



(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 201718579 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：105130135

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2015/09/21

美國

62/221,508

(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)；史匹維克 韋恩 SPEVAK,

WAYNE (US)；張 家仲 ZHANG, JIAZHONG (US)；施 松遠 SHI, SONGYUAN

(US)；博威爾 班 POWELL, BEN (US)；馬燕 MA, YAN (CN)

(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：2 共 105 頁

(54)名稱

雜環化合物及其用途

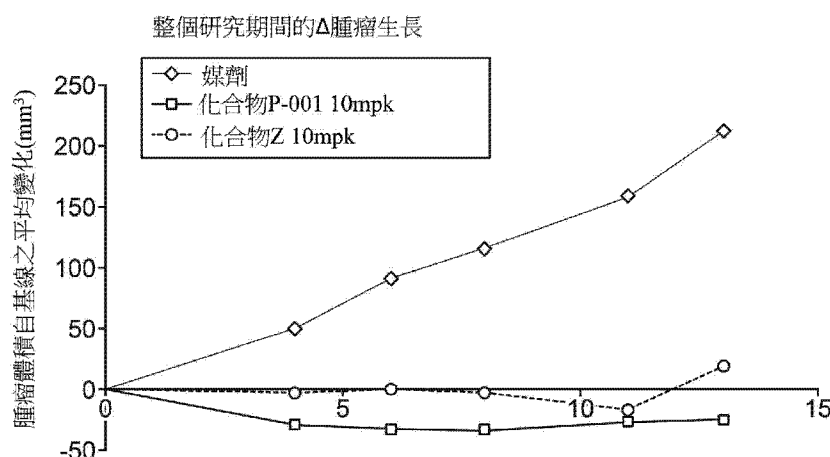
HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND USES THEREOF

(57)摘要

本文提供式(I)之雜環化合物、包含此化合物之醫藥組合物及其治療用途、其製備方法、中間化合物、包含此化合物之醫藥組合物、及其治療用途。

Provided herein are heterocyclic compounds of Formula (I), pharmaceutical compositions containing such a compound and their therapeutic uses, methods for their preparation, intermediate compounds, pharmaceutical compositions containing such a compound, and their therapeutic uses.

指定代表圖：

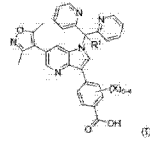


【圖1】

201718579

TW 201718579 A

特徵化學式：



201718579

申請日: 105/09/19

【發明摘要】

IPC分類: **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

【中文發明名稱】

雜環化合物及其用途

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

本文提供式(I)之雜環化合物、包含此化合物之醫藥組合物及其治療用途、其製備方法、中間化合物、包含此化合物之醫藥組合物、及其治療用途。

【英文】

Provided herein are heterocyclic compounds of Formula (I), pharmaceutical compositions containing such a compound and their therapeutic uses, methods for their preparation, intermediate compounds, pharmaceutical compositions containing such a compound, and their therapeutic uses.

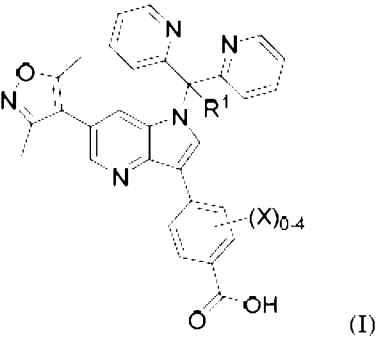
【指定代表圖】

圖1。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

雜環化合物及其用途

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

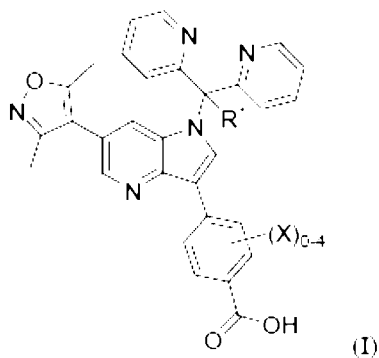
【先前技術】

本發明係關於溴結構域(bromodomain)蛋白質及調節溴結構域之化合物及其用途。特定的實施例涵蓋適合由本發明化合物調節溴結構域來治療之疾病適應症。

【發明內容】

本發明描述已證實相比早期研究中之化合物優異的藥物動力學(PK)之化合物之選定群組。更具體言之，本文所揭示之式I及II化合物係WO 2014/145051之選擇發明。本文所揭示的式I及II化合物為結構上與WO 2014/145051中所揭示的具體化合物不同之新穎化合物，因為本發明化合物具有需要如本發明中所定義之 R^1 取代基的二(吡啶-2-基)亞甲基部分。不同的是，WO 2014/145051中所揭示的具有二(吡啶-2-基)亞甲基部分之具體化合物具有將為如本發明中所定義的 R^1 取代基之氫。如本發明中所例示，本文中所述之新穎化合物已驚人地證實PK性質相比WO 2014/145051中所揭示的結構相似的化合物好得多，其中唯一的結構差異係WO 2014/145051中所揭示的化合物不具有如本發明中所定義的 R^1 取代基。

本發明提供一種式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物，其中：

R^1 為氰基、鹵基或視需要經 1 至 3 個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之 (C_1-C_3) 烷基；及
當存在時，X 為鹵基。

本發明之另一實施例係關於一種包含該式(I)化合物及醫藥上可接受之賦形劑或載劑之醫藥組合物。

本發明之另一實施例係關於一種包含該式(I)化合物及醫藥上可接受之賦形劑或載劑、及另一治療劑之醫藥組合物。

另一實施例係關於一種調節溴結構域之方法，該方法包括：對個體投與式(I)化合物或包含該式(I)化合物及醫藥上可接受之賦形劑或載劑之醫藥組合物。

另一實施例係關於一種用於治療罹患由溴結構域介導的疾病或病症或處在該疾病或病症風險中之個體之方法，該方法包括對有此需要的個體投與有效量之式(I)化合物或包含該式(I)化合物及醫藥上可接受之賦形劑或載劑之醫藥組合物。

【圖式簡單說明】

圖1描繪如實例5中所述的腫瘤體積隨時間測量值結果。以頂部的線顯示的腫瘤體積隨時間測量值代表媒劑。以底部的線顯示的腫瘤體積隨時

間測量值代表化合物P-001 10 mg/kg。以中間線顯示的腫瘤體積隨時間測量值代表化合物Z 10 mg/kg。

圖2說明在7天時期以10 mg/kg投與化合物P-001及化合物Z至nu/nu小鼠時所觀察到的毒性。以底部的線顯示的 Δ 體重測量隨時間測量值代表化合物Z。以頂部的線顯示的 Δ 體重測量隨時間測量值代表化合物P-001。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張2015年9月21日申請之美國臨時申請案序號62/221,508之權益，該案係以其全文引用的方式併入本文中。

I. 定義

如本文所使用，除非另外明確指示，否則以下定義適用：

應注意：如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，除非本文另外明確指示，否則單數形式「一」、「一個」及「該」包括複數個指示物。

「標準誤差」如本文中所使用係樣品標準偏差除以樣品大小的平方根。

「鹵素」或「鹵基」意指所有鹵素，亦即，氯(Cl)、氟(F)、溴(Br)或碘(I)。

「氰基」係指基團-CN。

除非另外說明，否則術語「烷基」(本身或作為另一取代基之部分)意指具有指定碳原子數(即，C₁₋₆意指1至6個碳)之直鏈或分支鏈烴。代表性烷基包括具有1、2、3、4、5或6個碳原子之直鏈及分支鏈烷基。其他代表性烷基包括具有1、2或3個碳原子之直鏈及分支鏈烷基。

如本說明書全文所使用之「視需要的」或「視需要地」意指隨後描述的事件或情況可能出現或可能不出現，且該描述包括出現該事件或情況

之情形及不出現該事件或情況之情形。例如，詞語「芳族基視需要經一或兩個烷基取代基取代」意指該烷基可能但不一定存在，且該描述包括芳族基經烷基取代之狀況及芳族基未經烷基取代之狀況。

如本文中與本發明化合物結合使用之術語「合成」及類似術語意指從一或多種前驅物質的化學合成。

「保護基」係指當連接至分子中之反應性基團時會遮蔽、降低或阻止其反應性之原子團。保護基之實例可參見T.W.Greene及P.G.Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY*, (Wiley, 第4版2006), Beaucage及 Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992)及Harrison及Harrison 等人, *COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS*, 第1-8卷(John Wiley and Sons.1971-1996)。代表性胺基保護基包括甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苄基、苄氧基羰基(CBZ)、第三丁氧基羰基(Boc)、三甲基甲矽烷基(TMS)、2-三甲基甲矽烷基-乙磺醯基(SES)、三苯甲基及經取代之三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴甲氧基羰基(FMOC)、硝基-羧基氧基羰基(NVOC)、三異丙基甲矽烷基(TIPS)、苯磺醯基及類似物(亦參見Boyle, A. L. (編輯), 胺基甲酸酯、醯胺、N-磺醯基衍生物；式-C(O)OR之基團，其中R為(例如)甲基、乙基、第三丁基、苄基、苄乙基、CH₂=CHCH₂-及類似物；式-C(O)R'之基團，其中R'為(例如)甲基、苄基、三氟甲基及類似物；式-SO₂R"之基團，其中R"為(例如)甲苄基、苄基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基色滿(chroman)-6-基、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯基及類似物及含矽烷基之基團，諸如2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基、第三丁基二甲基甲矽烷基、三異丙基甲矽烷基及類似物，*CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY*, John Wiley and Sons, New York, 第1卷，2000)。

「前藥」意指當對哺乳動物個體投與此前藥時在活體內釋放如式(I)

之活性母體藥物之任何化合物。藉由以某種方式改變存於式(I)化合物中之官能基使得該等改變可在活體內裂解以釋放母體化合物來製得式(I)化合物之前藥。可藉由以某種方式改變存於該等化合物中之官能基使得該等改變以常規操縱或在活體內裂解為母體化合物來製備前藥。前藥包括其中式(I)化合物中之羥基、胺基、羧基或硫氫基係鍵結至可分別在活體內裂解以再生游離羥基、胺基或硫氫基之任何基團的式(I)化合物。前藥之實例包括(但不限於)式(I)化合物中之羥基官能基之酯(例如，乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物)、醯胺、胍、胺基甲酸酯(例如，N,N-二甲基胺基羰基)及類似物。前藥之製法、選擇及用途述於T. Higuchi及V. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems, 」第14卷，A.C.S.Symposium Series；「Design of Prodrugs」，編者H. Bundgaard, Elsevier, 1985；及Bioreversible Carriers in Drug Design, 編者Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中，其各者係以其全文引用的方式併入本文中。

「互變異構體」意指由分子中一個原子之質子移位至另一原子之現象所產生之化合物。參見，Jerry March, Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms and Structures, 第四版, John Wiley & Sons, 第69至74頁(1992)。互變異構體亦指以平衡方式存在且易從一種異構形式轉化成另一異構形式的兩種或更多種結構異構體中之一者。互變異構體之實例包括酮-烯醇互變異構體(諸如丙酮/丙烯-2-醇、亞胺-烯胺互變異構體及類似物)、環-鏈互變異構體(諸如葡萄糖/2,3,4,5,6-五羥基己醛及類似物)、包含-N=C(H)-NH-環原子排列之雜芳基之互變異構形式(諸如吡啶、咪啶、苯并咪啶、三啶及四啶)。在化合物包含(例如)酮或肟基或芳族部分之情況下，可發生互變異構體異構現象(「互變異構現象」)。本文所述之化合物可具有一或多種互變異構體及因此包括各種異構體。一般

技術者將瞭解其他互變異構環原子排列係可行的。此等化合物之所有此等異構形式明確包含於本發明中。

「異構體」意指具有相同分子式，但性質不同或其原子鍵結順序不同或其原子空間排列不同之化合物。其原子空間排列不同之異構體稱為「立體異構體」。「立體異構體」係指若其具有一或多個不對稱中心或具有不對稱取代之雙鍵則呈不同立體異構形式存在，及因此可呈個別立體異構體或呈混合物產生之化合物。立體異構體包括對映異構體及非對映異構體。不為彼此鏡像之立體異構體稱為「非對映異構體」，且彼等為彼此之不可疊加鏡像之立體異構體稱為「對映異構體」。當化合物具有不對稱中心時，例如，當其鍵結至四個不同基團時，可存在一對對映異構體。對映異構體可藉由其不對稱中心之絕對構型表徵，且係依照Cahn及 Prelog之R-及S-定序法則，或依照分子圍繞偏光平面旋轉之方式描述並指定為右旋或左旋(即，分別為(+)或(-)-異構體)。對掌性化合物可呈個別對映異構體或其混合物存在。含有等比例之對映異構體之混合物稱為「外消旋混合物」。除非另有指示，否則該描述意欲包括個別立體異構體及混合物。確定立體化學結構及分離立體異構體之方法係此項技術中所熟知(參見ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第6版 J. March, John Wiley and Sons, New York, 2007中之第4章之論述)。本文中主張之某些分子可呈不同對映異構體及非對映異構體形式存在。

本發明化合物之一或多個組成此等化合物之原子亦可包含非天然比例之原子同位素。例如，該等化合物可經放射性同位素諸如(例如)氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、碳-14(^{14}C)、碳-11(^{11}C)或氟-18(^{18}F)放射性標記。本發明化合物之所有同位素變體，不論是否具有放射性，皆意欲涵蓋於本發明之範圍內。

本專利中主張之某些分子可使得該等分子中之一或多個氫原子經一

或多個氘原子(包括全氘化類似物)置換，此等化合物之所有此等變體皆經主張。此外，應注意，術語「氘化類似物」係指至少一個氫原子經氘原子置換之化合物。如本文中單獨或作為基團之部分使用之術語「氘化」意指經取代之氘原子。當指定特定位置為具有氘(陳述為「D」或「氘」)時，應明瞭氘在該位置之豐度實質上大於氘之天然豐度(該天然豐度為0.015%)(即，併入至少50.1%氘)。

本發明之氘化類似物可為完全或部分經氘取代之衍生物。本發明之經氘取代之化合物可具有完全或部分經氘取代之烷基、芳基或雜芳基。在一個實施例中，本發明之經氘取代之化合物具有完全或部分經氘取代之烷基，例如， $-\text{CD}_3$ 、 CD_2CD_3 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ 及類似物。在另一個實施例中，本發明之經氘取代之化合物具有完全或部分經氘取代芳基，諸如苯基(例如， C_6D_5)或完全或部分經氘取代之雜芳基(例如，吡啶基- d_3 及類似物)。

本發明亦包括本發明之經同位素標記之化合物，其與本文中所列舉的彼等相同，但事實上一或多個原子經具有與通常存於自然界之原子質量或質量數不同的原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如(但不限於) ^2H (氘，D)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。除非另有說明，否則當明確指定一位置為「H」或「氫」時，該位置應理解為具有其天然豐度同位素組成或其同位素諸如氘(D)或氚(^3H)之氫。本發明之某些經同位素標記之化合物(例如，彼等經 ^3H 及 ^{14}C 標記者)適用於化合物及/或受質組織分佈分析。氚化(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)及氟-18(^{18}F)同位素出於其便於製備及可檢測性而有用。另外，經較重同位素諸如氘(即 ^2H)之取代可源於更佳代謝穩定性而提供一些治療優點(例如活體內半衰期增加或劑量需求降低)且因此在一些情況中可能較佳。本

發明之經同位素標記之化合物一般可藉由依照類似揭示於下文反應圖及實例中之彼等程序，經由以經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製得。

本發明之某些化合物可呈非溶劑化形式及溶劑化形式(包括水合形式)存在。「水合物」係指經由使水分子與溶質之分子或離子組合所形成之複合物。「溶劑合物」係指經由使溶劑分子與溶質之分子或離子組合所形成之複合物。溶劑可為有機化合物、無機化合物或二者的混合物。溶劑合物意指包括水合物。溶劑之一些實例包括(但不限於)甲醇、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲亞砷及水。一般而言，溶劑化形式等效於非溶劑化形式且涵蓋於本發明之範圍內。本發明之某些化合物可呈多種晶型或非晶型形式存在。一般而言，所有物理形式就本發明所涵蓋的用途而言係等效的且意欲在本發明之範圍內。

「固體形式」係指適合出於治療目的投與所欲動物個體之醫藥活性化合物之固體製劑(即，既非氣體亦非液體之製劑)。固體形式包括該化合物之任何複合物，諸如鹽、共晶體或非晶型複合物及任何多晶型物。固體形式可為實質上晶型、半晶型或實質上非晶型。固體形式可直接地投與或用於製備具有改良醫藥性質之適宜組合物。例如，固體形式可用於包含至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑之調配物中。

術語「醫藥上可接受」指示所指示的材料不具有考慮到意欲治療的疾病或病症及各自的投藥途徑將使得合理謹慎的醫師避免投與該材料給患者之性質。例如，通常需要此材料基本上無菌，例如，就注射液而言。

「醫藥上可接受之鹽」係指投與給患者(諸如哺乳動物)可接受之鹽(例如，就給定給藥方案而言具有可接受的哺乳動物安全性之鹽)。此等鹽可從醫藥上可接受之無機或有機鹼及從醫藥上可接受之無機或有機酸獲得，端視存於本文中所述化合物上之特定取代基而定。當本發明化合物包

含相對酸性之官能度時，可藉由使此等化合物之中性形式與足量的所需鹼以無溶劑方式或在適宜的惰性溶劑中接觸來獲得鹼加成鹽。衍生自醫藥上可接受之無機鹼之鹽包括鋁鹽、鉍鹽、鈣鹽、銅鹽、三價鐵鹽、二價鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、三價錳鹽、二價錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及類似物。衍生自醫藥上可接受之有機鹼之鹽包括一級、二級、三級及四級胺(包括經取代之胺、環胺、天然生成之胺及類似物，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N'-二苳基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡糖胺、組胺酸、海巴明(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺(tromethamine)、N,N'-二苳基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、葡甲胺(N-甲基-葡萄糖胺)及類似物)之鹽。當本發明化合物包含相對鹼性之官能度時，可藉由使此等化合物之中性形式與足量的所需酸以無溶劑方式或在適宜的惰性溶劑中接觸來獲得酸加成鹽。衍生自醫藥上可接受之酸之鹽包括衍生自乙酸、三氟乙酸、丙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、乙醇酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、馬來酸、蘋果酸、杏仁酸、甲磺酸、黏酸、萘磺酸、菸鹼酸、硝酸、撲酸(pamoic)、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、氫碘酸、碳酸、酒石酸、對甲苯磺酸、丙酮酸、天冬胺酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、甲磺酸、水楊酸、對羥基苯甲酸、苯基乙酸、恩波酸(embonic)(撲酸)、乙磺酸、苯磺酸、2-羥基乙磺酸、磺胺酸、硬脂酸、環己基胺基磺酸、海藻酸、羥基丁酸、半乳糖二酸及半乳糖醛酸及類似物之鹽。

亦包括胺基酸之鹽諸如精胺酸鹽及類似物及有機酸諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸及類似物之鹽(參見(例如)Berge, S. M.等人，「Pharmaceutical

Salts,」 J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19)。本發明之某些具體化合物同時包含鹼性及酸性官能度，使得該等化合物可轉化為鹼或酸加成鹽。

可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知的方式單離母體化合物來再生該等化合物之中性形式。化合物之母體形式在某些物理性質(諸如在極性溶劑中之溶解度)上與各種鹽不同，但在其他方面該等鹽就本發明之目的而言等效於該化合物之母體形式。

如本文中所使用，術語「組合物」係指適合出於治療目的投與給所欲動物個體之調配物，其包含至少一種醫藥活性化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

「單位劑型」係指意欲單次投與以治療罹患疾病或醫學病症之個體之組合物。各單位劑型通常包含各本發明之活性成分加上醫藥上可接受之賦形劑。單位劑型之實例為個別錠劑、個別膠囊、散裝粉末、液體溶液、軟膏、霜劑、滴眼劑、栓劑、乳液或懸浮液。治療疾病或病症可能需要週期性地投與單位劑型，例如：每天兩次或更多次投與一個單位劑型、每餐投與一個單位劑型、每隔四小時或其他時間間隔投與一個單位劑型或每天僅投與一個單位劑型。表述「口服單位劑型」指示經設計以經口攝取之單位劑型。

在本發明內文中，術語「治療上有效」或「有效量」指示在投與時可足夠或有效地預防、緩解或改善所治療疾病、病症或醫學病狀之一或多種症狀且/或延長所治療個體之存活時間之化合物或化合物的量。治療上有效量將視化合物、疾病、病症或病狀及其嚴重度及待治療之哺乳動物的年齡、體重等改變。一般而言，在約0.1至約10 g/kg個體體重的日劑量下，指示在個體中獲得令人滿意的結果。在一些實施例中，日劑量的範圍係約0.10至10.0 mg/kg體重、約1.0至3.0 mg/kg體重、約3至10 mg/kg體

重、約3至150 mg/kg體重、約3至100 mg/kg體重、約10至100 mg/kg體重、約10至150 mg/kg體重或約150至1000 mg/kg體重。該劑量可方便地投與，例如，以多至每天四次之分次劑量或以持續釋放形式。

溴結構域為特異性識別存於受質蛋白質(尤其係組蛋白)中之乙醯化離胺酸之(~110個胺基酸)結構上及進化上保守之蛋白質相互作用模組之家族。溴結構域係呈與染色質再塑、細胞信號傳遞及轉錄控制相關聯之大多域核蛋白質之組分存在。在46種人類蛋白質中總共發現61個人類溴結構域。具有已知功能之含溴結構域蛋白質之實例包括：(i)組蛋白乙醯基轉移酶(HAT)，包括CREBBP、GCN5、PCAF及TAFII250；(ii)甲基轉移酶，諸如ASH1L及MLL；(iii)染色質再塑複合物之組分，諸如Swi2/Snf2；及(iv)許多轉錄調節劑(Florence等人，*Front. Biosci.* 2001, 6, D1008-1018)。

如本文中所使用，術語「溴結構域介導的」、「BET介導的」、「BRD2介導的」、「BRD3介導的」、「BRD4介導的」及/或「BRDT介導的」病症或病狀意指已知含溴結構域蛋白質(諸如BET蛋白質，諸如BRD2、BRD3、BRD4及/或BRDT或其突變體)中之一或多者於其中發揮作用之任何疾病或其他有害的病狀。相應地，本發明之另一實施例係關於治療或減輕一或多種已知含溴結構域蛋白質(諸如BET蛋白質，諸如BRD2、BRD3、BRD4及/或BRDT或其突變體)中之一或多者於其中發揮作用之疾病之嚴重度。例如，溴結構域之生物功能會影響疾病或病狀之發展及/或病程，及/或溴結構域之調節會改變發展、病程及/或症狀的疾病或病狀。溴結構域介導的疾病或病狀包括溴結構域之抑制提供療效之疾病或病狀，例如，其中以溴結構域抑制劑(包括本文中所述之化合物)治療可向罹患該疾病或病狀或處在該疾病或病狀風險中之個體提供療效。術語「抑制溴結構域」或「溴結構域抑制劑」意指抑制溴結構域與其同源乙醯化蛋白質結

合之化合物，例如，溴結構域抑制劑為抑制溴結構域結合至乙酰化離胺酸殘基之化合物。

在本發明內文中，術語「協同有效」或「協同效應」指示具治療有效性之兩種或更多種化合物當組合使用時可提供大於基於所使用各化合物本身之效應所將預期的加成效應之經改良療效。

所謂「檢測」意指建立實驗條件且收集關於暴露於特定實驗條件之特定結果的資料。例如，酵素可基於其作用於可檢測受質之能力進行檢測。化合物可基於其結合至一或多個特定標靶分子之能力進行檢測。

如本文中所使用，術語「配體」及「調節劑」係等效使用以係指改變(即，增加或減少)標靶生物分子(例如蛋白質，諸如溴結構域)之活性之化合物。一般而言，配體或調節劑將為小分子，其中「小分子」係指具有1500道爾頓或更小，或較佳1000道爾頓或更小、800道爾頓或更小、或600道爾頓或更小之分子量之化合物。因此，「經改良之配體」為具有比參考化合物更佳的藥理學及/或藥物動力學性質之配體，其中「更佳」可由熟習相關技術者針對特定生物系統或治療用途界定。

術語「結合」與標靶及潛在結合性化合物之間的相互作用連用時指示一般與蛋白質之締合(即，非特異性結合)相比，潛在結合性化合物與標靶締合至統計學顯著程度。因此，術語「結合性化合物」係指具有與標靶分子統計學顯著締合之化合物。較佳地，結合性化合物係以1 mM或更小、1 μ M或更小、100 nM或更小、10 nM或更小、或1 nM或更小之解離常數(K_D)與指定的標靶相互作用。

