



(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 I855000 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：108136641

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 09 日

(51)Int. Cl.：

C07D498/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K45/00 (2006.01)

A61P31/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

(30)優先權：2018/10/11

日本

2018-192276

(71)申請人：日商小野藥品工業股份有限公司 (日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：花田良輔 HANADA, RYOSUKE (JP)；小久保雅也 KOKUBO, MASAYA (JP)；黑
野昌邦 KURONO, MASAKUNI (JP)；幸田健一 KOUDA, KENICHI (JP)；萩谷洋
HAGIYA, HIROSHI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：3 共 140 頁

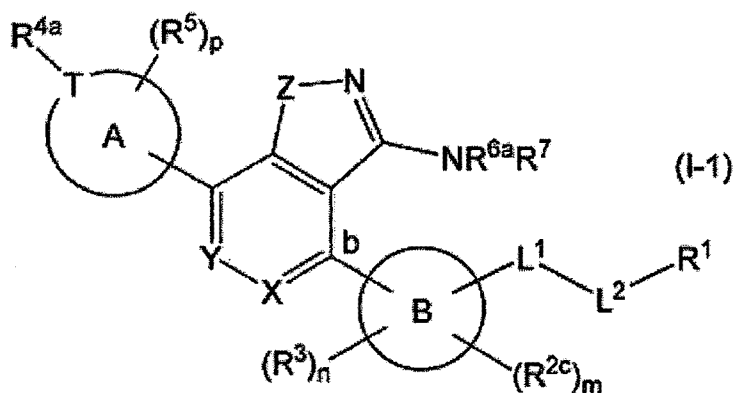
(54)名稱

S T I N G 促效化合物

(57)摘要

本發明之課題為提供以對 STING 具有促效活性之化合物作為有效成分的醫藥品。

本發明之發明人等專心檢討的結果，發現對 STING 具有促效活性之以下之通式(I-1)所示之化合物等為能解決該課題之物質，遂而完成本發明；

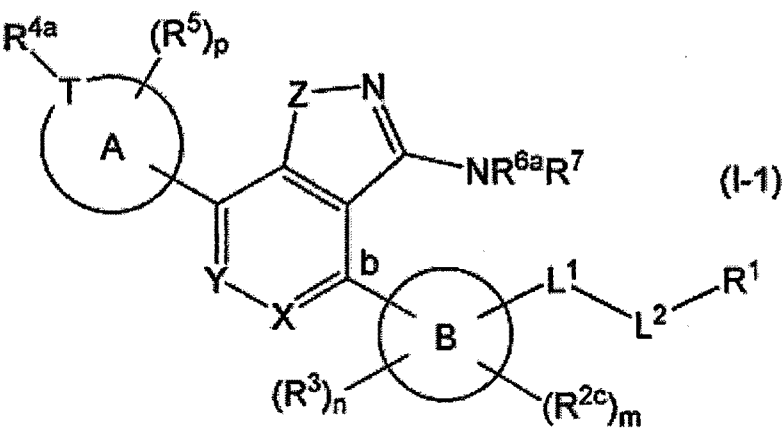


[式中，所有符號表示與說明書中所述者相同之意義]。

本發明之通式(I-1)所示之化合物等由於具有對 STING 之促效活性，故可作為癌症或感染症之進展抑制劑、復發抑制劑及/或治療劑的有效成分來使用。

An objective of the present invention is to provide a drug containing a compound having an activity against STING as an active ingredient.

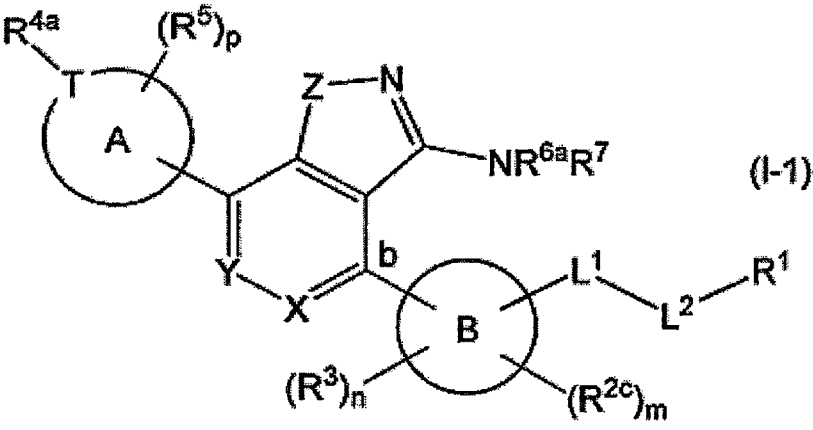
As a result of intensive studies, the inventors of the present invention have found, as a substance capable of solving such a problem, a compound represented by the following general formula (I-1) or the like, which has an activity against STING, such that the present invention is completed.



[Wherein all symbols have the same meanings as those described in the specification.]

Since the compound represented by the general formula (I-1) of the present invention has an agonistic activity against STING, it can be used as an active ingredient of an agent for suppressing progression of cancer or infectious disease, suppressing recurrence and/or treating.

特徵化學式：



I855000

【發明摘要】

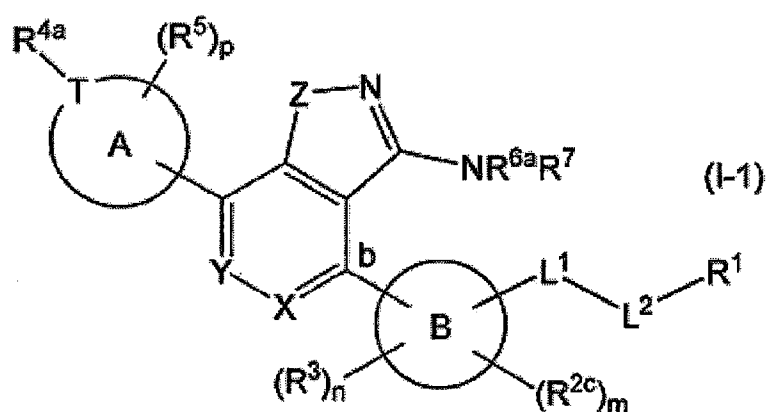
【中文發明名稱】 STING 促效化合物

【英文發明名稱】 STING AGONIST COMPOUND

【中文】

本發明之課題為提供以對 STING 具有促效活性之化合物作為有效成分的醫藥品。

本發明之發明人等專心檢討的結果，發現對 STING 具有促效活性之以下之通式(I-1)所示之化合物等為能解決該課題之物質，遂而完成本發明；



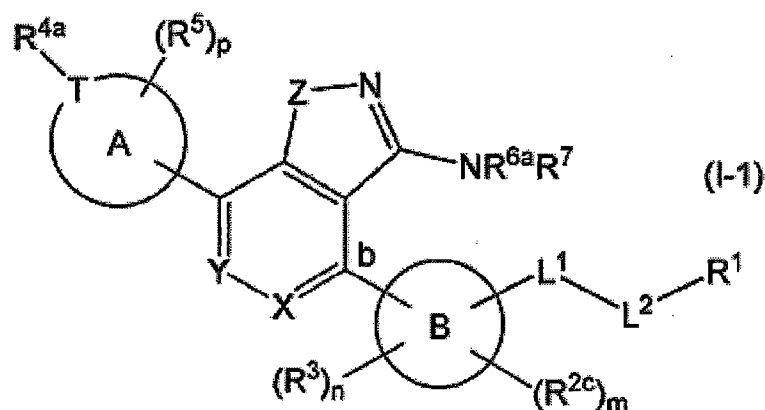
[式中，所有符號表示與說明書中所述者相同之意義]。

本發明之通式(I-1)所示之化合物等由於具有對 STING 之促效活性，故可作為癌症或感染症之進展抑制劑、復發抑制劑及/或治療劑的有效成分來使用。

【英文】

An objective of the present invention is to provide a drug containing a compound having an activity against STING as an active ingredient.

As a result of intensive studies, the inventors of the present invention have found, as a substance capable of solving such a problem, a compound represented by the following general formula (I-1) or the like, which has an activity against STING, such that the present invention is completed.



