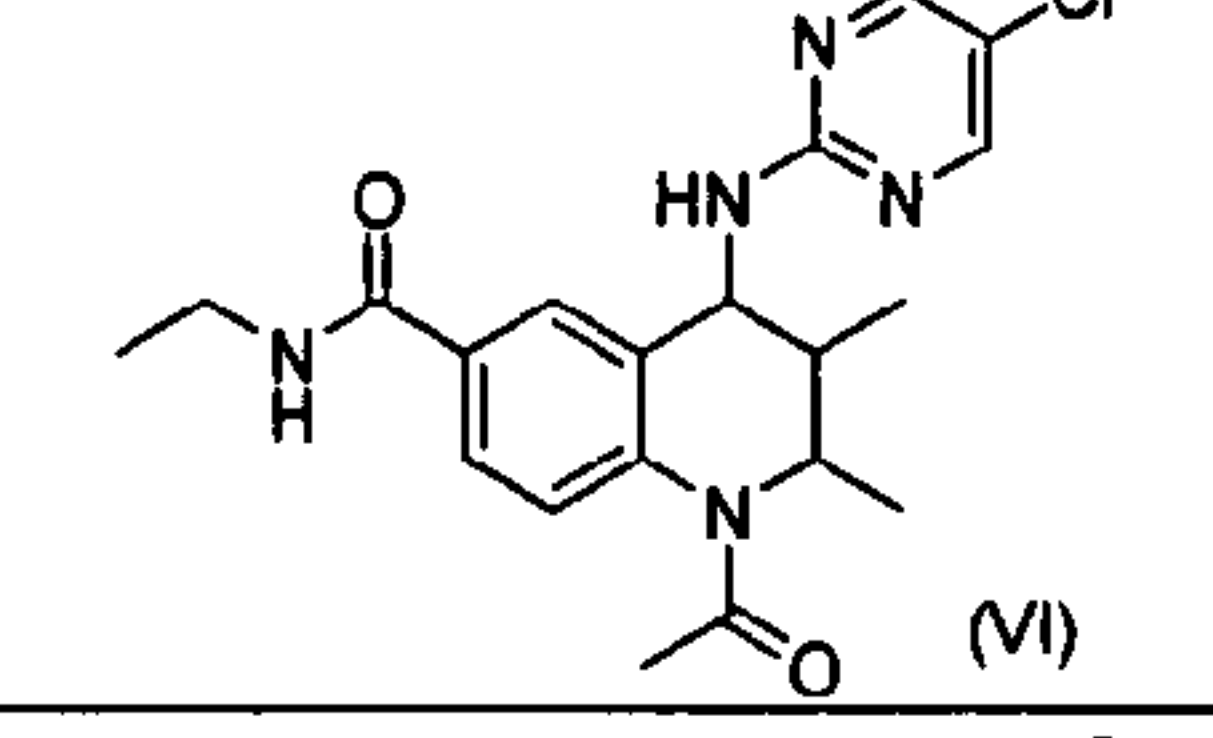
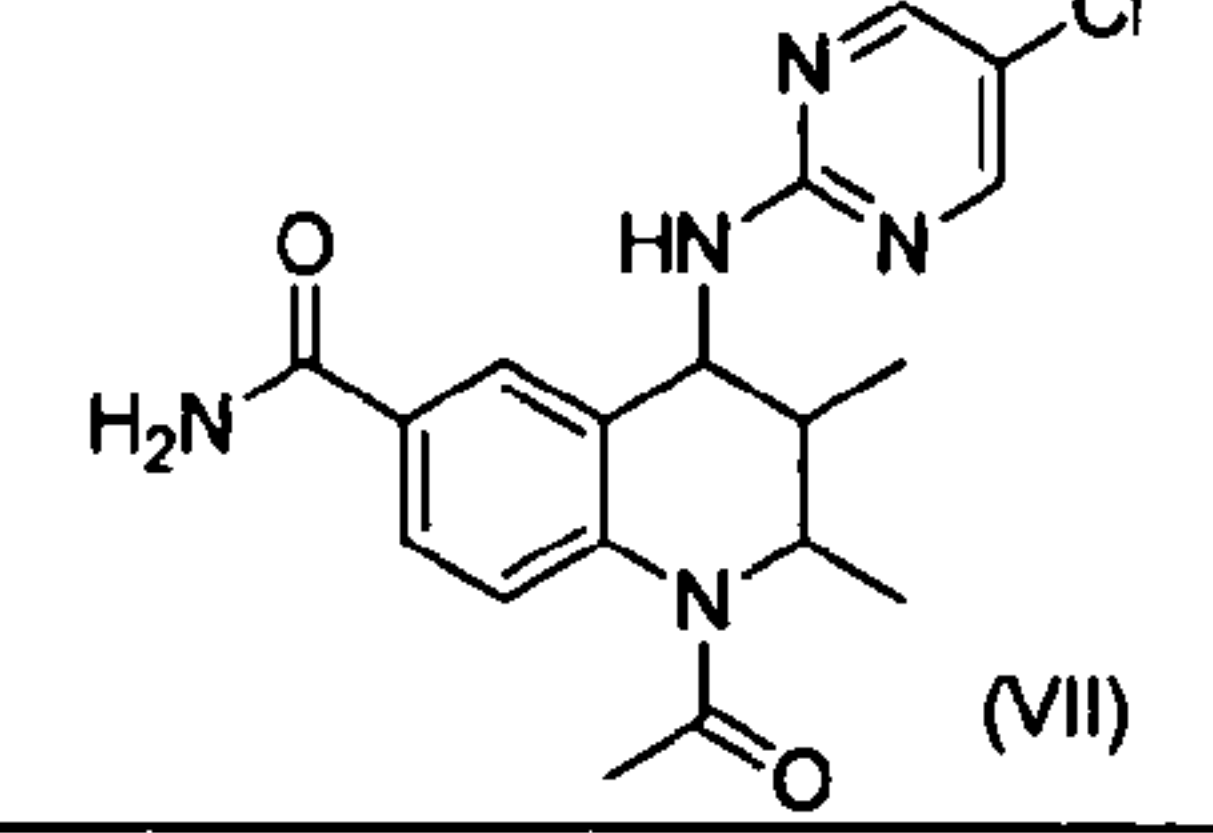
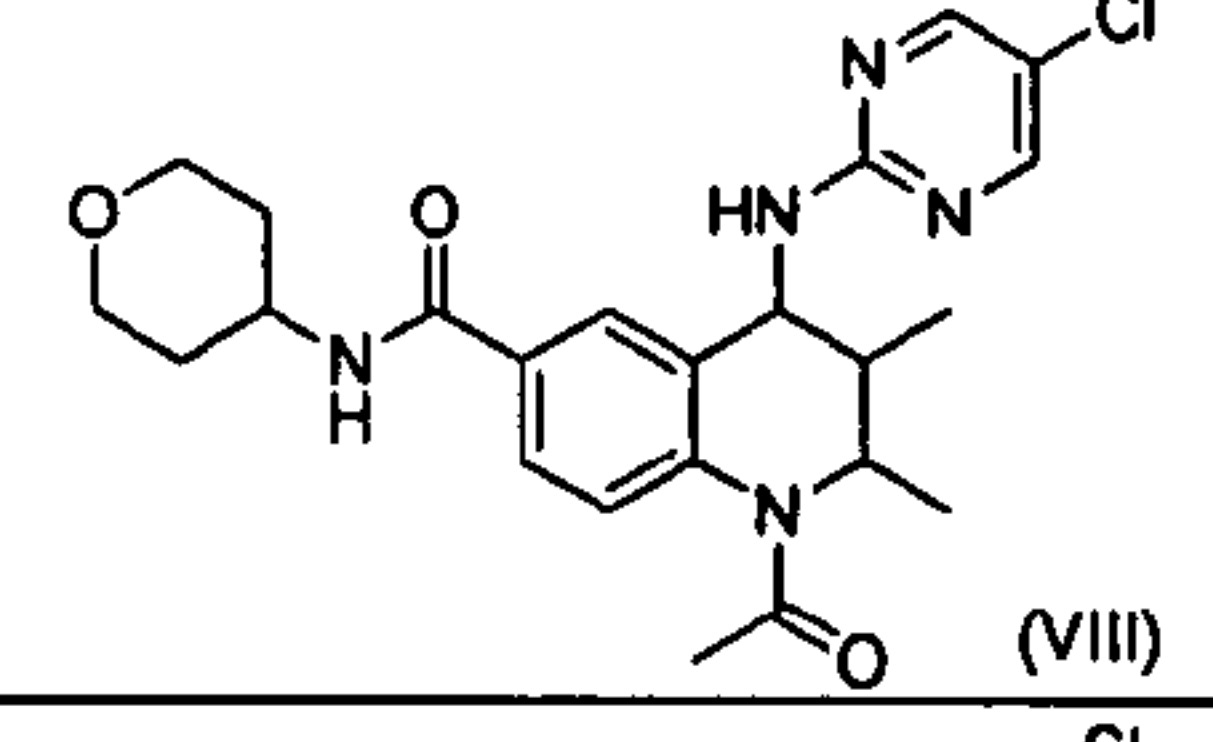
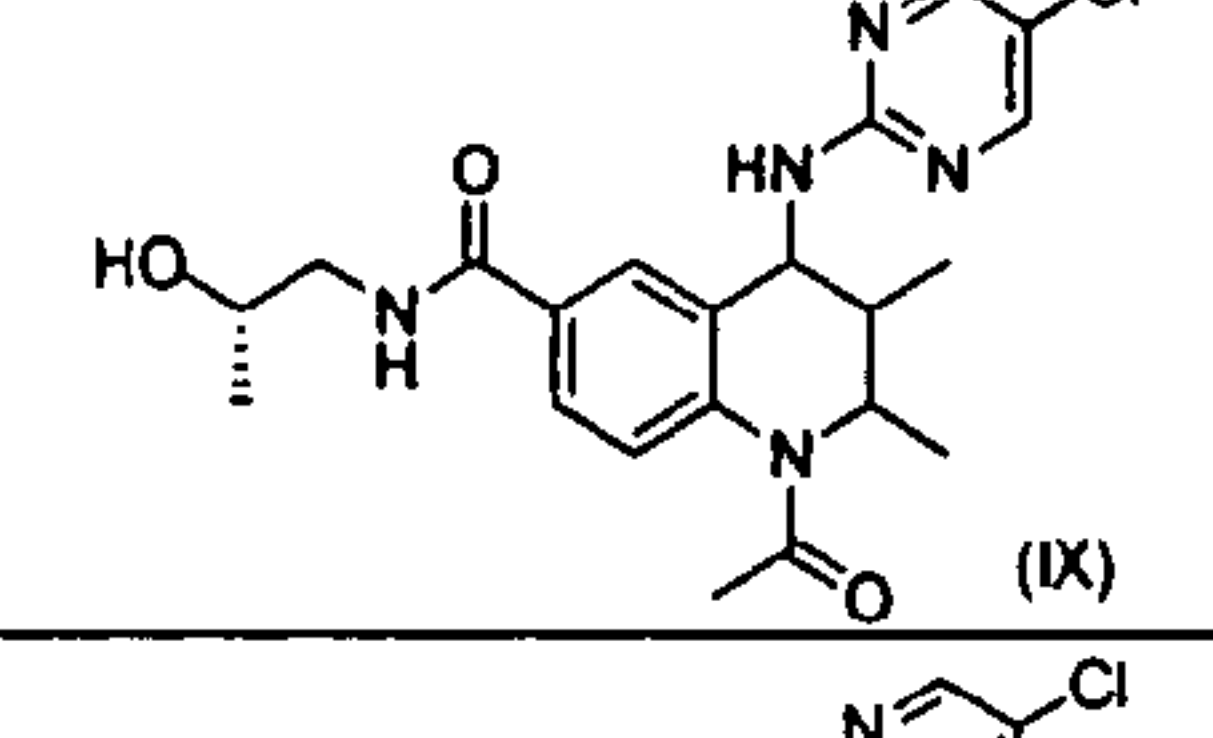
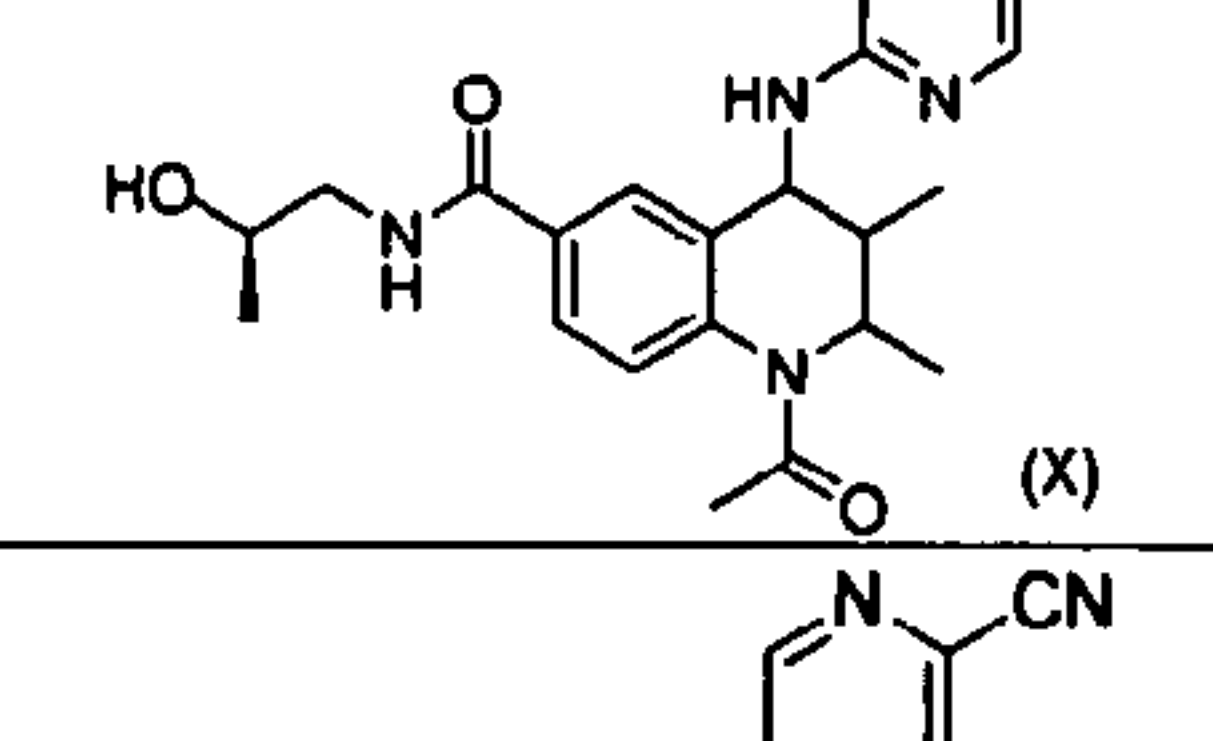
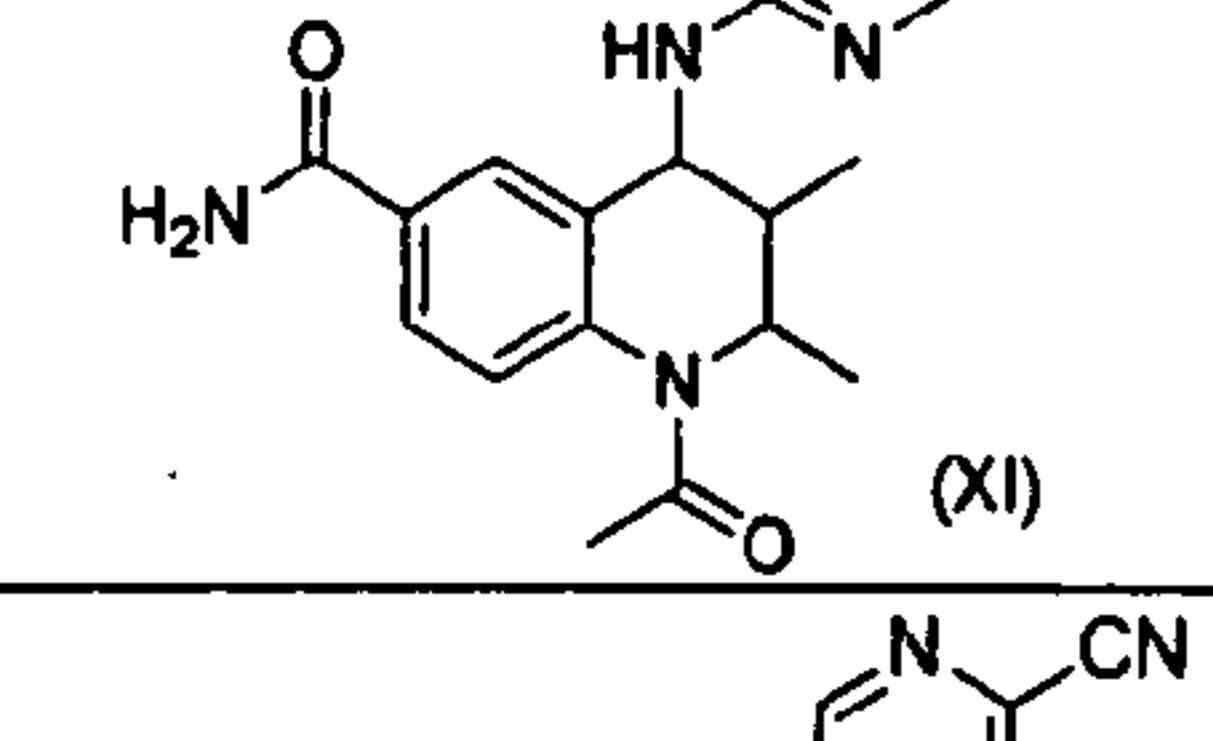
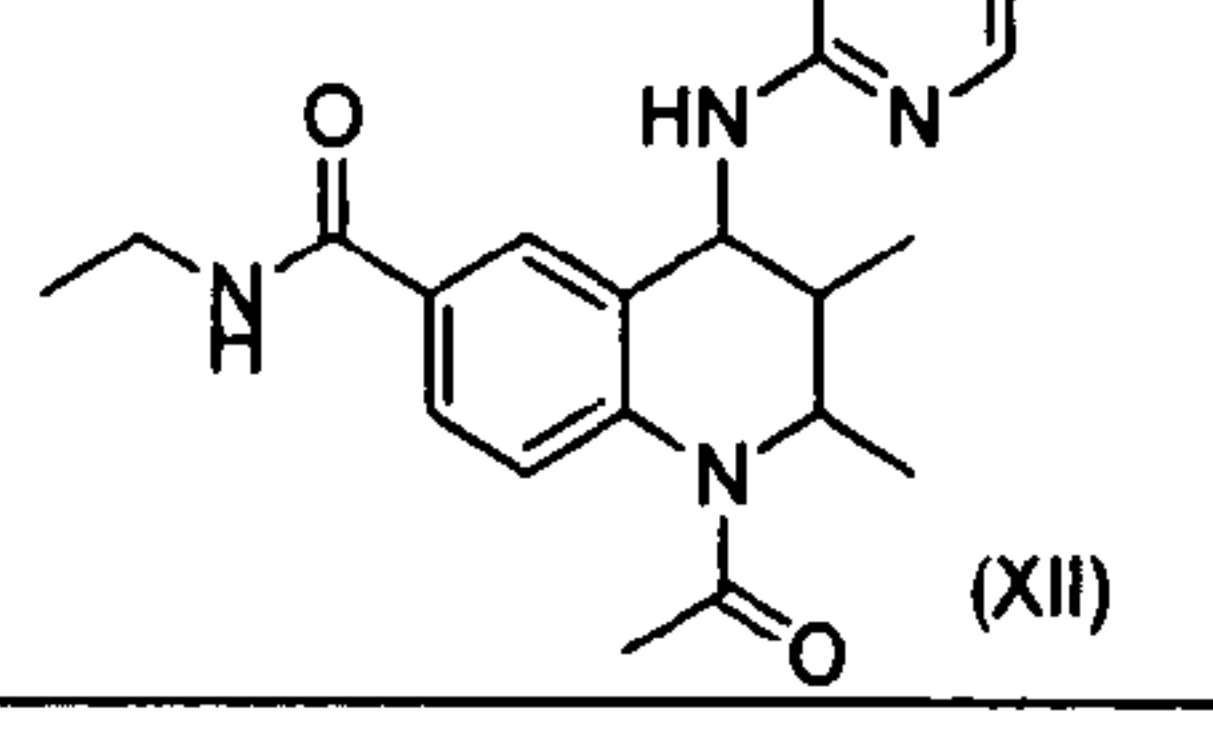
【圖式簡單說明】

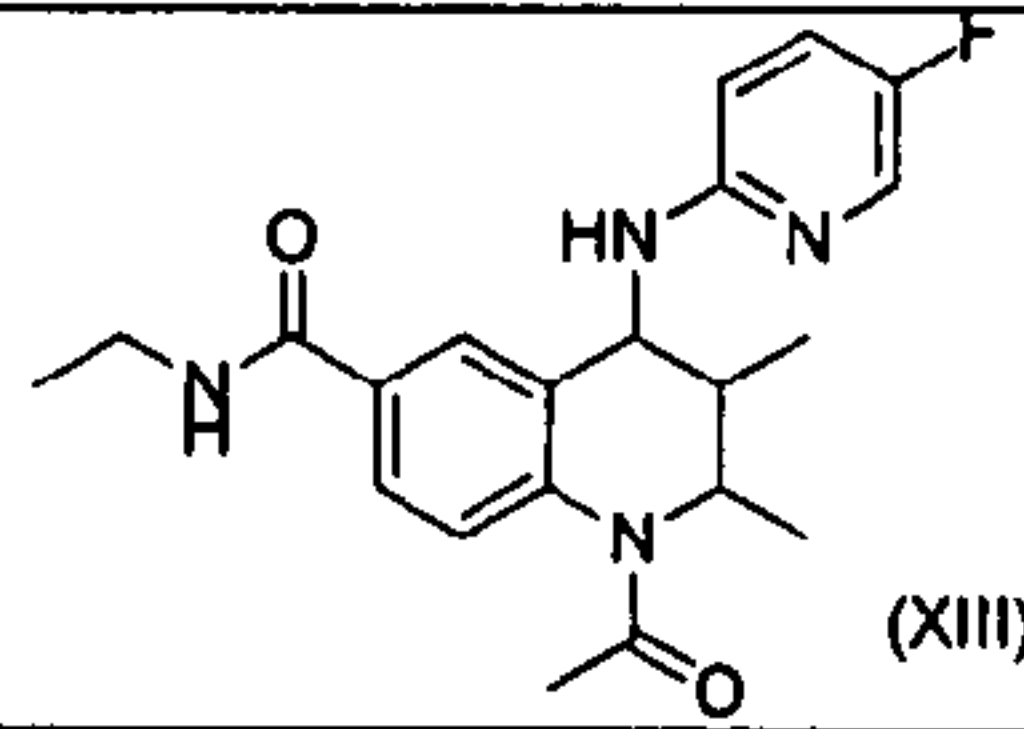
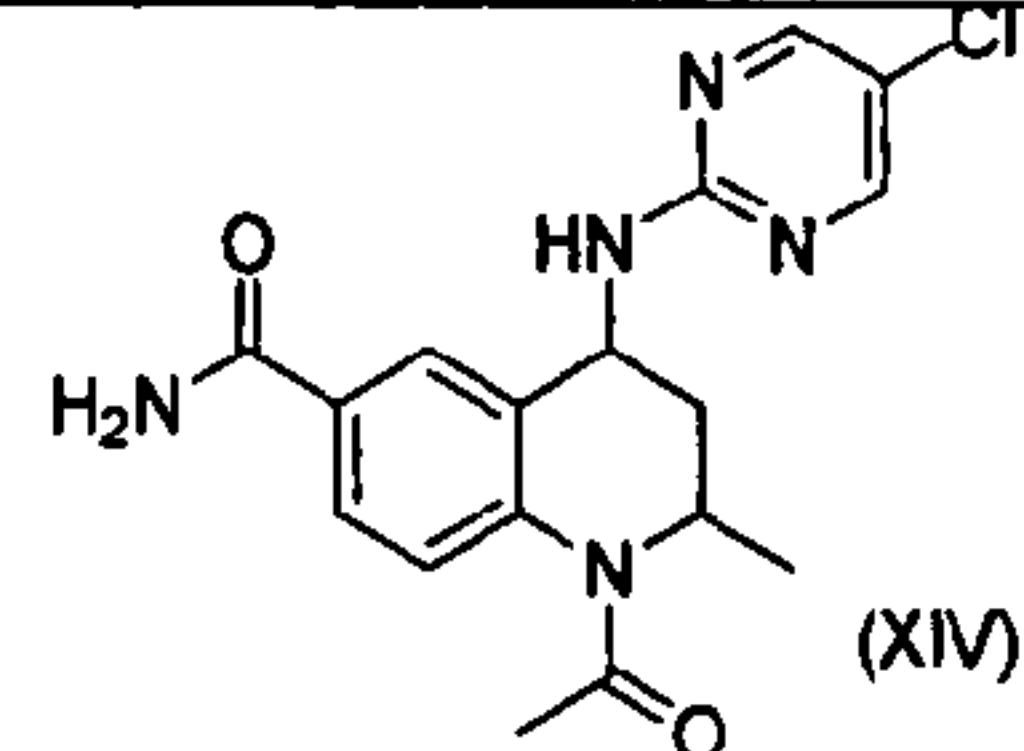
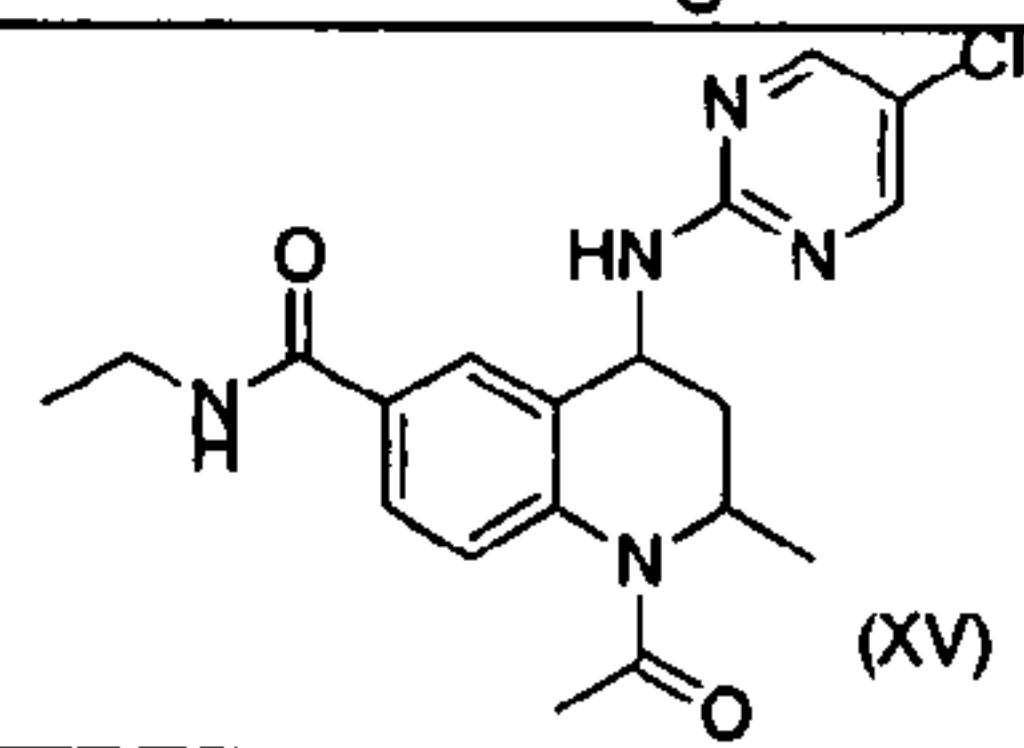
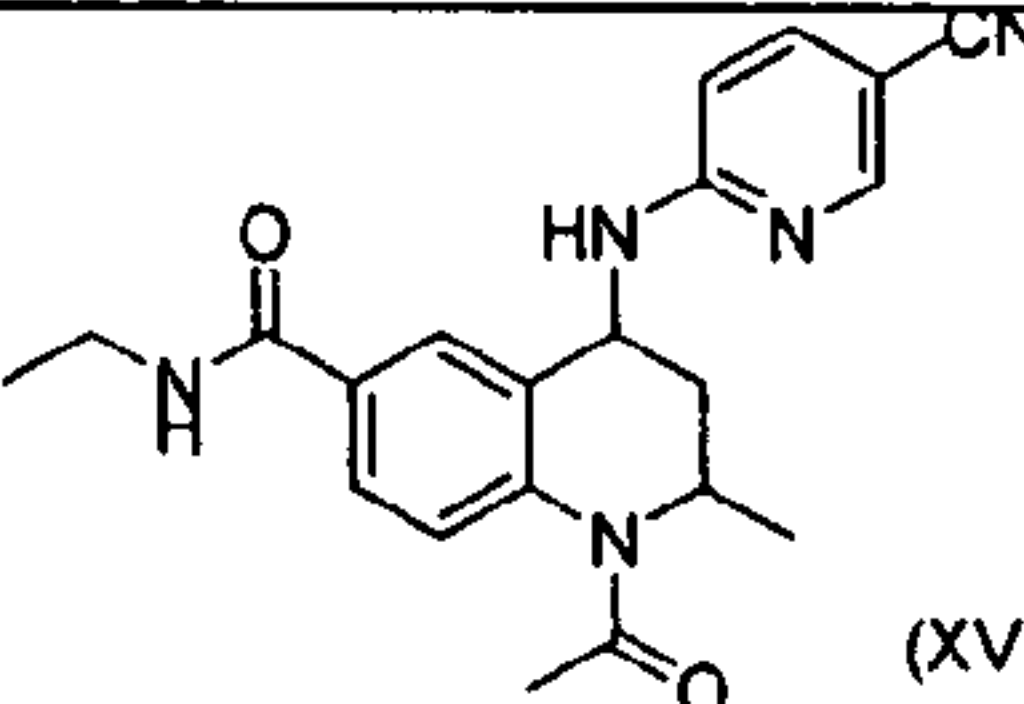
無

【實施方式】

在第一態樣中，本發明係關於選自由以下組成之群的化合物：式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)及(XVI)之化合物

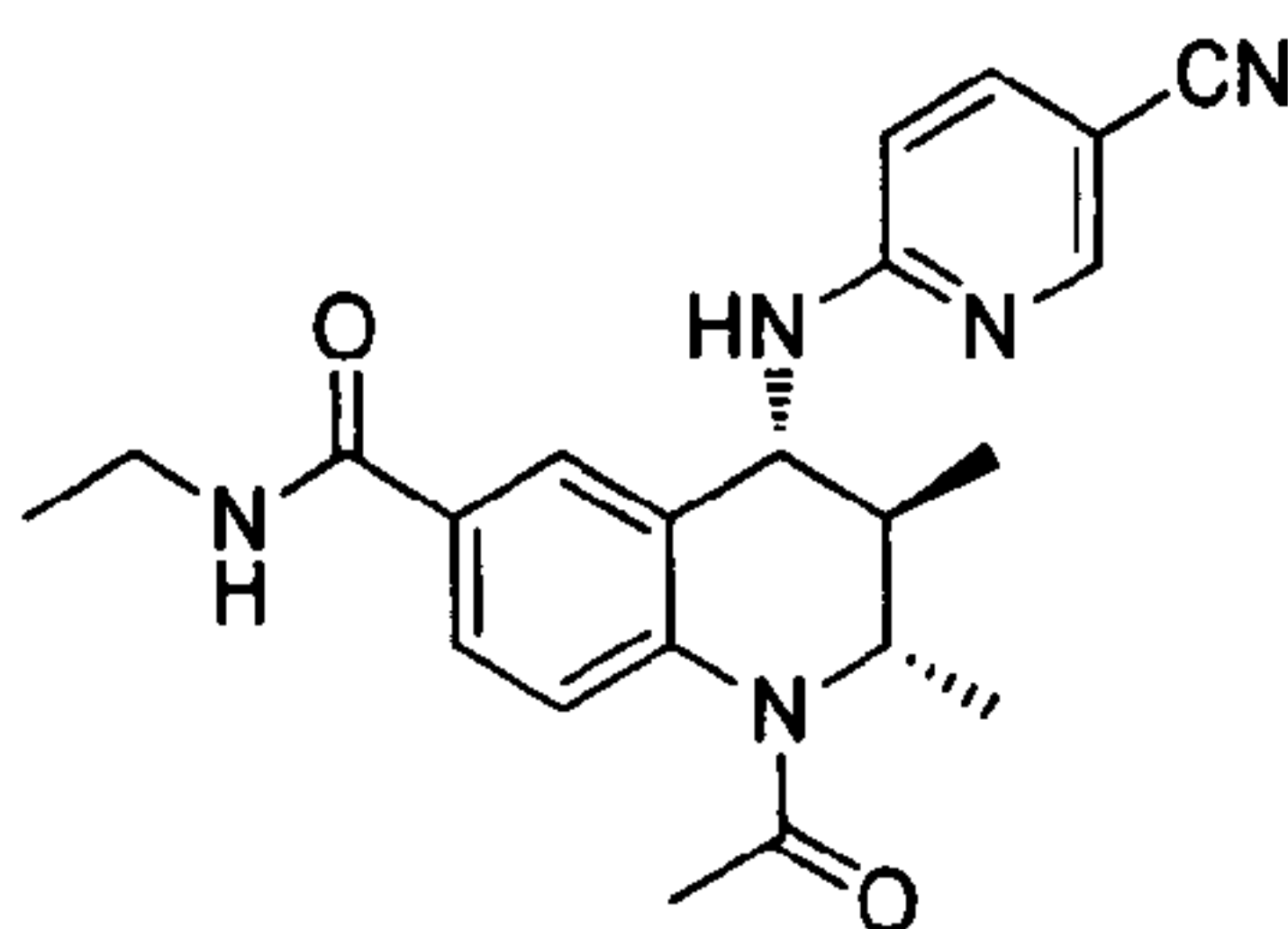
1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-N-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(I)化合物)	
1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(II)化合物)	

1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基- <i>N</i> -(四氫-2 <i>H</i> -哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(III)化合物)	
1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(IV)化合物)	
1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(V)化合物)	
1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)- <i>N</i> -乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(VI)化合物)	
1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(VII)化合物)	
1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基- <i>N</i> -(四氫-2 <i>H</i> -哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(VIII)化合物)	
1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(IX)化合物)	
1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(X)化合物)	
1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(XI)化合物)	
1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)- <i>N</i> -乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(XII)化合物)	

1-乙醯基-N-乙基-4-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(XIII)化合物)	
1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(XIV)化合物)	
1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-N-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(XV)化合物)	
1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-N-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺(式(XVI)化合物)	

式(I)-(XVI)之化合物含有至少2個對掌性原子以便可形成光學異構體，例如對映異構體及非對映異構體。因此，本發明涵蓋式(I)-(XVI)之化合物之所有異構體，無論其呈經分離以便實質上不含其他異構體(亦即純的)之個別異構體形式還是呈混合物(例如外消旋體或外消旋混合物)形式。經分離以便實質上不含其他異構體(亦即純的)之個別異構體可經分離，以使其存在少於10%，尤其少於約1%，例如少於約0.1%之其他異構體。可藉由熟習此項技術者已知之習知技術，例如藉由分步結晶、急驟管柱層析或HPLC來達成異構體之分離。

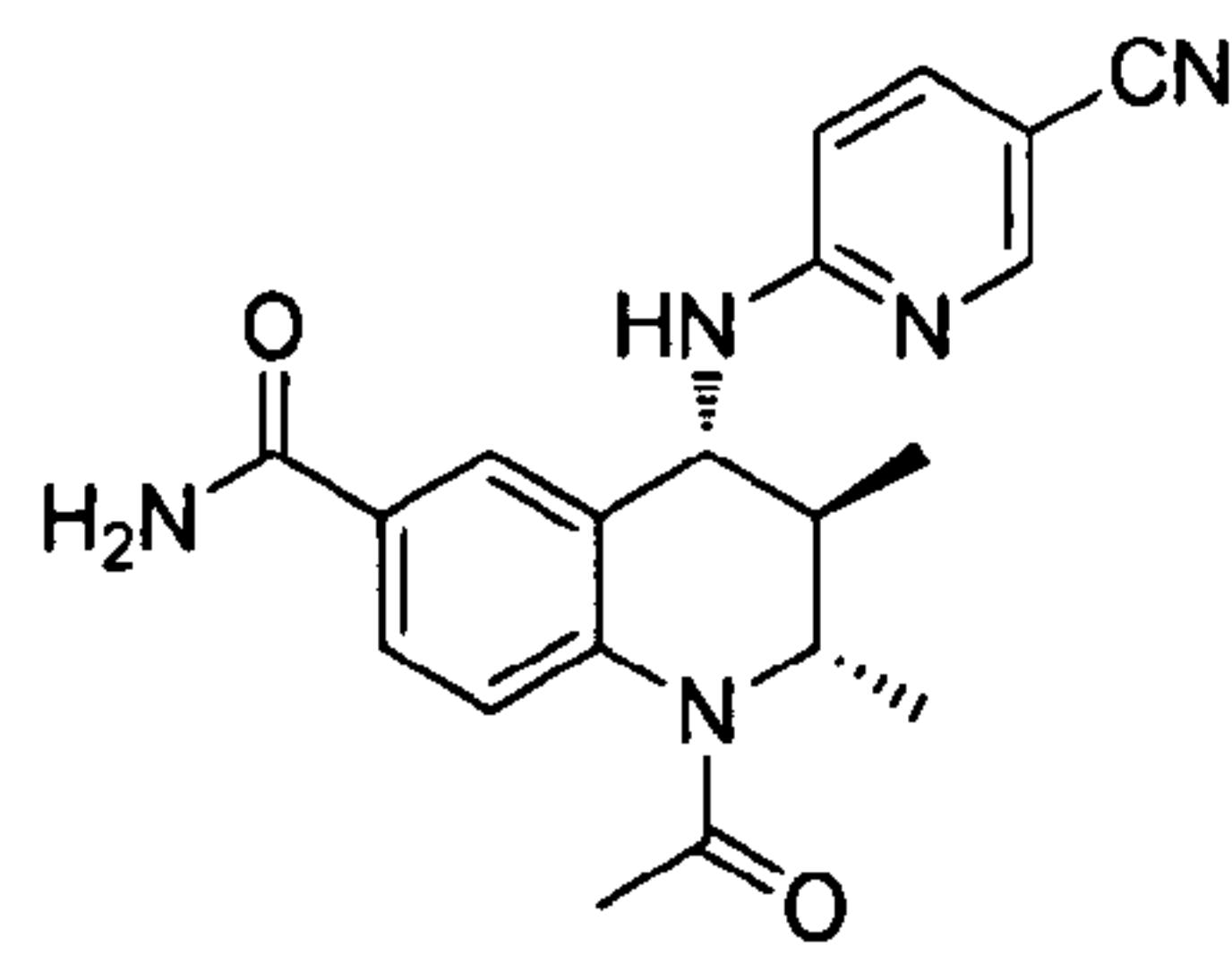
在一個實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其為(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(Ia)

或其鹽。

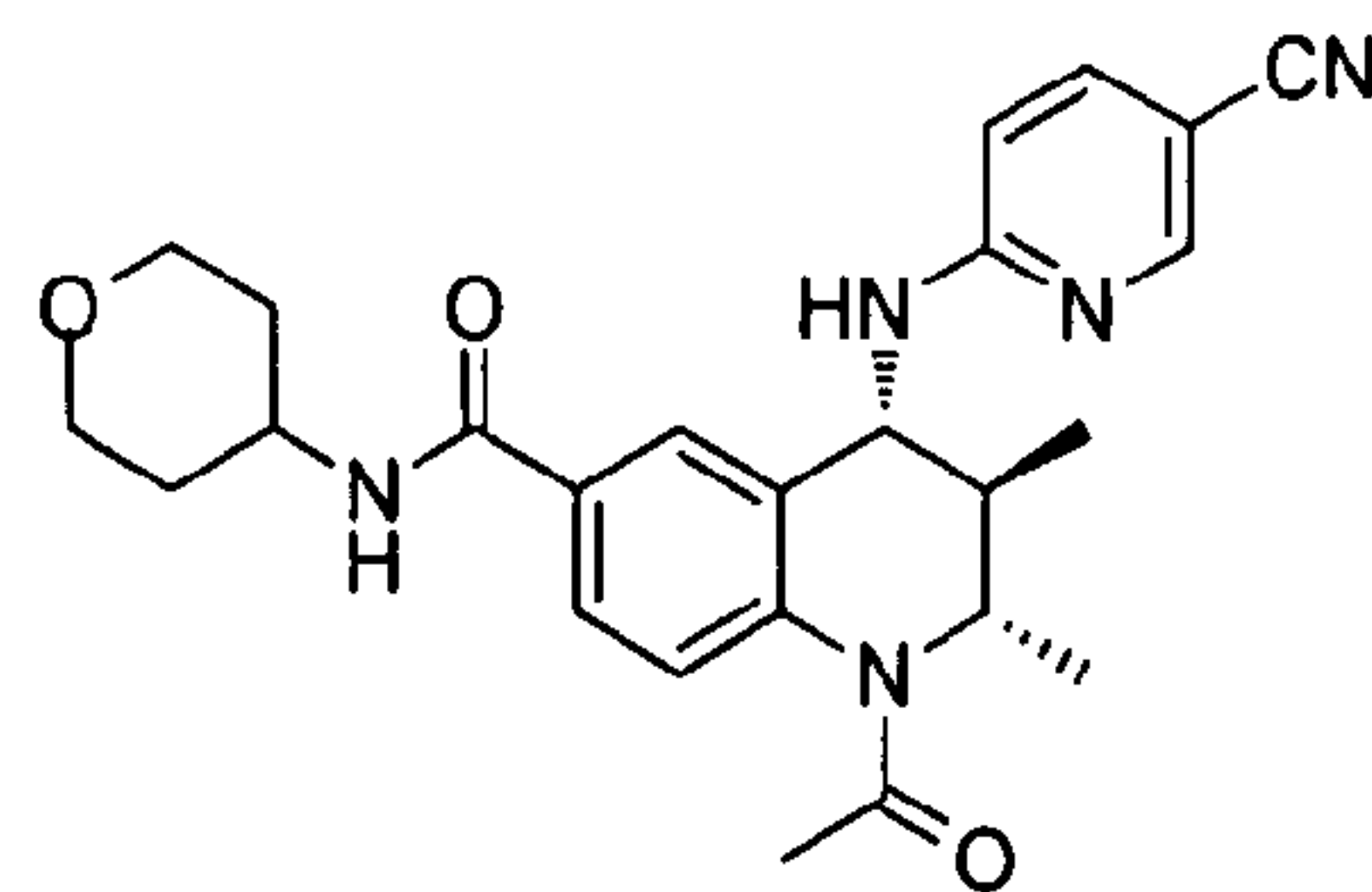
在一個實施例中，本發明提供式(IIa)化合物，其為(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(IIa)

或其鹽。

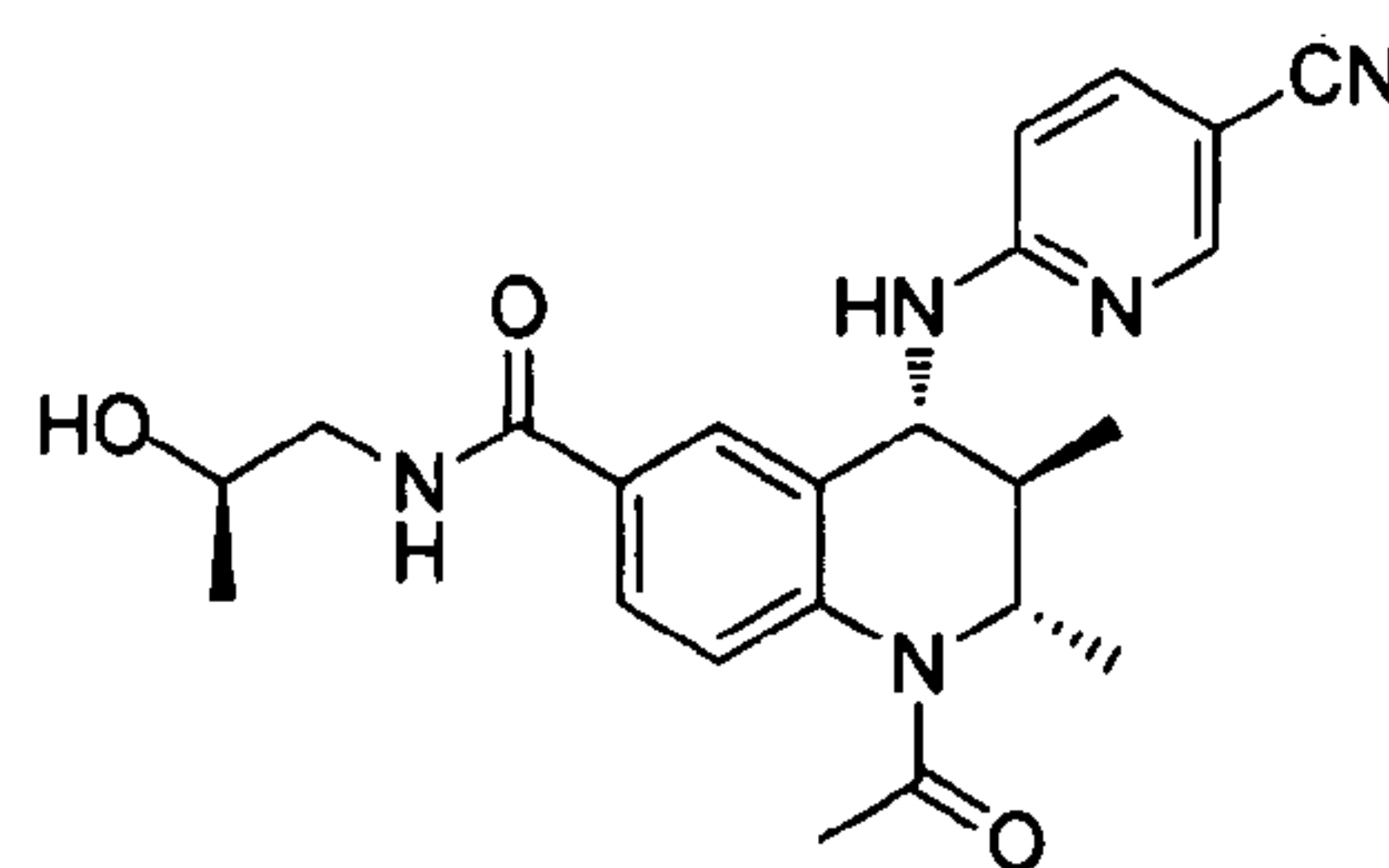
在一個實施例中，本發明提供式(IIIa)化合物，其為(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(IIIa)

