(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 201036973 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：099106990 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 03 月 10 日
(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/437 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)
(30)優先權：2009/03/11 美國 61/159,390
2009/03/11 美國 61/159,400
2009/03/11 美國 61/159,396
2009/03/11 美國 61/159,402
2009/03/11 美國 61/159,395
2009/03/11 美國 61/159,392
2009/03/11 美國 61/159,406
(71)申請人：普雷辛肯公司 (美國) PLEXXIKON, INC. (US)
美國
(72)發明人：伊布拉辛 普拉哈N IBRAHIM, PRABHA N. (US)；史皮維克 威恩 SPEVAK, WAYNE (US)；喬 漢娜 CHO, HANNA (US)；朱宏亞 ZHU, HONGYAO (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 97 頁

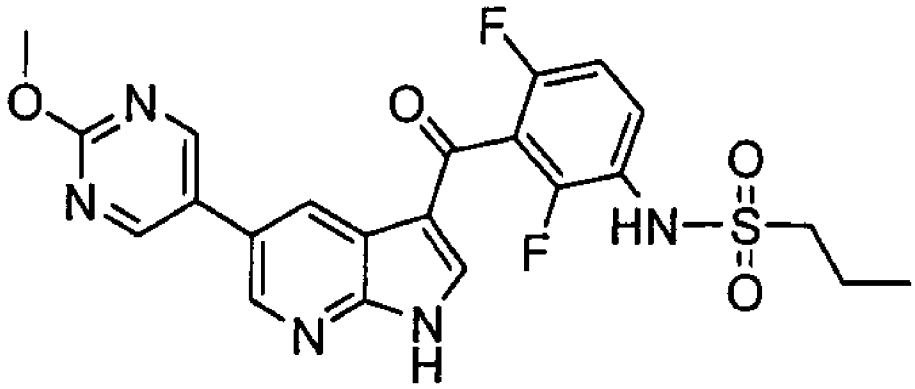
(54)名稱

化合物及其用途

COMPOUNDS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明闡述丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺、丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺、丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺、N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,5-二氟-苯磺醯胺、N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-苯磺醯胺、吡咯啶-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺、N,N-二甲基胺基-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺及其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物、其形式及其用途。在某些態樣及實施例中，所述化合物或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物及其形式皆作用於至少一種 Raf 蛋白激酶上。本發明亦闡述其用來治療疾病及病況之方法，該等疾病及病況包含與 Raf 蛋白激酶之活性有關之疾病及病況，其包含黑素瘤、膠質瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌及膽道癌。



P-0001

(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 201036973 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：099106990 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 03 月 10 日
(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/437 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)
(30)優先權：2009/03/11 美國 61/159,390
2009/03/11 美國 61/159,400
2009/03/11 美國 61/159,396
2009/03/11 美國 61/159,402
2009/03/11 美國 61/159,395
2009/03/11 美國 61/159,392
2009/03/11 美國 61/159,406
(71)申請人：普雷辛肯公司 (美國) PLEXXIKON, INC. (US)
美國
(72)發明人：伊布拉辛 普拉哈N IBRAHIM, PRABHA N. (US)；史皮維克 威恩 SPEVAK, WAYNE (US)；喬 漢娜 CHO, HANNA (US)；朱宏亞 ZHU, HONGYAO (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 97 頁

(54)名稱

化合物及其用途

COMPOUNDS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明闡述丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺、丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺、丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺、N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,5-二氟-苯磺醯胺、N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-苯磺醯胺、吡咯啶-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺、N,N-二甲基胺基-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺及其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物、其形式及其用途。在某些態樣及實施例中，所述化合物或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物及其形式皆作用於至少一種 Raf 蛋白激酶上。本發明亦闡述其用來治療疾病及病況之方法，該等疾病及病況包含與 Raf 蛋白激酶之活性有關之疾病及病況，其包含黑素瘤、膠質瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌及膽道癌。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明揭示新穎化合物及其用途。在某些實施例中，所揭示化合物係激酶抑制劑。

【發明內容】

在本文所揭示之某些態樣及實施例中，提供化合物以及其各種鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物、其形式及其用途。根據本發明亦涵蓋化合物在治療與一或多種Raf激酶(包含一或多種Raf激酶之任何突變)之活性之調節有關的疾病及病況中的使用方法。因而，在某些實施例中，提供化合物及其鹽形式在涉及Raf蛋白激酶之調節之治療方法中的用途。在一實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係用於涉及Raf蛋白激酶之調節之治療方法，包含治療各種適應症，較佳地癌症，包含(但不限於)黑素瘤、膠質瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌及膽道癌。

在第一態樣中，提供選自由下列組成之群之化合物：丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-0001)、丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0002)、丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺(P-0003)、N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,5-二氟-苯磺醯胺(P-0004)、N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-

2,4-二氟-苯基]-3-氟-苯磺醯胺(P-0005)、吡咯啶-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0006)、N,N-二甲基胺基-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0007)、其任一鹽、其任一調配物、其任一共軛物、其任一衍生物及其任一形式。在某些實施例中，P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006、P-0007、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物或其形式係包含A-Raf、B-Raf及c-Raf-1在內之一或多種Raf蛋白激酶(包含該等激酶之任何突變)的抑制劑。

在第二態樣中，提供化合物丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-0001)、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物或其形式。在某些實施例中，P-0001、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物或其形式係包含A-Raf、B-Raf及c-Raf-1在內之一或多種Raf蛋白激酶(包含該等激酶之任何突變)的抑制劑。

在第三態樣中，提供化合物丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0002)、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物或其形式。在某些實施例中，P-0002、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物或其形式係包含A-Raf、B-Raf及c-Raf-1在內之一或多種Raf蛋白激酶(包含該等激酶之任何突變)的抑制劑。

在第四態樣中，提供化合物丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺(P-0003)、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物或其形式。在某些實施例中，P-0003、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物、或其形式係包含A-Raf、B-Raf及c-Raf-1在內之一或多種Raf蛋白激酶(包含該等激酶之任何突變)的抑制劑。

在第五態樣中，提供化合物N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,5-二氟-苯磺醯胺(P-0004)、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物或其形式。在某些實施例中，P-0004、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物、或其形式係包含A-Raf、B-Raf及c-Raf-1在內之一或多種Raf蛋白激酶(包含該等激酶之任何突變)的抑制劑。

在第六態樣中，提供化合物N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-苯磺醯胺(P-0005)、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物或其形式。在某些實施例中，P-0005、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物或其形式係包含A-Raf、B-Raf及c-Raf-1在內之一或多種Raf蛋白激酶(包含該等激酶之任何突變)的抑制劑。

在第七態樣中，提供化合物吡咯啶-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0006)、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物或其形式。在某些實施例中，P-0006、或其鹽、其調配物、其共

軛物、其衍生物或其形式係包含A-Raf、B-Raf及c-Raf-1在內之一或多種Raf蛋白激酶(包含該等激酶之任何突變)的抑制劑。

在第八態樣中，提供化合物N,N-二甲基胺基-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0007)、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物或其形式。在某些實施例中，P-0007、或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物或其形式係包含A-Raf、B-Raf及c-Raf-1在內之一或多種Raf蛋白激酶(包含該等激酶之任何突變)的抑制劑。

提及化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006及P-0007，除非明確說明相反之情形，否則對化合物之說明包含此化合物之鹽(包含醫藥上可接受之鹽)、此化合物之調配物(包含醫藥上可接受之調配物)、其共軛物、其衍生物、其形式及其前藥。

在第九態樣中，本發明提供治療動物個體經Raf蛋白激酶介導之疾病或病況之方法，其中該方法包括向個體投與有效量的化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種。在一實施例中，該方法包括向個體投與有效量的化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種與一或多種用於該疾病或病況之其他療法之組合。

在第十態樣中，提供組合物，其包含治療有效量的化合

物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種及至少一種醫藥上可接受之載劑、賦形劑及/或稀釋劑。在某些實施例中，組合物可包含化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種以及一或多種對於同一疾病適應症治療有效之化合物。在相關實施例中，組合物包含化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種以及一或多種對於同一疾病適應症治療有效之化合物，其中該等化合物對疾病適應症具有協同效應。在一個實施例中，組合物包含治療癌症有效之化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種、及一或多種可有效治療同一癌症之其他化合物，進一步其中該等化合物對治療癌症協同有效。在某些實施例中，癌症係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、膽囊癌、胃腸道間質瘤及膽道癌。在某些實施例中，癌症係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌及膽道癌。在某些實施例中，癌症係選自由下列組成之群：黑素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、卵巢癌及膽道癌。

在第十一態樣中，本發明提供治療由A-Raf、B-Raf、c-Raf-1、B-Raf V600E突變體或B-Raf V600E/T529I突變體介

導之疾病或病況之方法，其係藉由向個體投與有效量的包含化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種之組合物達成。在各個實施例中，本發明提供治療由A-Raf、B-Raf、c-Raf-1、B-Raf V600E突變體或B-Raf V600E/T529I突變體介導之疾病或病況之方法，其係藉由向個體投與有效量的組合物達成，該組合物包含化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種與一或多種用於治療該疾病之其他適宜療法之組合。在某些實施例中，本發明提供治療由B-Raf V600E突變體介導之癌症之方法，其係藉由向個體投與有效量的組合物達成，該組合物包含化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種與一或多種適宜抗癌療法(例如一或多種化學治療藥物)之組合。在某些實施例中，癌症係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、膽囊癌、胃腸道間質瘤及膽道癌。在某些實施例中，癌症係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌及膽道癌。在某些實施例中，癌症係選自由下列組成之群：黑素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、卵巢癌及膽道癌。

在第十二態樣中，本發明提供治療癌症之方法，其係藉由向個體投與有效量的組合物達成，該組合物包含化合物

P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種與一或多種有效治療癌症之其他療法或醫學程序之組合。其他療法或醫學程序包含適宜的抗癌療法(例如，藥物療法、疫苗療法、基因療法、光動力療法)或醫學程序(例如，外科手術、輻照治療、高溫加熱(hyperthermia heating)、骨髓移植或幹細胞移植)。在該態樣之某些實施例中，一或多種適宜的抗癌療法或醫學程序係選自採用化學治療劑(例如，化學治療藥物)之治療、輻照治療(例如，x-射線、γ-射線、或電子、質子、中子或α粒子束)、高溫加熱(例如，微波、超音波、射頻消蝕)、疫苗療法(例如，AFP基因肝細胞癌疫苗、AFP腺病毒載體疫苗、AG-858、異基因GM-CSF-分泌乳腺癌疫苗、樹突細胞肽疫苗)、基因療法(例如，Ad5CMV-p53載體、腺病毒載體編碼MDA7、腺病毒5-腫瘤壞死因子α)、光動力療法(例如，胺基乙醯丙酸、莫特沙芬鑥(motexafin lutetium))、外科手術或骨髓移植及幹細胞移植。在某些實施例中，癌症係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、膽囊癌、胃腸道間質瘤及膽道癌。在某些實施例中，癌症係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌及膽道癌。在某些實施例中，癌症係選自由下列組成之群：黑素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、卵巢癌及膽道癌。

在第十三態樣中，本發明提供治療癌症之方法，其係藉由向個體投與有效量的組合物達成，該組合物包含化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種與一或多種適宜化學治療藥劑之組合。在相關實施例中，一或多種適宜化學治療藥劑係選自烷基化試劑，包含(但不限於)阿多來新(adozelesin)、六甲蜜胺(altretamine)、苯達莫司汀(bendamustine)、比折來新(bizelesin)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、卡巴醌(carboquone)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雌氮芥(estramustine)、依託格魯(etoglucid)、福莫司汀(fotemustine)、西磺非(hepsulfam)、異環磷醯胺(ifosfamide)、英丙舒凡(improsulfan)、伊羅夫文(irofulven)、洛莫司汀(lomustine)、甘露舒凡(mannosulfan)、氮芥(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、奈達鉑(nedaplatin)、尼莫司汀(nimustine)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、哌泊舒凡(piposulfan)、潑尼莫司汀(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷莫司汀(ranimustine)、沙鉑(satraplatin)、司莫司汀(semustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替哌(thiotepa)、曲奧舒凡(treosulfan)、三亞胺醌(triaziquone)、三伸乙蜜胺(triethylenemelamine)、四硝酸

三鉑(triplatin tetranitrate)、曲磷胺(trofosphamide)及烏拉莫司汀(uramustine)；抗生素，包含(但不限於)阿柔比星(aclarubicin)、氨柔比星(amrubicin)、博萊黴素(bleomycin)、更生黴素(dactinomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、依沙蘆星(elsamitrucin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、美諾立爾(menogaril)、絲裂黴素(mitomycin)、新製癌菌素(neocarzinostatin)、噴司他丁(pentostatin)、吡柔比星(pirarubicin)、普利黴素(plicamycin)、戊柔比星(valrubicin)及佐柔比星(zorubicin)；抗代謝藥，包含(但不限於)胺基喋呤(aminopterin)、阿紮胞苷(azacitidine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、2'-F-ara-脫氧尿苷(2'-F-ara-deoxyuridine)、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲(hydroxyurea)、巰嘌呤(mercaptopurine)、胺甲喋呤(methotrexate)、耐拉濱(nelarabine)、培美曲塞(pemetrexed)、10-脫氮胺基喋呤(pralatrexate)、硫唑嘌呤(azathioprine)、雷替曲塞(raltitrexed)、替加氟-尿嘧啶(tegafur-uracil)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、三甲氧苄二胺嘧啶(trimethoprim)、三甲曲沙(trimetrexate)及阿糖腺苷(vidarabine)；免疫治療劑，包

含(但不限於)阿來珠單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、西土西單抗(cetuximab)、地尼白介素2(denileukin diftitox)、加利昔單抗(galiximab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、奧伐妥莫單抗(ofatumumab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲司佐單抗(trastuzumab)及90 Y替坦異貝莫單抗(90 Y ibritumomab tiuxetan)、伊普利莫單抗(ipilimumab)及曲莫利單抗(tremelimumab)；激素或激素拮抗劑，包含(但不限於)阿那曲唑(anastrozole)、雄激素類(androgens)、比卡魯胺(bicalutamide)、布舍瑞林(buserelin)、地格瑞昔(Degarelix)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、依西美坦(exemestane)、氟利坦(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、艾多昔芬(idoxifene)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprolide)、甲地孕酮(megestrol)、尼魯米特(nilutamide)、雷洛昔芬(raloxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)、4-羥基他莫昔芬、托瑞米芬(toremifene)及曲普瑞林(triptorelin)；紫杉烷，包含(但不限於)DJ-927、多西他賽(docetaxel)、TPI 287、拉洛他賽(larotaxel)、歐他紫杉烷(ortataxel)、紫杉醇(paclitaxel)、DHA-紫杉醇及替昔他賽(tesetaxel)；類視色素，包含(但不限於)阿曲諾英(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene)、芬維A胺(fenretinide)、異維a酸(isotretinoin)及維a酸(tretinoin)；生物鹼，包含(但不限於)秋水仙胺

(demecolcine)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)及長春瑞濱(vinorelbine)；抗血管生成劑，包含(但不限於)AE-941(GW786034、新伐司他(Neovastat))、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、來那度胺(lenalidomide)及沙立度胺(thalidomide)；拓撲異構酶抑制劑，包含(但不限於)安吖啶(amsacrine)、貝洛替康(belotecan)、印都特卡瑞(edotecarin)、依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊苷、依克沙替康(exatecan)、伊立替康(irinotecan)(亦活性代謝產物SN-38(7-乙基-10-羥基-喜樹鹼))、硫蒽酮(lucanthone)、米托蒽醌(mitoxantrone)、匹杉瓊(pixantrone)、魯比替康(rubitecan)、替尼泊苷(teniposide)、托泊替康(topotecan)及9-胺基喜樹鹼；激酶抑制劑，包含(但不限於)阿西替尼(axitinib)(AG 013736)、達沙替尼(dasatinib)(BMS 354825)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、夫拉平度(flavopiridol)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、拉帕替尼(lapatinib)、二磷酸莫替沙尼(motesanib diphosphate)(AMG 706)、尼羅替尼(nilotinib)(AMN107)、帕唑帕尼(pazopanib)、昔利克利(seliciclib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼蘋果酸鹽(sunitinib malate)、AEE-788、BMS-599626、UCN-01(7-羥基星形孢菌素(staurosporine))及瓦他拉尼(vatalanib)；靶向信號轉導抑制劑，包含(但不限於)波替單抗(bortezomib)及格爾德黴素

(geldanamycin)；生物反應修飾劑，包含(但不限於)咪喹莫特(imiquimod)、干擾素-α及介白素-2；及其他化學治療劑，包含(但不限於)3-AP(3-胺基-2-甲醛縮胺基硫脲)、阿曲生坦(altrasentan)、胺魯米特(aminoglutethimide)、阿那格雷(anagrelide)、天冬醯胺酶(asparaginase)、苔蘚抑素-1(bryostatin-1)、西侖吉肽(cilengitide)、伊利司莫(elesclomol)、布林甲磺酸鹽(eribulin mesylate)(E7389)、伊沙匹隆(ixabepilone)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、米托胍腙(mitoguanazone)、奧利默森(oblimersen)、舒林酸(sulindac)、睾內酯(testolactone)、噻唑呋林(tiazofurin)、mTOR抑制劑(例如，西羅莫司脂化物(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、地弗洛莫司(deforolimus)、雷帕黴素(rapamycin))、PI3K抑制劑(例如，BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765、CAL-101、PX-866、BGT226、GSK1059615)、Cdk4抑制劑(例如，PD-332991、AG-024322)、Akt抑制劑(例如，GSK2110183、SR13668)、MEK抑制劑(例如，PD0325901、AZD8330、GSK1120212、RO4987655、RDEA119、XL518)、COX-2抑制劑(例如，塞來考昔(celecoxib)、羅非考昔(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、魯米考昔(lumiracoxib)、依託考昔(etoricoxib))、Hsp90抑制劑(例如，坦螺旋黴素(tanespimycin))及法呢醯基轉移酶抑制劑(例如，替吡法尼(tipifarnib))。較佳地，治療癌症之方法包括向個體投與有