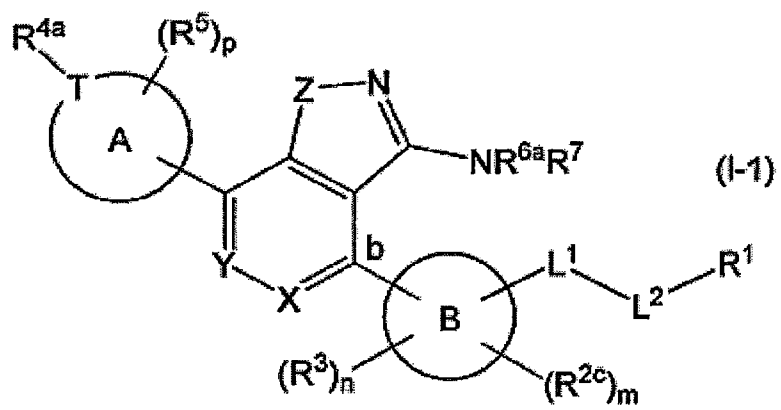
[Wherein all symbols have the same meanings as those described in the specification.]

Since the compound represented by the general formula (I-1) of the present invention has an agonistic activity against STING, it can be used as an active ingredient of an agent for suppressing progression of cancer or infectious disease, suppressing recurrence and/or treating.

【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

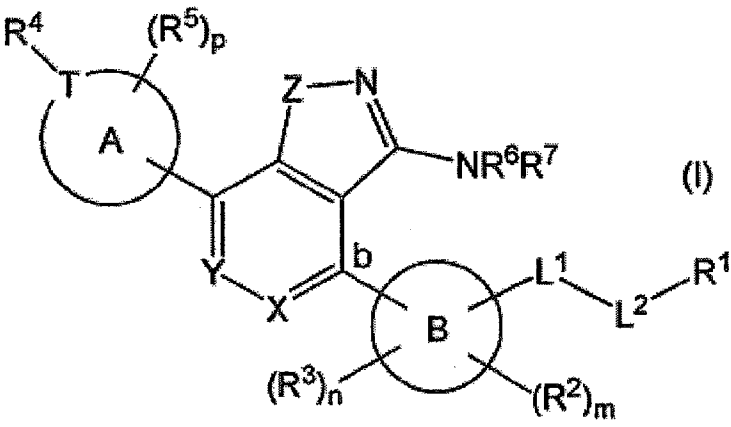
【中文發明名稱】 STING 促效化合物

【英文發明名稱】 STING AGONIST COMPOUND

【技術領域】

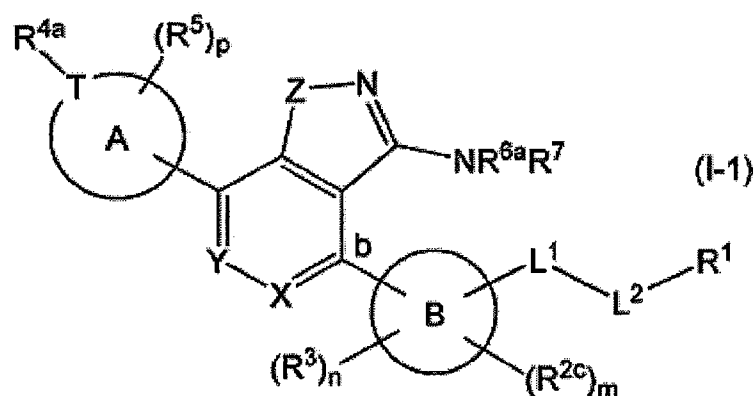
【0001】 本發明係關於通式(I)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，

【0002】



【0003】 [式中，所有符號表示與後述相同之意義]，及通式(I-1)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物(以下，在本說明書中，有時將此等化合物記載為「本發明化合物」)

【0004】



【0005】 [式中，所有符號表示與後述相同之意義]，及包含此等之任一者作為有效成分的醫藥組成物、以及該等之醫藥用途。

【先前技術】

【0006】 STING(Stimulation of Interferon Genes，干擾素基因刺激蛋白)為小胞體局部型之 4 次膜貫通型蛋白質，已知與自然免疫有關。若因感染等而於細胞質出現異質之雙股 DNA，則環狀 GMP-AMP 合成酵素(cGAS)會被活化，合成環狀 GMP-AMP(cGAMP)。該 Cgamp 會與小胞體之 STING 結合，誘導 I 型干擾素(IFN)之產生。另一方面，已知環狀 Di-GMP 等環狀二核苷酸會直接結合於 STING 而使其活化，此外，該環狀 Di-GMP 最初被鑑定為細菌之第二傳訊者(second messenger)，其後亦被確認存在於哺乳動物中 (非專利文獻 1)。

【0007】 再者，已知 STING 亦與自體免疫疾病或腫瘤免疫有關。例如，異常之宿主 DNA 從核漏出並使 STING 活化，顯示誘導炎症促進性回應，亦顯示參與自體免疫疾病。此外，STING 途徑係檢驗出源自腫瘤之 DNA 並促進 T 細胞對腫瘤的回應。已知被投予至小鼠腫瘤的 STING 促效化合

物會誘導後天免疫回應而導致腫瘤退縮(非專利文獻 2)，STING 途徑之活化分子會增強 IFN 產生並顯示抗病毒作用(非專利文獻 3)。

【0008】 迄今，關於 STING 促效化合物，雖有報導提及關於專利文獻 1 至 3 所揭示的所謂環狀二聚化核酸、或專利文獻 4 至 7 所揭示的非環狀二聚化核酸之化合物，然而，具有本發明化合物之結構的 STING 促效化合物係尚未被報導。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0009】

[專利文獻 1] 國際公開第 2017/093933 號

[專利文獻 2] 國際公開第 2017/186711 號

[專利文獻 3] 國際公開第 2017/106740 號

[專利文獻 4] 國際公開第 2017/175156 號

[專利文獻 5] 美國專利申請公開第 2017/0050967 號說明書

[專利文獻 6] 美國專利申請公開第 2017/0146519 號說明書

[專利文獻 7] 國際公開第 2018/067423 號

[非專利文獻]

【0010】

[非專利文獻 1] Devaux L. et. al., Curr. Opi. Microbiol. 41, 21-28
(2018)

[非專利文獻 2] Corrales L. et. al., Cell Rep. 11(7), 1018-1030(2015)

[非專利文獻 3] Sali T.M. et. al., PLoS Pathog., 11(12): e1005324

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0011】 本發明之課題為提供以對 STING 具有促效活性之化合物作為有效成分的醫藥品。

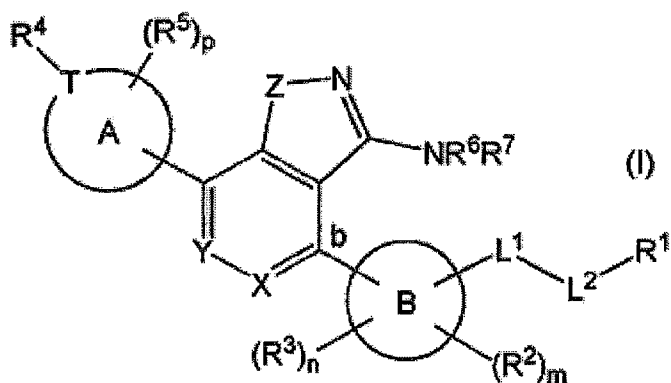
[用於解決課題之手段]

【0012】 本發明人等為了找出對 STING 具有促效活性之化合物而專心研究的結果，發現以下列舉之化合物，因而完成本發明。

【0013】 亦即，本發明係如以下之說明。

[1] 一種通式(I)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，

【0014】



【0015】 [式中，X 及 Y 各自表示-CH=或氮原子(惟 X 及 Y 兩者不會同時表示-CH=)；Z 表示氧原子或硫原子；T 表示碳原子或氮原子；環 A 表示 5~7 員單環；環 B 表示 5~7 員單環或 8~10 員二環；L¹ 表示鍵結鍵、-O-、-CONH-、-CO-、-CO₂-、-S-、-SO₂-或-SO-；L² 表示鍵結鍵、C1~3 伸烷基、C3~7 伸環烷基或伸苯基；R¹ 表示氫原子、鹵素原子、羥基、氰基、