或其鹽。

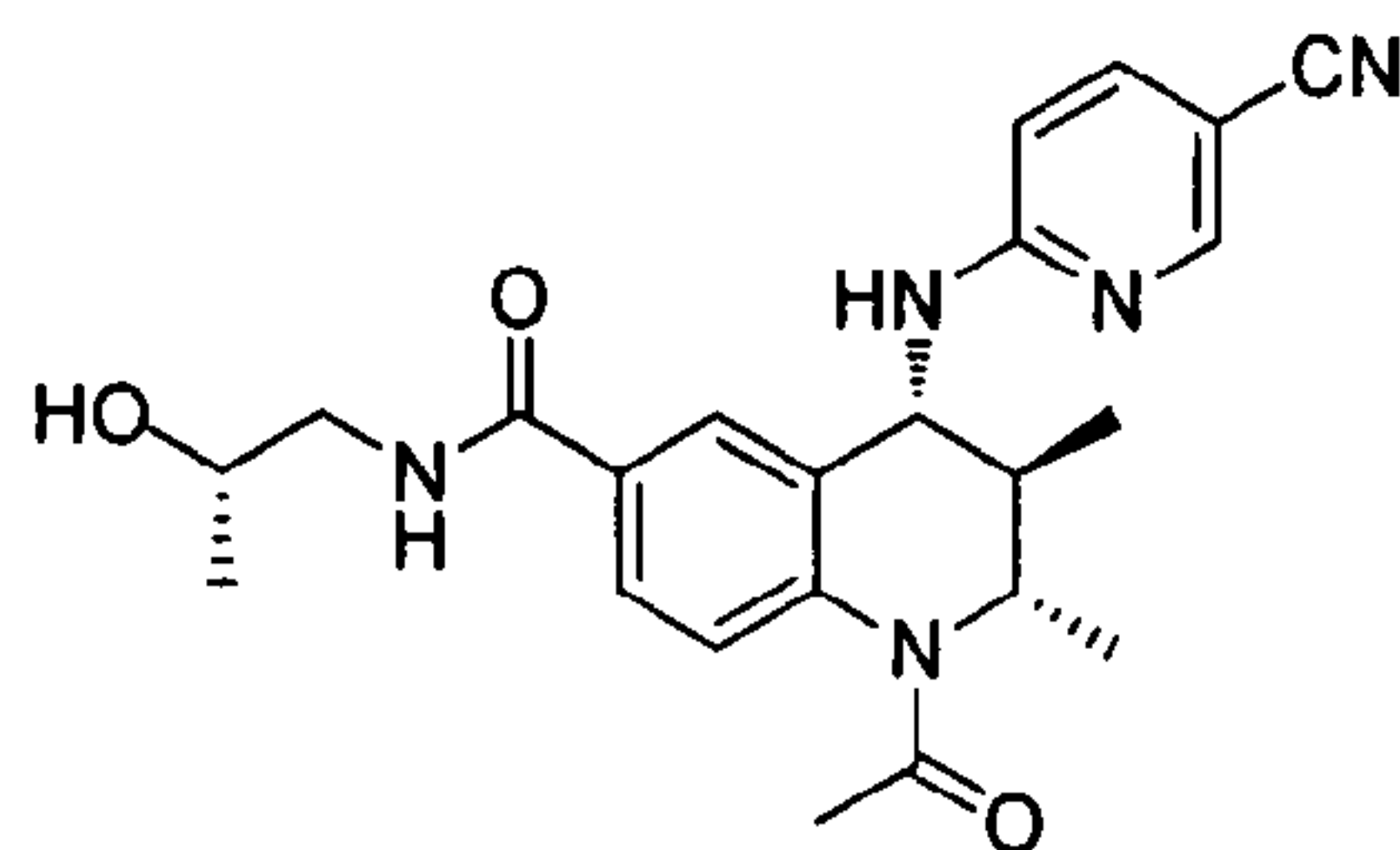
在一個實施例中，本發明提供式(IVa)化合物，其為(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(IVa)

或其鹽。

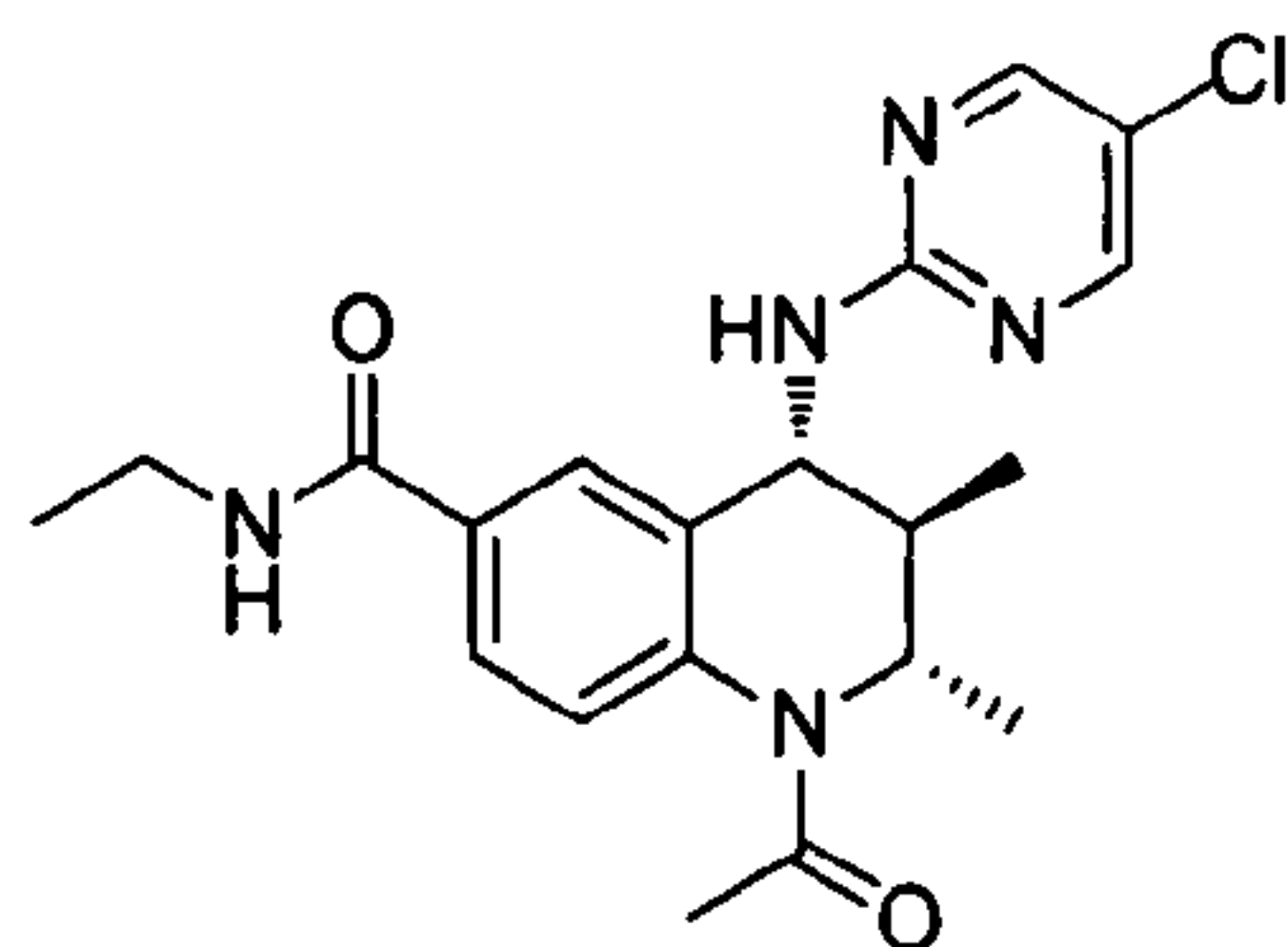
在一個實施例中，本發明提供式(Va)化合物，其為(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(Va)

或其鹽。

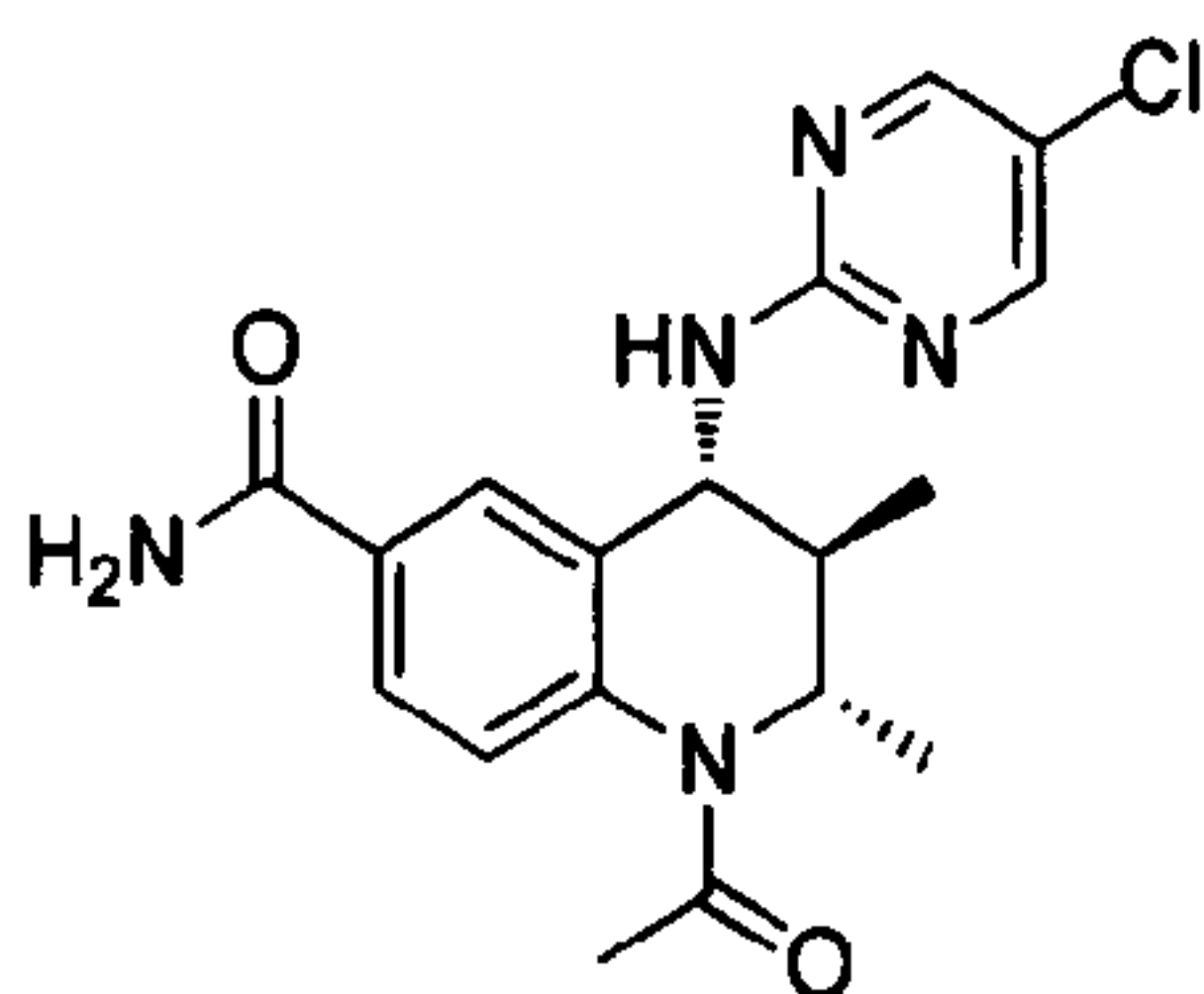
在一個實施例中，本發明提供式(VIa)化合物，其為(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(VIa)

或其鹽。

在一個實施例中，本發明提供式(VIIa)化合物，其為(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺

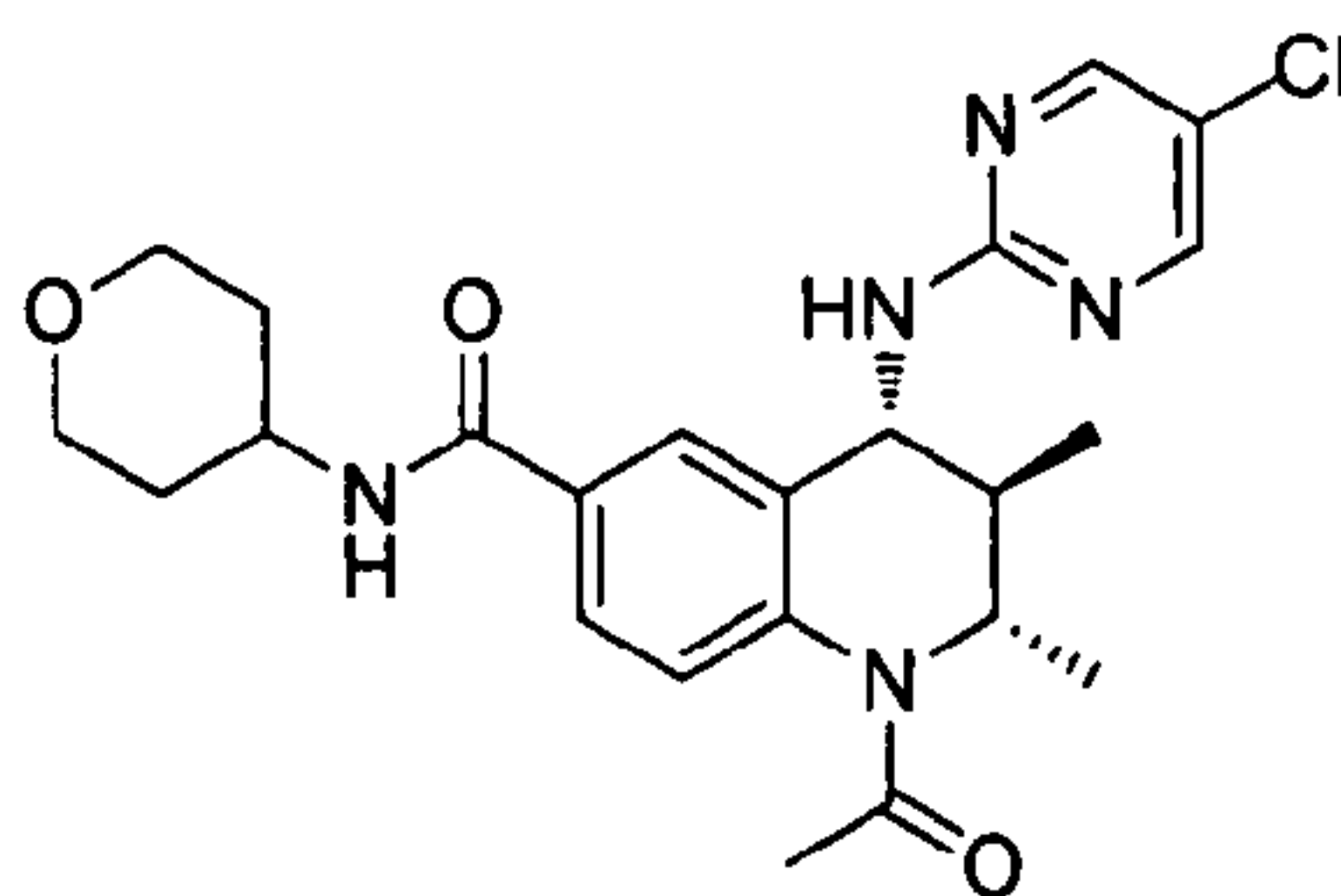


(VIIa)

或其鹽。

在一個實施例中，本發明提供式(VIIIa)化合物，其為(2*S*,3*R*,4*R*)-

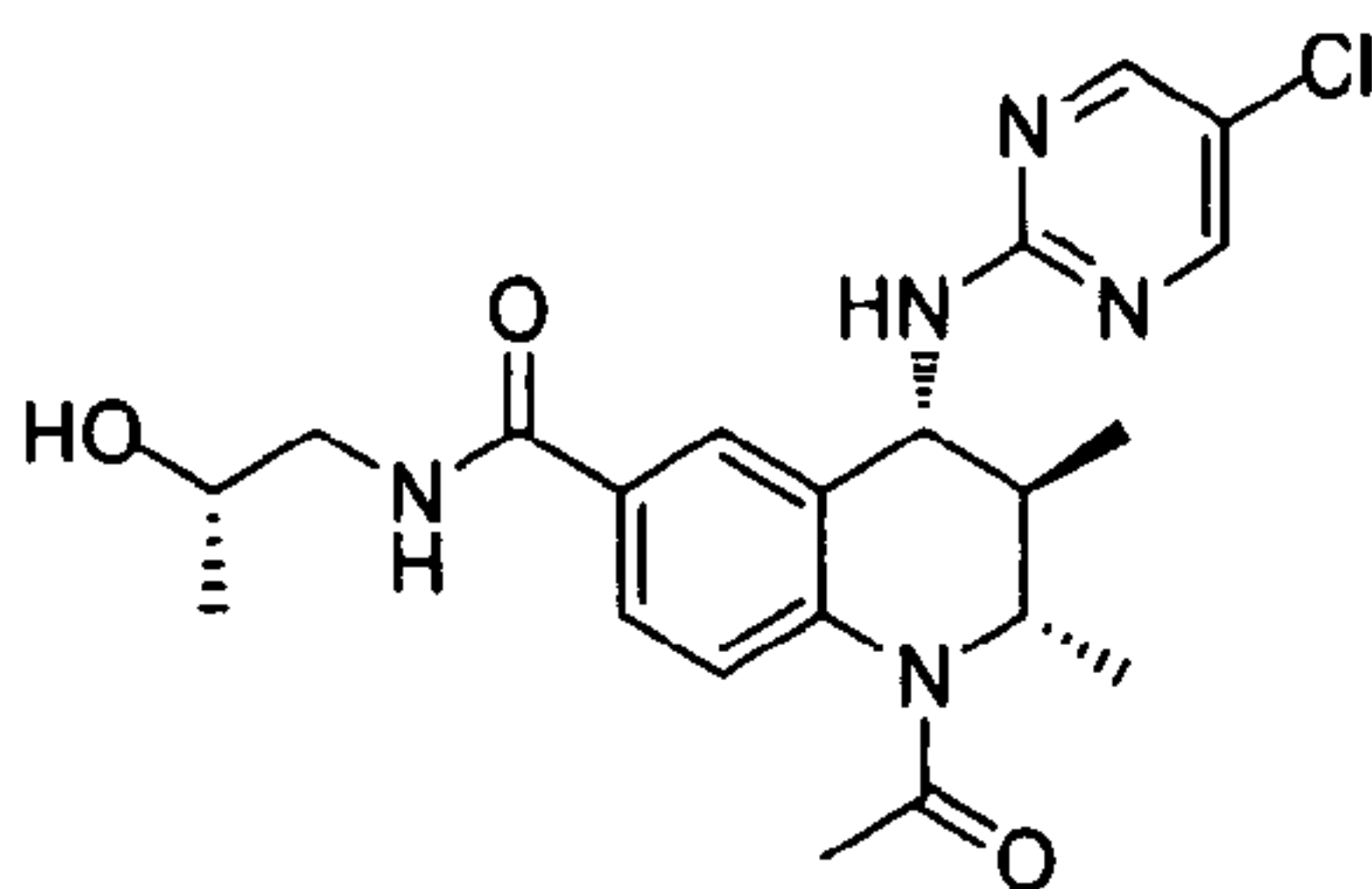
1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)-
1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(VIIIa)

或其鹽。

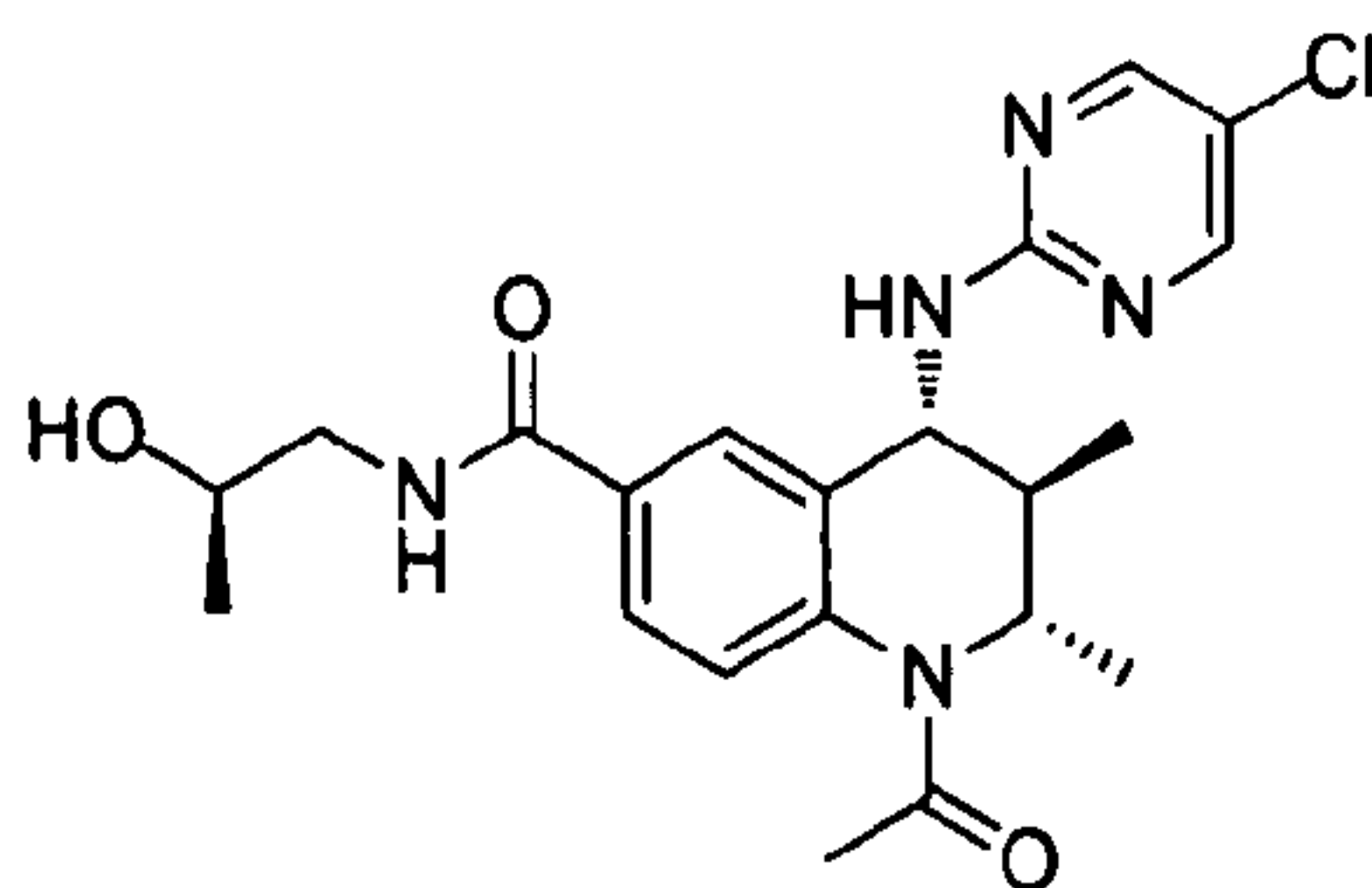
在一個實施例中，本發明提供式(IXa)化合物，其為(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(IXa)

或其鹽。

在一個實施例中，本發明提供式(Xa)化合物，其為(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺

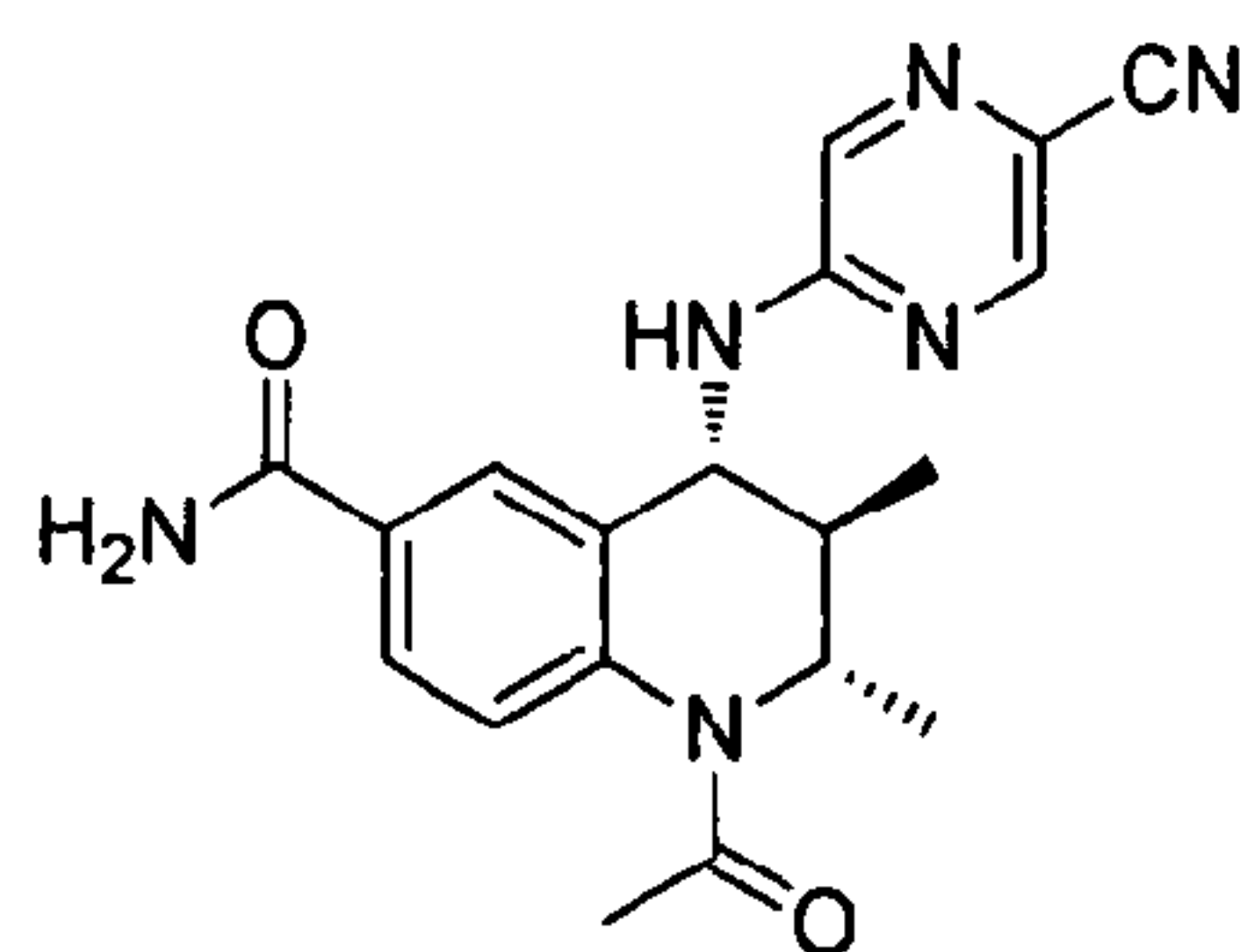


(Xa)

或其鹽。

在一個實施例中，本發明提供式(XIa)化合物，其為(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氟基吡嗪-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲

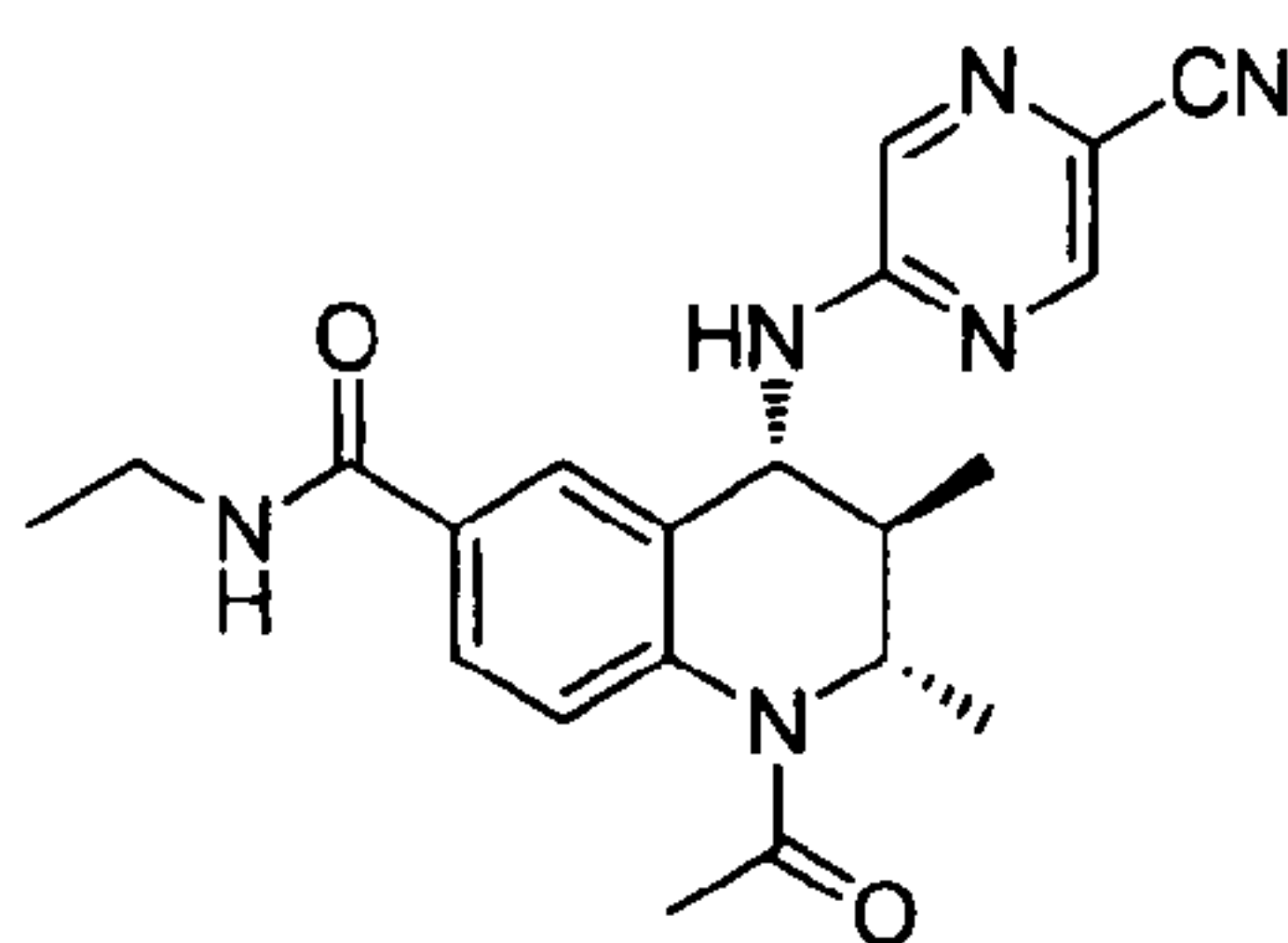
醯胺



(XIa)

或其鹽。

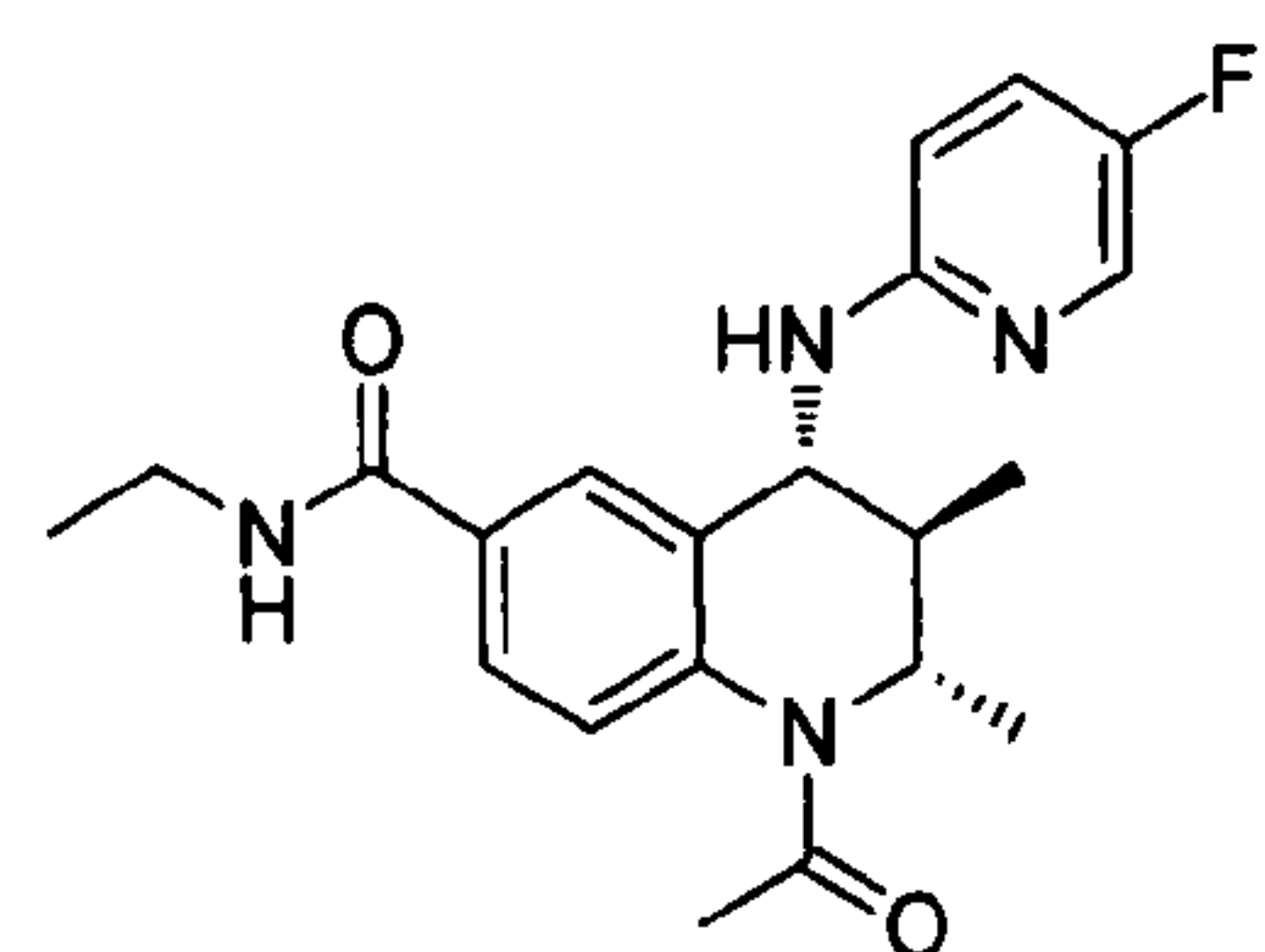
在一個實施例中，本發明提供式(XIIa)化合物，其為(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(XIIa)

或其鹽。

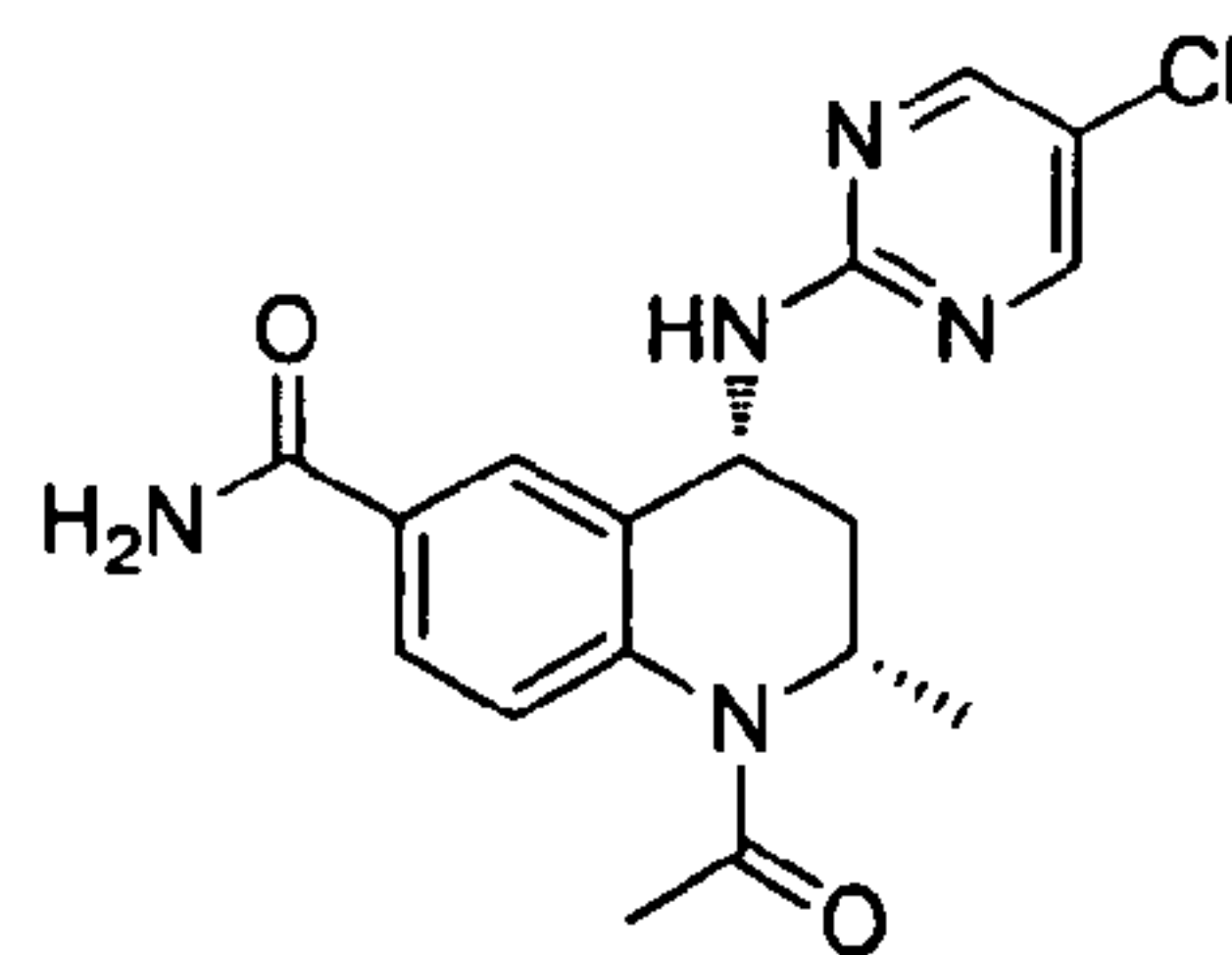
在一個實施例中，本發明提供式(XIIIa)化合物，其為(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-*N*-乙基-4-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(XIIIa)

或其鹽。

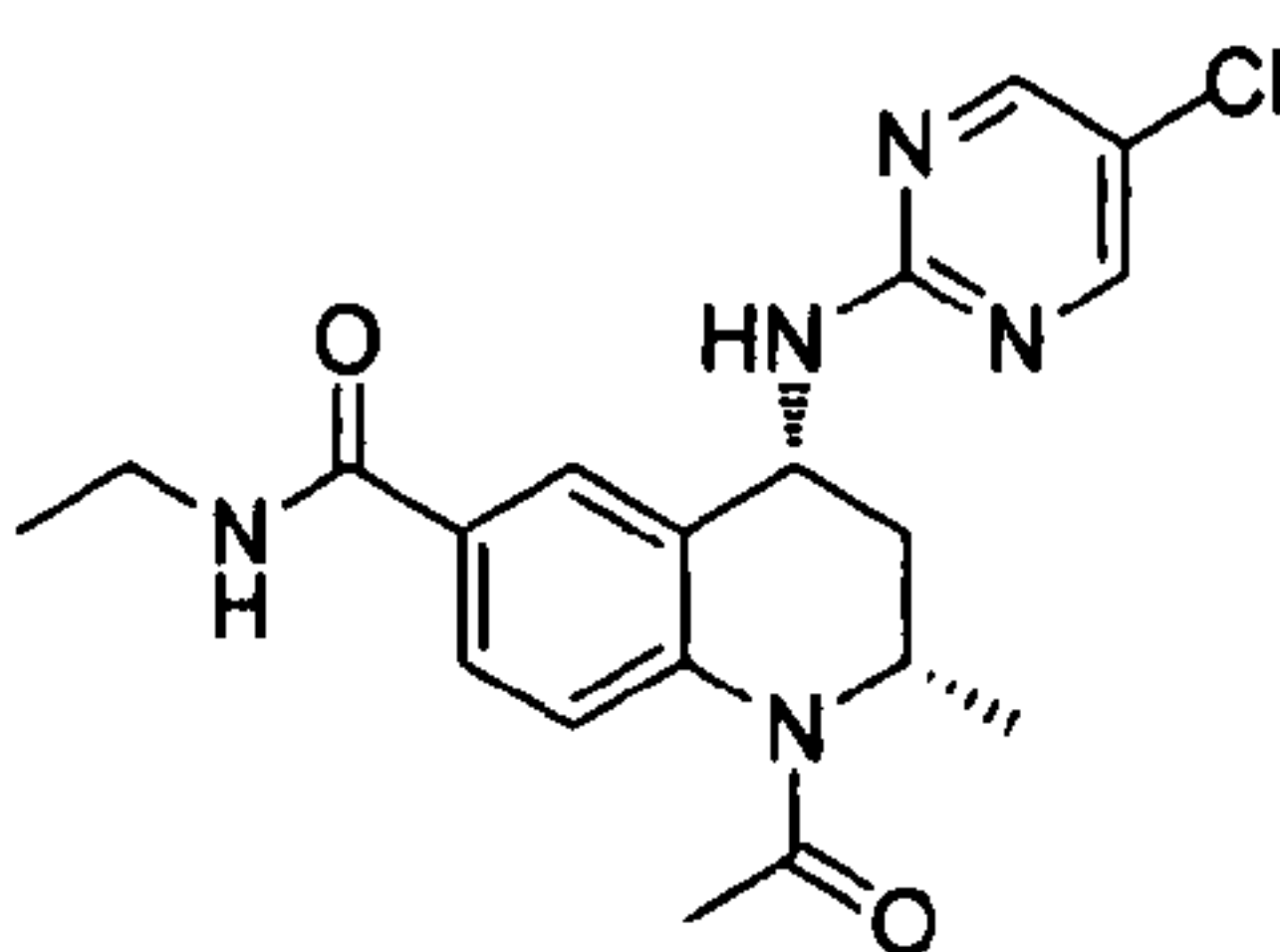
在一個實施例中，本發明提供式(XIVa)化合物，其為(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘓啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(XIVa)

或其鹽。

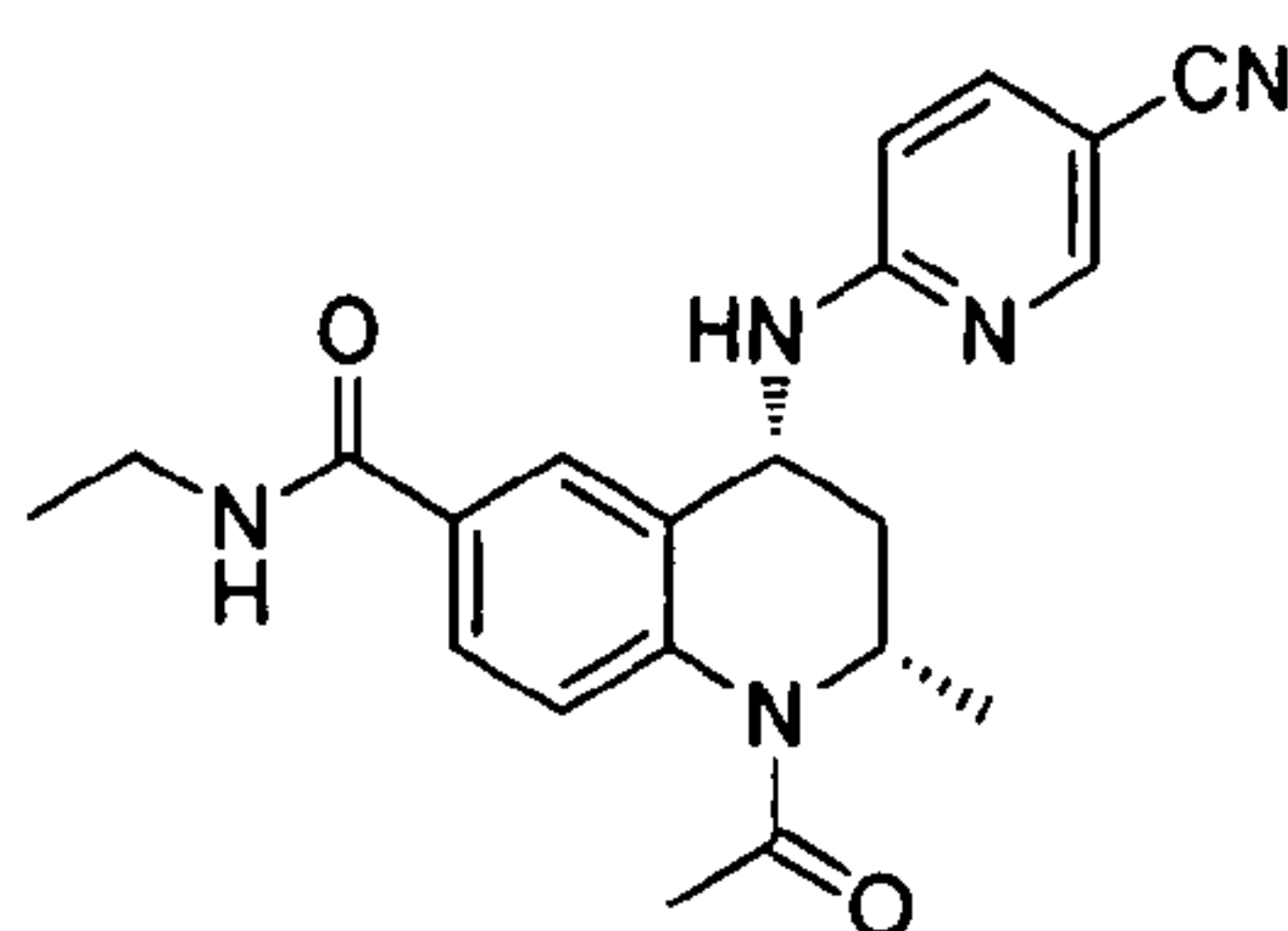
在一個實施例中，本發明提供式(XVa)化合物，其為(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(XVa)

或其鹽。

在一個實施例中，本發明提供式(XVIa)化合物，其為(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(XVIa)

或其鹽。

術語「醫藥學上可接受」係指彼等化合物、材料、組合物及劑型，其在合理醫療判斷之範圍內適用於與人類及動物組織接觸而無過度毒性、刺激或其他問題或併發症，與合理效益/風險比相稱。

在本文中使用时，諸如「式(I)-(XVI)化合物(a compound of

formula (I) - (XVI)/compounds of formulae (I) - (XVI)」之術語意欲指如上文所定義之各及所有化合物，亦即式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)及(XVI)之化合物以及式(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)、(Va)、(VIa)、(VIIa)、(VIIIa)、(IXa)、(Xa)、(XIa)、(XIIa)、(XIIIa)、(XIVa)、(XVa)及(XVIa)之化合物。

應瞭解，本發明涵蓋作為游離鹼及作為其鹽，例如作為其醫藥學上可接受之鹽的式(I)-(XVI)之化合物。在一個實施例中，本發明係關於呈游離鹼形式之式(I)-(XVI)之化合物。在一個實施例中，本發明係關於式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

由於其在藥物中之潛在用途，式(I)-(XVI)之化合物之鹽宜為醫藥學上可接受的。適合醫藥學上可接受之鹽可包括酸加成鹽。對於適合醫藥學上可接受之鹽之綜述，參見Berge等人, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19, (1977)。通常，醫藥學上可接受之鹽可藉由按需要使用所要酸或鹼來容易地製備。所得鹽可自溶液沈澱且藉由過濾收集或可藉由蒸發溶劑回收。

醫藥學上可接受之酸加成鹽可藉由式(I)-(XVI)之化合物與適合無機或有機酸(諸如氫溴酸、鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、丁二酸、順丁烯二酸、乙酸、丙酸、反丁烯二酸、檸檬酸、酒石酸、乳酸、苯甲酸、柳酸、天冬胺酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、諸如2-萘磺酸之萘磺酸或己酸)視情況在諸如有機溶劑之適合溶劑中反應來形成，得到通常例如藉由結晶及過濾或藉由蒸發隨後濕磨而分離之鹽。式(I)-(XVI)之化合物的醫藥學上可接受之酸加成鹽可包含或為例如氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、苯甲酸鹽、柳酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、

苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、萘磺酸鹽(例如2-萘磺酸鹽)或己酸鹽。

可例如在式(I)-(XVI)之化合物之分離中使用其他非醫藥學上可接受之鹽(例如甲酸鹽、草酸鹽或三氟乙酸鹽)且其包括於本發明之範圍內。

本發明將式(I)-(XVI)之化合物之鹽的所有可能之化學計量及非化學計量形式包括於其範圍內。

應瞭解，許多有機化合物可與溶劑形成錯合物，該等有機化合物在該等溶劑中反應或自其沈澱或結晶。此等錯合物稱為「溶劑合物」。舉例而言，與水之錯合物稱為「水合物」。具有高沸點且/或能夠形成氫鍵之溶劑，諸如水、二甲苯、*N*-甲基吡咯啉酮、甲醇及乙醇可用於形成溶劑合物。鑑別溶劑合物之方法包括(但不限於) NMR及微量分析。式(I)-(XVI)之化合物之溶劑合物在本發明之範圍內。

本發明將式(I)-(XVI)之化合物之溶劑合物的所有可能之化學計量及非化學計量形式包括於其範圍內。

本發明涵蓋式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的所有前藥，其在向接受者投與後能夠提供(直接或間接)式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其活性代謝物或殘餘物。熟習此項技術者無需過度實驗可識別此類衍生物。然而，參考 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 第5版, 第1卷: *Principles and Practice*之教示，其在教示此類衍生物之程度上以引用之方式併入本文中。

