



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I440640 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：098141606

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/16 美國

61/122,854

(71)申請人：美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：伯克侯德 堤摩西 保羅 BURKHOLDER, TIMOTHY PAUL (US)；可雷頓 約司
華 雷恩 CLAYTON, JOSHUA RYAN (US)；馬良東 MA, LIANDONG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2007/0083044A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

胺基吡唑化合物

AMINO PYRAZOLE COMPOUND

(57)摘要

本發明係關於一種適用於治療慢性骨髓增生性疾病及各種癌症，例如：神經膠質母細胞瘤、乳癌、多發性骨髓瘤、前列腺癌、及白血病之胺基吡唑化合物。

The present invention provides amino pyrazole compounds useful in the treatment of chronic myeloproliferative disorders and various cancers, e.g., glioblastoma, breast cancer, multiple myeloma, prostate cancer, and leukemias.

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：98/4/606

※申請日：98.12.4

※IPC 分類：

C07D 487/04 (2006.01)

31/5025 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 35/00 (2006.01)

胺基吡唑化合物

AMINO PYRAZOLE COMPOUND

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種適用於治療慢性骨髓增生性疾病及各種癌症，例如：神經膠質母細胞瘤、乳癌、多發性骨髓瘤、前列腺癌、及白血病之胺基吡唑化合物。

三、英文發明摘要：

The present invention provides amino pyrazole compounds useful in the treatment of chronic myeloproliferative disorders and various cancers, e.g., glioblastoma, breast cancer, multiple myeloma, prostate cancer, and leukemias.

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：

(無)



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種適用於治療慢性骨髓增生性疾病及各種癌症，例如：神經膠質母細胞瘤、乳癌、多發性骨髓瘤、前列腺癌、及白血病之胺基吡唑化合物。

【先前技術】

詹納斯激酶(Janus kinase)2(JAK2)係參與細胞介素信號傳遞之酪胺酸激酶家族中之一員。JAK2在紅血球生成素(EPO)信號傳遞途徑中具有至關重要的作用，其包括紅血球分化及Stat5活化。近期的研究證實，患有慢性骨髓增生性疾病(如紅血球增多症、原發性血小板增多症、及併發骨髓異常增生之骨髓硬化)及血栓疾病(如活化蛋白質C抗性、內臟靜脈血栓症、巴德-希亞利症候群(Budd-Chiari Syndrome)、及肝門靜脈血栓症)之患者經常在JAK2中出現活化突變。該突變(617位置胺基酸上之纈胺酸被苯丙胺酸置換)經由未知機制導致組成性酪胺酸磷酸化活性。JAK2突變株之組成性活性導致磷酸化JAK2、pSTAT5、及STAT5之轉錄活性程度提高，造成骨髓增生性疾病及白血病，如：非典型慢性骨髓性白血病之致病性。另外，JAK2被實體及血液性腫瘤中依賴介白素之自分泌環或其它基因變化而活化，例如：神經膠質母細胞瘤、乳癌、多發性骨髓瘤、前列腺癌、原發性及次發性急性骨髓性白血病、T-系及B-系急性淋巴胚細胞性白血病、骨髓發育不良症候群。

[S]

已報導各種胺基吡唑酰胺酸激酶抑制劑。參見(例如)WO 06087538及WO 2007064797。

【發明內容】

但是，仍需要可抑制酪胺酸激酶(如JAK2)之其他化合物。本發明提供一種新穎胺基吡唑化合物，咸信其具有用於治療其中JAK2信號途徑已活化或其中JAK/STAT信號調節異常之骨髓增生性疾病上之臨床用途。

本發明提供3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺或其醫藥上可接受的鹽。

本發明提供一種治療哺乳動物中選自由多發性骨髓瘤、原發性血小板增多症、及伴隨骨髓異常增生之骨髓硬化組成之群之慢性骨髓增生性疾病之方法，其包括對需要此等治療之哺乳動物投與有效量之3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺或其醫藥上可接受的鹽。

本發明亦提供一種治療患者之神經膠質母細胞瘤、乳癌、多發性骨髓瘤、前列腺癌、及白血病，如：非典型慢性骨髓性白血病、原發性及次發性急性骨髓性白血病、T-系及B-系急性淋巴胚細胞性白血病、骨髓發育不良症候群、及骨髓增生性疾病之方法，其包括對需要此等治療之患者投與有效量之3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺或其醫藥上可接受的鹽。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺或其醫藥上可接受的鹽，其醫藥上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

本發明亦提供3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺或其醫藥上可接受的鹽，及醫藥上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑，其係與另一治療成份組合。

本發明亦提供用作藥劑之3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺或其醫藥上可接受的鹽。另外，本發明亦提供一種以3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺或其醫藥上可接受的鹽於製造用於治療慢性骨髓增生性疾病之藥劑之用途。特定言之，該等慢性骨髓增生性疾病係選自由以下組成之群：多發性骨髓瘤、原發性血小板增多症、及伴隨骨髓異常增生之骨髓硬化。再者，本發明提供一種用於治療選自由以下組成之群之慢性骨髓增生性疾病之醫藥組合物：多發性骨髓瘤、原發性血小板增多症、及伴隨骨髓異常增生之骨髓硬化，該醫藥組合物包含作為活性成份之3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺或其醫藥上可接受的鹽。

習此相關技藝之讀者應瞭解，本發明化合物可形成鹽。

本發明化合物係胺且因此可與任何量之無機及有機酸反[S]