$N(R^{1a})_2$ (其中，二個 R^{1a} 各自獨立地表示氫原子或 C1~4 烷基)、C1~4 烷基、羧基、C1~4 烷氧基羰基、C1~4 鹵烷基、甲基- d_3 基、C3~7 環烷基、苯基或 3~7 員單環式非芳香族雜環； R^2 表示氫原子、鹵素原子、羥基、側氧基、硝基、氰基、C1~4 烷氧基或 $-CH_2NR^{2a}R^{2b}$ 或 $NR^{2a}R^{2b}$ (其中， R^{2a} 表示氫原子或 C1~4 烷基， R^{2b} 表示氫原子)； m 表示 0 或 1 之整數； R^3 表示氫原子、鹵素原子、羥基、C1~4 烷基、C1~4 烷氧基、C1~4 鹵烷基、C1~4 鹵烷氧基或胺基； n 表示 1~16 之整數(其中，在 n 為 2 以上之情況下，複數個 R^3 所表示之基可相同亦可相異)； R^4 表示氫原子、C1~4 烷基或羧基； R^5 表示 C1~4 烷基； p 表示 0~5 之整數(其中，在 p 為 2 以上之情況下，複數個 R^5 所表示之基可相同亦可相異)； R^6 表示氫原子或 C1~4 烷基； R^7 表示氫原子；再者， b 表示環 B 之鍵結位置]；

[2] 如前項[1]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之合物，其中，環 A 為 (a)C5~6 單環式碳環或 (b) 包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之 1~4 個雜原子的 5~6 員單環式雜環；

[3] 如前項[1]或[2]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，環 B 為 (a)C5~6 單環式碳環或 (b) 包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之 1~4 個雜原子的 5~6 員單環式雜環；

[4] 如前項[1]或[3]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，環 A 為 (a) 苯環或 (b) 包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之 1~4 個雜原子的 5~6 員單環式芳香族雜環；

[5] 如前項[1]、[2]及[4]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，環 B 為(a)苯環或(b)包含選自氧原子、氮原子、硫原子之 1~4 個雜原子的 5~6 員單環式芳香族雜環；

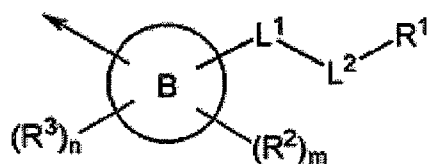
[6] 如前項[1]、[3]及[5]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，環 A 為包含 1~4 個氮原子且不包含其他雜原子的 5~6 員單環式芳香族含氮雜環；

[7] 如前項[1]至[6]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，Z 為氧原子；

[8] 如前項[1]至[7]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，X 為氮原子，Y 為 -CH=；

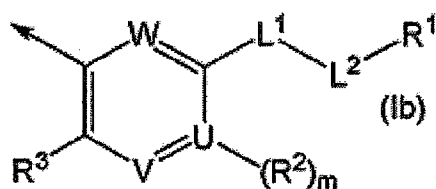
[9] 如前項[1]至[8]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I)中之

【0016】



【0017】 [式中，箭頭符號係與通式(I)中之 b 所示的碳原子鍵結，其他符號表示與前述相同之意義] 為以下之式(Ib)所示之基；

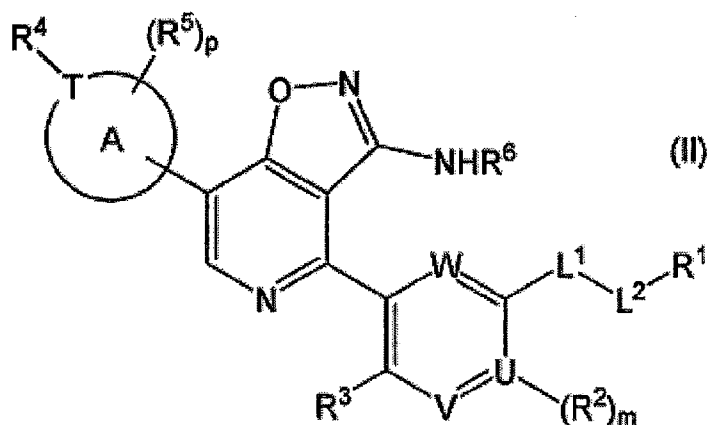
【0018】



【0019】 [式中，U 表示氮原子或碳原子(其中，在 U 表示氮原子之情況下，m 表示 0，在 U 表示碳原子之情況下，m 表示 1)；W 表示- $\text{CR}^3=$ 或氮原子；V 表示- $\text{CH}=$ 或氮原子；在式(Ib)具有複數個 R^3 之情況下，該等所表示之基可相同亦可相異，其他符號表示與前述相同之意義]；

[10] 如前項[1]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I)所示之化合物為通式(II)所示之化合物；

【0020】



【0021】 [式中，所有符號表示與前述相同意義]；

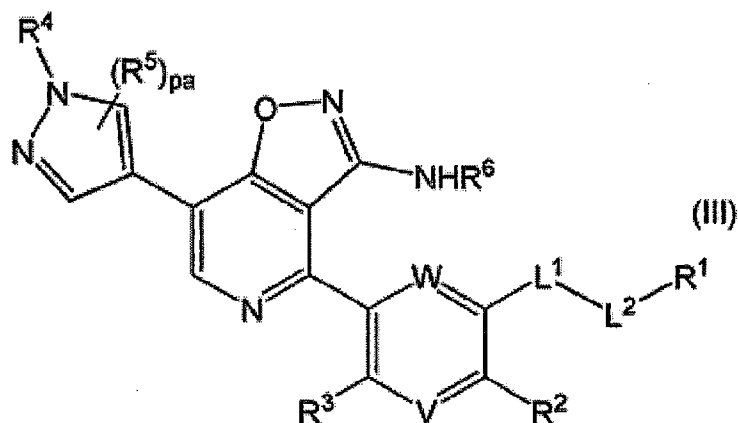
[11] 如前項[1]至[10]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，T 為氮原子；

[12] 如前項[9]至[11]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，U 為碳原子；

[13] 如前項[1]、[3]、[5]及[7]至[12]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，環 A 為吡唑、三唑(例如 1,2,3-三唑及 1,2,4-三唑)、四唑、噁唑、異噁唑、咪唑、噻唑或異噻唑；

[14] 如前項[1]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I)所示之化合物為通式(III)所示之化合物；

【0022】



【0023】 [式中，pa 表示 0~2 之整數，其他符號表示與前述相同之意義]；

[15] 如前項[1]至[14]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I)、通式(II)及通式(III)(以下有時簡稱為「通式(I)等」)中之 L² 為鍵結鍵或 C1~3 伸烷基；

[16] 如前項[1]至[15]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I)等中之 L^1 為 -O-、-CONH-、-CO-、-CO₂-、-S-、-SO₂-或-SO-；

[17] 如前項[1]至[15]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I)等中之 L^1 為 -CONH-(惟該基之左側係與環 B 鍵結)、-CO-、-CO₂-、-S-、-SO₂-或-SO-；

[18] 如前項[1]至[17]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^1 為氫原子、經基、C1~4 烷基或羧基；

[19] 如前項[1]至[17]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^1 為氫原子或 C1~4 烷基；

[20] 如前項[1]至[19]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^2 為硝基或 $NR^{2a}R^{2b}$ ；

[21] 如前項[1]至[20]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{2a} 及 R^{2b} 皆為氫原子；

[22] 如前項[1]至[21]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^3 為氫原子、鹵素原子或經基；

[23] 如前項[1]至[22]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^4 為氫原子；

[24] 如前項[1]至[23]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^6 為氫原子；

[25] 如前項[1]至[24]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，p 及 pa 為 0 或 1；

[26] 如前項[1]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I)所示之化合物為選自下列(1)至(35)之化合物所構成之群組中的化合物；

(1) 4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[5,4-c]吡啶-3-胺、

(2) 4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(3) 4-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(4) 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲硫基)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(5) 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲氧基- d_3)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(6) 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基磺醯基)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(7) 4-(4-胺基-5-(乙硫基)-2-氟苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(8) 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基亞磺基)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(9) 4-(4-胺基-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(10) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯、

(11) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸、

(12) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄醯胺、

(13) 4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(14) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)乙-1-酮、

(15) 4-(4-胺基-2-氯-5-(甲硫基)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(16) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸乙酯、

