



(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 I577693 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：101119653

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 31 日

(51)Int. Cl. : C07F9/6584 (2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/05/31

美國

61/491,851

(71)申請人：江蘇康緣藥業股份有限公司(中國大陸)JIANGSU KANION PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：沈旺 SHEN, WANG(US)；滿 杰克 MAUNG, JACK(US)；張愛民 ZHANG, AIMIN (CN)；鄭曉玲 ZHENG, XIAOLING(US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2002/0183325A1

WO 2004/080976A1

審查人員：黃智詮

申請專利範圍項數：125 項 圖式數：0 共 139 頁

(54)名稱

聚(ADP-核糖)聚合酶之三環抑制劑

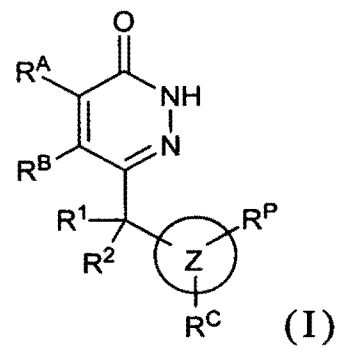
TRICYCLIC INHIBITORS OF POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASE

(57)摘要

本發明提供包含含磷三環化合物(包括酞嗪-1(2H)-酮衍生物)之組合物。該等化合物係聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)、尤其 PARP-1 及潛在 PARP-2 之強效抑制劑。其亦在抑制聚(ADP-核糖)寡聚體形成中顯示良好細胞活性。該等化合物可作為單一療法或與其他治療劑組合用於治療與 PARP 有關之病況，例如癌症、發炎疾病及缺血性病況。因此，本發明亦提供治療與 PARP 有關病況的方法，其包含向有需要之個體投與有效量之本發明化合物。

The invention provides for compositions comprising phosphorous containing tricyclic compounds, including phthalazin-1(2H)-one derivatives. The compounds are potent inhibitors of the enzyme poly(ADP-ribose)polymerase (PARP), particularly PARP-1 and potentially PARP-2. The also show good cellular activity in inhibiting poly(ADP-ribose) oligomer formation. The compounds may be useful as mono-therapy or in combination with other therapeutic agents in the treatment conditions where PARP is implicated, such as cancer, inflammatory diseases and ischemic conditions. Thus, also provided are methods for the treatment of a condition where PARP is implicated comprising administering to an effective amount of a compound of the invention to an individual in need thereof.

特徵化學式：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101119653

※ 申請日：101.5.31

※ IPC 分類：C07F 9/6584 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

聚(ADP-核糖)聚合酶之三環抑制劑

TRICYCLIC INHIBITORS OF POLY(ADP-RIBOSE)POLYMERASE

二、中文發明摘要：

本發明提供包含含磷三環化合物(包括酞嗪-1(2H)-酮衍生物)之組合物。該等化合物係聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)、尤其 PARP-1 及潛在 PARP-2 之強效抑制劑。其亦在抑制聚(ADP-核糖)寡聚體形成中顯示良好細胞活性。該等化合物可作為單一療法或與其他治療劑組合用於治療與 PARP 有關之病況，例如癌症、發炎疾病及缺血性病況。因此，本發明亦提供治療與 PARP 有關病況的方法，其包含向有需要之個體投與有效量之本發明化合物。

三、英文發明摘要：

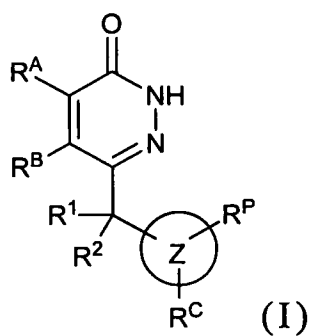
The invention provides for compositions comprising phosphorous containing tricyclic compounds, including phthalazin-1(2H)-one derivatives. The compounds are potent inhibitors of the enzyme poly(ADP-ribose)polymerase (PARP), particularly PARP-1 and potentially PARP-2. The also show good cellular activity in inhibiting poly(ADP-ribose) oligomer formation. The compounds may be useful as mono-therapy or in combination with other therapeutic agents in the treatment conditions where PARP is implicated, such as cancer, inflammatory diseases and ischemic conditions. Thus, also provided are methods for the treatment of a condition where PARP is implicated comprising administering to an effective amount of a compound of the invention to an individual in need thereof.

#### 四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

#### 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於含磷雜環化合物，例如酞嗪-1(2H)-酮衍生物，其係酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)之抑制劑。該等化合物可作為單一療法或與其他治療劑組合用於治療與PARP有關之病況，例如癌症、發炎性疾病及缺血性病況。

### [相關申請案之交互參照]

本申請案主張2011年5月31日提出申請之美國臨時專利申請案第61/491,851號之優先權，該案件之全部揭示內容以引用方式併入本文中。

### 【先前技術】

聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)組成18種含有PARP催化結構域之蛋白質的家族(Amé等人，BioEssays (2004) 26:882)。此等蛋白質包括PARP-1、PARP-2、PARP-3、端錨聚合酶-1、端錨聚合酶-2及其他。創始成員(founding member)且亦研究最多之PARP-1係細胞核中最豐富之蛋白質。PARP-1係由如下3個主要結構域組成：含有2個鋅指之胺基(N)末端DNA結合結構域(DBD)、自身修飾結構域及羧基(C)末端催化結構域。

PARP酶係細胞核及細胞質酶，其使 $\text{NAD}^+$ 裂解成菸醯胺及ADP-核糖以在目標蛋白質上形成具支鏈之長ADP-核糖聚合物，該等目標蛋白質包括拓撲異構酶、組蛋白及PARP自身(Le Rhun等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. (1998) 245:1-10)。

(ADP-核糖基)聚合與若干生物過程有關，包括DNA修復、基因轉錄、細胞週期進展、細胞凋亡、細胞壞死、染色質功能及基因組穩定。因此，PARP抑制劑可用於治療各種與PARP酶活性有關之病況。

絕大部分已知PARP抑制劑與酶之菸醯胺結合結構域相互作用並表現為NAD<sup>+</sup>之競爭性抑制劑(Ferraris, J. Med. Chem. (2010) 53(12):4561-4584及Bundscherre等人，Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (2009) 9:816-821)。諸如苯甲醯胺及衍生物等菸醯胺之結構類似物屬於欲經研究作為PARP抑制劑之首要化合物。

已揭示經醯胺或芳基取代之4-苯甲基-2H-嘧啶-1-酮衍生物作為PARP抑制劑，例如在WO 2002/036576、WO 2003/070707、WO 2003/093261、WO 2004/080976、WO 2007/045877、WO 2007/138351、WO 2008/114023、WO 2008/122810及WO 2009/093032中。已揭示某些經醯胺取代之6-苯甲基嘧啶-3(2H)-酮衍生物作為PARP酶之強效抑制劑，例如在WO 2007/138351、US 20080161280、US 2008/0269234、WO 2009/004356、WO 2009/063244及WO 2009/034326中。

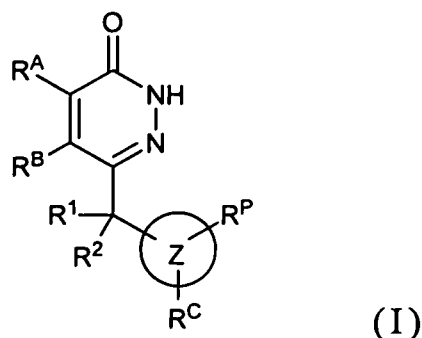
然而，許多已知PARP抑制劑具有抑制活性較弱或缺少期望醫藥特性之缺點。因此，當前仍然需要具有用於臨床應用之合適醫藥特性之強效PARP酶抑制劑。

### 【發明內容】

本發明揭示用於治療與PARP有關之病況之方法及組合

物，該病況係例如癌症、發炎疾病及缺血性病況。

在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物：



其中

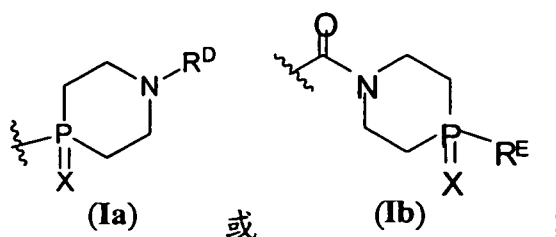
$R^A$ 及 $R^B$ 各獨立地係鹵基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基，或 $R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之含有0、1或2個選自S、O及N之雜原子的5、6或7員環；

$R^1$ 及 $R^2$ 各獨立地係氫、鹵基、羥基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；

Z係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之5或6員芳基或雜芳基；

$R^C$ 係氫、鹵基、 $-CF_3$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；

$R^P$ 係式(Ia)或(Ib)之部分：



各X獨立地係O、S或不存在；

$R^D$ 係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取

代之環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環基、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}^8\text{R}^9$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ；

$\text{R}^3$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

$\text{R}^4$ 係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烷氧基或經取代或未經取代之雜環基；

$\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

$\text{R}^8$ 及 $\text{R}^9$ 各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基，或 $\text{R}^8$ 及 $\text{R}^9$ 連同其所連接之氮原子一起形成雜環基；

$\text{R}^E$ 係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基或 $-\text{OR}^7$ ；且

$\text{R}^7$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在一個實施例中，PARP抑制劑化合物包括表1中之化合物中之任一者、任一組合或全部；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該化合物能夠以小於約100 nM之 $\text{IC}_{50}$ 抑制PARP-1酶活性。在一些實施例中，該化合物具有小於約1,000 nM、小於約750 nM、小於約500 nM、小於約250 nM、小於約150 nM、小於約100 nM、小

於約 50 nM、小於約 10 nM 或小於約 1 nM 之 PARP-1 酶抑制  $IC_{50}$ ，如使用 HT Universal 比色 PARP 分析套組所量測。在一些實施例中，該化合物能夠以小於約 100 nM 之  $EC_{50}$  抑制細胞內聚 (ADP-核糖) 形成。在一些實施例中，該化合物能夠在人類癌細胞 (例如人類子宮頸癌，例如 C41 細胞) 中以小於約 1,000 nM、小於約 750 nM、小於約 500 nM、小於約 250 nM、小於約 150 nM、小於約 100 nM、小於約 50 nM、小於約 10 nM 或小於約 1 nM 之  $EC_{50}$  抑制細胞內聚 (ADP-核糖) 形成。

在另一態樣中，本發明提供以實質上純形式存在之 PARP (例如 PARP-1) 抑制劑化合物中之任一者。

在另一態樣中，本發明提供包含本文所述化合物中之任一者及載劑 (例如，醫藥上可接受之載劑) 之調配物。在一些實施例中，該調配物適於投與個體。在一些實施例中，該調配物包含有效量之本文所述化合物中之任一者及載劑 (例如，醫藥上可接受之載劑)。在另一態樣中，本發明提供包含 PARP (例如 PARP-1) 抑制劑化合物或 PARP (例如 PARP-1) 抑制劑化合物與醫藥上可接受之載劑之組合的醫藥調配物。

在另一態樣中，本發明提供治療或預防有需要之個體之可藉由抑制 PARP (例如 PARP-1) 改善之病況的方法，該方法包含向該個體投與有效量之本文所詳述化合物，例如式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 化合物或其任何變體。在一些實施例中，該病況係癌症，例如乳癌、卵巢癌或腦癌、

HR 依賴性 DNA DSB 修復活性有缺陷之癌症、BRCA-1 或 BRCA-2 缺陷腫瘤或 PTEN 突變腫瘤。在一些實施例中，該病況係發炎性疾病或自體免疫疾病。在一些實施例中，該病況係缺血、再灌注或腎衰竭。在一些實施例中，該病況係逆轉錄病毒感染。

本發明亦提供本文所詳述化合物、例如式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 化合物或其任何變體之用途，其係用於製造用以治療或預防有需要之個體之可藉由抑制 PARP (例如 PARP-1) 改善之病況的藥劑。

在另一態樣中，本發明提供用於治療或預防個體之可藉由抑制 PARP (例如 PARP-1) 改善之病況的套組，其包含本文所詳述化合物中之任一者或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物；及包裝。在一些實施例中，該套組包含本文所述化合物中之任一者或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物之調配物；及包裝。

### 【實施方式】

本發明尤其提供包含 PARP 抑制劑之組合物及其使用方法，包括治療與 PARP 有關之病況、例如癌症、發炎性疾病及缺血性病況的方法。

#### 定義

除非另外明確指明，否則術語「一(a、an)」及諸如此類係指一或多者。

提及「約」，本文之數值或參數包括(及描述)關於該數值或參數本身之實施例。例如，提及「約 X」之描述包括

「X」之描述。

亦應理解且本揭示內容明確傳達，提及「該化合物」或「一種化合物」包括且係指本文所述之任何化合物或其醫藥上可接受之鹽或其他形式。

除非另有說明，否則本文所用之縮寫具有其化學及生物領域內之習用含義。

除非另外說明，否則本文所用之「烷基」單獨或作為另一取代基之一部分係指飽和直鏈(即，非具支鏈)、具支鏈或環狀烴鏈、或其組合。特定烷基係具有1至20個碳原子之烷基(「C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基」)。更特定烷基係具有1至8個碳原子之烷基(「C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基」)。當命名具有具體數目碳之烷基殘基時，具有該數目碳之任何及全部幾何異構體均意欲涵蓋在內及闡述；因此，例如，「丁基」意欲包括正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基及環丁基；「丙基」包括正丙基、異丙基及環丙基。當命名具有指定範圍之碳原子之烷基殘基時，具有該指定範圍內(包括端點)之任何具體數目碳原子之任何及全部烷基均意欲涵蓋在內及闡述；因此，「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基」包括具有1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基。烷基係由諸如下述基團例示：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基、環丙基、環丁基、環戊基及環己基及諸如此類。環烷基係烷基子集，且可由一個環(例如環己基)或多個環(例如金剛烷基)組成。包含一個以上環之環烷基可稠合、螺環或橋接或其組合。較佳之環烷基係具有3至13個環碳原子之飽

和環狀烴。更佳之環烷基係具有3至8個環碳原子之飽和環狀烴(「C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基」)。環烷基之實例包括金剛烷基、十氫萘基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及諸如此類。

除非另外說明，否則本文所用之「芳基」或「Ar」單獨或作為另一取代基之一部分係指具有單個環(例如，苯基)或多個稠合環(例如，萘基或蒽基)之不飽和芳香族碳環基團，該等稠合環可為或可不為芳香族的。在一種變體中，芳基含有6至14個環碳原子。具有一個以上環且其中至少一個環係非芳香族之芳基可在芳香族環位置或非芳香族環位置連接至母體結構。在一種變體中，具有一個以上環且其中至少一個環係非芳香族之芳基在芳香族環位置連接至母體結構。芳基之實例包括(但不限於)苯基、1-萘基、2-萘基及4-聯苯。

除非另外說明，否則本文所用之「雜芳基」或「HetAr」單獨或作為另一取代基之一部分係指具有1至10個環碳原子及至少一個環雜原子(包括(但不限於)諸如氮、氧及硫等雜原子)之不飽和芳香族環狀基團。雜芳基可具有單個環(例如，吡啶基、噻唑基)或多個稠合環(例如，酞嗪基、喹啉基)，該等稠合環可為或可不為芳香族的。具有一個以上環且其中至少一個環係非芳香族之雜芳基可在芳香族環位置或非芳香族環位置連接至母體結構。在一種變體中，具有一個以上環且其中至少一個環係非芳香族之雜芳基在芳香族環位置連接至母體結構。雜芳基之非限制性實例係吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、

異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、異喹啉基、喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、喹啉基、酞嗪基及諸如此類。

除非另外說明，否則本文所用之「鹵基」或「鹵素」單獨或作為另一取代基之一部分係指氟、氯、溴或碘原子。

除非另外說明，否則本文所用之「烷氧基」單獨或作為另一取代基之一部分係指基團烷基-O-，其包括(作為實例)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基及諸如此類。「經取代烷氧基」係指基團經取代之烷基-O-。

除非另外說明，否則本文所用之「雜環」、「雜環狀」或「雜環基」單獨或作為另一取代基之一部分係指具有單個環或多個稠合環且具有1至10個環碳原子及1至4個選自由O、N、P、Si及S組成之群之環雜原子的穩定的飽和或不飽和非芳香族基團，且其中該氮、磷及硫原子可視情況經氧化且該氮雜原子可視情況經四級銨化。包含一個以上環之雜環可稠合、螺環或橋接或其任一組合。在稠合環系統中，該等環中之一或多者可為芳基或雜芳基。具有一個以上環且其中至少一個環係芳香族之雜環可在非芳香族環位置或芳香族環位置連接至母體結構。在一種變體中，具有一個以上環且其中至少一個環係芳香族之雜環在非芳香族環位置連接至母體結構。雜環基之實例包括(但不限於)

1,2-二氫酞嗪-1-基、酞嗪-1(2*H*)-酮-4-基、1,4-氮雜磷雜環己基(azaphosphinanyl)、1-六氫吡啶基、2-六氫吡啶基、3-六氫吡啶基、4-嗎啉基、3-嗎啉基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基、1-六氫吡嗪基、2-六氫吡嗪基、1-氮雜環丁基及諸如此類。

術語「經取代」係指部分中之一或多個氫原子經單價或二價基團替換。「視情況經取代」指示該部分可經取代或未經取代。缺少術語「視情況經取代」及「經取代」之部分意欲指未經取代部分(例如，除非指示為經取代苯基或視情況經取代之苯基，否則「苯基」意欲作為未經取代之苯基)。在一些實施例中，「視情況經取代」之基團係未經取代之基團。在一些實施例中，「視情況經取代」之基團係經取代基團。例如，「視情況經取代之烷基」在一個實施例中係未經取代之烷基且在另一實施例中係經取代烷基。

除非另外明確指明，否則本文所用之「個體」意欲指哺乳動物，包括(但不限於)人類。本發明可用於人類醫學及獸醫情形中。

與本發明化合物有關之術語「投與」及其變體(例如，「投與」化合物)意指將該化合物或該化合物之前藥引入需要治療動物之系統中。當本發明化合物或其前藥與一或多種其他活性劑(例如，細胞毒性劑等)組合提供時，「投與」及其變體各應理解為包括同時及相繼引入該化合物或

其前藥與其他藥劑。本文所用之術語「組合物」意欲涵蓋包含指定量之指定成份之產品以及自指定量之指定成份之組合直接或間接產生之任何產品。

本文所用之術語「治療有效量」意指活性化合物或醫藥劑在組織、系統、動物或人類中引發研究者、獸醫師、醫師或其他臨床醫師所尋求之生物或醫學反應的量。

「醫藥有效量」或「治療有效量」將端視所投與之組合物、所治療/預防之病況、所治療或預防病況之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、投與途徑及形式、主治醫師或獸醫從業人員之判斷及熟習此項技術者根據本文所提供教示所瞭解之其他因素而變化。

術語「治療」係指受病理病況侵襲之哺乳動物的治療，且係指可藉由(例如)殺死癌細胞來減輕該病況之作用，而且亦指達成該病況進展之抑制之作用，且包括進展速率降低、進展速率停止、病況改善及病況治癒。

術語「預防」包括對個體中疾病之發生或復發提供預防。個體可傾向於、易於患該疾病或具有患該疾病之風險，但尚未診斷出患有該疾病。

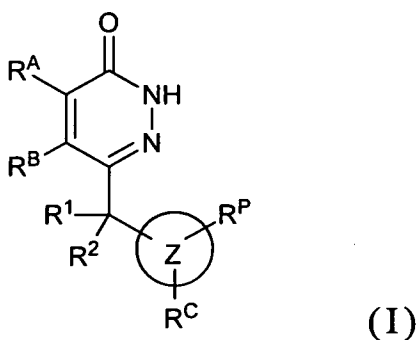
本文所用之術語「醫藥上可接受的」係指在合理的藥學判斷範疇內適於與個體(例如人類)組織接觸使用而無過高毒性、刺激性、過敏性反應或其他問題或併發症並與合理的效益/風險比率相稱之化合物、材料、組合物及/或劑型。各載劑、賦形劑等就與該調配物之其他成份相容而言亦必須為「可接受的」。

本文所用之「醫藥上適宜之載劑」或「醫藥上可接受之載劑」係指醫藥賦形劑，例如不與提取物有害地發生反應之適於經腸或非經腸應用之醫藥上、生理學上可接受之有機或無機載劑物質。

術語「輔助」係指化合物與已知治療方式結合使用。該等方式包括不同癌症類型治療所用之藥物細胞毒性方案及/或電離輻射。特定言之，已知該等活性化合物可加強許多癌症化學療法治療之作用，其包括拓撲異構酶類毒性藥物(例如，托泊替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、盧比替康(rubitecan))、大部分已知烷基化劑(例如，DTIC、替莫唑胺(temozolamide))及用於治療癌症之基於鉑之藥物(例如，卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin))。

#### PARP 抑制劑

在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物：



其中

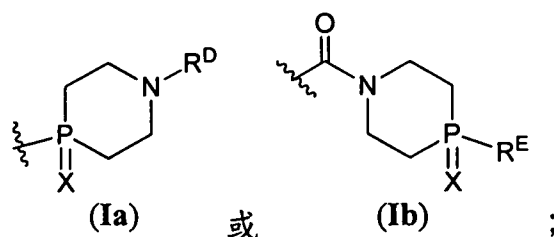
$R^A$ 及 $R^B$ 各獨立地係鹵基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基，或 $R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之含有0、1或2個選自S、O及N之雜原子的5、6或7員環；

$R^1$ 及 $R^2$ 各獨立地係氫、鹵基、羥基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；

Z係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之5或6員芳基或雜芳基；

$R^C$ 係氫、鹵基、 $-CF_3$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；

$R^P$ 係式(Ia)或(Ib)之部分：



各X獨立地係O、S或不存在；

$R^D$ 係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環基、 $-SO_2R^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(=N-CN)NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^5R^6$ ；

$R^3$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

$R^4$ 係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烷氧基或經取代或未經取代之雜環基；

$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

$R^8$ 及 $R^9$ 各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基，或 $R^8$ 及 $R^9$ 連同其所連接之氮

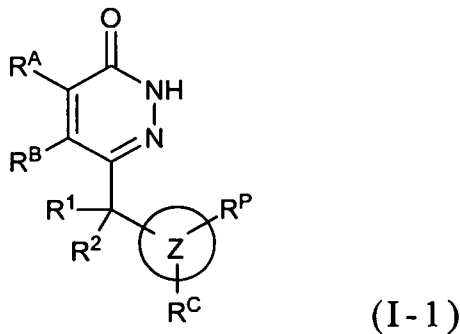
原子一起形成雜環基；

$R^E$  係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基或  $-OR^7$ ；且

$R^7$  係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在一個態樣中，本發明提供式 (I-1) 化合物：



其中

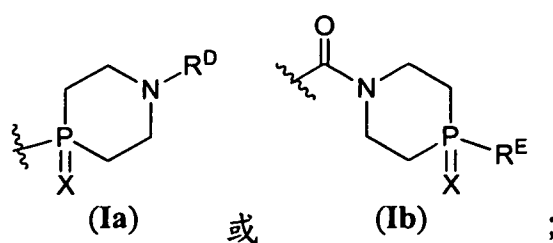
$R^A$  及  $R^B$  各獨立地係鹵基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_6$  烷基，或  $R^A$  及  $R^B$  連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之含有 0、1 或 2 個選自 S、O 及 N 之雜原子的 5、6 或 7 員環；

$R^1$  及  $R^2$  各獨立地係氫、鹵基、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_3$  烷基或經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；

$Z$  係經  $R^C$  及  $R^P$  取代之 5 或 6 員芳基或雜芳基；

$R^C$  係氫、鹵基、 $-CF_3$ 、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_3$  烷基或經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；

$R^P$  係式 (Ia) 或 (Ib) 之部分：



各X獨立地係O、S或不存在；

$R^D$ 係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環基、 $-\text{SO}_2R^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^4$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}^8R^9$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5R^6$ ；

$R^3$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

$R^4$ 係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烷氧基或經取代或未經取代之雜環基；

$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

$R^8$ 及 $R^9$ 各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基，或 $R^8$ 及 $R^9$ 連同其所連接之氮原子一起形成雜環基；

$R^E$ 係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基或 $-\text{OR}^7$ ；且

$R^7$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

「經取代」部分，例如經取代烷基、經取代烷氧基、經取代芳基、經取代雜芳基或經取代雜環基可具有一或多個取代基。式(I)之經取代部分上之取代基可為一個、兩個、三個或更多個選自(但不限於)以下之基團：羥基、硝基、胺基(例如， $-\text{NH}_2$ 或二烷基胺基)、亞胺基、氰基、鹵基(例如F、Cl、Br、I)、鹵代烷基(例如 $-\text{CCl}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ )、硫基、磺醯基、硫代醯胺基、脒基、亞脒基(imidino)、側氧基、胺肟基、甲胺肟基、亞脒基、胍基、磺醯胺基、羧基、甲醯基、烷基、烷氧基、烷氧基-烷基、烷基羰基、烷基羰基氧基( $-\text{OCOR}$ )、胺基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、羰基胺基、雜芳基羰基、雜芳烷基-羰基、烷硫基、胺基烷基、氰基烷基、胺甲醯基( $-\text{NHCOOR}-$ 或 $-\text{OCONHR}-$ )、脲( $-\text{NHCONHR}-$ )、芳基及諸如此類，其中R係任一適宜基團，例如，烷基或伸烷基。在一些實施例中，視情況經取代部分僅視情況經本文所述之所選基團取代。在一些實施例中，上述基團(例如，烷基)視情況經諸如下述基團取代：烷基(例如，甲基或乙基)、鹵代烷基(例如， $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ )、環烷基(例如， $-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_7$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_9$ )、胺基(例如， $-\text{NH}_2$ 或二烷基胺基)、烷氧基(例如，甲氧基)、雜環基(例如，作為嗎啉、六氫吡嗪、六氫吡啶、氮雜環丁烷)、羥基及/或雜芳基(例如，噁唑基)。在一些實施例中，取代基基團本身視情況經取代。在一些實施例中，取代基基團本身未經取代。取代至取代基團上之基團可為(例如)羧基、鹵基、硝基、胺基、氰基、羥基、

烷基、烯基、炔基、烷氧基、胺基羰基、-SR、硫代醯胺基、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>R或環烷基，其中R係任一適宜基團，例如，氫或烷基。

在一些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各係氫。在一些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之一者係氫且另一者係鹵基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基。在一些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各獨立地係鹵基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基。在一些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各獨立地係氫或鹵素。