如本文中所使用，術語「調節」係指改變生物活性，尤其係與特定生物分子(諸如溴結構域蛋白質)相關聯之生物活性之效應。例如，特定生物分子之促效劑或拮抗劑藉由增加(例如，促效劑、活化劑)或減小(例如，拮抗劑、抑制劑)生物分子(諸如酵素)之活性來調節該生物分子(例如

酵素)之活性。此活性通常係以抑制劑或活化劑分別針對(例如)酵素之該化合物的抑制濃度(IC₅₀)或激發濃度(EC₅₀)來指示。

在使用、測試或篩選為或可為調節劑之化合物的內文中，術語「接觸」意指使該(等)化合物足夠接近特定分子、複合物、細胞、組織、生物體或其他指定材料，以致可發生化合物與其他指定材料之間的潛在結合相互作用及/或化學反應。

如本文中所使用，術語「個體」係指經如本文中所述之化合物治療之活的生物體，包括(但不限於)任何哺乳動物，諸如人類、其他靈長類動物、競技動物、受商業關注之動物(諸如牛)、農場動物(諸如馬)或寵物(諸如狗及貓)。

術語「投與」係指對個體口服、呈栓劑投與、局部接觸、靜脈內、腹膜內、肌肉內、病灶內、鼻內或皮下投與或植入緩慢釋放裝置(例如，微型滲透泵)。投藥係藉由任何途徑進行，包括非經腸及經黏膜(例如，頰內、舌下、顎、齒齦、鼻、陰道、直腸或經皮)。非經腸投藥包括(例如)靜脈內、肌肉內、動脈內、皮內、皮下、腹膜內、室內及顱內。其他遞送模式包括(但不限於)使用脂質體調配物、靜脈內輸注、經皮貼片等。

如本文中所使用之術語「預防(prevent)」、「預防(preventing)」、「預防(prevention)」及其語法變化係指部分或完全地延遲或排除疾病、病症或病狀及/或其一或多種伴隨症狀之發作或復發或阻止個體罹患或再罹患病症或病狀或降低個體罹患或再罹患疾病或病狀或其一或多種伴隨症狀之風險的方法。

術語「純化」與胺基酸或核酸序列連用時，指示相比於先前組合物(例如，於細胞培養物)中所觀測到的比例，標的分子構成組合物中明顯較大比例之生物分子。該較大比例可為相對於在先前組合物中所見比例的2倍、5倍、10倍或10倍以上。

此外，如本文所使用的縮寫具有如下各自含義：

°C	攝氏度
%F	生物利用率(%)
AUC	曲線下面積
BOC	第三丁氧基羰基
BSA	牛血清白蛋白
CL	藥物自血漿之體內總表觀清除率
C _{max}	最大血漿濃度
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMSO	二甲亞砜
DTT	二硫蘇糖醇
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	乙醚
FBS	胎牛血清
g	克
HEPES	4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪乙磺酸
HPLC	高效液相層析
hr(s)	小時
kg或Kg	千克
L	公升
LC-MS	液相層析-質譜法
LC/MS/MS	液相層析-聯合質譜法
M	克分子量
MeOH	甲醇
MS(ESI)	質譜法電噴霧電離
mg	毫克
min	分鐘
mL或ml	毫升
mm	毫米
mM	毫克分子量
mmol	毫莫耳
mol	莫耳
MTD	最大耐受劑量
N	當量
nm	奈米
nM	奈克分子量
PD	藥效動力學

po	經口
QD	每天一次
T _{1/2}	半衰期
T _{max}	峰值時間
THF	四氫呋喃
V _{ss}	穩態時分佈之表觀體積
μg	微克
μL	微升
μM	微克分子量

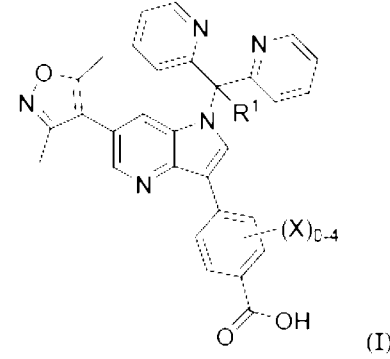
II. 綜述

本發明係關於式(I)、(II)及所有子通式之化合物、如申請專利範圍中所列舉之化合物及本文中所述之為溴結構域之調節劑之化合物以及此等化合物於治療疾病或病狀中之用途。本文亦揭示可用於合成式(I)及(II)化合物之化合物。

III. 化合物

在一些實施例中，本發明提供式(I)及所有子通式之化合物及本文中所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或異構體。

在一個實施例中，本發明提供一種式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物，其中：

R¹為氰基、鹵基或視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、

甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之(C_1-C_3)烷基；及

當存在時，X為鹵基。

在式(I)之另一個實施例中， R^1 為(C_1-C_2)烷基、氰基或氟。

在式(I)之另一個實施例中， R^1 為甲基、氰基或氟。

在式(I)之另一個實施例中， R^1 為(C_1-C_2)烷基。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為甲基。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為氰基。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為鹵基。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為氟。

在式(I)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之(C_1-C_2)烷基。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之甲基。

在式(I)之另一個實施例中，X係不存在的。在式(I)之另一個實施例中，X為鹵基。在式(I)之另一個實施例中，X為氟。在式(I)之另一個實施例中，X為氯。

在式(I)之另一個實施例中， R^1 為(C_1-C_3)烷基，且X係不存在的。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為(C_1-C_3)烷基，且X為鹵基。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為(C_1-C_3)烷基且X為氟。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為(C_1-C_3)烷基且X為氯。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為(C_1-C_2)烷基且X係不存在的。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為(C_1-C_2)烷基且X為鹵基。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為(C_1-C_2)烷基且X為氟。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為(C_1-C_2)烷基且X為氯。

在式(I)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之(C_1-C_3)烷基，且X係不存在的。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之(C_1-C_3)

烷基，且X為鹵基。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之(C_1 - C_3)烷基，且X為氟。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為(C_1 - C_3)烷基且X為氯。

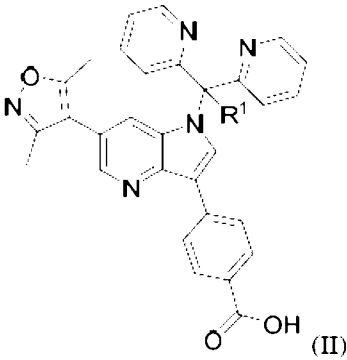
在式(I)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之(C_1 - C_2)烷基，且X係不存在的。

在式(I)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之(C_1 - C_2)烷基，且X為鹵基。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之(C_1 - C_2)烷基，且X為氟。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之(C_1 - C_2)烷基，且X為氯。

在式(I)之另一個實施例中， R^1 為甲基且X係不存在的。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為甲基且X為鹵基。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為甲基且X為氟。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為甲基且X為氯。

在式(I)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之甲基，且X係不存在的。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之甲基，且X為鹵基。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之甲基，且X為氟。在式(I)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之甲基，且X為氯。

式(I)之另一個實施例為式(II)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物，其中：

R^1 為氰基、鹵基或視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之(C_1 - C_3)烷基。

在式(II)之另一個實施例中， R^1 為(C_1 - C_2)烷基、氰基或氟。

在式(II)之另一個實施例中， R^1 為甲基、氰基或氟。

在式(II)之另一個實施例中， R^1 為氰基、鹵基或視需要經一或多個鹵基取代之(C_1 - C_2)。在式(II)之另一個實施例中， R^1 為氰基、鹵基或視需要經一或多個鹵基取代之甲基。在式(II)之另一個實施例中， R^1 為甲基。在式(II)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個鹵基取代之甲基。在式(II)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個氯取代之甲基。在式(II)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個氟取代之甲基。在式(II)之另一個實施例中， R^1 為氰基。在式(II)之另一個實施例中， R^1 為氟。

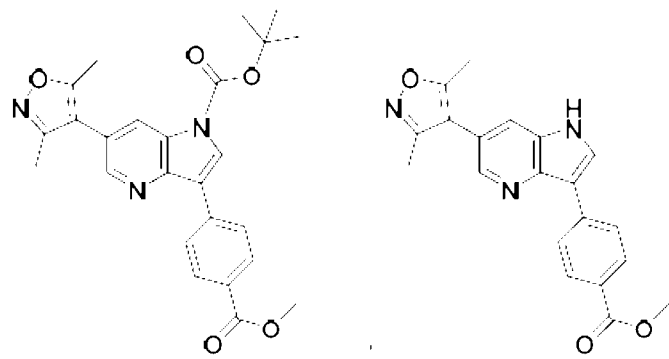
在式(II)之另一個實施例中， R^1 為氰基、鹵基或視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之(C_1 - C_2)。在式(II)之另一個實施例中， R^1 為視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之甲基。

式I或II化合物之另一個實施例為表I之化合物或表I中任何化合物之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物：

表I

編號	結構式	名稱	[M+H] ⁺
P-001		4-(1-(1,1-二(吡啶-2-基)乙基)-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸	515.56
P-004		4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(氟二(吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸	519.52
P-006		4-(1-(氰基二(吡啶-2-基)甲基)-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸	526.54

本發明之另一實施例係關於一種為可用於合成式(I)、式(II)化合物或表I中所列的化合物之中間化合物之化合物，其中該中間化合物為下式中之一者：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物。

有機合成技術

相關技術中存在有利於建構可能調節劑的廣泛有機合成技術。許多

此等有機合成方法詳細地述於熟習此項技術者使用的標準參考資料中。此種參考資料之一個實例為1994年3月，Advanced Organic Chemistry；Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hill。因此，熟習有機化學合成技術者可輕易取得適用於合成溴結構域功能之可能調節劑之技術。

替代化合物形式或衍生物

本文所涵蓋的化合物係參照通式及特定化合物來描述。此外，本文所揭示的化合物可呈多種不同形式或衍生物存在，其等均屬於本發明範圍內。替代形式或衍生物包括(例如)(a)前藥及活性代謝物(b)互變異構體、異構體(包括立體異構體及區域異構體)及外消旋混合物(c)醫藥上可接受之鹽及(d)固體形式(包括不同的結晶形式、多晶型或非晶型固體(包括其水合物及溶劑合物)及其他形式)。

(a)前藥及代謝物

除了本文中所述之本發明式及化合物外，本發明亦包括前藥(一般係醫藥上可接受之前藥)、活性代謝衍生物(活性代謝物)及其醫藥上可接受之鹽。

前藥為當在生理條件下代謝或當透過溶劑分解作用轉化時，產生所需活性化合物之化合物或其醫藥上可接受之鹽。前藥包括(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，前藥為非活性或其活性低於活性化合物，但可提供一或多種有利的處理、投與及/或代謝性質。例如，一些前藥為活性化合物之酯；在代謝分解期間，酯基經裂解產生活性藥物。酯包括(例如)羧酸基之酯、或硫醇、醇或苯酚基團之S-醯基或O-醯基衍生物。在此內文中，一常見實例為羧酸之烷酯。前藥亦可包括變體，其中該化合物之-NH基已經歷醯化，諸如1H-吡咯并[2,3-b]吡啶環之1-位置或如本文中所述化合物之磺醯胺基的

氮，於該處醯基之裂解提供活性藥物之游離-NH基。一些前藥經酶促活化以產生活性化合物，或化合物可經歷進一步的化學反應以產生活性化合物。前藥可從前藥形式以單一步驟繼續發展為活性形式或可具有一或多種可本身具有活性或可為非活性之中間物形式。

如 *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第31至32章(編者Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001)中所述，前藥可在概念上分為兩種非排他性類別，即生物前驅體前藥及載體前藥。一般而言，生物前驅體前藥為非活性或相比於對應活性藥物化合物具有低活性之化合物，其包含一或多個保護基且藉由代謝或溶劑分解作用轉化成活性形式。活性藥物形式及任何釋放的代謝產物皆應具有可接受的低毒性。通常，活性藥物化合物之形成涉及代謝過程或以下類型之一的反應：

氧化反應：氧化反應為例如(但不限於)諸如醇、羰基及酸官能基之氧化、脂族碳之羥基化、脂環族碳原子之羥基化、芳族碳原子之氧化、碳-碳雙鍵之氧化、含氮官能基之氧化、矽、磷、砷及硫之氧化、氧化性N-脫烷化、氧化性O-及S-脫烷化、氧化性脫胺化之反應及其他氧化反應。

還原反應：還原反應為例如(但不限於)諸如羰基官能基之還原、醇官能基及碳-碳雙鍵之還原、含氮官能基之還原之反應及其他還原反應。

氧化態不變的反應：氧化態不變的反應為例如(但不限於)諸如酯及醚之水解、碳-氮單鍵之水解裂解、非芳族雜環之水解裂解、發生在多個鍵處之水合及脫水、由脫水反應所產生的新原子鍵連、水解脫鹵、移去鹵化氫分子之反應及其他此等反應。

載體前藥為包含轉運部分(例如，其改良吸收及/或局部遞送至作用部位)之藥物化合物。針對此種載體前藥，理想上，藥物部分與轉運部分間的鍵連為共價鍵，前藥為非活性或其活性低於藥物化合物，前藥及任何釋放轉運部分為可接受的非毒性。就轉運部分意欲增進吸收之前藥而言，通

常，轉運部分之釋放應係快速的。在其他情況中，希望使用提供緩慢釋放之部分，例如，某些聚合物或其他部分(諸如環糊精)。(參見，例如，Cheng等人，美國專利公開案第20040077595號、申請案第10/656,838號，其以引用的方式併入本文中。)此等載體前藥通常有利於經口投與的藥物。在一些情況中，轉運部分提供藥物的靶向遞送，例如，藥物可結合至抗體或抗體片段。載體前藥可(例如)用於改良一或多種以下性質：增加親油性、增加藥理作用的持續時間、增加部位特異性、降低毒性及副作用、及/或改善藥物調配(例如，穩定性、水溶性、抑制不期望的感官或物理化學性質)。例如，可藉由以親油性羧酸酯化羥基或以醇(例如脂族醇)酯化羧酸基來增加親油性。Wermuth，同前述。

代謝物(例如活性代謝物)係與如上所述之前藥(例如生物前驅體前藥)重疊。因此，此等代謝物為藥理活性化合物或進一步代謝為作為從個體身體之代謝過程產生的衍生物之藥理活性化合物之化合物。其中，活性代謝物為此等藥理活性衍生物。就前藥而言，前藥化合物一般為非活性或其活性低於代謝產物。就活性代謝物而言，母體化合物可為活性化合物或可為非活性前藥。例如，在一些化合物中，一或多個烷氧基可代謝為羥基同時仍保留藥理活性及/或羧基可經酯化，例如，葡萄糖醛酸化。在一些情況中，可存在多於一種代謝物，其中中間代謝物進一步經代謝以提供活性代謝物。例如，在一些情況中，從代謝葡萄糖醛酸化產生的衍生物化合物可為非活性或低活性，且可進一步經代謝以提供活性代謝物。

可使用相關技術中已知的例行技術來識別化合物之代謝物，且利用諸如彼等述於本文中之測試來測定其活性。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, 同前述。

(b)互變異構體、立體異構體及區域異構體

應明瞭，一些化合物可展現互變異構現象。在此等情況中，本文所提供之式僅明確描繪其中一種可能的互變異構形式。因此，應明瞭本文所提供之式意欲表示所描繪化合物之任何互變異構形式，而非僅限於由式之圖式所描繪的特定互變異構形式。

同樣地，根據本發明之一些化合物可呈立體異構體存在，即，具有相同的共價鍵結原子之原子連接性但原子的空間定向不同。例如，化合物可為光學立體異構體，其包含一或多個對掌性中心，且因此，可呈兩種或更多種立體異構形式(例如，對映異構體或非對映異構體)存在。因此，此等化合物可呈單一立體異構體(即，基本上無其他立體異構體)、外消旋體及/或對映異構體及/或非對映異構體之混合物存在。作為另一個實例，立體異構體包括幾何異構體，諸如雙鍵相鄰碳上取代基之順式-或反式定向。所有此等單一立體異構體、外消旋體及其混合物意欲歸屬本發明範圍內。除非另有相反指明，否則所有此等立體異構形式包括在本文所提供之式中。

在一些實施例中，本發明之對掌性化合物係呈包含至少80%單一異構體(60%對映異構性過量(「e.e.」)或非對映異構性過量(「d.e.」))或至少85%(70% e.e.或d.e.)、90%(80% e.e.或d.e.)、95%(90% e.e.或d.e.)、97.5%(95% e.e.或d.e.)或99%(98% e.e.或d.e.)之形式。如熟習此項技術者一般所瞭解，具有一個對掌性中心之光學純化合物為基本上由兩種可能對映異構體中的一種組成之化合物(即，為純對映異構性)，及具有多於一個對掌性中心之光學純化合物為既具純非對映異構性又具純對映異構性之化合物。在一些實施例中，該化合物係呈光學上純的形式存在，此光學上純的形式係由相關技術中已知的方法(例如，藉由再結晶技術、對掌性合成技術(包括從光學純起始物質合成)、及使用對掌性管柱的層析分離來製備

及/或單離。

(c)醫藥上可接受之鹽

除非另有相反指明，否則本文中化合物之規格包括此化合物之醫藥上可接受之鹽。因此，本文中所述及任一技術方案中所列舉之化合物可呈醫藥上可接受之鹽的形式，或可經調配為醫藥上可接受之鹽。所涵蓋的醫藥上可接受之鹽形式包括(但不限於)單、雙、三、肆等。醫藥上可接受之鹽在其所投與的量及濃度下為無毒性。此等鹽之製備可藉由改變化合物的物理特性但不妨礙其發揮其生理作用而有利於藥理用途。物理性質的有用改變包括降低熔點以利於經黏膜投與及增大溶解度而利於投與更高濃度之藥物。本發明化合物可具有足夠酸性、足夠鹼性或二者兼具的官能基，且因此可與多種無機或有機鹼及無機及有機酸中之任一者反應形成醫藥上可接受之鹽。

醫藥上可接受之鹽包括酸加成鹽，諸如彼等包含氯離子、溴離子、碘離子、氫氯離子、乙酸根、苯基乙酸根、丙烯酸根、抗壞血酸根、天冬胺酸根、苯甲酸根、2-苯氧基苯甲酸根、2-乙醯氧基苯甲酸根、二硝基苯甲酸根、羥基苯甲酸根、甲氧基苯甲酸根、甲基苯甲酸根、碳酸氫根、丁炔-1,4二酸根、己炔-1,6-二酸根、己酸根(caproate)、辛酸根(caprylate)、氯苯甲酸根、肉桂酸根、檸檬酸根、癸酸根、甲酸根、富馬酸根、乙醇酸根、葡萄糖酸根、葡萄糖二酸根、葡萄糖醛酸根、葡萄糖-6-磷酸根、麩胺酸根、庚酸根、己酸根(hexanoate)、羥乙基磺酸根、異丁酸根、-羥基丁酸根、苯基丁酸根、乳酸根、蘋果酸根、馬來酸根、羥基馬來酸根、甲基馬來酸根、丙二酸根、扁桃酸根、菸鹼酸根、硝酸根、異菸鹼酸根、辛酸根(octanoate)、油酸根、草酸根、撲酸根、磷酸根、磷酸氫根、磷酸二氫根、正磷酸根、偏磷酸根、焦磷酸根、2-磷酸甘油酸根、3-磷酸甘油酸根、鄰苯二甲酸根、丙酸根、苯基丙酸根、丙炔酸根、丙酮酸根、奎尼酸

根(quinate)、水楊酸根、4-胺基水楊酸根、癸二酸根、硬脂酸根、辛二酸根、琥珀酸根、硫酸根、焦硫酸根、硫酸氫根、亞硫酸根、亞硫酸氫根、胺基磺酸根、磺酸根、苯磺酸根(benzenesulfonate)(即苯磺酸根(besylate))、乙磺酸根(ethanesulfonate)(即乙磺酸根(esylate))、乙烷-1,2-二磺酸根、2-羥基-乙磺酸根(即羥乙基磺酸根)、甲烷磺酸根(即甲磺酸根)、萘-1-磺酸根、萘-2-磺酸根(即萘磺酸根)、丙烷磺酸根、對甲苯磺酸根(即甲苯磺酸根)、二甲苯磺酸根、環己基胺基磺酸根、酒石酸根及三氟乙酸根之鹽。可使用適宜的對應酸來製備此等醫藥上可接受之酸加成鹽。

當存在酸性官能基(諸如羧酸或苯酚)時，醫藥上可接受之鹽亦包括鹼加成鹽，諸如彼等包含苺星(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'-二苺基乙二胺、葡甲胺、羥乙基吡咯啉、哌啉、嗎啉、哌嗪、普魯卡因、鋁、鈣、銅、鐵、鋰、鎂、錳、鉀、鈉、鋅、銨及單-、二-或三-烷基胺(例如二乙胺)之鹽或衍生自諸如L-組胺酸、L-甘胺酸、L-離胺酸及L-精胺酸之胺基酸之鹽。例如，參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第19版，Mack Publishing Co., Easton, PA, 第2卷，第1457頁，1995。可使用適宜的對應鹼來製備此等醫藥上可接受之鹼加成鹽。

可藉由標準技術來製備醫藥上可接受之鹽。例如，可將化合物之游離鹼形式溶於適宜的溶劑(諸如包含適宜酸之水溶液或水-醇溶液)中且接著藉由蒸發溶液來單離。在另一實例中，可藉由使游離鹼及酸在有機溶劑中反應來製備鹽。若特定化合物為酸，則可藉由任何適宜的方法，例如，以適宜的無機或有機鹼處理游離酸，來製備所需醫藥上可接受之鹽。

(d)其他化合物形式

在試劑為固體之情況中，熟習此項技術者應明瞭，化合物及鹽可呈不同的結晶或多晶型形式存在，或可經調配為共晶體，或可呈非晶型形

式，或可係其任何組合(例如，部分晶型、部分非晶型或多晶型之混合物)，其等均意欲歸屬本發明及指定式之範圍內。雖然鹽係由酸/鹼加成所形成，即，受關注化合物之游離鹼或游離酸分別與對應加成鹼或加成酸形成酸/鹼反應，從而導致離子電荷相互作用，而共晶體則為於中性化合物之間形成的新穎化學物質，從而導致化合物及另一分子物質呈相同結晶結構。

在一些情況中，本發明化合物與酸或鹼錯合，包括鹼加成鹽，諸如鉅、二乙胺、乙醇胺、乙二胺、二乙醇胺、第三丁基胺、哌嗪、葡甲胺；酸加成鹽，諸如乙酸鹽、乙醯水楊酸鹽、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，諸如丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸。在組合本發明化合物與酸或鹼時，較佳形成非晶型錯合物，而非結晶物質，諸如典型的鹽或共晶體。在一些情況中，藉由額外的處理，諸如藉由噴霧乾燥、機械化學方法(諸如輾壓)或微波照射與酸或鹼混合之母體化合物，而利於錯合物之非晶型形式。此等方法亦可包括添加離子及/或非離子聚合物體系，包括(但不限於)乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)及甲基丙烯酸共聚物(例如，Eudragit® L100-55)，其進一步穩定錯合物之非晶性質。此等非晶型錯合物提供若干優點。例如，相對游離鹼降低熔化溫度有利於其他處理(諸如熱熔融擠出)，以進一步改良化合物之生物醫藥性質。此外，非晶型錯合物易碎，此提供將固體加載至膠囊或錠劑劑型中之改良壓縮。

另外，該式意欲涵蓋經識別結構之水合或溶劑化及非水合或非溶劑

化形式。例如，所指示的化合物包括水合及非水合形式二者。溶劑合物之其他實例包括與諸如異丙醇、乙醇、甲醇、二甲亞碲、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺之適宜溶劑組合的結構。

IV. 調配物及投藥

在另一態樣中，本發明提供包括/包含醫藥上可接受之載劑、賦形劑及/或稀釋劑及本文中所述之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之醫藥組合物。在一例示性實施例中，本發明提供一種包括/包含如本文中所述之化合物之醫藥調配物。在一些實施例中，本發明提供包括/包含式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體、或氘化類似物；或表I中之任何化合物、及醫藥上可接受之載劑、賦形劑及/或稀釋劑之醫藥組合物。

該等方法及化合物通常將係用於人類個體之治療中。然而，其等亦可用於治療其他動物個體中的類似或相同適應症。可藉由不同途徑，包括注射(即，非經腸，包括靜脈內、腹膜內、皮下及肌肉內)、口服、經皮、經黏膜、直腸或吸入，來投與本文中所述之化合物。此等劑型應容許化合物到達標靶細胞。相關技術中熟知其他因素，且包括諸如毒性及延遲化合物或組合物發揮其作用之劑型的考量。技術及調配物一般可參見 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版, Lippincott, Williams及Wilkins, Philadelphia, PA, 2005(以引用方式併入本文中)。

