



(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 I703150 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：105108013

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 15 日

(51)Int. Cl. : C07D513/04 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

(30)優先權：2015/06/04 美國

62/171,108

(71)申請人：美商庫拉腫瘤技術股份有限公司 (美國) KURA ONCOLOGY, INC. (US)

美國

美國密西根州立大學 (美國) THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (US)

美國

(72)發明人：葛蘭貝卡 喬監塔 GREMBECKA, JOLANTA (PL)；西比奇 托馬茲 CIERPTICKI, TOMASZ (PL)；波欽 狄米奇 BORKIN, DMITRY (RU)；波勒克 喬納森 POLLOCK, JONATHAN (US)；李連生 LI, LIANSHENG (CN)；吳濤 WU, TAO (CN)；馮軍 FENG, JUN (US)；任平達 REN, PINGDA (CN)；劉異 LIU, YI (US)；克洛索斯基 斯利蒙 KLOSSOWSKI SZYMON (PL)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2011/0065690A1

Borkin D ETAL: "Pharmacologic inhibition of the Menin-MLL interaction blocks progression of MLL leukemia in vivo", Cancer Cell., Vol 27(4), 2015 Apr 13, pages 589-602.

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：3 共 262 頁

(54)名稱

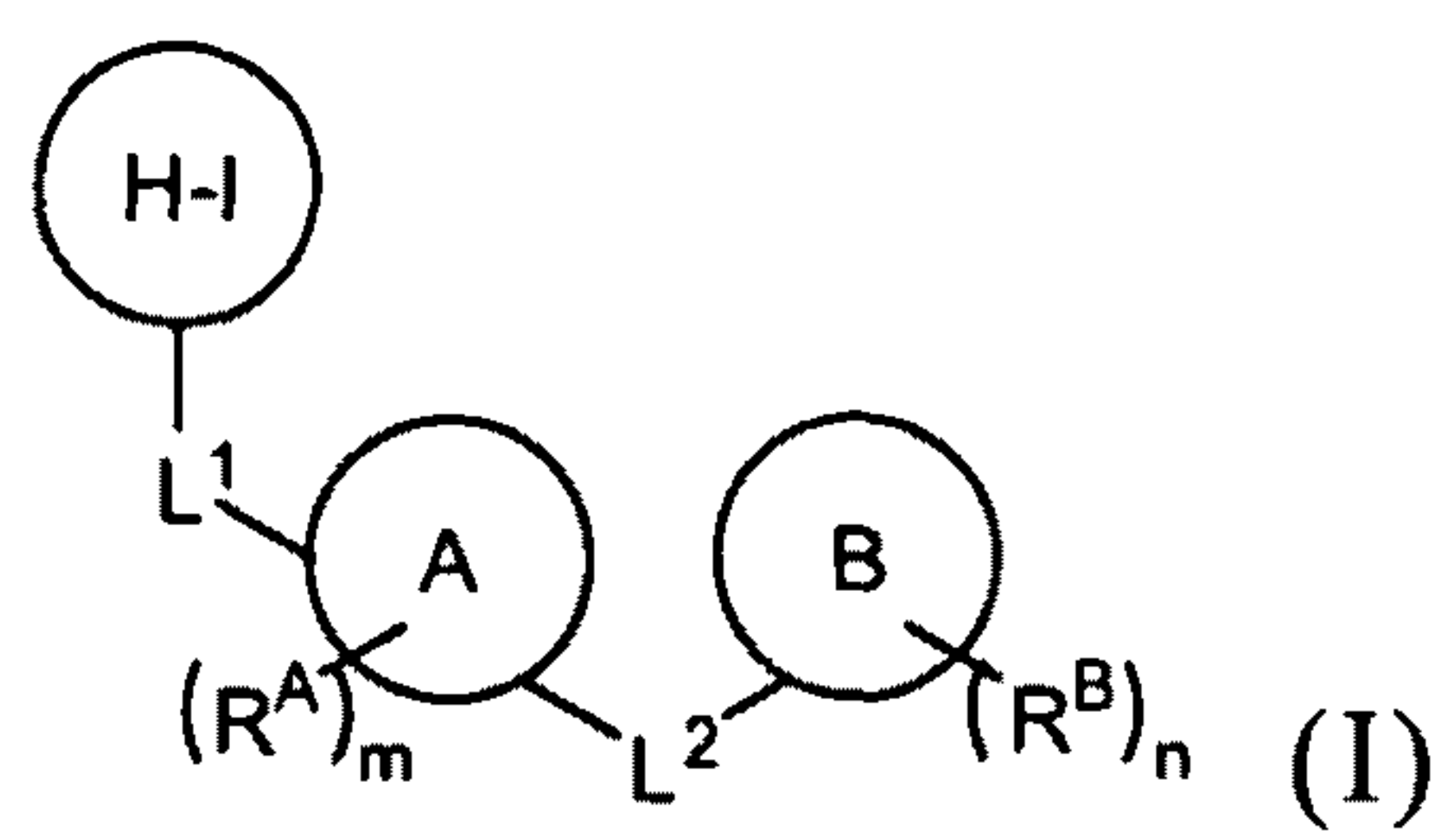
用於抑制MENIN及MLL蛋白之交互作用的方法及組合物

(57)摘要

本發明提供用以抑制 menin 與 MLL1、MLL2 及 MLL 融合癌蛋白之交互作用的組合物和方法。所用之組合物及方法視 MLL1、MLL2、MLL 融合蛋白及/或 menin 之活性而定適用於治療白血病、實體癌症、糖尿病及其他疾病。

The present disclosure provides compositions and methods of use to inhibit the interaction of menin with MLL1, MLL2 and MLL-fusion oncoproteins. The compositions and methods of use are useful for the treatment of leukemia, solid cancers, diabetes and other diseases dependent on activity of MLL1, MLL2, MLL fusion proteins, and/or menin.

特徵化學式：



I703150

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】

用於抑制MENIN及MLL蛋白之交互作用的方法及組合物
METHODS AND COMPOSITIONS FOR INHIBITING THE
INTERACTION OF MENIN AND MLL PROTEINS

【中文】

本發明提供用以抑制menin與MLL1、MLL2及MLL融合癌蛋白之交互作用的組合物和方法。所用之組合物及方法視MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及/或menin之活性而定適用於治療白血病、實體癌症、糖尿病及其他疾病。

【英文】

The present disclosure provides compositions and methods of use to inhibit the interaction of menin with MLL1, MLL2 and MLL-fusion oncoproteins. The compositions and methods of use are useful for the treatment of leukemia, solid cancers, diabetes and other diseases dependent on activity of MLL1, MLL2, MLL fusion proteins, and/or menin.

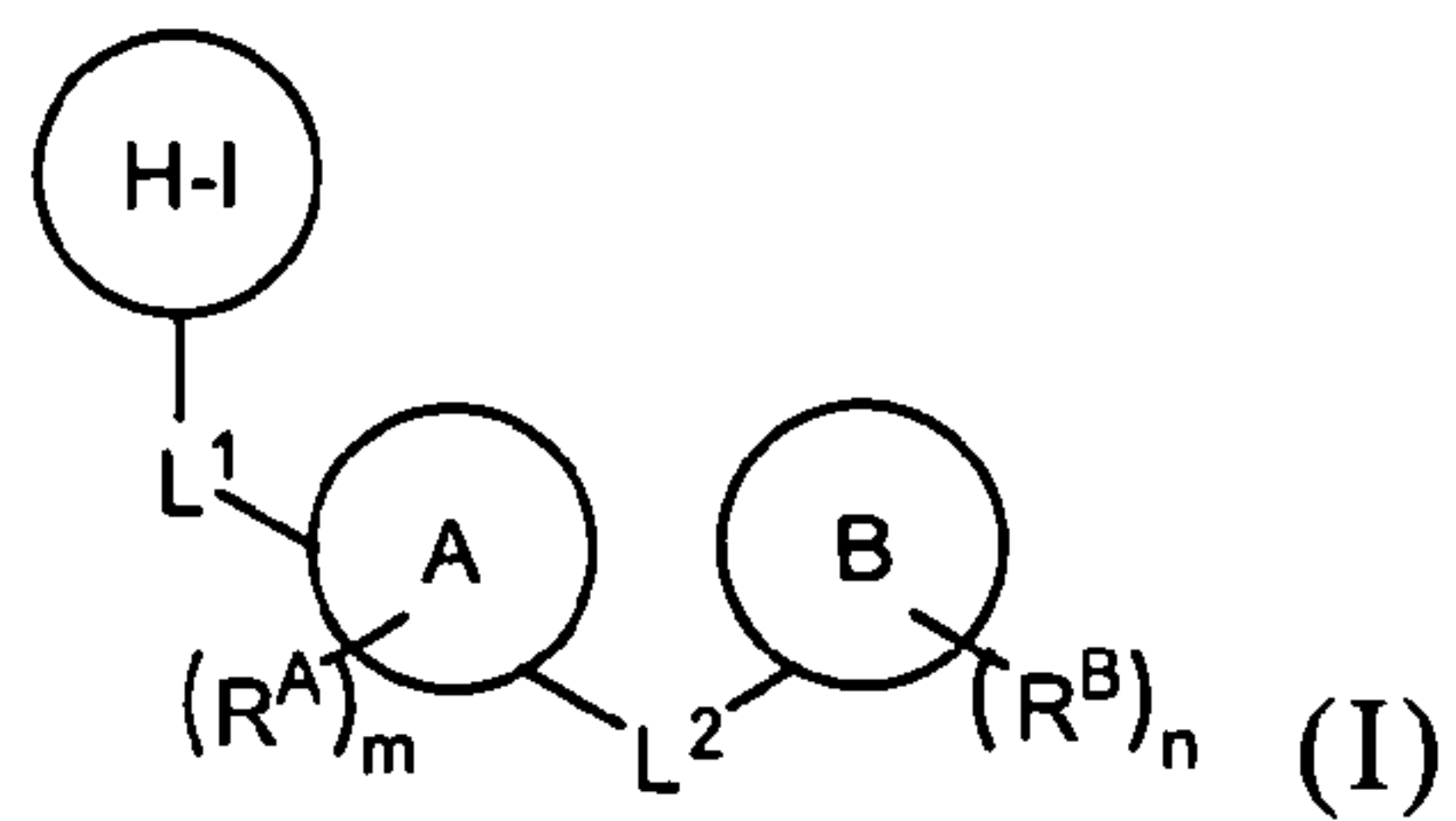
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於抑制MENIN及MLL蛋白之交互作用的方法及組合物
METHODS AND COMPOSITIONS FOR INHIBITING THE
INTERACTION OF MENIN AND MLL PROTEINS

交叉參考

本申請案主張2015年6月4日申請之美國臨時申請案62/171,108之權利，該文獻以引用之方式併入本文中。

【先前技術】

混合系白血病(MLL)蛋白為對於基因轉錄之表觀遺傳調節關鍵之組蛋白甲基轉移酶。許多急性白血病，包括急性骨髓母細胞白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)及混合系白血病(MLL)之特徵均在於存在由位於染色體11帶q23(11q23)處之*MLL*基因之染色體易位產生之嵌合MLL融合蛋白。嵌合MLL融合蛋白保留大致1,400個MLL之N端之胺基酸，但與大致80種搭配物蛋白(例如AF4、AF9、ENL、AF10、ELL、AF6、AF1p、GAS7)中之一者融合。MLL融合蛋白缺乏MLL之C端之初始組蛋白甲基轉移酶活性並且獲得調節許多致癌基因(包括*HOX*及*MEIS1*)之轉錄之能力，從而指示細胞增殖增加並且細胞分化降低，最後導致白血病生成。

由多發性內分泌瘤(MEN)基因編碼之menin蛋白為廣泛表現之細胞核蛋白，其參與與DNA加工及修復蛋白、染色質改質蛋白及許多轉錄因子之交互作用(Agarwal等人；Horm Metab Res, 2005, 37(6): 369-374)。menin與MLL融合蛋白之N端的相關性對於觀察到之MLL融合蛋白之致癌活性為必需的。此相關性已展示會組成性上調*HOX*及*MEIS1*

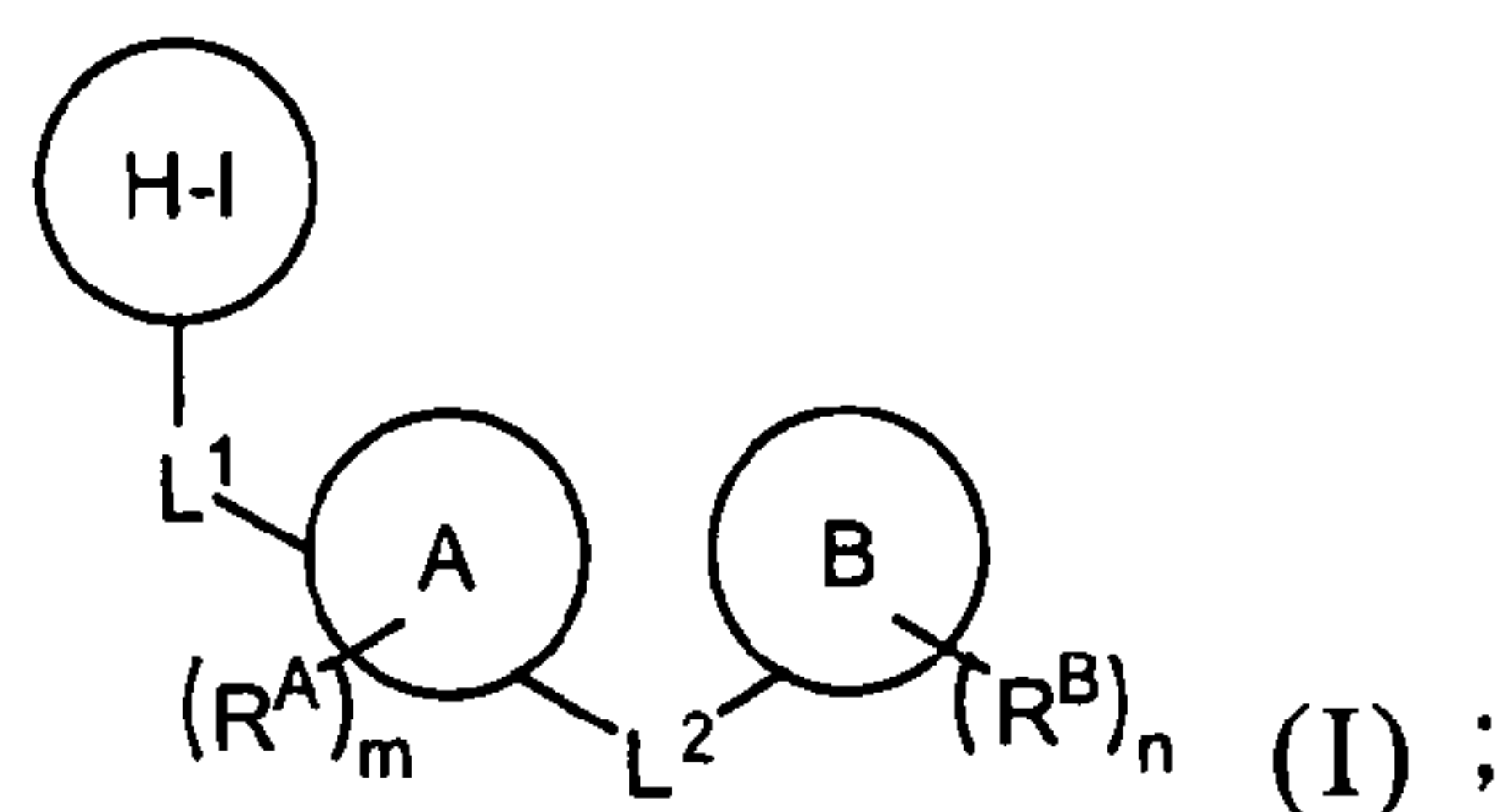
致癌基因之表現且損害導致白血病顯現之造血細胞之增殖及分化。因為menin已展示充當MLL相關白血病中之通用致癌輔因子，所以menin及MLL融合蛋白及MLL之間的交互作用表示可能存在之化學治療目標。

患有帶有MLL基因之染色體易位之白血病之病患，尤其嬰兒具有預後不佳，其中五年存活率小於40%(Slany; Haematologica, 2009, 94(7): 984-993)。迫切需要新穎治療性策略以治療此等白血病。阻斷menin-MLL交互作用之小分子抑制劑因此為治療與MLL融合蛋白相關之疾病的有價值的目標。

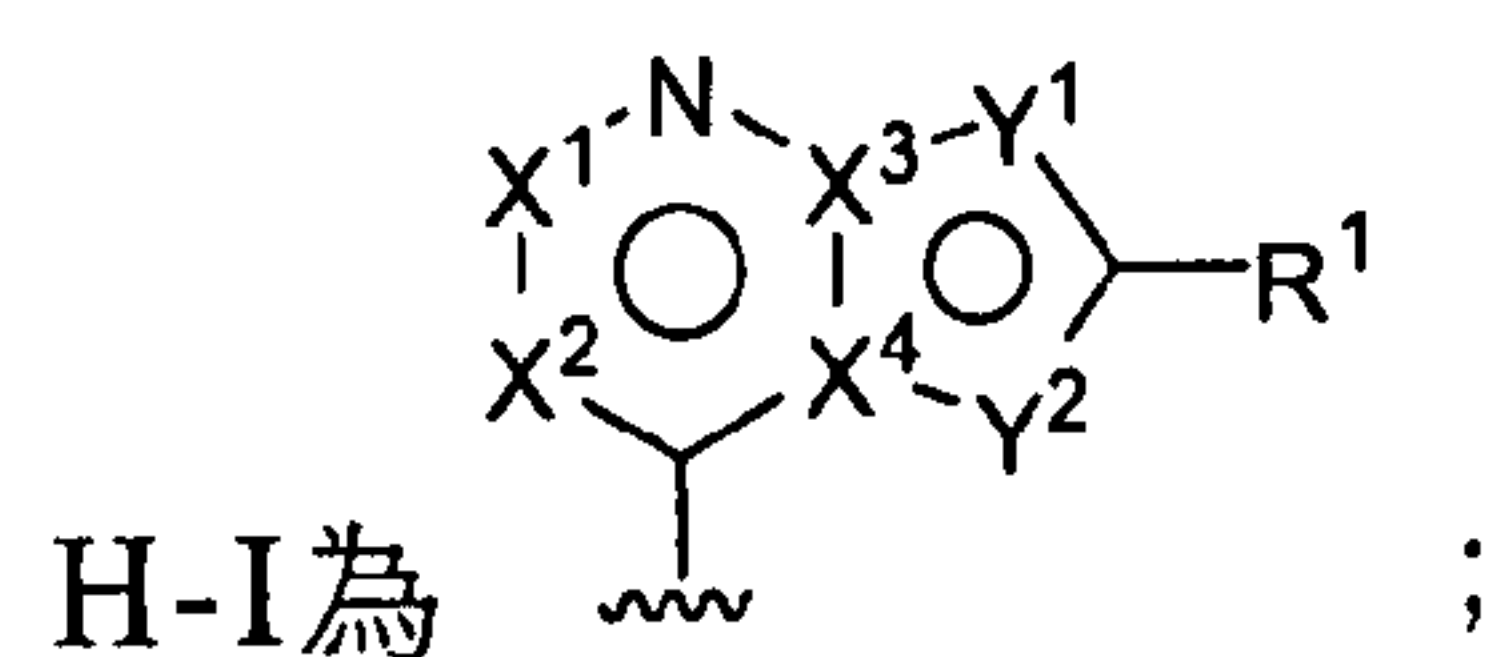
【發明內容】

本發明提供抑制menin與MLL1、MLL2及MLL融合癌蛋白之蛋白間交互作用之組合物及方法闡述一種本領域中之需要。在本文中組合物及方法可視MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及/或menin之活性而定適用於治療諸如白血病、實體癌症及糖尿病之疾病。在某些實施例中，本發明化合物與menin非共價交互作用且抑制menin與MLL之交互作用。在某些實施例中，本發明化合物共價結合menin且抑制menin與MLL之交互作用。

在一個態樣中，本發明提供一種式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X^1 及 X^2 各自獨立地為 CR^2 或N；

X^3 及 X^4 各自獨立地為C或N；

Y^1 及 Y^2 各自獨立地為 CR^3 、N、 NR^4 、O或S；

其限制條件為若 X^1 為 CR^2 ， X^2 為 CR^2 或N， X^3 為C， X^4 為C且 Y^1 及 Y^2 中之一者為S，則 Y^1 或 Y^2 中之另一者為N；

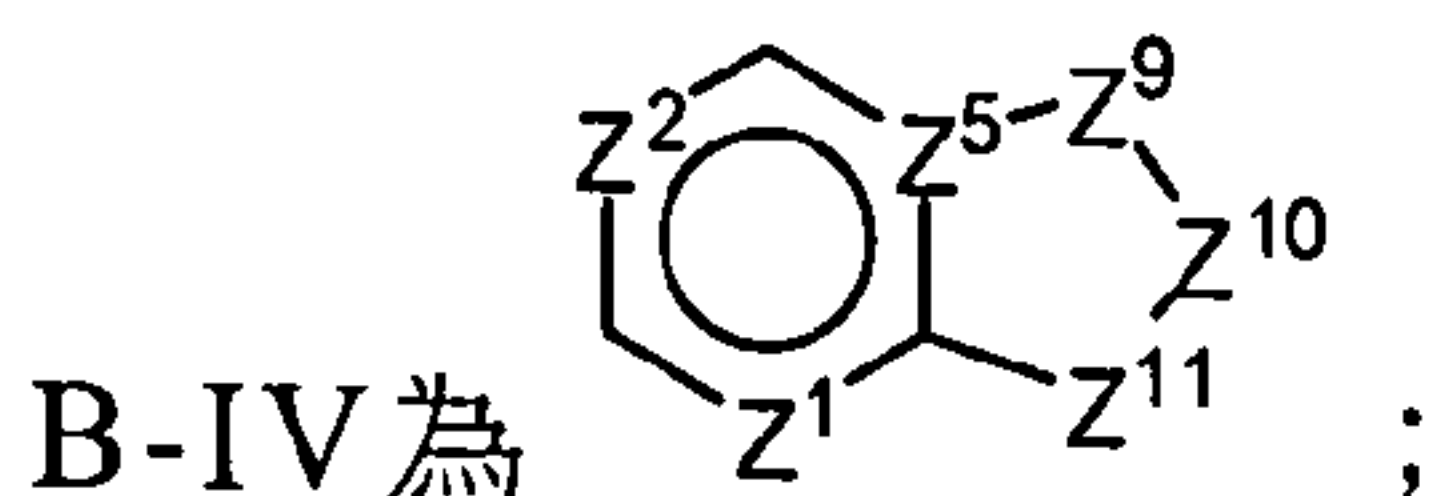
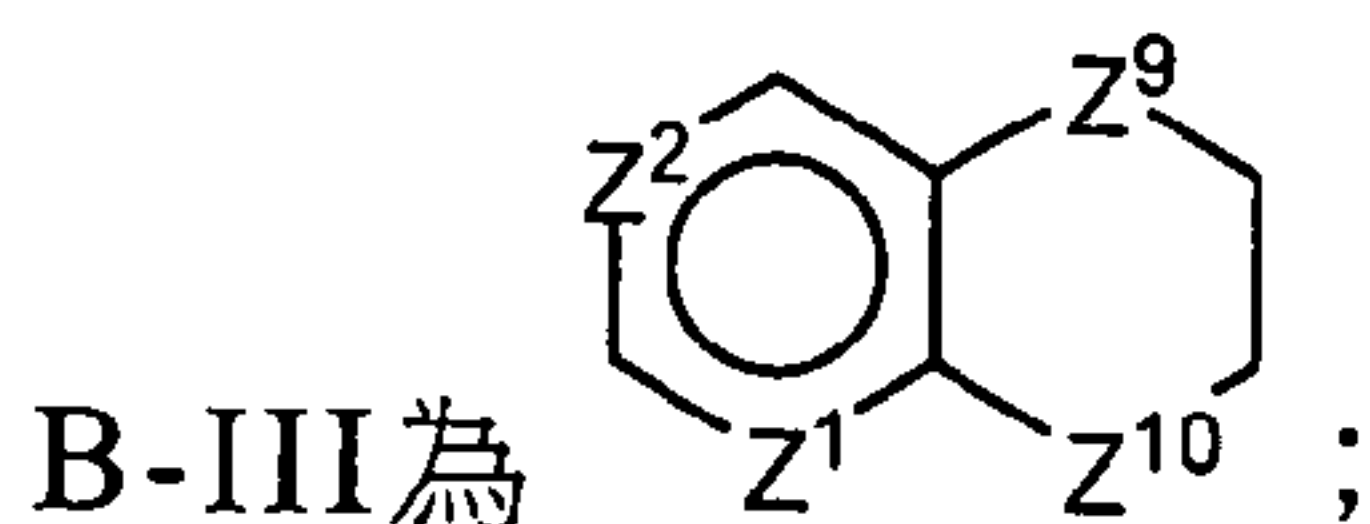
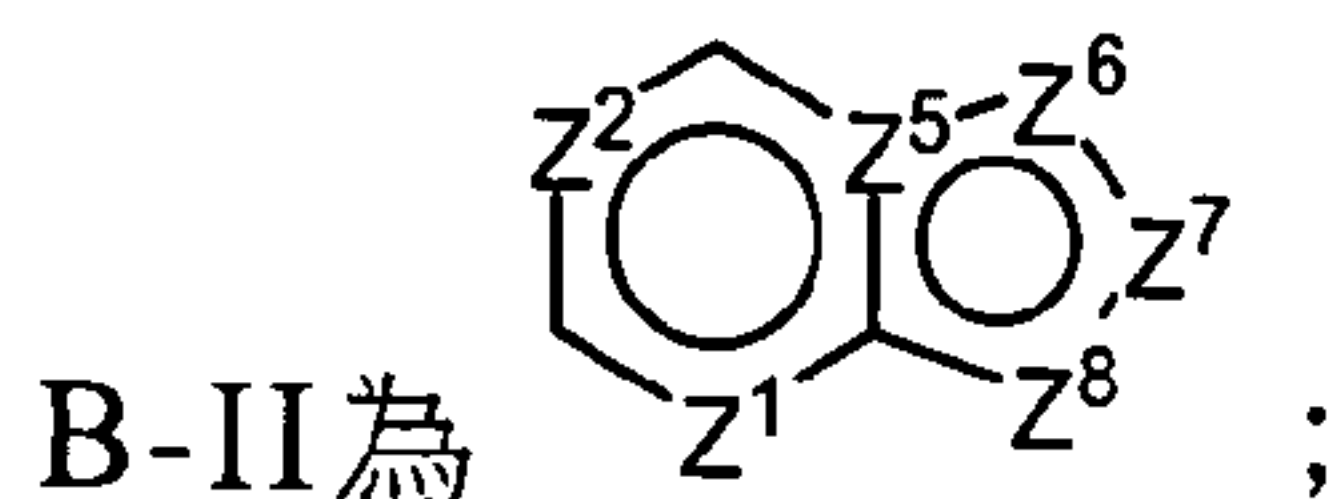
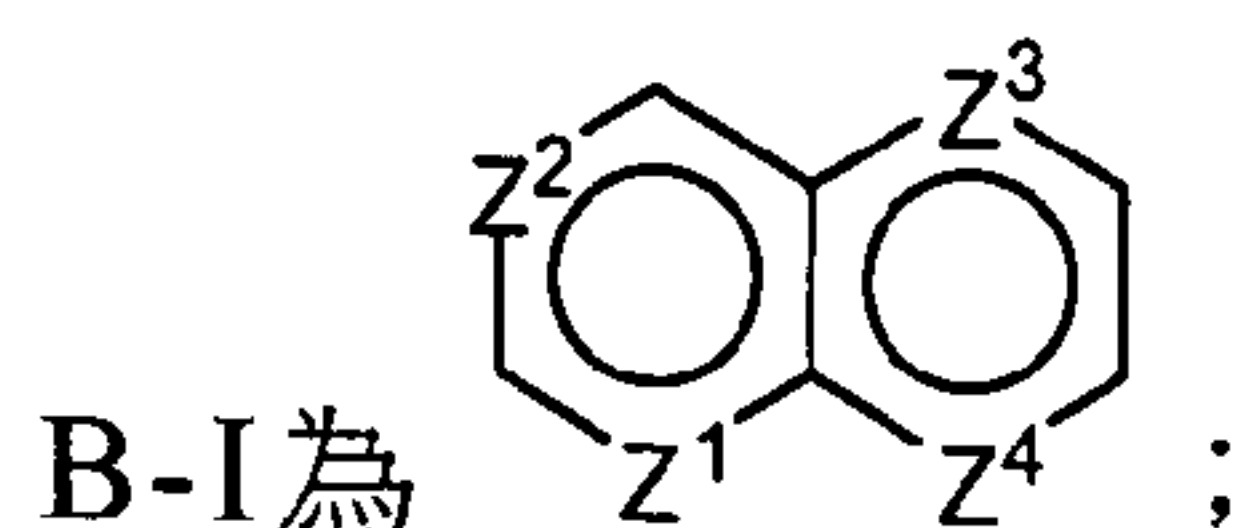
L^1 及 L^2 各自獨立地為一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

A為一鍵、3-7員飽和環或3-7員不飽和環；

m為0至12之整數；

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至 L^2 ；



Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N或 NR^9 ；

Z^5 為C或N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O或S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O或S；

n為0至6的整數；

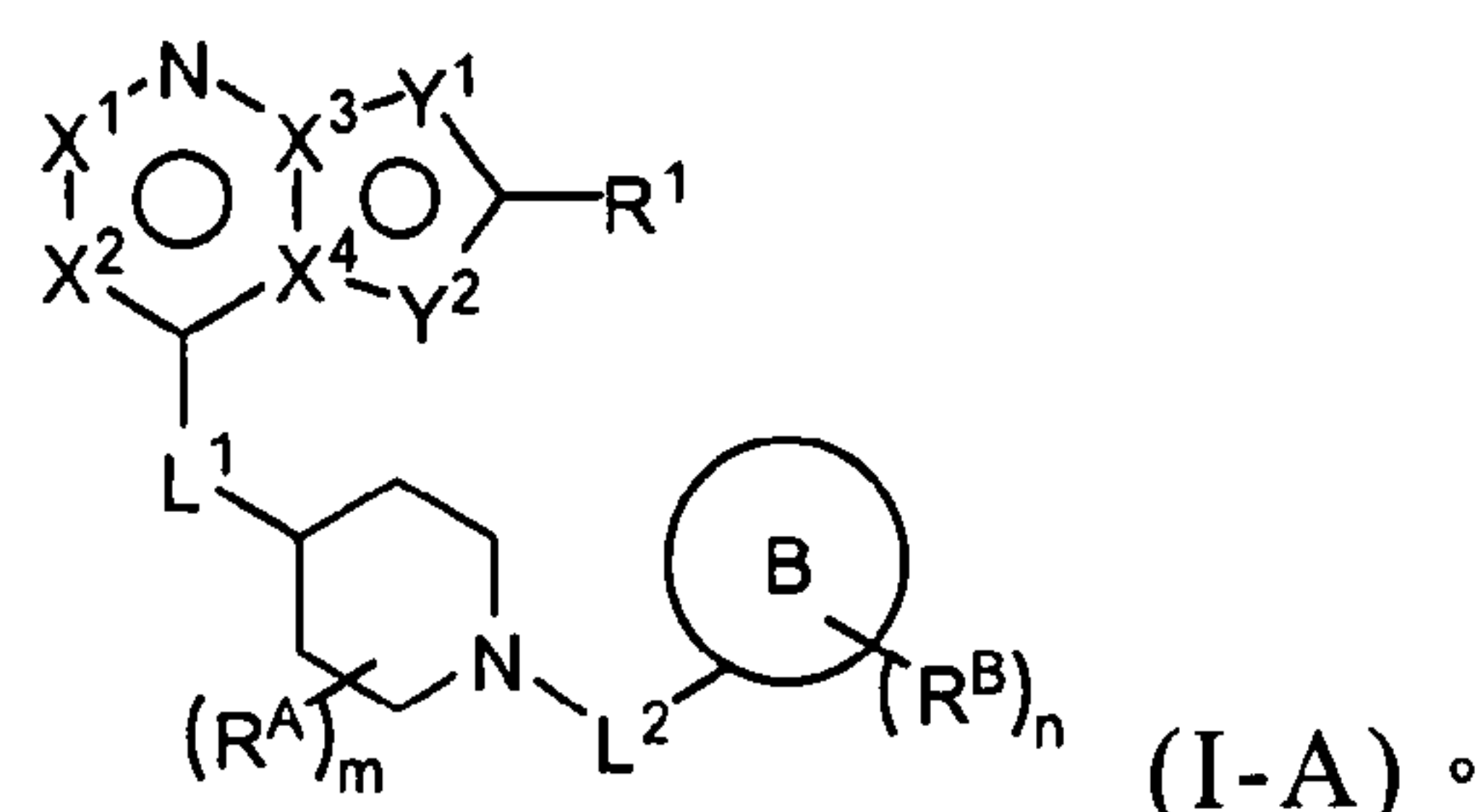
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷

基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；及

R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環。

在式I化合物之一些實施例中，化合物具有式I-A結構：

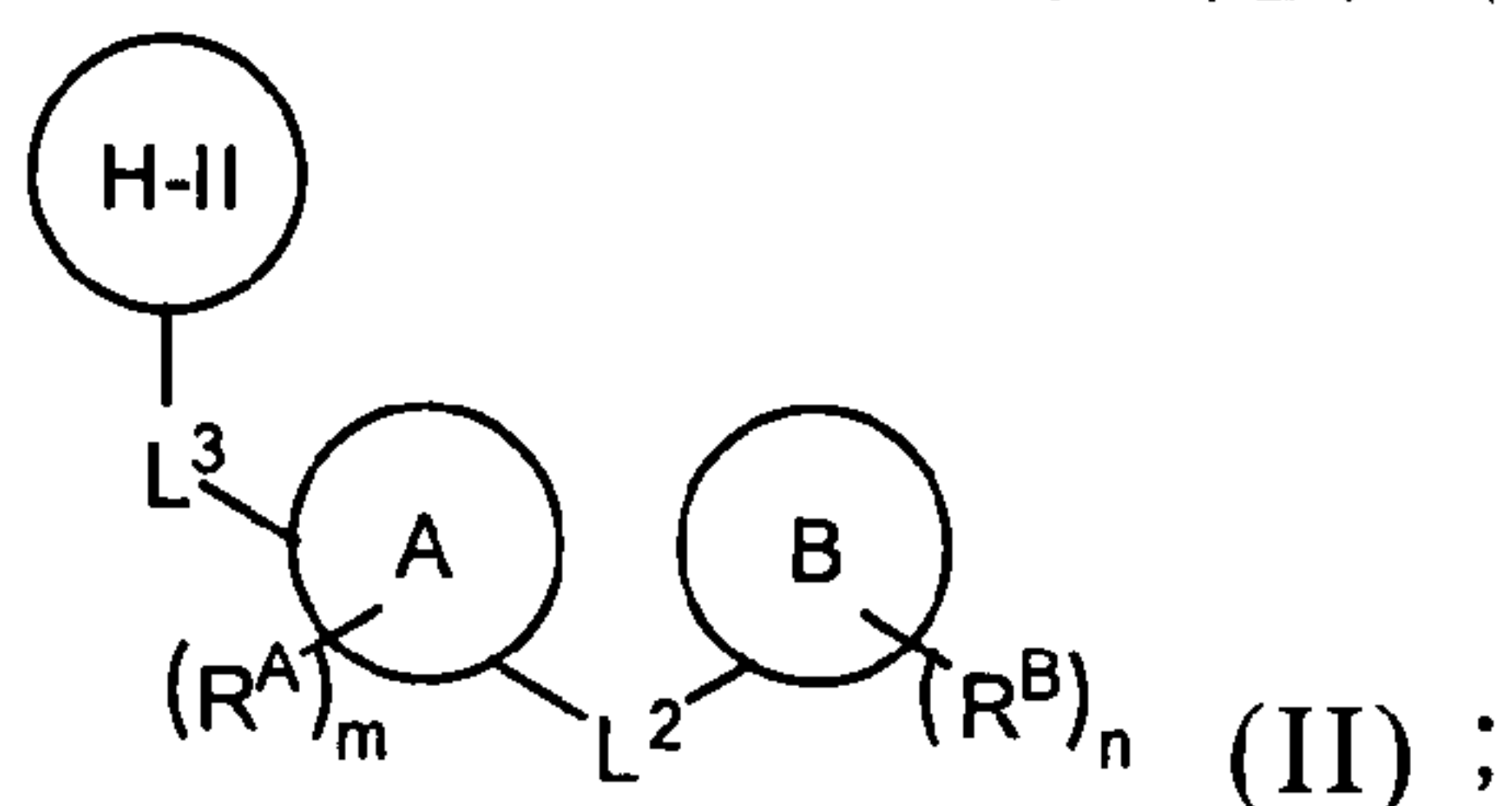


在式I或式I-A化合物之一些實施例中， X^3 為C且 X^4 為C。在式I或式I-A化合物之一些實施例中， X^1 為 CR^2 。

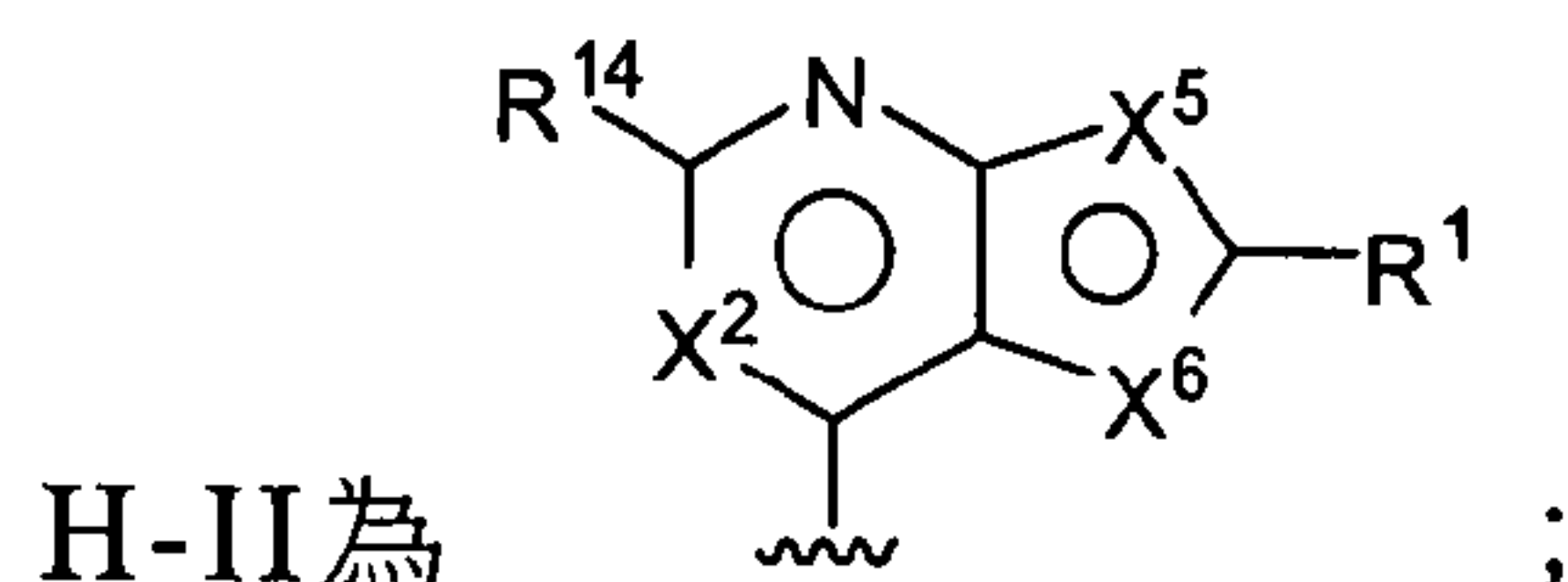
在式I或式I-A化合物之一些實施例中， X^1 中之 R^2 為鹵基、羥基、胺基、氰基、醯胺基、烷基、雜烷基或鹵烷基。在式I或式I-A化合物

之一些實施例中， X^1 中之 R^2 為胺基。在式I或式I-A化合物之一些實施例中， X^1 中之 R^2 為烷基，諸如 C_1 - C_3 烷基或甲基。在式I或式I-A化合物之一些實施例中， Y^2 為 CR^3 且 Y^2 中之 R^3 選自H、鹵基、胺基、羧基及烷基。在式I或式I-A化合物之一些實施例中， Y^2 為 CR^3 且 Y^2 中之 R^3 選自F、胺基、羧基及甲基。

在另一態樣中，本發明提供一種式II化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X^2 為 CR^2 或N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CR^3 、N、 NR^4 、O或S；

L^3 為羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

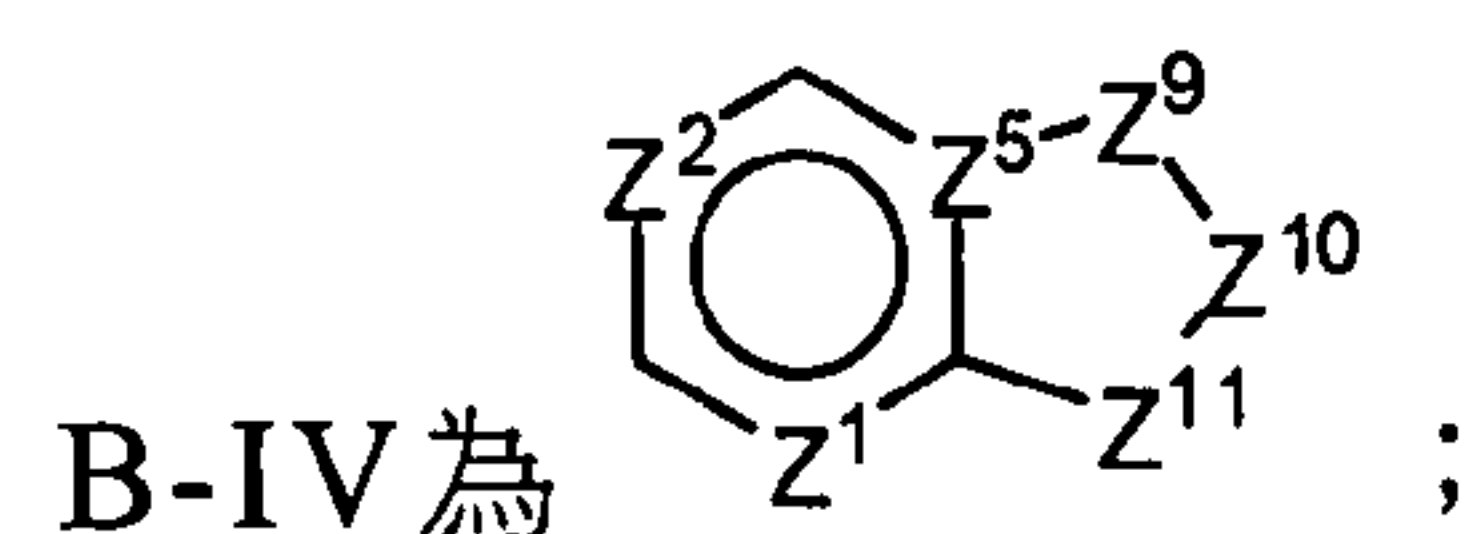
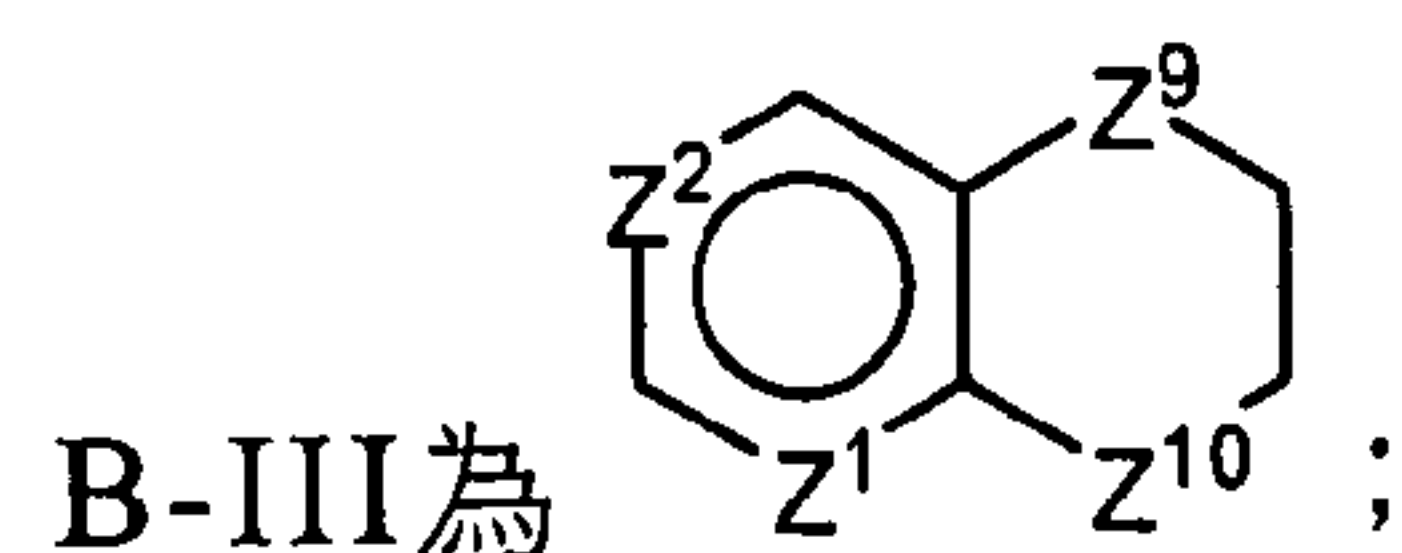
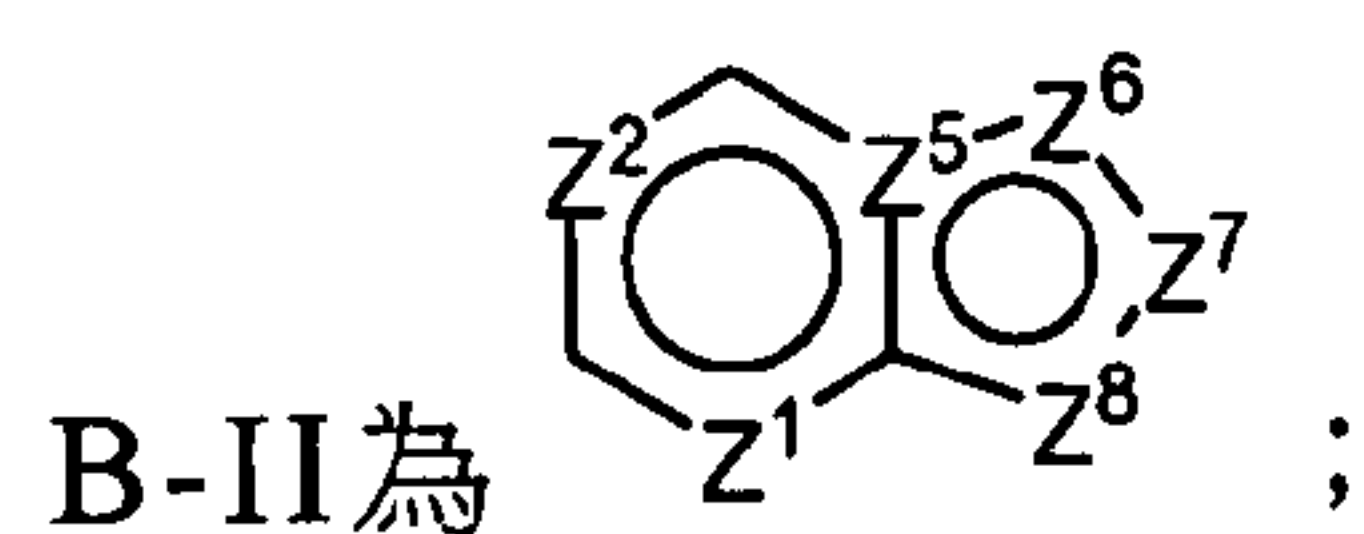
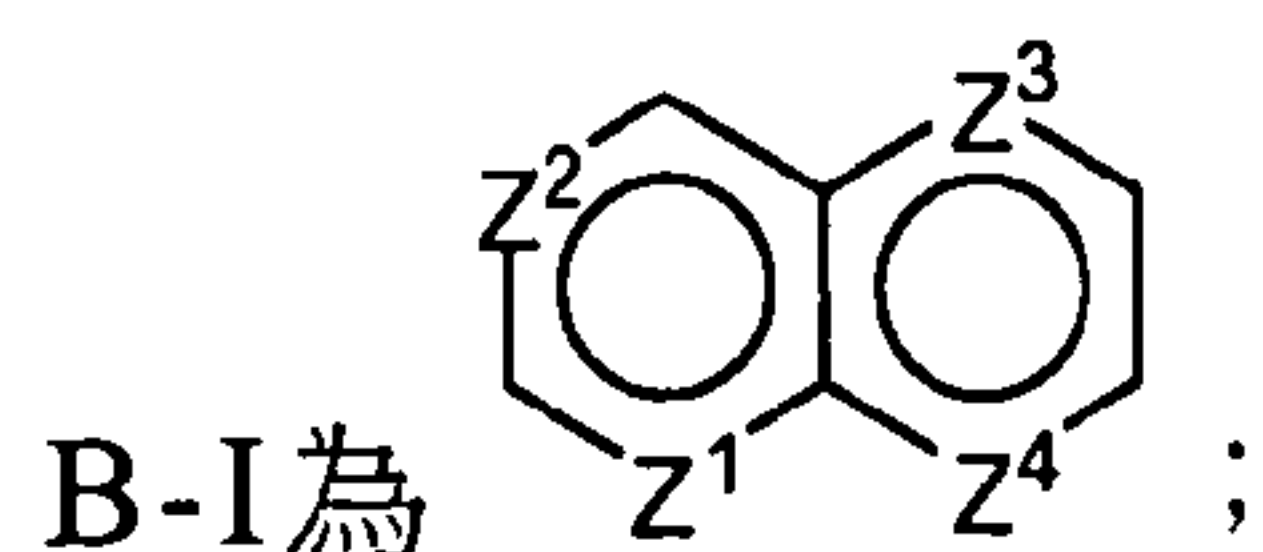
L^2 為一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

A為一鍵、3-7員飽和環或3-7員不飽和環；

m為0至12之整數；

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至 L^2 ；



Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N或 NR^9 ；

Z^5 為C或N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O或S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O或S；

n為0至6的整數；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；

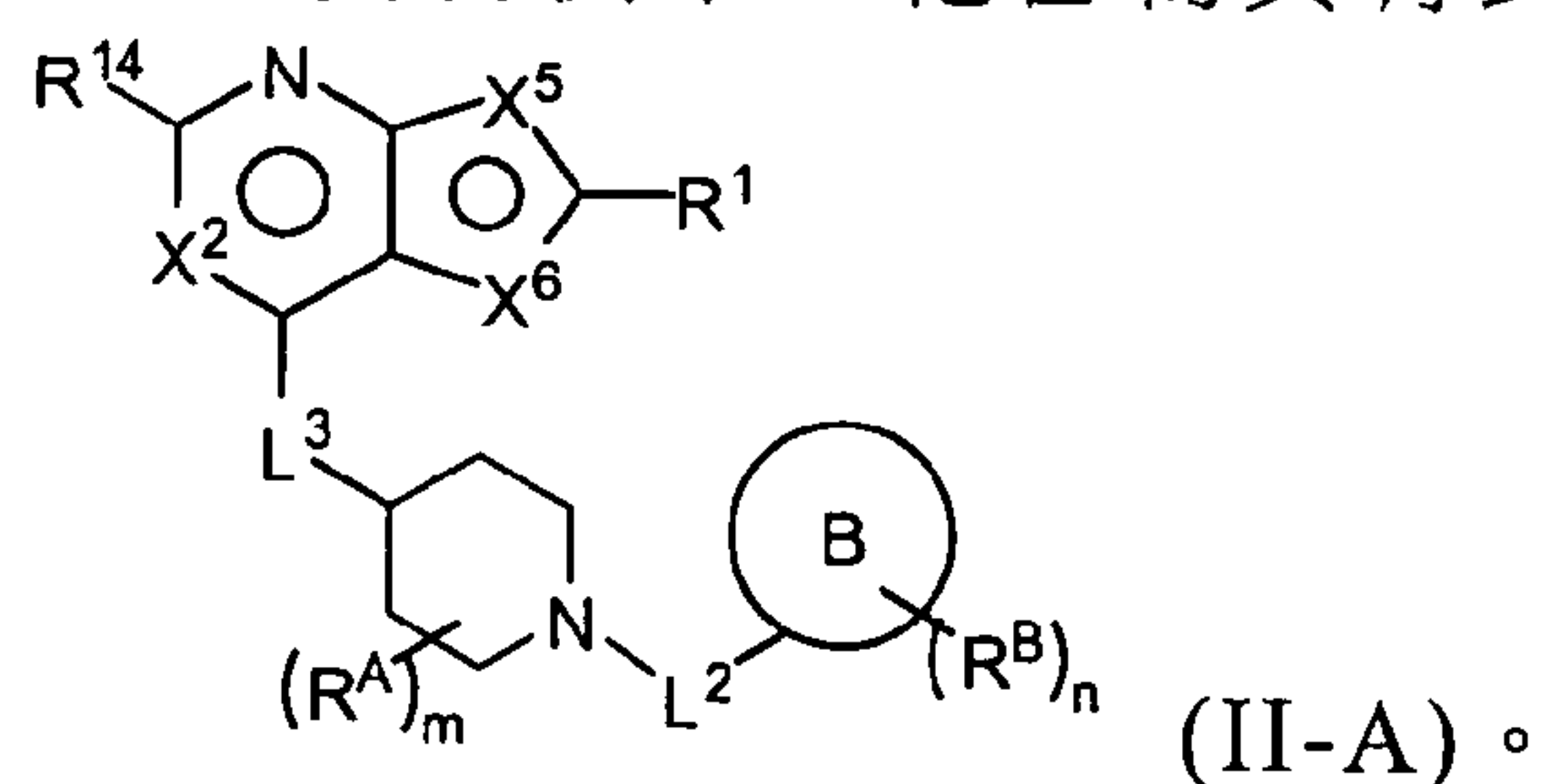
R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環

基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；及

R^{14} 為鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基或雜芳基烷基胺基。

在式II化合物之一些實施例中，化合物具有式II-A結構：

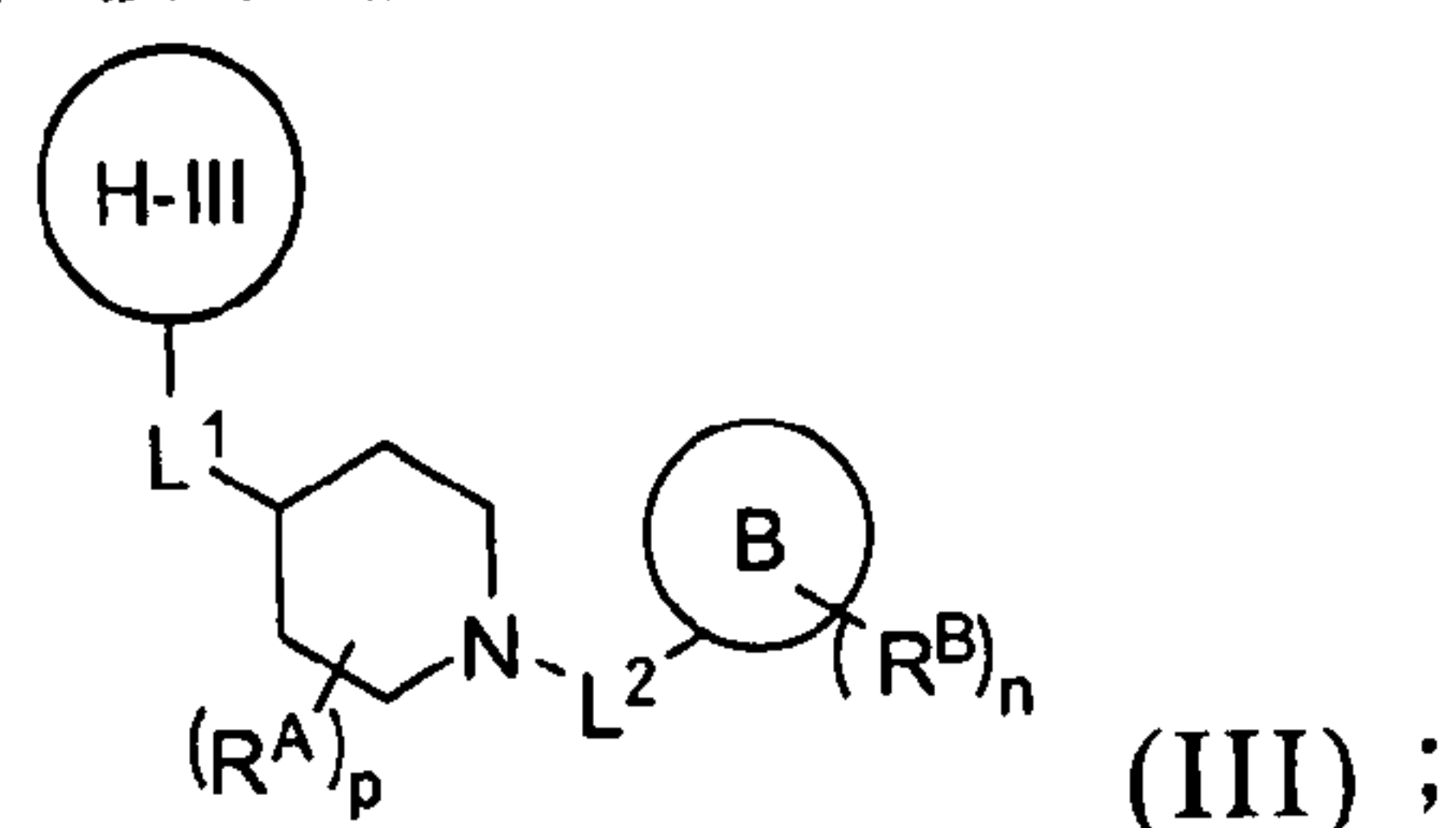


在式II或式II-A化合物之一些實施例中， R^{14} 為鹵基、羥基、胺基、氰基、醯胺基、烷基、雜烷基或鹵烷基，諸如鹵基、羥基、胺基、氰基、 C_1 - C_4 醯胺基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 雜烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基。在式II或式II-A化合物之一些實施例中， L^3 為羰基、O、S或 $-NR^5-$ 。

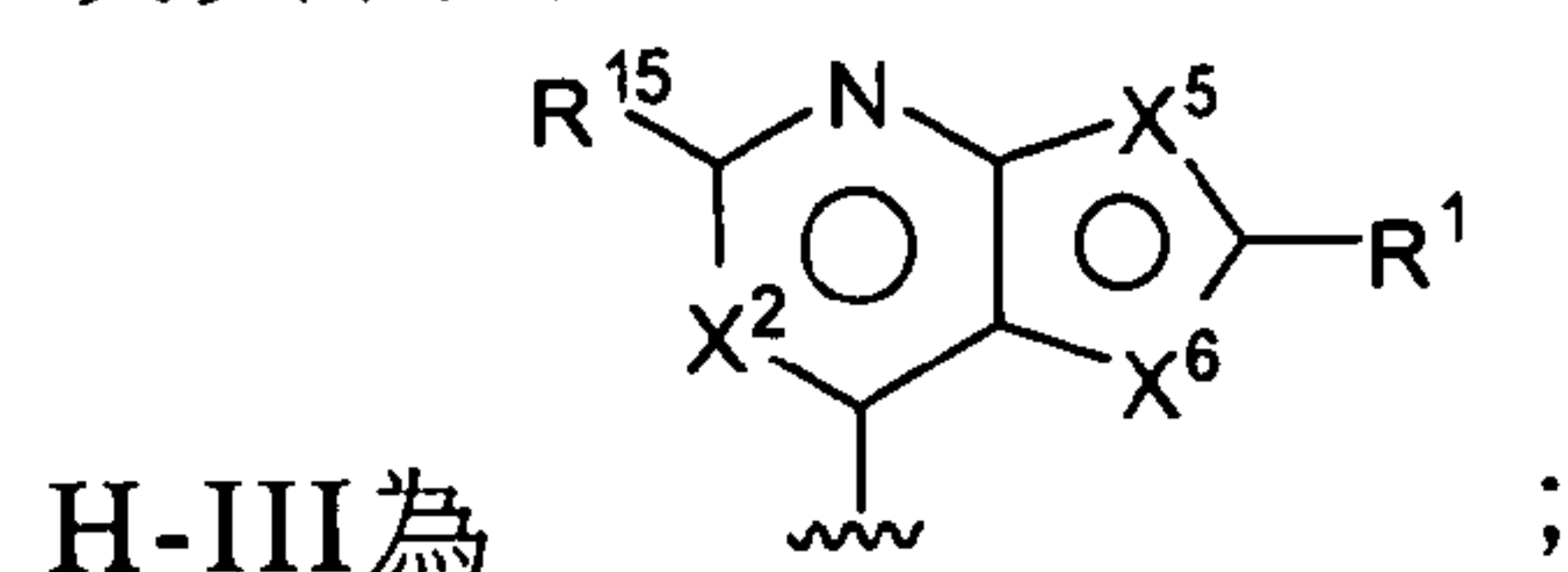
在式II或式II-A化合物之一些實施例中， R^{14} 為胺基。在式II或式II-A化合物之一些實施例中， R^{14} 為烷基，諸如 C_1 - C_3 烷基或甲基。在式II或式II-A化合物之一些實施例中， X^6 為 CR^3 且 X^6 中之 R^3 選自H、鹵基、胺基、羧基及烷基。在式II或式II-A化合物之一些實施例中， X^6

為 CR^3 且 X^6 中之 R^3 選自F、胺基、羧基及甲基。

在又一態樣中，本發明提供一種式III化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X^2 獨立地為 CR^2 或N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CR^3 、N、 NR^4 、O或S；

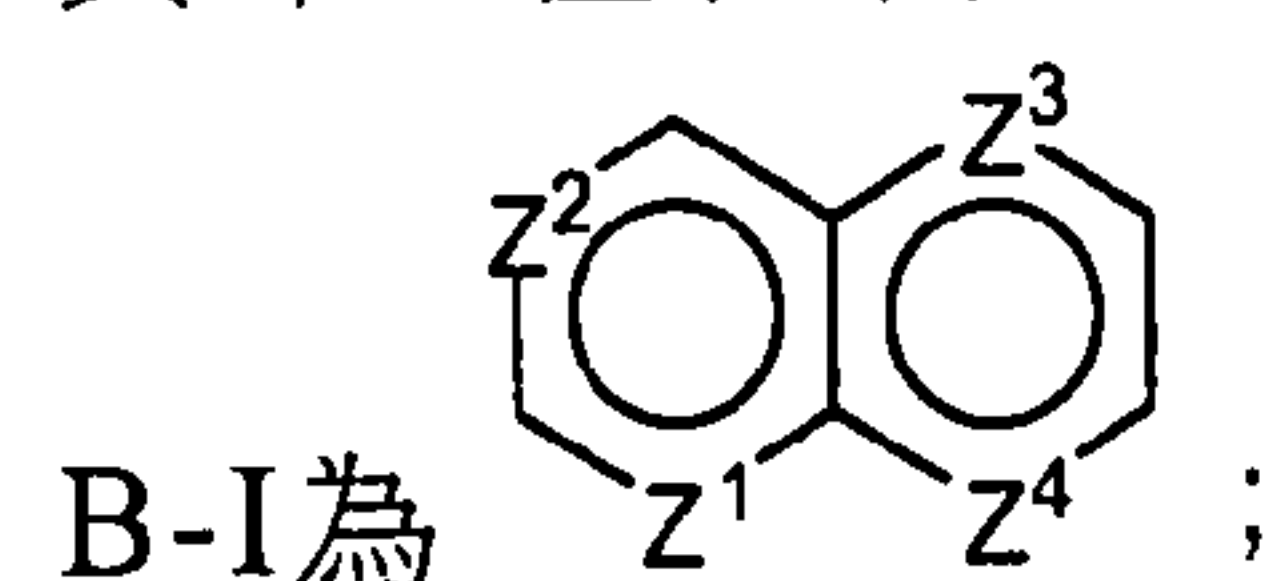
p為1至9之整數；

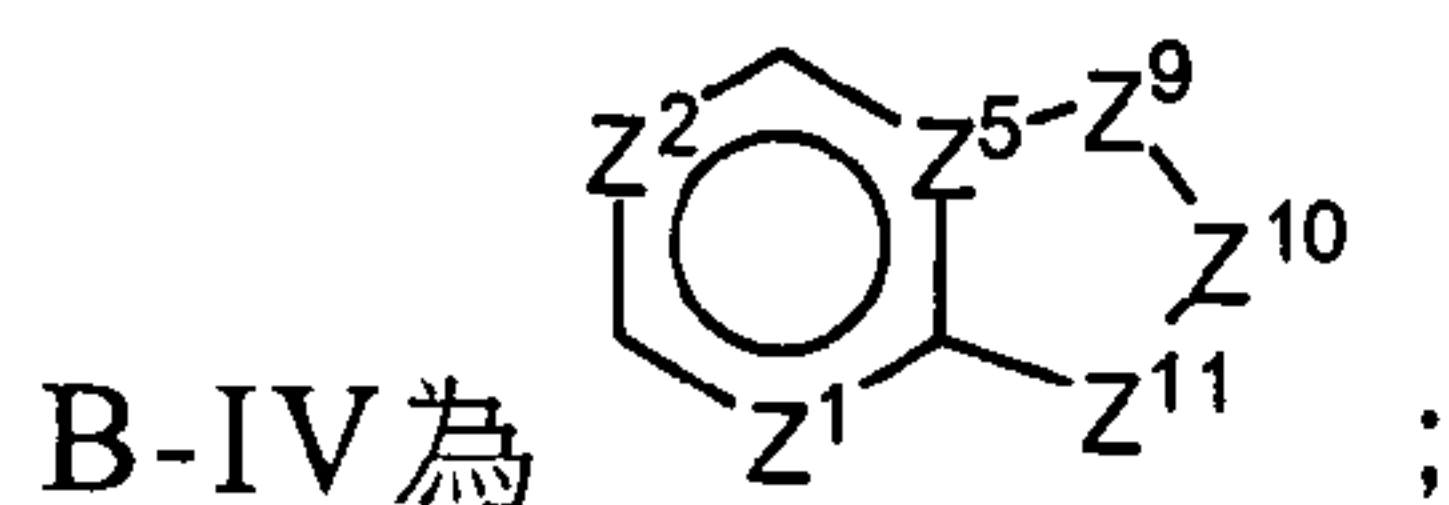
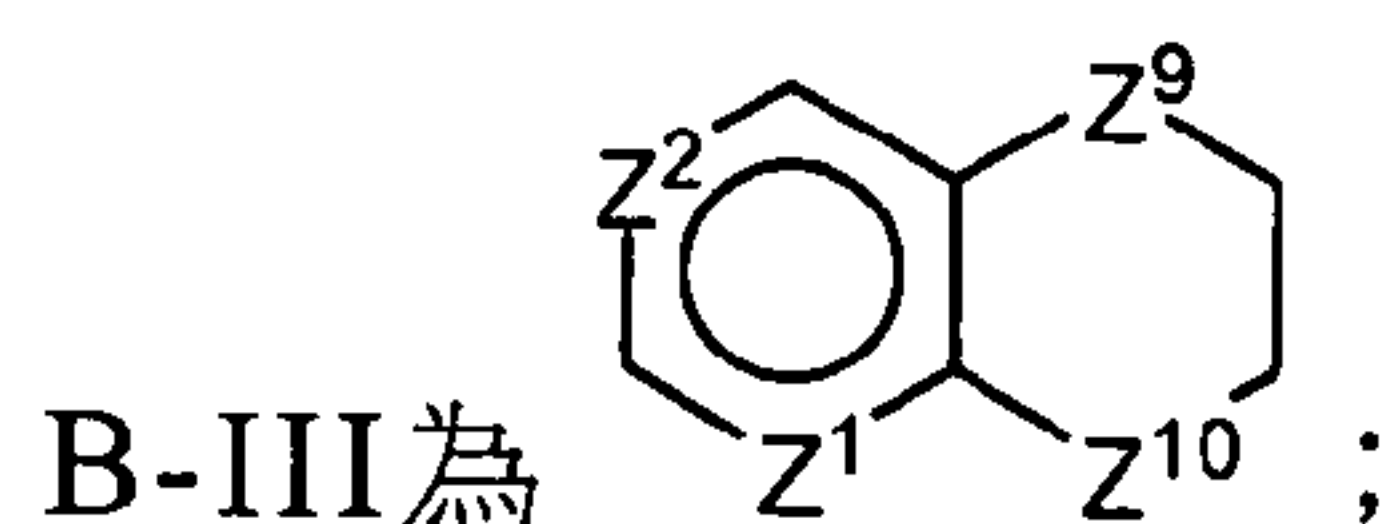
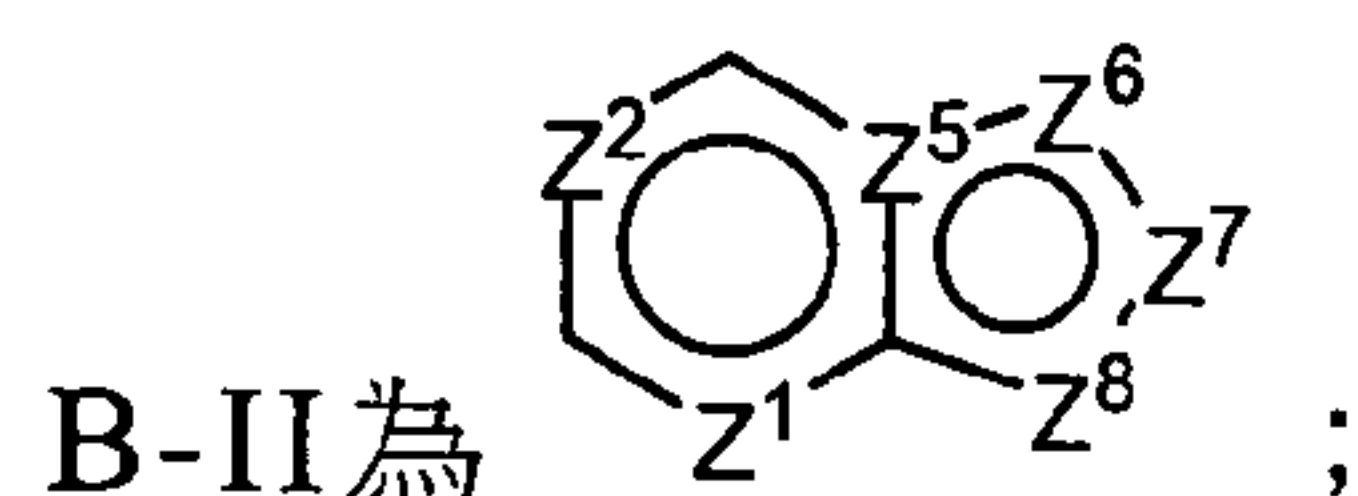
(i)至少一個 R^A 存在於哌啶環之2、4或6位碳處；(ii)至少一個 R^A 存在於哌啶環之3或5位之每一碳處，其限制條件為若一個 R^A 存在於3或5位之一個碳處且至少一個 R^A 存在於3或5位之另一碳處，則3位碳上之 R^A 及5位碳上之 R^A 並不會一起形成橋；或(iii)兩個 R^A 存在於哌啶環之3或5位之一個碳處，其限制條件為若一個 R^A 存在於3或5位之一個碳處且至少一個 R^A 存在於3或5位之另一碳處，則3位碳上之 R^A 及5位碳上之 R^A 並不會一起形成橋；

L^1 及 L^2 各自獨立地為一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至 L^2 ；





Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N 或 NR^9 ；

Z^5 為 C 或 N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O 或 S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O 或 S；

n 為 0 至 6 的整數；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{15} 在每次出現時各自獨立地選自 H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；及

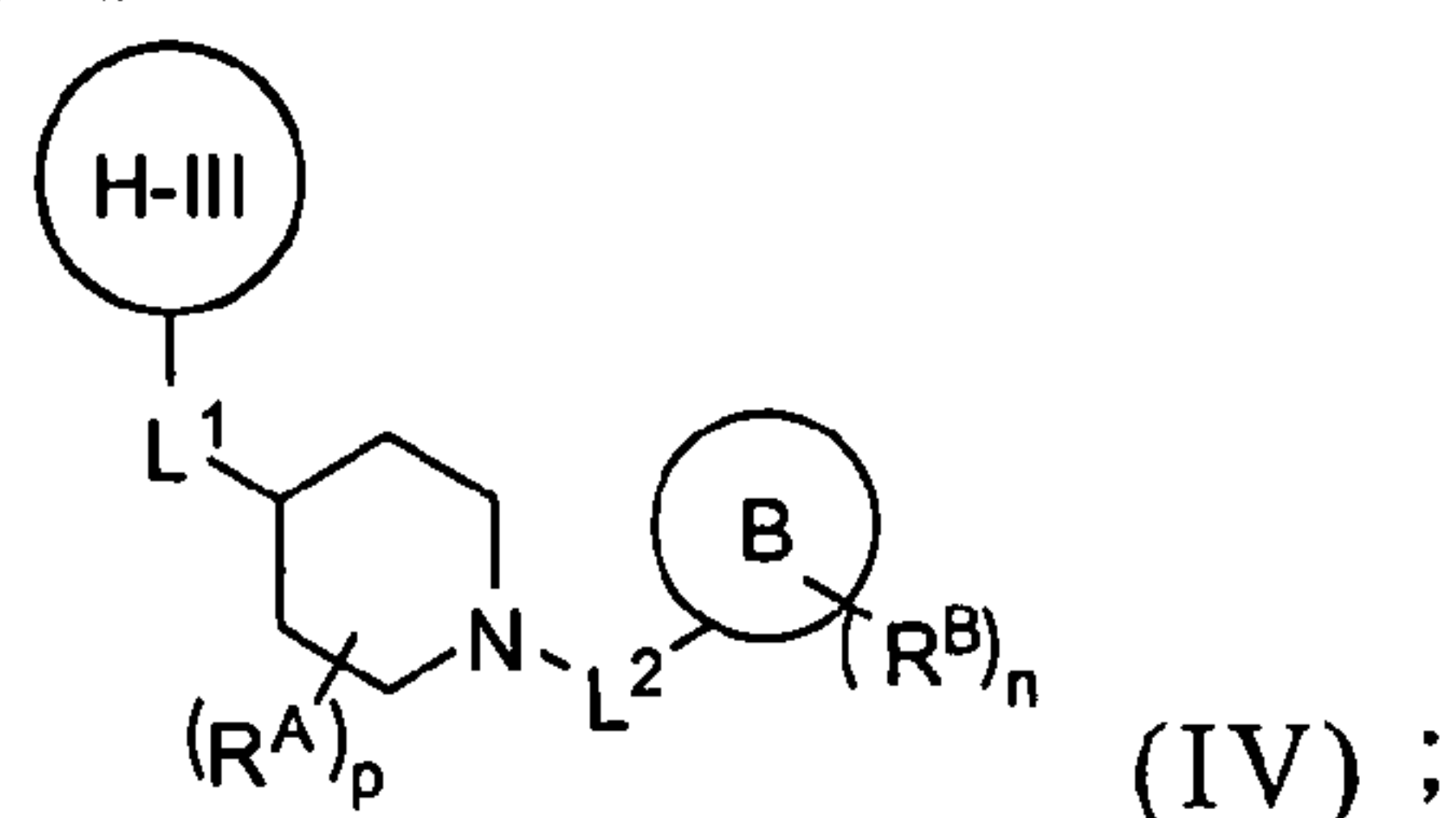
R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基

基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

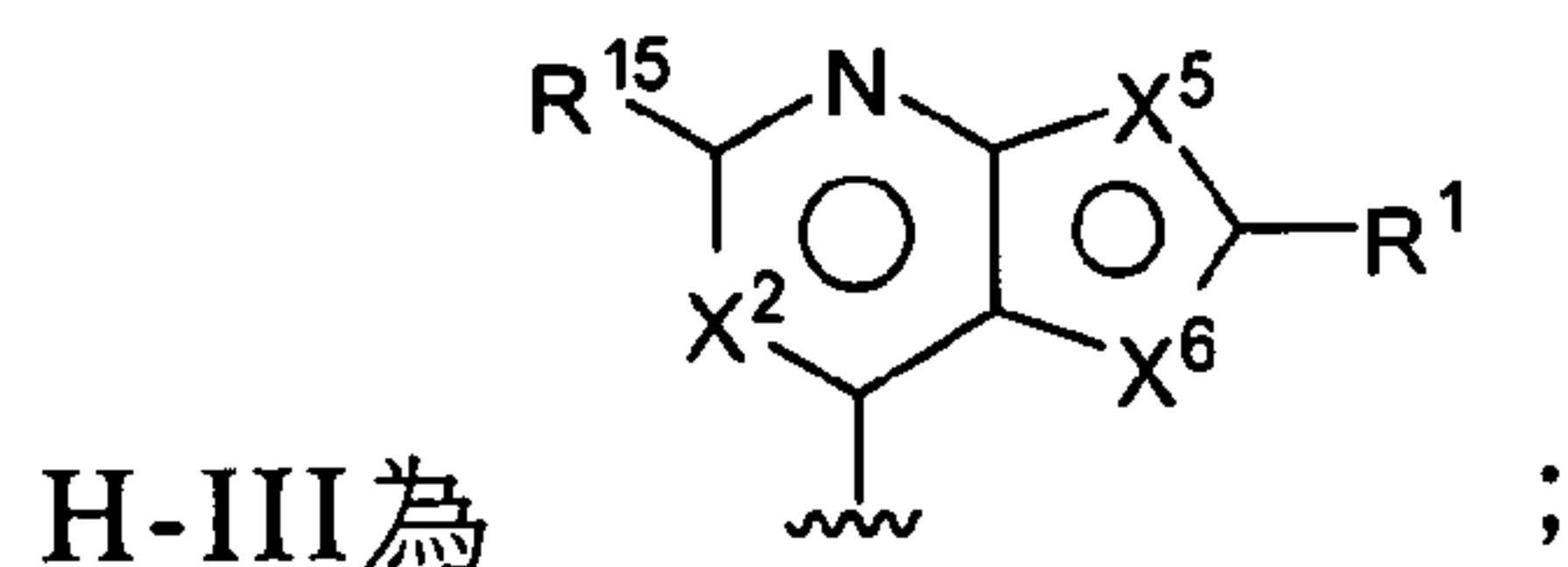
其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環。

在式III化合物之一些實施例中， R^A 在每次出現時獨立地選自H、鹵基、側氧基、烷基、芳烷基、雜芳基烷基、雜環基烷基及環烷基烷基。

在另一態樣中，本發明提供一種式IV化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X^2 獨立地為 CR^2 或N；

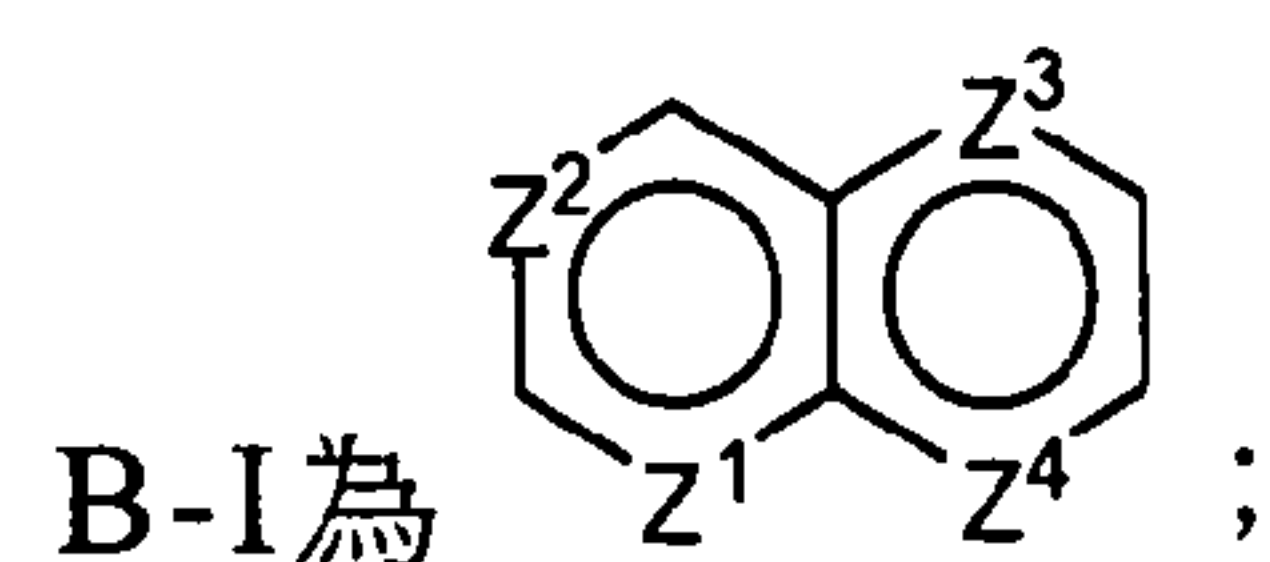
X^5 及 X^6 各自獨立地為 CR^3 、N、 NR^4 、O或S；

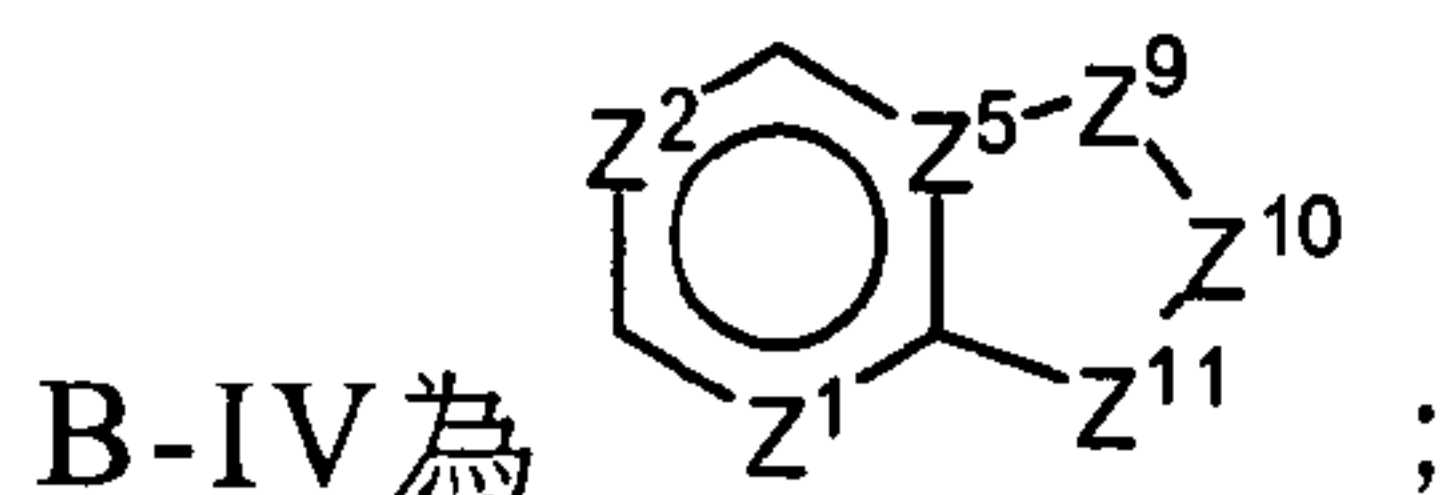
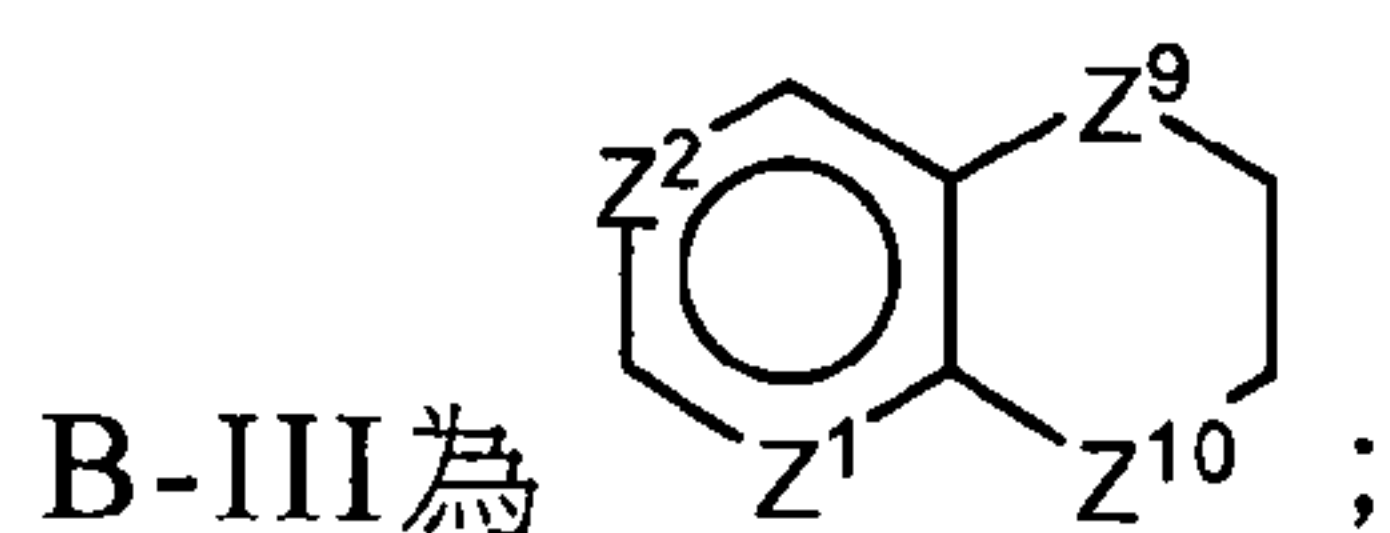
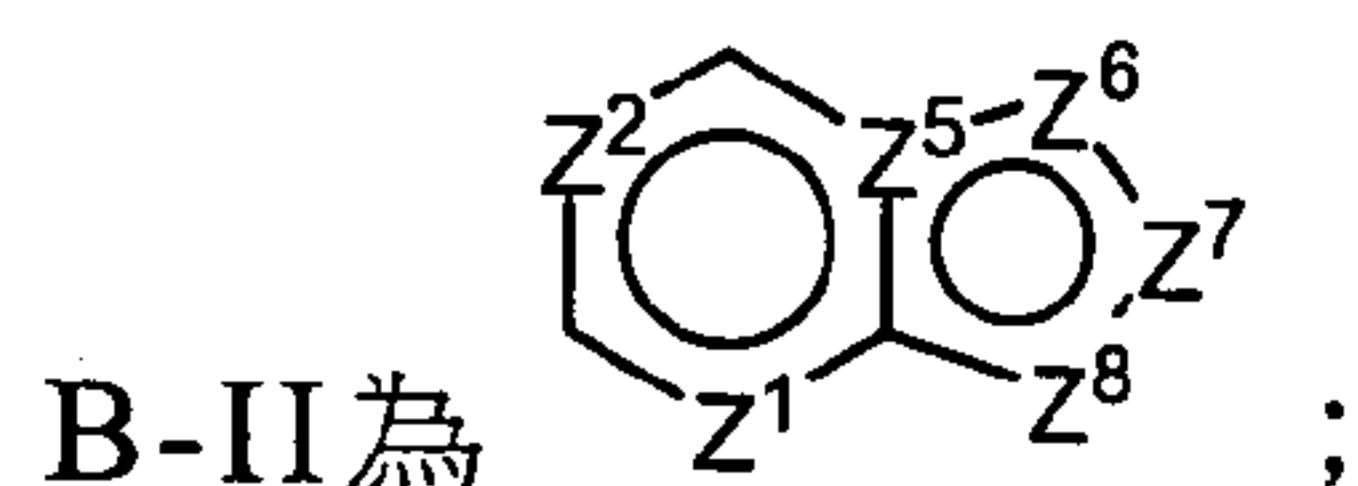
p為0至9之整數；

L^1 及 L^2 各自獨立地為一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至 L^2 ；





Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N 或 NR^9 ；

Z^5 為 C 或 N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O 或 S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O 或 S；

其限制條件為，對於 B-II，若 Z^1 為 CR^7 或 N， Z^2 為 CR^7 或 N， Z^6 為 NR^9 ， Z^7 為 CR^8 且 Z^8 為 CR^8 ，則 Z^5 為 N；

n 為 0 至 6 的整數；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{15} 在每次出現時各自獨立地選自 H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；

R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環

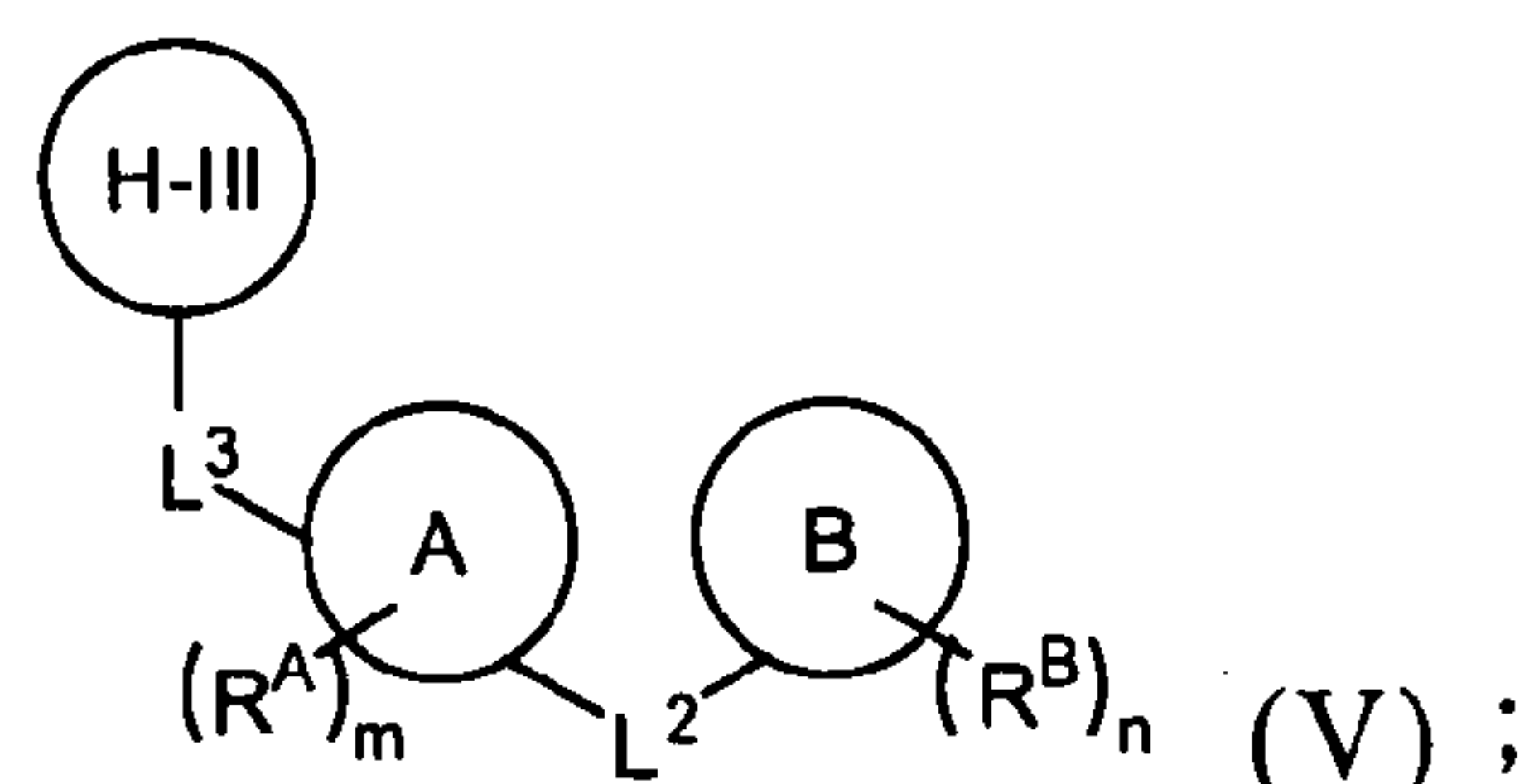
基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；及

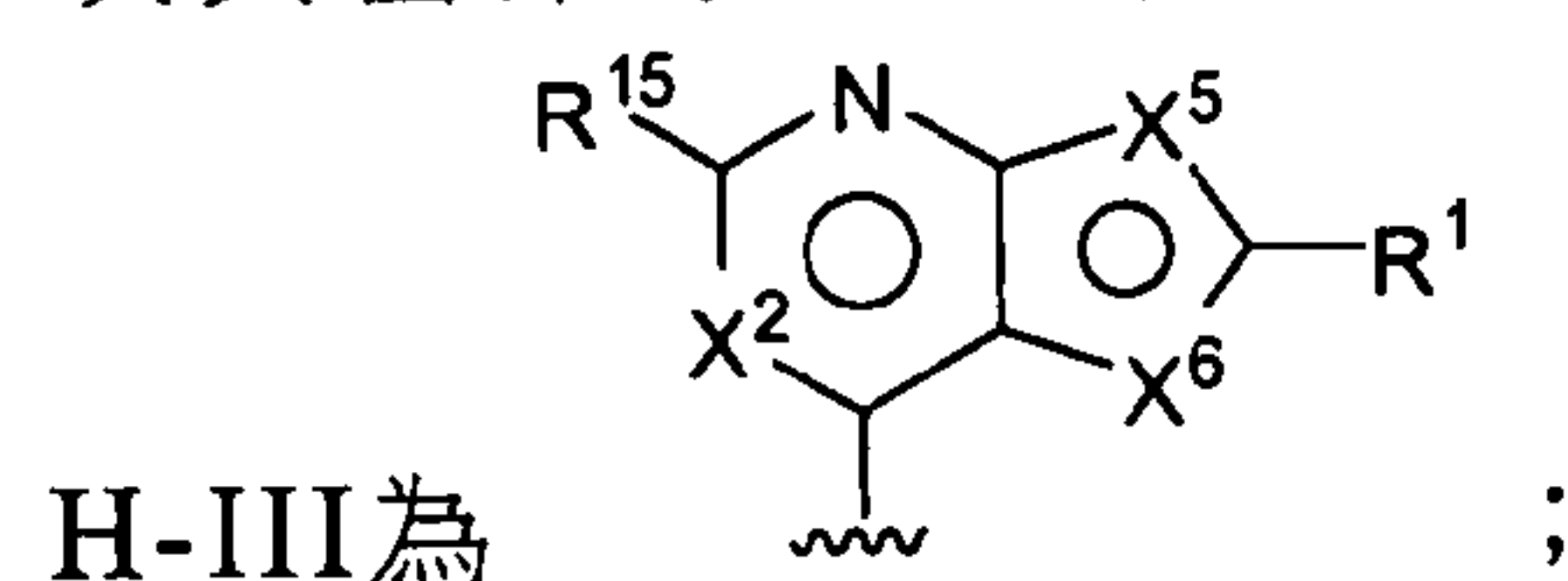
其限制條件為式IV化合物不為表4d中所列舉之化合物IV-27、IV-28、IV-29、IV-30、IV-31及IV-32中之任一者。

在式IV化合物之一些實施例中，B包含一個環雜原子。在式IV化合物之一些實施例中，B包含一個環N原子。在式IV化合物之一些實施例中，B包含兩個環雜原子。在式IV化合物之一些實施例中，B包含兩個環N原子。

在又一態樣中，本發明提供一種式V化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X^2 獨立地為 CR^2 或N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CR^3 、N、 NR^4 、O或S；

L^3 為羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

L^2 為一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、-

NR^6SO_2- 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

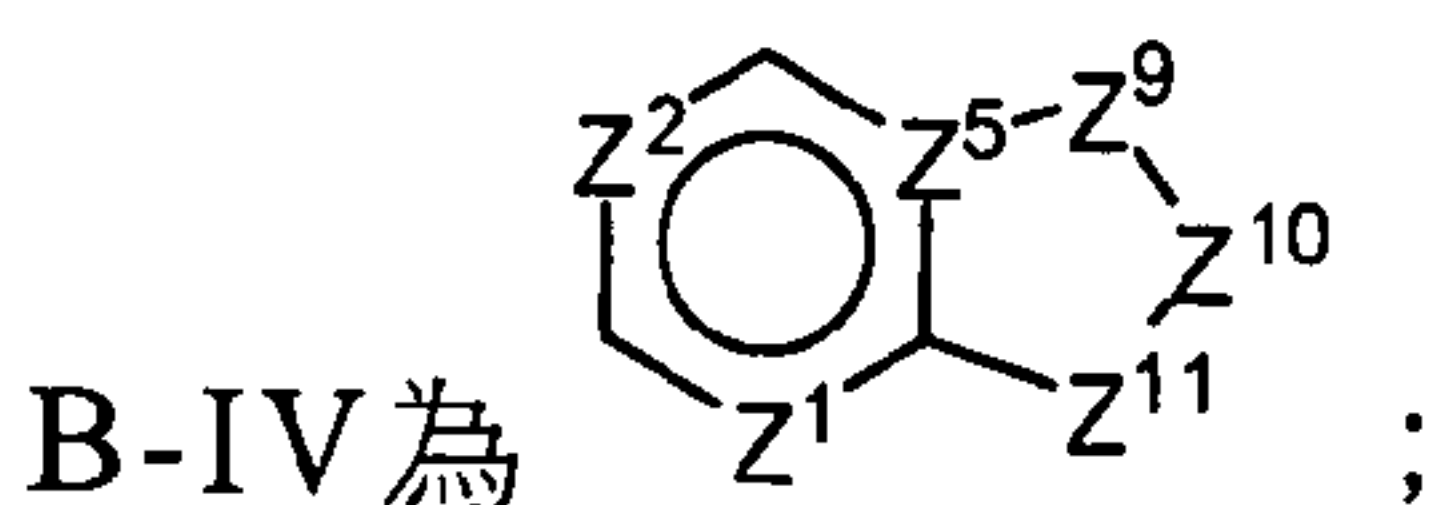
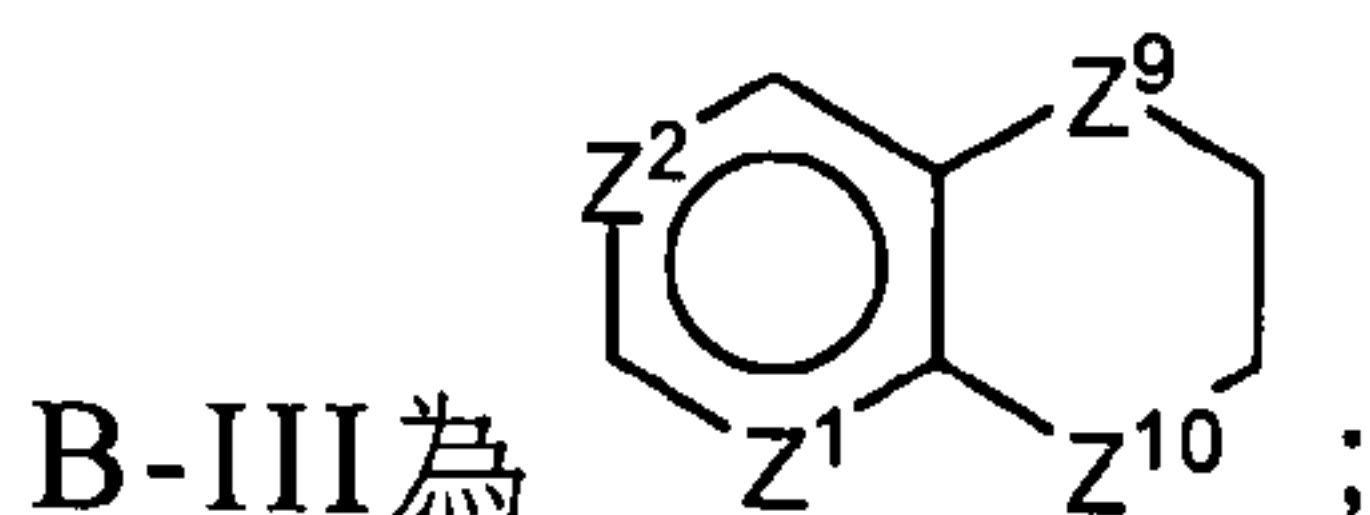
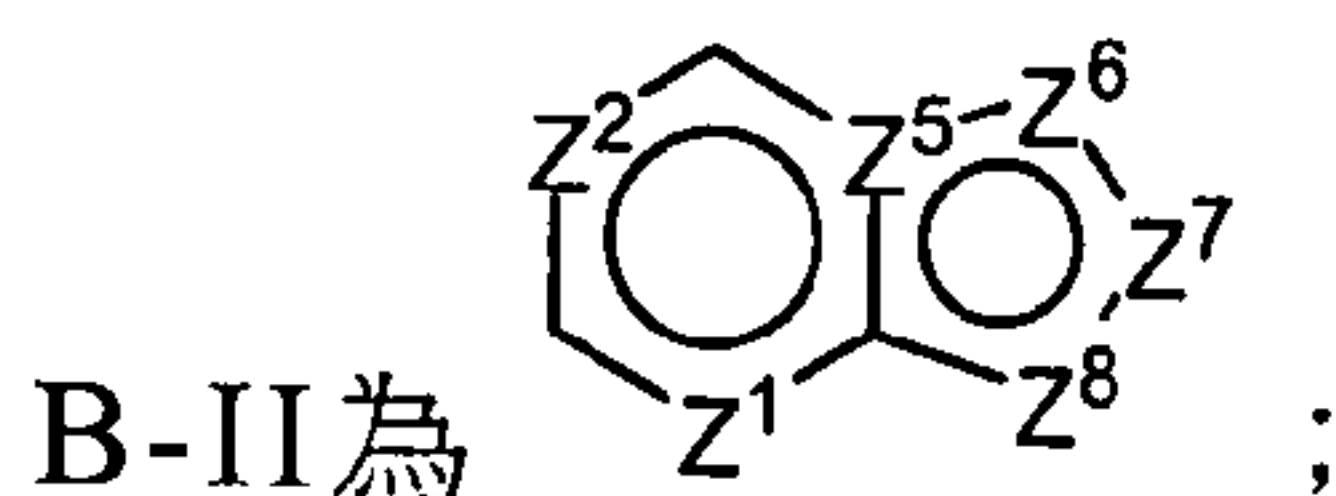
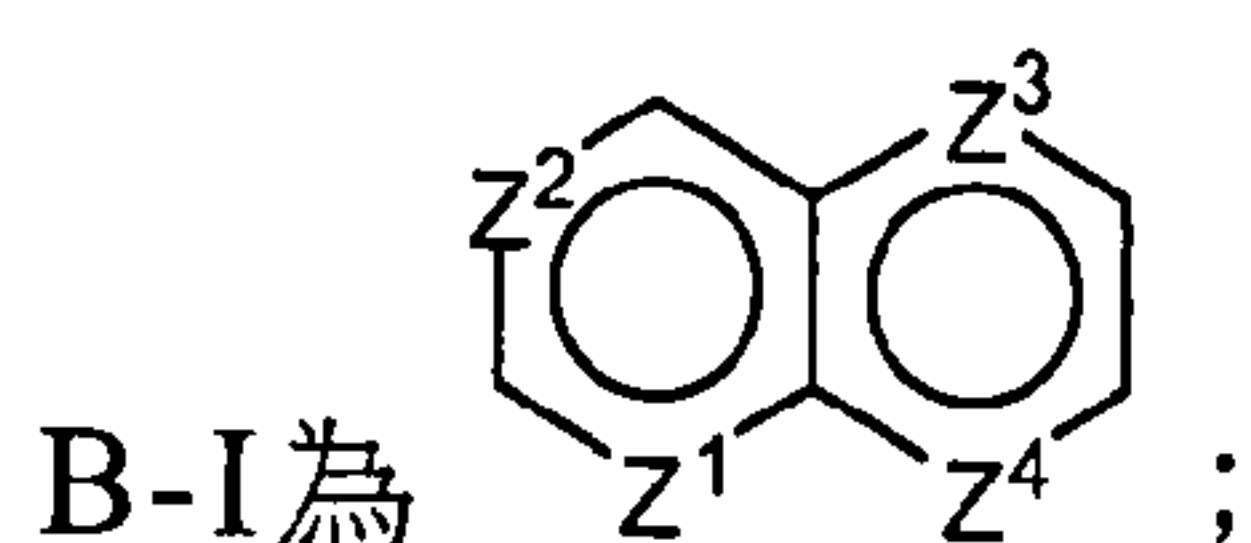
A為一鍵、3-7員飽和環或3-7員不飽和環，

其限制條件為若 L^3 為 $-\text{NR}^5-$ ，則A不為如下哌啶環，即在該哌啶環之4位碳處連接至 L^3 且在該哌啶環之N原子處連接至 L^2 ；

m為0至12之整數；

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至 L^2 ；



Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N或 NR^9 ；

Z^5 為C或N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O或S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 NR^{13} 、O或S；

n為0至6的整數；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、

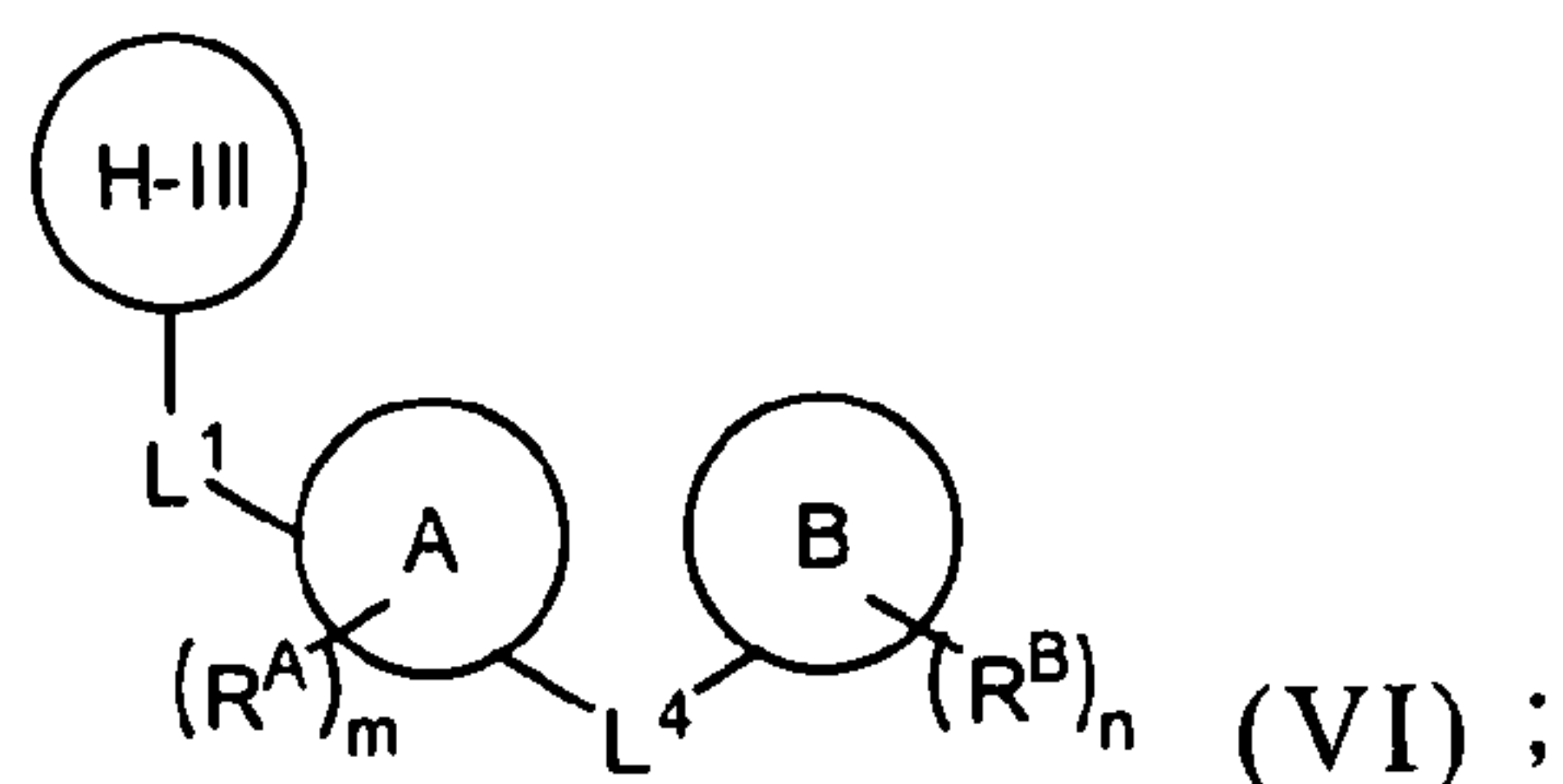
雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；及

R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

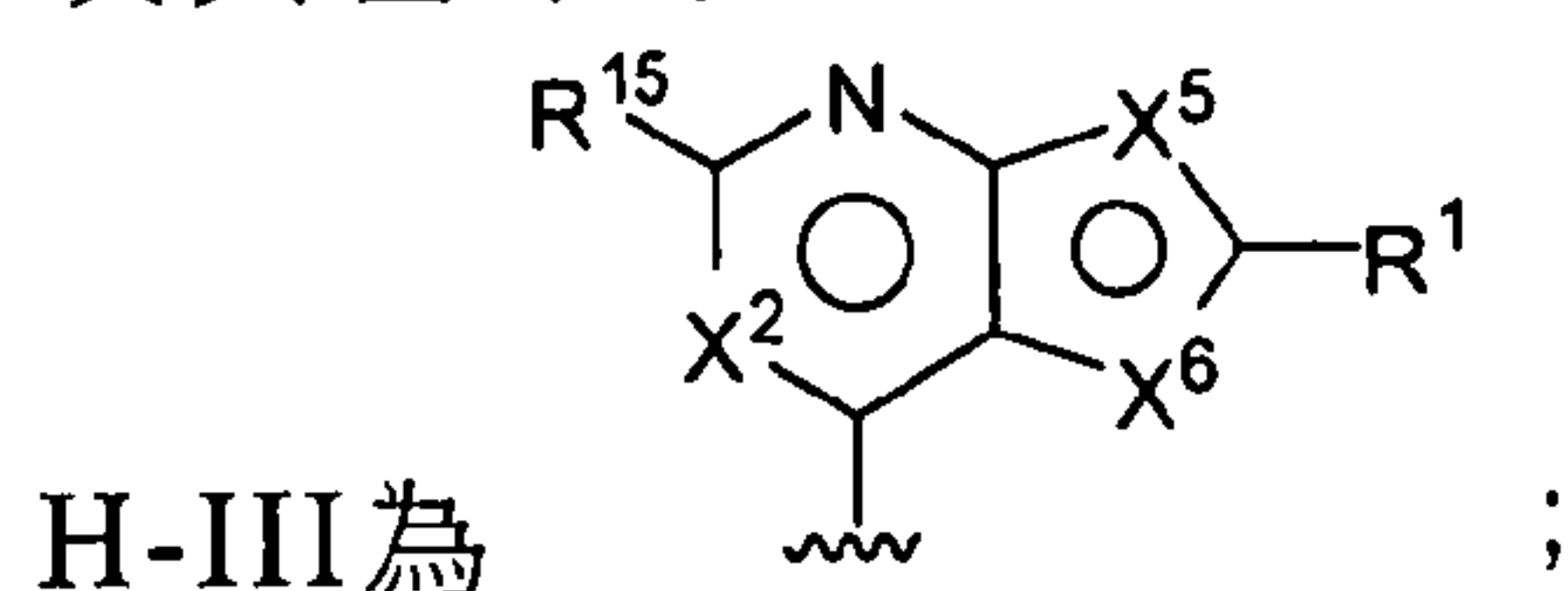
其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環。

在式V化合物之一些實施例中， L^3 為羰基、O或 $-NR^5-$ 。在式V化合物之一些實施例中， L^2 為 $-NR^5-$ 或 C_1 伸烷基。在式V化合物之一些實施例中，A為A-4、A-7、A-8、A-9、A-10、A-16、A-17、A-18或A-57。

在另一態樣中，本發明提供一種式VI化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X^2 獨立地為 CR^2 或N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CR^3 、N、 NR^4 、O或S；

L^1 為一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

L^4 為一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基，其限制條件為 L^4 不為 C_1 伸烷基；

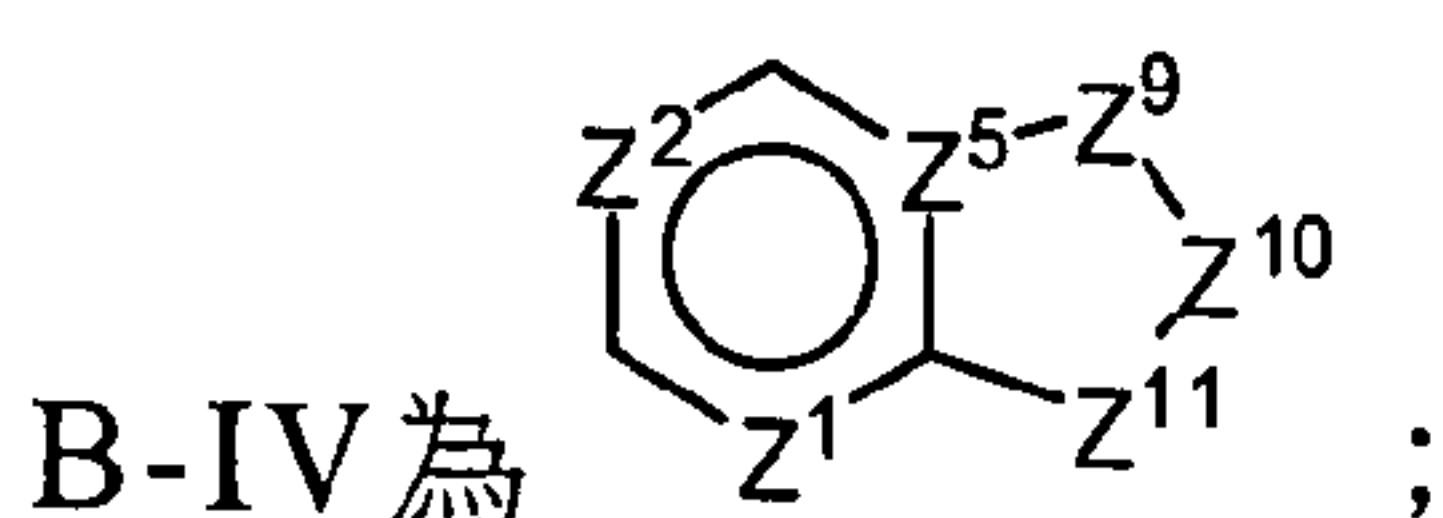
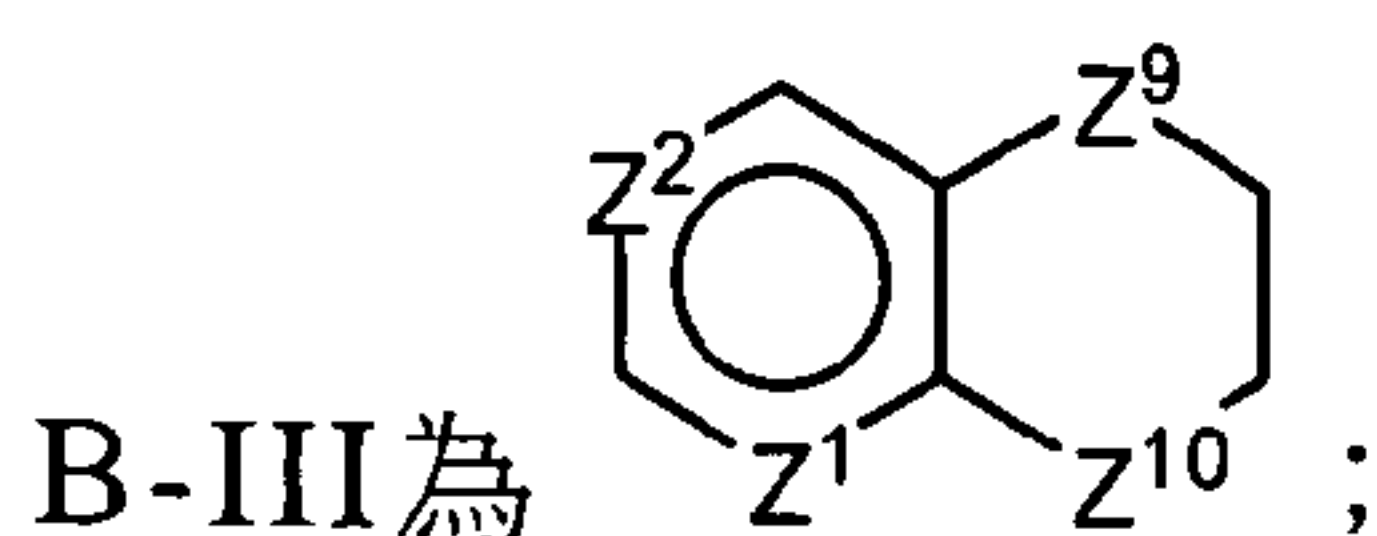
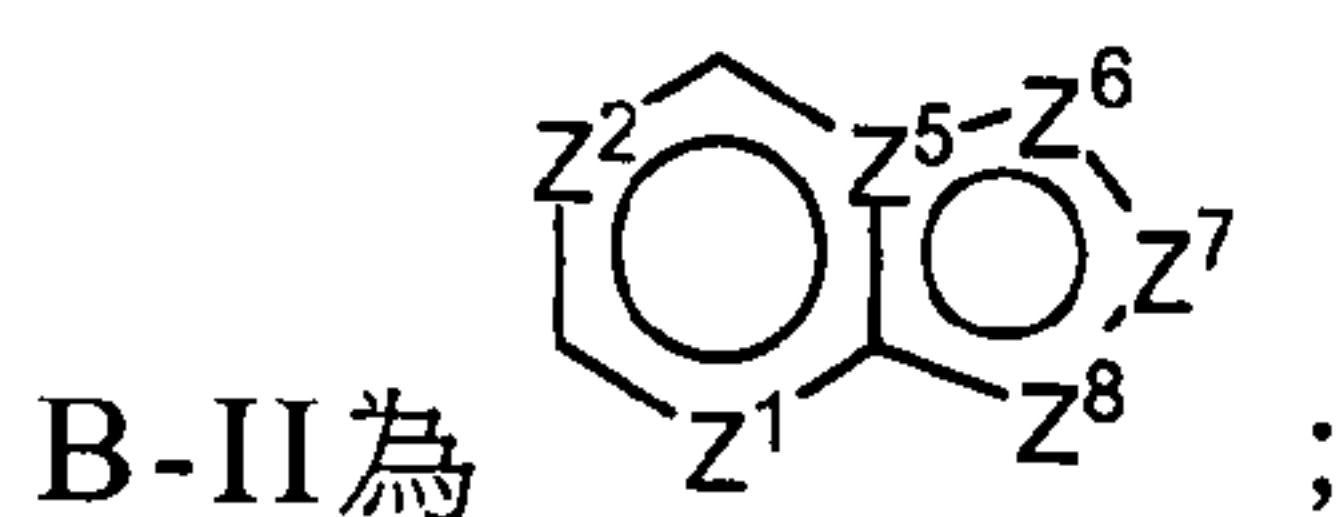
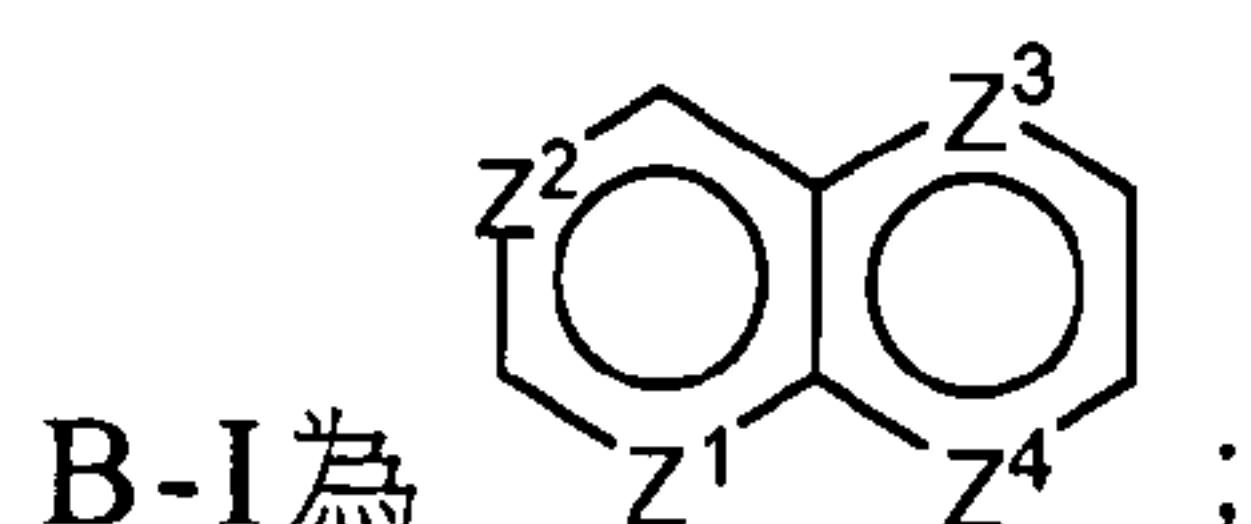
A為一鍵、3-7員飽和環或3-7員不飽和環，

其限制條件為若 L^1 為 $-NR^5-$ ，則A不為如下哌啶環，即在該哌啶環之4位碳處連接至 L^1 且在該哌啶環之N原子處連接至 L^4 ；

m為0至12之整數；

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至 L^4 ；



Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N或 NR^9 ；

Z^5 為C或N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O或S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O或S；

n 為0至6的整數；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；

R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；及

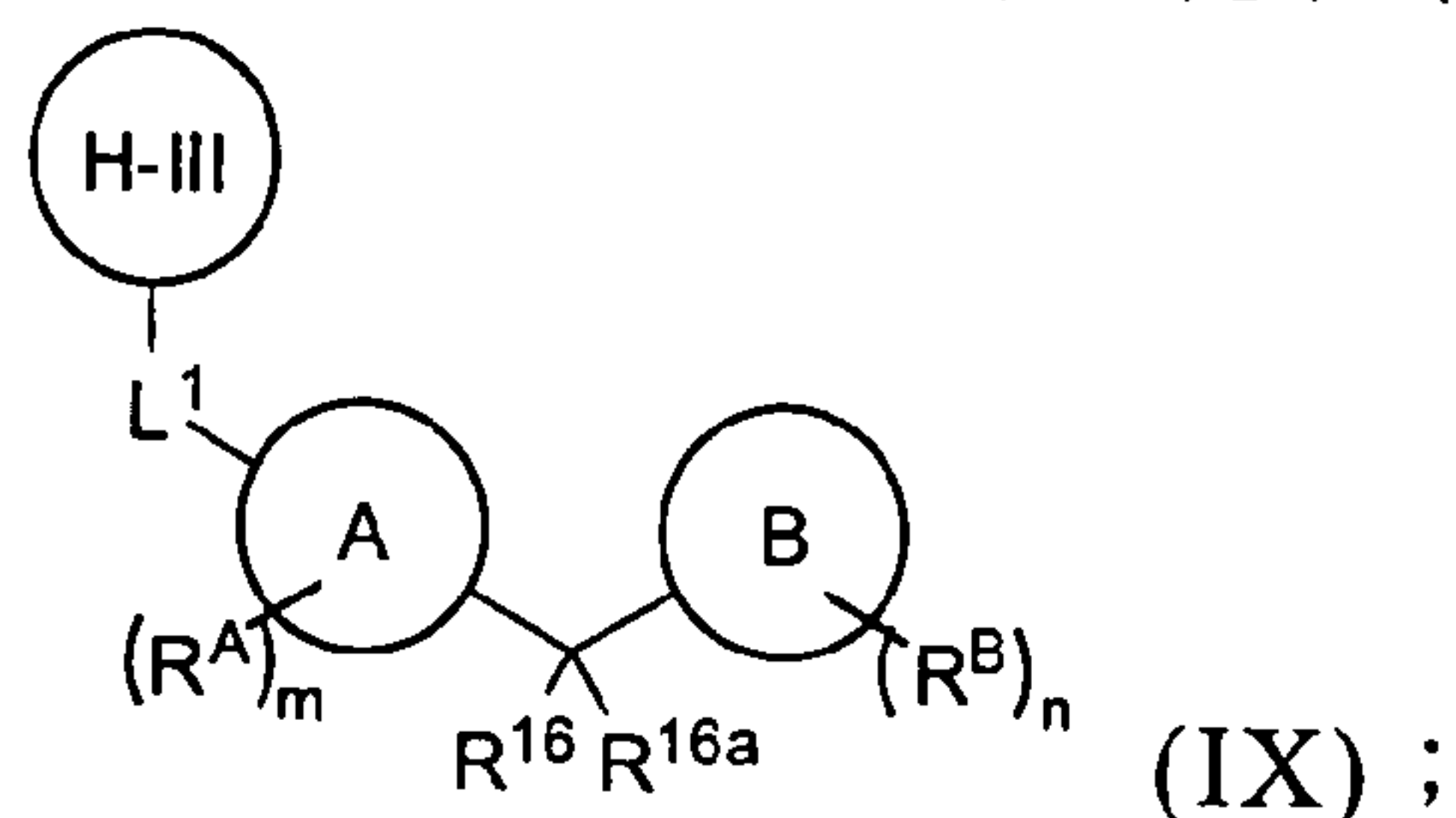
其限制條件為式VI化合物不為表4f中所列舉之化合物VI-43。

在式VI化合物之一些實施例中， L^1 為一鍵。在式VI化合物之一些實施例中， L^4 為 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 或 $-NR^6SO_2-$ 。在式VI化合物之一些實施例中， R^A 在每次出現時獨立地選自H、環烷基、芳基及雜芳基。在式VI化合物之一些實施例中， A 為A-7、A-8、A-9或A-10。

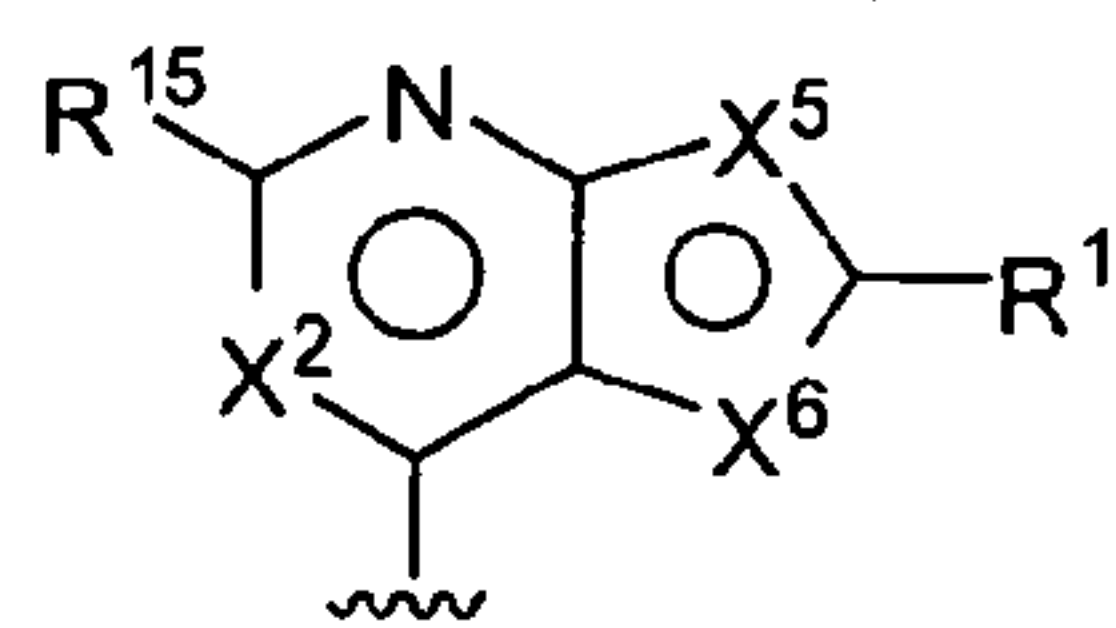
在式VI化合物之一些實施例中，若 L^1 為一鍵， L^4 為 $-NR^5-$ ， R^5 為

H且m為0，則A不為如下哌啶環，即在該哌啶環之4位碳處連接至L⁴且在該哌啶環之N原子處連接至H-III。在式VI化合物之一些實施例中，式VI化合物不為表4f中所列舉之化合物VI-44。

在另一態樣中，本發明提供一種式IX化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



H-III為 ;

X²獨立地為CR²或N；

X⁵及X⁶各自獨立地為CR³、N、NR⁴、O或S；

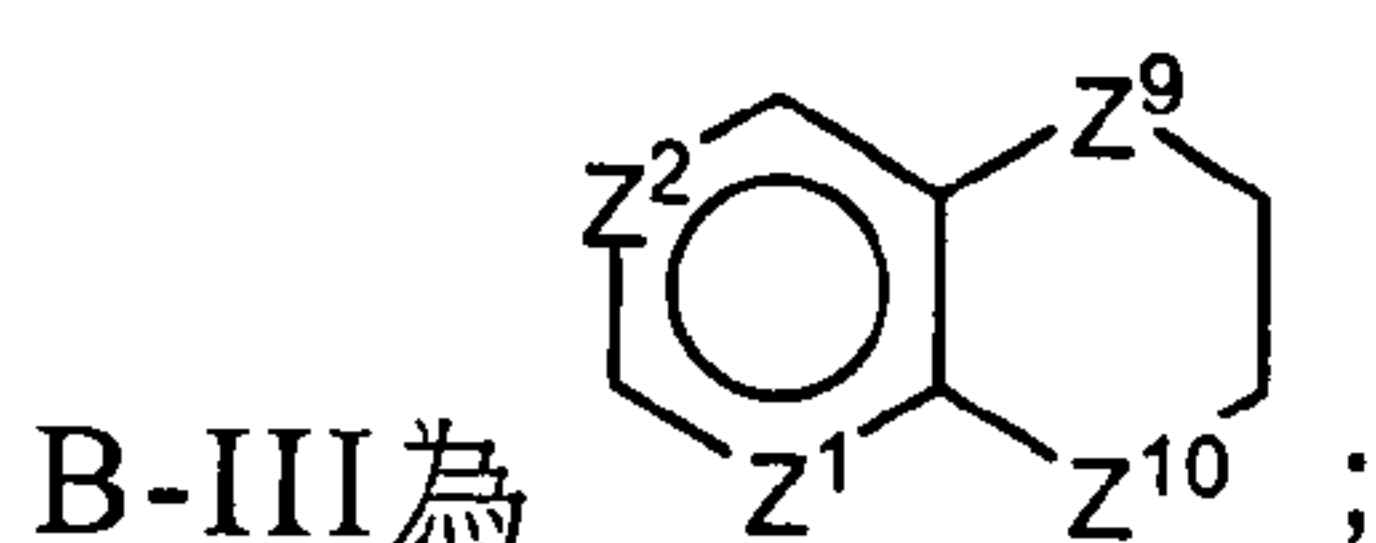
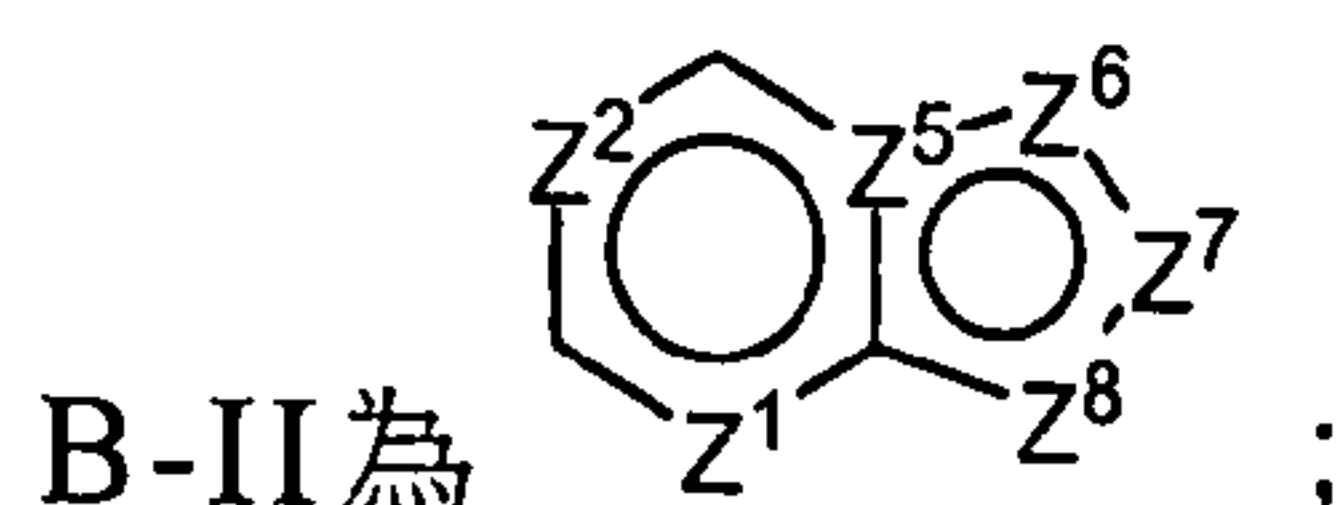
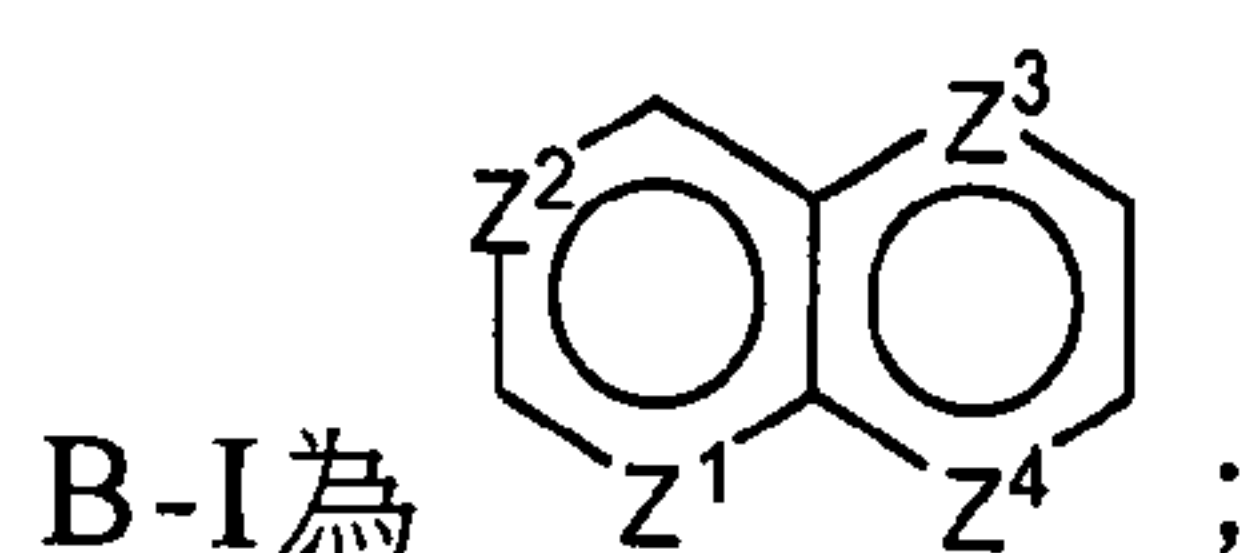
A為一鍵、3-7員飽和環或3-7員不飽和環；

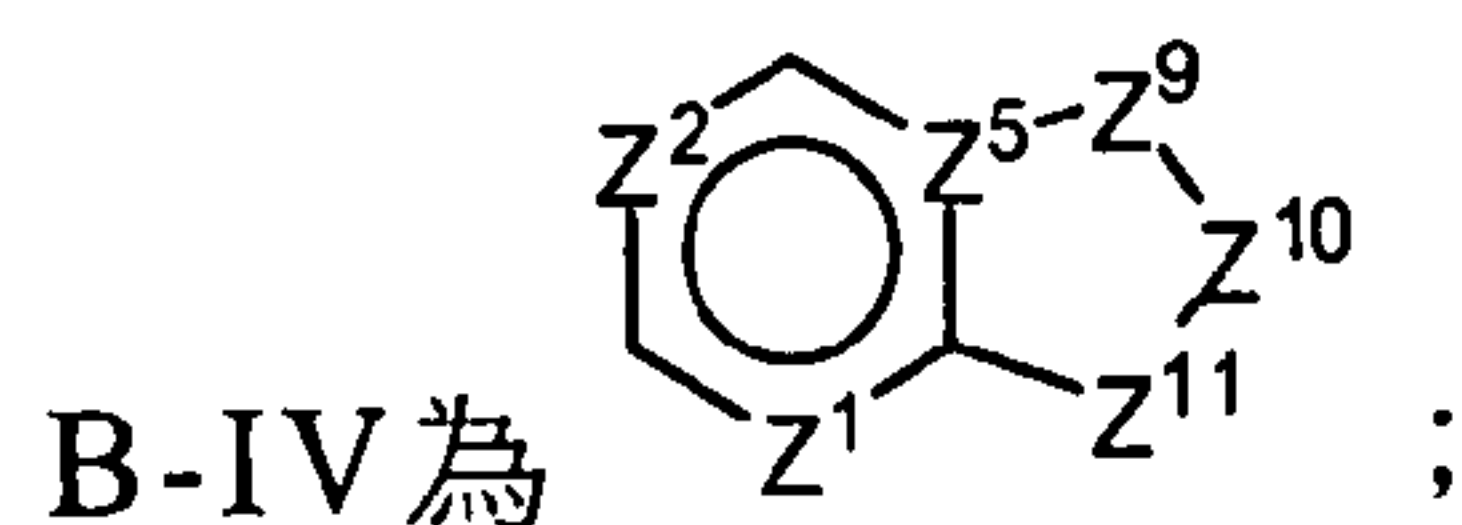
m為0至12之整數；

L¹為一鍵、羰基、O、S、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至-C(R¹⁶R^{16a})-；





Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N或 NR^9 ；

Z^5 為C或N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O或S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O或S；

n為0至6的整數；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{15} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；

R^{16} 及 R^{16a} 各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；或 R^{16} 及 R^{16a} 連同其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之 C_{3-10} 碳環或視情況經取代之3至10員雜環；及

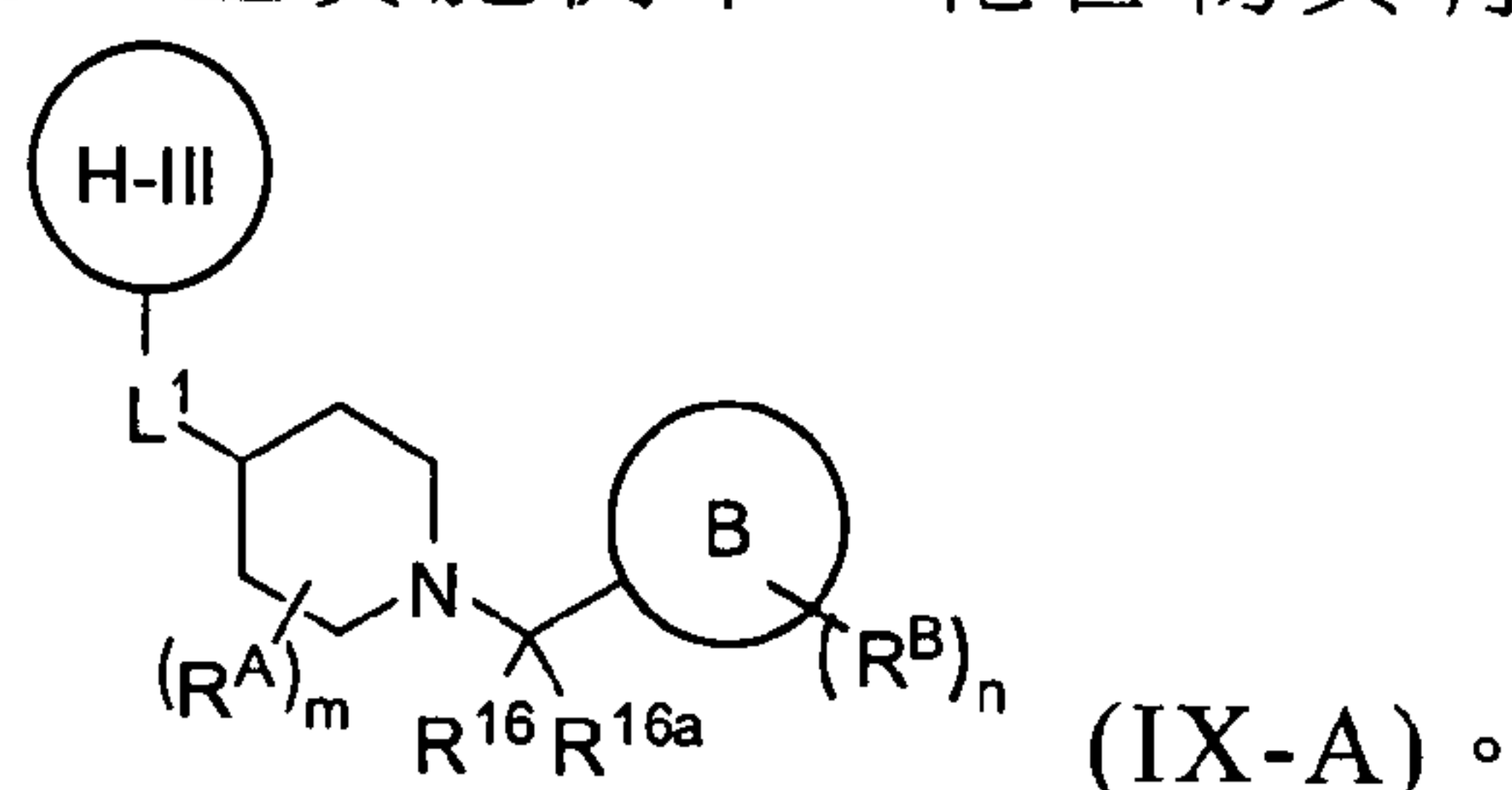
R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰

基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；

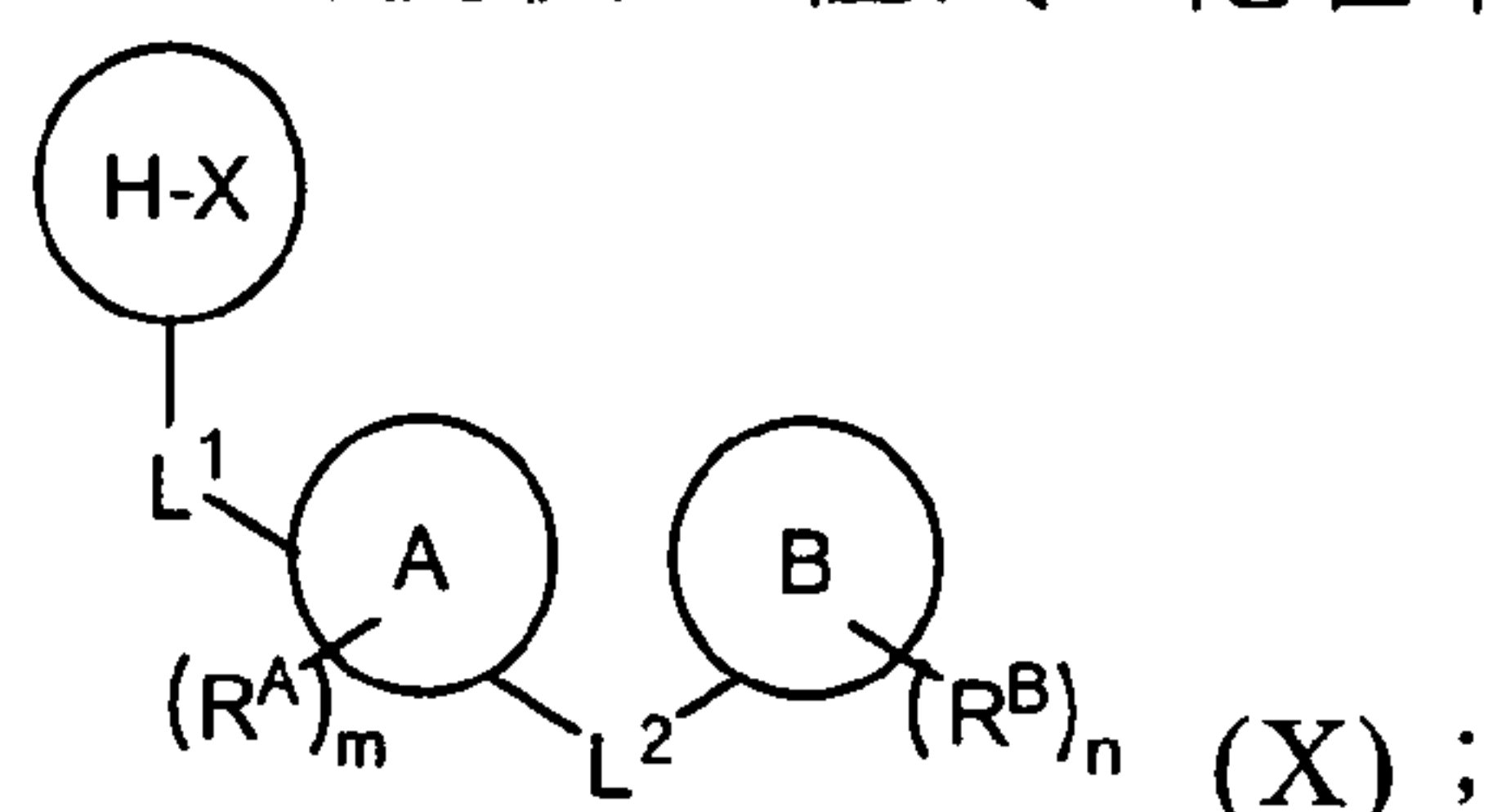
其限制條件為若 X^5 及 X^6 中之一者為 CR^3 ， X^5 或 X^6 中之另一者為 S ， L^1 為 $-NR^5-$ ，則A為在哌啶環之4位碳處連接至 L^1 且在哌啶環之N原子處連接至 $-CR^{16}R^{16a}-$ 的哌啶環，B為B-II， Z^1 及 Z^2 為 CR^7 ， Z^5 為 C ， Z^6 為 N ，且 Z^7 及 Z^8 為 CR^8 ， Z^6 不經包含與menin上之一或多個殘基共價反應之官能基的 R^B 取代。

在式IX化合物之一些實施例中，化合物具有式IX-A結構：

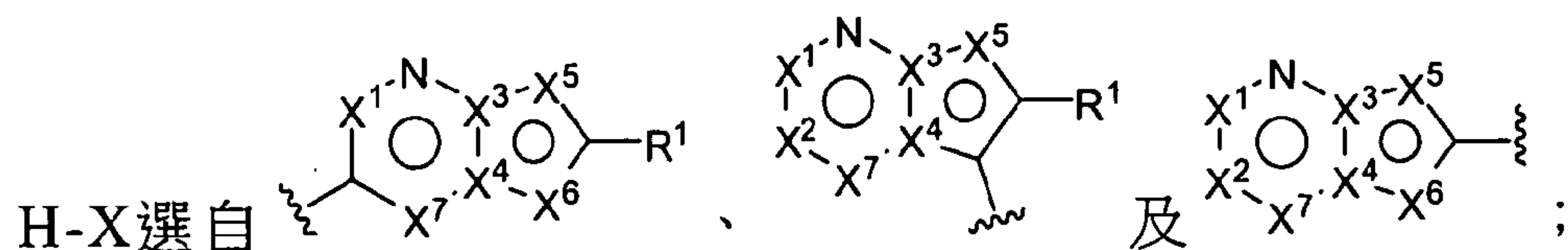


在式IX或IX-A化合物一些實施例中，化合物不包含與menin上之一或多個殘基共價反應之官能基。

在另一態樣中，本發明提供一種式X化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X^1 、 X^2 及 X^7 各自獨立地為 CR^2 或N；

X^3 及 X^4 各自獨立地為C或N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CR^3 、N、 NR^4 、O或S；

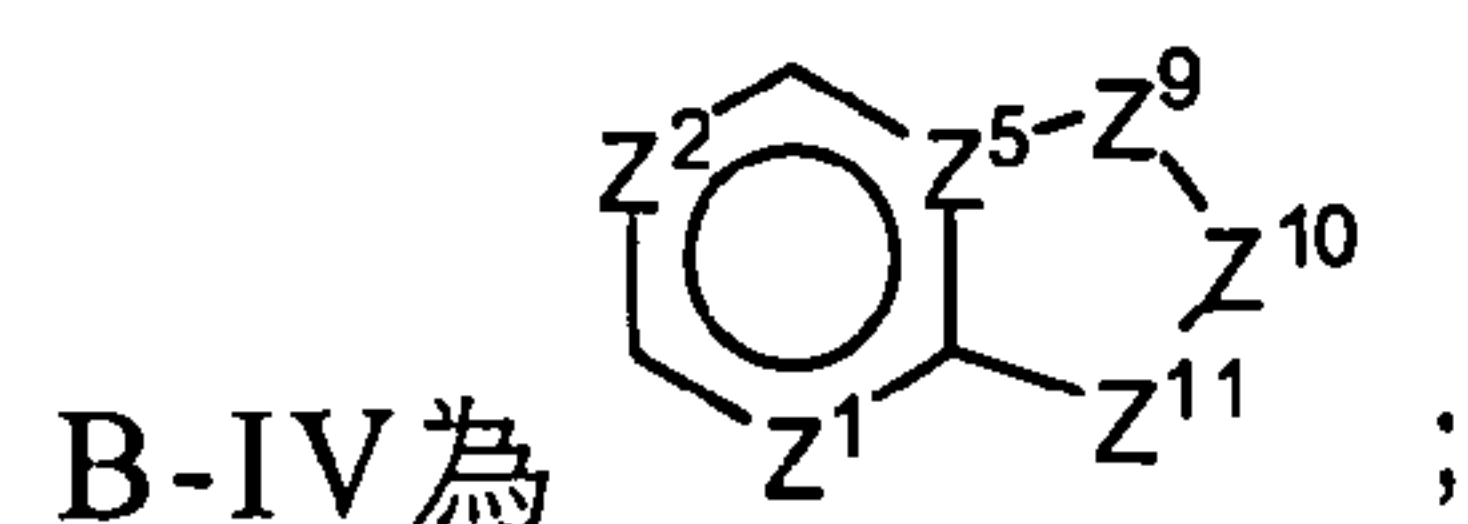
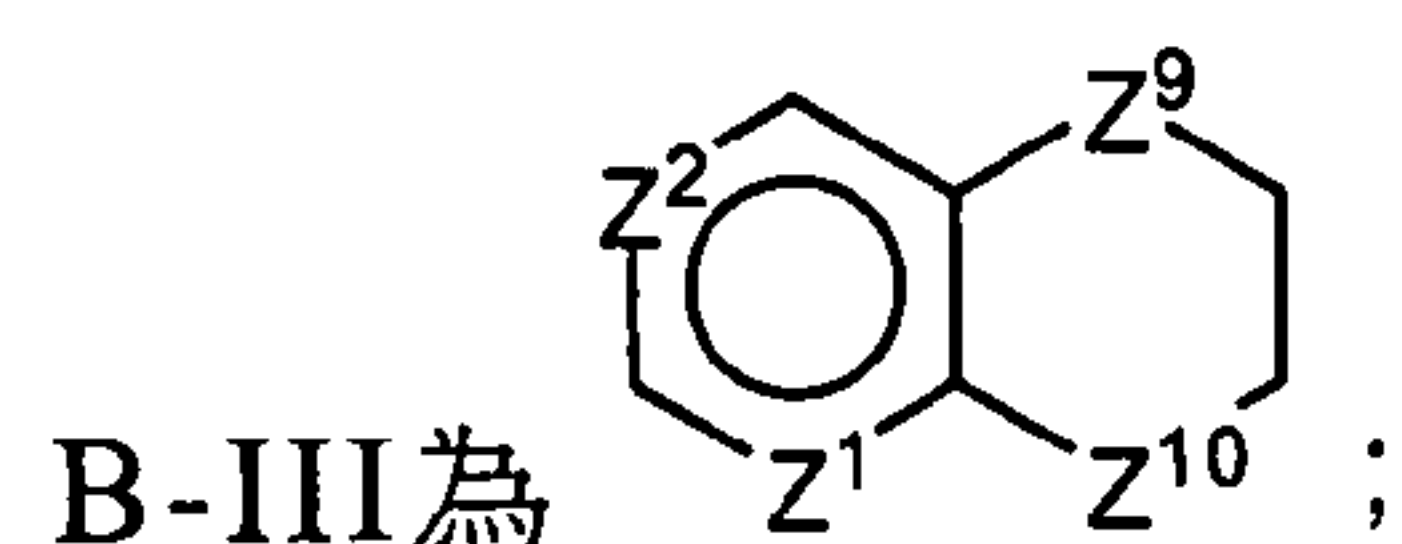
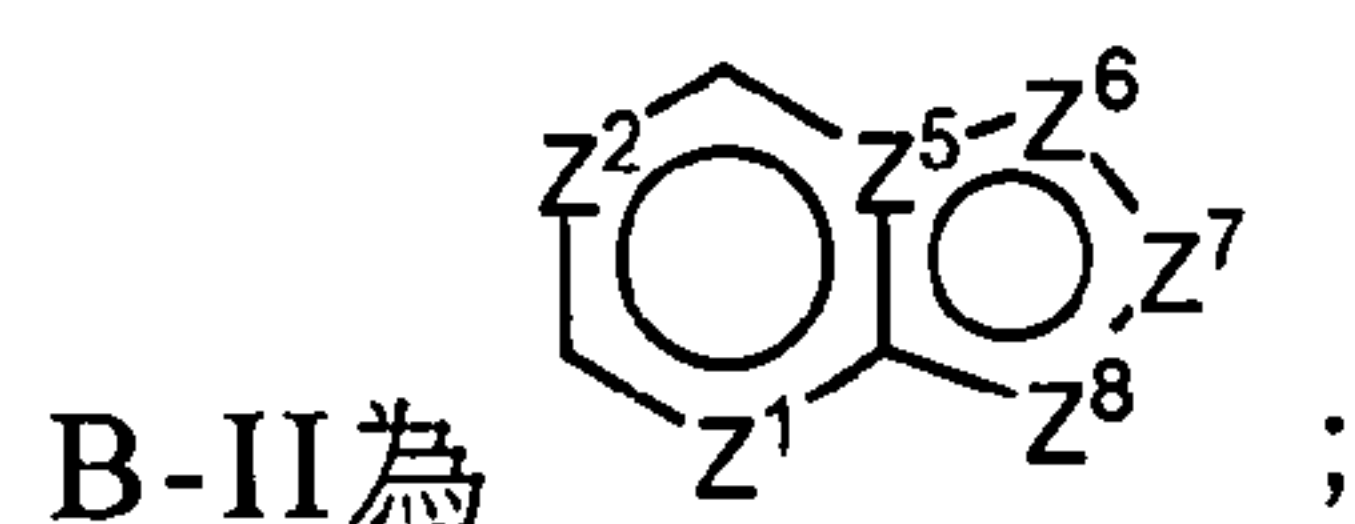
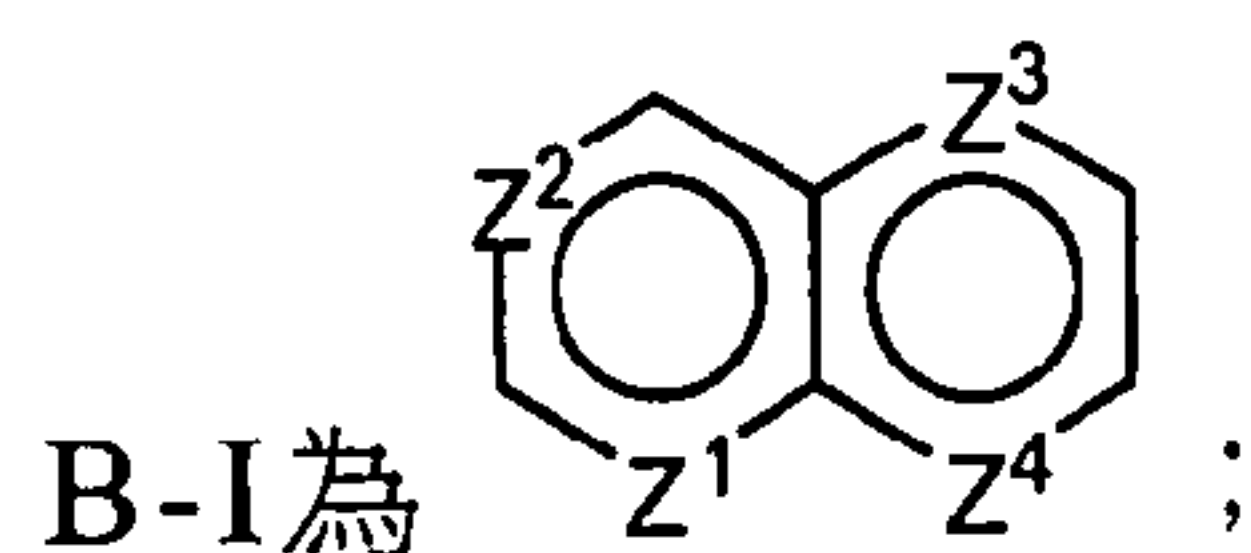
L^1 及 L^2 各自獨立地為一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

A為一鍵、3-7員飽和環或3-7員不飽和環；

m為0至12之整數；

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至 L^2 ；



Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N或 NR^9 ；

Z^5 為C或N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O或S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O或S；

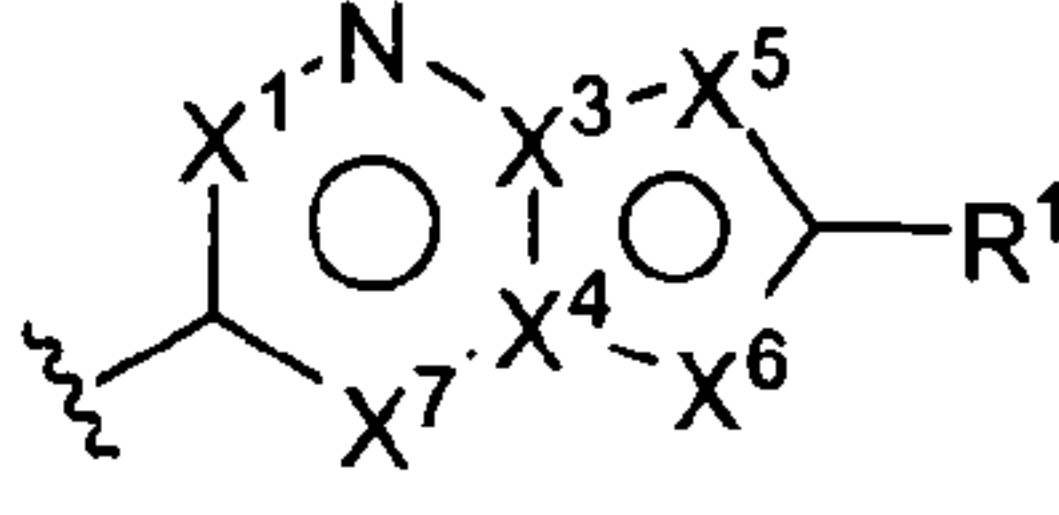
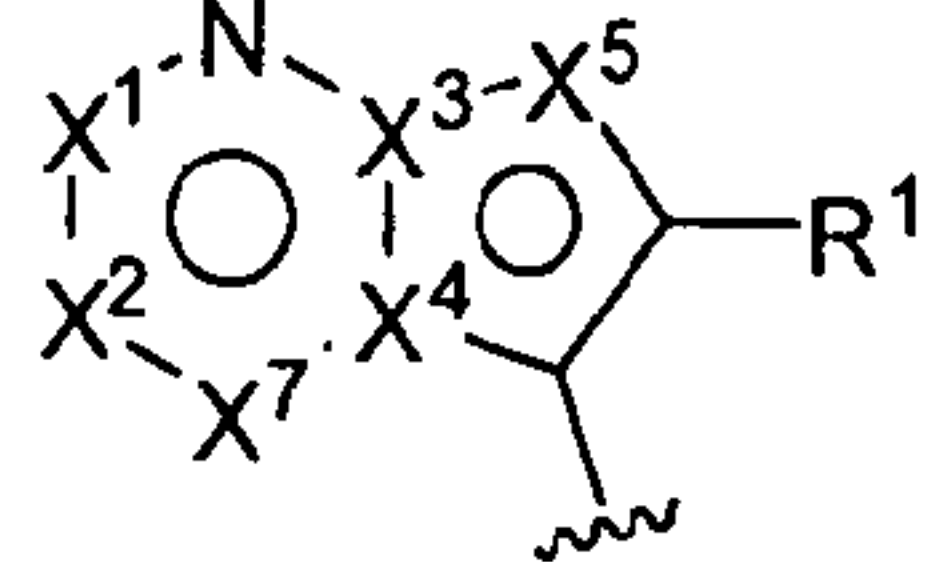
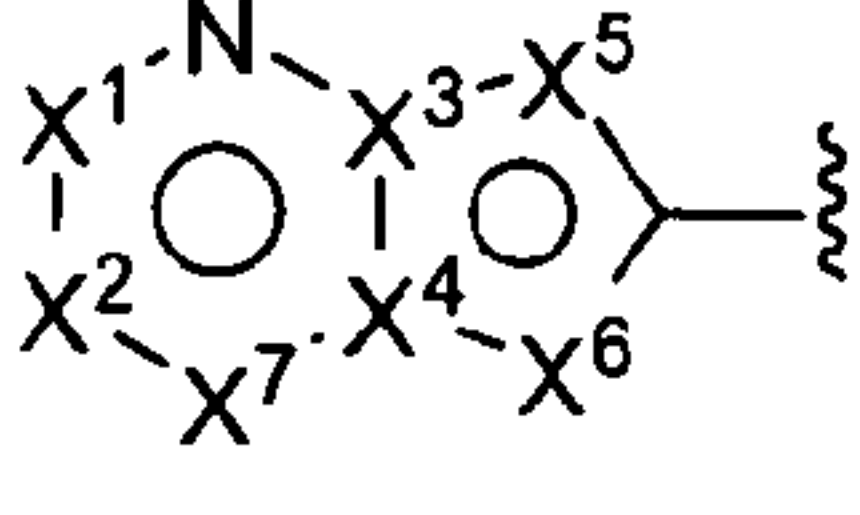
n為0至6的整數；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 在

每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；及

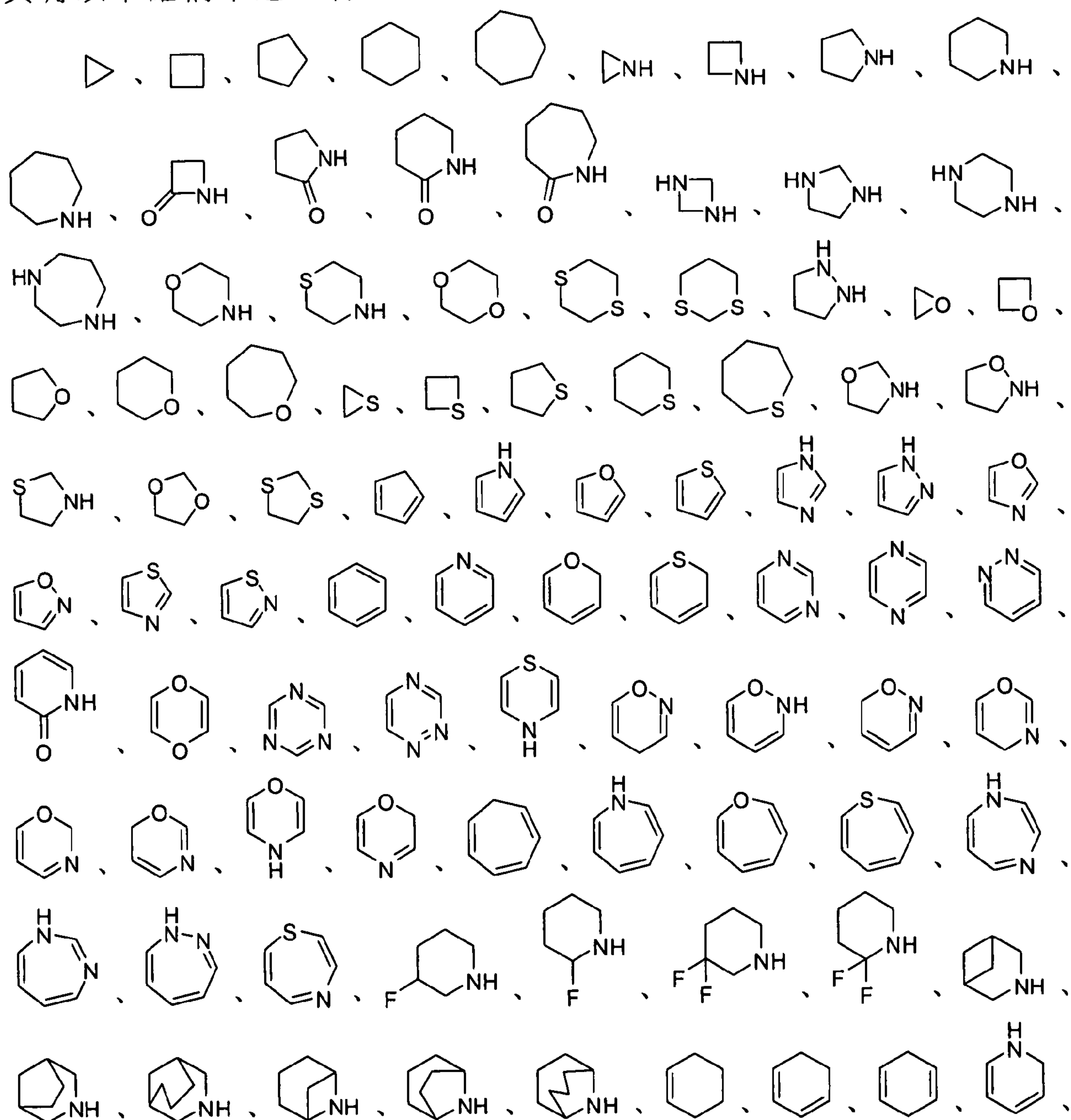
R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

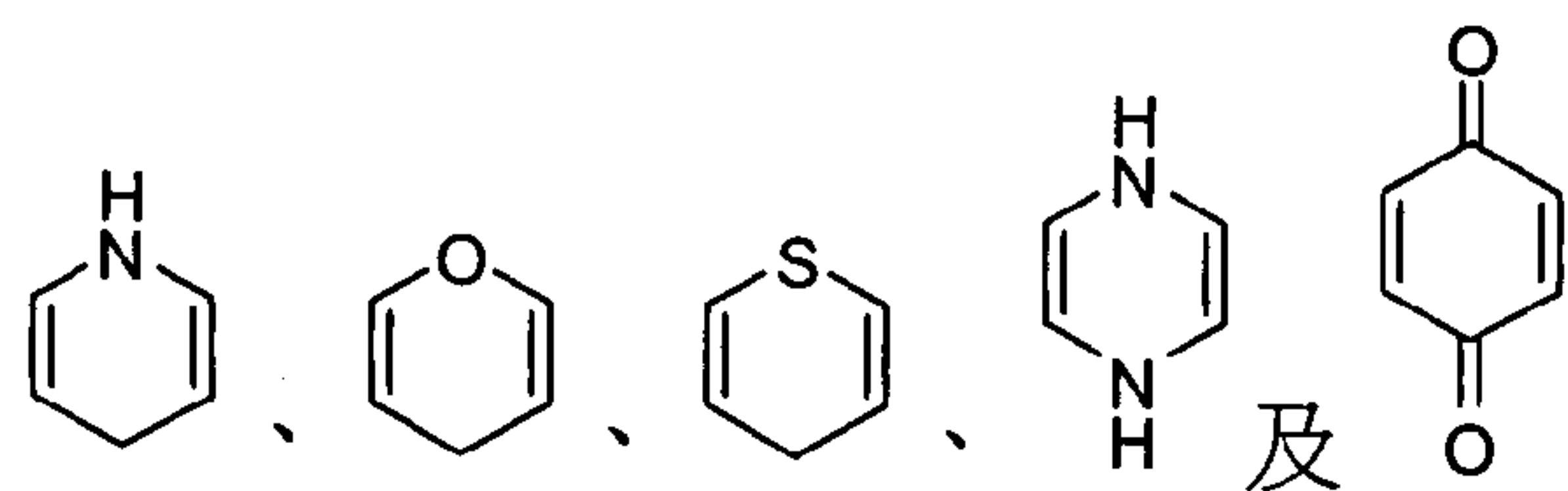
其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環。

在式X化合物之一些實施例中，H-X為 。在式X化合物之一些實施例中，H-X為 。在式X化合物之一些實施例中，H-X為 。在式X化合物之一些實施例中， X^1 中之 R^2 為鹵基、羥基、胺基、氰基、醯胺基、烷基、雜烷基或鹵烷基。在式X化合物之一些實施例中， X^1 中之 R^2 為胺基。在式X化合物之一些實

施例中， X^1 中之 R^2 為烷基，諸如 C_1 - C_3 烷基或甲基。在式X化合物之一些實施例中， X^6 為 CR^3 且 X^6 中之 R^3 選自H、鹵基、胺基、羧基及烷基。在式X化合物之一些實施例中， X^6 為 CR^3 且 X^6 中之 R^3 選自F、胺基、羧基及甲基。

在本文提供之化合物之一些實施例中，A存在時為環烷基、雜環、芳基或雜芳基。在本文提供之化合物之一些實施例中，A存在時具有以下結構中之一者：





，其中任何CH或NH之H可經連接至 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 或 R^A 之鍵置換。在本文提供之化合物之一些實施例中，A存在時為5員環烷基、6員環烷基、5員雜環、6員雜環、6員芳基、5員雜芳基或6員雜芳基。

在本文提供之化合物之一些實施例中， L^1 存在時為 $-NR^5-$ 。

在本文提供之化合物之一些實施例中， L^2 存在時為 $-CH_2-$ 、 NR^5 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 或 $-NR^6SO_2-$ 。在本文提供之化合物之一些實施例中， L^2 存在時為 C_1 - C_4 伸烷基。

在本文提供之化合物之一些實施例中， X^2 存在時為N。在本文提供之化合物之一些實施例中， X^2 存在時為 CR^2 。

在本文提供之化合物之一些實施例中， X^6 存在時為 CR^3 。

在本文提供之化合物之一些實施例中， X^6 中之 R^3 選自H、鹵基、胺基、羧基及烷基。在本文提供之化合物之一些實施例中， X^6 中之 R^3 選自F、胺基、羧基及甲基。

在本文提供之化合物之一些實施例中， X^5 存在時為S。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^1 存在時為鹵烷基。在本文提供之化合物之一些實施例中， R^1 存在時為 $-CH_2CF_3$ 或 $-CH_2CHF_2$ 。

在本文提供之化合物之一些實施例中，m存在時為0。在本文提供之化合物之一些實施例中，m存在時為1、2或3。

在本文提供之化合物之一些實施例中，p存在時為0。在本文提供之化合物之一些實施例中，p存在時為1、2或3。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^A 存在時在每次出現時獨立地選自H、鹵基、側氧基、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳烷基、雜芳基烷基、雜環基烷基及環烷基烷基。

在本文提供之化合物之一些實施例中， n 為0。在本文提供之化合物之一些實施例中， n 為1或2。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{15} 存在時為H。

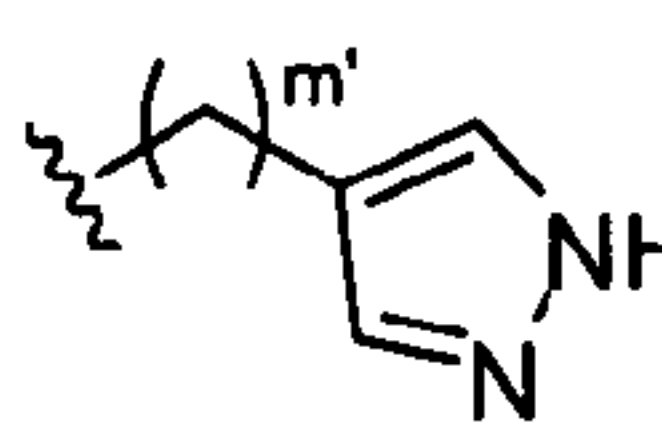
在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{15} 為鹵基、羥基、胺基、氰基、醯胺基、烷基、雜烷基或鹵烷基。在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{15} 為胺基。在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{15} 為烷基。在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{15} 為 C_1 - C_3 烷基。在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{15} 為甲基。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^5 存在時為H或烷基。

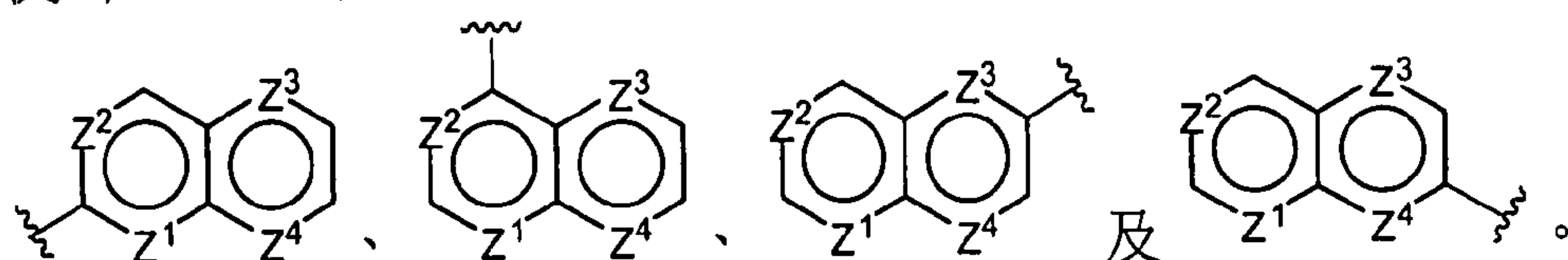
在本文提供之化合物之一些實施例中，各 R^7 存在時獨立地為H、鹵基、羥基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基。

在本文提供之化合物之一些實施例中，各 R^8 存在時獨立地為H、 C_1 - C_4 烷基或氰基。

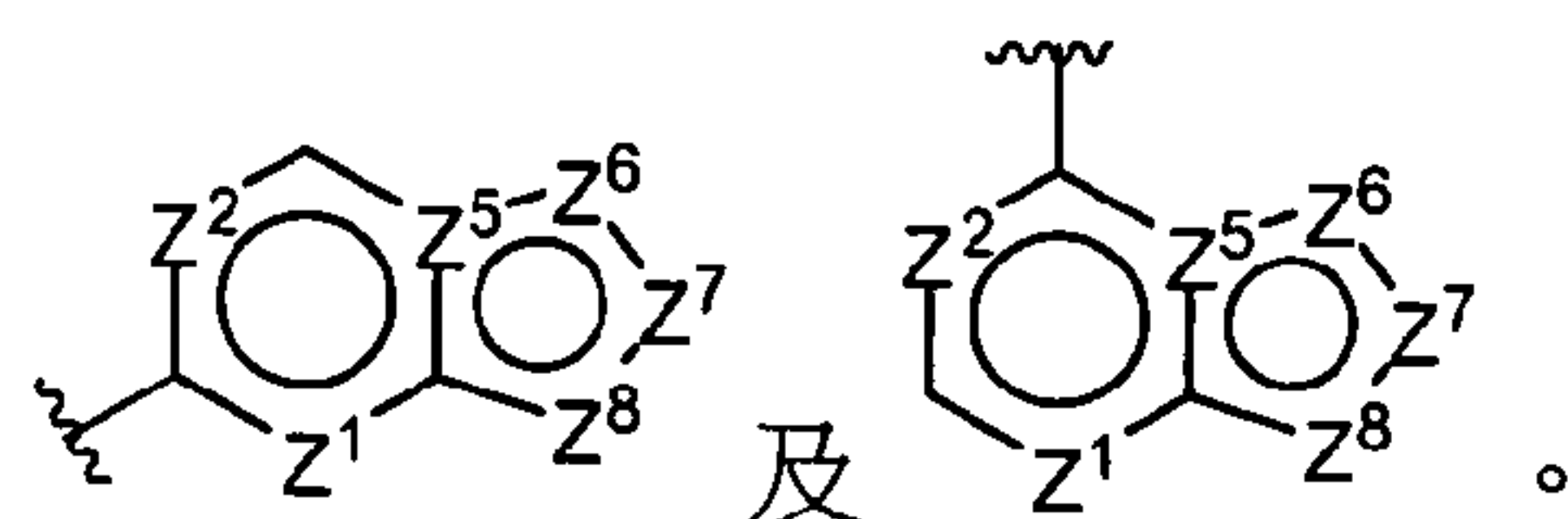
在本文提供之化合物之一些實施例中，各 R^9 存在時獨立地為H、 C_1 - C_4 烷基、芳烷基、雜芳基烷基、雜環基烷基或環烷基烷基。在本文提供之化合物之一些實施例中，各 R^9 存在時獨立地為H、 C_1 - C_4 烷基

或 ，其中 m' 為1、2或3。

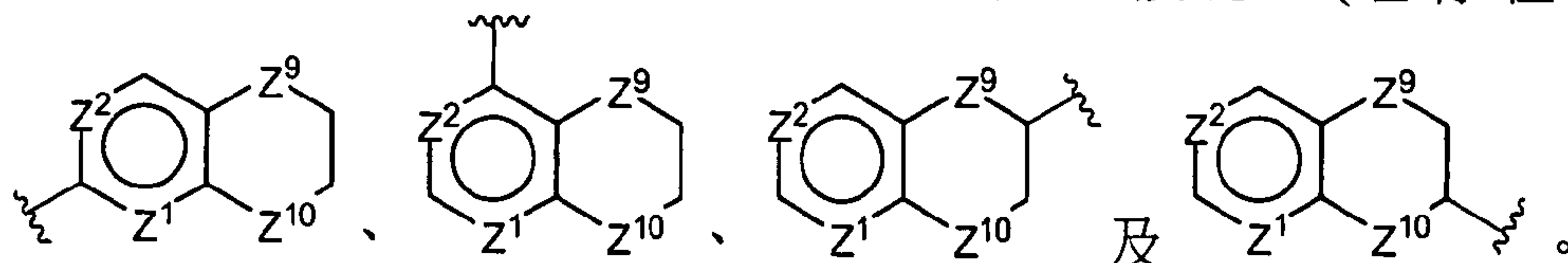
在本文提供之化合物之一些實施例中，B存在時為B-I。在一些實施例中，B-I在環碳處連接至 L^2 (若存在)或 L^4 (若存在)。在一些實施例中，B-I在選自以下之位置處連接至 L^2 (若存在)或 L^4 (若存在)：



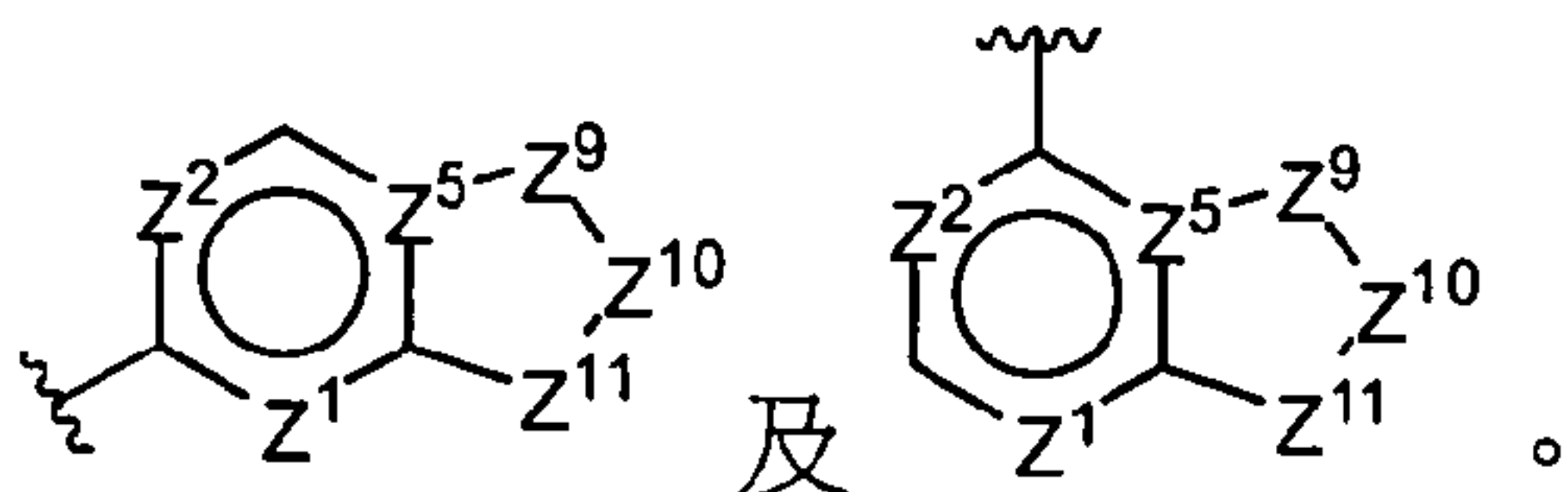
在本文提供之化合物之一些實施例中，B存在時為B-II。在一些實施例中，B-II在環碳處連接至 L^2 (若存在)或 L^4 (若存在)。在一些實施例中，B-II在選自以下之位置處連接至 L^2 (若存在)或 L^4 (若存在)：



在本文提供之化合物之一些實施例中，B存在時為B-III。在一些實施例中，B-III在環碳處連接至 L^2 (若存在)或 L^4 (若存在)。在一些實施例中，B-III在選自以下之位置處連接至 L^2 (若存在)或 L^4 (若存在)：



在本文提供之化合物之一些實施例中，B存在時為B-IV。在一些實施例中，B-IV在環碳處連接至 L^2 (若存在)或 L^4 (若存在)。在一些實施例中，B-IV在選自以下之位置處連接至 L^2 (若存在)或 L^4 (若存在)：



在本文提供之包含B-II之化合物之一些實施例中， Z^1 及 Z^2 為 CR^7 ； Z^5 為C； Z^6 為 NR^9 ；且 Z^7 及 Z^8 為 CR^8 。在本文提供之包含B-II之化合物之一些實施例中， Z^1 為 CCH_3 ； Z^2 及 Z^8 為CH； Z^5 為C； Z^6 為 NR^9 ；且 Z^7 為CCN。

在本文提供之化合物之一些實施例中，化合物不包含與menin上之一或多個殘基共價反應之官能基。

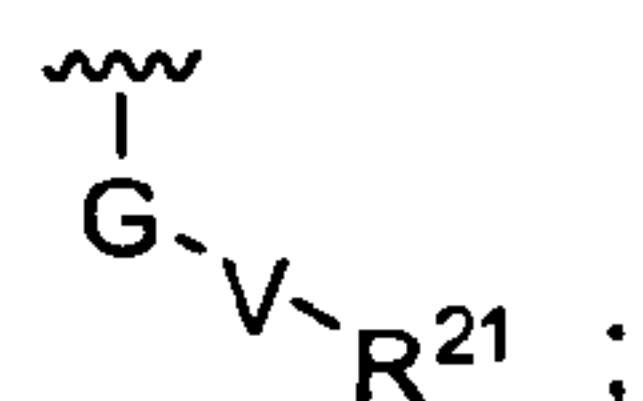
在本文提供之化合物之一些實施例中，化合物能夠(a)非共價結合至menin且(b)抑制menin及MLL之交互作用。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^A 及 R^B 中之一或多者存在時包含與menin上之一或多個殘基共價反應之官能基。在本文提供之化合物之一些實施例中，官能基與menin上之一或多個半胱胺酸殘基共價反應。在本文提供之化合物之一些實施例中，

官能基與menin上之半胱胺酸329或半胱胺酸334共價反應。

在本文提供之化合物之一些實施例中，化合物能夠(a)共價結合至menin且(b)抑制menin及MLL之交互作用。

在本文提供之化合物之一些實施例中，化合物包含選自以下之 R^B ：



其中：

G選自一鍵、伸烷基、伸雜烷基、 C_{3-12} 碳環、3至12員雜環及其組合，其中G視情況經一或多個 R^{32} 基團取代；

V不存在或選自 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；其中V視情況經一或多個 R^{32} 基團取代；

R^{21} 及 R^{32} 在每次出現時各自獨立地選自：

H、鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 及 $-CN$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；及

C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；

其中同一碳原子上之兩個 R^{32} 可一起形成 C_{3-10} 碳環或3至10員雜環；

其中 R^{32} 之各 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{20} 在每次出現時獨立地選自：

氫；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-S(O)_2N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})S(O)_2R^{30}$ 、 $-NO_2$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-P(O)(R^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 及 $-CN$ ；及

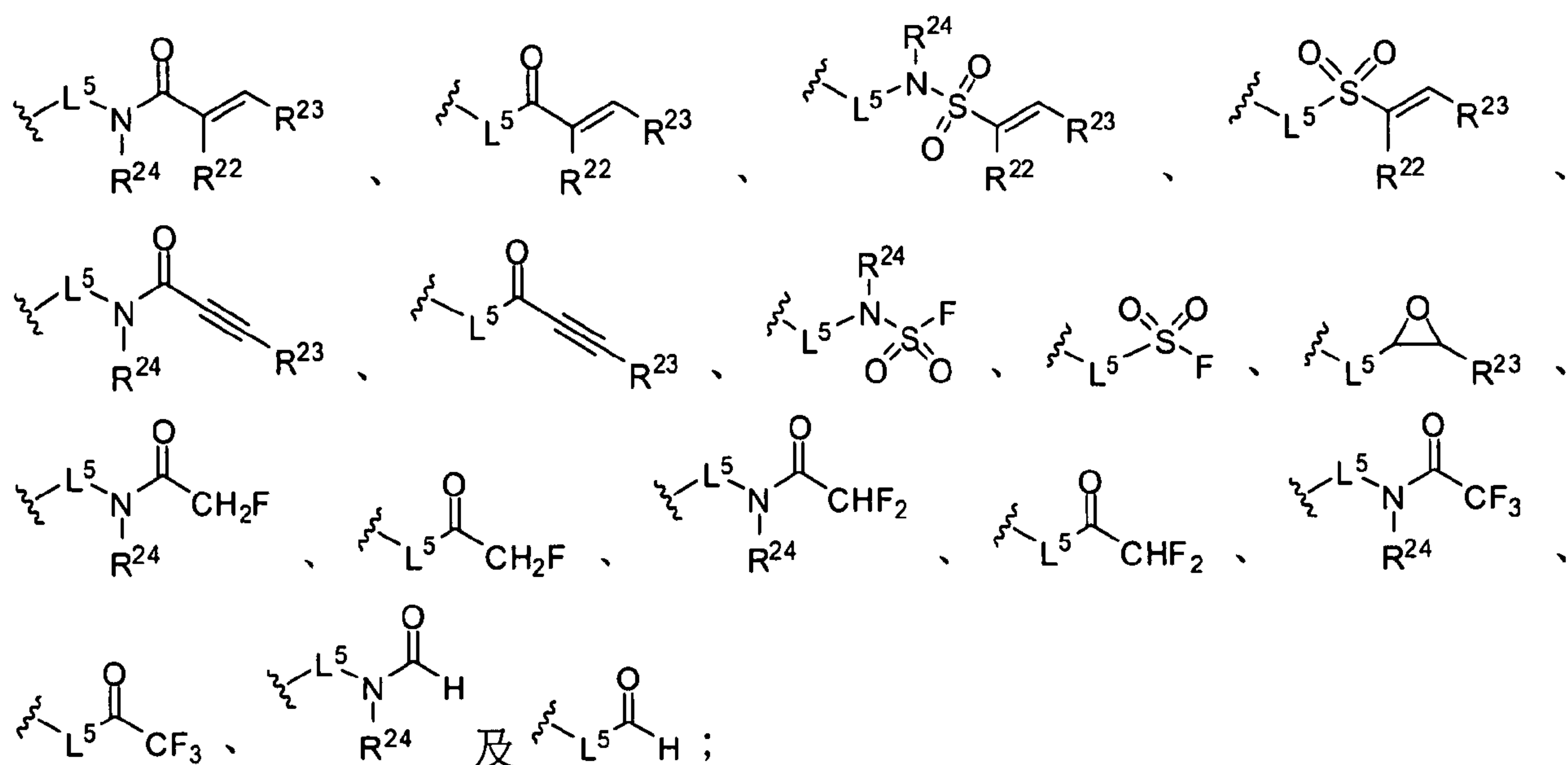
3至10員雜環及 C_{3-10} 碳環；及

R^{30} 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{21} 包含與menin上之一或多個殘基共價反應之官能基。在本文提供之化合物之一些實施例中，官能基與menin上之一或多個半胱胺酸殘基共價反應。在本文提供之化合物之一些實施例中，官能基與menin上之半胱胺酸329或半胱胺酸334共價反應。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{21} 為包含 α,β -不飽和羰基； α,β -不飽和磺醯基；環氧；醛；磺醯基；鹵甲基羰基、二鹵甲基羰基或三鹵甲基羰基之部分。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{21} 選自：



其中：

L^5 選自一鍵；及 C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸雜烷基、 C_{2-6} 伸烯基及 C_{2-6} 伸炔基，其各自獨立地視情況經一或多個 R^{32} 基團取代；

R^{22} 及 R^{23} 選自

氫、鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 及 $-CN$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳環及 3 至 10 員雜環；及

C_{3-10} 碳環及 3 至 10 員雜環，

其中 R^{22} 及 R^{23} 之各 C_{3-10} 碳環及 3 至 10 員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、

$N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；或 R^{22} 及 R^{23} 連同其所連接之碳原子一起形成碳環；

R^{24} 選自：

氫、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 及 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；及

C_{3-10} 碳環及3至10員雜環，

其中 R^{24} 之各 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在本文提供之化合物之一些實施例中， L^5 為一鍵。在本文提供之化合物之一些實施例中， L^5 視情況經 C_{1-6} 伸烷基取代。在本文提供之化合物之一些實施例中， L^5 選自亞甲基、乙烯或丙烯。在本文提供之化合物之一些實施例中， L^5 經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 及 $-N(R^{20})_2$ 。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{23} 選自：

氫；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；及

C_{3-10} 碳環及3至10員雜環，

其中各 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{23} 選自：

氫；

視情況經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 及 $-CN$ ；及

視情況經一或多個選自以下之取代基取代之3至10員雜環：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{23} 選自氫及視情況經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、

$N(R^{20})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 及 $-CN$ 。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{22} 選自：

氫及 $-CN$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；及

C_{3-10} 碳環及3至10員雜環，

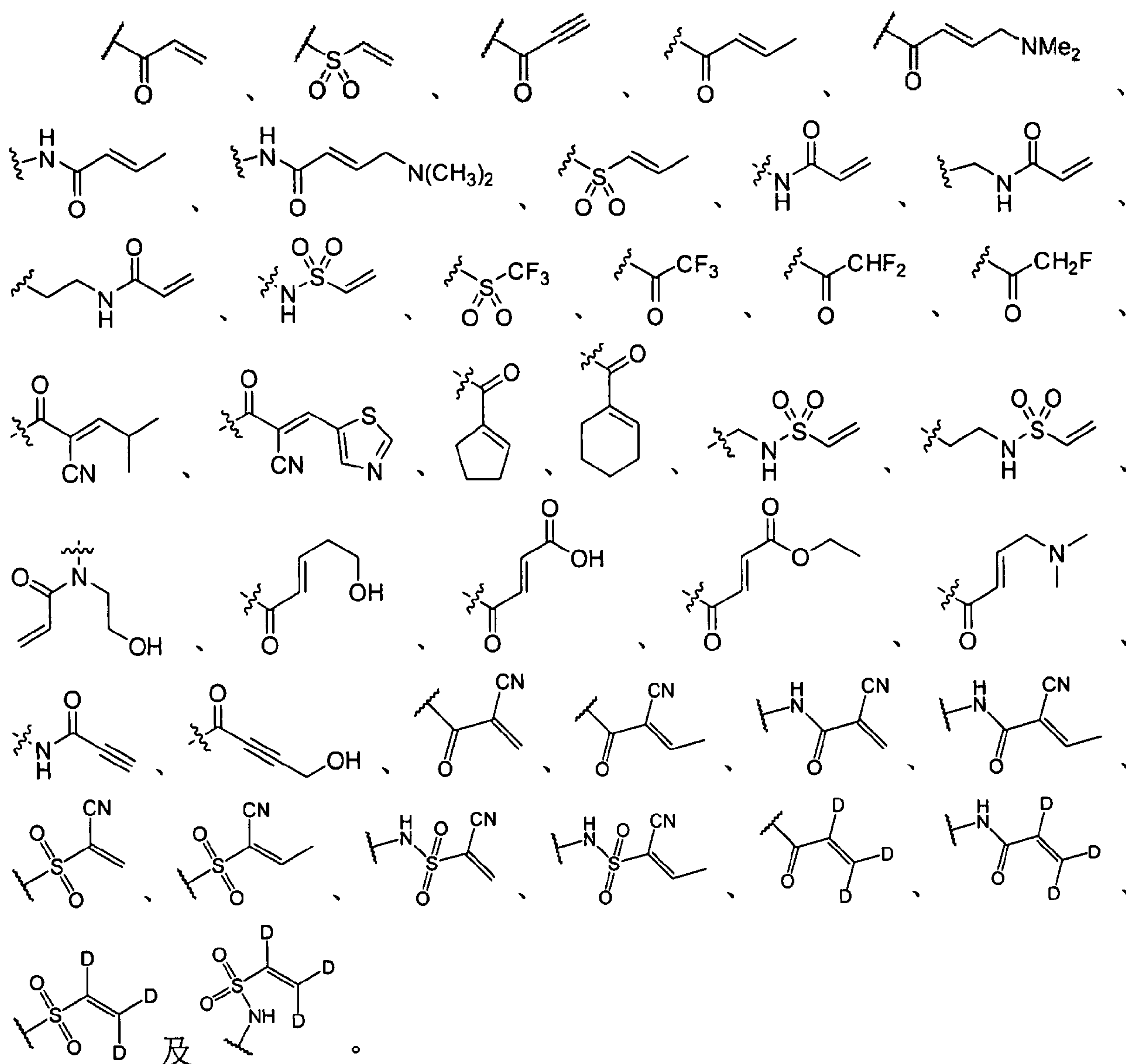
其中各 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{22} 選自氫； $-CN$ ；及視情況經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{22} 及 R^{23} 連同其所連接之碳原子一起形成5、6或7員碳環。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{24} 選自氫及視情況經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 及 $-CN$ 。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{21} 選自：



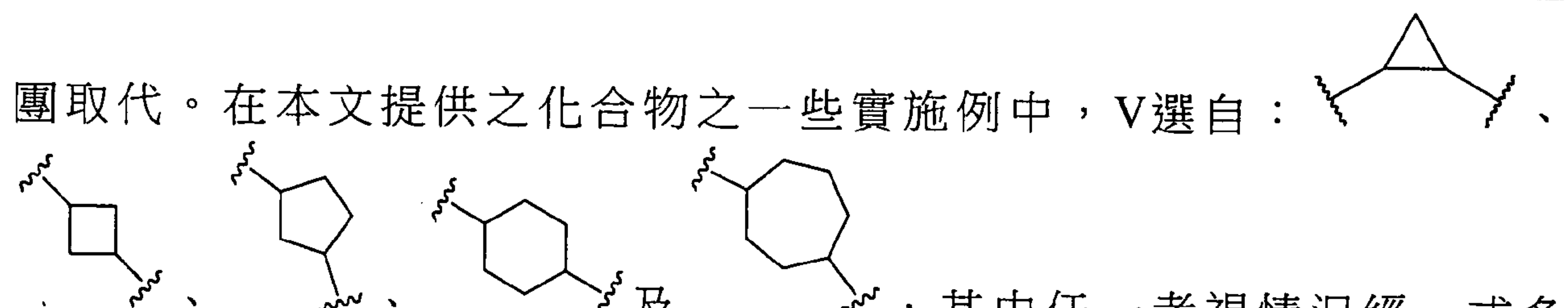
在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{21} 為具有5至50個原子之部分。

在本文提供之化合物之一些實施例中， R^{21} 為具有5至40個原子之部分。

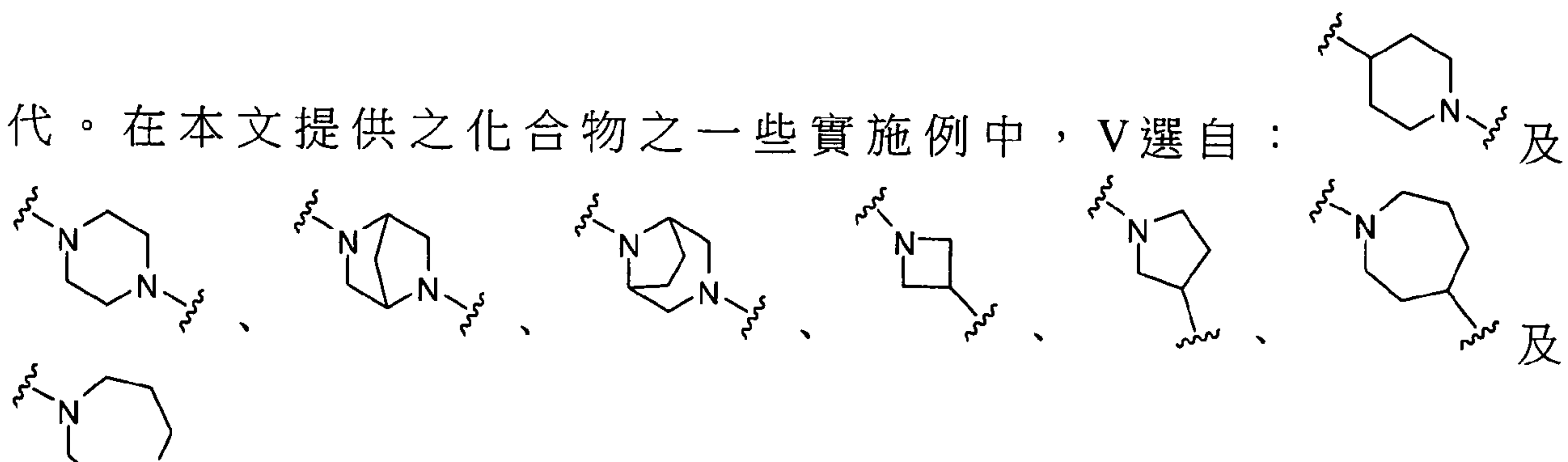
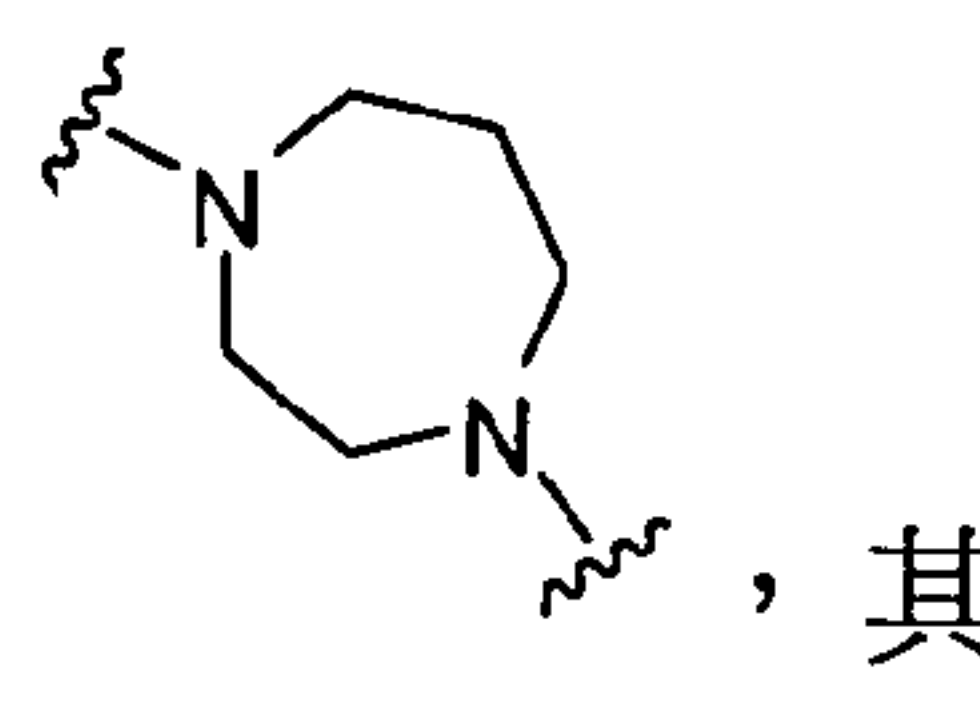
在一些實施例中， V 選自3-8員飽和環、3-8員不飽和環、4-10員融合雙環及5-11員螺雙環。 V 可視情況經一或多個 R^{32} 基團，諸如經1、2、3、4或5個 R^{32} 基團取代。在一些實施例中， V 為3-7員飽和環，諸如3-7員環烷基或3-7員芳族或非芳族雜環。在一些實施例中， V 為3-7員不飽和環，諸如6員芳基、5-6員雜芳基或3-7員環烯基。

在本文提供之化合物之一些實施例中， V 選自視情況經一或多個

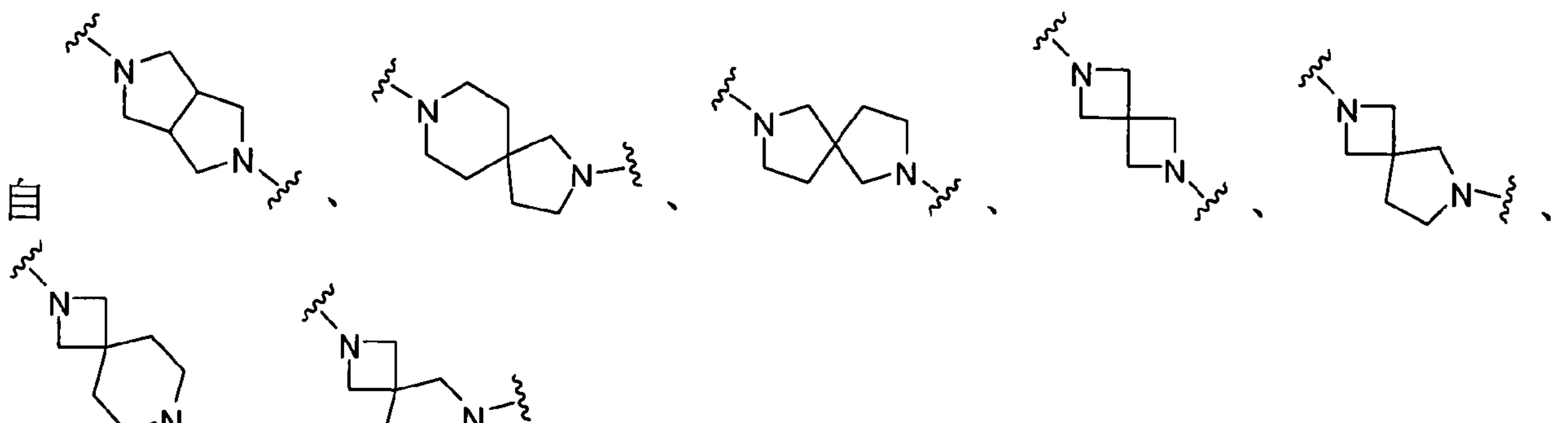
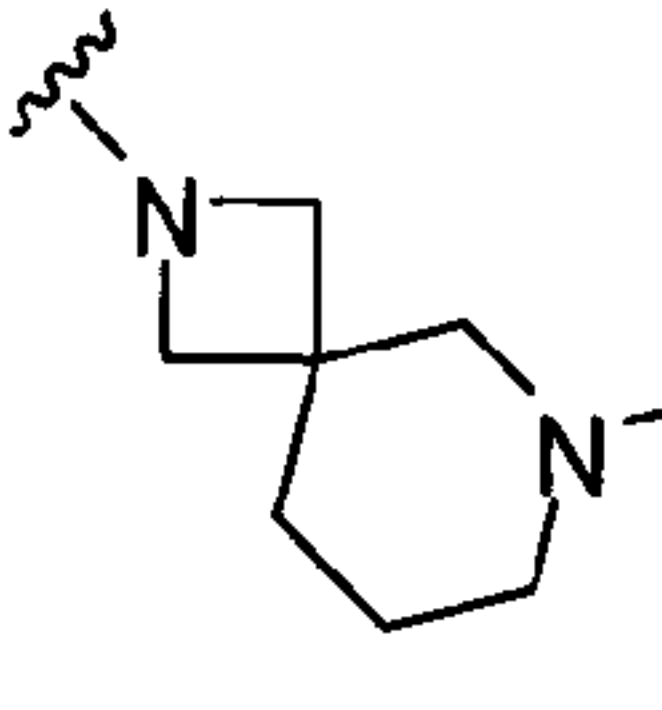
R^{32} 基團取代之3-8員飽和環。在本文提供之化合物之一些實施例中， V 為3、4、5、6或7員飽和碳環，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。

在本文提供之化合物之一些實施例中， V 選自：，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。

在本文提供之化合物之一些實施例中， V 為4、5、6、7或8員飽和雜環，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。在本文提供之化合物之一些實施例中， V 選自氮雜環丁烷、氧雜環丁烷、哌啶、噁烷、哌嗪、吡咯啉、四氫呋喃、硫雜環戊烷、咪唑啉、嗎啉、硫代嗎啉、氮雜環庚烷及高哌嗪，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。

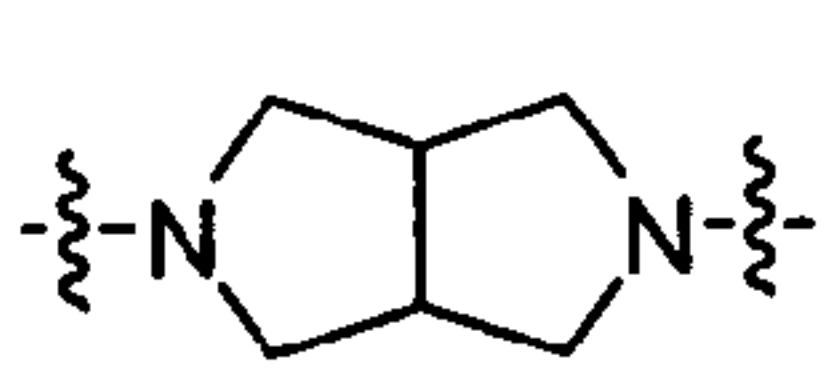
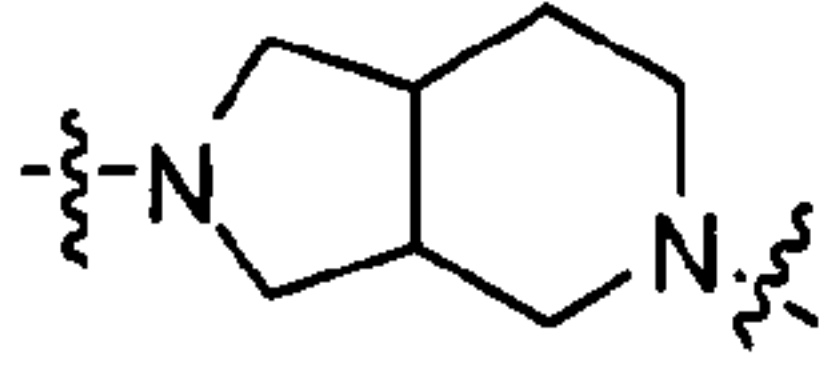
在本文提供之化合物之一些實施例中， V 選自：及，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。

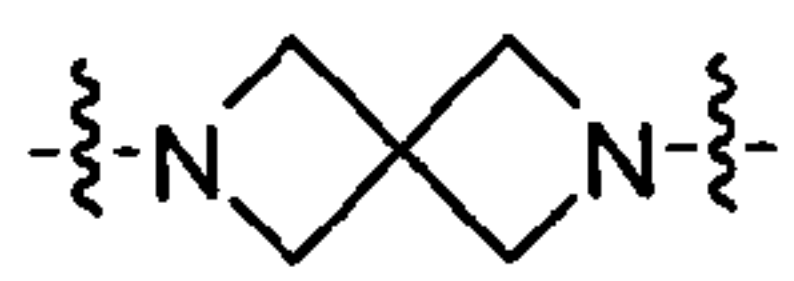
在本文提供之化合物之一些實施例中， V 為視情況經一或多個 R^{32} 基團取代之雙環雜環。在本文提供之化合物之一些實施例中， V 選

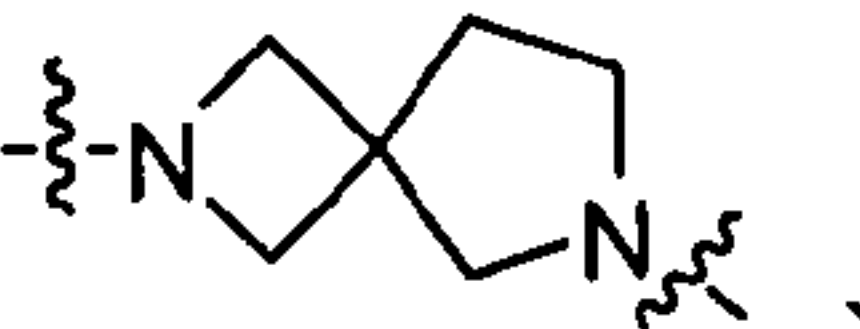
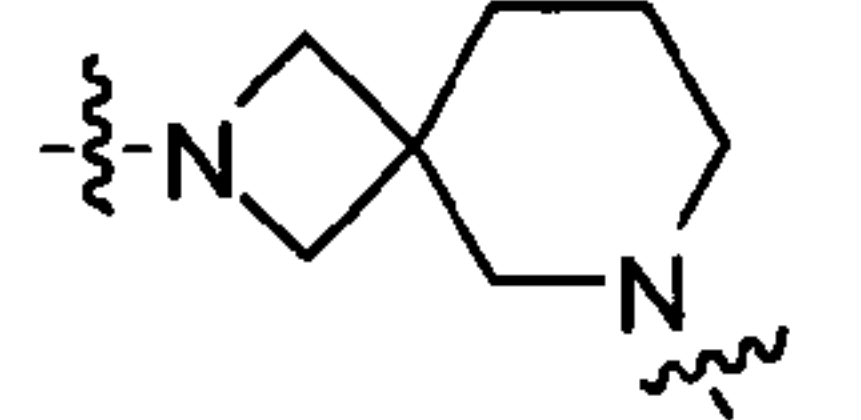
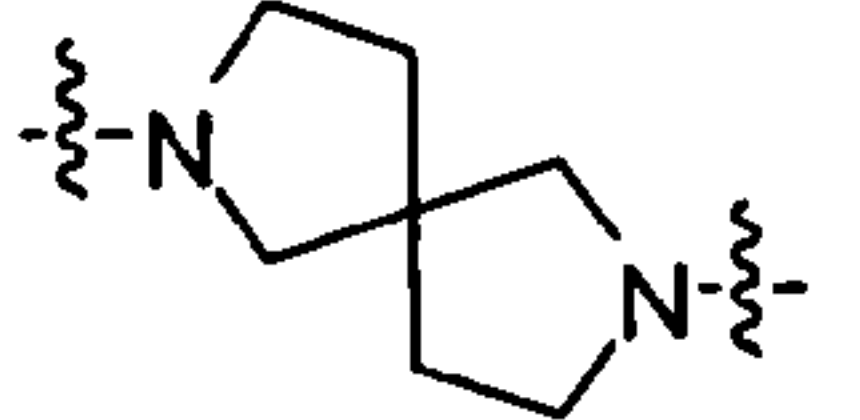
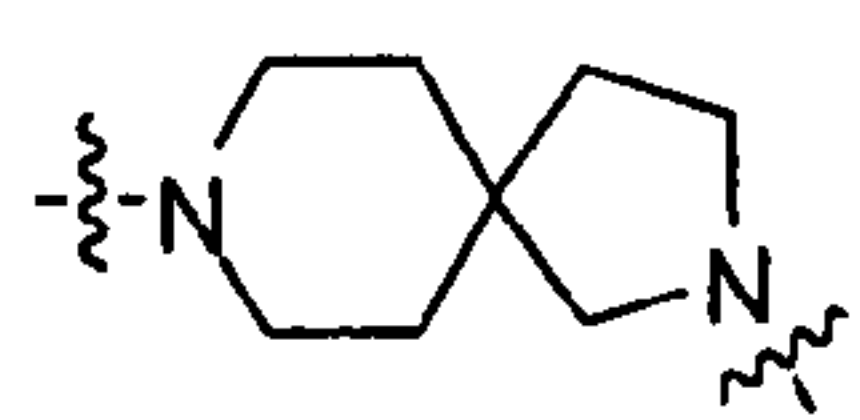
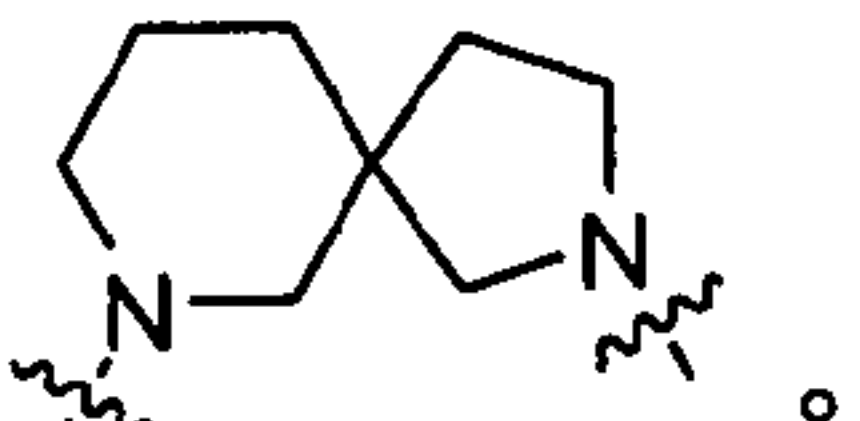
自：及，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取

代。

在某些實施例中，V為4-10員稠合雙環，諸如8-10員稠合雙環。在某些實施例中，稠合雙環包括一或多個雜原子，諸如一或多個選自N、O及S之原子。在某些實施例中，稠合雙環包括兩個雜原子，諸如兩個氮原子。稠合雙環之環中之每一者可以為飽和或不飽和的。在特定實施例中，稠合雙環兩個環為飽和的。包含稠合雙環之V的非限制性

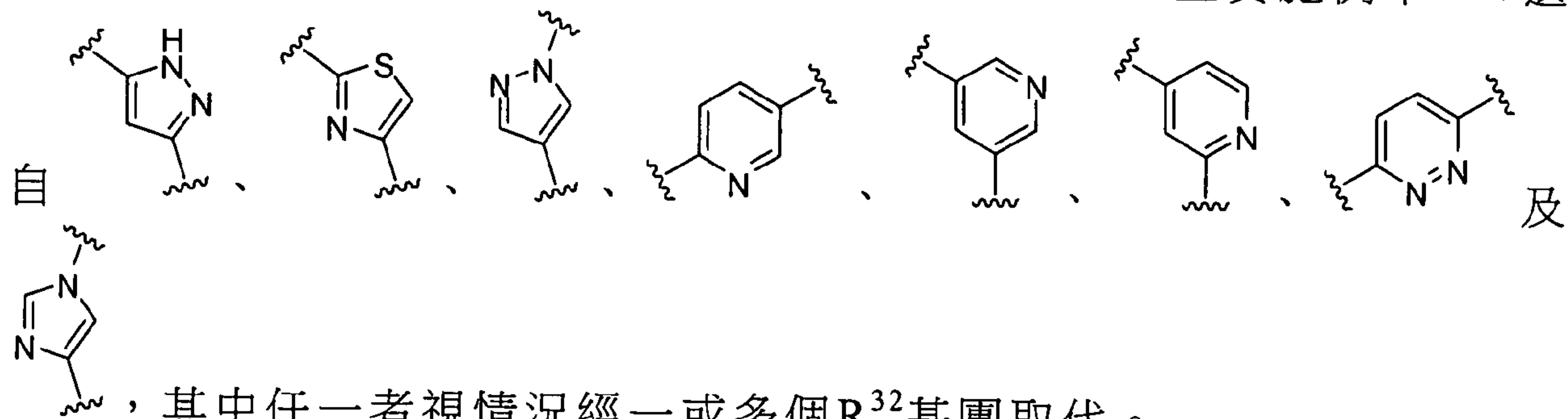
性實例包括  及 。

在一些實施例中，V為5-11員螺雙環，諸如7-11員螺雙環。在某些實施例中，稠合雙環包括一或多個雜原子，諸如一或多個選自N、O及S之原子。在特定實施例中，稠合雙環包括兩個雜原子，諸如兩個氮原子。包含螺雙環之V的非限制性實例包括 、

、、、、及 。

在本文提供之化合物之一些實施例中，V選自不飽和芳族或雜芳環，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。在本文提供之化合物之一些實施例中，V選自苯基、吡啶、吡嗪、嘧啶、噻嗪、蔡、蔥、喹啉、異喹啉、喹啉、吡啶、喹啉、吡啶、酞嗪、呋喃、二氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、咪唑、咪唑啉、噁唑、噁唑啉、吡咯、二氫吡咯、噻唑、二氫噻唑、吡唑、二氫吡唑、異噁唑、二氫異噁唑、異噻唑、二氫異噻唑、苯并呋喃、異苯并呋喃、吡啶、異吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、嘌呤、吡啶、苯并噻吩、苯并異噻吩及苯并噻吩，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。在本文提供之化合物之一些實施例中，V為視情況經一或多個 R^{32} 基團取代之苯基。在本文提供之化合物之一些實施例中，V為視情況經一或多個 R^{32} 基團取代之雜

芳環。在本文提供之化合物之一些實施例中，V選自吡啶、吡嗪、嘧啶、噻嗪、蔡、蔥、喹啉、異喹啉、喹喏啉、吡啶、喹啉、吡啶、嘧啶、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、吡咯、噻唑、吡唑、異噁唑、異噻唑、苯并呋喃、異苯并呋喃、吡啶、異吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、噻吩、吡啶、苯并噻吩、苯并異噻吩及苯并噻吩，其中任一者視情況經一或多個R³²基團取代。在本文提供之化合物之一些實施例中，V選

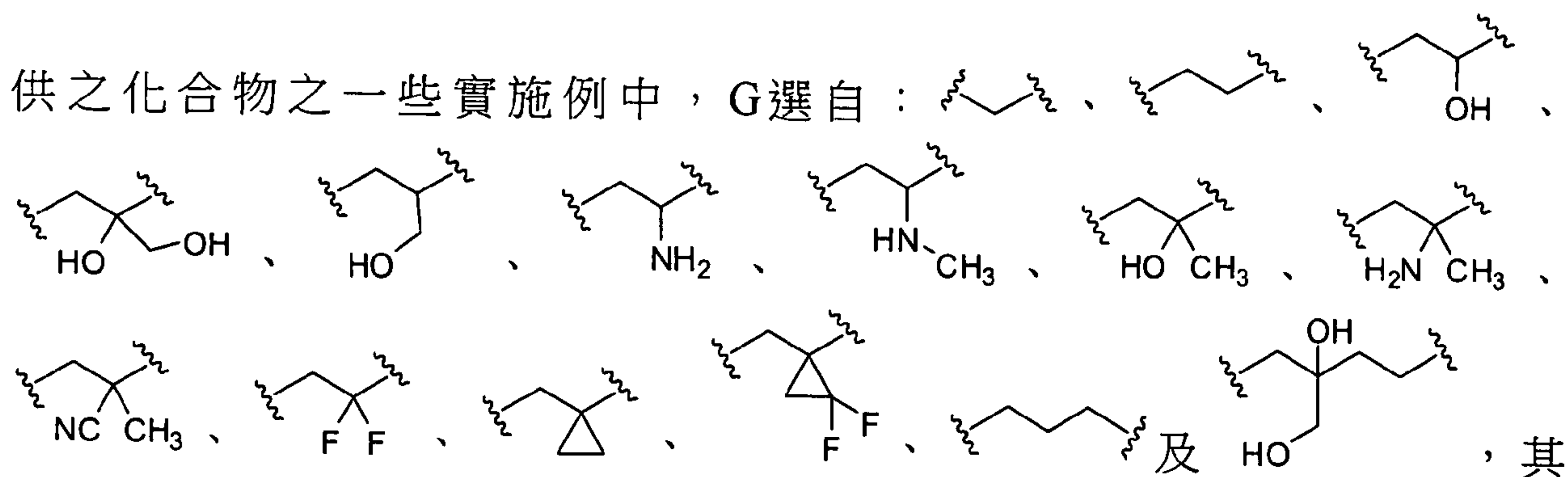


在本文提供之化合物之一些實施例中，V不存在。

在本文提供之化合物之一些實施例中，G為一鍵。

在本文提供之化合物之一些實施例中，G為視情況經一或多個R³²基團取代之伸烷基。

在本文提供之化合物之一些實施例中，G選自亞甲基、乙烯、丙烯及伸丁基，其中任一者視情況經一或多個R³²基團取代。在本文提



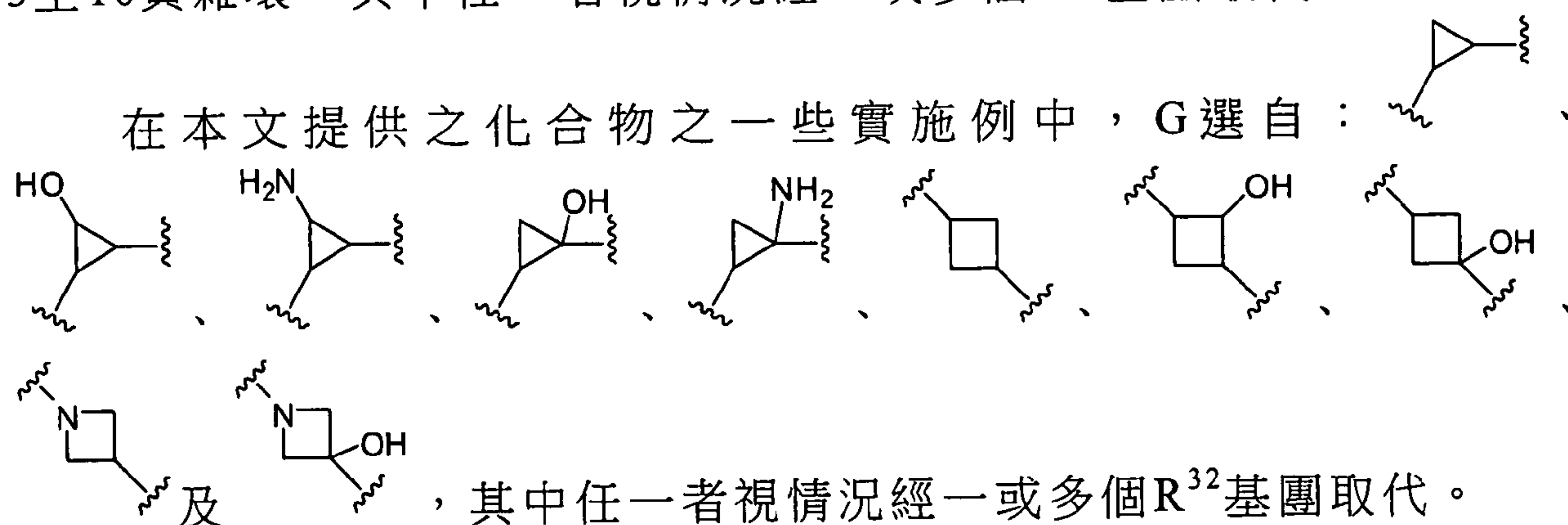
中任一者視情況經一或多個R³²基團取代。

在本文提供之化合物之一些實施例中，G為視情況經一或多個R³²基團取代之伸雜烷基。

在本文提供之化合物之一些實施例中，G為C₃₋₁₀碳環或3至10員

雜環，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。

在本文提供之化合物之一些實施例中，G為飽和 C_{3-10} 碳環或飽和3至10員雜環，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。



在一些實施例中，化合物選自表4a、表4b、表4c、表4d、表4e或表4f。在一些情況下，化合物不為選自以下之化合物中之任一者：表4d中列舉之IV-27、表4d中列舉之IV-28、表4d中列舉之IV-29、表4d中列舉之IV-30、表4d中列舉之IV-31、表4d中列舉之IV-32、表4f中列舉之IV-43及表4f中列舉之IV-44。

在另一態樣中，本發明提供一種包含本文所揭示之化合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物經調配以經口投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配以便注射。

在又一態樣中，本發明提供一種抑制menin及MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及MLL局部串聯複製物之交互作用的之方法，其包含使menin與有效量之本文所揭示之化合物接觸。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制menin-MLL交互作用之方法，其包含使menin與有效量之本文所揭示之化合物接觸，其中交互作用之抑制由諸如*HOXA9*、*DLX2*或*MEIS1*之MLL融合蛋白靶基因之表現降低來證明。

在另一態樣中，本發明提供一種使menin穩定之方法，其包含使menin與本文所揭示之化合物接觸。在一些實施例中，接觸步驟包含

使menin與足以使menin穩定之量的化合物接觸。在一些實施例中，接觸步驟發生於細胞中。

在本文所揭示之方法之一些實施例中，接觸步驟包含與表現menin之細胞接觸。在本文所揭示之方法之一些實施例中，該方法包含向細胞投與第二治療劑。在本文所揭示之方法之一些實施例中，接觸步驟發生於活體內。在本文所揭示之方法之一些實施例中，接觸步驟發生於活體外。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與MLL融合蛋白相關之疾病或病狀之方法，其包含向有需要個體投與有效量之本文所揭示之化合物。

在又一態樣中，本發明提供一種治療個體之疾病或病狀之方法，其包含向個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物之醫藥組合物。

在本文所揭示之方法之一些實施例中，該疾病或病狀包含白血病、血液科惡性疾病、實體腫瘤癌、前列腺癌、乳癌、肝癌、腦腫瘤或糖尿病。在一些實施例中，白血病包含AML、ALL、混合系白血病或MLL局部串聯複製之白血病。

在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要個體之由染色體11q23上之染色體重組介導之病症之方法，該方法包含：向個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物。

在又一態樣中，本發明提供一種治療由menin及另一蛋白之間的交互作用介導之病症之方法，其包含向有需要個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物。

在本文所揭示之方法之一些實施例中，個體為人類。

在另一態樣中，本發明提供一種套組，其包含本文所揭示之醫藥組合物及使用組合物治療患有由menin及另一蛋白之間的交互作用

介導之疾病或病狀之個體之說明書。

本發明之新穎特徵在隨附申請專利範圍中細緻闡述。將參考以下實施方式較佳瞭解本發明之特徵及優點，該實施方式闡述說明性實施例，其中利用本發明之原理。

以引用的方式併入

本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如各個別公開案、專利或專利申請案經特定及單獨地指示以引用的方式併入一般。

【圖式簡單說明】

圖1為人類menin同功異型物1之胺基酸序列(SEQ ID NO: 1)。

圖2為人類menin同功異型物2之胺基酸序列(SEQ ID NO: 2)。

圖3為人類menin同功異型物3之胺基酸序列(SEQ ID NO: 3)。

【實施方式】

定義

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。

「MLL融合蛋白」係指具有與搭配蛋白稠合之MLL之N端片段之蛋白。搭配蛋白之非限制性實例包括11q23、11q23.3、11q24、1p13.1、1p32 (EPS15)、21q22、9p13.3、9p22 (MLLT3/AF9)、ABI1、ABI2、ACACA、ACTN4、AF1p、AFF1/AF4、AFF3/LAF4、AFF4/AF5、AKAP13、AP2A2、ARHGEF12、ARHGEF17、BCL9L、BTBD18、BUD13、C2CD3、CASC5、CASP8AP2、CBL、CBP、CEP164、CEP170B、CREBBP、DCP1A、DCPS、EEFSEC/SELB、ELL、EPS15、FLNA、FNBP1、FOXO3、GAS7、GMPS、KIAA1524、LAMC3、LOC100131626、MAML2、ME2、MLLT1/ENL、MLLT10/AF10、MLLT11/AF1Q、MLLT3/AF9、

MLLT4/AF6、MLLT6/AF17、MYH11、MYO1F、NA、NEBL、NRIP3、PDS5A、PICALM、PRPF19、PTD、RUNDC3B、SEPT11、SEPT2、SEPT5、SEPT6、SEPT9、SMAP1、TET1、TNRC18、TOP3A、VAV1及Xq26.3 (CT45A2)。MLL融合蛋白可經由編碼MLL蛋白之基因及編碼搭配蛋白之基因之連接產生，從而產生融合基因。此融合基因之轉譯可產生自初始蛋白中之每一者衍生之具有功能性特性之單一或多種多肽。

「胺基」係指-NH₂部分。

「羰基」係指式-C(=O)-之部分。

「羧基(Carboxy或carboxyl)」係指-CO₂H部分。

「氰基」係指-CN部分。

「羥基(Hydroxy或hydroxyl)」係指-OH部分。

「亞胺基」係指=NH部分。除非本說明書中另有特定說明，否則亞胺基視情況經取代。

「硝基」係指-NO₂部分。

「側氧基」係指=O部分。

「硫酮基」係指=S部分。

「醯基」係指基團-C(=O)R_a，其中R_a選自由以下組成之群：烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)、雜烷基及雜環基烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則醯基視情況經取代。

「烷基」係指僅由碳及氫原子組成之直鏈或分支鏈烴鏈部分，其為飽和或不飽和的(亦即含有一或多個雙鍵及/或參鍵)，具有一至十二個碳原子(C₁-C₁₂烷基)，較佳為一至八個碳原子(C₁-C₈烷基)或一至六個碳原子(C₁-C₆烷基)，且其藉由單鍵與分子之其餘部分連接，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯

基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。烷基包括烯基(一或多個碳-碳雙鍵)及炔基(一或多個碳-碳參鍵)。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基視情況經取代。

「烷氧基」係指式-OR_a之部分，其中R_a為如本文所定義之含有一至十二個碳原子之烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷氧基視情況經取代。

「烷基胺基」係指式-NHR_a或-NR_aR_b之部分，其中R_a及R_b各自獨立地為如本文所定義之含有一至十二個碳原子之烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基胺基視情況經取代。

「烷基胺基烷基」係指包含至少一個烷基胺基取代基之烷基部分。烷基胺基取代基可位於三級、二級或一級碳上。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基胺基烷基視情況經取代。

「醯胺」或「醯胺基」係指具有式-C(=O)NR_aR_b或-NR_aC(=O)R_b之部分，其中R_a及R_b各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)、雜烷基及雜環基烷基，該部分中之每一者本身可視情況經取代。在一些實施例中，其為C₁-C₄醯胺基或醯胺基團，其在該基團之碳總數中包括醯胺羰基。醯胺之-NR_aR_b之R_aR_b可視情況與其所連接之氮一起形成4、5、6或7員環。除非本說明書中另有特定說明，否則醯胺基視情況經取代。

「胺基烷基」係指包含至少一個胺基取代基之烷基部分。胺基取代基可位於三級、二級或一級碳上。除非本說明書中另有特定說明，否則胺基烷基視情況經取代。

「胺基羰基」係指式-C(=O)NR_aR_b之醯胺部分，其中R_a及R_b各自獨立地為H或烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則胺基羰基視情況經取代。

「芳基」係指包含6至18個碳原子及至少一個芳族環的烴環系統部分。出於本發明之目的，芳基部分為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合或橋連環系統。芳基部分包括(但不限於)乙烯合蒽、蒽、乙烯合菲、蒽、甘菊環、苯、蒾、丙二烯合菲、菲、*as*-二環戊二烯并苯、*s*-二環戊二烯并苯、茛滿、茛、蔡、丙烯合蔡、菲、七曜烯、芘及聯伸三苯。除非本說明書中另有特定說明，否則術語「芳基」或字首「芳(ar-)」(諸如在「芳烷基(aralkyl)」中)意謂包括視情況經取代之芳基。