(17) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟-N-甲基苄醯胺、

(18) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)丙-1-酮、

(19) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-乙基-4-氟苄醯胺、

(20) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)苯基)乙-1-酮、

(21) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)苄酸甲酯、

(22) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-丙基苄醯胺、

(23) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)丁-1-酮、

(24) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟-N-丙基苄醯胺、

(25) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)苯基)丁-1-酮、

(26) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸 2-羥基乙酯、

(27) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)苄醯胺、

(28) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-甲基苄醯胺、

(29) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-羥基苯基)乙-1-酮、

(30) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-乙基苄醯胺、

(31) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苯基)丙-1-酮、

(32) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氯-N-乙基苄醯胺、

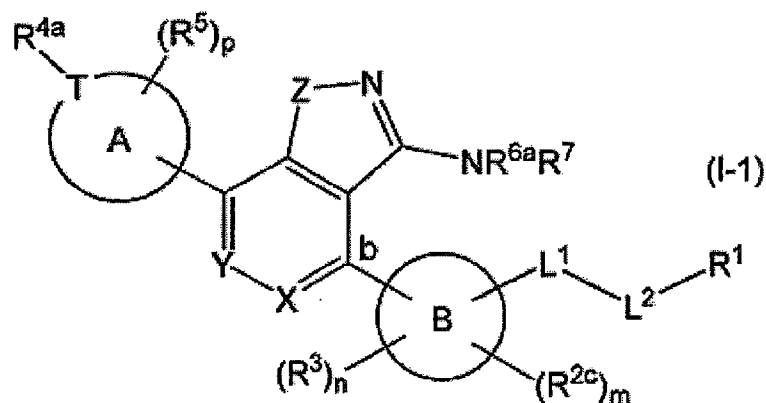
(33) 4-(2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(34) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)乙-1-酮、及

(35) 4-(4-胺基-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺；

【0024】 [1-1] 一種通式(I-1) 所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物：

【0025】



【0026】 [式中， R^{2c} 表示氫原子、羥基、鹵素原子、側氧基、硝基、氰基、C1~4 烷氧基或 $-\text{CH}_2\text{NR}^{2d}\text{R}^{2e}$ 或 $\text{NR}^{2d}\text{R}^{2e}$ (其中， R^{2d} 表示氫原子、C1~4 烷基或 R^{FR} ， R^{2e} 表示氫原子)； R^{4a} 表示氫原子、C1~4 烷基、羧基或 R^{FR} ； R^{6a} 表示氫原子、C1~4 烷基或 R^{FR} ；

R^{FR} 表示

(i) $-(\text{CR}^{\text{Fb}})_q\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{Fa}})_2$ [式中， R^{Fa} 各自獨立地表示氫原子、C1~4 烷基、C3~6 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ； R^{Fb} 表示氫原子或甲基； q 表示 1 或 2 之整數(其中，複數個 R^{Fb} 所表示之基可相同亦可相異)](以下將該 $-(\text{CR}^{\text{Fb}})_q\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{Fa}})_2$ 基總稱簡記為「膦鹽氧基烷基(phosphonooxyalkyl)」)，或

(ii) 在活體內被分解時結果會生成「通式(I)所示之化合物、其 N-氧化物、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物」的游離基；

其他符號表示與前述相同之意義；

惟 R^{2d} 、 R^{4a} 及 R^{6a} 中之二者以上不會同時表示 R^{FR} ；

[1-2] 如前項[1-1]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，環 A 為(a)C_{5~6} 單環式碳環或(b)包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之 1~4 個雜原子的 5~6 員單環式雜環；

[1-3] 如前項[1-1]或[1-2]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，環 B 為(a)C_{5~6} 單環式碳環或(b)包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之 1~4 個雜原子的 5~6 員單環式雜環；

[1-4] 如前項[1-1]或[1-3]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，環 A 為(a)苯環或(b)包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之 1~4 個雜原子的 5~6 員單環式芳香族雜環；

[1-5] 如前項[1-1]、[1-2]及[1-4]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，環 B 為(a)苯環或(b)包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之 1~4 個雜原子的 5~6 員單環式芳香族雜環；

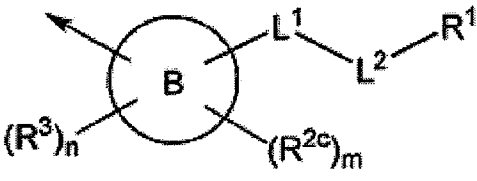
[1-6] 如前項[1-1]、[1-3]及[1-5]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，環 A 表示包含 1~4 個氮原子且不包含其他雜原子的 5~6 員單環式芳香族含氮雜環；

[1-7] 如前項[1-1]至[1-6]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，Z 為氧原子；

[1-8] 如前項[1-1]至[1-7]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，X 為氮原子，Y 為-CH=；

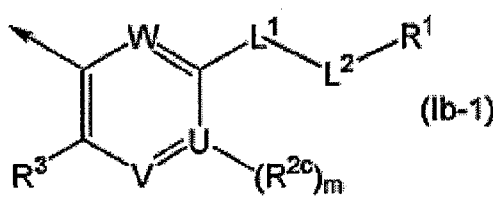
[1-9] 如前項[1-1]至[1-8]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I-1)中之

【0027】



【0028】 [式中，箭頭符號係與通式(I-1)中之 b 所示的碳原子鍵結，其他符號表示與前述相同之意義]為式(Ib-1)所示之基；

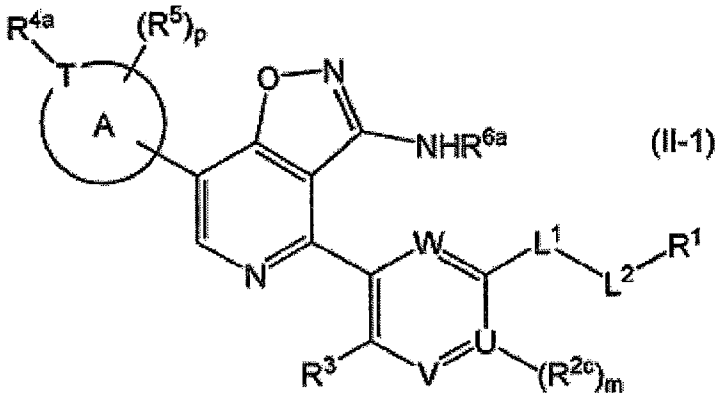
【0029】



【0030】 [式中，所有符號表示與前述相同之意義]；

[1-10] 如前項[1-1]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I-1)所示之化合物為通式(II-1)所示的化合物；

【0031】



【0032】 [式中，所有符號表示與前述相同之意義]；

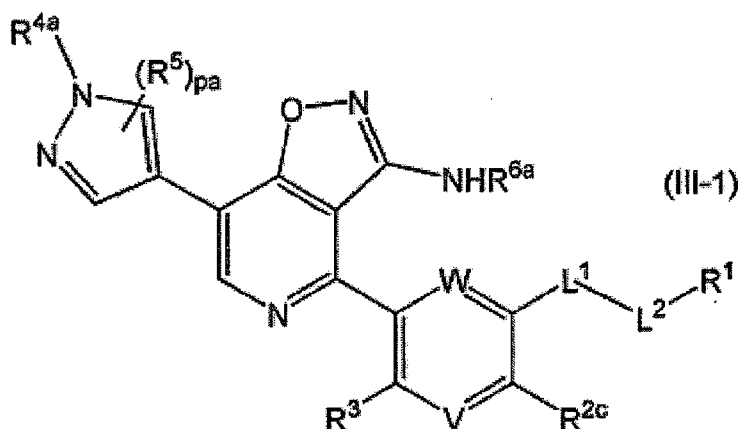
[1-11] 如前項[1-1]至[1-10]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，T 為氮原子；

[1-12] 如前項[1-9]至[1-11]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，U 為碳原子；

[1-13] 如前項[1-1]、[1-3]、[1-5]及[1-7]至[1-12]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，環 A 為吡唑、三唑(例如 1,2,3-三唑及 1,2,4-三唑)、四唑、噁唑、異噁唑、咪唑、噻唑或異噻唑；

[1-14] 如前項[1-1]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I-1)所示之化合物為通式(III-1)所示的化合物；