在一些實施例中，組合物將包含醫藥上可接受之載劑或賦形劑，諸如填充劑、黏合劑、崩解劑、滑動劑、潤滑劑、錯合劑、增溶劑及界面活性劑，其可經選擇以利於藉由特定途徑投與該化合物。載劑之實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖(諸如乳糖、葡萄糖或蔗糖)、各種澱粉、纖維素衍生物、明膠、脂質、脂質體、奈米粒子及類似物。載劑亦包括作為溶劑或用於懸浮液之生理上相容之液體，包括(例如)注射用水(WFI)之無菌溶

液、鹽水溶液、葡萄糖溶液、漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)、植物油、礦物油、動物油、聚乙二醇、液體石蠟及類似物。賦形劑亦可包括(例如)膠態二氧化矽、矽膠、滑石、矽酸鎂、矽酸鈣、鋁矽酸鈉、三矽酸鎂、粉狀纖維素、微晶纖維素、羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、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、硬脂富馬酸鈉、二氧化矽(syloid)、stearowet C、氧化鎂、澱粉、澱粉羥乙酸鈉、單硬脂酸甘油酯、二山萘酸甘油酯、棕櫚油硬脂酸甘油酯、氫化植物油、氫化棉籽油、蓖麻籽油礦物油、聚乙二醇(例如PEG 400-8000)、聚氧乙二醇、泊洛沙姆(poloxamer)、聚維酮(povidone)、交聯聚維酮(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)、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯80)、溴化十六基三甲銨(cetrimide)、TPGS(d - α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、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氧伸烷基山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如，聚氧伸乙基山梨糖醇酐酯Tween[®])、聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如衍生自諸如油酸、硬脂酸或棕櫚酸之脂肪酸的山梨糖醇酐脂肪酸酯)、甘露醇、木糖醇、山梨糖醇、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、葡萄糖結合劑(dextrate)、葡聚糖、糊精、葡萄糖、乙酸纖維素、麥芽糊精、聚甲矽康(simethicone)、聚葡萄糖、甲殼素、明膠、HPMC(羥丙基甲基纖維素)、HPC(羥丙基纖維素)、羥乙基纖維素及類似物。

醫藥調配物可呈每單位劑量包含預定量之活性成分之單位劑型存在。此種單位可包含(例如)0.5 mg至1 g，較佳1 mg至700 mg，更佳5 mg

至100 mg之本發明化合物(呈游離鹼、溶劑合物(包括水合物)或鹽(以任何形式))，端視所治療的病狀、投與途徑及患者的年齡、體重及狀況而定。較佳之單位劑量調配物為彼等包含日劑量、週劑量、月劑量、其子劑量或適宜部分之活性成分者。另外，可由藥學技術中熟知的任何方法來製備此等醫藥調配物。

醫藥調配物可經調適以藉由任何適宜途徑，例如藉由口服(包括膠囊、錠劑、液體填充膠囊、崩解錠劑、即時、延遲及控制釋放型錠劑、口服條(oral strip)、溶液、糖漿、口頰錠及舌下錠)、直腸、鼻、吸入、局部(包括經皮)、陰道或非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內或皮內)途徑投與。可藉由藥學技術中已知的任何方法，例如，藉由使活性成分與載劑、賦形劑或稀釋劑締合，來製備此等調配物。一般而言，用於醫藥調配物中之載劑、賦形劑或稀釋劑為「無毒性」，意指其在以醫藥組合物中遞送的量攝取時被視作係安全的，及「惰性」意指其不會明顯地與活性成分反應或對活性成分之治療活性產生非所欲效應。

在一些實施例中，可採用口服投與。用於口服使用之醫藥製劑可經調配為習知的口服劑型，諸如離散型單位膠囊、錠劑及液體製劑(諸如糖漿、酏劑及濃縮滴劑)。可將本文中所述之化合物與固體賦形劑組合，視需要研磨所得混合物，及在添加按需要的適宜的助劑之後處理顆粒之混合物，以獲得(例如)錠劑、經包衣之錠劑、硬膠囊、軟膠囊、溶液(例如水溶液、醇溶液或油溶液)及類似物。適宜之賦形劑特定言之為填充劑，諸如糖，包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇；纖維素製劑，例如，玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉(CMC)及/或聚乙炔吡咯啉酮(PVP：聚維酮)；油性賦形劑，包括植物及動物油，諸如葵花油、橄欖油或鱈魚肝油。口服劑量調配物亦可包含崩解劑，諸如交聯聚乙炔吡咯啉

酮、瓊脂或海藻酸或其鹽(諸如藻酸鈉)；潤滑劑，諸如滑石或硬脂酸鎂；塑化劑，諸如甘油或山梨糖醇；甜味劑，諸如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜(aspartame)；天然或人造矯味劑，諸如薄荷、冬青油或櫻桃香精；或染料或顏料，其可用於識別或表徵不同劑量或組合，諸如單位劑量。亦提供具有適宜包衣之糖錠核。為此，可使用濃縮糖溶液，其可視需要包含(例如)阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波普凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、清漆溶液及適宜之有機溶劑或溶劑混合物。口服流體諸如溶液、糖漿及酏劑可以劑量單位形式製備，使得給定量包含預定量之化合物。

可口服使用之醫藥製劑包括由明膠製成之推入配合式膠囊(push-fit capsule)(「膠囊錠(gelcap)」)及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之軟式密封膠囊。推入配合式膠囊可裝納與填充劑(諸如乳糖)、黏合劑(諸如澱粉)及/或潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)及可選之穩定劑混合之活性成分。在軟膠囊中，可將活性化合物溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之適宜液體中。

在一些實施例中，可採用注射(非經腸投與)，例如，肌肉內、靜脈內、腹膜內及/或皮下。用於注射之本文中所述之化合物可經調配為無菌液體溶液，較佳為生理相容之緩衝液或溶液，諸如鹽水溶液、漢克氏溶液或林格式溶液。分散液亦可製成為非水性溶液，諸如甘油、丙二醇、乙醇、液體聚乙二醇、三乙酸甘油酯及植物油。溶液亦可包含防腐劑，包括對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及類似物。此外，該等化合物可經調配為固體形式，包括(例如)凍乾形式，且在使用前再溶解或懸浮。該等調配物可存在於單位劑量或多劑量容器，例如密封安瓿及小瓶中，且可以僅需要在使用之前添加無菌液體載劑(例如注射用水)之冷凍乾燥(凍乾)狀態儲藏。

在一些實施例中，可採用經黏膜、局部或經皮投與。在本文中所述化合物之此等調配物中，使用適合於欲穿透障壁之穿透劑。此等穿透劑一般為相關技術已知，且包括(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，可使用清潔劑來增進滲透。經黏膜投與(例如)可透過鼻噴霧劑或栓劑(直腸或陰道)來進行。用於局部投與之本文中所述化合物之組合物可藉由選擇相關技術中已知的適宜載劑而經調配為油、霜劑、洗劑、軟膏及類似物。適宜之載劑包括植物或礦物油、白礦脂(白軟石蠟)、分支鏈脂肪或油、動物脂肪及高分子量醇(大於C₁₂)。在一些實施例中，選擇載劑使得活性成分可溶解。亦可包含乳化劑、穩定劑、保濕劑及抗氧化劑以及可選之賦予顏色或香味之試劑。較佳由礦物油、自乳化蜂蠟及水之混合物來調配用於局部施用之霜劑，於該混合物中混入溶於少量溶劑(例如油)中之活性成分。另外，透過經皮手段投與可包括經皮貼片或敷料(諸如浸有活性成分及可選之一或多種相關技術中已知的載劑或稀釋劑之繃帶)。為呈經皮遞送系統之形式投與，在整個劑量方案中，劑量投與將係連續而非斷續的。

在一些實施例中，化合物係作為吸入劑投與。本文中所述之化合物可經調配為乾燥粉末或適宜溶液、懸浮液或氣霧劑。可用相關技術中已知的適宜添加劑來調配粉末及溶液。例如，粉末可包括適宜之粉末基質，諸如乳糖或澱粉，且溶液可包含丙二醇、無菌水、乙醇、氯化鈉及其他添加劑(諸如酸、鹼及緩衝鹽)。此等溶液或懸浮液可藉由透過噴灑器、泵、霧化器或噴霧器及類似物吸入來投與。本文中所述之化合物亦可與其他吸入治療劑組合使用，例如：皮質類固醇，諸如丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、丙酮特安皮質醇(triamcinolone acetonide)、布地奈德(budesonide)及糠酸莫米松(mometasone furoate)； β 促效劑，諸如沙丁胺醇(albuterol)、沙美特羅

(salmeterol) 及福莫特羅(formoterol)；抗膽鹼藥，諸如異丙托溴銨(ipratropium bromide)或噻托銨(tiotropium)；血管擴張藥，諸如曲前列環素(treprostinal)及伊洛前列素(iloprost)；酶，諸如脫氧核糖核酸酶；治療性蛋白質；免疫球蛋白抗體；寡核苷酸，諸如單或雙股DNA或RNA、siRNA；抗生素，諸如妥布黴素(tobramycin)；蕁毒鹼受體拮抗劑；白三烯素(leukotriene)拮抗劑；細胞激素拮抗劑；蛋白酶抑制劑；果莫喘鈉(cromolyn sodium)；奈多羅米鈉(nedocril sodium)；及色甘酸鈉。

待投與之各種化合物的量可依標準程序考量諸如以下的因素來確定：化合物活性(活體外活性(例如，相對標靶之化合物 IC_{50})或在動物藥效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率)、個體的年齡、體型及體重、以及與個體相關聯之疾病。熟習相關技術者熟知此等及其他因素之重要性。一般而言，劑量將在約0.01至50 mg/kg、此外約0.1至20 mg/kg受治療個體的範圍內。可採用多劑量。

本文中所述之化合物亦可與用於治療相同疾病之其他療法組合使用。此種組合使用法包括在不同時間點投與化合物及一或多種其他治療劑或共同投與化合物及一或多種其他療法。在一些實施例中，可改變本發明化合物或組合使用的其他治療劑中一或多者之劑量，例如，依熟習技術者熟知的方法相對單獨使用的化合物或治療劑減小給藥量。

應明瞭組合使用包括合併使用其他療法、藥物、醫療程序等，其中該其他療法或程序可在與本文中所述化合物不同的時間(例如，在短時間內，諸如在數小時(例如，1、2、3、4至24小時)內，或在更長時間(例如，1至2天、2至4天、4至7天、1至4週)內)或在與本文中所述化合物相同的時間投與。組合使用亦包括合併使用一次性或不常投與的療法或醫療程序(諸如手術)、連同在其他療法或程序之前或之後於短時間或更長時間內

投與之本文中所述化合物。在一些實施例中，本發明提供遞送本文中所述之化合物及經由不同給藥途徑或經由相同給藥途徑遞送之一或多種其他藥物治療劑。就任何投藥途徑而言，組合使用包括以任何調配物(包括其中兩種化合物以使得其在投與時維持其治療活性的方式化學鍵聯之調配物)藉由相同投藥途徑共同遞送本文中所述之化合物及一或多種其他藥物治療劑。在一個態樣中，其他藥物療法可與本文中所述之化合物共同投與。藉由共同投與的組合使用包括投與共調配物或化學結合化合物之調配物，或在彼此短時間內(例如，在1小時、2小時、3小時、長至24小時內)投與在單獨調配物中的兩種或更多種化合物(以相同或不同途徑投與)。共同投與單獨調配物包括藉由透過一種裝置(例如相同的吸入裝置、相同的注射器等)遞送而共同投與，或自單獨裝置在彼此短時間內投與。共同調配本文中所述之化合物及一或多種藉由相同途徑遞送之額外藥物療法包括將材料製備在一起使得其可藉由一種裝置投與，該裝置包括組合成一種調配物之單獨化合物或經修飾使得其經化學結合但仍維持其生物活性之化合物。此等化學結合化合物可具有在活體內實質上維持的鍵，或該鍵可在活體內斷裂，從而分離兩種活性組分。本文所揭示的化合物可組合如本文中所述的其他療法或治療劑用於輔助或新輔助療法中。

V. 疾病適應症及溴結構域之調節

與溴結構域相關聯之例示性疾病

溴結構域蛋白質之BET(溴結構域及額外末端)家族之成員(BRD2、BRD3、BRD4及BRDT)與多種疾病包括神經疾病、自體免疫及發炎性疾病、代謝疾病(Muller等人，*Expert Rev. Mol. Med.* 2011年9月13日；13:e29；Prinjha等人，*Trends Pharmacol. Sci.* 2012, 33, 146-153；Belkina等人，*J. Immunol.* 2013, 190, 3670-3678；及Belkina等人，*Nature Rev. Cancer* 2012, 12, 465-477)及癌症(Alsarraj等人，

International Journal of Breast Cancer 2012, 1-7 ; Barbieri 等人 , *Briefings in Functional Genomics* 2013, 1-12 ; Blobel 等人 , *Cancer Cell* 2011, 20, 287-288 ; Dang *Cell* 2012, 149, 22-35)相關聯。此外，一些病毒利用此等蛋白質以將其基因組連接至宿主細胞染色質作為病毒複製過程之一部分(You等人, *Cell*, 2004 117, 349-60)。

式(I)或(II)化合物或如本文中所述之任何化合物適用於治療與一或多種參與表觀遺傳調節之蛋白質(諸如包含乙醯基-離胺酸識別基序之蛋白質(即，溴結構域，例如，BET蛋白質，諸如BRD2、BRD3、BRD4及/或BRDT))相關之疾病，及例如，與溴結構域之異常表現相關之疾病，尤其包括細胞增殖性疾病、癌症、慢性自體免疫、發炎性病狀。

溴結構域之存在與如下文所述之多種不同類型之癌症及其他疾病及病症相關聯。溴結構域抑制劑諸如式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；本文中所述之式I或II之所有實施例；或如表I中所述之任何化合物適用於治療全身或組織發炎、對感染或缺氧的發炎反應、細胞活化及增殖、脂質代謝、纖維化及適用於預防及治療病毒感染。

溴結構域抑制劑諸如式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；本文中所述之式I或II之所有實施例；或如表I中所述之任何化合物適用於預防及治療慢性自體免疫及發炎性病狀，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、發炎性腸病(克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、哮喘、慢性阻塞性呼吸道疾病、肺炎、心肌炎、心包膜炎、肌炎、濕疹、皮炎、禿髮、白斑病、大疱性皮膚疾病、腎炎、血管炎、動脈粥樣硬化、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、抑鬱症、視網膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、肝炎、胰臟炎、原發性膽汁性肝硬化

化、硬化性膽管炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、垂體炎、甲狀腺炎、I型糖尿病及急性移植器官排斥。

溴結構域抑制劑諸如式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；本文中所述之式I或II之所有實施例；或如表I中所述之任何化合物適用於預防及治療急性發炎性病狀，包括(但不限於)諸如急性痛風、巨細胞動脈炎、腎炎(包括狼瘡性腎炎)、血管炎併發器官侵犯(諸如腎小球性腎炎)、血管炎(包括巨細胞動脈炎)、韋格納氏(Wegener's)肉芽腫病、結節性多動脈炎、貝西氏病(Behcet's disease)、川崎症(Kawasaki disease)、高安氏動脈炎(Takayasu's Arteritis)、血管炎併發器官侵犯及急性移植器官排斥。

溴結構域抑制劑諸如式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；本文中所述之式I或II之所有實施例；或如表I中所述之任何化合物適用於預防及治療涉及對經細菌、病毒，諸如疱疹病毒、人類乳突病毒、腺病毒及痘病毒及其他DNA病毒；真菌、寄生菌或其毒素感染之發炎反應的自體免疫及發炎性疾病或病症，諸如敗血症、敗血症候群、敗血性休克、內毒素血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、多重器官功能障礙症候群、中毒性休克症候群、急性肺部損傷、ARDS(成人呼吸窘迫症候群)、急性腎衰竭、猛爆性肝炎、燒傷、急性胰臟炎、術後症候群、類肉瘤病、赫海默氏(Herxheimer)反應、腦炎、脊髓炎、腦膜炎、瘧疾及與病毒感染(諸如流行性感冒、帶狀疱疹、單純疱疹及冠狀病毒)相關聯之SIRS。

溴結構域抑制劑諸如式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；本文中所述之式I或II之所有實施例；或如表I中所述之任何化合物適用於預防及治療與缺血-再灌注損傷相關聯之疾病或病症，包括(但不限於)心肌梗塞、腦血管缺

血(中風)、急性冠狀動脈症候群、腎再灌注損傷、器官移植、冠狀動脈繞道移植、心肺繞道手術、肺、腎、肝、胃腸道或周邊肢血管栓塞。

溴結構域抑制劑諸如式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；本文中所述之式I或II之所有實施例；或如表I中所述之任何化合物適用於預防及治療高膽固醇血症、動脈粥樣硬化或阿茲海默氏症。

溴結構域抑制劑諸如式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；本文中所述之式I或II之所有實施例；或如表I中所述之任何化合物適用於預防及治療癌症，包括(但不限於)血液性、上皮性，包括肺癌、乳癌及結腸癌、中線癌、間葉、肝、腎、神經腫瘤、腎上腺癌、腺泡細胞癌、聽神經瘤、肢端小痣性黑色素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜酸性粒細胞白血病、急性類紅血球形細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病、急性巨核胚細胞白血病、急性單核細胞白血病、急性前骨髓細胞白血病、腺癌、腺樣囊狀癌、腺瘤、牙源性腺樣瘤、腺鱗狀癌、脂肪組織腫瘤、腎上腺皮質癌、成人T細胞白血病/淋巴瘤、侵襲性NK細胞白血病、AIDS相關淋巴瘤、肺泡型橫紋肌肉瘤、肺泡樣軟組織肉瘤、釉質母細胞纖維瘤、退行性大細胞淋巴瘤、退行性甲狀腺癌、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、血管肌肉脂肪瘤、血管肉瘤、星形細胞瘤、非典型畸胎類橫紋肌細胞瘤、B細胞慢性淋巴球性白血病、B細胞前淋巴球性白血病、B細胞淋巴瘤、基底細胞癌、膽道癌、膀胱癌、胚細胞瘤、骨癌、睪丸小管卵巢腺瘤(Brenner tumor)、棕色瘤(Brown tumor)、伯奇氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、乳癌、腦癌、癌、原位癌、癌肉瘤、軟骨腫瘤、牙骨質瘤、骨髓性肉瘤、軟骨瘤、脊索瘤、絨毛膜癌、脈絡叢乳突狀瘤、腎透明細胞肉瘤、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、子宮頸癌、結腸直腸癌、德高斯氏病(Degos disease)、促結締組織增

生性小圓細胞瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、胚胎發育不良性神經上皮瘤、惡性胚細胞瘤、胚胎癌、內分泌腺腫瘤、內胚層竇瘤、腸病相關T細胞淋巴瘤、食管癌、胎內胎(fetus in fetu)、纖維瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、濾泡性甲狀腺癌、神經節細胞瘤、胃腸癌、生殖細胞瘤、妊娠性絨毛膜癌、巨細胞纖維母細胞瘤、骨巨細胞瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、膠質瘤、腦膠質瘤病、胰高血糖素瘤、性腺母細胞瘤、顆粒細胞瘤、半陰陽胚細胞瘤、膽囊癌、胃癌(gastric cancer)、毛細胞白血病、血管母細胞瘤、頭部及頸部癌症、血管外皮細胞瘤、惡性血液病、肝母細胞瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、侵潤性乳小葉癌、腸癌、腎癌、喉癌(laryngeal cancer)、惡性痣、致死性中線癌、白血病、雷迪格細胞瘤(leydig cell tumor)、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、肝癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、MALT淋巴瘤、惡性纖維組織細胞瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤、惡性蝶螈瘤、外套細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、肥大細胞白血病、縱隔生殖細胞瘤、乳髓質癌、甲狀腺髓質癌、神經管胚細胞瘤、黑素瘤、腦膜瘤、梅克爾細胞癌(merkel cell cancer)、間皮瘤、轉移性泌尿上皮癌、混合米勒氏腫瘤(mixed Mullerian tumor)、黏液性腫瘤、多發性骨髓瘤、肌肉組織腫瘤、蕈樣黴菌病、黏液性脂肪肉瘤、黏液瘤、黏液肉瘤、鼻咽癌、神經鞘瘤、神經母細胞瘤、神經纖維瘤、神經瘤、結節性黑素瘤、眼癌、寡突星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、嗜酸細胞瘤、視神經鞘腦膜瘤、視神經瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、潘克斯特瘤(Pancoast tumor)、乳突性甲狀腺癌、副神經節瘤、成松果體母細胞瘤、松果體細胞瘤、垂體細胞瘤、垂體腺瘤、垂體瘤、漿細胞瘤、多胚胎瘤、T前驅淋巴母細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴

瘤、原發性積液淋巴瘤、原發性腹膜癌、前列腺癌、胰癌、咽癌、腹膜假黏液瘤、腎細胞癌、腎髓質癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、李希特氏 (Richter's) 轉化、直腸癌、肉瘤、許旺氏細胞瘤 (Schwannomatosis)、精細胞瘤、賽托利細胞瘤 (Sertoli cell tumor)、性索基質細胞瘤、印戒細胞癌、皮膚癌、小圓藍色細胞腫瘤、小細胞癌、軟組織肉瘤、生長抑素瘤、煤煙疣 (soot wart)、脊椎瘤、脾邊緣區淋巴瘤、鱗狀細胞癌、滑膜肉瘤、塞扎里病 (Sezary's disease)、小腸癌、鱗狀癌、胃癌 (stomach cancer)、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、卵泡膜細胞瘤 (thecoma)、甲狀腺癌、移行細胞癌、喉癌 (throat cancer)、臍尿管癌、泌尿生殖器癌、泌尿上皮癌、葡萄膜黑素瘤、子宮癌、疣狀癌、視通路膠質瘤、外陰癌、陰道癌、華氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia)、華生氏瘤 (Warthin's tumor) 及威爾姆氏腫瘤 (Wilms' tumor)。

溴結構域活性檢測

可利用針對溴結構域活性之多種不同檢測來檢測活性調節劑及/或確定調節劑對特定溴結構域或群組之特異性。除了下文實例中述及的檢測外，熟習技術者當知曉其他可使用的檢測且可針對特定應用修改檢測。

在某些實施例中，式(I)或(II)化合物或述於表I中之化合物具有如在一般認可之溴結構域活性檢測或如本文中所述之溴結構域活性檢測中測得之小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之 IC_{50} 。在一些實施例中，用於測量溴結構域活性之檢測包括諸如述於實例6中之檢測(例如，生物化學或細胞基礎檢測)或相關技術中已知的檢測。

溴結構域之調節

在另一個態樣中，本發明提供一種調節或抑制溴結構域蛋白質之方法。該方法包括對個體投與有效量之式(I)或(II)之化合物；或式(I)或(II)

之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或如表I中所述之任何化合物；或包含如本文中所述之任何式之化合物之組合物，藉此調節或抑制溴結構域。在一些實施例中，該方法包括使活體內或活體外細胞與式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；本文中所述之式I或II之所有實施例；或如表I中所述之任何化合物、或包含如本文中所述之任何式之化合物之組合物接觸。

VI. 用於治療由溴結構域介導的病症之方法

在另一個態樣中，本發明提供一種用於治療罹患溴結構域介導的疾病或病症或處在該疾病或病症風險中之個體之方法，其中溴結構域之抑制發揮作用或提供效益。該方法包括對該個體投與有效量之式(I)或(II)之化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或如表I中所述之任何化合物、或包含如本文中所述之任何式子之化合物之組合物。在某些實施例中，該方法包括對該個體投與有效量之任何一或多種如本文中所述之化合物與一或多種針對該疾病或病症之其他療法或治療劑之組合。在一些實施例中，該方法包括對該個體投與有效量之任何一或多種如本文中所述之化合物與一或多種針對該疾病或病症之其他治療劑組合。

在一些實施例中，本發明提供一種抑制由溴結構域介導的腫瘤細胞之非所欲增生的方法。該方法包括使腫瘤細胞與有效量之式(I)或(II)中任一式之化合物、或述於表I中之任何化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或異構體、或包含如本文中所述之化合物之組合物接觸。在一些情況中，腫瘤細胞係由BET蛋白質、BRD4蛋白質或其突變體介導。

