I438204

(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 I438204 B**

(45)公告日： 中華民國 103 (2014) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：101110201 (22)申請日： 中華民國 101 (2012) 年 03 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/14 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/23 美國 61/466,841

(71)申請人：安美基公司 (美國) AMGEN INC. (US)
美國

(72)發明人：陳曉琪 CHEN, XIAOQI (US)；戴康 DAI, KANG (US)；杜奎特 傑森A DUQUETTE, JASON A. (US)；葛里柏 麥可W 二世 GRIBBLE, MICHAEL W., JR. (US)；修爾德 賈斯汀N HUARD, JUSTIN N. (US)；琪甘 凱瑟琳 KEEGAN, KATHLEEN (US)；李志宏 LI, ZHIHONG (US)；利佛利 薩拉 伊麗莎貝斯 LIVELY, SARAH ELIZABETH (US)；麥克奇 羅倫斯R MCGEE, LAWRENCE R. (US)；雷根斯 馬克L RAGAINS, MARK L. (US)；王刊宏 WANG, XIANGHONG (US)；維德尼爾 瑪格雷特F WEIDNER, MARGARET F. (US)；張鍵 ZHANG, JIAN (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2009/085185A1 WO 2009/126584A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：42 項 圖式數：3 共 0 頁

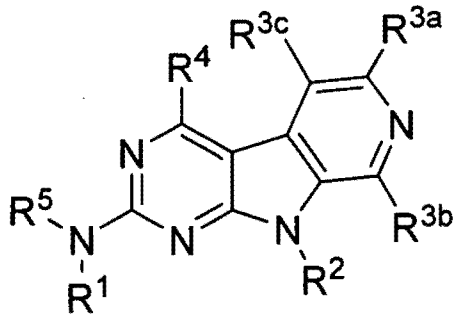
(54)名稱

ＣＤＫ４／６及ＦＬＴ３之稠合三環雙重抑制劑

FUSED TRICYCLIC DUAL INHIBITORS OF CDK 4/6 AND FLT3

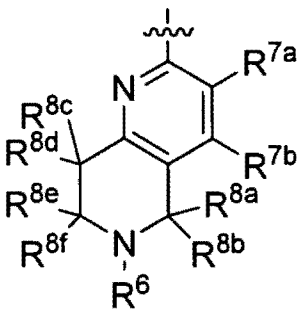
(57)摘要

式 I 化合物為 CDK4、CDK6 及 FLT3 之適用抑制劑。此等化合物適用於治療癌症及各種其他疾病狀況。式 I 化合物具有下列結構：

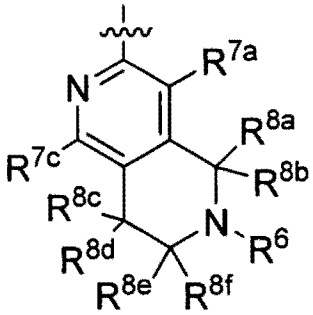


I

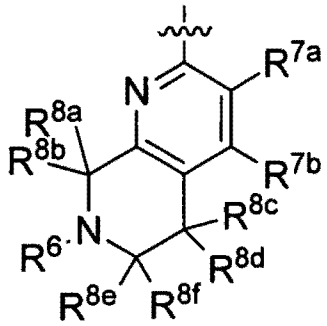
其中 R^1 為式 IA、式 IB、式 IC 或式 ID 基團



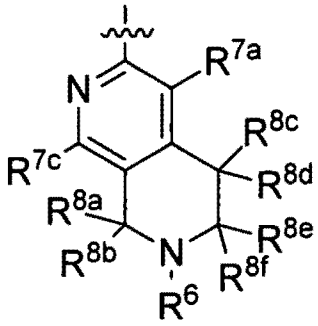
IA



IB



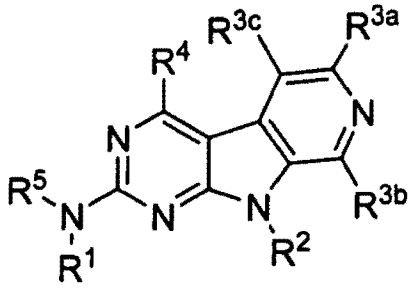
IC



ID

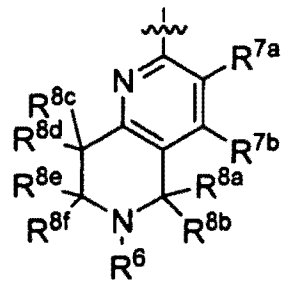
其他變數之定義提供於本文中。

Compounds of Formula I are useful inhibitors of CDK 4, CDK6, and FLT3. Such compounds are useful in treating cancer and various other disease conditions. Compounds of Formula I have the following structure:

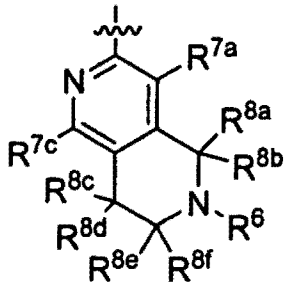


I

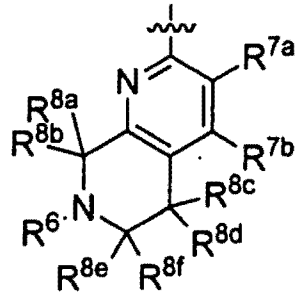
where R^1 is a group of Formula IA, Formula IB, Formula IC, or Formula ID



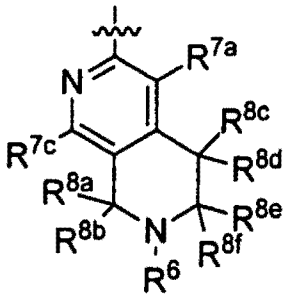
IA



IB



IC



ID

and the definitions of the other variables are provided herein.

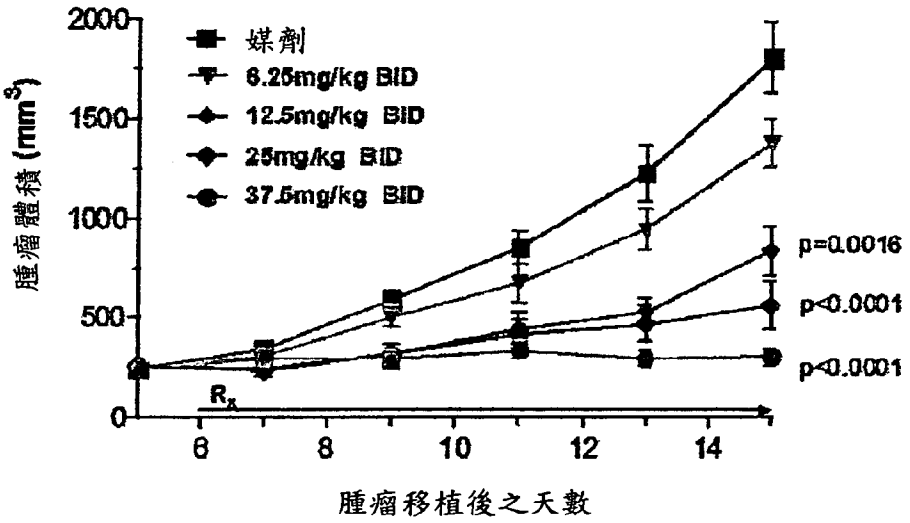
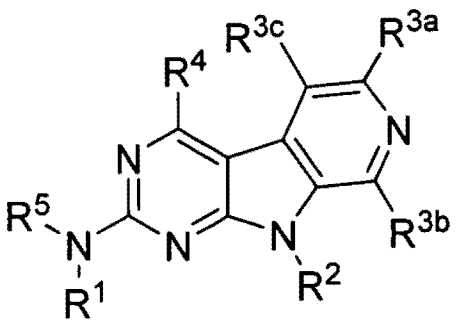


圖1



I

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：101110201

※申請日：101.3.23　　※IPC分類：C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

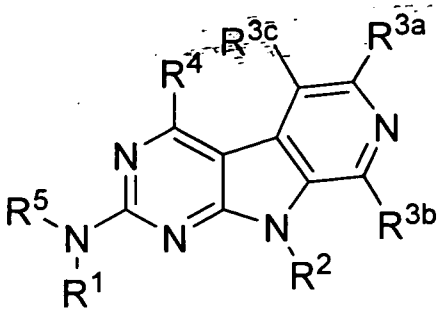
一、發明名稱：（中文/英文）

CDK4/6及FLT3之稠合三環雙重抑制劑

FUSED TRICYCLIC DUAL INHIBITORS OF CDK 4/6 AND FLT3

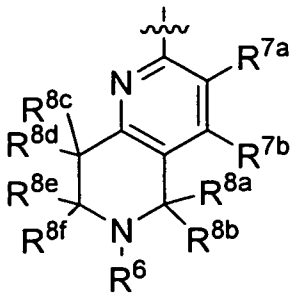
二、中文發明摘要：

式I化合物為CDK4、CDK6及FLT3之適用抑制劑。此等化合物適用於治療癌症及各種其他疾病狀況。式I化合物具有下列結構：

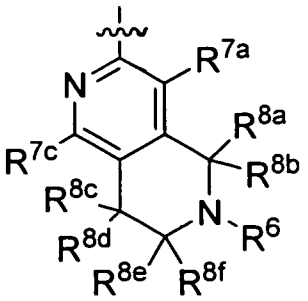


I

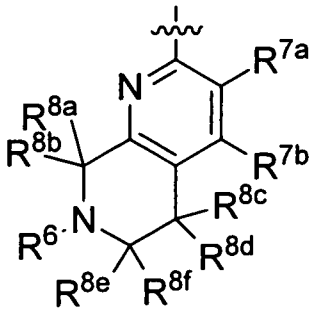
其中R^1為式IA、式IB、式IC或式ID基團



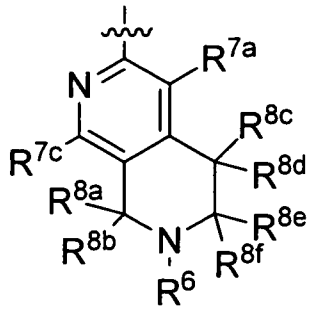
IA



IB



IC

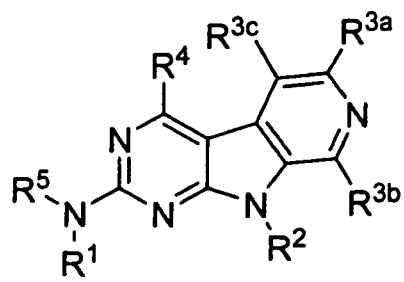


ID

其他變數之定義提供於本文中。

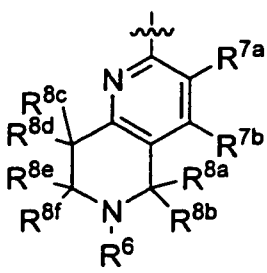
三、英文發明摘要：

Compounds of Formula I are useful inhibitors of CDK 4, CDK6, and FLT3. Such compounds are useful in treating cancer and various other disease conditions. Compounds of Formula I have the following structure:

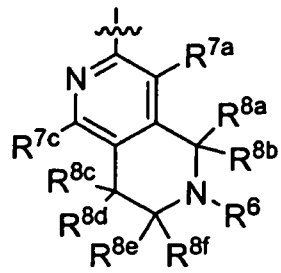


I

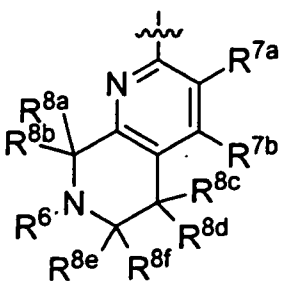
where R^1 is a group of Formula IA, Formula IB, Formula IC, or Formula ID



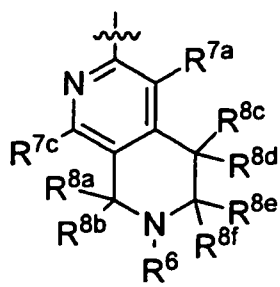
IA



IB



IC



ID

and the definitions of the other variables are provided herein.

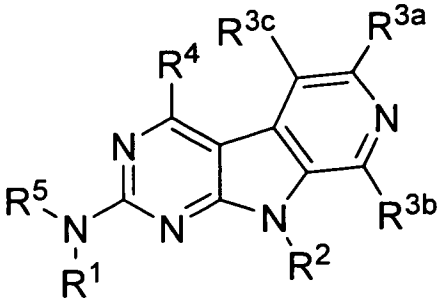
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

（無元件符號說明）

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於能夠抑制諸如CDK4及CDK6之週期素(cyclin)依賴性激酶之激酶活性的化合物，及包括抑制週期素依賴性激酶之化合物之組合物。本發明亦係關於能夠抑制FLT3之激酶活性之化合物，及包括抑制FLT3之化合物之組合物。化合物及組合物可用於治療由此等激酶調節之各種疾病或病狀，諸如癌症，且尤其適用於治療患有癌症之患者。

本申請案主張2011年3月23日申請之美國臨時申請案第61/466,841號之權利，其據此以全文引用的方式且出於所有目的併入本文中就如同於本文中完全闡述一般。

【先前技術】

急性骨髓白血病(AML)代表一個重要之未得以滿足的醫學需要。其為一種特徵在於骨髓系之造血性祖細胞之分化受阻斷且增殖異常的血液惡性疾病。在美國每年有約13,000例新增病例及9,000例死亡病例。60歲以下患者之存活率為25-70%且60歲以上患者之存活率為5-15%，且風險細胞遺傳學不良之患者之結果更糟。當前標準照護治療為分誘導期及鞏固期之道諾黴素(daunorubicin)及阿糖胞苷(cytarabine)化學療法。骨髓幹細胞移植亦用於治療年輕患者之AML。

週期素依賴性激酶(CDK)為發揮重要細胞功能之絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶家族。週期素為活化催化性CDK之調控

次單元。CDK1/週期素B1、CDK2/週期素A、CDK2/週期素E、CDK4/週期素D、CDK6/週期素D為細胞週期進程之關鍵調控劑。CDK亦調控轉錄、DNA修復、分化、衰老及細胞凋亡(Morgan, D. O., Annu. Rev. Cell. Dev. Biol., 13:261-291 (1997))。

已開發CDK之小分子抑制劑來治療癌症(de Carcer, G.等人，Curr. Med. Chem., 14:969-85 (2007))。大量遺傳證據支持CDK、其受質或調控劑已顯示與多種人類癌症相關(Malumbres, M.等人，Nature Rev. Cancer,1:222-231 (2001))。CDK之內源性蛋白質抑制劑(包括p16、p21及p27)抑制CDK活性且其過度表現致使在臨床前模型中細胞週期停滯及腫瘤生長受抑制(Kamb, A., Curr. Top. Microbiolo. Immunol., 227:139-148 (1998))。

CDK之小分子抑制劑亦可用於治療由細胞增殖異常所致之多種其他疾病，包括心血管病症、腎病、某些感染性疾病及自體免疫疾病。包括細胞週期G1及S期檢查點(checkpoint)中涉及之基因(p53、pRb、p15、p16及週期素A、D、E、CDK 2及CDK4)之細胞增殖路徑與斑塊進展、狹窄及血管成形術後再狹窄相關。CDK抑制劑蛋白質p21之過度表現已顯示會抑制血管成形術後之血管平滑肌增殖及內膜增生(Chang, M. W.等人，J. Clin. Invest., 96:2260 (1995)；Yang, Z-Y.等人，Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 93:9905 (1996))。小分子CDK2抑制劑CVT-313(Ki=95 nM)顯示會引起顯著抑制動物模型中之新生血管內膜形成

(Brooks, E. E.等人，J. Biol. Chem., 272:29207-29211 (1997))。細胞週期之調控異常與特徵在於腎小管中生長填充有流體之囊腫的多囊性腎病(polycystic kidney disease)相關。用CDK之小分子抑制劑治療對小鼠模型中之囊腫病產生有效遏止(Bukanov, N. O.等人，Nature, 4444:949-952 (2006))。由各種感染物(包括真菌、原蟲寄生蟲(諸如惡性瘧原蟲(Plasmodium falciparum))及DNA及RNA病毒)所致之感染可用CDK抑制劑治療。CDK已顯示為單純性疱疹病毒(herpes simplex virus，HSV)複製所需(Schang, L. M.等人，J. Virol., 72:5626 (1998))。滑膜組織增生在類風濕性關節炎之發展中起重要作用；抑制滑膜組織增殖可抑制炎症且防止關節破壞。已顯示CDK抑制劑蛋白質p16之過度表現抑制滑膜纖維母細胞生長(Taniguchi, K.等人，Nat. Med., 5:760-767 (1999))且動物關節炎模型中之關節腫脹得以實質性抑制。

一些CDK之選擇性抑制劑亦可用於藉由抑制細胞週期進程之特定時期來保護正常未轉型細胞(Chen等人，J. Natl. Cancer Institute, 92:1999-2008 (2000))。在使用抑制細胞週期之不同時期之細胞毒性劑之前用選擇性CDK抑制劑預治療可降低與細胞毒性化學療法相關之副作用且有可能增加治療窗。已顯示誘導CDK之細胞蛋白質抑制劑(p16、p27及p21)賦予抑制劑反應性細胞而非抑制劑無反應性細胞對太平洋紫杉醇(paclitaxel)或順鉑(cisplatin)介導之細胞毒性的強抗性(Schmidt, M, Oncogene, 2001 20:6164-71)。

CDK4及CDK6為兩種在功能上不可區分之週期素D依賴性激酶。觀測到其以高表現量廣泛表現於造血系細胞中(CDK4/6將貫穿本文使用以指代CDK4與CDK6兩者)。CDK4/6藉由使視網膜母細胞瘤(retinoblastoma)蛋白質(Rb)磷酸化來促進細胞週期之G1-S轉變。CDK4及CDK6單一基因剔除小鼠可存活而雙基因剔除小鼠在出生前後由於血細胞生成有缺陷而死亡(Satyanarayana, A.等人，Oncogene, 28:2925-39 (2009)；Malumbres, M.等人，Cell, 118:493-504 (2004))。強有力證據支持週期素D-CDK4-$p16^{INK4A}$-Rb路徑顯著涉及於癌症發展中(Malumbres, M.等人，Nature Rev. Cancer, 1:222-31 (2001))。Rb在G1藉由螯合為S期起始所需之E2F蛋白質來負性調控細胞週期。$p16^{INK4A}$為CDK4/6細胞抑制劑之INK4家族之一個關鍵成員。Rb及$p16^{INK4A}$之基因為常在癌細胞中缺失或靜止之腫瘤抑制因子。另外，據報導CDK4、CDK6及週期素D在血液惡性疾病及實體腫瘤中擴增。此路徑在腫瘤形成中之重要性進一步受到發現消除或不活化CDK4會抑制小鼠腫瘤模型中之腫瘤生長的支持(Yu, Q.等人，Cancer Cell, 9:23-32 (2006); Puyol, M. Cancer Cell, 18:63-73 (2010))。Rb及$p16^{INK4A}$在AML中很少缺失。然而，已報導INK4家族之另一成員$p15^{INK4B}$基因在多達60%之AML中因過甲基化而下調(Naofumi, M.等人，Leukemia Res., 29:557-64 (2005)；Drexler, H. G. Leukemia, 12:845-59 (1998)；Herman, J. G.等人，Cancer Res., 57:837-41 (1997))，從而表明CDK4/6

在AML細胞中可能起關鍵作用。

FLT3(Fms樣酪胺酸激酶3，FLK2)為第III類受體酪胺酸激酶。其經由PI3K、RAS、及JAK/STAT路徑由FLT3配體(FL)及信號活化(Scholl C.等人，Semin. Oncol., 35:336-45 (2008)；Meshinchi S.等人，Clin. Cancer Res., 15:4263-9 (2009))。FLT3在早期血細胞生成中起作用且FLT3有缺陷之小鼠之多個淋巴系之祖細胞數降低(Mackarehtschian K等人，Immunity, 3:147-61 (1995)。在約30% AML中發現FLT3之活化性突變，表示該疾病中最常見的遺傳改變。約75%之活化性突變為內部串聯重複(internal tandem duplication，ITD)且25%為激酶域之活化環中之點突變。最常鑑別之活化性點突變為D835Y(Yamamoto等人，Blood 97: 2434-2439 (2001))。然而，亦已發現突變N841I(Jiang, J.等人，Blood, 104(6): 1855-1858 (2004))及Y842C(Kindler等人，Blood, 105(1): 335-340 (2005))。已鑑別近膜域(juxtamembrane domain)及激酶域中之其他點突變，但此等突變已顯示產生較低轉型潛力(Reindel等人，Blood 107(9): 3700-3707 (2006))。

移植有表現FLT3-ITD之反轉錄病毒之鼠類骨髓已顯示導致小鼠中產生特徵在於由成熟嗜中性白血球組成之白血球增多的致死性骨髓增生性疾病(Kelly等人，Blood 99: 310-318 (2002))。此疾病不顯示如人類AML中所見之分化阻斷，表明FLT3突變賦予細胞增殖或存活優勢。假設產生分

化阻斷之其他致癌基因突變(諸如AML1/ETO)為產生更類似於人類AML之疾病所需。

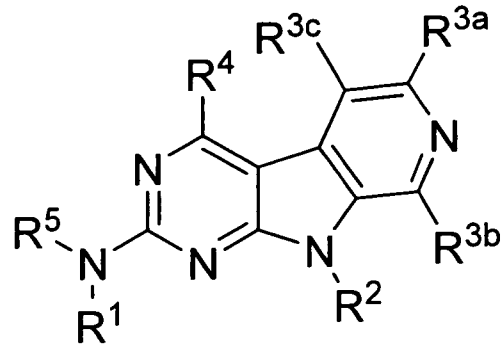
已在臨床試驗中測試多種FLT3抑制劑。儘管其已在AML中顯示初始臨床反應，但觀測到之反應為短暫的且可快速顯現抗性(Weisberg, E.等人，Oncogene, 29:5120-34 (2010))。主要抗性機制似乎經由獲得FLT3中之次級突變(secondary mutation)達成，該等突變可干擾FLT3抑制劑與FLT3受體之結合(Weisberg, E.等人，Oncogene, 29:5120-34 (2010)；Chu, S. H.等人，Drug Resist. Update, 12:8-16 (2009))。一種此抗性突變(N676K)係在施用多激酶FLT3抑制劑米哚妥林(midostaurin)(PKC412)單藥療法時，在臨床復發時之患者中鑑別(Heidel, F.等人，Blood, 107:293-300 (2006))。正在臨床試驗中測試FLT3抑制劑與化學療法之組合，儘管認識到化學療法經不良耐受。缺乏持久反應之其他可能機制包括目標覆蓋率(target coverage)不足(Pratz, K. W.等人，Blood, 139:3938-46 (2009))及AML細胞在骨髓中受保護，在骨髓中，除FLT3活化之外，基質生長因子亦可提供增殖信號(Tam, W. F.等人，Best Pract. Res. Clin. Haematol., 21:13-20 (2008))。具有FLT3及CDK4/6組合抑制活性之抑制劑為新穎的且可證明有益於治療包括(但不限於)AML之各種癌症。咸信同時抑制FLT3及CDK4/6(其處於FLT3及其他並行生長信號傳導路徑下游)可降低抗性顯現且引起持久臨床反應增加。

適用於治療由CDK4介導之疾病的稠合三環吡啶、嘧啶及三嗪化合物揭示於2009年7月9日公開之WO 2009/085185中，其據此以全文引用的方式且出於所有目的併入本文中就如同於本文中完全闡述一般。適用於治療由CDK4介導之疾病的各種成對雙取代及螺環化合物揭示於2009年10月15日公開之WO 2009/0126584中，其據此以全文引用的方式且出於所有目的併入本文中就如同於本文中完全闡述一般。

對可用於調節CDK4、CDK6及/或FLT3且可用於治療與此等激酶相關之各種疾病狀況的新穎化合物存在持續需要。本發明化合物在抑制此等激酶之一或多者方面提供顯著改良且具有使其成為極佳治療候選物之性質。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供式I化合物：

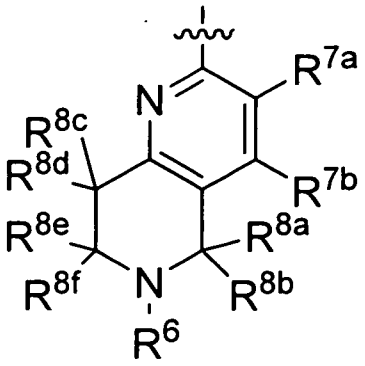


I

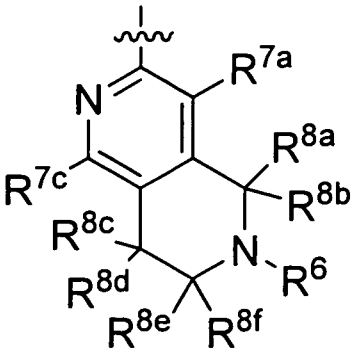
或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，

其中：

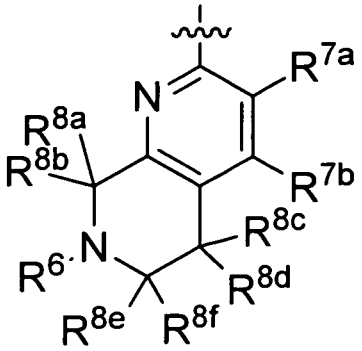
R^1為式IA、式IB、式IC或式ID基團



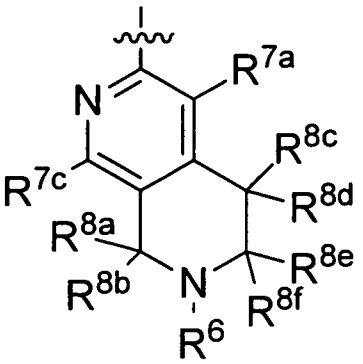
IA



IB



IC



ID

其中〰符號指示式IA、IB、IC或ID基團與分子之其餘部分之連接點；

R^2為C_5-C_7環烷基、為包括1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至7員雜環基、或為C_7-C_{10}雙環基團；其中該C_5-C_7環烷基、該5至7員雜環基或該C_7-C_{10}雙環基團未經取代或經1-3個獨立地選自以下之取代基取代：未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-OH、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"或經取代之-(C_1-C_4烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_4烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-S(=O)$_2$-CH_3或-C(=O)-CH_3之取代基取代；

R^{3a}係選自-H、-F或-Cl、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷

基)；

R^{3b}為-H、鹵基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-CN或-NO_2之取代基取代；

R^{3c}為-H、-(C_1-C_3烷基)或鹵基；

R^4為-H；

R^5為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"或-S(=O)-NR'R"，其中該等-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-$S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"或-CN之取代基取代；

R^{7a}為-H、-CH_3或鹵基；

R^{7b}為-H、-(C_1-C_6烷基)或鹵基；或若R^1為式IB或式ID基團，則R^{7b}不存在；

R^{7c}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-NO_2、-CN、-NR'R"、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-CN、-NR'R"或-$S(=O)_2$-CH_3之取代基取代；或若R^1為式IA或式IC基團，則R^{7c}不存在；

R^{8a}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8b}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；或R^{8a}及R^{8b}連在一起時可表示=O；

R^{8c}係選自-H、-OH、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8d}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8e}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

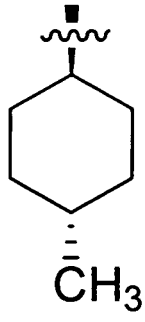
R^{8f}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；或R^{8e}及R^{8f}連在一起時可表示=O；且

R'及R"獨立地選自-H、未經取代之-(C_1-C_4烷基)或經1至3個獨立地選自-OH或-F之取代基取代之-(C_1-C_4烷基)。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^2為未經取代或經1-3個獨立地

選自以下之取代基取代之C_5-C_7環烷基：未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-OH、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"或經取代之-(C_1-C_4烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_4烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-S(=O)$_2$-CH_3或-C(=O)-CH_3之取代基取代。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^2為未經取代或經取代之環己基環。在一些此等實施例中，R^2為經-(C_1-C_2烷基)基團取代之環己基。在其他此等實施例中，R^2為經甲基取代之環己基。在一些此等實施例中，R^2為下式基團



其中〰符號指示與分子之其餘部分之連接點。在一些實施例中，R^2為未經取代之環己基。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R'及R"獨立地選自-H或未經取代之-(C_1-C_4烷基)。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^2為未經取代或經取代之環戊基環。在一些此等實施例中，R^2為經-(C_1-C_2烷基)基團取代

之環戊基。在其他此等實施例中，R^2為經甲基取代之環戊基。在一些此等實施例中，R^2為未經取代之環戊基。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^1為式IA或IB基團。在一些此等實施例中，R^1為式IA基團。在其他此等實施例中，R^1為式IB基團。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^1為式IC或ID基團。在一些此等實施例中，R^1為式IC基團。在其他此等實施例中，R^1為式ID基團。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，

R^2為未經取代或經1-3個-(C_1-C_6烷基)基團取代之C_5-C_7環烷基；

R^{3a}係選自-H、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H；

R^{3c}為-H；

R^4為-H；

R^5為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)或-C(=O)-C(=O)-OH，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{7a}為-H；

R^{7b}為-H；或若R^1為式IB或式ID基團，則不存在；

R^{7c}為-H；或若R^1為式IA或式IC基團，則不存在；

R^{8a}為-H；

R^{8b}為-H；

R^{8c}係選自-H、-OH或未經取代之-(C_1-C_6烷基)；

R^{8d}為-H；

R^{8e}為-H；且

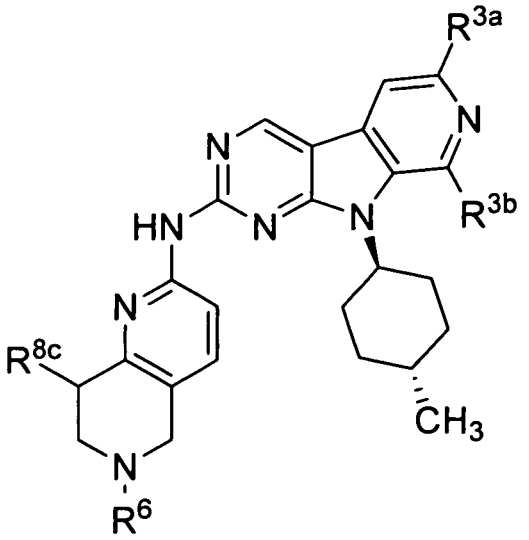
R^{8f}為-H。

在一些此等實施例中，R^1為式IA基團。在其他實施例中，R^1為式IB基團。在其他實施例中，R^1為式IC基團。在其他實施例中，R^1為式ID基團。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"或-S(=O)-NR'R"，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-$S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"或-CN之取代基取代。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，化合物為葡萄糖苷酸加合物。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，化合物具有式IIA



IIA

R^{3a}係選自-H、-F或-Cl、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H、鹵基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-CN或-NO_2之取代基取代；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"或-S(=O)-NR'R"，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-$S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"或-CN之取代基取代；且

R^{8c}係選自-H、-OH、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代。

在式IIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其立體異構

體、該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物之一些實施例中，

R^{3a}係選自-H、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)或-C(=O)-C(=O)-OH，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；且

R^{8c}係選自-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或-OH。

在式IIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^{8c}係選自-H、-CH_3或-OH。在一些此等實施例中，R^{8c}為-H。

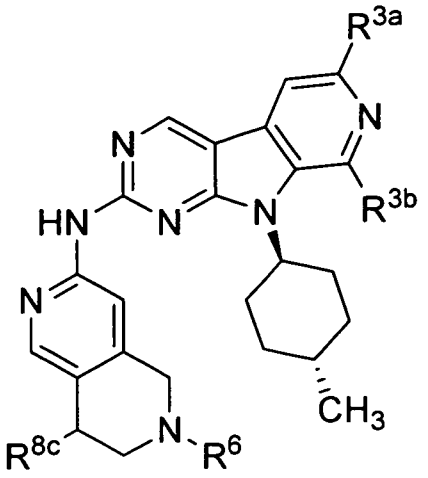
在式IIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^{3b}為-H。

在式IIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^{3a}為-H或-OCH_3。在一些此等實施例中，R^{3a}為-H。

在式IIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^6係選自-H、-C(=O)-CH_3、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-C(=O)-CH_2OH、-C(=O)-C(=O)-OH、-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3或-$CH_2CH_2OCH_3$。在一些實施例中，R^6為-H。在其他實施例中，R^6係選自-C(=O)-CH_3或-C(=O)-CH_2OH。在其他實施例中，R^6係選自-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$或-$CH_2CH_2OCH_3$

。在其他實施例中，R^6係選自$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2F$或$-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$。在任何此等實施例之一些實施例中，R^{3a}為-H且R^{3b}為-H。在其他此等實施例中，R^{8c}為-H。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，化合物具有式IIIA



IIIA

R^{3a}係選自-H、-F或-Cl、$-(C_1-C_3$烷基)或$-O-(C_1-C_3$烷基)；

R^{3b}為-H、鹵基、-OH、$-O-(C_1-C_6$烷基)、未經取代之$-(C_1-C_6$烷基)、-NR'R"、$-C(=O)-(C_1-C_6$烷基)、$-C(=O)-O-(C_1-C_6$烷基)、$-C(=O)-NR'R"$或經取代之$-(C_1-C_6$烷基)，其中該經取代之$-(C_1-C_6$烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、$-OCH_3$、-CN或$-NO_2$之取代基取代；

R^6係選自-H、$-(C_1-C_6$烷基)、$-C(=O)-(C_1-C_6$烷基)、$-C(=O)-C(=O)-OH$、$-C(=O)-NR'R"$或$-S(=O)-NR'R"$，其中該等$-(C_1-C_6$烷基)及$-C(=O)-(C_1-C_6$烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、$-S(=O)_2-(C_1-C_6$烷

基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"或-CN之取代基取代；且

R^{8c}係選自-H、-OH、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代。

在式IIIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，

R^{3a}係選自-H、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)或-C(=O)-C(=O)-OH，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；且

R^{8c}係選自-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或-OH。

在式IIIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^{8c}為-H。

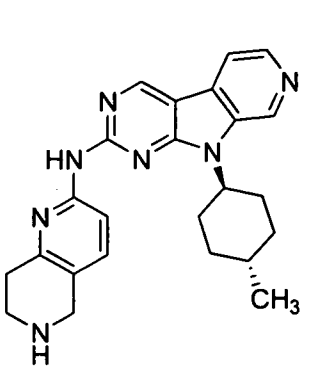
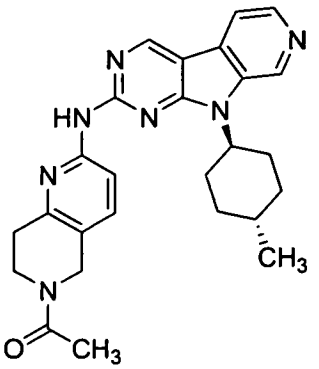
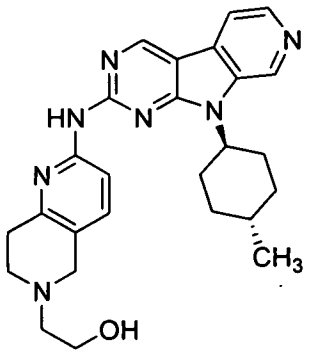
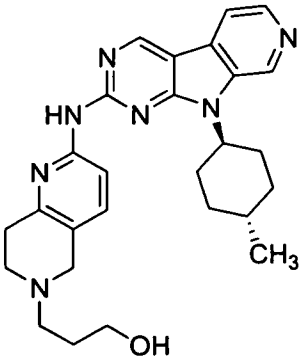
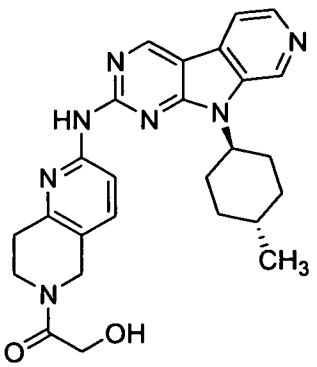
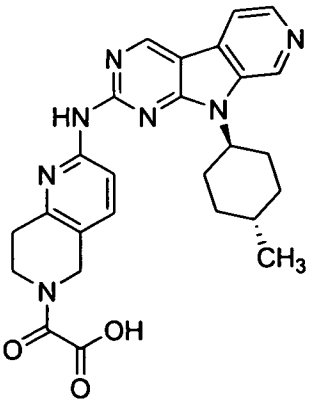
在式IIIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^{3b}為-H。

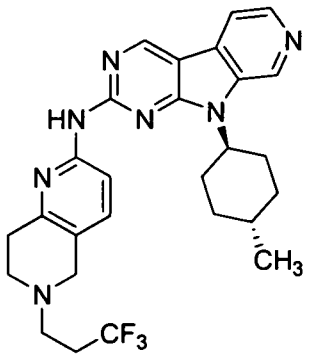
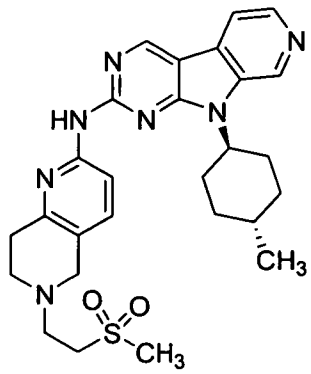
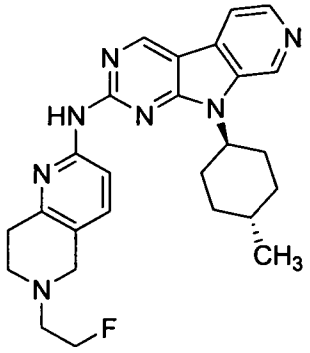
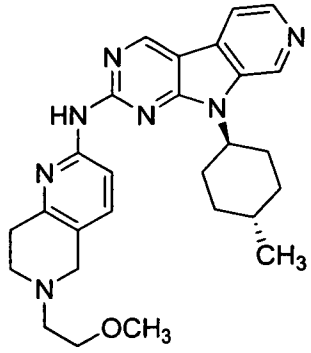
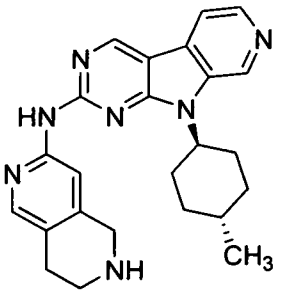
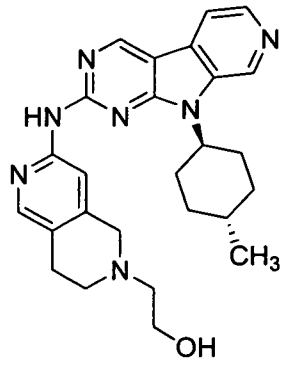
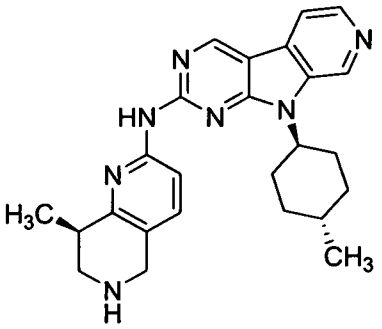
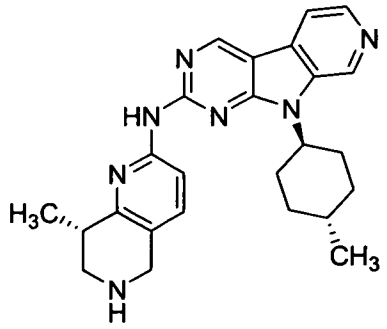
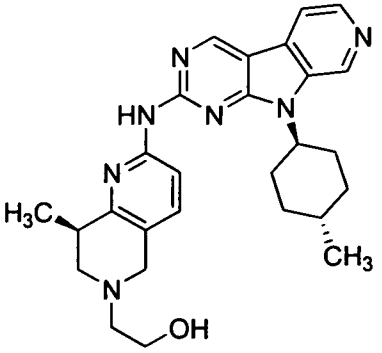
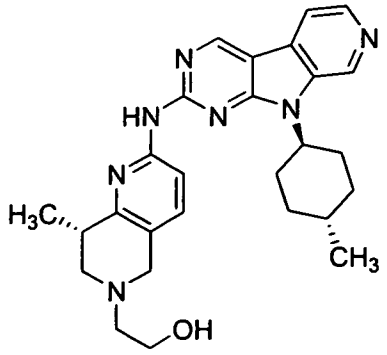
在式IIIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^{3a}為-H或-OCH_3。在一些此等實施例中，R^{3a}為-H。

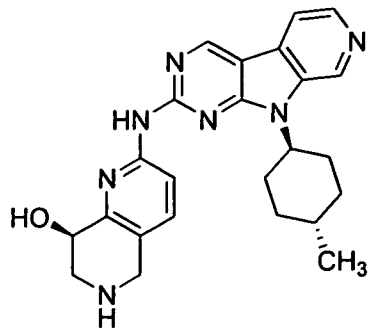
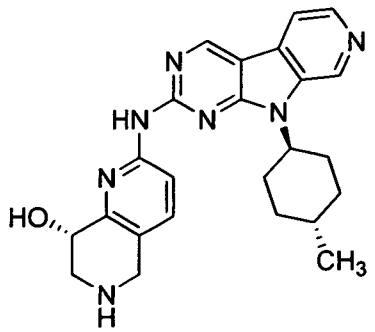
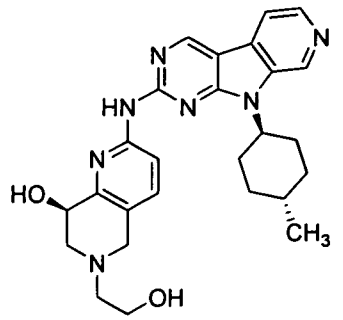
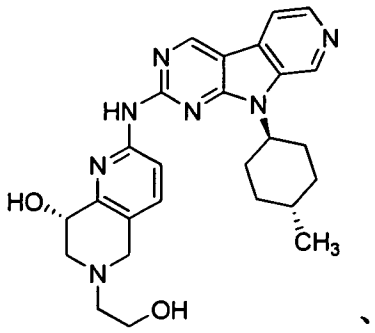
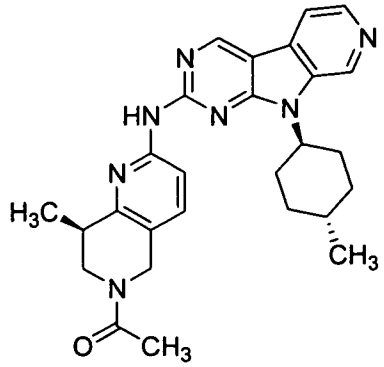
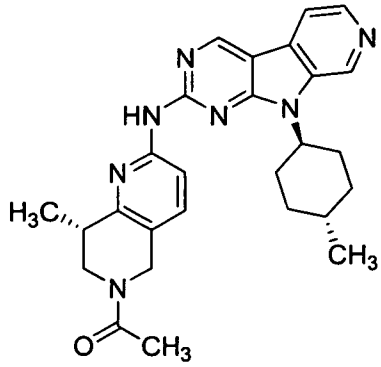
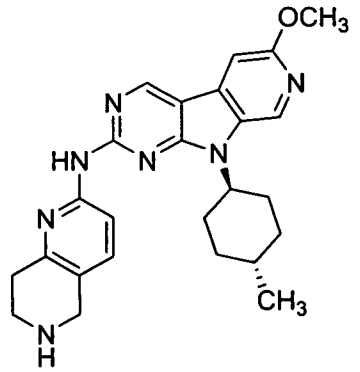
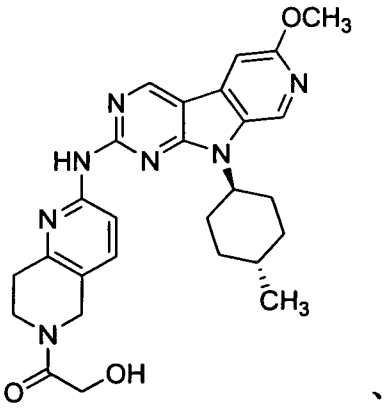
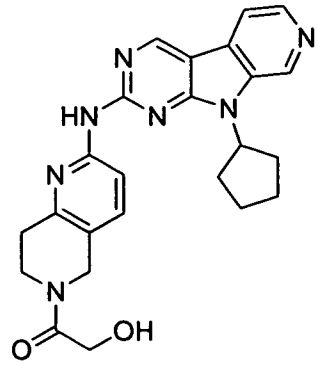
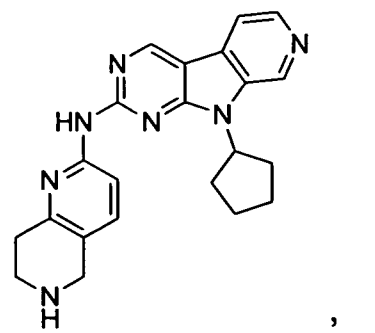
在式IIIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^6係選自-H、-C(=O)-CH_3、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-C(=O)-CH_2OH、-C(=O)-C(=O)-OH、-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3或-$CH_2CH_2OCH_3$。在其他實施例中，R^6為-H。在其他實施

例中，R^6係選自-C(=O)-CH_3或-C(=O)-CH_2OH。在其他實施例中，R^6係選自-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$或-$CH_2CH_2OCH_3$。在其他實施例中，R^6係選自-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F或-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3。在任何此等實施例之一些實施例中，R^{3a}為-H且R^{3b}為-H。在其他此等實施例中，R^{8c}為-H。

在式化合物之一些實施例中，化合物係選自


、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

或

，

或為其醫藥鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，化合物係呈中性形式。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，化合物為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。

亦提供包括至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑及治療有效量之根據本文所述之任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、水合物或混合物的醫藥組合物。在一些此等實施例中，化合物係以有效治療癌症之量存在。在一些實施例中，醫藥組合物包括至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑及治療有效量之呈中性形式之化合物。在其他實施例中，醫藥組合物包括至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑及治療有效量之醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化

物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，鹽為苯磺酸鹽。在任何此等實施例之一些實施例中，醫藥組合物另外包括至少一種第二治療劑。在一些此等實施例中，第二治療劑為用於治療癌症之治療劑。在一些此等實施例中，第二治療劑係用於治療急性骨髓白血病或以下所述之任何其他癌症。在一些實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、道諾黴素、艾達黴素(idarubicin)、小紅莓(doxorubicin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、依託泊苷(etoposide)、卡鉑(carboplatin)、氟達拉濱(fludarabine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、地塞米松(dexamethasone)、利妥昔單抗(rituximab)、米哚妥林、顆粒球群落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor)、非格司亭(filgrastim)、PEG-非格司亭、來格司亭(lenograstim)、地西他濱(decitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、太平洋紫杉醇、吉西他濱(gemcitibine)、二磷酸莫替沙尼(motesanib disphosphate)、帕尼單抗(panitumumab)、針對CD33之抗體或CD33雙特異性T細胞嚙合抗體(engager antibody)。在其他實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、顆粒球群落刺激因子、非格司亭、PEG-非格司亭、來格司亭、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱、二磷酸莫替沙尼、帕尼單抗。在其他此等實施例中，第二治療劑係選自

胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱或二磷酸莫替沙尼。在一些此等實施例中，第二治療劑為胞嘧啶阿拉伯糖苷。在其他實施例中，第二治療劑為道諾黴素、艾達黴素或小紅莓。在其他實施例中，第二治療劑為阿紮胞苷或地西他濱。在一些實施例中，第二治療劑為蒽環黴素(anthracycline)。在一些實施例中，第二治療劑為極光激酶(aurora kinase)抑制劑，諸如*N*-(4-((3-(2-胺基-4-嘧啶基)-2-吡啶基)氧基)苯基)-4-(4-甲基-2-噻吩基)-1-酞嗪胺或WO 2007/087276中揭示之另一化合物。

另外提供包括至少一種醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之本文所述之任何實施例的物質組合物(composition of matter)與至少一種其他化合物(諸如細胞毒性劑或抑制另一激酶之化合物)組合的醫藥組合物。

在其他實施例中，本發明提供一種治療癌症之方法。在一些此等實施例中，癌症對其他藥劑，諸如對蒽環黴素治療劑具有抗性。此等方法通常包括向個體投與有效量之任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或任何實施例之醫藥組合物。在一些此等實施例中，癌症係選自急性骨髓白血病、急性淋巴母細胞白血病、骨髓發育不良症候群(myelodysplastic syndrome)、多發性骨髓瘤、慢性骨髓白血病、急性淋巴細胞性白血病、

慢性淋巴細胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、另一淋巴瘤、另一骨髓瘤或另一白血病。在一些此等實施例中，癌症為急性骨髓白血病。在一些此等實施例中，個體為具有突變FLT3之人類患者，諸如患有FLT3-ITD陽性急性骨髓性白血病之患者。在一些此等實施例中，方法亦可包括確定患者是否患有FLT3-ITD陽性急性骨髓白血病。舉例而言，該種方法可能包括自患者獲得樣品及分析該樣品是否為FLT3-ITD陽性。在其他此等實施例中，個體為患有野生型FLT3急性骨髓性白血病之人類患者。在另一實施例中，癌症為急性淋巴母細胞白血病。在其他實施例中，癌症係選自乳癌、結腸直腸癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、神經膠母細胞瘤(glioblastoma)、胰臟癌、胃腸癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睪丸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、黑素瘤(melanoma)、骨肉瘤(osteosarcoma)或另一肉瘤。在一些實施例中，癌症為Rb陽性，而在其他實施例中，癌症不為Rb陽性。在一些實施例中，個體為哺乳動物，且在一些實施例中，為人類癌症患者。在一些此等實施例中，癌症為血液癌症。在其他實施例中，癌症為實體腫瘤。在一些實施例中，方法包括向個體投與有效量之任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或任何實施例之醫藥組合物，其中患者為具有突變FLT3之人類癌症患者，且在一些此等實施例中，患者為具有FLT3-ITD之人類癌症患者。

在一些治療癌症之方法中，患者為具有實體腫瘤或血液

腫瘤之人類癌症患者，其中腫瘤展現較低p15 INK4B及/或較低p16 INK4A表現，且在一些此等實施例中，患者為患有急性骨髓白血病之人類患者，其中腫瘤展現較低p15 INK4B及/或較低p16 INK4A表現。在一些實施例中，展現較低p15 INK4B及/或較低p16 INK4A表現之腫瘤係使用量測此等蛋白質之含量並將其與正常骨髓腫瘤中之含量進行比較的分析加以確定。此方法亦可用於其他腫瘤類型。所含p15 INK4B及/或p16 INK4A蛋白質少於正常細胞中所見之該等蛋白質之腫瘤將為展現較低p15 INK4B及/或p16 INK4A表現之腫瘤。在一些實施例中，腫瘤所包括之p15 INK4B及/或p16 INK4A少於正常細胞中存在之p15 INK4B及/或p16 INK4A之90%、80%、70%、60%或50%。

本文所述之任何方法皆可包括使用第二治療劑，諸如以上所述者。舉例而言，在一個實施例中，本發明提供一種治療癌症之方法，其包括向個體投與(a)有效量之任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或任何實施例之醫藥組合物；及(b)至少一種用於治療癌症之第二治療劑。在一些此等實施例中，第二治療劑係用於治療急性骨髓白血病或本文所述之任何其他癌症。在一些實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、顆粒球群落刺激因子、非格司亭、PEG-非格司亭、來格司亭、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他

濱、二磷酸莫替沙尼、帕尼單抗、針對CD33之抗體或CD33雙特異性T細胞嗇合抗體。在其他實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、顆粒球群落刺激因子、非格司亭、PEG-非格司亭、來格司亭、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱、二磷酸莫替沙尼、帕尼單抗。在其他此等實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱或二磷酸莫替沙尼。在一些此等實施例中，第二治療劑為胞嘧啶阿拉伯糖苷。在其他實施例中，第二治療劑為道諾黴素、艾達黴素或小紅莓。在其他實施例中，第二治療劑為阿紮胞苷或地西他濱。在一些實施例中，第二治療劑為蒽環黴素。在一些實施例中，第二治療劑為極光激酶抑制劑，諸如*N*-(4-((3-(2-胺基-4-嘧啶基)-2-吡啶基)氧基)苯基)-4-(4-甲基-2-噻吩基)-1-酞嗪胺或WO 2007/087276中揭示之另一化合物。在一些實施例中，在向個體投與至少一種第二治療劑之後向個體投與任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其混合物或任何實施例之醫藥組合物。在其他實施例中，在向個體投與至少一種第二治療劑之前向個體投與任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或任何實施例