效量的組合物，該組合物包含化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種與選自由下列組成之群之化學治療藥劑之組合：卡培他濱、5-氟尿嘧啶、卡鉑、達卡巴嗪、吉非替尼、奧沙利鉑、紫杉醇、SN-38、替莫唑胺、長春鹼、貝伐單抗、西土西單抗、干擾素-α、介白素-2、埃羅替尼、PD0325901、雷帕黴素、BEZ235及GDC-0941。在某些實施例中，癌症係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、膽囊癌、胃腸道間質瘤及膽道癌。在某些實施例中，癌症係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌及膽道癌。在某些實施例中，癌症係選自由下列組成之群：黑素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、卵巢癌及膽道癌。

在第十四態樣中，本發明提供套組，其包含化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或其組合物，如本文所述。在某些實施例中，化合物或組合物包裝於(例如)小瓶、瓶子、細頸瓶中，其可進一步包裝於(例如)盒子、包膜或袋內；該化合物或組合物經美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)或類似管理機構批准用於投與哺乳動物，例如，人類；該化合物或組合物經批准用於投與哺乳動物(例如人類)用於蛋白激酶介導之疾病或病況；本發明

套組包含書面使用說明書及/或該化合物或組合物適合或經批准用於投與哺乳動物(例如人類)用於蛋白激酶介導之疾病或病況的其他說明；且該化合物或組合物係包裝成單位劑量或單一劑型(例如，單一劑量丸劑、膠囊或諸如此類)。

在涉及用化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種治療疾病或病況之態樣及實施例中，本發明提供治療動物個體(例如，哺乳動物(例如人類)、其他靈長類、運動動物、有商業利益的動物(例如牛)、農場動物(例如馬)或寵物(例如狗及貓))A-Raf-介導、B-Raf-介導及/或c-Raf-1-介導之疾病或病況(例如由異常A-Raf、B-Raf及/或c-Raf-1活性(例如，激酶活性)表徵之疾病或病況)之方法。在某些實施例中，本發明方法可包括向患有A-Raf-介導、B-Raf-介導及/或c-Raf-1-介導之疾病或病況或有該疾病或病況風險之個體投與有效量的化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種。在一個實施例中，A-Raf-介導、B-Raf-介導及/或c-Raf-1-介導之疾病係選自由下列組成之群：神經疾病，包含(但不限於)多發梗塞性癡呆、頭部損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)(AD)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、癲癇發作及癲癇；腫瘤性疾病，包含(但不限於)黑素瘤、膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、肉瘤、癌(例如，胃腸道癌、肝癌、膽道癌(例

如，膽管癌、膽管細胞癌)、結腸直腸癌、肺癌、膽囊癌、乳腺癌、胰癌、甲狀腺癌、腎癌、卵巢癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌)、淋巴瘤(例如，組織細胞淋巴瘤)、神經纖維瘤、胃腸道間質瘤、急性髓樣白血病、脊髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管生成、神經內分泌腫瘤(例如髓質性甲狀腺癌)、類癌、小細胞肺癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)及嗜鉻細胞瘤；神經性疼痛或源於炎症之疼痛，包含(但不限於)急性疼痛、慢性疼痛、與癌症有關之疼痛及偏頭痛；心血管疾病，包含(但不限於)心力衰竭、缺血性中風、心臟肥大、血栓形成(例如，血栓性微血管病症候群)、動脈粥樣硬化及再灌注損傷；炎症及/或增生，包含(但不限於)乾癬、濕疹、關節炎及自身免疫疾病及病況、骨關節炎、子宮內膜異位、瘢痕形成、血管再狹窄、纖維化病症、類風濕性關節炎、炎症性腸病(IBD)；免疫缺陷病，包含(但不限於)器官移植排斥、移植物對抗宿主疾病及與HIV相關之卡波西氏肉瘤；腎囊腫或前列腺疾病，包含(但不限於)糖尿病性腎病、多囊性腎病、腎硬化、腎小球腎炎、前列腺增生、多囊性肝病、結節性硬化症、希林二氏病(Von Hippel Lindau disease)、髓質性囊性腎病、腎消耗病及囊性纖維化；代謝失調，包含(但不限於)肥胖症；感染，包含(但不限於)幽門螺桿菌(Helicobacter pylori)、肝炎及流感病毒、發熱、HIV及敗血症；肺病，包含(但不限於)慢性阻塞性肺病(COPD)及急性呼吸窘迫症候群(ARDS)；遺傳發育疾病，包含(但不限

於)努南氏症候群(Noonan's syndrome)、克斯提洛氏彈性蛋白缺陷症(Costello syndrome)、(顏面皮膚骨骼症候群)、LEOPARD症候群、心臟-顏面-皮膚症候群(CFC)、及神經脊症候群異常導致之心血管病、骨骼病、腸病、皮膚病、毛髮及內分泌疾病；及與肌肉再生或肌肉變性有關之疾病，包含(但不限於)肌肉減少症(sarcopenia)、肌營養不良症(包含(但不限於)迪謝內肌營養不良(Duchenne Muscular Dystrophy)、貝克肌營養不良(Becker Muscular Dystrophy)、埃-德二氏肌營養不良(Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy)、角膜緣帶肌營養不良、面肩胛肱型肌營養不良、肌強直性肌營養不良、眼咽肌營養不良、遠端肌營養不良症及先天性肌營養不良症)、運動神經元疾病(包含(但不限於)肌萎縮側索硬化、嬰兒型進行性脊髓性肌萎縮、中間型脊髓性肌萎縮、少年型脊髓性肌萎縮、脊髓延髓肌萎縮及成人型脊髓性肌萎縮)、炎症性肌病(包含(但不限於)皮肌炎、多肌炎及包涵體肌炎)、神經肌肉接合點疾病(包含(但不限於)重症肌無力、朗-伊二氏症候群(Lambert-Eaton syndrome)及先天性肌無力症候群)、由內分泌異常導致之肌病(包含(但不限於)甲狀腺功能亢進性及甲狀腺功能減退性肌病)、周邊神經肌病(包含(但不限於)夏-馬-圖三氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)、代-索二氏病(Dejerine-Sottas disease)及弗裏德賴希共濟失調症(Friedreich's ataxia))、其他肌病(包含(但不限於)先天性肌強直、先天性副肌強直、中央核疾病、線形體肌病、肌管

性肌病及週期性癱瘓)及肌肉之代謝病(包含(但不限於)磷酸化酶缺乏症、酸性麥芽糖酶缺乏症、磷酸果糖激酶缺乏症、脫支酶缺乏症、線粒體肌病、肉鹼缺乏症、肉鹼棕櫚酸甘油酯轉移酶缺乏症、磷酸甘油酸激酶缺乏症、磷酸甘油酸變位酶缺乏症、乳酸脫氫酶缺乏症及肌腺苷酸脫胺酶缺乏症)。在一個實施例中，疾病或病況係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、肉瘤、肝癌、膽道癌、結腸直腸癌、肺癌、膽囊癌、乳腺癌、胰癌、甲狀腺癌、腎癌、卵巢癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌、組織細胞淋巴瘤、神經纖維瘤、胃腸道間質瘤、急性髓樣白血病、脊髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管生成、髓質性甲狀腺癌、類癌、小細胞肺癌、卡波西氏肉瘤及嗜鉻細胞瘤。在一個實施例中，疾病或病況係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、膽囊癌、胃腸道間質瘤及膽道癌。在一個實施例中，疾病或病況係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌及膽道癌。在一個實施例中，疾病或病況係選自由下列組成之群：黑素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、卵巢癌及膽道癌。

在第十五態樣中，化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種可用於製備用來治療A-Raf-介導、B-Raf-介導或c-Raf-1-介導之疾

病或病況之藥劑，該疾病或病況係選自由下列組成之群：神經疾病，包含(但不限於)多發梗塞性癡呆、頭部損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏症(AD)、帕金森氏病、癲癇發作及癲癇；腫瘤性疾病，包含(但不限於)黑素瘤、膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、肉瘤、癌(例如，胃腸道癌、肝癌、膽道癌(例如，膽管癌、膽管細胞癌)、結腸直腸癌、肺癌、膽囊癌、乳腺癌、胰癌、甲狀腺癌、腎癌、卵巢癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌)、淋巴瘤(例如，組織細胞淋巴瘤)、神經纖維瘤、胃腸道間質瘤、急性髓樣白血病、脊髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管生成、神經內分泌腫瘤(例如髓質性甲狀腺癌)、類癌、小細胞肺癌、卡波西氏肉瘤及嗜鉻細胞瘤；神經性疼痛或源於炎症之疼痛，包含(但不限於)急性疼痛、慢性疼痛、與癌症有關之疼痛及偏頭痛；心血管疾病，包含(但不限於)心力衰竭、缺血性中風、心臟肥大、血栓形成(例如，血栓性微血管病症候群)、動脈粥樣硬化及再灌注損傷；炎症及/或增生，包含(但不限於)乾癬、濕疹、關節炎及自身免疫疾病及病況、骨關節炎、子宮內膜異位、瘢痕形成、血管再狹窄、纖維化病症、類風濕性關節炎、炎症性腸病(IBD)；免疫缺陷病，包含(但不限於)器官移植排斥、移植物對抗宿主疾病及與HIV有關之卡波西氏肉瘤；腎囊性或前列腺疾病，包含(但不限於)糖尿病性腎病、多囊性腎病、腎硬化、腎小球腎炎、前列腺增生、多囊性肝病、結節性硬化症、希林二氏病、髓質性囊性腎疾病、腎

消耗病及囊性纖維化；代謝失調，包含(但不限於)肥胖症；感染，包含(但不限於)幽門螺桿菌、肝炎及流感病毒、發熱、HIV及敗血症；肺病，包含(但不限於)慢性阻塞性肺病(COPD)及急性呼吸窘迫症候群(ARDS)；遺傳發育疾病，包含(但不限於)努南氏症候群、克斯提洛氏彈性蛋白缺陷症、(顏面-皮膚骨骼症候群)、LEOPARD症候群、心臟-顏面-皮膚症候群(CFC)及神經脊症候群異常導致之心血管病、骨骼病、腸病、皮膚病、毛發病及內分泌病；及與肌肉再生或肌肉變性有關之疾病，包含(但不限於)肌肉減少症、肌營養不良症(包含(但不限於)迪謝內肌營養不良、貝克肌營養不良、埃-德二氏肌營養不良、角膜緣帶肌營養不良、面肩胛肱型肌營養不良、肌強直性肌營養不良、眼咽肌營養不良、遠端肌營養不良症及先天性肌營養不良症)、運動神經元疾病(包含(但不限於)肌萎縮側索硬化、嬰兒型進行性脊髓性肌萎縮症、中間型脊髓性肌萎縮、少年型脊髓性肌萎縮、脊髓延髓肌萎縮及成人型脊髓性肌萎縮)、炎症性肌病(包含(但不限於)皮肌炎、多肌炎及包涵體肌炎)、神經肌肉接合點疾病(包含(但不限於)重症肌無力、朗-伊二氏症候群及先天性肌無力症候群)、由內分泌異常導致之肌病(包含(但不限於)甲狀腺功能亢進性及甲狀腺功能減退性肌病)、周邊神經疾病(包含(但不限於)夏-馬-圖三氏病、代-索二氏病及弗裏德賴希共濟失調症)、其他肌病(包含(但不限於)先天性肌強直、先天性副肌強直、中央核疾病、線形體肌病、肌管性肌病及

週期性癱瘓)、及肌肉之代謝病(包含(但不限於)磷酸化酶缺乏、酸性麥芽糖酶缺乏、磷酸果糖激酶缺乏症、脫支酶缺乏症、線粒體肌病、肉鹼缺乏症、肉鹼棕櫚酸甘油酯轉移酶缺乏症、磷酸甘油酸激酶缺乏症、磷酸甘油酸變位酶缺乏症、乳酸脫氫酶缺乏症及肌腺苷酸脫胺酶缺乏症)。在一個實施例中，疾病或病況係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、肉瘤、肝癌、膽道癌、結腸直腸癌、肺癌、乳腺癌、腎上腺皮質癌、胰癌、甲狀腺癌、腎癌、卵巢癌、前列腺癌、組織細胞淋巴瘤、神經纖維瘤、胃腸道間質瘤、急性髓樣白血病、脊髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管生成、髓質性甲狀腺癌、類癌、小細胞肺癌、卡波西氏肉瘤及嗜鉻細胞瘤。在一個實施例中，疾病或病況係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、膽囊癌、胃腸道間質瘤及膽道癌。在一個實施例中，疾病或病況係選自由下列組成之群：黑素瘤、膠質瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌及膽道癌。在一個實施例中，疾病或病況係選自由下列組成之群：黑素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、卵巢癌及膽道癌。

如本文所提供之化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種對Raf激酶展示期望的抑制活性，包含Raf激酶內期望的活性分

佈，且相對於其他激酶具有選擇性。化合物進一步展示一或多個期望的性質，包含增強之藥物動力學性質、較大的溶解度、較小的Cyp抑制及諸如此類。

自以下詳細說明及技術方案將明瞭額外態樣及實施例。

【實施方式】

除非另有明確說明，否則本文所用下列定義皆適用。

本文所述化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一者內的全部原子皆意欲包含其任一同位素，除非明確說明相反之情形。應瞭解，對於任何給定原子，同位素可基本上以其天然存在之比率存在，或者一或多個特定原子可使用為熟習此項技術者所習知之合成方法相對於另一種或多種同位素而提高。因而，氫包含(例如)^{1}H、^{2}H、^{3}H；碳包含(例如)^{11}C、^{12}C、^{13}C、^{14}C；氧包含(例如)^{16}O、^{17}O、^{18}O；氮包含(例如)^{13}N、^{14}N、^{15}N；硫包含(例如)^{32}S、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{37}S、^{38}S；氟包含(例如)^{17}F、^{18}F、^{19}F；氯包含(例如)^{35}Cl、^{36}Cl、^{37}Cl、^{38}Cl、^{39}Cl；及諸如此類。

本文所用術語「治療(treat、treating)」、「療法(therapy、therapies)」及類似術語係指以有效預防、減輕或改善一或多個疾病或病況(即適應症)症狀及/或延長正治療個體之生存之量投與材料(例如，如本文所述之任一種或多種化合物)。

本文所用術語「Raf蛋白激酶介導之疾病或病況」係指以下疾病或病況：其中包含A-Raf蛋白激酶、B-Raf蛋白激

酶或c-Raf-1蛋白激酶中任一者在內之Raf蛋白激酶(亦稱為Raf激酶或Raf)或其任何突變的生物作用影響疾病或病況之發展、過程及/或症狀，及/或其中Raf之調節改變疾病或病況之發展、過程及/或症狀。Raf介導之疾病或病況包含Raf調節提供治療益處之疾病或病況，例如，其中採用包含一或多種本文所述化合物之Raf抑制劑之治療為患有疾病或病況或具有該疾病或病況風險之個體提供治療益處之疾病或病況。

本文所用術語「A-Raf蛋白激酶介導之疾病或病況」及諸如此類係指以下疾病或病況：其中A-Raf蛋白激酶(亦稱為A-Raf激酶或A-Raf)(包含其任何突變)之生物作用影響疾病或病況之發展、過程及/或症狀，及/或其中A-Raf之調節改變疾病或病況之發展、過程及/或症狀。A-Raf介導之疾病或病況包含A-Raf抑制提供治療益處之疾病或病況，例如，其中採用抑制A-Raf之化合物(包含一或多種本文所述化合物)之治療為患有疾病或病況或具有該疾病或病況風險之個體提供治療益處之疾病或病況。

本文所用術語「B-Raf蛋白激酶介導之疾病或病況」及諸如此類係指以下疾病或病況：其中B-Raf蛋白激酶(亦稱為B-Raf激酶或B-Raf)(包含其任何突變)之生物作用影響疾病或病況之發展、過程及/或症狀，及/或其中B-Raf之調節改變疾病或病況之發展、過程及/或症狀。B-Raf介導之疾病或病況包含B-Raf抑制提供治療益處之疾病或病況，例如，其中採用抑制B-Raf之化合物(包含一或多種本文所述

化合物)之治療為患有疾病或病況或具有該疾病或病況風險之個體提供治療益處之疾病或病況。

本文所用術語「B-Raf V600E突變體蛋白激酶介導之疾病或病況」及諸如此類係指以下疾病或病況：其中B-Raf V600E突變體蛋白激酶(亦稱為B-Raf V600E激酶或B-Raf V600E)之生物作用影響疾病或病況之發展、過程及/或症狀，及/或其中B-Raf V600E之調節改變疾病或病況之發展、過程及/或症狀。B-Raf V600E介導之疾病或病況包含B-Raf V600E抑制提供治療益處之疾病或病況，例如，其中採用抑制B-Raf V600E之化合物(包含一或多種本文所述化合物)之治療為患有疾病或病況或具有該疾病或病況風險之個體提供治療益處之疾病或病況。

本文所用術語「B-Raf V600E/T529I突變體蛋白激酶介導之疾病或病況」及諸如此類係指以下疾病或病況：其中B-Raf V600E/T529I突變體蛋白激酶(亦稱為B-Raf V600E/T529I激酶或B-Raf V600E/T529I)之生物作用影響疾病或病況之發展、過程及/或症狀，及/或其中B-Raf V600E/T529I之調節改變疾病或病況之發展、過程及/或症狀。B-Raf V600E/T529I介導之疾病或病況包含B-Raf V600E/T529I抑制提供治療益處之疾病或病況，例如，其中採用抑制B-Raf V600E/T529I之化合物(包含一或多種本文所述化合物)之治療為患有疾病或病況或具有該疾病或病況風險之個體提供治療益處之疾病或病況。

本文所用術語「c-Raf-1蛋白激酶介導之疾病或病況」及

諸如此類係指以下疾病或病況：其中c-Raf-1蛋白激酶(亦稱為c-Raf-1激酶或c-Raf-1)(包含其任何突變)之生物作用影響疾病或病況之發展、過程及/或症狀，及/或其中c-Raf-1之調節改變疾病或病況之發展、過程及/或症狀。c-Raf-1介導之疾病或病況包含c-Raf-1抑制提供治療益處之疾病或病況，例如，其中採用抑制c-Raf-1之化合物(包含一或多種本文所述化合物)之治療為患有疾病或病況或具有該疾病或病況風險之個體提供治療益處之疾病或病況。

