



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201434838 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：102141767

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/16

歐洲專利局

12192987.1

(71)申請人：百靈佳般格翰國際股份有限公司(德國) BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：英傑爾哈德特 哈拉德 ENGELHARDT, HARALD (DE)；吉安尼 大衛 GIANNI,

DAVIDE (IT)；斯麥索斯特 克里斯汀 SMETHURST, CHRISTIAN (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 96 頁

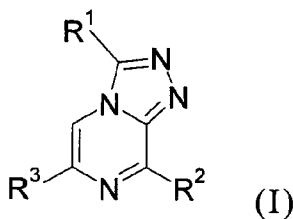
(54)名稱

三唑并吡啶

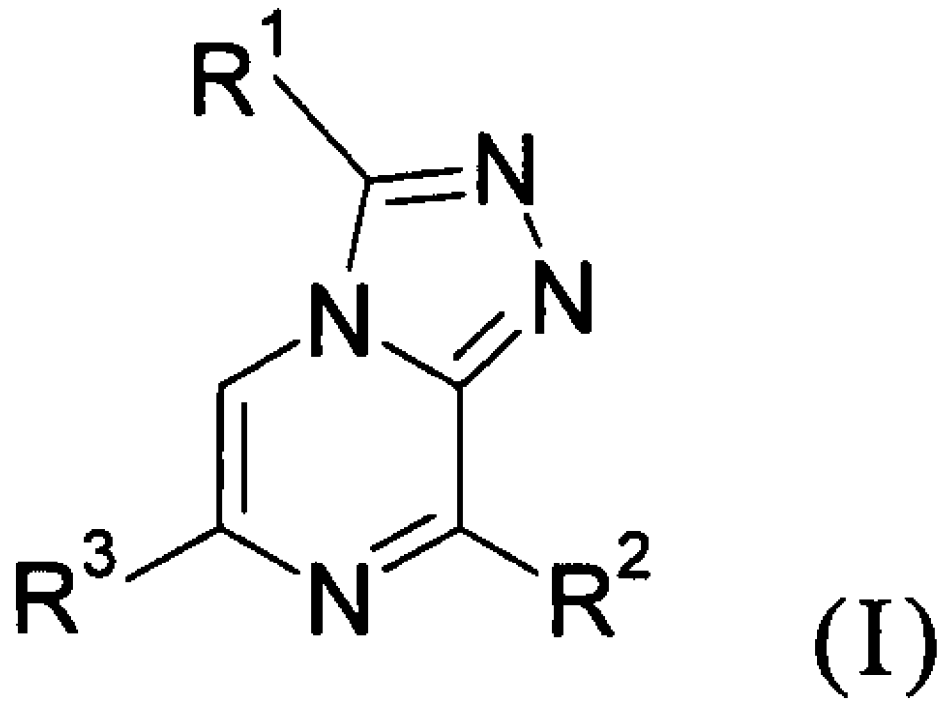
TRIAZOLOPYRAZINE

(57)摘要

本發明涵蓋通式(I)之化合物，



其中基團 R¹ 至 R³ 具有申請專利範圍及說明書中給定之含義。本發明之該等化合物適於治療特徵為過度或異常細胞增殖之疾病，含有該等化合物之醫藥製劑，及其作為藥劑之用途。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201434838 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：102141767

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/16

歐洲專利局

12192987.1

(71)申請人：百靈佳般格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：英傑爾哈德特 哈拉德 ENGELHARDT, HARALD (DE)；吉安尼 大衛 GIANNI,
DAVIDE (IT)；斯麥索斯特 克里斯汀 SMETHURST, CHRISTIAN (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 96 頁

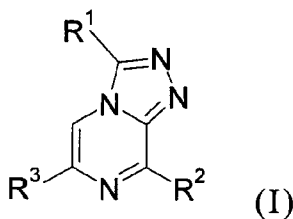
(54)名稱

三唑并吡啶

TRIAZOLOPYRAZINE

(57)摘要

本發明涵蓋通式(I)之化合物，



其中基團 R¹ 至 R³ 具有申請專利範圍及說明書中給定之含義。本發明之該等化合物適於治療特徵為過度或異常細胞增殖之疾病，含有該等化合物之醫藥製劑，及其作為藥劑之用途。

發明摘要

※ 申請案號：102/41767

※ 申請日：102.11.15

※IPC 分類：

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

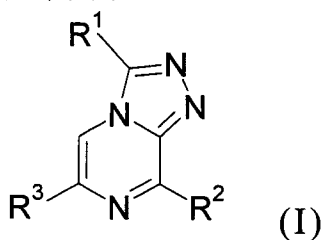
【發明名稱】

三唑并吡嗪

TRIAZOLOPYRAZINE

【中文】

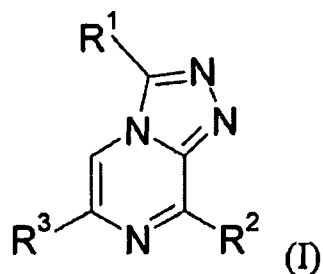
○ 本發明涵蓋通式(I)之化合物，



○ 其中基團R¹至R³具有申請專利範圍及說明書中給定之含義。本發明之該等化合物適於治療特徵為過度或異常細胞增殖之疾病，含有該等化合物之醫藥製劑，及其作為藥劑之用途。

【英文】

The present invention encompasses compounds of general formula (I)



wherein the groups R¹ to R³ have the meanings given in the claims and in the specification. The compounds of the invention are suitable for the treatment of diseases characterized by excessive or abnormal cell proliferation pharmaceutical preparations containing such compounds and their uses as a medicament.

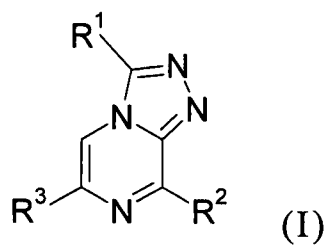
【代表圖】

【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

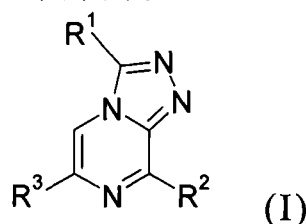
(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

三唑并吡啶

TRIAZOLOPYRAZINE

本發明係關於通式(I)之化合物，



其中基團 R^1 至 R^3 具有申請專利範圍及說明書中給定之含義。本發明之化合物適於治療特徵為過度或異常細胞增殖之疾病，含有該等化合物之醫藥製劑，及其作為藥劑之用途。本發明之化合物係BRD4抑制劑。

【先前技術】

組蛋白乙醯化最通常與基因轉錄之活化相關，此乃因該修飾藉由改變靜電而使DNA與組蛋白八聚體之相互作用鬆弛。除此物理改變外，具體蛋白質結合至組蛋白內之乙醯化離胺酸殘基以讀取表觀遺傳密碼。溴結構域係通常但非排他性地結合至組蛋白背景下之乙醯化離胺酸殘基之蛋白質內之較小(約110個胺基酸)之不同結構域。已知存在約50種蛋白質之家族含有溴結構域，且其在細胞內具有多種功能。

含有溴結構域之蛋白質之BET家族包含4種蛋白質(BRD2、BRD3、BRD4及BRD-T)，該等蛋白質含有能夠結合至兩個緊密接近之乙醯化離胺酸殘基的串聯溴結構域，從而增加相互作用之特異性。最近研究已確立在癌症中靶向BRD4之令人信服的理論。BRD4在進入細胞週期之G1期期間保持結合至表現基因之反轉錄起始位點，且用以

補充正性轉錄延伸因子複合體(P-TEFb)，從而使得生長促進基因之表現增加(Yang及Zhou, Mol. Cell. Biol. 28, 967, 2008)。重要地，已在侵襲形式之人類鱗狀細胞癌中鑒定BRD4為重現t(15;19)染色體易位之組成部分(French等人，Cancer Res. 63, 304, 2003)。該等易位表現BRD4之串聯N-末端溴結構域，其與NUT (睪丸中核蛋白)蛋白呈框內嵌合體形式，從而在遺傳上定義所謂的NUT中線癌(NMC)。在源於患者之NMC細胞系中之功能研究已驗證BRD4-NUT腫瘤蛋白在維持該等惡性細胞之增殖及分化障礙中之基本作用。此外，已在遺傳上定義的AML小鼠模型中鑒定BRD4為至關重要的敏感性決定因素(Zuber等人，Nature 2011 478(7370):524-8)。抑制BRD4在活體外及活體內產生強健的抗白血病效應，伴有末端骨髓樣分化。有趣地，對BRD4之抑制在眾多經檢驗小鼠及人類白血病細胞系中引起MYC下調，從而指示小分子BRD4抑制劑可在一系列AML亞型中提供抑制MYC路徑之方式。

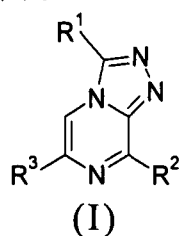
最後，亦已報導，BET家族之其他家族成員在細胞週期之控制或執行態樣中具有某一功能，且已顯示其在細胞分裂期間保留在與染色體之複合體中，從而表明其在維持表觀遺傳記憶中之作用(Leroy等人，Mol. Cell. 2008 30(1):51-60)。

溴結構域抑制劑之實例係揭示於WO2011/054553中之苯二氮平衍生物及揭示於WO2011/054846中之咪唑并[4,5]噁啉衍生物。

因此，業內需要提供可用於預防及/或治療特徵為細胞增殖過度或異常之疾病(例如癌症)之BRD4抑制劑。

【發明內容】

本發明係關於式(I)之化合物，



其中，

R^1 係 $-C_{1-3}$ 烷基或 $-C_{1-3}$ 鹵烷基；

R^2 係選自 $-NHR^4$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-C_{1-5}$ 鹵烷基、鹵素及 $-S-C_{1-3}$ 烷基；

R^3 係 5-12員雜芳基，該基團係經 $-X-R^{10}$ 取代且視情況進一步經一或多個獨立地選自 R^9 之基團取代；

R^4 係選自 $-C_{1-5}$ 烷基及 5-12員雜環烷基，該雜環烷基可視情況經一或多個獨立地選自 R^5 之基團取代；

R^5 係選自 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-C_{1-5}$ 鹵烷基及 $-C_{1-3}$ 伸烷基- $O-C_{1-3}$ 烷基；

R^9 係選自 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-O-C_{1-5}$ 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 、鹵素、 $-C_{1-3}$ 伸烷基- $O-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-5}$ 伸烷基- $N(-C_{1-5}烷基、-C_{1-5}烷基)$ 、5-12員雜環烷基，其中該雜環烷基可視情況經一或多個獨立地選自 $=O$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基之基團取代，或

R^9 係選自 $-C_{6-10}$ 芳基及 5-12員雜芳基，其中該等芳基及雜芳基可視情況且獨立地經一或多個選自鹵素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 鹵烷基、 $-O-C_{1-3}$ 鹵烷基、 $-N(C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷基)$ 及 $-NH-C_{1-5}烷基$ 之基團取代；

X 係 $-C_{1-3}$ 伸烷基-或- $O-$ ；

R^{10} 係 $-C_{6-10}$ 芳基或 5-12員雜芳基，該等基團中之每一者皆可視情況經一或多個選自鹵素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 鹵烷基、 $-O-C_{1-3}$ 鹵烷基之基團取代；

其中式(I)之化合物可視情況以鹽形式存在。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^1 係 $-CH_3$ 。

【圖式簡單說明】

無

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^2 係-NHR⁴，且 R^4 係如在本文說明及申請專利範圍中所定義視情況經取代之5-6員雜環烷基。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^2 係-NHR⁴，且 R^4 係四氫呋喃或六氫吡啶，其中六氫吡啶經一個選自-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃及-(CH₂)₂-O-CH₃之基團取代。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^2 係-NHR⁴且 R^4 係-C₁₋₃烷基。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^2 係-NHR⁴，且 R^4 係-CH₃或-CH(CH₃)₂。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^2 係-C₁₋₃烷基。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^3 係經-X-R¹⁰取代且視情況進一步經一或多個獨立地選自 R^9 之基團取代之5-9員雜芳基，其中 R^9 、 R^{10} 及X係如在本文說明及申請專利範圍中所定義。

較佳地， R^3 視情況進一步經一或兩個 R^9 取代。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中-X-R¹⁰係選自-CH₂-苯基、-CH(CH₃)-苯基、-CH₂-吡啶基、-CH(CH₃)-吡啶基、-O-苯基，苯基或吡啶基中之每一者皆視情況經-F或-CH₃取代。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中-X-R¹⁰係選自-CH₂-苯基、-CH₂-吡啶基、-CH(CH₃)-苯基、-CH(CH₃)-吡啶基，吡啶基或苯基中之每一者皆視情況經-F或-CH₃取代。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^3 係選自吡啶基咪啶、苯并咪啶基、咪啶并吡啶及咪啶并嘧啶，且 R^3 經-X-R¹⁰取代，且 R^3 視情況進一步經一或多個獨立地選自 R^9 之基團取代，其中 R^9 、 R^{10} 及X係如在本文說明及申請專利範圍中所定義。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^9 獨立地選自 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-N(C_{1-3}\text{烷基})_2$ 、苯基及6員雜環烷基，該雜環烷基可視情況經一或多個獨立地選自 $=O$ 及 $-C_{1-3}$ 烷基之基團取代。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^3 係經 $-CH_2-$ 苯基或 $-CH_2-$ 吡啶基、 $-CH(CH_3)-$ 吡啶基取代且視情況進一步經 $-C_{1-3}$ 烷基或5-12員雜環烷基取代之咪唑并吡啶或苯并咪唑，其中該雜環烷基可視情況經一或多個獨立地選自 $-C_{1-3}$ 烷基之基團取代。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^3 係經 $-CH_2-$ 苯基、 $-CH(CH_3)-$ 吡啶基或 $-CH_2-$ 吡啶基取代且經 $-CH(CH_3)_2$ 或嗎啉基或六氫吡嗪基取代之咪唑并吡啶或苯并咪唑，其中該嗎啉基或六氫吡嗪基視情況經一或多個選自 $-C_{1-3}$ 烷基之基團取代。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^3 位置中之5-9員雜芳基經由碳原子附接至結構之核心。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^{10} 位置中之吡啶基部分在2-位置中結合至 $-X-$ 。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其用於治療癌症。

在另一實施例中，本發明係關於在本文說明及申請專利範圍中所闡述之任一實施例之通式(I)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防癌症。

在另一實施例中，本發明係關於醫藥製劑，其包含一或多種在本文說明及申請專利範圍中所闡述之任一實施例之通式(I)之化合物作為活性物質，該活性物質視情況與習用賦形劑及/或載劑組合。

在另一實施例中，本發明係關於醫藥製劑，其包含在本文說明及申請專利範圍中所闡述之任一實施例之通式(I)之化合物或其一種醫

藥上可接受之鹽，及至少一種不同於式(I)之其他細胞生長抑制(cytostatic)或細胞毒性活性物質。

本發明進一步係關於通式(I)之化合物之水合物、溶劑合物、多晶型、代謝物、衍生物及前藥。

本發明進一步係關於通式(I)之化合物與無機或有機酸或鹼之醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽作為藥劑。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療人類或動物身體之方法中。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防癌症、感染、發炎及自體免疫疾病。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防人類及動物身體之癌症、感染、發炎及自體免疫疾病之方法中。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防癌症。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於治療及/或預防癌症。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防人類或動物身體之癌症之方法中。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防造血惡性病，較佳地AML、MM。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防實體瘤，較佳地肺癌、肝癌、結腸癌、腦癌、甲狀腺癌、胰臟癌、乳癌、卵巢癌及前列腺癌之實體瘤。

在另一態樣中，本發明係關於治療及/或預防癌症之方法，其包含向人類投與治療有效量之通式(I)之化合物或其一種醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥製劑，其含有一或多種通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽作為活性物質，該活性物質視情況與習用賦形劑及/或載劑組合。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥製劑，其包含通式(I)之化合物或其一種醫藥上可接受之鹽，及至少一種不同於式(I)之其他細胞生長抑制或細胞毒性活性物質。

定義

本文未具體定義之術語具有熟習此項技術者鑒於總體揭示內容及整體背景所明瞭之含義。

除非另有說明，否則本文所用以下定義應適用。

在下文所定義之基團(group, radical)或部分中，碳原子之數量通常在基團之前指明，例如，-C₁₋₅烷基意指具有1個至5個碳原子之烷基。一般而言，對於包含兩個或更多個亞基團之基團，首先命名的亞基團係基團附接點，例如取代基-C₁₋₅烷基-C₃₋₁₀環烷基意指結合至C₁₋₅烷基之C₃₋₁₀環烷基，該基團之後一亞基團結合至核心結構或至取代基所附接之基團。

含有一或多個雜原子之基團(雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基)中之成員數之指示係指所有環成員或鏈成員之總原子數或所有環成員及鏈成員之總數。

熟習此項技術者應瞭解，含有氮原子之取代基亦可指示為胺或胺基。類似地，含有氧原子之基團亦可指示為-氧基，如例如烷氧基。含有-C(O)-之基團亦可指示為羧基；含有-NC(O)-之基團亦可指示為醯胺；含有-NC(O)N-之基團亦可指示為脲；含有-NS(O)₂-之基團

亦可指示為磺醯胺。

烷基表示單價飽和烴鏈，其可以直鏈形式及具支鏈形式二者存在。若烷基經取代，則取代可在每一情形下藉由在所有載氫碳原子上單取代或多取代來彼此獨立地進行。

術語「 C_{1-5} -烷基」包括(例如)甲基(Me; $-CH_3$)、乙基(Et; $-CH_2CH_3$)、1-丙基(正丙基; n -Pr; $-CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i -Pr; 異丙基; $-CH(CH_3)_2$)、1-丁基(正丁基; n -Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(異丁基; i -Bu; $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(第二丁基; 第二 Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(第三丁基; t -Bu; $-C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(異戊基; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,2-二甲基-1-丙基(新戊基; $-CH_2C(CH_3)_3$)、2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)。

在不進行任何其他定義之情形下，術語丙基、丁基、戊基等意指具有相應碳原子數之飽和烴基團，其中所有異構形式皆包括在內。

若烷基係另一基團(例如 C_{x-y} -烷基胺基或 C_{x-y} -烷基氧基或 C_{x-y} -烷氧基)之一部分，其中 C_{x-y} -烷基氧基及 C_{x-y} -烷氧基指示相同基團，則對烷基之上述定義亦適用。

術語伸烷基亦可衍生自烷基。伸烷基係二價的，其與烷基不同，且需要兩個結合配體。形式上，第二價係藉由移除烷基中之氫原子來產生。相應基團係(例如) $-CH_3$ 與 $-CH_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 與 $-CH_2CH_2$ 或 $>CHCH_3$ 等。

術語「 C_{1-4} -伸烷基」包括(例如) $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-$

$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ 、 $\text{-(CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2)\text{-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2)\text{-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2)\text{-}$ 、 $\text{-(C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2)\text{-}$ 、 $\text{-(CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{CH}_3))\text{-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))\text{-}$ 、 $\text{-(CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-CH}_2)\text{-}$ 、 $\text{-(CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))\text{-}$ 、 $\text{-(CHCH}(\text{CH}_3)_2)\text{-}$ 及 $\text{-C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-}$ 。

伸烷基之其他實例亞甲基、伸乙基、伸丙基、1-甲基伸乙基、伸丁基、1-甲基伸丙基、1,1-二甲基伸乙基、1,2-二甲基伸乙基、伸戊基、1,1-二甲基伸丙基、2,2-二甲基伸丙基、1,2-二甲基伸丙基、1,3-二甲基伸丙基等。

在不進行任何其他定義之情形下，一般術語伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基等意指具有相應碳原子數之所有可想像異構形式，即伸丙基包括1-甲基伸乙基，且伸丁基包括1-甲基伸丙基、2-甲基伸丙基、1,1-二甲基伸乙基及1,2-二甲基伸乙基。

若伸烷基係另一基團(例如在 $\text{HO-C}_{x-y}\text{-伸烷基胺基}$ 或 $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}\text{-伸烷基氧基}$ 中)之一部分，則對伸烷基之上述定義亦適用。

與烷基不同，烯基由至少兩個碳原子組成，其中至少兩個毗鄰碳原子經由C-C雙鍵接合在一起。若在如前文所定義具有至少兩個碳原子之烷基中，毗鄰碳原子上之兩個氫原子在形式上被移除，且自由價經飽和從而形成第二鍵，則形成相應烯基。

烯基之實例係乙烯基(vinyl, ethenyl)、丙-1-烯基、烯丙基(丙-2-烯基)、異丙烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、2-甲基-丙-2-烯基、2-甲基-丙-1-烯基、1-甲基-丙-2-烯基、1-甲基-丙-1-烯基、1-亞甲基丙基、戊-1-烯基、戊-2-烯基、戊-3-烯基、戊-4-烯基、3-甲基-丁-3-烯基、3-甲基-丁-2-烯基、3-甲基-丁-1-烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、己-5-烯基、2,3-二甲基-丁-3-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、2-亞甲基-3-甲基丁基、2,3-二甲基-丁-1-烯基、己-1,3-二烯基、己-1,4-二烯基、戊-1,4-二烯基、戊-1,3-二烯基、

丁-1,3-二烯基、2,3-二甲基丁-1,3-二烯等。

在不進行任何其他定義之情形下，一般術語丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、庚二烯基、辛二烯基、壬二烯基、癸二烯基等意指具有相應碳原子數之所有可想像異構形式，即丙烯基包括丙-1-烯基及丙-2-烯基，丁烯基包括丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、1-甲基-丙-1-烯基、1-甲基-丙-2-烯基等。