應，以形成醫藥上可接受的酸加成鹽。相關技術中已熟知該醫藥上可接受的酸加成鹽及製備其等之常用方法。參見(例如)P. Stahl等人., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE (VCHA/Wiley-VCH, 2002); L.D. Bighley, S.M. Berge, D.C. Monkhouse, in 「Encyclopedia of Pharmaceutical Technology」。J. Swarbrick及J.C. Boylan編輯, 13卷, Marcel Dekker公司, 紐約, 巴塞爾, 香港, 1995, 453至499頁; S.M. Berge等人., 「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66卷, No.1, January 1977。

【實施方式】

以下製法及實例係利用 ChemDraw Ultra, 10.0 版本命名。

反應法 1:

製法 1

1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺

方法 1:

在 1 L 圓底燒瓶中, 使 5-胺基-3-甲基吡唑 (22.8 g, 234.8 mmol) 與 N-甲基吡咯烷酮 (200 ml) 組合。將燒瓶冷卻至 0°C 並置於氮氣中。將氫氧化鈉 (9.39 g, 1.0 當量(當量)) 添加至燒瓶中並攪拌 30 分鐘(min)。將含 α -氯-4-甲氧基甲苯 (31 ml, 1.0 當量) 之 N-甲基吡咯烷酮溶液逐滴添加至燒瓶。使該反應慢慢回升至室溫(RT)過夜。用水稀釋該反應物, 並用乙酸乙酯(EA)萃取。用飽和氯化鈉水溶液沖洗該有機



層。在真空中濃縮。在矽石管柱上純化(己烷→2:1己烷:EA→3:2己烷:EA→1:1己烷:EA→1:2己烷:EA→EA)。濃縮所需之溶離份，得到標題化合物(10.8 g, 21%)。LCMS(4 min)=218.0(M+1)。

方法2：

A. 2-(4-甲氧基苄基)肼羧酸(E)-第三丁酯

於50℃時，以20 min將4-甲氧基苯甲醛(400 g, 2.94 mol)添加至含肼基甲酸第三丁酯之甲苯溶液(750 ml)。以1小時(h)加熱至回流，收集與甲苯共沸之水。不再收集到水後，冷卻至60℃。添加己烷直到溶液中產物沉澱。進一步將冷卻槽冷卻至20℃。過濾收集固體，用氮氣壓乾燥，得到標題化合物(750.5 g, 91%)。¹H NMR[400 MHz, 二甲基亞砜-d₆(DMSO-d₆)] δ 10.6-10.8 (bs, 1H), 7.88-8.0 (s, 1H), 7.5-7.55 (d, 2H), 6.95-7.0 (d, 2H), 1.45 (s, 9H)。ES/MS (m/z), 249[M-H]。

B. 2-(4-甲氧基苄基)肼羧酸第三丁酯

經由真空移液器添加含於EA(100 ml)中之10%鈦/碳(濕重, 20 g)漿液至密閉壓力反應器中。以最少量EA潤洗傳輸線。經由真空移液器將溶解於四氫呋喃(THF, 1000 mL)之2-(4-甲氧基苄基)肼羧酸(E)-第三丁酯(320 g, 1.28 mol)饋入並以最少量THF潤洗通路。於20±10℃時，以氮氣加壓反應器至50 PSI，並混合反應器之內容物。於50 PSI時，維持氮氣壓繼續反應直至未進一步觀察到氮氣排出。過濾反應溶液以去除觸媒並以THF(500 ml)清洗濾[5]

餅。將洗液添加至反應濾液。於真空中濃縮溶液，獲得油狀標題化合物(337 g, 86%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.1-8.3 (s, 1H), 7.1-7.3 (d, 2H), 6.8-6.9 (d, 2H), 4.4-4.6 (bs, 1H), 3.7-3.8 (s, 2H), 3.6-3.7 (s, 3H), 1.3-1.5 (s, 9H)。

C. (4-甲氧基苄基)肼二鹽酸鹽

以1小時(h)，將溶解於最少量二噁烷中之2-(4-甲氧基苄基)肼羧酸第三丁酯(324 g, 1.09 mol)慢慢添加至含4 N鹽酸之二噁烷溶液(2000 ml, 8.00 mol鹽酸)中。逐步形成沉澱。可於20±5°C下攪拌該溶液16 h。過濾收集固體。將該等固體於庚烷(2000 ml)中調成漿液，並過濾單離該等固體。用氮氣壓乾燥固體得到標題化合物(242.3 g, 1.08 mol, 98%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.2-9.0 (bs, 5H), 7.3-7.4 (d, 2H), 6.8-7.0 (d, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.7 (s, 3H)。

D. 1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺及1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-1H-吡唑基-5-胺

於22°C下，使第三丁醇鉀(191.89 g, 1.71 mol)與THF(2000 ml)組合。混合直到獲得均質化溶液。冷卻至5°C。以45 min，將乙腈(84.25 g, 2.05 mol)與乙酸甲酯(126.7 g, 1.71 mol)之預混溶液添加至第三丁醇鉀溶液並保持溫度低於10°C。添加完成後，反應物回升至20±5°C並攪拌約2 h。以約5 min時間，分批添加(4-甲氧基苄基)二氫化肼(250 g)至反應中，接著以保持溫度<30°C之速度添