在某些實施例中，本發明提供一種治療患者之方法，其中溴結構域

(例如，**BET**蛋白質或**BRD4**蛋白質)之抑制提供效益。該方法包括對有此需要的患者投與有效量之式(I)或(II)中任一式之化合物、或述於表I中之任何化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或異構體、或包含如本文中所述之化合物之組合物。

在一些實施例中，本發明提供用於治療罹患由溴結構域介導的疾病或病症或處在該疾病或病症風險中之個體之方法，該方法包括對有此需要的個體投與有效量之式(I)或(II)之化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物，及該疾病或病症為癌症、自體免疫病症、發炎性病症或其組合。

在一些實施例中，可用本發明之化合物治療之疾病或病症包括(但不限於)癌症，例如，血液性、上皮性，包括肺癌、乳癌及結腸癌、中線癌、間葉、肝、腎、神經腫瘤、腎上腺癌、腺泡細胞癌、聽神經瘤、肢端小痣性黑色素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜酸粒細胞白血病、急性紅血球細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病、急性巨核胚細胞白血病、急性單核細胞白血病、急性前骨髓細胞白血病、腺癌、腺樣囊狀癌、腺瘤、牙源性腺樣瘤、腺鱗狀癌、脂肪組織腫瘤、腎上腺皮質癌、成人T細胞白血病/淋巴瘤、侵襲性NK細胞白血病、AIDS相關淋巴瘤、肺泡型橫紋肌肉瘤、肺泡樣軟組織肉瘤、釉質母細胞纖維瘤、退行性大細胞淋巴瘤、退行性甲狀腺癌、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、血管肌肉脂肪瘤、血管肉瘤、星形細胞瘤、非典型畸胎類橫紋肌細胞瘤、B細胞慢性淋巴球性白血病、B細胞前淋巴球性白血病、B細胞淋巴瘤、基底細胞癌、膽道癌、膀胱癌、胚細胞瘤、骨癌、睪丸小管卵巢腺瘤、棕色瘤、伯奇氏淋巴瘤、乳癌、腦癌、癌、原位癌、癌肉瘤、軟骨腫瘤、牙骨質瘤、骨髓性肉瘤、軟骨瘤、脊索瘤、絨毛膜癌、脈絡叢乳突狀瘤、腎透明細胞肉瘤、顱咽管瘤、皮膚T細

胞淋巴瘤、子宮頸癌、結腸直腸癌、德高斯氏病、促結締組織增生性小圓細胞瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、胚胎發育不良性神經上皮瘤、惡性胚細胞瘤、胚胎癌、內分泌腺腫瘤、內胚層竇瘤、腸病相關T細胞淋巴瘤、食管癌、胎內胎、纖維瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、濾泡性甲狀腺癌、神經節細胞瘤、胃腸癌、生殖細胞瘤、妊娠性絨毛膜癌、巨細胞纖維母細胞瘤、骨巨細胞瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、膠質瘤、腦膠質瘤、胰高血糖素瘤、性腺母細胞瘤、顆粒細胞瘤、半陰陽胚細胞瘤、膽囊癌、胃癌(gastric cancer)、毛細胞白血病、血管母細胞瘤、頭部及頸部癌症、血管外皮細胞瘤、惡性血液病、肝母細胞瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、侵潤性乳小葉癌、腸癌、腎癌、喉癌(laryngeal cancer)、惡性痣、致死性中線癌、白血病、雷迪格細胞瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、肝癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、MALT淋巴瘤、惡性纖維組織細胞瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤、惡性蝶螈瘤、外套細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、肥大細胞白血病、縱隔生殖細胞瘤、乳髓質癌、甲狀腺髓質癌、神經管胚細胞瘤、黑素瘤、腦膜瘤、梅克爾細胞癌、間皮瘤、轉移性泌尿上皮癌、混合米勒氏腫瘤、黏液性腫瘤、多發性骨髓瘤、肌肉組織腫瘤、蕁樣黴菌病、黏液性脂肪肉瘤、黏液瘤、黏液肉瘤、鼻咽癌、神經鞘瘤、神經母細胞瘤、神經纖維瘤、神經瘤、結節性黑素瘤、眼癌、寡突星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、嗜酸細胞瘤、視神經鞘腦膜瘤、視神經瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、潘克斯特瘤、乳突性甲狀腺癌、副神經節瘤、成松果體母細胞瘤、松果體細胞瘤、垂體細胞瘤、垂體腺瘤、垂體瘤、漿細胞瘤、多胚胎瘤、T前驅淋巴母細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、原發性腹膜癌、前列腺癌、胰癌、咽癌、腹膜假黏液瘤、腎細胞癌、

腎髓質癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、李希特氏轉化、直腸癌、肉瘤、許旺氏細胞瘤、精細胞瘤、賽托利細胞瘤、性索基質細胞瘤、印戒細胞癌、皮膚癌、小圓藍色細胞腫瘤、小細胞癌、軟組織肉瘤、生長抑素瘤、煤煙疣、脊椎瘤、脾邊緣區淋巴瘤、鱗狀細胞癌、滑膜肉瘤、塞扎里病、小腸癌、鱗狀癌、胃癌(stomach cancer)、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、卵泡膜細胞瘤、甲狀腺癌、移行細胞癌、喉癌(throat cancer)、膽尿管癌、泌尿生殖器癌、泌尿上皮癌、葡萄膜黑素瘤、子宮癌、疣狀癌、視通路膠質瘤、外陰癌、陰道癌、華氏巨球蛋白血症、華生氏瘤及威爾姆氏腫瘤。在某些實施例中，可用本發明之化合物治療的癌症係選自腺癌、成人T細胞白血病/淋巴瘤、膀胱癌、胚細胞瘤、骨癌、乳癌、腦癌、癌、骨髓性肉瘤、子宮頸癌、結腸直腸癌、食管癌、胃腸癌、多形性膠質母細胞瘤、膠質瘤、膽囊癌、胃癌(gastric cancer)、頭部及頸部癌症、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、腸癌、腎癌、喉癌(laryngeal cancer)、白血病、肺癌、淋巴瘤、肝癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、間皮瘤、多發性骨髓瘤、眼癌、視神經瘤、口腔癌、卵巢癌、垂體瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、前列腺癌、胰癌、咽癌、腎細胞癌、直腸癌、肉瘤、皮膚癌、脊椎瘤、小腸癌、胃癌(stomach cancer)、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、甲狀腺癌、喉癌(throat cancer)、泌尿生殖器癌、泌尿上皮癌、子宮癌、陰道癌或威爾姆氏腫瘤。在其他實施例中，可用本發明化合物治療的癌症或腫瘤包括良性軟組織瘤、骨瘤、腦及脊椎瘤、眼瞼及眼眶腫瘤、肉芽腫、脂肪瘤、腦膜瘤、多發性內分泌腫瘤、鼻息肉、垂體腫瘤、泌乳素瘤、假性腦瘤、脂溢性角化病、胃息肉、甲狀腺結節、胰囊性腫瘤、血管瘤、聲帶結節、聲帶息肉及聲帶囊腫、卡索曼氏病(Castleman disease)、慢性藏毛疾病、皮膚纖維瘤、毛髮囊腫、化膿性肉芽腫及幼年型息肉症候群。在另一個實施例中，可由本發明化合物治療之疾病或病症

包括非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巢癌、黑色素瘤、中線癌、乳癌、淋巴瘤、神經母細胞瘤、或去勢抗性前列腺癌、骨髓纖維化、脊髓發育不良症候群、或急性骨髓性白血病。在另一個實施例中，該等可由本發明之化合物治療之疾病或病症包括非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巢癌、黑色素瘤、神經母細胞瘤及去勢抗性前列腺癌。

在本發明之另一個實施例中，可由本發明化合物治療之疾病或病症為溶酶體儲積症。溶酶體儲積症之非限制性實例包括黏脂儲積症、 α -甘露糖苷儲積症；天冬胺醯基葡萄糖胺尿症；巴騰(Batten)病； β -甘露糖苷儲積症；胱胺酸儲積症；Danon病；法布立(Fabry)病；法伯(Farber)病；岩藻糖苷儲積症；半乳糖苷唾液酸儲積症；高歇(Gaucher)病；神經節苷脂儲積症(例如，GM1神經節苷脂儲積症及GM2神經節苷脂儲積症AB變體)；克拉伯(Krabbe)病；異染性腦白質病變；黏多醣症(例如，MPS I-賀勒(Hurler)症候群、MPS II-亨特(Hunter)症候群、MPS III-圣菲利波(Sanfilippo)(A型、B型、C型、D型)、MPS IVA-莫奎歐(Morquio)、MPS IX-玻尿酸酶、缺乏症、MPS VI-Maroteaux-Lamy(馬-拉氏)、或MPS VII-Sly症候群)；第I型黏脂儲積症(涎酸酵素缺乏症)；第II型黏脂儲積症(I-細胞疾病)；第III型黏脂儲積症(假賀勒多種營養不良)；第IV型黏脂儲積症；多發性硫酸酯酶缺乏症；A型、B型、C型尼曼匹克(Niemann-Pick)；龐貝(Pompe)病(糖原儲積症)；緻密性骨發育障礙；桑德霍夫(Sandhoff)病；辛德勒(Schindler)病；薩拉(Salla)病/唾液酸儲積症；戴薩克斯症(Tay-Sachs)；及沃爾曼(Wolman)病。

在一些實施例中，本發明提供藉由投與有效量之式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物來治療個體之自體免疫及發炎性疾病或病症之方法。可用本發明之化合物治療

的疾病或病症包括(但不限於)發炎性骨盆疾病、尿道炎、皮膚曬傷、鼻竇炎、肺炎、腦炎、腦膜炎、心肌炎、腎炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮炎、齒齦炎、闌尾炎、胰臟炎、膽囊炎、無 γ 球蛋白血症、牛皮癬、過敏、克羅恩氏病、大腸激燥症候群、潰瘍性結腸炎、休格倫氏症(Sjogren's disease)、組織移植排斥、超急性移植器官排斥、哮喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自體免疫多腺體疾病(亦稱為自體免疫多腺體症候群)、自體免疫禿髮、惡性貧血、腎絲球腎炎、皮肌炎、多發性硬化症、硬皮病、血管炎、自體免疫溶血性及血小板減少性狀態、古巴士德氏(Goodpasture's)症候群、動脈粥樣硬化、阿狄森氏病、帕金森氏症、阿茲海默氏症、I型糖尿病、敗血性休克、全身性紅斑狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、幼年型關節炎、骨關節炎、慢性特發性血小板減少性紫斑症、華氏巨球蛋白血症、重症肌無力症、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、異位性皮膚炎、退化性關節疾病、白斑病、自體免疫垂體功能減退症、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、貝西氏病(Behcet's disease)、硬皮病、蕁樣黴菌病、急性發炎反應(諸如急性呼吸道窘迫症候群及局部缺血/再灌注損傷)及格雷夫斯氏病(Graves' disease)。在某些實施例中，可用本發明化合物治療的疾病及病症包括全身或組織發炎、對感染或缺氧的發炎反應、細胞活化及增殖、脂質代謝、纖維化及病毒感染。

在一些實施例中，本發明提供藉由對有此需要的個體投與有效量之式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物來治療罹患慢性自體免疫及發炎性病症或處在該等病症風險中之個體之方法。可用本發明化合物治療的慢性自體免疫及發炎性病症包括(但不限於)類風濕性關節炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、全身性

紅斑狼瘡、多發性硬化症、發炎性腸病(克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、哮喘、慢性阻塞性呼吸道疾病、肺炎、心肌炎、心包膜炎、肌炎、濕疹、皮炎、禿髮、白斑病、大皰性皮膚疾病、腎炎、血管炎、動脈粥樣硬化、阿茲海默氏症、抑鬱症、視網膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、肝炎、胰臟炎、原發性膽汁性肝硬化、硬化性膽管炎、阿狄森氏病、垂體炎、甲狀腺炎、I型糖尿病及急性移植器官排斥。在一個實施例中，該疾病或病症為敗血症、燒傷、胰臟炎、重度創傷、出血或缺血。在另一實施例中，可用本發明化合物治療的疾病或病症包括敗血症、敗血症候群、敗血性休克或內毒素血症。在另一個實施例中，可用本發明之化合物治療的疾病或病症包括急性或慢性胰臟炎。在另一個實施例中，可用本發明之化合物治療的疾病或病症包括燒傷。

在一些實施例中，本發明提供藉由對有此需要的個體投與有效量之式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物來治療罹患急性發炎性病變或處在該等病症風險中之個體之方法。急性發炎性病變包括(但不限於)急性痛風、巨細胞動脈炎、腎炎(包括狼瘡性腎炎)、血管炎併發器官侵犯(諸如腎小球性腎炎)、血管炎(包括巨細胞動脈炎)、韋格納氏肉芽腫病、結節性多動脈炎、貝西氏病、川崎症、高安氏動脈炎、血管炎併發器官侵犯及急性移植器官排斥。

在一些實施例中，本發明提供藉由對有此需要的個體投與有效量之式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物來治療罹患自體免疫及發炎性疾病或病症或處在該疾病或病症風險中之個體之方法。可由本發明化合物治療之自體免疫及發炎性疾病或病症，其包括對經細菌、病毒，諸如疱疹病毒、人類乳突病毒、腺病毒

及痘病毒及其他DNA病毒；真菌、寄生菌或其毒素感染之發炎反應，諸如敗血症、敗血症候群、敗血性休克、內毒素血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、多重器官功能障礙症候群、中毒性休克症候群、急性肺部損傷、ARDS(成人呼吸窘迫症候群)、急性腎衰竭、猛爆性肝炎、燒傷、急性胰臟炎、術後症候群、類肉瘤病、赫海默氏反應、腦炎、脊髓炎、腦膜炎、瘧疾及與病毒感染(諸如流行性感冒、帶狀疱疹、單純疱疹及冠狀病毒)相關聯之SIRS。

在一些實施例中，本發明提供藉由對有此需要的個體投與有效量之式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物來治療罹局部缺血-再灌注損傷或處在局部缺血-再灌注損傷風險中之個體之方法。局部缺血-再灌注損傷包括(但不限於)心肌梗塞、腦血管缺血(中風)、急性冠狀動脈症候群、腎再灌注損傷、器官移植、冠狀動脈繞道移植、心肺繞道手術、肺、腎、肝、胃腸道及周邊肢血管栓塞。

在一些實施例中，本發明提供藉由對有此需要的個體投與有效量之式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物來治療罹患高膽固醇血症、動脈粥樣硬化或阿茲海默氏或處在該等疾病風險中之個體之方法。

在一些實施例中，本發明提供對有此需要的動物個體治療任何溴結構域介導的疾病或病症，包括任何溴結構域突變體介導的疾病或病症之方法，其中該方法包括對該個體投與有效量之任何一或多種如本文中所述之化合物或本文所述之其任何醫藥組合物。在某些實施例中，該方法包括對該個體投與有效量之任何一或多種如本文中所述之化合物或本文所述之其

任何醫藥組合物與一或多種針對該疾病或病症之其他療法或治療劑之組合。

在一些實施例中，式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或表I中之任何化合物為溴結構域抑制劑並具有如在一般認可之溴結構域活性檢測中測得小於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之 IC_{50} 。在一些實施例中，如本文中所述之化合物將具有針對溴結構域(例如BET蛋白質，BRD2、BRD3或BRD4蛋白質)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之 IC_{50} 。在一些實施例中，如本文中所述之化合物將相對於一或多種其他蛋白質選擇性地抑制一或多個溴結構域。

在一些實施例中，本發明提供一種用於抑制溴結構域或溴結構域突變體之方法。該方法包括使式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物與活體外或活體內細胞或溴結構域蛋白質接觸。

在某些實施例中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物於製造用於治療如本文中所述之疾病或病症之藥物之用途。在其他實施例中，本發明提供一種式(I)或(II)之化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物，其用於治療如本文中所述之疾病或病症。

組合療法

尤其在治療本文中所述之癌症及其他疾病及適應症中，可將溴結構

域調節劑有效地與另一藥理活性化合物或與兩種或更多種其他藥理活性化合物組合。在一個實施例中，該組合物包含任何一或多種如本文中所述之化合物及一或多種對相同疾病適應症在治療上有效之化合物，其中該等化合物對該疾病適應症具有協同效應。在一個實施例中，該組合物包含任何一或多種如本文中所述可有效治療癌症之化合物及一或多種可有效治療相同癌症之其他化合物，此外，其中該等化合物在治療癌症中具協同有效性。

在一些實施例中，本發明提供用於治療有此需要的動物個體之溴結構域或溴結構域突變體介導的疾病或病症之方法，其中該方法包括對該個體投與有效量之任何一或多種如本文中所述之化合物或一或多種式(I)或(II)之化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物與一或多種如本文中所述之其他治療劑之組合。在某些實施例中，本發明提供用於治療有此需要的動物個體之由溴結構域或溴結構域突變體介導的疾病或病症之方法，其中該方法包括對該個體投與有效量之任何一或多種式(I)或(II)之化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物與一或多種其他的針對該疾病或病症之療法之組合。

在一些實施例中，本發明提供一種組合物，例如，包含式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物、及一或多種其他治療劑之醫藥組合物。在一些實施例中，該一或多種其他治療劑係選自烷基化劑，包括(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)、卡波醌(carboquone)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑、環磷醯胺、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)、賽特鉑(satraplatin)、司莫司汀(semustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替哌(thiotepa)、蘇消安(treosulfan)、三亞胺醌(triaziquone)、曲他胺(triethylenemelamine)、四硝酸特瑞鉑(triplatin tetranitrate)、曲洛磷胺(trofosphamide)及烏拉莫司汀(uramustine)；抗生素，包括(但不限於)阿柔比星(aclarubicin)、氨柔比星(amrubicin)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素(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)、新抑癌素(neocarzinostatin)、噴托他丁(pentostatin)、吡柔比星(pirarubicin)、普卡黴素(plicamycin)、伐蘆比星(valrubicin)及佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，包括(但不限於)胺基喋呤(aminopterin)、阿札胞苷(azacitidine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、克羅拉濱(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、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲、巰基嘌呤、甲胺喋呤(methotrexate)、奈拉濱(nelarabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞

(raltitrexed)、替加氟-尿嘧啶(tegafur-uracil)、硫代鳥嘌呤、三甲氧苄二胺嘧啶(trimethoprim)、曲美沙特(trimetrexate)及阿糖腺苷(vidarabine)；免疫療法，抗體療法，包括(但不限於)阿來組單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、加利昔單抗(galiximab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、盤尼圖單抗(panitumumab)、皮妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、布妥昔單抗(brentuximab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、90 Y替伊莫單抗(90 Y ibritumomab tiuxetan)、易普利單抗(ipilimumab)、曲美目單抗(tremelimumab)及抗-CTLA-4抗體；激素或激素拮抗劑，包括(但不限於)阿那曲唑(anastrozole)、雄激素、布舍瑞林(buserelin)、乙烯雌酚(diethylstilbestrol)、依西美坦(exemestane)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、吲哚昔酚(idoxifene)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprolide)、甲地孕酮(megestrol)、雷洛昔芬(raloxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)及托瑞米芬(toremifene)；紫杉烷(taxane)，包括(但不限於)DJ-927、多烯紫杉醇(docetaxel)、TPI 287、拉洛他賽(larotaxel)、歐塔他賽(ortataxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、DHA-太平洋紫杉醇及特西他賽(tesetaxel)；類視色素，包括(但不限於)阿曲諾英(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene)、芬維A胺(fenretinide)、異維甲酸(isotretinoin)及維生素A酸(tretinoin)；生物鹼，包括(但不限於)秋水仙胺(demecolcine)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)及長春瑞濱(vinorelbine)；抗血管生成藥，包括(但不限於)AE-941(GW786034, Neovastat)、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、來那度胺(lenalidomide)及撒利多胺(thalidomide)；拓撲異構酶抑制劑，包括(但不限於)安吡啶(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)(亦稱為活性代謝物SN-38(7-乙基-10-羥基喜樹鹼(camptothecin)))、硫蒽酮(lucanthone)、米托蒽醌(mitoxantrone)、匹杉瓊(pixantrone)、魯比替康(rubitecan)、替尼泊苷(teniposide)、拓撲替康(topotecan)及9-胺基喜樹鹼；激酶抑制劑，包括(但不限於)阿西替尼(axitinib)(AG 013736)、達沙替尼(dasatinib)(BMS 354825)、厄洛替尼(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)、二磷酸莫特撒尼(motesanib diphosphate)(AMG 706)、尼勒替尼(nilotinib)(AMN107)、塞來西布(seliciclib)、索拉非尼(sorafenib)、蘋果酸蘇尼替尼(sunitinib malate)、AEE-788、BMS-599626、UCN-01(7-羥基星形孢菌素(staurosporine))、維羅非尼(vemurafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、司美替尼(selumetinib)、LGX818、BGB-283、培西達替尼(pexidartinib)(PLX3397)及瓦他拉尼(vatalanib)；靶向信號轉導抑制劑，包括(但不限於)波替單抗(bortezomib)、格爾德黴素(geldanamycin)及雷帕黴素(rapamycin)；生物反應改良劑，包括(但不限於)咪喹莫特(imiquimod)、干擾素 α 及介白素-2；及其他化療劑，包括(但不限於)3-AP(3-胺基-2-羧基醛縮胺基硫脲)、阿曲生坦(altrasentan)、胺基導眠能(aminoglutethimide)、安那克來得(anagrelide)、天冬醯胺酸酶(asparaginase)、苔蘚蟲素-1(bryostatin-1)、西侖吉肽(cilengitide)、伊利司莫(elesclomol)、甲磺酸艾日布林(eribulin mesylate)(E7389)、伊沙匹隆(ixabepilone)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、米托胍脲(mitoguanazone)、奧利默森(oblimersen)、蘇林達克(sulindac)、睪內酯(testolactone)、噻唑呋林(tiazofurin)、mTOR抑制劑(例如西羅莫司(sirolimus)、替西羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、地弗莫

司(deforolimus))、PI3K抑制劑(例如BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765、•BMK120)、Cdk4抑制劑(例如PD-332991)、Akt抑制劑、Hsp90抑制劑(例如格爾德黴素、根赤殼菌素(radicicol)、坦螺旋黴素(tanespimycin))、法尼基轉移酶(farnesyltransferase)抑制劑(例如替吡法尼(tipifarnib))及芳香酶(Aromatase)抑制劑(阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、依西美坦(exemestane))。在一個實施例中，該治療癌症之方法涉及組合選自卡培他濱、5-氟尿嘧啶、卡鉑、達卡巴嗪、吉非替尼、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、SN-38、替莫唑胺、長春花鹼、貝伐單抗、西妥昔單抗、干擾素- α 、介白素-2或厄洛替尼之化療劑對個體投與有效量之組合物，包括任何一或多種式(I)或(II)之化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或表I中之任何化合物。在另一個實施例中，化療劑為Mek抑制劑。例示性Mek抑制劑包括(但不限於)AS703026、AZD6244(司美替尼)、AZD8330、BIX 02188、CI-1040 (PD184352)、GSK1120212(JTP-74057)、PD0325901、PD318088、PD98059、RDEA119(BAY 869766)、TAK-733及U0126-EtOH。在另一個實施例中，化療劑為酪胺酸激酶抑制劑。例示性酪胺酸激酶抑制劑包括(但不限於)AEE788、AG-1478(酪胺酸磷酸化抑制劑AG-1478(Tyrphostin AG-1478))、AG-490、阿帕替尼(Apatinib)(YN968D1)、AV-412、AV-951(替沃贊尼(Tivozanib))、阿西替尼(Axitinib)、AZD8931、BIBF1120(尼達尼布(Vargatef))、BIBW2992(阿法替尼(Afatinib))、BMS794833、BMS-599626、布瑞法尼(Brivanib)(BMS-540215)、丙胺酸布瑞法尼(Brivanib alaninate)(BMS-582664)、塞地蘭尼(Cediranib)(AZD2171)、大黃根酸(Chrysophanic acid)(大黃酚(Chrysophanol))、克瑞蘭尼(Crenolanib)(CP-868569)、CUDC-101、CYC116、多韋替尼二乳酸(Dovitinib Dilactic acid)(TKI258