式(I)-(XVI)之化合物可呈結晶或非晶形式。此外，式(I)-(XVI)之化合物結晶形式中之一些可以多晶型物形式存在，其包括於本發明之範圍內。此類多晶形式可使用多種習知分析技術特徵化及區分，包括(但不限於)X射線粉末繞射(XRPD)圖案、紅外線(IR)光譜、拉曼光譜

(Raman spectra)、差示掃描熱量測定(DSC)、熱解重量分析(TGA)及固態核磁共振(SSNMR)。

自前文應瞭解，本發明之範圍內包括式(I)-(XVI)之化合物及其鹽的溶劑合物、異構體及多晶形式。

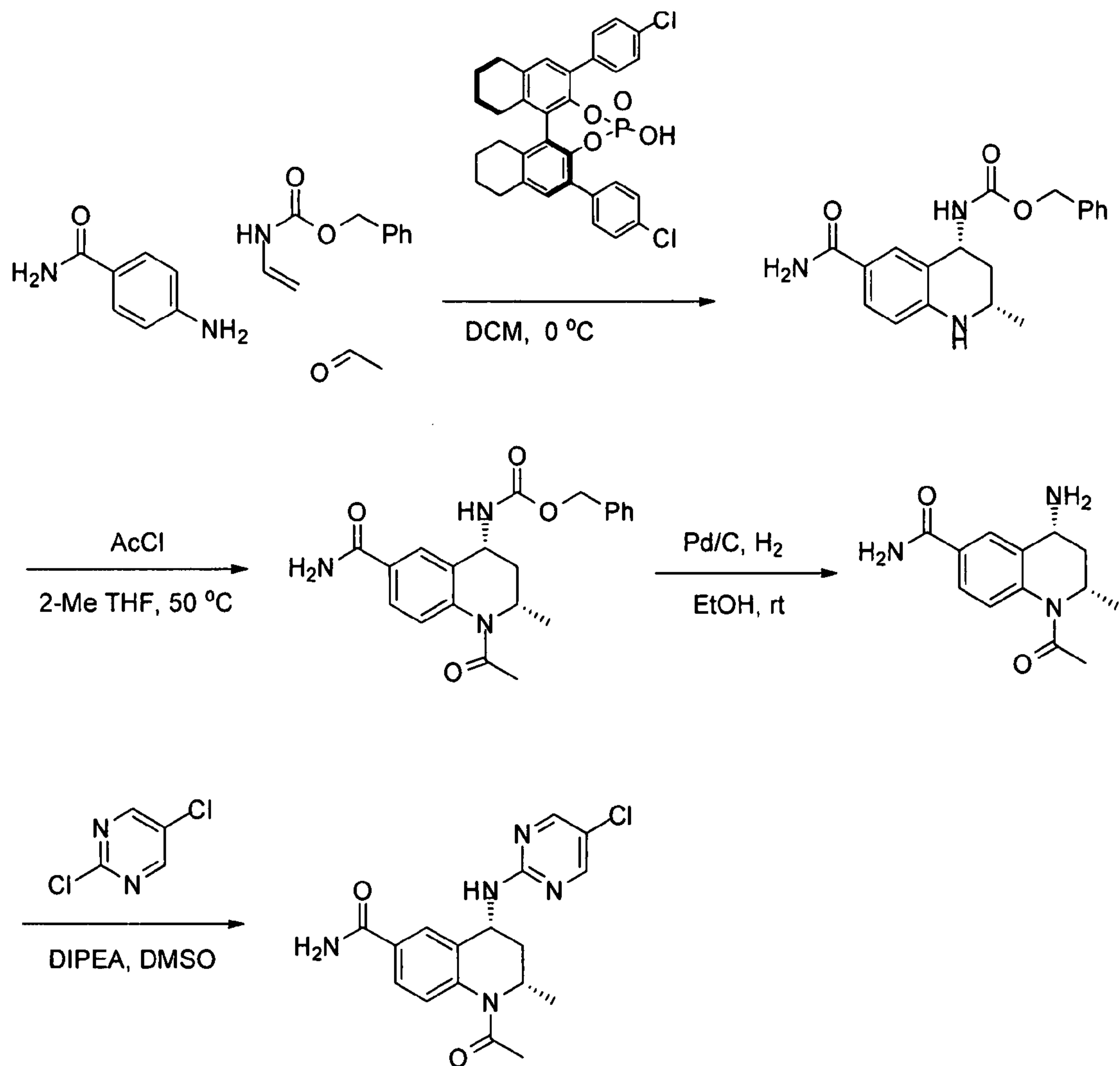
可藉由多種方法，尤其本文所述之彼等方法製備式(I)-(XVI)之化合物或其鹽。

熟習此項技術者應瞭解，在此類合成期間宜保護上文所述化合物之一或多個官能基。保護基及移除其之方式之實例可見於T. W. Greene 『Protective Groups in Organic Synthesis』(第4版, J. Wiley及Sons, 2006)中。適合胺保護基包括醯基(例如乙醯基)、胺基甲酸鹽(例如2',2',2'-三氯乙氧基羰基、苯甲氧基羰基或第三丁氧基羰基)及芳烷基(例如苯甲基)，其可藉由按需要水解(例如使用酸，諸如在1,4-二噁烷中使用鹽酸或在二氯甲烷中使用三氟乙酸)或還原(例如使用含鋅之乙酸氫解苯甲基或苯甲氧基羰基或還原性移除2',2',2'-三氯乙氧基羰基)來移除。其他適合胺保護基包括三氟乙醯基(-COCF₃)，其可藉由鹼催化之水解來移除。

亦應瞭解，將多個基團及部分引入分子中之合成步驟之精確順序可不同。在此項技術中從業者之技術內應確保在本方法一個階段引入之基團或部分不應受後續轉化及反應之影響，且因此選擇合成步驟之次序。

亦可藉由以下流程1中所述之方法來製備化合物(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺。

流程1



式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可展示優於已知BET抑制劑之改良概況，因為其可具有例如以下特性中之一或多者：

(i)強力BET抑制活性；

(ii)優於其他已知超出蛋白質BET家族之含溴結構域之蛋白質的選擇性；或

(iii)適合可展性概況(例如適合溶解度、藥物-藥物相互作用概況、活體外毒理學概況及藥物代謝動力學/藥效學)。

本文所揭示之某些化合物可具有以上特性之組合，該等特性使該等化合物尤其適用於人類之經口投與。舉例而言，已發現式(XIVa)化合物展示無細胞色素P450 3A4代謝相關抑制、無hERG不利條件且可具有支持人類之一天一次或間歇口服給藥之概況。

咸信式(I)-(XVI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽在治療多種疾病或病狀中具有潛在效用。式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上之鹽為溴結構域抑制劑且其可用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在另一態樣中，本發明提供式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療

適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-

氰基吡嗪-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-*N*-乙基-4-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中，本發明提供化合物(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氟基吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，特定言之用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。

在一個實施例中提供式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療急性或慢性自體免疫及/或發炎病狀。

在另一實施例中提供式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素感染之發炎反應的疾病或病狀。

在另一實施例中提供式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療病毒感染。

在另一實施例中提供式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療癌症。

亦提供式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀的藥物。

在一個實施例中，提供式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療急性或慢性自體免疫及/或發炎病狀之藥物。在另一實施例中提供式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素感染之發炎反應之疾病或病狀的藥物。在另一實施例中提供式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療病毒感染之藥物。在另一實施例中提供式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療癌症之藥物。

亦提供治療有需要個體之適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀的方法，其包含投與治療有效量之式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，個體為人類。

在一個實施例中，提供治療有需要個體之急性或慢性自體免疫及/或發炎病狀的方法，其包含投與治療有效量之式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，提供治療有需要個體之涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素感染之發炎反應的疾病或病狀之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，提供治療有需要個體之病毒感染的方法，其包含投與治療有效量之式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，提供治療有需要個體之癌症的方法，其包含投與治療有效量之式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定實施例中，提供治療有需要個體之癌症的方法，其包含投與

治療有效量之式(XIVa)化合物，亦即(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

咸信溴結構域抑制劑可用於治療與全身性或組織發炎、對感染或低氧之發炎反應、細胞活化及增殖、脂質代謝、纖維化相關的多種疾病或病狀且可用於預防及治療病毒感染。

溴結構域抑制劑可用於治療多種急性或慢性自體免疫及/或發炎病狀，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化、發炎性腸病(克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、哮喘、慢性障礙性氣管疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、濕疹、皮膚炎(包括異位性皮膚炎)、禿頭症、白斑病、大皰性皮膚病、腎炎、脈管炎、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、抑鬱症、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、涎腺炎、中央視網膜靜脈栓塞、分支視網膜靜脈栓塞、歐文-蓋斯症候群(Irvine-Gass syndrome；白內障後及手術後)、色素性視網膜炎、睫狀體扁平部炎、烏槍彈樣視網膜脈絡膜病變、視網膜前膜、囊性黃斑水腫、旁中心凹毛細管擴張、牽引性黃斑病、玻璃體黃斑牽引症候群、視網膜剝離、視神經視網膜炎、特發性黃斑水腫、視網膜炎、乾眼症(乾燥性角膜結膜炎)、春季角膜結膜炎、異位性角膜結膜炎、葡萄膜炎(諸如前葡萄膜炎、泛葡萄膜炎、後葡萄膜炎、葡萄膜炎相關之黃斑水腫)、鞏膜炎、糖尿病性視網膜病變、糖尿病斑點水腫、老年性黃斑營養不良、肝炎、胰臟炎、原發性膽汁性肝硬化、硬化性膽管炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、垂體炎、甲狀腺炎、I型糖尿病、II型糖尿病、巨細胞動脈炎、腎炎(包括狼瘡腎炎)、涉及器官之脈管炎(諸如絲球體腎炎)、脈管炎(包括巨細胞動脈炎)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、結節性

多動脈炎、白塞氏病(Behcet's disease)、川崎病(Kawasaki disease)、高安氏動脈炎(Takayasu's Arteritis)、壞疽性膿皮病、涉及器官之脈管炎及移植器官之急性排斥。

在一個實施例中，急性或慢性自體免疫及/或發炎病狀為經由調節APO-A1之脂質代謝病症，諸如高膽固醇血症、動脈粥樣硬化及阿茲海默氏病。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫及/或發炎病狀為呼吸病症，諸如哮喘或慢性障礙性氣管疾病。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫及/或發炎病狀為全身性發炎性病症，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化或發炎性腸病(克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)。在一特定實施例中，急性或慢性自體免疫及/或發炎病狀為類風濕性關節炎，特定言之難治性(耐治療性)類風濕性關節炎。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫及/或發炎病狀為多發性硬化。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫及/或發炎病狀為I型糖尿病。

溴結構域抑制劑可用於治療涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素感染之發炎反應的疾病或病狀，諸如敗血症、急性敗血症、敗血症症候群、敗血性休克、內毒素血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、多器官功能障礙症候群、毒性休克症候群、急性肺損傷、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、急性腎衰竭、突發肝炎、燒傷、急性胰臟炎、手術後症候群、類肉瘤病、赫氏反應(Herxheimer reaction)、腦炎、脊髓炎、腦膜炎、瘧疾及與病毒感染(諸如流感、帶狀疱疹、單純疱疹及冠狀病毒)相關之SIRS。在一個實施例中，涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素感染之發炎反應的疾病或病狀為急性敗血

症。

溴結構域抑制劑可用於治療與局部缺血再灌注損傷相關之病狀，諸如心肌梗塞、腦血管局部缺血(中風)、急性冠狀動脈症候群、腎再灌注損傷、器官移植、冠狀動脈旁路移植、心肺旁路程序、肺、腎、肝、胃腸或周肢栓塞。

溴結構域抑制劑可用於治療心血管疾病，諸如冠狀動脈疾病(例如絞痛症及心肌梗塞)、腦血管局部缺血(中風)、心臟衰竭、肺動脈高血壓(PAH)、高血壓性心臟病、風濕性心臟病、心肌病、心房纖維化、先天性心臟病、心內膜炎、主動脈瘤及周邊動脈疾病。

在一個實施例中，適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀為肺動脈高血壓(PAH)。

溴結構域抑制劑可用於治療纖維化病狀，諸如特發性肺部纖維化、腎纖維化、手術後狹窄、癥痕瘤疤形成物、硬皮病(包括硬斑病)及心臟纖維化。在一個實施例中，適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀為硬皮病(全身性硬化症)。

溴結構域抑制劑可用於治療病毒感染，諸如單純疱疹感染及再活化、唇疱疹、帶狀疱疹(*herpes zoster*)感染及再活化、水痘、帶狀疱疹(*shingle*)、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、人類免疫缺乏病毒(HIV)、子宮頸贅瘤、腺病毒感染，包括急性呼吸疾病、痘病毒感染(諸如牛痘及天花)及非洲豬瘟病毒。在一個實施例中，病毒感染為皮膚或子宮頸上皮之HPV感染。在另一實施例中，病毒感染為潛在HIV感染。

溴結構域抑制劑可用於治療多種骨骼病症，諸如骨質疏鬆及骨質減少。

溴結構域抑制劑可用於治療癌症，包括血液(諸如白血病、淋巴瘤及多發性骨髓瘤)，上皮(包括肺、乳腺及結腸癌瘤)，中線癌瘤，間葉細胞、肝、腎及神經腫瘤。

溴結構域抑制劑可用於治療一或多種選自以下之癌症：腦癌(神經膠質瘤)、神經膠母細胞瘤、潘納揚佐納納症候群(Bannayan-Zonana syndrome)、考登病(Cowden disease)、萊爾米特-達克洛思病(Lhermitte-Duclos disease)、乳癌、發炎性乳癌、結腸直腸癌、威姆氏腫瘤(Wilm's tumor)、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、橫紋肌肉瘤、室管膜瘤、神經管胚細胞瘤、結腸癌、頭頸癌、腎癌、肺癌、肝癌、黑素瘤、鱗狀細胞癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、肉瘤癌、骨肉瘤、骨巨細胞瘤、甲狀腺癌、淋巴母細胞性T細胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、多毛細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性嗜中性白血病、急性淋巴母細胞性T細胞白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞性大細胞白血病、單細胞白血病、多發性骨髓瘤、巨核母細胞性白血病、急性巨核細胞性白血病、前髓細胞性白血病、混合譜系白血病、紅白血病、惡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴母細胞性T細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、神經母細胞瘤、膀胱癌、泌尿上皮癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、間皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽癌、口腔癌、口癌、胃腸基質腫瘤(GIST)、NUT-中線癌及睪丸癌。

在一個實施例中，癌症為白血病，例如選自急性單核細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病及混合譜系白血病(MLL)之白血病。在另一實施例中，癌症為NUT-中線癌。在另一實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。在另一實施例中，癌症為肺癌，諸如小細胞肺癌(SCLC)。在另一實施例中，癌症為神經母細胞瘤。在另一實施例中，癌症為伯基特氏淋巴瘤。在另一實施例中，癌症為子宮頸癌。在另一實施例中，癌症為食道癌。在另一實施

例中，癌症為卵巢癌。在另一實施例中，癌症為乳癌。在另一實施例中，癌症為結腸直腸癌。

在一個實施例中，適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀係選自與全身性發炎反應症候群相關之疾病，諸如敗血症、燒傷、胰臟炎、嚴重創傷、出血及局部缺血。在此實施例中，溴結構域抑制劑應在診斷時投與，以減小SIRS發病率，休克、多器官功能障礙症候群之發生(其包括急性肺損傷、ARDS、急性腎、肝、心臟或胃腸損傷之發生)及死亡率。在另一實施例中，溴結構域抑制劑應在與敗血症、出血、廣泛組織損傷、SIRS或多器官功能障礙症候群(MODS)之高風險相關的手術或其他程序之前投與。在一特定實施例中，適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀為敗血症、敗血症症候群、敗血性休克及內毒素血症。在另一實施例中，溴結構域抑制劑適用於治療急性或慢性胰臟炎。在另一實施例中，溴結構域抑制劑適用於治療燒傷。

如本文所用，提及「治療」特定疾病或病狀包括預防或防治此類疾病或病狀。

術語「適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀」意欲包括以上疾病或病狀中之每一者或全部。

儘管有可能用於療法，但式(I)-(XVI)之化合物以及其醫藥學上可接受之鹽可以化學原料形式投與，通常使活性成分呈現為醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之

載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,3*R*,4*R*)-1-

乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-*N*-乙基-4-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦

形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氟基吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

載劑、稀釋劑或賦形劑必須在與組合物之其他成份相容且對其接受者無害之意義上為醫藥學上可接受的。根據本發明之另一態樣，亦提供製備醫藥組合物之方法，其包括將式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑混合。醫藥組合物可用於治療本文所述之病狀中之任一者。

由於式(I)-(XVI)之化合物意欲用於醫藥組合物，因此吾人不難理解，其較佳各自以實質上純形式提供，例如至少85%純度，尤其至少98%純度(基於重量計之重量百分比)。

醫藥組合物可呈每單位劑量含有預定量之活性成分的單位劑型呈遞。較佳單位劑型組合物為彼等含有日劑量或次劑量或其適當分率之活性成分者。因此此等單位劑量可一天投與超過一次。

醫藥組合物可配合藉由任何適當途徑投與，例如藉由經口(包括頰內或舌下)、經直腸、吸入、鼻內、局部(包括頰內、舌下或經皮)、經眼(包括局部、眼內、結膜下(subconjunctival)、鞏膜外、筋膜下(sub-Tenon))、經陰道或非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內或皮內)途徑。此類組合物可藉由藥劑學技術中已知之任何方法(例如藉由將活性成份與載劑或賦形劑結合)來製備。

在一個實施例中，醫藥組合物適用於非經腸投與，尤其靜脈內投與。

在一個實施例中，醫藥組合物適用於經口投與。

在一個實施例中，醫藥組合物適用於局部投與。

適用於非經腸投與之醫藥組合物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使組合物與預期接受者血液呈等滲性之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。組合物可呈單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)呈遞，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，僅需要在即將使用之前添加無菌液體載劑，例如注射用水。可自無菌散劑、顆粒及錠劑製備即用型注射溶液及懸浮液。

配合經口投與之醫藥組合物可呈離散單位形式呈遞，諸如膠囊或錠劑；散劑或顆粒；水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用發泡體或發泡劑；或水包油型液體乳液或油包水型液體乳液。

舉例而言，對於以錠劑或膠囊形式經口投藥，可將活性藥物組分與口服用無毒之醫藥學上可接受之惰性載劑(諸如乙醇、甘油、水及其類似載劑)組合。適用於併入錠劑或膠囊之散劑可藉由將化合物減小至合適微細尺寸(例如藉由微粉化)及與同樣製備之醫藥載劑(諸如可食用碳水化合物，例如澱粉或甘露醇)混合來製備。亦可含有調味劑、防腐劑、分散劑及著色劑。

可藉由製備如上所述之散劑混合物且填充至已成型明膠外鞘來製造膠囊。可在填充操作之前將諸如膠態二氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固態聚乙二醇之助滑劑及潤滑劑添加至散劑混合物。亦可添加諸如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉之崩解劑或助溶劑以提高服用膠囊時藥物之可用性。

此外，希望或需要時，亦可將適合黏合劑、助滑劑、潤滑劑、

甜味劑、調味劑、崩解劑及著色劑併入混合物中。適合黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃耆膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及其類似物。用於此等劑型之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及類似物。舉例而言，藉由製備散劑混合物、粒化或壓錠、添加潤滑劑及崩解劑及壓成錠劑來調配錠劑。藉由將適當粉碎之化合物與如上所述之稀釋劑或基質混合且視情況與黏合劑(諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠或聚乙烯吡咯啉酮)、溶液阻滯劑(諸如石蠟)、再吸收加速劑(諸如四級鹽)及/或吸收劑(諸如膨潤土、高嶺土或磷酸二鈣)混合來製備散劑混合物。可藉由用黏合劑(諸如糖漿、澱粉糊、阿拉伯膠漿(acacia mucilage)或纖維素或聚合材料之溶液)潤濕且迫使其穿過篩網來粒化散劑混合物。作為粒化之替代方法，可使散劑混合物穿過壓錠機且結果為不完全成形之乾壓物裂解為粒劑。可藉助於添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油之方式潤滑粒劑以防止其黏附於錠劑成形模。接著將經潤滑之混合物壓縮成錠劑。亦可將式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽與自由流動之惰性載劑合併且在不經歷粒化或壓錠步驟之情況下直接壓縮成錠劑。可提供透明或不透明保護塗層，其由密封蟲膠塗層、糖或聚合材料塗層及拋光蠟塗層組成。可將染料添加至此等塗層以區分不同單位劑量。

可以單位劑型製備諸如溶液、糖漿劑及酏劑之口服流體以使給定量含有預定量之化合物。糖漿劑可藉由將化合物溶解於經適當調味之水溶液中來製備，而酏劑經由使用無毒醇媒劑來製備。懸浮液可藉由將化合物分散於無毒媒劑中來調配。亦可添加增溶劑及乳化劑(諸如乙氧基化異硬脂醇及聚氧乙烯山梨糖醇醚)、防腐劑、調味添加劑

(諸如薄荷油或天然甜味劑或糖精或其他人工甜味劑)及其類似物。

用於經口投與之組合物可經設計以提供修改釋放概況以便維持或者控制治療活性劑之釋放。

適當時，用於經口投與之劑量單位組合物可經微膠囊化。可製備組合物以例如藉由塗佈或將粒狀材料包埋於聚合物、蠟或其類似物中來延長或維持釋放。

亦可以脂質體傳遞系統形式，諸如單層小微脂粒、單層大微脂粒及多層微脂粒投與組合物。脂質體可由多種磷脂，諸如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼形成。

適用於局部投與之醫藥組合物可調配為軟膏、乳膏、懸浮液、乳液、洗劑、散劑、溶液、糊劑、凝膠、發泡體、噴霧劑、氣霧劑或油劑。此類醫藥組合物可包括習知添加劑，其包括(但不限於)防腐劑、幫助藥物穿透之溶劑、共溶劑、潤滑劑、推進劑、黏度調節劑(膠凝劑)、界面活性劑及載劑。在一個實施例中，提供適用於局部投與之醫藥組合物，按組合物之重量計，其包含0.01%與10%之間或0.01%與1%之間的式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

對於眼部或其他外部組織(例如口部及皮膚)之治療，組合物較佳以局部軟膏、乳膏、凝膠、噴霧劑或發泡體形式施用。當調配為軟膏時，活性成分可與石蠟或水可混溶性軟膏基質一起採用。或者，可用水包油型乳膏基質或油包水型基質將活性成分調配為乳膏。

適用於向眼部局部投與之醫藥組合物包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合載劑、尤其水性溶劑中。待向眼部投與之組合物應具有眼可相容之pH及重量莫耳滲透濃度。一或多種經眼可接受之pH調節劑及/或緩衝劑可包括於本發明之組合物中，包括酸，諸如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼，諸如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉及乳酸鈉；及緩衝劑，諸如檸檬酸鹽

/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。可以使組合物之pH維持於眼可接受範圍內的所需量包括此類酸、鹼及緩衝劑。一或多種眼可接受之鹽可以足以使組合物之重量莫耳滲透濃度處於眼可接受範圍內之量包括於組合物中。此類鹽包括具有鈉、鉀、或銨陽離子及氯、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子之彼等鹽。

經眼傳遞裝置可經設計用於以多個定義之釋放速率及維持之給藥動力學及滲透率來控制一或多種治療劑之釋放。可經由設計併入生物可降解/生物可蝕性聚合物(例如聚(伸乙基乙烯基)乙酸酯(EVA)、超水解PVA)、羥烷基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、聚己內酯、聚(乙醇)酸、聚(乳)酸、聚酸酐之以下不同選項及特性之聚合物基體來獲得受控釋放：聚合物分子量、聚合物結晶度、共聚物比、加工條件、表面加工、幾何結構、賦形劑添加及將促進藥物擴散、消蝕、溶解及滲透之聚合塗層。

用於經眼傳遞之醫藥組合物亦包括當場可凝膠化之含水組成物。此類組合物以在與眼部或淚液流體接觸後可有效促進膠凝之濃度包含膠凝劑。適合膠凝劑包括(但不限於)熱固性聚合物。如本文所用，術語「當場可凝膠化」不僅包括在與眼部或淚液流體接觸後形成凝膠之低黏度液體，且亦包括在向眼部投與後展現實質上提高之黏度或凝膠硬度的諸如半流體及搖變凝膠之較黏液體。參見例如Ludwig (2005) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 3;57:1595-639，該文出於教示其用於經眼藥物傳遞之聚合物實例之目的以引用之方式併入本文中。

用於經鼻或吸入投與之劑型宜調配為氣霧劑、溶液、懸浮液、凝膠或乾燥散劑。

對於適合及/或適用於吸入投與之組合物，較佳地，式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽呈例如藉由微粉化獲得之粒徑減小

形式。尺寸減小(例如經微粉化)之化合物或鹽之較佳粒徑藉由約0.5微米至約10微米之D50值定義(例如使用雷射繞射所量測)。

例如用於吸入投與之氣霧劑調配物可包含活性物質於醫藥學上可接受之水性或非水性溶劑中之溶液或微細懸浮液。氣霧劑調配物可以單一劑量或多劑量形式在密封容器中以無菌形式呈遞，其可呈濾筒或再填充物形式用於與霧化裝置或吸入器一起使用。或者，密封容器可為整體施配裝置，諸如意欲在容器之內容物已排空時棄置的單劑量經鼻吸入器或裝有計量閥之氣霧劑施配器(定劑量吸入器)。

當劑型包含氣霧劑施配器時，其較佳含有諸如壓縮空氣、二氧化碳或有機推進劑(諸如氫氟碳(HFC))的壓力下之適合推進劑。適合HFC推進劑包括1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷及1,1,1,2-四氟乙烷。氣霧劑劑型亦可呈泵霧化器形式。加壓氣霧劑可含有活性化合物之溶液或懸浮液。此可能需要併入其他賦形劑(例如共溶劑及/或界面活性劑)以改良懸浮液調配物之分散特徵及均勻性。溶液調配物亦可能需要添加諸如乙醇之共溶劑。

對於適合及/或適用於吸入投與之醫藥組合物，醫藥組合物可為乾燥散劑可吸入組合物。此類組合物可包含散劑基質，諸如乳糖、葡萄糖、海藻糖、甘露醇或澱粉；式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(較佳呈粒徑減小形式，例如呈微粉化形式)；及視情況選用之效能調節劑，諸如L-白胺酸或另一胺基酸及/或硬脂酸之金屬鹽，諸如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣。較佳地，乾燥散劑可吸入組合物包含乳糖(例如單水合乳糖)與式(I)-(XVI)之化合物或其鹽之乾燥散劑摻合物。此類組合物可使用適合裝置，諸如由 GlaxoSmithKline 出售之 DISKUS® 裝置(其例如描述於 GB 2242134 A 中)向患者投與。

式(I)-(XVI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可調配為自流體施配器傳遞之流體調配物，該流體施配器例如具有施配噴嘴或施配口之

流體施配器，在對流體施配器之泵機制施加使用者外施力後，經由該施配噴嘴或施配口施配定劑量之流體調配物。此類流體施配器一般具有多個定劑量之流體調配物之儲集器，在連續泵致動後可施配該等劑量。施配噴嘴或施配口可經組態用於插入使用者之鼻孔中，用於將流體調配物噴霧施配至鼻腔中。前述類型之流體施配器描述且說明於WO-A-2005/044354中。

治療有效量之式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽將視多種因素而定，包括例如個體之年齡及體重、需要治療之精確病狀及其嚴重性、調配物性質及投與途徑，且將最終任憑值班醫師或獸醫處理。在醫藥組合物中，用於口服或非經腸投與之各劑量單位較佳含有0.01 mg至3000 mg、更佳0.5 mg至1000 mg之式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(其計算為游離鹼)。用於經鼻或吸入投與之各劑量單位較佳含有0.001 mg至50 mg、更佳0.01 mg至5 mg之式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(其計算為游離鹼)。

醫藥學上可接受之式(I)-(XVI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可以以下日劑量投與(對於成年患者)：例如每天0.01 mg至3000 mg、每天0.5 mg至1000 mg或每天100 mg至2500 mg之口服或非經腸劑量，或每天0.001 mg至50 mg或每天0.01 mg至5 mg之經鼻或吸入劑量的式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(其計算為游離鹼)。此量可以每天單劑量或更通常以每天若干次(諸如兩次、三次、四次、五次或六次)之次劑量給與，使得總日劑量相同。有效量之其鹽可測定為一定比例之有效量之式(I)-(XVI)化合物本身。

式(I)-(XVI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可單獨或與其他治療劑組合採用。因此本發明之組合療法包含投與至少一種式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及使用至少一種其他治療活性劑。式(I)-(XVI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽及其他治療活性劑

可在單一醫藥組合物中一起或分別投與，且在分別投與時，此可同時或以任何次序依序進行。應選擇式(I)-(XVI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽及其他治療活性劑的量及投與之相對時序以達成所要組合治療效果。

因此在另一態樣中，提供包含式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種其他治療活性劑的組合產品。

在一個實施例中，式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及包含上述者之醫藥組合物可與一或多種其他治療劑組合使用或包括一或多種其他治療劑，該一或多種其他治療劑例如選自抗生素、抗病毒劑、糖皮質類固醇、蕈毒鹼拮抗劑 β -2促效劑及維生素D3類似物。在另一實施例中，式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與適用於治療癌症之另一治療劑組合使用。此類其他治療劑之實例描述於V.T. Devita及S. Hellman(編者)之Cancer Principles and Practice of Oncology, 第6版(2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers中。基於藥物及所涉及癌症之特定特徵，一般技術者應能夠辨別有用之藥劑組合。欲與式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用的其他治療劑包括(但不限於)抗微管劑(諸如二萜類化合物及長春花生物鹼)；鉑配位錯合物；烷基化劑(諸如氮芥、氧氮磷雜環類(oxazaphosphorine)、磺酸烷基酯、亞硝基脲及三氮烯)；抗生素劑(諸如蒽環類、放線菌素(actinomycin)及博來黴素(bleomycin))；拓撲異構酶II抑制劑(諸如表鬼臼毒素)；抗代謝物(諸如嘌呤及嘧啶類似物及抗葉酸化合物)；拓撲異構酶I抑制劑(諸如喜樹鹼)；激素及激素類似物)；信號轉導路徑抑制劑(諸如酪胺酸受體抑制劑)；非受體酪胺酸激酶血管生成抑制劑；免疫治療劑；促凋亡劑；表觀遺傳或轉錄調節劑(諸如組蛋白脫乙酰基酶抑制劑)、細胞週期信號傳導抑制劑及激素核受體抑制劑。

應瞭解，當式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與通常藉由吸入、靜脈內、經口或鼻內途徑投與之其他治療劑組合投與時，所得醫藥組合物可藉由相同途徑投與。或者，組合物之個別組分可藉由不同途徑投與。

本發明之一個實施例涵蓋包含一或兩種其他治療劑之組合。

熟習此項技術者應清楚，適當時，其他治療成分可以鹽(例如作為鹼金屬或胺鹽或作為酸加成鹽)或前藥或酯(例如低碳數烷基酯)或溶劑合物(例如水合物)形式使用，以使治療成分之活性及/或穩定性及/或物理特徵(諸如溶解度)達至最佳。亦應清楚，適當時，治療成分可以光學純形式使用。

以上所提及之組合宜以醫藥組合物形式呈遞以供使用且因此包含如上文所定義之組合以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑的醫藥組合物表示本發明之另一態樣。

式(I)-(XVI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可藉由下文所述之方法或藉由類似方法製備。因此，以下中間物及實例用以說明其製備但不欲視為以任何方式限制本發明之範圍。

一般實驗

提及之所有溫度以 $^{\circ}\text{C}$ 計。

已使用化合物命名程序ChemDraw Ultra 12.0或「ACD Name Pro 6.02」獲得以下化合物之名稱。

縮寫

AcCl	乙醯氯
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMAP	4-(二甲胺基)吡啶
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺

DMSO	二甲亞砜
Et ₂ O	乙醚
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
h	小時
HATU	六氟磷酸 <i>O</i> -(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎘
HCl	鹽酸
異戊PEPSI	二氫[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)鈣(II)
LCMS	液相層析-質譜分析
LiOH	氫氧化鋰
M	莫耳(濃度)
MeOH	甲醇
MDAP	質量導向 autoprep
min	分鐘
N ₂	氮氣
NEt ₃	三乙胺
Pd/C	鈀/碳
Pd ₂ (dba) ₃	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀
QPhos	1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二第三丁基膦基)二茂鐵
Rt	滯留時間
rt	室溫
s , sec	秒
THF	四氫呋喃
UPLC	超高效液相層析

LCMS方法**甲酸法****LC條件**

於40°C下在Acquity UPLC BEH C18管柱(50 mm × 2.1 mm，內徑1.7 μm填充直徑)上進行UPLC分析。

採用之溶劑為：

A = 0.1 % v/v甲酸於水中之溶液

B = 0.1 % v/v甲酸於乙腈中之溶液

採用之梯度為：

時間(分鐘)	流速(mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
1.5	1	0	100
1.9	1	0	100
2.0	1	97	3

UV偵測為210 nm至350 nm波長之求和信號。

MS條件

MS： Waters ZQ

電離模式： 交替掃描正及負電噴霧

掃描範圍： 100 AMU至1000 AMU

掃描時間： 0.27秒

掃描間隔延遲： 0.10秒

高pH法**LC條件**

於40°C下在Acquity UPLC BEH C18管柱(50 mm × 2.1 mm，內徑1.7 μm填充直徑)上進行UPLC分析。

採用之溶劑為：

A = 用氨溶液調節至pH 10之含10 mM碳酸氫銨之水

B = 乙腈

採用之梯度為：

時間(分鐘)	流速(mL/min)	%A	%B
0	1	99	1
1.5	1	3	97
1.9	1	3	97
2.0	1	0	100

UV偵測為210 nm至350 nm波長之求和信號。

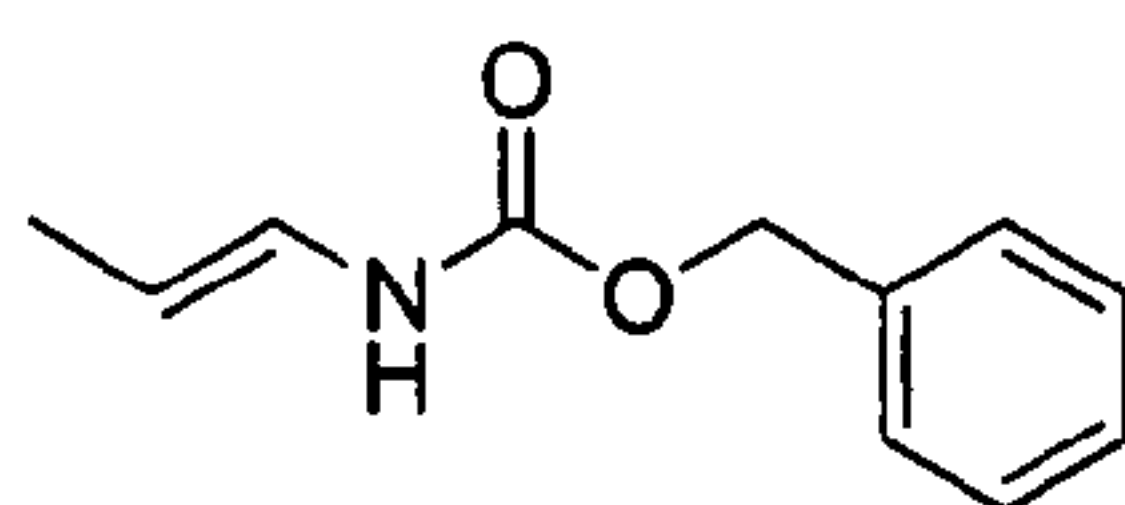
MS條件

MS： Waters ZQ
 電離模式： 交替掃描正及負電噴霧
 掃描範圍： 100 AMU至1000 AMU
 掃描時間： 0.27秒
 掃描間隔延遲： 0.10秒

NMR

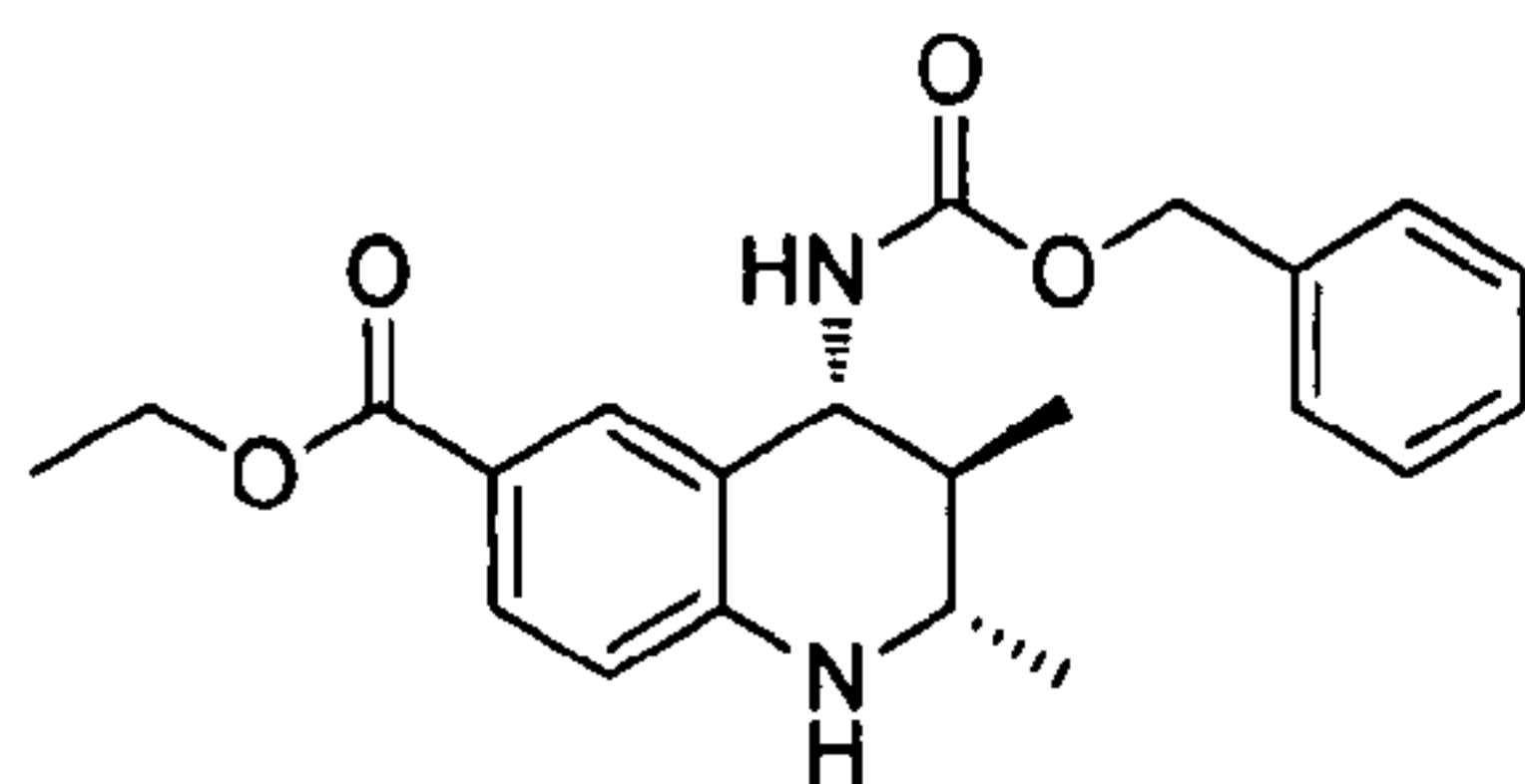
於302 K下在400 MHz NMR機上執行光譜或於392-393 K下執行VT光譜。

中間物1： (*E*)-丙-1-烯-1-基胺基甲酸苯甲酯



在-78°C下將偶氮二甲酸二異丙酯(4.05 mL, 20.85 mmol)在5分鐘內逐滴添加至三苯膦(5.47 g, 20.85 mmol)於THF (125 mL)中之溶液中。攪拌混合物1分鐘且接著仍在-78°C下在10分鐘內逐滴添加含(2*S*,3*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丁酸(4.8 g, 18.95 mmol)之THF (50 mL)。在-78°C下攪拌溶液1小時且升溫至室溫且攪拌隔夜。接著在真空中蒸發溶劑且將殘留物負載於100 g二氧化矽濾筒上且使用梯度0-30%之EtOAc/環己烷藉由管柱層析來純化。合併所要溶離份且在真空中蒸發，得到呈白色固體之產物(3.06 g)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 0.99分鐘，未觀測到[MH]⁺。

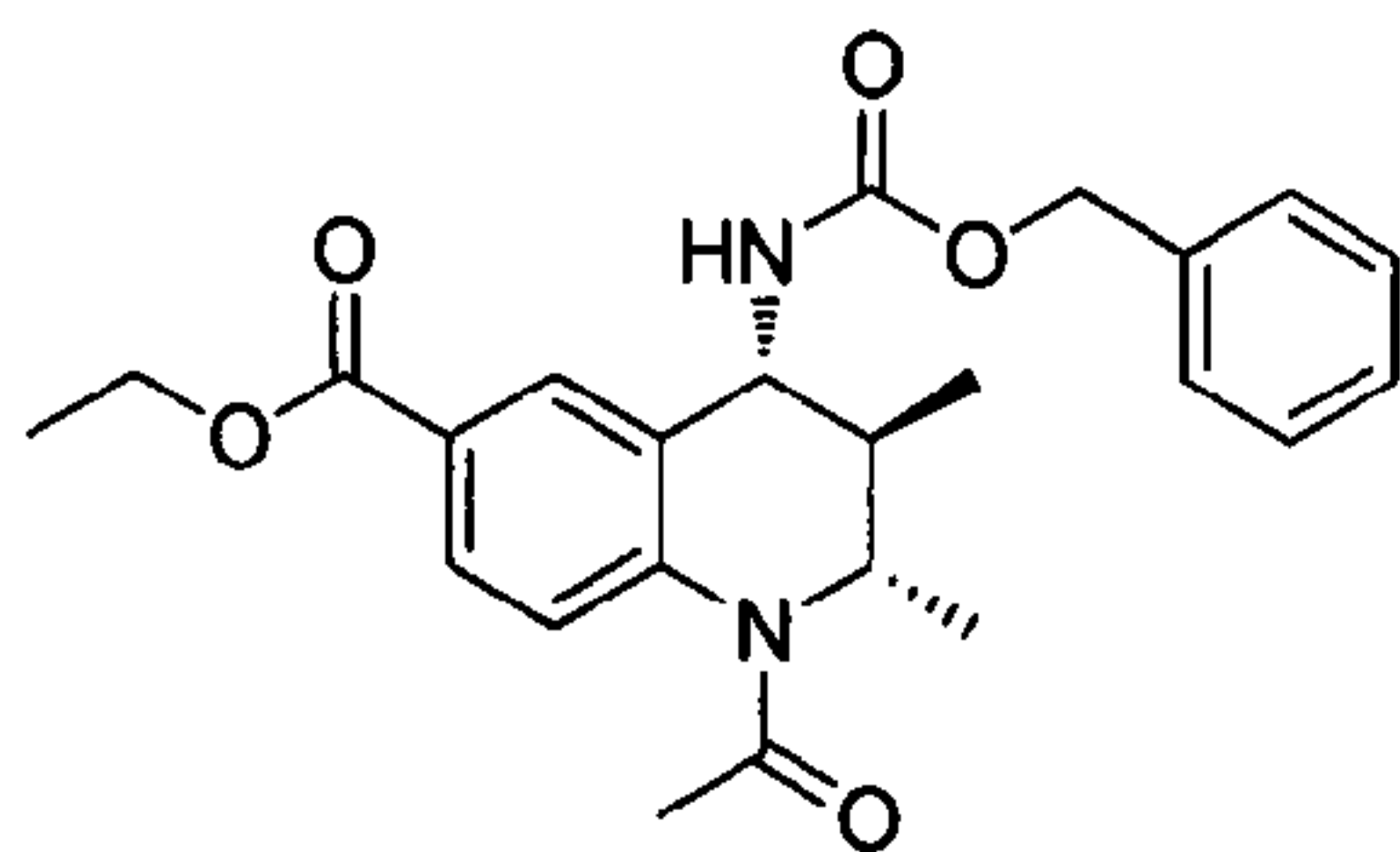
中間物2：(2*S*,3*S*,4*R*)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯



使4-胺基苯甲酸乙酯(15.6 g, 94 mmol)及乙醛(8.00 mL, 142 mmol)溶於DCM (300 mL)中且使其在室溫下攪拌1小時。接著將反應冷卻至0°C且用(*E*)-丙-1-烯-1-基胺基甲酸苯甲酯(其製法可參見中間物1, 19.86 g, 104 mmol)及4-氧化(11*bS*)-2,6-雙(4-氯苯基)-4-羥基-8,9,10,11,12,13,14,15-八氫二萘并[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]二氧雜磷(其製法可參見*JACS*, 2011, 133, 14804, 0.545 g, 0.944 mmol)處理, 使反應在0°C下攪拌3小時, 接著將反應混合物添加至分液漏斗。用DCM(300 mL)稀釋混合物, 用飽和碳酸氫鈉溶液(600 mL)洗滌, 得到緻密乳液, 等待半小時後自其分離有機層。用DCM (200 mL)萃取殘留水性乳液, 接著用飽和鹽水(300 mL)稀釋且用DCM (200 mL)再次萃取。使此混合物靜置隔夜。乾燥合併之有機物且在真空中蒸發, 得到無色固體。使固體懸浮於EtOAc (300 mL)中且加熱至回流, 得到透明、無色溶液。用環己烷稀釋此溶液直至混合物變得不透明, 接著再加熱以溶解所有固體, 且使其在1小時內冷卻至室溫。在真空中過濾懸浮液且在真空烘箱中乾燥固體產物, 得到呈無色固體之產物(23.3 g)。在1 mL/min之流速下使用250 mm × 4.6 mm Chiralcel IC管柱用含15%乙醇之庚烷溶離進行藉由對掌性HPLC之分析。於10.6分鐘溶離峰1/次要對映異構體(0.2%藉由UV), 且於15.4分鐘溶離峰2/主要對映異構體(99.8%藉由UV)。此表明產物具有99.6%之對映異構體過量。LCMS (2分鐘高pH): $R_t = 1.20$ 分鐘, $[MH]^+ = 383$ 。

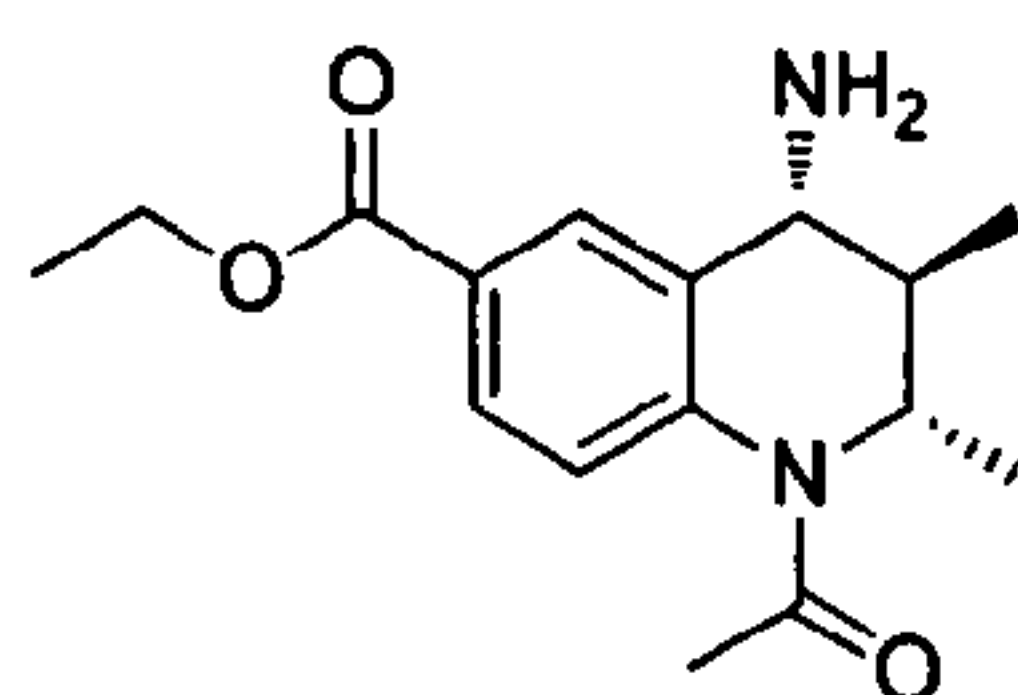
中間物3：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2,3-二甲基-