加 4 N 鹽酸之二噁烷溶液 (262.5 g, 1.00 mol)。添加完成後，於 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 時，攪拌約 16 小時。過濾單離固體，並以 THF (500 ml) 清洗。粗固體於二氯甲醇 (DCM, 4 L) 及水 (2 L) 中調成漿液，並以 5 N NaOH 調整 pH 至 >10 。分層，並收集該有機相。以 DCM (2 L) 清洗水相。使有機相組合，經無水硫酸鈉乾燥，於真空中濃縮溶液形成固體，得到 165 g 粗產物。粗產物於乙酸異丙酯 (660 ml) 中加熱回流，以使盡可能多之固體溶解。冷卻至 33°C 並以 1 h 慢慢添加己烷。冷卻至 10°C 並維持 10°C 溫度 10 min。過濾單離固體，以己烷 (200 ml) 清洗，並用氮氣壓乾燥，得到標題化合物之混合物 (91.5 g, 0.4 mol, 47%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.2-7.3 (d, 2H), 6.7-6.9 (d, 2H), 5.1 (bs, 2H), 5.0 (s, 1H), 4.9 (s, 2H), 3.6-3.8 (s, 3H), 1.9 (s, 3H)。

備註：可藉由層析法分離該等中間產物，但在此情況下，該等中間產物係呈混合物形式單離，且可用於以下最終步驟中，包括去除苄基保護基，形成相同的產物。

製法 2

2-氯-1-(4-氯-2-氟苯基)乙酮

於 1 L 圓底燒瓶中組合 4'-氯-2'-氟苯乙酮 (40 g, 231.8 mmol)、庚烷 (120 mL)、及甲醇 (16 mL)。冷卻至 0°C 並置於氮氣下。將硫醯氯 (21.5 mL) 溶解於庚烷中 (120 mL) 並將其等饋入至附加漏斗。以 60 min 逐滴添加至反應中。於 0°C 下攪拌 2.5 h；在該時間內，有白色沉澱形成。然後將 1 M 碳酸氫鈉 (400 mL) 饋入附加漏斗中，滴加至反應中。在 [S]

所有氣體放洩停止後，過濾兩相懸浮液，收集白色針形標題化合物(38.18 g, 80%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 5.00 (d, 2H, J=2.5 Hz), 7.43 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.89 (t, 1H, J=8.4 Hz)。

製法 3

(E)-N'-(6-氯嘓嗪-3-基)-N,N-二甲基乙醯亞胺醯胺

於 2 L 圓底燒瓶中，組合 3-氯-6-嘓嗪胺(43.2 g, 333.5 mmol)、甲苯(500 mL)、及 N,N-二甲基乙醯胺二甲基縮醛(67.8 mL, 1.25 當量)。附接回流冷凝器，然後加熱回流 2 h。冷卻至 RT。於真空中濃縮。粗產物與己烷磨製並過濾單離淺棕色固體標題化合物(60.4 g, 91%)。MS=199.0 (M+1)。

製法 4

(4-氯-2-氟苯基)(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]嘓嗪-3-基)甲酮

於圓底燒瓶中，組合(E)-N'-(6-氯嘓嗪-3-基)-N,N-二甲基乙醯亞胺醯胺(36.61 g, 184.3 mmol)、2-氯-1-(4-氯-2-氟苯基)乙酮(38.15 g, 1 當量)、及二甲基甲醯胺(150 mL)。置於氮氣中，然後於 120°C 下加熱 4 h。冷卻至 RT 並攪拌過夜。以 EA(1 L)及水(500 mL)稀釋。依序以水及飽和氯化鈉水溶液萃取有機相三次。以無水硫酸鎂乾燥有機相。真空過濾並濃縮。經矽石管柱純化(己烷→4:1 己烷:EA→3:1 己烷:EA→2:1 己烷:EA→1:1 己烷:EA)並分離淺綠色固體標題化合物(33.8 g, 57%)。LCMS(4 min=324.0, 326.0, M+1)。

製法 5

2-((6-氯-3-(4-氯-2-氟苯甲醯基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]噻
 嗪-8-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮

於附接滴加漏斗之圓底燒瓶中並置於氮氣下，組合(4-氯-2-氟苯基)(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)甲酮(5.6 g, 17.3 mmol)、N-鄰苯二甲醯甘胺酸(6.0 g, 1.7當量)、乙腈(60 mL)、水(15 mL)、三氟乙酸(0.26 mL, 0.2當量)、及硝酸銀(294 mg, 0.1當量)。加熱至70°C並於此溫度下保持15 min。將過硫酸銨(7.1 g, 1.8當量)溶解於水(15 mL)中並饋入滴加漏斗中。以大約20 min滴加至反應燒瓶中。於70°C下加熱反應1 h。在此期間形成沉澱；經布氏漏斗過濾，單離灰白色固體標題化合物粗產物(7.3 g, 87%)。LCMS(4 min)=483.0, 485.0, M+1。

製法 6

(8-(胺基甲基)-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)(4-
 氯-2-氟苯基)甲酮

於圓底燒瓶中並置於氮氣中，組合2-((6-氯-3-(4-氯-2-氟苯甲醯基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(7.30 g, 15.1 mmol)、乙醇(200 mL)、及胼(1.45 mL, 3當量)。於RT下攪拌2天。於50°C下加熱2 h，然後於真空中濃縮反應。以EA稀釋。以1 N HCl(水溶液)清洗有機相使產物進入水層。以1 N NaOH(水溶液)處理水層呈鹼性並以EA萃取。以飽和氯化鈉水溶液清洗EA層，並以無水硫酸鎂乾燥。於真空中過濾並濃縮，得到淺綠色[S]