烯基之雙鍵可視情況以順式或反式或E或Z之定向存在。

當烯基係另一基團(例如在 C_{x-y} -烯基胺基或 C_{x-y} -烯基氧基中)之一部分時，對於烯基之上述定義亦適用。

與伸烷基不同，伸烯基由至少兩個碳原子組成，其中至少兩個毗鄰碳原子經由C-C雙鍵接合在一起。若在如前文所定義具有至少兩個碳原子之伸烷基中，毗鄰碳原子處之兩個氫原子在形式上被移除，且自由價經飽和從而形成第二鍵，則形成相應伸烯基。

伸烯基之實例係伸乙烯基、伸丙烯基、1-甲基伸乙烯基、伸丁烯基、1-甲基伸丙烯基、1,1-二甲基伸乙烯基、1,2-二甲基伸乙烯基、伸戊烯基、1,1-二甲基伸丙烯基、2,2-二甲基伸丙烯基、1,2-二甲基伸丙烯基、1,3-二甲基伸丙烯基、伸己烯基等。

在不進行任何其他定義之情形下，一般術語伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基、伸己烯基等意指具有相應碳原子數之所有可想像異構形式，即伸丙烯基包括1-甲基伸乙烯基及伸丁烯基包括1-甲基伸丙烯基、2-甲基伸丙烯基、1,1-二甲基伸乙烯基及1,2-二甲基伸乙烯基。

伸烯基之雙鍵可視情況以順式或反式或E或Z之定向存在。

當伸烯基係另一基團(如在例如 $HO-C_{x-y}$ -伸烯基胺基或 H_2N-C_{x-y} -伸烯基氧基中)之一部分時，對於伸烯基之上述定義亦適用。

與烷基不同，炔基由至少兩個碳原子組成，其中至少兩個毗鄰

碳原子經由C-C三鍵接合在一起。若在如前文所定義具有至少兩個碳原子之**烷基**中，每一情形下毗鄰碳原子處之兩個氫原子在形式上被移除，且自由價經飽和從而形成兩個其他鍵，則形成相應**炔基**。

炔基之實例係乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、1-甲基-丙-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、3-甲基-丁-1-炔基。

在不進行任何其他定義之情形下，一般術語丙炔基、丁炔基、戊炔基等意指具有相應碳原子數之所有可想像異構形式，即丙炔基包括丙-1-炔基及丙-2-炔基，丁炔基包括丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、1-甲基-丙-1-炔基、1-甲基-丙-2-炔基。

若炔鏈攜載至少一個雙鍵亦及至少一個三鍵，則定義其屬於**炔基亞基團**。

若炔基係另一基團(如在例如 C_{x-y} -炔基胺基或 C_{x-y} -炔基氧基中)之一部分，則對炔基之上述定義亦適用。

與**伸烷基**不同，**伸炔基**由至少兩個碳原子組成，其中至少兩個毗鄰碳原子經由C-C三鍵接合在一起。若在如前文所定義具有至少兩個碳原子之**伸烷基**中，每一情形下毗鄰碳原子處之兩個氫原子在形式上被移除，且自由價經飽和從而形成兩個其他鍵，則形成相應**伸炔基**。

伸炔基之實例係伸乙炔基、伸丙炔基、1-甲基伸乙炔基、伸丁炔基、1-甲基伸丙炔基、1,1-二甲基伸乙炔基、1,2-二甲基伸乙炔基、伸戊炔基、1,1-二甲基伸丙炔基、2,2-二甲基伸丙炔基、1,2-二甲基伸丙炔基、1,3-二甲基伸丙炔基、伸己炔基等。

在不進行任何其他定義之情形下，一般術語伸丙炔基、伸丁炔基、伸戊炔基等意指具有相應碳原子數之所有可想像異構形式，即伸丙炔基包括1-甲基伸乙炔基，且伸丁炔基包括1-甲基伸丙炔基、2-甲

基伸丙炔基、1,1-二甲基伸乙炔基及1,2-二甲基伸乙炔基。

若伸炔基係另一基團(如在例如HO-C_{x-y}-伸炔基胺基或H₂N-C_{x-y}-伸炔基氧基中)之一部分，則對伸炔基之上述定義亦適用。

雜原子意指氧、氮及硫原子。

鹵烷基(鹵烯基、鹵炔基)衍生自先前所定義之烷基(烯基、炔基)且烴鏈之一或多個氫原子彼此獨立地經可相同或不同之鹵素原子替代。若鹵烷基(鹵烯基、鹵炔基)欲經進一步取代，則取代可在每一情形下在所有載氫碳原子上以單取代或多取代形式彼此獨立地進行。

鹵烷基(鹵烯基、鹵炔基)之實例係係-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃、-CHFCH₂F、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CHFCH₃、-CF₂CF₂CF₃、-CF₂CH₂CH₃、-CF=CF₂、-CCl=CH₂、-CBr=CH₂、-CI=CH₂、-C≡C-CF₃、-CHFCH₂CH₃、-CHFCH₂CF₃等。

術語伸鹵烷基(伸鹵烯基、伸鹵炔基)亦衍生自先前所定義之鹵烷基(鹵烯基、鹵炔基)。伸鹵烷基(鹵烯基、鹵炔基)與鹵烷基不同，其係二價的且需要兩個結合配體。形式上，第二價係藉由自鹵烷基移除氫原子形成。

相應基團係(例如) -CH₂F與 -CHF-、-CHFCH₂F與 -CHFCHF- 或 >CFCH₂F等。

若相應鹵素基團係另一基團之一部分，則上述定義亦適用。

鹵素係指氟、氯、溴及/或碘原子。

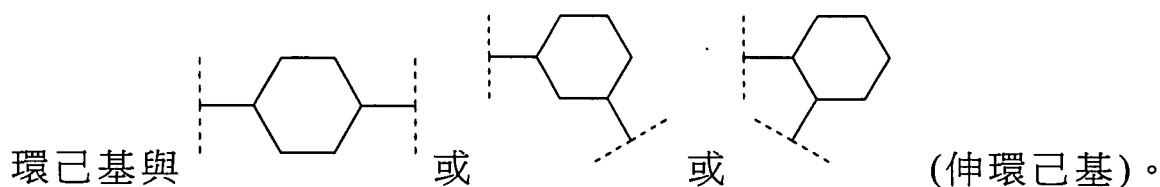
環烷基係由亞基團單環烴環、二環烴環及螺-烴環構成。該等系統係飽和的。在二環烴環中，兩個環接合在一起從而使得其共同具有至少兩個碳原子。在螺-烴環中，碳原子(螺原子)共同屬於兩個環。若環烷基欲經取代，則取代可在每一情形下在所有載氫碳原子上以單取代或多取代形式彼此獨立地進行。環烷基本身可作為取代基經由環系統之每一適宜位置連接至分子。

環烷基之實例係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、二環[2.2.0]己基、二環[3.2.0]庚基、二環[3.2.1]辛基、二環[2.2.2]辛基、二環[4.3.0]壬基(八氫茛基)、二環[4.4.0]癸基(十氫化萘)、二環[2.2.1]庚基(降莖基)、二環[4.1.0]庚基(降萸基)、二環-[3.1.1]庚基(蒞基)、螺[2.5]辛基、螺[3.3]庚基等。

若環烷基係另一基團(如在例如 C_{x-y} -環烷基胺基或 C_{x-y} -環烷基氧基中)之一部分，則對環烷基之上述定義亦適用。

若環烷基之自由價係飽和的，則獲得脂環族基團。

因此，術語伸環烷基可衍生自先前所定義之環烷基。伸環烷基與環烷基不同，其係二價的且需要兩個結合配體。形式上，第二價係藉由自環烷基移除氫原子獲得。相應基團係(例如)



若伸環烷基係另一基團(如在例如 $HO-C_{x-y}$ -伸環烷基胺基或 H_2N-C_{x-y} -伸環烷基氧基中)之一部分，則對伸環烷基之上述定義亦適用。

環烯基亦由亞基團單環烴環、二環烴環及螺-烴環構成。然而，該等系統係不飽和的，即存在至少一個C-C雙鍵，但不存在芳香族系統。若在如前文所定義之環烷基中，毗鄰環碳原子處之兩個氫原子在形式上被移除，且自由價經飽和從而形成第二鍵，獲得相應環烯基。若環烯基欲經取代，則取代可在每一情形下在所有載氫碳原子上以單取代或多取代形式彼此獨立地進行。環烯基本身可作為取代基經由環系統之每一適宜位置連接至分子。

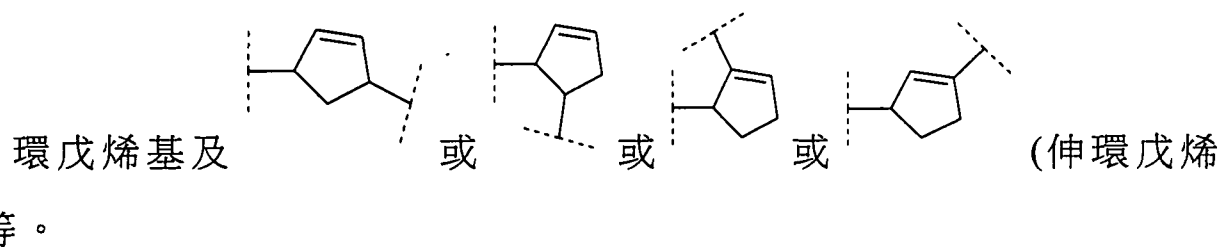
環烯基之實例係環丙-1-烯基、環丙-2-烯基、環丁-1-烯基、環丁-2-烯基、環戊-1-烯基、環戊-2-烯基、環戊-3-烯基、環己-1-烯基、環己-2-烯基、環己-3-烯基、環庚-1-烯基、環庚-2-烯基、環庚-3-烯基、

環庚-4-烯基、環丁-1,3-二烯基、環戊-1,4-二烯基、環戊-1,3-二烯基、環戊-2,4-二烯基、環己-1,3-二烯基、環己-1,5-二烯基、環己-2,4-二烯基、環己-1,4-二烯基、環己-2,5-二烯基、二環[2.2.1]庚-2,5-二烯基(降莖-2,5-二烯基)、二環[2.2.1]庚-2-烯基(降莖烯基)、螺[4.5]癸-2-烯等。

當環烯基係另一基團(如在例如 C_{x-y} -環烯基胺基或 C_{x-y} -環烯基氧基中)之一部分時，對環烯基之上述定義亦適用。

若環烯基之自由價係飽和的，則獲得不飽和脂環族基團。

因此，術語伸環烯基可衍生自先前所定義之環烯基。伸環烯基與環烯基不同，其係二價的，且需要兩個結合配體。形式上，第二價係藉由自環烯基移除氫原子獲得。相應基團係(例如)



當伸環烯基係另一基團(如在例如 $HO-C_{x-y}$ -伸環烯基胺基或 H_2N-C_{x-y} -伸環烯基氧基中)之一部分時，則對伸環烯基之上述定義亦適用。

芳基表示具有至少一個芳香族碳環之單環、二環或三環基團。較佳地，其表示具有六個碳原子之單環基團(苯基)或具有九個或十個碳原子之二環基團(兩個六員環或一個六員環與一個五員環)，其中第二環亦可為芳香族環，或然而亦可為飽和或部分飽和的。若芳基欲經取代，則取代可在每一情形下在所有載氫碳原子上以單取代或多取代形式彼此獨立地進行。芳基本身可作為取代基經由環系統之每一適宜位置連接至分子。

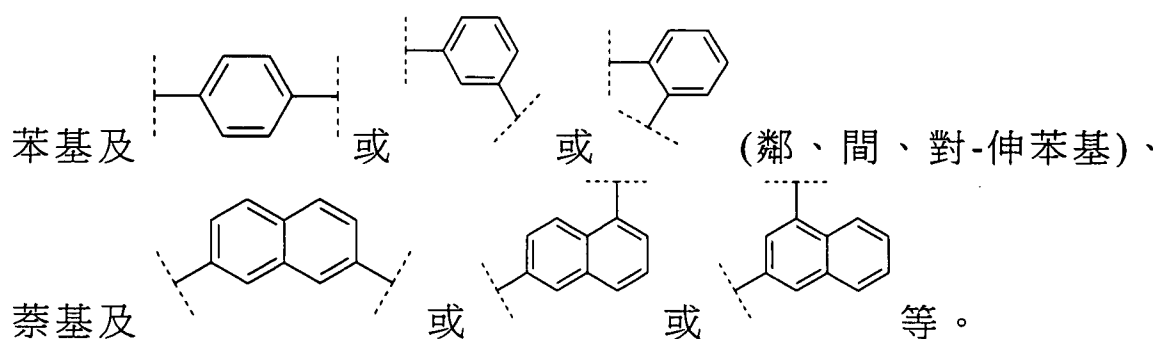
芳基之實例係苯基、萘基、二氫萘基(2,3-二氫萘基)、茛基、蔥

基、菲基、四氫萘基(1,2,3,4-四氫萘基、四氫化萘基)、二氫萘基(1,2-二氫萘基)、茚基等。

當芳基係另一基團(如在例如芳基胺基或芳基氧基中)之一部分時，對芳基之上述定義亦適用。

若芳基上之自由價係飽和的，則獲得芳香族基團。

術語伸芳基亦可衍生自先前所定義之芳基。伸芳基與芳基不同，其係二價的且需要兩個結合配體。形式上，第二價係藉由自芳基移除氫原子形成。相應基團係(例如)



當伸芳基係另一基團(如在例如HO-伸芳基胺基或H₂N-伸芳基氧基中)之一部分時，對伸芳基之上述定義亦適用。

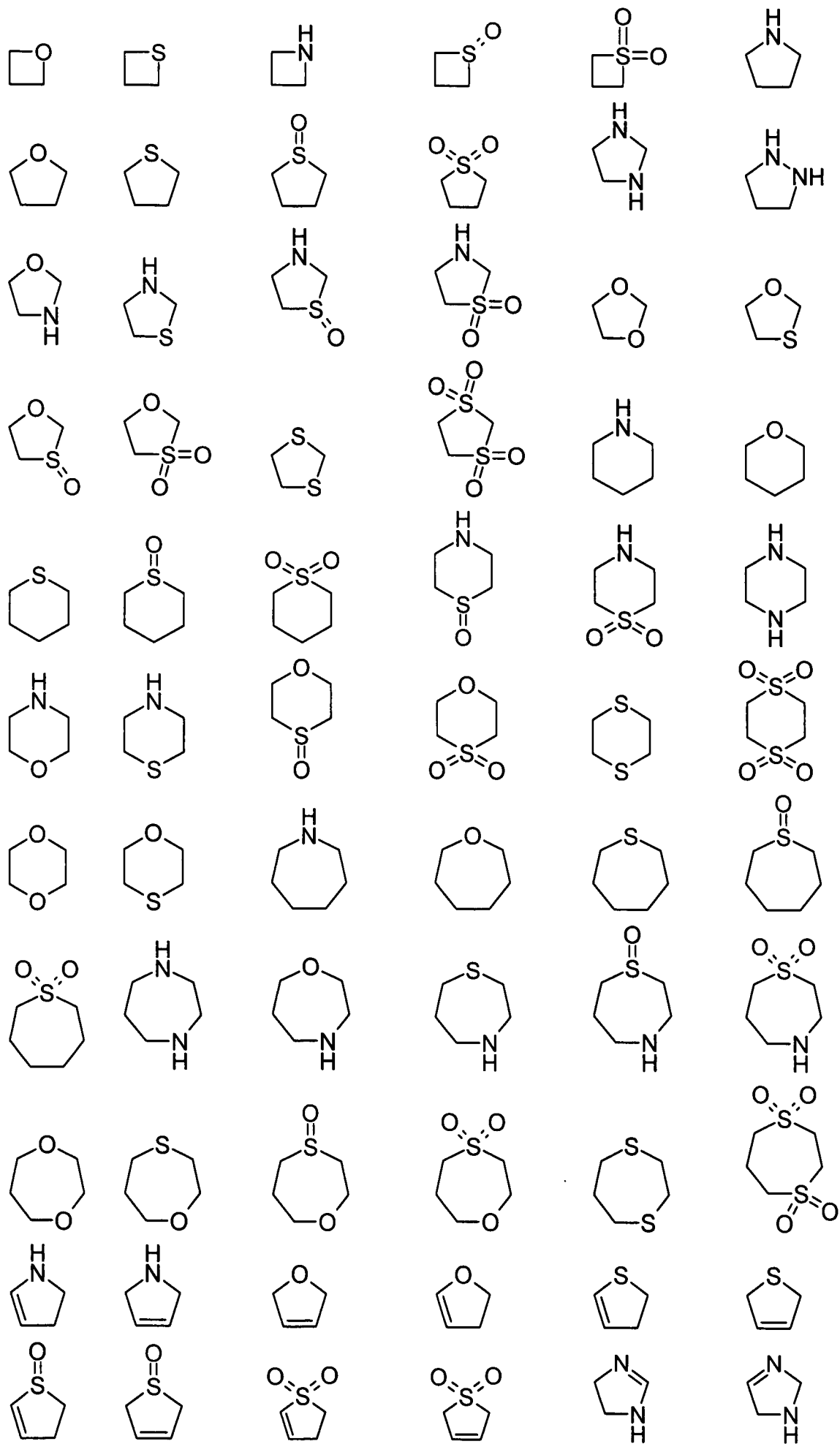
雜環基表示衍生自先前所定義之環烷基、環烯基及芳基且經環中之一或多個基團-CH₂-彼此獨立地經基團-O-、-S-或-NH-替代或一或多個基團=CH-經基團=N-替代之環系統，其中可存在總共不超過五個雜原子，兩個氧原子之間及兩個硫原子之間或一個氧及一個硫原子之間可存在至少一個碳原子，且環整體必須具有化學穩定性。雜原子可視情況以所有可能的氧化態存在(硫→亞磺-SO、磺-SO₂-；氮→N-氧化物)。

自環烷基、環烯基及芳基衍生之直接結果係，雜環基係由亞基團單環雜環、二環雜環、三環雜環及螺-雜環，其可以飽和或不飽和形式存在。飽和及不飽和非芳香族雜環基亦定義為雜環烷基。不飽和意指所述環系統中存在至少一個雙鍵，但不形成雜芳香族系統。在二

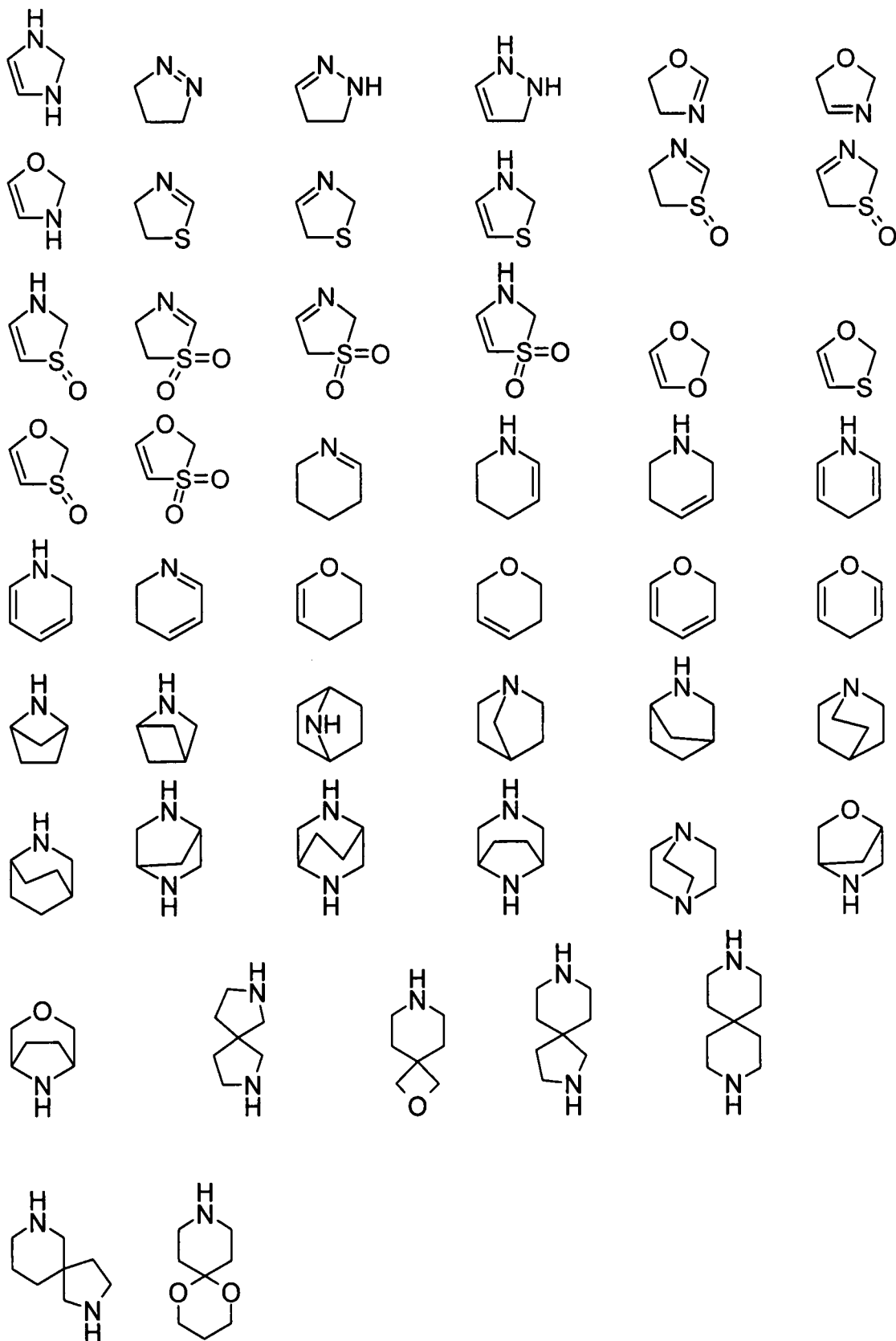
環雜環中，兩個環連接在一起從而使得其共同具有至少兩個(雜)原子。在螺-雜環中，碳原子(螺原子)共同屬於兩個環。若雜環基經取代，則取代可在每一情形下在所有載氫碳原子及/或氮原子上以單取代或多取代形式彼此獨立地進行。雜環基本身可作為取代基經由環系統之每一適宜位置連接至分子。當雜環基具有氮原子時，雜環基取代基與分子結合之較佳位置係氮原子。