1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯



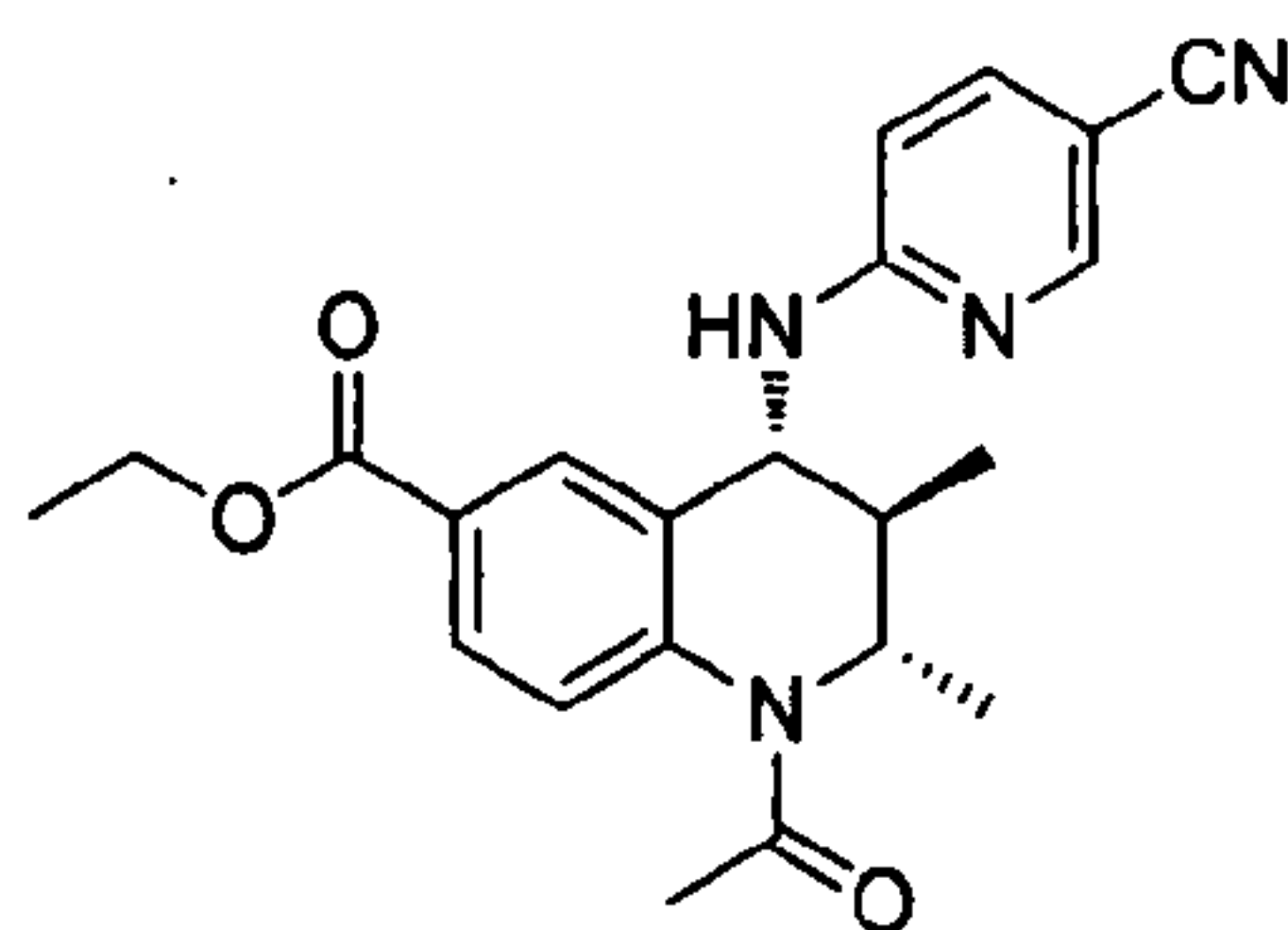
在氫氣下以冰浴冷卻(2*S*,3*S*,4*R*)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯(其製法可參見中間物2, 29.5 g, 77 mmol)及吡啶(18.72 mL, 231 mmol)於無水DCM(800 mL)中之溶液, 接著使其與在10分鐘內逐滴添加之乙醯氯(6.58 mL, 93 mmol)反應。在0°C下攪拌混合物1小時, 接著升溫至室溫且再攪拌3小時。將反應混合物轉移至分液漏斗且用1 M HCl (500 mL)、H₂O (500 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(500 mL)洗滌, 乾燥且在真空中蒸發, 得到產物(33.5 g)。LCMS (2分鐘高pH): Rt = 1.13分鐘, [MH]⁺ = 425。

中間物4: (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-胺基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯



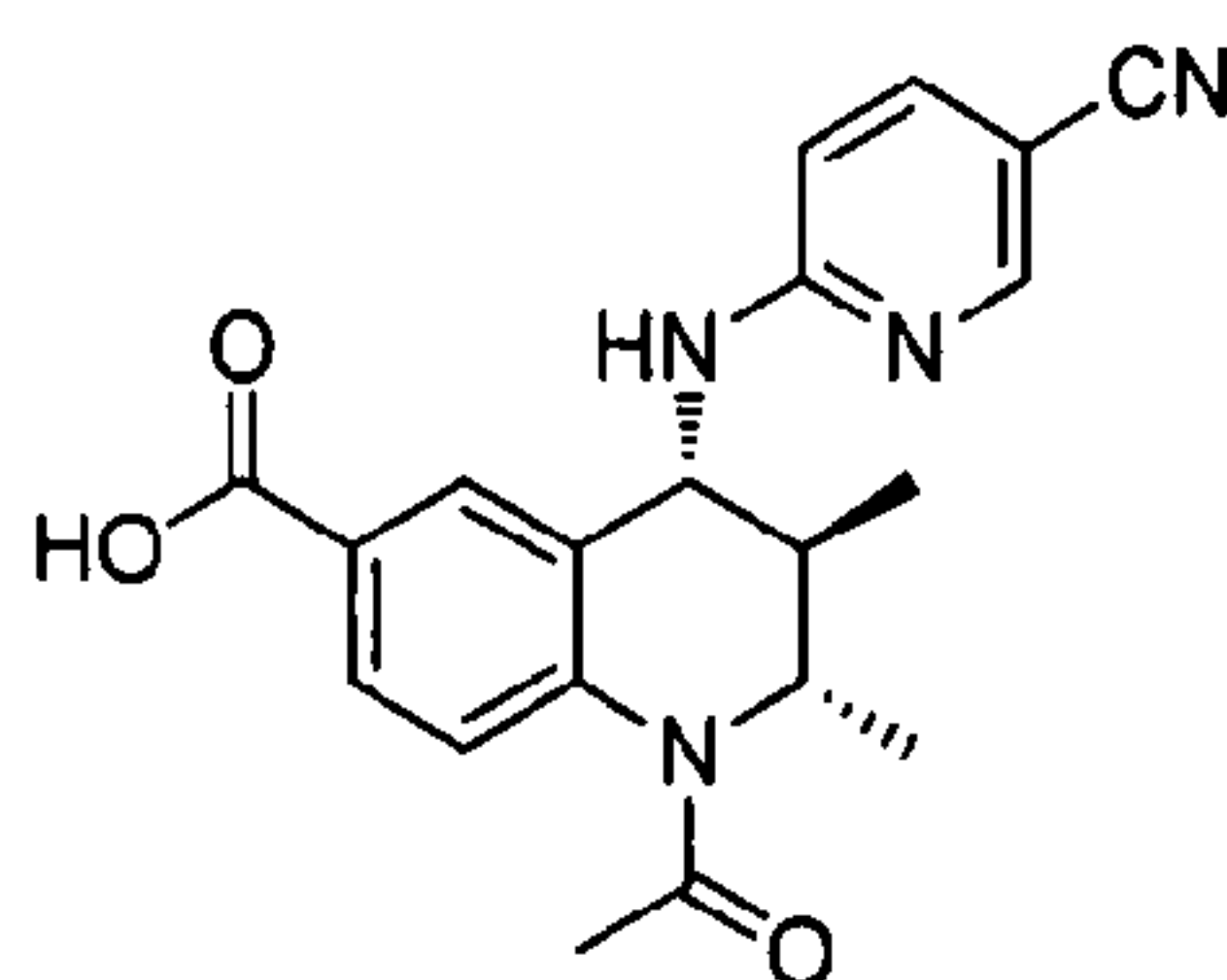
將(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯(其製法可參見中間物3, 7.5 g, 17.67 mmol)於乙醇(75 mL)中之溶液添加至5% Pd/C (濕) (1.43 g, 0.672 mmol)且在氫氣氛圍下於室溫下攪拌4.5小時。再添加5% Pd/C (濕) (1.43 g, 0.672 mmol)且在氫氣下再攪拌反應16小時。再添加5% Pd/C (濕) (1.43 g, 0.672 mmol)且在氫氣下攪拌反應隔夜。經由用額外EtOH洗滌之10 g Celite®濾筒過濾反應混合物。在真空中濃縮濾液且在真空下乾燥隔夜, 留下呈黏性油之產物(4.5 g)。LCMS (2分鐘甲酸): Rt = 0.49分鐘, [M]⁺ = 274 (NH₂損失)。

中間物5：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯



在室溫下將 DIPEA (2.83 mL, 16.22 mmol) 一次性添加至 (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-胺基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯 (其製法可參見中間物4, 1.57 g, 5.41 mmol) 及 6-氟菸鹼腈 (1.320 g, 10.81 mmol) 於 DMSO (10 mL) 中之攪拌溶液中。密封小瓶且接著使用初始高吸收設定在拜泰齊引發劑 (Biotage Initiator) 微波中加熱至 160°C 持續 45 分鐘。冷卻至室溫後，添加 EtOAc (40 mL) 及 H₂O (40 mL)。用 EtOAc (2 × 40 mL) 萃取分離之水相。使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發，得到棕色油。將油負載於 DCM 中且使用 0-60% EtOAc/環己烷之梯度藉由管柱層析 (100 g 二氧化矽) 來純化。合併適當溶離份且在真空下蒸發，得到呈白色發泡體之產物 (1.95 g)。LCMS (2分鐘甲酸)：R_t = 1.06分鐘，[MH]⁺ = 393。

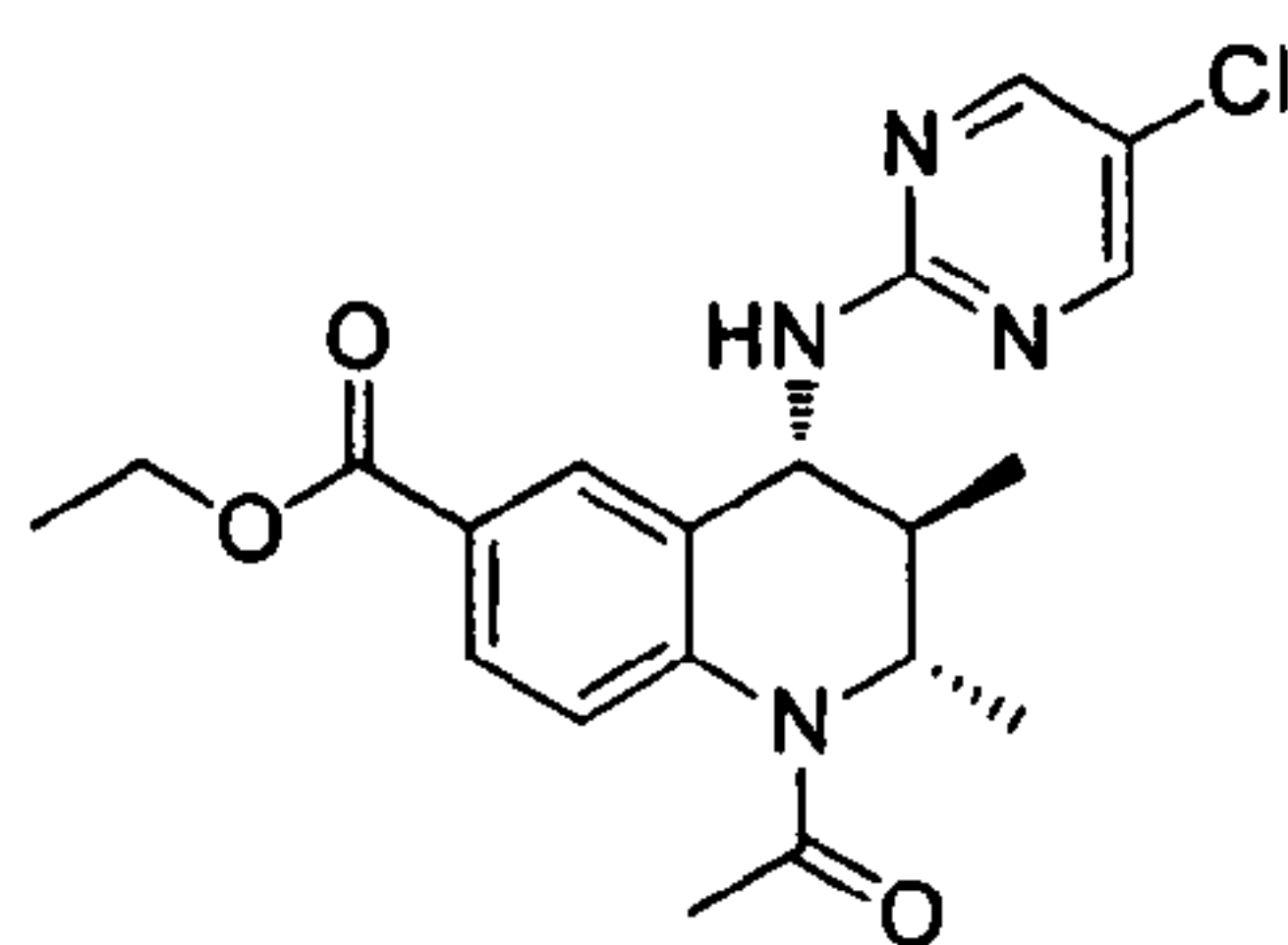
中間物6：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸



在室溫下將氫氧化鋰 (14.91 mL, 1 M 於 H₂O 中, 10.98 mmol) 一次性添加至 (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯 (其製法可參見中間物5, 1.95 g, 4.97 mmol) 於 MeOH (15 mL) 及 THF (15 mL) 中之攪拌溶液中。在室溫下攪

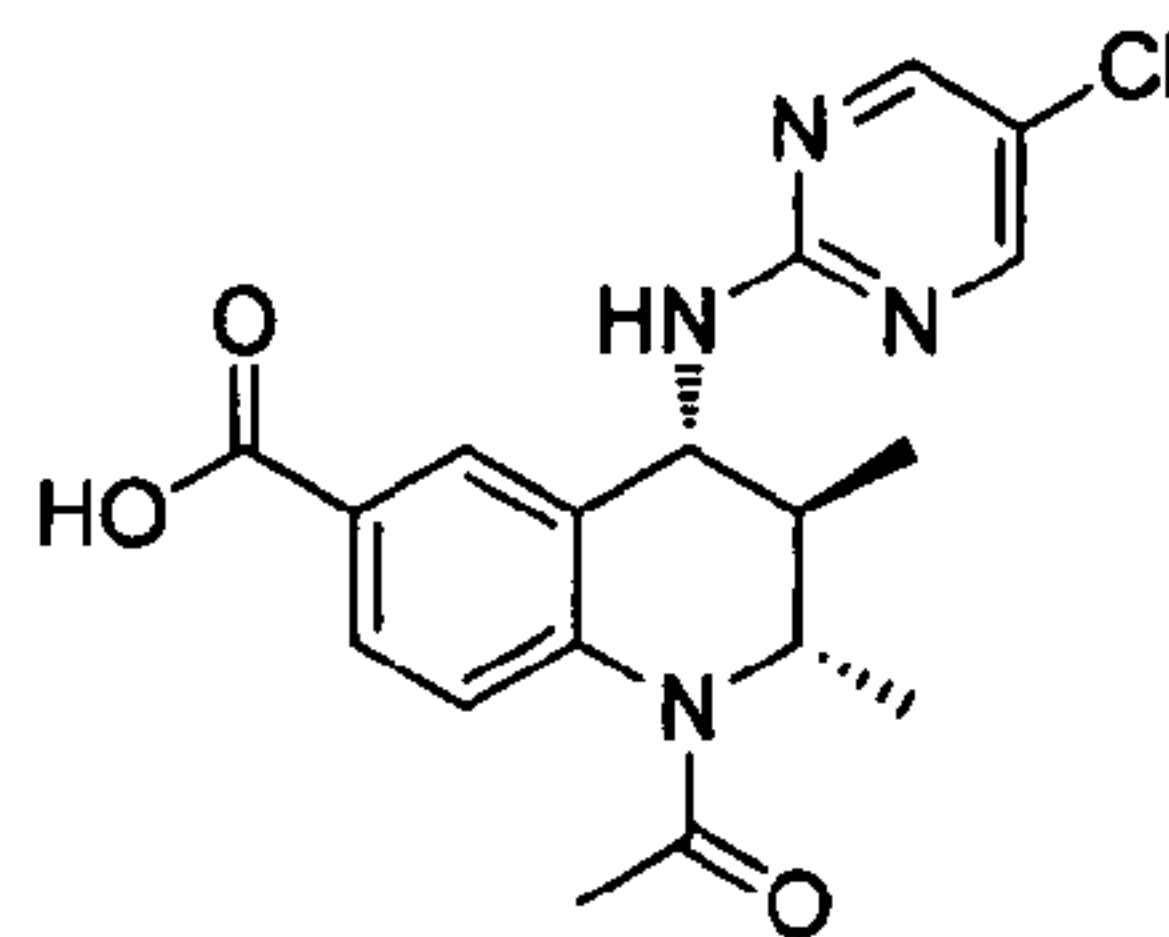
拌所得溶液30分鐘且接著使其在室溫下靜置72小時。添加2 M HCl (7.5 mL)，隨後添加H₂O (20 mL)及EtOAc (40 mL)。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取分離之水相。使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色發泡體之產物(1.75 g)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 0.85分鐘，[MH]⁺ = 365。

中間物7：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯



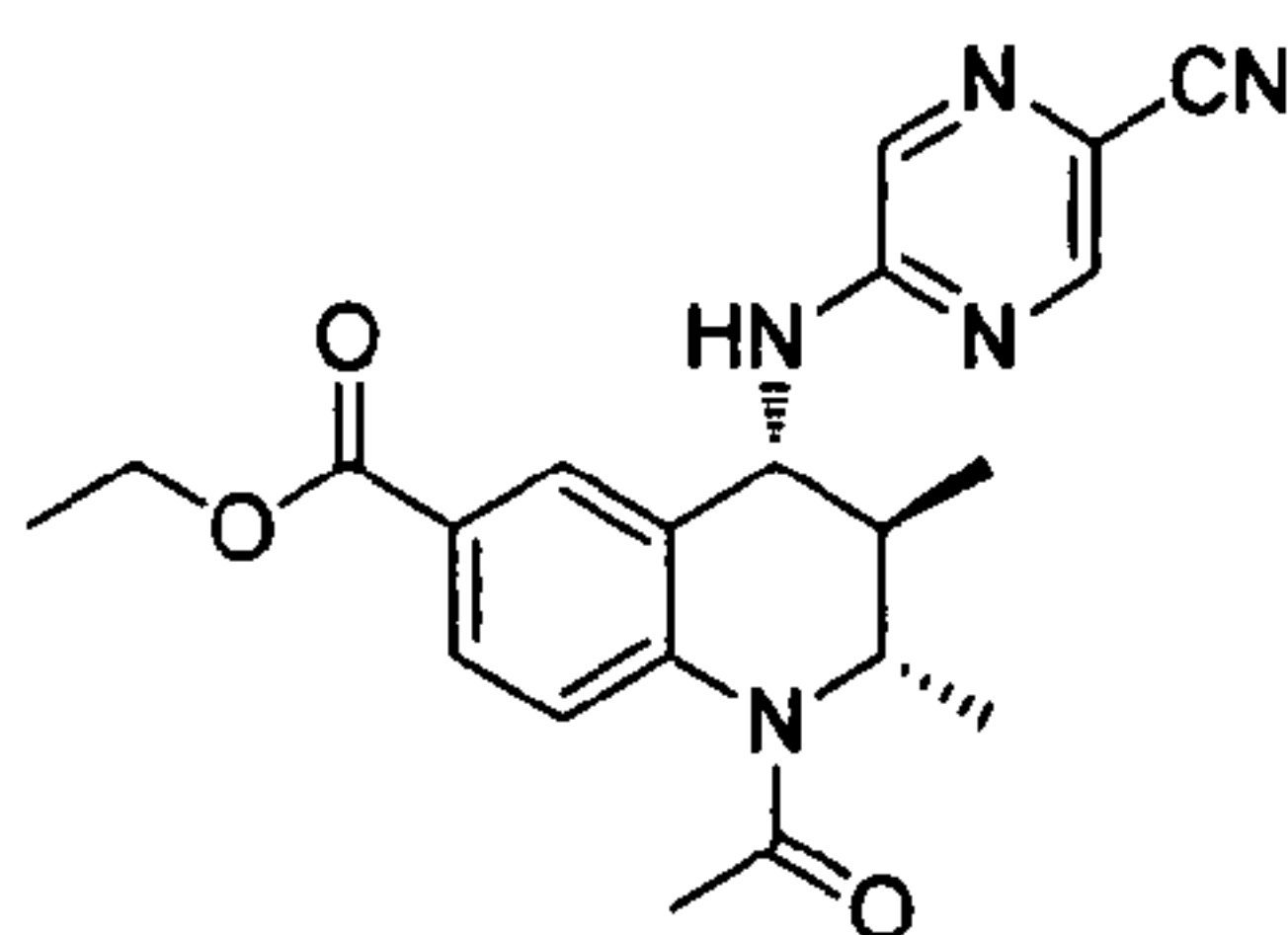
在室溫下將DIPEA (2.91 mL，16.63 mmol) 一次性添加至(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-胺基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯(其製法可參見中間物4，1.61 g，5.54 mmol)及2,5-二氯嘧啶(1.652 g，11.09 mmol)於DMSO (10 mL)中之攪拌溶液中。密封小瓶且接著使用初始高吸收設定在拜泰齊引發劑微波中加熱至160°C持續90分鐘。冷卻至室溫後，添加EtOAc (40 mL)及H₂O (40 mL)。用EtOAc (2 × 40 mL)萃取分離之水相。使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發，得到棕色油。將樣品負載於DCM中且使用0-50% EtOAc/環己烷之梯度藉由管柱層析(100 g二氧化矽)來純化。合併適當溶離份且在真空下蒸發，得到呈淡黃色發泡體之產物(1.475 g)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 1.15分鐘，[MH]⁺ = 403。

中間物8：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸



在室溫下將氫氧化鋰(10.98 mL, 1 M於H₂O中, 10.98 mmol)一次性添加至(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯(其製法可參見中間物7, 1.475 g, 3.66 mmol)於MeOH (15 mL)及THF (15 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘且接著使其在室溫下靜置72小時。添加2 M HCl (5.5 mL)。添加H₂O (20 mL)及EtOAc (40 mL), 用EtOAc (2 × 20 mL)萃取分離之水相。使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發, 得到呈淡黃色發泡體之產物(1.36 g)。LCMS (2分鐘甲酸): Rt = 0.92分鐘, [MH]⁺ = 375。

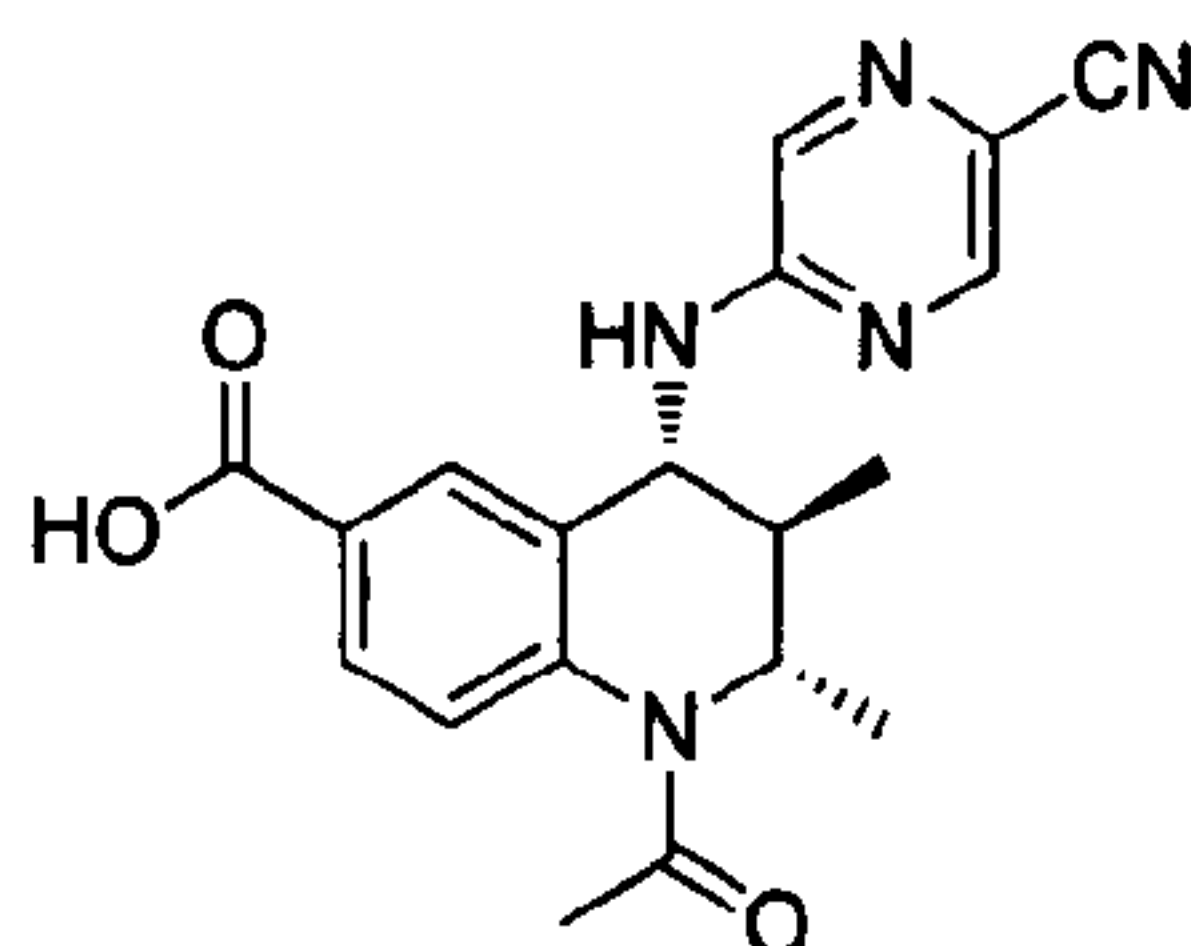
中間物9: (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯



向微波小瓶添加(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-胺基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯(其製法可參見中間物4, 200 mg, 0.689 mmol)及5-氯吡嗪-2-甲腈(192 mg, 1.378 mmol)。添加DMSO (1 mL), 隨後添加DIPEA (0.361 mL, 2.066 mmol)且密封微波小瓶且在微波反應器中加熱至160°C持續30分鐘。添加H₂O (20 mL), 隨後添加Et₂O (20 mL)且分離各層。再用Et₂O (2 × 20 mL)萃取含水層且接著用鹽水(2 × 20 mL)反萃取合併之有機物。接著乾燥(Na₂SO₄)合併之有機物且在真空中濃縮, 得到棕色油。將此油負載於DCM中且使用0-60% EtOAc/

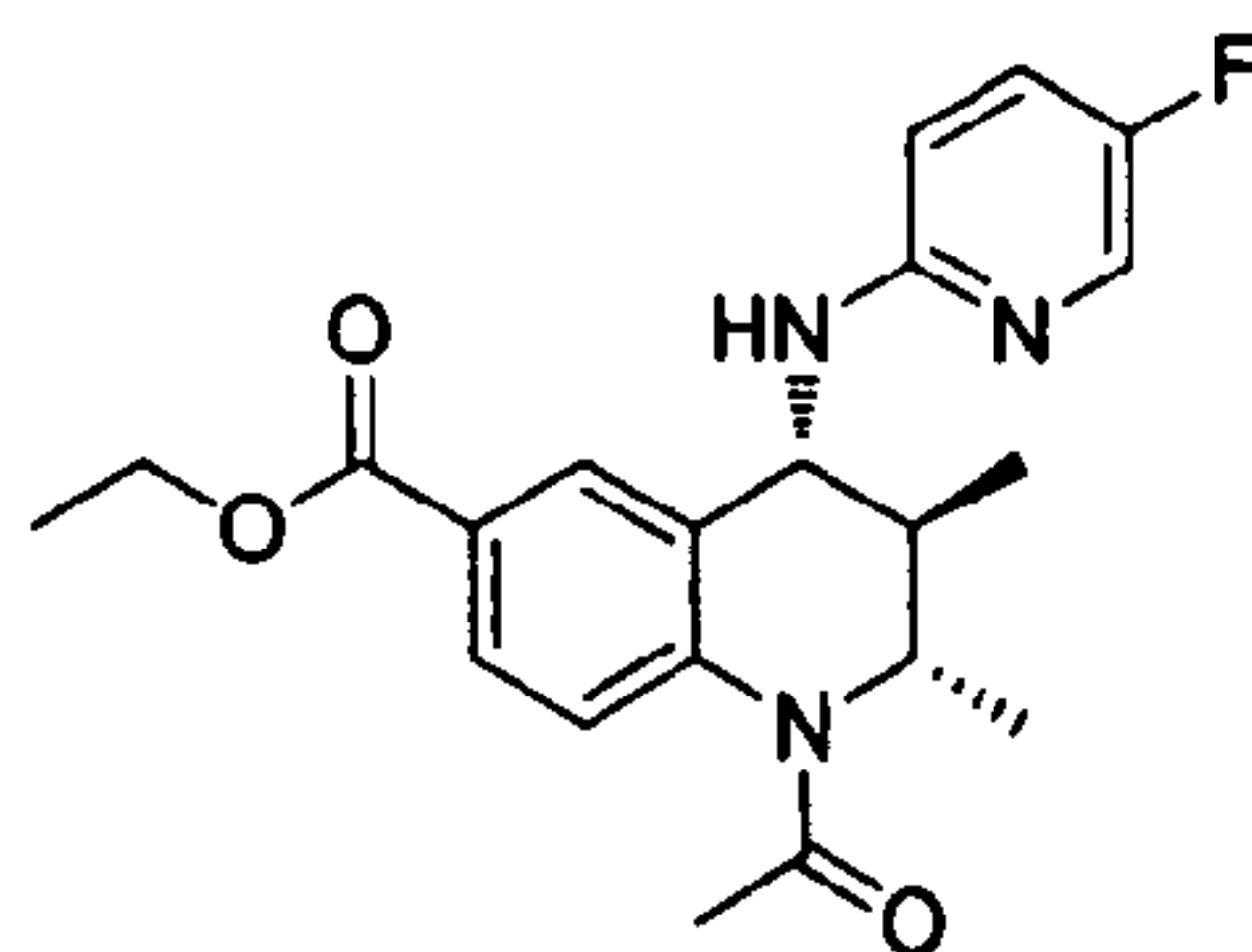
環己烷之梯度藉由管柱層析(25 g 二氧化矽)來純化。收集適當溶離份且在真空中濃縮，得到呈棕色油之產物(268 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 1.01分鐘，[MH]⁺ = 394。

中間物10：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸



使(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯(其製法可參見中間物9，268 mg，0.681 mmol)溶於THF (1 mL)及H₂O (1 mL)中。添加氫氧化鋰(48.9 mg，2.044 mmol)且在室溫下攪拌反應19小時。添加2 M HCl (水溶液)(1.022 mL，2.044 mmol)且用H₂O (20 mL)稀釋反應混合物且萃取至10% MeOH/DCM (3 × 20 mL)中。收集合併之有機物且在真空中濃縮，得到呈黃色固體之產物(72 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 0.80分鐘，[MH]⁺ = 366。

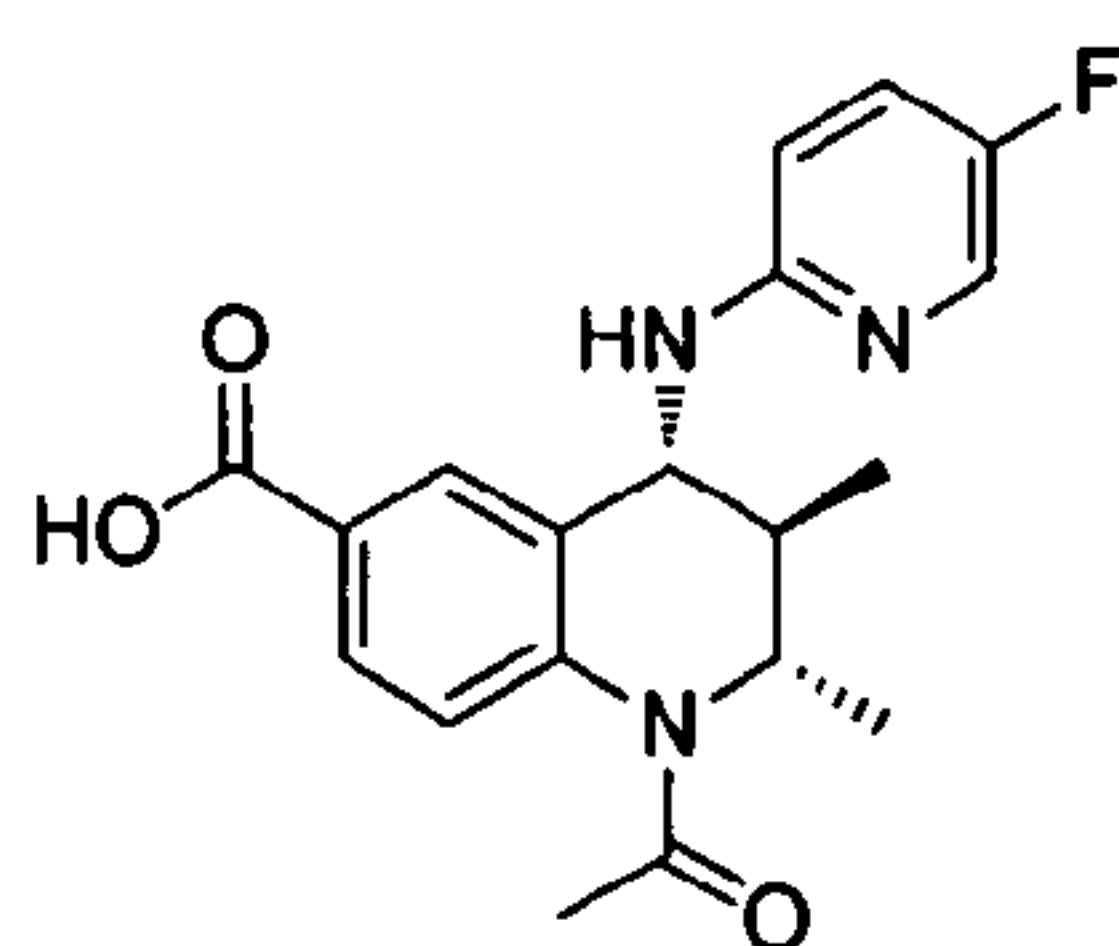
中間物11：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯



向燒瓶中添加(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-胺基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯(其製法可參見中間物4，150 mg，0.517 mmol)及2-溴-5-氟吡啶(182 mg，1.033 mmol)。添加1,4-二噁烷(3.25 mL)，隨後添加碳酸鈉(370 mg，1.137 mmol)且燒瓶具有N₂鼓泡通過其自身(5

分鐘)。添加Pd₂(dba)₃ (47.3 mg, 0.052 mmol)及QPhos (36.8 mg, 0.052 mmol)且燒瓶再具有N₂鼓泡通過其自身。將反應加熱至90°C且使其攪拌3小時。再添加Pd₂(dba)₃ (47.3 mg, 0.052 mmol)及QPhos (36.8 mg, 0.052 mmol)且使反應在90°C下攪拌隔夜。再添加2-溴-5-氟吡啶(91 mg)且在110°C下加熱反應約3小時。使反應混合物冷卻。用EtOAc (20 mL)稀釋反應混合物且過濾。再用EtOAc (20 mL)洗滌殘留物且接著在真空中濃縮濾過物，得到棕色油。將此油負載於DCM中且使用0-60% EtOAc/環己烷之梯度藉由管柱層析(25 g 二氧化矽)來純化。收集適當溶離份且在真空中濃縮，得到呈橙色發泡體之產物(37 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 1.02分鐘，[MH]⁺ = 386。

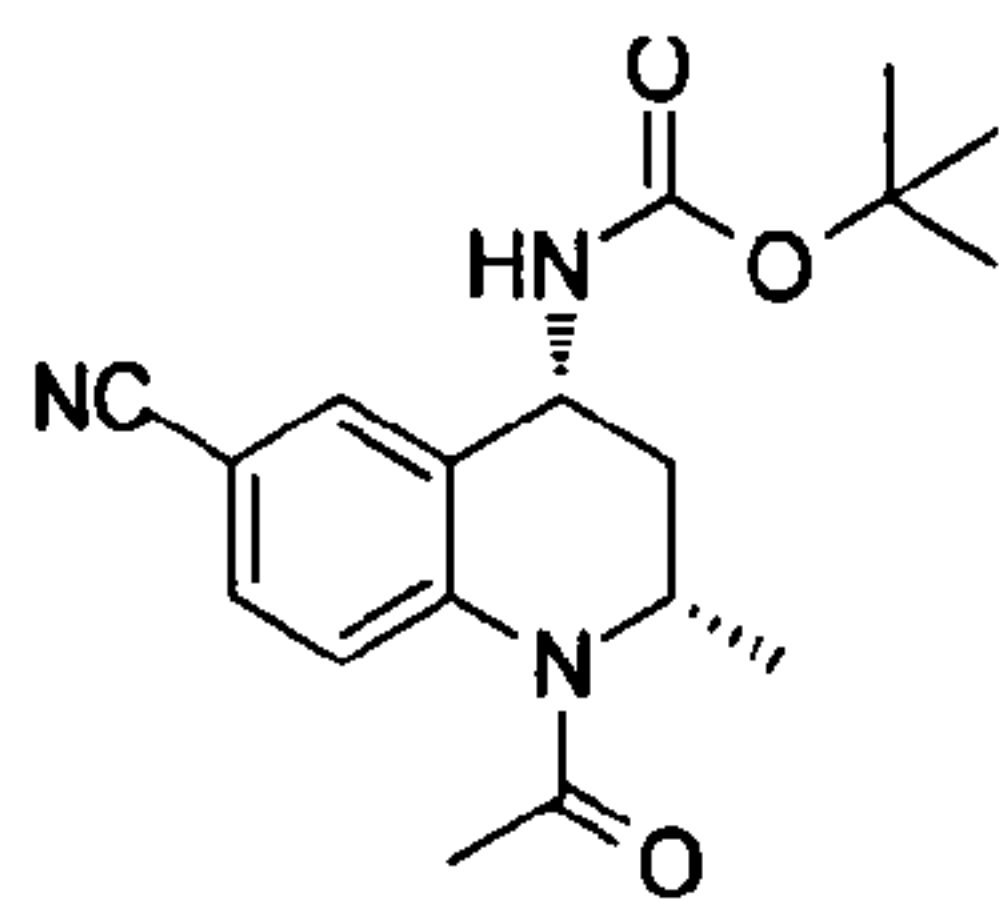
中間物12：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸



使(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯(其製法可參見中間物11, 37 mg, 0.096 mmol)溶於THF (0.5 mL)及H₂O (0.5 mL)中。添加氫氧化鋰(9.20 mg, 0.384 mmol)且在室溫下攪拌反應3小時。添加另一份LiOH (4 mg)且使反應在室溫下攪拌16小時。添加2 M HCl (水溶液) (0.288 mL, 0.576 mmol)且將反應混合物分配於10% MeOH/DCM (20 mL)與H₂O (20 mL)之間。再用10% MeOH/DCM (2 × 20 mL)洗滌含水層且接著乾燥合併之有機物且在真空中濃縮，得到呈黃色油之產物(30 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 0.66分鐘，[MH]⁺ = 358。

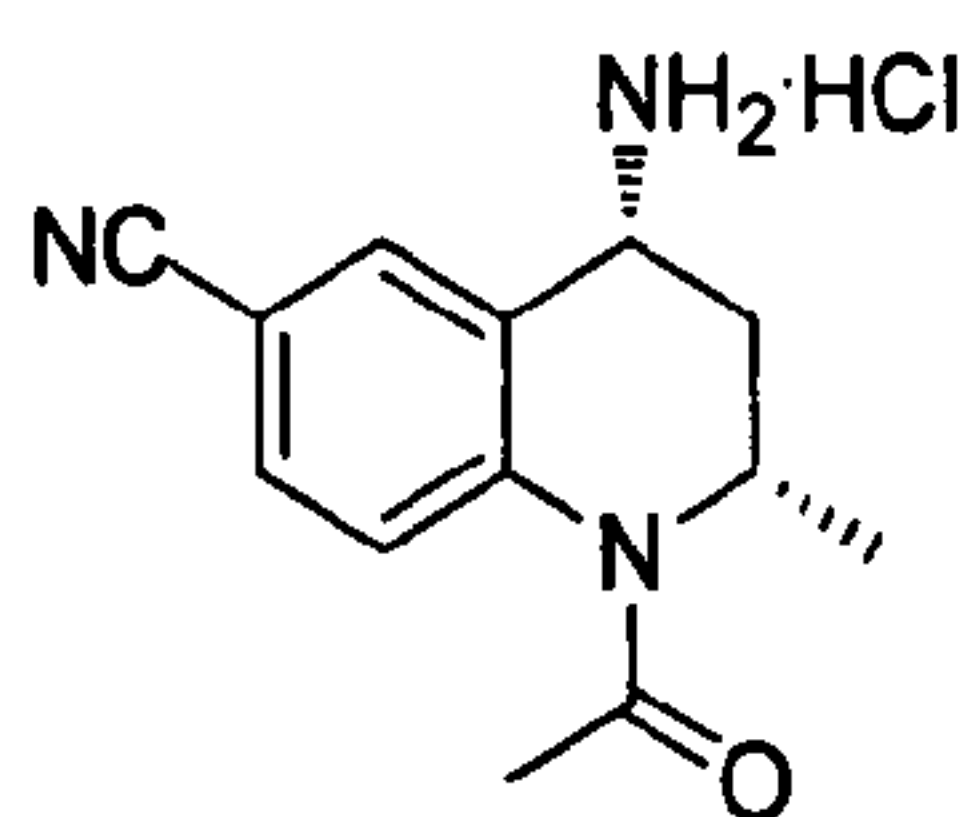
中間物13：((2*S*,4*R*)-1-乙醯基-6-氟基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)

胺基甲酸第三丁酯



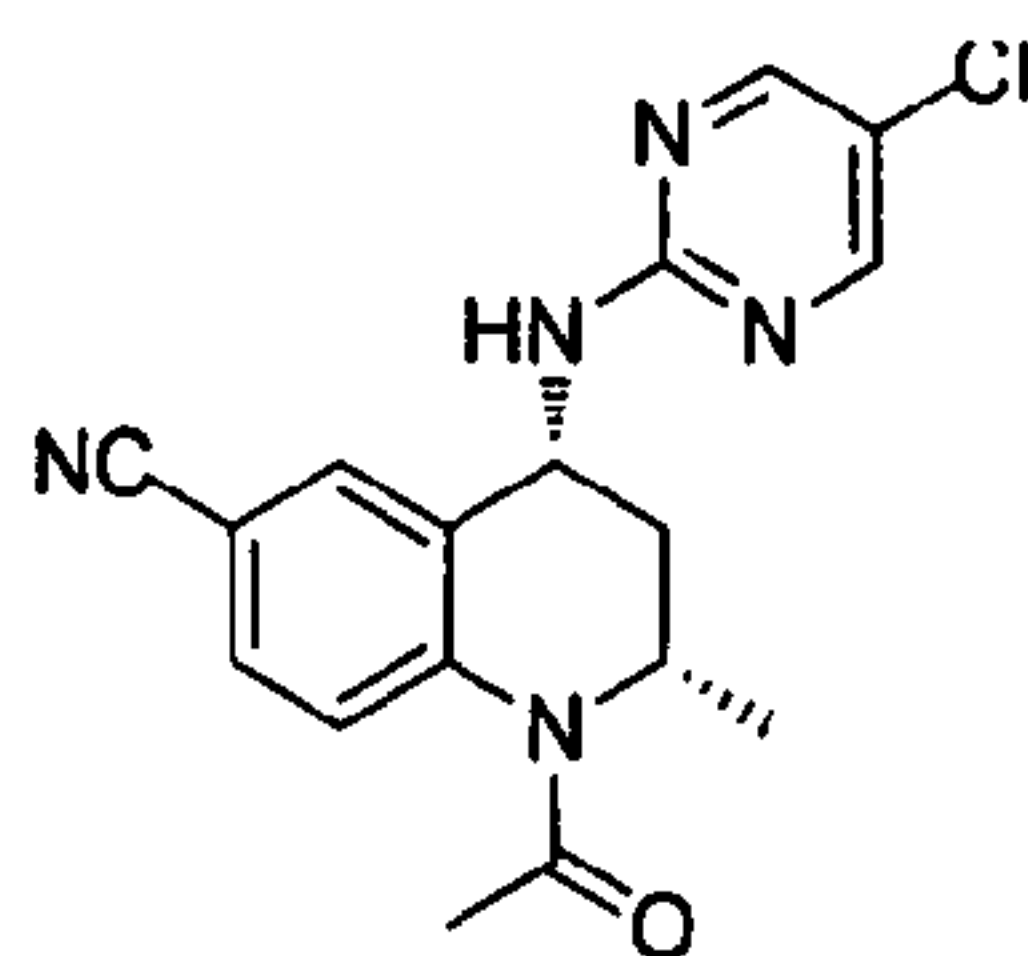
用肆(三苯膦)鈣(0) (301 mg, 5 莫耳%)處理((2*S*,4*R*)-1-乙醯基-6-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)胺基甲酸第三丁酯(其製法可參見 WO2012/143415A1 中之中間物 29, 2.0 g, 5.22 mmol)及氰化鋅(766 mg, 6.52 mmol)於乾燥、脫氣 DMF (20 mL) 中之混合物。在 115°C 下攪拌反應混合物 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫且經由 Celite® 過濾。自濾過物蒸發溶劑。將殘留物分配於 EtOAc (100 mL) 與 H₂O (50 mL) 之間。分離有機相，用 H₂O、鹽水洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥且蒸發。使用 25-50% EtOAc/環己烷之梯度藉由管柱層析來純化殘留物，得到呈無色固體之產物 (1.36 g)。LCMS (2 分鐘甲酸)：R_t = 0.98 分鐘，[MH]⁺ = 330。

中間物 14：(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-胺基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲腈鹽酸鹽