本文所用術語「Raf抑制劑」係指抑制A-Raf、B-Raf、c-Raf-1中至少一者或其任何突變之化合物，即化合物之IC_{50}小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM、或小於1 nM，如在公認的Raf激酶活性分析中所測定。此等化合物相對於其他蛋白激酶較佳地(但未必)具選擇性，即，當與另一蛋白激酶相比較時，其他激酶之IC_{50}除以Raf激酶之IC_{50}係>10、亦>20、亦>30、亦>40、亦>50、亦>60、亦>70、亦>80、亦>90、亦>100。較佳地，化合物相對於包含(但不限於)CSK、胰島素受體激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR之其他蛋白激酶具選擇性。

本文所用術語「固體形式」係指適合投與預期動物個體以達治療目的之醫藥活性化合物的固體製劑(即，既非氣體亦非液體之製劑)。固體形式包含化合物之任一複合物，例如鹽、共晶體或非晶型複合物以及任一多晶型。固體形式可實質上呈結晶、半結晶或實質上非晶型。固體形

式可直接投與或用於製備具有經改良醫藥性質之適宜組合物。舉例而言，固體形式可用於包括至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑之調配物中。

本文所用術語「實質上結晶」材料涵蓋結晶度大於約90%之材料；且「結晶」材料涵蓋結晶度大於約98%之材料。

本文所用術語「實質上非晶型」材料涵蓋結晶度不大於約10%之材料；且「非晶型」材料涵蓋結晶度不大於約2%之材料。

本文所用術語「半結晶」材料涵蓋結晶度大於10%、但結晶度不大於90%之材料；較佳地「半結晶」材料涵蓋結晶度大於20%、但結晶度不大於80%之材料。在本發明之一個態樣中，可製備化合物之固體形式的混合物(例如，非晶型與結晶固體形式之混合物)(例如)以提供「半結晶」固體形式。此「半結晶」固體形式可藉由業內所習知之方法製備，例如藉由使非晶型固體形式與結晶固體形式以期望比率混合來製備。在某些情形中，混合有酸或鹼之化合物形成非晶型複合物；半結晶固體可使用超過非晶型複合物中化合物與酸或鹼之化學計量之量的化合物組份來製備，從而產生一定量的基於其化學計量之非晶型複合物，其中過量化合物呈結晶形式。複合物製備中所使用之過量化合物的量可經調節以在所產生固體形式混合物中提供具有期望比率之非晶型複合物與結晶化合物。舉例而言，當酸或鹼與化合物之非晶型複合物具有1:1化學計量時，用

2:1莫耳比率的化合物與酸或鹼製備該複合物將產生50%非晶型複合物與50%結晶化合物之固體形式。此固體形式之混合物可(例如)藉由提供具有經改良生物藥理性質之非晶型組份以及結晶組份有益的作為藥物產物。非晶型組份可更容易地生物利用，而結晶組份可具有延遲的生物利用性。此混合物可為活性化合物提供快速及延時的暴露。

本文所用術語「複合物」係指醫藥活性化合物與額外分子物質之組合，此形成或產生呈固體形式之新化學物質。在某些情形中，複合物可係鹽，即其中額外分子物質將酸/鹼抗衡離子提供至化合物之酸/鹼基團，此產生形成典型鹽之酸:鹼相互作用。儘管此等鹽形式通常實質上呈結晶，但其亦可係部分結晶、實質上非晶型或非晶型。在某些情形中，額外分子物質與醫藥活性化合物之組合形成非鹽共晶體，即化合物與分子物質並非借助於典型的酸:鹼相互作用而相互作用，但仍形成實質上結晶結構。共晶體亦可由化合物與額外分子物質之鹽形成。在某些情形中，複合物係實質上非晶型複合物，其可含有不形成典型鹽晶體、而是形成實質上非晶型固體之鹽樣酸:鹼相互作用，即其X-射線粉末繞射圖案未呈現尖峰(例如，呈現非晶型譜峰)之固體。

本文所用術語「化學計量」係指兩種或兩種以上組份之組合的莫耳比率，例如，形成非晶型複合物之酸或鹼與化合物的莫耳比率。舉例而言，產生非晶型固體形式之酸或鹼與化合物的1:1混合物(即，1莫耳酸或鹼/莫耳化合物)具

有1:1化學計量。

本文所用術語「組合物」係指適合投與預期個體以達治療目的且含有至少一種醫藥活性化合物(包含其任一固體形式)之醫藥製劑。組合物可包含至少一種醫藥上可接受之組份(例如適宜載劑或賦形劑)以提供化合物之經改良調配物。

本文所用術語「個體」係指用如本文所述之化合物治療之活生物體，包含(但不限於)任何哺乳動物(例如人類)、其他靈長類、運動動物、具有商業利益的動物(例如牛)、農場動物(例如馬)或寵物(例如狗及貓)。

本文所用術語「生物醫藥性質」係指本發明化合物或複合物之藥物動力學作用，包含投與個體時化合物之溶解、吸收及分佈。如此，本發明化合物之某些固體形式(例如，本發明化合物之非晶型複合物)預期提供溶解及吸收經改良的活性化合物，其通常以經改良的C_{max}(即，投與藥物後血漿中所達到濃度之最大值)及經改良的AUC(即，投與藥物後藥物血漿濃度與時間之曲線下的面積)反映。

術語「醫藥上可接受」表示所指明材料不具有以下性質：考慮到欲治療之疾病或病況及不同投與路徑，合理謹慎的從業醫師避免將材料投與患者。舉例而言，通常要求此材料基本上無菌，例如可注射。

在本發明上下文中，術語「治療有效」或「有效量」表示材料或材料之量可有效預防、減輕或改善疾病或醫學病況之一或多個症狀，及/或延長正治療之個體之生存。

在本發明上下文中，術語「協同有效」或「協同效應」表示兩種或更多種治療有效的化合物組合使用時提供比根據每一化合物單獨使用時之效應所預期之加性效應大的經改良的治療效應。

本文所用術語「調節(modulating或modulate)」係指改變生物活性(即增大或減小活性)、尤其與特定生物分子(例如蛋白激酶)有關之生物活性之效應。舉例而言，特定生物分子之抑制劑藉由降低生物分子(例如酶)之活性來調節該生物分子(例如酶)之活性。此活性通常用針對(例如)酶之抑制劑化合物的抑制濃度(IC_{50})來表示。

「疼痛」或「疼痛病況」可係急性及/或慢性疼痛，包含(但不限於)蛛網膜炎；關節炎(例如，骨關節炎、類風濕性關節炎、強直性脊椎炎、痛風)；背部疼痛(例如，坐骨神經痛、椎間盤破裂、脊椎前移、神經根病)；燒傷疼痛；癌疼痛；痛經；頭痛(例如，偏頭痛、叢集性頭痛、緊張性頭痛)；頭面部疼痛(例如，腦神經痛、三叉神經痛)；痛覺過敏；痛覺過度；炎症疼痛(例如，與腸易激症候群有關之疼痛、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、膀胱炎、來自細菌、真菌或病毒感染之疼痛)；瘢痕或瘢痕組織形成；引產或分娩疼痛；肌肉疼痛(例如，由於多肌炎、皮肌炎、包涵體肌炎、重複性壓力損傷(例如，指痙攣、腕管症候群、肌腱炎、腱鞘炎)之疼痛)；肌筋膜痛症候群(例如，纖維肌痛)；神經性疼痛(例如，糖尿病神經病變、灼性神經痛、卡陷性神經病

變、臂叢撕脫傷、枕部神經痛、痛風、反射性交感神經營養不良症候群、幻肢痛或手術切除術後疼痛、帶狀疱疹後神經痛、中樞性疼痛症候群、或由創傷(例如，神經損傷)、疾病(例如，糖尿病、多發性硬化、格林-巴利(Guillan-Barre)症候群、重症肌無力、神經退化性疾病(例如帕金森氏病、阿茲海默氏症、肌萎縮側索硬化或癌症治療))引起之神經疼痛；與皮膚病(例如，帶狀疱疹、單純疱疹、皮膚腫瘤、囊腫、神經纖維瘤)有關之疼痛；運動損傷(例如，割傷、扭傷、勞損、擦傷、脫節、骨折、脊髓損傷、頭部損傷)；椎管狹窄；手術疼痛；觸覺異常性疼痛；顳下頜關節紊亂症；血管疾病或損傷(例如，脈管炎、冠脈疾病、再灌注損傷(例如，缺血後、中風、或心肌梗塞))；其他具體器官或組織疼痛(例如，眼睛疼痛、角膜疼痛、骨疼痛、心痛、內臟痛(例如，腎、膽囊、胃腸道)、關節疼痛、牙痛、骨盆超敏反應、骨盆痛、腎絞痛、尿失禁)；其他疾病有關之疼痛(例如，鐮狀細胞性貧血、AIDS、帶狀疱疹、乾癬、子宮內膜異位、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、矽肺、肺結節病、食管炎、燒心、胃食管反流病症、胃潰瘍及十二指腸潰瘍、功能性消化不良、骨吸收病、骨質疏鬆症、腦型瘧疾、細菌性腦膜炎)；或由於移植物與宿主排斥或同種異體移植排斥導致之疼痛。

本發明激酶靶及適應症

蛋白激酶在以各種生物途徑傳播生物化學信號中具有重

要作用。業內已闡述了500種以上的激酶，且特異性激酶與寬範圍的疾病或病況(即適應症)有關，該等疾病或病況包含(但不限於)例如癌症、心血管疾病、炎症性疾病、神經性疾病及其他疾病。如此，激酶表示小分子治療性干預之重要控制點。由本發明所涵蓋之特異性靶蛋白激酶的描述如下：

A-Raf：靶激酶A-Raf(即，v-raf鼠肉瘤3611病毒致癌基因同系物1)係由染色體Xp11.4-p11.2編碼之67.6 kDa絲胺酸/蘇胺酸激酶(符號：ARAF)。成熟蛋白包括RBD(即，Ras結合域)及佛波酯(phorbol-ester)/DAG型鋅指結構域且參與絲裂信號自細胞膜至核心之轉導。A-Raf抑制劑可用來治療神經疾病，例如，多發梗塞性癡呆、頭部損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏症(AD)、帕金森氏病；腫瘤性疾病，包含(但不限於)黑素瘤、膠質瘤、肉瘤、癌(例如，結腸直腸癌、肺癌、乳腺癌、胰癌、甲狀腺癌、腎癌、卵巢癌)、淋巴瘤(例如，組織細胞淋巴瘤)、神經纖維瘤、脊髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管生成；神經性疼痛或源於炎症之疼痛，包含急性疼痛、慢性疼痛、與癌症有關之疼痛及偏頭痛；及與肌肉再生或退化有關之疾病，包含(但不限於)血管再狹窄、肌肉減少症、肌營養不良症(包含(但不限於)迪謝內肌營養不良、貝克肌營養不良、埃-德二氏肌營養不良、角膜緣帶肌營養不良、面肩胛肱型肌營養不良、肌強直性肌營養不良、眼咽肌營養不良、遠端肌營養不良症及先天性肌營養不良症)、運動神經元疾病(包含(但

不限於)肌萎縮側索硬化、嬰兒型進行性脊髓性肌萎縮症、中間型脊髓性肌萎縮、少年型脊髓性肌萎縮、脊髓延髓肌萎縮及成人型脊髓性肌萎縮)、炎症性肌病(包含(但不限於)皮肌炎、多肌炎及包涵體肌炎)、神經肌肉接合點疾病(包含(但不限於)重症肌無力、朗-伊二氏症候群及先天性肌無力症候群)、由於內分泌異常導致之肌病(包含(但不限於)甲狀腺功能亢進性及甲狀腺功能減退性肌病)、周邊神經疾病(包含(但不限於)夏-馬-圖三氏病、代-索二氏病及弗裏德賴希共濟失調症)、其他肌病(包含(但不限於)先天性肌強直、先天性副肌強直、中央核疾病、線形體肌病、肌管性肌病及週期性癱瘓)、及肌肉之代謝疾病(包含(但不限於)磷酸化酶缺乏、酸性麥芽糖酶缺乏、磷酸果糖激酶缺乏症、脫支酶缺乏症、線粒體肌病、肉鹼缺乏症、肉鹼棕櫚酸甘油酯轉移酶缺乏症、磷酸甘油酸激酶缺乏症、磷酸甘油酸變位酶缺乏症、乳酸脫氫酶缺乏症及肌腺苷酸脫胺酶缺乏症)。

B-Raf：靶激酶B-Raf(即，v-raf鼠肉瘤病毒致癌基因同系物B1)係由染色體7q34編碼之84.4 kDa絲胺酸/蘇胺酸激酶(符號：BRAF)。成熟蛋白包括RBD(即，Ras結合域)、C1(即，蛋白激酶C保守區1)及STK(即，絲胺酸/蘇胺酸激酶)結構域。

靶激酶B-Raf參與絲裂信號自細胞膜至核心之轉導且可在海馬神經元之後突觸響應中具有重要作用。如此，RAF家族之基因編碼藉由Ras調節之激酶且介導細胞對生長信

號之響應。實際上，B-Raf激酶係RAS->Raf->MEK->ERK/MAP激酶信號傳導路徑之關鍵組份，其在細胞生長、分裂及增生之調節中起主要作用，且當組成性活化時，致使腫瘤形成。在Raf激酶之數種同型異構體中，B-型或B-Raf係下游MAP激酶信號傳導之最強的活化劑。

BRAF基因經常在各種人類腫瘤中突變，尤其在惡性黑素瘤及結腸癌中突變。最常見之所報導突變係於核苷酸1796處之錯義胸腺嘧啶(T)至腺嘌呤(A)顛換(T1796A；B-Raf蛋白中胺基酸變化係Val<600>至Glu<600>)，此可在80%的惡性黑素瘤腫瘤中觀察到。功能分析揭示，此顛換係唯一被檢測到的突變，其藉由使B-Raf轉化為主要轉化蛋白而使B-Raf激酶活性組成性活化，與RAS活化無關。基於先例，人類腫瘤藉由在催化結構域中突變特異性胺基酸作為「門衛(gatekeeper)」產生對激酶抑制劑之抵抗。(Balak等人之Clin Cancer Res. 2006, 12:6494-501)。因而，BRAF中Thr-529至Ile之突變預期成為抵抗BRAF抑制劑之機理，且可將此設想為密碼子529自ACC至ATC之轉換。

Niihori等人報導，在患有心臟-顏面-皮膚(CFC)症候群之43個個體中，證實在3個個體內有兩種雜合KRAS突變，且在16個個體內有8種BRAF突變，此表明RAS-RAF-ERK路徑之失調係三種相關病症之常見分子基礎(Niihori等人之Nat Genet. 2006, 38(3):294-6)。

c-Raf-1：靶激酶c-Raf-1(即，v-raf鼠肉瘤病毒致癌基因同系物1)係由染色體3p25編碼之73.0 kDa STK(符號：

RAF1)。c-Raf-1可藉由BCL2(即，致癌基因B-細胞白血病2型)靶向線粒體，該BCL2係凋亡細胞死亡之調節劑。活性c-Raf-1改良BCL2-介導之對凋亡之抵抗，且c-Raf-1磷酸化BAD(即，BCL2-結合蛋白)。c-Raf-1與癌有關，該癌包含結腸直腸癌、卵巢癌、肺癌及腎細胞癌。亦暗示c-Raf-1可作為腫瘤血管生成之重要介體(Hood, J.D.等人，2002, Science 296, 2404)。c-Raf-1抑制劑亦可用來治療急性髓樣白血病及脊髓發育不良症候群(Crump, Curr Pharm Des 2002, 8(25):2243-8)。c-Raf-1活化劑可用來治療神經內分泌腫瘤，例如髓質性甲狀腺癌、類癌、小細胞肺癌及嗜鉻細胞瘤(Kunnimalaiyaan等人，Anticancer Drugs 2006, 17(2):139-42)。

A-Raf、B-Raf及/或C-Raf抑制劑可用來治療A-Raf-介導、B-Raf-介導或c-Raf-1-介導之疾病或病況，該疾病或病況係選自由下列組成之群：神經疾病，包含(但不限於)多發梗塞性癡呆、頭部損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏症(AD)、帕金森氏病、癲癇發作及癲癇；腫瘤性疾病，包含(但不限於)黑素瘤、膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、肉瘤、癌(例如，胃腸道癌、肝癌、膽道癌(例如，膽管癌、膽管細胞癌)、結腸直腸癌、肺癌、膽囊癌、乳腺癌、胰癌、甲狀腺癌、腎癌、卵巢癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌)、淋巴瘤(例如，組織細胞淋巴瘤)、神經纖維瘤、急性髓樣白血病、脊髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管生成、胃腸道間質瘤、神經內

分泌腫瘤(例如髓質性甲狀腺癌)、類癌、小細胞肺癌、卡波西氏肉瘤及嗜鉻細胞瘤；神經性疼痛或源於炎症之疼痛，包含(但不限於)急性疼痛、慢性疼痛、與癌症有關之疼痛及偏頭痛；心血管疾病，包含(但不限於)心力衰竭、缺血性中風、心臟肥大、血栓形成(例如，血栓性微血管病症候群)、動脈粥樣硬化及再灌注損傷；炎症及/或增生，包含(但不限於)乾癬、濕疹、關節炎及自身免疫疾病及病況、骨關節炎、子宮內膜異位、瘢痕形成、血管再狹窄、纖維化病症、類風濕性關節炎、炎症性腸病(IBD)；免疫缺陷病，包含(但不限於)器官移植排斥、移植物對抗宿主疾病及與HIV有關之卡波西氏肉瘤；腎囊性或前列腺疾病，包含(但不限於)糖尿病性腎病、多囊性腎病、腎硬化、腎小球腎炎、前列腺增生、多囊性肝病、結節性硬化症、希林二氏病、髓質性囊性腎疾病、腎消耗病及囊性纖維化；代謝失調，包含(但不限於)肥胖症；感染，包含(但不限於)幽門螺桿菌、肝炎及流感病毒、發熱、HIV及敗血症；肺病，包含(但不限於)慢性阻塞性肺病(COPD)及急性呼吸窘迫症候群(ARDS)；遺傳發育疾病，包含(但不限於)努南氏症候群、克斯提洛氏彈性蛋白缺陷症、(顏面皮膚骨骼症候群)、LEOPARD症候群、心臟-顏面-皮膚症候群(CFC)、及神經脊症候群異常引起之心血管病、骨骼病、腸病、皮膚病、毛發病及內分泌疾病；及與肌肉再生或退化有關之疾病，包含(但不限於)肌肉減少症、肌營養不良症(包含(但不限於)迪謝內肌營養不良、貝克肌營養不良、