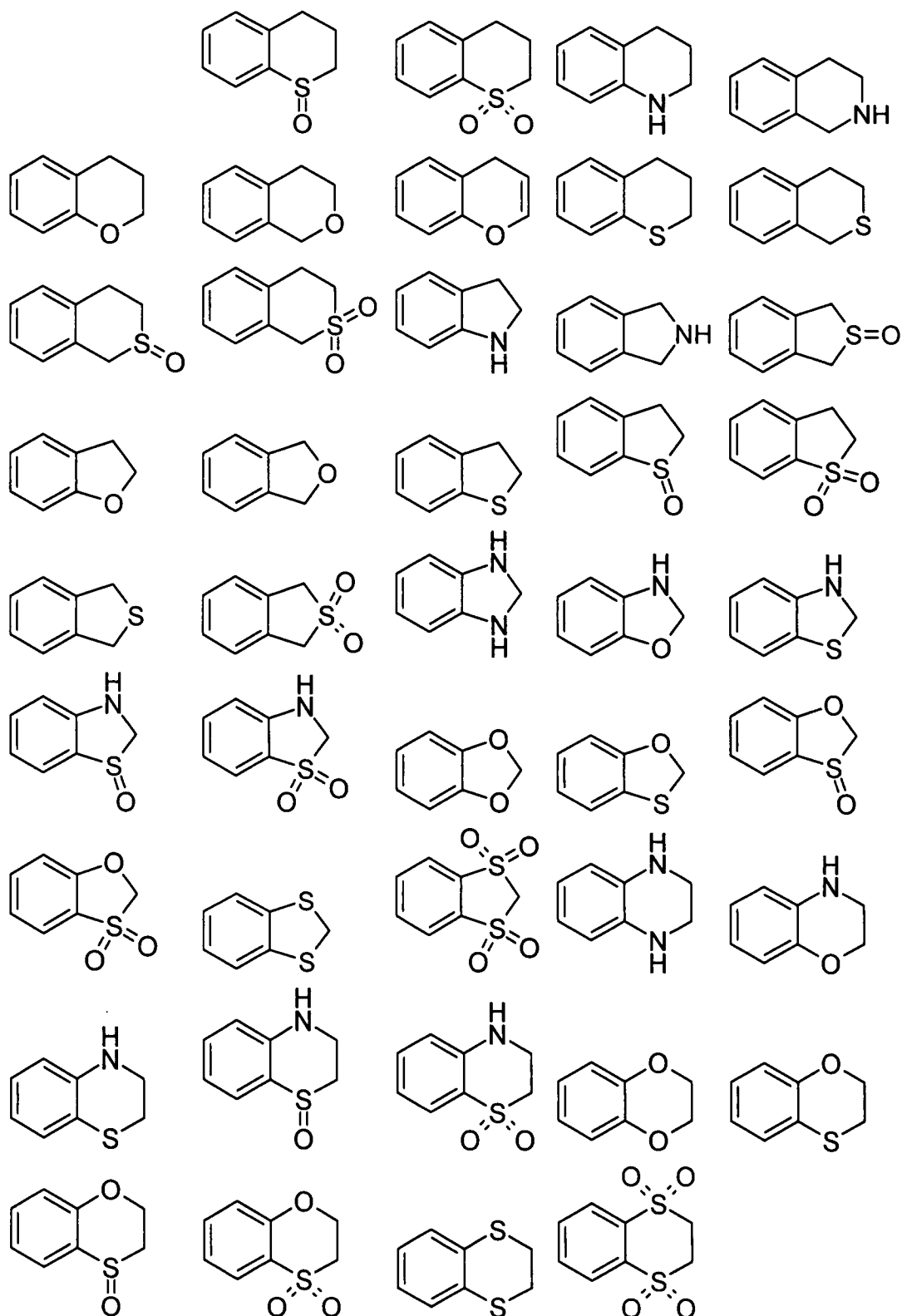
雜環基之實例係四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、吡唑啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、環氧乙烷基、氮丙啶基、氮雜環丁基、1,4-二噁烷基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、嗎啉基、硫嗎啉基、高嗎啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡啶基、高硫嗎啉基、硫嗎啉基-*S*-氧化物、硫嗎啉基-*S,S*-二氧化物、1,3-二氧雜環戊基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、[1.4]-氧雜氮雜環庚烷基、四氫噻吩基、高硫嗎啉基-*S,S*-二氧化物、噁唑啉酮基、二氫吡啶基、二氫吡咯基、二氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫-噻啶基、二氫呋喃基、二氫吡喃基、四氫噻吩基-*S*-氧化物、四氫噻吩基-*S,S*-二氧化物、高硫嗎啉基-*S*-氧化物、2,3-二氫氮雜環丁二烯基(2,3-dihydroazet)、2*H*-吡咯基、4*H*-吡喃基、1,4-二氫吡啶基、8-氮雜二環[3.2.1]辛基、8-氮雜二環[5.1.0]辛基、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚基、8-氧雜-3-氮雜-二環[3.2.1]辛基、3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛基、2,5-二氮雜-二環-[2.2.1]庚基、1-氮雜-二環[2.2.2]辛基、3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛基、3,9-二氮雜-二環[4.2.1]壬基、2,6-二氮雜-二環[3.2.2]壬基、1,4-二氧雜-螺[4.5]癸基、1-氧雜-3,8-二氮雜-螺[4.5]癸基、2,6-二氮雜-螺[3.3]庚基、2,7-二氮雜-螺[4.4]壬基、2,6-二氮雜-螺[3.4]辛基、3,9-二氮雜-螺[5.5]十一烷基、2,8-二氮雜-螺[4.5]癸基等。

其他實例係下文所說明之結構，該等可經由每一載氫原子附接(交換氫)：



201434838



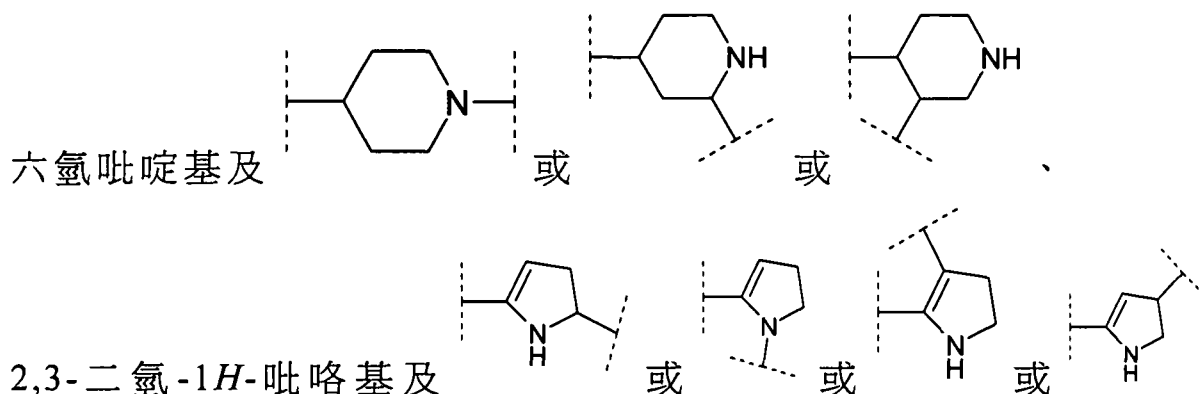


若雜環基係另一基團(如在例如雜環基胺基或雜環基氧基中)之一部分，則對雜環基之上述定義亦適用。

若雜環基之自由價係飽和的，則獲得雜環基團。

術語伸雜環基亦衍生自先前所定義之雜環基。伸雜環基與雜環

基不同，其係二價的且需要兩個結合配體。形式上，第二價係藉由自雜環基移除氫原子獲得。相應基團係(例如)



等。

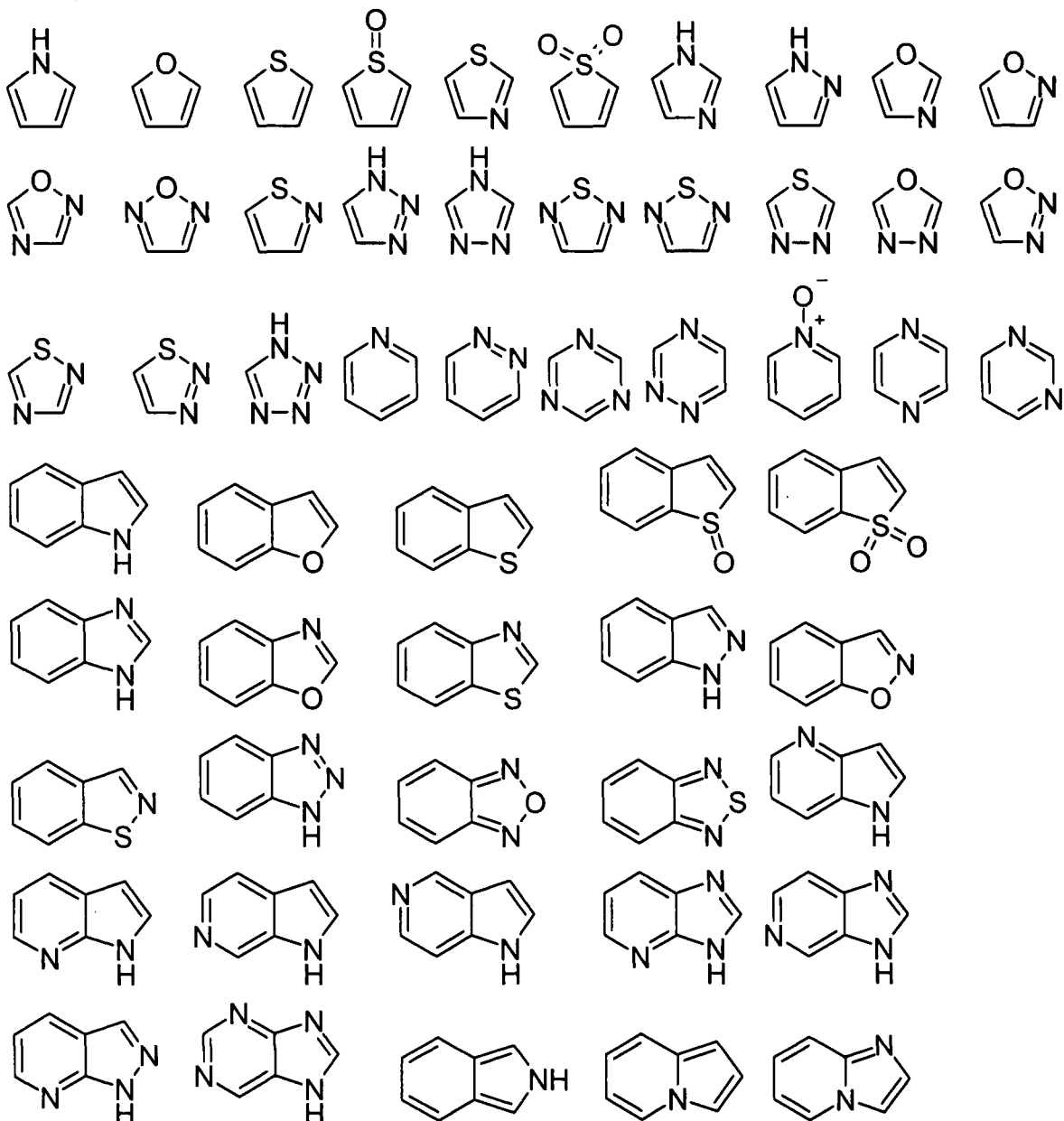
若伸雜環基係另一基團(如在例如HO-伸雜環基胺基或H₂N-伸雜環基氧基中)之一部分，則對伸雜環基之上述定義亦適用。

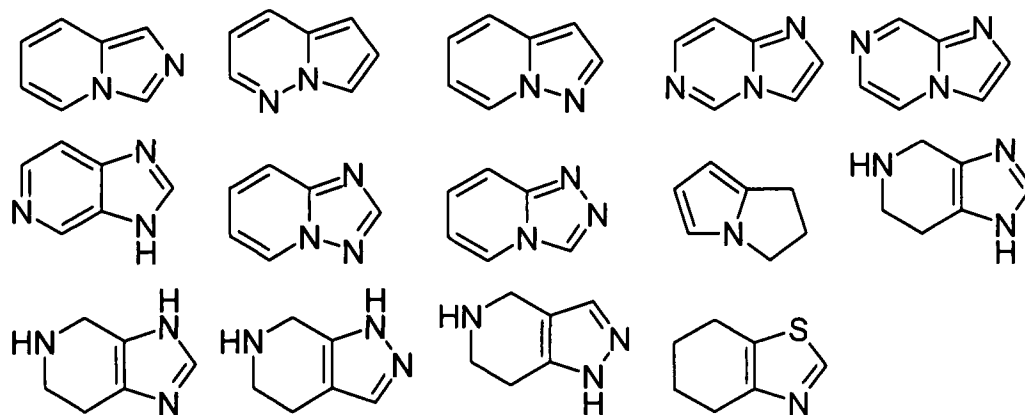
雜芳基表示單環雜芳香族環或具有至少一個雜芳香族環之多環，其與相應芳基或環烷基(環烯基)相比含有一或多個彼此獨立地選自氮、硫及氧之相同或不同的雜原子而非一或多個碳原子，其中所得基團必須係化學穩定的。雜芳基存在之前提係雜原子及雜芳香族系統。若雜芳基欲經取代，則取代可在每一情形下在所有載氫碳原子及/或氮原子上以單取代或多取代形式彼此獨立地進行。雜芳基本身可作為取代基經由環系統之每一適宜位置(碳及氮二者)連接至分子。

雜芳基之實例係呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吡基、吡吡基、三吡基、吡啶基-*N*-氧化物、吡咯基-*N*-氧化物、嘧啶基-*N*-氧化物、噻吡基-*N*-氧化物、吡吡基-*N*-氧化物、咪唑基-*N*-氧化物、異噁唑基-*N*-氧化物、噁唑基-*N*-氧化物、噻唑基-*N*-氧化物、噁二唑基-*N*-氧化物、噻二唑基-*N*-氧化物、三唑基-*N*-氧化物、四唑基-*N*-氧化物、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噁唑

基、苯并異噻唑基、苯并咪唑基、吲唑基、異喹啉基、喹啉基、喹噁啉基、吡啉基、呋啉基、噻啉基、噻唑啉基、苯并三吡啉基、吲哚基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、萘啶基、苯并噁唑基、吡啶并吡啶基、嘌呤基、蝶啶基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、喹啉基-*N*-氧化物、吲哚基-*N*-氧化物、異喹啉基-*N*-氧化物、噻啉基-*N*-氧化物、喹噁啉基-*N*-氧化物、呋啉基-*N*-氧化物、吲哚基-*N*-氧化物、吲唑基-*N*-氧化物、苯并噻唑基-*N*-氧化物、苯并咪唑基-*N*-氧化物等。

其他實例係下文所說明之結構，該等可經由每一載氫原子附接(交換氫)：

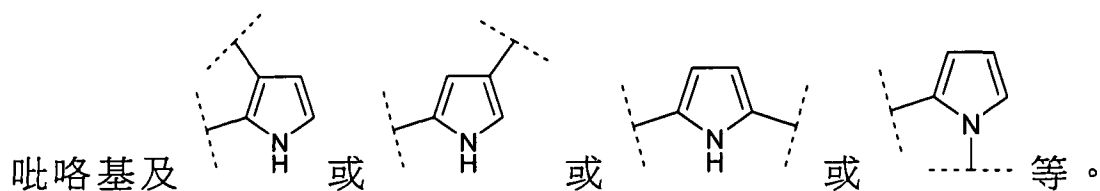




當雜芳基係另一基團(如在例如雜芳基胺基或雜芳基氧基中)之一部分時，對雜芳基之上述定義亦適用。

若雜芳基之自由價係飽和的，則獲得雜芳香族基團。

因此，術語伸雜芳基可衍生自先前所定義之雜芳基。雜伸芳基與雜芳基不同，其係二價的且需要兩個結合配體。形式上，第二價係藉由自雜芳基移除氫原子獲得。相應基團係(例如)



當雜伸芳基係另一基團(如在例如HO-雜伸芳基胺基或H₂N-雜伸芳基氧基中)之一部分時，對雜伸芳基之上述定義亦適用。

上文所提及二價基團(伸烷基、伸烯基、伸炔基等)亦可係複合基團(例如H₂N-C₁₋₄伸烷基-或HO-C₁₋₄伸烷基-)之一部分。在此情形下，該等價中之一者藉由附接基團(此處：-NH₂、-OH)經飽和，從而使得以此方式書寫之此類複合基團總體上僅係單價取代基。

經取代意指直接結合至所考慮原子之氫原子經另一原子或原子之另一基團(取代基)替代。端視起始條件(氫原子數)而定，單取代或多取代可在一個原子上進行。若取代基及欲經取代之原子之所允許價彼此對應，且取代產生穩定化合物(即產生不能藉由(例如)重排、環化或消除自發轉化之化合物)，則僅可能經特定取代基取代。

二價取代基(例如 =S、=NR、=NOR、=NNRR、=NN(R)C(O)NRR、=N₂或諸如此類)僅可在碳原子處經取代,其中二價取代基=O亦可為在硫處之取代基。通常,僅可在環系統處經二價取代基取代且該取代需要替代兩個學位氫原子(即結合至在取代前飽和之同一碳原子之氫原子)。因此,僅可能在環系統之基團-CH₂-或硫原子處經二價取代基取代。

立體化學/溶劑合物/水合物:除非另有說明,否則說明或申請專利範圍中給定之結構式或化學名稱係指相應化合物本身,但亦涵蓋其互變異構物、立體異構物、光學及幾何異構物(例如鏡像異構物、非鏡像異構物、*E/Z*異構物等)、外消旋物、呈任何期望組合之單獨鏡像異構物之混合物、非鏡像異構物之混合物、前文所提及形式(若該等形式存在)之混合物以及鹽、特定而言醫藥上可接受之鹽。本發明之化合物及鹽可以溶劑化形式(例如與醫藥上可接受之溶劑,例如水、乙醇等)或非溶劑化形式存在。通常,出於本發明之目的,應將溶劑化形式(例如水合物)視為等同於非溶劑化形式。

鹽:術語「醫藥上可接受」在本文中用來表示根據普遍公認的醫學觀點為適宜的化合物、材料、組合物及/或調配物,其可用於人類及/或動物組織且不具有或不引起任何過度毒性、刺激或免疫反應或導致其他問題或併發症,即總體上對應於可接受之風險/益處比率。

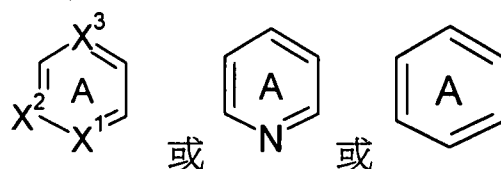
術語「醫藥上可接受之鹽」係關於所揭示化學化合物之衍生物,其中母體化合物因添加酸或鹼而修改。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)與鹼官能基(例如胺、鹼金屬)相關之無機酸鹽或有機酸鹽或酸官能基(例如羧酸)之有機鹽等,該等鹽特別包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulphonate)、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物/氫溴酸鹽、依地酸Ca鹽

(Ca-edetate)/依地酸鹽、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物/氫氨酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙烷二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥乙酸鹽、乙醇醯基對胺基苯胍酸鹽(glycollylarsnilate)、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、哈胺(hydrabamine)、羥基馬來酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、2-羥乙磺酸鹽(isothionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、泛酸鹽、苯基乙酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、磺醯胺鹽、硫酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氨酸鹽(teoate)、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物、銨鹽、苳星(benzathine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼鹽、二乙醇胺鹽、乙二胺鹽、葡甲胺鹽及普魯卡因。其他醫藥上可接受之鹽可利用金屬(例如鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅等)陽離子形成(亦參見Pharmaceutical salts, Birge, S.M.等人, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自攜載鹼性或酸性官能基之母體化合物起始來製備。通常，該等鹽可藉由使該等化合物之游離酸或鹼形式與充足量的相應鹼或酸在水或有機溶劑(例如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇、乙腈(或其混合物))中反應來合成。

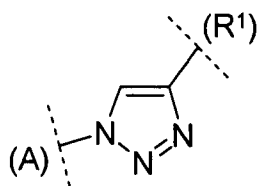
不同於上文所提及者且可用於(例如)自反應混合物純化或分離化合物之酸之鹽(例如三氟乙酸鹽)亦應視為本發明之一部分。