固體標題化合物粗產物(1.2 g, 23%)。MS=355.0, 355.0 (M+1)。

製法 7

(4-氯-2-氟苯基)(6-氯-2-甲基-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)甲酮

於 20 mL 微波反應容器中，組合(8-(胺基甲基)-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)(4-氯-2-氟苯基)甲酮(1.15 g, 3.3 mmol)、水(12 mL)、碳酸鉀(495 mg, 1.1當量)、及2-溴乙基醚(0.47 mL, 1.1當量)。以螺旋蓋密封，然後於 20°C 下，於微波反應器中加熱 20 分鐘。冷卻至 RT 並分溶在 EA 與水之間。以飽和氯化鈉水溶液清洗 EA 層，並以無水硫酸鎂乾燥。於真空中乾燥並濃縮。經矽膠純化(4:1 己烷：EA → 2:1 己烷：EA → 1:1 己烷：EA)得到淺黃色泡沫狀標題化合物(0.43 g, 31%)。LCMS(4 min)=423.0, 425.0, M+1。

製法 8

(4-氯-2-氟苯基)(6-氯-2-甲基-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)甲醇

於圓底燒瓶中，組合(4-氯-2-氟苯基)(6-氯-2-甲基-8-(嗎啉基甲基)-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)甲酮(0.43 g, 1.0 mmol)及甲醇(15 mL)。置於氮氣下並冷卻至 0°C。一次添加全量氫硼化鈉(58 mg, 1.5當量)。於此溫度下攪拌 5 min，然後離開冷卻槽，並回升至 RT。15 min 後，以水中止反應，然後以 EA 萃取。依次以水及飽和氯化鈉水溶液

清洗有機相。以無水硫酸鎂乾燥有機相。於真空中過濾並濃縮，得到標題化合物 (0.4 g, 93%)。LCMS(4 min)=425.0, 427.0, M+1。

製法 9

4-((6-氯-3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)甲基)嗎啉

於圓底燒瓶中並置於氮氣中，組合(4-氯-2-氟苄基)(6-氯-2-甲基-8-(嗎啉基甲基)-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)甲醇 (0.4 g, 0.94 mmol)、1,2-二氯乙烷 (25 mL)、三乙基矽烷 (0.45 mL, 3 當量)、及三氟乙酸 (0.57 mL, 8 當量)。於 70°C 下加熱過夜。於真空中濃縮反應。裝載至 Varian MegaElut® 10 gram SCX 離子交換卡管上(以甲醇預清洗)。以甲醇溶離，去除非鹼性雜質。以 2 M 氨之甲醇溶液洗滌。於真空中濃縮，得到標題化合物 (0.36 g, 94%)。LCMS(4 min)=409.0, 411.0, M+1。

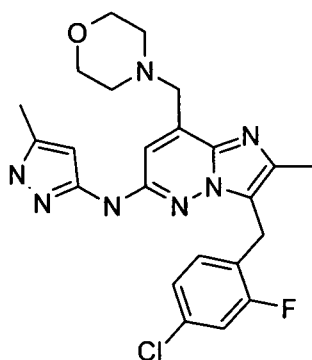
製法 10

3-(4-氯-2-氟苄基)-N-(1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺

於圓底燒瓶中，組合 4-((6-氯-3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)甲基)嗎啉 (0.36 g, 0.88 mmol)、1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺 (0.248 g, 1.3 當量)、碳酸鉀 (0.30 g, 2.5 當量)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕啉 (0.076 g, 0.15 當量)、水 (2 mL)、及 1,4-二噁烷 (20 mL)。以氮氣徹底脫氣，然後添加二(二亞苄基丙酮)鈀^[S]

(0.10 g, 0.2當量)。附接回流冷凝器並置於氮氣中。於回流下加熱反應過夜。反應經過矽藻土管柱。以EA清洗該管柱。轉移至分液漏斗中，並以水清洗。以氯化鈉水溶液清洗有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於真空中過濾並濃縮。經矽膠純化(EA→10%甲醇:EA)，得到淺黃色固體標題化合物。LCMS(4 min)=590.2, 591.2, M+1。

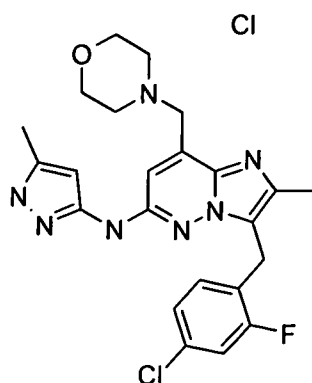
實例 1



3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺

於20 mL微波反應器試管中，組合3-(4-氯-2-氟苄基)-N-(1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺(0.447 g, 0.76 mmol)及三氟乙酸(10 mL)。以螺旋蓋密封，然後於120°C微波反應器中加熱20 min。分溶於EA與以過量NaOH水溶液調成鹼性之水之間。依次以NaOH水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗有機相三次。以無水硫酸鎂乾燥。於真空中過濾並濃縮。經矽膠純化(EA→10%甲醇:EA)，得到淺黃色固體標題化合物(0.246 g, 0.52 mmol)。LCMS(8 min)=470.0, M+1。

實例 2



3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎
啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺鹽酸鹽