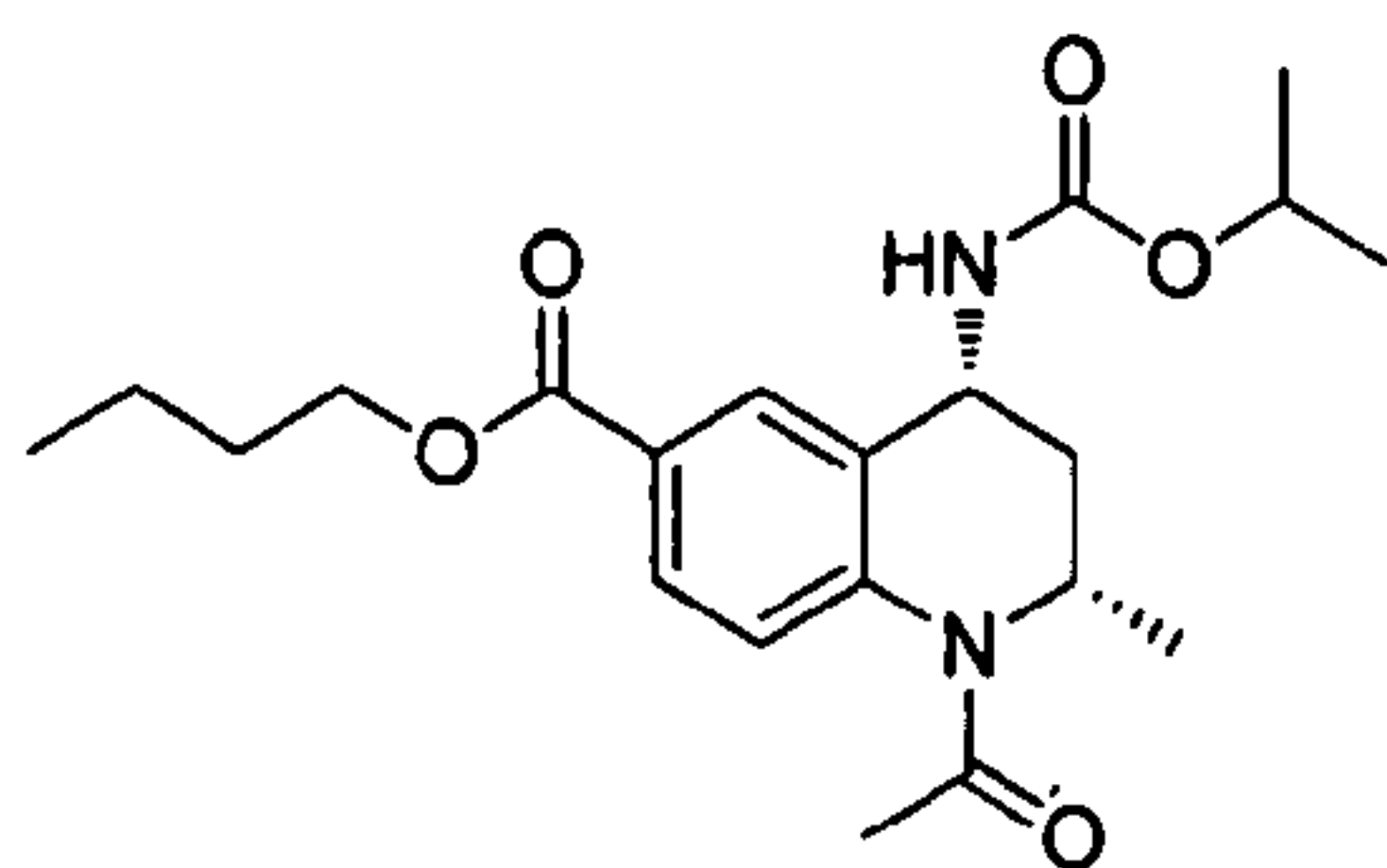
將含 4 M 氯化氫之 1,4-二噁烷 (5 mL, 20 mmol) 添加至 ((2*S*,4*R*)-1-乙醯基-6-氰基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)胺基甲酸第三丁酯(其製法可參見中間物 13, 1.35 g, 4.1 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌反應混合物 24 小時。添加 Et₂O (50 mL) 且攪拌混合物 20 分鐘。傾析溶劑。用 Et₂O 濕磨殘留物，得到無色固體之產物 (0.98 g)。LCMS (2 分鐘高 pH)：R_t = 0.65 分鐘，[M]⁺ = 213 (NH₂⁻ 損失)。

中間物15：(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲腈



在室溫下將DIPEA (0.493 mL, 2.82 mmol)一次性添加至(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-胺基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲腈鹽酸鹽(其製法可參見中間物14, 250 mg, 0.941 mmol)及2,5-二氯嘧啶(280 mg, 1.882 mmol)於DMSO (2 mL)中之攪拌溶液中。密封小瓶且接著使用初始高吸收設定在拜泰齊引發劑微波中加熱至160°C持續30分鐘。冷卻至室溫後，使用初始高吸收設定在拜泰齊引發劑微波中將小瓶再加熱至160°C持續30分鐘。冷卻至室溫後，添加EtOAc (10 mL)及H₂O (10 mL)。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取分離之水相。使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發，得到棕色油。將油負載於DCM中且使用0-50% EtOAc/環己烷之梯度藉由管柱層析(25 g二氧化矽)來純化。合併適當溶離份且在真空下蒸發，得到呈淡黃色油之產物(248 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：R_t = 0.94分鐘，[MH]⁺ = 342。

中間物16：(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((異丙氧基羰基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸丁酯

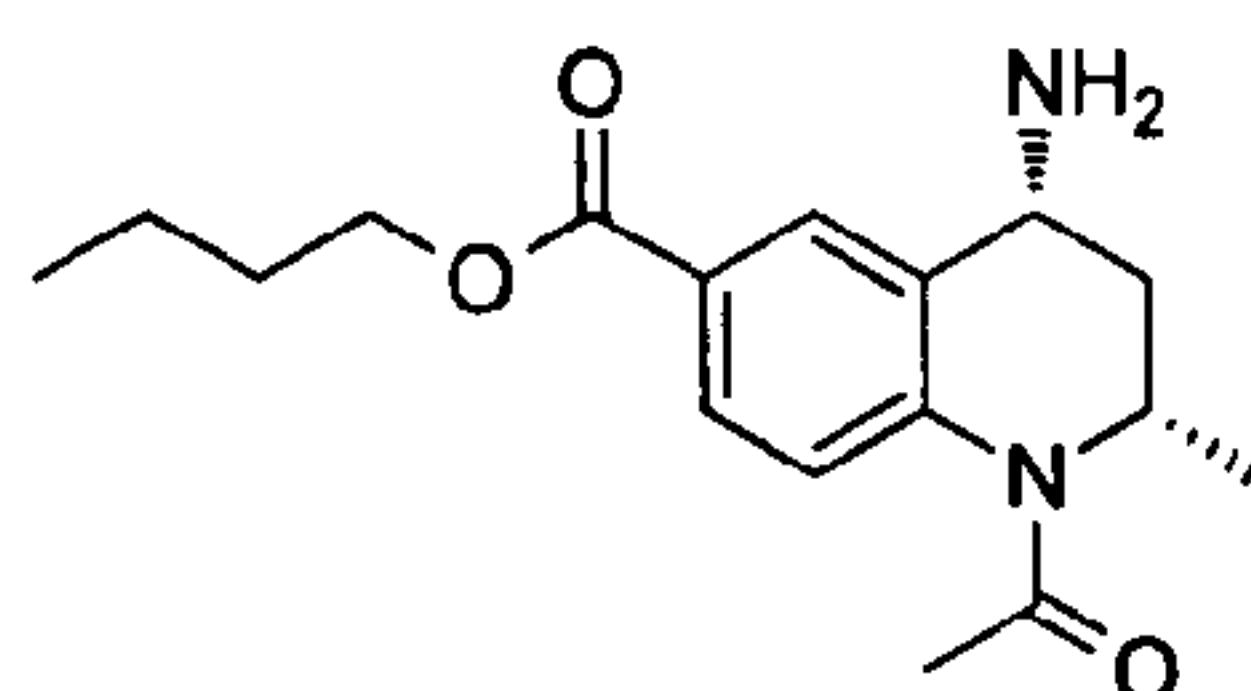


在N₂下使((2*S*,4*R*)-1-乙醯基-6-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)胺基甲酸異丙酯(其製法可參見WO2012/143415A1, 5.7 g, 15.44 mmol)溶於1,4-二噁烷(20 mL)中。添加丁-1-醇(17.16 g, 232 mmol)、DMAP (3.77 g, 30.9 mmol)、DIPEA (5.50 mL, 31.5 mmol)、反-雙(乙

酸根)雙[鄰(二-鄰甲苯基膦基)苯甲基]二鈣(II) (0.724 g, 0.772 mmol) 及六羰基鉬(2.038 g, 7.72 mmol)且將混合物加熱至120°C隔夜。冷卻反應且經由Celite®過濾。用EtOAc (100 mL)洗滌濾餅。用H₂O (100 mL)洗滌濾過物且用EtOAc (100 mL)再萃取水溶液。用Na₂SO₄乾燥合併之有機物，過濾且在真空中濃縮，產生棕色油。將油負載於DCM中且使用5-50% EtOAc/環己烷之梯度藉由管柱層析來純化。在真空中濃縮適當溶離份，得到呈白色固體之產物(3.7282 g)。

LCMS (2分鐘高pH)：R_t = 1.20分鐘，[MH]⁺ = 391。

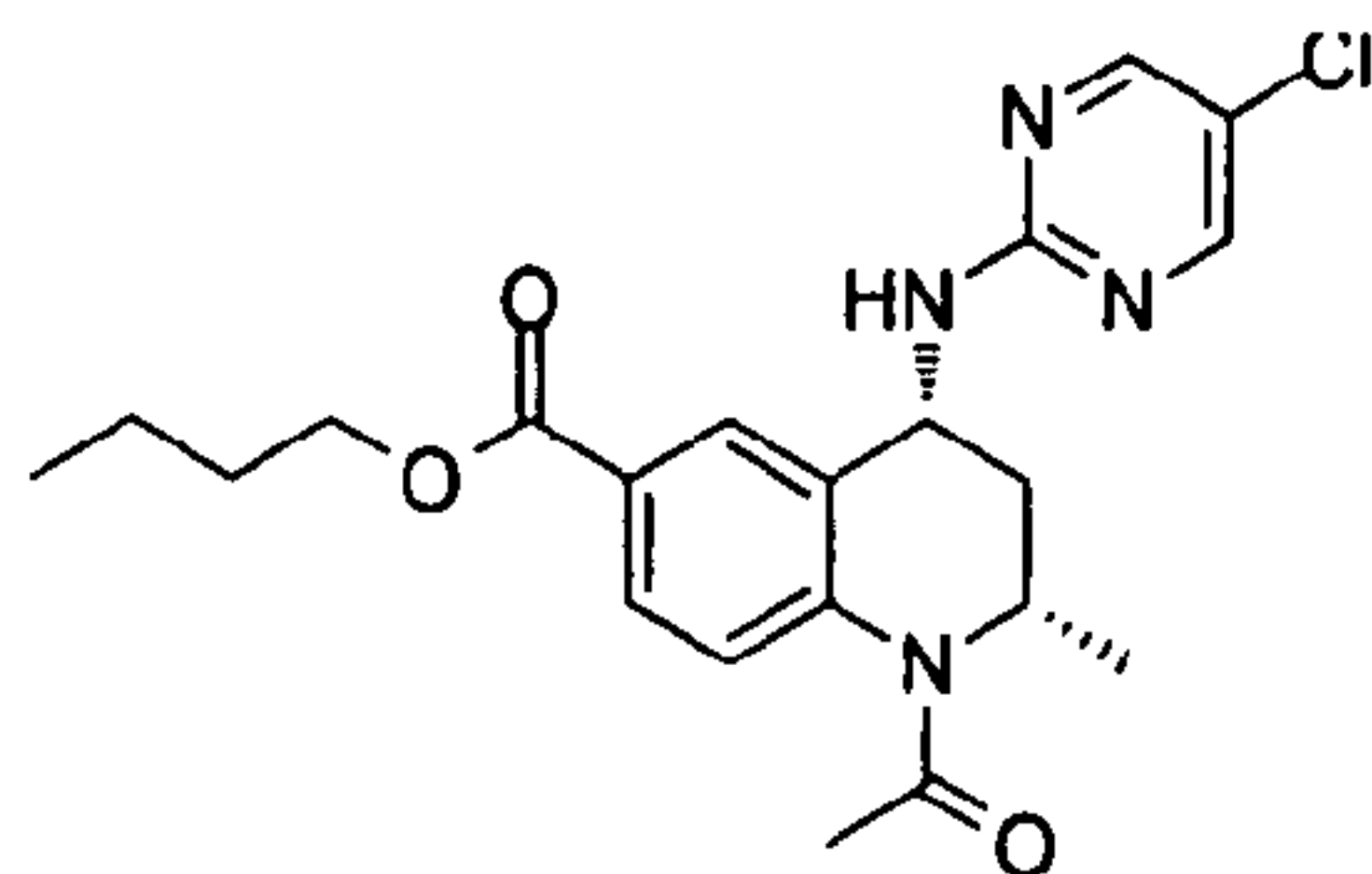
中間物17：(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-胺基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸丁酯



在N₂下使AlCl₃ (3.82 g, 28.7 mmol)懸浮於DCM (100 mL)中且以冰浴冷卻且攪拌。添加(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((異丙氧基羰基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸丁酯(其製法可參見中間物16, 2.9448 g, 7.54 mmol)且攪拌混合物30分鐘，產生澄清溶液。緩慢添加含NEt₃ (12.61 mL, 90 mmol)之MeOH (13.33 mL)，產生稠白色沈澱。攪拌反應且使其升溫至室溫隔夜。再添加AlCl₃ (1.91 g)且繼續再攪拌3小時。以冰浴冷卻反應且添加另一份含NEt₃ (6.3 mL)之MeOH (6.5 mL)。再攪拌4小時後，將DCM (100 mL)及飽和NaHCO₃ (100 mL)添加至反應混合物，隨後添加羅謝爾鹽(Rochelle's salt) (20 g)且進行攪拌持續30分鐘。添加H₂O (100 mL)且繼續攪拌30分鐘。添加DCM及H₂O (100 mL)且接著分離。用DCM (2 × 200 mL)再萃取水溶液且經由Celite®過濾合併之有機物，經由疏水性玻璃料溶離且在真空中濃縮，得到透明油。將油負載於DCM中且使用5-50% (3:1 EtOAc/EtOH)/

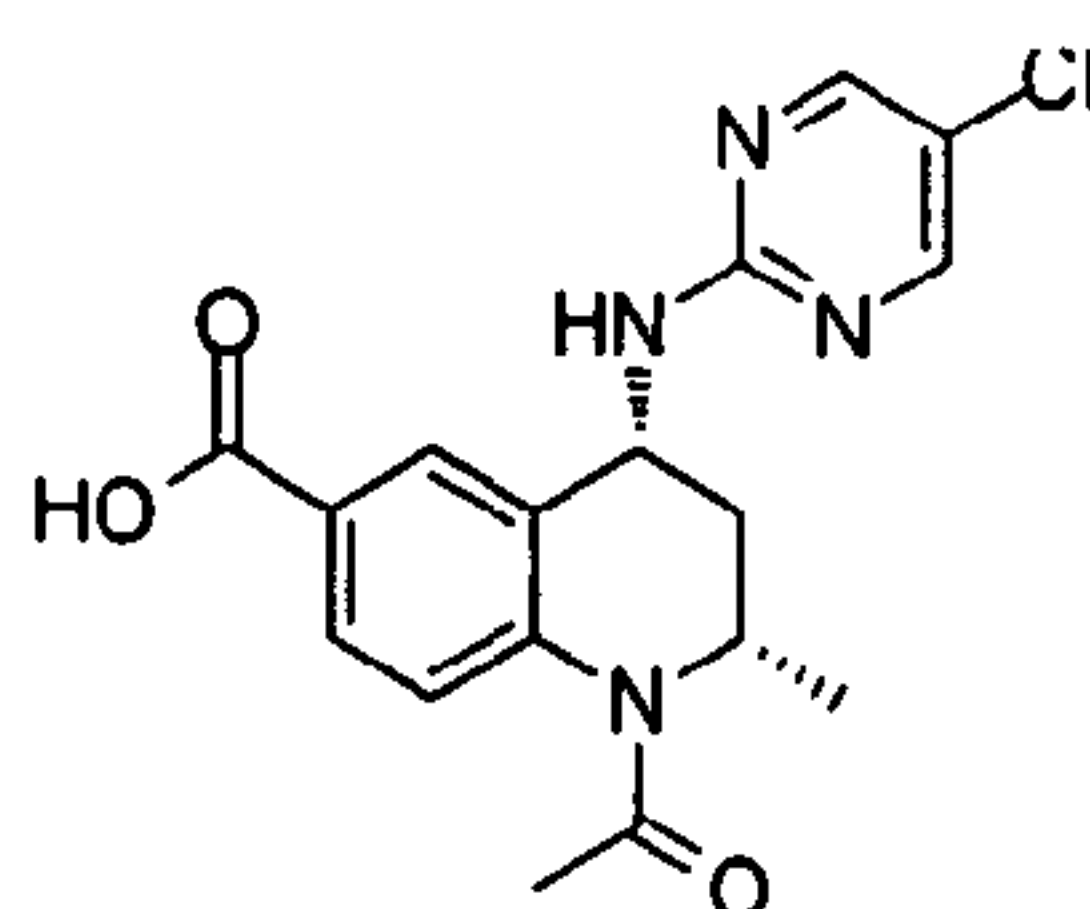
環己烷之梯度藉由管柱層析來純化。在真空中濃縮適當溶離份，得到呈黃色油之產物(2.0818 g)。LCMS (2分鐘高pH)：Rt = 0.98分鐘， $[MH]^+ = 329$ 。

中間物18：(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸丁酯



在室溫下將DIPEA (0.344 mL, 1.971 mmol) 一次性添加至(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-胺基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸丁酯(其製法可參見中間物17, 200 mg, 0.657 mmol)及2,5-二氯嘧啶(196 mg, 1.314 mmol)於DMSO (2 mL)中之攪拌溶液中。密封小瓶且接著使用初始高吸收設定在拜泰齊引發劑微波中加熱至160°C持續40分鐘。冷卻至室溫後，添加EtOAc (10 mL)及H₂O (10 mL)。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取分離之水相。使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發，得到棕色油。將樣品負載於DCM中且使用0-40% EtOAc/環己烷之梯度藉由管柱層析(25 g, 二氧化矽)來純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發，得到呈淡黃色油之產物(265 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 1.23分鐘， $[MH]^+ = 417$ 。

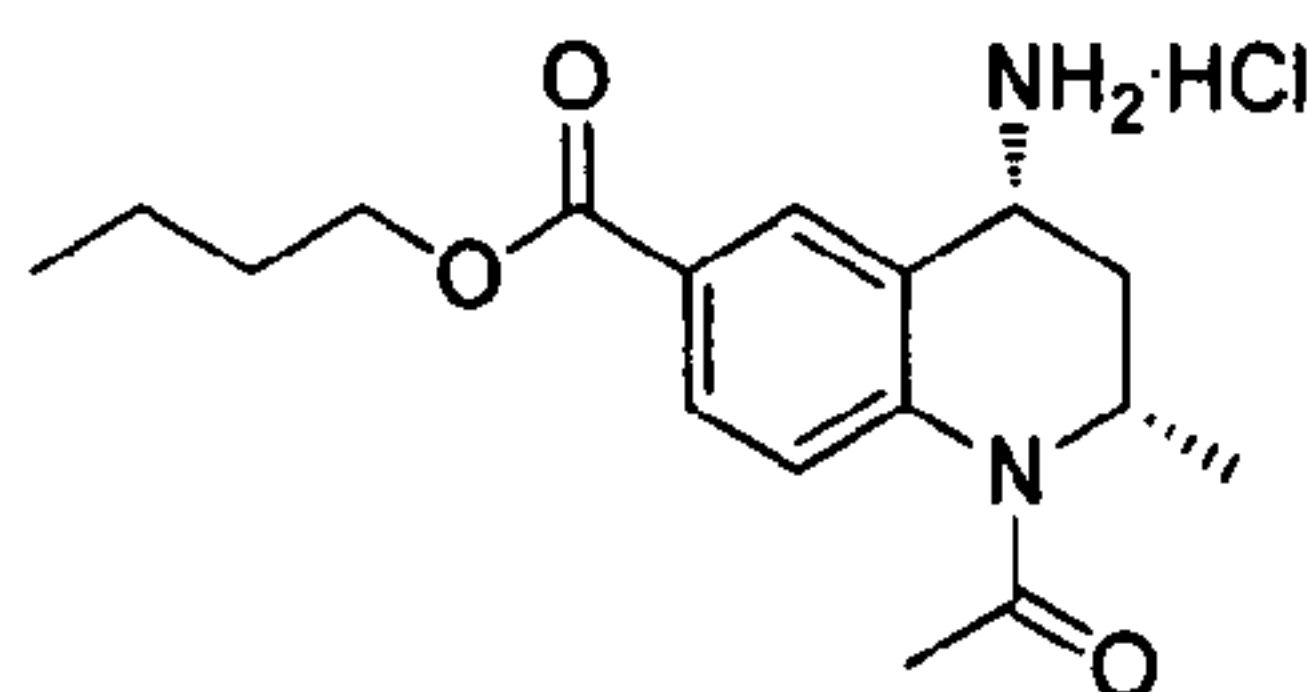
中間物19：(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸



在室溫下將氫氧化鋰(1.91 mL, 1 M於H₂O中, 1.91 mmol)一次性添加至(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫

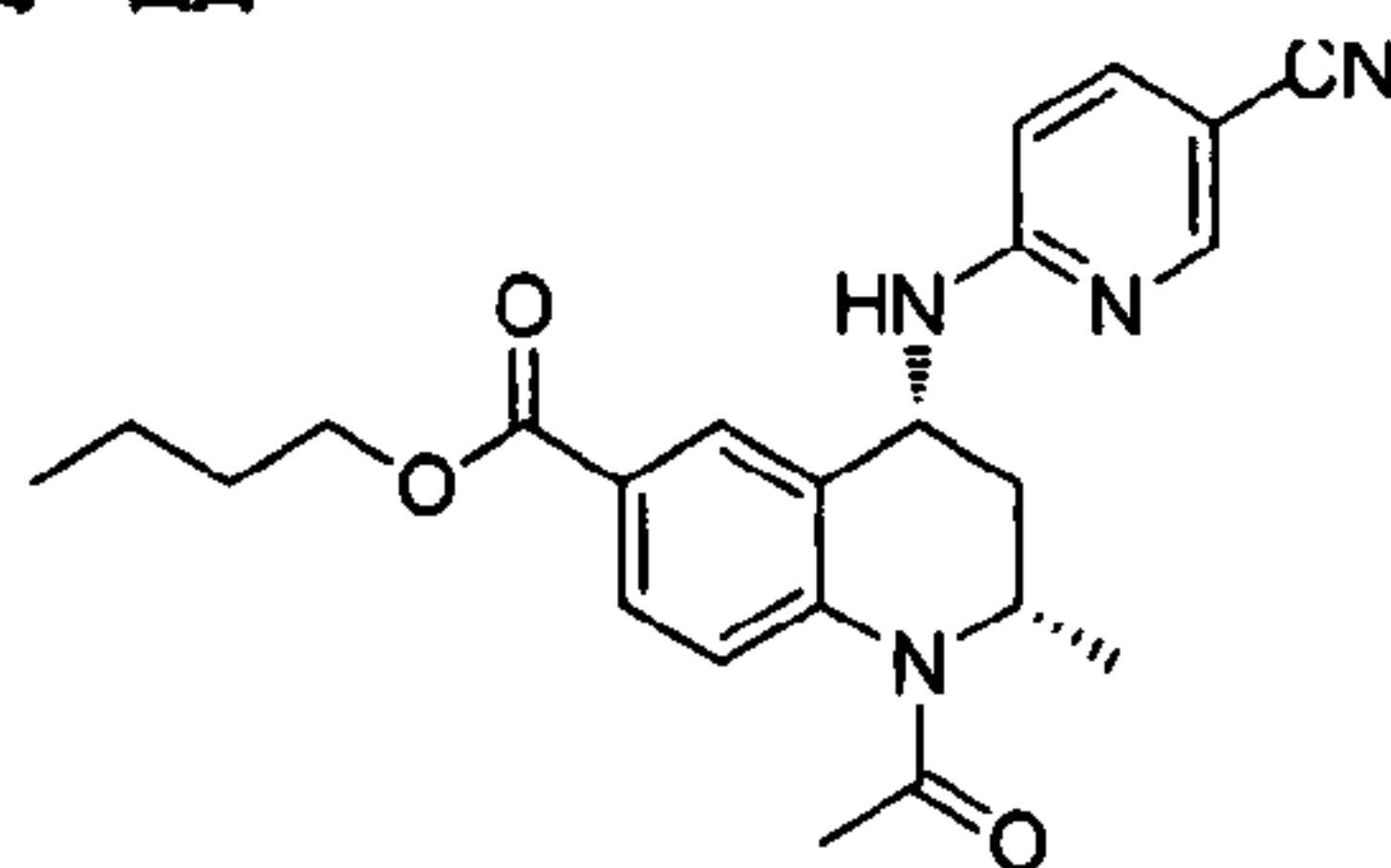
喹啉-6-甲酸丁酯(其製法可參見中間物18, 265 mg, 0.636 mmol)於 MeOH (2 mL)及 THF (2 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌所得溶液 2小時且接著添加 2 M HCl (1 mL)。添加 H₂O (20 mL)及 EtOAc (20 mL), 用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取分離之水相。使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發, 得到呈黃色油之產物(212 mg)。LCMS (2分鐘甲酸): Rt = 0.83分鐘, [MH]⁺ = 361。

中間物20: (2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-胺基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸丁酯鹽酸鹽



用含 1.0 M HCl 之 Et₂O (3.0 mL)處理 (2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-胺基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸丁酯(其製法可參見中間物17, 1.95 g, 6.41 mmol)於 Et₂O (20 mL)中之溶液。蒸發溶劑, 得到呈淡黃色固體之產物(1.8 g)。LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.64分鐘, [M]⁺ = 288 (NH₂損失)。

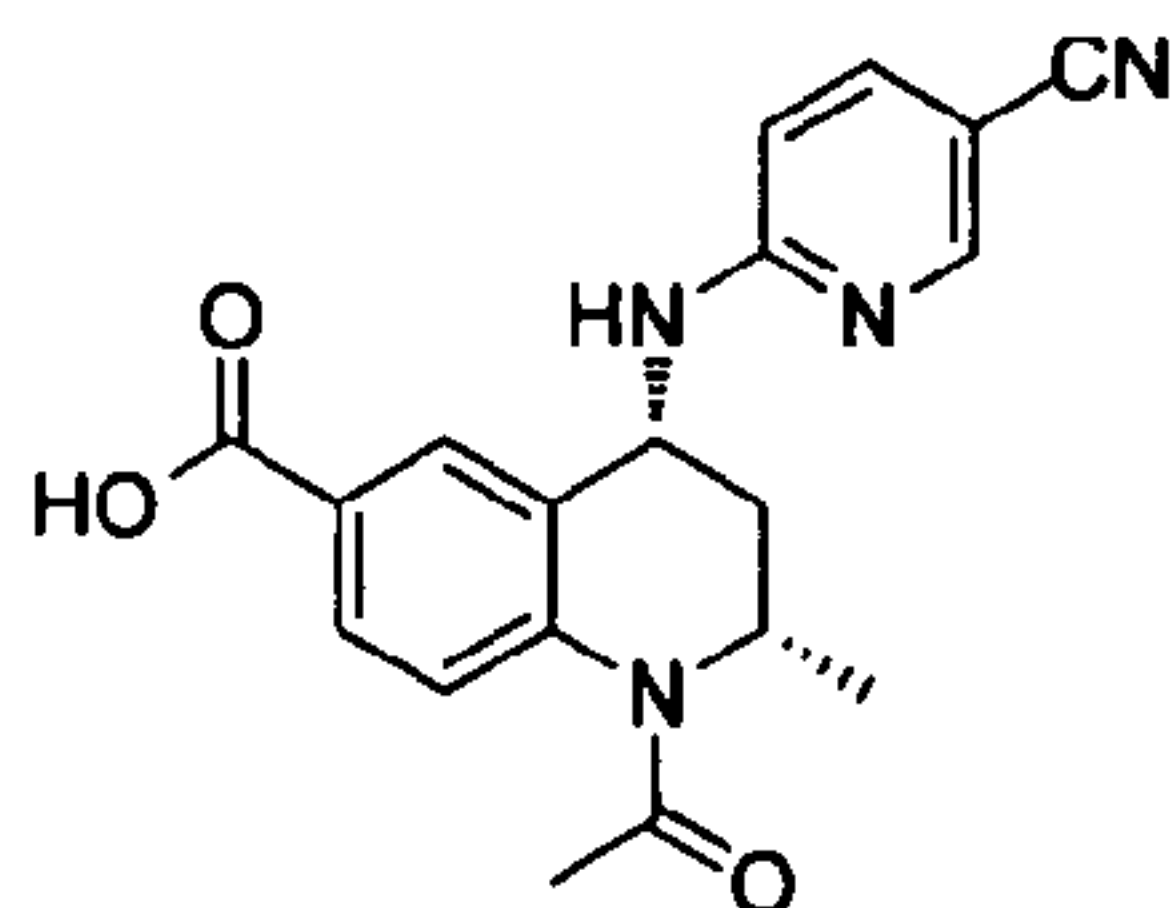
中間物21: (2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸丁酯



在室溫下將 DIPEA (0.384 mL, 2.200 mmol) 一次性添加至 (2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-胺基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸丁酯鹽酸鹽(其製法可參見中間物20, 250 mg, 0.733 mmol)及 6-氟菸鹼腈(179 mg, 1.467 mmol)於 DMSO (2 mL)中之攪拌溶液中。密封小瓶且接著使用初始高吸收設定在拜泰齊引發劑微波中加熱至 160°C 持續 30分

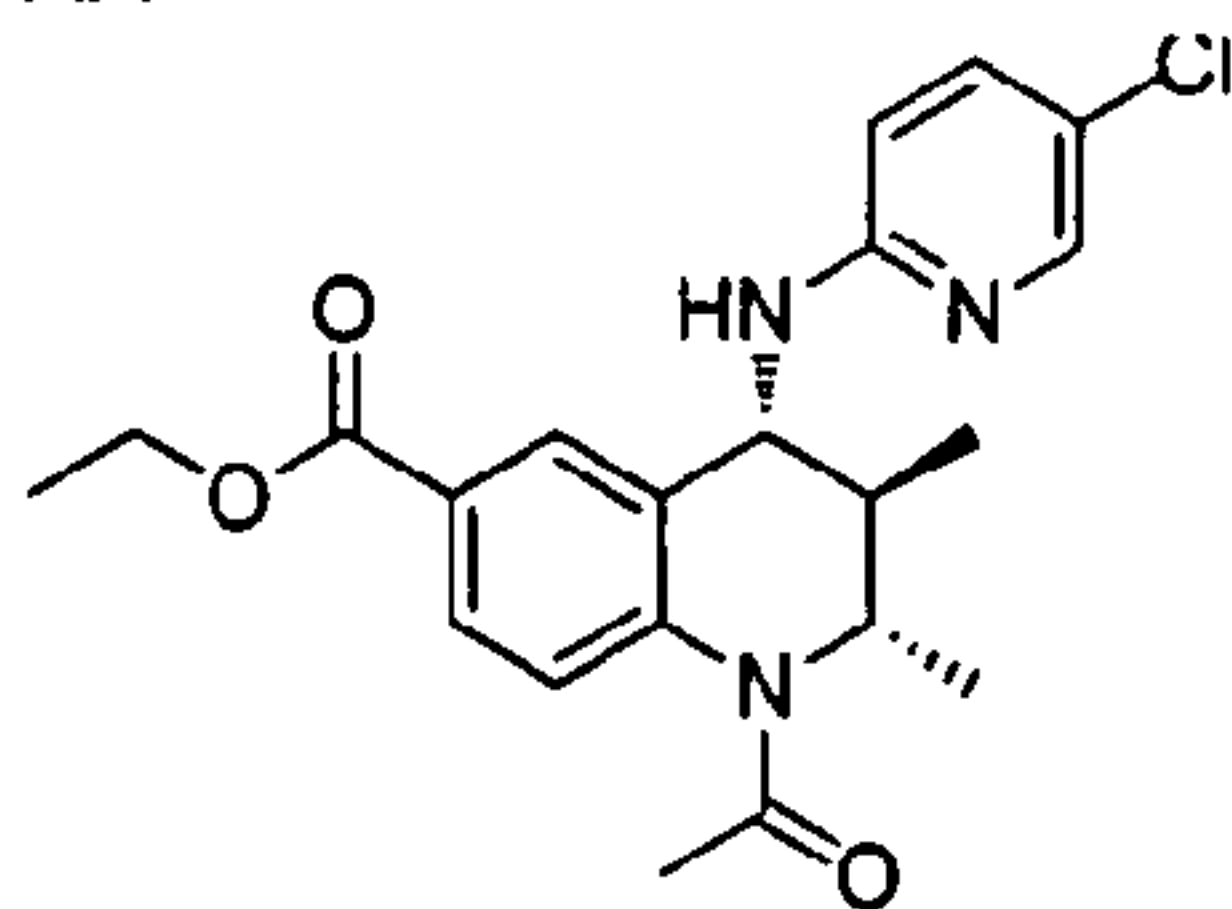
鐘。冷卻至室溫後，添加EtOAc (10 mL)及H₂O (10 mL)。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取分離之水相。使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發，得到棕色油。將樣品負載於DCM中且使用0-40% EtOAc/環己烷之梯度藉由管柱層析(25 g，二氧化矽)來純化。合併適當溶離份且在真空下蒸發，得到呈淡黃色油之產物(285 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 1.15分鐘，[MH]⁺ = 407。

中間物 22：(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸



在室溫下將氫氧化鋰(2.10 mL，1 M於H₂O中，2.10 mmol)一次性添加至(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸丁酯(其製法可參見中間物21，285 mg，0.701 mmol)於MeOH (2 mL)及THF (2 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌所得溶液2小時且接著添加2 M HCl (1 mL)。添加H₂O (20 mL)及EtOAc (20 mL)，用EtOAc (2 × 10 mL)萃取分離之水相。使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色發泡體之產物(223 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 0.78分鐘，[MH]⁺ = 351。

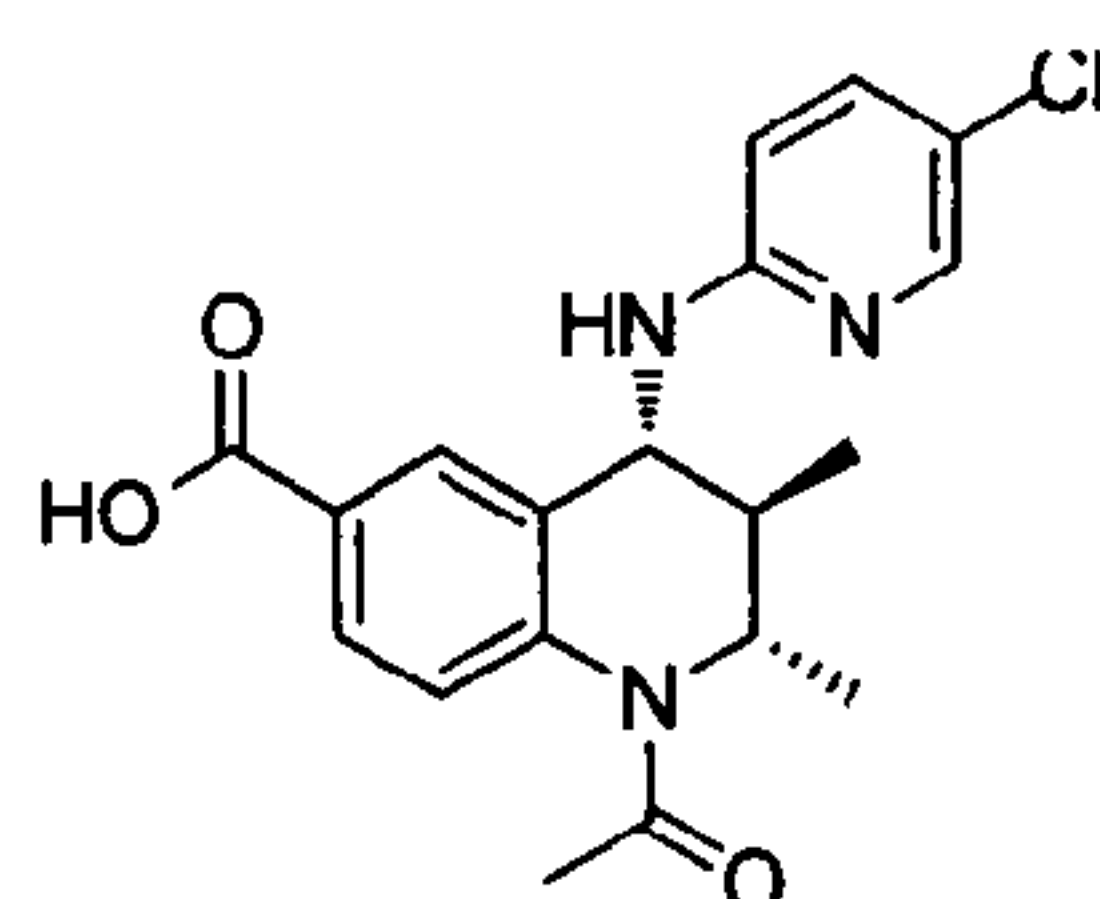
中間物 23：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯



在100°C下於N₂下在攪拌下加熱(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-胺基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯(其製法可參見中間物4，295.0

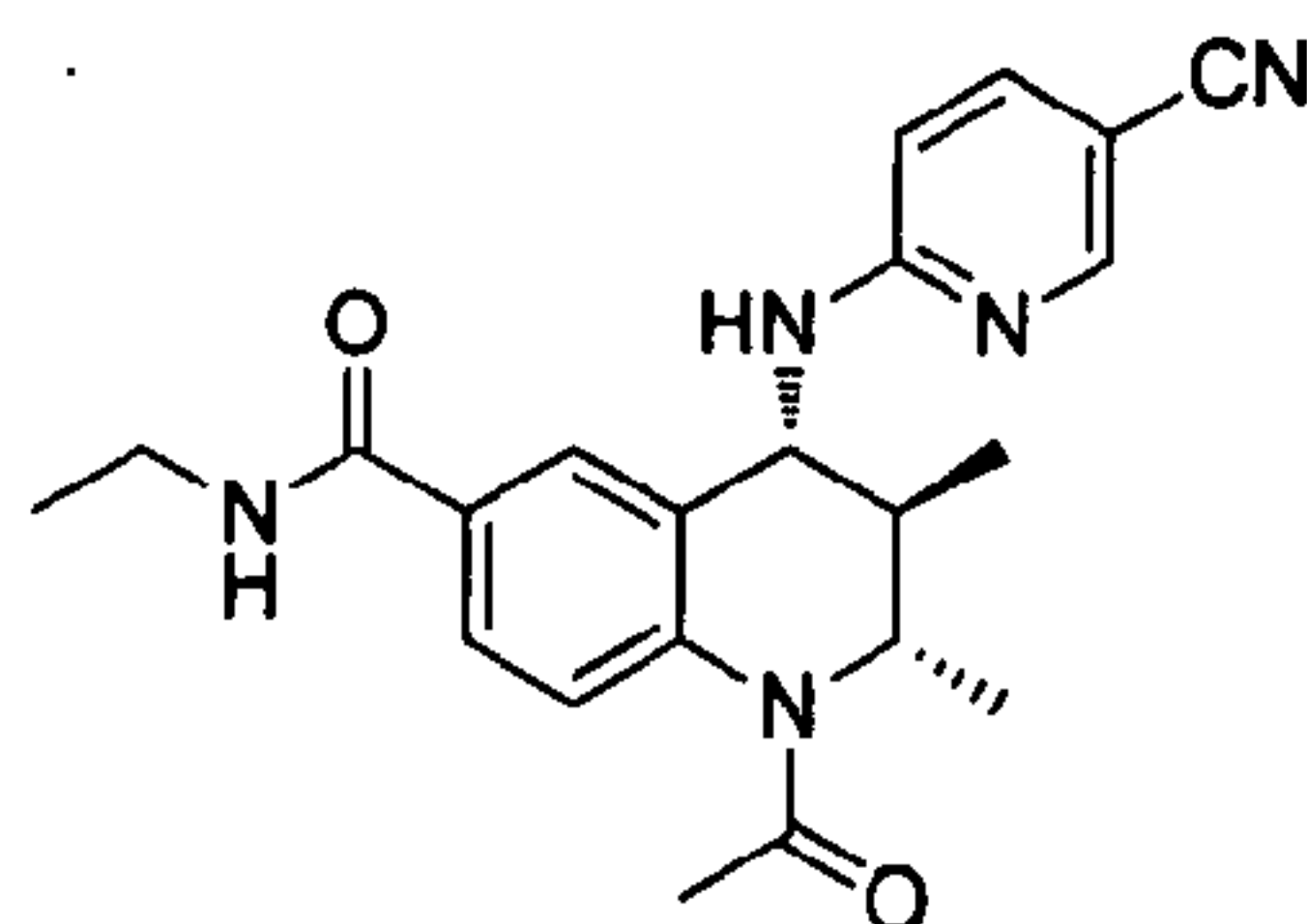
mg, 1.016 mmol)、2-溴-5-氯吡啶(217.2 mg, 1.129 mmol)、異戊PEPPSI(40.7 mg, 0.051 mmol)及碳酸鉍(654.4 mg, 2.008 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物22.5小時。使其冷卻後，經由矽藻土過濾混合物，用EtOAc (3 × 5 mL)溶離。在N₂流下濃縮合併之濾過物且藉由MDAP純化殘留物。在N₂流下濃縮所需溶離份，合併且接著在真空中蒸發至乾燥，得到呈淡棕色膠之產物(46.8 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 1.15分鐘，[MH]⁺ = 402。

中間物24：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸



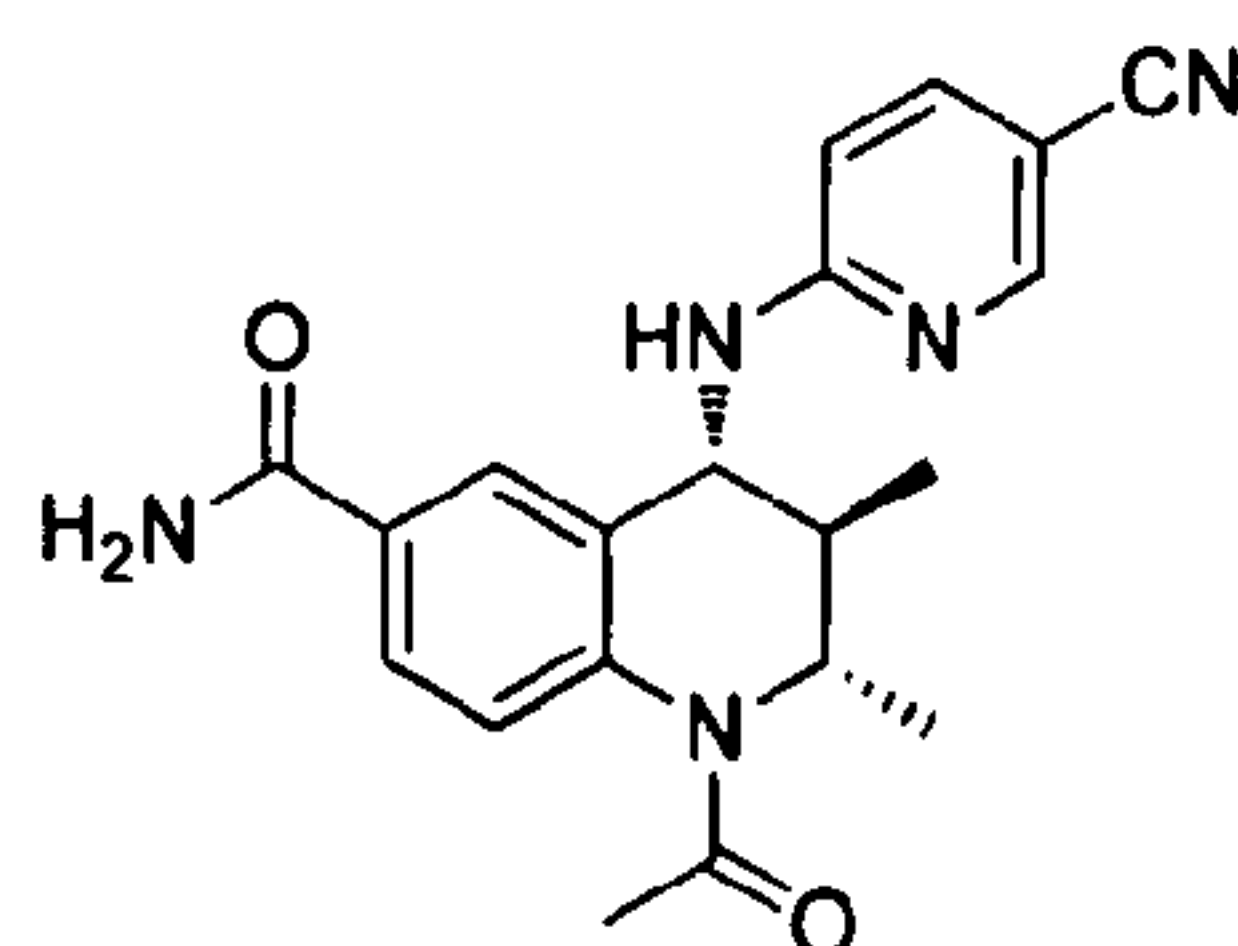
在N₂下在THF (0.5 mL)及H₂O (0.5 mL)中攪拌(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸乙酯(其製法可參見中間物23, 67.7 mg, 0.168 mmol)。添加氫氧化鋰(13.6 mg, 0.568 mmol)且在室溫下攪拌反應24小時。使其靜置隔夜後，藉由添加2 M HCl (3 mL)酸化混合物且用EtOAc (3 × 3 mL)萃取。分離各相且藉由使其通過疏水性玻璃料乾燥有機相。在N₂流下自兩種相蒸發揮發物，合併殘留物且藉由MDAP純化。在N₂流下濃縮所需溶離份，合併殘留物且在真空中乾燥，得到呈乳膏固體之產物(48 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 0.89分鐘，[MH]⁺ = 374。

實例1：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



使(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物6, 88 mg, 0.121 mmol)溶於DMF (1.4 mL)及HATU (50.5 mg, 0.133 mmol)中, 隨後添加DIPEA (0.042 mL, 0.241 mmol)。使反應混合物攪拌5分鐘, 接著添加乙胺(2 M於THF中) (0.121 mL, 0.241 mmol)且使反應在室溫下攪拌約1小時。將反應混合物直接添加至小瓶且用2份MeOH/DMSO (1:1, 0.2 mL)洗滌燒瓶。直接藉由MDAP純化小瓶。收集適當溶離份且在真空中濃縮, 得到呈乳膏固體之產物(32 mg)。LCMS (2分鐘甲酸): $R_t = 0.82$ 分鐘, $[MH]^+ = 392$ 。

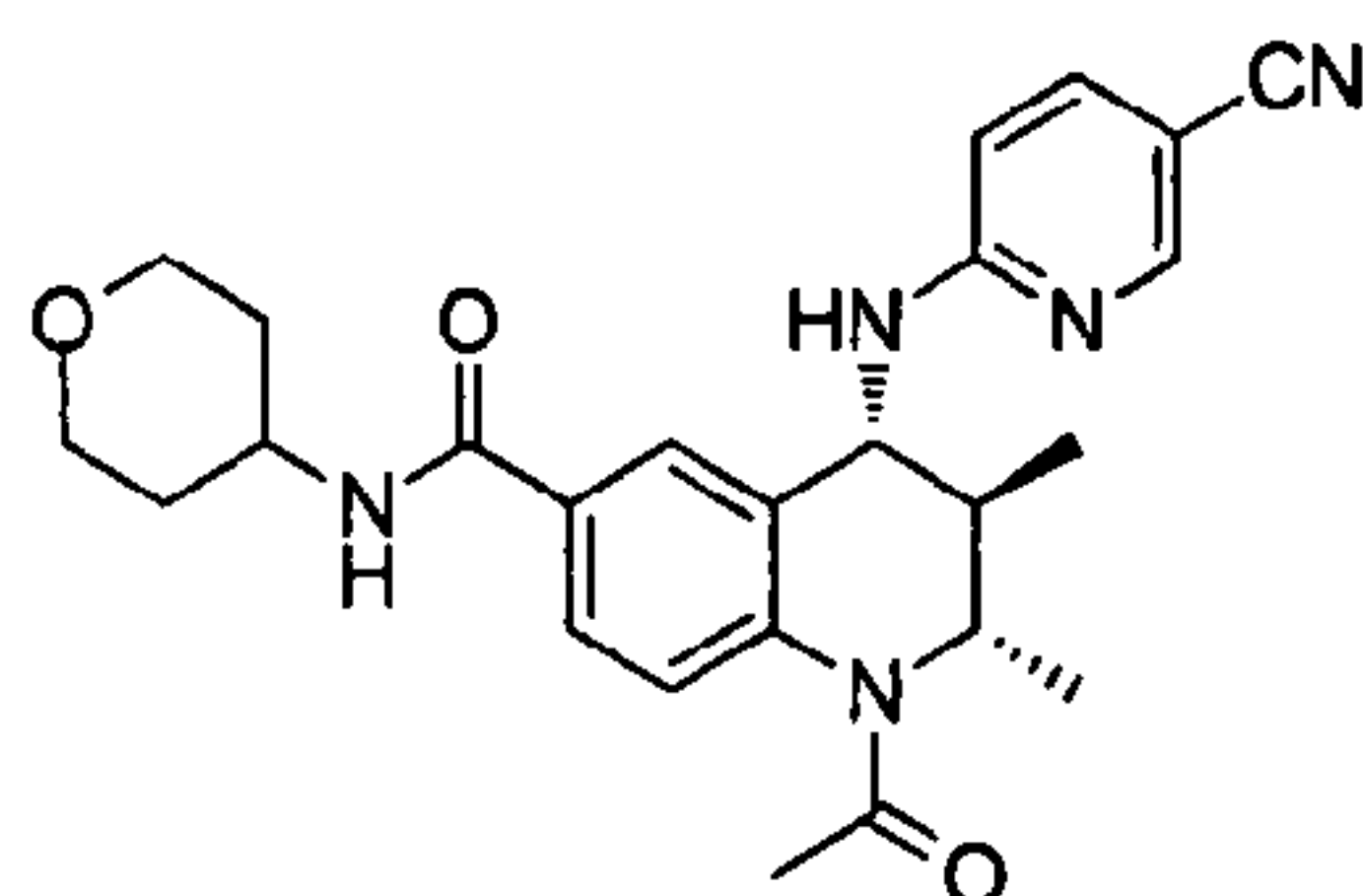
實例 2: (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