在諸如以下等代表中：



後一A具有環名稱之功能以便使得更易於(例如)指示所述環與其他環之附接。

對於確定與哪些毗鄰基團結合且以哪個價結合至關重要之二價基團而言，若出於說明目的需要，則在括號中指示相應結合配體，如在以下代表中：



或 (R^2) -C(O)NH- 或 (R^2) -NHC(O)-；

基團或取代基通常係選自眾多具有相應基團名稱(例如 R^a 、 R^b 等)之替代基團/取代基。若此一基團在不同分子部分中重複用於定義本發明化合物，則必須總是牢記各種使用應視為彼此完全獨立。

出於本發明之目的，治療有效量意指能夠除去疾病之症狀或預防或減輕該等症狀或延長所治療患者存活之物質之數量。

縮寫列表

ACN, CH ₃ CN	乙腈
Boc	第三丁氧基羰基
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMAP	二甲基-吡啶-4-基-胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砜
EDTA	乙二胺四乙酸
EtOAc或EA	乙酸乙酯
FCS	胎牛血清
h	小時
HATU	<i>N</i> -[(二甲基胺基)-(1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-1-基)-亞甲基]- <i>N</i> -甲基脲鎊六氟磷酸鹽 <i>N</i> -氧化物
HPLC	高效液相層析

KOAc	乙酸鉀
LiHMDS	六甲基二矽烷胺化鋰
M	莫耳
Min	分鐘
mL	毫升
MS	質譜
N	正常
NMR	核磁共振
PE	石油醚
PPh ₃	三苯基膦
DIBAL	二異丁基氫化鋁
RP	反相
Rpm	轉速/分鐘
RT或rt	室溫
STAB	三乙醯氧基硼氫化鈉
TBME	第三丁基甲基醚
TEA	三乙胺
<i>tert</i>	第三
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
tR	滯留時間[min]
TRIS	叁(羥甲基)胺基甲烷
wt%	重量%
sat.	飽和
Ar	芳香族

自以下例示性地說明本發明之原則且不限制本發明範圍之更詳盡實例將明瞭本發明之其他特徵及優點。

概述

除非另有說明，否則所有反應皆係在可自市面購得儀器中使用化學實驗室通常使用之方法來實施。將對空氣及/或水分敏感之起始

材料儲存於保護性氣體下，且在保護性氣體(氮或氬)下實施相應反應及其操作。

根據拜耳斯坦規則(Beilstein rule)使用Autonom軟體(拜耳斯坦)對化合物命名。若化合物欲由結構式及其命名法二者來表示，在相互衝突之情形下，則以結構式為準。

層析

在由Merck製得之預先製成的位於玻璃上之矽膠60 TLC板(帶有螢光指示劑F-254)實施薄層層析。

利用Waters製得之管柱(名稱：Sunfire C18 OBD, 10 μ m, 30 \times 100 mm，件號186003971；X-Bridge C18 OBD, 10 μ m, 30 \times 100 mm，件號186003930)對本發明之實例化合物實施製備型高壓層析(HPLC)。使用不同的H₂O/ACN (其中將0.2% HCOOH添加至水中(酸性條件))梯度洗脫化合物。對於在鹼性條件下之層析，根據以下配方將水製成鹼性：添加5 mL碳酸氫銨溶液(158 g添加至1 L H₂O中)及2 ml 32%氨(水溶液)，用H₂O補足至1 L。

利用由Waters及Phenomenex製得之管柱對中間體化合物實施分析型HPLC (反應監測)。分析設備在每一情形下亦具有質量檢測器。

HPLC質譜/UV光譜

用於表徵本發明之實例化合物之滯留時間/MS-ESI⁺係使用由Agilent製得之HPLC-MS儀器(高效液相層析以及質量檢測器)來產生。在進樣峰處洗脫之化合物之給定滯留時間 $t_{Ret} = 0$ 。

製備型HPLC-方法

Prep. HPLC1

HPLC： 333及334幫浦

管柱： Waters X-Bridge C18 OBD, 10 μ m, 30 \times 100 mm, 件號186003930

溶劑： A：10 mM NH₄HCO₃水溶液；B：乙腈(HPLC級)
檢測： UV/Vis-155
流速： 50 ml/min
梯度： 0.00 - 1.50 min：1.5% B
1.50 - 7.50 min：變化
7.50 - 9.00 min：100% B

Prep. HPLC2

HPLC： 333及334幫浦
管柱： Waters Sunfire C18 OBD, 10 μm, 30 × 100 mm, 件號
186003971
溶劑： A：H₂O + 0.2 % HCOOH；B：乙腈(HPLC級) + 0.2
% HCOOH
檢測： UV/Vis-155
流速： 50 ml/min
梯度： 0.00 - 1.50 min：1.5% B
1.50 - 7.50 min：變化
7.50 - 9.00 min：100% B

分析型HPLC-方法

LCMSBAS1

HPLC： Agilent 1100系列
MS： Agilent LC/MSD SL
管柱： Phenomenex Mercury Gemini C18, 3 μm, 2 × 20 mm,
件號00M-4439-B0-CE
溶劑： A：5 mM NH₄HCO₃/20 mM NH₃水溶液；B：乙腈
(HPLC級)
檢測： MS：正性及負性模式

質量範圍： 120 - 900 m/z
流速： 1.00 ml/min
管柱溫度： 40°C
梯度： 0.00 - 2.50 min： 5% → 95% B
2.50 - 2.80 min： 95% B
2.81 - 3.10 min： 95% → 5% B

FECB5

HPLC： Agilent 1100/1200系列
MS： Agilent LC/MSD SL
管柱： Waters X-Bridge C18 OBD, 5 μm, 2.1 × 50 mm
溶劑： A： 5 mM NH₄HCO₃/19 mM NH₃水溶液； B： 乙腈
(HPLC級)
檢測： MS： 正性及負性模式
質量範圍： 105 - 1200 m/z
流速： 1.20 ml/min
管柱溫度： 35°C
梯度： 0.00 - 1.25 min： 5% → 95% B
1.25 - 2.00 min： 95% B
2.00 - 2.01 min： 95% → 5% B

FECBM3ESI

HPLC： Agilent 1100/1200系列
MS： Agilent LC/MSD SL
管柱： Waters X-Bridge C18 OBD, 5 μm, 2.1 × 50 mm
溶劑： A： 5 mM NH₄HCO₃/19 mM NH₃水溶液； B： 乙腈
(HPLC級)
檢測： MS： 多模式ESI正性及負性模式

質量範圍： 105 - 1200 m/z
流速： 1.20 ml/min
管柱溫度： 35°C
梯度： 0.00 - 1.25 min： 5% → 100% B
1.25 - 2.00 min： 100% B
2.00 - 2.01 min： 100% → 5% B

VAB

HPLC： Agilent 1100/1200系列
MS： Agilent LC/MSD SL
管柱： Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 μm, 2.1 × 30 mm XP
溶劑： A： 5 mM NH₄HCO₃/19 mM NH₃水溶液； B： 乙腈
(HPLC級)
檢測： MS： 正性及負性模式
質量範圍： 100 - 1200 m/z
流速： 1.40 ml/min
管柱溫度： 45°C
梯度： 0.00 - 1.00 min： 5% → 100% B
1.00 - 1.37 min： 100% B
1.37 - 1.40 min： 100% → 5% B

FA-8

HPLC-MS： Waters - Alliance 2996
管柱： Symmetryshield C18, 5 μM, 4.6 × 250 mm
溶劑： A： H₂O + 0.1% TFA； B： 乙腈(HPLC級)
檢測： MS： 正性及負性模式
質量範圍： 100 - 1200 m/z
流速： 1.00 ml/min

管柱溫度： 25°C
梯度： 2.00 - 8.00 min： 20% → 80% B
8.00 - 19.00 min： 80% B
19.00 - 20.00 min： 80% → 20% B

FSUN2

HPLC： Agilent 1100/1200系列
MS： Agilent LC/MSD SL
管柱： Waters Sunfire C18, 5 μm, 2.1 × 50 mm
溶劑： A： H₂O + 0.2%甲酸； B： 乙腈(HPLC級)
檢測： MS： 正性及負性模式
質量範圍： 105 - 1200 m/z
流速： 1.20 ml/min
管柱溫度： 35°C
梯度： 0.0 min： 5% B
0.0 - 1.50 min： 5% → 95% B
1.50 - 2.00 min： 95% B
2.00 - 2.01 min： 95% → 5% B

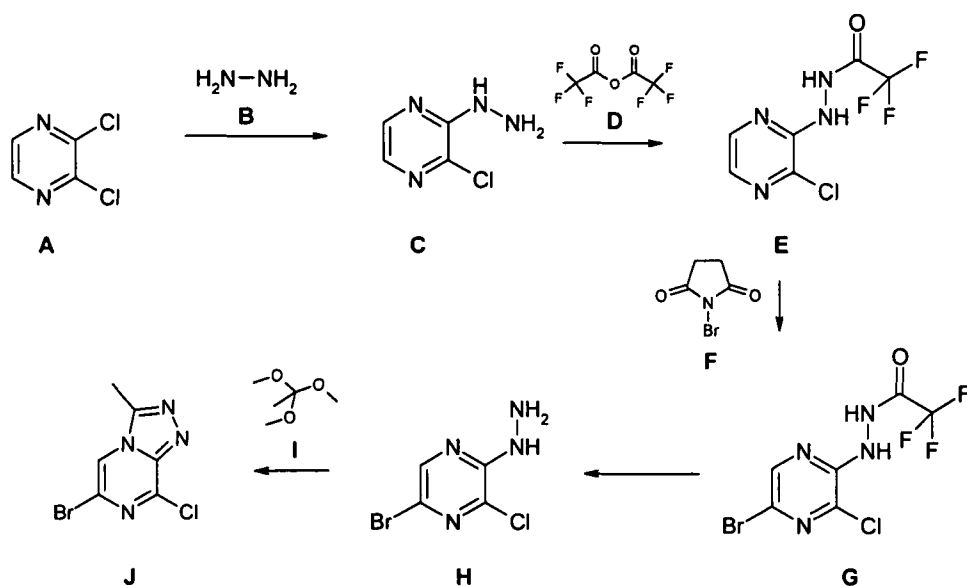
本發明化合物之製備

本發明化合物係藉由下文闡述之合成方法來製備，其中通式之取代基具有前文給定之含義。該等方法意欲說明本發明，而並不限制本發明之標的物及該等實例所主張化合物之範圍。倘若未闡述起始化合物之製備，則其可自市面購得或可以與本文所闡述之已知化合物或方法類似之方式來製備。文獻中所闡述物質係根據公開之合成方法來製備。

除非另有說明，否則以下反應方案之取代基R1至R3係如在說明及申請專利範圍中所定義。

關鍵中間體J自起始材料A之合成說明於方案1中。

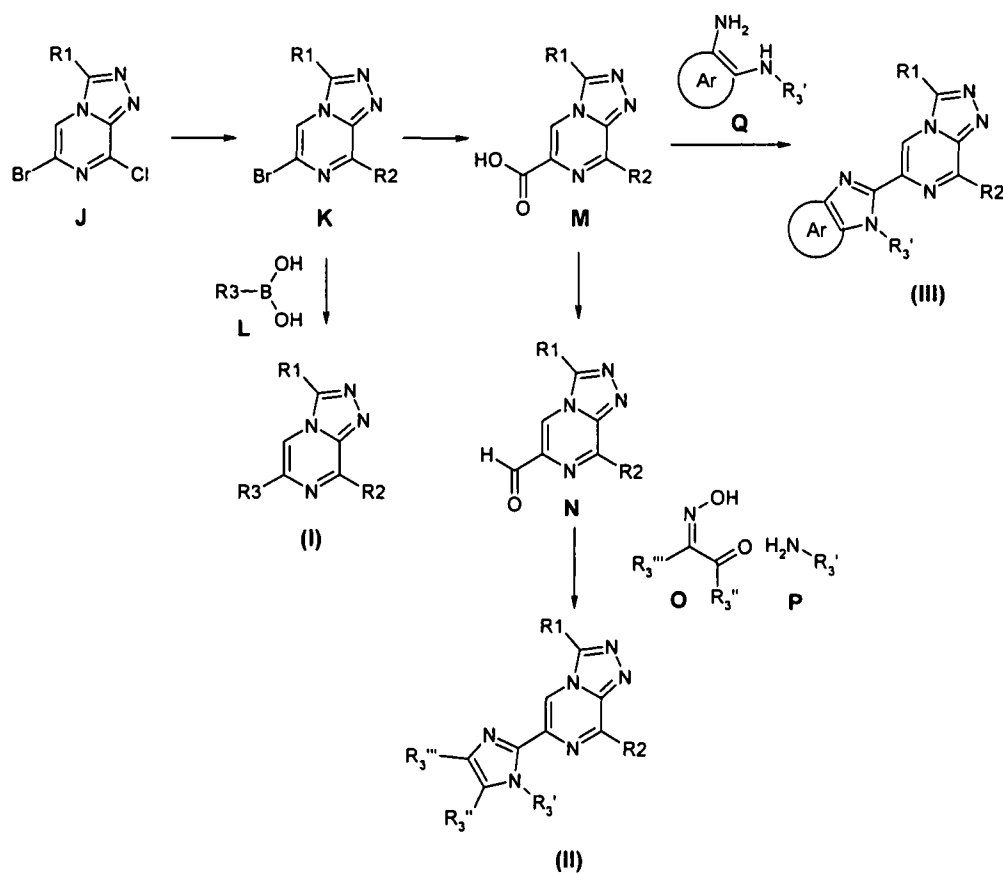
方案1



自A起始，可使用親核芳香族取代反應來引入胼B，從而產生C。可藉由依次應用與D之醯胺化反應及與F之溴化來合成化合物G。在利用原酸酯衍生物I使醯胺與鄰近環裂解後，可獲得中心中間體J。

式I - III之化合物自關鍵中間體J之合成說明於方案2中。

方案2



可經由親核芳香族取代反應使用相應胺、醇、硫醇或碳親和劑(例如丙二酸二乙酯)引入殘基R2以產生中間體**K**。

自中間體**K**起始且應用與酮酸**L**之鈴木反應(Suzuki reaction)合成最終化合物**I**。

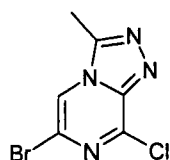
中間體**M**係自**K**使用鈀催化之羰基化反應來合成，其係最終化合物**II**及**III**之中心中間體。

使中間體**M**與芳香族/雜芳香族二胺**Q**縮合，從而得到最終化合物**III**。

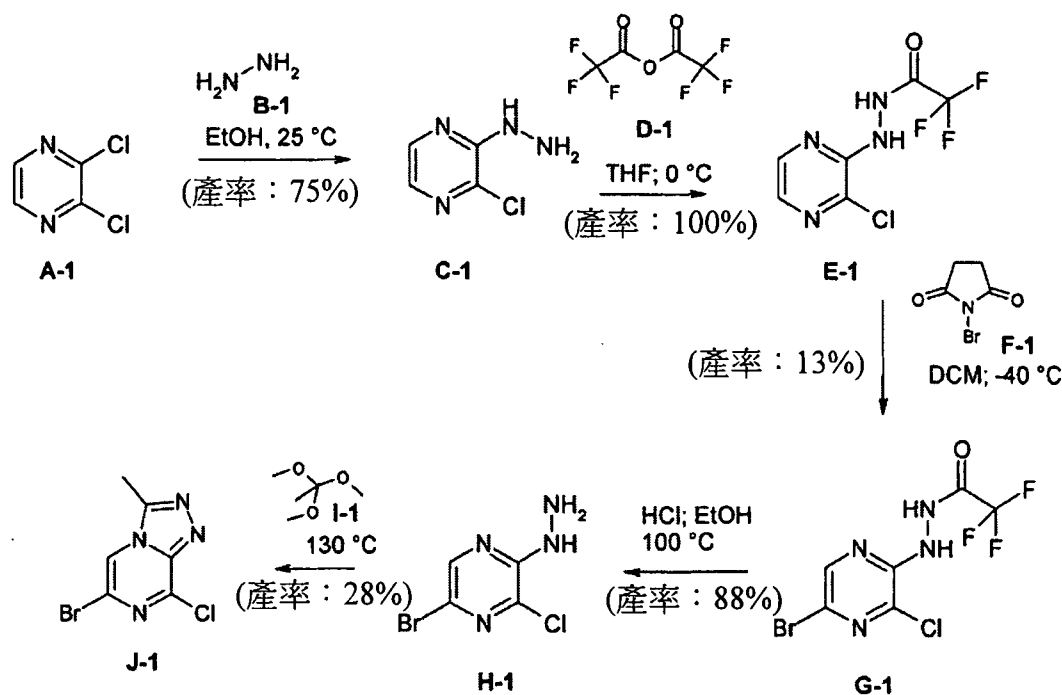
M酸之還原及相應醇之再氧化產生中間體**N**，使該中間體**N**與脒**O**及胺**P**縮合成最終化合物**II**。

中間體**J-1**之製備

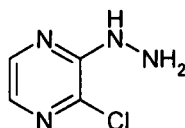
6-溴-8-氯-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶**J-1**



反應方案：



2-氯-3-胼基吡啶**C-1**

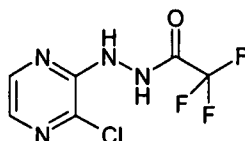


將2,3-二氯吡啶A-1 (15 g ; 100.68 mmol)及水合肼65% (15.509 ml ; 201.37 mmol)溶解於45 ml乙醇中並在80°C下攪拌1 h。當冷卻下來時，形成沈澱物。用少量水漿化該沈澱物並過濾出。用水將其洗滌，且然後乾燥，從而得到產物。

產率：93% (13.6 g ; 94.07mmol)

HPLC-MS : (M+H)⁺ = 145/147 ; t_{Ret} = 0.34 min ; 方法FECB5

N'-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯肼E-1

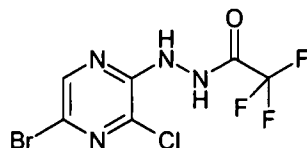


在(300 ml) THF中漿化2-氯-3-肼基吡啶C-1 (15.6 g ; 108 mmol)並在冰浴中冷卻至-5°C。將三氟乙酸酐(17 ml ; 118 mmol)亦溶解於300 ml THF中並緩慢滴加至第一溶液中。在1 h後，大部分THF蒸發，然後，添加少量水，並用DCM萃取混合物。將有機相經MgSO₄乾燥並蒸發至乾燥。

產率：100%

HPLC-MS : (M+H)⁺ = 241/243 ; t_{Ret} = 1.31 min ; 方法FSUN2

N'-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯肼G-1

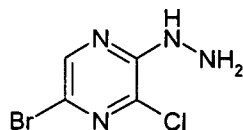


將N'-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯肼E-1 (19.5 g ; 81.1 mmol)溶解於300 ml無水DCM中並冷卻至-40°C。然後，添加NBS (18.8 g ; 105 mmol)，並攪拌1小時。用水稀釋溶液並用DCM萃取。然後，用急驟層析純化有機相：cHex/(EtOAc/CH₃COOH= 9/1) = 80% / 20%至70% / 30%，在10管柱體積內。

產率：11% (2.83 g ; 8.859 mmol)

HPLC-MS : (M-H)⁻ = 317/319/321 ; t_{Ret} = 1.79 min ; 方法FSUN2

5-溴-3-氯-2-肼基吡啶H-1

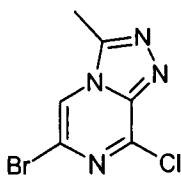


將N'-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯肼G-1 (1.59 g ; 4.97 mmol)溶解於30 ml EtOH中並用3 ml濃HCl處理。將其在100°C下攪拌2小時。使反應混合物冷卻，用水稀釋，且然後用飽和NaHCO₃溶液將pH調節至8。用EtOAc萃取水相，將有機層經MgSO₄乾燥並蒸發至乾燥。

產率：71% (945 mg ; 3.51 mmol)

HPLC-MS : (M-H)⁻ = 221/223/225 ; t_{Ret} = 1.32 min ; 方法FECB5

6-溴-8-氯-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶J-1



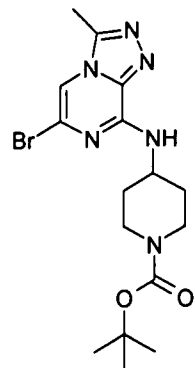
將5-溴-3-氯-2-肼基吡啶H-1 (945 mg ; 3.51 mmol)溶解於12 ml原乙酸三甲酯中，並加熱至130°C且保持1小時。用水稀釋溶液並用EtOAc萃取。然後，用急驟層析純化有機相：cHex/EtOAc = 70% / 30%至55% / 45%，在10管柱體積內。

產率：71% (824 mg ; 3.33 mmol)

HPLC-MS : (M+H)⁺ = 247/249/251 ; t_{Ret} = 1.23 min ; 方法FECB5

中間體K-1之製備

4-({6-溴-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基}胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



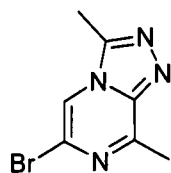
將6-溴-8-羧-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶**J-1** (3.24 g ; 13.1 mmol)、4-胺基-1-boc-六氫吡啶(5.24 g ; 26.2 mmol)及hünig鹼(2.44 ml ; 14.4 mmol)溶解於30 ml THF中，並在25°C下攪拌16小時。用水稀釋反應混合物並用EtOAc萃取。分離有機層，並經MgSO₄乾燥，並蒸發至乾燥。