埃-德二氏肌營養不良、角膜緣帶肌營養不良、面肩胛肱型肌營養不良、肌強直性肌營養不良、眼咽肌營養不良、遠端肌營養不良症及先天性肌營養不良症)、運動神經元疾病(包含(但不限於)肌萎縮側索硬化、嬰兒型進行性脊髓性肌萎縮症、中間型脊髓性肌萎縮、少年型脊髓性肌萎縮、脊髓延髓肌萎縮及成人型脊髓性肌萎縮)、炎症性肌病(包含(但不限於)皮肌炎、多肌炎及包涵體肌炎)、神經肌肉接合點疾病(包含(但不限於)重症肌無力、朗-伊二氏症候群及先天性肌無力症候群)、由於內分泌異常導致之肌病(包含(但不限於)甲狀腺功能亢進性及甲狀腺功能減退性肌病)、周邊神經疾病(包含(但不限於)夏-馬-圖三氏病、代-索二氏病及弗裏德賴希共濟失調症)、其他肌病(包含(但不限於)先天性肌強直、先天性副肌強直、中央核疾病、線形體肌病、肌管性肌病及週期性癱瘓)、及肌肉之代謝疾病(包含(但不限於)磷酸化酶缺乏、酸性麥芽糖酶缺乏、磷酸果糖激酶缺乏症、脫支酶缺乏症、線粒體肌病、肉鹼缺乏症、肉鹼棕櫚酸甘油酯轉移酶缺乏症、磷酸甘油酸激酶缺乏症、磷酸甘油酸變位酶缺乏症、乳酸脫氫酶缺乏症及肌腺苷酸脫胺酶缺乏症)。

替代性化合物形式或衍生物

如本文所涵蓋之化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007皆參照特定化合物進行闡述。此外，化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種可以多種不同形

式或衍生物存在，全部皆在本發明範疇內。替代性形式或衍生物包含(例如)(a)前藥及活性代謝產物(b)互變異構體(c)醫藥上可接受之鹽及(d)固體形式，包含不同結晶型、多晶型或非晶型固體，包含其水合物及溶劑合物，及其他形式。

(a)前藥及代謝產物

除本文所述化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007以外，本發明亦包含前藥(通常醫藥上可接受之前藥)、活性代謝衍生物(活性代謝產物)及其醫藥上可接受之鹽。

前藥係當在生理條件下代謝時或藉由溶劑分解轉化時產生期望活性化合物之化合物或其醫藥上可接受之鹽。前藥包含(但不限於)活性化合物之酯、醯胺、胺基甲酸酯、碳酸酯、醯脲、溶劑合物或水合物。通常，前藥不具活性或活性比活性化合物低，但可提供一或多種有利的處理、投與及/或代謝性質。前藥可包含其中化合物之-NH基團已進行醯化之變型體，例如吡咯并[2,3-b]吡啶環之1-位或化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種之磺醯胺基團的氮已進行醯化之變型體，其中醯基之解離提供具有游離-NH基團之活性藥物。某些前藥以酶方式活化以產生活性化合物，或者化合物可進行其他化學反應以產生活性化合物。前藥可在單一步驟中自前藥形式進行至活性形式或者可具有一或多種自身可具有活性或可不具活性之中間體形式。

如The Practice of Medicinal Chemistry, 第31-32章(編者Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001)中所述，可將前藥概念性地分為非排他性的兩類，即生物前體前藥及載劑前藥。通常，生物前體前藥係較相應活性藥物化合物不具活性或活性較低之化合物，其含有一或多個保護基團且可藉由代謝或溶劑分解轉化成活性形式。活性藥物形式及任何釋放之代謝產物二者皆應具有可接受之低毒性。通常，活性藥物化合物之形成包括代謝過程或屬於下列類型中之一者之反應：

氧化反應：氧化反應係由以下反應來例示(但不限於該等反應)：例如醇、羰基及酸官能團之氧化，脂肪族碳之羥基化，脂環族碳原子之羥基化，芳香族碳原子之氧化，碳-碳雙鍵之氧化，含氮官能團之氧化，矽、磷、砷及硫之氧化，氧化N-去烷基化，氧化O-及S-去烷基化，氧化脫胺以及其他氧化反應。

還原反應：還原反應係由以下反應例示(但不限於該等反應)：例如羰基官能團之還原、醇官能團及碳-碳雙鍵之還原、含氮官能團之還原及其他還原反應。

在氧化狀態下不發生變化之反應：在氧化狀態下不發生變化之反應係由以下反應例示(但不限於該等反應)：例如，酯及醚之水解、碳-氮單鍵之水解解離、非芳香族雜環之水解解離、在多鍵處之水合及脫水、由脫水反應產生之新原子連接、水解脫鹵、鹵化氫分子之去除及其他此等反應。

載劑前藥係含有輸送部分(例如，改善攝取及/或對作用位點之局部遞送的部分)之藥物化合物。對於此載劑前藥，期望藥物部分與輸送部分之間之連接為共價鍵，前藥較藥物化合物不具活性或活性較低，前藥及任一釋放輸送部分係可接受性地無毒。對於其中輸送部分意欲增加攝取之前藥而言，輸送部分之釋放通常應迅速。在其他情形下，期望使用可提供緩慢釋放之部分(例如，某些聚合物)或其他部分(例如環糊精)。(參見(例如)Cheng等人之美國專利公開案第20040077595號、申請案第10/656,838號，其以引用方式併入本文中)此等載劑前藥通常對口服藥物有利。在某些情形中，輸送部分提供藥物之靶向遞送，舉例而言，可使藥物結合至抗體或抗體片斷。舉例而言，載劑前藥可用於改良一或多個下列性質：增加親脂性、增加藥理學效應之持久性、增加位點特異性、降低毒性及副反應、及/或改良藥物調配物(例如，穩定性、水溶性、抑制不期望之感官或生理化學性質)。舉例而言，可藉由用親脂羧酸酯化羥基、或用醇(例如脂肪族醇)酯化羧酸基團增加親脂性。Wermuth, ***如上所述***。

代謝產物(例如活性代謝產物)與如上所述之前藥(例如生物前體前藥)相一致。因而，此等代謝產物係藥理學活性化合物或進一步代謝成藥理學活性化合物之化合物，該等化合物係在個體體內由代謝過程產生之衍生物。在該等中，活性代謝產物係此等藥理學活性衍生化合物。對於前藥而言，前藥化合物通常較代謝產物不具活性或活性較

低。對於活性代謝產物而言，母化合物可係活性化合物或可係不具活性前藥。舉例而言，在某些化合物中，一或多個烷氧基可代謝成羥基同時保留藥理活性及/或羧基可經酯化，例如葡糖苷酸化。在某些情況下，可存在一種以上的代謝產物，其中中間代謝產物經進一步代謝以提供活性代謝產物。舉例而言，在某些情況下，由代謝葡糖苷酸化所產生之衍生化合物可不具活性或具低活性，且可經進一步代謝以提供活性代謝產物。

化合物之代謝產物可使用業內所習知之常規技術來證實，並使用諸如本文所述之彼等之測試測定其活性。參見(例如)Bertolini等人，1997, J. Med. Chem., 40:2011-2016；Shan等人，1997, J Pharm Sci 86(7):756-757；Bagshawe, 1995, Drug Dev. Res., 34:220-230；Wermuth, *如上所述*。

(b)互變異構體

應瞭解，一些化合物可呈現互變異構現象。在此等情況下，本文所提供之化學式僅明確展示一種可能的互變異構體形式。因此，應瞭解，本文所提供之化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007意欲表示所展示之化合物的任一互變異構體形式，且並不僅限於由化合物之圖示所展示之特定互變異構體形式。

(c)醫藥上可接受之鹽

除非說明相反之情形，否則本文化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007之說明

包含此化合物之醫藥上可接受之鹽。因而，化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種可呈醫藥上可接受之鹽之形式，或者可調配成醫藥上可接受之鹽。所涵蓋之醫藥上可接受之鹽形式包含(但不限於)單、雙、三、四等鹽形式。醫藥上可接受之鹽在其所投與之量及濃度下係無毒的。此等鹽之製備可藉由改變化合物之物理特性但不阻止其發揮其生理效應而有助於藥理使用。物理性質中有用之改變包含降低熔點以有助於經黏膜投與及增加溶解度以有助於投與較高濃度的藥物。化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007具有足夠酸性及足夠鹼性官能團，且因此可與多數無機或有機鹼及無機及有機酸中之任一者反應以形成醫藥上可接受之鹽。

醫藥上可接受之鹽包含酸加成鹽，例如彼等含有下列者：氯化物、溴化物、碘化物、鹽酸鹽、乙酸鹽、苯基乙酸鹽、丙烯酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、2-苯氧基苯甲酸鹽、2-乙醯氧基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、癸酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、乙醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖二酸鹽、葡糖醛酸鹽、葡萄糖-6-磷酸鹽、麩胺酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、羥乙基磺酸鹽、異丁酸鹽、γ-羥基丁酸鹽、苯基丁酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、羥基馬來酸鹽、甲基

馬來酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、異菸鹼酸鹽、辛酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽、磷酸單氫鹽、磷酸二氫鹽、正磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、2-磷酸甘油酸鹽、3-磷酸甘油酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、丙酸鹽、苯基丙酸鹽、丙炔酸鹽、丙酮酸鹽、奎尼酸鹽、水楊酸鹽、4-胺基水楊酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、辛二酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、胺基磺酸鹽、磺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)(即苯磺酸鹽(besylate))、乙烷磺酸鹽(即乙磺酸鹽)、乙烷-1,2-二磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽(即羥乙基磺酸鹽)、甲烷磺酸鹽(即甲磺酸鹽)、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽(即萘磺酸鹽)、丙烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽(即甲苯磺酸鹽)、二甲苯磺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、酒石酸鹽及三氟乙酸鹽。該等醫藥上可接受之酸加成鹽可使用適當的相應酸製備。

當存在酸官能團(例如羧酸或苯酚)時，醫藥上可接受之鹽亦包含鹼加成鹽，例如彼等含有下列者：苄星青黴素鹽(benzathine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、第三丁基胺、二環己基胺、乙二胺、N,N'-二苄基乙二胺、葡胺、羥基乙基吡咯啶、六氫吡啶、嗎啉、六氫吡嗪、普魯卡因(procaine)、鋁鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽、銨鹽及單-、二-、或三-烷基胺(例如，二乙胺)、或衍生自胺基酸(例如L-組胺酸、L-甘胺酸、L-離胺酸及L-精胺

酸)之鹽。舉例而言，參見Remington's Pharmaceutical Sciences, 第19版，Mack Publishing公司，Easton, PA, 第2卷，第1457頁，1995。該等醫藥上可接受之鹼加成鹽可使用適當的相應鹼製備。

醫藥上可接受之鹽可藉由標準技術製備。舉例而言，可將化合物之游離鹼形式溶於適宜溶劑(例如含有適當酸之水溶液或水-醇溶液)中且隨後藉由蒸發溶液而分離。在另一實例中，可藉由使游離鹼與酸在有機溶劑中反應來製備鹽。若特定化合物係酸，則期望之醫藥上可接受之鹽可藉由任一適宜方法(例如，用適當無機或有機鹼處理游離酸)來製備。

(d)其他化合物形式

在藥劑係固體之情況下，彼等熟習此項技術者應瞭解，化合物及鹽可以不同的結晶或多晶型存在，或者可調配成共晶體，或者可呈非晶型，或者可係其任一組合(例如，部分結晶、部分非晶型或多晶型之混合物)，其全部皆意欲在本發明及指定化學式範圍內。儘管鹽係藉由酸/鹼加成形成，即所關心化合物之游離鹼或游離酸分別與相應加成鹼或加成酸形成酸/鹼反應，此產生離子電荷相互作用，但共晶體係中性化合物之間所形成之新化學物質，此在同一結晶結構內產生化合物及額外分子物質。

在某些情形中，使化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種與酸或鹼複合，包含鹼加成鹽，例如銨鹽、二乙胺、乙醇胺、乙

二胺、二乙醇胺、第三丁基胺、六氫吡嗪、葡胺；酸加成鹽，例如乙酸鹽、乙醯基水楊酸鹽、苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、戊二酸鹽、鹽酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽及甲苯磺酸鹽；及胺基酸，例如丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺醯胺、麩胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯基丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸。在化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種與酸或鹼組合時，較佳地形成非晶型複合物而非結晶材料，例如典型鹽或共晶體。在某些情形中，複合物之非晶型係藉由額外處理而實現，例如藉由噴霧乾燥、機械化學方法(例如輥壓)或微波輻照與酸或鹼混合之母化合物。此等非晶型複合物提供若干優點。舉例而言，相對於游離鹼降低熔融溫度有助於額外處理(例如熱熔融擠出)以進一步改良化合物之生物醫藥性質。同樣，非晶型複合物易粉碎，此為將固體裝入膠囊或錠劑形式中提供經改良之壓製。

另外，化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種意欲涵蓋所確定材料之經水合形式或經溶劑合形式以及未經水合形式或未經溶劑合形式。舉例而言，化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多

種或其鹽包含經水合及未經水合形式二者。溶劑合物之其他實例包含化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種與適宜溶劑(例如異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺)之組合。

調配物及投與

如本文所述任一種或多種化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007或其任一形式通常用於治療人類個體。然而，化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種及其組合物亦可用來治療其他動物個體之類似或相同適應症，且可藉由不同路徑投與，該等路徑包含注射(即非經腸，包含靜脈內、腹膜內、皮下及肌內)、經口、經皮、經黏膜、經直腸或吸入。此等劑型應容許化合物到達靶細胞。其他因素為業內所熟知，且包含諸如毒性及劑型(阻止化合物或組合物發揮其效應)等考慮因素。技術及調配物一般而言可見於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版，Lippincott, Williams及Wilkins, Philadelphia, PA, 2005(其以引用方式併入本文中)中。

在某些實施例中，組合物將包括醫藥上可接受之載劑或賦形劑，例如填料、黏結劑、崩解劑、滑動劑、潤滑劑、複合劑、增溶劑及表面活性劑，該等可經選擇以有助於藉由特定路徑投與化合物。載劑之實例包含碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖(例如乳糖、葡萄糖或蔗糖)、各類澱粉、纖維

素衍生物、明膠、脂質、脂質體、奈米粒子及諸如此類。載劑亦包含生理上相容液體作為溶劑或用於懸浮，其包含(例如)注射用水(WFI)之無菌溶液、鹽水溶液、葡萄糖溶液、漢克氏(Hank's)溶液、林格(Ringer's)溶液、植物油、礦物油、動物油、聚乙二醇、液體石蠟及諸如此類。賦形劑亦可包含(例如)膠態二氧化矽、矽膠、滑石粉、矽酸鎂、矽酸鈣、鋁矽酸鈉、三矽酸鎂、粉末狀纖維素、微晶纖維素、羧甲基纖維素、交聯羧基甲基纖維素鈉、苯甲酸鈉、碳酸鈣、碳酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鋁、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂基富馬酸鈉、絲勞德(Syloid)、stearowet C、氧化鎂、澱粉、澱粉乙醇酸鈉、單硬脂酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、硬脂酸棕櫚酸甘油酯、氫化植物油、氫化棉籽油、蓖麻籽油、礦物油、聚乙二醇(例如，PEG 4000-8000)、聚氧乙二醇、泊洛沙姆(poloxamer)、聚維酮(povidone)、交聚維酮(crospovidone)、交聯羧甲基纖維素鈉、海藻酸、酪蛋白、甲基丙烯酸二乙烯基苯共聚物、多庫酯鈉(sodium docusate)、環糊精(例如，2-羥基丙基-.δ.-環糊精)、聚山梨酸酯(例如，聚山梨酸酯80)、十六烷基三甲基溴化銨(cetrimide)、TPGS(d-α-生育醇基聚乙二醇1000琥珀酸鹽)、月桂基硫酸鎂、月桂基硫酸鈉、聚乙二醇醚、聚乙二醇之二-脂肪酸酯、或聚環氧烷山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如，聚環氧乙烷山梨糖醇酐酯Tween®)、聚環氧乙烷山梨糖醇酐脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如，來自脂肪酸(例如油酸、硬脂酸或棕櫚酸)之山梨糖醇

酐脂肪酸酯)、甘露醇、木糖醇、山梨醇、麥芽糖、乳糖、乳糖單水合物或經噴霧乾燥之乳糖、蔗糖、果糖、磷酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸三鈣、硫酸鈣、右旋糖、葡聚糖、糊精、葡萄糖、纖維素乙酸鹽、麥芽糊精、西甲矽油(simethicone)、聚葡萄糖、殼聚糖、明膠、HPMC(羥基丙基甲基纖維素)、HPC(羥基丙基纖維素)、羥基乙基纖維素及諸如此類。

在一些實施例中，可使用口服。可將經口使用之醫藥製劑調配成習用經口劑型，例如膠囊、錠劑及諸如糖漿、酏劑及濃縮滴劑之液體製劑。可使化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種與固體賦形劑組合，視情況研磨所產生混合物，且(若需要)在添加適宜輔助劑之後處理顆粒混合物，以獲得(例如)錠劑、經塗佈錠劑、硬膠囊、軟膠囊、溶液(例如，水溶液、醇溶液或油性溶液)及諸如此類。適宜賦形劑尤其為填充劑，例如糖，包含乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑，例如，玉米澱粉、小麥澱粉、水稻澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃著膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉(CMC)及/或聚乙烯吡咯啶酮(PVP：聚維酮)；油性賦形劑，包含植物油及動物油，例如葵花籽油、橄欖油或魚肝油。經口劑量調配物亦可含有崩解劑，例如交聯聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂、或海藻酸或其鹽，例如海藻酸鈉；潤滑劑，例如滑石粉或硬脂酸鎂；增塑劑，例如甘油或山梨醇；甜味劑，例如蔗糖、果糖、

乳糖、或天冬甜素；天然或人造矯味劑，例如薄荷、冬青油或櫻桃矯味劑；或染料或顏料，其可用來識別或表徵不同劑量或組合。亦提供具有適宜包衣之糖衣藥丸核心。為達成此目的，可使用經濃縮之糖溶液，其可視情況含有(例如)阿拉伯樹膠、滑石粉、聚乙烯吡咯啶酮、聚丙烯酸凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適宜的有機溶劑或溶劑混合物。