【0033】



【0034】 [式中，所有符號表示與前述相同之意義]；

[1-15] 如前項[1-1]至[1-14]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I-1)、通式(II-1)及通式(III-1)(以下有時簡稱為「通式(I-1)等」)中之 L² 為鍵結鍵或 C1~3 伸烷基；

[1-16] 如前項[1-1]至[1-15]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I-1)等中之 L^1 為 -O-、-CONH-、-CO-、-CO₂-、-S-、-SO₂-或-SO-；

[1-17] 如前項[1-1]至[1-15]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I-1)等中之 L^1 為 -CONH- (惟該基之左側係與環 B 鍵結)、-CO-、-CO₂-、-S-、-SO₂-或-SO-；

[1-18] 如前項[1-1]至[1-17]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^1 為氫原子、羥基、C1~4 烷基或羧基；

[1-19] 如前項[1-1]至[1-17]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^1 為氫原子或 C1~4 烷基；

[1-20] 如前項[1-1]至[1-19]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{2c} 為硝基或 $NR^{2d}R^{2e}$ ；

[1-21] 如前項[1-1]至[1-20]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^3 為氫原子、鹵素原子或羥基；

[1-22] 如前項[1-1]至[1-21]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{2d} 為氫原子或 R^{FR} ；

[1-23] 如前項[1-1]至[1-22]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{4a} 及 R^{6a} 皆為氫原子；

[1-24] 如前項[1-1]至[1-21]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{4a} 為氫原子或 R^{FR} ；

[1-25] 如前項[1-1]至[1-21]及[1-24]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{2d} 及 R^{6a} 皆為氫原子；

[1-26] 如前項[1-1]至[1-21]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{6a} 為氫原子或 R^{FR} ；

[1-27] 如前項[1-1]至[1-21]及[1-26]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{2d} 及 R^{4a} 皆為氫原子；

[1-28] 如前項[1-1]至[1-27]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{FR} 為 $-(CR^{Fb_2})_qOP(=O)(OR^{Fa})_2$ [式中，所有符號表示與前述相同之意義]；

[1-29] 前項[1-28]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{FR} 所表示之-

$(CR^{Fb_2})_qOP(=O)(OR^{Fa})_2$ 為 $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ 、 $-CH(CH_3)OP(=O)(OH)_2$ 或 $-CH_2OP(=O)(OH)(OCH_2OCO_2CH(CH_3)_2)$ ；

[1-30] 一種前項[1-1]至[1-28]中任一項記載之化合物的藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{FR} 為 $-(CR^{Fb_2})_qOP(=O)(OR^{Fa})_2$ ，前項[1-1]至[1-28]中任一項記載之藥學上可容許之鹽為與該基一起形成的鹼金屬鹽（例如鋰鹽、鈉鹽或鉀鹽）、鹼土金屬鹽（例如鈣鹽）、鎂鹽、鋅鹽、銨鹽或有機胺鹽；

[1-31] 如前項[1-30]記載之化合物的藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，有機胺鹽為脂肪族胺鹽(例如甲基胺鹽、二甲基胺鹽、環戊基胺鹽、三甲基胺鹽、三乙基胺鹽、二環己基胺鹽、單乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、普羅卡因(procaine)鹽、葡甲胺(meglumine)鹽、二乙醇胺鹽、參(羥基甲基)胺基甲烷鹽或乙二胺鹽等)、芳烷基胺鹽(例如苄基胺鹽、苄乙基胺鹽、N,N-二苄基乙二胺鹽或苄乙卡胺(benetamine)鹽等)、雜環芳香族胺鹽(例如哌啶鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、喹啉鹽或異喹啉鹽等)、四級銨鹽(例如四甲基銨鹽、四乙基銨鹽、苄基三甲基銨鹽、苄基三乙基銨鹽、苄基三丁基銨鹽、甲基三辛基銨鹽或四丁基銨鹽等)、鹼性胺基酸鹽(例如精胺酸鹽或離胺酸鹽等)或 N-甲基-D-葡萄糖胺鹽；

[1-32] 如前項[1-1]至[1-31]中任一項記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，p 及 pa 為 0 或 1；

[1-33] 如前項[1-1]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I-1)所示之化合物為選自下列(1)至(44)之化合物所構成之群組中的化合物；

(1) 4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[5,4-c]吡啶-3-胺、

(2) 4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(3) 4-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(4) 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲硫基)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(5) 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲氧基-d₃)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(6) 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基磺醯基)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(7) 4-(4-胺基-5-(乙硫基)-2-氟苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(8) 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基亞磺醯基)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(9) 4-(4-胺基-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(10) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯、

(11) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯甲酸、

(12) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄醯胺、

(13) 4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(14) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-((膦醯氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯、

(15) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)乙-1-酮、

(16) 4-(4-胺基-2-氯-5-(甲硫基)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(17) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸乙酯、

(18) 磷酸二氫(4-(4-(5-乙醯基-4-胺基-2-氟苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯、

(19) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-((磷醯氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸乙酯、

(20) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟-N-甲基苄醯胺、

(21) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)丙-1-酮、

(22) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-乙基-4-氟苄醯胺、

(23) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苯基)乙-1-酮、

(24) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苄酸甲酯、

(25) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-丙基苄醯胺、

(26) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)丁-1-酮、

(27) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟-N-丙基苄醯胺、

(28) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苯基)丁-1-酮、

(29) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸 2-羥基乙酯、

(30) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苄醯胺、

(31) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-甲基苄醯胺、

(32) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-5-(乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯、

(33) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-羥基苯基)乙-1-酮、

(34) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-乙基苄醯胺、

(35) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苯基)丙-1-酮、

(36) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氯-N-乙基苄醯胺、

(37) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-(甲硫基)苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(38) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-丙醯基苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(39) 磷酸二氫(4-(4-(3-乙醯基-4-胺基苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(40) 4-(2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(41) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基磺醯基)苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(42) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-5-(乙基胺甲醯基)-2-氯苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(43) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)乙-1-酮、及

(44) 4-(4-胺基-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺；

[1-34] 如前項[1-1]記載之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I-1)所示之化合物為選自下列(1)至(9)之化合物所構成之群組中的化合物；

(1) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-((磷醯氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯、

(2) 磷酸二氫(4-(4-(5-乙醯基-4-胺基-2-氟苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯、

(3) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-((磷醯氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸乙酯、

(4) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-5-(乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯、

(5) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-(甲硫基)苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯、

(6) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-丙醯基苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯、

(7) 磷酸二氫(4-(4-(3-乙醯基-4-胺基苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯、

(8) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基磺醯基)苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯、及

(9) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-5-(乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯；

[1-35] 如前項[1-1]至[1-34]中任一項記載之化合物之藥學上可容許之鹽或其溶劑合物，其中，前項[1-1]至[1-34]中任一項記載之化合物的藥學上可容許之鹽為鹼金屬鹽(例如鋰鹽、鈉鹽或鉀鹽)；

[1-36] 如前項[1-1]至[1-35]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之溶劑合物，其中，前項[1-1]至[1-35]中任一項記載之化合物或其可容許之鹽的溶劑合物為水合物；

【0035】 [2-1] 一種醫藥組成物，其含有：通式(I)、通式(II)或通式(III)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，以及藥學上可容許之載體；

[2-2] 一種醫藥組成物，其含有：通式(I-1)、通式(II-1)或通式(III-1)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，以及藥學上可容許之載體；

[2-3] 如前項[2-1]或[2-2]記載之醫藥組成物，其更包含 1 種以上之其他抗癌劑之有效成分；

【0036】 [3-1] 一種癌症或感染症之進展抑制劑、復發抑制劑及/或治療劑，其包含通式(I)、通式(II)或通式(III)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物作為有效成分；

[3-2] 一種癌症或感染症之進展抑制劑、復發抑制劑及/或治療劑，其包含通式(I-1)、通式(II-1)或通式(III-1)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物作為有效成分；

[3-3] 如前項[3-1]或[3-2]記載之劑，其中，癌症為固態癌或血液癌；

[3-4] 如前項[3-3]記載之劑，其中，固態癌為選自惡性黑色素瘤(例如皮膚、口腔黏膜上皮或眼窩內等中之惡性黑色素瘤)、非小細胞肺癌(例如扁平非小細胞肺癌及非扁平非小細胞肺癌)、小細胞肺癌、頭頸部癌(例如口腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌及舌癌)、腎細胞癌(例如透明細胞型腎細胞癌)、乳癌、卵巢癌(例如漿液性卵巢癌及卵巢透明細胞腺癌)、鼻咽頭癌、子宮癌(例如子宮頸癌及子宮體癌)、肛門癌(例如