產率：98% (6.60 g ; 12.8 mmol)

HPLC-MS : (M+H)⁺ = 411/413 ; t_{Ret} = 0.88 min ; 方法VAB

中間體**K-3**之製備

6-溴-3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶**K-3**



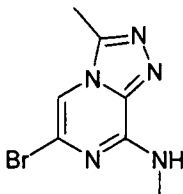
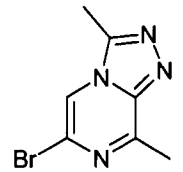
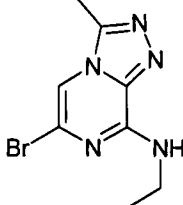
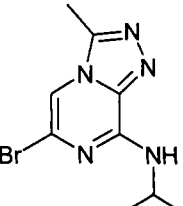
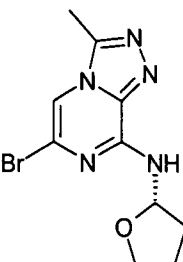
將碳酸鈉(7.25 g ; 22.3 mmol)懸浮於5 ml NMP中。向此懸浮液中添加丙二酸二-第三丁基酯(4.80 g ; 22.3 mmol)並將所得混合物在25°C下攪拌30 min。最後，添加6-溴-8-羧-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶**J-1** (1.00 g ; 4.04 mmol)，並將反應混合物在25°C下攪拌18 h。用1 N HCl水溶液處理反應混合物直至pH值低於5，且然後用DCM萃取。分離有機層，並經MgSO₄乾燥，並蒸發至乾燥。

使用反相層析(方法prep. HPLC2)純化粗製中間體。將中間體溶解於5 ml DCM及5 ml TFA中，並在40°C下攪拌16 h。蒸發反應混合物，並使用反相層析(方法prep. HPLC2)純化粗製產物。

產率：15% (138 mg ; 0.61 mmol)

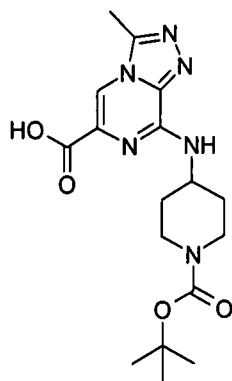
HPLC-MS : (M+H)⁺ = 227/229 ; t_{Ret} = 0.47 min ; 方法VAB

根據K-1及K-3之程序，合成中間體K-2。

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
K-2		M+H=242/244 ; t _{Ret.} = 0.59	VAB
K-3		M+H=227/229 ; t _{Ret.} = 0.47	VAB
K-4		M+H=256/258 ; t _{Ret.} = 0.64	VAB
K-5		M+H=270/272 ; t _{Ret.} = 0.69	VAB
K-6		M+H=298/300 ;	VAB

中間體M-1之製備

8-({1-[(第三丁氧基)羰基]六氫吡啶-4-基}胺基)-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酸M-1



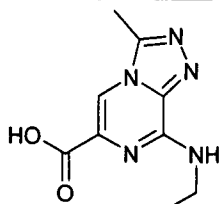
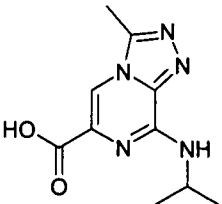
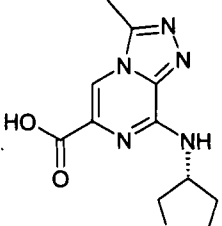
將 4-({6-溴-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-8-基}胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯K-1 (1.85 g ; 3.59 mmol)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈣(II)二氯甲烷加成物(310 mg, 0.38 mmol)及三乙胺(910 mg ; 8.99 mmol)溶解於10 ml 甲醇及10 ml NMP中。將反應混合物在70°C 及2巴CO壓力下攪拌3 h。用水稀釋反應混合物，並用EtOAc萃取。分離有機層，並經MgSO₄乾燥，並蒸發至乾燥。使用方法prep. HPLC1純化粗製產物。將此中間體溶解於20 ml THF中並用10 ml 1 N LiOH水溶液處理。在1 h後，用水稀釋反應混合物並用DCM萃取。分離有機層，並經MgSO₄乾燥，並蒸發至乾燥。

產率：72 % (976 mg ; 2.59 mmol)

HPLC-MS : (M-H)⁻ = 375 ; t_{Ret} = 0.88 min ; 方法FECB5

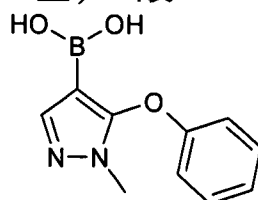
根據M-1之程序，合成中間體M-2及M-3。

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方 法
M-2		M+H=208 ; t _{Ret.} = 0.0	VAB
M-3		M+H=193 ; t _{Ret.} = 0.0	VAB

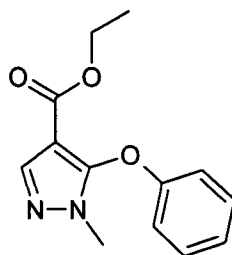
編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
M-4		M+H=222 ; t _{Ret.} = 0.0	VAB
M-5		M+H=236 ; t _{Ret.} = 0.0	VAB
M-6		M+H=264 ; t _{Ret.} = 0.0	VAB

中間體L-1之製備

(1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-基)硼酸



1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯



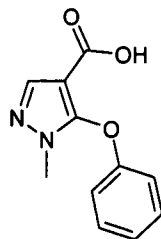
將苯酚(30.3 g ; 322 mmol)溶解於DMA中，並逐滴添加K₂CO₃(88.9 g ; 643 mmol)。將其攪拌10分鐘，然後，將5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯(50.0 g ; 215 mmol)滴加至反應混合物中，並加熱至140°C且保持16小時。添加10%檸檬酸溶液並用DCM萃取。用碳酸氫

鈉及鹽水洗滌有機層，然後乾燥，並藉助管柱層析純化。

產率：43% (22.5 g ; 91.37 mmol)

HPLC-MS : $(M+H)^+ = 247$; $t_{Ret} = 3.50$ min ; 方法LCMS FA-8

1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-甲酸

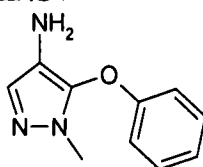


將1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯(22.6 g ; 91.4 mmol)溶解於THF/MeOH (1/1)中，並添加LiOH水溶液(7.67 g ; 183 mmol)。在環境溫度下16小時後，用EtOAc洗滌反應混合物。用1 N HCl酸化水層並用EtOAc萃取。乾燥有機層並蒸發。

產率：80% (16.0 g ; 73.3 mmol)

HPLC-MS : $(M+H)^+ = 219$; $t_{Ret} = 2.88$ min ; 方法LCMS FA-8

1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-基胺

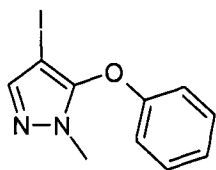


在氬下向1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-甲酸(16.0 g ; 73.3 mmol)、t-BuOH (51.2 g ; 691 mmol)於1,4-二噁烷中之攪拌混合物中添加DIPEA (37.4 g ; 290 mmol)及二苯基磷醯基疊氮化物(41.6 g ; 151 mmol)。在環境溫度下10分鐘後，將其加熱至110°C並攪拌3小時。蒸發溶劑，並藉由管柱層析純化粗製物質。將此化合物溶解於DCM中，並用4 M於1,4-二噁烷中之HCl處理。將其於環境溫度下攪拌2天。蒸發溶劑並將殘餘物溶解於水中並用EtOAc洗滌。用NaHCO₃水溶液鹼化水層並用EtOAc萃取。乾燥有機層並濃縮至乾燥。

產率：32% (16.0 g ; 73.3 mmol)

HPLC-MS : $(M+H)^+ = 190$; $t_{Ret} = 2.32$ min ; 方法LCMS FA-8

4-碘-1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑

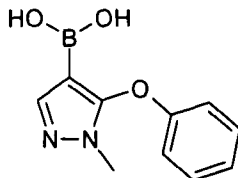


將1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-基胺(4.50 g ; 23.8 mmol)溶解於H₂SO₄中並冷卻至0°C。將NaNO₂ (1.64 g ; 23.8 mmol)溶解於水中，並添加至反應混合物中。將其在0°C下攪拌1小時，然後添加KI (15.8 g ; 95.1 mmol)，同時劇烈攪拌並在30分鐘內升溫至環境溫度。用水將其處理並用飽和NaHCO₃溶液中中和。用DCM萃取水層，乾燥並藉由管柱層析純化。

產率 : 38% (2.70 g ; 8.99 mmol)

HPLC-MS : $(M+H)^+ = 301$; $t_{Ret} = 3.74$ min ; 方法LCMS FA-8

(1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-基)硼酸



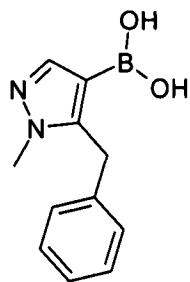
將4-碘-1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑 (862 mg ; 2.75 mmol)溶解於15 ml特乾THF中並冷卻至-78°C。然後添加n-BuLi (1.80 ml ; 2.88 mmol ; 1.6 mol/l，於己烷中)及硼酸三異丙基酯(982.28 mg ; 5.22 mmol)。將其攪拌1小時。用1 ml水淬滅反應混合物，並藉助反相層析在鹼性條件下純化。

產率 : 67% (400 mg ; 1.84 mmol)

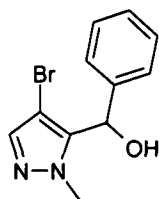
HPLC-MS : $(M+H)^+ = 219$; $t_{Ret} = 1.34$ min ; 方法FECB5

中間體L-2之製備

(5-苄基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸



(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苄基-甲醇

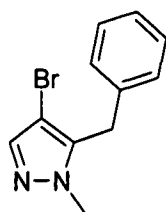


將4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基-甲醇(1.00 g ; 5.29 mmol)溶解於5.0 ml 無水THF中並冷卻至-78°C。添加2 mol/l (6.61 ml ; 13.2 mmol)氯化苯鎂，並將反應混合物攪拌1小時。將其升溫至0°C，並用水小心淬滅，然後用DCM萃取。彙集有機層，經MgSO₄乾燥，並藉由使用反相層析在鹼性條件下純化。

產率：82% (1.16 g ; 4.35 mmol)

HPLC-MS : (M+H)⁺ = 267 ; t_{Ret} = 1.59 min ; 方法FECBM3ESI

5-苄基-4-溴-1-甲基-1H-吡啶



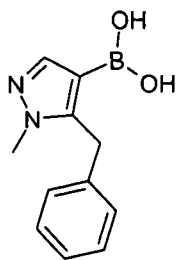
用3.0 ml TFA及三乙基矽烷(1.49 ml ; 9.36 mmol)處理(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苄基-甲醇(0.50 g ; 1.87 mmol)，並加熱至50°C且保持16小時。在酸性條件下經由反相層析純化產物。

產率：56% (0.26 g ; 1.06 mmol)

HPLC-MS : (M+H)⁺ = 251/253 ; t_{Ret} = 1.71 min ; 方法

FECBM3ESI

(5-苄基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)硼酸



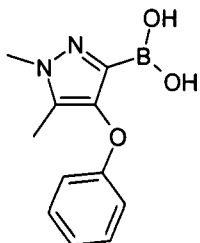
將5-苄基-4-溴-1-甲基-1H-吡唑(0.27 g ; 1.06 mmol)溶解於5.0 ml 無水THF中，並冷卻至-78℃。然後，添加硼酸三異丙基酯(0.46 ml ; 2.01 mmol)及n-BuLi (1.6 mol/l，於己烷中；0.69 ml ; 1.11 mmol)。將其攪拌1小時，此時形成期望產物。將其升溫至25℃並用水淬滅。借助反相層析藉由使用鹼性條件將其純化。

產率：39% (0.08 g ; 0.41 mmol)

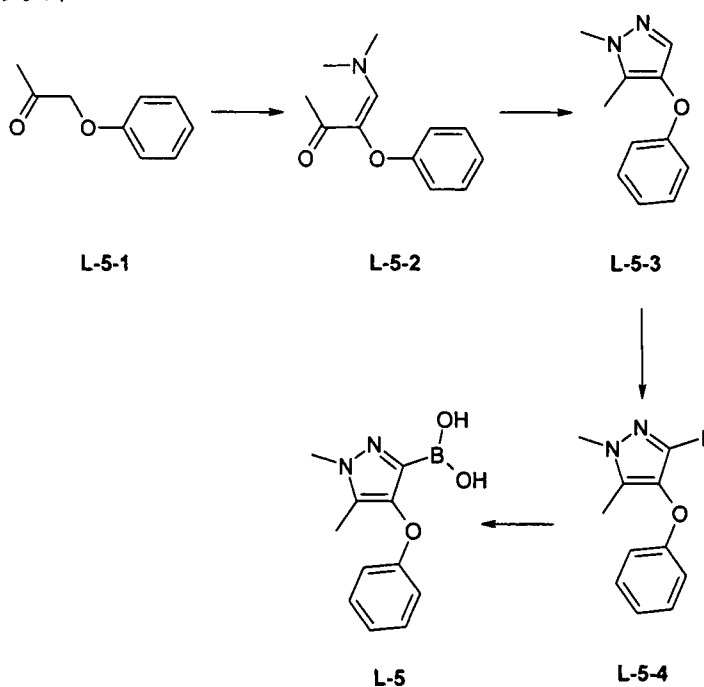
HPLC-MS : $(M+H)^+ = 217$; $t_{Ret} = 1.41$ min ; 方法FECBM3ESI

中間體L-5之製備

(5-苄基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸 - L-5



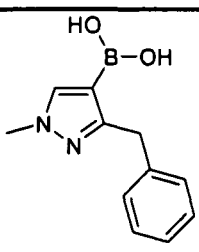
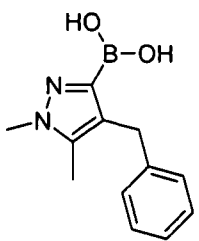
反應方案：



根據闡述於Bioorganic & Med. Chem. Letters 18(2) 509-512 2008中之程序合成間體L-5-4。對於硼酸L-5之合成，使用針對L-1及L-2所闡述之程序。

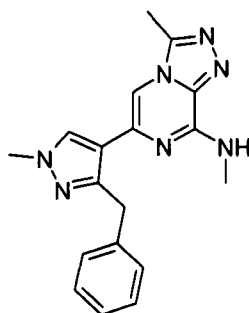
HPLC-MS : $(M+H)^+ = 233$; $t_{Ret} = 0.73$ min ; 方法VAB

根據L-1及L-2之程序，合成中間體L-3及L-4。

編號	結構	MS $(M+H)^+$; t_{Ret} HPLC [min]	HPLC-方法
L-3		$M+H=217$; $t_{Ret}=0.60$	VAB
L-4		$M+H=231$; $t_{Ret}=0.76$	VAB

製備式I之化合物之一般方法

6-(3-苄基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N,3-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-胺I-1



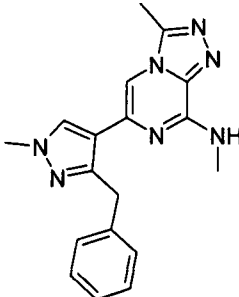
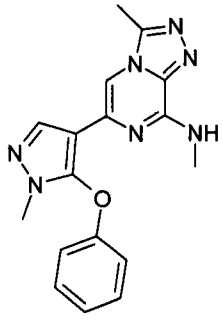
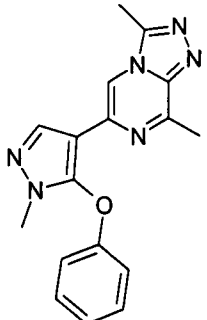
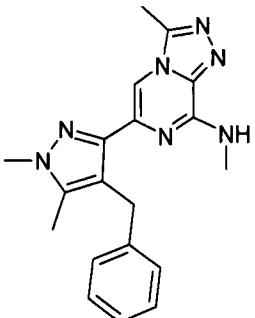
利用 THF/NMP = 2/1 (0.3 ml) 懸浮中間體 G-2 (32 mg ; 0.13 mmol)、硼酸 L-3 (30 mg ; 0.13 mmol)、70% Cs₂CO₃ 水溶液 (0.05 ml ; 0.25 mmol) 及 Pd[P(t-Bu)₃]₂ (5 mg ; 0.01 mmol)，並用氫沖洗。將其

90°C 下攪拌1小時。藉由在酸性條件下使用反相層析(方法：prep. HPLC2)來純化粗製反應混合物。

產率：33 % (0.02 g ; 0.04 mmol)

HPLC-MS : $(M+H)^+ = 417$; $t_{Ret} = 1.05$ min ; 方法LCMSBAS1

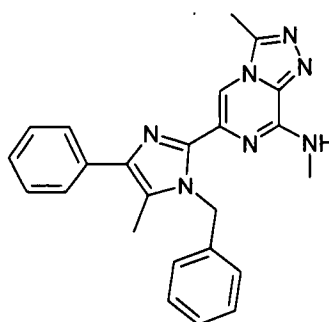
根據I-1，合成以下實例。

編號	結構	MS $(M+H)^+$; t_{Ret} . HPLC [min]	HPLC-方法
I-1		$M+H= 333$; $t_{Ret}.= 1.06$	LCMSBAS1
I-2		$M+H= 335$; $t_{Ret}.= 1.07$	LCMSBAS1
I-3		$M+H= 321$; $t_{Ret}.= 1.09$	LCMSBAS1
I-4		$M+H= 347$; $t_{Ret}.= 1.11$	LCMSBAS1

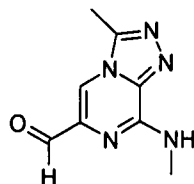
編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
I-5		M+H= 349 ; t _{Ret.} = 1.12	LCMSBAS1

製備式II之化合物之一般方法

6-(1-苄基-5-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-N,3-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-8-胺II-1



3-甲基-8-(甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-6-甲醛



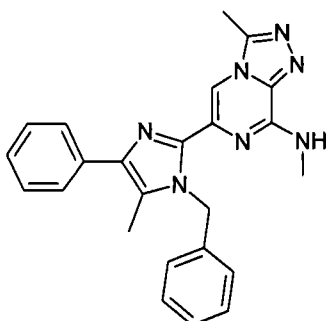
將3-甲基-8-(甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-6-甲酸M-2 (300 mg ; 1.45 mmol)溶解於中2 ml THF中，並用1 M硼烷-THF複合物(4 ml ; 4.00 mmol)處理。將反應混合物在50°C下攪拌16 h。然後，將反應混合物冷卻至0°C，並添加1 N HCl水溶液直至pH值小於7。

用DCM將其稀釋，分離有機層並經MgSO₄乾燥。藉由使用反相層析(方法：prep. HPLC1)純化粗製產物。將此中間體懸浮於20 ml氯仿中，並用二氧化錳(350 mg ; 4.07 mmol)處理。將反應混合物在50°C下攪拌4天。然後，過濾出固體物質，並蒸發溶劑。

產率：16% (44 mg ; 0.23 mmol)

HPLC-MS : $(M+H)^+ = 192$; $t_{Ret} = 0.52$ min ; 方法FECB5

6-(1-苄基-5-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-N,3-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-8-胺 II-1



將3-甲基-8-甲基氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-6-甲醛(34 mg ; 0.18 mmol)、苄基胺(20 μ l ; 0.18 mmol)及1-羥亞胺基-1-苯基-丙-2-酮(32 mg ; 0.18 mmol)溶解於0.6 ml乙酸中，在120°C下攪拌2 h。用水處理反應混合物並用DCM萃取。將有機層經MgSO₄乾燥並蒸發至乾燥。將粗製中間體溶解於20 ml THF中並用Ra-Ni處理。將反應混合物在25°C及4巴氫氣氛下攪拌2天。過濾出固體物質，並使用反相層析(方法：prep. HPLC1)純化粗製產物。

產率：33% (25 mg ; 0.06 mmol)

HPLC-MS : $(M+H)^+ = 410$; $t_{Ret} = 1.17$ min ; 方法LCMSBAS1

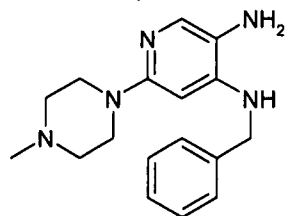
根據II-1，合成以下實例。

編號	結構	MS $(M+H)^+$;	
		t_{Ret} . HPLC [min]	HPLC-方法
II-1		M+H= 410 ; t_{Ret} . = 1.17	LCMSBAS1

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ;	
		t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
II-2		M+H= 348 ; t _{Ret.} = 1.09	LCMSBAS1
II-3		M+H= 333 ; t _{Ret.} = 1.11	LCMSBAS1

中間體 Q-6 之製備

N-4-苄基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3,4-二胺 Q-6



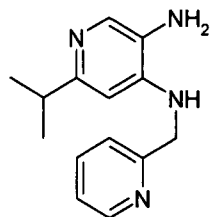
將2,4-二氯-5-硝基-吡啶(250 mg ; 1.29 mmol)、苄基胺(153 μ l ; 1.42 mmol)及DIPEA (314 μ l ; 1.94 mmol)懸浮於1 ml NMP中，並在25 $^{\circ}$ C攪拌1 h。向此懸浮液中添加1-甲基六氫吡啶(159 μ l ; 1.43 mmol)，並將所得混合物在50 $^{\circ}$ C攪拌16 h。使用反相層析(prepar. HPLC)純化粗製中間體。將此中間體溶解於30 ml THF中，並添加碳載鈹。將反應混合物在25 $^{\circ}$ C及4巴氬壓力下攪拌3 h。過濾出固體物質並蒸發溶劑。