在一些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各係氫，且R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之一者或二者同位素富集氘(<sup>2</sup>H)。在一種變體中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之一者係氫且另一者係氘。在另一變體中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>二者均為氘。在一些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之一者係羥基。在一些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之一者係氫且另一者係羥基。

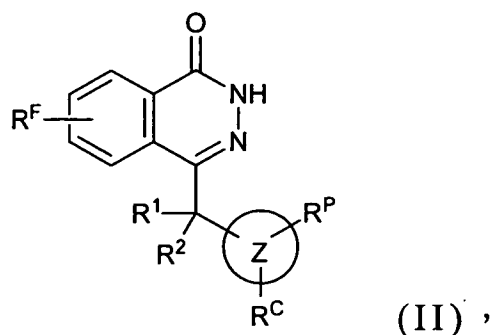
應理解且本文明確傳達，適當時，本文所述R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>之每一變體可與本文所述其他變量(例如，R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>、Z、R<sup>C</sup>及R<sup>P</sup>)之每一變體組合，如同單獨列示每一組合一般。

在一些實施例中，R<sup>A</sup>及R<sup>B</sup>各獨立地係鹵基或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在一些實施例中，R<sup>A</sup>及R<sup>B</sup>各獨立地係鹵基。在一些實施例中，R<sup>A</sup>及R<sup>B</sup>各獨立地係經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在一些實施例中，R<sup>A</sup>及R<sup>B</sup>中之一者係鹵基且另一者係經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

在一些實施例中，R<sup>A</sup>及R<sup>B</sup>連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之含有0、1或2個選自S、O及N之雜

原子的5、6或7員環。在一些實施例中， $R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之5、6或7員碳環。在一些實施例中， $R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之6員碳環。在一些實施例中， $R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之含有1或2個選自S、O及N之雜原子的5、6或7員環。在一些實施例中， $R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之含有1個選自S、O及N之雜原子的5、6或7員環。在一些實施例中， $R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之6員芳香族環(例如，苯環)。在一些實施例中， $R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之雜芳香族環。

在一些實施例中， $R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之原子一起形成芳香族環之式(I)化合物具有式(II)：



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^C$ 、 $R^P$ 及Z係如對於式(I)所定義，且 $R^F$ 係氫、鹵基、 $-CF_3$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在一些實施例中， $R^F$ 係氫。在一些實施例中， $R^F$ 係鹵基(例如氟)。在一些實施例中， $R^F$ 係 $-CF_3$ 或經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷基。在一些實施例中， $R^F$ 係經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷氧基。

應理解且本文明確傳達，適當時，本文所述 $R^A$ 及 $R^B$ 之每一變體可與本文所述其他變量(例如， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Z$ 、 $R^C$ 及 $R^P$ )之每一變體組合，如同單獨列示每一組合一般。

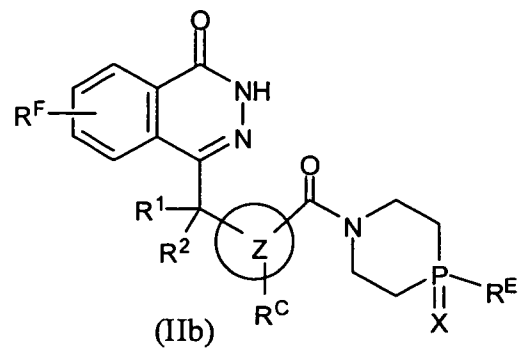
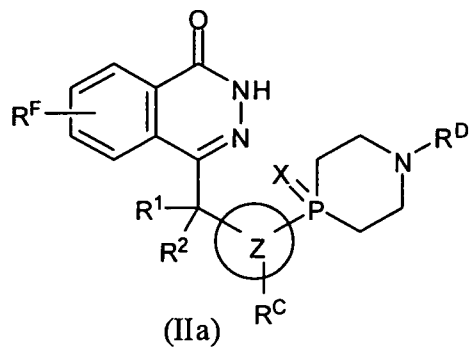
在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者係氫。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 各係氫。在一些實施例中， $R^F$ 、 $R^1$ 及 $R^2$ 各係氫。

在一些實施例中， $Z$ 係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之5或6員雜芳基。在一些實施例中， $Z$ 係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之5員雜芳基。在一些實施例中， $Z$ 係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之6員雜芳基。在一些實施例中， $Z$ 係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之5或6員芳基。在一些實施例中， $Z$ 係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之5員芳基。在一些實施例中， $Z$ 係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之6員芳基。在一些實施例中， $Z$ 係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之苯基。

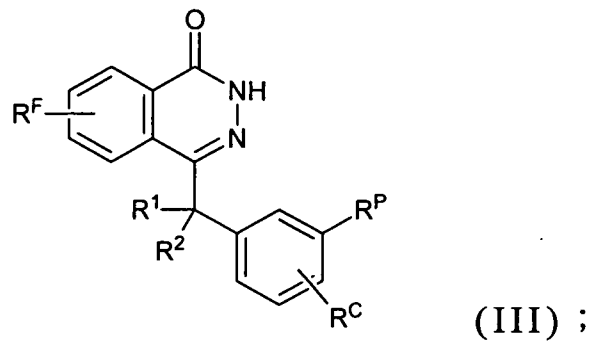
應理解且本文明確傳達，適當時，本文所述 $Z$ 之每一變體可與本文所述其他變量(例如， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ 及 $R^P$ )之每一變體組合，如同單獨列示每一組合一般。

在一些實施例中，該化合物具有式(II)，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^C$ 、 $R^F$ 及 $Z$ 係如對於式(II)所定義，且 $R^P$ 係式(Ia)之部分；該化合物具有式(IIa)。在一些實施例中，該化合物具有式(II)，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^C$ 、 $R^F$ 及 $Z$ 係如對於式(II)所定義，且

$R^P$  係式 (Ib) 之部分；該化合物具有式 (IIb)。



本發明亦提供式 (III) 化合物：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^C$ 、 $R^P$  及  $R^F$  係如對於式 (I) 或 (II) 所定義；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在一些實施例中， $R^1$  及  $R^2$  中之至少一者係氫。在一些實施例中， $R^1$  及  $R^2$  各係氫。在一些實施例中， $R^F$  係氫。在一些實施例中， $R^F$  係鹵基 (例如，氟)。在一些實施例中， $R^1$  及  $R^2$  中之一者或二者同位素富集氫。在一些實施例中， $R^1$  及  $R^2$  各係氘。

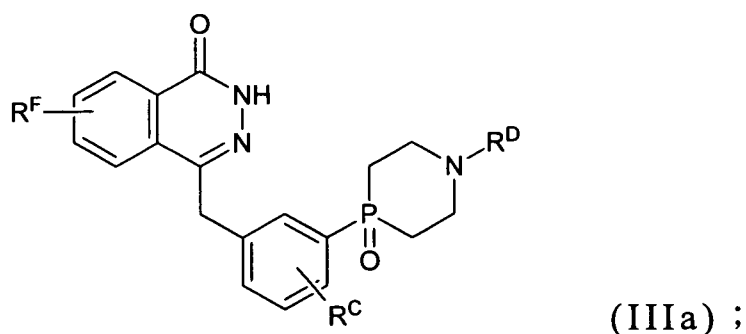
在一些實施例中， $R^C$  係氫。在一些實施例中， $R^C$  係鹵基、 $-CF_3$ 、經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_3$  烷基或經取代或未經取代之  $C_1$ - $C_3$  烷氧基。在一些實施例中， $R^C$  係鹵基 (例如，氟)。在一些實施例中， $R^C$  係  $-CF_3$ 。在一些實施例

中， $R^C$ 係經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些實施例中， $R^C$ 係經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基。在一些實施例中， $R^C$ 係連接至苯環之 $R^P$ 基團鄰位上。在一些實施例中， $R^C$ 係連接至苯環之 $R^P$ 基團對位上。在一些實施例中， $R^C$ 係連接至苯環之 $R^P$ 基團間位上。

在一些實施例中， $R^P$ 具有式(Ia)，其中X不存在。在一些實施例中， $R^P$ 具有式(Ia)，其中X係O。在一些實施例中， $R^P$ 具有式(Ia)，其中X係S。

在一些實施例中， $R^P$ 具有式(Ib)，其中X不存在。在一些實施例中， $R^P$ 具有式(Ib)，其中X係O。在一些實施例中， $R^P$ 具有式(Ib)，其中X係S。

在一些較佳實施例中，該化合物具有式(IIIa)：



其中 $R^C$ 、 $R^D$ 及 $R^F$ 係如對於式(I)、(II)或(III)所定義；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在一種變體中， $R^D$ 係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基。在另一變體中， $R^D$ 係經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些實施例中， $R^D$ 係未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在另一變體中， $R^D$ 係經取代或未經取代之

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>環烷基。在另一變體中，R<sup>D</sup>係選自由下列組成之群：氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、三氟乙基、環丙基甲基、環丙基、環丁基及環戊基。在另一變體中，R<sup>D</sup>係氫、甲基或乙基。

在一些實施例中，R<sup>D</sup>係甲基或乙基。在另一變體中，R<sup>D</sup>係經取代或未經取代之芳基。在另一變體中，R<sup>D</sup>係經取代或未經取代之苯基。在另一變體中，R<sup>D</sup>係經取代或未經取代之雜芳基。在另一變體中，R<sup>D</sup>係經取代或未經取代之6員雜芳基。在另一變體中，R<sup>D</sup>係經取代或未經取代之5員雜芳基。在另一變體中，R<sup>D</sup>係經取代或未經取代之選自由下列組成之群的雜芳基：吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、喹啉基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻唑基及噻二唑基。在另一變體中，R<sup>D</sup>係經取代或未經取代之選自由下列組成之群的雜芳基：吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、喹啉基、噻唑基及噻二唑基。在另一變體中，R<sup>D</sup>係經取代或未經取代之吡啶基(例如，2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基)。在另一變體中，R<sup>D</sup>係經取代或未經取代之嘧啶基(例如，2-嘧啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基)。在另一變體中，R<sup>D</sup>係經取代或未經取代之雜環基。

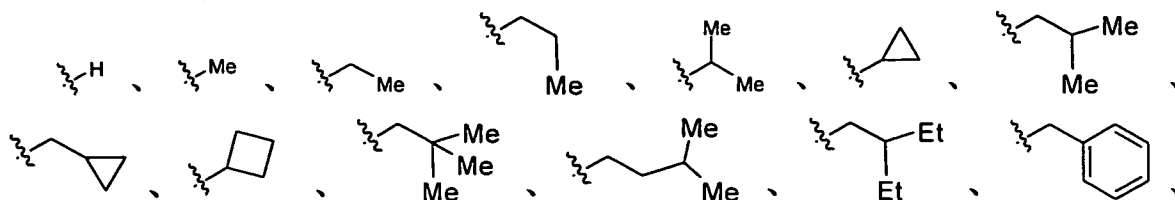
在一種變體中，R<sup>D</sup>係-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>，其中R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基。在另一變體中，R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各獨立地係氫或未經取代之烷基。在一種特定變體中，R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各係甲基。

在一種變體中， $R^D$ 係 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ ，其中 $\text{R}^3$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基。在另一變體中， $\text{R}^3$ 係經取代或未經取代之環烷基(例如，環丙基)。在另一變體中， $\text{R}^3$ 係經取代或未經取代之烷基(例如，甲基)。

在一些實施例中， $R^D$ 係 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ，其中 $\text{R}^4$ 係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烷氧基或經取代或未經取代之雜環基。在另一變體中， $\text{R}^4$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基。在另一變體中， $\text{R}^4$ 係未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 環烷基。在另一變體中， $\text{R}^4$ 係經取代或未經取代之雜環基。在另一變體中， $\text{R}^4$ 係經取代或未經取代之選自吡咯啉基及四氫呋喃基之雜環基。

在一些實施例中， $R^D$ 係 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}^8\text{R}^9$ ，其中 $\text{R}^8$ 及 $\text{R}^9$ 各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基。在一些實施例中， $R^D$ 係 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}^8\text{R}^9$ ，其中 $\text{R}^8$ 及 $\text{R}^9$ 連同其所連接之氮原子一起形成經取代或未經取代之雜環基。在另一變體中， $R^D$ 係 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}^8\text{R}^9$ ，其中 $\text{R}^8$ 及 $\text{R}^9$ 連同其所連接之氮原子一起形成1-氮雜環丁基。

在一些實施例中， $R^D$ 係選自由下列組成之群：





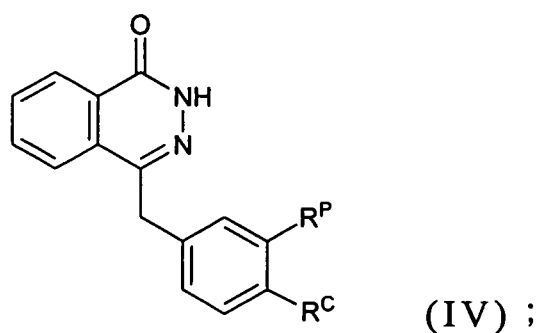
另一變體中， $R^E$ 係未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基。在另一變體中， $R^E$ 係甲基、乙基或異丙基。在另一變體中， $R^E$ 係經取代或未經取代之芳基。

在一些實施例中， $R^E$ 係 $-OR^7$ ，其中 $R^7$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基。在一種變體中， $R^7$ 係經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 環烷基。在另一變體中， $R^7$ 係未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基(例如，甲基或乙基)。

適當時，本文所述實施例及變體適於本文所詳述任一式之化合物。

除非上下文另外明確指明或與化學基本原理不一致，否則提及式(I)、(II)、(III)及/或(IV)之「變體」時，變體意指指(例如)式(II)、(III)及/或(IV)之各個子式，例如，本文所述之式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)等。

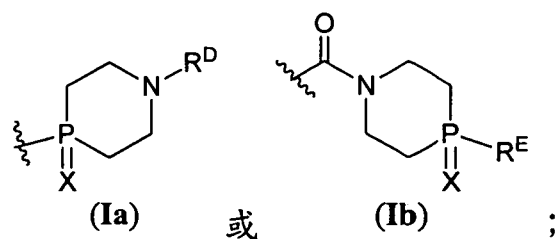
在一些較佳實施例中，該化合物具有式(IV)：



其中

$R^C$ 係氫、鹵基、 $-CF_3$ 、經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷氧基；

$R^P$ 係式(Ia)或(Ib)之部分：



X係O；

$R^D$ 係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環基、 $-\text{SO}_2R^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^4$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}^8R^9$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5R^6$ ；

$R^3$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

$R^4$ 係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烷氧基或經取代或未經取代之雜環基；

$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

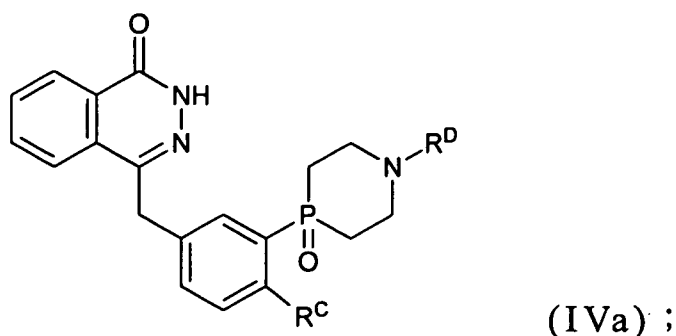
$R^8$ 及 $R^9$ 各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基，或 $R^8$ 及 $R^9$ 連同其所連接之氮原子一起形成雜環基；

$R^E$ 係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基或 $-\text{OR}^7$ ；且

$R^7$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在一些較佳實施例中，該化合物具有式(IVa)：

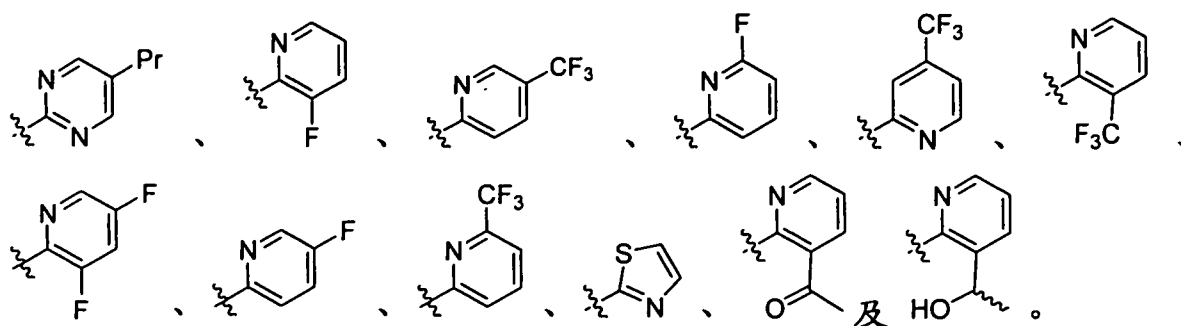


其中 $R^C$ 及 $R^D$ 係如對於式(IV)所定義；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

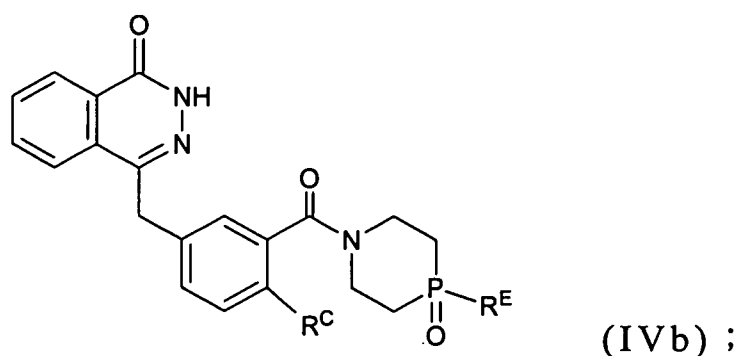
在一些變體中，該化合物具有式(IVa)，其中適當時 $R^D$ 係如對於式(IIIa)之變體所定義，如同每一變體皆個別地對於式(IVa)陳述一般。

在一種變體中，該化合物具有式(IVa)，其中 $R^D$ 係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在另一變體中， $R^D$ 係選自由下列組成之群：氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、三氟乙基、環丙基甲基、環丙基、環丁基及環戊基。在另一變體中， $R^D$ 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。在一特定變體中， $R^D$ 係經取代或未經取代之苯基。在一種變體中， $R^D$ 係經取代或未經取代之選自由下列組成之群的雜芳基：吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、喹啉基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻唑基及噻二唑基。在另一變體中， $R^D$ 係 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SO_2R^3$ 或 $-C(=N-CN)$





在一些較佳實施例中，該化合物具有式(IVb)：



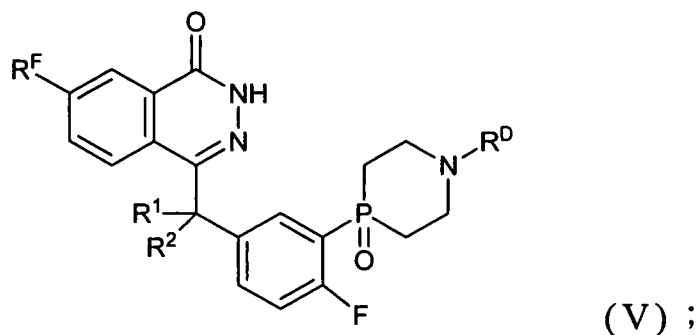
其中  $R^C$  及  $R^E$  係如對於式(IV)所定義；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在一種變體中，該化合物具有式(IVb)，其中  $R^E$  係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基或  $-OR^7$ ；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在該等變體中之一些變體中， $R^E$  係未經取代之  $C_1-C_6$  烷基。在該等變體中之一些變體中， $R^E$  係  $-OR^7$ ，其中  $R^7$  係未經取代之  $C_1-C_6$  烷基。

在另一變體中，該化合物具有式(IVb)，其中  $R^C$  係鹵基(例如，氟)且  $R^E$  係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基或  $-OR^7$ ；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在該等變體中之一些變體中， $R^E$  係未經取代之  $C_1-C_6$  烷基(例如，甲基、乙基或異丙基)。在該等變體中之一些

變體中， $R^E$ 係 $-OR^7$ ，其中 $R^7$ 係未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基(例如，乙基)。

在一些實施例中，該化合物具有式(V)：



其中

$R^1$ 及 $R^2$ 各獨立地係氫、鹵基、羥基、經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷氧基；

$R^D$ 係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之雜環基；且

$R^F$ 係氫、鹵基、 $-CF_3$ 、經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷氧基；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在一些實施例中， $R^F$ 係氫。在一些實施例中， $R^F$ 係鹵基(例如，氟)。在一些實施例中， $R^D$ 係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜芳基。在一些實施例中， $R^D$ 係氫。在一些實施例中， $R^D$ 係經取代烷基(例如，苯甲基)。在一些實施例中， $R^D$ 係經取代或未經取代之環烷基(例如，環丙基)。在一些實施例中， $R^D$ 係經取代或未經取代之雜芳基(例如，2-噁

啖基)。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 各獨立地係氫或羥基。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 各係氫。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 各係氫，且 $R^1$ 及 $R^2$ 中之一者或二者同位素富集氫( $^2\text{H}$ )。在一種變體中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之一者係氫且另一者係氘。在另一變體中， $R^1$ 及 $R^2$ 二者均為氘。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之一者係羥基。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之一者係氫且另一者係羥基。

本文所繪示化合物可以鹽形式存在，即使未描述鹽，且應理解，本發明涵蓋本文所繪示化合物之所有鹽及溶劑合物(例如，水合物)以及該化合物之非鹽及非溶劑合物形式，如熟習此項技術者所充分瞭解。在一些實施例中，本發明化合物之鹽係醫藥上可接受之鹽。

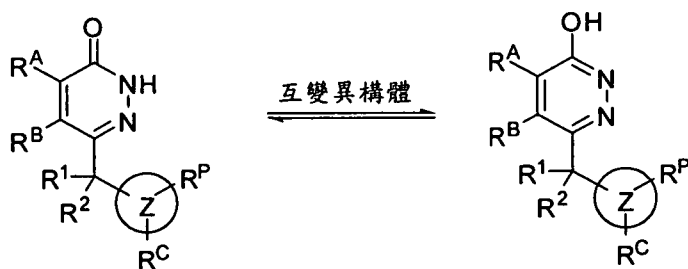
應理解，提及醫藥上可接受之鹽包括其溶劑加成形式或晶體形式，尤其溶劑合物或多晶型物。溶劑合物含有化學計量或非化學計量量之溶劑，且通常在結晶過程期間形成。當溶劑係水時，形成水合物，或當溶劑係醇時，形成醇化物。多晶型物包括相同元素組成之化合物之不同晶體堆積排列。多晶型物通常具有不同X射線繞射圖案、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學及電學特性、穩定性及溶解性。諸如重結晶溶劑、結晶速率及儲存溫度等各種因素可使某單晶形式佔主導地位。

在化合物中存在一或多個三級胺部分之情況下，例如式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，亦提供及闡述N-氧化物。該等N-氧化物可藉由習用方式(例如，使式(I)化合物與過硫

酸氫鉀製劑(oxone)於濕礬土存在下反應)形成。

本文所繪示化合物可具有不對稱中心、對掌性軸及/或對掌性平面(如 E.L. Eliel 及 S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, 第 1119-1190 頁中所述), 且以外消旋物、可富集一種對映異構體之外消旋混合物、個別非對映異構體及立體異構體之混合物的形式存在。本發明涵蓋所有立體異構體, 包括對映異構體及非對映異構體。

本文所繪示化合物可以互變異構體形式存在。兩種互變異構形式均意欲涵蓋在本發明範疇內, 即使僅繪示一種互變異構結構。



本發明化合物亦可在構成該等化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。在一些實施例中, 該化合物經同位素標記, 例如同位素標記之式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物, 其中一或多個原子之一部分由相同元素之同位素替換。可納入本發明化合物中之實例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氯之同位素, 例如  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 。某些同位素標記化合物(例如  $^3\text{H}$  及  $^{14}\text{C}$ )可用於化合物或受質組

織分佈研究中。其中某些較重同位素(例如<sup>2</sup>H)由於代謝穩定性可能較高而可提供某些治療優勢。

化合物(諸如式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物)之前藥包括在本發明範疇內。通常，該等前藥係化合物之官能基衍生物，諸如式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物之官能基衍生物，其在活體內輕易地轉化成所需之式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物。用於選擇及製備適宜前藥衍生物之習用程序述於例如「Prodrugs: Challenges and Rewards」，V. J. Stella等人編輯，Springer, 2007中。前藥可為生物活性物質(「母體藥物」或「母體分子」)之藥理學惰性衍生物，其需要在體內轉化以釋放活性藥物且其較母體藥物分子具有改良之遞送特性。活體內轉化可為例如一些代謝過程(諸如羧酸酯、磷酸酯或硫酸酯之化學或酶水解)或敏感性官能團之還原或氧化之結果。

在一個態樣中，本文所詳述化合物可呈純化形式，且本文詳述包含呈純化形式之化合物的組合物。本發明提供包含本文所詳述化合物或其鹽之組合物，例如實質上純化合物之組合物。在一些實施例中，含有本文所詳述化合物或其鹽之組合物係呈實質上純形式。除非另外說明，否則「實質上純」意指組合物含有不多於30%雜質，其中雜質表示組合物大部分包含之化合物或其鹽以外的化合物。在一些實施例中，提供實質上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有不多於約30%、約25%、約20%、約15%、約10%、約5%、約3%或約1%的雜質。

在一個態樣中，本發明提供包含本發明化合物或其鹽或溶劑合物及適宜包裝之套組。在一個實施例中，套組進一步包含使用說明書。在一個態樣中，套組包含本發明化合物或其鹽或溶劑合物及使用該等化合物治療或預防有需要之個體之可藉由抑制PARP（例如PARP-1）改善之病況的說明書。

本發明提供包含存於適宜容器中之本發明化合物或其鹽或溶劑合物的製品。容器可為小瓶、罐、安瓿及諸如此類。

本文所詳述化合物之代表性實例(包括本發明之中間體及最終化合物)繪示於下文表格及實例中。應理解，在一個態樣中，該等化合物中之任一者均可用於本文所詳述方法中，包括(適當時)可分離並投與個體之中間體化合物。