於梨型瓶中並置於氮氣下，組合3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲
基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]
噻嗪-6-胺(0.1 g, 0.21 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)。添加
鹽酸(4 M 1,4-二噁烷溶液, 0.053 mL, 1.0當量)並於RT
下，於氮氣中攪拌1.5 h。於真空中濃縮，然後於真空中自
無水乙醇中蒸發兩次。於真空烘箱(60°C)乾燥過夜，得到
標題化合物(0.11 g, 102%)。LCMS(8 min)=470.0, M+1。

反應法 2：

製法 11

(E)-N'-(6-氯噻嗪-3-基)-N,N'-二甲基乙醯亞胺醯胺

組合6-氯噻嗪-3-胺(1.500 kg, 11.58 mol)、1,1-二甲氧
基-N,N-二甲基乙胺(2.313 kg, 17.37 mol)及環戊基甲醚，
然後加熱至98°C，同時餾出所得甲醇副產物。4 h後，冷
卻反應混合物至室溫，並添加庚烷(11.2 mL)至反應溶液，
以結晶產物。過濾收集標題化合物並乾燥。(1.494 kg, [S])

64.95% ; mp=73°C)

製法 12

2-氯-1-(4-氯-2-氟苯基)乙醇

攪拌庚烷(1.5 mL)、甲醇(0.4 L)、及1-(4-氯-2-氟苯基)乙醇之混合物並冷卻至<5°C。滴加硫醯氯(0.608 L, 1.02 kg, 7.55 mol)之庚烷(1.5 mL)溶液至混合物中, 添加期間保持反應溫度<15°C。2 h後, 在周圍溫度下利用氫氧化鈉(5 N, 2.0 L)調至pH=6中止反應。用二氯甲烷(2 L)萃取該反應混合物, 並濃縮該萃取物, 形成白色固體。過濾並乾燥該固體。

製法 13

(4-氯-2-氟苯基)(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)甲酮於DMF(10.14 L)中, 組合2-氯-1-(4-氯-2-氟苯基)乙醇(1.5 kg, 5.44 mol)、及(E)-N'-(6-氯噻嗪-3-基)-N,N'-二甲基乙醯亞胺(1.19 kg, 5.72 mol)並於120°C下加熱5 h。冷卻後, 加水(30 L)並攪拌至產物結晶。收集過濾產物, 並以水(2×12 L)及庚烷(2×12 L)清洗濾餅, 然後於真空下乾燥獲得標題化合物。(1.490 kg, 84.44%, mp=160°C, M+=324)。

製法 14

(4-氯-2-氟苯基)(6-氯-2-甲基-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)甲酮

將乙醇(12 mL)、(4-氯-2-氟苯基)(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)甲酮(897.70 g, 2.77 mol)及雙(2,4-戊二



鹽基)氧代鈮(IV)(146.81 g, 553.67 mmol)添加至含氮氣氛圍之反應容器。以150 min, 滴加4-甲基嗎啉4-氧化物(3.89 kg, 33.21 mol)之乙醇溶液(6 mL)並保持反應溫度於23-33°C下, 然後於40°C下加熱反應48 h。冷卻反應並濃縮去除溶劑(13 L)。過濾所得混合物, 以己烷(1 L)清洗濾餅, 然後乾燥。(728 g, 66.25%, mp145-147°C; M+=423)。

製法 15

4-((6-氯-3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)

甲基)嗎啉鹽酸鹽

於26°C下, 組合三乙基矽烷(110 g, 946 mmol)及(4-氯-2-氟苄基)(6-氯-2-甲基-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)甲酮(50.1 g, 117.06 mmol)形成溶液。將三氟乙酸(150 mL, 1.98 mol)添加至反應混合物, 然後於78°C下加熱24 h。冷卻反應至周圍溫度, 並分離混合物, 去除上層。以乙酸乙酯(1 L)溶解底層, 並以氫氧化鈉(4 N, 500 mL)調整pH至11。分離有機層, 並添加HCl(4 M乙醚溶液)至有機層, 形成HCl鹽。過濾並乾燥HCl鹽。(100 g (96%); mp=237-238°C, M+=409)。

製法 16

3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺鹽酸鹽及游離鹼

於DMF(25 mL)中組合氯化鈮(160 mg, 0.90 mmol)與4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕啉(1.10 g, 1.84 mmol), 製成活性觸媒, 並加溫形成溶液。將預製觸媒添加至含3-甲[S]

基-1H-吡唑-5-胺(3.0 g, 29.65 mmol)、4-((6-氯-3-(4-氯-2-氯苄基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)甲基)嗎啉鹽酸鹽(9.0 g, 20.19 mmol)、碳酸氫鉀(6.0 g, 59.93 mmol)之DMF(65 mL)溶液中，並加熱至150℃ 1 h。冷卻反應至60℃並添加巰丙基官能化矽石(500 mg)並攪拌1 h，然後過濾去除矽石。冷卻至周圍溫度，添加2-甲基四氫呋喃(125 mL)並以水萃取去除DMF。將HCl添加至有機溶液中，形成3-(4-氯-2-氯苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺鹽酸鹽。將該HCl鹽(1.1 g)添加至含氫氧化鈉(10 mL, 1 N)之正丁醇(10 mL)溶液中，並攪拌。過濾所得混合物，獲得0.22 g游離鹼：3-[(4-氯-2-氯苄基)甲基]-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(4-嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺，(22%產率，M+1=470)。