產率：48% (184 mg ; 0.62 mmol)

HPLC-MS : (M+H)⁺ = 298 ; t_{Ret} = 0.68 min ; 方法VAB

中間體 Q-29 之製備

6-(丙-2-基)-4-N-(吡啶-2-基甲基)吡啶-3,4-二胺



將2,4-二氨基-5-硝基-吡啶(500 mg ; 2.46 mmol)、吡啶-2-基-甲基胺(260 μ l ; 2.49 mmol)及三乙胺(400 μ l ; 2.82 mmol)懸浮於1 ml NMP中，並在25 $^{\circ}$ C攪拌1 h。用水稀釋反應混合物，並過濾出沈澱物，用水及甲醇洗並乾燥。

產率：87% (566 mg ; 2.14 mmol)

用1,2二甲氧基乙烷/水= 3/1 (10 ml)懸浮此中間體(125 mg, 0.47 mmol)、2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉(200 μ l ; 1.06 mmol)、Cs₂CO₃ (300 mg ; 0.90 mmol)及Pd DPPF (30 mg ; 0.04 mmol)，並用氬沖洗。其在95 $^{\circ}$ C攪拌1小時。在鹼性條件下使用反相層析(方法：prep. HPLC1)純化粗製反應混合物。

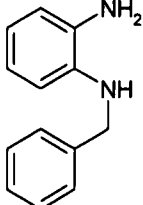
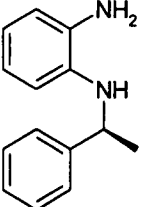
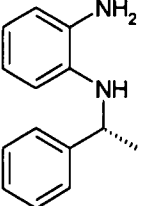
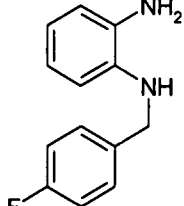
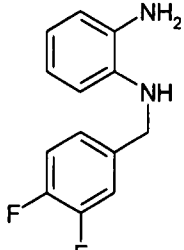
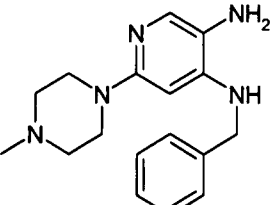
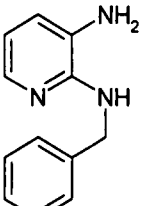
產率：43% (55 mg ; 0.20 mmol)

將此中間體(40 mg, 0.15 mmol)溶解於10 ml甲醇中，並添加碳載鈣。將反應混合物在25 $^{\circ}$ C及4巴氬壓力下攪拌3 h。過濾出固體物質並蒸發溶劑。

產率：95 % (35 mg ; 0.14 mmol)

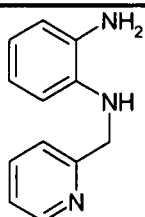
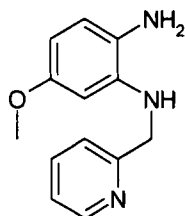
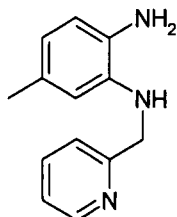
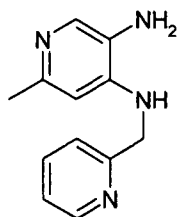
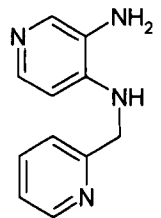
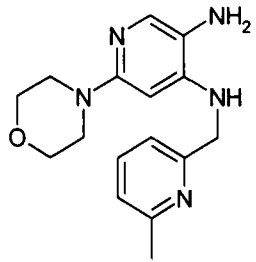
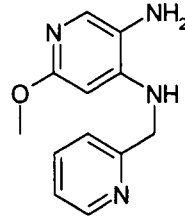
HPLC-MS : (M+H)⁺ = 242 ; t_{Ret} = 0.68 min ; 方法 VAB

根據Q-6及Q-29之程序，合成中間體Q-1 - Q-39。

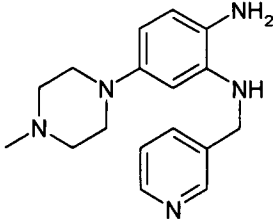
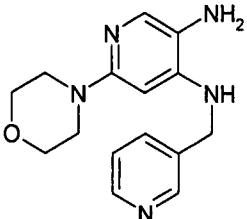
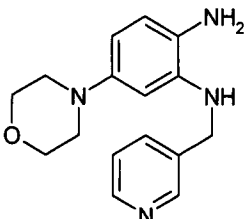
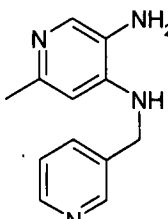
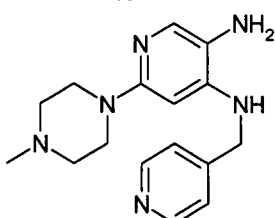
編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
Q-1		自市面購得	
Q-2		M+H=213 ; t _{Ret.} = 1.96	FECB5
Q-3		M+H=213 ; t _{Ret.} = 1.96	FECB5
Q-4		M+H=217 ; t _{Ret.} = 0.87	VAB
Q-5		M+H=235 ; t _{Ret.} = 0.89	VAB
Q-6		M+H=298 ; t _{Ret.} = 0.68	VAB
Q-7		M+H=200 ; t _{Ret.} = 0.69	VAB

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
Q-8		M+H=299 ; t _{Ret.} = 0.71	VAB
Q-9		M+H=284 ; t _{Ret.} = 0.76	VAB
Q-10		M+H=297 ; t _{Ret.} = 1.54	FECB5
Q-11		M+H=309 ; t _{Ret.} = 1.63	FECB5
Q-12		M+H=313 ; t _{Ret.} = 0.80	VAB
Q-13		M+H=299 ; t _{Ret.} = 1.30	FECB5
Q-14		M+H=286 ; t _{Ret.} = 0.56	VAB

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
Q-15		M+H=285 ; t _{Ret.} = 0.78	VAB
Q-16		M+H=284 ; t _{Ret.} = 0.72	VAB
Q-17		M+H=304 ; t _{Ret.} = 0.63	VAB
Q-18		M+H=300 ; t _{Ret.} = 0.66	VAB
Q-19		M+H=300 ; t _{Ret.} = 0.66	VAB
Q-20		M+H=244 ; t _{Ret.} = 0.59	VAB
Q-21		M+H=243 ; t _{Ret.} = 0.77	VAB

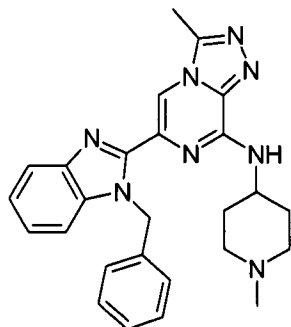
編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
Q-22		M+H=200 ; t _{Ret.} = 0.70	VAB
Q-23		M+H=230 ; t _{Ret.} = 1.44	FECB5
Q-24		M+H=214 ; t _{Ret.} = 0.76	VAB
Q-25		M+H=215 ; t _{Ret.} = 0.20	VAB
Q-26		M+H=201 ; t _{Ret.} = 0.52	VAB
Q-27		M+H=300 ; t _{Ret.} = 0.63	VAB
Q-28		M+H=231 ; t _{Ret.} = 0.62	VAB

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
Q-29		M+H=243 ; t _{Ret.} = 0.68	VAB
Q-30		M+H=314 ; t _{Ret.} = 1.40	FECB5
Q-31		M+H=257 ; t _{Ret.} = 0.72	VAB
Q-32		M+H=285 ; t _{Ret.} = 0.54	VAB
Q-33		M+H=284 ; t _{Ret.} = 0.73	VAB
Q-34		M+H=298 ; t _{Ret.} = 0.76	VAB
Q-35		M+H=256 ; t _{Ret.} = 0.89	VAB
Q-36		M+H=299 ; t _{Ret.} = 1.26	FECB5

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
Q-37		M+H=298 ; t _{Ret.} = 0.57	VAB
Q-36		M+H=286 ; t _{Ret.} = 0.54	VAB
Q-37		M+H=285 ; t _{Ret.} = 0.59	VAB
Q-38		M+H=215 ; t _{Ret.} = 1.24	FECB5
Q-39		M+H=299 ; t _{Ret.} = 0.55	VAB

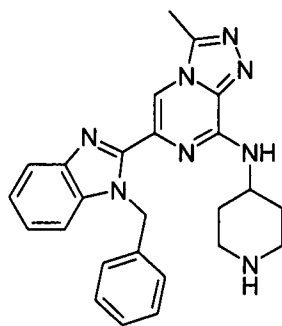
製備式III之化合物之一般方法

N-[6-(1-苄基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡
啶-8-基]-1-甲基六氫吡啶-4-胺III-1



N-[6-(1-苄基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

吡啶-4-基]-8-基]六氢吡啶-4-胺

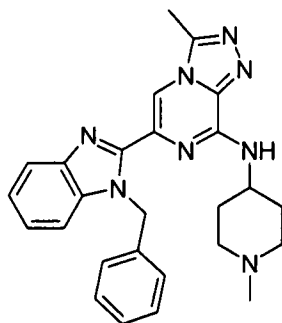


將8-({1-[(第三丁氧基)羰基]六氢吡啶-4-基}胺基)-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酸**M-1** (238 mg ; 0.63 mmol)、Hünig鹼(306 μ l ; 1.89 mmol)及HATU (264 mg ; 0.69 mmol)溶解於2 ml DMF中。將反應混合物攪拌10 min，然後，添加N-苄基-1,2-二胺基苯**Q-1** (138 mg ; 0.69 mmol)，並將所得混合物在25°C下再攪拌1 h。用水及DCM稀釋反應混合物。分離有機層，並經MgSO₄乾燥，並蒸發溶劑。將粗製中間體溶解於4 ml乙酸中，並在100°C下攪拌3 h。然後，用NaHCO₃水溶液中中和反應混合物且用DCM萃取。將粗製中間體溶解於10 ml DCM及10 ml TFA中，並在25°C下攪拌1 h。然後，用NaHCO₃水溶液中中和反應混合物且用DCM萃取。分離有機層，並經MgSO₄乾燥，並蒸發溶劑。使用反相層析(方法：prep. HPLC1)純化粗製產物。

產率：33% (93 mg ; 0.21 mmol)

HPLC-MS : (M+H)⁺ = 439 ; t_{Ret} = 0.77 min ; 方法VAB

N-[6-(1-苄基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基]-1-甲基六氢吡啶-4-胺



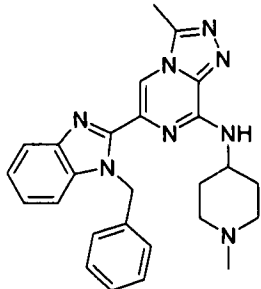
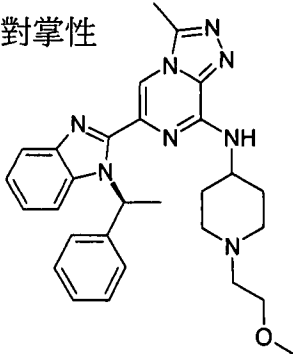
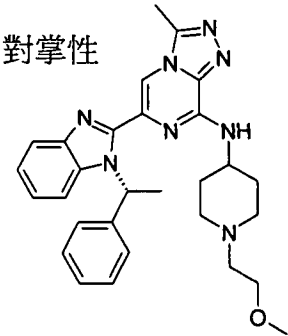
將N-[6-(1-苄基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-

a) 吡啶-8-基]六氫吡啶-4-胺(93 mg ; 0.21 mmol)溶解於300 μ l THF中，用DIPEA (62 μ l ; 0.29 mmol)及甲醛(62 μ l ; 0.83 mmol)處理。向此反應混合物中添加STAB (62 mg ; 0.29 mmol)，並將反應混合物攪拌2小時。藉由反相層析(方法：prep. HPLC1)純化粗製反應混合物。

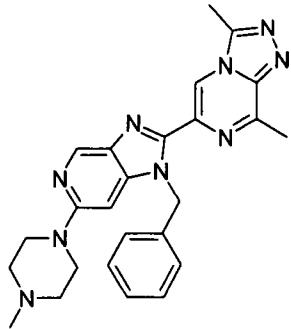
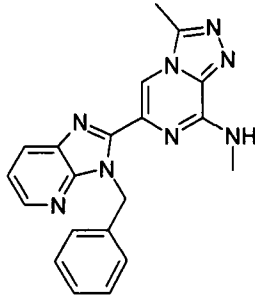
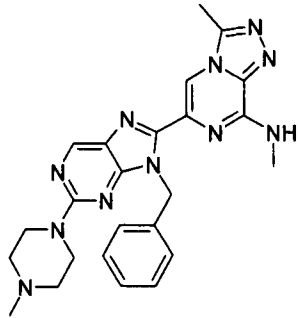
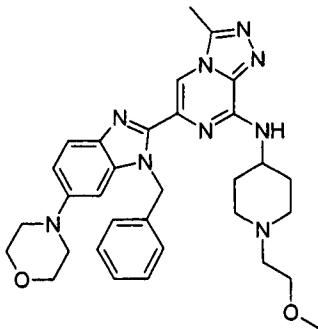
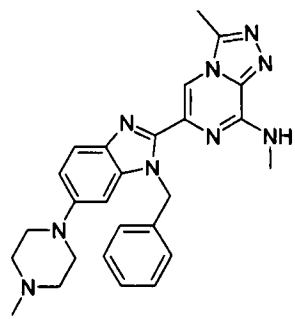
產率：60% (58 mg ; 0.13 mmol)

HPLC-MS : $(M+H)^+ = 453$; $t_{Ret} = 1.19$ min ; 方法LCMSBAS1

根據III -1，合成以下實例。

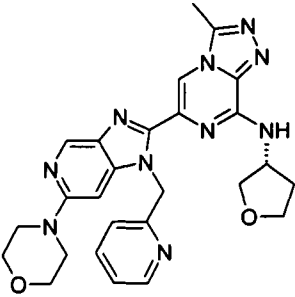
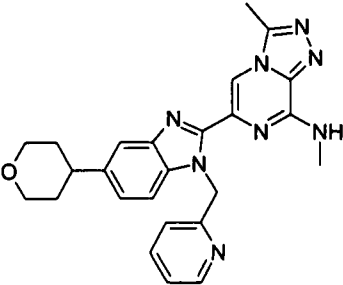
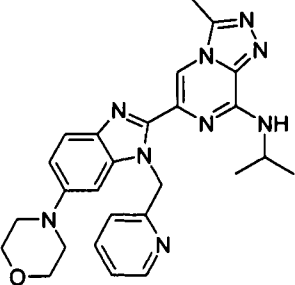
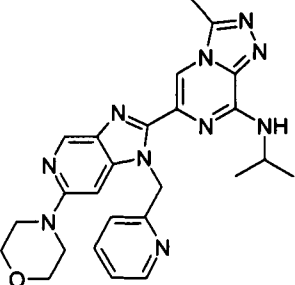
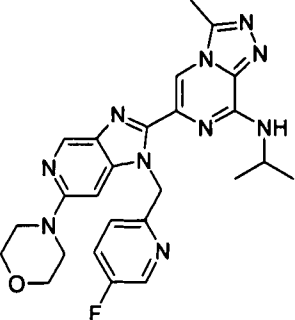
編號	結構	MS $(M+H)^+$; t_{Ret} HPLC [min]	HPLC-方法
III-1		$M+H = 453$; $t_{Ret} = 1.19$	LCMSBAS1
III-2	對掌性 	$M+H = 511$; $t_{Ret} = 1.23$	LCMSBAS1
III-3	對掌性 	$M+H = 511$; $t_{Ret} = 1.23$	LCMSBAS1

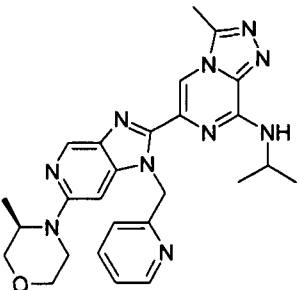
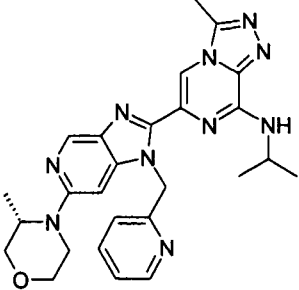
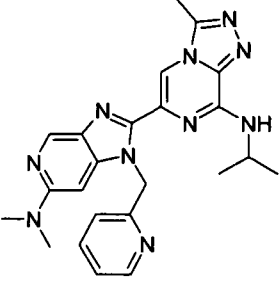
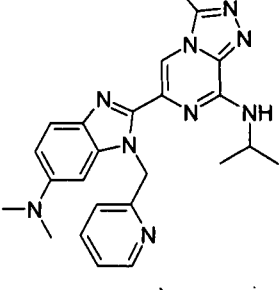
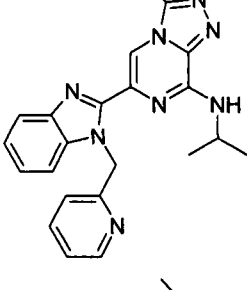
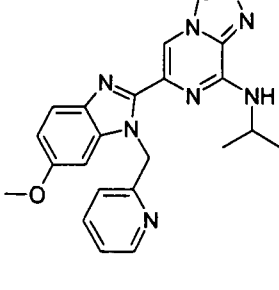
編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
III-4		M+H= 497 ; t _{Ret.} = 1.19	LCMSBAS1
III-5		M+H= 515 ; t _{Ret.} = 1.2	LCMSBAS1
III-6		M+H= 533 ; t _{Ret.} = 1.22	LCMSBAS1
III-7		M+H= 370 ; t _{Ret.} = 1.14	LCMSBAS1
III-8		M+H= 469 ; t _{Ret.} = 1.01	LCMSBAS1

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
III-9		M+H= 454 ; t _{Ret.} = 1.03	LCMSBAS1
III-10		M+H= 371 ; t _{Ret.} = 1.03	LCMSBAS1
III-11		M+H= 470 ; t _{Ret.} = 1.08	LCMSBAS1
III-12		M+H= 582 ; t _{Ret.} = 1.1	LCMSBAS1
III-13		M+H= 468 ; t _{Ret.} = 1.06	LCMSBAS1

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
III-14		M+H= 455 ; t _{Ret.} = 1.07	LCMSBAS1
III-15		M+H= 607 ; t _{Ret.} = 1.04	LCMSBAS1
III-16		M+H= 480 ; t _{Ret.} = 1.01	LCMSBAS1
III-17		M+H= 483 ; t _{Ret.} = 0.77	VAB
III-18		M+H= 497 ; t _{Ret.} = 0.82	VAB

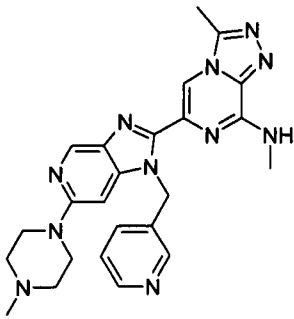
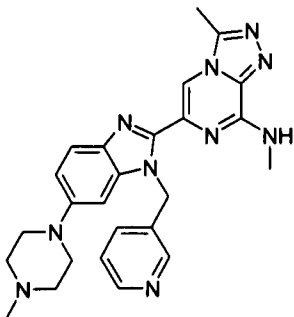
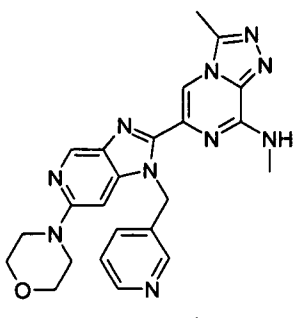
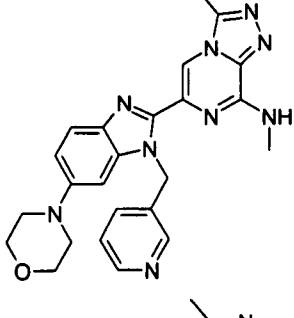
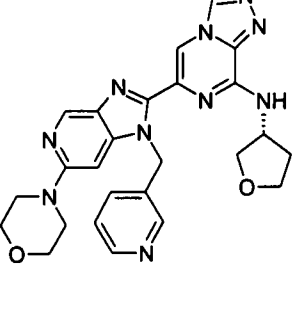
編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
III-19		M+H= 512 ; t _{Ret.} = 1.23	LCMSBAS1
III-20		M+H= 470 ; t _{Ret.} = 0.84	LCMSBAS1
III-21		M+H= 469 ; t _{Ret.} = 0.88	LCMSBAS1
III-22		M+H= 457 ; t _{Ret.} = 0.84	LCMSBAS1
III-23		M+H= 456 ; t _{Ret.} = 0.88	LCMSBAS1

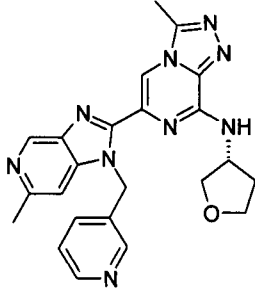
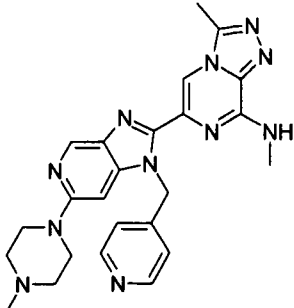
編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
III-24		M+H= 513 ; t _{Ret.} = 0.86	LCMSBAS1
III-25		M+H= 455 ; t _{Ret.} = 0.99	LCMSBAS1
III-26		M+H= 484 ; t _{Ret.} = 0.99	LCMSBAS1
III-27		M+H= 485 ; t _{Ret.} = 0.95	LCMSBAS1
III-28		M+H= 503 ; t _{Ret.} = 1.02	LCMSBAS1