肛門管癌)、大腸癌(例如高頻微衛星不安定性(以下簡稱為「MSI-H」)及/或錯配修復缺損(以下簡稱為「dMMR」)陽性大腸癌)、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、胃癌、食道胃接合部癌、胰癌、尿路上皮癌(例如膀胱癌、上部尿路癌、輸尿管癌、腎盂癌及尿道癌)、前列腺癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、惡性胸膜中皮瘤、膽囊癌、膽管癌、膽道癌、皮膚癌(例如葡萄膜惡性黑色素瘤及默克爾細胞癌(Merkel Cell Carcinoma))、睪丸癌(胚細胞腫瘤)、陰道癌、外陰部癌、陰莖癌、小腸癌、內分泌系癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、副腎癌、脊椎腫瘤、神經母細胞瘤、髓母細胞瘤、眼網膜母細胞瘤、神經內分泌腫瘤、腦腫瘤(例如神經膠瘤(例如神經膠母細胞瘤及神經膠肉瘤)及髓膜瘤)及扁平上皮癌中的 1 種以上之癌症；

[3-5] 如前項[3-3]記載之劑，其中，固態癌為骨・軟組織肉瘤(例如尤文氏肉瘤、小兒橫紋肌肉瘤、子宮體部平滑肌肉瘤、軟骨肉瘤、肺肉瘤、骨肉瘤及先天性纖維肉瘤)或卡波西氏肉瘤；

[3-6] 如前項[3-3]記載之劑，其中，血液癌為選自多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(例如濾泡性淋巴瘤、前驅 B 細胞淋巴母細胞球性淋巴瘤、慢性 B 淋巴性白血病、節點邊緣區 B 細胞性淋巴瘤、瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、MALT 淋巴瘤、脾原發邊緣區 B 細胞性淋巴瘤、毛細胞白血病、原發性縱隔大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)、菌狀息肉症、塞扎里(Sezary)症候群、慢性或急性淋巴球性白血病、前驅 T 細胞淋巴母細胞球性淋巴瘤、慢性 T 淋巴球性白血病、大顆粒 T 細胞性白血病、大顆粒 NK 細胞性白血病、末梢性 T 細胞淋巴瘤、節外性 NK/T 細胞淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、

血管中心性淋巴瘤、腸管 T 細胞性淋巴瘤、霍奇金樣/霍奇金關連未分化大細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤母細胞性白血病、T 細胞淋巴瘤母細胞性白血病及淋巴漿細胞性淋巴瘤)及霍奇金淋巴瘤(例如古典霍奇金淋巴瘤及結節性淋巴瘤球主導型霍奇金淋巴瘤))、白血病(例如急性骨髓性白血病及慢性骨髓性白血病)、中樞神經系原發惡性淋巴瘤、骨髓異形成症候群及骨髓增殖症候群中的 1 種以上之癌症；

[3-7] 如前項[3-1]或[3-2]記載之劑，其中，該癌症為小兒癌或原發部位不明癌(carcinoma of unknown primary)；

[3-8] 如前項[3-1]至[3-7]中任一項記載之劑，其中，該癌症為其他抗癌劑之治療效果不充分或未充分之癌症；

[3-9] 如前項[3-1]至[3-8]中任一項記載之劑，其中，該癌症為在經其他抗癌劑治療後惡化之癌症；

[3-10] 如前項[3-1]至[3-7]中任一項記載之劑，其中，該癌症患者為未經其他抗癌劑治療的患者；

[3-11] 如前項[3-1]至[3-10]中任一項記載之劑，其係在術後輔助療法或術前輔助療法中予以處方；

[3-12] 如前項[3-1]至[3-11]中任一項記載之劑，其中，該癌症為無法根治或切除、轉移性、復發性、難治性及/或遠隔轉移性；

[3-13] 如前項[3-1]至[3-12]中任一項記載之劑，其中，在腫瘤組織內之腫瘤細胞中，表現 PD-L1 之腫瘤細胞所佔的比率(以下簡稱為「TPS」)、或將 PD-L1 陽性細胞數(腫瘤細胞、淋巴球及巨噬細胞)除以總腫瘤細胞數

並乘以 100 之數值(以下簡稱為「CPS」)為 50%以上、25%以上、10%以上、5%以上或 1%以上；

[3-14] 如前項[3-1]至[3-12]中任一項記載之劑，其中，該 TPS 小於 50%、小於 25%、小於 10%、小於 5%或小於 1%；

[3-15] 如前項[3-1]至[3-14]中任一項記載之劑，其中，該癌症具有 MSI-H 及/或 dMMR；

[3-16] 如前項[3-1]至[3-14]中任一項記載之劑，其中，該癌症不具有 MSI-H 及/或 dMMR，或具有低頻微衛星不安定性(以下簡稱為「MSI-L」)；

[3-17] 如前項[3-4]至[3-16]中任一項記載之劑，其中，該惡性黑色素瘤或非小細胞肺癌為 BRAF V600E 變異陽性；

[3-18] 如前項[3-4]至[3-16]中任一項記載之劑，其中，該惡性黑色素瘤或非小細胞肺癌為 BRAF V600 野生型；

[3-19] 如前項[3-4]至[3-18]中任一項記載之劑，其中，該非小細胞肺癌為 EGFR 基因變異陽性及/或 ALK 融合基因陽性；

[3-20] 如前項[3-4]至[3-18]中任一項記載之劑，其中，該非小細胞肺癌為 EGFR 基因變異陰性及/或 ALK 融合基因陰性；

[3-21] 如前項[3-1]至[3-20]中任一項記載之劑，其中，該癌症之腫瘤變異負荷(以下簡稱為「TMB」)為高頻率(每 10^6 個鹼基中之變異數為 10 個以上)；

[3-22] 如前項[3-1]至[3-20]中任一項記載之劑，其中，該癌症之 TMB 為低頻率(每 10^6 個鹼基中之變異數小於 10 個)；

[3-23] 如前項[3-1]至[3-22]中任一項記載之劑，其更進一步與 1 種以上之其他抗癌劑併用而投予；

[4-1] 如前項[3-1]或[3-2]記載之劑，其中，該感染症為由病毒感染、寄生蟲感染、細菌感染或真菌感染所導致之症狀；

[4-2] 如前項[4-1]記載之劑，其中，該病毒感染為藉由腺病毒、沙粒病毒(arenavirus)、布尼亞病毒、杯狀病毒、冠狀病毒、絲狀病毒、肝炎病毒、疱疹病毒、正黏液病毒(orthomyxovirus)、乳多泡病毒(papovavirus)、副黏液病毒(paramyxovirus)、微小病毒、小核糖核酸病毒、痘病毒、里奧病毒、逆轉錄病毒、棒狀病毒(rhabdovirus)、披衣病毒(togavirus)、乳頭瘤病毒(例如人類乳頭瘤病毒(HPV))、人類免疫不全病毒(HIV)、脊髓灰白質炎病毒、肝炎病毒(例如 A 型肝炎病毒(HAV)、B 型肝炎病毒(HBV)、C 型肝炎病毒(HCV)、D 型肝炎病毒(HDV)及 E 型肝炎病毒(HEV))、天然痘病毒(例如大痘瘡及小痘瘡)、牛痘病毒、流感病毒、鼻病毒、登革熱病毒、馬腦炎病毒、風疹病毒、黃熱病病毒、諾沃克病毒、人類 T 細胞白血病毒(HTLV-I)、毛細胞白血病毒(HTLV-II)、加州腦炎病毒、漢他病毒(出血性熱)、狂犬病病毒、伊波拉熱病毒、馬爾堡病毒、麻疹病毒、流行性腮腺炎病毒、呼吸系融合病毒(RSV)、單純疱疹 1 型(口腔疱疹)、單純疱疹 2 型(陰部疱疹)、帶狀疱疹(水痘·帶狀疱疹病毒)、巨細胞病毒(CMV)、愛潑斯坦巴爾病毒(EBV, Epstein-Barr virus)、黃病毒、口蹄疫病毒、基孔肯雅病毒(Chikungunya virus)、拉薩病毒、沙粒病毒或發癌性病毒造成之感染症；