使(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物6, 88 mg, 0.121 mmol)溶於DMF (1.4 mL)及HATU (50.5 mg, 0.133 mmol)中, 隨後添加DIPEA (0.042 mL, 0.241 mmol)。使反應混合物攪拌5分鐘, 接著添加氯化銨(12.92 mg, 0.241 mmol)且使反應在室溫下攪拌約1小時。將反應混合物直接添加至小瓶且用2份MeOH/DMSO (1:1, 0.2 mL)洗滌燒瓶。直接藉由MDAP純化小瓶。收集適當溶離份且在真空中濃縮, 得到呈乳膏固體之產物(28 mg)。LCMS (2分鐘甲酸): $R_t = 0.72$ 分鐘,

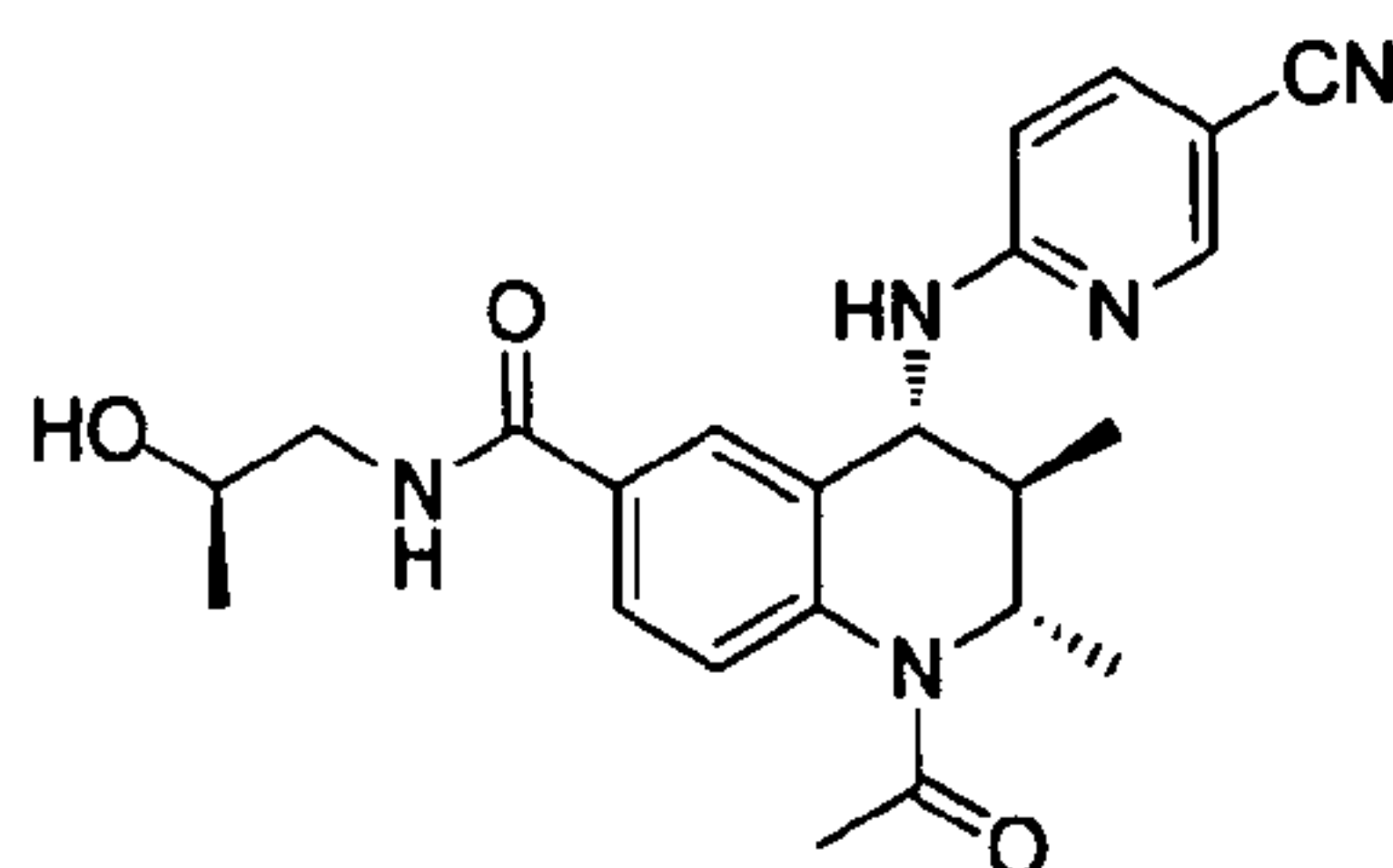
$[MH]^+ = 364$ 。

實例3：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



在室溫下於 N_2 下將HATU (172 mg, 0.453 mmol)一次性添加至(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物6, 150 mg, 0.412 mmol)及DIPEA (0.216 mL, 1.235 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌15分鐘後, 一次性添加四氫-2*H*-哌喃-4-胺鹽酸鹽(113 mg, 0.823 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。接著藉由MDAP純化DMF溶液。合併適當溶離份且在真空下蒸發溶劑, 得到呈白色固體之產物(81 mg)。LCMS (2分鐘甲酸): $R_t = 0.82$ 分鐘, $[MH]^+ = 448$ 。

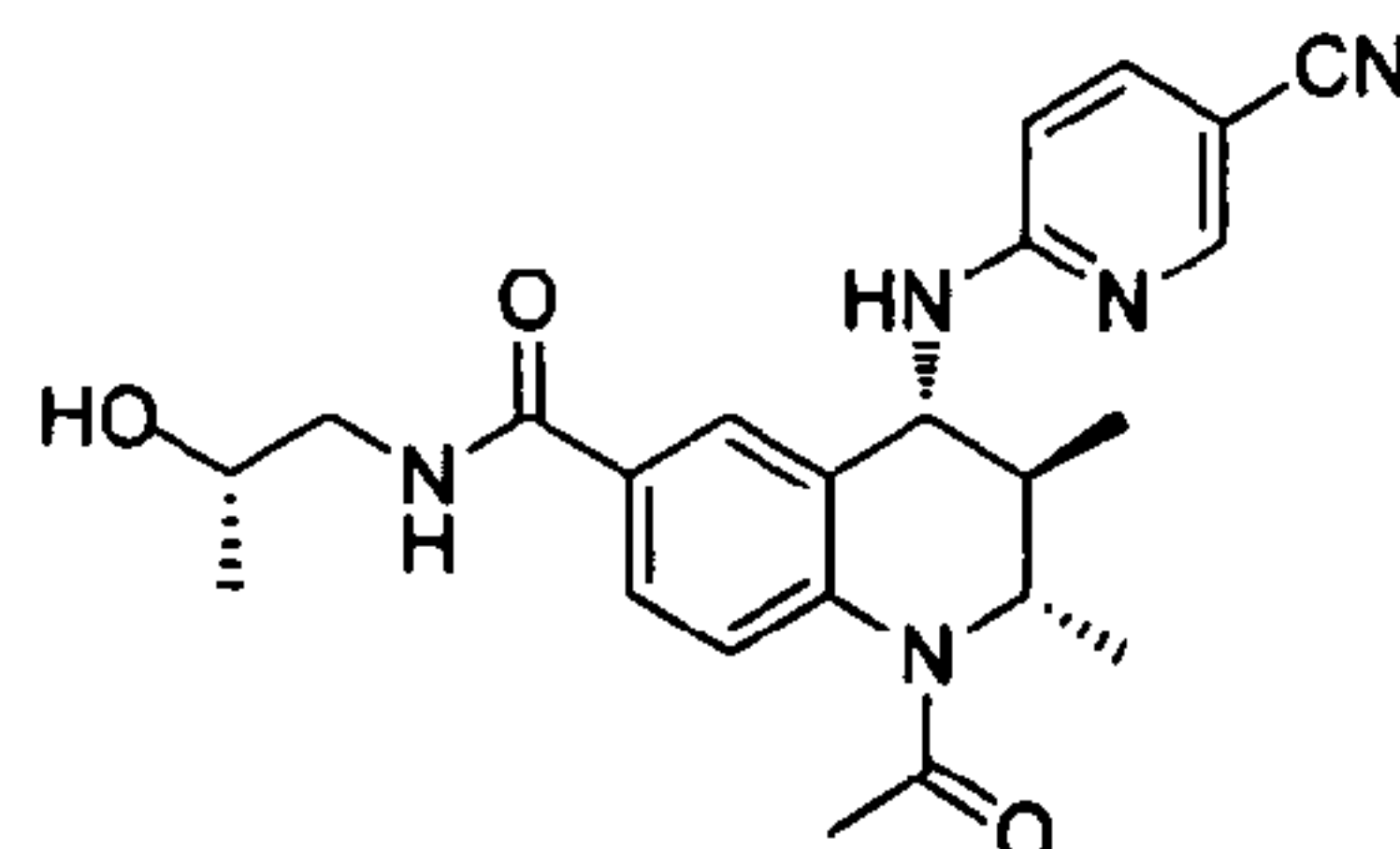
實例4：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



在室溫下於 N_2 下將HATU (172 mg, 0.453 mmol)一次性添加至(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物6, 150 mg, 0.412 mmol)及DIPEA (0.216 mL, 1.235 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌15分鐘後, 一次性添加(*R*)-1-胺基丙-2-醇(62 mg, 0.825 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。接著藉由MDAP純化DMF溶

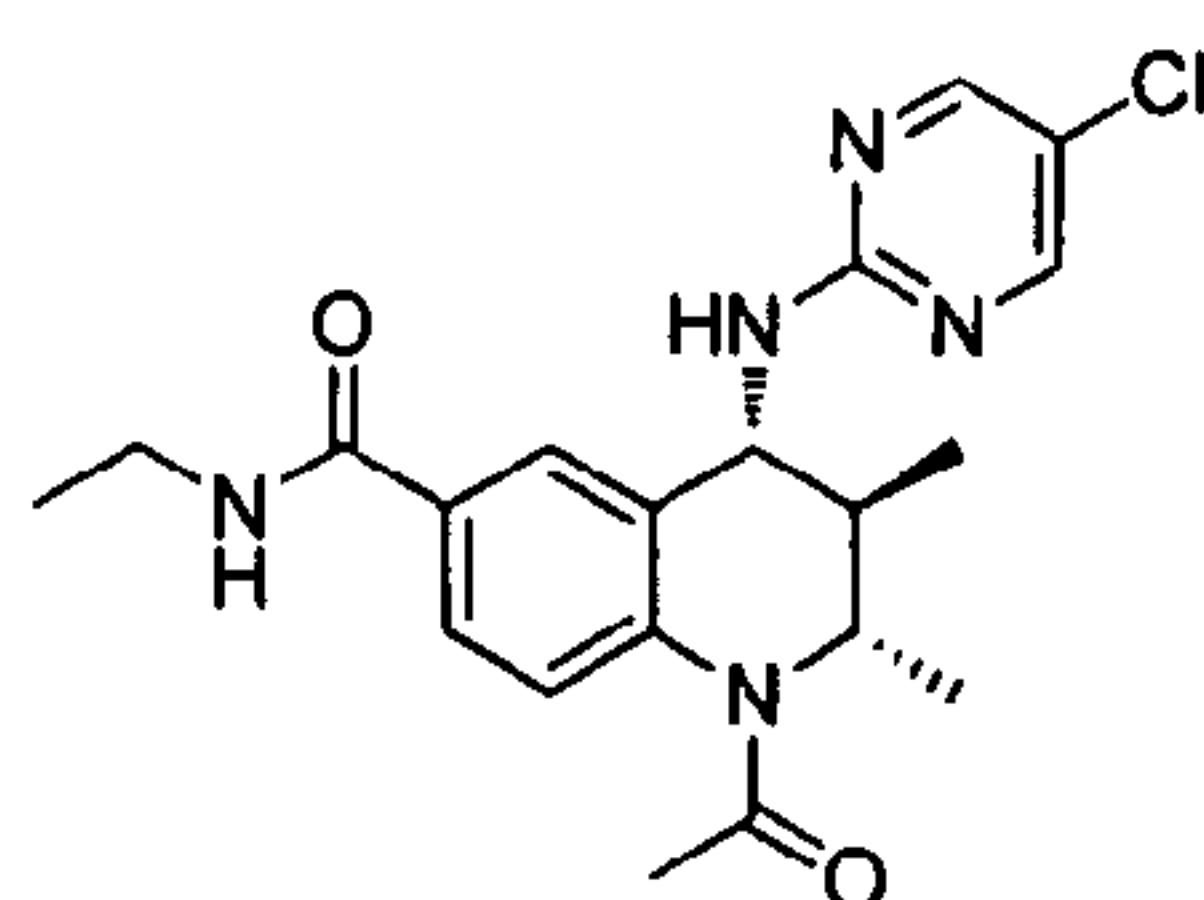
液。合併適當溶離份且在真空下蒸發溶劑，得到呈白色固體之產物 (119 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 0.75分鐘，[MH]⁺ = 422。

實例5：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



在室溫下於N₂下將HATU (172 mg, 0.453 mmol)一次性添加至(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物6, 150 mg, 0.412 mmol)及DIPEA (0.216 mL, 1.235 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌15分鐘後，一次性添加(*S*)-1-胺基丙-2-醇(0.065 mL, 0.823 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。接著藉由MDAP純化DMF溶液。合併適當溶離份且在真空下蒸發溶劑，得到呈白色固體之產物 (121 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 0.75分鐘，[MH]⁺ = 422。

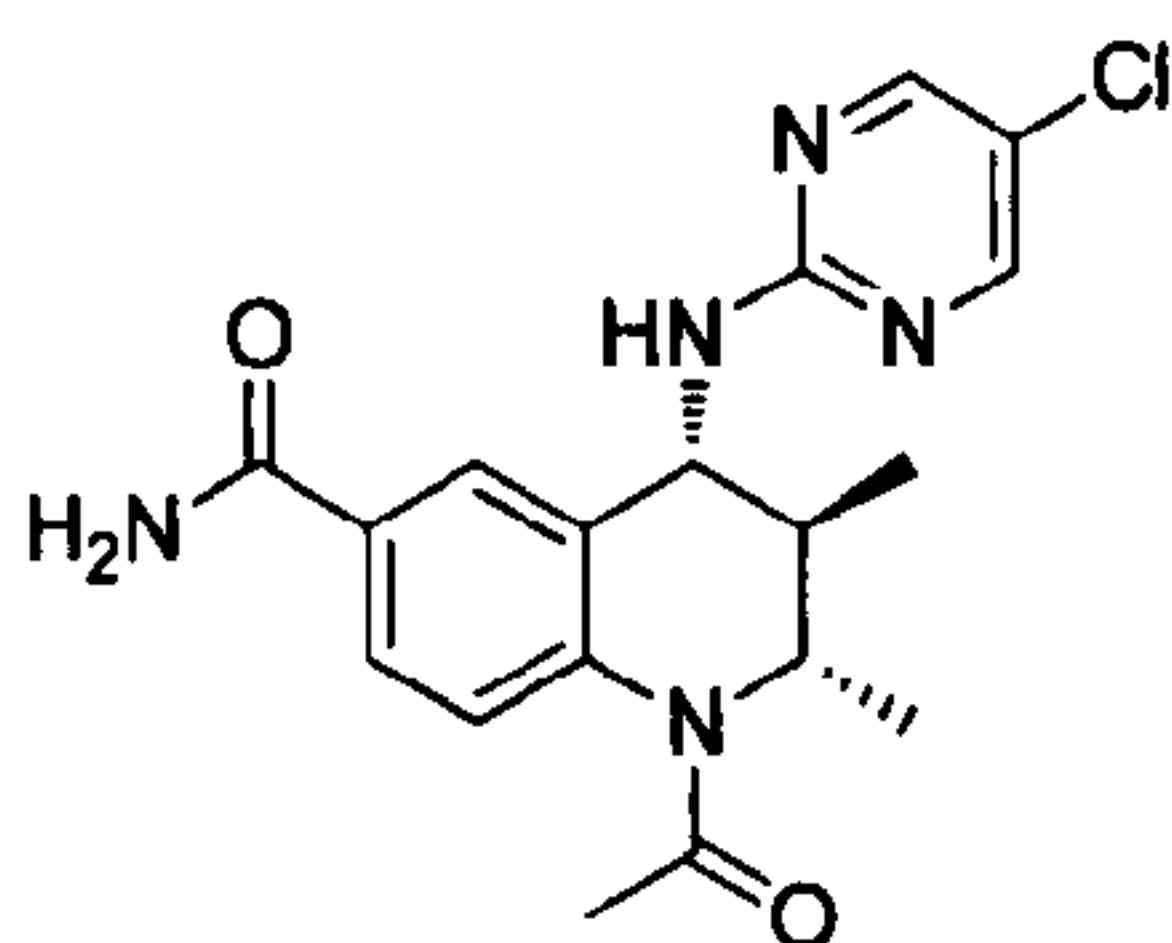
實例6：((2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物8, 96.6 mg, 0.258 mmol)、乙胺(0.5 mL, 2 M於THF中, 1.000 mmol)及HATU (117.5 mg, 0.309 mmol)於DMF (1.5 mL)中之混合物具有(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物24, 24.0 mg, 0.064 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液。添加DIPEA

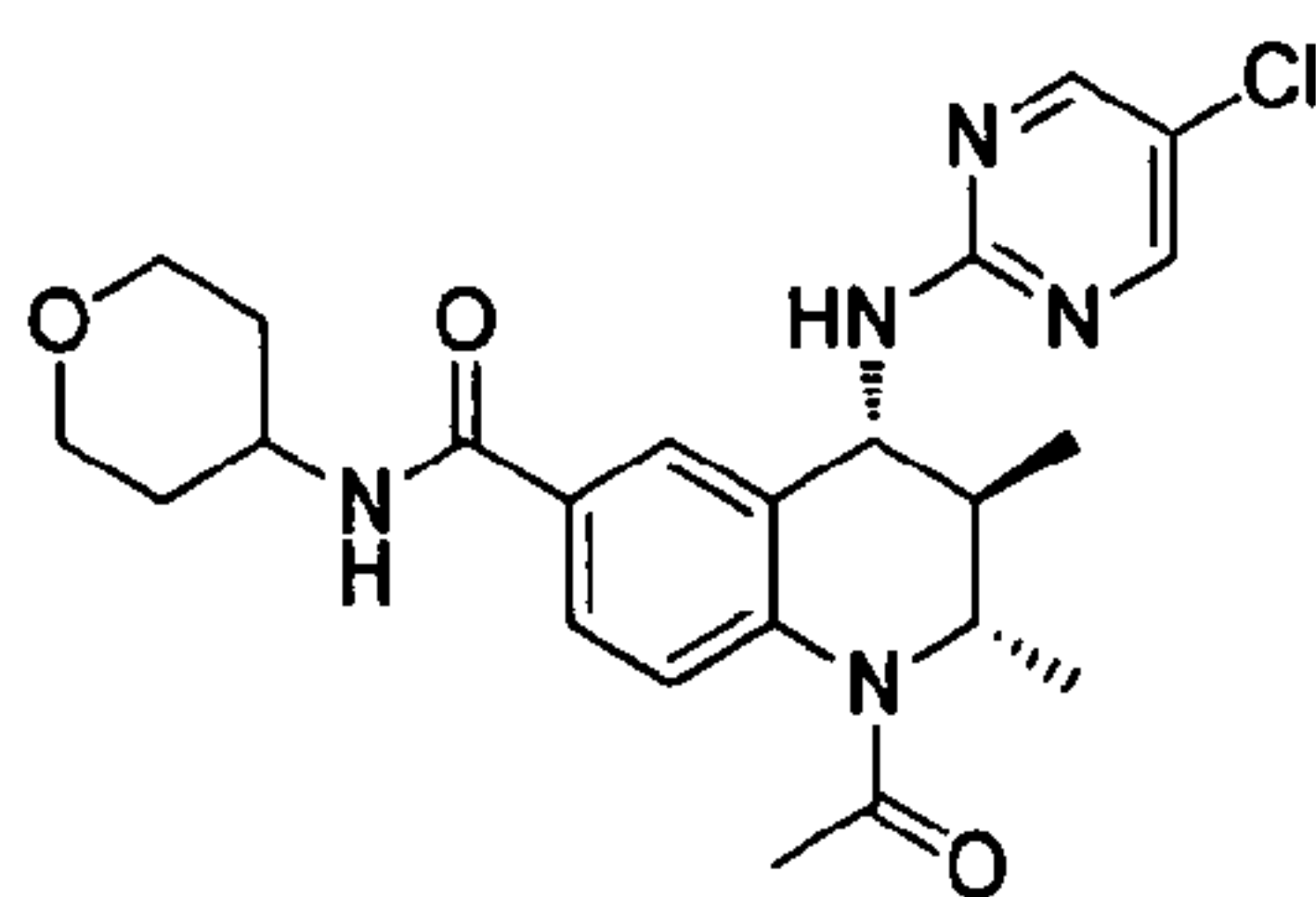
(0.113 mL, 0.644 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物2小時。用DMF稀釋混合物，得到3 mL總體積且接著直接藉由MDAP純化。合併所需溶離份且在真空中蒸發溶劑，得到呈白色固體之產物(58 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 0.89分鐘，[MH]⁺ = 402。

實例 7：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物8，97.1 mg，0.259 mmol)、氯化銨(71.4 mg，1.335 mmol)及HATU (118.9 mg，0.313 mmol)於DMF (1.5 mL)中之混合物中添加(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物24，24.0 mg，0.064 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液。添加DIPEA (0.113 mL，0.648 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物2小時。用DMF稀釋混合物，得到3 mL總體積且接著直接藉由MDAP純化。合併所需溶離份且在真空中蒸發溶劑，得到呈白色固體之產物(72.9 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：Rt = 0.77分鐘，[MH]⁺ = 374。

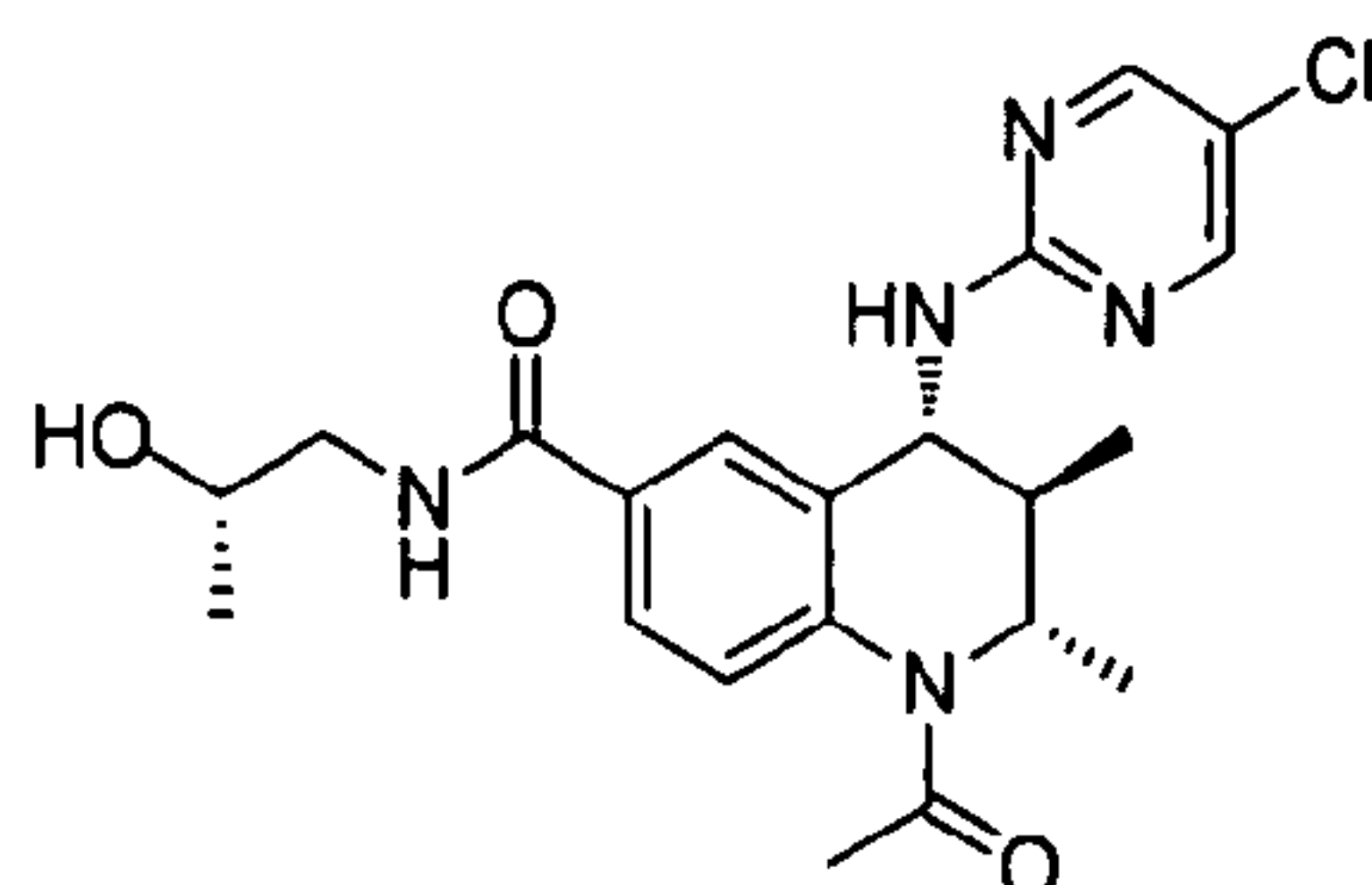
實例 8：(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



在室溫下於N₂下將HATU (167 mg，0.440 mmol)一次性添加至

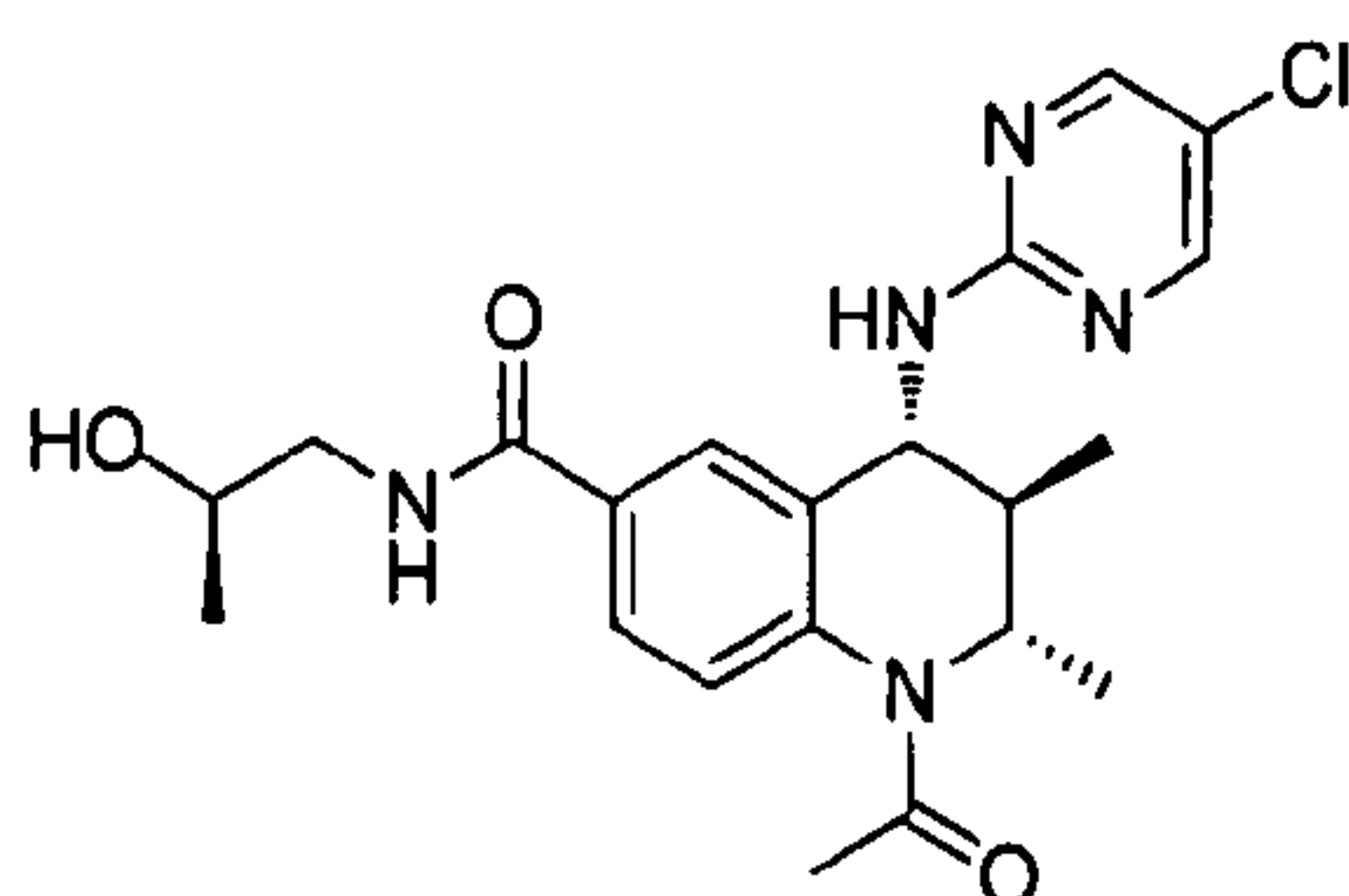
(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物8, 150 mg, 0.400 mmol)及DIPEA (0.210 mL, 1.201 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌15分鐘後, 一次性添加四氫-2*H*-哌喃-4-胺鹽酸鹽(110 mg, 0.800 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。接著藉由MDAP純化DMF溶液。合併適當溶離份且在真空下蒸發溶劑, 得到呈白色固體之產物(88 mg)。LCMS (2分鐘甲酸): $R_t = 0.89$ 分鐘, $[MH]^+ = 458$ 。

實例9: (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



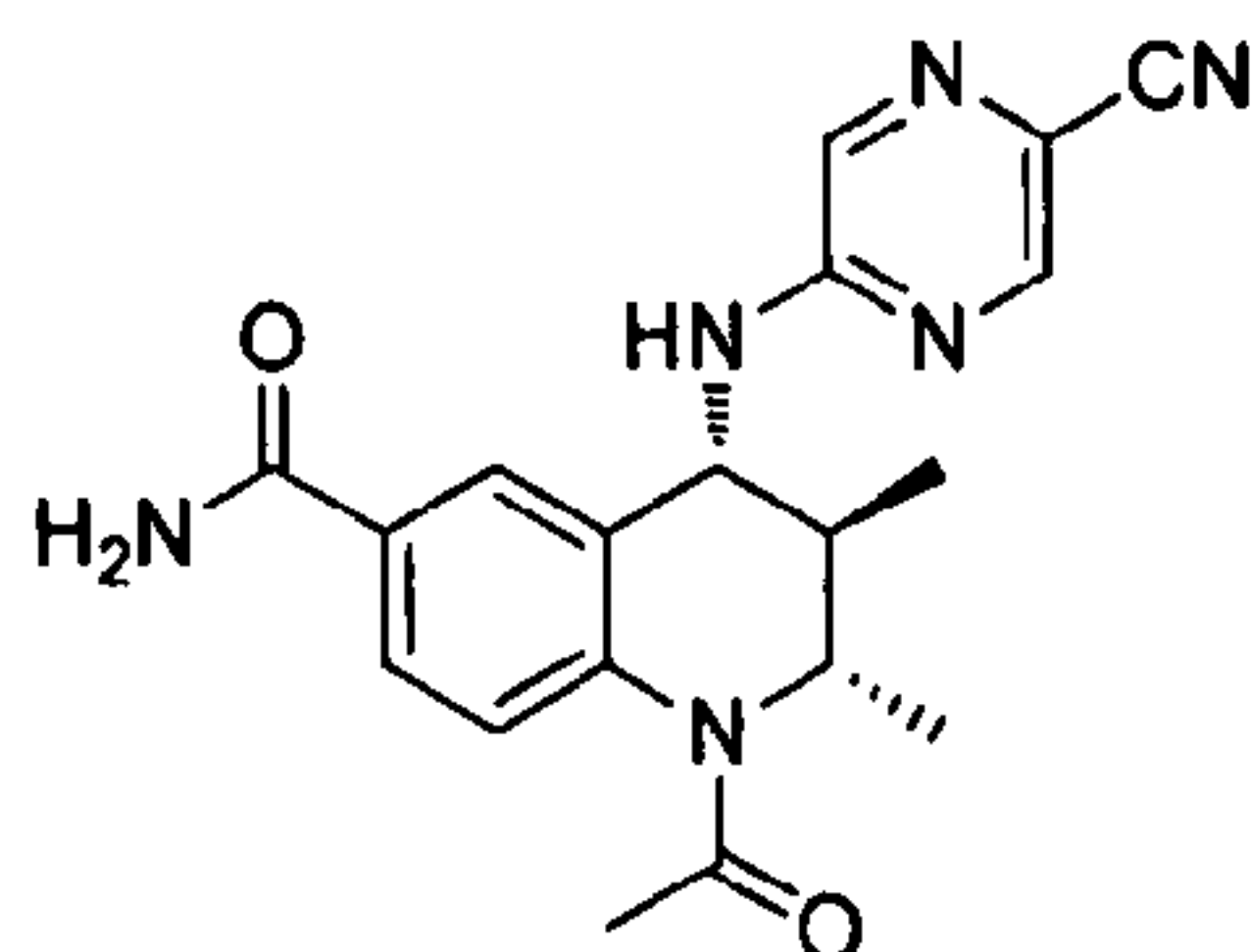
在室溫下於 N_2 下將HATU (167 mg, 0.440 mmol)一次性添加至(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物8, 150 mg, 0.400 mmol)及DIPEA (0.210 mL, 1.201 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌15分鐘後, 一次性添加(*S*)-1-胺基丙-2-醇(0.063 mL, 0.800 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。接著藉由MDAP純化DMF溶液。合併適當溶離份且在真空下蒸發溶劑, 得到呈白色固體之產物(120 mg)。LCMS (2分鐘甲酸): $R_t = 0.82$ 分鐘, $[MH]^+ = 432$ 。

實例10: (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



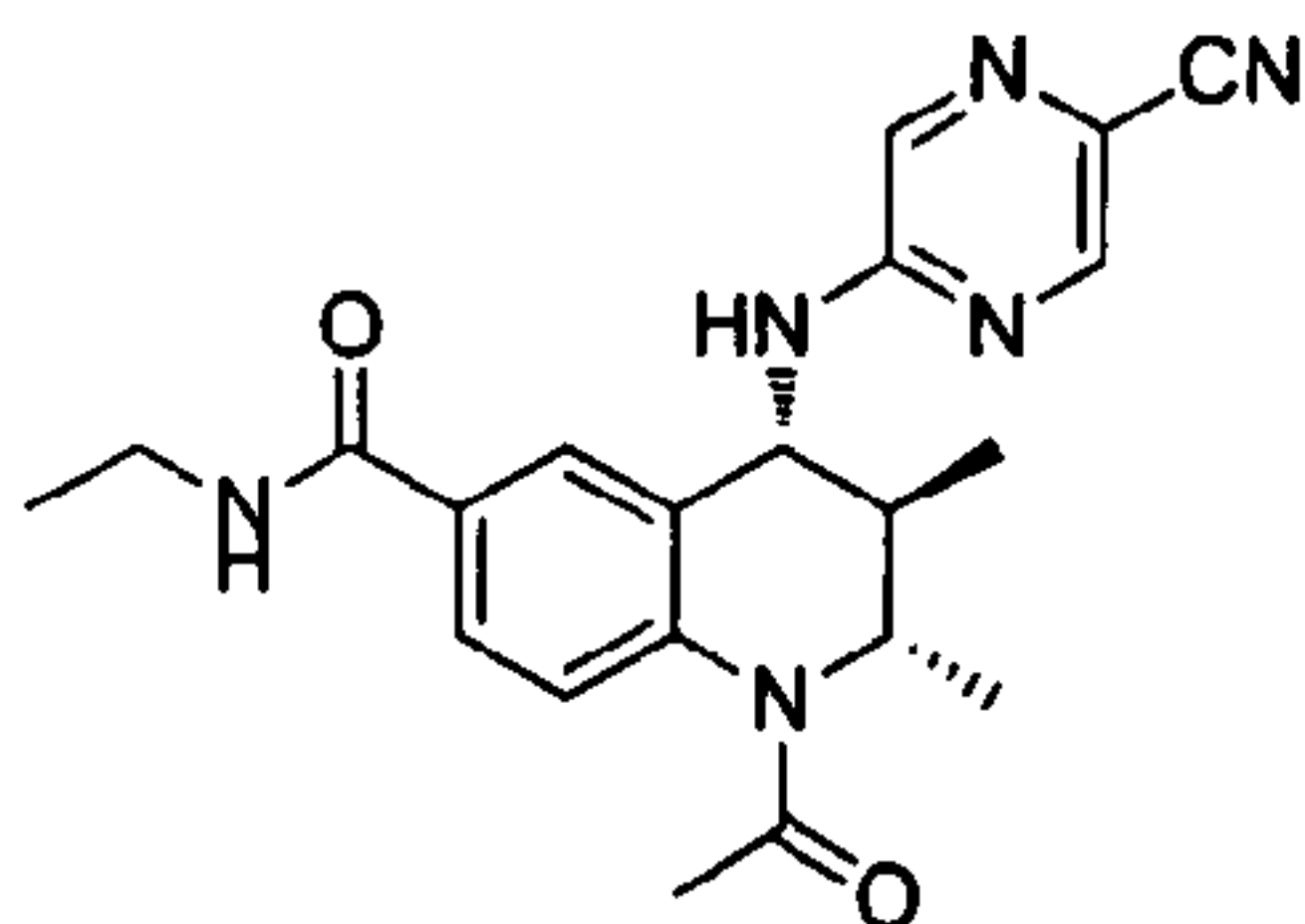
在室溫下於N₂下將HATU (167 mg, 0.440 mmol)一次性添加至(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物8, 150 mg, 0.400 mmol)及DIPEA (0.210 mL, 1.201 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌15分鐘後, 一次性添加(*R*)-1-胺基丙-2-醇(60 mg, 0.799 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。接著藉由MDAP純化DMF溶液。合併適當溶離份且在真空下蒸發溶劑, 得到呈白色固體之產物(76 mg)。LCMS (2分鐘甲酸): Rt = 0.82分鐘, [MH]⁺ = 432。

實例11: (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



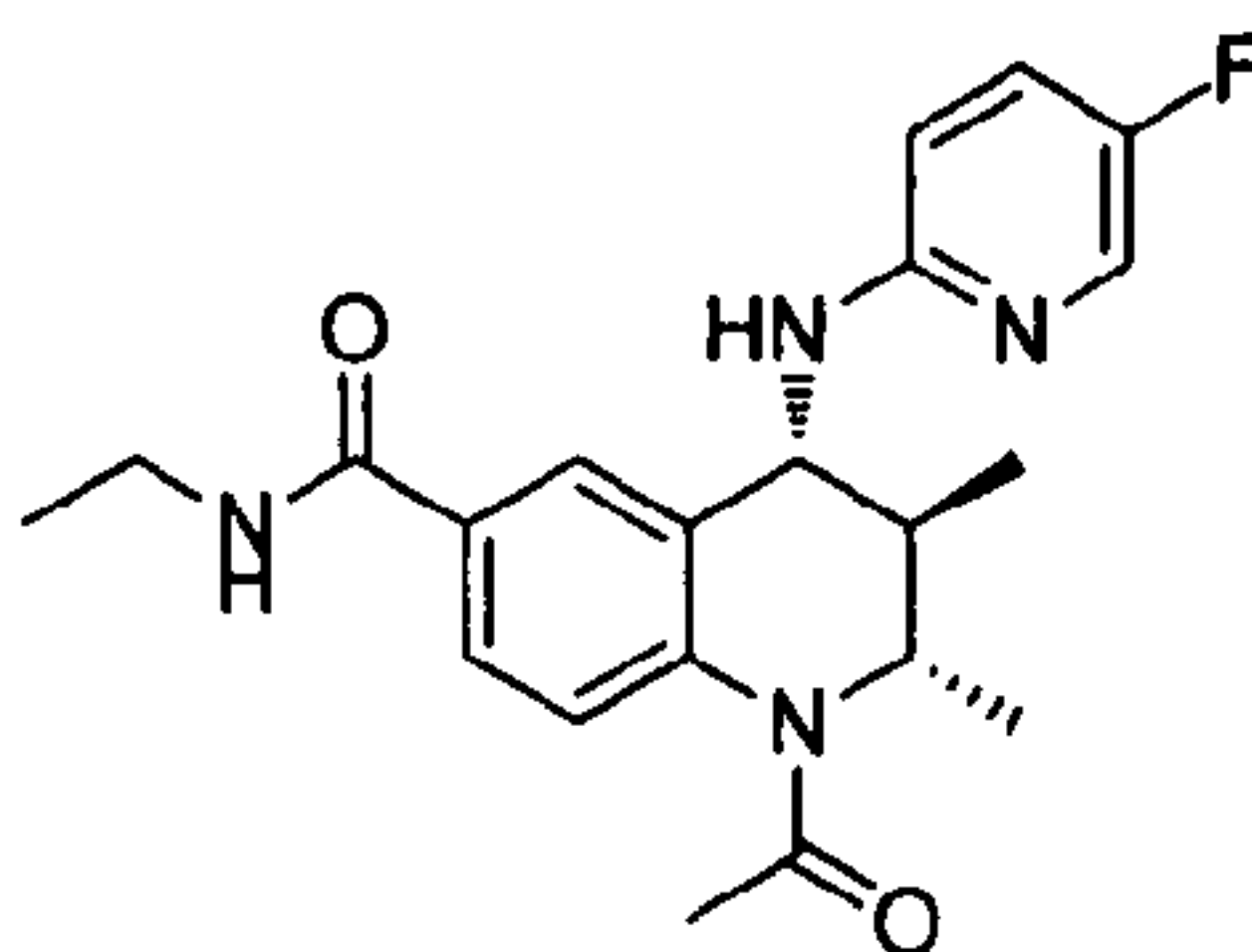
使(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物10, 72 mg, 0.197 mmol)溶於DMF (0.7 mL)及HATU (82 mg, 0.217 mmol)中, 隨後添加DIPEA (0.069 mL, 0.394 mmol)。使反應混合物攪拌5分鐘, 接著添加氯化銨(21.08 mg, 0.394 mmol)且使反應在室溫下攪拌約4小時。將反應混合物直接添加至小瓶且用2份MeOH/DMSO (1:1, 0.2 mL)洗滌燒瓶。直接藉由MDAP純化小瓶。收集適當溶離份且在真空中濃縮, 得到呈乳膏固體之產物(32 mg)。LCMS (2分鐘甲酸): Rt = 0.70分鐘, [MH]⁺ = 365。

實例12: (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



使(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物10, 120 mg, 0.328 mmol)溶於DMF (1.4 mL)及HATU (137 mg, 0.361 mmol)中, 隨後添加DIPEA (0.115 mL, 0.657 mmol)。使反應混合物攪拌5分鐘, 接著添加乙胺(2 M於THF中) (0.328 mL, 0.657 mmol)且使反應在室溫下攪拌約2.5小時。將反應混合物直接添加至兩個小瓶且用2份MeOH/DMSO (1:1, 0.2 mL)洗滌燒瓶。直接藉由MDAP純化小瓶。收集適當溶離份且在真空中濃縮, 得到呈乳膏固體之產物(58 mg)。LCMS (2分鐘甲酸): $R_t = 0.80$ 分鐘, $[MH]^+ = 393$ 。

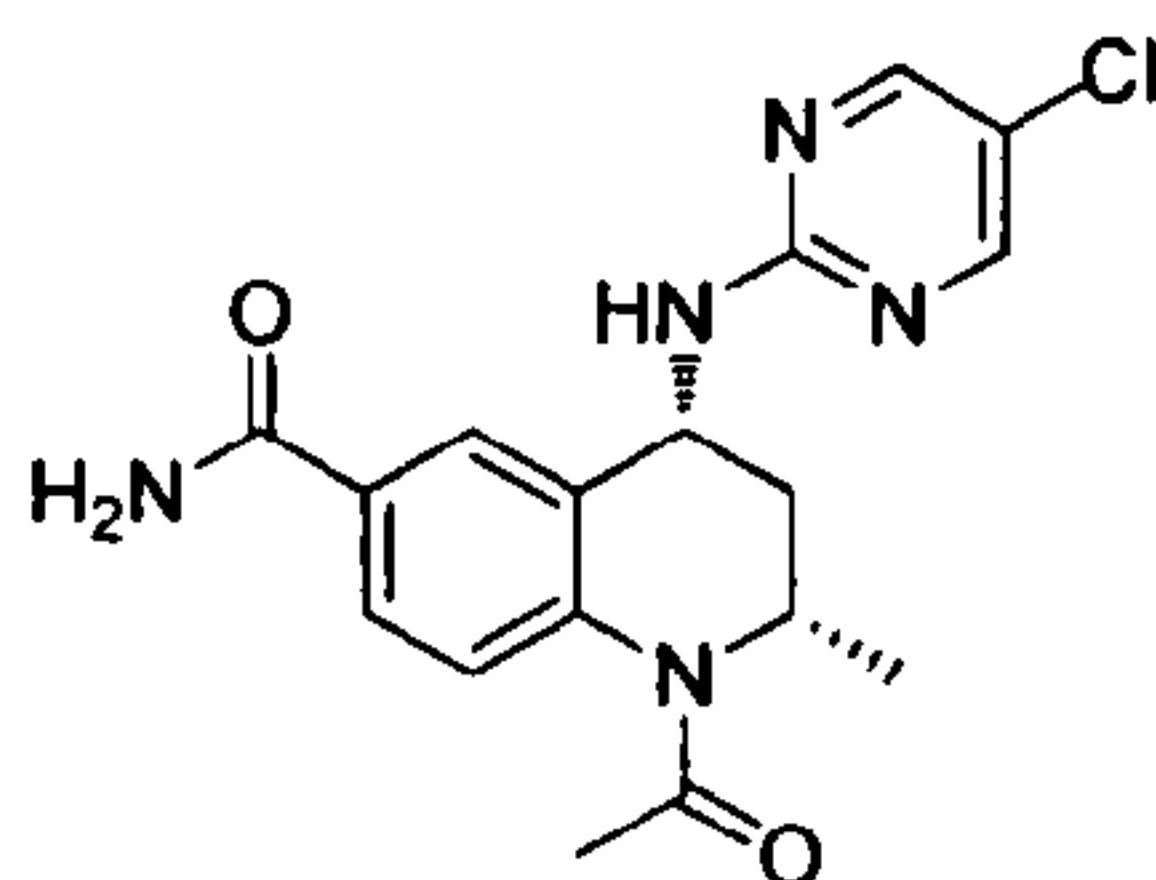
實例13: (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-*N*-乙基-4-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