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
III-29		M+H= 499 ; t _{Ret.} = 1.01	LCMSBAS1
III-30		M+H= 499 ; t _{Ret.} = 1.01	LCMSBAS1
III-31		M+H= 443 ; t _{Ret.} = 1.02	LCMSBAS1
III-32		M+H= 442 ; t _{Ret.} = 1.10	LCMSBAS1
III-33		M+H= 399 ; t _{Ret.} = 1.06	LCMSBAS1
III-34		M+H= 429 ; t _{Ret.} = 1.06	LCMSBAS1

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
III-35		M+H= 413 ; t _{Ret.} = 1.13	LCMSBAS1
III-36		M+H= 414 ; t _{Ret.} = 0.92	LCMSBAS1
III-37		M+H= 400 ; t _{Ret.} = 0.87	LCMSBAS1
III-38		M+H= 499 ; t _{Ret.} = 1.02	LCMSBAS1
III-39		M+H= 430 ; t _{Ret.} = 0.99	LCMSBAS1
III-40		M+H= 442 ; t _{Ret.} = 1.08	LCMSBAS1

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
III-41		M+H= 513 ; t _{Ret.} = 1.09	LCMSBAS1
III-42		M+H= 456 ; t _{Ret.} = 1.17	LCMSBAS1
III-43		M+H= 484 ; t _{Ret.} = 0.97	LCMSBAS1
III-44		M+H= 483 ; t _{Ret.} = 1.10	LCMSBAS1
III-45		M+H= 497 ; t _{Ret.} = 1.16	LCMSBAS1
III-46		M+H= 455 ; t _{Ret.} = 1.35	LCMSBAS1

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
III-47		M+H= 470 ; t _{Ret.} = 0.81	LCMSBAS1
III-48		M+H= 469 ; t _{Ret.} = 0.85	LCMSBAS1
III-49		M+H= 457 ; t _{Ret.} = 0.81	LCMSBAS1
III-50		M+H= 456 ; t _{Ret.} = 0.86	LCMSBAS1
III-51		M+H= 513 ; t _{Ret.} = 0.82	LCMSBAS1

編號	結構	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
III-52		M+H= 442 ; t _{Ret.} = 0.77	LCMSBAS1
III-53		M+H= 470 ; t _{Ret.} = 0.81	LCMSBAS1

生物學方法

BRD4-H4四乙醯化肽抑制AlphaScreen

此分析用來確定該等化合物是否抑制BRD4之第一(BRD4-BD1)或第二(BRD4-BD2)溴結構域與四乙醯化組蛋白H4肽間之相互作用。

在白色OptiPlate-384 (PerkinElmer)中將化合物自DMSO中之10 mM原液(100 μM起始濃度)以1:5連續稀釋在分析緩衝液中稀釋。在分析緩衝液(50 mM HEPES pH=7.4 ; 25 mM NaCl ; 0.05%吐溫20 (Tween 20) ; 0.1%牛血清白蛋白(BSA) ; 10 mM二硫蘇糖醇(DTT))中製備由15 nM GST-BRD4-BD1蛋白質(aa 44-168)或150nM GST-BRD4-BD2 (aa 333-460)及15 nM生物素化乙醯基-組蛋白H4 (Lys5, 8, 12, 16)肽組成之混合物。將6 μl混合物添加至化合物稀釋液中。隨後，添加來自PerkinElmer之6 μl預混合AlphaLISA麩胱甘肽受體珠粒及AlphaScreen 鏈黴親和素(Streptavidin)供體珠粒(於分析緩衝液中，各自濃度為10 μg/ml)，並將試樣在RT下在黑暗中培育30 min (振搖300 rpm)。然

後，在 PerkinElmer Envision HTS 多標記閱讀器中使用來自 PerkinElmer 之 AlphaScreen 方案量測信號。

每一板皆含有陰性對照，其中除去生物素化乙醯基-組蛋白H4肽及 GST-BRD4-BD1 或 GST-BRD4-BD2 且經分析緩衝液替代。當使用軟體 GraphPad Prism 來計算時，輸入陰性對照值作為低基值。此外，吸移陽性對照(探針分子 JQ1+蛋白質/肽混合物)。使用 GraphPad Prism 3.03 軟體(或其更新)確定 IC₅₀ 值。

總結上文所例示本發明化合物之 IC₅₀ 之表

實例 編號	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]	實例 編號	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]	實例 編號	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]
I-1	61	III-1	7	III-28	1
I-2	41	III-2	41	III-29	9
I-3	41	III-3	49	III-30	9
I-4	18	III-4	8	III-31	13
I-5	8	III-5	9	III-32	7
II-1	4	III-6	9	III-33	20
II-2	15	III-7	22	III-34	45
II-3	31	III-8	9	III-35	15
		III-9	14	III-36	28
		III-10	18	III-37	14
		III-11	9	III-38	17
		III-12	7	III-39	126
		III-13	9	III-40	18
		III-14	10	III-41	74
		III-15	3	III-42	66
		III-16	5	III-43	34
		III-17	17	III-44	32
		III-18	26	III-45	69
		III-19	38	III-46	243

		III-20	13	III-47	12
		III-21	8	III-48	8
		III-22	3	III-49	4
		III-23	3	III-50	5
		III-24	20	III-51	13
		III-25	11	III-52	31
		III-26	5	III-53	12
		III-27	10		

基於本發明之通式(1)之化合物之生物性質，該等化合物、其互變異構物、外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、該等之混合物及所有上文所提及形式之鹽皆適於治療特徵在於病毒感染、發炎疾病及細胞增殖異常之疾病(例如癌症)。

例如，可用本發明化合物治療以下癌症(但不限於)：腦腫瘤，例如聽神經鞘瘤，星形細胞瘤例如毛細胞型星形細胞瘤、纖維型星形細胞瘤、原漿型星形細胞瘤、飼肥型星形細胞瘤、退行性星形細胞瘤及神經膠質母細胞瘤，腦淋巴瘤，腦轉移，腦垂體性腫瘤例如催乳素瘤、HGH (人類生長激素)產生之腫瘤及ACTH產生之腫瘤(促腎上腺皮質激素)，顱咽管瘤，神經管胚細胞瘤，腦脊髓膜瘤及寡樹突神經膠細胞瘤；神經腫瘤(贅瘤)，例如植物神經系統腫瘤例如交感神經神經母細胞瘤、神經節細胞瘤、副神經節瘤(嗜鉻細胞瘤(pheochromocytoma、chromaffinoma))及頸動脈球腫瘤，周邊神經系統腫瘤例如截斷處神經瘤、神經纖維瘤、神經鞘瘤(neurinoma) (神經鞘瘤(neurilemmoma)、許旺氏細胞瘤(Schwannoma))及惡性許旺氏細胞瘤，以及中樞神經系統腫瘤例如腦髓及骨髓腫瘤；腸癌例如直腸癌、結腸癌、結腸直腸癌、肛門癌、大腸癌、小腸腫瘤及十二指腸腫瘤；眼瞼腫瘤例如基底細胞癌或基礎細胞癌；胰臟癌(pancreatic cancer或carcinoma of the pancreas)；膀胱癌(bladder cancer或bladder

carcinoma)；肺癌(枝氣管癌)例如小細胞枝氣管癌(燕麥細胞癌)及非小細胞枝氣管癌(NSCLC)例如扁平上皮癌、腺癌及大細胞枝氣管癌；乳癌例如乳腺癌，例如浸潤性腺管癌、膠體癌、侵襲性小葉癌、管狀癌、腺樣囊性癌及乳突癌；非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma) (NHL)例如伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、低度惡性非何傑金氏淋巴瘤(NHL)及蕈樣真菌病；子宮癌或子宮內膜癌或子宮體癌；CUP症候群(未知原發性癌症)；卵巢癌(ovarian cancer或ovarian carcinoma)例如黏液樣癌、子宮內膜癌或漿液性癌；膽囊癌；膽管癌例如克拉茲金氏腫瘤(Klatskin tumour)；睪丸癌例如精原細胞瘤及非精原細胞瘤；淋巴瘤(淋巴肉瘤)例如惡性淋巴瘤，何傑金氏病，非何傑金氏淋巴瘤(NHL)例如慢性淋巴性白血病，白血病性網狀內皮增值病、免疫細胞瘤、漿細胞瘤(多發性骨髓瘤(MM))、免疫母細胞瘤，伯基特氏淋巴瘤、T-區蕈樣真菌病、大細胞退形性淋巴胚細胞瘤及淋巴胚細胞瘤；喉癌，例如聲帶腫瘤、聲門上、聲門及聲門下喉腫瘤；骨癌，例如骨軟骨瘤、軟骨瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、骨瘤、骨樣骨瘤、骨胚細胞瘤、嗜酸性球性肉芽腫、巨細胞腫瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、網狀細胞肉瘤、漿細胞瘤、纖維性發育不良、青少年骨囊腫及動脈瘤性骨囊腫；頭頸腫瘤，例如唇、舌、口底、口腔、齒齦、上顎、唾液腺、咽、鼻腔、鼻竇、喉及中耳之腫瘤；肝癌，例如肝細胞癌(liver cell carcinoma或hepatocellular carcinoma (HCC))；白血病，例如急性白血病例如急性淋巴性/淋巴胚細胞性白血病(ALL)、急性骨髓樣白血病(AML)；慢性白血病，例如慢性淋巴性白血病(CLL)、慢性骨髓樣白血病(CML)；胃癌(stomach cancer或gastric carcinoma)，例如乳突狀、管狀及黏液腺癌、印戒細胞癌、腺樣鱗狀細胞癌、小細胞癌及未分化癌；黑素瘤，例如表淺擴散性黑素瘤、結節性黑素瘤、惡性雀斑

樣痣性黑素瘤及肢端雀斑樣痣性黑素瘤；腎癌，例如腎細胞癌或腎上腺樣瘤或格拉維茨氏腫瘤(Grawitz's tumour)；食道癌(oesophageal cancer或carcinoma of the oesophagus)；陰莖癌；前列腺癌；咽癌(throat cancer或carcinomas of the pharynx)，例如鼻咽癌、口咽癌及下嚥癌；視網膜胚細胞瘤例如陰道癌(vaginal cancer或vaginal carcinoma)；扁平上皮癌，腺癌，原位癌，惡性黑素瘤及肉瘤；甲狀腺癌，例如乳突狀、濾泡性及髓性甲狀腺癌，以及退形性癌；脊髓癌、皮膚之表皮樣癌及扁平上皮癌；胸腺瘤，尿道癌及外陰癌。

可用本發明化合物治療之較佳癌症係造血惡性病(包括(但不限於) AML、MM)以及實體瘤，包括(但不限於)肺癌、肝癌、結腸癌、腦癌、甲狀腺癌、胰臟癌、乳癌、卵巢癌及前列腺癌。

可使用新穎化合物來預防、短期或長期治療上文所提及疾病，該等新穎化合物亦視情況與以下組合：放射療法或其他「業內」化合物，例如細胞生長抑制或細胞毒性物質、細胞增殖抑制劑、抗血管生成物質、類固醇或抗體。

通式(I)之化合物可單獨使用，或與本發明之其他活性物質組合使用，視情況亦與其他藥理學活性物質組合。

可與本發明化合物組合投與之化學治療劑包括(但不限於)激素、激素類似物及抗激素(例如泰莫西芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、氟維司群(fulvestrant)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、氟他胺(flutamide)、尼魯他胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、胺魯米特(aminoglutethimide)、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、非那雄胺(finasteride)、乙酸布舍瑞林(buserelin acetate)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氟氧甾酮(flouxymesterone)、甲羥助孕酮(medroxyprogesterone)、奧曲肽(octreotide)、芳香酶抑制劑(例如阿那

曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、利阿唑(liarozole)、伏氮唑(vorozole)、依西美坦(exemestane)、阿他美坦(atamestane)、LHRH激動劑及拮抗劑(例如乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、魯珀若利得(luprolide))、生長因子之抑制劑(生長因子，例如「血小板衍生之生長因子」及「肝細胞生長因子」)，抑制劑係例如「生長因子」抗體、「生長因子受體」抗體及酪胺酸激酶抑制劑(例如西妥昔單抗(cetuximab)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)及曲妥珠單抗(trastuzumab)；抗代謝物(例如抗葉酸劑，例如甲胺蝶呤(methotrexate))、雷替曲塞(raltitrexed)、嘧啶類似物(例如5-氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabin)及吉西他濱(gemcitabin))、嘌呤及腺苷類似物(例如巯嘌呤、硫鳥嘌呤、克拉屈濱(cladribine)及噴妥司汀(pentostatin)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉濱(fludarabine))；抗腫瘤抗生素(例如蒽環黴素(anthracyclin)，例如多柔比星(doxorubicin)、佐柔比星(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)及伊達比星(idarubicin)、絲裂黴素C (mitomycin-C)、博萊黴素(bleomycin)、(dactinomycin)、普卡黴素(plicamycin)、鏈脲佐菌素(streptozocin))；鉑衍生物(例如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin))；烷基化劑(例如雌莫司汀(estramustin)、氮芥(meclorothamine)、威克瘤(melphalan)、瘤克寧(chlorambucil)、白消安(busulphan)、達卡巴嗪(dacarbazine)、環磷醯胺、依弗醯胺(ifosfamide)、替莫唑胺(temozolomide)、亞硝脲(nitrosourea) (例如卡莫司汀(carmustin)及洛莫司汀(lomustin)、噻替派(thiotepa))；抗有絲分裂劑(例如長春花生物鹼(Vinca alkaloid) (例如長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)及長春新鹼(vincristine))；及紅豆杉烷(taxane) (例如紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel))；拓撲異構酶(topoisomerase) 抑制劑(例如表鬼白毒素

(epipodophyllotoxin) (例如滅必治(etoposide)及凡畢複(etopophos))、替尼泊苷(teniposide)、安吡啶(amsacrin)、拓撲替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、米托蒽醌(mitoxantron))及各種化學治療劑(例如胺磷汀(amifostin)、阿那格雷(anagrelid)、氯膦酸(clodronat)、非格司汀(filgrastin)、干擾素 α 、菊白葉酸(leucovorin)、利妥昔單抗(rituximab)、甲基苄胍(procarbazine)、左美索(levamisole)、美安(mesna)、米托坦(mitotane)、帕米膦酸鹽(pamidronate)及卜吩姆(porfimer))。

其他可能組合配體係2-氯脫氧腺苷、2-氟脫氧胞苷、2-甲氧基雌二醇、2C4、3-阿勒欣(3-aletine)、131-I-TM-601、3CPA、7-乙基-10-羥基喜樹鹼、16-氮雜-埃博黴素B (16-aza-epothilone B)、A 105972、A 204197、阿地白介素(aldesleukin)、阿裏維A酸(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、阿伏西地(alvocidib)、胺萘非特(amonafide)、蔥吡唑(anthrapyrazole)、AG-2037、AP-5280、阿帕茲醌(apaziquone)、阿坡胺(apomine)、阿拉諾斯(aranose)、阿格拉賓(arglabin)、阿佐昔芬(arzoxifene)、阿他美坦、阿曲生坦(atrasentan)、奧瑞他汀PE (auristatin PE)、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244、ARRY-704/AZD-8330、AS-703026、氮雜胞苷、氮雜埃博黴素B、胺萘非特(azonafide)、BAY-43-9006、BBR-3464、BBR-3576、貝伐珠單抗(bevacizumab)、二檸檬酸比立考達(biricodar dicitrate)、BCX-1777)、博萊黴素(bleocin)、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BNP-1350、BNP-7787、BIBW 2992(阿法替尼(afatinib))、BIBF 1120 (VargatefTM)、博萊黴素酸、博萊黴素A、博萊黴素B、苔蘚蟲素1(bryostatin-1)、硼替佐米(bortezomib)、伯斯坦尼辛(brostallicin)、白消安、CA-4前藥、CA-4、CapCell、促鈣三醇(calcitriol)、卡奈替尼

(canertinib)、 茨佛胺 (canfosfamide)、 卡培他濱、 羧基酞鉬 (carboxyphthalatoplatin)、 CCI-779、 CEP-701、 CEP-751、 CBT-1 頭孢克肟 (CBT-1 cefixime)、 昔氟托尼 (ceflatonin)、 頭孢曲松 (ceftriaxone)、 塞來昔布 (celecoxib)、 西莫白介素 (celmoleukin)、 西馬多丁 (cemadotin)、 CH4987655/RO-4987655、 氯烯雌醚 (chlorotrianisene)、 西侖吉肽 (cilengitide)、 環孢素 (ciclosporin)、 CDA-II、 CDC-394、 CKD-602、 克羅拉濱 (clofarabin)、 秋水仙鹼 (colchicin)、 康布瑞汀 A4 (combretastatin A4)、 CHS-828、 CLL-Thera、 CMT-3 念珠藻素 52 (CMT-3 cryptophycin 52)、 CTP-37、 CP-461、 CV-247、 氟基嗎啉代多柔比星、 阿糖胞苷、 D 24851、 地西他濱 (decitabine)、 多柔比星 (doxorubicin)、 脫氧比星 (deoxyrubicin)、 噴司他丁 (deoxycoformycin)、 酯肽 (depsipeptide)、 脫氧埃博黴素 B、 地塞米松 (dexamethasone)、 右雷佐生 (dexrazoxanet)、 己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、 二氟替康 (diflomotecan)、 地多斯 (didox)、 (DMDC)、 多拉司他汀 10 (dolastatin 10)、 多拉噻唑 (doranidazole)、 E7010、 E-6201、 依達曲沙 (edatrexat)、 依度曲肽 (edotreotide)、 乙法昔羅 (efaproxiral)、 依氟鳥胺酸 (eflornithine)、 EKB-569、 EKB-509、 依沙蘆星 (elsamitrucin)、 埃博黴素 B、 依帕珠單抗 (epratuzumab)、 ER-86526、 埃羅替尼 (erlotinib)、 ET-18-OCH₃、 乙炔基胞苷、 乙炔基雌二醇、 依沙替康 (exatecan)、 甲磺酸依沙替康、 依西美坦、 依昔舒林 (exisulind)、 芬維 A 胺 (fenretinide)、 氟尿苷 (floxuridine)、 葉酸、 FOLFOX、 FOLFIRI、 福美坦 (formestane)、 加柔比星 (galarubicin)、 麥芽酚鎂 (gallium maltolate)、 吉非替尼 (gefinitib)、 吉妥珠單抗 (gemtuzumab)、 吉馬替康 (gimatecan)、 葡磷醯胺 (glufosfamide)、 GCS-100、 G17DT 免疫原、 GMK、 GPX-100、 GSK-5126766、 GSK-1120212、 GW2016、 格拉司瓊 (granisetron)、 六甲基三聚氰胺、 組

胺、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、透明質酸、羥基脲、己酸羥孕酮、伊班膦酸鹽(ibandronate)、替伊莫單抗(ibritumomab)、依達曲沙(idatrexate)、己二烯雌酚(idenestrol)、IDN-5109、IMC-1C11、依母諾(immunol)、因地蘇蘭(indisulam)、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、介白素-2、依那法尼(ionafarnib)、異丙鉑(iproplatin)、伊羅夫文(irofulven)、異同源軟海綿素B (isohomohalichondrin-B)、異黃酮(isoflavone)、異維A酸(isotretinoin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、JRX-2、JSF-154、J-107088、共軛雌激素、卡哈立德F (kahalid F)、酮康唑(ketoconazole)、KW-2170、洛鉑(lobaplatin)、來氟米特(leflunomide)、來格司亭(lenograstim)、亮丙瑞林(leuprolide、leuproelin)、來昔泐南鈆(lexidronam)、LGD-1550、利奈唑胺(linezolid)、鑷替沙林(lutetium texaphyrin)、洛美曲索(lometrexol)、洛索蔥醌(losoxantrone)、LU 223651、勒托替康(lurtotecan)、馬磷醯胺(mafosfamide)、馬立馬司他(marimastat)、氮芥(mechlorethamine)、甲睾固酮(methyltestosteron)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、MGV、米哌妥林(midostaurin)、米諾膦酸(minodronic acid)、絲裂黴素、米伏布林(mivobulin)、MK-2206、MLN518、莫特沙芬鈆(motexafin gadolinium)、MS-209、MS-275、MX6、奈立膦酸鹽(neridronate)、新伐司他(neovastat)、尼美舒利(nimesulide)、硝酸甘油(nitroglycerin)、諾拉曲塞(nolatrexed)、諾瑞林(norelin)、N-乙醯基半胱胺酸、06-苄基鳥嘌呤、奧美拉唑(omeprazole)、昂可非格(oncophage)、奧米鉑(ormiplatin)、奧他賽(ortataxel)、吡咯蔥醌(oxantrazole)、雌激素、帕土匹龍(patupilone)、培非司亭(pegfilgrastim)、PCK-3145、培非司亭、PBI-1402、PEG-紫杉醇、PEP-005、P-04、PKC412、P54、PI-88、培利替尼(pelitinib)、培美曲塞(pemetrexed)、盼曲斯(pentrix)、派立福辛(perifosine)、紫蘇子醇