代表性本發明化合物顯示於表1中。在一些實施例中，本發明提供表1中之化合物，其呈游離鹼形式或呈其醫藥上可接受之鹽、或立體異構體或互變異構體形式。

表1. 實例性化合物

化合物	實例編號
4-(3-(1-苯甲基-4-氧代(oxido)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	1
4-(3-(1-(環戊烷羰基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	2
4-(3-(1-(環丙烷羰基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	3
4-(3-(1-(環丁烷羰基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-	4

化合物	實例編號
氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	
4-(3-(1-(3,3-二甲基丁醯基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	5
4-(3-(1-(3,3-二氟吡咯啉-1-羰基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	6
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(四氫呋喃-2-羰基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	7
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-新戊醯基-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	8
4-(2-氟-5-((4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-N,N-二甲基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-甲醯胺4-氧化物	9
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-新戊醯基-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	10
(E/Z)-N-(氮雜環丁-1-基(4-(2-氟-5-((4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-1-基)亞甲基)氟胺	11
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘧啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	12
4-(3-(1-(6-氟嗒嗪-3-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	13
6-(4-(2-氟-5-((4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-1-基)菸腈	14
4-(4-(2-氟-5-((4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-1-基)苯甲腈	15
2-(4-(2-氟-5-((4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-1-基)菸腈	16
4-(3-(1-(2-氟嘧啶-4-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	17
4-(3-(1-(4-氟嘧啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	18

化合物	實例編號
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	19
4-(3-(1-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	20
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(喹唑啉-4-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	21
4-(3-(1-(6-氟嘧啶-4-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	22
4-(4-氟-3-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	23
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	24
4-(4-氟-3-(1-(6-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	25
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	26
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	27
4-(4-氟-3-(1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	28
4-(4-氟-3-(1-(5-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	29
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(喹唑啉-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	30
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	31
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(噻唑-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	32
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(噻二唑-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	33

化合物	實例編號
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(乙醯基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	34
(±)-4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(1-羥基乙基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	35
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(氟)嘧啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	35
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(氯)嘧啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	36
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(n-丙基)嘧啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	37
4-(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	38
4-(3-(1-環丁基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	39
4-(4-氟-3-(1-甲基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	40
4-(3-(1-乙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	41
4-(4-氟-3-(1-異丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	42
4-(3-(1-(環丙基甲基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	43
4-(4-氟-3-(1-異丁基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	44
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-丙基-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	45
4-(4-氟-3-(1-新戊基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	46
4-(4-氟-3-(1-新戊基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	47

化合物	實例編號
4-(4-氟-3-(1-異戊基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯 甲基)酞嗪-1(2H)-酮	48
4-(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲 基)酞嗪-1(2H)-酮	49
4-[[4-氟-3-(4-甲基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-羰 基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	50
4-[[4-氟-3-(4-乙基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-羰 基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	51
4-[[4-氟-3-(4-異丙基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-羰 基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	52
4-[[4-氟-3-(4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-羰 基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	53
4-(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲 基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮	54
4-[(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯 基)二氘甲基]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮	55
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘓啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基) 苯甲基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮	56
4-[(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘓啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基) 苯基)二氘甲基]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮	57
(±)-4-[(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4- 氟-1-苯基)(羥基甲基)]酞嗪-1(2H)-酮	58
(±)-4-{[4-氟-3-(4-氧代-1-(嘓啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環 己-4-基)苯基]}(羥基甲基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮	59

### 醫藥組合物

本發明涵蓋本文所詳述化合物中之任一者的醫藥組合物。因此，本發明包括包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。在

一個態樣中，醫藥上可接受之鹽係酸加成鹽，例如由無機酸或有機酸形成之鹽。本發明之醫藥組合物可採取適於經口、經頰、非經腸、經鼻、局部或直腸投與之形式或適於藉由吸入投與之形式。

本發明涵蓋本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之游離鹼以及其醫藥上可接受之鹽及立體異構體。本發明化合物可在胺之N原子處及/或含N雜環部分經質子化而形成鹽。術語「游離鹼」係指呈非鹽形式之該等胺化合物。所涵蓋醫藥上可接受之鹽不僅包括本文所述具體化合物之例示性鹽，且亦包括游離形式之本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之所有典型醫藥上可接受之鹽。所述具體鹽化合物之游離形式可使用熟習此項技術者所習知之技術來分離。例如，游離形式可藉由用適宜稀鹼水溶液(例如稀NaOH、碳酸鉀、氫及碳酸氫鈉水溶液)處理鹽來再生。游離鹼形式與其各別鹽形式在某些物理特性(例如，在極性溶劑中之溶解性)方面可稍微不同，但對於本發明而言該等酸式及鹼式鹽係其各別游離形式之醫藥等效物。

本發明化合物之醫藥上可接受之鹽可自含有鹼性或酸性部分之本發明化合物藉由習用化學方法來合成。通常，鹼性化合物之鹽係藉由離子交換層析或藉由在適宜溶劑或各種溶劑組合中使游離鹼與化學計量量或與過量形成期望鹽之無機酸或有機酸反應來製備。同樣，酸性化合物之鹽係

藉由與合適的無機鹼或有機鹼反應來形成。

因此，本發明化合物之醫藥上可接受之鹽包括本發明化合物之習用無毒性鹽，如藉由使鹼性本發明化合物與無機酸、有機酸或聚合酸反應所形成。例如，習用無毒性鹽包括衍生自無機酸(例如，鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、亞硫酸、胺基磺酸、磷酸、亞磷酸、硝酸及諸如此類)者以及自有機酸(例如，乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、巴莫酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯基乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基-苯甲酸、富馬酸、甲磺酸、甲磺酸、乙磺酸、乙二磺酸、草酸、羥乙磺酸、棕櫚酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、苯基乙酸、天冬胺酸、肉桂酸、丙酮酸、戊酸、三氟乙酸及諸如此類)製備之鹽。適宜聚合鹽之實例包括衍生自諸如鞣酸及羧甲基纖維素等聚合酸者。較佳地，本發明之醫藥上可接受之鹽含有1當量之本文所詳述化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體，及1、2或3當量之無機酸或有機酸。在一些實施例中，該醫藥上可接受之鹽含有1當量之本文所詳述化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體，及1當量之無機酸或有機酸。

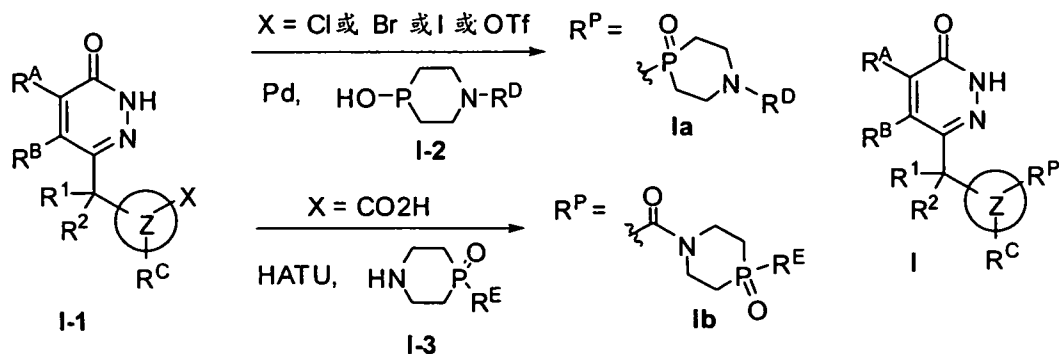
當本發明化合物為酸性時，適宜「醫藥上可接受之鹽」係指自醫藥上可接受之無毒性鹼(包括無機鹼及有機鹼)製備之鹽。衍生自無機鹼之鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、二價錳鹽、鉀

鹽、鈉鹽、鋅鹽及諸如此類。尤佳者係銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。衍生自醫藥上可接受之有機無毒性鹼之鹽包括一級胺、二級胺及三級胺、經取代胺(包括天然經取代胺)、環胺以及鹼性離子交換樹脂的鹽，例如精胺酸、離胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、乙胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基六氫吡啶、還原葡糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、哈胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡糖胺、嗎啉、六氫吡嗪、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺丁三醇、二環己基胺、丁胺、苯甲胺、苯基苯甲胺、胺丁三醇等的鹽。

#### 通用合成方法

式(I)化合物可用顯示於反應圖1中之程序來製備，其中X係選自Cl、Br、I、OTf及羧酸；且 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 及 $R^P$ 係如式(I)或本文所述任何變體中所定義。

#### 反應圖1



當X係選自Cl、Br、I及OTf時，式I-1化合物可與式I-2化

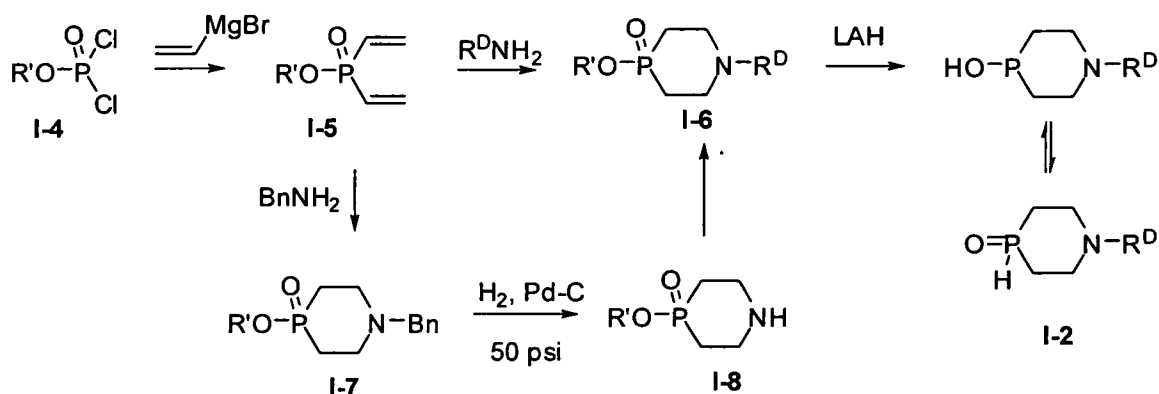
合物在鈹催化條件下偶合，得到 $R^P$ 具有式Ia之式I化合物。

或者，當X係羧酸時，式I-1化合物與式I-3之含磷胺之醯胺偶合獲得 $R^P$ 具有式Ib之式(I)化合物。

式I-1化合物可按照揭示於WO 2009/063244中之程序來製備。

式I-2化合物可按照圖解說明於反應圖2中之方法來合成，其中 $R'$ 係 $C_1-C_6$ 烷基或芳基，且 $R^D$ 係如式(I)或本文所述任何變體中所定義。

反應圖2



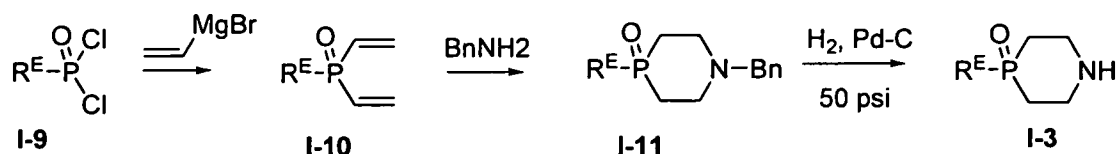
使市售式I-4化合物與2當量之乙烯基格氏試劑(Grignard agent)在低溫下反應，得到式I-5化合物。烷基胺 $R^D NH_2$ 邁克爾加成(Michael addition)至式I-5化合物，獲得式I-6化合物，其可小心地在低溫( $-20^\circ C$ 至 $0^\circ C$ )下由氫化鋁鋰還原，獲得式I-2化合物。式I-2化合物以兩種互變異構形式存在。

或者，式I-5化合物與苯甲胺反應得到式I-7化合物，其可在一定壓力下經碳載鈹催化之氫解而轉化成式I-8化合物。具有多種 $R^D$ 之式I-6化合物可自式I-8化合物製備，例

如其中  $R^D$  係  $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、芳基及雜芳基(來自  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  反應或 Pd 催化之偶合)、烷基(經由還原胺化)。

式 I-3 化合物可按照反應圖 3 來製備，其中  $R^E$  係如式 (I) 或本文所述任何變體中所定義。

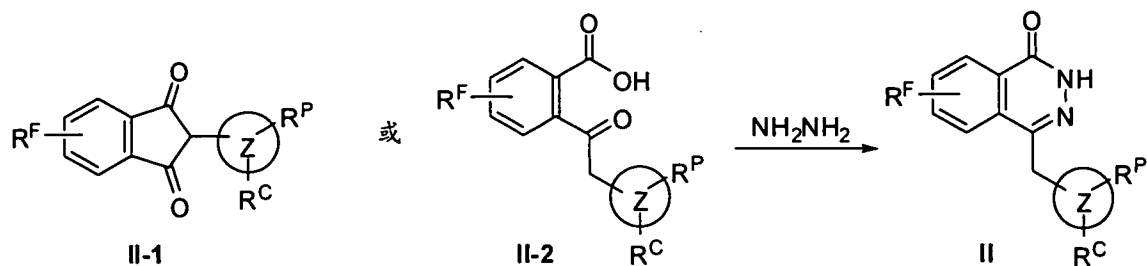
反應圖 3



使式 I-9 化合物與 2 當量之乙烯基格氏試劑在低溫下反應，得到式 I-10 化合物。苯甲胺之邁克爾加成得到式 I-11 化合物，其可在一定壓力下經碳載鈀催化之氫解而轉化成式 I-3 化合物。

式 (II) 化合物可藉由使式 II-1 化合物或式 II-2 化合物與肼如(例如)反應圖 4 中所示反應來製備，其中  $R^F$ 、 $R^C$  及  $R^P$  係如式 (I) 或本文所述任何變體中所定義。

反應圖 4

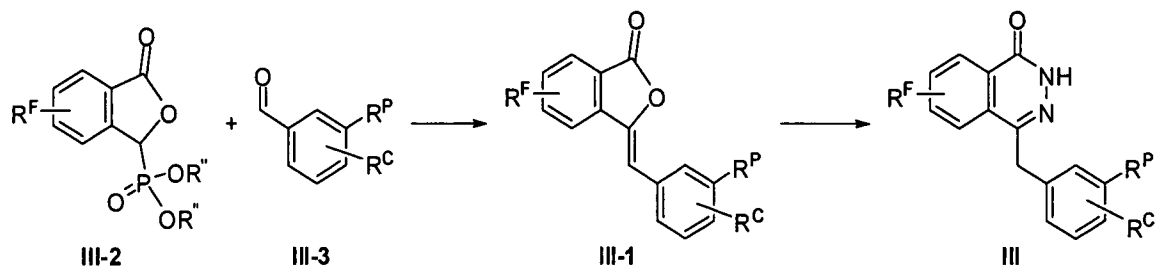


該反應通常係在肼來源(例如肼單水合物或肼水合物)中回流 1 至 24 小時實施。

式 III 化合物可按照反應圖 5 來製備，其中  $R''$  係  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基(例如，Me、Et、i-Pr)；且  $R^F$ 、 $R^C$  及  $R^P$  係如式 (I) 或本文所

述任何變體中所定義。

反應圖 5



式(III)化合物可藉由使式III-1化合物與胍來源(例如胍單水合物或胍水合物)反應、通常藉由回流1至24小時來製備。

式III-1化合物可藉由使式III-2化合物與式III-3化合物反應來合成。該反應通常係用鹼(例如三乙胺或六甲基二矽烷胺化鋰)在諸如THF等溶劑中在介於-78°C至回流間之溫度下實施。

#### 方法

本發明之含磷雜環化合物(例如酞嗪-1(2H)-酮衍生物)係聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)(先前稱為聚(ADP-核糖)合酶或聚(ADP-核糖基)轉移酶)之抑制劑。該等化合物可用於藉由療法治療人類或動物體之方法中。

本發明提供用於治療或預防可藉由抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)改善之病況的化合物(參見,例如, Nature Review Drug Discovery (2005) 4:421-440)。

因此,本發明提供用於製造藥劑之化合物,例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體,該藥劑係用

於治療或預防可藉由抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)改善之病況。

在一些態樣中，該等化合物係用作DNA修復路徑具有特定缺陷之腫瘤(例如含有PTEN、BRCA1及BRCA2突變之癌症)之單一療法。

在一些態樣中，該等化合物可作為某些損傷DNA之化學治療劑(例如抗癌烷基化劑、拓撲異構酶I抑制劑及輻射療法)之增強劑。

在其他態樣中，該等化合物可用於減少細胞壞死(在中風及心肌梗塞中)、下調發炎及組織損傷、治療逆轉錄病毒感染並抵抗化學療法毒性。

本發明亦提供治療或預防可藉由抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)改善之病況的方法，該方法包含向有需要之患者投與有效量之本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)或包含本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之組合物。在一些實施例中，藉由抑制PARP改善之病況係選自由下列組成之群的病況：癌症、發炎性疾病及缺血性病況。在一些實施例中，癌症係乳癌、卵巢癌或腦癌。

PARP之大多數生物效應與下列相關：(1)影響目標蛋白質之特性及功能的(ADP-核糖基)聚合過程；(2)在自(ADP-核糖基)聚合蛋白質裂解時產生不同細胞效應之PAR寡聚體；(3)形成功能複合物之PARP與核蛋白之物理締合；及(4)其受質 $\text{NAD}^+$ 之細胞含量之降低(Jagtap等人，Nature

Review Drug Discovery (2005) 4:421-440)。

氧自由基DNA損害(其由PARP識別)係此等疾病狀態之主要影響因素，如藉由PARP抑制所證實(J Neurosci. Res. (1994) 39:38-46及PNAS (1996) 93:4688-4692)。

PARP-1及PARP-2之催化活性係由DNA斷裂來刺激(Tentori等人，Pharmacological Research (2005) 52:25-33)。作為對DNA損害之響應，PARP-1及PARP-2結合單鏈及雙鏈DNA缺口。在正常生理條件下，PARP具有極小活性；然而，當DNA受到損害時，PARP活性即刻增加至高達500倍。PARP-1及PARP-2二者均檢測DNA鏈間斷，從而可作為缺口感測器、為停止轉錄提供快速信號並隨後募集損害位點DNA修復所需要的酶。由於癌症療法(例如輻射及許多細胞毒性劑)藉由誘導DNA損害起作用，故PARP抑制劑可用作化學及輻射增敏劑用於癌症治療。例如，Löser等人(Mol Cancer Ther. (2010) 9(6):1775-87)報導PARP抑制劑可有效地輻射增敏腫瘤細胞。

PARP抑制劑可用於特異性地殺死BRCA-1及BRCA-2缺陷腫瘤(Bryant等人，Nature (2005) 434:913-916；及Farmer等人，Nature (2005) 434:917-921；及Cancer Biology & Therapy (2005) 4:934-936；Drew等人，J Natl. Cancer Inst (2011) 103:1-13)。三重陰性狀態乳癌(即雌激素受體-A及孕酮受體不表現及HER2/NEU癌基因不過表現或擴增)通常含有乳癌易患基因1 (BRCA1)突變。三重陰性狀態乳癌患者對當前批准之癌症療法具有低反應率，但其

可受益於 PARP 抑制劑 (Alli 等人, Cancer Res (2009) 69(8):3589-96; Tutt 等人, The Lancet (2010) 376(9737): 235-244)。

在一些實施例中, 本發明提供治療或預防癌症之方法, 其包含向有需要之患者投與有效量之本文所詳述化合物 (例如式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 化合物或其任何變體) 或包含本文所詳述化合物 (例如式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 化合物或其任何變體) 之組合物。在一些實施例中, 癌症係下文詳述之癌症。在一些實施例中, 癌症係乳癌、卵巢癌或腦癌。

本發明化合物亦可用於治療或預防癌症, 包括實體腫瘤, 例如纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨源性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤因氏瘤 (Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、結腸直腸癌、腎癌、胰腺癌、骨癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、食管癌、胃癌、口癌、鼻癌、喉癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀囊腺瘤、囊腺癌、髓質癌、枝氣管原癌、腎細胞癌、肝細胞癌、膽管癌、絨膜癌、精原細胞瘤、胚胎性癌、維爾姆斯瘤 (Wilms'tumor)、子宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、小細胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、皮膚癌、黑色素瘤、神經母細胞瘤及成視網膜細胞瘤; 血液傳播性癌症, 例如急性成淋巴細胞性白血病 (「ALL」)、急性成淋巴細胞性 B 細胞白

血病、急性成淋巴細胞T細胞白血病、急性成髓細胞性白血病(「AML」)、急性前髓細胞性白血病(「APL」)、急性單核母細胞性白血病、急性成紅細胞性白血病、急性巨核母細胞性白血病、急性骨髓單核細胞性白血病、急性非淋巴細胞性白血病、未分化急性白血病、慢性髓細胞白血病(「CML」)、慢性淋巴細胞性白血病(「CLL」)、毛細胞白血病及多發性骨髓瘤；急性及慢性白血病，例如成淋巴細胞性、骨髓性、淋巴細胞性、髓細胞性白血病；淋巴瘤，例如何傑金氏病(Hodgkin's disease)、非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's Lymphoma)、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、重鏈病及真性紅細胞增多症；及CNS及腦癌，例如神經膠質瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、星形細胞瘤、多形性成膠質細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、髓母細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、少突神經膠質瘤、腦膜瘤、前庭神經鞘瘤、腺瘤、轉移性腦瘤、腦膜瘤、脊髓瘤及髓母細胞瘤。

因此，本發明提供用於製造藥劑之化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體，該藥劑係用於治療或預防癌症，例如本文所詳述之癌症(例如，乳癌、卵巢癌或腦癌)。

本發明化合物亦可用於治療同源重組(HR)依賴性DNA DSB修復活性有缺陷之癌症(參見WO 2006/021801)。HR依賴性DNA DSB修復路徑經由同源機制以改造連續DNA螺旋

體來修復DNA雙鏈斷裂(DSB)(*Nat. Genet.* (2001) 27(3):247-254)。HR依賴性DNA DSB修復路徑之組成部分包括(但不限於) ATM、ATR、RAD51、RAD52、RAD54、DMC1、XRCC2、XRCC3、RAD52、RAD54L、RAD54B、BRCA-1、BRCA-2、RAD50、MRE11A、NBS1、ADPRT (PARP-1)、ADPRTL2、(PARP-2) CTPS、RPA、RPA1、RPA2、RPA3、XPD5、ERCC1、XPF、MMS19、RAD51、XRCCR、XRCC3、BRCA1、BRCA2、RAD50、MRE11、NB51、WRN、BLMKU70、RU80、ATM、ATRCHK1、CHK2、FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、RAD1及RAD9。參與HR依賴性DNA DSB修復路徑之其他蛋白質包括諸如EMSY等調控因子(*Cell* (2003) 115:523-535)。

HR依賴性DNA DSB修復有缺陷之癌症可包含一或多種癌細胞或由一或多種癌細胞組成，相對於正常細胞，該等癌細胞修復DNA DSB之能力降低或消失，即，在該一或多種癌細胞中HR依賴性DNA DSB修復路徑之活性可降低或消失。

該HR依賴性DNA DSB修復路徑之一或多種組成部分的活性在患有HR依賴性DNA DSB修復有缺陷之癌症之個體的該一或多種癌細胞中可能消失。HR依賴性DNA DSB修復路徑之組成部分在此項技術中受到充分表徵(參見，例如，*Science* (2001) 291: 1284-1289)且包括上文所列示之

組成部分。

在一些實施例中，本發明提供治療或預防HR依賴性DNA DSB修復活性有缺陷之癌症的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)或包含本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之組合物。

本發明亦提供用於製造藥劑之化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體，該藥劑係用於治療或預防HR依賴性DNA DSB修復活性有缺陷之癌症。

一些癌細胞具有BRCA1及/或BRCA2缺陷表型。此表型之癌細胞在BRCA1及/或BRCA2方面可能有缺陷，即，BRCA1及/或BRCA2在該等癌細胞中之表現及/或活性可降低或消失，例如，藉助編碼核酸之突變或多態現象或藉助編碼調控因子之基因(例如，編碼BRCA2調節因子之EMSY基因)之擴增、突變或多態現象(Cell (2003) 115:523-535)。已知BRCA1及BRCA2係腫瘤抑制基因，其野生型等位基因通常在雜合載體之腫瘤中丟失(Oncogene, (2002) 21(58):8981-93; Trends Mol. Med., (2002) 8(12):571-6)。BRCA1及/或BRCA2突變與乳癌之聯繫已經充分表徵(Exp Clin. Cancer Res., (2002) 21 (S增刊):9-12)。亦已知編碼BRCA-2結合因子之EMSY基因的擴增與乳癌及卵巢癌有關。BRCA-1及/或BRCA-2突變之載體亦處於卵巢癌、前列

腺癌及胰腺癌之高風險下。BRCA-1及BRCA-2變異之檢測已為熟習此項技術者所熟知，且闡述於(例如) *Genet. Test* (1992) 1:75-83；*Cancer Treat Res* (2002) 107:29-59；*Neoplasms* (2003) 50(4):246-50；*Ceska Gynecol* (2003) 68(1): 11-16)中。BRCA-2結合因子EMSY之擴增之測定闡述於 *Cell* 115:523-535中。已經證明PARP抑制劑可用於特異性地殺死BRCA-1及BRCA-2缺陷腫瘤(*Nature* (2005) 434:913-916及917-920)。

在一些實施例中，本發明提供治療或預防BRCA-1或BRCA-2缺陷腫瘤之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)或包含本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之組合物。

因此，本發明提供用於製造藥劑之化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體，該藥劑係用於治療或預防BRCA-1或BRCA-2缺陷腫瘤。

一些癌細胞具有突變腫瘤抑制基因，即磷酸酶及張力蛋白同源物(PTEN)。PTEN缺陷引起人類腫瘤中之同源重組(HR)缺陷(Mendes-Pereira等人，*EMBO Mol Med*, (2009) 1:315-322)。PTEN係人類癌症中最常見之突變基因之一。最新證據表明，PTEN對於細胞基因組穩定性之保持非常重要(Shen等人，*Cell* (2007) 128:157-170)。由PTEN缺陷引起之HR缺陷使得腫瘤細胞在活體外及活體內對DNA修

復酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)之抑制劑變得敏感。PARP抑制劑可能對患有PTEN突變腫瘤之患者有益(Dedes等人, *Sci. Transl. Med.* (2010) 2(53):53ra75; 及 McEllin *Cancer Res.* (2010) 70(13):5457-64)。

在一些實施例中, 本發明提供治療或預防PTEN突變腫瘤之方法, 其包含向有需要之個體投與有效量之本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)或包含本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之組合物。

因此, 本發明提供用於製造藥劑之化合物, 例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體, 該藥劑係用於治療或預防PTEN突變腫瘤。