「芳烷基」係指式- R_b - R_c 之部分，其中 R_b 為如本文所定義之伸烷基鏈且 R_c 為一或多個如本文所定義之芳基部分，例如苯甲基、二苯甲基及其類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則芳烷基視情況經取代。

「芳烷基胺基」係指芳烷基- NR_a -部分，其中 R_a 為H或烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則芳烷基胺基視情況經取代。

「芳烷氧基」係指芳烷基-O-部分。除非本說明書中另有特定說明，否則芳烷氧基視情況經取代。

「芳基胺基」係指- NR_a -芳基部分，其中 R_a 為H或烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則芳基胺基視情況經取代。

「芳氧基」係指-O-芳基部分。除非本說明書中另有特定說明，否則芳氧基視情況經取代。

「雙環烷基」係指具有兩個環烷基部分之部分，該等環烷基部分具有一或多個共用原子。若環烷基部分剛好具有一個共用原子，則將其稱為「螺」。實例包括(但不限於)螺[2.2]戊烷、螺[5.5]十一烷、螺[4.5]癸烷、螺[3.6]癸烷及其類似物。若環烷基部分剛好具有兩個共用相鄰原子，則將其稱為「稠合」。實例包括(但不限於)雙環[3.1.0]己基、全氫蔡基及其類似基團。若環烷基部分具有超過兩個共用原子，

則將其稱為「橋連」。實例包括(但不限於)三環[3.3.1.1]癸基(「金剛烷基」)、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.2.1]庚基(「降冰片基」)、雙環[2.2.2]辛基及其類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則雙環烷基視情況經取代。

「羧基烷基」係指式- R_b - R_c 之部分，其中 R_b 為如本文所定義之伸烷基鏈且 R_c 為如本文所定義之羧基。除非本說明書中另有特定說明，否則羧基烷基視情況經取代。

「氰基烷基」係指式- R_b - R_c 之部分，其中 R_b 為如本文所定義之伸烷基鏈且 R_c 為如本文所定義之氰基。除非本說明書中另有特定說明，否則氰基烷基視情況經取代。

「環烷基」或「碳環」係指非芳族單環或多環烴部分，其可包括具有三至十五個碳原子，較佳三至十個碳原子之稠合、螺或橋連環系統，且為飽和或不飽和為且藉由單鍵連接至分子之其餘部分。單環環烷基部分包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基及環辛基。多環環烷基部分包括例如金剛烷基、降冰片基、十氫萘基、7,7-二甲基-二環[2.2.1]庚基及其類似基團。「環烯基」為環內包含一或多個碳-碳雙鍵之環烷基，諸如環戊烯基及環己烯基。除非本說明書中另有特定說明，否則環烷基視情況經取代。

「碳環」係指飽和、不飽和或芳族環，其中環之各原子為碳原子。碳環可包括3至10員單環、6至12員雙環及6至12員橋連環。雙環碳環之各環可選自飽和、不飽和及芳族環。在一些實施例中，碳環為芳基。在一些實施例中，碳環為環烷基。在一些實施例中，碳環為環烯基。在一例示性實施例中，芳族環(例如苯基)可與飽和或不飽和環(例如環己烷、環戊烷或環己烯)稠合。飽和、不飽和及芳族雙環之任何組合在價態准許時包括於碳環之定義中。例示性碳環包括環戊基、環己基、環己烯基、金剛烷基、苯基、二氫茚基及萘基。除非本說明

書中另有特定說明，否則碳環視情況經一或多個取代基，諸如本文所述之彼等取代基取代。

「環烷基烷基」係指式- R_bR_d 之部分，其中 R_b 為如本文所定義之伸烷基鏈且 R_d 為如本文所定義之環烷基部分。除非本說明書中另有特定說明，否則環烷基烷基視情況經取代。

「環烷基烷基胺基」係指環烷基烷基-NR_a-部分，其中R_a為H或烷基，且其中環烷基烷基部分經由碳原子連接至氮，其中氮充當連接子以使該部分連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另有特定說明，否則環烷基烷基胺基視情況經取代。

「環烷基烷氧基」係指-O-環烷基烷基部分，其中環烷基烷基部分經由碳原子連接至氧，其中氧充當連接子以使該部分連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另有特定說明，否則環烷基烷氧基視情況經取代。

「環烷胺基」係指-NR_a-環烷基部分，其中R_a為H或烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則環烷胺基視情況經取代。

「環烷氧基」係指-O-環烷基部分。除非本說明書中另有特定說明，否則環烷氧基視情況經取代。

「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

「鹵烷基」係指經一或多個如本文所定義之鹵原子取代之如本文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則鹵烷基視情況經取代。

如本文所用，術語「雜原子」或「環雜原子」意謂除碳或氫之外包括任何元素。較佳雜原子為氧(O)、氮(N)、硫(S)及磷(P)。



(thiophenyl/thienyl)。除非本說明書中另有特定說明，否則雜芳基視情況經取代。

「雜芳基烷基」係指式- R_bR_f 之部分，其中 R_b 為如本文所定義之伸烷基鏈且 R_f 為如本文所定義之雜芳基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜芳基烷基視情況經取代。

「雜芳基烷基胺基」係指雜芳基烷基- NR_a -部分，其中 R_a 為H或烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜芳基烷基胺基視情況經取代。

「雜芳基烷氧基」係指雜芳基烷基-O-部分。除非本說明書中另有特定說明，否則雜芳基烷氧基視情況經取代。

「雜芳基胺基」係指- NR_a -雜芳基部分，其中 R_a 為H或烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜芳基胺基視情況經取代。

「雜芳氧基」係指-O-雜芳基部分。除非本說明書中另有特定說明，否則雜芳氧基視情況經取代。

「雜雙環烷基」係指雙環烷基結構，其中至少一個碳環原子經諸如氧、氮及硫之雜原子置換。除非本說明書中另有特定說明，否則雜雙環烷基視情況經取代。

「雜環基」或「雜環」係指3至18員非芳族環，其由兩至十二個碳原子及一至六個諸如氮、氧及硫之雜原子組成。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合或橋連環系統；可視情況將雜原子氧化；且雜環基可為不飽和或飽和的。此類雜環基部分之實例包括(但不限於)二氧雜環戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啉基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、哌啉基、哌嗪基、4-哌啉酮基、吡咯啉基、吡唑啉基、吡啉基、噻唑啉基、四

氫呋喃基、三噻烷基、四氫吡喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基視情況經取代。

「雜環」係指包含一或多個雜原子之飽和、不飽和或芳族環。例示性雜原子包括N、O、Si、P、B及S原子。雜環包括3至10員單環、6至12員雙環及6至12員橋連環。雙環雜環之各環可選自飽和、不飽和及芳族環。雜環可在價數允許下經由雜環之任何原子(諸如雜環之碳或氮原子)連接至分子之其餘部分。在一些實施例中，雜環為雜芳基。在一些實施例中，雜環為雜環烷基。在一例示性實施例中，雜環(例如吡啶基)可稠合至飽和或不飽和環，例如環己烷、環戊烷或環己烯。

「雜環基烷基」或「雜環烷基」係指式- R_bR_c 之部分，其中 R_b 為如本文所定義之伸烷基鏈且 R_c 為如本文所定義之雜環基部分，且若雜環基為含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基部分。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基烷基視情況經取代。

「雜環基烷基胺基」係指雜環基烷基- NR_a -部分，其中 R_a 為H或烷基，且其中雜環基烷基部分經由碳原子連接至氮，其中氮充當連接子以使該部分連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基烷基胺基視情況經取代。

「雜環基烷氧基」係指-O-雜環烷基部分，其中雜環基烷基經由碳原子連接至氧，其中氧充當連接子以使該部分連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基烷氧基視情況經取代。

「雜環胺基」係指- NR_a -雜環基部分，其中 R_a 為H或烷基且其中雜環基部分經由碳原子連接至氮，其中氮充當連接子以使該部分連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環胺基情

況經取代。

「雜環基氧基」係指-O-雜環基部分，其中雜環基部分經由碳原子連接至氧，其中氧充當連接子以使該部分連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基氧基視情況經取代。

「羥基烷基(hydroxyalkyl/hydroxylalkyl)」係指包含至少一個羥基取代基之烷基。-OH取代基可位於一級、二級或三級碳上。除非本說明書中另有特定說明，否則羥基烷基視情況經取代。

「N-雜芳基」係指如本文所定義之雜芳基，其含有至少一個氮且其中雜芳基部分與分子其餘部分之連接點係經由雜芳基環中之氮原子達成。除非本說明書中另有特定說明，否則N-雜芳基視情況經取代。

「N-雜環基」係指如本文所定義之雜環基部分，其含有至少一個氮且其中雜環基部分與分子其餘部分之連接點係經由雜環基環中之氮原子達成。除非本說明書中另有特定說明，否則N-雜環基視情況經取代。

「硫烷基」係指式-SR_a之部分，其中R_a為如本文所定義之含有一至十二個碳原子的烷基部分。除非本說明書中另有特定說明，否則硫烷基視情況經取代。

「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指分子中連接兩個基團之直鏈或分支鏈二價烴鏈，其可為飽和或不飽和的(亦即含有一或多個雙和/或參鍵)，且具有一至十二個碳原子，較佳一至八個碳原子(C₁-C₈伸烷基)或一至六個碳原子(C₁-C₆伸烷基)，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基、伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基、伸丙炔基、伸正丁炔基及其類似基團。伸烷基鏈經由單或雙鍵連接至分子之其餘部分。伸烷基鏈與分子之其餘部分之連接點可經由一個碳，例如亞甲基，或鏈內之任何兩個碳，例如-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-達成。除非本

說明書中另外特定說明，否則伸烷基鏈視情況經取代。

「伸烷基羰基」係指式 $-C(=O)R_a-$ 之部分，其中 R_a 為如本文所定義之伸烷基鏈。除非本說明書中另外特定說明，否則伸烷基羰基視情況經取代。

「伸烯基」為如本文所定義之不飽和伸烷基，其包含一或多個碳-碳雙鍵。除非本說明書中另有特定說明，否則伸烯基視情況經取代。

「伸烯基羰基」係指如本文所定義之不飽和伸烷基羰基，其包含一或多個碳-碳雙鍵。除非本說明書中另有特定說明，否則伸烯基羰基視情況經取代。

「伸芳基」係指使分子之一部分連接至分子之另一部分之二價芳基。除非另有特定說明，否則伸芳基視情況經取代。

「伸雜烷基」係指包含至少一個雜原子(例如N、O或S)之伸烷基。在一些實施例中，雜原子在伸烷基鏈內(亦即伸雜烷基包含至少一個碳-雜原子-碳鍵)。在其他實施例中，雜原子位於伸烷基之末端且將伸烷基接入分子之其餘部分(例如M1-H-A-M2，其中M1及M2為分子部分，H為雜原子且A為伸烷基)。伸雜烷基可具有內部與終端雜原子，例如 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ 。除非本說明書中另有特定說明，否則伸雜烷基視情況經取代。

「伸雜烷基羰基」係指式 $-C(=O)R_a-$ 之部分，其中 R_a 為如本文所定義之伸雜烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則伸雜烷基羰基視情況經取代。

「伸雜芳基」係指使分子之一部分連接至分子之另一部分之二價雜芳基。除非另有特定說明，否則伸雜芳基視情況經取代。

「伸雜芳基羰基」係指式 $-C(=O)R_a-$ 之部分，其中 R_a 為如本文所定義之伸雜芳基。除非另有特定說明，否則伸雜芳基羰基視情況經取

代。

「伸雜環烷基」係指使分子之一部分連接至分子之另一部分之二價雜環基。除非另有特定說明，否則伸雜環烷基視情況經取代。

「伸雜環烷基羰基」係指式- $C(=O)R_a$ -之部分，其中 R_a 為如本文所定義之伸雜環烷基。除非另有特定說明，否則伸雜環烷基羰基視情況經取代。

本文所用之術語「經取代」意謂以上基團中之任一者(例如胺基、羧基、羥基、亞胺基、醯基、烷基、烷氧基、烷基胺基、烷基胺基烷基、醯胺、胺基烷基、胺基羰基、芳基、芳烷基、芳烷基胺基、芳烷氧基、芳基胺基、芳氧基、雙環烷基、羧基烷基、氰基烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烷基胺基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷氧基、鹵基、鹵烷基、雜原子、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基烷基胺基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基、雜芳氧基、雜雙環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烷基胺基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基氧基、羥基烷基、N-雜芳基、N-雜環基、硫烷基、伸烷基、伸烷基羰基、伸烯基、伸烯基羰基、伸芳基、伸雜烷基、伸雜烷基羰基、伸雜芳基、伸雜芳基羰基、伸雜環烷基及/或伸雜環烷基羰基)，其中至少一個氫原子經連接至非氫原子之鍵置換，該非氫原子為諸如(但不限於)：鹵素原子，諸如F、Cl、Br及I；諸如羥基、烷氧基及酯基之基團中之氧原子；諸如以下之基團中之硫原子：硫醇基、硫烷基、硫脲基、碲基(諸如烷基碲基)、碲醯基(諸如碲醯胺基)及碲醯基烷基(諸如碲醯基甲烷)及亞碲基(諸如烷基亞碲基)；諸如以下之基團中之氮原子：胺基、胺、醯胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、醯亞胺、脲及烯胺；諸如以下之基團中之矽原子：三烷基矽烷基、二烷基芳基矽烷基、烷基二芳基矽烷基及三芳基矽烷基；諸如以下之基團中之磷原子：氧化二烷基磷基、

氧化膦基、膦基、磷酸酯基、膦酸基、亞膦酸酯基；及多種其他基團中之其他雜原子。「經取代」亦意謂以上基團中之任一者，其中一或多個氫原子經與碳原子或雜原子連接之高階鍵(例如雙鍵或三鍵)置換，諸如側氧基、羰基、羧基及酯基中之氧；及諸如亞胺、肟、腙及肟之基團中之氮。「經取代」包括以上基團中之任一者，其中一或多個氫原子經 $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 、 $-SO_2NR_gR_h$ 、 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-C(=O)NR_gR_h$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 或 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 置換，其中 R_g 及 R_h 獨立地為氫、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜烷基、雜環基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烷基。「經取代」另外意謂以上基團中之任一者，其中一或多個氫原子經與以下連接之鍵置換：胺基、羰基、羧基、氰基、羥基、亞胺基、硝基、側氧基、硫酮基、醯基、烷基、烷氧基、烷基胺基、烷基胺基烷基、醯胺、胺基烷基、胺基羰基、芳基、芳烷基、芳烷基胺基、芳烷氧基、芳基胺基、芳氧基、雙環烷基、羧基烷基、氰基烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烷基胺基、環烷基烷氧基、環烷基胺基、環烷基氧基、鹵基、鹵烷基、雜原子、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基烷基胺基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基、雜芳氧基、雜雙環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烷基胺基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基氧基、羥基烷基、*N*-雜芳基、*N*-雜環基、硫烷基、伸烷基、伸烷基羰基、伸烯基、伸烯基羰基、伸芳基、伸雜烷基、伸雜烷基羰基、伸雜芳基、伸雜芳基羰基、伸雜環烷基、伸雜環烷基羰基、三甲基矽烷基、氧化二烷基膦、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為

1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{PO}(\text{R}^a)_2$ 或 $-\text{PO}(\text{OR}^a)_2$ 基團，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。另外，前述取代基中之每一者可視情況經以上取代基中之一或多者取代。

術語「有效量」或「治療有效量」係指本文所述之化合物足以達成預定應用(包括(但不限於)如下文所定義之疾病治療)的量。治療有效量可根據以下而變化：預定之治療應用(活體內)，或所治療之個體及疾病病狀，例如個體之體重及年齡、疾病病狀之嚴重程度、投藥方式及其類似因素，其可容易由一般熟習此項技術者確定。術語亦適用於誘導靶細胞發生特定反應(例如血小板黏著性及/或細胞遷移減少)的劑量。特定劑量將視以下而變化：所選特定化合物、所依循之給藥方案、其是否與其他化合物組合投與、投藥時序、其所投與之組織及載運其之實體遞送系統。

如本文所用，「治療(treatment或treating)」係指就疾病、病症或醫學病狀而言獲得有益或所要結果(包括(但不限於)治療益處及/或預防益處)的途徑。治療益處意謂根除或改善所治療的潛在病症。此外，經由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀來達成治療益處，從而觀測到個體之改善，但該個體仍可能罹患潛在病症。在某些實施例中，就預防益處而言，將組合物投與有顯現特定疾病風險之個體，或投與報導疾病之一或多種生理學症狀之個體，即使可能尚未診斷出此疾病。

「治療作用」，如該術語在本文中所用，涵蓋如上文所述之治療益處及/或預防益處。預防作用包括延遲或消除疾病或病狀之出現、延遲或消除疾病或病狀之症狀發作、減緩、阻止或逆轉疾病或病狀之進展，或其任何組合。

如本文所用，術語「共投藥」、「組合給藥」及其文法等效語涵蓋向包括人類之動物投與兩種或兩種以上藥劑，使得兩種藥劑及/或其代謝物均在相同時間存在於個體中。共投藥包括以各別組合物同時投與、各別組合物在不同時間投與，或以兩種藥劑均存在於其中的組合物投與。

「醫藥學上可接受之鹽」包括醫藥學上可接受之酸加成鹽與醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保持游離鹼之生物有效性及特性，在生物學或其他方面不合乎需要，且由以下形成之彼等鹽：無機酸，諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物；或有機酸，諸如(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、褐藻酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲烷磺酸、黏液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、柳酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸及其類似物。

「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保持游離酸之生物有效性及特性，在生物學或其他方面不合乎需要之彼等鹽。此等鹽由無機鹼或有機鹼與游離酸加成製備。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁

鹽及其類似鹽。較佳無機鹽為銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇(deanol)、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、苄苯乙胺、苯乍生(benzathine)、乙二胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可豆鹼、三乙醇胺、緩血酸胺、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似物。尤其較佳之有機鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼及咖啡鹼。

術語「拮抗劑」及「抑制劑」可互換使用，且其係指能夠抑制靶蛋白(例如menin、MLL1、MLL2及/或MLL融合蛋白)之生物功能(例如活性、表現、結合、蛋白間交互作用)之化合物。因此，術語「拮抗劑」與「抑制劑」係在靶蛋白之生物學作用之情形下定義。儘管本文中之較佳拮抗劑會與標靶發生特異性相互作用(例如結合至標靶)，但藉由與靶蛋白作為其中成員之信號轉導路徑中之其他成員發生相互作用來抑制靶蛋白生物活性的化合物亦特別包括於此定義內。拮抗劑所抑制之較佳生物活性與腫瘤之發展、生長或擴散相關。

如本文所用，術語「促效劑」係指具有起始或增強靶蛋白生物功能之能力的化合物，不論是否藉由抑制靶蛋白之活性或表現。因此，術語「促效劑」係在標靶多肽之生物學作用之情形下定義。儘管本文中之較佳促效劑與標靶發生特異性相互作用(例如結合至標靶)，但藉由與標靶多肽作為其中成員之信號轉導路徑中之其他成員發生相互作用來起始或增強標靶多肽之生物活性的化合物亦特別包括於此定義內。

如本文所用，「藥劑」或「生物活性劑」係指生物、藥物或化學化合物。非限制性實例包括簡單或複雜的有機或無機分子、肽、蛋白、寡核苷酸、抗體、抗體衍生物、抗體片段、維生素衍生物、碳水化合物、毒素及化學治療化合物。可合成各種化合物，例如小分子及寡聚物(例如寡肽及寡核苷酸)，及基於各種核心結構的合成有機化合物。另外，各種天然來源可為化合物提供篩選，諸如植物或動物萃取物及其類似物。

「信號轉導」為刺激或抑制性信號傳遞至細胞中及細胞內以誘發胞內反應的過程。信號轉導路徑調節劑係指調節與相同特定信號轉導路徑對應之一或多種細胞蛋白質之活性的化合物。調節劑可增強(促效劑)或抑制(拮抗劑)信號轉導分子活性。

「抗癌劑」、「抗腫瘤劑」或「化學治療劑」係指適用於治療贅生性病狀的任何藥劑。一類抗癌劑包含化學治療劑。「化學療法」意謂一或多種化學治療藥物及/或其他藥劑藉由各種方法(包括靜脈內、口腔、肌肉內、腹膜內、膀胱內、皮下、經皮、頰內或吸入或以栓劑形式)投與癌症患者。

術語「細胞增殖」係指細胞數目因分裂而發生變化的一種現象。此術語亦涵蓋細胞形態根據增殖信號而發生變化(例如尺寸增加)的細胞生長。

「個體」係指動物，諸如哺乳動物，例如人類。本文所述方法可適用於人類治療與獸醫應用。在一些實施例中，個體為哺乳動物，且在一些實施例中，個體為人類。

「哺乳動物」包括人類，及馴養動物(諸如實驗動物及家養寵物(例如貓、犬、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔))與非馴養動物(諸如野生動物)，及其類似動物。

「前藥」意指一種化合物，其可在生理學條件下或藉由溶劑分

解而轉化為本文所述之生物學活性化合物(例如式I-VI化合物)。因此，術語「前藥」係指醫藥學上可接受之生物學活性化合物之前驅物。在一些態樣中，當投與個體時，前藥無活性，但在活體內轉化為活性化合物，例如藉由水解。前藥化合物通常在哺乳動物生物體中提供溶解度、組織相容性或延時釋放之優點(參見例如 Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), 第7-9, 21-24頁 (Elsevier, Amsterdam); Higuchi, T.等人, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, (1987) A.C.S. Symposium Series, 第14卷; 及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press), 各文獻以全文引用的方式併入本文中。術語「前藥」亦意欲包括任何共價鍵結的載劑，當此類前藥投與哺乳動物個體時，其於活體內釋放活性化合物。如本文所述之活性化合物之前藥典型地藉由修飾活性化合物中存在之官能基來製備，其方式為使得修飾在常規操作中或在活體內裂解為親本活性化合物。前藥包括其中羥基、胺基或巯基鍵結至任何基團的化合物，當活性化合物前藥投與哺乳動物個體時，該基團裂解而分別形成游離羥基、游離胺基或游離巯基。前藥之實例包括(但不限於)羥基官能基之乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物，或活性化合物中之胺官能基之乙醯胺、甲醯胺及苯甲醯胺衍生物，及其類似物。

術語「活體內」係指發生於個體體內的事件。

術語「活體外」係指發生於個體體外之事件。舉例而言，活體外分析涵蓋個體外之任何分析操作。活體外分析涵蓋基於細胞之分析，其中使用存活或死亡細胞。活體外分析亦涵蓋無細胞分析，其中不使用完整細胞。

在某些實施例中，本文所揭示之化合物經同位素標記。經同位素標記之化合物(例如同位素物)可有一或多個原子經具有不同原子質

量或質量數之原子置換。可併入至所揭示化合物中之同位素之非限制性實例包括分別氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。某些經同位素標記之化合物，例如併入有放射性同位素之彼等化合物適用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)由於其易於併入性及現成偵測手段而尤其適用於此目的。此等放射性標記之化合物可適用於幫助測定或量測化合物之有效性，該測定或量測藉由表徵例如作用位點或模式或結合至藥理學上重要作用位點之親和力來進行。經諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素取代可提供由較大代謝穩定性引起之某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求降低，且因此可在某些情況下為較佳的。經正電子發射同位素(諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)取代可適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究，以檢查受質受體佔用率。經同位素標記之化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由與如下文所述之製備及實例中所述之彼等方法類似之方法使用經同位素適當標記之試劑替代未經標記之試劑來製備。

「視情況(Optional/optionally)」意謂隨後描述之事件或情形可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及不發生之情況。舉例而言，「視情況經取代之芳基」意謂芳基可能經取代或可能未經取代且該描述包括經取代之芳基及不具有取代基之芳基。

「醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」包括(但不限於)任何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料、著色劑、增香劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑，其已經美國食品及藥物管理局(the United States Food and Drug Administration)核准為可接受用於人類或馴養動物。

本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心且因此可產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，就絕對立體化學而言，其定義為(R)-或(S)-，或就胺基酸而言，定義為(D)-或(L)-。本發明意欲包括所有此類可能異構體，以及其外消旋及光學純形式。「立體異構體」係指由相同鍵所鍵結之相同原子構成但具有不同三維結構之化合物，其不可互換。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且包括「對映異構體」，對映異構體係指分子互為不可重迭之鏡像的兩種立體異構體。光學活性之(+)及(-)、(R)-及(S)-或(D)-及(L)-異構體可使用對掌性合成子(synthon)或對掌性試劑製備，或使用習知技術(例如層析及分步結晶)解析。用於製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合光學純前驅體對掌性合成或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)對外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)進行解析。當本文所述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時且除非另外說明，否則希望化合物包括E與Z型幾何異構體。

「互變異構體」係指質子自分子之一個原子轉移至同一分子之另一原子。本發明包括任何化合物之互變異構體且亦意欲包括所有互變異構形式。

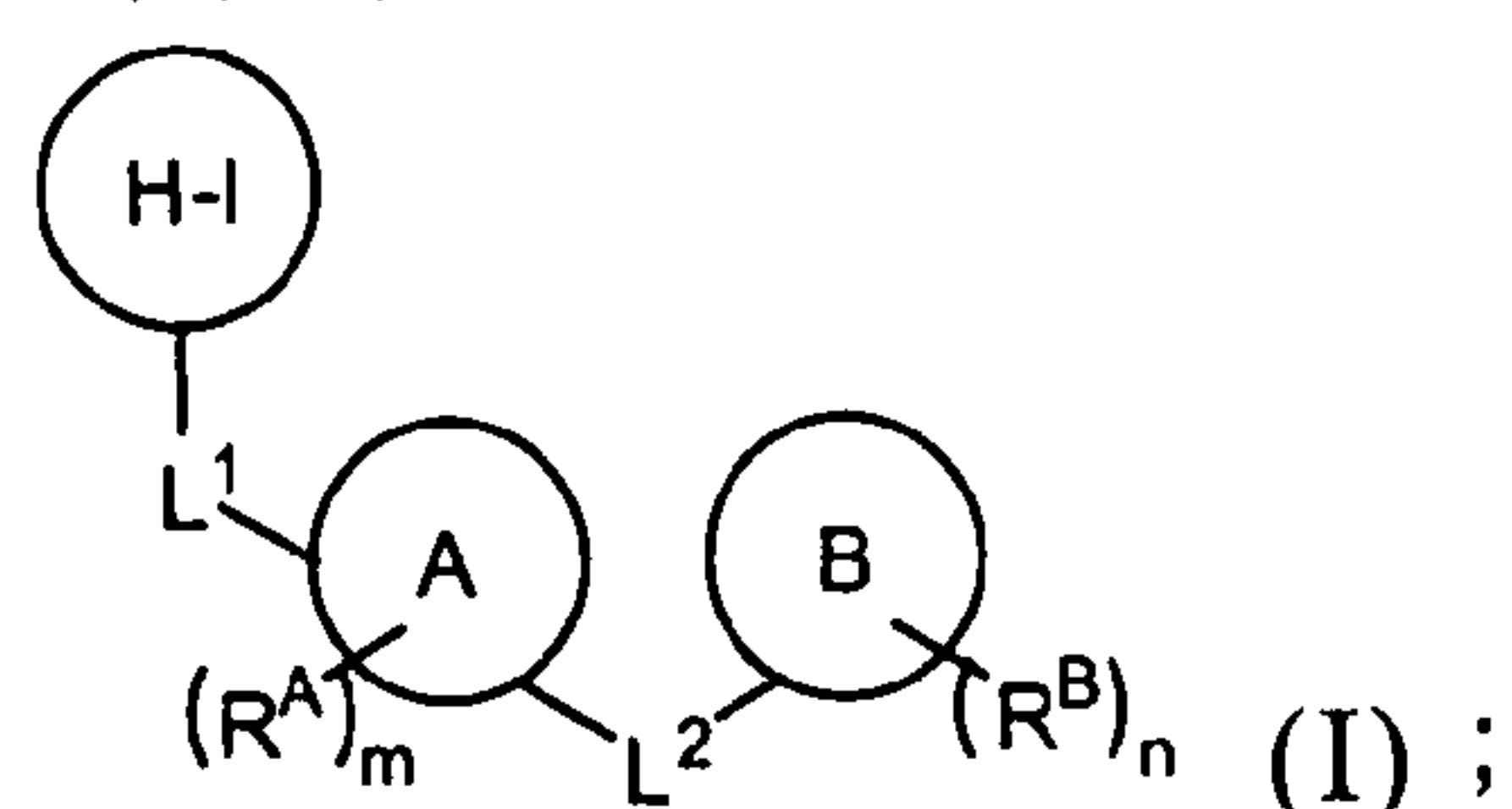
化合物

本發明提供用以調節menin與諸如MLL1、MLL2及MLL融合癌蛋白之蛋白的交互作用之化合物。在某些實施例中，本發明提供抑制menin與其上游或下游信號傳導分子(包括(但不限於)MLL1、MLL2及MLL融合癌蛋白)之交互作用之化合物及方法。本發明化合物可用於方法中用以治療多種癌症及與MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及menin中之一或多者相關之其他疾病。在某些實施例中，本發明化合物共價結合menin且抑制menin與MLL之交互作用。在某些實施例中，本發明化合物與menin非共價交互作用且抑制menin與MLL之交互作用。

本發明之化合物可用於方法中用以治療與MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及menin相關之多種疾病。在某些實施例中，本發明化合物與menin非共價交互作用且抑制menin與MLL之交互作用。在某些實施例中，本發明化合物共價結合menin且抑制menin與MLL之交互作用。

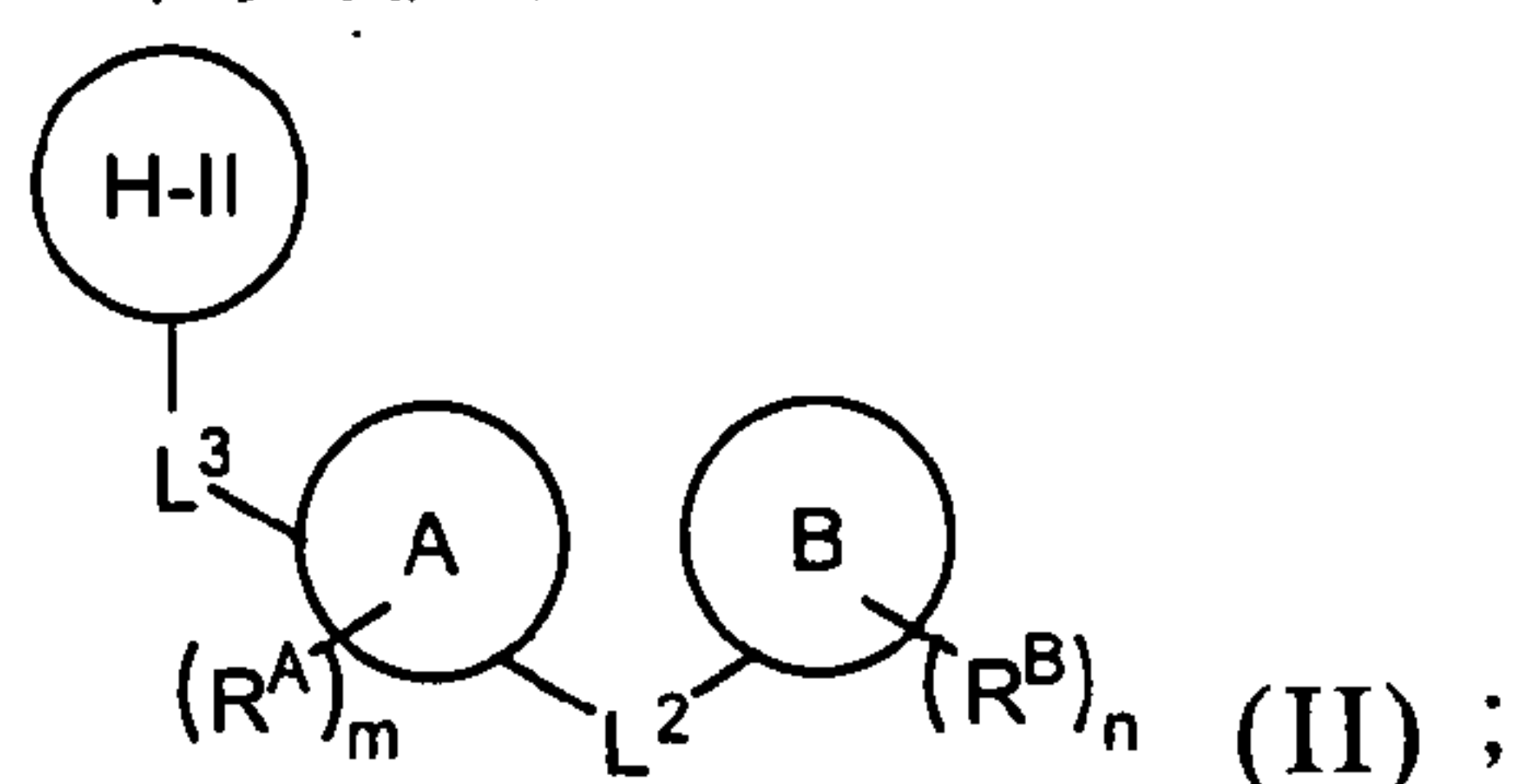
在一態樣中，本發明提供能夠選擇性結合至menin蛋白及/或調節menin與MLL蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白)之交互作用之化合物。在一些實施例中，化合物藉由結合至一或多個胺基酸及/或一或多個金屬離子或與其相互作用來調節menin蛋白。一些化合物可佔據menin上之F9及/或P13凹穴。此等化合物之結合可破壞menin或MLL(非限制性實例包括MLL1、MLL2及MLL融合蛋白)下游信號傳導。

在一些實施例中，本文提供一種化合物，其具有式I結構：



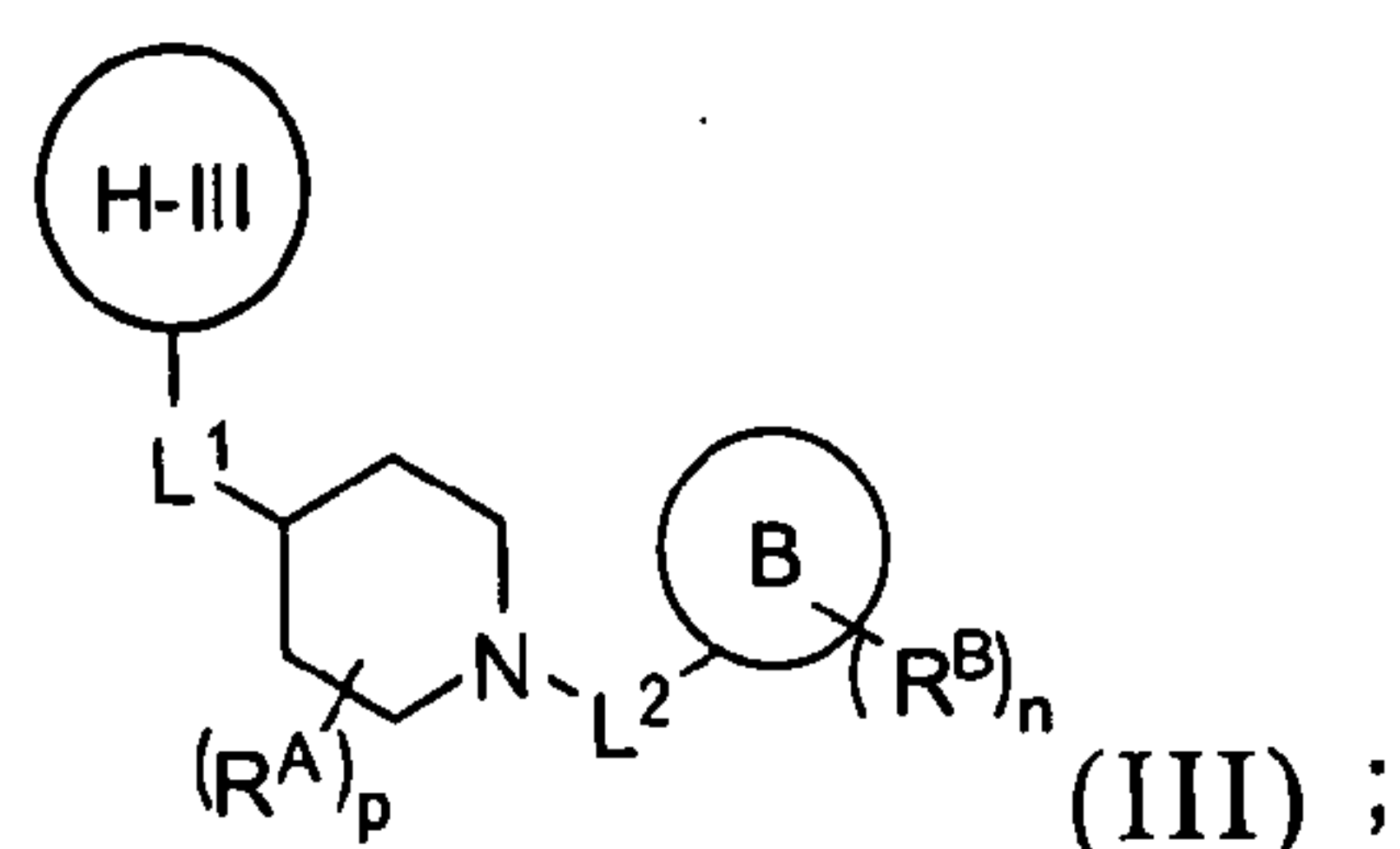
或其醫藥學上可接受之鹽。

在其他實施例中，本文提供一種化合物，其具有式II結構：



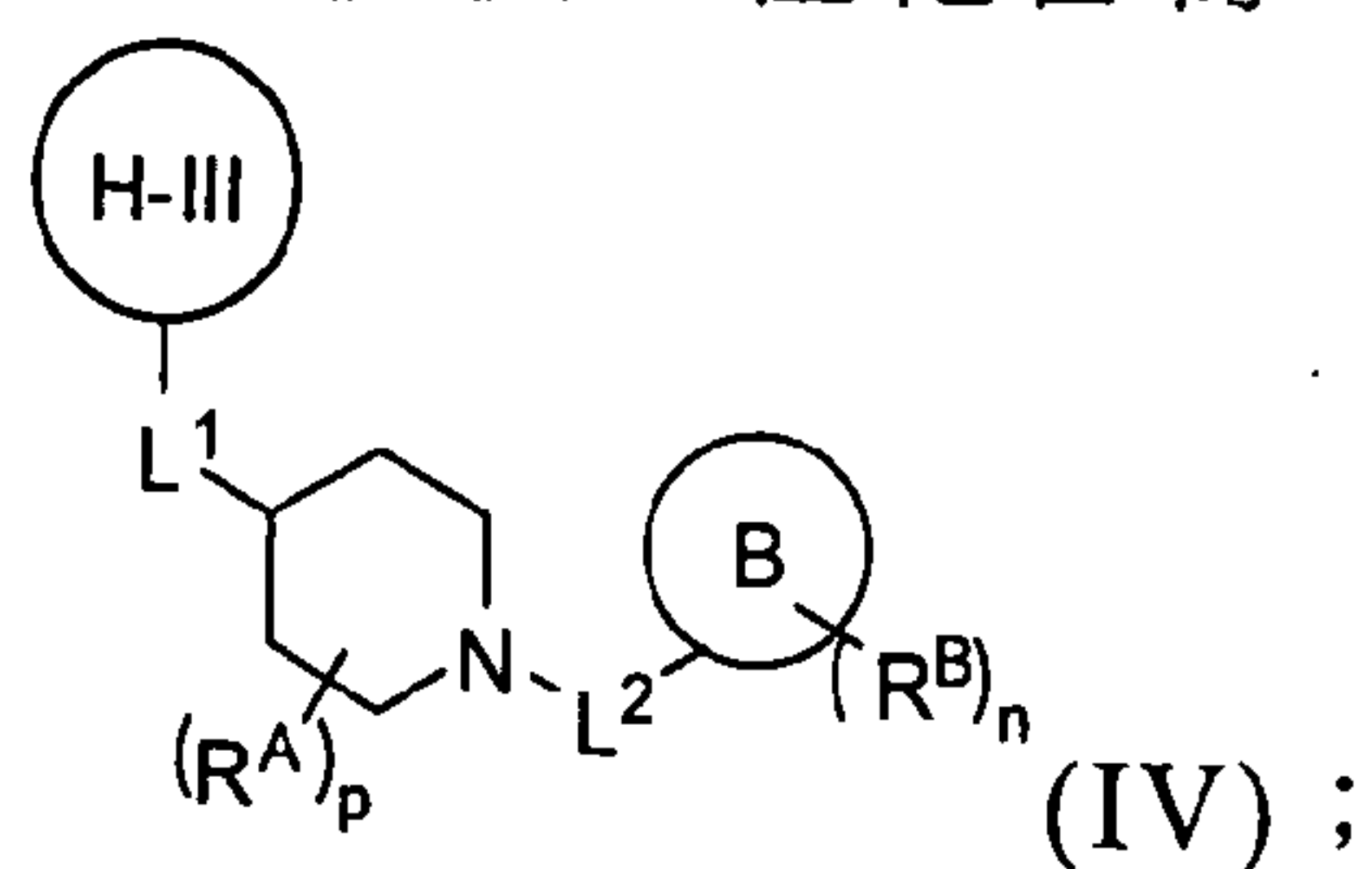
或其醫藥學上可接受之鹽。

在其他實施例中，本文提供一種化合物，其具有式III結構：



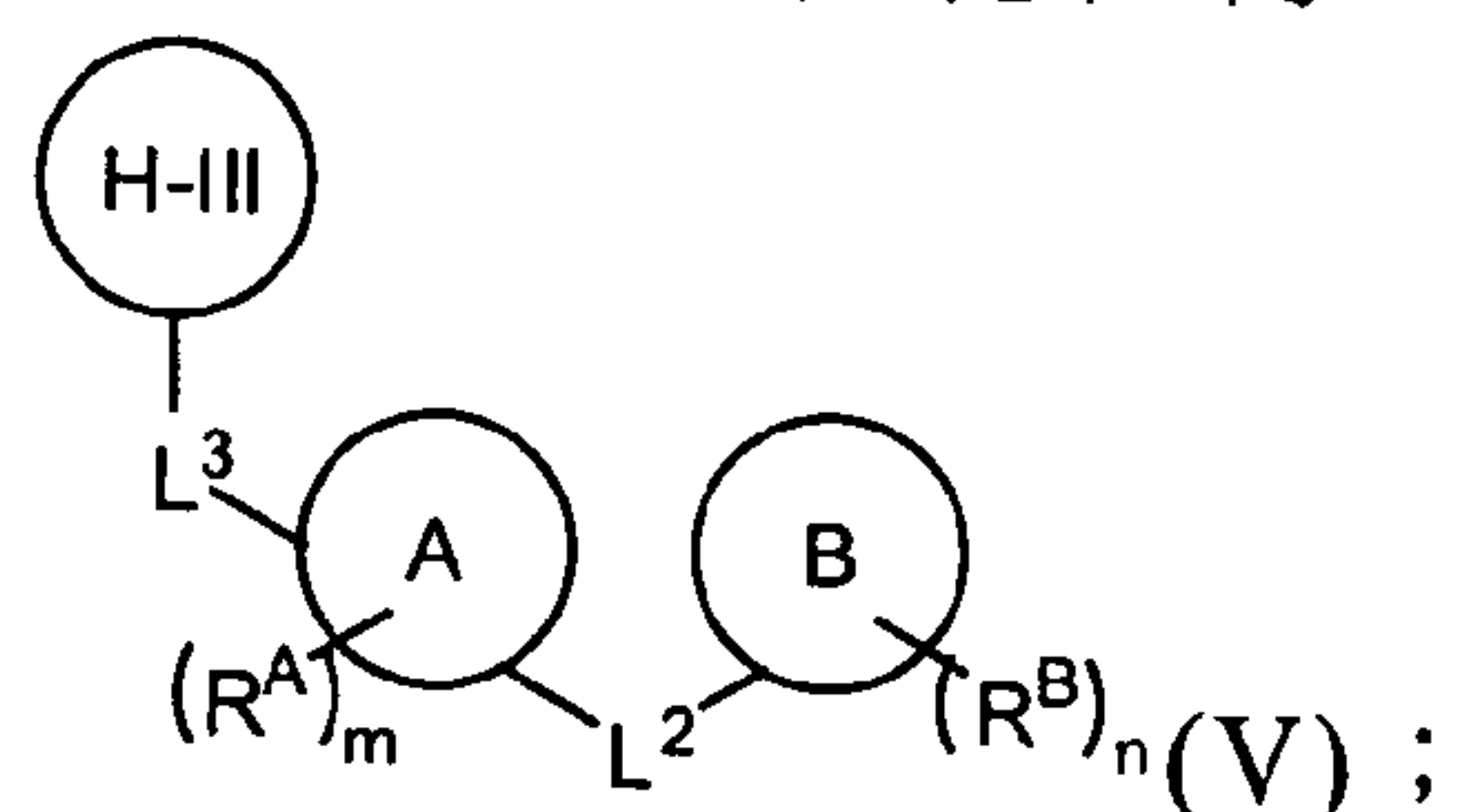
或其醫藥學上可接受之鹽。

在其他實施例中，本文提供一種化合物，其具有式IV結構：



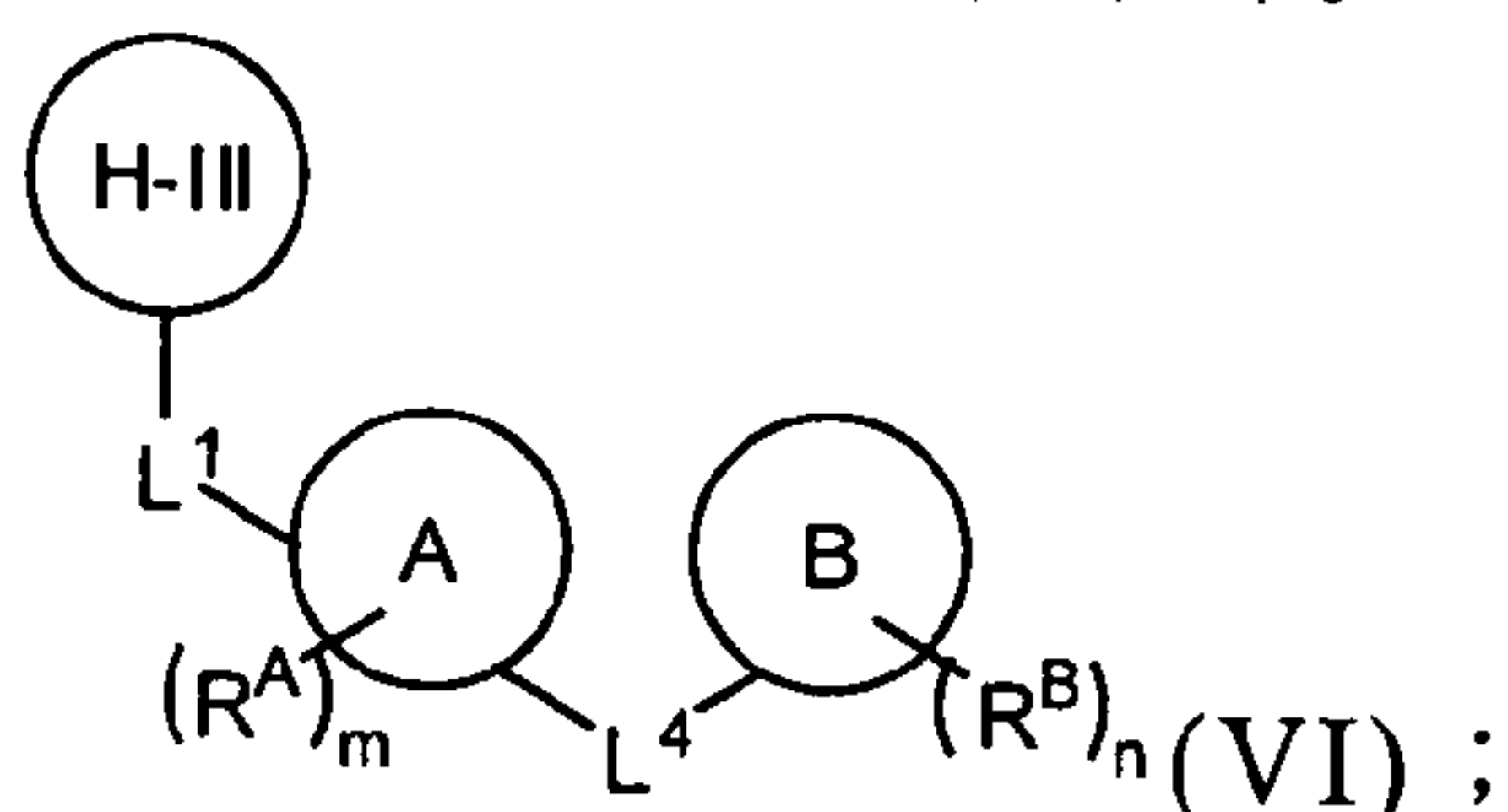
或其醫藥學上可接受之鹽。

在其他實施例中，本文提供一種化合物，其具有式V結構：



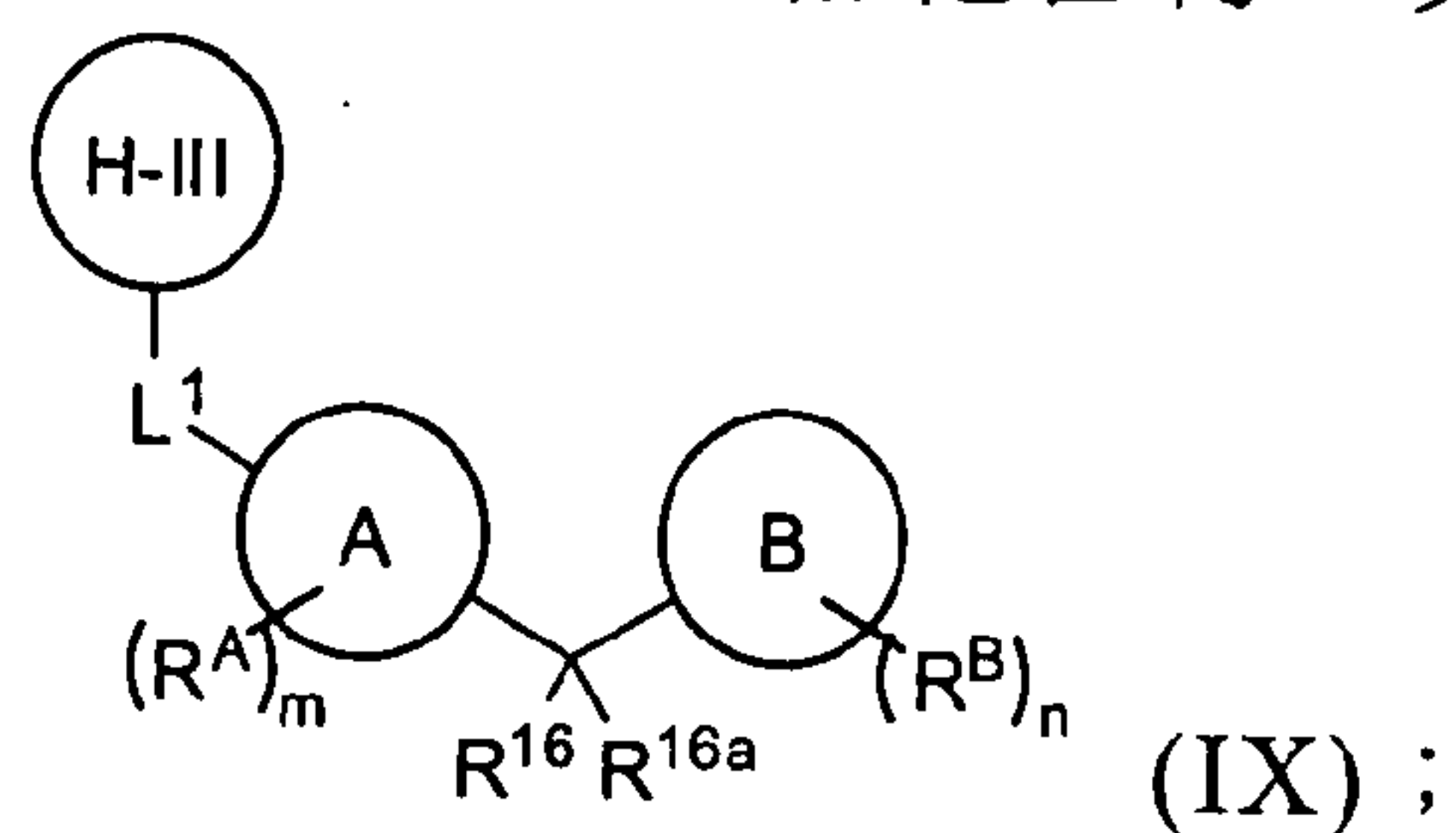
或其醫藥學上可接受之鹽。

在其他實施例中，本文提供一種化合物，其具有式VI結構：



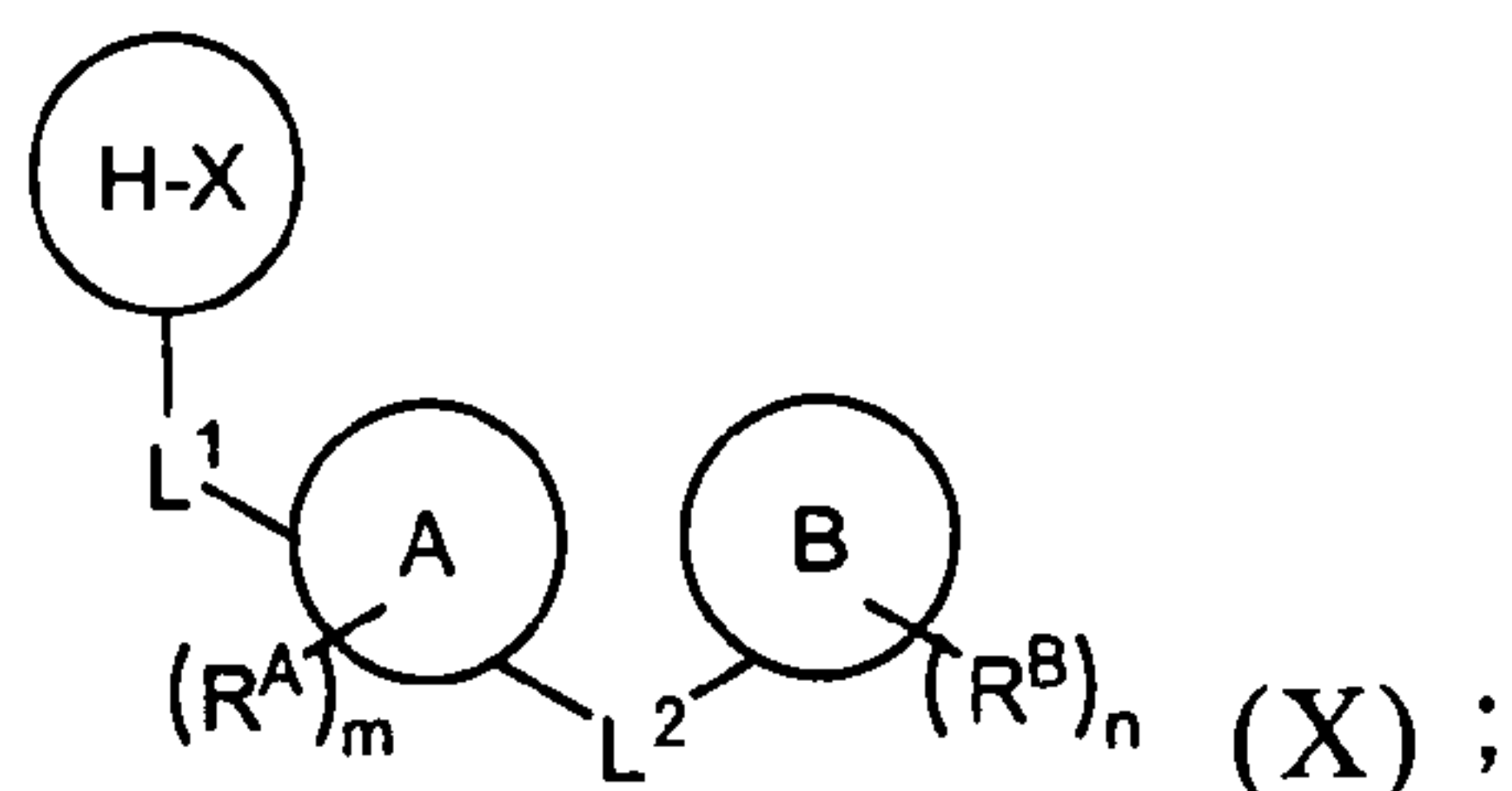
或其醫藥學上可接受之鹽。

在其他實施例中，本文提供一種化合物，其具有式IX結構：



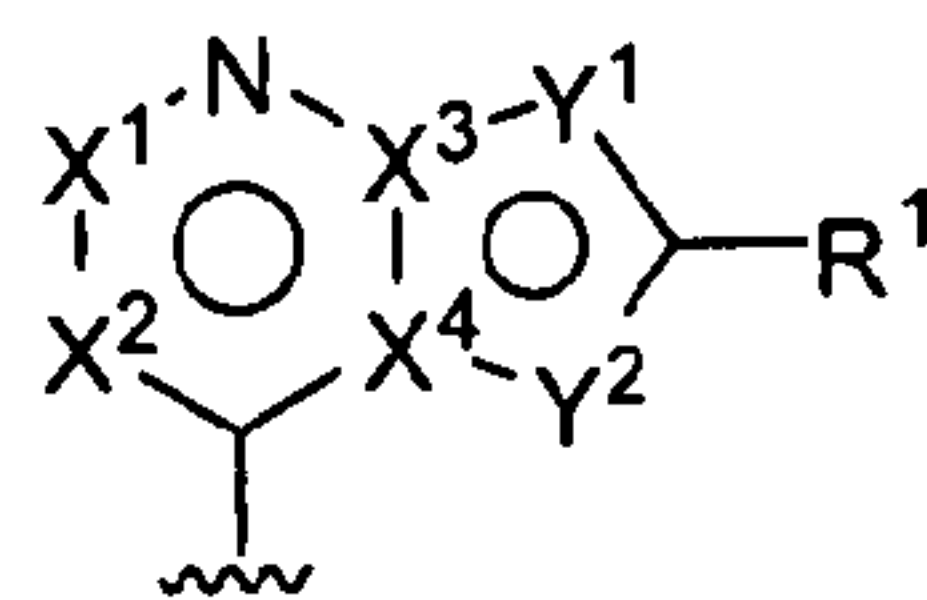
或其醫藥學上可接受之鹽。

在其他實施例中，本文提供一種化合物，其具有式X結構：



或其醫藥學上可接受之鹽。

環H-I



在式I化合物中，H-I具有以下結構：。在一些情況下， X^1 及 X^2 各自獨立地為 CR^2 或N。在一些情況下， X^3 及 X^4 各自獨立地為C或N。在一些情況下， Y^1 及 Y^2 各自獨立地為 CR^3 、N、 NR^4 、O或S。在一些情況下，H-I不含三個或三個以上相鄰環N原子。在一些情況下，若 X^1 為 CR^2 ， X^2 為 CR^2 或N， X^3 為C， X^4 為C且 Y^1 及 Y^2 中之一者為S，則 Y^1 或 Y^2 中之另一者為N。在一些情況下， Y^1 及 Y^2 各自獨立地為N、 NR^4 、O或S。在一些情況下， Y^1 及 Y^2 中之至少一者獨立地為N、 NR^4 、O或S。在一些情況下，H-I選自表1a中列舉之結構。在一些情況下，H-I不為表1a中列舉之一或多個結構。

在式I化合物中，H-I可含有一或多個雜原子。在一些情況下，H-I含有0、1、2、3、4、5或6個環雜原子。在一些情況下，H-I含有至少1、2、3、4、5或6個環雜原子。在一些情況下，H-I含有至多1、2、3、4、5或6個環雜原子。在一些情況下，H-I含有0、1、2、3、4或5個環N原子。在一些情況下，H-I含有至少1、2、3、4或5個環N原子。在一些情況下，H-I含有至多1、2、3、4或5個環N原子。在一些情況下，H-I含有0或1個環O原子。在一些情況下，H-I含有至少1個環O原子。在一些情況下，H-I含有至多1個環O原子。在一些情況下，H-I含有0或1個環S原子。在一些情況下，H-I含有至少1個環S原子。在一些情況下，H-I含有至多1個環S原子。在一些情況下，H-I含有

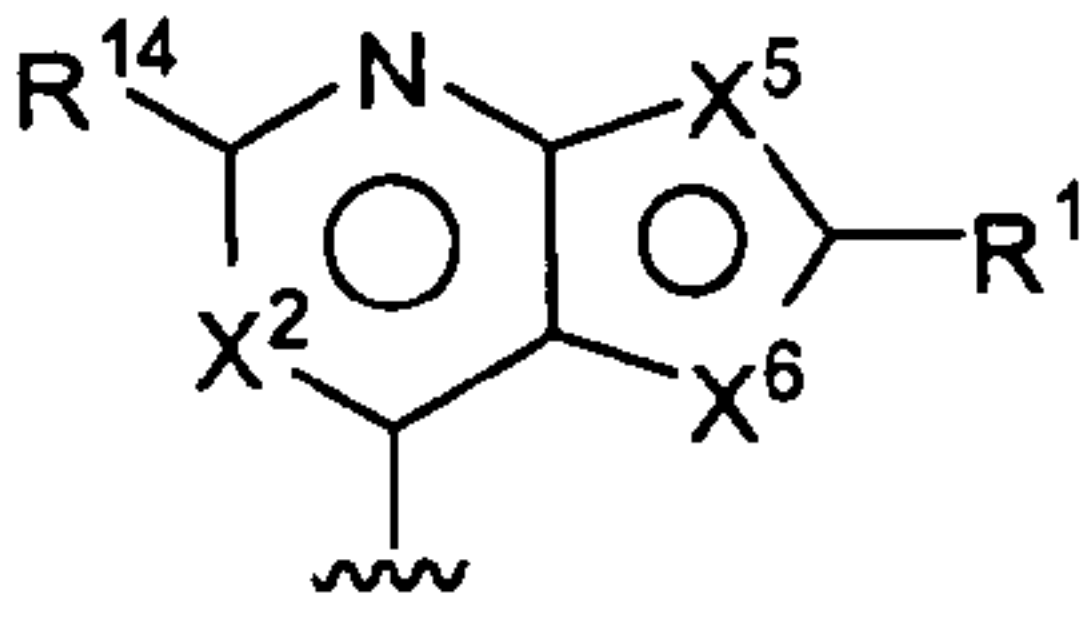
2、3、4、5、6、7或8個環碳原子。在一些情況下，H-I含有至少2、3、4、5、6、7或8個環碳原子。在一些情況下，H-I含有至多2、3、4、5、6、7或8個環碳原子。

表 1a：H-I結構之非限制性實例

H-I編號	H-I結構	H-I編號	H-I結構
H-I		H-I-2	
H-I-3		H-I-4	
H-I-5		H-I-6	
H-I-7		H-I-8	
H-I-9		H-I-10	
H-I-11		H-I-12	
H-I-13		H-I-14	
H-I-15		H-I-16	
H-I-17		H-I-18	
H-I-19		H-I-20	

H-I-21		H-I-22	
H-I-23		H-I-24	
H-I-25		H-I-26	
H-I-27		H-I-28	
H-I-29		H-I-30	
H-I-31		H-I-32	
H-I-33		H-I-34	

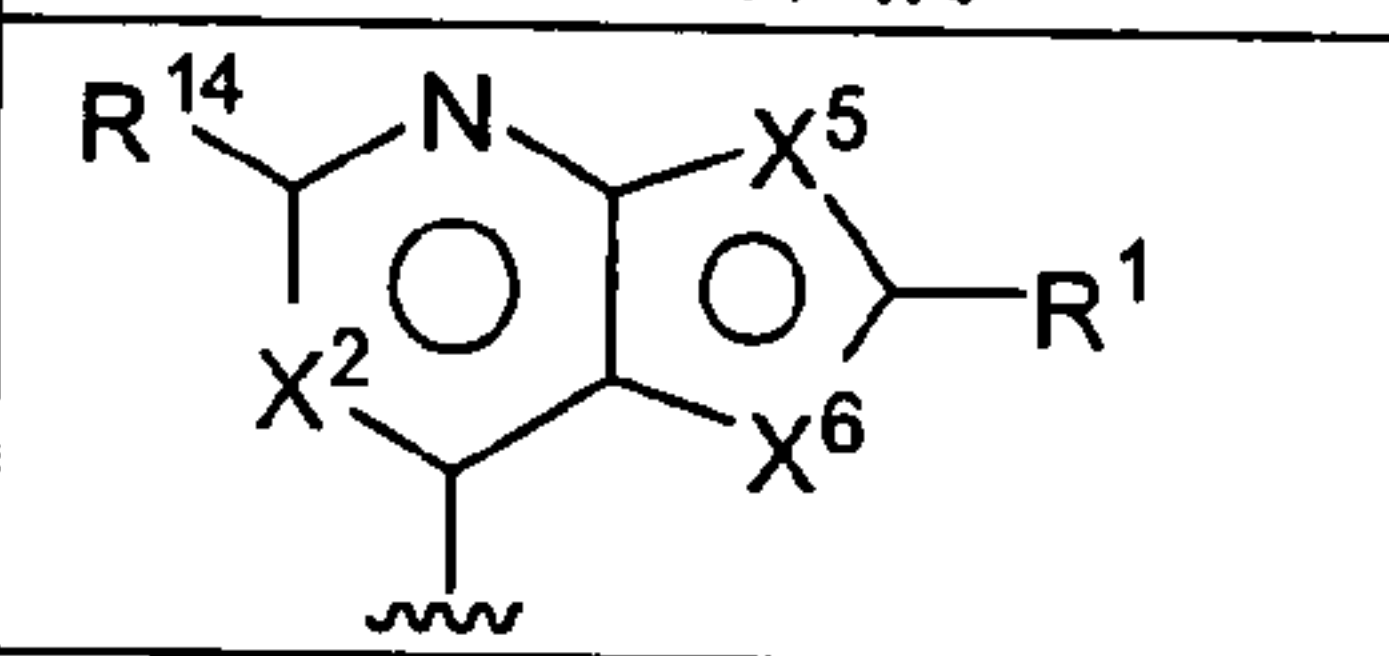
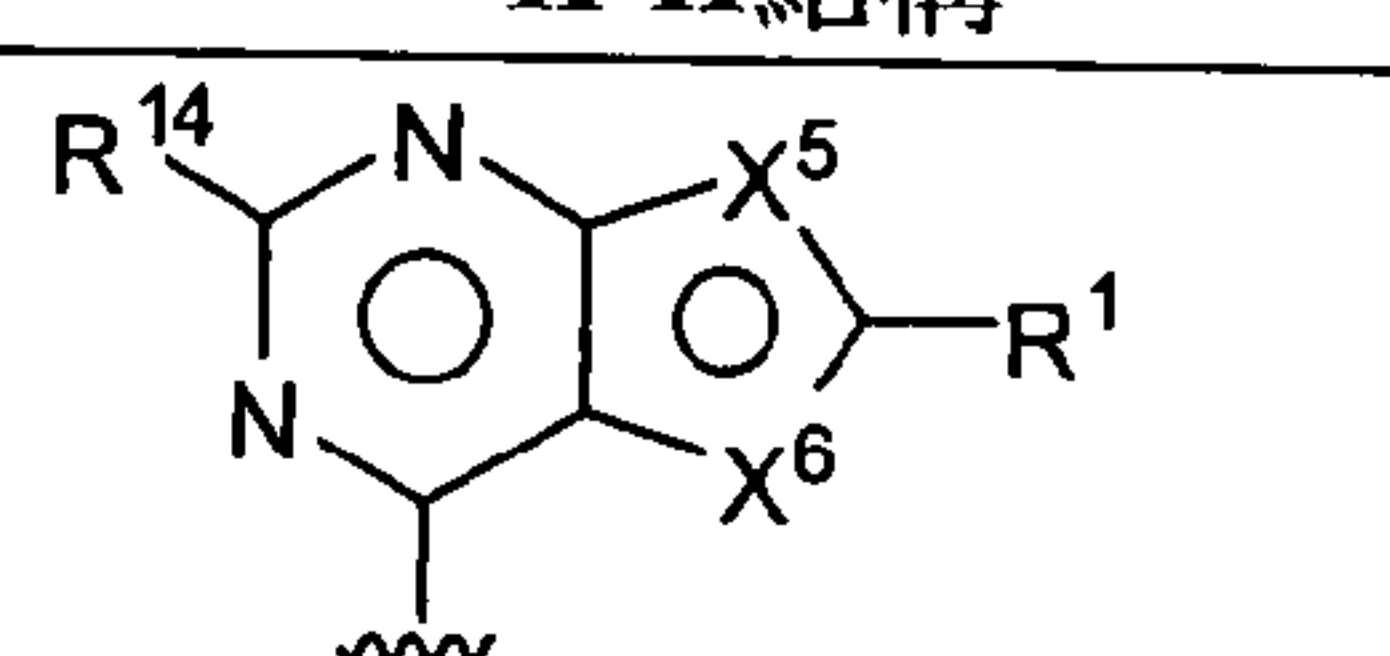
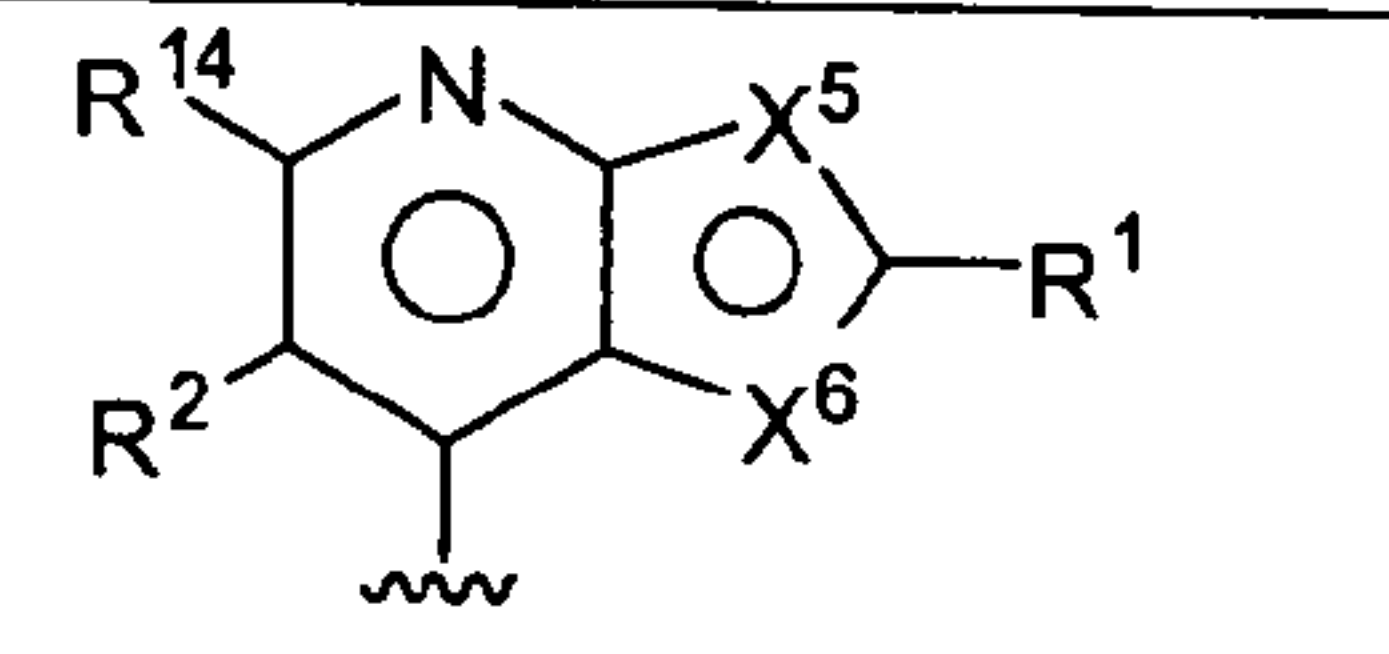
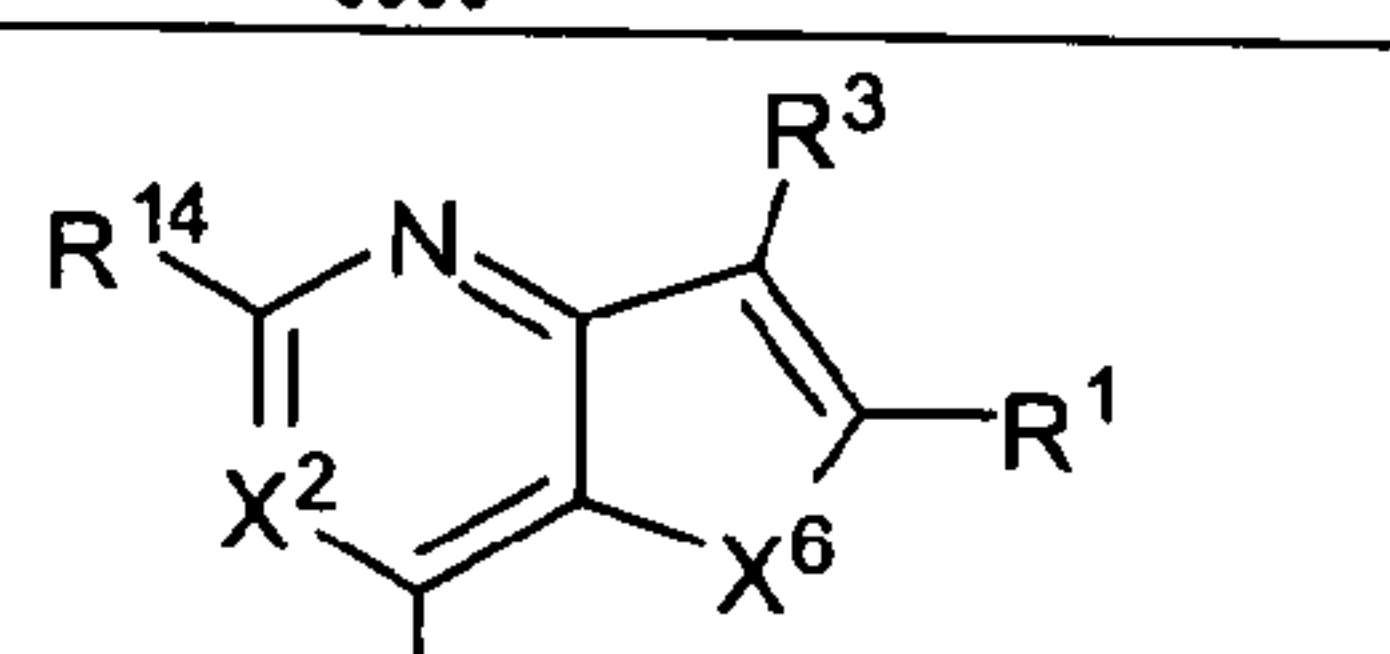
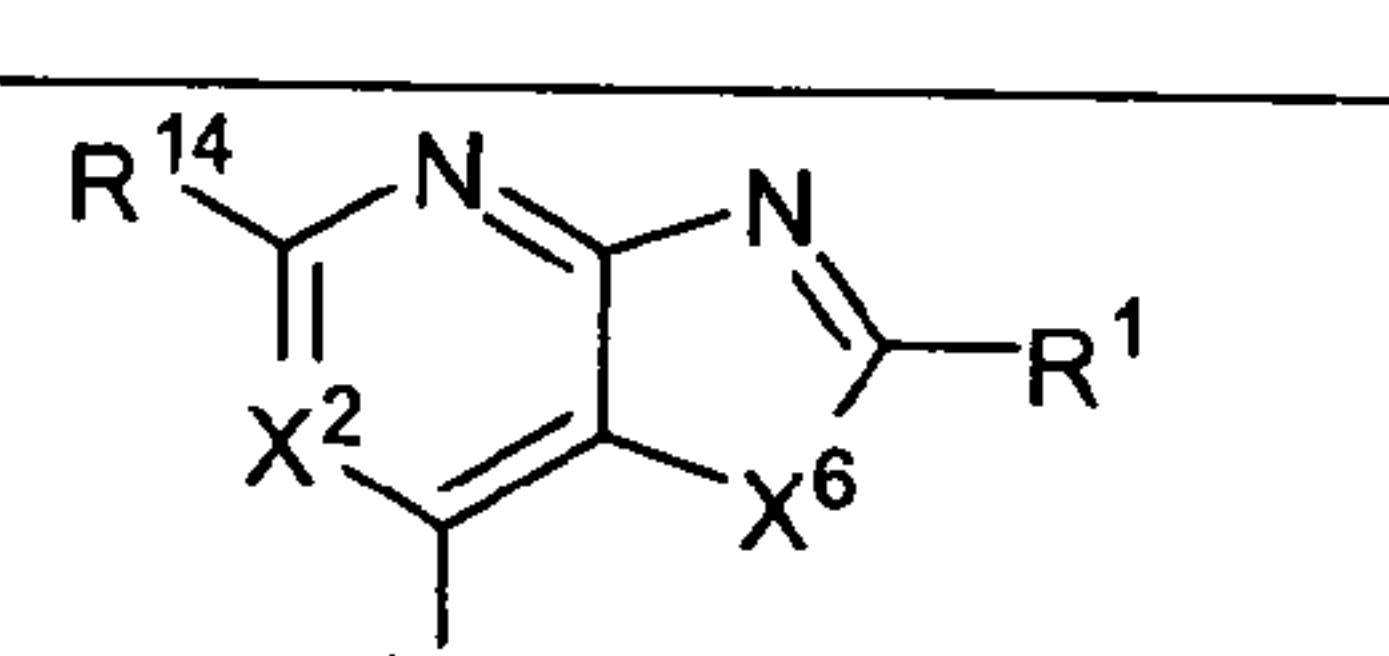
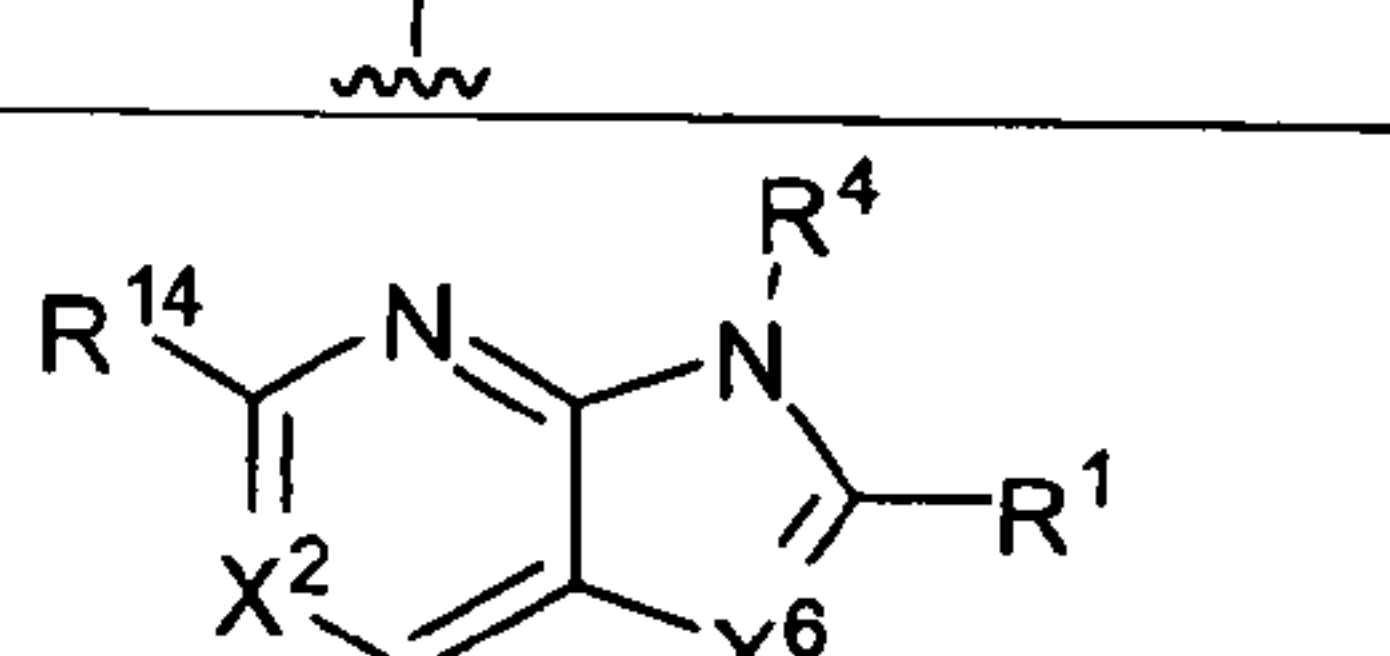
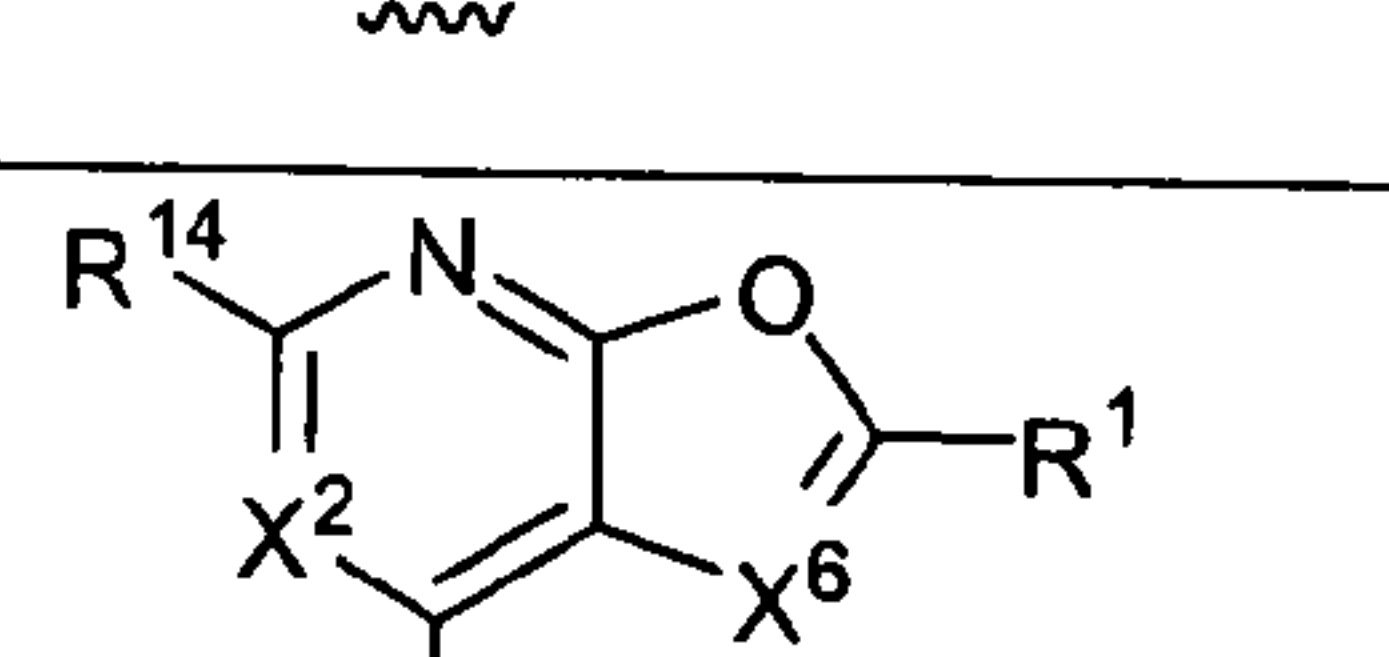
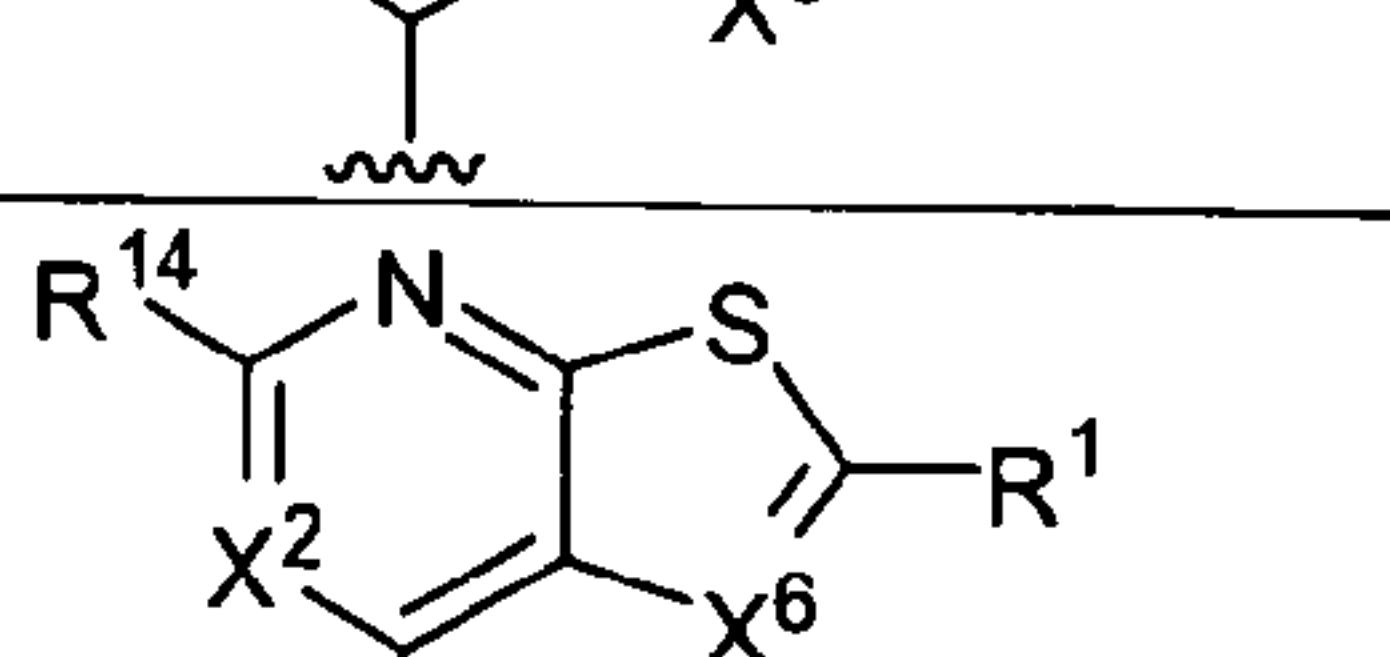
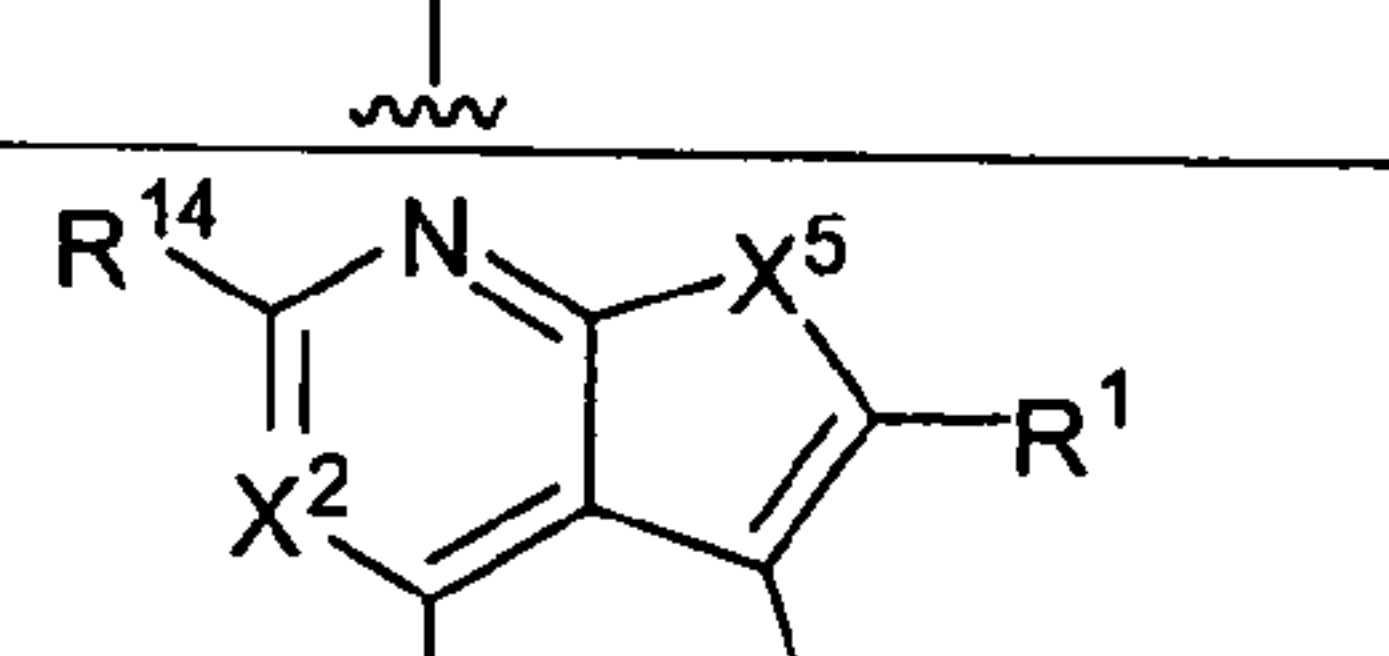
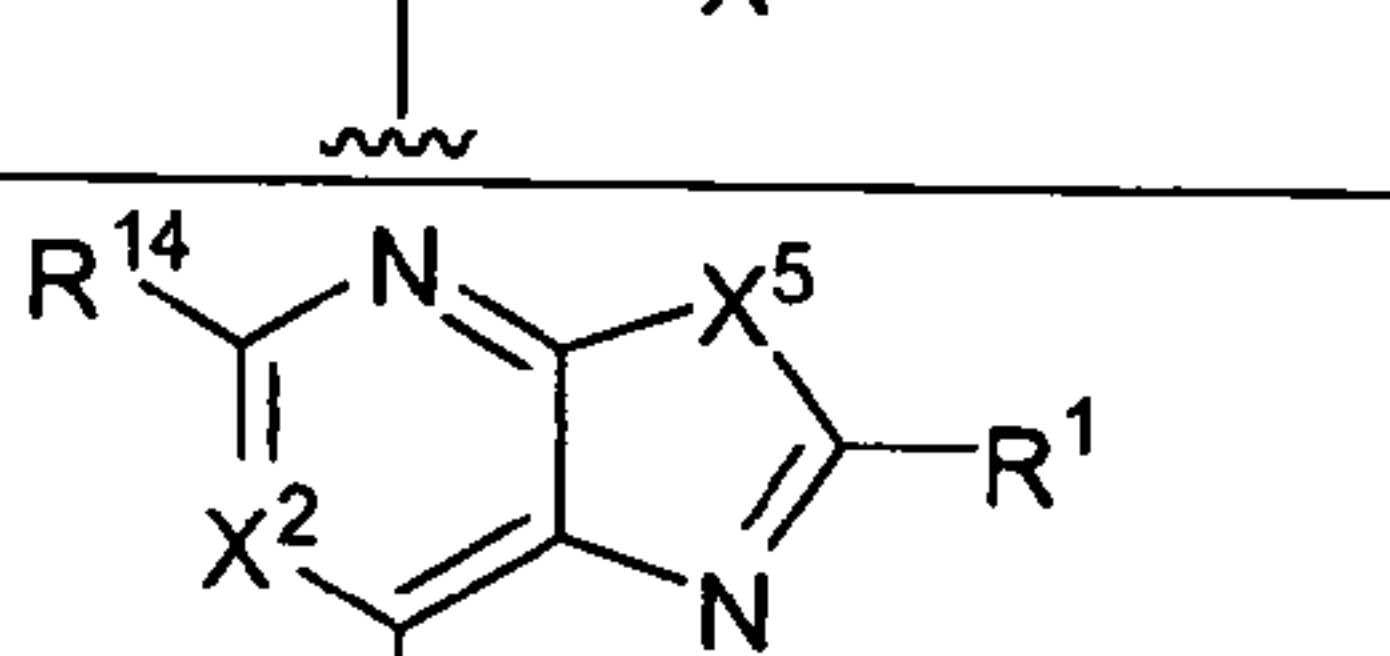
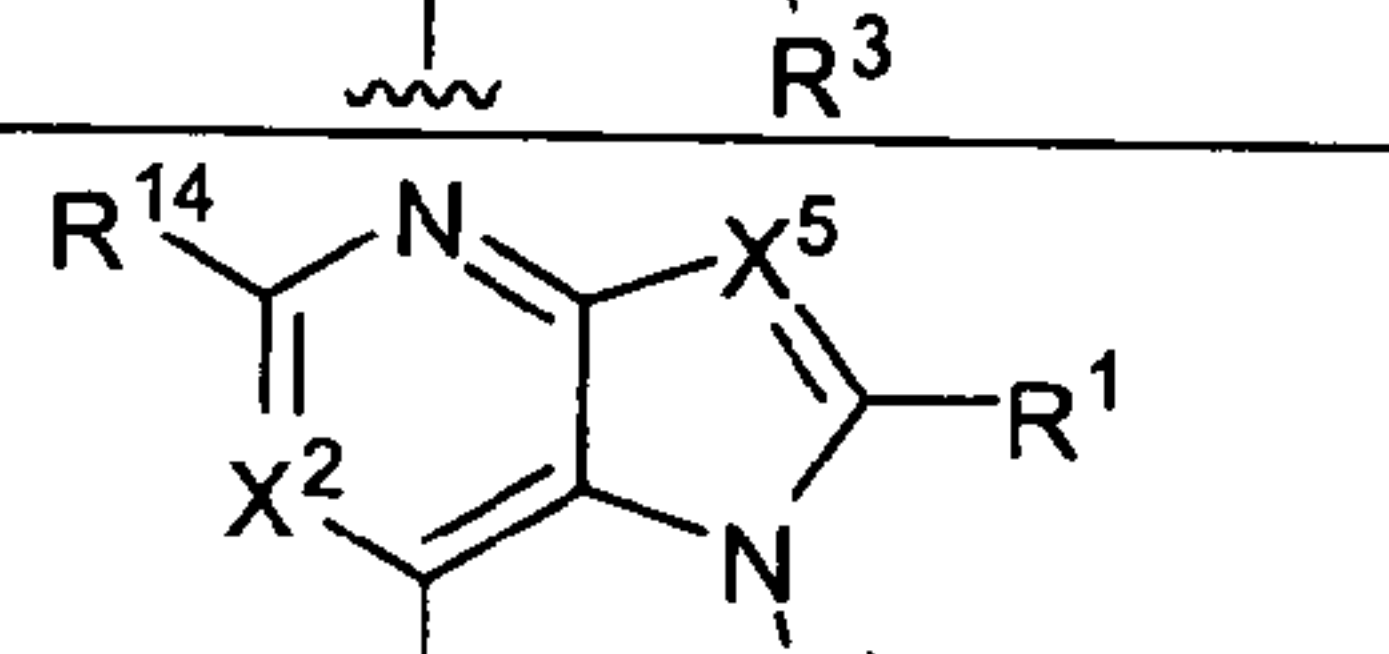
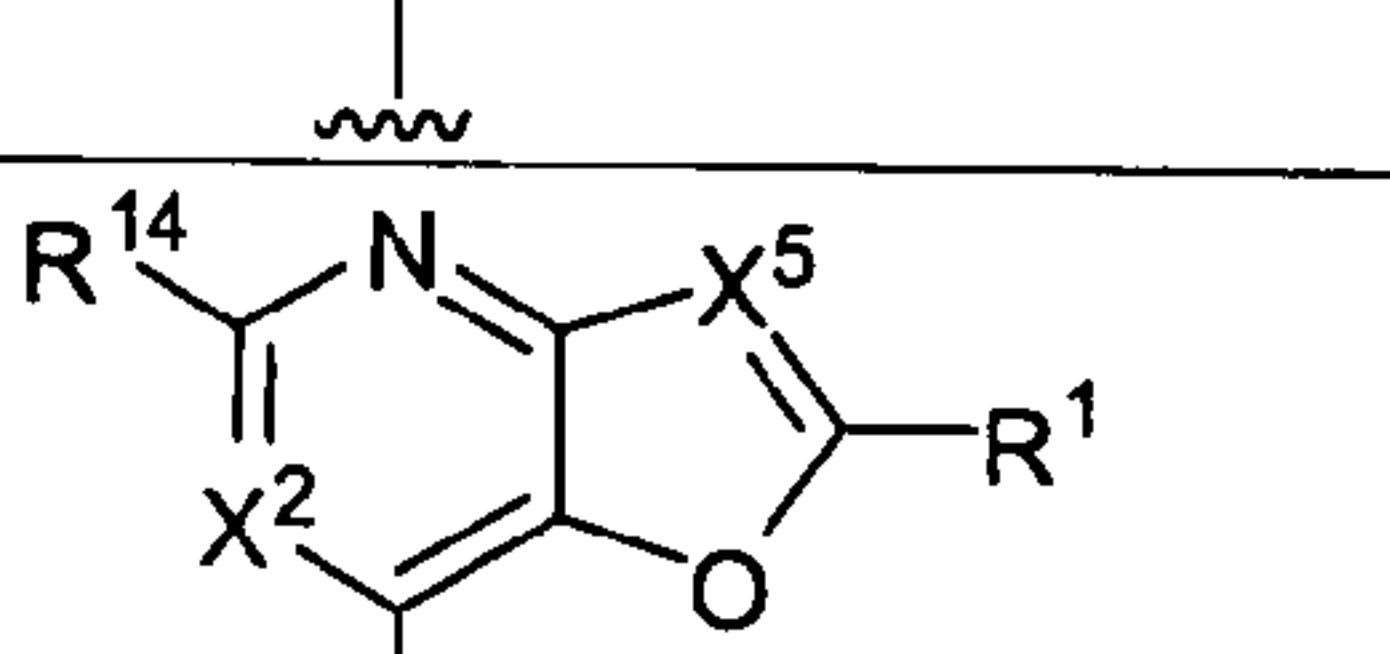
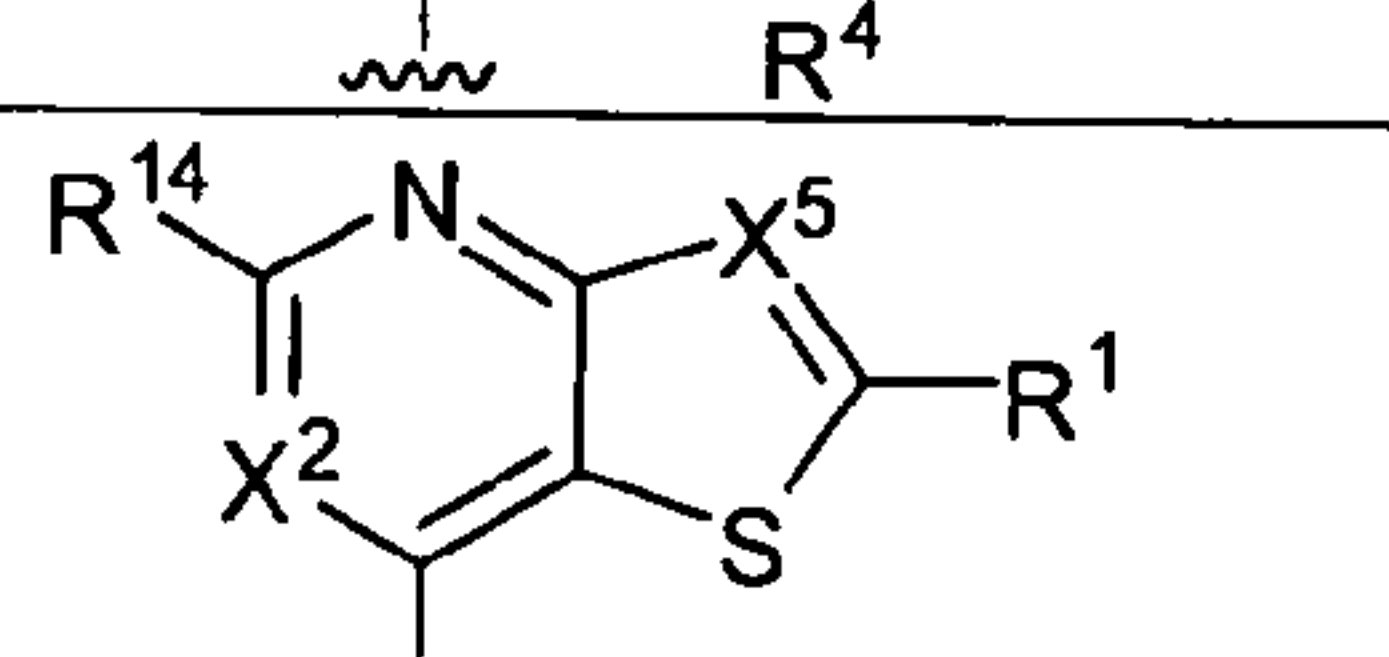
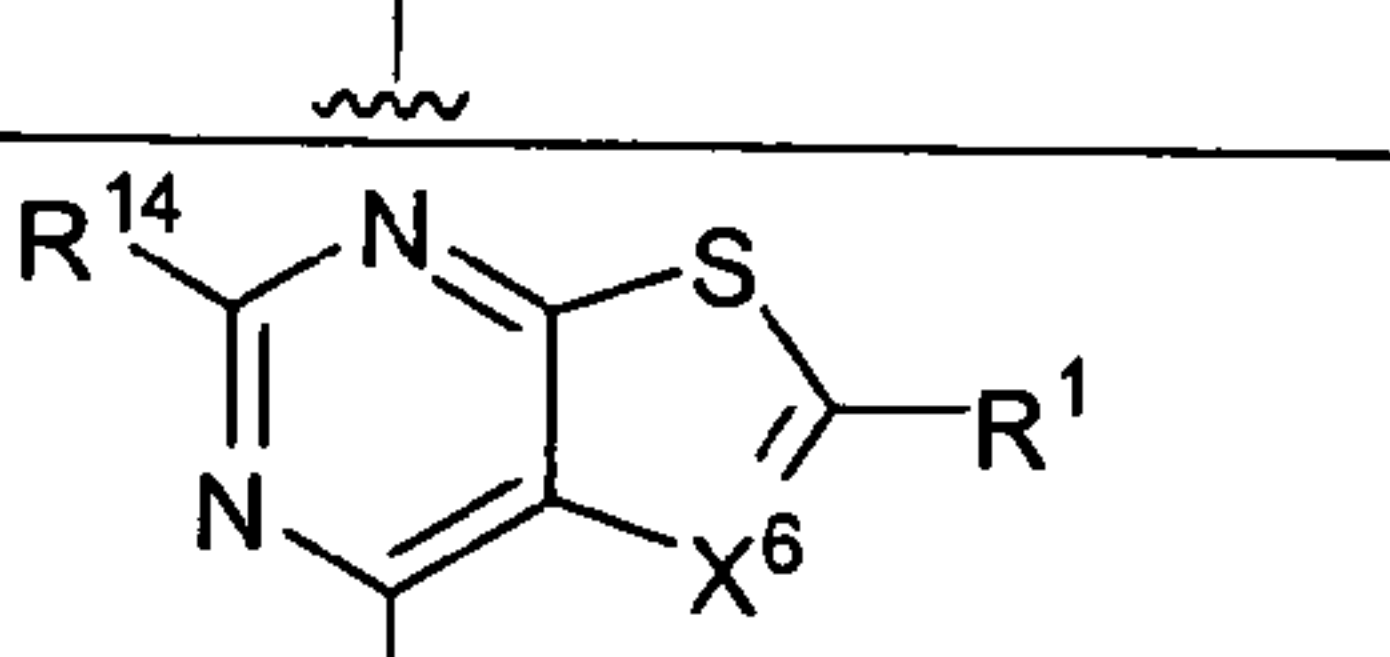
環 H-II

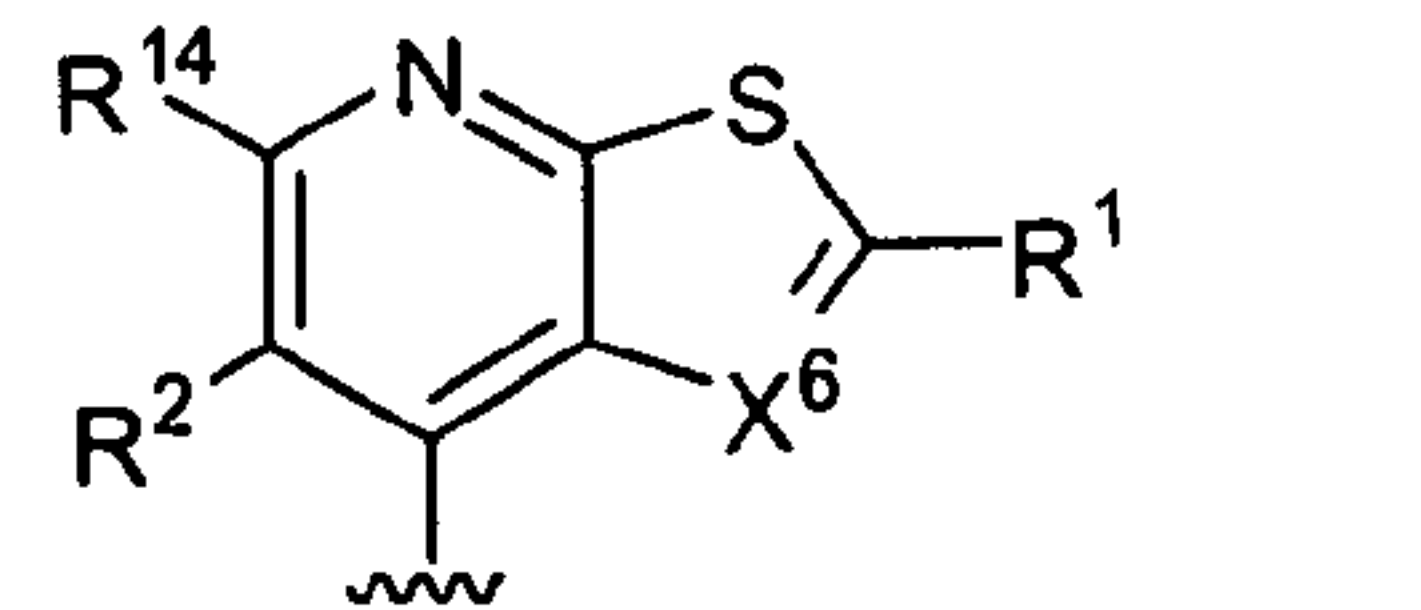
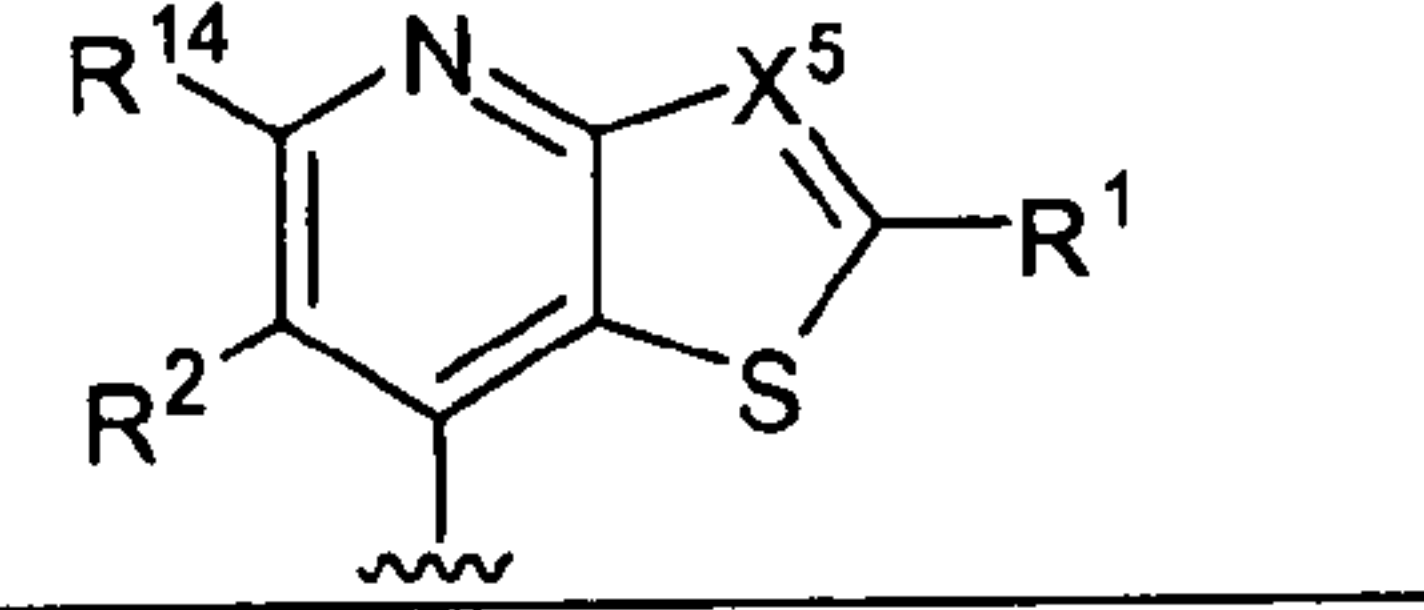
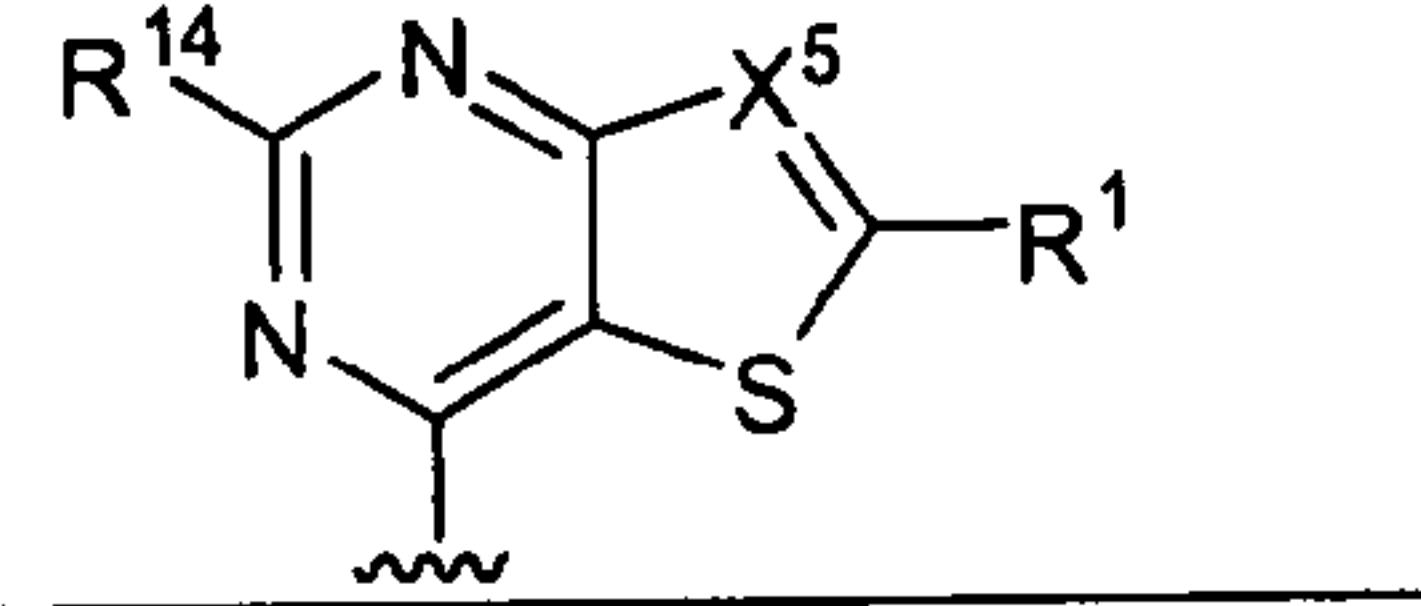
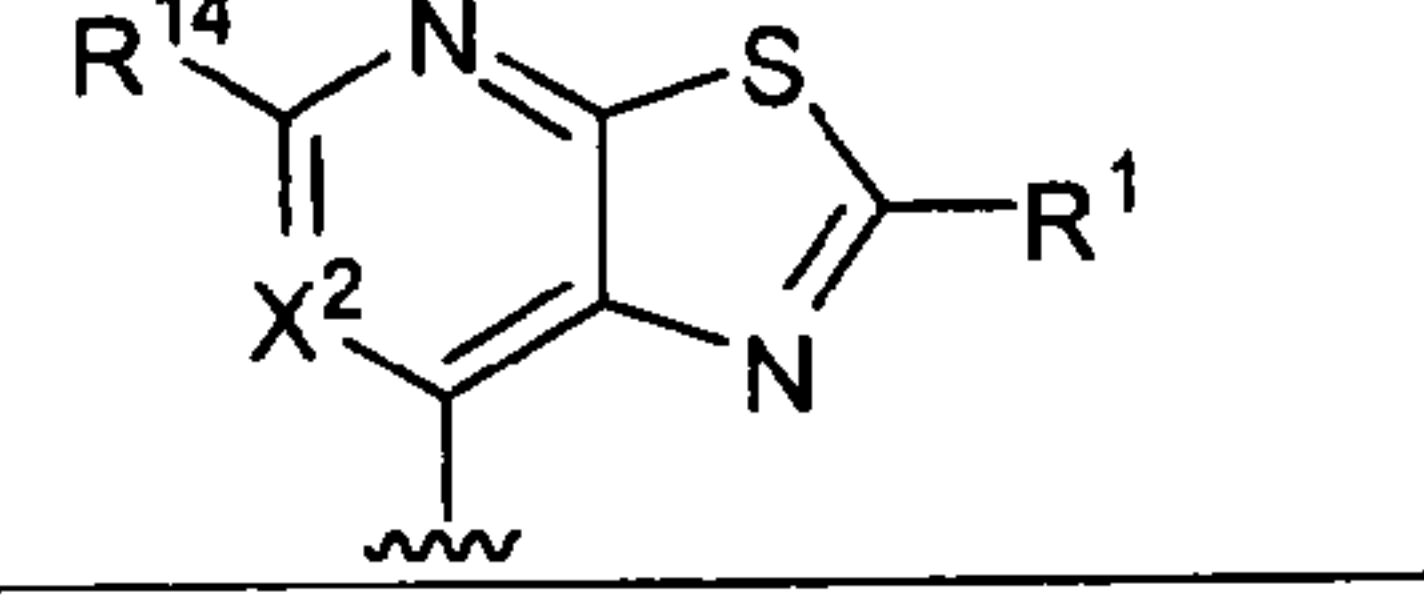
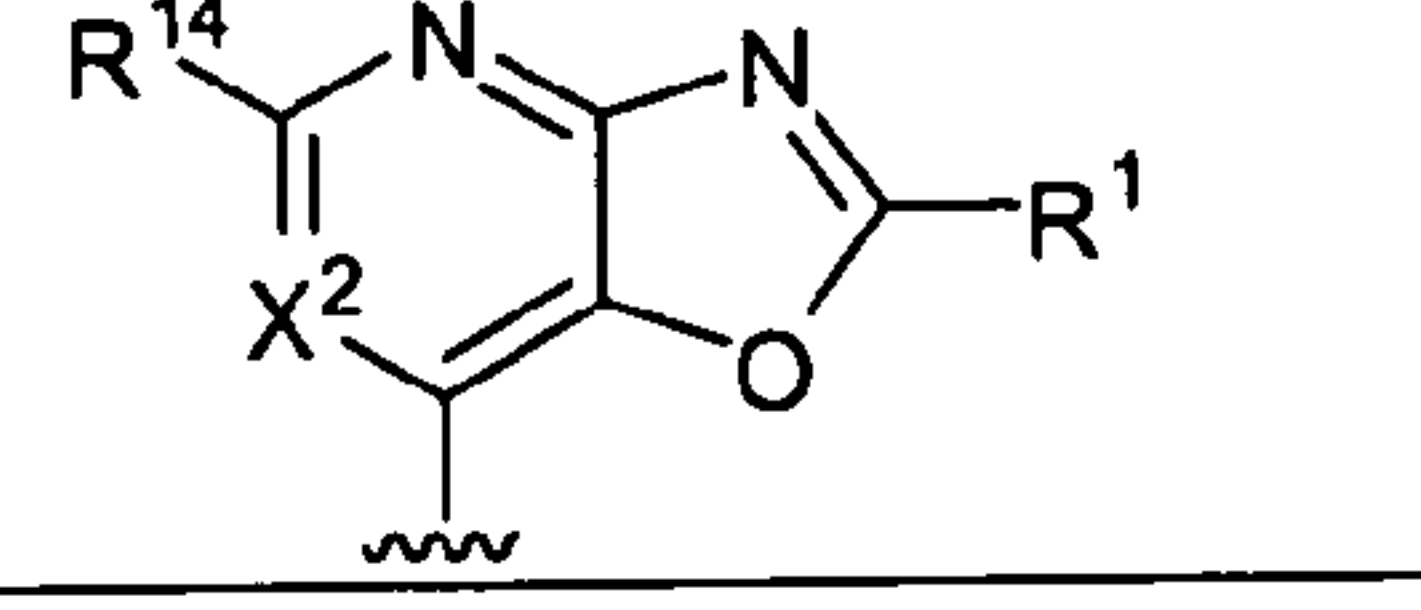
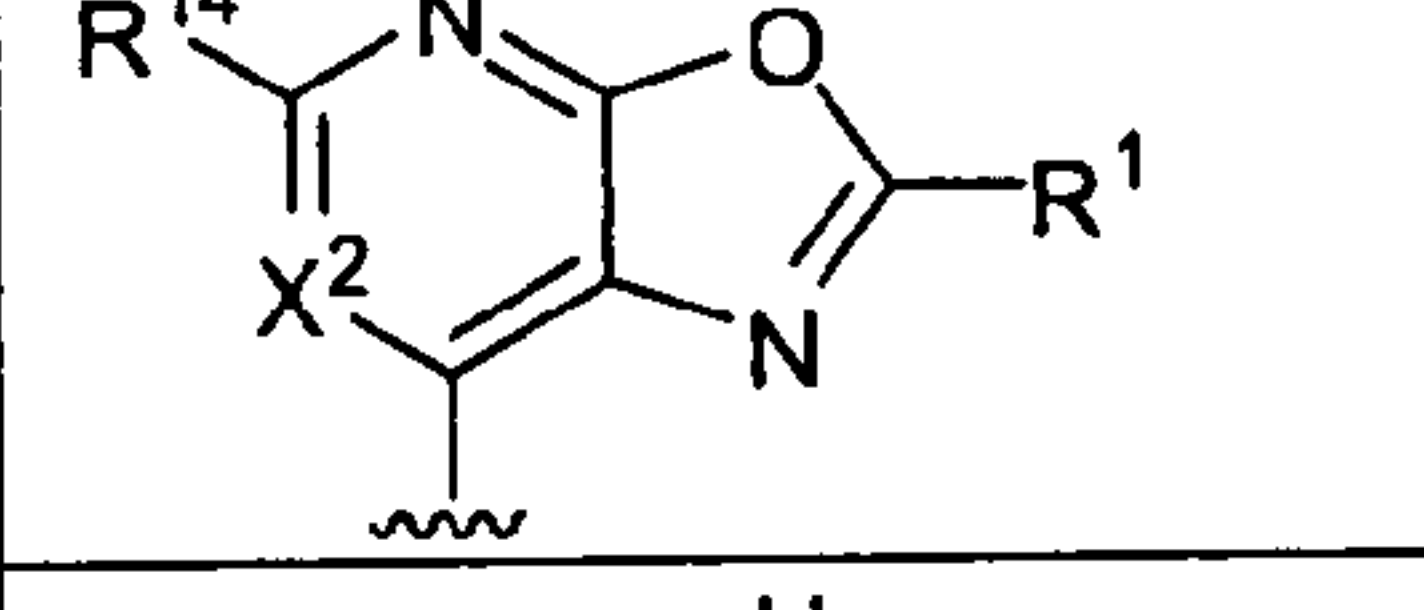
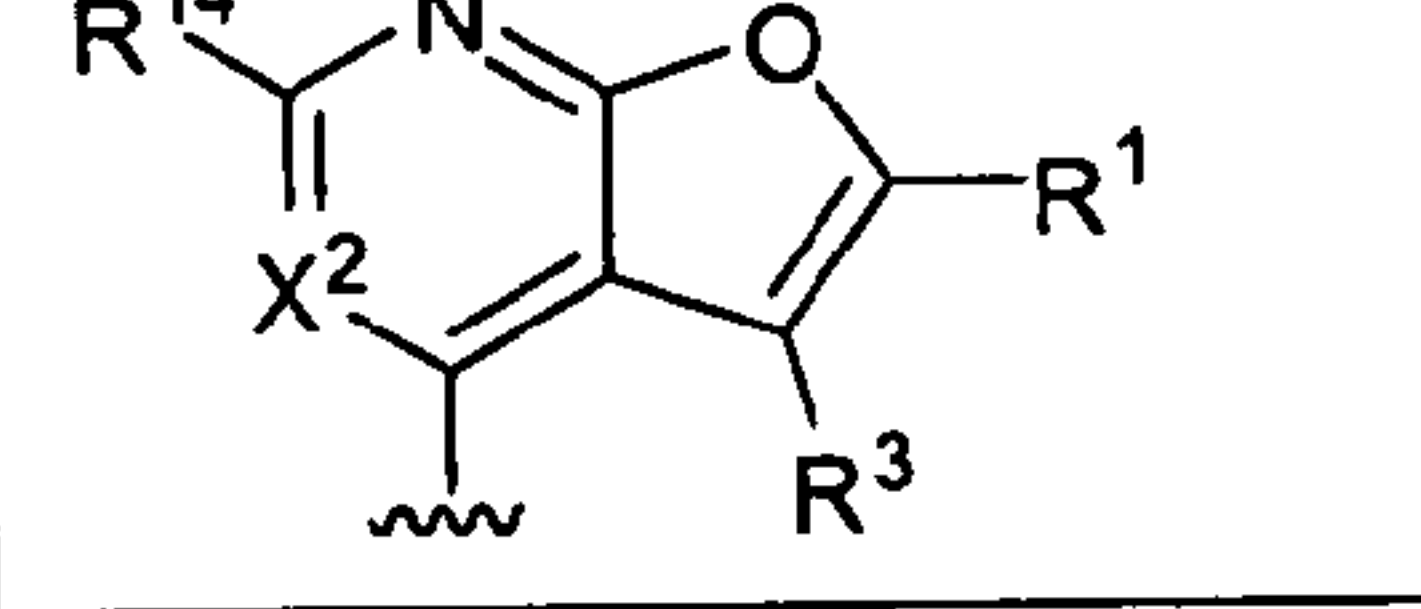
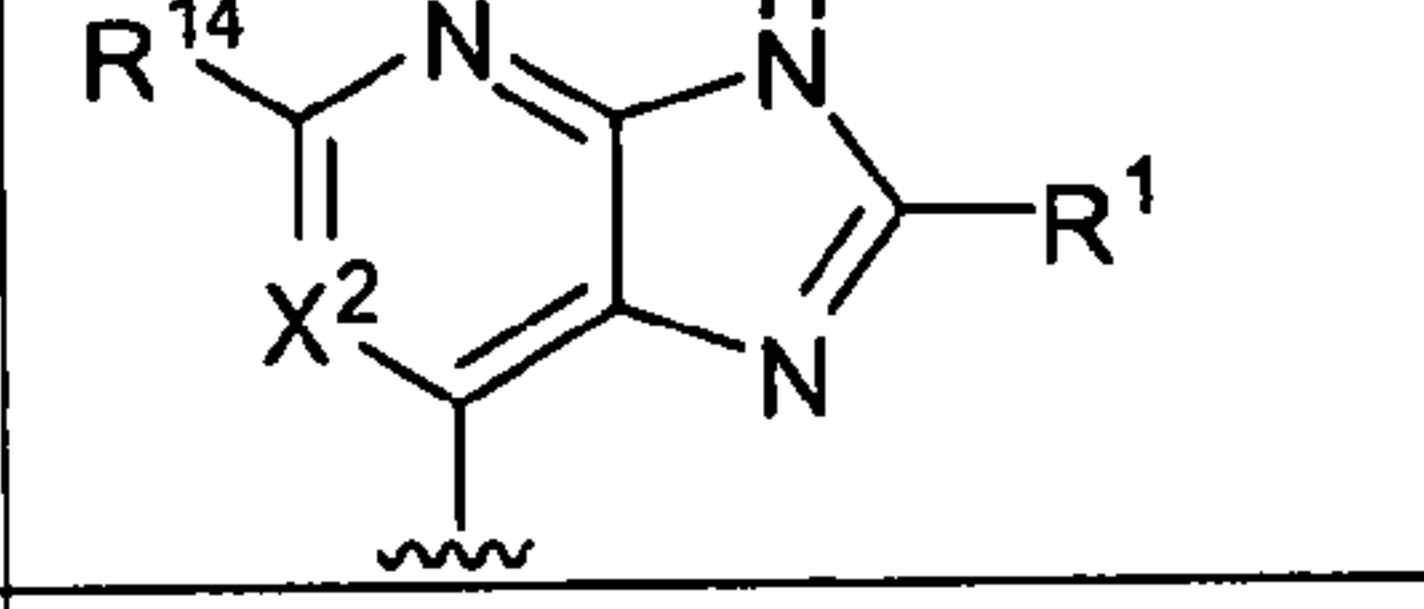
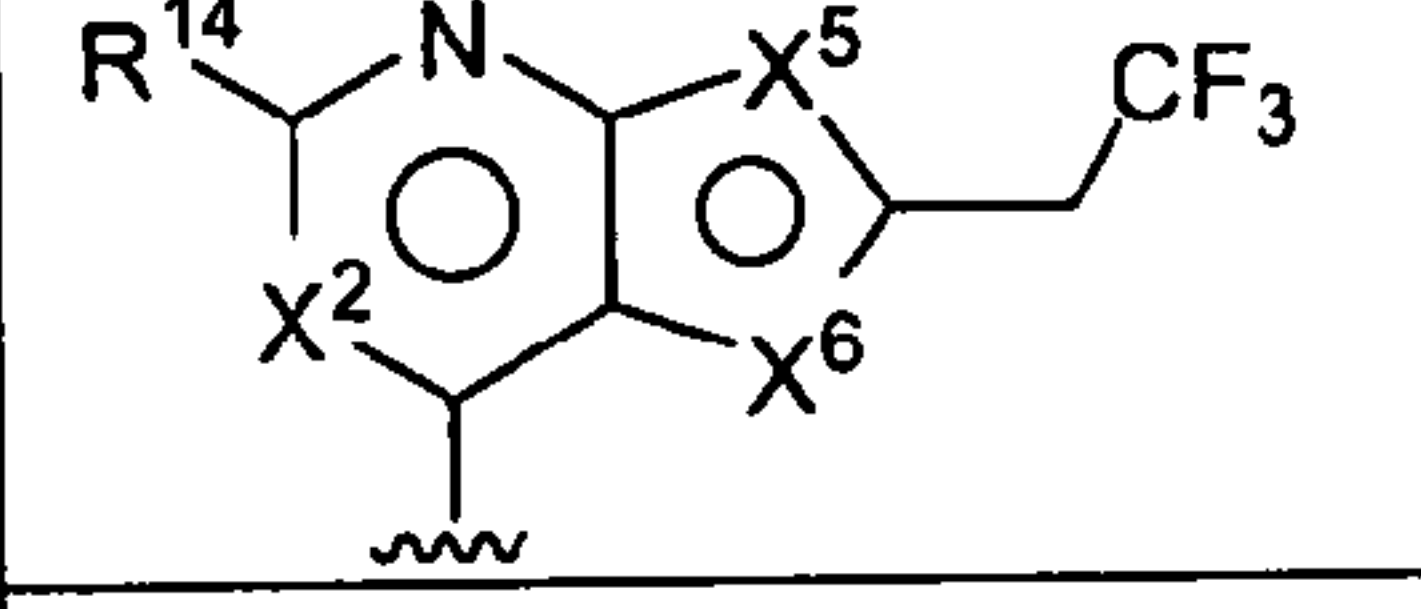
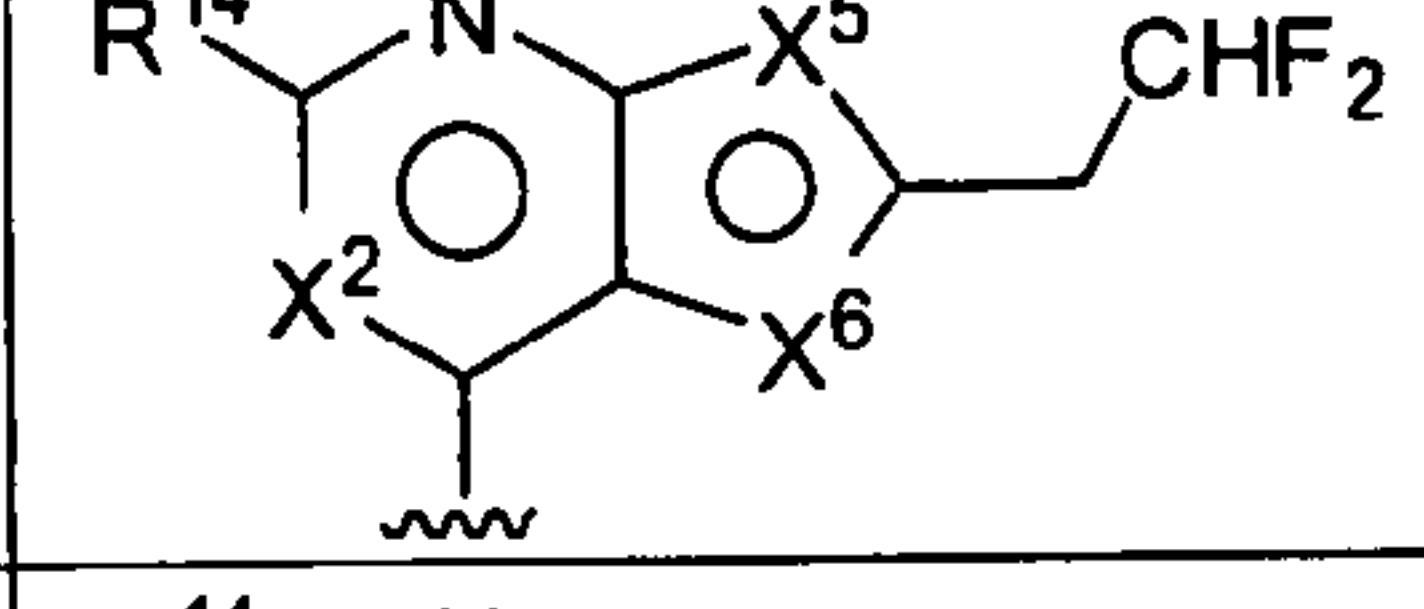
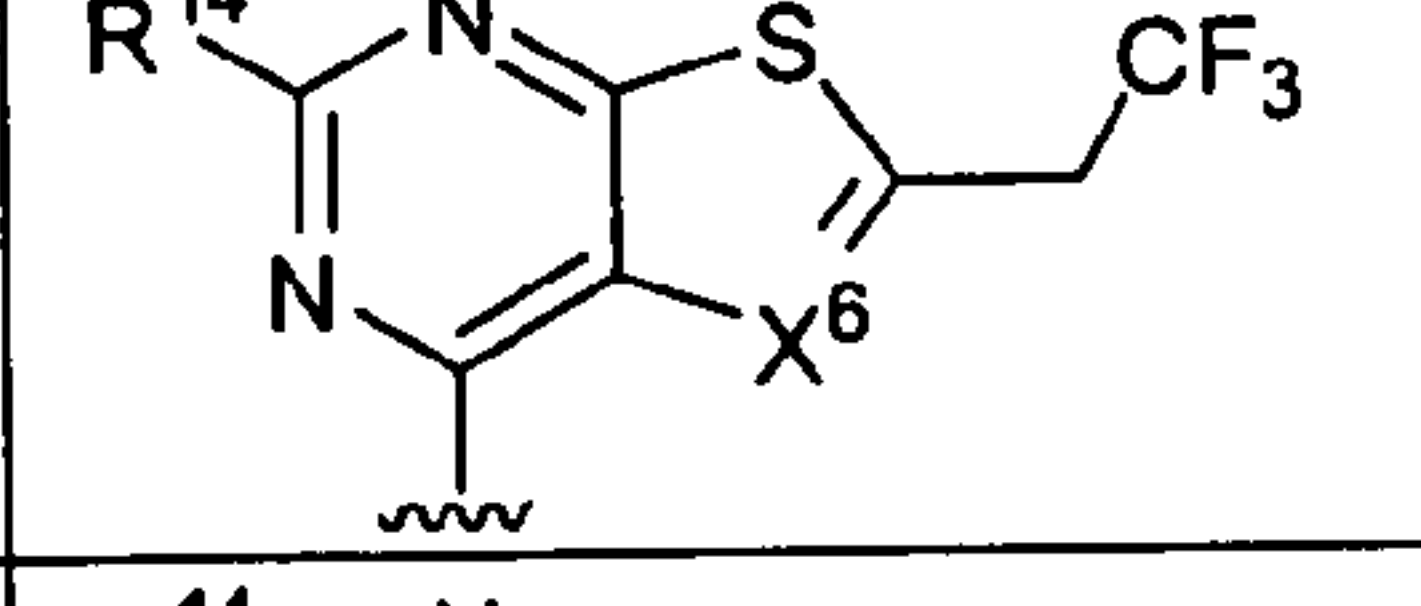
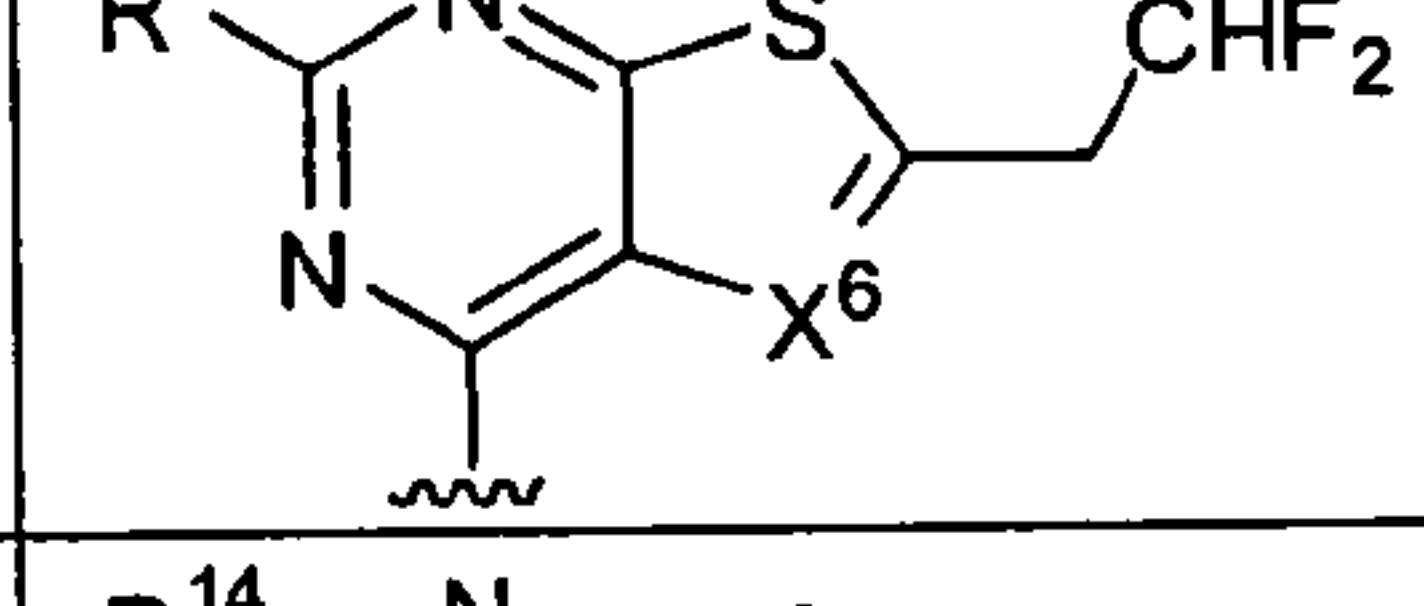
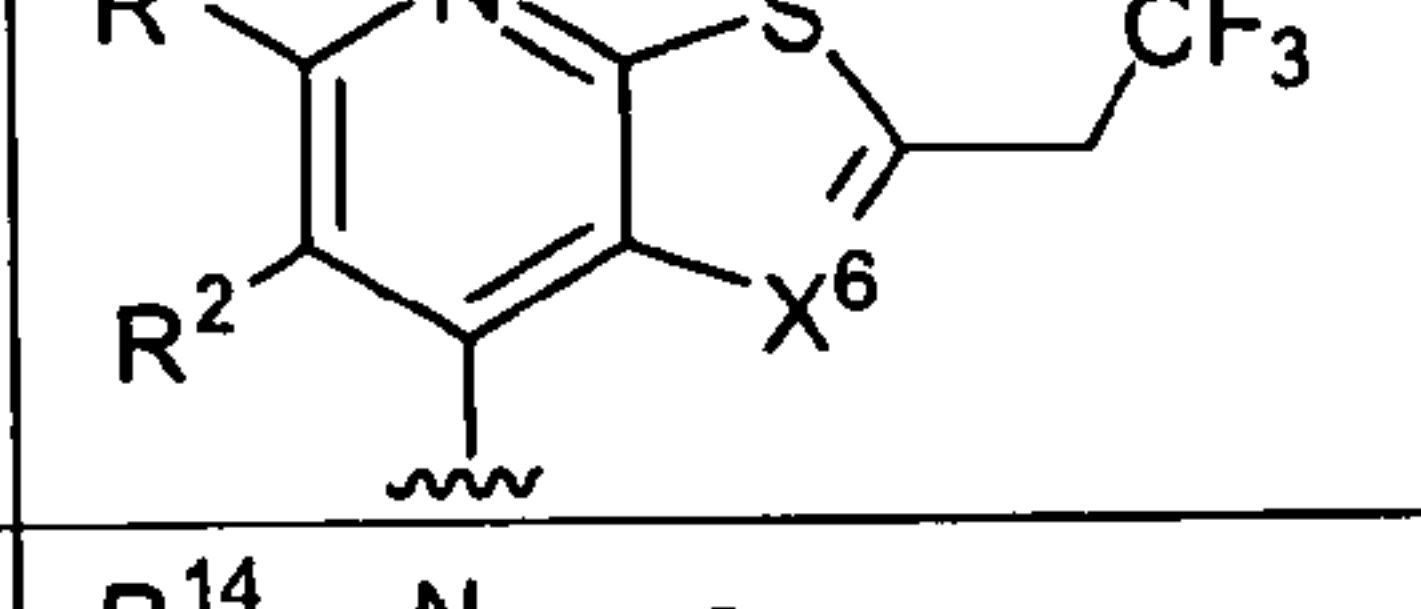
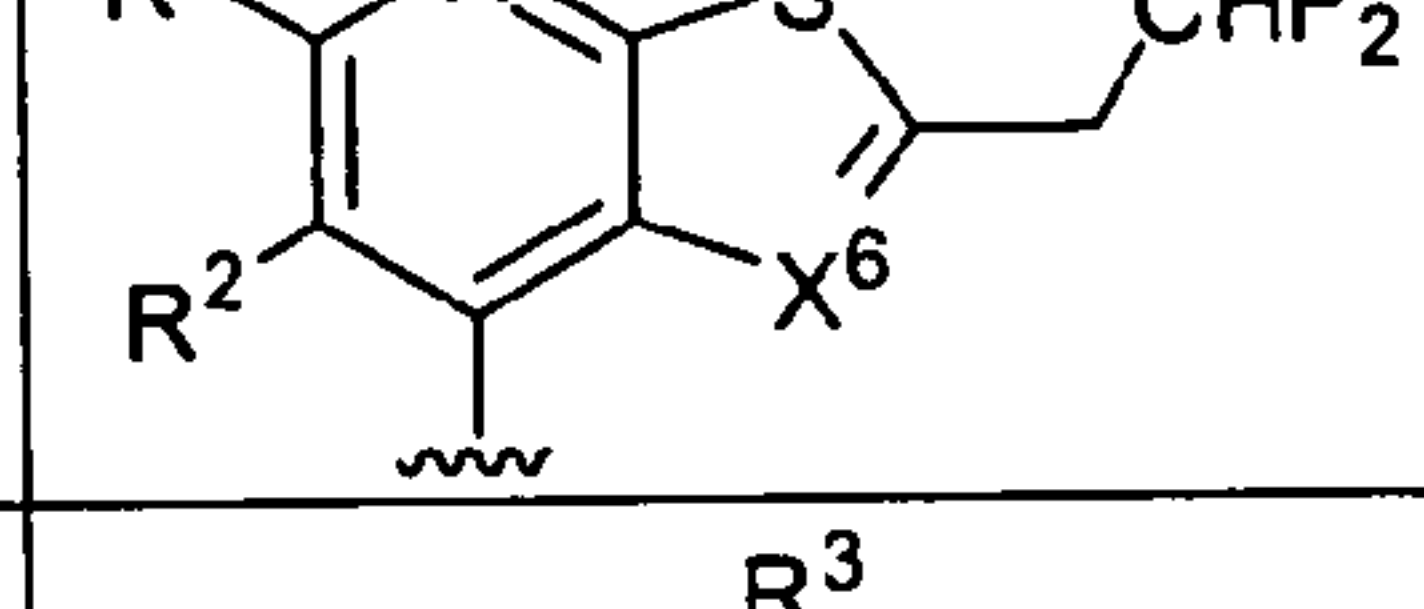
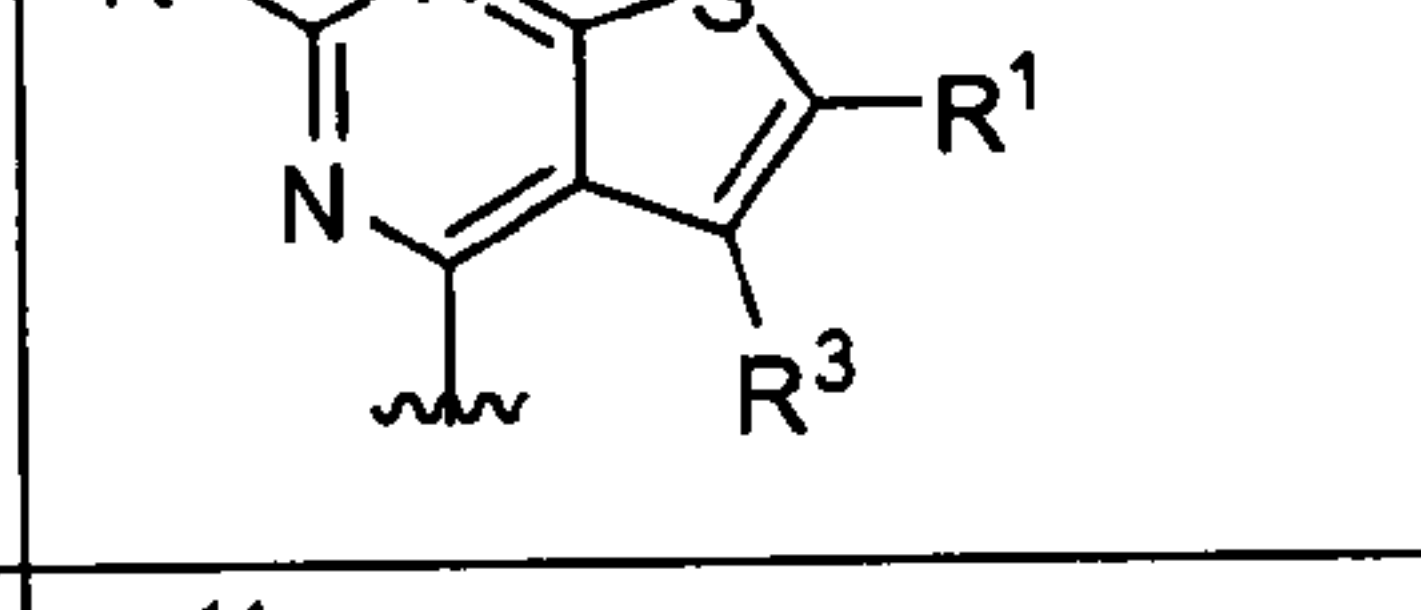
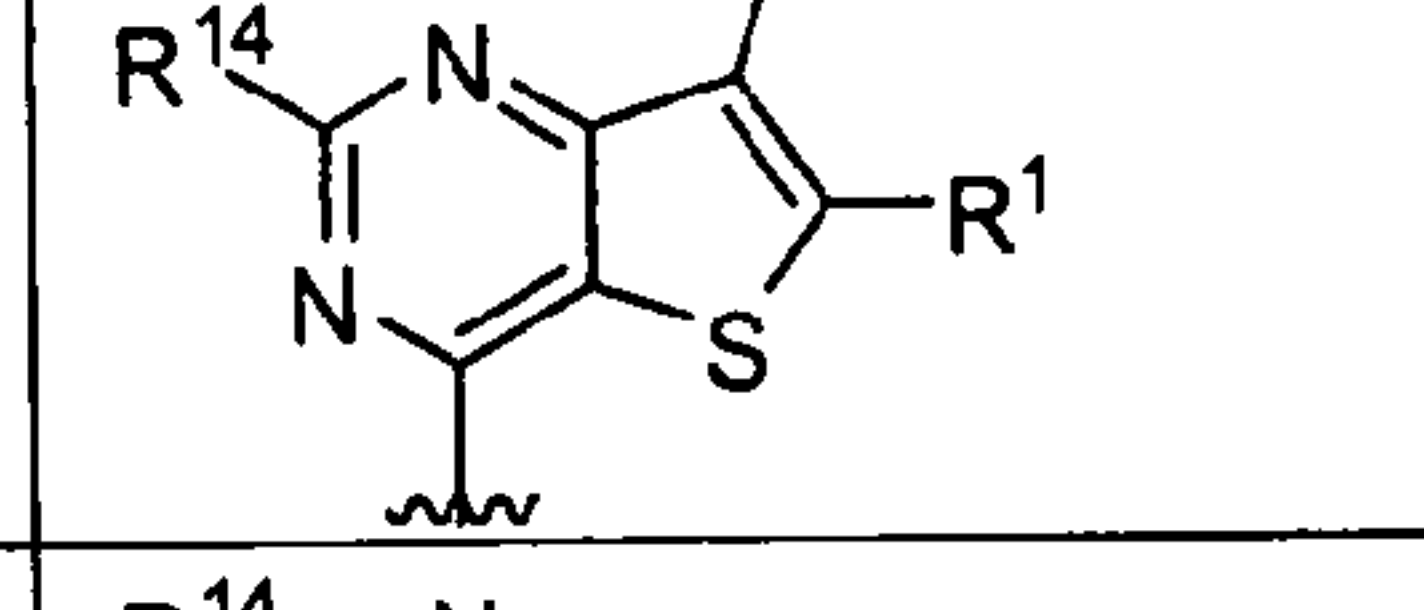
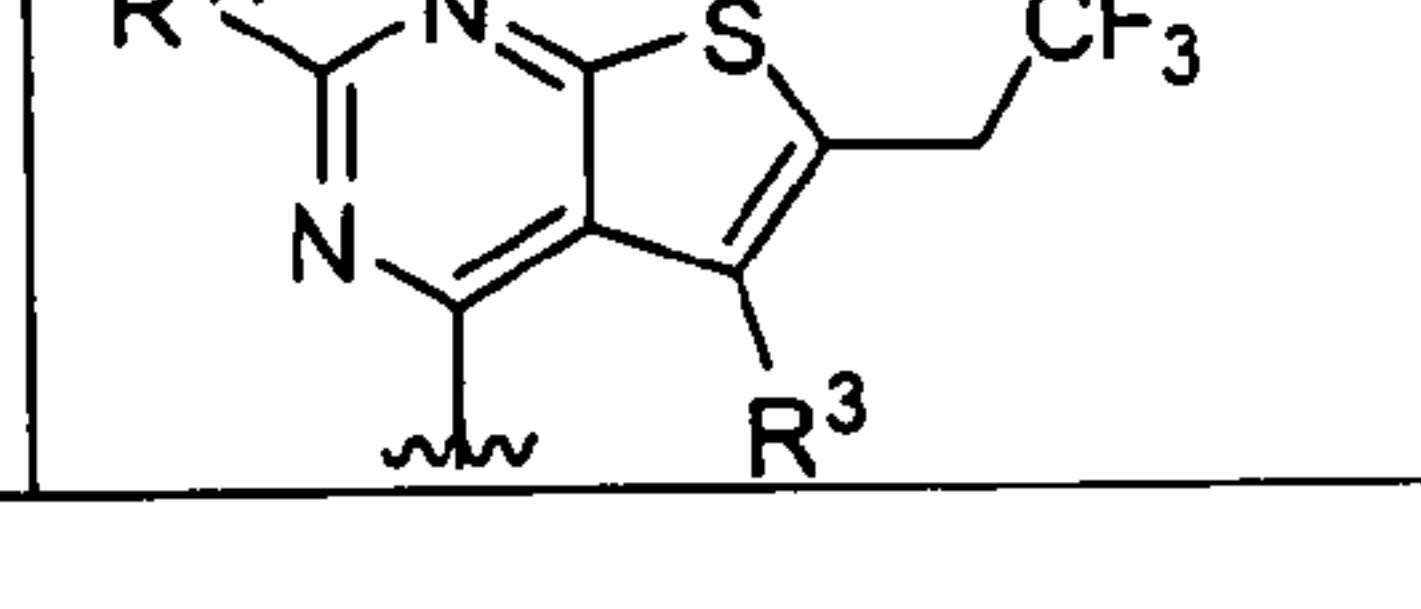
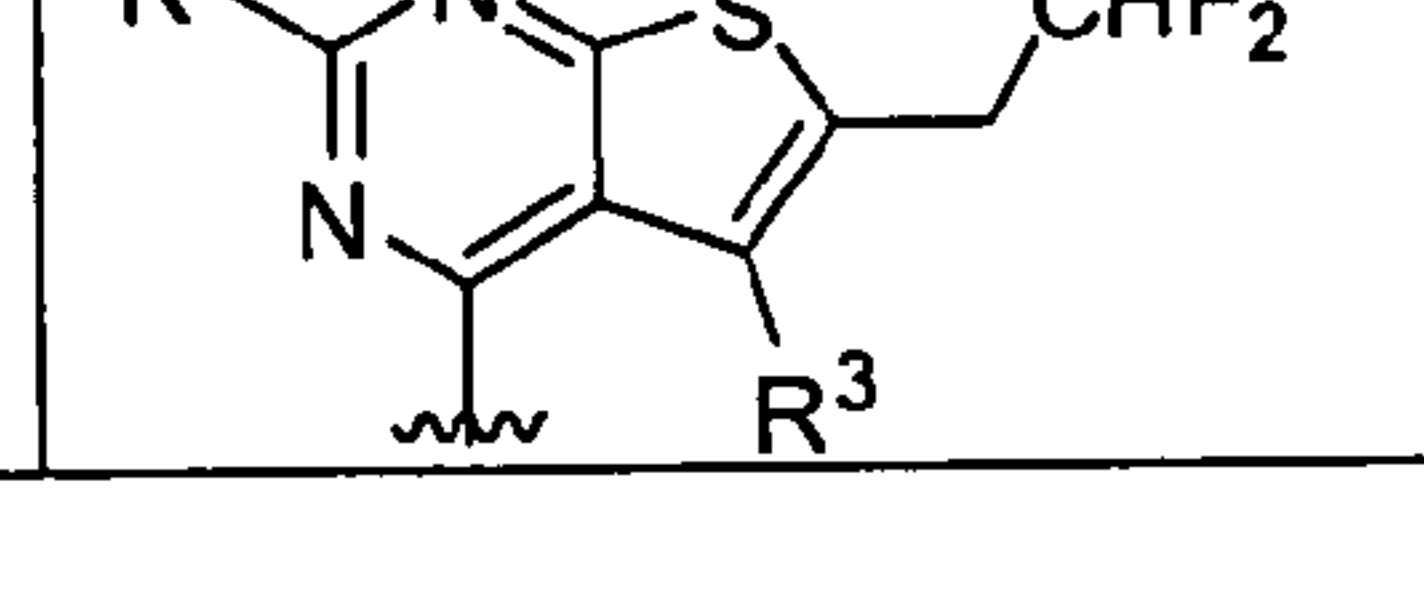
在式II化合物中，H-II具有以下結構：。在一些情況下，X²為CR²或N。在一些情況下，X⁵及X⁶各自獨立地為CR³、N、NR⁴、O或S。在一些情況下，X⁵及X⁶各自獨立地為N、NR⁴、O或S。在一些情況下，X⁵及X⁶中之至少一者獨立地為N、NR⁴、O或S。在一些情況下，H-II選自表1b中列舉之結構。在一些情況下，H-II不為表1a中列舉之一或多個結構。

在式II化合物中，H-II可含有一或多個雜原子。在一些情況下，H-II含有0、1、2、3或4個環雜原子。在一些情況下，H-II含有至少1、2、3或4個環雜原子。在一些情況下，H-II含有至多1、2、3或4個

環雜原子。在一些情況下，H-II含有0、1、2、3或4個環N原子。在一些情況下，H-II含有至少1、2、3或4個環N原子。在一些情況下，H-II含有至多1、2、3或4個環N原子。在一些情況下，H-II含有0或1個環O原子。在一些情況下，H-II含有至少1個環O原子。在一些情況下，H-II含有至多1個環O原子。在一些情況下，H-II含有0或1個環S原子。在一些情況下，H-II含有至少1個環S原子。在一些情況下，H-II含有至多1個環S原子。在一些情況下，H-II含有5、6、7或8個環碳原子。在一些情況下，H-II含有至少5、6、7或8個環碳原子。在一些情況下，H-II含有至多5、6、7或8個環碳原子。

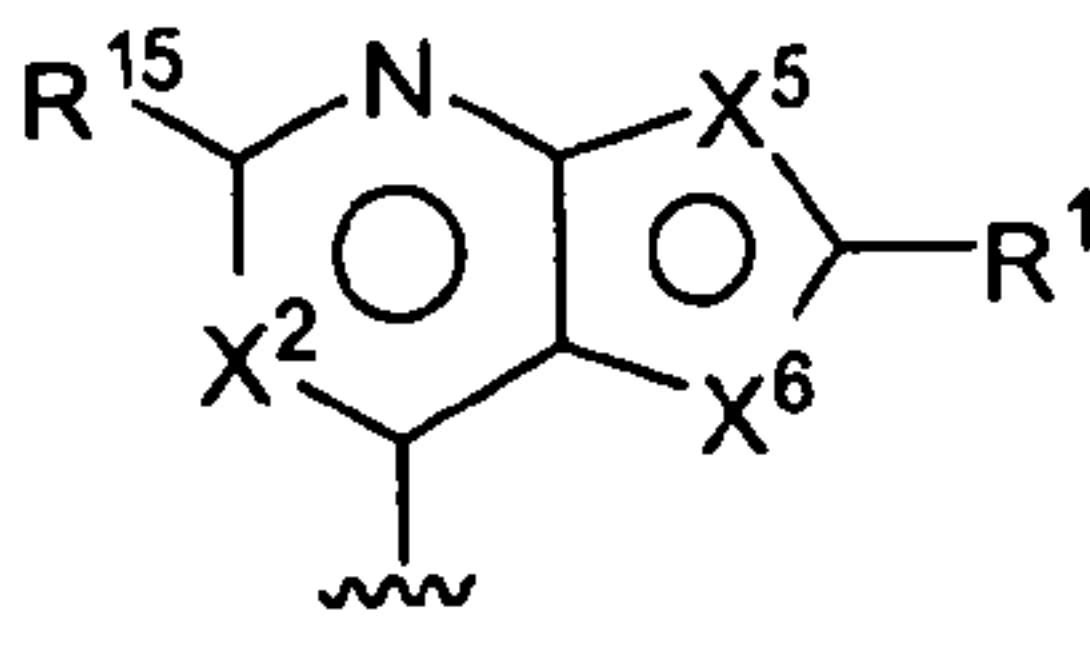
表 1b：H-II結構之非限制性實例

H-II編號	H-II結構	H-II編號	H-II結構
H-II-1		H-II-2	
H-II-3		H-II-4	
H-II-5		H-II-6	
H-II-7		H-II-8	
H-II-9		H-II-10	
H-II-11		H-II-12	
H-II-13		H-II-14	

H-II-15		H-II-16	
H-II-17		H-II-18	
H-II-19		H-II-20	
H-II-21		H-II-22	
H-II-23		H-II-24	
H-II-25		H-II-26	
H-II-27		H-II-28	
H-II-29		H-II-30	
H-II-31		H-II-32	

環 H-III

在式 III、IV、V、VI 及 IX 中任一者之化合物中，H-III 具有以下結構：



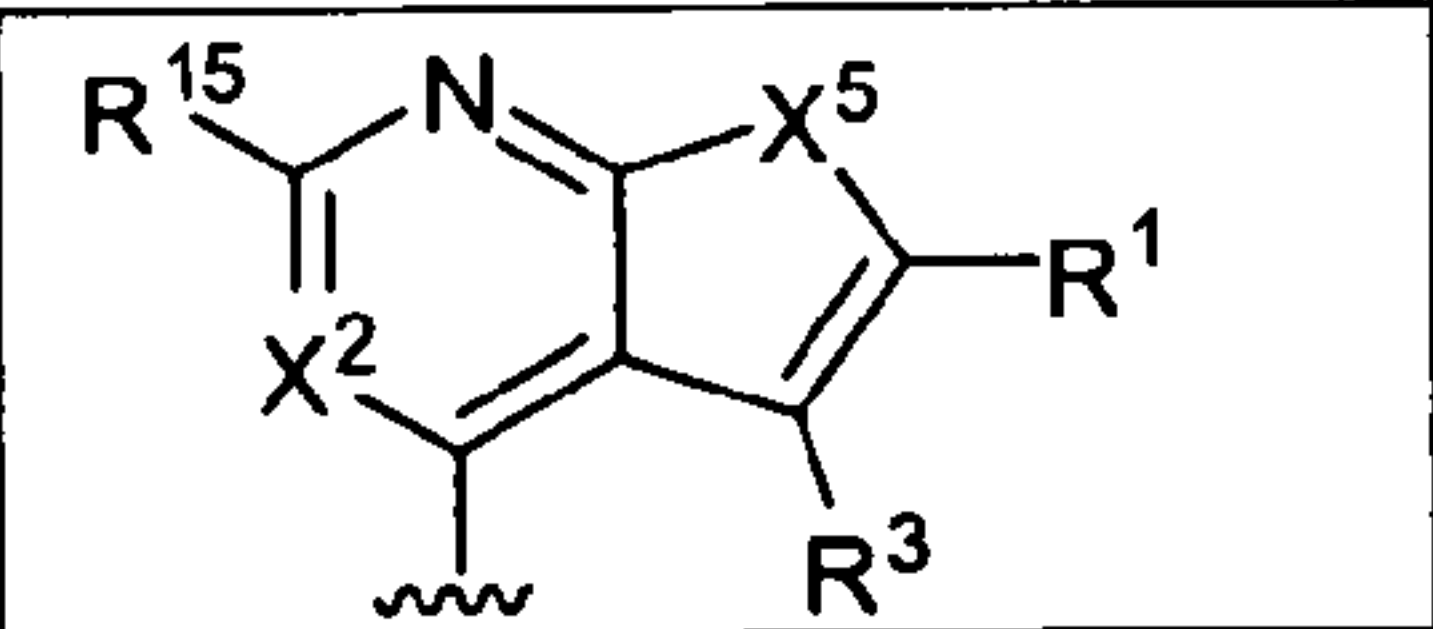
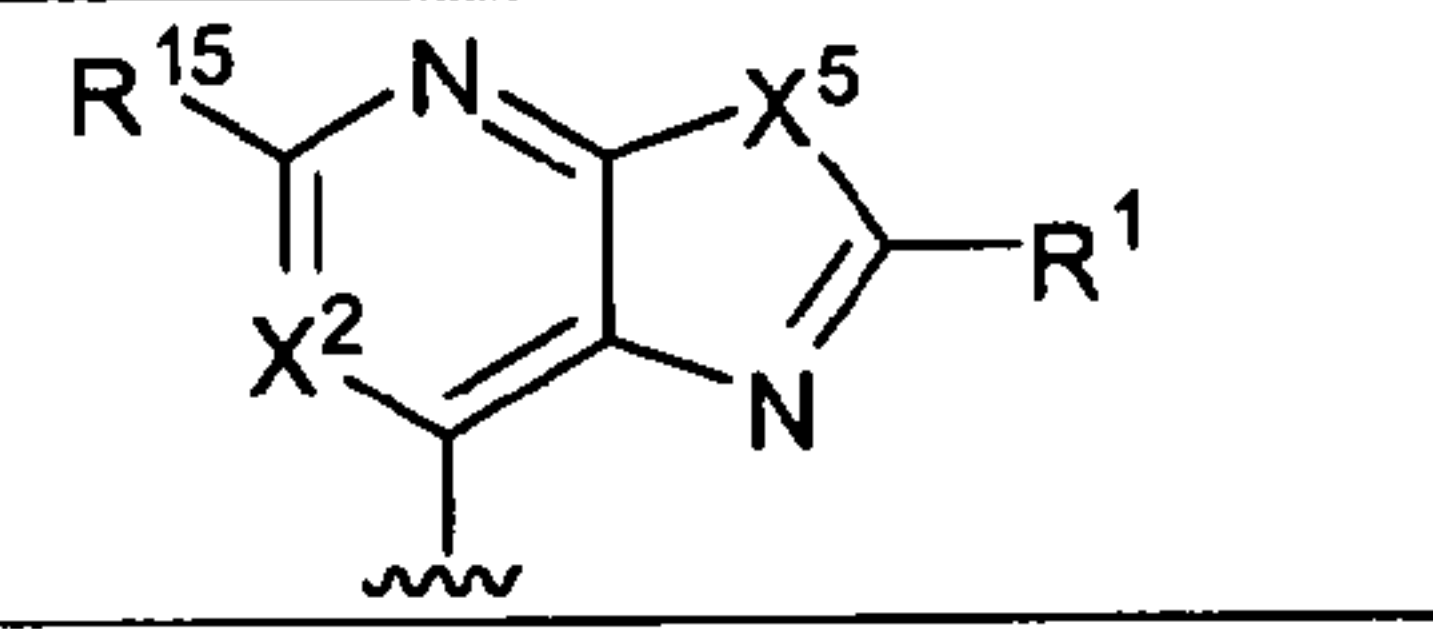
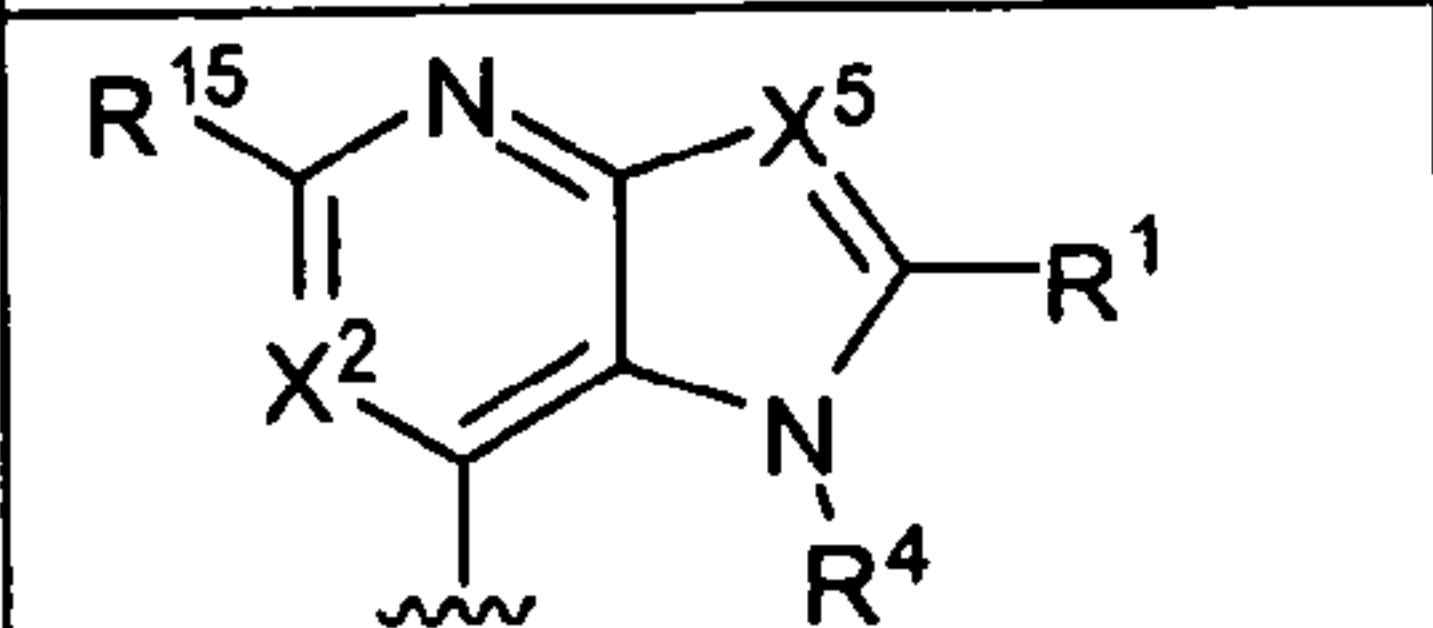
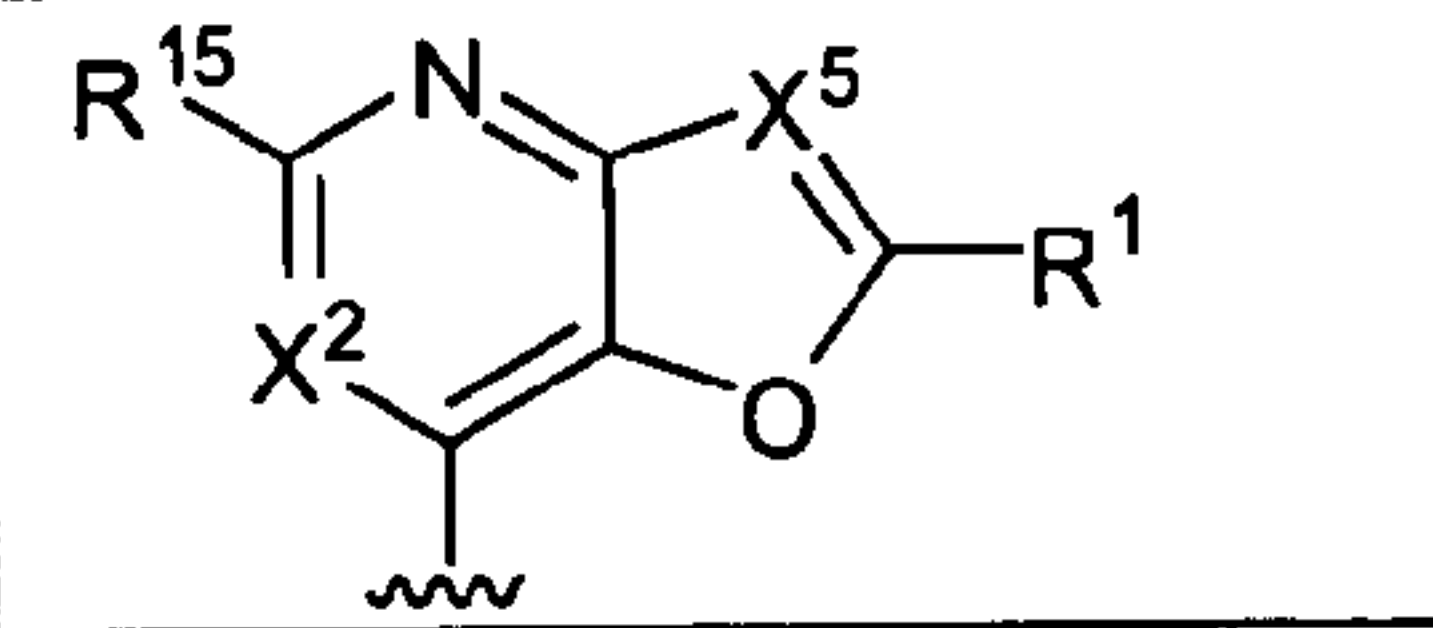
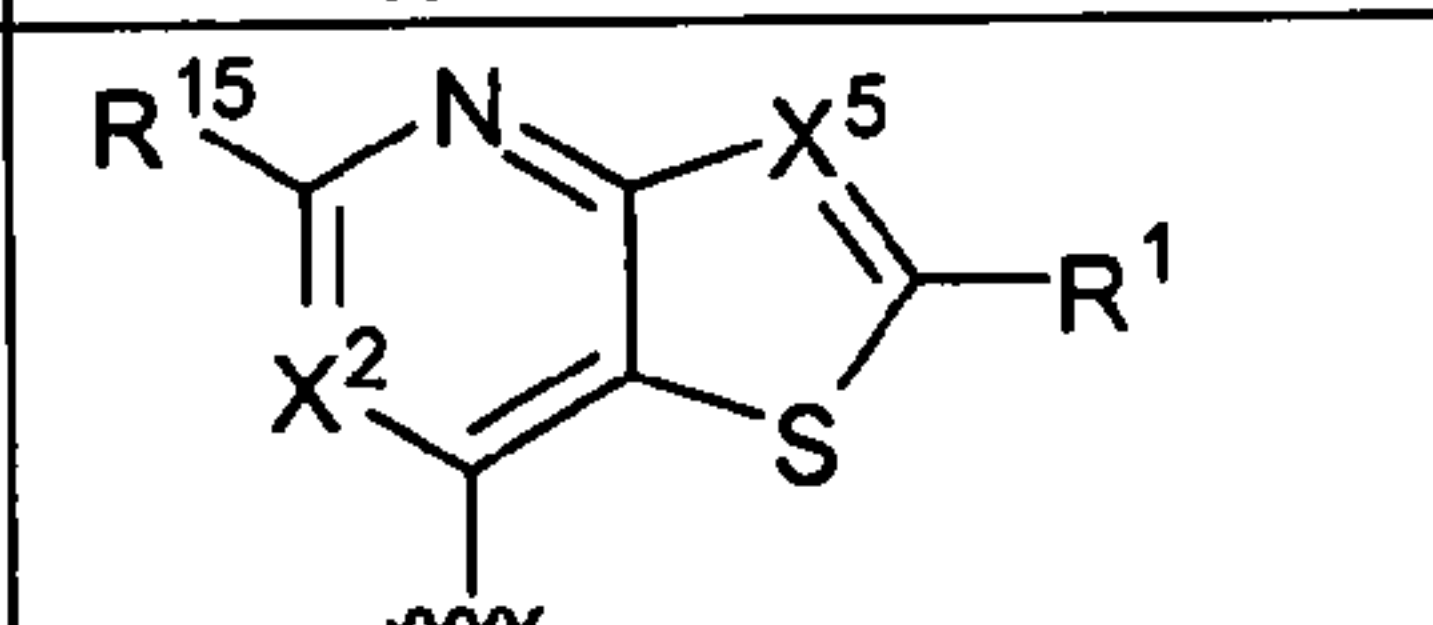
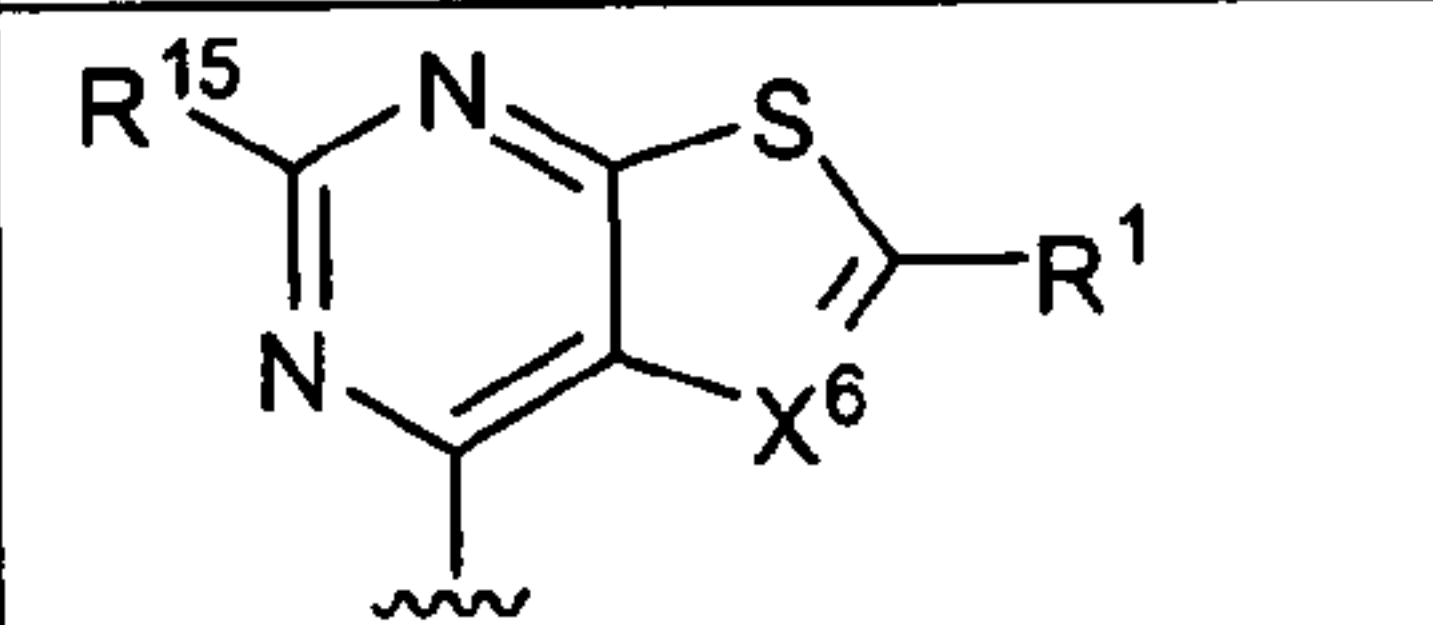
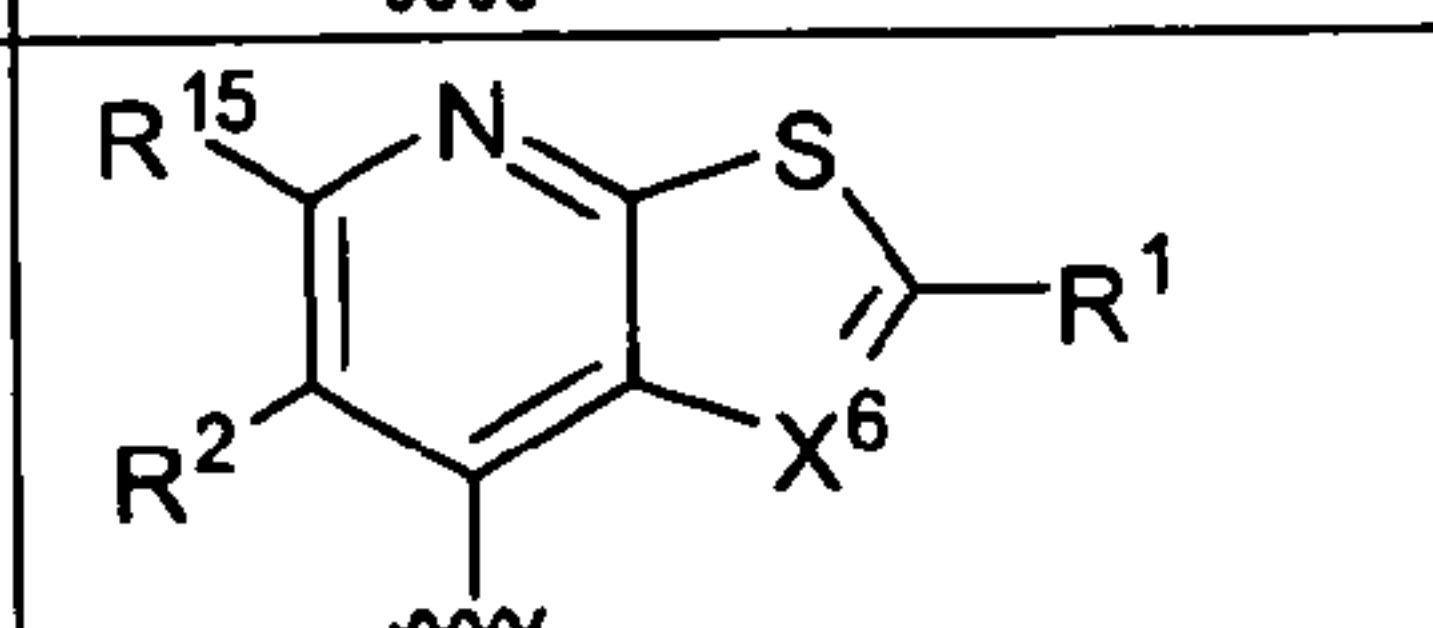
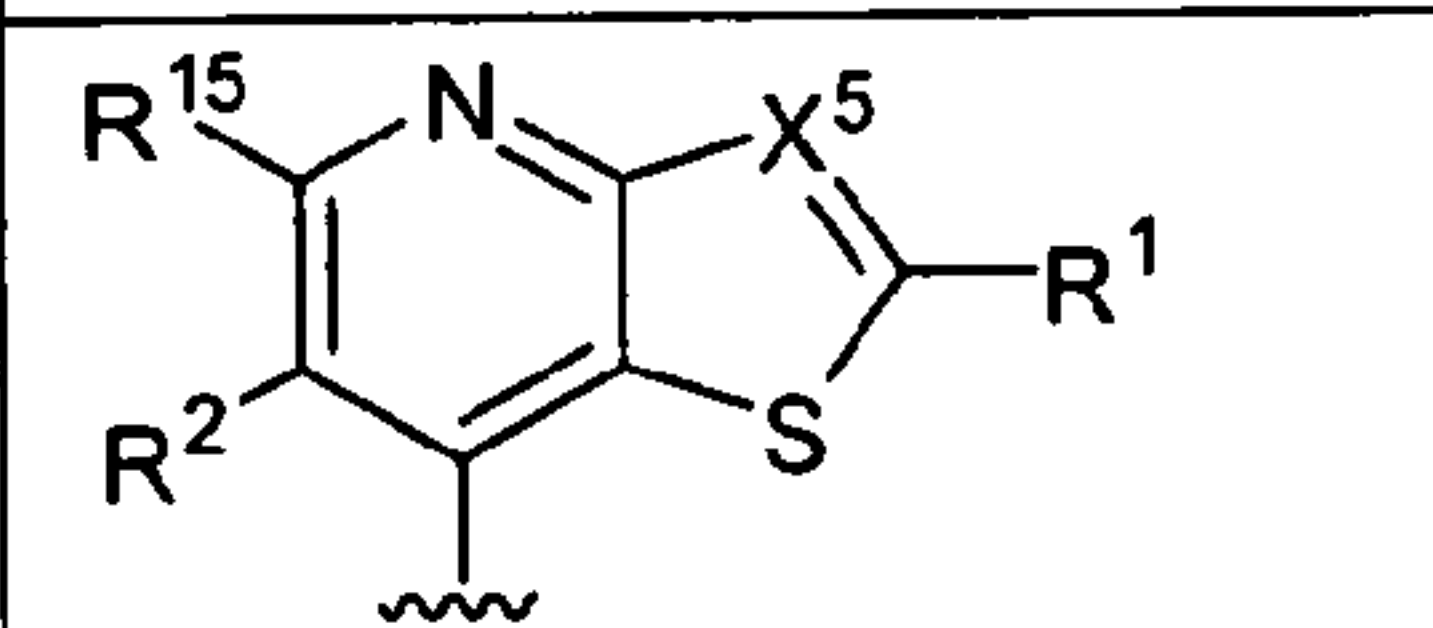
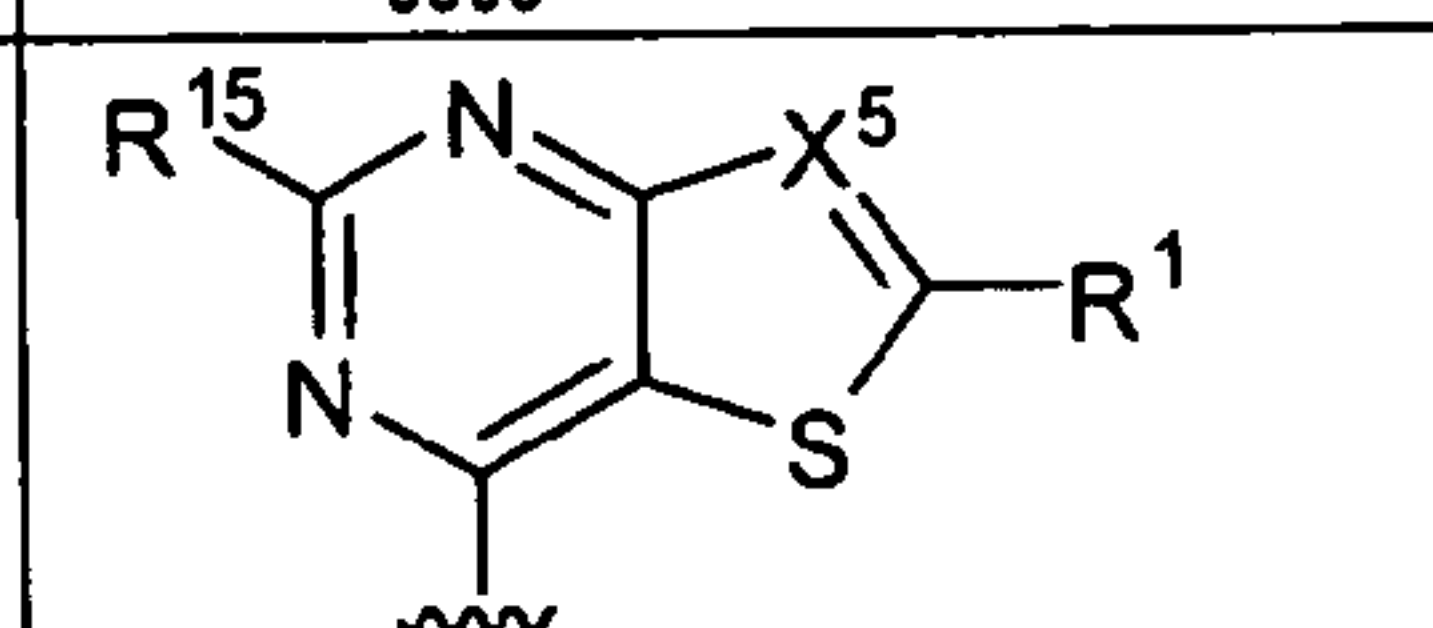
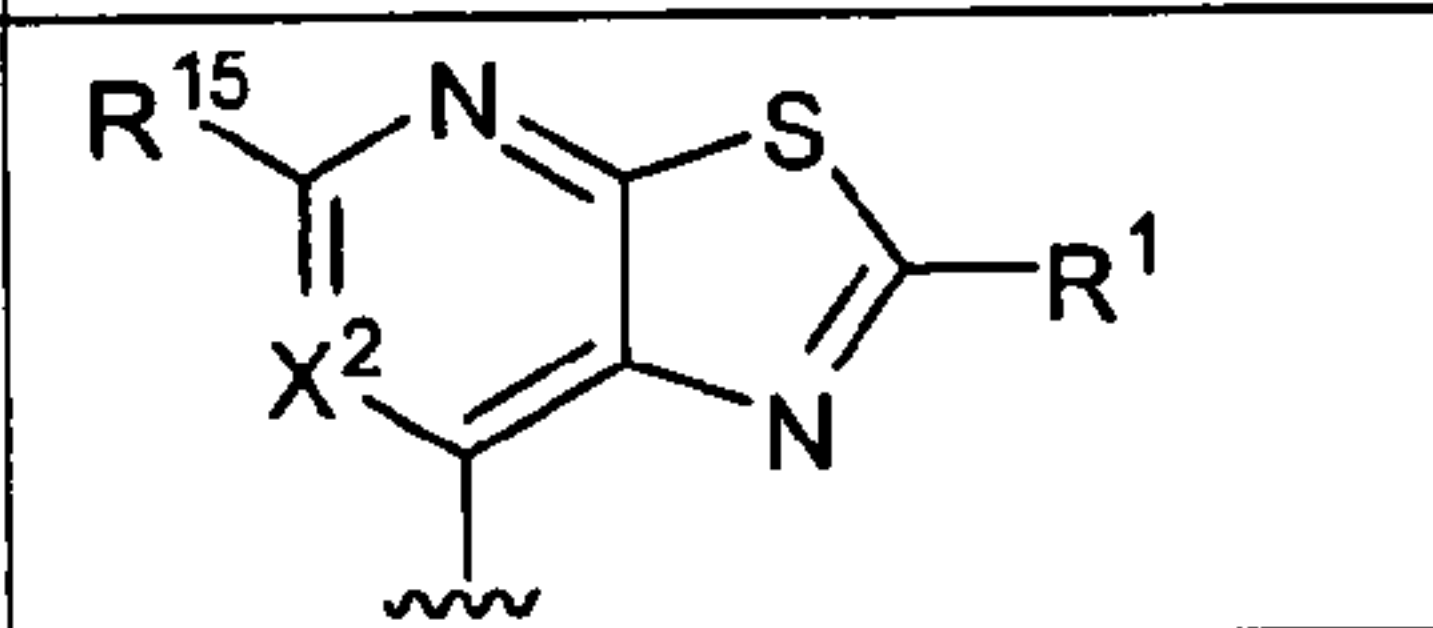
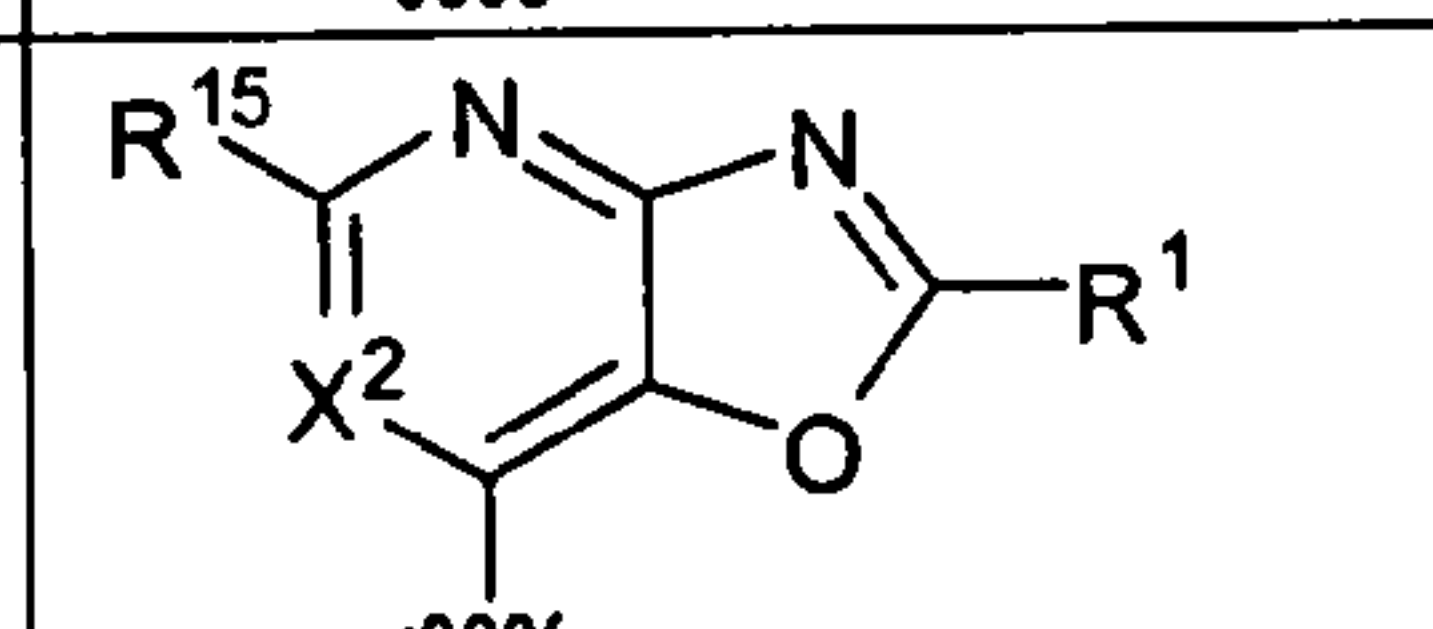
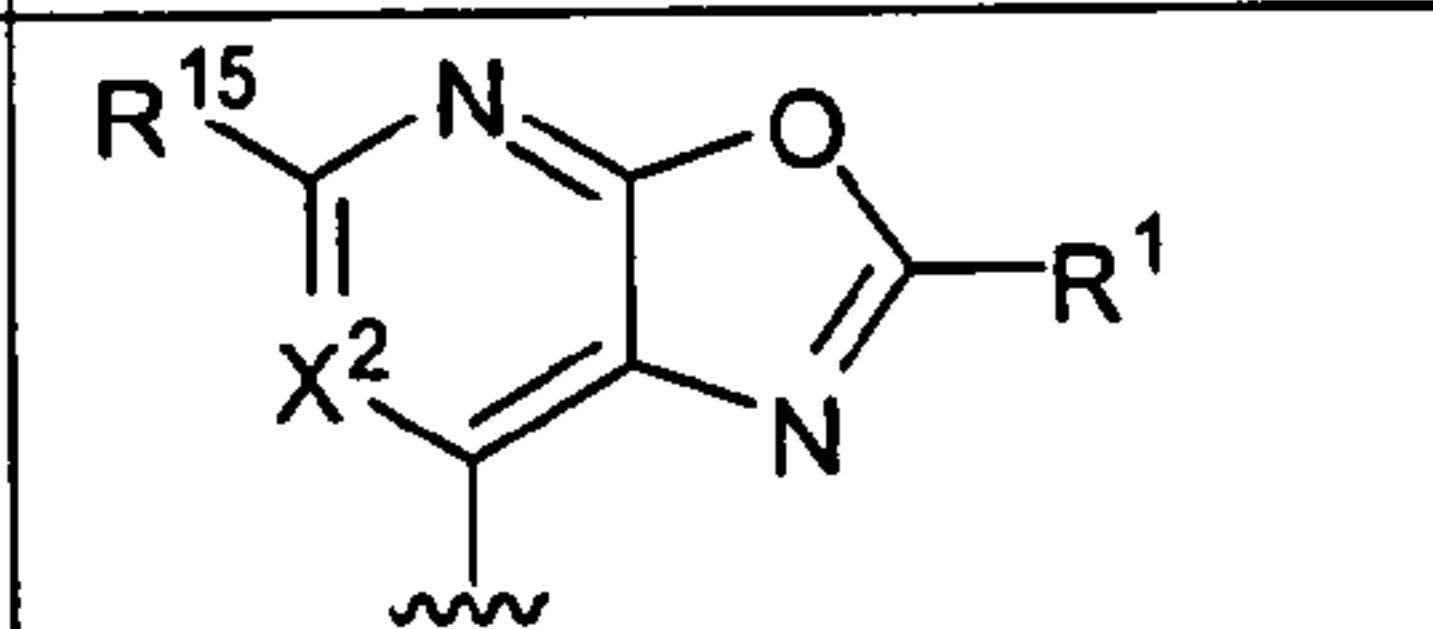
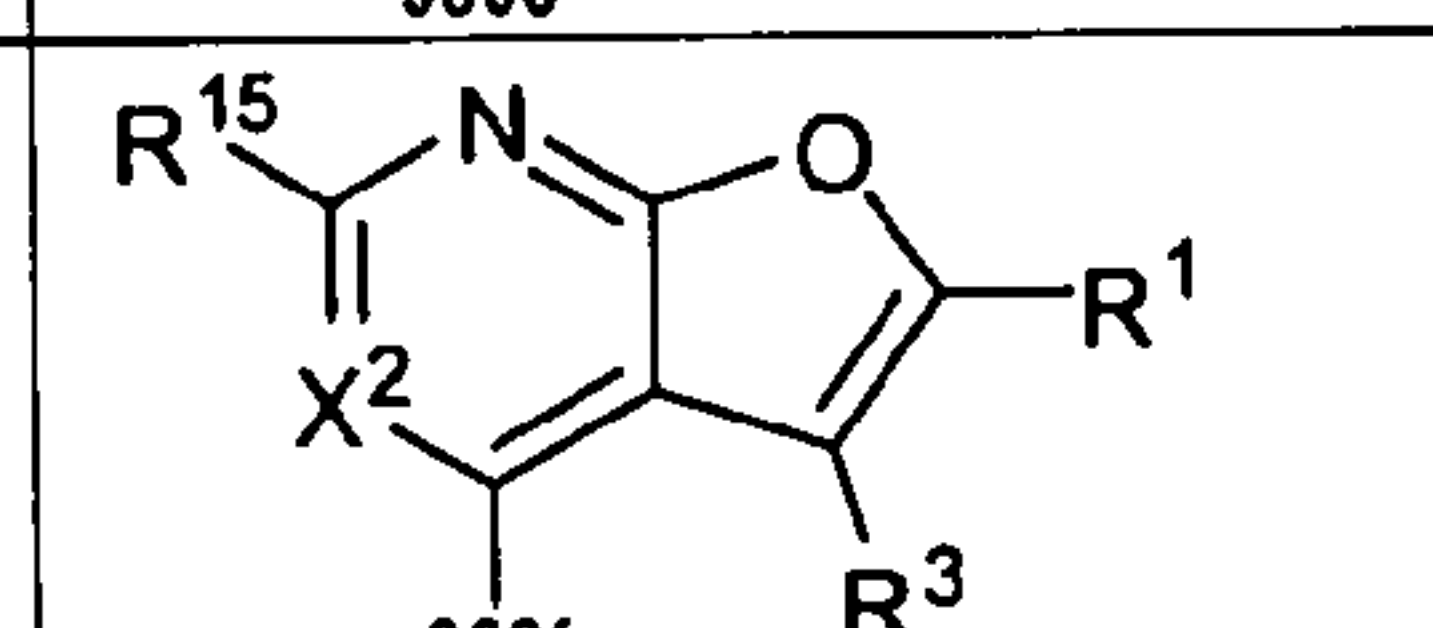
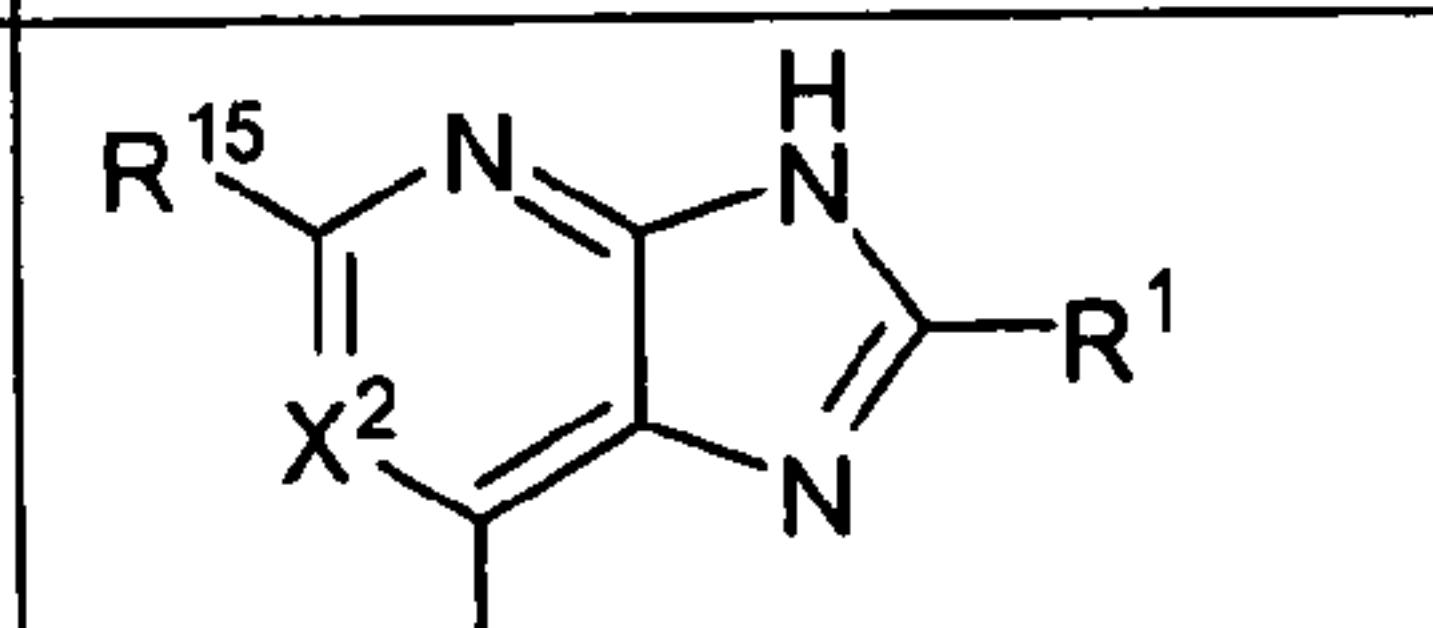
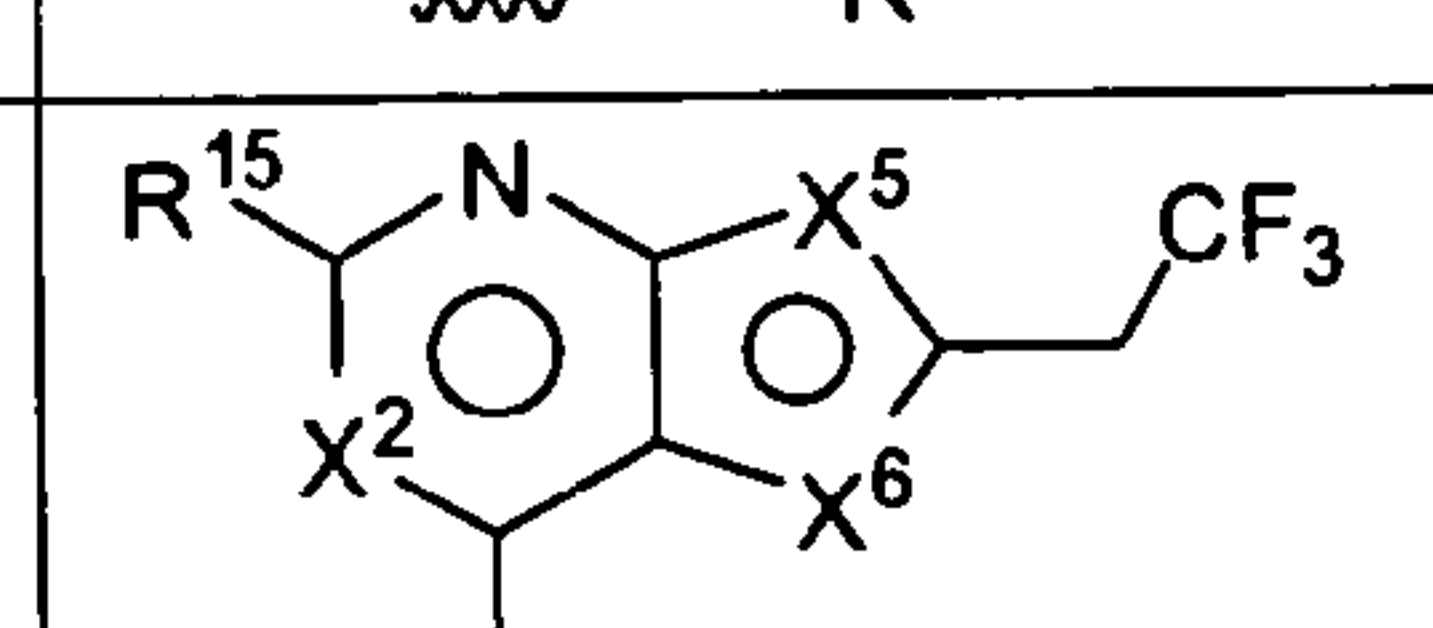
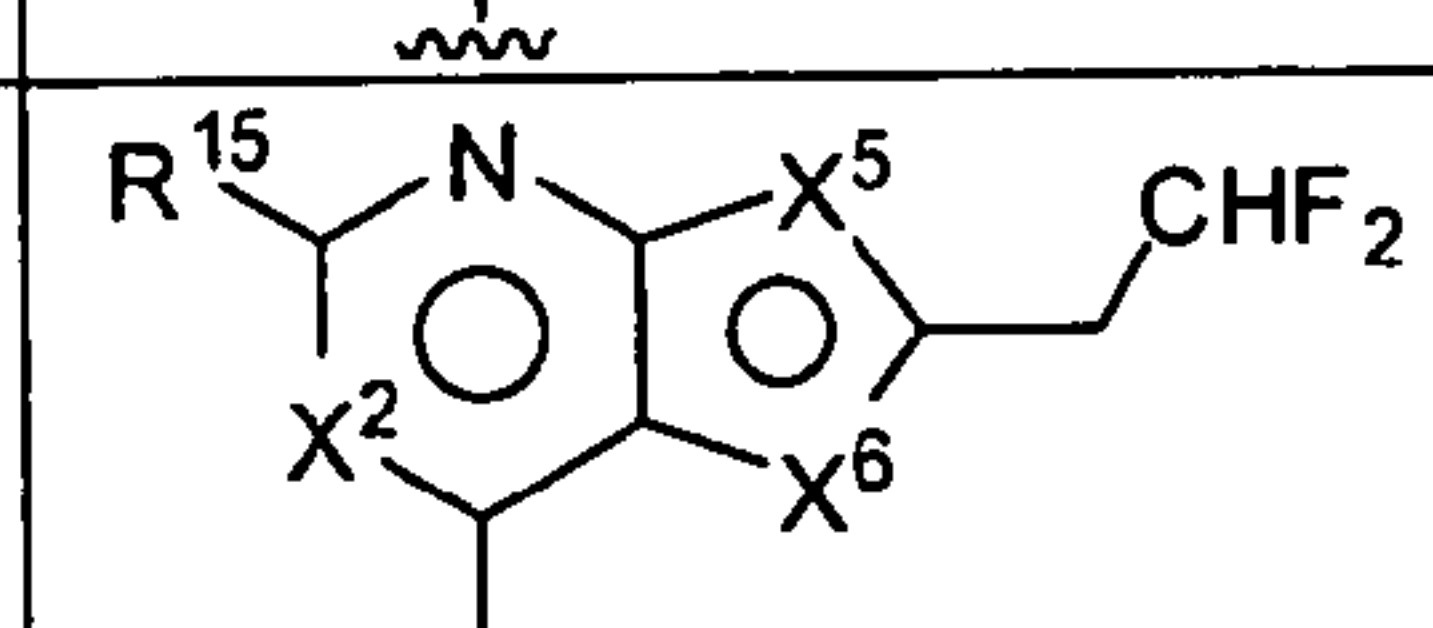
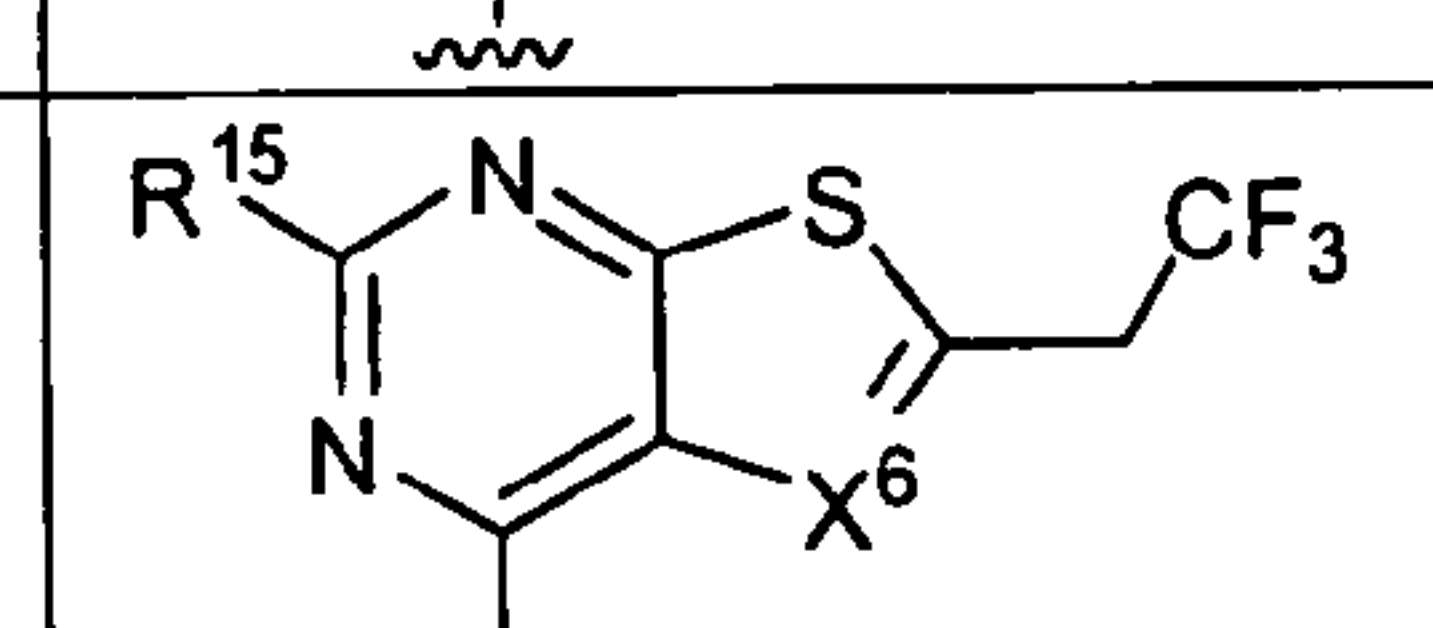
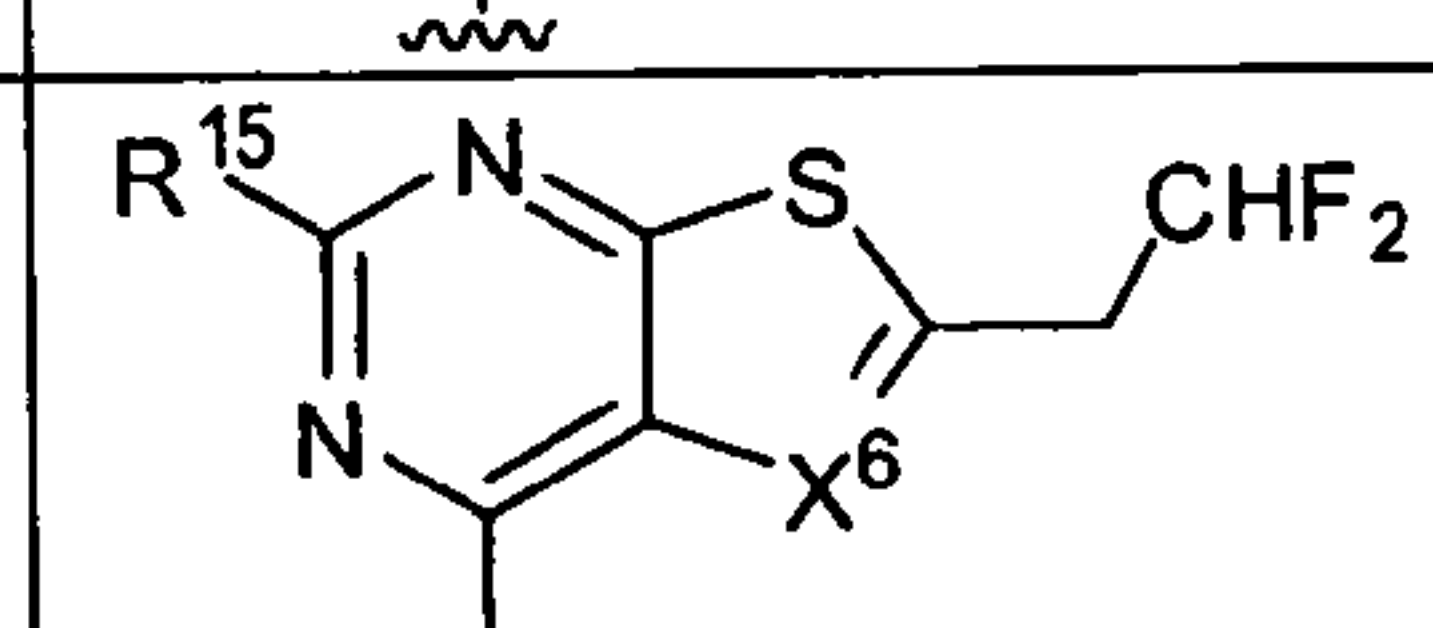
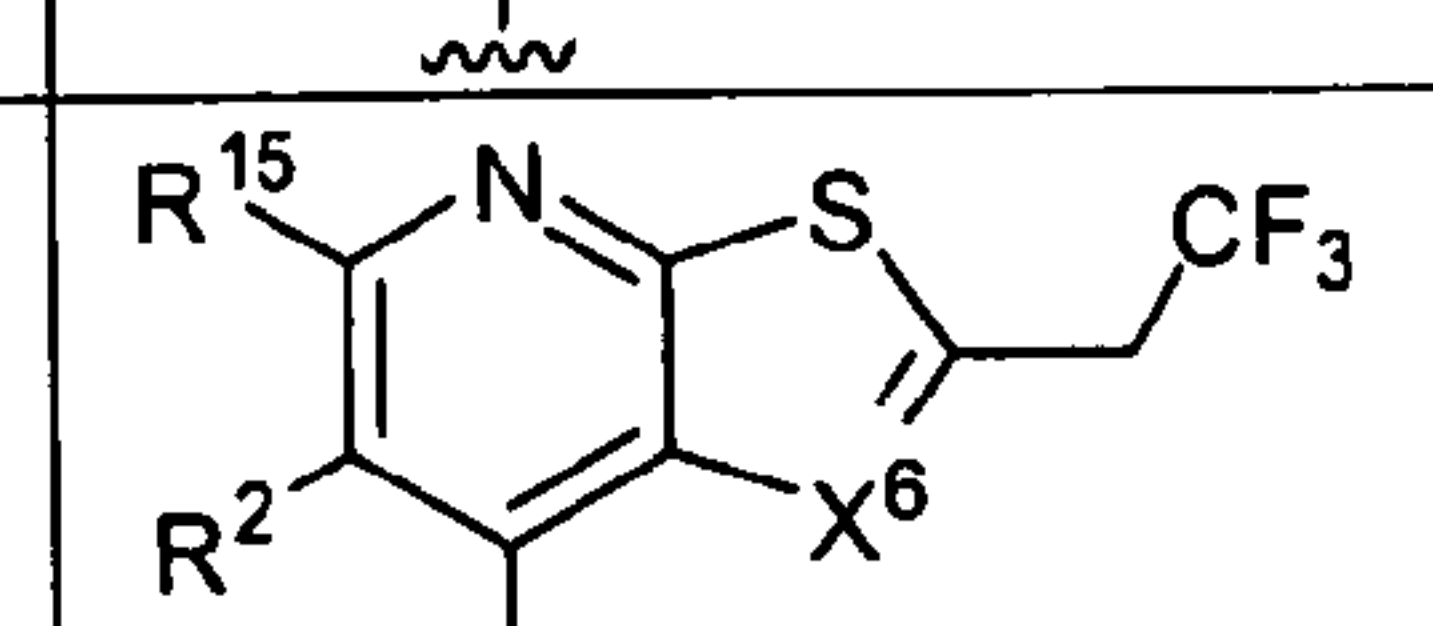
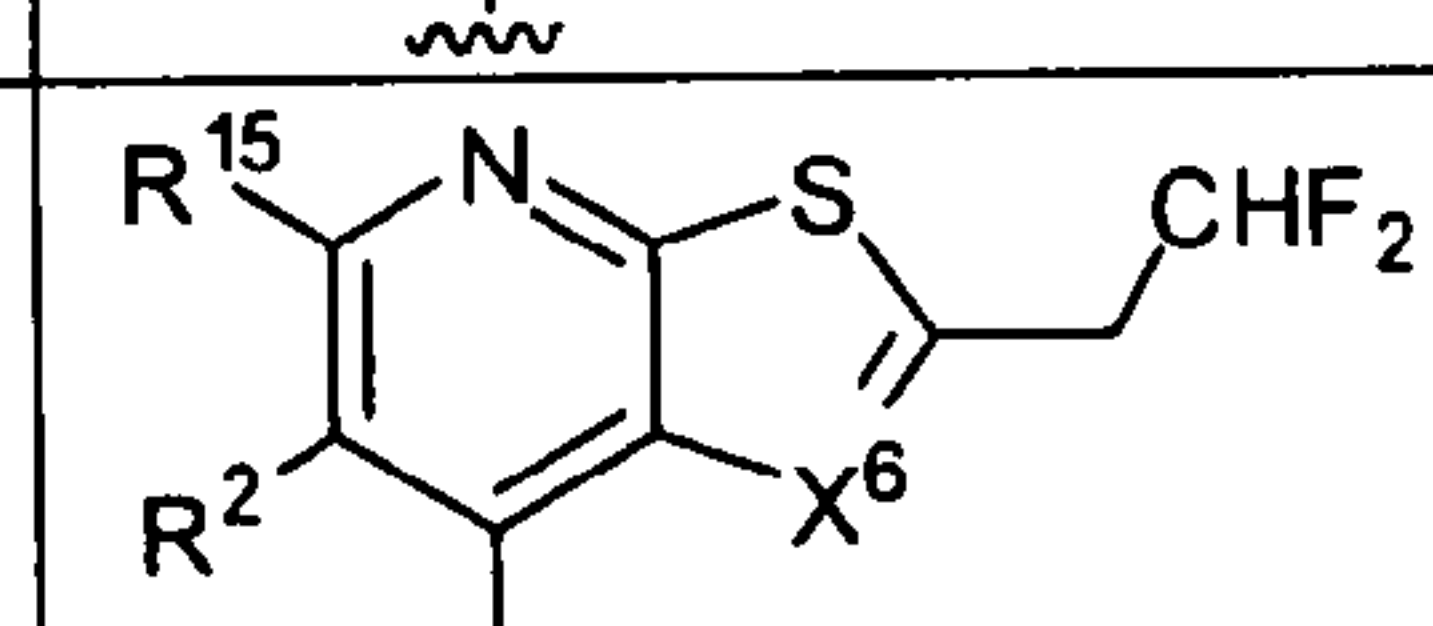
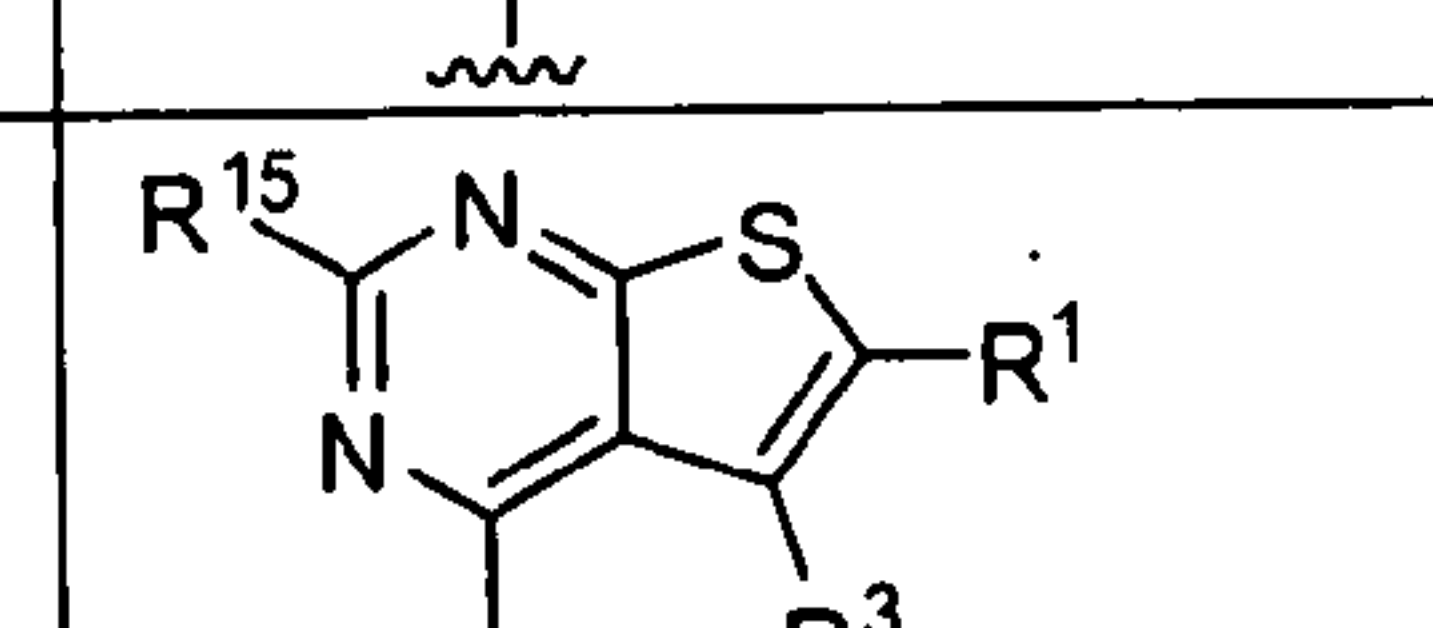
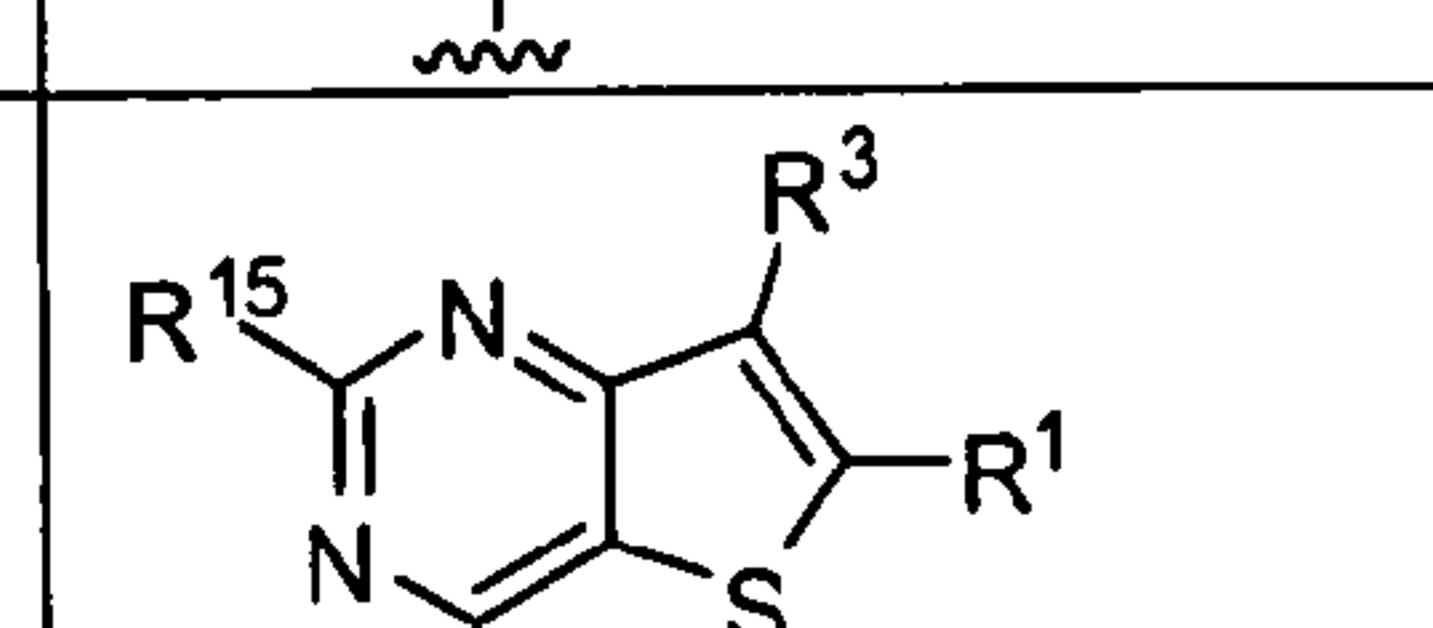
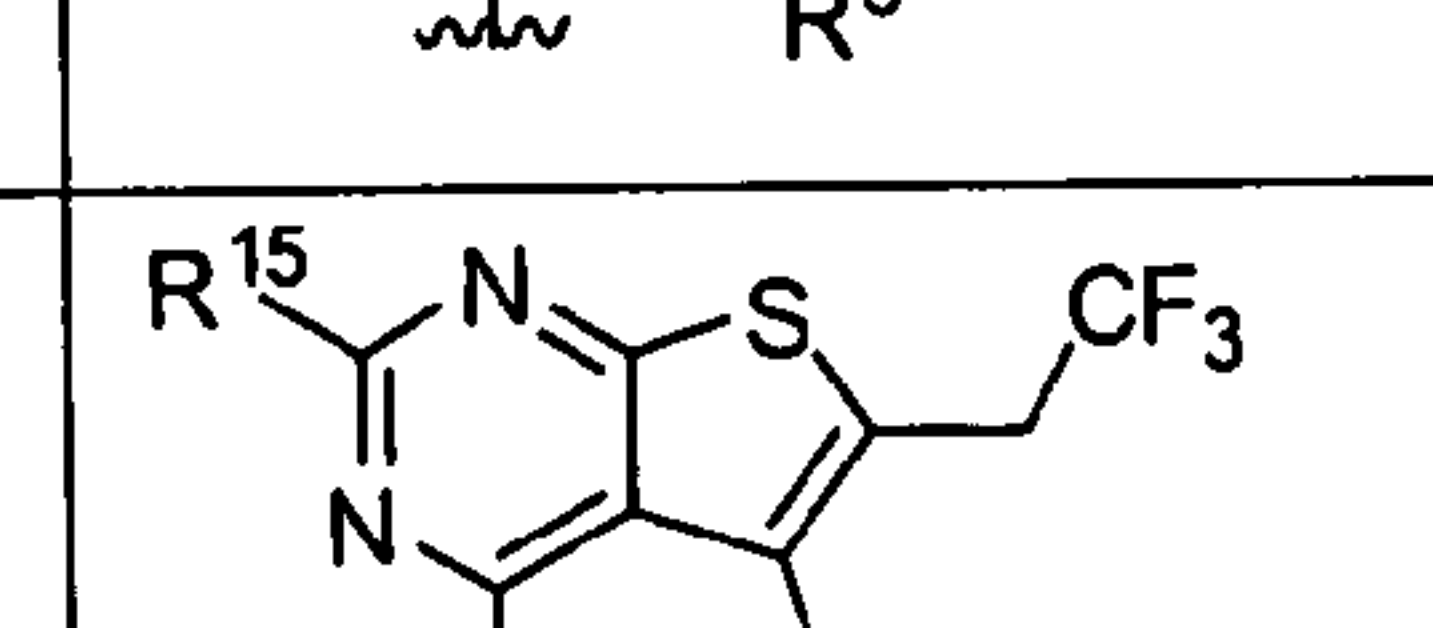
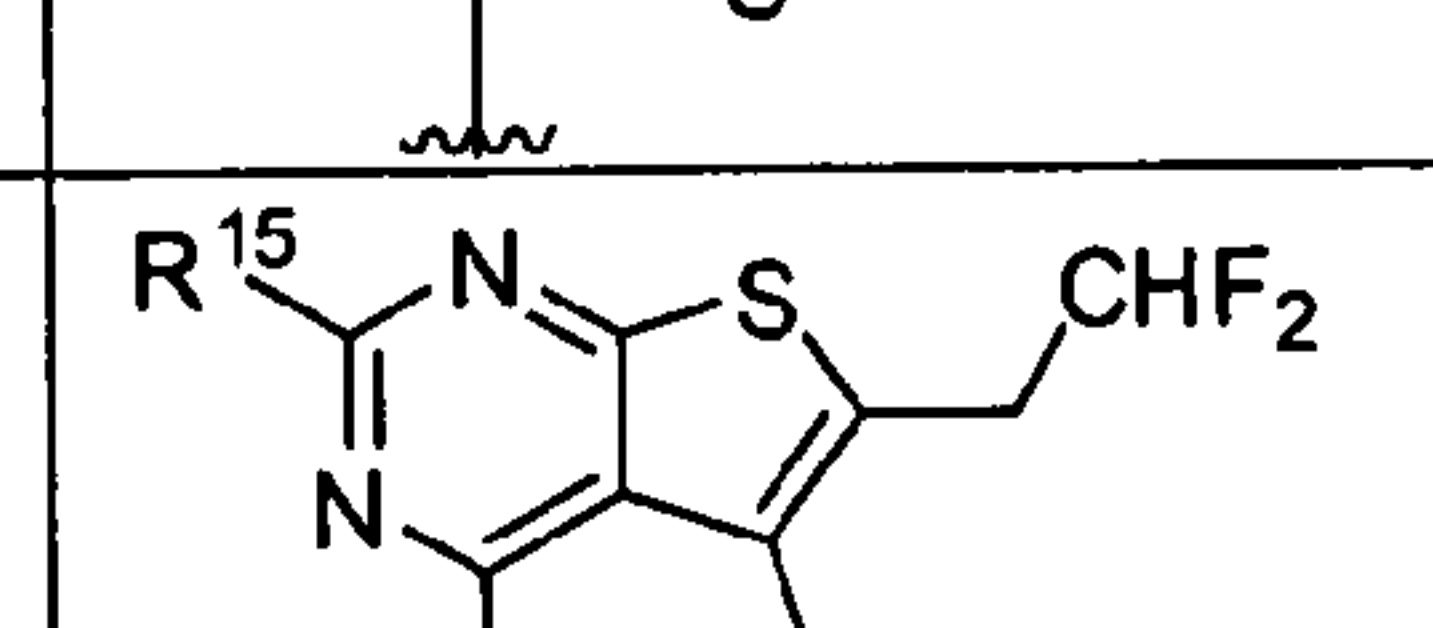
。在一些情況下， X^2 獨立地為 CR^2 或 N。在一些情況下， X^5 及 X^6 各自獨立地為 CR^3 、N、 NR^4 、O 或 S。在一些情況下， X^5 及 X^6 各自獨立地為 N、 NR^4 、O 或 S。在一些情況下， X^5 及 X^6 中之至少一者獨立地為 N、 NR^4 、O 或 S。在一些情況下，H-III 選自表 1c 中列

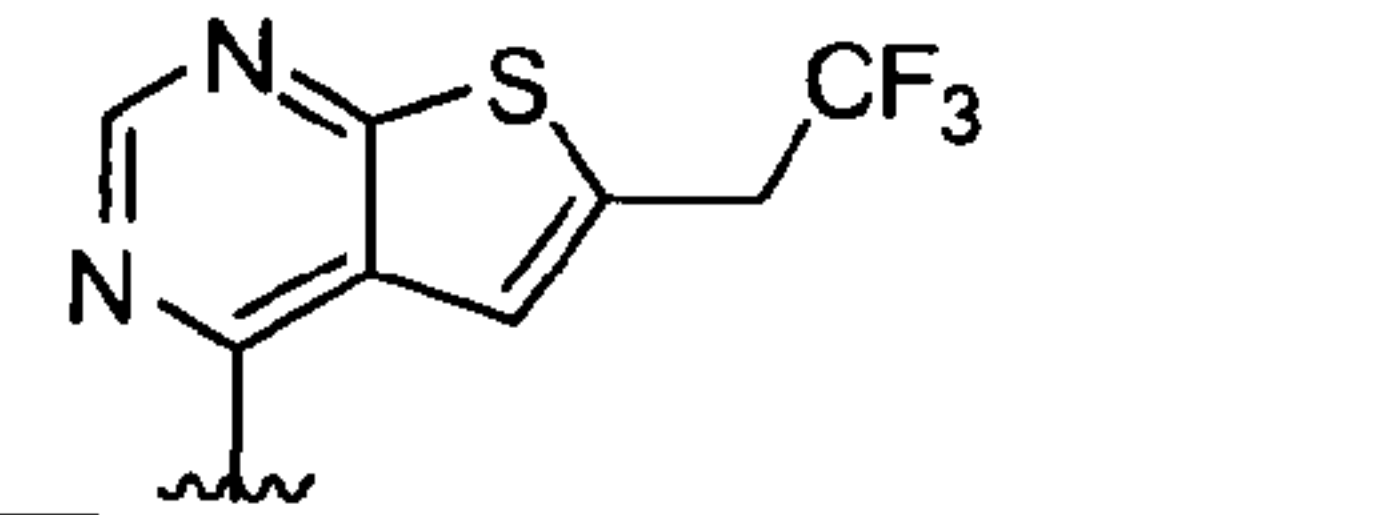
舉之結構。在一些情況下，H-III不為表1c中列舉之一或多個結構。

在式III、IV、V、VI及IX中任一者之化合物中，H-III可含有一或多個雜原子。在一些情況下，H-III含有0、1、2、3或4個環雜原子。在一些情況下，H-III含有至少1、2、3或4個環雜原子。在一些情況下，H-III含有至多1、2、3或4個環雜原子。在一些情況下，H-III含有0、1、2、3或4個環N原子。在一些情況下，H-III含有至少1、2、3或4個環N原子。在一些情況下，H-III含有至多1、2、3或4個環N原子。在一些情況下，H-III含有0或1個環O原子。在一些情況下，H-III含有至少1個環O原子。在一些情況下，H-III含有至多1個環O原子。在一些情況下，H-III含有0或1個環S原子。在一些情況下，H-III含有至少1個環S原子。在一些情況下，H-III含有至多1個環S原子。在一些情況下，H-III含有5、6、7或8個環碳原子。在一些情況下，H-III含有至少5、6、7或8個環碳原子。在一些情況下，H-III含有至多5、6、7或8個環碳原子。