之醫藥組合物。在其他實施例中，在向個體投與至少一種第二治療劑之同時向個體投與任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或任何實施例之醫藥組合物。

本發明另外提供用於製備藥劑之化合物。本文所述之任何實施例之化合物、鹽、水合物或混合物的任一者皆可用於製備藥劑。在一些實施例中，癌症係選自急性骨髓白血病、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、慢性骨髓白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、另一淋巴瘤、另一骨髓瘤或另一白血病。在一些此等實施例中，癌症為急性骨髓白血病。在其他實施例中，癌症係選自乳癌、結腸直腸癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、神經膠母細胞瘤、胰臟癌、胃腸癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睪丸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、黑素瘤、骨肉瘤或另一肉瘤。在一些實施例中，癌症為Rb陽性，而在其他實施例中，癌症不為Rb陽性。在一些實施例中，個體為人類癌症患者，且在一些此等實施例中，癌症為血液癌症。

本發明之其他目標、特徵及優勢將根據下列描述及申請專利範圍而變得為熟習此項技術者顯而易知。

【實施方式】

除非另外指示，否則說明書及申請專利範圍中使用之所有表示成分數量、反應條件等的數值在所有情況下皆應理解為由術語「約」修飾。因此，除非相反指示，否則下列

說明書及隨附申請專利範圍中闡述之數值參數為近似值，其可能視見於其各別測試量測結果中之標準偏差而變化。

如本文所用，若任何變數在化學式中出現一次以上，則其在每次出現時之定義彼此獨立。若化學結構與化學名稱衝突，則化學結構決定化合物之身分。本發明化合物可含有一或多個對掌中心及/或雙鍵，且因此可以立體異構體，諸如雙鍵異構體(亦即幾何異構體)、對映異構體或非對映異構體形式存在。因此，以相對組態完全或部分描述之在說明書之範疇內的任何化學結構皆涵蓋所說明化合物之所有可能之對映異構體及立體異構體，包括立體異構純形式(例如幾何純、對映異構純或非對映異構純)及對映異構及立體異構混合物。對映異構及立體異構混合物可使用熟習此項技術者熟知之分離技術或對掌性合成技術解析成組分對映異構體或立體異構體。

某些本發明化合物可具有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵；外消旋體、對映異構體、非對映異構體、幾何異構體及個別異構體皆意欲涵蓋在本發明之範疇內。此外，滯轉異構體及其混合物，諸如由圍繞彼此鍵結之兩個芳族或雜芳族環之旋轉受限制所產生者意欲涵蓋在本發明之範疇內。如上所指示，多種本發明化合物可含有一或多個對掌中心，且可以對映異構體之外消旋混合物、非對映異構體之混合物或對映異構純或光學純化合物形式存在。本發明涵蓋使用此等化合物之立體異構純形式以及使用彼等形式之混合物。舉例而言，包含相等量或不等量之特定本發明

化合物之對映異構體的混合物可用於本發明之方法及組合物中。此等異構體可不對稱合成或使用標準技術，諸如對掌性管柱或對掌性解析劑加以解析。參見例如Jacques, J.等人，Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981)；Wilen, S. H.等人(1997) Tetrahedron 33:2725；Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)；及Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268頁(E.L. Eliel編，Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

如本文所用且除非另外指示，否則術語「立體異構體」或「立體異構純」意謂化合物之一種立體異構體實質上不含彼化合物之其他立體異構體。舉例而言，具有一個對掌中心之立體異構純化合物將實質上不含該化合物之相對對映異構體。具有兩個對掌中心之立體異構純化合物將實質上不含該化合物之其他非對映異構體。典型立體異構純化合物包含大於約80重量%之化合物之一種立體異構體及小於約20重量%之該化合物之其他立體異構體，更佳大於約90重量%之化合物之一種立體異構體及小於約10重量%之該化合物之其他立體異構體，甚至更佳大於約95重量%之化合物之一種立體異構體及小於約5重量%之該化合物之其他立體異構體，且最佳大於約97重量%之化合物之一種立體異構體及小於約3重量%之該化合物之其他立體異構體。若結構或結構之一部分之立體化學不以例如粗體或虛

線指示，則該結構或該結構之一部分應解釋為涵蓋其所有立體異構體。以波形線繪製之鍵指示涵蓋兩種立體異構體。

如由熟習此項技術者所知，某些本發明化合物可以一或多種互變異構形式存在。因為一種化學結構僅可用於表示一種互變異構形式，所以應瞭解為方便起見，提及具有既定結構式之化合物包括由該結構式表示之結構的互變異構體。除非展示或指示特定立體化學，否則對於立體異構體同樣如此。舉例而言，具有特定式之化合物包括其所有立體異構體或混合物。類似地，化合物之醫藥學上可接受之鹽包括所有個別立體異構體或其混合物之醫藥學上可接受之鹽。

如上所指示，前藥亦屬於化學實體之範疇，例如式I化合物之酯或醯胺衍生物。術語「前藥」包括在向患者投與時，例如在前藥代謝加工後變為式I化合物之任何化合物。前藥之實例包括(但不限於)式I化合物中之官能基(諸如醇基、羧酸基、醚基、酯基或胺基)的乙酸酯、甲酸酯、苯甲酸酯、甲氧羰基、乙氧羰基衍生物及類似衍生物。

術語「溶劑合物」係指藉由溶劑與化合物之相互作用形成之化合物。適合溶劑合物為醫藥學上可接受之溶劑合物，諸如水合物，包括單水合物及半水合物。

本發明化合物亦可在構成此等化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經放

射性同位素，諸如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)放射性標記。經放射性標記之化合物適用作治療劑或防治劑、研究試劑(例如分析試劑，諸如^{14}C胸苷併入分析)及診斷劑(例如活體內顯影劑)。本發明化合物之所有同位素變體無論具有放射性或不具有放射性皆意欲涵蓋在本發明之範疇內。舉例而言，若變數稱為H或-H，則此意謂該變數亦可為氘(D)或氚(T)。

如本文所用，術語「包含」及「包括」及此等用詞之其他形式在本文中以其開放非限制性意義使用。舉例而言，若組合物稱為包含A、B及C，則A、B及C存於該組合物中，但D、E及/或F亦可存於該組合物中。

「CDK4」係指週期素依賴性激酶4。週期素依賴性激酶為在細胞功能及細胞週期進程中起重要作用之絲胺酸/蘇胺酸激酶家族。CDK4為對於細胞週期G1期進程而言重要的蛋白激酶複合物催化次單元。CDK4之活性侷限於G1-S期，G1-S期受調控次單元D型週期素及CDK抑制劑p16(INK4a)控制。已證明CDK4負責使視網膜母細胞瘤基因產物(Rb)磷酸化。已發現此基因以及其相關蛋白質(包括D型週期素、p16(INK4a)及Rb)中之突變皆與多種癌症中之腫瘤形成相關。

「CDK6」係指週期素依賴性激酶6。週期素依賴性激酶為在細胞功能及細胞週期進程中起重要作用之絲胺酸/蘇胺酸激酶家族。CDK6為對於細胞週期G1期進程及G1/S轉變而言重要的蛋白激酶複合物催化次單元。CDK6之活性

首先出現在G1中期，G1中期受調控次單元(包括D型週期素)及CDK抑制劑之INK4家族之成員控制。CDK6激酶亦已顯示可使腫瘤抑制因子蛋白質Rb磷酸化且因此調控其活性。

「FLT3」係指FMS樣受體酪胺酸激酶。FLT3為第III類酪胺酸激酶受體家族之成員。此家族之結構特徵包括含有五個免疫球蛋白樣域之細胞外域、跨膜域、近膜域及含有酪胺酸激酶活性之細胞內區域。FLT3中之若干突變已經鑑別且顯示導致受體組成性活化。在急性骨髓白血病中，此等突變為與疾病相關之最常見遺傳改變，佔AML患者之約25%。FLT3已顯示可使STAT5磷酸化且調控其活性。

「FLT3-ITD」係指FLT3內部串聯重複。FLT3-ITD為急性骨髓白血病中FLT3基因重複之位置、長度及數目有變化的體細胞突變。患有FLT3-ITD陽性急性骨髓白血病之患者為患有FLT3基因展現此重複之急性骨髓白血病之患者。

片語「Rb陽性」係指細胞表現功能性視網膜母細胞瘤(Rb)蛋白質。Rb為經由細胞週期在G1-S轉變中調控細胞進程之腫瘤抑制因子。Rb之磷酸化調控其活性。當Rb呈低磷酸化狀態時，其阻止細胞週期進程且允許其執行其腫瘤抑制因子功能。許多癌細胞已顯示含有突變或缺失之Rb。

術語「烷基」係指藉由自母體烷之單一碳原子移除一個氫原子所獲得之飽和分支鏈或直鏈單價烴基。典型烷基包括(但不限於)甲基($-CH_3$)；乙基($-CH_2CH_3$)；丙基，諸如丙-1-基($-CH_2CH_2CH_3$)及丙-2-基($-CH(CH_2)_2$)；及丁基，諸

如丁-1-基(-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、丁-2-基(-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-丙-1-基(-$CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-丙-2-基(-$C(CH_3)_3$)及第三丁基(-$C(CH_3)_3$)；及其類似基團。在某些實施例中，烷基包含1至20個碳原子。在一些實施例中，烷基包括1至6個碳原子，而在其他實施例中，烷基包括1至4或1至3個碳原子。在其他實施例中，烷基包括1或2個碳原子。分支鏈烷基包括至少3個碳原子且通常包括3至7個碳原子，或在一些實施例中，包括3至6個碳原子。具有1至6個碳原子之烷基可稱為-(C_1-C_6)烷基，具有1至4個碳原子之烷基可稱為-(C_1-C_4)烷基，且具有1至3個碳原子之烷基可稱為-(C_1-C_3)烷基。相同表示系統適用於具有不同碳原子數之烷基。烷基可經取代或可未經取代。在一些實施例中，烷基未經取代。在其他實施例中，烷基可經一或多個取代基取代。舉例而言，在一些實施例中，烷基可經1、2或3個取代基取代，而在另一實施例中，當價數允許時，烷基可經1至5個取代基取代。

術語「烷氧基」係指基團-OR，其中R表示如上定義之直鏈或分支鏈烷基。代表性實例包括(但不限於)甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OCH_2CH_3)、丙氧基(-$OCH_2CH_2CH_3$)、異丙氧基(-$OCH(CH_3)_2$)、丁氧基(-$OCH_2CH_2CH_2CH_3$)、戊氧基(-$OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、第三丁氧基(-$OC(CH_3)_3$)及其類似基團。典型烷氧基在R基團中包括1至10個碳原子、1至6個碳原子、1至4個碳原子、1至3個碳原子、或1至2個碳原子。包括1至6個碳原子之烷氧基可表示為-O-(C_1-C_6烷

基)基團。類似地，包括1至3個碳原子之烷氧基可表示為-O-(C_1-C_3烷基)基團。其他烷氧基可使用相同方法表示。

術語「羧基」係指基團-C(O)OH，其或者可寫成-C(=O)OH、-C(=O)-OH、-COOH或-CO_2H。當羧基之H原子經移除且用與烷基之鍵置換時，該基團可寫成-C(=O)-O-烷基。典型的此等基團包括具有1至10個碳原子、1至6個碳原子、1至4個碳原子、1至3個碳原子、或1至2個碳原子之烷基。包括具有1至6個碳原子之烷基之-C(=O)-O-烷基可表示為-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)基團。類似地，包括具有1至4或1至3個碳原子之烷基之此等基團可分別表示為-C(=O)-O-(C_1-C_4烷基)及-C(=O)-O-(C_1-C_3烷基)基團。其他此等基團可使用相同方法表示。

術語「羰基」係指基團-C(=O)-。羰基可鍵結於烷基且寫成-C(=O)-烷基基團，其中烷基具有以上闡述之含義。此等-C(=O)-烷基基團中之典型烷基具有1至10個碳原子、1至6個碳原子、1至4個碳原子、1至3個碳原子、或1至2個碳原子。具有含1至6個碳原子之烷基之-C(=O)-烷基基團可表示為-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團。類似地，烷基具有1至4或1至3個碳原子之此等基團可分別表示為-C(=O)-(C_1-C_4烷基)及-C(=O)-(C_1-C_3烷基)基團。其他此等基團可使用相同方法表示。

術語「氰基」係指基團-CN，其亦可寫成-C≡N。

術語「環烷基」係指藉由自母體環烷之單一碳原子移除

一個氫原子所獲得之飽和環狀烷基。典型環烷基包括(但不限於)環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷及其類似基團。在某些實施例中，環烷基可為C_3-C_{10}環烷基，諸如C_3-C_6環烷基。在一些實施例中，環烷基為C_5-C_7基團，諸如環戊基、環己基或環庚基。環烷基可經取代或未經取代。

術語「雙環基團」係指藉由自母體雙環環烷之單一碳原子移除一個氫原子所獲得之包括兩個、三個或三個以上環之環狀烷基。典型雙環基團包括(但不限於)金剛烷基(adamantyl)、降萡基(norbornyl)、十氫萘基、八氫-1H-茚基、雙環[2.2.2]辛烷基、八氫并環戊二烯基及其類似基團。在某些實施例中，雙環基團為C_6-C_{14}雙環基團、C_6-C_{10}雙環基團、C_7-C_{14}雙環基團、C_7-C_{10}雙環基團或類似類型雙環基團。在一些實施例中，雙環基團為C_7-C_{10}基團。環烷基可經取代或未經取代。

術語「雜環基」係指環烷基，不同之處為在雜環基中，至少一個環原子經雜原子置換。通常，雜環基由環成員之數目表徵且包括1、2或3個獨立地選自N、O或S之雜原子。在一些實施例中，雜環基可具有3至10個環成員、3至7個環成員、或5至7個環成員。在一些實施例中，雜環基為包括1、2或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之5至7員環。雜環基之實例包括(但不限於)氮丙啶基、氮雜環丁基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、四

氫-2H-硫代哌喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基、氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基及其類似基團。雜環基可經取代或未經取代。經烷基取代之雜環之一些實例包括N-甲基嗎啉基、N-甲基哌啶基、N-乙基哌啶基、N-甲基哌嗪基、N-丙基哌嗪基、3-甲基哌啶基、2-甲基哌啶基及其類似基團。

術語「鹵基」或「鹵素」係指氟基(-F)、氯基(-Cl)、溴基(-Br)或碘基(-I)。

術語「鹵烷基」係指如上定義之烷基，其中至少一個氫原子經鹵素置換。因此，術語「鹵烷基」包括「單鹵烷基」(經一個鹵素原子取代之烷基)、「二鹵烷基」(經可能相同或不同之兩個鹵素原子取代之烷基)及「三鹵烷基」(經可能相同或不同之三個鹵素原子取代之烷基)。術語「多鹵烷基」係指經兩個或兩個以上鹵素原子取代之烷基。除非另外陳述，否則術語「全鹵烷基」意謂各氫原子皆經鹵素原子置換之烷基。舉例而言，術語「全鹵烷基」包括(但不限於)三氟甲基($-CF_3$)、五氯乙基、1,1,1-三氟-2-溴-2-氯乙基及其類似基團。

術語「羥基」係指羥基(-OH)。

術語「硝基」係指式$-NO_2$基團。

術語「磺醯基」係指基團$-S(=O)_2-$或者$-SO_2-$。磺醯基通常鍵結於R基團且可寫成$-S(=O)_2-R$或$-SO_2-R$，其中R為經取代或未經取代之烷基、環烷基或如本文定義之其他指定基團。R為直鏈烷基之代表性實例(即烷基磺醯基)包括(但

不限於)甲基磺醯基(-S(=O)$_2$-CH$_3$)、乙基磺醯基(-S(=O)$_2$-CH$_2$CH$_3$)、丙基磺醯基(-S(=O)$_2$-CH$_2$CH$_2$CH$_3$)、丁基磺醯基(-S(=O)$_2$-CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$)及其類似基團。典型烷基磺醯基在烷基R基團中包括1至10個碳原子、1至6個碳原子、1至4個碳原子、1至3個碳原子、或1至2個碳原子。包括1至6個碳原子之烷基磺醯基可表示為-S(=O)$_2$-(C$_1$-C$_6$烷基)基團。類似地，包括1至3個碳原子之烷基磺醯基可表示為-S(=O)$_2$-(C$_1$-C$_3$烷基)基團。其他烷基磺醯基可使用相同方法描述。

術語「胺基」係指基團-NR'R"，其中R'及R"獨立地選自-H、或經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、環烷基或如本文定義之其他指定基團。當R'及R"均為-H時，-NR'R"基團為-NH$_2$基團。當R'及R"中之一者為-H且另一者為烷基時，-NR'R"為-NH-烷基，其亦可表示為-NH(烷基)或-N(H)(烷基)基團。當R'及R"均為烷基時，烷基可不同，且該基團可表示為-N(烷基)(烷基)基團。若R'及R"均為烷基且烷基相同，則該基團可稱為-N(烷基)$_2$。R'及R"烷基可基於烷基中之碳原子數表示。舉例而言，具有1至6個碳原子之R'或R"烷基可表示為-(C$_1$-C$_6$烷基)。類似地，具有1至4個碳原子之R'或R"烷基可表示為-(C$_1$-C$_4$烷基)。舉非限制性實例而言，R'及R"中之一者為-H且另一者為具有1-4個碳原子之烷基的-NR'R"基團可稱為-NH(C$_1$-C$_4$烷基)基團或-N(H)(C$_1$-C$_4$烷基)基團。類似方法可用於描述不同-NR'R"基團。-NR'R"基團之典型R'及R"烷基包括1至10

個碳原子、1至6個碳原子、1至4個碳原子、1至3個碳原子、或1至2個碳原子。

如本文所用之術語「羧醯胺」係指式-C(=O)-NR'R"基團，其亦可稱為-C(=O)NR'R"，其中R'及R"獨立地選自-H、或經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、環烷基或如本文定義之其他指定基團。當R'及R"均為-H時，羧醯胺可寫成-C(=O)NH_2或-C(=O)-NH_2基團。當R'及R"中之一者為-H且另一者為烷基時，羧醯胺為-C(=O)-NH-烷基，其亦可表示為-C(=O)-N(H)-烷基、-C(=O)-N(H)(烷基)、-C(=O)N(H)-烷基或-C(=O)N(H)(烷基)基團。當R'及R"均為烷基時，烷基可不同，且該基團可表示為-C(=O)-N(烷基)(烷基)基團或-C(=O)N(烷基)(烷基)基團。若R'及R"均為烷基且烷基相同，則該基團可稱為-C(=O)-N(烷基)$_2$或-C(=O)N(烷基)$_2$基團。R'及R"基團烷基可基於烷基中之碳原子數表示。舉例而言，具有1至6個碳原子之R'或R"烷基可表示為-(C_1-C_6烷基)。類似地，具有1至4個碳原子之R'或R"烷基可表示為-(C_1-C_4烷基)。舉非限制性實例而言，R'及R"中之一者為-H且另一者為具有1-4個碳原子之烷基的-C(=O)-NR'R"基團可稱為-C(=O)-NH(C_1-C_4烷基)基團或-C(=O)-N(H)(C_1-C_4烷基)基團。類似方法可用於描述不同-C(=O)-NR'R"基團。典型R'及R"烷基包括1至10個碳原子、1至6個碳原子、1至4個碳原子、1至3個碳原子、或1至2個碳原子。

如本文所用之術語「磺醯胺」係指式-S(=O)$_2$-NR'R"基

團，其亦可稱為-S(=O)$_2$NR'R"，其中R'及R"獨立地選自-H、或經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、環烷基或如本文定義之其他指定基團。當R'及R"均為-H時，磺醯胺可寫成-S(=O)$_2$NH$_2$或-S(=O)$_2$-NH$_2$基團。當R'及R"中之一者為-H且另一者為烷基時，磺醯胺為-S(=O)$_2$-NH-烷基，其亦可表示為-S(=O)$_2$-N(H)-烷基、-S(=O)$_2$-N(H)(烷基)、-S(=O)$_2$N(H)-烷基或-S(=O)$_2$N(H)(烷基)基團。當R'及R"均為烷基時，烷基可不同，且該基團可表示為-S(=O)$_2$-N(烷基)(烷基)基團或-S(=O)$_2$N(烷基)(烷基)基團。若R'及R"均為烷基且烷基相同，則該基團可稱為-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$或-S(=O)$_2$N(烷基)$_2$基團。R'及R"烷基可基於烷基中之碳原子數表示。舉例而言，具有1至6個碳原子之R'或R"烷基可表示為-(C$_1$-C$_6$烷基)。類似地，具有1至4個碳原子之R'或R"烷基可表示為-(C$_1$-C$_4$烷基)。舉非限制性實例而言，R'及R"中之一者為-H且另一者為具有1-4個碳原子之烷基的-S(=O)$_2$-NR'R"基團可稱為-S(=O)$_2$-NH(C$_1$-C$_4$烷基)基團或-S(=O)$_2$-N(H)(C$_1$-C$_4$烷基)基團。類似方法可用於描述不同-S(=O)$_2$-NR'R"基團。典型R'及R"烷基包括1至10個碳原子、1至6個碳原子、1至4個碳原子、1至3個碳原子、或1至2個碳原子。

「疾病」係指任何疾病、病症、病狀、症狀或適應症。

「醫藥學上可接受」係指通常認可用於動物且更特定言之用於人類。

「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物之在醫藥學上可接

受且具有母體化合物之所要藥理學活性的鹽。此等鹽包括：(1)酸加成鹽，與無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物形成；或與有機酸，諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、水楊酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸(cinnamic acid)、杏仁酸(mandelic acid)、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、乙烷二磺酸及其類似物形成；或(2)當母體化合物中存在之酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子)置換；或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺、二環己胺及其類似物)配位時形成之鹽。若干鹽形式可以水合物形式存在，因此使用術語鹽通常規定為包括鹽之水合及非水合形式。

「醫藥學上可接受之賦形劑」、「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之佐劑」分別係指與至少一種本發明化合物一起投與的賦形劑、載劑或佐劑。「醫藥學上可接受之媒劑」係指與至少一種本發明化合物一起投與之稀釋劑、佐劑、賦形劑或載劑中的任一者。

「立體異構體」係指組成原子在空間中之排列不同的異構體。彼此互為鏡像且具有光學活性之立體異構體稱為「對映異構體」，且彼此不互為鏡像且具有光學活性之立體異構體稱為「非對映異構體」。

「個體」包括哺乳動物及人類。術語「人類」及「個

體」在本文中可互換使用。

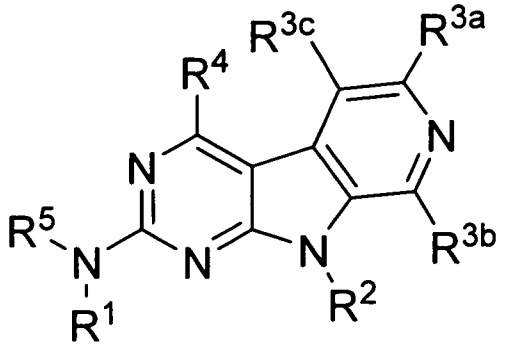
「治療有效量」係指當向個體投與以治療疾病、或疾病或病症之至少一種臨床症狀時，足以影響此針對疾病、病症或症狀之治療之化合物的量。「治療有效量」可視化合物；疾病；病症；及/或疾病或病症之症狀；疾病、病症及/或疾病或病症之症狀之嚴重性；待治療個體之年齡；及/或待治療個體之重量而變化。在任何既定情況下之適當量皆可易於為熟習此項技術者顯而易知或能夠藉由常規實驗確定。

對任何疾病或病症之「治療(Treating)」或「治療(treatment)」係指遏止或改善疾病、病症、或疾病或病症之至少一種臨床症狀；降低獲得疾病、病症或疾病或病症之至少一種臨床症狀之風險；降低疾病、病症、或疾病或病症之至少一種臨床症狀之發展；或降低顯現疾病或病症或疾病或病症之至少一種臨床症狀之風險。「治療」亦係指在身體上(例如穩定可辨別症狀)、在生理上(例如穩定身體參數)或在兩方面抑制疾病或病症，或抑制可能不可為個體辨別之至少一個身體參數。另外，「治療」係指延遲儘管尚未經歷或顯示疾病或病症之症狀，但可能暴露於或易患疾病或病症之個體中疾病或病症或至少其症狀之發作。

現將詳細提及本發明之實施例。儘管將描述本發明之某些實施例，但應瞭解不意欲將本發明之實施例限於彼等所述實施例。相反，提及本發明實施例意欲涵蓋可包括在如

由隨附申請專利範圍限定之本發明實施例的精神及範疇內之替代物、修改形式及等效物。

在一個態樣中，本發明提供式I化合物：

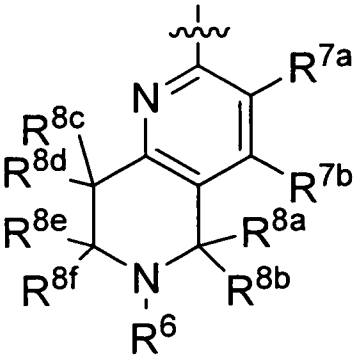


I

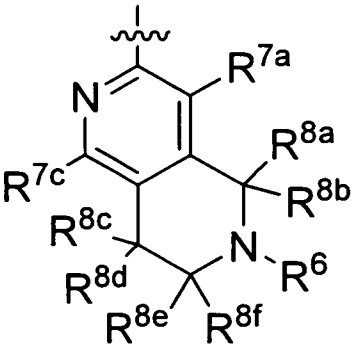
或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，

其中：

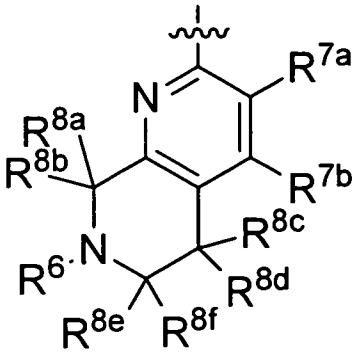
R^1為式IA、式IB、式IC或式ID基團



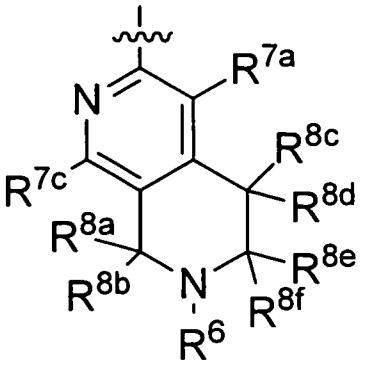
IA



IB



IC



ID

其中～～符號指示式IA、IB、IC或ID基團與分子之其餘部分之連接點；

R^2為C_5-C_7環烷基、為具有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至7員雜環基、或為C_7-C_{10}雙環基團；其中該C_5-C_7環烷基、該5至7員雜環基或該C_7-C_{10}雙環基團未經取代或經1-3個獨立地選自以下之取代基取代：未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-OH、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"或經取代之-(C_1-C_4烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_4烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-S(=O)$_2$-CH_3或-C(=O)-CH_3之取代基取代；

R^{3a}係選自-H、-F或-Cl、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H、鹵基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-CN或-NO_2之取代基取代；

R^{3c}為-H、-(C_1-C_3烷基)或鹵基；

R^4為-H；

R^5為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"或-S(=O)-NR'R"，其中該等-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6

烷基)及-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"或-CN之取代基取代；

R^{7a}為-H、-CH_3或鹵基；

R^{7b}為-H、-(C_1-C_6烷基)或鹵基；或若R^1為式IB或式ID基團，則R^{7b}不存在；

R^{7c}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-NO_2、-CN、-NR'R"、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-CN、-NR'R"或-S(=O)$_2$-CH_3之取代基取代；或若R^1為式IA或式IC基團，則R^{7c}不存在；

R^{8a}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8b}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；或R^{8a}及R^{8b}連在一起時可表示=O；

R^{8c}係選自-H、-OH、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8d}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選

自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

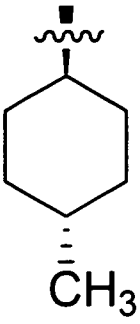
R^{8e}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8f}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；或R^{8e}及R^{8f}連在一起時可表示=O；且

R'及R"獨立地選自-H、未經取代之-(C_1-C_4烷基)或經1至3個獨立地選自-OH或-F之取代基取代之-(C_1-C_4烷基)。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^2為未經取代或經1-3個獨立地選自以下之取代基取代之C_5-C_7環烷基：未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-OH、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"或經取代之-(C_1-C_4烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_4烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-$S(=O)_2$-CH_3或-C(=O)-CH_3之取代基取代。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^2為未經取代或經取代之環己基環。在一些此等實施例中，R^2為經-(C_1-C_2烷基)基團取代之環己基。在其他此等實施例中，R^2為經甲基取代之環己基。在一些此等實施例中，R^2為下式基團



其中〰符號指示與分子之其餘部分之連接點。在一些實施例中，R^2為未經取代之環己基。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R'及R"獨立地選自-H或未經取代之-(C_1-C_4烷基)。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^2為未經取代或經取代之環戊基環。在一些此等實施例中，R^2為經-(C_1-C_2烷基)基團取代之環戊基。在其他此等實施例中，R^2為經甲基取代之環戊基。在一些此等實施例中，R^2為未經取代之環戊基。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^1為式IA或IB基團。在一些此等實施例中，R^1為式IA基團。在其他此等實施例中，R^1為式IB基團。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^1為式IC或ID基團。在一些此等實施例中，R^1為式IC基團。在其他此等實施例中，R^1為式ID基團。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其

混合物之一些實施例中，

R^2為未經取代或經1-3個-(C_1-C_6烷基)基團取代之C_5-C_7環烷基；

R^{3a}係選自-H、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H；

R^{3c}為-H；

R^4為-H；

R^5為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)或-C(=O)-C(=O)-OH，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{7a}為-H；

R^{7b}為-H；或若R^1為式IB或式ID基團，則不存在；

R^{7c}為-H；或若R^1為式IA或式IC基團，則不存在；

R^{8a}為-H；

R^{8b}為-H；

R^{8c}係選自-H、-OH或未經取代之-(C_1-C_6烷基)；

R^{8d}為-H；

R^{8e}為-H；且

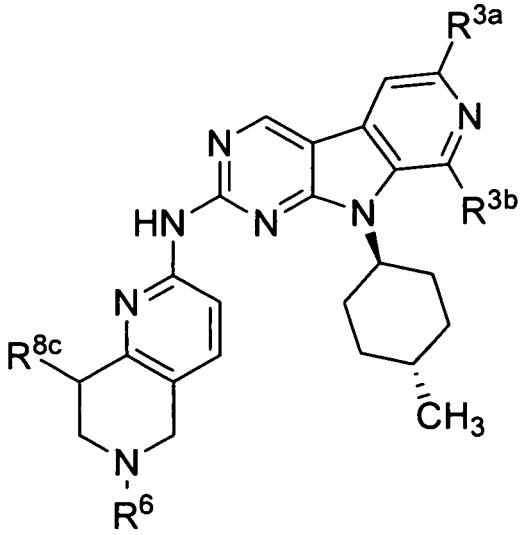
R^{8f}為-H。

在一些此等實施例中，R^1為式IA基團。在其他實施例中，R^1為式IB基團。在其他實施例中，R^1為式IC基團。在其他實施例中，R^1為式ID基團。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"或-S(=O)-NR'R"，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"或-CN之取代基取代。在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^6為-C(=O)-(C_1-C_6烷基)且該烷基經-NR'R"取代。在一些此等實施例中，R^6係選自-C(=O)-CH_2-N(CH_3)$_2$或-C(=O)-CH_2-N(CH_2CH_3)$_2$。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，化合物為葡萄糖苷酸加合物。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，化合物具有式IIA



IIA

R^{3a}係選自-H、-F或-Cl、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷

基)；

R^{3b}為-H、鹵基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-CN或-NO_2之取代基取代；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"或-S(=O)-NR'R"，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-$S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"或-CN之取代基取代；且

R^{8c}係選自-H、-OH、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代。

在式IIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其立體異構體、該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物之一些實施例中，

R^{3a}係選自-H、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)或-C(=O)-C(=O)-OH，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-$S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取

代；且

R^{8c}係選自-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或-OH。

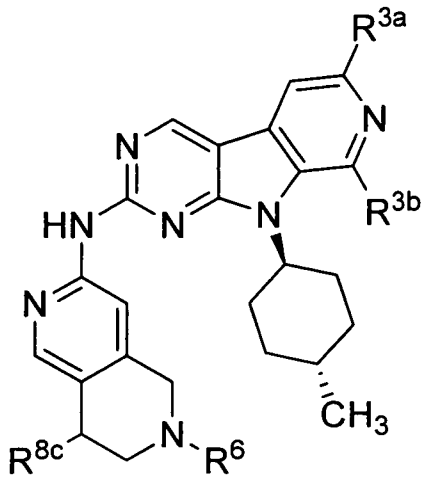
在式IIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^{8c}係選自-H、-CH_3或-OH。在一些此等實施例中，R^{8c}為-H。

在式IIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^{3b}為-H。

在式IIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^{3a}為-H或-OCH_3。在一些此等實施例中，R^{3a}為-H。

在式IIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^6係選自-H、-C(=O)-CH_3、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-C(=O)-CH_2OH、-C(=O)-C(=O)-OH、-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3或-$CH_2CH_2OCH_3$。在一些實施例中，R^6為-H。在其他實施例中，R^6係選自-C(=O)-CH_3或-C(=O)-CH_2OH。在其他實施例中，R^6係選自-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$或-$CH_2CH_2OCH_3$。在其他實施例中，R^6係選自-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F或-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3。在任何此等實施例之一些實施例中，R^{3a}為-H且R^{3b}為-H。在其他此等實施例中，R^{8c}為-H。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，化合物具有式IIIA



IIIA

R^{3a}係選自-H、-F或-Cl、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H、鹵基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-CN或-NO_2之取代基取代；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"或-S(=O)-NR'R"，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-$S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"或-CN之取代基取代；且

R^{8c}係選自-H、-OH、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代。

在式IIIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，

R^{3a}係選自-H、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)或-C(=O)-C(=O)-OH，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；且

R^{8c}係選自-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或-OH。

在式IIIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^{8c}為-H。

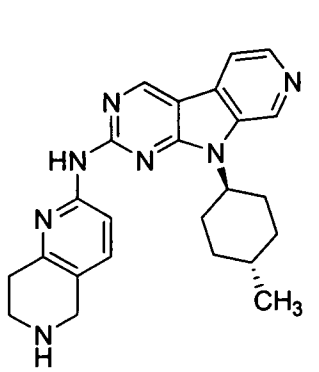
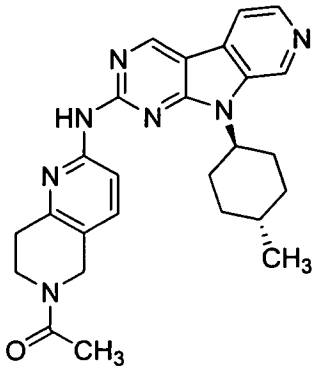
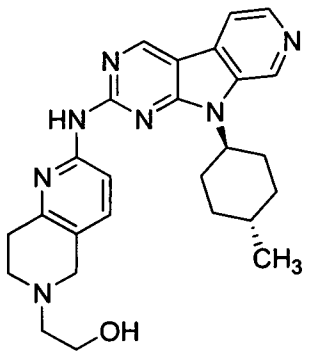
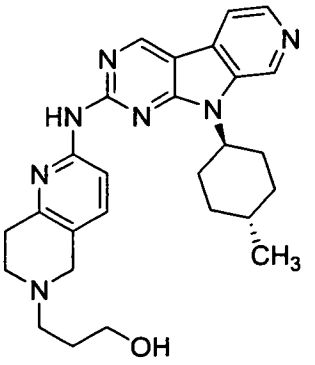
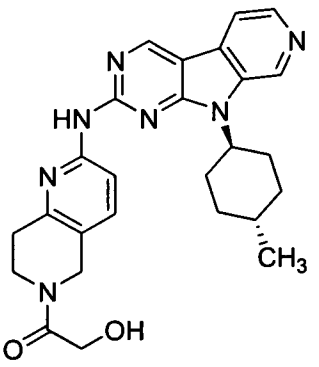
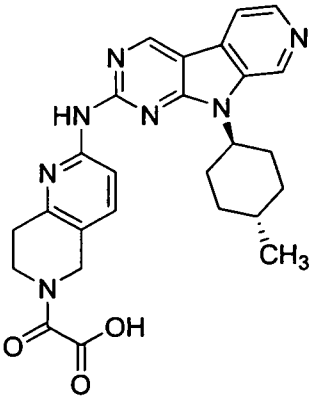
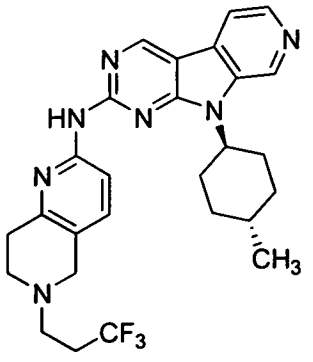
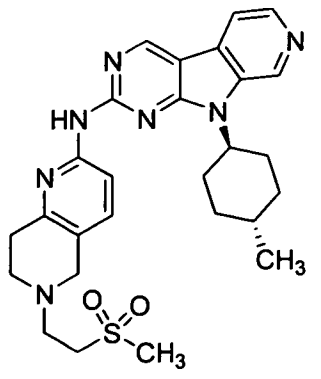
在式IIIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^{3b}為-H。

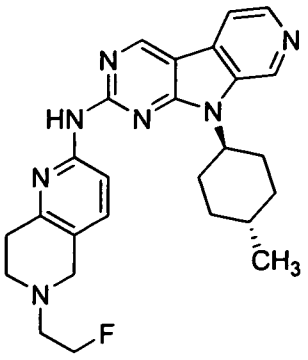
在式IIIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^{3a}為-H或-OCH_3。在一些此等實施例中，R^{3a}為-H。

在式IIIA化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，R^6係選自-H、-C(=O)-CH_3、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-C(=O)-CH_2OH、-C(=O)-C(=O)-OH、-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3或-$CH_2CH_2OCH_3$。在其他實施例中，R^6為-H。在其他實施例中，R^6係選自-C(=O)-CH_3或-C(=O)-CH_2OH。在其他實施例中，R^6係選自-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$或-$CH_2CH_2OCH_3$。在其他實施例中，R^6係選自-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F或-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3。在任何此等實施例之一些實施例中，R^{3a}為-H且R^{3b}為-H。在其他此等實施例

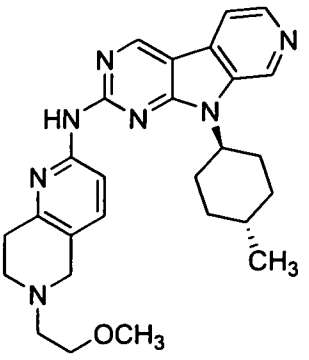
中，R^{8c}為-H。

在式化合物之一些實施例中，化合物係選自

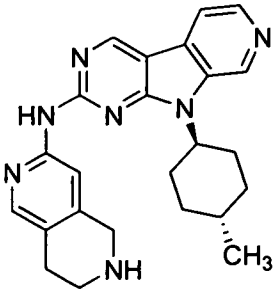

、

、

、

、

、

、

、

、



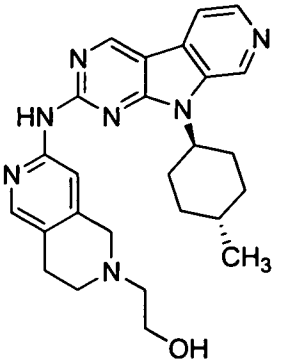
、



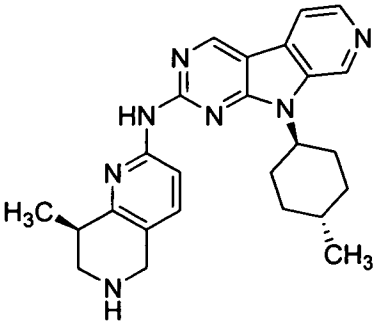
、



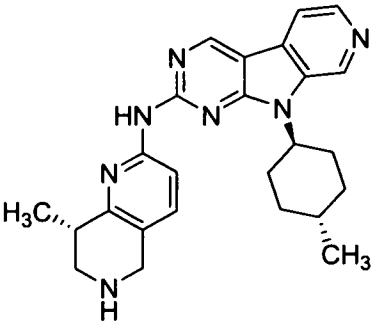
、



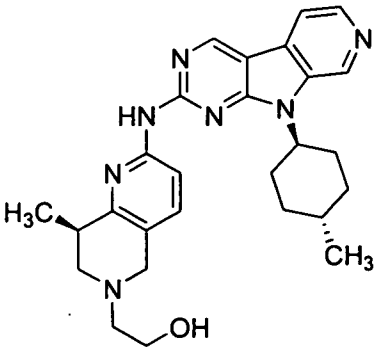
、



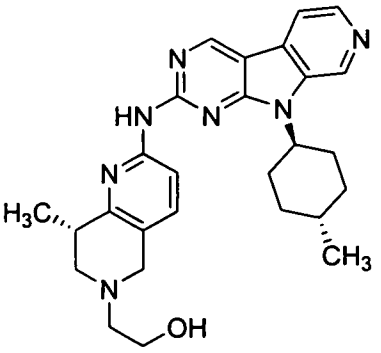
、



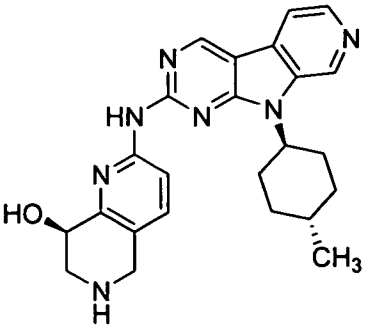
、



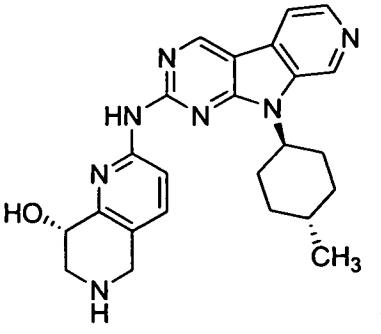
、



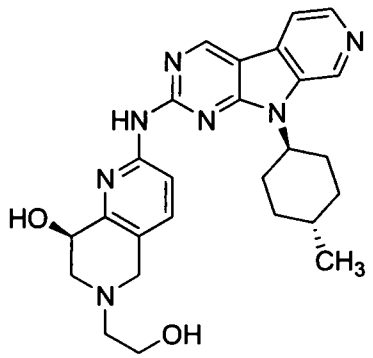
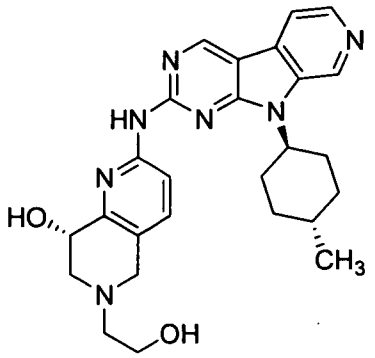
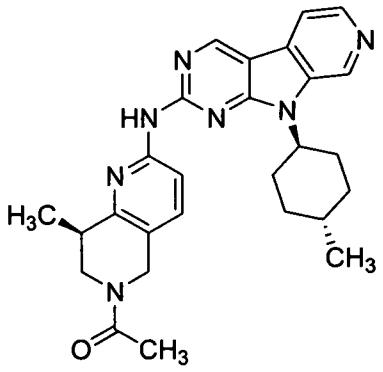
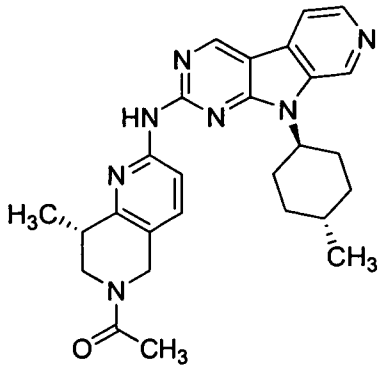
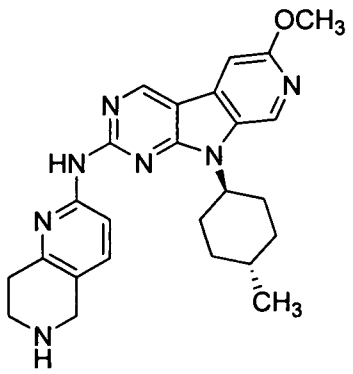
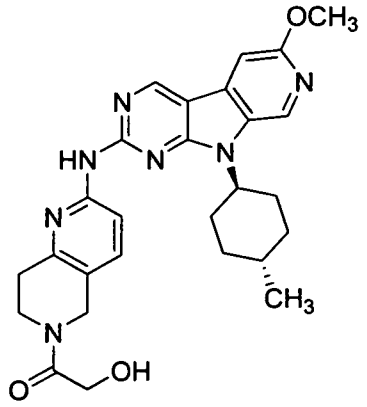
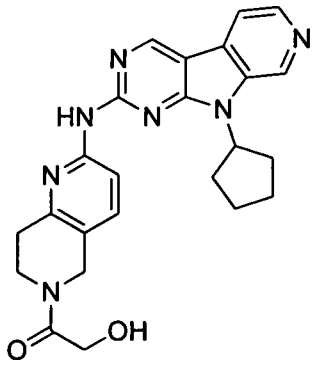
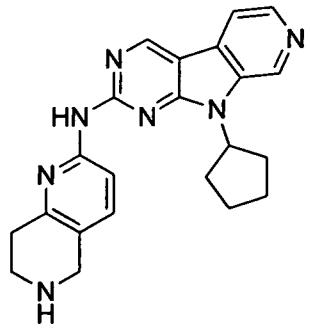
、



、



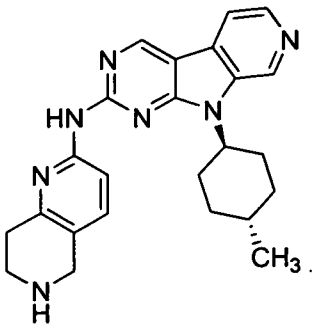
、


、

、

、

、

、

、

或

，

或為其醫藥鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。

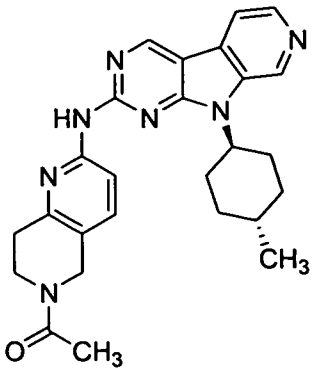
在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



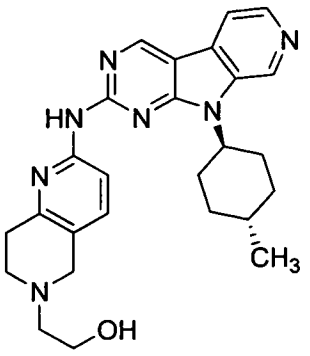
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



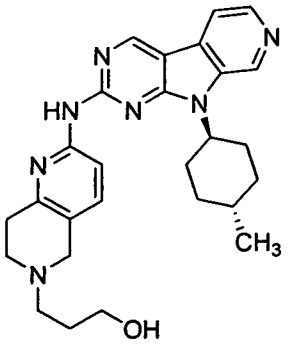
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



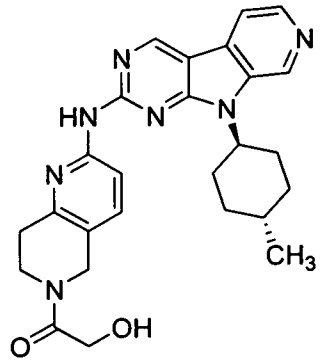
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



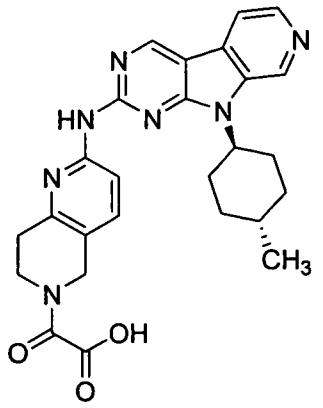
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



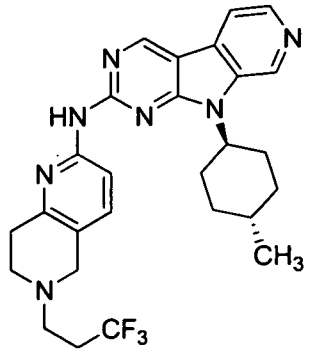
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。在其他實施例中，化合物為葡萄糖苷酸加合物，其中葡萄糖苷酸鍵結於-C(=O)-CH_2-OH基團之末端O原子。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

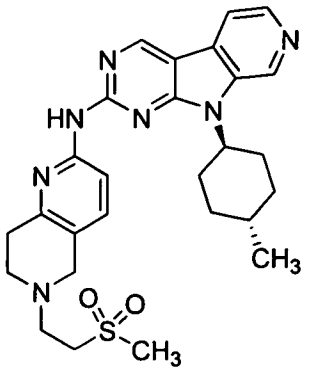
在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例

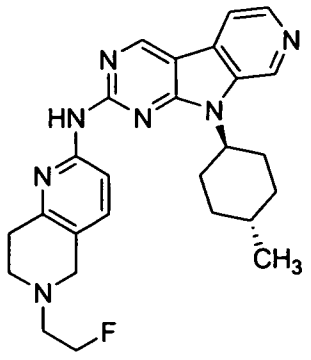
中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

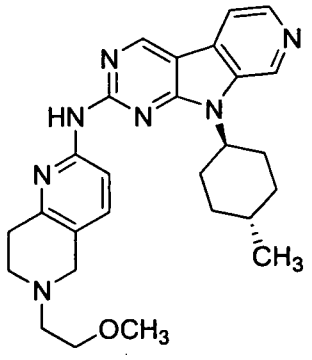
在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上

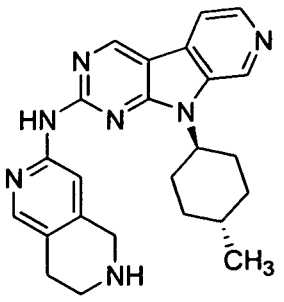
可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



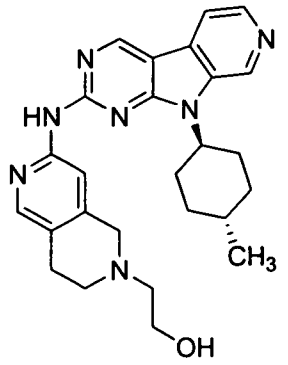
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



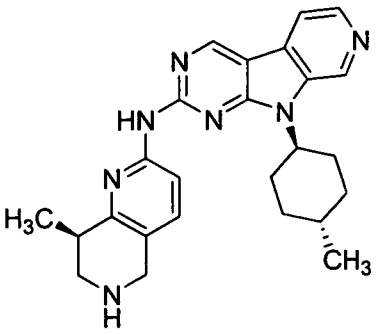
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



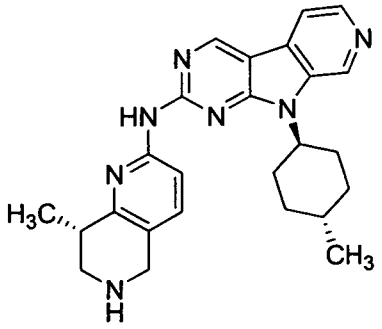
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



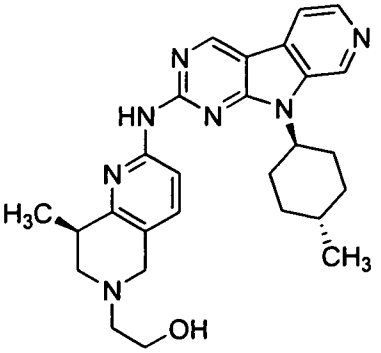
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