二乳酸)、E7080、鹽酸埃羅替尼(Erlotinib Hydrochloride)(Tarceva、CP-358774、OSI-774、NSC-718781)、氟瑞替尼(Foretinib)(GSK1363089、XL880)、吉非替尼(ZD-1839或Iressa)、伊馬替尼(Gleevec)、甲磺酸伊馬替尼、Ki8751、KRN 633、拉帕替尼(Tykerb)、利尼伐尼(Linifanib)(ABT-869)、馬賽替尼(Masitinib)(Masivet、AB1010)、MGCD-265、莫特撒尼(Motesanib)(AMG-706)、MP-470、木利替尼(Mubritinib)(TAK 165)、來那替尼(Neratinib)(HKI-272)、NVP-BHG712、OSI-420(去甲厄洛替尼(Desmethyl Erlotinib)、CP-473420)、OSI-930、帕唑帕尼 HCl (Pazopanib HCl)、PD-153035 HCl、PD173074、培利替尼(Pelitinib)(EKB-569)、PF299804、帕納替尼(Ponatinib)(AP24534)、PP121、RAF265(CHIR-265)、Raf265衍生物、瑞格菲尼(Regorafenib)(BAY 73-4506)、甲苯磺酸索拉非尼(Nexavar)、蘋果酸蘇尼替尼(Sutent)、替拉替尼(Telatinib)(BAY 57-9352)、TSU-68(SU6668)、凡德他尼(Vandetanib)(Zactima)、二鹽酸瓦他拉尼(PTK787)、WZ3146、WZ4002、WZ8040、奎扎替尼、卡博替尼(Cabozantinib)、XL647、EGFR siRNA、FLT4 siRNA、KDR siRNA、抗糖尿病藥物(諸如二甲雙胍(metformin))、PPAR促效劑(羅格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、苯扎貝特(bezafibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、氯苯丁酯(clofibrate)、吉非羅齊(gemfibrozil)、非諾貝特(fenofibrate)、印地利塔扎(indeglitazar))及DPP4抑制劑(西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、沙西列汀(saxagliptin)、杜格列汀(dutogliptin)、吉米格列汀(gemigliptin)、阿洛利停(alogliptin))。在另一個實施例中，該藥劑為EGFR抑制劑。例示性EGFR抑制劑包括(但不限於)AEE-788、AP-26113、BIBW-2992(Tovok)、CI-1033、GW-572016、Iressa、LY2874455、RO-5323441、Tarceva(厄洛替尼、OSI-774)、

CUDC-101及WZ4002。在另一個實施例中，組合使用的治療劑為如美國專利申請公開案第2009/0076046及2011/0112127號中所述之c-Fms及/或c-Kit抑制劑，該等案以全文引用方式及針對所有目的併入本文中。在一個實施例中，治療癌症之方法包括對該個體投與有效量之包含任何一或多種如本文中所述之化合物之組合物與選自卡培他濱、5-氟尿嘧啶、卡鉑、達卡巴嗪、吉非替尼、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、SN-38、替莫唑胺、長春花鹼、貝伐單抗、西妥昔單抗、干擾素- α 、介白素-2或厄洛替尼之治療劑之組合。在一些實施例中，溴結構域調節劑，特定言之式(I)或(II)中任一式之化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或表I中之任何化合物，可與一或多種如上所述之藥劑同時、依序或分開地組合投與。

在一些實施例中，本發明提供一種組合物，例如，包含式(I)或(II)化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物、及一或多種其他治療劑之醫藥組合物。在一些實施例中，該一或多種其他治療劑係選自烷基化劑，包括(但不限於)阿多來新、六甲蜜胺、苯達莫司汀、比折來新、白消安、卡鉑、卡波醌、卡莫氟、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、順鉑、環磷醯胺、達卡巴嗪、雌氮芥、依託格魯、福莫司汀、西磺非、異環磷醯胺、英丙舒凡、伊羅夫文、洛莫司汀、甘露舒凡、氮芥、美法侖、二溴甘露醇、奈達鉑、尼莫司汀、奧沙利鉑、哌泊舒凡、潑尼莫司汀、丙卡巴肼、雷莫司汀、賽特鉑、司莫司汀、鏈脲黴素、替莫唑胺、噻替哌、蘇消安、三亞胺醌、曲他胺、四硝酸特瑞鉑、曲洛磷胺及烏拉莫司汀；抗生素，包括(但不限於)阿柔比星、氨柔比星、博來黴素、放線菌素、柔紅黴素、多柔比星、依沙蘆星、表柔比星、伊達比星、美諾立爾、絲裂黴素、新抑癌素、噴托他丁、吡柔比星、普卡黴素、伐蘆比星及佐柔

比星；抗代謝物，包括(但不限於)胺基喋呤、阿札胞苷、硫唑嘌呤、卡培他濱、克拉屈濱、克羅拉濱、阿糖胞苷、地西他濱、氟尿苷、氟達拉濱、5-氟尿嘧啶、吉西他濱、羥基脲、巯基嘌呤、甲胺喋呤、奈拉濱、培美曲塞、雷替曲塞、替加氟-尿嘧啶、硫代鳥嘌呤、三甲氧苄二胺嘧啶、曲美沙特及阿糖腺苷；免疫療法，抗體療法，包括(但不限於)阿來組單抗、貝伐單抗、西妥昔單抗、加利昔單抗、吉妥珠單抗、盤尼圖單抗、皮妥珠單抗、利妥昔單抗、布妥昔單抗、托西莫單抗、曲妥珠單抗、90 Y替伊莫單抗、易普利單抗、曲美目單抗及抗-CTLA-4抗體；激素或激素拮抗劑，包括(但不限於)阿那曲唑、雄激素、布舍瑞林、乙烯雌酚、依西美坦、氟他胺、氟維司群、戈舍瑞林、呋啶昔酚、來曲唑、亮丙瑞林、甲地孕酮、雷洛昔芬、他莫昔芬及托瑞米芬；紫杉烷，包括(但不限於)DJ-927、多烯紫杉醇、TPI 287、拉洛他賽、歐塔他賽、太平洋紫杉醇、DHA-太平洋紫杉醇及特西他賽；類視色素，包括(但不限於)阿曲諾英、貝沙羅汀、芬維A胺、異維甲酸及維生素A酸；生物鹼，包括(但不限於)秋水仙胺、高三尖杉酯鹼、長春花鹼、長春新鹼、長春地辛、長春氟寧及長春瑞濱；抗血管生成藥，包括(但不限於)AE-941(GW786034, Neovastat)、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、來那度胺及撒利多胺；拓撲異構酶抑制劑，包括(但不限於)安吡啶、貝洛替康、印都特卡瑞、依託泊苷、磷酸依託泊苷、依克沙替康、伊立替康(亦稱為活性代謝物SN-38(7-乙基-10-羥基喜樹鹼))、硫蒽酮、米托蒽醌、匹杉瓊、魯比替康、替尼泊苷、拓撲替康及9-胺基喜樹鹼；激酶抑制劑，包括(但不限於)阿西替尼(AG 013736)、達沙替尼(BMS 354825)、厄洛替尼、吉非替尼、夫拉平度、甲磺酸伊馬替尼、拉帕替尼、二磷酸莫特撒尼(AMG 706)、尼勒替尼(AMN107)、塞來西布、索拉非尼、蘋果酸蘇尼替尼、AEE-788、BMS-599626、UCN-01(7-羥基星形孢菌素)、維羅非尼、達拉菲尼、司美替尼、paradox阻斷劑(諸如

PLX8394或PLX7904)、LGX818、BGB-283、培西達替尼(PLX3397)及瓦他拉尼；靶向信號轉導抑制劑，包括(但不限於)波替單抗、格爾德黴素及雷帕黴素；生物反應改良劑，包括(但不限於)咪喹莫特、干擾素 α 及介白素-2；及其他化療劑，包括(但不限於)3-AP(3-胺基-2-羧基醛縮胺基硫脲)、阿曲生坦、胺基導眠能、安那克來得、天冬醯胺酸酶、苔蘚蟲素-1、西侖吉肽、伊利司莫、甲磺酸艾日布林(E7389)、伊沙匹隆、氯尼達明、馬索羅酚、米托胍脲、奧利默森、蘇林達克、鞏內酯、噻唑呋林、mTOR抑制劑(例如西羅莫司、替西羅莫司、依維莫司、地弗莫司、INK28、AZD8055)、PI3K抑制劑(例如BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765、BMK120)、Cdk4抑制劑(例如PD-332991)、Akt抑制劑、Hsp90抑制劑(例如格爾德黴素、根赤殼菌素、坦螺旋黴素)、法尼基轉移酶抑制劑(例如替吡法尼)及芳香酶抑制劑(阿那曲唑、來曲唑、依西美坦)。在一個實施例中，該治療癌症之方法包括對該個體投與有效量之組合物，包括任何一或多種式(I)或(II)之化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或表I中之任何化合物與選自卡培他濱、5-氟尿嘧啶、卡鉑、達卡巴嗪、吉非替尼、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、SN-38、替莫唑胺、長春花鹼、貝伐單抗、西妥昔單抗、干擾素- α 、介白素-2或厄洛替尼之化療劑之組合。在另一個實施例中，化療劑為Mek抑制劑。例示性Mek抑制劑包括(但不限於)AS703026、AZD6244(司美替尼)、AZD8330、BIX 02188、CI-1040(PD184352)、GSK1120212(亦稱為曲美替尼或JTP-74057)、考比替尼、PD0325901、PD318088、PD98059、RDEA119(BAY 869766)、TAK-733及U0126-EtOH。在另一實施例中，化療劑為酪胺酸激酶抑制劑。例示性酪胺酸激酶抑制劑包括(但不限於)AEE788、AG-1478(酪胺酸磷酸化抑制劑AG-1478)、AG-490、阿帕替尼(YN968D1)、AV-412、AV-951(替沃贊尼)、

阿西替尼、AZD8931、BIBF1120(尼達尼布)、BIBW2992(阿法替尼)、BMS794833、BMS-599626、布瑞法尼(BMS-540215)、丙胺酸布瑞法尼(BMS-582664)、塞地蘭尼(AZD2171)、大黃根酸(大黃酚)、克瑞蘭尼(CP-868569)、CUDC-101、CYC116、多韋替尼二乳酸(TKI258二乳酸)、E7080、鹽酸埃羅替尼(Tarceva、CP-358774、OSI-774、NSC-718781)、氟瑞替尼(GSK1363089、XL880)、吉非替尼(ZD-1839或Iressa)、伊馬替尼(Gleevec)、甲磺酸伊馬替尼、Ki8751、KRN 633、拉帕替尼(Tykerb)、利尼伐尼(ABT-869)、馬賽替尼(Masivet、AB1010)、MGCD-265、莫特撒尼(AMG-706)、MP-470、木利替尼(TAK 165)、來那替尼(HKI-272)、NVP-BHG712、OSI-420(去甲厄洛替尼、CP-473420)、OSI-930、鹽酸帕唑帕尼(Pazopanib HCl)、PD-153035 HCl、PD173074、培利替尼(EKB-569)、PF299804、帕納替尼(AP24534)、PP121、RAF265(CHIR-265)、Raf265衍生物、瑞格菲尼(BAY 73-4506)、甲苯磺酸索拉非尼(Nexavar)、蘋果酸蘇尼替尼(Sutent)、替拉替尼(BAY 57-9352)、TSU-68(SU6668)、凡德他尼(Zactima)、二鹽酸瓦他拉尼(PTK787)、WZ3146、WZ4002、WZ8040、奎扎替尼、卡博替尼、XL647、EGFR siRNA、FLT4 siRNA、KDR siRNA、抗糖尿病藥物(諸如二甲雙胍)、PPAR促效劑(羅格列酮、吡格列酮、苯扎貝特、環丙貝特、氯苯丁酯、吉非羅齊、非諾貝特、印地利塔扎)及DPP4抑制劑(西他列汀、維格列汀、沙西列汀、杜格列汀、吉米格列汀、阿洛利停)。在另一實施例中，該藥劑為EGFR抑制劑。例示性EGFR抑制劑包括(但不限於)AEE-788、AP-26113、BIBW-2992(Tovok)、CI-1033、GW-572016、Iressa、LY2874455、RO-5323441、Tarceva(厄洛替尼、OSI-774)、CUDC-101及WZ4002。在另一實施例中，組合使用的治療劑為如美國專利申請公開案第2009/0076046及2011/0112127號中所述之c-Fms及/或c-

Kit抑制劑，該等案以全文引用方式及針對所有目的併入本文中。在一個實施例中，治療癌症之方法包括對該個體投與有效量之包含任何一或多種如本文中所述之化合物之組合物與選自卡培他濱、5-氟尿嘧啶、卡鉑、達卡巴嗪、吉非替尼、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、SN-38、替莫唑胺、長春花鹼、貝伐單抗、西妥昔單抗、干擾素- α 、介白素-2或厄洛替尼之治療劑之組合。在一些實施例中，溴結構域調節劑，特定言之式(I)或(II)中任一式之化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或表I中之任何化合物，可與一或多種如上所述之藥劑同時、依序或分開地組合投與。

在另一個實施例中，本發明提供一種組合物，例如，包含式(I)或(II)之化合物；或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；表I中之任何化合物、或本文所述之其任何醫藥組合物、及一或多種選自由以下組成之群之其他治療劑之醫藥組合物：i)選自阿多來新、六甲蜜胺、比折來新、白消安、卡鉑、卡波醌、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、順鉑、環磷醯胺、達卡巴嗪、雌氮芥、福莫司汀、西磺非、異環磷醯胺、英丙舒凡、伊羅夫文、洛莫司汀、氮芥、美法侖、奧沙利鉑、哌泊舒凡、司莫司汀、鏈脲黴素、替莫唑胺、噻替哌、及蘇消安之烷基化劑；ii)選自博來黴素、放線菌素、柔紅黴素、多柔比星、表柔比星、伊達比星、美諾立爾、絲裂黴素、米托蒽醌、新抑癌素、噴托他丁及普卡黴素之抗生素；iii)選自由阿扎胞苷、卡培他濱、克拉屈濱、克羅拉濱、阿糖胞苷、地西他濱、氟尿苷、氟達拉濱、5-氟尿嘧啶、替加氟、吉西他濱、羥基脲、巯基嘌呤、甲胺喋呤、奈拉濱、培美曲塞、雷替曲塞、硫代鳥嘌呤及曲美沙特組成之群之抗代謝物；iv)選自阿來組單抗、貝伐單抗、西妥昔單抗、加利昔單抗、吉妥珠單抗、納武單抗、盤尼圖單抗、帕姆單抗、皮妥珠單抗、利妥昔單抗、托西莫單抗、曲妥珠單抗及90 Y替伊

莫單抗之抗體療法藥劑；v)選自由阿那曲唑、雄激素、布舍瑞林、乙烯雌酚、依西美坦、氟他胺、氟維司群、戈舍瑞林、呋啉昔酚、來曲唑、亮丙瑞林、甲地孕酮、雷洛昔芬、他莫昔芬及托瑞米芬組成之群之激素或激素拮抗劑；vi)選自DJ-927、多烯紫杉醇、TPI 287、太平洋紫杉醇及DHA-太平洋紫杉醇之紫杉烷；vii)選自阿曲諾英、貝沙羅汀、芬維A胺、異維甲酸及維生素A酸之類視色素；viii)選自依託泊苷、高三尖杉酯鹼、替尼泊苷、長春花鹼、長春新鹼、長春地辛及長春瑞濱之生物鹼；ix)選自AE-941(GW786034, Neovastat)、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、來那度胺及撒利多胺之抗血管生成藥；x)選自安吡啶、印都特卡瑞、依克沙替康、伊立替康、SN-38(7-乙基-10-羥基喜樹鹼)、魯比替康、拓撲替康及9-胺基喜樹鹼之拓撲異構酶抑制劑；xi)選自厄洛替尼、吉非替尼、夫拉平度、甲磺酸伊馬替尼、拉帕替尼、索拉非尼、蘋果酸蘇尼替尼、AEE-788、AG-013736、AMG 706、AMN107、BMS-354825、BMS-599626、UCN-01(7-羥基星形孢菌素)、維羅非尼、達拉菲尼、曲美替尼、考比替尼、司美替尼及瓦他拉尼之激酶抑制劑；xii)選自波替單抗、格爾德黴素及雷帕黴素之靶向信號轉導抑制劑；xiii)選自喹莫特、干擾素 α 及介白素-2之生物反應改良劑；xiv) IDO抑制劑；及xv)選自3-AP(3-胺基-2-羧基醛縮胺基硫脲)、阿曲生坦、胺基導眠能、安那克來得、天冬醯胺酸酶、苔蘚蟲素-1、西侖吉肽、伊利司莫、甲磺酸艾日布林(E7389)、伊沙匹隆、氯尼達明、馬索羅酚、米托胍脲、奧利默森、蘇林達克、鞏內酯、噻唑呋林、mTOR抑制劑、PI3K抑制劑、Cdk4抑制劑、Akt抑制劑、Hsp90抑制劑、法尼基轉移酶抑制劑或芳香酶抑制劑(阿那曲唑、來曲唑、依西美坦)之化療劑；xvi)Mek抑制劑；xvii)酪胺酸激酶抑制劑；xviii)c-Kit突變抑制劑、xix)EGFR抑制劑、或xx)表觀遺傳調節劑。在其他實施例中，溴結構域調節劑，特定言之式(I)或(II)中任一式之化合物；或式(I)或(II)之醫

藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或表I中之任何化合物，可與一或多種如上所述之藥劑同時、依序或分開地組合投與。

表觀遺傳調節劑包括DNA甲基化劑及藉由染色質修飾劑之活性來調節組蛋白及/或蛋白質之轉譯後修飾之試劑。表觀遺傳調節劑之非限制性實例包括：

(a) DNA甲基轉移酶(例如，阿札胞苷(azacytidine)、地西他濱或2-嘧啶酮-B-核甙(zebularine))；

(b) 組蛋白及蛋白質甲基轉移酶，包括(但不限於)DOT1L抑制劑，諸如EPZ004777(7-[5-去氧-5-[[3-[[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]胺基]羰基]胺基]丙基](1-甲基乙基)胺基]-β-D-呋喃核糖基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺)、EZH1抑制劑、EZH2抑制劑或EPX5687；

(c) 組蛋白去甲基酶；

(d) 組蛋白脫乙酰酶抑制劑(HDAC抑制劑)，包括(但不限於)伏立諾他(vorinostat)、羅咪酯肽(romidepsin)、西達本胺(chidamide)、帕比司他(panobinostat)、貝林司他(belinostat)、丙戊酸、莫賽替諾司他(mocetinostat)、阿貝新司他(abexinostat)、恩替司他(entinostat)、瑞明司他(resminostat)、維諾司他(givinostat)或奎辛司他(quisinostat)；

(e) 組蛋白乙酰基轉移酶抑制劑(亦稱為HAT抑制劑)，包括(但不限於)C-646、(4-[4-[[5-(4,5-二甲基-2-硝基苯基)-2-呋喃基]亞甲基]-4,5-二氫-3-甲基-5-側氧基-1H-吡啶-1-基]苯甲酸)、CPTH2(環亞戊基-[4-(4'-氯苯基)噻唑-2-基]肼)、CTPB(N-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-2-乙氧基-6-十五烷基-苯甲醯胺)、山竹醇(garcinol)((1R,5R,7R)-3-(3,4-二羥基苯甲醯基)-4-羥基-8,8-二甲基-1,7-雙(3-甲基-2-丁烯-1-基)-5-[(2S)-5-甲基-2-(1-甲基乙烯基)-4-己烯-1-基]雙環[3.3.1]壬-3-烯-2,9-二酮)、漆樹酸(anacardic

acid)、EML 425(5-[(4-羥基-2,6-二甲基苯基)亞甲基]-1,3-雙(苯基甲基)-2,4,6(1H,3H,5H)-嘓啉三酮)、ISOX DUAL([3-[4-[2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基]乙基]苯氧基]丙基]二甲基胺)、L002(4-[O-[(4-甲氧基苯基)磺醯基]肱]-2,6-二甲基-2,5-環己二烯-1,4-二酮)、NU 9056(5-(1,2-噁唑-5-基二硫基)-1,2-噁唑)、SI-2鹽酸鹽(鹽酸1-(2-吡啶基)乙酮2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)脞); 或

(f) 其他染色質再塑體。

在另一個實施例中，該表觀遺傳調節劑為伏立諾他、羅咪酯肽、貝林司他或帕比司他。

在一些實施例中，本發明提供用於治療由溴結構域(包括其任何突變體)介導的疾病或病症之方法，其係藉由對該個體投與有效量之如本文中所述之組合物，該組合物包含任何一或多種如本文中所述之化合物與一或多種如本文中所述之其他治療劑之組合。在其他實施例中，本發明提供用於治療由溴結構域蛋白質或溴結構域蛋白質突變體(包括其任何突變)介導的疾病或病症之方法，其係藉由對該個體投與有效量之如本文中所述之組合物，該組合物包含任何一或多種如本文中所述之化合物與一或多種用於治療該疾病或病症之其他適宜療法之組合。在一個實施例中，本發明提供藉由對個體投與有效量之包含任何一或多種如本文中所述之化合物之組合物來治療由溴結構域或溴結構域突變體介導的癌症之方法。在一個實施例中，本發明提供藉由對個體投與有效量之組合物來治療由溴結構域介導的癌症之方法，該組合物包含任何一或多種如本文中所述之化合物與一或多種適宜的抗癌療法，諸如一或多種如本文中所述之化療藥物或藥劑之組合。

在一些實施例中，提供組合物，其包含治療有效量之任何一或多種如本文中所述之化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑、賦形劑及/或稀

釋劑(包括任何兩種或更多種如本文中所述之化合物之組合)。該組合物可進一步包含複數種不同的藥理活性化合物，其可包含複數種如本文中所述之化合物。在某些實施例中，該組合物可包含任何一或多種如本文中所述之化合物及一或多種針對相同疾病適應症在治療上有效之化合物。在一個態樣中，該組合物包含任何一或多種如本文中所述之化合物及一或多種針對相同疾病適應症在治療上有效之化合物，其中該等化合物對該疾病適應症具有協同效應。在一個實施例中，該組合物包含任何一或多種如本文中所述可有效治療癌症之化合物及一或多種可有效治療相同癌症之其他化合物，此外，其中該等化合物在治療癌症中具協同有效性。該等化合物可同時或依序投與。

在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，例如，包含式(I)或(II)化合物、表I中之任何化合物、或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或表I中之任何化合物與FMS抑制劑諸如奎扎替尼或培西達替尼之組合物之組合。

在一個實施例中，本發明提供用於治療由溴結構域或溴結構域蛋白質突變體介導的疾病或病症之方法，其藉由對該個體投與有效量之式(I)或(II)化合物、表I中之任何化合物、或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或表I中之任何化合物與奎扎替尼之組合來治療該疾病或病症。

在一些實施例中，本發明提供一種治療罹患本發明中所述之疾病或病症之個體之方法，該方法包括對該個體投與有效量之式(I)或(II)、表I中之任何化合物、或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或表I中之任何化合物與突變體c-Kit蛋白質激酶抑制劑之組合。在另一個實施例中，突變體c-Kit蛋白質激酶抑制劑係選自(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-(3-吡啶基)甲醇、(2-苯基-1H-

吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-(3-吡啶基)甲酮、N-(3-胺甲醯基苯基)-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺、2-苯基-N-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺、4-溴-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-5-羧醯胺、3-[(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)胺甲醯基胺基]丙酸乙酯、3,4-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-5-羧醯胺、4-甲基-3-苯基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-5-羧醯胺、3-環丙基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-5-羧醯胺、5-氟-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-3-羧醯胺、N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)嘧啶-4-羧醯胺、3-氟-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-2-羧醯胺、3,5-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)異噁唑-4-羧醯胺、N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噁嗪-3-羧醯胺、N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2H-三唑-4-羧醯胺、3-甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-2-羧醯胺、4,5-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)異噁唑-3-羧醯胺或N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-磺醯胺。

在另一個實施例中，式(I)或(II)化合物、表I中之任何化合物、或式(I)或(II)之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；或表I中之任何化合物係與本說明書中所述之用於治療GIST之任何突變體c-Kit突變體抑制劑(其包括(但不限於)第1行、第2行及新輔助GIST)組合。

在一些實施例中，本發明提供一種組合物，例如，包含至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑及表II中之任何一種化合物、或表II中任何化合物之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物與FMS抑制劑諸如奎扎替尼或培西達替尼之組合之醫藥組合物。在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含：表II中之任何一種化合

物、或表II中任何化合物之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；醫藥上可接受之載劑；及奎扎替尼。

在一些實施例中，本發明提供用於治療罹患由溴結構域介導的疾病或病症或處在該疾病或病症風險中之個體之方法，該方法包括對有此需要的個體投與有效量之如表II中之任何化合物或表II中任何一種化合物之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物、或包含表II中任何化合物或表II中任何一種化合物之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物、及醫藥上可接受之賦形劑或載劑與奎扎替尼之組合之組合物。