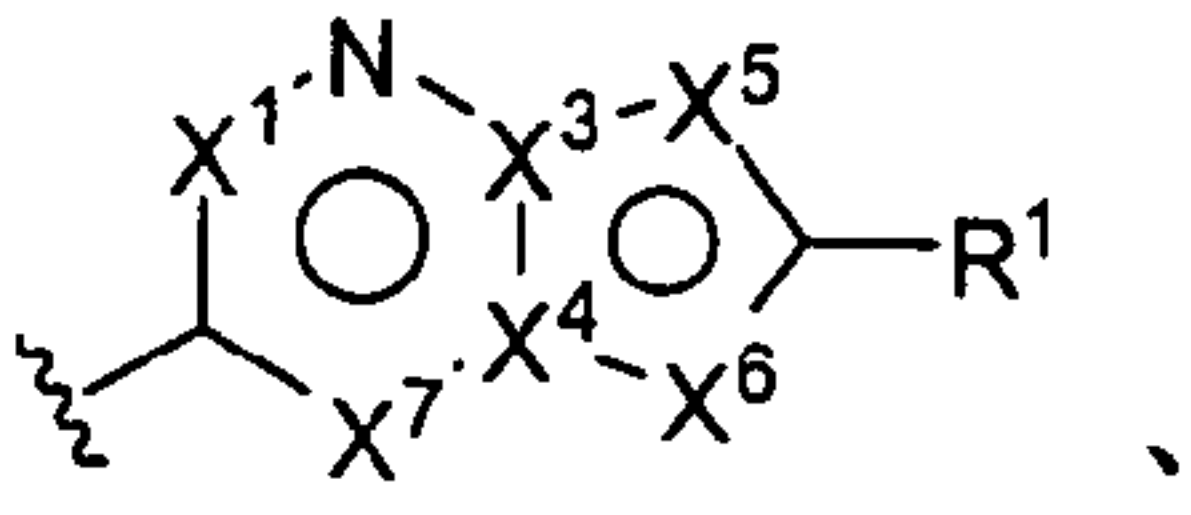
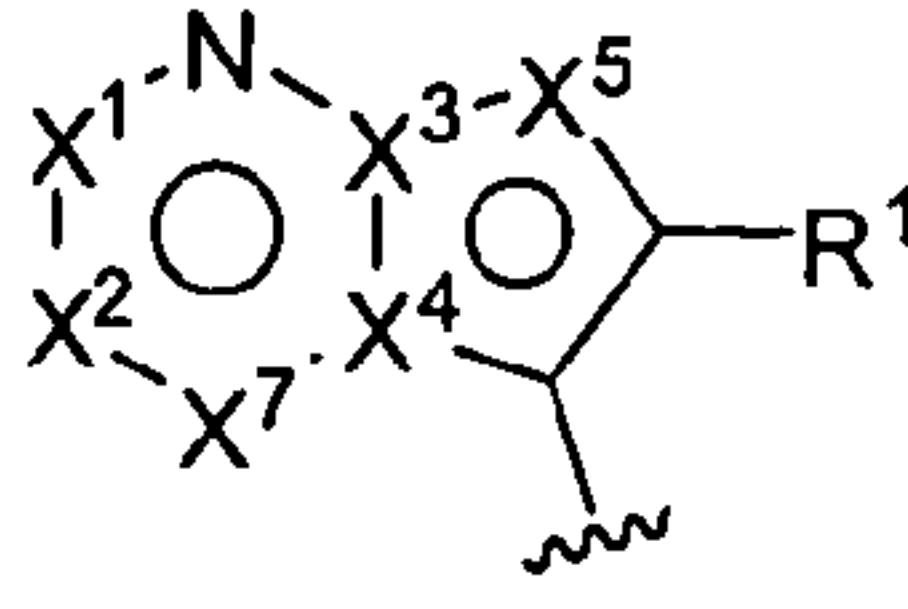
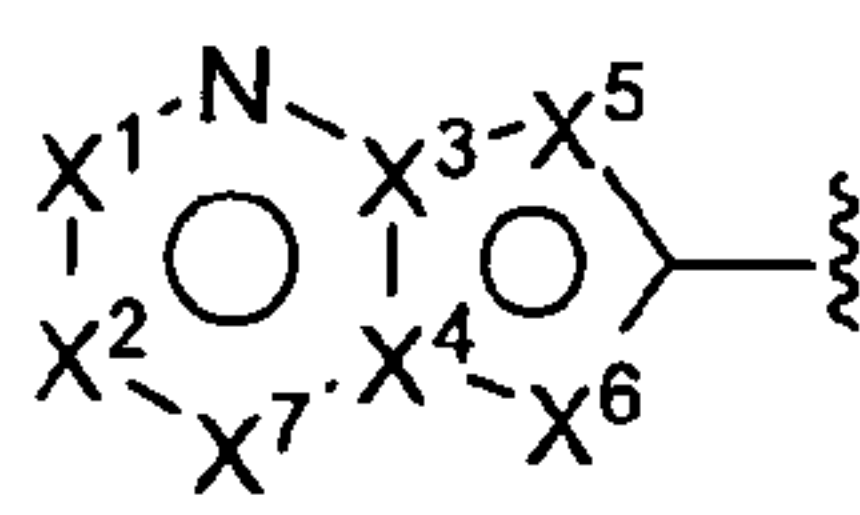
表1c：H-III結構之非限制性實例

H-III編號	H-III結構	H-III編號	H-III結構
H-III		H-III-2	
H-III-3		H-III-4	
H-III-5		H-III-6	
H-III-7		H-III-8	

H-III-9		H-III-10	
H-III-11		H-III-12	
H-III-13		H-III-14	
H-III-15		H-III-16	
H-III-17		H-III-18	
H-III-19		H-III-20	
H-III-21		H-III-22	
H-III-23		H-III-24	
H-III-25		H-III-26	
H-III-27		H-III-28	
H-III-29		H-III-30	
H-III-31		H-III-32	

H-III-33			
----------	--	--	--

環 H-X

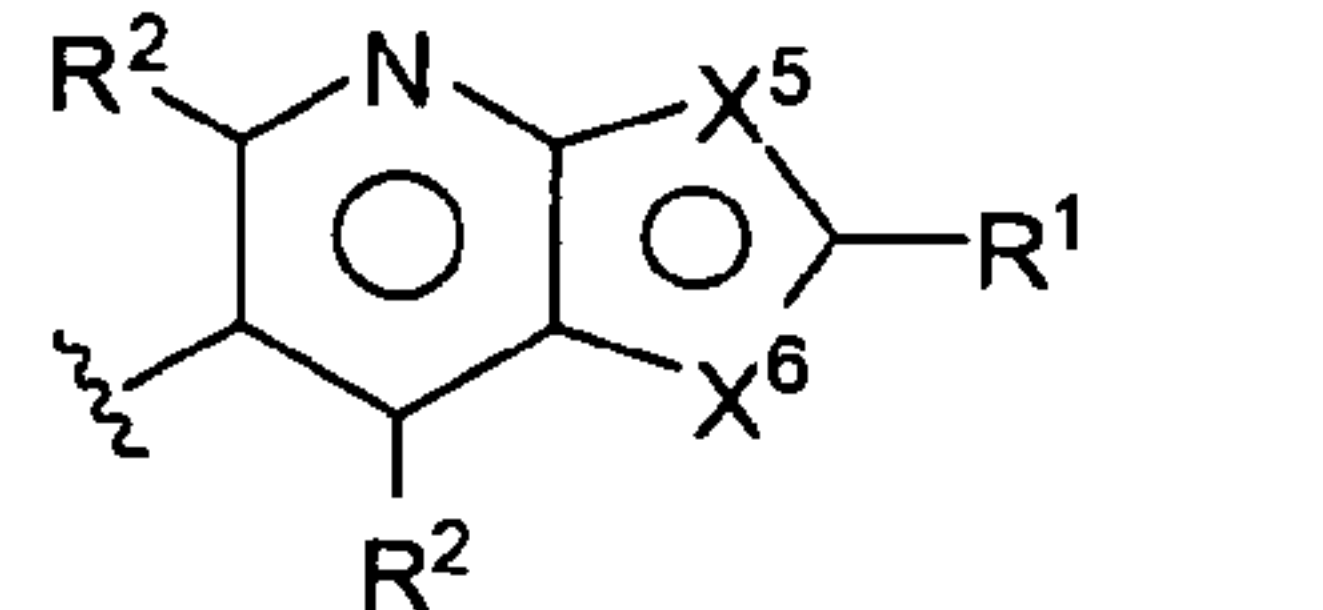
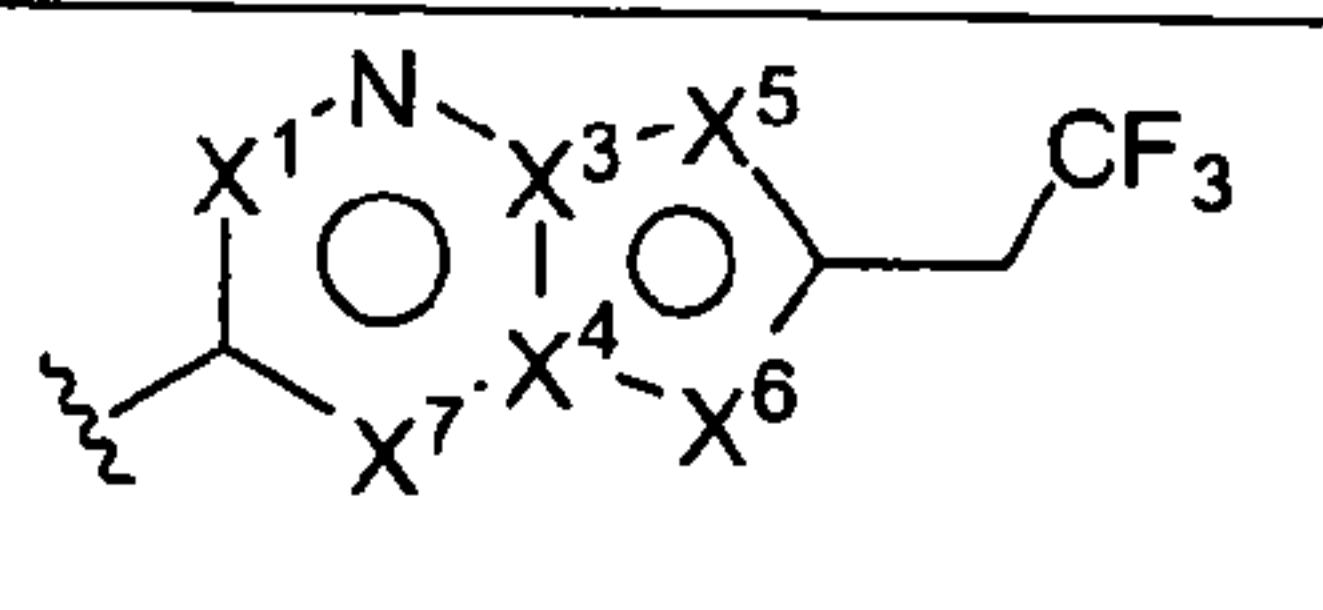
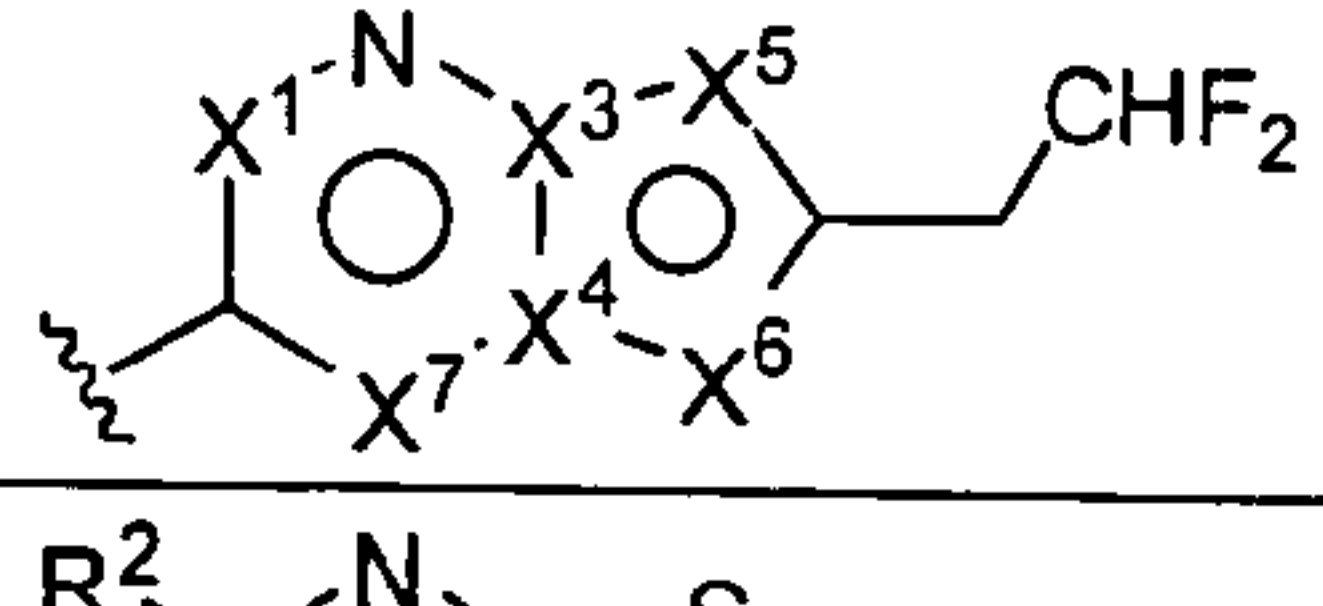
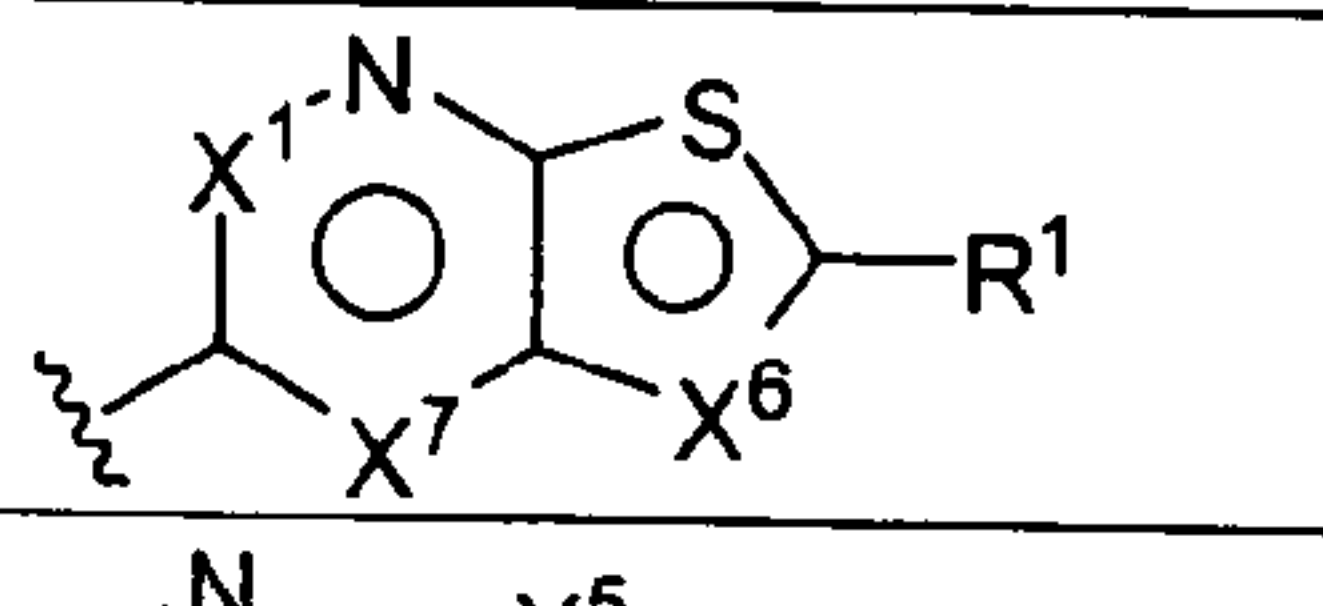
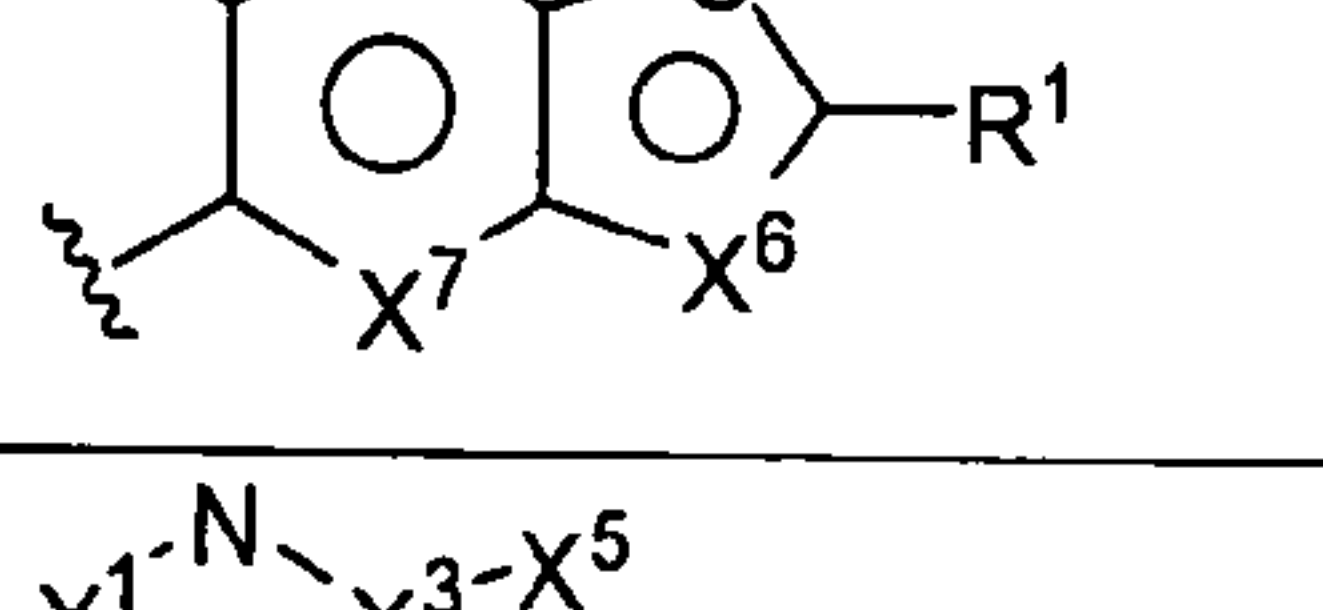
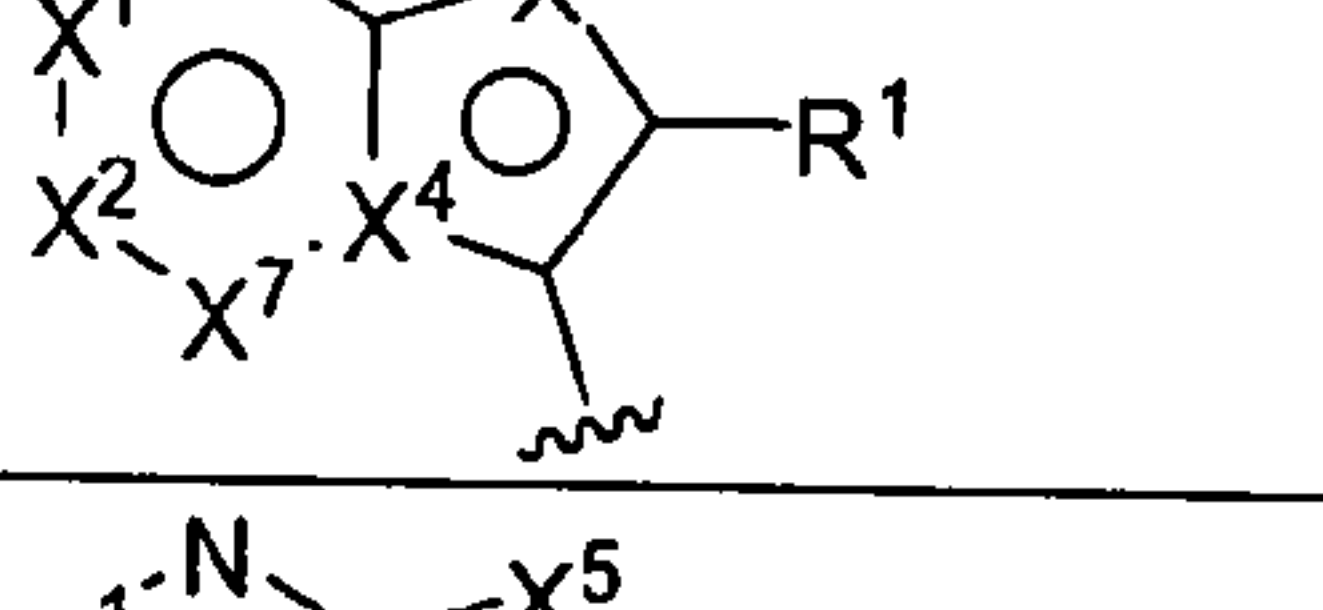
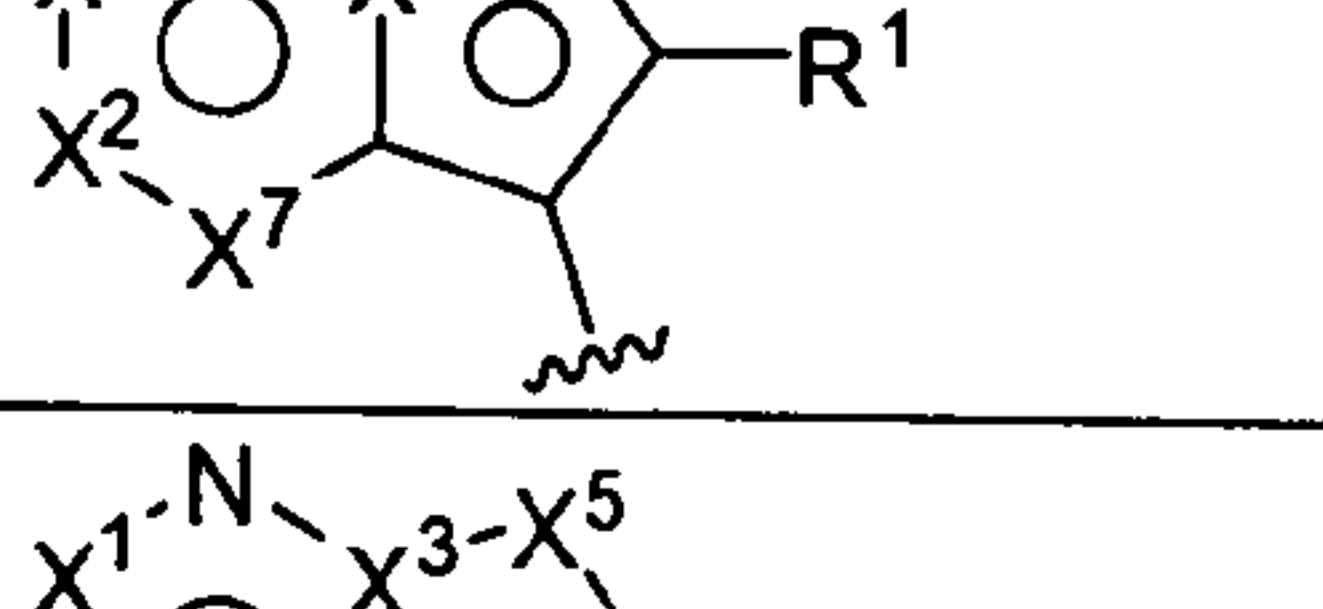
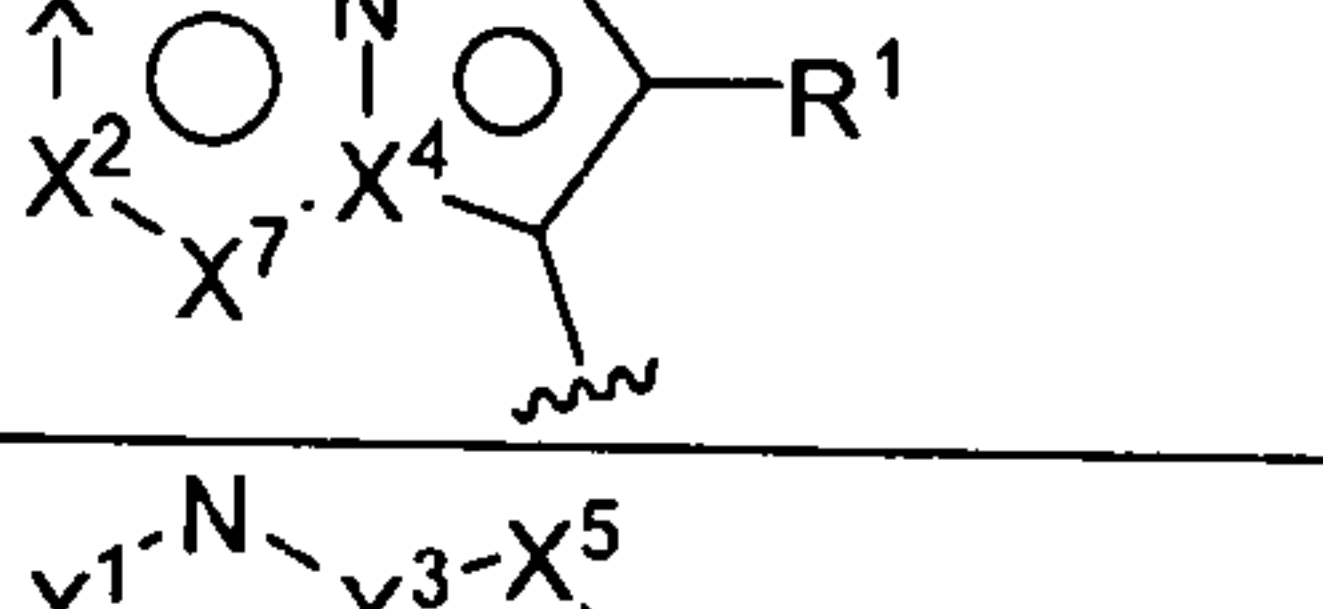
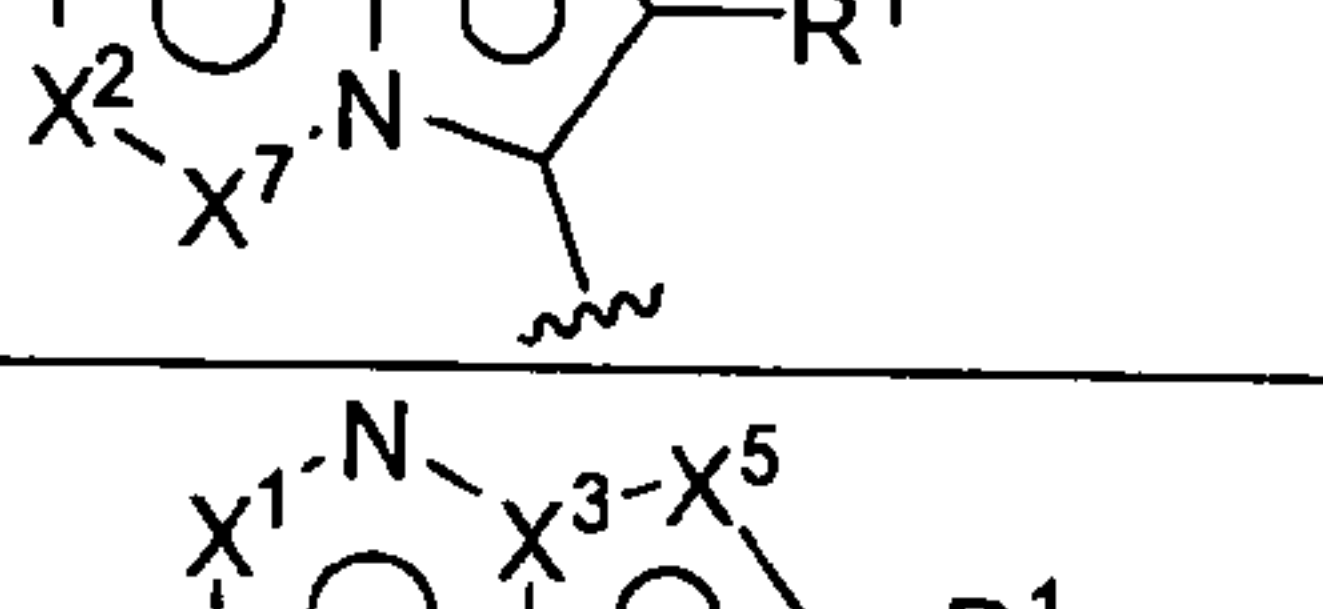
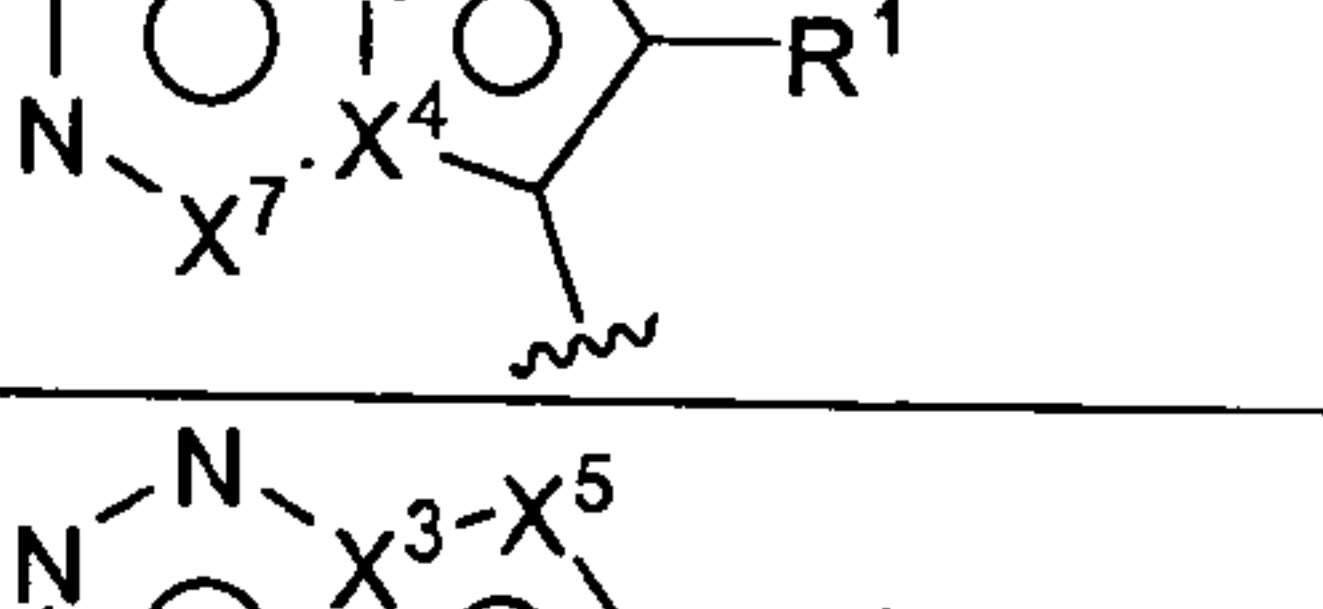
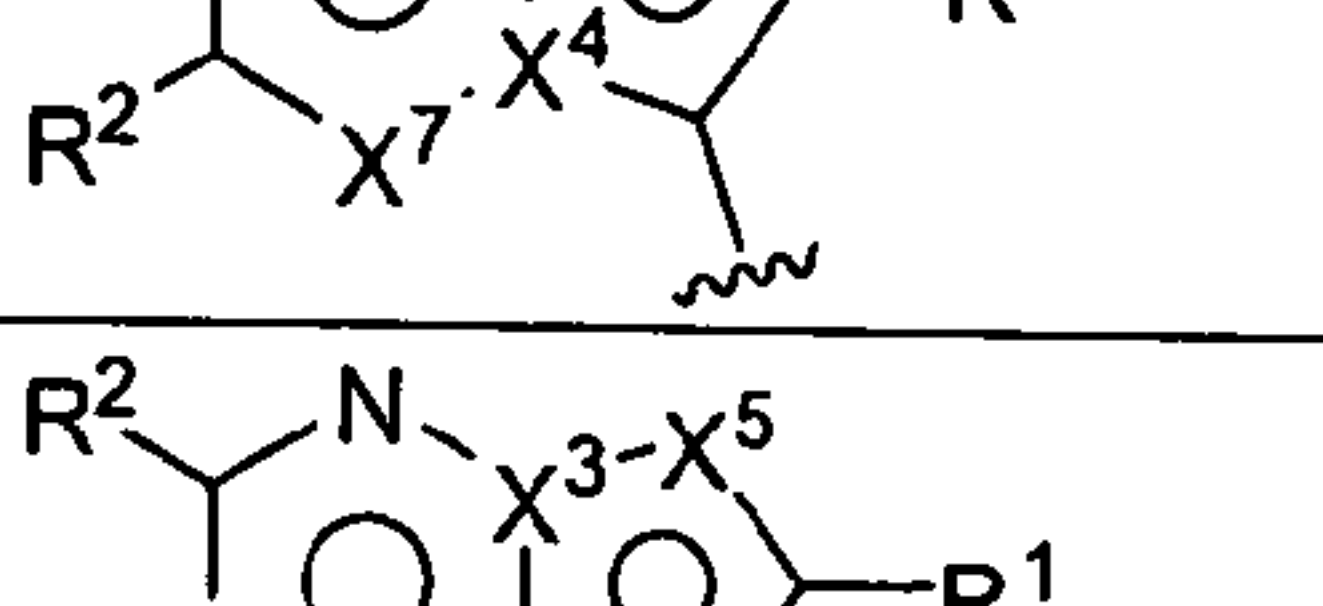
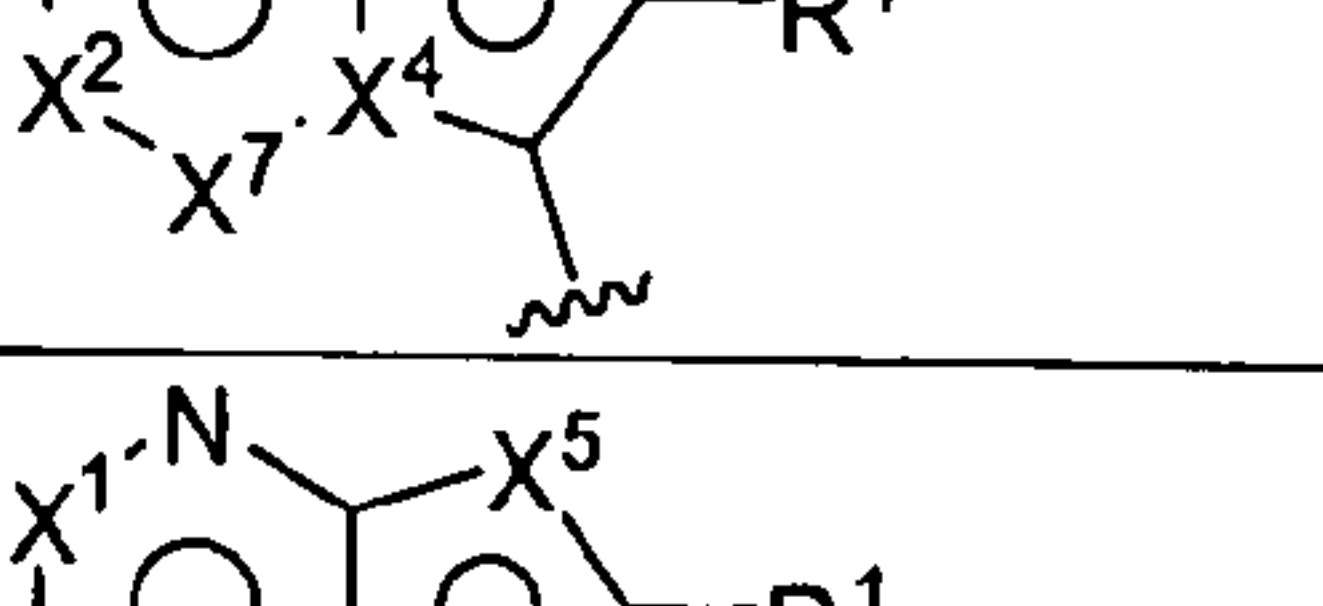
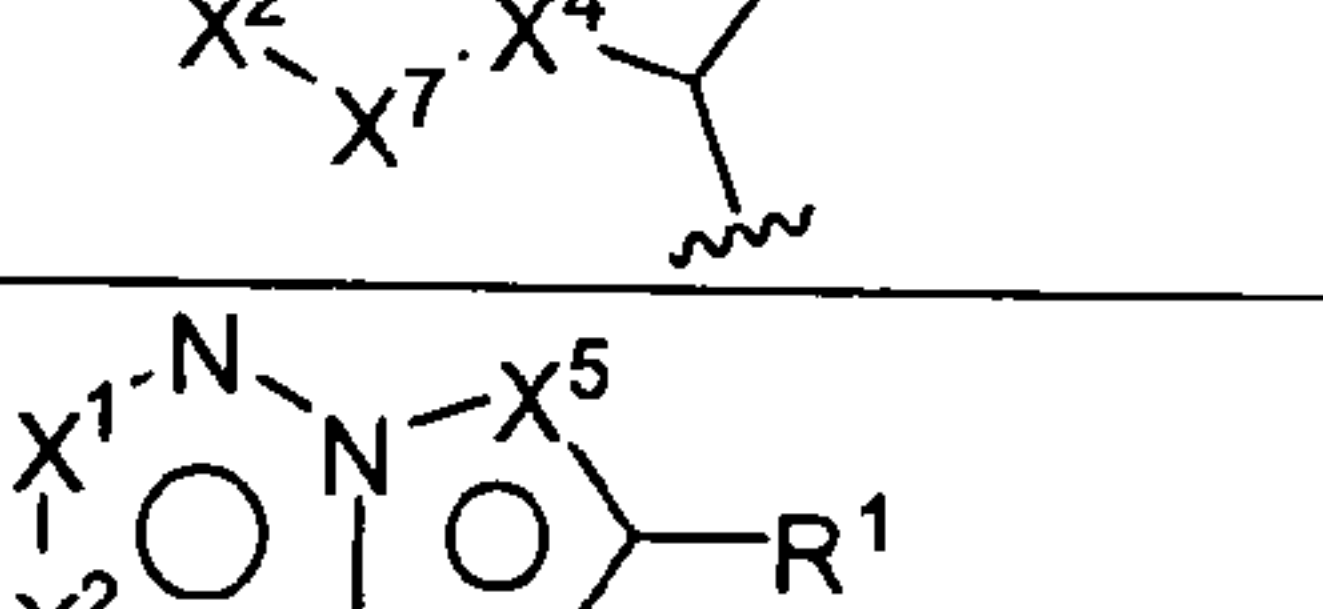
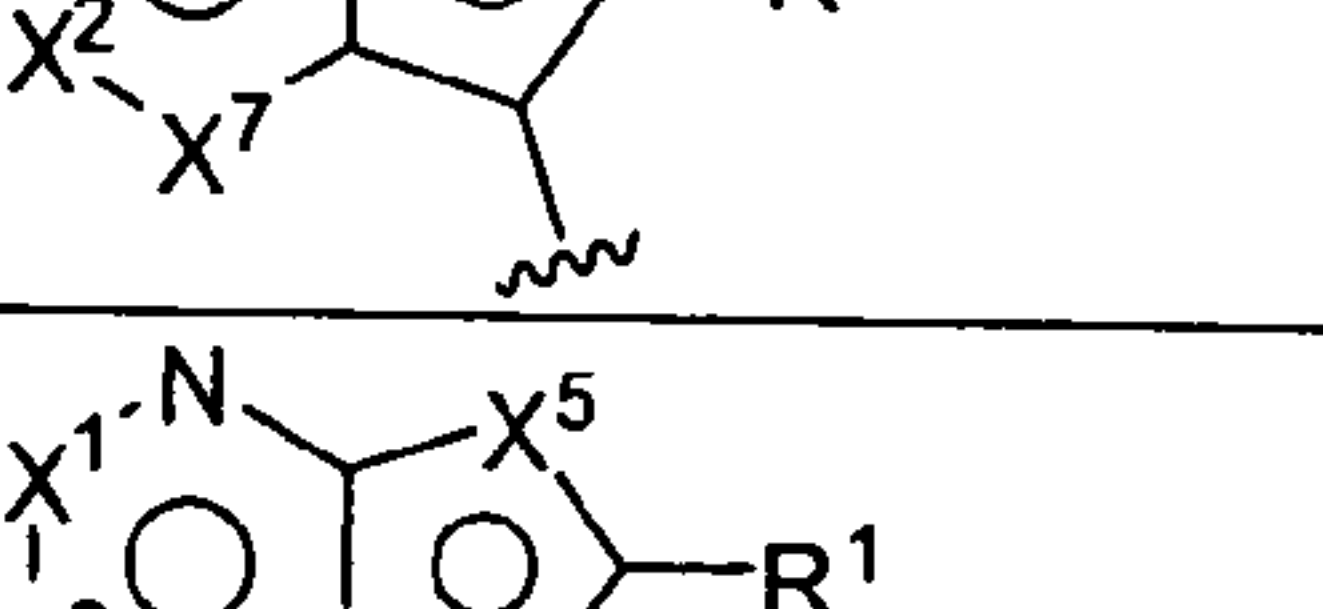
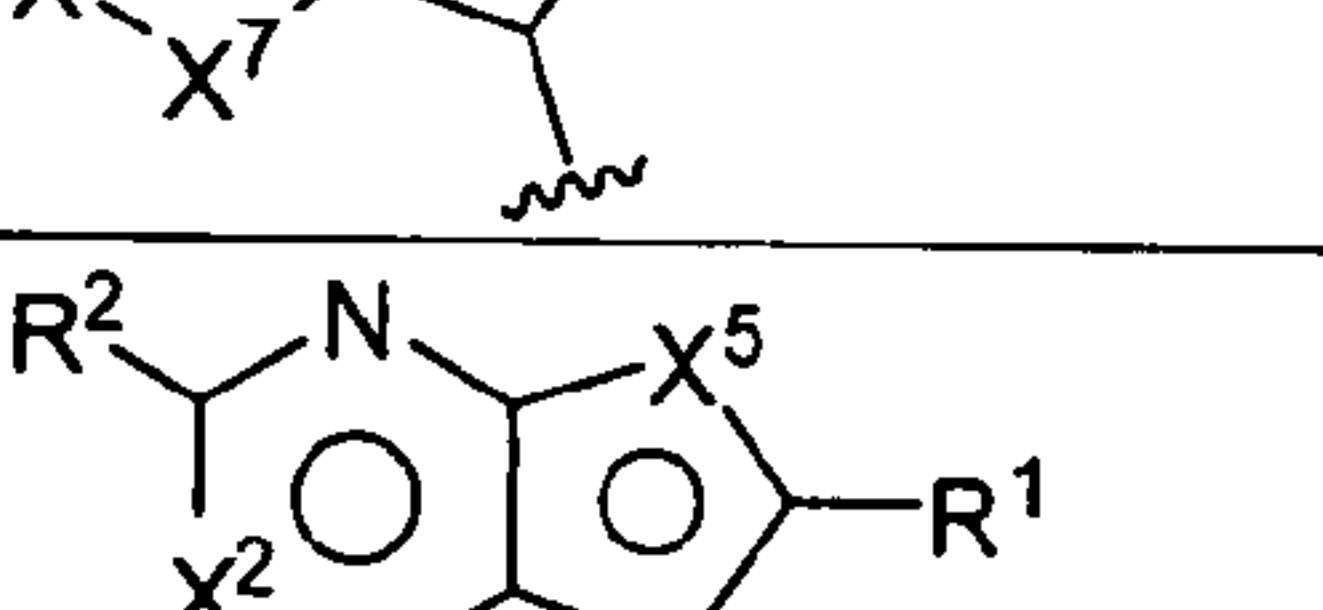
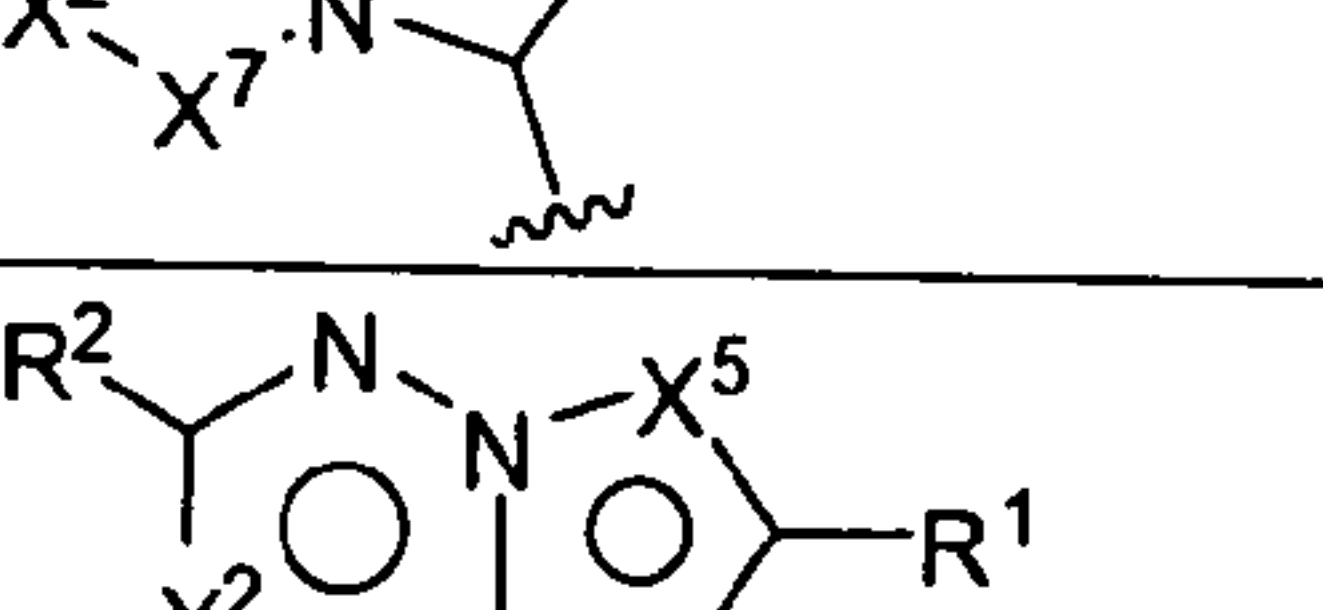
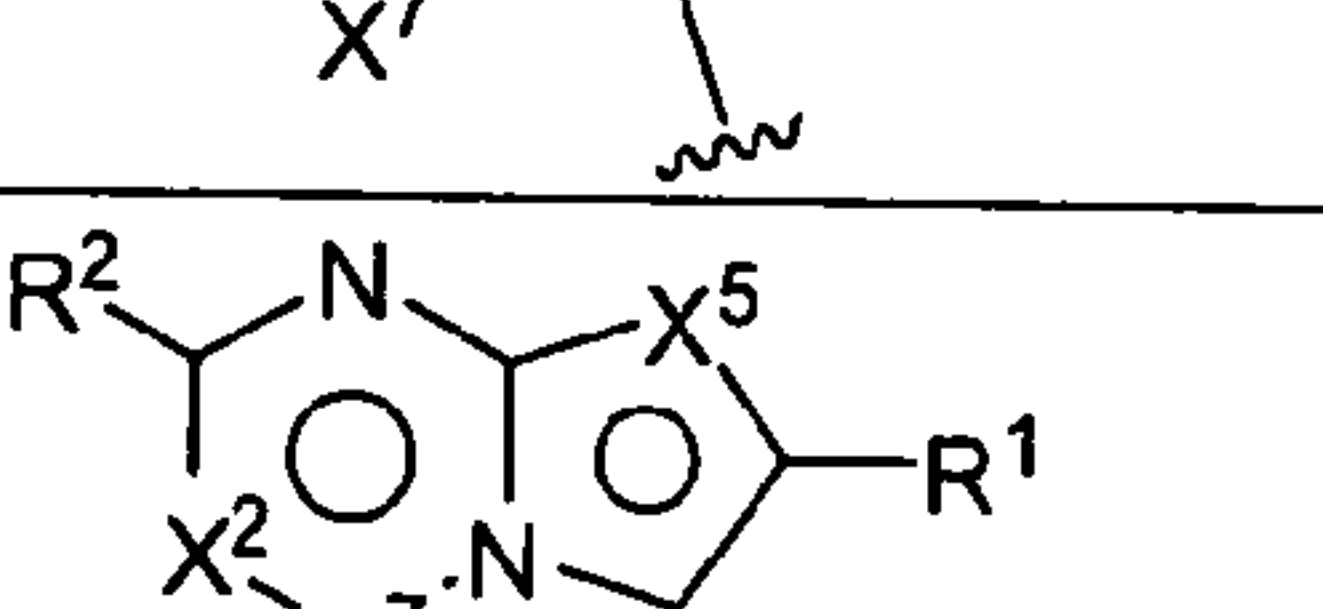
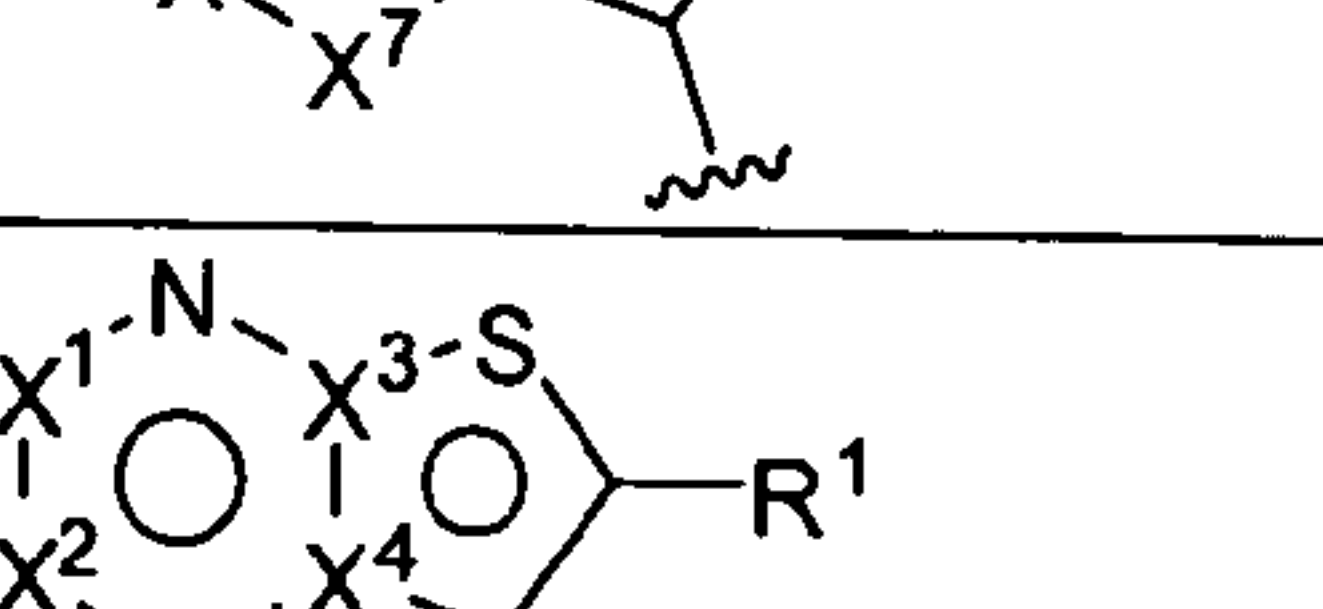
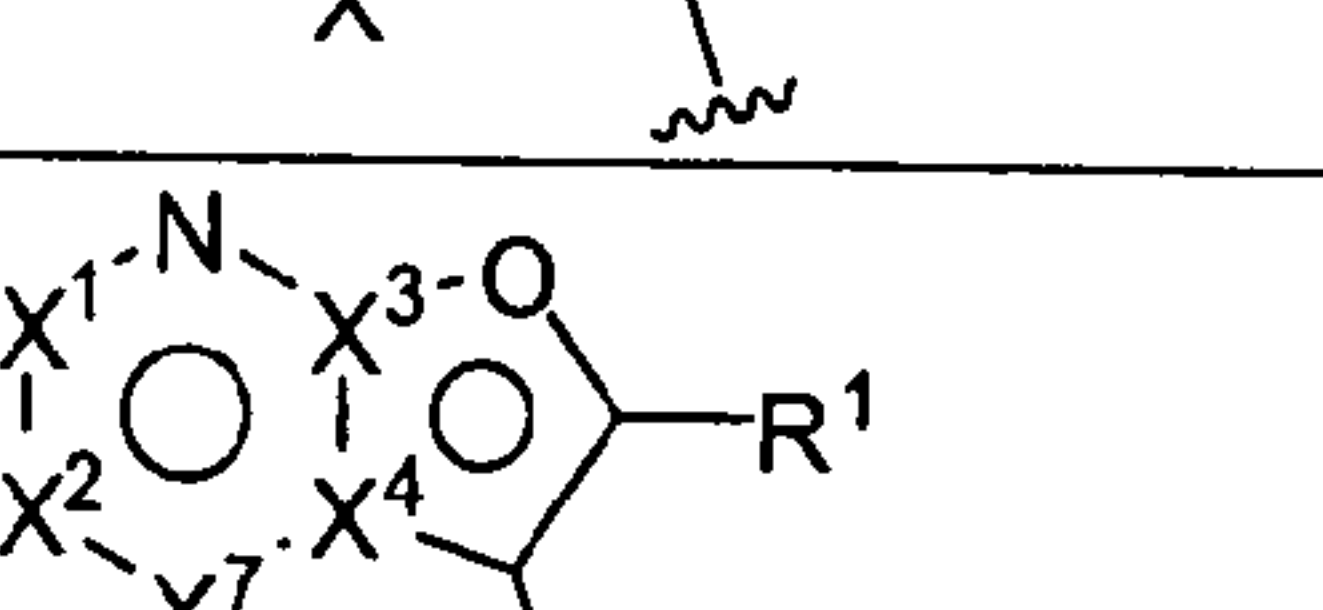
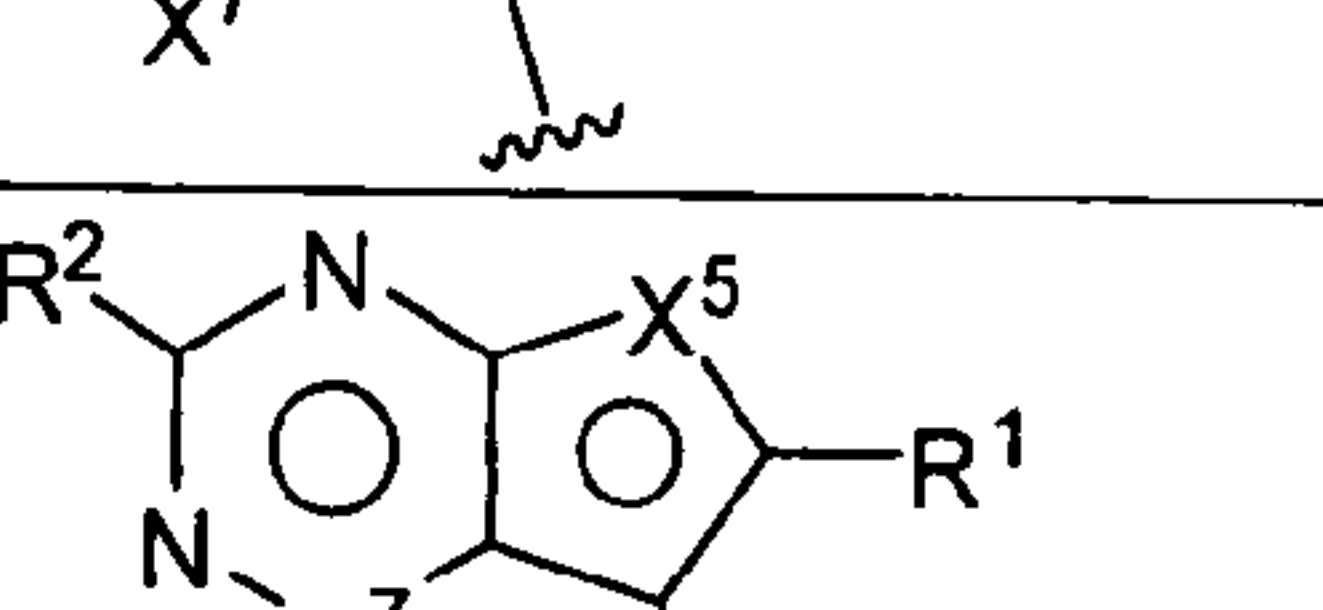
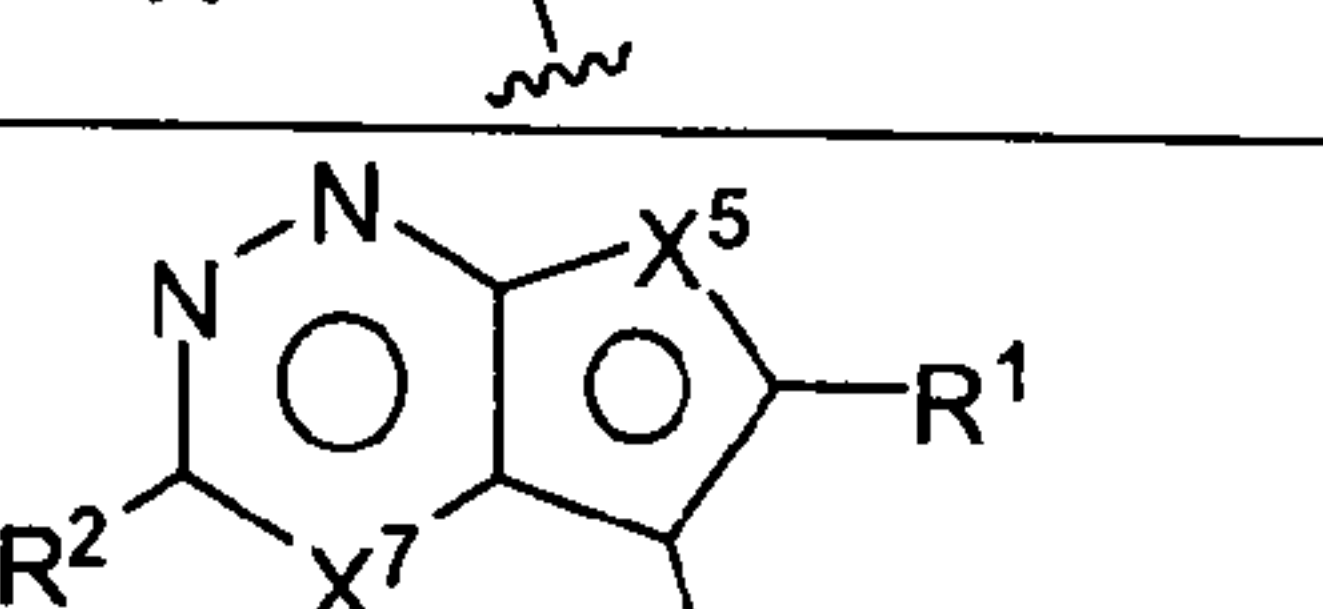
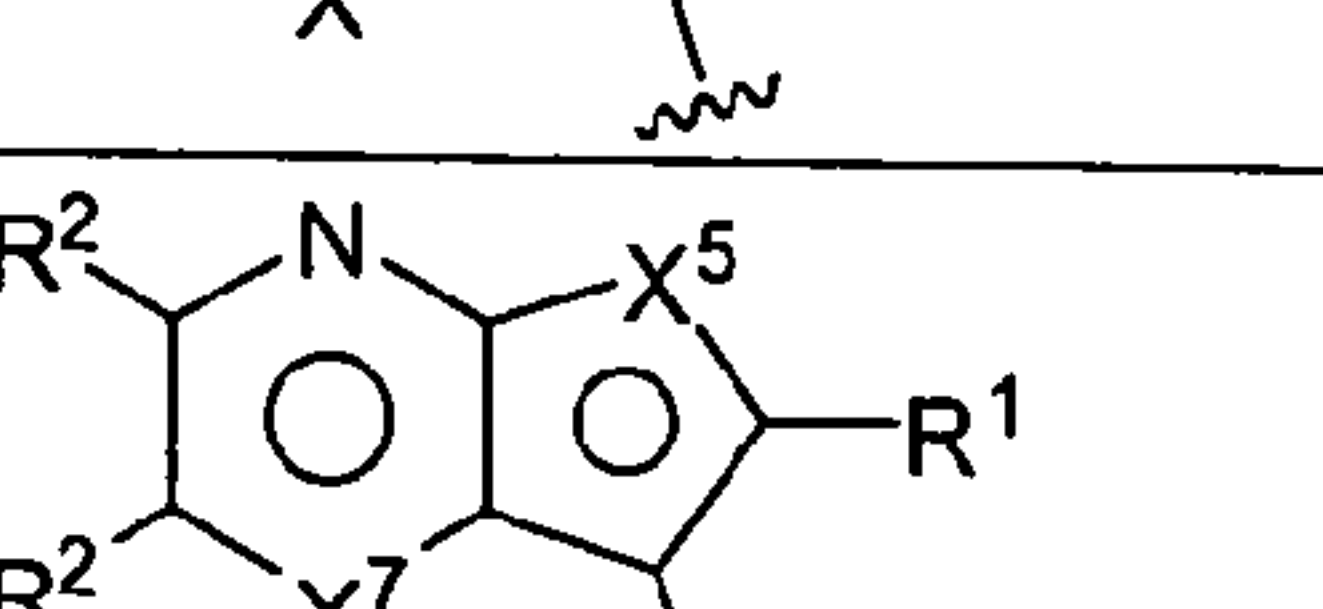
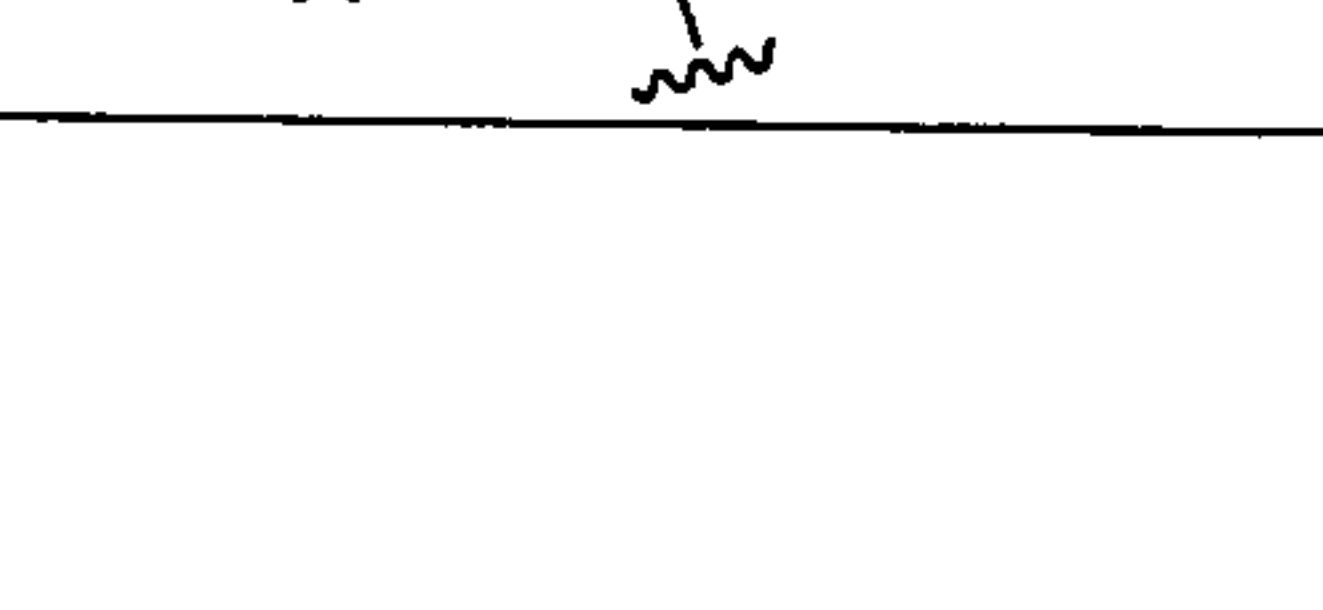
在式 X 化合物中，H-X 具有選自以下之結構：、
 及 。在一些情況下，X¹、X²及X⁷各自獨立地

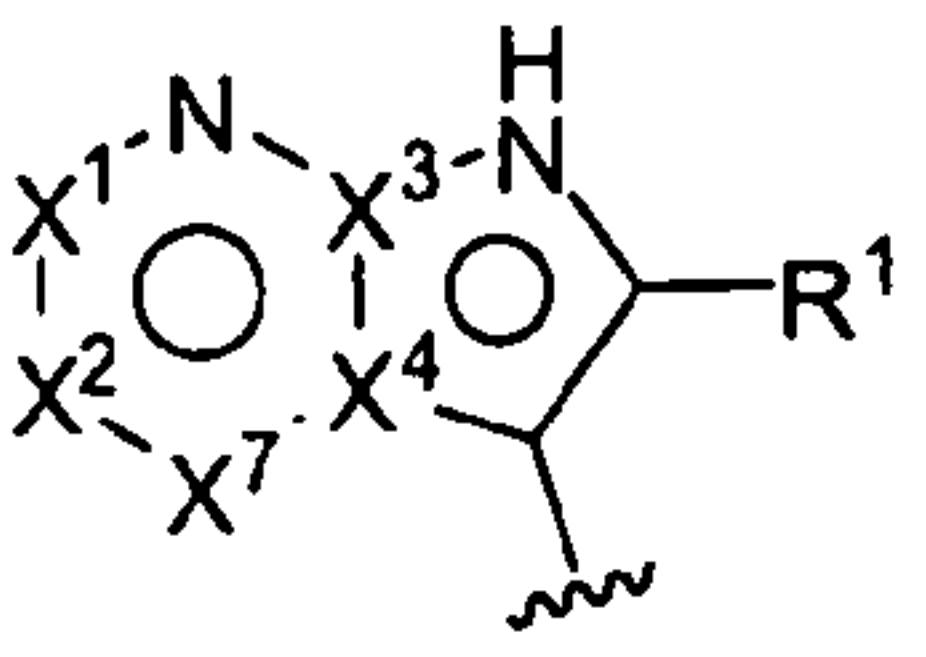
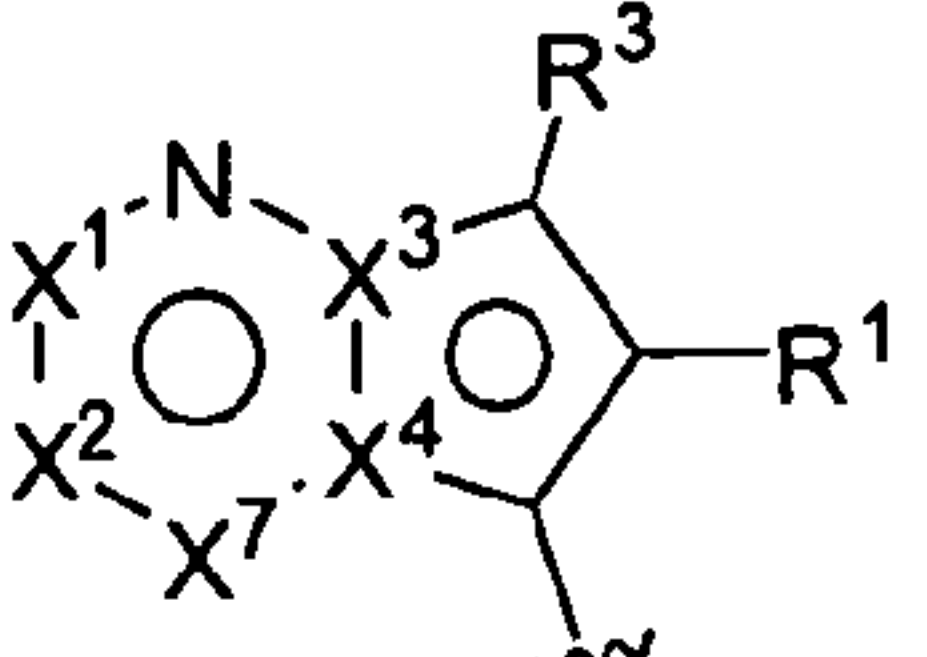
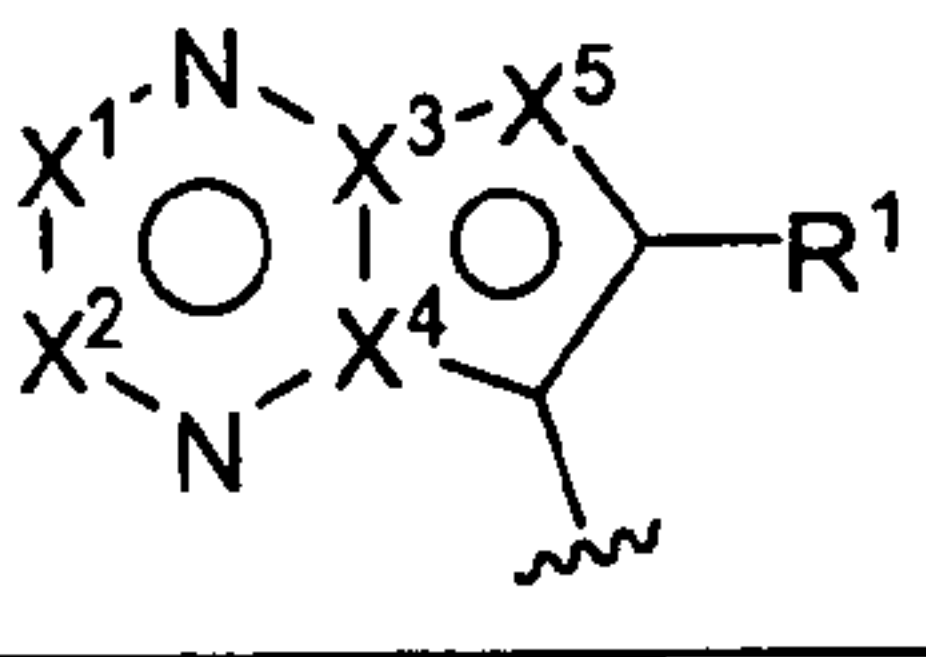
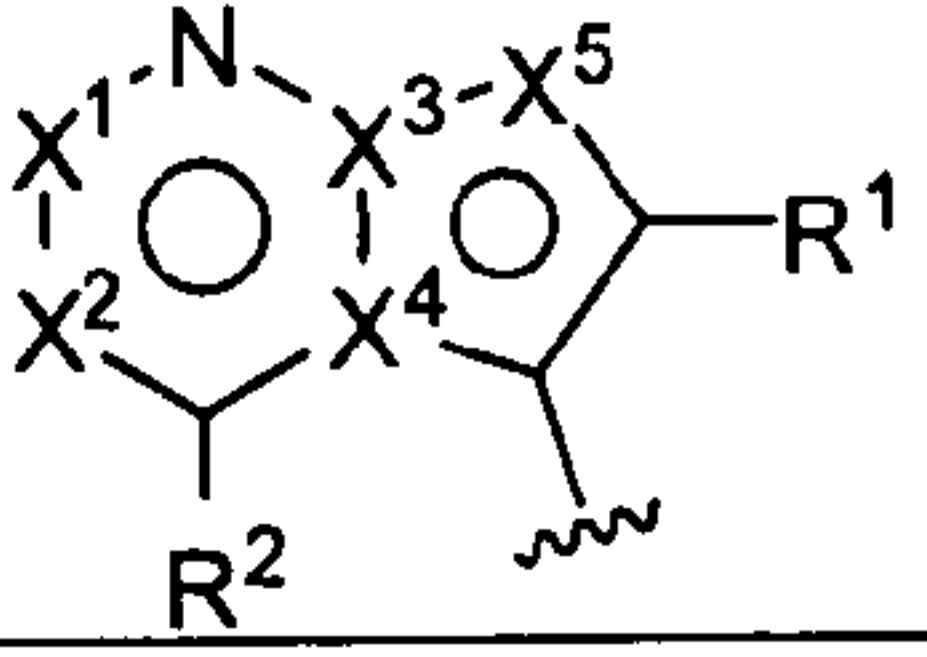
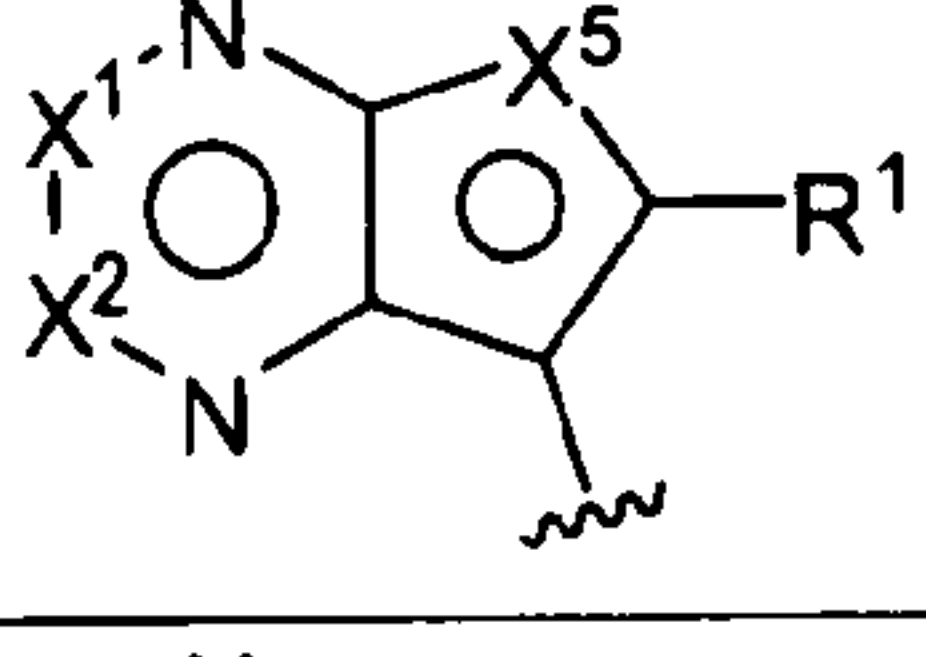
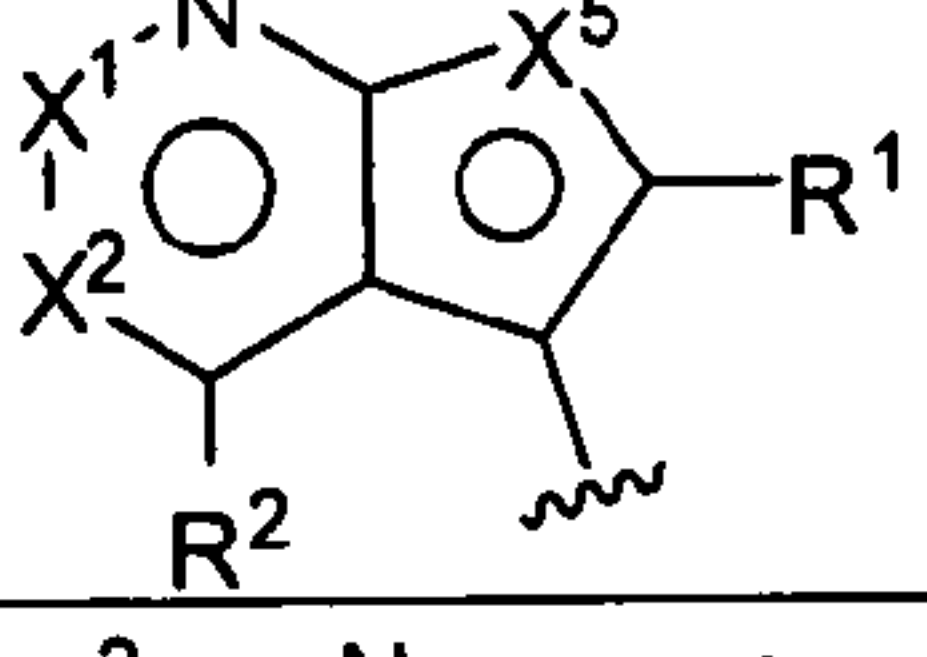
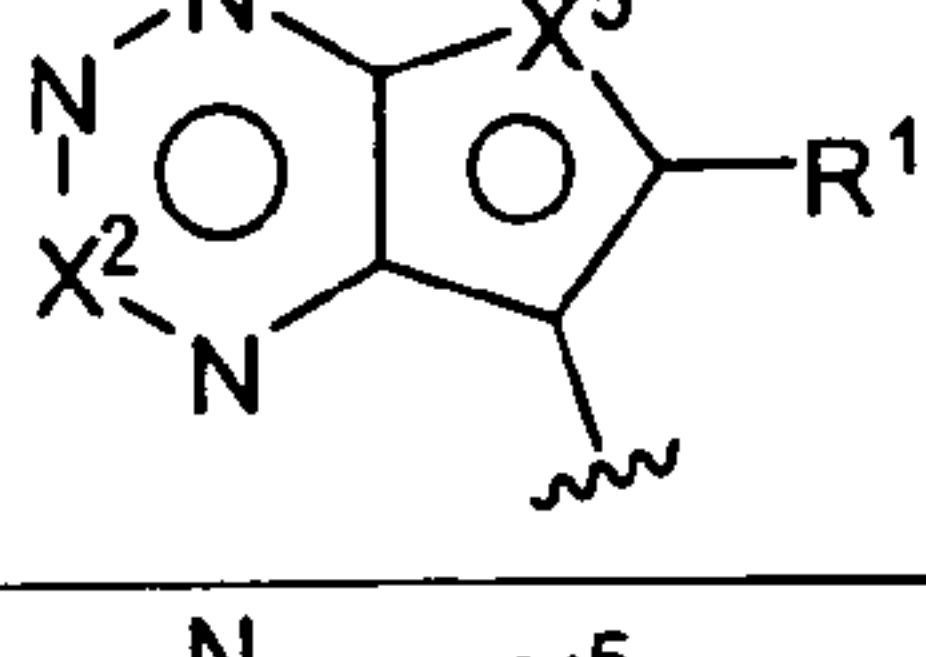
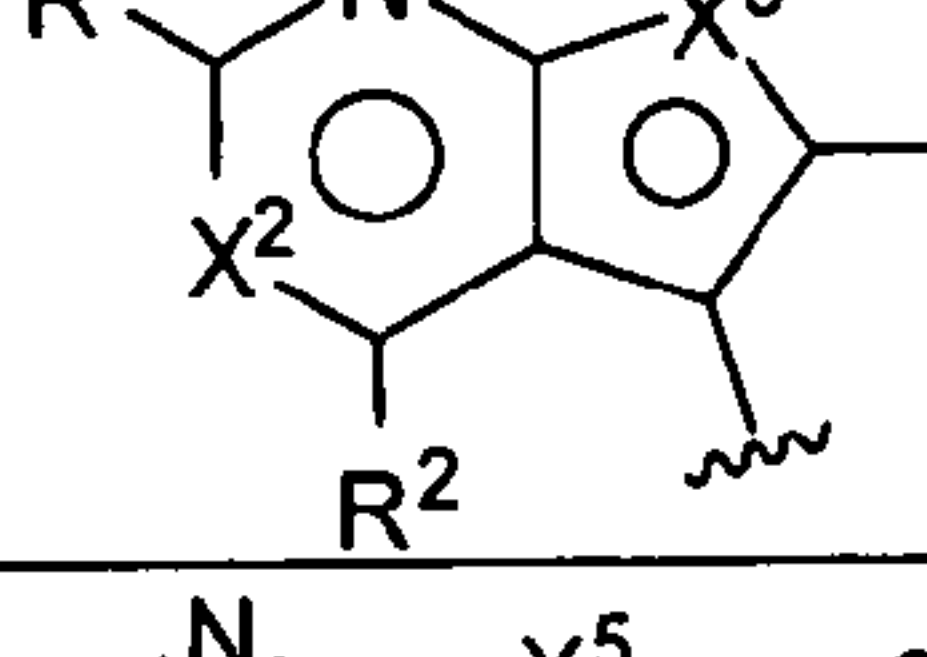
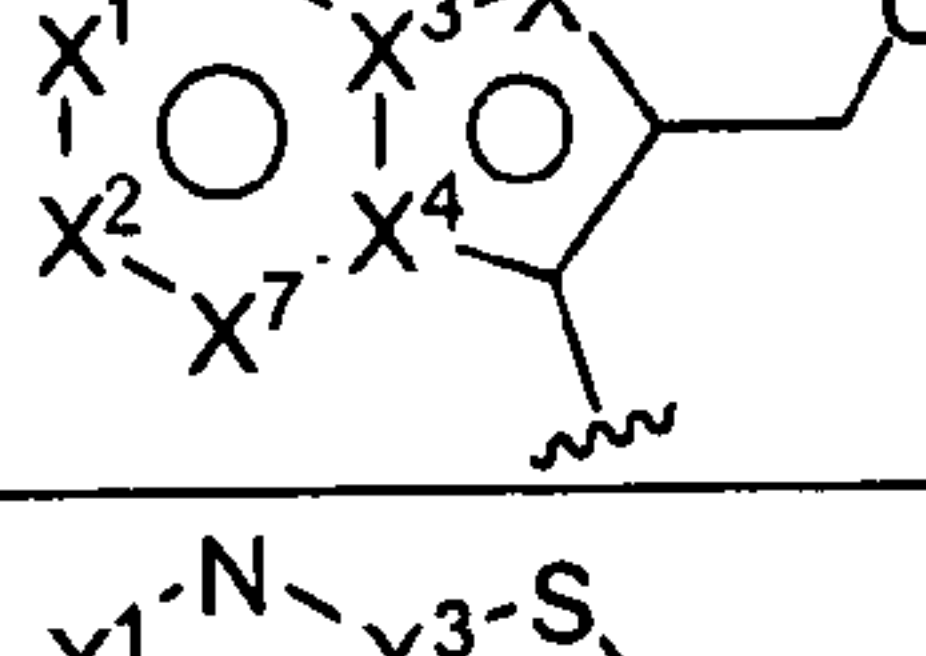
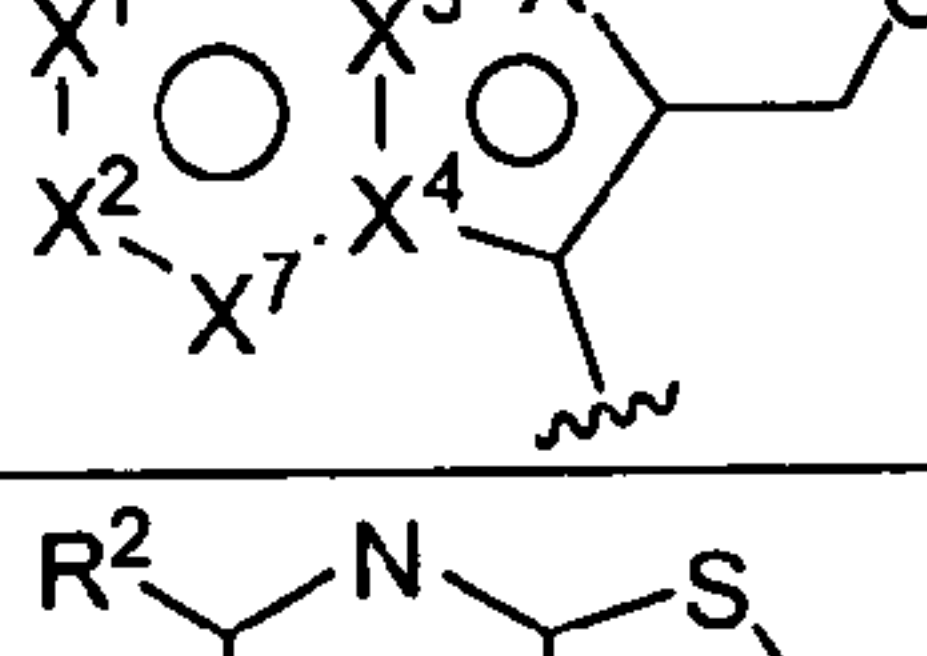
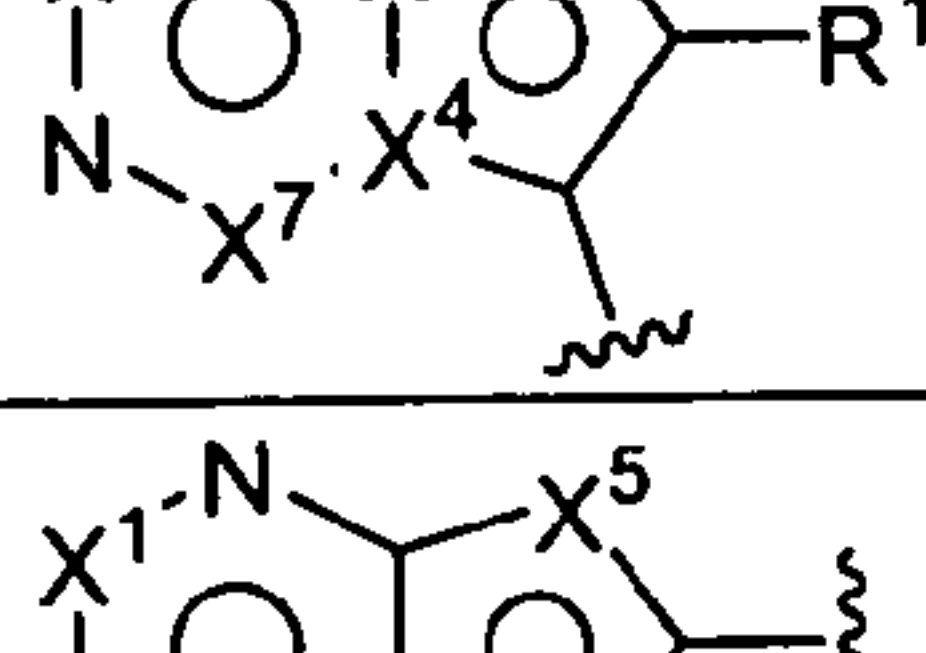
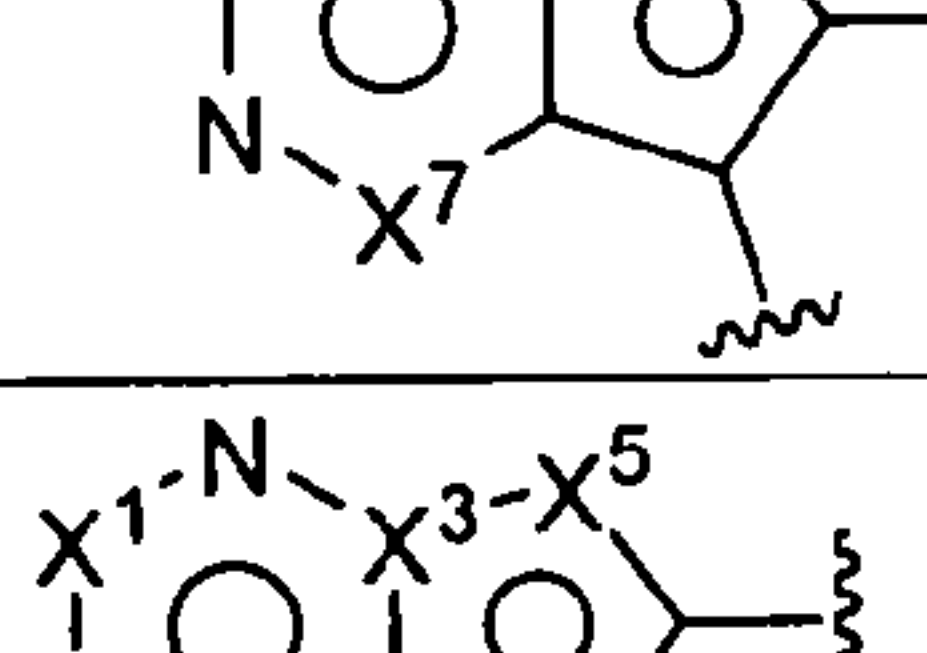
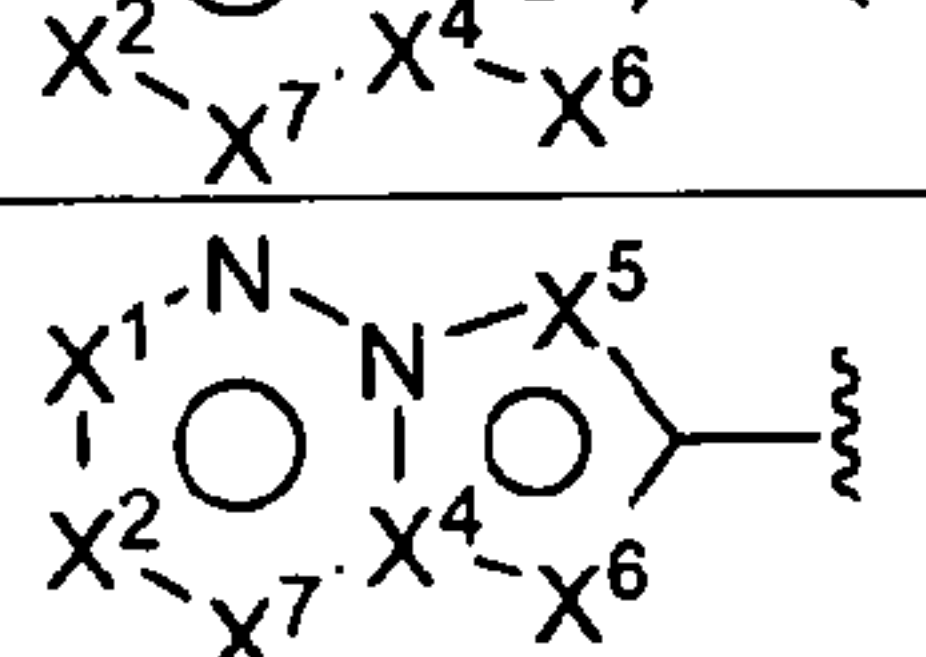
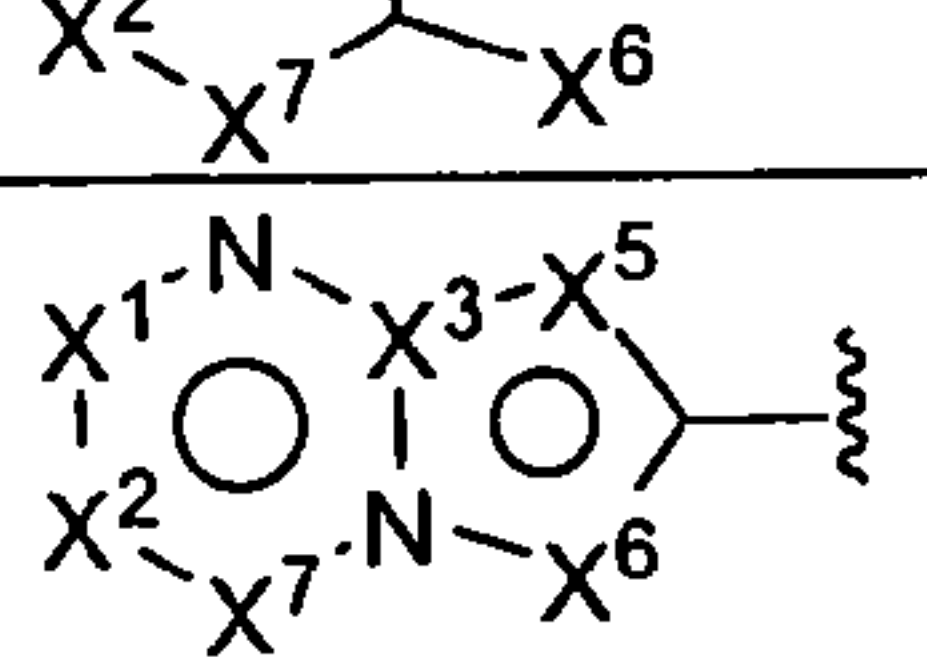
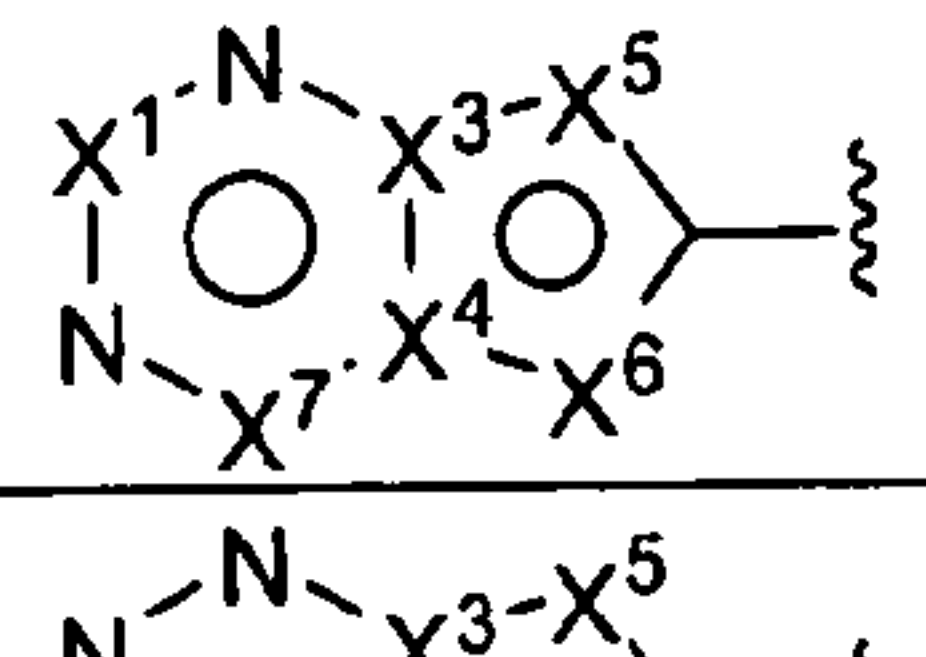
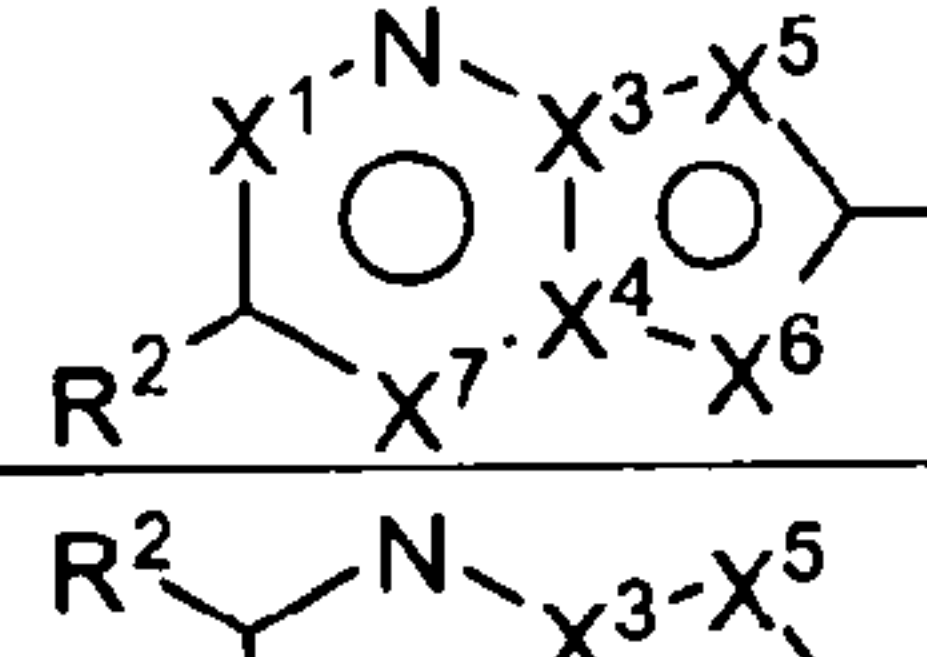
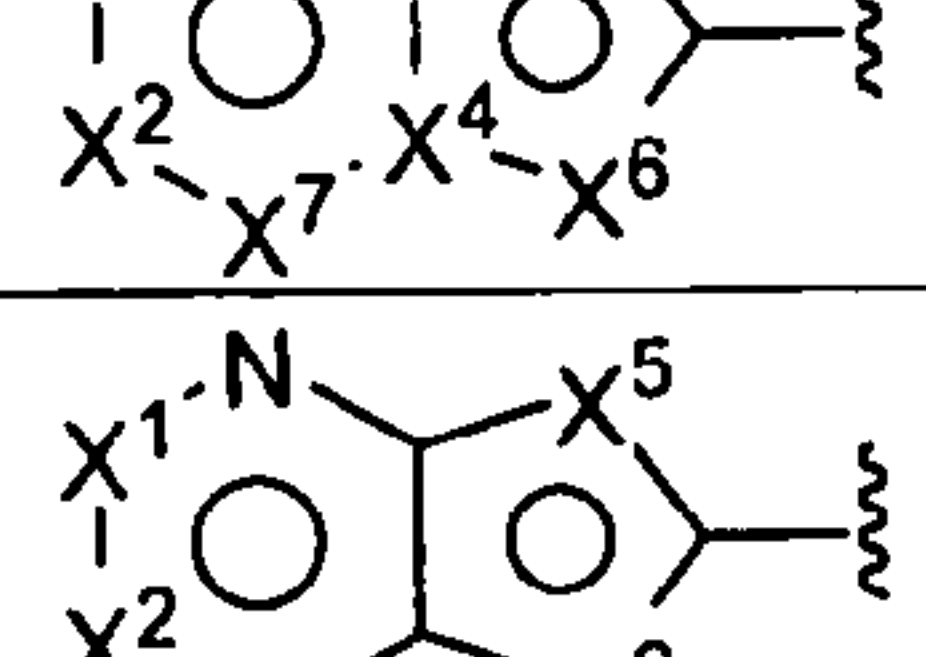
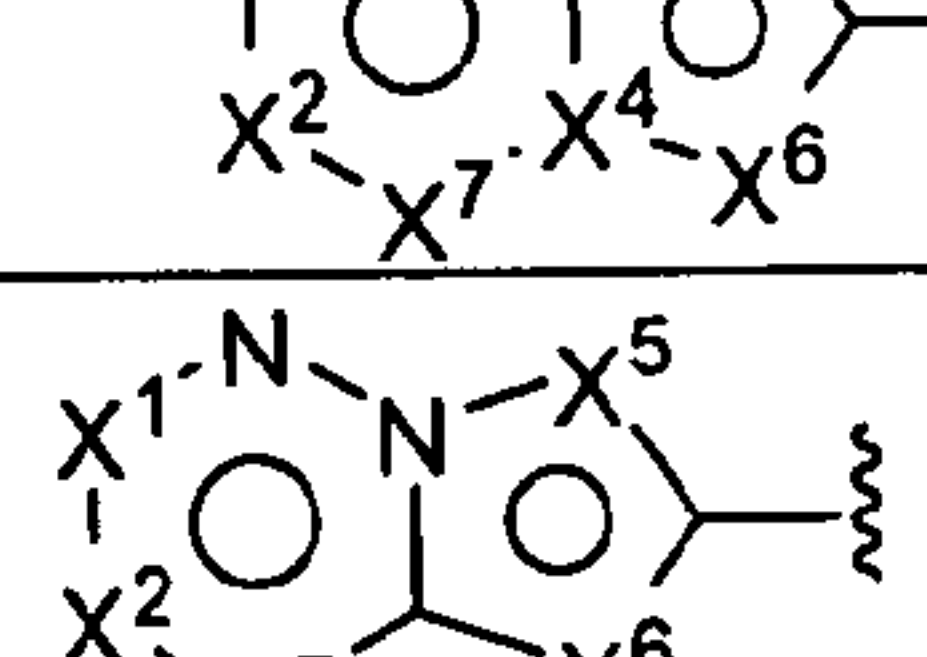
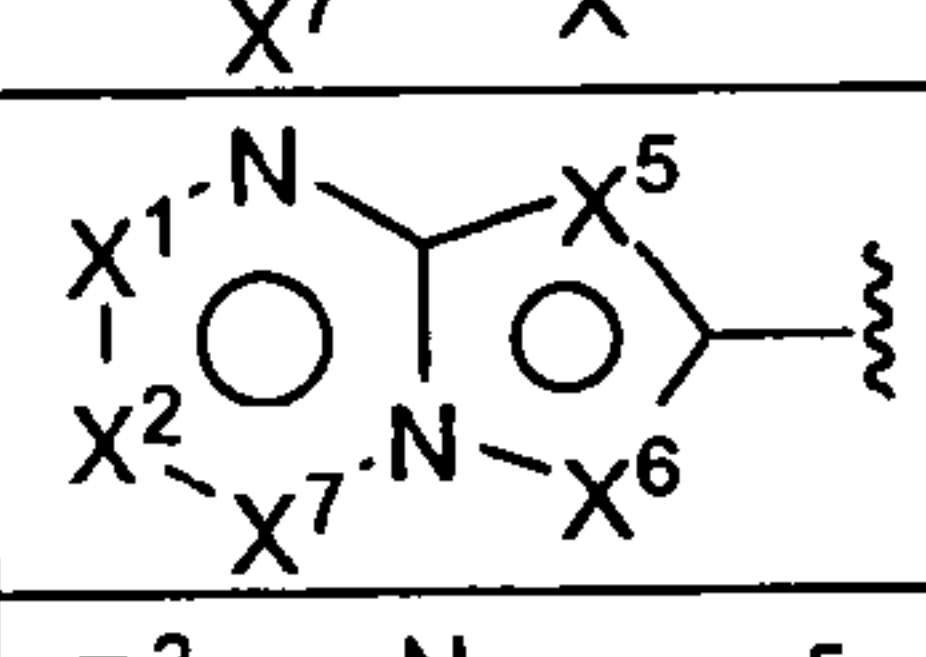
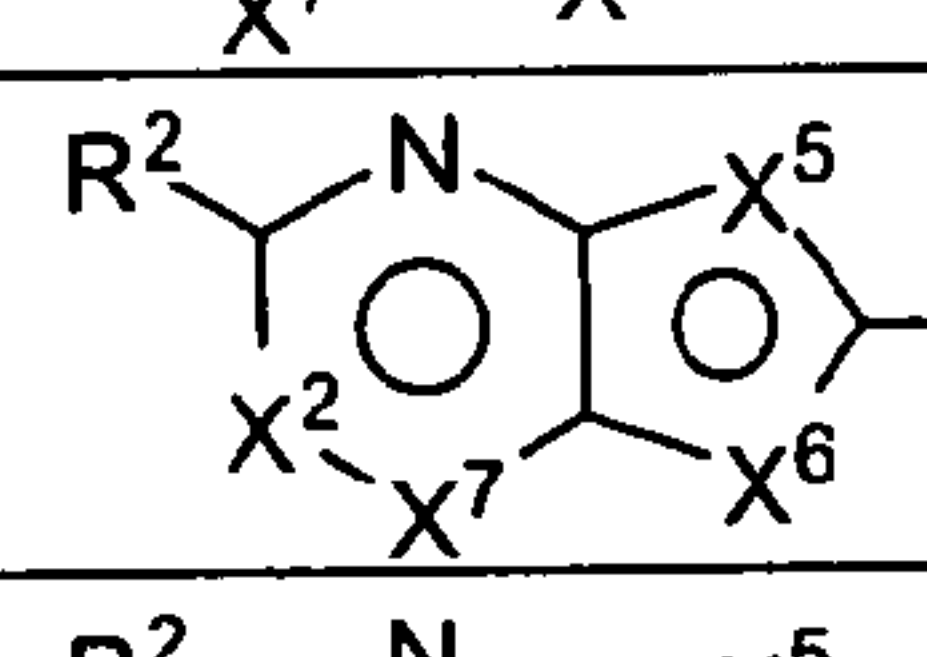
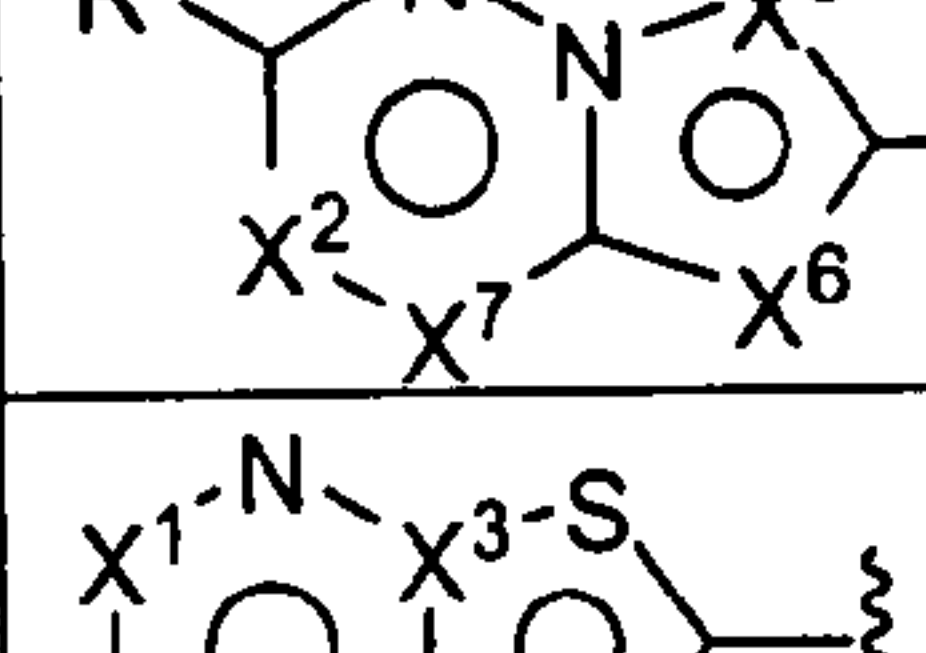
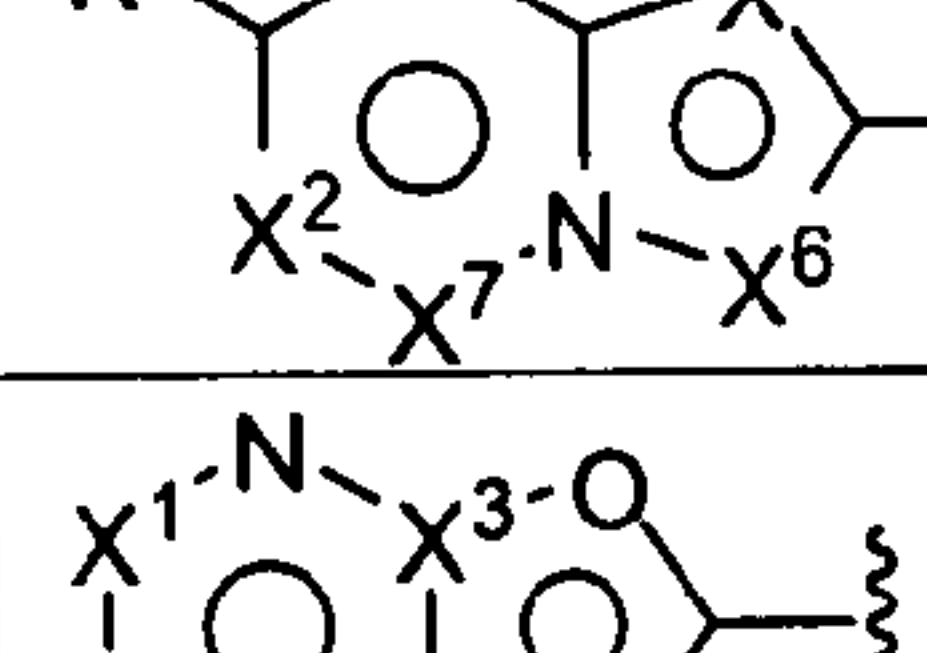
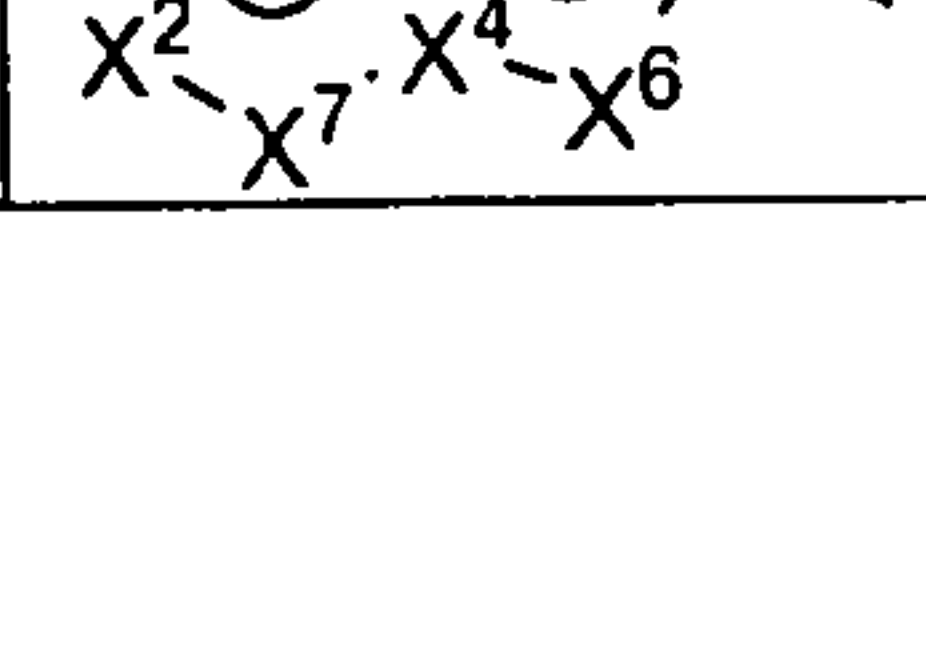
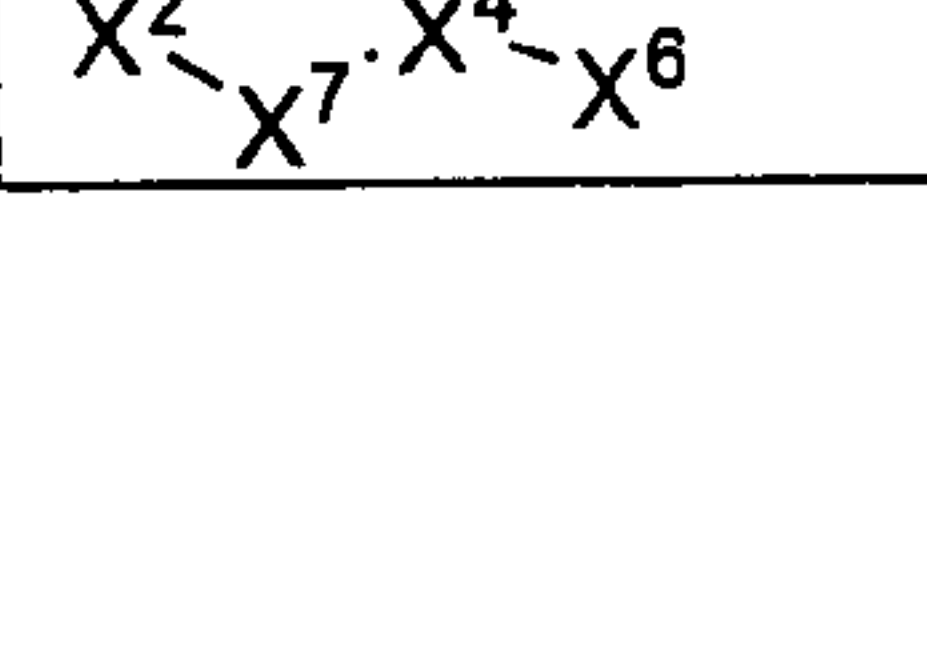
為CR²或N。在一些情況下，X³及X⁴各自獨立地為C或N。在一些情況下，X⁵及X⁶各自獨立地為CR³、N、NR⁴、O或S。在一些情況下，H-X 不含三個或三個以上相鄰環N原子。在一些情況下，X⁵及X⁶中之至少一者獨立地為N、NR⁴、O或S。在一些情況下，H-X選自表1d中列舉之結構。在一些情況下，H-X不為表1d中列舉之一或多個結構。

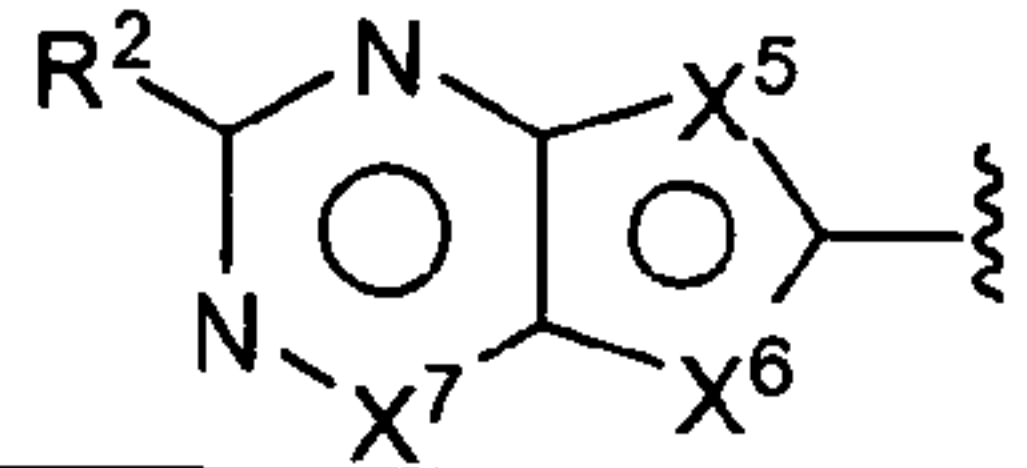
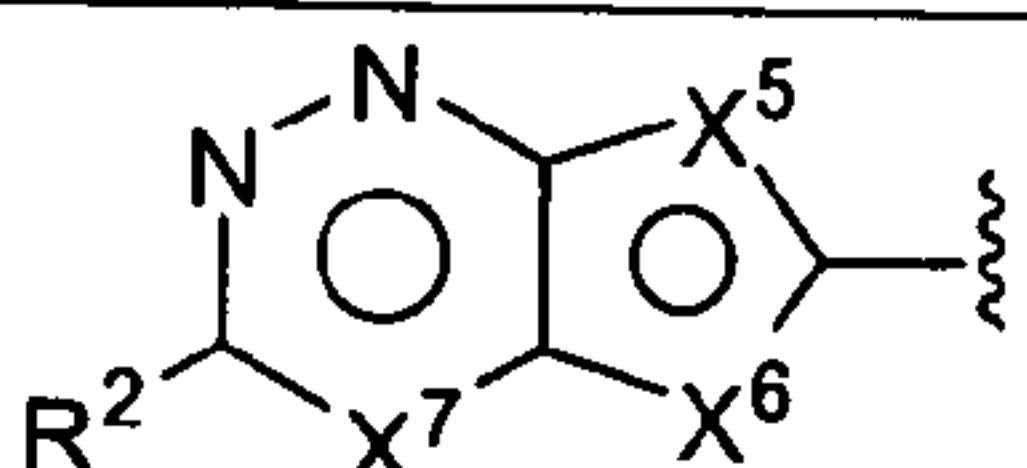
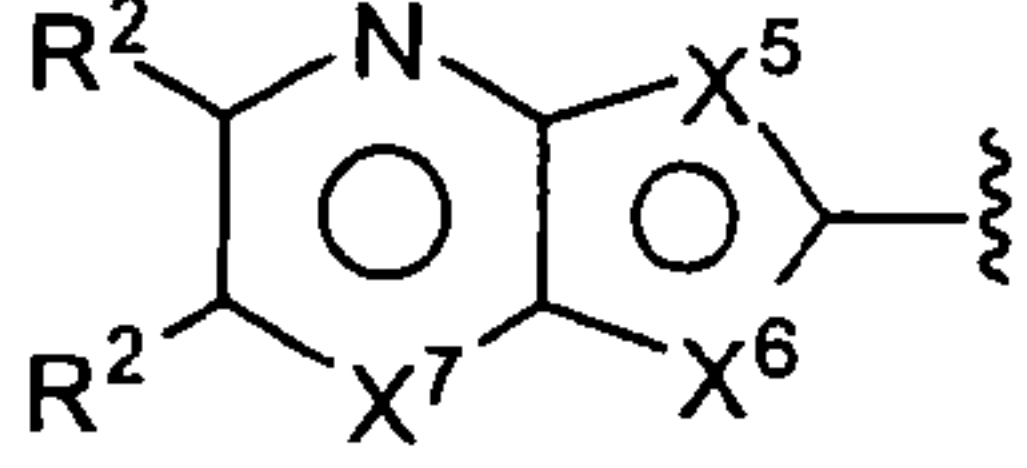
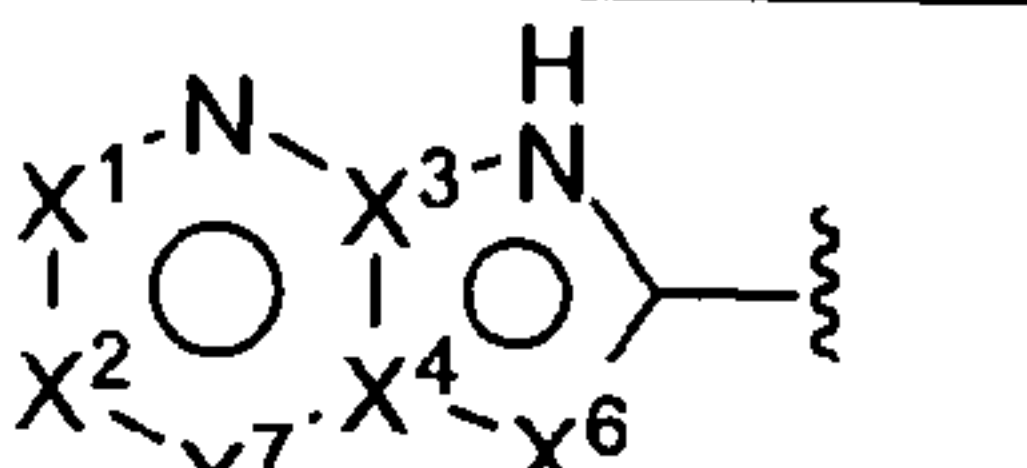
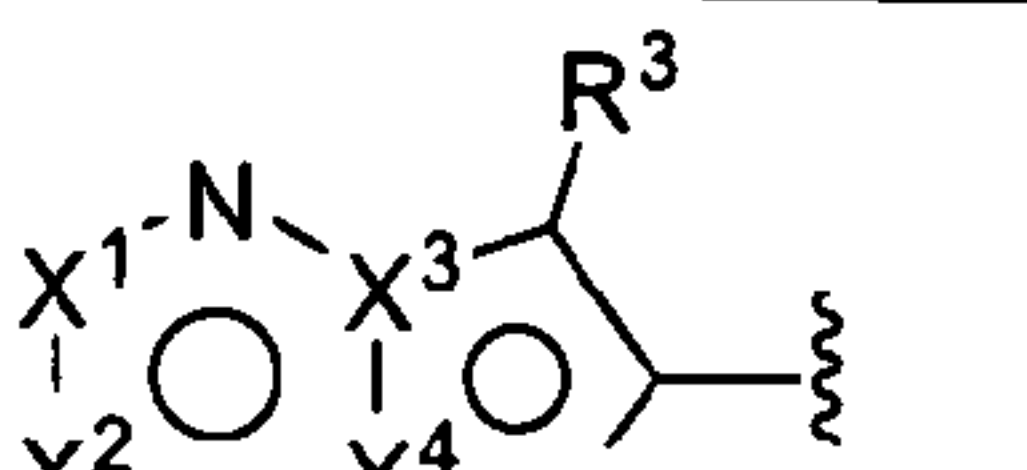
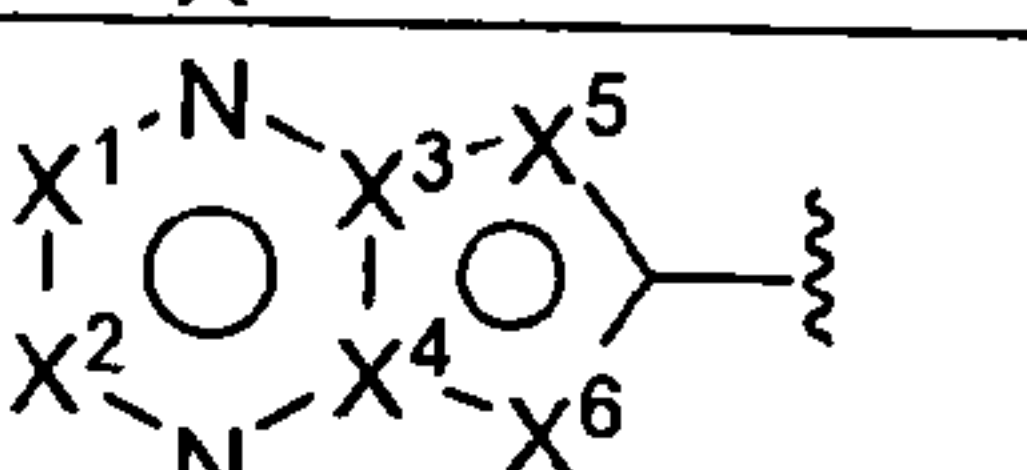
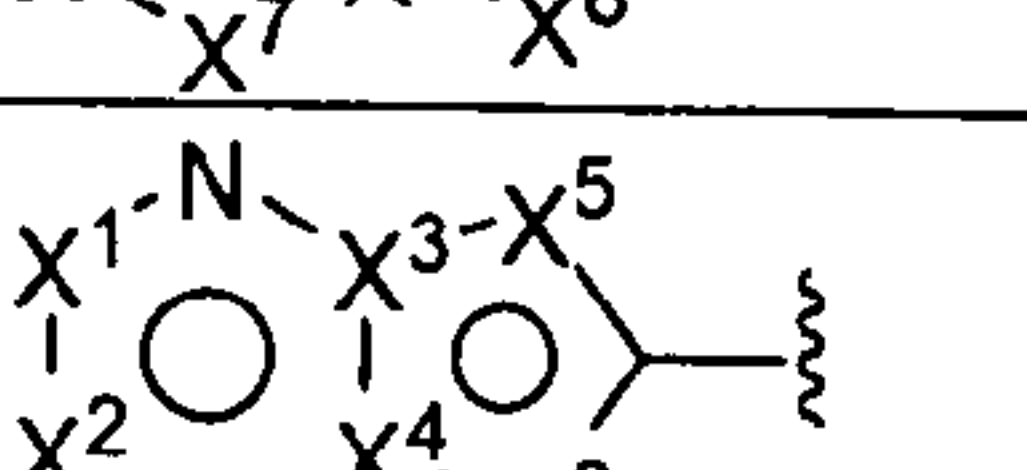
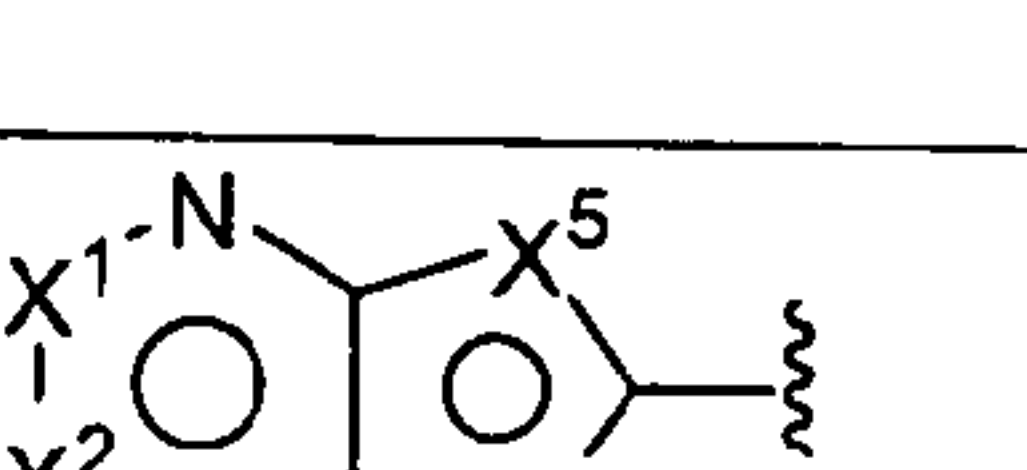
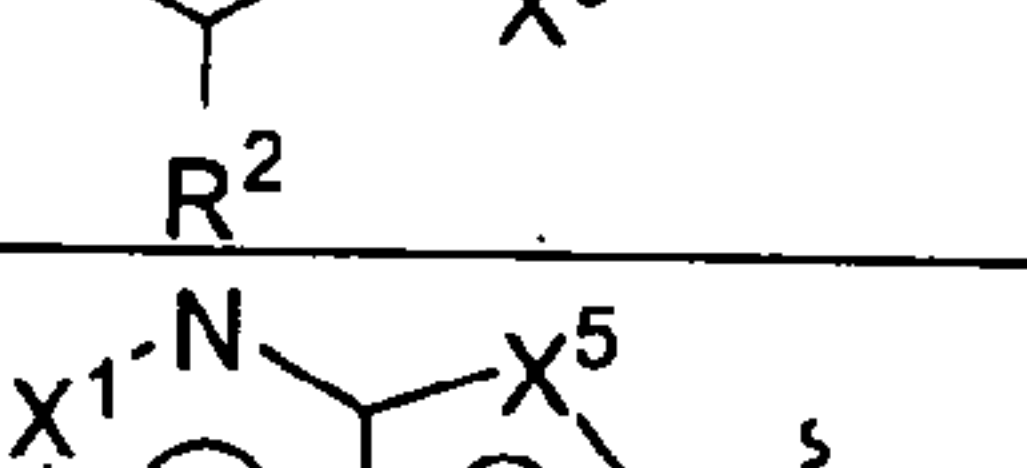
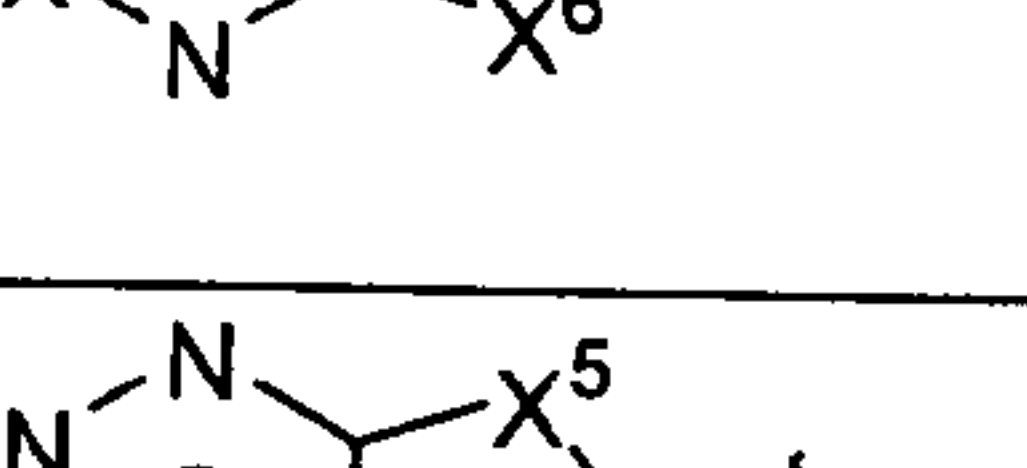
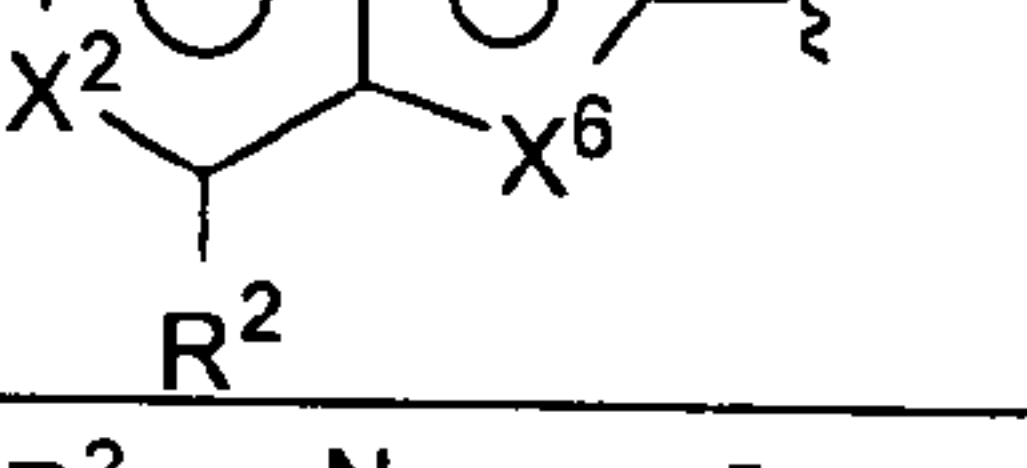
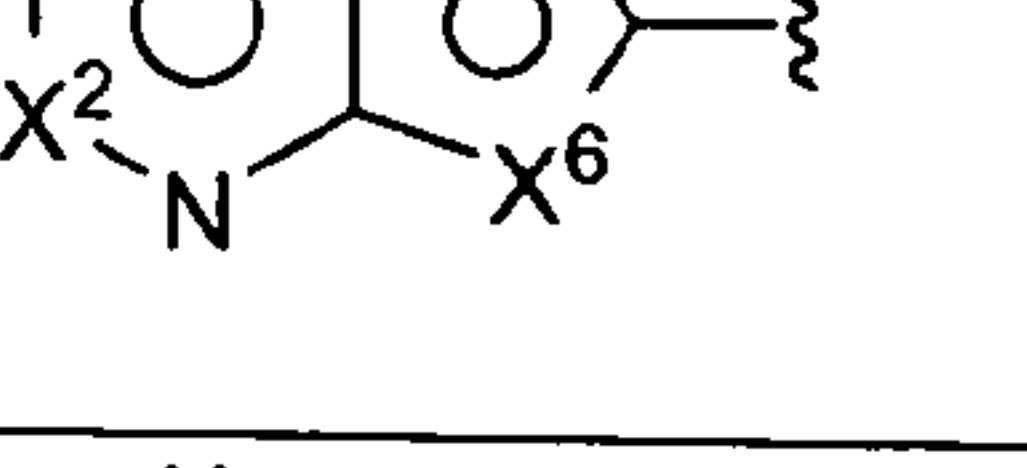
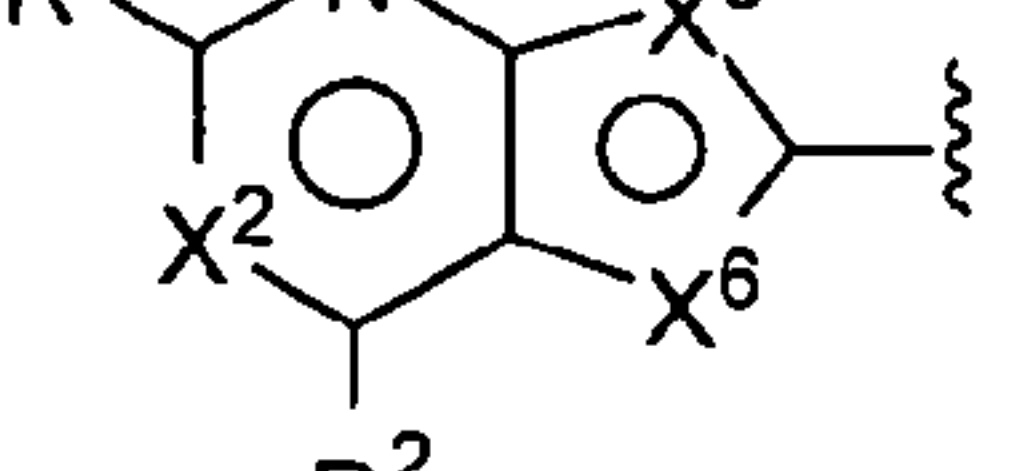
在式 X 化合物中，H-X 可含有一或多個雜原子。在一些情況下，H-X 含有0、1、2、3、4、5或6個環雜原子。在一些情況下，H-X 含有至少1、2、3、4、5或6個環雜原子。在一些情況下，H-X 含有至多1、2、3、4、5或6個環雜原子。在一些情況下，H-X 含有0、1、2、3、4或5個環N原子。在一些情況下，H-X 含有至少1、2、3、4或5個環N原子。在一些情況下，H-X 含有至多1、2、3、4或5個環N原子。在一些情況下，H-X 含有0或1個環O原子。在一些情況下，H-X 含有至少1個環O原子。在一些情況下，H-X 含有至多1個環O原子。在一些情況下，H-X 含有0或1個環S原子。在一些情況下，H-X 含有至少1個環S原子。在一些情況下，H-X 含有至多1個環S原子。在一些情況下，H-X 含有2、3、4、5、6、7或8個環碳原子。在一些情況下，H-X 含有至少2、3、4、5、6、7或8個環碳原子。在一些情況下，H-X 含有至多2、3、4、5、6、7或8個環碳原子。

表1d：H-X結構之非限制性實例

H-X編號	H-X結構	H-X編號	H-X結構
H-X-1		H-X-2	
H-X-3		H-X-4	
H-X-5		H-X-6	
H-X-7		H-X-8	
H-X-9		H-X-10	
H-X-11		H-X-12	
H-X-13		H-X-14	
H-X-15		H-X-16	
H-X-17		H-X-18	
H-X-19		H-X-20	
H-X-21		H-X-22	
H-X-23		H-X-24	
H-X-25		H-X-26	

H-X-27		H-X-28	
H-X-29		H-X-30	
H-X-31		H-X-32	
H-X-33		H-X-34	
H-X-35		H-X-36	
H-X-37		H-X-38	
H-X-39		H-X-40	
H-X-41		H-X-42	
H-X-43		H-X-44	
H-X-45		H-X-46	
H-X-47		H-X-48	
H-X-49		H-X-50	

H-X-51		H-X-52	
H-X-53		H-X-54	
H-X-55		H-X-56	
H-X-57		H-X-58	
H-X-59		H-X-60	
H-X-61		H-X-62	
H-X-63		H-X-64	
H-X-65		H-X-66	
H-X-67		H-X-68	
H-X-69		H-X-70	
H-X-71		H-X-72	
H-X-73		H-X-74	
H-X-75		H-X-76	
H-X-77		H-X-78	

H-X-79		H-X-80	
H-X-81		H-X-82	
H-X-83		H-X-84	
H-X-85		H-X-86	
H-X-87		H-X-88	
H-X-89		H-X-90	
H-X-91			

環A

在式I、II、V、VI、IX及X中任一者之化合物中，A可為一鍵、3-7員飽和環或3-7員不飽和環。在一些情況下，A為芳族、非芳族、飽和或不飽和的。在一些情況下，A為芳基、伸芳基、環烷基、雜環基、N-雜環基、伸雜環烷基、雜芳基、伸雜芳基或N-雜芳基。在一些情況下，A為3、4、5、6或7員環。在一些情況下，A為至少一個3、4、5、6或7員環。在一些情況下，A為至多一個3、4、5、6或7員環。在一些情況下，A為一鍵。

在式I、II、V、VI、IX及X中任一者之化合物中，A可含有一或多個雜原子。在一些情況下，A含有0、1、2、3或4個環雜原子。在一些情況下，A含有至少1、2、3或4個環雜原子。在一些情況下，A含有至多1、2、3或4個環雜原子。在一些情況下，A含有0、1、2、3

或4個環N原子。在一些情況下，A含有至少1、2、3或4個環N原子。在一些情況下，A含有至多1、2、3或4個環N原子。在一些情況下，A含有0、1、2或3個環O原子。在一些情況下，A含有至少1、2或3個環O原子。在一些情況下，A含有至多1、2或3個環O原子。在一些情況下，A含有0、1或2個環S原子。在一些情況下，A含有至少1或2個環S原子。在一些情況下，A含有至多1或2個環S原子。在一些情況下，A含有2、3、4、5、6或7個環碳原子。在一些情況下，A含有至少2、3、4、5、6或7個環碳原子。在一些情況下，A含有至多2、3、4、5、6或7個環碳原子。

在式I、II、V、VI、IX及X中任一者之化合物中，A可在任何環原子處連接至 L^1 、 L^2 、 L^3 或 L^4 (例如藉由用與 L^1 、 L^2 、 L^3 或 L^4 連接之鍵替換連接至環原子之氫)。在一些情況下，A在相同環原子處連接至由 L^1 、 L^2 、 L^3 或 L^4 組成之群中之兩者。在一些情況下，A在不同環原子處連接至由 L^1 、 L^2 、 L^3 或 L^4 組成之群中之兩者。在一些情況下，A在環雜原子處連接至 L^1 、 L^2 、 L^3 及/或 L^4 。在一些情況下，環雜原子為N。在一些情況下，A在環碳處連接至 L^1 、 L^2 、 L^3 及/或 L^4 。在一些情況下，A在環雜原子處連接至 L^1 、 L^2 、 L^3 及 L^4 中之一者，且在環碳處連接至 L^1 、 L^2 、 L^3 及 L^4 中之另一者。在一些情況下，A在1、2、3、4、5、6或7位中之環原子處連接至 L^1 。在一些情況下，A在1、2、3、4、5、6或7位中之環原子處連接至 L^2 。在一些情況下，A在1、2、3、4、5、6或7位中之環原子處連接至 L^3 。在一些情況下，A在1、2、3、4、5、6或7位中之環原子處連接至 L^4 。

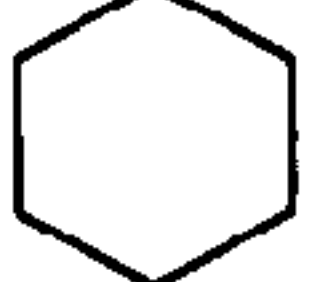
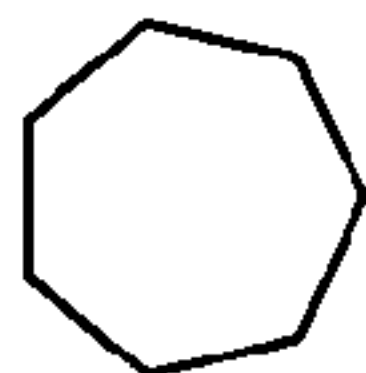
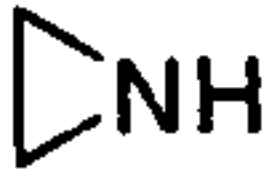
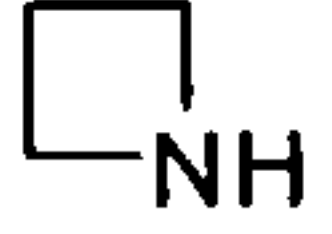
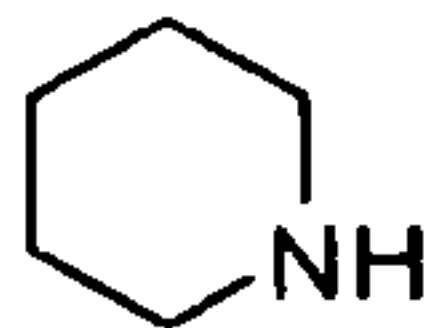
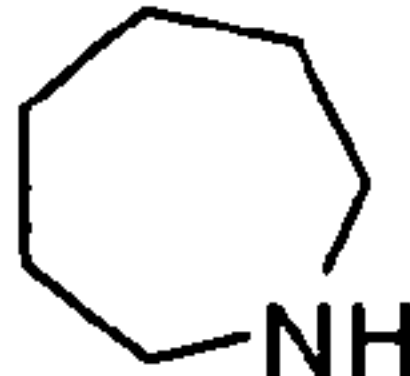
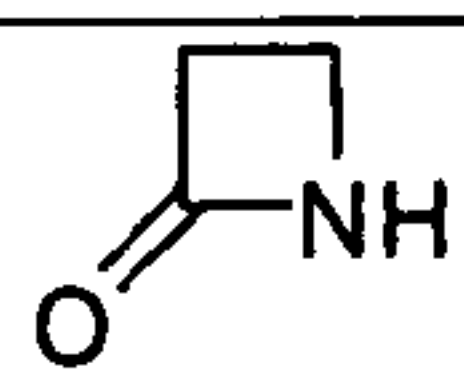
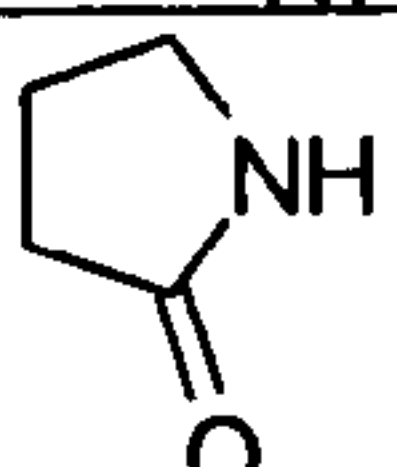
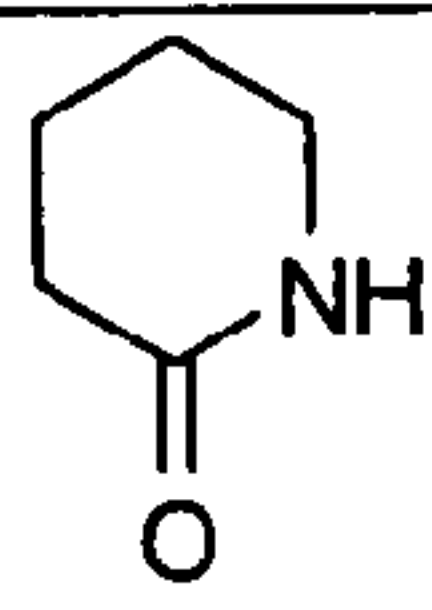
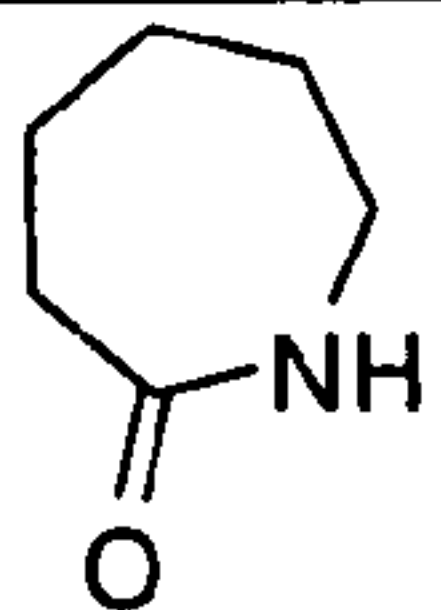
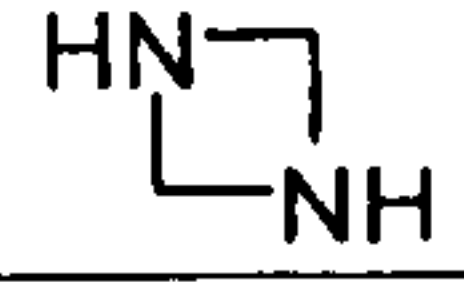
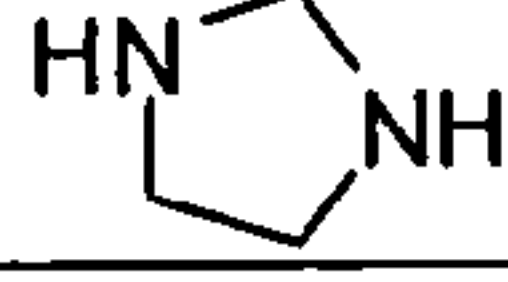
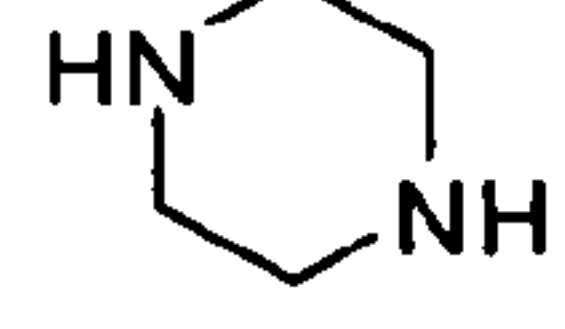
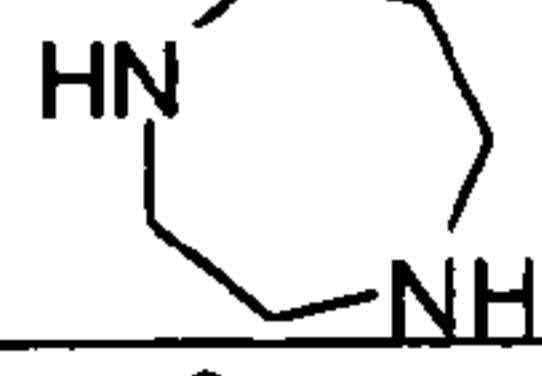
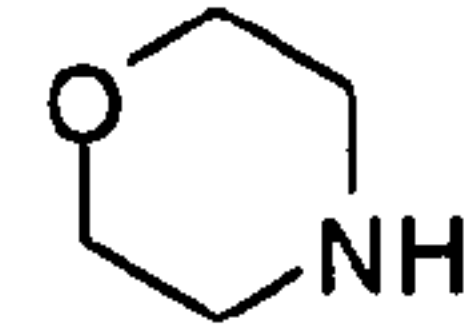
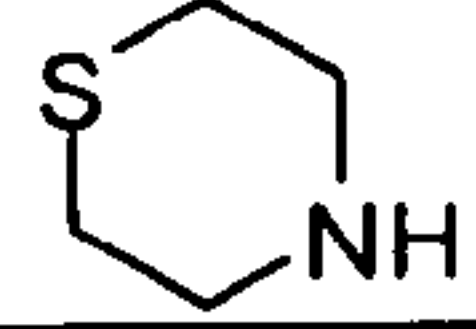
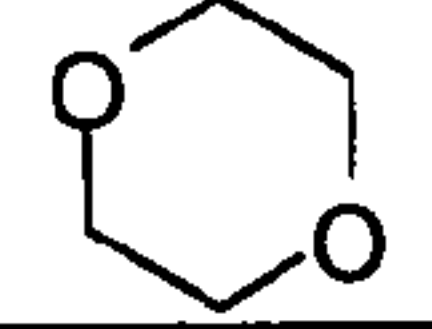
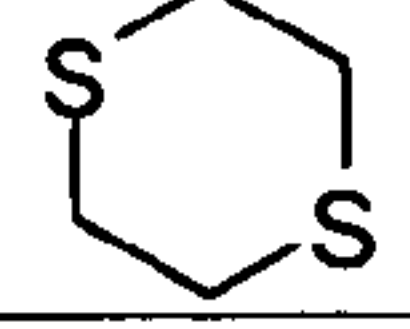
在式I、II、V、VI、IX及X中任一者之化合物中，A可視情況經一或多個 R^A 基團取代(例如藉由用與 R^A 連接之鍵替換連接至環原子之氫)。A可視情況經0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個 R^A 基團取代。A可視情況經至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、

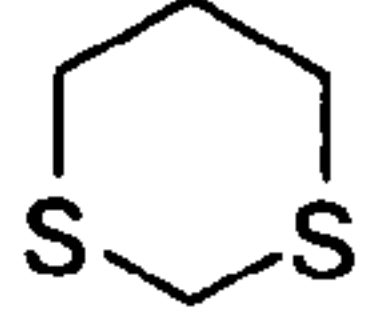
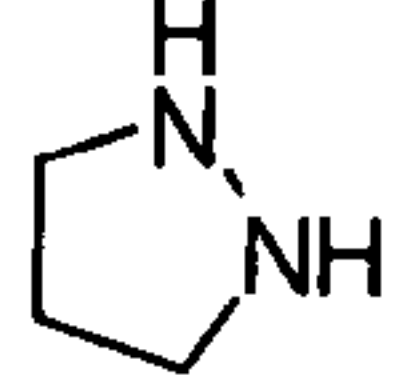
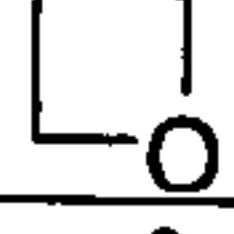
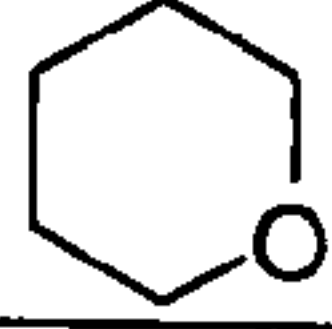
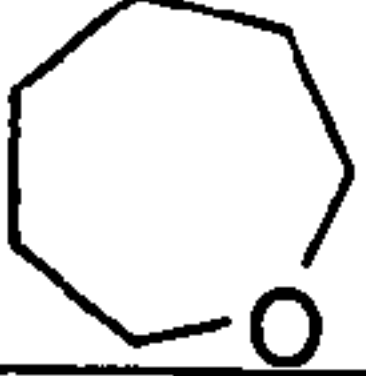
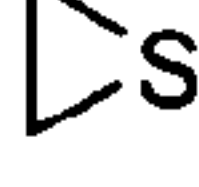
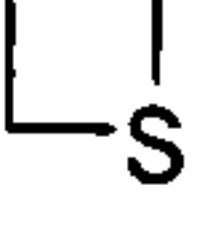
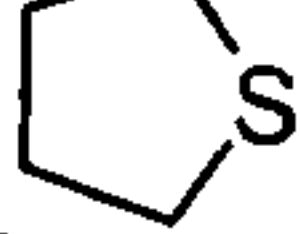
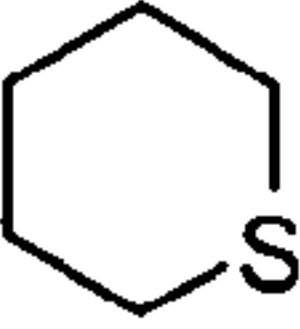
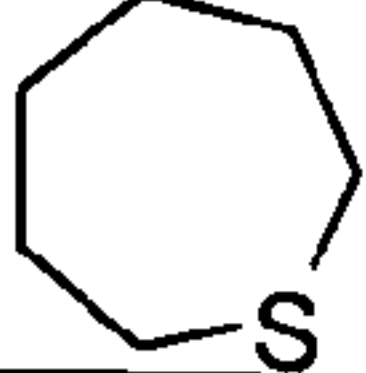
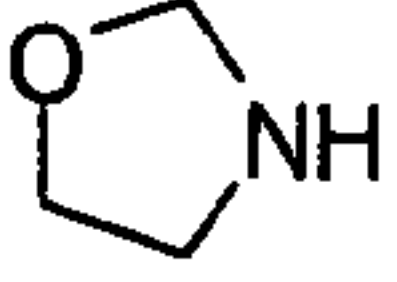
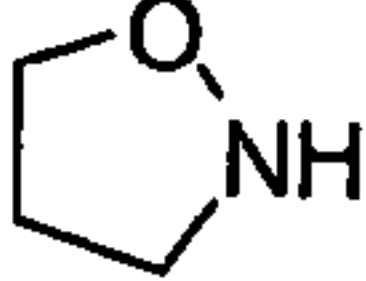
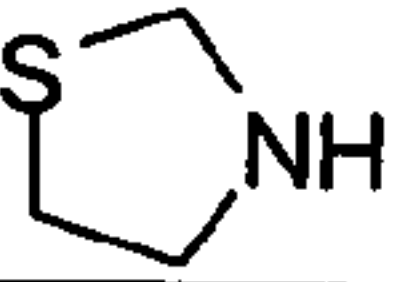
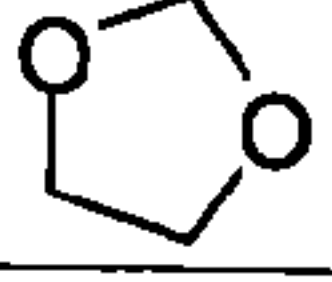
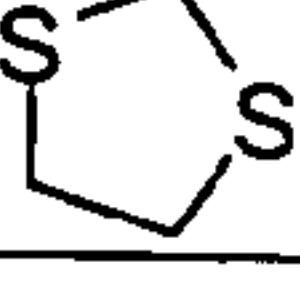
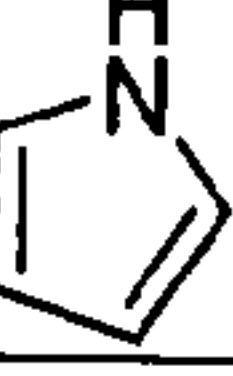
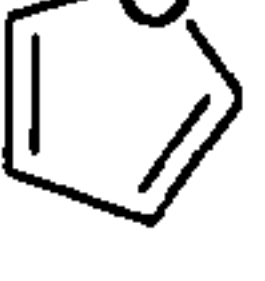
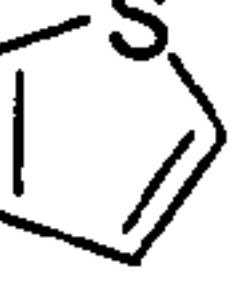
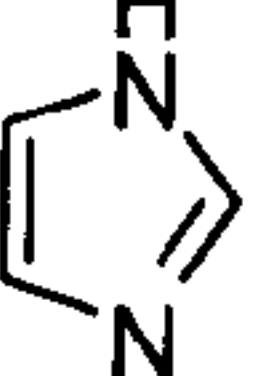
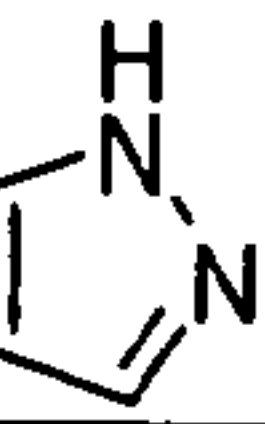
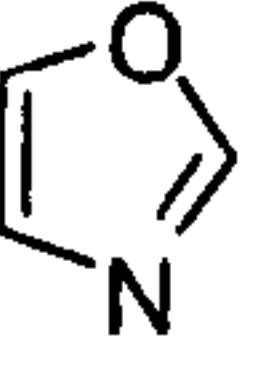
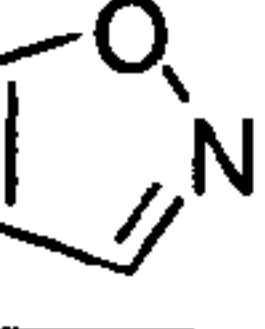
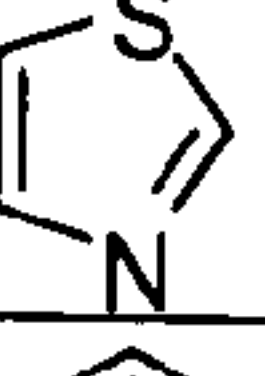
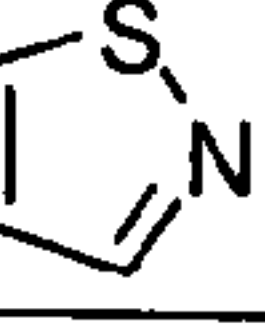
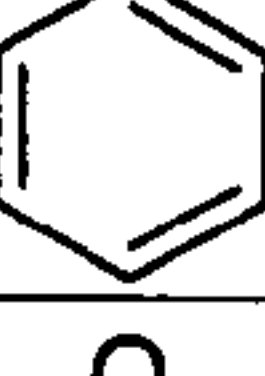
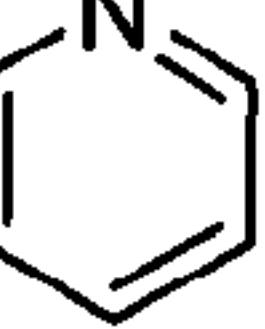
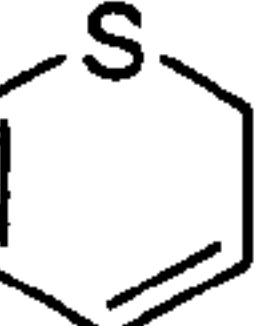
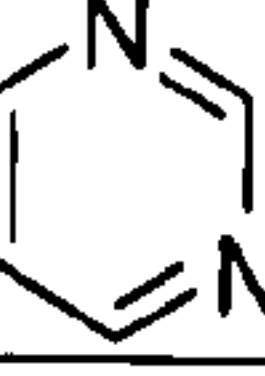
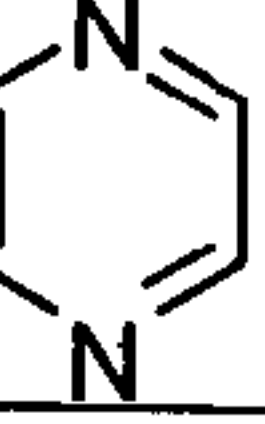
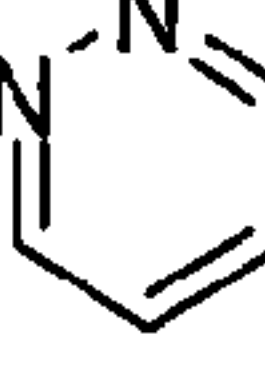
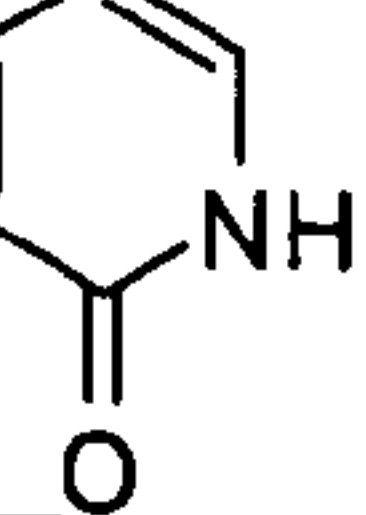
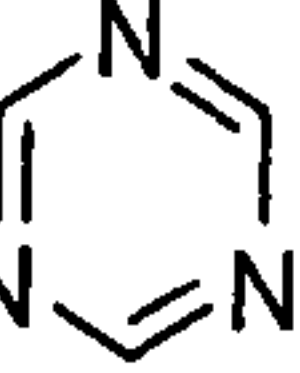
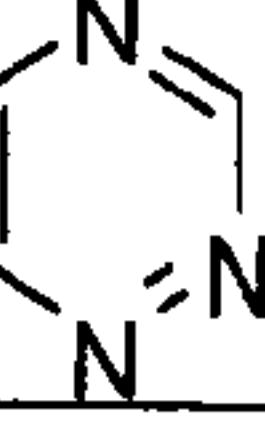
11或12個 R^A 基團取代。A可視情況經至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個 R^A 基團取代。在一些情況下，A未經取代。在一些情況下，A視情況經 m 個 R^A 基團取代。在一些情況下， m 為0至12之整數。在一些情況下， m 為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12。在一些情況下， m 為至少0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12。在一些情況下， m 為至多0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12。在一些情況下，A視情況經 p 個 R^A 基團取代。在一些情況下， p 為0至9之整數。在一些情況下， p 為1至9之整數。在一些情況下， p 為0、1、2、3、4、5、6、7、8或9。在一些情況下， p 為至少1、2、3、4、5、6、7、8或9。在一些情況下， p 為至多1、2、3、4、5、6、7、8或9。在一些情況下， R^A 在每次出現時獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基。 R^A 基團可連接至A之任何環原子。在一些情況下， R^A 基團連接至A之環碳。在一些情況下， R^A 基團連接至A之環雜原子。在一些情況下， R^A 基團連接至A之1、2、3、4、5、6或7位中之環原子。在一些情況下，兩個 R^A 基團可連接至A之同一環原子上。在一些情況下，僅一個 R^A 基團可連接至A之各環原子。在一些情況下，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團可一起視情況形成橋或環。在一些情況下，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團可一起視情況為伸烷基、伸烷基羰基、伸烯基、伸烯基羰基、伸芳基、伸雜烷基、伸雜烷基羰基、伸雜芳基、伸雜芳基羰基、伸雜環烷

基或伸雜環烷基羰基。

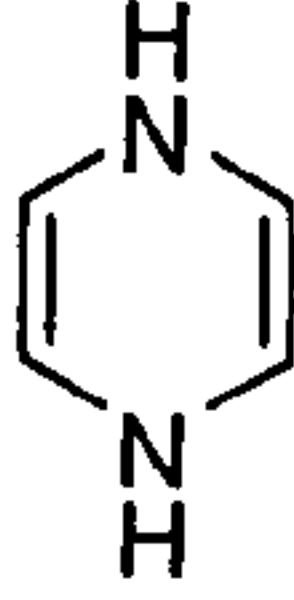
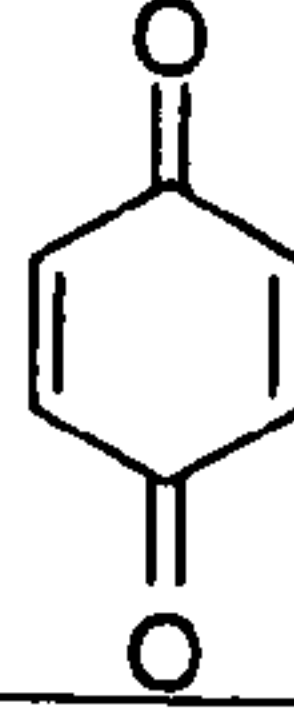
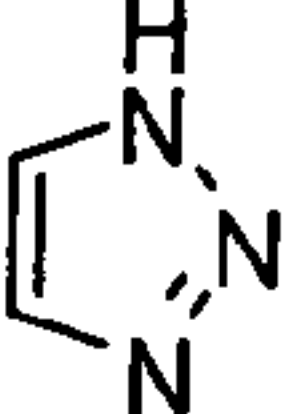
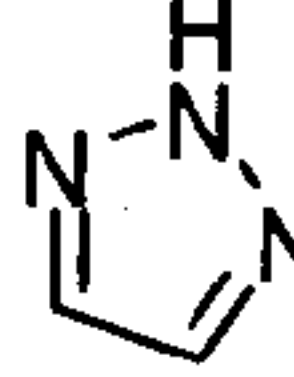
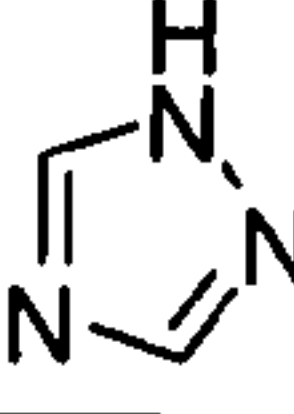
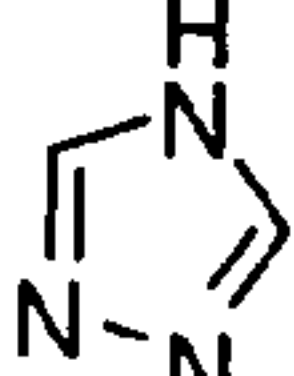
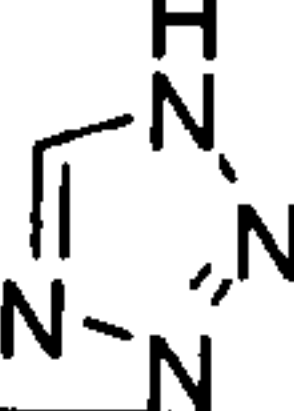
在一些情況下，對於式I、II、V、VI、IX及X中任一者之化合物，A選自表2中列舉之環A結構。在一些情況下，A選自A-1至A-101以及其任何組合。在一些情況下，A選自A-1至A-18、A-40至A-42、A-44、A-50至A-57、A-78至A-87、A-90、A-92、A-95至A-101以及其任何組合。在一些情況下，A不為表2中列舉之一或多個環A結構。在一些情況下，A不為1、2、3、4、5、6或7個選自由以下環A結構組成之群的環A結構：A-7、A-8、A-9、A-10、A-16、A-17及A-18。在一些情況下，表2中之環A結構可含有一或多個R^A基團且可視情況經一或多個額外R^A基團取代。

表2：環A結構之非限制性實例

環A編號	環A結構	環A編號	環A結構
A-1		A-2	
A-3		A-4	
A-5		A-6	
A-7		A-8	
A-9		A-10	
A-11		A-12	
A-13		A-14	
A-15		A-16	
A-17		A-18	
A-19		A-20	
A-21		A-22	

A-23		A-24	
A-25		A-26	
A-27		A-28	
A-29		A-30	
A-31		A-32	
A-33		A-34	
A-35		A-36	
A-37		A-38	
A-39		A-40	
A-41		A-42	
A-43		A-44	
A-45		A-46	
A-47		A-48	
A-49		A-50	
A-51		A-52	
A-53		A-54	
A-55		A-56	
A-57		A-58	
A-59		A-60	

A-61		A-62	
A-63		A-64	
A-65		A-66	
A-67		A-68	
A-69		A-70	
A-71		A-72	
A-73		A-74	
A-75		A-76	
A-77		A-78	
A-79		A-80	
A-81		A-82	
A-83		A-84	
A-85		A-86	
A-87		A-88	
A-89		A-90	
A-91		A-92	
A-93		A-94	

A-95		A-96	
A-97		A-98	
A-99		A-100	
A-101			

L¹、L²、L³、L⁴及L⁵

在一些情況下，對於式I、III、IV、VI、IX及X中任一者之化合物，L¹為一鍵、羰基、O、S、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基。在一些情況下，對於式I、II、III、IV、V及X中任一者之化合物，L²為一鍵、羰基、O、S、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基。在一些情況下，對於式II及V中任一者之化合物，L³為一鍵、羰基、O、S、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基。在一些情況下，對於式VI化合物，L⁴為一鍵、羰基、O、S、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基。在一些情況下，L⁴不為C₁伸烷基。在一些情況下，伸烷基為C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁或C₁₂伸烷基。在一些情況下，伸烷基至多為C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁或C₁₂伸烷基。在一些情況下，伸烷基至少為C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁或C₁₂伸烷基。在一些情況下，伸烷基含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個鏈碳。在一些情況下，伸烷基

含有至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個鏈碳。在一些情況下，伸烷基含有至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個鏈碳。在一些情況下，伸烷基含有0、1、2、3、4、5、6或7個雙鍵及/或參鍵。在一些情況下，伸烷基含有至多1、2、3、4、5、6或7個雙鍵及/或參鍵。在一些情況下，伸烷基含有至少1、2、3、4、5、6或7個雙鍵及/或參鍵。在一些情況下，伸烷基鏈經由單鍵或雙鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵或雙鍵連接至基團。在一些情況下，伸烷基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。在一些情況下，伸烷基鏈與分子之其餘部分之連接點及與基團之連接點可經由鏈內的一個碳或任何兩個碳達成。在一些情況下，伸烷基鏈與分子之其餘部分之連接點及與基團之連接點可經由鏈內的一個碳達成。在一些情況下，伸烷基鏈與分子之其餘部分之連接點及與基團之連接點可經由鏈內的任兩個碳達成。在一些情況下，伸烯基含有1、2、3、4、5、6或7個雙鍵。在一些情況下，伸烷基含有至多1、2、3、4、5、6或7個雙鍵。在一些情況下，伸烷基含有至少1、2、3、4、5、6或7個雙鍵。在一些情況下，伸雜烷基含有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個鏈雜原子。在一些情況下，伸雜烷基含有至多1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個鏈雜原子。在一些情況下，伸雜烷基含有至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個鏈雜原子。在一些情況下，一或多個雜原子位於伸烷基鏈內。在一些情況下，一或多個雜原子位於伸烷基之一或兩個末端處且將伸烷基接入分子之其餘部分及/或基團。

在一些情況下，對於式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中任一者之化合物， L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 及 L^5 存在時各自獨立地選自鍵、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R⁵¹)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-

$N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$ ；伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其各自視情況經一或多個 R^{50} 取代，其中連接至 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 及 L^5 中之任一者之同一原子或不同原子的兩個 R^{50} 基團可一起視情況形成橋或環；

R^{50} 在每次出現時獨立地選自：

鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 及 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，

其中 R^{51} 中之各 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、

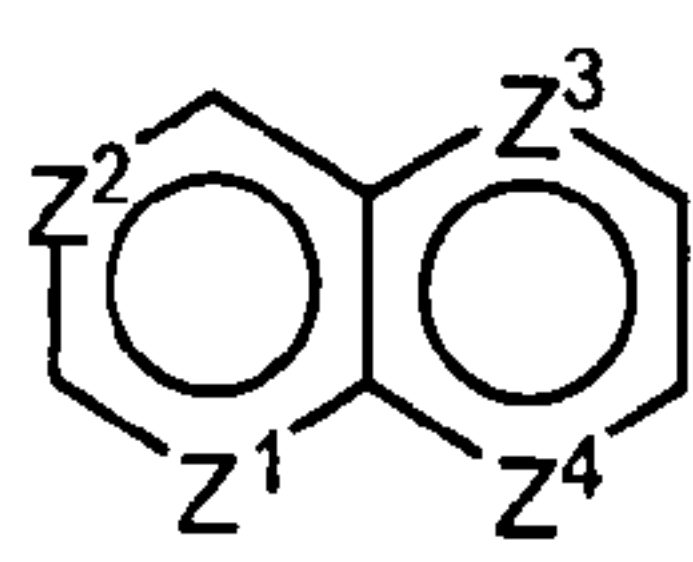
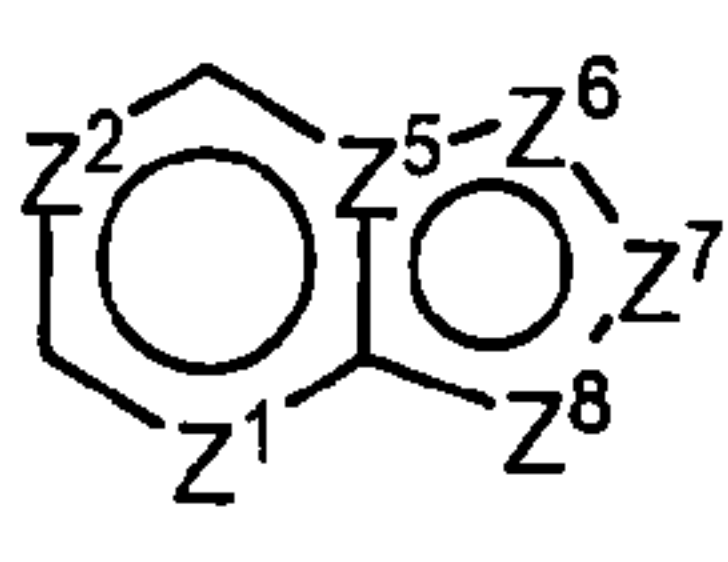
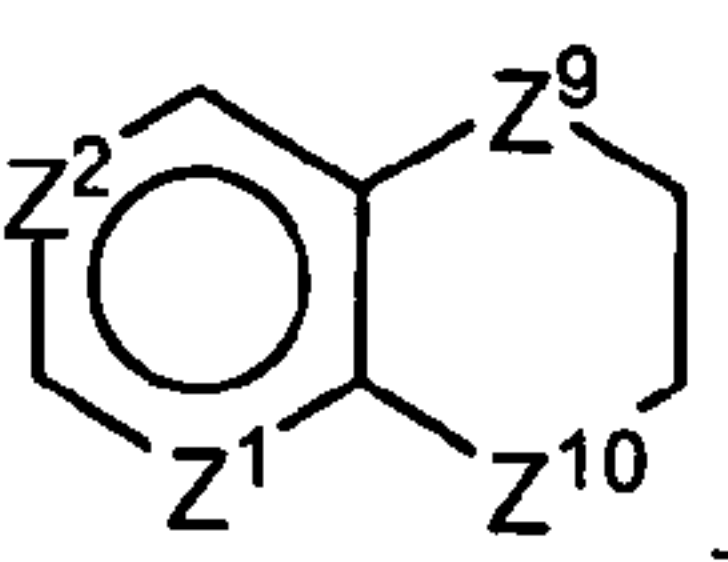
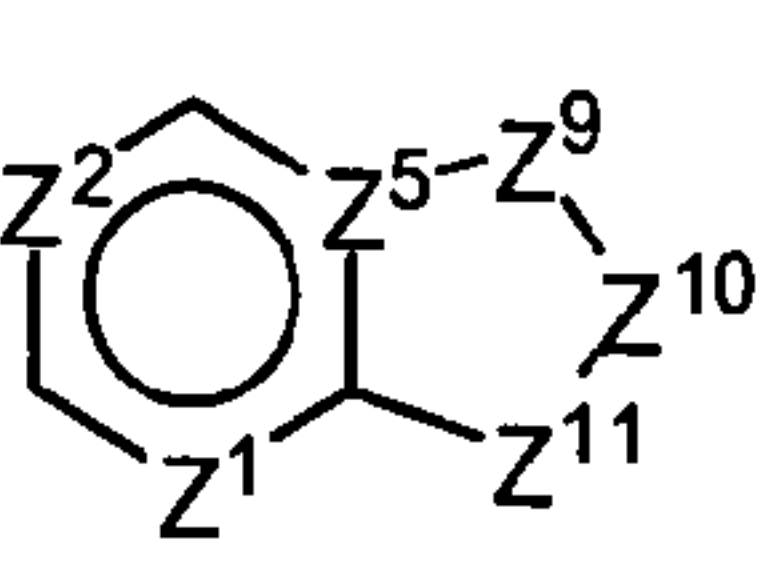
OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、=O、=S、=N(R⁵²)、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；

R⁵²在每次出現時獨立地選自氫；及C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、1至6員雜烷基、C₃₋₁₂碳環及3至12員雜環，其各自視情況經以下取代：鹵素、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、C₃₋₁₂碳環及3至6員雜環；及

R⁵³及R⁵⁴與其所附接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個R⁵⁰取代。

環B

在一些情況下，對於式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中任一者之化合物，B為單環或雙環(例如兩個稠合環)。在一些情況下，B為包含6員環之雙環系統。在一些情況下，B為包含稠合至5員環之6員環之雙環系統。在一些情況下，B為包含稠合至6員環之6員環之雙環系統。在一些情況下，B之一或兩個環為芳族、非芳族、飽和或不飽和環。在一些情況下，B之一或兩個環為芳基、伸芳基、環烷基、雜環基、N-雜環基、雜芳基、伸雜芳基或N-雜芳基環。在一些情況下，B

選自B-I、B-II、B-III、B-IV以及其任何組合，其中B-I為 , B-II為 , B-III為  且 B-IV為 。在一些情況下，Z¹、Z²、Z³及Z⁴各自獨立地為CR⁷、N或NR⁹。在一些情況下，Z⁵為C或N。在一些情況下，Z⁶、Z⁷及Z⁸各自獨立地為CR⁸、N、NR⁹、O或S。在一些情況下，Z⁹、Z¹⁰及Z¹¹各自獨立地為CR¹⁰、CR¹¹R¹²、NR¹³、O或S。

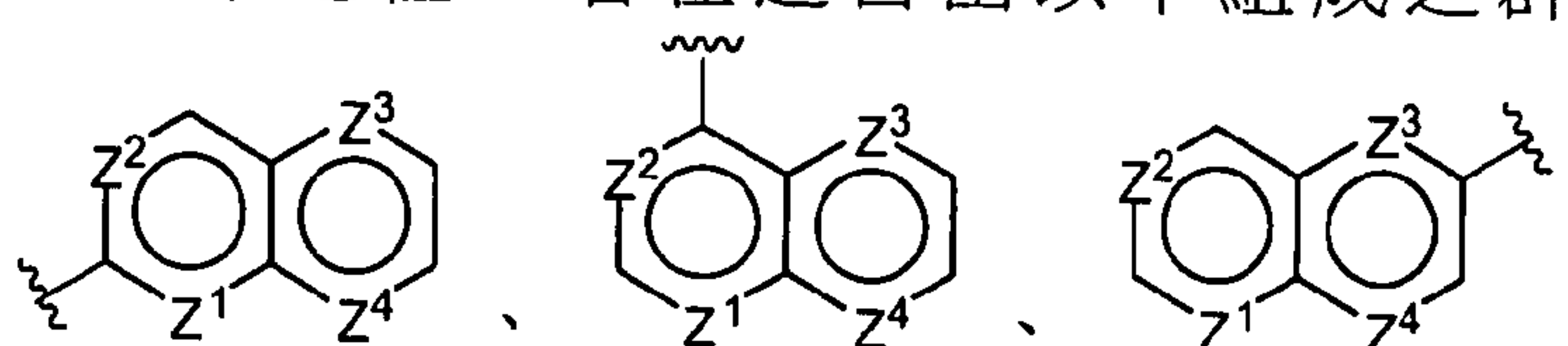
在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中任一者之化合物中，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者可含有一或多個雜原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有0、1、2、3、4或5個環雜原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有至少1、2、3、4或5個環雜原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有至多1、2、3、4或5個環雜原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有0、1、2、3或4個環N原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有至少1、2、3或4個環N原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有至多1、2、3或4個環N原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有0、1或2個環O原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有至少1或2個環O原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有至多1或2個環O原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有0、1或2個環S原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有至少1或2個環S原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有至多1或2個環S原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有3、4、5、6、7、8、9或10個環碳原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有至少3、4、5、6、7、8、9或10個環碳原子。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者含有至多3、4、5、6、7、8、9或10個環碳原子。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中任一者之化合物中，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者可在任何環原子處連接至 L^2 或 L^4 (例如藉由用與 L^2 或 L^4 連接之鍵替換連接至環原子之氫)。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者在環雜原子處連接至 L^2

或 L^4 。在一些情況下，環雜原子為N。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者在環碳處連接至 L^2 或 L^4 。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者在芳族環之環原子處連接至 L^2 或 L^4 。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者在非芳族環之環原子處連接至 L^2 或 L^4 。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者在6員環之環原子處連接至 L^2 或 L^4 。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者在5員環之環原子處連接至 L^2 或 L^4 。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者在苯環之環原子處進行連接。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者在非苯環之環原子處進行連接。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者在1、2、3、4、5、6、7或8位中之環原子處連接至 L^2 。在一些情況下，B或B-I、B-II、B-III及B-IV中之任一者在1、2、3、4、5、6、7或8位中之環原子處連接至 L^4 。

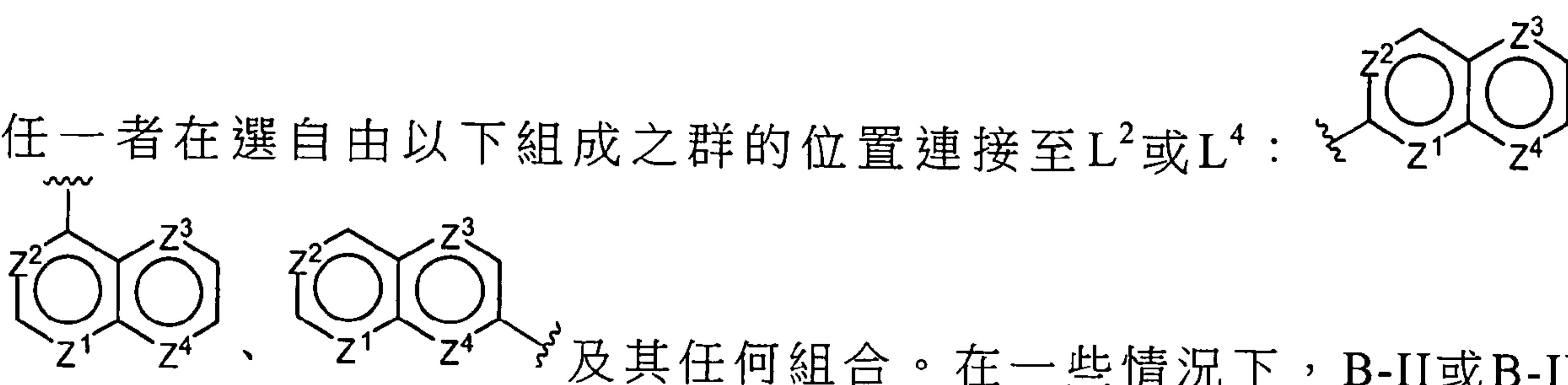
在一些情況下，對於式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中任一者之化合物，B-I或B-I-2至B-I-20中之任一者在選自由以下組成之群的

位置連接至 L^2 或 L^4 ：

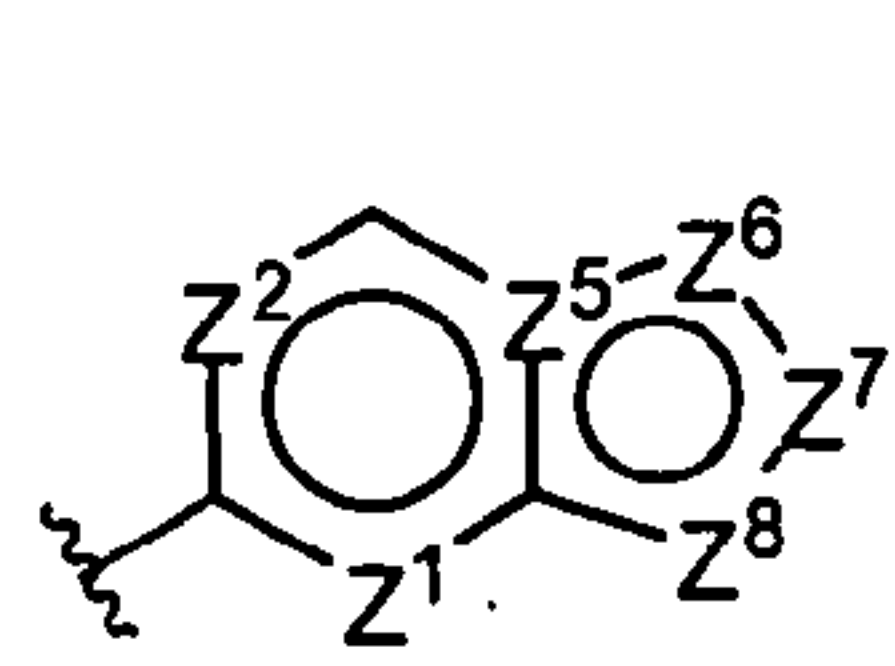
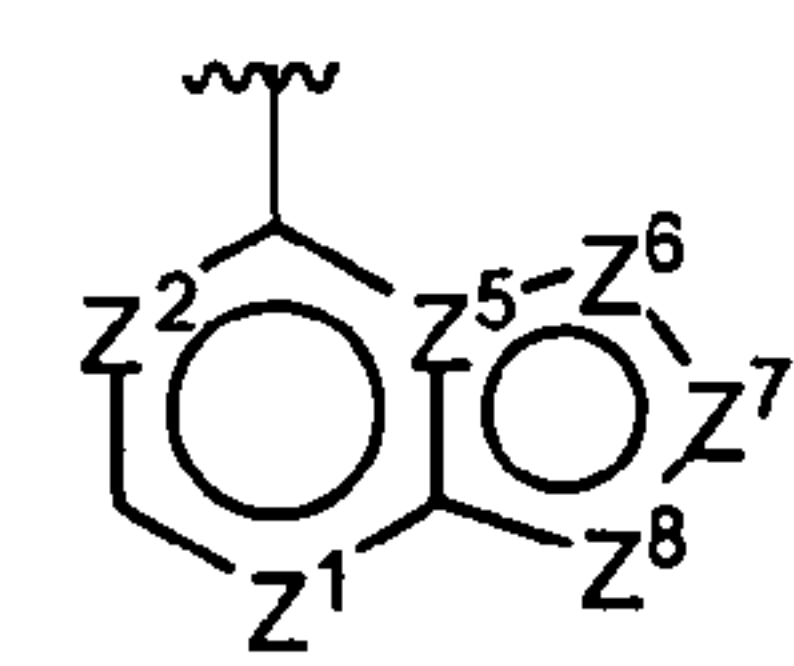


及其任何組合。在一些情況下，B-I或B-I-2至B-I-24中之

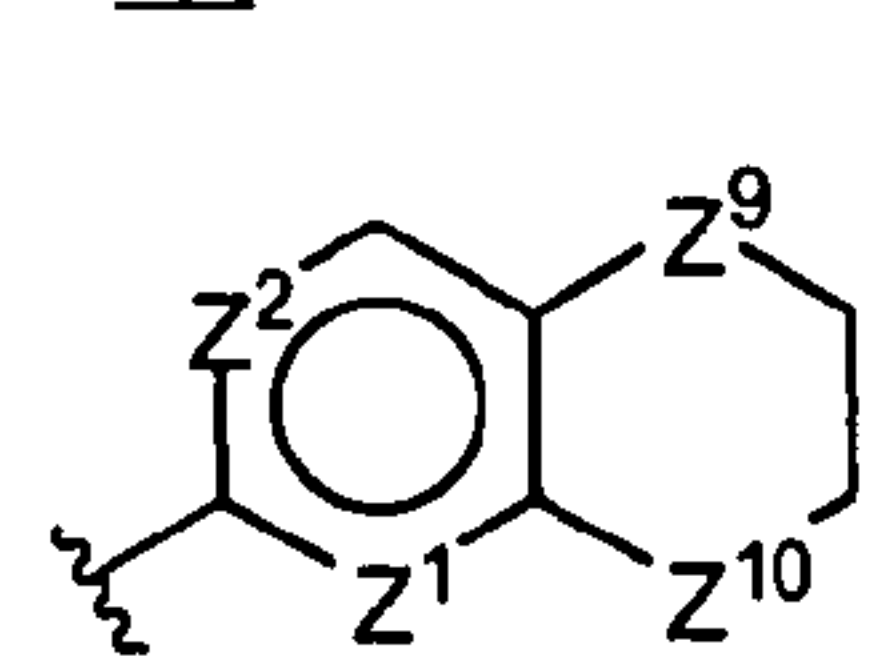
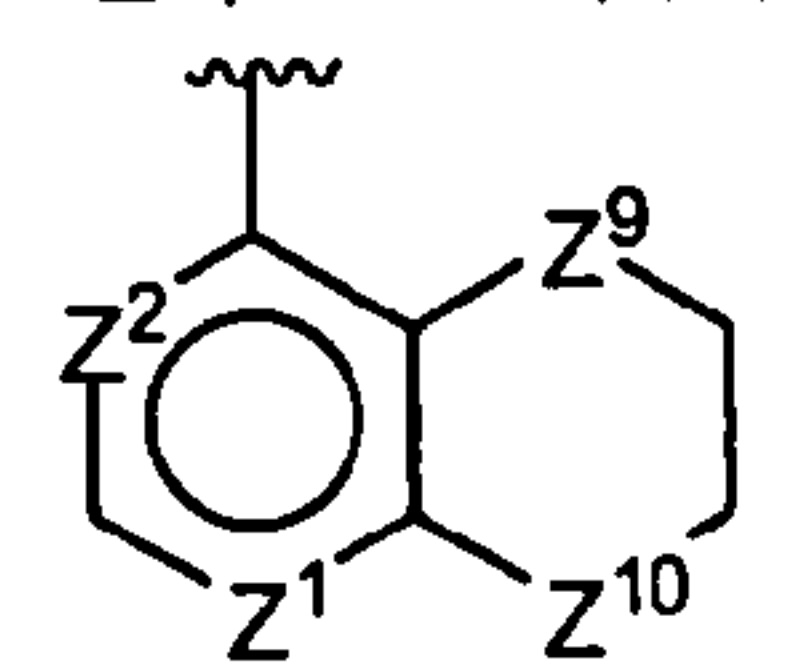
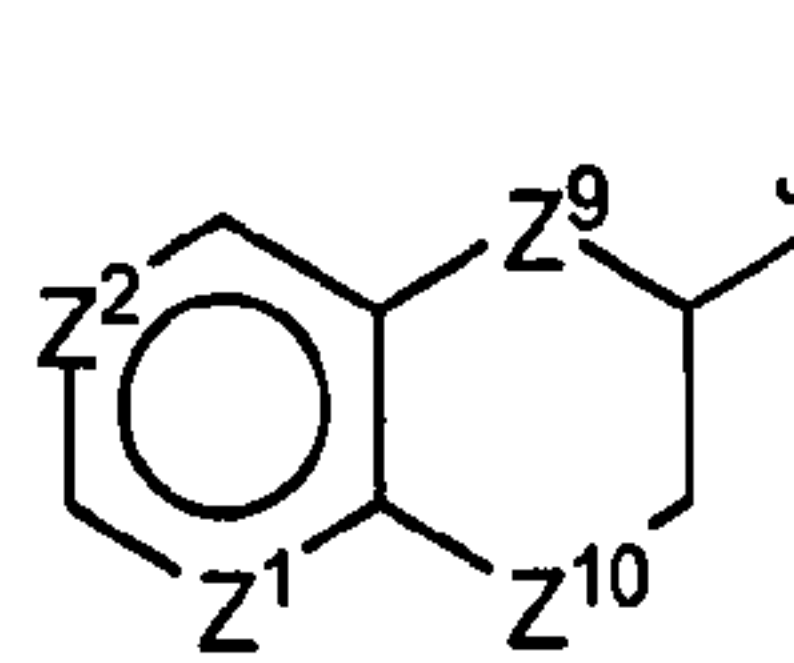
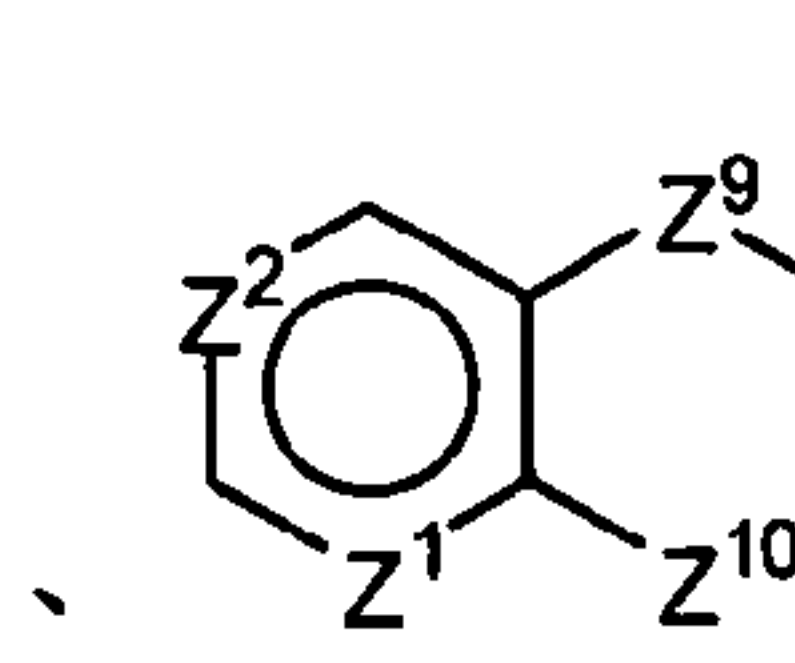
任一者在選自由以下組成之群的位置連接至 L^2 或 L^4 ：



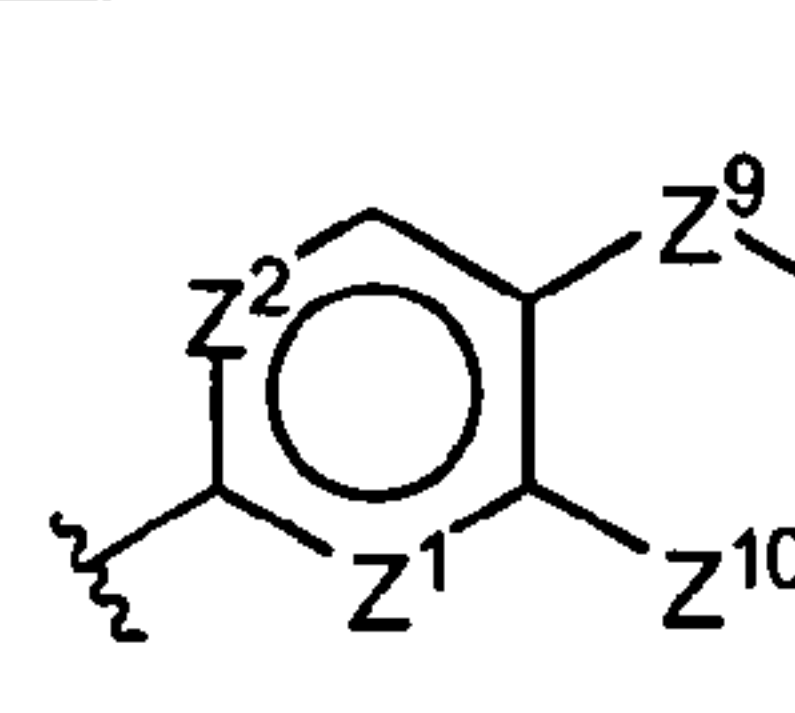
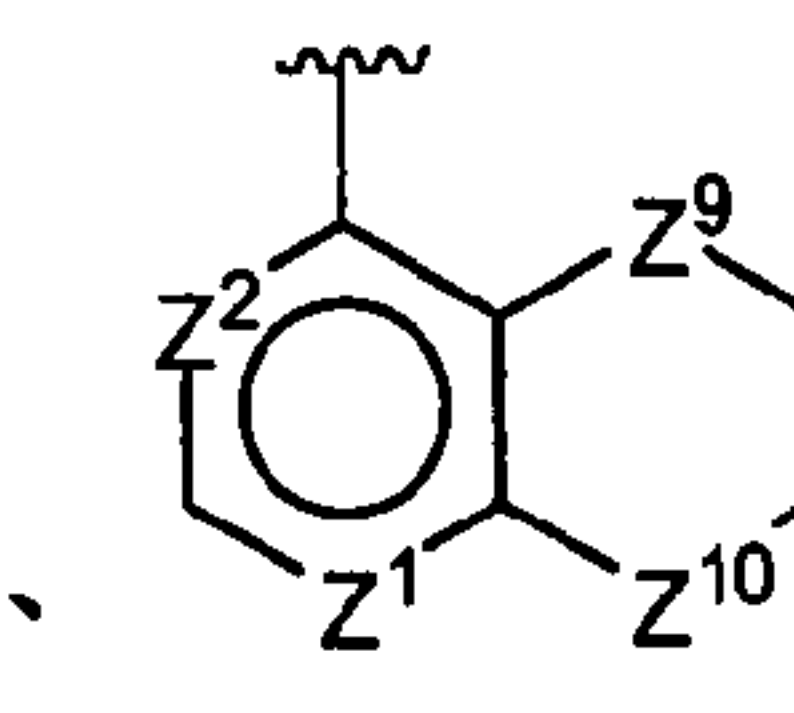
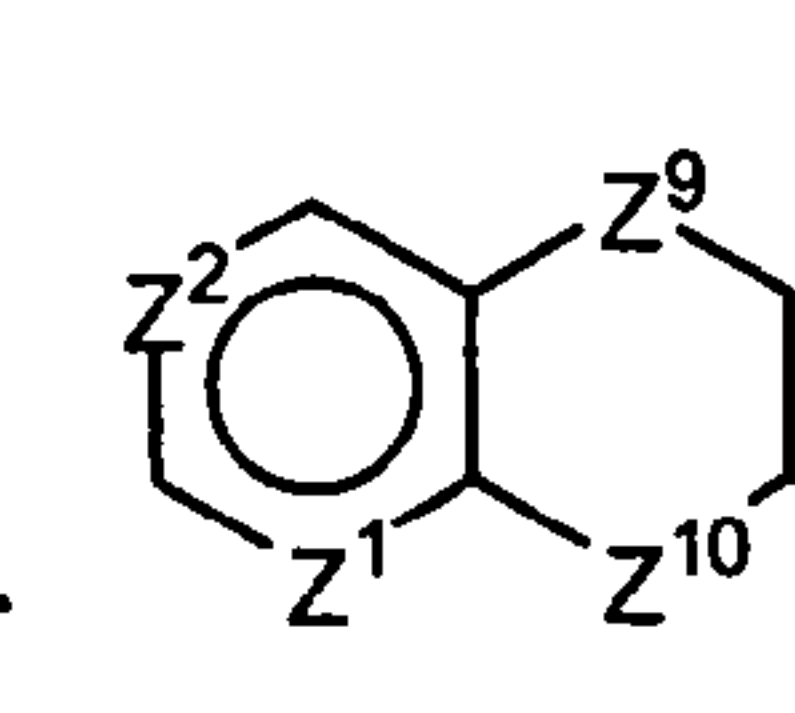
及其任何組合。在一些情況下，B-II或B-II-2至B-II-52中之任一者在選自由以下組成之群的位置連接至 L^2 或 L^4 ：

、 及其任何組合。在一些情況下，B-III或B-III-

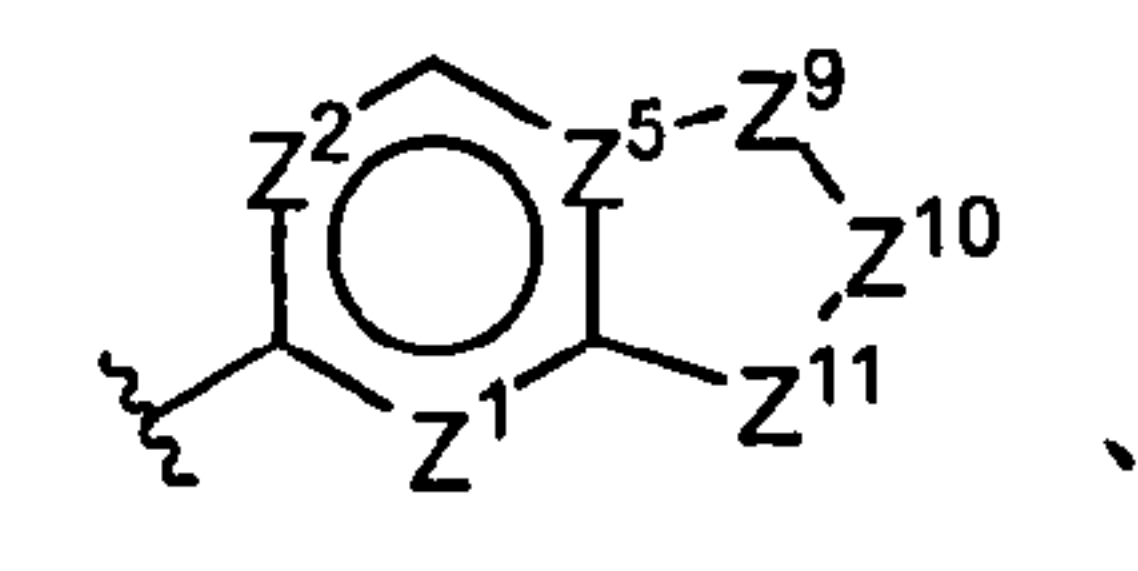
2至B-III-12中之任一者在選自由以下組成之群的位置連接至 L^2 或 L^4 ：

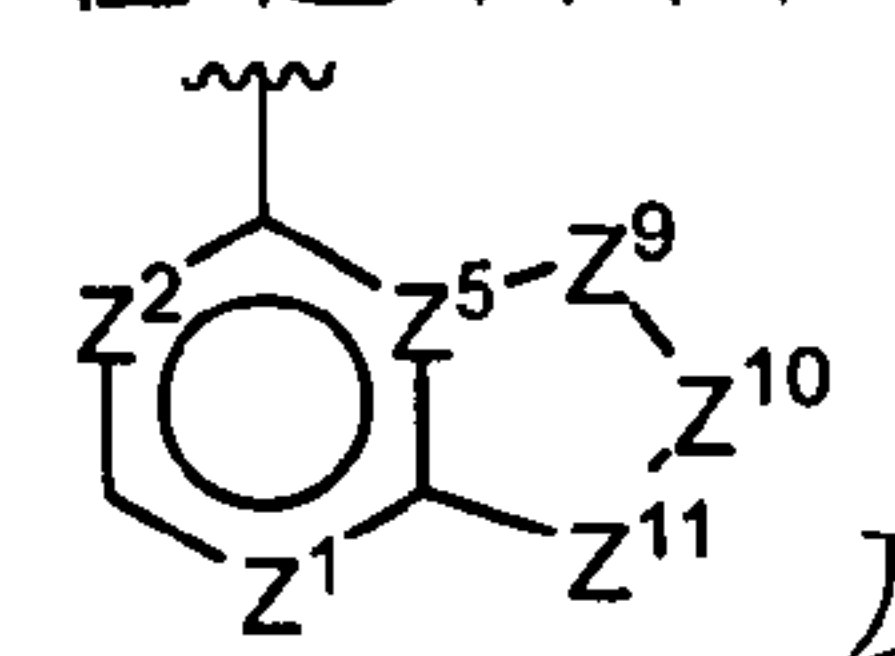
、、、 及其任何組合。

在一些情況下，B-III或B-III-2至B-III-13中之任一者在選自由以下組

成之群的位置連接至 L^2 或 L^4 ：、、

及其任何組合。在一些情況下，B-IV或B-IV-2至B-IV-27中之任一者

在選自由以下組成之群的位置連接至 L^2 或 L^4 ：、

 及其任何組合。

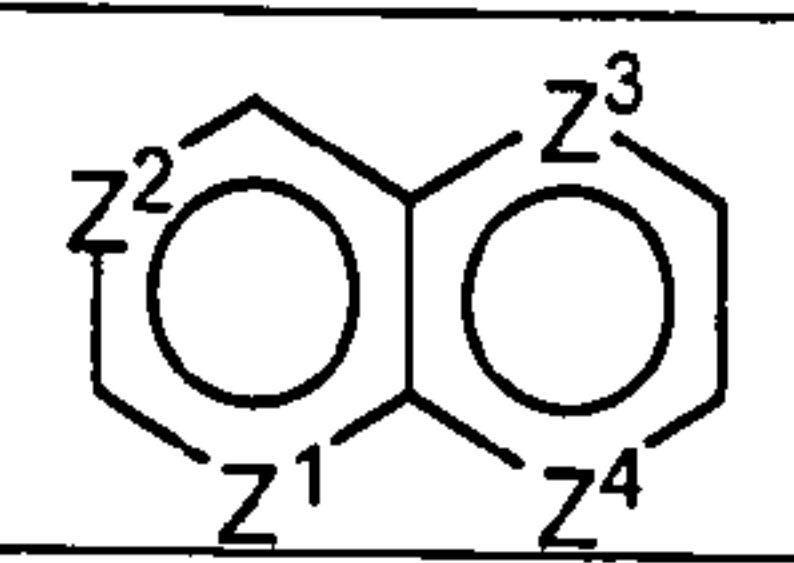
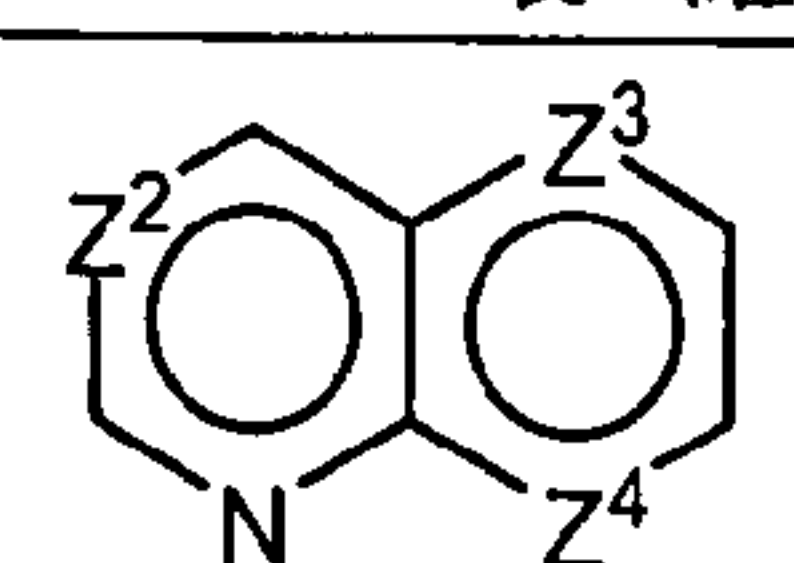
在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中任一者之化合物中，B可視情況經一或多個 R^B 基團取代(例如藉由用與 R^B 連接之鍵替換連接至環原子之氫)。B可視情況經0、1、2、3、4、5或6個 R^B 基團取代。B可視情況經至少1、2、3、4、5或6個 R^B 基團取代。B可視情況經至多1、2、3、4、5或6個 R^B 基團取代。在一些情況下，B未經取代。在一些情況下，B視情況經 n 個 R^B 基團取代。在一些情況下， n 為0至6之整數。在一些情況下， n 為0、1、2、3、4、5或6。在一些情況下， n 為至少0、1、2、3、4、5或6。在一些情況下， n 為至多0、1、2、3、4、5或6。在一些情況下， R^B 在每次出現時獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基

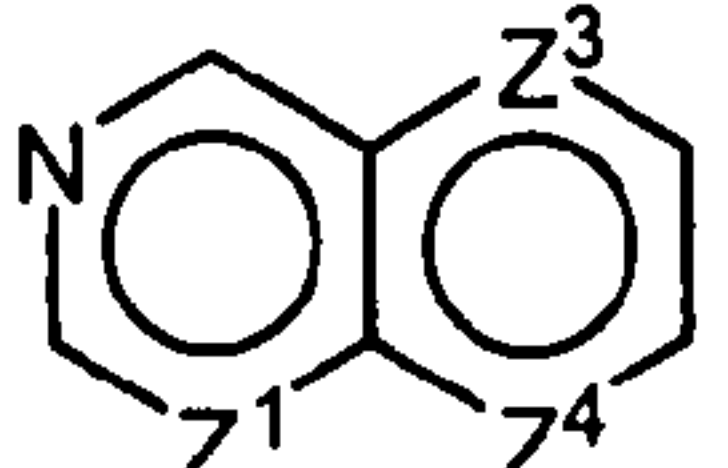
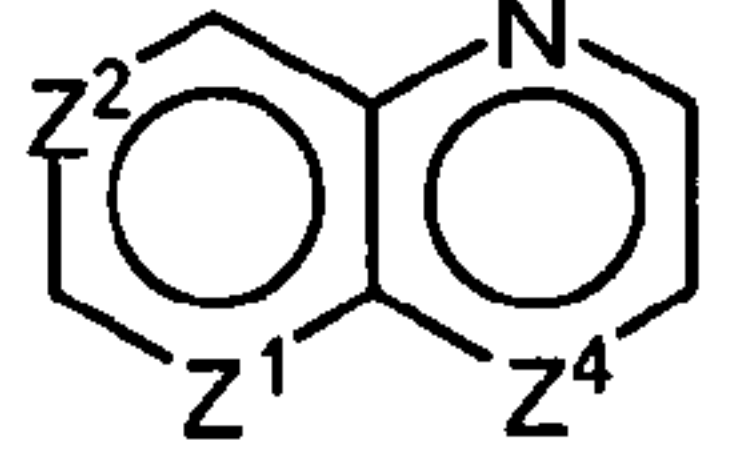
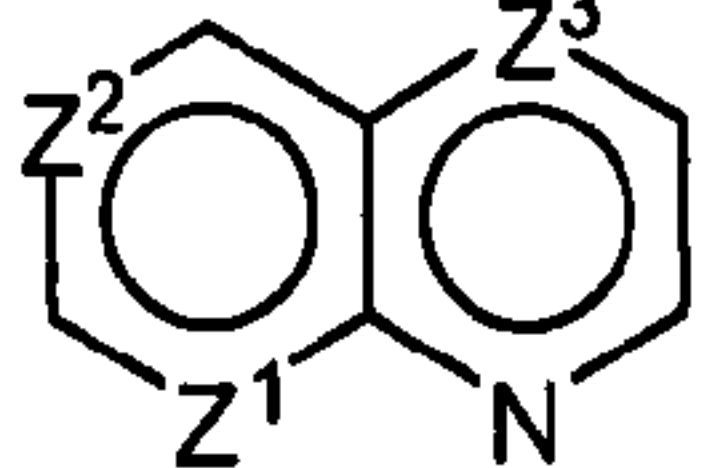
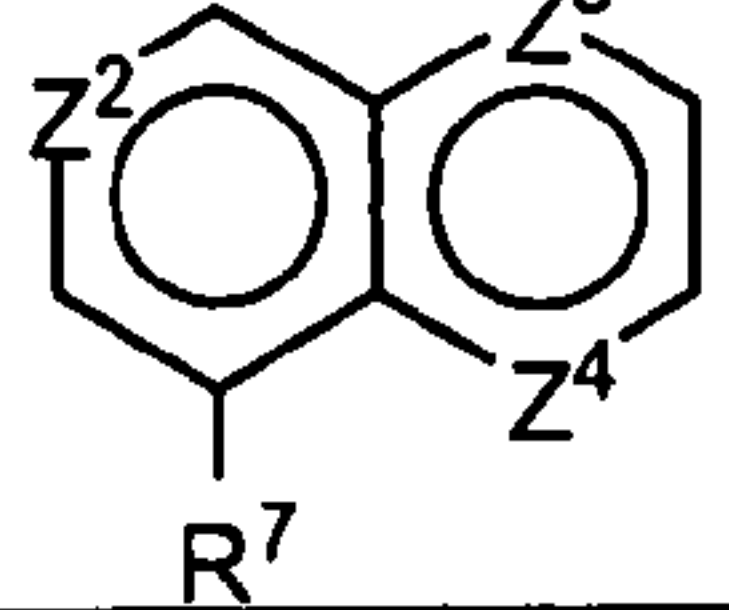
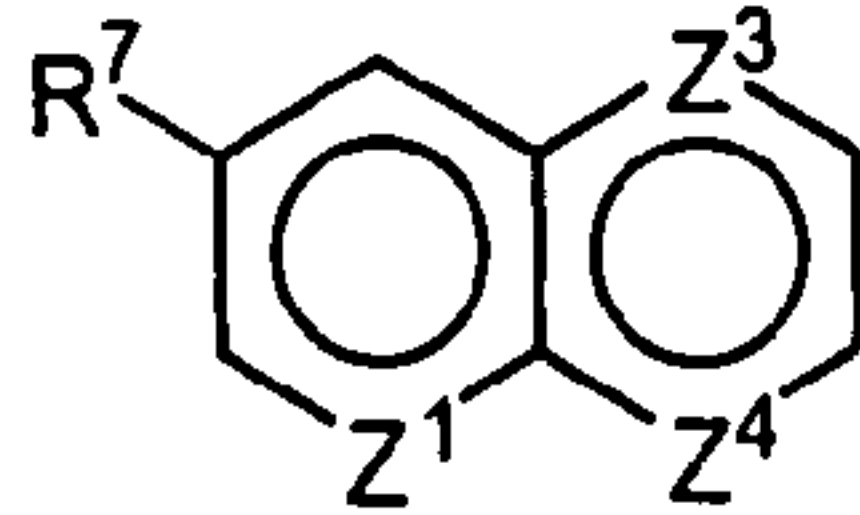
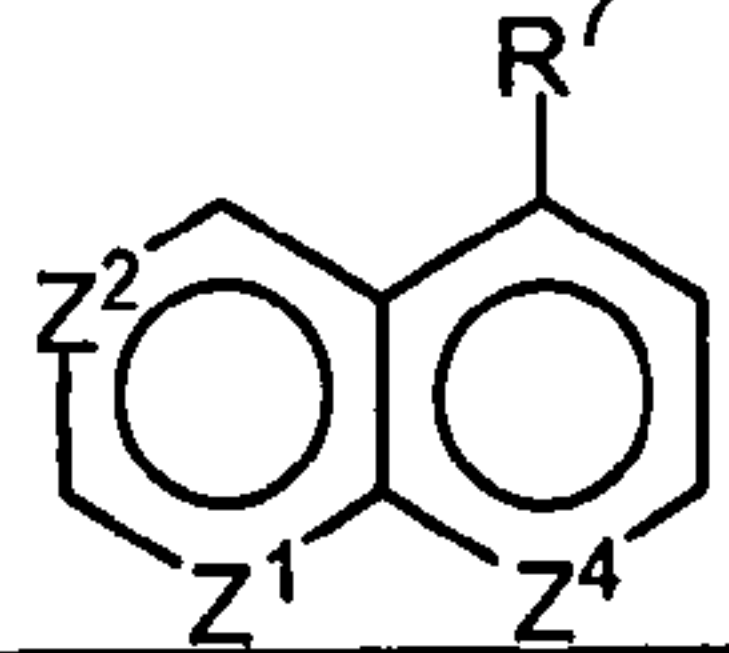
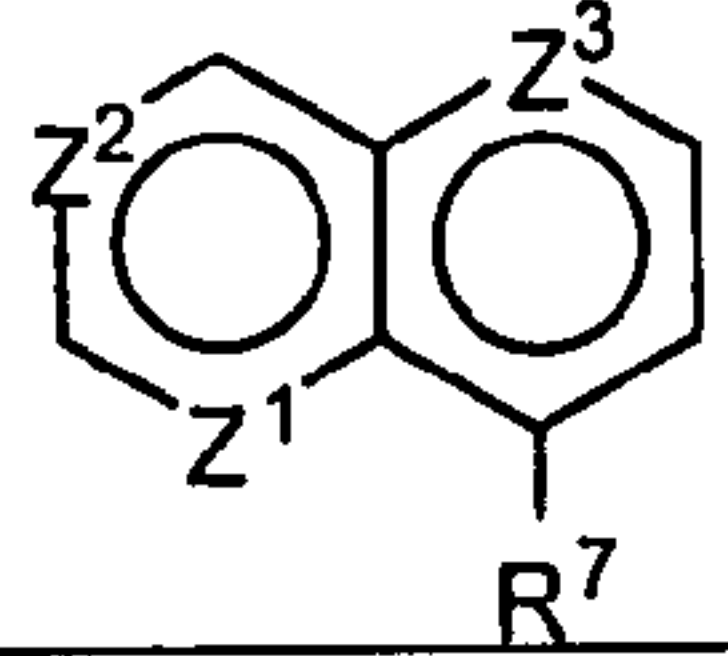
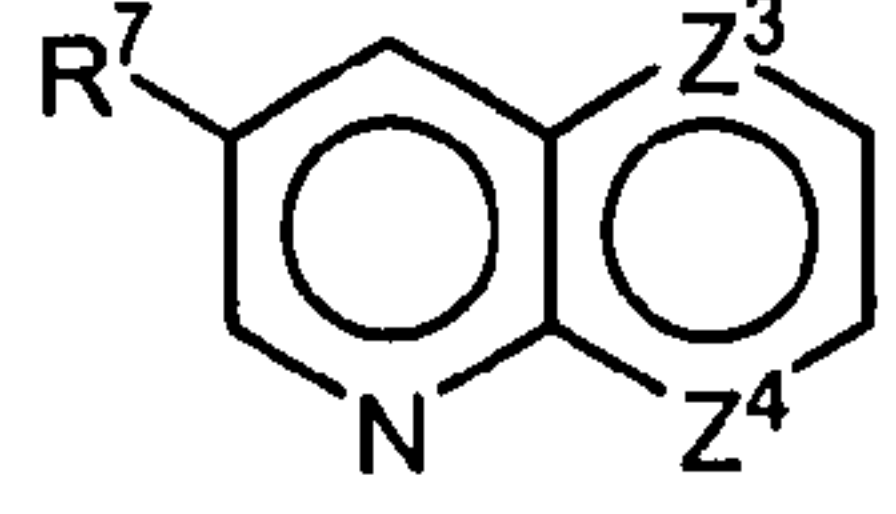
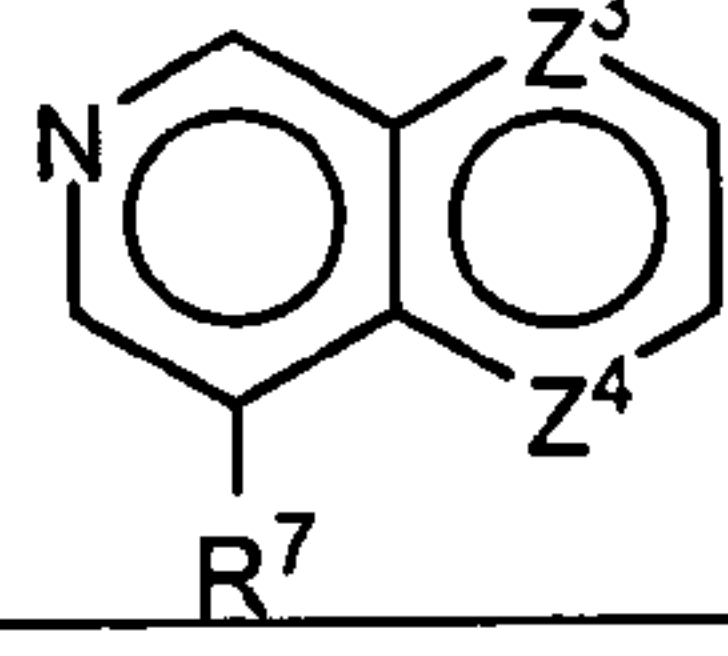
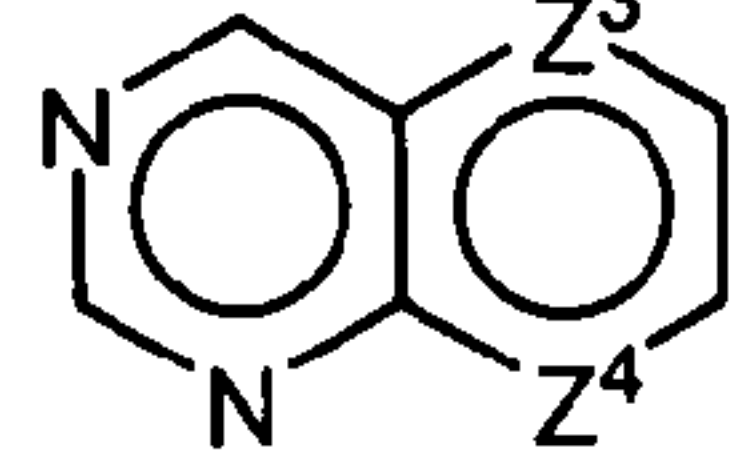
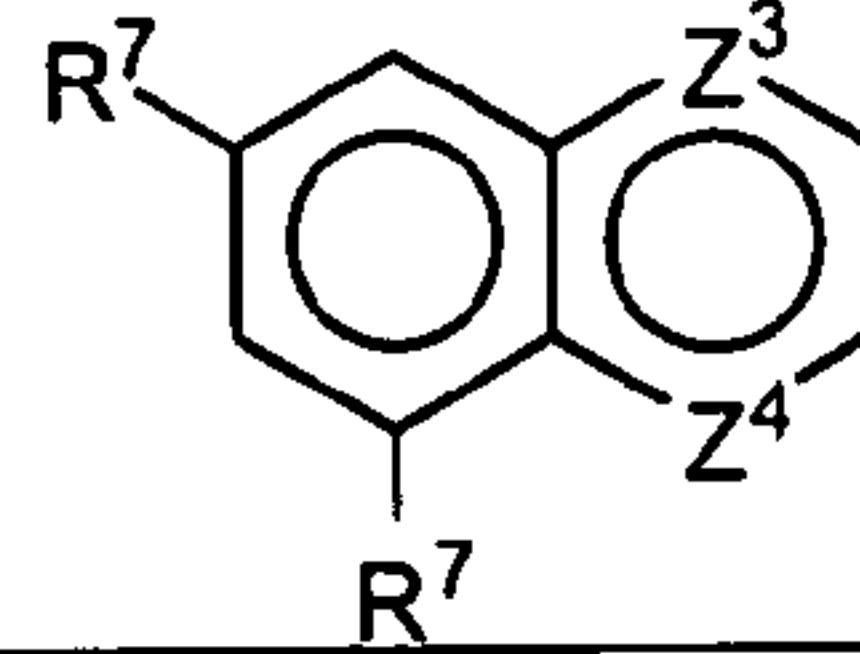
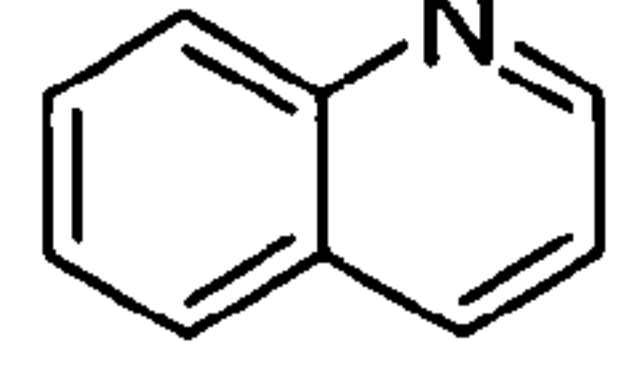
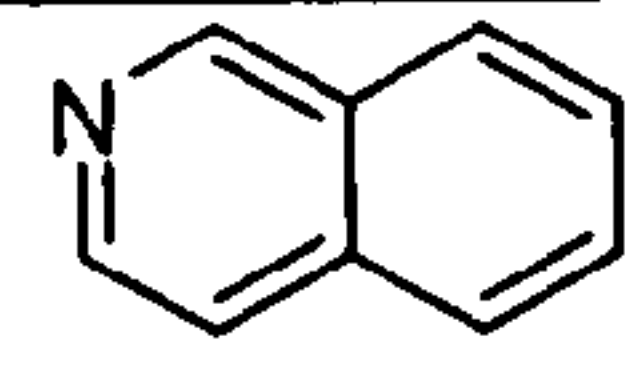
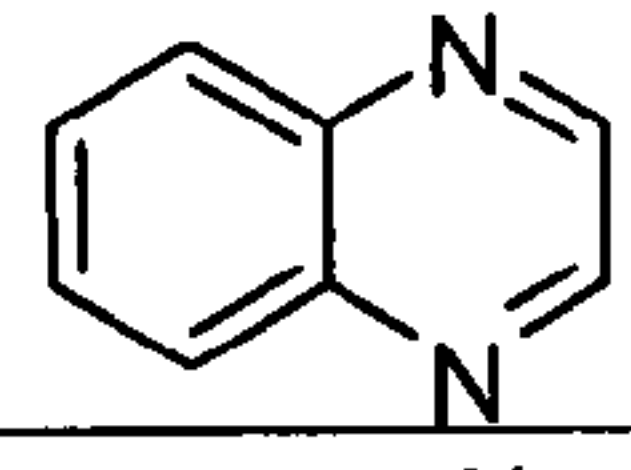
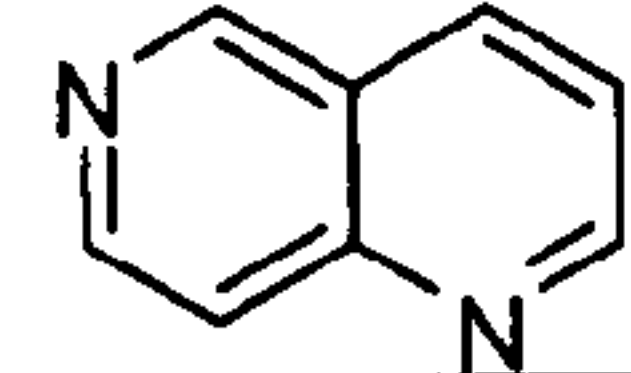
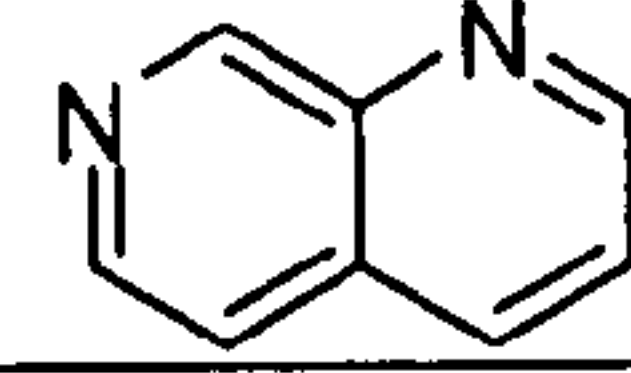
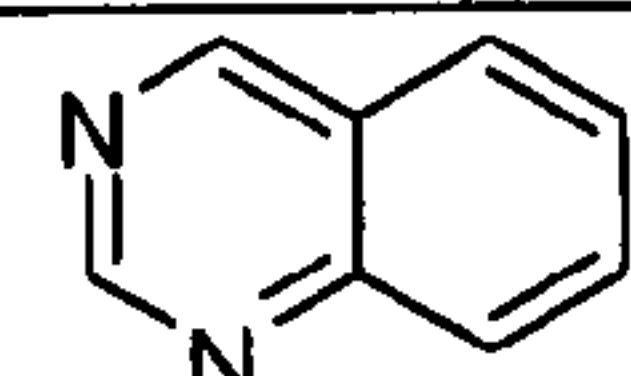
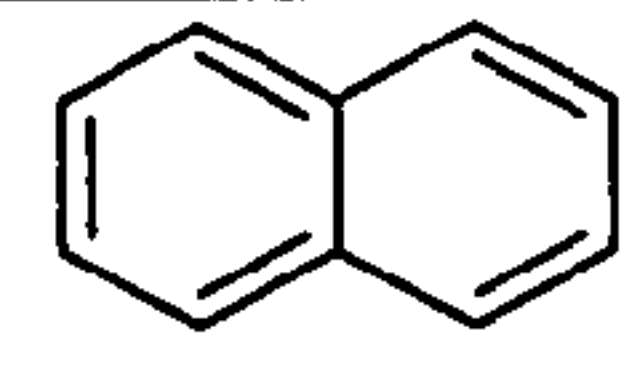
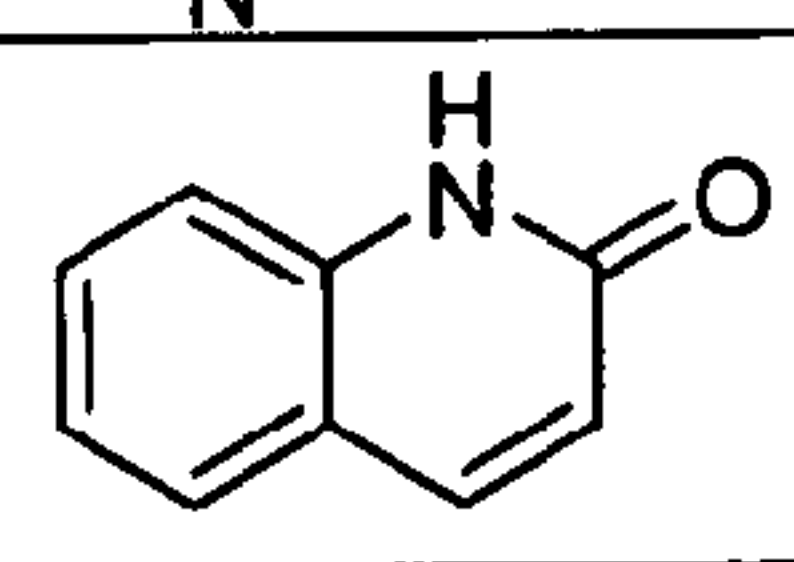
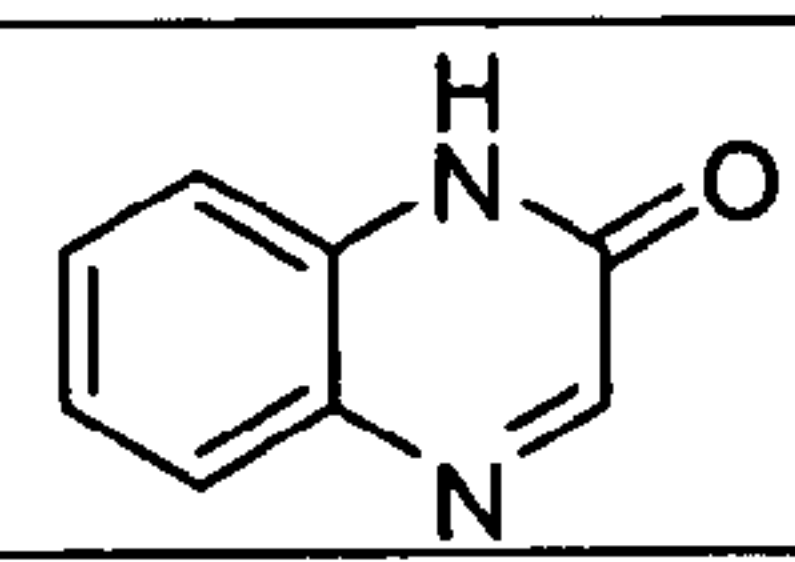
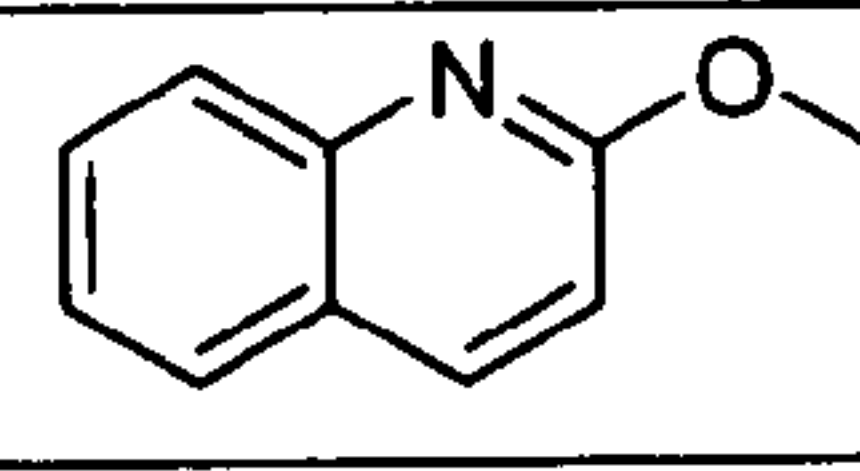
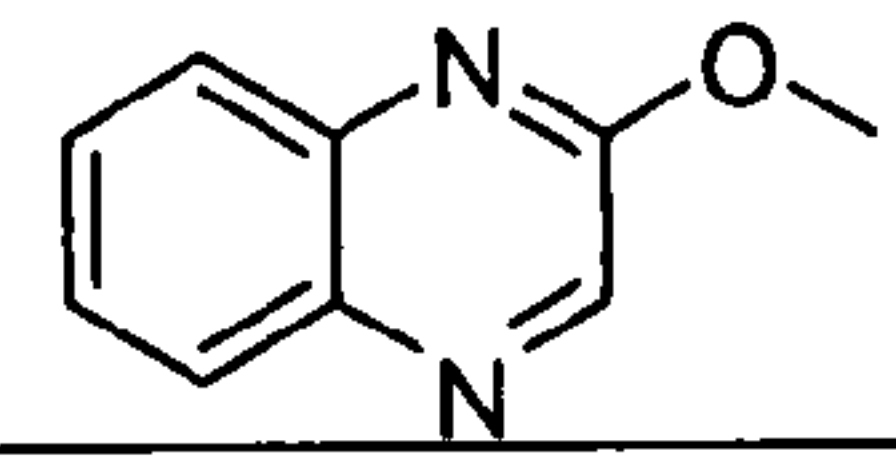
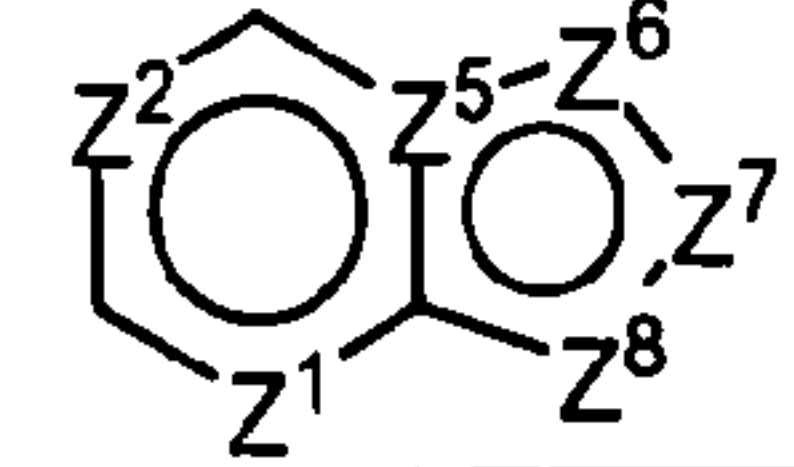
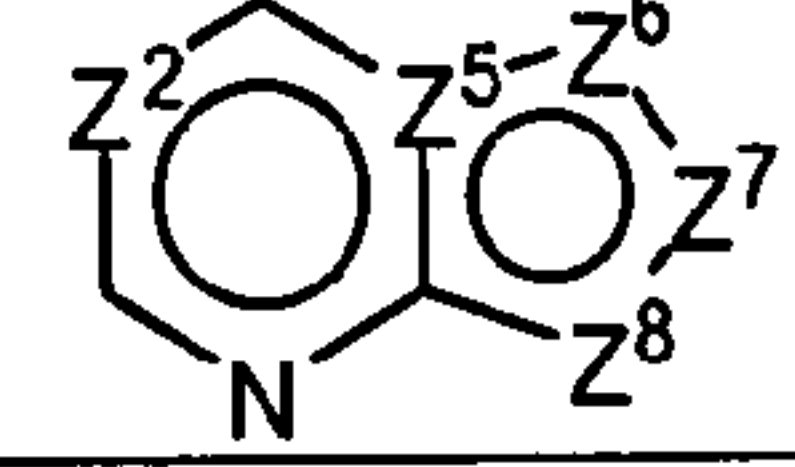
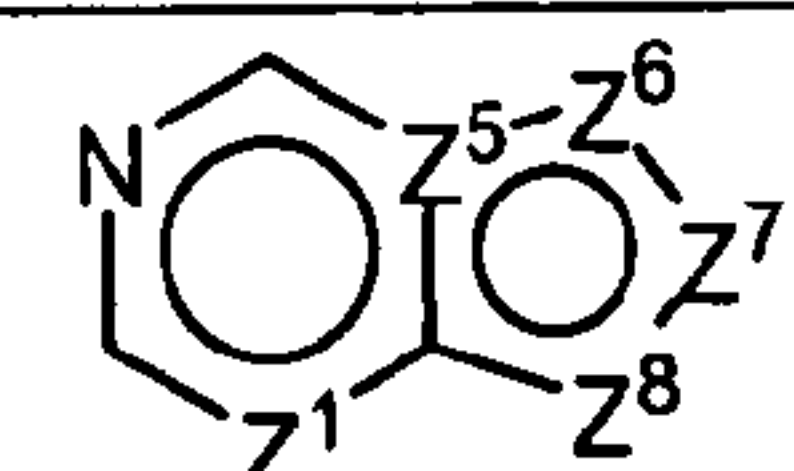
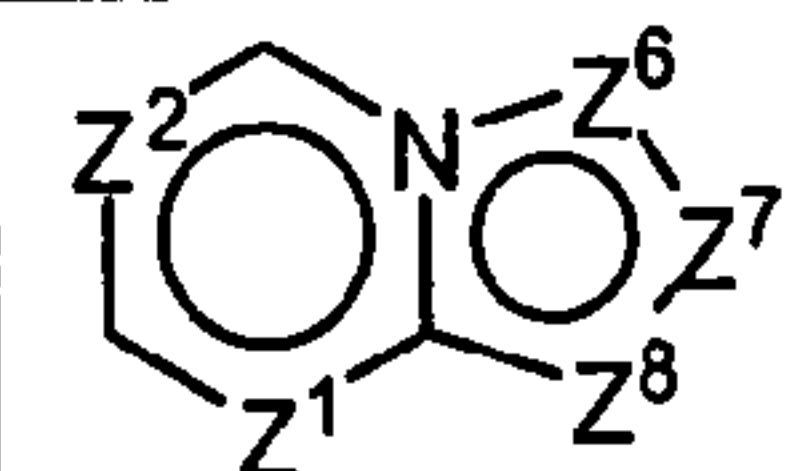
胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基。R^B基團可連接至B之任何環原子。在一些情況下，R^B基團連接至B之環碳。在一些情況下，R^B基團連接至B之環雜原子。在一些情況下，R^B基團連接至B之1、2、3、4、5、6、7或8位中之環原子。在一些情況下，兩個R^B基團可連接至B之同一環原子上。在一些情況下，僅一個R^B基團可連接至B之各環原子。在一些情況下，連接至同一原子或不同原子之兩個R^B基團可一起視情況形成橋或環。在一些情況下，連接至同一原子或不同原子之兩個R^B基團可一起視情況為伸烷基、伸烷基羰基、伸烯基、伸烯基羰基、伸芳基、伸雜烷基、伸雜烷基羰基、伸雜芳基、伸雜芳基羰基、伸雜環烷基或伸雜環烷基羰基。