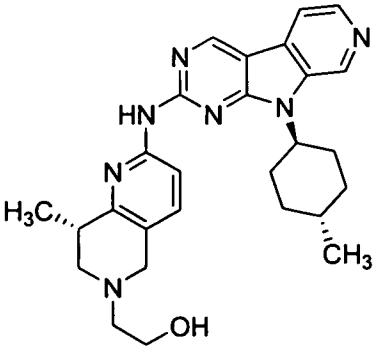
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

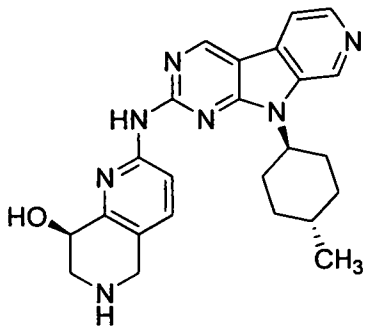
在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例

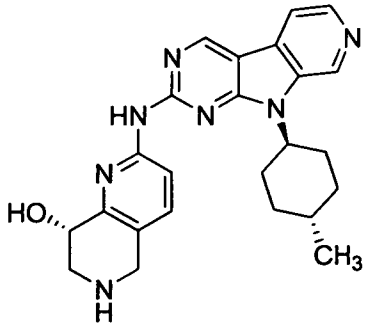
中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

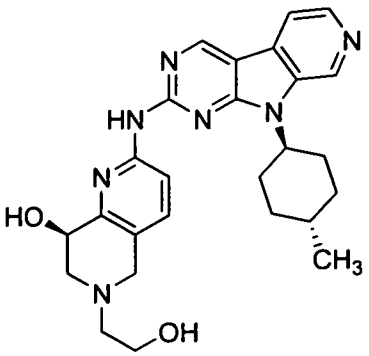
在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化

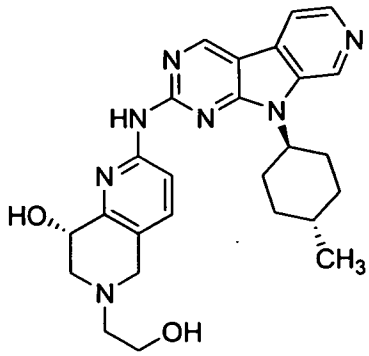
物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

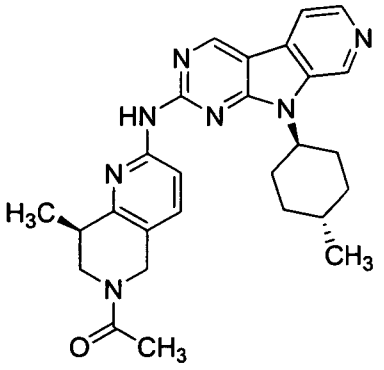
在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上

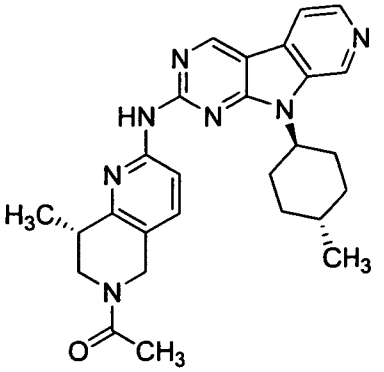
可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



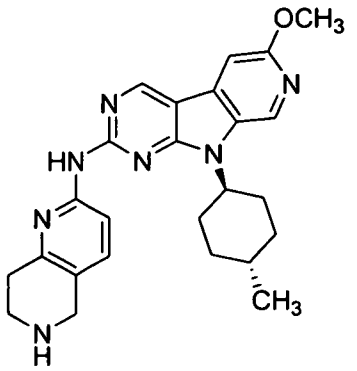
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



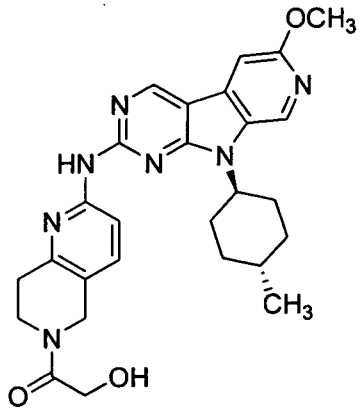
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



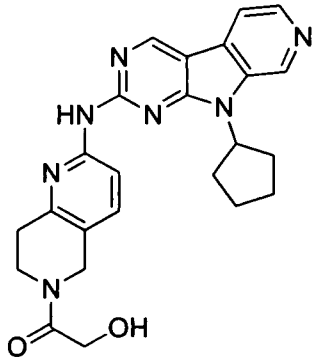
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

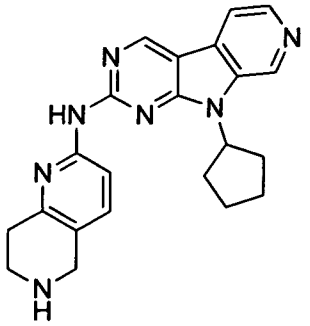
在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例

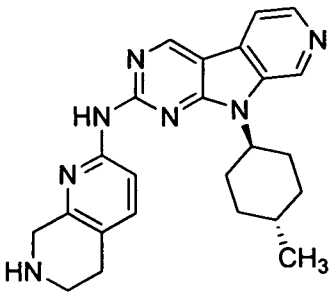
中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

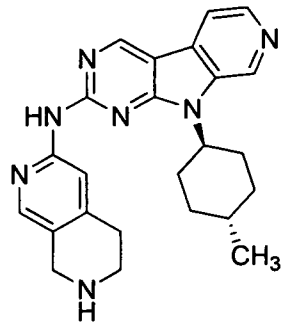
在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、

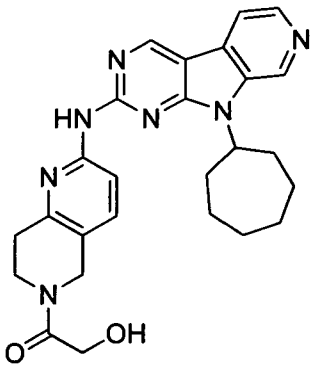
甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



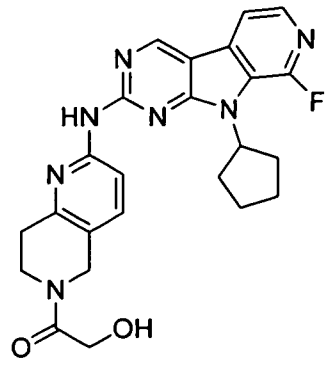
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



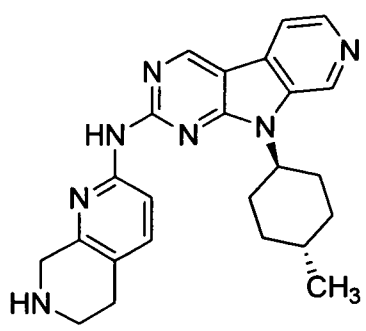
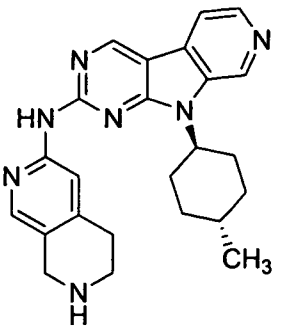
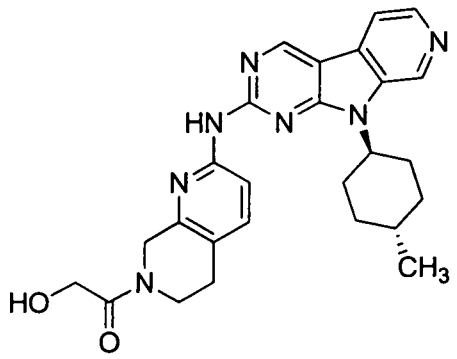
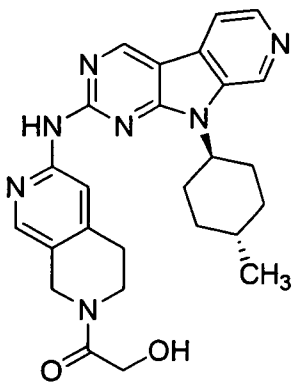
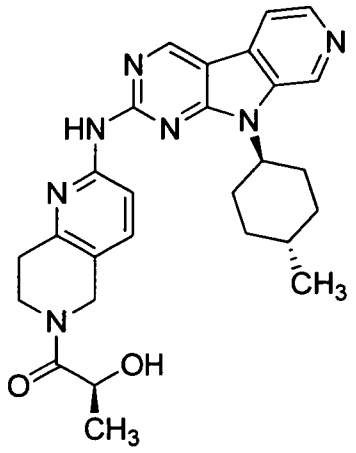
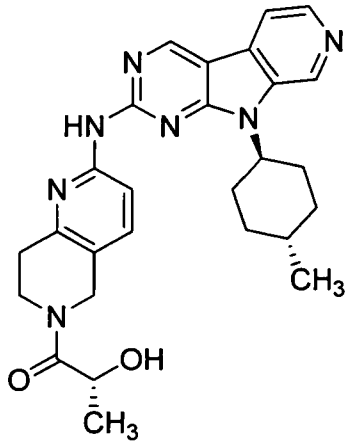
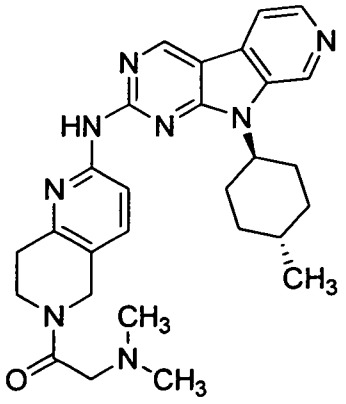
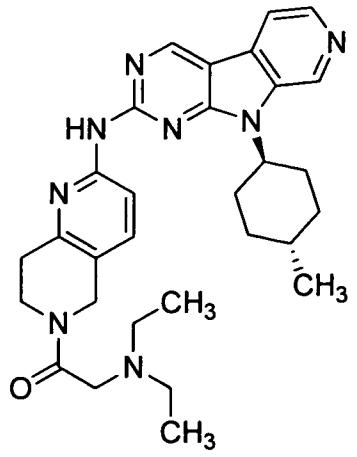
或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物之一些實施例中，化合物為



或為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式化合物之一些實施例中，化合物係選自


、

、

、

、

、

、

或

，

或為其醫藥鹽或水合物。在一些實施例中，化合物係呈中

性形式，而在其他實施例中，其為醫藥學上可接受之鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為中性化合物或鹽之水合物。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，化合物係呈中性形式。在一些此等實施例中，化合物係呈水合物形式。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物之一些實施例中，化合物為其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，鹽係選自氯化物鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、水楊酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)(苯磺酸鹽(besylate))、甲苯磺酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽或乙烷二磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些實施例中，鹽係選自氯化物鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、水楊酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽(1/2當量)、硫酸鹽(1當量)、乙烷二磺酸鹽(1/2當量)或乙烷二磺酸鹽(1當量)。在一些此等實施例中，鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，化合物為苯磺酸鹽。在任何此等實施例中，鹽可為水合物。在一些實施例中，鹽不為水合

物。

亦提供包括至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑及治療有效量之根據本文所述之任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、水合物或其混合物的醫藥組合物。在一些此等實施例中，化合物係以有效治療癌症之量存在。在一些實施例中，醫藥組合物包括至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑及治療有效量之呈中性形式，諸如呈無水形式或呈水合物形式的化合物。在其他實施例中，醫藥組合物包括至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑及治療有效量之醫藥學上可接受之鹽或其水合物。在一些此等實施例中，鹽為氯化物鹽。在其他實施例中，鹽為甲烷磺酸鹽。在其他實施例中，鹽為苯磺酸鹽。在任何此等實施例之一些中，醫藥組合物另外包括至少一種第二治療劑。在一些此等實施例中，第二治療劑為用於治療癌症之治療劑。在一些此等實施例中，第二治療劑係用於治療急性骨髓白血病或以下所述之任何其他癌症。在一些實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、顆粒球群落刺激因子、非格司亭、PEG-非格司亭、來格司亭、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱、二磷酸莫替沙尼、帕尼單抗、針對CD33之抗體或CD33雙特異性T細胞嗇合抗體。在其他實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾

達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、顆粒球群落刺激因子、非格司亭、PEG-非格司亭、來格司亭、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱、二磷酸莫替沙尼、帕尼單抗。在其他此等實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱或二磷酸莫替沙尼。在一些此等實施例中，第二治療劑為胞嘧啶阿拉伯糖苷。在其他實施例中，第二治療劑為道諾黴素、艾達黴素或小紅莓。在其他實施例中，第二治療劑為阿紮胞苷或地西他濱。在一些實施例中，第二治療劑為蒽環黴素。在一些實施例中，第二治療劑為極光激酶抑制劑，諸如*N*-(4-((3-(2-胺基-4-嘧啶基)-2-吡啶基)氧基)苯基)-4-(4-甲基-2-噻吩基)-1-酞嗪胺或WO 2007/087276中揭示之另一化合物。

另外提供包括至少一種醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之本文所述之任何實施例的物質組合物與至少一種其他化合物(諸如細胞毒性劑或抑制另一激酶之化合物)組合的醫藥組合物。

在其他實施例中，本發明提供一種治療癌症之方法。在一些此等實施例中，癌症對其他藥劑，諸如對蒽環黴素治療劑具有抗性。此等方法通常包括向個體投與有效量之任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或

其混合物或任何實施例之醫藥組合物。在一些此等實施例中，癌症係選自急性骨髓白血病、急性淋巴母細胞白血病、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、慢性骨髓白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、另一淋巴瘤、另一骨髓瘤或另一白血病。在一些此等實施例中，癌症為急性骨髓白血病。在一些此等實施例中，個體為具有突變FLT3之人類患者，諸如患有FLT3-ITD陽性急性骨髓性白血病之患者。在一些此等實施例中，方法亦可包括確定患者是否患有FLT3-ITD陽性急性骨髓白血病。舉例而言，該種方法可能包括自患者獲得樣品及分析該樣品是否為FLT3-ITD陽性。在其他此等實施例中，個體為患有野生型FLT3急性骨髓性白血病之人類患者。在另一實施例中，癌症為急性淋巴母細胞白血病。在其他實施例中，癌症係選自乳癌、結腸直腸癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、神經膠母細胞瘤、胰臟癌、胃腸癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睪丸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、黑素瘤、骨肉瘤或另一肉瘤。在一些實施例中，癌症為Rb陽性，而在其他實施例中，癌症不為Rb陽性。在一些實施例中，個體為哺乳動物，且在一些實施例中，為人類癌症患者。在一些此等實施例中，癌症為血液癌症。在其他實施例中，癌症為實體腫瘤。在一些實施例中，方法包括向個體投與有效量之任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或任何實施例之醫藥組合物，其中患者為具有突變FLT3之人類癌症患者，且在一些

此等實施例中，患者為具有FLT3-ITD之人類癌症患者。

在一些治療癌症之方法中，患者為具有實體腫瘤或血液腫瘤之人類癌症患者，其中腫瘤展現較低p15 INK4B及/或較低p16 INK4A表現，且在一些此等實施例中，患者為患有急性骨髓白血病之人類患者，其中腫瘤展現較低p15 INK4B及/或較低p16 INK4A表現。在一些實施例中，展現較低p15 INK4B及/或較低p16 INK4A表現之腫瘤係使用量測此等蛋白質之含量並將其與正常骨髓腫瘤中之含量進行比較的分析加以確定。此方法亦可用於其他腫瘤類型。所含p15 INK4B及/或p16 INK4A蛋白質少於正常細胞中所見之該等蛋白質之腫瘤將為展現較低p15 INK4B及/或p16 INK4A表現之腫瘤。在一些實施例中，腫瘤所包括之p15 INK4B及/或p16 INK4A比正常細胞中存在之p15 INK4B及/或p16 INK4A少90%、80%、70%、60%或50%。

本文所述之任何方法可包括使用第二治療劑，諸如以上所述者。舉例而言，在一個實施例中，本發明提供一種治療癌症之方法，其包括向個體投與(a)有效量之任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或任何實施例之醫藥組合物；及(b)至少一種用於治療癌症之第二治療劑。在一些此等實施例中，第二治療劑係用於治療急性骨髓白血病或本文所述之任何其他癌症。在一些實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、顆粒球群落刺激因子、非格司亭、PEG-非格司亭、來格司

亭、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱、二磷酸莫替沙尼、帕尼單抗、針對CD33之抗體，或CD33雙特異性T細胞嚙合抗體。在其他實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、顆粒球群落刺激因子、非格司亭、PEG-非格司亭、來格司亭、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱、二磷酸莫替沙尼、帕尼單抗。在其他此等實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱或二磷酸莫替沙尼。在一些此等實施例中，第二治療劑為胞嘧啶阿拉伯糖苷。在其他實施例中，第二治療劑為道諾黴素、艾達黴素或小紅莓。在其他實施例中，第二治療劑為阿紮胞苷或地西他濱。在一些實施例中，第二治療劑為蒽環黴素。在一些實施例中，第二治療劑為極光激酶抑制劑，諸如*N*-(4-((3-(2-胺基-4-嘧啶基)-2-吡啶基)氧基)苯基)-4-(4-甲基-2-噻吩基)-1-酞嗪胺或WO 2007/087276中揭示之另一化合物。在一些實施例中，在向個體投與至少一種第二治療劑之後向個體投與任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或任何實施例之醫藥組合物。在其他實施例中，在向個體投與至少一種第二治療劑之前向個體投與任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或任何實施例之

醫藥組合物。在其他實施例中，在向個體投與至少一種第二治療劑之同時向個體投與任何實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或任何實施例之醫藥組合物。

本發明另外提供用於製備藥劑之化合物。本文所述之任何實施例之化合物、鹽、水合物或混合物的任一者皆可用於製備藥劑。在一些實施例中，癌症係選自急性骨髓白血病、急性淋巴母細胞白血病、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、慢性骨髓白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、另一淋巴瘤、另一骨髓瘤或另一白血病。在一些此等實施例中，癌症為急性骨髓白血病。在其他實施例中，癌症係選自乳癌、結腸直腸癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、神經膠母細胞瘤、胰臟癌、胃腸癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睪丸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、黑素瘤、骨肉瘤或另一肉瘤。在一些實施例中，癌症為Rb陽性，而在其他實施例中，癌症不為Rb陽性。在一些實施例中，個體為人類癌症患者，且在一些此等實施例中，癌症為血液癌症。

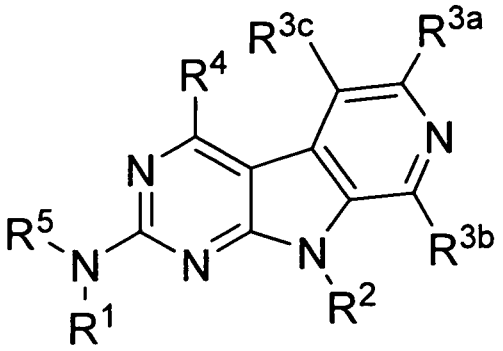
在另一實施例中，本發明提供一種治療有需要之哺乳動物中之增殖相關病症的方法。此等方法包括向哺乳動物投與治療有效量之本文所述之任何實施例的化合物、鹽、水合物或混合物或包含該化合物、鹽、水合物或混合物之醫藥組合物。本發明之另一實施例包含藉由向有需要之個體投與治療有效量之本發明之化合物、鹽、水合物或混合物或本發明之醫藥組合物來治療異常細胞生長。在一些實施

例中，本發明提供任何實施例之化合物、鹽、水合物或混合物或本發明之醫藥組合物治療異常細胞生長之用途。異常細胞生長可為良性生長或惡性生長。特定言之，異常細胞生長可為癌瘤、肉瘤、淋巴瘤或白血病。在此方法之一個實施例中，異常細胞生長為癌症，包括(但不限於)肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭部或頸部癌、皮膚或眼內黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎臟癌或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊椎軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤(brain stem glioma)、垂體腺瘤或一或多種上述癌症之組合。本發明方法亦包含治療患有癌症之患者，其中該癌症係選自小細胞肺癌、非小細胞肺癌、食道癌、腎臟癌、胰臟癌、黑素瘤、膀胱癌、乳癌、結腸癌、肝癌、肺癌、肉瘤、胃癌、膽管癌(cholangiocarcinoma)、間皮瘤(mesothelioma)或前列腺癌。在另一實施例中，異常細胞生長為良性增生性疾病，包括(但不限於)牛皮癬、良性前列腺肥大或再狹窄。

其他實施例

為方便起見，以下所列實施例係以編號形式呈現且係在上述實施例之外。

1. 一種式I化合物：

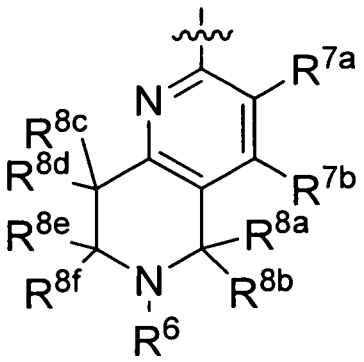


I

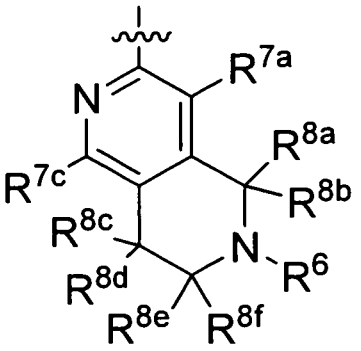
或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，

其中：

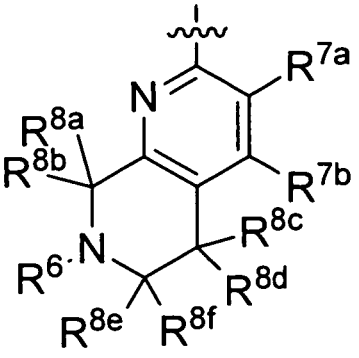
R^1為式IA、式IB、式IC或式ID基團



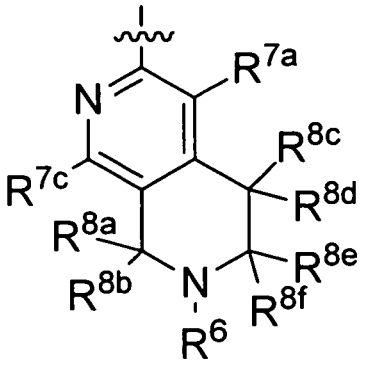
IA



IB



IC



ID

其中 ～～ 符號指示式IA、IB、IC或ID基團與分子之其餘部

分之連接點；

R^2為C_5-C_7環烷基、為包括1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至7員雜環基、或為C_7-C_{10}雙環基團；其中該C_5-C_7環烷基、該5至7員雜環基或該C_7-C_{10}雙環基團未經取代或經1-3個獨立地選自以下之取代基取代：未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-OH、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"或經取代之-(C_1-C_4烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_4烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-S(=O)$_2$-CH_3或-C(=O)-CH_3之取代基取代；

R^{3a}係選自-H、-F或-Cl、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H、鹵基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-CN或-NO_2之取代基取代；

R^{3c}為-H、-(C_1-C_3烷基)或鹵基；

R^4為-H；

R^5為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"或-S(=O)-NR'R"，其中該等-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-

(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"或-CN之取代基取代；

R^{7a}為-H、-CH_3或鹵基；

R^{7b}為-H、-(C_1-C_6烷基)或鹵基；或若R^1為式IB或式ID基團，則R^{7b}不存在；

R^{7c}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-NO_2、-CN、-NR'R"、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-CN、-NR'R"或-S(=O)$_2$-CH_3之取代基取代；或若R^1為式IA或式IC基團，則R^{7c}不存在；

R^{8a}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8b}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；或R^{8a}及R^{8b}連在一起時可表示=O；

R^{8c}係選自-H、-OH、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8d}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷

基），其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8e}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基），其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8f}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基），其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；或R^{8e}及R^{8f}連在一起時可表示=O；且

R'及R"獨立地選自-H、未經取代之-(C_1-C_4烷基)或經1至3個獨立地選自-OH或-F之取代基取代之-(C_1-C_4烷基)。

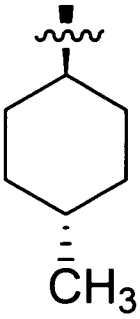
2. 如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^2為未經取代或經1-3個獨立地選自以下之取代基取代之C_5-C_7環烷基：未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-OH、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"或經取代之-(C_1-C_4烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_4烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-S(=O)$_2$-CH_3或-C(=O)-CH_3之取代基取代。

3. 如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^2為未經取代或經取代之環己基環。

4. 如實施例3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其

水合物或其混合物，其中R^2為經-(C_1-C_2烷基)基團取代之環己基。

5. 如實施例4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^2為下式基團



其中〰符號指示與分子之其餘部分之連接點。

6. 如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^2為未經取代或經取代之環戊基環。

7. 如實施例1至6中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^1為式IA或IB基團。

8. 如實施例7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^1為式IA基團。

9. 如實施例7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^1為式IB基團。

10. 如實施例1至6中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^1為式IC或ID基團。

11. 如實施例10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^1為式IC基團。

12. 如實施例10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^1為式ID基團。

13. 如實施例1至12中任一者之化合物，其中：

R^2為未經取代或經1-3個-(C_1-C_6烷基)基團取代之C_5-C_7環烷基；

R^{3a}係選自-H、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H；

R^{3c}為-H；

R^4為-H；

R^5為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)或-C(=O)-C(=O)-OH，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{7a}為-H；

R^{7b}為-H；或若R^1為式IB或式ID基團，則不存在；

R^{7c}為-H；或若R^1為式IA或式IC基團，則不存在；

R^{8a}為-H；

R^{8b}為-H；

R^{8c}係選自-H、-OH或未經取代之-(C_1-C_6烷基)；

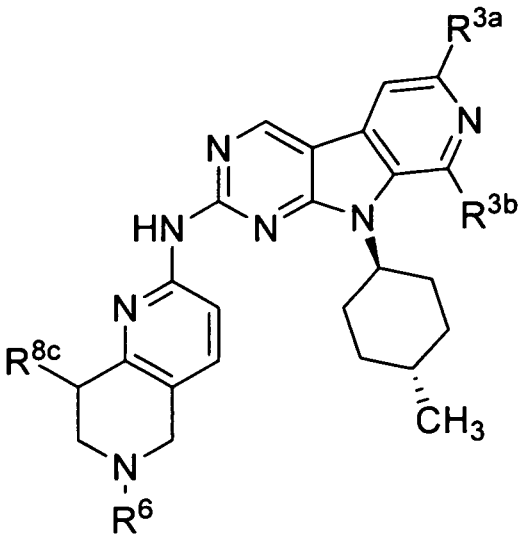
R^{8d}為-H；

R^{8e}為-H；且

R^{8f}為-H，

或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物。

14. 如實施例1之化合物，其中該化合物具有式IIA



IIA

或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，

其中：

R^{3a}係選自-H、-F或-Cl、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H、鹵基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-CN或-NO_2之取代基取代；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"或-S(=O)-NR'R"，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-$S(=O)_2$-(C_1-C_6烷

基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"或-CN之取代基取代；且

R^{8c}係選自-H、-OH、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代。

15. 如實施例14之化合物，其中：

R^{3a}係選自-H、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)或-C(=O)-C(=O)-OH，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；且

R^{8c}係選自-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或-OH，

或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物。

16. 如實施例14或實施例15之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^{8c}係選自-H、-CH_3或-OH。

17. 如實施例16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^{8c}為-H。

18. 如實施例14至17中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^{3a}為-H或-OCH_3。

19. 如實施例18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^{3a}為-H。

20. 如實施例14至19中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6係選自-H、-C(=O)-CH_3、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-C(=O)-CH_2OH、-C(=O)-C(=O)-OH、-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3或-$CH_2CH_2OCH_3$。

21. 如實施例14至19中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6為-H。

22. 如實施例14至19中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6係選自-C(=O)-CH_3或-C(=O)-CH_2OH。

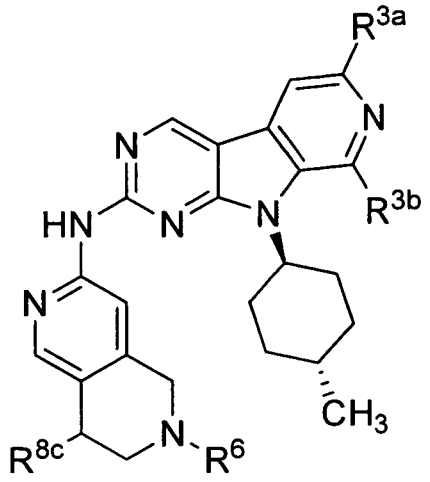
23. 如實施例14至19中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6係選自-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$或-$CH_2CH_2OCH_3$。

24. 如實施例14至19中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6係選自-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F或-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3。

25. 如實施例14至19中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6為-C(=O)-(C_1-C_6烷基)且該烷基經-NR'R"取代。

26. 如實施例25之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6為-C(=O)-CH_2-$N(CH_3)_2$或-C(=O)-CH_2-$N(CH_2CH_3)_2$。

27. 如實施例1之化合物，其中該化合物具有式IIIA



IIIA

或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，

其中：

R^{3a}係選自-H、-F或-Cl、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H、鹵基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-CN或-NO_2之取代基取代；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"或-S(=O)-NR'R"，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-$S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"或-CN之取代基取代；且

R^{8c}係選自-H、-OH、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨

立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代。

28. 如實施例27之化合物，其中：

R^{3a}係選自-H、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)或-C(=O)-C(=O)-OH，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之該烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；且

R^{8c}係選自-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或-OH，

或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物。

29. 如實施例27或實施例28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^{8c}為-H。

30. 如實施例27至29中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^{3a}為-H或-OCH_3。

31. 如實施例30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^{3a}為-H。

32. 如實施例27至31中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6係選自-H、-C(=O)-CH_3、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-C(=O)-CH_2OH、-C(=O)-C(=O)-OH、-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3或-$CH_2CH_2OCH_3$。

33. 如實施例27至31中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6為-H。

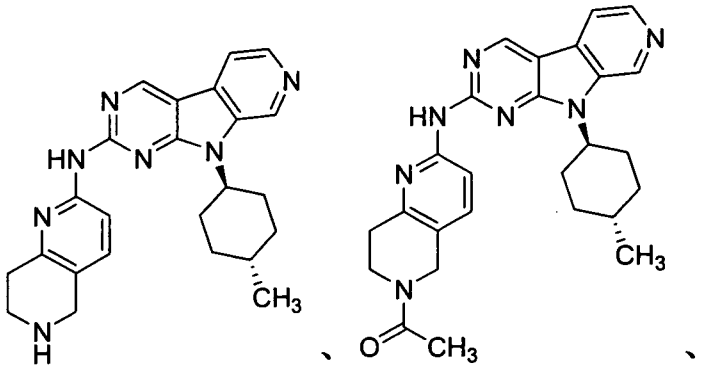
34. 如實施例27至31中任一者之化合物或其醫藥學上可

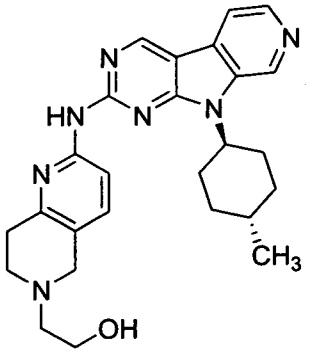
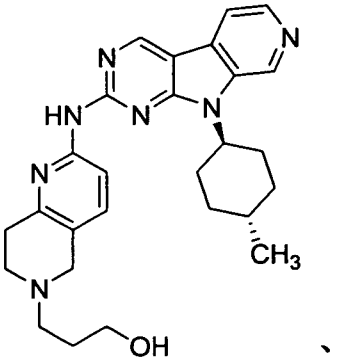
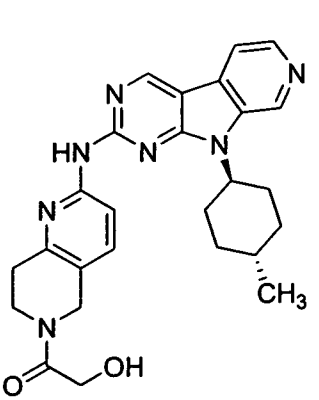
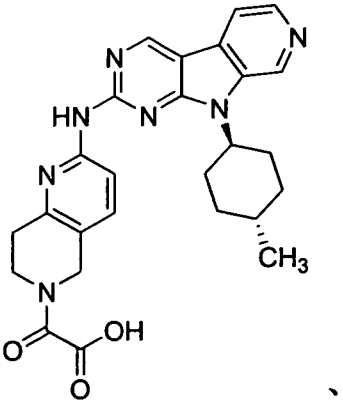
接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6係選自-C(=O)-CH_3或-C(=O)-CH_2OH。

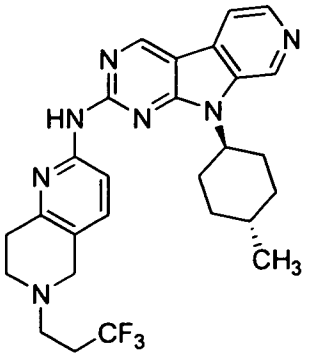
35. 如實施例27至31中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6係選自-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$或-$CH_2CH_2OCH_3$。

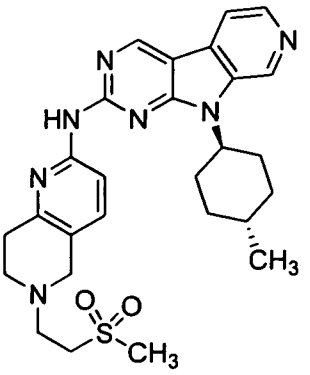
36. 如實施例27至31中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6係選自-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F或-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3。

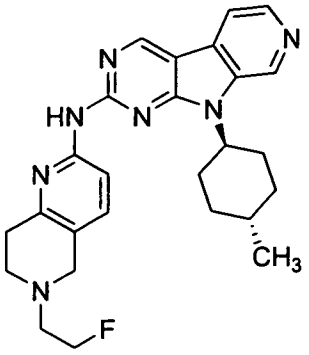
37. 如實施例1之化合物，其中該化合物係選自

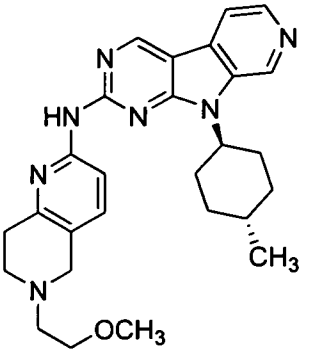

、

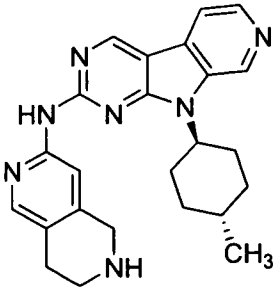
、

、

、

、

、

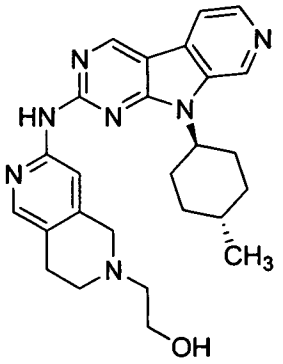


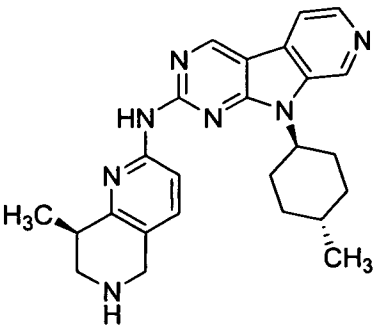


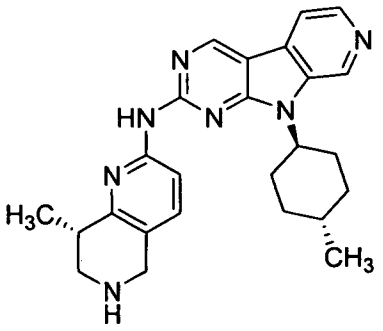


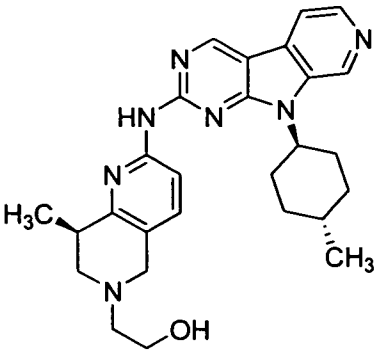


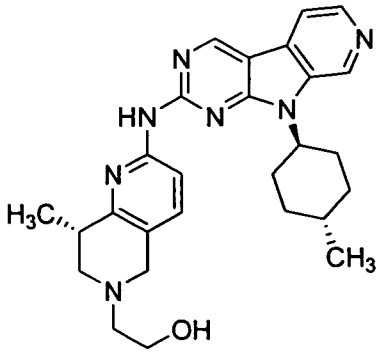


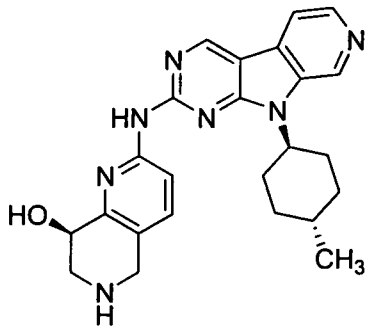
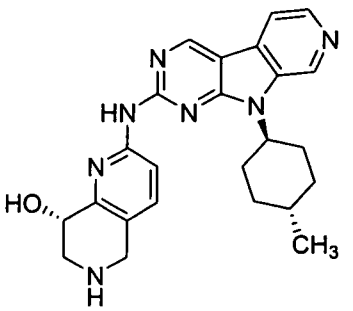
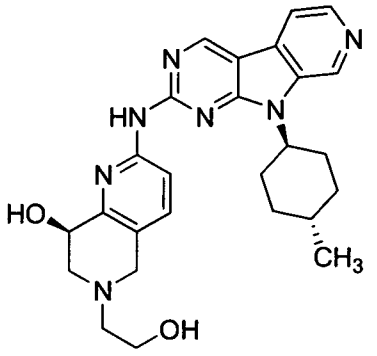
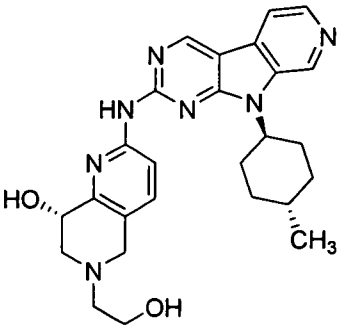
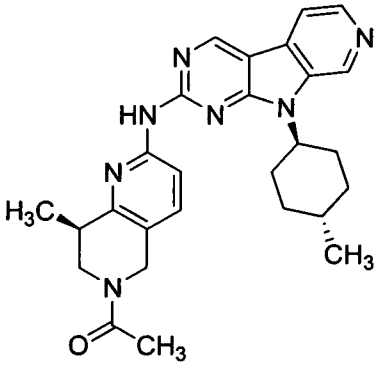
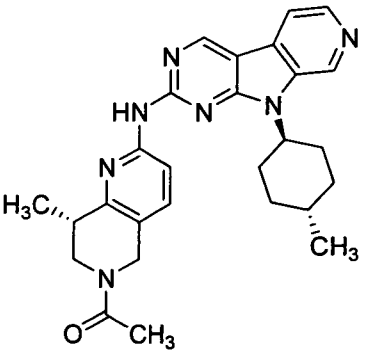
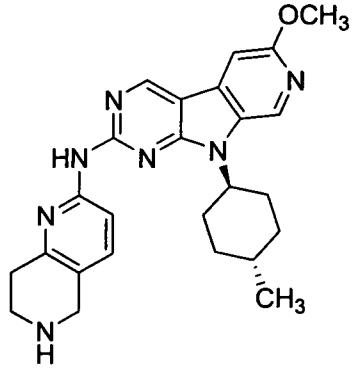
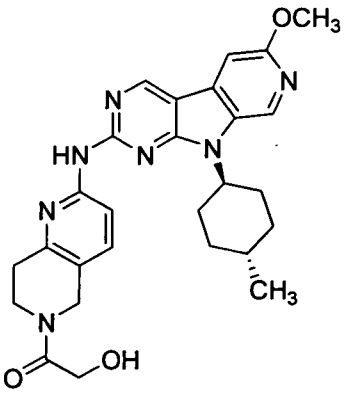
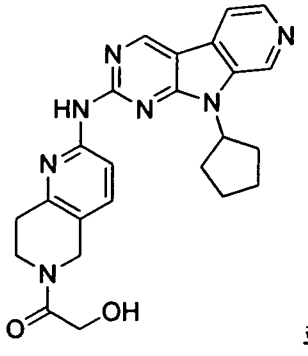
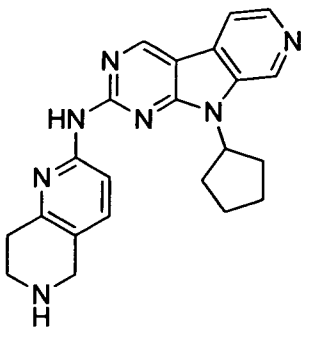






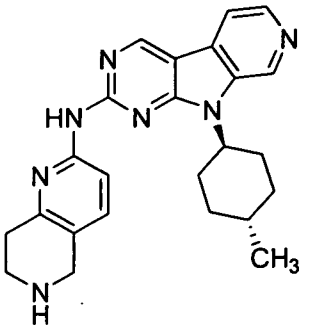





、

、

、

、

、

、

、

、

或

，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

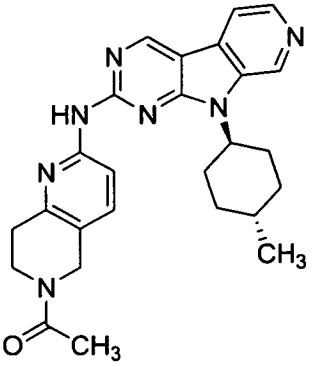
38. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

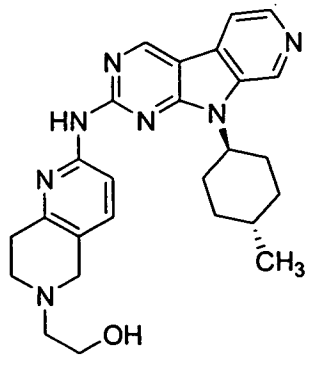
39. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

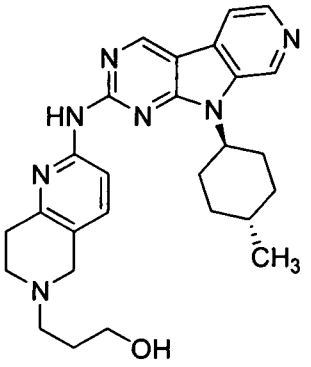
40. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

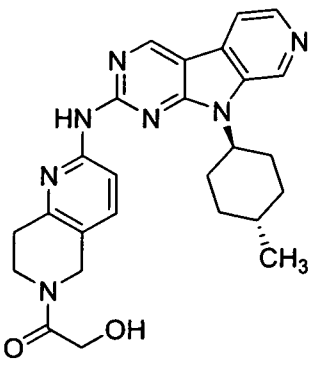
41. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

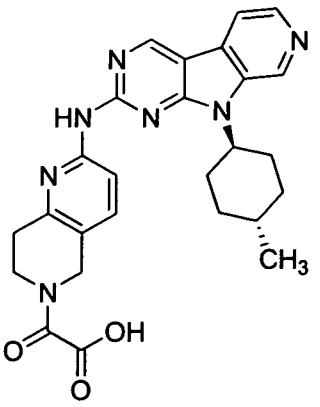
42. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

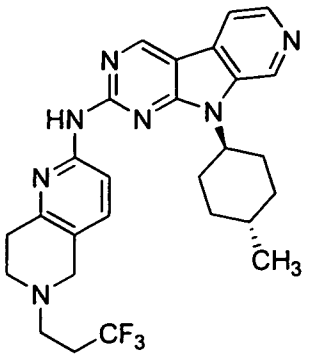
43. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

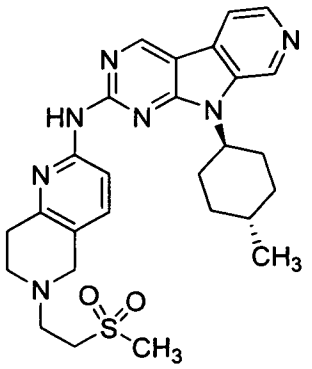
44. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

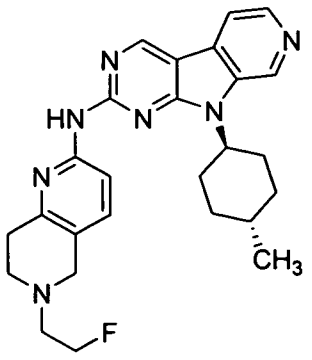
45. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

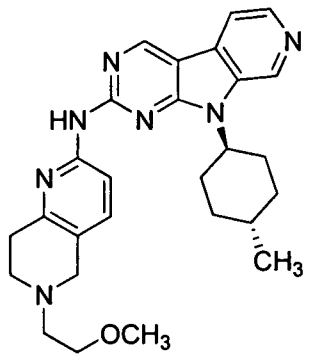
46. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

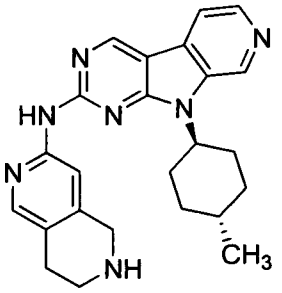
47. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

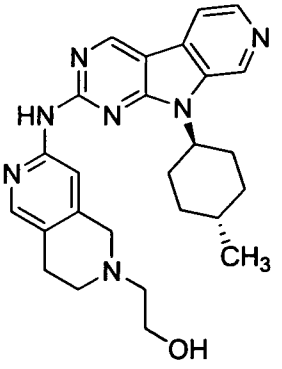
48. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

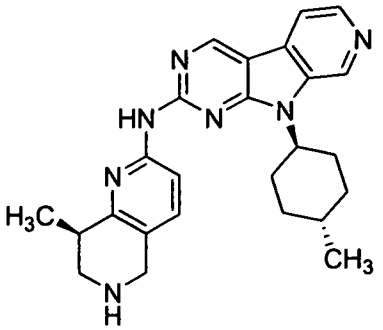
49. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

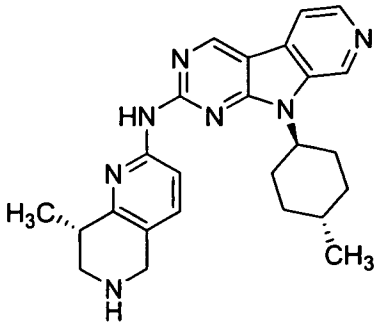
50. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

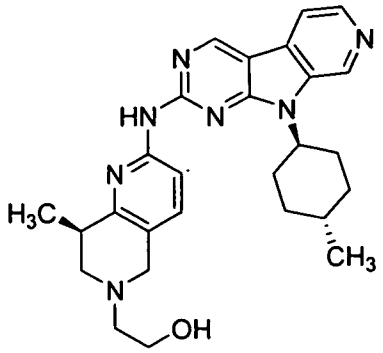
51. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

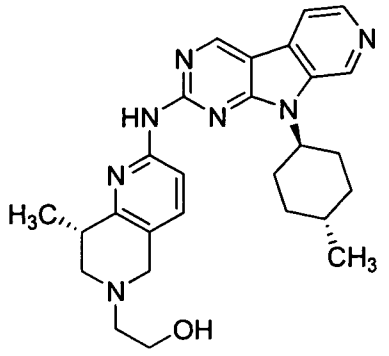
52. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

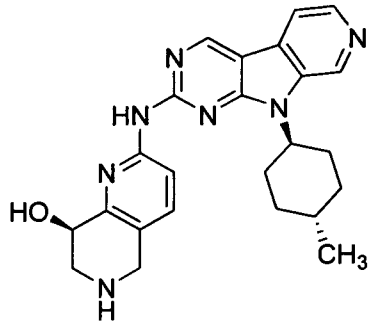
53. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

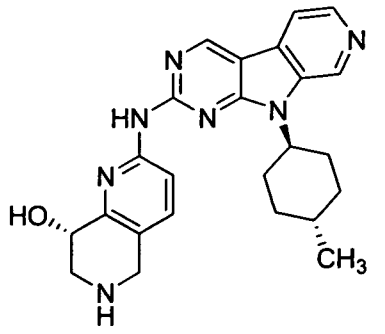
54. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

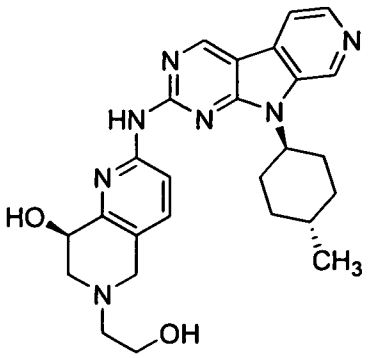
55. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

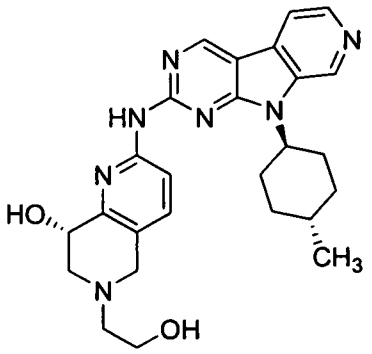
56. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

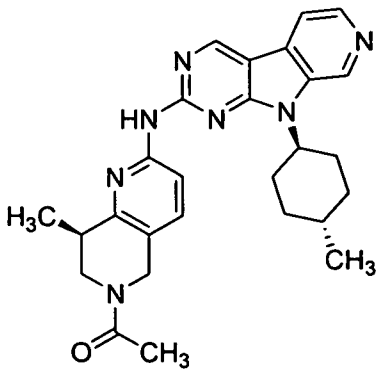
57. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

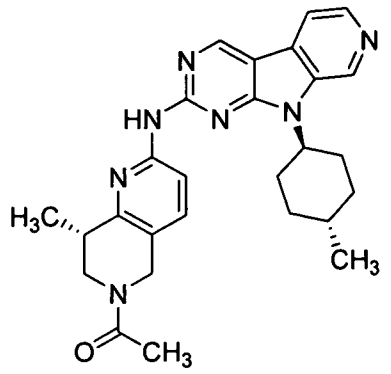
58. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

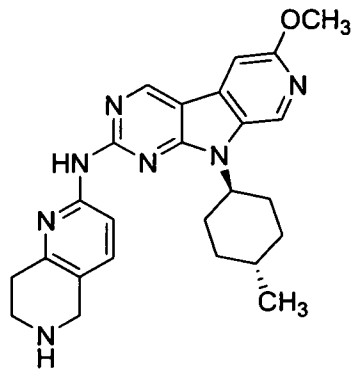
59. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

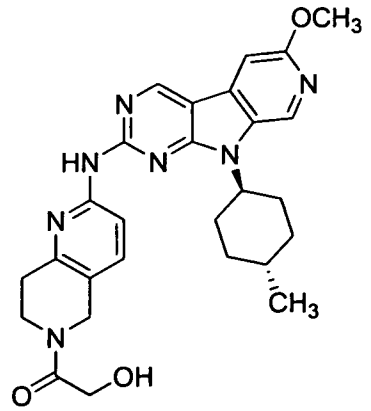
60. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

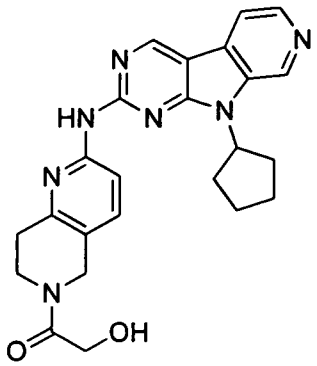
61. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

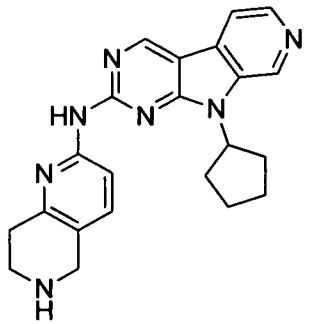
62. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

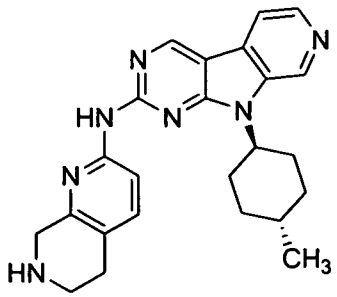
63. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