使(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製備可參見中間物12, 30 mg, 0.084 mmol)溶於DMF (0.7 mL)及HATU (35.1 mg, 0.092 mmol)中, 隨後添加DIPEA (0.029 mL, 0.168 mmol)。使反應混合物攪拌5分鐘, 接著添加乙胺(2 M於THF中) (0.084 mL, 0.168 mmol)且使反應在室溫下攪拌約1小時。將反應混合物直接添加至小瓶且用2份MeOH/DMSO (1:1, 0.2 mL)洗滌燒瓶。直接藉由MDAP純化小瓶。收集適當溶離份且在真空中濃縮, 得到呈乳膏固體之產物(16 mg)。LCMS (2分鐘甲酸): R_t

= 0.71分鐘， $[MH]^+ = 385$ 。

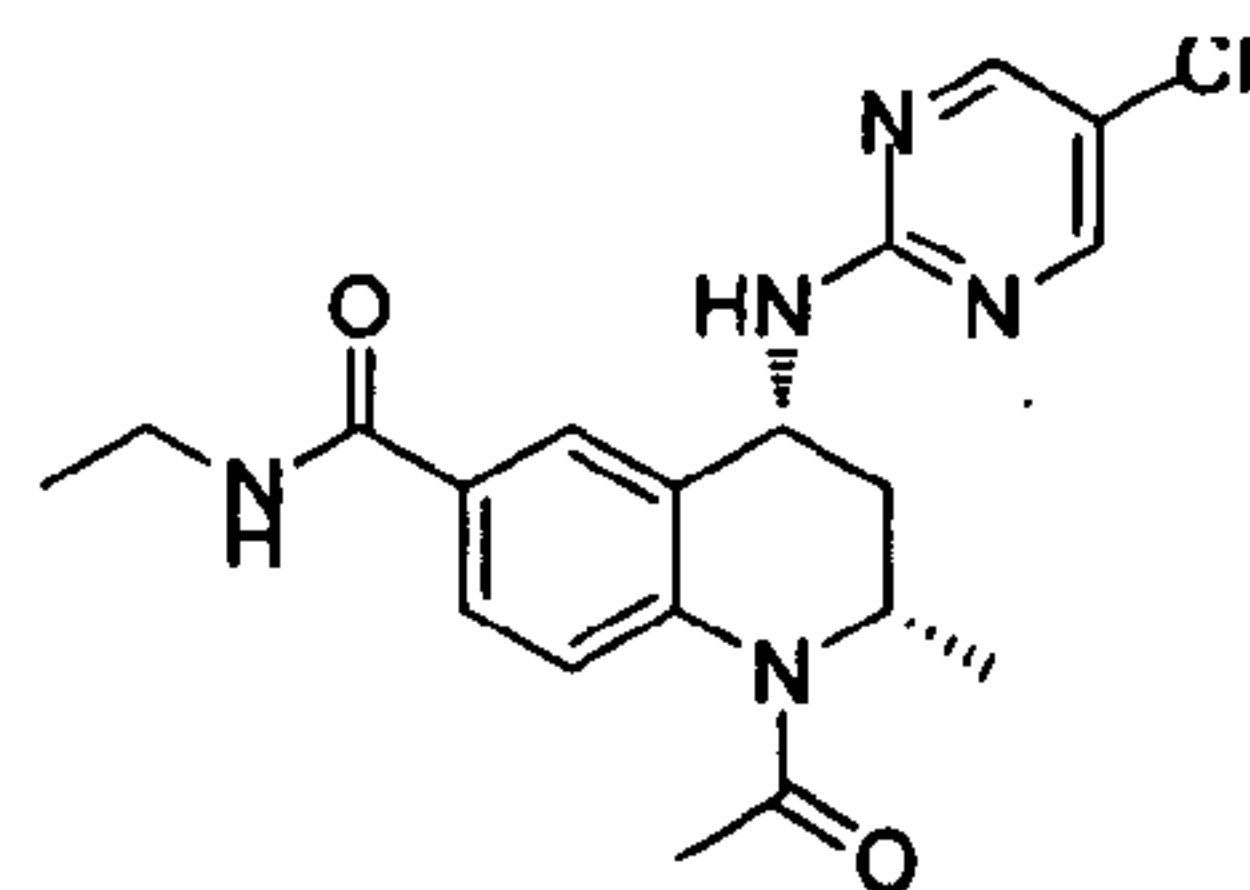
實例14：(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



在室溫下於 N_2 下將過氧化氫(0.12 mL, 35重量%於 H_2O 中, 1.40 mmol)在30秒內逐滴添加至(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲腈(其製法可參見中間物15, 240 mg, 0.702 mmol)及碳酸鉀(388 mg, 2.81 mmol)於DMSO (5 mL)中之攪拌懸浮液中。在室溫下攪拌所得懸浮液2小時。添加EtOAc (10 mL)及 H_2O (10 mL)。用EtOAc (2×10 mL)萃取分離之水相，使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發，得到淡黃色油。將樣品負載於DCM中且使用0-100% EtOAc/環己烷且接著0-10% EtOH/EtOAc之梯度藉由管柱層析(25 g 二氧化矽)來純化。合併適當溶離份且在真空下蒸發，得到呈白色固體之產物(150 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)： $R_t = 0.71$ 分鐘， $[MH]^+ = 360$ 。

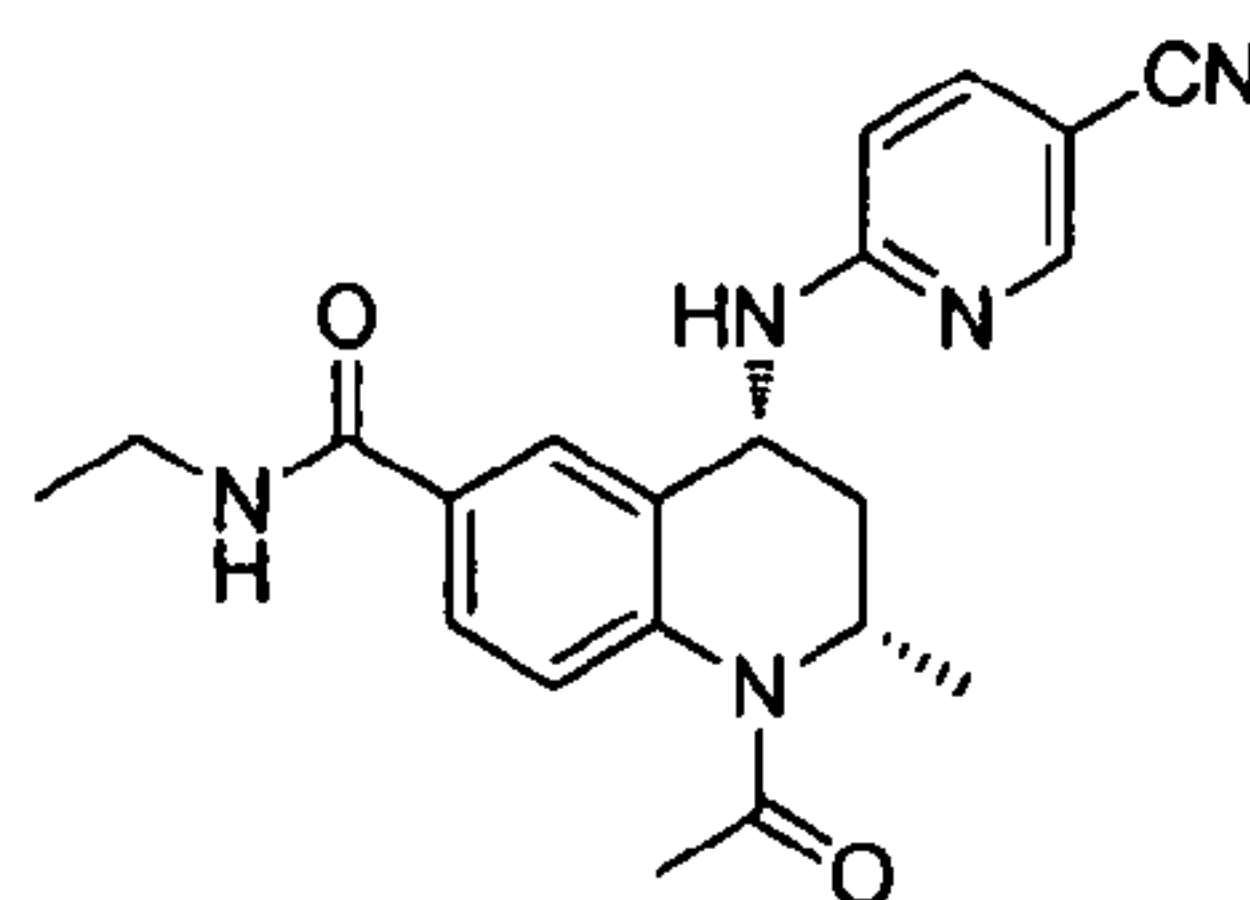
1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 8.39 (br.s, 2H), 7.95 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.80 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.29 (br.s, 1H), 4.82 (ddd, $J = 12, 8, 4$ Hz, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.38 (td, $J = 13, 9$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 6$ Hz, 3H)。藉由對掌性HPLC分析測定對映異構體過量(> 99%對映異構體過量)：25 cm Chiralcel AD管柱，40%EtOH/庚烷，1 mL/min，波長215 nm，室溫，滯留時間= 6.845分鐘。

實例15：(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



在室溫下於N₂下將HATU (246 mg, 0.646 mmol)一次性添加至(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物19, 212 mg, 0.588 mmol)及DIPEA (0.205 mL, 1.175 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌10分鐘後, 在30秒內逐滴添加乙胺(0.59 mL, 2 M於THF中, 1.18 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液16小時。添加EtOAc (10 mL)及H₂O (10 mL)。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取分離之水相。使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發, 得到淡黃色油。將樣品負載於DCM中且使用0-100% EtOAc/環己烷之梯度藉由管柱層析(25 g 二氧化矽)來純化。合併適當溶離份且在真空下蒸發, 得到黃色油。將油溶解於1:1之MeOH:DMSO (3 mL)中且藉由MDAP純化。在真空下蒸發溶劑, 得到呈白色固體之產物(67 mg)。LCMS (2分鐘甲酸): Rt = 0.83分鐘, [MH]⁺ = 388。

實例16: (2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



在室溫下於N₂下將HATU (266 mg, 0.700 mmol)一次性添加至(2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸(其製法可參見中間物22, 223 mg, 0.636 mmol)及DIPEA (0.222 mL, 1.273 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌10分鐘後, 在30秒內逐滴添加乙胺(0.64 mL, 2 M於THF中, 1.27

mmol)。在室溫下攪拌所得溶液16小時。添加EtOAc (10 mL)及H₂O (10 mL)。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取分離之水相。使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發，得到淡黃色油。將油溶解於1:1之MeOH:DMSO (3 mL)中且藉由MDAP純化。在真空下蒸發溶劑，得到呈白色固體之產物(106 mg)。LCMS (2分鐘甲酸)：R_t = 0.77分鐘，[MH]⁺ = 378。

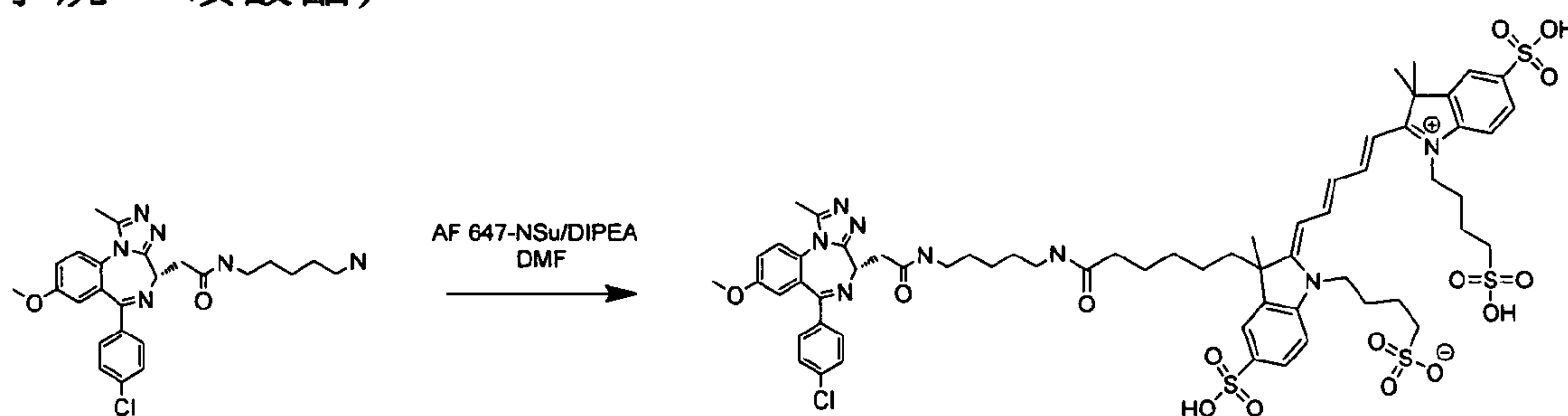
生物測試法

可以以下分析中之一或多者測試式(I)-(XVI)之化合物：

時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析

使用時差式螢光共振能量轉移結合分析來評定結合。此利用蛋白質N端之6 His純化標籤作為標記有銻螯合物(PerkinElmer AD0111)之抗6 His抗體的抗原決定基，該銻螯合物使銻結合至蛋白質，其充當供者螢光團。小分子，即溴結構域BRD2、BRD3、BRD4及BRDT之高親和力黏合劑已標記有Alexa Fluor647(參考化合物X)且此充當FRET對中之受者。

參考化合物X：4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-4-基)乙醯胺基)戊基)胺基)-6-側氧基己基)-2-((2E,4E)-5-(3,3-二甲基-5-磺酸基-1-(4-磺基丁基)-3H-吡啶-1-鎗-2-基)戊-2,4-二烯-1-亞基)-3-甲基-5-磺酸基吡啶-1-基)丁烷-1-磺酸酯)



向N-(5-胺基戊基)-2-((4S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-4-基)乙醯胺(其製法可參見參考化

合物J，WO2011/054848A1，1.7 mg，3.53 μmol)於DMF (40 μl)中之溶液中添加AlexaFluor647-ONSu (2.16 mg，1.966 μmol)亦於DMF (100 μl)中之溶液。用DIPEA (1 μl ，5.73 μmol)鹼化混合物且在渦旋混合器上攪拌隔夜。將反應混合物蒸發至乾燥。將固體溶解於乙腈/水/乙酸 (5/4/1，< 1 ml)中，過濾且施加至Phenomenex Jupiter C18製備型管柱且用以下梯度溶離(A = 0.1%三氟乙酸於水中，B= 0.1% TFA/90%乙腈/10%水)：流速 = 10 ml/min.，AU = 20/10 (214 nm)：

5-35%，t = 0 min：B = 5%；t = 10 min：B = 5%，t = 100 min：B = 35%，t = 115 min：B = 100% (Sep.梯度：0.33%/min)

在26-28% B之範圍內溶離主要組分但其看起來由兩個峰組成。藉由分析型HPLC (Spherisorb ODS2，在60分鐘內1%至35%)分析應含有「兩種」組分之中間溶離份(F1.26)：在28% B下溶離之單一組分。合併溶離份F1.25/26及27且蒸發至乾燥。用DMF轉移，蒸發至乾燥，用無水乙醚濕磨且在< 0.2 mbar下乾燥藍色固體隔夜：1.54 mg。

分析型HPLC (Spherisorb ODS2，在60分鐘內1%至35% B)：MSM10520-1：[M+H]⁺ (obs)：661.8/-，與M-29對應。此等於1320.984之質量計算值[(M+2H)/2]⁺，其為M-29。此為隨Alexa Fluor 647染料出現之標準且表示在質譜儀條件下兩個亞甲基之理論損失。

分析原則：在無競爭化合物存在下，鎊之激發導致供者在 λ 618 nm下發射，其激發結合標記Alexa之溴結構域的化合物，產生在 λ 647 nm下可量測之增加之能量傳遞。在可結合此等蛋白質之足夠濃度化合物存在下，相互作用經破壞，產生螢光共振能量轉移之可定量下降。

使用突變蛋白質評定式(I)-(XVI)之化合物與溴結構域BRD2、BRD3、BRD4及BRDT之結合以偵測與溴結構域上之結合域1 (BD1)或結合域2 (BD2)之不同結合。乙醯基離胺酸結合袋中之此等單殘基突

變大大降低氟配位體(參考化合物X)對突變域之親和力(> 1000倍之對非突變域之選擇性)。因此在最終分析條件中，氟配位體與突變域之結合無法偵測且隨後分析適於測定化合物與僅非突變溴結構域之結合。

蛋白質產生：重組人類溴結構域[(BRD2 (1-473) (Y113A)及(Y386A)，BRD3 (1-435) (Y73A)及(Y348A)，BRD4 (1-477) (Y97A)及(Y390A)及BRDT (1-397) (Y66A)及(Y309A)]表現於大腸桿菌細胞中(BRD2/3/4之pET15b載體中及BRDT之pET28a載體中)，其在N端具有6 His標籤。使標記His之溴結構域顆粒再懸浮於50 mM HEPES (pH 7.5)、300 mM NaCl、10 mM咪唑及1 μ l/ml蛋白酶抑制劑混合液中且使用音波處理自大腸桿菌細胞提取且使用鎳瓊脂糖高效能柱純化，洗滌蛋白質且接著用20管柱體積0-500 mM咪唑之線性梯度用緩衝劑50 mM HEPES(pH 7.5)、150 mM NaCl、500 mM咪唑溶離。藉由Superdex 200製備級尺寸排阻管柱完成最終純化。於-80°C下在20 mM HEPES pH 7.5及100 mM NaCl中儲存純化之蛋白質。藉由肽質量指紋識別確認蛋白質身分且藉由質譜分析確認預測之分子量。

針對溴結構域BRD2、3、4及T之協議，BD1+BD2突變分析：將所有分析組分溶解於50 mM HEPES pH 7.4、50 mM NaCl、5%甘油、1 mM DTT及1 mM CHAPS之緩衝組合物中。溴結構域蛋白質之最終濃度為10 nM且Alexa Fluor647配位體位於Kd處。預混合此等組分且將5 μ l此反應混合物添加至Greiner 384孔黑色低量微量滴定盤中之所有含有50 nl各種濃度之測試化合物或DMSO媒劑(0.5% DMSO最終)的孔中且在室溫下在暗處培育30分鐘。將5 μ l含有1.5 nM最終濃度抗6 His銷螯合物之偵測混合物添加至所有孔中且再進行至少30分鐘之暗處培育。接著在Envision讀板儀上讀取板(λ_{ex} = 317 nm，供者 λ_{em} = 615 nm；受者 λ_{em} = 665 nm；二色性LANCE雙重)。在兩種發射波長

下進行時差式螢光強度量測，且計算受者/供者之比且用於資料分析。將所有資料標準化至各板上對照孔之16高(抑制劑對照-WO 2011/054846A1之實例11)與16低(DMSO)之平均值。接著應用以下形式之四參數曲線擬合：

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

其中『 a 』為最小值，『 b 』為希爾斜率(Hill slope)，『 c 』為 pIC_{50} ，且『 d 』為最大值。

在以上BRD4分析中測試實例1-16之全部且發現在BRD4 BD1分析中其 pIC_{50} 在5.9-7.1範圍內且在BRD4 BD2分析中其 pIC_{50} 在6.8-7.6範圍內。

自全血量測LPS誘發之MCP-1分泌

藉由鐘狀受體促效劑，諸如細菌脂多糖(LPS)激活單核細胞導致產生關鍵發炎介體，包括MCP-1。普遍認為此類路徑對一系列自體免疫及發炎病症之病理生理學至關重要。

在含有肝素鈉(Leo Pharmaceuticals)之套管中收集血液(10單位肝素/毫升血液)。製備於100% DMSO中含有1 μ L測試樣品之96孔複合板(由於供者可變性之兩個複本)。將130 μ L全血施配於96孔複合板之各孔中且在37°C、5% CO₂下培育30分鐘。將在PBS (200 ng/mL最終分析濃度)中製成之10 μ L脂多糖添加至複合板之各孔中。接著蓋上板且在37°C、5% CO₂下將其置放於潮濕初級細胞保溫箱中18-24小時。將140 μ L PBS添加至含有血液之複合板之所有孔中。接著密封板且在2500轉下離心10分鐘。將20 μ L細胞清液層置放於預塗有人類MCP-1捕捉抗體之96孔MSD板中。密封板且在600 rpm下將其置放於振盪器上2小時(室溫)。將標記有MSD SULFO-TAGTM試劑之20 μ L抗人類MCP-1抗體添加至MSD板之各孔中(用稀釋劑1:50稀釋100儲備液50 \times ，最終分析濃度為1 μ g/mL)。接著再密封板且在用PBS洗滌之前再振盪一小

時。接著將150 μL 2 \times MSD讀取緩衝液T (用去離子化水50:50稀釋儲備液4 \times MSD讀取緩衝液T)添加至各孔中且在MSD Sector Imager 6000上讀取板。自資料產生各化合物之濃度反應曲線且計算 IC_{50} 值。

在以上分析中測試實例1-16之全部且發現其 pIC_{50} 在6.2-7.8範圍內。

此等資料說明在以上全血分析中測試之溴結構域抑制劑抑制關鍵發炎介體MCP-1之產生。

自全血量測LPS誘發之IL-6分泌

在全血中藉由鐘狀受體促效劑，諸如細菌脂多糖(LPS)激活主要單核細胞導致產生關鍵發炎介體，包括IL-6。普遍認為此類路徑對一系列自體免疫及發炎病症之病理生理學至關重要。

使用肝素鈉作為抗凝劑(Wockhardt目錄號FP1712)自2個供者($n = 2$)收集人類全血(10單位肝素/毫升血液)。將化合物製備為[10 mM] DMSO儲備液且接著稀釋以使最高起始濃度為[1.4 mM]隨後為8 \times DMSO中之3倍稀釋液。所有化合物之最終分析濃度起始於[10 μM]。將1 μL 稀釋之化合物添加至96孔U底板中之每孔中。僅將1 μL DMSO添加至管柱10 (+ve對照)且將1-((2S,4R)-2-甲基-4-(苯胺基)-6-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)乙酮(其製法可參見化合物28, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 8111-8131, 1 μL , 1.4 mM)添加至柱11 (-ve對照)。將130 μL 全血施配於96孔複合板之各孔中且在37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 下培育30分鐘。將在RPMI1640中製成之10 μl LPS (傷寒沙門氏菌 σ 目錄號L6386) ([200 ng/mL]最終分析濃度)添加至各孔(包括+ve及-ve柱)中。短暫振盪板且接著在37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 下培育隔夜(22-24小時)。第二天，將140 μL PBS添加至各孔中，密封板，在600轉下振盪5分鐘且接著在 $\times 1350\text{g}$ (2500 rpm)下離心10分鐘。小心移除100 μL 血漿用於分析。在分析之前，在PBS中將IL-6稀釋10倍，以擬合於MSD標準曲

線內。將25 μ L細胞清液層置放於預塗有人類IL-6捕捉抗體之96孔MSD板中。密封板且在600 rpm下將其置放於振盪器上1.5小時(室溫)。將25 μ L標記有MSD SULFO-TAGTM試劑之抗人類IL-6抗體添加至MSD板之各孔中(用稀釋劑100 1:50稀釋儲備液50 \times ，最終分析濃度為[1 μ g/mL])。接著再密封板且在用PBS/Tween 20 [0.05%]洗滌3 \times 之前再振盪一小時。接著將150 μ L 2 \times MSD讀取緩衝液T (用去離子化水50:50稀釋儲備液4 \times MSD讀取緩衝液T)添加至各孔中且在MSD Sector Imager 6000上讀取板。使用內部XC₅₀分析自資料產生各化合物之濃度反應曲線且計算IC₅₀值。

在以上分析中測試實例14之化合物且發現其pIC₅₀為6.7 (n = 6)。

自全血量測LPS誘發之TNF α 分泌

藉由鐘狀受體促效劑，諸如細菌脂多糖(LPS)在全血中激活主要單核細胞導致產生關鍵發炎介體，包括TNF α 。普遍認為此類路徑對一系列自體免疫及發炎病症之病理生理學至關重要。

使用肝素鈉作為抗凝劑(Wockhardt目錄號FP1712)自2個供者(n = 2)收集人類全血(10單位肝素/毫升血液)。將化合物製備為[10 mM] DMSO儲備液且接著稀釋以使最高起始濃度為[1.4 mM]隨後為8 \times DMSO中之3倍稀釋液。所有化合物之最終分析濃度起始於[10 μ M]。將1 μ L稀釋之化合物添加至96孔U底板中之每孔中。僅將1 μ L DMSO添加至管柱10 (+ve對照)且將1-((2S,4R)-2-甲基-4-(苯胺基)-6-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)乙酮(其製法可參見化合物28, *J. Med. Chem.* 2014, 57, 8111-8131, 1 μ L, 1.4 mM)添加至管柱11 (-ve對照)。將130 μ L全血施配於96孔複合板之各孔中且在37 $^{\circ}$ C、5% CO₂下培育30分鐘。將在RPMI1640中製成之10 μ l LPS (傷寒沙門氏菌 σ 目錄號L6386) ([200 ng/mL]最終分析濃度)添加至各孔(包括+ve及-ve管柱)中。短暫振盪板且接著在37 $^{\circ}$ C、5% CO₂下培育隔夜(22-24小

時)。第二天，將140 μL PBS添加至各孔中，密封板，在600 rpm下振盪5分鐘且接著在 $\times 1350g$ (2500 rpm)下離心10分鐘。小心移除100 μL 血漿用於分析。使用純血漿進行 $\text{TNF}\alpha$ 分析，以擬合於MSD標準曲線內。將25 μL 細胞清液層置放於預塗有人類 $\text{TNF}\alpha$ 捕捉抗體之96孔MSD板中。密封板且在600轉下將其置放於振盪器上1.5小時(室溫)。將25 μL 標記有MSD SULFO-TAGTM試劑之抗人類 $\text{TNF}\alpha$ 抗體添加至MSD板之各孔中(用稀釋劑100 1:50稀釋儲備液50 \times ，最終分析濃度為[1 $\mu\text{g}/\text{mL}$])。接著再密封板且在用PBS/Tween 20 [0.05%]洗滌3 \times 之前再振盪一小時。接著將150 μL 2 \times MSD讀取緩衝液T(用去離子化水50:50稀釋儲備液4 \times MSD讀取緩衝液T)添加至各孔中且在MSD Sector Imager 6000上讀取板。使用內部 XC_{50} 分析自資料產生各化合物之濃度反應曲線且計算 IC_{50} 值。

在以上分析中測試實例14之化合物且發現其 pIC_{50} 為7.2 ($n = 4$)。

脂多糖(LPS)誘發之介白素-6 (IL-6)產生小鼠分析

對化合物分析其抑制脂多糖(LPS)誘發之介白素-6 (IL-6)在小鼠中產生之能力。經口投與化合物後(在1% (w/v)甲基纖維素中， aq 400) 1小時，使雄性CD1小鼠(查爾斯河實驗室(Charles River Laboratories)，每組5隻)接受LPS之靜脈內攻擊(100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，L3192大腸桿菌0127:B8)。經口藥物投與後經由尾靜脈收集連續血液樣品達至4小時或經由6小時時心臟穿刺(最終樣品)收集連續血液樣品且在 -80°C 下冷凍自血液樣品收集之血清。在分析日，將血清解凍至室溫且使用來自Meso Scale Discovery (MSD, Gaithersburg, Maryland)之單點細胞激素分析板(K152QXD)量測IL-6含量。根據製造商協議(MSD)偵測IL-6含量且在SECTOR成像器6000 (MSD)上讀取。使用WinNonlin Phoenix版本6.3產生平均IL-6 C_{max} 及 AUC_{0-t} 值且相較於相應媒劑治療組計算用化合物治療後 C_{max} 及 AUC_{0-t} IL-6減小平均百分比。藉由方

差分析(ANOVA)，隨後藉由使用Graphpad Prism版本5.04 (Graphpad Software, San Diego, CA)之Dunnett多重比較 t -測試，來計算顯著性水準。統計差異測定為 $*P < 0.05$ ， $**P < 0.01$ 。結果展示於表1中。

表1：展示實例14之化合物在LPS誘發之IL-6分析中的功效

參數	劑量組			
	媒劑	實例14 1 mg/kg	實例14 3 mg/kg	實例14 10 mg/kg
IL-6 C_{max} (ng/mL)	687	291	357	258
來自媒劑之IL-6 C_{max} 減小百分比	-	58	48	62*
IL-6 AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1091	554	495	563
來自媒劑之IL-6 AUC 減小百分比	-	49*	55**	48*

此等資料說明，在以上活體內分析中測試之化合物抑制急性攻擊後IL-6之產生且因此可在治療發炎疾病或病狀中具有效用。

三硝基苯酚-匙孔螺血氫蛋白(TNP-KLH)誘發之免疫球蛋白-1 (IgG1) 產生小鼠分析

在小鼠中對化合物分析其抑制三硝基苯酚-匙孔螺血氫蛋白(TNP-KLH)誘發之免疫球蛋白-1 (IgG1)產生之能力。在14天給藥週期內使雄性CD1小鼠(Charles River Laboratories, 每組8隻)接受單一經口投與化合物(在1% (w/v)甲基纖維素中, aq 400)每天一次(QD)、每隔一天一次(QOD)或每72小時一次(QOED)。在研究第1天，在經口投與化合物後1小時使各小鼠接受TNP-KLH (100 ug/kg, T-5060-25, 批次021562-06)之單藥團腹膜內(ip)投與。於第1、4、7、9及11天在經口投與化合物1小時後經由尾靜脈連續收集血液樣品或於第14天經由心臟穿刺(最終樣品)收集血液樣品且在 -80°C 下冷凍自血液樣品收集之血清。在分析日，將血清解凍至室溫且使用TNP ELISA (內部開發)量測IgG1含量且在SpectraMax 190分光光度計(Molecular Devices, CA)上讀取。產生平均IgG1值且相較於相應媒劑治療組計算用化合物治療後第14天之IgG1減少之平均百分比。藉由方差分析(ANOVA)，隨後藉由使用Graphpad Prism版本5.04 (Graphpad Software, San Diego, CA)之

Dunnett多重比較 t -測試，來計算顯著性水準。統計差異測定為 $***P < 0.01$ 。結果展示於表2中。

表2：展示實例14之化合物在TNP-KLH誘發之IgG1產生小鼠分析中的功效

參數	劑量組			
	媒劑	實例14 30 mg/kg, QD	實例14 30 mg/kg, QOD	實例14 30 mg/kg, QOED
第14天之IgG1 (ng/mL)	5337	127	373	3162
來自媒劑之IgG1減少百分比	-	98***	93***	41

此等資料說明，在此活體內慢性發炎模型中，測試之化合物可適用於每天一次或間歇給藥兩者。

癌細胞株增殖分析

在72小時增殖分析中使用源自患者之NUT中線癌細胞(11060)、多發性骨髓瘤細胞(OPM-2, DSMZ)及雙表型B骨髓單核細胞性白血病細胞(MV-4-11, ATCC)來測定實例7及實例14之化合物對癌細胞增殖之影響。在37°C及5% CO₂之氛圍下將11060及OPM-2細胞維持於補充有10%熱不活化胎牛血清(HI-FBS, Hyclone)及2 mM L-麩醯胺酸(Invitrogen)之RPMI 1640培養基(Invitrogen)中。將MV-4-11細胞維持於補充有10% HI-FCS、2 mM L-麩醯胺酸、1×非必需胺基酸(Invitrogen)及1×丙酮酸鈉(1 mM) (Invitrogen)之IMDM培養基中。使用補充有青黴素/鏈黴素(Invitrogen)之生長培養基，將細胞稀釋為 1.11×10^5 個細胞/毫升且以90微升/孔接種於黑邊、透明底之96孔組織培養板(Corning)中。在37°C下且在一個板中培育細胞隔夜，根據製造商說明使用CellTiter Glo分析(Promega)量測ATP含量，得到基線讀數($t = 0$)。在100% DMSO中製備在6 mM至0.3 μ M範圍內之化合物之3倍連續稀釋液。將DMSO連續稀釋液在生長培養基中稀釋20倍，之後將10 μ l所得稀釋液添加至剩餘細胞板之適當孔。孔中最終化合物之濃度在30 μ M至1.5 nM於0.5% DMSO中之範圍內。用化合物培育細胞72小時，

之後使用CellTiter Glo (t = 72)分析ATP含量。將來自t = 72之各時間點之CellTiter Glo資料標準化為相關t = 0時間點之資料，且表示為%t = 0。使用GraphPad Prism V5.04軟體以S形曲線擬合(對數(抑制劑)對反應-變數斜率(四參數))分析此資料，將曲線最小值限制為 $\geq 100\%$ 之值以獲得gpIC₅₀ (生長pIC₅₀)值，同時自完全曲線擬合獲得pIC₅₀值，報告於表3中。

表3：展示實例14之化合物及實例7之化合物在使用11060、MV-4-11及OPM-2細胞之細胞增殖分析中的功效

	實例14		實例7	
	細胞增殖： gpIC ₅₀	細胞增殖： pIC ₅₀	細胞增殖： gpIC ₅₀	細胞增殖： pIC ₅₀
11060 (n = 3)	6.2	6.0	6.4	6.2
MV-4-11 (n = 3)	6.6	6.5	6.8	6.7
OPM-2 (n = 2)	6.9	6.7	7.3	7.0

此等資料說明，在以上分析中測試之化合物在腫瘤學細胞株範圍內抑制細胞生長且因此可具有治療一或多種癌症之效用。

小鼠異種移植腫瘤分析

將200 μ l 75%基質膠中之 1×10^7 個NMC11060細胞皮下注入至各NOD/SCID小鼠中。自腫瘤體積達至160 mm³與301 mm³之間之日啟始媒劑調配物、1%甲基纖維素(MC)或化合物之隨機經口投與。接著每三日量測腫瘤體積直至接種後第21天或直至腫瘤體積超過約1000 mm³。結果展示於表4中。

表4：展示實例14之化合物在NMC小鼠異種移植分析中之功效

組	治療	劑量組	小鼠數目/組	% TGI
1	媒劑	媒劑	7	--
2	實例14之化合物	10 mg/kg/day PO、QD持續21天	7	51*
3	實例14之化合物	30 mg/kg/day PO、QD持續21天	7	93***

腫瘤生長抑制 = $100 - \text{治療組平均腫瘤體積} / \text{對照組平均腫瘤體積} \times 100$ 。使用軟體PASS 12自變異係數分析導出p值，比較媒劑治療組與

藥物治療組。以第21天計，* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 且*** $p < 0.001$ 。

此等資料進一步說明，實例14之化合物用於治療NUT中線癌之效用。

本說明書中引用之所有公開案(包括(但不限於)專利及專利申請案)均以引用之方式併入本文中，如同各個別公開案特定地且個別地指出如同充分闡述一般以引用之方式併入本文中。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：
 - 1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；
 - 1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；
 - 1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；
 - 1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；
 - 1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；
 - 1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；
 - 1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；
 - 1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；
 - 1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；
 - 1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；
 - 1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

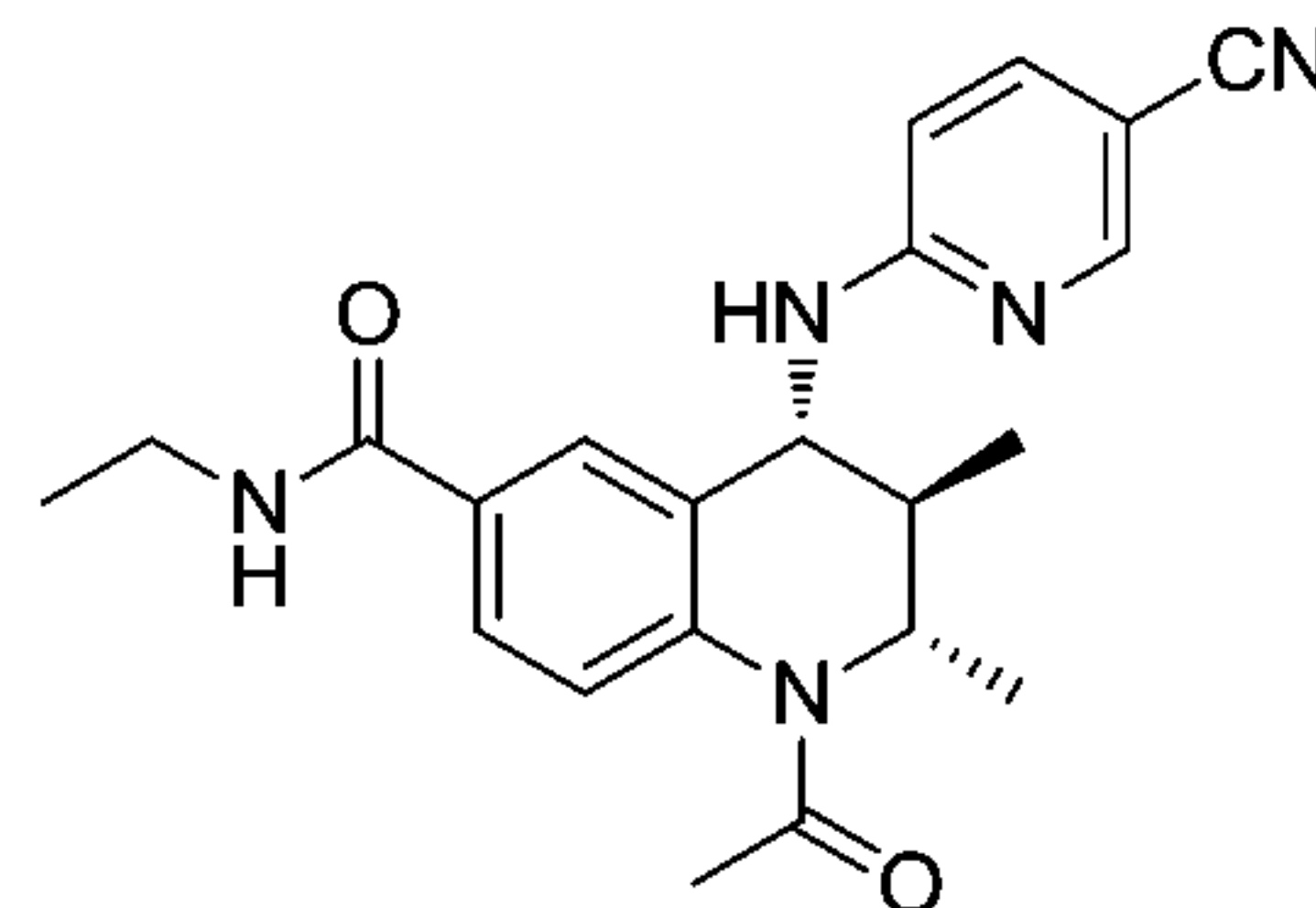
1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-*N*-乙基-4-((5-氰吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；

1-乙醯基-4-((5-氰嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺；及

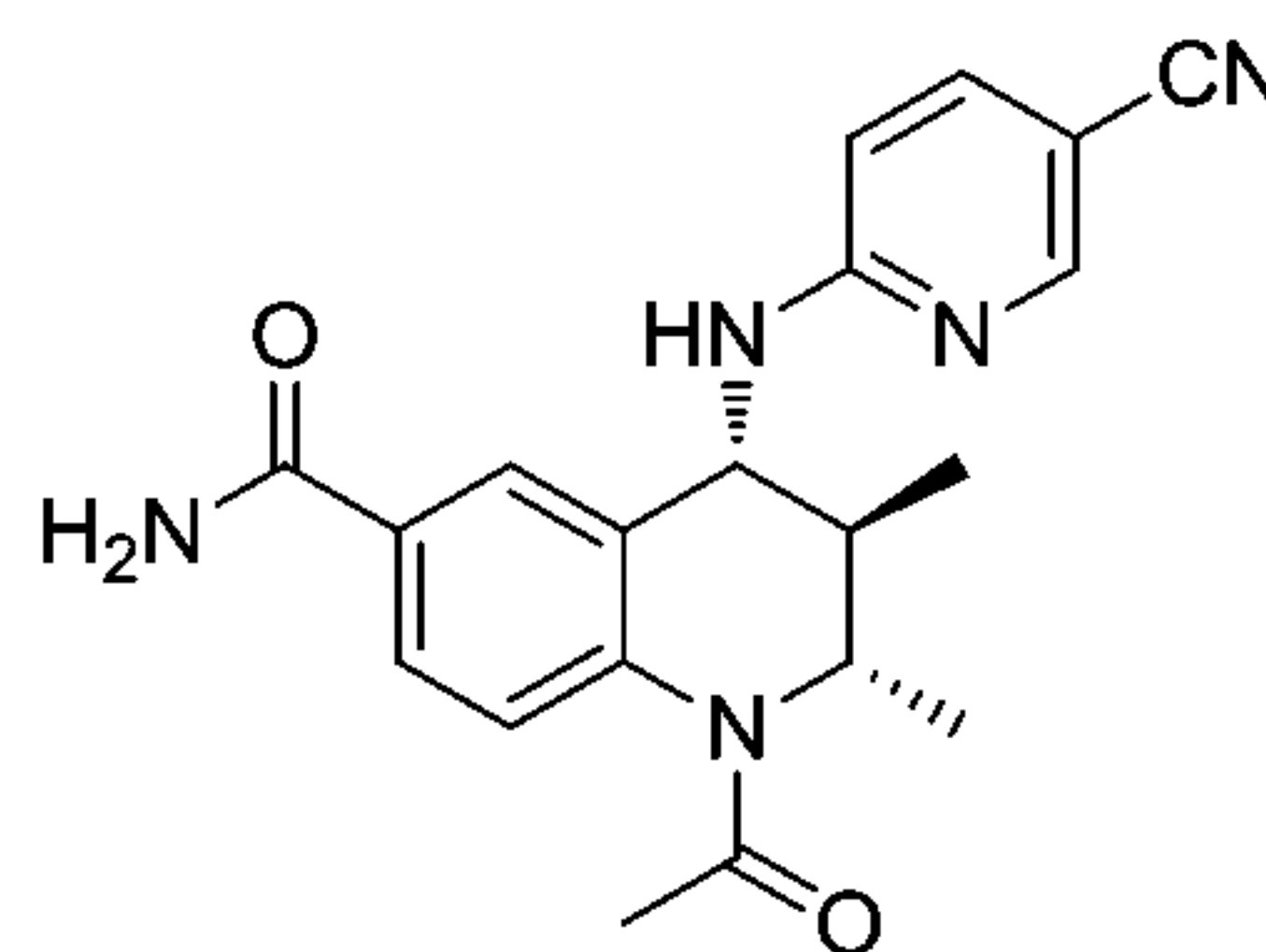
1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺。

2. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式 (Ia) 之 (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(Ia)

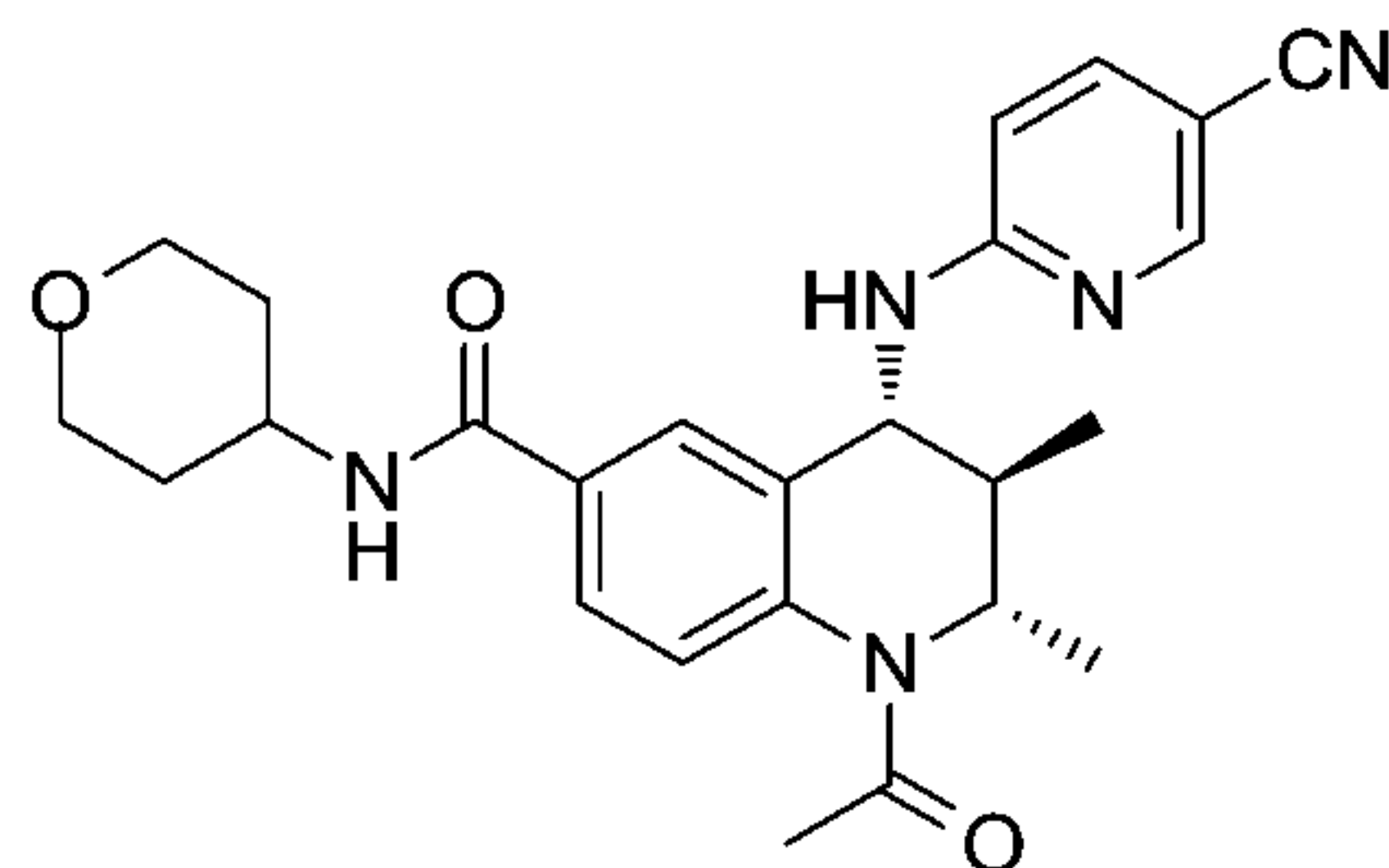
3. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式 (IIa) 之 (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(IIa)

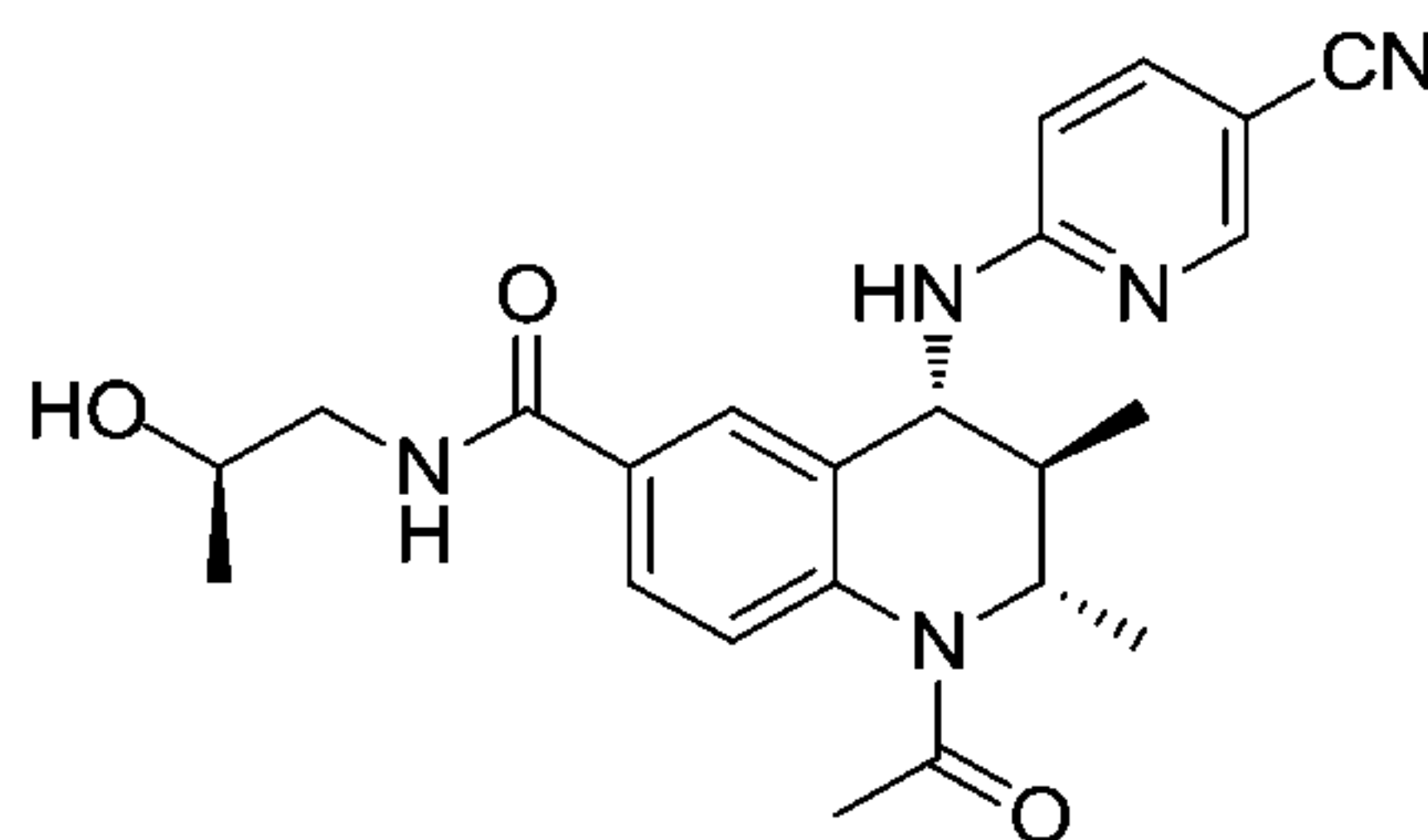
4. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式