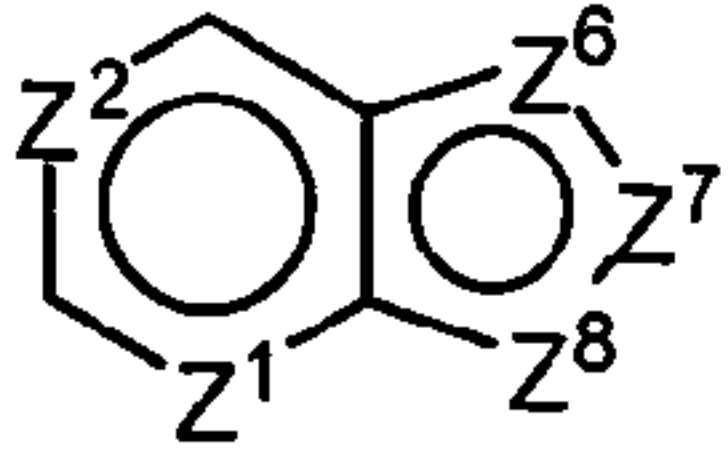
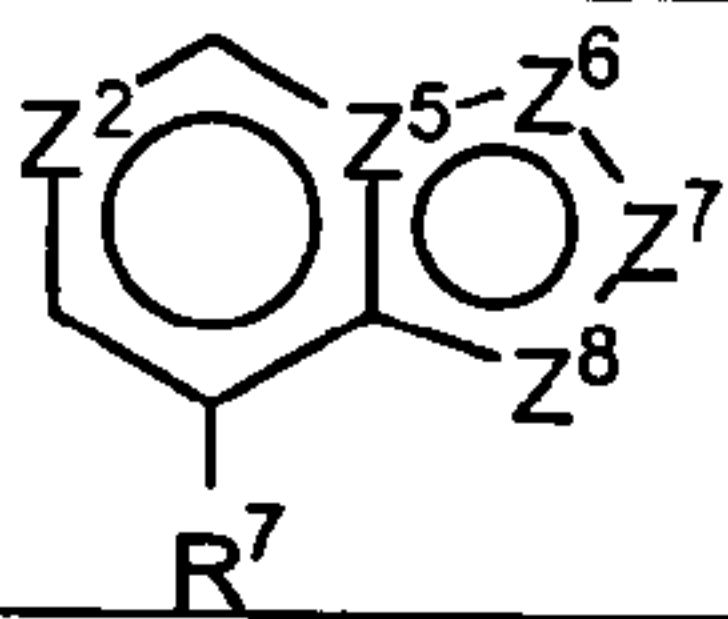
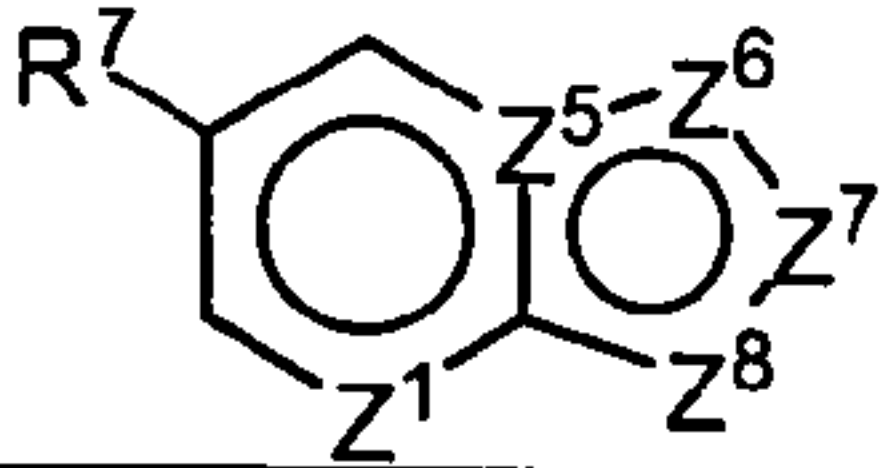
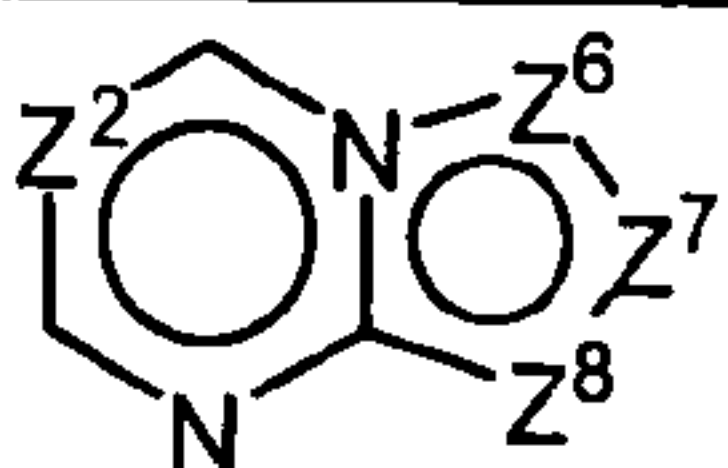
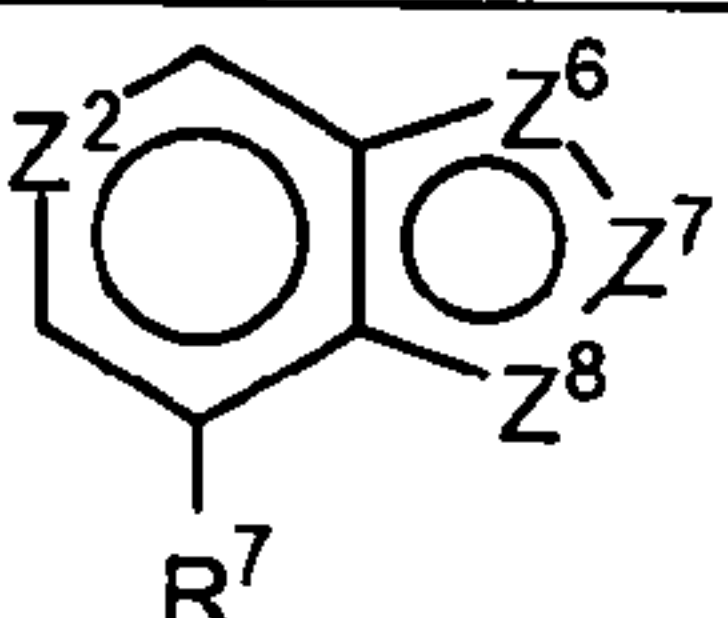
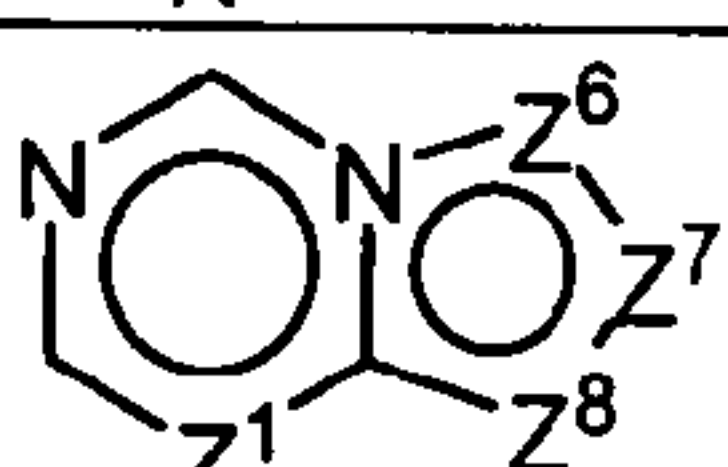
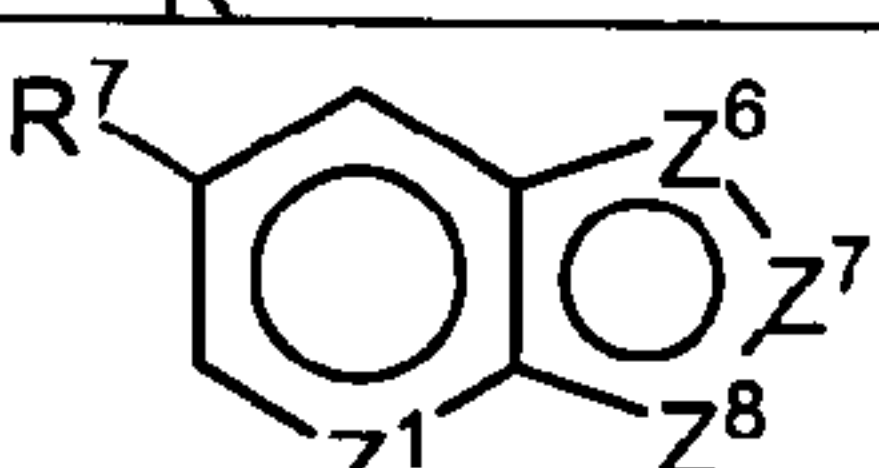
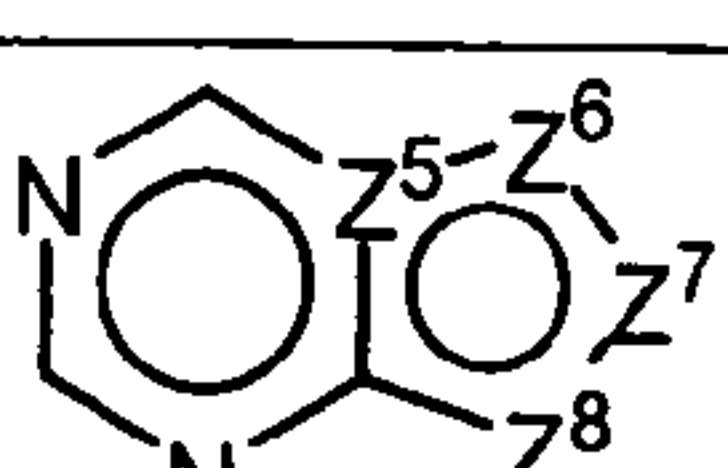
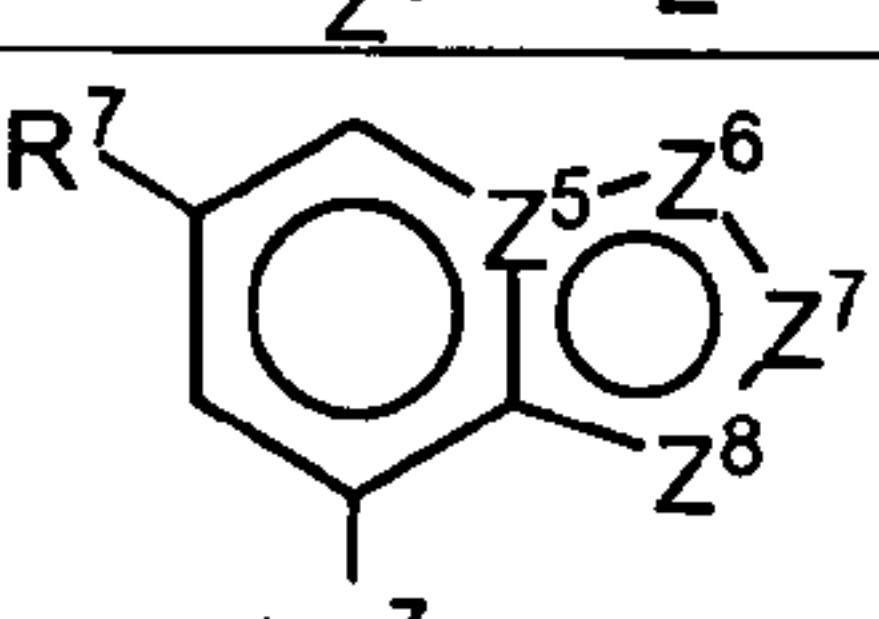
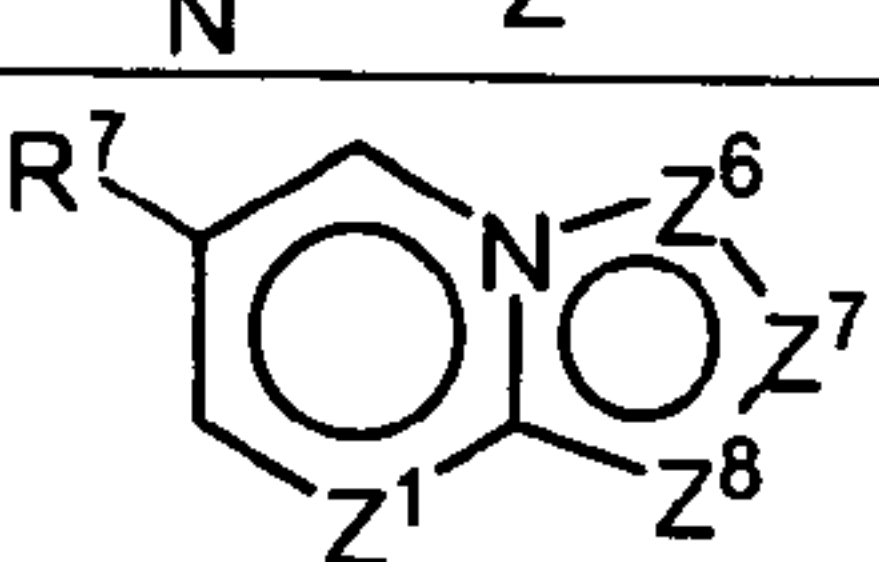
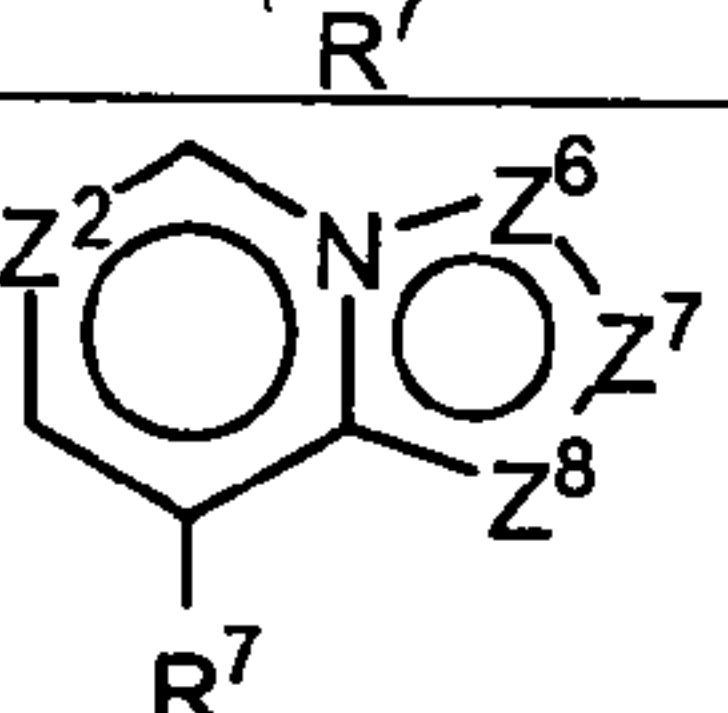
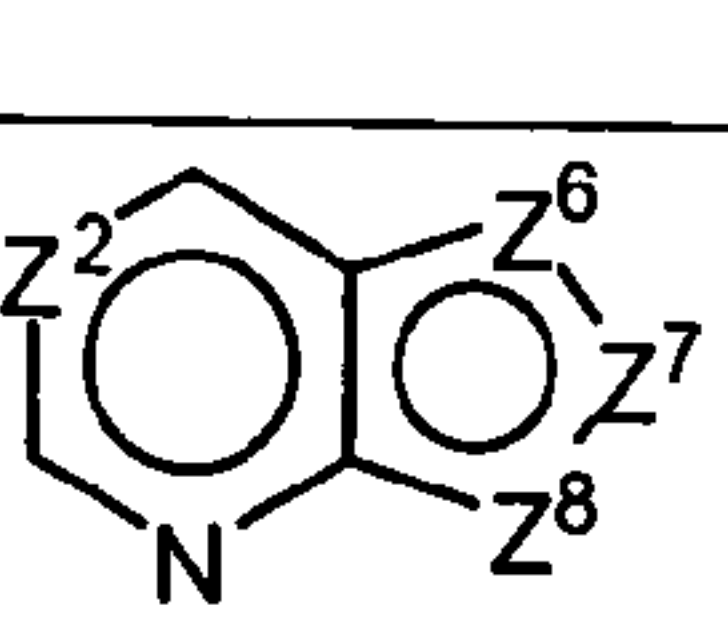
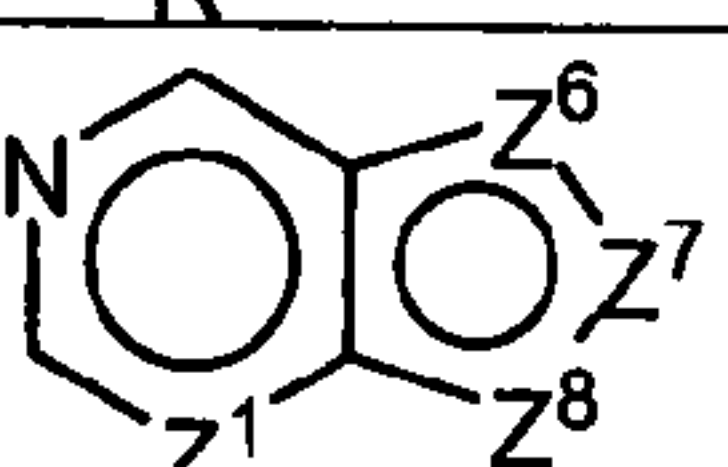
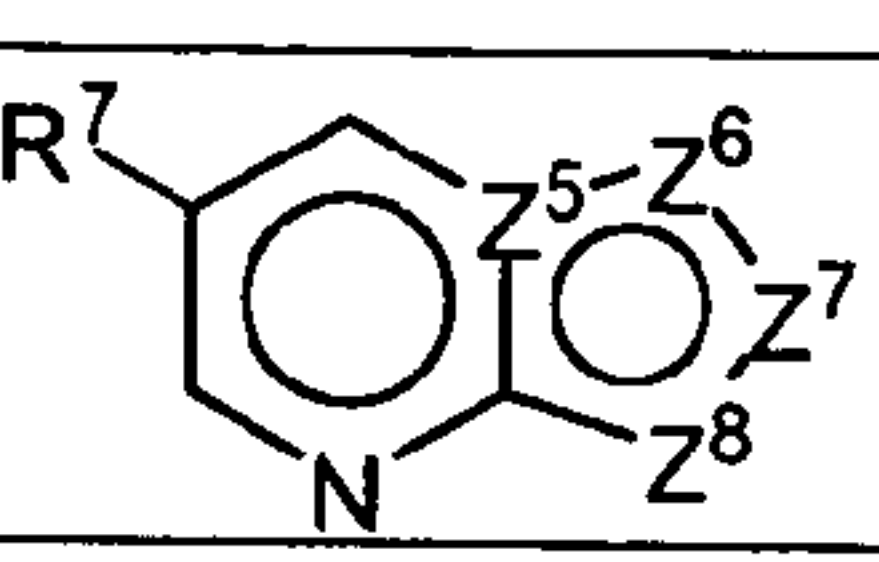
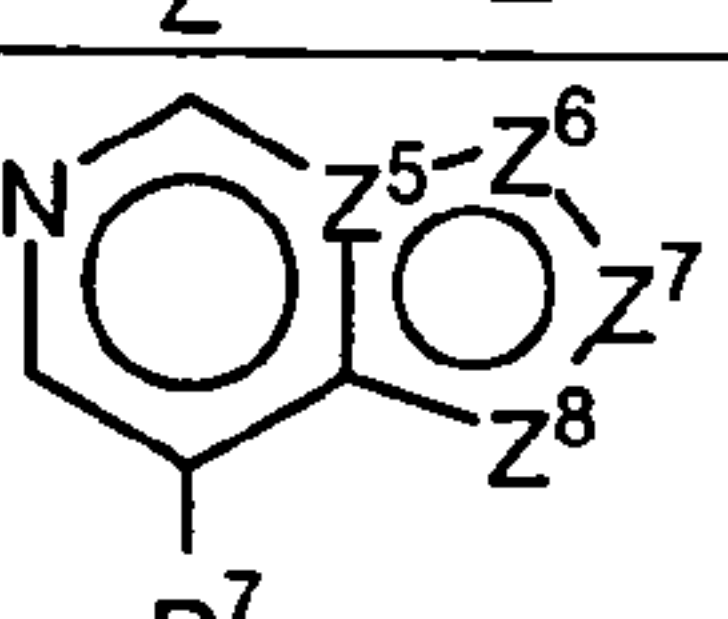
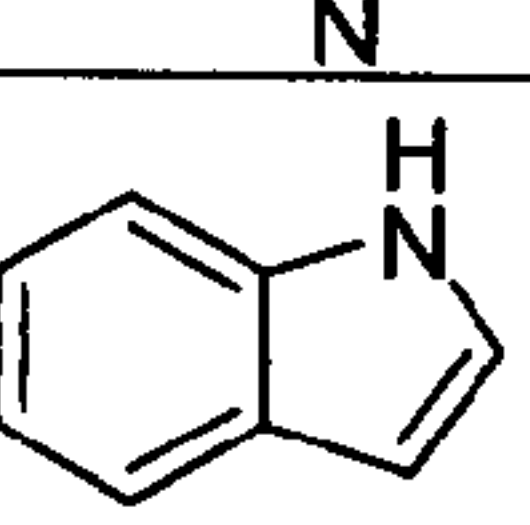
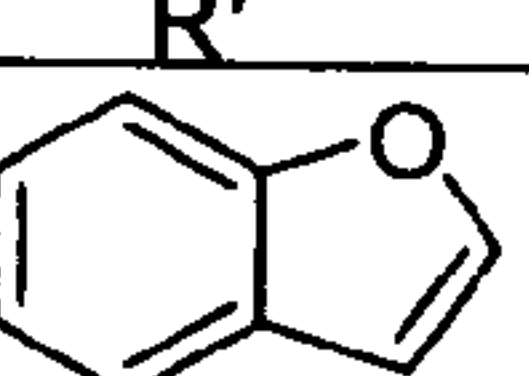
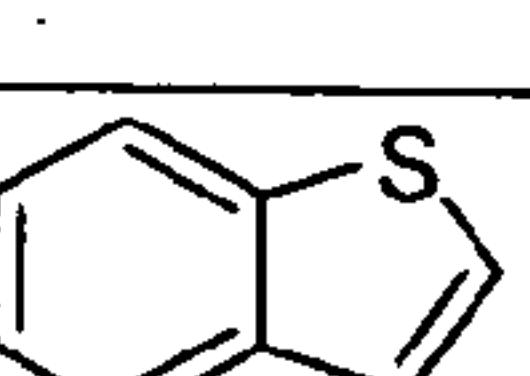
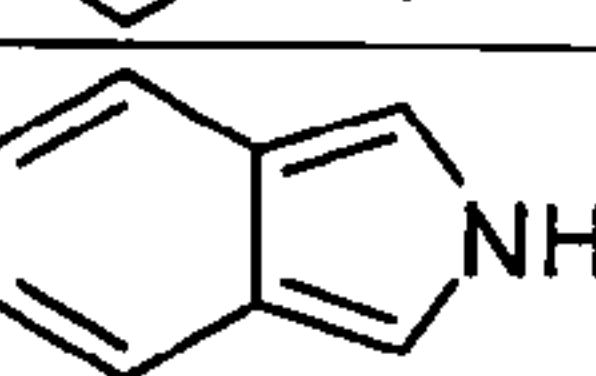
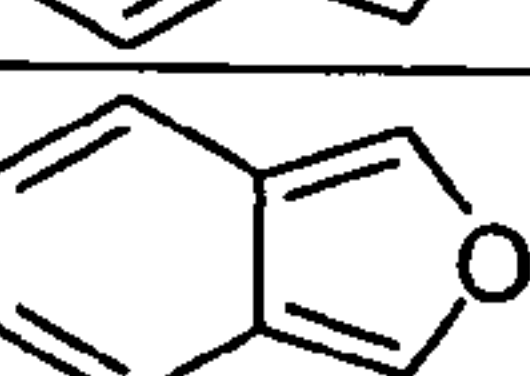
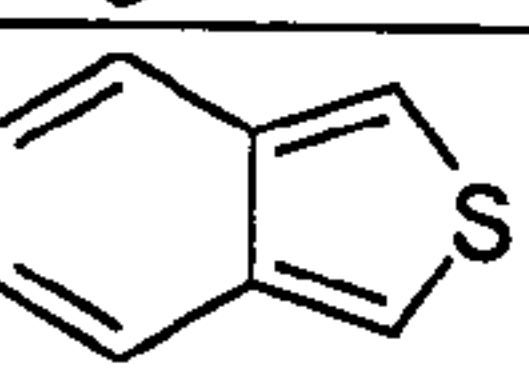
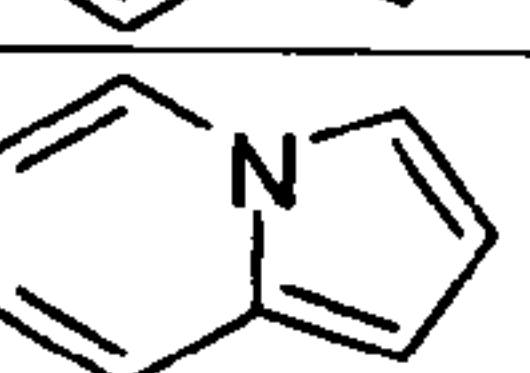
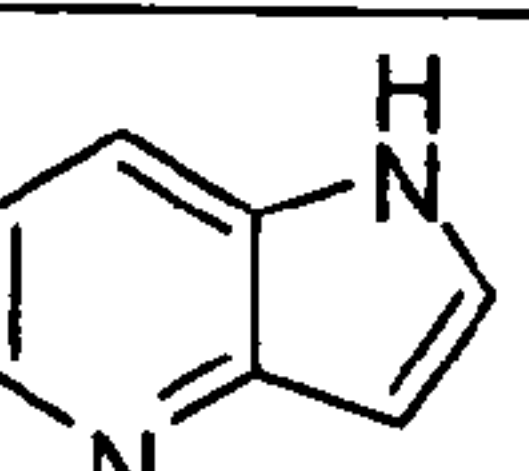
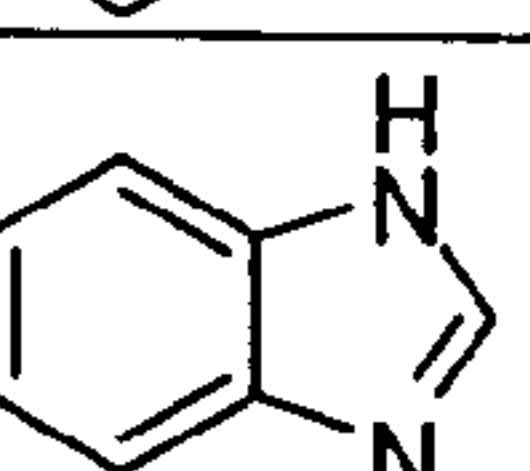
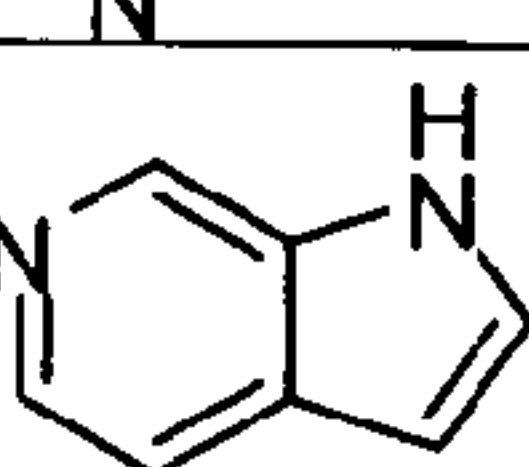
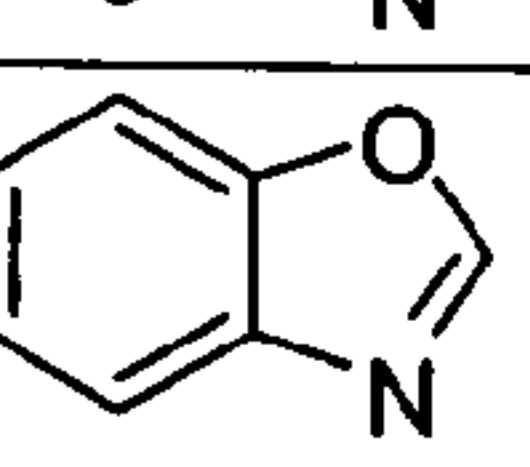
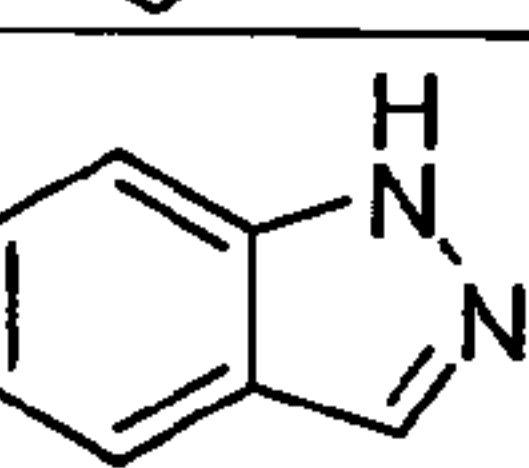
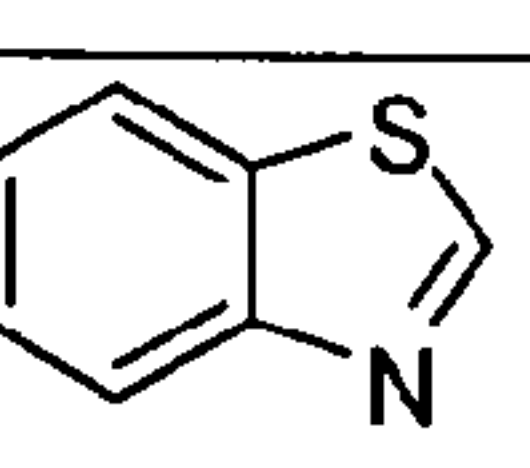
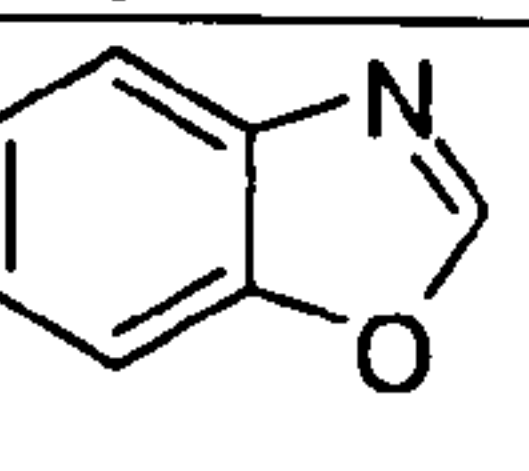
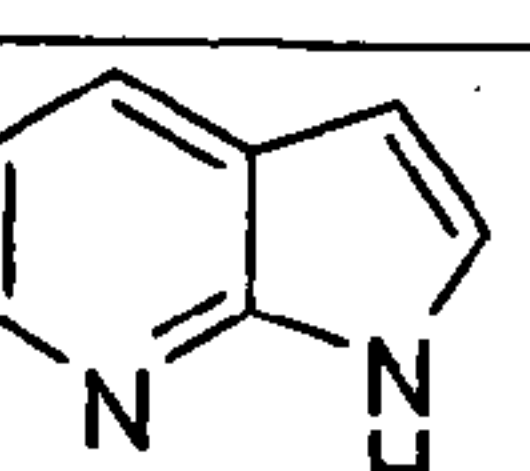
在一些情況下，對於式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中任一者之化合物，B選自表3中列舉之環B結構。在一些情況下，B選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV、B-IV-2至B-IV-27及其任何組合。在一些情況下，B不為表3中列舉之一或多個環B結構。在一些情況下，B不為1、2、3、4、5、6、7或8個選自以下之環B結構：B-II-20、B-II-27、B-II-28、B-II-29、B-II-30、B-II-38、B-II-52及B-III-13。

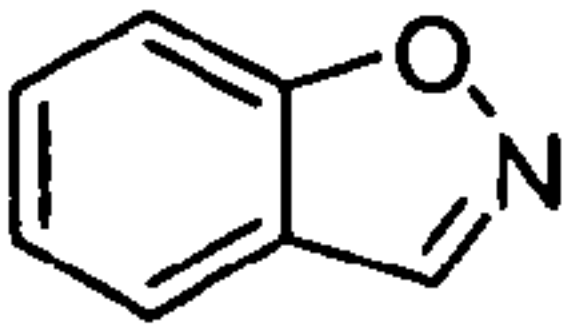
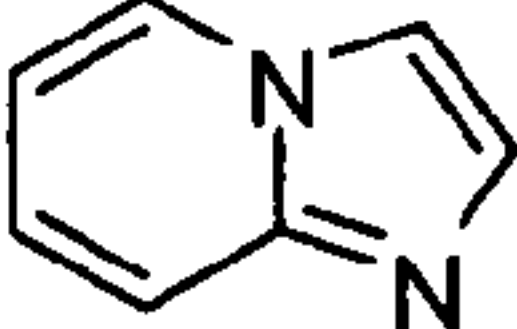
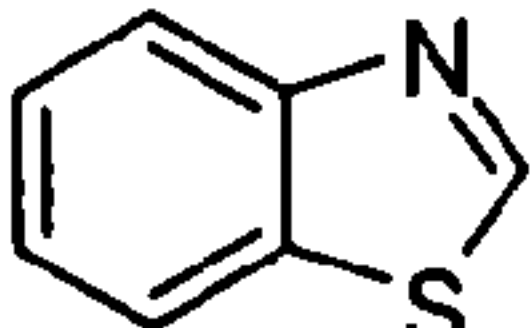
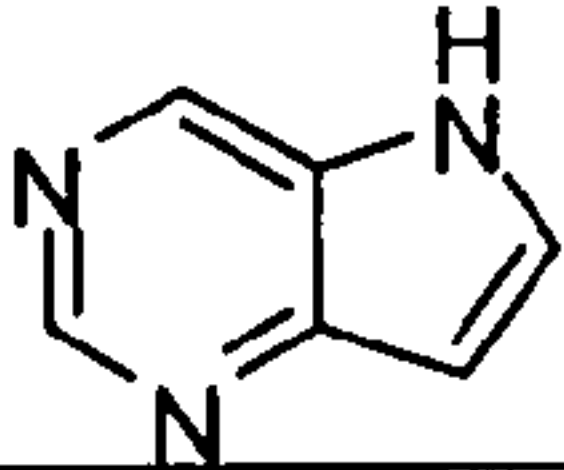
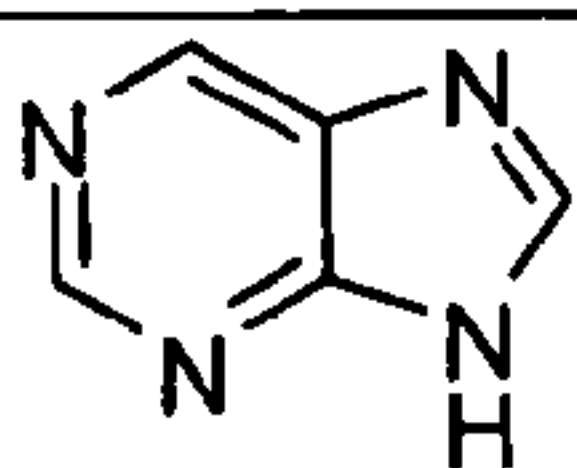
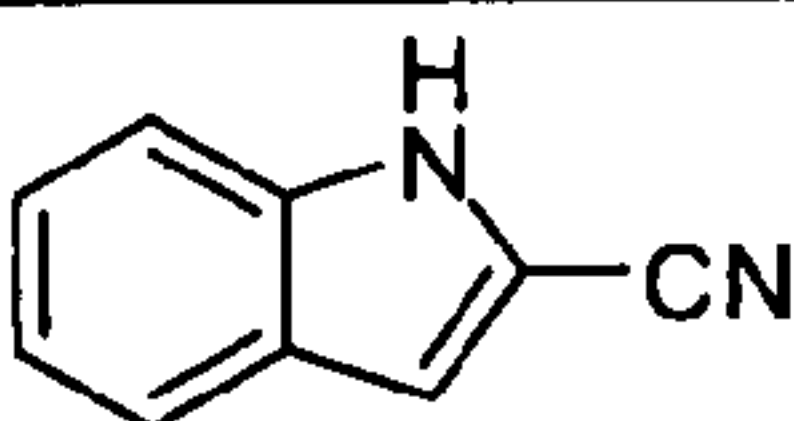
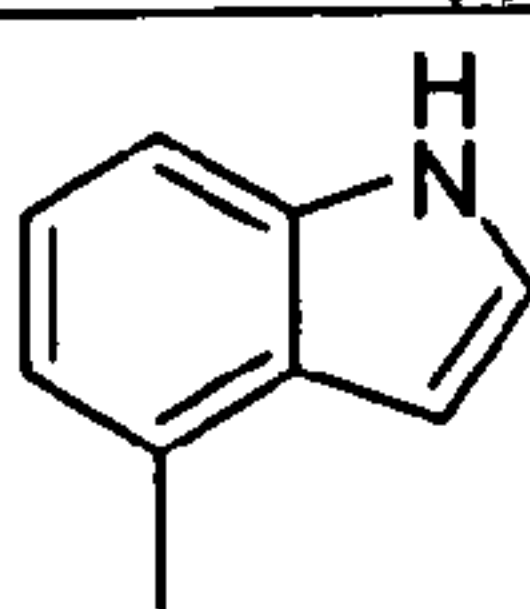
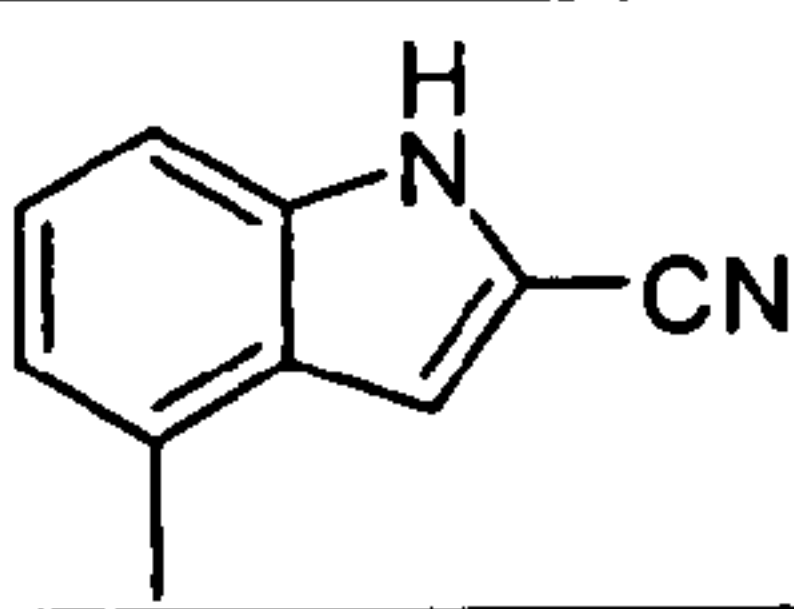
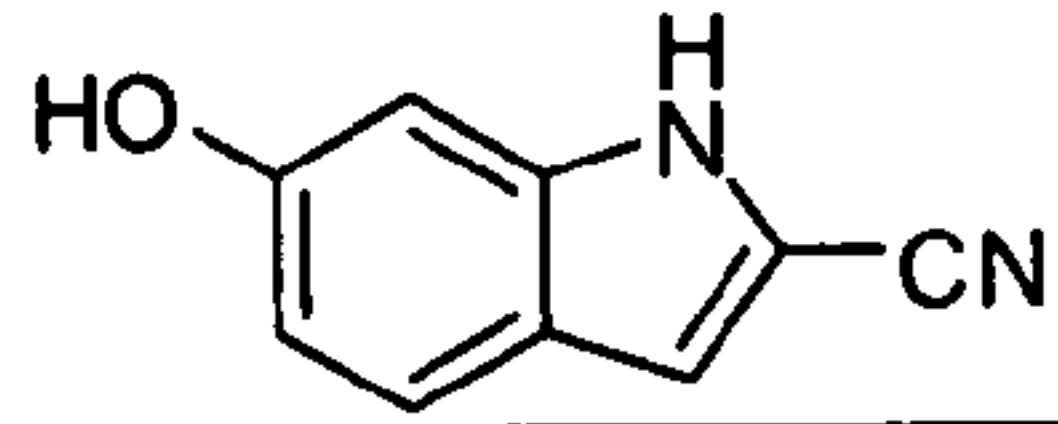
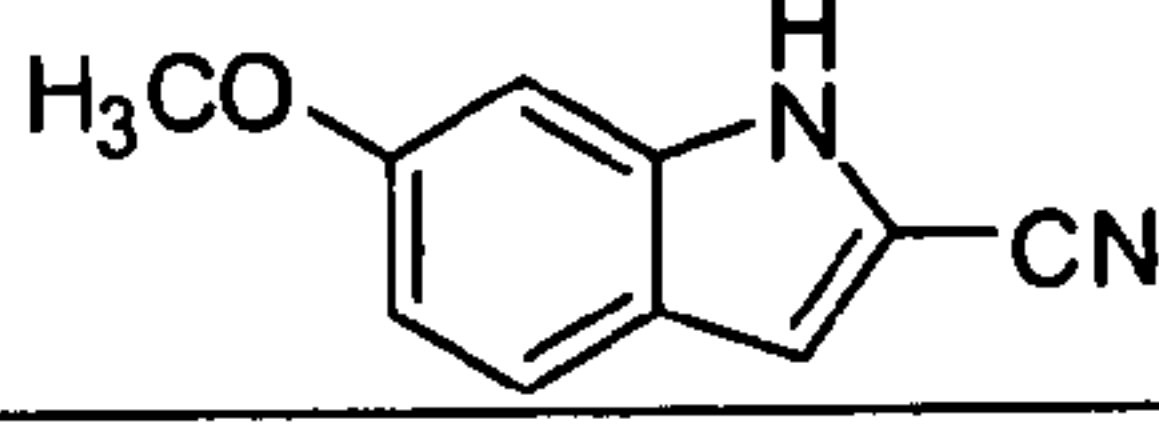
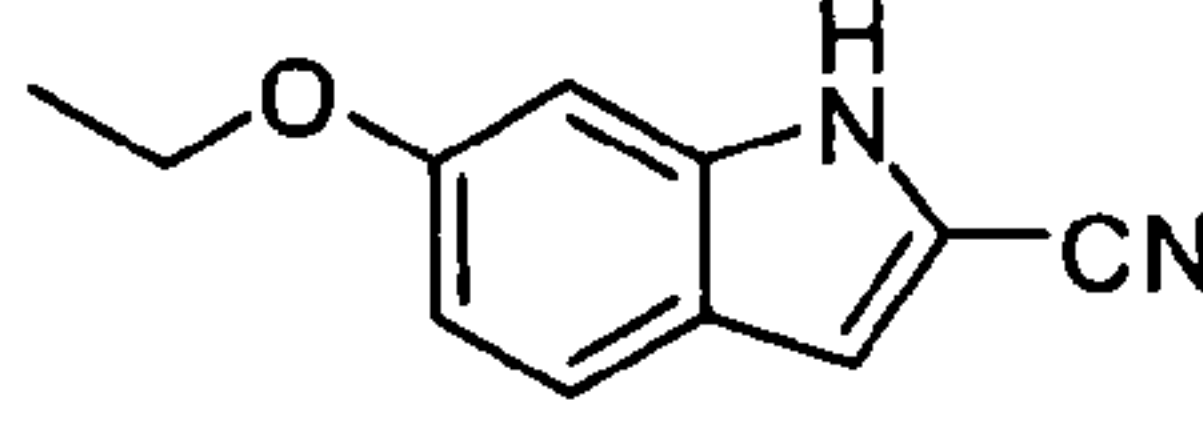
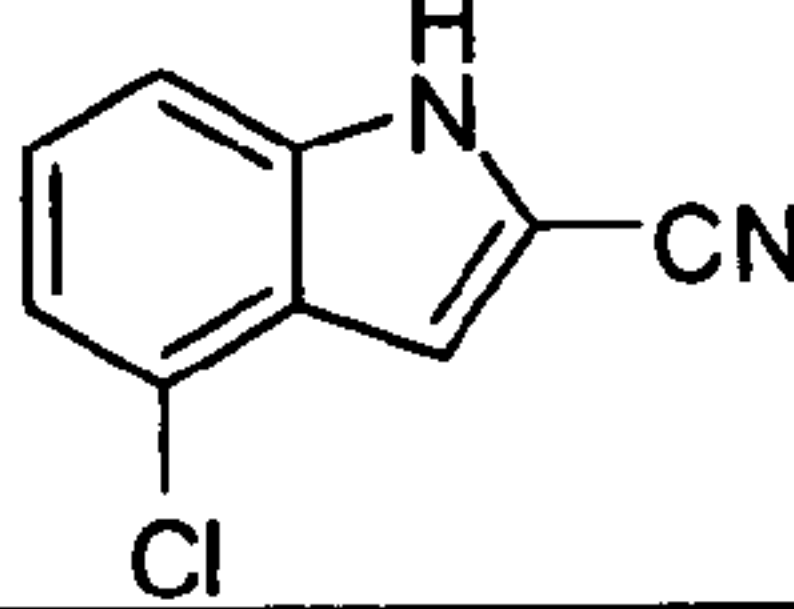
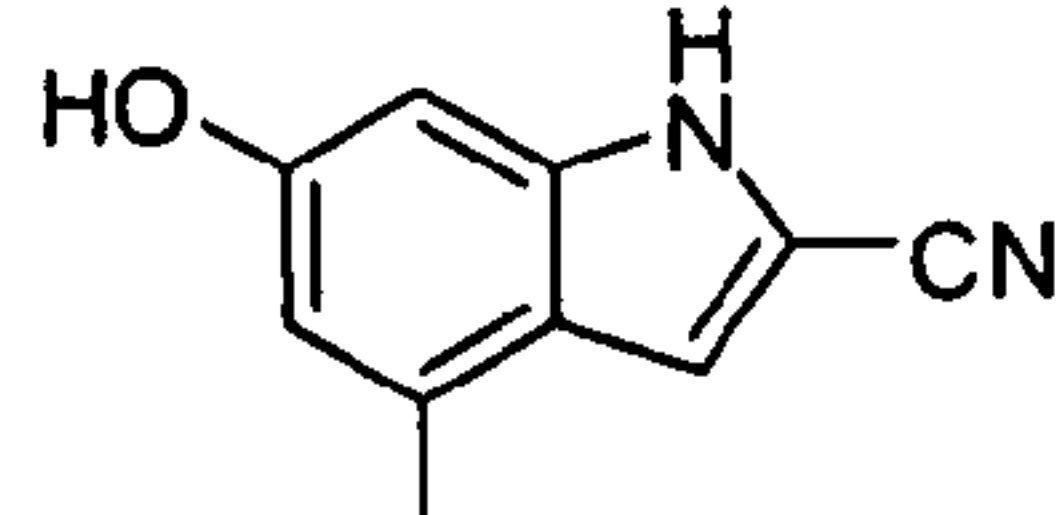
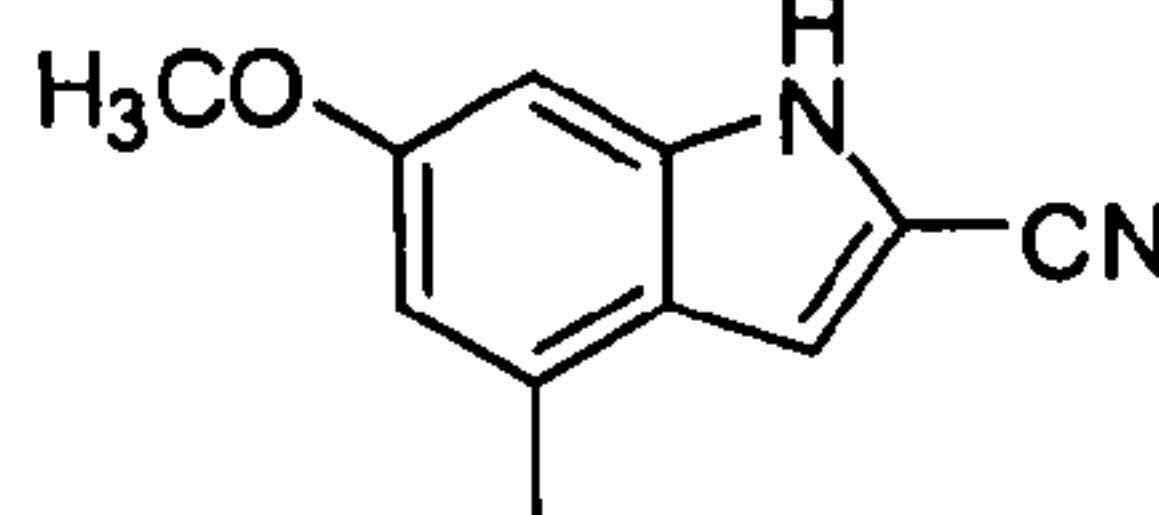
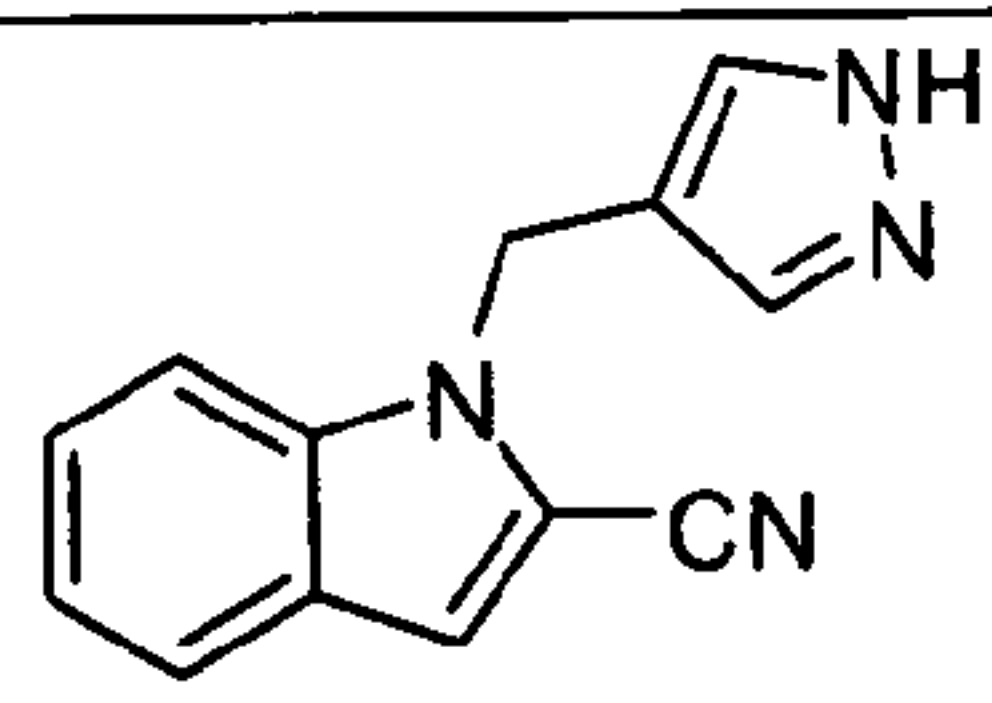
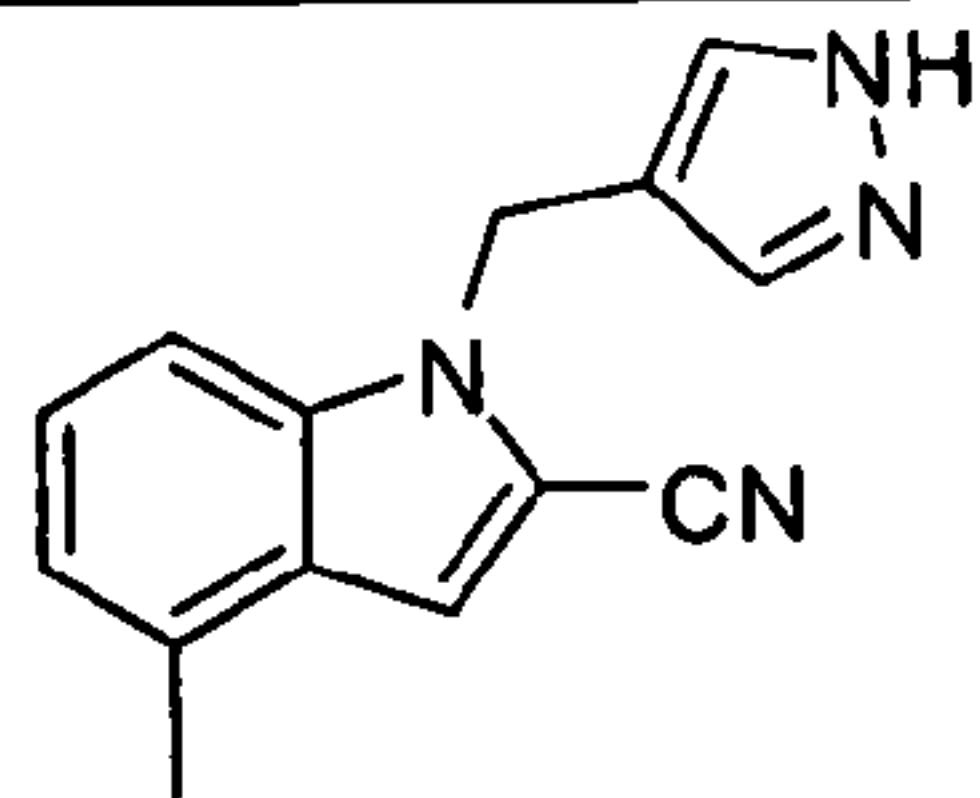
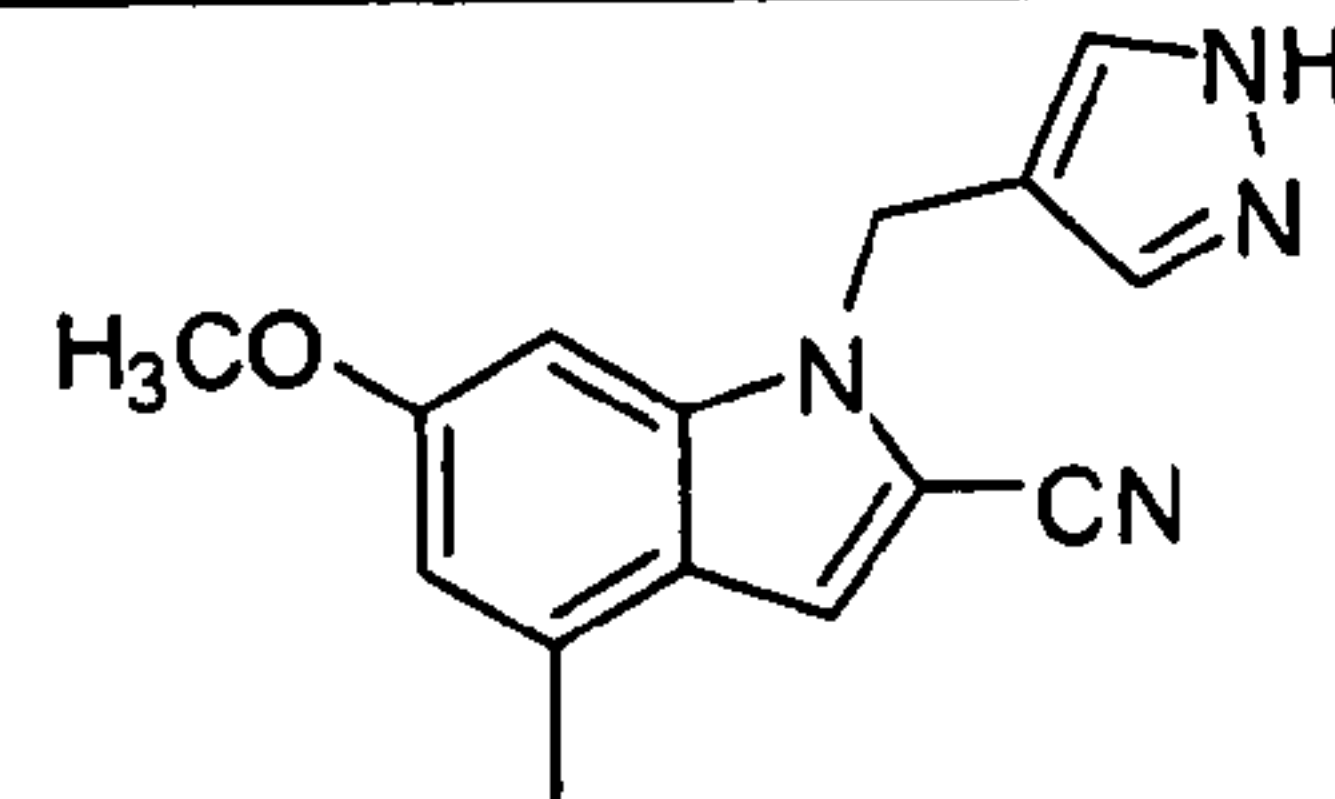
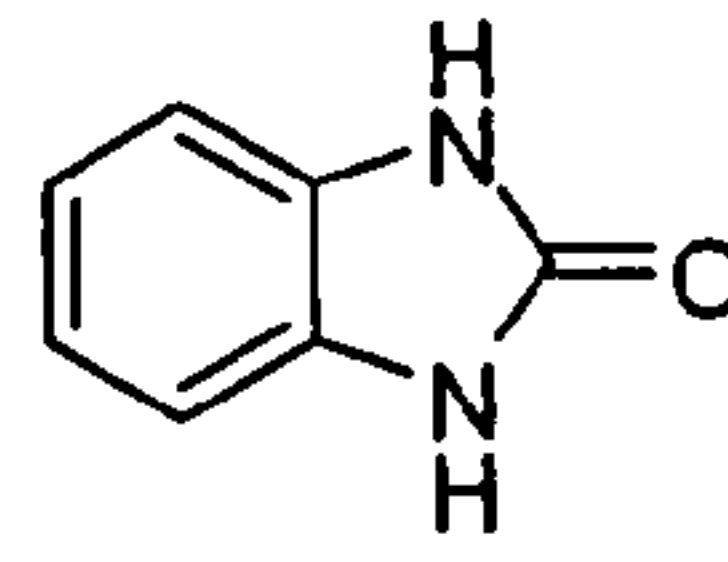
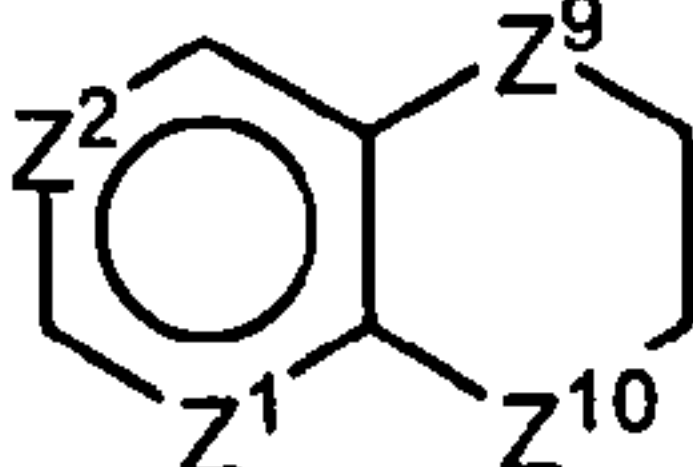
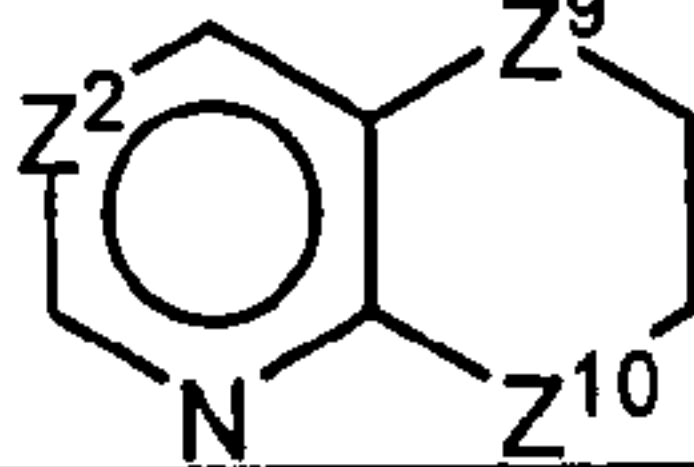
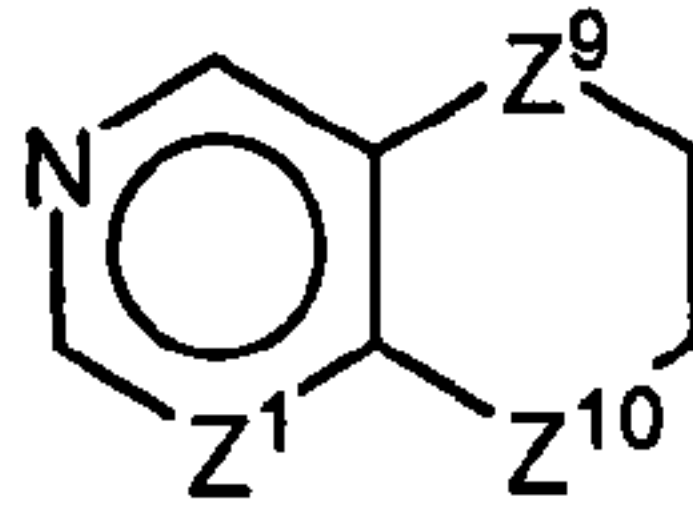
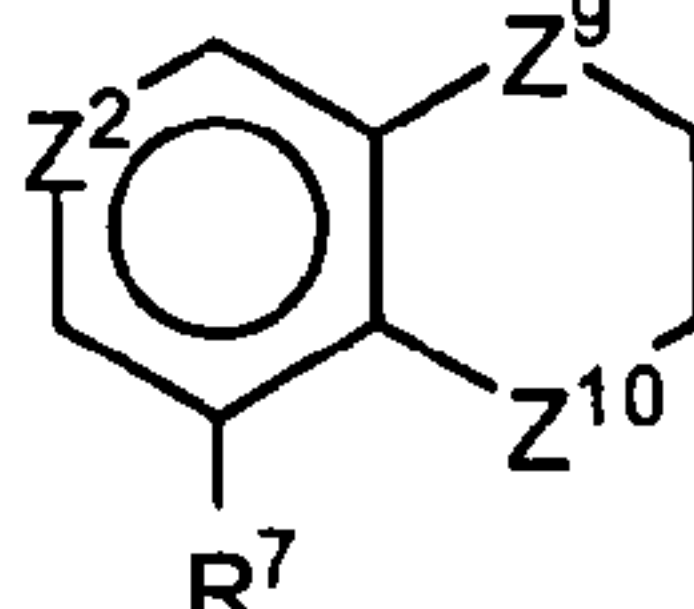
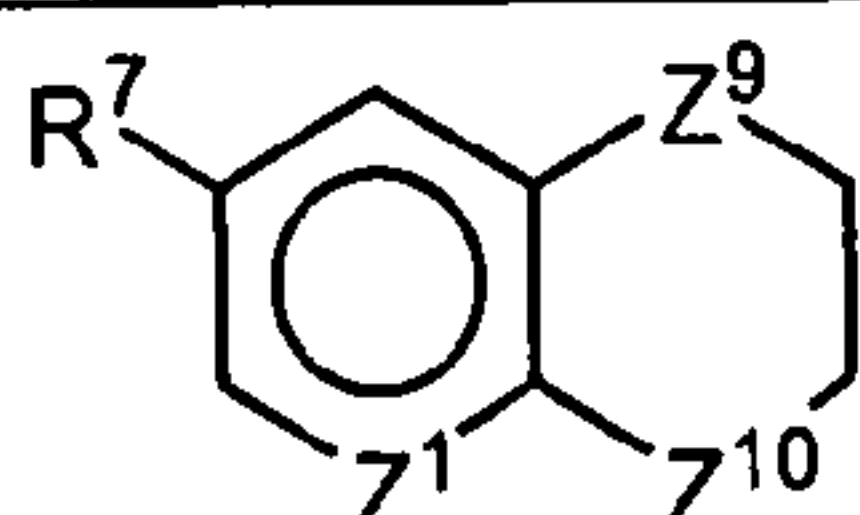
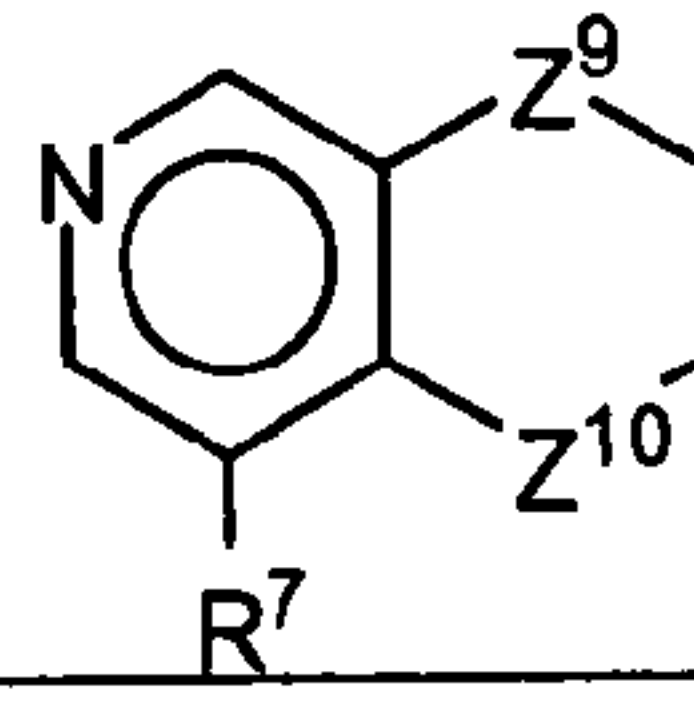
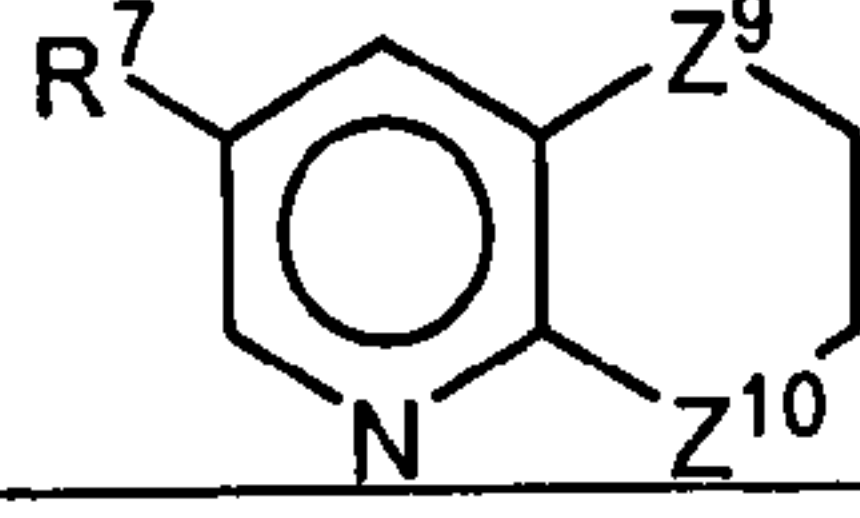
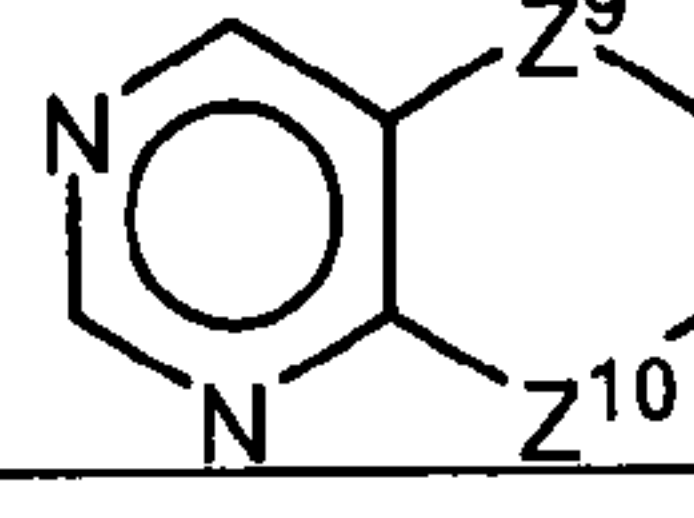
在一些情況下，表3中之環B結構可含有一或多個R^B基團且可視情況經一或多個額外R^B基團取代。

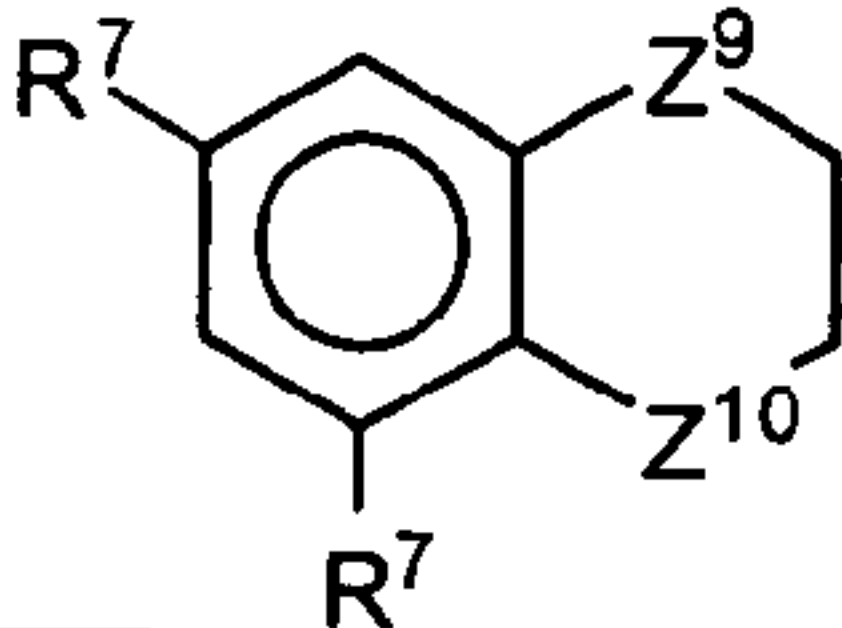
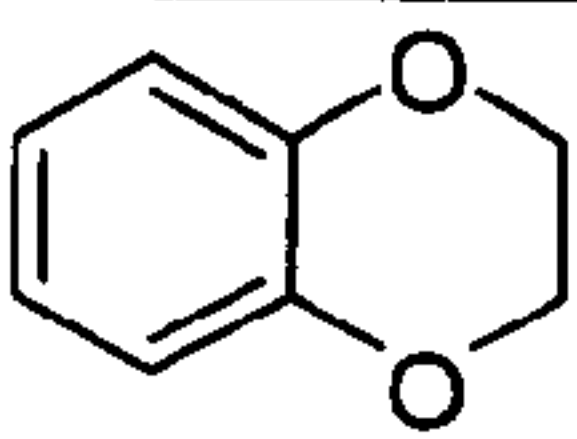
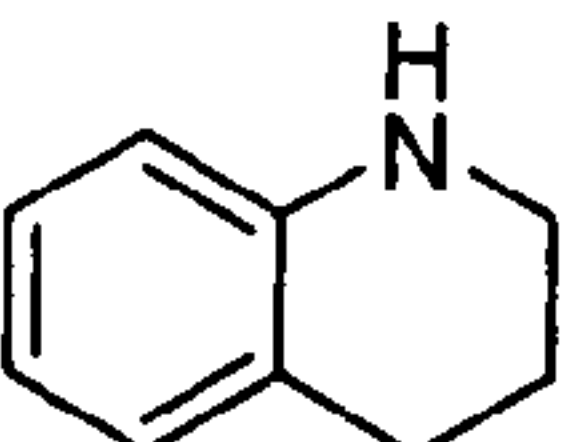
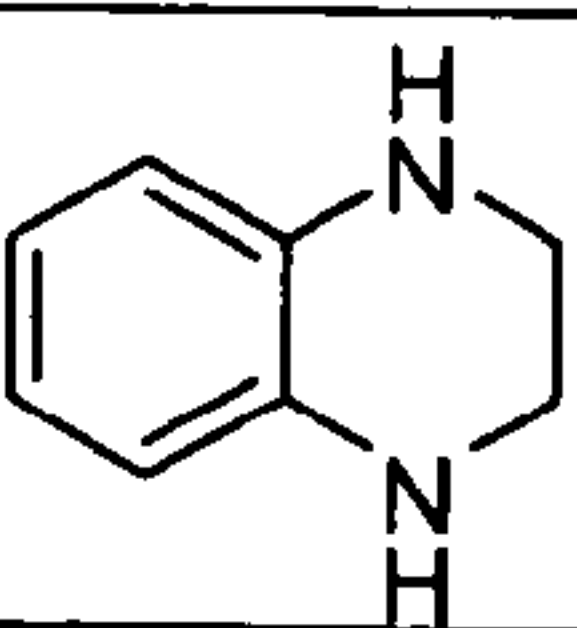
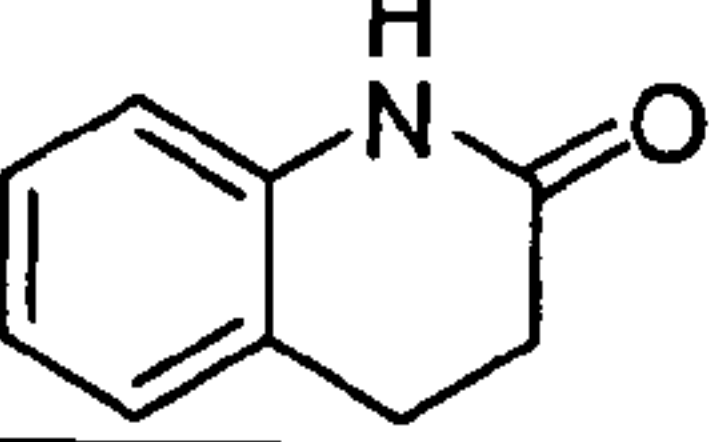
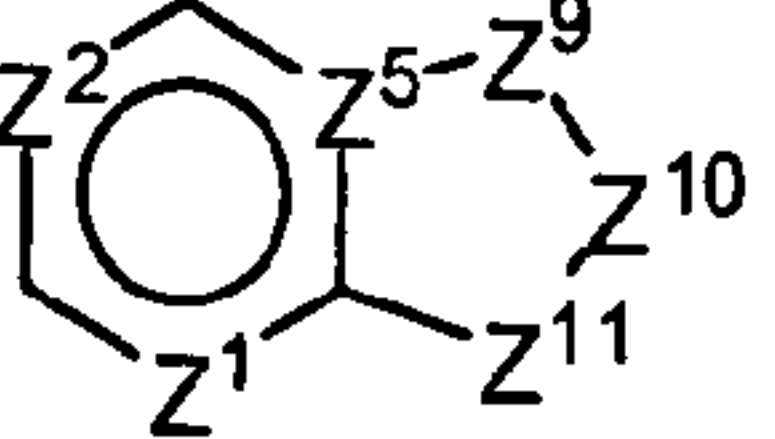
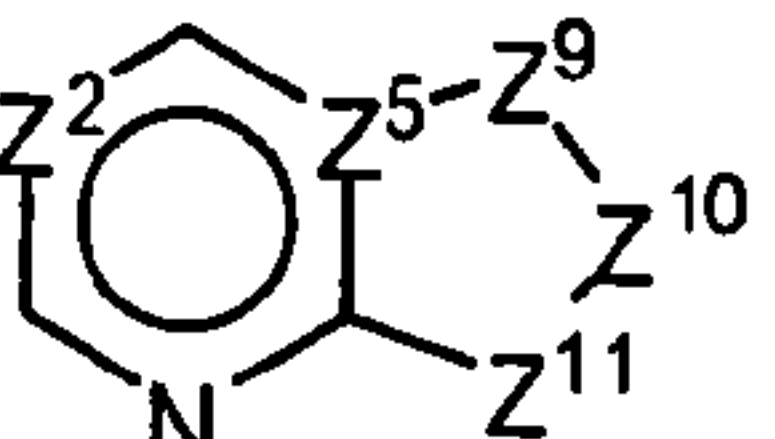
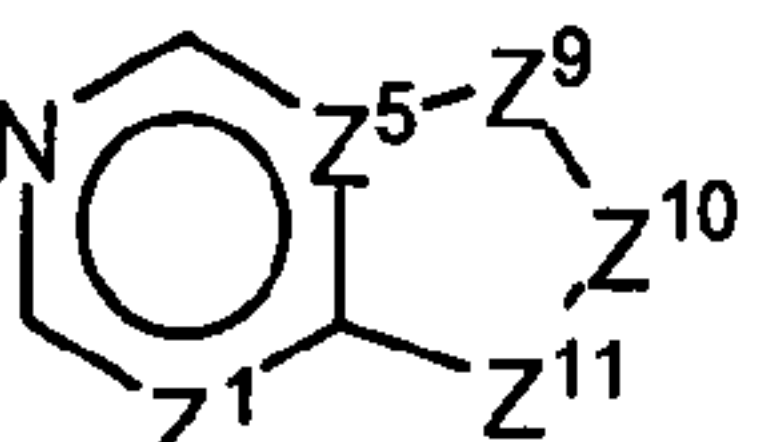
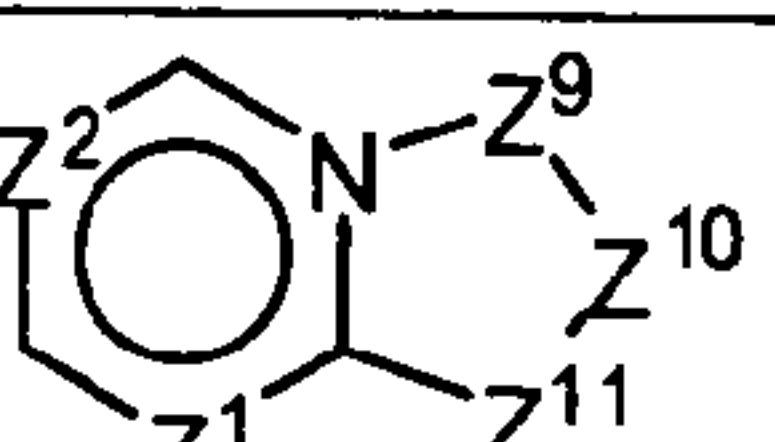
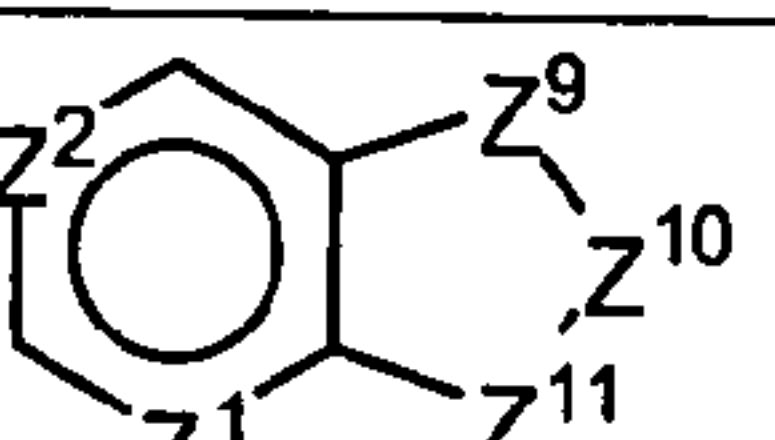
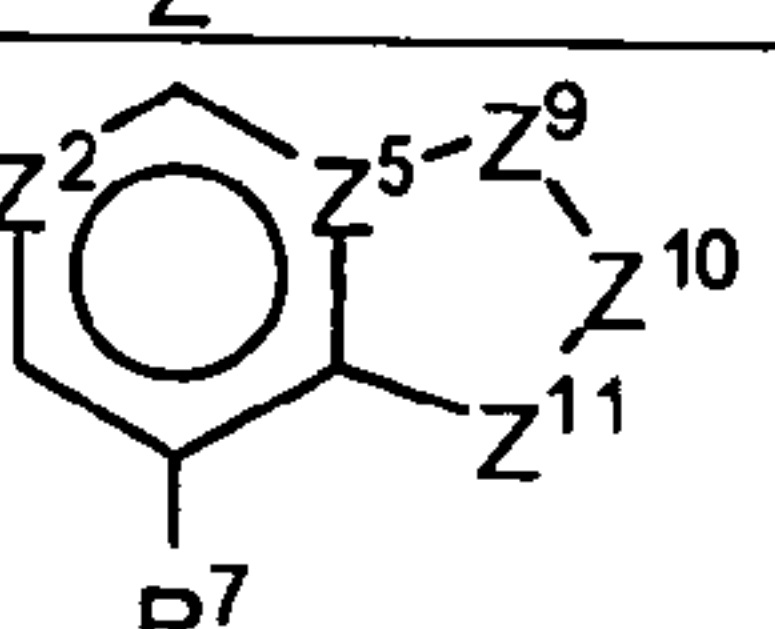
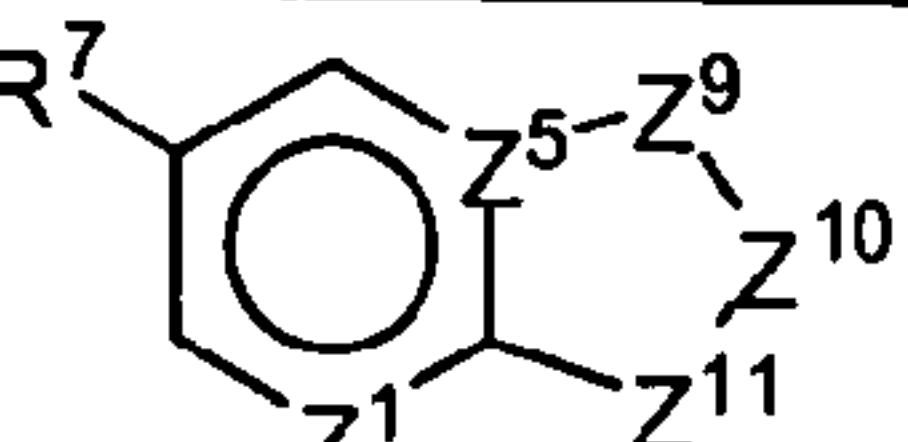
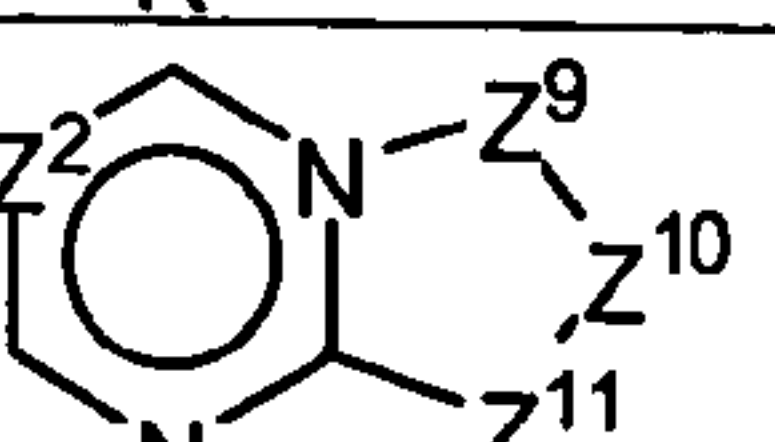
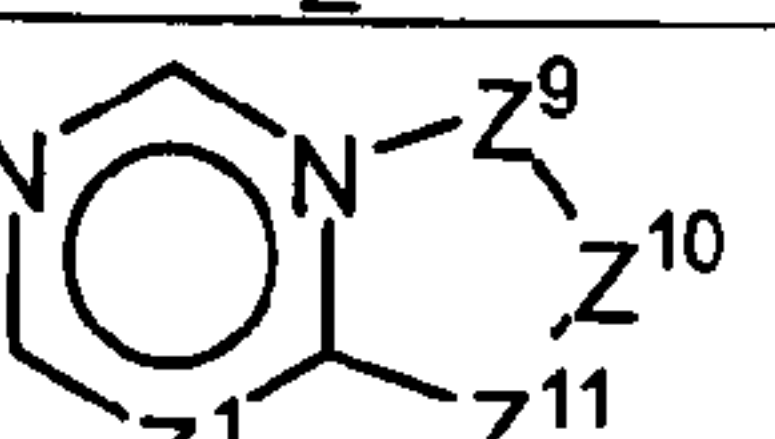
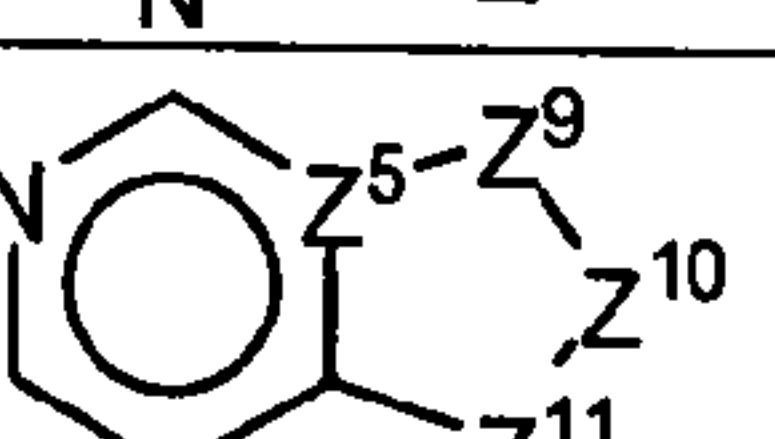
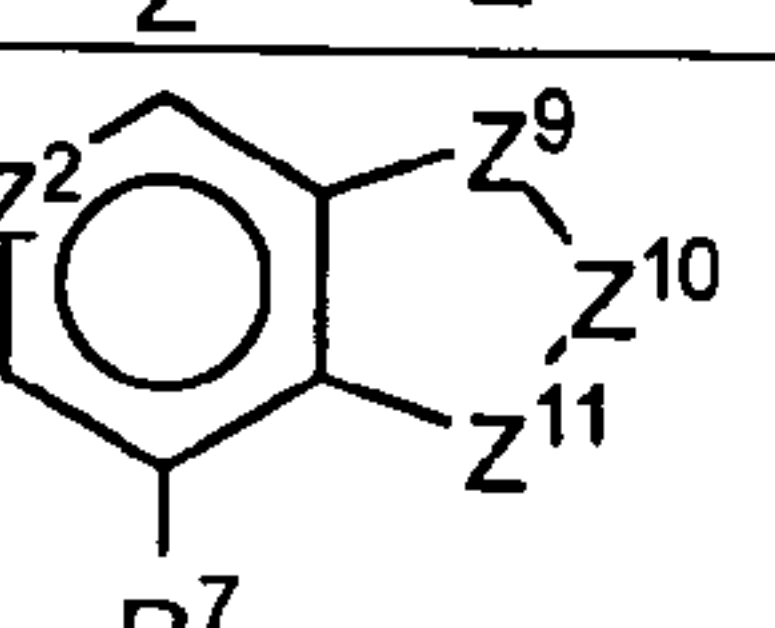
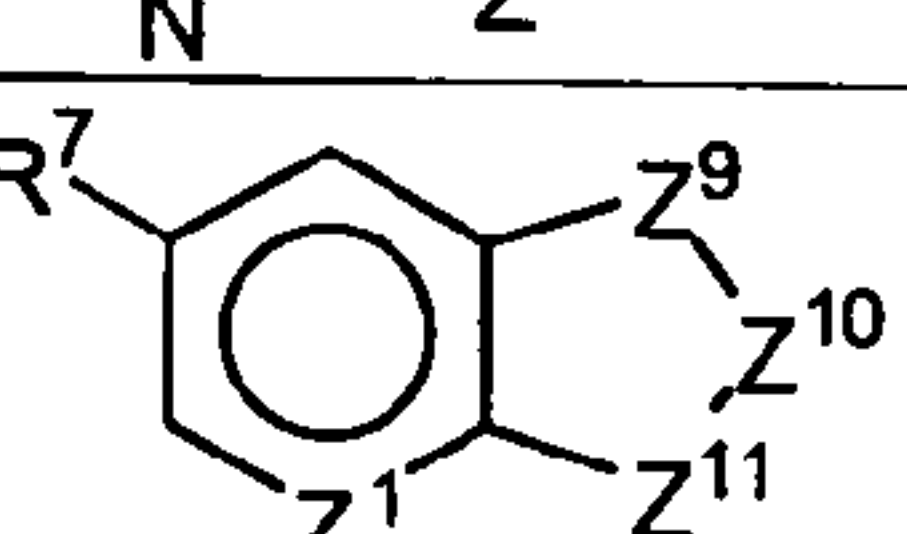
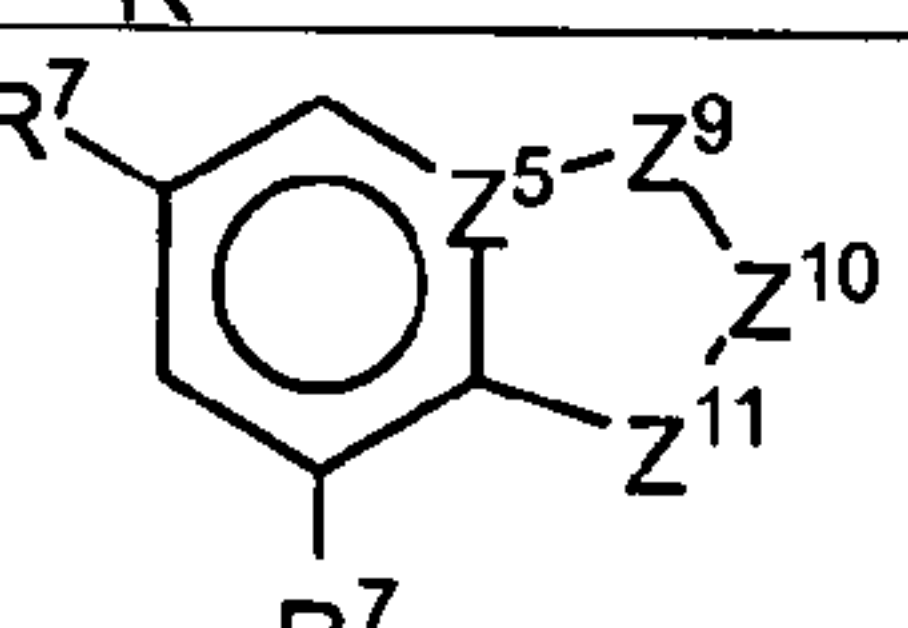
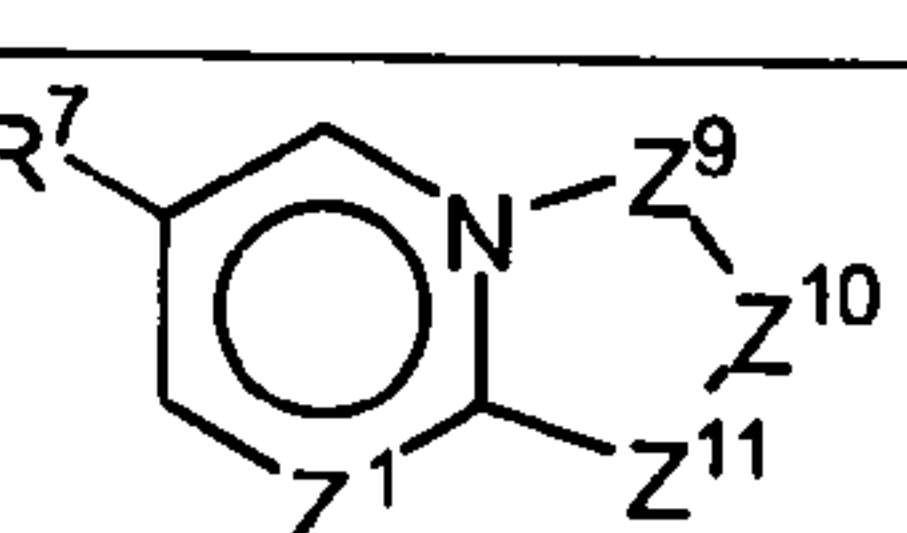
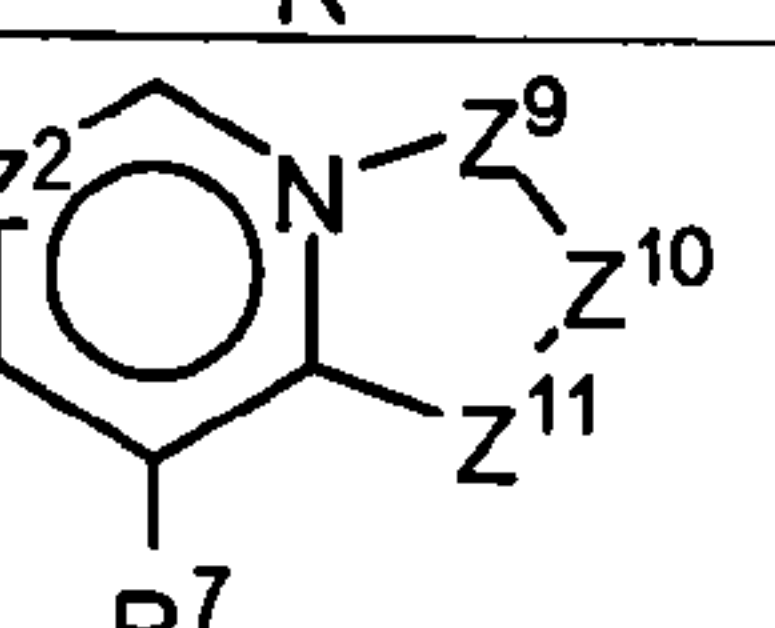
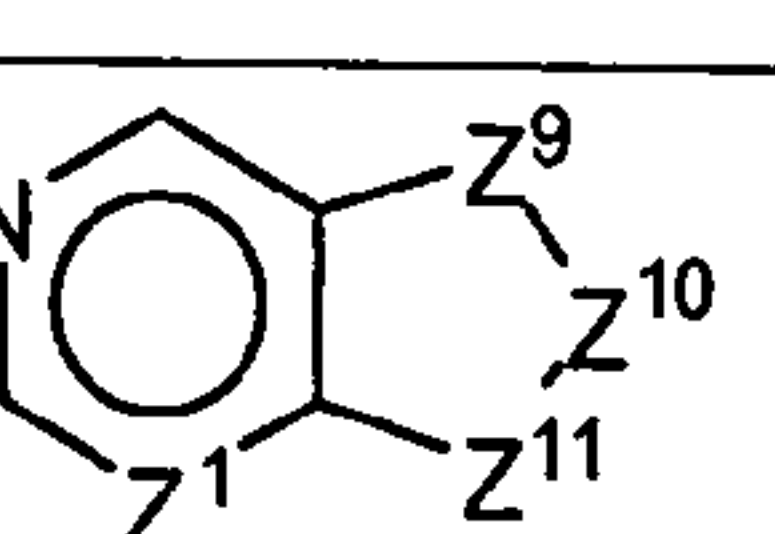
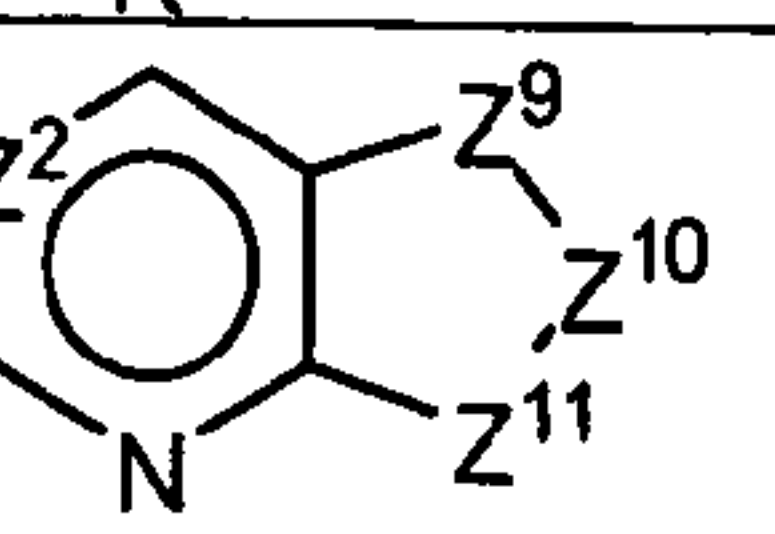
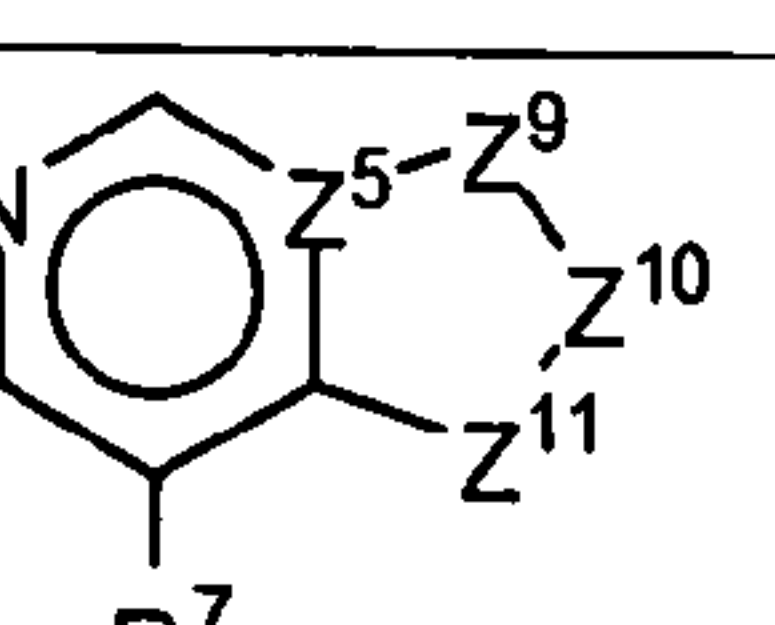
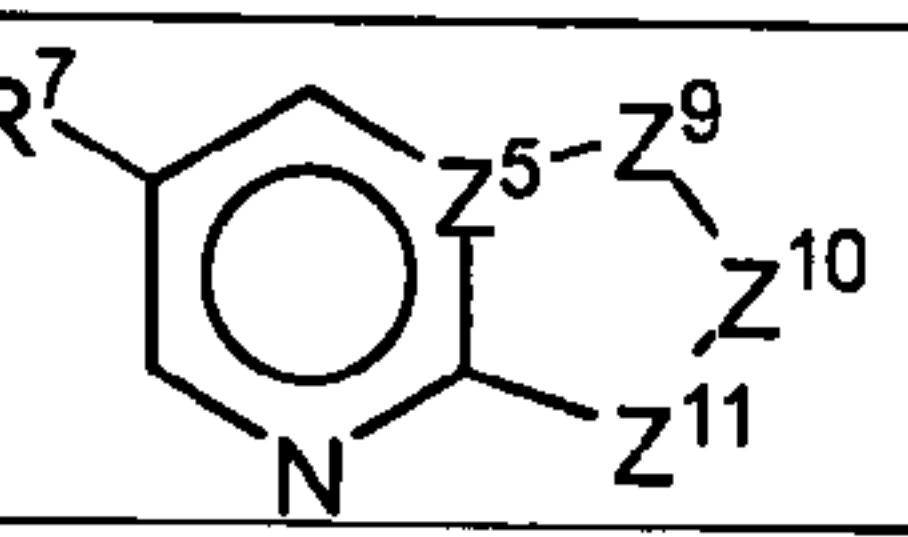
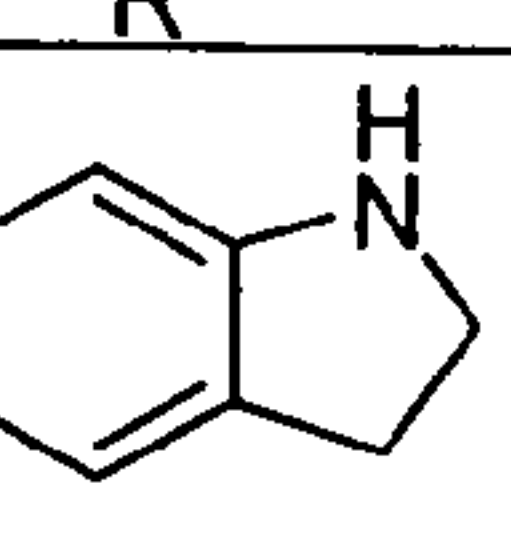
表3：環B結構之非限制性實例

環B編號	環B結構	環B編號	環B結構
B-I		B-I-2	

B-I-3		B-I-4	
B-I-5		B-I-6	
B-I-7		B-I-8	
B-I-9		B-I-10	
B-I-11		B-I-12	
B-I-13		B-I-14	
B-I-15		B-I-16	
B-I-17		B-I-18	
B-I-19		B-I-20	
B-I-21		B-I-22	
B-I-23		B-I-24	
B-II		B-II-2	
B-II-3		B-II-4	

B-II-5		B-II-6	
B-II-7		B-II-8	
B-II-9		B-II-10	
B-II-11		B-II-12	
B-II-13		B-II-14	
B-II-15		B-II-16	
B-II-17		B-II-18	
B-II-19		B-II-20	
B-II-21		B-II-22	
B-II-23		B-II-24	
B-II-25		B-II-26	
B-II-27		B-II-28	
B-II-29		B-II-30	
B-II-31		B-II-32	
B-II-33		B-II-34	

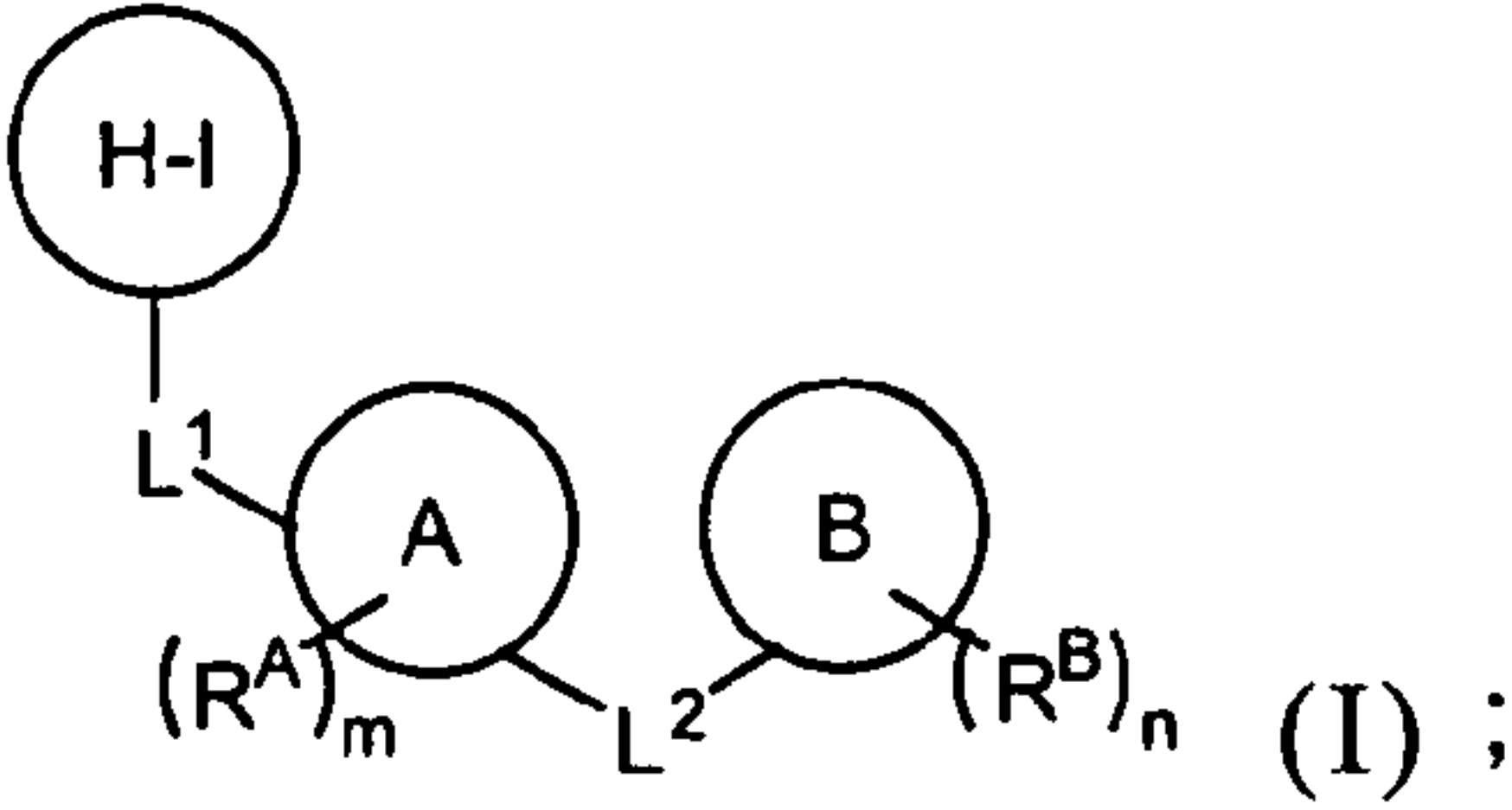
B-II-35		B-II-36	
B-II-37		B-II-38	
B-II-39		B-II-40	
B-II-41		B-II-42	
B-II-43		B-II-44	
B-II-45		B-II-46	
B-II-47		B-II-48	
B-II-49		B-II-50	
B-II-51		B-II-52	
B-III		B-III-2	
B-III-3		B-III-4	
B-III-5		B-III-6	
B-III-7		B-III-8	

B-III-9		B-III-10	
B-III-11		B-III-12	
B-III-13			
B-IV		B-IV-2	
B-IV-3		B-IV-4	
B-IV-5		B-IV-6	
B-IV-7		B-IV-8	
B-IV-9		B-IV-10	
B-IV-11		B-IV-12	
B-IV-13		B-IV-14	
B-IV-15		B-IV-16	
B-IV-17		B-IV-18	
B-IV-19		B-IV-20	

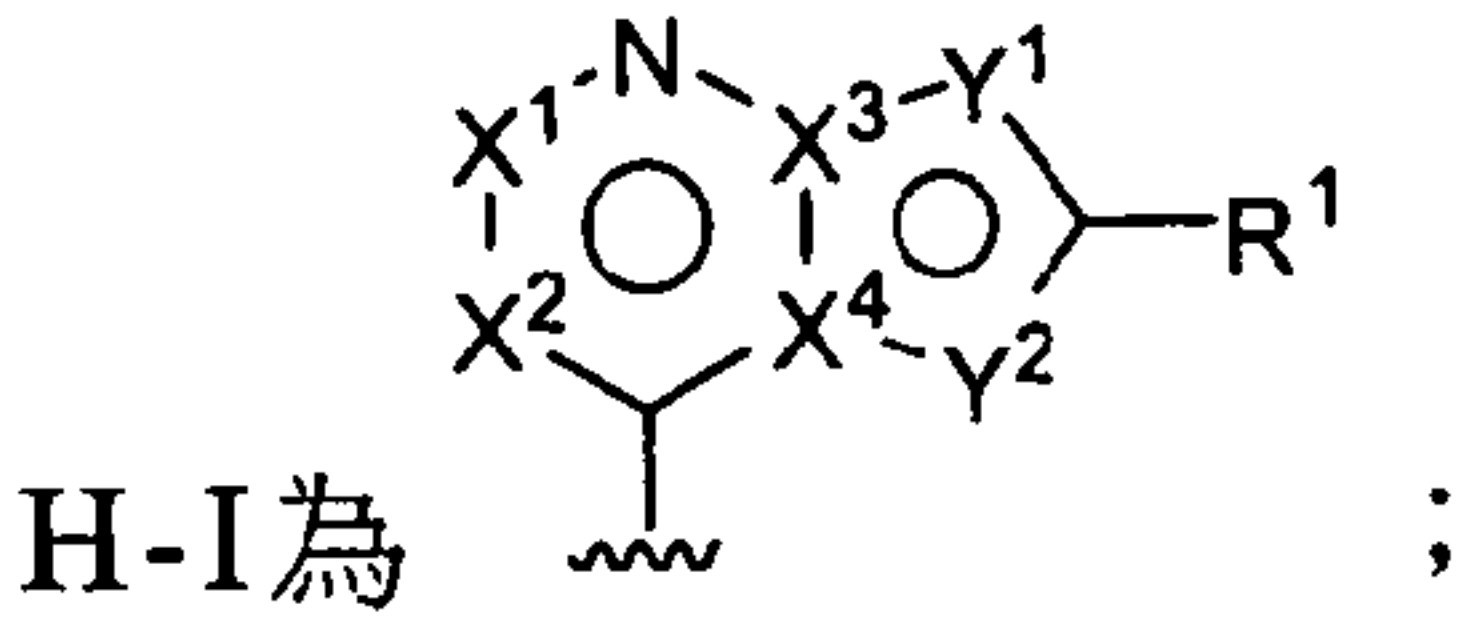
B-IV-21		B-IV-22	
B-IV-23		B-IV-24	
B-IV-25		B-IV-26	
B-IV-27			

式I化合物

在一些實施例中，本文提供一種化合物，其具有式I結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X¹及X²各自獨立地為CR²或N；

X³及X⁴各自獨立地為C或N；

Y¹及Y²各自獨立地為CR³、N、NR⁴、O或S；

其限制條件為若X¹為CR²，X²為CR²或N，X³為C，X⁴為C且Y¹及Y²中之一者為S，則Y¹或Y²中之另一者為N；

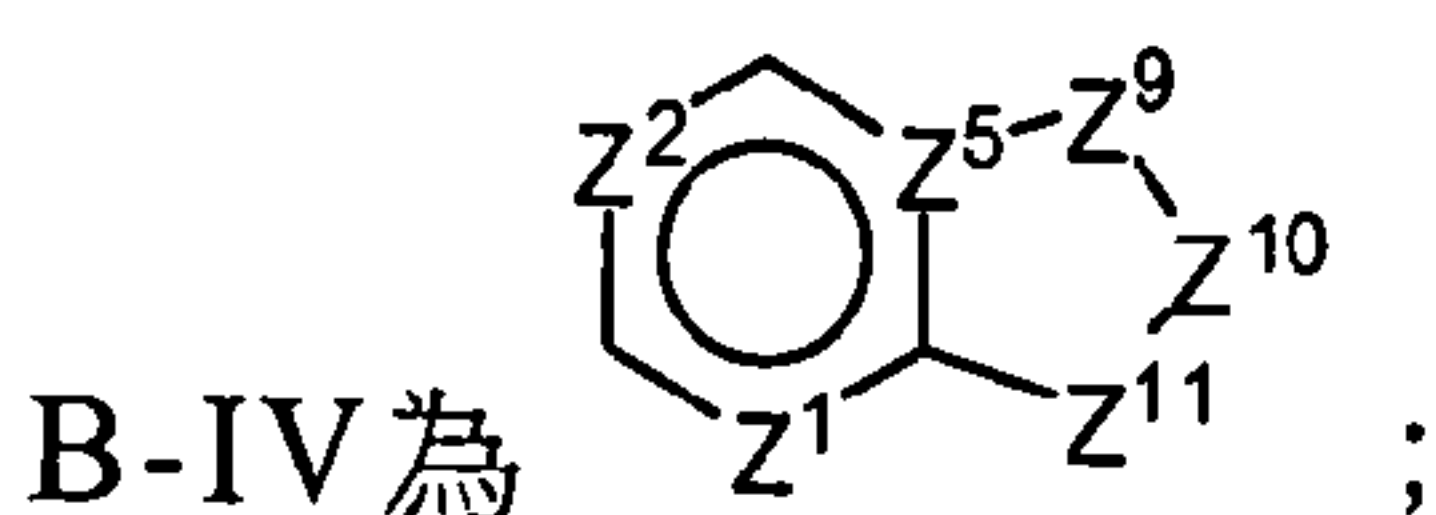
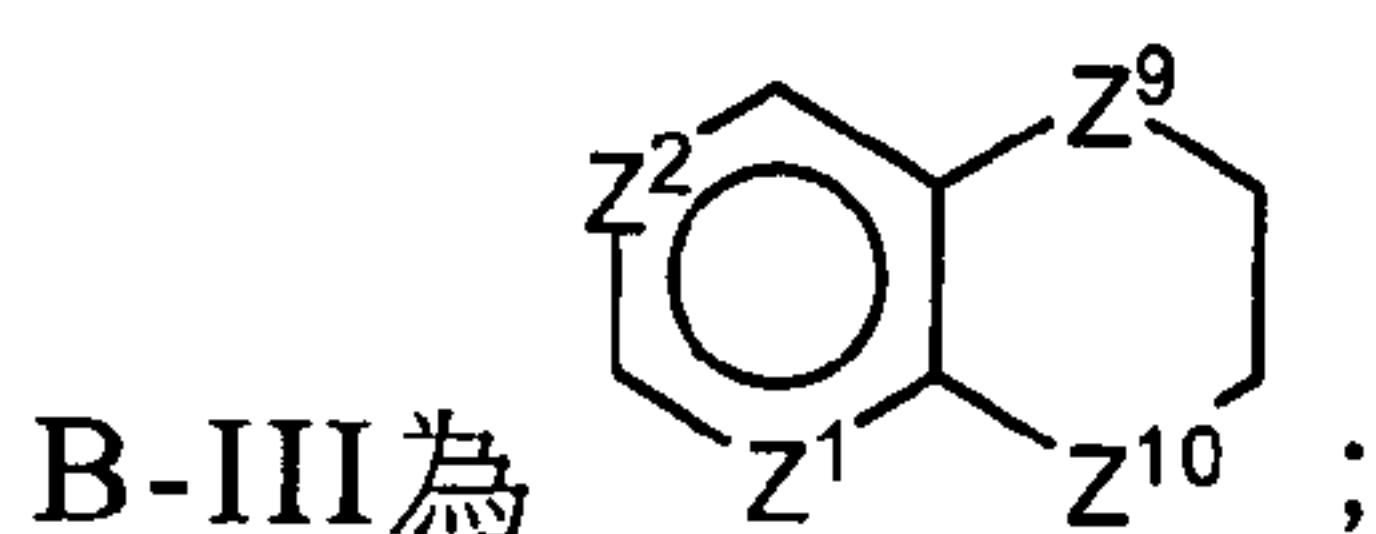
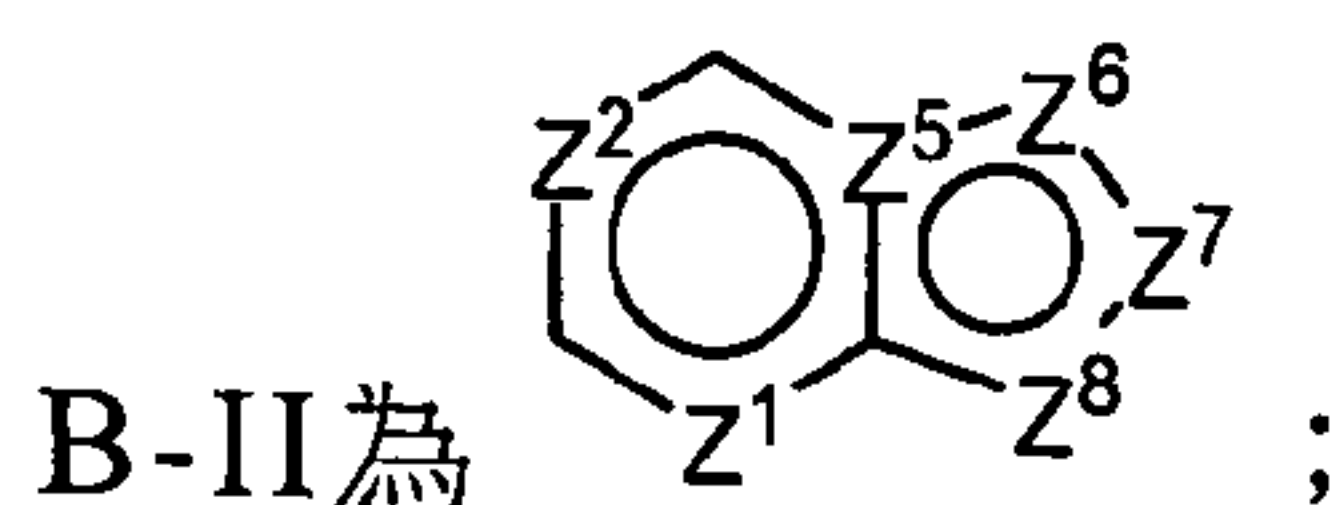
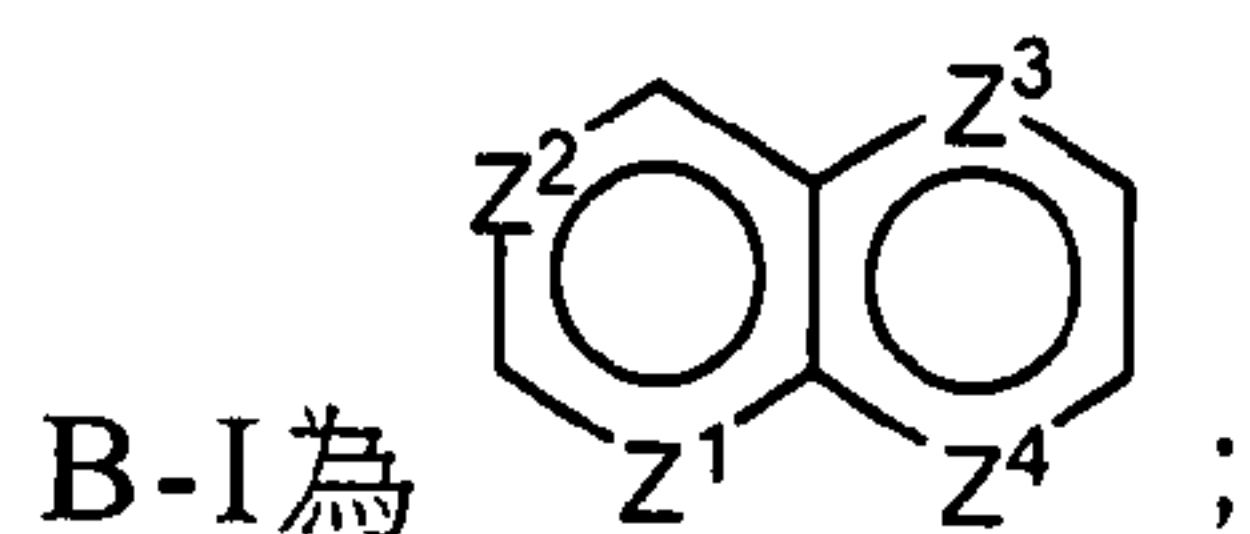
L¹及L²各自獨立地為一鍵、羰基、O、S、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

A為一鍵、3-7員飽和環或3-7員不飽和環；

m為0至12之整數；

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至 L^2 ；



Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N或 NR^9 ；

Z^5 為C或N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O或S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O或S；

n為0至6的整數；

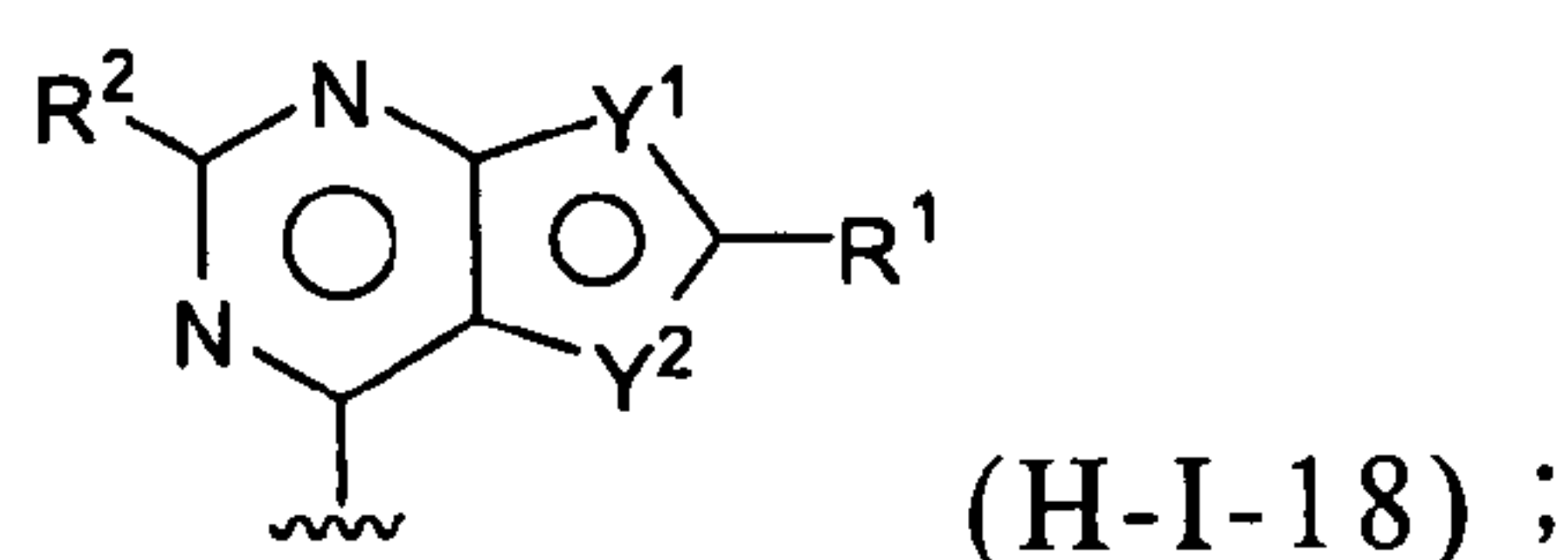
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；及

R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、

雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

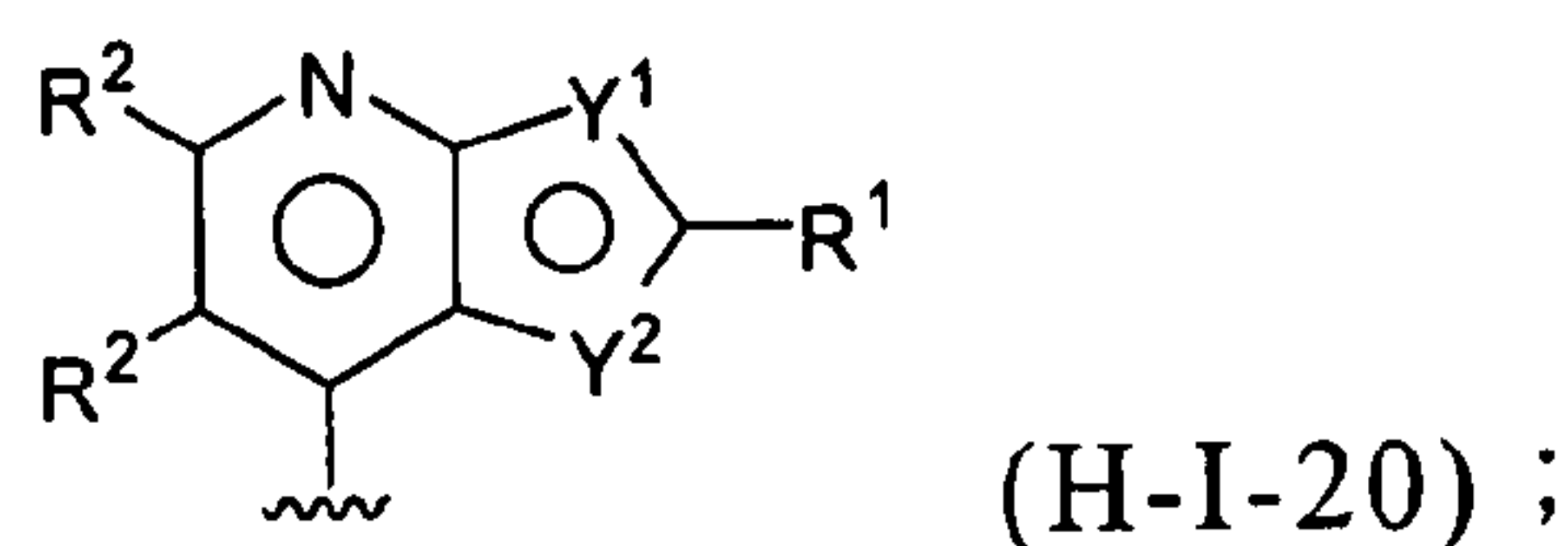
其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環。

在某些實施例中，式I化合物具有選自表1a中之H-I-2至H-I-34中之一者之H-I。詳言之，H-I可選自H-I-18及H-I-20。在某些實施例中，式I化合物之H-I由式H-I-18表示：



其中 R^1 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基； R^2 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基；且 Y^1 及 Y^2 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 及O。若 Y^1 或 Y^2 中之一者為N，則 Y^1 及 Y^2 中之另一者可另外選自S。在某些實施例中， Y^1 及 Y^2 中之至多一者為O或S。

在某些實施例中，式I化合物之H-I由式H-I-20表示：



其中 R^1 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧

基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基； R^2 在每次出現時選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基；及 Y^1 及 Y^2 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 及O。若 Y^1 或 Y^2 中之一者為N，則 Y^1 及 Y^2 中之另一者可另外選自S。在某些實施例中， Y^1 及 Y^2 中之至多一者為O或S。

在一些情況下，若式I之H-I選自H-I-2至H-I-34中之一者，諸如選自H-I-18及H-I-20，則式I化合物之 R^1 可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基。在一些情況下，若式I之H-I選自H-I-2至H-I-34中之一者，諸如選自H-I-18及H-I-20，則式I化合物之 R^2 在每次出現時可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基。

在一些情況下，若式I之H-I選自H-I-2至H-I-34中之一者，諸如選自H-I-18及H-I-20，則 L^1 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基。詳言之， L^1 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基及 C_1-C_4 伸雜烷基，諸如 $-NR^5-$ ，其中 R^5 選自氫及烷基。

在一些情況下，若式I之H-I選自H-I-2至H-I-34中之一者，諸如選自H-I-18及H-I-20，則環A可選自3至6員環，諸如選自5至6員環，諸如選自5員環烷基、6員環烷基、5員雜環、6員雜環、6員芳基、5員雜

芳基及6員雜芳基。在某些實施例中，A為飽和5或6員環烷基或雜環。在某些實施例中，A選自A-1至A-101。在某些實施例中，A選自A-1至A-18、A-40至A-42、A-44、A-50至A-57、A-78至A-87、A-90、A-92及A-95至A-101。在某些實施例中，A選自A-1至A-18、A-41、A-44、A-57及A-78至A-87。在某些實施例中，A選自A-1至A-4、A-6至A-9、A-11至A-13、A-15至A-17、A-41、A-44、A-57及A-78至A-87。在某些實施例中，A含有0、1或2個環N原子。在某些實施例中，A含有0、1或2個環N原子且無其他環雜原子。在某些實施例中，A在同一環原子處連接至 L^1 及 L^2 。在某些實施例中，A在不同環原子處連接至 L^1 及 L^2 。在某些實施例中，A在環雜原子處連接至 L^1 及/或 L^2 。在某些實施例中，A在環碳處連接至 L^1 及/或 L^2 。在某些實施例中， R^A 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中，m為0至3。

在一些情況下，若式I之H-I選自H-I-2至H-I-34中之一者，諸如選自H-I-18及H-I-20，則 L^2 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基，諸如 C_1-C_4 伸烷基。詳言之， L^2 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基及 C_1-C_4 伸雜烷基。

在一些情況下，若式I之H-I選自H-I-2至H-I-34中之一者，諸如選自H-I-18及H-I-20，則環B可選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。在某些實施例中，B含有

0、1、2、3或4個環雜原子，諸如環O及N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子且無其他環雜原子。在某些實施例中，B在環雜原子(諸如環N原子)處連接至 L^2 。在某些實施例中，B在環碳(諸如芳族環上之環碳)處連接至 L^2 。在某些實施例中， R^B 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^B 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中，n為0至4。在某些實施例中，n為0至2。

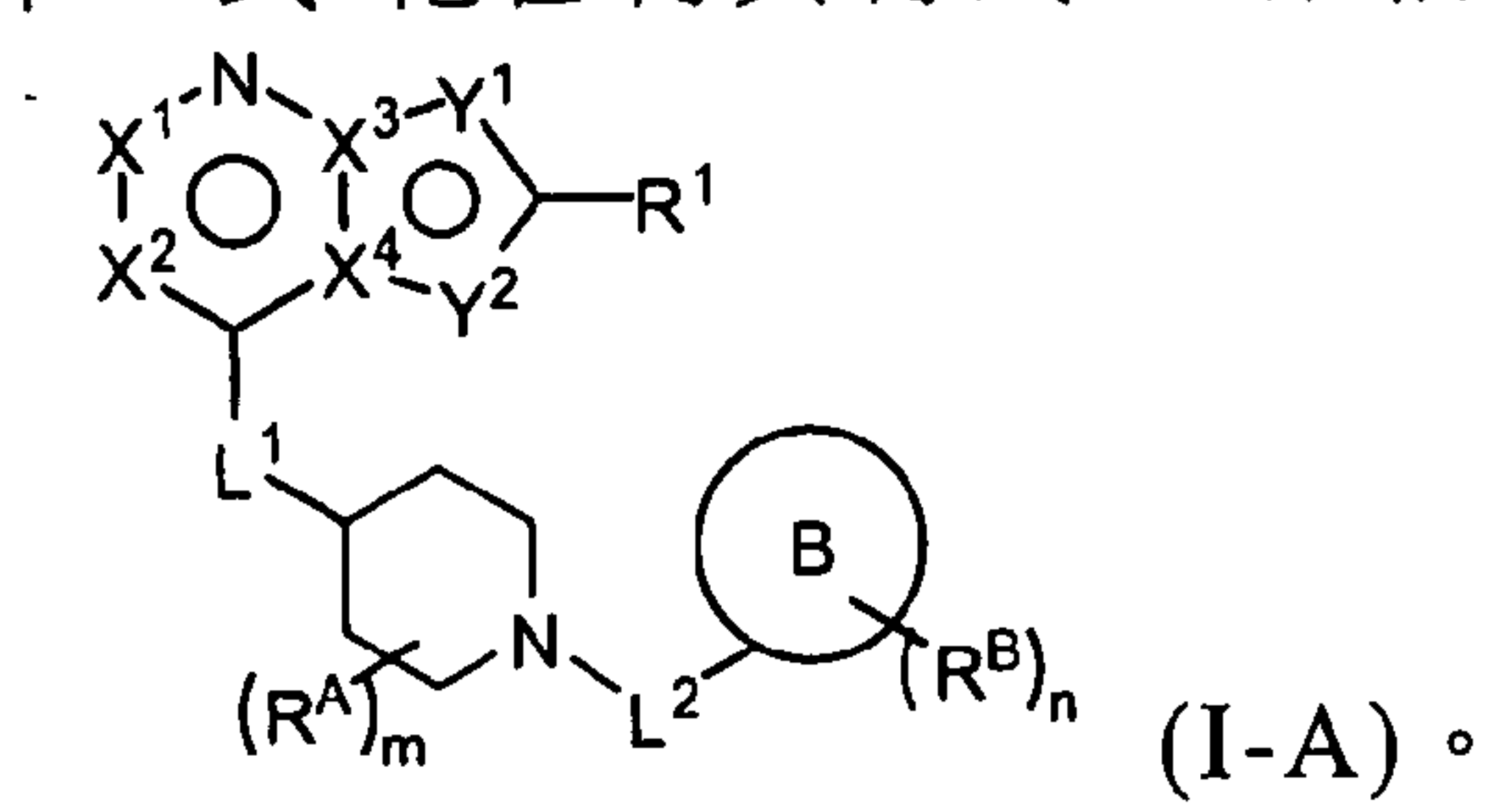
在一些情況下，若式I之H-I選自H-I-2至H-I-34中之一者，諸如選自H-I-18及H-I-20，則 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基氧基、環烷基烷氧基、環烷基胺基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基烷氧基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳烷氧基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳基烷氧基及雜芳基烷基胺基。

在一些情況下，若式I之H-I選自H-I-2至H-I-34中之一者，諸如選自H-I-18及H-I-20，則 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 及 R^{13} 在每次出現時各自獨立

地選自H、鹼基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳基烷基，諸如選自H、鹼基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳烷基及雜芳基烷基。

在特定實施例中，式I之H-I選自H-I-18及H-I-20；R¹選自烷基及鹵烷基；L¹選自O、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-及-NR⁶SO₂-，諸如選自O及-NR⁵-；A選自5或6員環，諸如選自環烷基及雜環；L²選自-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、C₁-C₄伸烷基、C₂-C₄伸烯基及C₁-C₄伸雜烷基；且B選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。

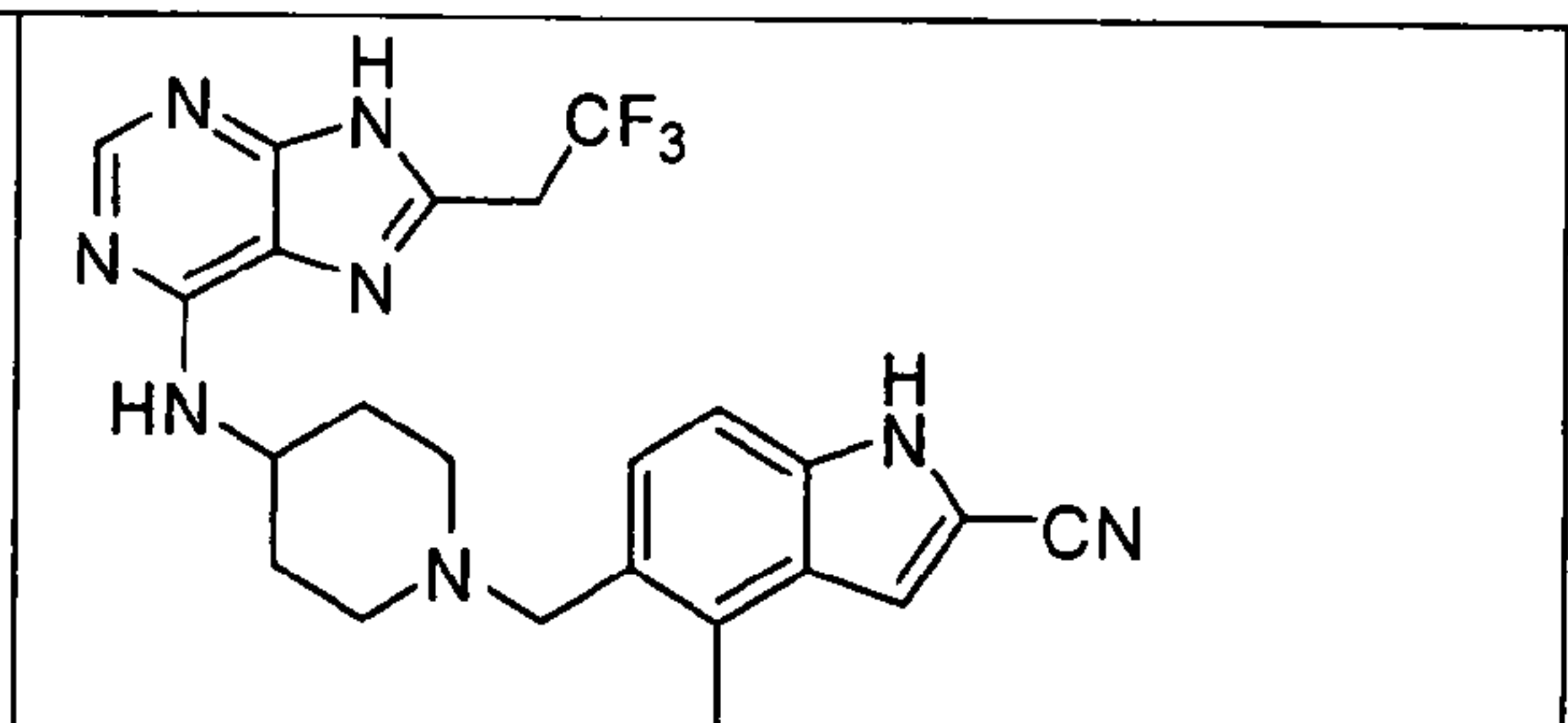
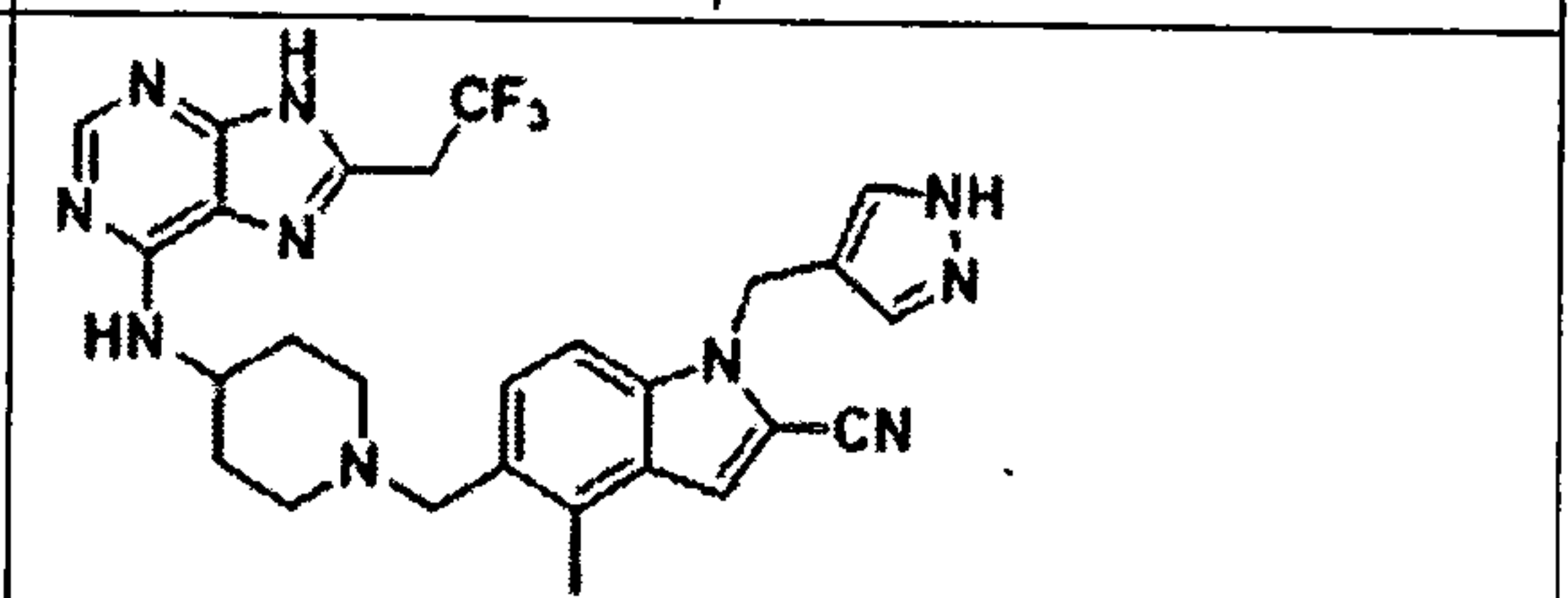
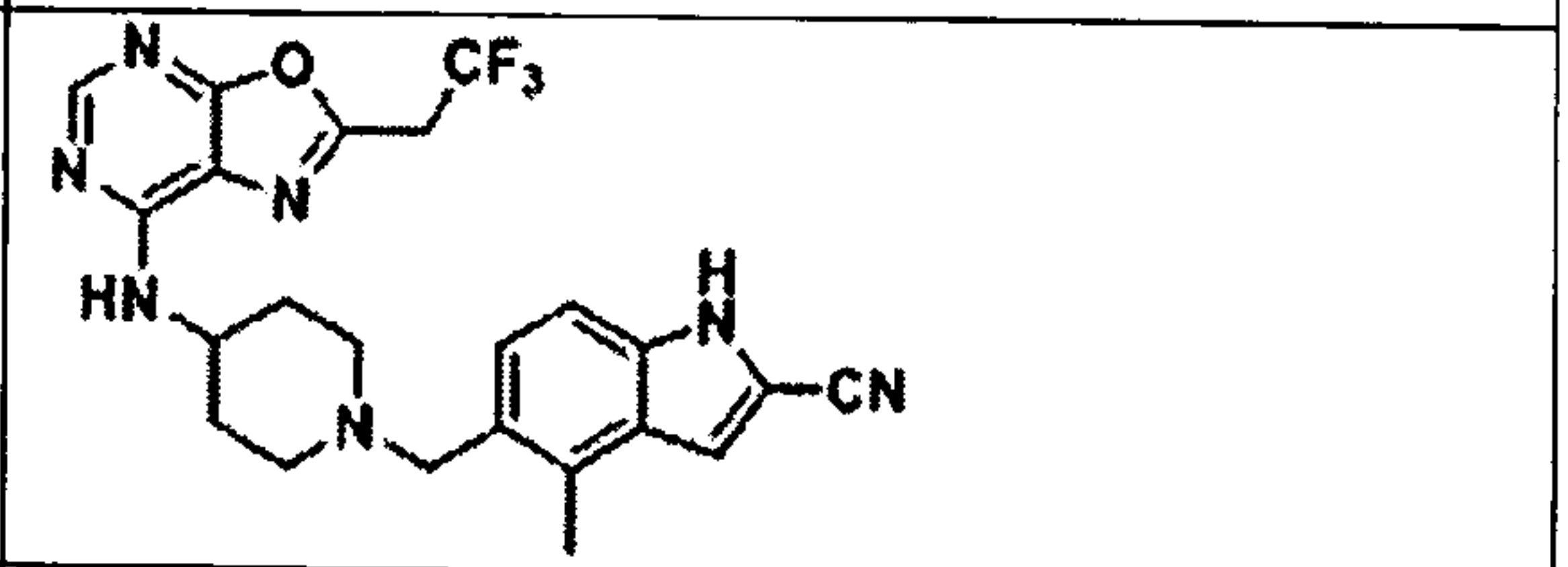
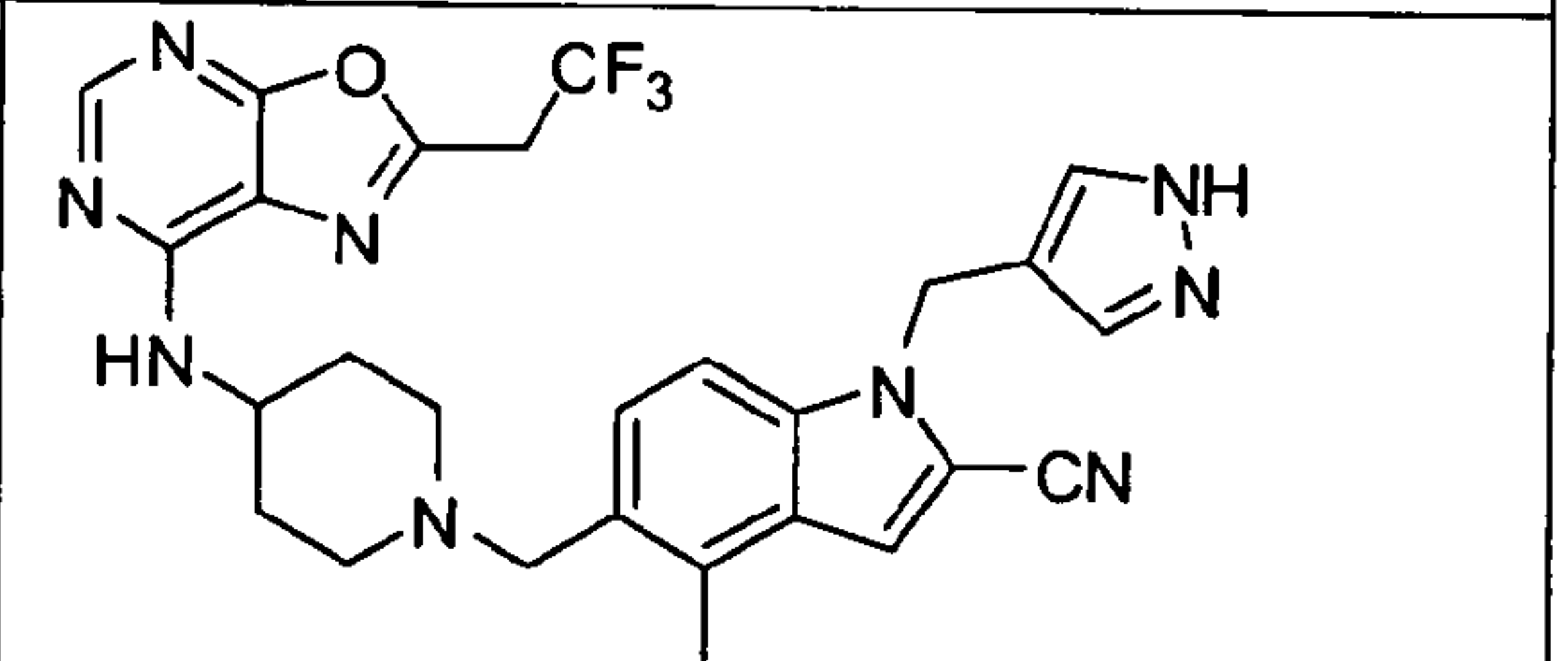
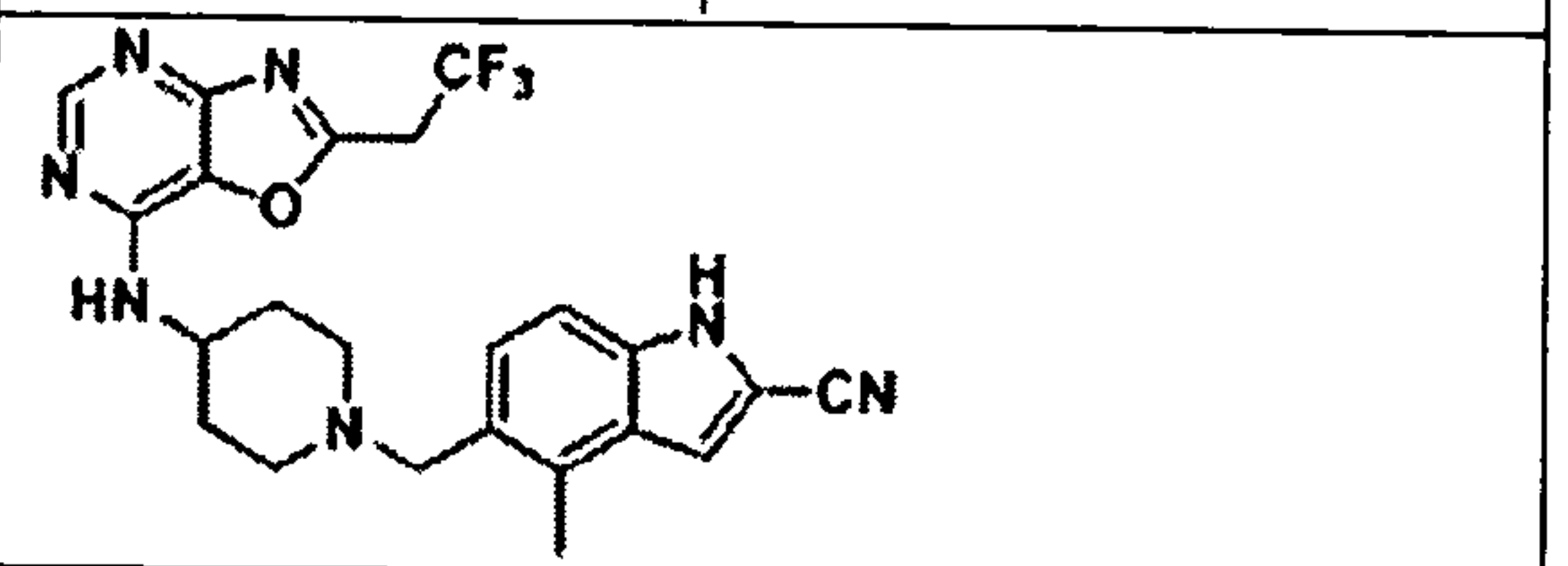
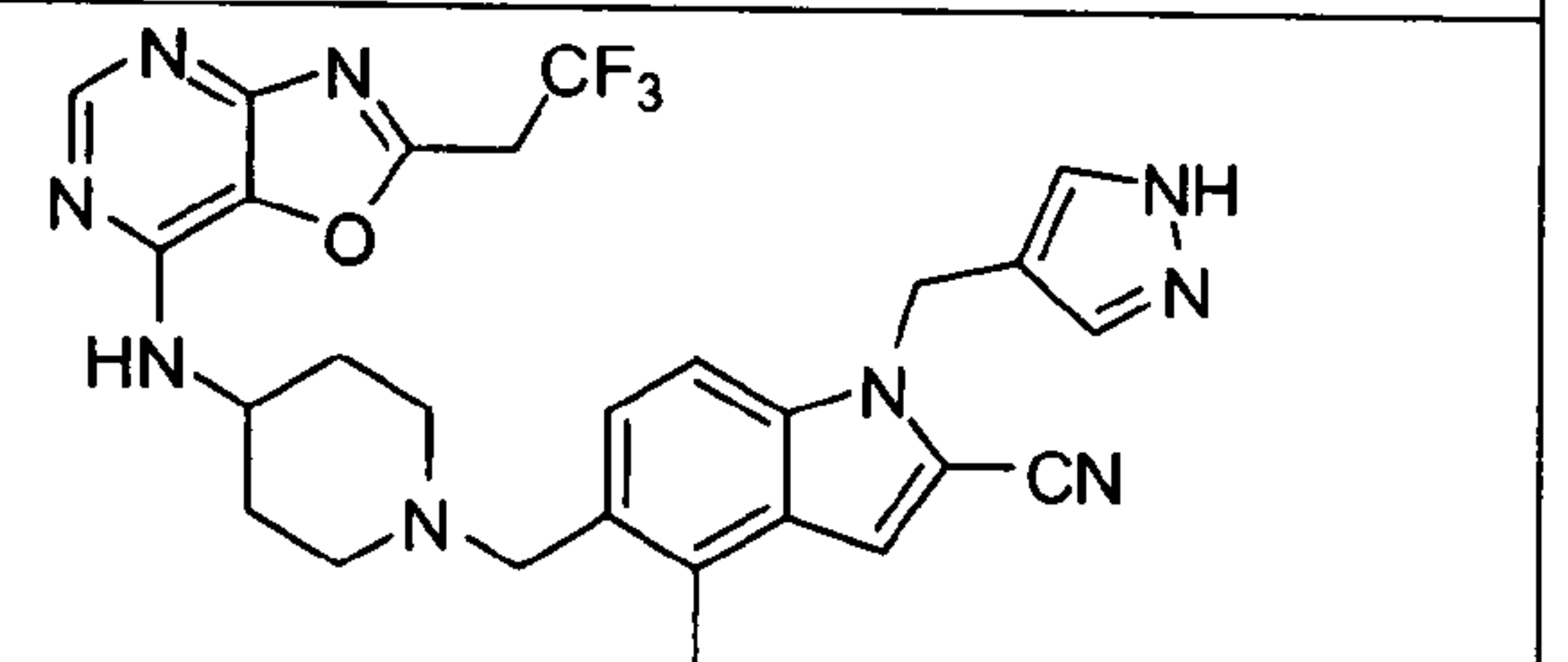
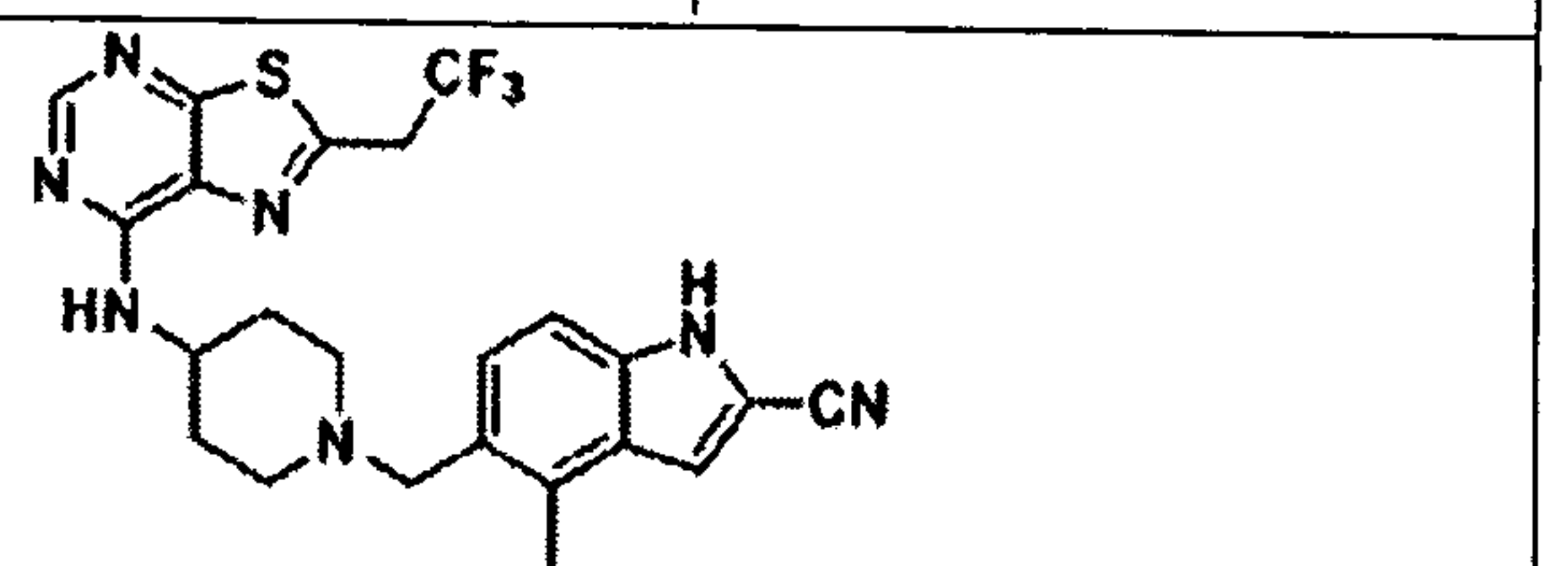
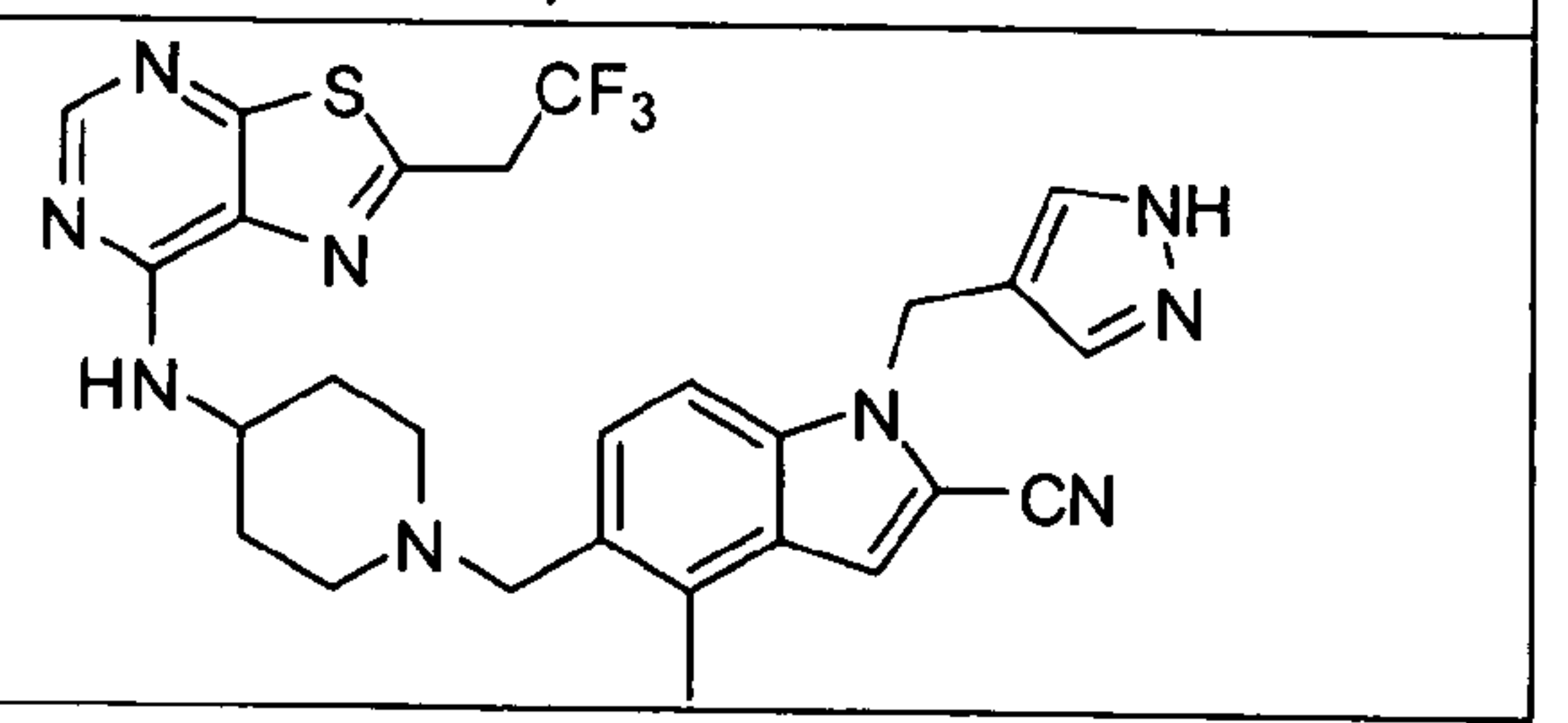
在某些實施例中，式I化合物具有式I-A結構：



式I化合物可選自表4a中列舉之化合物I-1至I-14中之任一者。在某些實施例中，式I化合物不為表4a中列舉之結構。

表4a：例示性式I化合物

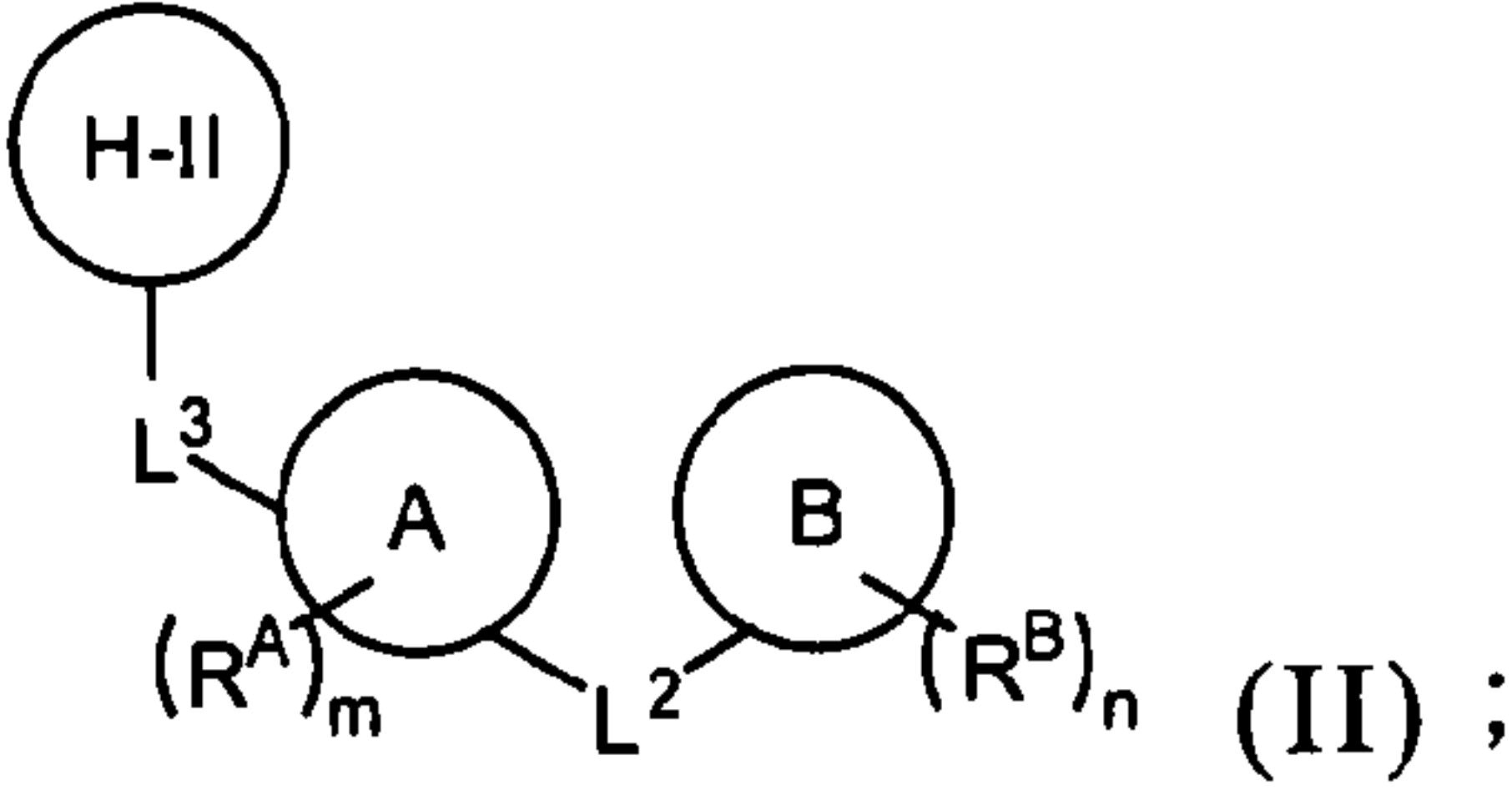
化合物編號	結構
I-1	
I-2	

I-3	
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	

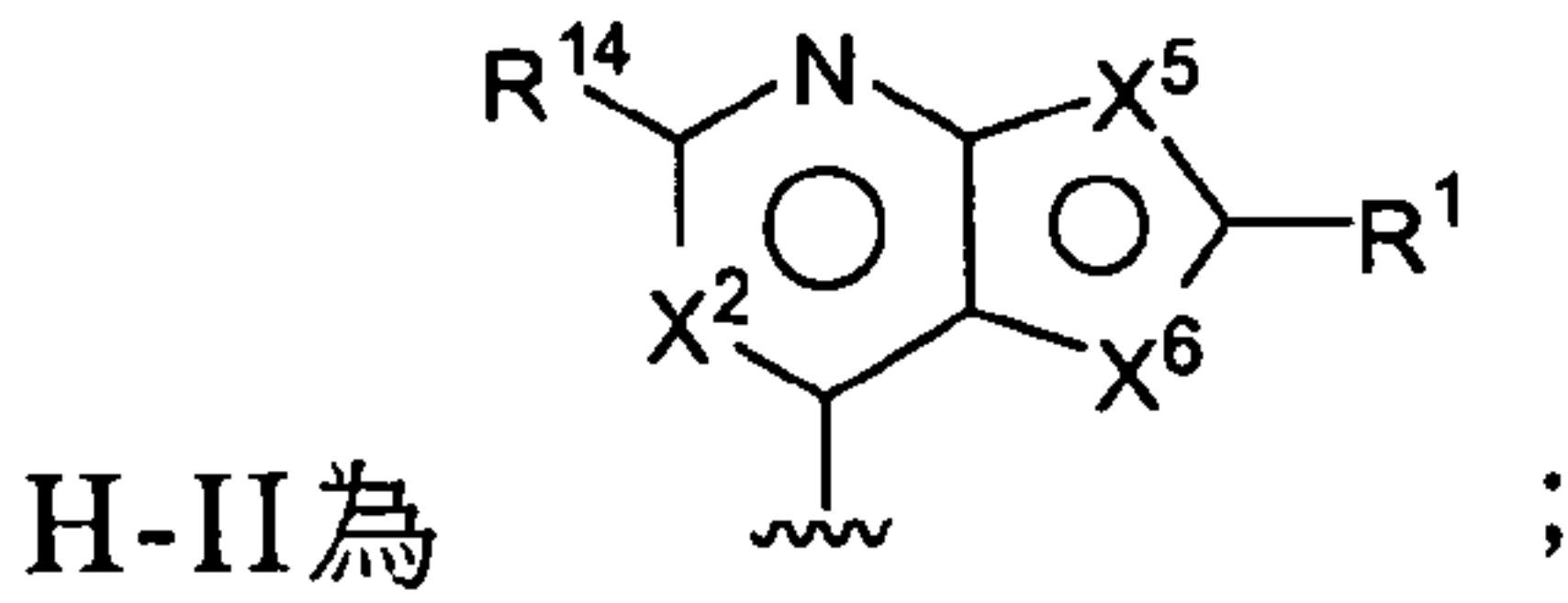
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

式II化合物

在其他實施例中，化合物具有式II結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X²為CR²或N；

X⁵及X⁶各自獨立地為CR³、N、NR⁴、O或S；

L³為羰基、O、S、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰

基；

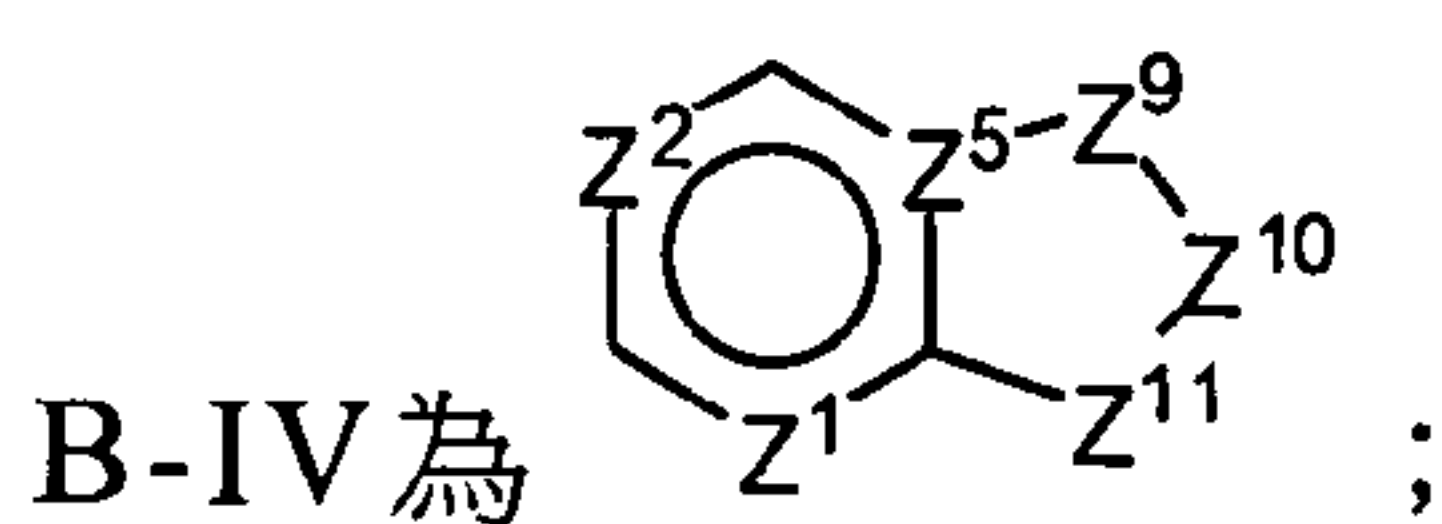
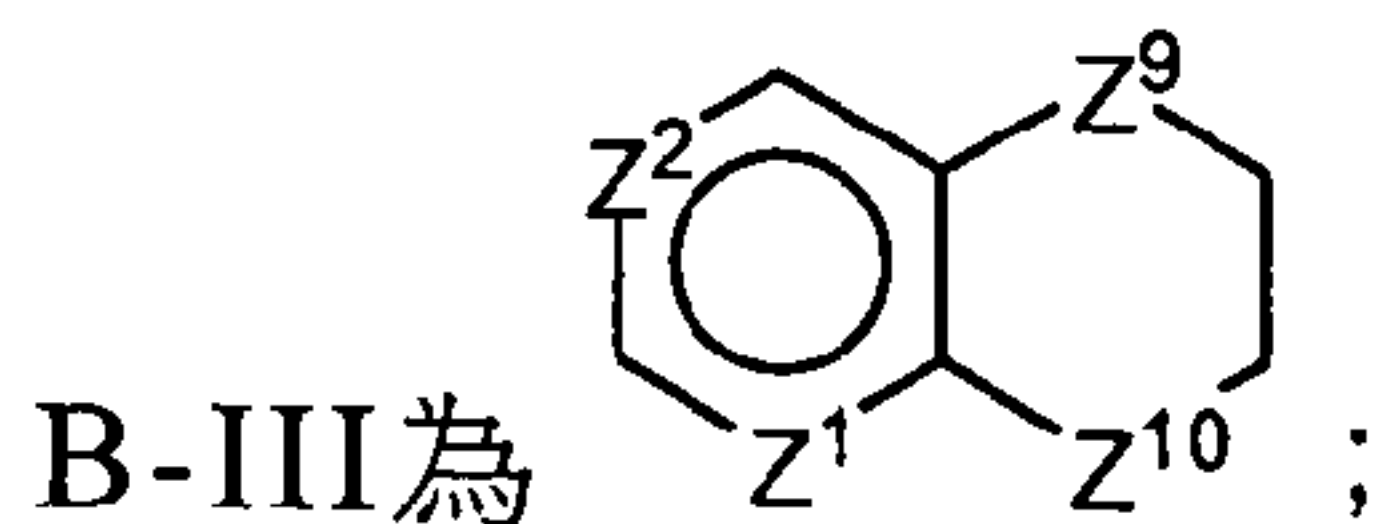
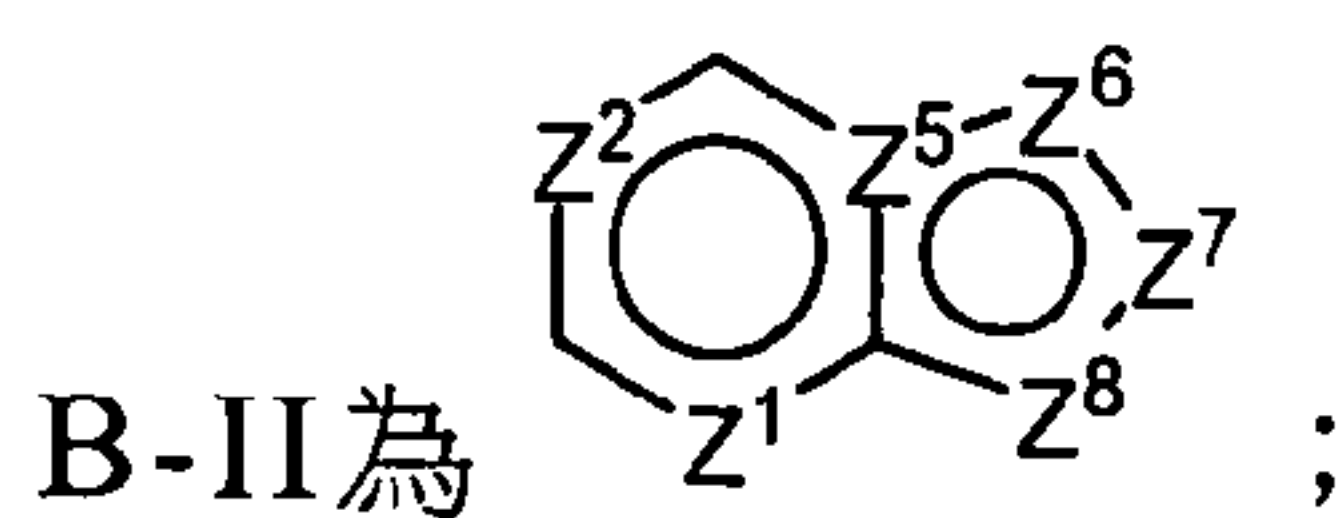
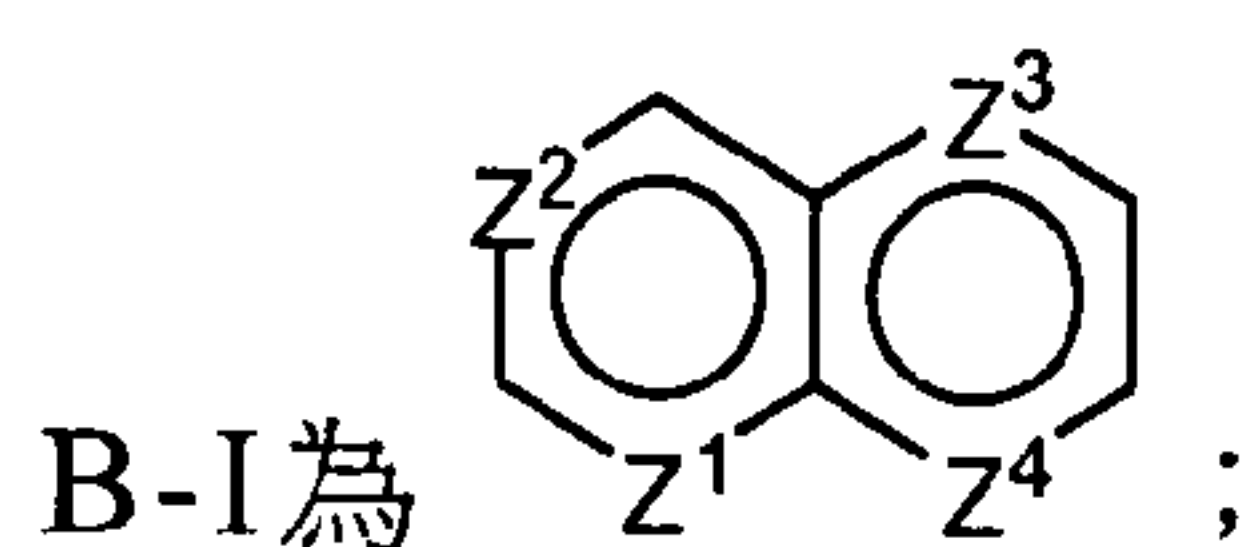
L^2 為一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

A 為一鍵、3-7員飽和環或3-7員不飽和環；

m 為0至12之整數；

B 選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至 L^2 ；



Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N或 NR^9 ；

Z^5 為C或N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O或S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O或S；

n 為0至6的整數；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷

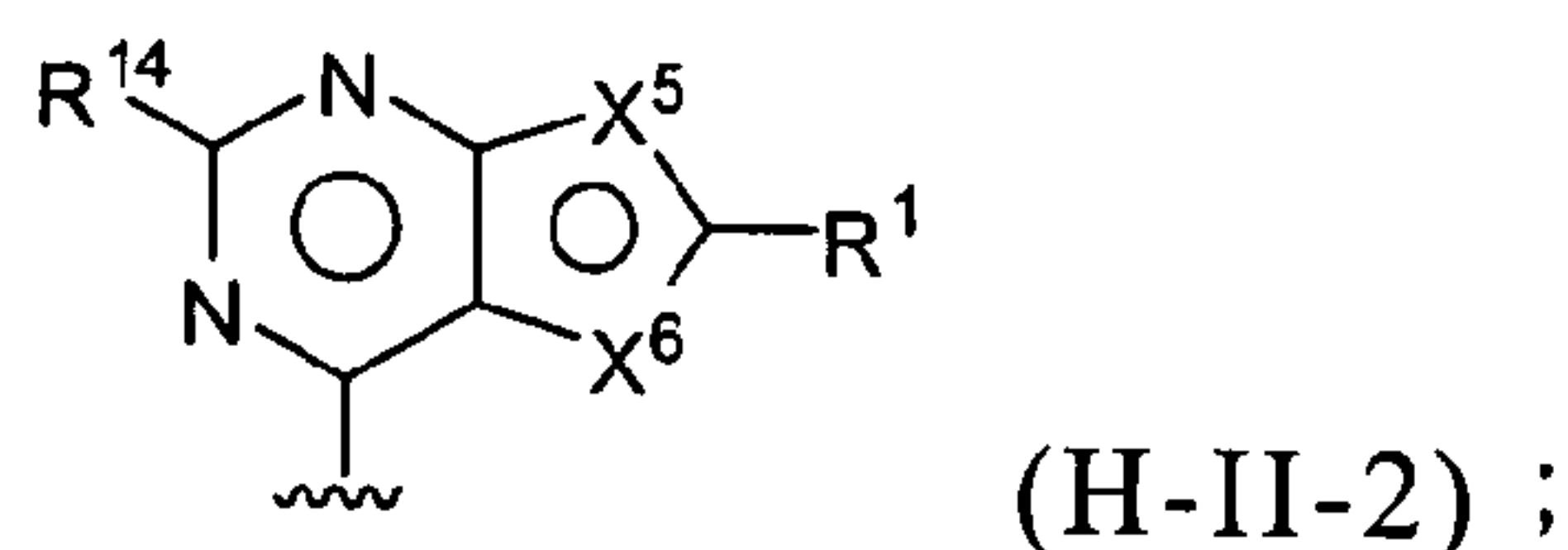
基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基或雜芳基烷基胺基；

R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基或雜芳基烷基胺基，

其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；及

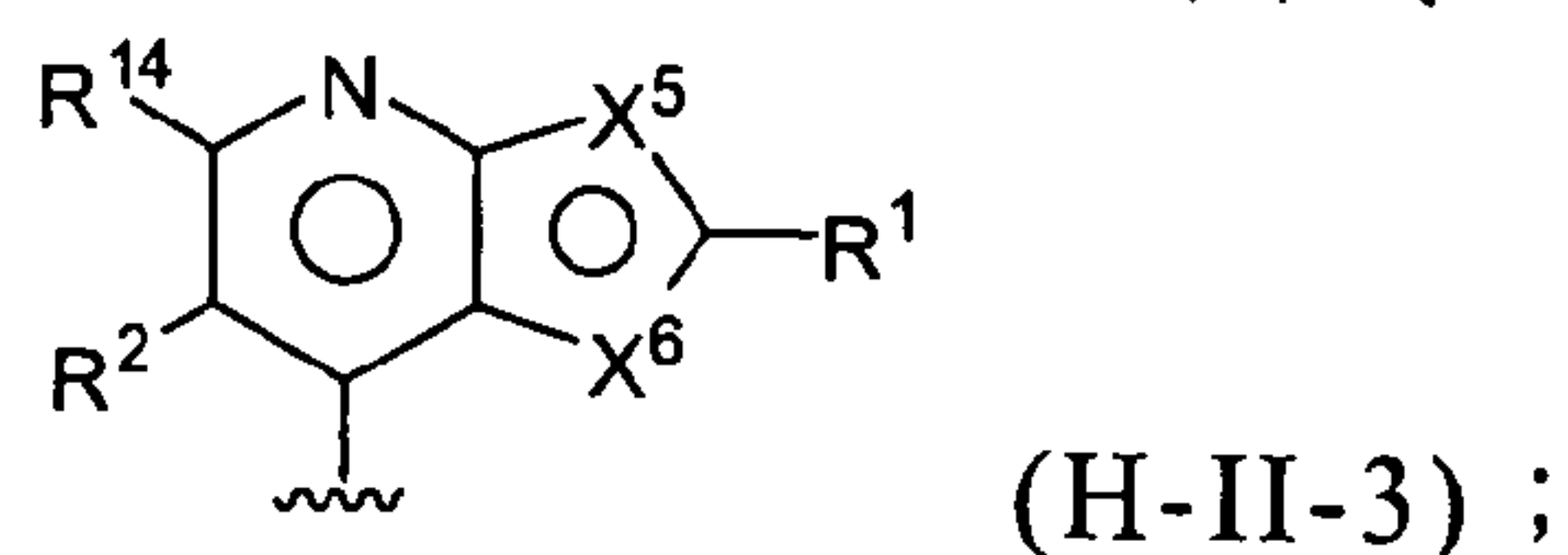
R^{14} 為鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基或雜芳基烷基胺基。

在某些實施例中，式II化合物具有選自表1b中之H-II-2至H-II-32中之一者之H-II。詳言之，H-II可選自H-II-2及H-II-3。在某些實施例中，式II化合物之H-II由式H-II-2表示：



其中 R^1 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基； R^{14} 選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自鹵基、羥基、胺基、氰基、醯胺基、烷基、雜烷基及鹵烷基；且 X^5 及 X^6 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 、O及S。在某些實施例中， X^5 及 X^6 中之至多一者為O或S。

在某些實施例中，式II化合物之H-II由式H-II-3表示：



其中 R^1 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基； R^{14} 選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自鹵基、羥基、胺基、氰基、醯胺基、烷基、雜烷基及鹵烷基； R^2 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基；且 X^5 及 X^6 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 、O及S。在某些實施例中， X^5 及 X^6 中之至多一者為O或S。

在一些情況下，若式II之H-II選自H-II-2至H-II-32中之一者，諸

如選自H-II-2及H-II-3，則式II化合物之 R^1 可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基。在一些情況下，若式II之H-II選自H-II-2至H-II-32中之一者，諸如選自H-II-2及H-II-3，則式II化合物之 R^2 在每次出現時可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基。在一些情況下，若式II之H-II選自H-II-2至H-II-32中之一者，諸如選自H-II-2及H-II-3，則式II化合物之 R^{14} 可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自鹵基、羥基、胺基、氰基、醯胺基、烷基、雜烷基及鹵烷基。

在一些情況下，若式II之H-II選自H-II-2至H-II-32中之一者，諸如選自H-II-2及H-II-3，則 L^3 可選自羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基。詳言之， L^3 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基及 C_1-C_4 伸雜烷基，諸如 $-NR^5-$ ，其中 R^5 選自氫及烷基。

在一些情況下，若式II之H-II選自H-II-2至H-II-32中之一者，諸如選自H-II-2及H-II-3，則環A可選自3至6員環，諸如選自5至6員環，諸如選自5員環烷基、6員環烷基、5員雜環、6員雜環、6員芳基、5員雜芳基及6員雜芳基。在某些實施例中，A為飽和5或6員環烷基或雜環。在某些實施例中，A選自A-1至A-101。在某些實施例中，A選自A-1至A-18、A-40至A-42、A-44、A-50至A-57、A-78至A-87、A-90、

A-92及A-95至A-101。在某些實施例中，A選自A-1至A-18、A-41、A-44、A-57及A-78至A-87。在某些實施例中，A選自A-1至A-4、A-6至A-9、A-11至A-13、A-15至A-17、A-41、A-44、A-57及A-78至A-87。在某些實施例中，A含有0、1或2個環N原子。在某些實施例中，A含有0、1或2個環N原子且無其他環雜原子。在某些實施例中，A在同一環原子處連接至 L^3 及 L^2 。在某些實施例中，A在不同環原子處連接至 L^3 及 L^2 。在某些實施例中，A在環雜原子處連接至 L^3 及/或 L^2 。在某些實施例中，A在環碳處連接至 L^3 及/或 L^2 。在某些實施例中， R^A 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中，m為0至3。

在一些情況下，若式II之H-II選自H-II-2至H-II-32中之一者，諸如選自H-II-2及H-II-3，則 L^2 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基，諸如 C_1-C_4 伸烷基。詳言之， L^2 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基及 C_1-C_4 伸雜烷基。

在一些情況下，若式II之H-II選自H-II-2至H-II-32中之一者，諸如選自H-II-2及H-II-3，則環B可選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環雜原子，諸如環O及N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子且無其他環雜原子。在某些實施例中，B在環

雜原子(諸如環N原子)處連接至 L^2 。在某些實施例中，B在環碳(諸如芳族環上之環碳)處連接至 L^2 。在某些實施例中， R^B 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^B 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中，n為0至4。在某些實施例中，n為0至2。

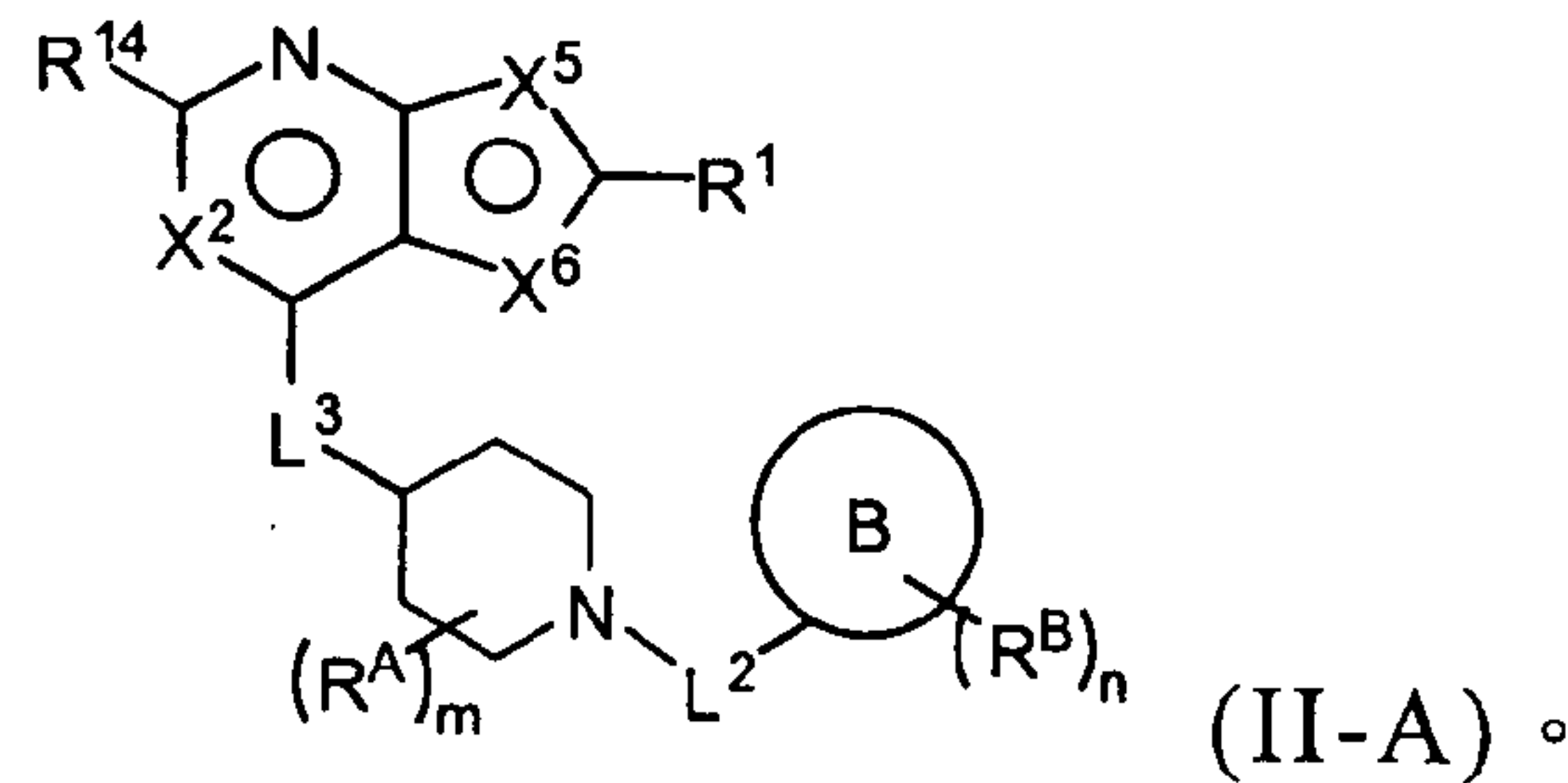
在一些情況下，若式II之H-II選自H-II-2至H-II-32中之一者，諸如選自H-II-2及H-II-3，則 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基胺基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基烷基雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基烷氧基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳烷氧基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳基烷氧基及雜芳基烷基胺基。

在一些情況下，若式II之H-II選自H-II-2至H-II-32中之一者，諸如選自H-II-2及H-II-3，則 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 及 R^{13} 在每次出現時各自獨立地選自H、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳基烷基，諸如選自H、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷

基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳烷基及雜芳基烷基。

在特定實施例中，式II之H-II選自H-II-2及H-II-3；R¹選自烷基及鹵烷基；R²存在時在每次出現時選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基；R¹⁴選自鹵基、羥基、胺基、氰基、醯胺基、烷基、雜烷基及鹵烷基；L³選自O、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-及-NR⁶SO₂-，諸如選自O及-NR⁵-；A選自5或6員環，諸如選自環烷基及雜環；L²選自-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、C₁-C₄伸烷基、C₂-C₄伸烯基及C₁-C₄伸雜烷基；且B選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。

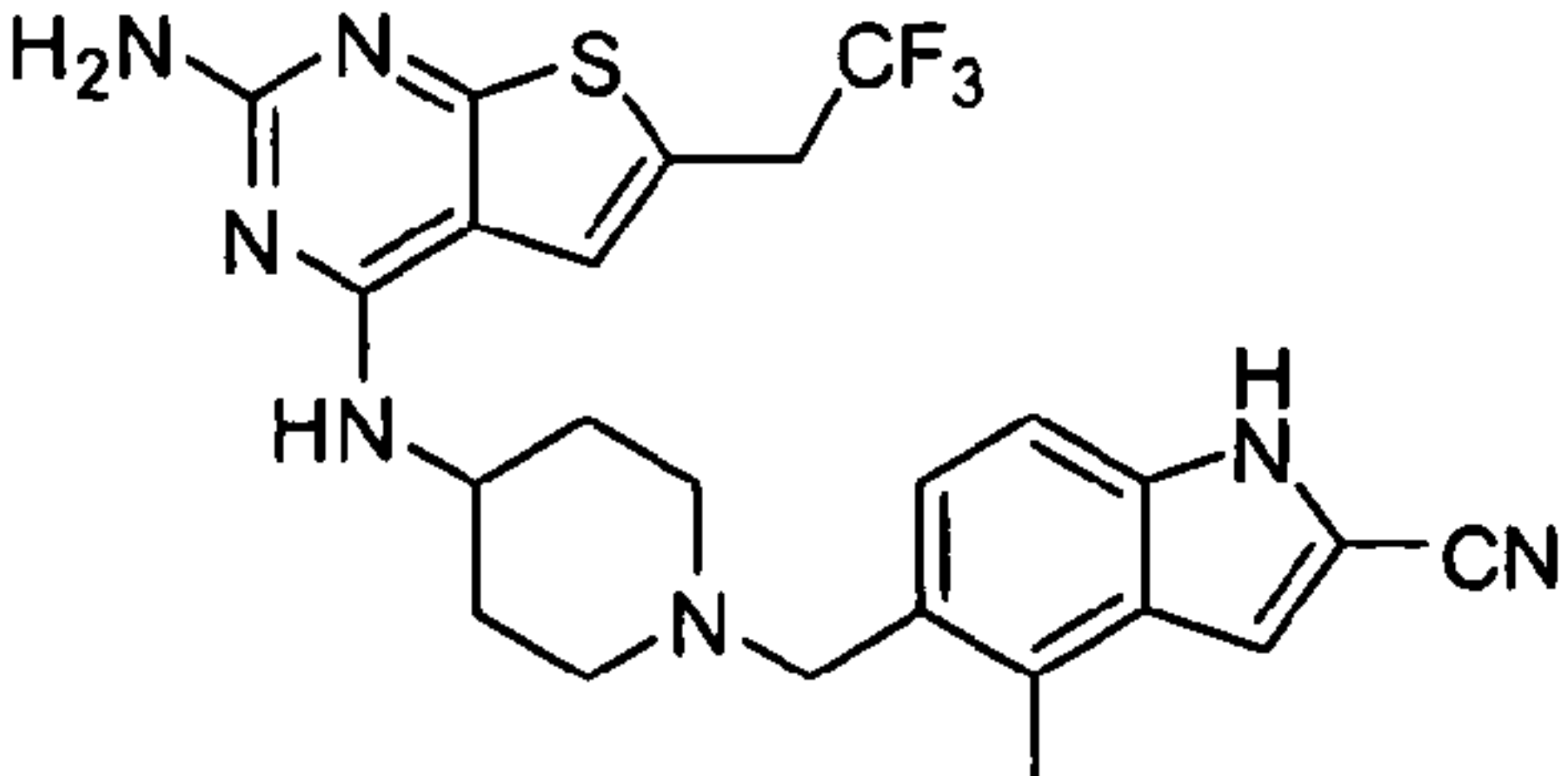
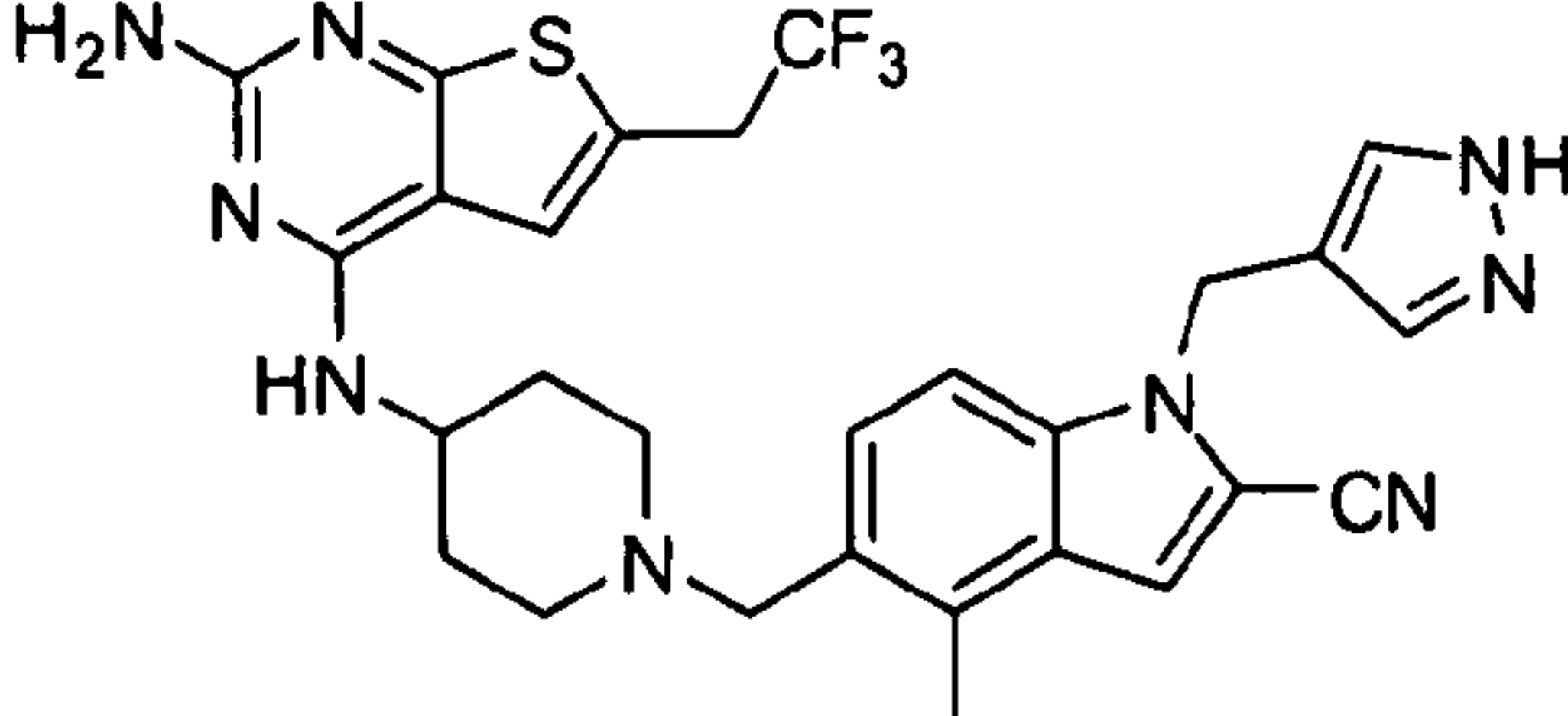
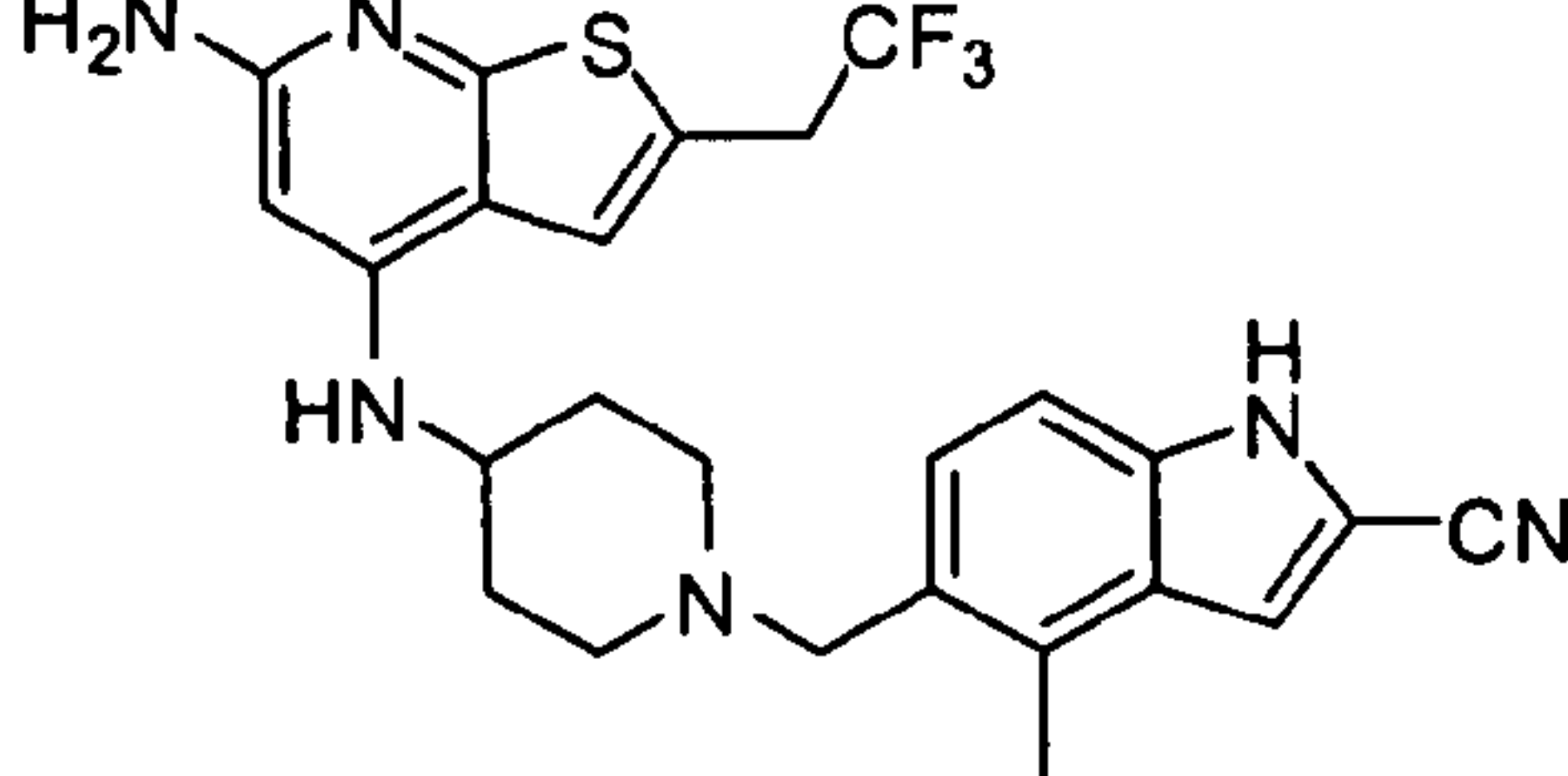
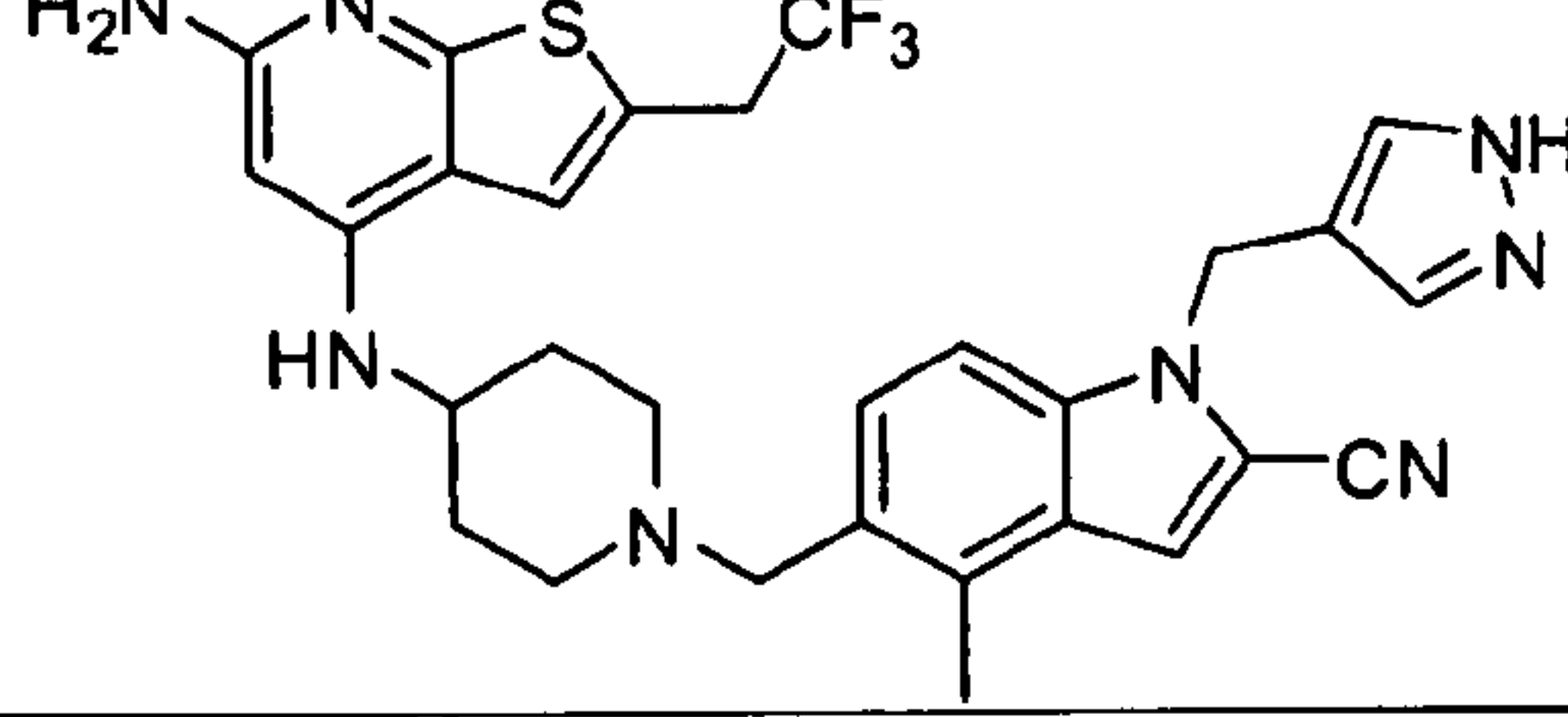
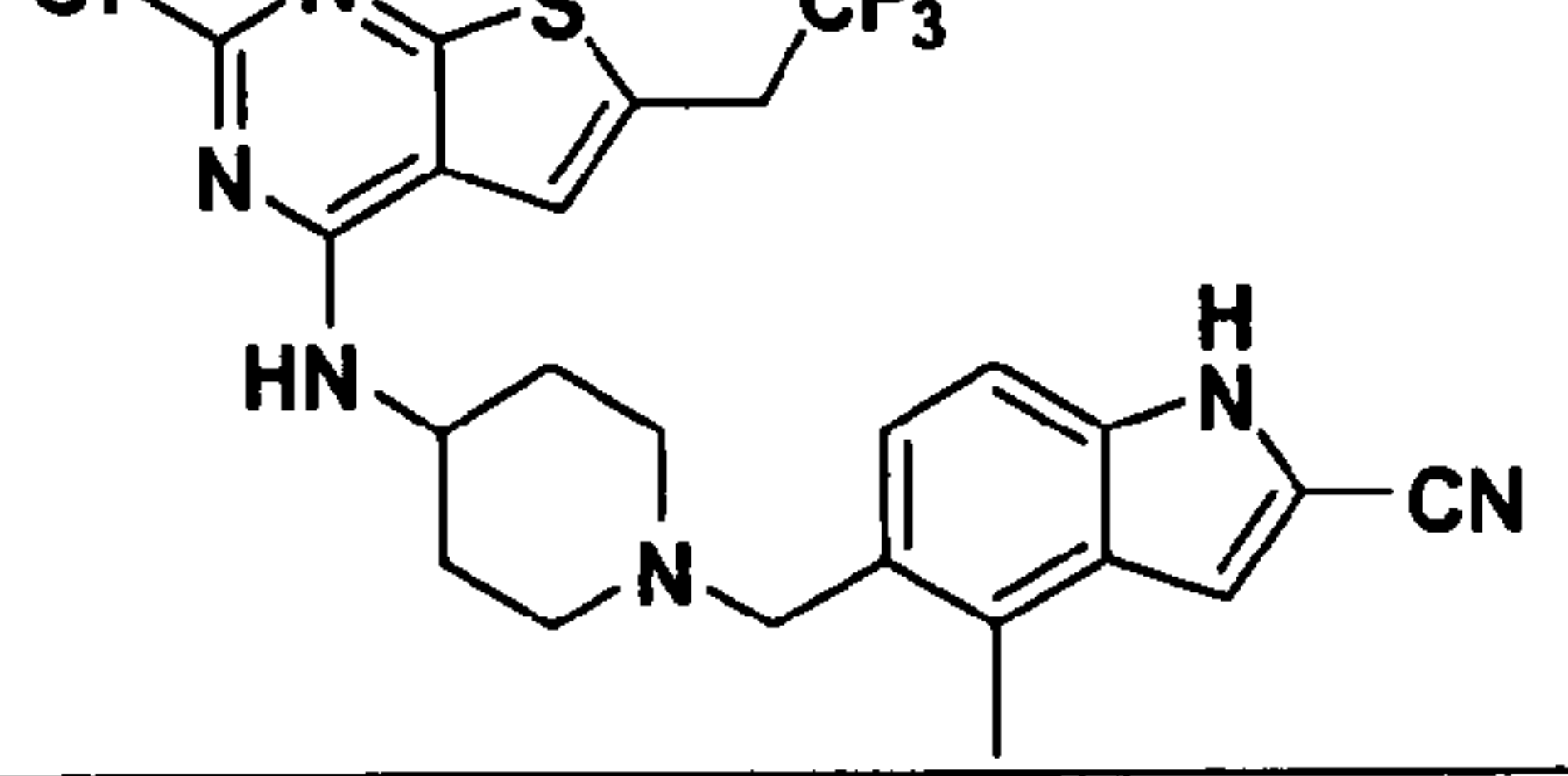
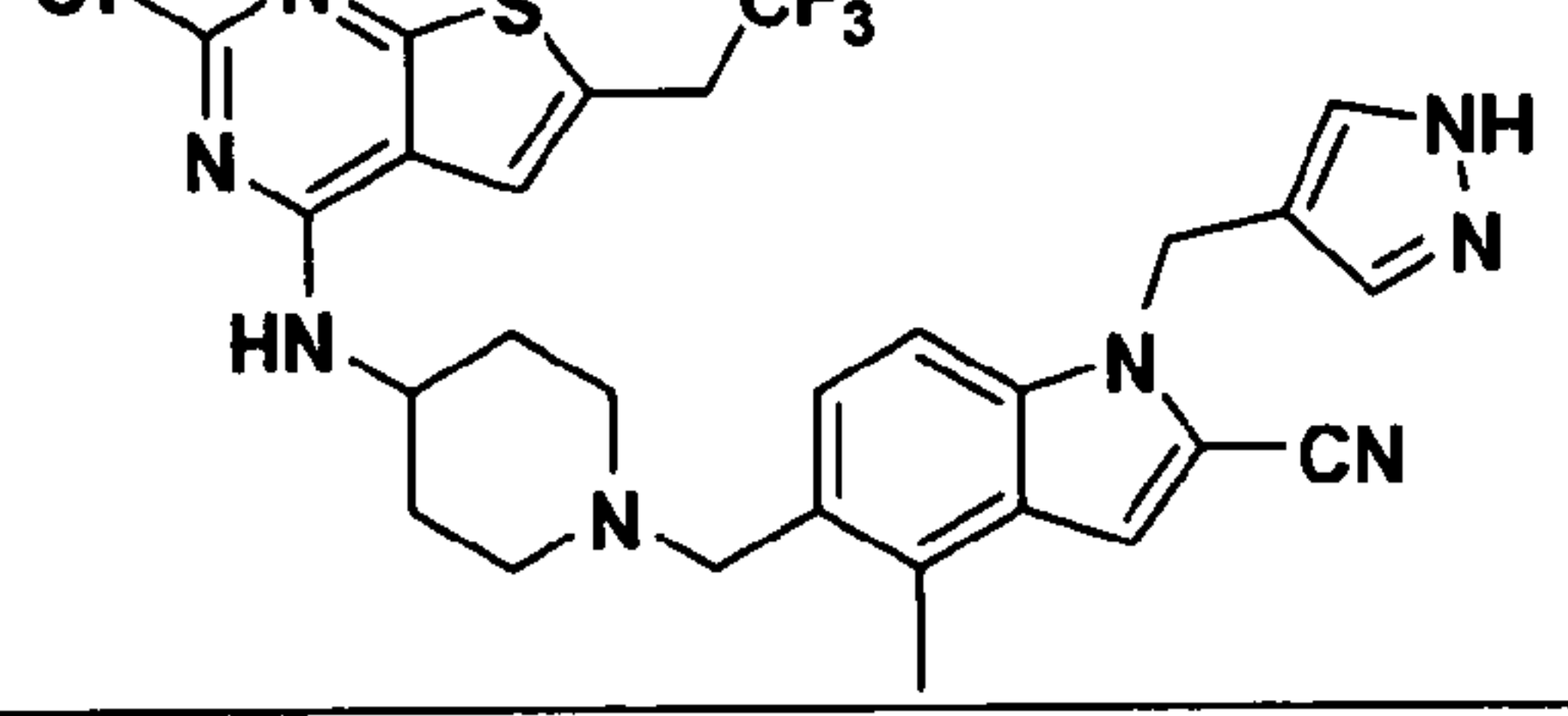
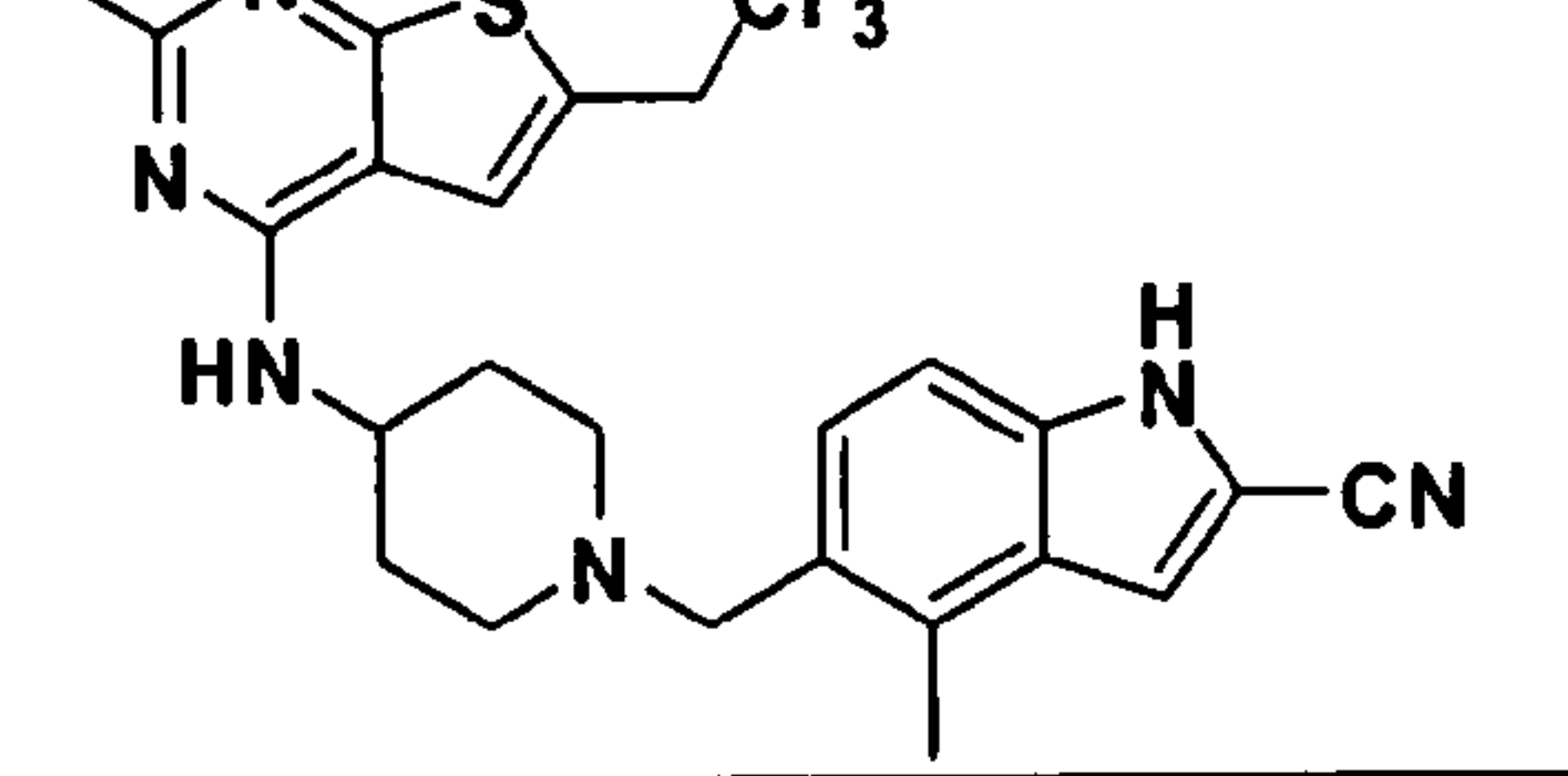
在某些實施例中，式II化合物具有式II-A結構：

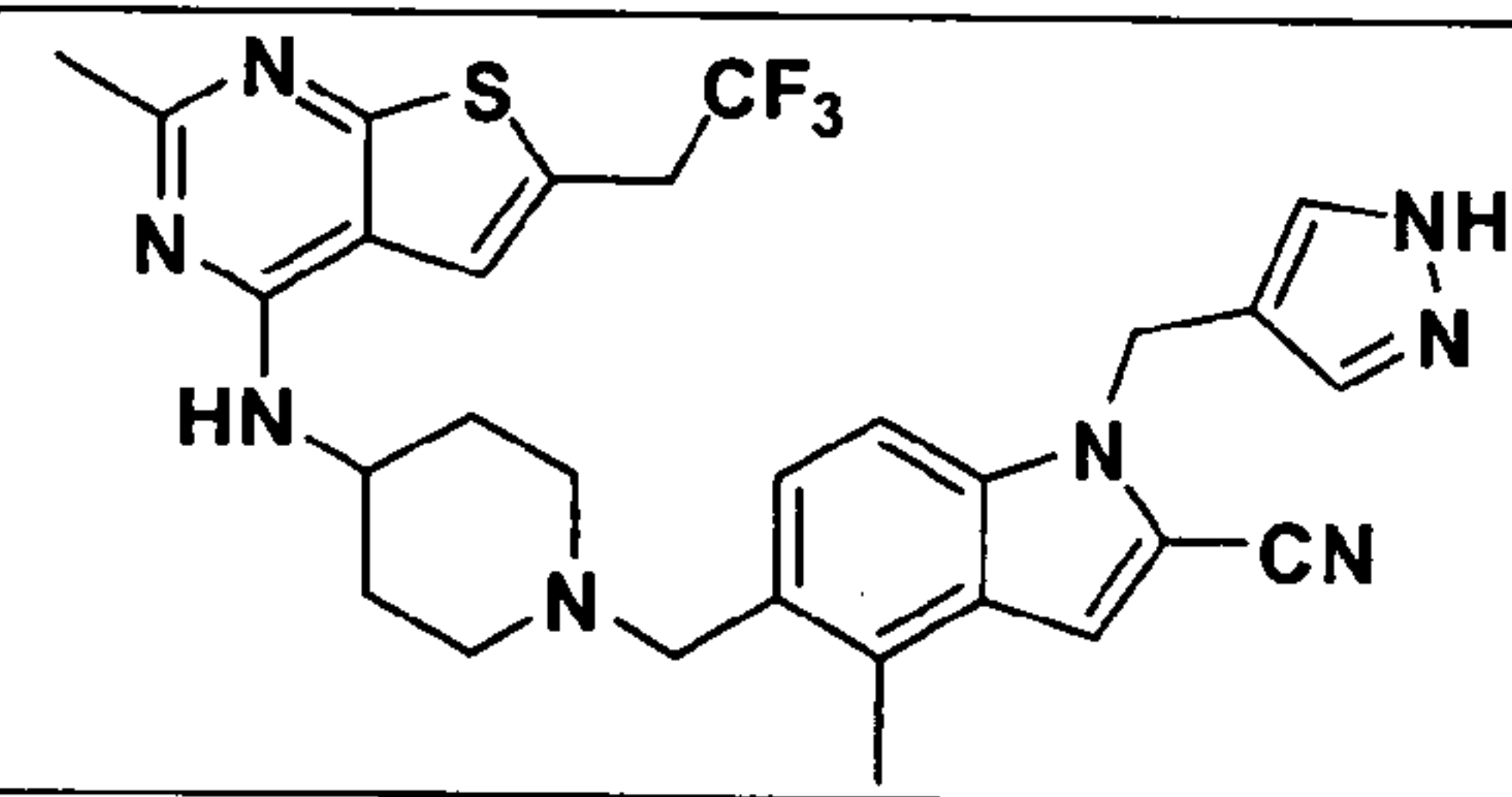
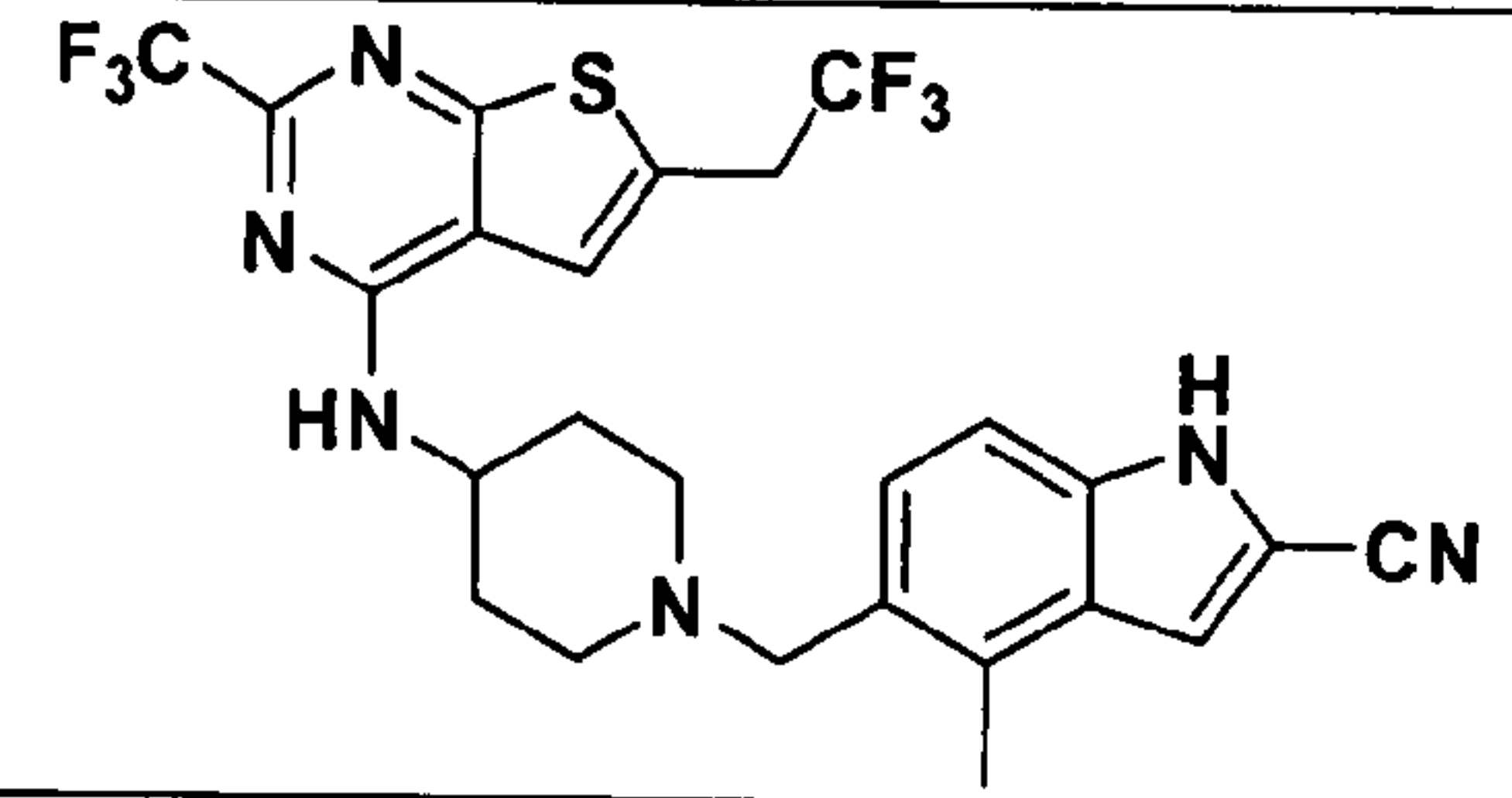
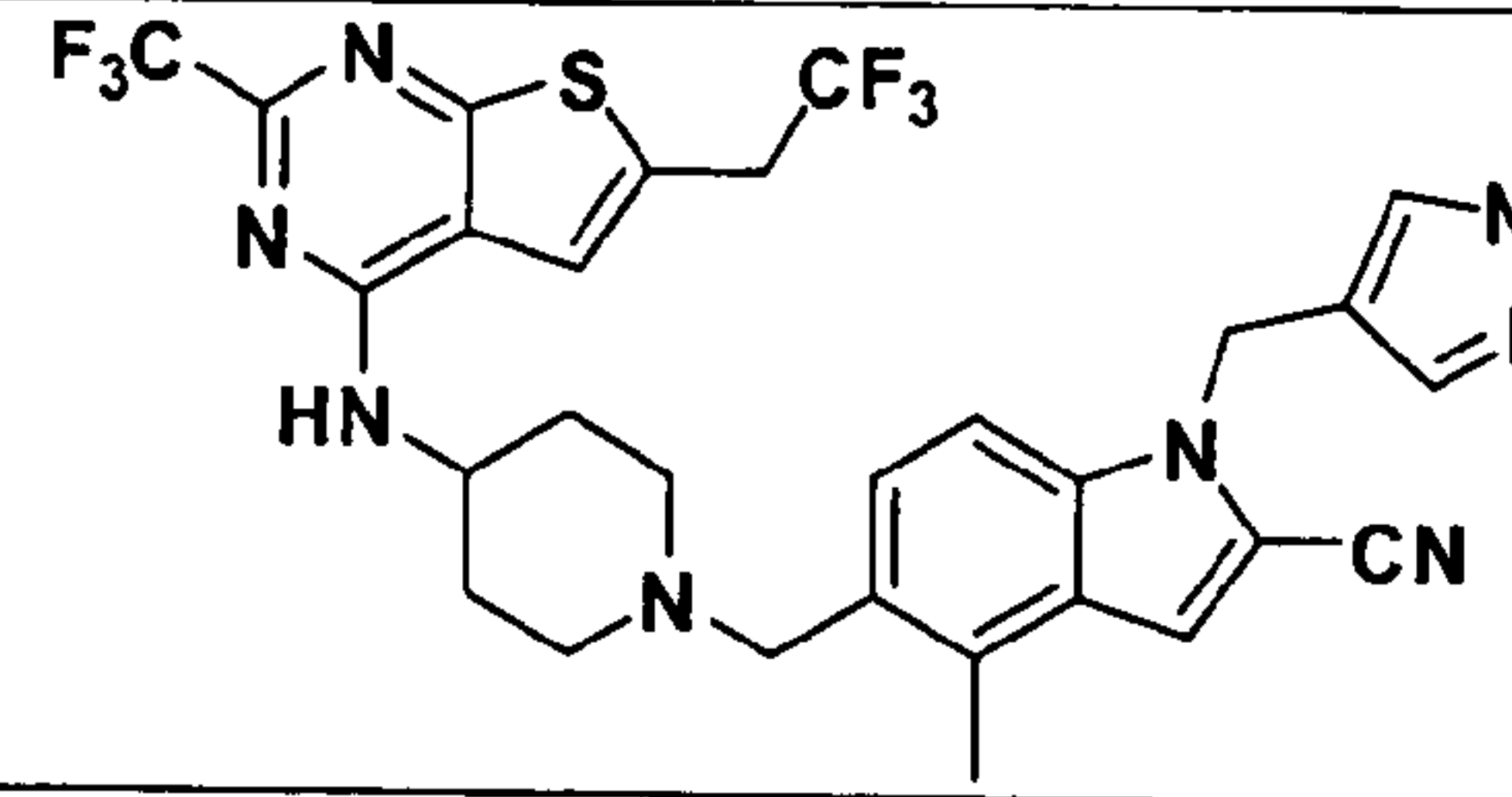
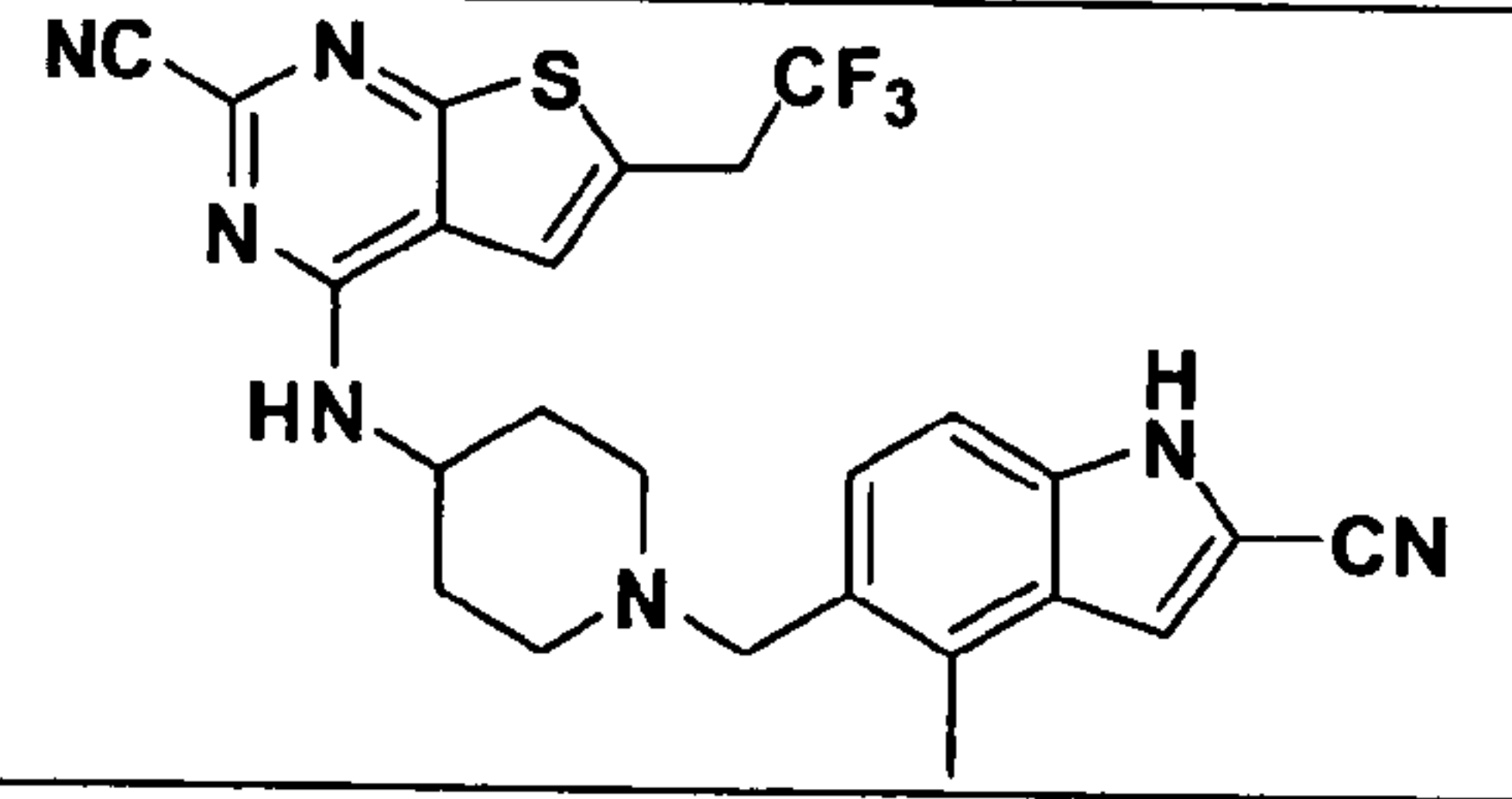
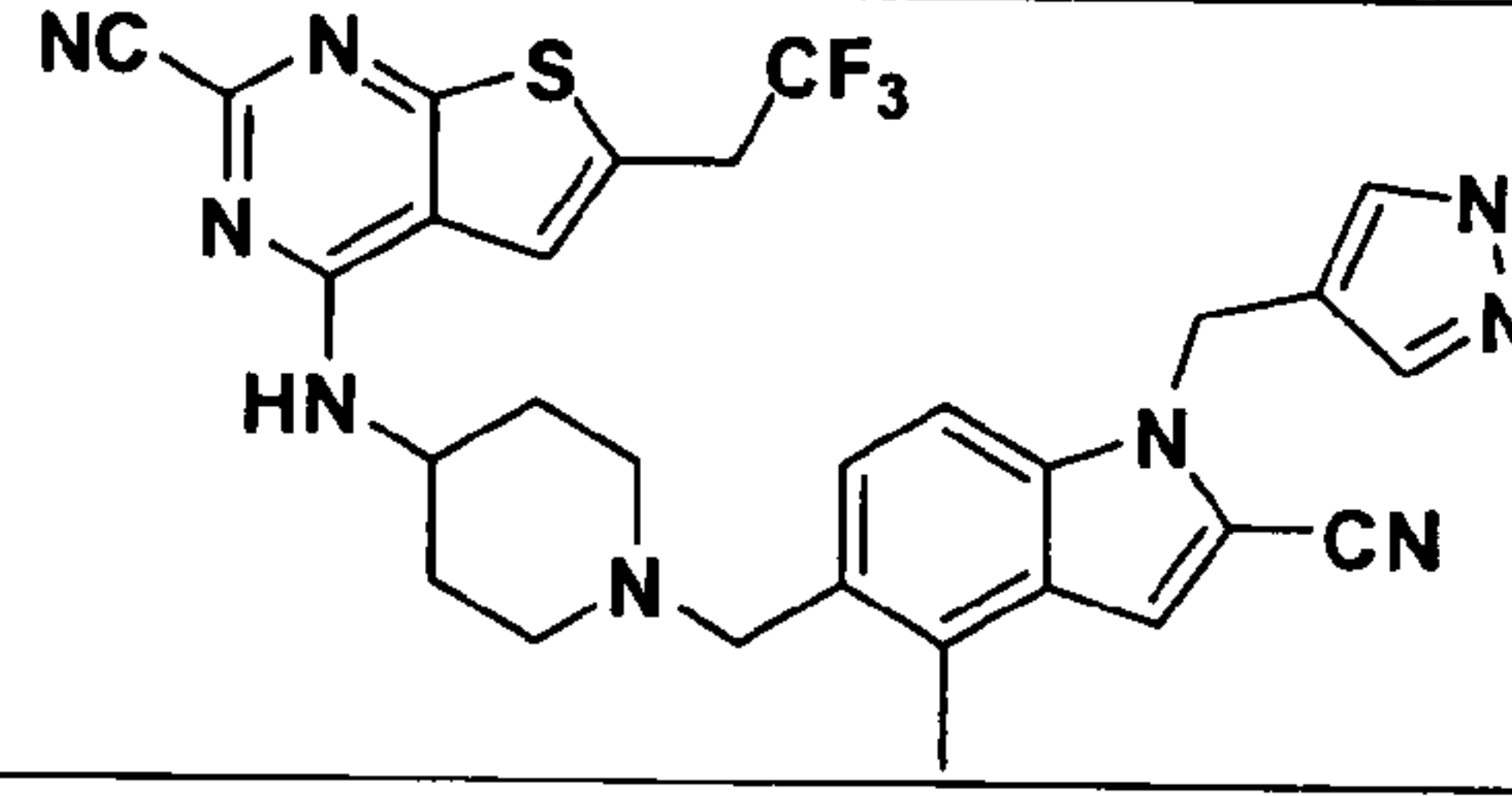
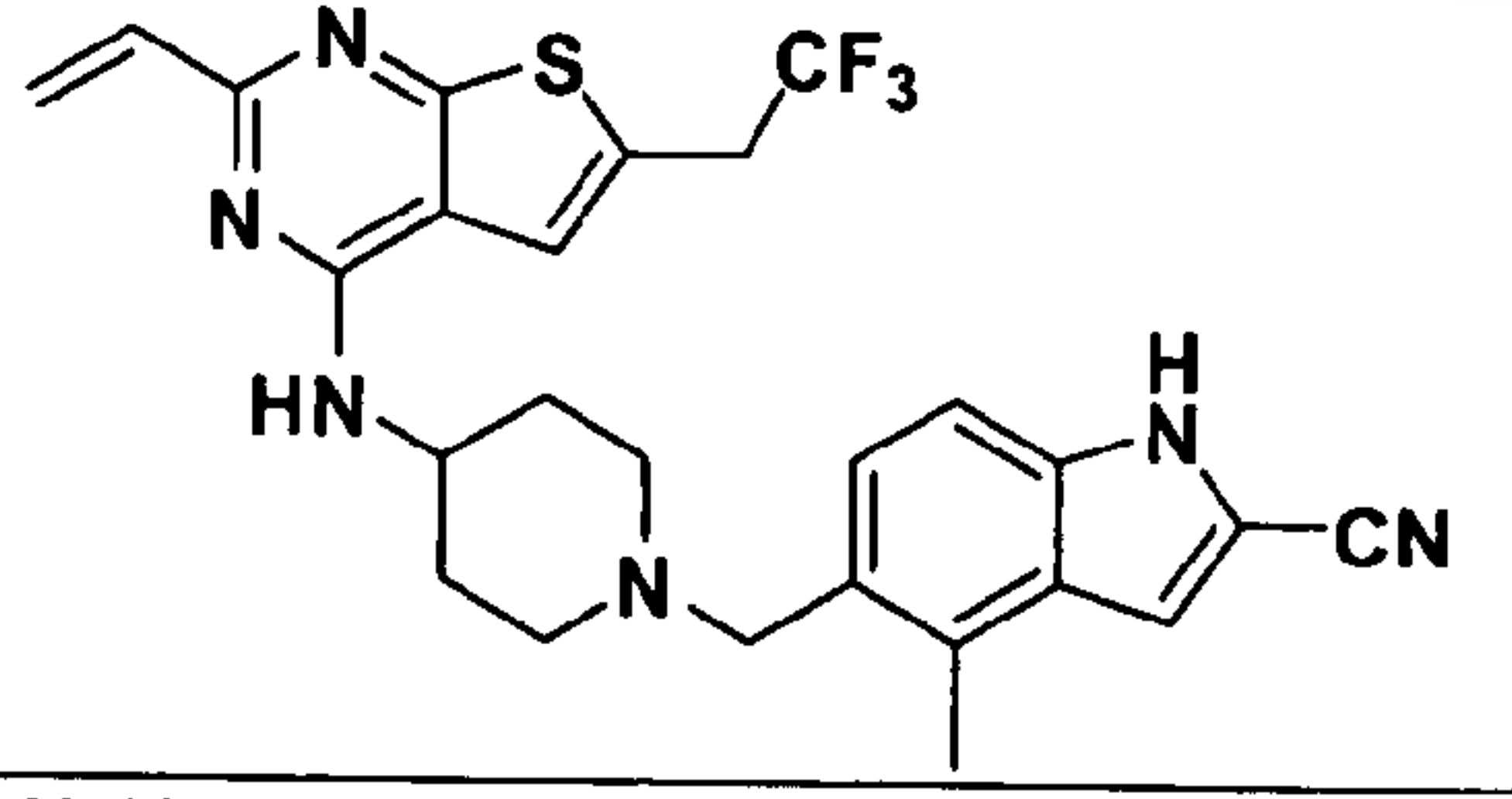
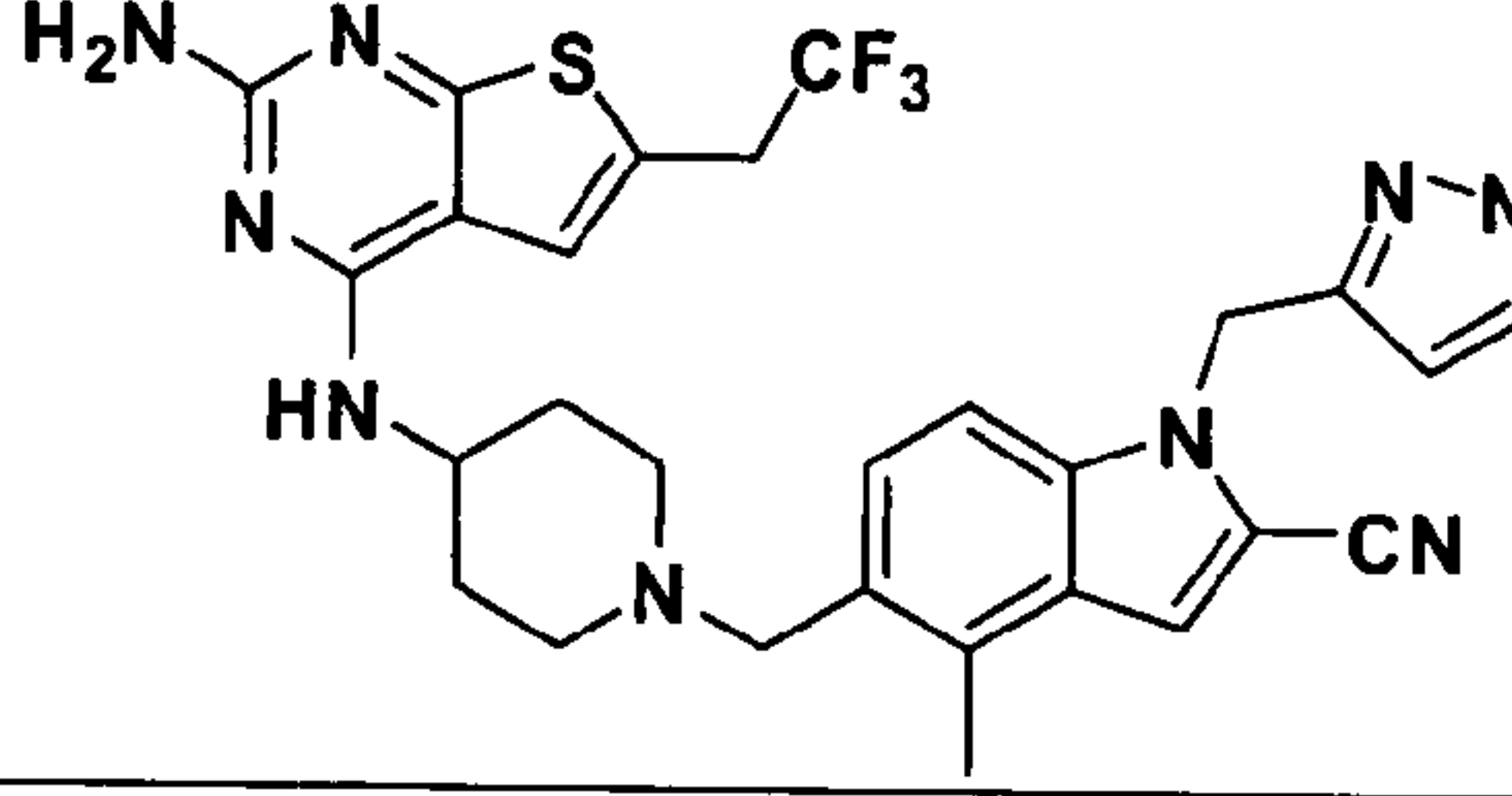