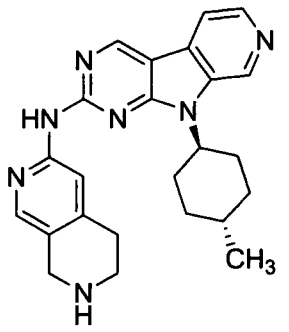
64. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

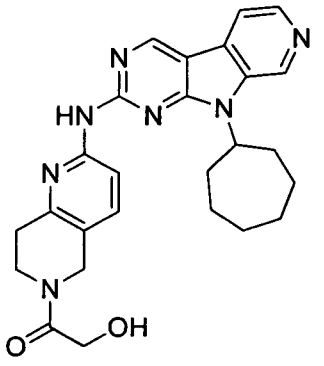
65. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

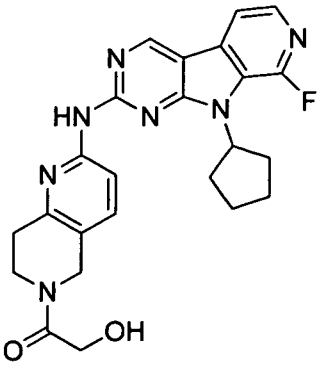
66. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

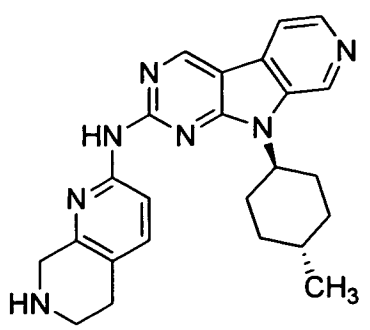
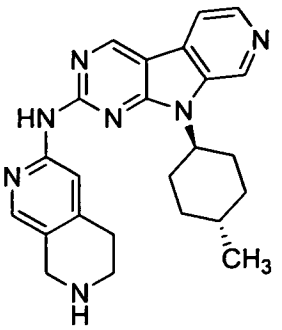
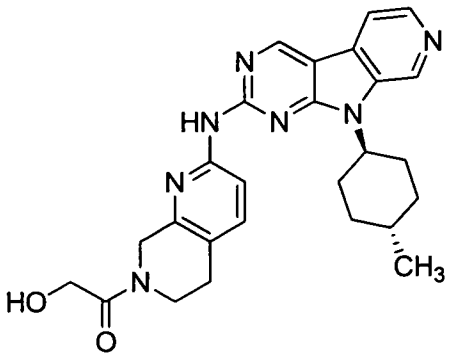
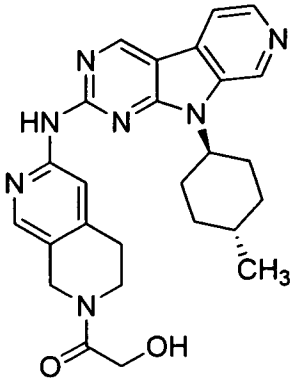
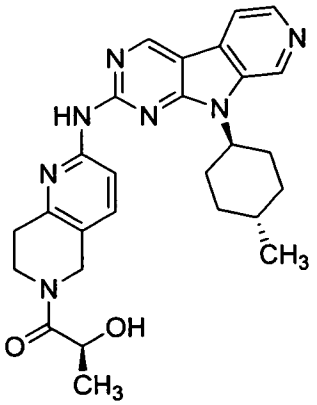
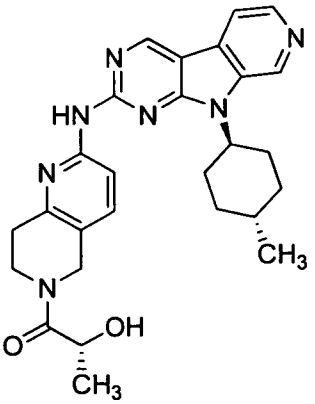
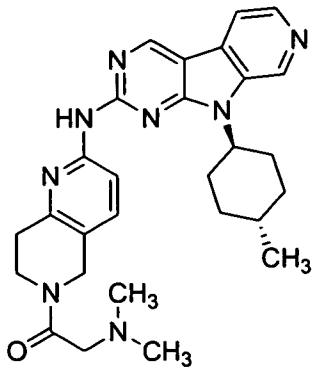
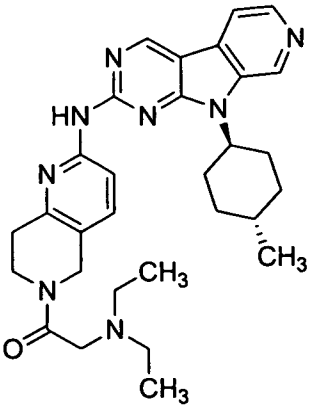
67. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

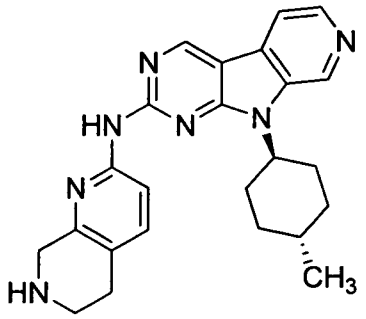
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

68. 如實施例1之化合物，其中該化合物係選自


、

、

、

、

、

、

或

，

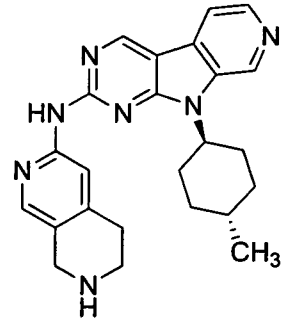
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

69. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



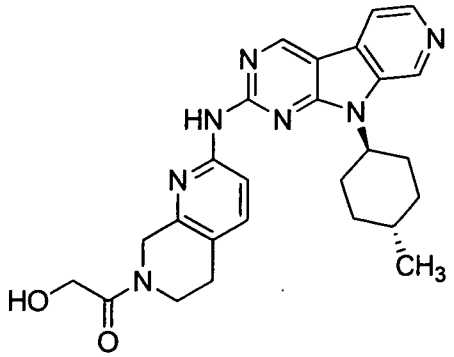
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

70. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



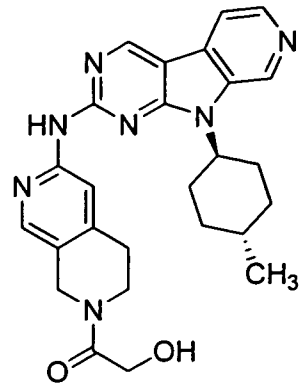
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

71. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

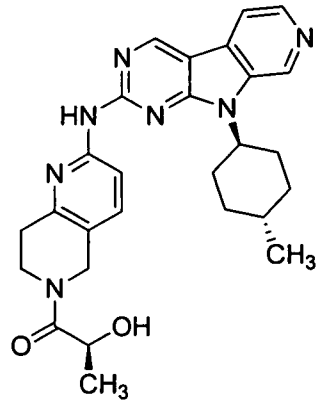
72. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

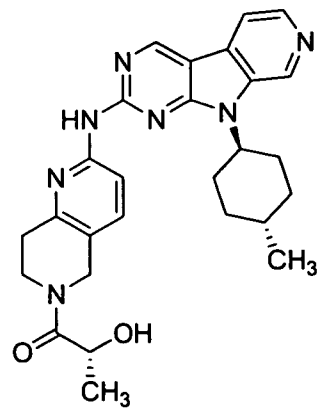
73. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

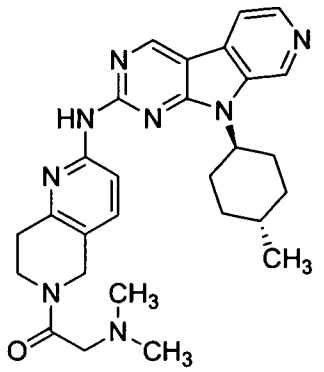
74. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

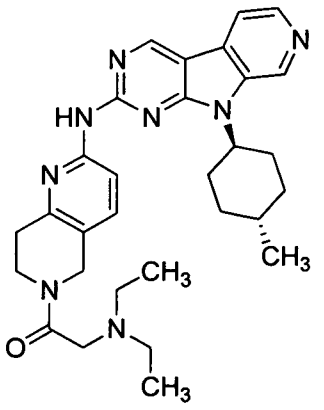
75. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

76. 如實施例1之化合物，其中該化合物為



，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

77. 如實施例1至76中任一者之化合物，其係呈中性形式。

78. 如實施例1至76中任一者之醫藥學上可接受之鹽。

79. 如實施例78之醫藥學上可接受之鹽，其中該醫藥學上可接受之鹽係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。

80. 如實施例78之醫藥學上可接受之鹽，其中該醫藥學上可接受之鹽為氯化物鹽。

81. 如實施例78之醫藥學上可接受之鹽，其中該醫藥學

上可接受之鹽為甲烷磺酸鹽。

82. 如實施例78之醫藥學上可接受之鹽，其中該醫藥學上可接受之鹽為苯磺酸鹽。

83. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含治療有效量之如實施例1至82中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、水合物或其混合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

84. 一種治療癌症之方法，該方法包含：向個體投與有效量之如實施例1至82中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或如實施例83之醫藥組合物。

85. 如實施例84之方法，其中該癌症係選自急性骨髓白血病、急性淋巴母細胞白血病、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、慢性骨髓白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、另一淋巴瘤、另一骨髓瘤或另一白血病。

86. 如實施例85之方法，其中該癌症為急性骨髓白血病。

87. 如實施例84之方法，其中該癌症係選自乳癌、結腸直腸癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、神經膠母細胞瘤、胰臟癌、胃腸癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睪丸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、黑素瘤、骨肉瘤或另一肉瘤。

88. 如實施例84至88中任一者之方法，其中該癌症為Rb陽性。

89. 如實施例84之方法，其中該個體為人類患者，且該癌症為血液癌症。

90. 一種治療癌症之方法，該方法包含：向個體投與

(a)有效量之如實施例1至82中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或如實施例83之醫藥組合物；及

(b)至少一種用於治療癌症之第二治療劑。

91. 如實施例90之方法，其中該第二治療劑為胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、顆粒球群落刺激因子、非格司亭、PEG-非格司亭、來格司亭、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱、二磷酸莫替沙尼、帕尼單抗、針對CD33之抗體或CD33雙特異性T細胞嗇合抗體。

92. 如實施例90之方法，其中該第二治療劑為胞嘧啶阿拉伯糖苷。

93. 如實施例90之方法，其中該第二治療劑為用於治療急性骨髓白血病之藥劑。

94. 如實施例90至93中任一者之方法，其中該有效量之如實施例1至82中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或如實施例83之醫藥組合物係在向該個體投與該至少一種第二治療劑之後向該個體投與。

95. 如實施例90至93中任一者之方法，其中該有效量之如實施例1至82中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之

鹽、其水合物或其混合物或如實施例83之醫藥組合物係在向該個體投與該至少一種第二治療劑之前向該個體投與。

96. 如實施例90至93中任一者之方法，其中該有效量之如實施例1至82中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或如實施例83之醫藥組合物係在向該個體投與該至少一種第二治療劑之同時向該個體投與。

97. 如實施例1至82中任一者之化合物，其係用於製備藥劑。

98. 如實施例1至82中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或水合物或其混合物或如實施例83之醫藥組合物，其係用於治療癌症。

99. 如實施例98之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或水合物或其混合物，其中該癌症係選自急性骨髓白血病、急性淋巴母細胞白血病、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、慢性骨髓白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、另一淋巴瘤、另一骨髓瘤或另一白血病。

100. 如實施例98之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或水合物或其混合物，其中該癌症為急性骨髓白血病。

101. 如實施例98之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或水合物或其混合物，其中該癌症係選自乳癌、結腸直腸癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、神經膠母細胞瘤、胰臟癌、胃腸癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睪丸癌、子宮內膜

癌、膀胱癌、黑素瘤、骨肉瘤或另一肉瘤。

102. 如實施例98之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或水合物或其混合物，其中該癌症為Rb陽性。

103. 如實施例98之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或水合物或其混合物，其中該化合物係用於治療人類癌症患者，且該癌症為血液癌症。

104. 如實施例1至82中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或如實施例83之醫藥組合物，其係用於治療癌症，對癌症之該治療包含：向個體投與

(a)有效量之如實施例1至82中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物或如實施例83之醫藥組合物；及

(b)至少一種用於治療癌症之第二治療劑。

105. 如實施例104之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或其混合物，其中該第二治療劑為胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、顆粒球群落刺激因子、非格司亭、PEG-非格司亭、來格司亭、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱、二磷酸莫替沙尼、帕尼單抗、針對CD33之抗體或CD33雙特異性T細胞嗇合抗體。

106. 如實施例104之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或其混合物，其中該第二治療劑為胞嘧啶阿拉伯糖

苷。

107. 如實施例104之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或其混合物，其中該第二治療劑為用於治療急性骨髓白血病之藥劑。

108. 如實施例104至107中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或水合物或其混合物，其中該有效量之如實施例1至82中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其混合物或如實施例83之醫藥組合物係在向該個體投與該至少一種第二治療劑之後向該個體投與。

109. 如實施例104至107中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或水合物或其混合物，其中該有效量之如實施例1至82中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其混合物或如實施例83之醫藥組合物係在向該個體投與該至少一種第二治療劑之前向該個體投與。

110. 如實施例104至107中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或水合物或其混合物，其中該有效量之如實施例1至74中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其混合物或如實施例75之醫藥組合物係在向該個體投與該至少一種第二治療劑之同時向該個體投與。

用於投與本發明化合物之醫藥組合物或組合物可宜以單位劑型提供且可藉由此項技術中熟知之任何方法製備。所有方法皆包括使活性成分與構成一或多種輔助成分之載劑締合的步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均一且精細締合，接著必要時使產物

成形為所要調配物來製備醫藥組合物。在醫藥組合物中，包括足以對疾病之病程或病狀產生所要效應之量的活性目標化合物。

含有活性成分之醫藥組合物可呈適於經口使用之形式，例如呈錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散性散劑或顆粒劑、乳液、硬質或軟質膠囊、或糖漿或酏劑形式。意欲經口使用之組合物可根據此項技術已知之用於製造醫藥組合物之任何方法製備。此等組合物可含有一或多種選自甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑之試劑以提供醫藥學上精美且可口之製劑。錠劑含有活性成分與適於製造錠劑之其他無毒醫藥學上可接受之賦形劑的摻混物。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑(諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉)；造粒劑及崩解劑(例如玉米澱粉或海藻酸)；黏合劑(例如澱粉、明膠或阿拉伯膠)；及潤滑劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石)。錠劑可未經包覆或其可藉由已知技術加以包覆以延遲在胃腸道中之崩解及吸收且藉此提供歷經較長時期之持續作用。舉例而言，可採用延時物質，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。其亦可藉由美國專利第4,256,108號、第4,160,452號及第4,265,874號中所述之技術加以包覆以形成滲透治療錠劑來達成控制釋放。

供經口使用之組合物亦可以硬質明膠膠囊形式提供，其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土(kaolin))混合；或以軟質明膠膠囊形式提供，其中活

性成分與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

水性懸浮液含有活性物質與適於製造水性懸浮液之賦形劑的摻混物。此等賦形劑為懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃著膠(gum tragacanth)及阿拉伯膠(gum acacia)；分散劑或濕潤劑，可為天然產生之磷脂(例如卵磷脂(lecithin))、或氧化烯與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、或氧化乙烯與長鏈脂族醇之縮合產物(例如十七伸乙基氧基十六醇(heptadecaethylene-oxycetanol))、或氧化乙烯與由脂肪酸及己醣醇獲得之偏酯(partial ester)之縮合產物(諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)、或氧化乙烯與由脂肪酸及己醣醇酐獲得之偏酯之縮合產物(例如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

油性懸浮液可藉由將活性成分懸浮於植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中或礦物油(諸如液體石蠟)中加以調配。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或十六醇。可添加甜味劑(諸如以上闡述者)及調味劑以提供可口之口服製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑(諸如抗壞血酸)來防腐。

適於藉由添加水來製備水性懸浮液之可分散性散劑及顆

粒劑提供活性成分與分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種防腐劑的摻混物。適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑由以上已提及者例示。亦可存在其他賦形劑，例如甜味劑、調味劑及著色劑。

本發明之醫藥組合物亦可呈水包油型乳液形式。油相可為植物油(例如橄欖油或花生油)或礦物油(例如液體石蠟)或此等油之混合物。適合乳化劑可為天然產生之膠，例如阿拉伯膠或黃著膠；天然產生之磷脂，例如大豆磷脂、卵磷脂；及由脂肪酸及己糖醇酐獲得之酯或偏酯，例如山梨糖醇酐單油酸酯；及該等偏酯與氧化乙烯之縮合產物，例如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。

糖漿及酏劑可用甜味劑，例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖調配。此等組合物亦可含有緩和劑、防腐劑、及調味劑及著色劑。

醫藥組合物可呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式。此懸浮液可使用以上已提及之彼等適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑，根據已知技術加以調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。可採用之可接受之媒劑及溶劑尤其為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油慣常用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何無刺激性不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，

諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

醫藥組合物亦可以用於經直腸投與藥物之栓劑形式投與。此等組合物可藉由混合藥物與適合非刺激性賦形劑來製備，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。此等物質包括例如可可脂及聚乙二醇。

對於表面使用，採用含有本發明化合物之乳膏、軟膏、膠狀物(jelly)、溶液或懸浮液等。如本文所用，表面施用亦意欲包括使用漱口藥(mouthwash)及漱口劑(gargle)。

本發明化合物可用於治療或預防各種激酶相關病症。因此，本發明提供治療或預防此等病症之方法。在一些實施例中，本發明提供一種治療個體之激酶介導之病症的方法，其包括向該個體投與治療有效量之任何本發明實施例之化合物或醫藥組合物。在一些實施例中，個體為哺乳動物，且在一些此等實施例中，個體為人類。在一些實施例中，病症係由CDK4、CDK6及/或FLT3複合物介導。在一些此等實施例中，病症係由CDK4及/或CDK6介導。在其他實施例中，疾病係由FLT3介導。在一些實施例中，投與化合物、鹽或醫藥組合物會對CDK4及FLT3產生抑制。在一些實施例中，病症為癌症。因此，本發明提供治療或預防CDK4及FLT3介導之疾病狀態，諸如癌症之方法。在一些實施例中，癌症為諸如實體腫瘤之腫瘤。然而，在其他實施例中，癌症為血液癌症。在一些實施例中，癌症為急性骨髓白血病。

如上所述，本發明化合物亦可用於治療增殖相關病症。因此，本發明另外提供治療個體之此等增殖相關病症之方法。此等方法包括向有需要之個體投與治療有效量之任何實施例之化合物或醫藥組合物。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些此等實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，增殖相關病症為異常細胞生長。在其他實施例中，病症為炎症或炎症相關病症。在其他實施例中，病症為代謝疾病，諸如糖尿病。在其他實施例中，病症為癌症。在一些此等實施例中，癌症為實體腫瘤。在其他此等實施例中，癌症為血液癌症，且在一些此等實施例中，癌症為急性骨髓白血病。

任何實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構體急性或慢性治療或預防癌症或其他疾病或病狀之防治或治療劑量的量值將隨病狀之性質及侵襲性、及投與活性成分之途徑而變化。劑量及在一些情況下之給藥頻率亦將隨待治療病狀；個別患者之年齡、體重及反應而變化。適合給藥方案可易於由熟習此項技術者在適當考慮此等因素下加以選擇。在一個實施例中，投與之劑量視欲使用之特定化合物、及患者之重量及病狀而定。一般而言，每天之劑量在約0.001至100 mg/kg，較佳約1至25 mg/kg，更佳約1至約5 mg/kg範圍內。對於治療患有癌症之人類，以一天分約1至4次投與每天約0.1 mg至約15 g，較佳每天10 mg至12 g，更佳每天40 mg至500 mg。在一個實施例中，本發明化合物係以一天分約1至4次投與

每天40 mg至500 mg。另外，推薦每日劑量可以單一藥劑形式或與其他治療劑組合以數個週期投與。在一個實施例中，每日劑量係以單次劑量或以等分劑量投與。在一相關實施例中，推薦每日劑量可每週1次、每週2次、每週3次、每週4次或每週5次投與。在一些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物係每日一次(QD)給藥，而在其他實施例中，其係每日兩次(BID)給藥。

可投與本發明化合物以提供化合物在患者體內之全身性分佈。因此，在一些實施例中，投與本發明化合物以在體內產生全身性效應。

本發明化合物亦可直接投與受病狀影響之部位，如例如在治療皮膚之可及區域或食道癌時。

如上所指示，本發明化合物可經由經口、黏膜(包括舌下、經頰、經直腸、經鼻或經陰道)、非經腸(包括皮下、肌肉內、快速注射、動脈內或靜脈內)、經皮或表面投藥加以投與。在一些實施例中，本發明化合物可經由黏膜(包括舌下、經頰、經直腸、經鼻或經陰道)、非經腸(包括皮下、肌肉內、快速注射、動脈內或靜脈內)、經皮或表面投藥加以投與。在其他實施例中，本發明化合物係經由經口投藥加以投與。在其他實施例中，本發明化合物不經由經口投藥加以投與。

不同治療有效量可適用於不同病狀，如將易於為一般技術者所知。類似地，足以治療或預防此等病狀但不足以導致或足以降低與習知療法相關之不良效應之量亦由上述劑

量量及給藥頻率時程涵蓋。

一些本發明方法包含投與本發明化合物及另一治療劑(亦即除本發明化合物以外之治療劑)。因此，本發明化合物可與至少一種其他治療劑，例如與第二治療劑組合使用。其他治療劑之實例包括(但不限於)抗生素、抗吐劑、抗抑鬱劑、抗真菌劑、消炎劑、抗贅生劑、抗病毒劑、細胞毒性劑及其他抗癌劑、免疫調節劑、α-干擾素、β-干擾素、烷基化劑、激素及細胞激素。在一個實施例中，本發明涵蓋投與顯示抗癌活性之另一治療劑。在另一實施例中，向個體，諸如癌症患者投與顯示細胞毒性活性之另一治療劑。在一些實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、顆粒球群落刺激因子、非格司亭、PEG-非格司亭、來格司亭、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱、二磷酸莫替沙尼、帕尼單抗、針對CD33之抗體或CD33雙特異性T細胞嗇合抗體。在其他實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、顆粒球群落刺激因子、非格司亭、PEG-非格司亭、來格司亭、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱、二磷酸莫替沙尼、帕尼單抗。在其他此等實施例中，第二治療劑係選自胞嘧啶阿拉伯糖苷、道諾黴素、艾達黴素、小紅

莓、環磷醯胺、依託泊苷、卡鉑、氟達拉濱、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔單抗、米哚妥林、地西他濱、阿紮胞苷、太平洋紫杉醇、吉西他濱或二磷酸莫替沙尼。在一些此等實施例中，第二治療劑為胞嘧啶阿拉伯糖苷。在其他實施例中，第二治療劑為道諾黴素、艾達黴素或小紅莓。在其他實施例中，第二治療劑為阿紮胞苷或地西他濱。

本發明化合物及另一治療劑可加成作用，或較佳協同作用。在一些實施例中，包含本發明化合物之組合物係與投與另一治療劑並行投與，該另一治療劑可為同一組合物之一部分或可於一種與包含本發明化合物之組合物不同的組合物中。在其他實施例中，本發明化合物係在投與另一治療劑之前或之後投與。在其他實施例中，向先前未經或當前未經另一治療劑治療之患者投與本發明化合物。可向已接受、當前正經受或預定接受放射療法之個體投與本發明化合物。在一些此等實施例中，個體為癌症患者。

當以組合投與時，治療劑可調配成各別組合物，同時或在不同時間依序投與，或治療劑可以單一組合物給予。片語「共療法」(或「組合療法」)，在定義本發明化合物及另一醫藥劑之使用時，意欲包括在提供藥物組合有益效應之方案中各藥劑以依序方式投與，亦意欲包括此等藥劑以實質上同時之方式，諸如以具有固定比率之此等活性劑之單一膠囊，或以各藥劑之多個各別膠囊共投與。特定地，本發明化合物可連同熟習此項技術者已知之預防或治療贅瘤形成之其他療法，諸如連同放射療法或細胞抑制劑或細

胞毒性劑一起投與。

若調配為固定劑量，則此等組合產品使用在可接受劑量範圍內之本發明化合物。當組合調配物不適當時，本文所述之任何實施例之化合物亦可與已知抗癌劑或細胞毒性劑依序投與。本發明在投藥順序方面不限制，本發明化合物可在投與已知抗癌劑或細胞毒性劑之前、同時或之後投與。

有大量抗贅生劑可用於商業使用、臨床評估及臨床前開發中，其可經選擇以藉由組合藥物化學療法治療瘤形成。此等抗贅生劑分屬於若干大類，亦即抗生素型藥劑、烷基化劑、抗代謝物藥劑、激素藥劑、免疫藥劑、干擾素型藥劑及雜項藥劑類別。

可與本發明化合物組合使用之第一抗贅生劑家族由抗代謝物型/胸苷合成酶抑制劑抗贅生劑組成。適合抗代謝物抗贅生劑可選自(但不限於)由以下組成之群：5-FU-血纖維蛋白原(fibrinogen)、棘皮海綿酸(acanthifolic acid)、胺基噻二唑、布喹那鈉(brequinar sodium)、卡莫氟(carmofur)、Ciba-Geigy CGP-30694、環戊基胞嘧啶、硬脂酸磷酸阿糖胞苷(cytarabine phosphate stearate)、阿糖胞苷結合物、Lilly DATHF、Merrel Dow DDFC、地紮胍寧(dezaguanine)、二去氧胞嘧啶核苷(dideoxycytidine)、二去氧鳥苷(dideoxyguanosine)、地多西(didox)、Yoshitomi DMDC、去氧氟尿苷(doxifluridine)、Wellcome EHNA、Merck & Co. EX-015、法紮拉濱(fazarabine)、氟尿苷(floxuridine)、

磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、N-(2'-呋喃烷基)-5-氟尿嘧啶、Daiichi Seiyaku FO-152、異丙基吡咯嗪、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、麥索本紮(methobenzaprim)、甲胺喋呤(methotrexate)、Wellcome MZPES、去甲精胺(norspermidine)、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、噴司他汀(pentostatin)、吡曲克辛(piritrexim)、普卡黴素(plicamycin)、Asahi Chemical PL-AC、Takeda TAC-788、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻唑呋啉(tiazofurin)、Erbamont TIF、三甲曲沙(trimetrexate)、酪胺酸激酶抑制劑、Taiho UFT及優你生(uricytin)。

可與本發明化合物組合使用之第二抗贅生劑家族由烷基化型抗贅生劑組成。適合烷基化型抗贅生劑可選自(但不限於)由以下組成之群：Shionogi 254-S、醛磷醯胺類似物、六甲密胺(altretamine)、阿那昔酮(anaxirone)、Boehringer Mannheim BBR-2207、倍思塔布(bestrabucil)、布度鈦(budotitane)、Wakunaga CA-102、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、Chinoin-139、Chinoin-153、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺、American Cyanamid CL-286558、Sanofi CY-233、西帕特(cyplatate)、Degussa D-19-384、Sumimoto DACHP(Myr)2、二苯基螺莫司汀(diphenylspiromustine)、二鉑細胞抑制劑、Erba偏端黴素(distamycin)衍生物、Chugai DWA-2114R、ITI

E09、依莫司汀(elmustine)、Erbamont FCE-24517、雌莫司汀磷酸鈉(estramustine phosphate sodium)、福莫司汀(fotemustine)、Unimed G-6-M、Chinoin GYKI-17230、赫普蘇伐(hepsul-fam)、異環磷醯胺(ifosfamide)、異丙鉑(iproplatin)、洛莫司汀(lomustine)、馬磷醯胺(mafosfamide)、二溴衛矛醇(mitolactol)、Nippon Kayaku NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、奧賽力鉑(oxaliplatin)、Upjohn PCNU、潑尼莫司汀(prednimustine)、Proter PTT-119、雷諾莫司汀(ranimustine)、司莫司汀(semustine)、SmithKline SK&F-101772、Yakult Honsha SN-22、螺莫司汀(spiromustine)、Tanabe Seiyaku TA-077、牛磺莫司汀(tauromustine)、替莫唑胺(temozolomide)、替羅昔隆(teroxirone)、四氯環己鉑(tetraplatin)及三甲密醇(trimelamol)。

可與本發明化合物組合使用之第三抗贅生劑家族由抗生素型抗贅生劑組成。適合抗生素型抗贅生劑可選自(但不限於)由以下組成之群：Taiho 4181-A、阿柔比星(aclarubicin)、放線菌素D(actinomycin D)、遊放線酮(actinoplanone)、Erbamont ADR-456、艾洛普辛(aeroplysinin)衍生物、Ajinomoto AN-201-II、Ajinomoto AN-3、Nippon Soda茴香黴素(anisomycin)、蒽環黴素、阿嗪黴素-A(azino-mycin-A)、重溶癌菌素(bisucaberin)、Bristol-Myers BL-6859、Bristol-Myers BMY-25067、Bristol-Myers BMY-25551、Bristol-Myers BMY-26605、

Bristol-Myers BMY-27557、Bristol-Myers BMY-28438、硫酸博來黴素(bleomycin sulfate)、苔蘚蟲素(bryostatin)-1、Taiho C-1027、卡奇黴素(calichemycin)、色黴素(chromoximycin)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素、Kyowa Hakko DC-102、Kyowa Hakko DC-79、Kyowa Hakko DC-88A、Kyowa Hakko DC89-A1、Kyowa Hakko DC92-B、二丙八疊紅菌素(ditrisarubicin)B、Shionogi DOB-41、小紅莓、小紅莓-血纖維蛋白原、愛薩黴素(elsamicin)-A、表柔比星(epirubicin)、三羥異黃酮(erbstatin)、依索比星(esorubicin)、埃斯培拉黴素(esperamicin)-A1、埃斯培拉黴素-Alb、Erbamont FCE-21954、Fujisawa FK-973、福司曲星(fostriecin)、Fujisawa FR-900482、滑桿菌素(glidobactin)、聚頭孢素(gregatin)-A、淺內紅黴素(grincamycin)、除莠黴素(herbimycin)、艾達黴素、隱陡頭菌素(illudin)、上總黴素(kazusamycin)、科薩羅丁(kesarirhodin)、Kyowa Hakko KM-5539、Kirin Brewery KRN-8602、Kyowa Hakko KT-5432、Kyowa Hakko KT-5594、Kyowa Hakko KT-6149、American Cyanamid LL-D49194、Meiji Seika ME 2303、美諾立爾(menogaril)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌、SmithKline M-TAG、新擬定菌素(neoenactin)、Nippon Kayaku NK-313、Nippon Kayaku NKT-01、SRI International NSC-357704、噁溶菌素(oxalysine)、厄諾黴素(oxaunomycin)、培洛黴素(peplomycin)、必杯菌素

(pilatin)、吡柔比星(pirarubicin)、普羅薩黴素(porothramycin)、匹林丹辛(pyrindanycin)A、Tobishi RA-I、雷帕黴素(rapamycin)、根瘤菌素(rhizoxin)、羅多比星(rodorubicin)、西巴黴素(sibanomicin)、思文黴素(siwenmycin)、Sumitomo SM-5887、Snow Brand SN-706、Snow Brand SN-07、堆囊菌素(sorangicin)-A、司帕黴素(sparsomycin)、SS Pharmaceutical SS-21020、SS Pharmaceutical SS-7313B、SS Pharmaceutical SS-9816B、司替黴素(steffimycin)B、Taiho 4181-2、他利黴素(talisomycin)、Takeda TAN-868A、類萜菌素(terpentecin)、斯拉津(thrazine)、鳶尾蘭醌(tricrozarin)A、Upjohn U-73975、Kyowa Hakko UCN-10028A、Fujisawa WF-3405、Yoshitomi Y-25024及左柔比星(zorubicin)。

可與本發明化合物組合使用之第四抗贅生劑家族由以下組成：雜項抗贅生劑家族，包括微管蛋白(tubulin)相互作用劑、拓撲異構酶(topoisomerase)II抑制劑、拓撲異構酶I抑制劑及激素藥劑，選自(但不限於)由以下組成之群：α-胡蘿蔔素(carotene)、α-二氟甲基-精胺酸、阿曲汀(acitretin)、Biotec AD-5、Kyorin AHC-52、鴨腳木鹼(alstonine)、胺萘非特(amonafide)、阿菲塞尼(amphethinile)、安吖啶(amsacrine)、安吉賽特(Angiostat)、安洛黴素(ankinomycin)、抗瘤酮(anti-neoplaston)A10、抗瘤酮A2、抗瘤酮A3、抗瘤酮A5、抗瘤酮AS2-1、Henkel APD、甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin

glycinate)、天冬醯胺酸酶(asparaginase)、阿瓦醇(Avarol)、酒神菊素(baccharin)、巴曲塞林(batracylin)、苯氟倫(benfluron)、苯佐色胺酸(benzotript)、Ipsen-Beaufour BIM-23015、比生群(bisantrene)、Bristol-Myers BMY-40481、Vestar硼-10、溴環磷醯胺(bromofosfamide)、Wellcome BW-502、Wellcome BW-773、卡醋胺(caracemide)、鹽酸卡米噻唑(carmethizole hydrochloride)、Ajinomoto CDAF、氯磺胺喹噁啉酮(chlorsulfaquinoxalone)、Chemes CHX-2053、Chemex CHX-100、Warner-Lambert CI-921、Warner-Lambert CI-937、Warner-Lambert CI-941、Warner-Lambert CI-958、克蘭氟脲(clanfenur)、卡維登隆(claviridenone)、ICN化合物1259、ICN化合物4711、科曲肯(Contracan)、Yakult Honsha CPT-11、克里絲那托(crisnatol)、庫拉德姆(curaderm)、細胞鬆弛素(cytochalasin)B、阿糖胞苷、塞托克汀(cytocytin)、Merz D-609、DABIS順丁烯二酸鹽、達卡巴嗪(dacarbazine)、達利普汀(datelliptinium)、膜海鞘素(didemnin)-B、二血紫質醚(dihaematoporphyrin ether)、二氫侖哌隆(dihydrolenperone)、地那林(dinaline)、偏端黴素、Toyo Pharmar DM-341、Toyo Pharmar DM-75、Daiichi Seiyaku DN-9693、歐洲紫杉醇依普拉濱(docetaxel elliprabin)、依利醋銨(elliptinium acetate)、Tsumura EPMTC、埃博黴素(epothilone)、麥角胺(ergotamine)、依託泊苷、依曲替酯(etretinate)、芬維甲胺(fenretinide)、Fujisawa FR-57704、硝酸鎵、芫花烯

(genkwadaphnin)、Chugai GLA-43、Glaxo GR-63178、灰樹花多糖(grifolan)NMF-5N、十六基磷酸膽鹼(hexadecylphosphocholine)、Green Cross HO-221、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、羥基脲(hydroxyurea)、BTG ICRF-187、伊莫福新(ilmofosine)、異麩醯胺酸(isoglutamine)、異維甲酸(isotretinoin)、Otsuka JI-36、Ramot K-477、Otsuak K-76COONa、Kureha Chemical K-AM、MECT Corp KI-8110、American Cyanamid L-623、白細胞調節素(leukoregulin)、氯尼達明(lonidamine)、Lundbeck LU-23-112、Lilly LY-186641、NCI(US)MAP、瑪麗辛(marycin)、Merrel Dow MDL-27048、Medco MEDR-340、麥爾巴隆(merbarone)、部花青(merocyanlne)衍生物、甲苯胺基吖啶(methylanilinoacridine)、Molecular Genetics MGI-136、茗萘酊(minactivin)、米托萘胺(mitonafide)、米托喹酮莫哌達醇(mitoquidone mopidamol)、莫維A胺(motretinide)、Zenyaku Kogyo MST-16、N-(視黃醯基)胺基酸、Nisshin Flour Milling N-021、N-醯化-去氫丙胺酸、那法紮瓊(nafazatrom)、Taisho NCU-190、諾考達唑(nocodazole)衍生物、血晶素(Normosang)、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、奧曲肽(ocreotide)、Ono ONO-112、奎紮洛辛(oquizanocine)、Akzo Org-10172、太平洋紫杉醇、水鬼蕉鹼(pancratistatin)、帕折普汀(pazelliptine)、Warner-Lambert PD-111707、Warner-

Lambert PD-115934、Warner-Lambert PD-131141、Pierre Fabre PE-1001、ICRT肽D、吡羅蒽醌(piroxantrone)、聚血紫質(polyhaematoporphyrin)、聚普里克酸(polypreic acid)、Efamol卟啉(porphyrin)、丙雙嗎啉(probimane)、丙卡巴肼(procarbazine)、丙麩胺(proglumide)、Invitron蛋白酶連接蛋白(nexin)I、Tobishi RA-700、雷佐生(razoxane)、Sapporo Breweries RBS、限制蛋白(restrictin)-P、瑞替立汀(retelliptine)、視黃酸(retinoic acid)、Rhone-Poulenc RP-49532、Rhone-Poulenc RP-56976、SmithKline SK&F-104864、Sumitomo SM-108、Kuraray SMANCS、SeaPharm SP-10094、褐舌藻醇(spatol)、螺環丙烷(spirocyclopropane)衍生物、鍺螺胺(spirogermanium)、Unimed、SS Pharmaceutical SS-554、斯普啶酮(strypoldinone)、棕葉藻酮(Stypoldione)、Suntory SUN 0237、Suntory SUN 2071、超氧化歧化酶(superoxide dismutase)、Toyama T-506、Toyama T-680、紫杉醇(taxol)、Teijin TEI-0303、替尼泊甙(teniposide)、厚果糖松草鹼(thaliblastine)、Eastman Kodak TJB-29、生育三烯酚(tocotrienol)、拓朴替康(topotecan)、拓撲酶抑素(Topostin)、Teijin TT-82、Kyowa Hakko UCN-01、Kyowa Hakko UCN-1028、烏克林(ukrain)、Eastman Kodak USB-006、硫酸長春鹼(vinblastine sulfate)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春曲胺(vinestramide)、長春瑞賓、長春曲醇(vintriptol)、長春利

定 (vinzolidine)、睡茄交酯 (withanolide) 及 Yamanouchi YM-534。

或者，本發明化合物亦可與諸如以下之其他抗贅生劑一起用於共療法中：醋孟南 (acemannan)、阿柔比星 (aclarubicin)、阿地介白素 (aldesleukin)、阿萊珠單抗 (alemtuzumab)、阿利維甲酸 (alitretinoin)、六甲密胺 (altretamine)、胺磷汀 (amifostine)、胺基乙醯丙酸 (aminolevulinic acid)、胺柔比星 (amrubicin)、安吖啶 (amsacrine)、阿那格雷 (anagrelide)、阿那曲唑 (anastrozole)、ANCER、安西司亭 (ancestim)、ARGLABIN、三氧化二砷 (arsenic trioxide)、BAM 002(Novelos)、貝瑟羅汀 (bexarotene)、比卡魯胺 (bicalutamide)、溴尿苷 (broxuridine)、卡培他濱 (capecitabine)、西莫介白素 (celmoleukin)、西曲瑞克 (cetrorelix)、克拉屈濱 (cladribine)、克黴唑 (clotrimazole)、十八烷基磷酸阿糖胞苷 (cytarabine ocfosfate)、DA 3030(Dong-A)、達利珠單抗 (daclizumab)、介白素融合毒素 (denileukin diftitox)、地洛瑞林 (deslorelin)、右雷佐生 (dexrazoxane)、地拉齊普 (dilazep)、歐洲紫杉醇、二十二醇 (docosanol)、度骨化醇 (doxercalciferol)、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、小紅莓、溴麥角環肽 (bromocriptine)、卡莫司汀 (carmustine)、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT雙氯芬酸 (diclofenac)、干擾素α、道諾黴素、小紅莓、維甲酸 (tretinoin)、依地福新 (edelfosine)、依決洛單抗 (edrecolomab)、依氟鳥胺酸

(eflornithine)、乙嘧替氟(emitefur)、表柔比星(epirubicin)、依泊汀(epoetin)β、磷酸依託泊苷、依西美坦(exemestane)、埃克蘇琳(exisulind)、法屈唑(fadrozole)、非格司亭、非那雄安(finasteride)、磷酸氟達拉濱、福美司坦(formestane)、福莫司汀(fotemustine)、硝酸鎵、吉西他濱、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab zogamicin)、吉美拉西(gimeracil)/奧特拉西(oteracil)/替加氟(tegafur)組合、戈克平(glycopine)、戈舍瑞林(goserelin)、七鉑(heptaplatin)、人類絨膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin)、人類胎兒α胎蛋白(human fetal alpha fetoprotein)、伊班膦酸(ibandronic acid)、艾達黴素、咪喹莫特(imiquimod)、干擾素α、天然干擾素α、干擾素α-2、干擾素α-2a、干擾素α-2b、干擾素α-N1、干擾素α-n3、複合干擾素α-1(interferon alfacon-1)、天然干擾素α、干擾素β、干擾素β-1a、干擾素β-1b、天然干擾素γ、干擾素γ-1a、干擾素γ-1b、介白素-1β、碘苄胍(iobenguane)、伊立替康(irinotecan)、伊索拉定(irsogladine)、蘭瑞肽(lanreotide)、LC 9018(Yakult)、來氟米特(leflunomide)、來格司亭(lenograstim)、硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)、來曲唑(letrozole)、白血球α干擾素、亮丙瑞林(leuprorelin)、左旋咪唑(levamisole)+氟尿嘧啶、利阿唑(liarozole)、洛鉑(lobaplatin)、氯尼達明(lonidamine)、洛伐他汀(lovastatin)、馬索羅酚(masoprocol)、美拉肿醇(melarsoprol)、甲氧氯普胺

(metoclopramide)、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、錯配雙股RNA、米托胍腙(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、米托蒽醌、莫拉司亭(molgramostim)、那法瑞林(nafarelin)、納洛酮(naloxone)+戊唑星(pentazocine)、那托司亭(nartograstim)、奈達鉑(nedaplatin)、尼魯米特(nilutamide)、那可丁(noscapine)、新穎紅血球生成刺激性蛋白質、NSC 631570奧曲肽、奧普瑞介白素(oprelvekin)、奧沙特隆(osaterone)、奧賽力鉑、太平洋紫杉醇、帕米膦酸(pamidronic acid)、培門冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇化干擾素α-2b、戊聚糖聚硫酸鈉(pentosan polysulfate sodium)、噴司他汀、必醫你舒(picibanil)、吡柔比星(pirarubicin)、兔抗胸腺細胞多株抗體、聚乙二醇干擾素α-2a、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、雷諾昔酚(raloxifene)、雷替曲賽(raltitrexed)、拉布立酶(rasburicase)、銸Re 186依替膦酸鹽(rhenium Re 186 etidronate)、RII視黃醯胺(retinamide)、利妥昔單抗、羅莫肽(romurtide)、來昔決南釤(153 Sm) (samarium (153 Sm) lexidronam)、沙格司亭(sargramostim)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、索納明(sonermin)、氯化鍶-89(strontium-89 chloride)、蘇拉明(suramin)、他索那明(tasonermin)、他紮羅汀(tazarotene)、替加氟、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊甙、四氯十氧化物、沙立度胺(thalidomide)、胸腺法新(thymalfasin)、促甲狀腺素(thyrotropin)α、拓朴替康、托

瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)-碘131、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸、曲洛司坦(trilostane)、三甲曲沙(trimetrexate)、曲普瑞林(triptorelin)、天然腫瘤壞死因子α、烏苯美司(ubenimex)、膀胱癌疫苗、丸山疫苗(Maruyama vaccine)、黑素瘤溶解產物疫苗、戊柔比星(valrubicin)、維替泊芬(verteporfin)、長春瑞賓(vinorelbine)、維魯利秦(VIRULIZIN)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)或唑來膦酸(zoledronic acid)；阿巴瑞克(abarelix)；AE 941(Aeterna)、胺莫司汀(ambamustine)、反義寡核苷酸、bcl-2(Genta)、APC 8015(Dendreon)、西妥昔單抗(cetuximab)、地西他濱(decitabine)、地胺魯米特(dexaminoglutethimide)、地吖醌(diaziquone)、EL 532(Elan)、EM 800(Endorecherche)、伊利盧拉(eniluracil)、依他硝唑(etanidazole)、維甲醯酚胺、非格司亭SD01(Amgen)、氟維司群(fulvestrant)、加洛他濱(galocitabine)、胃泌素(gastrin)17免疫原、HLA-B7基因療法(Vical)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor)、二鹽酸組胺(histamine dihydrochloride)、替依莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊洛馬司他(ilomastat)、IM 862(Cytran)、介白素-2、伊普昔芬(iproxifene)、LDI 200(Milkhaus)、來立司亭(leridistim)、林妥珠單抗(lintuzumab)、CA 125 MAb(Biomira)、癌症MAb(Japan Pharmaceutical

Development)、HER-2及Fc MAb(Medarex)、個體基因型105AD7 MAb(CRC Technology)、個體基因型CEA MAb(Trilex)、LYM-1-碘131 MAb(Techniclone)、多形性上皮黏蛋白(mucin)-釔90 MAb(Antisoma)、馬立馬斯他(marimastat)、美諾立爾(menogaril)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫特沙芬釓(motexafin gadolinium)、MX 6(Galderma)、奈拉濱(nelarabine)、諾拉曲塞(nolatrexed)、P 30蛋白質、培維索孟(pegvisomant)、培美曲塞(pemetrexed)、泊非黴素(porfiromycin)、普啉司他(prinomastat)、RL 0903(Shire)、盧比替康(rubitecan)、沙鉑(satraplatin)、苯基乙酸鈉(sodium phenylacetate)、斯帕福斯酸(sparfosic acid)、SRL 172(SR Pharma)、SU 5416(SUGEN)、TA 077(Tanabe)、四硫代鉬酸酯(tetrathiomolybdate)、厚果糖松草鹼、血小板生成素(thrombopoietin)、乙基初卟啉錫(tin ethyl etiopurpurin)、替拉紮明(tirapazamine)、癌症疫苗(Biomira)、黑素瘤疫苗(New York University)、黑素瘤疫苗(Sloan Kettering Institute)、黑素瘤腫瘤溶解產物(oncolysate)疫苗(New York Medical College)、病毒黑素瘤細胞溶解產物疫苗(Royal Newcastle Hospital)或伐司撲達(valspodar)。

本發明化合物可另外與VEGFR抑制劑一起使用。下列專利及專利申請案中所述之其他化合物可用於組合療法中：US 6,258,812、US 2003/0105091、WO 01/37820、US 6,235,764、WO 01/32651、US 6,630,500、US 6,515,004、

US 6,713,485、US 5,521,184、US 5,770,599、US 5,747,498、WO 02/68406、WO 02/66470、WO 02/55501、WO 04/05279、WO 04/07481、WO 04/07458、WO 04/09784、WO 02/59110、WO 99/45009、WO 00/59509、WO 99/61422、US 5,990,141、WO 00/12089及WO 00/02871。

在一些實施例中，組合包含本發明組合物與至少一種抗血管生成劑的組合。藥劑包括(但不限於)活體外合成製備之化學組合物、抗體、抗原結合區、放射性核種及其組合及結合物。藥劑可為促效劑、拮抗劑、立體異位調節劑、毒素，或更一般而言，可起抑制或刺激其目標之作用(例如活化或抑制受體或酶)，且藉此促進細胞死亡或遏止細胞生長。

例示性抗腫瘤藥劑包括HERCEPTIN™(曲妥珠單抗)，其可用於治療乳癌及其他形式之癌症；及RITUXAN™(利妥昔單抗)、ZEVALIN™(替依莫單抗)及LYMPHOCIDE™(伊帕珠單抗(epratuzumab))，其可用於治療非霍奇金氏淋巴瘤及其他形式之癌症；GLEEVAC™，其可用於治療慢性骨髓白血病及胃腸基質腫瘤；及BEXXAR™(碘131托西莫單抗)，其可用於治療非霍奇金氏淋巴瘤。

例示性抗血管生成劑包括ERBITUX™(IMC-C225)、KDR(激酶域受體)抑制劑(例如特異性結合激酶域受體之抗體及抗原結合區)、抗VEGF藥劑(例如特異性結合VEGF或可溶性VEGF受體或其配體結合區之抗體或抗原結合區)(諸

如AVASTIN™或VEGF-TRAP™)、及抗VEGF受體藥劑(例如與其特異性結合之抗體或抗原結合區)、EGFR抑制劑(例如與其特異性結合之抗體或抗原結合區)(諸如ABX-EGF(帕尼單抗)、IRESSA™(吉非替尼(gefitinib))、TARCEVA™(埃羅替尼(erlotinib)))、抗Ang1及抗Ang2藥劑(例如與其或其受體(例如Tie2/Tek)特異性結合之抗體或抗原結合區)、及抗Tie2激酶抑制劑(例如與其特異性結合之抗體或抗原結合區)。本發明之醫藥組合物亦可包括一或多種特異性結合且抑制生長因子之活性之藥劑(例如抗體、抗原結合區或可溶性受體),諸如肝細胞生長因子(HGF,亦稱為擴散因子(Scatter Factor))之拮抗劑、及特異性結合其受體「c-met」之抗體或抗原結合區。

其他抗血管生成劑包括Campath、IL-8、B-FGF、Tek拮抗劑(Ceretti等人,美國公開案第2003/0162712號;美國專利第6,413,932號)、抗TWEAK藥劑(例如特異性結合性抗體或抗原結合區、或可溶性TWEAK受體拮抗劑;參見Wiley,美國專利第6,727,225號)、拮抗整合素與其配體結合之ADAM解整合素(distintegrin)域(Fanslow等人,美國公開案第2002/0042368號)、特異性結合性抗eph受體及/或抗蝶素(ephrin)抗體或抗原結合區(美國專利第5,981,245號;第5,728,813號;第5,969,110號;第6,596,852號;第6,232,447號;第6,057,124號及其專利家族成員)、及抗PDGF-BB拮抗劑(例如特異性結合性抗體或抗原結合區)以及特異性結合PDGF-BB配體之抗體或抗原結合區、及

PDGFR激酶抑制劑(例如與其特異性結合之抗體或抗原結合區)。

其他抗血管生成劑/抗腫瘤劑包括：SD-7784(Pfizer, USA)；西侖吉肽(cilengitide)(Merck KGaA, Germany，EPO 770622)；哌加他尼八鈉(pegaptanib octasodium)(Gilead Sciences, USA)；阿法司汀(Alphastatin)(BioActa, UK)；M-PGA(Celgene, USA，US 5712291)；伊洛馬司他(ilomastat)(Arriva, USA，US 5892112)；艾瑪薩尼(emaxanib)(Pfizer, USA，US 5792783)；瓦他拉尼(vatalanib)(Novartis, Switzerland)；2-甲氧雌二醇(2-methoxyestradiol)(EntreMed, USA)；TLC ELL-12(Elan, Ireland)；乙酸阿奈可他(anecortave acetate)(Alcon, USA)；α-D148 Mab(Amgen, USA)；CEP-7055(Cephalon, USA)；抗Vn Mab(Crucell，Netherlands)；DAC:抗血管生成劑(ConjuChem, Canada)；安吉西丁(Angiocidin)(InKine Pharmaceutical, USA)；KM-2550(Kyowa Hakko, Japan)；SU-0879(Pfizer, USA)；CGP-79787(Novartis, Switzerland，EP 970070)；ARGENT技術(Ariad, USA)；YIGSR-Stealth(Johnson & Johnson, USA)；血纖維蛋白原-E片段(BioActa, UK)；血管生成抑制劑(Trigen, UK)；TBC-1635(Encysive Pharmaceuticals, USA)；SC-236(Pfizer, USA)；ABT-567(Abbott, USA)；米塔司汀(Metastatin)(EntreMed, USA)；血管生成抑制劑(Tripep, Sweden)；乳腺絲抑蛋白(maspin)(Sosei, Japan)；2-甲氧雌二醇(Oncology Sciences