可經口使用之醫藥製劑包含由明膠製成之配合插入膠囊(「凝膠膠囊(gelcaps)」)以及由明膠及增塑劑(例如甘油或山梨醇)製成之軟密封膠囊。該等配合插入膠囊可含有活性成份與填充劑(例如乳糖)、黏結劑(例如澱粉)及/或潤滑劑(例如滑石粉或硬脂酸鎂)及視情況穩定劑之混合物。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇等適宜液體中。

在某些實施例中，可使用注射(非經腸投與)，例如肌內、靜脈內、腹膜內及/或皮下注射。用於注射之化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種及其組合物可在無菌液體溶液中、較佳地在生理上相容緩衝液或溶液(例如鹽水溶液、漢克氏溶液或林格溶液)中調配。分散液亦可在諸如甘油、丙二醇、乙醇、液體聚乙二醇、三醋精及植物油等非水性溶液中製備。溶液亦可含有防腐劑，例如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞(thimerosal)及諸如此類。此外，化合物P-0001、P-0002、

P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或其組合物可調配成包含(例如)凍乾形式之固體形式並在使用之前再溶解或懸浮。

在某些實施例中，可使用經黏膜、經局部或經皮投與。在化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種的此等調配物中，使用適合透過障壁之滲透劑。此等滲透劑在業內眾所周知，且包含(例如)用於經黏膜投與之膽汁鹽及夫西地酸(fusidic acid)衍生物。此外，可使用清潔劑以有助於透過。舉例而言，經黏膜投與可係經由經鼻噴霧劑或栓劑(經直腸或經陰道)。用於局部投與之化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種的組合物可藉由選擇業內所習知之適當載劑調配成油劑、乳霜、洗劑、軟膏及諸如此類。適宜的載劑包含植物或礦物油、白礦脂(白色軟石蠟)、具支鏈脂肪或油、動物脂肪及高分子量醇(大於C_{12})。在某些實施例中，載劑經選擇以便活性成份可溶解。若需要，亦可納入乳化劑、穩定劑、保濕劑及抗氧化劑以及賦予顏色或香味之試劑。用於局部施用之乳霜較佳地自礦物油、自乳化蜂蠟及水之混合物調配，在該混合物中混合溶於少量溶劑(例如油)中之活性成份。另外，藉由經皮方式之投與可包括經皮貼劑或包紮物，例如經活性成份及視情況業內所習知之一或多種載劑或稀釋劑浸漬之繃帶。為了以經皮遞送系統形式投與，在整個劑量療程中劑量投與應係連續的而非斷續的。

在某些實施例中，化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或其組合物係作為吸入劑投與。化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或其組合物可調配成乾粉劑或適宜的溶液、懸浮液或氣溶膠。粉劑及溶液可用業內所習知之適宜添加劑調配。舉例而言，粉劑可包含適宜的粉末基質(例如乳糖或澱粉)，且溶液可包括丙二醇、無菌水、乙醇、氯化鈉及其他添加劑(例如酸、鹼及緩衝鹽)。此等溶液或懸浮液可藉由吸入經由噴霧、幫浦、霧化器或噴散器及諸如此類投與。化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或其組合物亦可與其他吸入療法組合使用，例如皮質類固醇，例如丙酸氟替卡松(fluticasone proprionate)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、布地奈德(budesonide)及糠酸莫米松(mometasone furoate)；β激動劑，例如沙丁胺醇(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)及福莫特羅(formoterol)；抗膽鹼劑，例如異丙托溴銨(ipratroprium bromide)或噻托銨(tiotropium)；血管擴張劑，例如曲前列素(treprostinal)及伊洛前列素(iloprost)；酶，例如DNA酶；治療蛋白；免疫球蛋白抗體；寡核苷酸，例如單鏈或雙鏈DNA或RNA、siRNA；抗生素，例如妥布黴素(tobramycin)；毒蕈鹼受體拮抗劑；白三烯拮抗劑；細胞

因子拮抗劑；蛋白酶抑制劑；色甘酸鈉(cromolyn sodium)；奈多羅米鈉(nedocril sodium)；及色甘酸鈉(sodium cromoglycate)。

欲投與化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或其組合物之量可藉由標準程序考慮以下因素來確定：例如化合物活性(活體外，例如化合物IC_{50}對靶，或在動物效能模型中之活體內活性)、動物模型中之藥物動力學結果(例如，生物半衰期或生物利用度)、個體之年齡、體格及體重及與個體相關之病症。該等及其他因素之重要性已為彼等普通熟習此項技術者所熟知。一般而言，劑量應在約0.01至50毫克/公斤正治療個體、亦約0.1至20毫克/公斤正治療個體之範圍內。可使用多個劑量。

化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或其組合物亦可與其他療法組合用來治療同一疾病。此組合使用包含在不同時間投與化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種及一或多種其他療法，或共投與化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種及一或多種其他療法。在某些實施例中，可藉由為彼等普通熟習此項技術者所熟知之方法改變化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或組合中所使用之其他療法的劑量，例如相對於單獨使用之化合

物或療法減少劑量量。

應瞭解，組合使用包含與其他療法、藥物、醫學程序等一起使用，其中其他療法或程序可在與化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或其組合物不同的時間(例如，在較為短時間內，例如在數小時(例如，1小時、2小時、3小時、4-24小時)內、或在較為長時間(例如，1-2天、2-4天、4-7天、1-4週)內)投與，或者與化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或其組合物同時投與。組合使用亦包含與投與一次或偶爾投與之療法或醫學程序(例如外科手術)、以及在其他療法或程序之前或之後於較短時間或較長時間內投與之化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或其組合物一起使用。在某些實施例中，本發明提供以下之遞送：化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或其組合物及藉由不同投與路徑或藉由相同投與路徑所遞送之一或多種其他藥物療法。在任一投與路徑之組合中之使用包含遞送化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或其組合物及藉由同一投與路徑所遞送之一或多種其他藥物療法，該等在任一調配物中一起遞送，其包含其中兩種化合物以投與時保持其治療活性之方式化學連接的調配物。在一個態樣中，其他藥物療法可與化合物P-0001、P-0002、

P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種或其組合物共投與。藉由共投與之組合使用包含投與共調配物或以化學方式連接之化合物的調配物、或投與彼此在較短時間內(例如，在1小時、2小時、3小時、長達24小時內)藉由相同或不同路徑所投與之於單獨調配物中之兩種或更多種化合物。單獨調配物之共投與包含藉由經由一種裝置(例如同一吸入裝置、同一注射器等)遞送之共投與、或在彼此較短時間內自單獨裝置之投與。化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007中之任一種或多種及藉由同一路徑所遞送之一或多種額外藥物療法的共調配物包含將該等材料製備在一起，以使得其可藉由一種裝置投與，包含在一種調配物中組合之單獨化合物、或經修飾以使其以化學方式連接但仍保持其生物活性之化合物。此等以化學方式連接之化合物可具有實質上在活體內保持之鍵、或可在活體內破壞分離兩活性組份之鍵。

實例

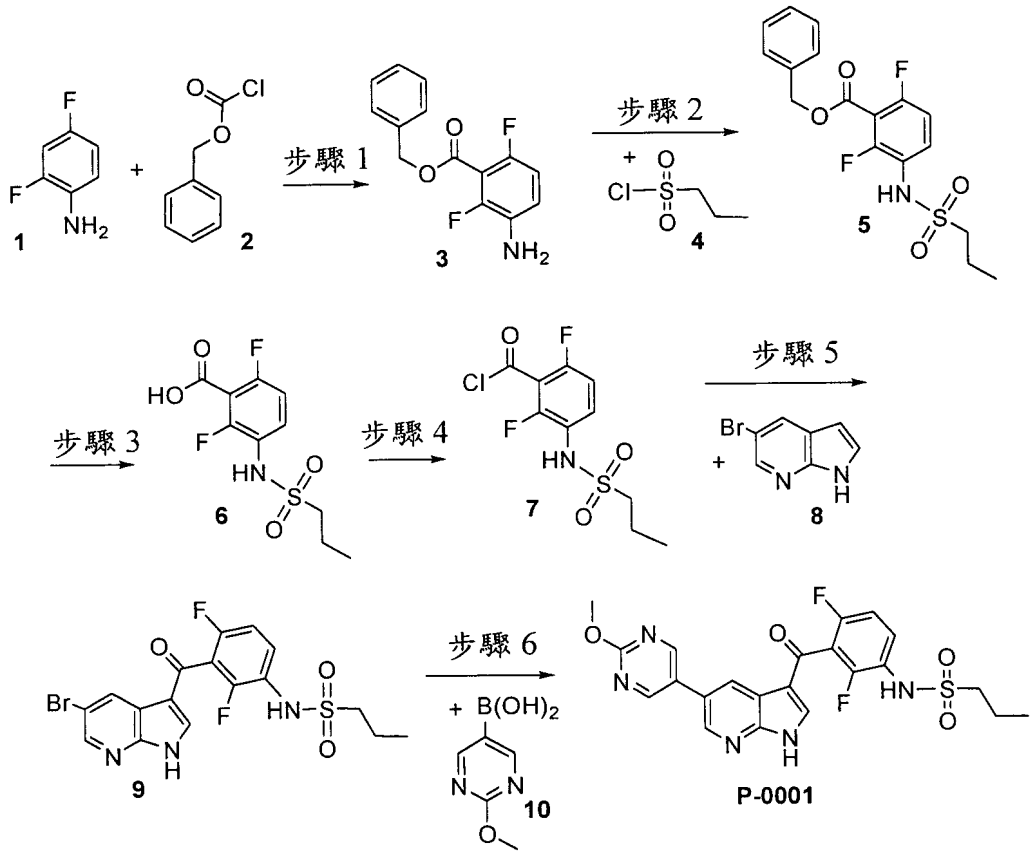
與本發明有關之實例闡述於下文。在多數情況下，可使用替代技術。該等實例意欲具闡釋性且並非限制或侷限本發明之範疇。在一些實例中，針對化合物所指明之質譜結果可具有一個以上的值，此係由於分子(例如具有溴或氯取代基之化合物)內原子之同位素分佈所致。用於形成固體形式之習知化合物的合成可見於(例如)美國專利申請案第11/473,347號(亦參見，PCT公開案WO 2007002433)及美

國專利申請案第11/960,590號(公開案第2008/0167338號)中，其關於製備化合物之方法的揭示內容以引用方式併入本文中。

實例1：丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺P-0001之合成。

丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺P-0001係以六個步驟自2,4-二氟-苯胺1如流程圖1中所示來合成。

流程圖1



步驟1-3-胺基-2,6-二氟-苯甲酸苄酯(3)之製備：

在氮氣氛下向用乾冰/丙酮浴冷卻之於250毫升四氫呋喃中之2,4-二氟-苯胺(1，5.11毫升，50.7毫莫耳)中緩慢添加正丁基鋰(1.60 M於己烷中，34.0毫升，54.4毫莫耳)。30分

鐘後，緩慢添加溶於40.0毫升四氫呋喃中之1,2-雙-(氯-二甲基-矽烷基)-乙烷(11.5克，53.4毫莫耳)。1小時後，緩慢添加正丁基鋰(1.60 M於己烷中，31.9毫升，51.1毫莫耳)。將反應在-78℃下攪拌30分鐘且隨後經40分鐘使其溫熱至室溫。將反應冷卻至-78℃並緩慢添加正丁基鋰(1.60 M於己烷中，35.1毫升，56.1毫莫耳)。70分鐘後，將氯甲酸苄酯(2，7.97毫升，55.8毫莫耳)添加至反應中。將反應混合物在-78℃下攪拌過夜，隨後添加120毫升2 N鹽酸水溶液。使反應溫熱至室溫持續2小時。分離有機層。用碳酸鉀鹼化水層並用乙酸乙酯進行萃取。合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷20%)分離期望化合物以得到無色油(3，10.6克，79.7%)。MS(ESI)$[M+H^+]^+$=264.1。

步驟2-2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸苄酯(5)之製備：

向存於150毫升二氯甲烷中之3-胺基-2,6-二氟-苯甲酸苄酯(3，6.00克，22.8毫莫耳)中添加吡啶(2.76毫升，34.2毫莫耳)及丙烷-1-磺醯氯(4，3.80毫升，33.8毫莫耳)。將反應在室溫下攪拌過夜，隨後倒入水中，並用乙酸乙酯進行萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。用矽膠管柱層析分離期望化合物以得到無色油(5，7.0克，83.1%)。MS(ESI)$[M+H^+]^+$=370.1。

步驟3-2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(6)之製備：

向存於30毫升甲醇中之2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸苄酯(5，2.0克，5.4毫莫耳)中添加炭上20%氫氧化鈀(100毫克)。將反應在氫氣下於1 atm下攪拌15分鐘。過濾反應且在真空下濃縮濾液以得到呈白色固體之期望化合物(6)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟4-2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲醯氯(7)之製備：

向2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(6，1.50克，5.4毫莫耳)中添加7.0毫升甲苯及亞硫醯氯(15.0毫升，0.21毫莫耳)。將反應加熱至回流持續3小時，隨後實施濃縮以得到粗化合物(7)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟5 丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(9)之製備：

在氮氣氛下向三氯化鋁(8.89克，66.7毫莫耳)中添加150毫升二氯甲烷，其中使溫度保持在5℃以下。向其中添加存於20毫升二氯甲烷中之5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(8，1.64克，8.34毫莫耳)。將反應攪拌60分鐘並添加存於20毫升二氯甲烷中之2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲醯氯(7，3.50克，11.8毫莫耳)。將反應攪拌6小時，隨後溫熱至室溫過夜。將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯進行萃取。 有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇5%)分離期望化合物，以得到白色固體(9，1.2克，31.4%)。MS(ESI) $[M+H^+]^+$=460.0, 462.0。

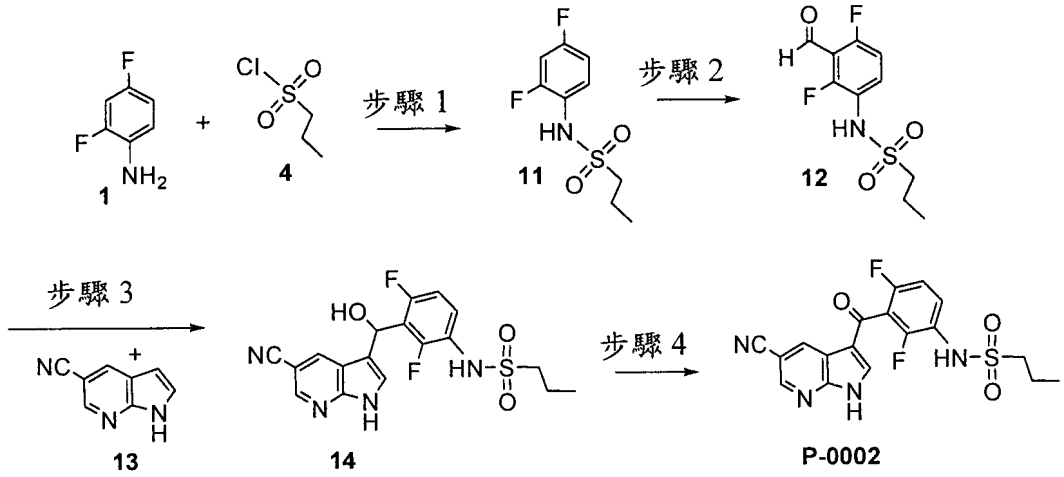
步驟6-丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺(P-0001)之製備：

將丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(9，10毫克，0.022毫莫耳)稱重至5毫升微波小瓶中並與2-甲氧基嘧啶-5-硼酸(10，4.4毫克，0.028毫莫耳)合併，隨後添加600微升乙腈及500微升1 M碳酸鉀及一勺尖(約1毫克)的[1,1"-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)。將反應混合物在微波下於160℃下輻照5分鐘。用100微升乙酸中和溶液且將全部材料轉移至4毫升小瓶中並在真空下去除溶劑。將粗材料溶於400微升二甲基亞碸中並藉由反相HPLC用存於水中之0.1%三氟乙酸及存於乙腈中之0.1%三氟乙酸、20-100%乙腈經16分鐘以6毫升/分鐘洗脫而實施純化。合併適當部分並在真空下去除溶劑以提供期望化合物P-0001。MS(ESI)$[M+H^+]^+$=487.9。

實例2：丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺P-0002之合成。

丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺P-0002係以四個步驟自2,4-二氟-苯胺1如流程圖2中所示來合成。

流程圖2



步驟1-丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-苯基)-醯胺(11)之製備：

向存於110毫升二氯甲烷之2,4-二氟-苯胺(1，11.8克，91.4毫莫耳)中添加吡啶(8.13毫升，100毫莫耳)及丙烷-1-磺醯氯(4，11.3毫升，100毫莫耳)。將反應在室溫下攪拌過夜，隨後倒入1 M鹽酸水溶液中，分離水層並用乙酸乙酯進行萃取。合併有機層並用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥並實施過濾。在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析對粗材料實施純化，以得到期望化合物(11，19.98克，92.9%)。MS(ESI)=$[M-H^+]^-$=234.06。

步驟2-丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺(12)之製備：

在氮氣氛下且在-78℃丙酮/乾冰浴冷卻下向存於10毫升四氫呋喃之丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-苯基)-醯胺(11，1.5克，6.38毫莫耳)中添加二異丙基醯胺鋰(0.80 M於四氫呋喃中，24毫升，自正丁基鋰及二異丙胺新鮮製備)。30分鐘後，將N,N-二甲基-甲醯胺(542微升，7.018毫莫耳)逐滴添加至反應中。將反應在-78℃下攪拌30分鐘且隨後使其溫熱至室溫持續40分鐘。將反應倒入水中並用乙酸乙酯進行

萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥並實施過濾。在真空下濃縮濾液並藉由矽膠管柱層析用存於己烷中之5%乙酸乙酯洗脫而實施純化，以得到呈淺黃色固體之期望化合物(12，300毫克，18%)。MS(ESI)[M-H^+]$^-$=262.3。以類似方式製備額外材料用於下一步驟。