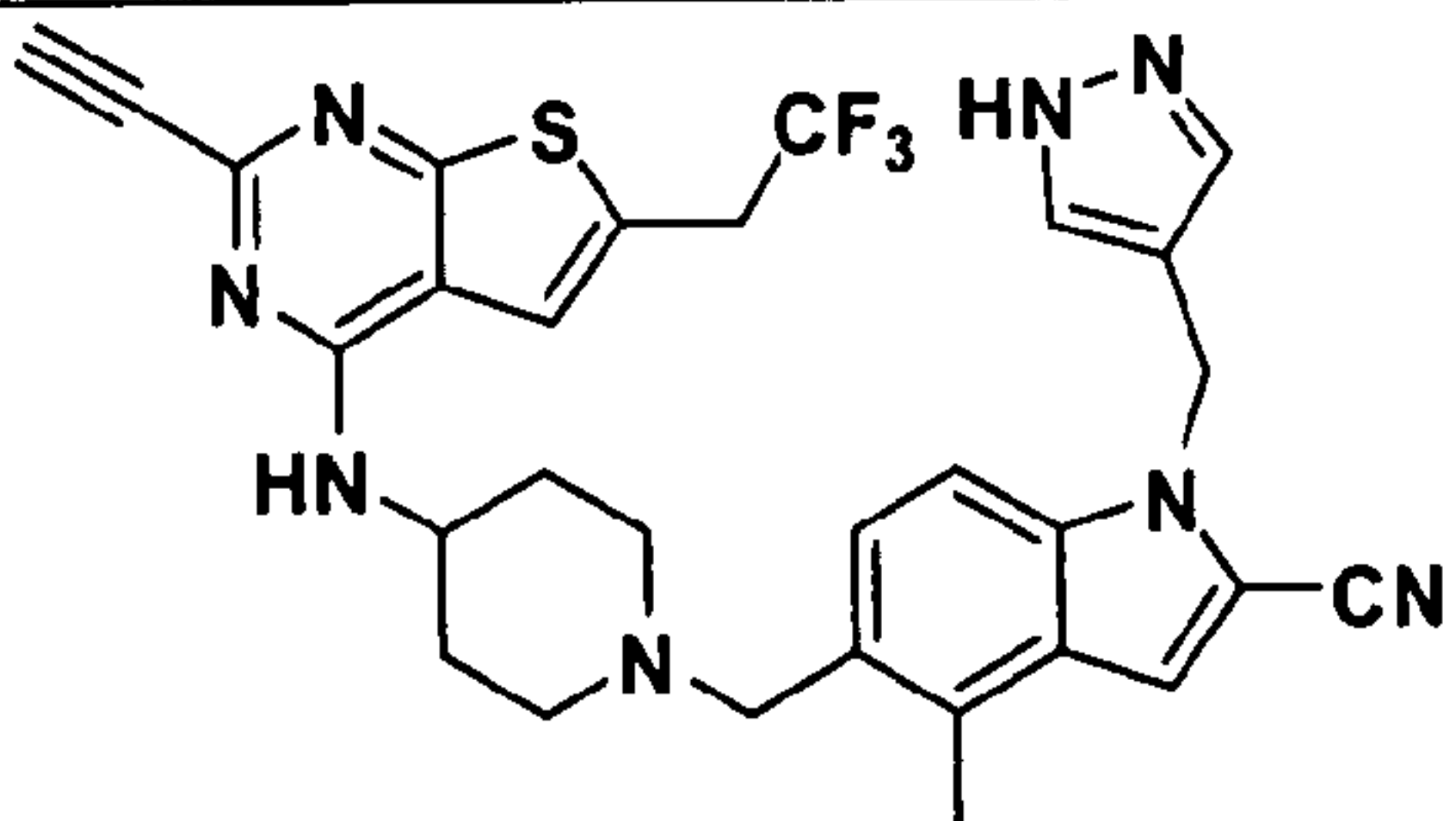
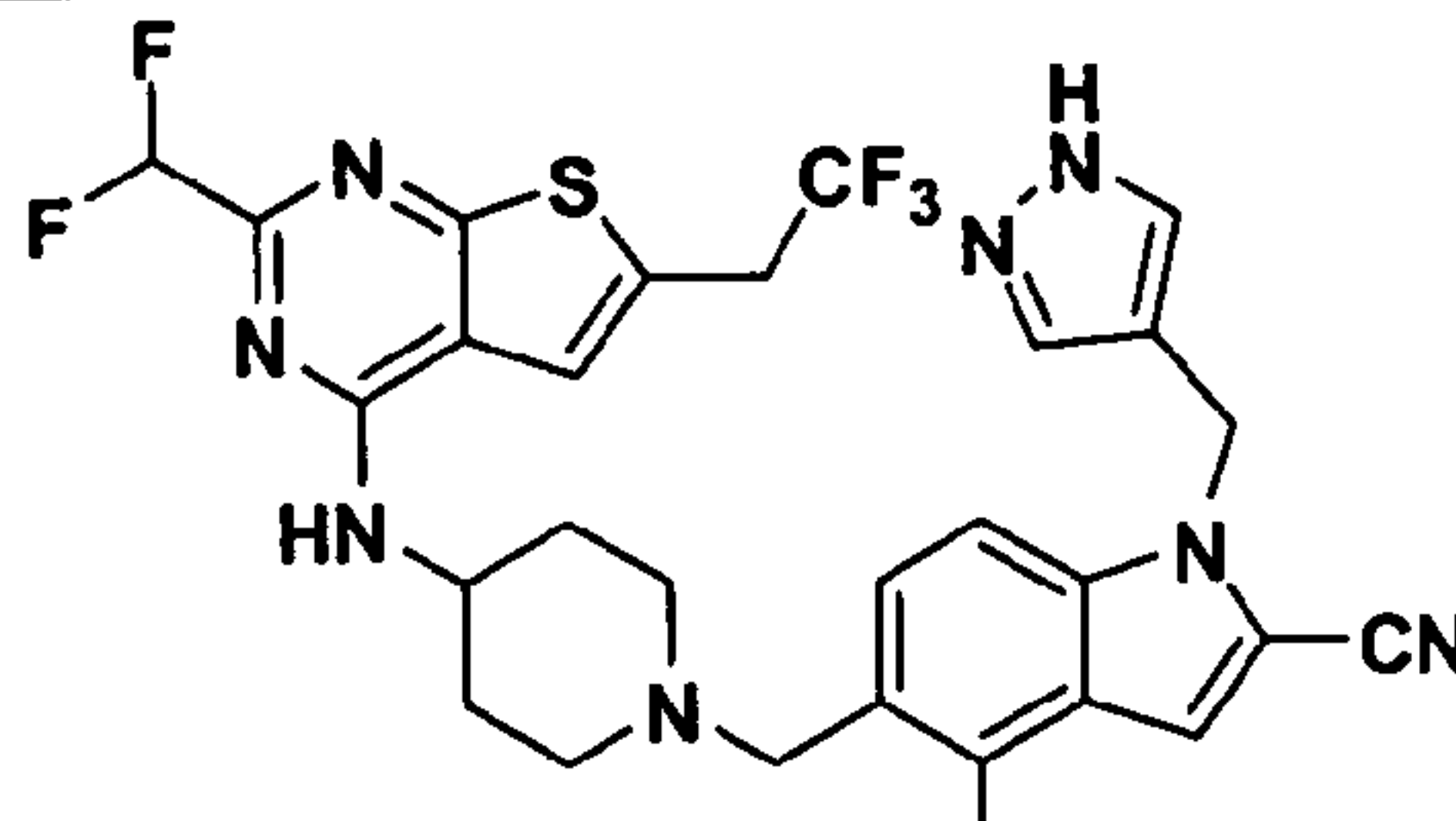
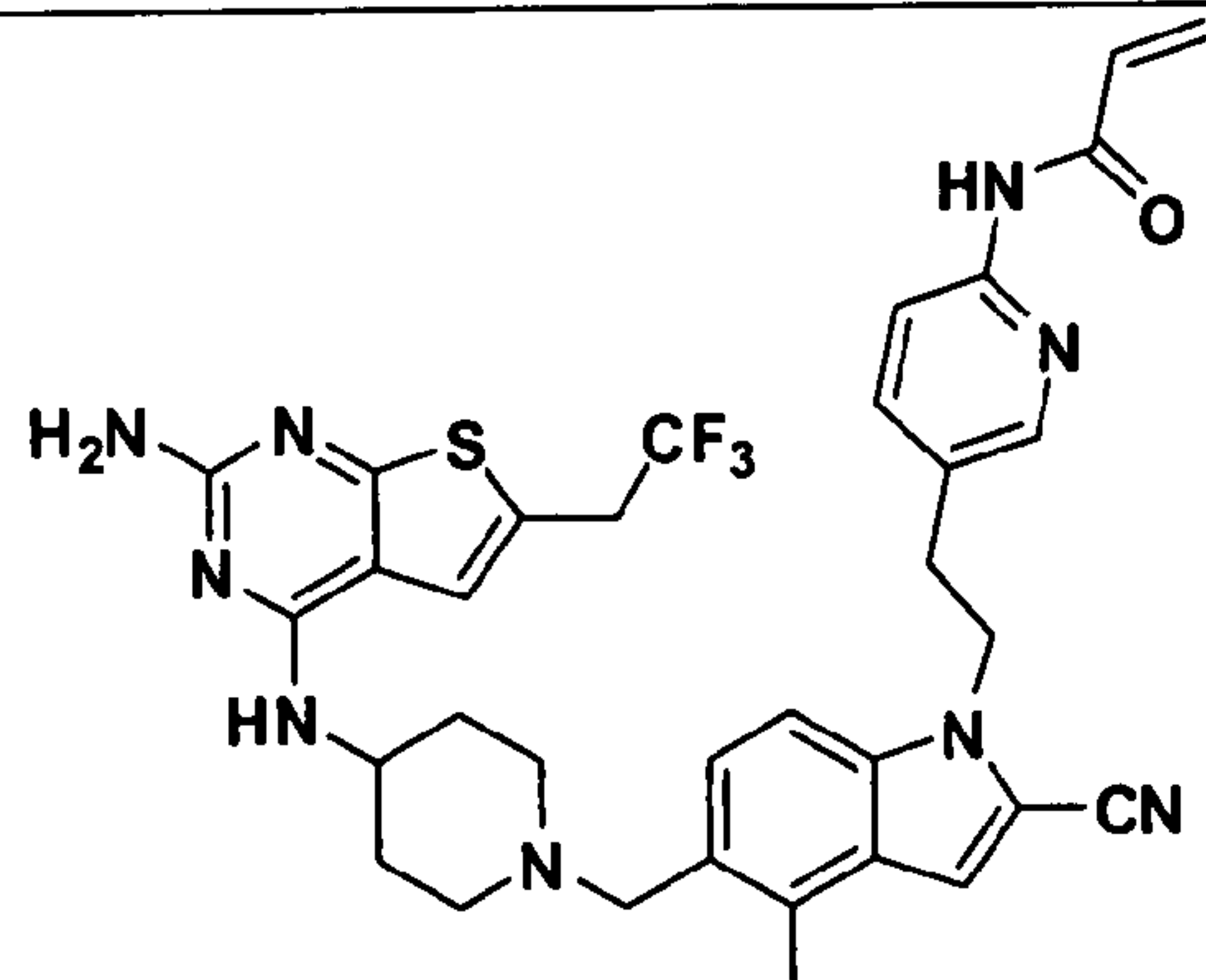
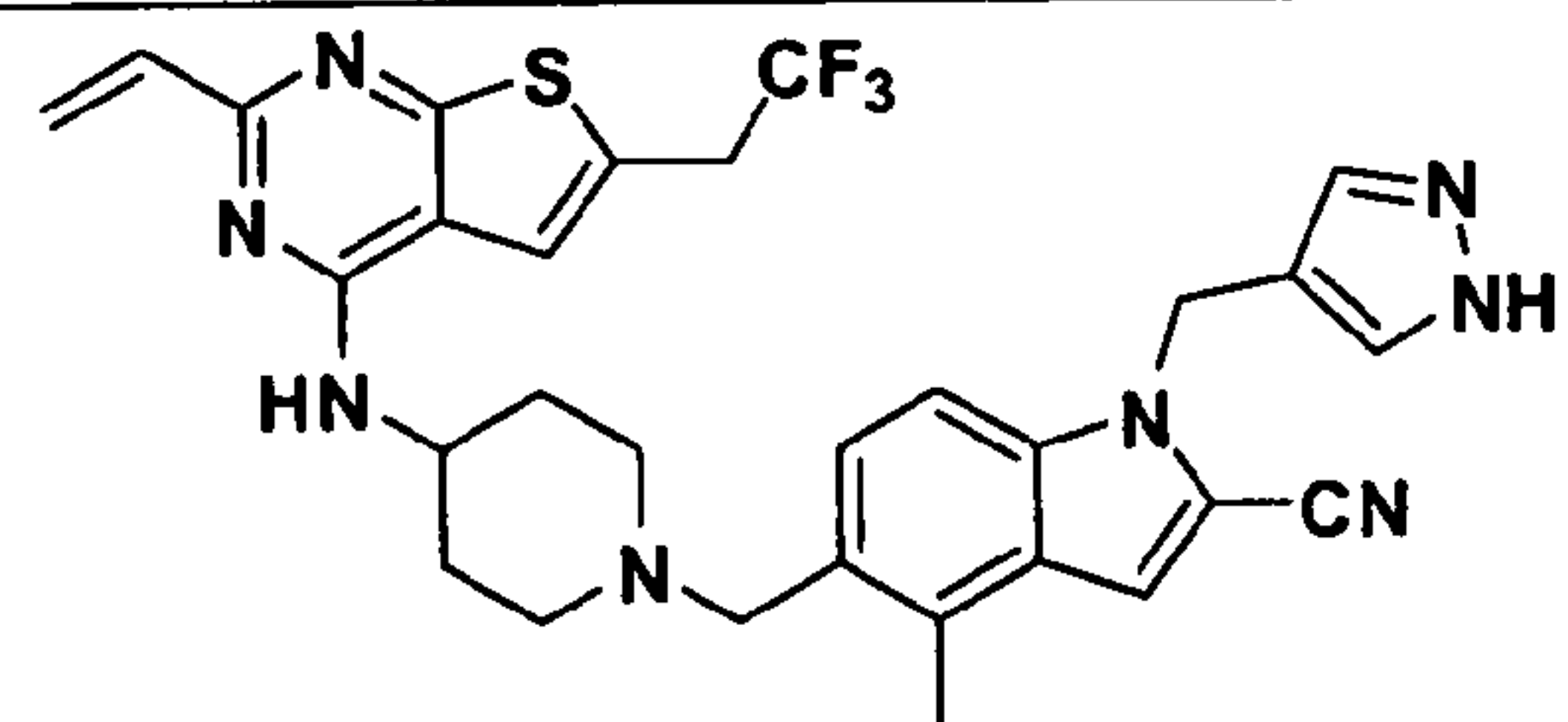
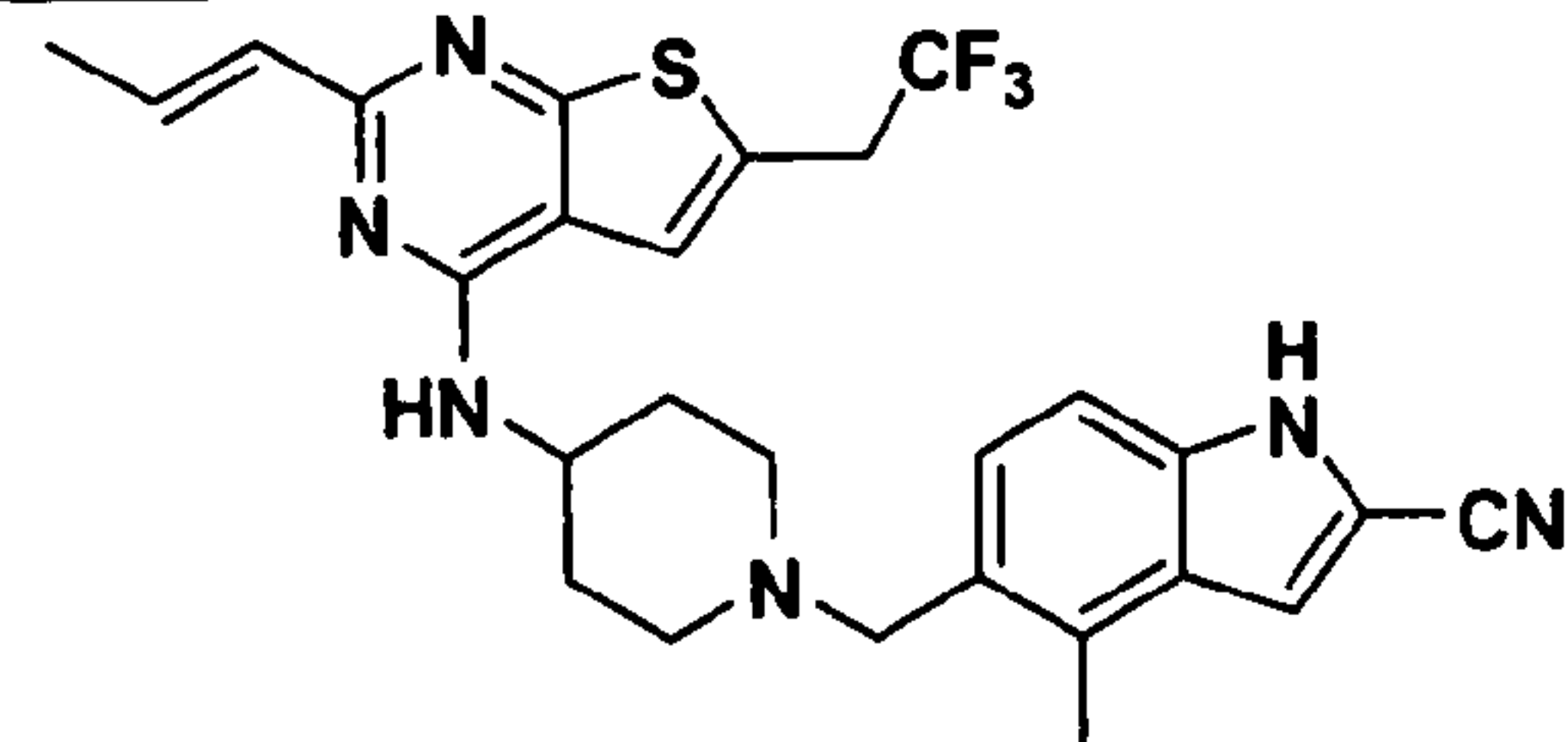
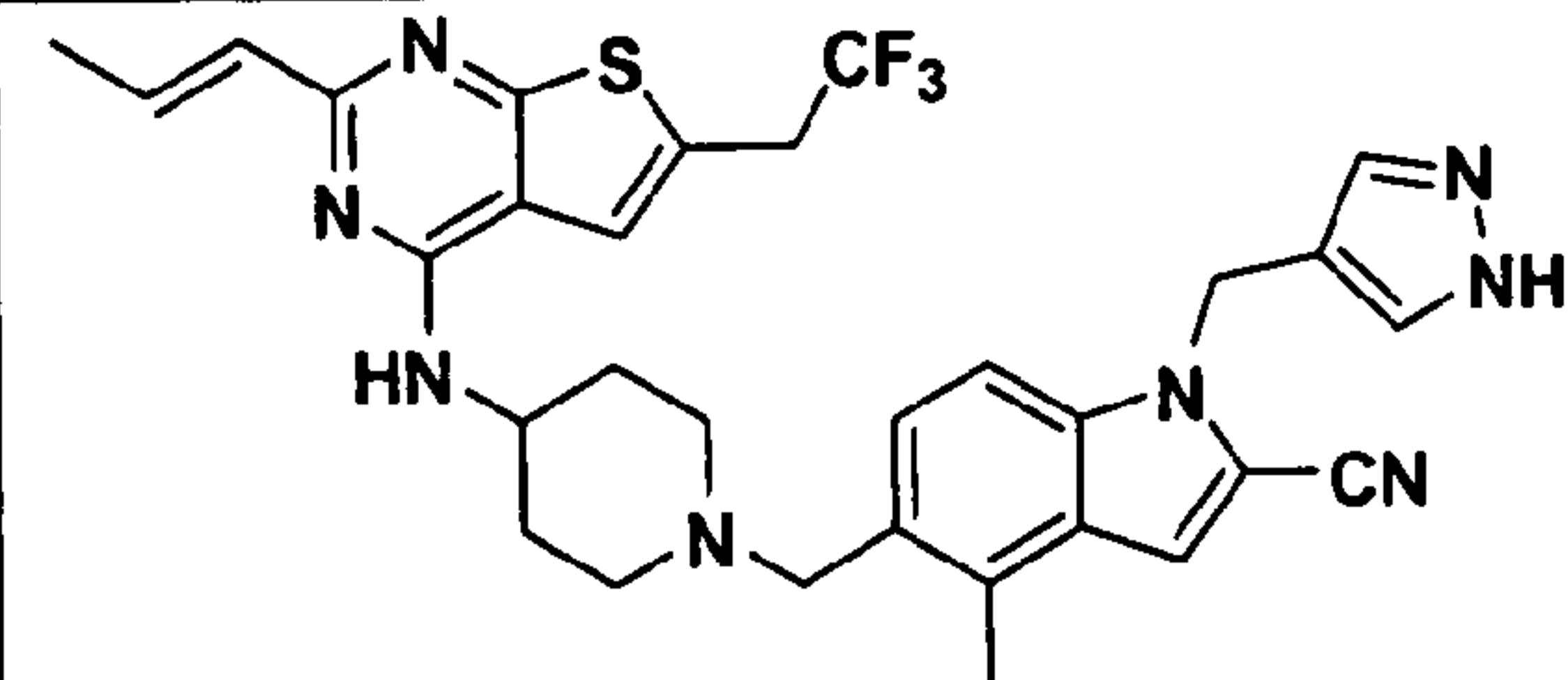
式II化合物可選自表4b中列舉之化合物II-1至II-18中之任一者。
在某些實施例中，式II化合物不為表4b中列舉之結構。

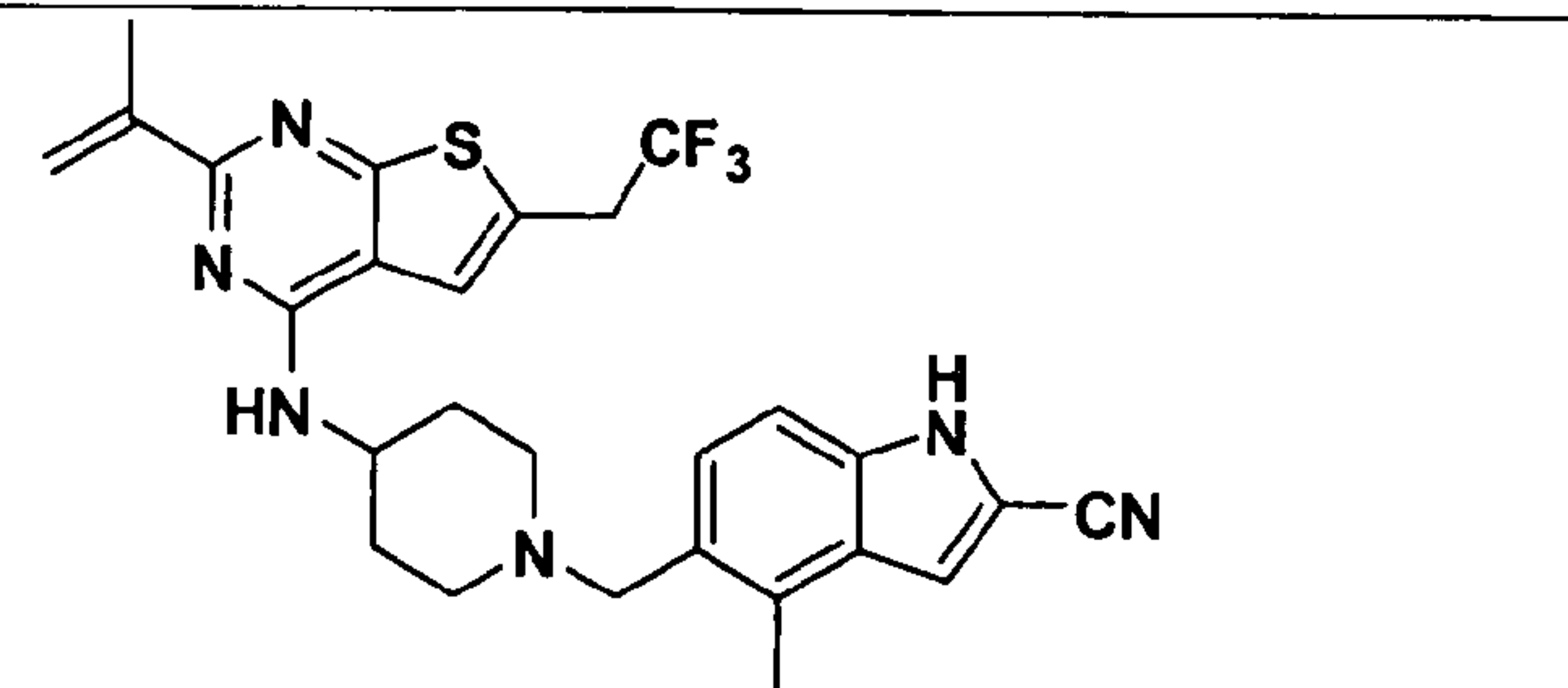
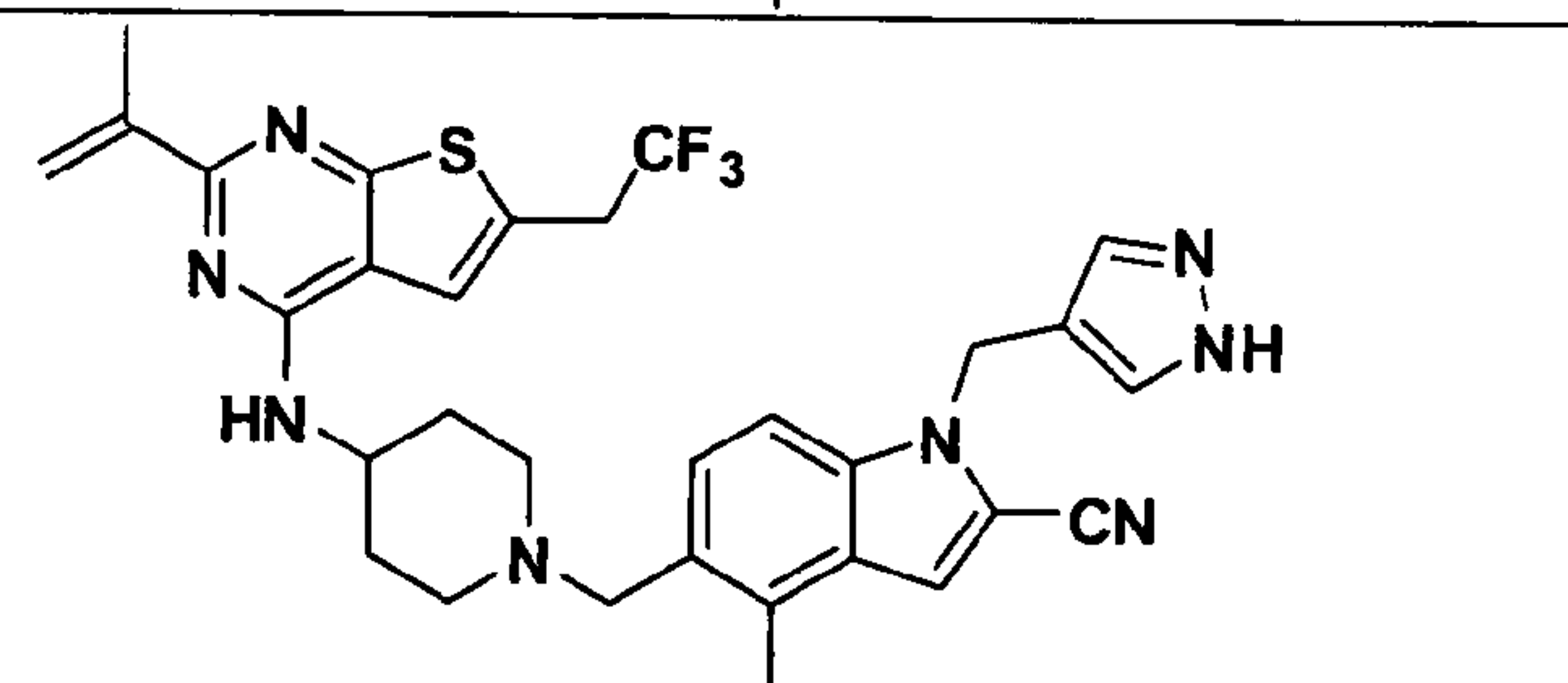
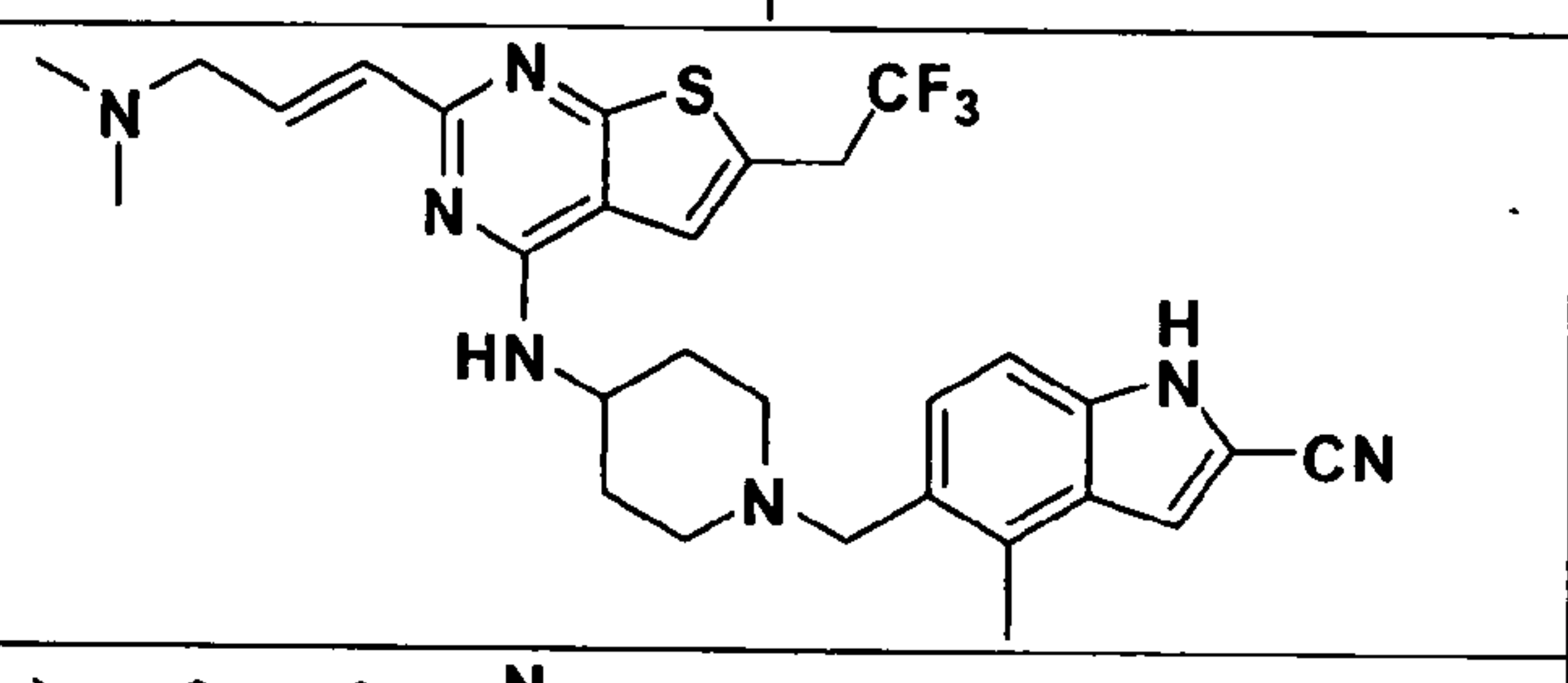
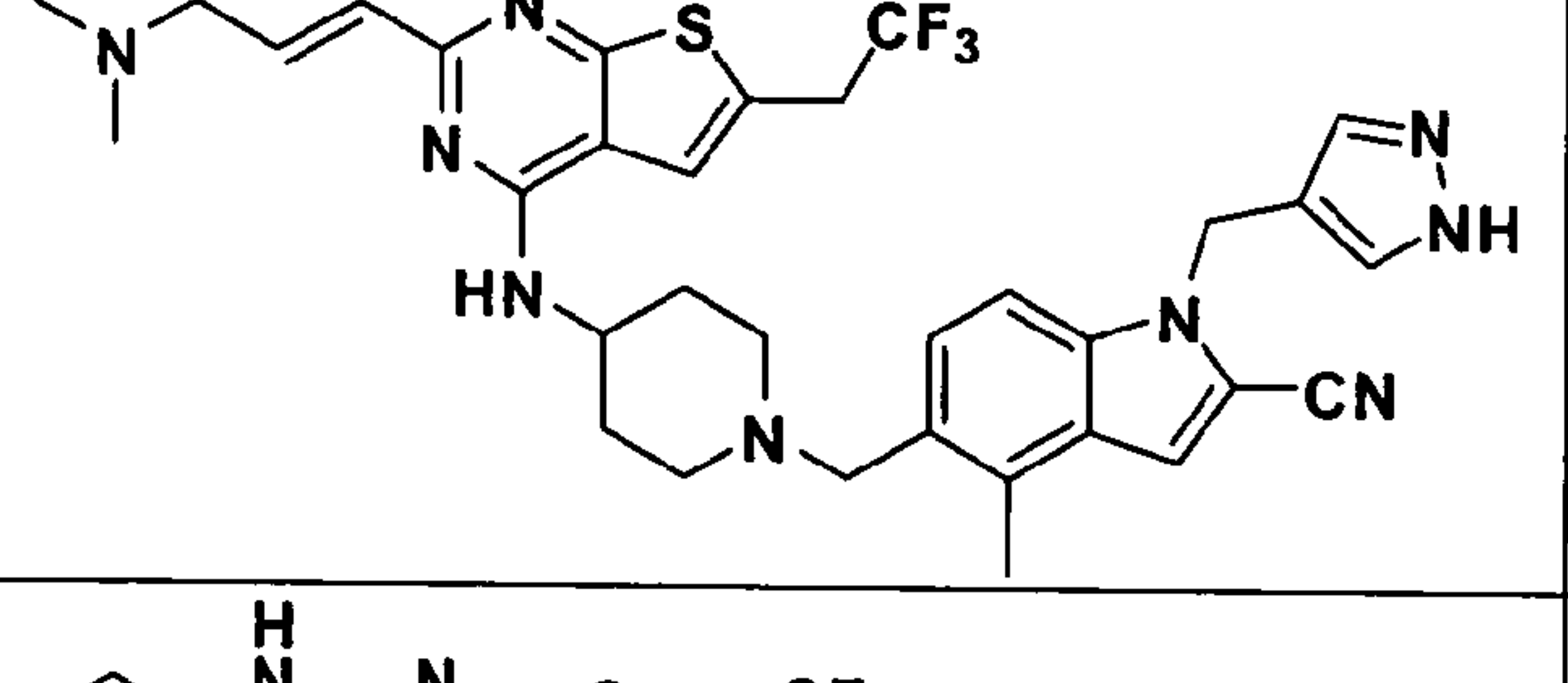
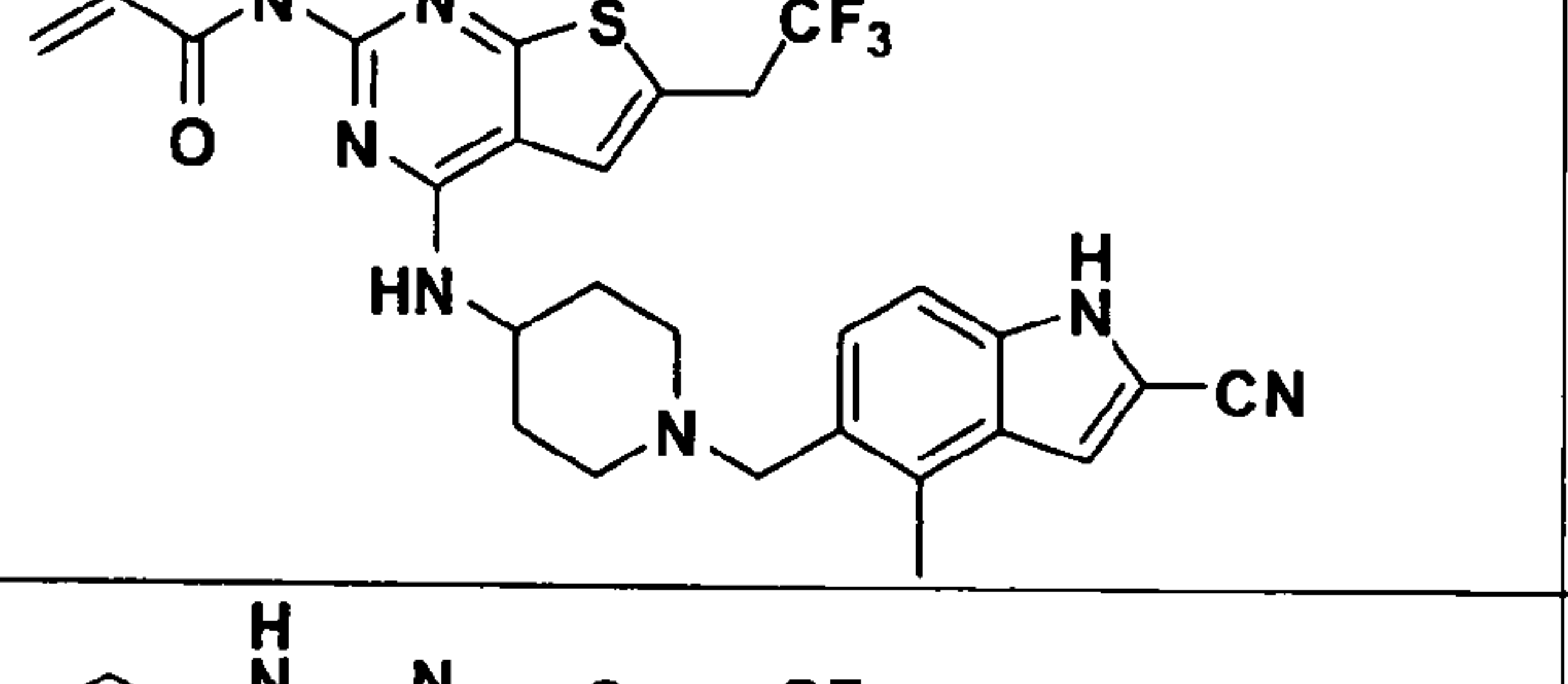
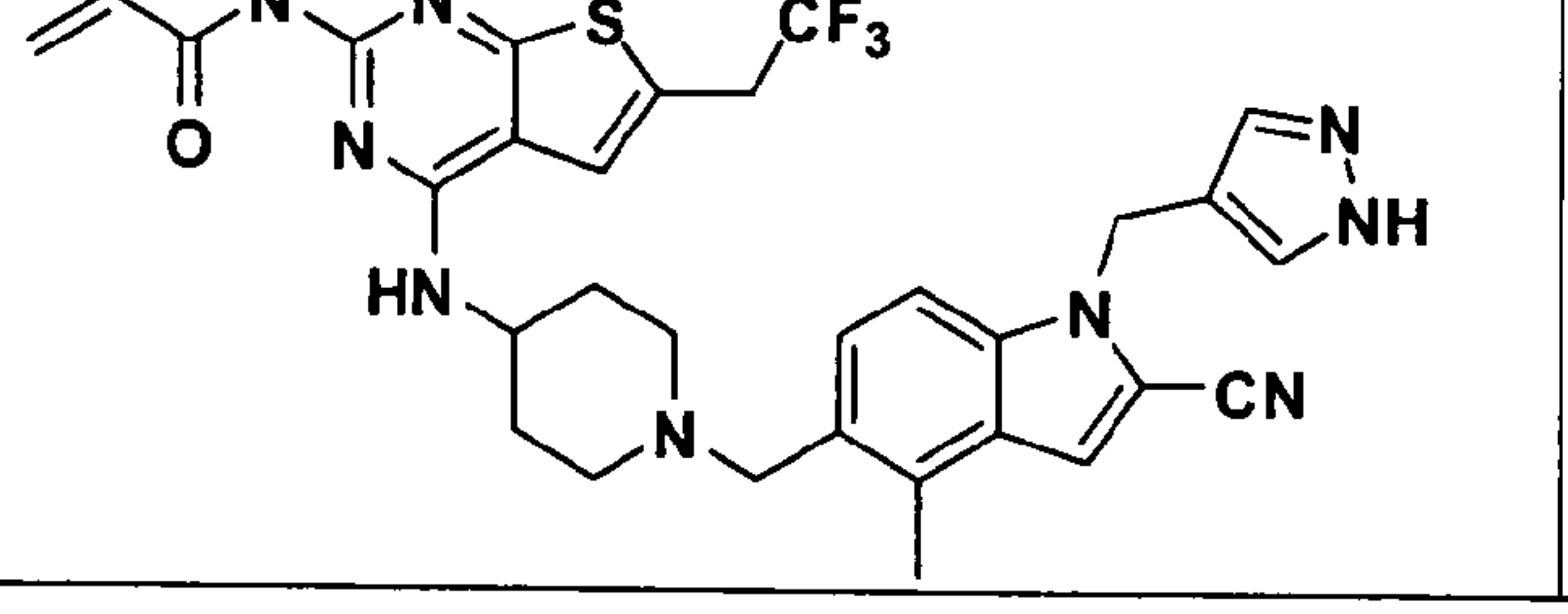
表4b：例示性式II化合物

化合物編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
II-1		500.54	447.6 [M+H] ⁺
II-2			

II-3		499.55	500.2 [M+H] ⁺
II-4		579.64	580.25 [M+H] ⁺
II-5			
II-6			
II-7		518.98	519.2 [M+H] ⁺
II-8			
II-9			

II-10		578.65	579.4 [M+H] ⁺
II-11		552.52	
II-12			
II-13			
II-14		589.64	590.3 [M+H] ⁺
II-15		510.58	511.25 [M+H] ⁺
II-16		579.64	580.3 [M+H] ⁺

II-17		588.65	589.4 [M+H] ⁺
II-18		614.64	615.4 [M+H] ⁺
II-19		673.26	337.6 [M+2] ⁺⁺
II-20			
II-21			
II-22			

II-23			
II-24			
II-25			
II-26			
II-27			
II-28			

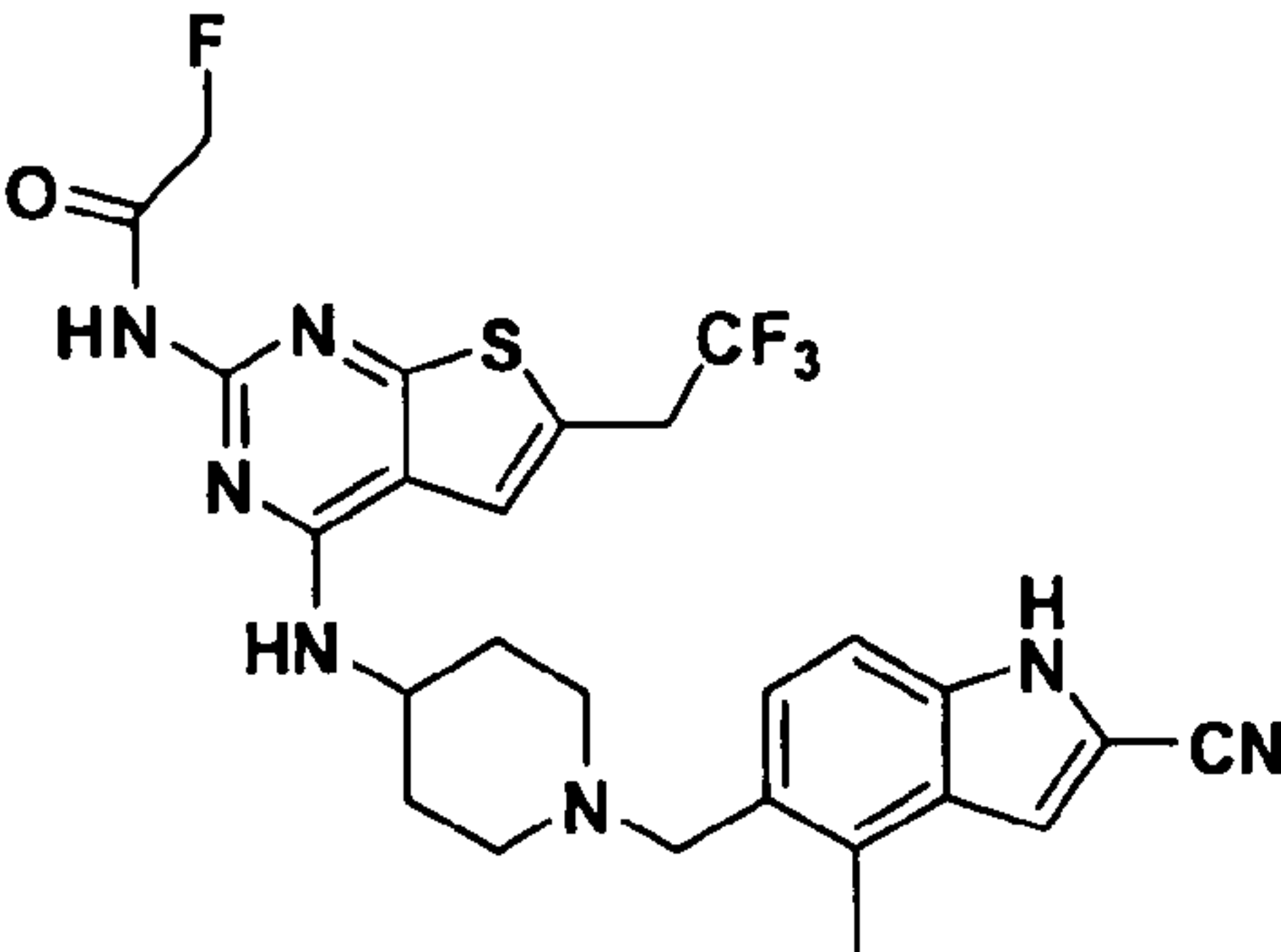
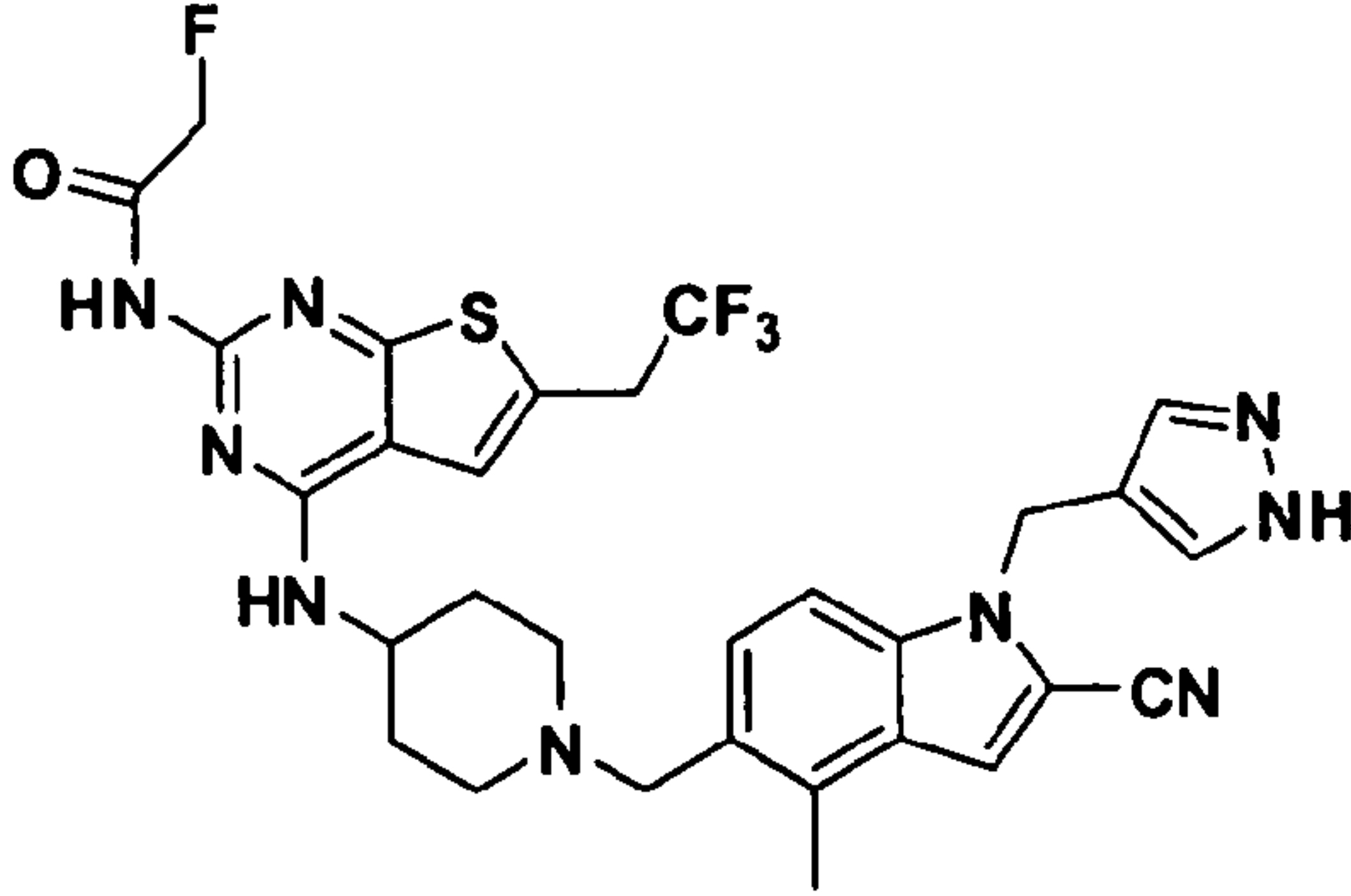
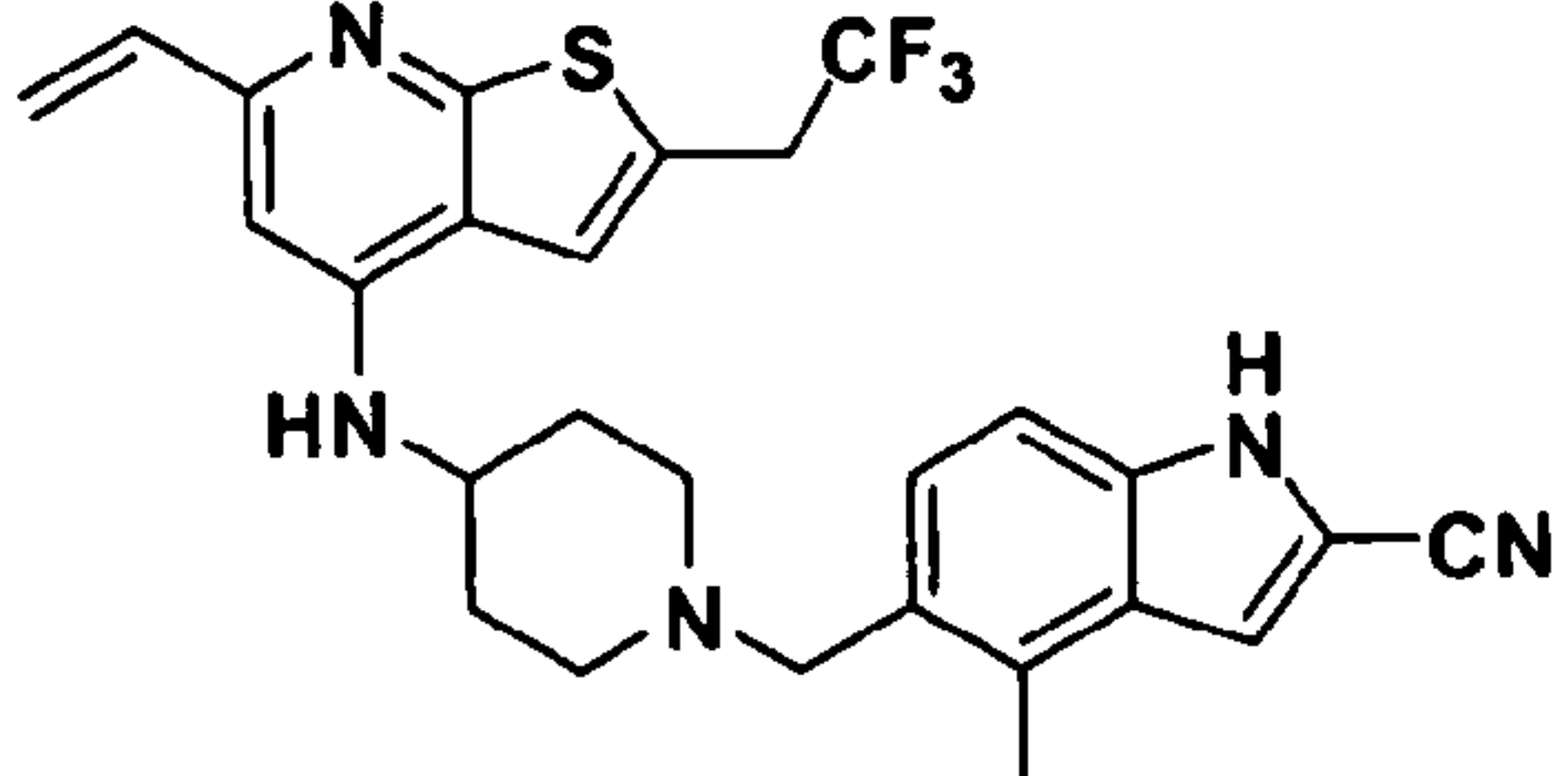
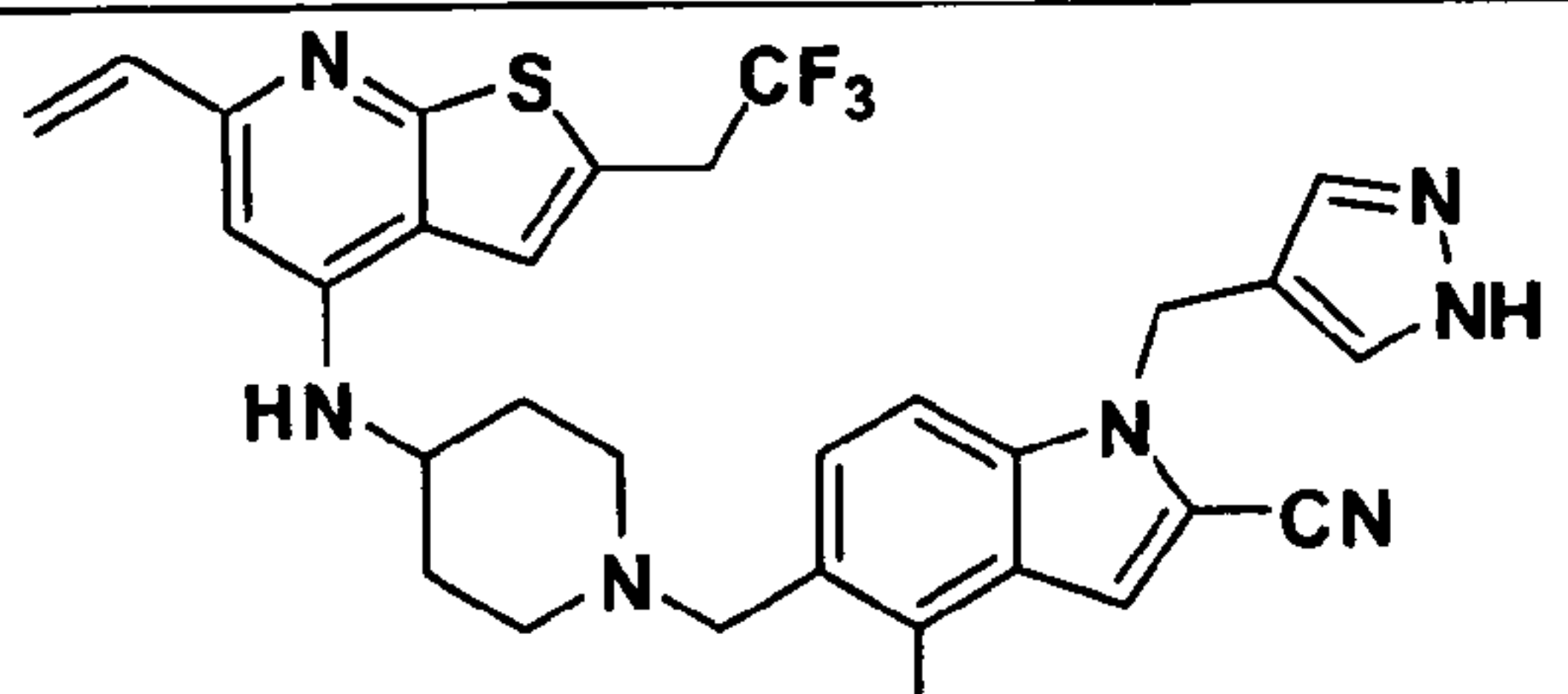
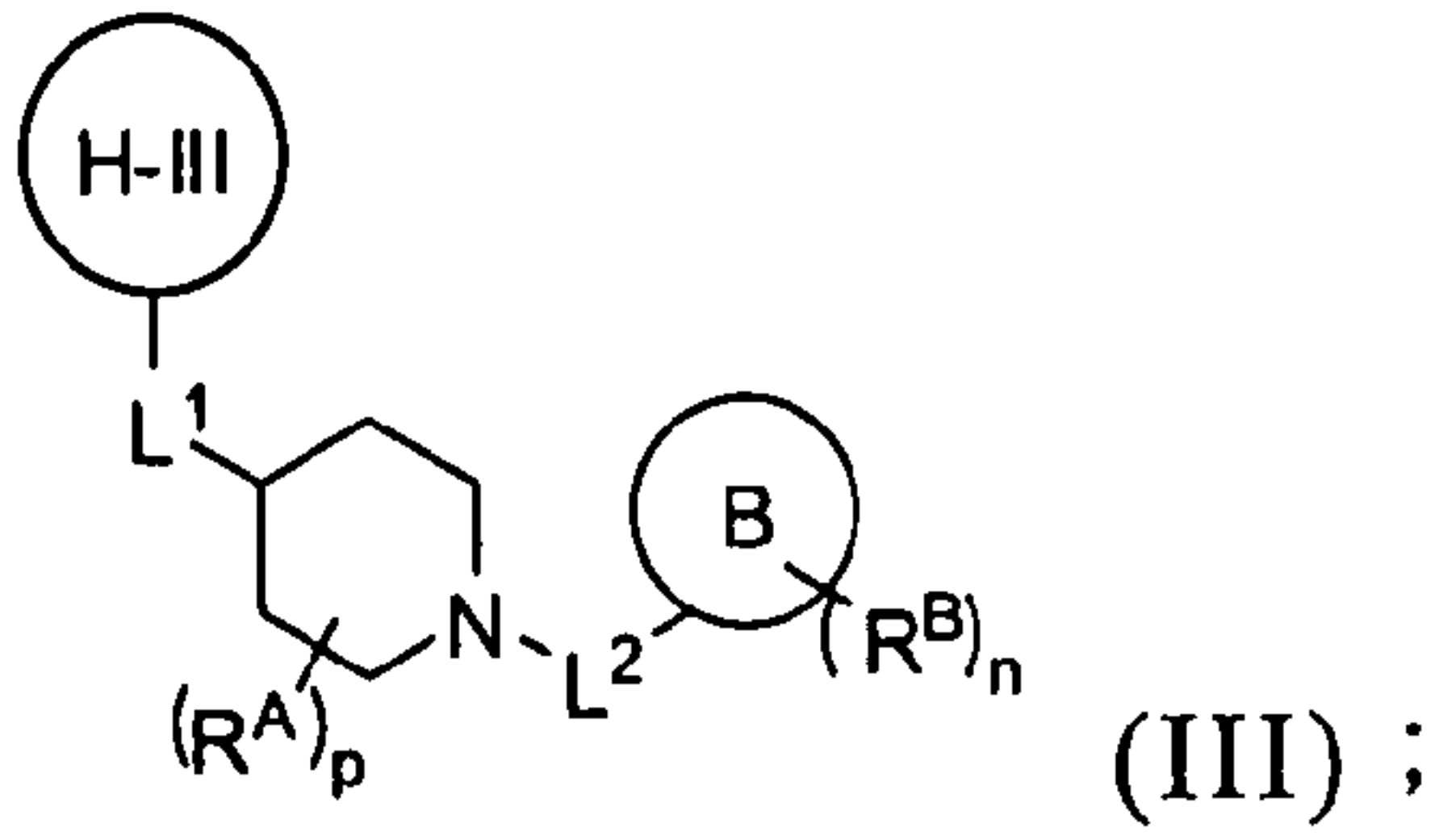
II-29			
II-30			
II-31			
II-32			

表4g：式II之menin抑制劑之IC50值

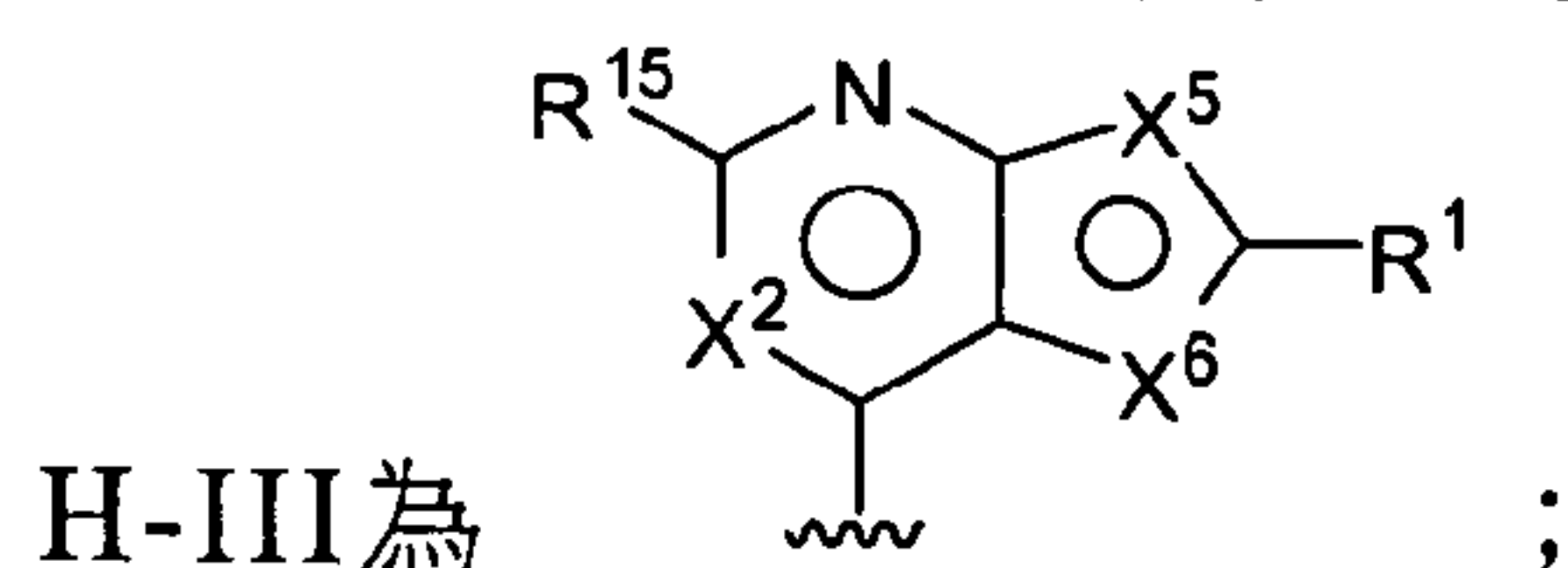
	++++ (IC ₅₀ ≤ 100 nM)	+++ (100 < IC ₅₀ ≤ 1000 nM)	++ (1000 < IC ₅₀ ≤ 10,000 nM)	+ (IC ₅₀ > 10,000 nM)
Menin MLL 4-43 IC ₅₀ (nM)	II-3、II-4、II-10	II-11、II-15、II-16、II-19	II-14	II-7、II-17、II-18

式III化合物

在其他實施例中，化合物具有式III結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X^2 獨立地為 CR^2 或N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CR^3 、N、 NR^4 、O或S；

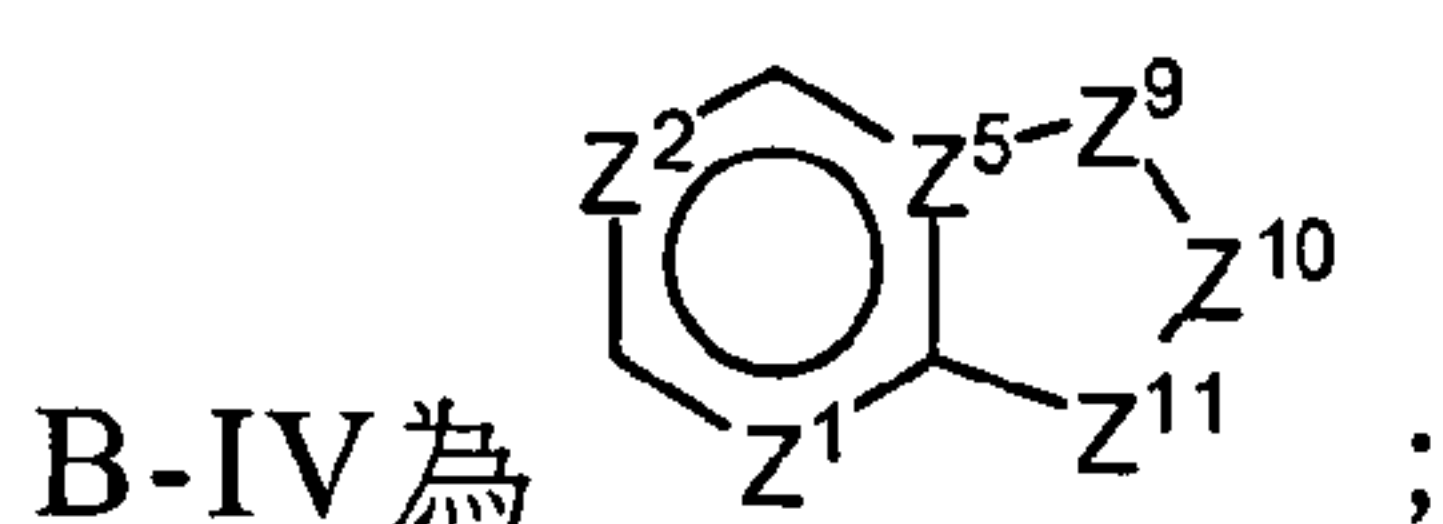
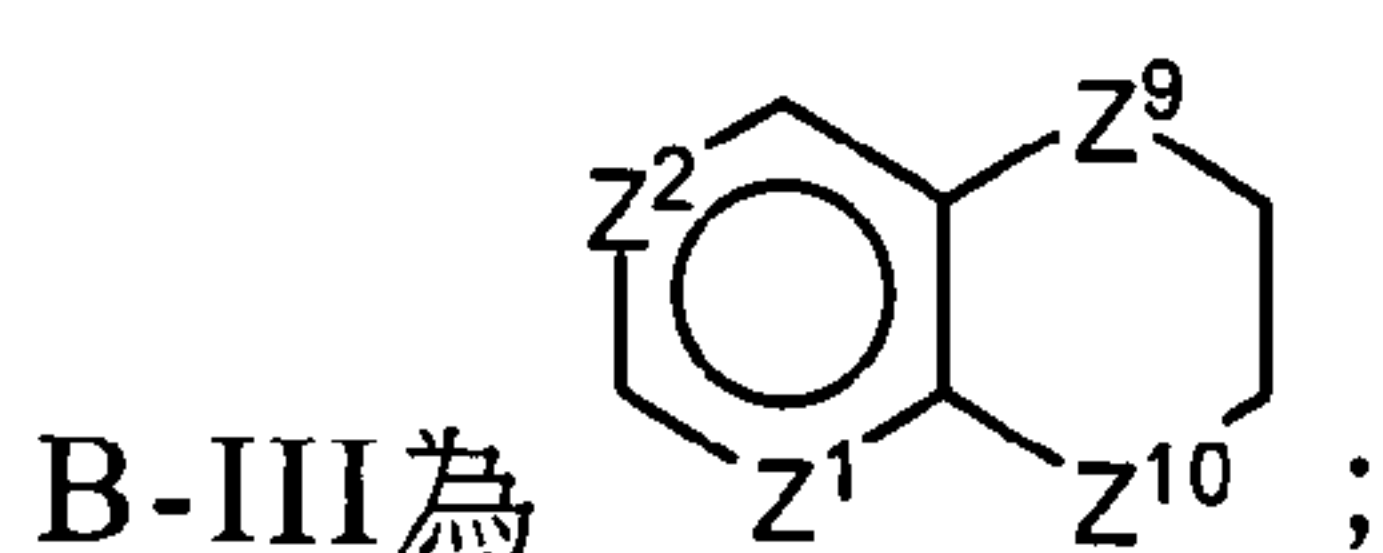
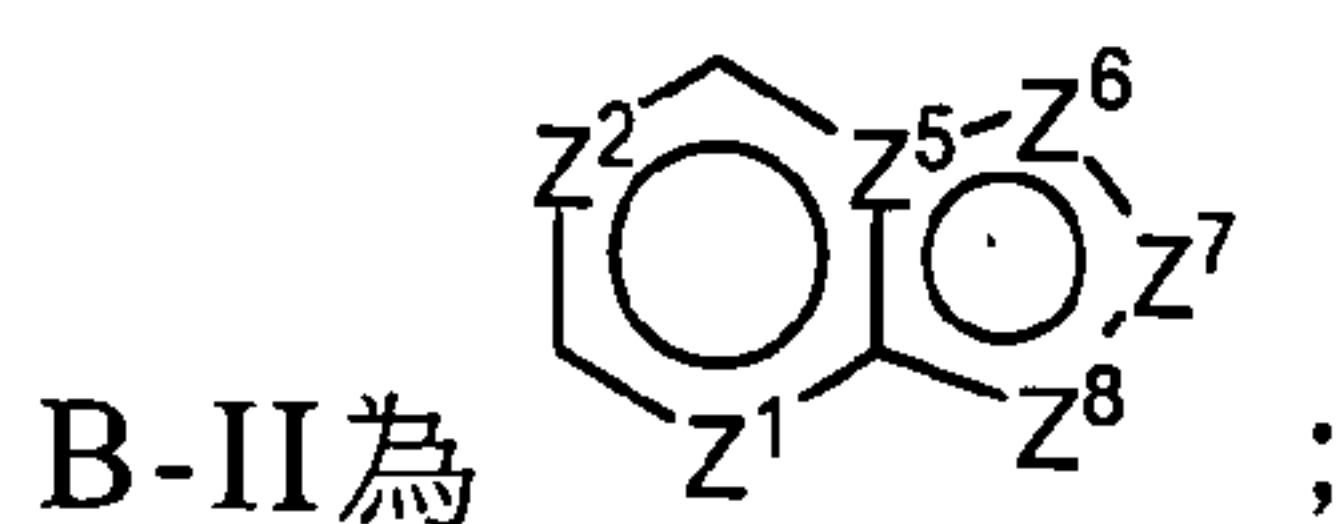
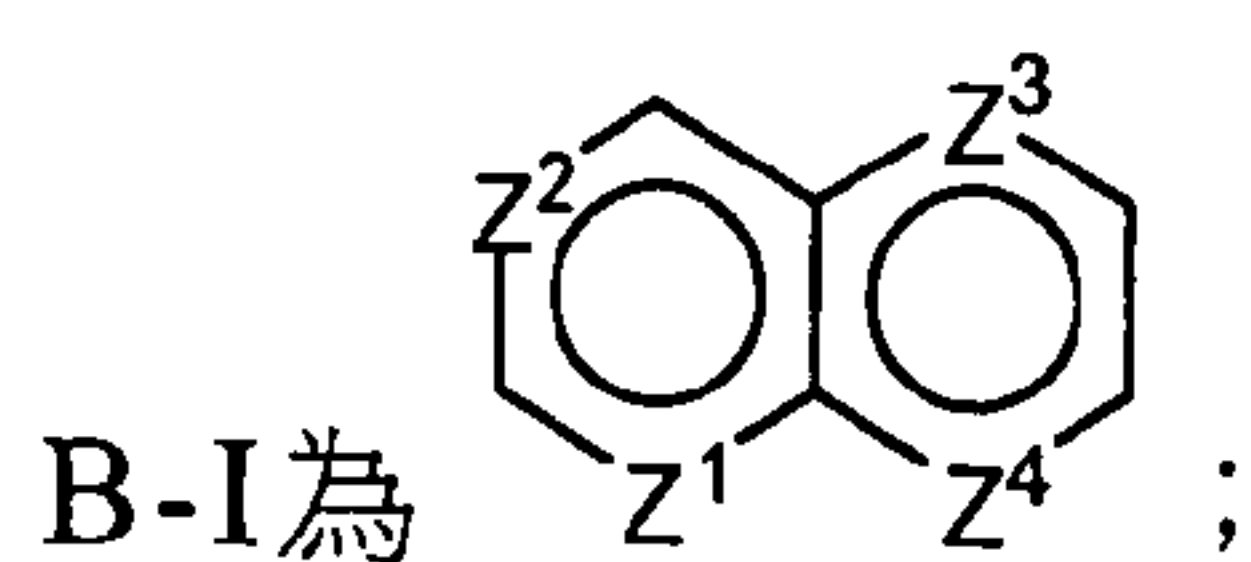
p為1至9之整數；

(i)至少一個 R^A 存在於吡啶環之2、4或6位碳處；(ii)至少一個 R^A 存在於吡啶環之3或5位之每一碳處，其限制條件為若一個 R^A 存在於3或5位之一個碳處且至少一個 R^A 存在於3或5位之另一碳處，則3位碳上之 R^A 及5位碳上之 R^A 並不會一起形成橋；或(iii)兩個 R^A 存在於吡啶環之3或5位之一個碳處，其限制條件為若一個 R^A 存在於3或5位之一個碳處且至少一個 R^A 存在於3或5位之另一碳處，則3位碳上之 R^A 及5位碳上之 R^A 並不會一起形成橋；

L^1 及 L^2 各自獨立地為一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至 L^2 ；



Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N或 NR^9 ；

Z^5 為C或N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O或S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O或S；

n為0至6的整數；

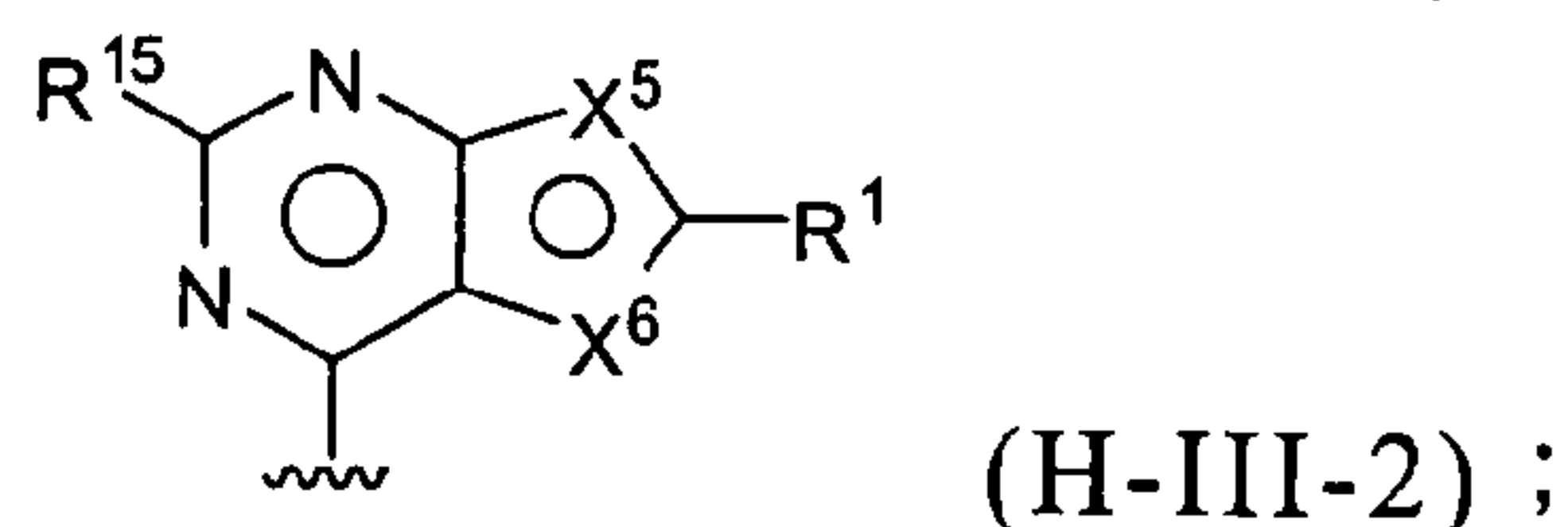
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{15} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；及

R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環。

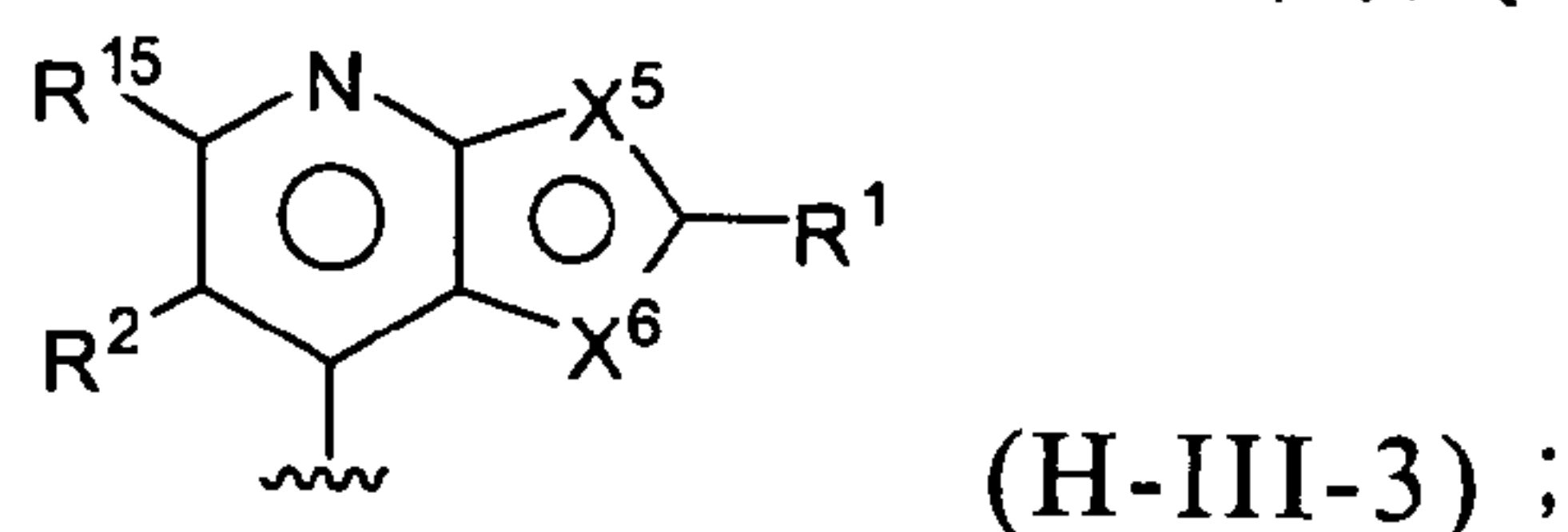
在某些實施例中，式III化合物具有選自表1c中之H-III-2至H-III-33中之一者之H-III。詳言之，H-III可選自H-III-2及H-III-3。在某些

實施例中，式III化合物之H-III由式H-III-2表示：



其中R¹選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基；R¹⁵選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基；且X⁵及X⁶各自獨立地選自CR³、N、NR⁴、O及S。在某些實施例中，X⁵及X⁶中之至多一者為O或S。

在某些實施例中，式III化合物之H-III由式H-III-3表示：



其中R¹選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基；R¹⁵選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基；R²選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基；且X⁵及X⁶各自獨立地選自CR³、N、NR⁴、O及S。在某些實施例中，X⁵及X⁶中之至多一者為O或S。

在一些情況下，若式III之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式III化合物之R¹可選自H、鹵基、羥

基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基。在一些情況下，若式III之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式III化合物之 R^2 在每次出現時可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基。在一些情況下，若式III之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式III化合物之 R^{15} 在每次出現時可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基。

在一些情況下，若式III之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 L^1 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基。詳言之， L^1 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基及 C_1-C_4 伸雜烷基，諸如 $-NR^5-$ ，其中 R^5 選自氫及烷基。

在一些情況下，若式III之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則至少一個 R^A 存在於哌啶環之2、4或6位碳處。在一些情況下，若III式之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則至少一個 R^A 存在於哌啶環之3或5位之每一碳處，其限制條件為若一個 R^A 存在於3或5位之一個碳處且至少一個 R^A 存在於3或5位之另一碳處，則3位碳上之 R^A 及5位碳上之 R^A 不會一起形成橋。在一些情況下，若式III之H-III選自H-III-2至H-III-33

中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則兩個 R^A 存在於吡啶環之3或5位之一個碳處，其限制條件為若一個 R^A 存在於3或5位之一個碳處且至少一個 R^A 存在於3或5位之另一碳處，則3位碳上之 R^A 及5位碳上之 R^A 不會一起形成橋。在一些情況下，若式III之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 R^A 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中， p 為1至3。

在一些情況下，若式III之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 L^2 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基，諸如 C_1-C_4 伸烷基。詳言之， L^2 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基及 C_1-C_4 伸雜烷基。

在一些情況下，若式III之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則環B可選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環雜原子，諸如環O及N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子且無其他環雜原子。在某些實施例中，B在環雜原子(諸如環N原子)處連接至 L^2 。在某些實施例中，B在環碳(諸如芳族環上之環碳)處連接至 L^2 。在某些實施例中， R^B 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯

胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^B 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中， n 為0至4。在某些實施例中， n 為0至2。

在一些情況下，若式III之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基氧基、環烷基烷基氧基、環烷基胺基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷基氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳氧基、芳烷基氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷基氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基烷基氧基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基烷基氧基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳烷基氧基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳基烷基氧基及雜芳基烷基胺基。

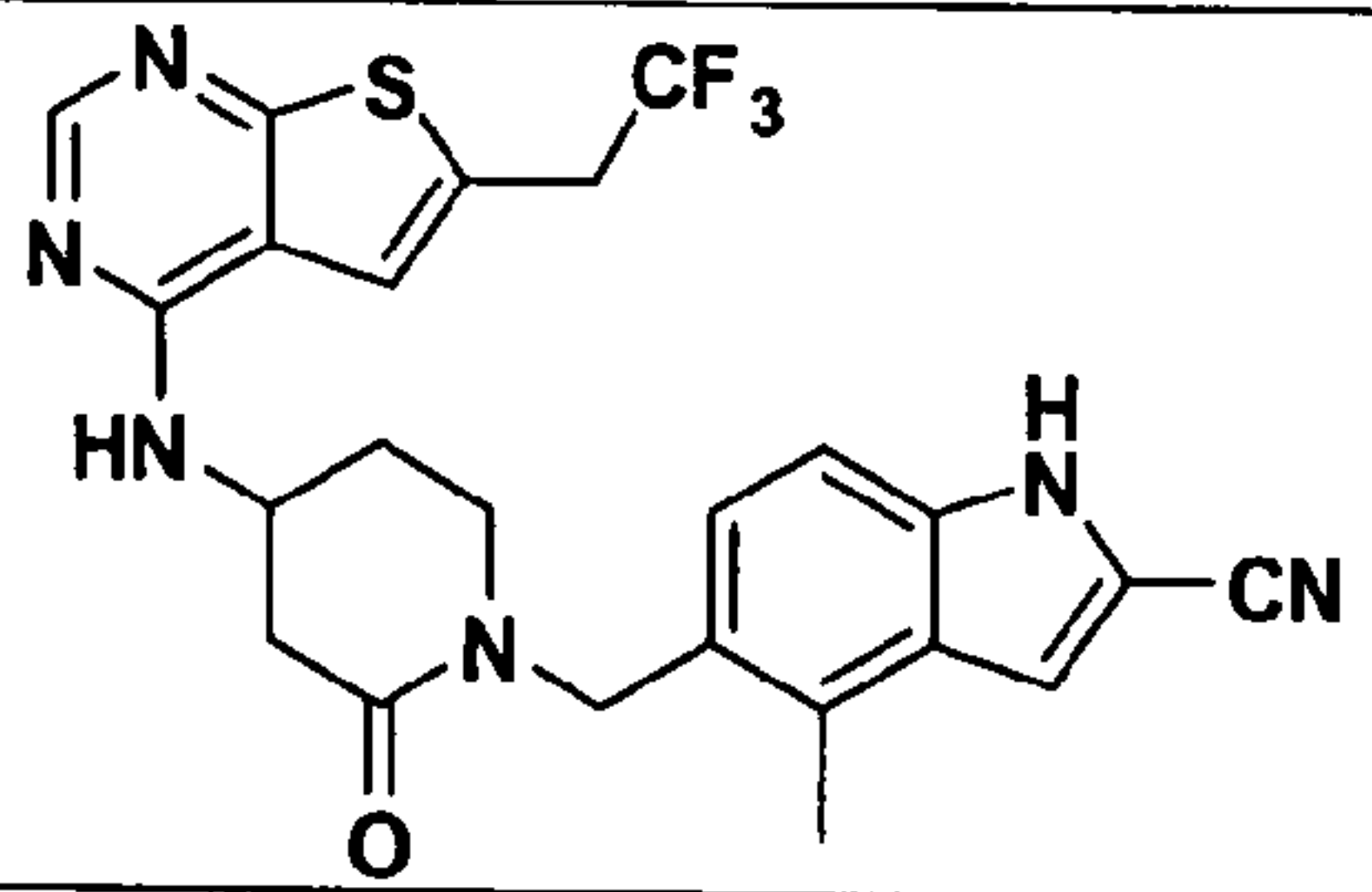
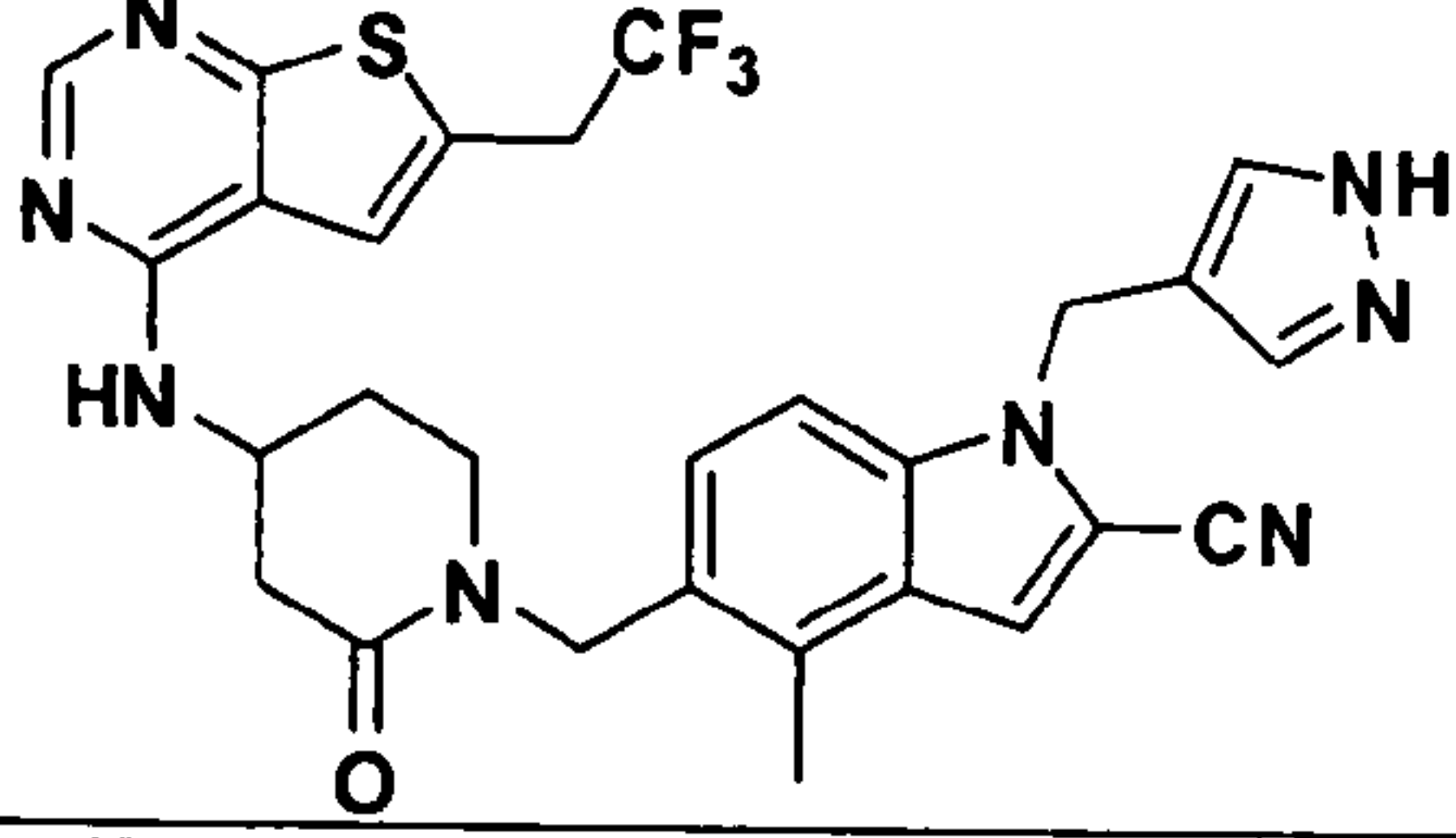
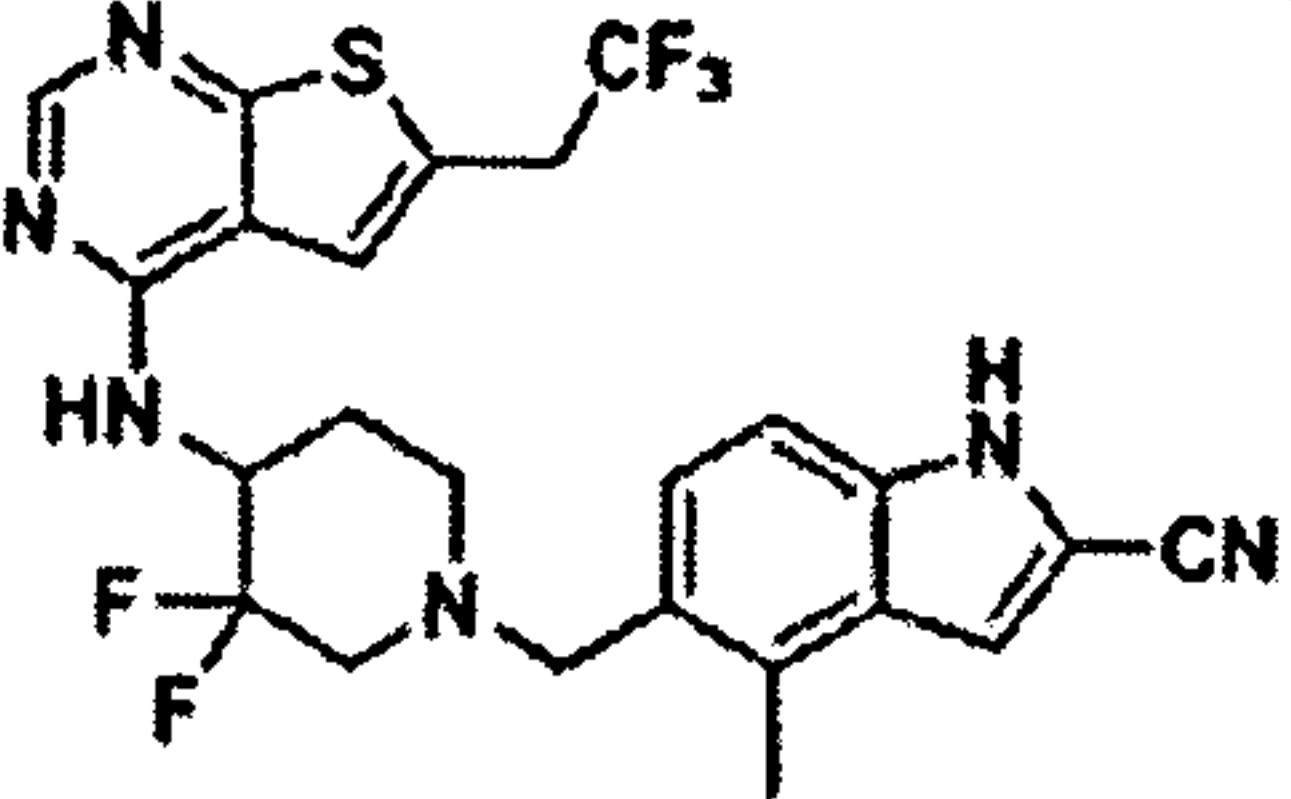
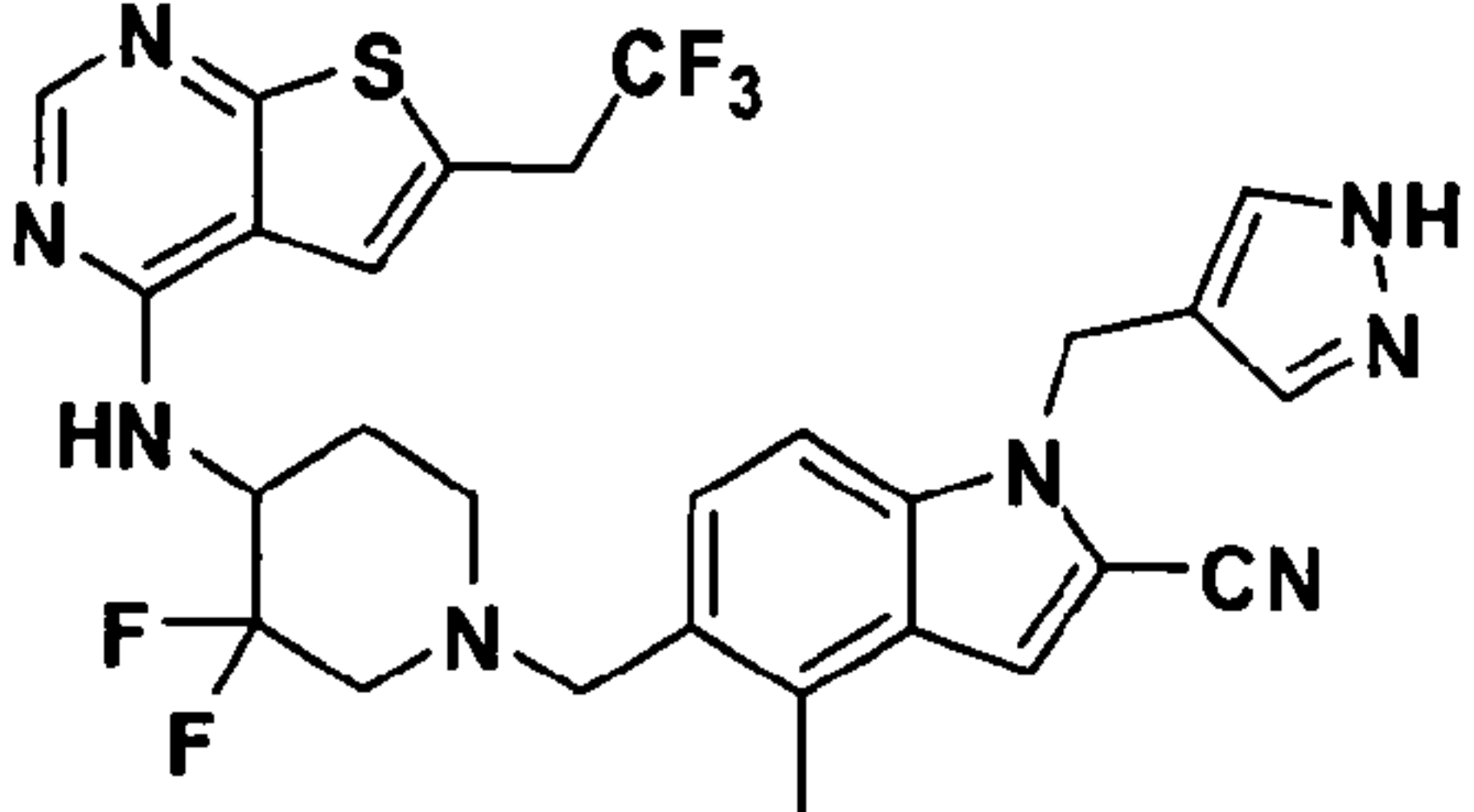
在一些情況下，若式III之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 及 R^{13} 在每次出現時各自獨立地選自H、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳基烷基，諸如選自H、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳烷基及雜芳基烷基。

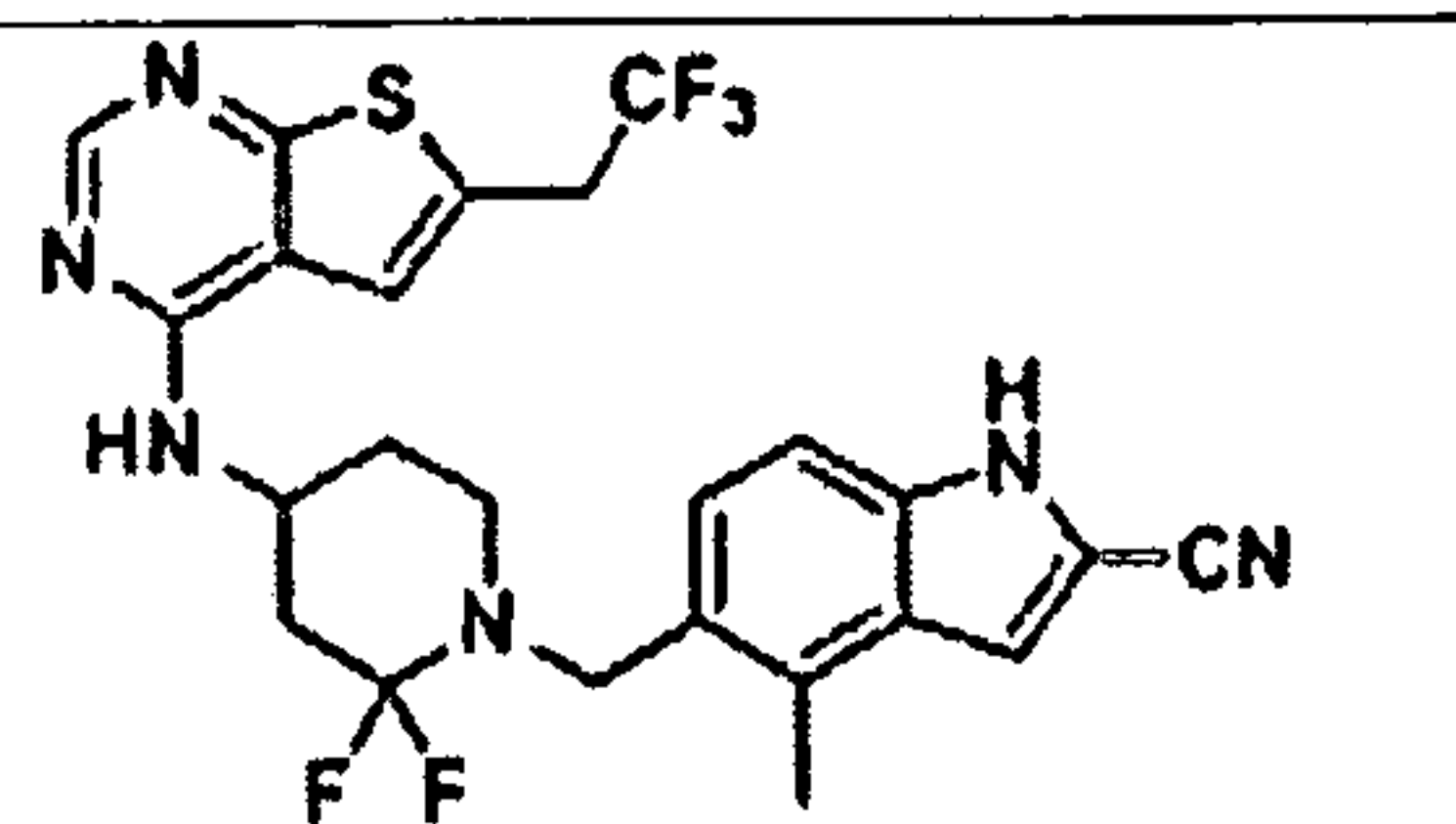
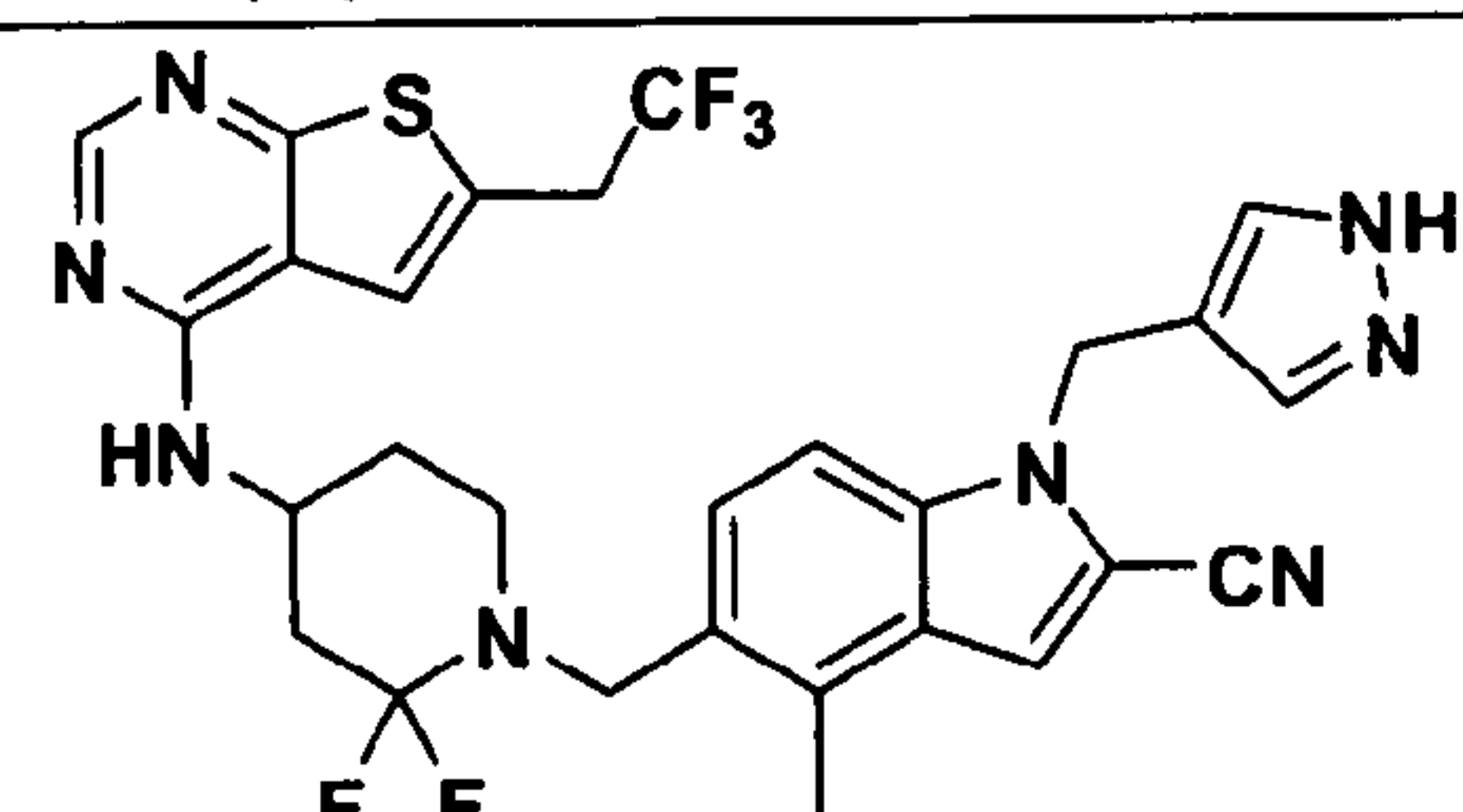
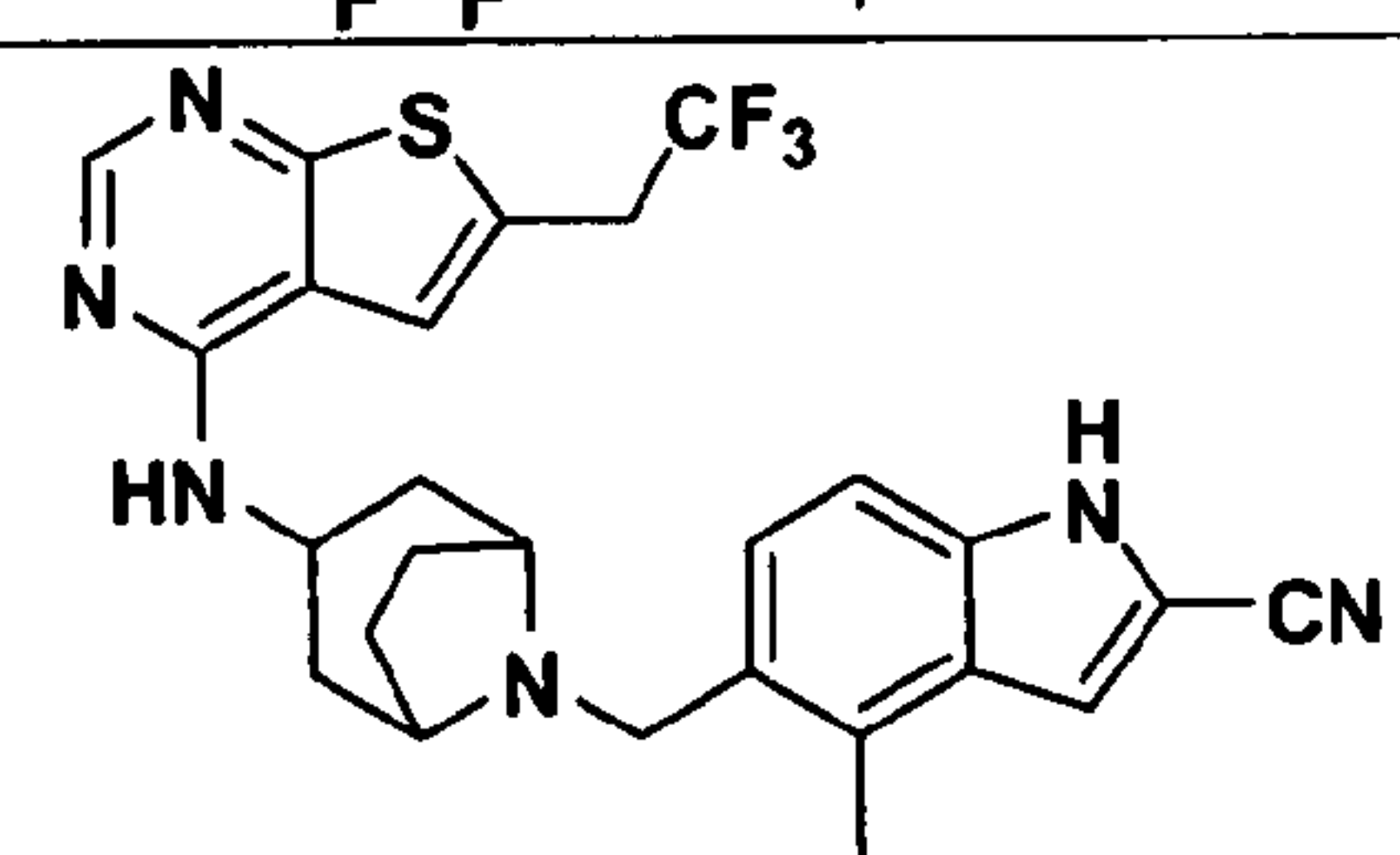
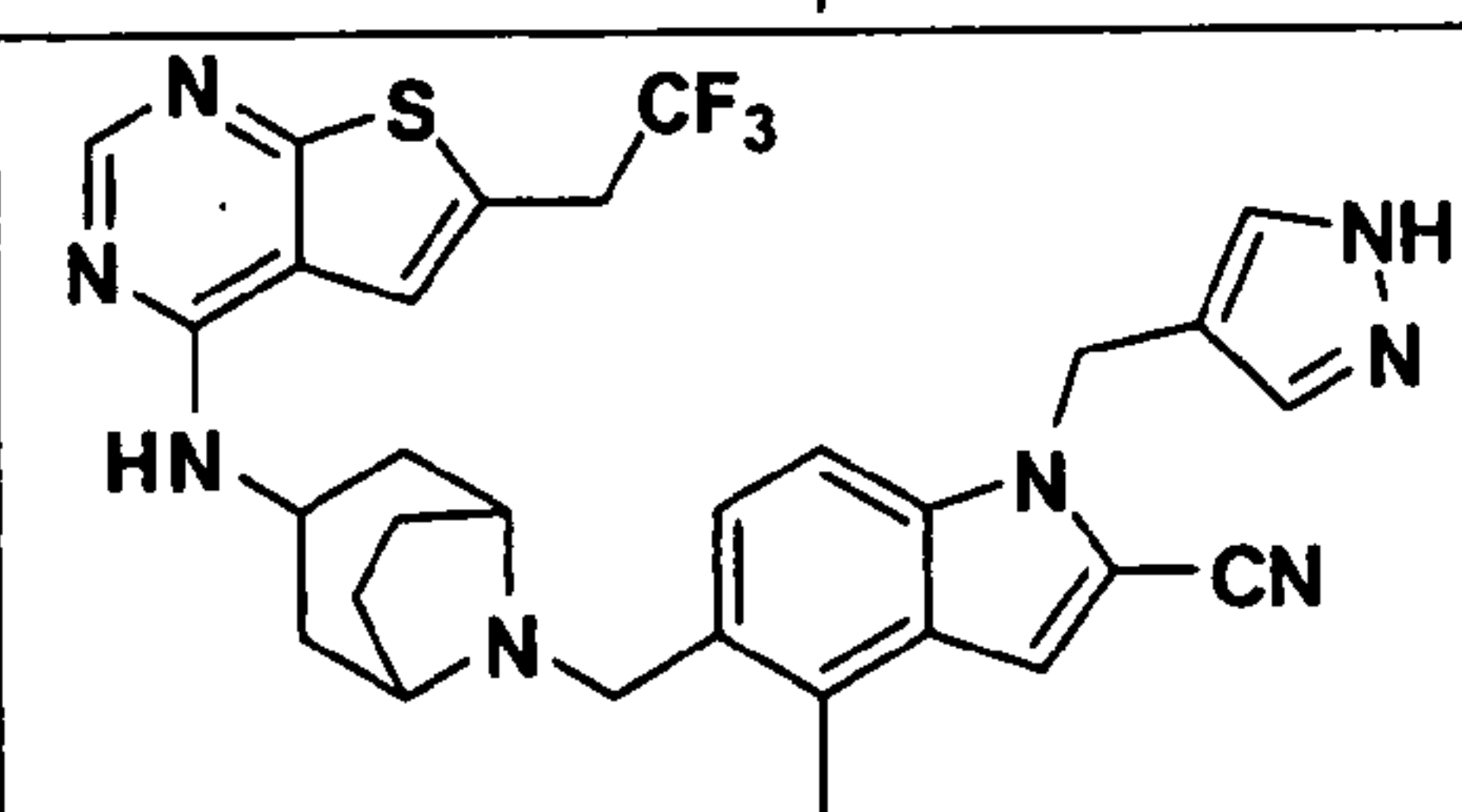
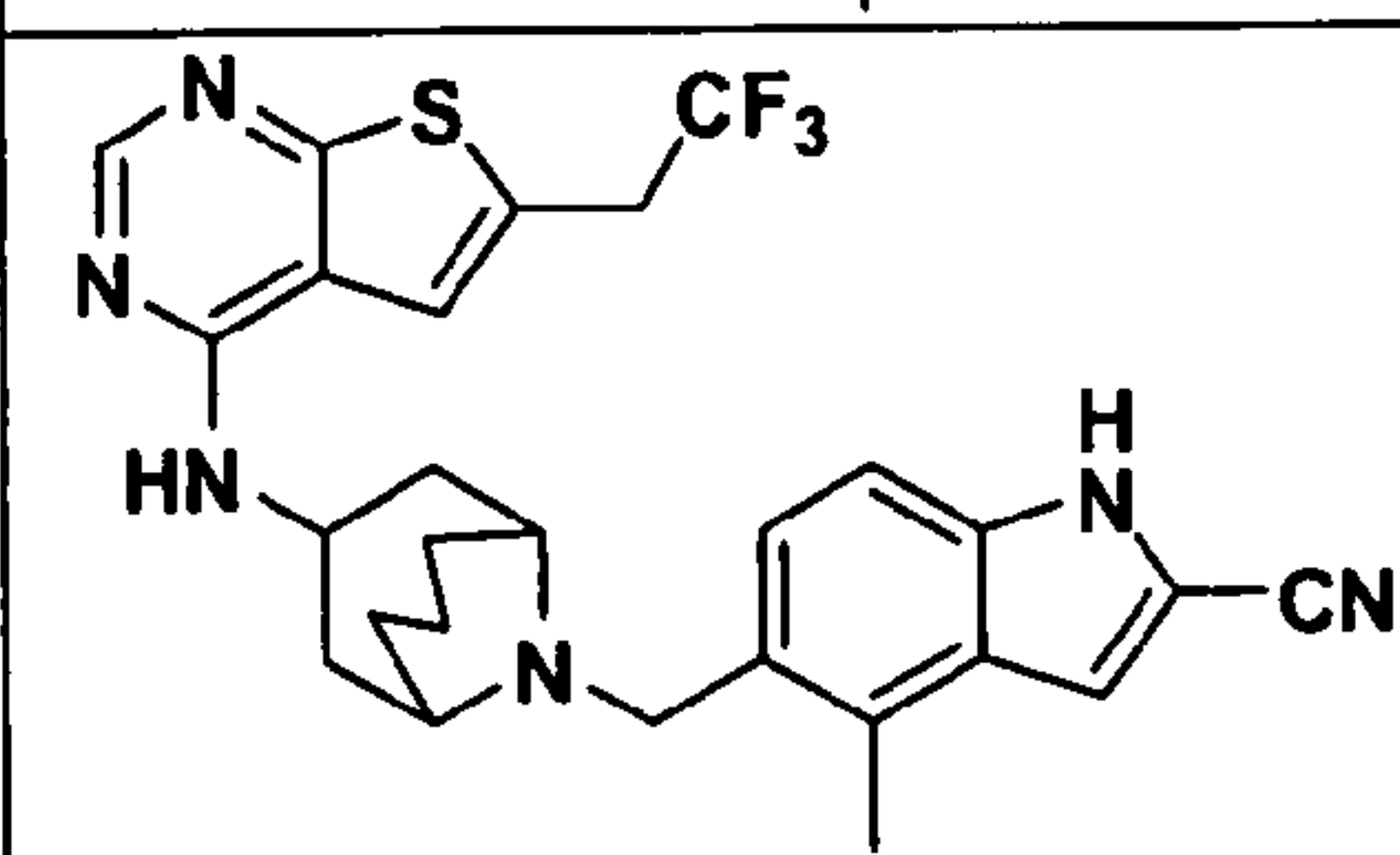
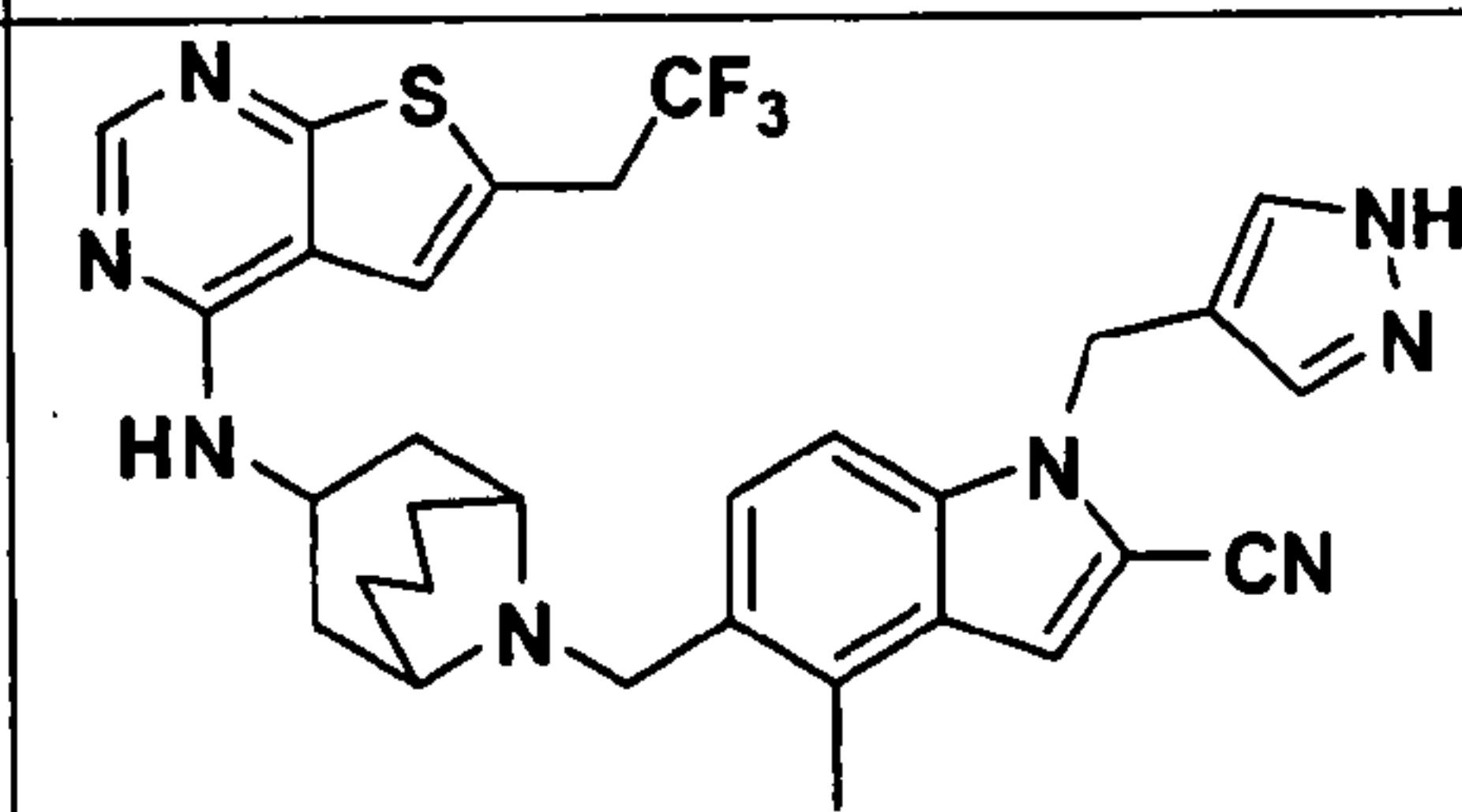
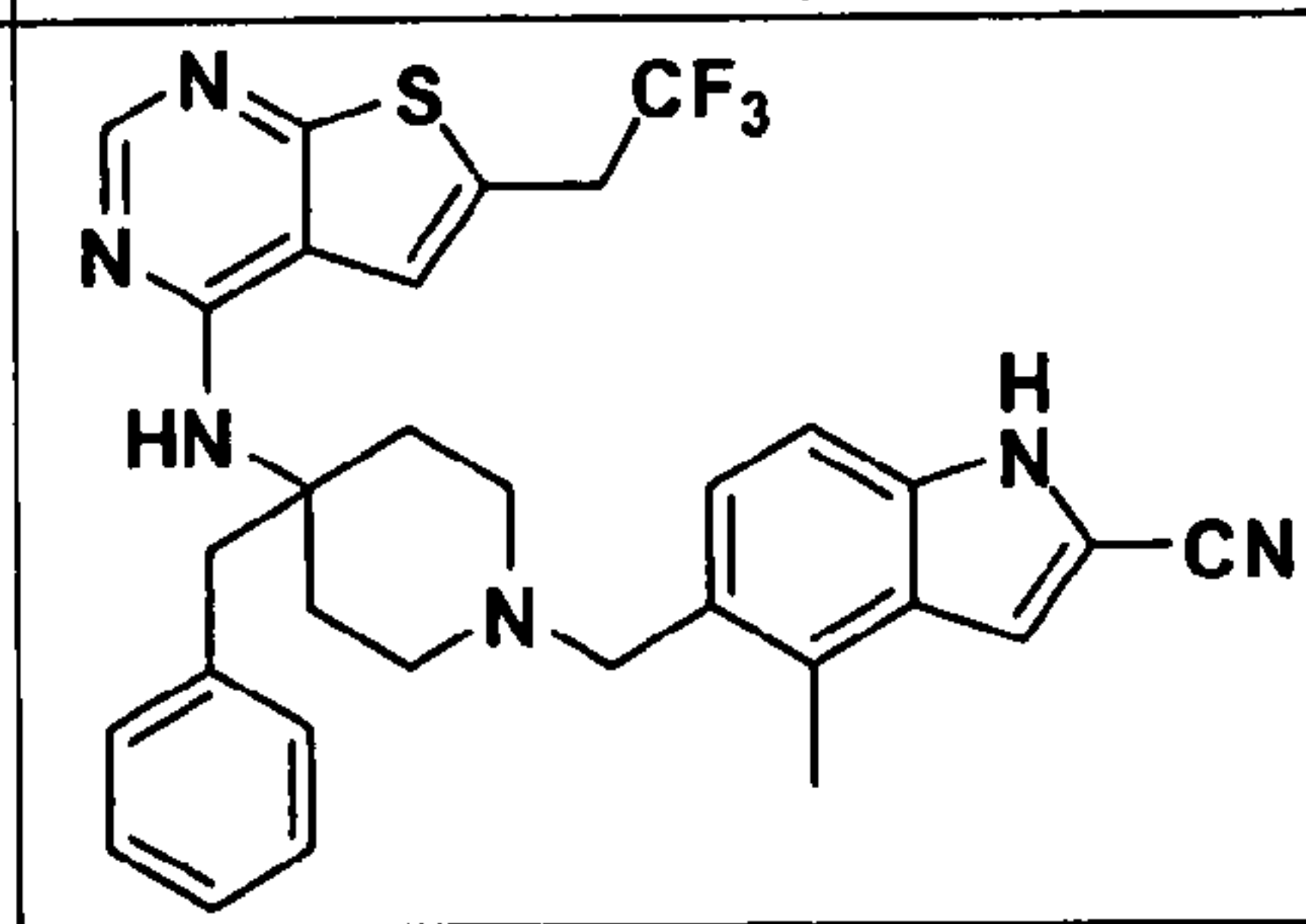
在特定實施例中，式III之H-III選自H-III-2及H-III-3； R^1 選自烷

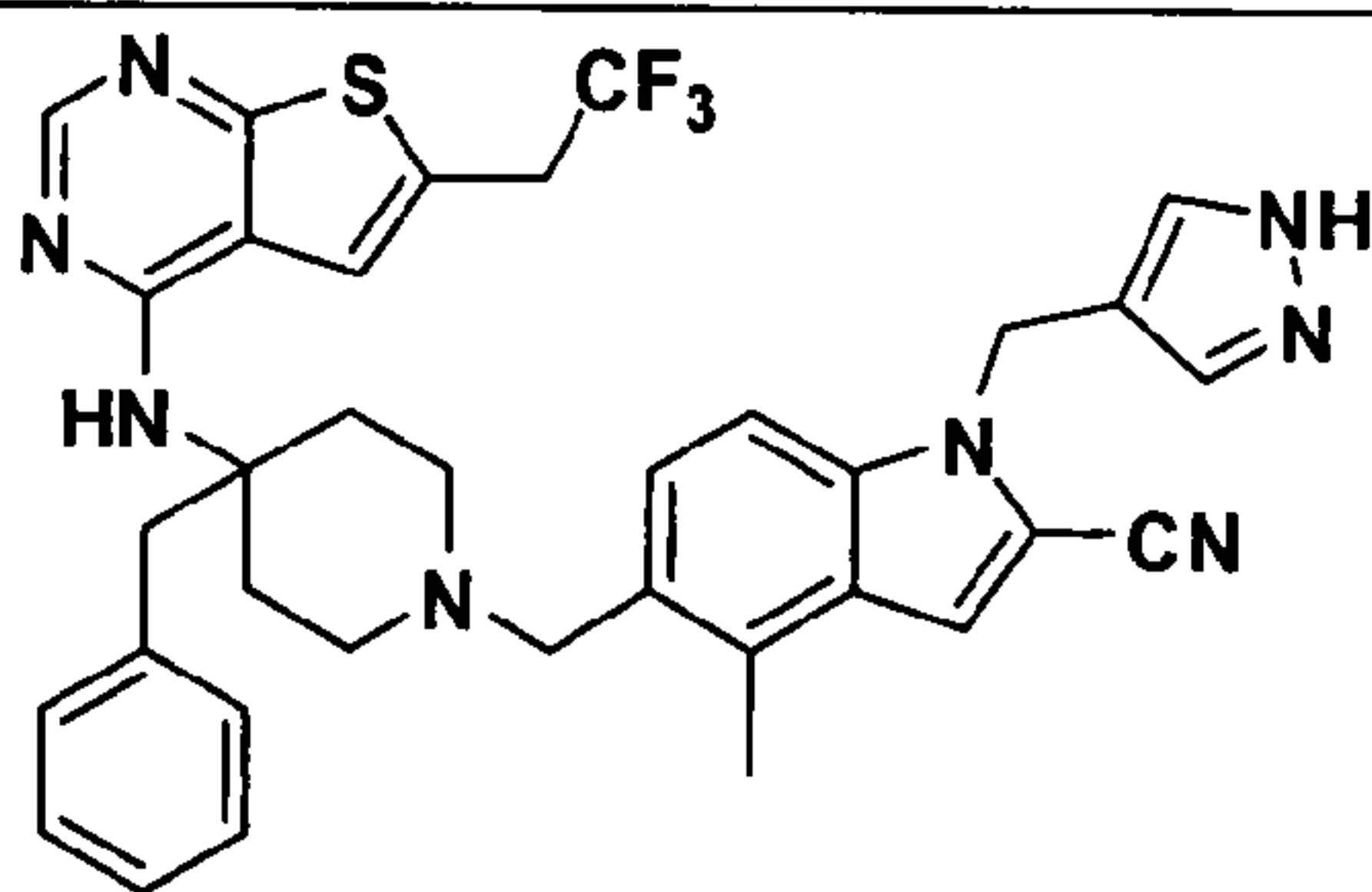
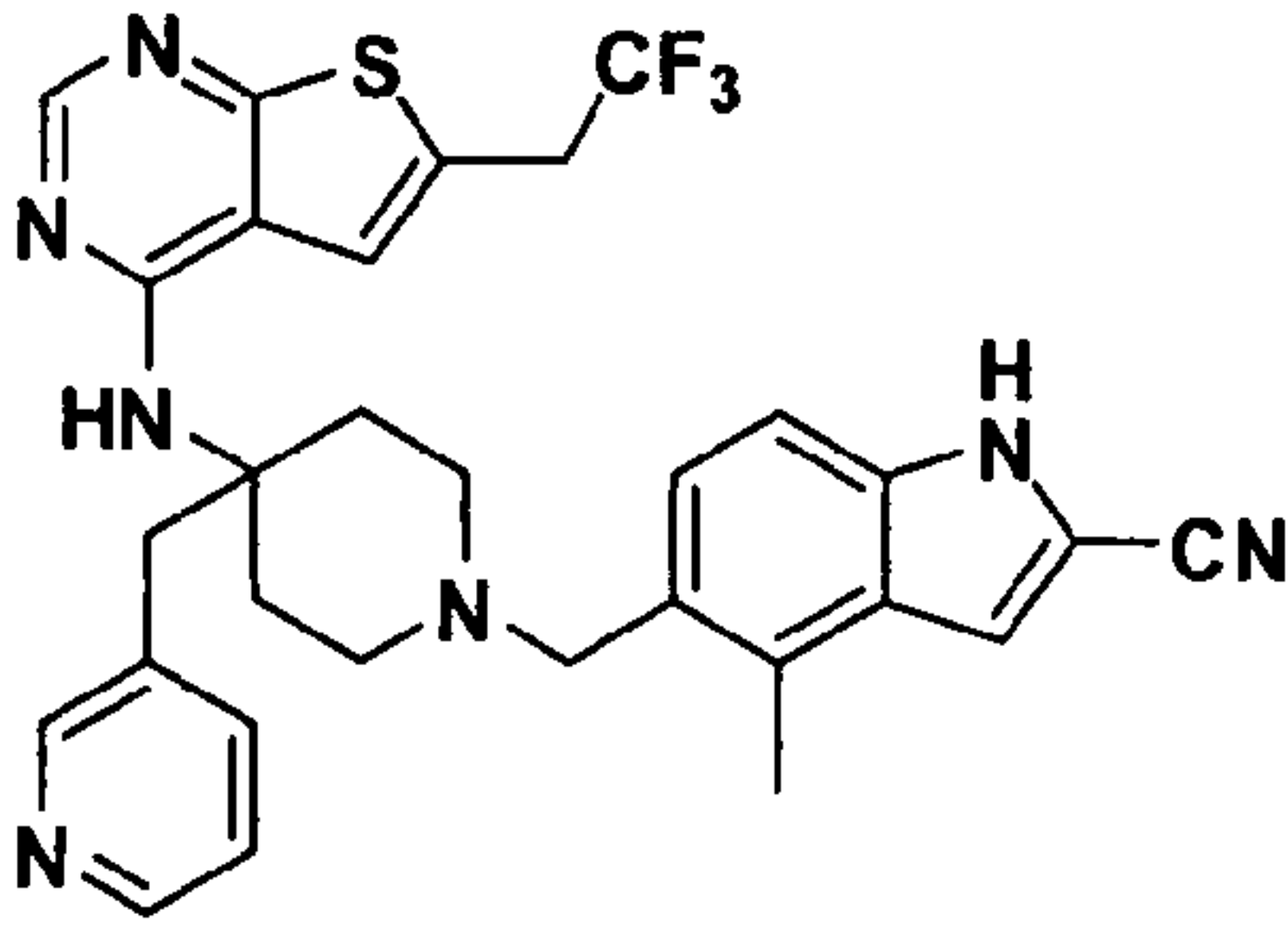
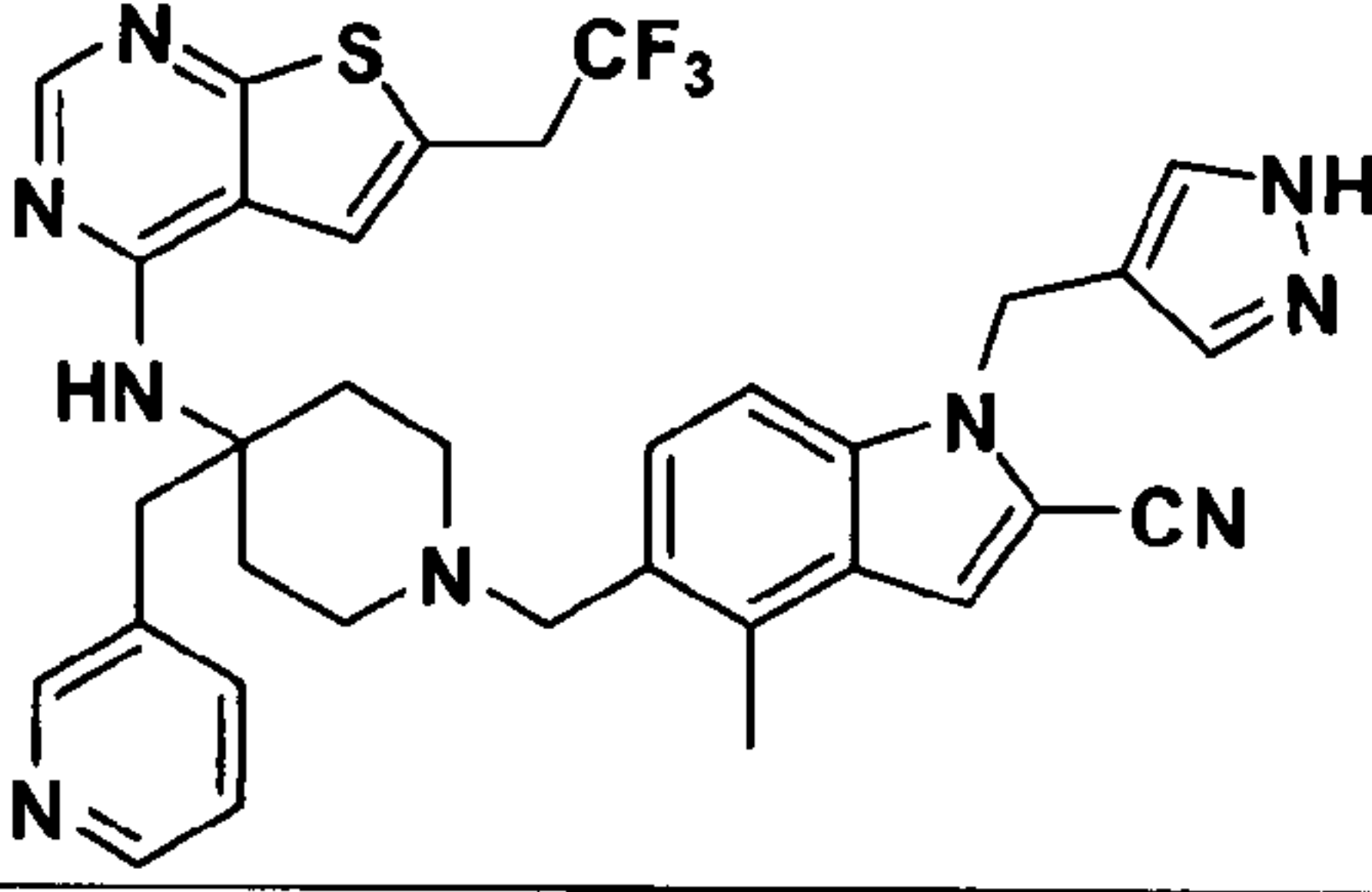
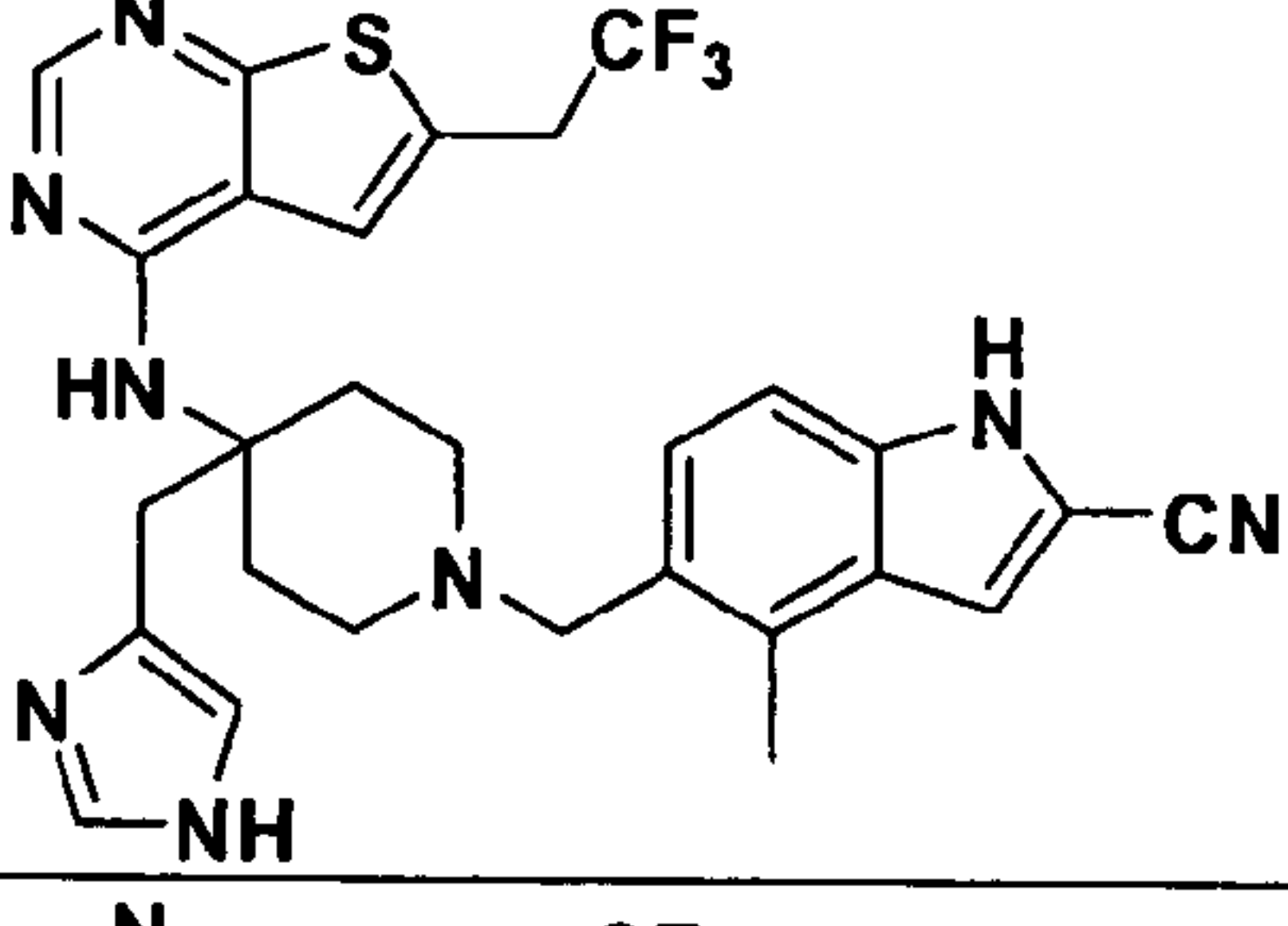
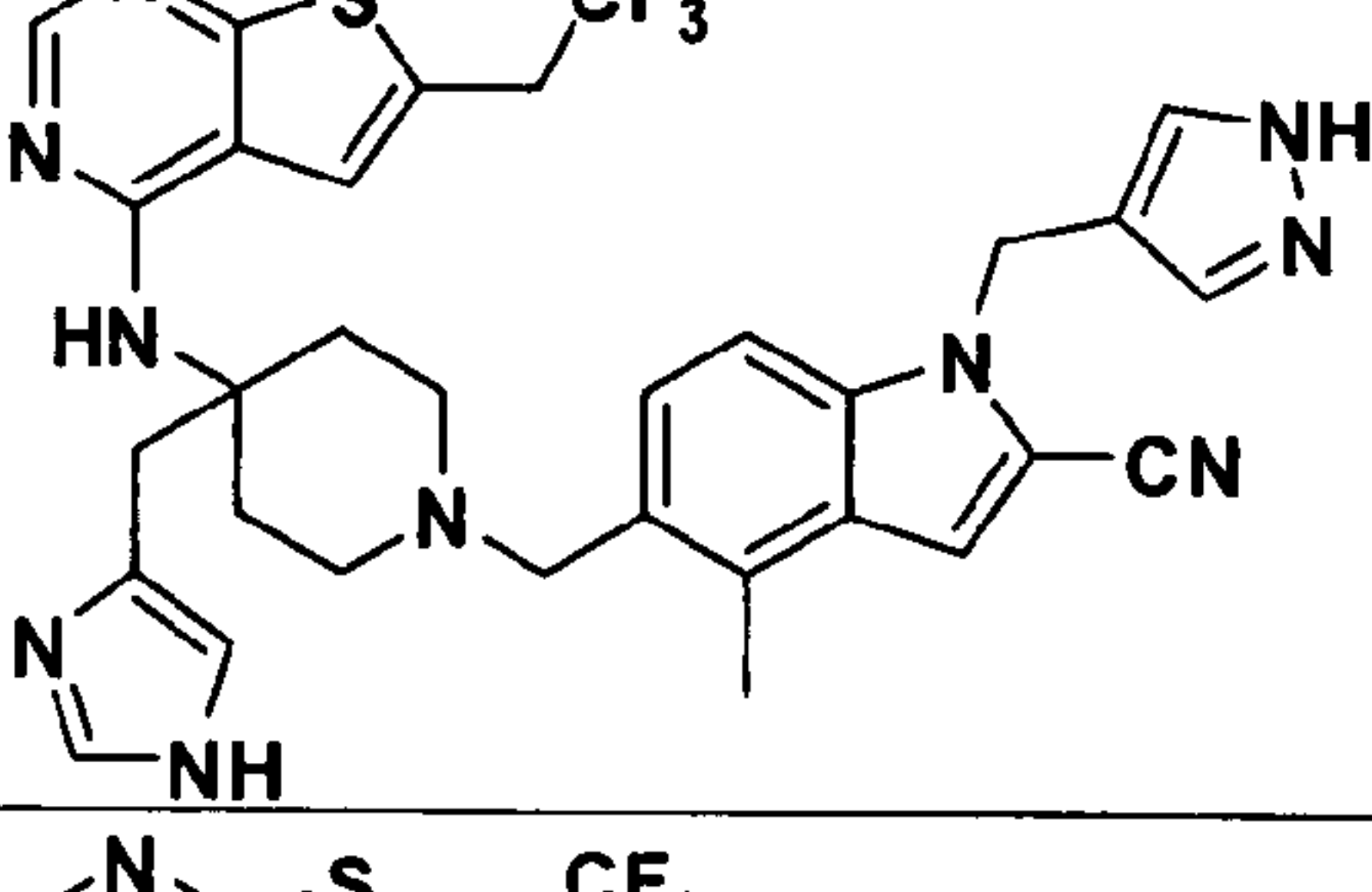
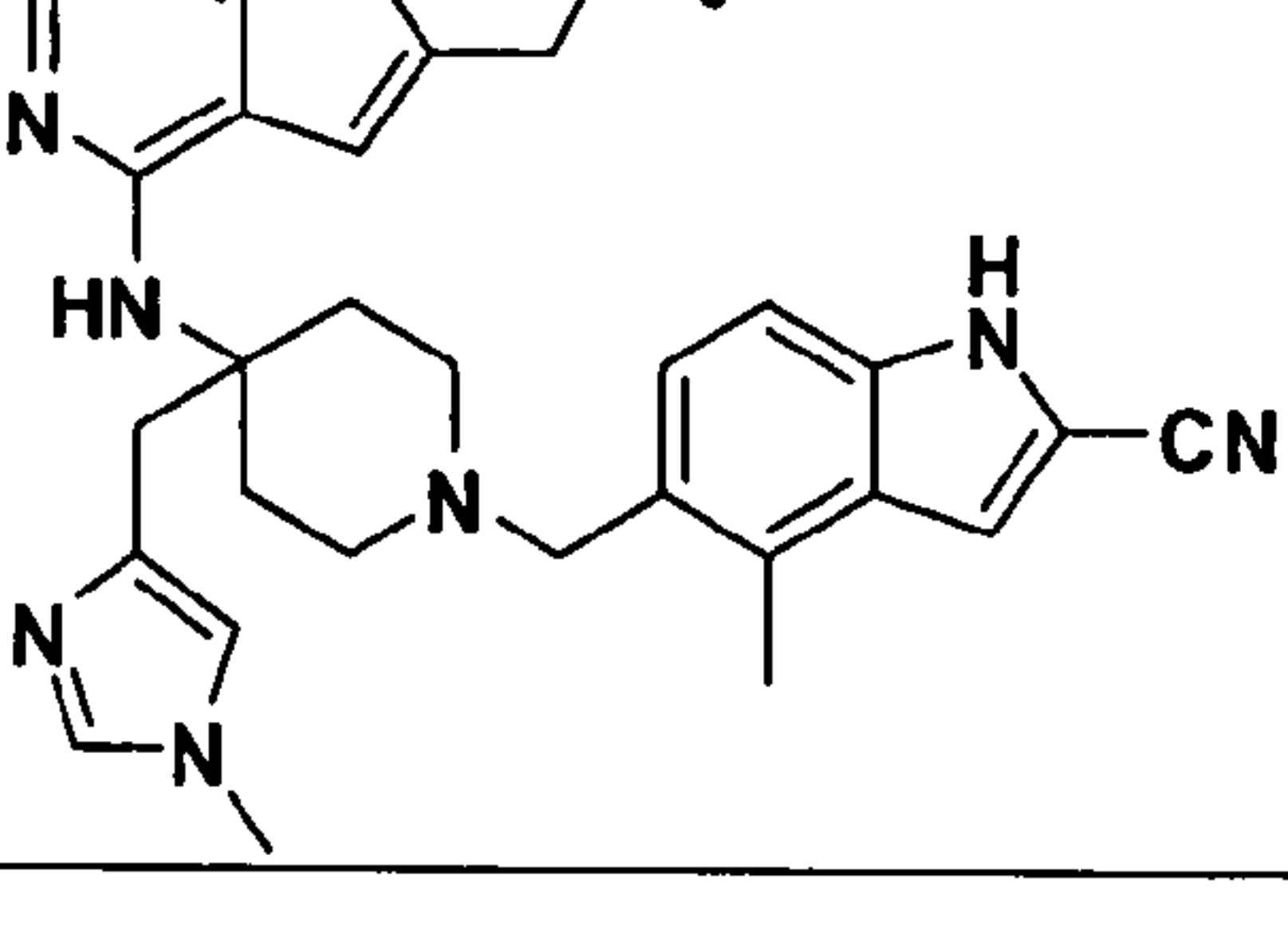
基及鹵烷基； R^2 存在時選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基； R^{15} 選自H、鹵基、羥基或胺基； L^1 選自O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 及 $-NR^6SO_2-$ 、諸如選自O及 $-NR^5-$ ；A選自5或6員環，諸如選自環烷基及雜環； L^2 選自 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基及 C_1-C_4 伸雜烷基；且B選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。

式III化合物可選自表4c中列舉之化合物III-1至III-22中之任一者。在某些實施例中，式III化合物不為表4c中列舉之結構。

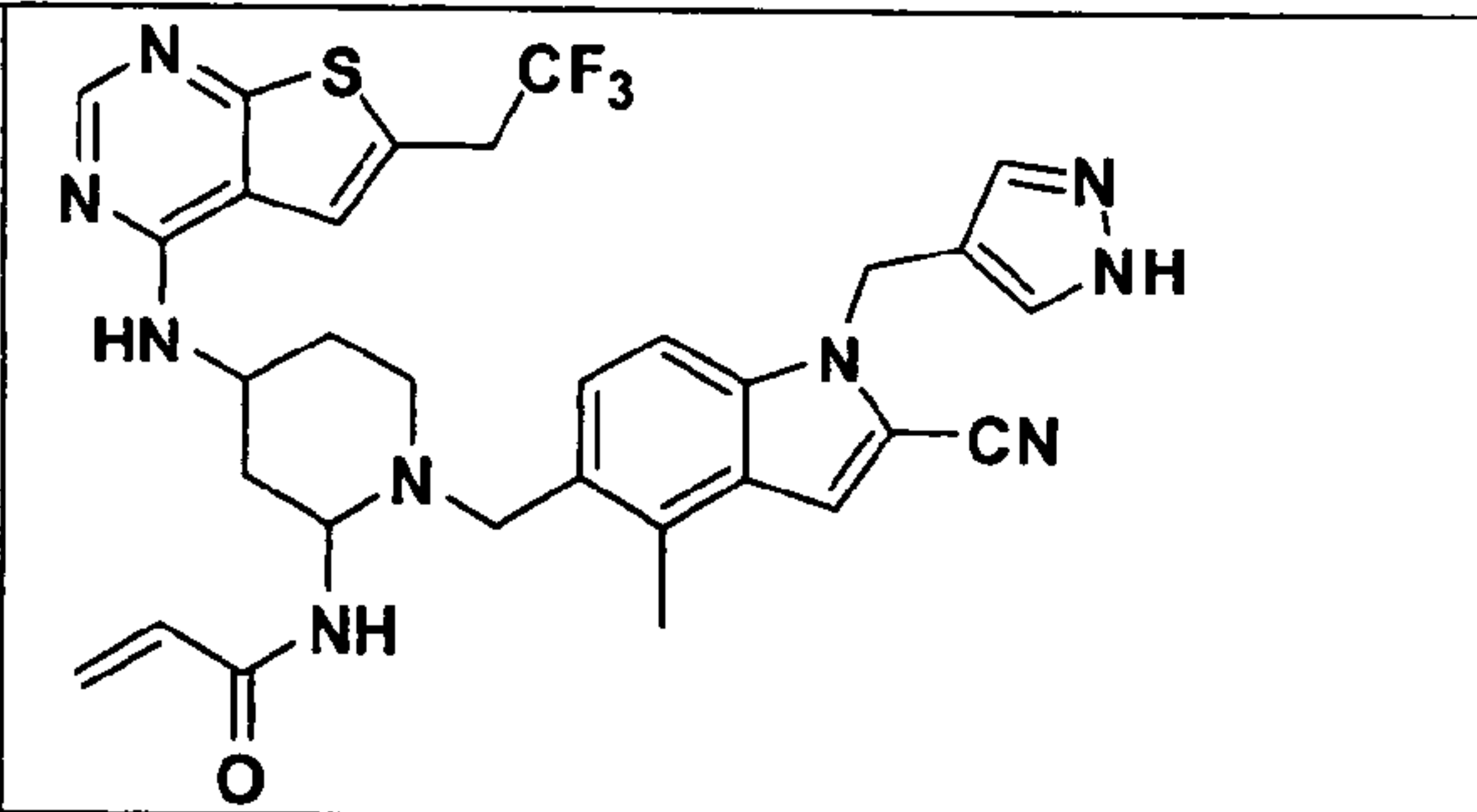
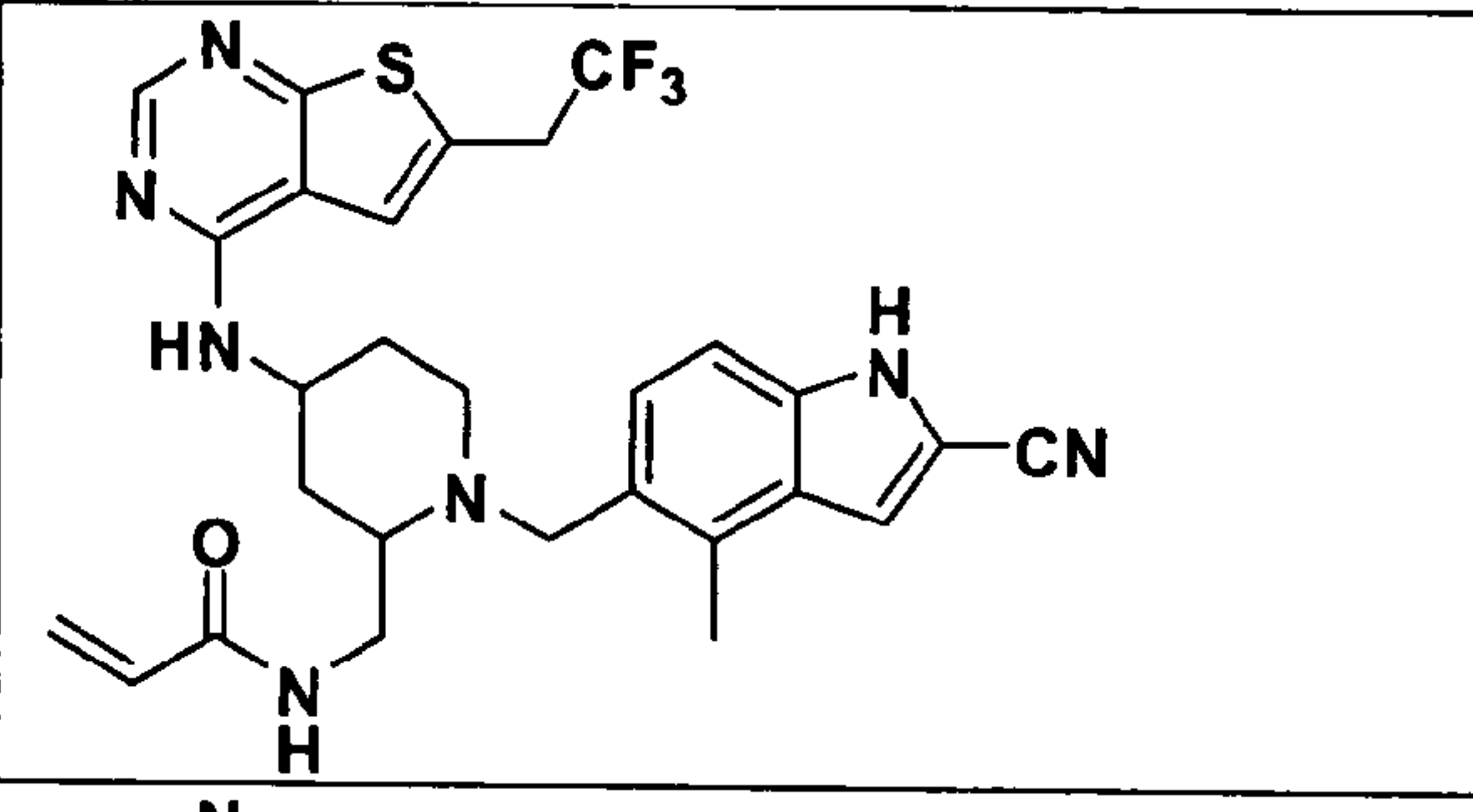
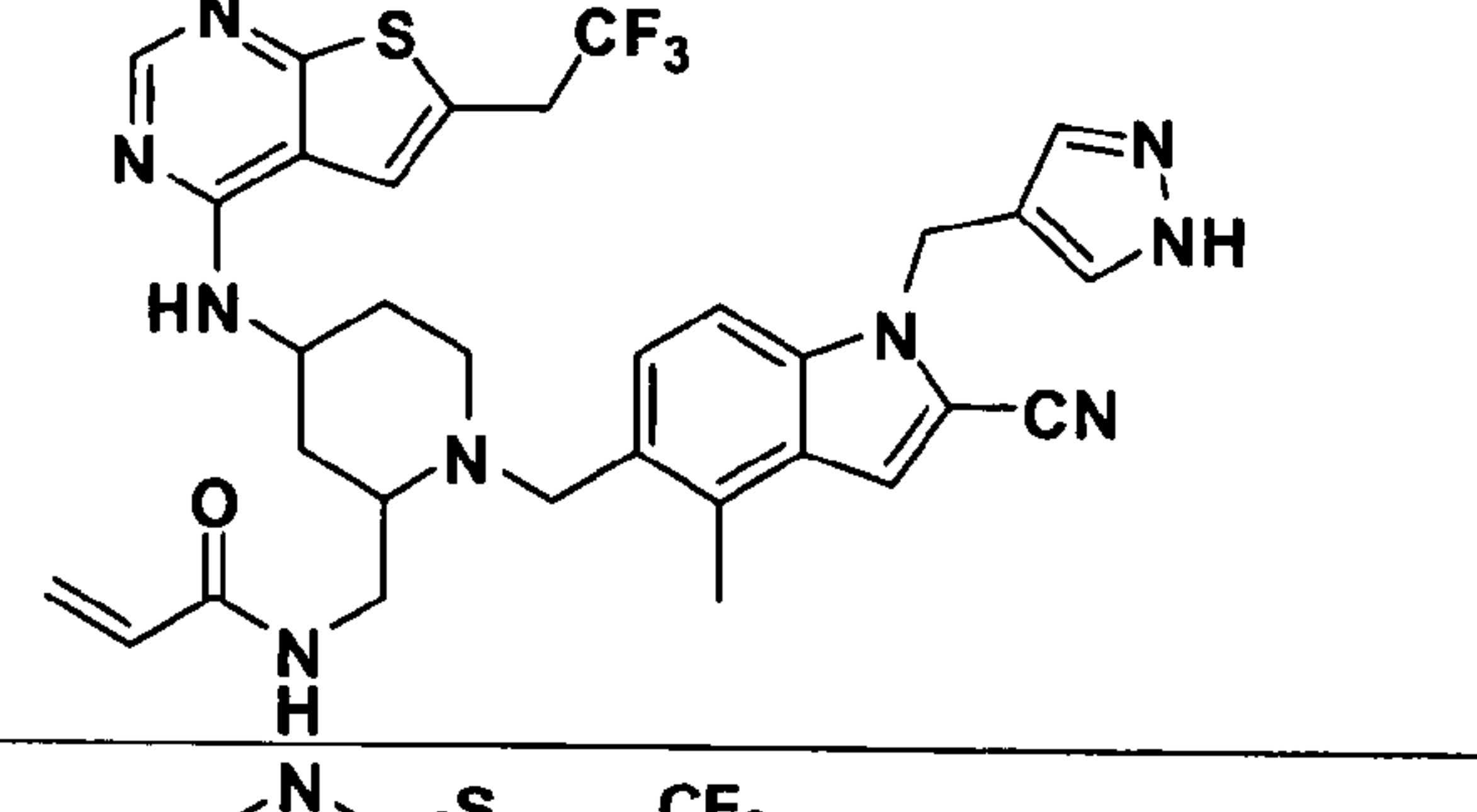
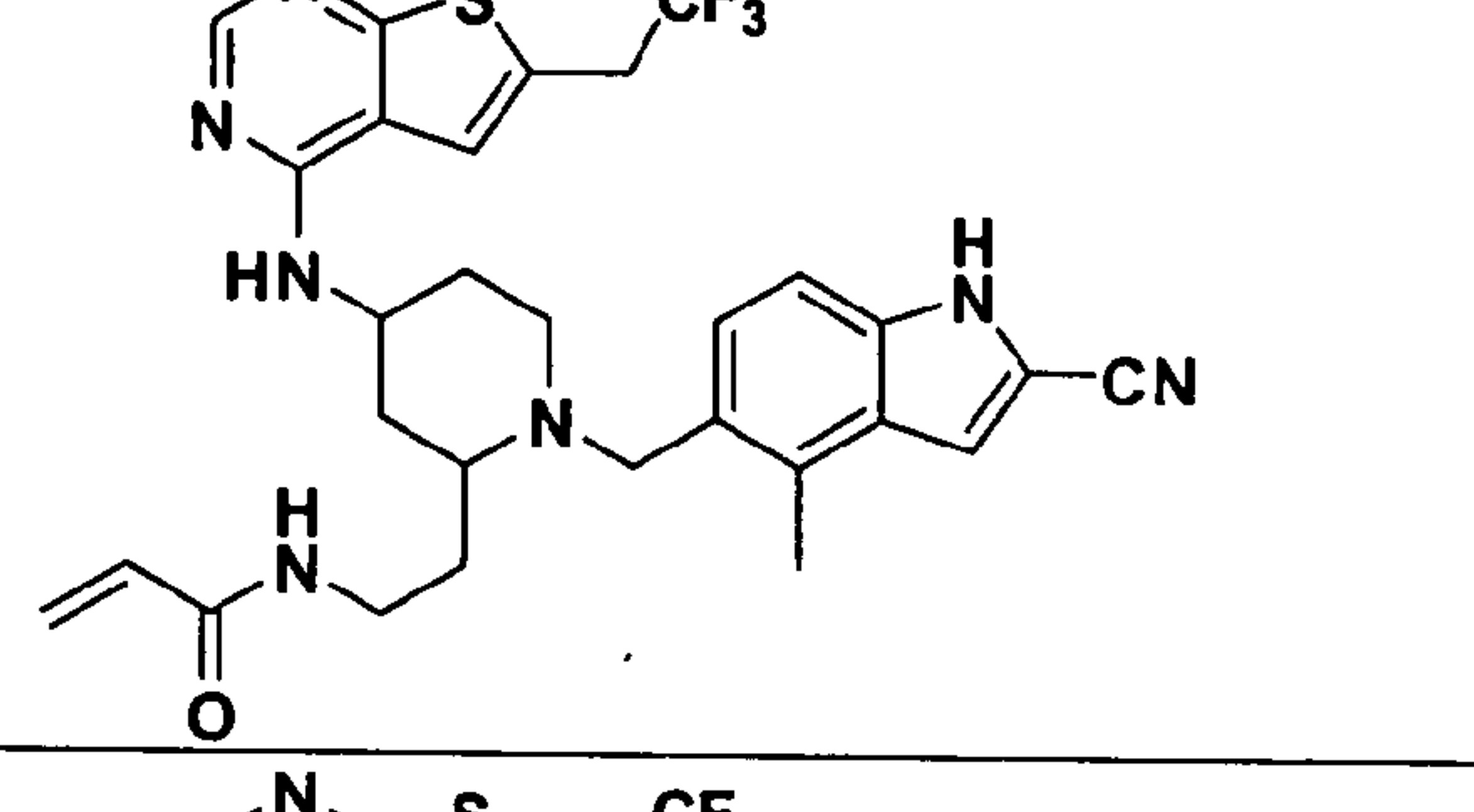
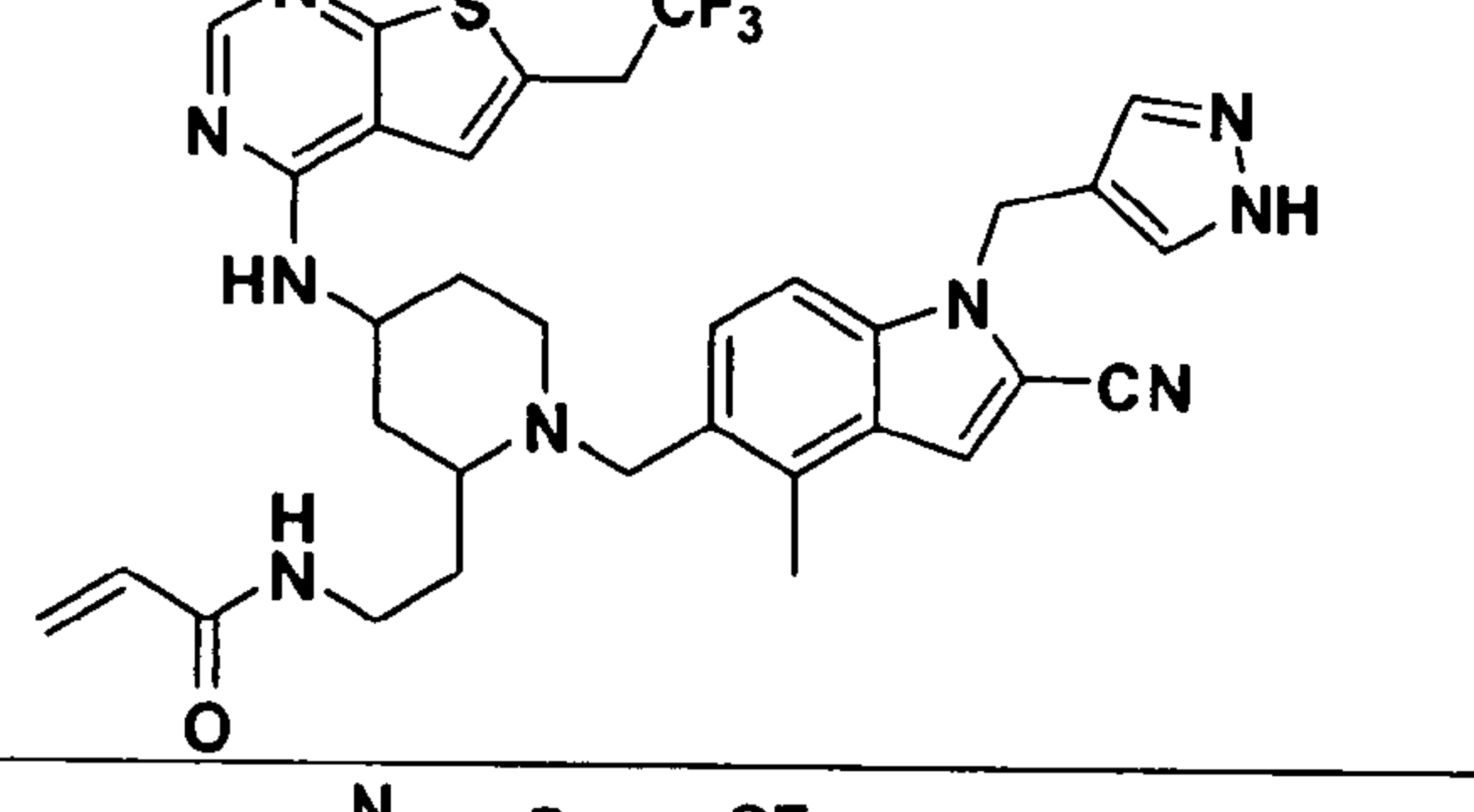
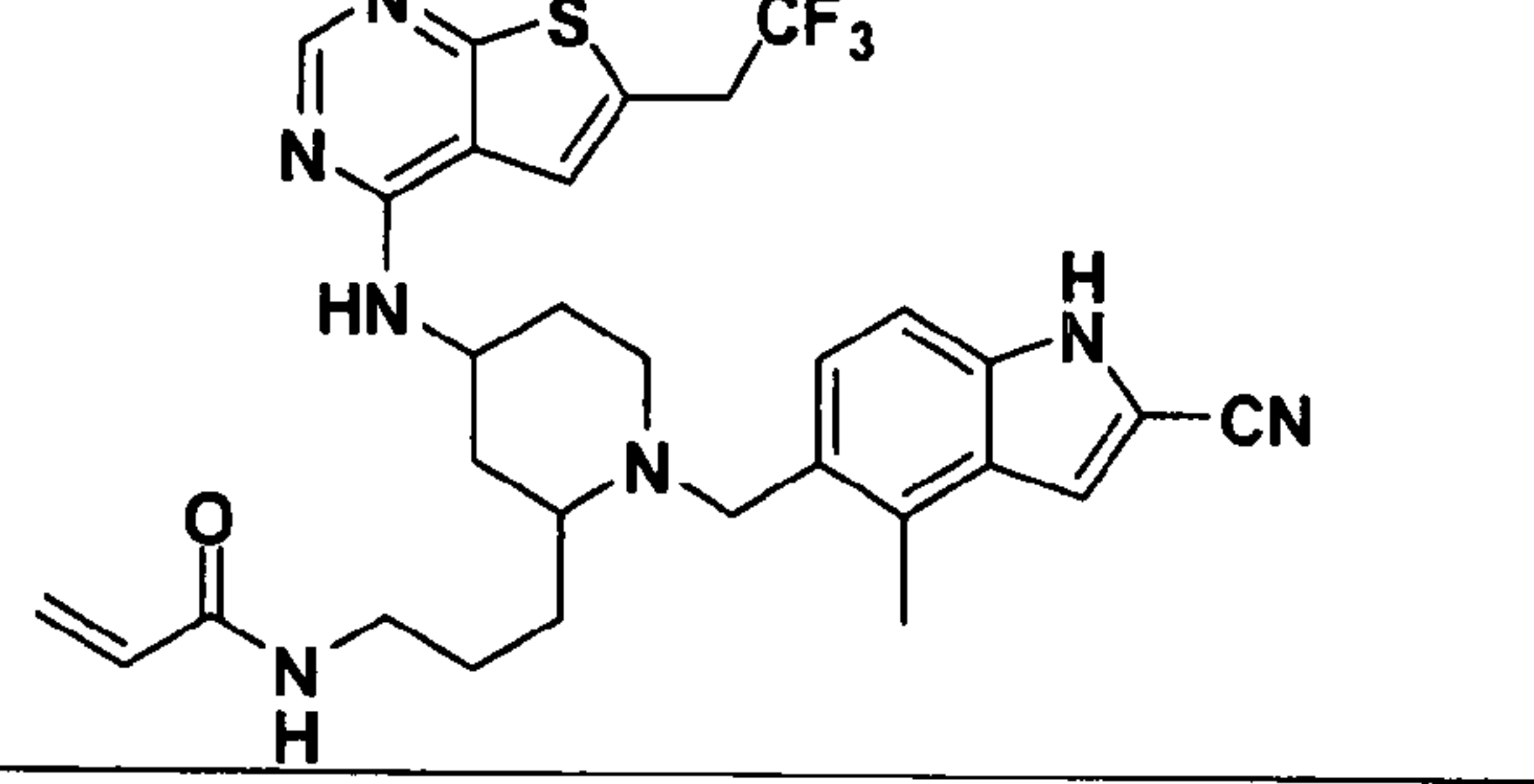
表4c：示例性式III化合物

化合物編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
III-1			
III-2			
III-3		520.52	521.25 [M+H] ⁺
III-4			

III-5			
III-6			
III-7			
III-8			
III-9			
III-10			
III-11			

III-12			
III-13			
III-14			
III-15			
III-16			
III-17			

III-18			
III-19			
III-20			
III-21			
III-22			
III-23			

III-24			
III-25			
III-26			
III-27			
III-28			
III-29			

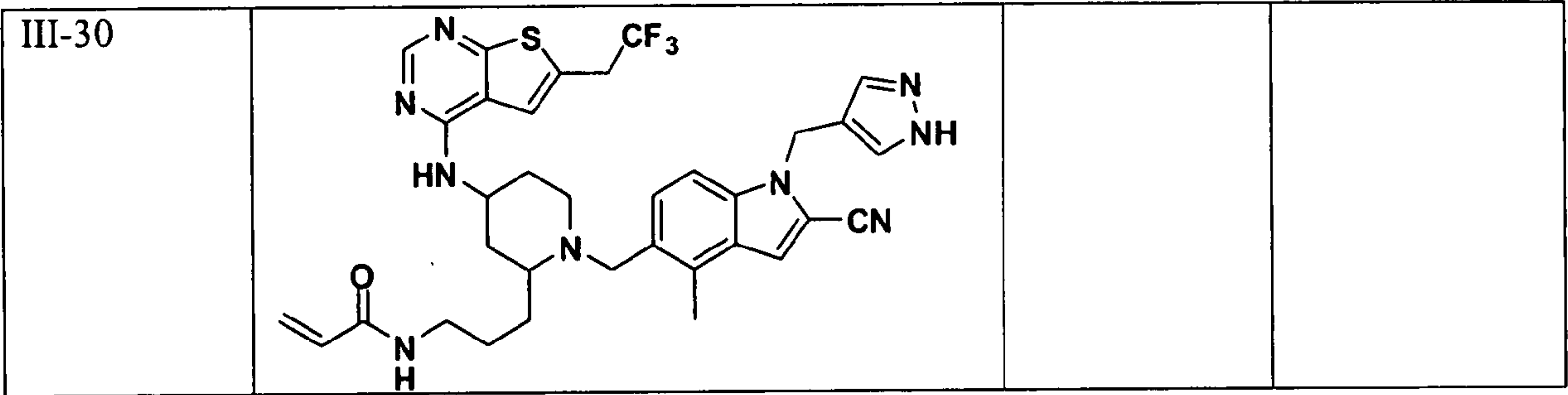
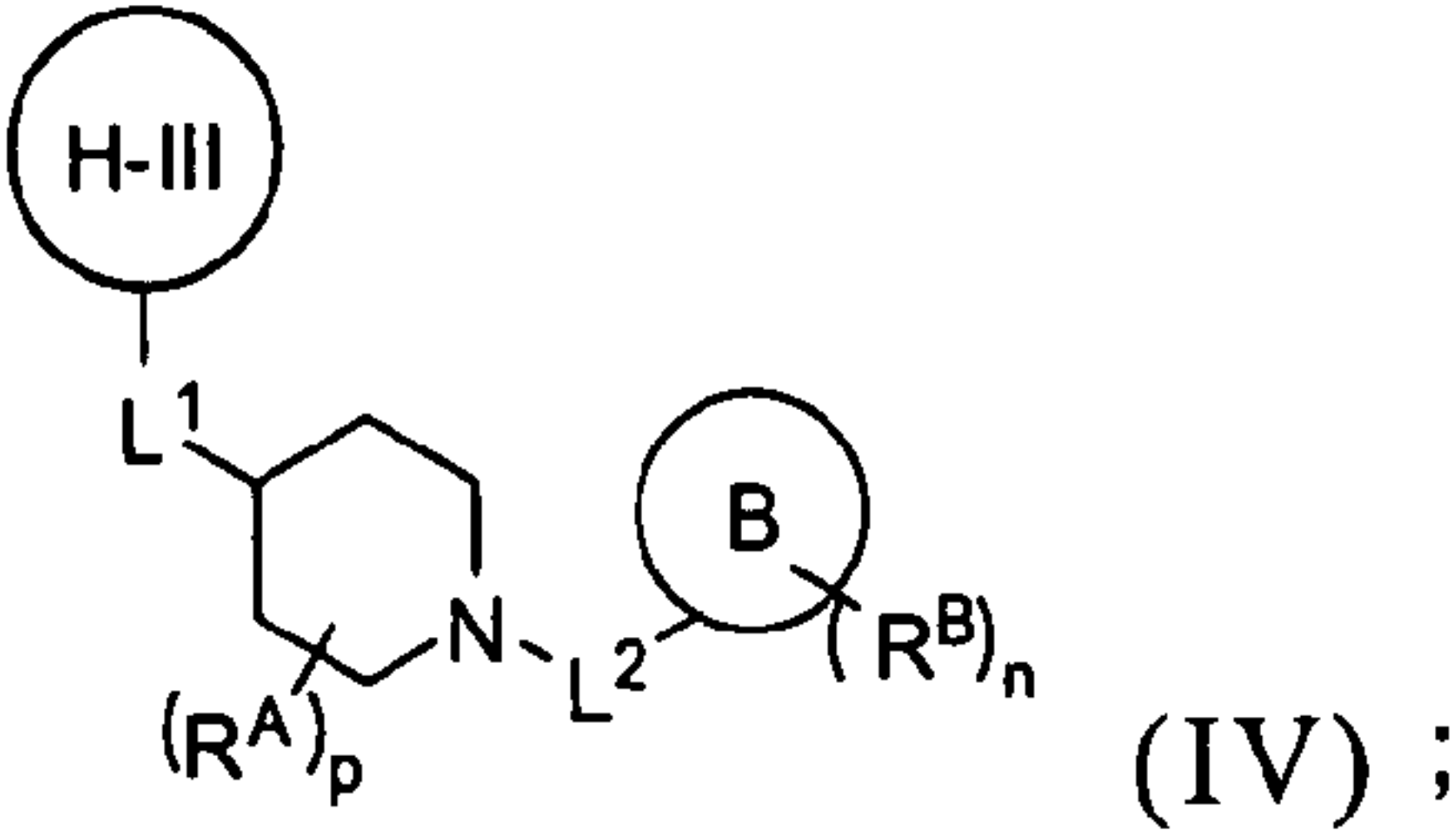


表4h：式III之menin抑制劑之IC50值

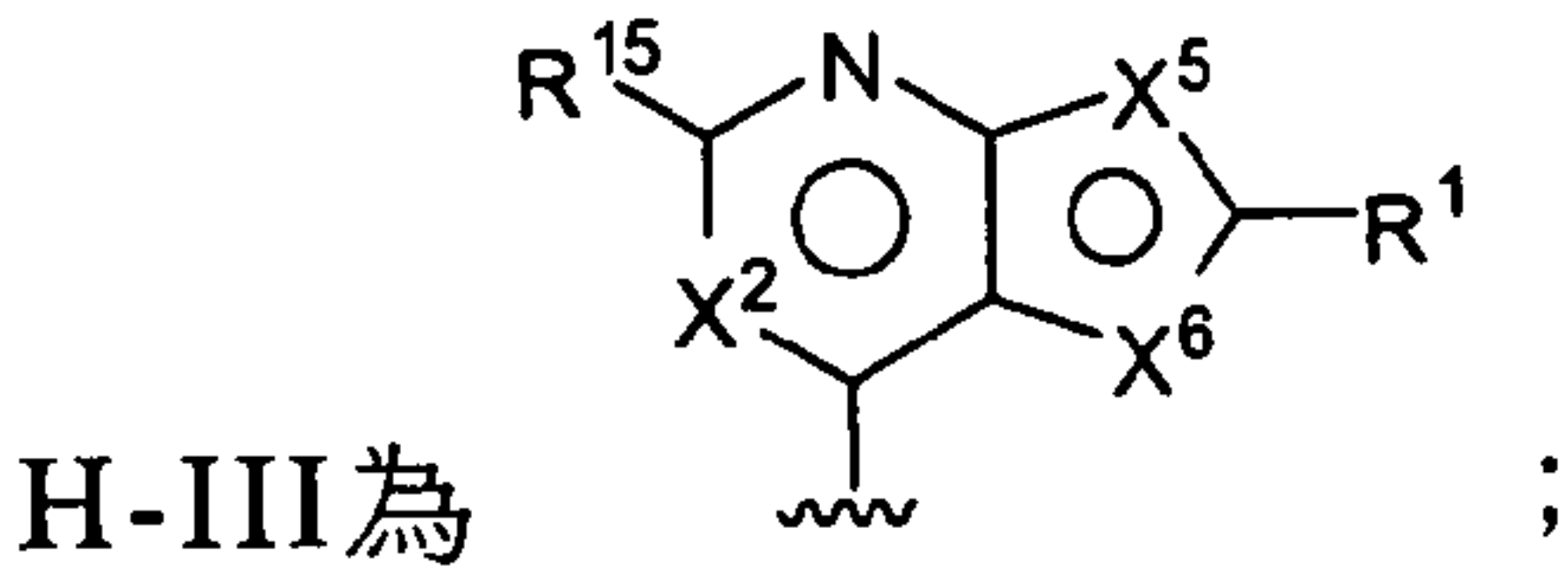
	+ (IC₅₀ > 10,000 nM)
Menin MLL 4-43 IC ₅₀ (nM)	III-3

式IV化合物

在其他實施例中，化合物具有式IV結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X²獨立地為CR²或N；

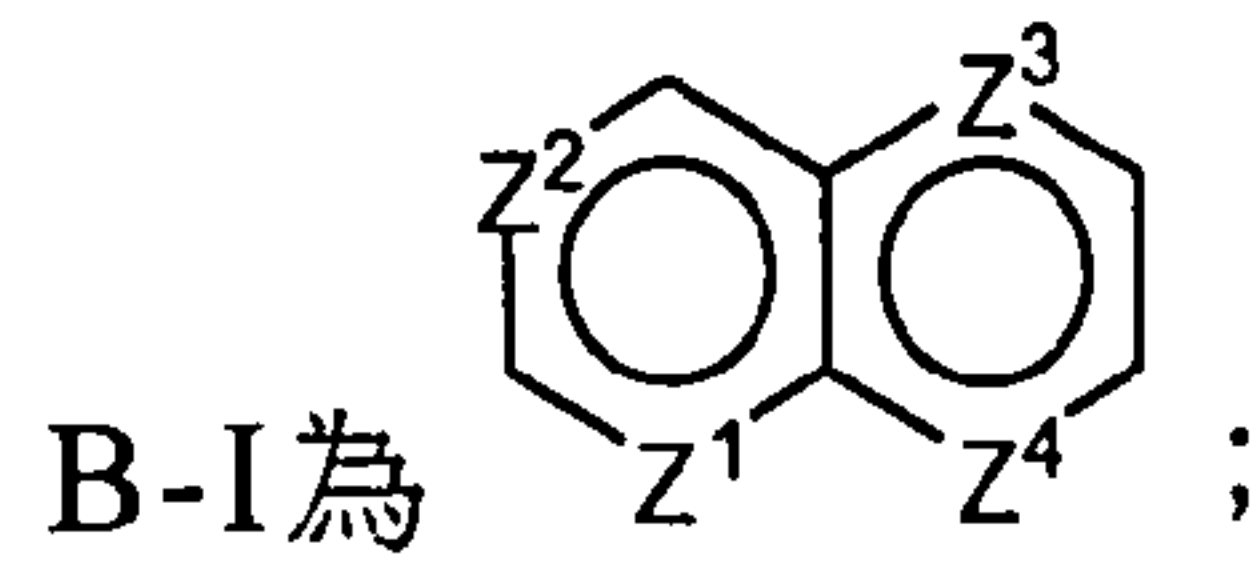
X⁵及X⁶各自獨立地為CR³、N、NR⁴、O或S；

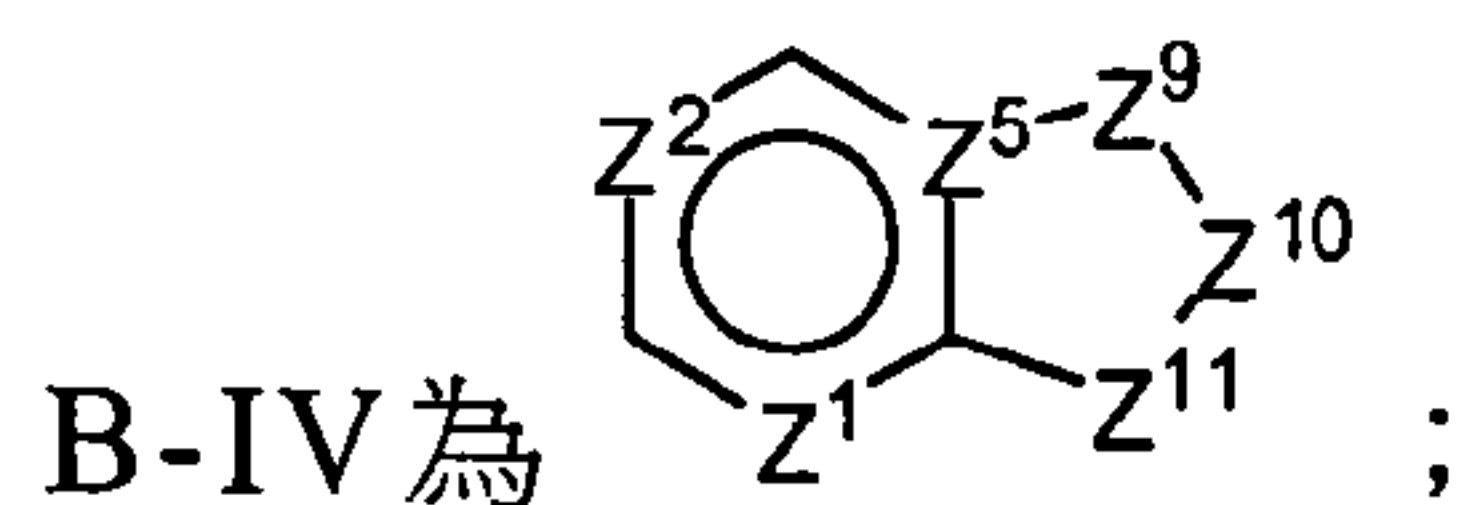
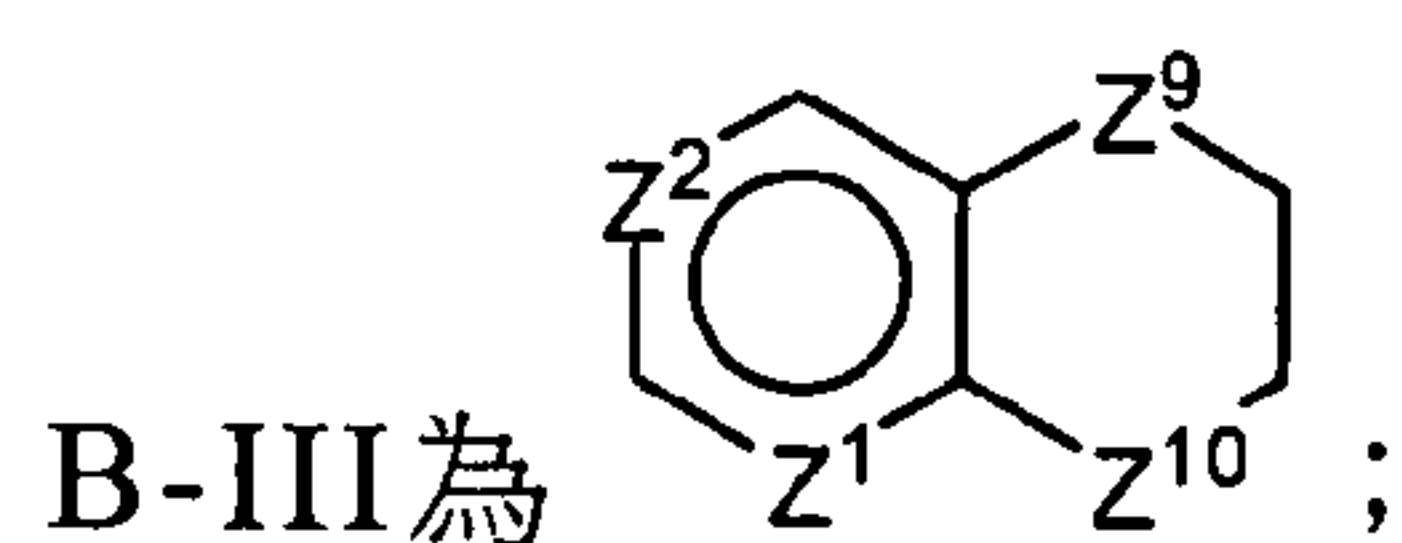
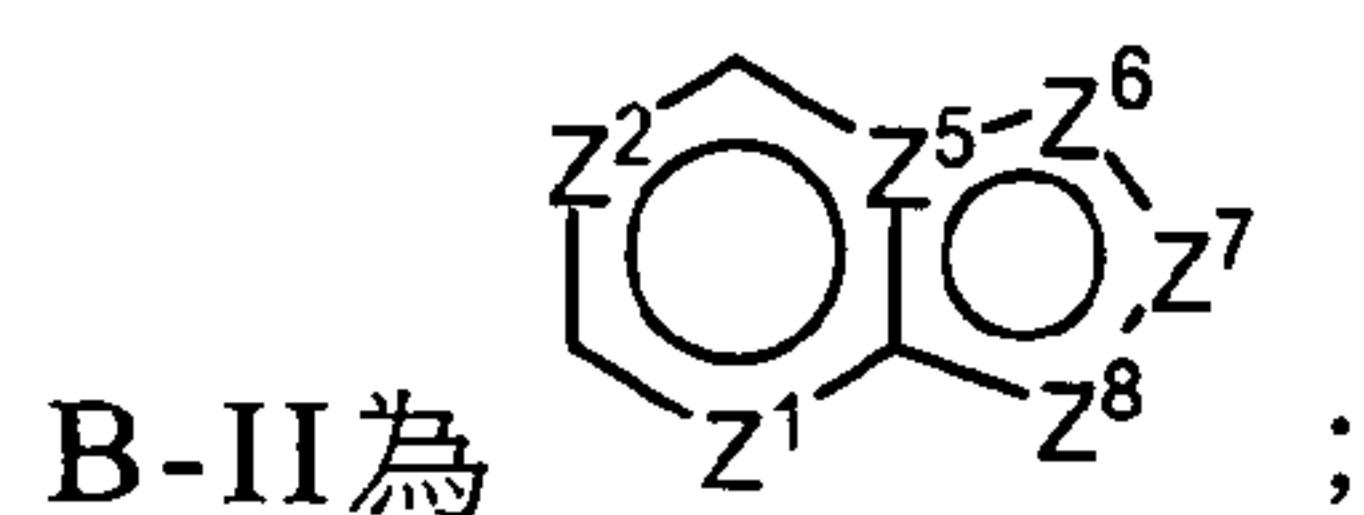
p為0至9之整數；

L¹及L²各自獨立地為一鍵、羰基、O、S、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至L²；





Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N 或 NR^9 ；

Z^5 為 C 或 N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O 或 S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O 或 S；

其限制條件為，對於 B-II，若 Z^1 為 CR^7 或 N， Z^2 為 CR^7 或 N， Z^6 為 NR^9 ， Z^7 為 CR^8 且 Z^8 為 CR^8 ，則 Z^5 為 N；

n 為 0 至 6 的整數；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{15} 在每次出現時各自獨立地選自 H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；

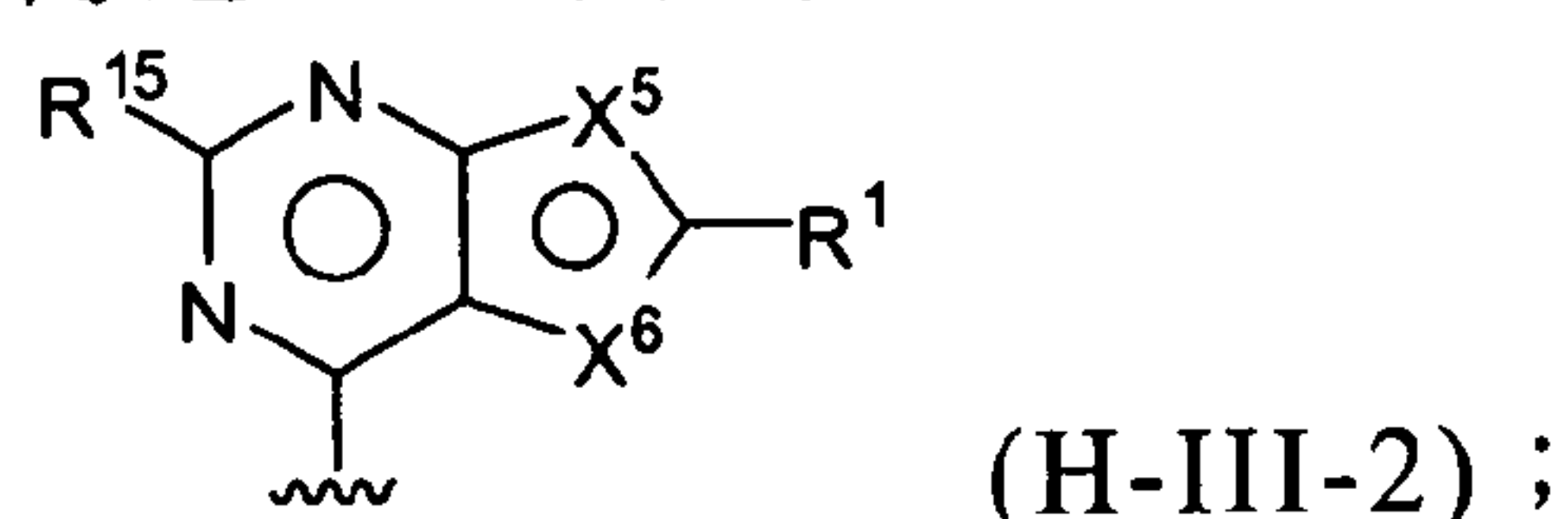
R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環

基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；及

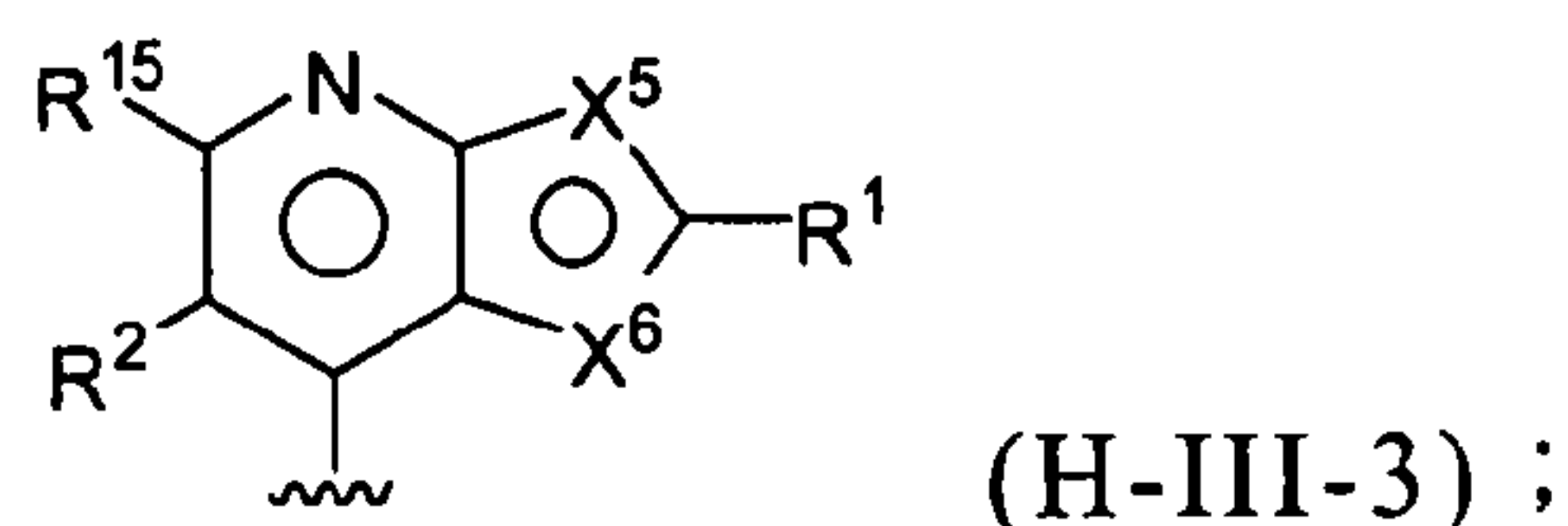
其限制條件為式IV化合物不為表4d中所列舉之化合物IV-27、IV-28、IV-29、IV-30、IV-31及IV-32中之任一者。

在某些實施例中，式IV化合物具有選自表1c中之H-III-2至H-III-33中之一者之H-III。詳言之，H-III可選自H-III-2及H-III-3。在某些實施例中，式IV化合物之H-III由式H-III-2表示：



其中 R^1 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基； R^{15} 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基；且 X^5 及 X^6 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 、O及S。在某些實施例中， X^5 及 X^6 中之至多一者為O或S。

在某些實施例中，式IV化合物之H-III由式H-III-3表示：



其中 R^1 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選

自烷基及鹵烷基； R^{15} 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基； R^2 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基；且 X^5 及 X^6 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 、O及S。在某些實施例中， X^5 及 X^6 中之至多一者為O或S。

在一些情況下，若式IV之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式IV化合物之 R^1 可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基。在一些情況下，若式IV之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式IV化合物之 R^2 在每次出現時可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基。在一些情況下，若式IV之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式IV化合物之 R^{15} 在每次出現時可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基。

在一些情況下，若式IV之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 L^1 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基。

基。詳言之， L^1 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基及 C_1-C_4 伸雜烷基，諸如 $-NR^5-$ ，其中 R^5 選自氫及烷基。

在一些情況下，若式IV之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3， R^A 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中， p 為0至3。

在一些情況下，若式IV之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 L^2 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基，諸如 C_1-C_4 伸烷基。詳言之， L^2 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基及 C_1-C_4 伸雜烷基。

在一些情況下，若式IV之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則環B可選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-19、B-II-21至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，其限制條件為式IV化合物不為表4d中所列舉之化合物IV-27、IV-28、IV-29、IV-30、IV-31及IV-32中之任一者。在一些情況下，若式IV之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則環B可選自B-I-2至B-I-24、B-II-2至B-II-19、B-II-21至B-II-52、B-III-2至B-III-13及B-IV-2至B-IV-27，其限制條件為式IV化合物不為表4d中所列舉之化合物IV-27、IV-28、IV-29、IV-30、IV-31及IV-32中之任一者。在一些情況下，若式IV之H-III選自H-

III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則環B可選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-19、B-II-21至B-II-26、B-II-31至B-II-37、B-II-39至B-II-51、B-III、B-III-2至B-III-12、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，其限制條件為B不為選自由以下環B結構組成之群的環B結構：B-II-20、B-II-27、B-II-28、B-II-29、B-II-30、B-II-38、B-II-52及B-III-13。在一些情況下，若式IV之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則環B可選自B-I-14至B-I-24、B-II-21至B-II-26、B-II-31至B-II-37、B-II-39至B-II-51、B-III-10、B-III-12、B-IV-20及B-IV-22至B-IV-27。在一些情況下，若式IV之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則環B可為B-I。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環雜原子，諸如環O及N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子且無其他環雜原子。在某些實施例中，B在環雜原子(諸如環N原子)處連接至 L^2 。在某些實施例中，B在環碳(諸如芳族環上之環碳)處連接至 L^2 。在某些實施例中， R^B 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^B 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中，n為0至4。在某些實施例中，n為0至2。

在一些情況下，若式IV之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基

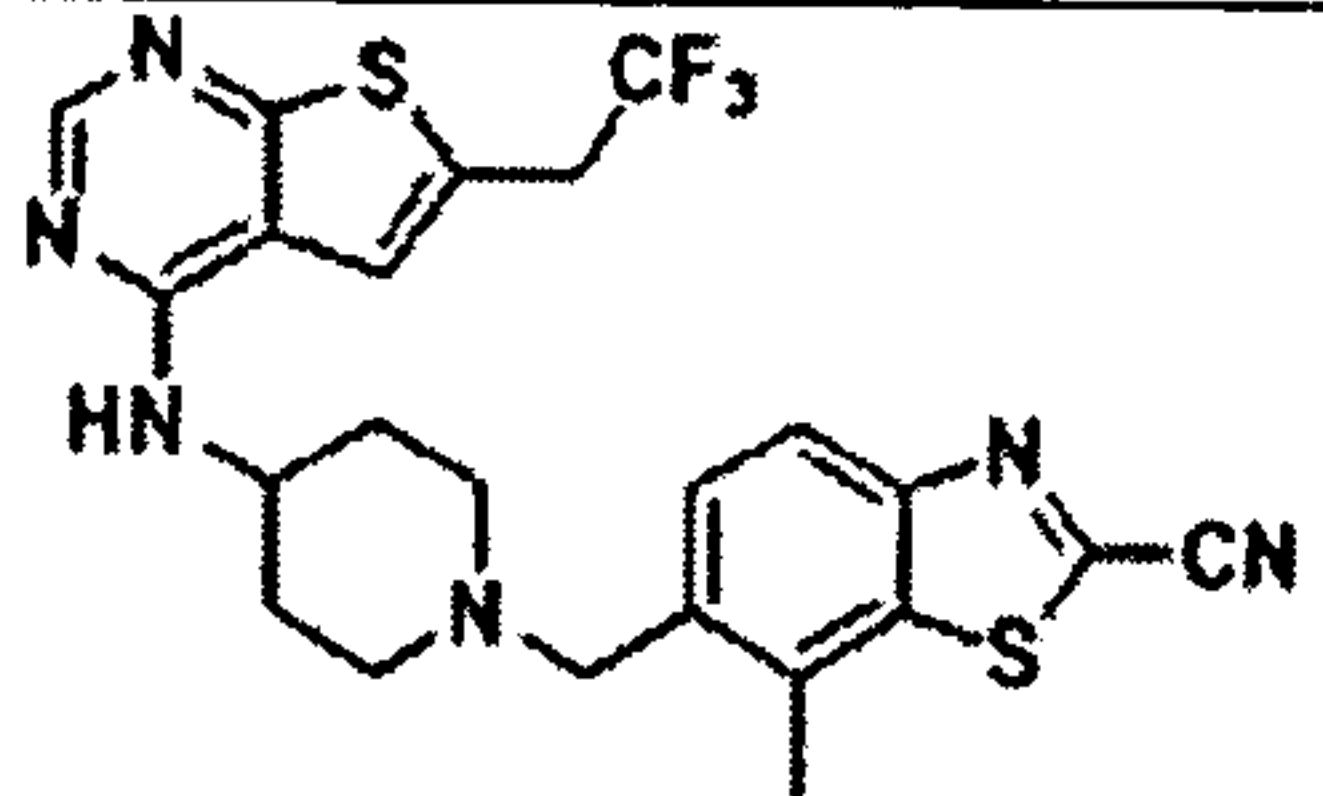
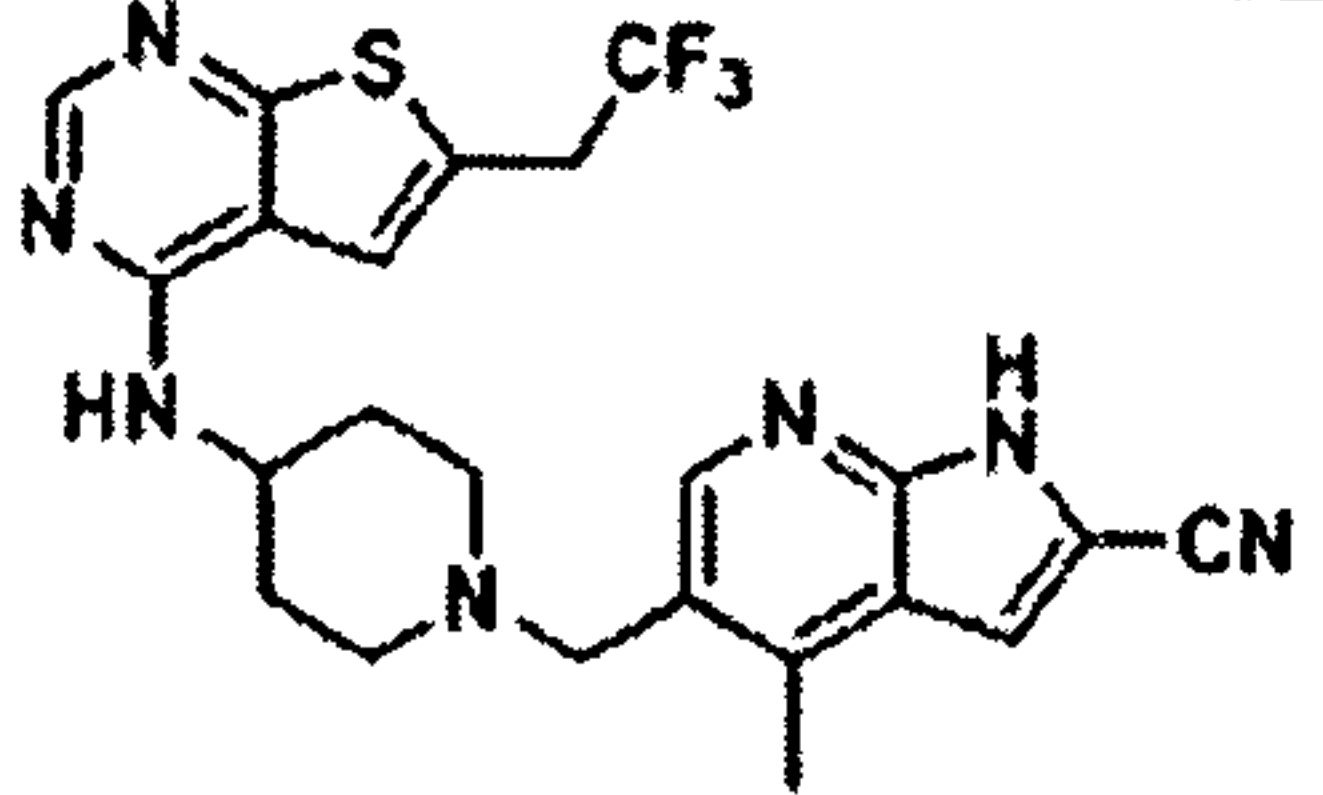
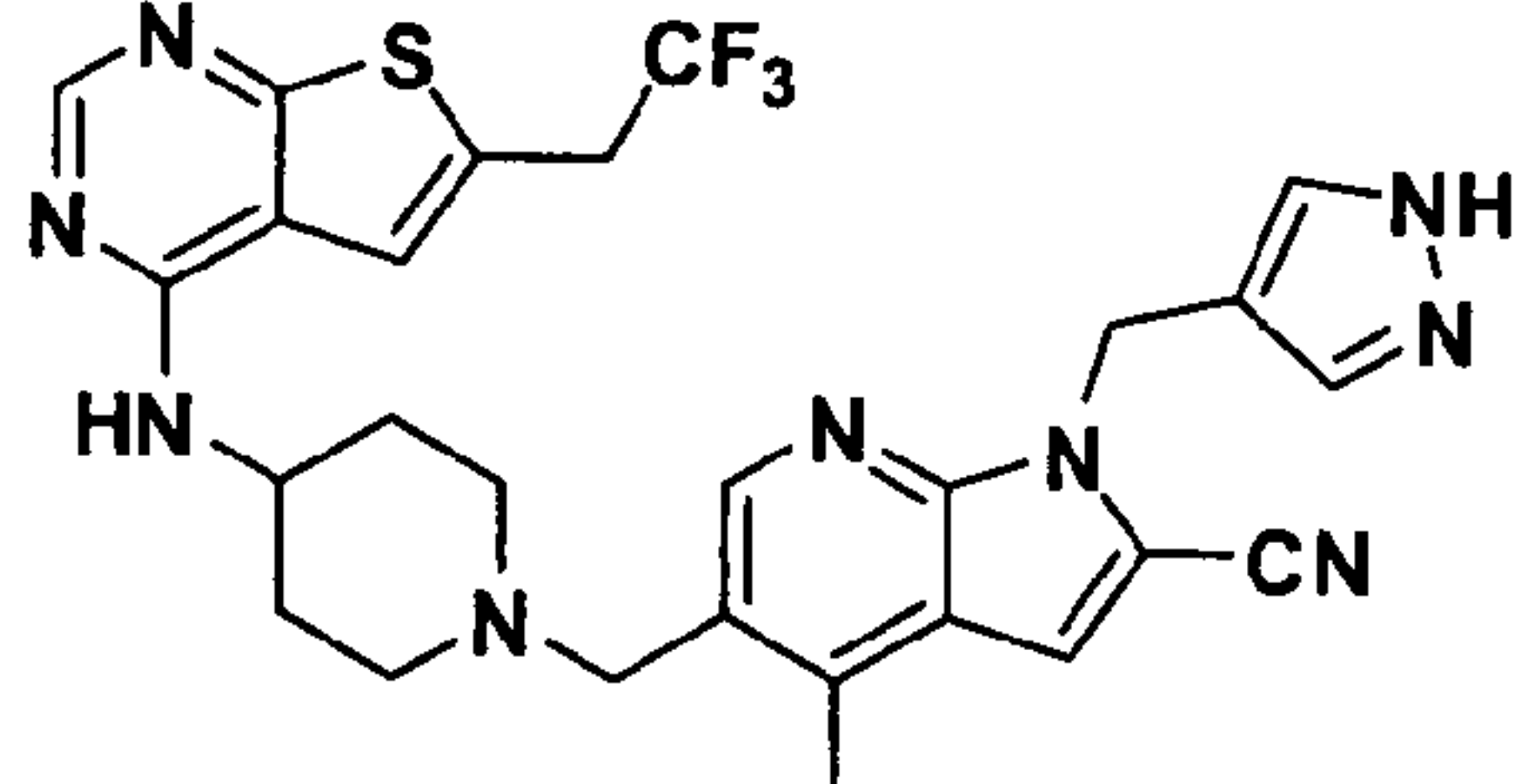
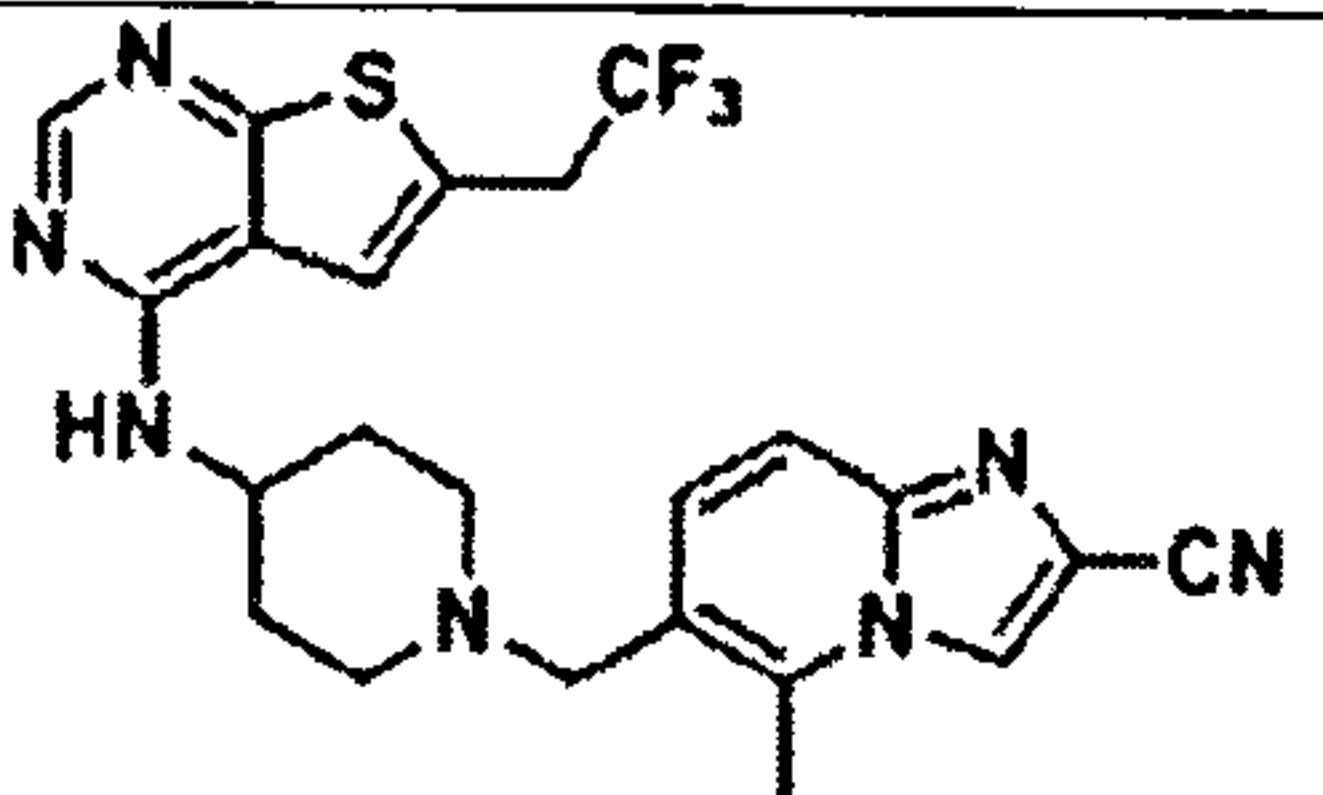
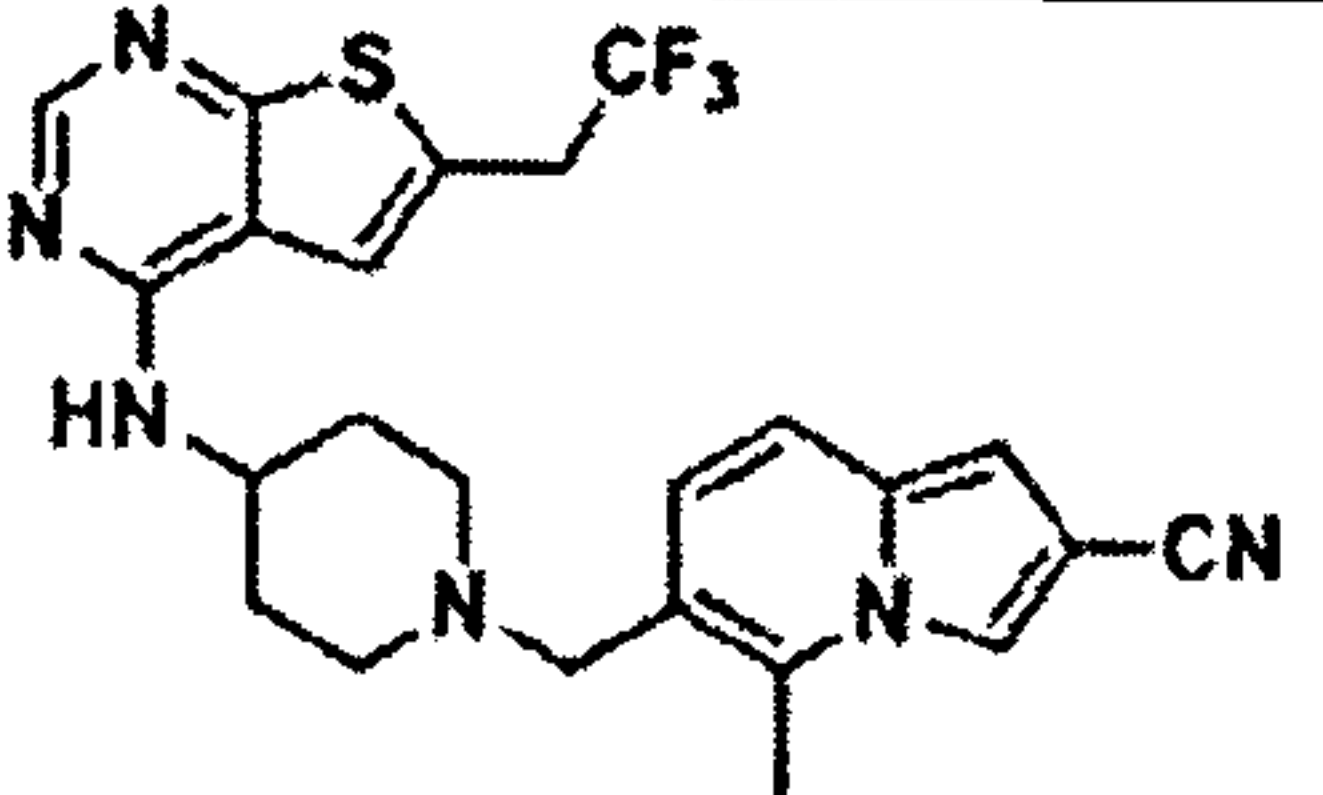
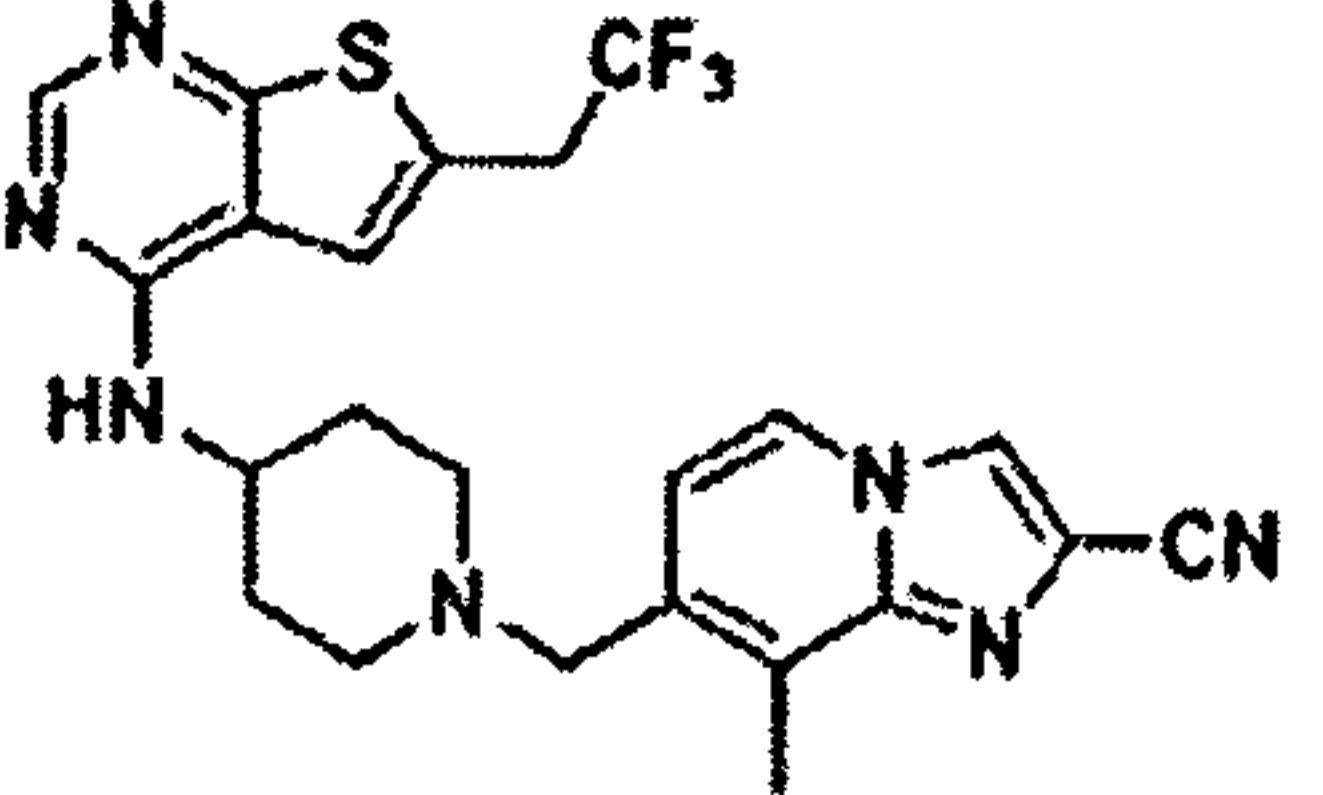
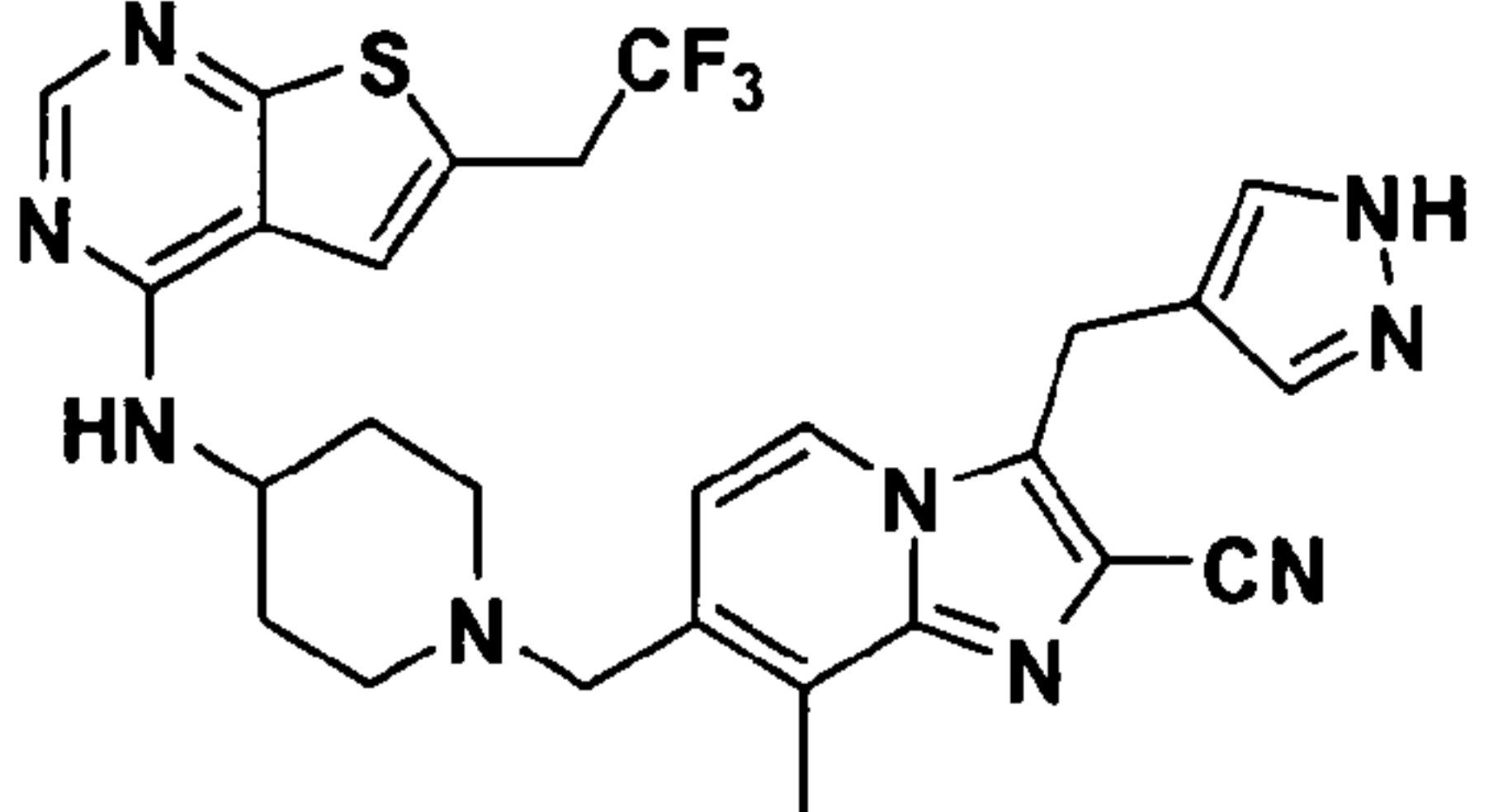
烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基烷氧基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳烷氧基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳基烷氧基及雜芳基烷基胺基。