Corporation, USA)；ER-68203-00(IVAX, USA)；氟草胺(Benefin)(Lane Labs, USA)；Tz-93(Tsumura, Japan)；TAN-1120(Takeda, Japan)；FR-111142(Fujisawa, Japan，JP 02233610)；血小板因子4(RepliGen, USA，EP 407122)；血管內皮生長因子拮抗劑(Borean, Denmark)；癌症療法(University of South Carolina, USA)；貝伐單抗(bevacizumab)(pINN)(Genentech, USA)；血管生成抑制劑(SUGEN, USA)；XL 784(Exelixis, USA)；XL 647(Exelixis, USA)；第二代α5β3整合素MAb(Applied Molecular Evolution, USA及MedImmune, USA)；視網膜病變基因療法(Oxford BioMedica, UK)；鹽酸恩紮妥林(enzastaurin hydrochloride)(USAN)(Lilly, USA)；CEP 7055(Cephalon, USA及Sanofi-Synthelabo, France)；BC 1(Genoa Institute of Cancer Research, Italy)；血管生成抑制劑(Alchemia, Australia)；VEGF拮抗劑(Regeneron, USA)；rBPI 21及BPI產生之抗血管生成劑(XOMA, USA)；PI 88(Progen, Australia)；西侖吉肽(pINN)(Merck KGaA, German；Munich Technical University, Germany, Scripps Clinic and Research Foundation, USA)；西妥昔單抗(INN)(Aventis, France)；AVE 8062(Ajinomoto, Japan)；AS 1404(Cancer Research Laboratory, New Zealand)；SG 292(Telios, USA)；內皮抑制素(Endostatin)(Boston Childrens Hospital, USA)；ATN 161(Attenuon, USA)；血管抑制素(ANGIOSTATIN)(Boston Childrens Hospital, USA)；2-甲氧雌二醇(Boston

Childrens Hospital, USA)；ZD 6474(AstraZeneca, UK)；ZD 6126(Angiogene Pharmaceuticals, UK)；PPI 2458 (Praecis, USA)；AZD 9935(AstraZeneca, UK)；AZD 2171 (AstraZeneca, UK)；瓦他拉尼(pINN)(Novartis, Switzerland 及 Schering AG, Germany)；組織因子路徑抑制劑 (EntreMed, USA)；哌加他尼(pegaptanib)(Pinn)(Gilead Sciences, USA)；束骨薑黃醇(xanthorrhizol)(Yonsei University, South Korea)；基於基因之VEGF-2疫苗(Scripps Clinic and Research Foundation, USA)；SPV5.2(Supratek, Canada)；SDX 103(University of California at San Diego, USA)；PX 478(ProlX, USA)；米塔司汀(METASTATIN) (EntreMed, USA)；肌鈣蛋白(troponin)I(Harvard University, USA)；SU 6668(SUGEN, USA)；OXI 4503(OXiGENE, USA)；鄰胍(o-guanidine)(Dimensional Pharmaceuticals, USA)；莫圖泊胺(motuporamine)C(British Columbia University, Canada)；CDP 791(Celltech Group, UK)；阿替莫德(atiprimod)(pINN)(GlaxoSmithKline, UK)；E 7820(Eisai, Japan)；CYC 381(Harvard University, USA)；AE 941(Aeterna, Canada)；血管生成疫苗 (EntreMed, USA)；尿激酶纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑 (urokinase plasminogen activator inhibitor) (Dendreon, USA)；奧谷法奈(oglufanide)(pINN)(Melmotte, USA)；HIF-1α抑制劑(Xenova, UK)；CEP5214(Cephalon, USA)；BAY RES 2622(Bayer, Germany)；安吉西丁(InKine,

USA)；A6(Angstrom, USA)；KR 31372(Korea Research Institute of Chemical Technology, South Korea)；GW 2286 (GlaxoSmithKline, UK)；EHT 0101(ExonHit, France)；CP 868596(Pfizer, USA)；CP 564959(OSI, USA)；CP 547632 (Pfizer, USA)；786034(GlaxoSmithKline, UK)；KRN 633 (Kirin Brewery, Japan)；眼內藥物傳遞系統2-甲氧雌二醇 (EntreMed, USA)；吡卡酯(anginex)(Maastricht University, Netherlands及Minnesota University, USA)；ABT 510 (Abbott, USA)；AAL 993(Novartis, Switzerland)；VEGI (ProteomTech, USA)；腫瘤壞死因子-α抑制劑(National Institute on Aging, USA)；SU 11248(Pfizer, USA及SUGEN USA)；ABT 518(Abbott, USA)；YH16(Yantai Rongchang, China)；S-3APG(Boston Childrens Hospital, USA及 EntreMed, USA)；KDR MAb(ImClone Systems, USA)； α5β1 MAb(Protein Design, USA)；KDR激酶抑制劑 (Celltech Group, UK及Johnson & Johnson, USA)；GFB 116(South Florida University, USA及Yale University, USA)；CS 706(Sankyo, Japan)；康普瑞汀(combretastatin) A4前藥(Arizona State University, USA)；軟骨素酶 (chondroitinase)AC(IBEX, Canada)；BAY RES 2690(Bayer, Germany)；AGM 1470(Harvard University, USA、Takeda, Japan及TAP, USA)；AG 13925(Agouron, USA)；四硫代鉬酸酯(University of Michigan, USA)；GCS 100(Wayne State University, USA)CV 247(Ivy Medical, UK)；CKD 732

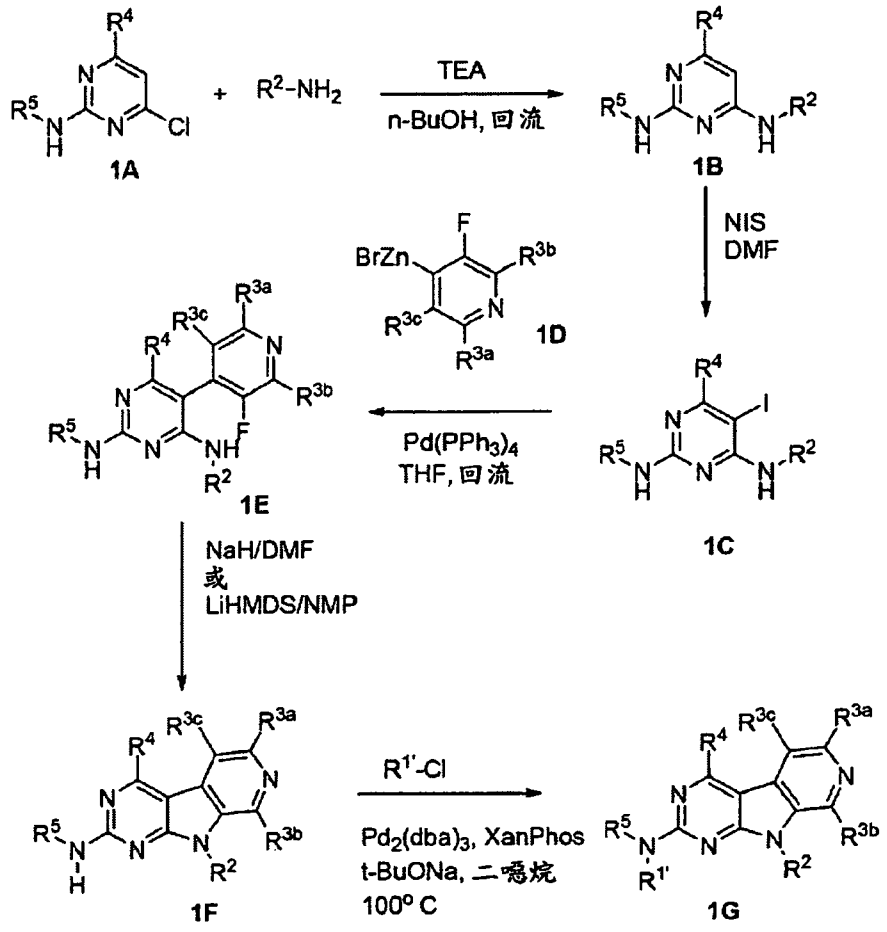
(Chong Kun Dang, South Korea)；血管內皮生長因子MAb (Xenova, UK)；伊索拉定(irsogladine)(INN)(Nippon Shinyaku, Japan)；RG 13577(Aventis, France)；WX 360 (Wilex, Germany)；角鯊胺(squalamine)(pINN)(Genaera, USA)；RPI 4610(Sirna, USA)；癌症療法(Marinova, Australia)；乙醯肝素酶(heparanase)抑制劑(InSight, Israel)；KL 3106(Kolon, South Korea)；和厚樸酚(Honokiol)(Emory University, USA)；ZK CDK(Schering AG, Germany)；ZK Angio(Schering AG, Germany)；ZK 229561(Novartis, Switzerland及Schering AG, Germany)；XMP 300(XOMA, USA)；VGA 1102(Taisho, Japan)；VEGF受體調節劑(Pharmacopeia, USA)；VE-鈣黏附蛋白(cadherin)-2拮抗劑(ImClone Systems, USA)；血管新生抑制素(Vasostatin)(National Institutes of Health, USA)；Flk-1疫苗(ImClone Systems, USA)；TZ 93(Tsumura, Japan)；腫瘤抑素(TumStatin)(Beth Israel Hospital, USA)；截短可溶性FLT1(血管內皮生長因子受體1)(Merck & Co, USA)；Tie-2配體(Regeneron, USA)；及凝血酶敏感蛋白(thrombospondin)1抑制劑(Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA)。

或者，本發明化合物亦可與諸如以下之其他抗贅生劑一起用於共療法中：VEGF拮抗劑、其他激酶抑制劑(包括p38抑制劑)、極光激酶抑制劑、c-met抑制劑、KDR抑制劑、EGF抑制劑及CDK抑制劑、TNF抑制劑、基質金屬蛋

白酶(MMP)抑制劑、COX-2抑制劑(包括塞內昔布(celecoxib))、NSAID、或$\alpha_v\beta_3$抑制劑。

本發明化合物可使用下列流程中所示且於實例中更充分描述之通用合成途徑製備。

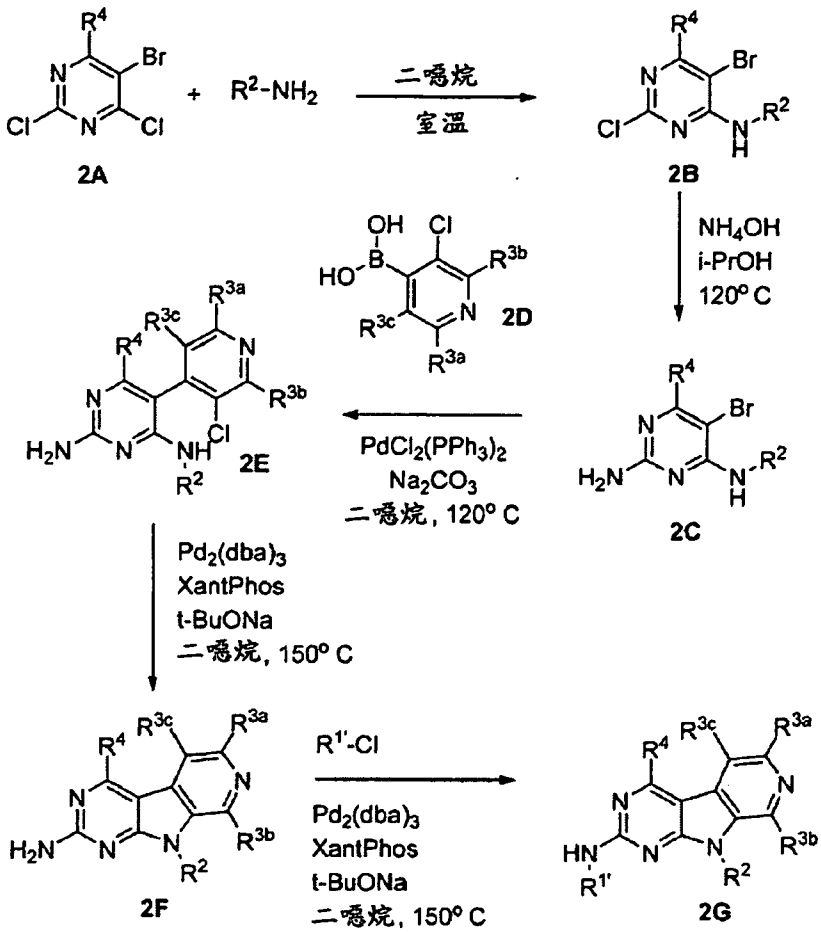
流程1



流程1說明如何以氯嘧啶1A為起始物製備本發明化合物。氯嘧啶1A與適當胺之反應提供二胺基嘧啶1B，其可用N-碘代丁二醯亞胺碘化以形成1C。碘嘧啶1C可與適當鋅試劑1D反應以形成未稠合雙環中間物1E，其可接著環化以形成有用試劑1F。1F與適合經氮取代且經保護之R^1基團或前驅體(參見流程3)之反應可用於將1F轉化成1G，1G

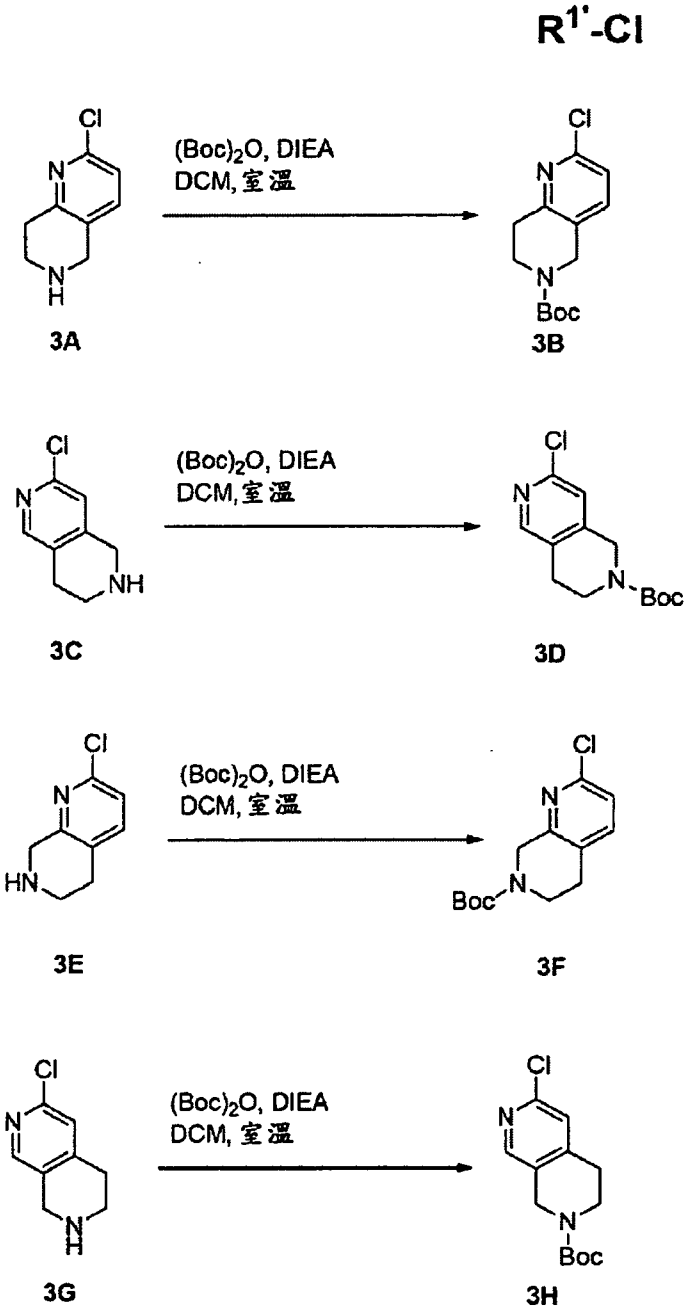
可接著如流程4中所示轉化成各種本發明化合物。

流程2



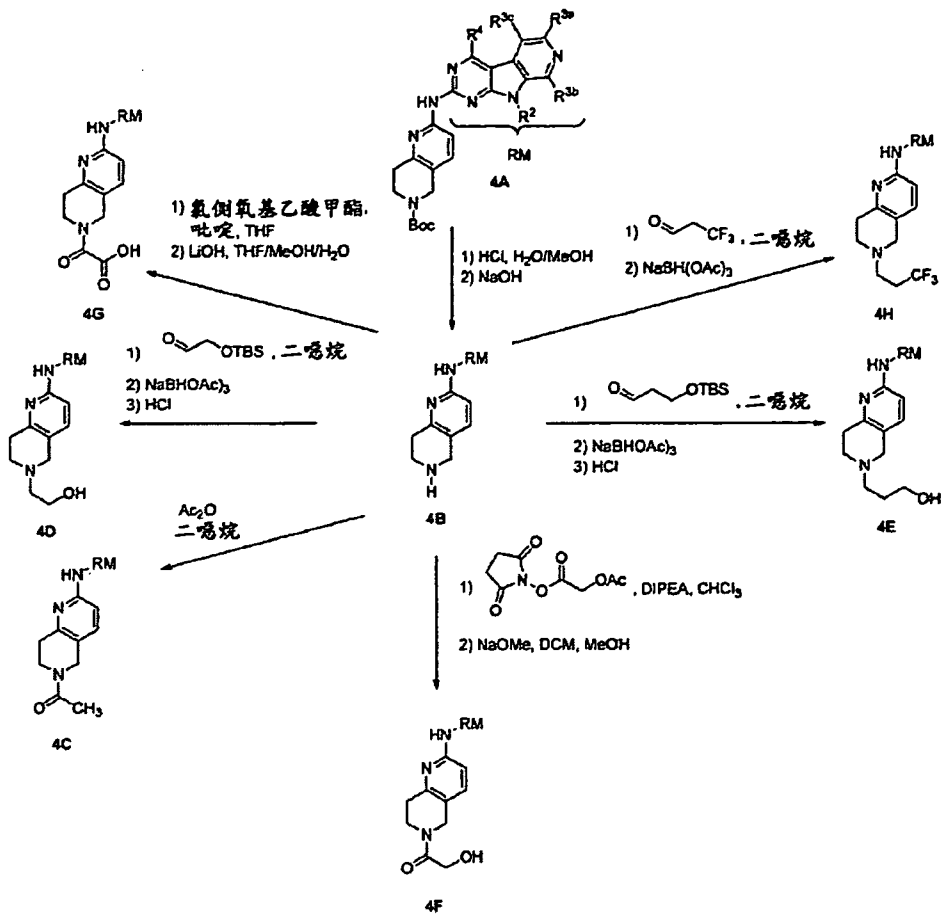
流程2提供展示如何以溴二氯嘧啶2A為起始物製備本發明化合物之替代途徑。溴二氯嘧啶2A與適當胺之反應提供胺基溴氯嘧啶2B，其可藉由與氫氧化銨在異丙醇中反應而轉化成二胺基溴嘧啶2C。二胺基溴嘧啶2C可與硼酸試劑2D反應以形成未稠合雙環中間物2E，2E可接著環化以形成有用試劑2F。2F與適合經氯取代且經保護之R^1基團或前驅體(參見流程3)之反應可用於將2F轉化成2G，2G可接著如流程4中所示轉化成各種本發明化合物。

流程3



流程3展示如何可自起始胺製備各種$R^{1'}$-Cl Boc保護之化合物。經Boc保護且經氯取代之化合物3B、3D、3F及3H為用於如流程1及2中所示製備本發明化合物之有用試劑。

流程4



流程4展示自經Boc保護之含氮化合物3B及1F製備的經Boc保護之化合物4A(參見流程1)如何脫除保護基以形成4B。脫除保護基之4B可用於製備如流程4中所示之諸多衍生物。舉例而言，4B與乙酸酐之反應可用於製備4C。類似地，4B可與市售(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙醛及(第三丁基二甲基矽烷基氧基)丙醛反應，接著經還原以分別形成4D及4E。如實例5中所述，諸如4B之化合物可與2-乙醯氧基乙酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯反應，在用甲醇鈉處理之後形成4F。4B亦可用於藉由用氯側氧基乙酸甲酯處理，隨後與LiOH在四氫呋喃、甲醇及水之混合物中反應

而形成諸如4G之化合物。作為一最終但非窮舉性實例，諸如4B之化合物可用諸如市售3,3,3-三氟丙醛之試劑處理，接著經還原以形成諸如4H之三氟甲基化合物。各種其他化合物可自化合物4B製備。舉例而言，諸如氯甲酸烷酯(例如氯甲酸乙酯)之試劑可與脫除保護基之化合物4B反應以產生R^6為-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)之化合物。

本發明進一步藉由參考下列實例加以描述，該等實例意欲例示所主張之本發明但絕不限制本發明。

實例

除非另外陳述，否則所有起始物質皆自商業來源，諸如Sigma-Aldrich, St. Louis, MO獲得，或使用文獻程序獲得。

^{1}H-NMR譜通常在配備有具有*z*-軸梯度之Bruker 5 mm PABBI探針之在^{1}H頻率500.13 MHz下操作的Bruker Avance III 500光譜儀系統(Bruker, Bilerica, MA)上；或在配備有具有*z*-軸梯度之Bruker 5 mm PABBO探針之在^{1}H頻率400.23 MHz下操作的Bruker Avance II 400光譜儀上獲得。樣品通常溶解於500 μL DMSO-d_6、CD_3OD、$CDCl_3$或用於NMR分析之另一氘化NMR溶劑中。^{1}H化學位移係參照δ 2.50之DMSO-d_6、δ 3.30之CD_3OD、或其他參照溶劑之殘餘溶劑信號，或可參照四甲基矽烷。顯著峰經羅列且通常包括：質子數、多重性(s，單峰；d，雙重峰；dd，雙二重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br s，寬單峰)及以赫茲(Hertz)計之偶合常數。

電子電離(EI)質譜通常在Agilent Technologies 6140四極LC/MS質譜儀上記錄。質譜結果以質量與電荷之比率形式報導，有時繼之以各離子之相對豐度(在圓括號中)。

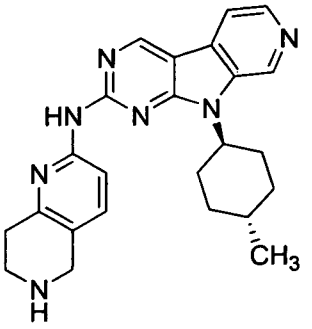
下列縮寫用於指代各種試劑及溶劑：

Ac_2O	乙酸酐
AcOH	乙酸
ATP	三磷酸腺苷
BSA	牛血清白蛋白
n-BuLi	正丁基鋰
DCM	二氯甲烷
DMEM	達爾伯克氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DTT	二硫蘇糖醇
EDC	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EDTA	乙二胺四乙酸
EGTA	乙二醇雙(2-胺乙基醚)-N,N,N',N'四乙酸
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HPLC-MS	高效液相層析質譜
HTS	高通量篩檢
HTRF	均相時差式螢光

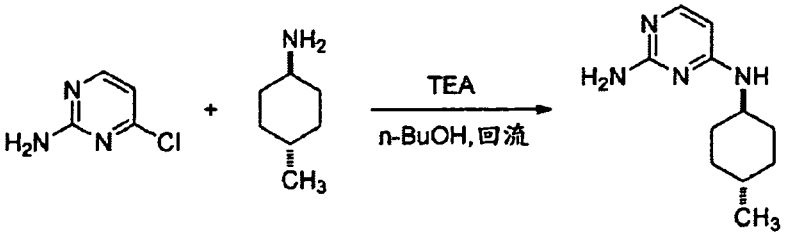
LCMS	液相層析質譜
LiHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺基鋰
MeOH	甲醇
NIS	N-碘代丁二醯亞胺
RPMI-1640	Roswell Park Memorial Institute開發之細胞生長培養基
TBS	第三丁基二甲基矽烷基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

實例之製備

實例1. 9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

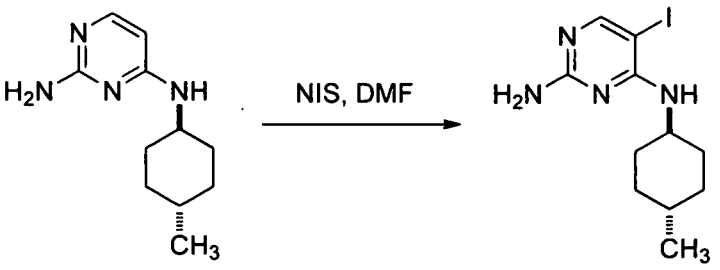


1



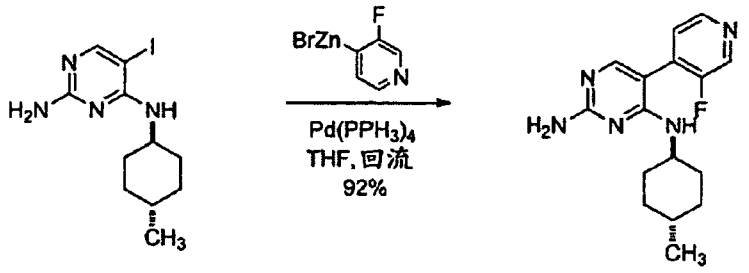
合成N^4-((1r,4r)-4-甲基環已基)吡啶-2,4-二胺。4-氯嘧

啶-2-胺(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)(1000 g，7.72 mol，1.0當量)、反-4-甲基環己基胺鹽酸鹽(可自TCI America購得，M1780)(1500 g，10.03 mol，1.3當量)及TEA(3.23 L，23.2 mol，3.0當量)於正丁醇(8 L)中混合在一起。反應混合物在回流下加熱36小時且使用LCMS監測。在完成後，反應混合物冷卻至室溫，用水(8 L)稀釋且用EtOAc(2×10 L)萃取。有機層經合併，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮以產生標題化合物(1770 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。



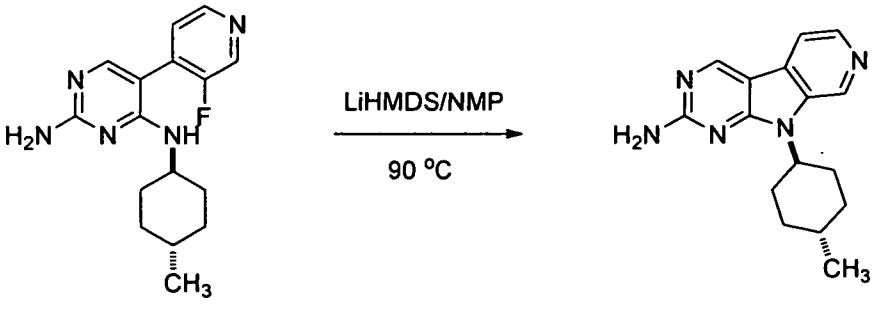
合成5-碘-N^4-((1r,4r)-4-甲基環己基)吡啶-2,4-二胺。將N^4-((1*r*,4*r*)-4-甲基環己基)吡啶-2,4-二胺(1770 g，8.58 mol，1.0當量)溶解於無水DMF(8 L)中。在10℃下在N_2氛圍下歷經10分鐘向此溶液中逐份添加NIS(1.93 kg，8.58 mol，1.0當量)。在添加完成後，在室溫下攪拌反應混合物2小時。使用LCMS監測反應。在完成後，反應混合物使用冰浴冷卻，用飽和碳酸鈉水溶液(5 L)淬滅且用EtOAc(2×15 L)萃取。合併之有機萃取物用飽和碳酸鈉水溶液(2×5 L)、水(3×2 L)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。使用管柱層析，用含25%至40% EtOAc之己烷溶

離來純化殘餘物以提供標題化合物(1.47 kg，57%(經兩步))。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85 (3H, d, *J*=7.2 Hz), 0.98 (1H, dd, *J*=12.9, 2.7 Hz), 1.41-1.27 (3H, m), 1.66 (2H, d, *J*=12.3 Hz), 1.78 (2H, d, *J*=12.3 Hz), 3.85 (1H, m), 5.48 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 6.16 (2H, br s), 7.86 (1H, s) ppm; MS m/z: 333 (M+1)。



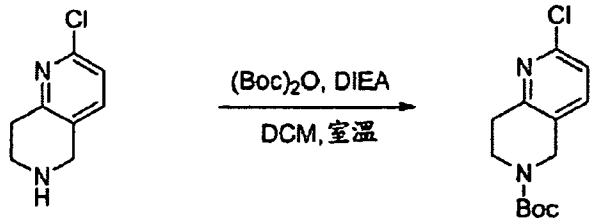
合成5-(3-氟吡啶-4-基)-N^4-((1r,4r)-4-甲基環已基)嘧啶-2,4-二胺。在0℃下在N_2氛圍下經由加料漏斗歷經30分鐘向2,2,6,6-四甲基哌啶(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)(997 mL，5.87 mol，3當量)於無水THF(6 L)中之溶液中添加n-BuLi(2.5 M於己烷中，2.35 L，5.87 mol，3當量)。在添加完成後，在0℃下攪拌反應混合物1小時。反應混合物冷卻至-74℃(丙酮/乾冰浴)且保持溫度在-63℃以下歷經15分鐘添加3-氟吡啶(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)(561 g，5.773 mol，2.95當量)於無水THF(500 mL)中之溶液。在添加完成後，反應混合物在-74℃下再攪拌2小時。接著保持溫度在-60℃以下歷經35分鐘逐滴添加$ZnBr_2$(1422 g，6.32 mol，3.22當量)於無水THF(3 L)中之溶液。在添加完成後，移除冷浴且使反應混合物升溫至室

溫。接著一次性添加5-碘-N^4-((1*r*,4*r*)-4-甲基環己基)吡啶-2,4-二胺(650 g，1.95 mol，1.0當量)，隨後添加$Pd(PPh_3)_4$(113 g，97.8 mmol，0.05當量)。反應混合物在回流下加熱隔夜且使用LCMS監測。在完成後，反應混合物冷卻至室溫，用飽和$NaHCO_3$水溶液(6 L)淬滅且用EtOAc(10 L×2)萃取。有機萃取物用飽和$NaHCO_3$(2.5 L×2)及鹽水(2.5 L)洗滌，接著在真空下濃縮。將殘餘物溶解於2 N HCl(2.5 L)中且用DCM(1.25 L×3)洗滌。水相藉由添加4 N NaOH水溶液調整至pH 10-12且用DCM(1.5 L×3)萃取。有機萃取物用水(1.25 L×2)洗滌，乾燥且濃縮以產生標題化合物(540 g，92%)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85 (3H, d, *J*=7.2 Hz), 0.98 (1H, dd, *J*=12.9, 2.7 Hz), 1.30-1.18 (3H, m), 1.64 (2H, d, *J*=12.3 Hz), 1.74 (2H, d, *J*=11.7 Hz), 3.96 (1H, m), 5.00 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 6.24 (2H, br s), 7.35 (1H, dd, *J*=6.6, 4.4 Hz), 7.58 (1H, s), 8.37 (1H, d, *J*=4.8 Hz), 8.50 (1H, d, *J*=6.6 Hz) ppm。



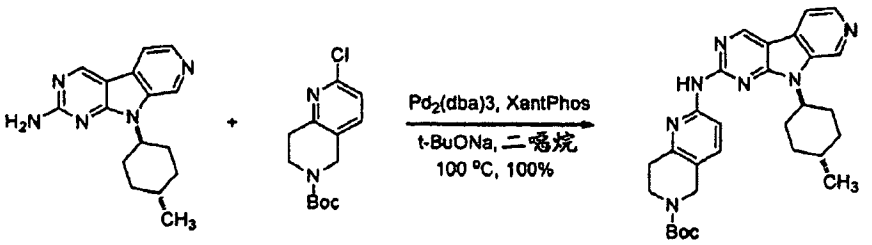
合成9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。在室溫下在N_2氛圍下歷經30分鐘向5-(3-氟吡啶-4-基)-N^4-((1r,4r)-4-甲基環己基)嘧啶-2,4-二胺

(854 g，2.84 mol，1.0當量)於無水1-甲基-2-吡咯啶酮(8 L)中之溶液中添加LiHMDS(1.0 M於甲苯中，8.5 L，8.5 mol，3.0當量)。在添加完成後，反應混合物在90℃下加熱隔夜且使用LCMS監測。在完成後，反應混合物冷卻至室溫，用冰冷水(10 L)淬滅且用EtOAc(12 L)萃取。有機相用飽和$NaHCO_3$水溶液(4 L×2)及水(2 L×3)洗滌。水層經合併且用EtOAc(15 L×2)反萃取。有機層經合併，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。將由此獲得之固體懸浮於DCM(2.5 L)中且使用旋轉蒸發器攪拌30分鐘。藉由過濾收集固體，用DCM洗滌且乾燥以產生標題化合物(400 g)。母液藉由管柱層析(用DCM/MeOH=50:1溶離)純化，用DCM(750 mL)濕磨之後產生另外標題化合物(277 g，總計：677 g，產率：84%)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.02 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.33-1.20 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 4H), 1.58-1.45 (m, 2H), 4.87-4.77 (m, 1H), 7.94 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.31 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.96 (s, 1H) ppm; MS m/z: 282.0 (M+1)。



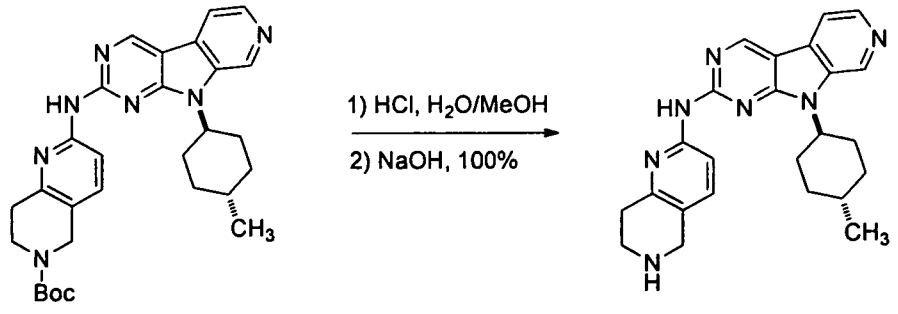
合成2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯。經由加料漏斗在1小時內向2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶鹽酸鹽(106.1 g，517 mmol，可自D-L Chiral Chemicals購得，ST-0143)及N,N-二異丙基乙胺(80 g，108 mL，621 mmol，

1.2當量)於DCM(1 L)中之漿料中添加二碳酸二-第三丁酯(119 g，543 mmol，1.05當量)於DCM(100 mL)中之溶液。反應混合物變成澄清溶液且由此獲得之溶液在室溫下再攪拌1小時並使用LCMS監測。在完成後，濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於EtOAc(1 L)中且用水(3×300 mL)洗滌，用鹽水(300 mL)洗滌且經$MgSO_4$乾燥。在真空下蒸發溶劑以產生呈灰白色固體狀之標題化合物(139 g，產率：100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9H, s), 2.97 (2H, t, *J*=5.9 Hz), 3.73 (2H, t, *J*=6.0 Hz), 4.57 (2H, s), 7.17 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.38 (1H, d, *J*=8.0 Hz) ppm; LCMS m/z: 269 (M+1)。



合成2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯。向9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(2.81 g，10 mmol)於1,4-二噁烷(45 mL)中之溶液中添加2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯(2.57 g，9.55 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(231 mg，0.40 mmol)及第三丁醇鈉(1.44 g，15 mmol)。將氬氣鼓泡通過混合物10分鐘。添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(183 mg，0.20 mmol)，且再次將氬氣鼓泡通過混合物5分鐘。由此獲得之反應混

合物在100℃下攪拌3小時，此後HPLC-MS分析指示反應完成。反應混合物冷卻至40℃且用DCM(90 mL)稀釋並在室溫下用Si-三胺(官能基化矽膠，來自Silicycle，FR31017TR130B)(2.8 g)處理隔夜。添加Celite®牌助濾劑545(6 g)，並用燒結玻璃漏斗過濾混合物且固相用DCM(100 mL)沖洗。濾液在旋轉蒸發器上濃縮至25 mL且用EtOAc與己烷之混合物(20 mL，4:1)稀釋。所得漿料在室溫下攪拌5小時。藉由過濾收集固體，用EtOAc與己烷之混合物(20 mL，1:1)洗滌且風乾數小時以提供呈灰白色固體狀之標題化合物(4.90 g，100%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.06 (3H, d, *J*=6.4 Hz), 1.34-1.22 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.67 (1H, br. s), 2.02-1.93 (4H, m), 2.63 (2H, dq, *J*=3.1, 12.8 Hz), 2.88 (2H, t, *J*=5.7 Hz), 3.74 (2H, t, *J*=6.0 Hz), 4.57 (2H, s), 7.51 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 7.85 (1H, d, *J*=5.1 Hz), 8.10 (1H, br. s), 8.42 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 8.46 (1H, d, *J*=4.9 Hz), 8.97 (1H, s), 9.10 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 514(M+1)。

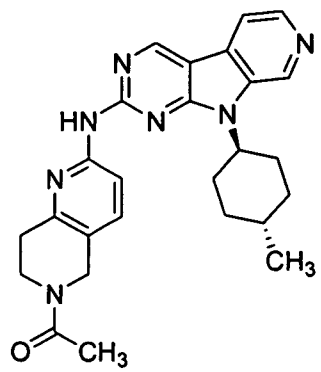


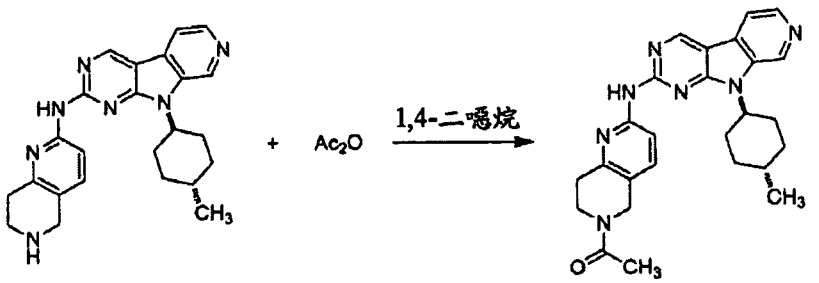
1

合成9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

(1)。向2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯：9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(4.65 g，9.05 mmol)於MeOH(30 mL)中之懸浮液中添加濃HCl(6.74 mL)及水(14 mL)。由此獲得之混合物在室溫下攪拌隔夜。在0℃下向反應混合物中添加含50% NaOH之水溶液(4.8 mL)以調整pH值至9。藉由過濾收集沈澱之黃色固體，用水(25 mL)沖洗且風乾3天以產生標題化合物(3.75 g，100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.29-1.25 (3H, m), 2.00-1.95 (3H, m), 2.02 (2H, s), 2.69-2.53 (2H, m), 2.89 (2H, t, *J*=6.0 Hz), 3.26 (2H, t, *J*=6.0 Hz), 4.04 (2H, s), 4.71 (1H, m, *J*=12.8, 12.8 Hz), 7.41 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.84 (1H, d, *J*=6.1 Hz), 7.84 (1H, d, *J*=6.1 Hz), 8.03 (1H, s), 8.34 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 8.50 (1H, d, *J*=5.3 Hz), 8.96 (1H, s), 9.08 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 414 (M+1)。

實例2. 1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮



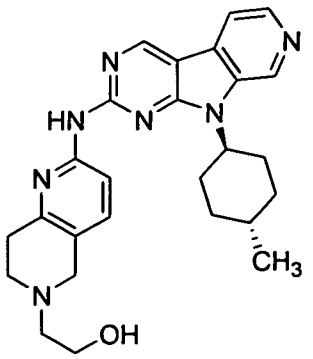


1 2

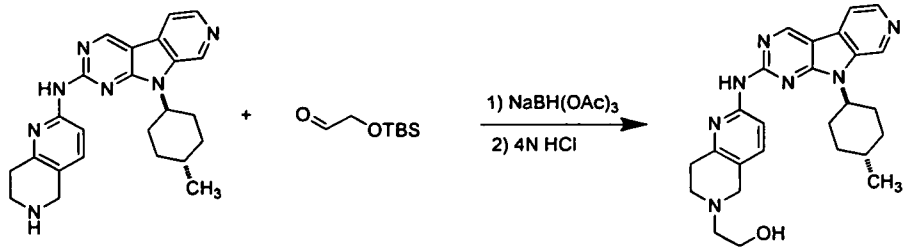
合成1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(2)。向9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)(90 mg，0.22 mmol)於3 mL 1,4-二噁烷中之攪拌冰冷卻溶液中添加乙酸酐(33.3 mg，0.33 mmol)。在攪拌10分鐘之後，添加20 mL DCM及10 mL水。所得溶液依序用飽和$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥且在真空下蒸發。殘餘物藉由製備LC純化以產生標題化合物(50 mg，50%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.10 (3H, d, *J*=6.46 Hz) 1.31-1.43 (2H, m) 1.70-1.80 (1H, br. s.) 2.00-2.09 (4H, m) 2.27 (3H, d, *J*=7.24 Hz) 2.67-2.79 (2H, m) 3.10 (1H, t, *J*=6.16 Hz) 3.15-3.22 (1H, m) 3.98 (2H, dt, *J*=13.16, 6.04 Hz) 4.79-4.84 (2H, m) 4.91-5.00 (1H, m) 7.90-7.98 (2H, m) 8.61-8.65 (2H, m) 9.40-9.41 (1H, m) 9.62 (1H, d, *J*=2.74 Hz) ppm; LCMS m/z: 456 (M+1)。

實例3. 2-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘

啶-6(5H)-基)乙醇



3

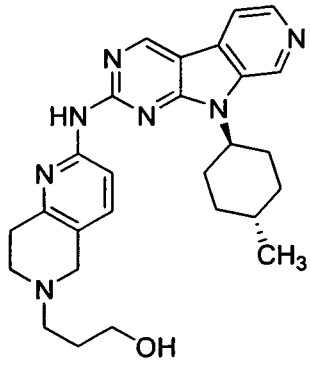


1 3

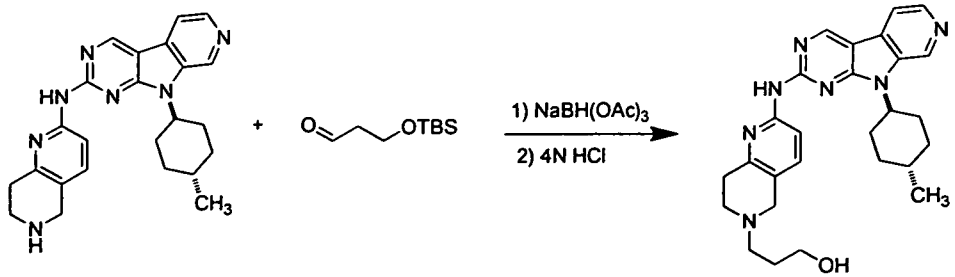
合成2-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙醇(3)。攪拌9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)(50 mg，0.12 mmol)及(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙醛(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)(31.6 mg，0.18 mmol)於3 mL 1,4-二噁烷中之漿料5分鐘，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)(77 mg，0.363 mmol)。在攪拌10分鐘之後，添加DCM(30 mL)至反應混合物中。所得溶液依序用飽和$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，且在真空下蒸發以產生中間物經TBS保護之醇(LCMS

m/z: 572 (M+1))。經TBS保護之醇用3 mL 4 N HCl/二噁烷處理以移除TBS基團。在30分鐘之後，濃縮反應物且藉由急驟矽膠層析，用含0至20% 2 N NH_3 MeOH溶液之DCM溶離加以純化以產生標題化合物(38 mg，68%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 (3H, d, *J*=6.65 Hz) 1.24-1.36 (2H, m) 1.56-1.73 (3H, m) 1.96-2.06 (4H, m) 2.63 (2H, qd, *J*=12.88, 3.81 Hz) 2.81 (2H, t, *J*=5.38 Hz) 2.94-3.04 (4H, m) 3.73-3.80 (4H, m) 4.70-4.79 (1H, m) 7.44 (1H, m, *J*=8.61 Hz) 7.86 (1H, dd, *J*=5.18, 1.08 Hz) 8.08 (1H, s) 8.37 (1H, m, *J*=8.41 Hz) 8.53 (1H, d, *J*=5.28 Hz) 8.97-9.00 (1H, m) 9.10-9.12 (1H, m) ppm; LC/MS m/z: 458 (M+1)。

實例4. 3-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)丙-1-醇



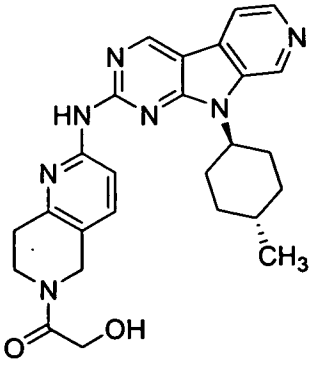
4



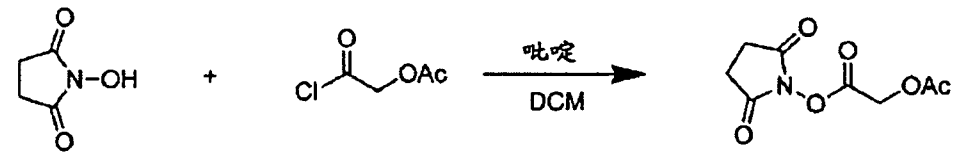
4

合成3-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)丙-1-醇(4)。標題化合物(4)係使用與實例3中所述類似之化學，使用(第三丁基二甲基矽烷基氧基)丙醛(可自ChemPacific, Baltimore, MD購得)替代(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙醛，自9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)製備。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.10 (3H, d, *J*=6.65 Hz), 1.32-1.44 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.98-2.16 (6H, m), 2.37-2.45 (2H, m), 2.67-2.80 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.46-3.57 (2H, m), 3.66-3.90 (2H, m), 4.55-4.64 (2H, m), 4.95 (1H, m), 7.81 (1H, dd, *J*=8.51, 1.27 Hz), 8.36 (1H, d, *J*=8.80 Hz), 8.62 (2H, q, *J*=6.26 Hz), 9.42 (1H, s), 9.59 (1H, m) ppm; LC/MS m/z: 472 (M+1)。

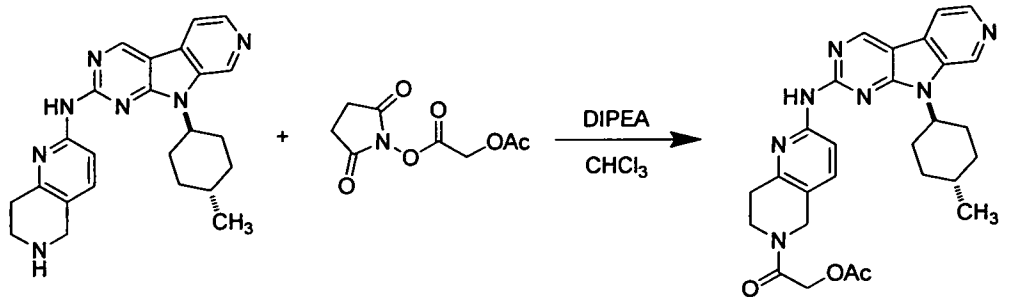
實例5. 2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮



5



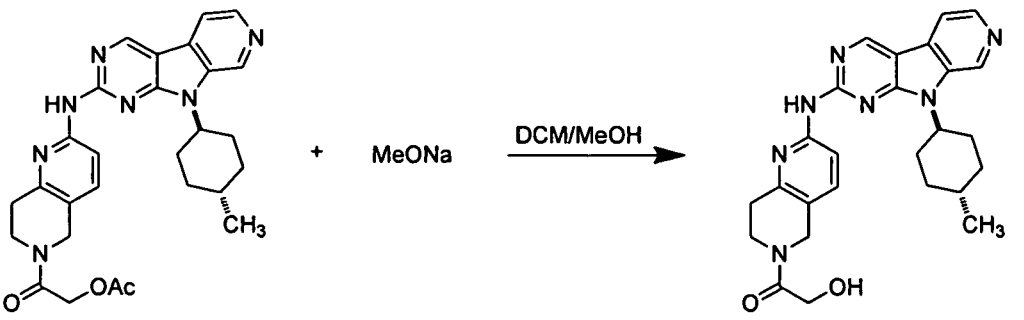
合成2-乙醯氧基乙酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯。在室溫下在配備有機械攪拌器、熱電偶及具有氮氣入口之加料漏斗之3頸圓底燒瓶中裝入N-羥基丁二醯亞胺(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)(211 g，1.83 mol)及DCM(2.25 L)，從而產生懸浮液。一次性添加吡啶(178 mL，2.2 mol)，內部溫度無變化。歷經60分鐘逐滴添加乙醯氧基乙醯氯(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)(197 mL，1.83 mol)於DCM(225 mL)中之溶液且溫度上升至35℃。在室溫下持續攪拌2.5小時。反應混合物用水(1×1 L)、1 N HCl(2×1 L)及鹽水(1×1 L)洗滌。有機層在真空下濃縮且與甲苯(1×1 L)一起共沸以獲得呈白色固體狀之產物(367 g，93%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.96 (2H, s), 2.86 (4H, s), 2.19 (3H, s) ppm; LCMS m/z: 238 (M+Na)。



1

合成乙酸2-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-側氧基乙酯。向9-((1r,4r)-4-甲基環己

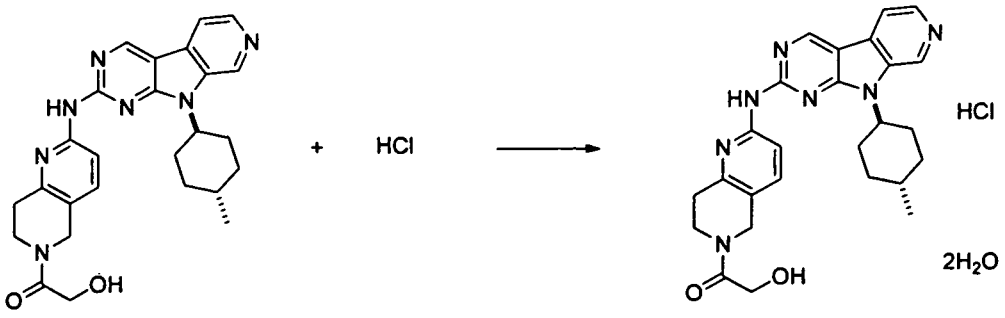
基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-㗁啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(**1**)(827 mg，2.0 mmol)於氯仿(10 mL)中之懸浮液中添加二異丙基乙胺(258 mg，348 μL，2.0 mmol)及2-乙醯氧基乙酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(560 mg，2.6 mmol)。由此獲得之反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，此後混合物變成黃色溶液。HPLC-MS分析指示反應完成。濃縮反應混合物。添加MeOH(5 mL)及水(6 mL)以形成漿料，在室溫下攪拌1小時。藉由過濾收集固體以產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.04 g，98%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 旋轉異構體) δ ppm 1.08 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.37-1.20 (2H, m), 2.03-1.97 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.69-2.52 (2H, m, *J*=2.9, 12.8, 12.8, 12.8 Hz), 3.08-2.93 (2H, m), 3.75 (1H, t, *J*=5.9 Hz), 3.97 (1H, t, *J*=5.6 Hz), 4.59 (1H, s), 4.80-4.65 (2H, m), 4.90-4.82 (2H, m), 7.57-7.45 (1H, m), 7.86 (1H, d, *J*=5.7 Hz), 8.21-8.10 (1H, m), 8.49-8.40 (1H, m), 8.52 (1H, d, *J*=5.3 Hz), 8.98 (1H, s), 9.11 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 514 (M+1)。



5

合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并

[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(5)。向乙酸2-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-側氧基乙酯(514 mg，1.0 mmol)於DCM(7.5 mL)及MeOH(2.5 mL)中之溶液中添加0.5 M甲醇鈉MeOH溶液(0.30 mL，0.15 mmol)，且反應混合物在室溫下攪拌1小時並使用LCMS監測。在完成後，濃縮反應混合物。殘餘物用EtOH(5 mL)及水(10 mL)處理以提供固體，藉由過濾收集固體，用水洗滌，且在真空烘箱中在55℃下乾燥隔夜以產生呈白色固體狀之標題化合物(**5**)(468 mg，99%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, 乙酸-d_4, 373 K) δ ppm 1.09 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.31-1.43 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.99-2.03 (2H, m), 2.06-2.13 (2H, m), 2.68 (2H, dq, *J*=3.3, 12.7 Hz), 3.10 (2H, t, *J*=5.4 Hz), 3.88 (2H, br. s.), 4.46 (2H, br. s.), 4.77 (2H, br. s), 4.90 (1H, tt, *J*=3.9, 12.4 Hz), 7.76 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 8.33 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 8.40 (1H, d, *J*=6.0 Hz), 8.63 (1H, d, *J*=6.0 Hz), 9.35 (1H, s), 9.43 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 472 (M+1)。