實例3

3-(4-氯-2-氯苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺之調配物

視需要使3-(4-氯-2-氯苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺與賦形劑通過合適篩網。使用合適輥筒(含有或不含有增強棒)或其它合適混合裝置，將3-(4-氯-2-氯苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺、預糊化澱粉、及含5%二甲矽酮(dimethicone)之預糊化澱粉組合並混合。或者，在混合期間，經由液體添加系統

添加二甲矽酮(dimethicone)。用合適封裝裝置將經混合粉末填入膠囊。在填充期間，監測重量之均一性及接近製程中之參數(appropriate in-process parameter)。視需要藉由人工或自動化處理最終膠囊之除塵或拋光。

基於 JAK2 EPO-TF1/pStat5 細胞之分析法 -

Cellomics ArrayScan®HCS

基於 JAK2 EPO-TF1/pStat5 細胞之分析法係模擬分化紅血球先驅細胞中之 JAK2-STAT5 之組成活性，其導致紅血球過度產生，係紅血球增多症(PV)之標記物。

TF-1(人類紅血病)細胞係保持於含 10% 胎牛血清(FBS)、0.075% 碳酸氫鈉、1 mM 丙酮酸鈉、1x 抗生素/抗黴劑(Invitrogen, Carlsbad, CA)及 0.45% 葡萄糖之 RPMI-1640 中(RPMI-1640 係由莫爾(Moore)等人於 Roswell Park Memorial Institute 中發展。該調配物係基於利用碳酸氫鹽緩衝液系統之 RPMI-1630 系列培養基，及並改變胺基酸與維他命量)。在該培養基中補充 GM-CSF(粒性巨噬細胞群落刺激因子)，最終濃度 2 ng/mL。於 37°C 時，細胞保存於 5% CO₂ 中。細胞於無血清培養基中饑餓處理，以去除內源性生長因子。計算 TF-1 細胞數，並收集 2×10^7 個接種細胞，於 96-孔板中每孔接種 2×10^5 個細胞。先以未補充之 RPMI 1640(含 0.075% 碳酸氫鈉、1 mM 丙酮酸鈉、1x 抗生素/抗黴劑、及 0.45 葡萄糖之 RPMI 1640)清洗細胞兩次後，以含 0.6% FBS 之 RPMI 懸浮細胞，最後濃度為 5×10^5 個細胞/mL，。將稀釋後之細胞回加至組織培養瓶，並於 37°C 培[S]

養過夜。於100% DMSO中，製備10 mM濃度測試化合物。以100% DMSO將化合物系列稀釋1:3，製成10個點-200x濃度效應範圍(4 mM-200 nM)。在另一個96深孔板中，將2.5 μ L之200x化合物溶液加至125 μ L之含10% FBS之完全RPMI 1640培養基中，製成4x濃度化合物分析板。

為進行分析，收集經血清饑餓細胞，並以未補充RPMI 1640培養基清洗一次。細胞懸浮於含10% FBS之完全RPMI培養基中，最後濃度為 8×10^5 個細胞/mL。取等分之250 μ L已稀釋細胞(2×10^5 個細胞)加至4x濃度化合物分析板之各孔中。藉由渦轉混合細胞，分析板於37°C水浴中培養10 min。使用預熱之含10% FBS之完全RPME 1640培養基製備6.4 個單位/mL之促紅血球生成素(EPO)之新鮮4x操作溶液。以化合物處理細胞10 min後，將125 μ L EPO培養基添加至各孔中並渦轉混合分析板。細胞於37°C水浴中培養20 min並在培養期間，每5 min混合一次。在0.5% DMSO最後濃度下，在20 μ M至1 nM之間製作最後10點濃度-效應範圍，EPO為1.6 U/mL。在細胞處理完後，將500 μ L 1%甲醛溶液(由磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)新鮮配製，並於37°C保溫)添加至各孔中。將分析板密封並反轉混合8至10次。將分析板置於37°C水浴中10 min。培養後，於室溫(RT)下，細胞分析板在1200 rpm下離心5 min。吸取上澄液，保留100 μ L細胞(2×10^5 個細胞)。藉由重複離心步驟渦轉混合，並以800 μ L PBS清洗兩次該細胞，且於最後清洗後，留下100 μ L含約 2×10^5 個細胞。添加一份800 μ L之90%冷甲

醇至細胞中並置於-20℃過夜。離心分析板並去除甲醇。以FACS緩衝液(含5% FBS及0.02%疊氮化鈉之PBS)清洗細胞。取一份在螢光活化細胞分選(FACS)緩衝液中稀釋10倍之200 μ L Alexa Fluor 647®小鼠抗-pSTAT5 (pY694)添加至細胞中。均勻混合細胞，並於RT及黑暗中培養2 h。以PBS清洗細胞一次且留下100 μ L細胞。以PBS製備2 μ g/mL之Hoechst(Acros Organics, Morris Plains, NJ)操作溶液。在各孔中添加200 μ L，細胞於RT及黑暗中培養10分鐘。以PBS清洗細胞，並將50 mL Cytofix(BD Biosciences, San Jose, CA)加至細胞中。將細胞移至96孔黑色組織培養板中並密封。離心該分析板。使用Cellomics Arrayscan® VTi收集並分析平均螢光強度數據。比較化合物處理組與載體處理組，以決定抑制百分比數據。兩種不同IC₅₀之測試化合物之間之最小顯著比(MSR)經測定為2.2。採用ActivityBase 4.0之4參量邏輯曲線擬合分析計算相對IC₅₀。對於3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺，IC₅₀=0.033 μ M，n=4。該分析結果證明3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺係強效JAK2抑制劑。