PARP抑制劑可有效地治療發炎性疾病(Cuzzocrea, *Pharmacological Research* (2005) 52:72-82 及 Virág, *Pharmacological Research* (2005) 52:83-92)。

在一些實施例中, 本發明提供治療或預防發炎性疾病之方法, 其包含向有需要之個體投與有效量之本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)或包含本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之組合物。

本發明化合物可用於治療發炎性疾病, 包括由器官移植排斥引起之病況; 關節之慢性發炎性疾病, 包括關節炎、類風濕性關節炎; 發炎性腸病, 例如回腸炎、潰瘍性結腸炎、巴雷特氏症候群(Barrett's syndrome)及克隆氏病

(Crohn's disease)；發炎性肺病，例如哮喘、成人呼吸窘迫症候群及慢性阻塞性氣道疾病；眼睛之發炎性疾病；齒齦之慢性發炎性疾病；腎臟之發炎性疾病；皮膚之發炎性疾病；中樞神經系統之發炎性疾病；心臟之發炎性疾病，例如心肌病、缺血性心臟病及動脈粥樣硬化；以及各種可能具有相當大發炎性成份之其他疾病，包括先兆子癇、慢性肝臟衰竭、腦及脊髓創傷。

本發明亦提供用於製造藥劑之化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體，該藥劑係用於治療或預防發炎性疾病。

PARP酶亦可作為細胞死亡之介體。PARP在諸如缺血及再灌注損傷等病理病況下之過度活化可導致細胞間 $\text{NAD}^+$ 之實質性缺失，進而可造成若干 $\text{NAD}^+$ 依賴性代謝途徑受損並導致細胞壞死性死亡(Devalaraja-Narashimha等人，Pharmacological Research (2005) 52:44-59)。作為PARP活化之結果， $\text{NAD}^+$ 含量顯著下降。過度PARP活化造成遭受重度DNA損害之細胞的 $\text{NAD}^+$ 嚴重缺失。聚(ADP-核糖)之較短半衰期達成快速轉換率，此乃因聚(ADP-核糖)形成後其會由組成型活性聚(ADP-核糖)糖水解酶(PARG)迅速降解。PARP及PARG形成一個循環，該循環將大量 $\text{NAD}^+$ 轉化成ADP-核糖，從而導致 $\text{NAD}^+$ 及ATP減少至小於正常水平之20%。此情形在缺血期間氧喪失已經嚴重危害細胞能量輸出時尤其有害。吾人認為再灌注期間之後續自由基產生係組織損害之主要原因。部分ATP降低(在缺血及再灌注期

間通常見於許多器官中)可能與由聚(ADP-核糖)轉換引起之 $\text{NAD}^+$ 缺失有關。因此，預計，PARP抑制可保持細胞能量等級，進而增強缺血組織在受損傷後之存活率。因此，作為PARP抑制劑之化合物可用於治療由PARP介導之細胞死亡引起的病況，包括神經性病況，例如中風、創傷及帕金森氏病(Parkinson's disease)。

PARP抑制劑亦可用於治療急性及慢性心肌病(Szabó, *Pharmacological Research* (2005) 52:34-43)。例如，在兔子中單獨注射PARP抑制劑使由心臟或骨骼肌缺血及再灌注引起之梗塞尺寸減小(Thiemermann等人，*PNAS* (1997) 94:679-683)。亦已報導在豬中(*Eur. J. Pharmacol.* (1998) 359:143-150及*Ann. Thorac. Surg.* (2002) 73:575-581)、在狗中(*Shock.* (2004) 21:426-32)及在大鼠中(Bartha等人，*J Cardiovasc. Pharmacol.* 2008年9月;52(3):253-61)有類似發現。PARP抑制劑可有效地治療某些血管疾病、敗血性休克、缺血性損傷及神經毒性(*Biochim. Biophys. Acta* (1989) 1014:1-7; *J Clin. Invest.* (1997) 100: 723-735)。

在一些實施例中，本發明提供治療或預防缺血性病況及預防或治療中風之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)或包含本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之組合物。

本發明化合物亦可用於治療或預防缺血性病況，包括由

器官移植引起者，例如穩定型狹心症、不穩定型狹心症、心肌缺血、肝臟缺血、腸系膜動脈缺血、腸缺血、嚴重肢體缺血、慢性嚴重肢體缺血、大腦缺血、急性心臟缺血、缺血性腎病、缺血性肝病、缺血性視網膜病症、敗血性休克及中樞神經系統之缺血性疾病，例如中風或大腦缺血。

因此，本發明提供用於製造藥劑之化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體，該藥劑係用於治療或預防缺血性病況及用於治療或預防中風。

在一些實施例中，本發明提供治療或預防再灌注損傷之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)或包含本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之組合物。

本發明化合物亦可用於治療或預防由自然發生事件引起及在手術程序期間發生之再灌注損傷，例如腸再灌注損傷；心肌再灌注損傷；由心肺分流術、主動脈瘤修復術、頸動脈動脈內膜切除術或出血性休克引起之再灌注損傷；及由器官移植引起之再氧化損傷。

因此，本發明提供用於製造藥劑之化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體，該藥劑係用於治療或預防再灌注損傷。

本發明化合物亦可用於治療或預防慢性或急性腎衰竭。

在一些實施例中，本發明提供治療或預防腎衰竭之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之本文所詳述化合

物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)或包含本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之組合物。

因此，本發明提供用於製造藥劑之化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體，該藥劑係用於治療或預防腎衰竭。

PARP抑制可有效地阻斷哺乳動物細胞之逆轉錄病毒感染。重組逆轉錄病毒載體感染之該抑制發生於各種不同的細胞類型中(J Virology, (1996) 70(6):3992-4000)。

在一些實施例中，本發明提供治療或預防逆轉錄病毒感染之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)或包含本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之組合物。

本發明亦提供用於製造藥劑之化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體，該藥劑係用於治療或預防逆轉錄病毒感染。

亦已發現，PARP抑制劑在治療或預防諸如I型糖尿病及糖尿病併發症等自體免疫疾病方面具有潛在應用，如活體外及活體內實驗所證實(Szabó, Pharmacological Research (2005) 52:60-71)。

在一些實施例中，本發明提供治療或預防自體免疫疾病(例如，I型糖尿病)之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、

(V)化合物或其任何變體)或包含本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之組合物。

本發明亦提供用於製造藥劑之化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體，該藥劑係用於治療或預防自體免疫疾病(例如，I型糖尿病)。

PARP在控制端粒功能方面起重要作用(Nature Gen., (1999) 23:76-80)，且因此PARP抑制可延遲人類纖維母細胞衰老特徵之出現(Biochem. Biophys. Res. Comm. (1994) 201(2):665-672及Bürkle等人，Pharmacological Research (2005) 52:93-99)。

在一些實施例中，本發明提供延遲衰老發生之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)或包含本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之組合物。

本發明亦提供用於製造藥劑之化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體，該藥劑係用於延遲衰老發生。

在另一態樣中，本發明提供抑制PARP-1酶活性之方法，其包含使PARP-1酶與本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)接觸。在一些實施例中，該化合物能夠以小於約100 nM之 $IC_{50}$ 抑制PARP-1酶活性。在一些實施例中，該化合物具有小於約1,000 nM、

小於約 750 nM、小於約 500 nM、小於約 250 nM、小於約 150 nM、小於約 100 nM、小於約 50 nM、小於約 10 nM 或小於約 1 nM 之 PARP-1 酶抑制  $IC_{50}$ ，如使用 HT Universal 比色 PARP 分析套組所量測。

在另一態樣中，本發明提供抑制細胞內聚(ADP-核糖)形成之方法，其包含使細胞與本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)接觸。在一些實施例中，該化合物能夠以小於約 100 nM 之  $EC_{50}$  抑制細胞內聚(ADP-核糖)形成。在一些實施例中，該化合物能夠在 C41 細胞中以小於約 1,000 nM、小於約 750 nM、小於約 500 nM、小於約 250 nM、小於約 150 nM、小於約 100 nM、小於約 50 nM、小於約 10 nM 或小於約 1 nM 之  $EC_{50}$  抑制細胞內聚(ADP-核糖)形成。

本發明化合物能夠透過完整細胞膜並抑制細胞內 PARP 酶活性，由此抑制由 PARP 催化之聚(ADP-核糖)形成。

#### 投與

根據標準醫藥規範，本發明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)可單獨或與醫藥上可接受之載劑、賦形劑、稀釋劑、佐劑、填充劑、緩衝劑、穩定劑、防腐劑、潤滑劑組合以醫藥組合物形式投與哺乳動物，較佳為人類。

本發明化合物可藉由任一習用投與途徑投與個體，無論係以全身/外周方式抑或在期望作用位點投與，包括(但不限於)經口(例如，藉由攝取)；局部(包括(例如)經皮、經鼻

內、經眼、經頰及經舌下)；肺部(例如，藉由使用(例如)氣溶膠通過(例如)嘴或鼻吸入或吹入療法)；直腸；陰道；非經腸(例如，藉由注射，包括皮下、皮內、肌內、靜脈內、動脈內、心臟內、鞘內、脊柱內、囊內、囊下、眼窩內、腹膜腔內、氣管內、表皮下、關節內、蛛網膜下及胸骨內注射)；及藉由植入儲積物(例如，經皮下或肌內)。個體可為動物或人類。

本發明亦提供包含一或多種本發明化合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組合物。含有活性成份之醫藥組合物可呈適於經口使用之形式，例如，錠劑、喉錠、菱形錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、或糖漿或酏劑。擬經口使用之組合物可按照業內已知用於製造醫藥組合物之任一方法加以製備，且該等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑組成之群的試劑以提供醫藥上美觀且適口之製劑。錠劑含有活性成份與適於製造錠劑且在醫藥上可接受之無毒性賦形劑的混合物。例如，此等賦形劑可為：惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉或海藻酸；黏結劑，例如澱粉、明膠、聚乙烯吡咯啶酮或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。該等錠劑可無包膜，或其可藉由已知技術包膜以掩蔽藥物之令人不愉快之味道或延遲在胃腸道中之崩解及吸收，並藉此提供長期持續作用。例如，可使用水溶性味道掩蔽材料

(例如，羥丙基-甲基纖維素或羥丙基纖維素)或時間延遲材料(例如，乙基纖維素、乙酸丁酸纖維素)。

用於經口使用之調配物亦可作為硬明膠膠囊存在，其中活性成份與惰性固體稀釋劑(例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或其可作為軟明膠膠囊存在，其中活性成份與水溶性載劑(例如，聚乙二醇)或油性介質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

水性懸浮液含有活性材料與適於製造水性懸浮液之賦形劑的混合物。此等賦形劑係懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基-纖維素、海藻酸鈉、聚乙炔吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠；分散劑或潤濕劑可為天然磷脂(例如，卵磷脂)、或環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如，聚氧乙炔硬脂酸酯)、或環氧乙炔與長鏈脂肪族醇之縮合產物(例如，十七伸乙氧基鯨蠟醇)、或環氧乙炔與衍生自脂肪酸與己糖醇之部分酯的縮合產物(例如，聚氧乙炔山梨糖醇單油酸酯)、或環氧乙炔與衍生自脂肪酸與己糖醇酐之部分酯的縮合產物(例如，聚氧乙炔山梨糖醇酐單油酸酯)。該等水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種矯味劑；及一或多種甜味劑，例如蔗糖、糖精或阿斯巴甜(aspartame)。可藉由將活性成份懸浮於植物油(例如，花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中或懸浮於諸如液體石蠟等礦物油中來調配油性懸浮液。該等油性懸浮液可含有增稠劑，例如，蜂蠟、硬石蠟或十六烷

醇。可添加甜味劑(例如，彼等上文所述者)及矯味劑以提供適口經口製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑(例如，丁基化羥基苯甲醚或 $\alpha$ -生育酚)來保存。適於藉由添加水來製備水性懸浮液之可分散粉末及顆粒含有活性成份與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之混合物。適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑係藉由彼等已於上文中提及者來例示。亦可存在其他賦形劑，例如，甜味劑、矯味劑及著色劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑(例如，抗壞血酸)加以保存。

本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油(例如，橄欖油或花生油)或礦物油(例如，液體石蠟)或該等之混合物。適宜乳化劑可為天然磷脂(例如，大豆卵磷脂)、及衍生自脂肪酸與己糖醇肝之酯或部分酯(例如，山梨糖醇酐單油酸酸酯)、及該等部分酯與環氧乙烷之縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯)。該等乳液亦可含有甜味劑、矯味劑、防腐劑及抗氧化劑。

糖漿及醃劑可使用甜味劑(例如，甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)來調配。該等調配物亦可含有緩和劑、防腐劑、矯味劑及著色劑以及抗氧化劑。

該等醫藥組合物可呈無菌可注射水溶液形式。可採用的可接受媒劑及溶劑包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。

該無菌可注射製劑亦可為活性成份溶解於油相中之無菌可注射水包油微乳液。例如，可首先將活性成份溶解於大

豆油及卵磷脂之混合物中。然後將該油性溶液引入水與甘油混合物中並處理以形成微乳液。

該等可注射溶液或微乳液可藉由局部濃注引入患者之血流中。或者，可有利地以維持本發明化合物之恆定循環濃度之方式投與該溶液或微乳液。可使用連續靜脈內遞送裝置來維持此恆定濃度。

該等醫藥組合物可呈用於肌內及皮下投與之無菌可注射水性或油性懸浮液形式。該懸浮液可根據已知技術使用彼等已於上文提及之適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑加以調配。無菌可注射製劑亦可為存於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如作為溶解於1,3-丁二醇中之溶液。另外，習慣採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮介質。任何溫和不揮發油(包括合成甘油單酯或甘油二酯)均可用於此目的。另外，在可注射製劑中可使用諸如油酸等脂肪酸。

對於藥物之直腸投與而言，該化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)亦可以栓劑形式投與。可藉由將藥物與適宜無刺激賦形劑混合來製備該等組合物，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因而在直腸中將熔化而釋放藥物。此等材料包括可可油、甘油明膠、氫化植物油、各種分子量之聚乙二醇之混合物及聚乙二醇之脂肪酸酯。

對於局部使用而言，可採用含有式I化合物之乳霜、軟膏、凝膠、溶液或懸浮液等。(對於本申請案而言，局部

應用應包括漱口藥水及漱口藥。)

本發明化合物可以鼻內形式經由局部使用適宜鼻內媒劑及遞送裝置投與，或經由經皮途徑使用熟習此項技術者所熟知的經皮皮膚貼片形式投與。當然，對於以經皮遞送系統形式投與而言，整個劑量方案期間投與劑量應為連續的而非間歇的。本發明化合物亦可作為栓劑採用諸如下述基質遞送：可可油、甘油明膠、氫化植物油、各種分子量之聚乙二醇之混合物及聚乙二醇之脂肪酸酯。當將本發明化合物投與個體時，所選劑量應端視各種因素而定，該等因素包括(但不限於)特定化合物之活性、個體症狀之嚴重程度、投與途徑、投與時間、化合物之排泄速率、治療持續時間、組合中所用之其他藥物、化合物及/或材料、及患者之年齡、性別、體重、病況、總體健康狀況及先前用藥史。化合物之量及投與途徑最終應由醫師決定，但通常該劑量在作用位點應達到達成期望效果而不會造成實質性傷害或有害副作用之局部濃度。

活體內投與可在整個治療期間以單劑量連續或間歇方式(例如，以適宜間隔分劑量)實施。確定最有效投與方式及劑量之方法已為熟習此項技術者所熟知，且應隨用於療法之調配物、療法目的、所治療靶細胞及所治療個體而變化。可根據治療醫師所選擇之劑量及模式實施單次或多次投與。當活性化合物係鹽、酯、前藥或諸如此類時，根據母體化合物計算所投與之量且因此實際所用重量應成比例增加。

### 組合療法

本發明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)亦可與其他抗癌劑或化學治療劑組合使用。

PARP抑制劑可增強抗癌藥物之功效(Tentori等人, Pharmacological Research (2005) 52:25-33), 該等抗癌藥物包括諸如順鉑及卡鉑等鉑化合物(Cancer Chemother. Pharmacol (1993) 33:157-162及Mol Cancer Ther (2003) 2:371-382)。已顯示, PARP抑制劑可增加諸如伊立替康及托泊替康等拓撲異構酶I抑制劑之抗腫瘤活性(Mol Cancer Ther (2003) 2:371-382; 及Clin. Cancer Res (2000) 6:2860-2867; Daniel等人, Clin. Cancer Res (2009) 15(4): 1241-1249), 且此已在活體內模型中得以證實(J Natl. Cancer Inst. (2004) 96:56-67)。

PARP抑制劑亦可恢復對替莫唑胺(TMZ)之細胞毒性及抗增殖效應之敏感性(Donawho等人, Clin. Cancer Res (2007) 13(9):2728-2737; Daniel等人, Clin. Cancer Res (2009) 15(4):1241-1249); Menear等人, J. Med. Chem. (2008) 51:6581-6591)。

PARP抑制劑可作為輻射增敏劑。PARP抑制劑在(缺氧)腫瘤細胞中敏化輻射療法, 並藉由防止腫瘤細胞在輻射療法後自DNA之潛在致死(Br. J. Cancer (1984) 49(增刊VI): 34-42; 及Int. J. Radial Biol. (1999) 75:91-100)及亞致死(Clin. Oncol. (2004) 16(1):29-39)損害恢復來增強細胞殺

死。據推測，此機制係由於其防止DNA鏈斷裂再結合之能力並藉由影響若干DNA損害信號傳導路徑。

本發明化合物可用作癌症治療之化學增敏劑及輻射增敏劑。其可用於治療先前已經受或目前正經受癌症治療之哺乳動物。此等先前治療包括預先化學療法、輻射療法、手術或免疫療法(例如，接種癌症疫苗)。

在一些實施例中，本發明提供用於同時、分開或依序投與之包含化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)及第二抗癌劑的組合。在一些實施例中，本發明提供包含化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)、第二抗癌劑及醫藥上可接受之載劑的醫藥組合物。

在一些實施例中，本發明提供用於同時、分開或依序投與之化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)、輻射療法及另一化學治療劑之組合。

本發明亦提供用於製造藥劑之化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)，該藥劑係用作癌症療法中之輔助或用於藉由與電離輻射或化學治療劑組合來加強腫瘤細胞治療。

本發明亦提供化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)用於製造藥劑之用途，該藥劑係用作癌症療法中之輔助或用於藉由與電離輻射及其他化學治療劑組合來加強腫瘤細胞治療。該等化合物亦可與電離輻射及其他化學治療劑組合使用。

本發明亦提供化學療法或輻射療法之方法，該方法包含向有需要之患者投與有效量之本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)或包含本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)之組合物與電離輻射或化學治療劑之組合。該等化合物亦可與電離輻射及其他化學治療劑組合投與。

在組合療法中，本發明化合物可在向有需要之個體投與另一抗癌劑之前、同時或之後投與。

本發明化合物及另一抗癌劑可以加性方式或協同方式起作用。本發明化合物與另一抗癌劑之協同組合可容許使用較低劑量之此等藥劑中之一者或二者及/或以較小頻率投與本發明化合物及其他抗癌劑中之一者或二者及/或以較小頻率投與該等藥劑可在不降低該等藥劑在癌症治療中之功效的情況下降低與將該等藥劑投與個體有關之任何毒性。另外，協同效應可改良此等藥劑在癌症治療中之功效及/或減少與單獨使用任一藥劑有關之任何不良或不期望副作用。

與本發明化合物組合使用之抗癌劑或化學治療劑之實例可參見Cancer Principles and Practice of Oncology, V. T. Devita及S. Hellman (編者)，第6版(2001)，Lippincott Williams & Wilkins Publishers。普通技術人員應能夠根據藥物之具體特徵及所涉及癌症辨別出可使用哪種藥劑組合。該等抗癌劑包括(但不限於)以下：HDAC抑制劑、雌

激素受體調節劑、雄激素受體調節劑、類視色素受體調節劑、細胞毒性/細胞生長抑制劑、抗增殖劑、異戊二烯基蛋白轉移酶抑制劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、HIV蛋白酶抑制劑、逆轉錄酶抑制劑及其他血管生成抑制劑、細胞增殖及存活信號傳導之抑制劑、細胞凋亡誘導劑及干擾細胞週期檢查點之藥劑。本發明化合物在與輻射療法共同投與時尤其有用。

「HDAC抑制劑」之實例包括辛二醯基苯胺異羥肟酸(SAHA)、LAQ824、LBH589、PXD101、MS275、FK228、丙戊酸、丁酸及CI-994。

「雌激素受體調節劑」係指干擾或抑制雌激素與受體結合(與作用機制無關)之化合物。雌激素受體調節劑之實例包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、LY353381、LY117081、托瑞米芬(toremifene)、氟維司群(fulvestrant)及SH646。

「雄激素受體調節劑」係指干擾或抑制雄激素與受體結合(與作用機制無關)之化合物。雄激素受體調節劑之實例包括非那雄胺(finasteride)及其他5 $\alpha$ -還原酶抑制劑、尼魯米特(nilutamide)、氟他胺(flutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、利阿唑(liarozole)及乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)、MDV3100。

「類視色素受體調節劑」係指干擾或抑制類視色素與受體結合(與作用機制無關)之化合物。該等類視色素受體調節劑之實例包括貝沙羅汀(bexarotene)、維A酸

(tretinoin)、13-順式-視黃酸、9-順式-視黃酸、CC-二氟甲基鳥胺酸、ILX23-7553。

「細胞毒性/細胞生長抑制劑」係指主要藉由直接干擾細胞之機能或抑制或干擾細胞有絲分裂而導致細胞死亡或抑制細胞增殖之化合物，其包括烷基化劑、腫瘤壞死因子、嵌入劑、低氧可活化化合物、微管抑制劑/微管穩定劑、有絲分裂驅動蛋白之抑制劑、參與有絲分裂進程之激酶之抑制劑、抗代謝物、生物反應調節劑；激素/抗激素類治療劑、造血生長因子、單株抗體靶向治療劑、拓撲異構酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑及泛素連接酶抑制劑。

細胞毒性劑之實例包括(但不限於)環磷醯胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、卡莫司汀(carbustine)(BCNU)、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、白消安(busulfan)、曲奧舒凡(treosulfan)、塞特那(sertene)、惡病質素(cachectin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、他索那明(tasonermin)、氯尼達明(lonidamine)、卡鉑、六甲蜜胺(altretamine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、二溴衛矛醇(dibromodulcitol)、雷莫司汀(ranimustine)、福莫司汀(fotemustine)、奈達鉑(nedaplatin)、奧沙利鉑脂質體(aroplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、替莫唑胺、甲磺酸甲酯、丙卡巴肼(procarbazine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、庚鉑(heptaplatin)、雌莫司汀(estramustine)、甲苯磺酸英丙舒凡(improsulfan tosilate)、曲磷胺(trofosfamide)、尼莫司汀(nimustine)、二溴螺氯銨(dibrospidium chloride)、嘍啉

替派 (pumitepa)、樂鉑 (lobaplatin)、沙鉑 (satraplatin)、甲基絲裂黴素 (profiromycin)、順鉑、伊羅夫文 (irofulven)、右異環磷醯胺 (dexifosfamide)、順式-胺二氯(2-甲基-吡啶)鉑、苯甲基鳥嘌呤、葡磷醯胺 (glufosfamide)、GPX100、四氯化(反式,反式,反式)-雙- $\mu$ -(己烷-1,6-二胺)- $\mu$ -[二胺-鉑(II)]雙[二胺(氯)鉑(II)]、二氯丙啶基精胺 (diarizidinyl-spermine)、三氧化二砷、1-(11-十二烷基胺基-10-羥基十一烷基)-3,7-二甲基黃嘌呤、佐柔比星 (zorubicin)、伊達比星 (idarubicin)、柔紅黴素 (daunorubicin)、比生群 (bisantrene)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、吡柔比星 (pirarubicin)、吡蔡非特 (pinafide)、伐蘆比星 (valrubicin)、胺柔比星 (amrubicin)、多柔比星 (doxorubicin)、表柔比星 (epirubicin)、吡柔比星 (pirarubicin)、抗瘤酮 (antineoplaston)、3'-去胺基-3'-嗎啉基-13-去氧-10-羥基洋紅黴素 (3'-deamino-3'-morpholino-13-deoxo-10-hydroxycarminomycin)、脂質體蒽環黴素 (annamycin)、加蘭柔比星 (galarubicin)、依利奈法德 (elinafide)、MEN 10755及4-去甲氧基-3-去胺基-3-氯丙啶基-4-甲基磺醯基-柔紅黴素(參見WO 00/50032)。其他實例包括Raf激酶抑制劑(例如Bay43-9006)及mTOR抑制劑(例如Wyeth的CCI-779及Ariad AP23573)。其他實例係PBK抑制劑(例如LY294002)。在一個實施例中，本發明化合物可與烷基化劑組合使用。

烷基化劑之實例包括(但不限於)氮芥類：環磷醯胺、異環磷醯胺、曲磷胺及苯丁酸氮芥；亞硝基脲類：卡莫司汀

(BCNU)及洛莫司汀(CCNU)；烷基磺酸酯類：白消安及曲奧舒凡；三氮烯類：達卡巴嗪、丙卡巴肼及替莫唑胺；含鉑錯合物：順鉑、卡鉑、奧沙利鉑脂質體及奧沙利鉑。

抗有絲分裂劑之實例包括：同分異構秋水仙鹼(allo-colchicine)、軟海綿素B(halichondrin B)、秋水仙鹼、秋水仙鹼衍生物、多拉司他汀10(dolastatin 10)、美登素(maytansine)、根瘤菌素(rhizoxin)、硫代秋水仙鹼(thio-colchicine)及半胱胺酸三苯甲基酯。低氧可活化化合物之一個實例係替拉紫明(tirapazamine)。

蛋白酶體抑制劑之實例包括(但不限於)乳胞素(lactacystin)、波替單抗(bortezomib)、環氧甲酮四肽(epoxomicin)，及肽醛類，例如MG 132、MG 115及PSI。