步驟3-丙烷-1-磺酸{3-[(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺(14)之製備：

使1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(13，301毫克，2.10毫莫耳)、丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺(12，1.11克，4.20毫莫耳)及氫氧化鉀(354毫克，6.31毫莫耳)在小瓶中與4.2毫升甲醇合併。將反應在室溫下攪拌3小時。用0.1 N鹽酸水溶液中和反應溶液並用乙酸乙酯萃取3x。合併有機層並用鹽水進行洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。使其在室溫下攪拌整個週末，隨後用乙酸乙酯及水進行萃取。用鹽水洗滌有機層且隨後經硫酸鎂乾燥，過濾並在真空下自濾液去除溶劑。藉由矽膠管柱層析用存於己烷中之乙酸乙酯洗脫對所得材料實施純化，以提供期望化合物(14，315毫克)。MS(ESI)[M-H^+]$^-$=405.3。

步驟4-丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0002)之製備：

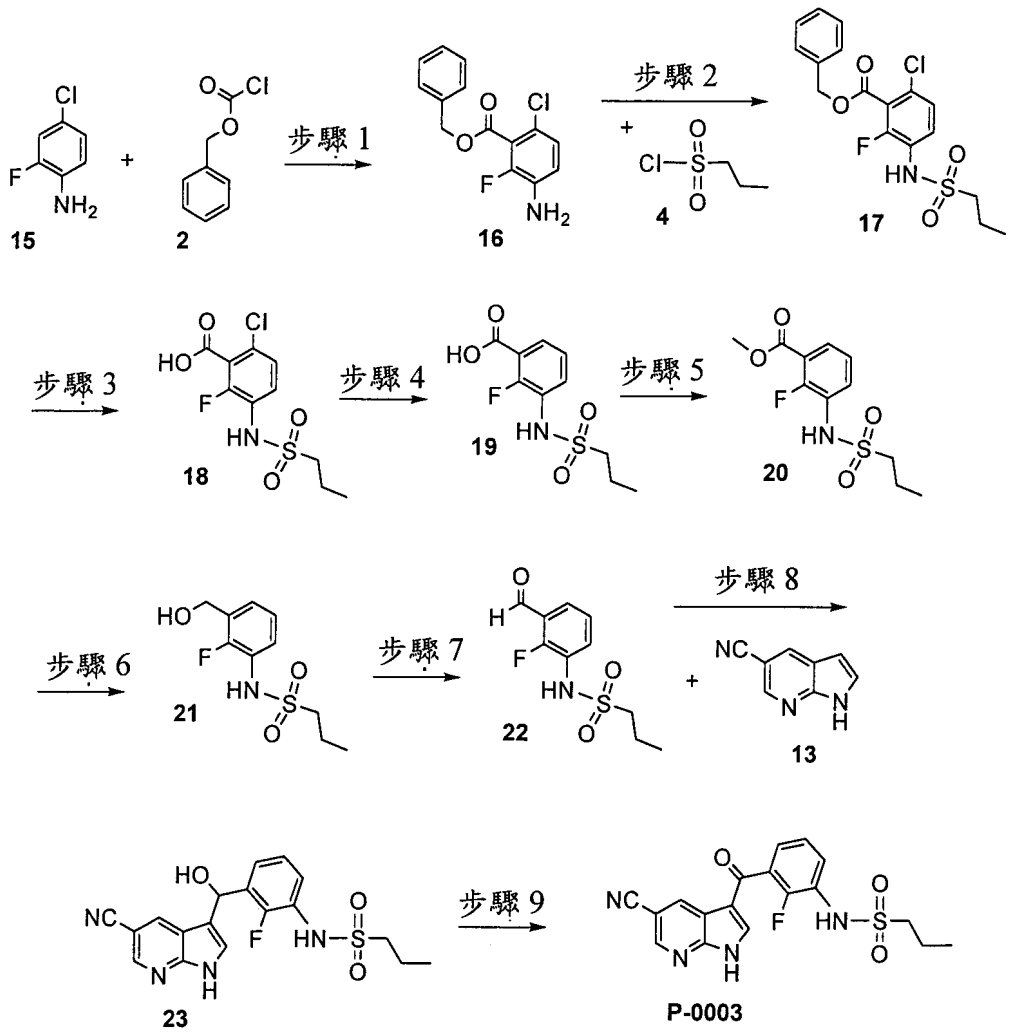
向溶於5毫升四氫呋喃中之丙烷-1-磺酸{3-[(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺(14，313毫克，0.770毫莫耳)中添加呈固體之戴斯-馬丁

(Dess-Martin)過碘烷(327毫克，0.770毫莫耳)。將反應在室溫下攪拌1小時，隨後用水淬滅。用乙酸乙酯萃取水層併合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並實施過濾。在真空下濃縮濾液並藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯及己烷洗脫對所得殘餘物實施純化以提供期望化合物(P-0002，179毫克)。MS(ESI)$[M-H^+]^-$=403.2。

實例3：丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺P-0003之合成。

丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺P-0003係以九個步驟自4-氯-2-氟-苯胺15如流程圖3中所示來合成。

流程圖3



步驟1-3-胺基-6-氯-2-氟-苯甲酸苄酯(16)之製備：

在氮氣氛下向存於300毫升四氫呋喃(用乾冰/丙酮浴冷卻)中之4-氯-2-氟-苯胺(15，6.30毫升，57.0毫莫耳)中緩慢添加正丁基鋰(2.50 M於己烷中，24.4毫升)。20分鐘後，將溶於四氫呋喃(40.0毫升)中之1,2-雙-(氯-二甲基-矽烷基)-乙烷(12.9克，60.0毫莫耳)緩慢添加至反應中。1小時後，將正丁基鋰(2.50 M於己烷中，25.0毫升)緩慢添加至反應中。將反應在-78℃下攪拌20分鐘且隨後經60分鐘使其溫熱至室溫。將反應冷卻至-78℃，隨後緩慢添加正丁基鋰(2.50 M於己烷中，26.0毫升)。80分鐘後，將氯甲酸苄酯(2，10.0毫升，70.0毫莫耳)添加至反應中。將反應混

合物在-78℃下攪拌過夜，隨後添加80毫升水及25毫升濃鹽酸。使反應溫熱至室溫持續2小時。分離有機層。用碳酸鉀鹼化水層並用乙酸乙酯進行萃取。合併有機層並用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷20%)分離期望化合物以得到無色油(16，12.5克，78.3%)。MS(ESI)$[M+H^+]^+$=280.0。

步驟2-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸苄酯(17)之製備：

向存於28毫升二氯甲烷中之3-胺基-6-氯-2-氟-苯甲酸苄酯(16，1.20克，4.3毫莫耳)中添加吡啶(0.52毫升，6.4毫莫耳)及丙烷-1-磺醯氯(4，0.685克，4.8毫莫耳)。將反應在室溫下攪拌過夜，隨後倒入水中，並用乙酸乙酯進行萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。用矽膠管柱層析分離期望化合物以得到無色油(17，960毫克，58.0%)。MS(ESI)$[M-H^+]^-$=384.1。

步驟3-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(18)之製備：

向存於100毫升四氫呋喃中之6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸苄酯(17，6.00克，15.6毫莫耳)中添加100毫升1.0 M氫氧化鉀水溶液。將反應加熱至回流過夜，隨後倒入水中，用1 N鹽酸水溶液酸化至pH 2並用乙酸乙酯進行萃取。有機部分經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液，以得到呈白色固體之期望化合物(18，3.95克，

85.8%)。

步驟4-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(19)之製備：

向存於10毫升甲醇中之6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(18，0.69克，2.3毫莫耳)中添加炭上20%氫氧化鈀(200毫克)。將反應在氫氣下於50 psi下攪拌2小時。過濾反應並在真空下濃縮濾液以得到呈白色固體之期望化合物(19)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS(ESI)$[M-H^+]^-$=260.1。

步驟5-2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸甲酯(20)之製備：

在氮氣氛下向存於100毫升二氯甲烷中之2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸(19，5.05克，19.3毫莫耳)中添加N,N-二甲基甲醯胺(0.075毫升，0.97毫莫耳)。用冰/水冷卻反應，隨後緩慢添加草醯氯(2.00 M於二氯甲烷中，10.8毫升，21.6毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌3.0小時。用冰/水冷卻反應，隨後緩慢添加甲醇(36.0毫升，0.89莫耳)。將反應在室溫下攪拌過夜。在真空下濃縮反應並藉助矽膠管柱層析用存於己烷中之30%乙酸乙酯洗脫而實施純化，以得到呈粗白色固體之期望化合物(20，4.0克)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟6-丙烷-1-磺酸(2-氟-3-羥基甲基-苯基)-醯胺(21)之製備：

在氮氣氛下於室溫下向存於133毫升四氫呋喃中之2-氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苯甲酸甲酯(20，3.80克，13.8毫莫

耳)中添加四氫化鋁鋰(1.00 M於四氫呋喃中，20.0毫升，20.0毫莫耳)。將反應在室溫下攪拌8小時，隨後添加10克硫酸鈉十水合物。12小時後，過濾反應，在真空下濃縮濾液並借助矽膠管柱層析用存於二氯甲烷中之5%甲醇洗脫而實施純化，以得到呈白色固體之期望化合物(21，3.0克，87.9%)。

步驟7-丙烷-1-磺酸(2-氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺(22)之製備：

向存於5.0毫升四氫呋喃中之丙烷-1-磺酸(2-氟-3-羥基甲基-苯基)-醯胺(21，0.20克，0.81毫莫耳)中添加戴斯-馬丁過碘烷(0.377克，0.89毫莫耳)。將反應在室溫下攪拌10分鐘，隨後倒入水中並用乙酸乙酯進行萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。在真空下濃縮濾液並藉由矽膠管柱層析用存於己烷中之20%乙酸乙酯實施純化，以得到呈白色固體之期望化合物(22，100毫克，50.0%)。MS(ESI)[M-H^+]$^-$=244.1。

步驟8-丙烷-1-磺酸{3-[(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-2-氟-苯基}-醯胺(23)之製備：

將1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(13，132毫克，0.923毫莫耳)、丙烷-1-磺酸(2-氟-3-甲醯基-苯基)-醯胺(22，151毫克，0.616毫莫耳)及氫氧化鉀(104毫克，1.85毫莫耳)在圓底燒瓶中與1.2毫升甲醇合併。將反應在室溫下攪拌2小時。用0.1 N鹽酸水溶液中和反應溶液並用乙酸乙酯萃取3x。合併有機層並用鹽水進行洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，

過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯及二氯甲烷洗脫而對所得材料實施純化，以提供期望化合物(23，79毫克)。MS(ESI)[M-H$^+$]$^-$=387.5。

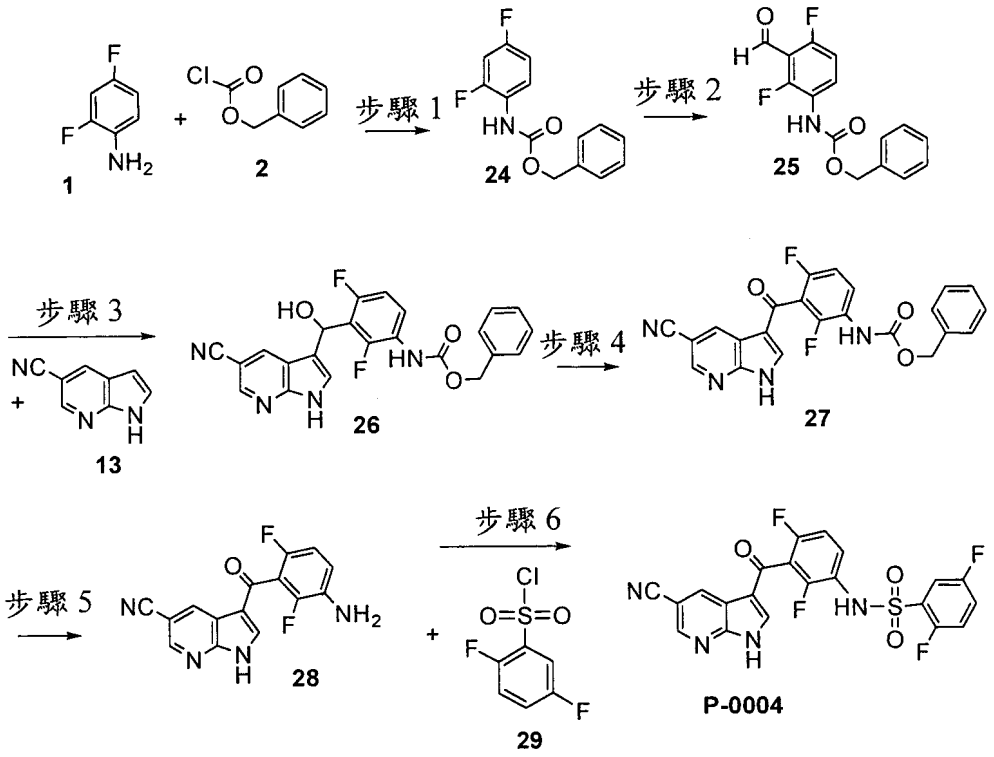
步驟9-丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺(P-0003)之製備：

向溶於1毫升四氫呋喃中之丙烷-1-磺酸{3-[(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-2-氟-苯基}-醯胺(23，77毫克，0.20毫莫耳)中添加呈固體之戴斯-馬丁過碘烷(92.5毫克，0.218毫莫耳)。將反應在室溫下攪拌1小時，隨後用水淬滅。分離水層並用乙酸乙酯進行萃取，且合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並實施過濾。在真空下濃縮濾液並藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯及己烷洗脫而對所得殘餘物實施純化以提供期望化合物(P-0003，67毫克)。MS(ESI)[M-H$^+$]$^-$=385.4。

實例4：N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,5-二氟-苯磺醯胺P-0004之合成。

N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,5-二氟-苯磺醯胺P-0004係以六個步驟自2,4-二氟-苯胺1如流程圖4中所示來合成。

流程圖4



步驟1-(2,4-二氟-苯基)-胺基甲酸苄酯(24)之製備：

向2,4-二氟-苯胺(1，50.00克，0.39莫耳)中添加550毫升無水二氯甲烷，及無水吡啶(61.27克，0.77莫耳)，隨後逐滴添加氯甲酸苄酯(2，79.28克，0.46莫耳)，同時保持溫度<30℃。將反應混合物在室溫下攪拌2小時並添加額外6.61克(0.04莫耳)氯甲酸苄酯，並將反應再攪拌2小時，隨後添加另一6.61克氯甲酸苄酯。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，隨後在減壓下濃縮並用250毫升水進行稀釋。用2M鹽酸水溶液將pH調節至2，隨後用3×250毫升乙酸乙酯實施萃取。合併有機層且經硫酸鎂乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。將殘餘物在己烷中漿化，過濾並收集固體並進行乾燥以提供期望化合物(24，78.6克，77%)。

步驟2-(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-胺基甲酸苄酯(25)之製備：

在氮氣下向處於氮氣下之圓底燒瓶中添加二異丙胺(17.68克，174.7毫莫耳)及100毫升無水四氫呋喃。將溶液冷卻至-78℃並逐滴添加正丁基鋰(1.60 M於己烷中，109.2毫升，174.7毫莫耳)，保持溫度<-70℃，並將反應在-78℃下攪拌1小時。逐滴添加存於100毫升無水四氫呋喃中之(2,4-二氟-苯基)-胺基甲酸苄酯(24，20.00克，76.0毫莫耳)，保持溫度<-70℃，並將反應在-78℃下攪拌1小時。逐滴添加無水二甲基甲醯胺(13.88克，190.0毫莫耳)，保持溫度<-70℃，並將反應在-78℃下攪拌1小時，隨後溫熱至室溫並攪拌15分鐘。將反應混合物倒入150毫升水中，用2 M鹽酸水溶液酸化至pH 1，並用3×150毫升乙酸乙酯進行萃取。合併有機層且經硫酸鎂乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。將殘餘物在己烷中漿化，過濾且收集固體並進行乾燥以提供期望化合物(25，20.69克，93%)。

步驟3-{3-[(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-2,4-二氟-苯基}-胺基甲酸苄酯(26)之製備：

在氮氣下向反應容器中添加(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)-胺基甲酸苄酯(25，10.00克，34.3毫莫耳)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(13，4.91克，34.3毫莫耳)、50.00毫升無水甲醇及氫氧化鉀(2.77克，49.4毫莫耳)並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物倒入500毫升水中並用3×500毫升乙酸乙酯進行萃取。合併有機層且經硫酸鎂乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。使用矽膠管柱層析對所得殘餘物實施純化，以提供期望化合物(26，4.62克，

31%)。

步驟4-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-胺基甲酸苄酯(27)之製備：

向圓底燒瓶中添加{3-[(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羥基-甲基]-2,4-二氟-苯基}-胺基甲酸苄酯(26，3.79克，8.72毫莫耳)、20.00毫升無水四氫呋喃及戴斯-馬丁過碘烷(4.44克，10.47毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，隨後倒入100毫升1 M碳酸鉀及100毫升1 M硫代硫酸鈉之混合物中並用3×150毫升乙酸乙酯進行萃取。合併有機層且經硫酸鎂乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。將殘餘物在醚中漿化，過濾且收集固體並進行乾燥以得到期望化合物(27，2.97克，79%)。

步驟5-3-(3-胺基-2,6-二氟-苯甲醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(28)之製備：

在氮氣下向反應容器中添加[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-胺基甲酸苄酯(27，1.78克，4.12毫莫耳)、36毫升無水乙腈及三甲基碘矽烷(3.29克，16.47毫莫耳)並將反應在室溫下攪拌過夜。用20毫升甲醇稀釋反應混合物並在真空下去除溶劑。用50毫升2 M氫氧化鈉稀釋殘餘物，並用3×50毫升乙酸乙酯進行萃取。合併有機層且用200毫升10%硫代硫酸鈉、隨後200毫升鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。將粗材料在甲醇中漿化，藉由過濾收集固體並進行乾燥以得到期望化合物(28，0.74克，60%)。

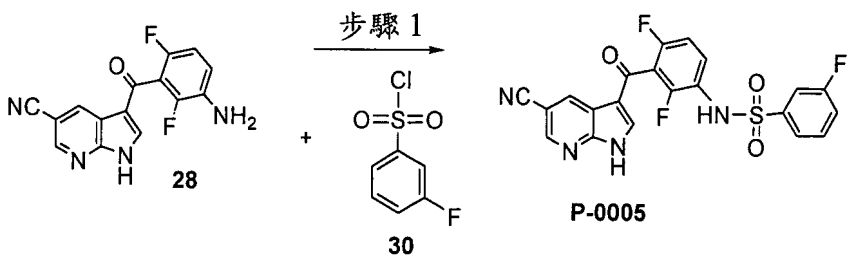
步驟6-N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,5-二氟-苯磺醯胺(P-0004)之製備：