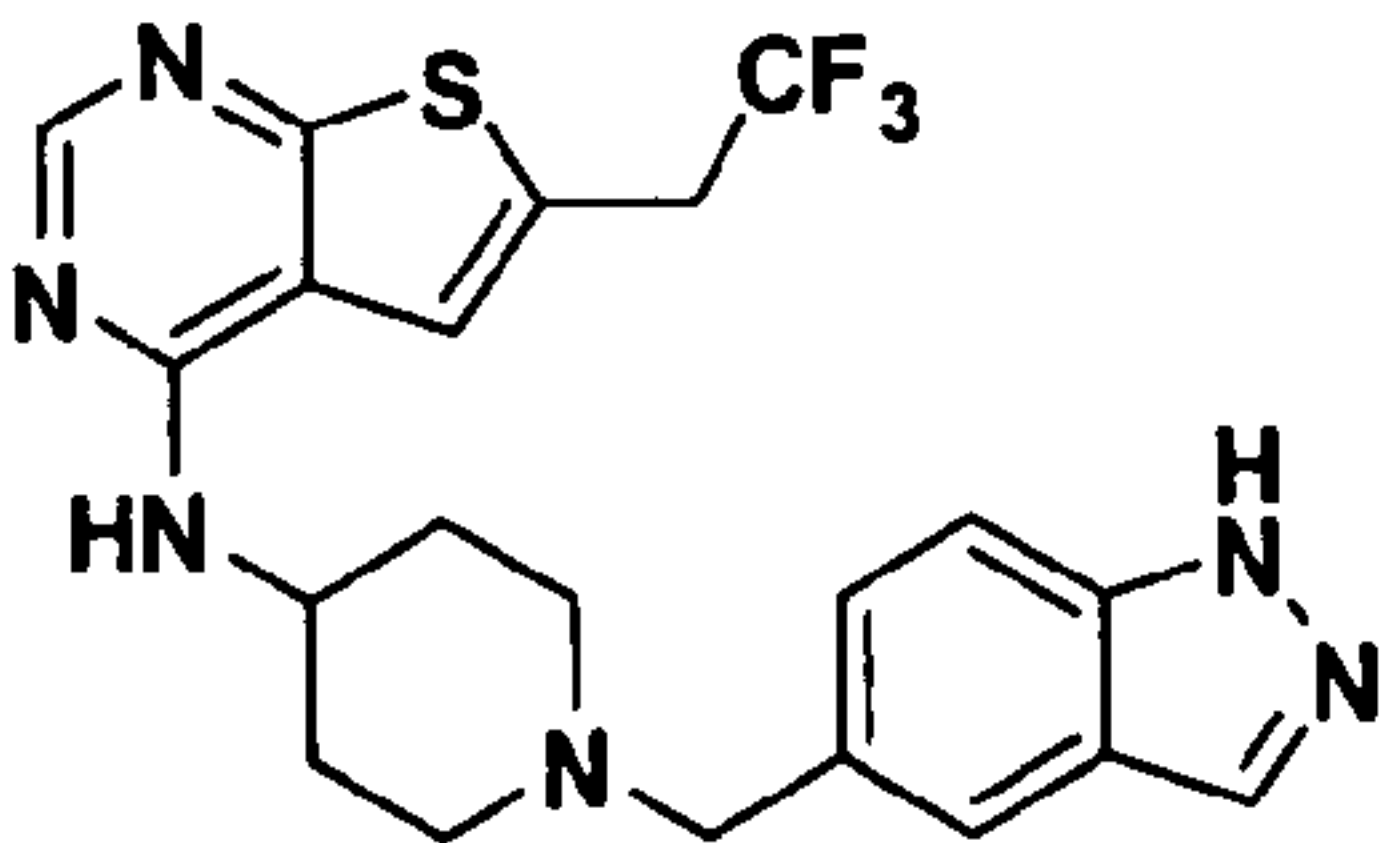
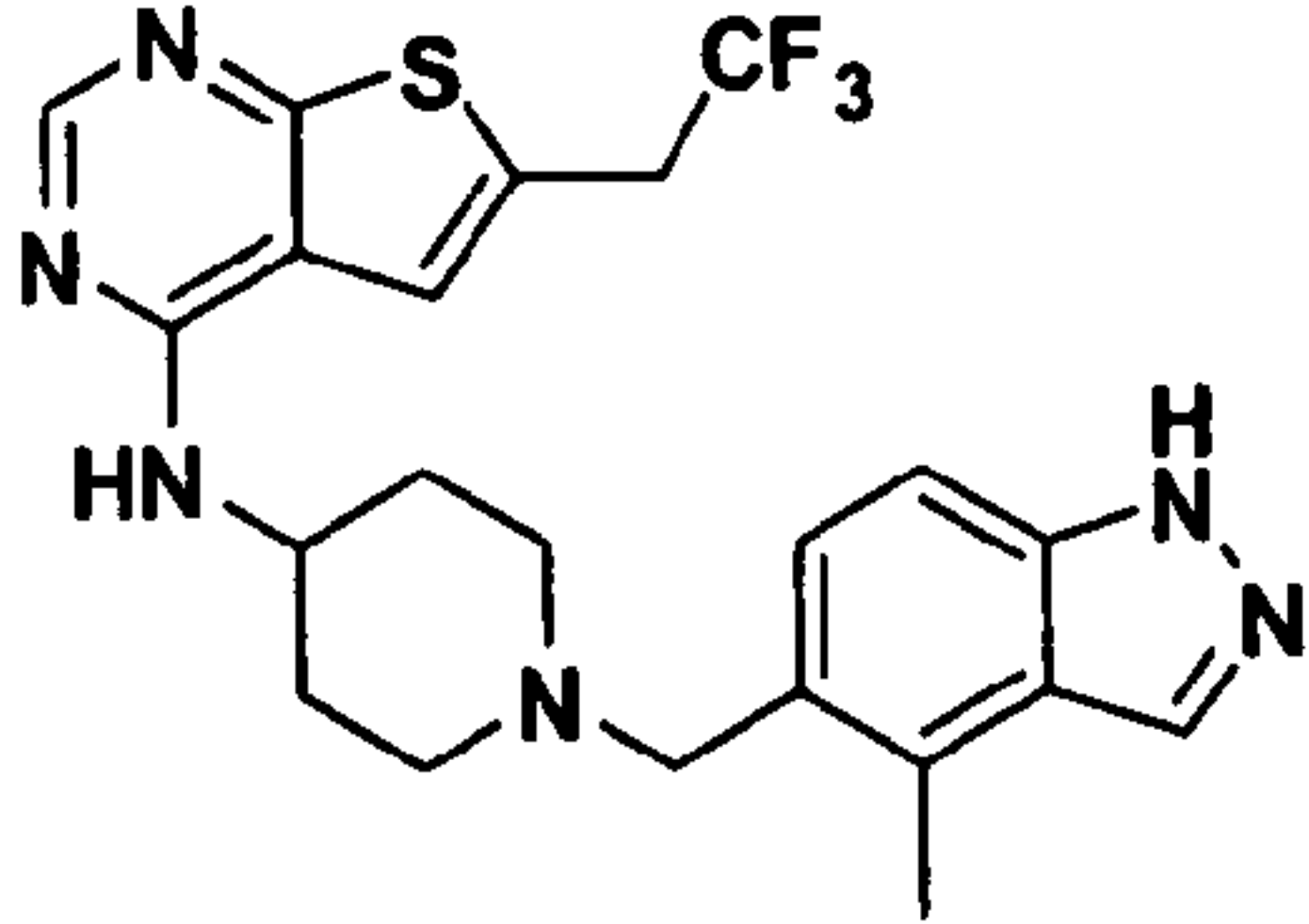
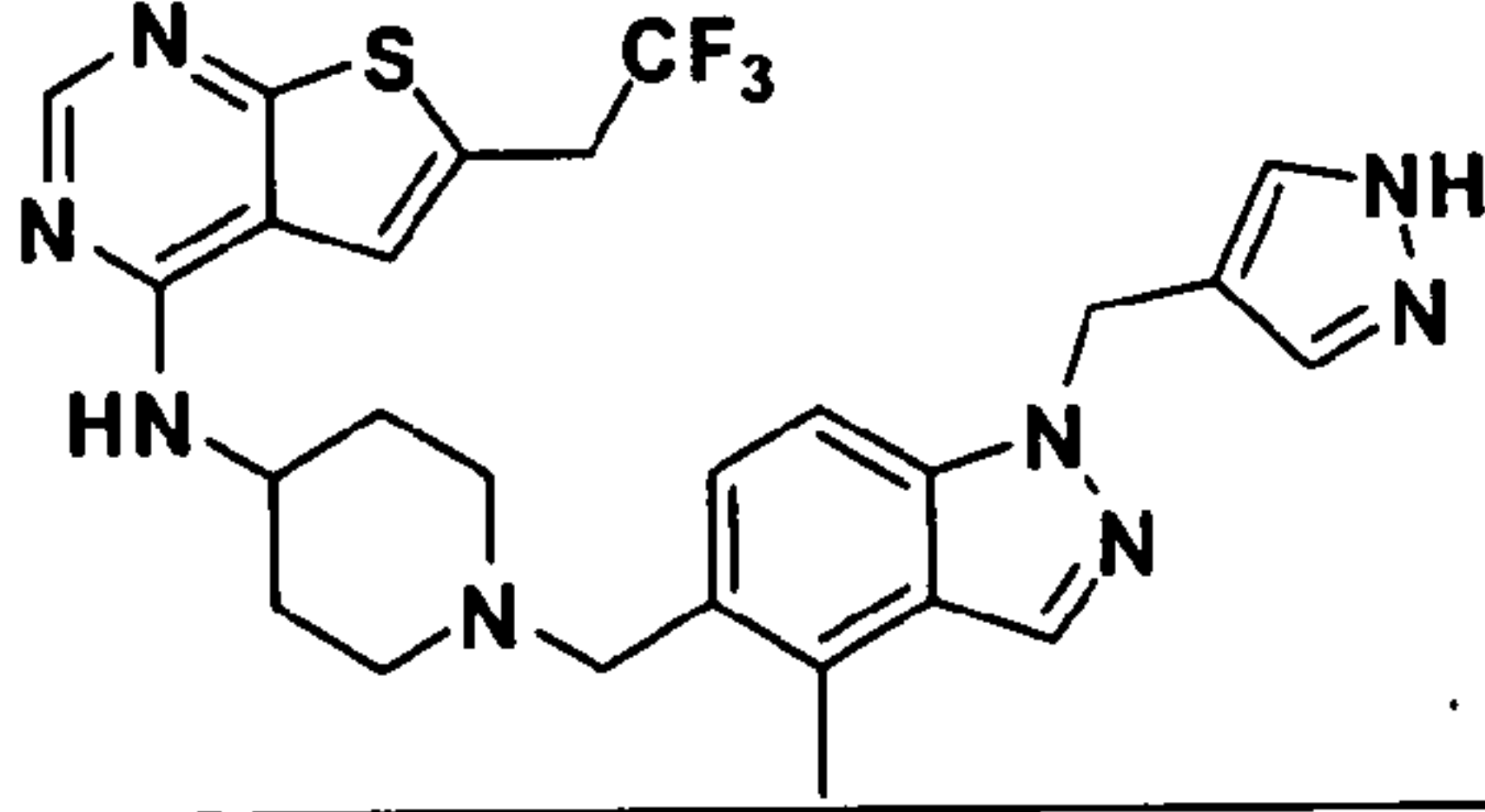
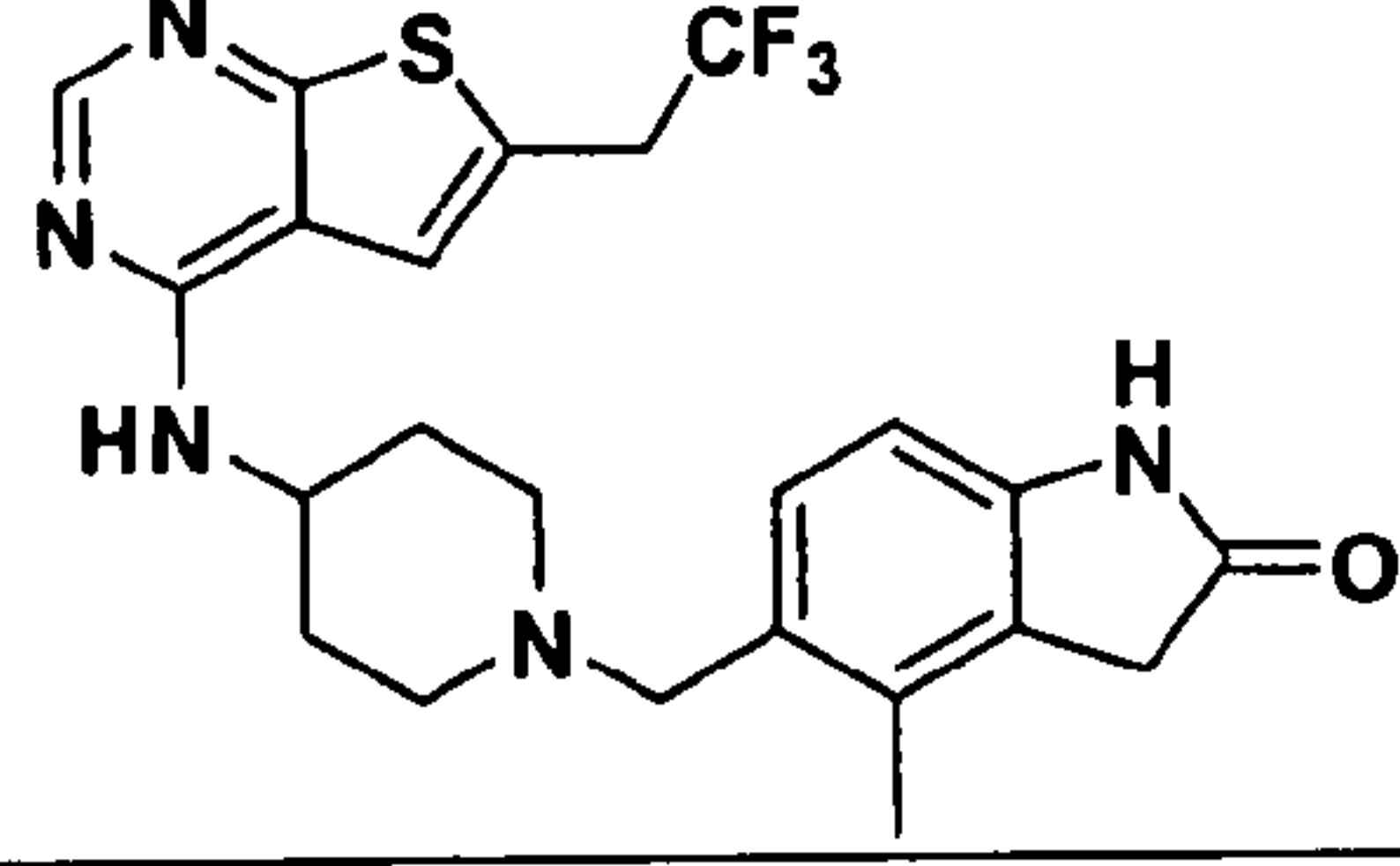
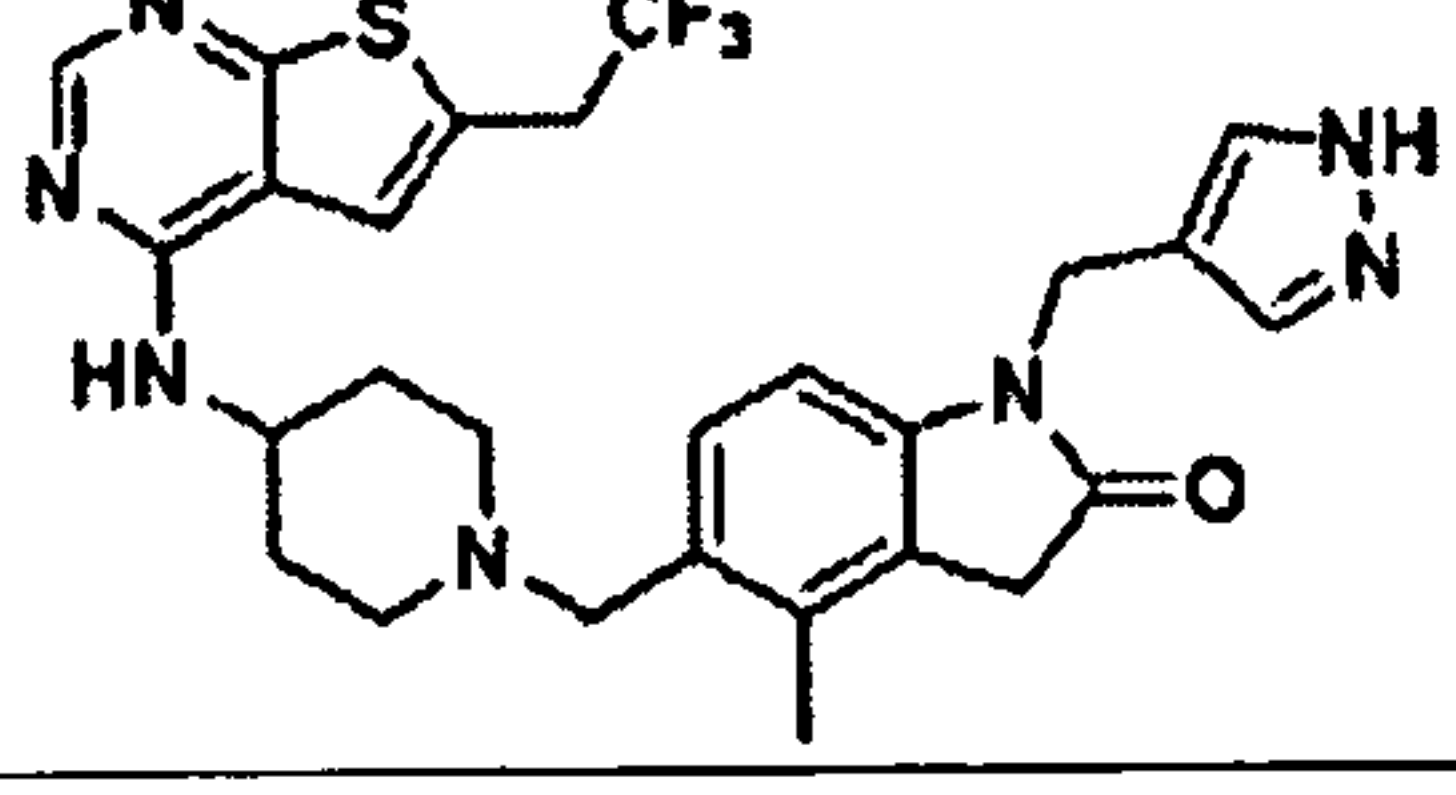
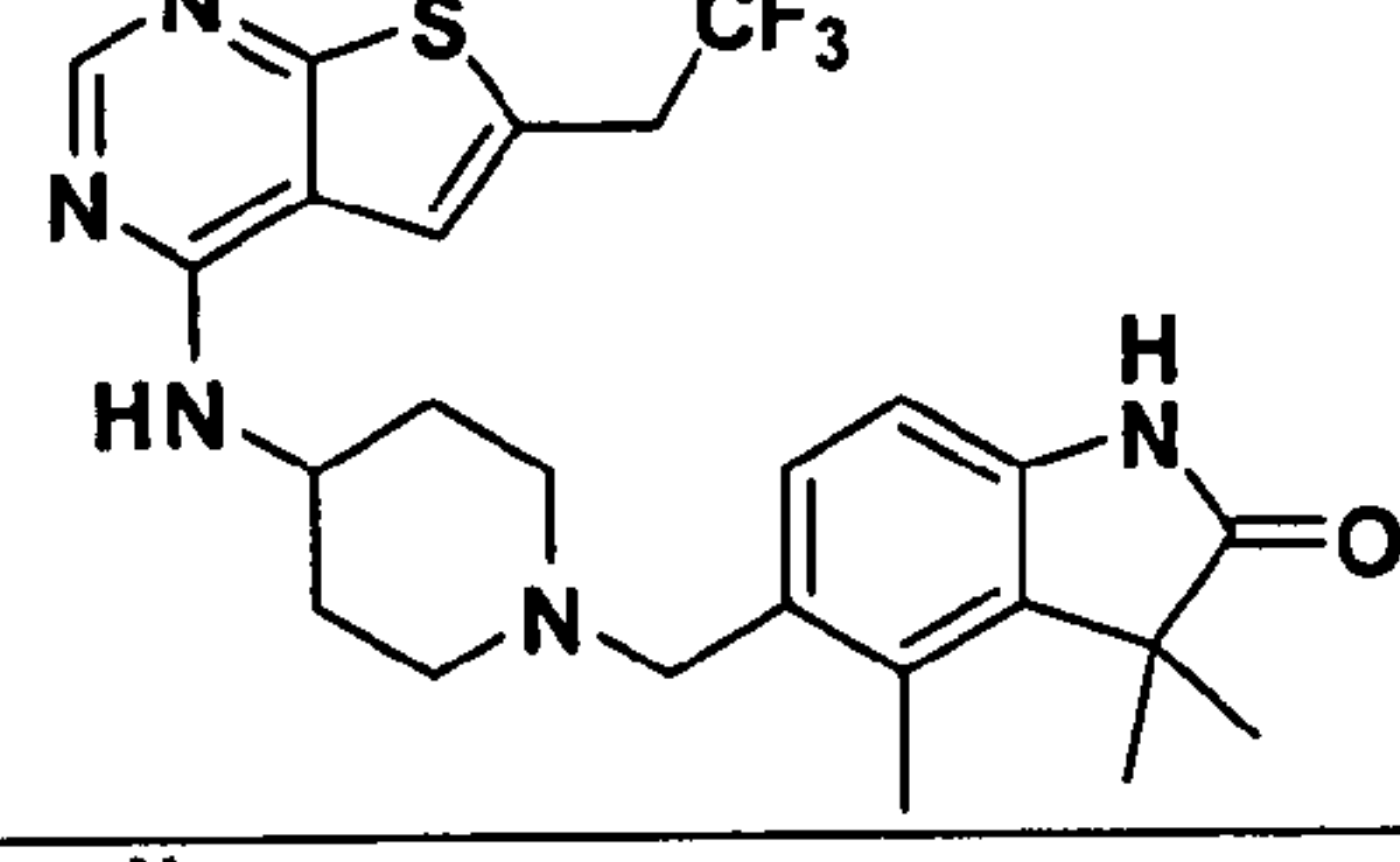
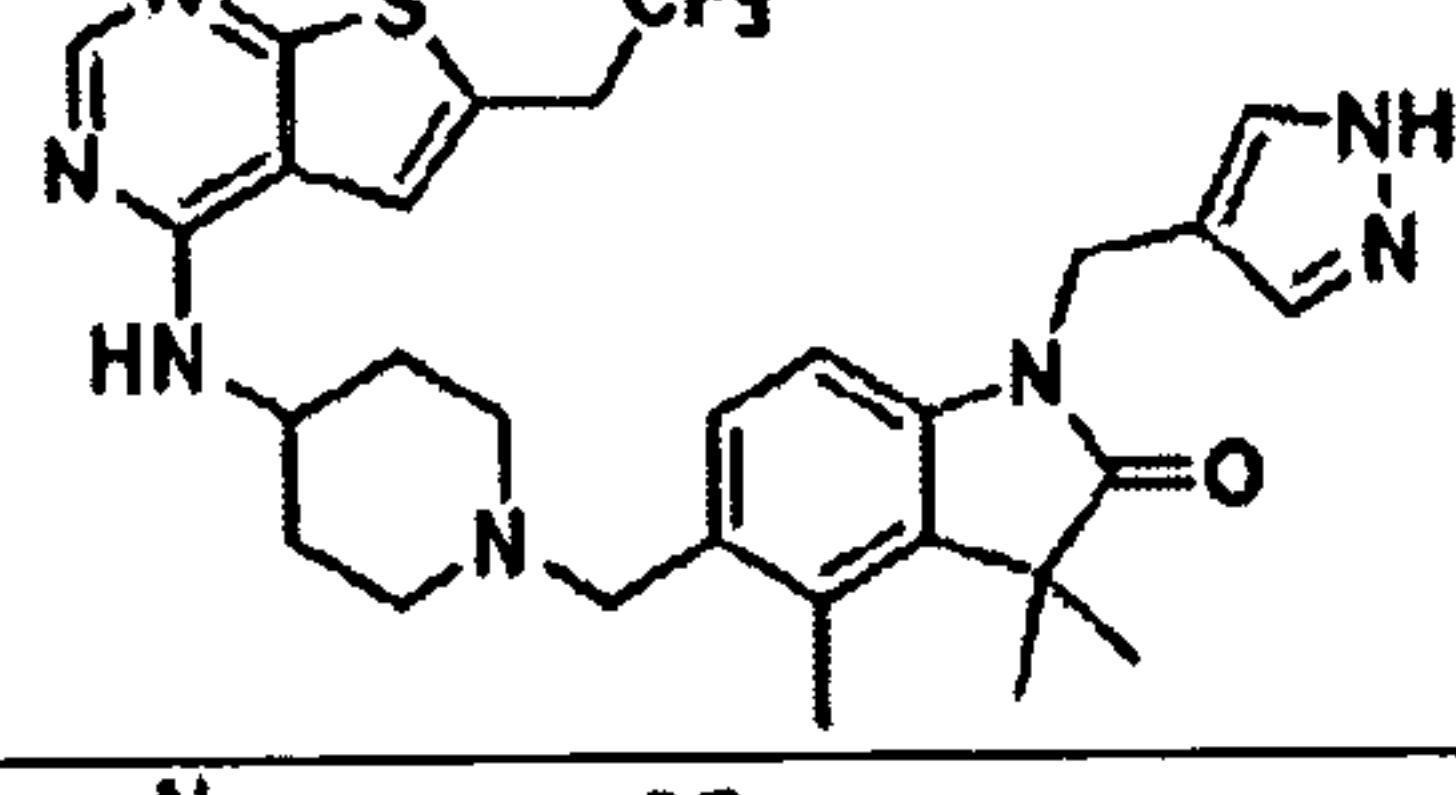
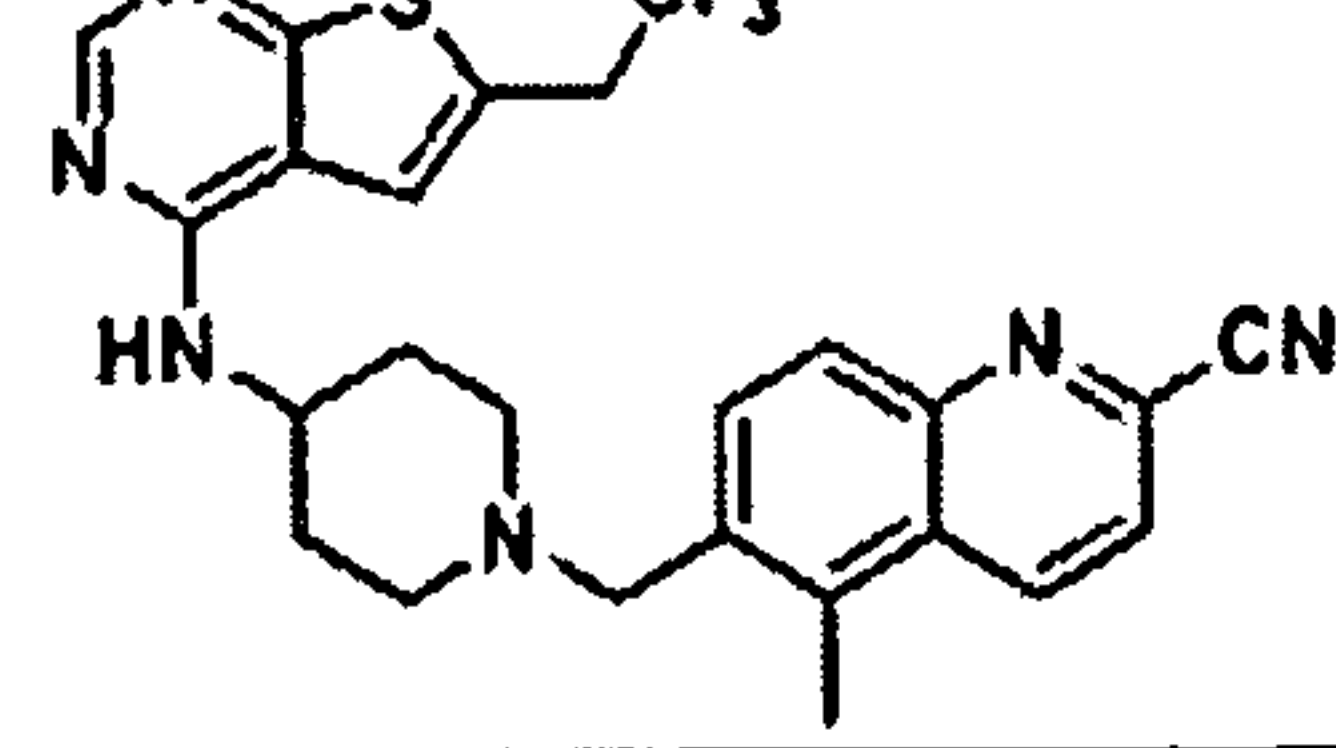
在一些情況下，若式IV之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 及 R^{13} 在每次出現時各自獨立地選自H、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳基烷基，諸如選自H、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳烷基及雜芳基烷基。

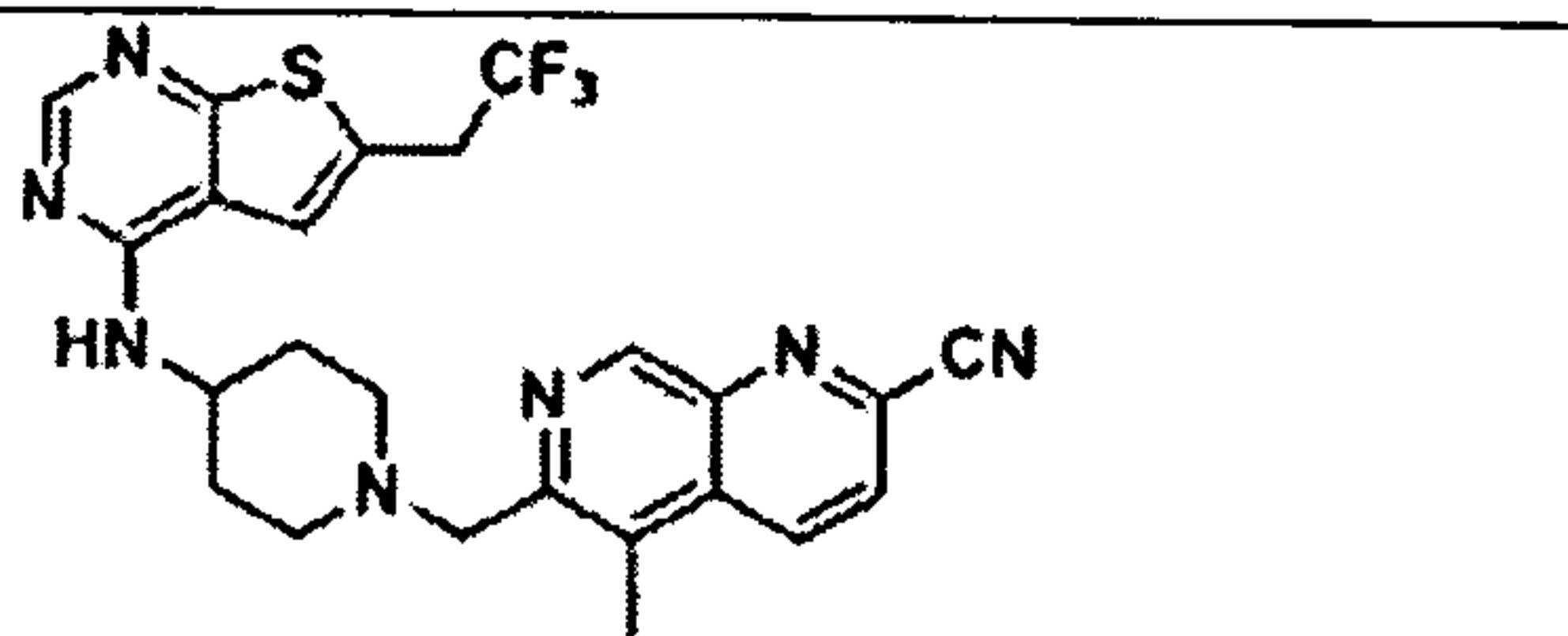
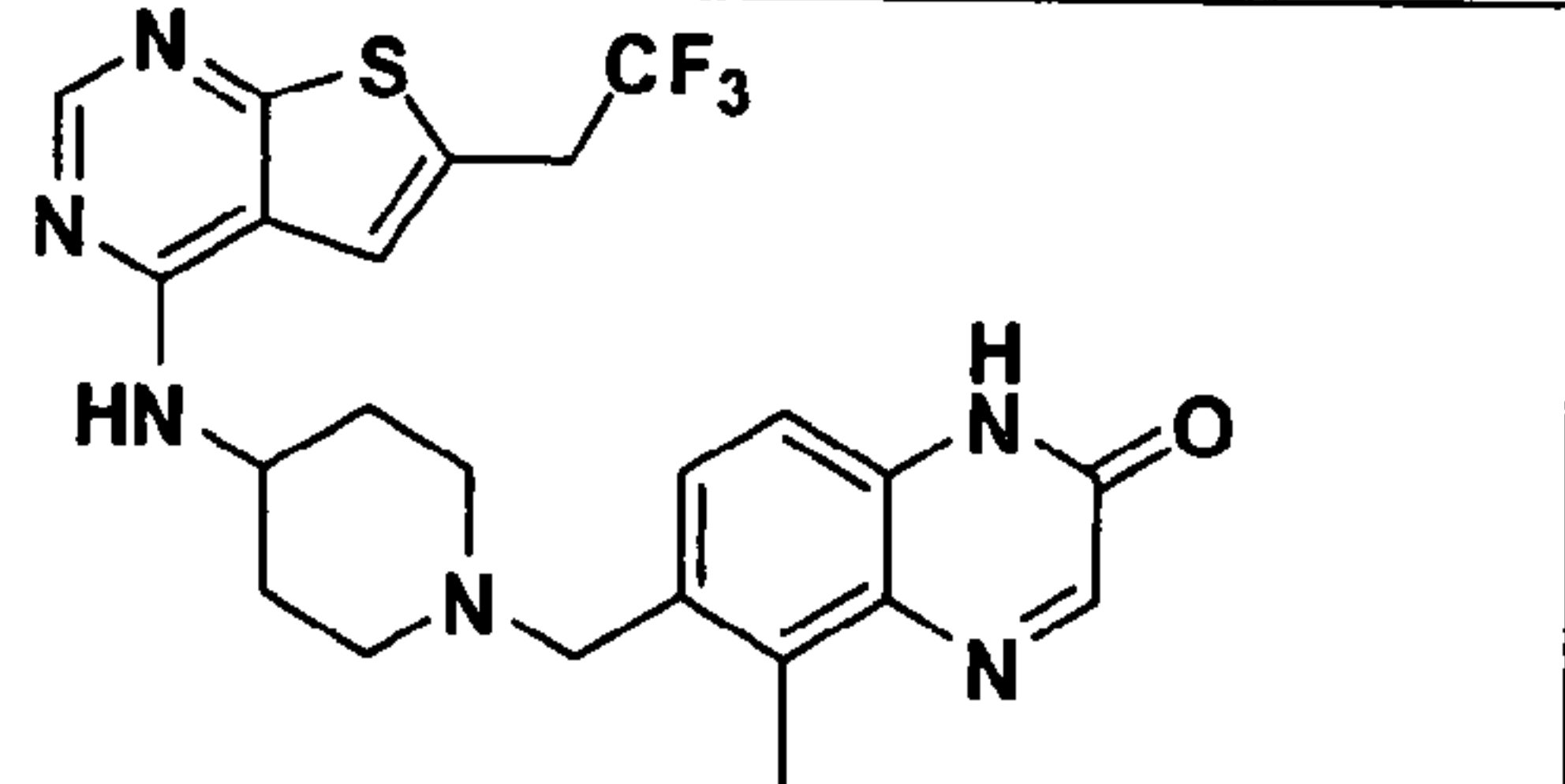
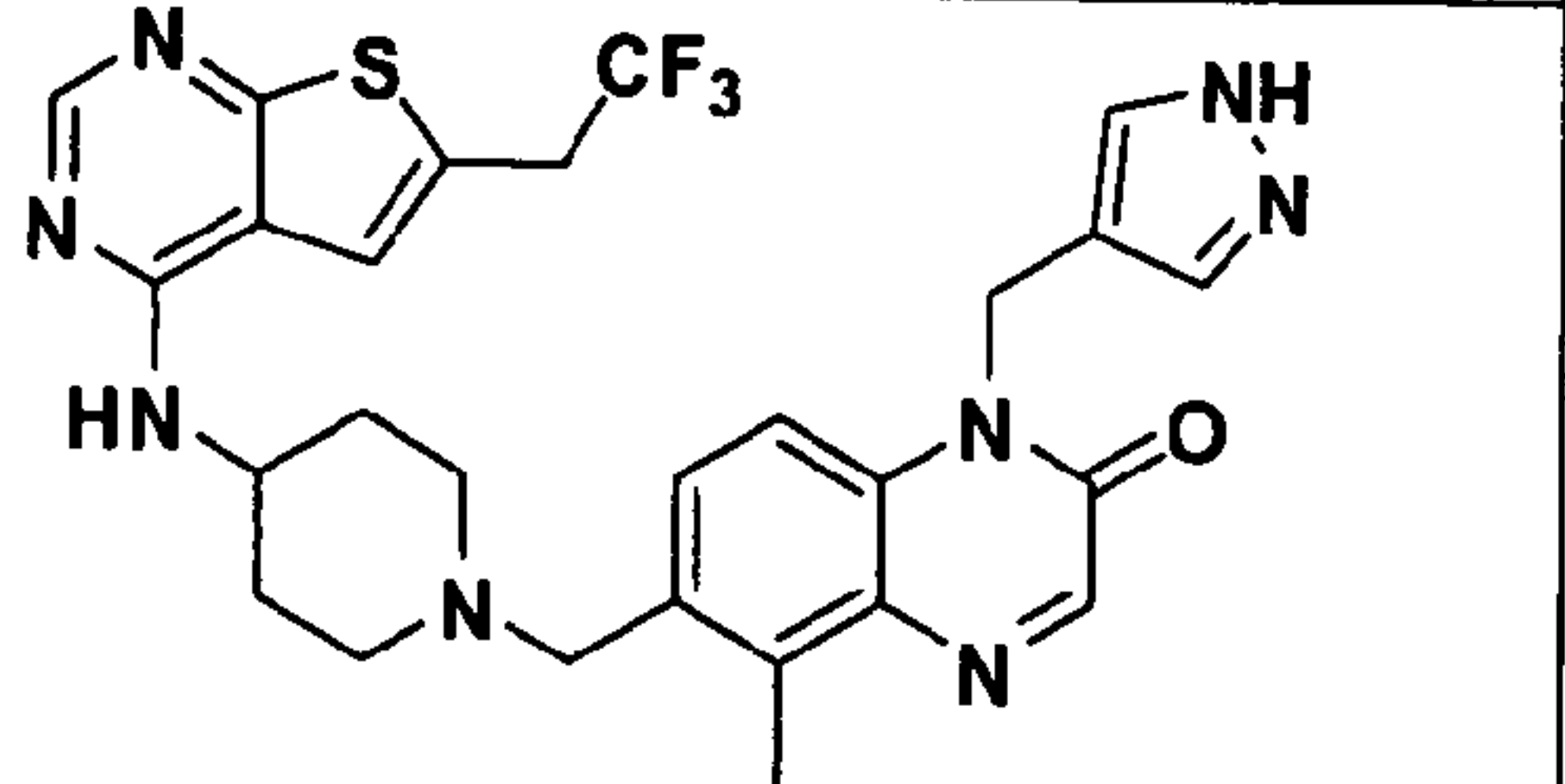
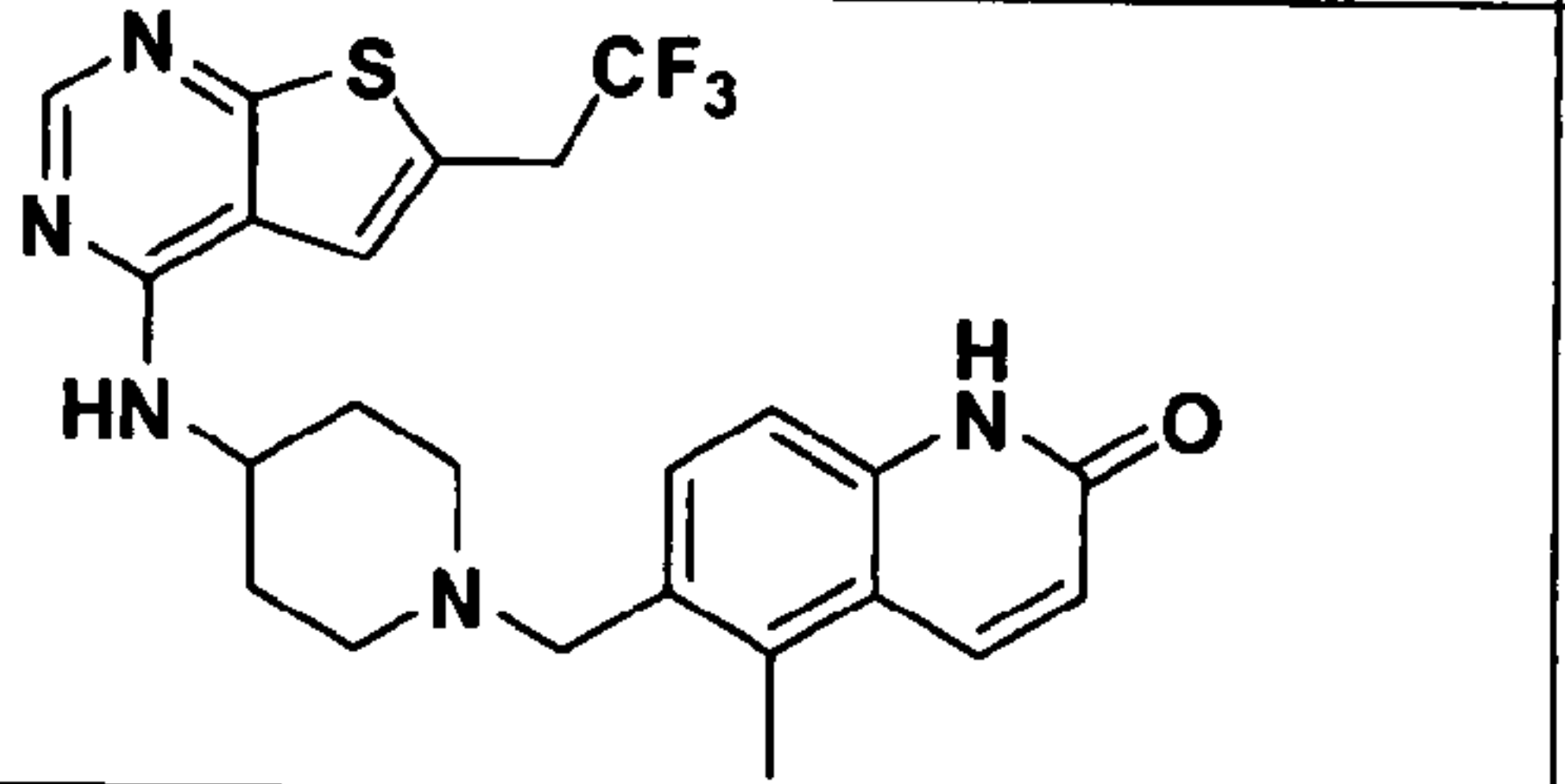
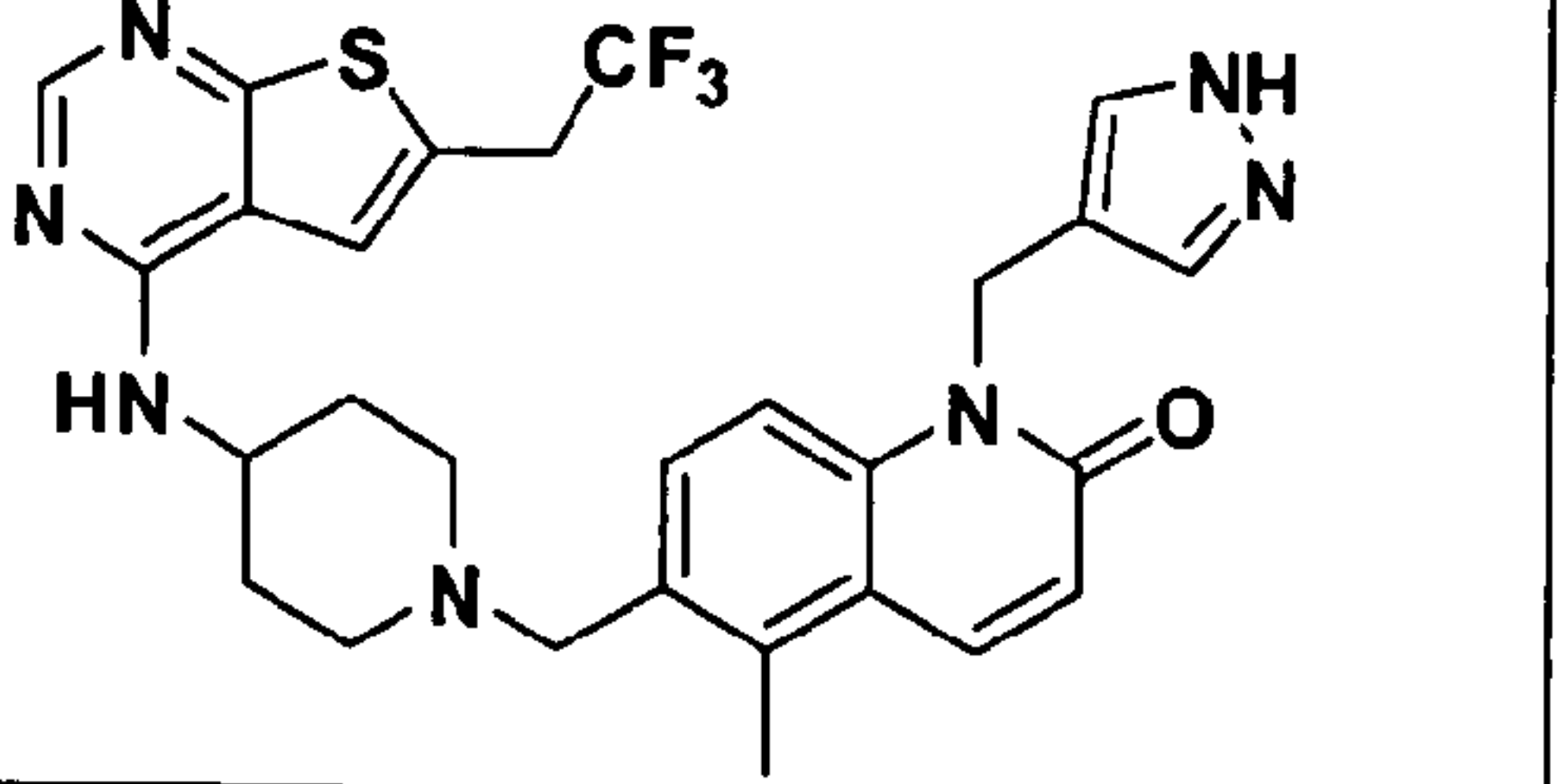
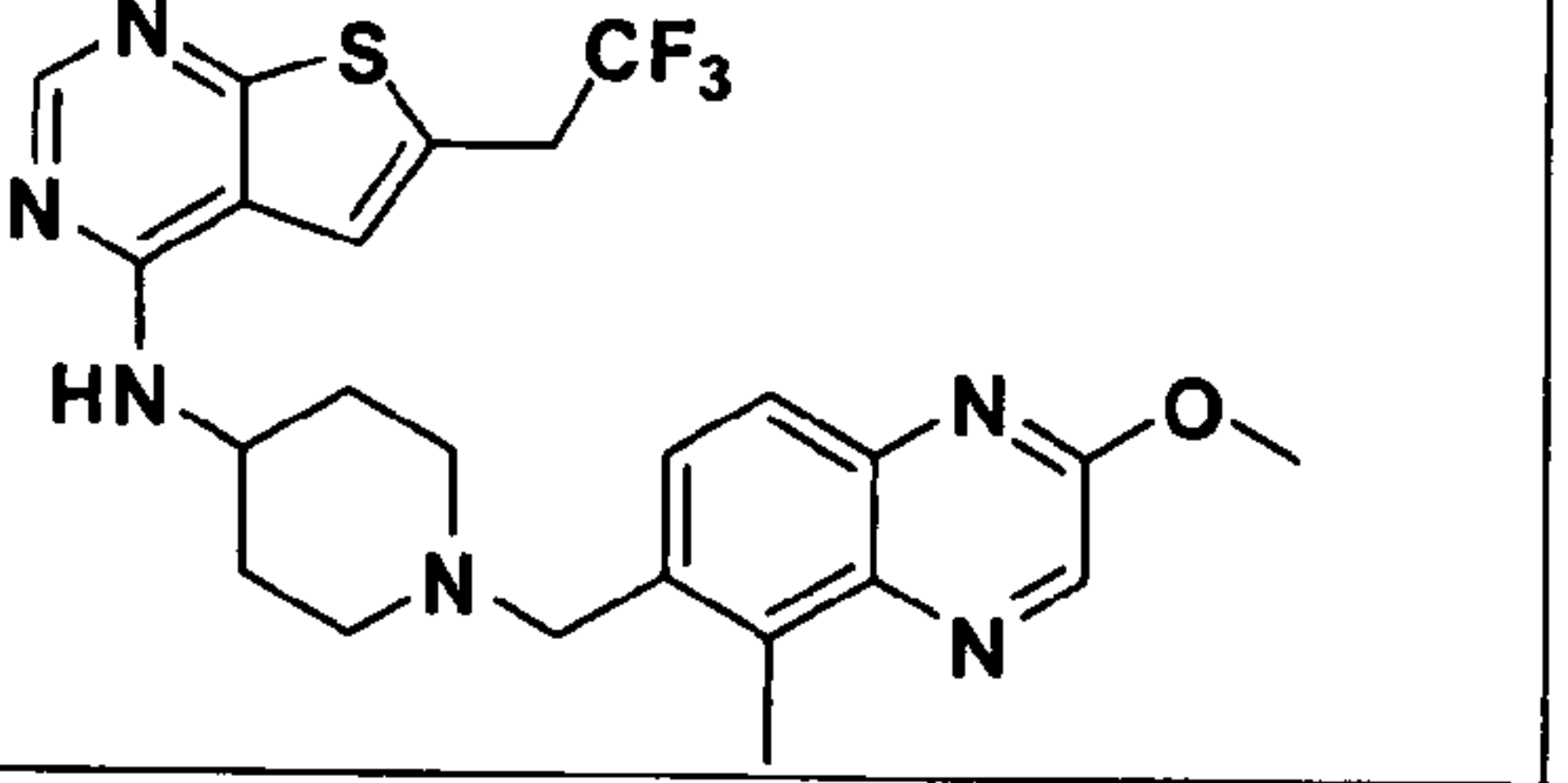
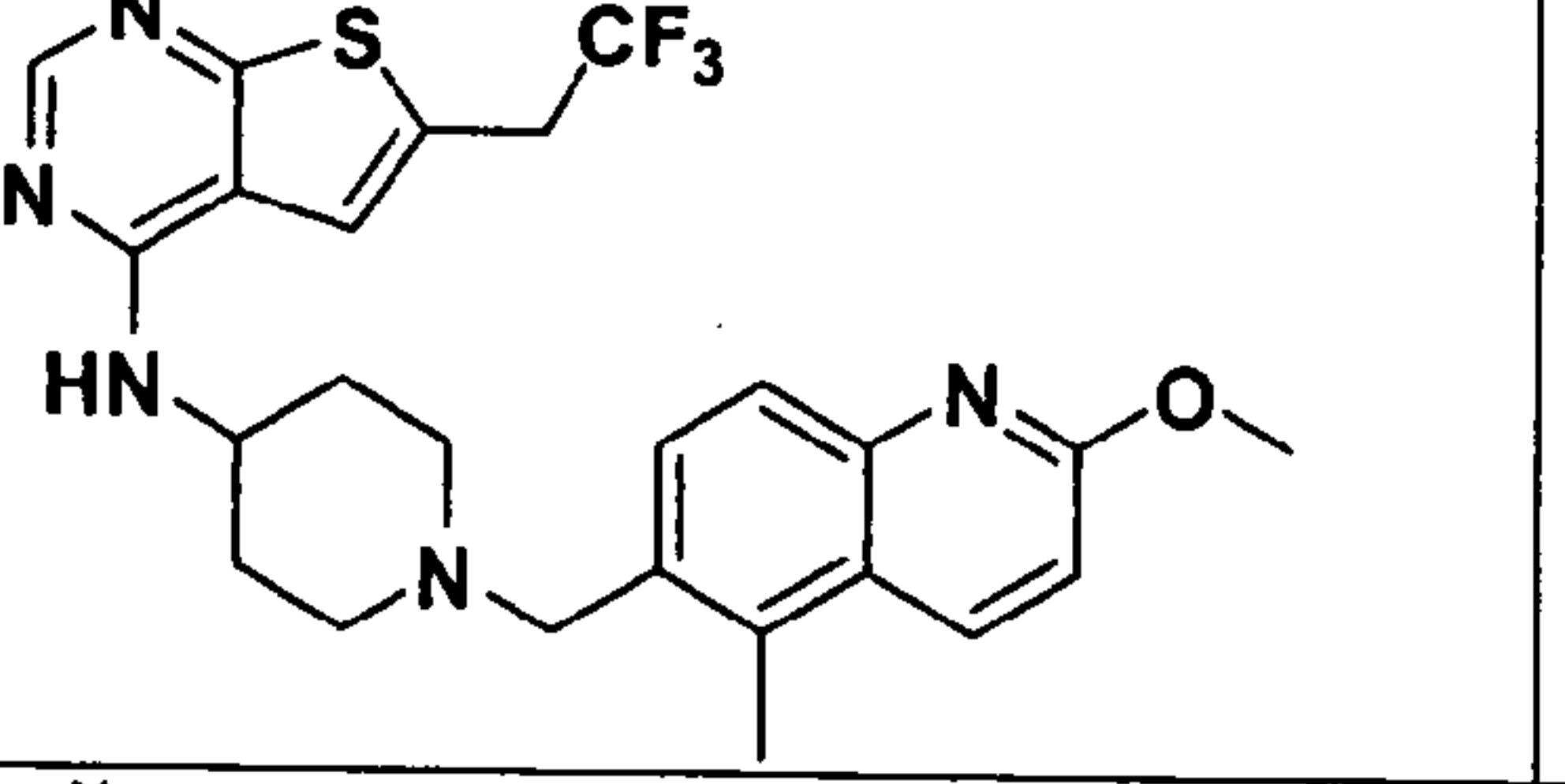
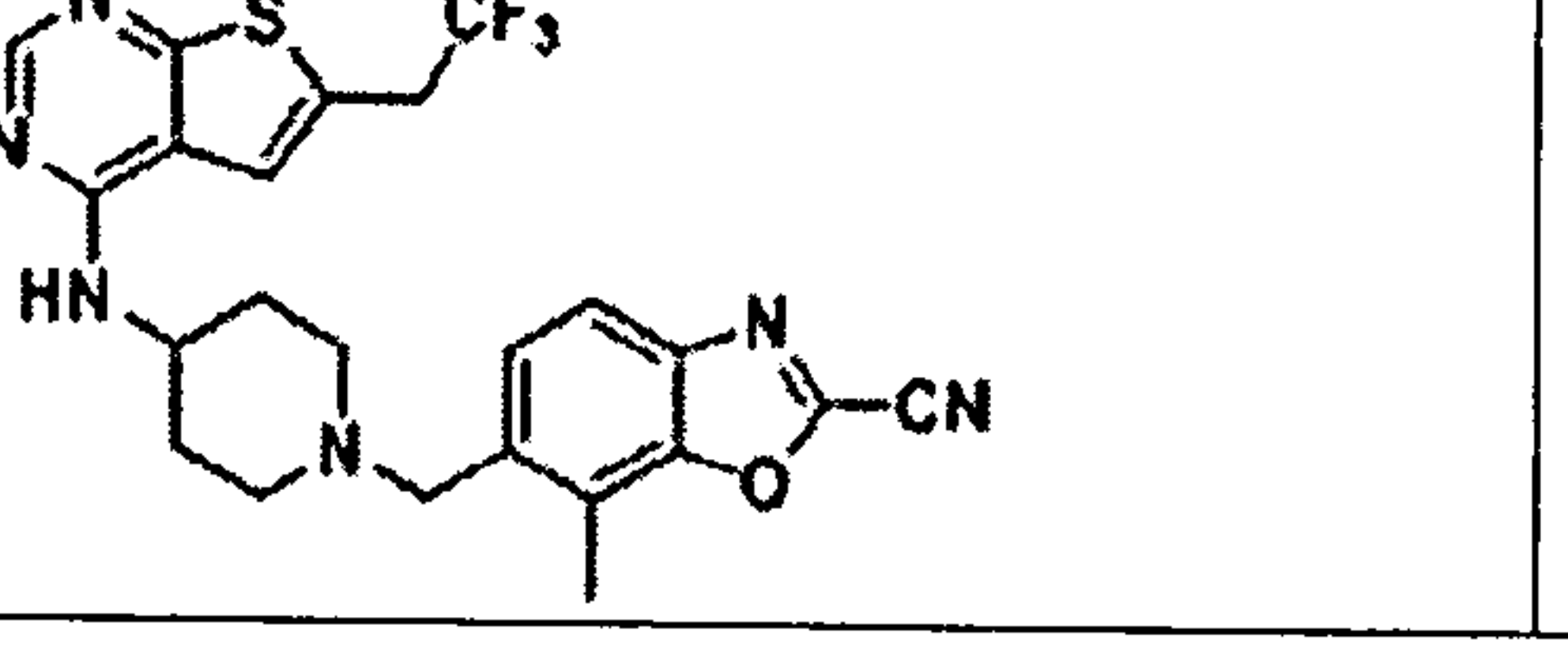
在特定實施例中，式IV之H-III選自H-III-2及H-III-3； R^1 選自烷基及鹵烷基； R^2 存在時選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基； R^{15} 選自H、鹵基、羥基或胺基； L^1 選自O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 及 $-NR^6SO_2-$ ，諸如選自O及 $-NR^5-$ ；A選自5或6員環，諸如選自環烷基及雜環； L^2 選自 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基及 C_1-C_4 伸雜烷基；且B選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-19、B-II-21至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，其限制條件為式IV化合物不為表4d中所列舉之化合物IV-27、IV-28、IV-29、IV-30、IV-31及IV-32中之任一者。

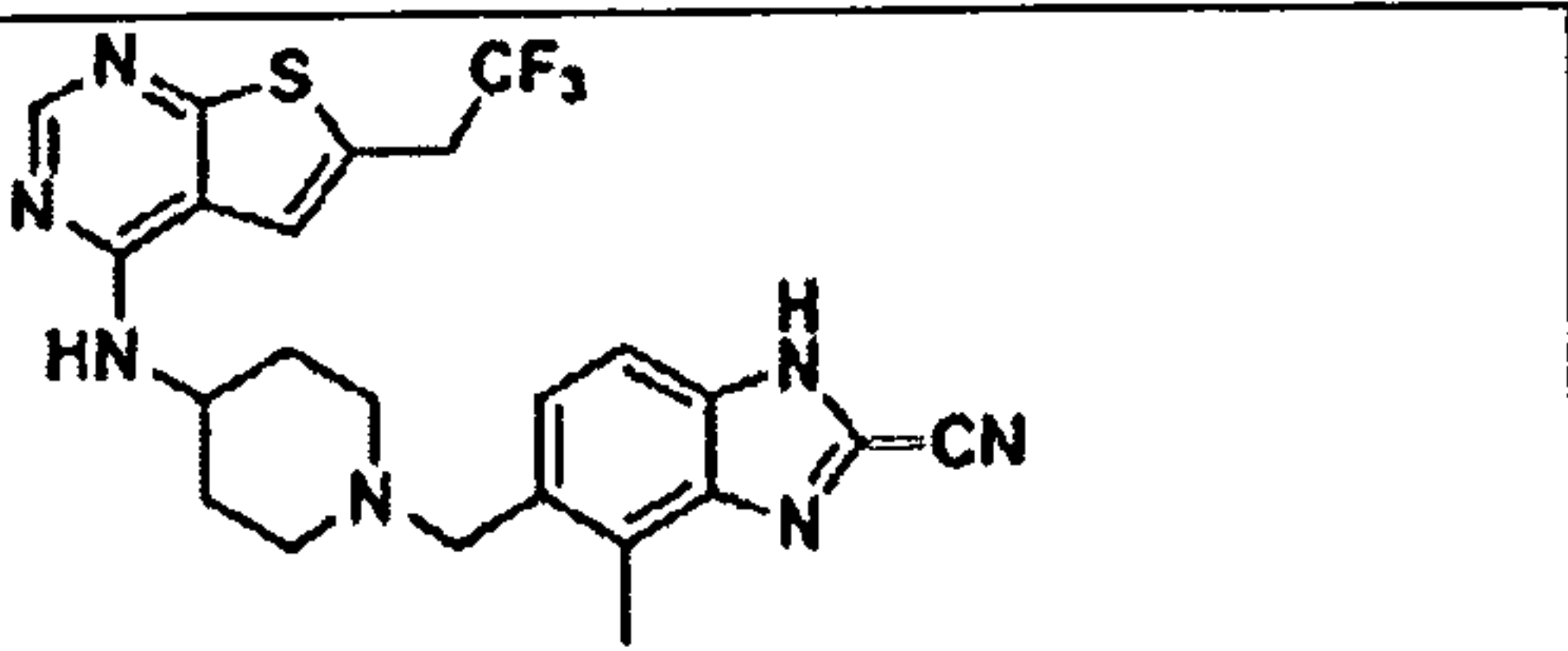
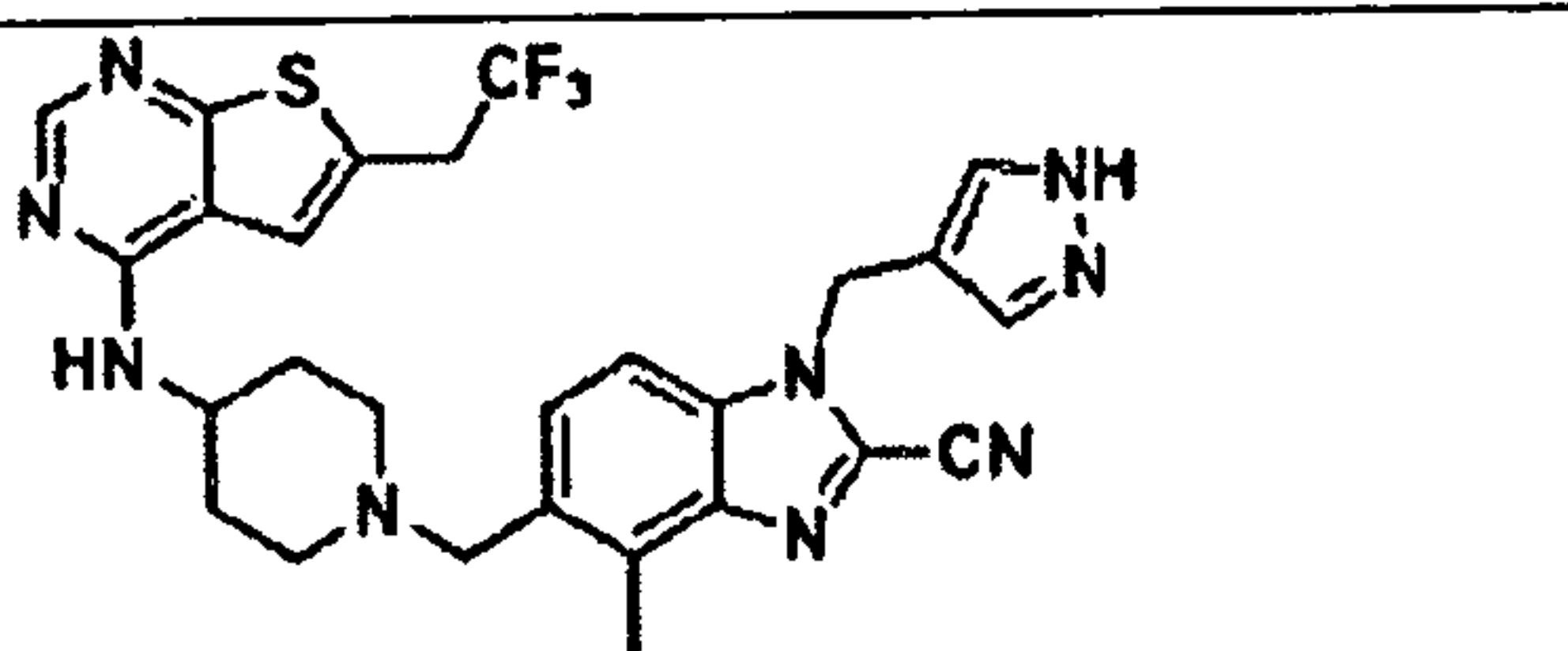
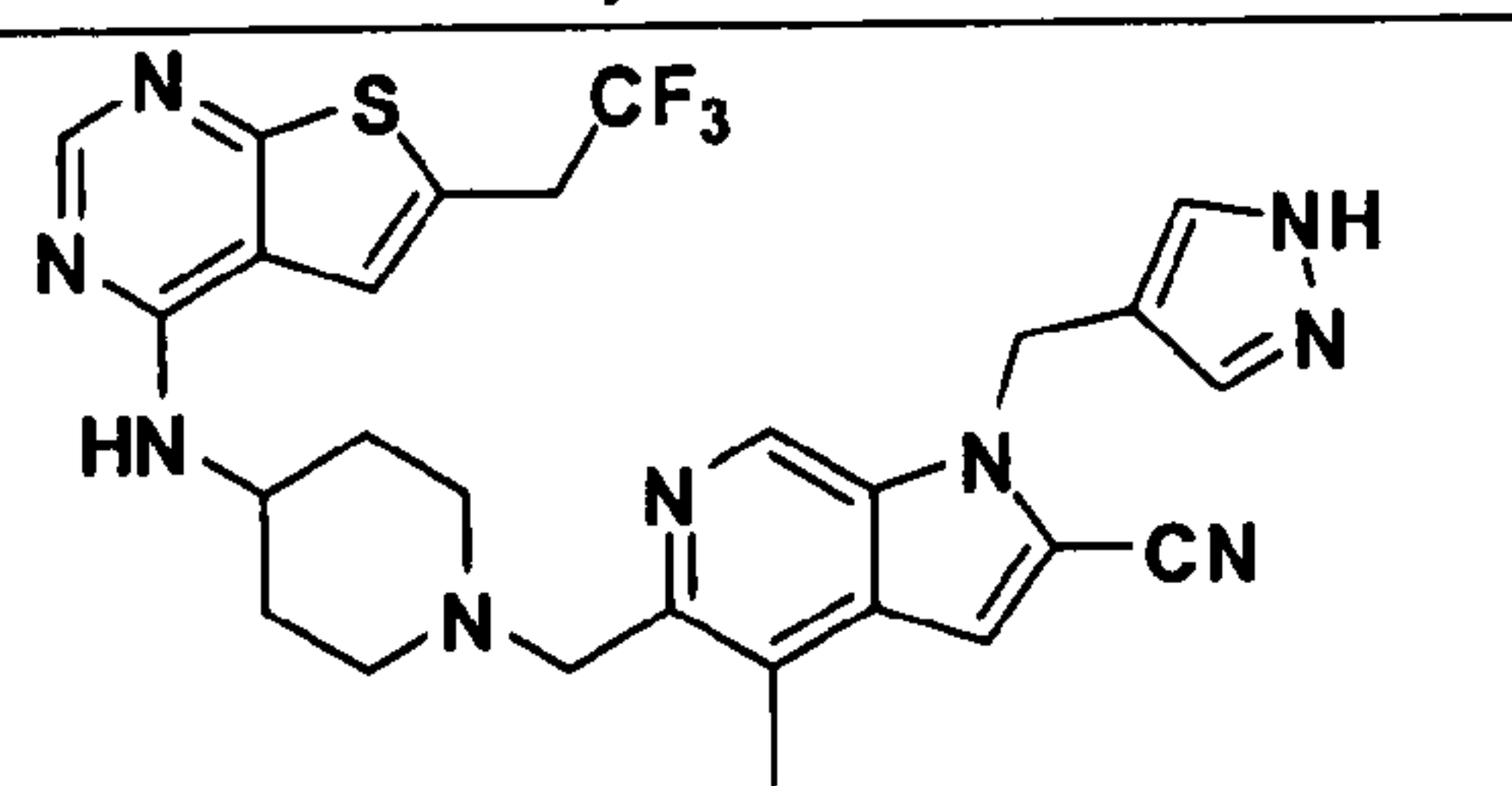
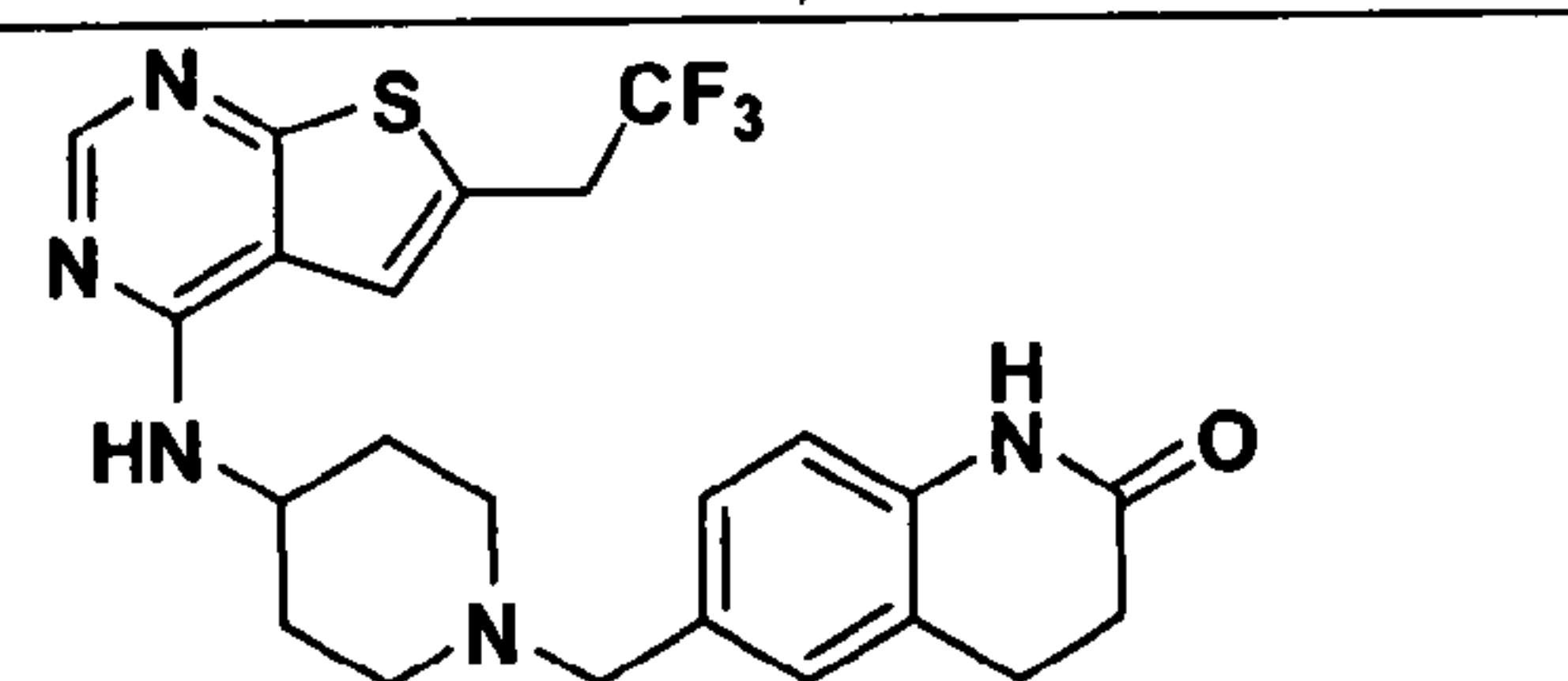
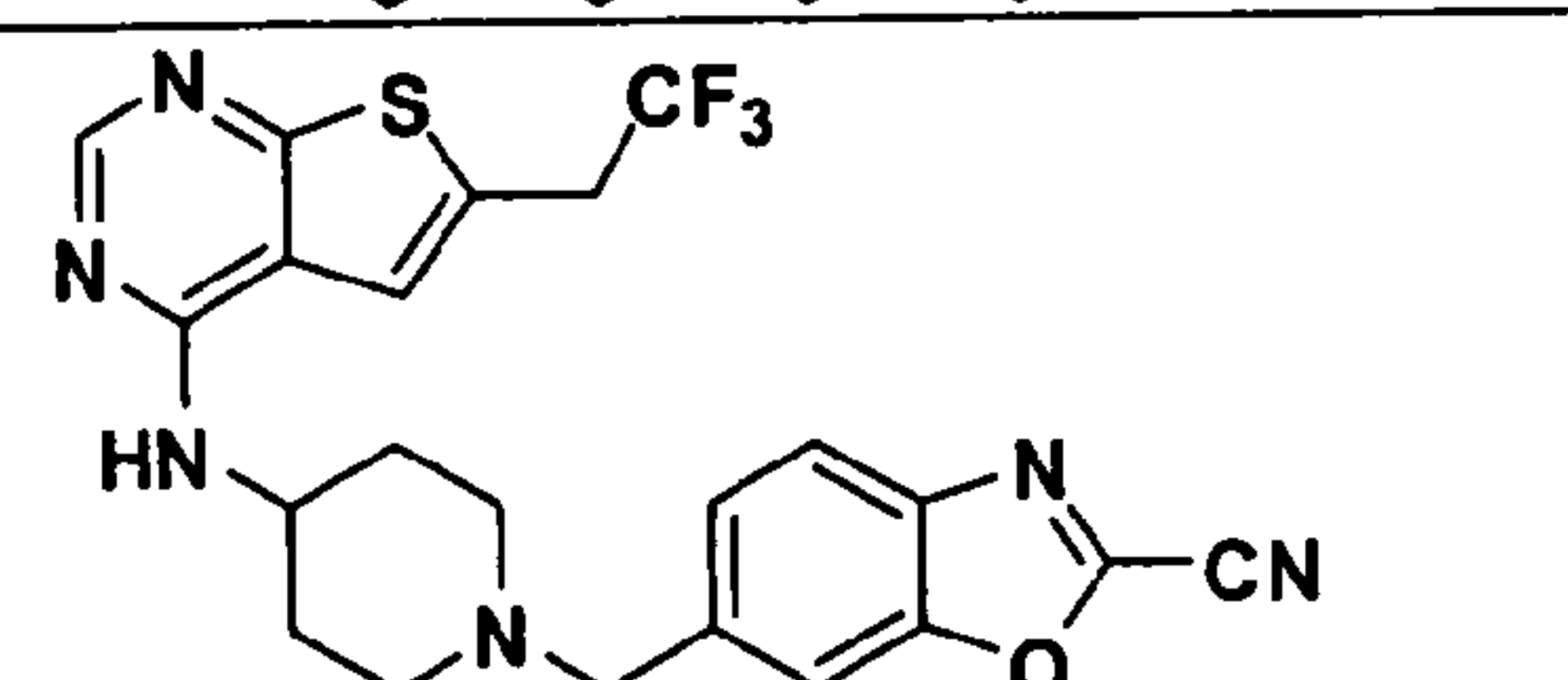
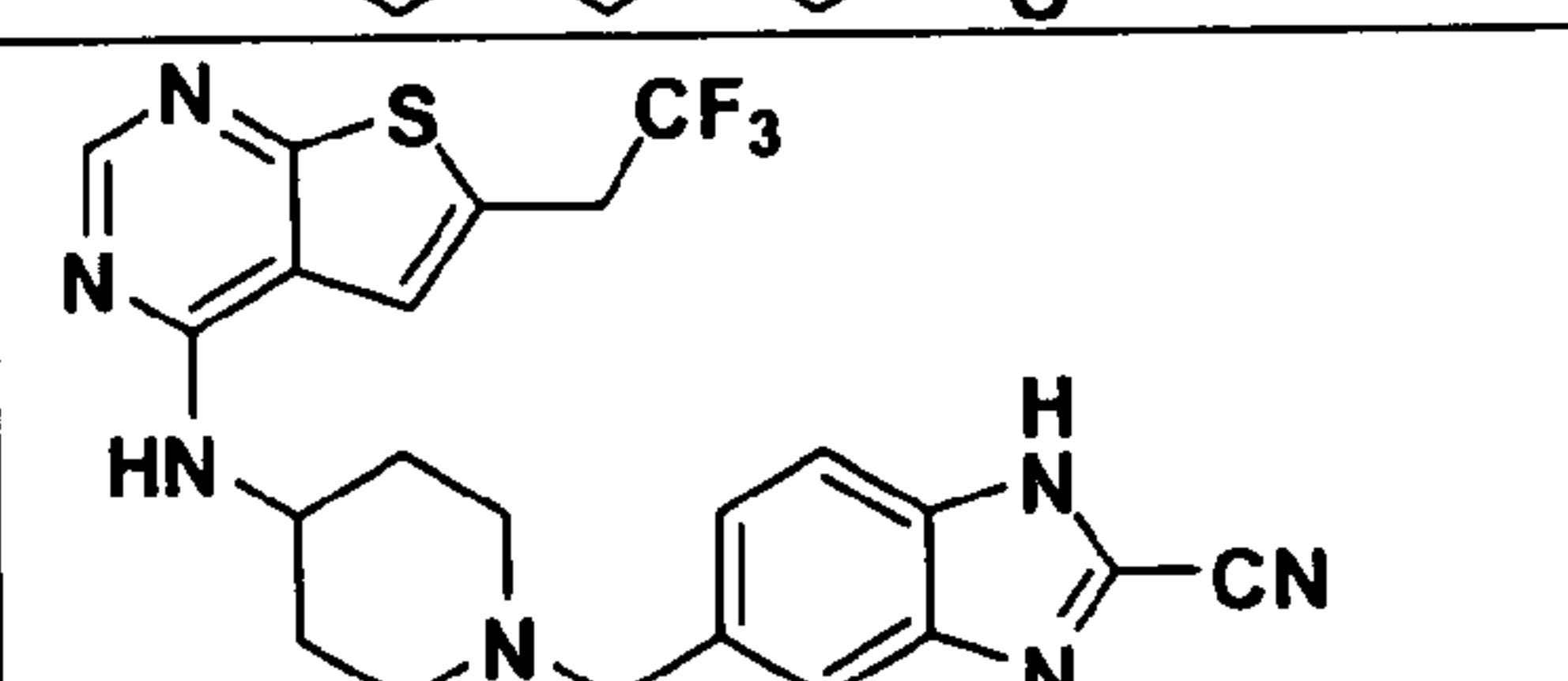
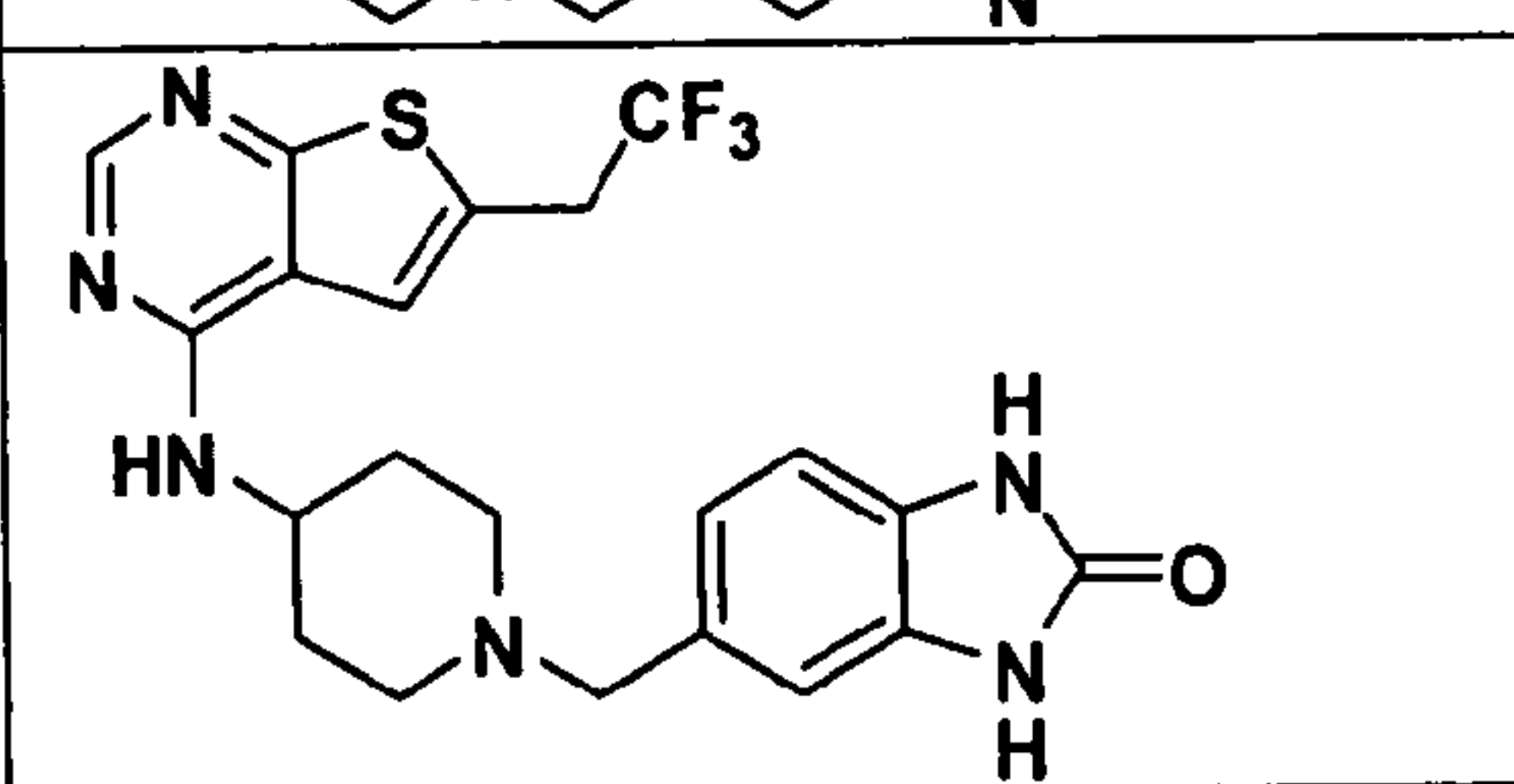
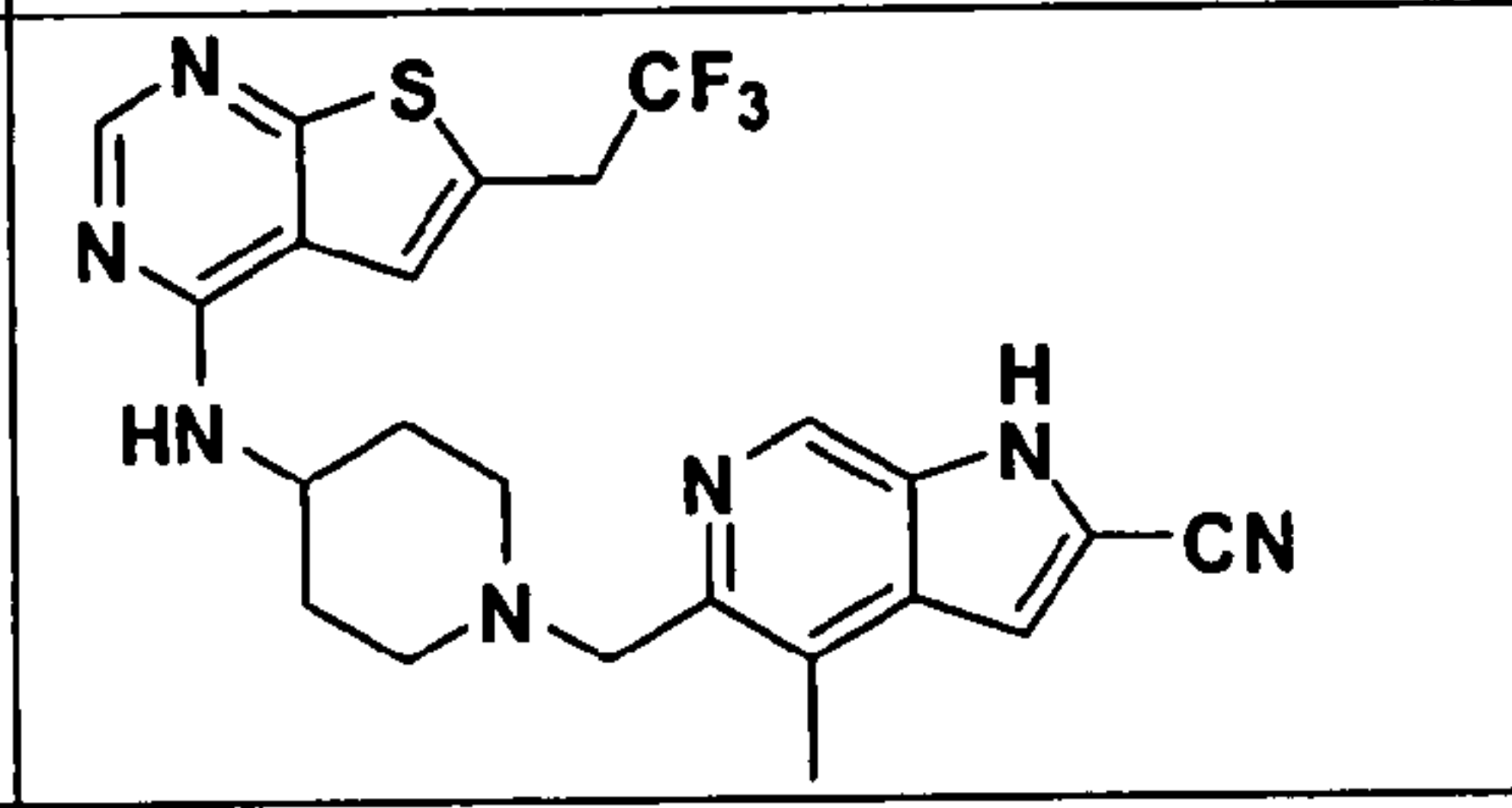
在一些情況下，H-III選自表1c。式IV化合物可選自表4d中列舉之化合物IV-1至IV-26及IV-33至IV-34中之任一者。在某些實施例中，式IV化合物不為表4d中列舉之結構。在某些實施例中，式IV化合物不為表4d中列舉之化合物IV-27至IV-32中之任一者。

表4d：示例性式IV化合物

化合物編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
IV-1			
IV-2		485.53	486.25 [M+H] ⁺
IV-3			
IV-4			
IV-5			
IV-6			
IV-7			

IV-8		446.49	447.6 [M+H] ⁺
IV-9		460.52	461.25 [M+H] ⁺
IV-10			
IV-11			
IV-12			
IV-13			
IV-14			
IV-15			

IV-16			
IV-17			
IV-18			
IV-19			
IV-20			
IV-21			
IV-22			
IV-23			

IV-24			
IV-25			
IV-26			
IV-27			
IV-28			
IV-29			
IV-30			
IV-31			

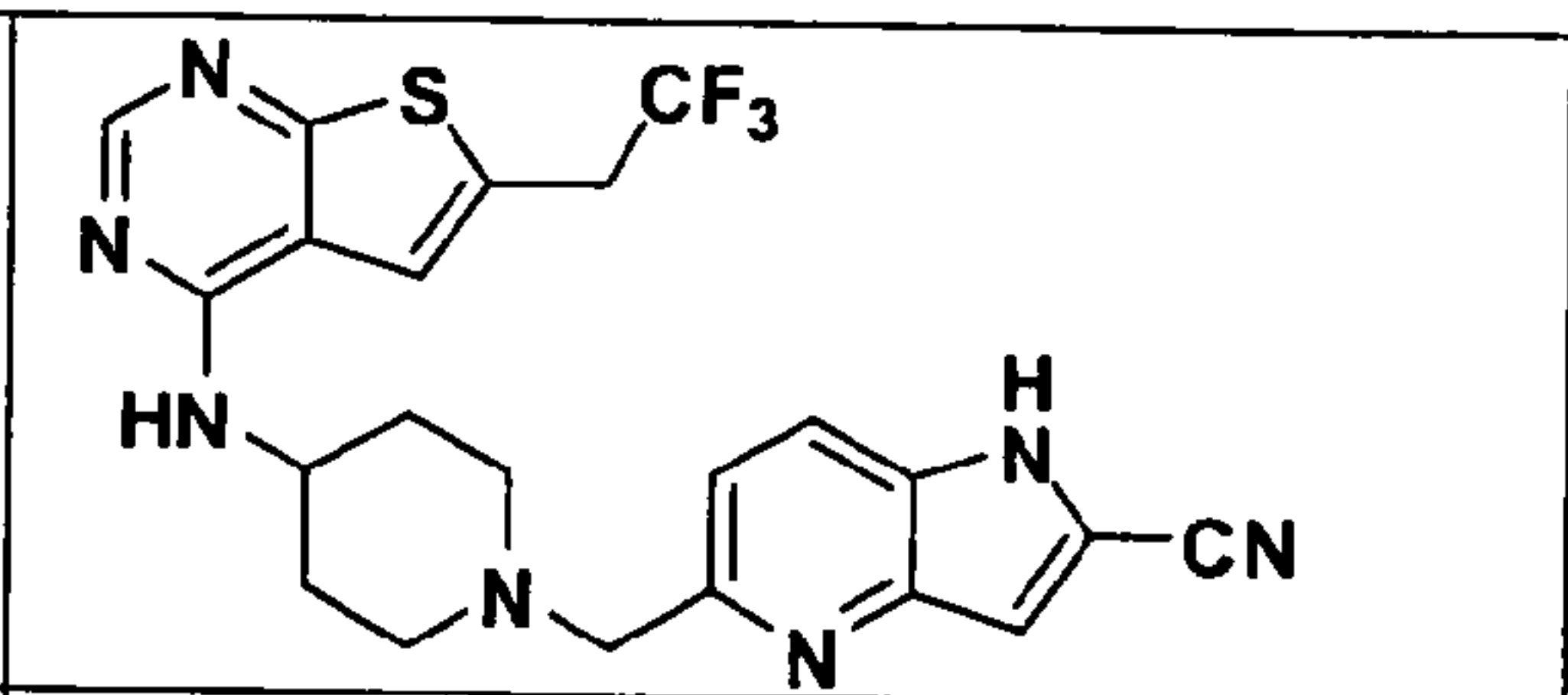
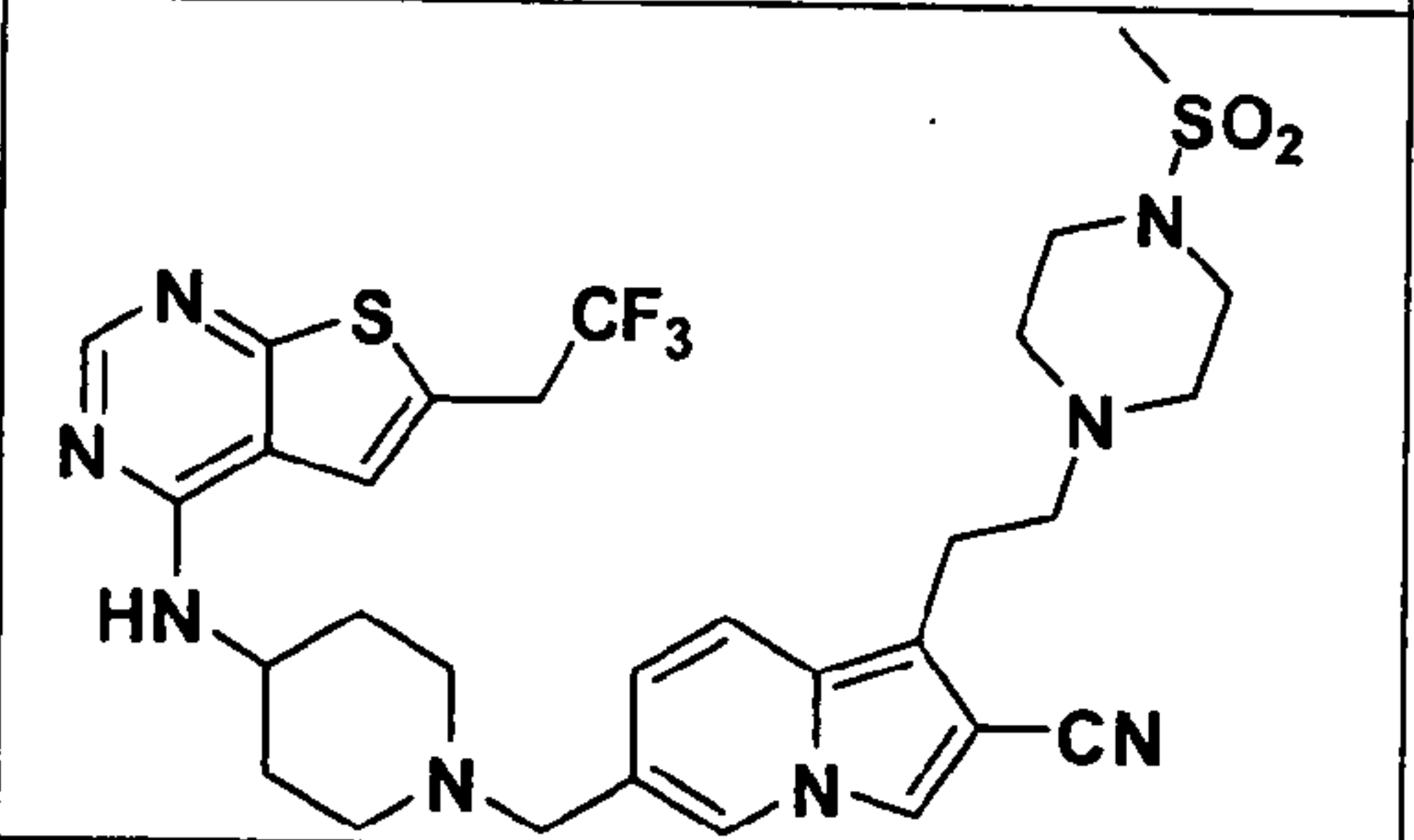
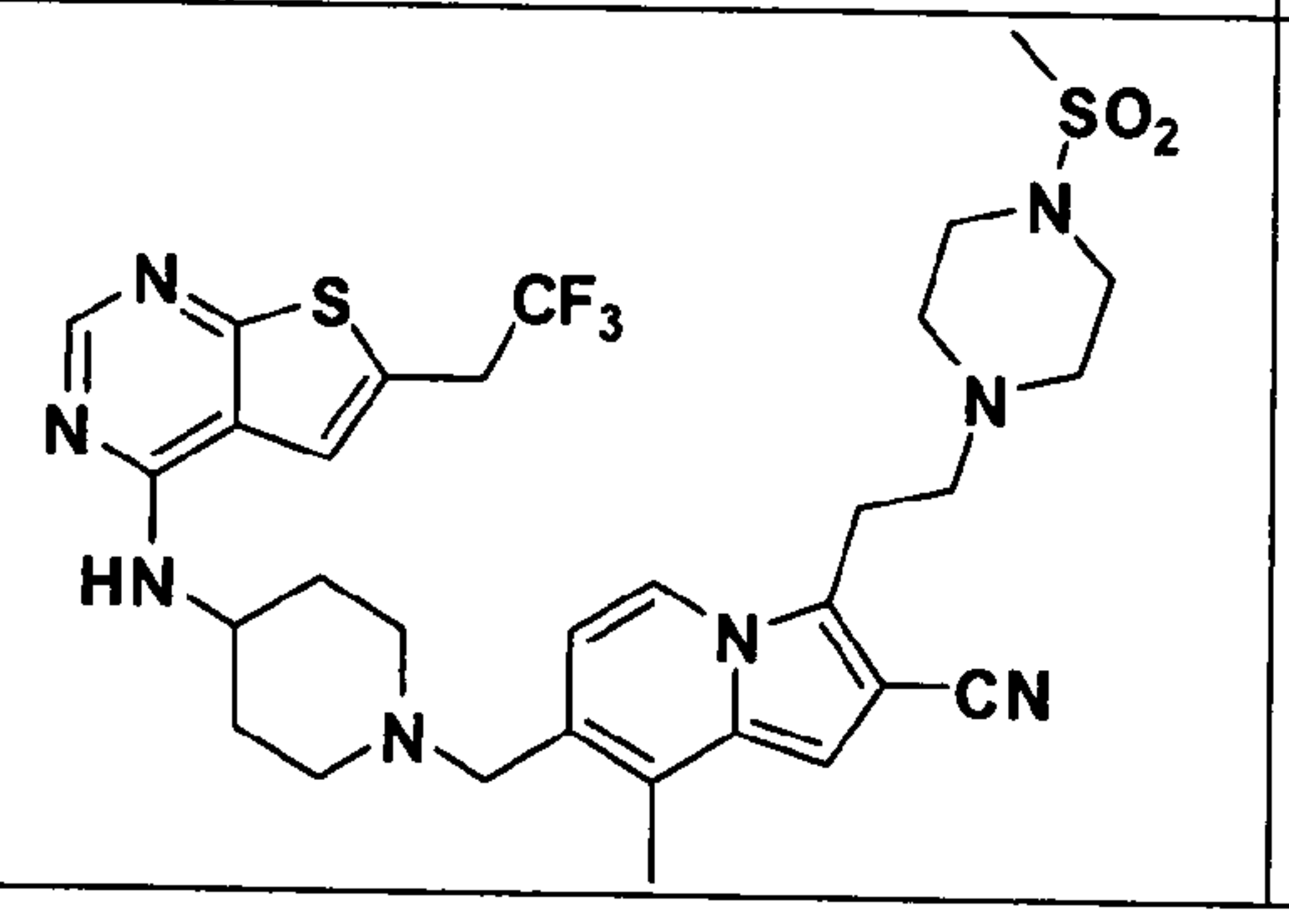
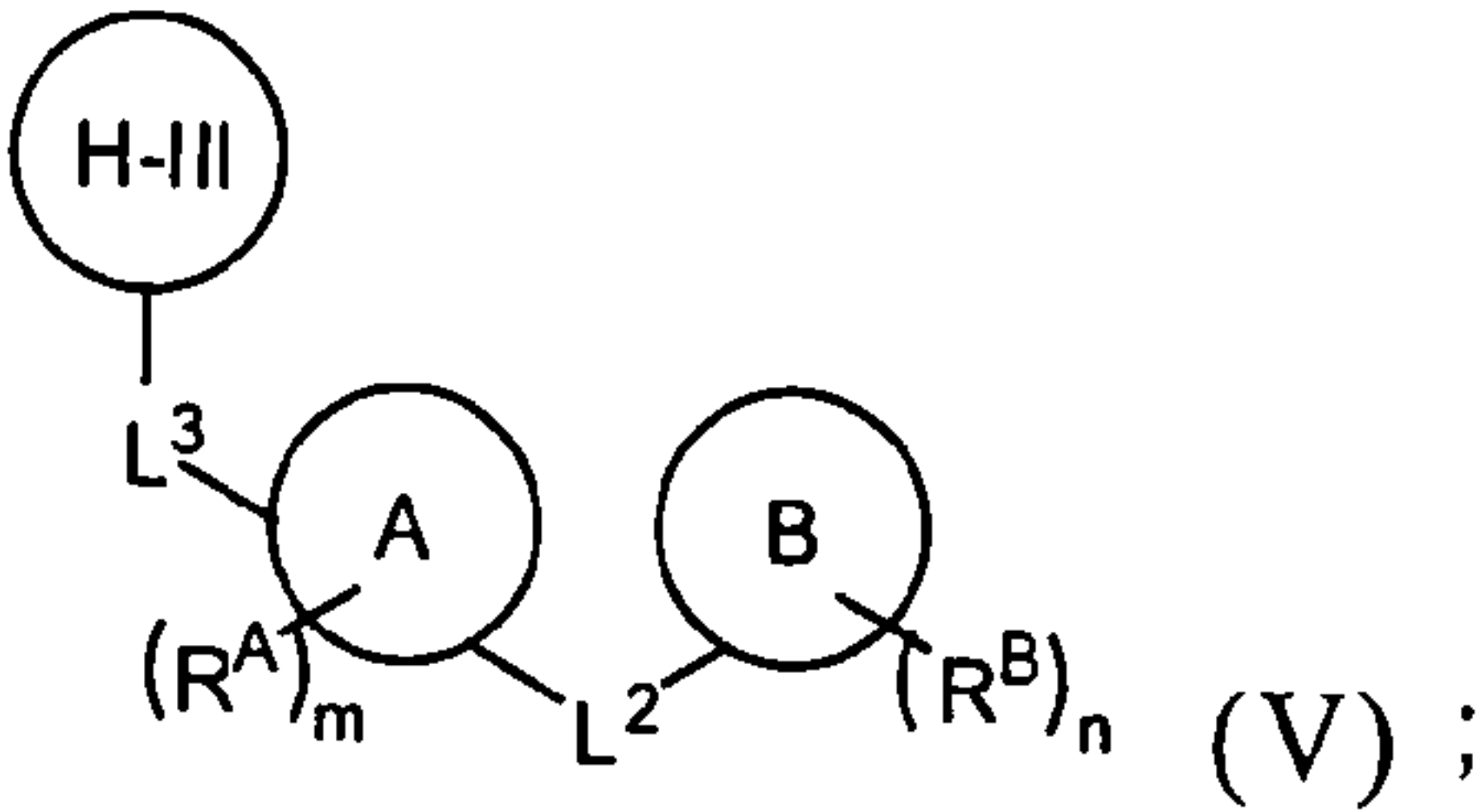
IV-32			
IV-33			
IV-34			

表4i：式IV之menin抑制劑之IC50值

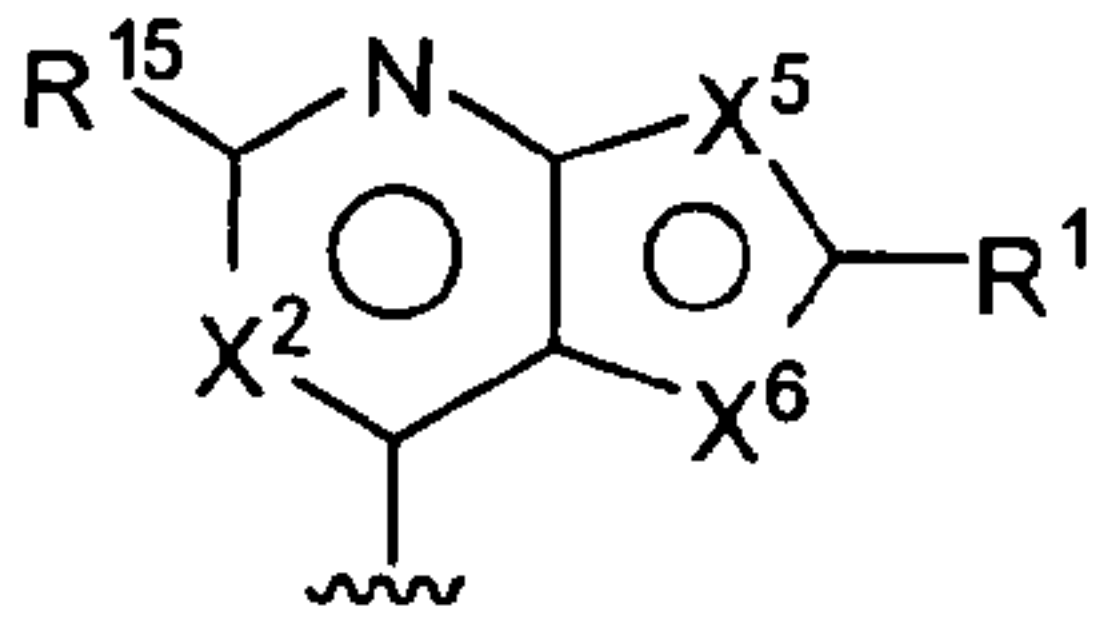
	+++ (100 < IC50 ≤ 1000 nM)	++ (1000 < IC50 ≤ 10,000 nM)	+ (IC50 > 10,000 nM)
Menin MLL 4-43 IC50 (nM)	IV-8	IV-9	IV-2

式V化合物

在其他實施例中，化合物具有式V結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



H-III為

X²獨立地為CR²或N；

X⁵及X⁶各自獨立地為CR³、N、NR⁴、O或S；

L^3 為羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

L^2 為一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

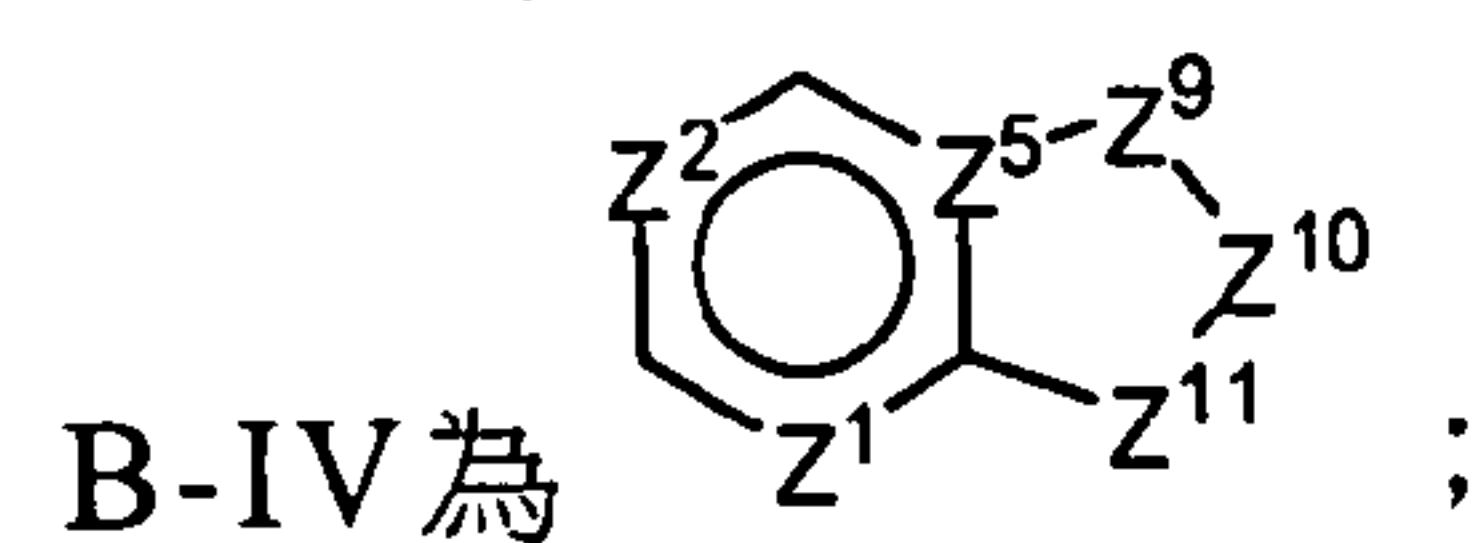
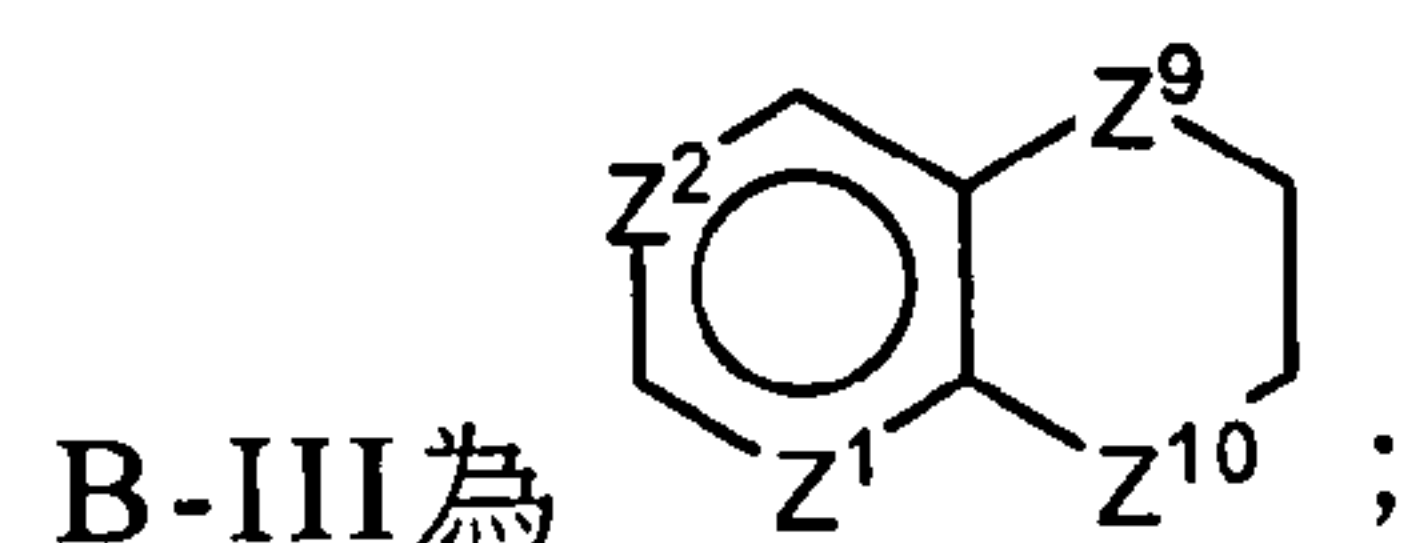
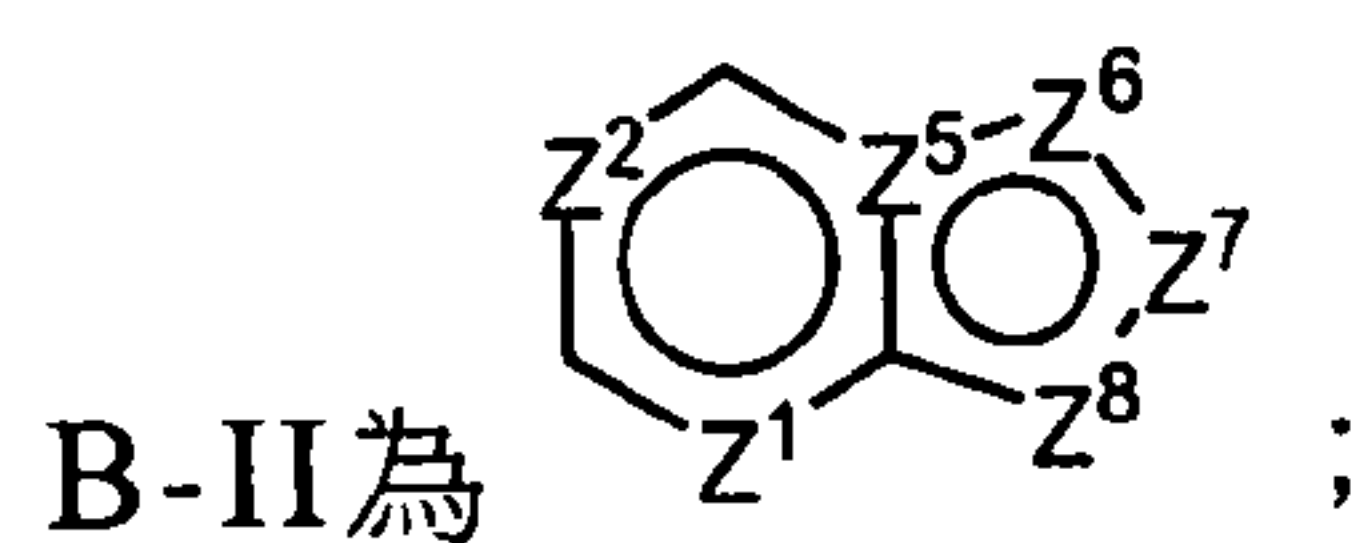
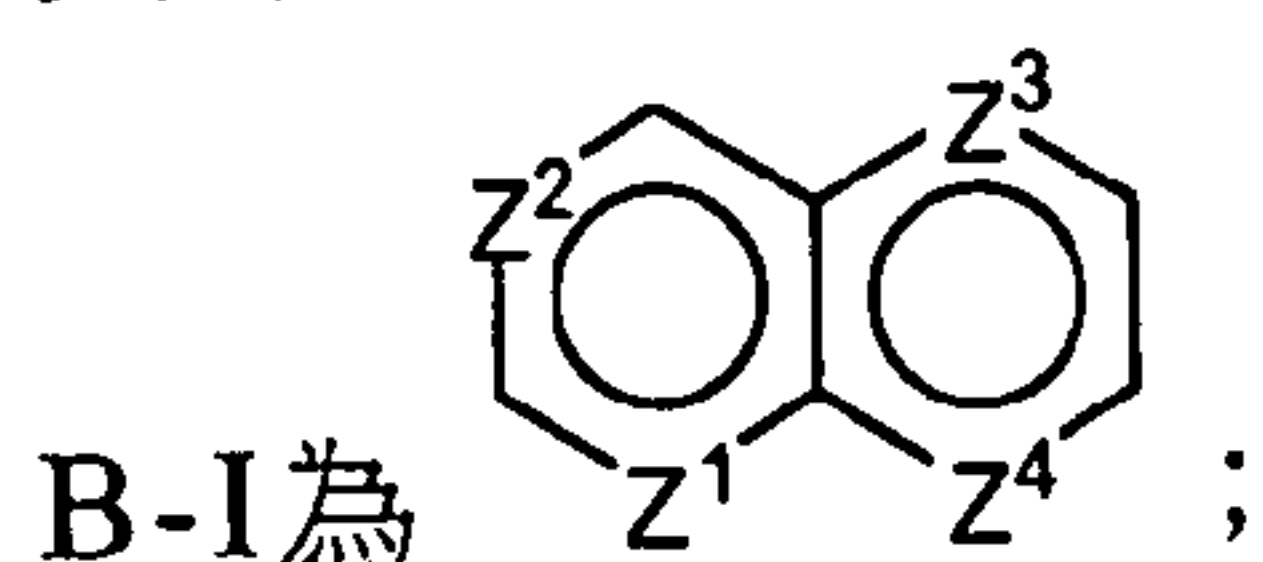
A 為一鍵、3-7員飽和環或3-7員不飽和環；

其限制條件為若 L^3 為 $-NR^5-$ ，則 A 不為如下哌啶環，即在該哌啶環之4位碳處連接至 L^3 (其中哌啶環之N位於1位) 且在該哌啶環之N原子處連接至 L^2 ；

m 為0至12之整數；

B 選自 B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中 B 在任何環原子處連接至 L^2 ；



Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N或 NR^9 ；

Z^5 為C或N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O或S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O或S；

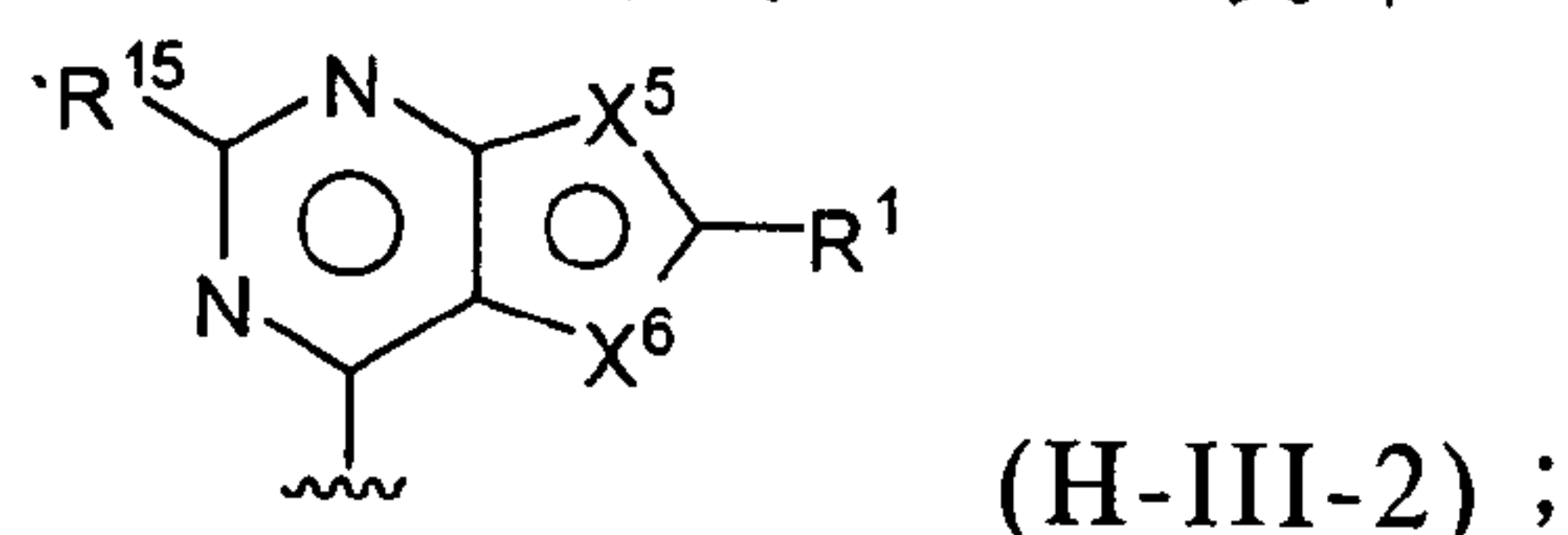
n 為0至6的整數；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{15} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；及

R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環。

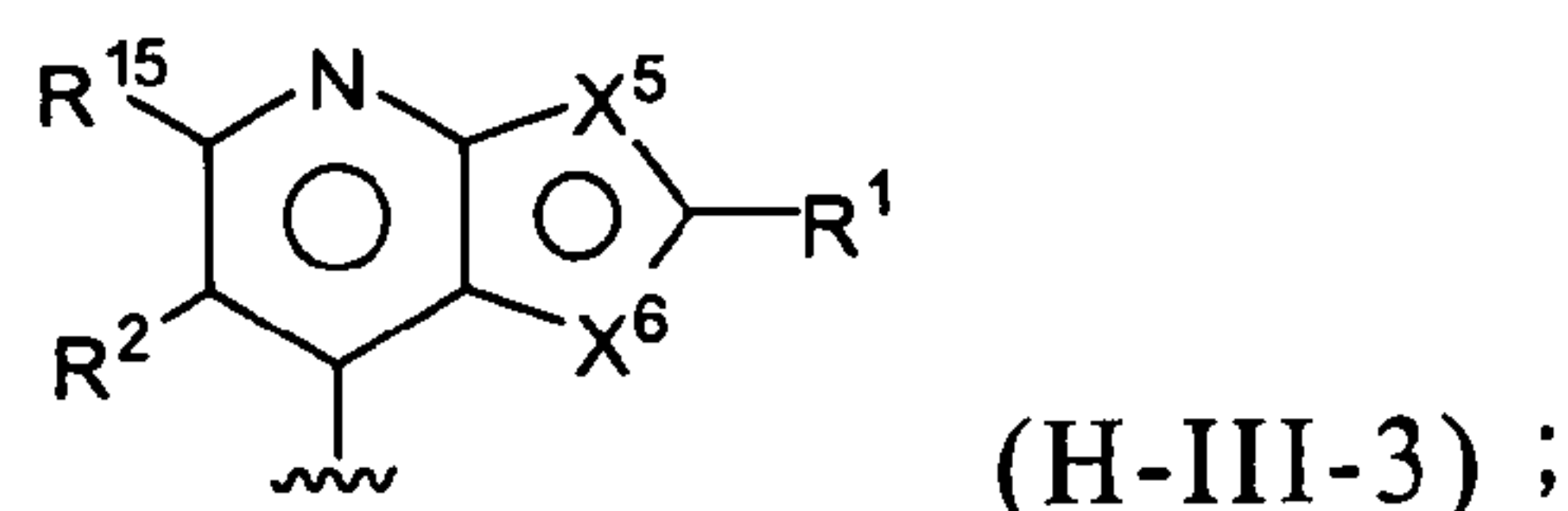
在某些實施例中，式V化合物具有選自表1c中之H-III-2至H-III-33中之一者之H-III。詳言之，H-III可選自H-III-2及H-III-3。在某些實施例中，式V化合物之H-III由式H-III-2表示：



其中 R^1 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧

基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基； R^{15} 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基；且 X^5 及 X^6 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 、O及S。在某些實施例中， X^5 及 X^6 中之至多一者為O或S。

在某些實施例中，式V化合物之H-III由式H-III-3表示：



其中 R^1 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基； R^{15} 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基； R^2 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基；且 X^5 及 X^6 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 、O及S。在某些實施例中， X^5 及 X^6 中之至多一者為O或S。

在一些情況下，若式V之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式V化合物之 R^1 可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基。在一些情況下，若式V之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式V化合物之 R^2 在每次出現時可選自H、鹵基、羥基、

胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基。在一些情況下，若式V之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式V化合物之 R^{15} 在每次出現時可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基。

在一些情況下，若式V之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 L^3 可選自羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基。詳言之， L^3 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基及 C_1-C_4 伸雜烷基，諸如 $-NR^5-$ ，其中 R^5 選自氫及烷基。在一些情況下， L^3 不為 $-NR^5-$ 或 $-NR^6CH_2-$ 。在一些情況下， L^3 可選自羰基、O、S、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_2-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基。

在一些情況下，若式V之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，環A可選自3至6員環，諸如選自5-6員環，諸如選自5員環烷基、6員環烷基、5員雜環、6員雜環、6員芳基、5員雜芳基及6員雜芳基。在某些實施例中，A為飽和5或6員環烷基或雜環。在某些實施例中，A選自A-1至A-101。在某些實施例中，A選自A-1至A-18、A-40至A-42、A-44、A-50至A-57、A-78至A-87、A-90、A-92及A-95至A-101。在某些實施例中，A選自A-1至A-18、A-41、A-44、A-57及A-78至A-87。在某些實施例中，A選自A-1至A-4、A-6至

A-9、A-11至A-13、A-15至A-17、A-41、A-44、A-57及A-78至A-87。在某些實施例中，A選自A-1至A-4、A-6至A-8、A-11、A-12、A-15至A-17、A-41、A-44及A-57。在某些實施例中，A不選自A-9、A-13及A-78至A-87，諸如A-9。在某些實施例中，A含有0、1或2個環N原子。在某些實施例中，A含有0、1或2個環N原子且無其他環雜原子。在某些實施例中，A在同一環原子處連接至 L^3 及 L^2 。在某些實施例中，A在不同環原子處連接至 L^3 及 L^2 。在某些實施例中，A在環雜原子處連接至 L^3 及/或 L^2 。在某些實施例中，A在環碳處連接至 L^3 及/或 L^2 。在某些實施例中， R^A 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中，m為0至3。

在一些情況下，若式V之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 L^2 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基，諸如 C_1-C_4 伸烷基。詳言之， L^2 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基及 C_1-C_4 伸雜烷基。在一些情況下，若 L^3 為 $-NR^5-$ 或 $-NR^6CH_2-$ ， L^2 不為 C_1 伸烷基。在一些情況下，若 L^3 為 $-NR^5-$ 或 $-NR^6CH_2-$ ， L^2 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_2-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基，諸如 C_1-C_4 伸烷基。在一些情況下，若 L^3 為 $-NR^5-$ 或 $-NR^6CH_2-$ ， L^2 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_2-C_4 伸烷基及 C_1-C_4 伸雜烷基。

在一些情況下，若式V之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則環B可選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環雜原子，諸如環O及N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子且無其他環雜原子。在某些實施例中，B在環雜原子(諸如環N原子)處連接至 L^2 。在某些實施例中，B在環碳(諸如芳族環上之環碳)處連接至 L^2 。在某些實施例中， R^B 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^B 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中，n為0至4。在某些實施例中，n為0至2。

在一些情況下，若式V之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基氧基、環烷基烷氧基、環烷基胺基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基烷氧基、

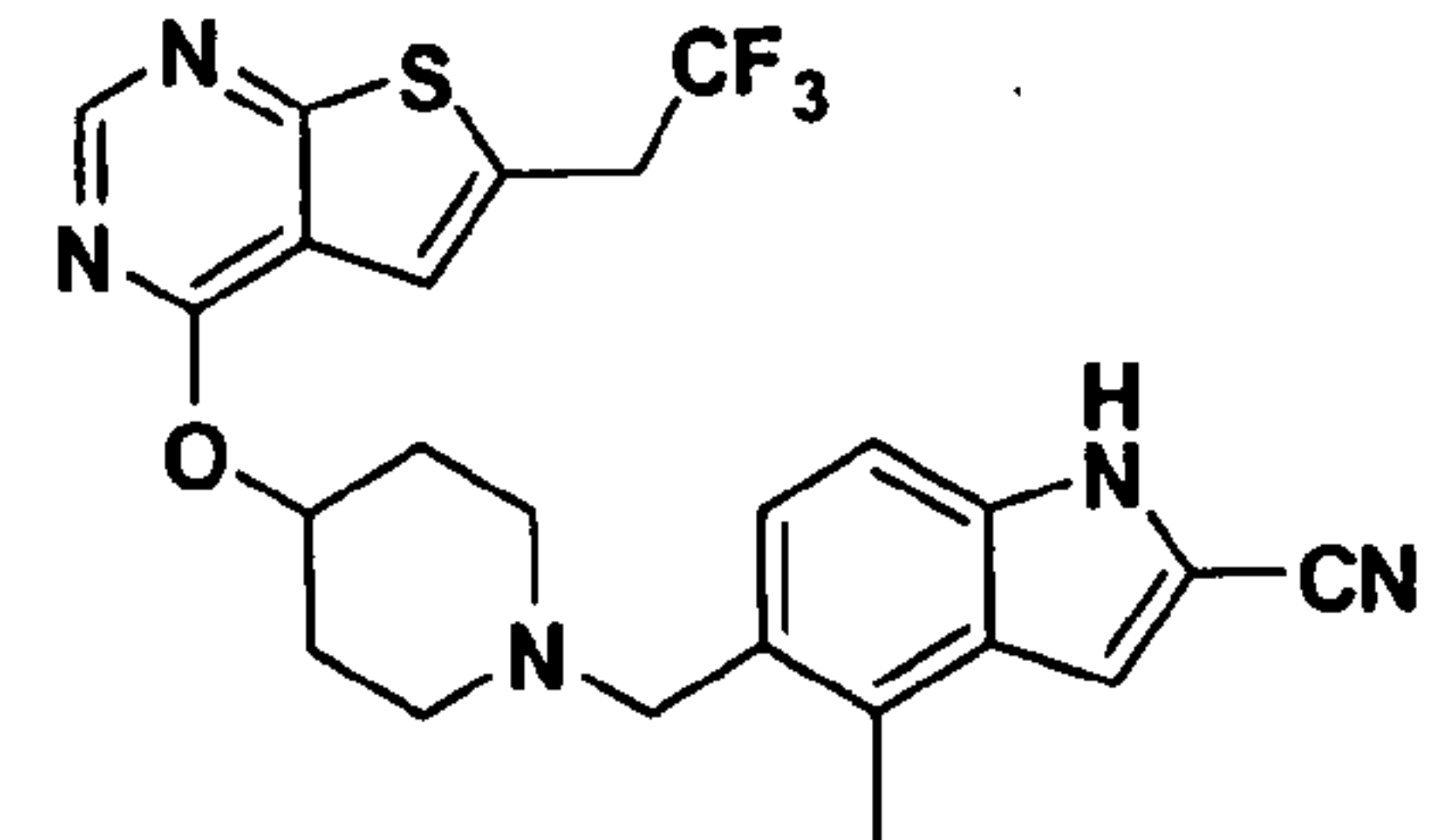
雜環基烷基胺基、芳烷基、芳烷氧基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳基烷氧基及雜芳基烷基胺基。

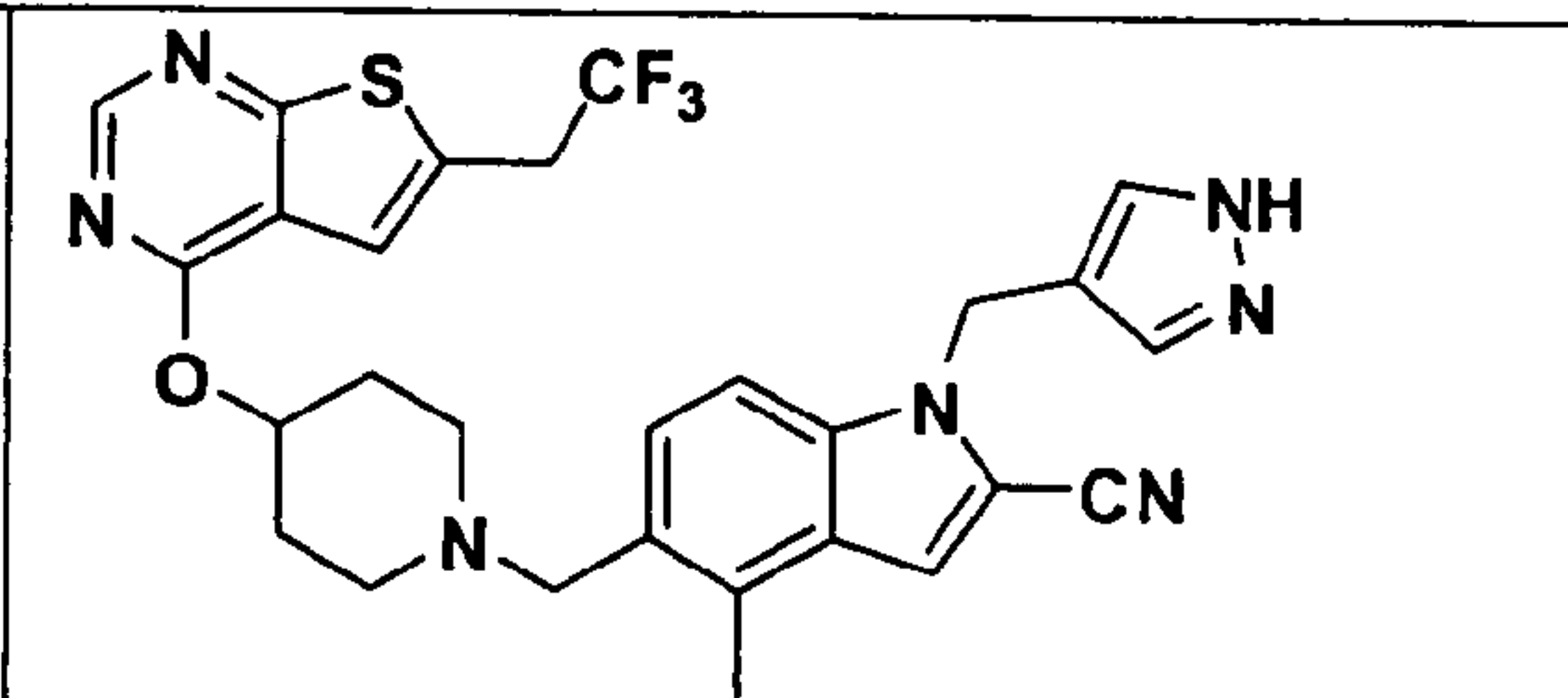
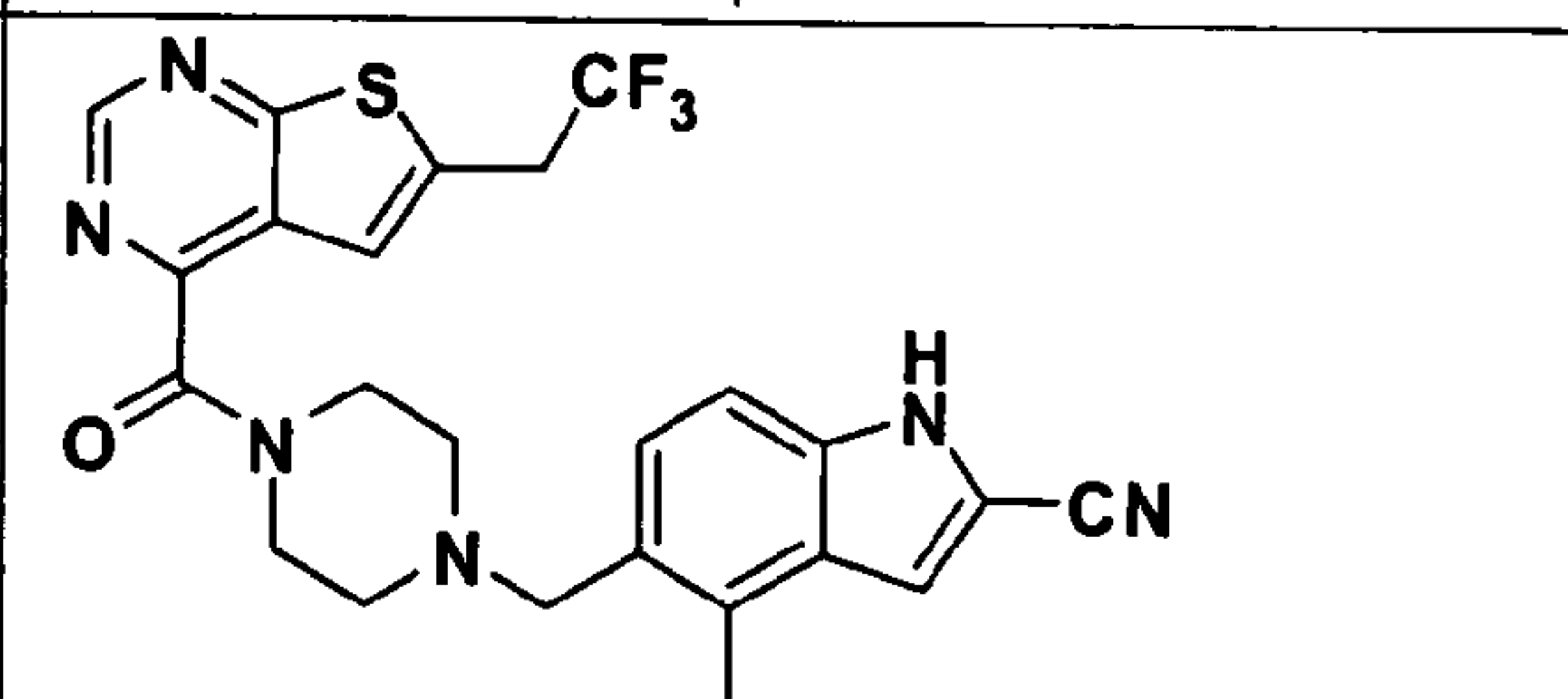
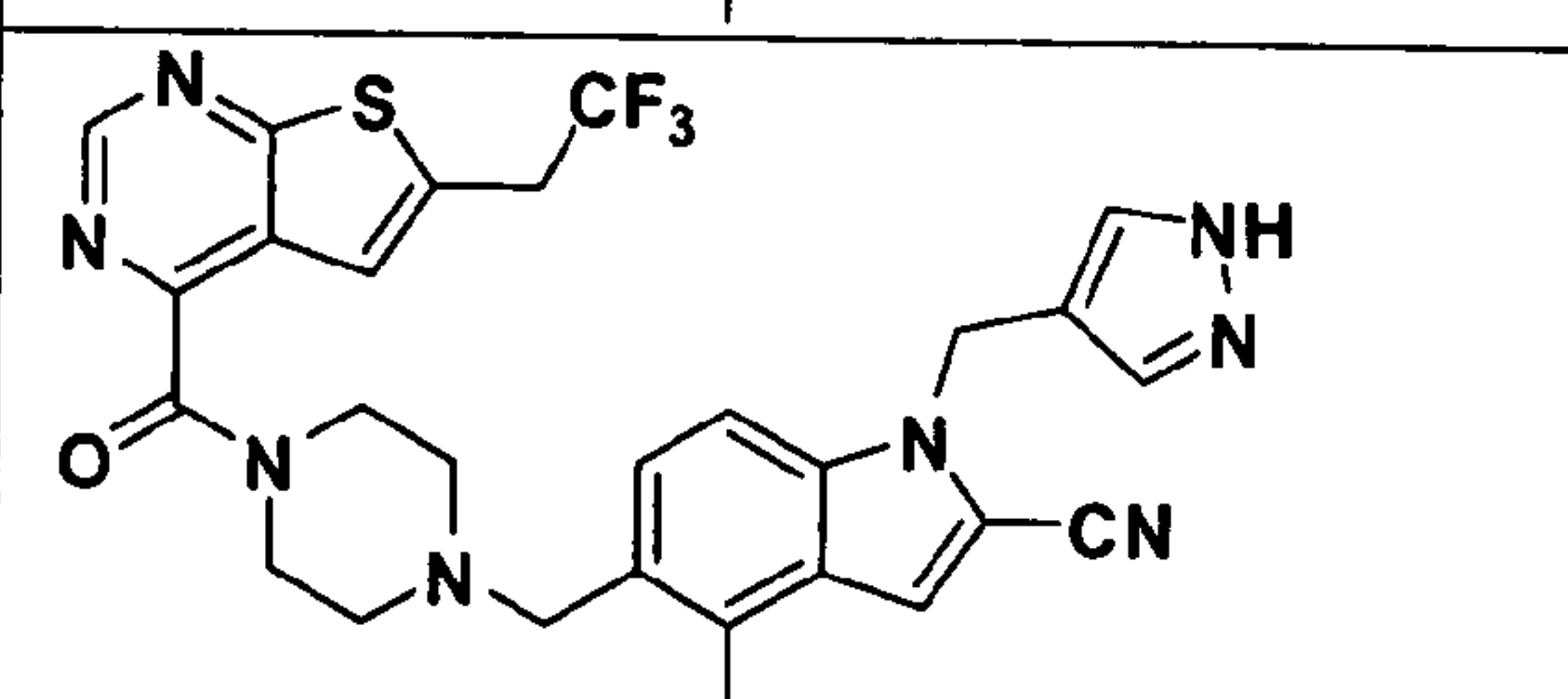
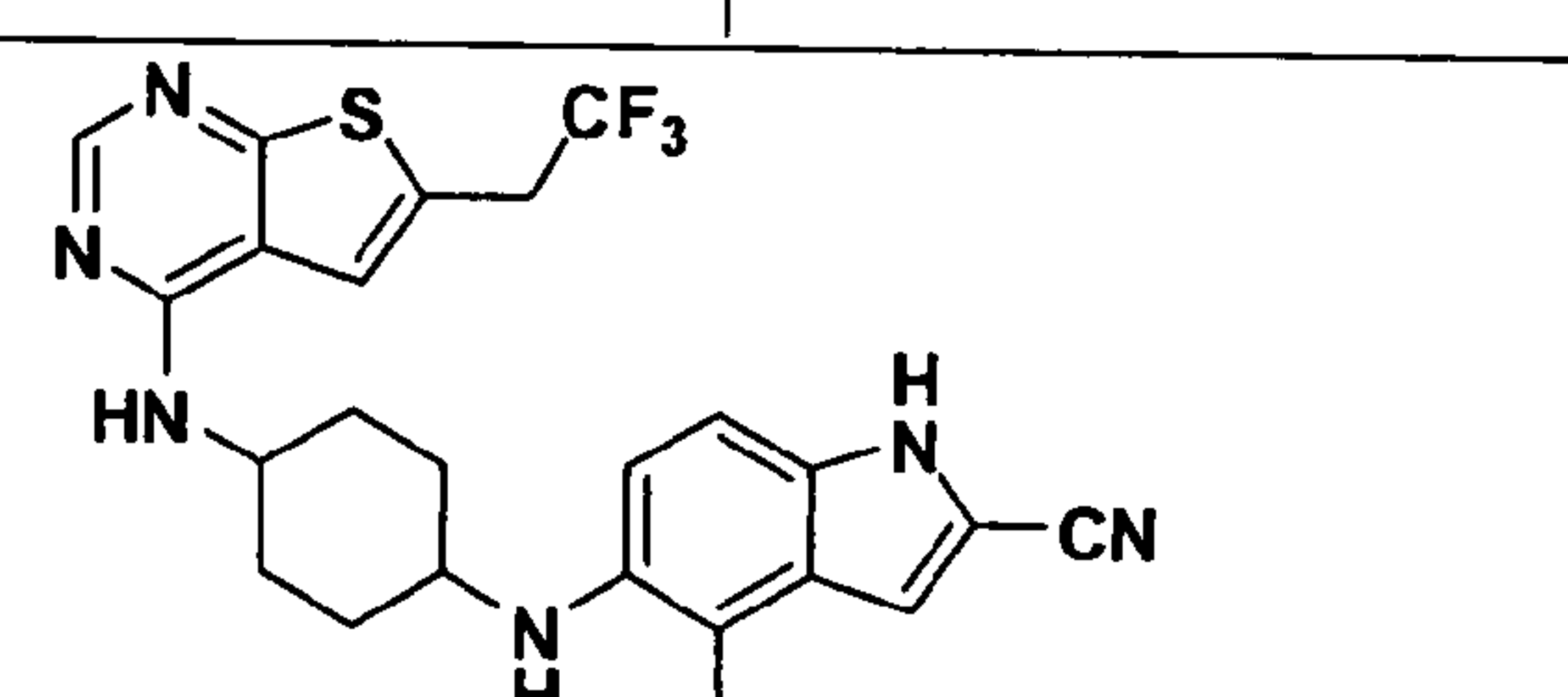
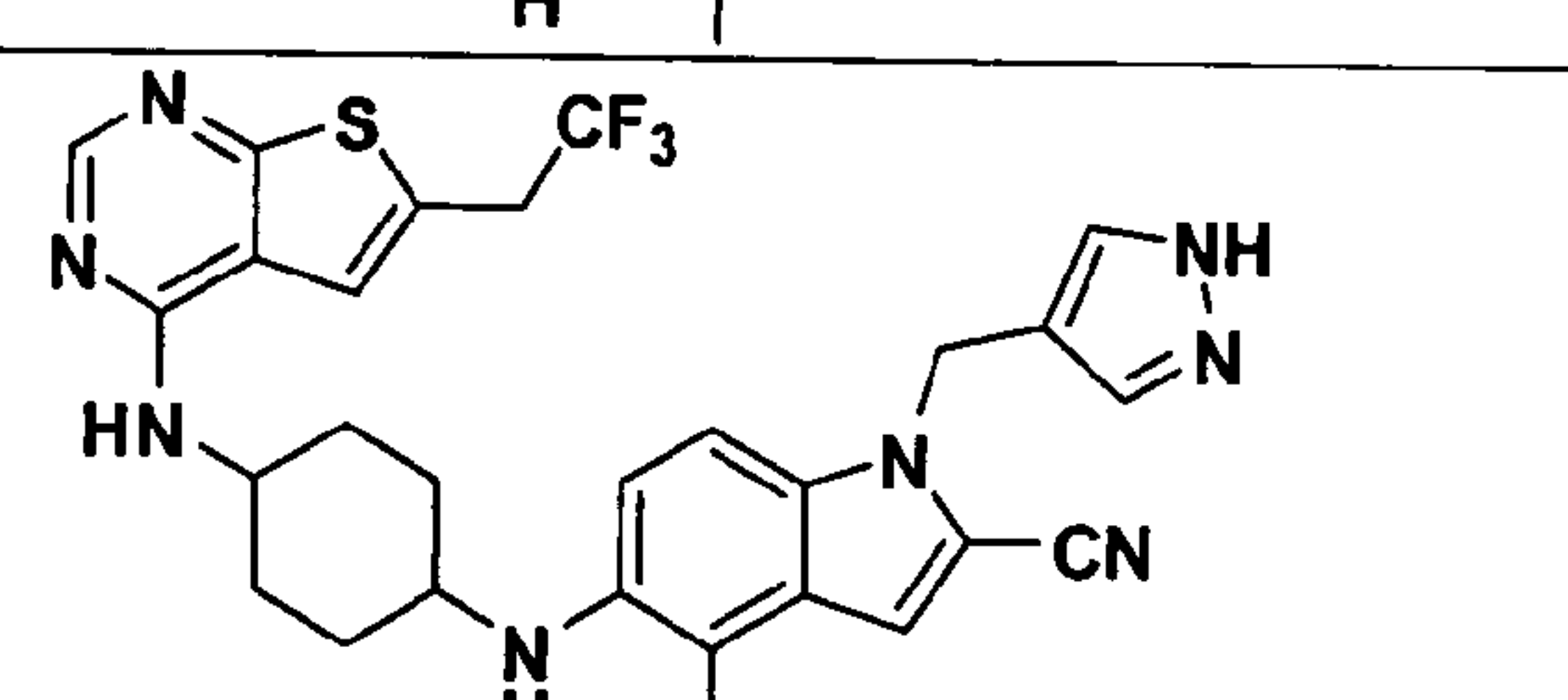
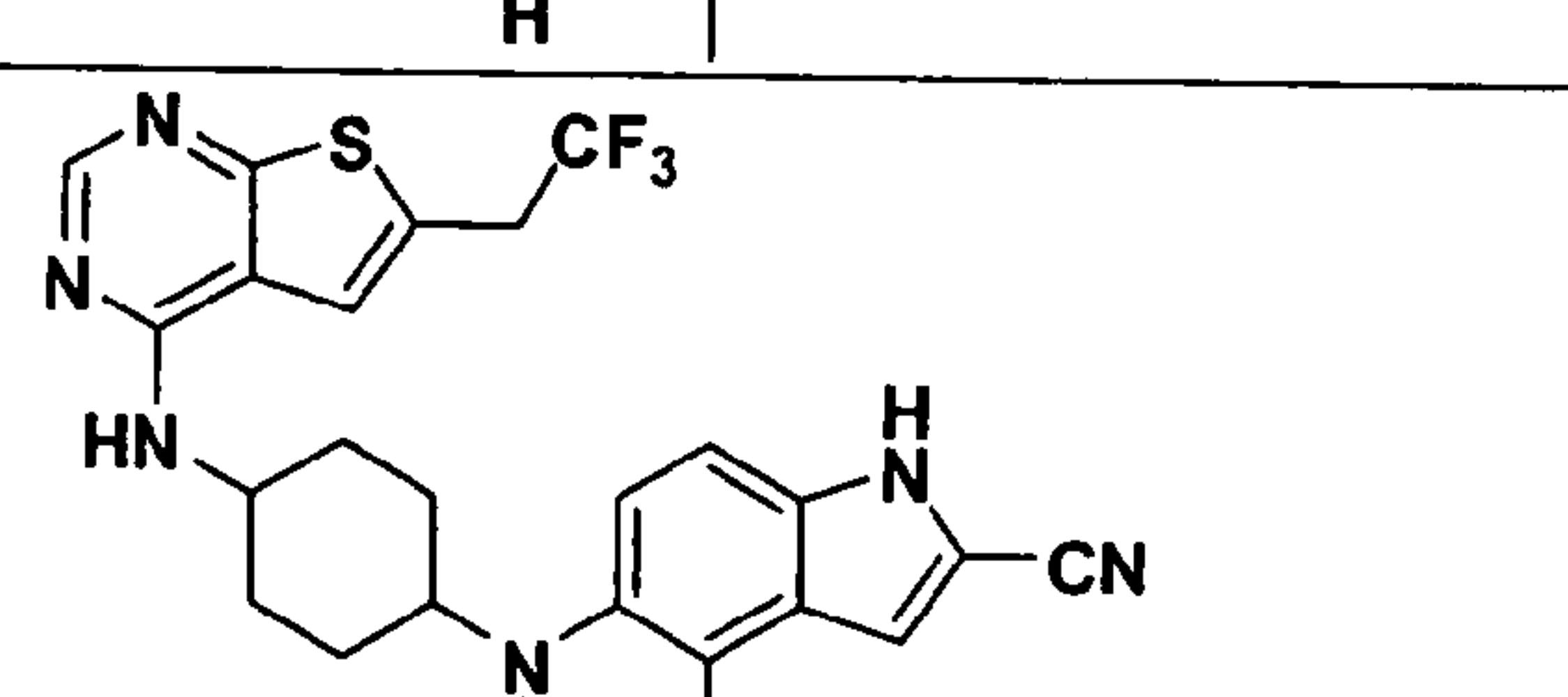
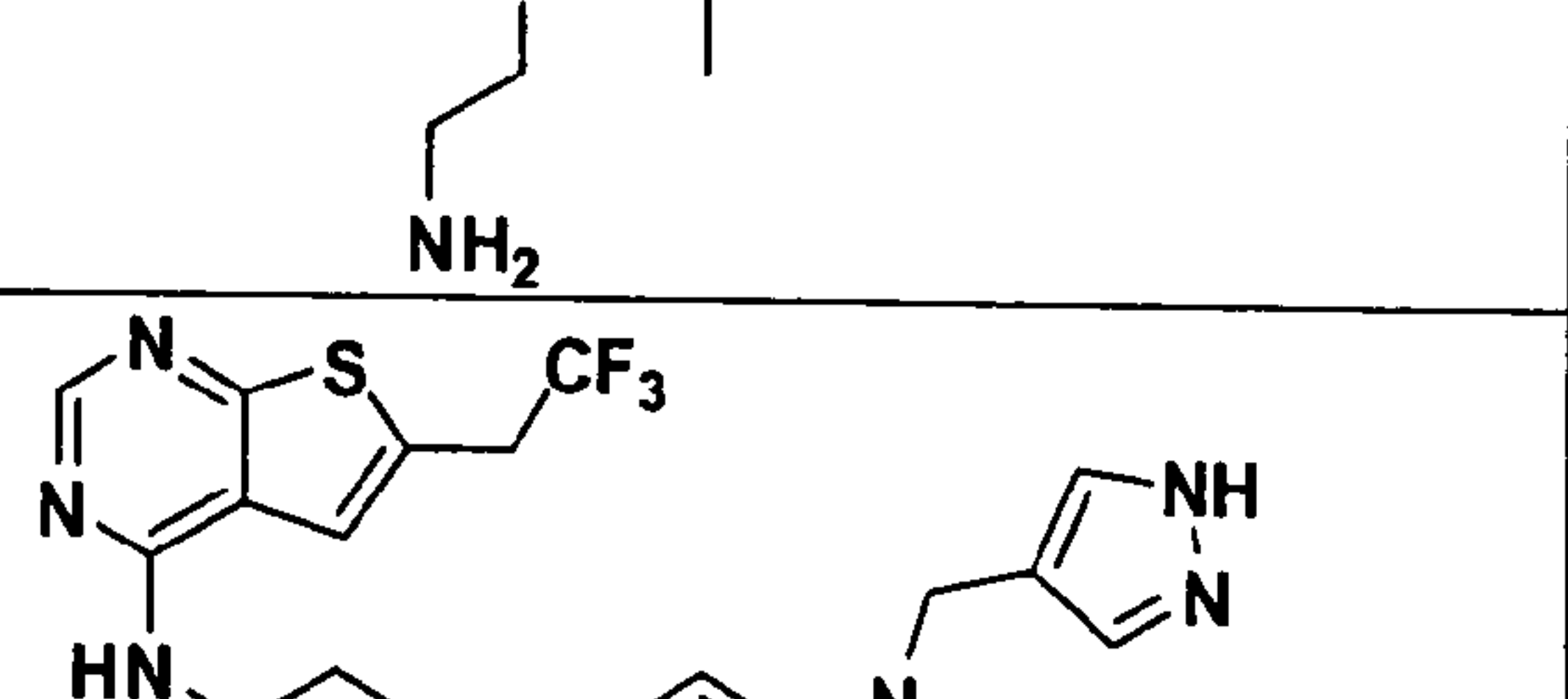
在一些情況下，若式V之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則R⁴、R⁵、R⁶、R⁹及R¹³在每次出現時各自獨立地選自H、鹼基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳基烷基，諸如選自H、鹼基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳烷基及雜芳基烷基。

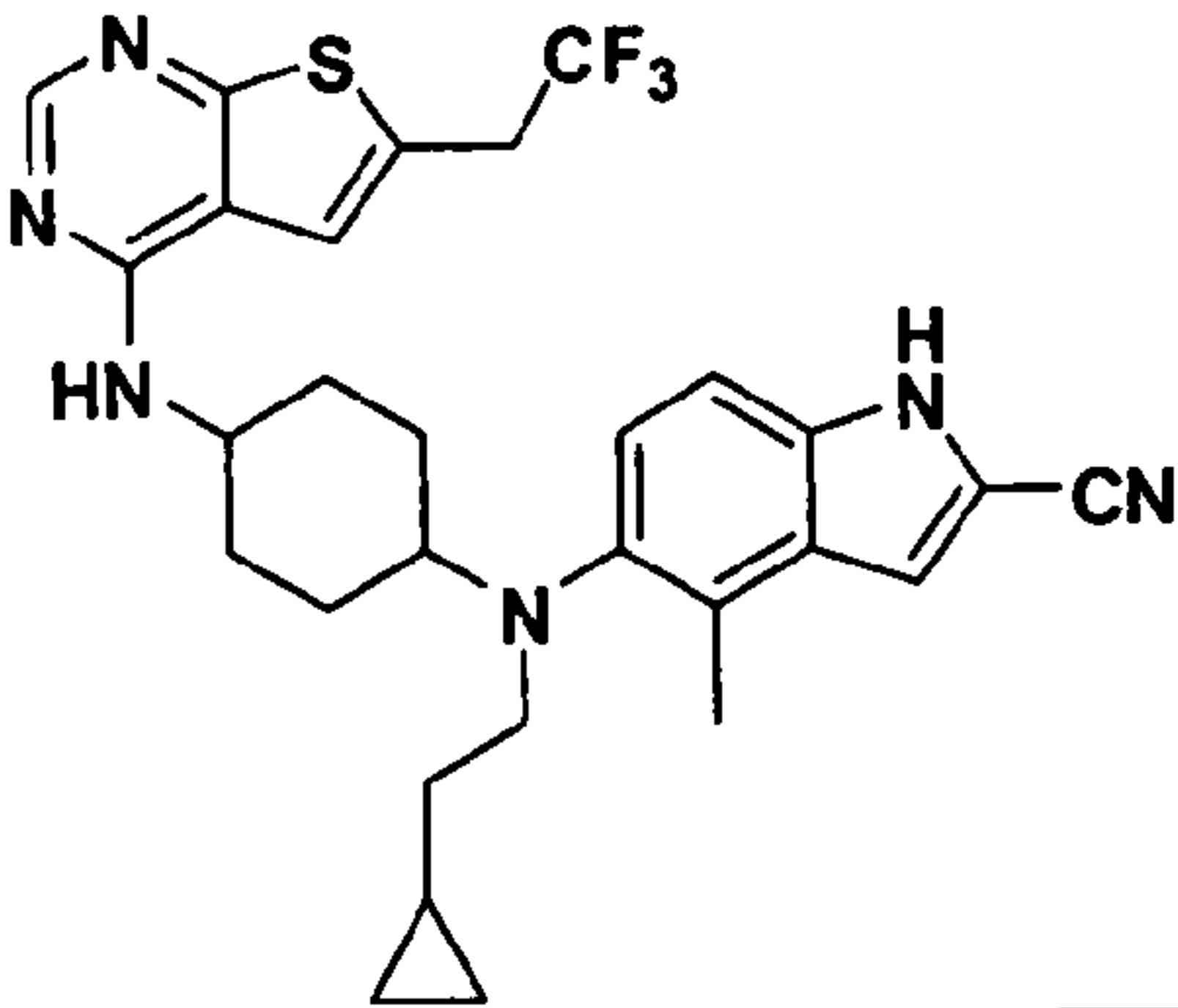
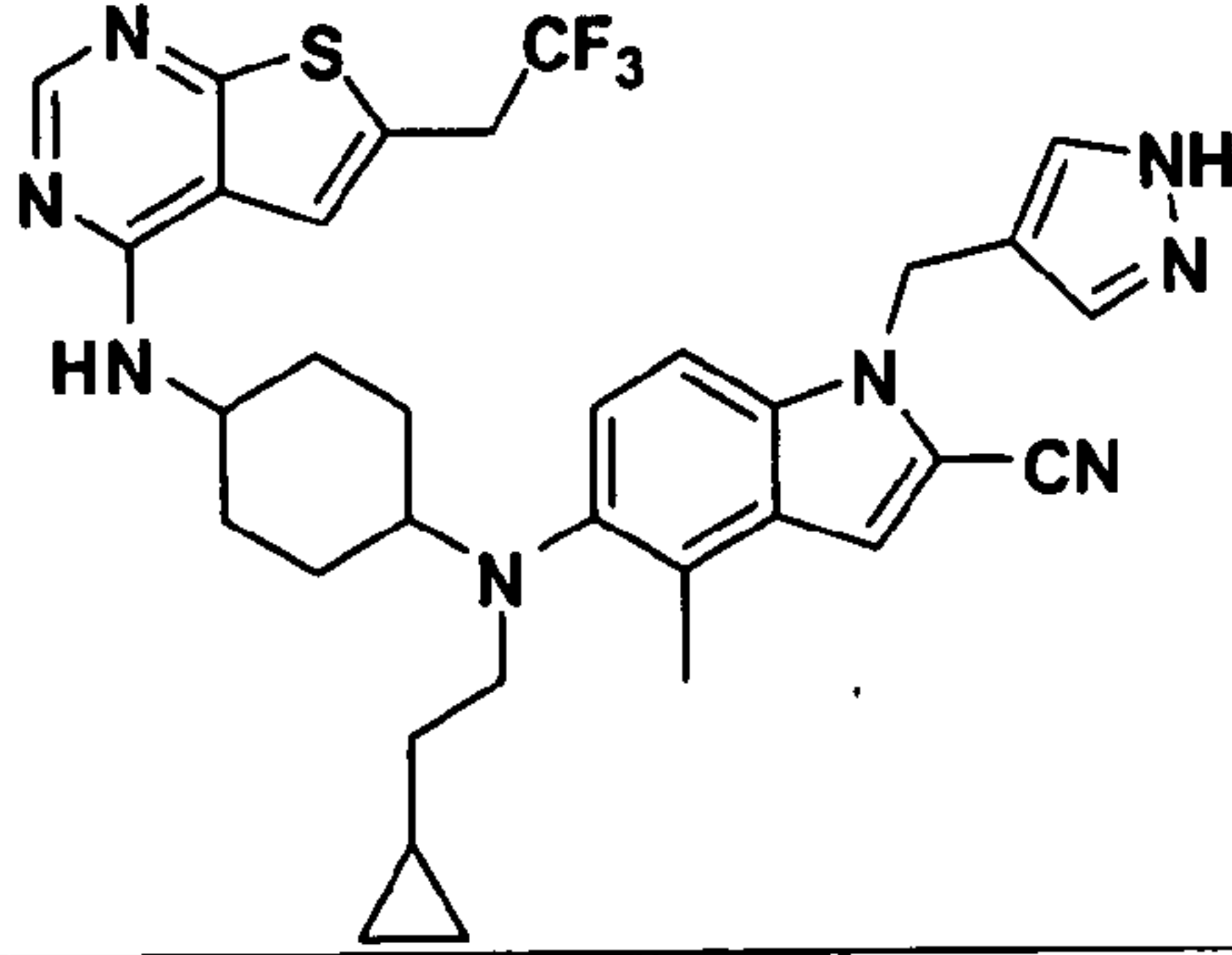
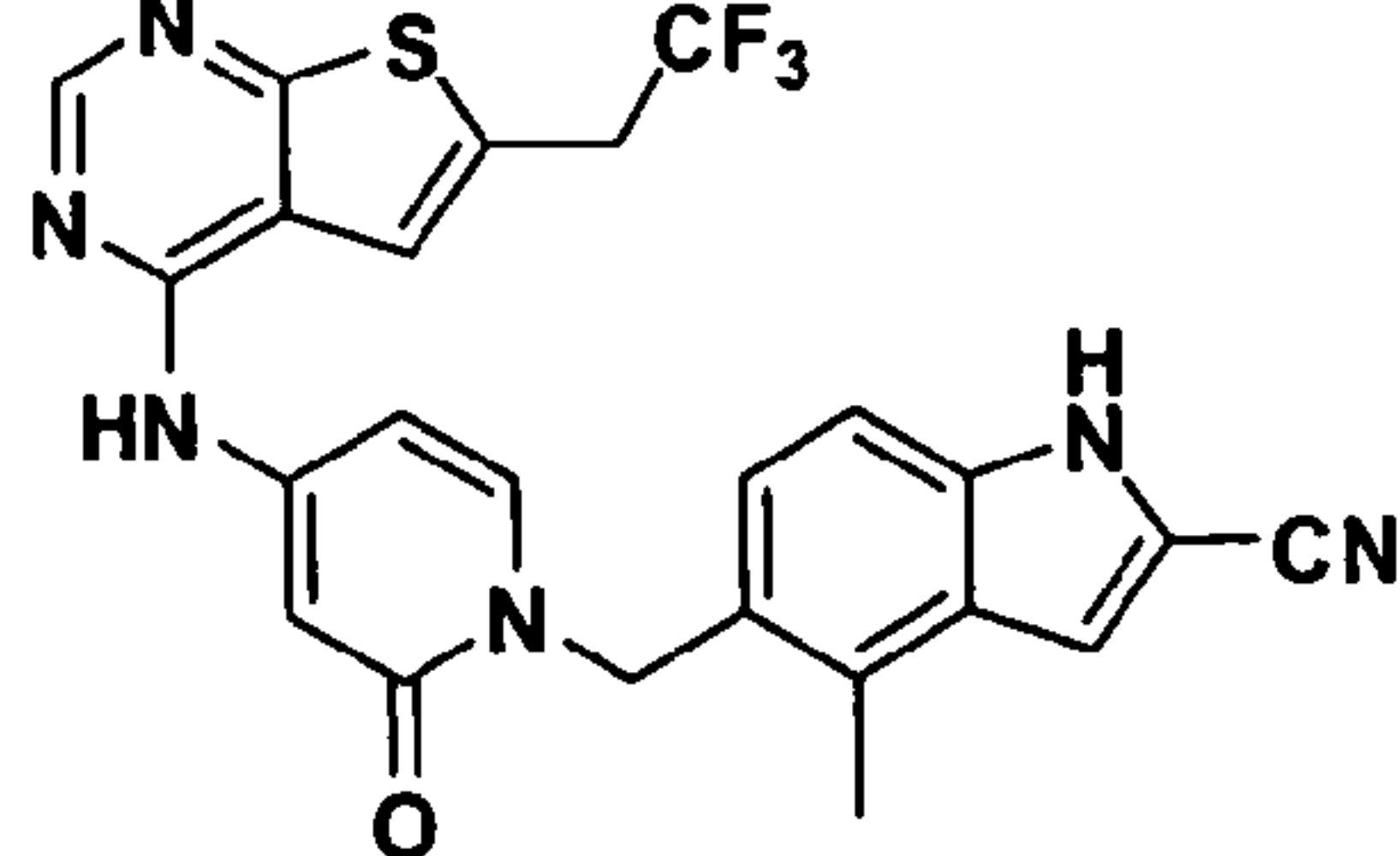
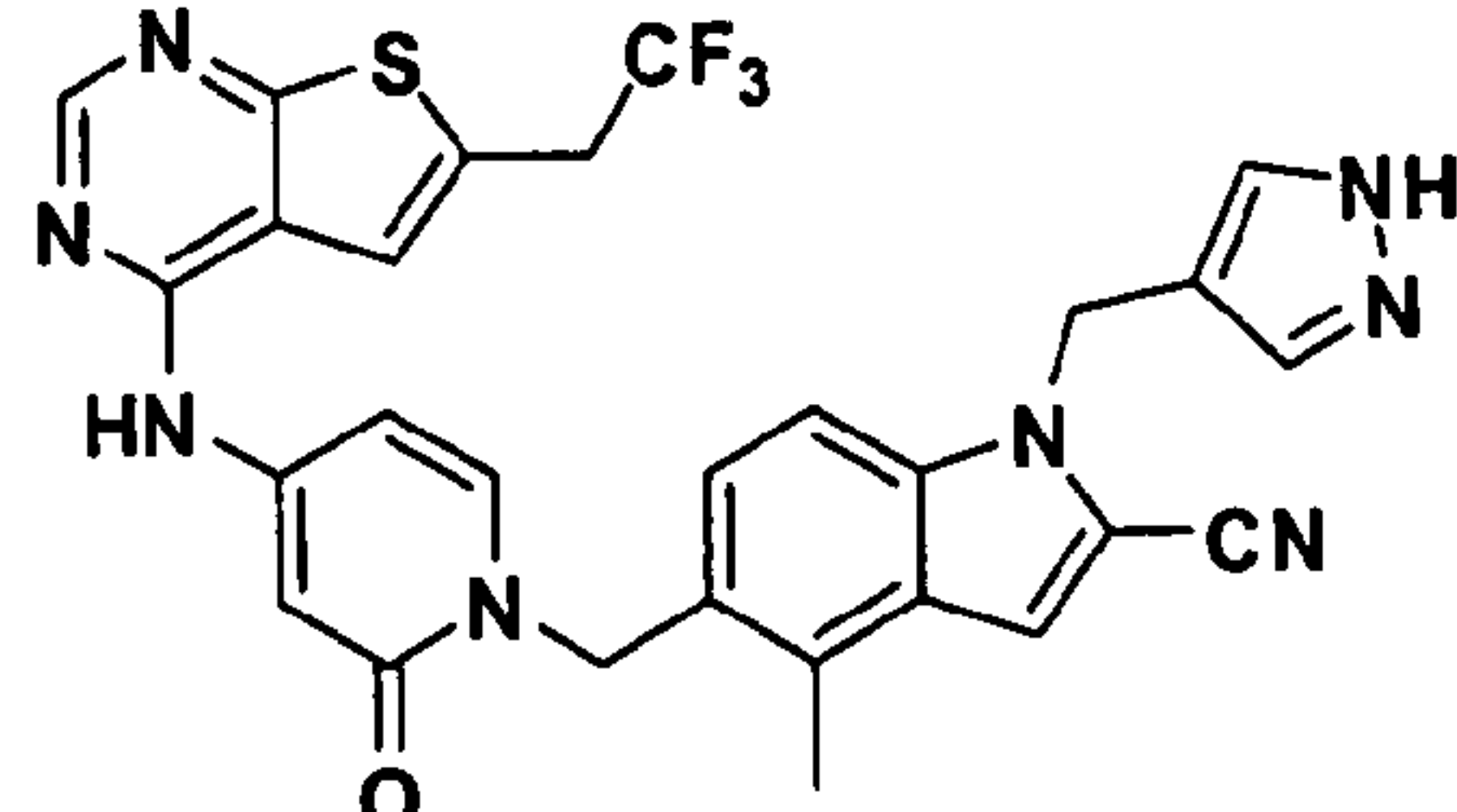
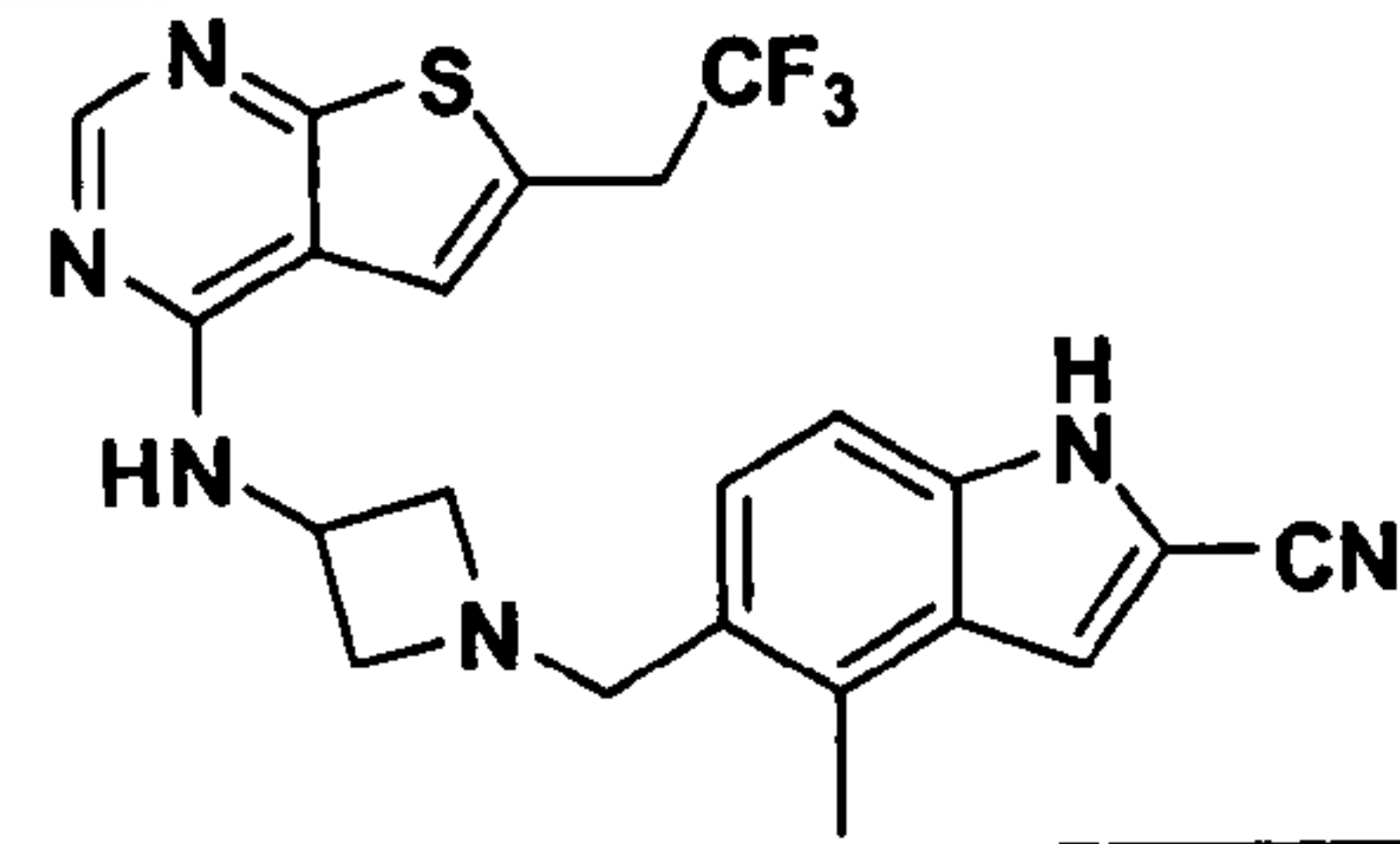
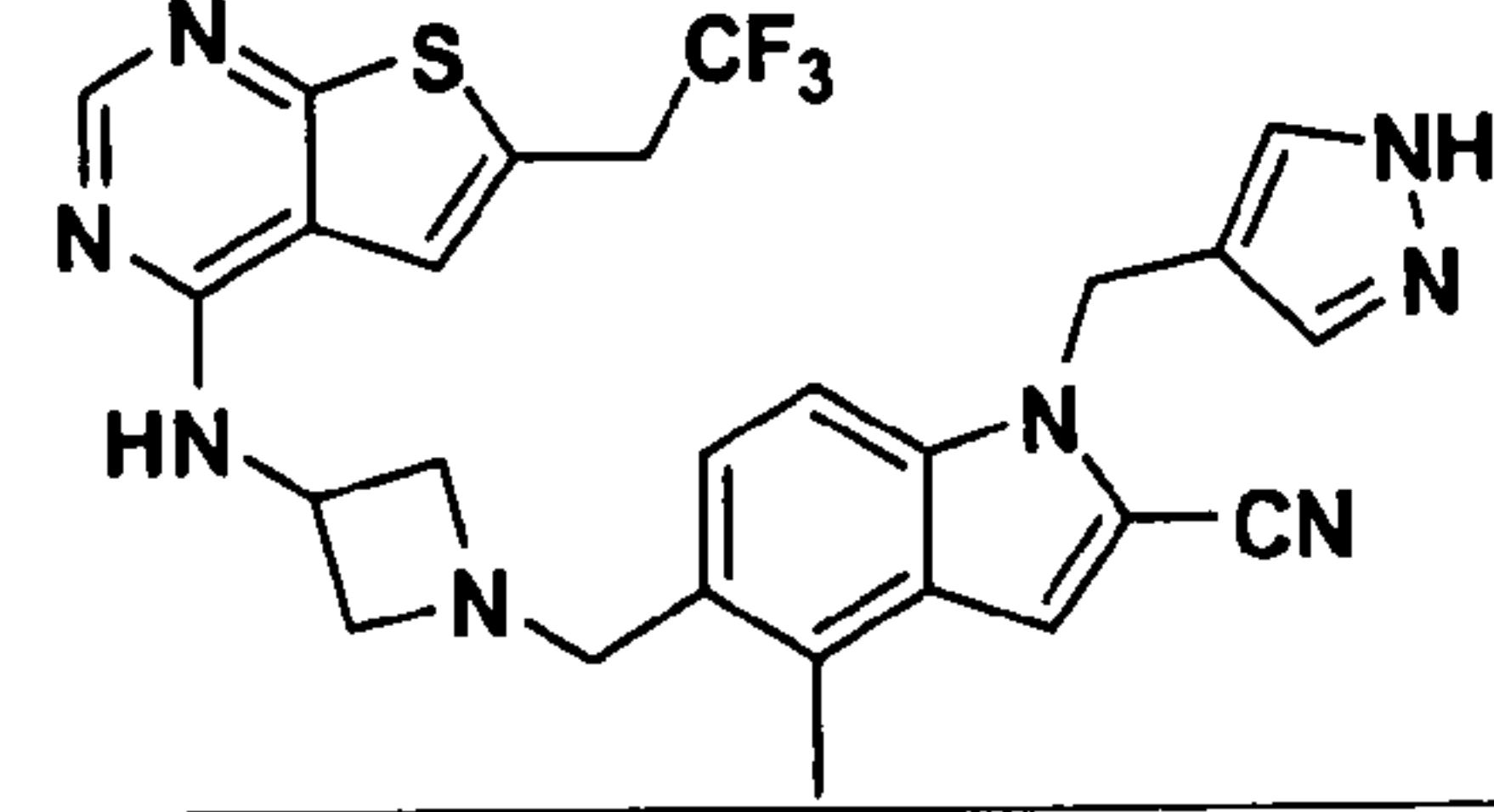
在特定實施例中，式V之H-III選自H-III-2及H-III-3；R¹選自烷基及鹵烷基；R²存在時選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基；R¹⁵選自H、鹵基、羥基或胺基；L³選自O、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-及-NR⁶SO₂-，諸如選自O及NR⁵ NR⁵-；A選自5或6員環，諸如選自環烷基及雜環；L²選自-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、C₁-C₄伸烷基、C₂-C₄伸烯基及C₁-C₄伸雜烷基；且B選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。

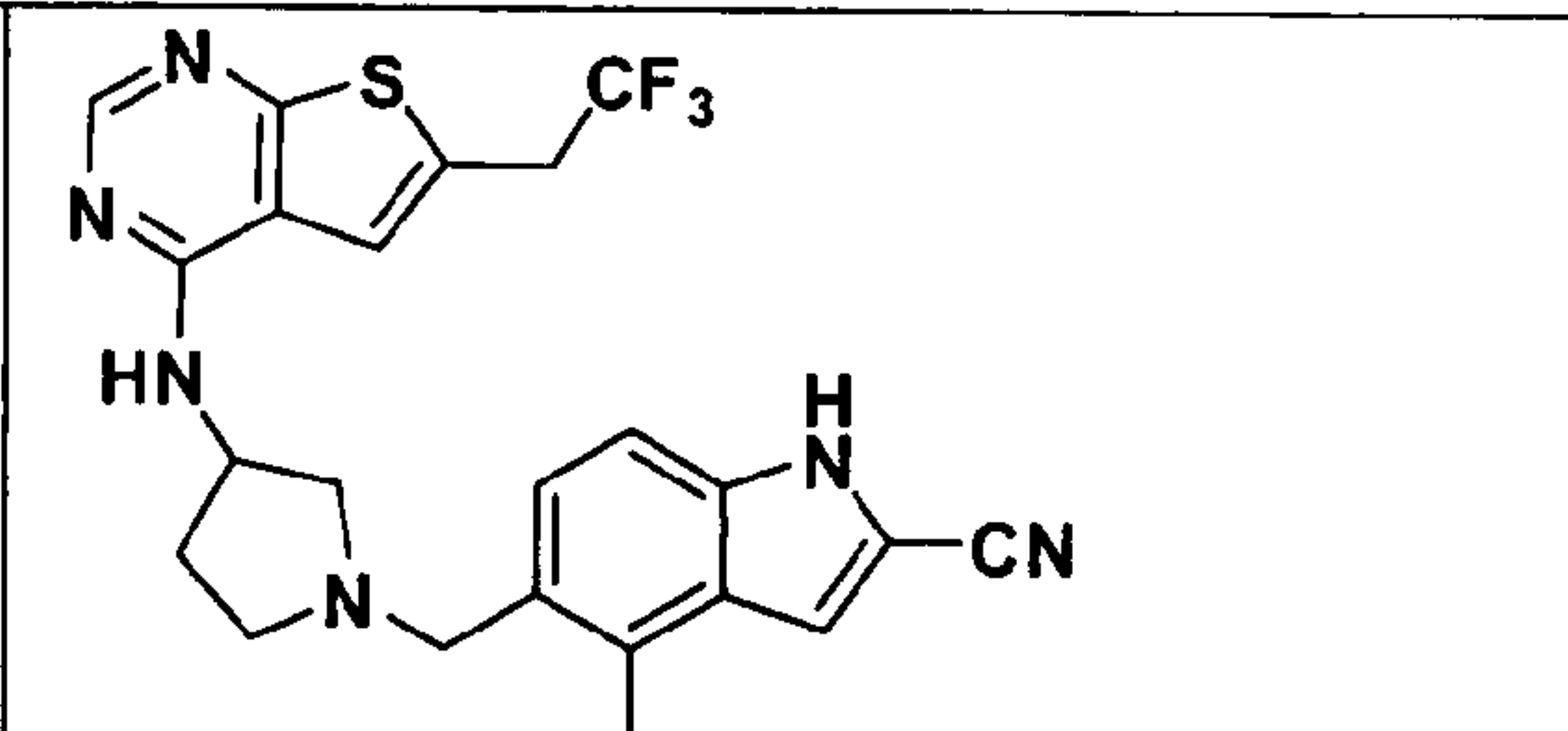
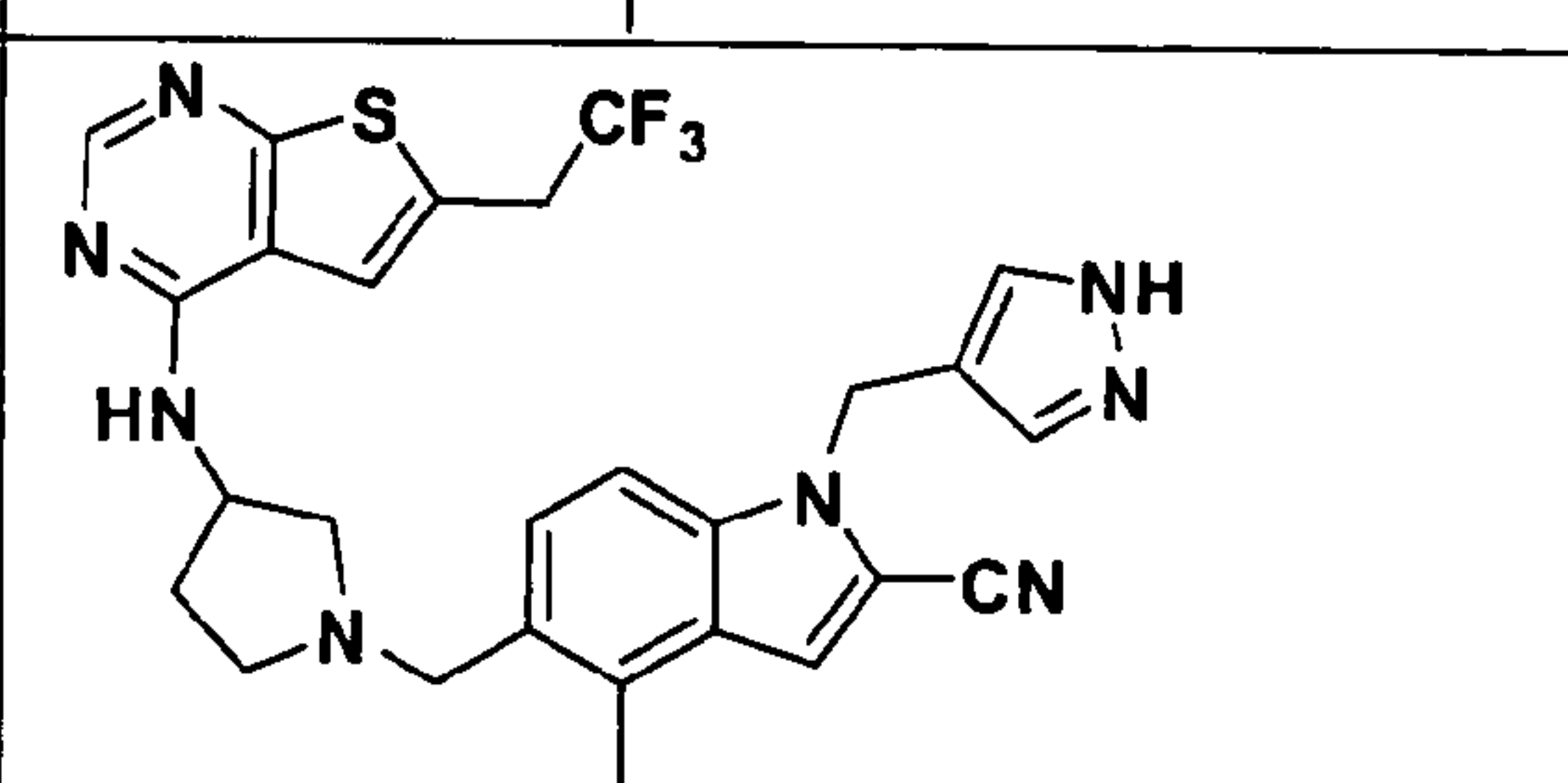
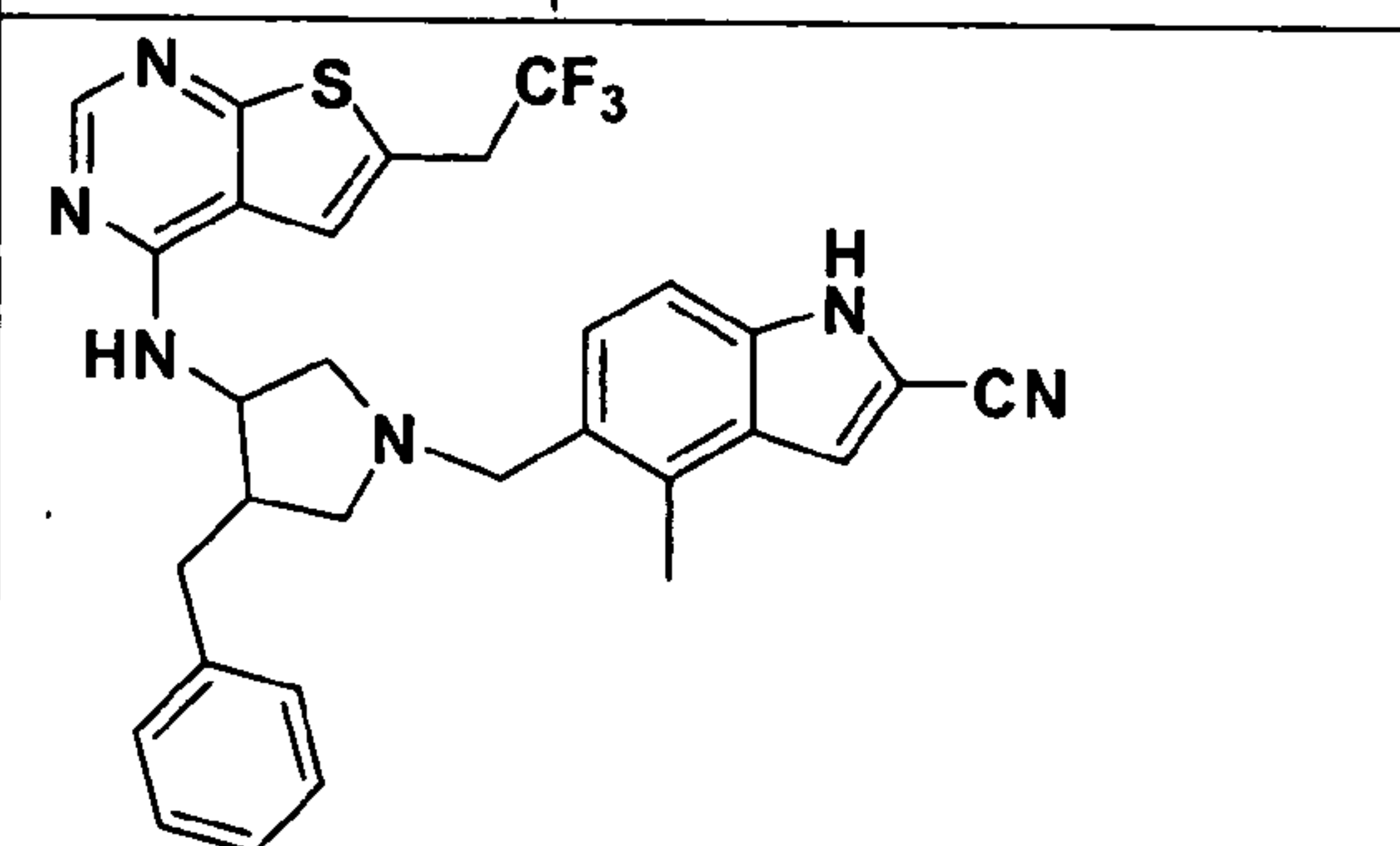
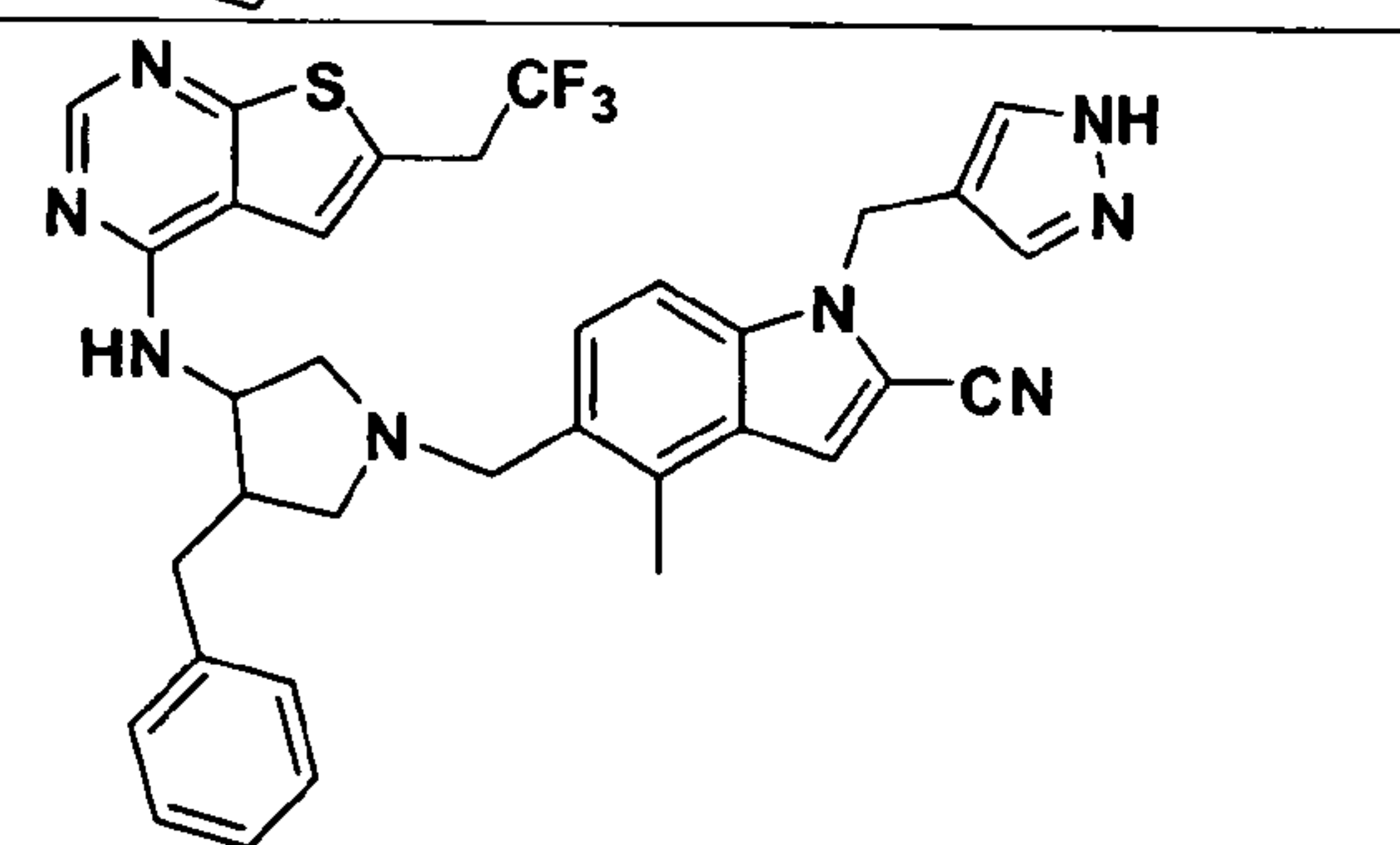
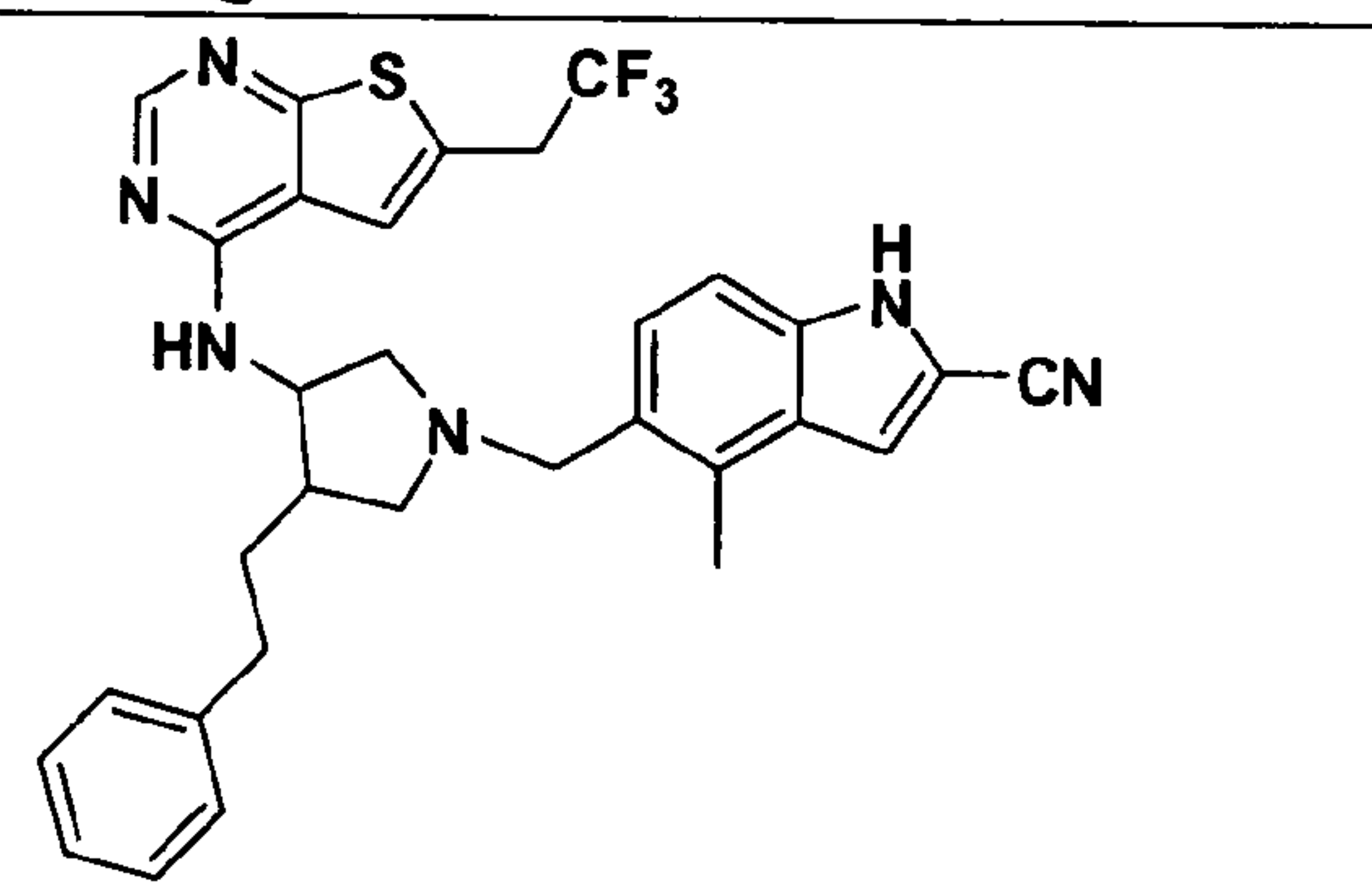
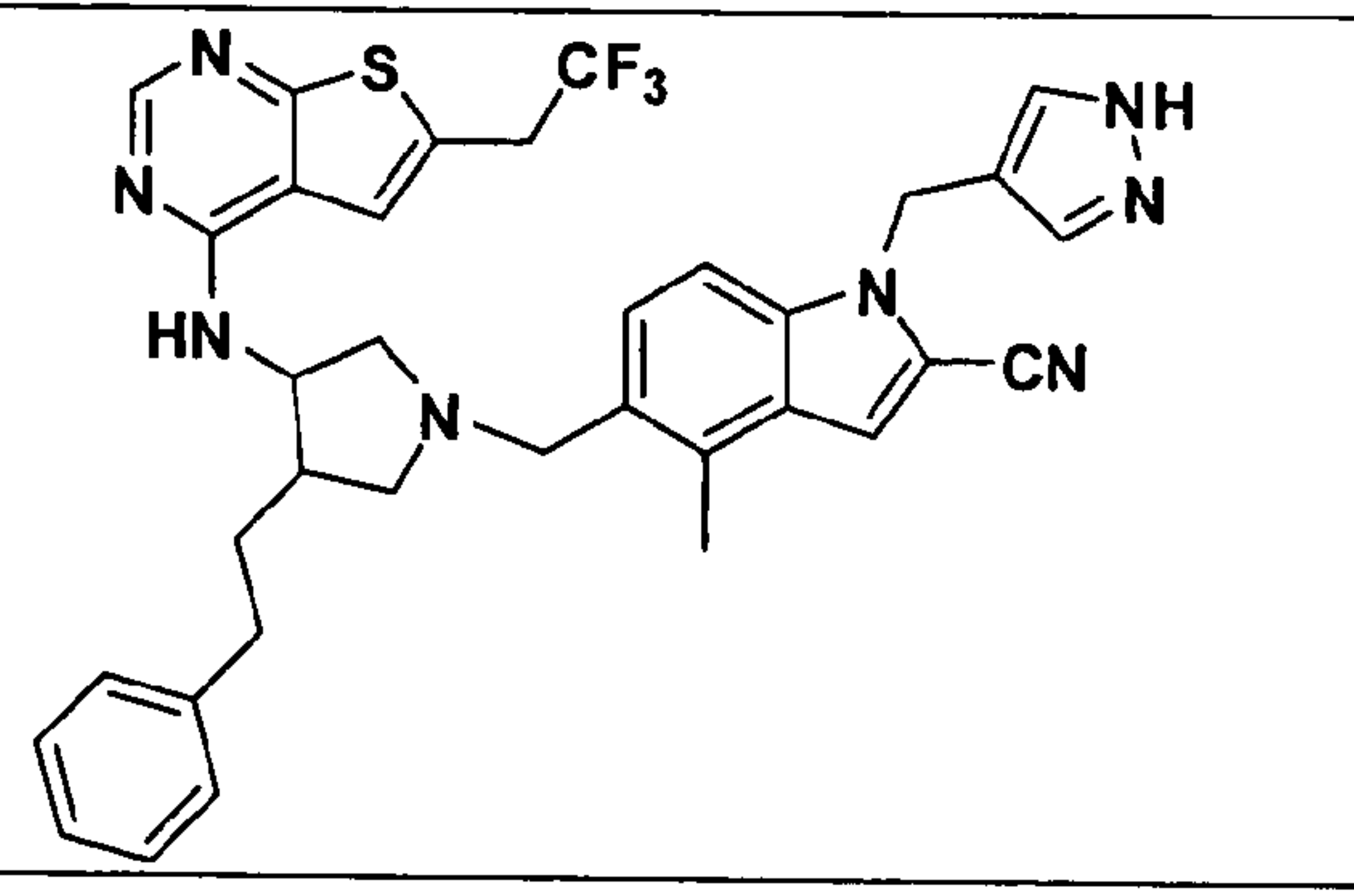
式V化合物可選自表4e中列舉之化合物V-1至V-26中之任一者。在某些實施例中，式V化合物不為表4e中列舉之結構。

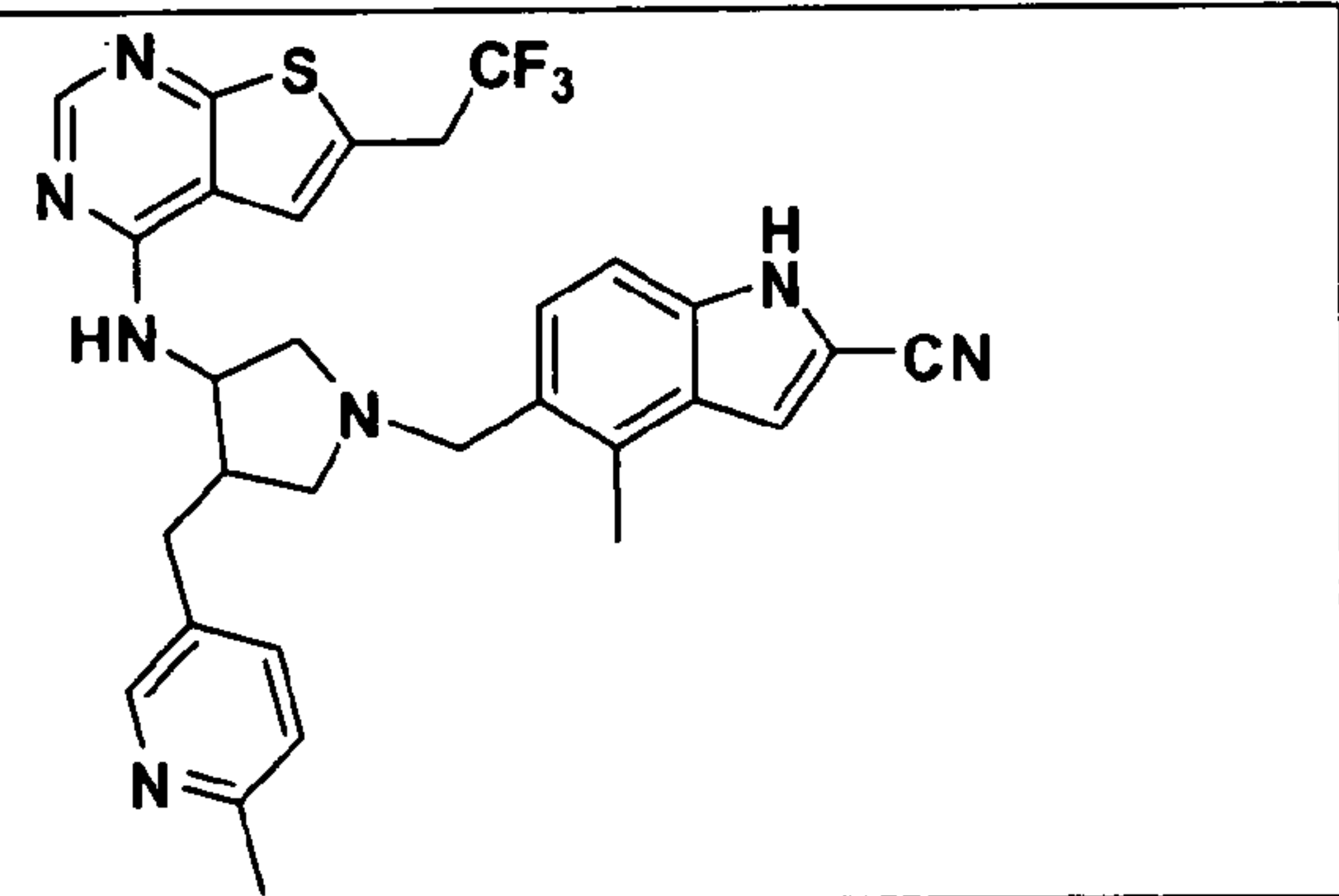
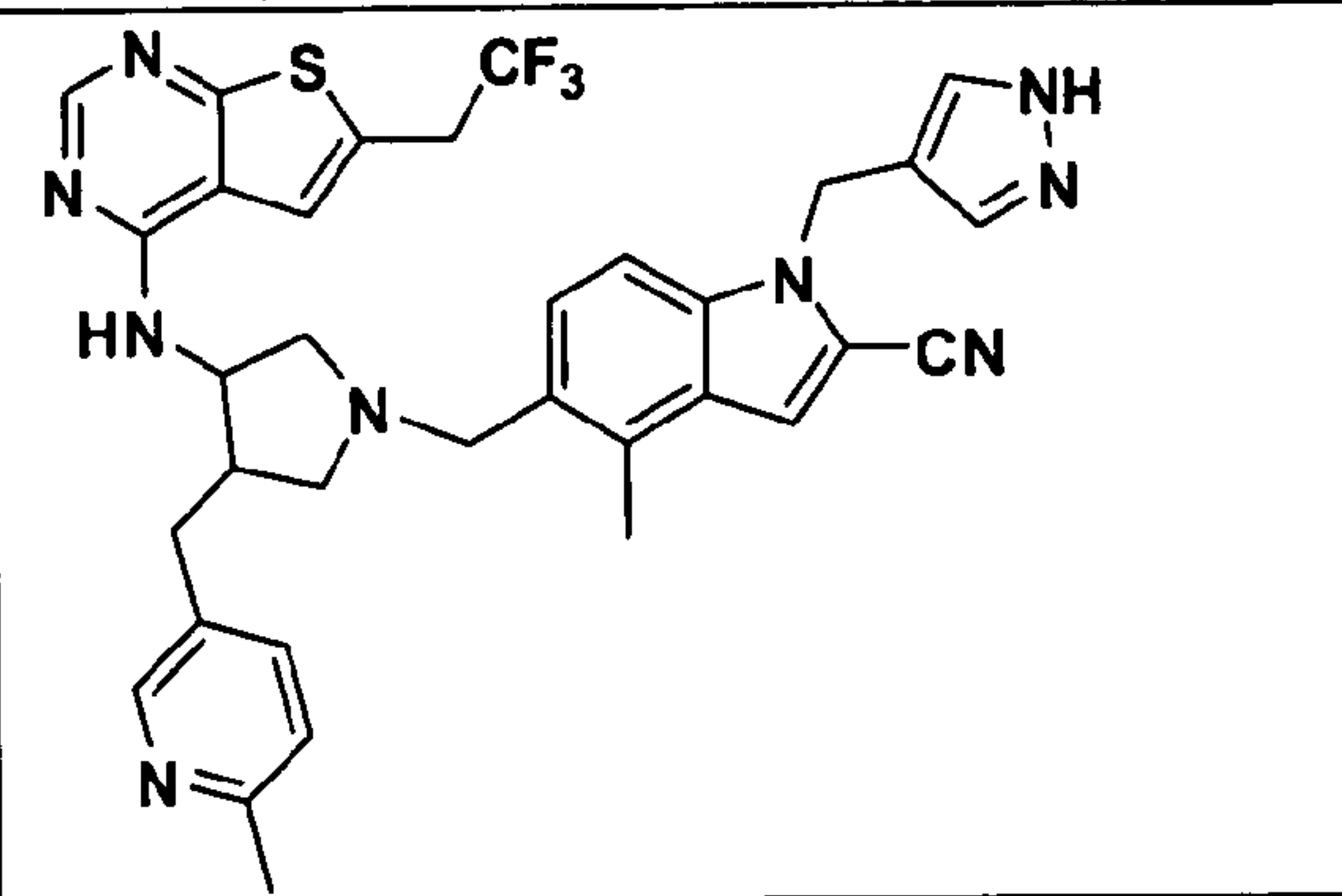
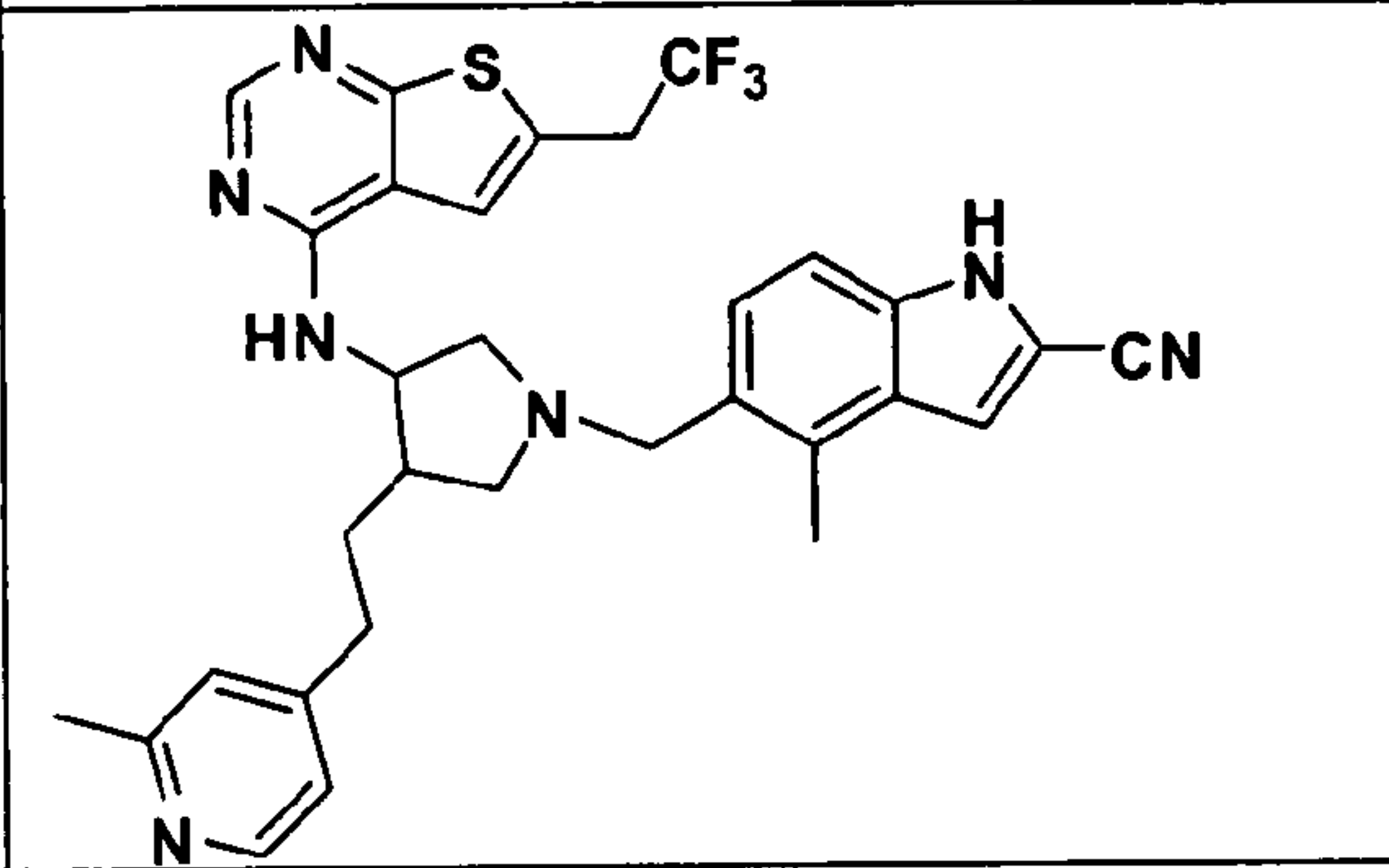
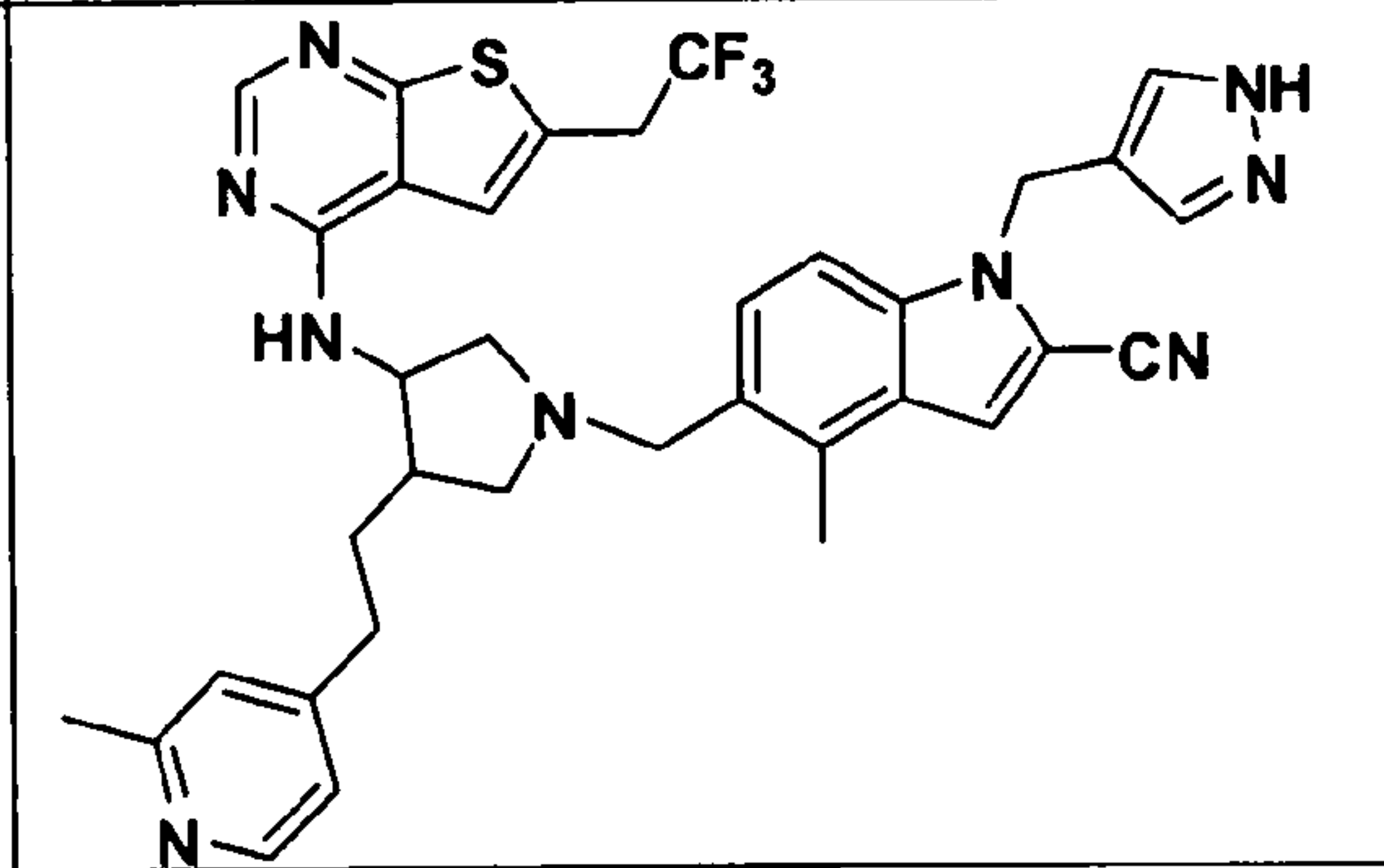
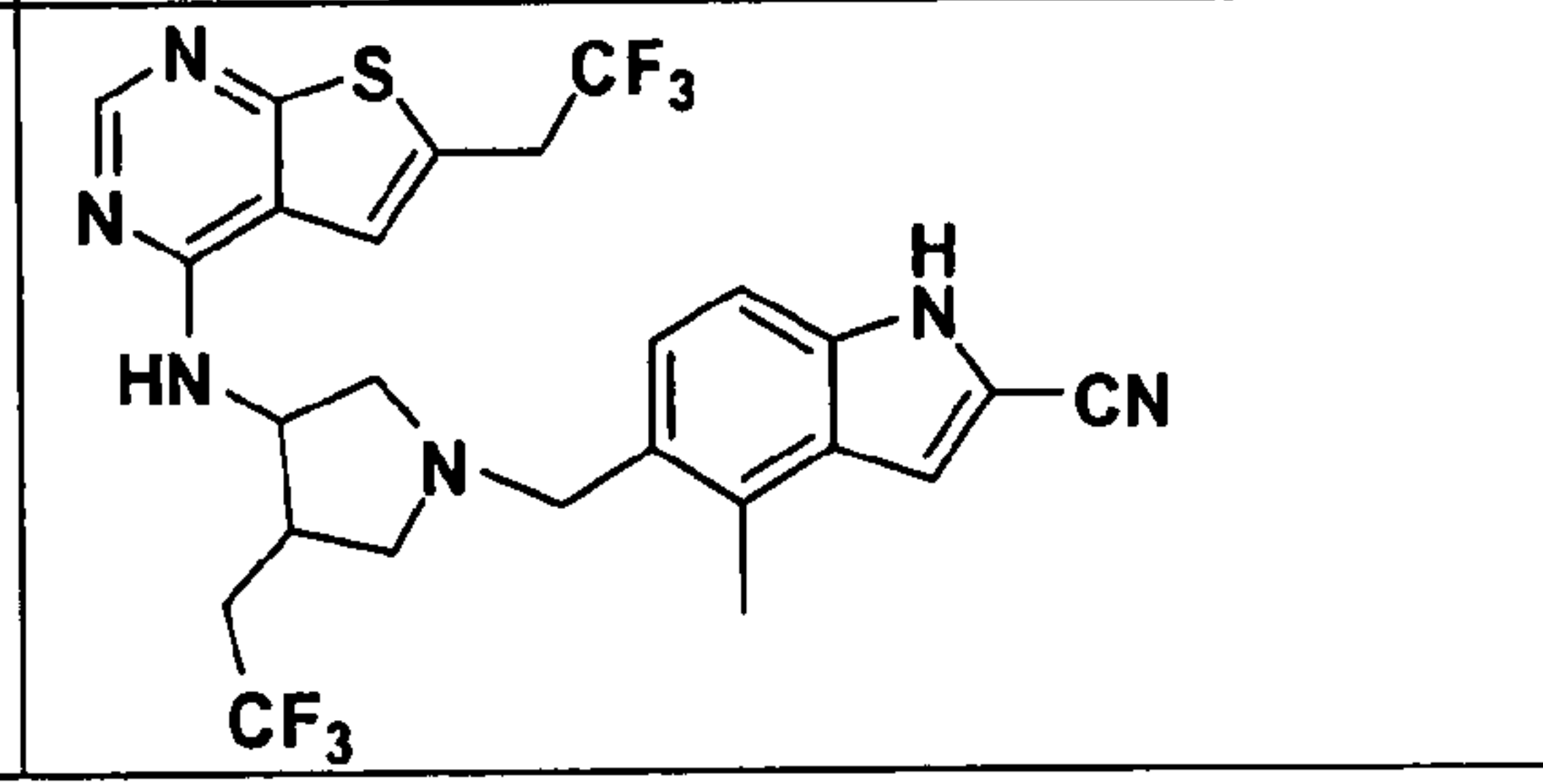
表4e：例示性式V化合物

化合物編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
V-1		485.52	486.7 [M+H] ⁺

V-2			
V-3		498.52	499.6 [M+H] ⁺
V-4			
V-5			
V-6			
V-7			
V-8			

V-9			
V-10			
V-11			
V-12			
V-13		456.49	457.2 [M+H] ⁺
V-14			

V-15		470.51	471.2 [M+H] ⁺
V-16			
V-17			
V-18			
V-19			
V-20			

V-21			
V-22			
V-23			
V-24			
V-25			

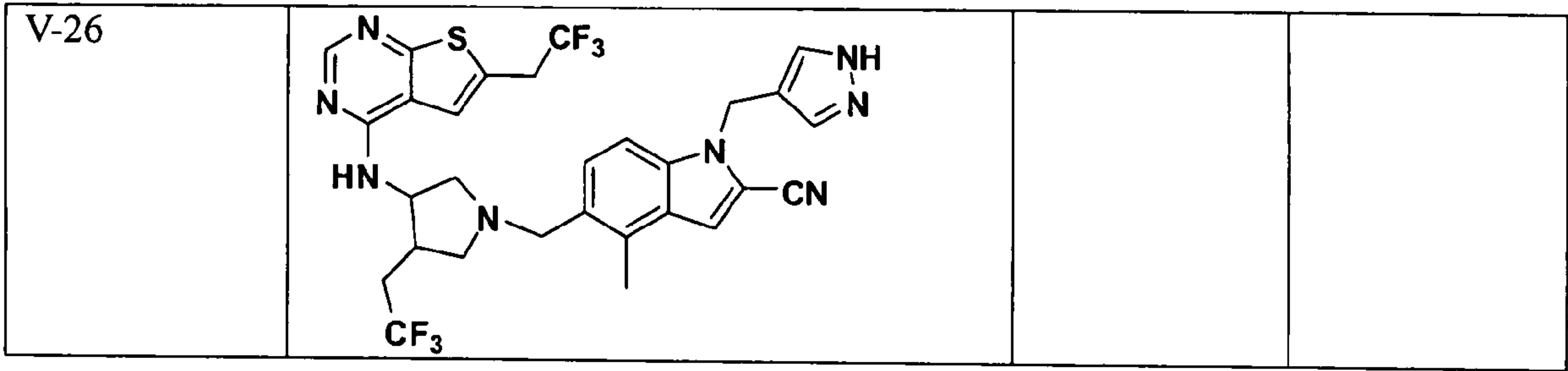
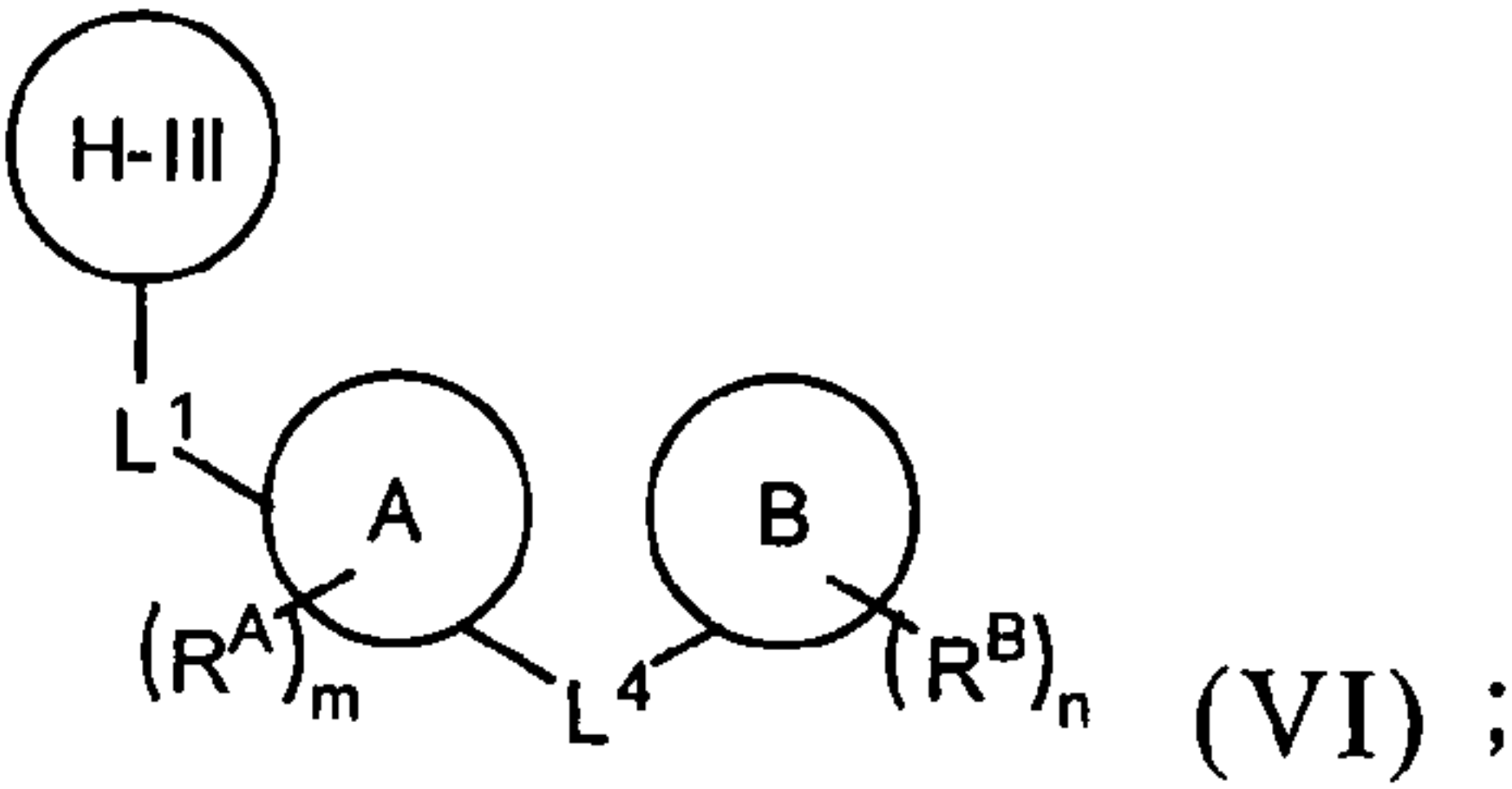


表4j：式V之menin抑制劑之IC50值

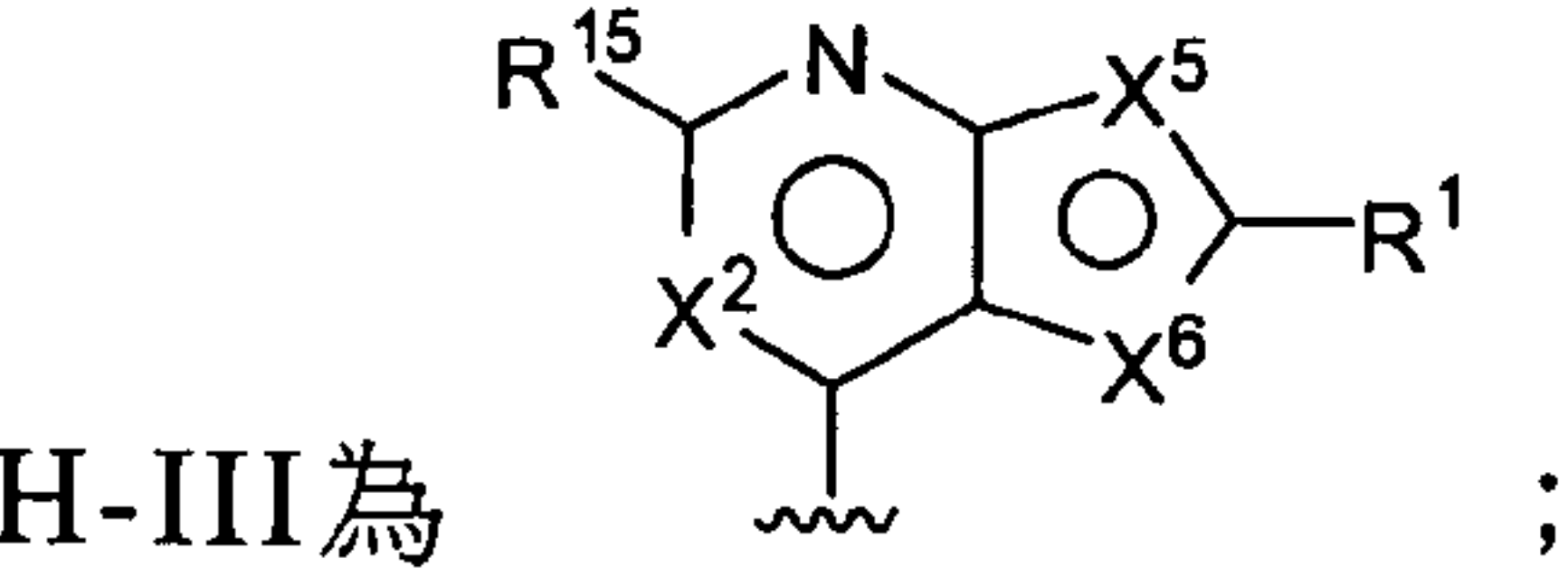
	+ (IC₅₀ > 10,000 nM)
Menin MLL 4-43 IC ₅₀ (nM)	V-3, V-13, V-15

式VI化合物

在其他實施例中，化合物具有式VI結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X²獨立地為CR²或N；

X⁵及X⁶各自獨立地為CR³、N、NR⁴、O或S；

L¹為一鍵、羰基、O、S、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

L⁴為一鍵、羰基、O、S、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基，其限制條件為L⁴不為C₁伸烷基；

A為一鍵、3-7員飽和環或3-7員不飽和環；

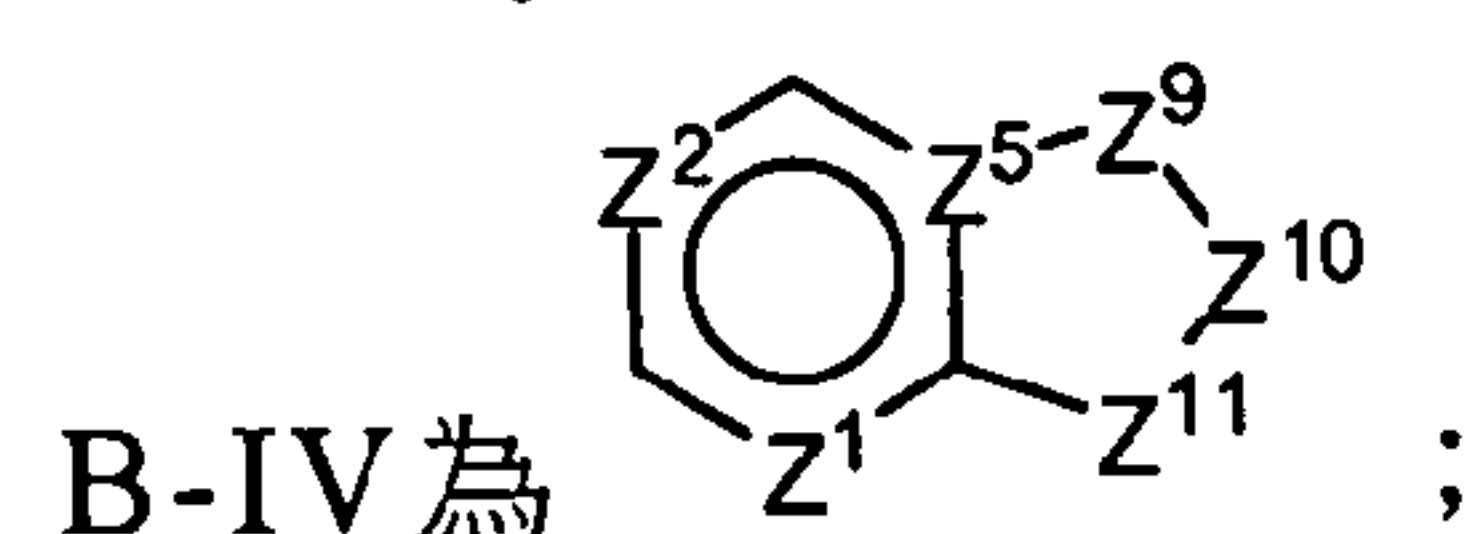
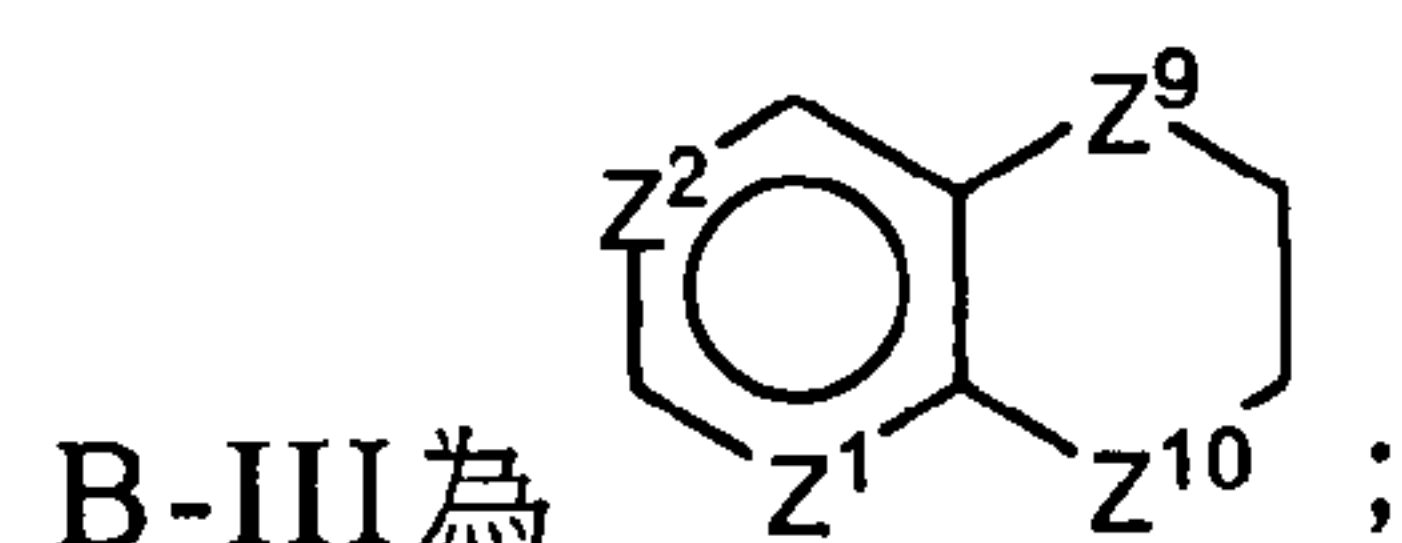
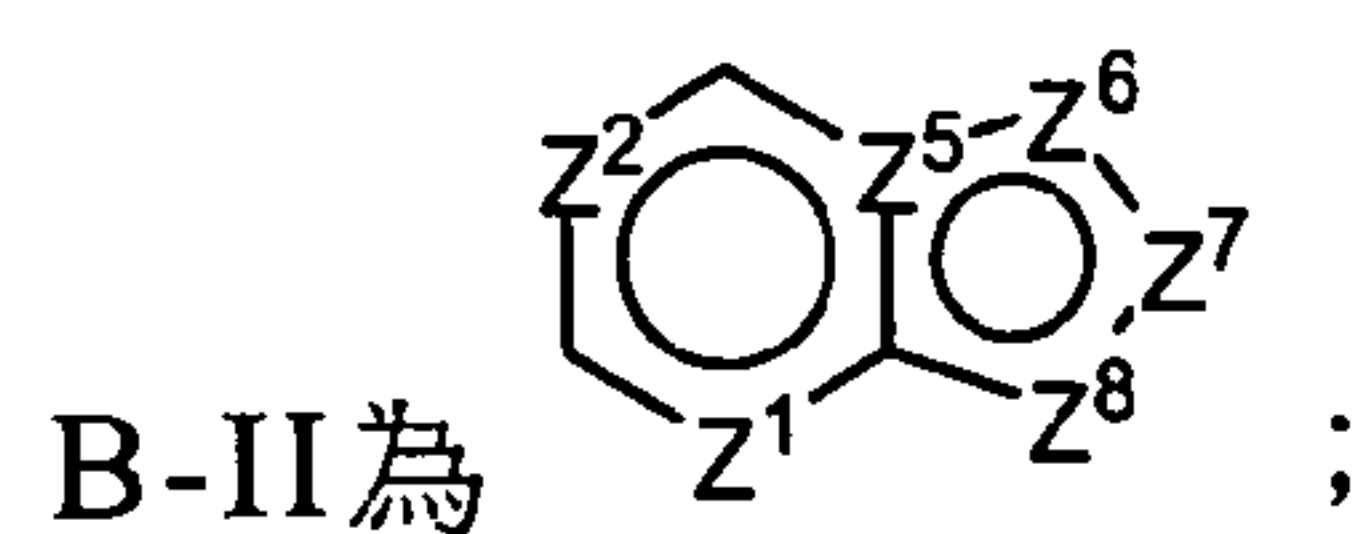
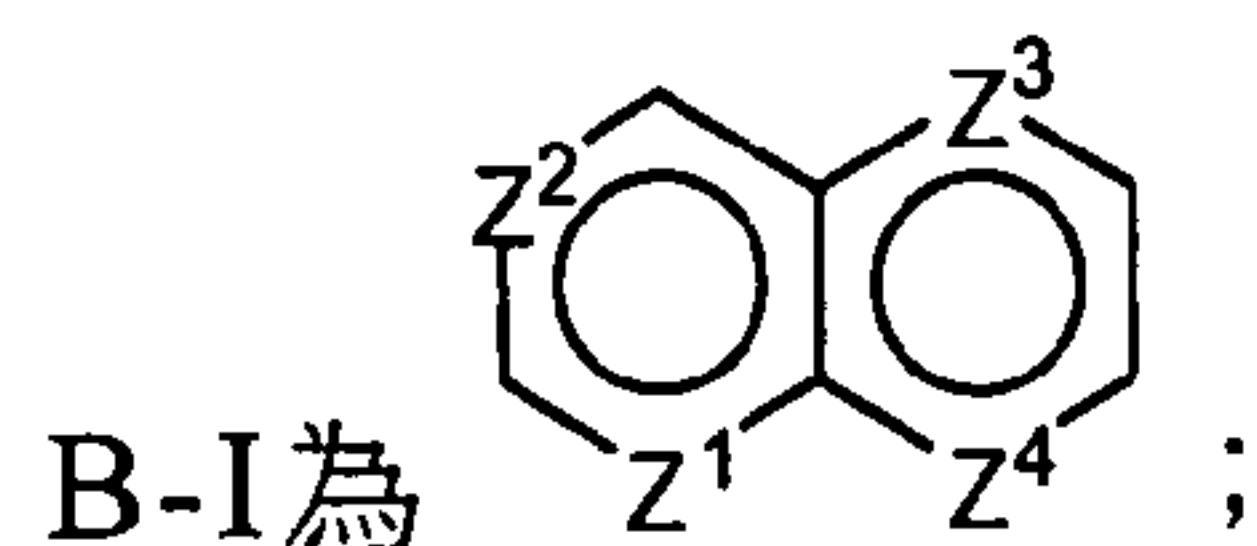
其限制條件為若L¹為-NR⁵-，則A不為如下哌啶環，即在該哌啶