在一些實施例中，本發明提供用於治療罹患溴結構域介導的疾病或病症或處在該疾病或病症風險中之個體之方法，該方法包括對有此需要的個體投與有效量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含：表II中之任何一種化合物、或表II中任何化合物之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物；至少一種醫藥上可接受之賦形劑或載劑；及奎扎替尼。

表II

3,5-二甲基-4-[1-(1-苯基乙基)-3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]異噁唑
3,5-二甲基-4-[3-噁唑-5-基-1-(1-苯基乙基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]異噁唑
3-[6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-苯基乙基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]丙-2-炔-1-醇
4-[1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-3-碘-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-3-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[3-氯-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑

3-[3-氯-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-環丙基丙腈
3-[3-溴-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-環丙基丙腈
3-環丙基-3-[6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-碘-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]丙腈
1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(3,5-二甲基三唑-4-基)-3-(1-甲基吡唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶
1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(3,5-二甲基三唑-4-基)-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶
1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)吡咯并[3,2-b]吡啶
1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(6-甲基-3-吡啶基)吡咯并[3,2-b]吡啶
3-[3-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-四氫吡喃-4-基丙腈
3-環丙基-3-[6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]丙腈
3-環丙基-3-[6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(1-甲基吡唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]丙腈
4-[1-苄基-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-(1-苄基-3-碘-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基異噁唑
4-[3-碘-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
3,5-二甲基-4-[1-[1-(2-吡啶基)乙基]-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]異噁唑
3,5-二甲基-4-[1-[(1,4,4-三氟環己基)甲基]-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]異噁唑
5-[3-(氯甲基)-5-甲基-1,2,4-三唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
N-[4-[1-[(4,4-二氟環己基)甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-5-甲基異噁唑-3-基]胺甲酸第三丁酯
4-[1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸
3,5-二甲基-4-[3-(1-甲基吡唑-4-基)-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]異噁唑
4-[1-苄基-3-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-苄基-3-(1-甲基吡唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[(4,4-二氟環己基)甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3-甲基異噁唑-5-胺

4-[1-[(4,4-二氟環己基)甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-5-甲基異噁唑-3-胺
4-[1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯
3-[6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(1-甲基吡啶-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-苯基丙腈
3-[6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-苯基丙腈
4-[3-碘-1-(2-吡啶基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-噁唑-5-基吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(1,3-二甲基吡啶-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(1-乙基吡啶-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(1,5-二甲基吡啶-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
3-[4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]吡啶-1-基]丙腈
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(3-吡啶基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[3-(2-環丙基-4-吡啶基)-1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
5-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]吡啶-2-醇
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(6-甲氧基-3-吡啶基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑

表II中之化合物揭示於WO 2014/145051中，該專利案包括如何製造該等化合物之方法，及WO 2014/145051之內文係以其全文引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，本發明提供一種治療有此需要的個體之如本文中所述之癌症之方法，該方法與一或多種可有效治療該癌症之其他療法或醫療程序組合，藉由對該個體投與有效量之化合物或包含任何一或多種如本

文中所述之化合物之組合物。其他療法或醫療程序包括適宜的抗癌療法(例如，藥物療法、疫苗療法、基因療法、光動力療法)或醫療程序(例如，手術、放射治療、高熱治療、骨髓或幹細胞移植)。在一個實施例中，該一或多種適宜的抗癌療法或醫療程序係選自化療劑(例如化療藥物)治療、放射治療(例如x射線、 γ 射線或電子、質子、中子或 α 粒子束)、高熱治療(例如，微波、超音波、射頻燒灼)、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、同種異體GM-CSF-分泌乳癌疫苗、樹突細胞肽疫苗)、基因療法(例如，Ad5CMV-p53載體、編碼MDA7之腺病毒載體、腺病毒5-腫瘤壞死因子 α)、光動力療法(例如，胺基乙醯丙酸、莫特沙芬鎳(motexafin lutetium))、溶瘤病毒或細菌療法、手術或骨髓及幹細胞移植。在某些實施例中，本發明提供一種治療有此需要的個體之癌症之方法，該方法藉由對該個體投與有效量之如本文中所述之化合物及分開地或同時地施用如本文中所述之放射治療。在一個實施例中，本發明提供一種治療有此需要的個體之癌症之方法，該方法藉由對該個體投與有效量之如本文所述之化合物，接著進行放射治療(例如，x射線、 γ 射線、或電子、質子、中子或 α 粒子束)。在另一實施例中，本發明提供一種治療有此需要的個體之癌症之方法，該方法藉由對該個體施用放射治療(例如，x射線、 γ 射線、或電子、質子、中子或 α 粒子束)，接著對該個體投與有效量之如本文中所述之化合物。在又另一個實施例中，本發明提供一種治療有此需要的個體之癌症之方法，該方法藉由同時對該個體投與如本文中所述之化合物及進行放射療法(例如，x射線、 γ 射線或電子、質子、中子或 α 粒子束)。

在另一個態樣中，本發明提供包含式(I)或(II)化合物；或醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體、或式(I)或(II)之氘化類似物；或表I中之任何化合物、或其本文中所述醫藥組合物中之任何一者之套組

或容器。在一些實施例中，該化合物或組合物係包裝在(例如)小瓶、瓶、燒瓶中，其可經進一步包裝於(例如)盒、封包或袋中；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)或類似管理機構核准用於投與給哺乳動物(例如，人類)；該化合物或組合物經核准用於投與給哺乳動物(例如，人類)，用於溴結構域蛋白質介導的疾病或病症；本文所揭示的套組或容器可包括該化合物或組合物適合或經核准用於投與給哺乳動物(例如，人類)，用於溴結構域介導的疾病或病症之書面使用說明及/或其他指示；及該化合物或組合物可呈單位劑量或單劑型(例如，單劑量丸劑、膠囊或類似物)包裝。

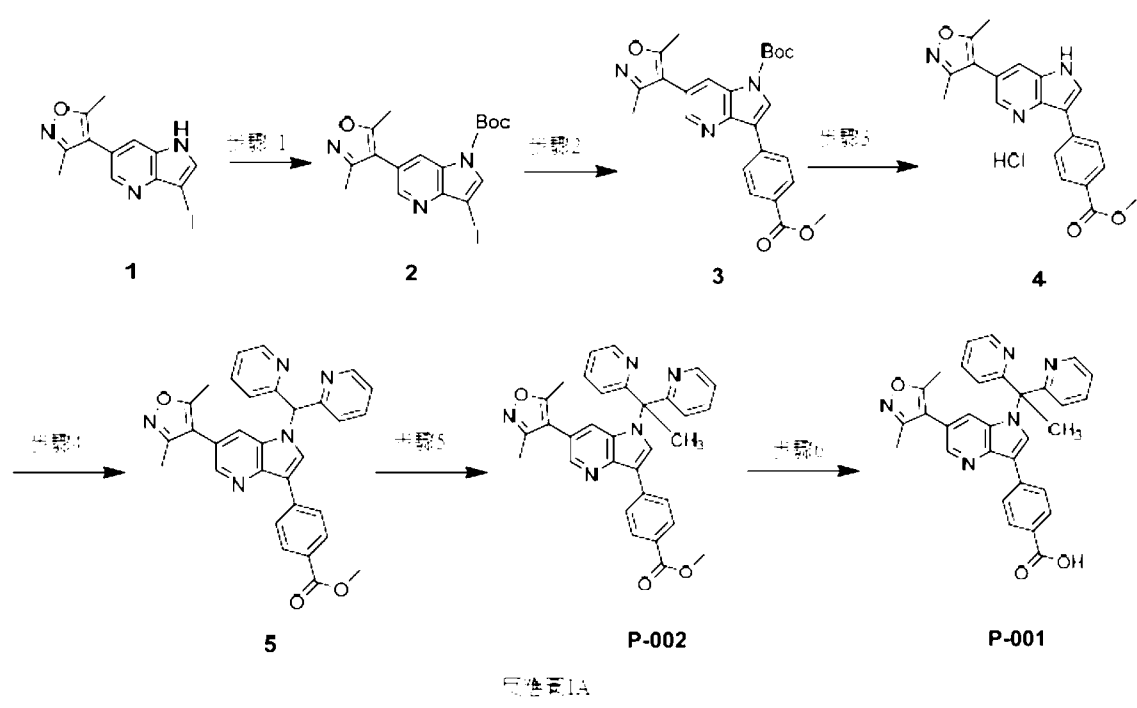
VII. 實例

提供以下實例以說明而非限制本發明。

屬於本發明範圍之化合物可如下文所述使用多種為熟習此項技術者已知的反應來合成。熟習此項技術者亦將明白，可採用替代方法來合成本發明之目標化合物，及本文件主體中所述之方法並不詳盡，但確實提供受關注化合物之廣泛適用且實用的途徑。在一些實例中，針對化合物所示的質譜分析結果可能會因分子中原子之同位素分佈(諸如具有溴或氯取代基之化合物)而具有多於一個值。

熟習此項技術者亦將明白，在有機化學中之標準操作程序期間，經常使用到酸及鹼。在本專利中所述之實驗程序期間，若母體化合物具有所需的固有酸度或鹼度，則有時產生其鹽。

實例1A



步驟1：製備**6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(2)**：將碳酸二第三丁酯(19.54 g，89.52 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之溶液逐滴添加至4-(3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基異噁唑(**1**，25.3 g，74.6 mmol)及DMAP(455 mg，3.73 mmol)在四氫呋喃(250 mL)中之混合物。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘並於減壓下濃縮。藉由在矽膠(0至30%乙酸乙酯/己烷)上管柱層析來純化粗物質。將包含產物之溶離份合併，於減壓下濃縮，並於高真空下乾燥過夜，以得到6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(**2**)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 440.1$ 。

步驟2：製備**6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(3)**：將2M Na_2CO_3 水溶液(51 mL，102.5 mmol)添加至已加入在甲苯(230 mL)及乙醇(70 mL)中之6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(**2**，15.0 g，34.15 mmol)及(4-甲氧基羰基苯基)硼酸(12.3 g，68.32 mmol)的壓力容器，接著添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(1.25 g，1.7 mmol)。允許所得混合物於氮氣下攪拌5分鐘。接著密封容器並在

105至110℃加熱2.5小時。完成後，使反應混合物冷卻降至室溫，用二氯甲烷(300 mL)稀釋，並透過矽藻土墊過濾。於減壓下濃縮溶劑且將殘餘物倒入飽和NaHCO₃水溶液(300 mL)中並用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。用水(2 x 200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌已合併的有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並於減壓下濃縮。用EtOAc/Et₂O/己烷研磨殘餘物並藉由過濾收集所得固體。用EtOAc/Et₂O混合物洗滌該固體且接著於高真空下乾燥以得到6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(3)。MS (ESI) [M+H]⁺ = 447.48。

步驟3：製備鹽酸4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(4)：在0℃下，將4M HCl之二噁烷溶液(220 mL，88 mmol)添加至在CH₂Cl₂/MeOH(2:1，350 mL)中之6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(3，39.5 g，88.3 mmol)，並允許該混合物在環境溫度下攪拌2天。藉由過濾收集固體，用冷的二氯甲烷(150 mL)繼而用乙醚(3 x 100 mL)洗滌，且接著於高真空下乾燥以得到鹽酸4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(4)。MS (ESI) [M+H]⁺ = 347.12。

步驟4：製備4-(1-(二(吡啶-2-基)甲基)-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(5)：將碳酸銻(3.39 g，10.4 mmol)及2-[溴(2-吡啶基)甲基]吡啶(1.04 g，4.16 mmol)添加至在THF(20 mL)中之鹽酸4-[6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(4，1.33 g，3.47 mmol)。加熱該混合物並允許在70℃下攪拌24小時。LC-MS顯示起始物質(4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯)仍舊存在。接著，將另一份2-[溴(2-吡啶基)甲基]吡啶(500 mg，2.01 mmol)添加至該反應混合物中並允許在70℃下再攪拌24小時。將該反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗

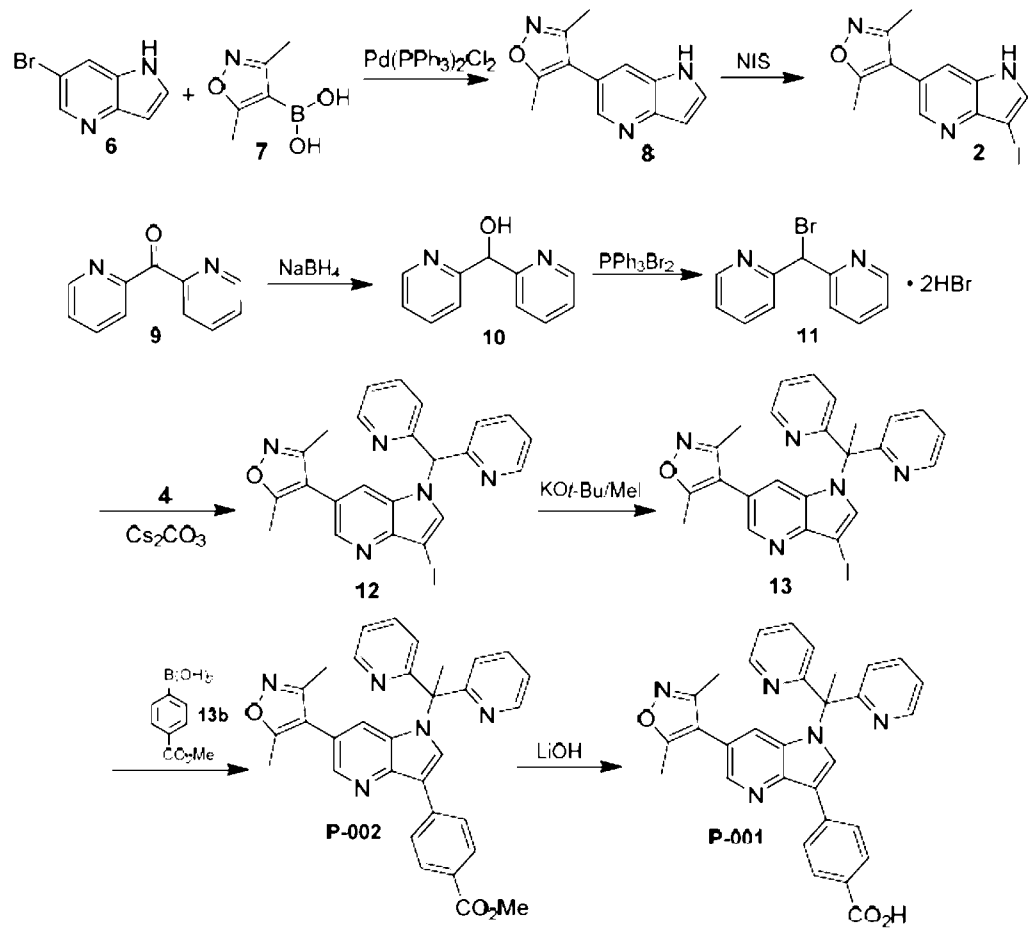
滌有機層，經MgSO₄乾燥，並過濾。於真空下移除揮發物以得到粗物質，藉由矽膠管柱層析(0至80%乙酸乙酯/二氯甲烷)純化該粗物質。將包含產物之溶離份合併且於減壓下濃縮並於高真空下乾燥過夜以得到4-(1-(二(吡啶-2-基)甲基)-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(**5**)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 515.56$ 。

步驟5：製備4-(1-(1,1-二(吡啶-2-基)乙基)-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(**P-002**)：將氫化鈉(60%含於礦物油中，0.03 g，0.8 mmol)添加至在四氫呋喃(15 mL)中之4-[1-[雙(2-吡啶基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(**5**，0.36 g，0.7 mmol)。允許該混合物在室溫下攪拌10分鐘。接著，添加碘甲烷(0.5 g，3.5 mmol)並允許反應混合物在室溫下攪拌20小時。將該反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，並過濾。於真空下移除揮發物。藉由矽膠管柱層析(0至100%乙酸乙酯/二氯甲烷)純化粗產物。將包含產物之溶離份合併且於減壓下濃縮並於高真空下乾燥過夜，以得到4-(1-(1,1-二(吡啶-2-基)乙基)-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(**P-002**)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 529.59$ 。

步驟6：製備4-(1-(1,1-二(吡啶-2-基)乙基)-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸(**P-001**)：將1M氫氧化鋰水溶液(7.5 mL)添加至在THF(15 mL)中之4-[1-[1,1-雙(2-吡啶基)乙基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(**P-002**，180 mg，0.34 mmol)。加熱反應混合物並允許在50℃下攪拌20小時。將該反應混合物與5 mL乙酸一起倒入水中並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，並過濾。移除揮發物後，於加熱至回流後將殘餘物溶解於乙腈中。冷卻至室溫後，允許溶液在冰箱中靜置過夜。藉由過濾

收集產物，以得到4-(1-(1,1-二(吡啶-2-基)乙基)-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸(P-001)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 515.56$ 。

或者，P-001可根據實例1B合成：



反應例13

步驟1：3,5-二甲基-4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)異噁唑(8)：用氮氣噴射**6**(購自Synnovator, Inc.)(196.5 g, 0.997 mol, 1當量)、**7**(購自Oakwood Products, Inc.)(183 g, 1.296 mol, 1.3當量)、碳酸鉀(413 g, 2.992 mol, 3當量)及雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)(34.9 g, 49.9 mmol, 114 mmol, 0.05當量)在二噁烷(2.8 L)及水(852 mL)中之懸浮液10分鐘。在90℃下加熱反應混合物過夜，在該溫度下LC/MS指示反應完成。用乙酸乙酯(4 L)及水(4 L)稀釋該反應。分離層，並使有機層通過矽膠(0.5 kg)，用

另一份乙酸乙酯(2 L)沖洗。於減壓下濃縮濾液並用MTBE(~2 L)研磨粗殘餘物以得到化合物3。

步驟2：4-(3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基異噁唑(2)：將N-碘琥珀醯亞胺(198 g, 882 mmol, 1.1當量)添加至化合物3(171 g, 802 mmol, 1當量)在乙腈(7.3 L)與二甲基乙醯胺(730 mL)之混合物中之溶液。在室溫下攪拌反應過夜，於該溫度下LC/MS指示反應完成。於減壓下移除乙腈並在溫水(8 L)與飽和硫代硫酸鈉(2 L)之混合物中漿化殘餘物。藉由過濾收集固體並用另一份水(2 L)洗滌。用MTBE(~2 L)研磨粗固體繼而在對流烘箱中於50℃乾燥兩天後得到2。

步驟3：二(吡啶-2-基)甲醇(10)：於0℃下將硼氫化鈉(27.1 g, 716 mmol, 0.38當量)分批添加至9(購自 Rennotech Co., LTD)(350. g, 1900 mmol, 1當量)在甲醇(7 L)中之溶液。允許反應攪拌1.5小時，在該時間點LCMS指示9全部消耗。於減壓下濃縮該溶液。將殘餘物溶解於1N鹽酸(2.56 L)中。用碳酸氫鈉固體(344 g)將pH調整至~8。用乙酸乙酯(2 x 3 L)萃取該溶液兩次。於減壓下濃縮已合併的有機層以得到10，其隨後即用於下一步驟中。

步驟4：2,2'-(溴亞甲基)二吡啶二氫溴酸(11)：於室溫下將二溴化三苯基膦(322.5 g, 764 mmol, 2當量)分批添加至9(71.2 g, 382 mmol, 1當量)在二氯甲烷(1.6 L)中之溶液。允許反應在室溫下攪拌過夜。於氮氣下過濾懸浮液並用二氯甲烷(2 x 100 mL)洗滌。於真空烘箱在40℃下乾燥固體3小時以得到11。該固體具吸濕性而不讓其暴露於空氣。

步驟5：4-(1-(二(吡啶-2-基)甲基)-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基異噁唑(12)：將11(178.4 g, 435 mmol, 1.58當量)懸浮於飽和碳酸氫鈉溶液(2 L)中並用二氯甲烷(3 x 1 L)萃取。於減壓下濃縮已合併的有機層以得到11之游離鹼(108.2 g, 435 mmol, 1.58當量)。將11之

游離鹼(108.2 g, 435 mmol, 1.58當量)、**2**(93.5 g, 276 mmol, 1當量)及碳酸鉀(208 g, 638 mmol, 2.3當量)溶解於THF(3 L)中並回流過夜。用飽和鹽水(3 L)稀釋該溶液。分離有機層並於減壓下濃縮。於矽膠(2 x 700 g)上純化殘餘物兩次，每次以0至100%乙酸乙酯/二氯甲烷之梯度洗脫。用MTBE(500 mL)研磨該物質得到**12**。

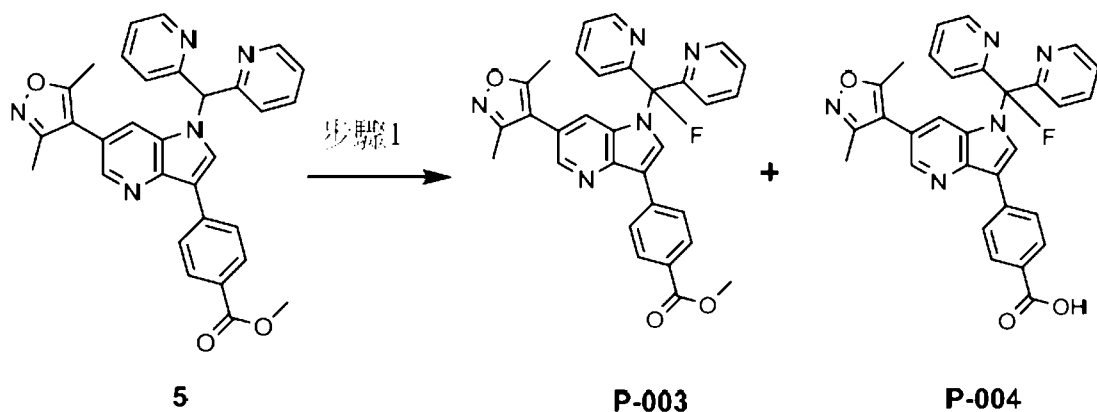
步驟6：**4-(1-(1,1-二(吡啶-2-基)乙基)-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基異噁唑(13)**：將第三丁醇鉀(29.4 g, 239 mmol, 1.2當量)分批添加至**12**(101.0 g, 199 mmol, 1當量)及碘甲烷(37.2 mL, 597 mmol, 3當量)在無水THF中之溶液。允許反應在室溫下攪拌過夜。用飽和鹽水(2 L)淬滅該溶液。分離有機層並於減壓下濃縮。於矽膠(1 kg)上以0至40%乙酸乙酯/二氯甲烷之梯度洗脫，部分地純化殘餘物。混合溶離份分兩批於相同AnaLogix管柱(220 g)上，每次以0至50%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脫進行純化。將清潔溶離份合併得到**13**。

步驟7：**4-(1-(1,1-二(吡啶-2-基)乙基)-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(P-002)**：用氮氣噴射**13**(73.4 g, 141 mmol, 1當量)及**13b**(購自 Angene International Limited)(50.7 g, 282 mmol, 2當量)、及碳酸鉀(58.3 g, 422 mmol, 3當量)在二噁烷(730 mL)及水(245 mL)中之混合物10分鐘。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)(6.2 g, 8.4 mmol, 0.06當量)並將反應加熱至80℃持續1.5小時。冷卻至室溫後，用THF(500 mL)稀釋該溶液並透過矽藻土(95 g)過濾，用另一份THF(600 mL)洗滌。在二氯甲烷(1 L)中漿化矽藻土墊並過濾。將兩份濾液合併並於減壓下濃縮。於矽膠(1 kg)上，以0至100%乙酸乙酯/庚烷之梯度洗脫，純化殘餘物。將經混合之溶離份合併並用MTBE(200 mL)研磨。於減壓下濃縮濾液並於AnaLogix管柱(220 g)上，以0至50%乙酸乙酯/庚烷之梯度洗脫純化。將所有清潔物質合併以得到**P-**

002。

步驟8：4-(1-(1,1-二(吡啶-2-基)乙基)-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸(P-001)：將P-002(79.2 g，150 mmol，1當量)及2M氫氧化鋰(1.125 L，2250 mmol，15當量)在THF(2.2 L)中之溶液加熱至55℃過夜。用飽和鹽水(2 L)稀釋該溶液。用1N鹽酸(1.6 L)調整pH至~5。用乙酸乙酯(2.2 L)萃取該溶液。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1 L)中並過濾以移除不溶性顆粒。用乙腈(1 L)稀釋濾液並濃縮至稠的漿液。過濾懸浮液。以相同方式重複處理濾液直到無不溶性物質殘留。將所有固體合併以得到P-001。