5 HCl二水合物

合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-喏啶-6(5H)-基)乙酮單鹽酸鹽二水合物。向2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-喏啶-6(5H)-基)乙酮(472 mg，1.0 mmol)於水(2 mL)中之懸浮液中添加2 N HCl(2 mL)。混合物變成澄清溶液。藉由在0℃下添加2 N NaOH將溶液之pH值調整至4且藉由過濾收集沈澱之淡黃色固體。所收集之固體用冷水洗滌3次。固體在真空下乾燥以產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(469 mg，92%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 (3H, d, *J*=5.0 Hz), 1.20-1.30 (2H, m), 1.64 (1H, m), 1.88-1.90 (4H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.71(1H, m), 3.83 (1H, m), 4.19-4.22 (2H, m), 4.60-4.67 (2H, m), 4.85 (1H, m), 7.75 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 8.19 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 8.55 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 8.63 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 9.47 (1H, s), 9.58 (1H, s), 10.59 (1H, br.s) ppm; LCMS m/z: 472 (M+1)。分析($C_{26}H_{29}N_7O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$)計算值：C=57.40, H=6.30, N=18.02；實驗值：C=57.06, H=6.31, N=17.92。

替代性合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-喏啶-6(5H)-基)乙酮之鹽酸鹽。在20℃下向2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-喏啶-6(5H)-基)

乙酮(2.385 g，5.0 mmol)於水(10 mL)中之懸浮液中添加2 N HCl(10 mL)。混合物變成澄清淡黃色溶液。藉由在0℃下經加料漏斗添加2 N NaOH將溶液之pH值調整至4，且藉由過濾收集沈澱之黃色固體。所得固體用冷水洗滌3次。固體在真空下在50℃下乾燥2天以提供2.49 g呈固體狀之2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之鹽酸鹽。此鹽亦以水合物形式獲得。

製備實例5之其他鹽。

如下所述製備下列鹽。尚未確定此等鹽是否以水合物形式或以無水形式獲得。

合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之磷酸鹽。添加2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(100 mg)至20 mL小瓶中。添加約15 mL 70% DCM與30% EtOH(v/v)之混合物至小瓶中，且渦旋混合物約30秒以溶解大多數中性化合物。添加0.1 M磷酸水溶液(1當量)至小瓶中，且混合物經音波處理約30秒。接著使溶劑緩慢蒸發以提供2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之磷酸鹽。鹽使用XRPD及差示掃描熱量測定熱分析圖加以表徵。

合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之檸檬酸鹽。添加2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(100 mg)至20 mL小瓶中。添加約15 mL 70% DCM與30% EtOH(v/v)之混合物至小瓶中，且渦旋混合物約30秒以溶解大多數中性化合物。添加0.1 M檸檬酸水溶液(1當量)至小瓶中，且混合物經音波處理約30秒。接著使溶劑緩慢蒸發以提供2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之檸檬酸鹽。鹽使用XRPD及差示掃描熱量測定熱分析圖加以表徵。

合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之酒石酸鹽。添加2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(100 mg)至20 mL小瓶中。添加約15 mL 70% DCM與30% EtOH(v/v)之混合物至小瓶中，且渦旋混合物約30秒以溶解大多數中性化合物。添加0.1 M酒石酸水溶液(1當量)至小瓶中，且混合物經音波處理約30秒。接著使溶劑緩慢蒸發以提供2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘

啶-6(5H)-基)乙酮之酒石酸鹽。鹽使用XRPD及差示掃描熱量測定熱分析圖加以表徵。

合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之水楊酸鹽。添加2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(100 mg)至20 mL小瓶中。添加約15 mL 70% DCM與30% EtOH(v/v)之混合物至小瓶中，且渦旋混合物約30秒以溶解大多數中性化合物。添加0.1 M水楊酸水溶液(1當量)至小瓶中，且混合物經音波處理約30秒。接著使溶劑緩慢蒸發以提供2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之水楊酸鹽。鹽使用XRPD及差示掃描熱量測定熱分析圖加以表徵。

合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之苯磺酸鹽。添加2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(100 mg)至20 mL小瓶中。添加約15 mL 70% DCM與30% EtOH(v/v)之混合物至小瓶中，且渦旋混合物約30秒以溶解大多數中性化合物。添加0.1 M苯磺酸水溶液(1當量)至小瓶中，且混合物經音波處理約30秒。接著使溶劑緩慢蒸

發以提供2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之苯磺酸鹽。鹽使用XRPD及差示掃描熱量測定熱分析圖加以表徵。

合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之對甲苯磺酸鹽。添加2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(100 mg)至20 mL小瓶中。添加約15 mL 70% DCM與30% EtOH(v/v)之混合物至小瓶中，且渦旋混合物約30秒以溶解大多數中性化合物。添加0.1 M對甲苯磺酸水溶液(1當量)至小瓶中，且混合物經音波處理約30秒。接著使溶劑緩慢蒸發以提供2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之對甲苯磺酸鹽。鹽使用XRPD及差示掃描熱量測定熱分析圖加以表徵。

合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之乙烷磺酸鹽。添加2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(100 mg)至20 mL小瓶中。添加約15 mL 70% DCM與30% EtOH(v/v)之混合物至小瓶中，且渦旋混合物約30秒以溶

解大多數中性化合物。添加0.1 M乙烷磺酸水溶液(1當量)至小瓶中，且混合物經音波處理約30秒。接著使溶劑緩慢蒸發以提供2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之乙烷磺酸鹽。鹽使用XRPD及差示掃描熱量測定熱分析圖加以表徵。

合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之硫酸鹽(1當量)。添加2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(100 mg)至20 mL小瓶中。添加約15 mL 70% DCM與30% EtOH(v/v)之混合物至小瓶中，且渦旋混合物約30秒以溶解大多數中性化合物。添加0.1 M硫酸水溶液(1當量)至小瓶中，且混合物經音波處理約30秒。接著使溶劑緩慢蒸發以提供2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之硫酸鹽(1當量)。鹽使用XRPD及差示掃描熱量測定熱分析圖加以表徵。

合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之硫酸鹽(1/2當量)。添加2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮

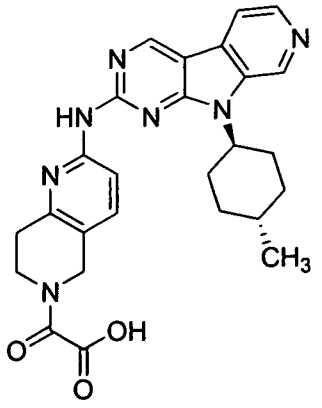
(100 mg)至20 mL小瓶中。添加約15 mL 70% DCM與30% EtOH(v/v)之混合物至小瓶中，且渦旋混合物約30秒以溶解大多數中性化合物。添加0.1 M硫酸水溶液(1/2當量)至小瓶中，且混合物經音波處理約30秒。接著使溶劑緩慢蒸發以提供2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之硫酸鹽(1/2當量)。鹽使用XRPD及差示掃描熱量測定熱分析圖加以表徵。

合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之乙烷二磺酸鹽(1當量)。添加2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(100 mg)至20 mL小瓶中。添加約15 mL 70% DCM與30% EtOH(v/v)之混合物至小瓶中，且渦旋混合物約30秒以溶解大多數中性化合物。添加0.1 M乙烷二磺酸水溶液(1當量)至小瓶中，且混合物經音波處理約30秒。接著使溶劑緩慢蒸發以提供2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之乙烷二磺酸鹽(1當量)。鹽使用XRPD及差示掃描熱量測定熱分析圖加以表徵。

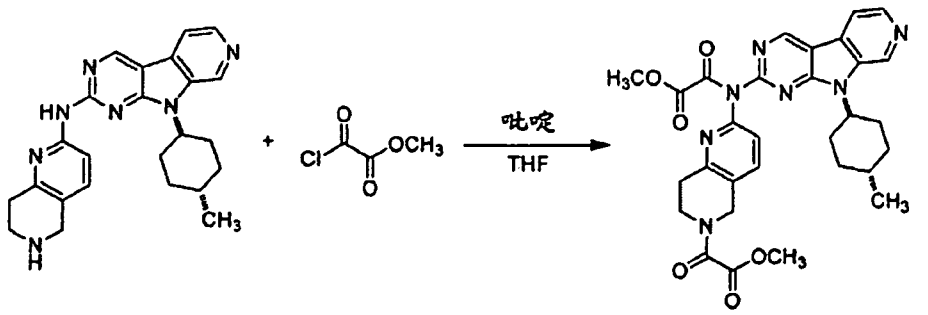
合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并

[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之乙烷二磺酸鹽(1/2當量)。添加2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(100 mg)至20 mL小瓶中。添加約15 mL 70% DCM與30% EtOH(v/v)之混合物至小瓶中，且渦旋混合物約30秒以溶解大多數中性化合物。添加0.1 M乙烷二磺酸水溶液(1/2當量)至小瓶中，且混合物經音波處理約30秒。接著使溶劑緩慢蒸發以提供2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮之乙烷二磺酸鹽(1/2當量)。鹽使用XRPD及差示掃描熱量測定熱分析圖加以表徵。

實例6. 2-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-側氧基乙酸

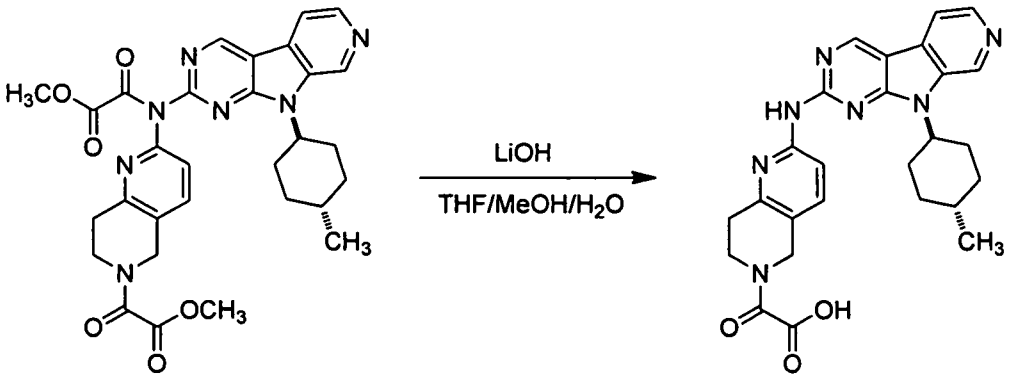


6



1

合成2-((6-(2-甲氧基-2-側氧基乙醯基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)(9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙酸甲酯。在室溫下向9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)(83 mg，0.2 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加吡啶(129 μL，1.6 mmol)及氯側氧基乙酸甲酯(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)(74 μL，0.8 mmol)。由此獲得之混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物以產生標題化合物，其不經純化即用於下一步驟中。LCMS m/z: 586 (M+1)。

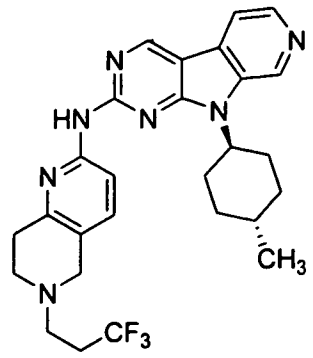


6

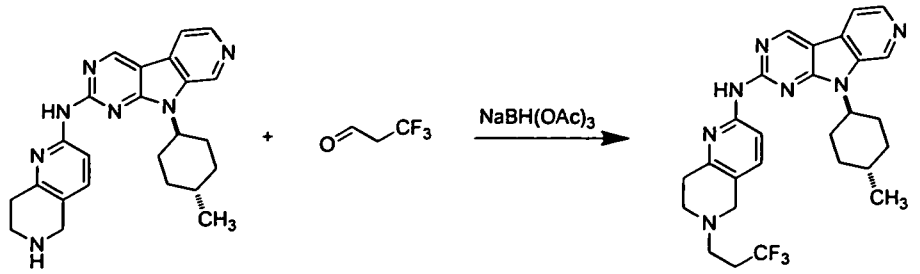
合成2-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘

啶-6(5H)-基)-2-側氧基乙酸(6)。向未純化之2-((6-(2-甲氧基-2-側氧基乙醯基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)(9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-2-側氧基乙酸甲酯於THF/MeOH/H_2O (3/1/1，5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(19 mg，0.80 mmol)。由此獲得之混合物在室溫下攪拌2小時。濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於酸性水中並藉由逆相製備HPLC純化。收集並凍乾含有所要產物之溶離份以產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(**6**)(32 mg，33%(經兩步))。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (3H, d, *J*=5.0 Hz), 1.28 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.85-1.95 (4H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.95 (2H, m), 3.77 (2H, m), 4.70 (1H, s), 4.84 (1H, m), 7.79 (1H, d, *J*=10 Hz), 8.21 (1H, dd, J_1=10 Hz, J_2=5.0 Hz), 8.59 (1H, m), 8.66 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 9.47 (1H, br. s), 9.59 (1H, s), 10.65 (1H, br. s) ppm; LCMS m/z: 486 (M+1)。

實例7. 9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(6-(3,3,3-三氟丙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺



7

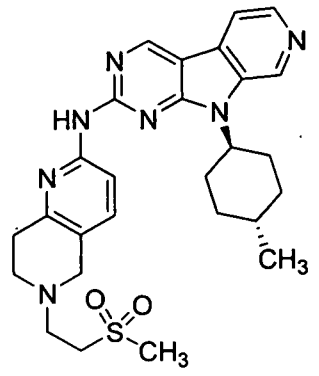


1 7

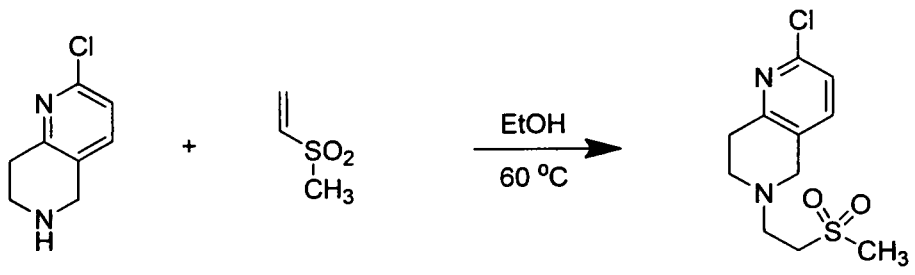
合成9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(6-(3,3,3-三氟丙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(7)。攪拌9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)(40 mg，0.10 mmol)及3,3,3-三氟丙醛(可自ChemPacific, Baltimore, MD購得)(10.8 mg，0.10 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之漿料5分鐘，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(61.5 mg，0.29 mmol)。在10分鐘之後，反應混合物用DCM(30 mL)稀釋。所得溶液依序用飽和$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由製備LC純化以產生標題化合物(7)(32 mg，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.10 (3H, d, *J*=6.46 Hz), 1.31-1.45 (2H, m), 1.69-1.81 (1H, m), 1.98-2.09 (4H, m), 2.67-2.79 (2H, m), 2.90-3.03 (2H, m), 3.62-3.70 (2H, m), 3.80 (2H, t, *J*=6.36 Hz), 4.58 (2H, s), 4.92-5.00 (3H, m), 7.80 (1H, d, *J*=8.61 Hz), 8.36 (1H, d, *J*=8.80 Hz), 8.62 (2H, q, *J*=6.13 Hz), 9.41 (1H, s), 9.58 (1H, s) ppm; LC/MS m/z: 510 (M+1)。

實例8. 9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(6-(2-(甲基磺醯基)

乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

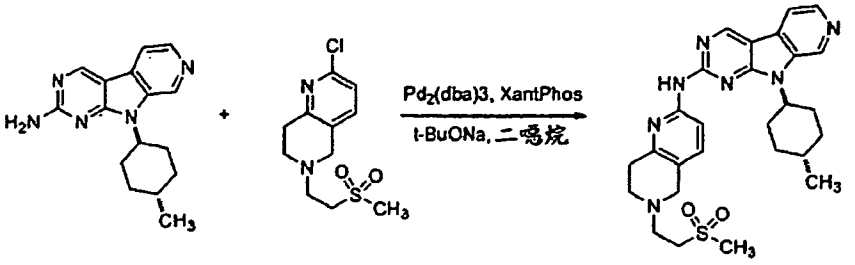


8



合成2-氯-6-(2-(甲基磺醯基)乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶。逐滴添加甲基磺醯基乙烯(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)(142 mg，1.33 mmol)至2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶(150 mg，0.89 mmol，可自D-L Chiral Chemicals購得，ST-0143)於EtOH(10 mL)中之溶液中。反應混合物在60℃下攪拌2小時，接著濃縮並藉由急驟矽膠層析，用含0%至5% MeOH之DCM溶離加以純化以產生2-氯-6-(2-(甲基磺醯基)乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶(220 mg，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.91-3.11 (9H, m) 3.43 (2H, t, *J*=6.65 Hz) 3.73-3.77 (2H, m) 7.26 (1H, d, *J*=8.22 Hz) 7.56 (1H, d, *J*=8.02 Hz) ppm;

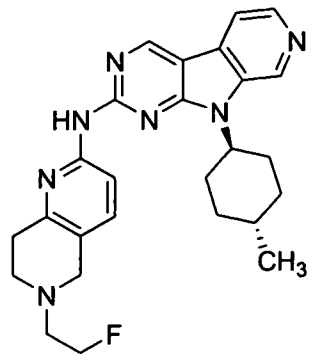
LC/MS m/z: 275 (M+1)。



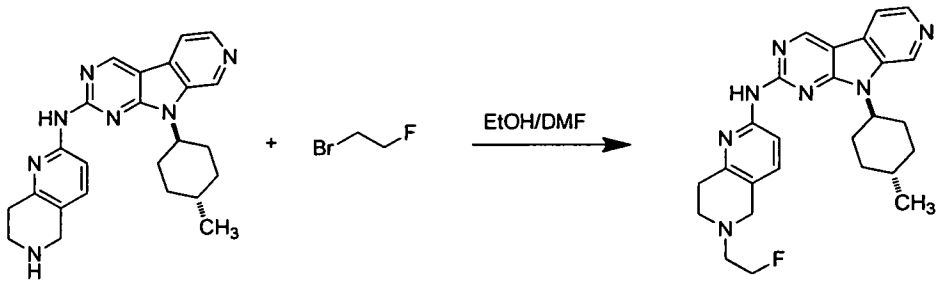
8

合成9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(6-(2-(甲基磺醯基)乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(8)。標題化合物係使用與實例1中所述類似之化學，使用2-氯-6-(2-(甲基磺醯基)乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶替代2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (3H, d, J=6.60 Hz), 1.34 (1H, br. s.), 1.26-1.40 (2H, m), 1.68-1.72 (1H, br. s.), 1.98-2.04 (4H, m), 2.66-2.72 (2H, m), 2.98-3.06 (4H, m), 3.09 (3H, s), 3.13 (2H, t, J=6.60 Hz), 3.43-3.48 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.89 (1H, br. s.), 7.62 (1H, d, J=8.31 Hz), 8.14-8.15 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=8.22 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.38 Hz), 9.05 (1H, s), 9.28-9.29 (1H, m) ppm; LC/MS m/z: 520 (M+1)。

實例9. N-(6-(2-氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺



9

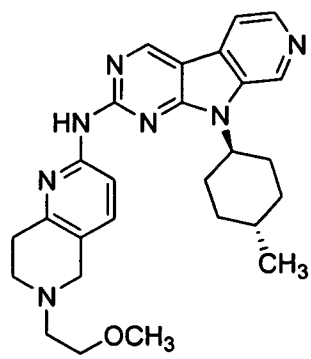


1 9

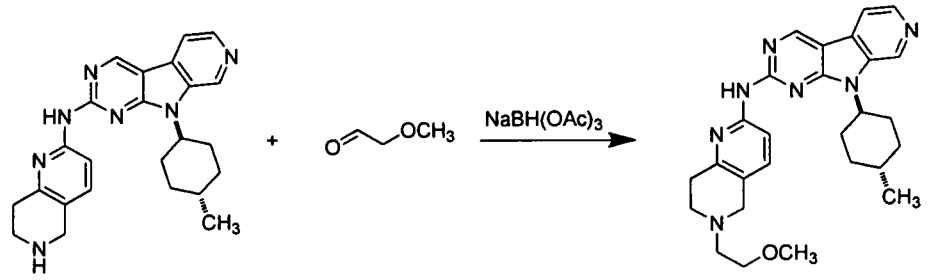
合成N-(6-(2-氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(9)。向9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)(149 mg，0.36 mmol)於絕對EtOH(4 mL)及DMF(2 mL)中之溶液中添加1-溴-2-氟乙烷(可自AK Scientific, Mountain View, CA購得)(50 μL，0.67 mmol)。攪拌所得反應混合物，同時在預加熱油浴中在90℃下加熱。在加熱70分鐘之後，添加第二等份1-溴-2-氟乙烷(50 μL，0.67 mmol)。在加熱7.5小時之後，當LCMS分析指示大多數起始物質已消耗時，使混合物冷卻且在真空中移除揮發性組分。所得溶液於DCM中稀釋且依序用飽和Na_2CO_3水溶液、水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過

濾且濃縮以獲得殘餘物，藉由急驟矽膠層析，用含10%至45%梯度之溶劑A(DCM:MeOH:NH_4OH，90:9:1)的DCM溶離加以純化。含有所要產物之層析溶離份經合併且汽提溶劑以提供殘餘物，進一步藉由自DCM/己烷中沈澱加以純化。如此獲得之懸浮液經音波處理並過濾。濾餅在高真空下乾燥隔夜以產生呈灰白色固體狀之標題化合物(**9**)(35 mg，21%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.07 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.33-1.22 (2H, m), 1.85-1.69 (3H, br. m), 2.00-1.96 (4H, m), 2.66-2.56 (2H, m), 3.02-2.90 (6H, m), 3.78 (2H, s), 4.71 (2H, dt, $J_{F,H}$=47.6 Hz, $J_{H,H}$=4.8 Hz), 4.72 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.84 (1H, dd, J_1=5.1 Hz, J_2=0.98 Hz), 8.12 (1H, br. s), 8.35 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.50 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.96 (1H, s), 9.10 (1H, s) ppm; MS m/z: 460.4 (M+1), 482.2 (M + Na)。

實例10. N-(6-(2-甲氧基乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺



10

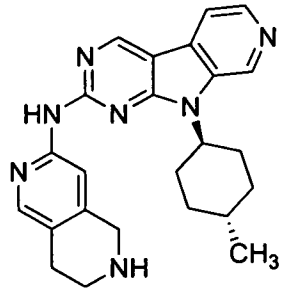


1 **10**

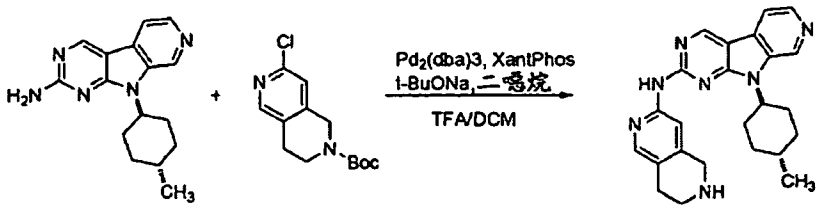
合成N-(6-(2-甲氧基乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(10)。藉由在50℃下加熱1,1,2-三甲氧基乙烷(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)(10 g，83 mmol)於0.5 M HCl(150 mL)中之溶液，隨後在常壓下分餾來獲得不定濃度之甲氧基乙醛水溶液。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(331 mg，1.56 mmol)至9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(**1**)(101 mg，0.24 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液中，後者含有冰AcOH(100 μL，1.7 mmol)及400 μL以上獲得之甲氧基乙醛溶液。在環境溫度下攪拌反應混合物，且添加另外三乙醯氧基硼氫化鈉(474 mg，2.24 mmol，以連續兩份)及甲氧基乙醛(100 μL水溶液)直至LCMS分析指示起始物質已完全消耗。反應物接著藉由添加MeOH(6 mL)淬滅，且在旋轉蒸發器上汽提揮發性組分。所得殘餘物藉由急驟矽膠層析，用含10%至60%梯度之溶劑A(DCM:MeOH:NH_4OH；90:9:1)的DCM溶離加以純化。含有所要產物之層析溶離份經合併且在真空中濃縮以產生殘餘物，進一步藉由自DCM/己烷中沈澱加以純化。

以此方式獲得之懸浮液經音波處理且真空過濾。濾餅在高真空下乾燥隔夜以提供標題化合物(**10**)(32.6 mg，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.07 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.33-1.23 (2H, m), 1.65 (3H, br. s), 2.01-1.96 (4H, m), 2.66-2.56 (2H, m), 2.86-2.83 (2H, m), 3.02-2.97 (4H, m), 3.42 (3H, s), 3.67 (2H, t, *J*=5.3 Hz), 3.76 (2H, br. s), 4.76-4.68 (1H, m), 7.41 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 7.83 (1H, dd, J_1=5.3 Hz, J_2=0.98 Hz), 8.08 (1H, br. s), 8.34 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 8.50 (1H, d, *J*=5.3 Hz), 8.96 (1H, s), 9.09 (1H, s) ppm; MS m/z: 472.3 (M+1), 494.2 (M + Na)。

實例11. 9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-N-(5,6,7,8-四氫-2,6-喏啶-3-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺



11

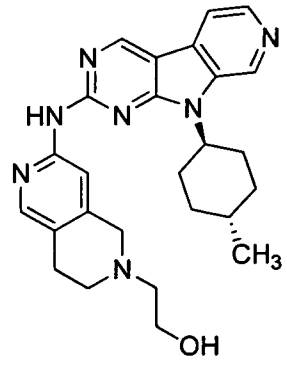


11

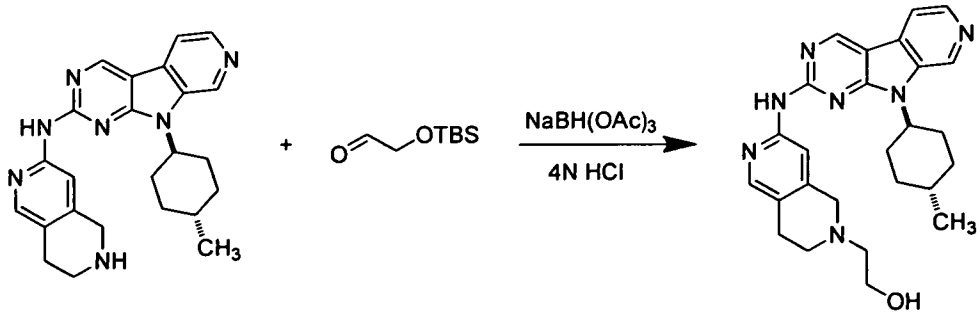
合成9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-N-(5,6,7,8-四氫-2,6-喏啶-3-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(11)：

標題化合物係使用與實例1中所述類似之化學，使用7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶鹽酸鹽(可自Anichem, North Brunswick, NJ購得)替代2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶鹽酸鹽製備。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.10 (3H, d, *J*=6.46 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 2.01-2.10 (4H, m), 2.68-2.77 (2H, m), 3.22 (2H, t, *J*=6.36 Hz), 3.64 (2H, t, *J*=6.36 Hz), 4.93-5.02 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.63-8.70 (2H, m), 9.45 (1H, s), 9.63 (1H, s) ppm; LC/MS m/z: 414 (M+1)。

實例12. 2-(7-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-3,4-二氫-2,6-萘啶-2(1H)-基)乙醇



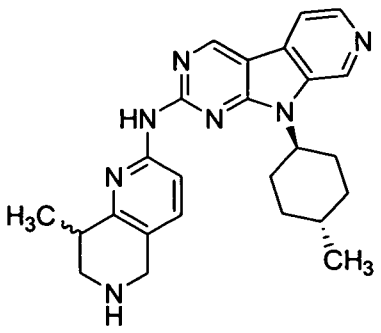
12



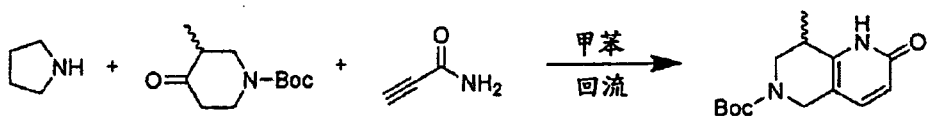
11 **12**

合成2-(7-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-3,4-二氫-2,6-萘啶-2(1H)-基)乙醇(12)。標題化合物係使用與實例3中所述類似之化學，使用9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(11)替代9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)製備。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.11 (3H, d, *J*=6.60 Hz), 1.28-1.46 (2H, m), 1.7-1.8 (1H, m) 1.86-2.09 (4H, m), 2.61-2.76 (2H, m), 2.79 (2H, t, *J*=5.99 Hz), 2.86-3.01 (4H, m), 3.8-3.9 (4H, m), 4.98 (1H, m), 8.05-8.09 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.26-8.30 (1H, m), 8.39-8.44 (1H, m), 8.98-9.03 (1H, m), 9.21-9.25 (1H, m) ppm; LC/MS m/z: 458 (M+1)。

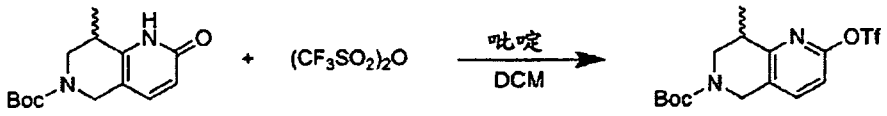
實例13. N-(8-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺



13

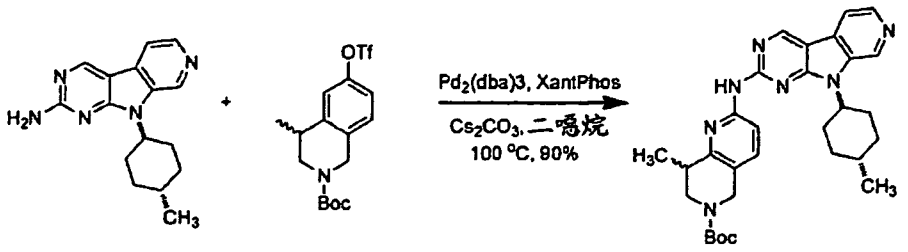


合成8-甲基-2-側氧基-1,2,7,8-四氫-1,6-嗦啶-6(5H)-甲酸第三丁酯。將3-甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(可自Ryan Scientific, Mt. Pleasant, SC購得)(1.7 g，7.97 mmol)及吡咯啶(1.3 mL，15.94 mmol)溶解於甲苯(9 mL)中，且溶液在回流下加熱5小時，伴以在迪安-斯塔克(Dean-Stark)條件下移除水。溶液接著冷卻至室溫且添加丙炔醯胺(如EP 1813606中所述製備)(1.1 g，15.94 mmol)。由此獲得之反應混合物在回流下加熱隔夜。濃縮反應混合物，且殘餘物藉由急驟矽膠層析，用含0%至10% MeOH之DCM溶離加以純化以產生標題化合物(2.1 g，55%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (3H, d, *J*=7.04 Hz), 1.52 (9H, s), 3.37-3.44 (1H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 4.12-4.17 (1H, m), 6.48 (1H, d, *J*=9.39 Hz), 7.21 (1H, d, *J*=9.39 Hz) ppm; LC/MS m/z: 265 (M+1)。

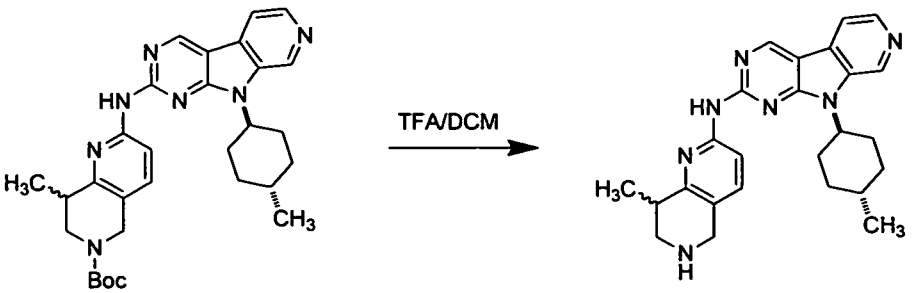


合成8-甲基-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-7,8-二氫-1,6-嗦啶-6(5H)-甲酸第三丁酯。在0℃下向8-甲基-2-側氧基-1,2,7,8-四氫-1,6-嗦啶-6(5H)-甲酸第三丁酯(129 mg，0.49 mmol)及吡啶(120 μL，1.47 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)(99 μL，0.59 mmol)。反應混合物攪拌30

分鐘，接著在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析，用含0%至40% EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物(161 mg，83%產率)。LC/MS m/z: 397 (M+1)。

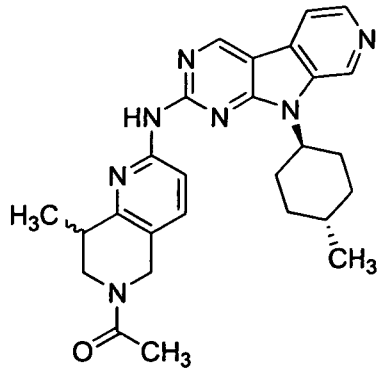


合成8-甲基-2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯。在玻璃微波反應容器中裝入9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(110 mg，0.39 mmol)及(9,9-二甲基-9H-二苯并哌喃-4,5-二基)雙(二苯膦)(45.2 mg，0.078 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(35.8 mg，0.039 mmol)、8-甲基-2-(三氟甲基磺醯基氧基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯及2 mL 1,4-二噁烷。反應混合物在微波照射下在100℃下加熱90分鐘。濃縮反應混合物，且殘餘物藉由急驟矽膠層析，用含0%至70%溶劑A(DCM:MeOH:NH_4OH，90:9:1)之DCM溶離加以純化以產生標題化合物。LCMS m/z: 528 (M+1)。

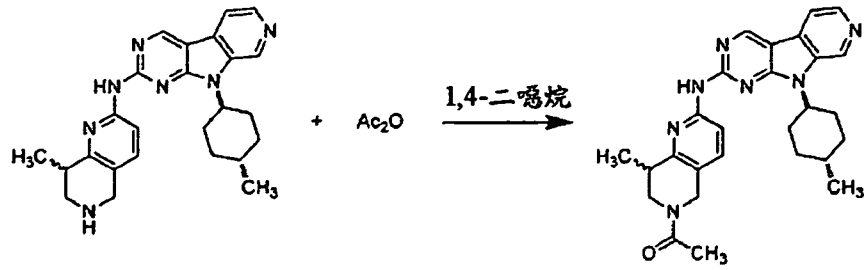


合成N-(8-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(13)。在室溫下攪拌8-甲基-2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯於含50% TFA之DCM(10 mL)中之溶液30分鐘，接著濃縮並藉由製備LC純化以產生標題化合物(**13**)(135 mg，81%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.10 (3H, d, *J*=6.46 Hz), 1.36-1.41 (2H, m), 1.56 (3H, d, *J*=6.65 Hz), 1.70-1.80 (1H, br. s), 2.00-2.08 (4H, m), 2.65-2.71 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.76-3.81 (1H, m), 4.46 (2H, d, *J*=4.50 Hz), 4.91-4.94 (1H, m), 7.76 (1H, d, *J*=8.61 Hz), 8.47 (1H, d, *J*=8.41 Hz) 8.56-8.61 (2H, m) 9.37 (1H, s) 9.54 (1H, s) ppm; LC/MS m/z: 428 (M+1)。

實例14. 1-(8-甲基-2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮



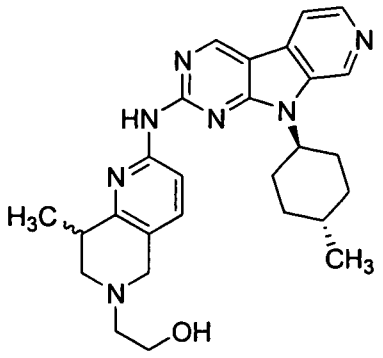
14



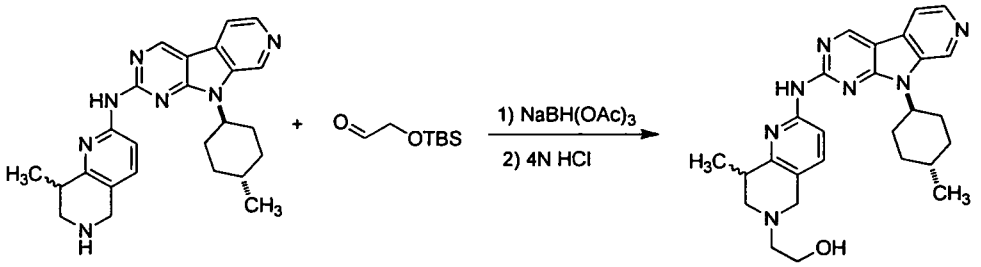
13 14

合成1-(8-甲基-2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(14)。標題化合物係使用與實例2中所述類似之化學，使用N-(8-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(13)替代9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)製備。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.10 (3H, d, *J*=6.46 Hz), 1.31-1.43 (2H, m), 1.48-1.57 (3H, m), 2.00-2.09 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.68-2.80 (2H, m), 3.70-3.89 (1H, m), 3.99 (1H, td, *J*=13.35, 4.79 Hz), 4.91-5.01 (1H, m), 7.92 (1H, br. s), 7.96-8.01 (1H, m), 8.64-8.69 (2H, m), 9.46 (1H, d, *J*=2.93 Hz), 9.70 (1H, d, *J*=3.52 Hz) ppm; LC/MS m/z: 470 (M+1)。

實例15. 2-(8-甲基-2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙醇



15

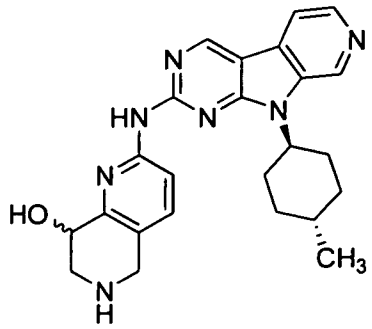


13 15

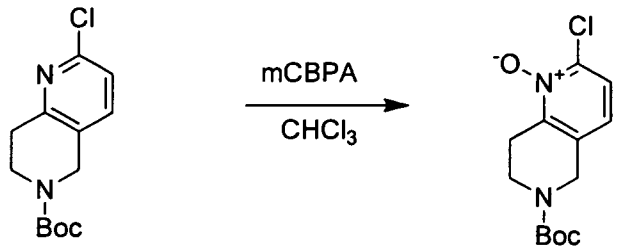
合成2-(8-甲基-2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙醇(15)。標題化合物係使用與實例3中所述類似之化學，使用N-(8-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(13)替代9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)製備。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.10 (3H, d, *J*=6.65 Hz), 1.30-1.47 (2H, m), 1.59 (3H, d, *J*=6.85 Hz), 1.69-1.83 (1H, m), 1.94-2.11 (4H, m), 2.67-2.81 (2H, m), 3.39-3.58 (4H, m), 3.92-4.10 (3H, m), 4.54-4.71 (2H, m), 4.94-5.05 (1H, m), 7.80 (1H, d, *J*=8.80 Hz), 8.38 (1H, d, *J*=8.61 Hz), 8.59-8.67 (2H, m), 9.42 (1H, s),

9.60 (1H, s) ppm; LC/MS m/z: 472 (M+1)。

實例 16. 2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-8-醇

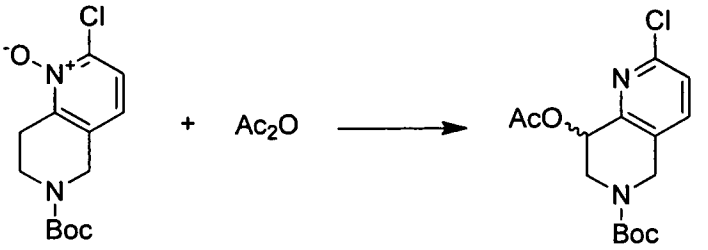


16

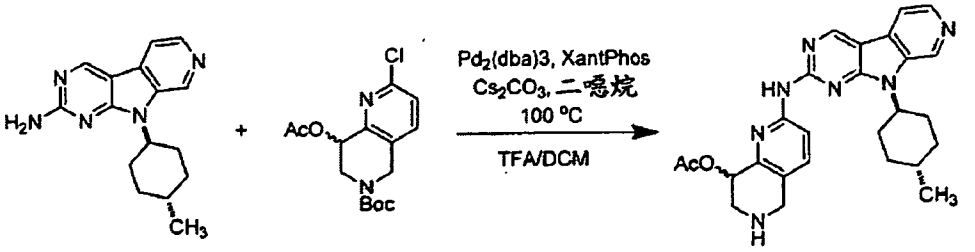


合成6-(第三丁氧羰基)-2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶1-氧化物。添加3-氯過氧苯甲酸(241 mg，1.4 mmol)至2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯(250 mg，0.93 mmol，參見實例1程序)於$CHCl_3$(3 mL)中之0℃溶液中。將由此獲得之反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。在濃縮之後，殘餘物藉由急驟矽膠層析，用含0%至80% EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物(150 mg，56.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.51 (9H, s), 3.11 (2H, m), 3.77 (2H, t, *J*=6.16 Hz), 4.60 (2H, s), 6.99 (1H, d, *J*=8.41 Hz), 7.40 (1H, d, *J*=8.41 Hz) ppm; LC/MS m/z: 285

(M+1)。

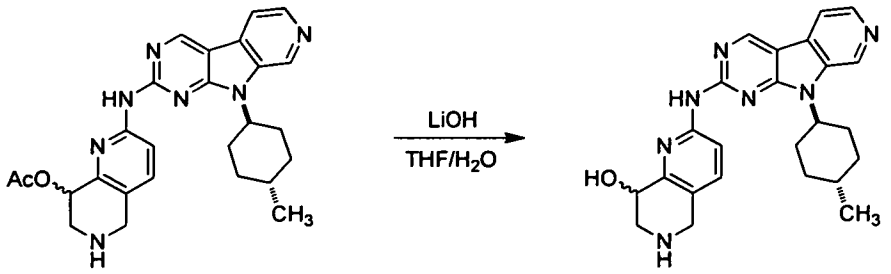


合成8-乙醯氧基-2-氯-7,8-二氫-1,6-嗦啶-6(5H)-甲酸第三丁酯。攪拌6-(第三丁氧羰基)-2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-嗦啶1-氧化物(150 mg，0.53 mmol)於乙酸酐(2.5 mL，26.3 mmol)中之溶液且在70℃下在氮氣氛圍下加熱隔夜。添加DCM(20 mL)至反應混合物中，且所得溶液依序用水、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，且在真空下濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析，用含0%至30% EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物(115 mg，66.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.51 (9H, s), 2.13 (3H, s), 3.30-3.49 (1H, d, *J*=12.0 Hz), 4.25-4.40 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, d, *J*=12.0 Hz), 5.20-5.00 (1H, m), 5.73 (1H, br. s), 7.34 (1H, d, *J*=8.22 Hz), 7.51 (1H, d, *J*=8.41 Hz) ppm; LC/MS m/z: 327 (M+1)。



合成乙酸2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫-1,6-

啉啶-8-基酯。標題化合物係使用與實例13中所述類似之化學，使用8-乙醯氧基-2-氯-7,8-二氫-1,6-啉啶-6(5H)-甲酸第三丁酯替代8-甲基-2-(三氟甲基磺醯基氧基)-7,8-二氫-1,6-啉啶-6(5H)-甲酸第三丁酯製備。LC/MS m/z: 472 (M+1)。

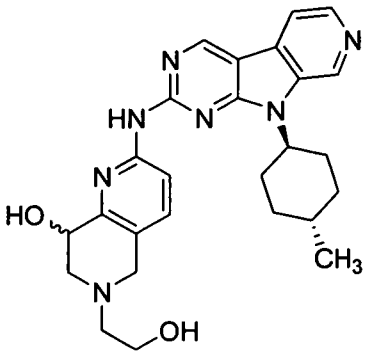


16

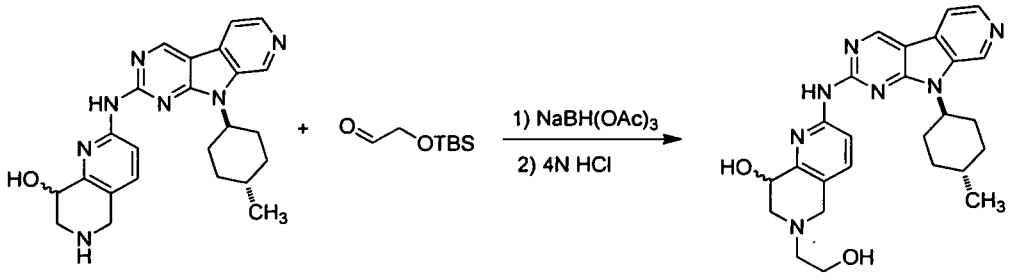
合成(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫-1,6-啉啶-8-醇(16)。添加氫氧化鋰(47.6 mg，2.0 mmol)至乙酸2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫-1,6-啉啶-8-基酯(106 mg，0.226 mmol)於10 mL MeOH、10 mL THF及5 mL水中之溶液中。反應混合物在50℃下加熱1小時。反應混合物用DCM萃取，且濃縮有機層。殘餘物藉由製備LC純化以產生標題化合物(**16**)(87 mg，90%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.10 (3H, d, *J*=6.46 Hz), 1.32-1.47 (2H, m), 1.70-1.82 (1H, m), 1.99-2.11 (4H, m), 2.73 (2H, qd, *J*=12.91, 4.30 Hz), 3.69 (2H, d, *J*=3.52 Hz), 4.42-4.54 (2H, m), 4.97-5.02 (2H, m), 7.89 (1H, d, *J*=8.61 Hz), 8.42 (1H, d, *J*=8.80 Hz), 8.59-8.67 (2H, m), 9.43 (1H, s), 9.63 (1H, s)

ppm; LC/MS m/z: 430 (M+1)。

實例17. 6-(2-羥乙基)-2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-8-醇



17

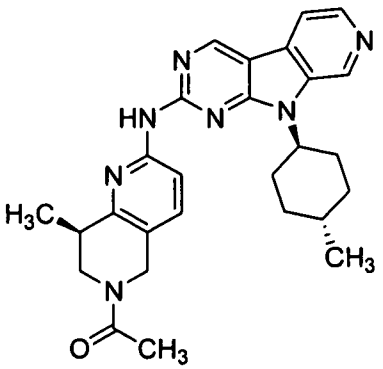


16 **17**

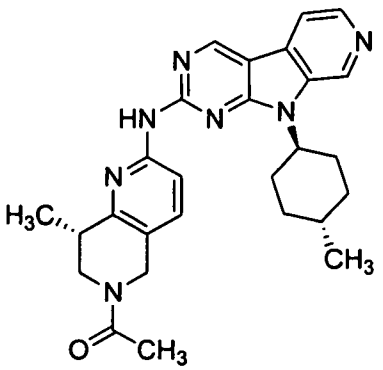
合成6-(2-羥乙基)-2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-8-醇(17)。標題化合物係使用與實例3中所述類似之化學，使用(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-8-醇(**16**)替代9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(**1**)製備。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.10 (3H, d, J=6.46 Hz), 1.32-1.46 (2H, m), 1.76 (1H,

dd, *J*=6.75, 3.81 Hz), 1.98-2.11 (4H, m), 2.67-2.80 (2H, m), 3.49-3.62 (2H, m), 3.75-3.98 (2H, m), 3.98-4.10 (2H, m), 4.55-4.70 (2H, m), 4.92-5.06 (2H, m), 7.86 (1H, d, *J*=8.80 Hz), 8.50 (1H, d, *J*=8.61 Hz), 8.59-8.68 (2H, m), 9.42 (1H, s), 9.59-9.64 (1H, m) ppm; LC/MS m/z: 472 (M+1)。

實例 18a. 1-((R)-8-甲基-2-((9-((1r,4R)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-嗦啶-6(5H)-基)乙酮或1-((S)-8-甲基-2-((9-((1r,4S)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-嗦啶-6(5H)-基)乙酮



或



18a

分離1-(8-甲基-2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并

[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮。在Thar 350 SFC系統上藉由利用250×30 mm IA管柱且在45 mL/min IPA+(20 mM NH_3)及55 g/min CO_2下連續注射(1.2 mL；8.0 mg/mL於MeOH中；總計10 mL)來分離實例14中獲得之外消旋混合物。所得溶離份在旋轉蒸發器上濃縮並分析。獲得各> 99% ee之對映異構體。

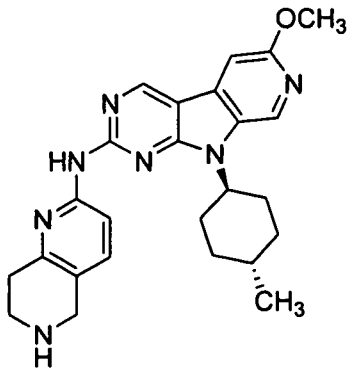
第一溶離之對映異構體指定為**18a**(16 mg，呈灰白色固體狀)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD:DCM-d_2 1:1, 旋轉異構體) δ ppm 0.92-0.79 (1H, m), 1.06 (3H, d, *J*=6.6 Hz), 1.28-1.25 (1H, m), 1.34-1.31 (2H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 1.75-1.62 (1H, m), 1.98 (4H, d, *J*=10.0 Hz), 2.22 (3H, d, *J*=4.2 Hz), 2.71-2.55 (2H, m), 3.12-2.97 (1H, m), 3.77-3.63 (1H, m), 3.92-3.78 (1H, m), 4.85-4.71 (1H, m), 4.91 (1H, d, *J*=17.1 Hz), 7.62-7.54 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J*=5.4 Hz), 8.46-8.37 (2H, m), 8.92 (1H, s), 9.17-9.13 (1H, m) ppm; LCMS m/z: 470.2 (M+1); HPLC純度：99.3% (254 nm)。

實例18b. 實例18a之立體異構體。1-((R)-8-甲基-2-((9-((1r,4R)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮或1-((S)-8-甲基-2-((9-((1r,4S)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮

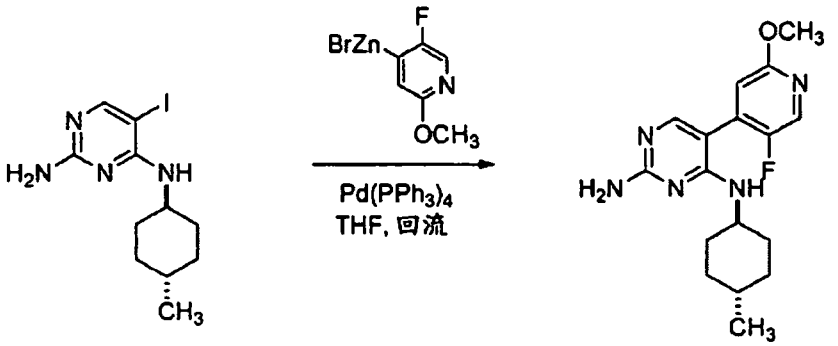
實例**18a**中所述之分離中第二溶離之對映異構體指定為

18b(20 mg，呈淺褐色固體狀)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD:DCM-d_2 1:1, 旋轉異構體) δ ppm 0.89-0.80 (m, 1 H), 1.06 (3H, d, *J*=6.6 Hz), 1.31-1.25 (2H, m), 1.43-1.35 (3H, m), 1.74-1.62 (1H, m), 2.00 (4H, d, *J*=10.0 Hz), 2.22 (3H, d, *J*=2.2 Hz), 2.71-2.58 (2H, m), 3.17-3.12 (1H, m), 3.67 (1H, dd, *J*=5.7, 13.6 Hz), 3.88-3.76 (1H, m), 4.92-4.80 (2H, m), 7.67 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 8.33-8.18 (2H, m), 8.47 (1H, d, *J*=5.6 Hz), 9.10 (1H, s), 9.35 (1H, d, *J*=1.7 Hz) ppm; LCMS m/z: 470.2 (M+1); HPLC純度：98.6% (254 nm)。