環之4位碳處連接至 L^1 (其中哌啶環之N位於1位)且在該哌啶環之N原子處連接至 L^4 ;

m 為0至12之整數;

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV;

其中B在任何環原子處連接至 L^4 ;



Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N或 NR^9 ;

Z^5 為C或N;

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O或S;

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O或S;

n 為0至6的整數;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{15} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷

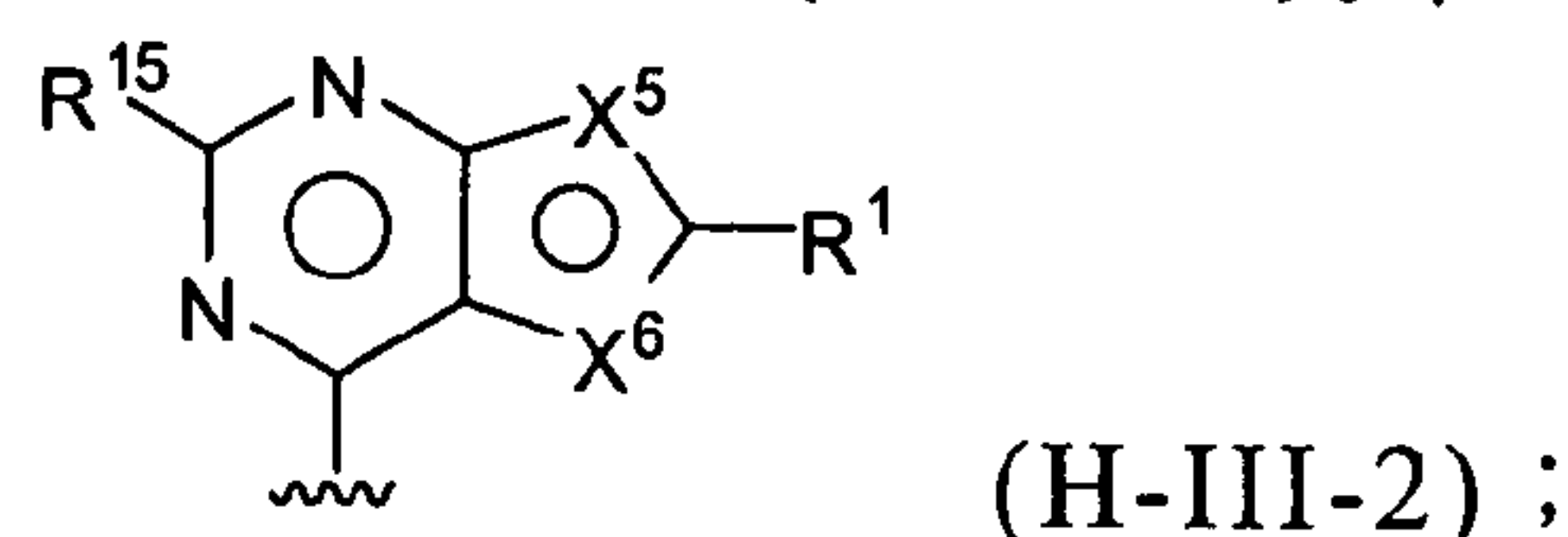
基胺基；

R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基氧基、環烷基烷氧基、環烷基胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環基胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；及

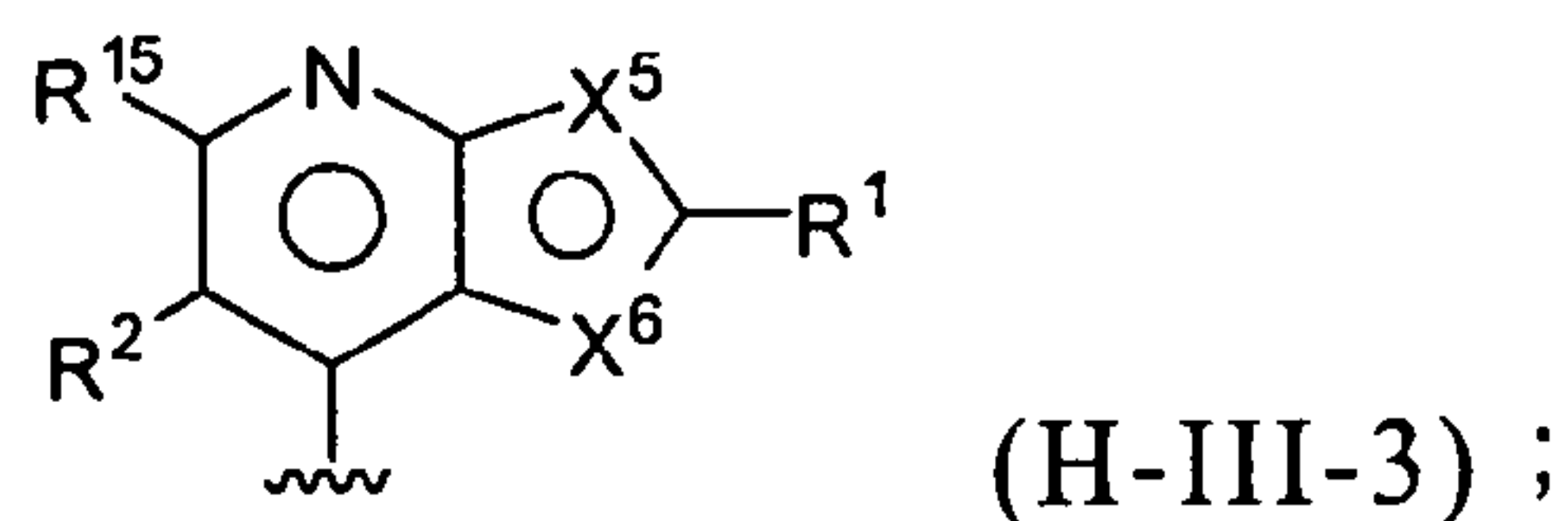
其限制條件為式VI化合物不為表4f中所列舉之化合物VI-43。

在某些實施例中，式VI化合物具有選自表1c中之H-III-2至H-III-33中之一者之H-III。詳言之，H-III可選自H-III-2及H-III-3。在某些實施例中，式VI化合物之H-III由式H-III-2表示：



其中 R^1 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基； R^{15} 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基；且 X^5 及 X^6 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 、O及S。在某些實施例中， X^5 及 X^6 中之至多一者為O或S。

在某些實施例中，式VI化合物之H-III由式H-III-3表示：



其中 R^1 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基； R^{15} 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基； R^2 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基；且 X^5 及 X^6 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 、O及S。在某些實施例中， X^5 及 X^6 中之至多一者為O或S。

在一些情況下，若式VI之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式VI化合物之 R^1 可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基。在一些情況下，若式VI之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式VI化合物之 R^2 在每次出現時可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基。在一些情況下，若式VI之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式VI化合物之 R^{15} 在每次出現時可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基。

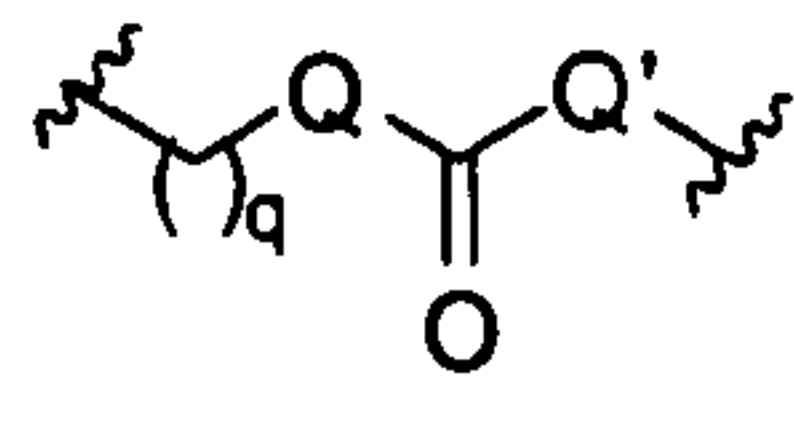
基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基。

在一些情況下，若式VI之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 L^1 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基。詳言之， L^1 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基及 C_1-C_4 伸雜烷基，諸如 $-NR^5-$ ，其中 R^5 選自氫及烷基。在一些情況下， L^1 為一鍵。在一些情況下， L^1 不為 $-NR^5-$ 。在一些情況下，若 L^1 為 $-NR^5-$ ，則A不為如下哌啶環，即在該哌啶環之4位碳處連接至 L^1 (其中哌啶環之N位於1位)且在該哌啶環之N原子處連接至 L^4 。

在一些情況下，若式VI之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則環A可選自3至6員環，諸如選自5至6員環，諸如選自5員環烷基、6員環烷基、5員雜環、6員雜環、6員芳基、5員雜芳基及6員雜芳基。在某些實施例中，A為飽和5或6員環烷基或雜環。在某些實施例中，A選自A-1至A-101。在某些實施例中，A選自A-1至A-18、A-40至A-42、A-44、A-50至A-57、A-78至A-87、A-90、A-92及A-95至A-101。在某些實施例中，A選自A-1至A-18、A-41、A-44、A-57及A-78至A-87。在某些實施例中，A選自A-1至A-4、A-6至A-9、A-11至A-13、A-15至A-17、A-41、A-44、A-57及A-78至A-87，諸如選自A-1至A-4、A-6、A-15、A-16、A-41、A-44及A-57。在一些情況下，A為A-7、A-8、A-9或A-10。在一些情況下，A不為A-17。在一些情況下，A不為A-17，其中A-17在一個環N原子處連接至 L^1 且在其它環N原子處連接至 L^4 。在一些情況下，A不選自A-7至A-9、A-11至A-13、A-17及A-78至A-87。在某些實施例中，A為具有1個環N原子之飽和雜環。在某些實施例中，A含有0、1或2個環N原子。

在某些實施例中，A含有0、1或2個環N原子且無其他環雜原子。在某些實施例中，A在同一環原子處連接至 L^1 及 L^4 。在某些實施例中，A在不同環原子處連接至 L^1 及 L^4 。在某些實施例中，A在環雜原子處連接至 L^1 及/或 L^4 。在某些實施例中，A在環碳處連接至 L^1 及/或 L^4 。在某些實施例中，若 L^1 為一鍵， L^4 為 $-NR^5-$ ， R^5 為H且m為0，則A不為如下哌啶環，即在該哌啶環之4位碳處連接至 L^4 （其中哌啶環之N位於1位）且在該哌啶環之N原子處連接至H-III。在某些實施例中， R^A 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中，m為0至3。

在一些情況下，若式VI之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 L^4 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_2-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基，諸如 C_2-C_4 伸烷基。詳言之， L^4 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_2-C_4 伸烷基及 C_2-C_4 伸雜烷基。在一些情況下， L^4 為O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 或 $-NR^6SO_2-$ 。在一些情況下， L^4 為 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 或 $-NR^6SO_2-$ 。

在一些情況下， L^4 包括N原子。在一些情況下， L^4 不為 ，其中q為0或1；Q為NH、N(烷基)、O或一鍵；Q'為NH、N(烷基)或 CH_2 ；且Q'連接至B。

在一些情況下，若式VI之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則環B可選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、

B-II-2 至 B-II-52、B-III、B-III-2 至 B-III-13、B-IV 及 B-IV-2 至 B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。在某些實施例中，B 含有 0、1、2、3 或 4 個環雜原子，諸如環 O 及 N 原子。在某些實施例中，B 含有 0、1、2、3 或 4 個環 N 原子。在某些實施例中，B 含有 0、1、2、3 或 4 個環 N 原子且無其他環雜原子。在某些實施例中，B 在環雜原子(諸如環 N 原子)處連接至 L^4 。在某些實施例中，B 在環碳(諸如芳族環上之環碳)處連接至 L^4 。在某些實施例中， R^B 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^B 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中，n 為 0 至 4。在某些實施例中，n 為 0 至 2。

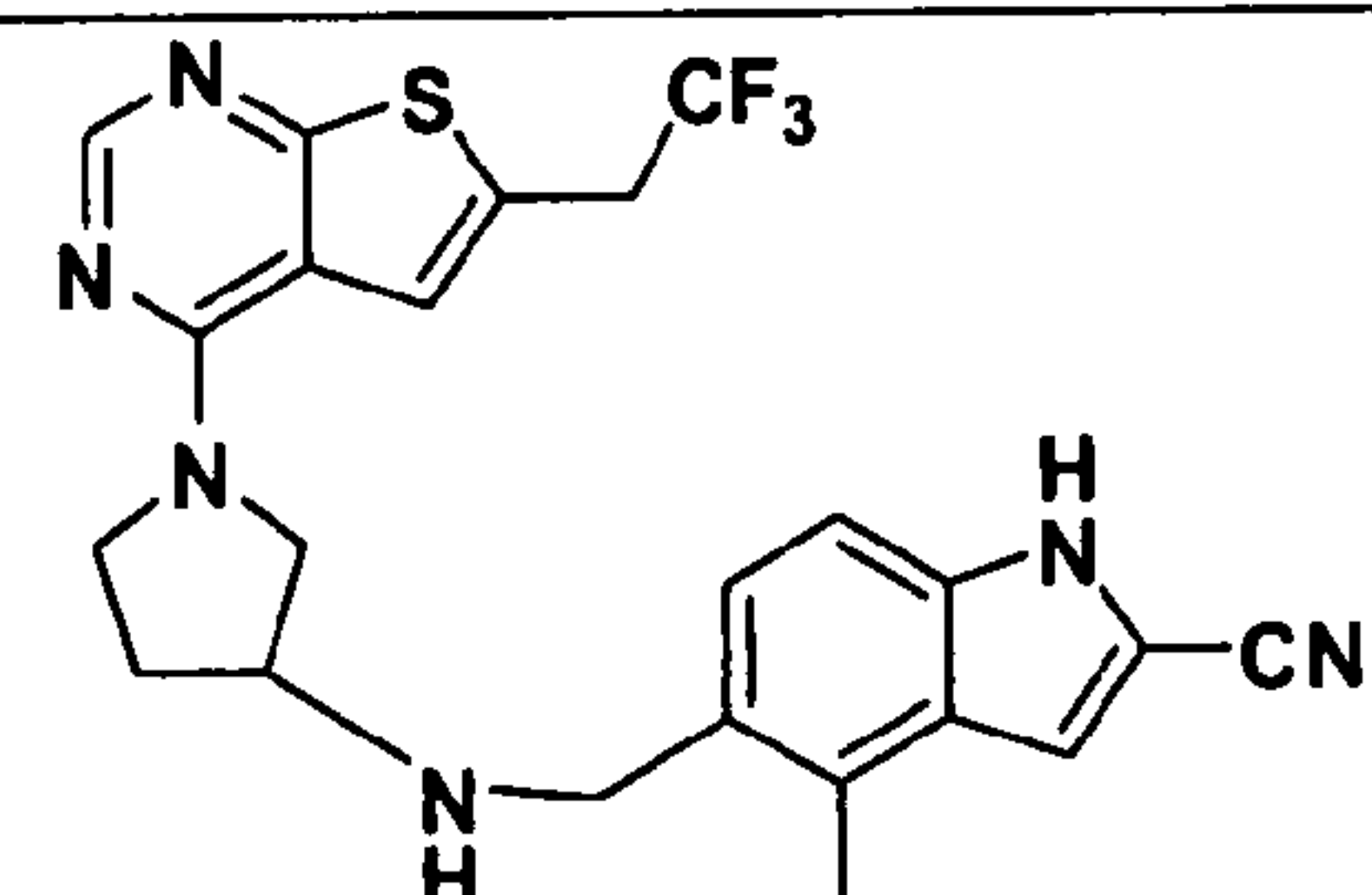
在一些情況下，若式 VI 之 H-III 選自 H-III-2 至 H-III-33 中之一者，諸如選自 H-III-2 及 H-III-3，則 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 在每次出現時各自獨立地選自 H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基氧基、環烷基烷氧基、環烷基胺基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，諸如選自 H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基烷氧基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳烷氧基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳基烷氧基及雜芳基烷基胺基。

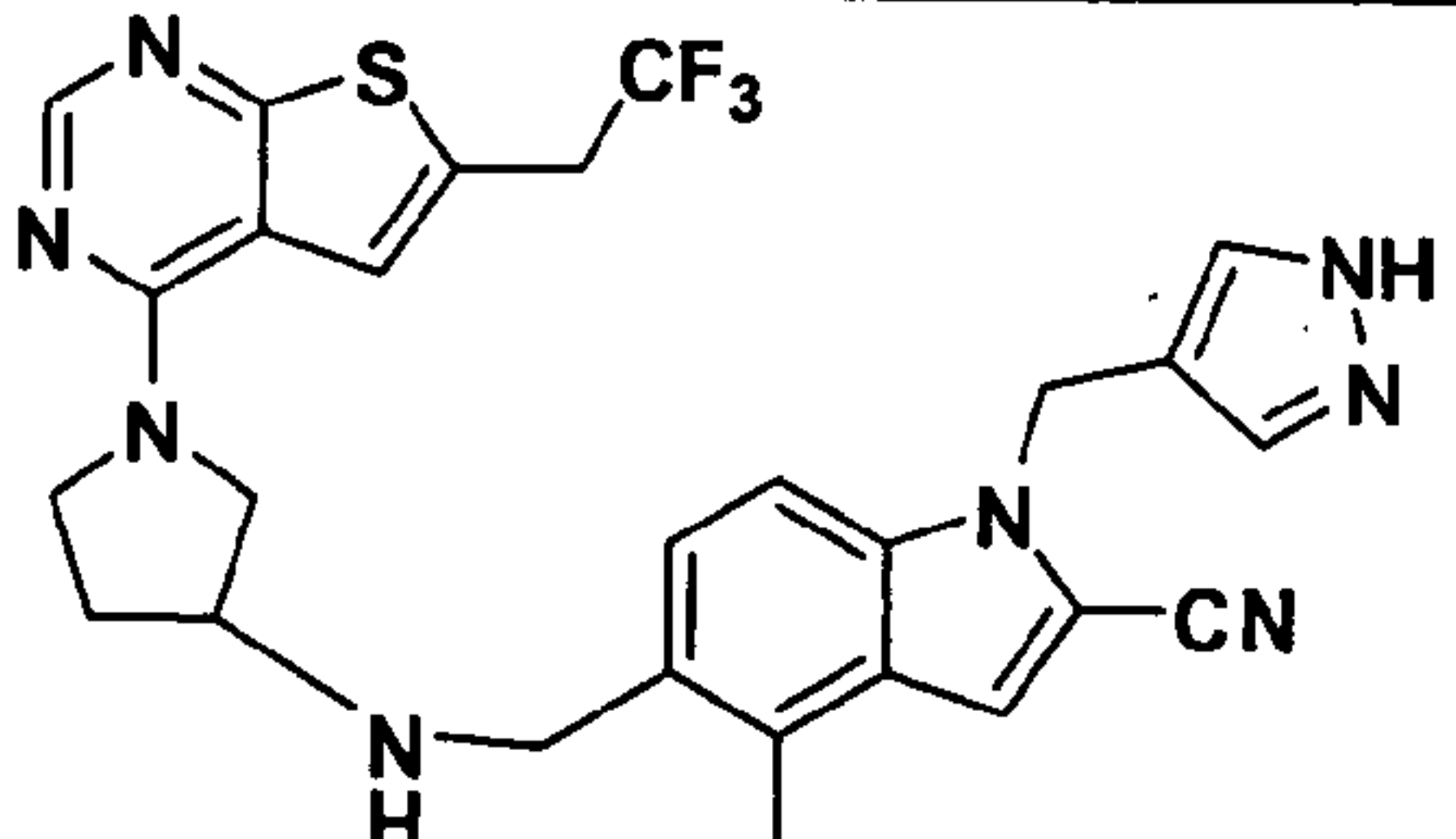
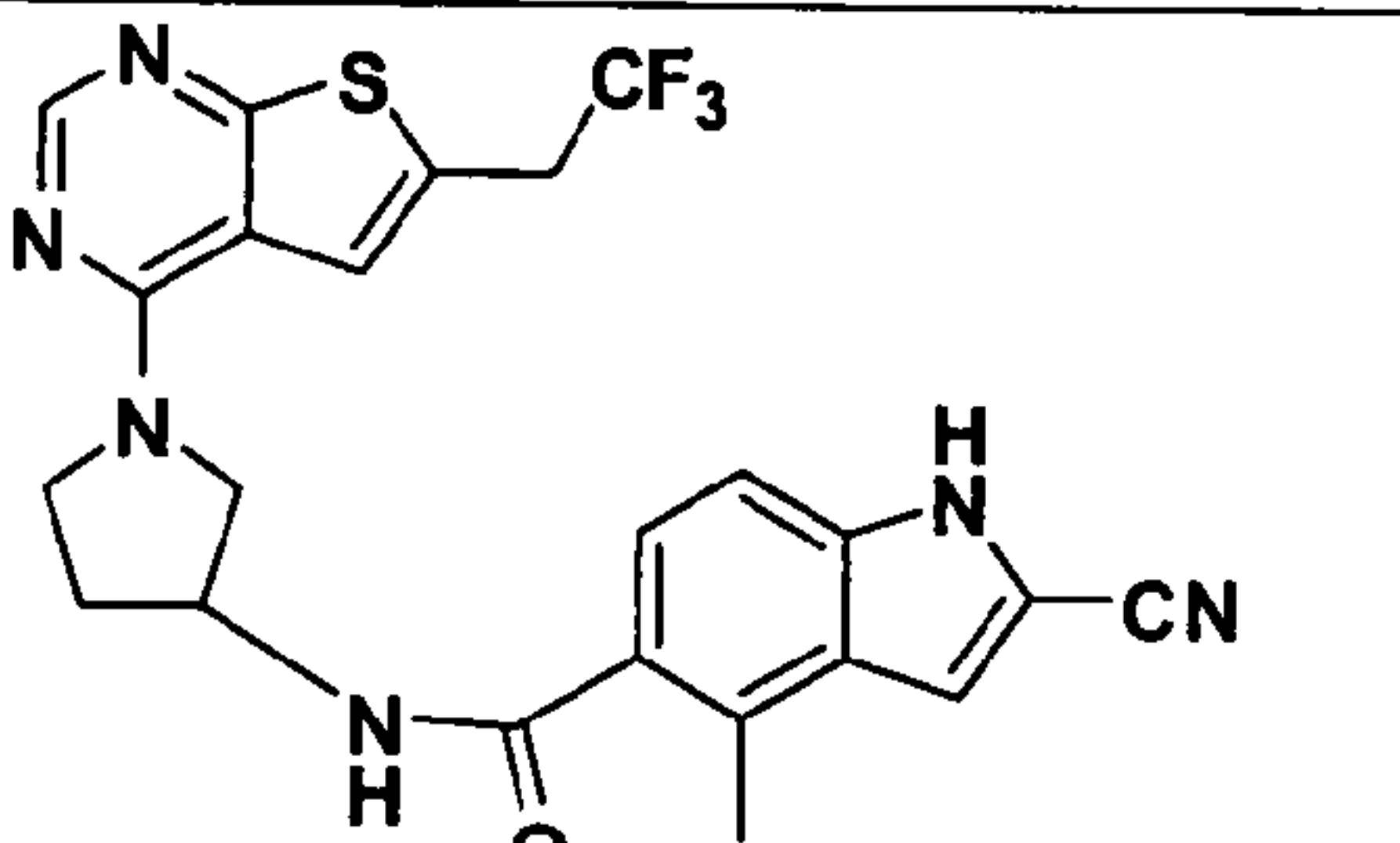
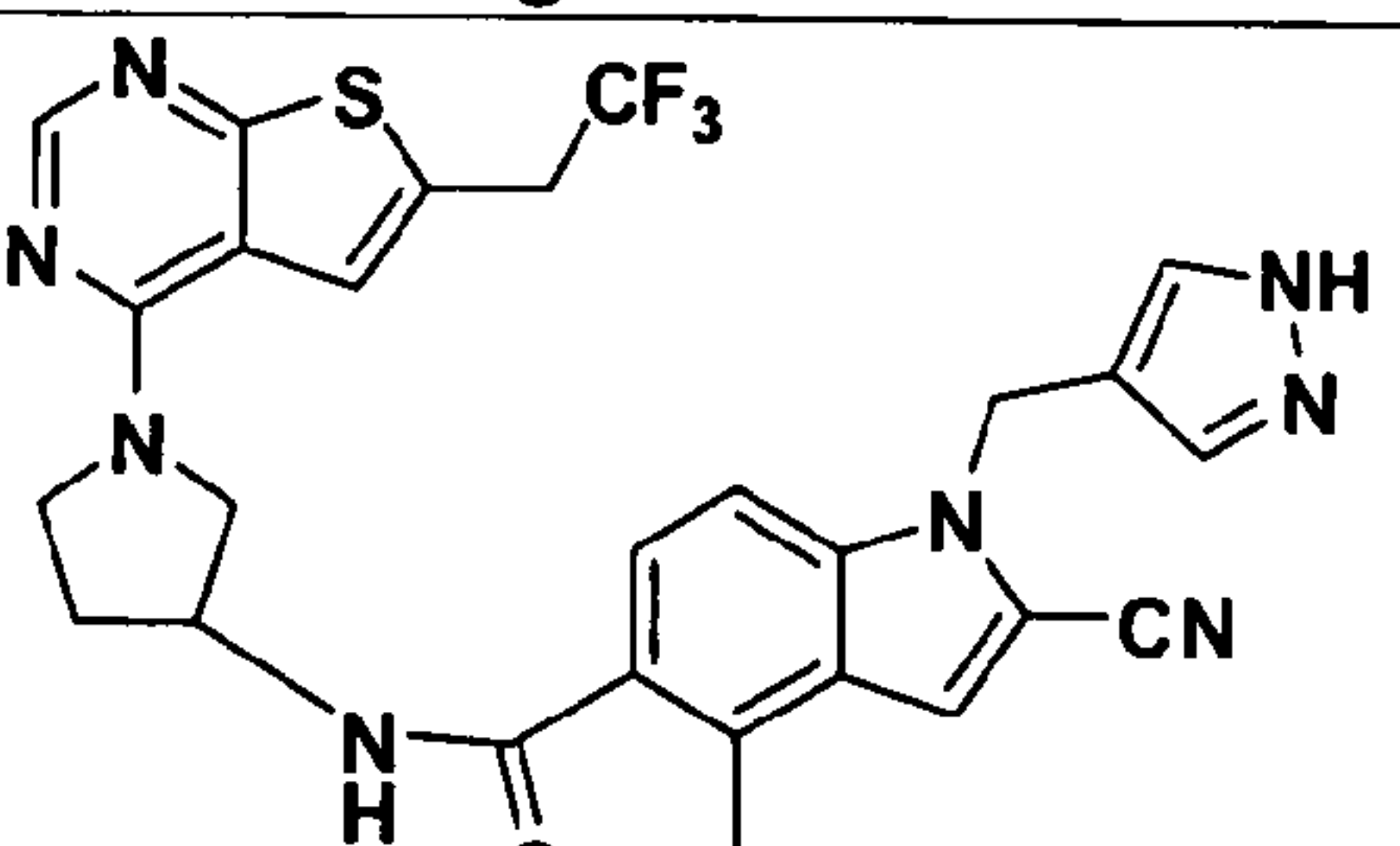
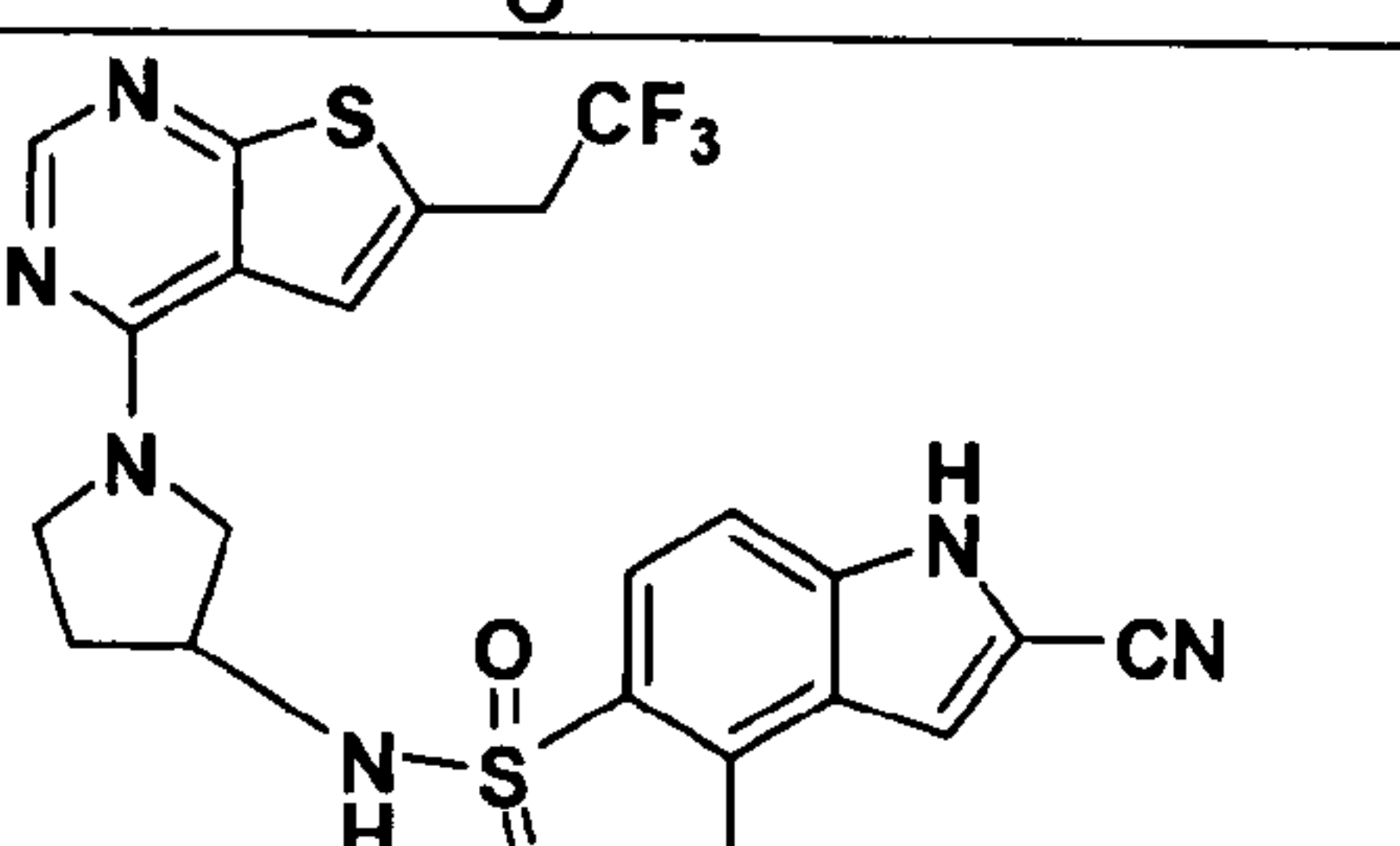
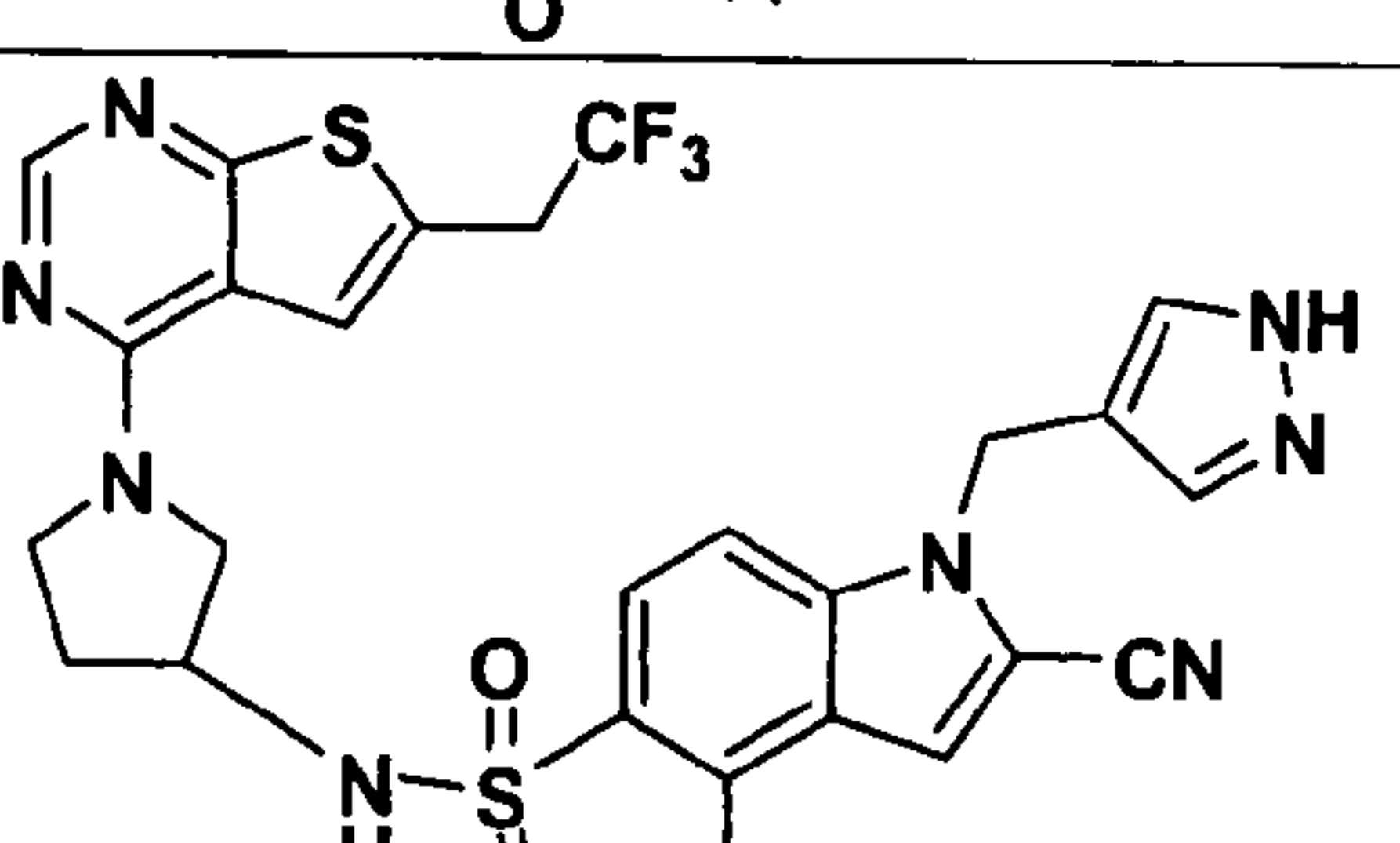
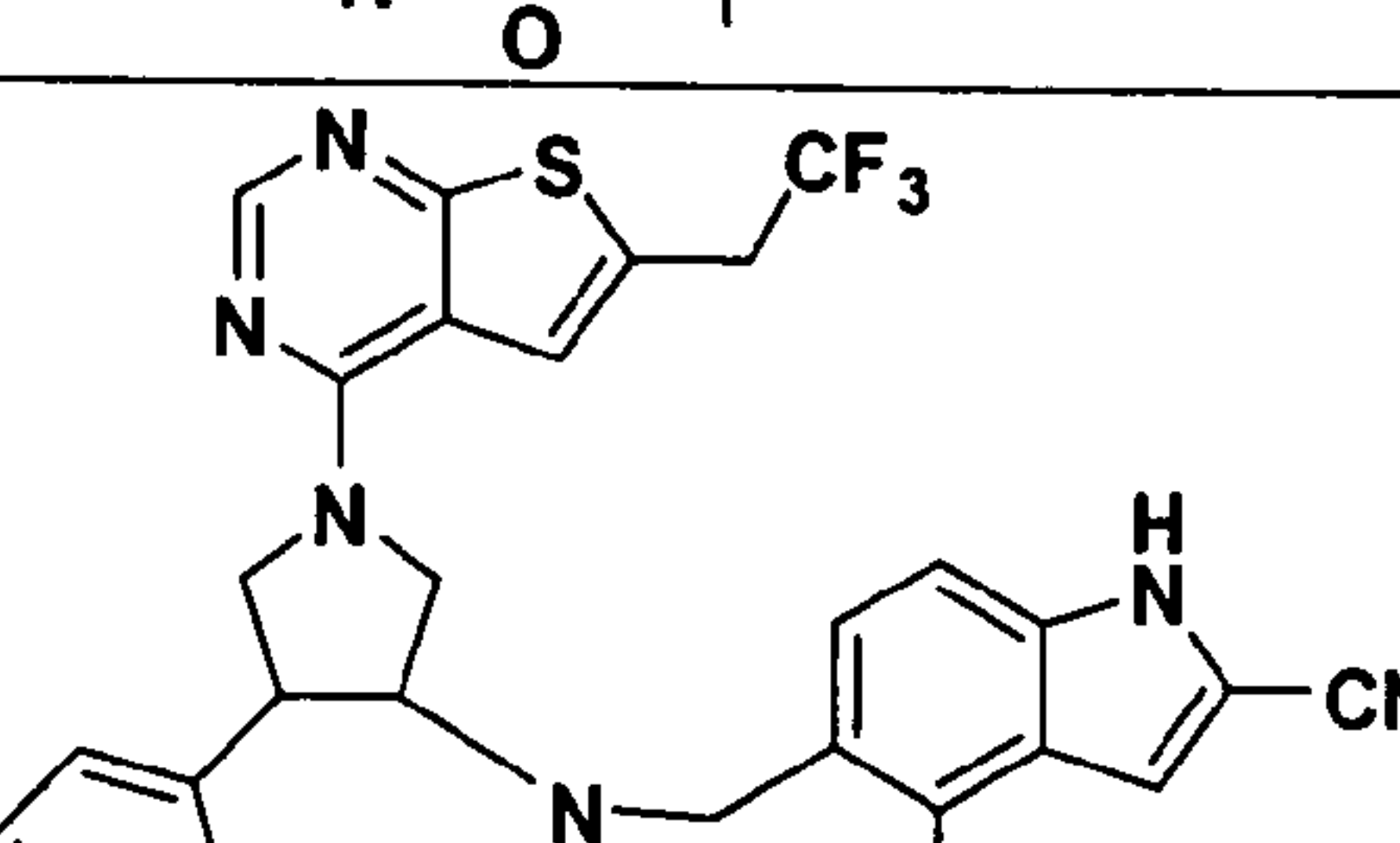
在一些情況下，若式VI之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 及 R^{13} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹼基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳基烷基，諸如選自H、鹼基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳烷基及雜芳基烷基。

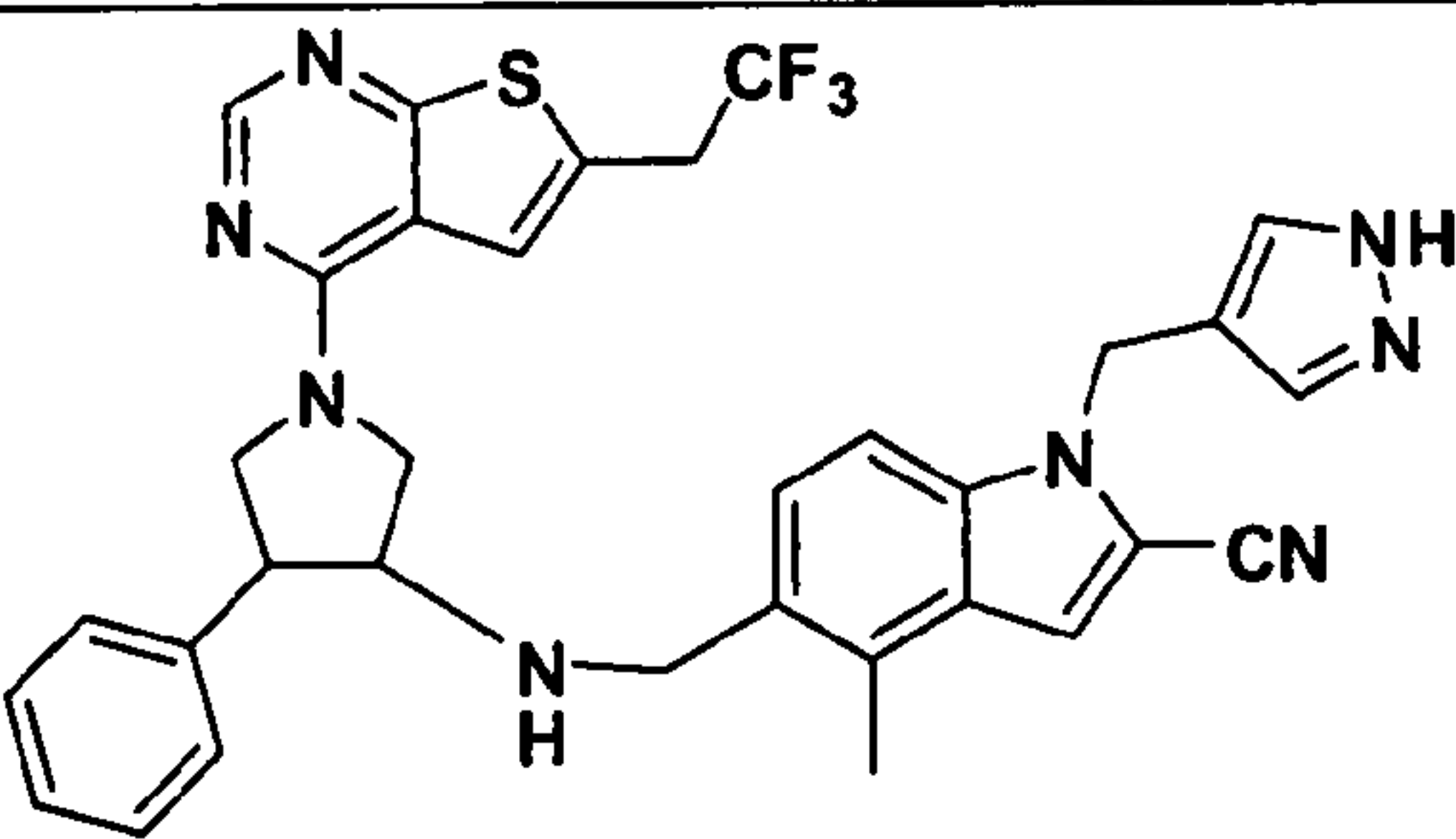
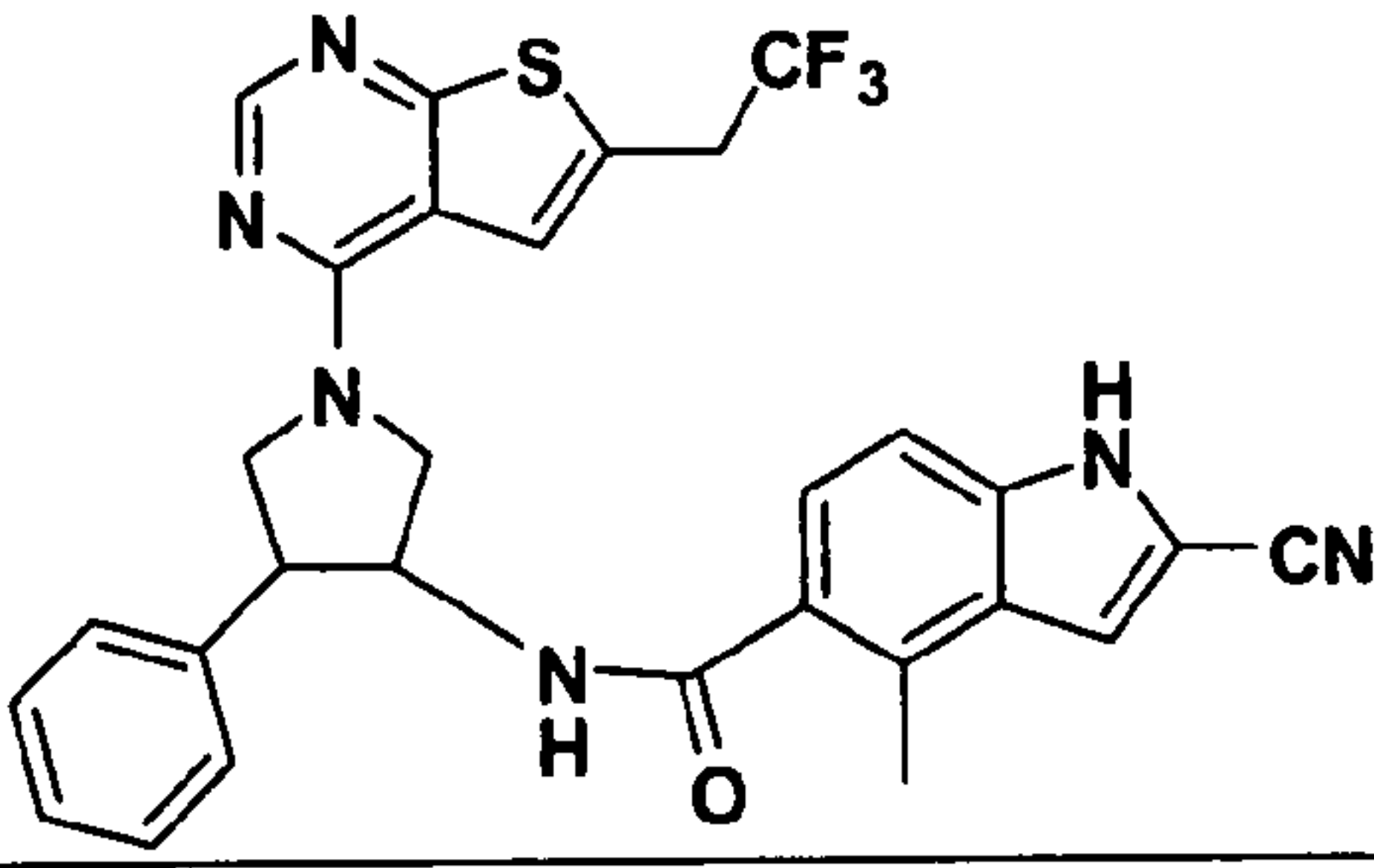
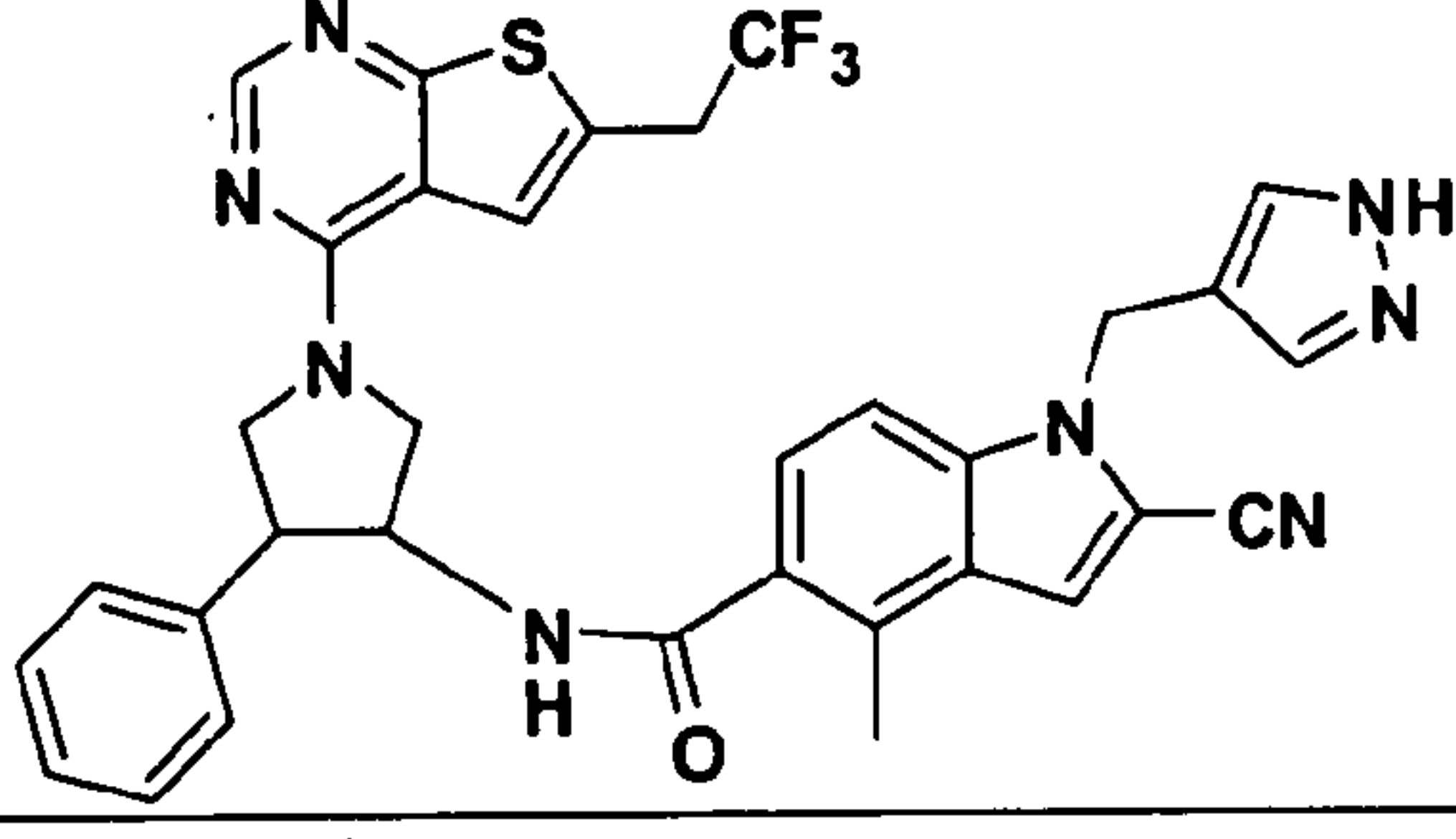
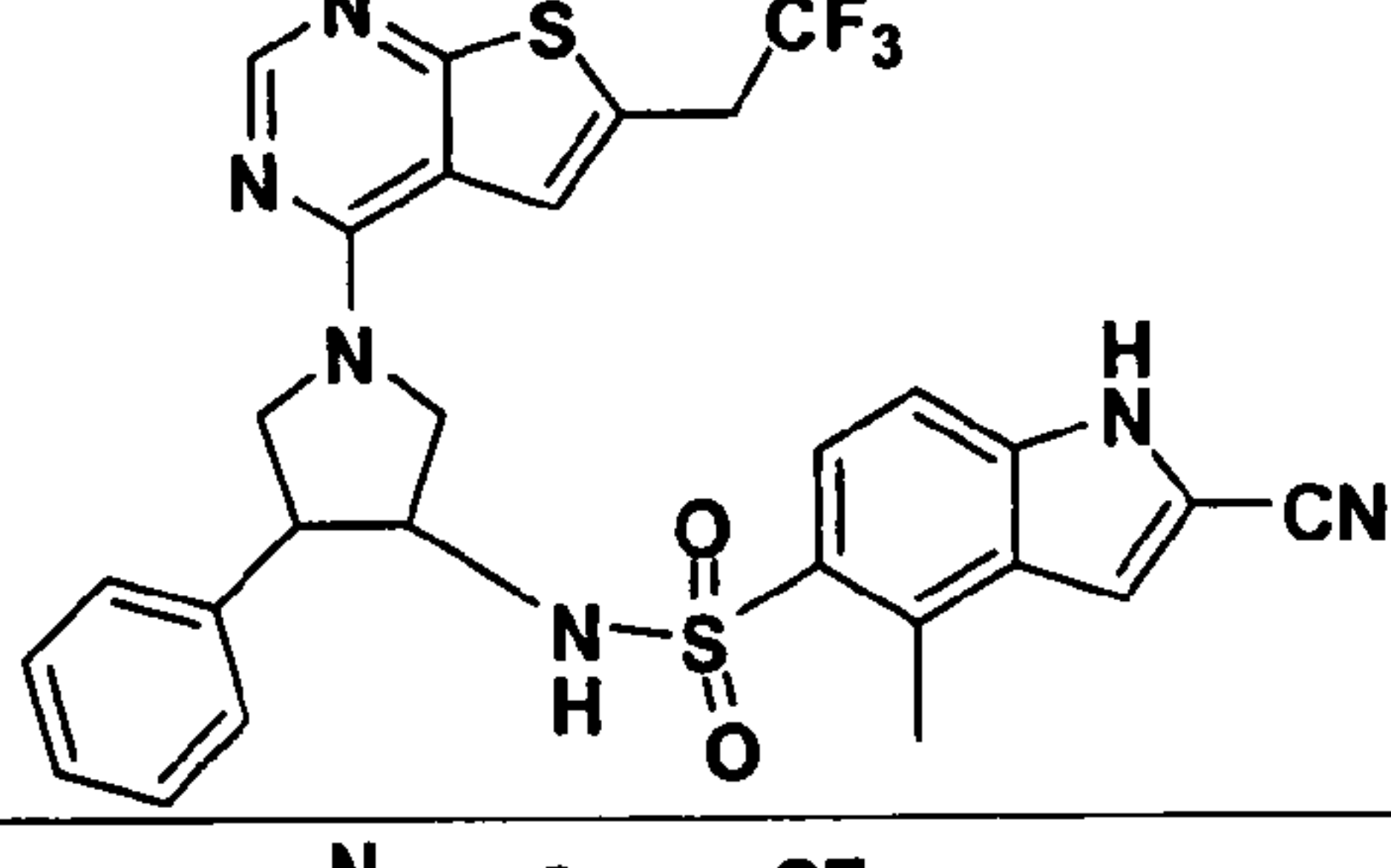
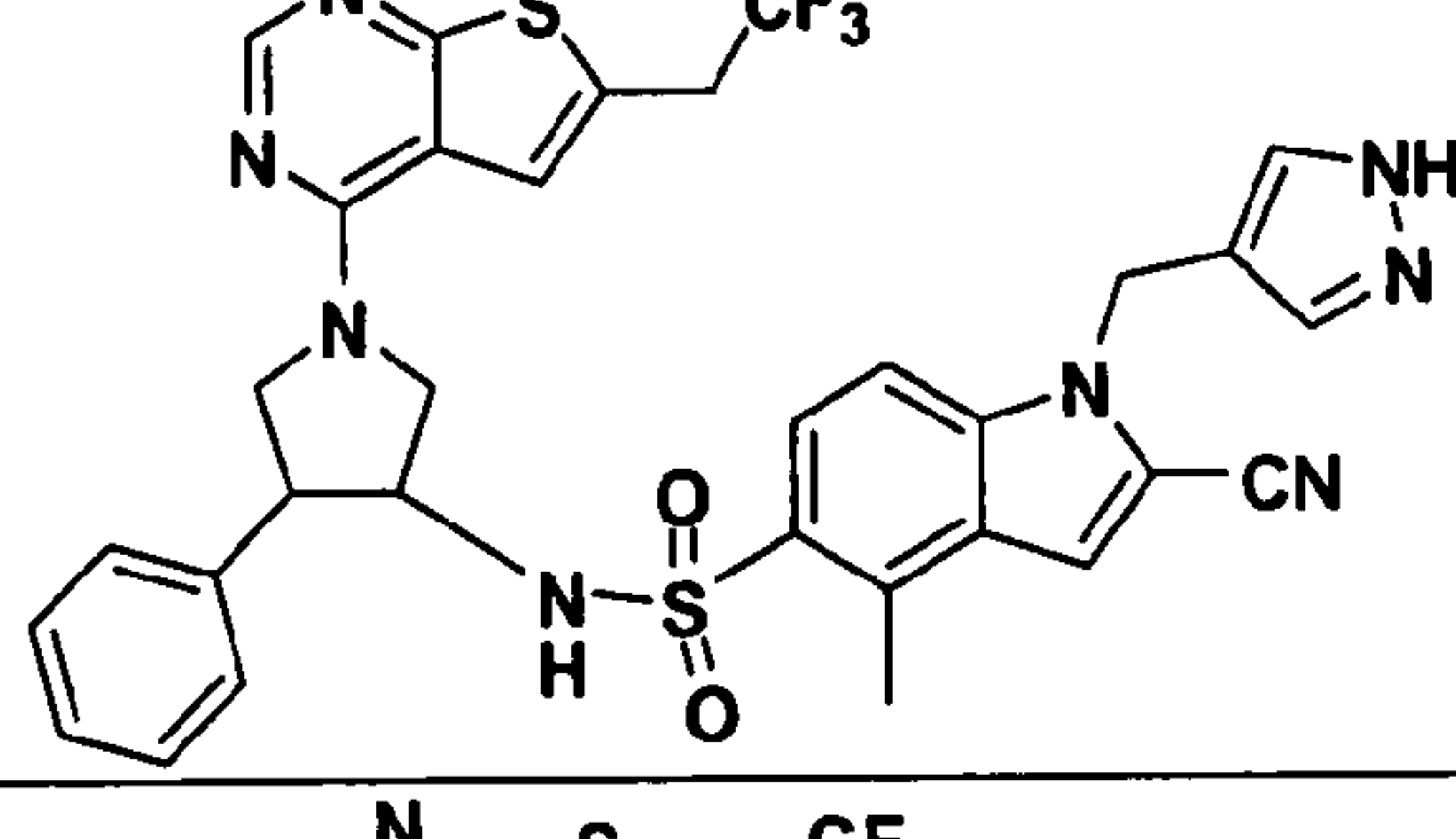
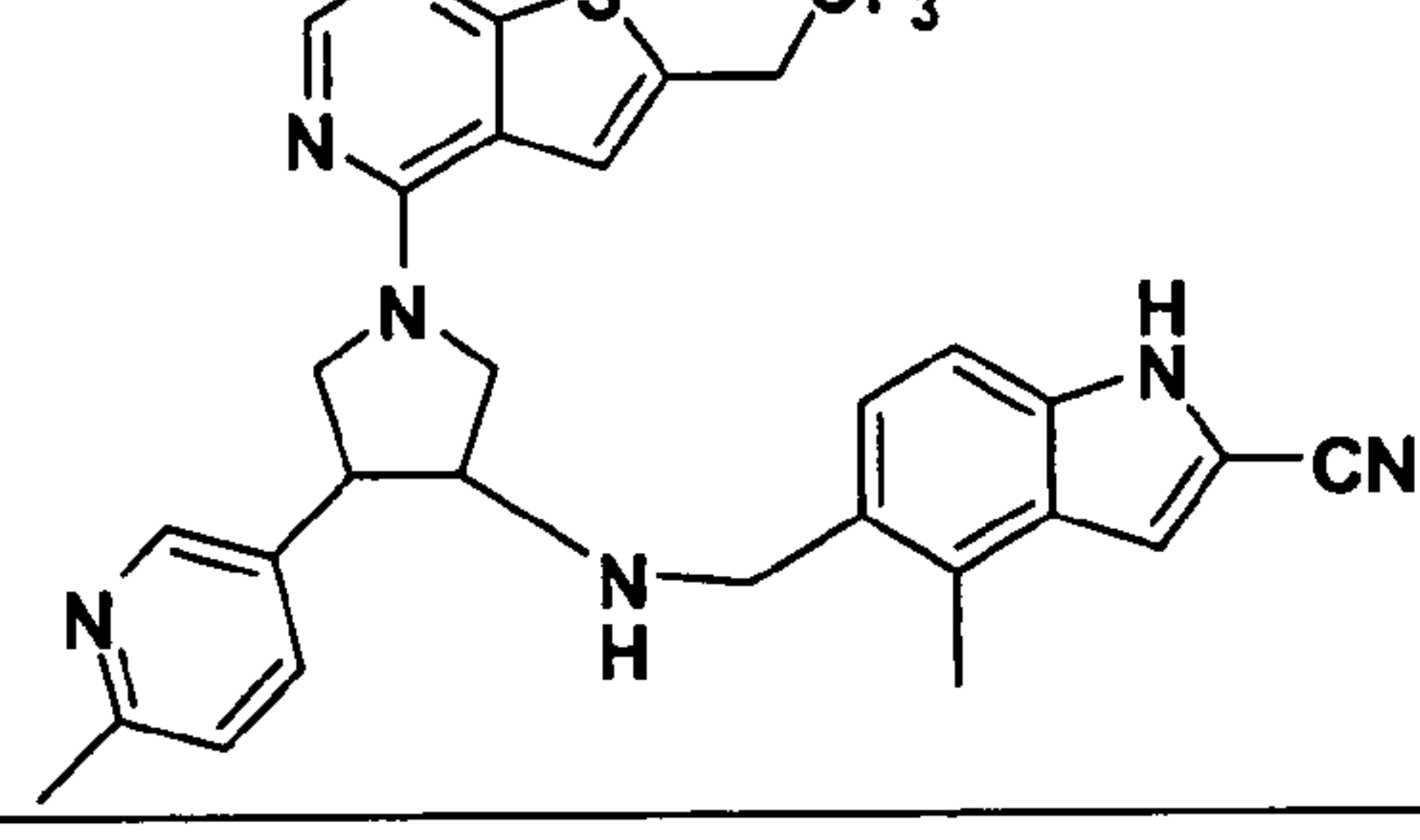
在特定實施例中，式VI之H-III選自H-III-2及H-III-3； R^1 選自烷基及鹵烷基； R^2 存在時選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基； R^{15} 選自H、鹵基、羥基或胺基； L^1 選自O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 及 $-NR^6SO_2-$ ；A選自5或6員環，諸如選自環烷基及雜環； L^4 選自 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_2-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基及 C_1-C_4 伸雜烷基；且B選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。

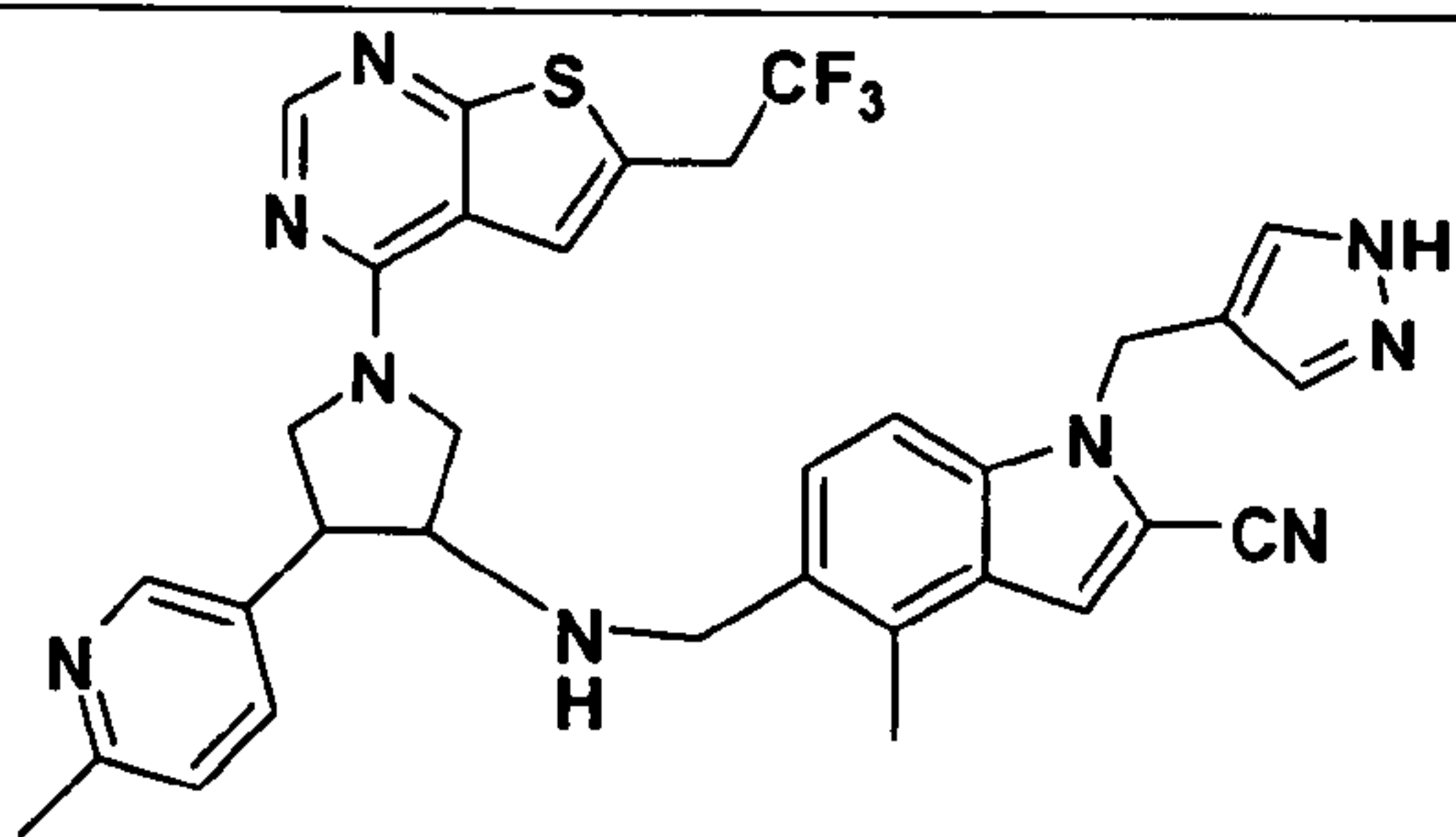
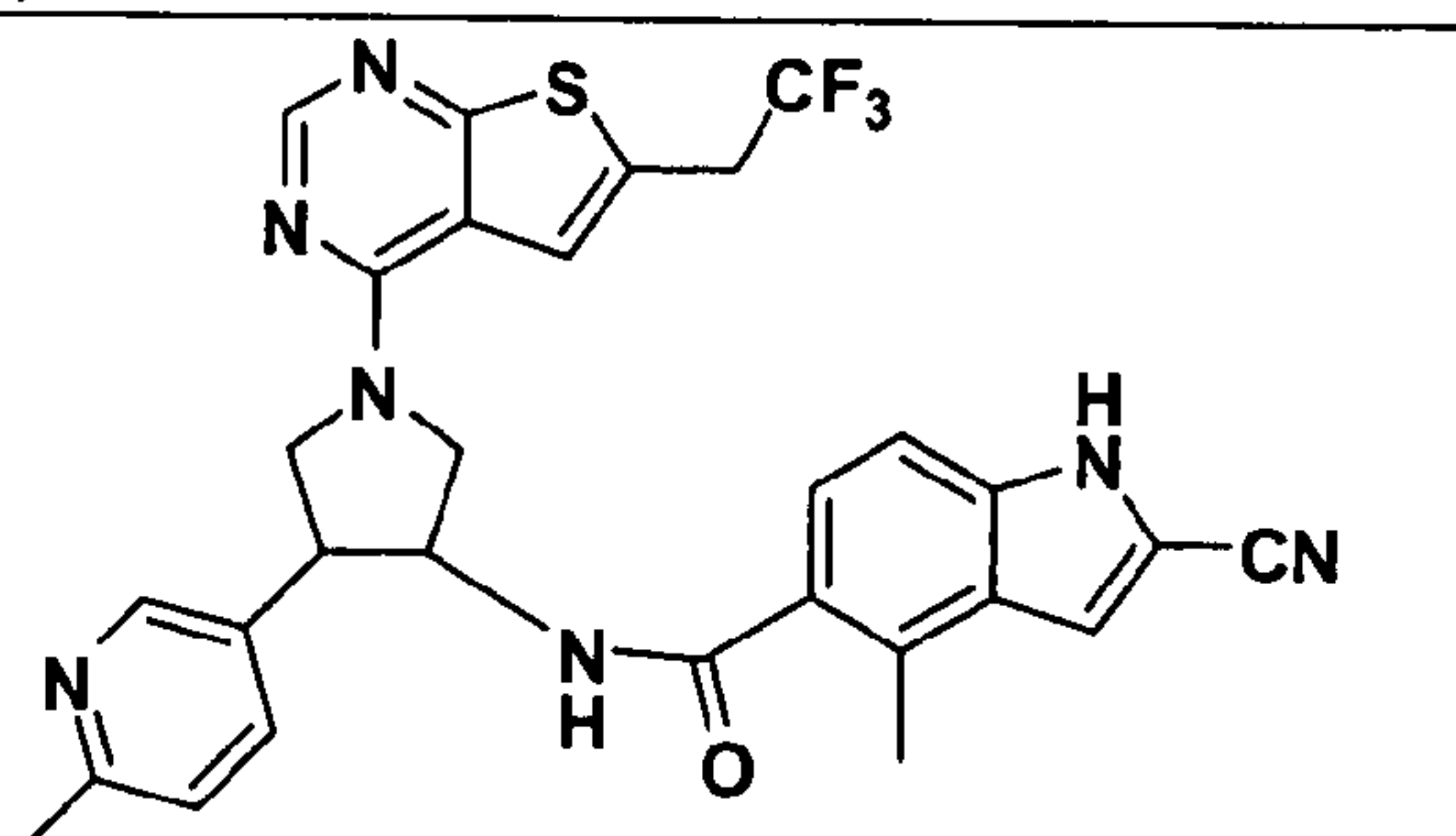
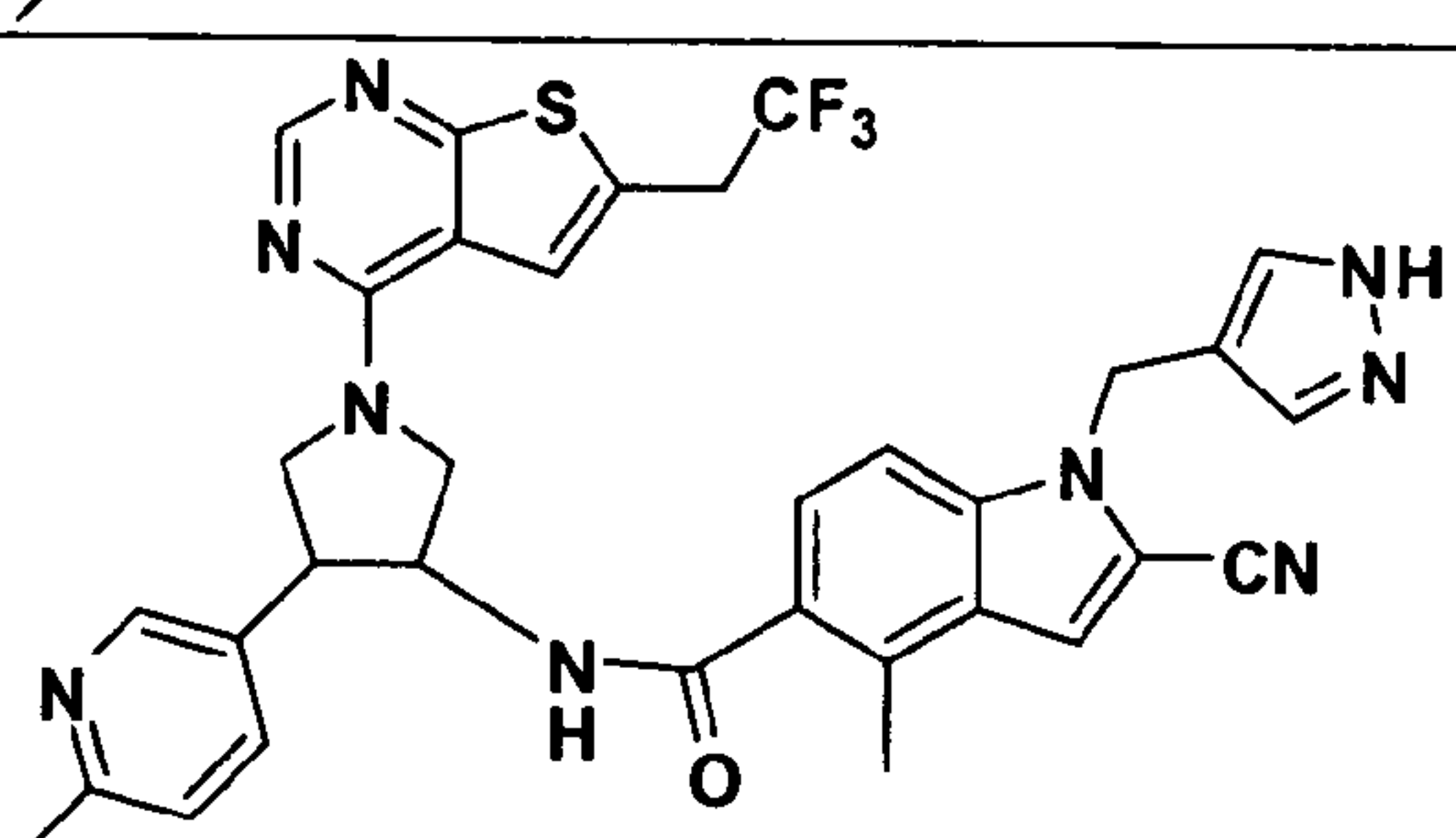
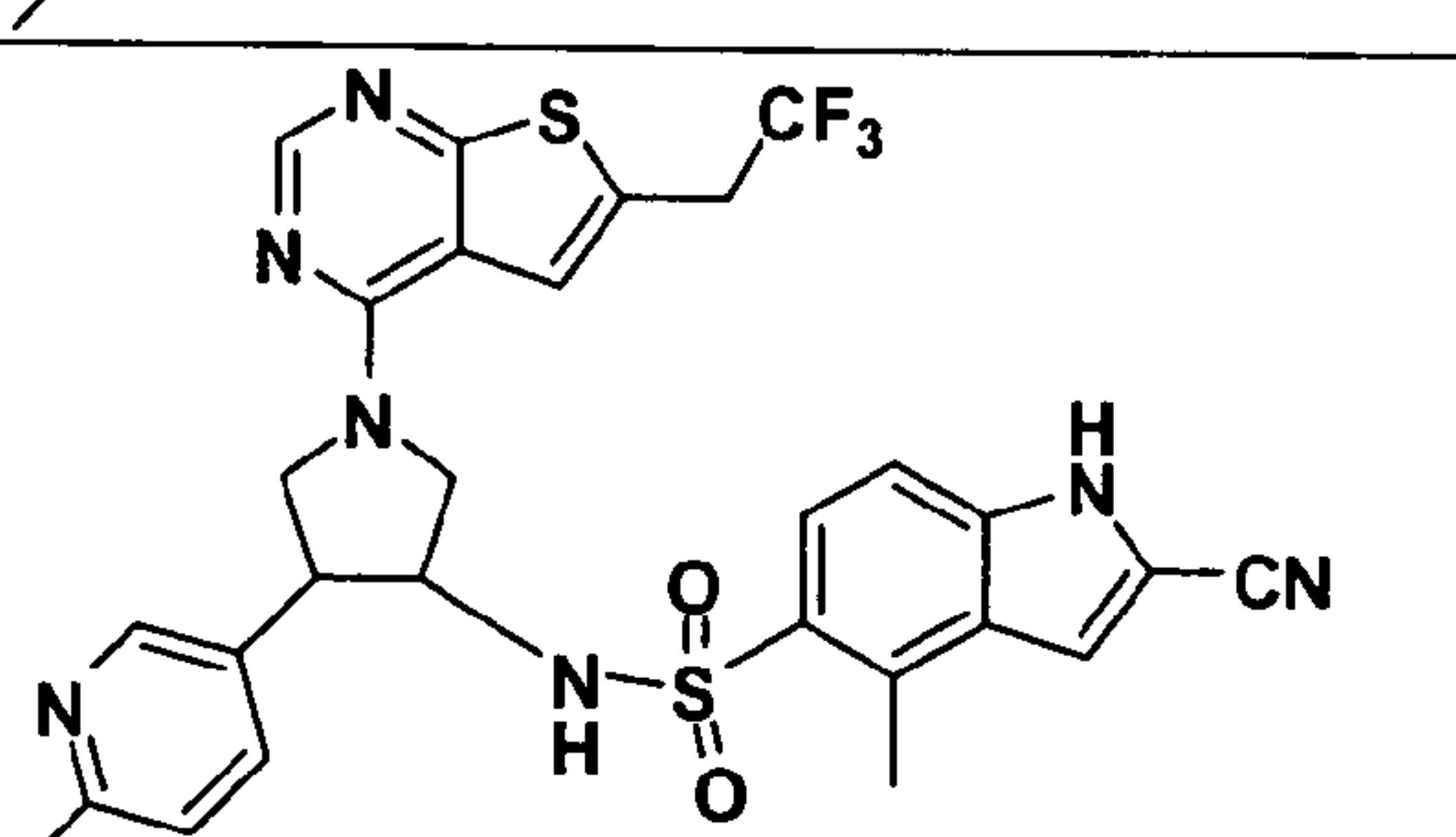
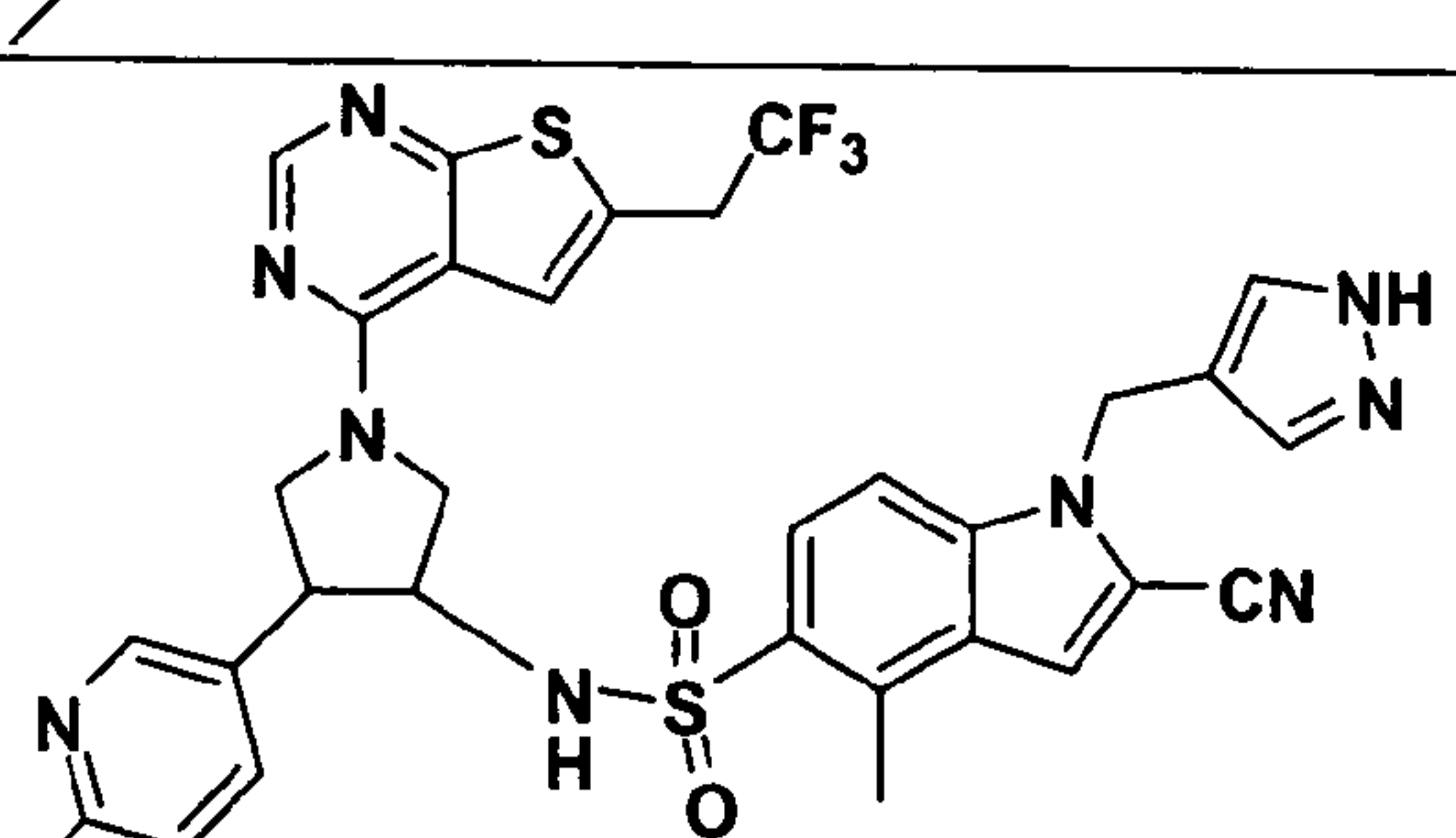
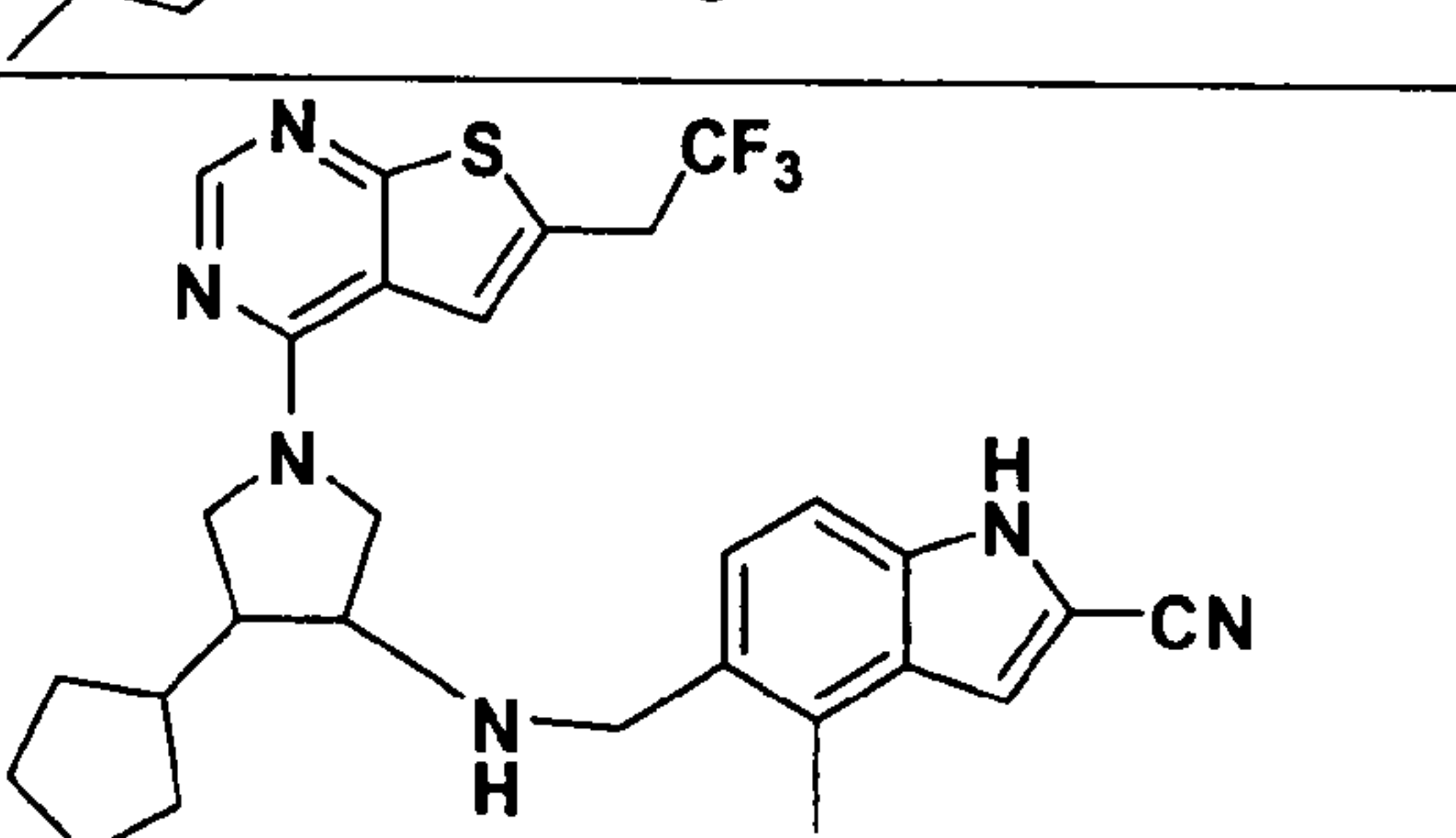
式VI化合物可選自表4f中列舉之化合物VI-1至VI-42中之任一者。在某些實施例中，式VI化合物不為表4f中列舉之結構。在某些實施例中，式VI化合物不為表4f中列舉之化合物VI-43或VI-44。

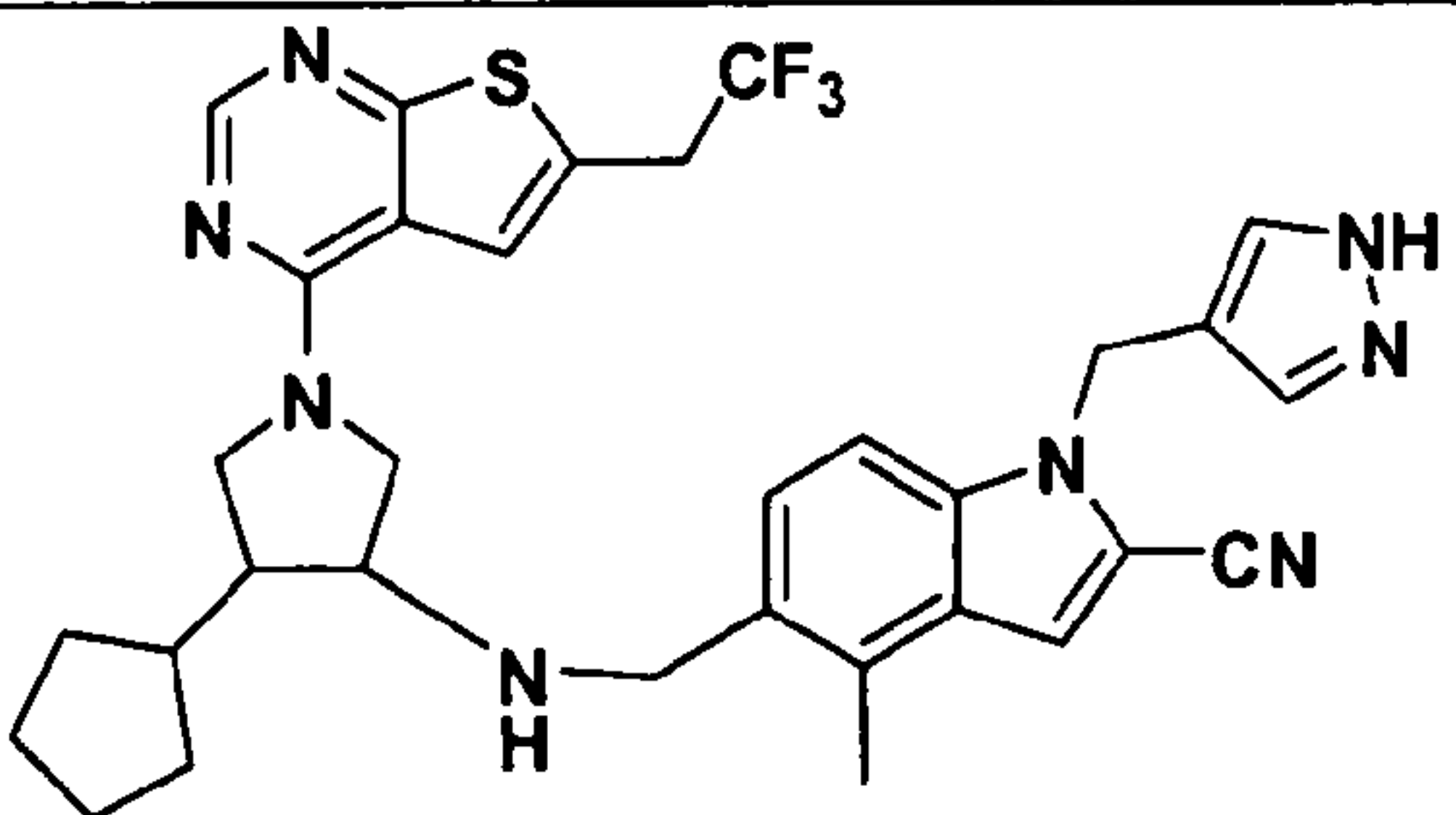
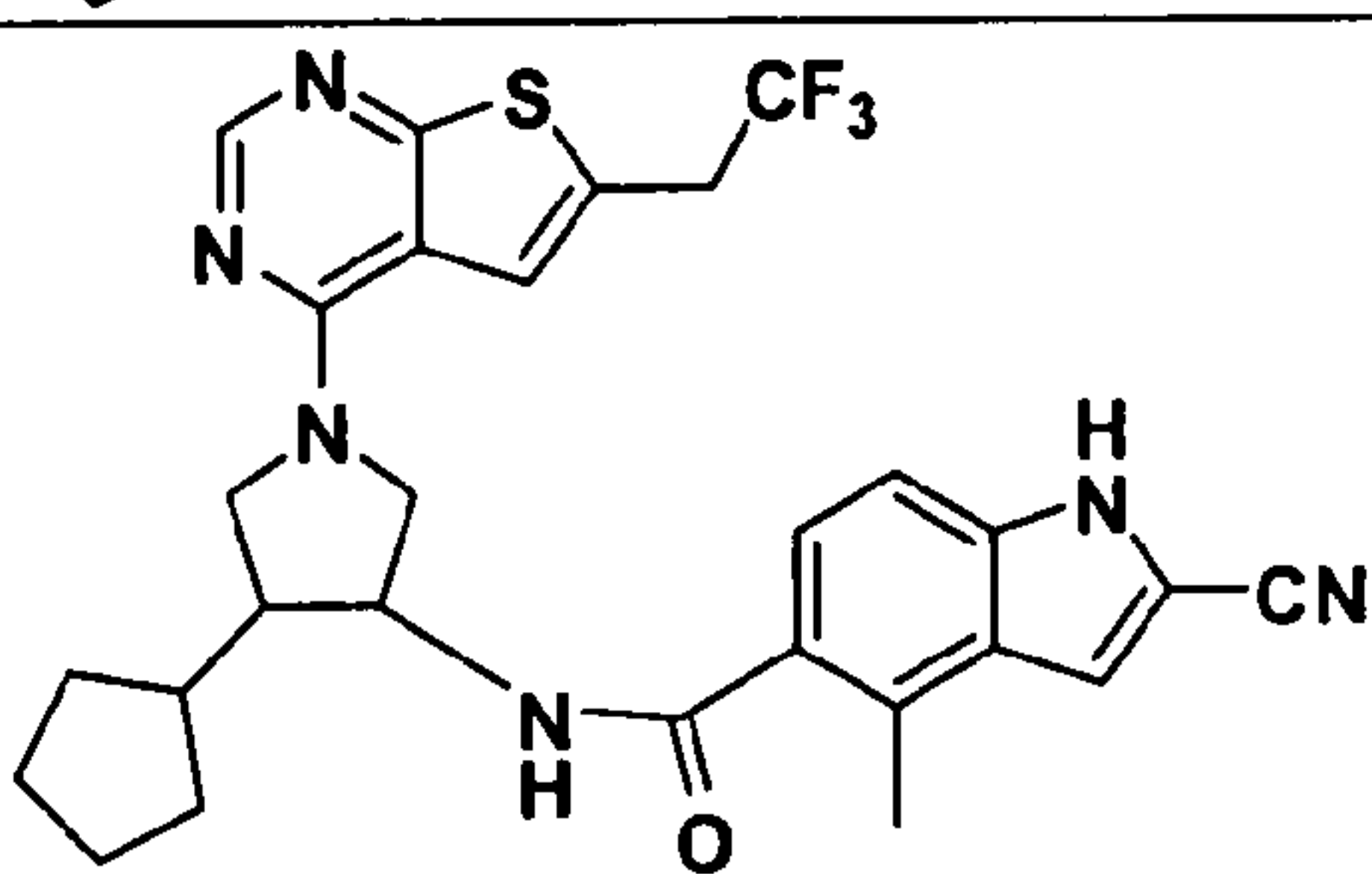
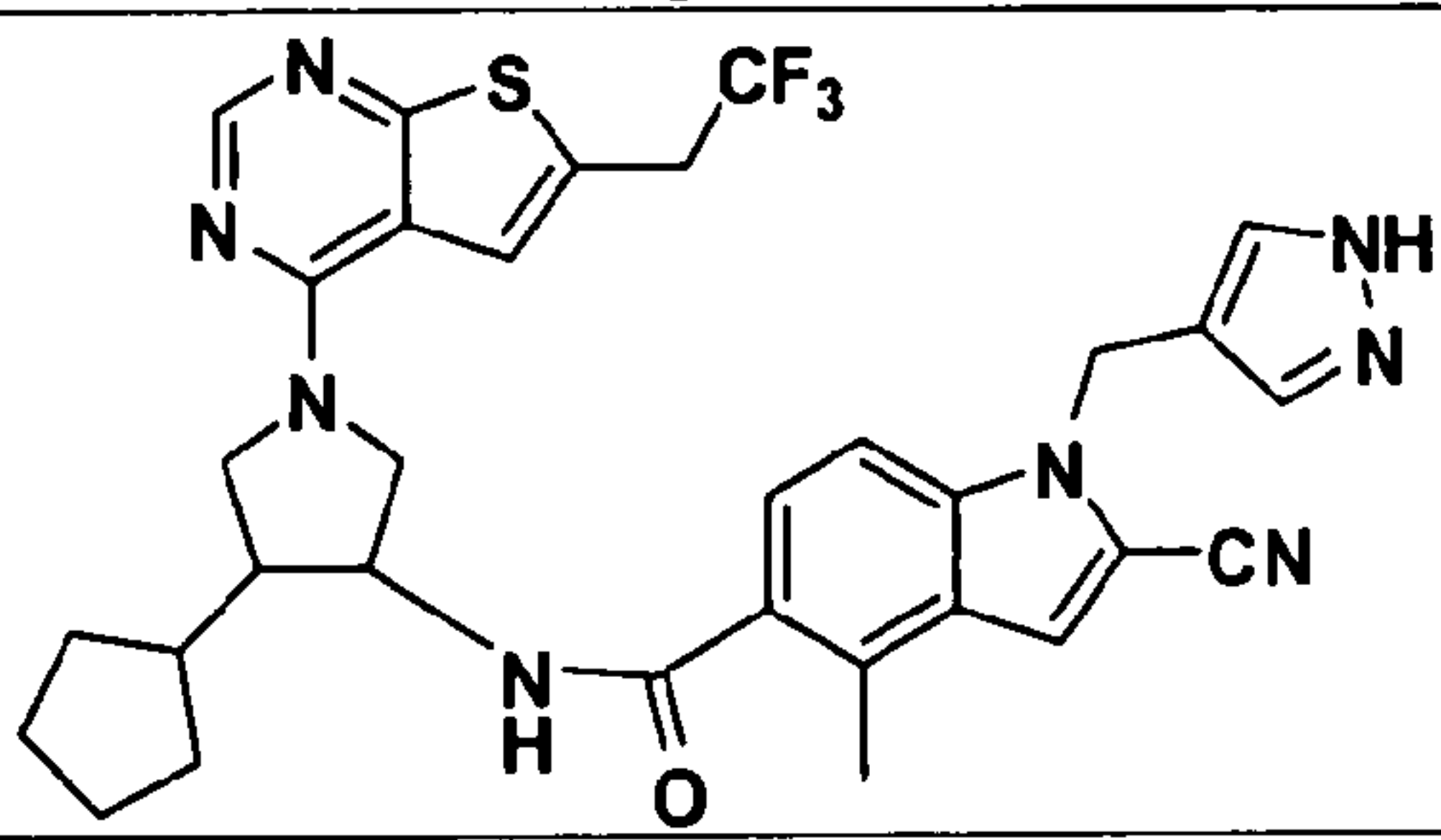
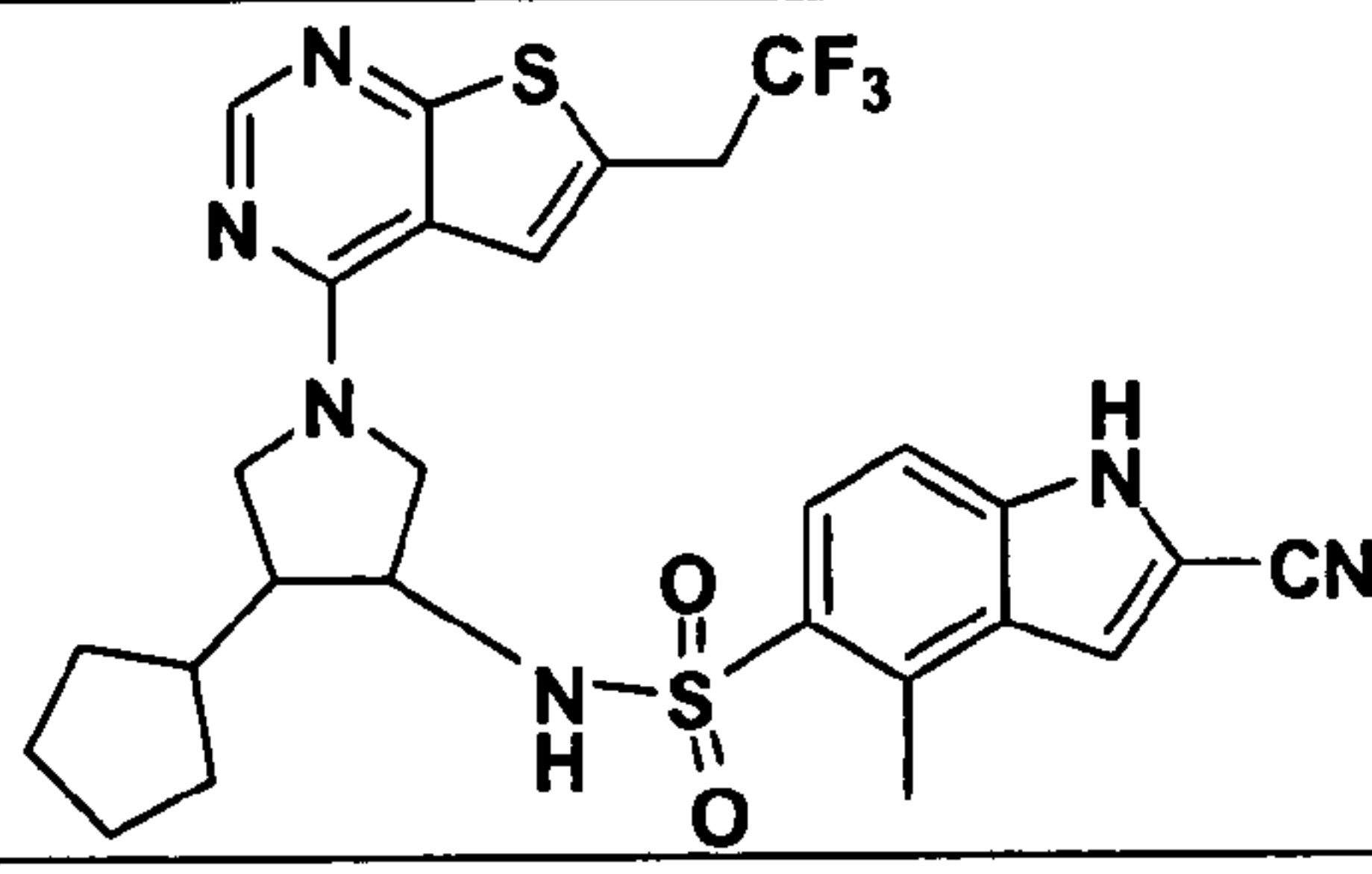
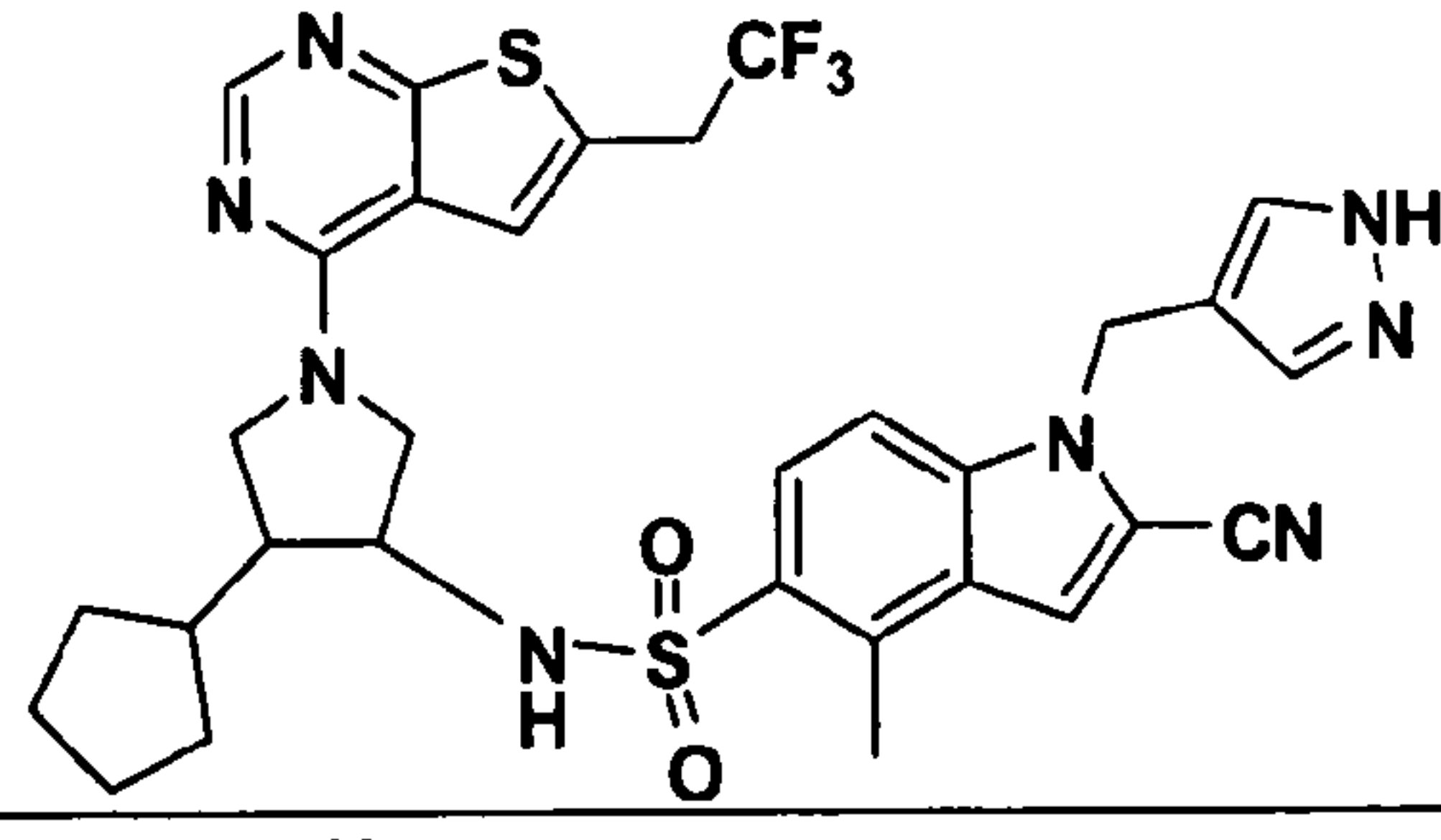
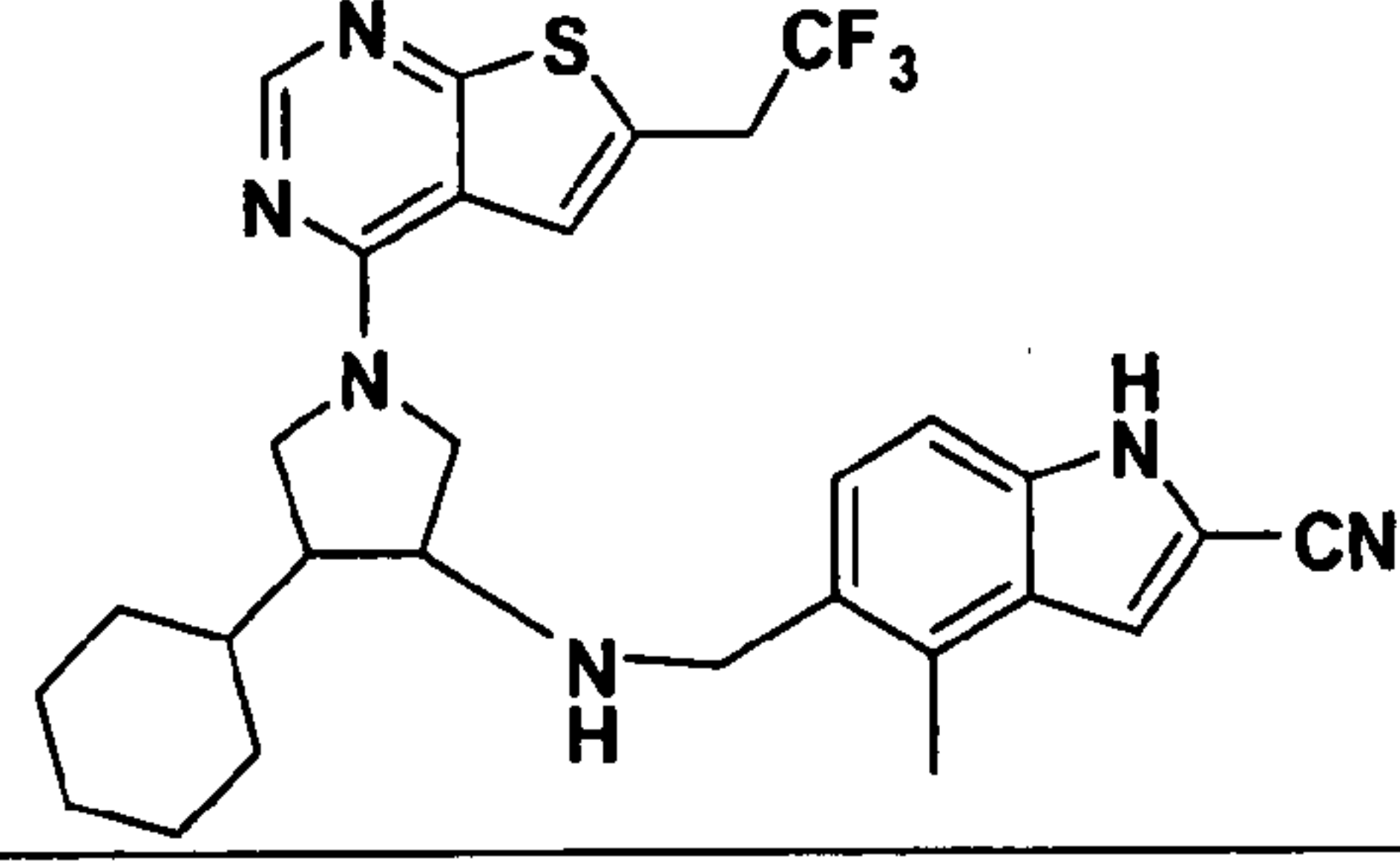
表4f：例示性式VI化合物

化合物編號	結構
VI-1	

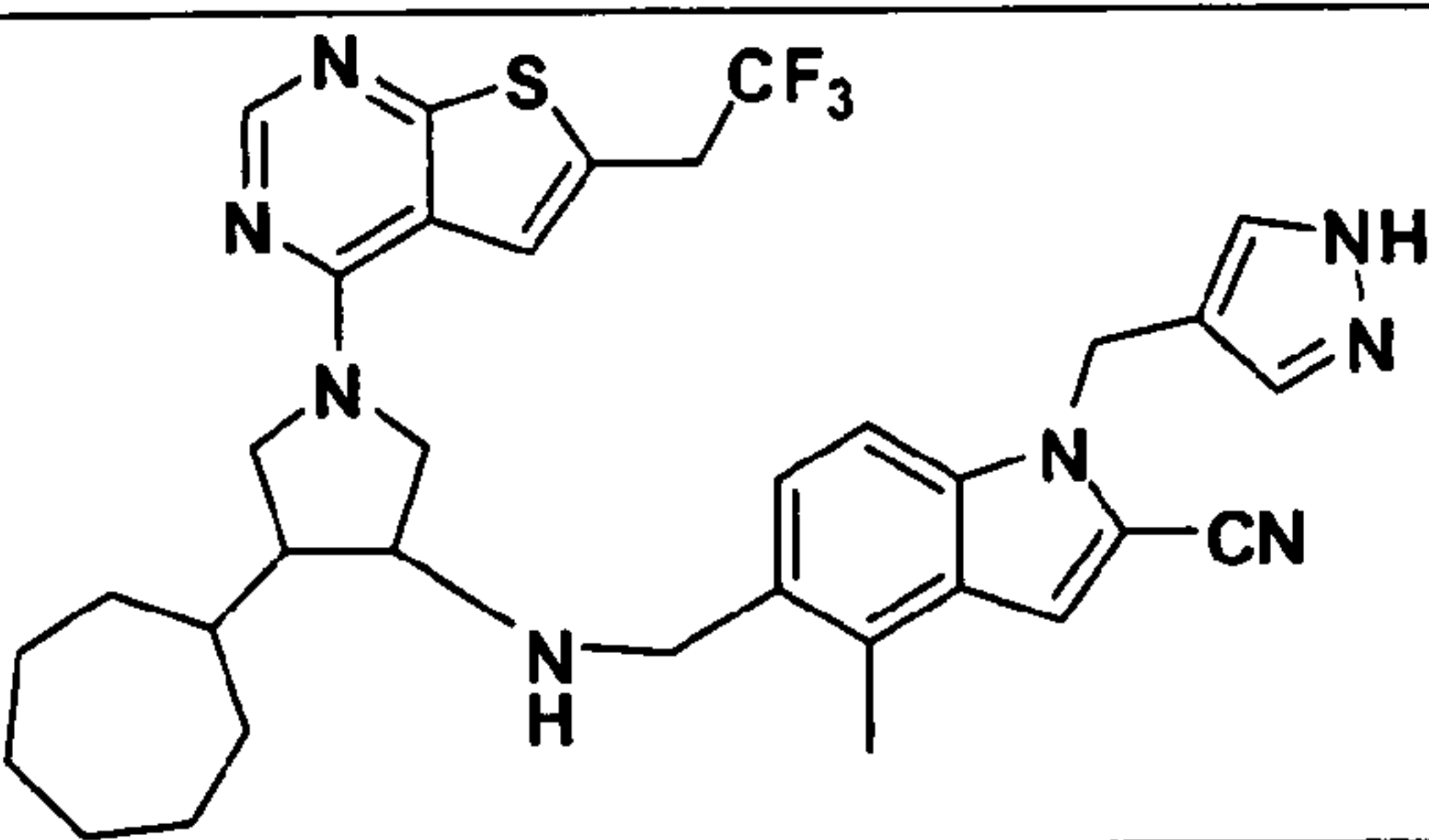
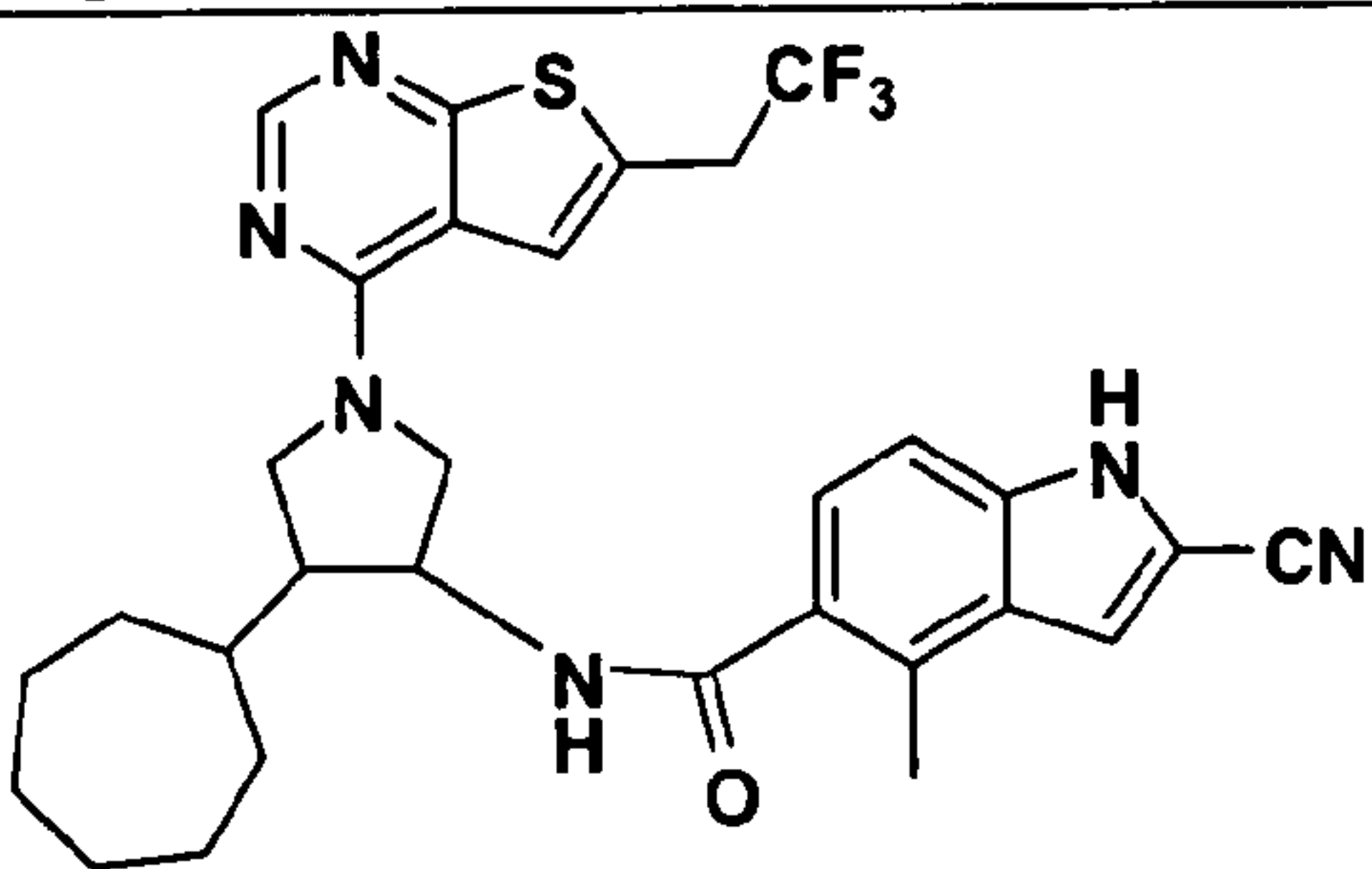
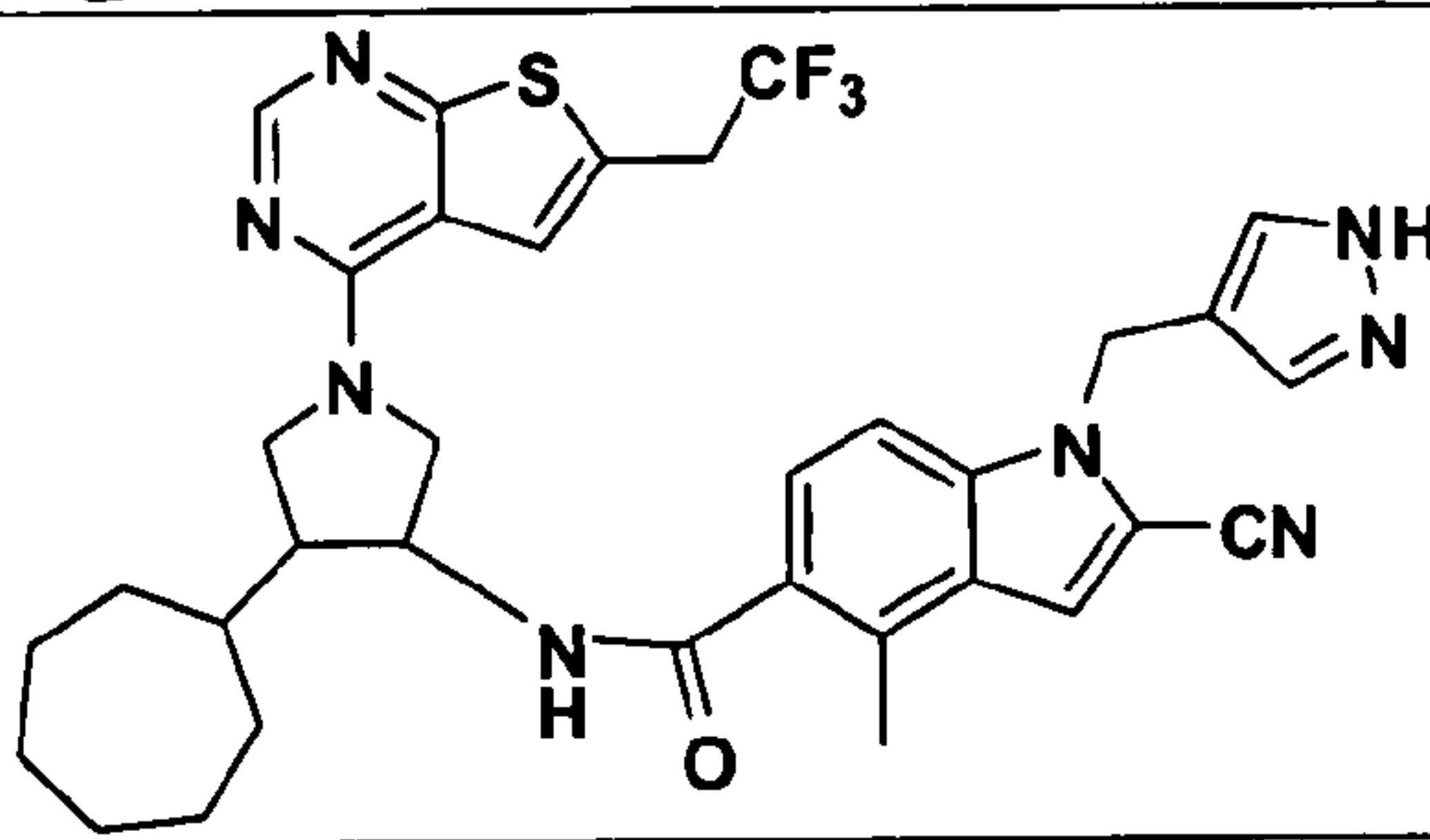
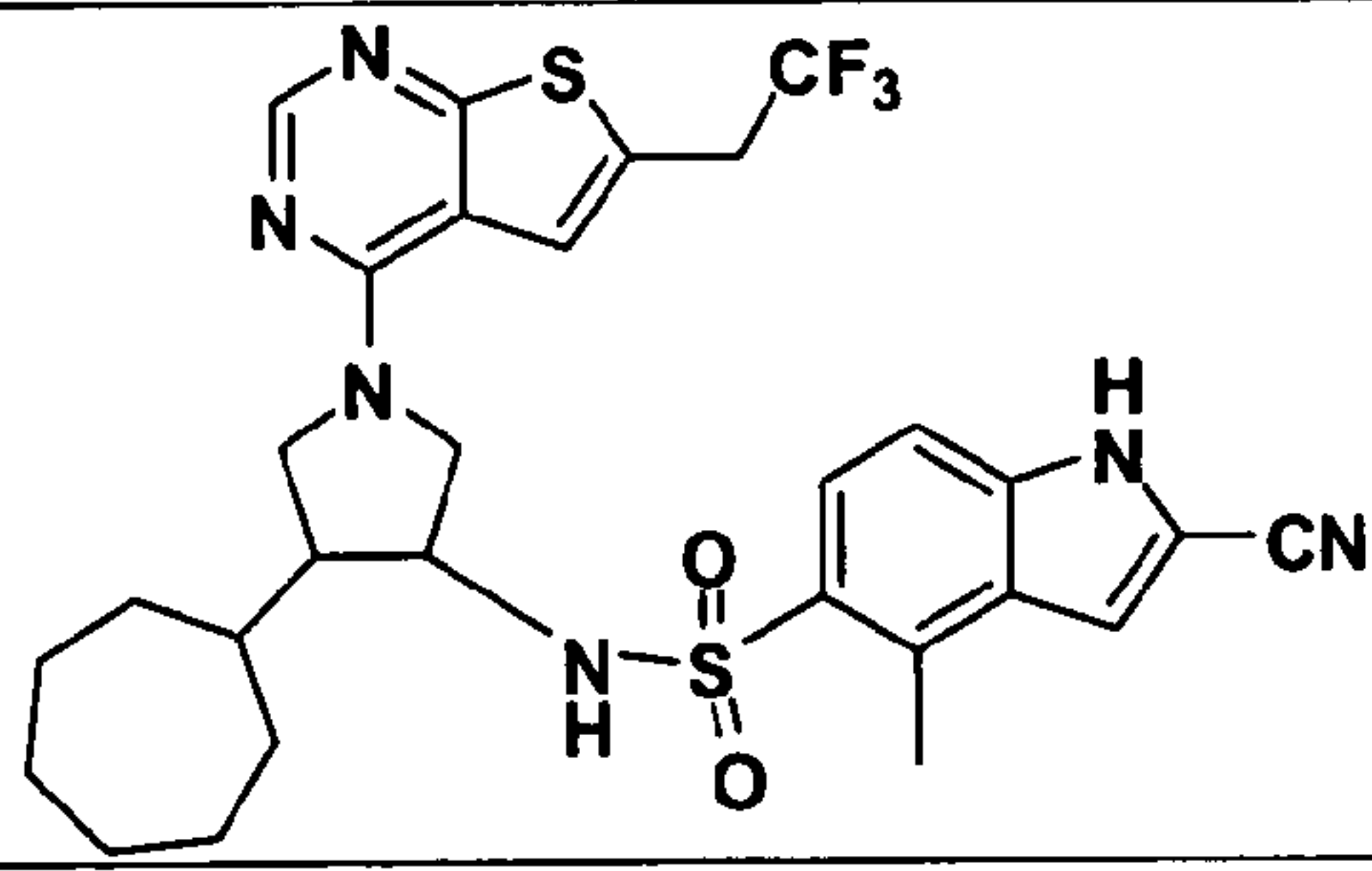
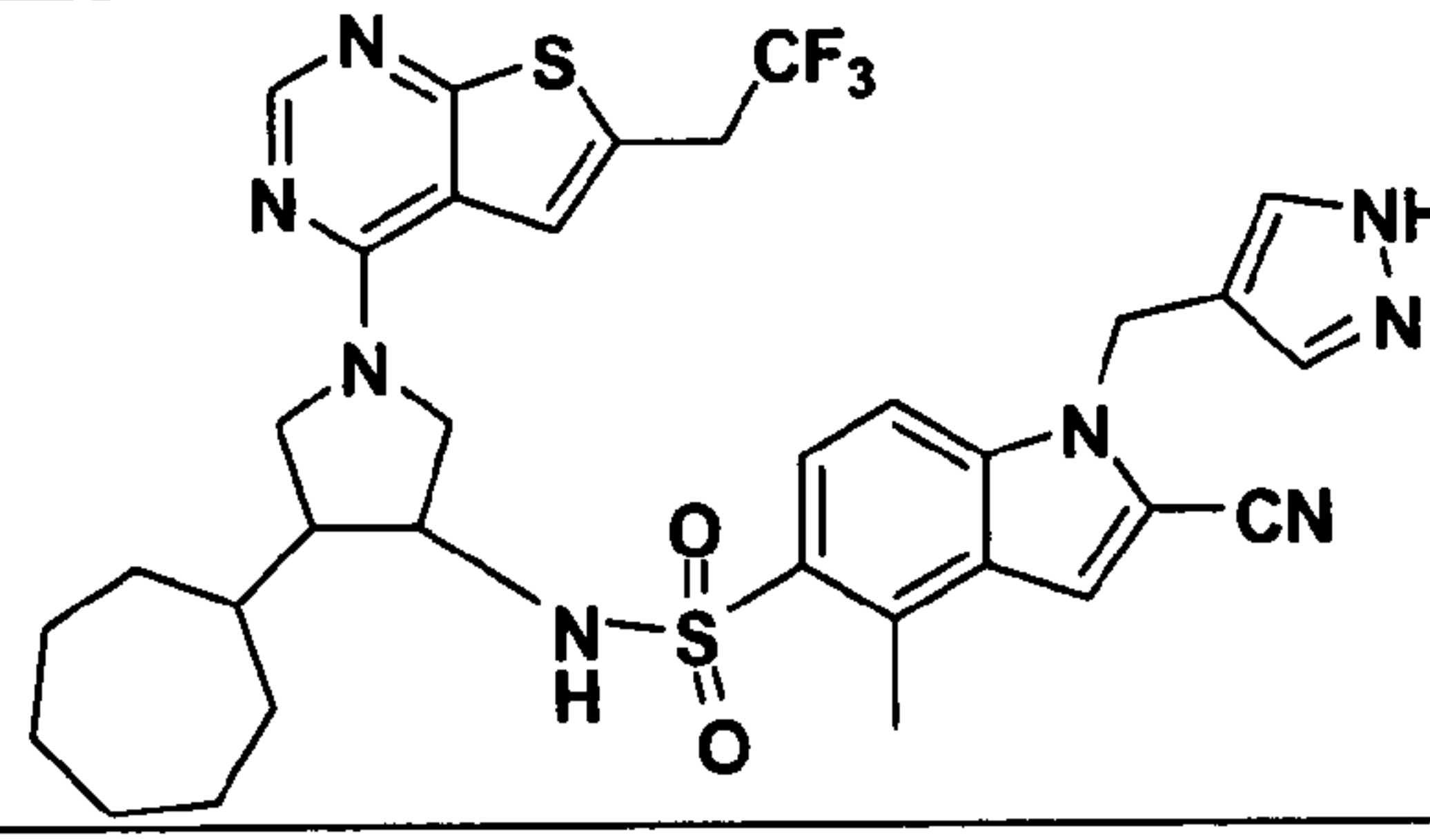
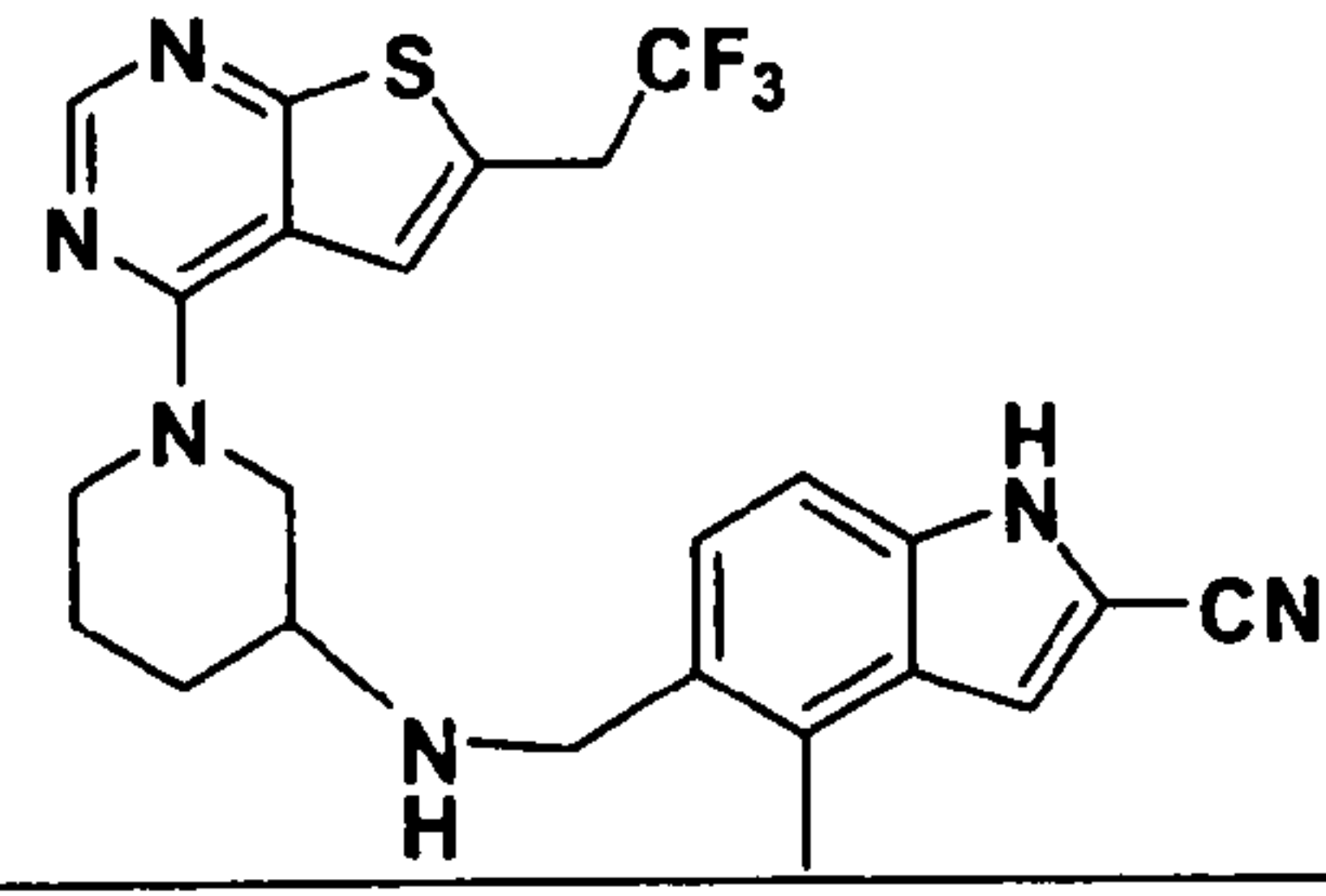
VI-2	
VI-3	
VI-4	
VI-5	
VI-6	
VI-7	

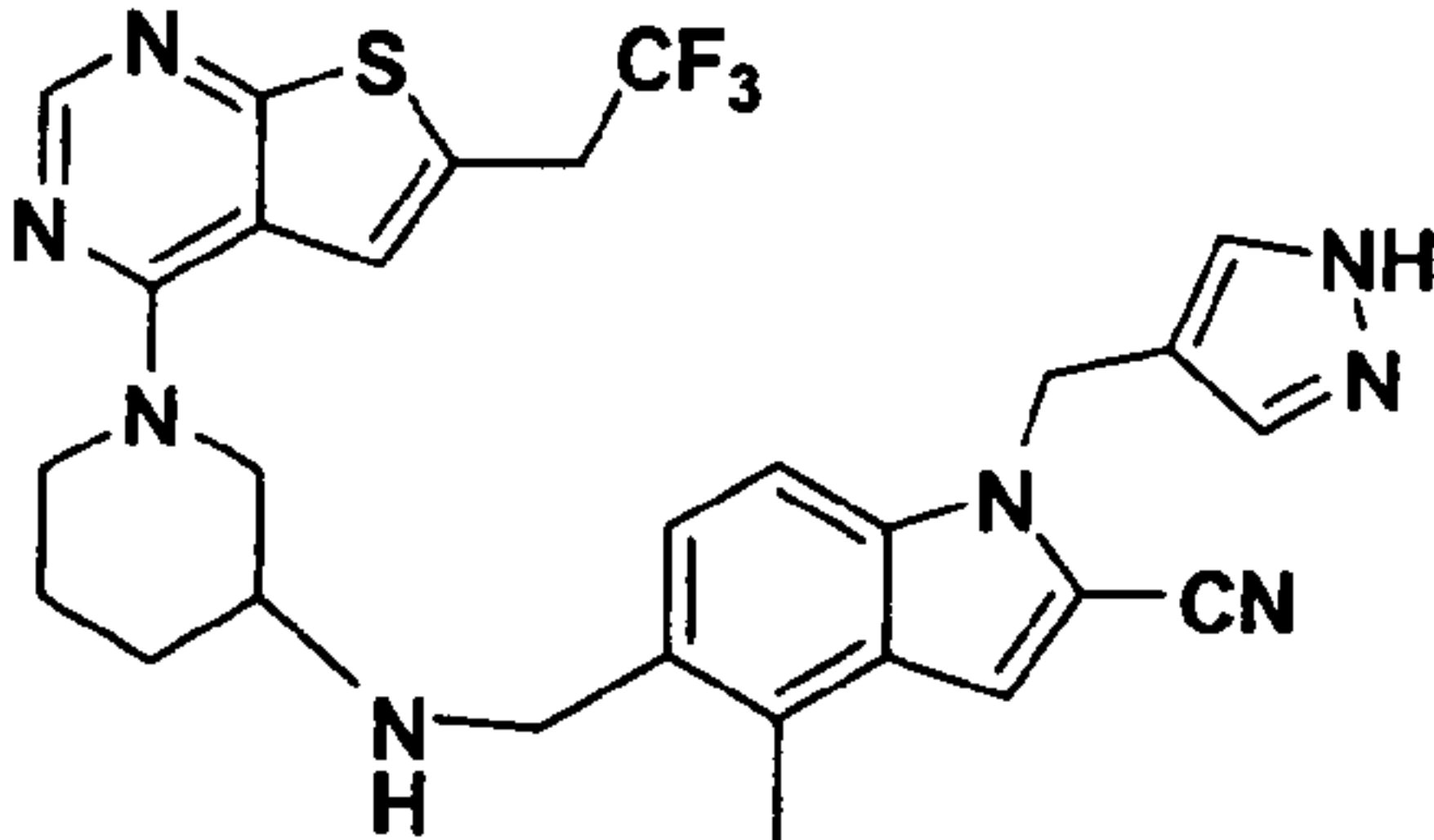
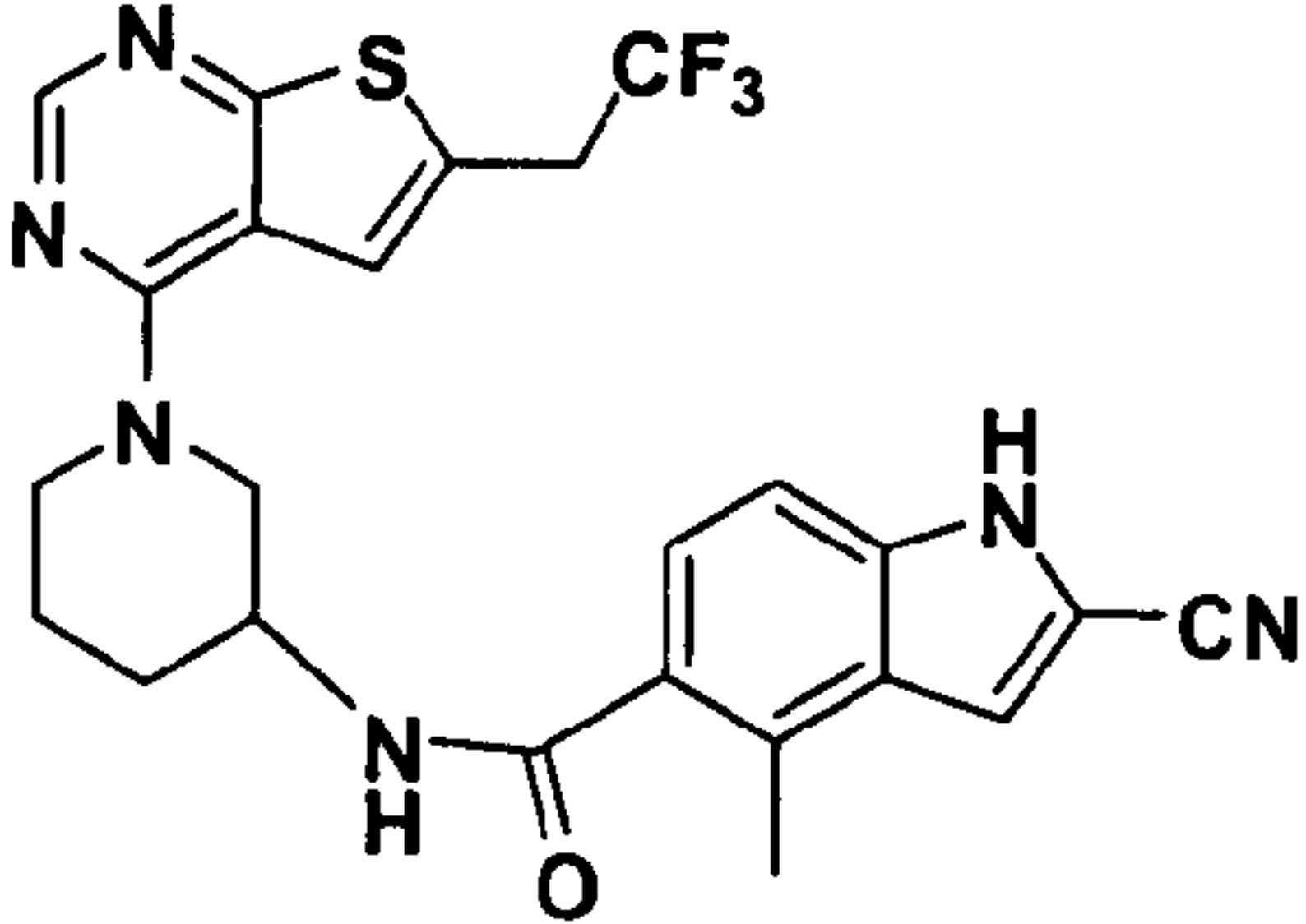
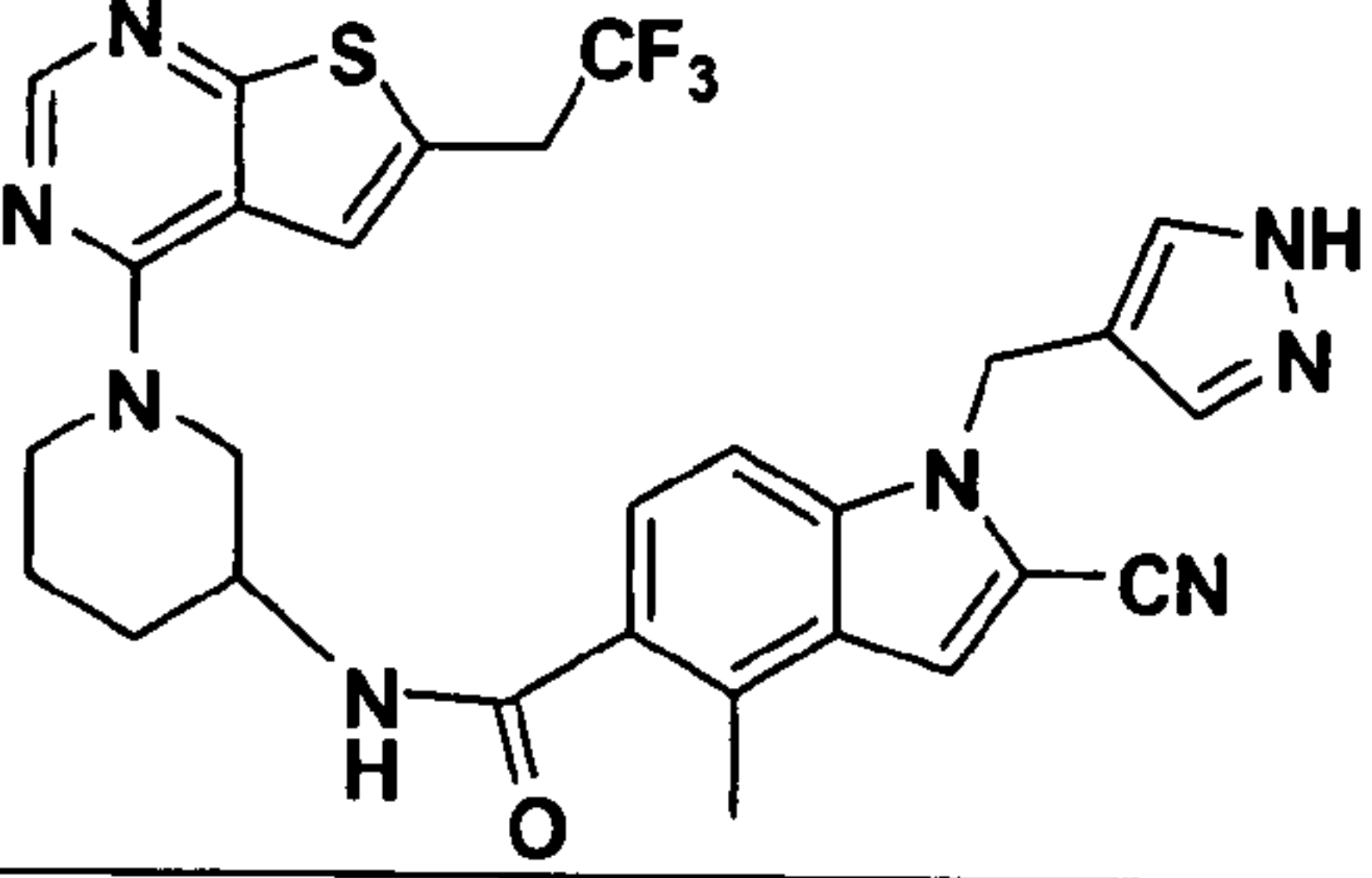
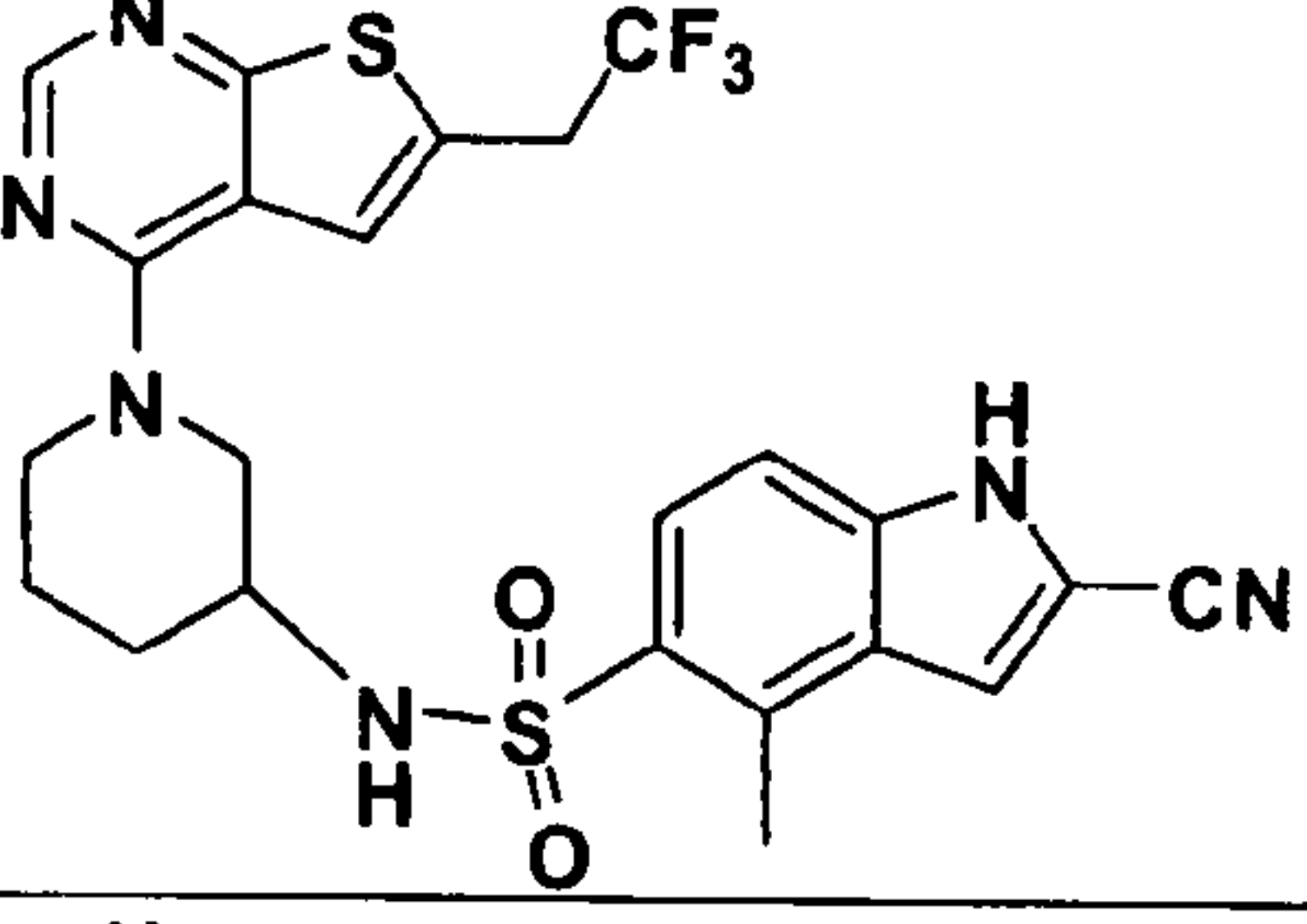
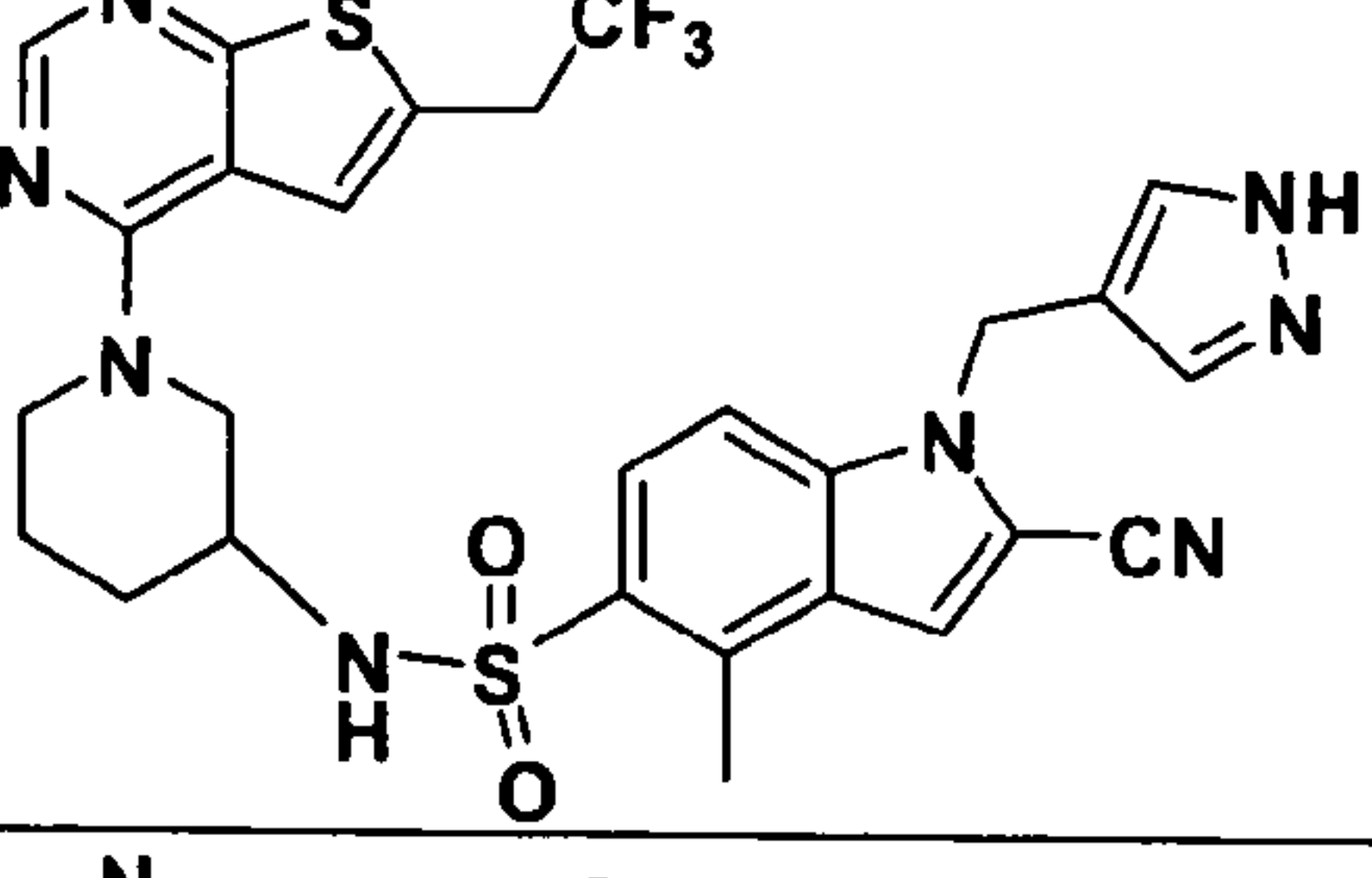
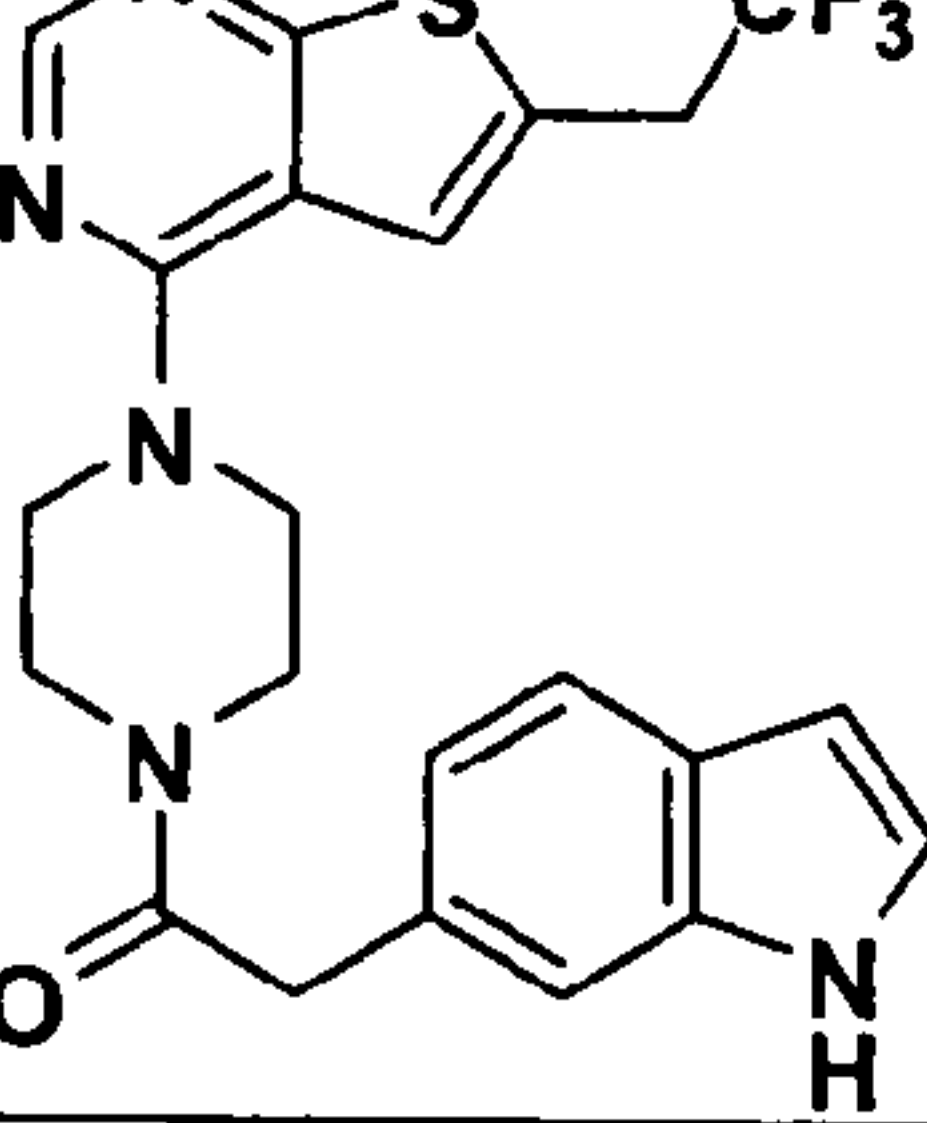
VI-8	
VI-9	
VI-10	
VI-11	
VI-12	
VI-13	

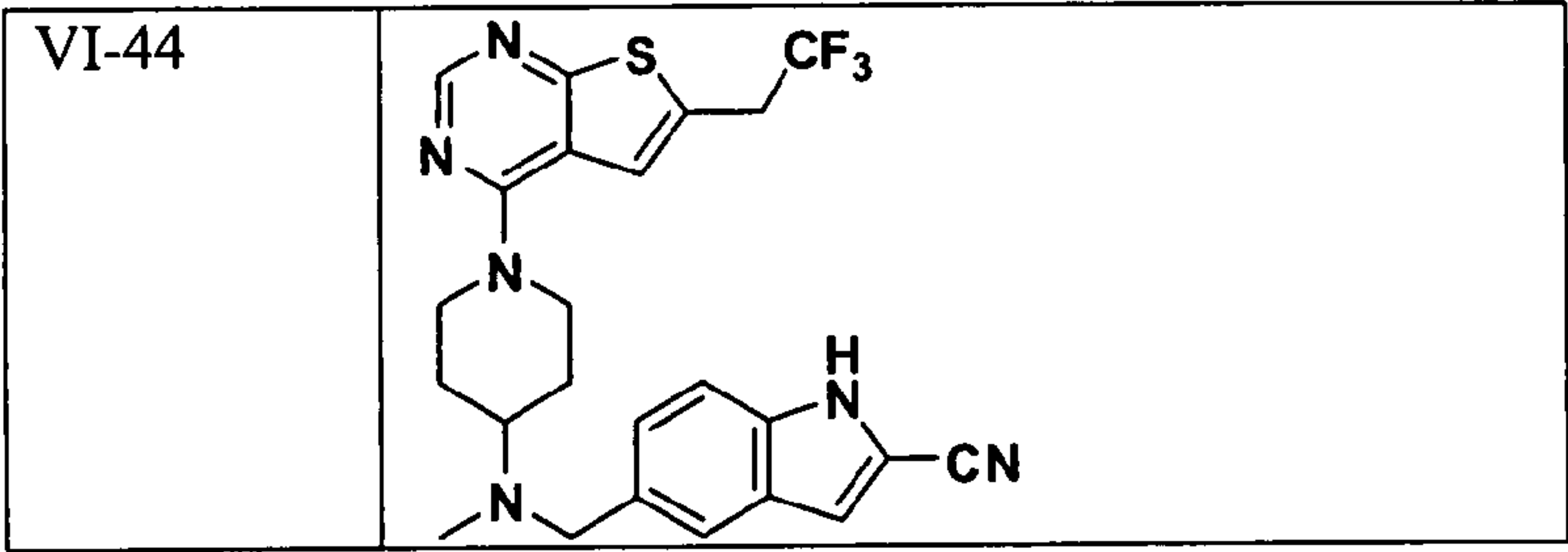
VI-14	
VI-15	
VI-16	
VI-17	
VI-18	
VI-19	

VI-20	
VI-21	
VI-22	
VI-23	
VI-24	
VI-25	

VI-26	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2(C)C(C3CCN3)C4C(C5=CC=C(C=C5)N6C=CC=N6)C(=O)N4C7C(C8=CC=CC=C8C9C(=N)N=C(C=C9)SC8C7)C10=CC=CC=C10</chem>
VI-27	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2(C)C(C3CCN3)C(=O)N4C5C(C6=CC=CC=C6C7C(=N)N=C(C=C7)SC6C5)C10=CC=CC=C10</chem>
VI-28	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2(C)C(C3CCN3)C4C(C5=CC=C(C=C5)N6C=CC=N6)C(=O)N4C7C(C8=CC=CC=C8C9C(=N)N=C(C=C9)SC8C7)C10=CC=CC=C10</chem>
VI-29	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2(C)C(C3CCN3)S(=O)(=O)N4C5C(C6=CC=CC=C6C7C(=N)N=C(C=C7)SC6C5)C10=CC=CC=C10</chem>
VI-30	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2(C)C(C3CCN3)C4C(C5=CC=C(C=C5)N6C=CC=N6)C(=O)N4C7C(C8=CC=CC=C8C9C(=N)N=C(C=C9)SC8C7)C10=CC=CC=C10</chem>
VI-31	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2(C)C(C3CCN3)C4C(C5=CC=C(C=C5)N6C=CC=N6)C(=O)N4C7C(C8=CC=CC=C8C9C(=N)N=C(C=C9)SC8C7)C10=CC=CC=C10</chem>

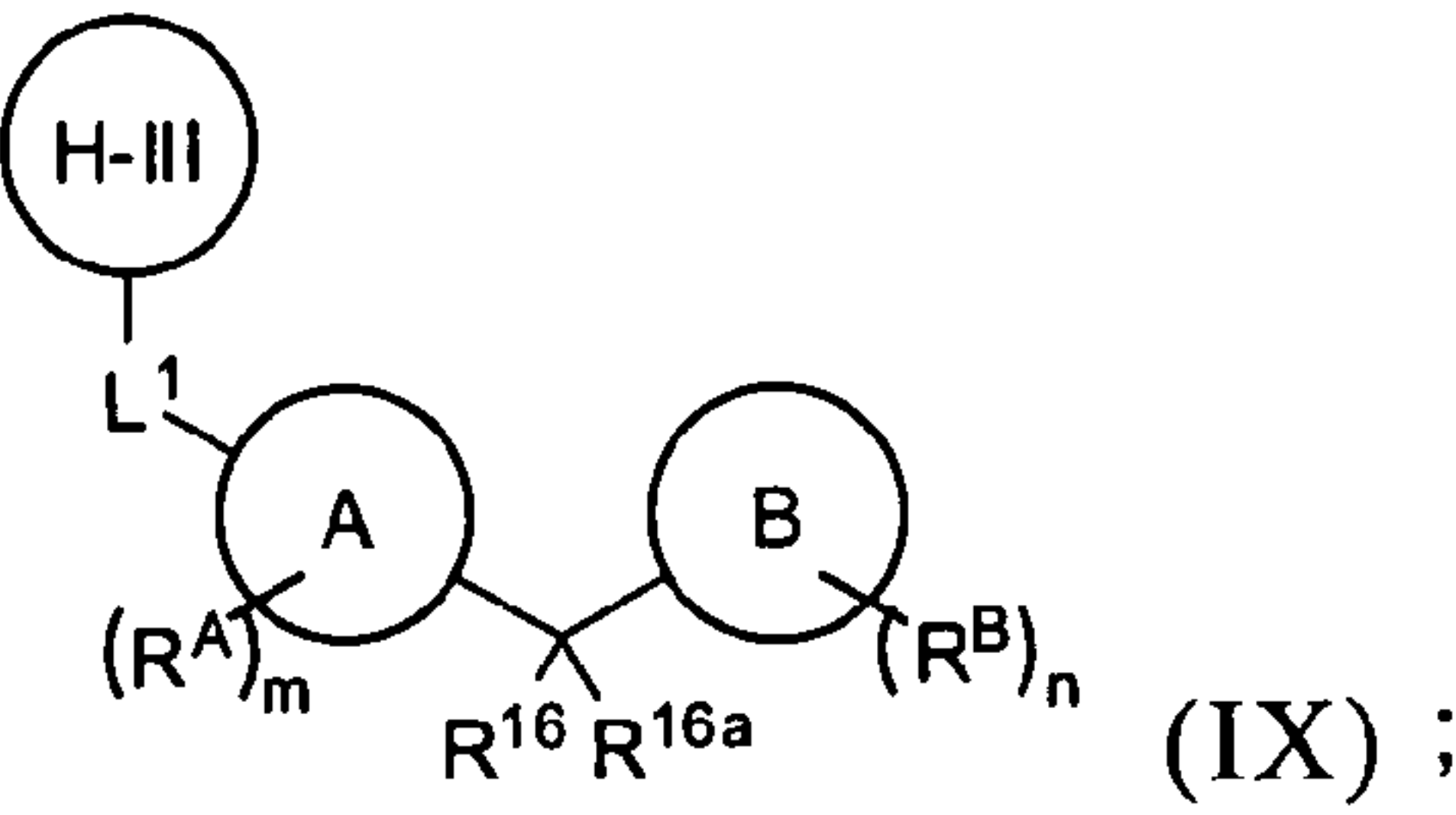
VI-32	
VI-33	
VI-34	
VI-35	
VI-36	
VI-37	

VI-38	
VI-39	
VI-40	
VI-41	
VI-42	
VI-43	

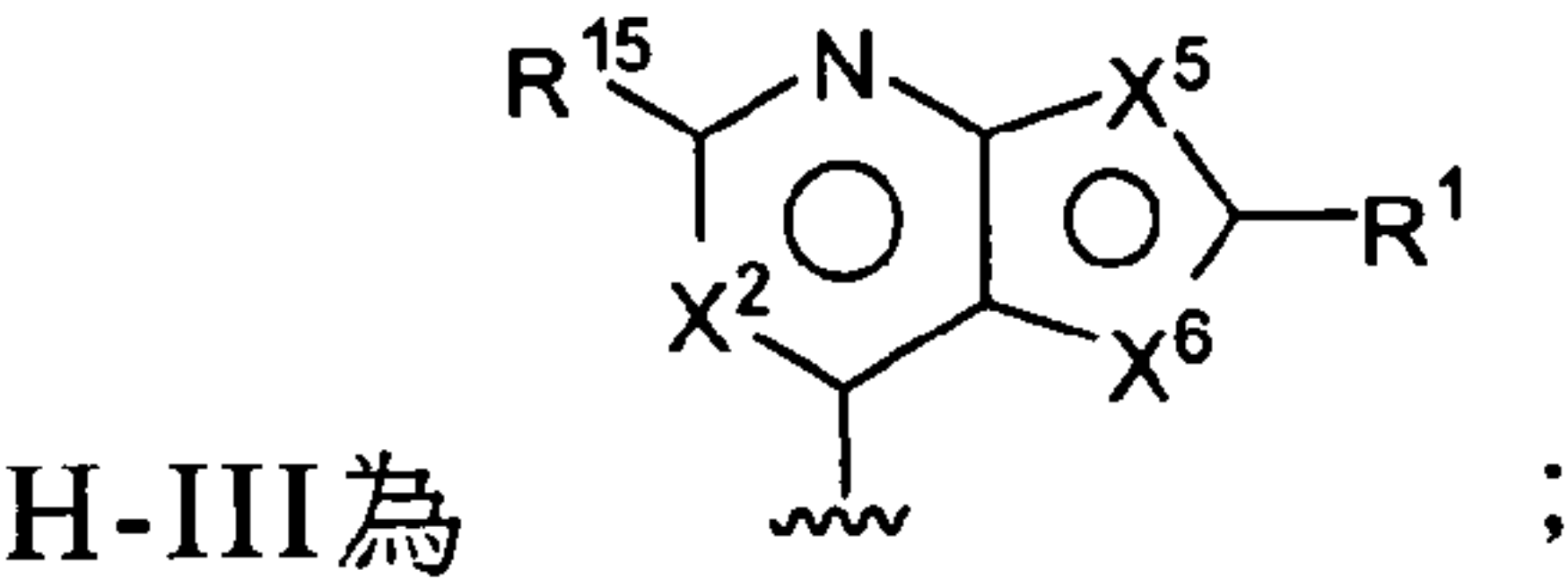


式IX化合物

在某些實施例中，化合物具有式IX結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X²獨立地為CR²或N；

X⁵及X⁶各自獨立地為CR³、N、NR⁴、O或S；

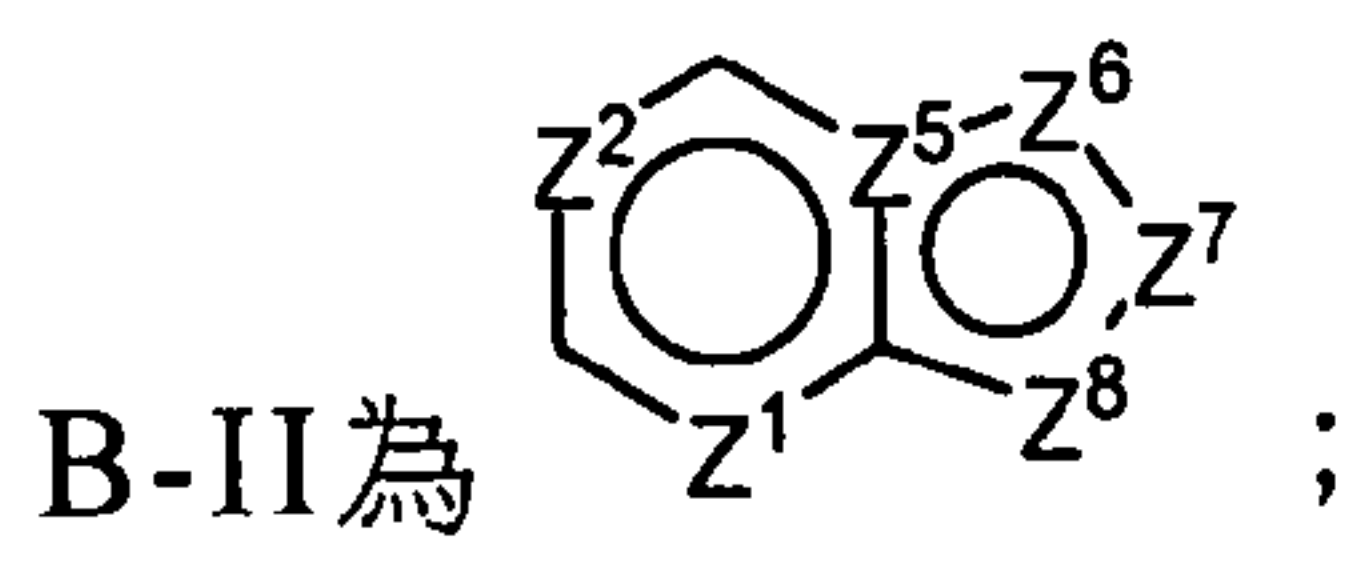
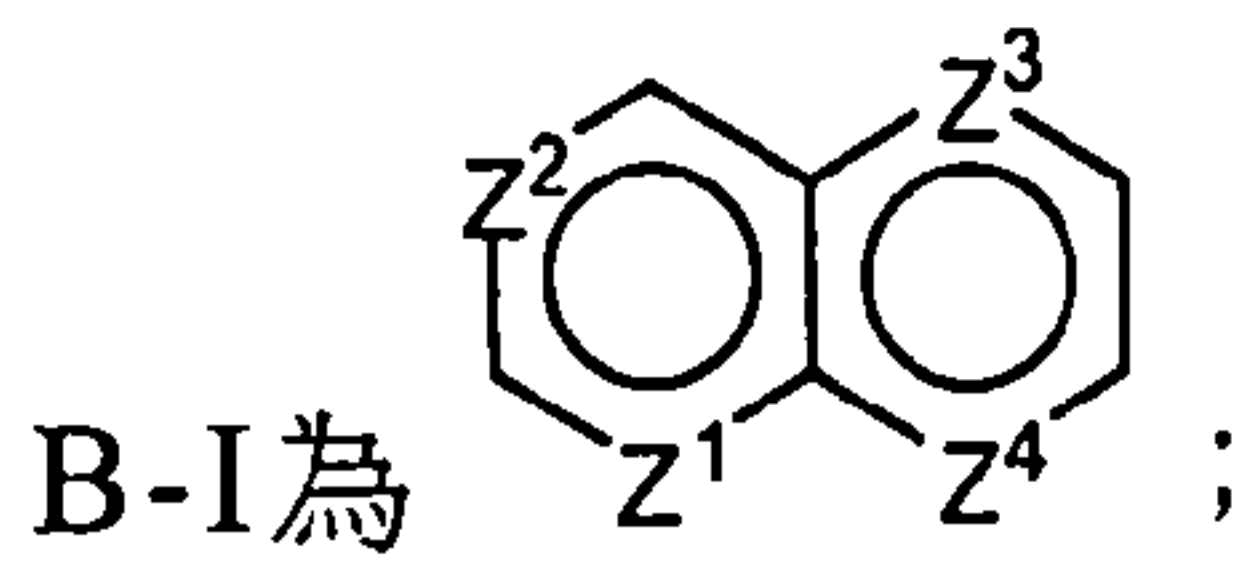
A為一鍵、3-7員飽和環或3-7員不飽和環；

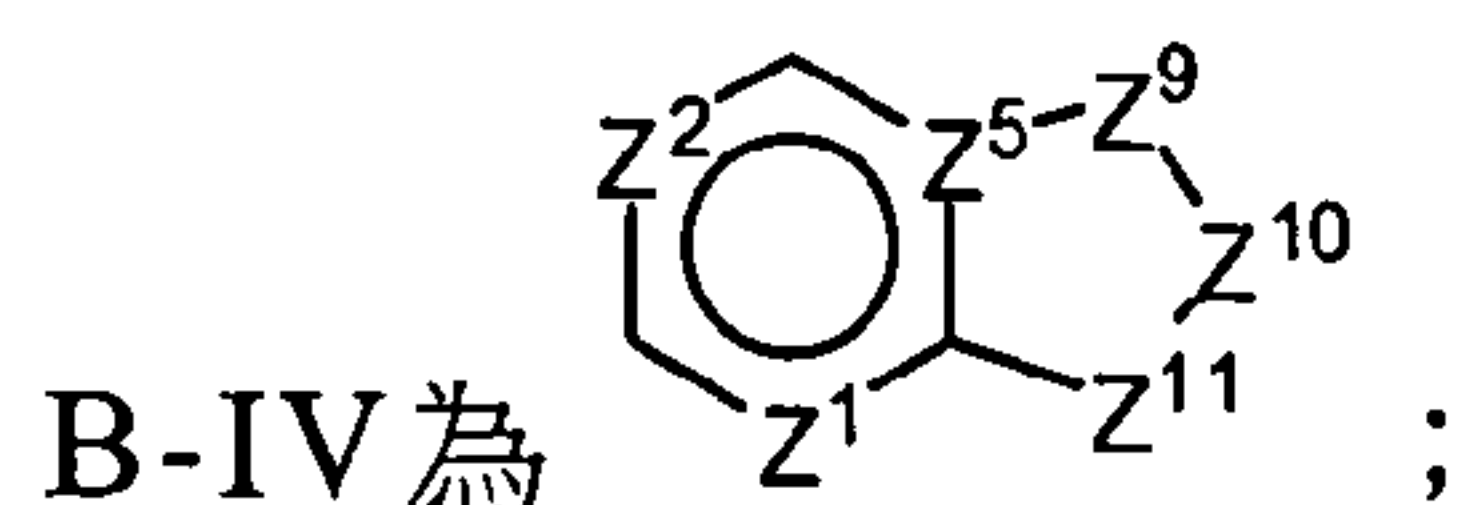
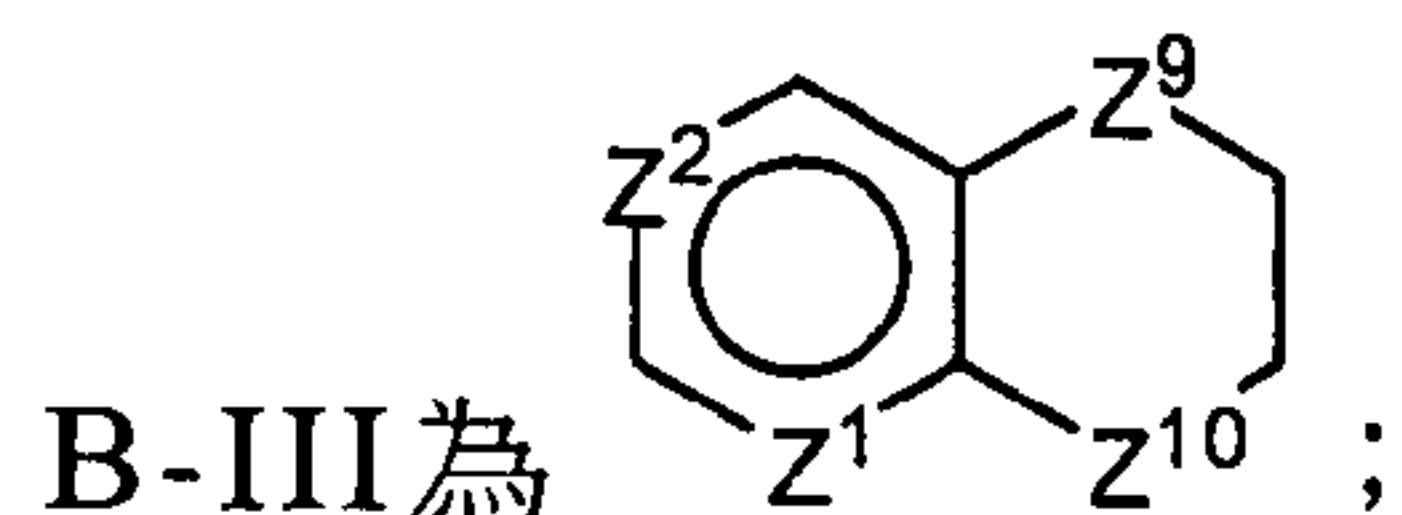
m為0至12之整數；

L¹為一鍵、羰基、O、S、-NR⁵-、-NR⁶CH₂-、-NR⁶C(=O)-、-NR⁶SO₂-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至-C(R¹⁶R^{16a})-；





Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N或 NR^9 ；

Z^5 為C或N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O或S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O或S；

n為0至6的整數；

● R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{15} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；

● R^{16} 及 R^{16a} 各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；或 R^{16} 及 R^{16a} 連同其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之 C_{3-10}

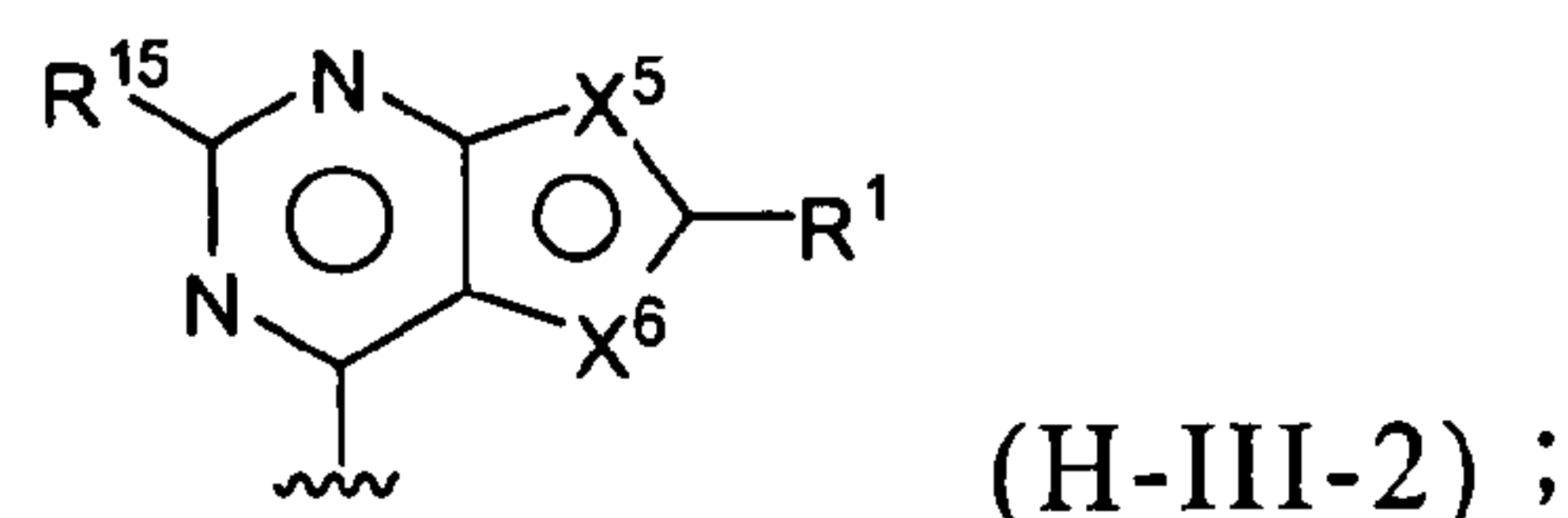
碳環或視情況經取代之3至10員雜環；及

R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；

其限制條件為若 X^5 及 X^6 中之一者為 CR^3 ， X^5 或 X^6 中之另一者為S， L^1 為 $-NR^5-$ ，則A為在哌啶環之4位碳處連接至 L^1 且在哌啶環之N原子處連接至 $-CR^{16}R^{16a}-$ 的哌啶環，B為B-II， Z^1 及 Z^2 為 CR^7 ， Z^5 為C， Z^6 為N，且 Z^7 及 Z^8 為 CR^8 ， Z^6 不經包含與menin上之一或多個殘基共價反應之官能基的 R^B 取代。

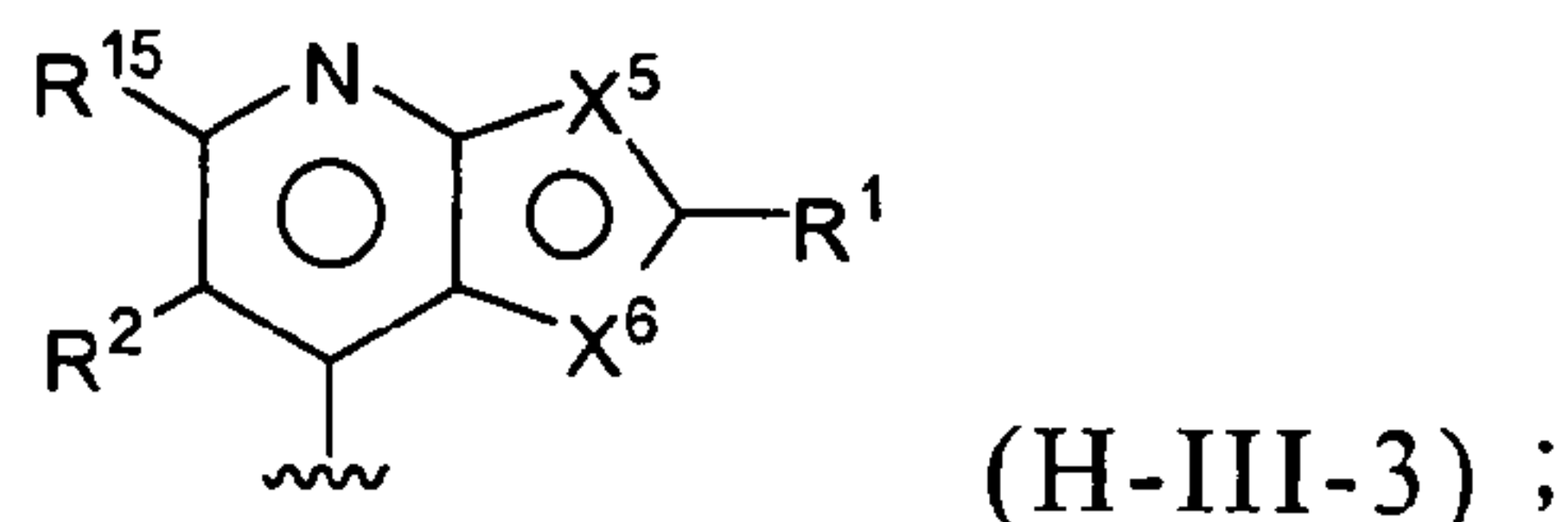
在某些實施例中，式IX化合物具有選自表1c中之H-III-2至H-III-33中之一者之H-III。詳言之，H-III可選自H-III-2及H-III-3。在某些實施例中，式IX化合物之H-III由式H-III-2表示：



其中 R^1 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基； R^{15} 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷

基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基；且 X^5 及 X^6 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 、O及S。在某些實施例中， X^5 及 X^6 中之至多一者為O或S。

在某些實施例中，式IX化合物之H-III由式H-III-3表示：



其中 R^1 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基； R^{15} 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基； R^2 選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基；且 X^5 及 X^6 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 、O及S。在某些實施例中， X^5 及 X^6 中之至多一者為O或S。

在一些情況下，若式IX之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式IX化合物之 R^1 可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基。在一些情況下，若式IX之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式IX化合物之 R^2 在每次出現時可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基。在一些情況

下，若式IX之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則式IX化合物之 R^{15} 在每次出現時可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基。

在一些情況下，若式IX之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 L^1 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基。詳言之， L^1 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基及 C_1-C_4 伸雜烷基，諸如 $-NR^5-$ ，其中 R^5 選自氫及烷基。

在一些情況下，若式IX之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則環A可選自3至6員環，諸如選自5至6員環，諸如選自5員環烷基、6員環烷基、5員雜環、6員雜環、6員芳基、5員雜芳基及6員雜芳基。在某些實施例中，A為飽和5或6員環烷基或雜環。在某些實施例中，A選自A-1至A-101。在某些實施例中，A選自A-1至A-18、A-40至A-42、A-44、A-50至A-57、A-78至A-87、A-90、A-92及A-95至A-101。在某些實施例中，A選自A-1至A-18、A-41、A-44、A-57及A-78至A-87。在某些實施例中，A選自A-1至A-4、A-6至A-9、A-11至A-13、A-15至A-17、A-41、A-44、A-57及A-78至A-87。在某些實施例中，A含有0、1或2個環N原子。在某些實施例中，A含有0、1或2個環N原子且無其他環雜原子。在某些實施例中，A在同一環原子處連接至 L^1 及 $-C(R^{16}R^{16a})-$ 。在某些實施例中，A在不同環原子處連接至 L^1 及 $-C(R^{16}R^{16a})-$ 。在某些實施例中，A在環雜原子處連接至 L^1 及/或 $-C(R^{16}R^{16a})-$ 。在某些實施例中，A在環碳處連接至 L^1

及/或 $-C(R^{16}R^{16a})-$ 。在某些實施例中， R^A 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中， m 為0至3。

在一些情況下，若式IX之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則環B可選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環雜原子，諸如環O及N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子且無其他環雜原子。在某些實施例中， R^B 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^B 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中， n 為0至4。在某些實施例中， n 為0至2。

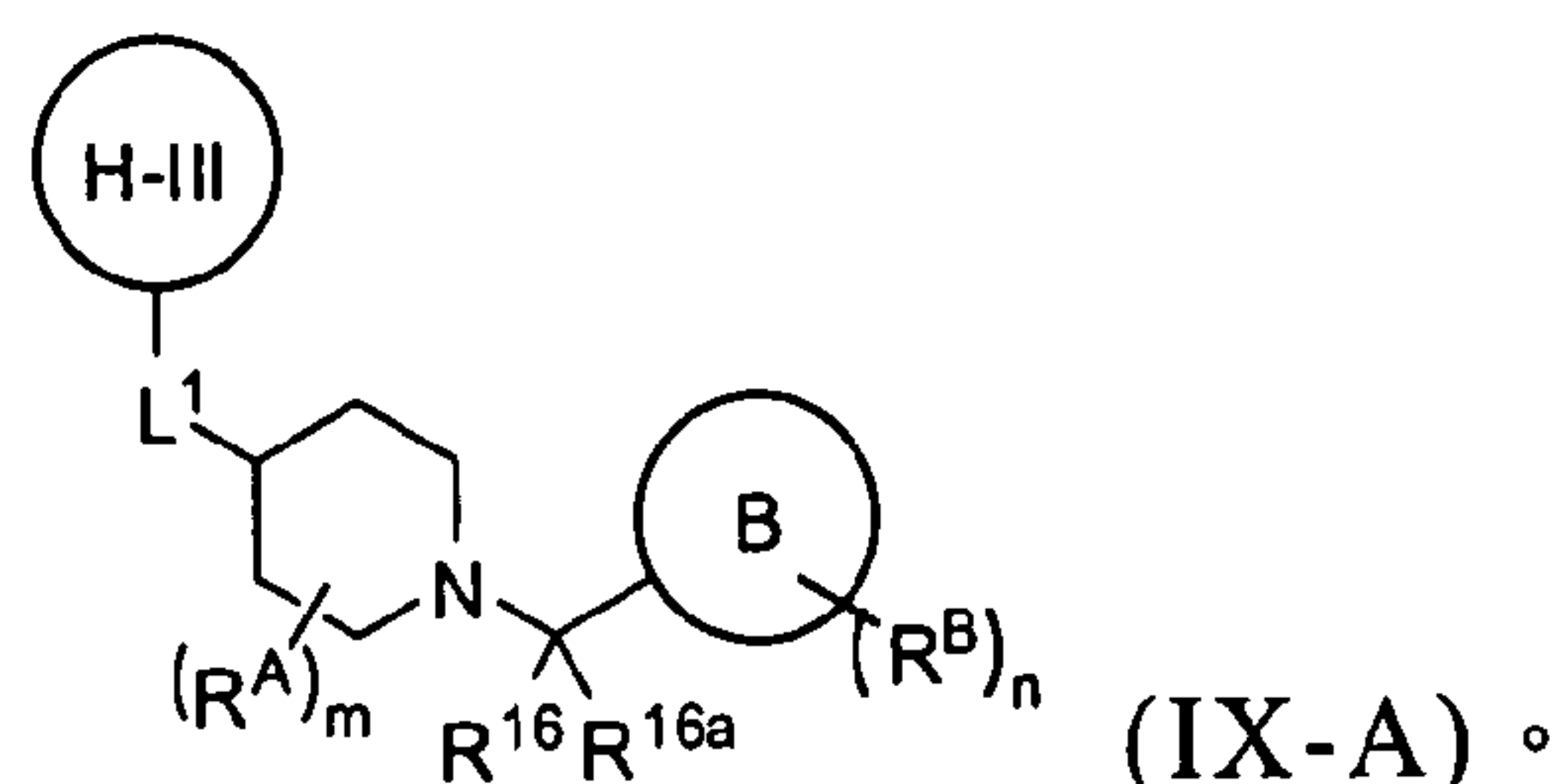
在一些情況下，若式IX之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基氧基、環烷基烷氧基、環烷基胺基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環基胺基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧

基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基烷氧基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳烷氧基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳基烷氧基及雜芳基烷基胺基。

在一些情況下，若式IX之H-III選自H-III-2至H-III-33中之一者，諸如選自H-III-2及H-III-3，則 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 及 R^{13} 在每次出現時各自獨立地選自H、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳基烷基，諸如選自H、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳烷基及雜芳基烷基。

在特定實施例中，式IX之H-III選自H-III-2及H-III-3； R^1 選自烷基及鹵烷基； R^2 存在時選自H、鹵基、羥基、胺基、烷基及雜烷基； R^{15} 選自H、鹵基、羥基或胺基； L^1 選自O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 及 $-NR^6SO_2-$ ；A選自5或6員環，諸如選自環烷基及雜環；且B選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。

在某些實施例中，式IX化合物具有式IX-A結構：

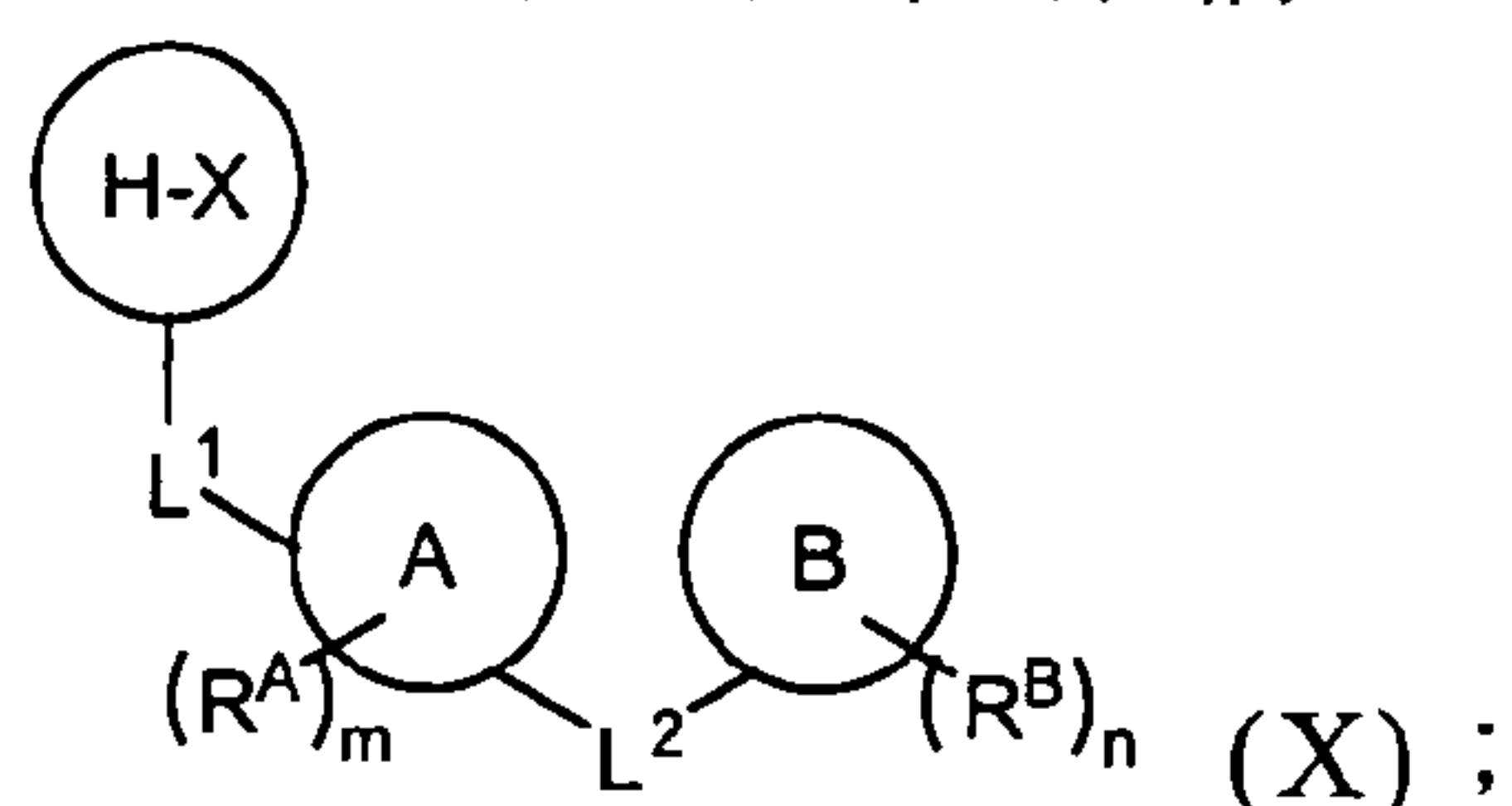


在某些實施例中，式IX或IX-A化合物不包含與menin上之一或多

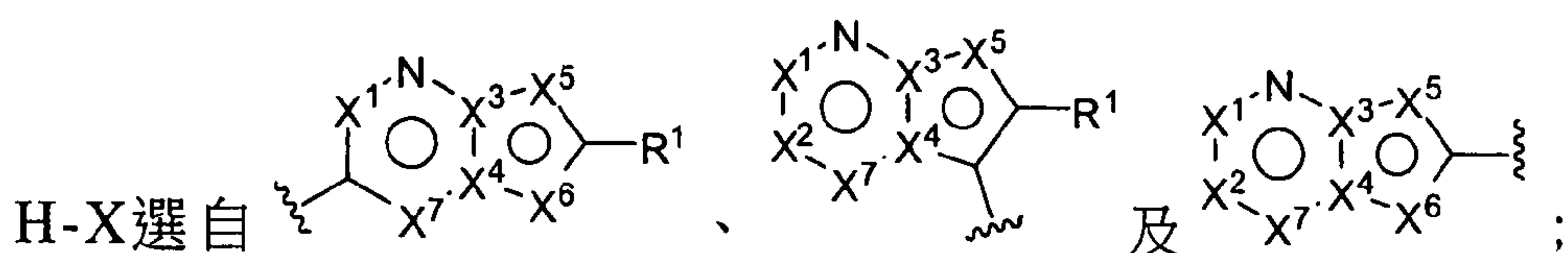
個殘基共價反應之官能基。

式X化合物

在某些實施例中，化合物具有式X結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



X^1 、 X^2 及 X^7 各自獨立地為 CR^2 或N；

X^3 及 X^4 各自獨立地為C或N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CR^3 、N、 NR^4 、O或S；

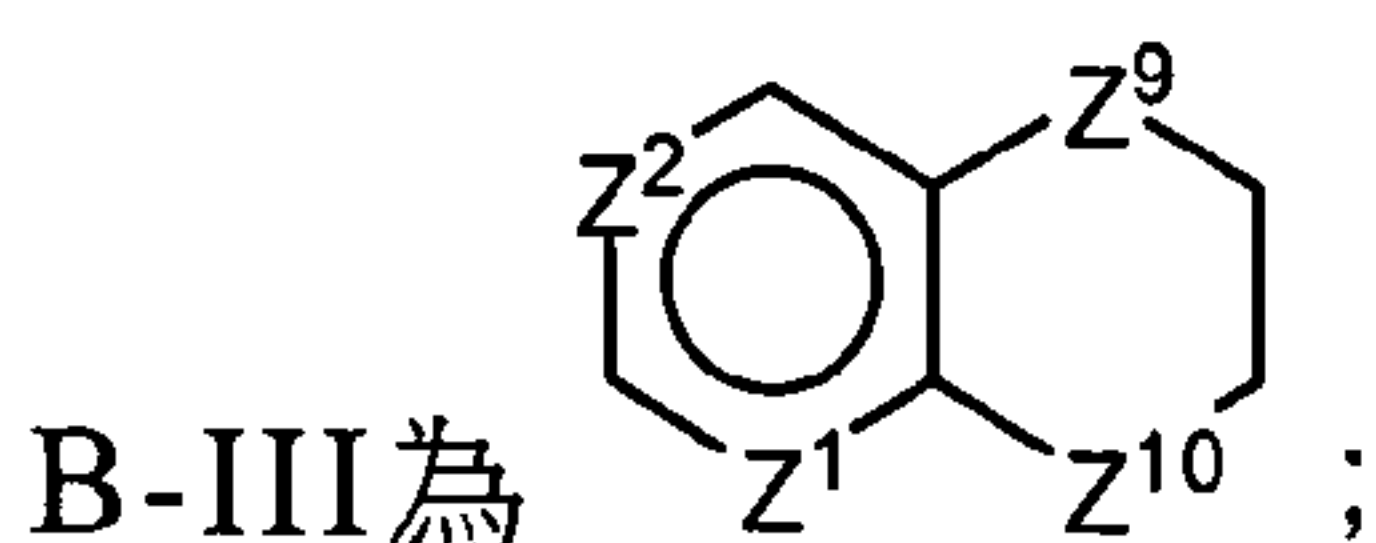
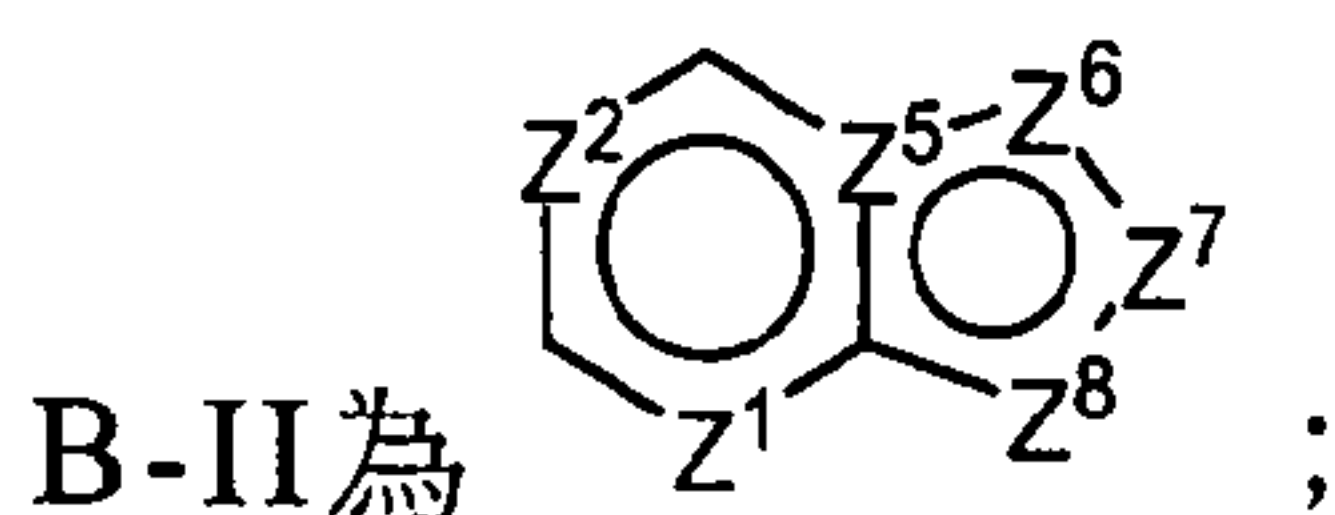
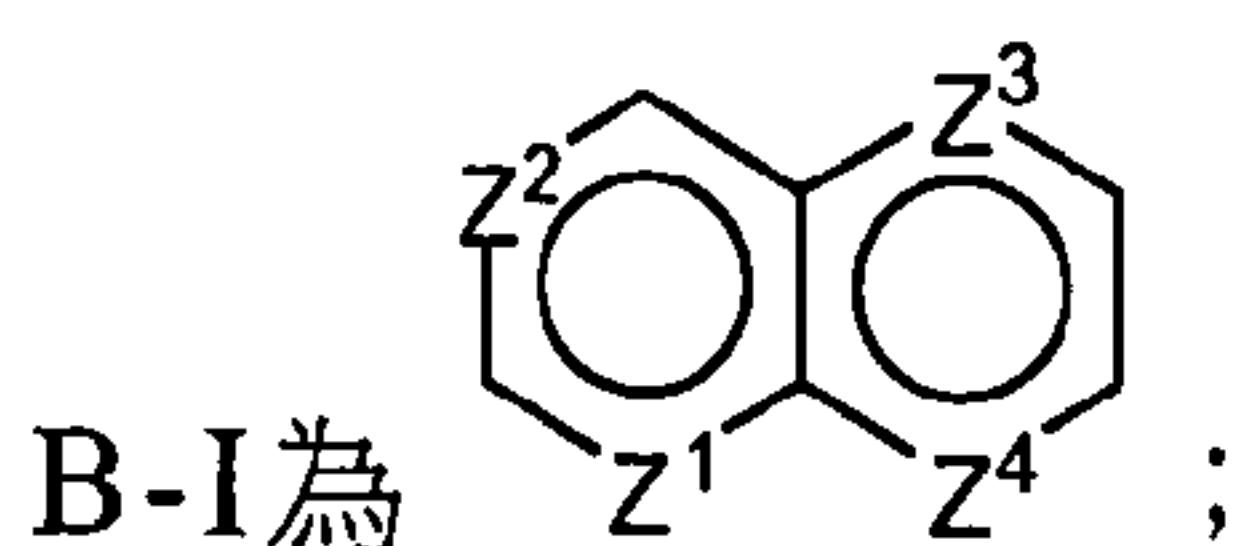
L^1 及 L^2 各自獨立地為一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基、伸烷基羰基、伸烯基羰基或伸雜烷基羰基；

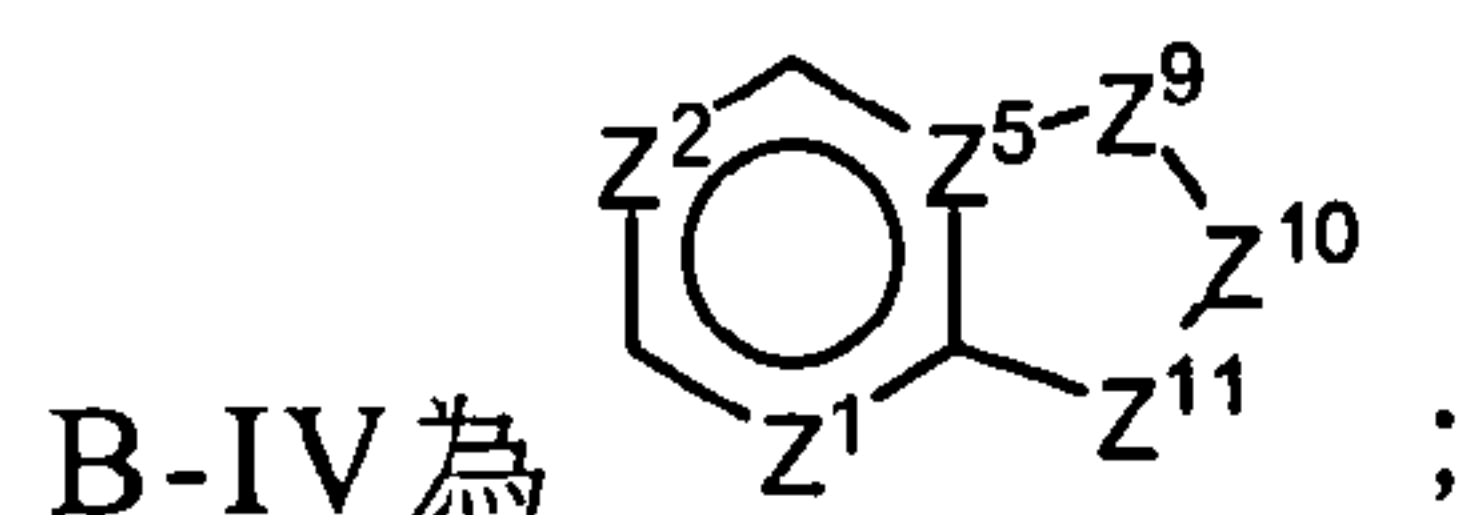
A為一鍵、3-7員飽和環或3-7員不飽和環；

m為0至12之整數；

B選自B-I、B-II、B-III及B-IV；

其中B在任何環原子處連接至 L^2 ；





Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地為 CR^7 、N或 NR^9 ；

Z^5 為C或N；

Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地為 CR^8 、N、 NR^9 、O或S；

Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地為 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O或S；

n為0至6的整數；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基氧基、環烷基烷氧基、環烷基胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環基胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基；及

R^A 及 R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基氧基、環烷基烷氧基、環烷基胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環基胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，

其中連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環。

在某些實施例中，式X化合物具有選自表1d中之H-X-1至H-X-91中之一者之H-X。在某些實施例中，H-X可選自H-X-1及H-X-4至H-X-31。在某些實施例中，H-X可選自H-X-2及H-X-32至H-X-62。在某些實施例中，H-X可選自H-X-3及H-X-63至H-X-91。

在一些情況下，式X化合物之 R^1 可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基，諸如選自烷基及鹵烷基。在一些情況下，式X化合物之 R^2 在每次出現時可選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基及胺基。

在一些情況下，對於式X化合物， L^1 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基。詳言之， L^1 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基及 C_1-C_4 伸雜烷基，諸如 $-NR^5-$ ，其中 R^5 選自氫及烷基。

在一些情況下，對於式X化合物，則環A可選自3至6員環，諸如選自5至6員環，諸如選自5員環烷基、6員環烷基、5員雜環、6員雜環、6員芳基、5員雜芳基及6員雜芳基。在某些實施例中，A為飽和5或6員環烷基或雜環。在某些實施例中，A選自A-1至A-101。在某些實施例中，A選自A-1至A-18、A-40至A-42、A-44、A-50至A-57、A-78至A-87、A-90、A-92及A-95至A-101。在某些實施例中，A選自A-1至A-18、A-41、A-44、A-57及A-78至A-87。在某些實施例中，A選自A-1至A-4、A-6至A-9、A-11至A-13、A-15至A-17、A-41、A-44、A-57及A-78至A-87。在某些實施例中，A含有0、1或2個環N原子。在某

些實施例中，A含有0、1或2個環N原子且無其他環雜原子。在某些實施例中，A在同一環原子處連接至 L^1 及 L^2 。在某些實施例中，A在不同環原子處連接至 L^1 及 L^2 。在某些實施例中，A在環雜原子處連接至 L^1 及/或 L^2 。在某些實施例中，A在環碳處連接至 L^1 及/或 L^2 。在某些實施例中， R^A 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^A 基團可視情況形成橋或環。在某些實施例中，m為0至3。

在一些情況下，對於式X化合物， L^2 可選自一鍵、羰基、O、S、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基、 C_1-C_4 伸雜烷基、 C_1-C_4 伸烷基羰基、 C_2-C_4 伸烯基羰基及 C_1-C_4 伸雜烷基羰基，諸如 C_1-C_4 伸烷基。詳言之， L^2 可選自羰基、O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基及 C_1-C_4 伸雜烷基。

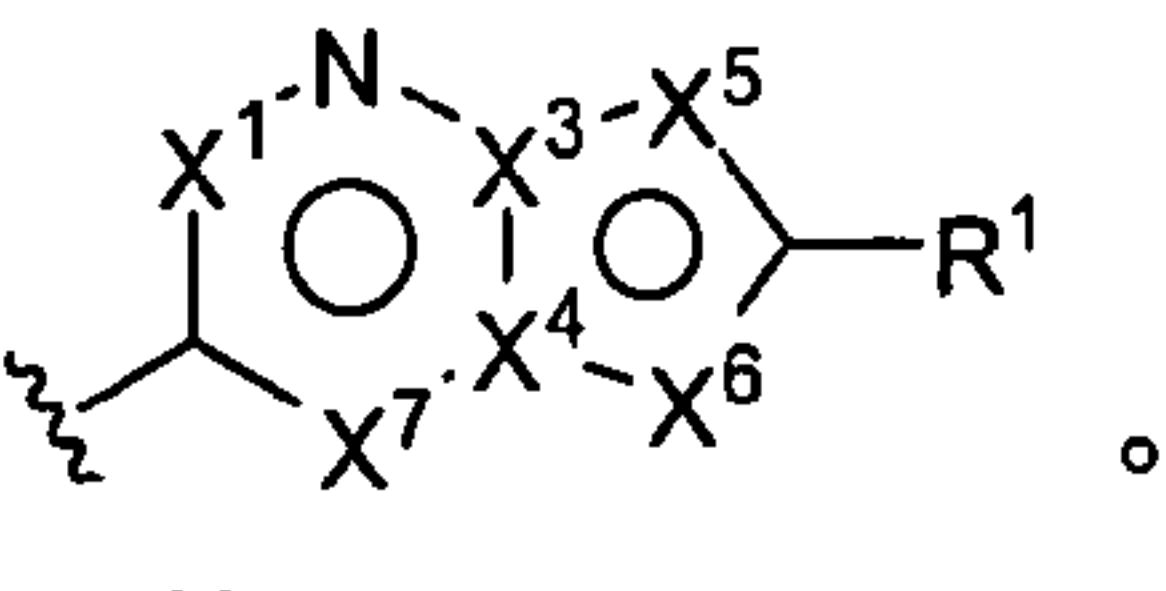
在一些情況下，對於式X化合物，則環B可選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環雜原子，諸如環O及N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子。在某些實施例中，B含有0、1、2、3或4個環N原子且無其他環雜原子。在某些實施例中，B在環雜原子(諸如環N原子)處連接至 L^2 。在某些實施例中，B在環碳(諸如芳族環上之環碳)處連接至 L^2 。在某些實施例中， R^B 在每次出現時可選自鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基磷、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在某些實施例中，連接至同一原子或不同原子之兩個 R^B 基團可視情況形成橋或

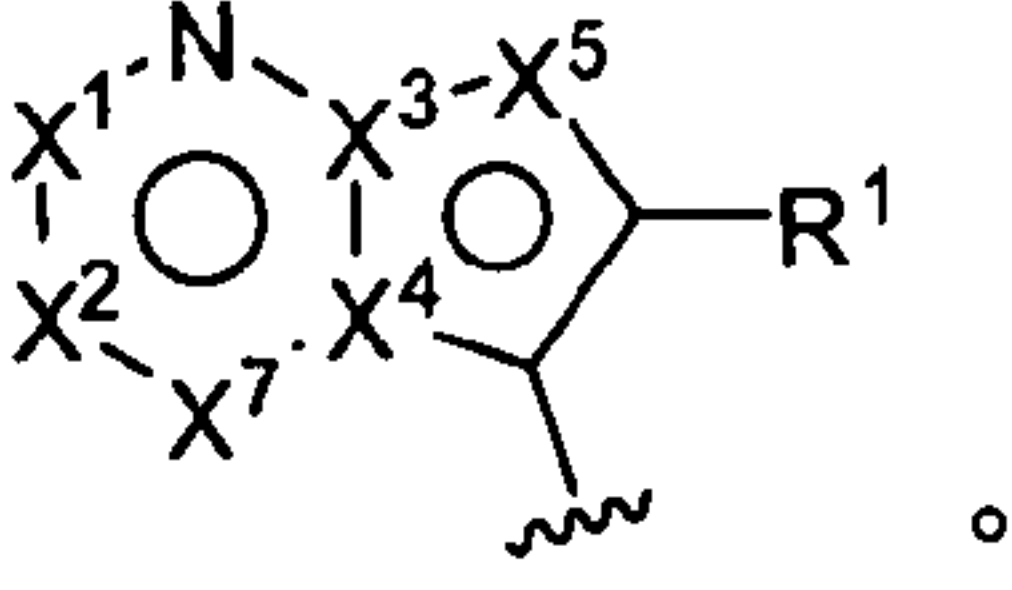
環。在某些實施例中， n 為0至4。在某些實施例中， n 為0至2。

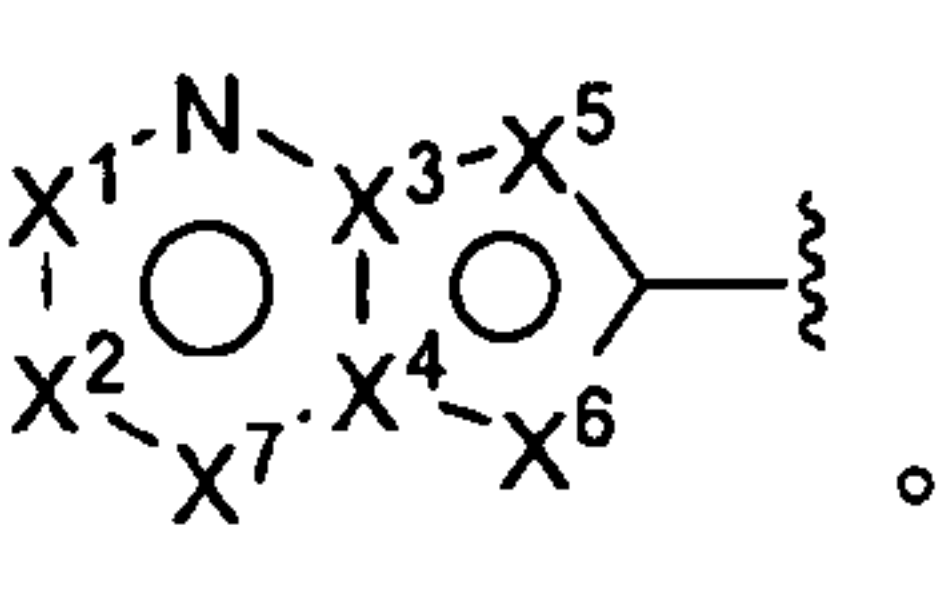
在一些情況下，對於式X化合物， R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 在每次出現時各自獨立地選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷胺基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基，諸如選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、氧化二烷基膦、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷基烷基胺基、雜環基烷基、雜環基烷氧基、雜環基烷基胺基、芳烷基、芳烷氧基、芳烷基胺基、雜芳基烷基、雜芳基烷氧基及雜芳基烷基胺基。

在一些情況下，對於式X化合物， R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 及 R^{13} 在每次出現時各自獨立地選自H、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳基烷基，諸如選自H、醯基、烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥基烷基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳烷基及雜芳基烷基。

在特定實施例中， R^1 選自烷基及鹵烷基； L^1 選自O、 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 及 $-NR^6SO_2-$ ；A選自5或6員環，諸如選自環烷基及雜環； L^2 選自 $-NR^5-$ 、 $-NR^6CH_2-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基及 C_1-C_4 伸雜烷基；且B選自B-I、B-I-2至B-I-24、B-II、B-II-2至B-II-52、B-III、B-III-2至B-III-13、B-IV及B-IV-2至B-IV-27，諸如選自吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑及咪唑吡啶。

在式X化合物之某些實施例中，H-X為。

在式X化合物之某些實施例中，H-X為。

在式X化合物之某些實施例中，H-X為。

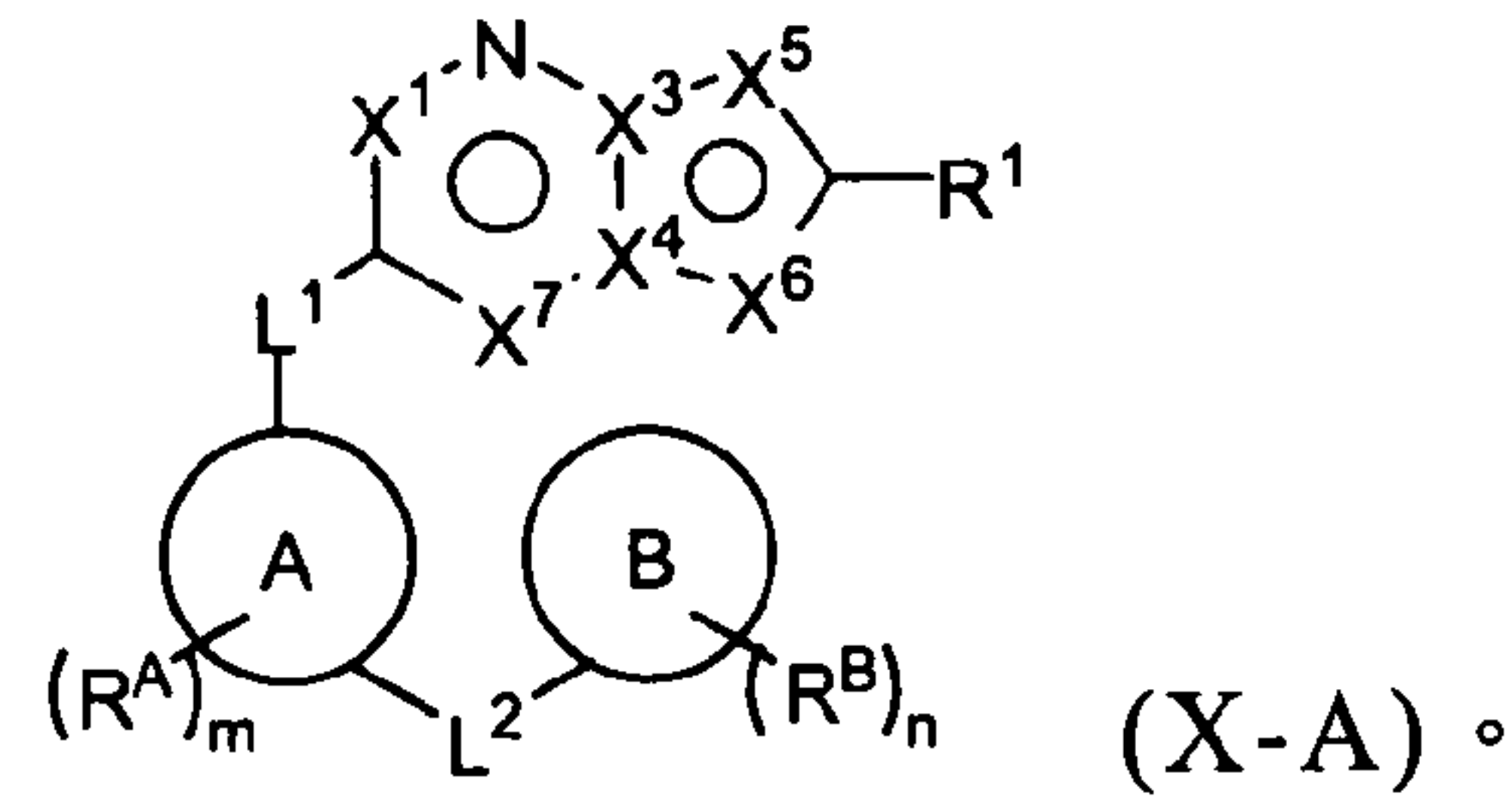
在式X化合物之某些實施例中，X¹中之R²為鹵基、羥基、胺基、
氰基、醯胺基、烷基、雜烷基或鹵烷基。

在式X化合物之某些實施例中，X¹中之R²為胺基。

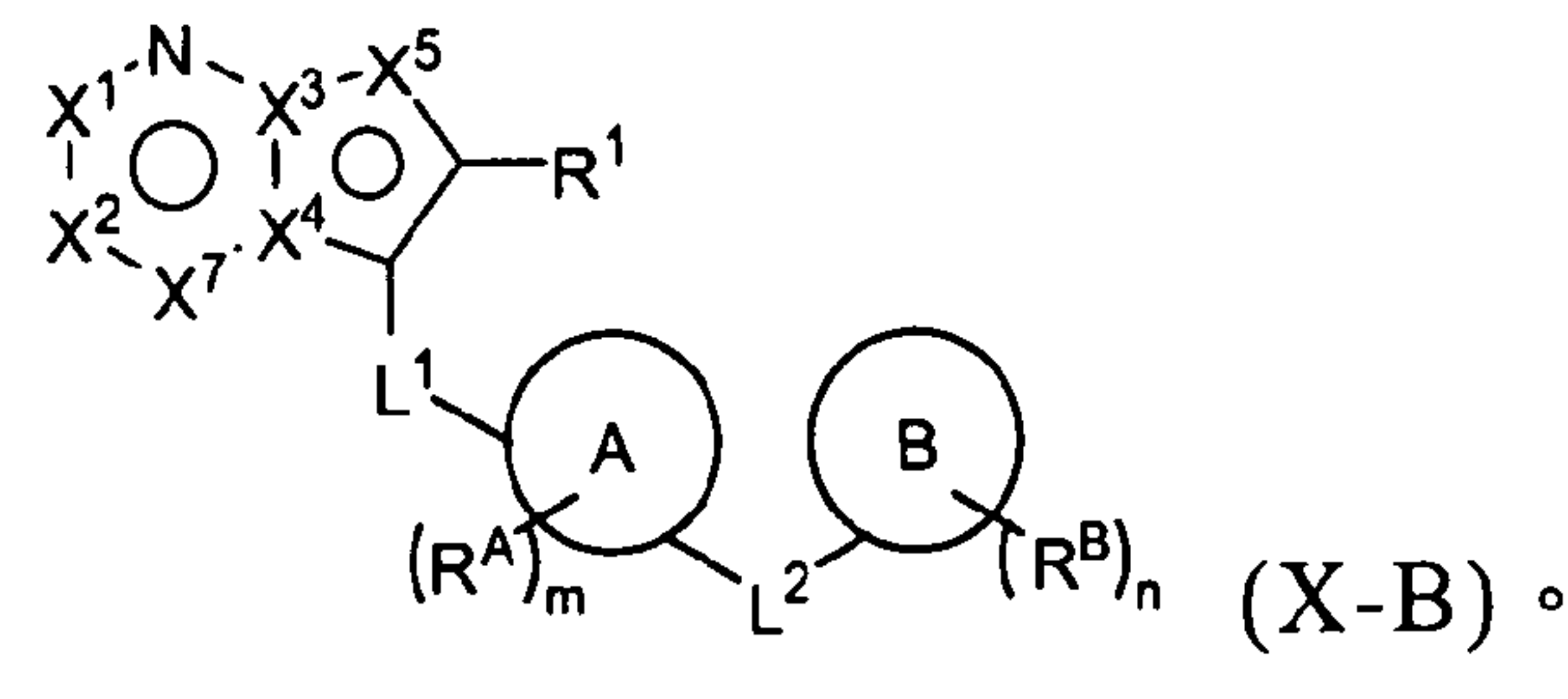
在式X化合物之某些實施例中，X¹中之R²為烷基。在式X化合物
之某些實施例中，X¹中之R²為C₁-C₃烷基。在式X化合物之某些實施例
中，X¹中之R²為甲基。

在式X化合物之某些實施例中，X⁶為CR³且X⁶中之R³選自H、鹵
基、胺基、羧基及烷基。在式X化合物之某些實施例中，X⁶為CR³且
X⁶中之R³選自F、胺基、羧基及甲基。

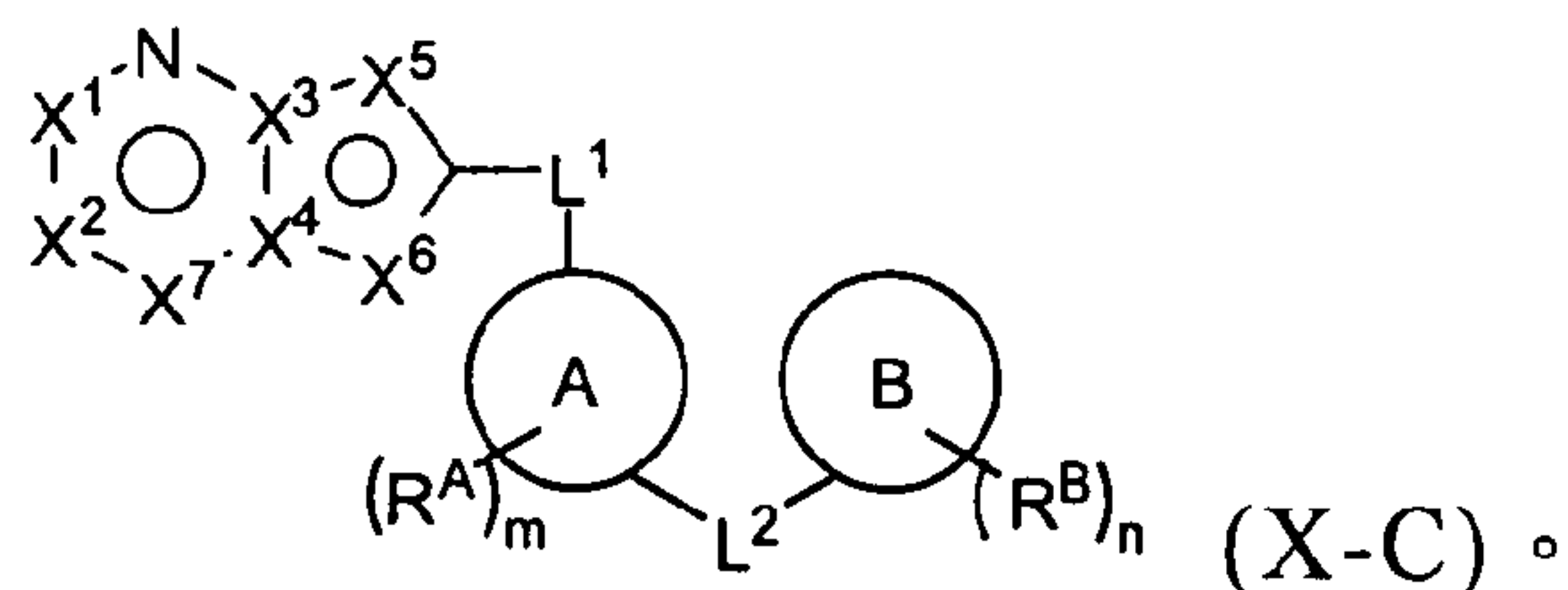
在某些實施例中，式X化合物具有式X-A結構：



在某些實施例中，式X化合物具有式X-B結構：

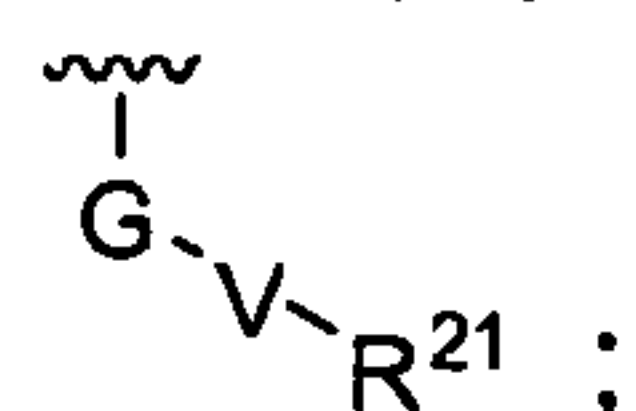


在某些實施例中，式X化合物具有式X-C結構：



式I、II、III、IV、V、VI、IX及X之化合物

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，化合物包含選自以下之 R^B ：



其中：

G選自一鍵、伸烷基、伸雜烷基、 C_{3-12} 碳環、3至12員雜環及其組合，其中G視情況經一或多個 R^{32} 基團取代；

V不存在或選自 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；其中V視情況經一或多個 R^{32} 基團取代；

R^{21} 及 R^{32} 在每次出現時各自獨立地選自：

H、鹵素、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{20})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 及 $-\text{CN}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{20})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；及

C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；

其中同一碳原子上之兩個 R^{32} 可一起形成 C_{3-10} 碳環或3至10員雜

環；

其中 R^{32} 之各 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{20} 在每次出現時獨立地選自：

氫；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-S(O)_2N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})S(O)_2R^{30}$ 、 $-NO_2$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-P(O)(R^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 及 $-CN$ ；及

3至10員雜環及 C_{3-10} 碳環；及

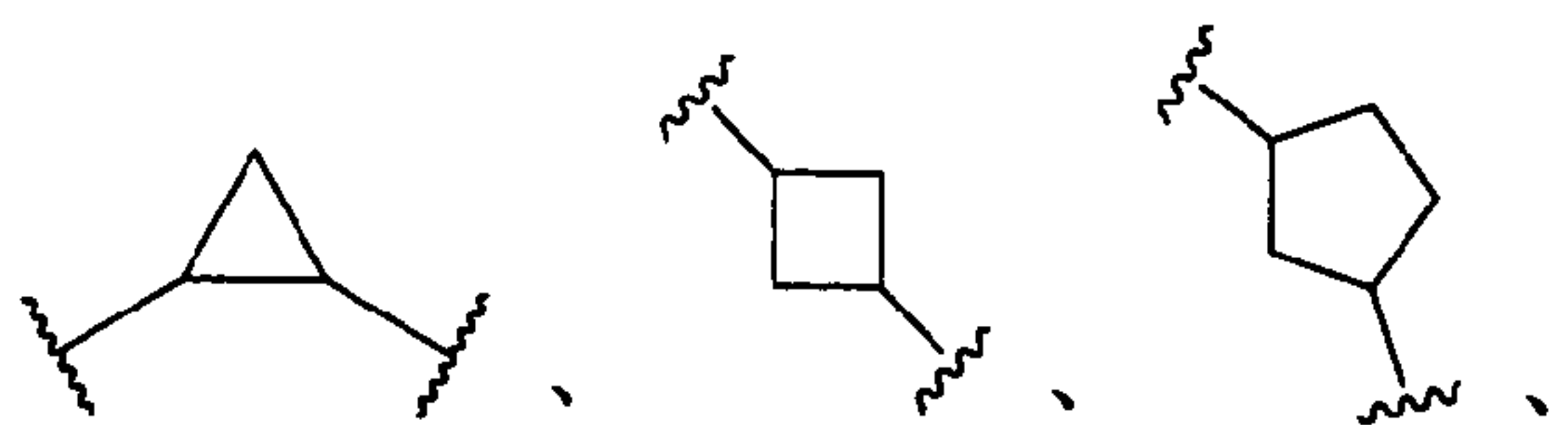
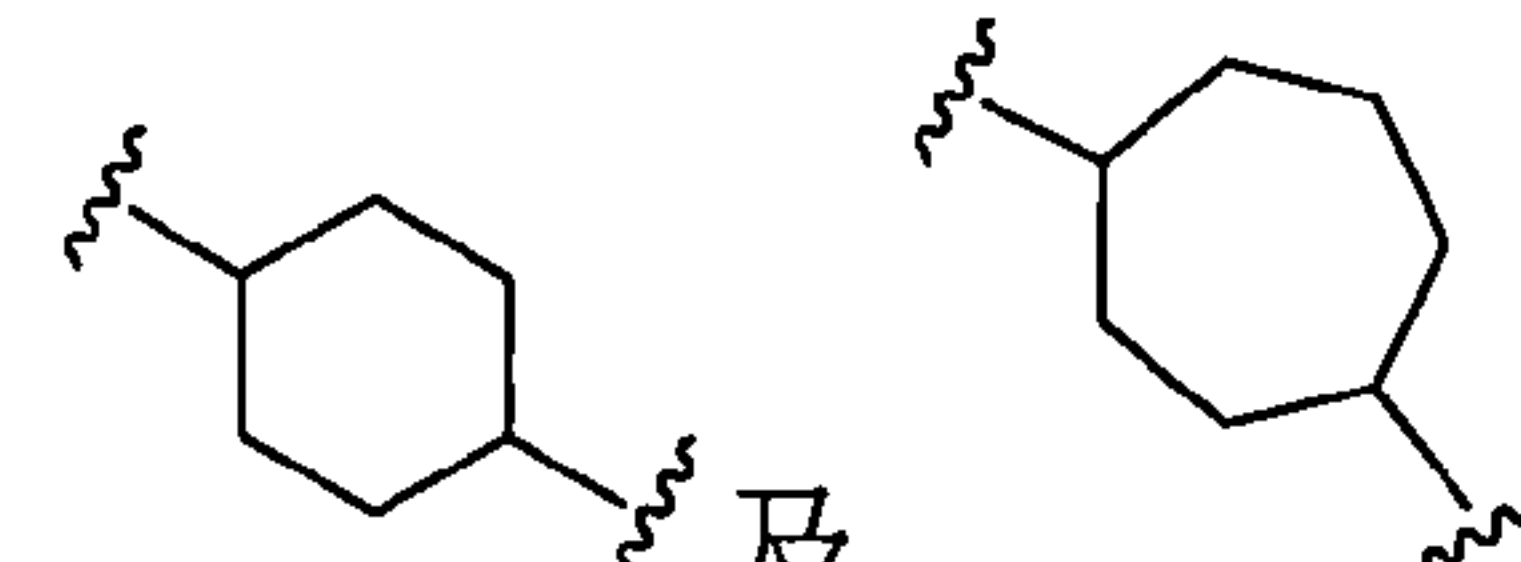
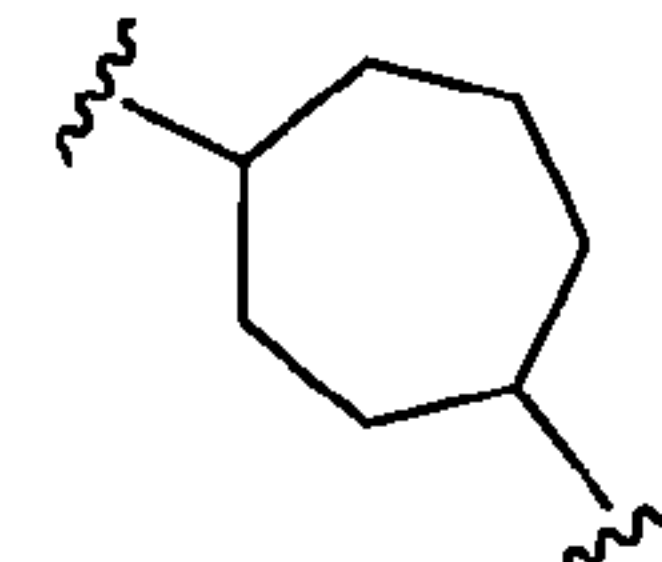
R^{30} 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{21} 為具有5至50個原子部分，諸如具有5至40原子之部分。