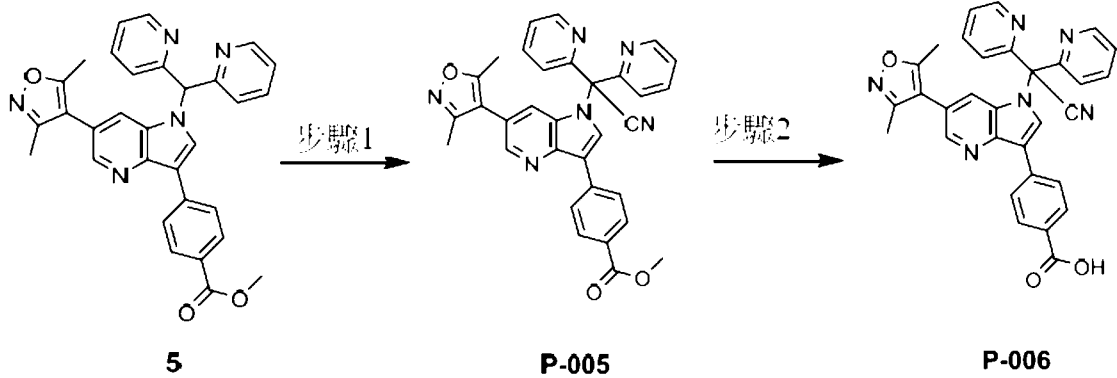
實例2



步驟1—製備4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(氟二(吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(P-003)及4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(氟二(吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸(P-004)：將N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)添加於已加入4-[1-[雙(2-吡啶基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(5，0.09 g，0.17 mmol)及氫氧化鉀(150 mg，2.68 mmol)的小瓶中。允許該混合物在室溫下攪拌1小時並添加N-氟苯磺醯亞胺(100 mg，0.315.34 mmol)在1 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液。允許該混合物在室溫下攪拌2

小時。將該反應混合物與5 mL乙酸一起倒入水中，且接著用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，並過濾。藉由製備型HPLC純化粗產物。將純溶離份合併並於凍乾機上乾燥以得到4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(氟二(吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(P-003，6 mg，7%)、MS(ESI) [M+H]⁺ = 533.55；及4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(氟二(吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸(P-004)，MS (ESI) [M+H]⁺ = 519.52。

實例3

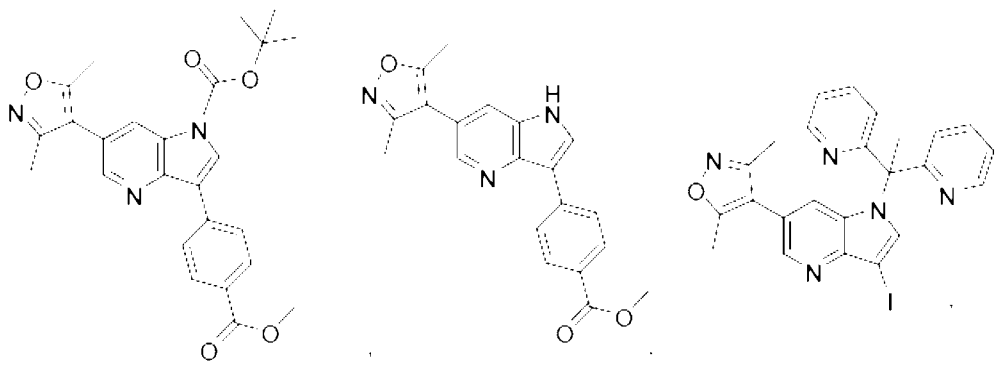


步驟1—製備4-[1-[氰基-雙(2-吡啶基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(P-005)：將N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)添加至已加入4-[1-[雙(2-吡啶基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(5，0.08 g，0.16 mmol)及氫氧化鉀(0.15 g，2.67 mmol)的小瓶並允許該混合物在室溫下攪拌10分鐘。接著，將氰酸苯酯(20%，0.4 g，0.67 mmol)在二氯甲烷中之溶液添加至該反應並允許在室溫下攪拌1小時。LC-MS顯示反應未完成，故添加另一份氰酸苯酯(20%，0.3 g，0.502 mmol)。允許反應混合物在室溫下再攪拌2小時。將該反應混合物與5 mL乙酸一起倒入水中並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，並過濾。藉由矽膠管柱層析(0至80%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。將包含產物之溶離份合併且於減壓下濃縮並於高真空下乾燥過夜，以得到4-[1-[氰基-雙(2-吡啶基)甲基]-6-(3,5-

二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(**P-005**)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 540.57$ 。

步驟2-製備4-[1-[氰基-雙(2-吡啶基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸(**P-006**)：如實例1之步驟6中所述使用適宜的起始物質製備產物(**P-006**，4-[1-[氰基-雙(2-吡啶基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 526.54$ 。

本發明之另一個實施例係關於一種可用於合成技術方案1之化合物之化合物，其具有下式中之一者：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物。

實例4：化合物**P-001**與化合物**Z**間之大鼠**PK**的比較

使用就IV而言三隻大鼠每隻投與5種化合物及就PO而言三隻大鼠投與5種化合物之盒式投藥方案來測定大鼠**PK**數據。每種化合物在8.75體積% solutol、8.75體積%乙醇、12.5體積% DMSO及70體積%水中之IV劑量為1 mg/kg。每種化合物在在水中之1體積%甲基纖維素、10體積% DMSO中之PO劑量為2 mg/kg。在15 min、30 min、1小時、2小時、4小時、8小時及24小時收集血漿IV樣品。在30 min、1小時、2小時、4小時、8小時及24小時收集血漿PO樣品。對於每個測試物件，在標準曲線校準後藉由LC/MS/MS測定血漿藥物濃度。此外分析測試物件之給藥溶液並用於計算

投藥劑量。採用WinNonLin(v 6.3，Phoenix 64，Pharsight)使用非隔室模型來計算得PK參數。

表1及2顯示大鼠中本發明化合物P-001及WO 2014/145051中所揭示的相似結構的化合物化合物Z之靜脈內(IV)及經口(PO)兩種投藥之比較資料。值係記錄為平均值加在括號內的標準誤差(SE)。資料證實化合物P-001之大鼠PK相比化合物Z之大鼠PK顯著改良。

表1
大鼠靜脈內(IV)投與

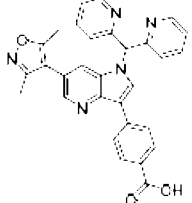
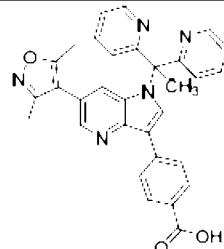
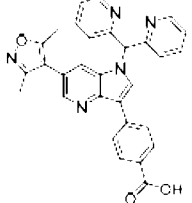
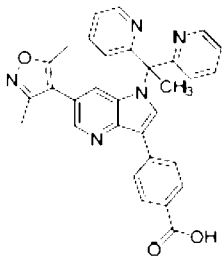
化合物	劑量 (mg/kg)	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC(hr*ng/mL)
 化合物Z	1.56	1.31(0.15)	0.5(0)	80(11)	125(15)
 化合物P-001	1.27	4.13(0.74)	0.67(0.17)	1212 (118)	7670(451)

表2
大鼠中之經口(PO)投與

化合物	AUC(hr*ng/mL)	Vss(L/Kg)	Cl(mL/min/Kg)	%F
 化合物Z	125(15)	1.061(0.109)	36(4)	17

 化合物P-001	7670(451)	0.469(0.015)	3(0)	103
---	-----------	--------------	------	-----

實例5：使用**IPC298**異種移植模型比較化合物**P-001**與化合物**Z**間之效力

治療：當平均腫瘤尺寸達到約150 mm³時，在腫瘤接種後第11天開始治療。小鼠隨機分成10個研究組及每組由8隻小鼠組成。依如表3中所顯示之預定治療方案將該等測試物件投與給具有腫瘤之小鼠。

表3
治療時程

組	n*	治療	劑量** (mg/kg)	途徑/時程
1	10	媒劑對照	--	po，QD x16
2	8	化合物P-001	10	po，QD x16
3	8	化合物Z	10	po，QD x16

備註：* = n相等於動物數量
** = 給藥體積：根據小鼠體重調整給藥體積(5 μL/g)。

腫瘤測量及終點：主要終點係看腫瘤生長是否可得延遲或消退。每週使用測徑器測量腫瘤二維尺寸兩次，並使用以下公式以mm³為單位表示體積： $V = 0.5 a \times b^2$ ，其中a及b分別為腫瘤的長徑及短徑。接著將腫瘤尺寸用於計算腫瘤生長抑制(TGI，單位為%)。TGI值表示抗腫瘤有效性： $TGI = (1 - T/C) \times 100\%$ 。T及C分別為治療組及對照組之相對腫瘤體積之平均值。使用以下公式計算得T及C： $T = T_d/T_0 \times 100\%$ ， $C = C_d/C_0 \times 100\%$ ，其中T_d及C_d分別為經治療之動物及對照動物在腫瘤接種後第28天

的腫瘤體積；T₀及C₀分別為經治療之動物及對照動物在開始治療時之腫瘤體積。

不同組在不同時間點的腫瘤體積顯示於表4及表5及圖1中。僅化合物P-001時證實平均腫瘤尺寸為99.2 mm³(表4)及TGI=112%(表5)之強的抗腫瘤活性，而化合物Z產生出平均腫瘤尺寸為141.5 mm³(表4)及TGI=92%(表5)之中等抗腫瘤活性。

表4

組	平均腫瘤體積(mm ³)					
	第0天	第4天	第6天	第8天	第11天	第13天
媒劑	124.3	173.7	214.8	240.6	282.3	336.5
化合物Z	124.0	119.8	124.0	120.6	106.8	141.5
化合物P-001	124.7	94.5	91.5	90.0	96.9	99.2

表5

組	治療	腫瘤尺寸(第27天, mm ³)	TGI (%)
1	媒劑對照	336.5 ± 48.4	-
2	化合物Z(10 mg/kg)	141.5 ± 16.3	92
3	化合物P-001(10 mg/kg)	99.2 ± 13.5	112

因此，化合物Z產生出中等抗腫瘤活性，而化合物P-001證實強的治療效力。具有腫瘤之動物對測試物件具有良好耐受性。

實例5：化合物P-001與化合物Z間之毒性特性比較

前單核細胞性細胞系Ba/F3在細胞培養中生長仰賴於IL-3之添加。然而，經工程化以表現全長致癌基因之Ba/F3細胞能夠使得Ba/F3細胞不受因子約束，但當致癌基因或下游信號傳遞因添加小分子抑制劑而受到抑制時變得凋亡。當被注射至裸小鼠之尾部靜脈中時，不受因子約束之Ba/F3細胞歸巢至脾臟並增殖以引起顯著脾腫大。不受因子約束之Ba/F3細胞之

活體內增殖及脾腫大之出現直接依靠於Ba/F3細胞之活性及可藉由口腔投與為有效細胞生長抑制劑之化合物阻斷。因此，該動物模型可用於確定Ba/F3細胞抑制之有效劑量，評估PK/PD兩種效應以及讀取毒性或MTD。

表6提供實驗設計之小結。

表6

天數	Ba/F3細胞在培養中擴大規模(六個T-150's)
1	清洗細胞並備用以5 x 10 ⁷ 個細胞/mL注射
2	24隻小鼠(組2-7)尾部靜脈注射，0.1 mL(5 x 10 ⁶ 個細胞)/小鼠。組1不注射(對照組)。
2-8	等待6天同時脾臟正在生長
8	藉由經口填餵以媒劑及化合物Z或化合物P-001處理。組2-7 QD。
15	進行最後一次給藥並收集血液以根據下文PK部分進行PK分析。
15	稱得動物體重。殺死小鼠。測量脾臟及肝臟重量。

圖2說明在7天時期以10 mg/kg投與化合物P-001及化合物Z至nu/nu小鼠時所觀察到的毒性。表7包含給藥時間期的Δ體重改變。

表7

	Δ體重損失					
化合物	第1天	第2天	第3天	第5天	第6天	第7天
化合物Z 10 mg/kg	0	-0.125	-0.6	-1.125	-2.475	-3.75
化合物P-001 10 mg/kg	0	0.75	1.375	1.125	1.825	2.075

因此，化合物P-001顯示相比化合物Z顯著改良之毒性特性。如上述可看出，在該藥理模型中所測試的持續給藥時間內未觀察到化合物P-001之毒性。化合物Z在給藥後第2天顯示明顯的毒性，及小鼠在餘下研究中繼續惡化。

實例6：化合物性質

雖然該等化合物對於任何溴結構域及其突變體之抑制活性對其在治

療疾病中之活性具重要性，但本文中所述之化合物顯示亦提供作為藥品之優點之有利性質。

本文中所述之化合物適用於治療與溴結構域蛋白質及其突變體有關之疾病。

Alphascreen結合檢測

利用Alphascreen結合檢測評估式(I)化合物與溴結構域2、3及4之結合。使用重組BRD蛋白質、乙醯化組蛋白4肽及AlphaScreen™技術定量測量溴結構域與其乙醯化標靶蛋白質間相互作用之抑制(Filippakopoulos P等人，2012)。在無抑制作用下，結合至AlphaScreen™鎳螯合物受體珠之BRD蛋白質可與經AlphaScreen™鏈酶親和素(Streptavidin)塗覆珠固定之乙醯化組蛋白4肽相互作用。此相互作用使得供體及受體珠接近。此密切接近使得由雷射激發供體珠所產生的單重態氧可到達受體珠且產生發光信號。BRD抑制劑通過抑制BRD-乙醯化肽相互作用導致接近信號減弱。

如蛋白質表現及純化部分中所述製備並純化包含N-端溴結構域(BRD2-BD1(71-194)、BRD3-BD1(24-144)及BRD4-BD1(44-164))或雙重溴結構域(BRD4-BD12(1-477)、BRD4-BD12(1-472))之重組人類溴結構域。該肽為人類組蛋白H4₁₋₂₁K5_{Ac}K8_{Ac}K12_{Ac}K16_{Ac}-生物素(Anaspec CA, USA)。

針對BRD2、BRD3及BRD4檢測之方案：在由50 mM HEPES pH 7.5、100 mM NaCl、0.01% BSA、0.01% Triton X-100、2 mM DTT組成之緩衝液中製備所有組分。將7 μL溴結構域蛋白質及7 μL肽添加至Alphaplate(PerkinElmer GA, USA)中的含有1 μL各種濃度的式(I)測試化合物或DMSO媒劑之孔中並在室溫下培養1小時。接著添加4 μL供體及受體珠混合物，最終濃度為7.5 μg/mL。在添加珠30分鐘後，在Envision光譜儀(λ_{Ex} 680 nm、 λ_{Em} 520至620 nm)上讀取 α 信號。溴結構域蛋白質及肽

之最終濃度如下所示。

檢測名稱	BRD蛋白質(nM)	肽(nM)
BRD2-BD1	6	41
BRD3-BD1	4	41
BRD4-BD1	6	41
BRD2-BD12	1	10
BRD4-BD12	3.7	37

將所有數據針對各盤上16個高值及16個低值對照孔之平均值標準化。接著應用下式之四參數曲線擬合：

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

其中「a」為最小值，「b」為最大值，「c」為pIC₅₀及「d」為希爾斜率。

蛋白質表現及純化

使包含N-端溴結構域(BRD2-BD1(71-194)、BRD3-BD1(24-144)及BRD4-BD1(44-164))或雙重溴結構域(BRD4-BD12(1-477)、BRD4-BD12(1-472))之重組人類溴結構域在具有N-端六-His標籤之大腸桿菌(*E. coli*)細胞(含於經修飾pET載體中)中表現且採用IMAC(Ni-親和)及尺寸篩除層析步驟兩者之組合純化。

使用大腸桿菌菌株BL21-CodonPlus(DE3)(Agilent Technologies CA, USA)來表現重組BRD蛋白質。在37℃下使細胞生長在Terrific Broth(TB)培養基中達成1.2之OD600，此時溫度降低至25℃，用1.0 mM異丙基-β-D-硫代半乳糖苷(「IPTG」)誘導蛋白質持續12至18小時且藉由以8000× g離心20分鐘來收穫。將細胞再懸浮於0.1 M K₂PO₄ pH 8.0、250 mM NaCl、10%甘油、0.75% NP-40、25 mM咪唑、具有0.2 mg/mL溶菌酶(Lysosyme)之5 mM β-巰乙醇(「BME」)、2.0 mM苯甲基磺醯氟(「PMSF」)、25 μg/mL脫氧核糖核酸酶I中，在冰上培養30分鐘且利用細

胞破碎儀(MicroFluidics MA, USA)溶解細胞。藉由以 $20,000\times g$ 離心2小時來使溶胞產物澄清。用Ni-NTA樹脂(Life Technologies, USA)捕捉蛋白質。用25 mM Tris-HCl pH 8.3、250 mM NaCl、12%甘油及50 mM咪唑洗去污染性蛋白質。在3次洗滌步驟後，使用50 mM HEPES pH 7.5、500 mM NaCl及400 mM咪唑逐步洗脫蛋白質。進一步使用凝膠過濾管柱26/600 Superdex 200(GE Biosciences NJ, USA)在50 mM HEPES pH 7.5、250 mM NaCl中純化蛋白質。將蛋白質分成等分試樣且在液氮中急驟冷凍。

腫瘤學細胞生長檢測

公開的溴結構域抑制劑JQ1及iBET 151已在多種癌細胞(諸如白血病及淋巴瘤、多發性骨髓瘤細胞、NUT中線癌及神經膠質母細胞瘤細胞)中顯示活性(Dawson MA等人，2011；Delmore JE 2011；Chen Z等人，2013；Filippakopoulos P等人，2010；Mertz JA等人，2011；Ott CJ等人 2012)。在此研究中，吾人在不同癌細胞系中測試化合物。MV-4-11及MOLM-13為分別具有MLL-AF4及MLL-AF9移位之AML細胞系。MM.1S為多發性骨髓瘤細胞系。SK-N-AS、IMR-32及SK-N-BE(2)為神經母細胞瘤細胞系。IMR-32及SK-N-BE(2)細胞系具有**MYCN**擴增。

MV-4-11、MM.1S、IMR-32、SK-N-AS及SK-N-BE(2)係從ATCC(IL, USA)獲得及MOLM-13係從DSMZ (Braunschweig, 德國)購得。如其來源所建議培養細胞。關於生長抑制研究，將3000個細胞接種在96孔盤各孔中之75 μ L培養基中。數小時後，將含有式(I)化合物之生長培養基添加至該等孔。針對以DMSO作為對照之總計8點滴定，將最大濃度為5 mM之化合物以1:3連續稀釋。將各稀釋點之1 μ L等分試樣添加至249 μ L生長培養基且將75 μ L添加至含有細胞的各個孔，從而提供在最大濃度點處之10 μ M化合物。所有孔中DMSO之最終濃度為0.2%。將細胞培

養72小時，且將25 μ L CellTiter Glo試劑(Promega GA, USA)添加至各孔。將盤振盪約10分鐘且在Tecan微盤讀取器上讀取化學發光信號。測得的發光與細胞數目直接相關。

將所有數據針對各盤上的八個DMSO高對照孔之平均值標準化。接著應用下式之四參數曲線擬合：

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

其中「a」為最小值，「b」為最大值，「c」為pIC50及「d」為希爾斜率。

此等資料證實上述檢測中測試的溴結構域抑制劑於腫瘤細胞系中抑制細胞生長。

***Myc* 報導子檢測**

在MV-4-11細胞中，BRD2、BRD3及BRD4與***MYC***之啟動子區結合且調節其轉錄(Dawson MA等人，2011)。文獻溴結構域抑制劑iBET 151可干擾BRD4募集至***MYC***啟動子且隨後下調c-myc轉錄(Dawson MA等人，2011)。Myc蛋白質為與必須的搭配物Max雜二聚之轉錄因子且調節對細胞增殖、分化及凋亡具重要性之基因之轉錄。此Myc報導子檢測係用於監測式(I)化合物對Myc依賴性基因表現之抑制效應。有效的化合物可在Myc驅動腫瘤中具有潛在治療效應。

藉由在控制E序列盒(E-box)轉錄回應元件(TRE)(Qiagen IL, USA)之最小(m)CMV啟動子及串接重複下使MV-4-11感染表現螢火蟲螢光素酶基因之VSV-g假型慢病毒且在2.5 μ g/mL嘌呤黴素中篩選細胞，而建立MV-4-11 Myc報導子細胞系。

將MV-4-11 Myc報導子細胞系維持在包含10% FBS、1% PenStep及2.5 μ g/mL嘌呤黴素之伊斯科夫氏改良杜北卡培養基(Iscove's Modified Dulbecco's Medium)中。在具有5% CO₂之增濕氛圍中於37℃下培養細

胞。將25,000個細胞接種在96孔盤中之50 μ L培養基中。數小時後，將包含2 $\times$ 化合物之生長培養基添加至孔。針對總計8點滴定，將最大濃度為5 mM之化合物以1:3連續稀釋。將各稀釋點之1 μ L等分試樣添加至249 μ L生長培養基且將50 μ L添加至含有細胞的各個孔，從而提供在最大濃度點處之10 μ M化合物。經DMSO處理之細胞充作高值對照及經10 μ M JQ1處理之細胞充作低值對照。將細胞再培養24小時且將25 μ L CellTiter-Fluo試劑(Promega GA, USA)添加至各孔。將盤振盪約2分鐘且在37 $^{\circ}$ C下培養0.5小時。在Tecan盤讀取器(λ_{ex} =400 nm, λ_{em} =505 nm)中讀取熒光信號。接著將25 μ L One-Glo試劑(Promega GA, USA)添加至盤。在Tecan盤讀取器上讀取化學發光信號。出於背景校正，將所有樣品減去得自不含細胞的孔之值。經背景校正之螢光與細胞數目直接相關，及發光與Myc報導子活性直接相關。

將所有數據針對各盤上的8個高值對照及4個低值對照孔之平均值標準化。接著應用下式之四參數曲線擬合：

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

其中「a」為最小值，「b」為最大值，「c」為pIC₅₀及「d」為希爾斜率。

應明瞭，此等檢測的結果可隨檢測條件改變而改變。在本文中所述條件下確定的抑制程度代表測試化合物在所採用特定條件下之相對活性。基於細胞之檢測可能由於系統之複雜性及其對檢測條件之任何變化的敏感性而顯示變異性。因此，基於細胞之檢測中的部分抑制程度指示該等化合物對該等細胞具有一些抑制活性，而在低於所測試最高濃度之臨限值下的缺乏抑制作用並不一定指示該化合物對細胞無抑制活性，而僅係指示在所測試的條件下，未觀察到抑制作用。在一些情況中，未在所有檢測中測試化合物，或檢測結果無效。

本說明書中引述之所有專利、專利申請案及其他參考文獻指示熟習本發明相關技術者的技術程度，且以其全文(包括任何表及圖式)引用方式併入，引用程度如同各參考文獻個別地以其全文引用方式併入般。所提供的資訊僅意圖輔助讀者理解。所提供的資訊或所引用的參考均不承認為本發明之先前技術。所引用的各參考係以其全文引用方式及針對任何目的併入本文中。

熟習此項技術者將容易明白本發明極適於達成所提及的目的及優點以及其中固有的目的及優點。本文中經描述為目前代表較佳實施例之方法、變化及組合物旨在例示性，而非意圖限制本發明範圍。熟習此項技術者當可想到其中的變化及其他用途，其等涵蓋在本發明之精神範圍內，且由申請專利範圍之範疇所界定。

雖然已參考特定實施例製作本發明，但明顯地，熟習此項技術者可在不脫離本發明之真實精神及範圍下設想出本發明之其他實施例及變化。

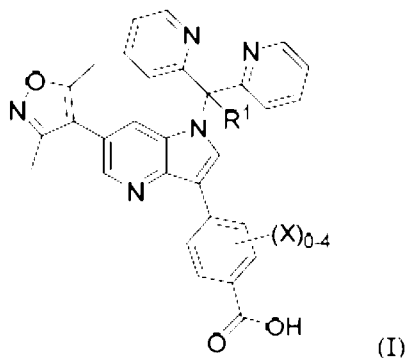
此外，在本發明之特徵或態樣係根據馬庫西群組(Markush group)或其他替代群組描述之處，熟習此項技術者當知曉本發明亦由此根據馬庫西群組或其他群組之任何個別成員或其成員子群組來描述。

此外，除非有相反指示，否則在實施例提供不同數值之處，藉由採用任何兩個不同值作為一範圍之端點來描述其他實施例。此等範圍亦在本發明範圍內。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物，其中：

R^1 為氰基、鹵基或視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之(C_1 - C_3)烷基；及