微管抑制劑/微管穩定劑之實例包括紫杉醇(paclitaxel)、硫酸長春地辛(vindesine sulfate)、長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、長春瑞濱(vinorelbine)、3',4'-二去氫-4'-去氧-8'-去甲長春鹼、多西紫杉醇(docetaxol)、根徽素、多拉司他汀、羥乙磺酸米伏布林(mivobulin isethionate)、奧裏斯他汀(auristatin)、西馬多丁(cemadotin)、RPR109881、BMS184476、長春氟寧(vinfiunine)、克利特非辛(cryptophycin)、TDX258、埃坡徽素(epothilone)(參見例如美國專利第6,284,781號及第6,288,237號)及BMS 188797。拓撲異構酶抑制劑之一些實例係托泊替康、海卡他胺(hycaptamine)、伊立替康、盧比替康、依克沙替康(exatecan)、吉馬替康(gimetecan)、雙氟

莫替康 (difiomotecan)、甲矽烷基-喜樹鹼 (silyl-camptothecin)、9-胺基喜樹鹼、喜樹鹼、克立那托 (crisnatol)、絲裂黴素 C (mitomycin C)、勒托替康 (lurtotecan)、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、磷酸依託泊苷 (etoposide phosphate)、替尼泊苷 (teniposide)、索布佐生 (sobuzoxane)、2'-二甲基胺基-2'-去氧-依託泊苷、GL331、阿蘇拉瑞 (asulacrine) 及地美司鈉 (dimesna)；非喜樹鹼型拓撲異構酶-1 抑制劑，例如 吲哚並 呔唑；及雙重拓撲異構酶-1 及 II 抑制劑，例如 苯并吩嗪、XR20 115761、MLN 576 及 苯并吡啶并吲哚。

在一實施例中，有絲分裂驅動蛋白之抑制劑包括(但不限於) KSP 之抑制劑、MKLP1 之抑制劑、CENP-E 之抑制劑、MCAK 之抑制劑、Kif14 之抑制劑、Mphosph1 之抑制劑及 Rab6-KIFL 之抑制劑。

「參與有絲分裂進程之激酶之抑制劑」包括(但不限於) aurora 激酶之抑制劑、Polo 樣激酶 (PLK) 之抑制劑(具體而言，PLK-I 之抑制劑)、bub-1 之抑制劑及 bub-R1 之抑制劑。

「抗增殖劑」包括反義 RNA 及 DNA 寡核苷酸，例如 G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231 及 INX3001；及抗代謝物，例如 依諾他濱 (enocitabine)、卡莫氟 (carmofur)、替加氟 (tegafur)、噴司他丁 (pentostatin)、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、三甲曲沙 (trimetrexate)、氟達拉濱 (fludarabine)、卡培他濱 (capecitabine)、加洛他濱 (galocitabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鈉 (cytarabine)

ocfosfate)、福司他濱鈉鹽水合物(fosteabine sodium hydrate)、雷替曲塞(raltitrexed)、帕替曲塞(paltitrexid)、乙嘧替氟(emitofur)、噻唑呔林(tiazofurin)、地西他濱(decitabine)、諾拉曲塞(nolatrexed)、培美曲塞(pemetrexed)、奈拉濱(nelzarabine)、2'-去氧-2'-亞甲基胞苷、2'-氟亞甲基-2'-去氧胞苷、阿培裏丁(aplidine)、海鞘素(ecteinascidin)、曲沙他濱(troxacitabine)、胺基蝶呤(aminopterin)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、阿拉諾新(alanosine)、苦馬豆素(swainsonine)、洛美曲索(lometrexol)、右雷佐生(dexrazoxane)、甲硫胺酸酶及3-胺基吡啶-2-甲醛縮胺基硫脲。

單株抗體靶向治療劑之實例包括具有連接至癌細胞特異性或靶細胞特異性單株抗體之細胞毒性劑或放射性同位素的治療劑。實例包括百克沙(Bexxar)。

「HMG-CoA還原酶抑制劑」係指3-羥基-3-甲基戊二醯基-CoA還原酶之抑制劑。可使用的HMG-CoA還原酶抑制劑之實例包括(但不限於)洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(faivastatin)及阿托伐他汀(atorvastatin)。本文所用之術語HMG-CoA還原酶抑制劑包括具有HMG-CoA還原酶抑制活性之化合物的所有醫藥上可接受之內酯及開環酸形式(即,其中內酯環打開以形成游離酸)以及鹽及酯形式,且因此該等鹽、酯、開環酸及內酯形式之使用包括在本發明之範疇內。

「異戊二烯基-蛋白轉移酶抑制劑」係指抑制任一種或任一組合的異戊二烯基-蛋白轉移酶之化合物，該等異戊二烯基-蛋白轉移酶包括法呢基-蛋白轉移酶(FPTase)、I型尪牛兒基尪牛兒基-蛋白轉移酶(GGPTase-I)及II型尪牛兒基尪牛兒基-蛋白轉移酶(GGPTase-II，亦稱為 Rab GGPTase)。

「血管生成抑制劑」係指抑制新血管形成(與作用機制無關)之化合物。血管生成抑制劑之實例包括(但不限於)諸如酪胺酸激酶受體Flt-1 (VEGFR1)及Flk-1/KDR (VEGFR2)之抑制劑等酪胺酸激酶抑制劑、表皮源、纖維母細胞源或血小板源生長因子之抑制劑、MMP (基質金屬蛋白酶)抑制劑、整合素阻斷劑、干擾素- $\alpha$ 、介白素-12、多硫酸戊聚糖酯(pentosan polysulfate)；環氧合酶抑制劑，包括非類固醇消炎藥(NSAID)(例如阿司匹林(aspirin)及布洛芬(ibuprofen))以及選擇性環氧合酶-2抑制劑(例如塞利西葡(celecoxib)及羅非考昔(rofecoxib))(PNAS (1992) 89:7384；J Mol. Endocrinol. (1996) 16:107；Jpn. J. Pharmacol. (1997) 75:105；Cancer Res (1991) 57:1625；Cell (1998) 93:705；Intl. J. Mol. Med. (1998) 2:715；J Biol. Chem. (1999) 274: 9116)、類固醇消炎藥(例如，皮質類固醇、鹽皮質激素、地塞米松(dexamethasone)、潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲潑尼龍(methylpred)、倍他米松(betamethasone))、甲醯胺三唑、康布瑞塔卡汀A-4 (combretastatin A-4)、角鯊胺、沙立度

胺(thalidomide)、血管抑制素、肌鈣蛋白-1、血管緊張素II拮抗劑(參見J. Lab. Clin. Med. (1985) 105:141-145)及VEGF抗體(參見Nature Biotechnology (1999) 17:963-968; Kim等人, (1993) Nature 362:841-844; WO 00/44777; 及WO 00/61186)。

「干擾細胞週期檢查點之藥劑」係指抑制轉導細胞週期檢查點信號之蛋白激酶、藉此使癌細胞對DNA損害劑敏感的化合物。此等藥劑包括ATR、ATM、Chk1及Chk2激酶之抑制劑及cdk及cdc激酶抑制劑，且其具體實例係夫拉平度(flavopiridol)、CYC202 (Cyclacel)、LY2606368及BMS-387032。

「細胞增殖及存活信號傳導路徑之抑制劑」係指抑制細胞表面受體及此等表面受體之下游信號轉導級聯之醫藥劑。此等藥劑包括EGFR及/或HER2之抑制劑(例如吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatinib)及曲妥珠單抗(trastuzumab))、IGFR之抑制劑、細胞因子受體之抑制劑、MET之抑制劑、PI3K之抑制劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑、Raf激酶之抑制劑(例如，PLX-4032及PLX-4720)、MEK之抑制劑(例如，AZD6244、CI-1040及PD-098059)及mTOR之抑制劑(例如，依維莫司(Everolimus)及Ariad AP23573)。此等藥劑包括小分子抑制劑化合物及抗體拮抗劑。

「細胞凋亡誘導劑」包括TNF受體家族成員(包括TRAIL受體)之活化劑。

在一實施例中，本發明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)可與一或多種(特定言之，一種、兩種或三種)選自替莫唑胺、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、伊立替康及托泊替康之藥劑組合用於治療癌症。

本發明化合物亦可與下列治療劑中之任一或多者組合用於治療癌症：阿巴瑞克(abarelix)(Plenaxis depot®)；阿地白介素(aldesleukin)(Prokine®)；阿地白介素(Aldesleukin)(Proleukin®)；阿侖珠單抗(Alemtuzumab)(Campath®)；阿曲諾英(alitretinoin)(Panretin®)；別嘌醇(allopurinol)(Zyloprim®)；六甲嘧胺(Hexalen®)；胺磷汀(amifostine)(Ethyol®)；阿那曲唑(anastrozole)(Arimidex®)；三氧化二砷(Trisenox®)；天冬醯胺酶(Elspar®)；阿紫胞苷(azacitidine)(Vidaza®)；貝伐單抗(bevacuzimab)(Avastin®)；貝沙羅汀膠囊(Targretin®)；貝沙羅汀凝膠(Targretin®)；博來黴素(bleomycin)(Blenoxane®)；波替單抗(bortezomib)(Velcade®)；靜脈內使用的白消安(Busulfex®)；經口白消安(Myleran®)；卡普峯酮(calusterone)(Methosarb®)；卡培他濱(Xeloda®)；卡鉑(Paraplatin®)；卡莫司汀(BCNU®, BiCNU®)；卡莫司汀(Gliadel®)；卡莫司汀與聚苯丙生(Polifeprosan) 20植入物(Gliadel Wafer®)；塞利西蔔(Celebrex®)；西土西單抗(cetuximab)(Erbitux®)；苯丁酸氮芥(Leukeran®)；順鉑(Platinol®)；克拉屈濱(cladribine)(Leustatin®, 2-CdA®)；氯苯吩嗪(clofarabine)(Clolar®)；環磷醯胺

(Cytoxan® , Neosar®) ; 環磷醯胺 (Cytoxan Injection®) ; 環磷醯胺 (Cytoxan Tablet®) ; 阿糖胞苷 (Cytosar-U®) ; 阿糖胞苷脂質體 (DepoCyt®) ; 達卡巴嗪 (DTIC-Dome®) ; 更生黴素 (dactinomycin) 、 放線菌素 D (actinomycin D)(Cosmegen®) ; 促紅血球生成素  $\alpha$  (Darbepoetin alfa)(Aranesp®) ; 柔紅黴素脂質體 (DanuoXome®) ; 柔紅黴素 , 道諾黴素 (daunomycin)(Daunorubicin®) ; 柔紅黴素 , 道諾黴素 (Cerubidine®) ; 地尼白介素 2 (Denileukin diftitox)(Ontak®) ; 右雷佐生 (Zinecard®) ; 多西他賽 (docetaxel)(taxotere®) ; 多柔比星 (Adriamycin PFS®) ; 多柔比星 (Adriamycin® , Rubex®) ; 多柔比星 (Adriamycin PFS Injection®) ; 多柔比星脂質體 (Doxil®) ; 丙酸甲雄烷酮 (Dromostanolone®) ; 丙酸甲雄烷酮 (Masterone Injection®) ; 愛立特氏 B 溶液 (Elliott's B Solution)(Elliott's B Solution®) ; 表柔比星 (Ellence®) ; 阿法依伯汀 (Epoetin alfa)(epogen®) ; 埃羅替尼 (Tarceva®) ; 雌莫司汀 (Emcyt®) ; 磷酸依託泊苷 (Etopophos®) ; 依託泊苷 , VP-16(Vepesid®) ; 依西美坦 (exemestane) (Aromasin®) ; 非格司亭 (Filgrastim)(Neupogen®) ; 氟尿苷 (動脈內)(FUDR®) ; 氟達拉濱 (Fludara®) ; 氟尿嘧啶 , 5-FU (Adrucil®) ; 氟維司群 (Faslodex®) ; 吉非替尼 (Iressa®) ; 吉西他濱 (gemcitabine)(Gemzar®) ; 吉姆單抗奧佐米星 (gemtuzumab ozogamicin)(Mylotarg®) ; 乙酸戈舍瑞林 (goserelin acetate)(Zoladex Implant®) ; 乙酸戈舍瑞林

(Zoladex®) ; 乙酸組胺瑞林 (histrelin acetate)(Histrelin implant®) ; 羥基脲 (Hydrea®) ; 替坦異貝莫單抗 (Ibritumomab Tiuxetan)(Zevalin®) ; 伊達比星 (Idamycin®) ; 異環磷醯胺 (IFEX®) ; 甲磺酸伊馬替尼 (imatinib mesylate)(Gleevec®) ; 干擾素  $\alpha$  2a (Roferon A®) ; 干擾素  $\alpha$ -2b (Intron A®) ; 伊立替康 (Camptosar®) ; 來那度胺 (lenalidomide)(Revlimid®) ; 來曲唑 (letrozole)(Femara®) ; 甲醯四氫葉酸 (leucovorin) (Wellcovorin®, leucovorin®) ; 乙酸亮丙瑞林 (Eligard®) ; 左旋咪唑 (levamisole)(Ergamisol®) ; 洛莫司汀, CCNU (CeeBU®) ; 雙氯乙基甲胺 (meclorothamine), 氮芥 (Mustargen®) ; 乙酸甲地孕酮 (Megace®) ; 美法倫 (melphalan), L-PAM (Alkeran®) ; 巯基嘌呤, 6-MP (Purinethol®) ; 美司納 (mesna)(Mesnex®) ; 美司納 (Mesnex tabs®) ; 胺甲蝶呤 (Methotrexate®) ; 甲氧沙林 (methoxsalen)(Uvadex®) ; 絲裂黴素 C (Mutamycin®) ; 米托坦 (mitotane)(Lysodren®) ; 米托蒽醌 (mitoxantrone) (Novantrone®) ; 苯丙酸諾龍 (nandrolone phenpropionate) (Durabolin-50®) ; 耐拉濱 (nelarabine)(Arranon®) ; 諾非單抗 (Nofetumomab)(Verluma®) ; 奧普瑞白介素 (Oprelvekin)(Neumega®) ; 奧沙利鉑 (Eloxatin®) ; 紫杉醇 (Paxene®) ; 紫杉醇 (Taxol®) ; 紫杉醇蛋白質結合顆粒 (Abraxane®) ; 帕利夫明 (palifermin)(Kepivance®) ; 帕瑪二磷酸 (pamidronate)(Aredia®) ; 培加酶 (pegademase)(Adagen

(Pegademase Bovine)®) ; 培加帕酶 (pegaspargase) (Oncaspar®) ; 培非司亭 (Pegfilgrastim)(Neulasta®) ; 培美曲塞二鈉 (pemetrexed disodium)(Alimta®) ; 噴司他丁 (Nipent®) ; 哌泊溴烷 (pipobroman)(Vercyte®) ; 普利黴素 (plicamycin) , 光輝黴素 (mithramycin)(Mithracin®) ; 卟吩姆鈉 (porfimer sodium)(Photofrin®) ; 丙卡巴肼 (Matulane®) ; 奎納克林 (quinacrine)(Atabrine®) ; 拉布立酶 (Rasburicase)(Elitek®) ; 利妥昔單抗 (Rituximab) (Rituxan®) ; 沙格司亭 (sargramostim)(Leukine®) ; 沙格司亭 (Prokine®) ; 索拉非尼 (sorafenib)(Nexavar®) ; 鏈脲黴素 (streptozocin)(Zanosar®) ; 馬來酸舒尼替尼 (sunitinib maleate)(Sutent®) ; 滑石粉 (Sclerosol®) ; 他莫昔芬 (Nolvadex®) ; 替莫唑胺 (Temodar®) ; 替尼泊苷 , VM-26 (Vumon®) ; 鞣內酯 (Teslac®) ; 硫鳥嘌呤 , 6-TG (Thioguanine®) ; 噻替派 (thiotepa)(Thioplex®) ; 托泊替康 (Hycamtin®) ; 托瑞米芬 (Fareston®) ; 托西莫單抗 (Tositumomab)(Bexxar®) ; 托西莫單抗 /I-131托西莫單抗 (Bexxar®) ; 曲妥珠單抗 (Herceptin®) ; 維A酸 , ATRA (Vesanoid®) ; 尿嘧啶氮芥 (Uracil Mustard Capsules®) ; 伐蘆比星 (valrubicin)(Valstar®) ; 長春花鹼 (Velban®) ; 長春新鹼 (Oncovin®) ; 長春瑞濱 (Navelbine®) ; 福瑞斯達 (vorinostat)(Zolinza®) ; 唑來膦酸鹽 (zoledronate) (Zometa®) ; 尼勒替尼 (nilotinib)(Tasigna®) 及 達沙替尼 (dasatinib)(Sprycel®) 。

本發明之另一實施例係本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)與抗病毒劑(例如核苷類似物,包括更昔洛韋(ganciclovir))組合用於治療癌症之用途。

本發明之另一實施例係本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)與基因療法組合用於治療癌症之用途。關於治療癌症之基因策略之綜述,參見Hall等人(*Am J Hum Genet* (1997) 61:785-789)及Kufe等人(*Cancer Medicine*, 第5版,第876-889頁,BC Decker, Hamilton 2000)。可使用基因療法來遞送任一腫瘤抑制基因。此等基因之實例包括(但不限於)可經由重組病毒介導之基因轉移遞送的p53、uPA/uPAR拮抗劑(「Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice,」*Gene Therapy*, August (1998) 5(8): 1105-13)及干擾素 $\gamma$ (*J. Immunol.* (2000) 164:217-222)。

本發明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)亦可與固有多重藥物抗性(MDR)、特定言之與轉運蛋白之高程度表現有關的MDR之抑制劑組合投與。此等MDR抑制劑包括p-糖蛋白(P-gp)抑制劑,例如LY335979、XR9576、OC144-093、R101922、VX853、維拉帕米(verapamil)及PSC833(伐司樸達(valsopodar))。

本發明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物

或其任何變體)可與鎮吐藥結合使用，以治療噁心或嘔吐，包括可由使用本發明化合物(單獨或與輻射療法一起)引起之急性、延遲、後期及預想嘔吐。為預防或治療嘔吐，本發明化合物可與其他鎮吐藥結合使用，該等鎮吐藥尤其為神經激肽-1受體拮抗劑、5HT<sub>3</sub>受體拮抗劑(例如，昂丹司瓊(ondansetron)、格拉司瓊(granisetron)、托烷司瓊(tropisetron)及紫托司瓊(zatisetron))、GABA B受體激動劑(例如，巴氯芬(baclofen))、皮質類固醇(例如，Decadron(地塞米松)、Kenalog、Aristocort、Nasalide、Preferid、Benecorten)、抗多巴胺劑，例如吩噻嗪類(例如，丙氯拉嗪(prochlorperazine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、硫利嗪(thioridazine)及美索達嗪(mesoridazine))、甲氧氯普胺(metoclopramide)或屈大麻酚(dronabinol)。在一實施例中，投與選自神經激肽-1受體拮抗劑、5HT<sub>3</sub>受體拮抗劑及皮質類固醇之鎮吐藥作為佐劑，以治療或預防可由投與本發明化合物引起之嘔吐。

本發明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)亦可與用於治療貧血之藥劑一起投與。此貧血治療劑係(例如)連續紅血球生成受體活化劑(例如，阿法依伯汀)。

本發明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)亦可與用於治療嗜中性白血球減少症之藥劑一起投與。此嗜中性白血球減少症治療劑係(例如)可調控嗜中性顆粒細胞之生成及功能之造血生長因子，例如人

類顆粒細胞集落刺激因子(G-CSF)。G-CSF之實例包括非格司亭。

本發明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)亦可與諸如左旋咪唑、異丙肌苷(isoprinosine)及日達仙(Zadaxin)等免疫增強藥物一起投與。

本發明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)亦可與Xgeva™(地諾單抗(denosumab))或雙膦酸鹽類(應理解為包括雙膦酸鹽類、二膦酸鹽類、雙膦酸類及二膦酸類)組合，以用於治療或預防癌症(包括骨癌)。雙膦酸鹽類之實例包括(但不限於)：依替膦酸鹽(etidronate)(Didronel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)(Aredia)、阿倫膦酸鹽(alendronate)(Fosamax)、利塞膦酸鹽(risedronate)(Actonel)、唑來膦酸鹽(zoledronate)(Zometa)、伊班膦酸鹽(ibandronate)(Boniva)、英卡膦酸鹽(incadronate)或斯孟膦酸鹽(cimadronate)、氯膦酸鹽(clodronate)、EB-1053、米諾膦酸鹽(minodronate)、奈力膦酸鹽(neridronate)、吡膦酸鹽(piridronate)及替魯膦酸鹽(tiludronate)，包括其任一及所有醫藥上可接受之鹽、衍生物、水合物及混合物。

本發明涵蓋本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)與電離輻射及/或與選自下列之第二化合物之組合的用途：HDAC抑制劑、雌激素受體調節劑、雄激素受體調節劑、類視色素受體調節劑、細

胞毒性/細胞生長抑制劑、抗增殖劑、異戊二烯基-蛋白轉移酶抑制劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、血管生成抑制劑、PPAR- $\gamma$ 激動劑、PPAR- $\delta$ 激動劑、抗病毒劑、固有多重藥物抗性之抑制劑、鎮吐藥、用於治療貧血之藥劑、用於治療嗜中性白血球減少症之藥劑、免疫增強藥物、細胞增殖及存活信號傳導之抑制劑、干擾細胞週期檢查點之藥劑、細胞凋亡誘導劑及雙膦酸鹽。

申請專利範圍之範疇亦包括治療癌症之方法，其包含將治療有效量之本文所詳述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何變體)與輻射療法組合及/或與選自以下之化合物組合投與：HDAC抑制劑、雌激素受體調節劑、雄激素受體調節劑、類視色素受體調節劑、細胞毒性/細胞生長抑制劑、抗增殖劑、異戊二烯基-蛋白轉移酶抑制劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、血管生成抑制劑、PPAR- $\gamma$ 激動劑、PPAR- $\delta$ 激動劑、抗病毒劑、固有多重藥物抗性之抑制劑、鎮吐藥、用於治療貧血之藥劑、用於治療嗜中性白血球減少症之藥劑、免疫增強藥物、細胞增殖及存活信號傳導之抑制劑、干擾細胞週期檢查點之藥劑、細胞凋亡誘導劑及雙膦酸鹽。

#### 實例

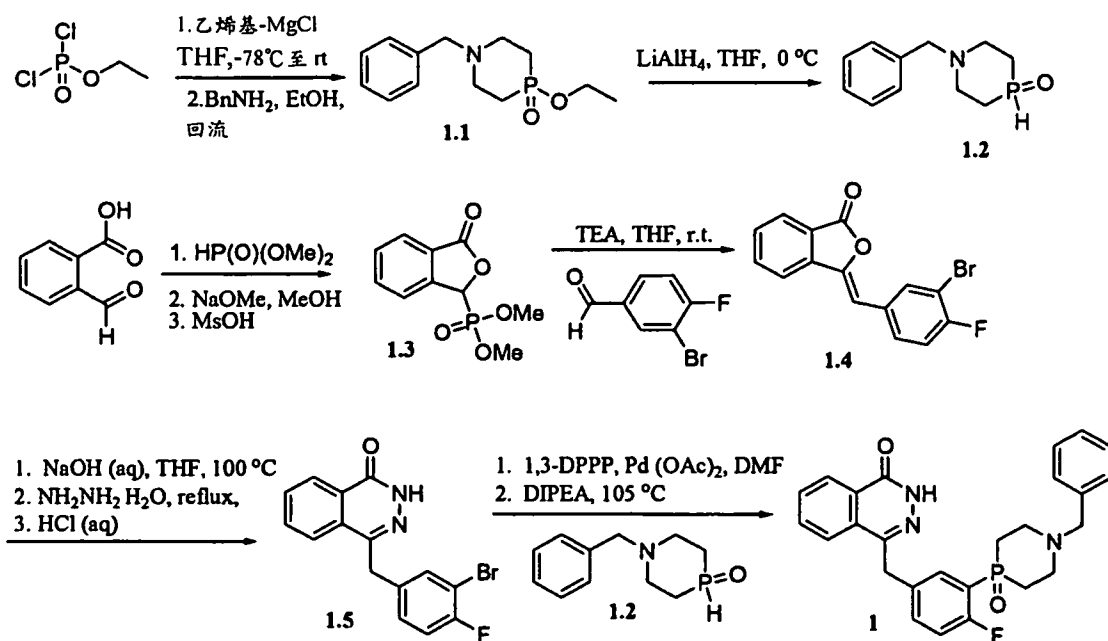
可藉由參照以下實例進一步理解本發明，提供該等實例以供舉例說明而非意欲加以限制。

化學描述及下文實例中所用之縮寫係：AcCl (乙醯氯)；Cbz-Cl (氯甲酸苄甲基酯)；DCM (二氯甲烷)；DIPEA (二

異丙基乙胺)；DMF (二甲基甲醯胺)；DMSO (二甲基亞砜)；eq. (當量)；EtOAc (乙酸乙酯)；EtOH (乙醇)；mol. sieves (分子篩)；HATU [六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基)-四甲基脲鎊鹽]；MeCN (乙腈)；MeOH (甲醇)；MS (質譜)；MW (微波)；NBS (N-溴琥珀醯亞胺)；NMR (核磁共振)；iPrOH (異丙醇)；RT (室溫)；sat. aq. (飽和水溶液)；SiO<sub>2</sub> (矽膠)；及 THF (四氫呋喃)。t-BuOH (第三丁醇)；TLC (薄層層析)及 TFA (三氟乙酸)。

## 實例 1

4-(3-(1-苯甲基-4-氧代(oxido)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯基)酞嗪-1(2H)-酮



步驟 1.1：1-苯甲基-4-乙氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷4-氧化物(1.1)之合成：

化合物 1.1 係如文獻中所揭示自二乙烯基亞磷酸乙酯 (Maier, L. *Helv. Chim. Acta* 1971, 54, 275) 且隨後與苯甲基胺在回流乙醇中偶合 (Dunne 等人, *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 10803-10809) 來製備。

步驟 1.2: 1-苯甲基-1,4-氮雜磷雜環己烷 4-氧化物 (1.2) 之合成:

在 0°C 下, 經 5 min 時間, 將氫化鋁鋰存於 THF 中之 2 M 溶液 (3.16 mL, 6.32 mmol) 逐滴添加至 1.1 (2.00 g, 7.90 mmol) 存於 THF (30 mL) 中之攪拌溶液中。在 0°C 下攪拌 45 min 後, 非常緩慢地逐滴添加 H<sub>2</sub>O (300 μL), 隨後添加 15% NaOH (300 μL), 隨後添加 H<sub>2</sub>O (900 μL)。所得漿液在室溫下攪拌 1 h, 過濾, 濾餅用 THF (200 mL) 洗滌, 且濃縮濾液得到粗半固體。使用 0-30% (梯度) MeOH/DCM 實施管柱層析, 獲得黃色油狀產物 7 (1.20 g, 72.6%)。