基於JAK3 IL-2-NK-92/pSTAT5細胞之分析法 -

Cellomics ArrayScan® HCS

IL-2會活化天然殺手(NK)細胞中之JAK3途徑，以驅動NK及CD8淋巴球細胞增生。因此，基於IL-2所刺激S1

NK92/pSTAT5細胞之分析法可於活體外分析JAK2化合物之JAK3細胞活性。

NK-92(天然殺手)細胞(ATCC, Manassas, VA)係保持在含15%胎牛血清、15%馬血清及1x抗生素/抗黴菌劑(Invitrogen, Carlsbad, CA)之最基本培養基(MEM)Alpha中。在該培養基中補充IL-2(R&D systems, Minneapolis, MN), 最終濃度為4 ng/mL。將細胞保存於37°C與5% CO₂中。細胞於無血清培養基中饑餓處理, 以去除內源生長因子。計算NK-92細胞數並收集 2×10^7 個接種細胞, 於96-孔板中每孔接種 2×10^5 個細胞。以未補充之MEM Alpha(MEM Alpha)清洗細胞兩次後, 以含0.6%血清之MEM Alpha(0.3% FBS、0.3%馬血清)懸浮細胞, 最後濃度為 8×10^5 個細胞/mL。將已稀釋細胞回加至組織培養瓶中, 並於37°C下培養過夜。於100% DMSO中, 製備10 mM濃度測試化合物。以100% DMSO, 將化合物系列稀釋1:3, 製成10個點-200x濃度-效應範圍(4 mM-200 nM)。在另一個96深孔板內, 將2.5 μ L之200x化合物溶液添加至125 μ L含10% FBS之完全RPMI 1640培養基中, 製成4x濃度化合物分析板。

為進行分析, 收集經血清饑餓處理之細胞並以未補充之RPMI 1640培養基清洗一次。細胞懸浮在含10% FBS之完全RPMI 1640培養基中, 最終濃度為 8×10^5 個細胞/mL。將一份250 μ L已稀釋細胞(2×10^5 個細胞)添加至各孔中, 製成4x濃度化合物分析板。藉由渦轉混合細胞, 且於37°C水浴中培養分析板10 min。採用預熱之含10% FBS之完全RPMI

培養基製備 2 ng/mL 之 IL-2 新鮮 4x 操作溶液。以化合物處理細胞 10 min 後，將 125 μ L 之 IL-2 培養基添加至各孔中。藉由渦轉混合細胞。於 37°C 水浴中培養細胞 20 min 並在培養期間，每 5 min 混合一次。最後 10 個點濃度-效應範圍係在 0.5% 之 DMSO 之最後濃度下之 20 mM 至 1 nM 及 0.5 ng/mL 之 IL-2。在細胞處理完後，將 500 μ L 之 1% 甲醛溶液(由磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)新鮮配製並於 37°C 保溫)添加至各孔中。密封分析板並翻轉混合 8 至 10 次。分析板置於 37°C 水浴中 10 min。在培養之後，細胞分析板於 RT 下，以 1200 rpm 離心 5 min。吸取上澄液，保留 100 μ L 細胞 (2×10^5 個細胞)。藉由重複離心步驟渦轉混合細胞並以 800 μ L 之 PBS 清洗細胞兩次，且在最後清洗後，留下 100 μ L 含約 2×10^5 個細胞。將一份 800 μ L 冷 90% 甲醇添加至細胞並置於 -20°C 過夜。離心分析板並去除甲醇。以 FACS 緩衝液(含 5% FBS 及 0.02% 疊氮化鈉之 PBS)清洗細胞。取一份在螢光活化細胞分選(FACS)緩衝液中稀釋 10 倍之 200 μ L Alexa Fluor 647® 小鼠抗-pSTAT5(pY694)添加至細胞中。均勻混合細胞並於 RT 及黑暗中培養 2 h。以 PBS 清洗細胞一次並留下 100 μ L 細胞。以 PBS 製備 2 μ g/mL Hoechst(Acros Organics, Morris Plains, NJ)之操作溶液。取 200 μ L 添加至各孔中並於 RT 及黑暗中培養細胞 10 min。以 PBS 清洗細胞，並將 50 μ L Cytofix®(BD Biosciences, San Jose, CA)添加至細胞。將細胞移至 96 孔黑色組織培養板並密封。離心該分析板。採用 Cellomics Arrayscan® VTi 收集並分析平^[S]

均螢光強度數據。比較化合物處理組與載體處理組，以決定抑制百分比數據。MSR經測定為2.06。採用ActivityBase 4.0之4參量邏輯曲線擬合分析法計算相對 IC_{50} 。對於3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺， $IC_{50}=0.94\ \mu M$ ， $n=4$ 。基於JAK3 IL2-NK92-pSTAT5細胞之分析法之結果證明3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺係JAK3之較低效抑制劑(當與基於JAK2 EPO-TF1/pSTAT5細胞之分析法之結果比較時， $IC_{50}=0.033\ \mu M$)。由該等結果，JAK3/JAK2之比例，測得 IC_{50} 為28.5倍，證明3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺係相較於JAK3優先選擇JAK2之選擇性抑制劑。