【0037】 [5-1] 一種癌症或感染症之進展抑制、復發抑制及/或治療之方法，其包含：將通式(I)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該

等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物的有效投予量，投予至需要其投予之患者；

[5-2] 一種癌症或感染症之進展抑制、復發抑制及/或治療之方法，其包含：將通式(I-1)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物的有效投予量，投予至需要其投予之患者；

【0038】 [6-1] 一種通式(I)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，係用於癌症或感染症之進展抑制、復發抑制及/或治療；

[6-2] 一種通式(I-1)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，係用於癌症或感染症之進展抑制、復發抑制及/或治療；

【0039】 [7-1] 一種通式(I)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物之用途，係用於製造癌症或感染症之進展抑制劑、復發抑制劑及/或治療劑；

[7-2] 一種通式(I-1)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物之用途，係用於製造癌症或感染症之進展抑制劑、復發抑制劑及/或治療劑；

【0040】 [8-1] 如前項[2-3]記載之醫藥組成物或前項[3-8]至[3-10]或[3-23]記載之劑，其中，前項[2-3]、[3-8]至[3-10]、或[3-23]記載之其他抗癌劑為選自烷基化藥、鉑製劑、代謝拮抗劑(例如葉酸代謝拮抗藥、吡啶代謝阻礙藥及嘌呤代謝阻礙藥)、核糖核苷酸氧化酶阻礙藥、核苷酸類似物、

拓樸異構酶阻礙藥、微小管聚合阻礙藥、微小管脫聚阻礙藥、抗腫瘤性抗生素、細胞激素製劑及抗賀爾蒙藥中的一種以上之劑；

[8-2] 如前項[2-3]記載之醫藥組成物或前項[3-8]至[3-10]或[3-23]記載之劑，其中，前項[2-3]、[3-8]至[3-10]或[3-23]記載之其他抗癌劑為分子標靶藥；

[8-3] 如前項[8-2]記載之醫藥組成物或前項[8-2]記載之劑，其中，該分子標靶藥為選自 ALK 阻礙劑、BCR-ABL 阻礙劑、EGFR 阻礙劑、B-Raf 阻礙劑、VEGFR 阻礙劑、FGFR 阻礙劑、c-Met 阻礙劑、Axl 阻礙劑、Mek 阻礙劑、CDK 阻礙劑、Btk 阻礙劑、PI3K- δ/γ 阻礙劑、JAK-1/2 阻礙劑、TGF β R1 阻礙劑、癌細胞幹性(Cancer cell stemness)激酶阻礙劑、Syk/FLT3 dual 阻礙劑、ATR 阻礙劑、Wee1 激酶阻礙劑、多酪胺酸激酶阻礙劑、mTOR 阻礙劑、HDAC 阻礙劑、PARP 阻礙劑、芳香酶阻礙劑、EZH2 阻礙劑、半乳凝素-3 阻礙劑、STAT3 阻礙劑、DNMT 阻礙劑、SMO 阻礙劑、Hsp90 阻礙劑、 γ -微管蛋白特異性阻礙劑、HIF2 α 阻礙劑、麩醯胺酸酶阻礙劑、E3 連接酶阻礙劑、Nrf2 活化劑、精胺酸酶阻礙劑、細胞周期阻礙劑、IAP 拮抗劑、抗 Her2 抗體、抗 EGFR 抗體、抗 VEGF 抗體、抗 VEGFR2 抗體、抗 CD20 抗體、抗 CD30 抗體、抗 CD38 抗體、抗 DR5 抗體、抗 CA125 抗體、抗 DLL4 抗體、抗岩藻糖基 GM1 抗體、抗 gpNMB 抗體、抗間皮素(mesothelin)抗體、抗 MMP9 抗體、抗 GD2 抗體、抗 c-Met 抗體、抗 FOLR1 抗體、抗 Ang2-VEGF 雙重特異性抗體、抗 CD30-CD16A 雙重特異性抗體、抗 CD79b 抗體、抗 FAP 抗體/IL-2 融合蛋白質、抗 CEA 抗體/IL-2 融

合蛋白質、抗 CEA-CD3 雙重特異性抗體、抗 DLL3 抗體、抗 CD3-CD19 雙重特異性抗體及抗 CD20-CD3 雙重特異性抗體中的一種以上之劑；

[8-4] 如前項[2-3]記載之醫藥組成物或前項[3-8]至[3-10]或[3-23]記載之劑，其中，前項[2-3]、[3-8]至[3-10]或[3-23]記載之其他抗癌劑為癌症免疫治療藥；

[8-5] 如前項[8-4]記載之醫藥組成物或前項[8-4]記載之劑，其中，該癌症免疫治療藥為選自抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、PD-1 拮抗劑、PD-L1/VISTA 拮抗劑、PD-L1/TIM3 拮抗劑、抗 PD-L2 抗體、PD-L1 融合蛋白質、PD-L2 融合蛋白質、抗 CTLA-4 抗體、抗 LAG-3 抗體、LAG-3 融合蛋白質、抗 Tim3 抗體、抗 KIR 抗體、抗 BTLA 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 VISTA 抗體、抗 CD137 抗體、抗 CSF-1R 抗體、CSF-1R 阻礙劑、抗 OX40 抗體、抗 HVEM 抗體、抗 CD27 抗體、抗 GITR 抗體、抗 CD28 抗體、抗 CCR4 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 ICOS 促效劑抗體、抗 CD4 抗體、抗 DEC-205 抗體/NY-ESO-1 融合蛋白質、抗 SLAMF7 抗體、抗 CD73 抗體、抗 CD122 抗體、抗 CD40 促效劑抗體、IDO 阻礙劑、TLR 促效劑、腺苷 A2A 受體拮抗劑、抗 NKG2A 抗體、抗 CSF-1 抗體、免疫增強劑、IL-15 超級促效劑、可溶性 LAG3、CD47 拮抗劑及 IL-12 拮抗劑中的一種以上之劑；

[8-6] 如前項[8-5]記載之醫藥組成物或前項[8-5]記載之劑，其中，該抗 PD-1 抗體為選自納武單抗(Nivolumab)、什米普利單抗(Cemiplimab)、派姆單抗(Pembrolizumab)、斯帕托利姆單抗(Spartalizumab)、替雷利珠單抗(Tislelizumab)、AMP-514、多塔利單抗(Dostarlimab)、多帕利單抗

(Toripalimab)、卡瑞利珠單抗(Camrelizumab)、杰諾單抗(Genolimzumab)、信迪利單抗(Sintilimab)、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008、ABBV181、BCD-100、ISU106、PF-06801591、CX-188、JNJ-63723283 及 AB122 中的抗體；

[8-7] 如前項[8-5]記載之醫藥組成物或前項[8-5]記載之劑，其中，該抗 PD-L1 抗體為選自阿特珠單抗(Atezolizumab)、阿維魯單抗(Avelumab)、杜伐魯單抗(Durvalumab)、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502、JS003 及 CX-072 中的抗體；

【0041】 [9-1] 一種 STING 促效劑，其包含通式(I)、通式(II)或通式(III)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物作為有效成分；

[9-2] 一種 STING 促效劑，其包含通式(I-1)、通式(II-1)或通式(III-1)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物作為有效成分；

【0042】 [10-1] 一種 IFN- β 產生誘導劑，其包含通式(I)、通式(II)或通式(III)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物作為有效成分；以及

[10-2] 一種 IFN- β 產生誘導劑，其包含通式(I-1)、通式(II-1)或通式(III-1)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物作為有效成分。

[發明之效果]

【0043】 由於本發明化合物具有對 STING 之促效活性，故可作為癌症或感染症之進展抑制劑、復發抑制劑及/或治療劑的有效成分來使用。

【圖式簡單說明】

【0044】

第 1 圖展示在小鼠大腸癌細胞株 MC38 皮下罹癌模型中之本發明化合物(實施例 1 中所示之化合物)之抗腫瘤作用。在 MC38 之移植 7 日後，分別投予載劑(vehicle)及本發明化合物(n=6)，經時地測定腫瘤體積之變化，直到移植 26 日後為止。