步驟 1.3: 3-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基磷酸二甲酯 (1.3) 之合成

在 0°C 下, 在氮氣中, 將亞磷酸二甲酯 (100 g, 0.909 mol) 逐滴添加至甲醇鈉 (0.909 mol) 存於甲醇 (800 ml) 中之經攪拌溶液中。添加完成後, 將反應混合物再攪拌 5 分鐘, 並經 0.5 h 分 5 份添加 2-羧基苯甲醛 (95.5 g, 0.64 mol)。使經攪拌混合物升溫至室溫, 隨後將其再攪拌 30 分鐘。隨後在冰中冷卻反應, 並分份添加甲磺酸 (96 g, 1.0 mol), 同時保持反應溫度在 10°C 以下。在真空中移除溶劑。將殘留物分配於 DCM (1.8 L) 與水 (0.45 L) 之間, 並分離有機

層，用水(2×450 mL)洗滌並乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。在真空中移除溶劑，用醚(150 mL)研磨殘留物。藉由過濾收集所得固體，用醚(30 mL)洗滌並在真空中乾燥，得到白色結晶固體狀1.3 (140 g)。<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.65 (d, 3H), 3.85 (d, 3H), 6.4 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.85-8.05 (m, 2H); LCMS, m/z (M+H): 243。

步驟1.4：3-(3-溴-4-氟苯亞甲基)異苯并呋喃-1(3H)-酮(1.4)之合成：

在0°C下，將TEA (2.11 mL, 15.17 mmol)逐滴添加至3-溴-4-氟苯甲醛(3.08 g, 15.17 mmol)及化合物1.3 (3.67 g, 15.17 mmol)存於THF (40 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物升溫至室溫並攪拌過夜，濃縮，並將殘留物在H<sub>2</sub>O (300 mL)中製成漿液，保持1 h，過濾，用H<sub>2</sub>O (2×150 mL)、己烷(2×100 mL)、醚(2×150 mL)洗滌，並乾燥，得到白色粉末狀1.4 (3.80 g, 78.5%)。

步驟1.5：4-(3-溴-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮(1.5)之合成：

在室溫下，將NaOH水溶液(13 N, 4.25 mL)添加至1.4 (3.80 g, 11.91 mmol)存於H<sub>2</sub>O (60 mL)中之懸浮液中。將混合物在90°C下攪拌1 h，冷卻至70°C，緩慢添加胼單水合物(8.11 mL, 116.70 mmol)，並在90°C下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，用濃HCl酸化至pH~4，過濾，用H<sub>2</sub>O (2×150 mL)洗滌，在醚(200 mL)中超音波處理，過濾，用醚(100 mL)洗滌並乾燥，獲得白色粉末狀1.5 (3.17 g,

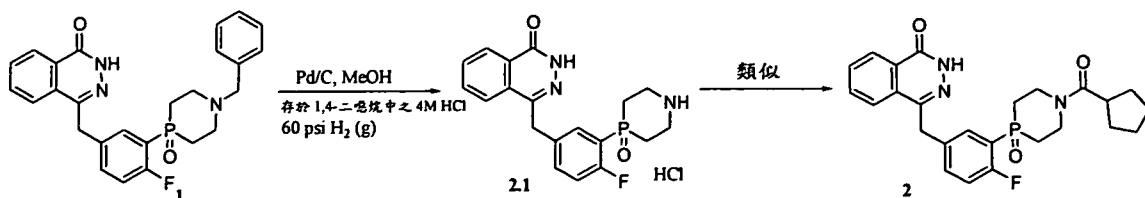
79.9%)。

步驟 1.6：4-(3-(1-苯甲基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮(1)之合成：

將乙酸鈣(II)(386 mg, 1.72 mmol)及1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(710 mg, 1.72 mmol)在DMF (30 mL)中攪拌15 min。添加10 (3.82 g, 11.47 mmol)、7 (2.40 g, 11.47 mmol)及DIPEA (10 mL, 57.36 mmol)存於DMF (30 mL)中之溶液，並將反應混合物在120°C下攪拌過夜。濃縮後，使用0-10% (梯度) MeOH/DCM管柱層析，得到淡黃色半固體，將其稀釋於DCM (100 mL)中，用H<sub>2</sub>O (2×100 mL)洗滌，水性層用DCM (100 mL)萃取，合併之有機層隨後用鹽水(100 mL)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，在醚中超音波處理並過濾，獲得淺黃色固體狀1 (3.27 g, 61.8%)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 8.35 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.65 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.24 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.94 (m, 8H), 2.42 (m, 2H), 2.07 (t, 2H)。MS (ESI) m/z=462.2 (MH<sup>+</sup>)。

## 實例 2

4-(3-(1-(環戊烷羰基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮



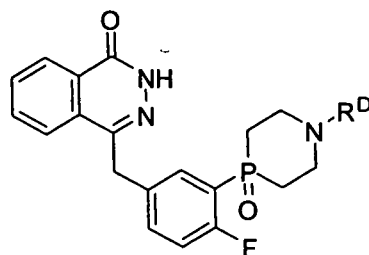
步驟 2.1：4-(4-氟-3-(4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮鹽酸鹽(2.1)之合成

將化合物 1 (1.00 g, 2.17 mmol)、存於 1,4-二噁烷中之 4 M HCl (2 mL) 及 Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20% wt. 濕度, 1 g) 存於 MeOH (30 mL) 中之混合物在 60 psi H<sub>2</sub> 中氫化過夜。將反應混合物過濾通過矽藻土, 用溫 MeOH (100 mL) 洗滌, 並將合併之濾液濃縮並凍乾, 得到淺粉色鹽酸鹽形式之 2.1 (800 mg, 90.5%)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 8.35 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.40 (m, 3H), 2.09 (m, 2H)。LCMS (ESI+) m/z=372.1 (M+H)。

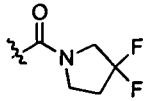
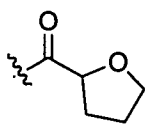
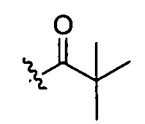
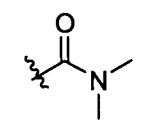
步驟 2.2：4-(3-(1-(環戊烷羰基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮(2)之合成

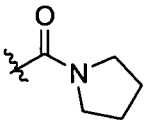
在 0°C 下, 將環戊烷羰基氣 (16 μL, 0.13 mmol) 添加至 2.1 (43.9 mg, 0.11 mmol) 及 DIPEA (28 μL, 0.16 mmol) 存於 DCM (1 mL) 中之溶液中, 並將反應混合物攪拌 1 h。使用 10% MeOH/DCM 對濃縮的殘留物實施製備型 TLC 並凍乾, 得到白色粉末狀 2 (38 mg, 75.5%)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 8.35 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.76 (m, 8H)。LCMS (ESI+) m/z=468.2 (M+H)。

## 實例 3-10



實例 編號	R <sup>D</sup>	化學名稱	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) (溶劑) δ ppm	LCMS m/z (M+H)
3		4-(3-(1-(環丙烷 羰基)-4-氧代-1,4- 氮雜磷雜環己-4- 基)-4-氟苯甲基) 酞嗪-1(2H)-酮	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.58 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 2.08 (m, 6H), 0.74 (m, 4H)。	441
4		4-(3-(1-(環丁烷 羰基)-4-氧代-1,4- 氮雜磷雜環己-4- 基)-4-氟苯甲基) 酞嗪-1(2H)-酮	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.58 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.64 (m, 3H), 2.08 (m, 8H), 1.74 (m, 2H)。	455
5		4-(3-(1-(3,3-二甲 基丁基)-4-氧 代-1,4-氮雜磷雜 環己-4-基)-4-氟 苯甲基)酞嗪-1 (2H)-酮	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.58 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.32 (m, 4H), 1.00 (s, 9H)。	471

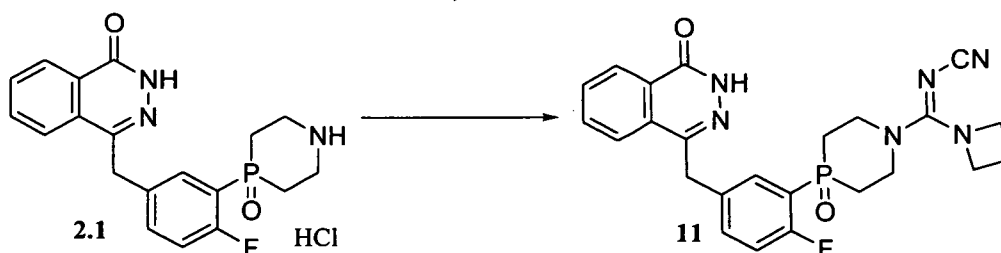
6		<p>4-(3-(1-(3,3-二氟吡咯啉-1-羰基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮</p>	<p>(CD<sub>3</sub>OD) 8.35 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.66 (m, 8H), 2.40 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.19 (t, 1H)。</p>	506
7		<p>4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(四氫呋喃-2-羰基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮</p>	<p>(DMSO-d<sub>6</sub>) 12.58 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.23 (m, 3H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 5H)。</p>	471
8		<p>4-(4-氟-3-(4-氧代-1-新戊醯基-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮</p>	<p>(CDCl<sub>3</sub>) 10.22 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。</p>	457
9		<p>4-(2-氟-5-((4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-N,N-二甲基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-甲醯胺4-氧化物</p>	<p>(CDCl<sub>3</sub>) 10.14 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.03 (m, 2H)。</p>	443

10		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-新戊醯基-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮	(DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz) 12.58 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 4H)。	469
----	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

實例3-10之化合物係使用合適的起始材料及試劑按照與實例2中相同之程序來製備。

### 實例 11

(E/Z)-N-(氮雜環丁-1-基(4-(2-氟-5-((4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-1-基)亞甲基)氰胺



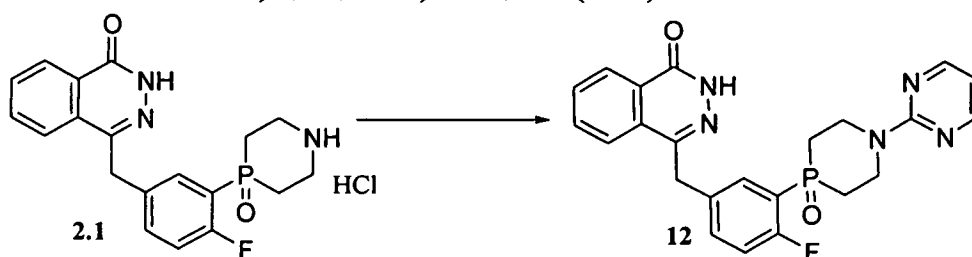
(E/Z)-N-(氮雜環丁-1-基(4-(2-氟-5-((4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-1-基)亞甲基)氰胺(11)之合成：

將 N- 氰基二硫基亞胺基碳酸二甲酯 (132 mg, 0.90 mmol)、DIPEA (157  $\mu$ L, 0.90 mmol) 及 2.1 (85 mg, 0.18 mmol) 一起混合於異丙醇 (2 mL) 中，並在 100°C 下攪拌過夜。冷卻至室溫後，添加氮雜環丁烷鹽酸鹽 (169 mg, 1.80

mmol)及DIPEA (157  $\mu\text{L}$ , 0.90 mmol), 並將混合物在110 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌過夜。使用10% MeOH/DCM對濃縮的殘留物實施製備型TLC並凍乾, 得到白色粉末狀11 (40 mg, 46.3%)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  12.55 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.20 (m, 8H)。LCMS (ESI+)  $m/z=479.0$  (M+H)。

### 實例 12

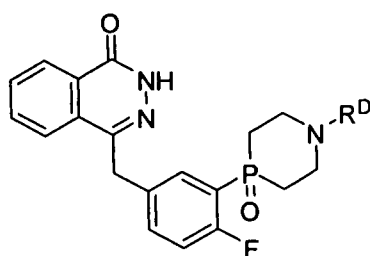
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘓啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮



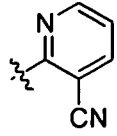
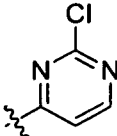
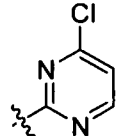
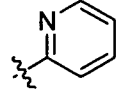
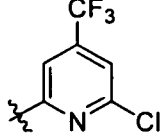
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘓啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮(12)之合成：

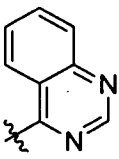
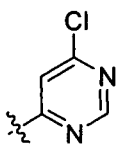
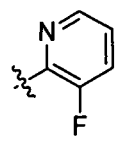
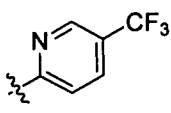
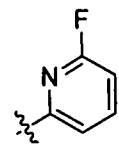
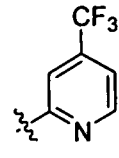
將2.1 (50 mg, 0.12 mmol)、DIPEA (107  $\mu\text{L}$ , 0.61 mmol)及2-嘓啶(70 mg, 0.61 mmol)存於異丙醇(1 mL)中之混合物在100 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌過夜, 濃縮並使用10% MeOH/DCM實施製備型TLC並凍乾, 獲得白色粉末狀3a (30 mg, 54.4%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  8.38 (m, 3H), 7.96 (d, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.69 (t, 1H), 4.73 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.05 (t, 2H)。LCMS (ESI+)  $m/z=451.2$  (M+H)。

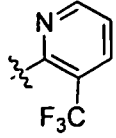
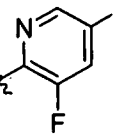
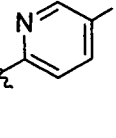
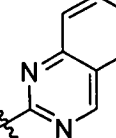
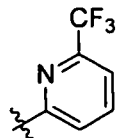
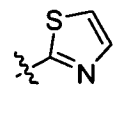
## 實例 13-37

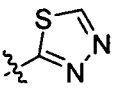
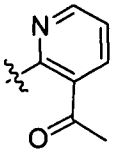
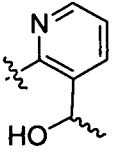
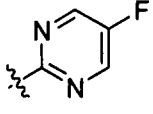
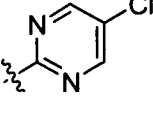
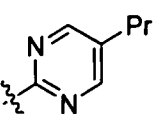


實例 編號	R <sup>D</sup>	化學名稱	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) (溶劑) δ ppm	LCMS m/z (M+H)
13		4-(3-(1-(6-氯嗒 嗪-3-基)-4-氧代 -1,4-氮雜磷雜環 己-4-基)-4-氟苯 甲基)酞嗪-1(2H)- 酮	(CDCl <sub>3</sub> ) 9.96 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.12 (m, 2H)。	484
14		6-(4-(2-氟-5-((4- 側氧基-3,4-二氫 酞嗪-1-基)甲基) 苯基)-4-氧代-1,4- 氮雜磷雜環己-1- 基)菸腈	(CDCl <sub>3</sub> ) 10.23 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.11 (m, 2H)。	474.0
15		4-(4-(2-氟-5-((4- 側氧基-3,4-二氫 酞嗪-1-基)甲基) 苯基)-4-氧代-1,4- 氮雜磷雜環己-1- 基)苯甲腈	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.38 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.90 (m, 7H), 7.65 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。	473.0

16		2-(4-(2-氟-5-((4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-1-基)菸腈	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.57 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.16 (m, 2H)。	474.0
17		4-(3-(1-(2-氯吡啶-4-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		484.0
18		4-(3-(1-(4-氯吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		484.0
19		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		449.0
20		4-(3-(1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		551.9

21		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(喹唑啉-4-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	500.0
22		4-(3-(1-(6-氯嘧啶-4-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	484.0
23		4-(4-氟-3-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	467.0
24		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	517.0
25		4-(4-氟-3-(1-(6-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	467.0
26		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	517.0

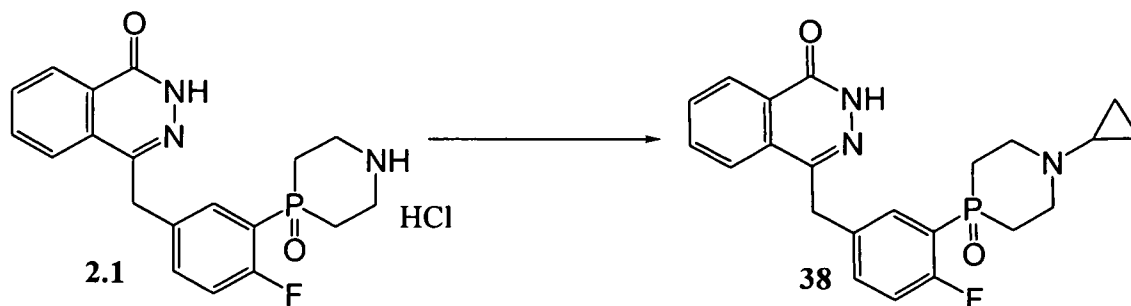
27		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		517.0
28		4-(4-氟-3-(1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		485
29		4-(4-氟-3-(1-(5-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		467.0
30		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(喹啉-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		500.0
31		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		517.0
32		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(噻唑-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		455.0

33		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(噻二唑-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	456.0
34		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(乙酰基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	491.2
35		(±)-4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(1-羥基乙基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	493.1
35-1		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(氟)嘧啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	468.1
36		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(氯)嘧啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	484.1
37		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(正丙基)嘧啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	492.2

實例 13-37 之化合物係使用合適的起始材料及試劑遵循與實例 12 中相同之程序來製備。

### 實例 38

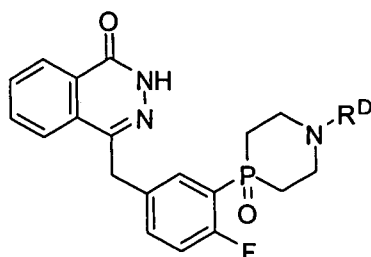
4-(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯  
甲基)酞嗪-1(2H)-酮




4-(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯  
甲基)酞嗪-1(2H)-酮(38)之合成：

將乙酸 (56  $\mu\text{L}$ , 0.98 mmol) 添加至化合物 2.1 (100 mg, 0.25 mmol) 及 [(1-乙氧基-1-環丙基)氧基]三甲基矽烷 (74  $\mu\text{L}$ , 0.37 mmol) 存於 MeOH (6 mL) 中之溶液中，並在室溫下攪拌 5 min。添加  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (25 mg, 0.40 mmol)，並將混合物在  $60^\circ\text{C}$  下攪拌 4 h，濃縮，稀釋於 EtOAc (30 mL) 中，用飽和  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL)、鹽水 (10 mL) 洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，濃縮並使用 10% MeOH/DCM 實施製備型 TLC 並凍乾，獲得白色粉末狀 38 (60 mg, 59.5%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) d 10.24 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.17 (m, 3H), 2.28 (m, 2H), 1.93 (m, 6H), 0.55 (d, 2H)。LCMS (ESI+)  $m/z=412.2$  (M+H)。

## 實例 39-48



實例 編號	R <sup>D</sup>	化學名稱	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) (溶劑) δ ppm	LCMS m/z (M+H)
39		4-(3-(1-環丁基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	(CDCl <sub>3</sub> ) 9.85 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.01 (m, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.96 (m, 6H), 1.72 (m, 2H)。	426.2
40	Me	4-(4-氟-3-(1-甲基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		386.0
41	Et	4-(3-(1-乙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		400.1
42	CHMe <sub>2</sub>	4-(4-氟-3-(1-異丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		414.2

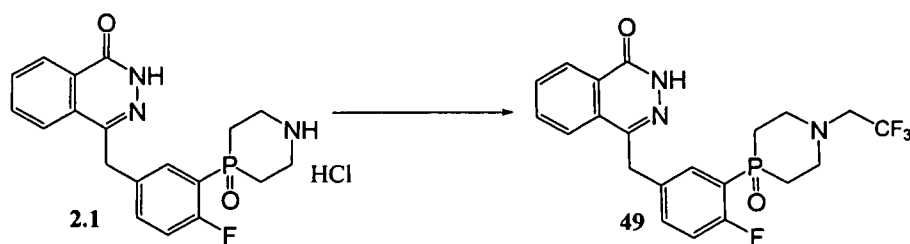
43		4-(3-(1-(環丙基甲基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯基)酞嗪-1(2H)-酮		426.2
44	$\text{CH}_2\text{CHMe}_2$	4-(4-氟-3-(1-異丁基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮		427.2
45	n-Pr	4-(4-氟-3-(4-氧代-1-丙基-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮		414.2
46	$\text{CH}_2\text{Bu}^t$	4-(4-氟-3-(1-新戊基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮		
47	$\text{CH}_2\text{CHEt}_2$	4-(4-氟-3-(1-新戊基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮		
48	$(\text{CH}_2)_2\text{CHMe}_2$	4-(4-氟-3-(1-異戊基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮		

實例 39-48 之化合物係使用合適的起始材料及試劑遵循

與實例38中相同之程序來製備。

### 實例 49

4-(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯  
甲基)酞嗪-1(2H)-酮

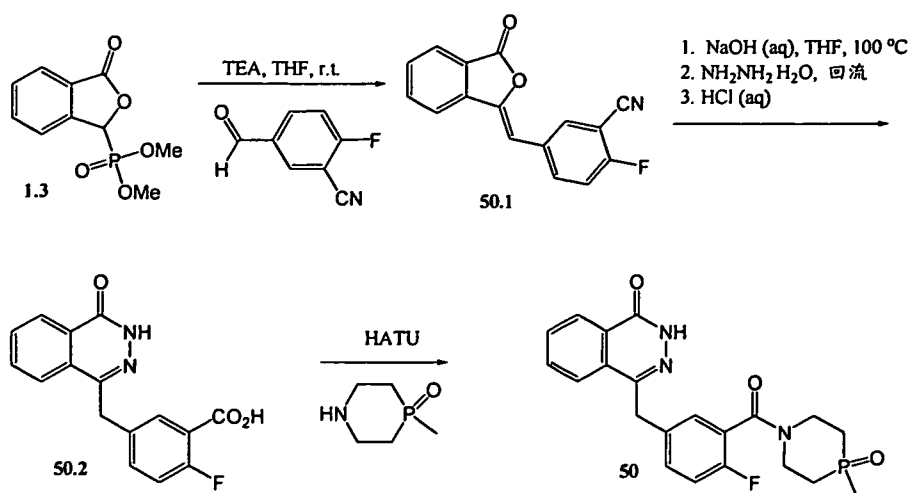


4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-氮雜磷雜環  
己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮(49)之合成：

在0°C下，將2,2,2-三氟乙醇(360 μL, 5.00 mmol)添加至三氟甲磺酸酐(839 μL, 5.00 mmol)存於甲苯(3 mL)中之溶液中，並在室溫下攪拌1 h。添加1.2 (50 mg, 0.12 mmol)及DIPEA (107 μL, 0.61 mmol)，並將混合物在100°C下攪拌過夜，濃縮並使用10% MeOH/DCM實施製備型TLC並凍乾，獲得淺褐色粉末狀49。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 8.35 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.01 (m, 4H)。MS (ESI+) m/z=454.2 (M+H)。

### 實例 50

4-[[4-氟-3-(4-甲基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-羰  
基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮



步驟 50.1：3-(3-氰基-4-氟苯亞甲基)異苯并呋喃-1(3H)-  
 酮(50.1)之合成：

經 5 min 向 1.3 (2.42 g, 10.0 mmol) 及 2-氟-5-甲醯基苯甲腈 (1.49 g, 10 mmol) 存於 THF (20 mL) 中之混合物中逐滴添加三乙胺 (1.11 g, 11 mmol)，並將溫度保持在 15°C 以下。使反應混合物經 1 h 緩慢升溫至 20°C，且隨後在真空中濃縮。用水 (20 mL) 研磨殘留物。藉由過濾收集固體，用水 (5 mL)、醚 (10 mL) 及己烷 (10 mL) 洗滌，並乾燥，生成 *E* 與 *Z* 同分異構體之混合物形式的化合物 50.1。該材料未經進一步純化即使用。

步驟 50.2：2-氟-5-[(4-側氧基-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 (5.2) 之合成。

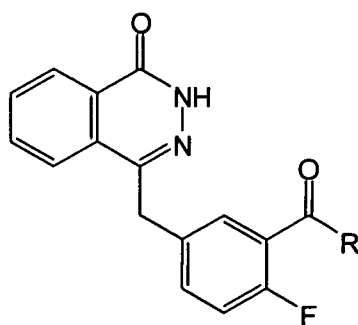
因此，向 50.1 (約 10 mmol) 存於水 (20 mL) 中之經攪拌懸浮液中添加 NaOH 水溶液 (10 N, 5 mL)。隨後將反應加熱至 100°C，保持 1 h。在將反應混合物冷卻至大約 70°C 後，添加胼水合物 (5.0 mL, 100 mmol)。將混合物在 70°C 下攪拌

24 h。將反應冷卻至室溫並用HCl (8 N, 約80 mL)酸化至pH 4。在將反應再次冷卻至室溫後，藉由過濾收集固體，用水(10 mL)、醚(3×10 mL)洗滌，並乾燥，生成白色固體狀化合物50.2 (2.41 g)。MS (ESI+)  $m/z=299$  (M+H)。

步驟50.3：4-[[4-氟-3-(4-甲基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮(50)之合成

將HATU (85 mg, 0.22 mmol)添加至化合物40.2 (59 mg, 0.20 mmol)及DIPEA (144  $\mu$ L, 0.83 mmol)存於DMF (3 mL)中之溶液中。5 min後，添加4-甲基-1,4-氮雜磷雜環己烷4-氧化物(製備方法參見WO2011/002523A1, 39 mg, 0.30 mmol)，並在室溫下攪拌過夜，濃縮，稀釋於EtOAc (30 mL)中，用H<sub>2</sub>O (2×30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並使用15% MeOH/DCM實施製備型TLC，隨後凍乾，得到灰白色粉末狀50。MS (ESI+)  $m/z=414$  (M+H)。