當存在時，X為鹵基。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中 R^1 為(C_1 - C_2)烷基、氰基或氟。

【第3項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為甲基。

【第4項】

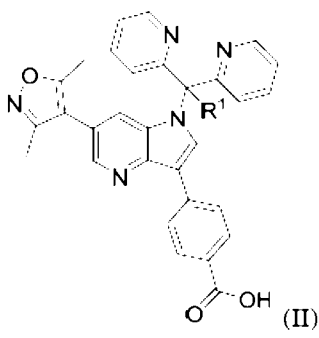
如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為氟。

【第5項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為氰基。

【第6項】

如請求項1之化合物，其具有式(II)：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物，其中：

R¹為氰基、鹵基或視需要經1至3個獨立選自由鹵基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群之取代基取代之(C₁-C₃)烷基。

【第7項】

如請求項6之化合物，其中R¹為氟。

【第8項】

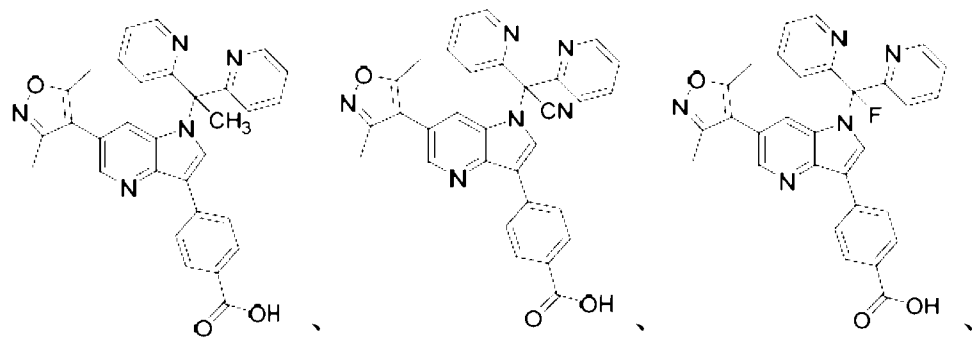
如請求項6之化合物，其中R¹為氰基。

【第9項】

如請求項6之化合物，其中R¹為甲基。

【第10項】

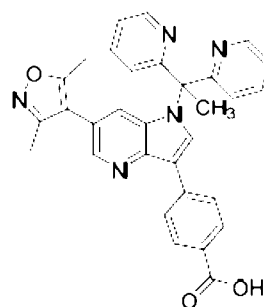
如請求項6之化合物，其中該化合物為下式其中之一者：



或上式任一者之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物。

【第11項】

如請求項10之化合物，其中該化合物為



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物。

【第12項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之化合物及醫藥上可接受之賦形劑或載劑。

【第13項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之化合物及另一治療劑。

【第14項】

如請求項13之醫藥組合物，其中該另一治療劑為i)選自阿多來新(adozelesin)、六甲蜜胺(altretamine)、比折來新(bizelesin)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑、環磷醯胺、達卡巴嗪(dacarbazine)、雌氮芥(estramustine)、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)、氮芥(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、哌泊舒凡(piposulfan)、司莫司汀(semustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替哌

(thiotepa)、及蘇消安(treosulfan)之烷基化劑；ii)選自博來黴素(bleomycin)、放線菌素(dactinomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、美諾立爾(menogaril)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、新抑癌素(neocarzinostatin)、噴托他丁(pentostatin)及普卡黴素(plicamycin)之抗生素；iii)選自由阿札胞苷(azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、克羅拉濱(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、替加氟(ftorafur)、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲、巰基嘌呤、甲胺喋呤(methotrexate)、奈拉濱(nelarabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、硫代鳥嘌呤及曲美沙特(trimetrexate)組成之群之抗代謝物；iv)選自阿來組單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、加利昔單抗(galiximab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、納武單抗(nivolumab)、盤尼圖單抗(panitumumab)、帕姆單抗(pembrolizumab)、皮妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)及90 Y替伊莫單抗(90 Y ibritumomab tiuxetan)之抗體療法藥劑；v)選自由阿那曲唑(anastrozole)、雄激素、布舍瑞林(buserelin)、乙炔雌酚(diethylstilbestrol)、依西美坦(exemestane)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、吲哚昔酚(idoxifene)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprolide)、甲地孕酮(megestrol)、雷洛昔芬(raloxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)、及托瑞米芬(toremifene)組成之群之激素或激素拮抗劑；vi)選自DJ-927、多烯紫杉醇

(docetaxel)、TPI 287、太平洋紫杉醇(paclitaxel)及DHA-太平洋紫杉醇之紫杉烷(taxane)；vii)選自阿曲諾英(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene)、芬維A胺(fenretinide)、異維甲酸(isotretinoin)及維生素A酸(tretinoin)之類視色素；viii)選自依託泊苷(etoposide)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、替尼泊苷(teniposide)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine)之生物鹼；ix)選自AE-941(GW786034, Neovastat)、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、來那度胺(lenalidomide)及撒利多胺(thalidomide)之抗血管生成藥；x)選自安吡啶(amsacrine)、印都特卡瑞(edotecarin)、依克沙替康(exatecan)、伊立替康(irinotecan)、SN-38(7-乙基-10-羥基喜樹鹼(camptothecin))、魯比替康(rubitecan)、拓撲替康(topotecan)及9-胺基喜樹鹼之拓撲異構酶抑制劑；xi)選自厄洛替尼(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)、索拉非尼(sorafenib)、蘋果酸蘇尼替尼(sunitinib malate)、AEE-788、AG-013736、AMG 706、AMN107、BMS-354825、BMS-599626、UCN-01(7-羥基星形孢菌素(staurosporine))、維羅非尼(vemurafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)及瓦他拉尼(vatalanib)之激酶抑制劑；xii)選自波替單抗(bortezomib)、格爾德黴素(geldanamycin)及雷帕黴素(rapamycin)之靶向信號轉導抑制劑；xiii)選自喹莫特(imiquimod)、干擾素 α 及介白素-2之生物反應改良劑；xiv)IDO抑制劑；及xv)選自3-AP(3-胺基-2-羧基醛縮胺基硫脲)、阿曲生坦(altrasentan)、胺基導眠能(aminogluthetimide)、安那克來得

(anagrelide)、天冬醯胺酸酶(asparaginase)、苔蘚蟲素-1(bryostatin-1)、西侖吉肽(cilengitide)、伊利司莫(elesclomol)、甲磺酸艾日布林(eribulin mesylate)(E7389)、伊沙匹隆(ixabepilone)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、米托胍脲(mitoguanazone)、奧利默森(oblimersen)、蘇林達克(sulindac)、睪內酯(testolactone)、噻唑呋林(tiazofurin)、mTOR抑制劑、PI3K抑制劑、Cdk4抑制劑、Akt抑制劑、Hsp90抑制劑、法尼基轉移酶(farnesyltransferase)抑制劑或芳香酶抑制劑(阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、依西美坦(exemestane))之化療劑；xvi)Mek抑制劑；xvii)酪胺酸激酶抑制劑；xviii)c-Kit突變抑制劑；xix)EGFR抑制劑；或xx)表觀遺傳調節劑。

【第15項】

如請求項14之醫藥組合物，其中該另一治療劑為選自由以下組成之群之表觀遺傳調節劑：

- (a) DNA甲基轉移酶
- (b) 組蛋白及蛋白質甲基轉移酶；
- (c) 組蛋白去甲基酶；
- (d) 組蛋白脫乙酰酶抑制劑；
- (e) 組蛋白乙酰基轉移酶；及
- (f) 其他染色質再塑體。

【第16項】

如請求項15之醫藥組合物，其中該表觀遺傳調節劑為組蛋白脫乙酰酶抑制劑，其係選自由以下組成之群：伏立諾他(vorinostat)、羅咪酯肽(romidepsin)、西達本胺(chidamide)、帕比司他(panobinostat)、貝林司

他(belinostat)、丙基戊酸、莫賽替諾司他(mocetinostat)、阿貝新司他(abexinostat)、恩替司他(entinostat)、瑞明司他(resminostat)、維諾司他(givinostat)及奎辛司他(quisinostat)。

【第17項】

一種用於調節溴結構域(bromodomain)之方法，該方法包括：對個體投與如請求項1至11中任一項之化合物或如請求項12至16中任一項之組合物。

【第18項】

一種用於治療罹患由溴結構域介導的疾病或病症或處在該疾病或病症風險中之個體之方法，該方法包括：

對有此需要的該個體投與有效量之如請求項1至11中任一項之化合物或如請求項12至16中任一項之組合物。

【第19項】

如請求項18之方法，其中該疾病或病症係選自癌症、自體免疫病症、發炎性疾病或其組合。

【第20項】

如請求項19之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：肺癌、乳癌、結腸癌、中線癌、間葉腫瘤、肝腫瘤、腎癌、神經腫瘤、腎上腺癌、腺泡細胞癌、聽神經瘤、肢端小痣性黑色素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜酸粒細胞白血病、急性類紅血球性白血病、急性淋巴母細胞白血病、急性巨核胚細胞白血病、急性單核細胞白血病、急性前骨髓細胞白血病、腺癌、腺樣囊狀癌、腺瘤、牙源性腺樣瘤、腺鱗狀癌、脂肪組織腫瘤、腎上腺皮質癌、成人T細胞白血病/淋巴瘤、侵襲性NK細胞白血病、AIDS相關淋巴

瘤、肺泡型橫紋肌肉瘤、肺泡樣軟組織肉瘤、釉質母細胞纖維瘤、退行性大細胞淋巴瘤、退行性甲狀腺癌、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、血管肌肉脂肪瘤、血管肉瘤、星形細胞瘤、非典型畸胎類橫紋肌細胞瘤、B細胞慢性淋巴球性白血病、B細胞前淋巴球性白血病、B細胞淋巴瘤、基底細胞癌、膽道癌、膀胱癌、胚細胞瘤、骨癌、睪丸小管卵巢腺瘤(Brenner tumor)、棕色瘤(Brown tumor)、伯奇氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、腦癌、癌、原位癌、癌肉瘤、軟骨腫瘤、牙骨質瘤、骨髓性肉瘤、軟骨瘤、脊索瘤、絨毛膜癌、脈絡叢乳突狀瘤、腎透明細胞肉瘤、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、子宮頸癌、結腸直腸癌、德高斯氏病(Degos disease)、促結締組織增生性小圓細胞瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、胚胎發育不良性神經上皮瘤、惡性胚細胞瘤、胚胎癌、內分泌腺腫瘤、內胚層竇瘤、腸病相關T細胞淋巴瘤、食管癌、胎內胎(fetus in fetu)、纖維瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、濾泡性甲狀腺癌、神經節細胞瘤、胃腸癌、生殖細胞瘤、妊娠性絨毛膜癌、巨細胞纖維母細胞瘤、骨巨細胞瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、膠質瘤、腦膠質瘤病、胰高血糖素瘤、性腺母細胞瘤、顆粒細胞瘤、半陰陽胚細胞瘤、膽囊癌、胃癌(gastric cancer)、毛細胞白血病、血管母細胞瘤、頭部及頸部癌症、血管外皮細胞瘤、惡性血液病、肝母細胞瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、侵潤性乳小葉癌、腸癌、腎癌、喉癌(laryngeal cancer)、惡性痣、致死性中線癌、白血病、雷迪格細胞瘤(leydig cell tumor)、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、肝癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、MALT淋巴瘤、惡性

纖維組織細胞瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤、惡性鱗癌、外套細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、肥大細胞白血病、縱隔生殖細胞瘤、乳髓質癌、甲狀腺髓質癌、神經管胚細胞瘤、黑素瘤、腦膜瘤、梅克爾細胞癌(merkel cell cancer)、間皮瘤、轉移性泌尿上皮癌、混合米勒氏腫瘤(mixed Mullerian tumor)、黏液性腫瘤、多發性骨髓瘤、肌肉組織腫瘤、蕁樣黴菌病、黏液性脂肪肉瘤、黏液瘤、黏液肉瘤、鼻咽癌、神經鞘瘤、神經母細胞瘤、神經纖維瘤、神經瘤、結節性黑素瘤、眼癌、寡突星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、嗜酸細胞瘤、視神經鞘腦膜瘤、視神經瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、潘克斯特瘤(Pancoast tumor)、乳突性甲狀腺癌、副神經節瘤、成松果體母細胞瘤、松果體細胞瘤、垂體細胞瘤、垂體腺瘤、垂體瘤、漿細胞瘤、多胚胎瘤、T前驅淋巴母細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、原發性腹膜癌、前列腺癌、胰癌、咽癌、腹膜假黏液瘤、腎細胞癌、腎髓質癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、李希特氏(Richter's)轉化、直腸癌、肉瘤、許旺氏細胞瘤(Schwannomatosis)、精細胞瘤、賽托利細胞瘤(Sertoli cell tumor)、性索基質細胞瘤、印戒細胞癌、皮膚癌、小圓藍色細胞腫瘤、小細胞癌、軟組織肉瘤、生長抑素瘤、煤煙疣(soot wart)、脊椎瘤、脾邊緣區淋巴瘤、鱗狀細胞癌、滑膜肉瘤、塞扎里病(Sezary's disease)、小腸癌、鱗狀癌、胃癌(stomach cancer)、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、卵泡膜細胞瘤(thecoma)、甲狀腺癌、移行細胞癌、喉癌(throat cancer)、臍尿管癌、泌尿生殖器癌、泌尿上皮癌、葡萄膜黑素瘤、子宮癌、疣狀癌、視通路膠質瘤、外陰癌、陰道癌、華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、華生氏瘤(Warthin's tumor)及威爾姆氏腫瘤(Wilms' tumor)。

【第21項】

如請求項19之方法，其中該自體免疫病症或發炎性病症係選自由以下組成之群：發炎性骨盆疾病、尿道炎、皮膚曬傷、鼻竇炎、肺炎、腦炎、腦膜炎、心肌炎、腎炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮炎、齒齦炎、闌尾炎、胰臟炎、膽囊炎、無 γ 球蛋白血症、牛皮癬、過敏、克羅恩氏病、大腸激燥症候群、潰瘍性結腸炎、休格倫氏症(Sjogren's disease)、組織移植排斥、超急性移植器官排斥、哮喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自體免疫多腺體疾病(亦稱為自體免疫多腺體症候群)、自體免疫禿髮、惡性貧血、腎絲球腎炎、皮肌炎、多發性硬化症、硬皮病、血管炎、自體免疫溶血性及血小板減少性狀態、古巴士德氏(Goodpasture's)症候群、動脈粥樣硬化、阿狄森氏病、帕金森氏症、阿茲海默氏症、I型糖尿病、敗血性休克、全身性紅斑狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、幼年型關節炎、骨關節炎、慢性特發性血小板減少性紫斑症、華氏巨球蛋白血症、重症肌無力症、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、異位性皮膚炎、退化性關節疾病、白斑病、自體免疫垂體功能減退症、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、貝西氏病(Behcet's disease)、硬皮病、蕈樣黴菌病、急性發炎反應(諸如急性呼吸道窘迫症候群及局部缺血/再灌注損傷)及格雷夫斯氏病(Graves' disease)。

【第22項】

如請求項19之方法，其中該自體免疫病症或發炎性病症係選自由以下組成之群：類風濕性關節炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、發炎性腸病(克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、哮

喘、慢性阻塞性呼吸道疾病、肺炎、心肌炎、心包膜炎、肌炎、濕疹、皮炎、禿髮、白斑病、大皰性皮膚疾病、腎炎、血管炎、動脈粥樣硬化、阿茲海默氏症、抑鬱症、視網膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、肝炎、胰臟炎、原發性膽汁性肝硬化、硬化性膽管炎、阿狄森氏病、垂體炎、甲狀腺炎、I型糖尿病及急性移植器官排斥。

【第23項】

如請求項20之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巢癌、黑色素瘤、中線癌、乳癌、淋巴瘤、神經母細胞瘤、或去勢抗性前列腺癌、骨髓纖維化、脊髓發育不良症候群、或急性骨髓性白血病。

【第24項】

如請求項19之方法，其另外包括對該個體投與奎扎替尼(quizartinib)。

【第25項】

一種用於治療罹患由溴結構域介導的疾病或病症或處在該疾病或病症風險中之個體之方法，該方法包括：

對有此需要的該個體投與與奎扎替尼組合之有效量之選自由以下組成之群之化合物：

3,5-二甲基-4-[1-(1-苯基乙基)-3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]異噁唑
3,5-二甲基-4-[3-噁唑-5-基-1-(1-苯基乙基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]異噁唑
3-[6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-苯基乙基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]丙-2-炔-1-醇
4-[1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-3-碘-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-3-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑

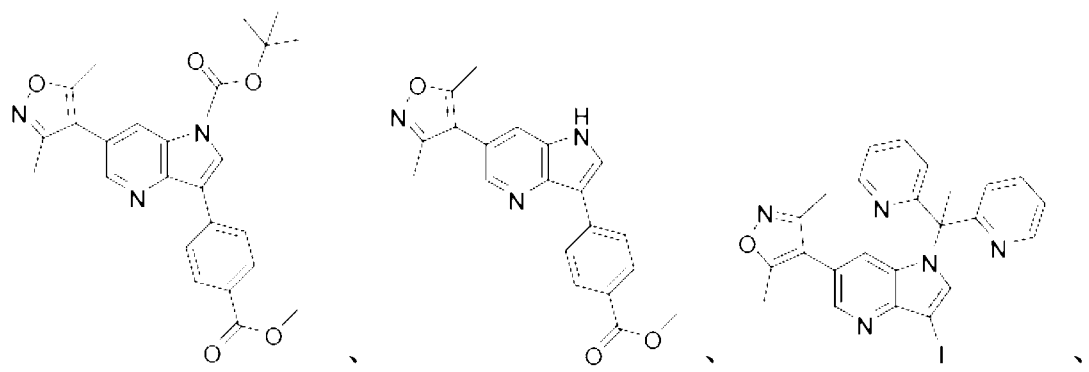
4-[1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[3-氯-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
3-[3-氯-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-環丙基丙腈
3-[3-溴-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-環丙基丙腈
3-環丙基-3-[6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-碘-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]丙腈
1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(3,5-二甲基三唑-4-基)-3-(1-甲基吡啶-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶
1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(3,5-二甲基三唑-4-基)-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶
1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)吡咯并[3,2-b]吡啶
1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(6-甲基-3-吡啶基)吡咯并[3,2-b]吡啶
3-[3-[1-(二氟甲基)吡啶-4-基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-四氫吡喃-4-基丙腈
3-環丙基-3-[6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]丙腈
3-環丙基-3-[6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(1-甲基吡啶-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]丙腈
4-[1-苄基-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-(1-苄基-3-碘-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基異噁唑
4-[3-碘-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
3,5-二甲基-4-[1-[1-(2-吡啶基)乙基]-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]異噁唑
3,5-二甲基-4-[1-[(1,4,4-三氟環己基)甲基]-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]異噁唑
5-[3-(氯甲基)-5-甲基-1,2,4-三唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
N-[4-[1-[(4,4-二氟環己基)甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-5-甲基異噁唑-3-基]胺甲酸第三丁酯
4-[1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸

3,5-二甲基-4-[3-(1-甲基吡啶-4-基)-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]異噁唑
4-[1-苄基-3-[1-(二氟甲基)吡啶-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-苄基-3-(1-甲基吡啶-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[(4,4-二氟環己基)甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3-甲基異噁唑-5-胺
4-[1-[(4,4-二氟環己基)甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-5-甲基異噁唑-3-胺
4-[1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯
3-[6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(1-甲基吡啶-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-苯基丙腈
3-[6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-苯基丙腈
4-[3-碘-1-(2-吡啶基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-噁唑-5-基吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(1,3-二甲基吡啶-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(1-乙基吡啶-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(1,5-二甲基吡啶-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
3-[4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]吡啶-1-基]丙腈
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(3-吡啶基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
4-[3-(2-環丙基-4-吡啶基)-1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑
5-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]吡啶-2-醇；及
4-[1-[二氘化-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(6-甲氧基-3-吡啶基)吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3,5-二甲基異噁唑

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物。

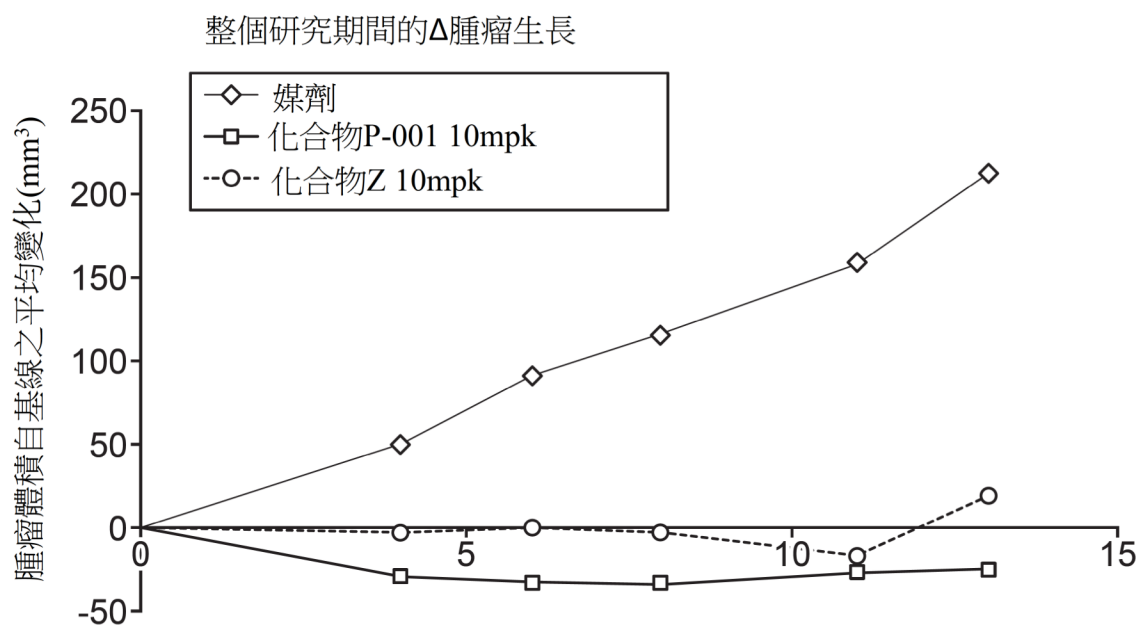
【第26項】

一種可用於合成如請求項1之化合物之化合物，其具有下式其中之一者：

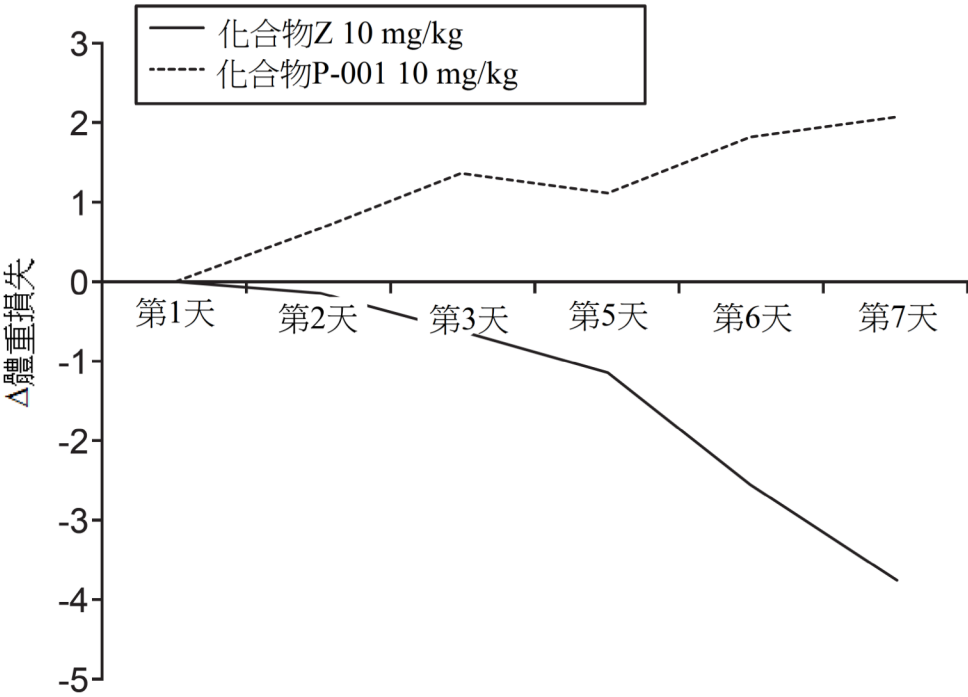


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、異構體或氘化類似物。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】