(IIIa)之(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



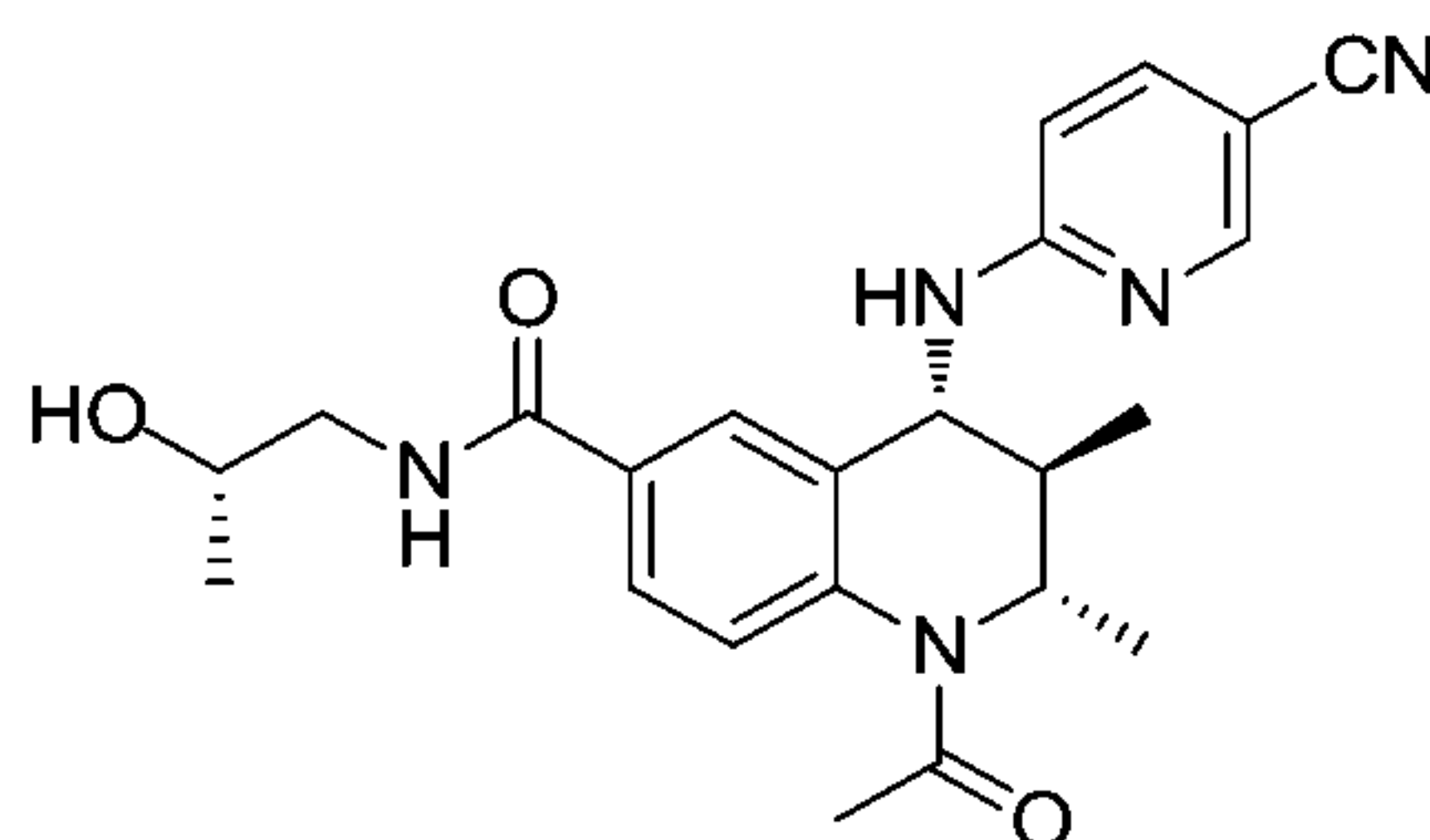
(IIIa)

5. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式(IVa)之(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



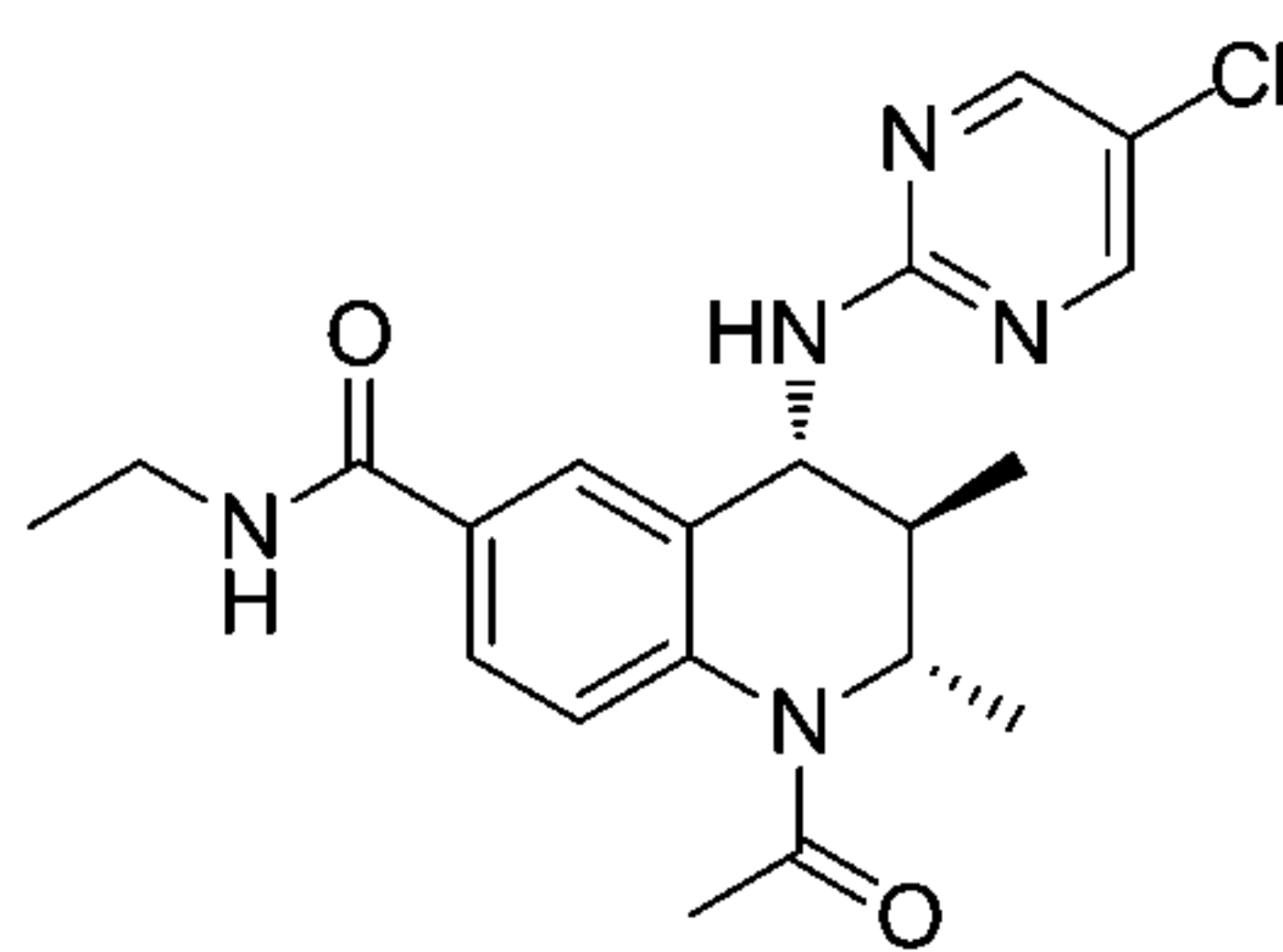
(IVa)

6. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式(Va)之(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



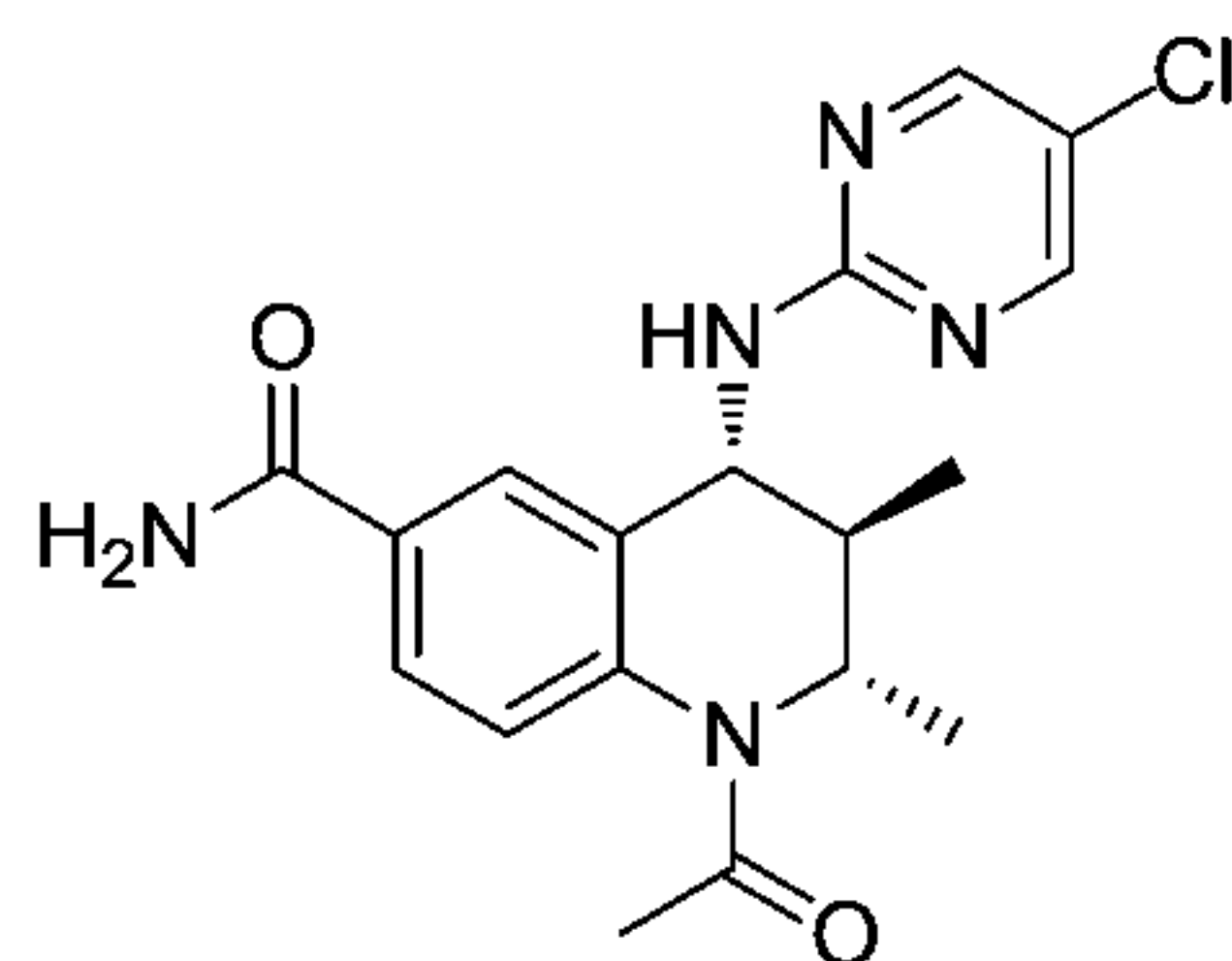
(Va)

7. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式(VIa)之(2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



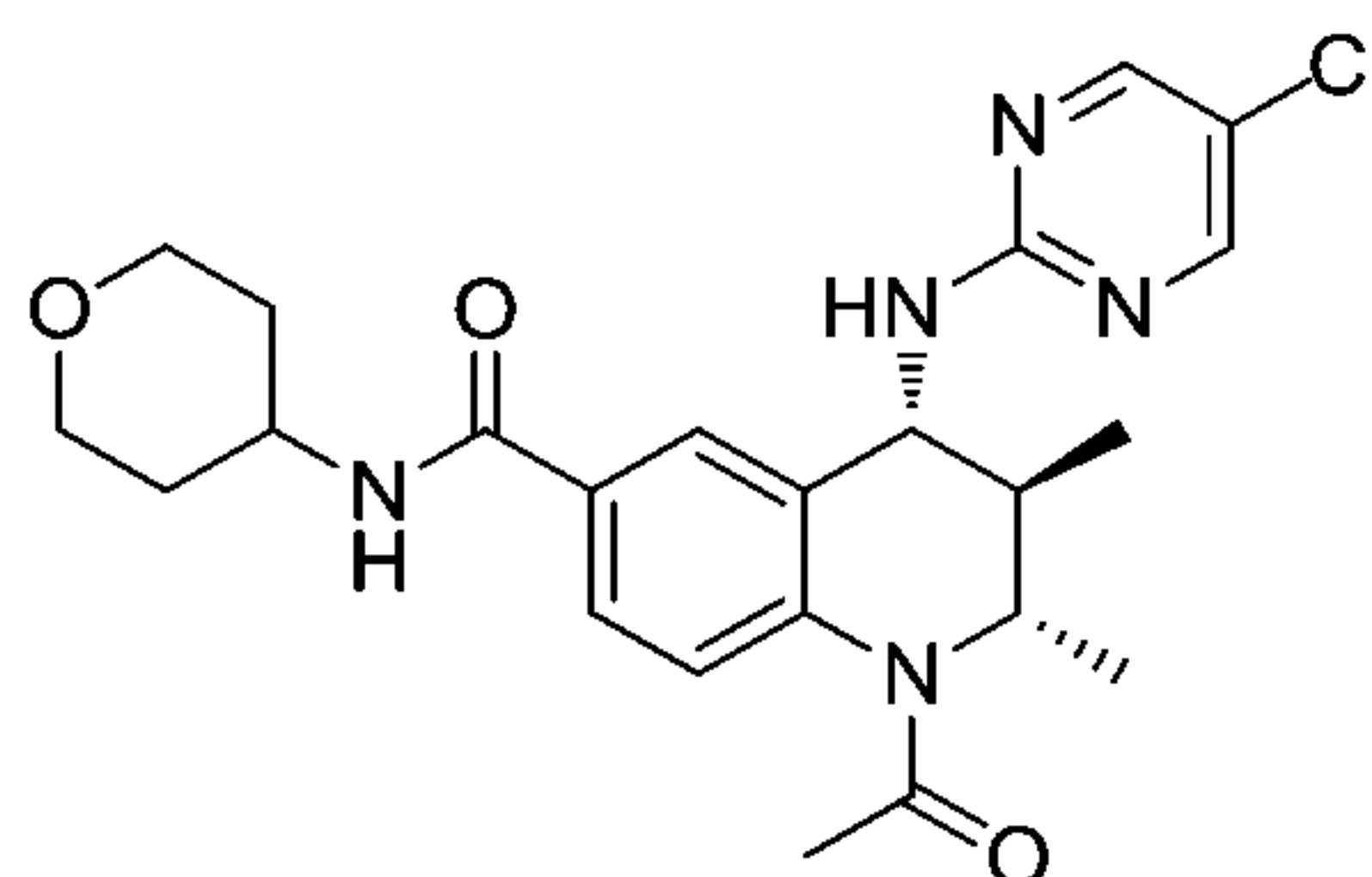
(VIa)

8. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式 (VIIa) 之 (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘓啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



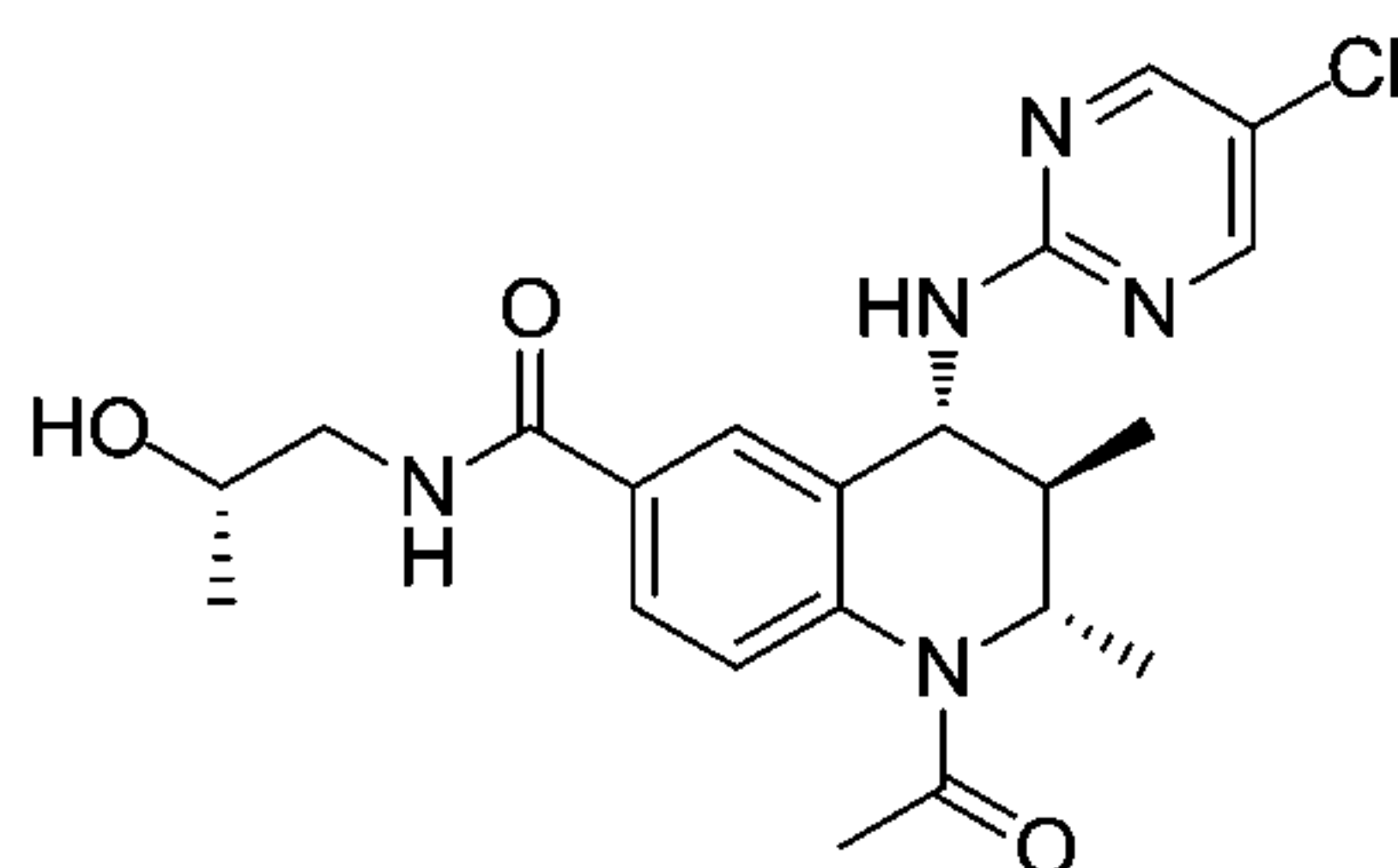
(VIIa)

9. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式 (VIIIa) 之 (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘓啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



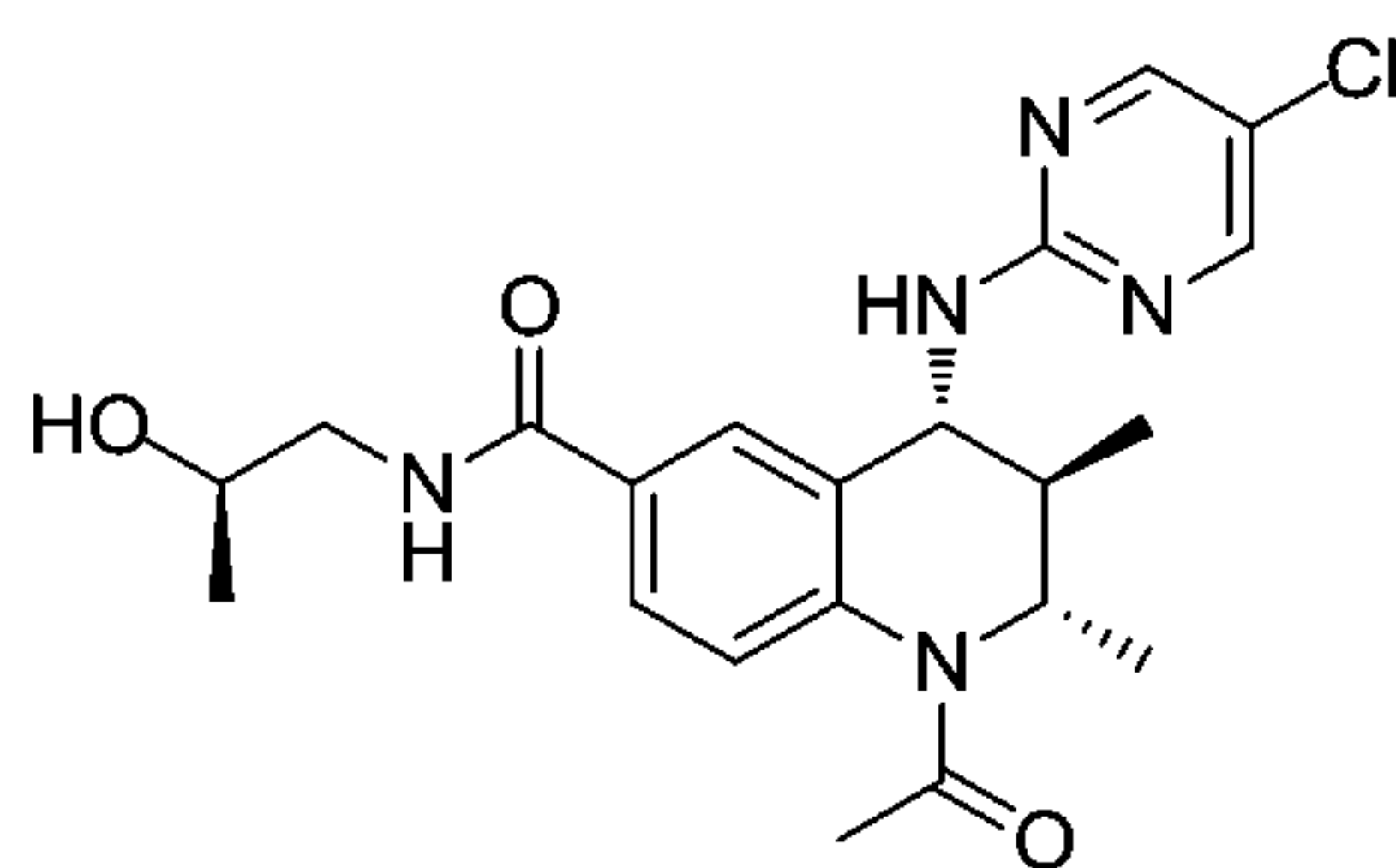
(VIIIa)

10. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式 (IXa) 之 (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘓啶-2-基)胺基)-*N*-(*S*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



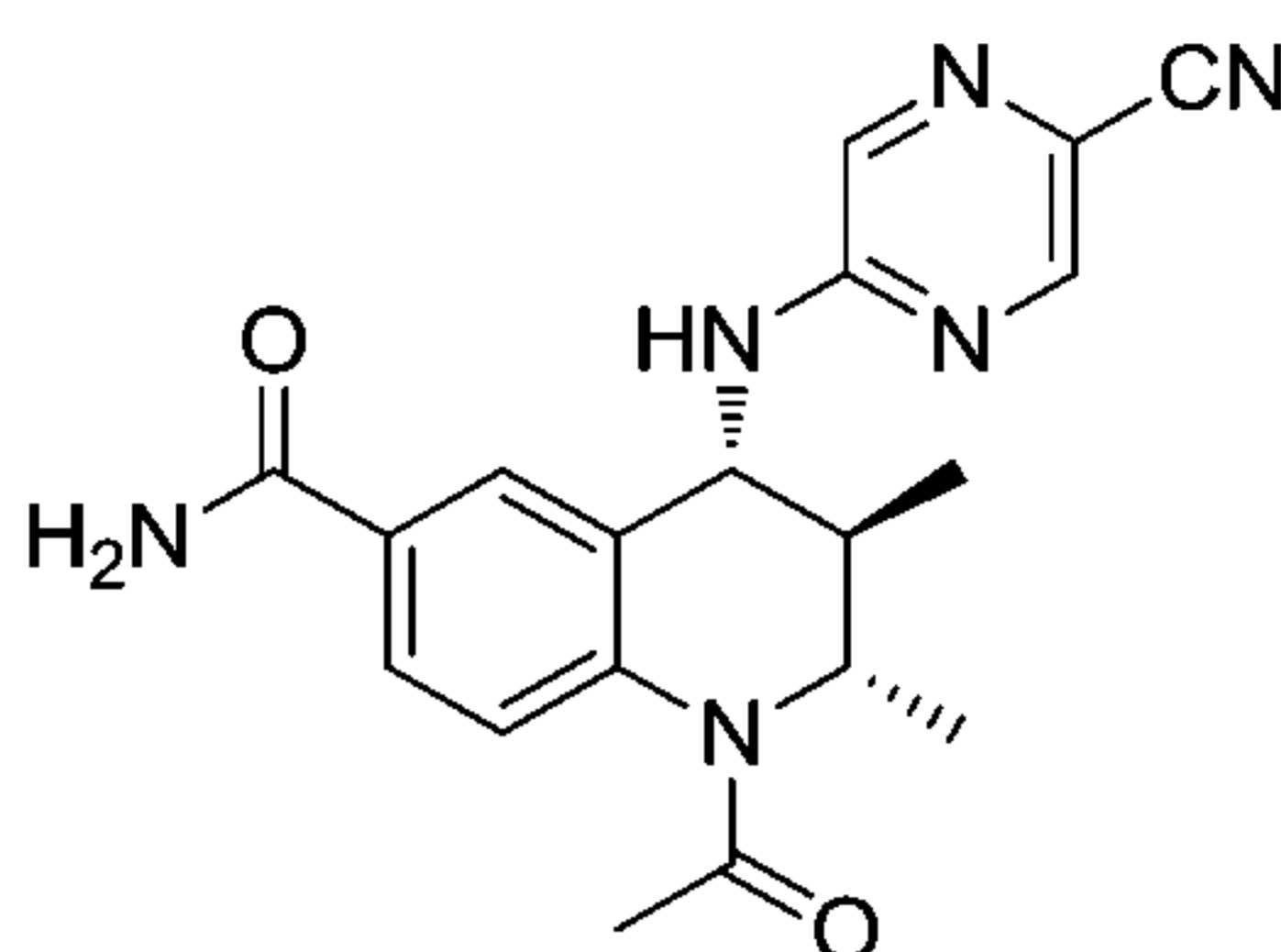
(IXa)

11. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式 (Xa) 之 (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘓啶-2-基)胺基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



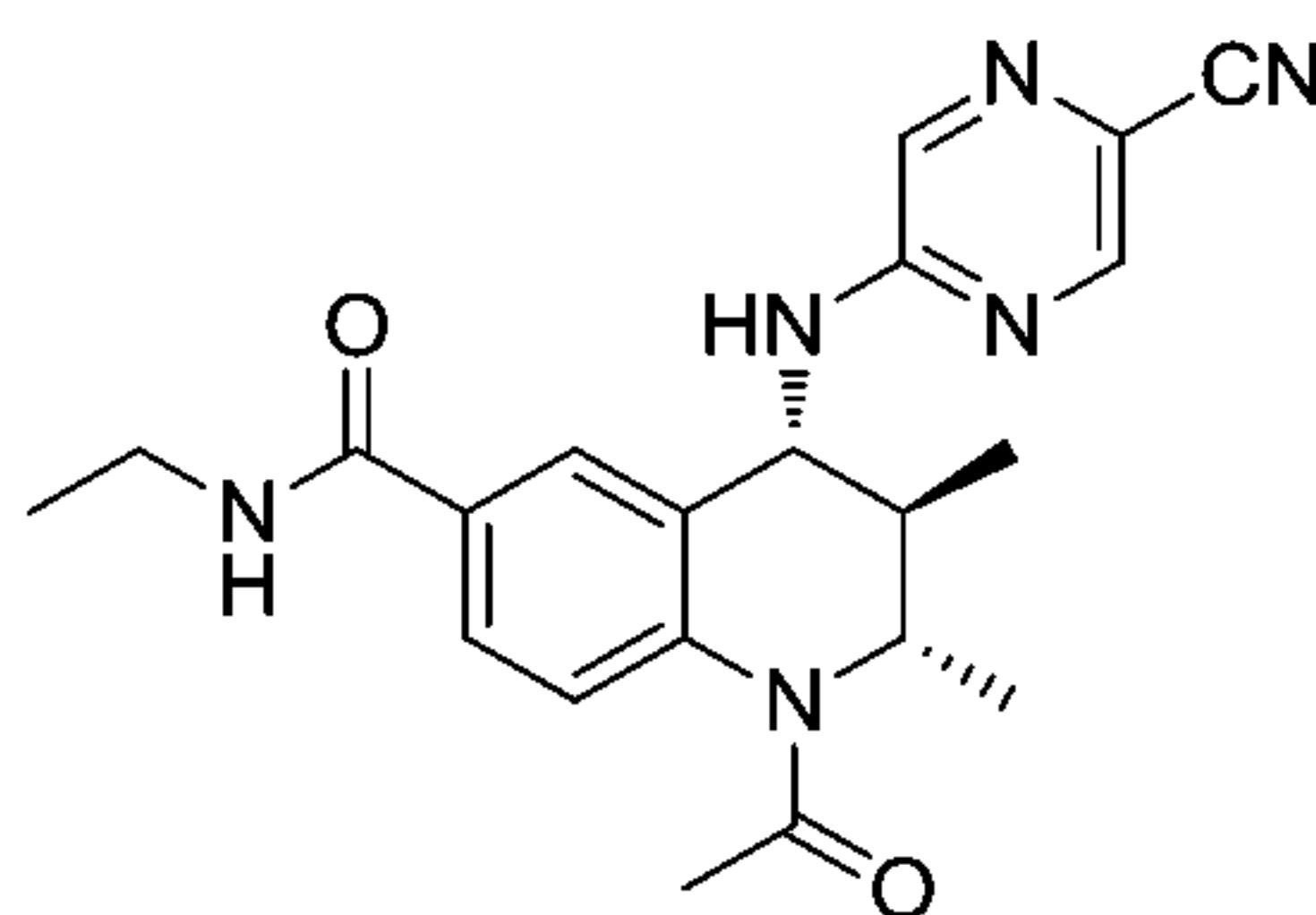
(Xa)

12. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式 (XIa) 之 (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



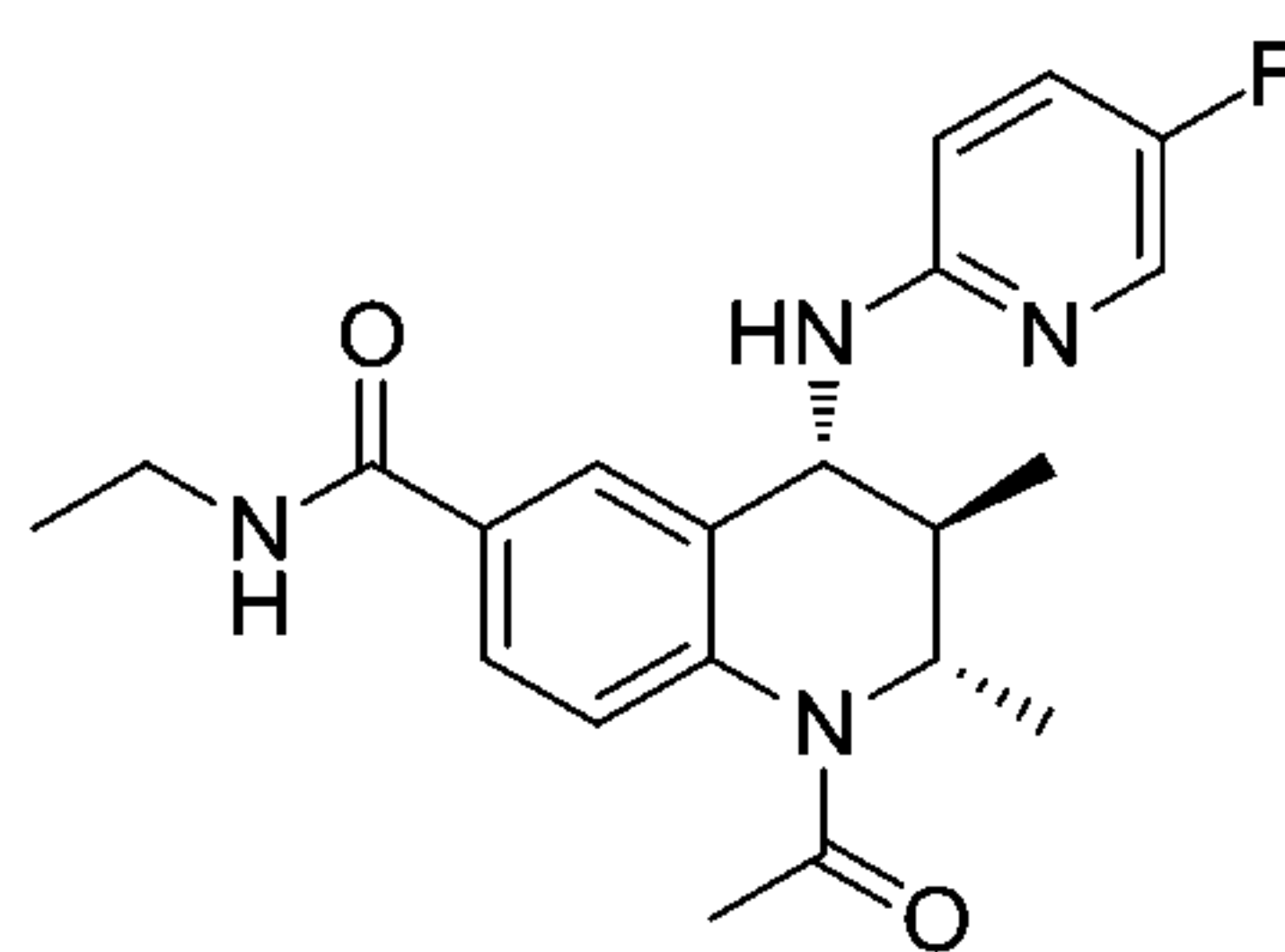
(XIa)

13. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式 (XIIa) 之 (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-*N*-乙基-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



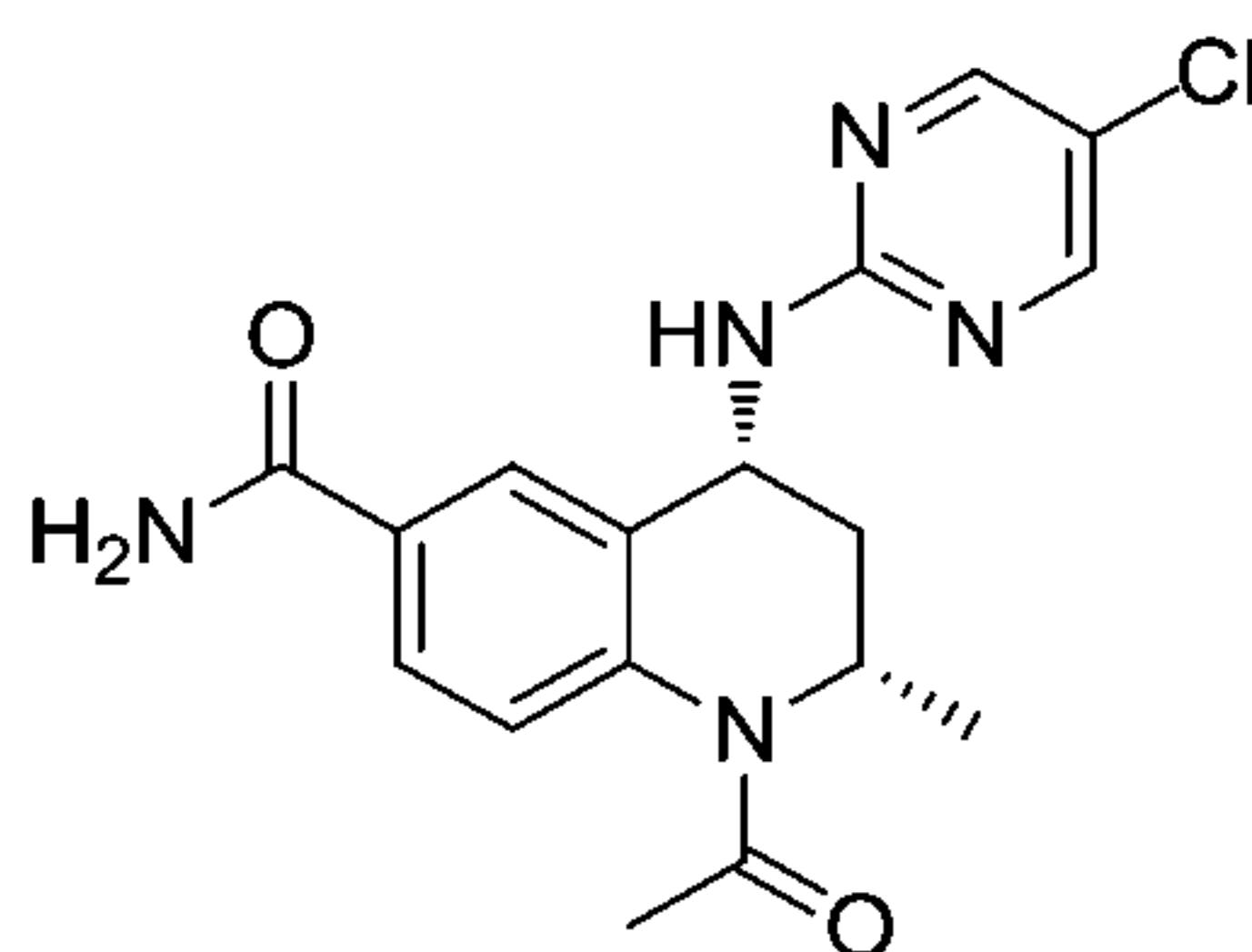
(XIIa)

14. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式 (XIIIa) 之 (2*S*,3*R*,4*R*)-1-乙醯基-*N*-乙基-4-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2,3-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



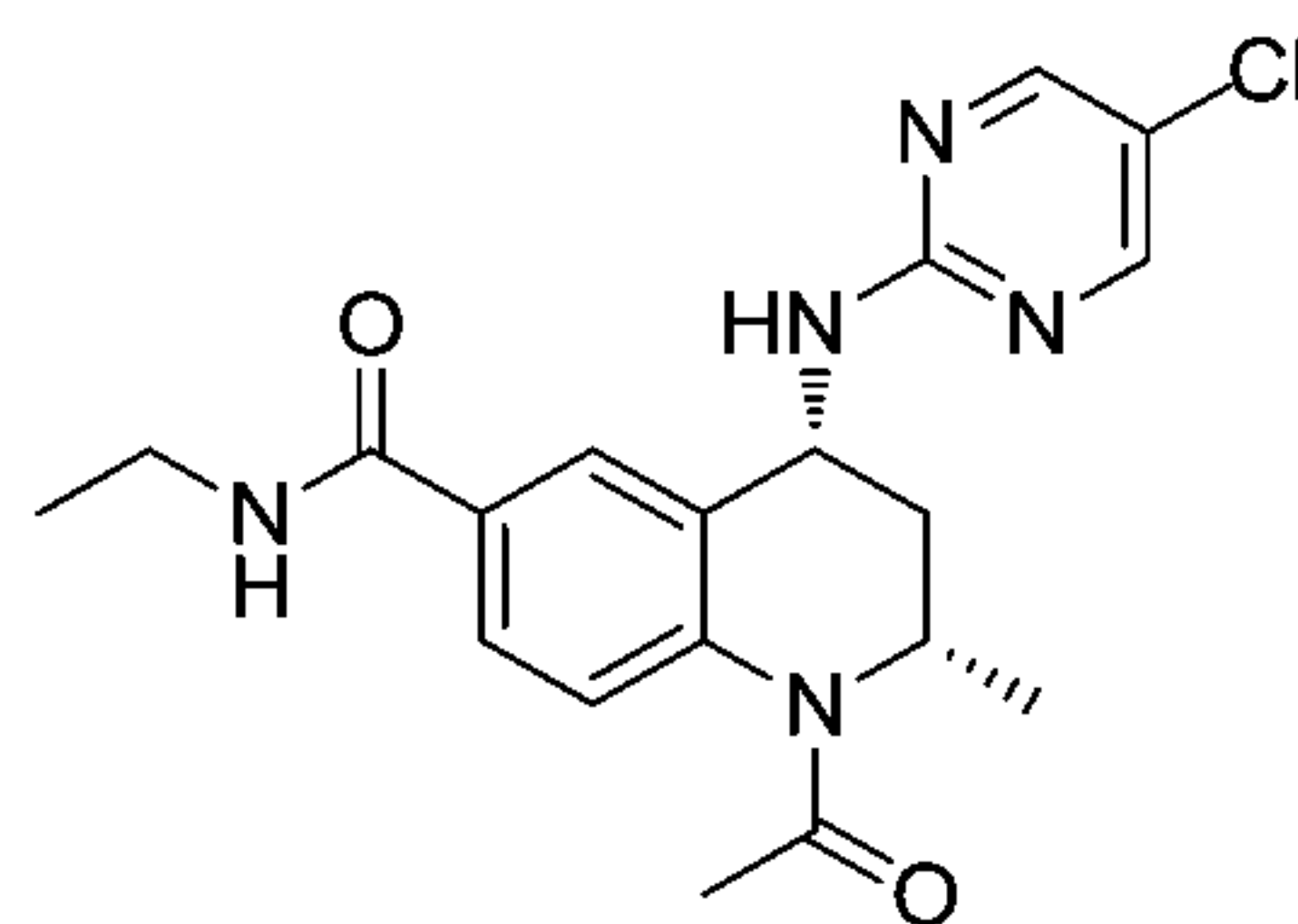
(XIIIa)

15. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式 (XIVa) 之 (2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



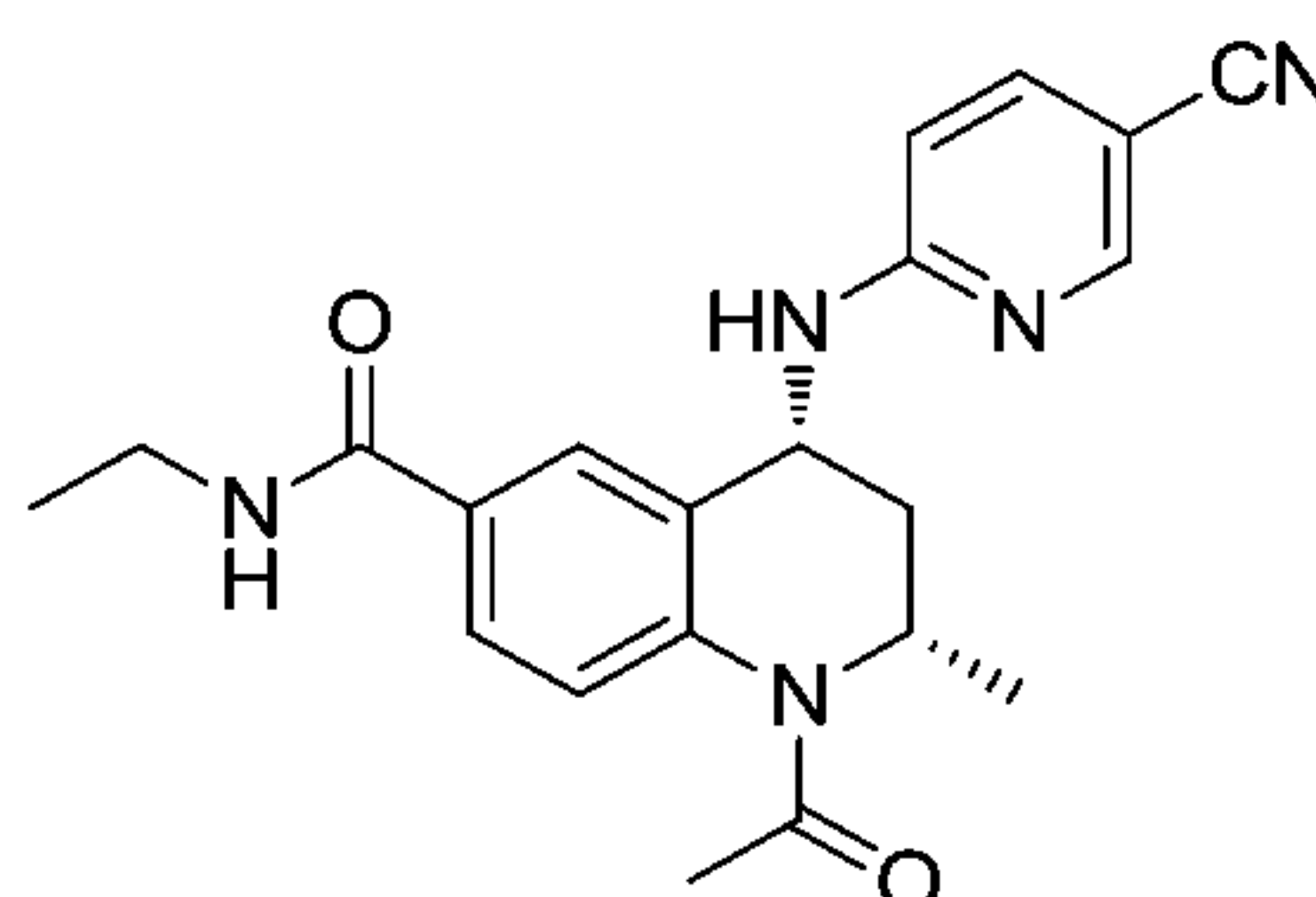
(XIVa)

16. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式 (XVa) 之 (2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(XVa)

17. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係具有式 (XVIa) 之 (2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-*N*-乙基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醯胺



(XVIa)

18. 如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其呈游離鹼形式。
19. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至18中任一項所定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
20. 一種組合產品，其包含如請求項1至18中任一項所定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種其他治療活性劑。
21. 如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法。
22. 如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀。
23. 如請求項22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該疾病或病狀為急性或慢性自體免疫及/或發炎病狀。
24. 如請求項22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該疾病或病狀涉及感染細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素之發炎反應。
25. 如請求項22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該疾病或病狀為病毒感染。
26. 如請求項22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該疾病或病狀為癌症。
27. 一種如請求項1至18中任一項所定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造為有需要個體治療適用於溴結構域抑制劑之疾病或病狀的藥物。
28. 如請求項27之用途，其中該疾病或病狀為急性或慢性自體免疫及/或發炎病狀。
29. 如請求項27之用途，其中該疾病或病狀為癌症。

30. 如請求項27至29中任一項之用途，其中該個體為人類。