### 實例 51-53



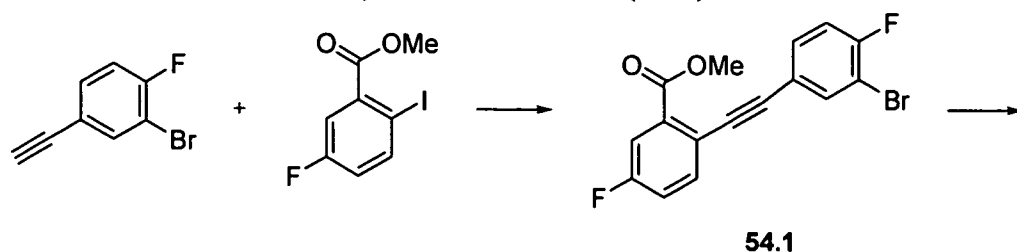
實例 編號	「R」基團	化學名稱	LCMS m/z (M+H)
51		4-[[4-氟-3-(4-乙基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	429
52		4-[[4-氟-3-(4-異丙基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	443
53		4-[[4-氟-3-(4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	445

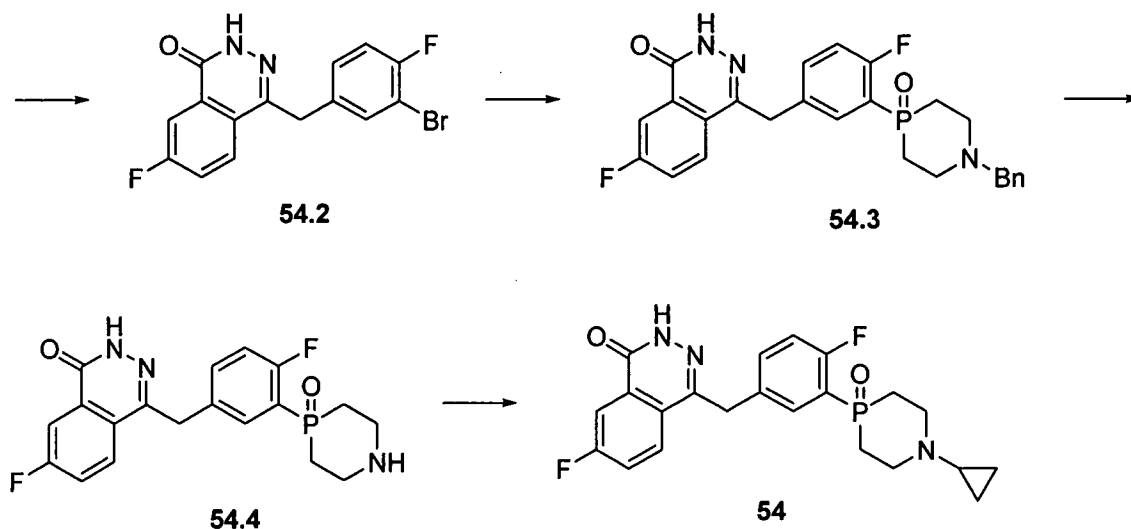
實例 51-53 之化合物係使用合適的起始材料及試劑按照與實例 50 中相同之程序來製備。1,4-氮雜磷雜環己烷 4-氧化物衍生物係藉由使用與闡述於 WO2011/002523A1 中之程序相同之程序來製得。

#### 實例 54

4-(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯

甲基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮





步驟 1, 2-(2-(3-溴-4-氟苯基)乙炔基)-5-氟苯甲酸甲酯 (54.1): 在氮氣中, 向含有存於 DMF (10 mL) 中之 2-溴-4-乙炔基-1-氟苯 (1.3 g, 6.5 毫莫耳) 及 5-氟-2-碘苯甲酸甲酯 (2 g, 7.1 毫莫耳) 之燒瓶中添加三乙胺 (2 mL)、CuI (200 mg)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (100 mg), 將混合物加熱至 80°C, 保持過夜。冷卻後, 移除溶劑, 並經由層析純化殘留物, 獲得期望產物 (1.67 g)。

步驟 2, 4-(3-溴-4-氟苯基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮 (54.2): 將 2-(2-(3-溴-4-氟苯基)乙炔基)-5-氟苯甲酸甲酯 (54.1, 1.5 g, 4.3 毫莫耳) 與 9 毫莫耳之 80% NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O 之混合物在 10 mL 乙醇中回流 8 h, 直至酯完全消失。冷卻反應混合物並過濾沈澱。將醯肼與 1.2 當量之 KOH 的混合物在 10 ml EtOH 中回流, 直至醯肼完全消失。經由層析純化期望產物, 得到期望產物 (860 mg)。

步驟 3, 化合物 (54.3): 將乙酸鈮(II) (386 mg, 1.72 mmol) 及 1,3-雙(二苯基膦基)-丙烷 (710 mg, 1.72 mmol) 在 DMF (30

mL)中攪拌 15 min。添加氧化磷(3.82 g, 11.47 mmol)、54.2 (2.40 g, 11.47 mmol)及 DIPEA (10 mL, 57.36 mmol)存於 DMF (10 mL)中之溶液，並將反應混合物在 120°C 下攪拌過夜。濃縮後，使用 0-10% (梯度) MeOH/DCM 管柱層析，得到淡黃色半固體，將其稀釋於 DCM (100 mL)中，用 H<sub>2</sub>O (2×100 mL)洗滌，水性層用 DCM (100 mL)萃取，合併之有機層隨後用鹽水(100 mL)洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮，在醚中超音波處理並過濾，獲得淺黃色固體狀 54.3 (3.27 g, 61.8%)。

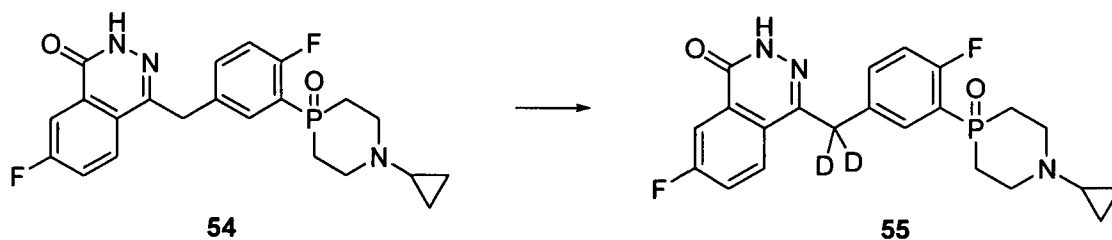
步驟 4 化合物(54.4)：將 54.3 (1.00 g, 2.17 mmol)、存於 1,4-二噁烷中之 4M HCl (2 mL)及 Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20% wt. 濕度，1 g)存於 MeOH (30 mL)中之混合物在 60 psi H<sub>2(g)</sub>中氫化過夜。將反應混合物過濾通過矽藻土，濾餅用溫 MeOH (100 mL)洗滌，將合併之濾液濃縮並凍乾，得到淺黃色鹽酸鹽形式之 54.4 (800 mg, 90.5%)。

步驟 5, 4-(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮(54)之合成：將乙酸(56 μL, 0.98 mmol)添加至 54.4 (100 mg, 0.25 mmol)及 [(1-乙氧基-1-環丙基)氧基]三甲基矽烷(74 μL, 0.37 mmol)存於 MeOH (6 mL)中之溶液中，並在室溫下攪拌 5 min。添加 NaBH<sub>3</sub>CN (25 mg, 0.40 mmol)，並將混合物在 60°C 下攪拌 4 h，濃縮，稀釋於 EtOAc (30 mL)中，用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10

mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，濃縮並使用10% MeOH/DCM實施製備型TLC並凍乾，獲得白色粉末狀**54** (60 mg, 59.5%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.31 (d, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.14 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 0.47 (m, 4H)。LCMS (ESI+) m/z=430.0 (M+H)。

### 實例 55

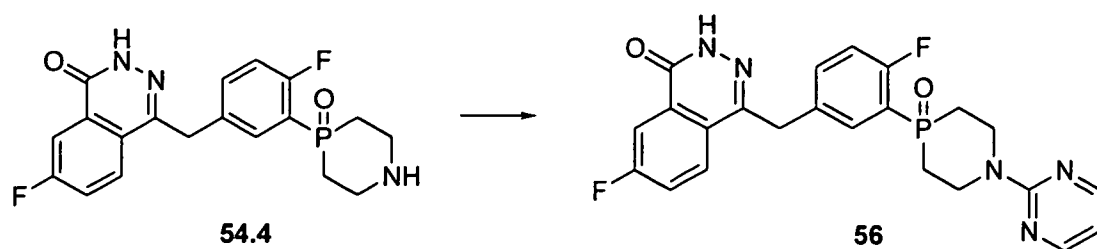
4-[(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯基)二氘甲基]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮



向化合物**54** (20 mg)存於D<sub>2</sub>O : D-DMSO (2 mL, 1:1)中之溶液中添加DBU (1 mL)，並將混合物加熱至50°C，保持2 h。將反應混合物冷卻至室溫，並添加水。用二氯甲烷萃取期望產物並乾燥，得到期望產物**52** (18 mg)。LCMS (ESI+) m/z=432.0 (M+H)。

### 實例 56

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘓啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮

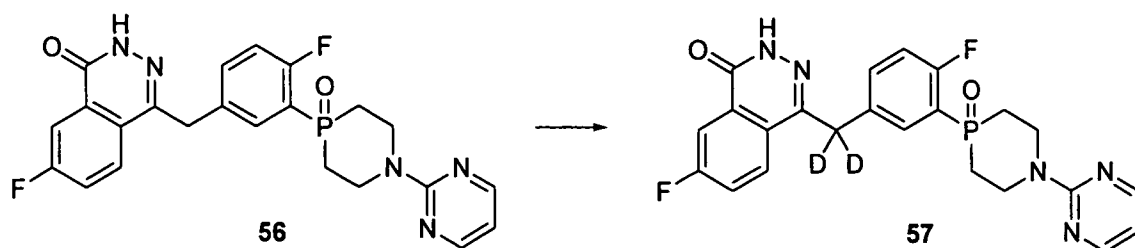


將 **54.4** (50 mg, 0.12 mmol)、DIPEA (107  $\mu$ L, 0.61 mmol) 及 2-氯嘓啶 (70 mg, 0.61 mmol) 存於異丙醇 (1 mL) 中之混合物在 100°C 下攪拌過夜，濃縮並使用 10% MeOH/DCM 實施製備型 TLC 並凍乾，獲得白色粉末狀 **56** (30 mg, 54.4%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  8.38 (m, 3H), 7.96 (d, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.69 (t, 1H), 4.73 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.05 (t, 2H)。LCMS (ESI+)  $m/z=451.2$  (M+H)。

#### 實例 57

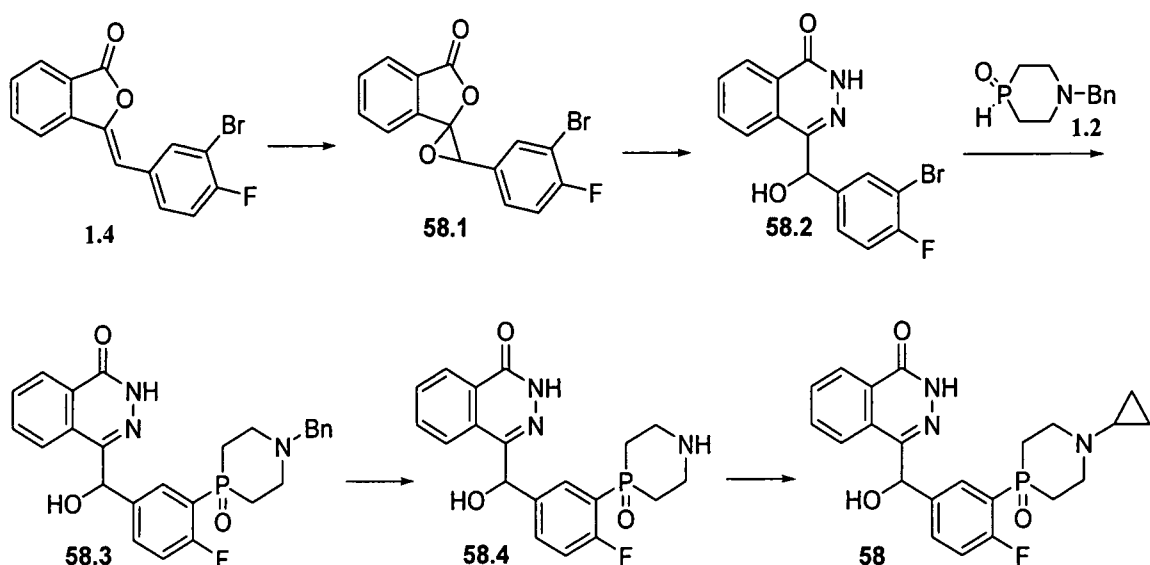
4-[(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘓啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯基)二氘甲基]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮



遵循實例 55 中所述之通用程序且獲得期望產物 **57**。

#### 實例 58

(±)-4-[(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟-1-苯基)(羥基甲基)]酞嗪-1(2H)-酮



步驟 1, 化合物 **58.1** 之合成。向化合物 **1.4** (1.69 g, 5.0 mmol) 存於 DCM (20 mL) 中之溶液中添加 mCPBA (2.88 g, 約 60% 純, 約 10 mmol)。將反應在室溫下攪拌 12 小時。隨後將反應用 EtOAc (80 mL) 稀釋, 並將混合物用 1 M 碳酸鈉水溶液、水及鹽水 (各 20 mL) 洗滌, 經無水硫酸鎂乾燥, 過濾並濃縮, 得到 **58.1** 之粗產物, 其未經進一步純化即使用。

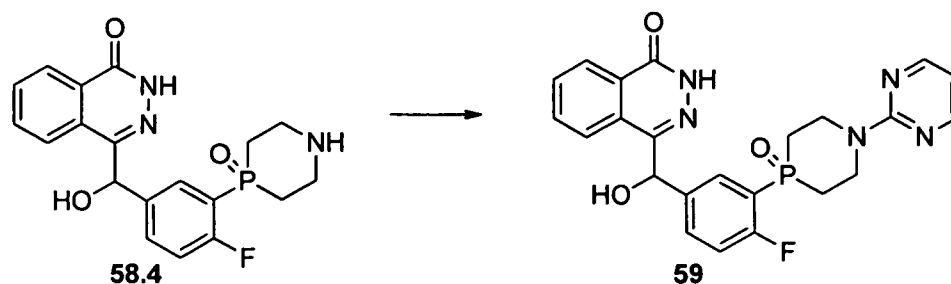
步驟 2、3 及 4, ( $\pm$ )-4-[(3-(4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟-1-苯基)(羥基甲基)]-酞嗪-1(2H)-酮 (**58.4**) 之合成。標題化合物係用與自化合物 **1.4** 合成化合物 **2.1** 相同之程序使用化合物 **58.1** 代替化合物 **1.4** 來合成。MS (ESI)  $m/z=388$  ( $M+H^+$ )。

步驟 5, ( $\pm$ )-4-[(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟-1-苯基)(羥基甲基)]-酞嗪-1(2H)-酮 (**58**) 之合成。標題化合物係用與實例 38 之合成相同之程序藉由使用化合物 **58.4** 代替化合物 **2.1** 來合成。LCMS (ESI)  $m/z=428$

(M+H<sup>+</sup>)。

## 實例 59

(±)-4-{[4-氟-3-(4-氧代-1-(嘓啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯基)](羥基甲基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮



標題化合物係用與實例 12 之合成相同之程序藉由使用化合物 58.4 代替化合物 2.1 來合成。MS (ESI)  $m/z=466$  (M+H<sup>+</sup>)。

## 實例 60

## PARP-1 酶分析

PARP-1 酶活性之抑制係使用 HT Universal 比色 PARP 分析套組 (Trevigen, 目錄號為 4677-096-K) 遵循標準程序來量測。

將 PARP 化合物之系列稀釋物添加至合適孔中。將化合物與 PARP 酶一起在室溫下培育 10 min, 並藉由添加 PARP 受質混合液來起始反應。每一濃度之化合物係在三個相同的孔中進行測試。反應 15 min 後, 停止反應, 並向每一孔中添加 Strep-HRP, 並在室溫下培育 1h。添加 TACS-Sapphire™ 比色受質並於黑暗中培育 15 min 後, 用 EnVision 儀器讀取 OD450。計算 IC<sub>50</sub> 值 (50% 之酶活性受到抑制時的

濃度)，其在一系列不同濃度(通常為10  $\mu$ M至0.1 nM)下進行測定。

測試所選本發明化合物，且活性(IC<sub>50</sub>)概述於表2中。

### 實例61

#### PARP細胞分析

細胞內PARP酶之抑制係使用免疫組織化學(IHC)分析來測定。該細胞分析量測由細胞內PARP催化之聚(ADP)-核糖之形成。活性指示該化合物可透過完整細胞而抑制PARP酶。

*材料*：抗-PAR (Ab-1)小鼠mAb (10H)(Calbiochem, AM-80)；在山羊中產生之抗小鼠IgG (完整分子)-FITC抗體 (sigma, F2012)；DAPI (sigma, D9542)。

*分析程序*：將C41細胞(人類子宮頸癌；ATCC號為CRL-1594)以8.0E4個細胞/孔種植至96孔板中，並在37°C下培育過夜。將細胞用37°C之溫PBS洗滌一次，並在96孔板中用測試化合物處理2 h。將細胞用37°C之溫PBS洗滌一次，並藉由用1.0 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>損害DNA 10 min來活化PARP。將細胞用冰冷PBS洗滌一次，並用預冷卻之甲醇/丙酮(7:3)在-20°C下固定10 min。空氣乾燥後，將板用PBS再水合，並使用存於PBS-Tween (0.05%)中之5%脫脂奶粉(阻斷溶液)在室溫下阻斷30 min。將細胞與抗PAR抗體10H (1:100)在阻斷溶液中於室溫下一起培育60 min，隨後用PBS-Tween20洗滌5次，並與山羊抗小鼠FITC偶合抗體(1:50)及1  $\mu$ g/mL DAPI在阻斷溶液中於室溫下一起培育60 min。用

PBS-Tween20 洗滌 5 次後，使用 Vector 3 微量板讀數器 (PerkinElmer) 實施分析，對於 FITC，該讀數器設定為激發波長 (485 nm) 且發射波長 (535 nm)，或對於 DAPI，設定為激發波長 (364 nm) 且發射波長 (454 nm)。PARP 活性 (FITC 信號) 相對於細胞數量經正規化 (DAPI)。基於在一系列不同濃度下測定之 PARP 活性來計算 EC<sub>50</sub> 值 (50% 之 PARP 活性受到抑制時的濃度)。

測試所選本發明化合物，且活性 (EC<sub>50</sub>) 概述於表 2 中。

表 2. PARP 抑制數據

實例編號	IC <sub>50</sub> (PARP-1 抑制) <sup>a</sup>	EC <sub>50</sub> (PARP 細胞分析) <sup>a</sup>
1	+++	ND
2	+	ND
3	+++	ND
4	+++	ND
5	+++	ND
6	+++	ND
7	++	ND
8	+++	ND
9	++	ND
10	++	ND
11	+++	ND
12	+++	+++
13	+++	++
14	+++	+++
15	+	ND
16	+++	ND

實例編號	IC <sub>50</sub> (PARP-1抑制) <sup>a</sup>	EC <sub>50</sub> (PARP細胞分析) <sup>a</sup>
17	+++	ND
18	+++	++
19	+++	++
20	++	ND
21	+++	++
22	+++	+++
23	+++	+++
24	+++	ND
25	+++	+++
26	+++	ND
27	++	ND
28	+++	++
29	ND	ND
30	+++	ND
31	++	ND
32	ND	ND
33	ND	ND
34	+++	ND
35	++	ND
35-1	+++	+++
36	+++	++
37	++	ND
38	+++	+++
39	+++	+++
40	++	ND
41	+++	++
42	+++	ND
43	+++	++

實例編號	IC <sub>50</sub> (PARP-1抑制) <sup>a</sup>	EC <sub>50</sub> (PARP細胞分析) <sup>a</sup>
44	+++	+++
45	+++	+++
46	+++	ND
47	++	ND
48	+++	++
49	+++	ND
50	+++	ND
51	+++	ND
52	+++	ND
53	+++	ND
54	+++	ND
55	+++	ND
56	+++	ND
57	+++	ND
58	+++	ND
59	+++	ND

<sup>a</sup> 「+++」指示IC<sub>50</sub>或EC<sub>50</sub>值在100 nM以下；「++」指示IC<sub>50</sub>或EC<sub>50</sub>值介於100 nM與1000 nM之間；「+」指示IC<sub>50</sub>或EC<sub>50</sub>值介於1000 nM與10,000 nM之間；且「ND」意指未測定。

通篇中之所有參考文獻(例如出版物、專利、專利申請案及公開專利申請案)之全文均以引用方式併入本文中。

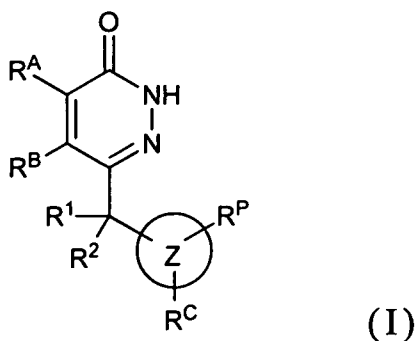
儘管已出於理解清楚之目的藉由舉例說明及實例相當詳細地闡述了前述發明，但熟習此項技術者應明瞭，可對本發明進行某些微小改動及修改。因此，不應將說明及實例理解為限制本發明之範疇。

105年12月5日修正本

第101119653號專利申請案  
中文申請專利範圍替換本(105年12月5日)

## 七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



其中

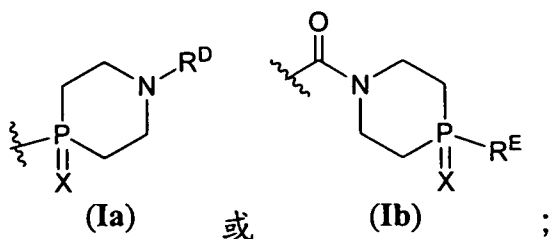
$R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之含有0、1或2個選自S、O及N之雜原子的5、6或7員環；

$R^1$ 及 $R^2$ 各獨立地係氫、鹵基、羥基、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；

Z係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之5或6員芳基或雜芳基；

$R^C$ 係氫、鹵基、 $-CF_3$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；

$R^P$ 係式(Ia)或(Ib)之部分：



各X獨立地係O、S或不存在；

$R^D$ 係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取

代之環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環基、  
 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}^8\text{R}^9$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ；

$\text{R}^3$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

$\text{R}^4$ 係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烷氧基或經取代或未經取代之雜環基；

$\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

$\text{R}^8$ 及 $\text{R}^9$ 各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基，或 $\text{R}^8$ 及 $\text{R}^9$ 連同其所連接之氮一起形成雜環基；

$\text{R}^E$ 係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基或 $-\text{OR}^7$ ；及

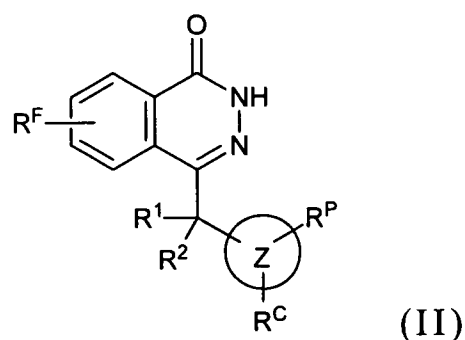
$\text{R}^7$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 各係氫；或其醫藥上可接受之鹽。
3. 如請求項2之化合物，其中 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 中之一者係氫，且另一者係鹵基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷氧基；或其醫藥上可接受之鹽。
4. 如請求項3之化合物，其中 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 各獨立地係鹵基、經

取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；或其醫藥上可接受之鹽。

5. 如請求項1之化合物，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 中之一者係氫，且 $R^1$ 及 $R^2$ 中之另一者係羥基；或其醫藥上可接受之鹽。
6. 如請求項1之化合物，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 各獨立地係氫或鹵素；或其醫藥上可接受之鹽。
7. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 $R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之5、6或7員碳環；或其醫藥上可接受之鹽。
8. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 $R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之6員碳環；或其醫藥上可接受之鹽。
9. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 $R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之含有1或2個選自S、O及N之雜原子的5、6或7員環；或其醫藥上可接受之鹽。
10. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 $R^A$ 及 $R^B$ 連同其所連接之碳原子一起形成經取代或未經取代之含有1個選自S、O及N之雜原子的5、6或7員環；或其醫藥上可接受之鹽。
11. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中該化合物具有式(II)：



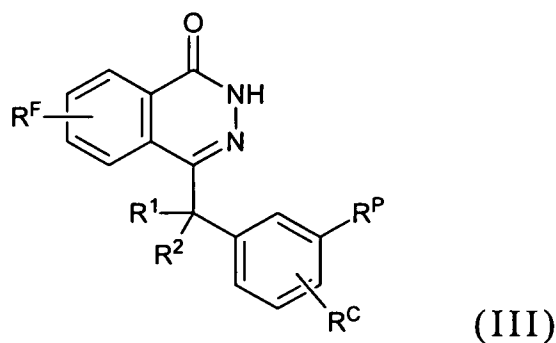
其中

$R^F$  係氫、鹵基、 $-CF_3$ 、經取代或未經取代之  $C_1-C_3$  烷基  
或經取代或未經取代之  $C_1-C_3$  烷氧基；

或其醫藥上可接受之鹽。

12. 如請求項 11 之化合物，其中  $R^F$  係氫；或其醫藥上可接受之鹽。
13. 如請求項 11 之化合物，其中  $R^F$  係氟；或其醫藥上可接受之鹽。
14. 如請求項 11 之化合物，其中  $R^1$  及  $R^2$  中之至少一者係氫；或其醫藥上可接受之鹽。
15. 如請求項 14 之化合物，其中  $R^1$  及  $R^2$  各係氫；或其醫藥上可接受之鹽。
16. 如請求項 15 之化合物，其中  $R^1$  及  $R^2$  中之一者或二者係氫；或其醫藥上可接受之鹽。
17. 如請求項 14 之化合物，其中  $R^1$  及  $R^2$  中之一者係氫，且  $R^1$  及  $R^2$  中之另一者係羥基；或其醫藥上可接受之鹽。
18. 如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其中 Z 係經  $R^C$  及  $R^P$  取代之 5 或 6 員雜芳基；或其醫藥上可接受之鹽。
19. 如請求項 18 之化合物，其中 Z 係經  $R^C$  及  $R^P$  取代之 5 員雜芳基；或其醫藥上可接受之鹽。

20. 如請求項18之化合物，其中Z係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之6員雜芳基；或其醫藥上可接受之鹽。
21. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中Z係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之5或6員芳基；或其醫藥上可接受之鹽。
22. 如請求項21之化合物，其中Z係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之5員芳基；或其醫藥上可接受之鹽。
23. 如請求項21之化合物，其中Z係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之6員芳基；或其醫藥上可接受之鹽。
24. 如請求項21之化合物，其中Z係經 $R^C$ 及 $R^P$ 取代之苯基；或其醫藥上可接受之鹽。
25. 如請求項24之化合物，其中該化合物具有式(III)：