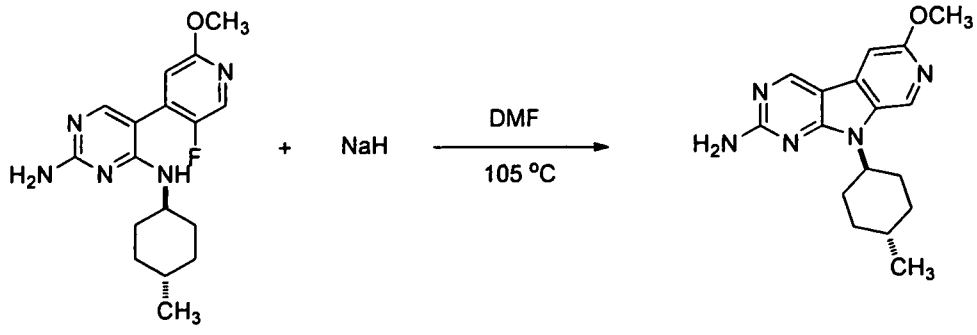
實例19. 6-甲氧基-9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-嗪啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺



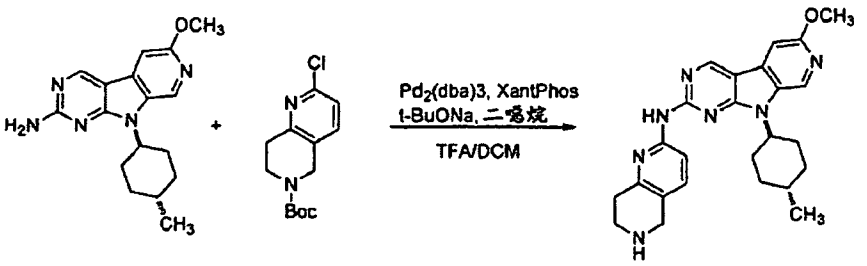
19



合成5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-N4-((1r,4r)-4-甲基環已基)嘧啶-2,4-二胺。在-78℃下歷經20分鐘添加5-氟-2-甲氧基吡啶(可自Waterstone Technology, Carmel, IN購得)(3.56 g，28.0 mmol)於THF(25 mL)中之預冷卻溶液至2 M二異丙胺基鋰之THF溶液(14.45 mL，28.9 mmol)中。在-78℃下攪拌由此獲得之黃棕色溶液1.5小時，接著添加氯化鋅(II)(58.7 mL，29.4 mmol)。移除冷卻浴，且使混合物升溫至室溫。向反應混合物中添加5-碘-N^4-((1r,4r)-4-甲基環已基)嘧啶-2,4-二胺(3 g，9.03 mmol，參見實例1程序)及$Pd[(PPh_3)]_4$(1.044 g，0.903 mmol)於THF(20 mL)中之溶液。使所得混合物回流隔夜。反應物冷卻至室溫，用飽和$NaHCO_3$(50 mL)淬滅且用DCM萃取。濃縮有機層，且殘餘物藉由急驟矽膠層析，用含0%至100% EtOAc之己烷溶離加以純化以產生呈黃色固體狀之標題化合物(1.5 g，50%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86 (3H, d, *J*=8.0 Hz), 0.89-1.00 (2H, m), 1.16-1.32 (3H, m), 1.65 (2H, d, *J*=12.0 Hz), 1.76 (2H, d, *J*=12.0 Hz), 3.84 (3H, s), 3.92-4.02 (1H, m), 5.96 (1H, d, *J*=12.0 Hz), 6.20 (2H, s), 6.74 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.57 (1H, s), 8.10 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 332.2 (M+1)。



合成6-甲氧基-9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。在0℃下緩慢添加氫化鈉(60%礦物油分散液)(1.09 g，27.2 mmol)至5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-N^4-((1r,4r)-4-甲基環已基)嘧啶-2,4-二胺(3.0 g，9.05 mmol)於DMF(60 mL)中之溶液中。在添加之後，混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌20分鐘，接著在105℃下隔夜。反應物冷卻至室溫且在0℃下在攪拌下用飽和NH_4Cl淬滅。混合物用EtOAc萃取且依次用水及鹽水洗滌，並經Na_2SO_4乾燥。移除溶劑，且粗產物藉由急驟矽膠層析，用含0%至50% EtOAc之己烷溶離加以純化以產生呈灰白色固體狀之標題化合物(1.5 g，50%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96 (3H, d, *J*=8.0 Hz), 1.05-1.24 (2H, m), 1.55-1.65 (1H, m), 1.74 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 1.85 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 2.30-2.45 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.64-4.74 (1H, m), 6.93 (2H, s), 7.31 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.94 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 312.3 (M+1)。

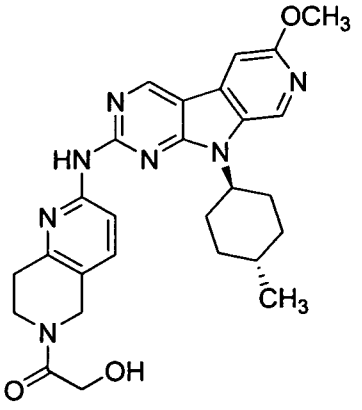


19

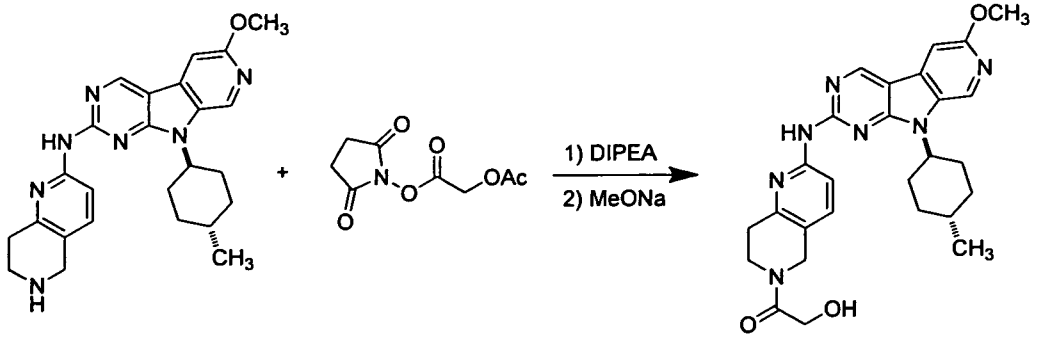
合成6-甲氧基-9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(19)。標題化合物係使用與實例1中所述類似之化

學，使用6-甲氧基-9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺替代9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺製備。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05 (3H, d, *J*=6.6 Hz), 1.25-1.48 (2H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.95-2.05 (4H, m), 2.51-2.74 (2H, m), 3.42 (2H, d, *J*=10.0 Hz), 3.70 (2H, d, *J*=10.0 Hz), 4.03 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.82-4.90 (1H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.84 (1H, d, *J*=10.0 Hz), 8.73 (1H, s), 9.35 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 444.3 (M+1)。

實例20. 2-羥基-1-(2-((6-甲氧基-9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-嗦啶-6(5H)-基)乙酮



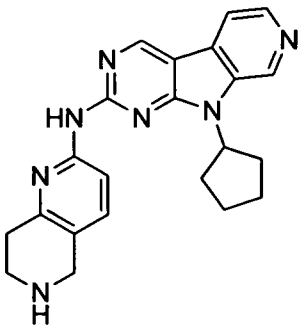
20



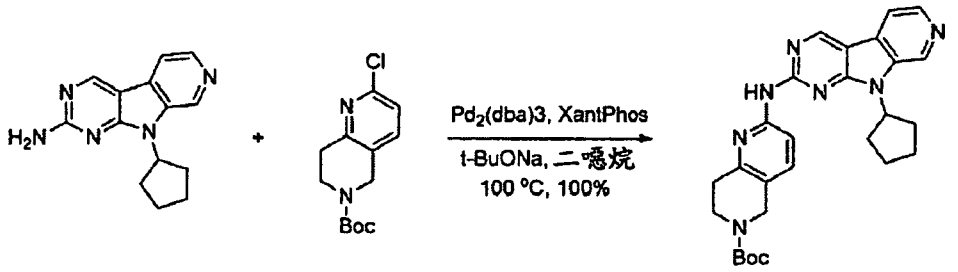
19 **20**

合成2-羥基-1-(2-((6-甲氧基-9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(20)。標題化合物係使用與實例5中所述類似之化學，使用6-甲氧基-9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(19)替代9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)製備。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.04 (3H, d, *J*=6.6 Hz), 1.25-1.33 (2H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.95-2.05 (4H, m), 2.51-2.62 (2H, m), 3.14-3.26 (2H, m), 3.84-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.37 (2H, br. s.), 4.74 (2H, br. s.), 4.82-4.91 (1H, m), 7.28 (1H, d, *J*=10.0 Hz), 7.59 (1H, s), 7.89-7.94 (1H, m), 8.70 (1H, s), 9.34 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 502.2 (M+1)。

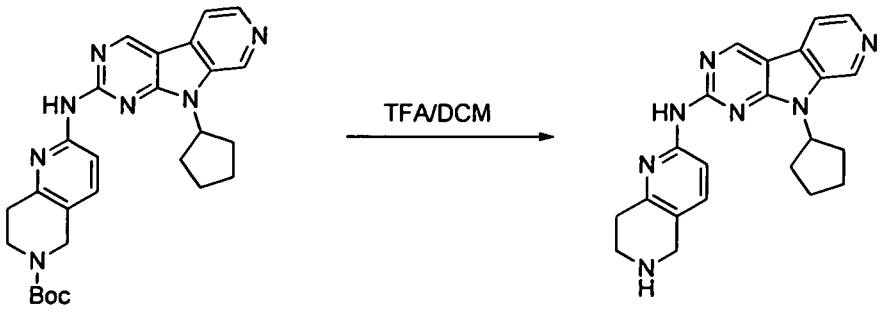
實例21. 9-環戊基-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺



21



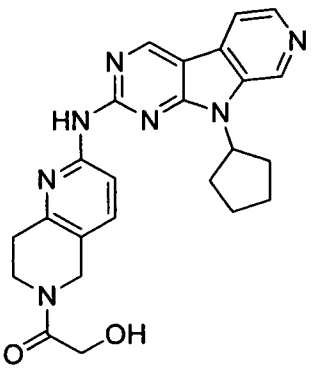
合成2-((9-環戊基-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯。向9-環戊基-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(如WO 2009/085185中所述製備)(152 mg，0.6 mmol)於二噁烷(6 mL)中之溶液中添加2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯(177 mg，0.66 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(28 mg，0.030 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(52 mg，0.090 mmol)及第三丁醇鈉(86 mg，0.9 mmol)。由此獲得之反應混合物在150℃下在微波照射下加熱1小時。反應混合物用DCM稀釋，用鹽水洗滌，接著乾燥。蒸發溶劑且殘餘物藉由急驟矽膠層析，用含10%至50%溶劑A(DCM/MeOH/NH_4OH，100:10:1)之DCM溶離加以純化以產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(211 mg，72%產率)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 1.88-1.90 (2H, m), 2.14-2.21 (4H, m), 2.45-2.47 (2H, m), 2.92-2.94 (2H, m), 3.76-3.79 (2H, m), 4.59 (2H, m), 5.37 (1H, m), 7.49 (1H, d, *J*=10.0 Hz), 7.85 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 8.14 (1H, br. s), 8.37 (1H, d, *J*=10.0 Hz), 8.52 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 8.92 (1H, s), 9.11 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 486 (M+1)。



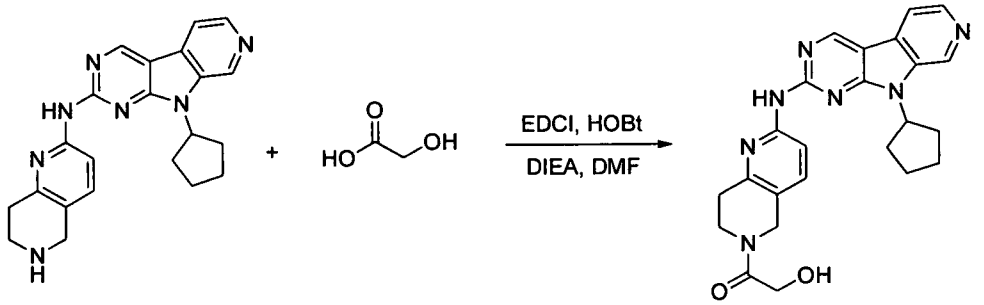
21

合成9-環戊基-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(21)。在室溫下攪拌2-((9-環戊基-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯(217 mg，0.477 mmol)於TFA/DCM(1:1，2 mL)中之溶液30分鐘，接著濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析，用含25%至75%溶劑A(DCM:MeOH:NH_4OH，100:10:1)之DCM溶離加以純化以產生呈黃色固體狀之標題化合物(148 mg，86%產率)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.87-1.90 (2H, m), 2.14-2.21 (4H, m), 2.43-2.47 (2H, m), 2.89 (2H, t, *J*=5.0 Hz), 3.26 (2H, t, *J*=5.0 Hz), 4.02 (2H, s), 5.36 (1H, m), 7.41 (1H, d, *J*=10.0 Hz), 7.85 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 8.19 (1H, br. s), 8.31 (1H, d, *J*=10.0 Hz), 8.52 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 8.91 (1H, s), 9.11 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 386 (M+1)。

實例22. 1-(2-((9-環戊基-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-羥基乙酮



22

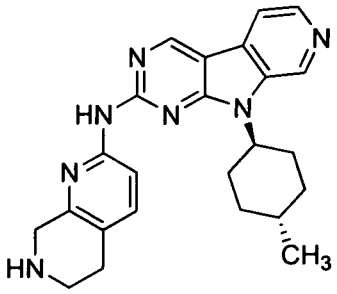


21 22

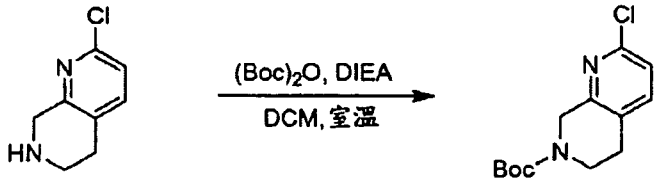
合成1-(2-((9-環戊基-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-羥基乙酮(22)。向9-環戊基-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(21)(145 mg，0.367 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加2-羥基乙酸(34.3 mg，0.451 mmol)、EDC(191.7 mg，0.451 mmol)、N-羥基苯并三唑(61 mg，0.451 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(157 μL，0.903 mmol)。由此獲得之混合物在室溫下攪拌2小時。濃縮反應混合物，且殘餘物藉由急驟矽膠層析，用20%至75%溶劑A(DCM:MeOH:NH_4OH，100:10:1)溶離加以純化以產生呈灰白色固體狀之標題化合物(117 mg，70%產率)。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.77-1.80 (2H, m),

2.07-2.10 (4H, m), 2.42-2.44 (2H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 3.66-3.82 (2H, m), 4.18-4.20 (2H, m), 4.57-4.66 (2H, m), 5.36 (1H, m), 7.68 (1H, d, *J*=10.0 Hz), 8.06 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 8.19 (1H, d, *J*=10.0 Hz), 8.48 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 9.03 (1H, s), 9.31 (1H, s) 9.98 (1H, br. s) ppm; LCMS m/z: 444 (M+1)。

實例23. 9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,7-啼啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

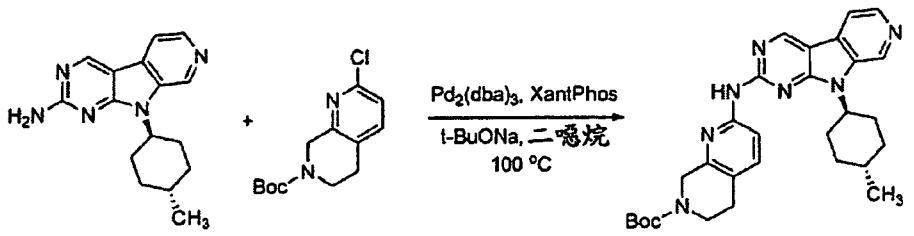


23

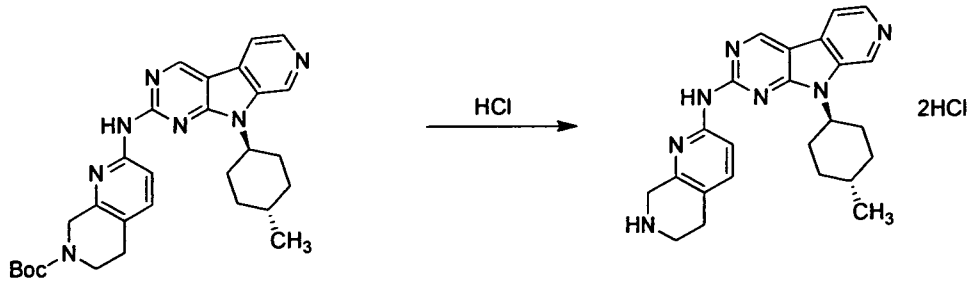


合成2-氯-5,6-二氫-1,7-啼啶-7(8H)-甲酸第三丁酯。標題化合物係使用與實例1中所述類似之化學，使用2-氯-5,6,7,8-四氫-1,7-啼啶鹽酸鹽(可自Anichem, North Brunswick, NJ購得)替代2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-啼啶鹽酸鹽製備。^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 1.47 (9H, s), 2.79 (2H, t, *J*=5.6 Hz), 3.64 (2H, t, *J*=5.6 Hz), 4.58 (2H, s), 7.13 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.42 (1H, d, *J*=8.0 Hz) ppm; LCMS m/z:

269 (M+1)。



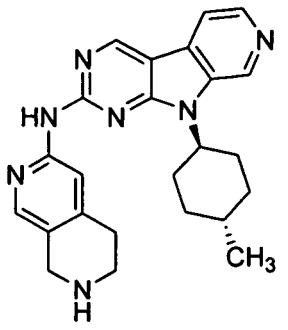
合成2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6-二氫-1,7-萘啶-7(8H)-甲酸第三丁酯。標題化合物係使用與實例1中所述類似之化學，使用2-氯-5,6-二氫-1,7-萘啶-7(8H)-甲酸第三丁酯替代2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯製備。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (3H, d, *J*=6.4 Hz), 1.23-1.33 (2H, m), 1.52 (9H, s), 1.64-1.68 (1H, m), 1.99 (4H, t, *J*=11.0 Hz), 2.60 (2H, dq, *J*=3.3, 12.3 Hz), 2.85 (2H, br. s), 3.72 (2H, br. s), 4.60 (2H, s), 4.73 (1H, t, *J*=12.3 Hz), 7.53 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 7.87 (1H, d, *J*=5.4 Hz), 8.10 (1H, br. s), 8.37 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 8.51 (1H, d, *J*=5.4 Hz), 8.97 (1H, s), 9.12 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 514 (M+1)。



合成9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,7-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺二鹽

酸鹽。向2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6-二氫-1,7-萘啶-7(8H)-甲酸第三丁酯(320 mg，0.623 mmol)於DCM(5 mL)及MeOH(5 mL)中之溶液中添加4.0 M HCl之二噁烷溶液(10 mL)且在數分鐘內形成漿料。混合物在室溫下攪拌隔夜，濃縮，接著用乙醚再調漿。用布氏漏斗(Buchner funnel)過濾漿料，從而提供呈褐色固體狀之9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,7-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺二鹽酸鹽(176 mg)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.09 (3H, d, *J*=6.4 Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.77 (1H, br. s), 2.06 (4H, t, *J*=15.5 Hz), 2.64-2.79 (2H, m), 3.21 (2H, t, *J*=6.2 Hz), 3.63 (2H, t, *J*=6.2 Hz), 4.61 (2H, s), 4.93-5.03 (1H, m), 7.88 (1H, br. s), 7.91-7.96 (1H, m), 8.74 (1H, d, *J*=6.1 Hz), 8.81 (1H, d, *J*=6.1 Hz), 9.55 (1H, s), 9.80 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 414 (M+1)。

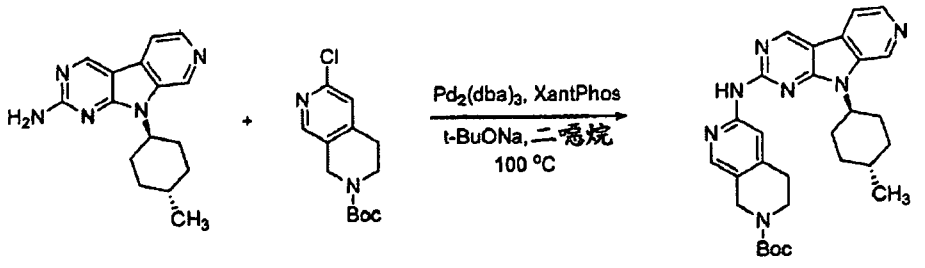
實例24. 9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-3-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺



24

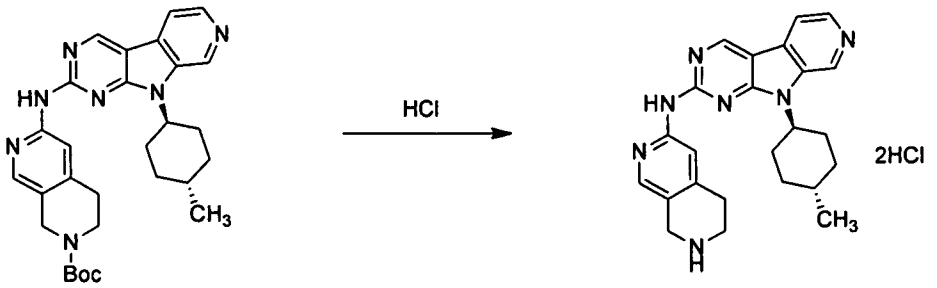


合成6-氯-3,4-二氫-2,7-萘啶-2(1H)-甲酸第三丁酯。6-氯-1,2,3,4-四氫-2,7-萘啶鹽酸鹽(可自Anichem, North Brunswick, NJ購得)(2.0 g，9.75 mmol)及TEA(2.72 mL，19.50 mmol)於DCM(19.50 mL)中混合。添加Boc_2O(2.34 g，10.7 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物2小時。TLC指示起始物質充分消耗且形成一個主要斑點。亦存在較模糊之極性較小之斑點。使反應混合物分配於DCM及水之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含0%至40% EtOAc之己烷溶離加以純化以提供呈澄清無色油狀之6-氯-3,4-二氫-2,7-萘啶-2(1H)-甲酸第三丁酯(1.53 g)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_2CCl_2) δ 1.46 (9H, s), 2.80 (2H, t, *J*=6.0 Hz), 3.62 (2H, t, *J*=6.0 Hz), 4.55 (2H, s), 7.12 (1H, s), 8.13 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 269 (M+1)。



合成6-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-3,4-二氫-2,7-萘啶-2(1H)-甲酸第三丁酯。標題化合物係使用與實例1中所述類似之化

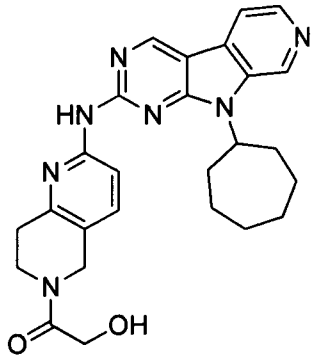
學，使用6-氯-3,4-二氫-2,7-萘啶-2(1H)-甲酸第三丁酯替代2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯製備。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (3H, d, *J*=6.4 Hz), 1.23-1.35 (2H, m), 1.53 (9H, s), 1.62-1.73 (1H, m), 2.00 (2H, br. s), 2.48-2.67 (2H, m), 2.81-3.01 (2H, m), 3.72 (2H, br. s), 4.61 (2H, s), 4.78 (1H, t, *J*=12.5 Hz), 7.89 (1H, d, *J*=5.4 Hz), 8.10 (1H, br. s), 8.12 (1H, br. s), 8.36 (1H, br. s), 8.52 (1H, d, *J*=5.4 Hz), 8.98 (1H, s), 9.12 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 514 (M+1)。



合成9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-N-(5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-3-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺二鹽酸鹽。向6-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-3,4-二氫-2,7-萘啶-2(1H)-甲酸第三丁酯(446 mg，0.868 mmol)於MeOH(4.3 mL)及DCM(4.3 mL)中之漿料中添加10 mL 4.0 M HCl之二噁烷溶液。所得澄清溶液接著在室溫下攪拌隔夜。在反應過程期間，固體自反應混合物中沈澱。濃縮混合物，用乙醚沖洗且過濾以產生9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-N-(5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-3-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧

啶-2-胺二鹽酸鹽(461 mg，0.948 mmol)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.07 (3H, d, *J*=6.6 Hz), 1.29-1.42 (2H, m), 1.69-1.81(1H, m), 1.98-2.09 (4H, m), 2.64-2.76 (2H, m), 3.39 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 3.64 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 4.54 (2H, s), 4.95-5.07 (1H, m), 7.68 (1H, br. s), 8.48 (1H, s), 8.71 (1H, d, *J*=6.1 Hz), 8.83 (1H, d, *J*=6.1 Hz), 9.55 (1H, s), 9.78 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 414 (M+1)。

實例25. 1-(2-((9-環庚基-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-羥基乙酮

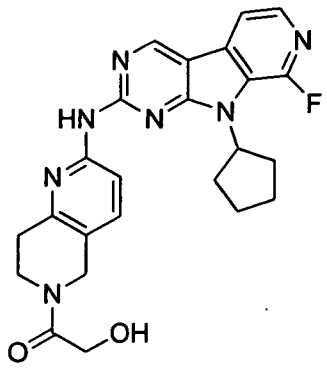


25

合成1-(2-((9-環庚基-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-羥基乙酮(25)。標題化合物可使用與實例1及5中所述類似之化學，使用環庚胺(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)替代反-4-甲基環己胺鹽酸鹽製備。

實例26. 1-(2-((9-環戊基-8-氟-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-

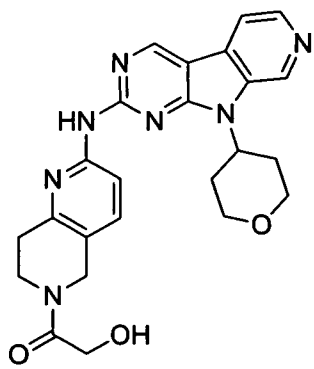
羥基乙酮



26

合成1-(2-((9-環戊基-8-氟-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-羥基乙酮(26)。標題化合物可使用與實例21及22中所述類似之化學，使用9-環戊基-8-氟-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(如WO 2009/085185中所述製備)替代9-環戊基-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺製備。

實例27. 2-羥基-1-(2-((9-(四氫-2H-哌喃-4-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮

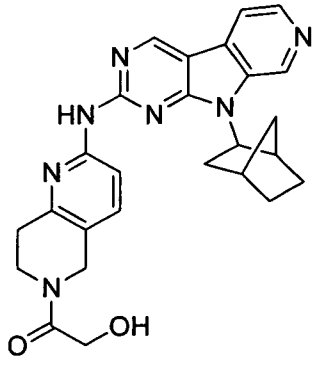


27

合成2-羥基-1-(2-((9-(四氫-2H-哌喃-4-基)-9H-吡啶并

[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(27)。標題化合物可使用與實例1及5中所述類似之化學，使用9-(四氫-2H-哌喃-4-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(如WO 2009/085185中所述製備)替代9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺製備。

實例28. 1-(2-((9-((1R,2R,4S)-雙環[2.2.1]庚-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-羥基乙酮

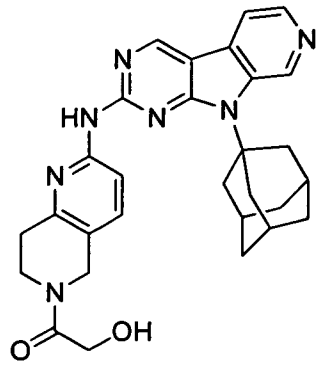


28

合成1-(2-((9-((1R,2R,4S)-雙環[2.2.1]庚-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-羥基乙酮(28)。標題化合物可使用與實例1及5中所述類似之化學，使用9-((1R,2R,4S)-雙環[2.2.1]庚-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(如WO 2009/085185中所述製備)替代9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺製備。

實例29. 1-(2-((9-((1s,3s)-金剛烷-1-基)-9H-吡啶并

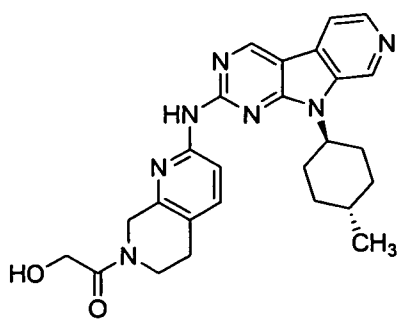
[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-羥基乙酮



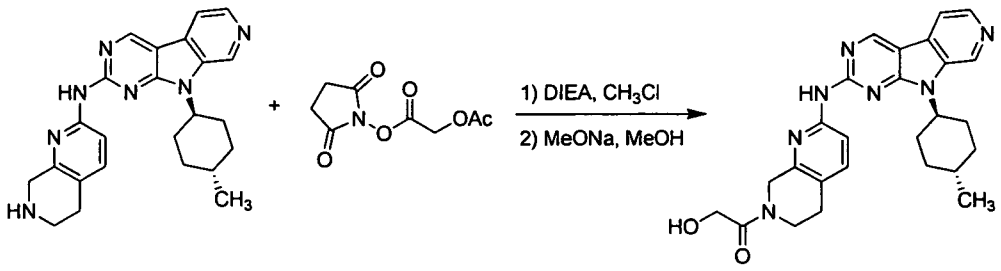
29

合成1-(2-((9-((1s,3s)-金剛烷-1-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-羥基乙酮(29)。標題化合物可使用與實例1及5中所述類似之化學，使用9-((1s,3s)-金剛烷-1-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(如WO 2009/085185中所述製備)替代9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺製備。

實例30. 2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6-二氫-1,7-萘啶-7(8H)-基)乙酮

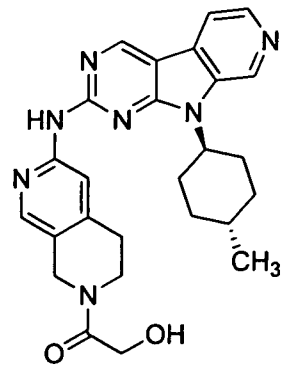


30

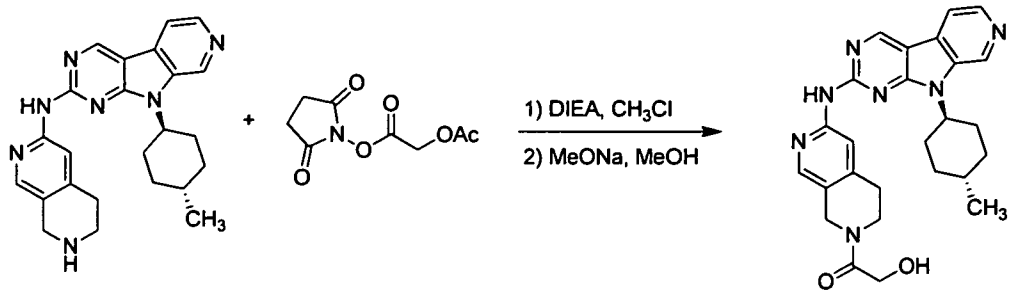


合成2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6-二氫-1,7-萘啶-7(8H)-基)乙酮。標題化合物係使用與實例5中所述類似之化學，使用9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,7-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺二鹽酸鹽(實例23)替代9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺製備。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (3H, d, *J*=6.4 Hz), 1.21-1.35 (2H, m), 1.99 (4H, t, *J*=10.5 Hz), 2.60 (2H, dq, *J*=3.5, 12.8 Hz), 2.91 (2H, q, *J*=5.9 Hz), 3.58 (1H, t, *J*=5.9 Hz), 3.68 (1H, t, *J*=4.3 Hz), 3.97 (1H, t, *J*=5.9 Hz), 4.10 (2H, m), 4.44 (1H, s), 4.75 (1H, m), 4.82 (1H, s), 7.55 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 7.88 (1H, d, *J*=5.4 Hz), 8.07 (1H, s), 8.43 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 8.53 (1H, d, *J*=5.4 Hz), 8.99 (1H, s), 9.11 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 472 (M+1)。

實例31. 2-羥基-1-(6-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-3,4-二氫-2,7-萘啶-2(1H)-基)乙酮



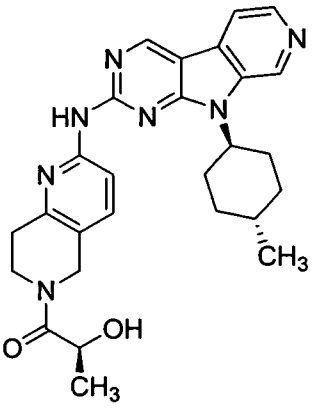
31



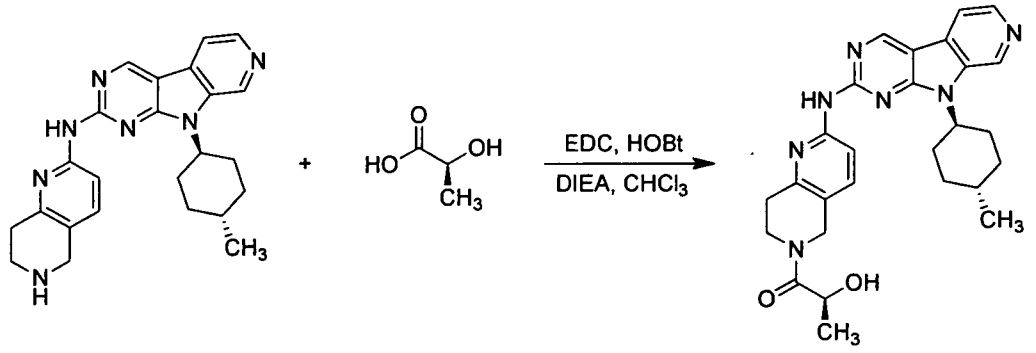
合成2-羥基-1-(6-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-3,4-二氫-2,7-萘啶-2(1H)-基)乙酮。標題化合物係使用與實例5中所述類似之化學，使用9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-3-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺二鹽酸鹽(實例24)替代9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺製備。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.25-1.36 (3H, m), 2.01 (4H, d, J=10.5 Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 3.00 (2H, q, J=5.7 Hz), 3.59 (1H, t, J=6.0 Hz), 3.61-3.67 (1H, m), 3.97 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.31 (2H, t, J=3.4 Hz), 4.49 (1H, s), 4.71-4.85 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.14 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.1 Hz), 9.00 (1H, s), 9.13 (1H, s) ppm;

LCMS m/z: 472 (M+1)。

實例32. (S)-2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)丙-1-酮



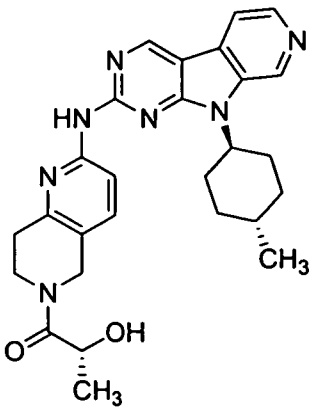
32



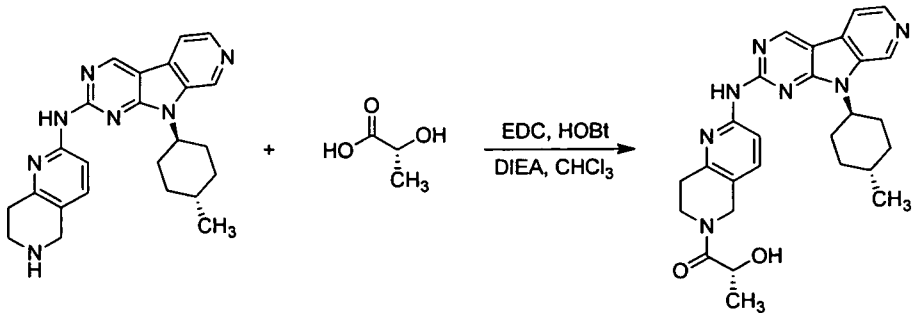
合成(S)-2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)丙-1-酮。向9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(實例1)(83 mg，0.20 mmol)於氯仿(10 mL)中之溶液中添加L-乳酸(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)(15 μL，0.20 mmol)、EDC(46 mg，0.24 mmol)、N-羥基苯并三唑(32 mg，0.24 mmol)及N,N-二異

丙基乙胺(84 μL，0.48 mmol)。由此獲得之混合物在室溫下攪拌且HPLC-MS分析指示反應在4小時之後完成。反應混合物用氯仿稀釋且用水及鹽水洗滌，接著有機層經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含10%至30%溶劑A(DCM:MeOH:NH_4OH，90:9:1)之DCM溶離加以純化以提供呈淡黃色固體狀之標題化合物(67 mg，69%產率)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (3H, d, *J*=5.0 Hz), 1.24-1.33 (2H, m), 1.38-1.44 (3H, m), 1.63-1.68 (1H, m), 1.96-2.02 (4H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.98-3.03 (2H, m), 3.78 (1H, t, *J*=5.0 Hz), 3.90-3.94 (1H, m), 4.12-4.15 (1H, m), 4.56-4.63 (2H, m), 4.73-4.77 (1H, m), 4.81 (1H, br. s), 7.50 (1H, d, *J*=10 Hz), 7.54 (1H, d, *J*=10 Hz), 8.30 (1H, s), 8.43 (1H, d, *J*=10 Hz), 8.47 (1H, d, *J*=10 Hz), 9.14 (1H, s), 9.16 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 486 (M+1)。

實例33. (R)-2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-嗦啶-6(5H)-基)丙-1-酮

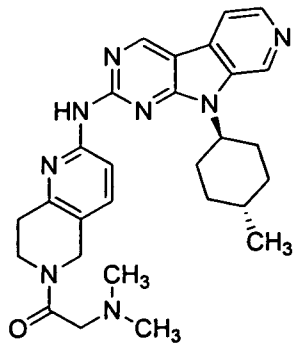


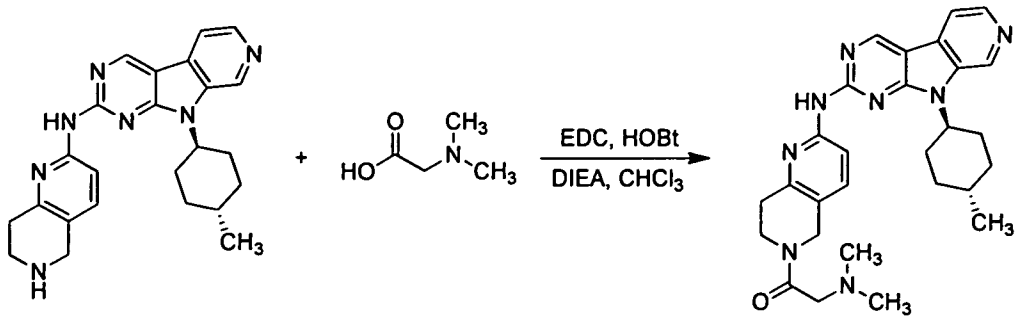
33



合成(R)-2-羥基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)丙-1-酮。標題化合物係使用與實例32中所述類似之化學，使用D-乳酸(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)替代L-乳酸製備。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (3H, d, *J*=5.0 Hz), 1.23-1.31 (2H, m), 1.38-1.44 (3H, m), 1.63-1.67 (1H, m), 1.96-2.02 (4H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 3.78 (1H, t, *J*=5.0 Hz), 3.90-3.93 (1H, m), 4.12-4.15 (1H, m), 4.58-4.63 (2H, m), 4.72-4.77 (1H, m), 4.81 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 7.50 (1H, d, *J*=10 Hz), 7.54 (1H, d, *J*=10 Hz), 7.84 (1H, s), 8.44 (1H, d, *J*=10 Hz), 8.47 (1H, d, *J*=10 Hz), 9.19 (1H, s), 9.23 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 486 (M+1)。

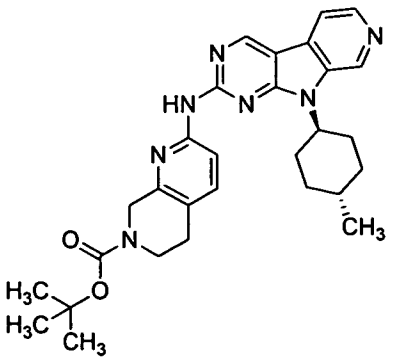
實例34. 2-(二甲胺基)-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮





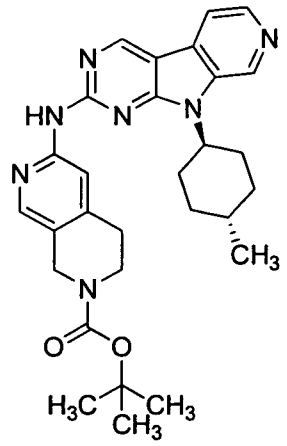
合成2-(二甲胺基)-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-嗦啶-6(5H)-基)乙酮。標題化合物係使用與實例32中所述類似之化學，使用2-(二甲胺基)乙酸(可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得)替代L-乳酸製備。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (3H, d, *J*=5.0 Hz), 1.24-1.32 (2H, m), 1.64-1.67 (1H, m), 1.96-2.02 (4H, m), 2.32 (6H, s), 2.57-2.64 (2H, m), 2.97 (1H, t, *J*=5.0 Hz), 3.02 (1H, t, *J*=5.0 Hz), 3.25 (2H, br. s), 3.93-3.98 (2H, m), 4.70-4.76 (3H, m), 7.50 (1H, d, *J*=10 Hz), 7.84 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.44 (1H, d, *J*=10 Hz), 8.51 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 8.97 (1H, s), 9.18 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 499 (M+1)。

實例35. 2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6-二氫-1,7-嗦啶-7(8H)-甲酸第三丁酯



合成2-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6-二氫-1,7-萘啶-7(8H)-甲酸第三丁酯。標題化合物係如實例23中所述製備。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (3H, d, *J*=6.4 Hz), 1.23-1.33 (2H, m), 1.52 (9H, s), 1.64-1.68 (1H, m), 1.99 (4H, t, *J*=11.0 Hz), 2.60 (2H, dq, *J*=3.3, 12.3 Hz), 2.85 (2H, br. s), 3.72 (2H, br. s), 4.60 (2H, s), 4.73 (1H, t, *J*=12.3 Hz), 7.53 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 7.87 (1H, d, *J*=5.4 Hz), 8.10 (1H, br. s), 8.37 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 8.51 (1H, d, *J*=5.4 Hz), 8.97 (1H, s), 9.12 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 514 (M+1)。

實例36. 6-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-3,4-二氫-2,7-萘啶-2(1H)-甲酸第三丁酯

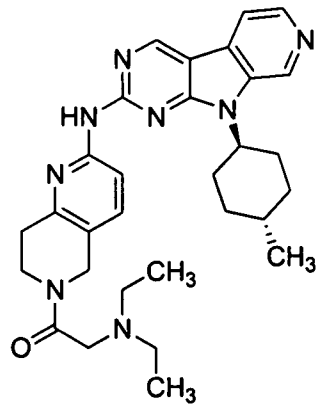


36

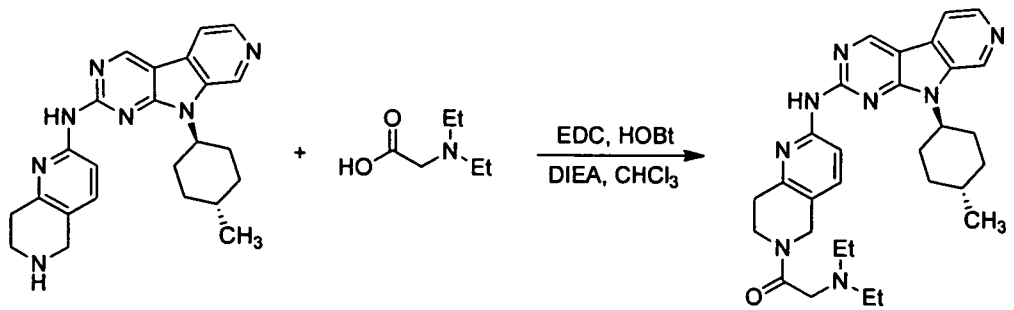
合成6-((9-((1r,4r)-4-甲基環已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-3,4-二氫-2,7-萘啶-2(1H)-甲酸第三丁酯。標題化合物係如實例24中所述製備。^{1}H

NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (3H, d, *J*=6.4 Hz), 1.23-1.35 (2H, m), 1.53 (9H, s), 1.62-1.73 (1H, m), 2.00 (2H, br. s), 2.48-2.67 (2H, m), 2.81-3.01 (2H, m), 3.72 (2H, br. s), 4.61 (2H, s), 4.78 (1H, t, *J*=12.5 Hz), 7.89 (1H, d, *J*=5.4 Hz), 8.10 (1H, br. s), 8.12 (1H, br. s), 8.36 (1H, br. s), 8.52 (1H, d, *J*=5.4 Hz), 8.98 (1H, s), 9.12 (1H, s) ppm; LCMS m/z: 514 (M+1)。

實例37. 2-(二乙胺基)-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮



37



合成2-(二乙胺基)-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基環己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮。標題化合物係使用與實例32

中所述類似之化學，使用2-(二乙胺基)乙酸(可自Matrix Scientific, Columbia, SC購得)替代L-乳酸製備。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02-1.09 (9H, m), 1.24-1.33 (2H, m), 1.63-1.69 (1H, m), 1.96-2.02 (4H, m), 2.57-2.65 (6H, m), 2.98 (2H, t, *J*=5.0 Hz), 3.39 (2H, br. s), 3.97 (2H, t, *J*=5.0 Hz), 4.71-4.77 (3H, m), 7.49 (1H, d, *J*=10 Hz), 7.84 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.24 (1H, s), 8.42 (1H, d, *J*=10 Hz), 8.51 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 8.97 (1H, s), 9.13 (1H, s); LCMS m/z: 527 (M+1)。

CDK4、FLT3及MOLM13分析

用過濾激酶分析測定CDK4/6-FLT3抑制劑之CDK4及CDK1抑制活性。依序添加於激酶緩衝液(20 mM Tris(pH 7.4)、50 mM NaCl、1 mM DTT、0.1% BSA)中稀釋之化合物、激酶及受質至96孔Multiscreen HTS過濾盤(Millipore)中。各孔中之最終100 μL反應混合物含有0.3 μg CDK4/週期素D1或CDK1/週期素B(Cell Signaling Technology)、1 μg Rb片段(aa773-928，Millipore)(用於CDK4分析)或5 μg組蛋白H1(用於CDK1分析)及1 μCi [^{33}P]-ATP。混合物在室溫下培育1小時。反應物中之蛋白質接著沈澱且利用抽吸/過濾真空系統，用冷TCA溶液洗滌。盤在室溫下乾燥，且藉由閃爍計數量測所保留之放射能。

用HTRF激酶分析測定CDK4/6-FLT3抑制劑之FLT3抑制活性。FLT3酶(GST-FLT3融合物)係購自Carna Biosciences。源於人類兩面神激酶(Janus kinase)1之經U*Light*標記之合

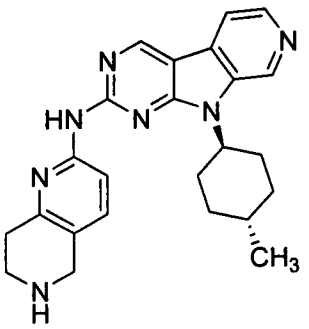
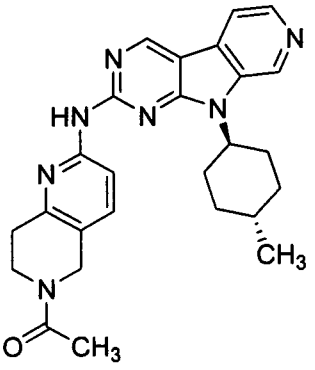
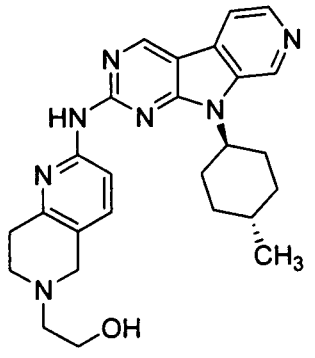
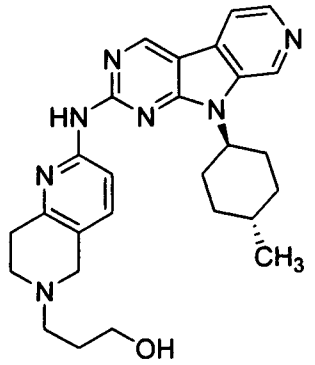
成肽(aa1015-1027，U*Light*-JAK1，PerkinElmer)用作磷酸接受體受質。於384孔白色OptiPlate(PerkinElmer)中進行分析。20 μL反應混合物含有於激酶緩衝液(50 mM Hepes(pH 7.6)、1 mM EGTA、10 mM $MgCl_2$、2 mM DTT及0.005%吐溫20(Tween 20))中之50 nM U*Light*-JAK1、116 μM ATP、0.0385 ng/μL FLT3及各稀釋度之測試化合物。使反應在室溫下進行1小時且藉由添加20 μL含10 mM EDTA、2 nM LANCE® Eu-W1024抗磷酸酪胺酸抗體之LANCE®偵測緩衝液(PerkinElmer)終止。在添加偵測試劑之後於室溫下培育盤2小時，接著在Envision多模式讀取器(PerkinElmer)上讀取。

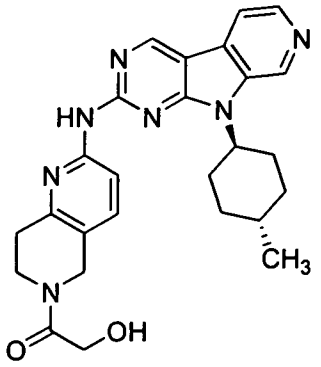
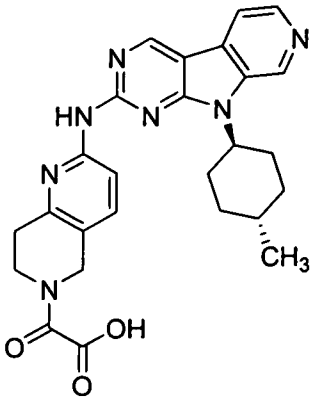
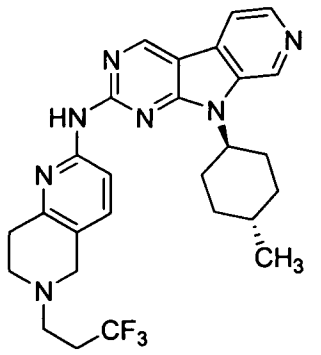
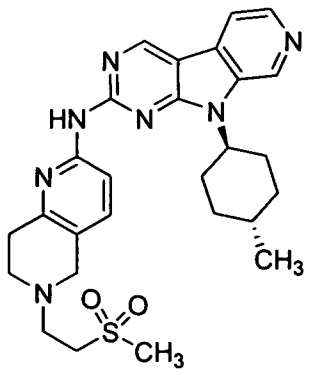
藉由使用[^{14}C]-胸苷併入分析測定CDK4/6-FLT3抑制劑之細胞增殖抑制效能。指數生長細胞(MOLM-13、Colo-205等)以5×10^3個細胞/孔之密度接種於96孔Cytostar T盤(GE Healthcare Biosciences)中且培育隔夜。次日添加連續稀釋化合物及0.1 μCi [^{14}C]-胸苷(GE Healthcare Biosciences)至各孔中。培育72小時之後，用β盤計數器(Wallac)測定同位素併入量。MOLM13為一種表現FLT3、$FLT3^{ITD}$及野生型Rb之人類AML腫瘤細胞株。