(perillyl alcohol)、PG-TXL、PG2、PLX-4032/RO-5185426、PT-100、吡鉑(picoplatin)、新戊醯基氧基甲基丁酸酯、匹杉瓊(pixantrone)、苯氧二醇O (phenoxodiol O)、PKI166、普來曲塞(plevitrexed)、普卡黴素、聚烯瑞尼酸(polyprenic acid)、波弗黴素(porfiromycin)、潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、奎那麥得(quinamed)、奎奴普丁(quinupristin)、RAF-265、雷莫司瓊(ramosetron)、豹蛙酶(ranpirnase)、RDEA-119/BAY 869766、蝴蝶黴素(rebeccamycin analogue)、雷利米得(revimid)、RG-7167、根黴素(rhizoxin)、rhu-MAb、利塞膦酸鹽(risedronate)、利妥昔單抗、羅非昔布(rofecoxib)、Ro-31-7453、RO-5126766、RPR109881A、柔紅黴素苯脲(rubidazon)、盧比替康(rubitecan)、R-氟比洛芬(R-flurbiprofen)、S-9788、薩巴比星(sabarubicin)、SAHA、沙格司亭(sargramostim)、沙鉑(satraplatin)、SB 408075、SU5416、SU6668、SDX-101、司莫司汀(semustin)、西奧骨化醇(seocalcitol)、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SRL-172、索拉非尼(sorafenib)、螺鉑(spiroplatin)、角鯊胺(squalamine)、環庚烷異脛肼酸(suberanilohydroxamic acid)、舒尼替尼(sutent)、T 900607、T 138067、TAS-103、泰克地那林(tacedinaline)、他拉泊芬(talaporfin)、他利奎他(tariquitar)、泰素帝(taxotere)、他索普新(taxoprexin)、他紮羅汀(tazarotene)、替加氟(tegafur)、替莫唑胺(temozolamide)、替米利芬(tesmilifene)、睪固酮(testosterone)、丙酸睪固酮、替米利芬、四鉑(tetraplatin)、河豚毒素(tetrodotoxin)、替紮他濱(tezacitabine)、沙立度胺(thalidomide)、曬拉魯斯(theralux)、吡柔比星(therarubicin)、塞美他新(thymectacin)、噻唑呋林(tiazofurin)、替吡法尼(tipifarnib)、替拉紮明(tirapazamine)、托拉地新(tocladesine)、雷替曲塞(tomudex)、托瑞米芬(toremofin)、曲貝替定(trabectedin)、TransMID-107、反式維

A酸(transretinic acid)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維A酸(tretinoin)、三乙醯基尿苷、特立平(triapine)、三甲曲沙(trimetrexate)、TLK-286TXD 258、尤羅西丁(urocidin)、戊柔比星(valrubicin)、瓦他拉尼(vatalanib)、長春新鹼、長春氟寧(vinflunine)、維魯利秦(virulizin)、(WX-UK1)、維克替比(vectibix)、沃拉色替(Volasertib) (或其他保羅樣激酶(polo-like kinase)抑制劑)、希羅達(xeloda)、XELOX、XL-281、XL-518/R-7420、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZDI839、唑來膦酸(zoledronat)及唑喹達(zosuquidar)。

適宜製劑包括(例如)錠劑、膠囊、栓劑、溶液-特定而言(s.c.、i.v.、i.m.)注射用溶液及輸注劑、乳液或可分散粉末。醫藥活性化合物之含量佔整體組合物應在0.1 wt.-%至90 wt.-%、較佳地0.5 wt.-%至50 wt.-%範圍內，即其量應足以達成下文所指定之劑量範圍。若需要，所指定劑量可一天若干次給予。

可藉由將活性物質與已知賦形劑混合來獲得適宜錠劑，該等賦形劑係(例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、磷酸鈣或乳糖；崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉或明膠；潤滑劑，例如硬脂酸鎂或滑石粉，及/或延遲釋放試劑，例如羧甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素或聚乙酸乙烯酯。錠劑亦可包含若干層。

因此，可藉由用通常用於錠劑包覆之物質(例如可力酮(collidone)或蟲膠、阿拉伯樹膠(gum arabic)、滑石粉、二氧化鈦或糖)包覆以類似於錠劑之方式產生之核來製備包衣錠劑。為達成延時釋放或防止不相容性，核亦可由眾多層組成。類似地，錠劑包衣可由眾多層組成以達成延遲釋放，可使用用於錠劑之上文所提及賦形劑。

含有本發明活性物質或其組合之糖漿或劑可另外含有甜味劑，例如糖精、賽克拉美(cyclamate)、甘油或糖；及增味劑，例如矯

味劑，例如香草醛或柑橘提取物。其亦可含有懸浮液佐劑或增稠劑(例如羧甲基纖維素鈉)，濕潤劑(例如脂肪醇與環氧乙烷之縮合產物)或防腐劑(例如對羥基苯甲酸酯)。

注射及輸注用溶液係以常規方式來製備，例如添加等滲劑、防腐劑(例如對羥基苯甲酸酯)或穩定劑(例如乙二胺四乙酸之鹼金屬鹽)，視情況使用乳化劑及/或分散劑，同時若將水用作稀釋劑，則可視情況將(例如)有機溶劑用作溶劑化劑或溶解助劑，並將溶液轉移至注射小瓶或安瓿或輸注瓶中。

含有一或多種活性物質或活性物質組合之膠囊可藉由(例如)將活性物質與惰性載劑(例如乳糖或山梨醇)混合並將其包裝入明膠膠囊中來製備。

適宜栓劑可藉由(例如)將其與出於此目的提供之載劑(例如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物)混合來製備。

可使用之賦形劑包括(例如)水；醫藥上可接受之有機溶劑，例如石蠟(例如，石油餾份)、植物油(例如，花生油或芝麻油)、單-或多官能醇(例如，乙醇或甘油)；載劑，例如，天然礦物粉末(例如，高嶺土、黏土、滑石粉、白堊)、合成礦物粉末(例如，高度分散之矽酸及矽酸鹽)、糖(例如，蔗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化劑(例如，木質素、亞硫酸鹽廢液、甲基纖維素、澱粉及聚乙烯吡咯啉酮)及潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石粉、硬脂酸及月桂基硫酸鈉)。

該等製劑係以常規方法來投與，較佳地藉由經口或經皮途徑投與，最佳地藉由經口途徑投與。對於經口投與而言，錠劑除上文所提及之載劑外當然亦可含有諸如檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸二鈣等添加劑以及諸如澱粉(較佳地馬鈴薯澱粉)、明膠及諸如此類等各種添加劑。此外，對於製錠製程可同時使用諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉等潤滑劑。在水性懸浮液之情形下，除上文所提及賦形劑以外，亦

可將活性物質與各種增味劑或著色劑組合。

對於非經腸用途而言，可使用活性物質與適宜液體載劑之溶液。

然而，端視體重、投與途徑、個體對藥物之反應、該藥物調配物之性質及藥物投與時間或間隔而定，有時可能需要偏離指定量。因此，在一些情形下，使用低於上文給出之最低劑量可能已足矣，而在其他情形下可能不得不超出上限。當大量投與時，可適當地將其分成眾多較小劑量在一天中不同時間投與。

下列調配物實例說明本發明而非限制其範圍：

醫藥調配物之實例

A) <u>錠劑</u>	<u>每粒錠劑</u>
式(I)之活性物質	100 mg
乳糖	140 mg
玉米澱粉	240 mg
聚乙烯吡咯啉酮	15 mg
硬脂酸鎂	5 mg
	<hr/> <hr/>
	500 mg

將精細研磨之活性物質、乳糖及一些玉米澱粉混合在一起。篩分該混合物，然後用聚乙烯吡咯啉酮之水溶液將其潤濕，捏合，濕法製粒並乾燥。將顆粒、剩餘玉米澱粉及硬脂酸鎂篩分並混合在一起。壓製混合物以產生適宜形狀及大小之錠劑。

B) <u>錠劑</u>	<u>每粒錠劑</u>
式(I)之活性物質	80 mg
乳糖	55 mg
玉米澱粉	190 mg

微晶纖維素	35 mg
聚乙烯吡咯啉酮	15 mg
羧甲基澱粉鈉	23 mg
硬脂酸鎂	2 mg

400 mg

將精細研磨之活性物質、部分玉米澱粉、乳糖、微晶纖維素及聚乙烯吡咯啉酮混合在一起，篩分混合物並將其與剩餘玉米澱粉及水一起處理以形成顆粒，乾燥並篩分該顆粒。添加羧甲基澱粉鈉及硬脂酸鎂並加以混合，並壓製該混合物以形成適宜大小之錠劑。

C) 安瓿溶液

式(I)之活性物質	50 mg
氯化鈉	50 mg
注射用水	5 mL

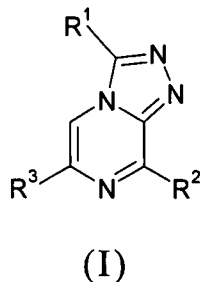
將活性物質溶解於水中，其pH為水自身的pH或視情況為pH 5.5至6.5，並添加氯化鈉以使溶液等滲。過濾所獲得溶液以去除熱源，並將濾液在無菌條件下轉移至安瓿中，然後將其滅菌並藉由熔合密封。安瓿含有5 mg、25 mg及50 mg活性物質。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物，



其中，

R^1 係 $-C_{1-3}$ 烷基或 $-C_{1-3}$ 鹵烷基；

R^2 係選自 $-NHR^4$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-C_{1-5}$ 鹵烷基、鹵素及 $-S-C_{1-3}$ 烷基；

R^3 係 5至12員雜芳基，該基團經 $-X-R^{10}$ 取代且視情況進一步經一或多個獨立地選自 R^9 之基團取代；

R^4 係選自 $-C_{1-5}$ 烷基及 5至12員雜環烷基，該雜環烷基可視情況經一或多個獨立地選自 R^5 之基團取代；

R^5 係選自 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-C_{1-5}$ 鹵烷基及 $-C_{1-3}$ 伸烷基- $O-C_{1-3}$ 烷基；

R^9 係選自 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-O-C_{1-5}$ 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 、鹵素、 $-C_{1-3}$ 伸烷基- $O-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-5}$ 伸烷基- $N(-C_{1-5}烷基、-C_{1-5}烷基)$ 、5至12員雜環烷基，其中該雜環烷基可視情況經一或多個獨立地選自 $=O$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基之基團取代，或

R^9 係選自 $-C_{6-10}$ 芳基及 5至12員雜芳基，其中該等芳基及雜芳基可視情況且獨立地經一或多個選自鹵素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 鹵烷基、 $-O-C_{1-3}$ 鹵烷基、 $-N(C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷基)$ 及 $-NH-C_{1-5}$ 烷基之基團取代；

X 係 $-C_{1-3}$ 伸烷基-或 $-O-$ ；

R^{10} 係 $-C_{6-10}$ 芳基或 5至12員雜芳基，該等基團各可視情況經一

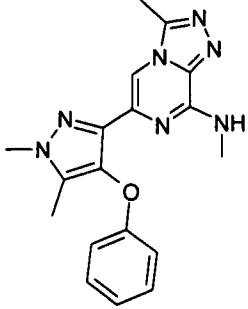
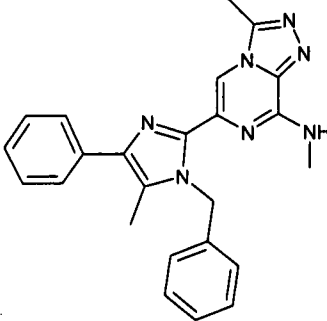
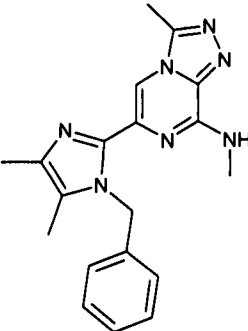
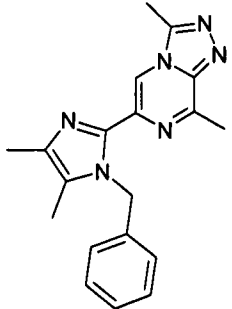
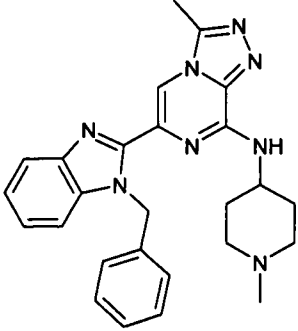
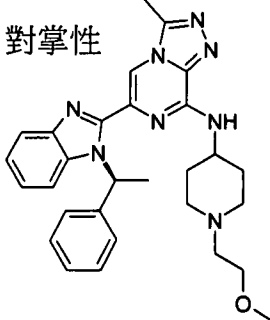
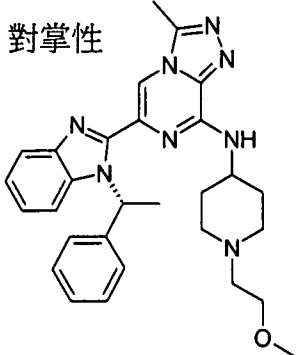
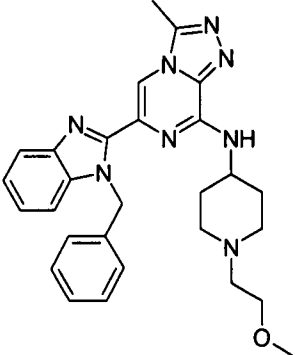
或多個選自鹵素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 鹵烷基、 $-O-C_{1-3}$ 鹵烷基之基團取代；

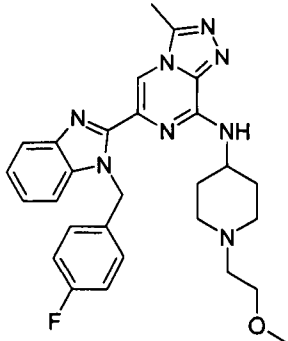
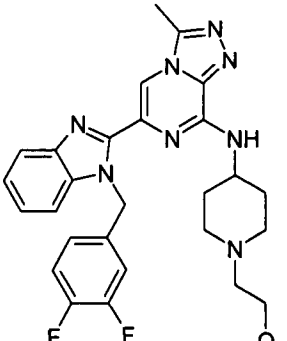
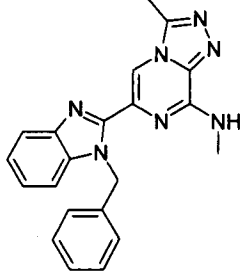
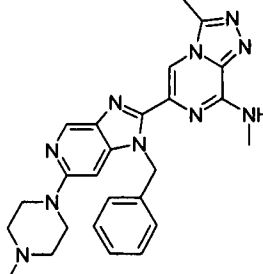
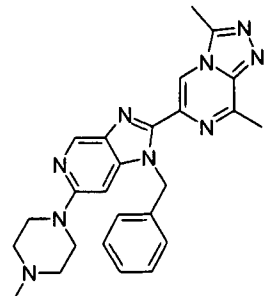
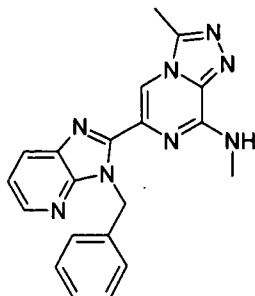
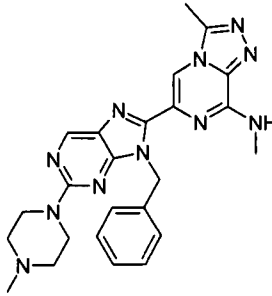
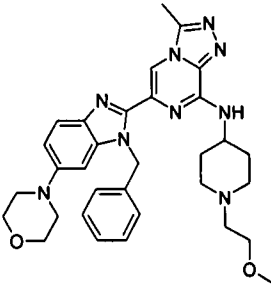
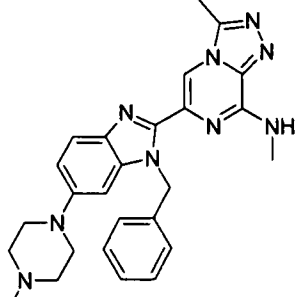
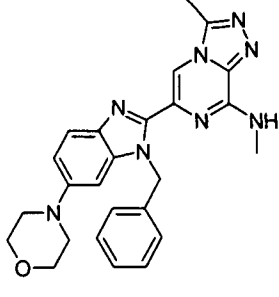
其中該等式(I)之化合物可視情況以鹽形式存在。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係 $-CH_3$ 。
3. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 係 $-NHR^4$ ，且 R^4 係5至6員雜環烷基，視情況如請求項1中所定義經取代。
4. 如請求項3之化合物，其中 R^4 係四氫呋喃或六氫吡啶，其中該六氫吡啶經一個選自 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 及 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 之基團取代。
5. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 係 $-NHR^4$ ，且 R^4 係 $-C_{1-3}$ 烷基。
6. 如請求項5之化合物，其中 R^2 係 $-NHR^4$ ，且 R^4 係 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。
7. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 係 $-C_{1-3}$ 烷基。
8. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 係經 $-X-R^{10}$ 取代且視情況進一步經一或多個獨立地選自 R^9 之基團取代之5至9員雜芳基，其中 R^9 、 X 及 R^{10} 係如請求項1中所定義。
9. 如請求項1或2之化合物，其中 $-X-R^{10}$ 係選自 $-CH_2$ -苯基、 $-CH(CH_3)$ -苯基、 $-CH_2$ -吡啶基、 $-CH(CH_3)$ -吡啶基、 $-O$ -苯基，該等苯基或吡啶基各視情況經 $-F$ 或 $-CH_3$ 取代。
10. 如請求項9之化合物，其中 $-X-R^{10}$ 係選自 $-CH_2$ -苯基、 $-CH_2$ -吡啶基、 $-CH(CH_3)$ -苯基、 $-CH(CH_3)$ -吡啶基，該等吡啶基或苯基各視情況經 $-F$ 或 $-CH_3$ 取代。
11. 如請求項8之化合物，其中 R^3 係選自吡啶基、咪唑、苯并咪唑基、咪唑并吡啶及咪唑并嘧啶，且 R^3 經 $-X-R^{10}$ 取代，且 R^3 視情況進一步經一或多個獨立地選自 R^9 之基團取代，其中 R^9 、 X 及 R^{10} 係如請求項1中所定義。

12. 如請求項1或2之化合物，其中R⁹獨立地選自-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-N(C₁₋₃烷基)₂、苯基及6員雜環烷基，該雜環烷基可視情況經一或多個獨立地選自=O及-C₁₋₃烷基之基團取代。
13. 如請求項11之化合物，其中R³係經-CH₂-苯基或-CH₂-吡啶基、-CH(CH₃)-吡啶基取代且視情況進一步經-C₁₋₃烷基或5至12員雜環烷基取代之咪唑并吡啶或苯并咪唑，其中該雜環烷基可視情況經一或多個獨立地選自-C₁₋₃烷基之基團取代。
14. 如請求項13之化合物，其中R³係經-CH₂-苯基、-CH(CH₃)-吡啶基或-CH₂-吡啶基及經-CH(CH₃)₂或嗎啉基或六氫吡嗪基取代之咪唑并吡啶或苯并咪唑，其中該嗎啉基或六氫吡嗪基視情況經一或多個選自-C₁₋₃烷基之基團取代。
15. 如請求項1之化合物，其係選自

實例編號	結構	實例編號	結構
I-1		I-2	
I-3		I-4	

實例編號	結構	實例編號	結構
I-5		II-1	
II-2		II-3	
III-1		III-2	<p>對掌性</p> 
III-3	<p>對掌性</p> 	III-4	

實例編號	結構	實例編號	結構
III-5		III-6	
III-7		III-8	
III-9		III-10	
III-11		III-12	
III-13		III-14	

實例編號	結構	實例編號	結構
III-15		III-16	
III-17		III-18	
III-19		III-20	
III-21		III-22	
III-23		III-24	

實例編號	結構	實例編號	結構
III-25		III-26	
III-27		III-28	
III-29		III-30	
III-31		III-32	
III-33		III-34	
III-35		III-36	

實例編號	結構	實例編號	結構
III-37		III-38	
III-39		III-40	
III-41		III-42	
III-43		III-44	
III-45		III-46	
III-47		III-48	

實例編號	結構	實例編號	結構
III-49		III-50	
III-51		III-52	
III-53			

其中該化合物可視情況以鹽形式存在。

16. 如請求項1至15中任一項之通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防癌症。
17. 一種醫藥製劑，其包含一或多種如請求項1至15中任一項之通式(I)之化合物作為活性物質，視情況與習用賦形劑及/或載劑組合。
18. 一種醫藥製劑，其包含如請求項1至15中任一項之通式(I)之化合物或其一種醫藥上可接受之鹽，及至少一種不同於式(I)之其他細胞生長抑制(cytostatic)或細胞毒性活性物質。
19. 如請求項1至15中任一項之通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。

20. 如請求項1至15中任一項之通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療造血惡性病。
21. 如請求項1至15中任一項之通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療AML或MM。
22. 如請求項1至15中任一項之通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療肺癌、肝癌、結腸癌、腦癌、甲狀腺癌、胰臟癌、乳癌、卵巢癌及前列腺癌。
23. 一種如請求項1至15中任一項之通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療及/或預防癌症之藥劑。
24. 一種如請求項1至15中任一項之通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療造血惡性病之藥劑。
25. 一種如請求項1至15中任一項之通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療AML或MM之藥劑。
26. 一種如請求項1至15中任一項之通式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療肺癌、肝癌、結腸癌、腦癌、甲狀腺癌、胰臟癌、乳癌、卵巢癌及前列腺癌之藥劑。