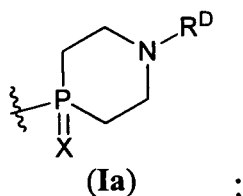


或其醫藥上可接受之鹽。

26. 如請求項25之化合物，其中 $R^F$ 係氫；或其醫藥上可接受之鹽。
27. 如請求項25之化合物，其中 $R^F$ 係氟；或其醫藥上可接受之鹽。
28. 如請求項25之化合物，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者係氫；或其醫藥上可接受之鹽。
29. 如請求項28之化合物，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 各係氫；或其醫藥上

可接受之鹽。

30. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 $R^C$ 係氫；或其醫藥上可接受之鹽。
31. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 $R^C$ 係鹵基、 $-CF_3$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；或其醫藥上可接受之鹽。
32. 如請求項31之化合物，其中 $R^C$ 係鹵基；或其醫藥上可接受之鹽。
33. 如請求項32之化合物，其中 $R^C$ 係氟；或其醫藥上可接受之鹽。
34. 如請求項31之化合物，其中 $R^C$ 係 $-CF_3$ ；或其醫藥上可接受之鹽。
35. 如請求項31之化合物，其中 $R^C$ 係經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基；或其醫藥上可接受之鹽。
36. 如請求項31之化合物，其中 $R^C$ 係經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；或其醫藥上可接受之鹽。
37. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 $R^P$ 具有式(Ia)：

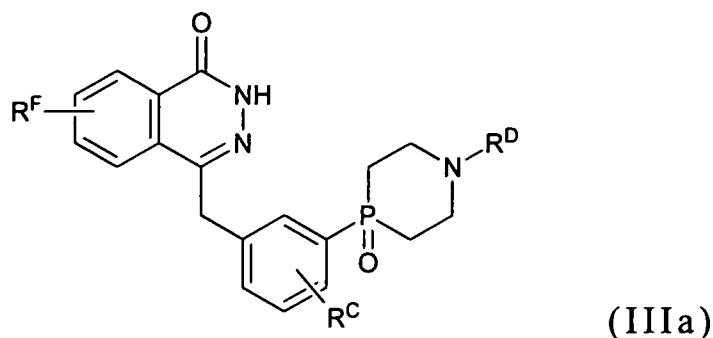


或其醫藥上可接受之鹽。

38. 如請求項37之化合物，其中X不存在；或其醫藥上可接受之鹽。
39. 如請求項37之化合物，其中X係O；或其醫藥上可接受之

鹽。

40. 如請求項39之化合物，其中該化合物具有式(IIIa)：



或其醫藥上可接受之鹽。

41. 如請求項37之化合物，其中X係S；或其醫藥上可接受之鹽。

42. 如請求項37之化合物，其中R<sup>D</sup>係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

43. 如請求項42之化合物，其中R<sup>D</sup>係經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

44. 如請求項43之化合物，其中R<sup>D</sup>係未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

45. 如請求項42之化合物，其中R<sup>D</sup>係經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

46. 如請求項42之化合物，其中R<sup>D</sup>係選自由下列組成之群：  
氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、三氟乙基、環丙基甲基、環丙基、環丁基及環戊基；或其醫藥上可接受之鹽。

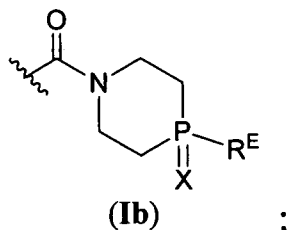
47. 如請求項37之化合物，其中R<sup>D</sup>係經取代或未經取代之芳

- 基；或其醫藥上可接受之鹽。
48. 如請求項47之化合物，其中 $R^D$ 係經取代或未經取代之苯基；或其醫藥上可接受之鹽。
49. 如請求項37之化合物，其中 $R^D$ 係經取代或未經取代之雜芳基；或其醫藥上可接受之鹽。
50. 如請求項49之化合物，其中 $R^D$ 係經取代或未經取代之6員雜芳基；或其醫藥上可接受之鹽。
51. 如請求項49之化合物，其中 $R^D$ 係經取代或未經取代之5員雜芳基；或其醫藥上可接受之鹽。
52. 如請求項49之化合物，其中 $R^D$ 係經取代或未經取代之選自由下列組成之群的雜芳基：吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、喹啉基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻唑基及噻二唑基；或其醫藥上可接受之鹽。
53. 如請求項37之化合物，其中 $R^D$ 係經取代或未經取代之雜環基；或其醫藥上可接受之鹽。
54. 如請求項37之化合物，其中 $R^D$ 係 $-C(O)NR^5R^6$ ；或其醫藥上可接受之鹽。
55. 如請求項54之化合物，其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；或其醫藥上可接受之鹽。
56. 如請求項54之化合物，其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各獨立地係氫或未經取代之烷基；或其醫藥上可接受之鹽。
57. 如請求項56之化合物，其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各係甲基；或其醫藥上可接受之鹽。

58. 如請求項37之化合物，其中 $R^D$ 係 $-SO_2R^3$ ；或其醫藥上可接受之鹽。
59. 如請求項58之化合物，其中 $R^3$ 係環丙基；或其醫藥上可接受之鹽。
60. 如請求項37之化合物，其中 $R^D$ 係 $-C(=N-CN)NR^8R^9$ ；或其醫藥上可接受之鹽。
61. 如請求項60之化合物，其中 $R^8$ 及 $R^9$ 各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；或其醫藥上可接受之鹽。
62. 如請求項60之化合物，其中 $R^8$ 及 $R^9$ 連同其所連接之氮一起形成雜環基；或其醫藥上可接受之鹽。
63. 如請求項62之化合物，其中該雜環基係1-氮雜環丁基；或其醫藥上可接受之鹽。
64. 如請求項37之化合物，其中 $R^D$ 係 $-C(O)R^4$ ；或其醫藥上可接受之鹽。
65. 如請求項64之化合物，其中 $R^4$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；或其醫藥上可接受之鹽。
66. 如請求項65之化合物，其中 $R^4$ 係未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基或未經取代之 $C_1-C_6$ 環烷基；或其醫藥上可接受之鹽。
67. 如請求項64之化合物，其中 $R^4$ 係經取代或未經取代之雜環基；或其醫藥上可接受之鹽。
68. 如請求項67之化合物，其中 $R^4$ 係經取代或未經取代之選自吡咯啉基及四氫呋喃基的雜環基；或其醫藥上可接受

之鹽。

69. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 $R^P$ 具有式(Ib)：

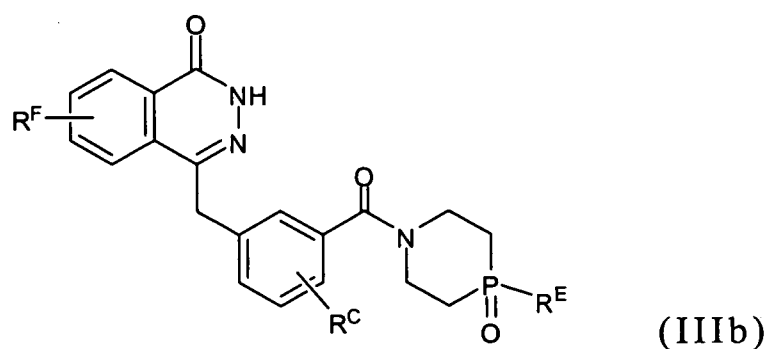


或其醫藥上可接受之鹽。

70. 如請求項69之化合物，其中X不存在；或其醫藥上可接受之鹽。

71. 如請求項69之化合物，其中X係O；或其醫藥上可接受之鹽。

72. 如請求項71之化合物，其中該化合物具有式(IIIb)：



或其醫藥上可接受之鹽。

73. 如請求項69之化合物，其中X係S；或其醫藥上可接受之鹽。

74. 如請求項69之化合物，其中 $R^E$ 係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

75. 如請求項74之化合物，其中 $R^E$ 係未經取代之烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

76. 如請求項69之化合物，其中R<sup>E</sup>係經取代或未經取代之芳基；或其醫藥上可接受之鹽。
77. 如請求項71之化合物，其中R<sup>E</sup>係-OR<sup>7</sup>；或其醫藥上可接受之鹽。
78. 如請求項77之化合物，其中R<sup>7</sup>係經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；或其醫藥上可接受之鹽。
79. 如請求項77之化合物，其中R<sup>7</sup>係未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；或其醫藥上可接受之鹽。
80. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由下列組成之群：

4-(3-(1-苯甲基-4-氧代(oxido)-1,4-氮雜磷雜環己(azaphosphinan)-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-(環戊烷羰基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-(環丙烷羰基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-(環丁烷羰基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-(3,3-二甲基丁醯基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-(3,3-二氟吡咯啉-1-羰基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(四氫呋喃-2-羰基)-1,4-氮雜磷雜

環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-新戊醯基-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(2-氟-5-((4-側氧基(oxo)-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-N,N-二甲基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-甲醯胺4-氧化物；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-新戊醯基-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

N-(氮雜環丁-1-基(4-(2-氟-5-((4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-1-基)亞甲基)氰胺；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘓啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-(6-氟嗒嗪-3-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

6-(4-(2-氟-5-((4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-1-基)菸腈(nicotinonitrile)；

4-(4-(2-氟-5-((4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-1-基)苯甲腈；

2-(4-(2-氟-5-((4-側氧基-3,4-二氫酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-1-基)菸腈；

4-(3-(1-(2-氟嘓啶-4-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-(4-氟嘧啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(喹啉-4-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-(6-氟嘧啶-4-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(1-(6-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(1-(5-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(噻唑啉-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(噻唑-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(噻二唑-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(乙醯基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

(±)-4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(1-羥基乙基)吡啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(氟)嘧啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(氯)嘧啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(正丙基)嘧啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-環丁基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(1-甲基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-乙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯  
甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(1-異丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)  
苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-(環丙基甲基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-  
基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(1-異丁基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)  
苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-丙基-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯  
甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(1-新戊基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)  
苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(1-新戊基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)  
苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(1-異戊基)-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)  
苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟  
苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮；

4-[[4-氟-3-(4-甲基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-  
羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮；

4-[[4-氟-3-(4-乙基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-  
羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮；

4-[[4-氟-3-(4-異丙基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷  
-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮；

4-[[4-氟-3-(4-乙氧基-4-側氧基-1,4-氮雜磷雜環己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮；

4-(3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮；

4-[[3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟苯基]二氘甲基(dideuteromethyl)]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮；

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘓啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮；

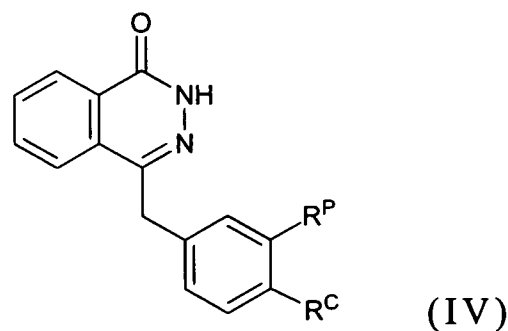
4-[[4-氟-3-(4-氧代-1-(嘓啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯基]二氘甲基]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮；

(±)-4-[[3-(1-環丙基-4-氧代-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)-4-氟-1-苯基](羥基甲基)]酞嗪-1(2H)-酮；及

(±)-4-[[4-氟-3-(4-氧代-1-(嘓啶-2-基)-1,4-氮雜磷雜環己-4-基)苯基]](羥基甲基)]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮；

或其醫藥上可接受之鹽。

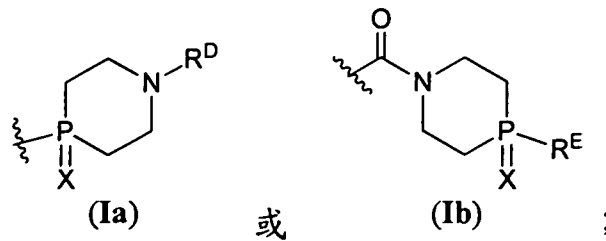
81. 一種式(IV)化合物，



其中

$R^C$  係氫、鹵基、 $-CF_3$ 、經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷氧基；

$R^P$  係式 (Ia) 或 (Ib) 之部分：



X 係 O ；

$R^D$  係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環基、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{=N-CN})\text{NR}^8\text{R}^9$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$  ；

$R^3$  係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基 ；

$R^4$  係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烷氧基或經取代或未經取代之雜環基 ；

$R^5$  及  $R^6$  各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基 ；

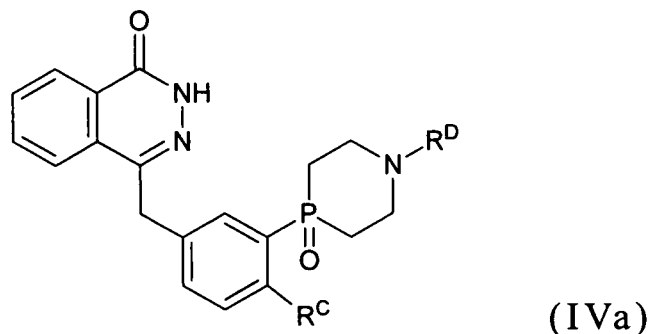
$R^8$  及  $R^9$  各獨立地係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基，或  $R^8$  及  $R^9$  連同其所連接之氮一起形成雜環基 ；

$R^E$  係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基或  $-\text{OR}^7$  ；及

$R^7$  係經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基 ；

或其醫藥上可接受之鹽。

82. 如請求項81之化合物，其中該化合物具有式(IVa)：



或其醫藥上可接受之鹽。

83. 如請求項82之化合物，其中 $R^C$ 係氟；或其醫藥上可接受之鹽。

84. 如請求項82或83之化合物，其中 $R^D$ 係氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

85. 如請求項84之化合物，其中 $R^D$ 係選自由下列組成之群：氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、三氟乙基、環丙基甲基、環丙基、環丁基及環戊基；或其醫藥上可接受之鹽。

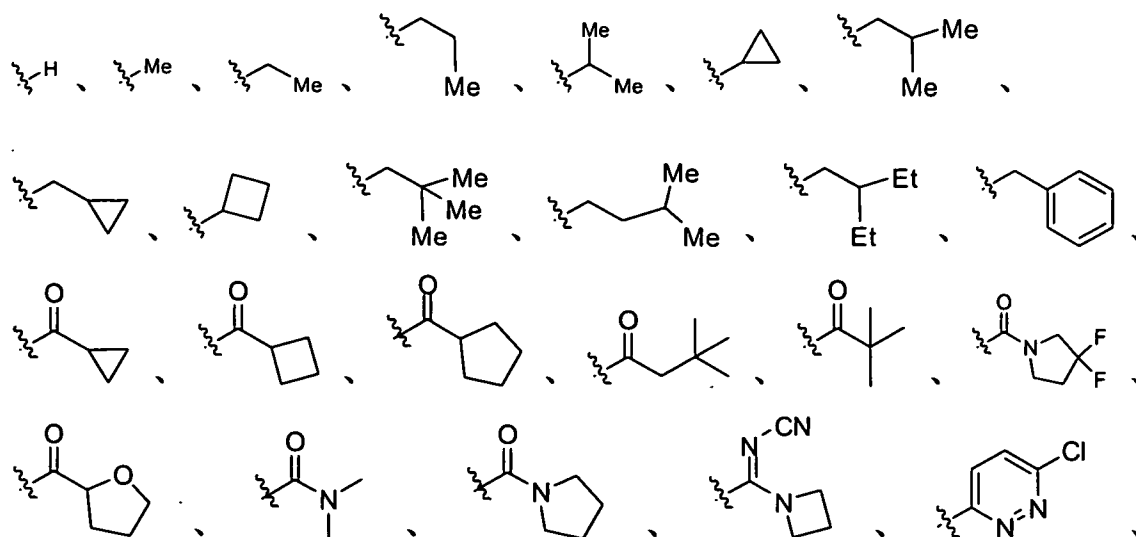
86. 如請求項82或83之化合物，其中 $R^D$ 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或其醫藥上可接受之鹽。

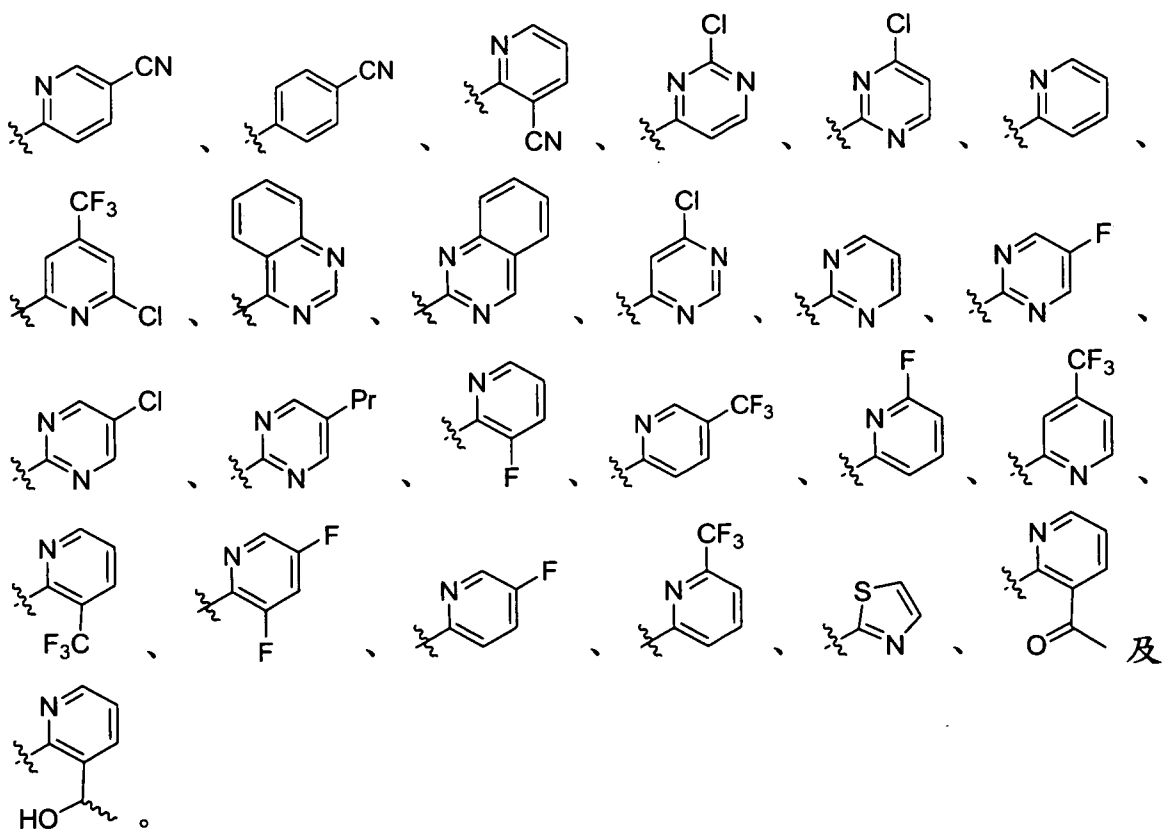
87. 如請求項86之化合物，其中 $R^D$ 係經取代或未經取代之苯基；或其醫藥上可接受之鹽。

88. 如請求項86之化合物，其中 $R^D$ 係經取代或未經取代之選自由下列組成之群的雜芳基：吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、喹啉基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻唑基及噻二唑基；或其醫藥上可接受之鹽。

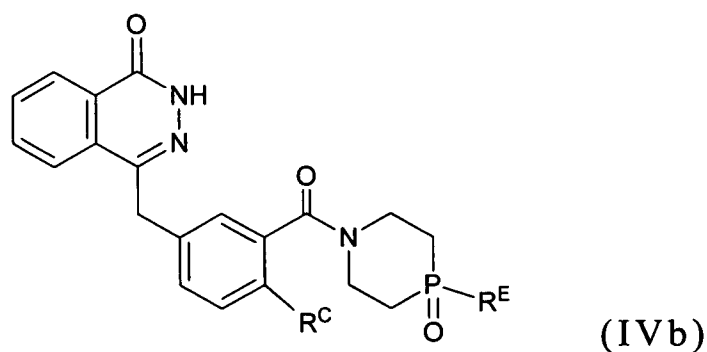
89. 如請求項 82 或 83 之化合物，其中  $R^D$  係  $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SO_2R^3$  或  $-C(=N-CN)NR^8R^9$ ；或其醫藥上可接受之鹽。
90. 如請求項 89 之化合物，其中  $R^D$  係  $-C(O)NR^5R^6$ ，其中  $R^5$  及  $R^6$  各係甲基；或其醫藥上可接受之鹽。
91. 如請求項 89 之化合物，其中  $R^D$  係  $-C(=N-CN)NR^8R^9$ ，其中  $R^8$  及  $R^9$  連同其所連接之氮原子一起形成 1-氮雜環丁基；或其醫藥上可接受之鹽。
92. 如請求項 82 或 83 之化合物，其中  $R^D$  係  $-C(O)R^4$ ；或其醫藥上可接受之鹽。
93. 如請求項 92 之化合物，其中  $R^4$  係未經取代之  $C_1-C_6$  烷基或未經取代之  $C_1-C_6$  環烷基；或其醫藥上可接受之鹽。
94. 如請求項 92 之化合物，其中  $R^4$  係經取代或未經取代之選自吡咯啶基及四氫呋喃基的雜環基；或其醫藥上可接受之鹽。
95. 如請求項 82 或 83 之化合物，其中  $R^D$  係選自由下列組成之

群：





96. 如請求項 81 之化合物，其中該化合物具有式 (IVb)：



或其醫藥上可接受之鹽。

97. 如請求項 96 之化合物，其中  $R^C$  係氟；或其醫藥上可接受之鹽。

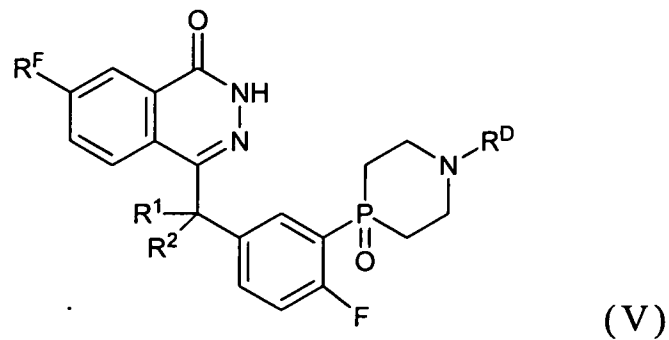
98. 如請求項 96 或 97 之化合物，其中  $R^E$  係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基或  $-OR^7$ ；或其醫藥上可接受之鹽。

99. 如請求項 98 之化合物，其中  $R^E$  係未經取代之  $C_1-C_6$  烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

100. 如請求項98之化合物，其中 $R^E$ 係 $-OR^7$ ，其中 $R^7$ 係未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

101. 一種式(V)化合物，



其中

$R^1$ 及 $R^2$ 各獨立地係氫、鹵基、羥基、經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷氧基；

$R^D$ 係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之雜環基；及

$R^F$ 係氫、鹵基、 $-CF_3$ 、經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷基或經取代或未經取代之 $C_1-C_3$ 烷氧基；

或其醫藥上可接受之鹽。

102. 如請求項101之化合物，其中 $R^F$ 係氫，或其醫藥上可接受之鹽。

103. 如請求項102之化合物，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 中之一者係羥基，且 $R^1$ 及 $R^2$ 中之另一者係氫，或其醫藥上可接受之鹽。

104. 如請求項101之化合物，其中 $R^F$ 係氟，或其醫藥上可接受之鹽。

105. 如請求項 104 之化合物，其中  $R^1$  及  $R^2$  各係氫，或其醫藥上可接受之鹽。
106. 如請求項 105 之化合物，其中  $R^1$  及  $R^2$  中之一者或二者係氫，或其醫藥上可接受之鹽。
107. 如請求項 101 至 106 中任一項之化合物，其中  $R^D$  係環丙基或 2-嘓啶基；或其醫藥上可接受之鹽。
108. 如請求項 1 至 6、81 至 83、96、97 及 101 至 106 中任一項之化合物，其中該化合物或其鹽以小於 100 nM 之  $IC_{50}$  能夠抑制 PARP-1 酶活性；或其醫藥上可接受之鹽。
109. 如請求項 1 至 6、81 至 83、96、97 及 101 至 106 中任一項之化合物，其中該化合物或其鹽以小於 100 nM 之  $EC_{50}$  能夠抑制細胞內聚 (ADP-核糖) 形成；或其醫藥上可接受之鹽。
110. 如請求項 1 至 6、81 至 83、96、97 及 101 至 106 中任一項之化合物，其中該化合物實質上純；或其醫藥上可接受之鹽。
111. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 109 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。
112. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項 1 至 109 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。
113. 一種如請求項 1 至 109 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於治療或預防有需要個體之可藉由抑制 PARP 改善之病況的藥劑。

114. 如請求項113之用途，其中該可藉由抑制PARP改善之病況係選自由癌症、發炎疾病及缺血性病況組成之群的病況。
115. 一種如請求項1至109中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於治療癌症之藥劑。
116. 如請求項115之用途，其中該癌症係乳癌、卵巢癌或腦癌。
117. 如請求項115之用途，其中該癌症係HR依賴性DNA DSB修復活性有缺陷之癌症。
118. 如請求項115之用途，其中該癌症係BRCA-1或BRCA-2缺陷腫瘤。
119. 如請求項115之用途，其中該癌症係PTEN突變腫瘤。
120. 如請求項1至6、81至83、96、97及101至106中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用作藥劑。
121. 一種如請求項1至109中任一項之一或多種化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療或預防PARP酶活性介導之病況的藥劑。
122. 一種套組，其係用於治療或預防個體由PARP酶活性介導之病況，該套組包含：
- (a) 如請求項1至109中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽；及
  - (b) 包裝。
123. 一種套組，其係用於治療或預防個體由PARP酶活性介導之病況，該套組包含：

(a) 如請求項111或112之醫藥組合物；及

(b) 包裝。

124. 如請求項122或123之套組，其中該PARP酶活性介導之病況係選自由癌症、發炎疾病及缺血性病況組成之群的病況。

125. 如請求項124之套組，其中該癌症係乳癌、卵巢癌或腦癌。