向存於2.7毫升四氫呋喃中之3-(3-胺基-2,6-二氟-苯甲醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(28，100毫克，0.335毫莫耳)中添加0.24毫升吡啶。添加2,5-二氟-苯磺醯氯(29，107毫克，0.503毫莫耳)並將溶液在室溫下攪拌48小時。將反應混合物倒入1 M鹽酸水溶液中並用乙酸乙酯進行萃取。經合併有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯及己烷洗脫而對粗材料實施純化。合併適當部分並在減壓下去除溶劑以提供期望化合物(P-0004，105毫克)。MS(ESI)$[M+H^+]^+$=475.0。

實例5：N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-苯磺醯胺P-0005之合成。

N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-苯磺醯胺P-0005係以一個步驟中自3-(3-胺基-2,6-二氟-苯甲醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈28如流程圖5中所示來合成。

流程圖5



步驟1-N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二

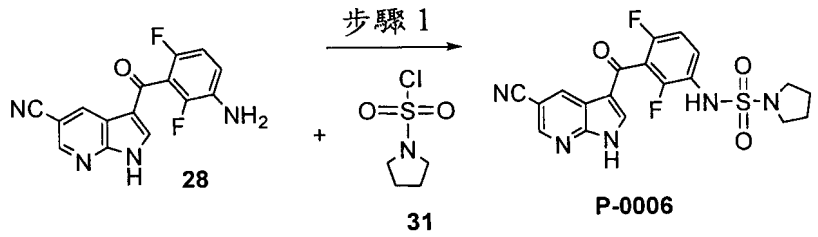
氟-苯基]-3-氟-苯磺醯胺(P-0005)之製備：

向存於3.5毫升四氫呋喃中之3-(3-胺基-2,6-二氟-苯甲醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(28，130毫克，0.436毫莫耳)中添加0.31毫升吡啶。添加3-氟-苯磺醯氯(30，127毫克，0.654毫莫耳)並將溶液在室溫下攪拌48小時。將反應混合物倒入1 M鹽酸水溶液中並用乙酸乙酯進行萃取。經合併有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯及己烷洗脫來對粗材料實施純化。合併適當部分並在減壓下去除溶劑以提供期望化合物(P-0005，167毫克)。MS(ESI) $[M+H^+]^+$=457.6。

實例6：吡咯啶-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺P-0006之合成。

吡咯啶-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺P-0006係以一個步驟自3-(3-胺基-2,6-二氟-苯甲醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈28如流程圖6中所示來合成。

流程圖6



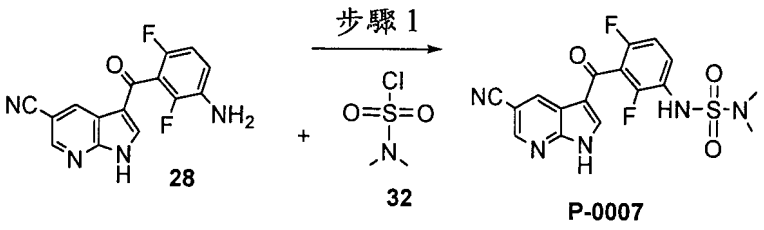
步驟1-吡咯啶-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0006)之製備：

向存於9.5毫升四氫呋喃中之3-(3-胺基-2,6-二氟-苯甲醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(28，354毫克，1.19毫莫耳)中添加0.84毫升吡啶。添加吡咯啶-1-磺醯氯(31，403毫克，2.37毫莫耳)並將溶液在60℃下攪拌48小時。將反應混合物倒入1 M鹽酸水溶液中並用乙酸乙酯進行萃取。經合併有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯及己烷洗脫而對粗材料實施純化。合併適當部分並在減壓下去除溶劑以提供期望化合物(P-0006，127毫克)。MS(ESI) $[M+H^+]^+$=432.1。

實例7：N,N-二甲基胺基-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺P-0007之合成。

N,N-二甲基胺基-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺P-0007係以一個步驟自3-(3-胺基-2,6-二氟-苯甲醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈28如流程圖7中所示來合成。

流程圖7



步驟1-N,N-二甲基胺基-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺(P-0007)之製備：

向3-(3-胺基-2,6-二氟-苯甲醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

5-甲腈(28，50.0毫克，0.168毫莫耳)中添加0.50毫升吡啶，隨後添加N,N-二甲基胺基-磺醯氯(32，54微升，0.51毫莫耳)並將溶液在室溫下攪拌2天。用1 M鹽酸水溶液及用乙酸乙酯萃取反應混合物。有機層用水、隨後鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用乙酸乙酯及己烷洗脫而對粗材料實施純化。合併適當部分並在減壓下去除溶劑以提供期望化合物(P-0007，28毫克)。MS(ESI)$[M+H^+]^+$=405.8。

實例8：化合物P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007之鹽形式。

P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007之特徵在於，其具有提供弱鹼性及弱酸性中心二者之功能，該等中心可形成有機鹽複合物，得到經改良之溶解度。舉例而言，吡咯并[2,3-b]吡啶部分之N-7係弱鹼(pKa約4-5)，而磺醯胺氮係弱酸(pKa約7)。由於弱鹼及弱酸中心，可藉由酸加成或鹼加成製備鹽或鹽複合物。

鹼加成鹽、較佳地有機鹼加成鹽包含銨、二乙胺、乙醇胺、乙二胺、二乙醇胺、第三丁基胺、六氫吡嗪、葡胺、L-精胺酸、L-組胺酸及L-離胺酸，其係藉由在適度加熱(30-35℃)下將P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007溶於20-50溶劑體積的醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇)或其他適宜溶劑(例如丙酮)中形成。攪拌懸浮液，並添加1當量的在單獨部分的溶劑中經研磨之鹼。在惰性氣氛下攪拌混合物直至形成澄清溶液為止。過

濾溶液並在減壓下自濾液去除溶劑。所產生膜於真空乾燥後形成易粉碎固體。或者，藉由將冷溶劑(例如庚烷、甲基第三丁基醚、乙酸乙酯或諸如此類)添加至溶液中沉澱析出鹽形式，過濾所得固體並進行真空乾燥以分離易粉碎固體。評價所得固體之物理性質，包含DSC、XRPD、溶解度及固有溶解。

酸加成鹽、較佳地有機酸加成鹽包含乙酸鹽、苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽及甲苯磺酸鹽，其係藉由在攪拌及加熱(30-35℃)下使P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007至20-50溶劑體積的丙酮(或其他適宜溶劑)中、隨後添加1當量酸而形成。將溶液緩慢冷卻至2-8℃並藉由過濾或離心分離固體，隨後進行真空乾燥。評價所得固體之物理性質，包含DSC、XRPD、溶解度及固有溶解。

額外有機酸鹽或鹽複合物包含P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007之檸檬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、戊二酸鹽及乙醯基水楊酸鹽或鹽複合物，其係以1:1或1:2化合物:酸比率於適宜溶劑(例如甲醇)中形成。將P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007添加至15-20溶劑體積的甲醇中，其中所期望固體係藉由噴霧乾燥或藉由添加非溶劑(例如庚烷)、隨後過濾及真空乾燥分離。評價所得固體之物理性質，包含DSC、XRPD、溶解度及固有溶解。

包含P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007之硫酸鹽、磷酸鹽及鹽酸鹽在內之礦物酸鹽係自甲醇或乙酸乙酯溶液製備。

所得鹽或鹽複合物亦可經處理以提供較佳之非晶型，例如經由噴霧乾燥技術或微沉澱批量處理，或者可與適宜賦形劑材料一起處理以提供可直接壓製或經囊封劑型。鹽或鹽複合物亦可藉由機械化學(例如，輥壓)或微波輻照母化合物與適當選擇的電荷轉移伴侶來達成。使用此方法來最大程度減少溶劑使用、增大產率、純度及產量以及來達成使用習用溶劑技術所不能獲得之構造。

實例9：化合物性質。

在生物化學分析中P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007抵抗Raf激酶以及其他激酶之抑制活性證實對Raf激酶具選擇性活性。對於B-Raf V600E突變體，全部化合物之IC_{50}經量測皆<0.1 μM。在基於細胞之分析中該等化合物亦係有效的，其中觀察到含有BRaf V600E突變之癌細胞系的生長受到抑制，其中不含此突變之癌細胞系的生長受到較少抑制或未受到抑制。在含有BRaf V600E突變之Colo205結腸直腸腫瘤細胞的異種移植物小鼠模型中，採用每一化合物之治療在劑量為10毫克/公斤時皆顯示腫瘤細胞生長之明顯抑制。

儘管對於P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007在治療疾病中之活性而言，其對任一Raf激酶之抑制活性係重要的，但本文所述化合物展示作為藥

劑亦提供益處之有利性質。在生物化學或基於細胞之分析中，除可證實激酶抑制活性抵抗Raf激酶具體而言B-Raf V600E外，化合物亦展示有利的溶解度、有利的藥物動力學性質及低Cyp抑制。在以下分析或為熟習此項技術者可利用之類似分析中評價化合物。

用於生物化學及基於細胞之活性之分析在業內已習知，例如，如PCT公開案WO 2007/002433中所述，該案與此等分析有關之揭示內容以引用方式併入本文中。舉例而言，生物化學活性IC_{50}值係針對A-Raf激酶活性、B-Raf激酶活性、c-Raf-1激酶活性或B-RafV600E激酶活性之抑制來測定，其中肽受質之磷酸化之抑制經量測隨化合物濃度而變化。將欲測試之化合物在二甲基亞碸中稀釋至濃度為0.1 mM。該等係在96孔板中將15微升連續稀釋於30微升二甲基亞碸中7次，共得到8個稀釋點，且對於每一稀釋點皆將1微升添加至分析板之孔中。製備各板以使384孔板中之每一孔皆含有於10微升體積中之1微升化合物及0.1奈克Raf酶(即A-Raf、B-Raf、c-Raf-1或B-Raf V600E中之任一者，Upstate Biotechnology或藉由為熟習此項技術者所習知之方法所製備者)、50 mM HEPES(pH 7.0)、50 mM NaCl、2 mM $MgCl_2$、1 mM $MnCl_2$、0.01% Tween-20、1 mM DTT及作為受質之100 nM生物素-MEK1。藉助添加10微升200 μM ATP(即最終100 μM ATP)起始反應。激酶反應在室溫下培育45分鐘後，添加5微升/孔終止溶液(25 mM Hepes pH 7.5、100 mM EDTA、0.01% BSA及供體珠(經抗生蛋白鏈

菌素(Streptavidin)塗佈之珠，Perkin Elmer)、受體珠(經蛋白A塗佈，Perkin Elmer)及抗磷酸化MEK1/2抗體(CellSignal)，每一者之最終濃度為10微克/毫升)。將板在室溫下培育3小時，並在Envision讀數計(Perkin Elmer)上讀數。Mek1之磷酸化導致抗磷酸化-MEK1/2抗體之結合及供體與受體珠之締合，以使得信號與激酶活性相關聯。使用信號與化合物濃度來測定IC_{50}。

在各種基於細胞之分析中評價化合物，該等分析使用含有或不含有B-Raf V600E突變之細胞，例如含有B-Raf V600E突變之細胞系(A375及COLO205)以及含有野生型B-RAF之致瘤細胞系(SW620及SK-MEL-2)。試劑及分析條件如下：

A375細胞生長培養基：

杜貝克氏改良鷹氏培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)、4 mM L-麩胺醯胺、4.5克/升D-葡萄糖、10%胎牛血清。

COLO205細胞生長培養基：

RPMI 1640、2 mM L-麩胺醯胺、1.5克/升碳酸氫鈉、4.5克/升D-葡萄糖、10 mM HEPES、1.0 mM丙酮酸鈉、10%胎牛血清。

SW620細胞生長培養基：

Leibovitz's L-15培養基、2 mM L-麩胺醯胺、10%胎牛血清。

SK-MEL-2細胞生長培養基：

最小鷹氏必需培養基、2 mM L-麩胺醯胺、1.5克/升碳酸氫鈉、0.1 mM非必需胺基酸、1.0 mM丙酮酸鈉、10%胎牛血清。

第1天，在96-孔聚苯乙烯組織培養板中，將細胞以2,000個細胞/孔(A375、COLO205、SK-MEL-2)或5,000個細胞/孔(對於SW620)播種於200微升/孔之生長培養基中並在37℃及5% CO_2下培育過夜。

第2天，將以4 mM於二甲基亞碸中之化合物以1:4(10微升與30微升二甲基亞碸)連續稀釋7次，共得到8個濃度點。對於每一稀釋點，將1微升等份試樣添加至含有細胞之孔中(最高稀釋點為20 μM)，其中1微升二甲基亞碸作為負性對照(每一試樣皆為0.5%二甲基亞碸)。將細胞在37℃下於5% CO_2中培育3天。

第5天，將Cell Titer Glo (Promega)解凍且添加100微升至各孔中並將板振盪1-2分鐘。將板在室溫下培育10分鐘，隨後讀取螢光信號(例如，於Safire讀數計上)。使經量測螢光與細胞數直接關聯，以便使用隨化合物濃度變化之讀數來測定IC_{50}值。

下表指示P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006及P-0007之B-Raf及B-Raf V600E生物化學抑制活性及A375、COLO205、SW620及SK-MEL-2細胞生長抑制活性：

化合物編號	生物化學活性 (IC_{50} μM)		細胞活性(IC_{50} μM)			
	B-Raf	V600E	A375	COLO205	SW620	SK-MEL-2
P-0001	<0.1	<0.01	<1	<1	>20	>5
P-0002	<0.1	<0.01	<1	<1	>20	>20
P-0003	<1	~0.1	<2	<2	>20	>20
P-0004	<0.1	<0.01	<1	<1	>20	>20
P-0005	<0.01	<0.01	<1	<1	>20	>20
P-0006	<0.1	<0.01	<1	<1		
P-0007	<1	<0.01	<2	<3	>20	>20

下表指示P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006及P-0007針對其他蛋白激酶之生物化學抑制活性：

化合物編號	IC_{50}<1 μM之激酶	IC_{50}>1 μM之激酶
P-0001	Brk, Tec	Btk, Fms, Hgk, Itk, Jnk1, Kdr, Kit, MAPKAPK2, mTor, p38, PI3Kα, PI3Kδ, PI3Kγ, Src, Trk
P-0002	Ack1, Brk	Btk, Flt1, Fms, Hgk, Itk, Kdr, Kit, MAPKAPK2, TrkA, Src, Tec
P-0003		Btk, Fms, Hgk, Kdr, Kit, MAPKAPK2, TrkA, Src
P-0004	Hgk, Kdr, Kit, Src	Btk, Fms, Itk, Jnk1, Tec
P-0005	Hgk, Src	Btk, Fms, Itk, Jnk1, Kdr, Kit, Tec
P-0006	Tec	Btk, Fms Hgk, Kdr, Kit, MAPKAPK2, Src
P-0007		Btk, Fms, Hgk, Itk, Jnk1, Kdr, Kit, MAPKAPK2, Src, Tec

在Colo205之異種移植物小鼠模型中化合物亦展示活體內活性。用來自供體小鼠之Colo-205套管片斷經皮下及腋窩上部植入雌性nu/nu小鼠。經監測腫瘤生長至約100毫克

大小，且將小鼠分成治療群組，以使群組內之平均腫瘤負荷在整個平均腫瘤負荷之10%以內。用媒劑對照、陽性對照或於5% DMSO及95% CMC (1%)中之化合物(8個小鼠/組)治療小鼠，其中化合物之劑量為每天10毫克/公斤持續14天。每天觀察小鼠，其中腫瘤負荷及體重一周量測兩次。將腫瘤負荷大於1500-2000毫克之動物及處於垂死狀況下之任一動物無痛致死。將媒劑對照群組小鼠之平均腫瘤生長與測試化合物小鼠之平均腫瘤生長相比較。腫瘤生長抑制百分比計算為100×[(腫瘤生長對照-腫瘤生長測試化合物)/腫瘤生長對照]。

下表指示在Colo205異種移植物小鼠模型中P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006及P-0007之腫瘤生長抑制百分比：

化合物編號	%腫瘤生長抑制
P-0001	43
P-0002	80
P-0003	91
P-0004	103
P-0005	88
P-0006	82
P-0007	86

作為相對溶解度之指示，評價水溶液中化合物之濁度。為評價不同生理區室(例如胃、腸及血液)中可能的化合物性質，使用一系列具有不同pH之水性緩衝液。因而，將每一化合物稀釋於四種不同的生理相關緩衝液中並藉由分光

光度法量測溶液濁度。使用藉由形成足夠不溶懸浮液以在三種波長(490、535及650奈米)下升高平均光學密度大於0.01來展示濁度之化合物的濃度來界定該緩衝液中化合物溶解度之限值。

將化合物以25 mM之濃度溶於二甲基亞碸中，隨後以1:1連續稀釋於96孔板中，在純二甲基亞碸中稀釋10次，其中在各列之最後孔中為二甲基亞碸空白。在分析板中，將99微升適當緩衝液添加至每一孔中，且將1微升每一試樣稀釋液添加至緩衝液中，此在具有不同pH之水溶液中達成一系列最終總濃度。所使用之緩衝液係模擬胃液(SGF-pH 1.5)0.5M NaCl, pH 1.5；模擬腸液(SIF-pH 4.5及pH 6.8)0.05M NaH_2PO_4, pH 4.5及6.8；及Hepes緩衝液(HEPES-pH 7.4)10 mM HEPES、150 mM NaCl, pH 7.4。亦評價對照化合物芘、雌三醇及普萘洛爾(propranolol)HCl。旋轉板且隨後混合1分鐘，並使用Tecan Safire II於每個孔之四個位置處讀取吸光率以在可見範圍(490、535及650奈米)內讀取波長，此反映所存在之濁度之程度。將每一孔中之每一波長之平均光學密度對化合物濃度作圖，且將曲線與每一波長之0.01臨限值O.D.交叉時之濃度報告為終點濁度分析結果。使用三種波長之平均值來比較化合物之濁度。若臨限值濃度<31.3 μM，則認為化合物具有低溶解度；若臨限值濃度為31.3 μM至250 μM，則具有中等溶解度；且若臨限值濃度>250 μM，則具有高溶解度。