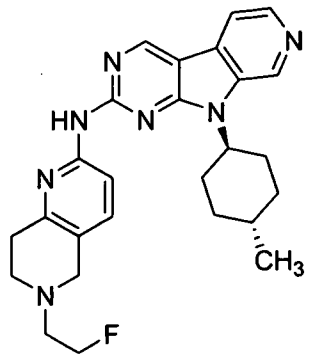
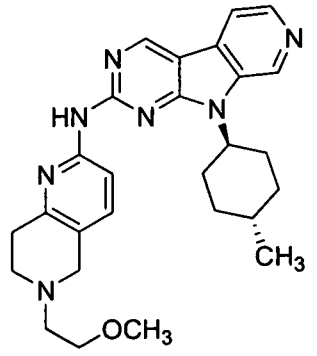
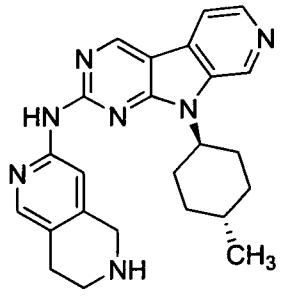
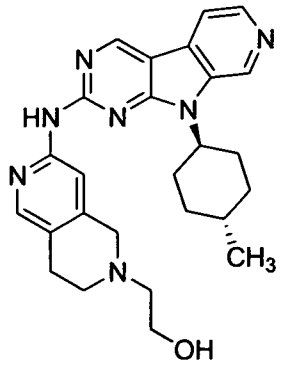
藉由使用Prism(GraphPad Software)進行非線性回歸分析來確定以上分析中化合物的IC_{50}值。

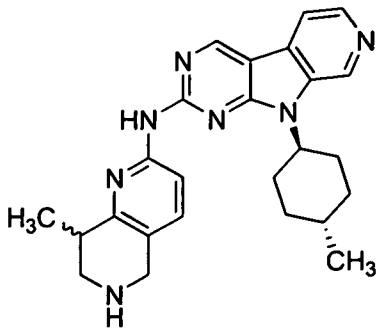
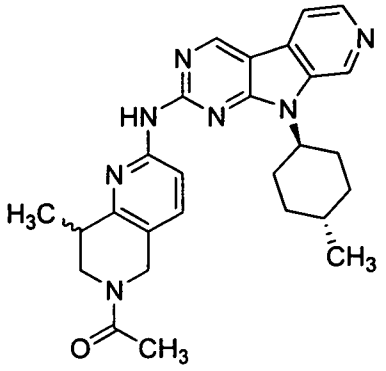
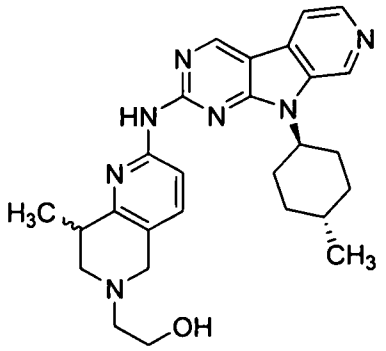
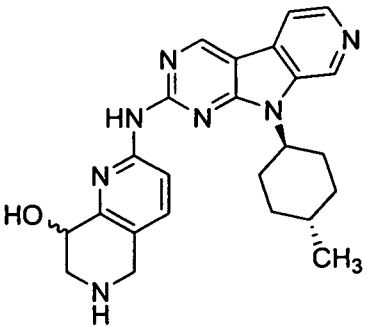
下表包括使用以上對於本文所述之實例化合物所述之程序獲得的IC_{50}值。

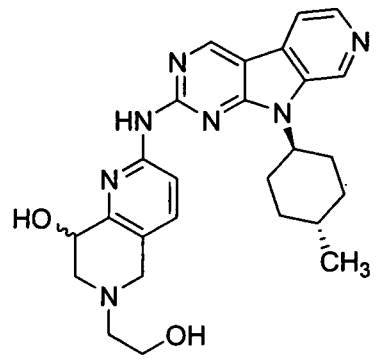
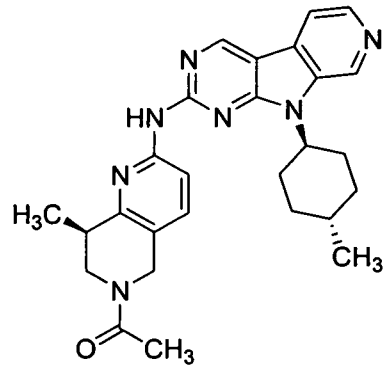
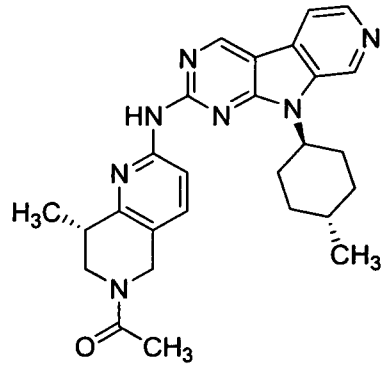
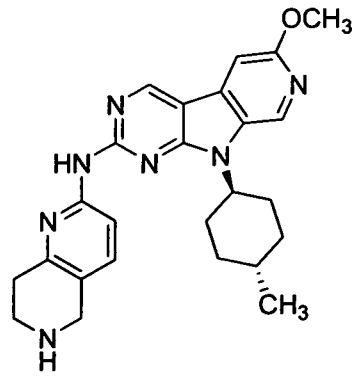
實例化合物之FLT3、CDK4及MOLM13資料表

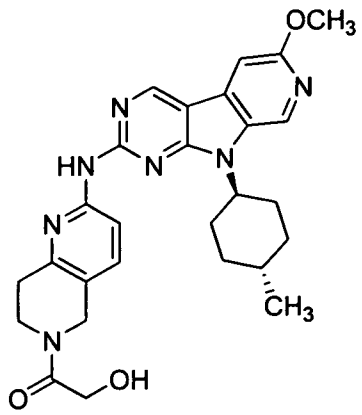
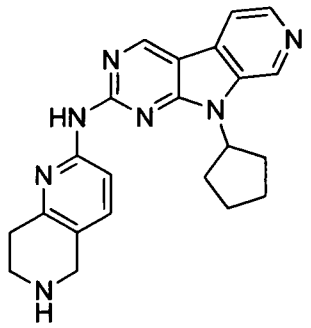
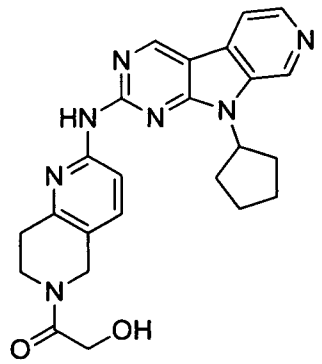
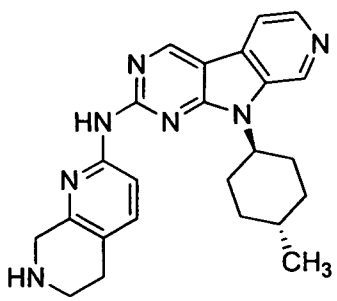
實例	結構[a]	FLT3 IC_{50} (μM)[b]	CDK4 IC_{50} (μM)[b]	MOLM13 IC_{50} (μM)[b]
1		0.0013	0.0021	0.0152
2		0.0032	0.0045	0.0225
3		0.0018	0.0026	0.0148
4		0.002	0.0046	0.0211

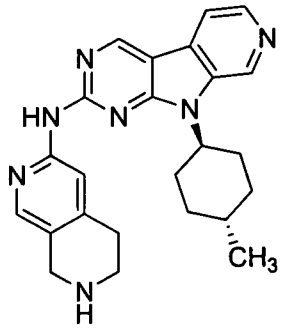
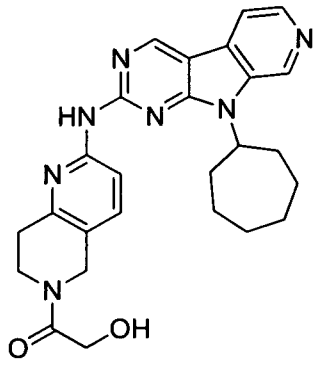
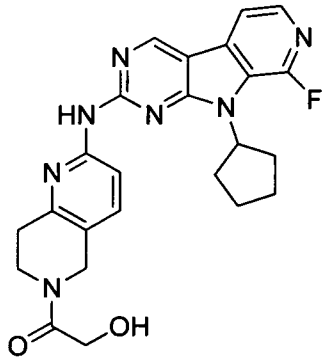
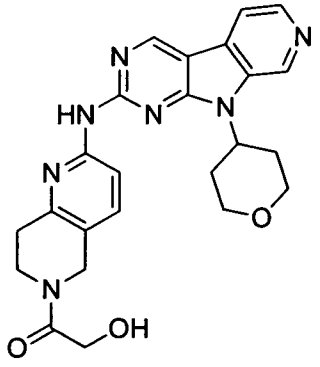
5		0.0015	0.0024	0.019
6		0.0033	0.12	0.046
7		0.0214	0.0524	0.206
8		0.0361	0.0024	0.0091

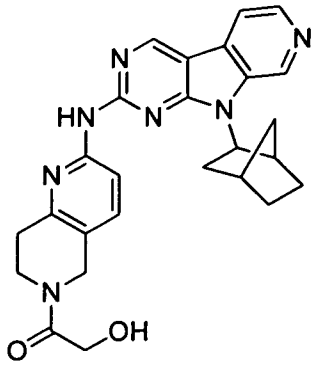
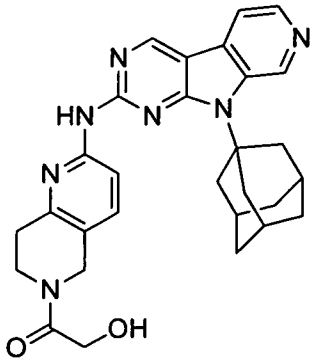
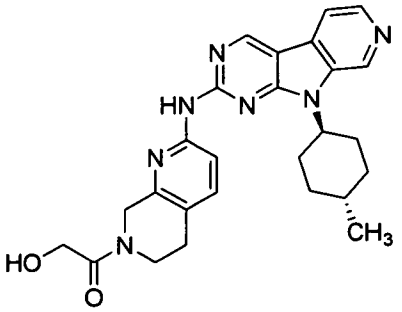
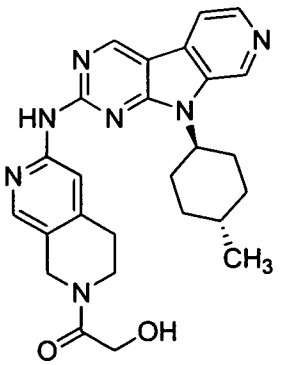
9		0.0034	0.0728	0.0649
10		0.0017	0.0105	0.0332
11		0.0737	0.257	>3
12		0.0027	0.0184	0.0108

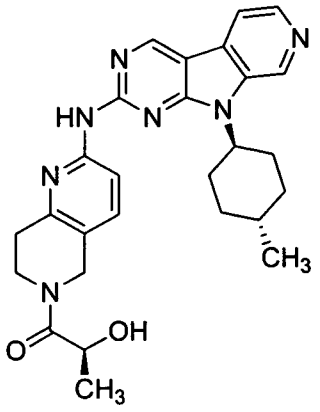
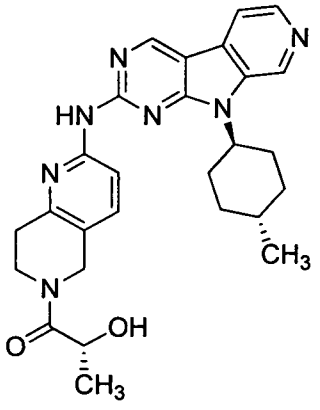
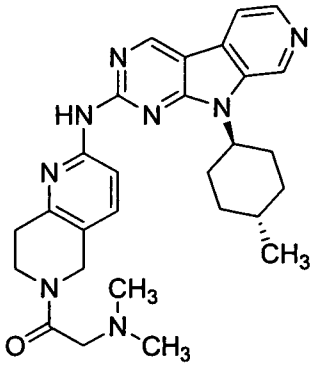
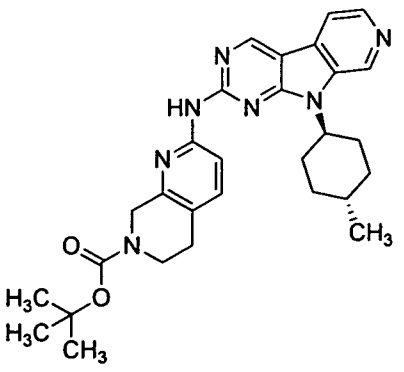
13		0.0018	0.0313	0.0545
14		0.0032	0.0044	0.0106
15		0.0031	0.0203	0.0295
16		0.0014	0.0165	0.0239

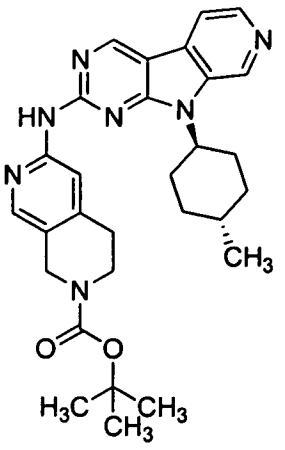
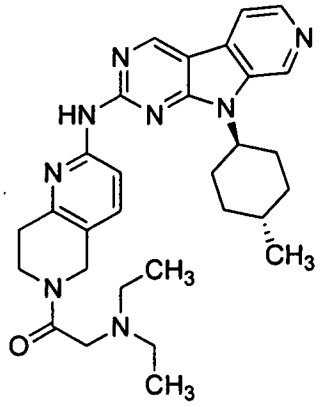
17		0.0029	0.0192	0.0219
18a	 或 	0.0016	0.0188	0.0242
18b	18a之對映異構體	0.0023	0.463	0.02
19		0.033	1.79	0.204

20		0.144	0.847	0.208
21		ND	ND	ND
22		0.00065	0.036	0.0052
23		ND	0.0086	0.0015

24		ND	0.0047	0.0035
25		ND	ND	ND
26		ND	ND	ND
27		ND	ND	ND

28		ND	ND	ND
29		ND	ND	ND
30		ND	0.0063	0.003
31		ND	0.035	0.0067

32		ND	0.012	0.0018
33		ND	0.041	0.0031
34		ND	0.0031	0.0003
35		ND	0.026	0.48

36		ND	0.35	----
37		ND	ND	ND

[a]~~~ 符號指示關於所示立體中心存在R及S異構體之混合物。

[b]ND意謂未測出

異種移植研究

AML MOLM 13異種移植腫瘤中之腫瘤生長抑制

在用遞增劑量之實例5處理之後顯示實例5針對皮下MOLM13異種移植腫瘤之抗腫瘤活性。AML細胞株MOLM13(自美國菌種保存中心(American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)獲得)於含有10%胎牛血清(可自Invitrogen, Carlsbad, CA USA購得)之RPMI-1640細胞生長培養基中培養。此細胞株表現CDK4/6、一個野生型FLT3激酶複本及一個FLT3-ITD複本，由此引起對FLT3活

性之組成性活化。因此，可測試實例5在此腫瘤細胞中針對FLT3與CDK4/6兩者之活性。腫瘤細胞(750萬個)皮下注射於CrTac:NCR-*Foxn1*^{nu}裸小鼠(可自Taconic Farms, Inc., Hudson, NY USA購得)之右側腹上。使腫瘤生長6天。接著基於對初始腫瘤體積之分級將小鼠分成每組10隻小鼠之組以使得各組之平均腫瘤尺寸為250 mm^3。實例5於2% HPMC(Hypermellose；HY122-13；可自Spectrum Chemical Manufacturing Gardena, CA USA購得)/1%吐溫-80(Crillet 4 HP；可自Croda, Inc Edison, NJ USA購得)中調配且以6.25 mg/kg、12.5 mg/kg、25 mg/kg、37.5 mg/kg、50 mg/kg、75 mg/kg或150 mg/kg每日一次或每日兩次相隔6小時給藥總計10天。每隔一天使用二維測徑規量測腫瘤且使用方程式寬度^2×長度×0.5估算腫瘤體積。圖1顯示在用實例5每日兩次給藥之後，計算之腫瘤體積隨時間的變化。觀測到對腫瘤生長之劑量依賴性抑制作用。所有劑量在統計上不同於媒劑處理組。使用RMANOVA以基線作為共變數評估對數變換之腫瘤體積之統計顯著性。P值展示於圖1中。

Colo205異種移植腫瘤中之腫瘤生長抑制

評估實例5在結腸癌Colo205異種移植腫瘤模型中之活性。此細胞株表現CDK4/6而非FLT3。因此，此系統將僅量測實例5針對CDK4/6之活性。Colo205細胞(自美國菌種保存中心, Manassas, VA, USA獲得)於含有10%胎牛血清(可自Invitrogen, Carlsbad, CA USA購得)之DMEM細胞生長培養基中培養。將200萬個細胞接種於CrTac:NCR-

Foxn1^{nu}裸小鼠(可自Taconic Farms, Inc., Hudson, NY USA購得)之右側腹上且使其生長13天。接著基於對初始腫瘤體積之分級將小鼠分成每組10隻小鼠之組以使得各組之平均腫瘤尺寸為170 mm^3。實例5於2% HPMC (Hypermellose；HY122-13；可自Spectrum Chemical Manufacturing Gardena, CA USA購得)/1%吐溫-80(Crillet 4 HP；可自Croda, Inc Edison, NJ USA購得)中調配且以12.5 mg/kg、25 mg/kg、37.5 mg/kg、50 mg/kg、75 mg/kg或150 mg/kg每日一次或每日兩次相隔6小時給藥總計10天。每隔一天使用二維測徑規量測腫瘤且使用方程式寬度^2×長度×0.5估算腫瘤體積。圖2顯示在用實例5每日兩次給藥之後，計算之腫瘤體積隨時間的變化。觀測到對腫瘤生長之劑量依賴性抑制作用。所有劑量在統計上不同於媒劑處理組。使用RMANOVA以基線作為共變數評估對數變換之腫瘤體積之統計顯著性。P值展示於圖2中。

本說明書中引用之所有公開案及專利申請案據此以全文引用的方式且出於所有目的併入本文中就如同已特定地及個別地將各個別公開案或專利申請案以引用的方式併入一般及就如同將各參照案以全文方式完全闡述一般。儘管上述發明已出於理解清晰之目的藉由說明及實例之方式較詳細地加以描述，但一般技術者將易於根據本發明之教示顯而易知可在不脫離隨附申請專利範圍之精神或範疇之情況下對本發明作出某些變化及修改。

【圖式簡單說明】

圖1為展示在用實例5每日兩次給藥(BID)之後觀測到的具有MOLM13皮下異種移植腫瘤之CrTac:NCR-*Foxn1*^{nu}裸小鼠中之劑量依賴性抗腫瘤活性的圖。

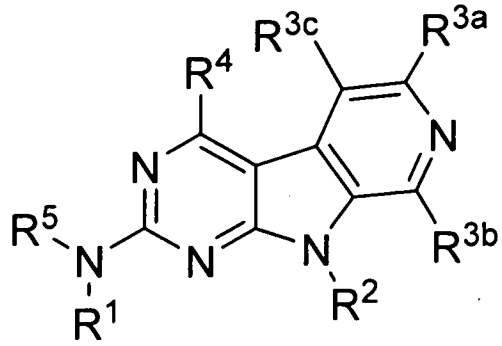
圖2為展示在用實例5每日兩次給藥(BID)之後觀測到的具有Colo 205皮下異種移植腫瘤之CrTac:NCR-*Foxn1*^{nu}裸小鼠中之劑量依賴性抗腫瘤活性的圖。

圖3為實例5之鹽酸鹽之X射線粉末繞射(XRPD)光譜，其中在x軸上展示2θ(°)且在y軸上展示強度(計數)。

第 101110201 號專利申請案
中文申請專利範圍替換本(103 年 2 月) P1~17

七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物：

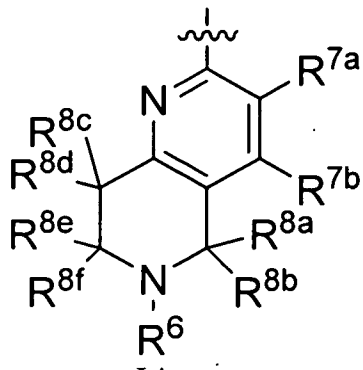


I

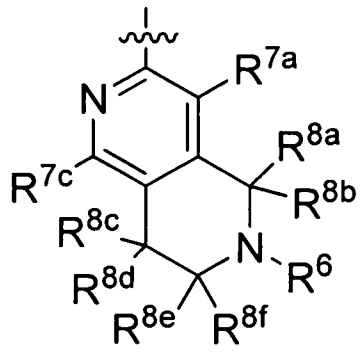
或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，

其中：

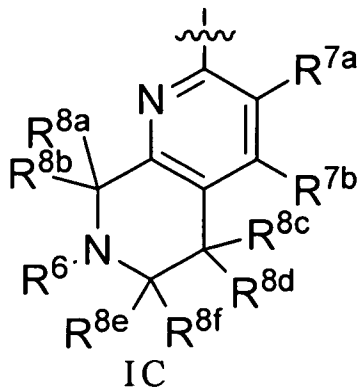
R^1為式IA、式IB、式IC或式ID基團



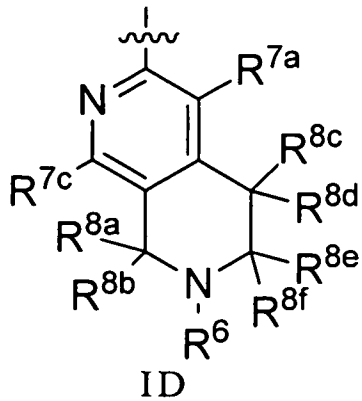
IA



IB



IC



ID

其中 〰 符號指示式IA、IB、IC或ID基團與分子之其餘

部分之連接點；

R^2為C_5-C_7環烷基、為包括1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至7員雜環基、或為C_7-C_{10}雙環基團；其中該C_5-C_7環烷基、該5至7員雜環基或該C_7-C_{10}雙環基團未經取代或經1-3個獨立地選自以下之取代基取代：未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-OH、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"或經取代之-(C_1-C_4烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_4烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-S(=O)$_2$-CH_3或-C(=O)-CH_3之取代基取代；

R^{3a}係選自-H、-F或-Cl、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H、鹵基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-CN或-NO_2之取代基取代；

R^{3c}為-H、-(C_1-C_3烷基)或鹵基；

R^4為-H；

R^5為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH或-C(=O)-NR'R"，其中該等-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)基團之烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-

OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"或-CN之取代基取代；

R^{7a}為-H、-CH_3或鹵基；

R^{7b}為-H、-(C_1-C_6烷基)或鹵基；或若R^1為式IB或式ID基團，則R^{7b}不存在；

R^{7c}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-NO_2、-CN、-NR'R"、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-CN、-NR'R"或-S(=O)$_2$-CH_3之取代基取代；或若R^1為式IA或式IC基團，則R^{7c}不存在；

R^{8a}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8b}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8c}係選自-H、-OH、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8d}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{8e}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6

烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

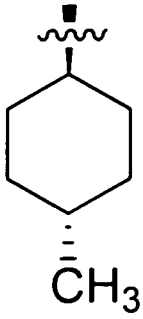
R^{8f}為-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；及

R'及R"獨立地選自-H、未經取代之-(C_1-C_4烷基)或經1至3個獨立地選自-OH或-F之取代基取代之-(C_1-C_4烷基)。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^2為未經取代或經1-3個獨立地選自以下之取代基取代之C_5-C_7環烷基：未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-OH、鹵基、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"或經取代之-(C_1-C_4烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_4烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-S(=O)$_2$-CH_3或-C(=O)-CH_3之取代基取代。

3. 如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^2為經-(C_1-C_2烷基)基團取代之環己基。

4. 如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^2為下式基團



其中 ～ 符號指示與分子之其餘部分之連接點。

5. 如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^1為式IA或IB基團。

6. 如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^1為式IA基團。

7. 如請求項1之化合物，其中：

R^2為未經取代或經1-3個-(C_1-C_6烷基)基團取代之C_5-C_7環烷基；

R^{3a}係選自-H、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H；

R^{3c}為-H；

R^4為-H；

R^5為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)或-C(=O)-C(=O)-OH，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；

R^{7a}為-H；

R^{7b}為-H；或若R^1為式IB或式ID基團，則不存在；

R^{7c}為-H；或若R^1為式IA或式IC基團，則不存在；

R^{8a}為-H；

R^{8b}為-H；

R^{8c}係選自-H、-OH或未經取代之-(C_1-C_6烷基)；

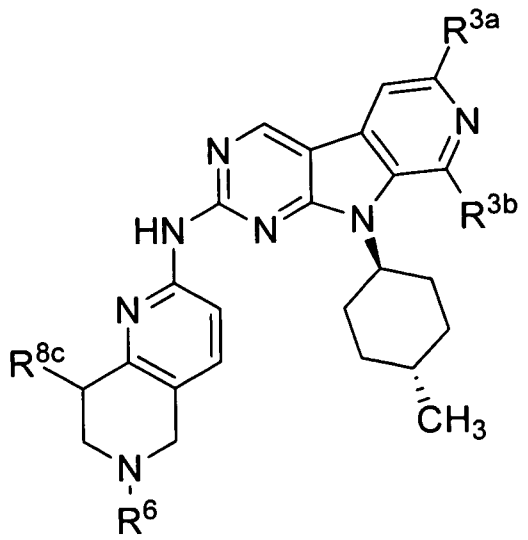
R^{8d}為-H；

R^{8e}為-H；及

R^{8f}為-H，

或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物。

8. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式IIA



IIA

或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，

其中：

R^{3a}係選自-H、-F或-Cl、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H、鹵基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未經取代之-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-

(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自鹵基、-OH、-OCH_3、-CN或-NO_2之取代基取代；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH或-C(=O)-NR'R"，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"或-CN之取代基取代；及

R^{8c}係選自-H、-OH、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或經取代之-(C_1-C_6烷基)，其中該經取代之-(C_1-C_6烷基)經1-3個獨立地選自-OH、鹵基或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代。

9. 如請求項8之化合物，其中：

R^{3a}係選自-H、-(C_1-C_3烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}為-H；

R^6係選自-H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)或-C(=O)-C(=O)-OH，其中該等-(C_1-C_6烷基)及-C(=O)-(C_1-C_6烷基)基團之烷基未經取代或經1-3個獨立地選自-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)或-O-(C_1-C_6烷基)之取代基取代；及

R^{8c}係選自-H、未經取代之-(C_1-C_6烷基)或-OH，

或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物。

10. 如請求項8或請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^{8c}係選自-H、-CH_3或-OH。

11. 如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合

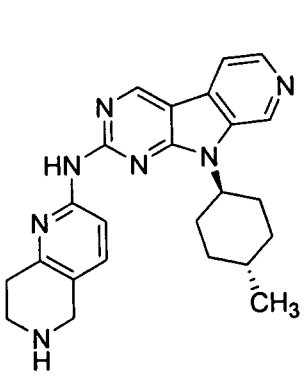
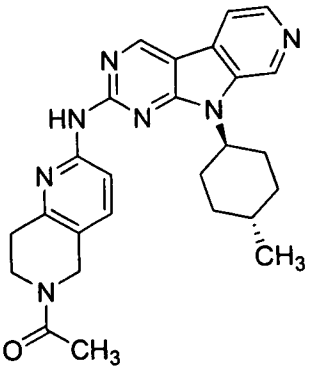
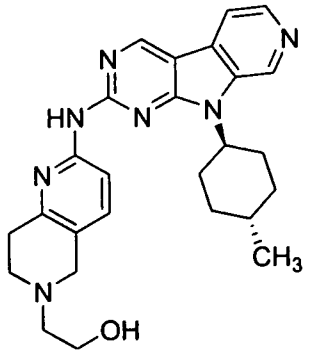
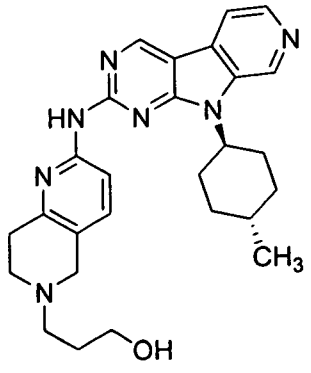
物或其混合物，其中R^{8c}為-H。

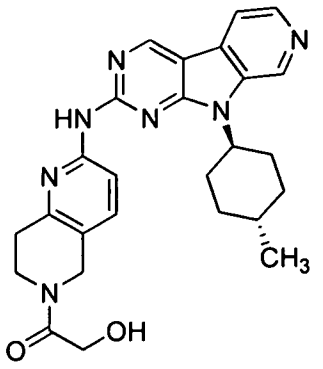
12. 如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^{3a}為-H。

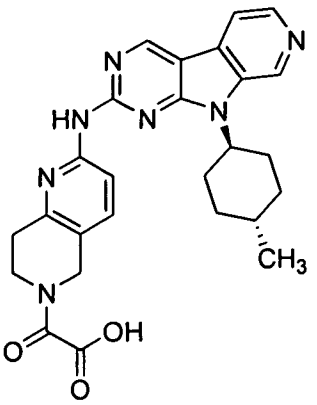
13. 如請求項8或9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6係選自-H、$-C(=O)-CH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-C(=O)-CH_2OH$、$-C(=O)-C(=O)-OH$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$或$-CH_2CH_2OCH_3$。

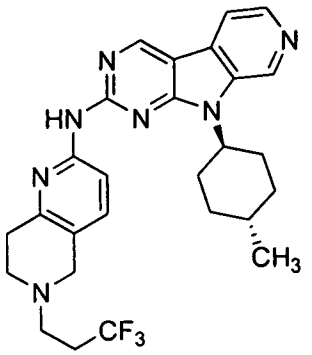
14. 如請求項8或9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物，其中R^6係選自$-C(=O)-CH_3$或$-C(=O)-CH_2OH$。

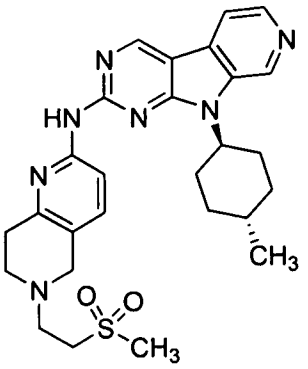
15. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自

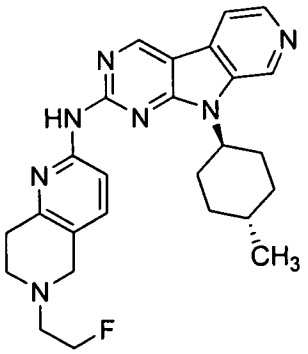

、

、

、

、

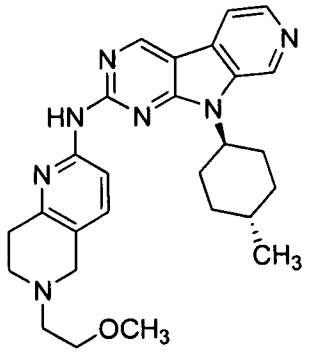


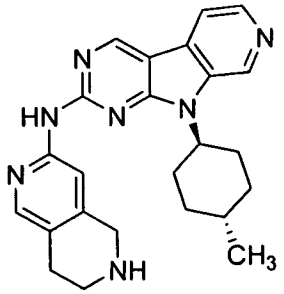


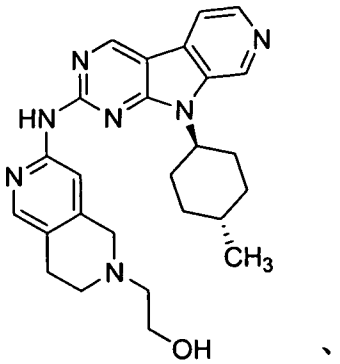


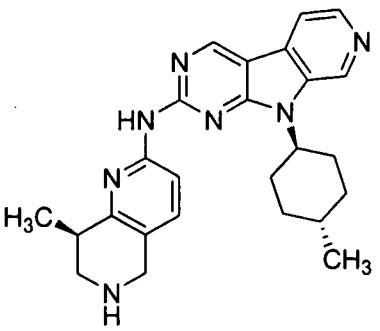


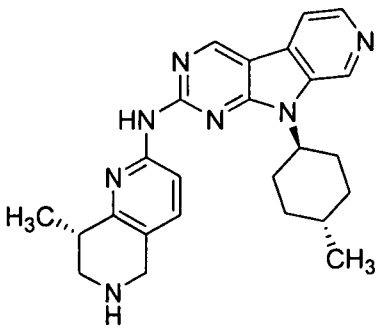


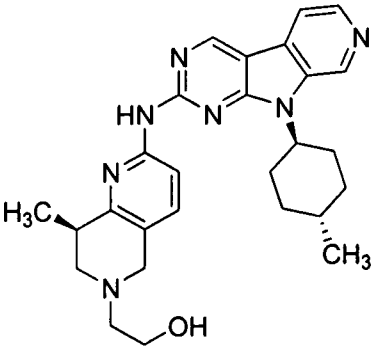


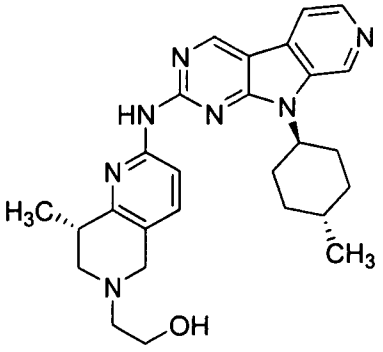


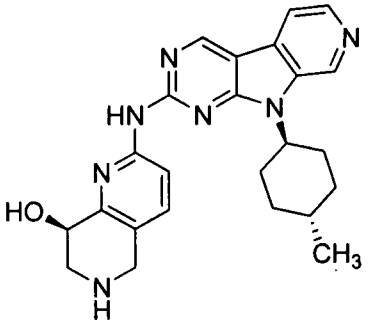


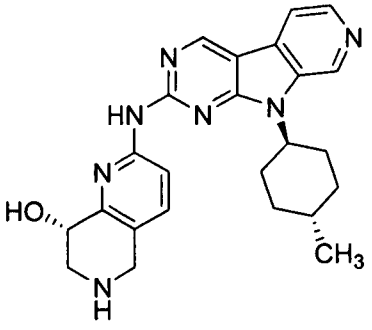


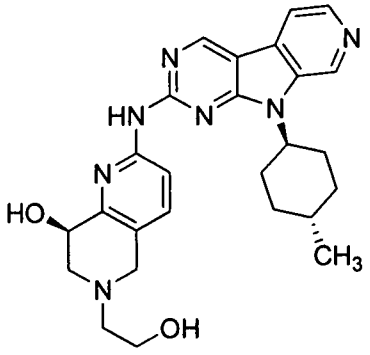


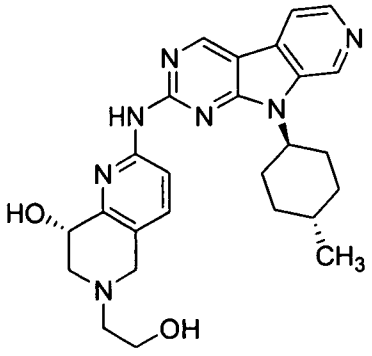


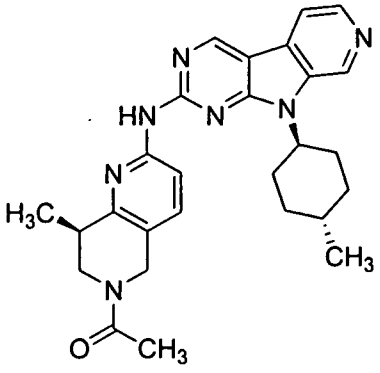


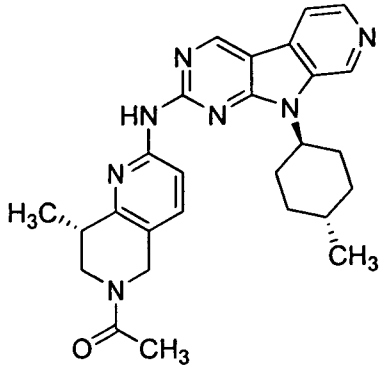


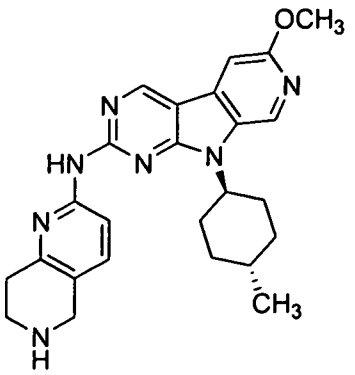
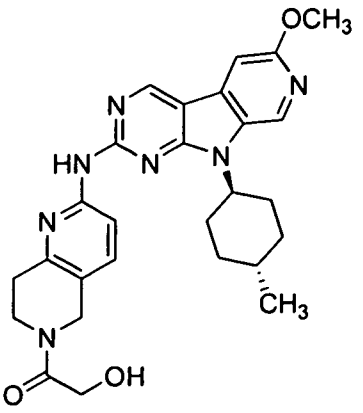
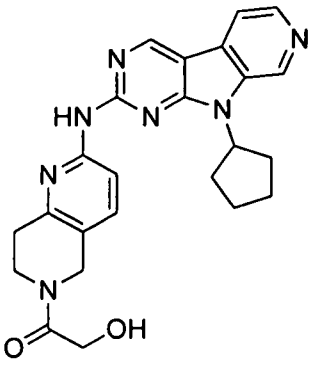
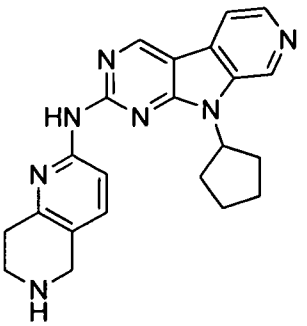






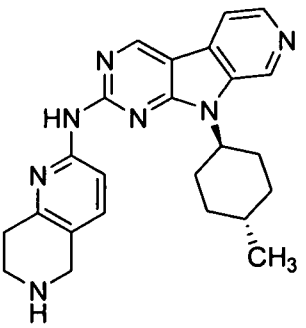




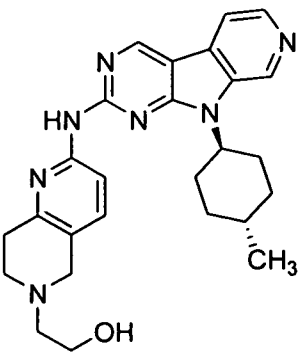
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

16. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



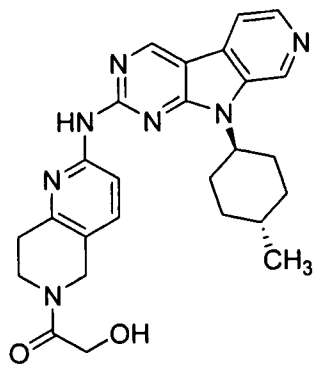
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

17. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

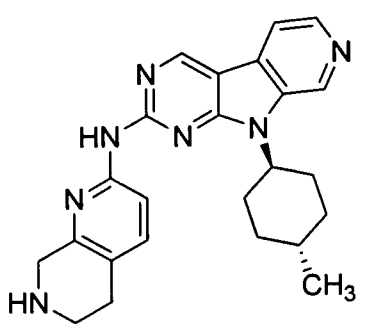
18. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



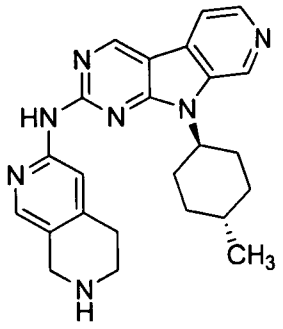
，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

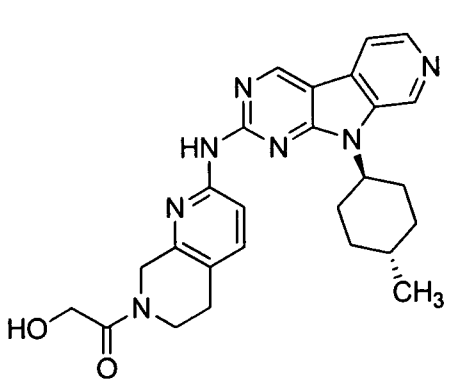
19. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自



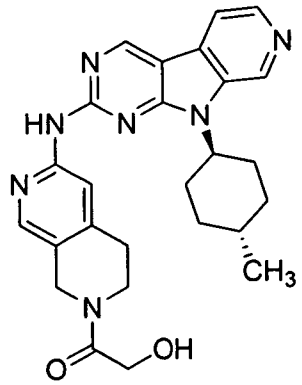
、



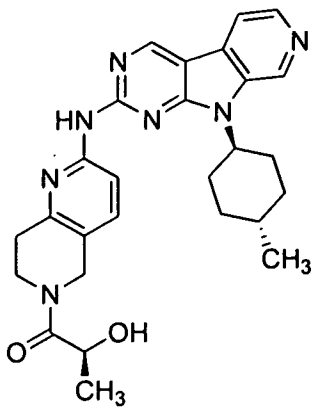
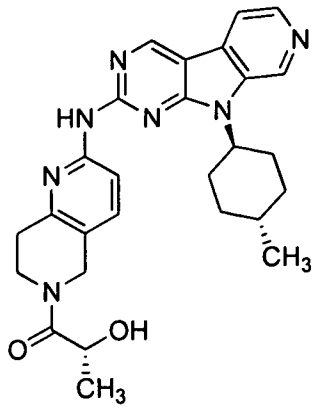
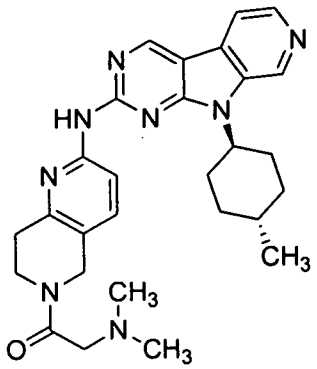
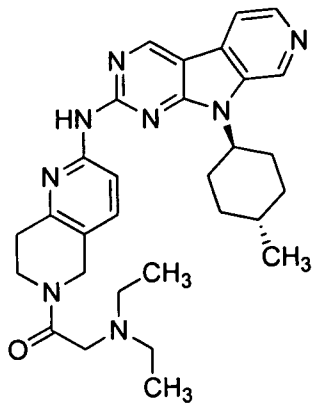
、



、



、


、

、

或

，

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

20. 如請求項1至4中任一項之化合物，其係呈中性形式。

21. 如請求項1至4中任一項之化合物，其係呈其醫藥學上可接受之鹽或水合物形式。

22. 如請求項21之化合物，其中其醫藥學上可接受之鹽或水合物係選自氯化物鹽、甲烷磺酸鹽或苯磺酸鹽。

23. 如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其水合物或其混合物，其係用於治療癌症。

24. 如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其水合物或其混合物，其中該癌症係選自急性骨髓白血病、急性淋巴母細胞白血病、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、慢性骨髓白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性

淋巴細胞性白血病或非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)。

25. 如請求項24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其水合物或其混合物，其中該癌症為急性骨髓白血病。

26. 如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其水合物或其混合物，其係用於治療人類癌症患者，其中該癌症為血液癌症。

27. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含治療有效量之如請求項1至22中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

28. 如請求項27之醫藥組合物，其係用於治療癌症。

29. 一種如請求項1至22中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其水合物或其混合物的用途，其係用於製造治療癌症之藥劑。

30. 如請求項29之用途，其中該癌症係選自急性骨髓白血病、急性淋巴母細胞白血病、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、慢性骨髓白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病或非霍奇金淋巴瘤。

31. 如請求項30之用途，其中該癌症為急性骨髓白血病。

32. 如請求項29之用途，其中該癌症係選自乳癌、結腸直腸癌、小細胞肺癌、頭頸癌、神經膠母細胞瘤(glioblastoma)、胰臟癌、胃腸癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睪丸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、黑素瘤(melanoma)或骨

肉瘤(osteosarcoma)。

33. 如請求項29至32中任一項之用途，其中該癌症為Rb陽性。

34. 如請求項29之用途，其中該藥劑係與至少一種用於治療癌症之第二治療劑組合使用，或另外包含至少一種用於治療癌症之第二治療劑。

35. 如請求項34之用途，其中該第二治療劑為胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、道諾黴素(daunorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、小紅莓(doxorubicin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、依託泊苷(etoposide)、卡鉑(carboplatin)、氟達拉濱(fludarabine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、地塞米松(dexamethasone)、利妥昔單抗(rituximab)、米哚妥林(midostaurin)、顆粒球群落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor)、非格司亭(filgrastim)、PEG-非格司亭、來格司亭(lenograstim)、地西他濱(decitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、吉西他濱(gemcitibine)、二磷酸莫替沙尼(motesanib disphosphate)、帕尼單抗(panitumumab)、針對CD33之抗體，或CD33雙特異性T細胞嗇合抗體(bispecific T-cell engager antibody)。

36. 一種如請求項27之醫藥組合物的用途，其係用於製造治療癌症之藥劑。

37. 如請求項36之用途，其中該癌症係選自急性骨髓白血病、急性淋巴母細胞白血病、骨髓發育不良症候群、多

發性骨髓瘤、慢性骨髓白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病或非霍奇金淋巴瘤。

38. 如請求項37之用途，其中該癌症為急性骨髓白血病。

39. 如請求項36之用途，其中該癌症係選自乳癌、結腸直腸癌、小細胞肺癌、頭頸癌、神經膠母細胞瘤(glioblastoma)、胰臟癌、胃腸癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睪丸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、黑素瘤(melanoma)或骨肉瘤(osteosarcoma)。

40. 如請求項36至39中任一項之用途，其中該癌症為Rb陽性。

41. 如請求項36之用途，其中該藥劑係與至少一種用於治療癌症之第二治療劑組合使用，或另外包含至少一種用於治療癌症之第二治療劑。

42. 如請求項41之用途，其中該第二治療劑為胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、道諾黴素(daunorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、小紅莓(doxorubicin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、依託泊苷(etoposide)、卡鉑(carboplatin)、氟達拉濱(fludarabine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、地塞米松(dexamethasone)、利妥昔單抗(rituximab)、米哚妥林(midostaurin)、顆粒球群落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor)、非格司亭(filgrastim)、PEG-非格司亭、來格司亭(lenograstim)、地西他濱(decitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、吉西他濱(gemcitibine)、二磷酸莫替

沙尼(motesanib disphosphate)、帕尼單抗(panitumumab)、針對CD33之抗體，或CD33雙特異性T細胞嗇合抗體(bispecific T-cell engager antibody)。

八、圖式：

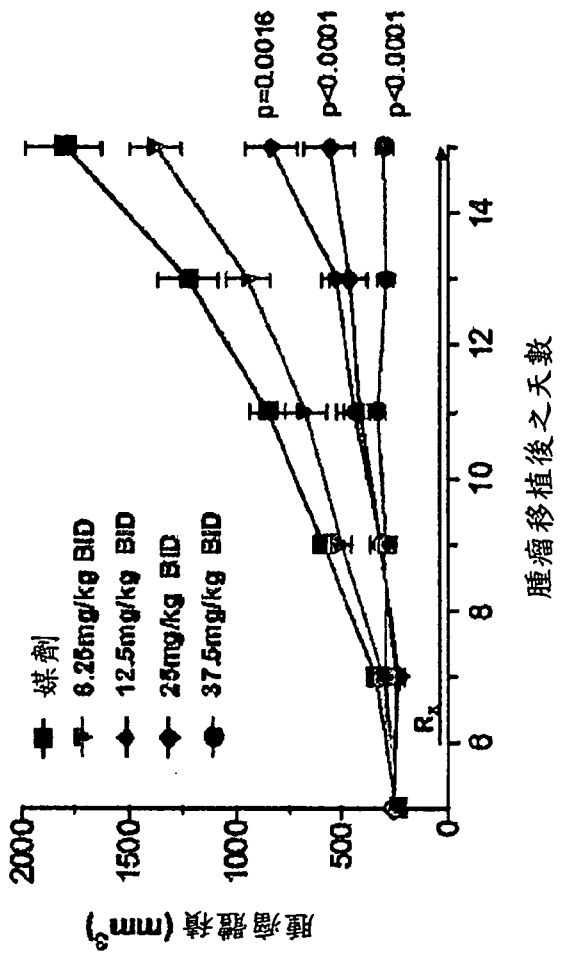

腫瘤體積 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
媒劑
8.25mg/kg BID
12.5mg/kg BID
25mg/kg BID
37.5mg/kg BID
p=0.0016
p<0.0001
p<0.0001
Rx
6
8
10
12
14
腫瘤移植後之天數

圖1

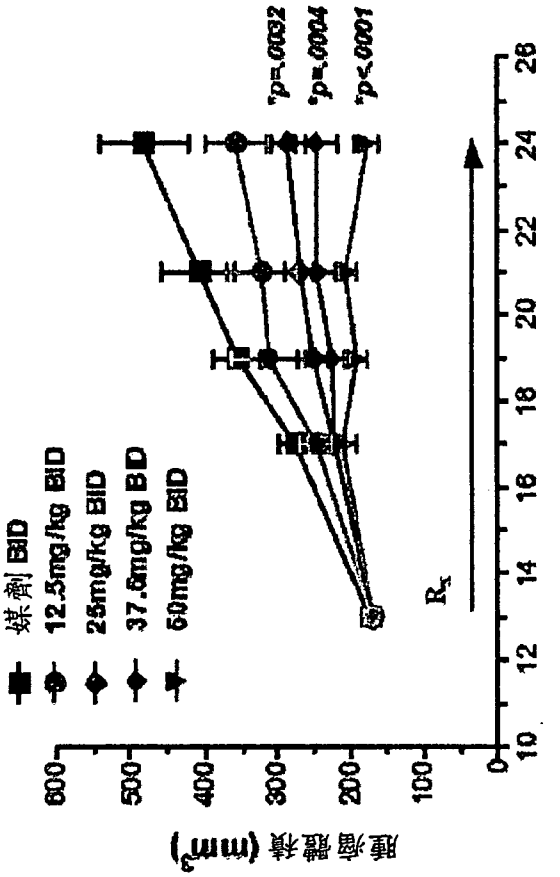

腫瘤體積 (mm³)
800
500
400
300
200
100
0
10
12
14
16
18
20
22
24
26
時間(天)
媒劑 BID
12.5mg/kg BID
25mg/kg BID
37.5mg/kg BD
50mg/kg BID
*p=.0032
*p=.0004
*p<.0001
Rx

圖2

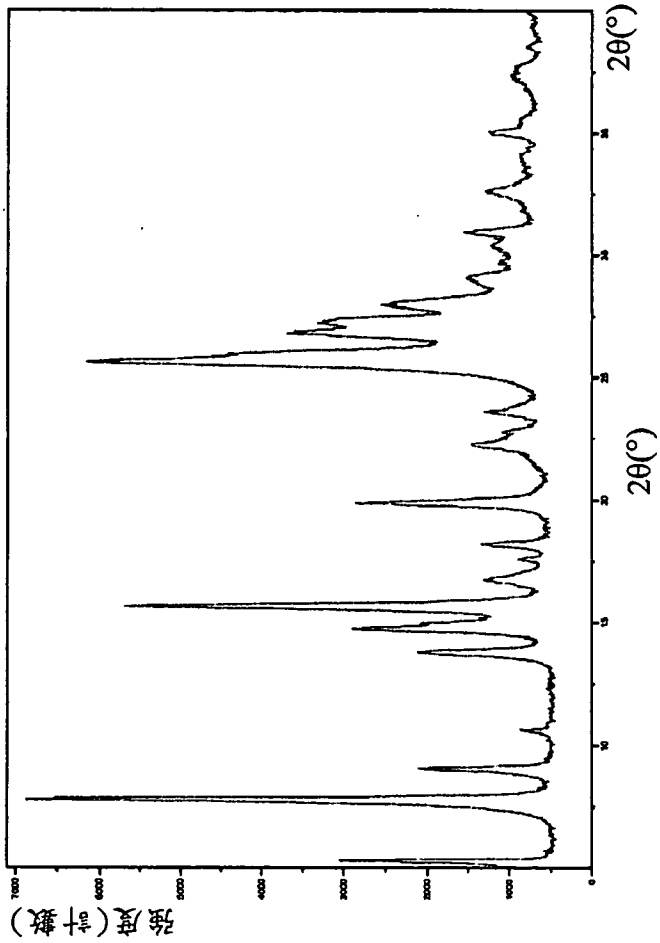


圖3