基於Ba/F3JAK2V617F細胞之分析法之

Cellomics ArrayScan® HCS

藉由如Wernig等所報導之西方墨點分析法，於表現JAK2 V617F之Ba/F3中評估JAK2標靶抑制性(Wernig, 等。Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera, Cancer Cell, Apr; 13(4):311-20)。建構一種培養基物料通過量細胞分析法來評估表現JAK2 V617F之Ba/F3細胞中JAK2標靶抑制性。可藉由該分析法發現用於治療與JAK2V617F突變相關之病症之有效治療藥劑。



使表現 JAK2V617F 之 Ba/F3(鼠類 pro-B)細胞保持於含 10% FBS、0.07%碳酸氫鈉、1 mM丙酮酸鈉、1x抗生素/抗黴菌劑 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 及 0.45% 葡萄糖 (Sigma, St Louis, MO) 之 RPMI 1640 中。將細胞保存於 37°C 與 5% CO₂ 中。於 100% DMSO 中，製備 10 mM 濃度之測試化合物。以 100% DMSO，將該化合物系列稀釋 1:3，製成 10 個點 -200x 濃度 -效應範圍 (4 mM-200 nM)。在另一個 96 深孔板中，將 2.5 μL 之 200x 化合物溶液添加至 125 μL 含 10% FBS 之完全 RPMI 1640 培養基中，製成 4x 濃度化合物分析板。

為進行分析，收集細胞並以未補充之 RPMI 1640 清洗兩次。然後在含 10% FBS 之完全 RPMI 培養基中懸浮細胞，最後濃度為 4×10^5 /mL。接著，將 500 μL 細胞 (2×10^5 個細胞) 移至 96 深孔板中。最後，將 25 μL (稀釋 1:200) 之化合物母液添加至細胞中，並於 37°C 水浴中培養細胞 60 min。

細胞處理完後，將 500 μL 之 1% 甲醛溶液 (由磷酸鹽緩衝生理食鹽水 (PBS) 新鮮配製並保溫於 37°C) 添加至各孔中。密封各分析板並翻轉混合 8 至 10 次。將分析板置於 37°C 水浴中 10 min。培養完後，於 RT 下，以 1200 rpm 離心細胞分析板 5 min。吸取上澄液，保留 100 μL 細胞 (2×10^5 個細胞)。藉由重複離心步驟渦轉混合細胞並以 800 μL 之 PBS 清洗細胞兩次，且在最後清洗之後，留下 100 μL 含約 2×10^5 個細胞。將一份 800 μL 冷 90% 甲醇添加至細胞並置於 -20°C 過夜。離心分析板並去除甲醇。以 FACS 緩衝液 (含 5% FBS S1

及0.02%疊氮化鈉之PBS)清洗細胞。將在螢光活化細胞分選(FACS)緩衝液中稀釋10倍之200 μ L Alexa Fluor 647®之小鼠抗pSTAT5(pY694)添加至細胞中。均勻混合細胞並於RT及黑暗中培養2 h。以PBS清洗細胞一次並留下100 μ L細胞。以PBS製備2 μ g/mL之Hoechst(Acros Organics, Morris Plains, NJ)操作溶液。將200 μ L添加至各孔中並於RT及黑暗中培養細胞10 min。以PBS清洗細胞，並將50 μ L之Cytotfix®(BD Biosciences, San Jose, CA)添加至細胞。將該細胞移至96孔黑色組織培養板並密封。離心該分析板。採用Cellomics Arrayscan® VTi收集及分析平均螢光強度數據。比較化合物處理組與載體處理組，以決定抑制百分比數據。採用ActivityBase 4.0之4參量邏輯曲線擬合分析法計算相對IC₅₀。對於3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺，IC₅₀=0.03 μ M。該分析結果證明3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺有效抑制表現JAK2V617F基因之Ba/F3細胞中之JAK2V617F標靶。

本發明之化合物較佳係調配為經各種途徑投與之醫藥組合物。最佳地，該組合物係經口投與。該等醫藥組合物及製備其等之方法係此項技術中習知者。參見，例如，雷明頓：藥物科學與操作法(REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY)(A. Gennaro等人編輯，第19版，Mack Publishing Co.，1995)。



本發明化合物之一般有效劑量範圍廣泛。例如，每日劑量通常在約1 mg至約1000 mg之總日劑量範圍內，較佳500 mg至1000 mg之總日劑量，更佳600 mg至1000 mg之總日劑量。在某些實例中，低於上述範圍下限之劑量程度可能較適當，而其他實例中可能採用更高劑量。以上劑量範圍並不以任何方式限制本發明之範圍。應瞭解，化合物之實際投藥量將由醫師根據相關條件決定：包括所治療病症，所選擇投藥途徑、實際投與之化合物或化合物群、個別患者之年齡、體重及反應、及患者症狀嚴重性。

公告本

第 098141606 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本(101 年 11 月)

30日

七、申請專利範圍：

101年11月30日修正本

1. 一種 3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺，或其醫藥上可接受的鹽。
2. 如請求項1之化合物，其係 3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺。
3. 如請求項1之化合物，其係 3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(嗎啉基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺鹽酸鹽。
4. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1、2或3之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，及醫藥上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。
5. 一種如請求項1、2或3之化合物或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於製造治療以下疾病之藥物：神經膠質母細胞瘤、乳癌、多發性骨髓瘤、前列腺癌、白血病、T-系及B-系急性淋巴胚細胞性白血病、骨髓發育不良症候群及骨髓增生性疾病。
6. 如請求項5之用途，其中該藥物係用於治療慢性骨髓增生性疾病。