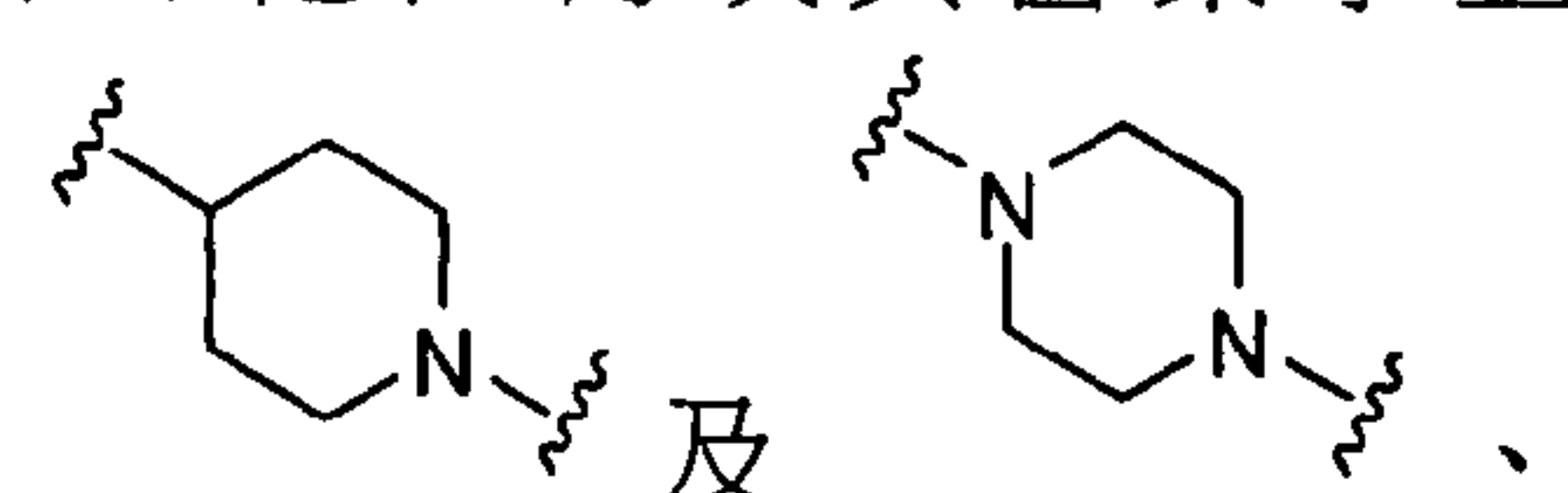
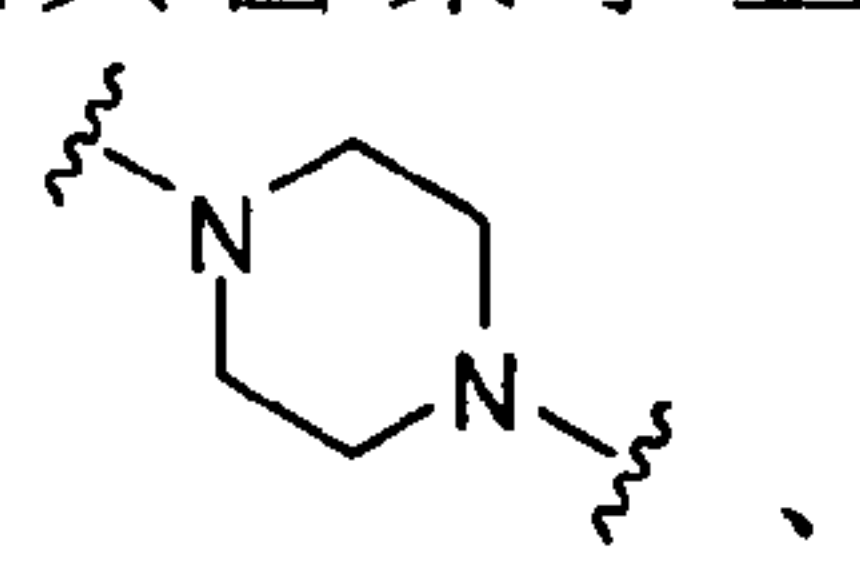
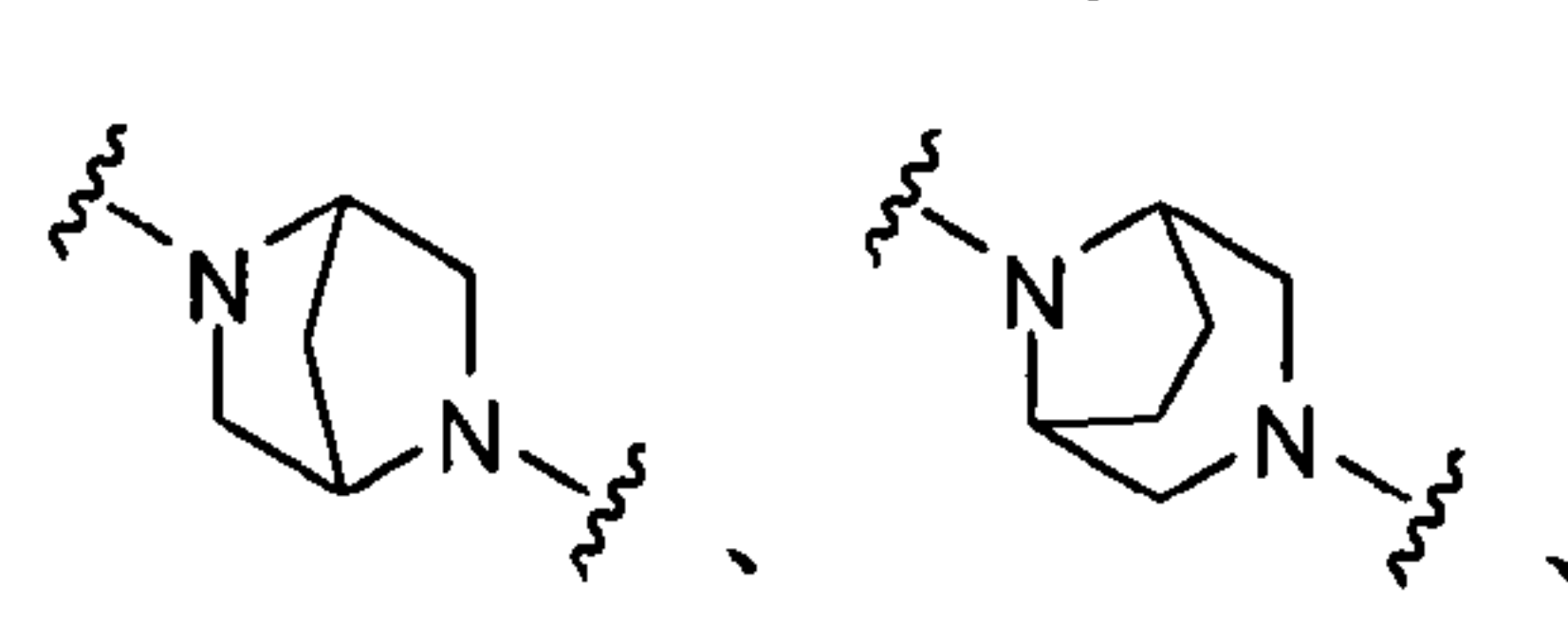
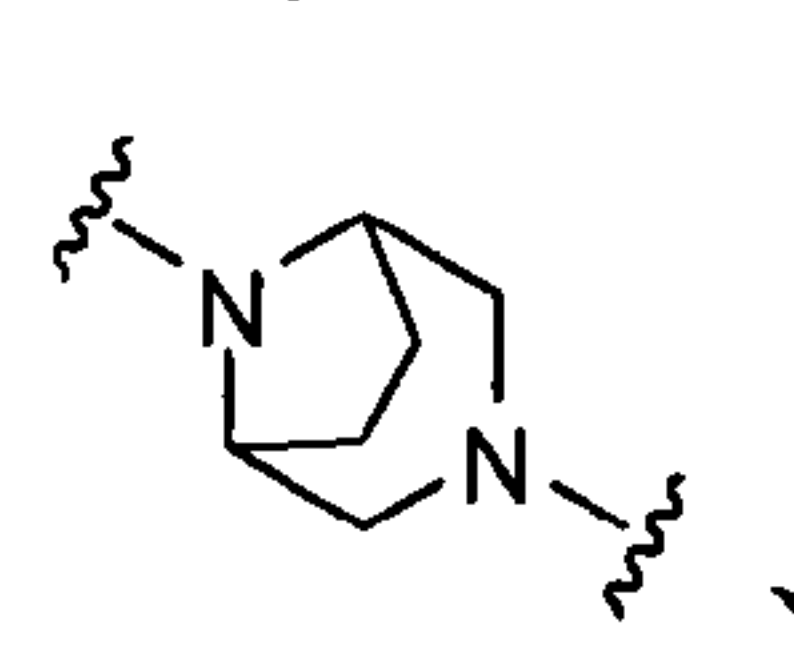
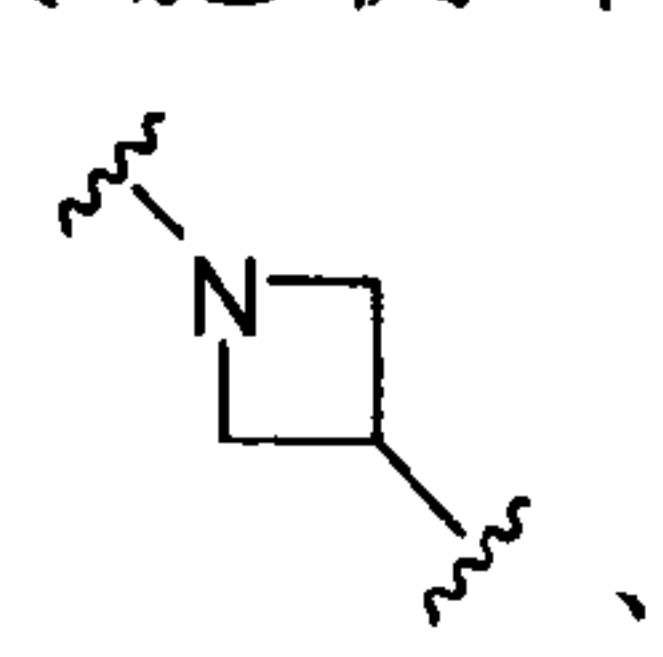
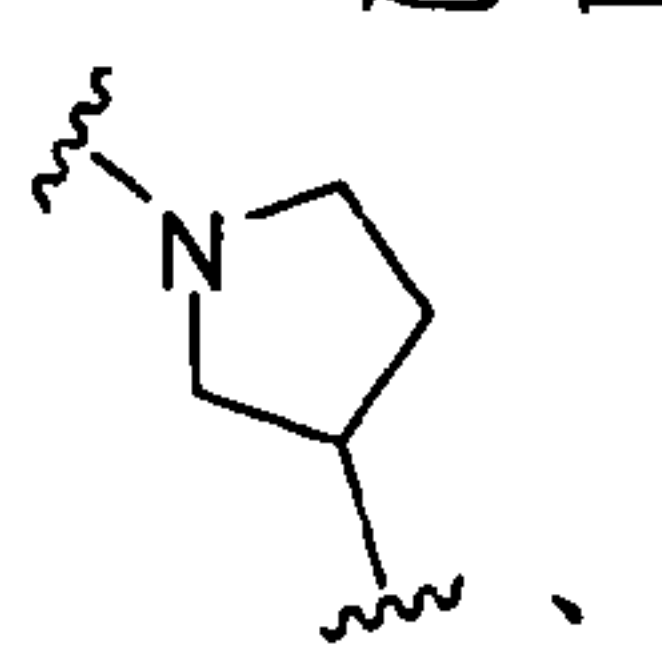
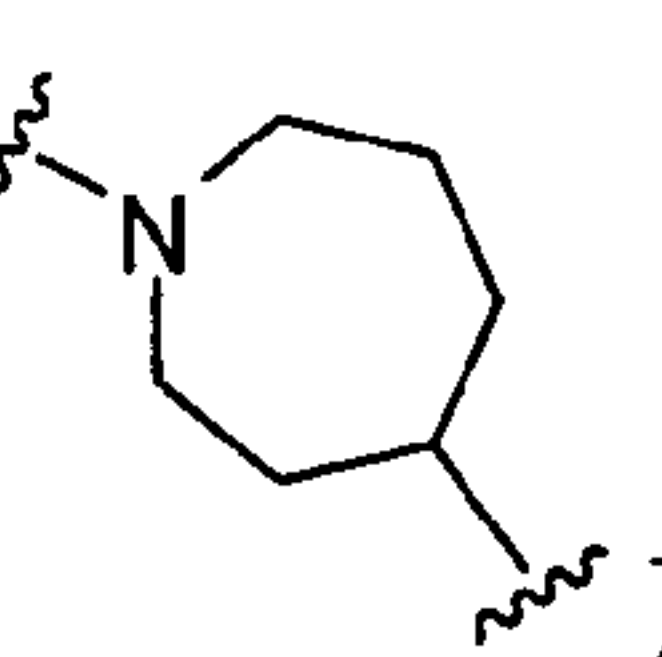
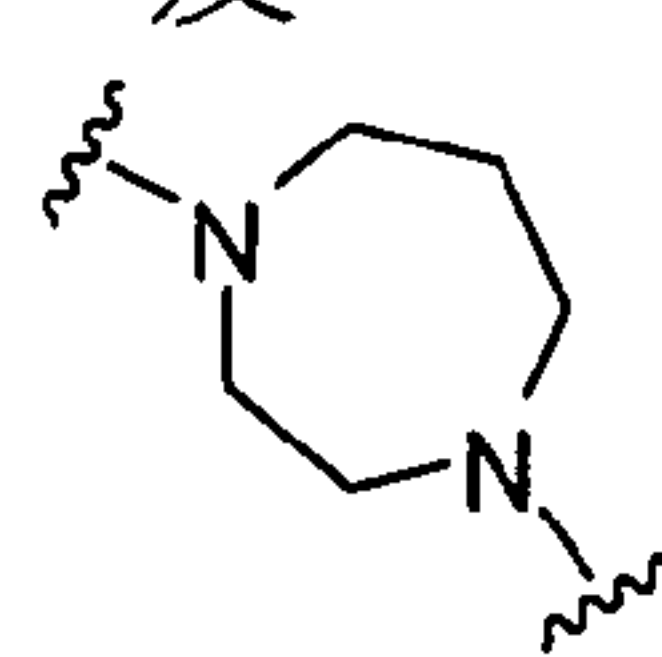
在一些實施例中，V選自3-8員飽和環、3-8員不飽和環、4-10員稠合雙環及5-11員螺雙環。V可視情況經一或多個 R^{32} 基團，諸如經1、2、3、4或5個 R^{32} 基團取代。在一些實施例中，V為3-7員飽和環，諸如3-7員環烷基或3-7員芳族或非芳族雜環。在一些實施例中，V為3-7員不飽和環，諸如6員芳基、5-6員雜芳基或3-7員環烯基。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫

藥學上可接受之鹽的一些實施例中，V選自視情況經一或多個 R^{32} 基團取代之3-8員飽和環。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，V為3、4、5、6或7員飽和碳環，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可

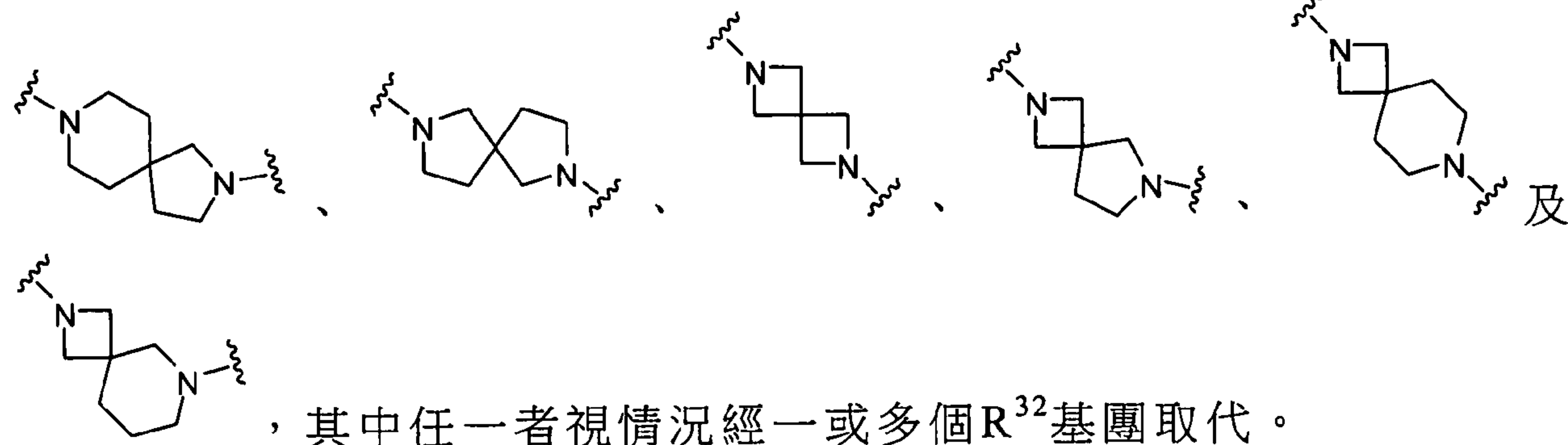
接受之鹽的一些實施例中，V選自：、及，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，V為4、5、6、7或8員飽和雜環，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，V選自氮雜環丁烷、氧雜環丁烷、哌啶、噁烷、哌嗪、吡咯啶、四氫呋喃、硫雜環戊烷、咪唑啶、嗎啉、硫代嗎啉、氮雜環庚烷及高哌嗪，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上

可接受之鹽的一些實施例中，V選自：及、、、、、及，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，V為視情況經一或多個 R^{32} 基團取代之雙環雜環。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化

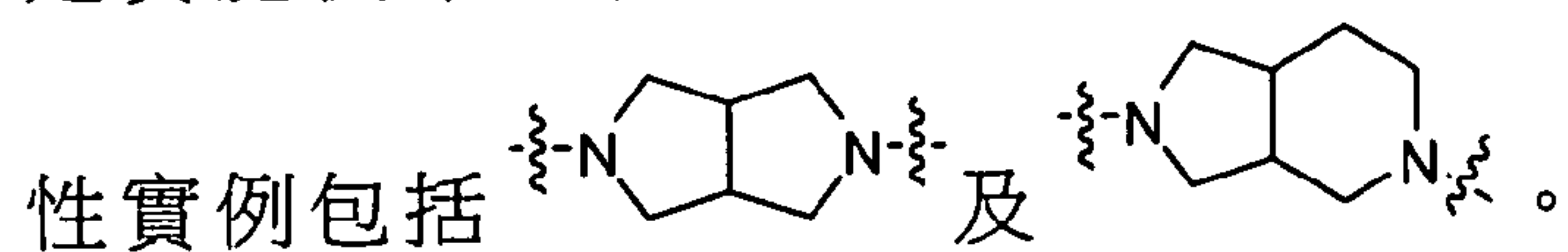
合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，V選自



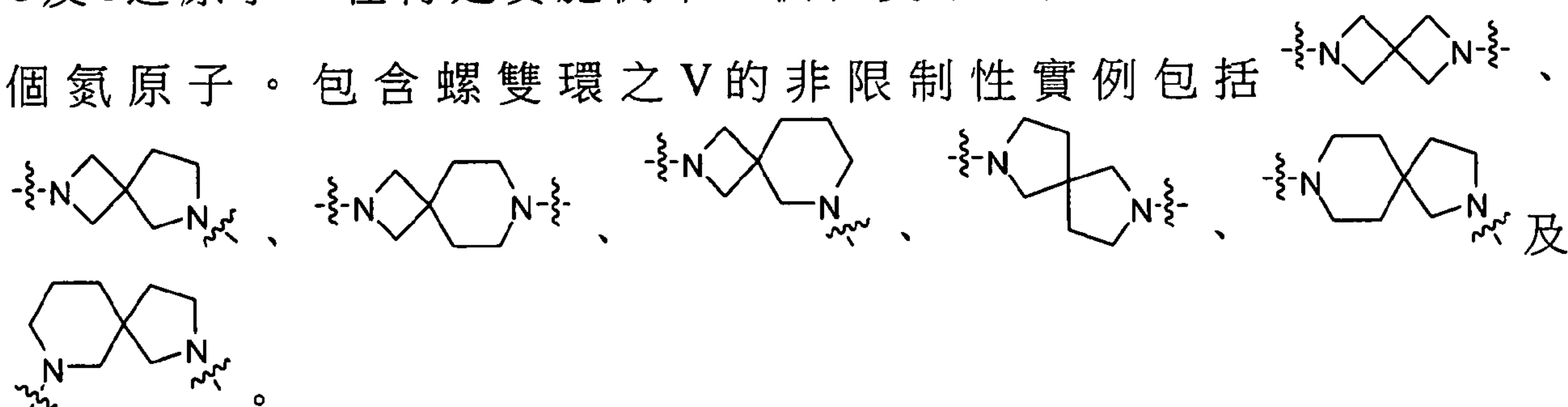
，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。

在某些實施例中，V為4-10員稠合雙環，諸如8-10員稠合雙環。

在某些實施例中，稠合雙環包括一或多個雜原子，諸如一或多個選自N、O及S之原子。在某些實施例中，稠合雙環包括兩個雜原子，諸如兩個氮原子。稠合雙環之環中之每一者可以為飽和或不飽和的。在特定實施例中，稠合雙環兩個環為飽和的。包含稠合雙環之V的非限制



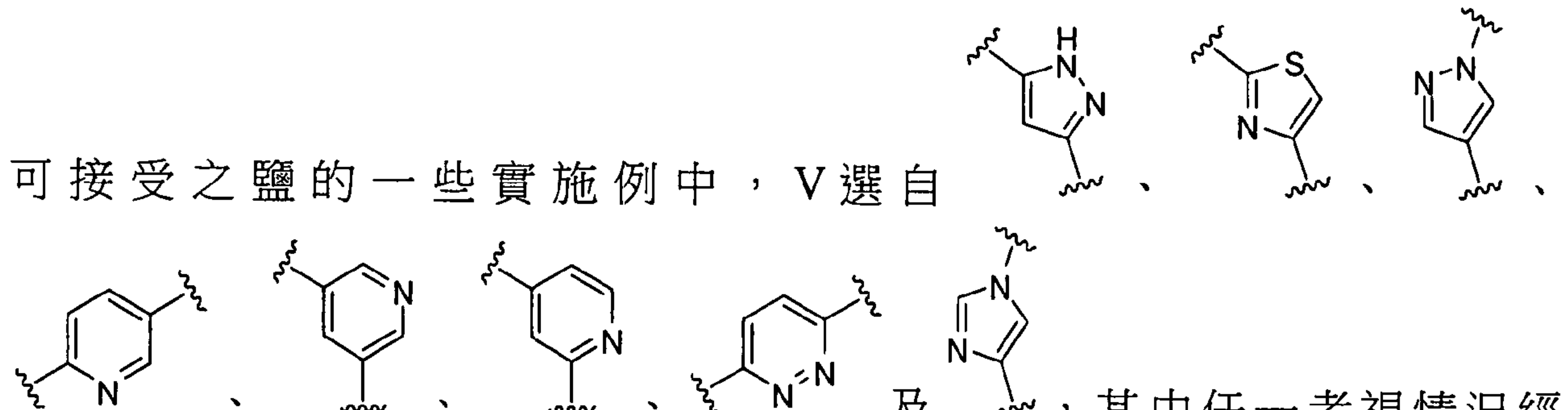
性實例包括。在一些實施例中，V為5-11員螺雙環，諸如7-11員螺雙環。在某些實施例中，稠合雙環包括一或多個雜原子，諸如一或多個選自N、O及S之原子。在特定實施例中，稠合雙環包括兩個雜原子，諸如兩個氮原子。包含螺雙環之V的非限制性實例包括



在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，V選自不飽和芳族或雜芳環，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施

例中，V選自苯基、吡啶、吡嗪、嘧啶、噻嗪、蔡、蔥、喹啉、異喹啉、喹啉、喹啉、吡啶、喹啉、吡啶、嘧啶、呋喃、二氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、咪唑、咪唑、噁唑、噁唑、吡咯、二氫吡咯、噻唑、二氫噻唑、吡唑、二氫吡唑、異噁唑、二氫異噁唑、異噻唑、二氫異噻唑、苯并呋喃、異苯并呋喃、吡啶、異吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、噁吩、吡啶、吡啶、苯并噁唑、苯并異噁唑及苯并噻唑，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，V為視情況經一或多個 R^{32} 基團取代之苯基。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，V為視情況經一或多個 R^{32} 基團取代之雜芳環。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，V選自吡啶、吡嗪、嘧啶、噻嗪、蔡、蔥、喹啉、異喹啉、喹啉、喹啉、吡啶、喹啉、吡啶、嘧啶、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、吡咯、噻唑、吡唑、異噁唑、異噻唑、苯并呋喃、異苯并呋喃、吡啶、異吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、噁吩、吡啶、吡啶、苯并噁唑、苯并異噁唑及苯并噻唑，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上

可接受之鹽的一些實施例中，V選自



，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。

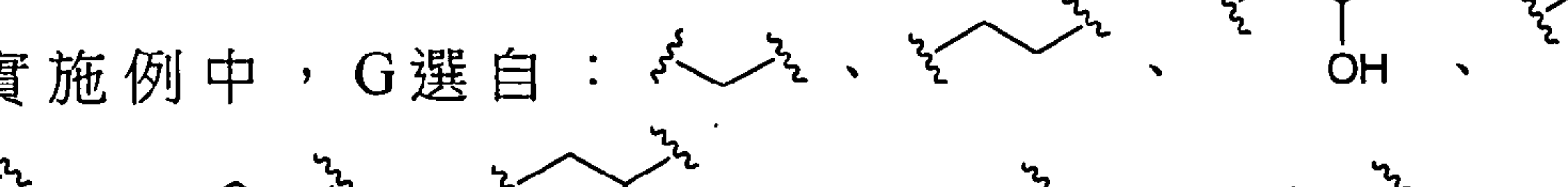
在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，V不存在。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，G為一鍵。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，G為視情況經一或多個R³²基團取代之伸烷基。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，G選自亞甲基、乙烯、丙烯及伸丁基，其中任一者視情況經一或多個R³²基團取代。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的

一些實施例中，G選自：



其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。

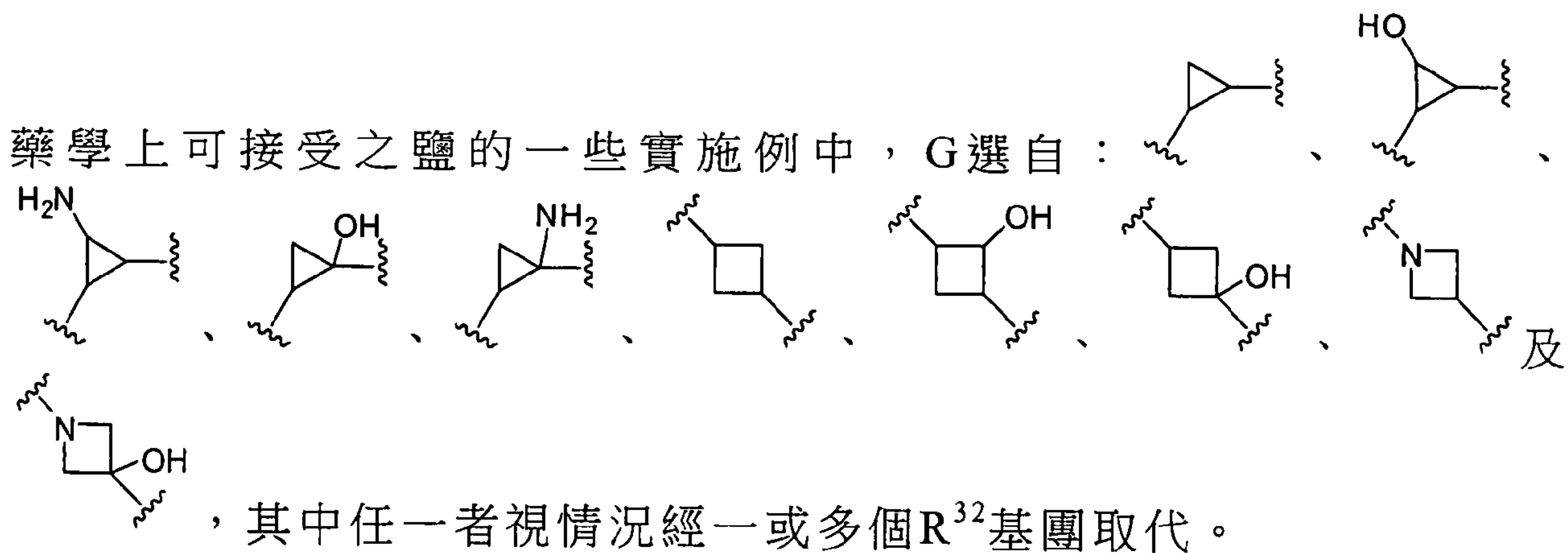
在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，G為視情況經一或多個R³²基團取代之伸雜烷基。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，G為C₃₋₁₀碳環或3至10員雜環，其中任一者視情況經一或多個R³²基團取代。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，G為飽和C₃₋₁₀碳環或飽和3至10員雜環，其中任一者視情況經一或多個R³²基團取代。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫

藥學上可接受之鹽的一些實施例中，G選自：



，其中任一者視情況經一或多個 R^{32} 基團取代。

在一些實施例中，化合物選自表4a、表4b、表4c、表4d、表4e或表4f。在一些情況下，化合物不為選自以下之化合物中之任一者：表4d中列舉之IV-27、表4d中列舉之IV-28、表4d中列舉之IV-29、表4d中列舉之IV-30、表4d中列舉之IV-31、表4d中列舉之IV-32、表4f中列舉之IV-43及表4f中列舉之IV-44。

共價化合物

在某些態樣中，本發明化合物與menin共價結合且抑制menin與MLL之交互作用。此類結合可導致化合物對menin之親和力增加，其為許多應用，包括治療性及診斷性用途中之有利特性。在某些實施例中，本發明化合物包含能夠與menin蛋白中存在之親核性基團反應之親電子基團。整個申請案中描述適合親電子基團，但適合親核性基團包括例如menin蛋白之結合域中存在之半胱胺酸部分。不希望受理論束縛，menin結合域中之半胱胺酸殘基可與本發明化合物之親電子基團反應，致使形成結合產物。在某些實施例中，本發明化合物能夠共價結合至menin同功異型物2(SEQ ID NO: 2)之329位半胱胺酸殘基或menin同功異型物1(SEQ ID NO: 1)中之半胱胺酸334。在某些實施例中，本發明提供一種本發明化合物與menin蛋白之結合物。舉例而言，本發明提供一種本發明化合物與menin之結合物，其在menin同功異型物2(SEQ ID NO: 2)之半胱胺酸殘基329或menin同功異型物1(SEQ

ID NO: 1)中之半胱胺酸334處結合。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^A 及 R^B 中之一或多者存在時包含與menin上之一或多個殘基共價反應之官能基。在本文提供之化合物之一些實施例中，官能基與menin上之一或多個半胱胺酸殘基共價反應。在本文提供之化合物之一些實施例中，官能基與menin上之半胱胺酸329或半胱胺酸334共價反應。在某些實施例中，官能基與選自menin上之半胱胺酸329、半胱胺酸241及/或半胱胺酸230之menin上之一或多個殘基共價反應。在某些實施例中，官能基與半胱胺酸329共價反應。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者化合物或其醫藥學上可接受之鹽的某些實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^A 及 R^B 中之一或多者存在時包含與menin上之一或多個殘基共價反應之部分。在特定實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^A 及 R^B 中之一或多者存在時包含與menin之任何一或多種同功異型物，例如menin之同功異型物1(SEQ ID NO: 1)、同功異型物2(SEQ ID NO: 2)或同功異型物3(SEQ ID NO: 3)共價反應之部分。在某些實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^A 及 R^B 中之一或多者存在時包含與menin共價反應之部分，其中menin蛋白與同功異型物1(SEQ ID NO: 1)、同功異型物2(SEQ ID NO: 2)或同功異型物3(SEQ ID NO: 3)共有60%或大於60%、70%或大於70%、75%或大於75%、80%或大於80%、85%或大於85%、90%或大於90%、95%或大於95%、或99%或大於99%之序列一致性。

在某些實施例中，對於式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或鹽， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^A 及 R^B 中之一或多者存在時包含易受來自menin上之殘基之親核攻擊之親電子基團。本發明包括熟習此項技術者已知結合至親核性殘基之所有親電子部分，例如已知結合至半胱胺酸殘基之任何親電子部分。在某些實施例中，對於式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或鹽， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^A 及 R^B 中之一或多者存在時包含不為親電試劑之部分，其中該部分能夠與menin上之殘基結合或共價反應。在特定實施例中，對於式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或鹽， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^A 及 R^B 中之一或多者存在時包含與menin上之一或多個半胱胺酸殘基，例如半胱胺酸329、半胱胺酸241及半胱胺酸230中之一或多者共價反應之部分。在某些實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^A 及 R^B 中之一或多者存在時包含與menin同功異型物2(SEQ ID NO: 2)中之半胱胺酸329或menin同功異型物1(SEQ ID NO: 1)中之半胱胺酸334共價反應之部分。在某些實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中任一者之化合物或鹽能夠(a)結合共價至menin且(b)抑制menin及MLL之交互作用。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，化合物能夠(a)共價結合至menin且(b)抑制menin及MLL之交互作用。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{21} 包含與menin上之一或多個殘

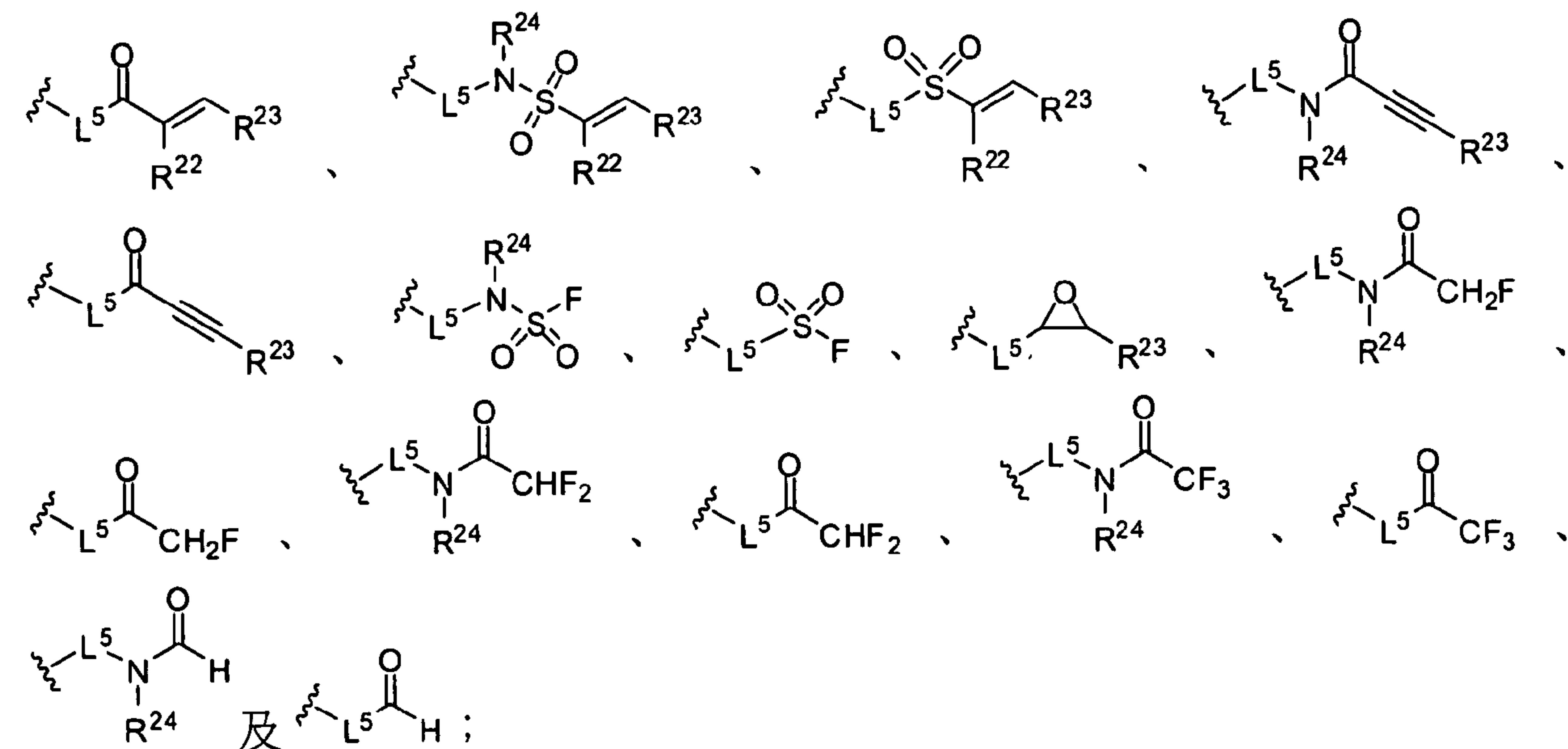
基共價反應之官能基。在本文提供之化合物之一些實施例中，官能基與menin上之一或多個半胱胺酸殘基共價反應。在本文提供之化合物之一些實施例中，官能基與menin上之半胱胺酸329或半胱胺酸334共價反應。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R²¹為包含 α,β -不飽和羰基； α,β -不飽和磺醯基；環氧；醛；磺醯氟；鹵甲基羰基、二鹵甲基羰基或三鹵甲基羰基之部分。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫

藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{21} 選自：





其中：

L^5 選自一鍵；及 C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸雜烷基、 C_{2-6} 伸烯基及 C_{2-6} 伸炔基，其各自獨立地視情況經一或多個 R^{32} 基團取代；

 R^{22} 及 R^{23} 選自

氫、鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、-

$N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 及 $-CN$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；及

C_{3-10} 碳環及3至10員雜環，

其中 R^{22} 及 R^{23} 之各 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；或 R^{22} 及 R^{23} 連同其所連接之碳原子一起形成碳環；

R^{24} 選自：

氫、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 及 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；及

C_{3-10} 碳環及3至10員雜環，

其中 R^{24} 之各 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， L^5 為一鍵。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， L^5 視情況經 C_{1-6} 伸烷基取代。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， L^5 選自亞甲基、乙烯或丙烯。在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， L^5 經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 及 $-N(R^{20})_2$ 。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{23} 選自：

氫；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；及

C_{3-10} 碳環及3至10員雜環，

其中各 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環獨立地視情況經一或多個選自以

下之取代基取代：鹵素、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{20})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{23} 選自：

氫；

視情況經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{20})$ 及 $-\text{CN}$ ；及

視情況經一或多個選自以下之取代基取代之3至10員雜環：鹵素、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{20})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{23} 選自氫及視情況經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{20})$ 及 $-\text{CN}$ 。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{22} 選自：

氫及 $-\text{CN}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、

$=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；及

C_{3-10} 碳環及3至10員雜環，

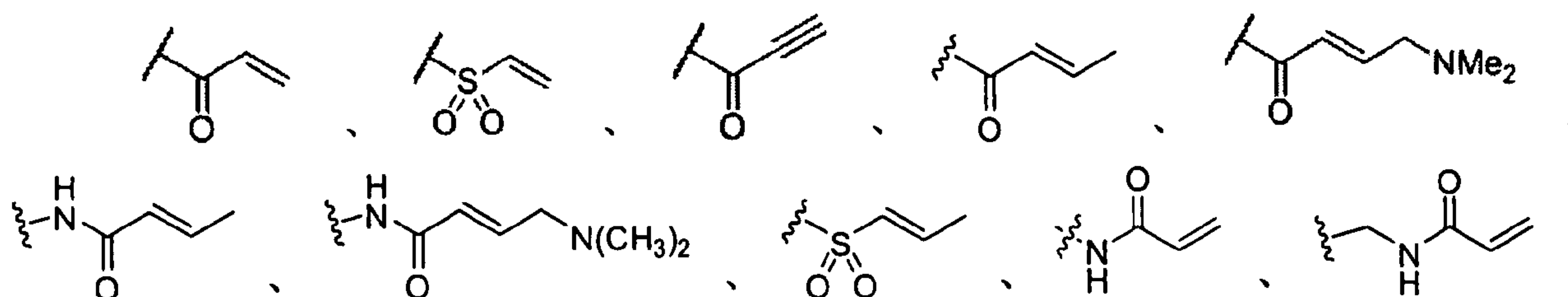
其中各 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{22} 選自氫； $-CN$ ；及視情況經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{22} 及 R^{23} 連同其所連接之碳原子一起形成5、6或7員碳環。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{24} 選自氫及視情況經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 及 $-CN$ 。

在式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{21} 選自：



內、髓內注射以及鞘內、直接心室內、腹膜內、淋巴管內及鼻內注射。

在某些實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物以局部並非全身方式投與，例如經由將化合物直接注入器官，通常以儲槽式製劑或持續釋放調配物投與。在特定實施例中，長效調配物藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射投與。此外，在其他實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靶向藥物遞送系統，例如以塗佈有器官特異性抗體之脂質體遞送。在此類實施例中，脂質體靶向器官且被器官選擇性吸收。在其他實施例中，組合物以快速釋放調配物形式，以延時釋放調配物形式或以中間釋放調配物形式提供。在其他實施例中，組合物局部投與。

式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在寬劑量範圍內可為有效的。舉例而言，在成人之治療中，每天0.01至1000 mg，每天0.5至100 mg，每天1至50 mg及每天5至40 mg之劑量為可用於一些實施例中之劑量實例。精確劑量將視投藥途徑、化合物之投藥形式、待治療之個體、待治療之個體之體重及主治醫師之偏好及經歷而定。

在一些實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以單次劑量投與。典型地，此類投藥將藉由注射進行，例如靜脈內注射，以便快速引入藥劑。然而，適當時使用其他途徑。在一些實施例中，單次劑量之式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療急性病狀。

在一些實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以多次劑量投藥。在一些實施例

中，每天給藥約一次、兩次、三次、四次、五次、六次或超過六次。在其他實施例中，給藥為約一月一次、每兩週一次、一週一次或每隔一天一次。在另一實施例中，一起投與式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及另一藥劑每天一次至每天約6次。在另一實施例中，投藥式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及藥劑持續小於約7天。在又一實施例中，投與持續超過約6天、超過約10天、超過約14天、超過約28天、超過約兩個月、超過約六個月或一年或大於一年。在一些情況下，達成且維持連續給藥，只要需要。

投與式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可持續，只要需要。在一些實施例中，投與本發明化合物超過1、超過2、超過3、超過4、超過5、超過6、超過7、超過14或超過28天。在一些實施例中，投與本發明化合物28天或小於28天、14天或小於14天、7天或小於7天、6天或小於6天、5天或小於5天、4天或小於4天、3天或小於3天、2天或小於2天、或1天或其一部分。在一些實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在持續進行之基礎上長期投與用於例如慢性作用之治療。

在一些實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以一定劑量投與。此項技術中已知由於個體間在化合物藥物動力學上的變化性，因此最佳療法需要給藥方案之個性化。式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的定量可根據本發明藉由常規實驗得到。

在一些實施例中，將式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽調配為醫藥組合物。在特定實施例中，醫藥組合物係使用一或多種生理學上可接受之載劑、以習知方

式調配，該等載劑包含促進活性化合物加工成醫藥學上可使用之製劑的賦形劑及助劑。適當調配物視所選投藥途徑而定。任何醫藥學上可接受之技術、載劑及賦形劑適用於調配本文所述之醫藥組合物：Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A.及Lachman, L.編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

本文提供包含式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑之醫藥組合物。在某些實施例中，所述之化合物或鹽以醫藥組合物形式投與，其中式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與其他活性成分混合，如同組合治療般。本文涵蓋以下組合療法部分及整個本發明中所述活性劑之所有組合。在特定實施例中，醫藥組合物包括一或多種式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

如本文用之醫藥組合物係指式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與其他化學組分，諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑之混合物。在某些實施例中，醫藥組合物有助於向生物體投與化合物。在一些實施例中，實踐本文提供之治療或使用方法，治療有效量之式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以醫藥組合物投與患有待治療之疾病、病症或醫學病狀之哺乳動物。在特定實施例中，哺乳動物為人類。在某些實施例中，治療有

效量視以下而變：疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、所用化合物之效能及其他因素。式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽單獨或與一或多種作為混合物組分之治療劑組合使用。

在一個實施例中，將一或多種中式I、II、III、IV、V、VI、IX及X之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽調配於水溶液中。在特定實施例中，水溶液選自(僅舉例而言)生理學上相容之緩衝液，諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理學鹽水緩衝液。在其他實施例中，一或多種式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽經調配用於經黏膜投與。在特定實施例中，經黏膜調配物包括適於滲透障壁的滲透劑。在其他實施例中，其中式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽經調配用於其他非經腸注射，適當調配物包括水性或非水性溶液。在特定實施例中，此類溶液包括生理學上相容之緩衝劑及/或賦形劑。

在另一實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽經調配用於經口投與。式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽藉由組合活性化合物與例如醫藥學上可接受之載劑或賦形劑來調配。在各種實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽調配為經口劑型，其包括(僅舉例而言)錠劑、散劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿料、懸浮液及其類似物。

在某些實施例中，經口使用之藥物製劑藉由以下獲得：混合一或多種固體賦形劑與式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中之一或多者，必要時在添加適合助

劑之後視情況研磨所得混合物且對顆粒混合物進行加工，以獲得錠劑或糖衣藥丸核心。詳言之，適合賦形劑為填充劑，諸如糖(包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇)；纖維素製劑，諸如：例如玉米澱粉、小麥澱粉、稻穀澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑，諸如：聚乙烯吡咯啉酮(PVP或聚維酮(povidone))或磷酸鈣。在特定實施例中，視情況添加崩解劑。崩解劑包括(僅舉例而言)交聯交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂、或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

在一個實施例中，諸如糖衣藥丸核心及錠劑之劑型具有一或多層適合包衣。在特定實施例中，使用濃縮的糖類溶液包覆劑型。糖類溶液視情況含有其他組分，諸如(僅舉例而言)阿拉伯膠(gum arabic)、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適合有機溶劑或溶劑混合物。染料及/或顏料亦視情況添加至塗料中用於鑑別目的。另外，視情況使用染料及/或顏料表徵活性化合物劑量之不同組合。

在某些實施例中，將治療有效量之式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中之至少一者調配為其他經口劑型。口服劑型包括由明膠製成的配合插入式膠囊，以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成的軟密封膠囊。在特定實施例中，配合插入式膠囊含有活性成分與一或多種填充劑混合。填充劑包括(僅舉例而言)乳糖、黏合劑(諸如澱粉)及/或潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)及視情況存在之穩定劑。在其他實施例中，軟膠囊含有一或多種溶解或懸浮於適合液體中的活性化合物。適合液體包括(僅舉例而言)一或多種油脂、液體石蠟或液體聚乙二醇。另外，視情況添加穩定劑。

在其他實施例中，治療有效量之式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中之至少一者經調配用於經頰或舌下投與。適於頰內或舌下投與之調配物包括(僅舉例而言)錠劑、口含錠或凝膠。在其他實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽經調配用於非經腸注射，包括適用於快速注射或連續注射之調配物。在特定實施例中，用於注射的調配物係以單位劑型(例如安瓿)或以多劑量容器呈遞。視情況添加防腐劑至注射調配物中。在其他實施例中，醫藥組合物調配成適於非經腸注射的形式，如油性或水性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳液。非經腸注射調配物視情況含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。在特定實施例中，用於非經腸投與之醫藥調配物包括呈水溶性形式之活性製劑之水溶液。在其他實施例中，適當時將式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽之懸浮液製備成油性注射懸浮液。適用於本文所述醫藥組合物中之親脂性溶劑或媒劑包括(僅舉例而言)油脂，諸如芝麻油，或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或甘油三酯，或脂質體。在某些特定實施例中，水性注射懸浮液含有使懸浮液之黏度提高的物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡萄糖。視情況，懸浮液含有適合穩定劑或增加化合物溶解性之試劑以允許製備高度濃縮之溶液。在某些實施例中，活性劑呈粉末形式以用適合媒劑，例如無菌無熱原質水復原，之後使用。

在其他實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽局部投與。式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可調配成多種可局部投與之組合物，諸如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、藥用棒、香膏、乳膏或軟膏。此類醫藥組合物視情況含有增溶劑、穩定

劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

在其他實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽經調配用於經皮投與。經皮調配物可採用經皮遞送裝置及經皮遞送貼片且可為親脂性乳液或緩衝水溶液，溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中。在各種實施例中，構建此類貼片以便連續、脈衝式或按需遞送醫藥劑。在其他實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的經皮遞送藉助於離子導入貼片及其類似方式實現。在某些實施例中，經皮貼片控制遞送式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在特定實施例中，吸收速率藉由使用速率控制膜或藉由將化合物截留於聚合物基質或凝膠內而減緩。在替代實施例中，使吸收增強劑增強吸收。吸收增強劑或載劑包括有助於通過皮膚的醫藥學上可接受之可吸收溶劑。舉例而言，在一個實施例中，經皮裝置呈繃帶形式，其包含背襯部件、含有式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽視情況連同載劑的儲層、視情況存在之經延長時段將化合物以控制及預定速率遞送至主體皮膚之速率控制阻擋層及將裝置固定於皮膚之構件。

在其他實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽經調配藉由吸入投與。適於藉由吸入投與的各種形式包括(但不限於)氣溶膠、噴霧劑或散劑。式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物宜以氣霧劑展示形式使用適合推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)由加壓包裝或噴霧器遞送。在特定實施例中，加壓氣溶膠之單位劑量係藉由提供遞送定量之閥來確定。在某些實施例中，用於吸入器或吹入器

之諸如(僅舉例而言)明膠之膠囊及藥筒經調配含有式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及適合粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

在其他實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽調配成含有習知栓劑基質(諸如可可脂或其他甘油酯)以及合成聚合物(諸如聚乙烯吡咯啉酮、PEG及其類似物)之經直腸組合物形式，諸如灌腸劑、經直腸凝膠、經直腸發泡體、經直腸氣溶膠、栓劑、膠狀栓劑或保留灌腸劑。在組合物之栓劑形式中，首先熔融低熔點蠟，諸如(但不限於)脂肪酸甘油酯視情況與可可豆油組合之混合物。

在某些實施例中，醫藥組合物係使用一或多種生理學上可接受之載劑、以任何習知方式調配，該等載劑包含促進活性化合物加工成醫藥學上可使用之製劑的賦形劑及助劑。適當調配物視所選投藥途徑而定。適合時，視情況使用醫藥學上可接受之任何技術、載劑及賦形劑。包含式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物以習知方式製造，諸如(僅舉例而言)藉助於習知混合、溶解、粒化、糖衣藥丸製造、水磨、乳化、包封、包覆或壓縮方法。

醫藥組合物包括至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑及至少一種式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，有時在本文中稱為活性劑或成分。活性成分可呈游離酸或游離鹼形式，或呈醫藥學上可接受之鹽形式。另外，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水及乙醇)呈非溶劑化或溶劑化形式。另外，醫藥組合物視情況包括其他醫學或醫藥劑、載劑、佐劑(諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑)、促溶劑、用於

調節滲透壓的用於、緩衝劑，及/或治療上有價值的其他物質。

製備包含式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之組合物的方法包括調配具有一或多種惰性的醫藥學上可接受之賦形劑或載劑的化合物以形成固體、半固體或液體。固體組合物包括(但不限於)散劑、錠劑、分散性顆粒劑、膠囊、扁囊劑及栓劑。液體組合物包括溶解有化合物之溶液、包含化合物之乳液或含有脂質體、微胞或包含式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之奈米粒子的溶液。半固體組合物包括(但不限於)凝膠、懸浮液及乳膏。式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物之形式包括液體溶液或懸浮液、在使用之前適用在液體中溶解或懸浮之固體形式、或乳液。此等組合物亦視情況含有少量無毒助劑物質，諸如濕潤劑或乳化劑、pH緩衝劑等。

在一些實施例中，包含至少一種式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物說明性地呈液體形式，其中藥劑以溶液、懸浮液或溶液與懸浮液形式存在。典型地，當投與呈溶液或懸浮液形式之組合物時，藥劑之第一部分以溶液形式存在，且藥劑之第二部分以微粒形式懸浮存在於液體基質中。在一些實施例中，液體組合物包括凝膠調配物。在其他實施例中，液體組合物為水溶液。

在某些實施例中，水性懸浮液含有一或多種聚合物作為懸浮劑。聚合物包括水可溶聚合物，諸如纖維素聚合物，例如羥丙基甲基纖維素，及水不溶性聚合物，諸如交聯含羧基聚合物。本文所述之某些醫藥組合物包含黏膜黏著性聚合物，其選自例如羧甲基纖維素、卡波姆(carbomer)(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸鈉及葡

聚糖。

醫藥組合物亦視情況包括增溶劑以有助於本文所述之化合物之溶解度。術語「增溶劑」一般包括使得形成微胞溶液或試劑之真溶液之藥劑。某些可接受之非離子型界面活性劑(例如聚山梨醇酯80)適用作增溶劑，眼科上可接受之二醇、聚乙二醇(例如聚乙二醇400)及二醇醚亦可用作增溶劑。

醫藥組合物視情況包括一或多種pH調節劑或緩衝劑，包括酸，諸如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼，諸如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉及參羥基甲胺基甲烷；及緩衝劑，諸如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。包括保持組合物之pH在可接受範圍內所需之量的此類酸、鹼及緩衝劑。

另外，適用組合物視情況亦包括一或多種使得組合物之滲透壓度在可接受範圍內所需之量的鹽。此類鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子及氯、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子之鹽；適合鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

醫藥組合物視情況包括一或多種防腐劑以抑制微生物活性。適合防腐劑包括含汞物質，諸如硝酸苯汞(merfen)及硫柳汞(thiomersal)；穩定之二氧化氯；及四級銨化合物，諸如苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、溴化十六烷基三甲基銨及氯化十六烷基吡錠。

醫藥組合物可包括一或多種界面活性劑以增強物理穩定性或達到其他目的。適合之非離子型界面活性劑包括聚氧化乙烯脂肪酸甘油酯及植物油，例如聚氧化乙烯(60)氫化蓖麻油；及聚氧化乙烯烷基醚及烷基苯基醚，例如辛苯聚醇10(octoxynol 10)、辛苯聚醇40。

醫藥組合物可必要時包括一或多種抗氧化劑以增強化學穩定

性。適合抗氧化劑包括(僅舉例而言)抗壞血酸及偏亞硫酸氫鈉。

在某些實施例中，水性懸浮液組合物封裝於不可再閉合之單次劑量容器中。或者，使用多劑量可再封閉容器，在此情況下，組合物中典型地包括防腐劑。

在某些實施例中，使用供疏水性醫藥化合物用之其他遞送系統。脂質體及乳液為本文中適用之遞送媒劑或載劑之實例。在某些實施例中，亦使用有機溶劑，諸如N-甲基吡咯啉酮。在其他實施例中，式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽使用持續釋放系統遞送，諸如含有治療劑之固體疏水性聚合物之半滲透基質。在本文中可使用多種持續釋放材料。在一些實施例中，持續釋放性膠囊釋放化合物持續幾週直至逾100天。視治療劑之化學性質及生物學穩定性而定，可採用其他策略使蛋白質穩定化。

在某些實施例中，本文所述之調配物包含一或多種抗氧化劑、金屬螯合劑、含硫醇化合物及/或其他通用穩定劑。此類穩定劑之實例包括(但不限於)：(a)約0.5%至約2% w/v甘油；(b)約0.1%至約1% w/v甲硫胺酸；(c)約0.1%至約2% w/v單硫代甘油；(d)約1 mM至約10 mM EDTA；(e)約0.01%至約2% w/v抗壞血酸；(f)0.003%至約0.02% w/v聚山梨醇酯80；(g) 0.001%至約0.05% w/v 聚山梨醇酯20；(h)精胺酸；(i)肝素；(j)硫酸葡聚糖；(k)環糊精；(l)戊聚糖聚硫酸鹽及其他類肝素；(m)二價陽離子，諸如鎂及鋅；或(n)其組合。

在一些實施例中，醫藥組合物中提供之一或多種式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度小於約：100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、

0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001% (w/w、w/v或v/v)。

在一些實施例中，醫藥組合物中提供之一或多種式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度大於約：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25% 19%、18.75%、18.50%、18.25% 18%、17.75%、17.50%、17.25% 17%、16.75%、16.50%、16.25% 16%、15.75%、15.50%、15.25% 15%、14.75%、14.50%、14.25% 14%、13.75%、13.50%、13.25% 13%、12.75%、12.50%、12.25% 12%、11.75%、11.50%、11.25% 11%、10.75%、10.50%、10.25% 10%、9.75%、9.50%、9.25% 9%、8.75%、8.50%、8.25% 8%、7.75%、7.50%、7.25% 7%、6.75%、6.50%、6.25% 6%、5.75%、5.50%、5.25% 5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001% (w/w、w/v或v/v)。

在一些實施例中，一或多種式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度在以下範圍內：大致0.0001%至大致50%、大致0.001%至大致40%、大致0.01%至大致30%、大致0.02%至大致29%、大致0.03%至大致28%、大致0.04%至大致27%、大致0.05%至大致26%、大致0.06%至大致25%、大致0.07%至

大致24%、大致0.08%至大致23%、大致0.09%至大致22%、大致0.1%至大致21%、大致0.2%至大致20%、大致0.3%至大致19%、大致0.4%至大致18%、大致0.5%至大致17%、大致0.6%至大致16%、大致0.7%至大致15%、大致0.8%至大致14%、大致0.9%至大致12%、大致1%至大致10% (w/w、w/v或v/v)。

在一些實施例中，一或多種式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度在以下範圍內：大致0.001%至大致10%、大致0.01%至大致5%、大致0.02%至大致4.5%、大致0.03%至大致4%、大致0.04%至大致3.5%、大致0.05%至大致3%、大致0.06%至大致2.5%、大致0.07%至大致2%、大致0.08%至大致1.5%、大致0.09%至大致1%、大致0.1%至大致0.9% (w/w、w/v或v/v)。

在一些實施例中，一或多種式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量等於或小於約：10 g、9.5 g、9.0 g、8.5 g、8.0 g、7.5 g、7.0 g、6.5 g、6.0 g、5.5 g、5.0 g、4.5 g、4.0 g、3.5 g、3.0 g、2.5 g、2.0 g、1.5 g、1.0 g、0.95 g、0.9 g、0.85 g、0.8 g、0.75 g、0.7 g、0.65 g、0.6 g、0.55 g、0.5 g、0.45 g、0.4 g、0.35 g、0.3 g、0.25 g、0.2 g、0.15 g、0.1 g、0.09 g、0.08 g、0.07 g、0.06 g、0.05 g、0.04 g、0.03 g、0.02 g、0.01 g、0.009 g、0.008 g、0.007 g、0.006 g、0.005 g、0.004 g、0.003 g、0.002 g、0.001 g、0.0009 g、0.0008 g、0.0007 g、0.0006 g、0.0005 g、0.0004 g、0.0003 g、0.0002 g或0.0001 g。

在一些實施例中，一或多種式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量超過約：0.0001 g、0.0002 g、0.0003 g、0.0004 g、0.0005 g、0.0006 g、0.0007 g、0.0008 g、0.0009 g、0.001 g、0.0015 g、0.002 g、0.0025 g、0.003

g、0.0035 g、0.004 g、0.0045 g、0.005 g、0.0055 g、0.006 g、0.0065 g、0.007 g、0.0075 g、0.008 g、0.0085 g、0.009 g、0.0095 g、0.01 g、0.015 g、0.02 g、0.025 g、0.03 g、0.035 g、0.04 g、0.045 g、0.05 g、0.055 g、0.06 g、0.065 g、0.07 g、0.075 g、0.08 g、0.085 g、0.09 g、0.095 g、0.1 g、0.15 g、0.2 g、0.25 g、0.3 g、0.35 g、0.4 g、0.45 g、0.5 g、0.55 g、0.6 g、0.65 g、0.7 g、0.75 g、0.8 g、0.85 g、0.9 g、0.95 g、1 g、1.5 g、2 g、2.5、3 g、3.5、4 g、4.5 g、5 g、5.5 g、6 g、6.5g、7 g、7.5g、8 g、8.5 g、9 g、9.5 g或10 g。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物之量在以下範圍內：0.0001-10 g、0.0005-9 g、0.001-8 g、0.005-7 g、0.01-6 g、0.05-5 g、0.1-4 g、0.5-4 g或1-3 g。

套組/製品

亦提供用於本文所述之治療應用中的套組及製品。在一些實施例中，此類套組包含載劑、封裝，或經分隔以接收一或多個容器(諸如小瓶、導管及其類似物)的容器，容器中之每一者包含本文所述方法中所用的各別元件之一。適合容器包括例如瓶子、小瓶、注射器及試管。容器由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。

本文所提供之製品含有封裝材料。用於封裝醫藥產品之封裝材料包括例如美國專利第5,323,907號、第5,052,558號及第5,033,252號中所見之彼等封裝材料。醫藥封裝材料之實例包括(但不限於)泡殼包裝、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子及適用於所選調配物及預期投藥及治療模式之任何封裝材料。舉例而言，容器包括一或多種式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽視情況在組合物中或與如本文所揭示之另一藥劑組合。容器視情況具有無菌進入口(例如容器為靜脈內溶液袋

或具有可藉由皮下注射針頭刺穿之塞子之小瓶)。此類套組視情況包含化合物及鑑別描述或標籤或與其在本文所述方法中之使用相關的說明書。

舉例而言，套組典型地包括一或多個其他容器，其各自具有就商業及使用者觀點而言使用本文所述化合物所需之多種物質(諸如試劑，視情況呈濃縮形式，及/或裝置)中之一或多者。此類物質之非限制性實例包括(但不限於)緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器；載劑、包裝、容器、小瓶及/或列舉內含物之管標籤及/或使用說明書，以及具有使用說明書之封裝插頁。通常亦包括一組說明書。標籤視情況附於容器上或與容器系連。舉例而言，當形成標籤之字母、數字或其他字符附著、成型或蝕刻於容器本身中時，標籤可附於容器上；當標籤存在於亦裝有容器之接收器或運載器內時，標籤與容器關聯，例如呈藥品說明書形式。另外，標籤用於指示內容物用於特定治療應用。另外，標籤指示內容物使用說明，諸如本文所述之方法。在某些實施例中，醫藥組合物呈現於含有一或多個含有本文所提供化合物之單位劑型之包裝或分配器裝置中。包裝含有例如金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。或者，包裝或分配器裝置附有投藥說明書。或者，包裝或分配器附有與容器關聯之通知，其呈管制醫藥品之製造、使用或銷售之政府機構指定的形式，該通知反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫學投藥。此類注意事項例如可為經美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)對於處方藥物批准之標籤或經過批准之產品插頁。在一些實施例中，製備含有本文所提供化合物於相容醫藥載劑中所調配之組合物，置放於適當容器中，且針對所指定病狀的治療加以標記。

方法

本發明提供一種抑制menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、

MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用的方法，其包含使細胞與有效量之一或多種式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用之抑制可藉由此項技術中已知之多種方式評定且表明。非限制性實例包括展示(a)結合至一或多種蛋白或蛋白片段(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白、MLL局部串聯複製物或其肽片段)之menin的減少；(b)細胞增殖及/或細胞存活率減低；(c)細胞分化程度增加；(d)MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及/或MLL局部串聯複製物之下游目標(例如*Hoxa9*、*DLX2*及*Meis1*)之含量降低；及/或(e)腫瘤體積及/或腫瘤體積生長率降低。套組及市售分析可用以確定以上中之一或多者。

本發明亦提供使用本發明之化合物或醫藥組合物治療疾病病狀之方法，其包括(但不限於)涉及menin、MLL、MLL1、MLL2及/或MLL融合蛋白之病狀(例如癌症)。

在一些實施例中，提供治療癌症之方法，該方法包含向有需要個體投與有效量之包含式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前述醫藥組合物中之任一者。在一些實施例中，癌症藉由MLL融合蛋白介導。在一些實施例中，癌症為白血病、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、肝癌、皮膚癌或腦腫瘤。在某些實施例中，癌症為白血病。

在一些實施例中，本發明提供治療有需要個體之病症之方法，其中該方法包含確定個體是否具有MLL融合蛋白且若個體確定具有MLL融合蛋白，則向個體投與治療有效劑量之至少一種式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥。

亦已鑑別出血液學惡性疾病(例如影響血液、骨髓及/或淋巴結的

癌症)中的MLL融合蛋白。因此，某些實施例係針對向需要治療血液惡性病之患者投與式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物。此類惡性疾病包括(但不限於)白血病及淋巴瘤。舉例而言，本發明所揭示之化合物可用於治療諸如以下之疾病：急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性單核細胞性白血病(AMoL)、毛細胞白血病及/或其他白血病。在其他實施例中，化合物可以用於治療淋巴瘤，諸如霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤之所有亞型。

確定腫瘤或癌症是否包含MLL融合蛋白可藉由評定編碼MLL融合蛋白之核苷酸序列、評定MLL融合蛋白之胺基酸序列、或評定假定MLL融合蛋白之特徵來進行。

熟習此項技術者已知偵測MLL融合蛋白核苷酸序列之方法。此等方法包括(但不限於)聚合酶鏈反應-限制性片段長度多形性(PCR-RFLP)分析、聚合酶鏈反應-單股構形多形性(PCR-SSCP)分析、即時PCR分析、PCR測序、突變型對偶基因特異性PCR擴增(MASA)分析、直接測序、引子延伸反應、電泳、寡核苷酸連接分析、雜交分析、塔克曼分析(TaqMan assays)、SNP基因分型分析、高解析度解鏈分析及微陣列分析。在一些實施例中，MLL融合蛋白使用例如MLL或融合搭配物基因中特定區域(例如外顯子2及/或外顯子3)之直接測序法鑑別。此技術將鑑別所測序區域中的所有可能突變。

熟習此項技術者已知偵測MLL融合蛋白之方法。此等方法包括(但不限於)使用對融合蛋白具有特異性之結合劑(例如抗體)偵測MLL融合蛋白、蛋白電泳及西方墨點法及直接肽測序。

確定腫瘤或癌症是否包含MLL融合蛋白之方法可使用多種樣品。在一些實施例中，樣品獲自患有腫瘤或癌症之個體。在一些實施

例中，樣品獲自患有癌症或腫瘤之個體。在一些實施例中，樣品為新鮮的腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為冷凍的腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為經福馬林(formalin)固定、經石蠟包埋的樣品。在一些實施例中，樣品處理為細胞溶胞物。在一些實施例中，樣品處理為DNA或RNA。

本發明亦係關於一種治療哺乳動物之過度增殖病症之方法，其包含向哺乳動物投與治療有效量之式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥。在一些實施例中，該方法係關於治療癌症，諸如急性骨髓性白血病、青少年癌症、兒童腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症(例如淋巴瘤及卡波西氏肉瘤(Kaposi's Sarcoma))、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎樣、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(burkitt lymphoma)、類癌瘤、非典型畸胎樣、胚胎腫瘤、生殖細胞腫瘤、原生淋巴瘤、子宮頸癌、兒童癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性病症、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外乳腺管原位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、CNS癌、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤(ewing sarcoma)、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、眼睛癌、骨骼之纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、腸胃類癌瘤、腸胃基質腫瘤(GIST)、生殖細胞瘤、妊娠期滋養層腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤(hodgkin lymphoma)、下咽癌、眼內黑素瘤、胰島細胞瘤、胰腺神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、乳房小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、具有原發灶隱匿之轉移性鱗狀頸癌、中線道癌、口癌多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕁樣真菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓

發育不良/骨髓增生性贅瘤、多發性骨髓瘤、梅克爾細胞癌(merkel cell carcinoma)、惡性間皮瘤、骨骼之惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及副鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、副鼻竇及鼻腔癌、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、滋養層腫瘤、兒童之不尋常癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘發之癌症。在一些實施例中，該方法係關於治療非癌性過度增生性病變，諸如皮膚(例如牛皮癬)、再狹窄或前列腺(例如良性前列腺肥大(BPH))之良性增生。在一些情況下，該方法係關於治療白血病、血液科惡性疾病、實體腫瘤癌、前列腺癌(例如耐去勢前列腺癌)、乳癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、骨骼肉瘤、原發性骨骼肉瘤、T細胞前淋巴球白血病、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、肝癌(例如肝細胞癌)或糖尿病。在一些情況下，白血病包含AML、ALL、混合系白血病或MLL局部串聯複製之白血病。

在某些特定實施例中，本發明係關於治療肺癌之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之上述化合物(或包含其之醫藥組合物)中之任一者。在某些實施例中，肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)，例如腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在其他實施例中，肺癌為小細胞肺癌。可用所揭示之化合物治療的其他肺癌包括(但不限於)腺腫瘤、類癌及未分化癌瘤。

可根據本發明之方法用本發明化合物或該等化合物之醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、互變異構體、立體異構體、同位

素物、水合物或衍生物治療之個體包括例如已診斷患有以下之個體：

急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、青少年癌症、兒童腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症(例如淋巴瘤及卡波西氏肉瘤)、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎樣、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤、類癌瘤、非典型畸胎樣、胚胎腫瘤、生殖細胞腫瘤、原生淋巴瘤、子宮頸癌、兒童癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性病變、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外乳腺管原位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、CNS癌、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤(ewing sarcoma)、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、眼睛癌、骨骼之纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、腸胃類癌瘤、腸胃基質腫瘤(GIST)、生殖細胞瘤、妊娠期滋養層腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼內黑素瘤、胰島細胞瘤、胰腺神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、乳房小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、具有原發灶隱匿之轉移性鱗狀頸癌、中線道癌、口癌多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣真菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤、多發性骨髓瘤、梅克爾細胞癌、惡性間皮瘤、骨骼之惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及副鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、副鼻竇及鼻腔癌、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺癌、甲狀

腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、滋養層腫瘤、兒童之不尋常癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘發之癌症、白血病、血液科惡性疾病、實體腫瘤癌、前列腺癌、耐去勢前列腺癌、乳癌、尤文氏肉瘤、骨骼肉瘤、原發性骨骼肉瘤、T細胞前淋巴球白血病、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、肝細胞癌、肝癌或糖尿病。在一些實施例中，根據本發明之方法治療的個體包括已診斷為患有非癌性過度增生性病變之個體，諸如皮膚(例如牛皮癬)、再狹窄或前列腺(例如良性前列腺肥大(BPH))之良性增生。

本發明進一步提供調節menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用的方法，其藉由使menin與有效量之式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸實現。調節可抑制或活化menin、其結合搭配物中之一或多者，及/或menin或其結合搭配物中之一或多者之下游目標中之一或多者之蛋白活性。在一些實施例中，本發明提供抑制menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用的方法，其藉由使menin與有效量之式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸實現。在一些實施例中，本發明提供抑制menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用的方法，其藉由接觸表現menin、MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及/或MLL局部串聯複製物之細胞、組織或器官實現。在一些實施例中，本發明提供藉由向個體投與有效量之式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽抑制個體之蛋白活性之方法，該個體其包括(但不限於)啮齒動物及哺乳動物(例如人類)。在一些實施例中，調節百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些實施例中，抑制

百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

在一些實施例中，本發明提供抑制細胞中menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用之方法，藉由使細胞與足以抑制細胞中menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用之量的本發明化合物接觸實現。在一些實施例中，本發明提供抑制組織中menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用之方法，其藉由使組織與足以抑制組織中menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用之量的式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸實現。在一些實施例中，本發明提供抑制生物體中menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用之方法，其藉由使生物體與足以抑制生物體中menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用之量的式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸實現。在一些實施例中，本發明提供抑制動物中menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用的方法，其藉由使動物與足以抑制動物中menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用之量的本發明化合物接觸實現。在一些實施例中，本發明提供抑制哺乳動物中menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用之方法，其藉由使哺乳動物與足以抑制哺乳動物中menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用之量的本發明化合物接觸實現。在一些實施例中，本發明提供抑

制人類中menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用之方法，其藉由使人類與足以抑制人類中menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用之量的本發明化合物接觸實現。本發明提供治療需要此類治療之個體之疾病之方法，其藉由menin及一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用實現。

本發明進一步提供使menin穩定之方法，其包含使menin與式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，接觸步驟包含使menin與足以使menin穩定之量的化合物接觸。在一些實施例中，接觸步驟發生於活體內。在一些實施例中，接觸步驟發生於活體外。在一些實施例中，接觸步驟發生於細胞中。

本發明亦提供一種治療藉由menin與一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用介導之病症之方法，其藉由向有需要個體投與式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽實現。

本發明進一步提供治療藉由有需要個體之染色體11q23上之染色體重組介導之病症之方法，其藉由向個體投與治療有效量之式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽實現。

本發明亦提供藉由向患有疾病或病狀之個體投與有效量之式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療該疾病或病狀之方法。

本發明進一步提供藉由向患有疾病或病狀之個體投與式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽治療該疾病或病狀之方法，其中該化合物結合至menin且抑制menin與一或多種蛋白(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL局部串聯複製物)之交互作用。

本發明亦提供用於組合療法之方法，其中已知調節其他途徑之藥劑或其路徑之其他組分或甚至目標酶之交疊集與式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用。在一個態樣中，此類治療包括(但不限於)一或多種本發明化合物與化學治療劑、治療性抗體及輻射治療之組合，得到協同或累加治療效應。

需要時，本發明之化合物或醫藥組合物可與洛奇(Notch)抑制劑及/或c-Myb抑制劑組合使用。需要時，本發明之化合物或醫藥組合物可與MLL-WDR5抑制劑及/或Dot11抑制劑組合使用。

許多化學治療劑目前在此項技術中已知且可與本發明化合物組合使用。在一些實施例中，化學治療選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素、血管生成抑制劑及抗雄激素。

非限制性實例為化學治療劑、細胞毒性劑及非肽小分子(諸如Gleevec®(甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate))、Velcade®(Velcade)(硼替佐米(bortezomib))、Casodex(Casodex)(比卡魯胺(bicalutamide))、Iressa®(吉非替尼(gefitinib))及阿德力黴素(Adriamycin))以及大量化學治療劑。化學治療劑之非限制性實例包括烷基化劑。諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(cyclophosphamide) (CYTOXANTM)；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙亞胺

及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺（六甲蜜胺）、曲他胺 (triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三甲密胺(trimethylolomelamine)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲氮芥(mechlorethamine)、氧化甲氮芥鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、膽固醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(尿嘧啶氮芥)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如阿克拉黴素(aclacinomysins)、放射菌素(actinomycin)、安黴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、放線菌素 C(cactinomycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡拉比辛(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、Casodex™、色黴素(chromomycins)、放線菌素 D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(左柔比星)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特

(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉賓(fludarabine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、硫米嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(硫鳥嘌呤)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)，雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸酯、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiothane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺，諸如胺魯米特(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolic)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；安吡啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；依洛尼塞(elfomithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂(gallium nitrate)；羥基脲(hydroxyurea)；蘑菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；丙脒脲(mitoguazone)；米托蒽醯(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋氨酸芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼(2-ethylhydrazide)；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK.RTM.；雷佐生(razoxane)；西索菲蘭(sizofiran)；螺旋銻(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；尿烷(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派(thiotepa)；紫杉烷(taxanes)，例

如太平洋紫杉醇 (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)及多烯紫杉醇 (TAXOTER™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；視黃酸 (retinoic acid)；埃斯波黴素 (esperamicins)；卡培他濱 (capecitabine)；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。作為適合的化學治療細胞調節劑，亦包括用來調節或抑制激素對腫瘤之作用的抗激素藥劑，諸如抗雌激素，包括例如他莫昔芬 (tamoxifen) (Nolvadex™)、雷諾昔酚 (raloxifene)、芳香酶抑制性 4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、雷洛昔芬 (keoxifene)、LY 117018、奧那司酮 (onapristone) 及托瑞米芬 (toremifene) (法樂通 (Fareston))；及抗雄激素，諸如氟他胺 (flutamide)、尼魯胺 (nilutamide)、比卡魯胺 (bicalutamide)、亮丙立德 (leuprolide) 及戈舍瑞林 (goserelin)；苯丁酸氮芥；吉西他濱 (gemcitabine)；6-硫代鳥嘌呤；巯嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春鹼 (vinblastine)；鉑；依託泊苷 (etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺；絲裂黴素 C；米托蒽醌 (mitoxantrone)；長春新鹼 (vincristine)；長春瑞賓 (vinorelbine)；溫諾平 (navelbine)；米托蒽醌 (novantrone)；替尼泊苷 (teniposide)；柔紅黴素 (daunomycin)；胺基喋呤 (aminopterin)；希羅達 (xeloda)；伊班膦酸鹽 (ibandronate)；喜樹鹼-11 (CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸 (DMFO)。需要時，本發明之化合物或醫藥組合物可與常見處方抗癌藥物組合使用，諸如 Herceptin®、Avastin®、Erbix®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、AVICINE、阿巴伏單抗 (Abagovomab)、吡啶甲醯胺 (Acridine carboxamide)、阿達木單抗 (Adecatumumab)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素 (17-N-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin)、艾法雷啉 (Alpharadin)、阿昔迪布 (Alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛硫半卡巴腓 (3-Aminopyridine-2-

carboxaldehyde thiosemicarbazone)、胺萘非特(Amonafide)、蔥醌、抗CD22免疫毒素、抗贅生劑、抗致瘤草本植物、阿帕茲酮(Apaziquone)、阿替莫德(Atiprimod)、硫唑嘌呤、貝洛替康(Belotecan)、苯達莫司汀(Bendamustine)、BIBW 2992、比立考達(Biricodar)、布洛利辛(Brostallicin)、苔蘚蟲素(Bryostatin)、丁硫胺酸磺醯亞胺(Buthionine sulfoximine)、CBV (化學療法)、花萼海綿誘癌素(Calyculin)、細胞週期非特異性抗腫瘤劑、二氯乙酸、迪斯德莫來(Discodermolide)、依沙黴素(Elsamitrucin)、依諾他濱(Enocitabine)、埃坡黴素(Epothilone)、艾日布林(Eribulin)、依維莫司(Everolimus)、依喜替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、氟魯吉喏(Ferruginol)、佛羅得辛(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化學療法、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吡啶并呋唑、伊洛福芬(Irofulven)、拉尼喹達(Laniquidar)、拉洛他賽(Larotaxel)、來那度胺(Lenalidomide)、硫蔥酮(Lucanthone)、勒托替康(Lurtotecan)、馬磷醯胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘氧啉(Nafoxidine)、奈達鉑(Nedaplatin)、奧拉帕尼(Olaparib)、奧他賽(Ortaxel)、PAC-1、木瓜、匹蔥醌(Pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素(Rebeccamycin)、雷西莫特(Resiquimod)、盧比替康(Rubitecan)、SN-38、鹽孢菌素A (Salinosporamide A)、沙帕他濱(Sapacitabine)、斯坦福V (Stanford V)、苦馬豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、塔利奎達(Tariquidar)、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、特莫多(Temodar)、替司他賽(Tesetaxel)、四硝酸三鉑(Triplatin tetranitrate)、參(2-氯乙基)胺、曲沙他濱(Troxacitabine)、烏拉莫司汀(Uramustine)、瓦迪美占(Vadimezan)、長春氟寧(Vinflunine)、ZD6126或唑蘇達(Zosuquidar)。

本發明進一步關於一種使用式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中

之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本文提供之醫藥組合物以及輻射療法抑制異常細胞生長或治療哺乳動物中過度增生性病徵之方法。此項技術中已知投與放射療法之技術，且此等技術可用於本文所述之組合療法。以此組合療法投與本發明化合物可如本文中所述加以確定。

輻射療法可經由若干方法之一或方法組合投與，包括(但不限於)外射束療法、內輻射療法、插入物輻射、立體定向放射外科手術、全身性輻射療法、放射線療法及永久性或臨時性間質性近接療法。如本文所用，術語「近接療法」係指藉由在或靠近腫瘤或其他增生性組織疾病部位插入體內之空間圍束放射性材料所遞送的輻射療法。術語意欲包括(但不限於)暴露於放射性同位素(例如 At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32及Lu之放射性同位素)。用作本發明之細胞調節劑之適合的輻射源包括固體與液體。作為非限制性實例，輻射源可為放射性核種，諸如呈固體源狀之I-125、I-131、Yb-169、Ir-192、呈固體源狀之I-125或發射光子、 β 粒子、 γ 輻射或其他治療射線之其他放射性核種。放射性材料亦可為由任何放射性核種溶液，例如I-125或I-131溶液製得之流體，或可使用含有固體放射性核種(諸如Au-198、Y-90)之小粒子的適合之流體漿料產生放射性流體。此外，放射性核種可體現於凝膠或放射性微球中。

本發明之化合物或醫藥組合物可與一定量之一或多種選自抗血管生成劑、信號轉導抑制劑、抗增生劑、糖酵解抑制劑或自體吞噬抑制劑之物質組合使用。

抗血管生成劑，諸如MMP-2 (基質金屬蛋白酶2)抑制劑、MMP-9 (基質金屬蛋白酶9)抑制劑及COX-11 (環加氧酶11)抑制劑，可結合本文所述之本發明化合物及醫藥組合物使用。抗血管生成劑包括例如雷帕黴素(rapamycin)、坦羅莫司(temsirolimus)(CCI-779)、依維莫司

(everolimus)(RAD001)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)及貝伐單抗(bevacizumab)。適用 COX-II 抑制劑之實例包括 CELEBREX™ (阿萊昔布(alecoxib))、伐地昔布(valdecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)。適用基質金屬蛋白酶抑制劑之實例描述於 WO 96/33172 (1996年10月24日公開)、WO 96/27583 (1996年3月7日公開)、歐洲專利申請案第97304971.1號(1997年7月8日申請)、歐洲專利申請案第99308617.2號(1999年10月29日申請)、WO 98/07697 (1998年2月26日公開)、WO 98/03516 (1998年1月29日公開)、WO 98/34918 (1998年8月13日公開)、WO 98/34915 (1998年8月13日公開)、WO 98/33768 (1998年8月6日公開)、WO 98/30566 (1998年7月16日公開)、歐洲專利公開案 606,046 (1994年7月13日公開)、歐洲專利公開案 931,788 (1999年7月28日公開)、WO 90/05719 (1990年5月31日公開)、WO 99/52910 (1999年10月21日公開)、WO 99/52889 (1999年10月21日公開)、WO 99/29667 (1999年6月17日公開)、PCT國際申請案第 PCT/IB98/01113 號 (1998年7月21日申請)、歐洲專利申請案第 99302232.1 號 (1999年3月25日申請)、英國專利申請案第 9912961.1 號 (1999年6月3日申請)、美國臨時申請案第 60/148,464 號 (1999年8月12日申請)、美國專利 5,863,949 (1999年1月26日頒予)、美國專利 5,861,510 (1999年1月19日頒予)及歐洲專利公開案 780,386 (1997年6月25日公開)，以上所有文獻均以全文引用之方式併入本文中。較佳 MMP-2 及 MMP-9 抑制劑為具有極小或無抑制 MMP-1 之活性的彼等抑制劑。更佳為其他基質金屬蛋白酶(例如 MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12 及 MMP-13)選擇性地抑制 MMP-2 及/或 MMP-9 之彼等抑制劑。適用於本發明之 MMP 抑制劑之一些特定實例為 AG-3340、RO 32-3555 及 RS 13-0830。

自體吞噬抑制劑包括(但不限於)氯喹(chloroquine)、3-甲基腺嘌呤、羥氯喹(hydroxychloroquine) (Plaquenil™)、巴弗洛黴素 A1 (bafilomycin A1)、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核苷(AICAR)、岡田井酸(okadaic acid)、抑制2A型或1型蛋白質磷酸酶之自體吞噬抑制性藻類毒素、cAMP類似物，及提高cAMP含量的藥物，諸如腺苷、LY204002、N6-巯基腺嘌呤核苷及長春鹼。另外，亦可使用抑制蛋白質表現的反義或siRNA，包括(但不限於) ATG5 (其涉及自體吞噬)。

在一些實施例中，本文所述之化合物與亦稱為潤滑劑之液體或固體組織屏障組合調配或投與。組織屏障之實例包括(但不限於)多糖、多聚糖、生物膜、防黏連膜及玻尿酸。

在一些實施例中，與本文所述之化合物結合投與之藥劑包括藉由吸入有效遞送之任何適合之藥物，例如鎮痛劑，例如可待因(codeine)、二氫嗎啡(dihydromorphine)、麥角胺(ergotamine)、芬太尼(fentanyl)或嗎啡鹼(morphine)；心絞痛製劑，例如地爾硫卓(diltiazem)；抗過敏藥(antiallergic)，例如色甘酸鹽(cromoglycate)、酮替芬(ketotifen)或奈多羅米(nedocromil)；抗感染藥，例如頭孢菌素(cephalosporins)、青黴素(penicillins)、鏈黴素(streptomycin)、磺醯胺(sulphonamides)、四環素(tetracyclines)或潘他米丁(pentamidine)；抗組織胺，例如美沙吡林(methapyrilene)；消炎藥，例如倍氯米松(beclomethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)、替潑尼旦(tipredane)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)或氟替卡松(fluticasone)；止咳藥，例如諾斯卡品(noscapine)；支氣管擴張劑，例如麻黃素(ephedrine)、腎上腺素(adrenaline)、非諾特羅(fenoterol)、福莫特羅(formoterol)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、間羥異丙腎上腺素(metaproterenol)、苯腎上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、吡布特羅(pirbuterol)、茶丙特羅(reproterol)、

利米特羅(rimiterol)、羥甲叔丁腎上腺素(salbutamol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutalin)、異他林(isoetharine)、妥布特羅(tulobuterol)、奧西那林(orciprenaline)或(-)-4-胺基-3,5-二氯- α -[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]-胺基]甲基]苯甲醇；利尿劑，例如胺氯吡脒(amiloride)；抗膽鹼激導性劑，例如異丙托銨(ipratropium)、阿托品(atropine)或氧托銨(oxitropium)；激素，例如可的松(cortisone)、羥皮質酮(hydrocortisone)或潑尼龍(prednisolone)；黃嘌呤，例如胺茶鹼(aminophylline)、膽茶鹼(choline theophyllinate)、離胺酸茶鹼(lysine theophyllinate)或茶鹼(theophylline)；及治療性蛋白及肽，例如胰島素或升糖素。熟習此項技術者將清楚，適當時，藥劑以鹽形式(例如以鹼金屬或胺鹽形式或以酸加成鹽形式)或以酯(例如低碳烷基酯)形式或以溶劑合物(例如水合物)形式使用以使藥劑之活性及/或穩定性最佳化。

適用於組合療法之其他例示性治療劑包括(但不限於)如上文所述之藥劑、輻射療法、激素拮抗劑、激素及其釋放因子、甲狀腺及抗甲狀腺藥物、雌激素及孕激素、雄激素、促腎上腺皮質激素；腎上腺皮質類固醇及其合成類似物；腎上腺皮質激素之合成及作用之抑制劑、胰島素、口服降血糖藥及內分泌胰腺之藥理學、影響鈣化及骨骼轉換之藥劑：鈣、磷酸鹽、副甲狀腺激素、維生素D、降鈣素、維生素(諸如水溶性維生素、維生素B複合物、抗壞血酸、脂溶性維生素、維生素A、K及E)、生長因子、細胞激素、趨化激素、蕁毒鹼受體促效劑及拮抗劑；抗膽鹼酯酶劑；在神經肌肉接合點及/或自主神經節起作用之藥劑；兒茶酚胺、擬交感神經藥及腎上腺素激導性受體促效劑或拮抗劑；及5-羥基色胺(5-HT、血清素)受體促效劑及拮抗劑。

治療劑亦可包括用於疼痛及發炎之藥劑，諸如組織胺及組織胺拮抗劑、緩激肽及緩激肽拮抗劑、5-羥基色胺(血清素)、藉由膜磷脂

之選擇性水解之產物生物轉化產生之脂質物質、類廿烷酸、前列腺素、血栓素、白三烯、阿司匹林、非類固醇消炎劑、鎮痛-解熱劑、抑制前列腺素及血栓素合成之藥劑、誘導性環加氧酶之選擇性抑制劑、誘導性環加氧酶-2之選擇性抑制劑、自泌素、旁分泌激素、生長抑素、胃泌素、介導與體液及細胞免疫反應有關之相互作用之細胞激素、脂質衍生之自泌素、類廿烷酸、 β -腎上腺素促效劑、異丙托銨、糖皮質激素、甲基黃嘌呤、鈉通道阻斷劑、類鴉片受體促效劑、鈣離子通道阻斷劑、膜穩定劑及白三烯抑制劑。

本文中涵蓋之額外治療劑包括利尿劑、後葉加壓素、影響水之腎保留之藥劑、凝乳酶、血管緊張素、適用於治療心肌缺血之藥劑、抗高血壓劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、 β -腎上腺素激導性受體拮抗劑、治療高膽固醇血症之藥劑及治療血脂異常之藥劑。

涵蓋之其他治療劑包括用於控制胃酸性之藥物、治療胃蛋白酶潰瘍之藥劑、治療胃食道逆流病之藥劑、促動力劑、止吐藥、用於大腸急躁症之藥劑、用於腹瀉之藥劑、用於便秘之藥劑、用於發炎性腸病之藥劑、用於膽道疾病之藥劑、用於胰腺疾病之藥劑。用以治療原蟲感染之治療劑、用以治療瘧疾、阿米巴蟲病、梨形鞭毛蟲病、滴蟲病、錐蟲病及/或利什曼體病之藥物，及/或用於蠕蟲病之化學治療中之藥物。其他治療劑包括抗微生物劑、磺醯胺、甲氧苄啶-磺胺甲基異噁唑啉諾酮及用於泌尿道感染之藥劑、青黴素、頭孢菌素及其他 β -內醯胺抗生素(一種包含胺基醣苷之藥劑)、蛋白合成抑制劑、用於肺結核、鳥分支桿菌複合物疾病及麻風之化學治療之藥物、抗真菌劑、抗病毒劑(包括非逆轉錄藥劑及抗反轉錄病毒藥劑)。

可與本發明化合物組合之治療性抗體之實例包括(但不限於)抗受體酪胺酸激酶抗體(西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、曲妥珠單抗(trastuzumab))、抗CD20抗體(利妥昔單抗

(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab))及其他抗體(諸如阿侖單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)及吉妥珠單抗(gemtuzumab))。

此外，本文中之方法涵蓋用於免疫調節之治療劑，諸如免疫調節劑、免疫抑制劑、耐受原及免疫刺激劑。另外，對血液及血液形成器官起作用之治療劑、造血劑、生長因子、礦物質及維生素、抗凝血劑、溶血栓藥及抗血小板藥物。

對於治療腎癌，可組合本發明化合物與索拉非尼及/或阿瓦斯汀。對於治療子宮內膜病症，可組合本發明化合物與小紅莓、克癌易(taxotere)(紫杉醇(taxol))及/或順鉑(卡鉑)。對於治療卵巢癌，可組合本發明化合物與順鉑(卡鉑)、克癌易、小紅莓、拓朴替康(topotecan)及/或他莫昔芬。對於治療乳癌，可組合本發明化合物與克癌易(紫杉醇)、吉西他濱(gemcitabine)(卡培他濱)、他莫昔芬、來曲唑(letrozole)、特羅凱(tarceva)、拉帕替尼(lapatinib)、PD0325901、阿瓦斯汀、赫賽汀(herceptin)、OSI-906及/或OSI-930。對於治療肺癌，可組合本發明化合物與克癌易(紫杉醇)、吉西他濱、順鉑、培美曲塞(pemetrexed)、特羅凱(Tarceva)、PD0325901及/或阿瓦斯汀。

可與本發明化合物組合之其他治療劑見於Goodman及Gilman之「The Pharmacological Basis of Therapeutics」第十版，由Hardman、Limbird及Gilman編或醫生案頭參考(Physician's Desk Reference)中，兩者皆以全文引入的方式併入本文中。

本文所述之化合物可視治療之病狀而定與本文所揭示之藥劑或其他適合藥劑組合使用。因此，在一些實施例中，一或多種本發明化合物將與如上文所述之其他藥劑共同投與。當用於組合療法中時，本文所述之化合物與第二藥劑同時或各別投與。此組合投藥可包括兩種藥劑以同一劑型同時投與、以各別劑型同時投與，及分別投與。亦

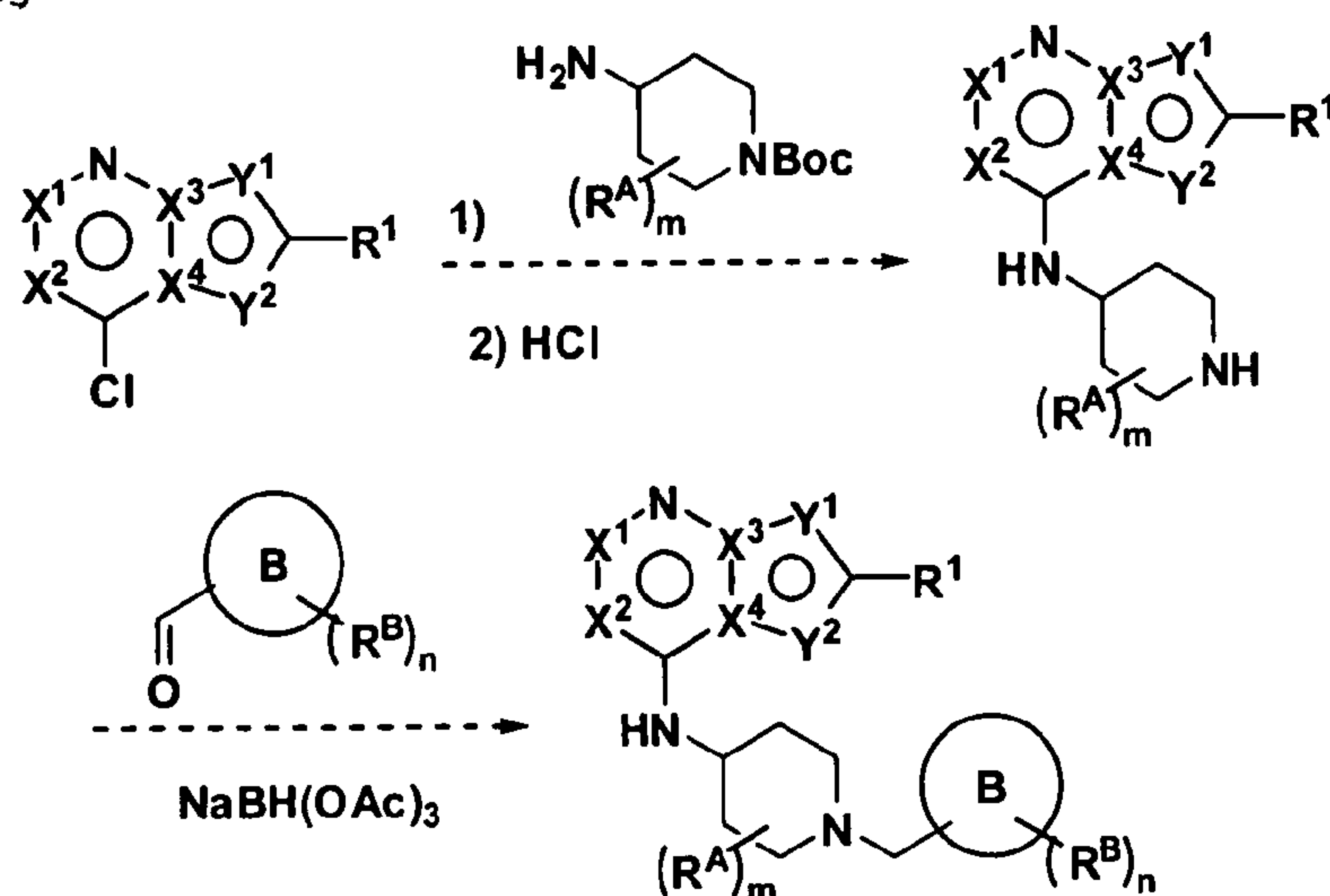
即，本文所述之化合物及上文所述藥劑中之任一者可一起調配於同一劑型中且同時投與。或者，本發明化合物及上文所述藥劑中之任一者可同時投與，其中兩種藥劑存在於各別調配物中。在另一替代方案中，本發明化合物可僅在上文所述藥劑中之任一者之後投與，或反之亦然。在各別投與方案之一些實施例中，本發明化合物及上文所述藥劑中之任一者相隔幾分鐘、或相隔幾小時、或相隔幾天投與。

下文提供之實例及執法進一步說明且例示本發明化合物及製備此類化合物之方法。應瞭解，本發明之範圍不以任何方式受以下實例及製法之範疇限制。在以下實例中且在整個說明書及申請專利範圍中，除非另外說明，否則具有單一對掌性中心之分子以外消旋混合物之形式存在。除非另外說明，否則具有兩個或兩個以上對掌性中心之彼等分子以非對映異構體之外消旋混合物的形式存在。單一對映異構體/非對映異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法獲得。

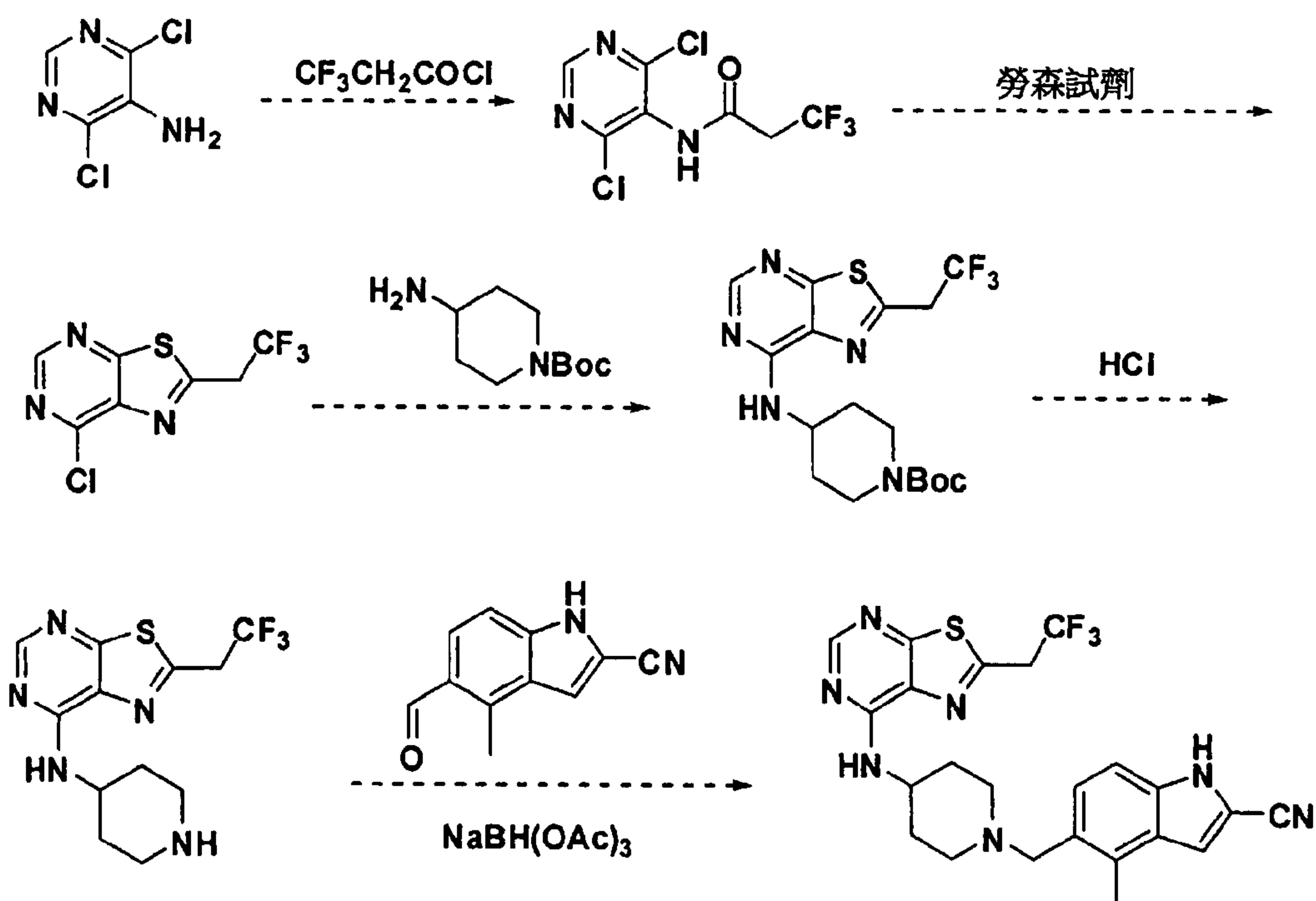
實例

化合物合成之非限制性實例

合成式I化合物

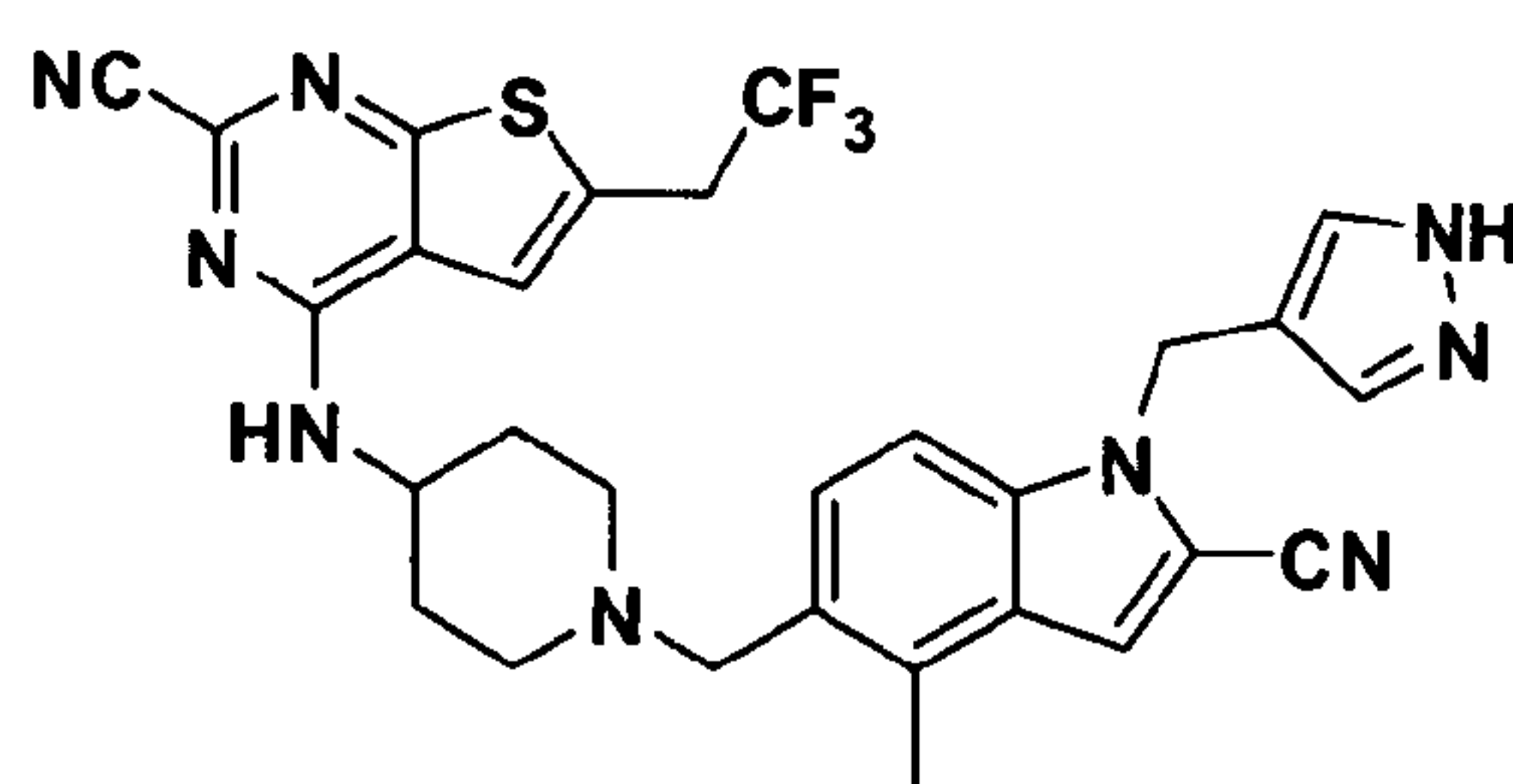


合成式I化合物、化合物I-9

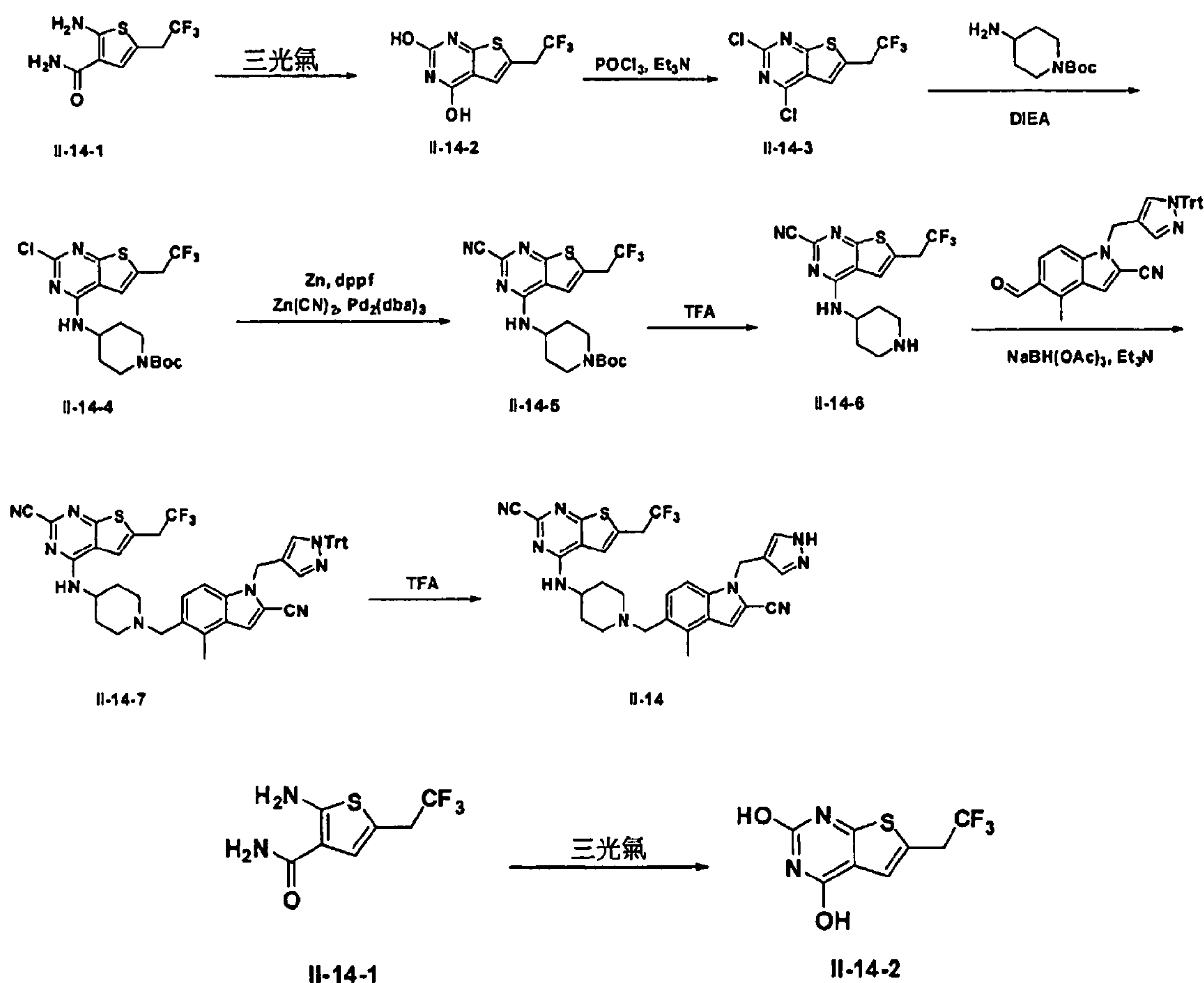


通用合成途徑：C

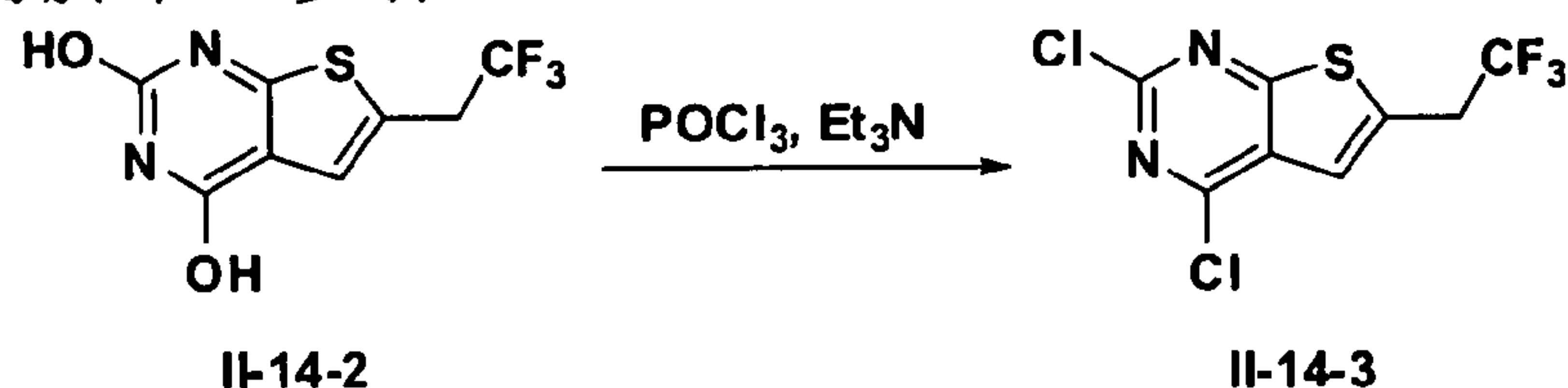
包括(但不限於)II-1、II-3、II-4、II-7、II-10、II-11、II-14、II-15、II-16、II-17、II-18及II-19之化合物可使用與通用合成途徑：C類似之程序合成。



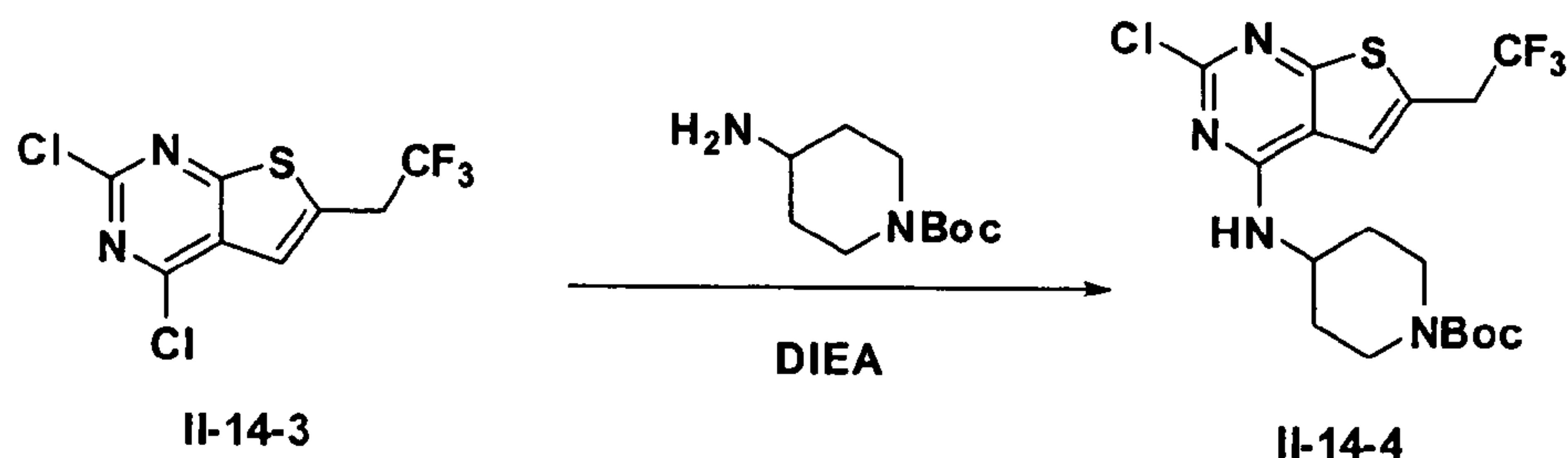
II-14



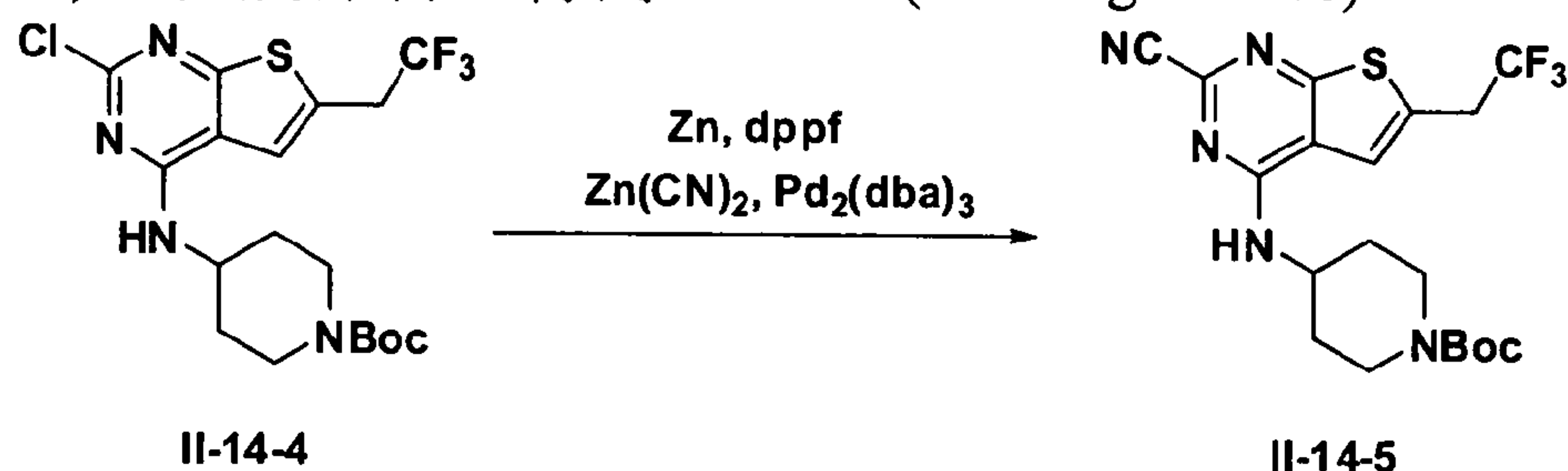
使II-14-1 (2.24 g)及三光氣(1.80 g)於50 ml二噁烷中之溶液回流隔夜。濃縮反應混合物以得到II-14-2粗產物(3.0 g, 100%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。



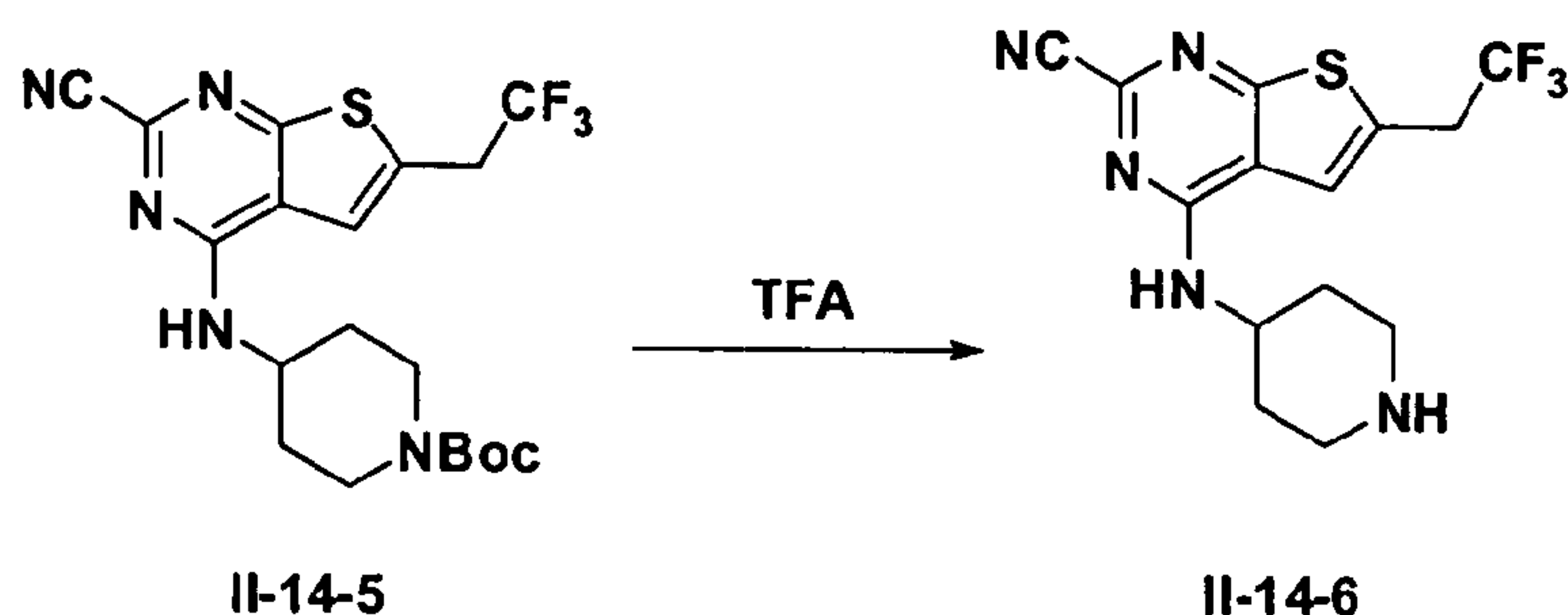
向II-14-2粗物質(1.0 g)於POCl₃ (25 ml)中之溶液中添加PCl₅ (1.7 g)。使反應混合物回流隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且濃縮。用DCM稀釋殘餘物，之後緩慢添加冰水。用DCM萃取混合物三次且用飽和NaHCO₃洗滌有機溶液，乾燥且濃縮。獲得之II-14-3粗物質未經進一步純化即用於下一步驟中。



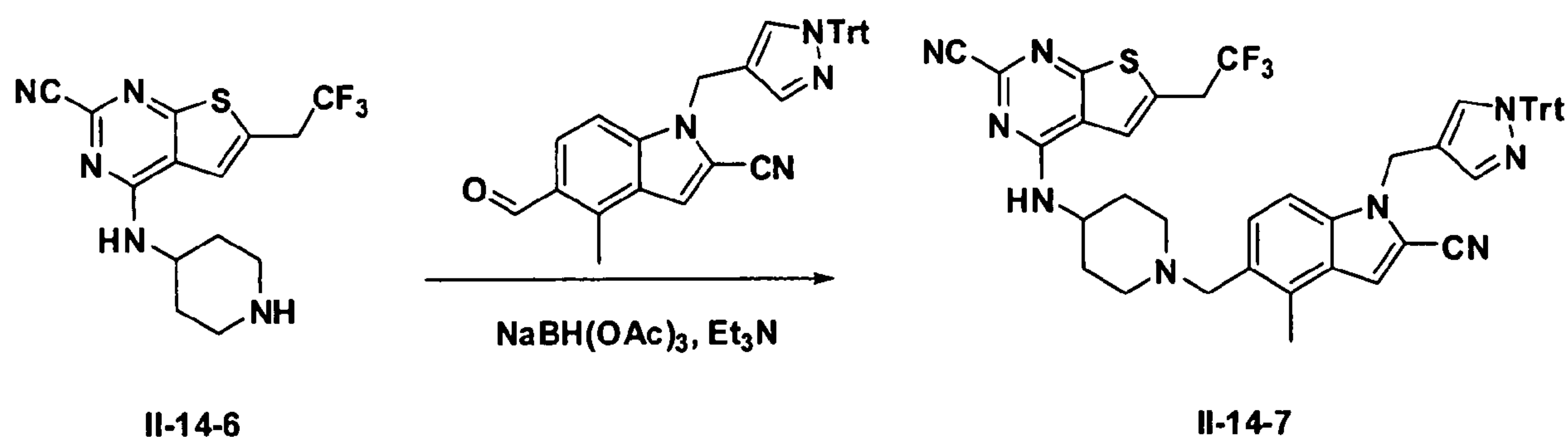
使 **II-14-3** (750 mg)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(680 mg)及 DIEA (680 mg)於 20 ml THF中之溶液回流隔夜。將反應混合物傾入至水中且用 EtOAc 萃取。將合併之有機溶液乾燥且濃縮。藉由層析 (EA/PE=5:1)純化殘餘物，得到 **II-14-4** (500 mg，42%)。



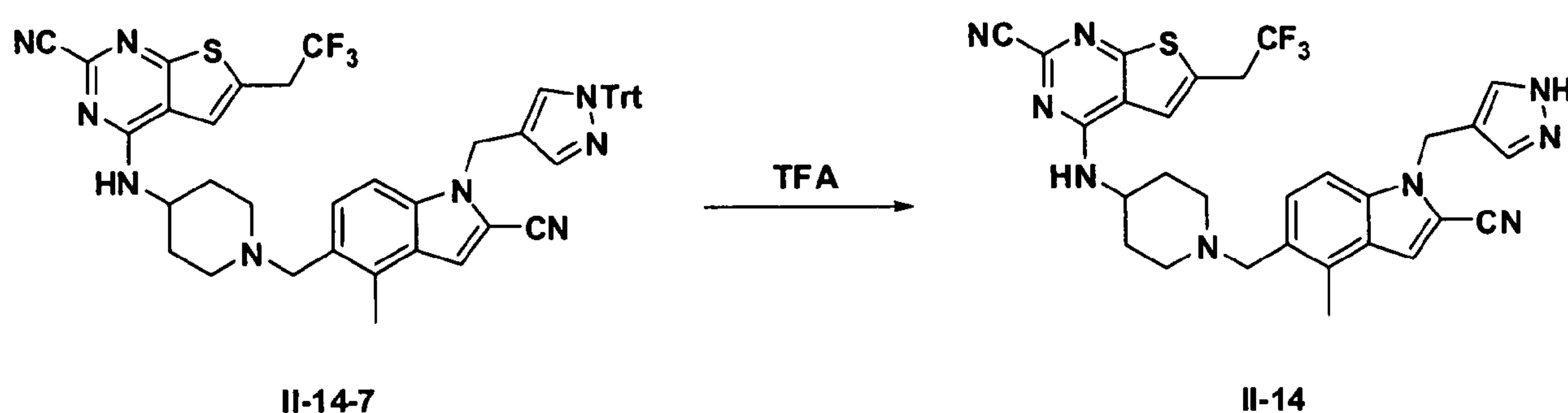
將 **II-14-4** (450 mg)、 Zn(CN)_2 (80 mg)、DPPF (100 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (100 mg)及 Zn (13 mg)於 20 mL NMP中之溶液加熱至 100°C 隔夜。將反應混合物傾入至水中且用 EtOAc 萃取。將合併之有機溶液乾燥且濃縮。藉由層析 (EA/PE=3:1)純化殘餘物，得到 **II-14-5** (200 mg，45%)。



在室溫下攪拌 **II-14-5** (100 mg)於 6 ml 1:1 TFA/DCM共溶劑中之溶液 2 小時。移除溶劑且用 NH_3/MeOH 稀釋殘餘物。濃縮所得混合物，得到 120 mg **II-14-6**粗物質，其未經進一步純化即使用。

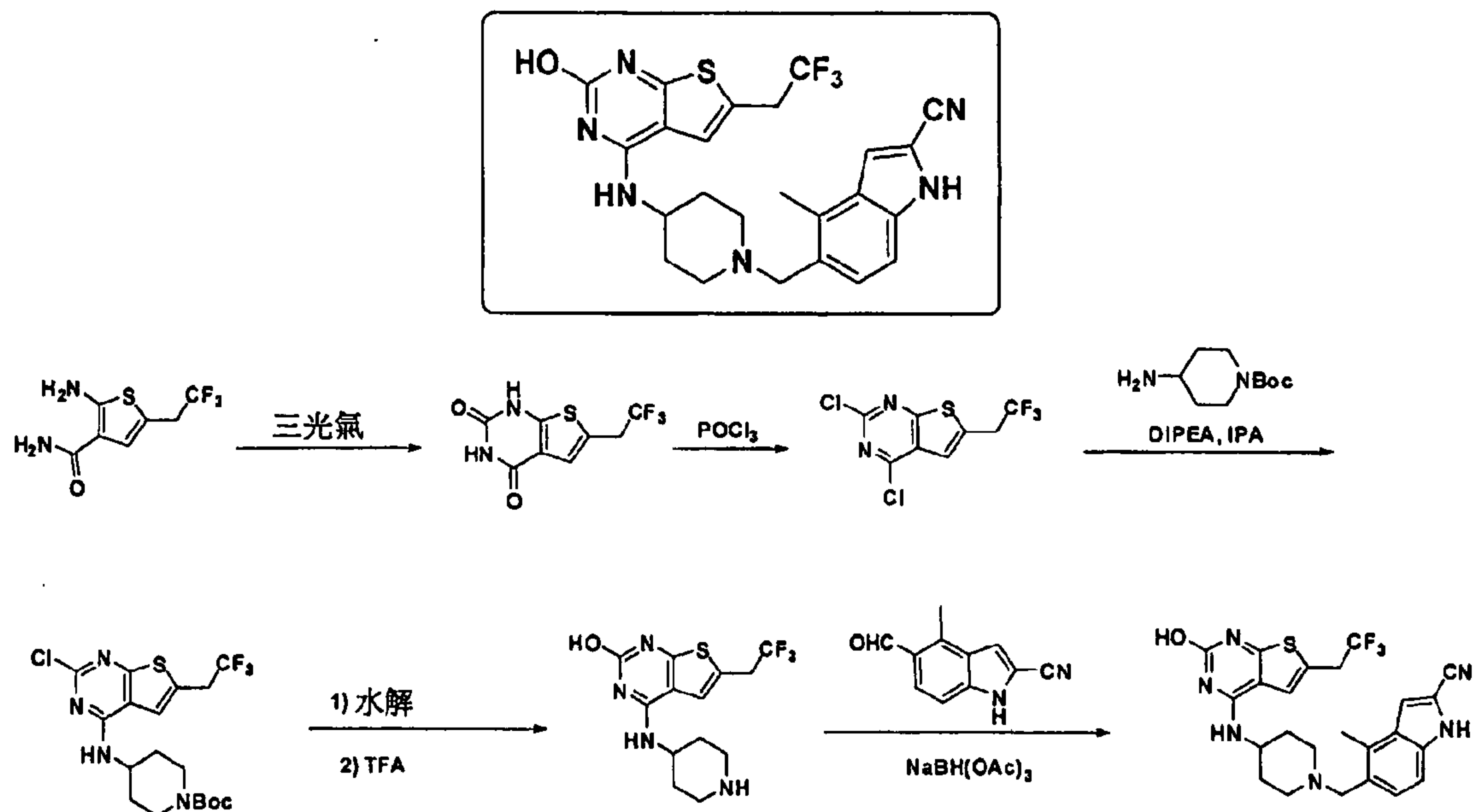


在室溫下攪拌II-14-6粗物質(77 mg)、5-甲醯基-4-甲基-1-((1-三苯甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-2-甲腈(137 mg)、NaBH(OAc)₃ (290 mg)及TEA (140 mg)於10 ml DCM中之溶液隔夜。用DCM稀釋反應混合物。用水和鹽水洗滌有機溶液，乾燥且濃縮。藉由層析(DCM/MeOH=50:1)純化殘餘物，得到II-14-7 (60 mg，32%)。

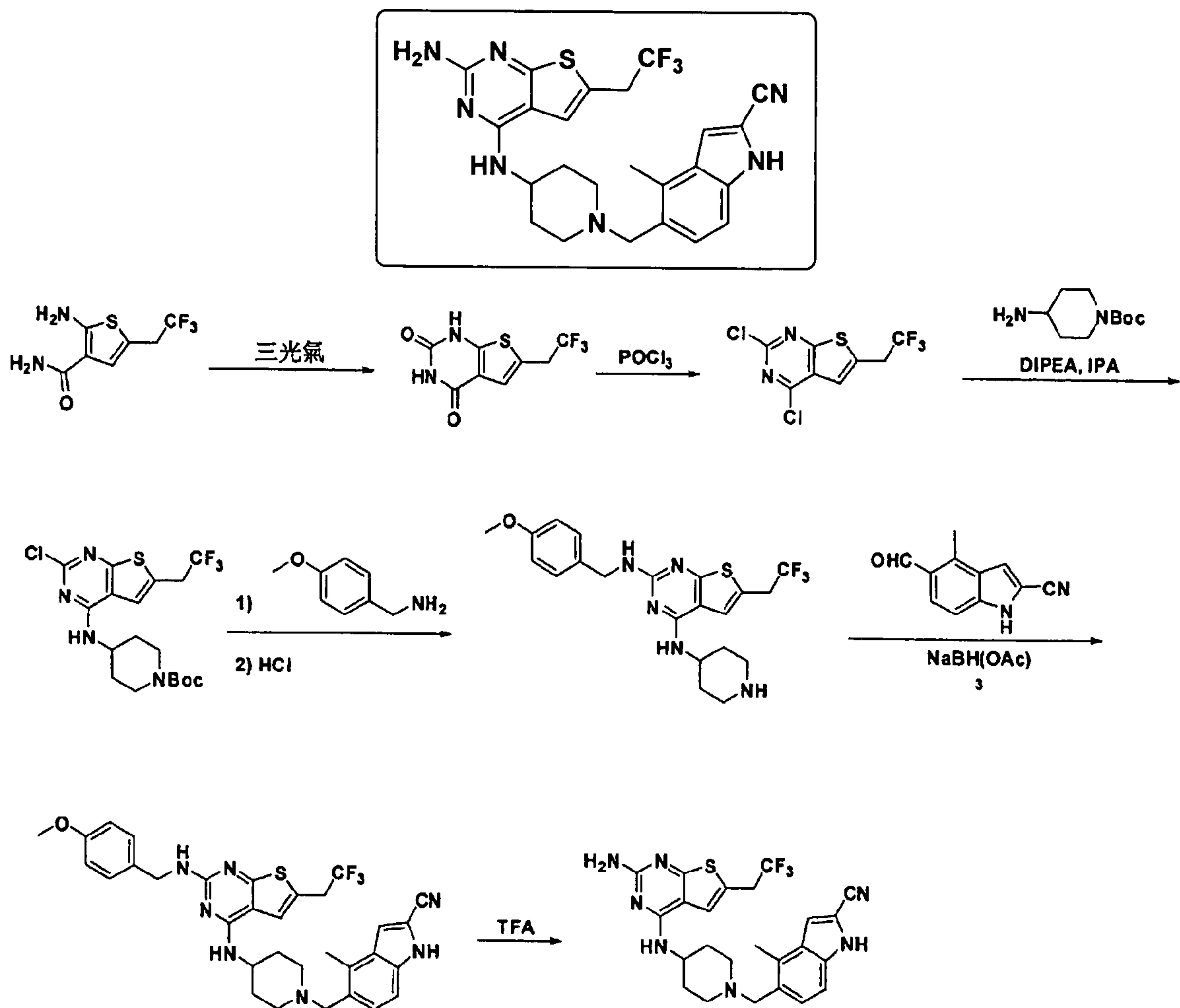


在室溫下攪拌II-14-7 (60 mg)於6 mL 1:1 TFA/DCM中之溶液2小時。移除溶劑且用NH₃/MeOH稀釋殘餘物。濃縮所得混合物且藉由層析(DCM/MeOH=20:1)純化殘餘物得到II-14 (25 mg，59%)。ESI-MS *m/z*: 590 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 12.83 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)。

合成式II化合物、化合物II-1



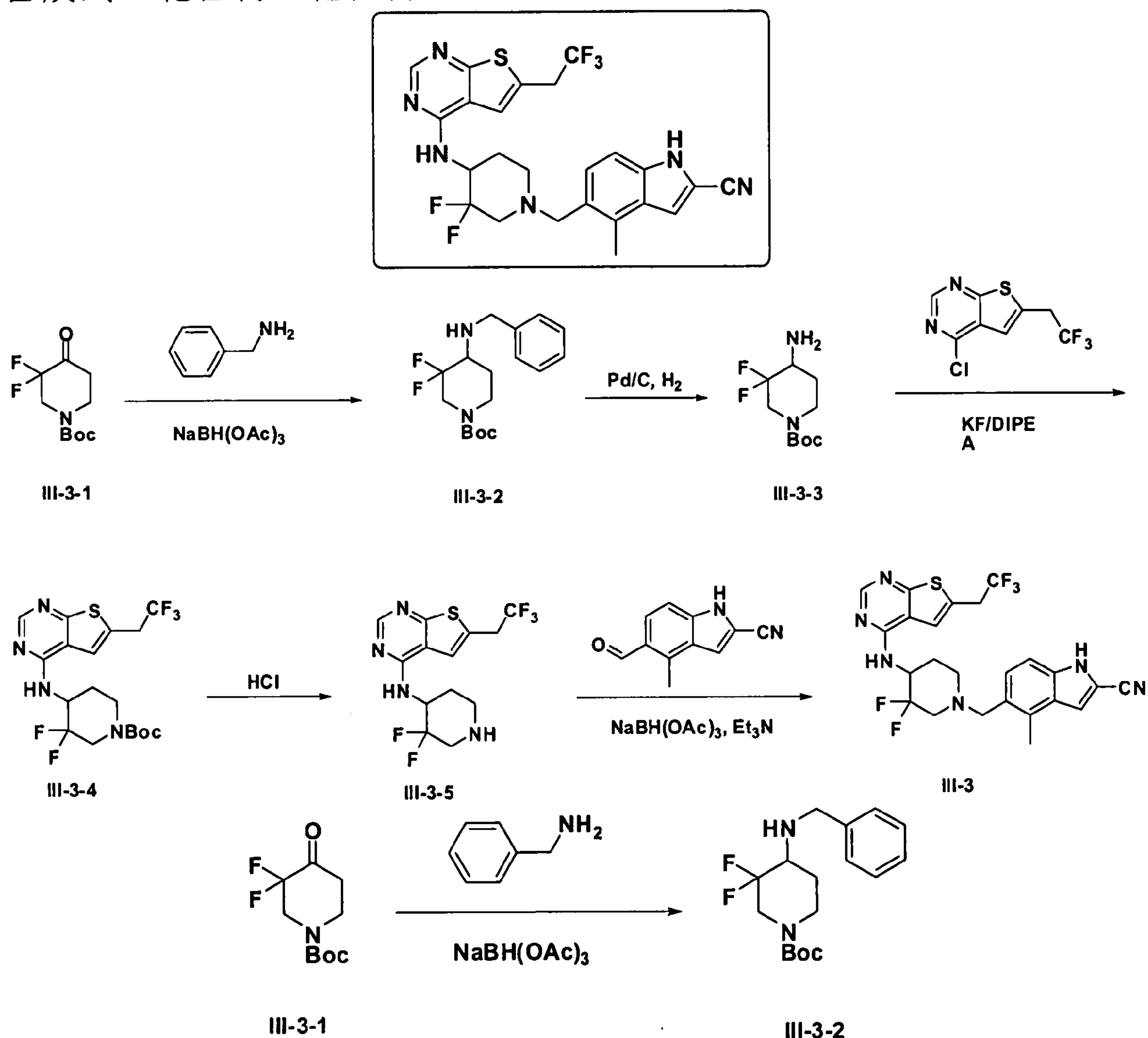
合成式II化合物、化合物II-3



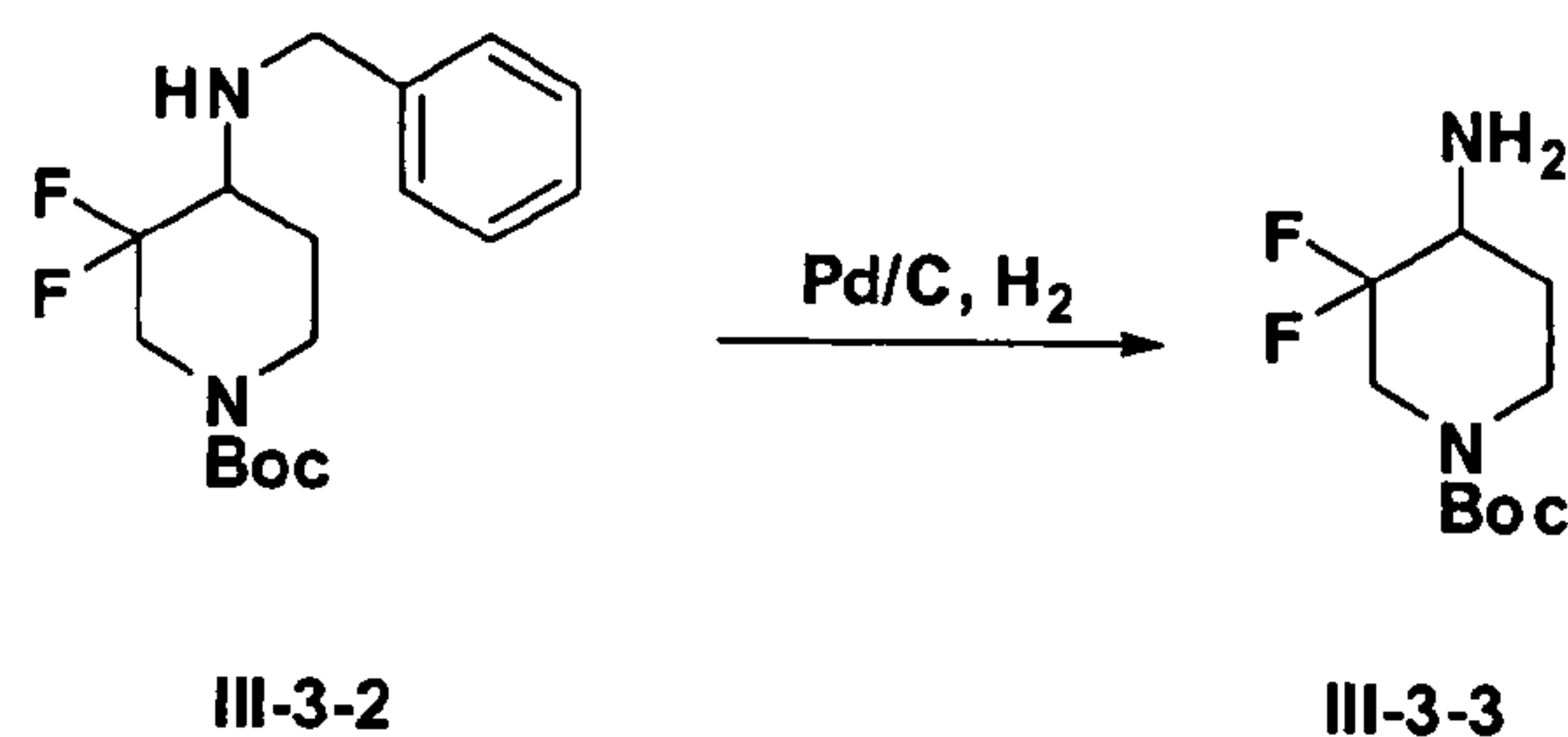
通用合成途徑：B

包括(但不限於)III-3、IV-2、IV-8、IV-9、V-13及V-15之化合物
可使用與通用合成途徑：B類似之程序合成。

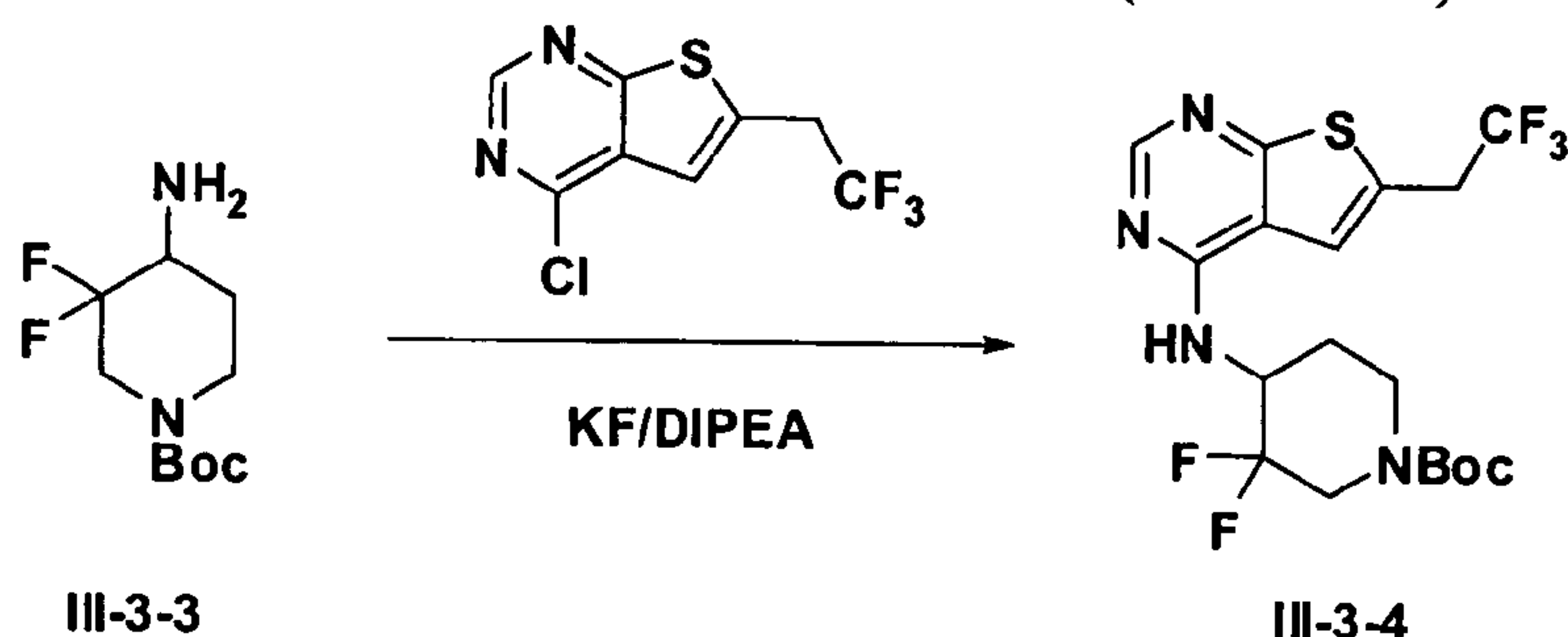
合成式III化合物、化合物III-3



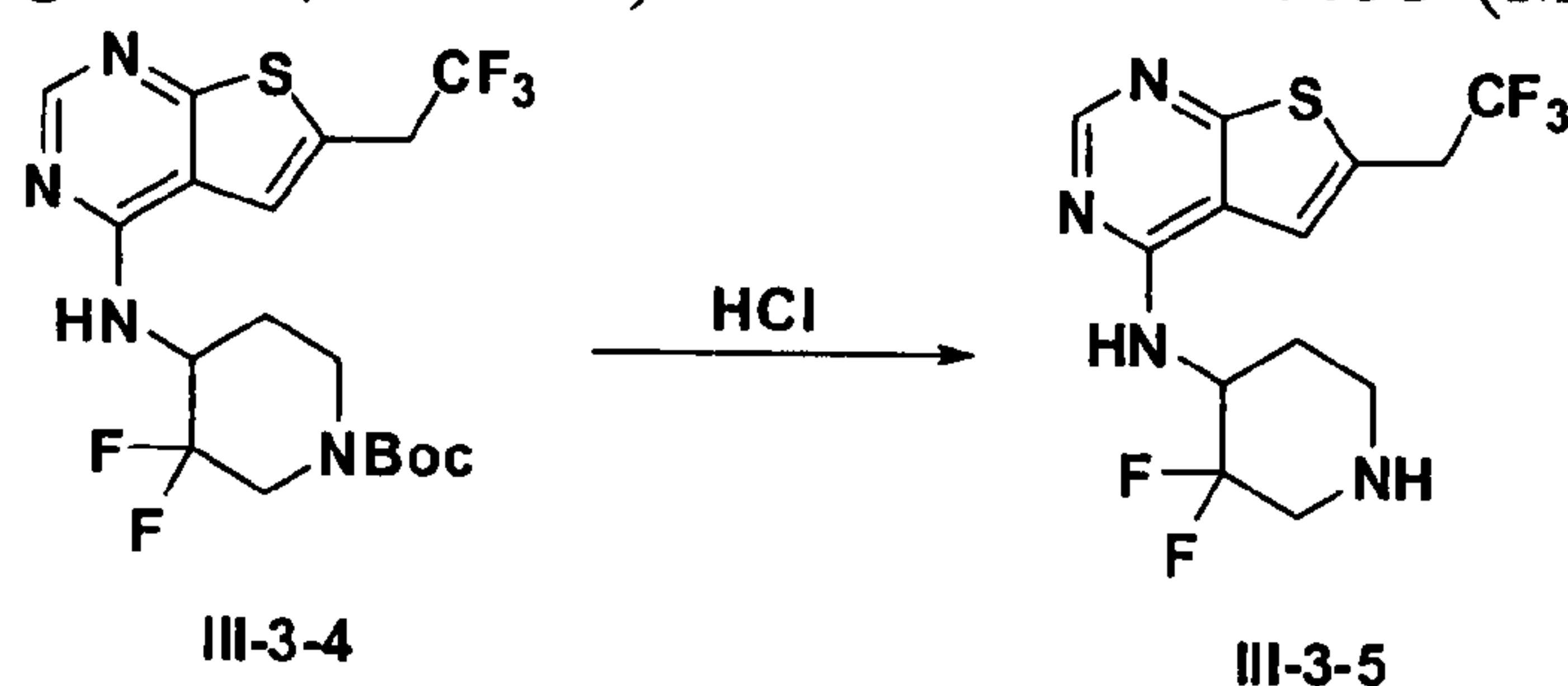
向**III-3-1** (750 mg, 3.2 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加苯基甲胺(440 mg, 4.1mmol)及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (298 mg, 15.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用飽和 NaHCO_3 處理反應混合物，用DCM萃取。合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱(PE/EA=5:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之**III-3-2** (500 mg, 產率：48%)。ESI-MS m/z :327(M+H)。



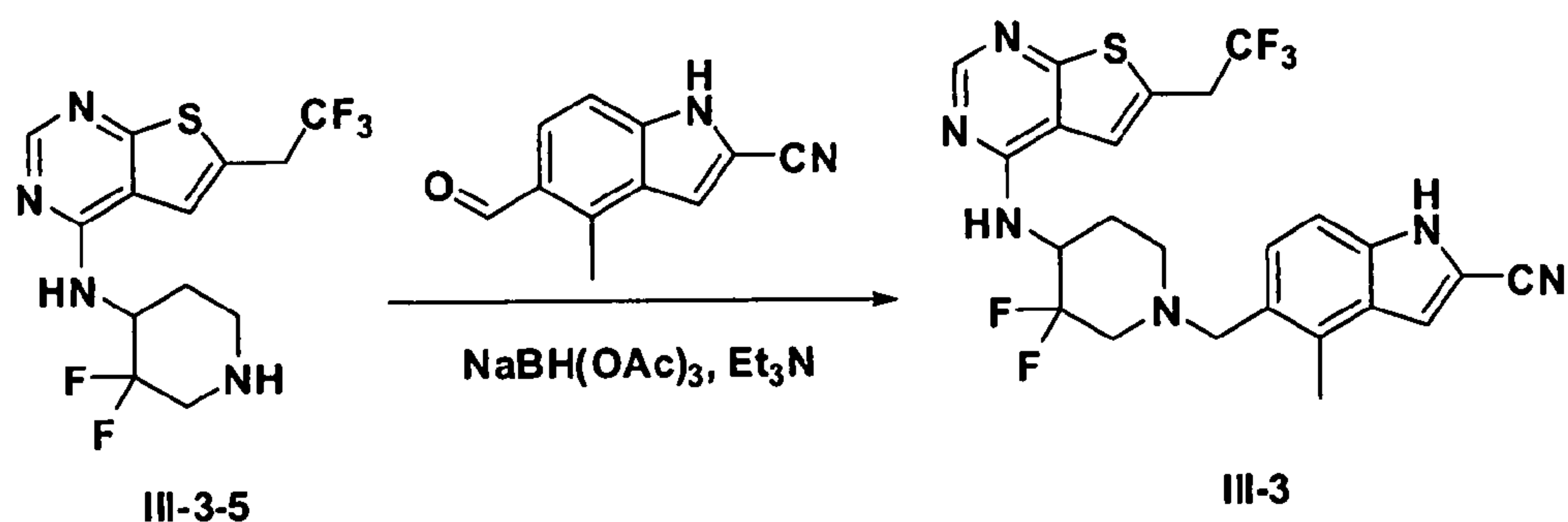
在室溫下在H₂氛圍下攪拌**III-3-2** (500 mg, 1.53 mmol)及濕潤Pd/C (10%)於MeOH (10 mL)中之混合物隔夜。反應混合物經矽藻土過濾且用MeOH及乙酸乙酯洗滌濾餅。濃縮濾液得到呈無色油狀之**III-3-3** (334 mg, 產率: 92%)。ESI-MS *m/z*: 181 (M-56+H)。



在回流下攪拌**III-3-3** (360 mg, 1.42 mmol)、4-胺基-3,3-二氟哌啶-1-甲酸第三丁酯(334 mg, 1.42 mmol)於異丙醇(10 ml)中之混合物隔夜。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱(PE/EA=2:1)純化殘餘物，得到**III-3-4** (110 mg, 產率: 17%)。ESI-MS *m/z*: 453 (M+H)。

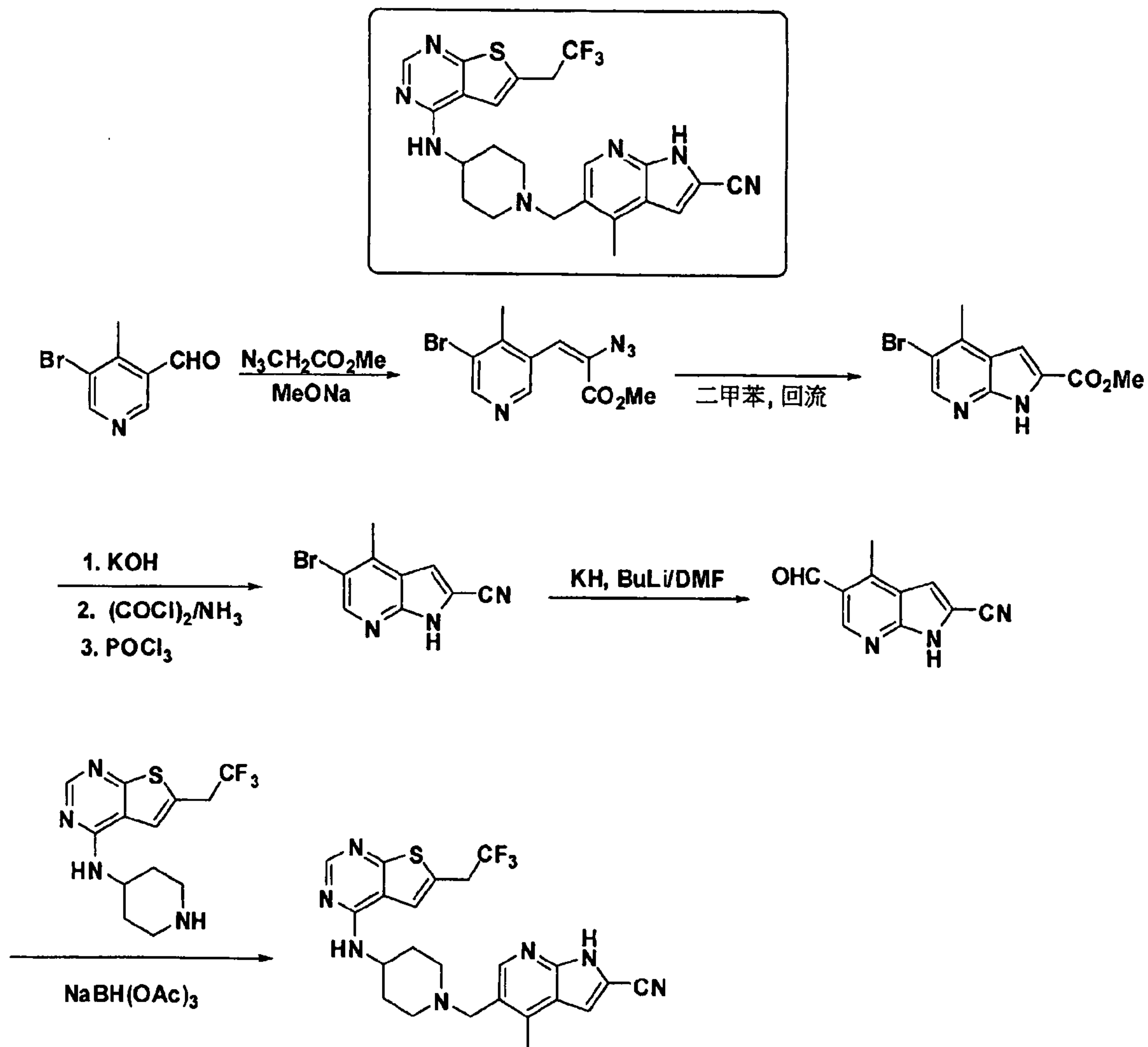


在室溫下攪拌**III-3-4** (110 mg, 0.24 mmol)於HCl/MeOH (4N) (10 mL)中之混合物2小時。濃縮混合物，得到100 mg呈白色固體狀之**III-3-5**鹽酸鹽粗物質。ESI-MS *m/z*: 353 (M+H)。

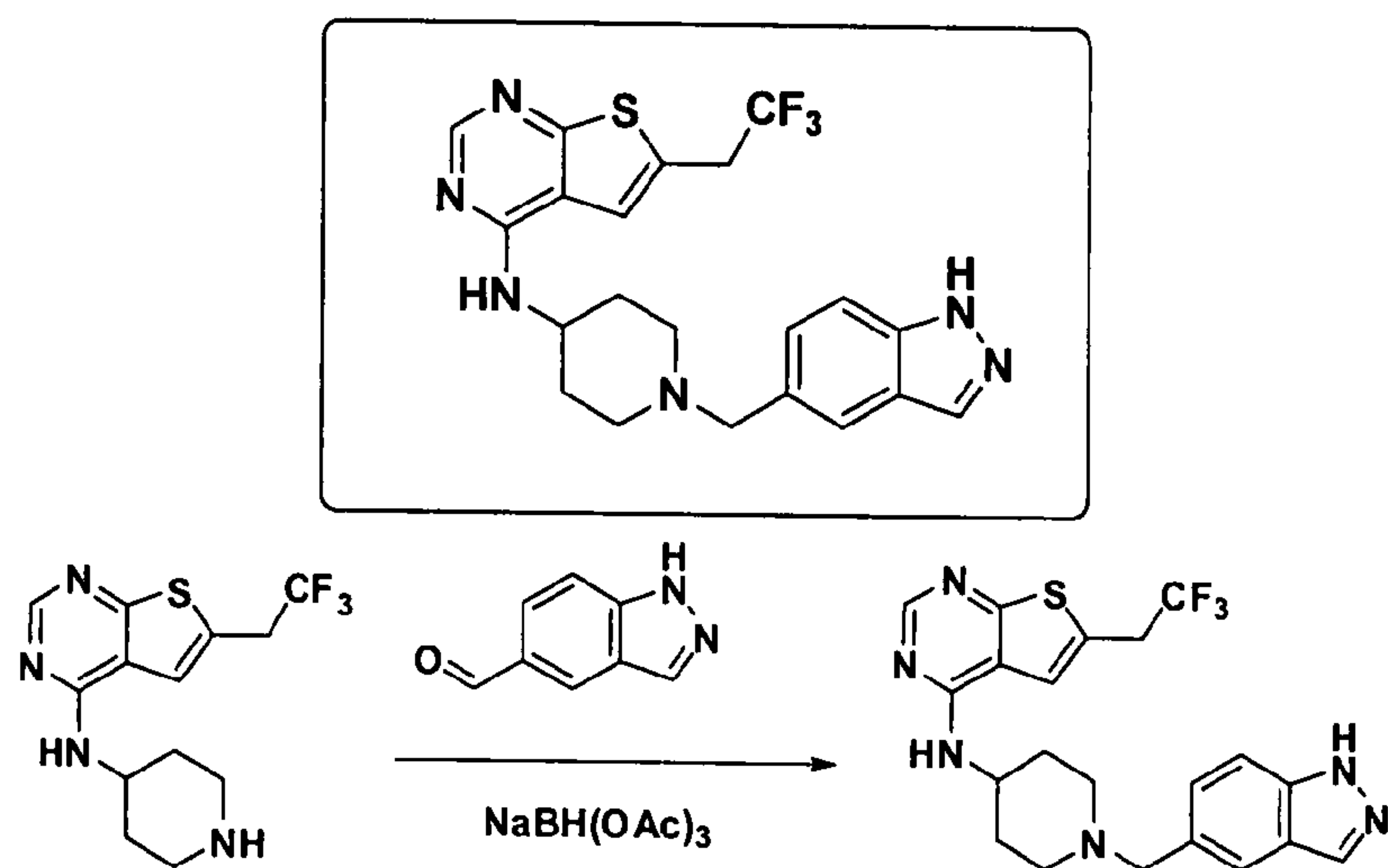


在室溫下攪拌**III-3-5**鹽酸鹽粗物質(100 mg, 0.24 mmol)、5-甲醯基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈(87 mg, 0.48 mmol)、TEA (0.20 ml, 1.44 mmol)、NaBH(OAc)₃ (300 mg, 1.44 mmol)於DCM (15 mL)中之混合物隔夜。用DCM稀釋反應混合物且用鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EA=2:1)純化，得到**III-3** (17 mg, 產率：14%)。ESI-MS *m/z*:521 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.78 (br, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.31(d, 1H), 4.76-4.90 (m, 1H), 3.52-3.77 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.33-2.53 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 1H), 1.77-1.81 (m, 1H)。

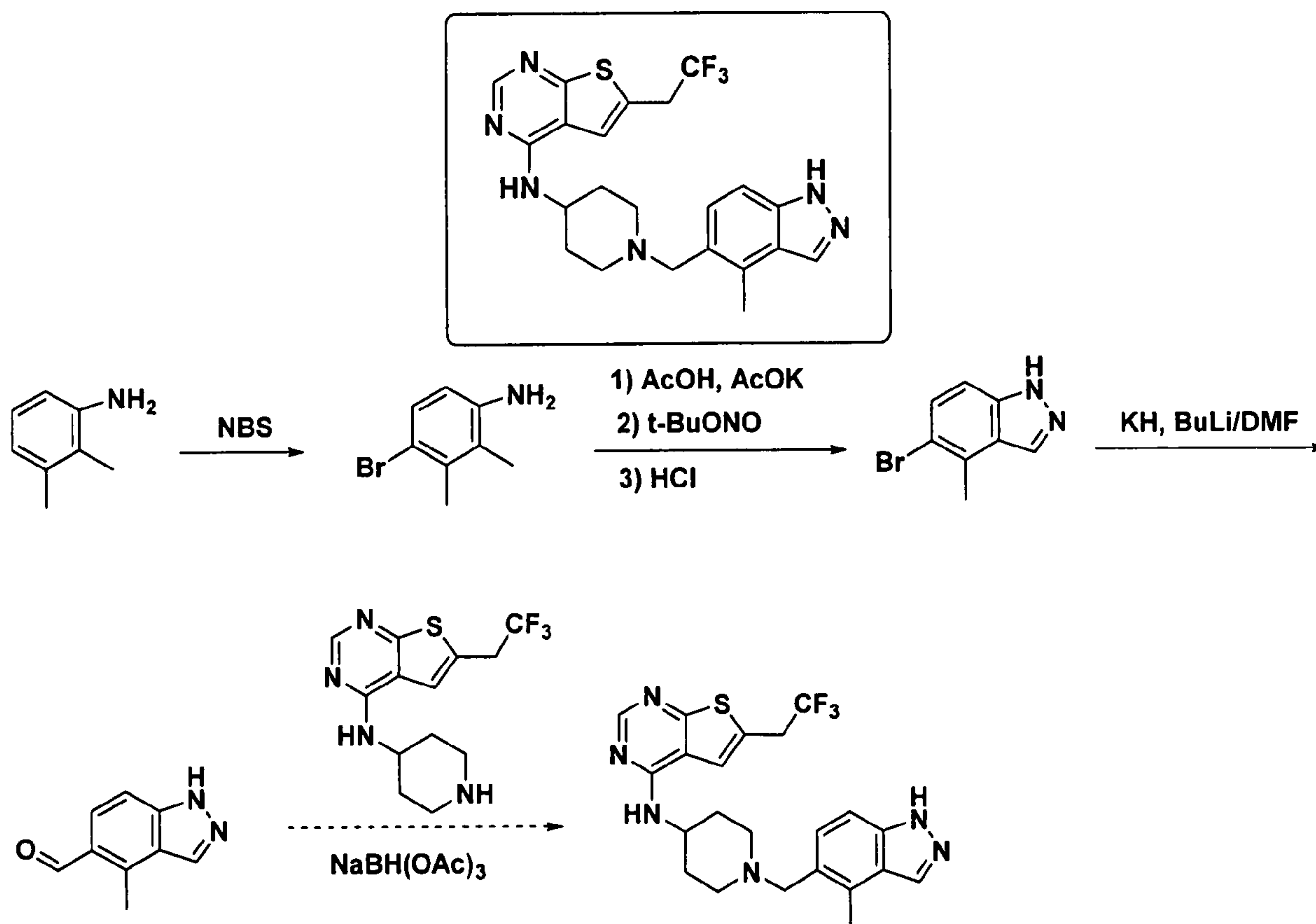
合成式IV化合物、化合物IV-2



合成式IV化合物、化合物IV-8



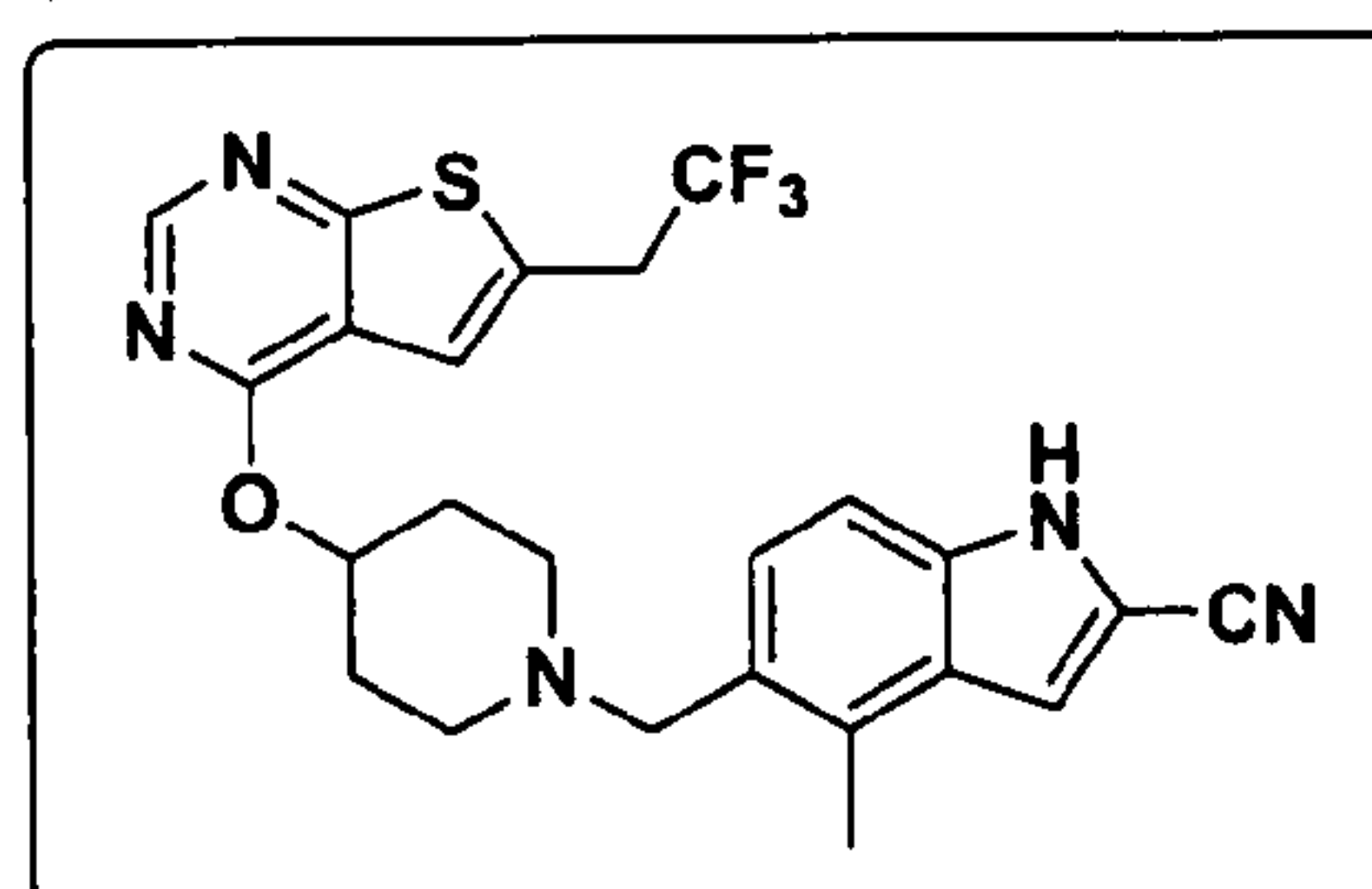
合成式IV化合物、化合物IV-9

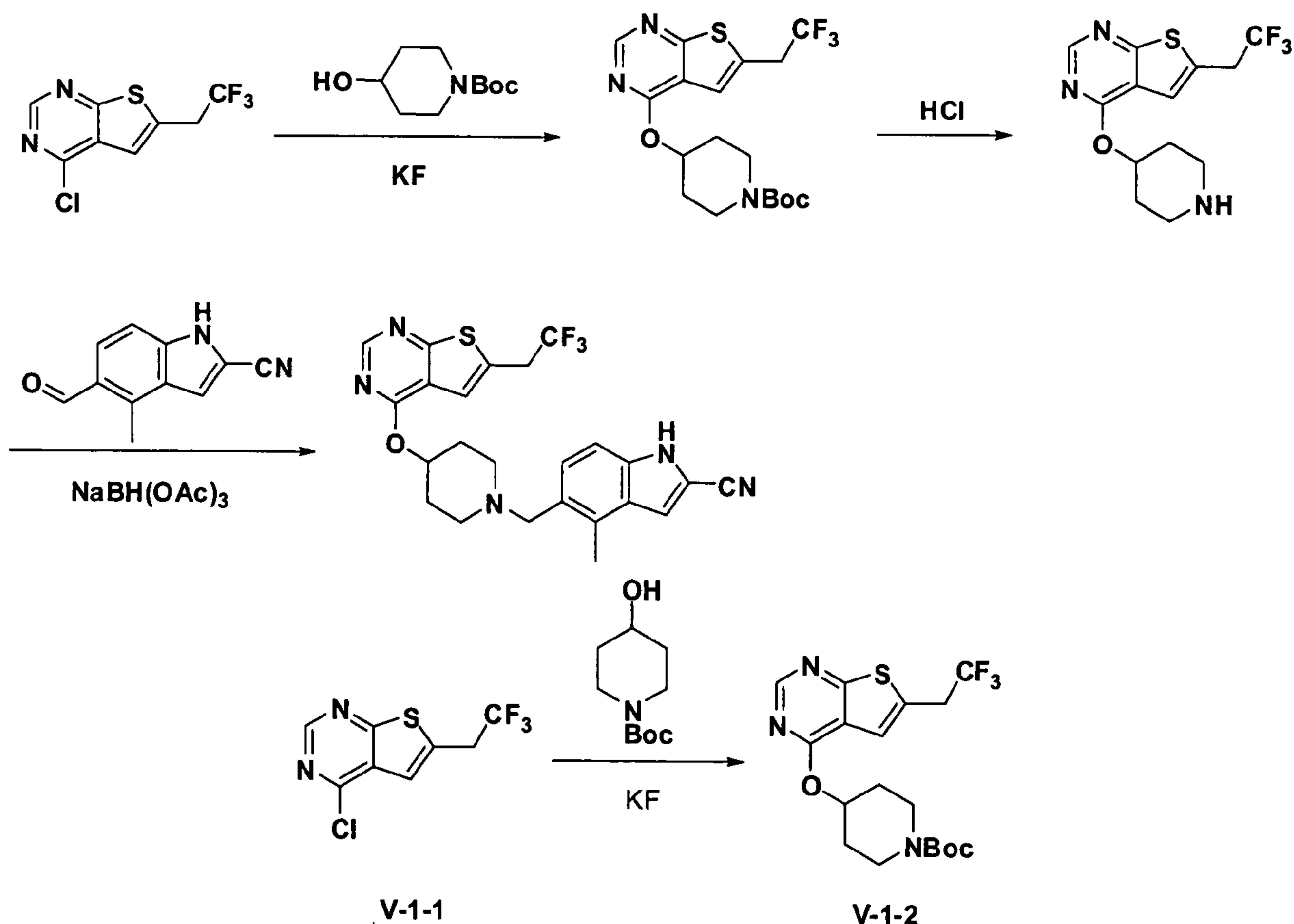


通用合成途徑：A

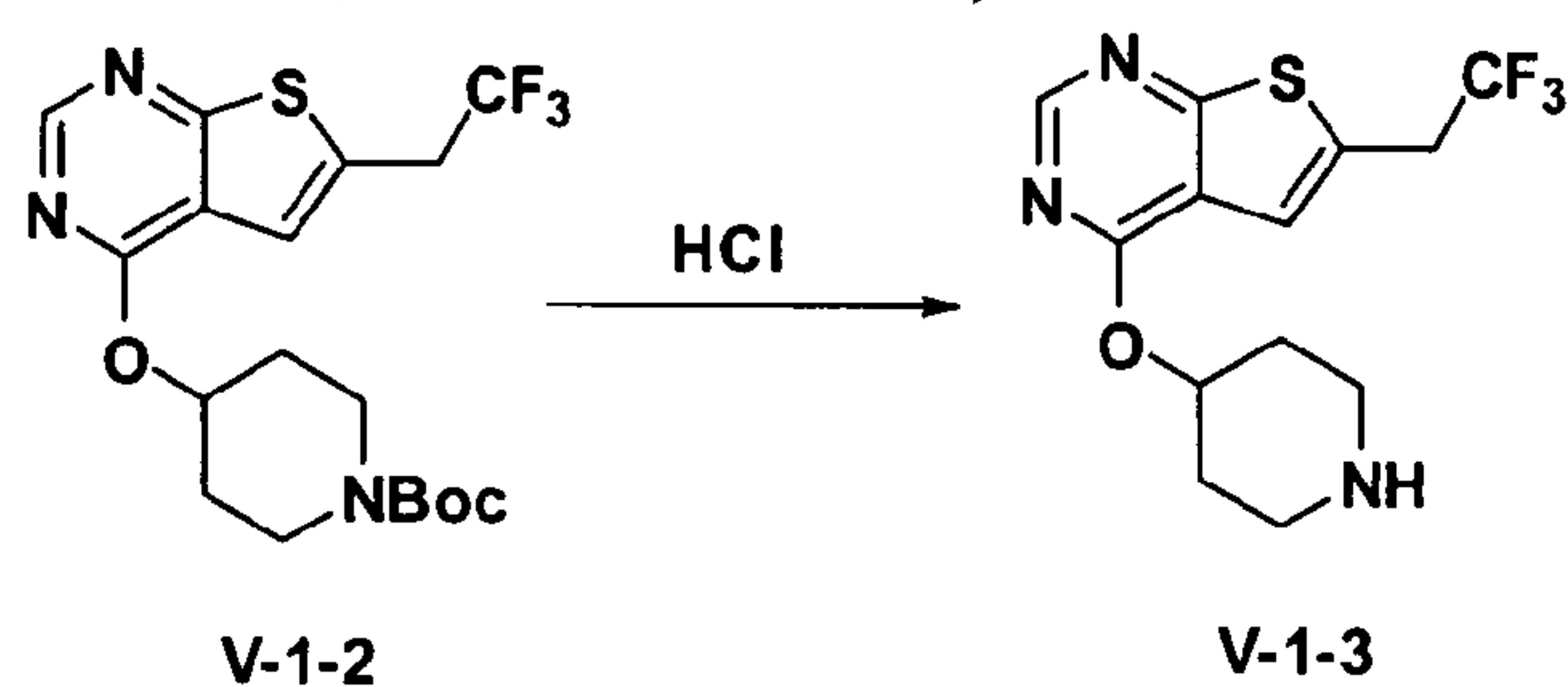
包括(但不限於)V-1之化合物可使用與通用合成途徑：A類似之程序合成。

合成式V化合物、化合物V-1





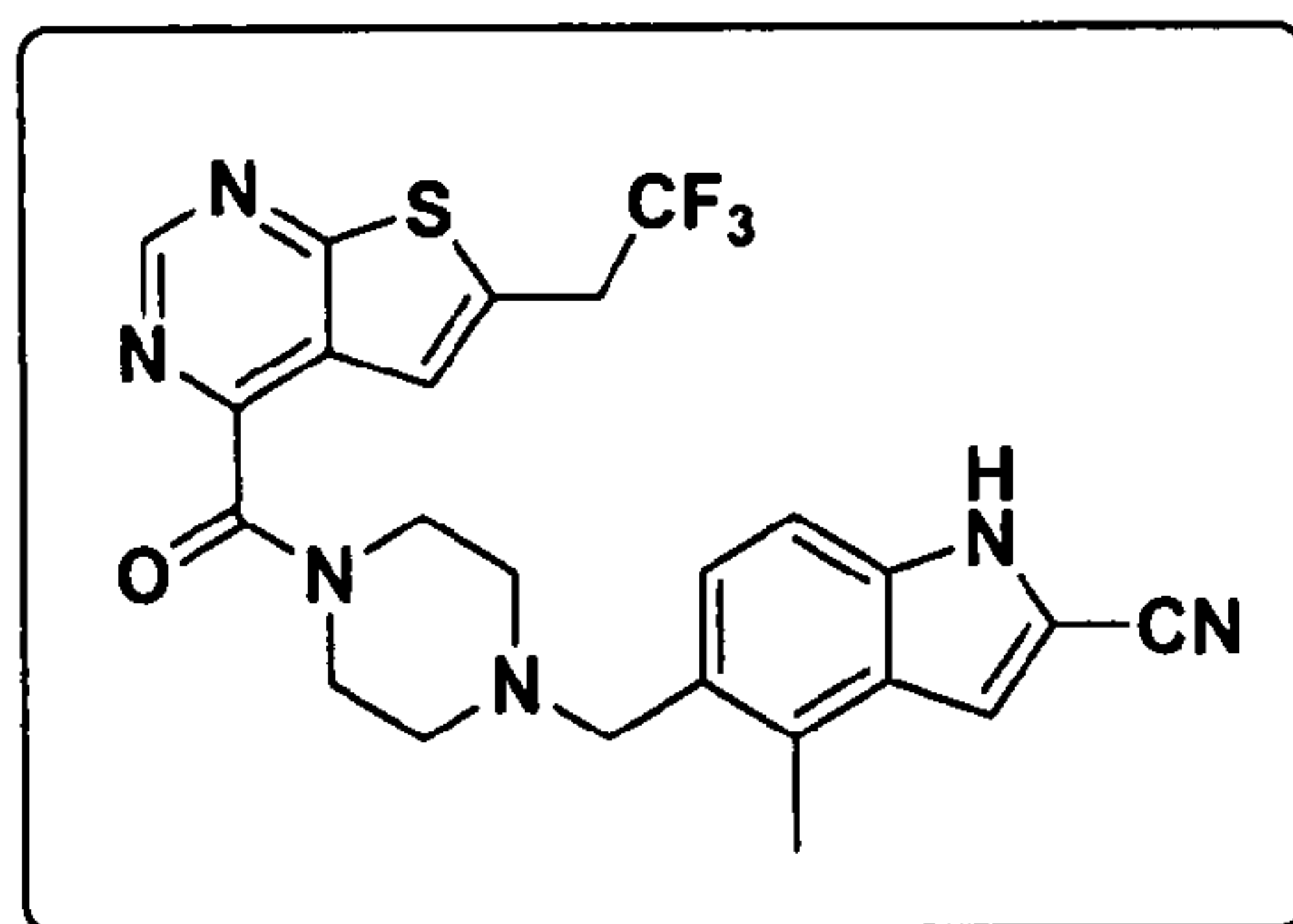
在100℃下攪拌**V-1-1** (250 mg, 1.0 mmol)、tert-butyl 4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(250 mg, 1.2 mmol)、KF (298 mg, 15.0 mmol)於DMSO (15 mL)中之混合物隔夜。添加水，且用乙酸乙酯萃取反應混合物。濃縮有機層且藉由矽膠管柱(PE/EA=3:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之**V-1-2** (130 mg, 產率：31%)。ESI-MS m/z : 418 (M+H)。

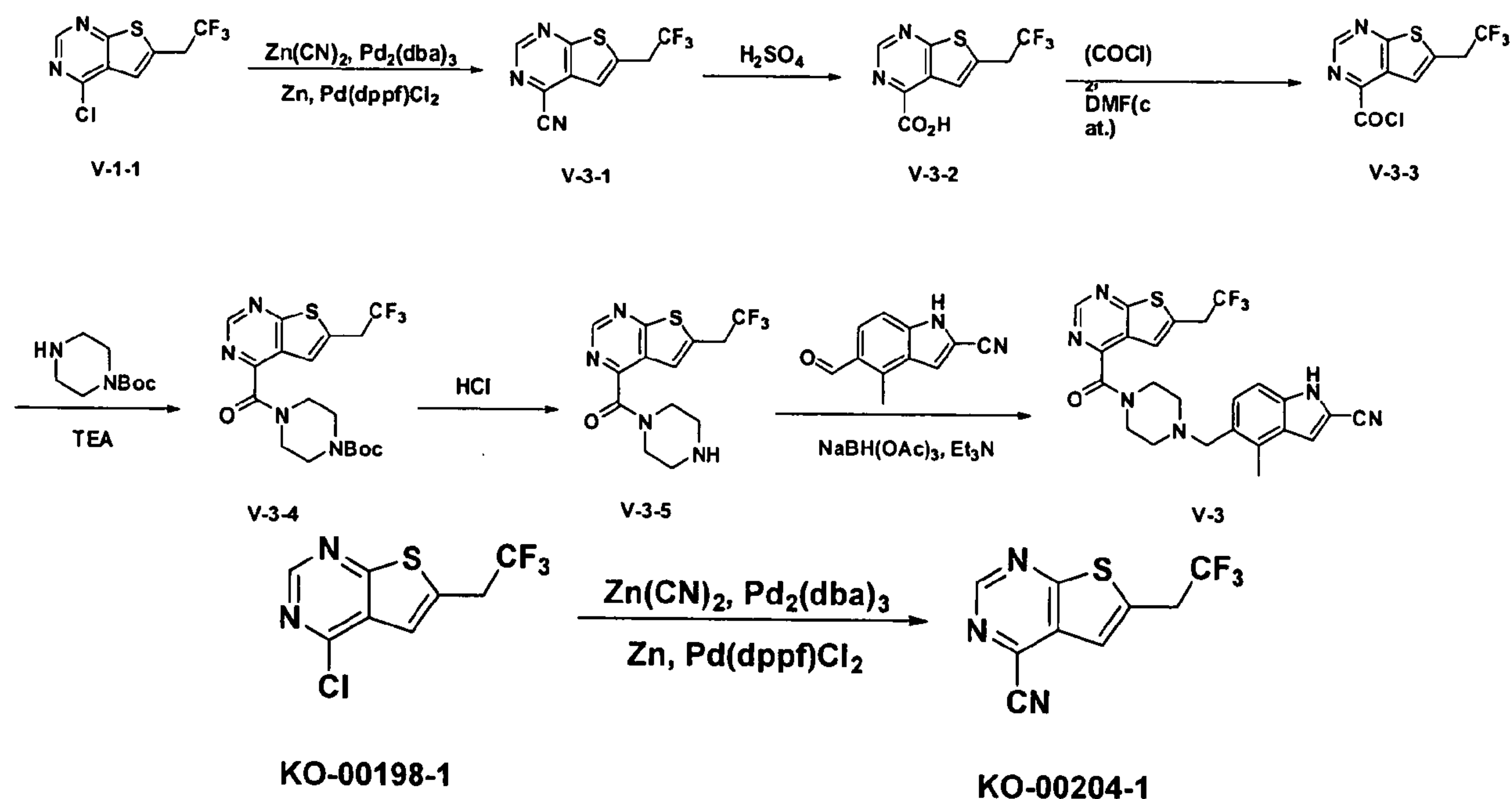


在室溫下攪拌**V-1-2** (130 mg, 0.31 mmol)於HCl/MeOH (10 mL)中之混合物1小時。濃縮混合物，得到呈白色固體狀之**V-1-3**鹽酸鹽粗物質(98 mg, 產率：89%)。ESI-MS m/z : 318 (M+H)。

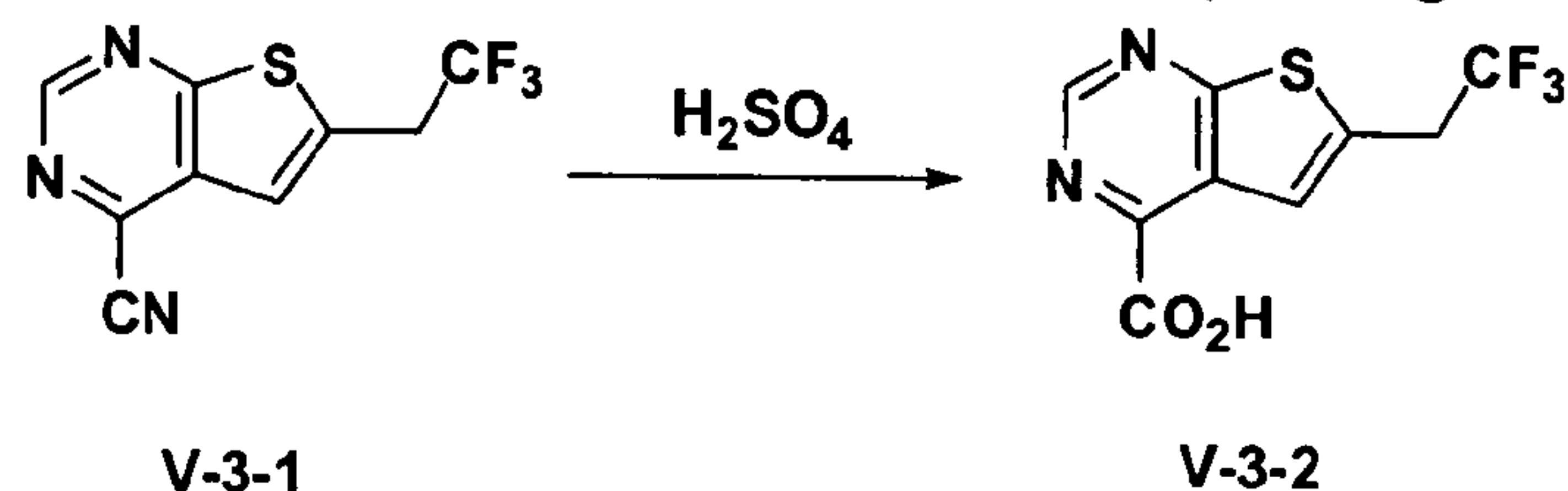


合成式V化合物、化合物V-3

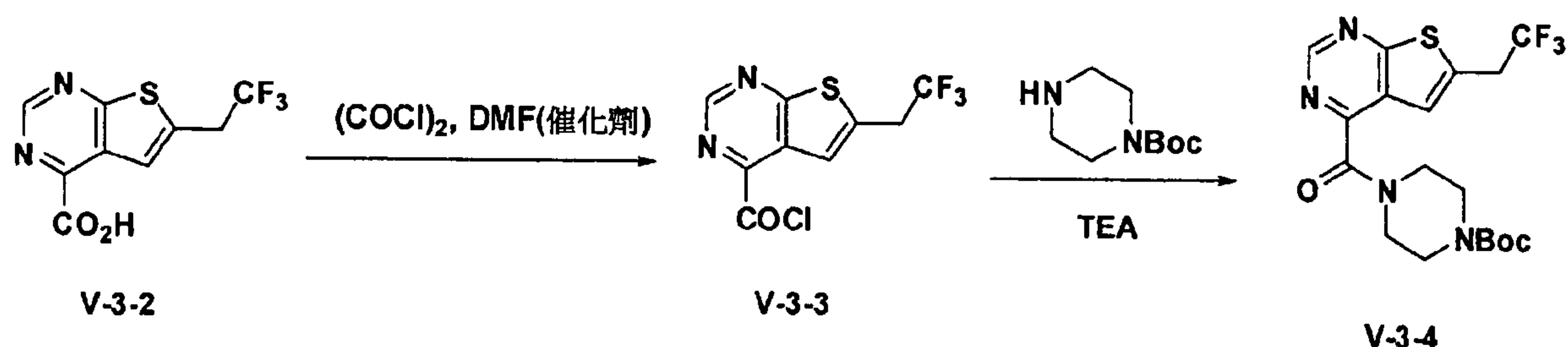




在130℃下在 N_2 下攪拌V-1-1 (125 mg, 0.5 mmol)、 Zn(CN)_2 (60 mg, 0.5 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mg, 0.005 mmol)、 Zn (3 mg, 0.05 mmol)及 Pd(dppf)Cl_2 (4 mg, 0.005 mmol)於NMP (5 ml)中之混合物10小時。TLC顯示反應完成。使反應混合物分配於EA與 H_2O 之間，且藉由鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥。真空移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(PE/EA=5:1至1:1)純化殘餘物，得到V-3-1 (60 mg, 產率：49%)。

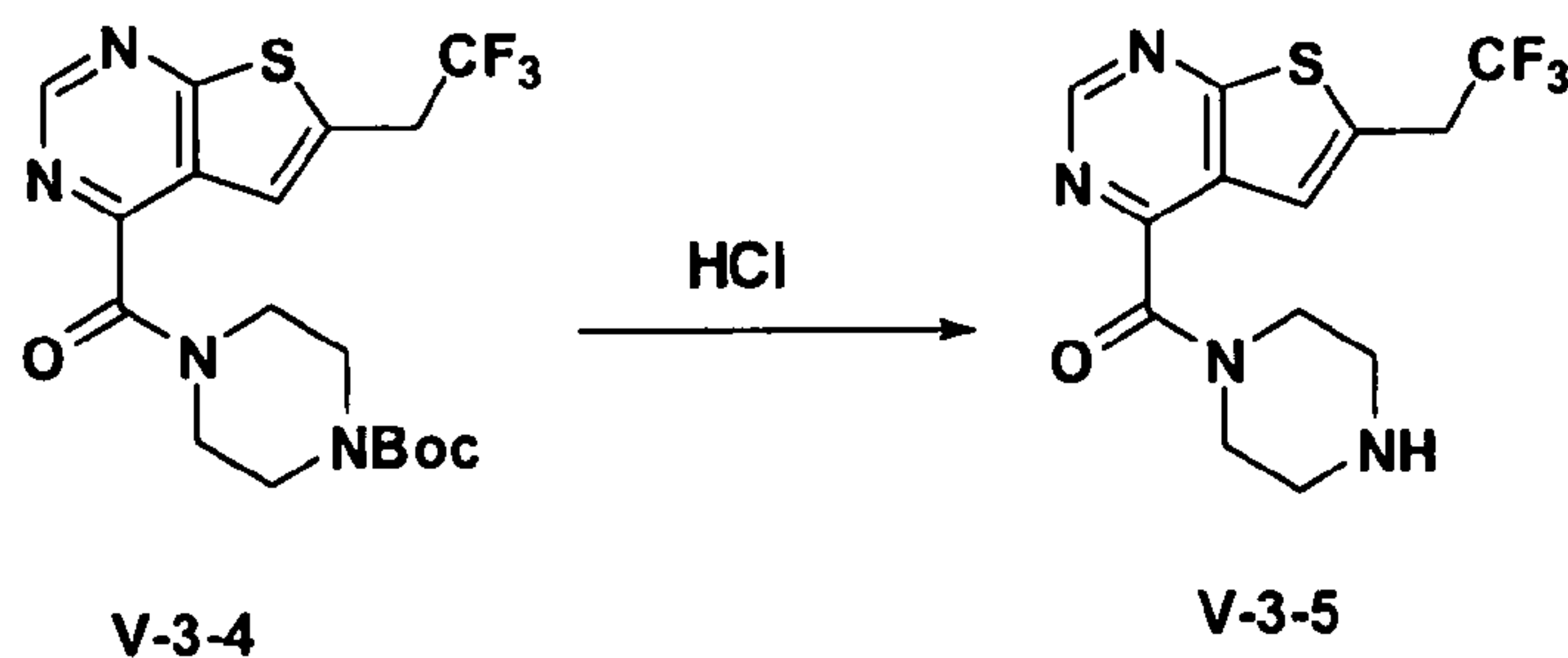


在100℃下攪拌V-3-1 (500 mg, 2 mmol)於20 mL約10 N H_2SO_4 水溶液中之懸浮液中6小時。TLC顯示反應完成。藉由EA萃取反應混合物，經 Na_2SO_4 乾燥。真空移除溶劑得到呈棕色固體狀之V-3-2粗物質 (200 mg, 40%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

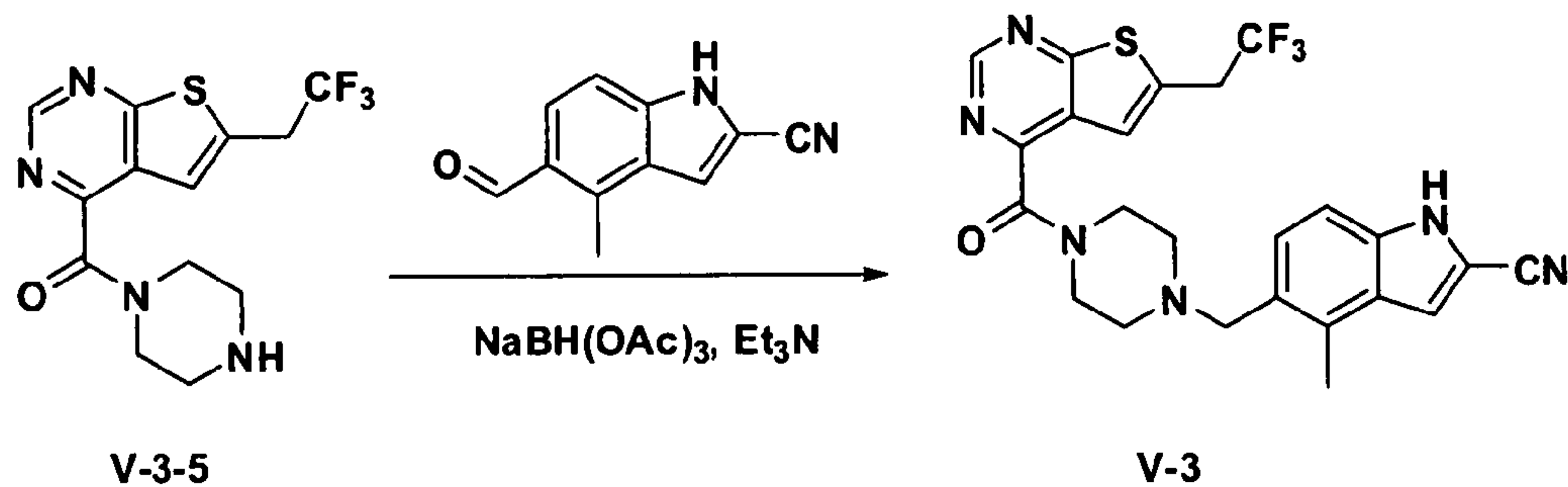


向**V-3-2**粗物質(400 mg, 1.53 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加(COCl)₂ (194 mg, 1.53 mmol)及一滴DMF。在室溫下攪拌反應物10小時。移除溶劑，得到**V-3-3**氯化物粗物質，其未經進一步純化即用於下一步驟。

向哌嗪-1-甲酸第三丁酯(854 mg, 4.6 mmol)及TEA (929 mg, 9.2 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加**V-3-3**氯化物粗物質於DCM (20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物2小時。用DCM稀釋反應物且用NaHCO₃及鹽水洗滌。溶液經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE/EA=3:1至1:1)純化殘餘物，得到呈固體狀之**V-3-4**(300 mg, 產率：46%，2個步驟)。



在室溫下攪拌**V-3-4** (120 mg, 0.3 mmol)於HCl/MeOH (8 ml)中之溶液2小時。真空移除溶劑且用DCM稀釋殘餘物且用NaHCO₃洗滌。用鹽水洗滌有機溶液，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀之**V-3-5**粗物質(120 mg)。



在室溫下攪拌**V-3-5**粗物質(120 mg, 0.3 mmol)、5-甲醯基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(130 mg, 0.6 mmol)及TEA (300 mg, 3 mmol)於DCM (20 mL)中之混合物1小時，之後添加NaBH(OAc)₃ (0.5 g, 1.8 mmol)。

在室溫下攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物分配於DCM與NaHCO₃之間。用鹽水洗滌有機溶液，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由製備型TLC(DCM:MeOH=20:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之V-3 (20 mg，產率：19%)。ESI-MS m/z :499.15 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.22 (br, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.50 (m, 2H)。

實驗分析之非限制性實例

螢光偏振分析. 此實例說明分析在監測MLL與menin之結合中有效。進行螢光偏振(FP)競爭實驗以確定化合物抑制menin-MLL交互作用之效用，報道為IC₅₀值。含有MLL中所見之高親和力menin結合基元之螢光素標記之12-胺基酸肽根據Yokoyama等人(*Cell*, **2005**, 123(2): 207-218)製造，該文獻以全文引用的方式併入本文中。經標記肽(1.7 kDa)與許多較大menin (約67 kDa)之結合伴隨有螢光團之旋轉相關時間之顯著變化，產生螢光偏振及螢光各向異性之實質增加(在500 nm下激發，在525 nm下發射)。在FP競爭實驗中量測化合物抑制menin-MLL交互作用之效用，其中螢光各向異性之降低與交互作用之抑制相關且用作IC₅₀確定之讀出。

均勻時差式螢光(HTRF)分析. 均勻時差式螢光(HTRF)分析作為二級分析用以確定FP分析之結果。在一些實施例中，HTRF分析為一級分析且FP分析作為二級分析用以確定結果。HTRF係基於與時差式偵測組合之銷穴狀化合物(Eu³⁺-穴狀合物)供體至別藻藍蛋白(XL665)受體之長期發射之非輻射能量轉移。Eu³⁺-穴狀合物供體與小鼠抗6His單株抗體(結合His標記之menin)結合且XL665結合至抗生蛋白鏈菌素(其結合生物素標記之MLL肽)。當此等兩個螢光團藉由menin與MLL肽之交互作用集合於一起時，向受體之能量轉移致使665 nm下之螢光

發射之增加及HTRF比率增加(665 nm下之發射強度/620 nm下之發射強度)。menin-MLL交互作用之抑制使供體與受體分離，致使665 nm下之發射降低及HTRF比率降低。

Menin結合分析. 樣品製備：將2.5 μ L 100 μ M化合物添加至47.5 μ L 526 nM含menin之PBS中(於5% DMSO最終濃度中每500 nM menin 5 μ M化合物)。在室溫下培育反應物可變時間長度且用2.5 μ L 4%甲酸(FA，0.2%最終濃度)淬滅。方法：在XCalibur軟體控制下使用熱菲尼根量測儀自動進樣器、PDA加UV偵測器及MS泵以及LTQ線性離子阱質譜儀收集樣品資料。在45°C下以「無廢棄物」模式將5 μ L樣品注於Phenomenex Jupiter 5u 300A C5 (保護管柱) 2×4.00 mm上。移動相組成：緩衝液A (95:5水:乙腈，0.1% FA)及緩衝液B (乙腈，0.1% FA)。使用初始移動相為85:15 (緩衝液A:B)且流動速率250 μ L/min之梯度分離。注射時，保持85:15 A:B 1.3 min，緩衝液B經3.2 min增加至90%，保持1 min，且接著在0.1 min內返回至初始條件且保持2.4 min。總操作時間為8 min。用以將空隙體積鹽引導至廢棄物之管柱後分流閥用於樣品方法之前2 min。在每一樣品注射之間使用緩衝液A之空白注射。使用1:1乙腈:水(具有0.1% FA)之針狀洗滌。電噴霧電離(ESI)來源使用300°C毛細管溫度、40單位鞘氣流、20單位輔助氣流、3單位掃描氣流、3.5 kV噴霧電壓、120 V鏡筒透鏡。資料收集：以陽離子全掃描模式進行資料收集，550-1500 Da，10次顯微掃描，200 ms最大離子時間。資料分析：獲取呈XCalibur資料文件形式之蛋白質譜。使用XCalibur Qual瀏覽器一起添加最佳掃描。使用「視圖/光譜清單」展示光譜，其中顯示選項顯示器所有峰。使用編輯/複製細胞選單將質譜複製至PC剪貼板中。將PC剪貼板中之光譜黏貼於Excel中。保持前兩個管柱(m/z及強度)且缺失第三管柱(相對)。接著將剩餘兩個管柱自Excel以檔案名.txt保存為制表符分隔文件(m/z及強度)。接

著使用Masslynx Databridge程式將檔案名.txt制表符分隔文件轉化為Masslynx格式。在一些情況下，Masslynx中應用使用(以類似方式轉化)肌血球素光譜之外部校準以校正menin蛋白m/z資料之m/z值。使用來自MassLynx軟體套件之MaxEnt1軟體反卷積質譜以產生蛋白之平均MW。由去卷積光譜確定共價加成物形成之百分比且用以計算共價反應物之反應速率(k)。

細胞增殖分析. 使用細胞存活率分析測試本發明化合物抑制諸如人類白血病、VCaP、LNCaP、22RV1、DU145、LNCaP-AR、MV4;11、KOPN-8、ML-2、MOLM-13、骨髓細胞(BMC)、MLL-AF9、MLL-ENL、MLL-CBP、MLL-GAS7、MLL-AF1p、MLL-AF6、HM-2、E2A-HLF、HL-60及NB4細胞之細胞生長之能力，該分析為諸如Promega CellTiter-Glo®發光細胞存活率分析(Promega Technical Bulletin, 2015, 「CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay」: 1-15，以全文引用的方式併入本文中)。細胞以例如每孔約 1×10^5 - 2×10^5 個細胞之恰當濃度下接種於96孔盤中。以至多約2 μ M之濃度添加本發明化合物，其中各化合物有八種2倍連續稀釋液。在37°C下培育細胞一段時間，例如72小時，接著計數對照控制中之細胞。改變介質以使活細胞數目恢復至初始濃度，且再提供化合物。隨後約72小時根據套組說明書，使用Promega CellTiter-Glo®試劑量測增殖。

對MLL融合蛋白下游目標之RT-PCR分析. 藉由RT-PCR評定本發明化合物對一或多種MLL融合蛋白下游目標之表現的作用。細胞，諸如VCaP、LNCaP、22RV1、DU145、LNCaP-AR、MV4;11、KOPN-8、ML-2、MOLM-13、骨髓細胞(BMC)、MLL-AF9、MLL-ENL、MLL-CBP、MLL-GAS7、MLL-AF1p、MLL-AF6、HM-2、E2A-HLF、HL-60及NB4細胞用有效濃度之化合物處理約7天或小於約7天，接著使用RNeasy微型套組(QIAGEN)自細胞萃取總RNA。使用高

容量cDNA反轉錄套組(Applied Biosystems)使總RNA反轉錄，且藉由即時PCR確定相關基因轉錄物(例如*Hoxa9*、*DLX2*及*Meis1*)之相對定量。期望menin-MLL交互作用之有效抑制會致使MLL之下游目標(包括*Hoxa9*、*DLX2*及*Meis1*)下調。

小鼠之藥物動力學研究。確定雌性C57BL/6小鼠中以15 mg/kg靜脈內(iv)給藥及以30 mg/kg經口給藥(po)之後menin-MLL抑制劑之藥物動力學。將化合物溶解於含有25% (v/v) DMSO、25% (v/v) PEG-400及50% (v/v) PBS之媒劑中。經24 h收集連續血液樣品(50 µL)，在15,000 rpm下離心10 min且保存用於分析。藉由針對此研究開發且驗證之LC-MS/MS方法測定化合物之血漿濃度。LC-MS/MS方法由Agilent 1200 HPLC系統組成且測試化合物之層析分離使用Agilent Zorbax Extend-C18管柱(5 cm×2.1 mm，3.5 µm；Waters)實現。使用陽離子多反應監測(MRM)模式之配備有電噴霧電離源(ABI-Sciex, Toronto, Canada)之AB Sciex QTrap 3200質譜儀進行偵測。所有藥物動力學參數藉由非隔室方法使用WinNonlin® 3.2版(Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA)計算。

小鼠異種移植腫瘤模型之療效研究。根據IACUC批准之準則將免疫缺乏小鼠，諸如8-10週齡雌性裸(nu/nu)小鼠用於活體內療效研究。白血病細胞，諸如獲自ATCC之人類MV4-11白血病細胞，經由針皮下植入至雌性裸小鼠(5×10^6 個細胞/小鼠)中。當小鼠中之腫瘤達到大致150至250 mm³之尺寸時，將負載腫瘤小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組8隻動物)。動物藉由經口管飼或腹膜內注射用本發明化合物以可如熟習此項技術者在無不當實驗下所確定之適當量及頻率處理。每週兩次量測裸小鼠中之皮下腫瘤體積及小鼠體重。藉由用測徑規量測兩個垂直直徑計算腫瘤體積($V = (\text{長度} \times \text{寬度}^2) / 2$)。腫瘤生長抑制百分比($\text{TGI}\% = 1 - [\text{處理組中腫瘤體積之變化} / \text{對照組中腫瘤體積之}]$)

變化] $\times 100$)用以評估抗腫瘤療效。使用單側兩樣品 t 檢驗評估統計顯著性。 $P < 0.05$ 視為統計顯著的。

前列腺腫瘤異種移植模型中之療效研究. 根據藉由IACUC批准之準則，免疫缺乏小鼠，諸如4-6週齡雄性CB17重度聯合免疫缺陷(SCID)小鼠用於活體內療效研究。將親本前列腺癌細胞，諸如VCaP或LNCaP-AR細胞皮下植入至雄性CB.17.SCID小鼠中(於50%基質膠中 $3-4 \times 10^6$ 個細胞)。當腫瘤達到大致 80 mm^3 之可觸尺寸時，將負載腫瘤小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組6或大於6隻動物)。動物藉由腹膜內注射用本發明化合物以可如熟習此項技術者在無不當實驗下所確定之適當量及頻率處理。在一個實例中，小鼠藉由腹膜內注射每天用 40 mg/kg 本發明化合物處理兩週，接著此後每週5天。每週兩次量測皮下腫瘤體積及小鼠體重。藉由用測徑規量測兩個垂直直徑計算腫瘤體積($V = (\text{長度} \times \text{寬度}^2)/2$)。

耐去勢前列腺腫瘤異種移植模型(VCaP)中之療效研究. 根據藉由IACUC批准之準則，免疫缺乏小鼠，諸如4-6週齡雄性CB17重度聯合免疫缺陷(錫特)小鼠用於活體內療效研究。將親本前列腺癌細胞，諸如VCaP細胞皮下植入至雄性CB.17.SCID小鼠中(於50%基質膠中 $3-4 \times 10^6$ 個細胞)。當腫瘤達到大致 $200-300 \text{ mm}^3$ 之尺寸時，將負載腫瘤小鼠以物理方式去勢且觀察到腫瘤消退且再生長至大致 150 mm^3 。將負載腫瘤小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組6或大於6隻動物)。動物藉由腹膜內注射用本發明化合物以可如熟習此項技術者在無不當實驗下所確定之適當量及頻率處理。在一個實例中，小鼠藉由腹膜內注射每天用 40 mg/kg 本發明化合物處理。每週兩次量測皮下腫瘤體積及小鼠體重。藉由用測徑規量測兩個垂直直徑計算腫瘤體積($V = (\text{長度} \times \text{寬度}^2)/2$)。

耐去勢前列腺腫瘤異種移植模型(LNCaP-AR)中之療效研究. 根

據藉由IACUC批准之準則，免疫缺乏小鼠，諸如4-6週齡雄性CB17重度聯合免疫缺陷(錫特)小鼠用於活體內療效研究。將CB.17.SCID小鼠以手術方式去勢且回收2-3週，之後皮下植入親本前列腺癌細胞，諸如LNCaP-AR細胞(於50%基質膠中 $3-4 \times 10^6$ 個細胞)。當腫瘤達到大致80-100 mm³之尺寸時，將負載腫瘤小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組6或大於6隻動物)。動物藉由腹膜內注射用本發明化合物以可如熟習此項技術者在無不當實驗下所確定之適當量及頻率處理。在一個實例中，小鼠藉由腹膜內注射每天用60 mg/kg本發明化合物處理27天。每週兩次量測皮下腫瘤體積及小鼠體重。藉由用測徑規量測兩個垂直直徑計算腫瘤體積($V=(\text{長度} \times \text{寬度}^2)/2$)。

細胞熱位移分析(CETSA). 對於細胞溶胞物CETSA實驗，收集來自細胞株之經培養細胞(例如HEK293、骨髓樣品)且用PBS洗滌。細胞用激酶緩衝液(KB)(25 mM參(羥基甲基)-胺基甲烷鹽酸鹽(Tris-HCl, pH 7.5)、5 mM β -甘油磷酸鹽、2 mM二硫蘇糖醇(DTT)、0.1 mM氧化鈉鈣、10 mM氯化鎂)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)(10 mM磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)、2.7 mM氯化鉀及137 mM氯化鈉)稀釋。所有緩衝劑補充有全蛋白酶抑制劑混合液。使用液氮將細胞懸浮液冷凍-解凍三次。藉由在4°C下在20000 x g下離心20分鐘自細胞殘渣分離可溶性溶離份(溶胞物)。細胞溶胞物用適當緩衝液稀釋且分成兩個等分試樣，其中一個等分試樣用藥物(例如式I、II、III、IV、V、VI、IX及X中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)處理且另一等分試樣用抑制劑稀釋劑(對照)處理。在室溫下培育10-30分鐘之後，將各別溶胞物分成較小(50 μ L)等分試樣且在不同溫度下個別加熱3分鐘，之後在室溫下冷卻3分鐘。在初始CETSA實驗中確定適當溫度。在4°C下在20000 x g下離心加熱之溶胞物20分鐘以自沈澱物分離可溶性溶離份。將清液層轉移至新穎微管中且藉由十二烷基硫酸鈉聚丙稀醯胺凝膠電泳

(SDS-PAGE)，之後西方墨點分析分析。

對於完整細胞實驗，如先前所述將來自以上活體外實驗之經藥物處理之細胞加熱，之後使用液氮下之2個冷凍-解凍循環添加KB (30 μ L)及溶解。分離可溶性溶離份且藉由西方墨點法分析。

對於活體內小鼠實驗，使用冷凍組織之溶胞物。經冰解凍冷凍器官(例如肝臟或腎臟)且用PBS短暫沖洗。使用組織研磨機將器官均質化於冷PBS中，之後使用液氮進行3個冷凍-解凍循環。自細胞殘渣及脂質分離組織溶胞物。用含有蛋白酶抑制劑之PBS稀釋組織溶胞物，分成50 μ L等分試樣且在不同溫度下進行加熱。分離可溶性溶離份且藉由西方墨點法分析。

純化蛋白上之CETSA樣斑點-墨點實驗。將純化蛋白(0.5 μ g)添加至PCR盤之孔中且視實驗設定而定藉由添加緩衝液或細胞溶胞物及配位體將體積調節至50 μ L。用熱循環儀加熱樣品指定之時間及溫度。在加熱之後，在3000 x g下將樣品立即離心15 min，且使用0.65 μ m Multiscreen HTS 96孔過濾盤過濾。將3 μ L各濾液吸墨於硝化纖維素膜上。將初級抗體及二級結合物用於免疫墨點法。所有膜用阻斷緩衝液進行阻斷；使用製造商建議之標準物轉移及西方墨點法方案。所有抗體用阻斷緩衝液稀釋。顯現斑點-墨點。偵測化學發光強度且成像。對原始斑點墨點圖像進行處理。減去本底且將強度定量。繪製圖表且使用S形劑量-反應擬合(可變斜率)。

儘管已經在本文中展示且描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者應清楚，此類實施例僅借助於實例而提供。熟習此項技術者現將在不背離本發明之情況下想到許多變化、改變及取代。應理解，本文所述之本發明實施例之各種替代方案可用於實踐本發明。預期以下申請專利範圍定義本發明之範疇，且由此涵蓋此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

【符號說明】

無



【補充序列表】

<110> KURA ONCOLOGY, INC.
美國密西根州立大學
<120> 用於抑制MENIN及MLL蛋白之交互作用的方法及組合物

<130> 47535-703.851

<150> 62/171,108
<151> 2015-06-04

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 615
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
100 105 110

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe
 130 135 140
 Ser Phe Ile Thr Gly Trp Ser Pro Val Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser
 145 150 155 160
 Gly Val Ala Phe Ala Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg
 165 170 175
 Asp Val His Leu Ala Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly
 180 185 190
 Pro Asn Gly Glu Gln Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn
 195 200 205
 Glu Asp Arg Arg Gly Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser
 210 215 220
 Trp Leu Tyr Leu Lys Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu
 225 230 235 240
 Val Ala Phe Met Val Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr
 245 250 255
 Asp Ser Leu Glu Leu Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu
 260 265 270
 Tyr Asp Leu Gly His Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu
 275 280 285
 Ala Asp Leu Glu Glu Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu
 290 295 300
 Thr Leu Tyr His Lys Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp
 305 310 315 320
 Glu His Ile Tyr Pro Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn
 325 330 335
 Arg Asn Val Arg Glu Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val
 340 345 350

Ile Gln Asp Tyr Asn Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu
355 360 365

Phe Phe Glu Val Ala Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala
370 375 380

Ala Ser Leu Leu Glu Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln
385 390 395 400

Gly Thr Gln Ser Gln Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala
405 410 415

His Leu Leu Arg Phe Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser
420 425 430

Pro Thr Pro Val Leu His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser
435 440 445

Leu Gly Arg Phe Glu Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser
450 455 460

Arg Glu Ala Glu Ala Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala
465 470 475 480

Arg Glu Gly Arg Arg Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu
485 490 495

Pro Pro Pro Pro Lys Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly
500 505 510

Gln Gly Ala Val Ser Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala
515 520 525

Gly Thr Ala Arg Gly Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala
530 535 540

Pro Thr Ala Ser Pro Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser
545 550 555 560

Glu Lys Met Lys Gly Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn

565 570 575

Ser Ser Ala Ile Lys Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met
580 585 590

Lys Lys Gln Lys Val Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu
595 600 605

Lys Arg Gln Arg Lys Gly Leu
610 615

<210> 2
<211> 610
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
100 105 110

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe

130

135

140

Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala
145 150 155 160

Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala
165 170 175

Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly Pro Asn Gly Glu Gln
180 185 190

Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn Glu Asp Arg Arg Gly
195 200 205

Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser Trp Leu Tyr Leu Lys
210 215 220

Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val
225 230 235 240

Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu
245 250 255

Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His
260 265 270

Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu
275 280 285

Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys
290 295 300

Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro
305 310 315 320

Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu
325 330 335

Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn
340 345 350

Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala
 355 360 365
 Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu
 370 375 380
 Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln
 385 390 395 400
 Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe
 405 410 415
 Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu
 420 425 430
 His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu
 435 440 445
 Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala
 450 455 460
 Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg
 465 470 475 480
 Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys
 485 490 495
 Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser
 500 505 510
 Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly
 515 520 525
 Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Thr Ala Ser Pro
 530 535 540
 Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly
 545 550 555 560
 Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys
 565 570 575

Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val
580 585 590

Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys
595 600 605

Gly Leu
610

<210> 3
<211> 575
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
100 105 110

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe
130 135 140

Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala
145 150 155 160

Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala
165 170 175

Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Ser Trp Leu Tyr Leu Lys Gly Ser Tyr
180 185 190

Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val Cys Ala Ile
195 200 205

Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu Leu Gln Leu
210 215 220

Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His Leu Glu Arg
225 230 235 240

Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu Leu Glu Pro
245 250 255

Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys Gly Ile Ala
260 265 270

Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro Tyr Met Tyr
275 280 285

Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu Ala Leu Gln
290 295 300

Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn Tyr Cys Arg
305 310 315 320

Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala Asn Asp Val
325 330 335

Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu Ala Gly Glu
340 345 350

Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln Gly Ser Ala
355 360 365

Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe Tyr Asp Gly
370 375 380

Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu His Val Gly
385 390 395 400

Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu Gly Gln Val
405 410 415

Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala Ala Glu Ala
420 425 430

Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg Arg Gly Pro
435 440 445

Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys Lys Pro Ala
450 455 460

Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser Gly Pro Pro
465 470 475 480

Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly Pro Glu Gly
485 490 495

Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Thr Ala Ser Pro Pro Pro Glu
500 505 510

Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly Met Lys Glu
515 520 525

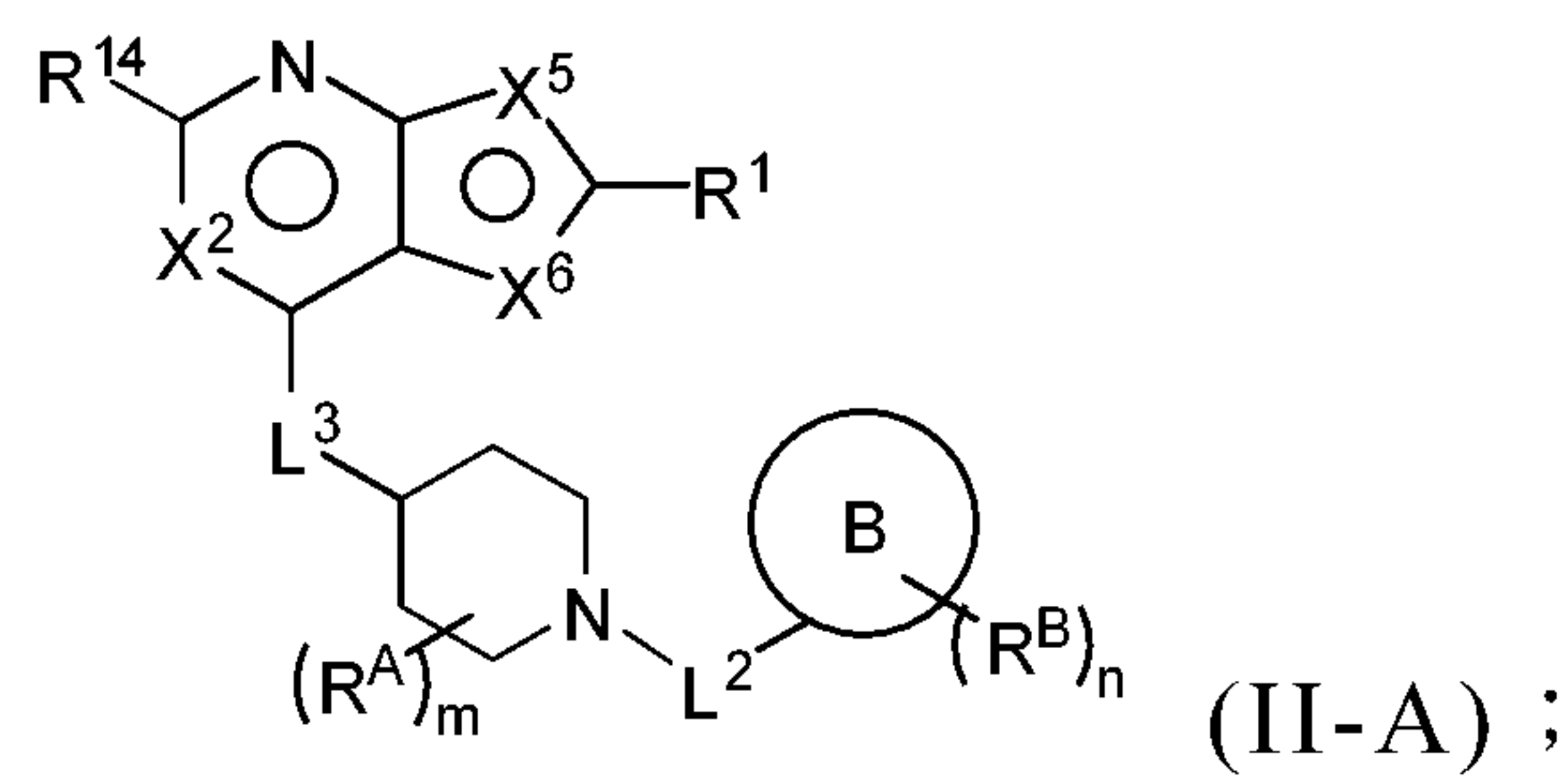
Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys Leu Gln Leu
530 535 540

Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val Ser Thr Pro
545 550 555 560

Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys Gly Leu
565 570 575

申請專利範圍

1. 一種式II-A化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X²為N；

X⁵為S；

X⁶為CR³或N；

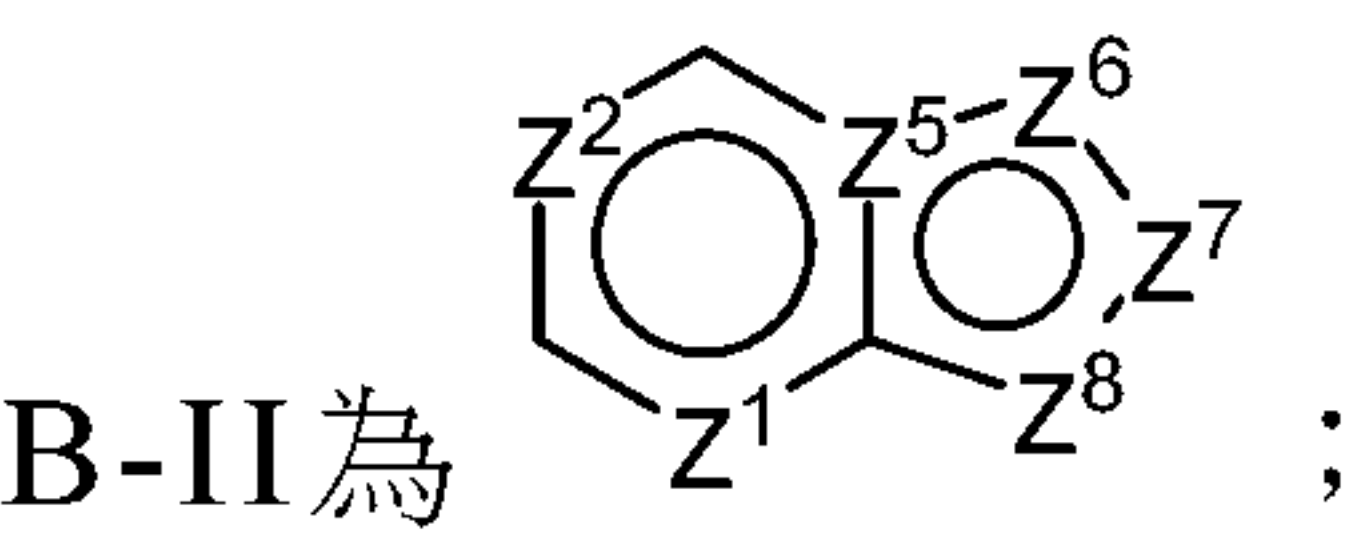
L³為羰基、O、S或-NR⁵-；

L²為C₁-C₄伸烷基；

m為0至3之整數；

B係B-II；

其中B在任何環原子處連接至L²；



Z¹及Z²各自獨立地為CR⁷、N或NR⁹；

Z⁵為C或N；

Z⁶為NR^B；

Z⁷及Z⁸各自獨立地為CR⁸、N、NR⁹、O或S；

n為1或2；

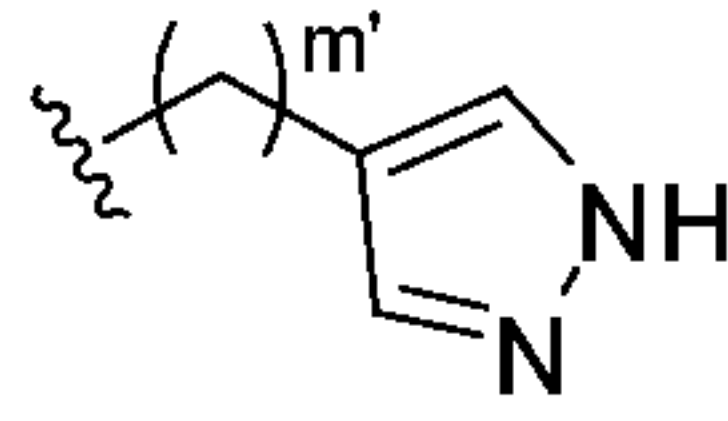
R¹係選自C₁-C₆烷基及C₁-C₆鹵烷基；

R³當存在時係選自H、鹵基、胺基、羧基及C₁-C₆烷基；

R⁵當存在時為H或C₁-C₆烷基；

R^7 當存在時係獨立為H、鹵基、羥基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基；

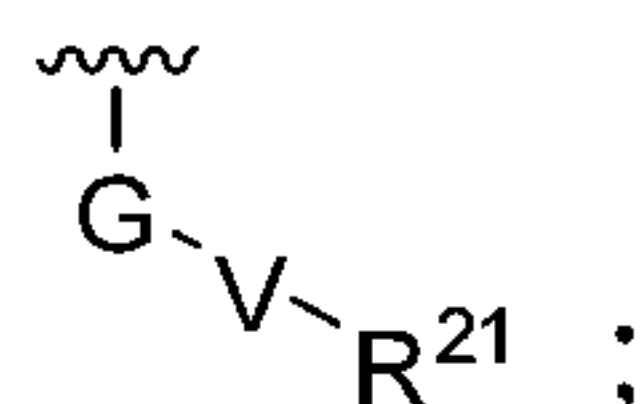
R^8 當存在時係獨立為H、 C_1 - C_4 烷基或氰基；

R^9 當存在時係獨立為H、 C_1 - C_4 烷基或 ，其中 m' 為1、2或3；

R^{14} 為鹵基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、胺基、氰基、醯胺基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

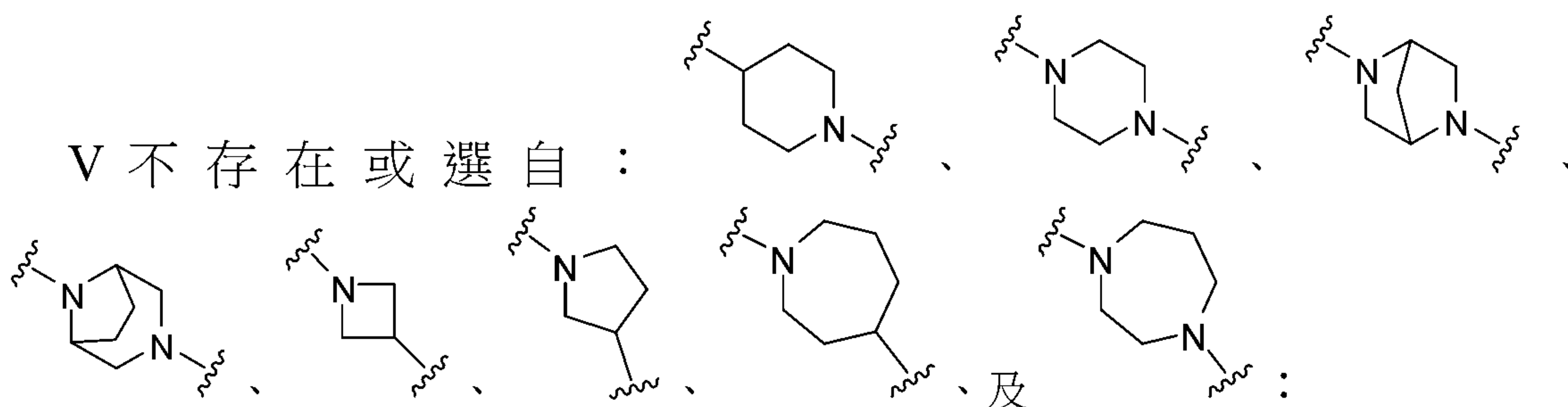
R^A 為F；

R^B 係選自：



其中：

G選自一鍵及 C_1 - C_6 伸烷基；



R^{21} 係選自H、鹵基、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{20})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 及 $-\text{CN}$ ；及

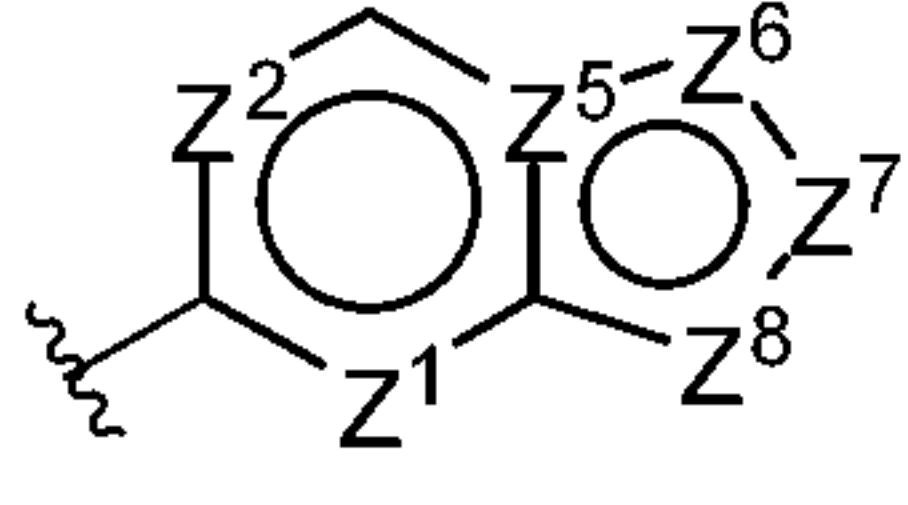
R^{20} 在每次出現時係獨立選自氫；及 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基及 C_2 - C_6 炔基。

2. 如請求項1之化合物，其中 X^6 為 CR^3 且 X^6 中之 R^3 選自H、鹵基、胺

基、羧基及C₁-C₆烷基。

3. 如請求項1之化合物，其中R¹為C₁-C₆鹵烷基。

4. 如請求項1之化合物，其中m為0。

5. 如請求項1之化合物，其中B-II連接至由  組成之群之位置處的L²。

6. 如請求項1之化合物，其中：

Z¹及Z²為CR⁷；

Z⁵為C；

Z⁶為NR^B；及

Z⁷及Z⁸為CR⁸。

7. 如請求項1之化合物，其中：

Z¹為CCH₃；

Z²及Z⁸為CH；

Z⁵為C；

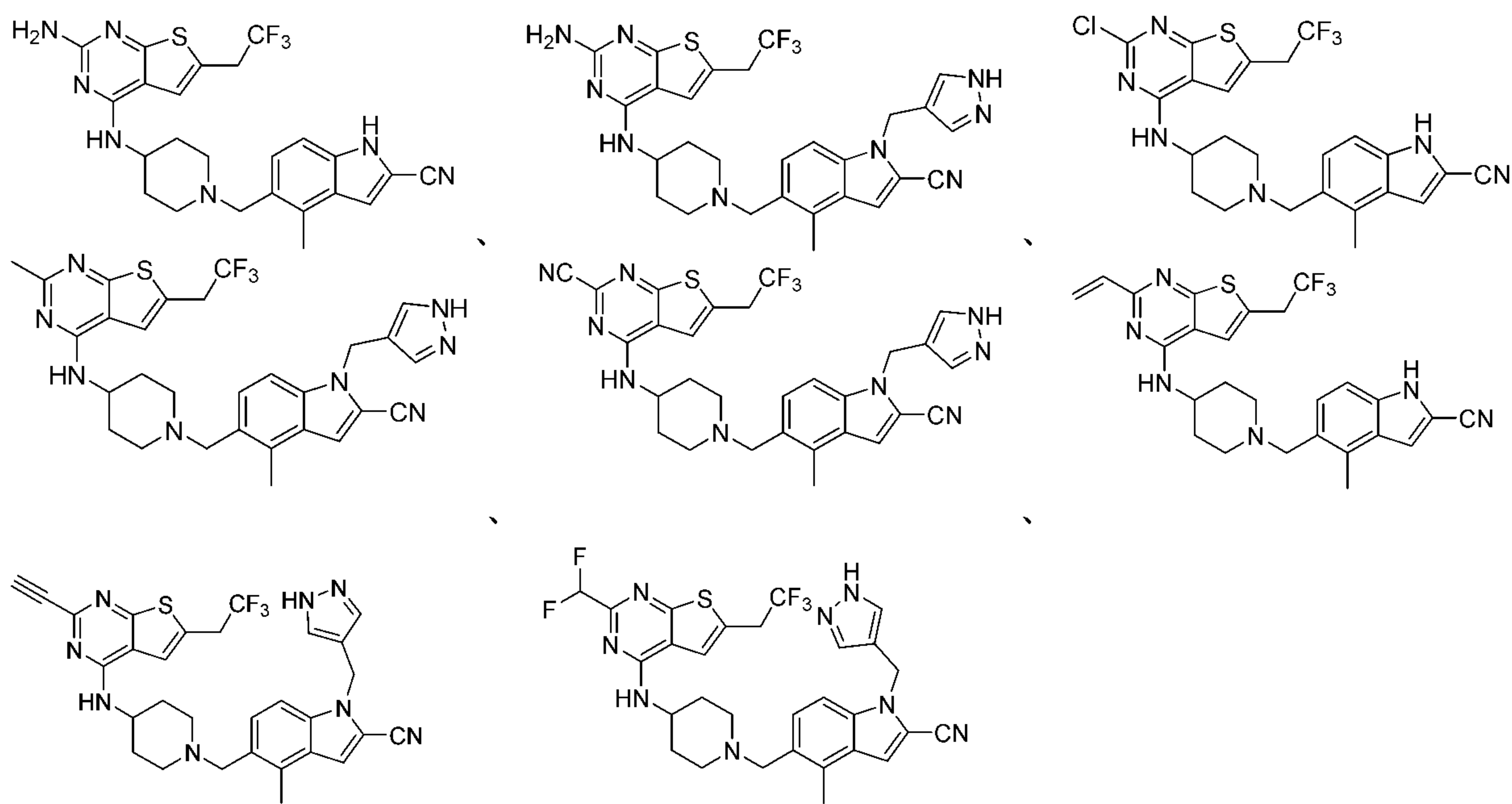
Z⁶為NR^B；及

Z⁷為CCN。

8. 如請求項1之化合物，其中G為C₁-C₆伸烷基。

9. 如請求項8之化合物，其中G係選自伸甲基、伸乙基、伸丙基及伸丁基。

10. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自：



、及

。

11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
12. 一種如請求項1至10中任一項之化合物或如請求項11之醫藥組合物的用途，其係用於製備治療血液科惡性疾病、實體腫瘤癌、腦腫瘤或糖尿病之藥物。
13. 如請求項12之用途，其中該血液科惡性疾病係白血病。
14. 如請求項12之用途，其中該實體腫瘤癌係前列腺癌、乳癌或肝癌。

圖式

人類menin同功異型物1之胺基酸序列(SEQ ID NO: 1)：

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE
LTFQSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGWSPVGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLRDVHL
ALSEDHAWVVFPGNGEQTA EVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRKME
VAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGR
PDPLTLYHKGIA SAKTYRDEHIYPMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYN YCR
EDEEIYKEFFE VANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLR
FYDGICKWEEGSPTPVLHV GWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAE EPWGEEA
REGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTA
QVPAPTASPPPEGPVLT FQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTP
SDYTLSFLKRQRKGL

圖1

人類menin同功異型物2之胺基酸序列(SEQ ID NO: 2)：

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE
LTFQPSAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLRDVHLALSED
HAWVVFPGNGEQTA EVTWHGKGNE DRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMV
CAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLT
LYHKG IASAKTYRDEHIYPMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYN YCREDEEI
YKEFFE VANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGI
CKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEEPWGEEAREGRR
RGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPPGT VAGTARGPEGGSTAQVPAP
TASPPPEGPVLT FQSEKMKG MKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTL
SFLKRQRKGL

圖2

人類menin同功異型物3之胺基酸序列(SEQ ID NO: 3)：

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE
LTFQPSAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLRDVHLALSED
HAWSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLER
YPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLTLYHKGIASAKTYRDEHIYPMYLAGYHCRNRNVR
EALQAWADTATVIQDYNCREDEEIYKEFFEYANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQ
GTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKV
RIVSREAEAAEAEEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVSGPP
RKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPTASPPPEGPVLTFQSEKMKGMKELLVATKINSSAI
KLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGL

圖3