下表指示P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、

P-0006及P-0007在每一pH下基於濁度臨限值濃度之相對溶解度(L=低，M=中等，H=高)：

化合物編號	濁度臨限值(L，M，H)			
	1.4	4.5	6.8	7.4
P-1001	M	M	M	M
P-1002	M	M	M	M
P-1003	M	M	M	M
P-1004	M	M	M	M
P-1005	M	M	M	M
P-1006	M	M	M	M
P-1007	M	M	H	H

CYP(Cytochrome P450)酶係肝中所存在之主要藥物代謝酶。測定化合物對CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4(BFC)及CYP3A4(BQ)中之每一者之CYP酶活性(IC_{50})的抑制，其中習知受質之代謝抑制使得代謝產物之螢光降低。產物之螢光經監測隨化合物濃度而變化。

將化合物溶於二甲基亞碸中至濃度為100 mM。該等係將1微升稀釋於82微升乙腈中。隨後將該溶液的11微升等份試樣添加至204微升輔因子混合物(1.3% NADPH再生系統溶液A、1.04% NADPH再生系統溶液B(來自BD Biosciences)、5%乙腈及0.05%二甲基亞碸)中。隨後將該等以1:1(160微升與160微升輔因子混合物)連續稀釋，共得到10個點。將此最終混合物的10微升等份試樣分配至384孔分析板中並在37℃下培育10分鐘。將酶及受質混合物(10微升；0.5 pmol CYP1A2/5 μM CEC；1.0 pmol

CYP2C9/75 μM MFC；0.5 pmol CYP2C19/25 μM CEC；1.5 pmol CYP2D6/1.5 μM AMMC；1.0 pmol CYP3A4/50 μM BFC；或1.0 pmol CYP3A4/40 μM BQ)添加至該等分析板中。在37℃下培育分析板(CYP1A2-15分鐘；CYP2C9-45分鐘；CYP2C19、2D6及3A4-30分鐘)並在Tecan Safire 2板讀數計(CYP1A2、2C19及3A4 409 ex/460 em；CYP2C9及2D6 409 ex/530 em)中讀數。使用信號與化合物濃度來測定IC_{50}。用於此分析之酶及受質係得自BD Biosciences。儘管在活體內測定CYP效應時亦涉及其他因素，但化合物之IC_{50}值較佳地>5 μM、更佳地IC_{50}值>10 μM。

下表指示P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006及P-0007之Cyp抑制活性：

化合物編號	Cyp IC_{50} (μM)					
	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4(BFC)	3A4(BQ)
P-0001	>10	>10	5-10	>10	>10	>10
P-0002	>10	5-10	5-10	>10	>10	>10
P-0003	>10	>10	>10	>10	>10	>10
P-0004	>10	>10	>10	>10	5-10	5-10
P-0005	>10	>10	5-10	>10	>10	5-10
P-0006	>10	>10	>10	>10	>10	>10
P-0007	>10	>10	>10	>10	5-10	<5

在雄性斯普拉-道來氏大鼠(Sprague Dawley rat)或雄性小獵犬(Beagle dog)中評價化合物(包含其任何固體形式或調配物)之藥物動力學性質。藉由IV注射經由以外科手術方式植入之頸內靜脈留置導管或藉由經口管飼法(PO)每天

給予大鼠化合物。每一化合物皆製備成於二甲基亞碸中之20毫克/毫升原液，其經進一步稀釋以提供IV或PO調配物於期望濃度下之給藥原液。對於IV給藥，將給藥原液稀釋於Solutol ®:乙醇:水之1:1:8混合物中。對於PO給藥，將給藥原液稀釋於1%甲基纖維素中。以卡匣格式(cassette format)(或個別地給予每一化合物、其固體形式或其調配物)，將化合物稀釋至0.5毫克/毫升(對於IV給藥每一者皆如此)及0.4毫克/毫升(對於PO給藥每一者皆如此)並分別以1毫克/公斤(2毫升/公斤)或2毫克/公斤(5毫升/公斤)給藥。對於IV給藥動物，用肝素鋰抗凝劑在每天給藥後5分鐘、15分鐘、30分鐘及60分鐘及4小時、8小時及24小時時收集尾部靜脈血樣。對於PO給藥動物，用肝素鋰抗凝劑在每天給藥後30分鐘、1小時、2小時、4小時、8小時及24小時時收集尾部靜脈血樣。藉由經口膠囊以50毫克/毫升每天給予犬適宜調配物。用肝素鋰抗凝劑在每天給藥後30分鐘、1小時、2小時、4小時、8小時及24小時時收集頭靜脈血樣。全部試樣皆對血漿進行處理並冷凍以稍後藉由LC/MS/MS分析每一化合物。將血漿含量隨時間之變化作圖以評價AUC (ng*hr/mL)。本發明化合物相對於先前所述化合物較佳地展示經改良的藥物動力學性質，即其具有實質上較先前所述化合物為高的一或多個AUC、Cmax及半衰期值。

實例10：化合物與標準醫治化學治療藥劑之組合在四種人類癌細胞系中之效能。

可評價P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007或其鹽與標準化學治療藥劑(例如5-氟尿嘧啶、卡鉑、達卡巴嗪、吉非替尼、奧沙利鉑、紫杉醇、SN-38、替莫唑胺或長春鹼)之組合在殺死人類腫瘤細胞中之效能。人類腫瘤細胞系(例如A-375(惡性黑素瘤)、SK-MEL-2(惡性黑素瘤、皮膚轉移)、COLO205(結腸直腸腺癌、腹腔轉移)或SW-620(結腸直腸腺癌、淋巴結轉移))可用P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007單獨治療、或與上述化學治療藥劑中之一者組合治療。

在潮濕氣氛(5% CO_2，95%空氣)中使腫瘤細胞在37℃下以單層形式生長。使細胞在適宜培養基中生長，例如含有2 mM L-麩胺醯胺且補充有10%胎牛血清(Ref DE14-801E, Cambrex)之RPMI 1640(Ref BE12-702F, Cambrex, Verviers, Belgium)。對於實驗用途，藉由用胰蛋白酶-維爾烯(trypsin -versene)(Ref 02-007E, Cambrex)處理5分鐘自培養瓶分離腫瘤細胞，稀釋於不含鈣或鎂之漢克氏(Hanks')培養基(Ref BE10-543F, Cambrex)中。藉由添加培養基中和胰蛋白酶處理。在血細胞計數器中對細胞進行計數並藉由0.25%台盼藍排除法(trypan blue exclusion)評價其生存率。根據製造商之說明書用Mycotect分析套組(Ref 15672-017, Invitrogen, Cergy-Pontoise, France)檢查細胞系之支原體污染。支原體測試係自細胞系之培養上清液進行分析並與陰性及陽性對照相比較。

將腫瘤細胞(10,000個/孔)鋪在96-孔平底微量滴定板(Ref 055260, Nunc, Dutscher, Brumath, France)中並在37℃下培育24小時，然後在補充有10% FBS之100微升不含藥物之培養基中處理。為了評價針對每一細胞系所使用之每一化合物的IC_{50}，將腫瘤細胞在200微升最終體積的RPMI 1640中培育，該RPMI 1640補充有10% FBS且含有P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007、或5-氟尿嘧啶、卡鉑、達卡巴嗪、吉非替尼、奧沙利鉑、紫杉醇、SN-38、替莫唑胺或長春鹼中之一者。化合物係在適宜濃度範圍內進行測試，例如對於P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007、5-氟尿嘧啶、達卡巴嗪或吉非替尼為10^{-8}至10^{-3} M，對於卡鉑、奧沙利鉑或替莫唑胺為10^{-9}至10^{-4} M，對於紫杉醇或SN-38為10^{-11}至10^{-6} M，且對於長春鹼為10^{-15}至10^{-10} M。將P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007溶於DMSO中並用培養基稀釋至期望濃度。用培養基將5-氟尿嘧啶(50毫克/毫升，Dakota Pharm, LePlessis Robinson, France)、卡鉑(10毫克/毫升，Aguettant, Lyon, France)及紫杉醇(6毫克/毫升，Bristol-Myers Squibb SpA, Rueil Malmaison, France)稀釋至期望濃度。將達卡巴嗪(Sigma, Saint Quentin Fallavier, France)及長春鹼(Lilly France S.A., Saint Cloud, France)溶於NaCl 0.9%中並用培養基稀釋至期望濃度。將吉非替尼溶於RPMI 1640及DMSO之混合溶液中並用培養基稀釋至期望濃度(最後DMSO之最大值

為0.1% v/v)。將SN-38(LKT Laboratories公司，St. Paul, Minnesota)溶於DMSO中並用培養基稀釋至期望濃度(最後DMSO之最大值為0.1% v/v)。將替莫唑胺(LKT Laboratories, Inc., St. Paul, Minnesota)溶於注射用水中並用培養基稀釋至期望濃度。在測試物質存在下將細胞在37℃下於5% CO_2下培育96小時。處理結束時，藉由MTT分析評估細胞毒性活性。

對於MTT分析，在細胞處理結束時，在每一孔中添加於磷酸緩衝鹽溶液(PBS, Ref BE17-517Q, Cambrex)中之20微升5毫克經0.22微米過濾之四唑鎓試劑/毫升溶液(MTT, Ref M2128, Sigma)。將培養板在37℃下培育2小時。去除所得上清液並用200微升DMSO/孔溶解沉澱物(formazan crystal)。使用VICTOR$^{3™}$ 1420多標記計數器(Wallac, PerkinElmer, Courtaboeuf, France)於每一孔中在570奈米下量測吸光度(OD)。

每一化合物於每一細胞系上之IC_{50}係自每一試樣之OD量測值測定。細胞增生之劑量響應抑制表示為：

IC=(經藥物暴露之細胞的OD/不含藥物之孔的OD)×100。

將針對每一濃度之多個量測值的平均值對藥物濃度作圖。使用XLFit 3(IDBS, United Kingdom)對劑量響應曲線作圖。使用XLFit 3自半對數曲線計算IC_{50}(獲得細胞增生之50%抑制之藥物濃度)測定值。使用在每一細胞系中針對每一化合物所測定之IC_{50}值來測定P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007、及欲組合使用

之標準化學治療劑的濃度。

基於IC_{50}結果，用5種濃度的P-0001、P-0002、P-0003、P-0004、P-0005、P-0006或P-0007與5種濃度的5-氟尿嘧啶、卡鉑、達卡巴嗪、吉非替尼、奧沙利鉑、紫杉醇、SN-38、替莫唑胺或長春鹼中之一者之組合處理細胞。根據上述IC_{50}測定值處理化合物及細胞並藉由MTT分析進行分析。

評價該等結果以確定該組合是具協同性還是具對抗性。化合物相互作用係藉由多個藥物效應分析來計算並根據由Chou及Talalay所闡述之方法(Adv. Enzyme Regul. 1984, 22: 27-55)藉由中值等式原理來實施。

組合指數(CI)由Chou等人之等式計算(Adv. Enzyme Regul. 1984, 22: 27-55；Encyclopaedia of human biology, Academic Press, 1991, 2: 371-9；Synergism and Antagonism in Chemotherapy, Academic Press, 1991, 61-102)，其考慮了潛能(D_m或IC_{50})及劑量效應曲線之形狀(m值)二者。兩種化合物之CI的通式由以下給出：

$$CI=\frac{(D)_1}{(D_x)_1}+\frac{(D)_2}{(D_x)_2}+\frac{(D)_1(D)_2}{(D_x)_1(D_x)_2}$$

其中：

分母中之$(D_x)_1$及$(D_x)_2$係化合物1及化合物2單獨展示x%抑制之劑量(或濃度)，而分子中之$(D)_1$及$(D)_2$係兩種化合物(1及2)組合亦抑制x%(等效)的劑量。CI<1、CI=1及CI>1分別表示協同效應、加性效應及對抗效應。

$(D_x)_1$及$(D_x)_2$可自Chou等人之中值效應等式計算(J. Natl. Cancer Inst. 1994, 86: 1517-24)：

$$D_x = D_m\left(\frac{f_a}{(1-f_a)}\right)^{1/m}$$

其中：

D_m係中效劑量，其得自中效曲線x=log(D)對y=log{f_a/(1-f_a)}之x-截距的反對數，或者$D_m=10^{-(y\text{-截距})/m}$；且m係中效曲線之斜率且$f_a$係受處理影響之細胞部分。

每一CI皆係用CalcuSyn軟體(Biosoft, UK)自平均受影響部分在每一藥物比濃度下計算。

本說明書中所引用之全部專利及其他參考文獻皆指示彼等熟習本發明所屬技術者之熟習程度，且其包含任何表及圖在內之全部內容以引用方式併入，其引用程度如同每一參考文獻之全部內容單獨地以引用方式併入一樣。

熟習此項技術者將易於瞭解，本發明極其適合獲得所提及之目標及優點以及彼等其中固有之目標及優點。目前代表較佳實施例之本文所述之方法、變化及組合物具例示性且並非意欲作為對本發明範疇之限制。彼等熟習此項技術者將構想出本文之變化及其他用途，其涵蓋於本發明之精神內且藉由申請專利範圍之範疇界定。

熟習此項技術者將易於明瞭，可對本文所揭示之本發明作出各種替代及修改，此並不背離本發明之範疇及精神。因而，此等額外實施例亦在本發明及以下申請專利範圍之範疇內。

本文適當地例示性所述之本發明可在不存在本文中未具體揭示之任何元素、限制情況下實施。因此，舉例而言，在本文之每一情形中，術語「包括」、「基本上由...組成」及「由...組成」中之任一者皆可用其他兩個術語中之任一者替代。因而，對於使用該等術語中之一者之本發明實施例而言，本發明亦包含其中該等術語中之一者由該等術語中之另一者替代之另一實施例。在每一實施例中，術語具有其確定的含義。因而，舉例而言，一個實施例可涵蓋「包括」一系列步驟之方法，另一實施例可涵蓋「基本上由相同步驟組成」之方法，且第三實施例可涵蓋「由相同步驟組成之方法」。本文中所用之術語及表達係用作說明性而非限定性術語，且並非旨在藉由使用此等術語及表達來排除所示及所述特徵或其部分之任何等效物，但應瞭解，在所主張之本發明範疇內亦可存在各種修改形式。因此，應瞭解，儘管已藉由較佳實施例及可選特徵來具體揭示本發明，但彼等熟習此項技術者亦可採取本文所揭示概念之修改及變化形式，且此等修改及變化形式仍視為屬於本發明範疇內，如藉由隨附申請專利範圍所界定。

此外，當本發明特徵或態樣用Markush群組或其他替代群組闡述時，彼等熟習此項技術者應瞭解，本發明藉此亦用Markush群組或其他群組之任一單獨成員或成員之子群組闡述。

同樣，除非說明相反之情形，否則當針對實施例提供各個數值時，藉由將任何2個不同值作為範圍之端點來闡述

額外實施例。此等範圍亦在所闡述本發明之範疇內。

因而，額外實施例在本發明之範疇內且亦在以下申請專利範圍內。

201036973

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：99106990

※ 申請日：99.3.10　　※IPC 分類：C07D; A61K; A61P

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

化合物及其用途

COMPOUNDS AND USES THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明闡述丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺、丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺、丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺、N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,5-二氟-苯磺醯胺、N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-苯磺醯胺、吡咯啶-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺、N,N-二甲基胺基-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺及其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物、其形式及其用途。在某些態樣及實施例中，所述化合物或其鹽、其調配物、其共軛物、其衍生物及其形式皆作用於至少一種Raf蛋白激酶上。本發明亦闡述其用來治療疾病及病況之方法，該等疾病及病況包含與Raf蛋白激酶之活性有關之疾病及病況，其包含黑素瘤、膠質瘤、結腸直腸

癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌及膽道癌。

三、英文發明摘要：

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide, propane-1-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide, propane-1-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-amide, N-[3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide, N-[3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide, pyrrolidine-1-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide, N,N-dimethylamino-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide, and salts thereof, formulations thereof, conjugates thereof, derivatives thereof, forms thereof and uses thereof are described. In certain aspects and embodiments, the described compounds or salts thereof, formulations thereof, conjugates thereof, derivatives thereof, and forms thereof are active on at least one Raf protein kinase. Also described are methods of use thereof to treat diseases and conditions, including diseases and conditions associated with activity of Raf protein kinases, including melanoma, glioma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, and biliary tract cancer.

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其選自由下列組成之群：丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺、丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺、丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺、N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,5-二氟-苯磺醯胺、N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-苯磺醯胺、吡咯啶-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺、N,N-二甲基胺基-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺及其醫藥上可接受之鹽。
2. 如請求項1之化合物，其係丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺或其醫藥上可接受之鹽。
3. 如請求項1之化合物，其係丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺或其醫藥上可接受之鹽。
4. 如請求項1之化合物，其係丙烷-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺或其醫藥上可接受之鹽。
5. 如請求項1之化合物，其係N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,5-二氟-苯磺醯胺或其

醫藥上可接受之鹽。

6. 如請求項1之化合物，其係N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽。

7. 如請求項1之化合物，其係吡咯啶-1-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺或其醫藥上可接受之鹽。

8. 如請求項1之化合物，其係N,N-二甲基胺基-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺或其醫藥上可接受之鹽。

9. 一種組合物，其包括如請求項1至8中任一項之化合物及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

10. 一種套組，其包括如請求項1至8中任一項之化合物或如請求項9之組合物。

11. 如請求項1至8中任一項之化合物，其用作藥劑。

12. 一種如請求項1至8中任一項之化合物或如請求項9之組合物在製備藥劑中之用途，該藥劑係用來治療B-Raf V600E蛋白激酶活性之調節提供治療益處之疾病或病況。

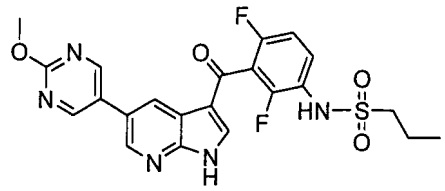
13. 一種如請求項1至8中任一項之化合物或如請求項9之組合物在製備藥劑中之用途，該藥劑係用於治療選自由下列組成之群之疾病或病況：黑素瘤、膠質瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌及膽道癌。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



P-0001