第 2 圖展示在小鼠大腸癌細胞株 MC38 皮下罹癌模型中之本發明化合物(實施例 10、10(1)及 10(2)中所示之各化合物)之抗腫瘤作用。在 MC38 之移植 7 日後，分別投予載劑及本發明化合物(n=8)，經時地測定腫瘤體積之變化，直到移植 28 日後為止。

第 3 圖展示在小鼠大腸癌細胞株 MC38 皮下罹癌模型中之本發明化合物(實施例 10(3)~10(6)中所示之各化合物)之抗腫瘤作用。在 MC38 之移植 8 日後，分別投予載劑及本發明化合物(n=6)，經時地測定腫瘤體積之變化，直到移植 30 日後為止。

【實施方式】

【0045】 本發明說明書中，就「鹵素原子」而言，可列舉氟原子、氯原子、溴原子及碘原子。

【0046】 本發明說明書中，就「C1~4 烷基」而言，可列舉甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基及三級丁基。

【0047】 本發明說明書中，就「C1~5 烷基」而言，可列舉甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基及 2,3-二甲基丙基。

【0048】 本發明說明書中，就「C1~3 伸烷基」而言，可列舉亞甲基、伸乙基或伸丙基。

【0049】 本發明說明書中，就「C1~4 烷氧基」而言，可列舉甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基及三級丁氧基等。

【0050】 本發明說明書中，就「C1~4 鹵烷基」而言，例如，可列舉氟甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、五氟乙基、1-氟丙基、2-氯丙基、3-氟丙基、3-氯丙基、4,4,4-三氟丁基及 4-溴丁基等。

【0051】 本發明說明書中，就「C1~4 鹵烷氧基」而言，例如，可列舉三氟甲氧基、三氯甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、氟甲氧基、碘甲氧基、二氟甲氧基、二溴甲氧基、2-氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、3-溴丙氧基、3-氯丙氧基及 2,3-二氯丙氧基等。

【0052】 本發明說明書中，就「C3~6 環烷基」而言，可列舉環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0053】 本發明說明書中，就「C3~7 環烷基」而言，可列舉環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

【0054】 本發明說明書中，就「C3~7 伸環烷基」而言，可列舉伸環丙基、伸環丁基、伸環戊基、伸環己基及伸環庚基。

【0055】 本發明說明書中，就「C1~4 烷氧基羰基」而言，可列舉甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、異丁氧基羰基、二級丁氧基羰基及三級丁氧基羰基等。

【0056】 本發明說明書中，就「C5~6 單環式碳環」而言，例如，可列舉環戊烷、環己烷、環戊烯、環己烯、環戊二烯、環己二烯及苯等。

【0057】 本發明說明書中，就「5~7 員單環」而言，例如，可列舉環戊烷、環己烷、環戊烯、環己烯、環戊二烯、環己二烯、苯、環庚烷、環庚烯、環庚二烯、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、吡咯啉、吡咯啉、二氫噁唑、四氫噁唑、二氫異噁唑、四氫異噁唑、二氫噻唑、四氫噻唑、二氫異噻唑、四氫異噻唑、咪唑、吡唑、呋嗪(furazane)、噁二唑、噻二唑、咪唑啉、咪唑啉、吡唑啉、吡唑啉、二氫呋嗪、四氫呋嗪、二氫噁二唑、四氫噁二唑、二氫噻二唑、四氫噻二唑、三唑、三唑啉、三唑啉、四唑、四唑啉、四唑啉、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、氧雜環戊烷(oxolane)、二氧雜環戊烷、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、二硫雜環戊烷(dithiolane)、吡啶、噁吡啶、噻吡啶、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、二氫噁吡啶、四氫噁吡啶、二氫噻吡啶、四氫噻吡啶、咪啉(morpholine)、硫咪啉、吡啶、噻啶、噻啶、噁二吡啶、

噻二吡、二氫吡吡、四氫吡吡、哌吡、二氫噻啶、四氫噻啶、全氫噻啶、二氫嗒吡(dihydropyridazine)、四氫嗒吡、全氫嗒吡、二氫嘮二吡、四氫嘮二吡、二氫噻二吡、四氫噻二吡、哌喃、二氫哌喃、四氫哌喃、側氧基硫雜環己烷(oxothiane)、二側氧基硫雜環己烷(dioxothiane)、氧硫雜環己烷(oxathiane)、二嘮烷、硫哌喃、二氫硫哌喃、四氫硫哌喃、二噻烷(dithiane)、氮呿、二氮呿、氧呿、硫呿、氧氮呿、氧二氮呿、硫氮呿、硫二氮呿、二氫氮呿、四氫氮呿、全氫氮呿、二氫二氮呿、四氫二氮呿、全氫二氮呿、二氫氧呿、四氫氧呿、全氫氧呿、二氫硫呿、四氫硫呿、全氫硫呿、二氫氧氮呿、四氫氧氮呿、全氫氧氮呿、二氫氧二氮呿、四氫氧二氮呿、全氫氧二氮呿、二氫硫氮呿、四氫硫氮呿、全氫硫氮呿、二氫硫二氮呿、四氫硫二氮呿及全氫硫二氮呿等。

【0058】 本發明說明書中，就「8~10員二環」而言，例如，可列舉戊搭烯(pentalene)、全氫戊搭烯、茛、全氫茛、二氫茛(indane)、萹、全氫萹、萘、二氫萘、四氫萘、全氫萘、噻吩并吡啶、噻吩并咪唑、吡啶并噻唑、吲哚、異吲哚、吲哚啉、苯并呋喃、異苯并呋喃、苯并噻吩、異苯并噻吩、吲唑、嘌呤、苯并嘧啶、苯并噁唑、苯并咪唑、咪唑并吡啶、苯并呋咕、苯并噁二唑、苯并三唑、吲哚啉、異吲哚啉、二氫苯并呋喃、全氫苯并呋喃、二氫異苯并呋喃、全氫異苯并呋喃、二氫苯并噻吩、全氫苯并噻吩、二氫異苯并噻吩、全氫異苯并噻吩、二氫吲唑、全氫吲唑、二氫苯并嘧啶、全氫苯并嘧啶、二氫苯并噁唑、全氫苯并噁唑、二氫苯并咪唑、全氫苯并咪唑、二氧雜二氫茛、苯并二硫雜環戊烷、二硫雜萘、喹啉、異喹啉、十氫喹啉(quinolizine)、呔啖(phthalazine)、喋啖(pteridine)、蔡啖

(naphthyridine)、喹喏啉(quinoxaline)、喹唑啉(quinazoline)、吡啶(cinnoline)、吡啶(chromene)、二氫喹啉、四氫喹啉、全氫喹啉、二氫異喹啉、四氫異喹啉、全氫異喹啉、二氫吡啶、四氫吡啶、全氫吡啶、二氫蔡啶、四氫蔡啶、全氫蔡啶、二氫喹喏啉、四氫喹喏啉、全氫喹喏啉、二氫喹唑啉、四氫喹唑啉、全氫喹唑啉、二氫吡啶、四氫吡啶、全氫吡啶、苯并氧硫雜環己烷、二氫苯并噁啉、二氫苯并噻啉、吡啶并咪啉、苯并二噁烷、吡啶(chromane)及苯并二噻烷等。

【0059】 本發明說明書中，就「包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之 1~4 個雜原子的 5~6 員單環式雜環」而言，例如，可列舉吡啶、噁啶、異噁啶、噻啶、異噻啶、吡咯啉、吡咯啶、二氫噁啶、四氫噁啶、二氫異噁啶、四氫異噁啶、二氫噻啶、四氫噻啶、二氫異噻啶、四氫異噻啶、咪啶、吡啶、呋喃、噁二啶、噻二啶、咪啶啉、咪啶啶、吡啶啉、吡啶啶、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫噁二啶、四氫噁二啶、二氫噻二啶、四氫噻二啶、三啶、三啶啉、三啶啶、四啶、四啶啉、四啶啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、氧雜環戊烷、二氧雜環戊烷、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、二硫雜環戊烷、吡啶、噁啶、噻啶、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、二氫噁啶、四氫噁啶、二氫噻啶、四氫噻啶、咪啶、硫咪啶、吡啶、噻啶、噻二啶、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、二氫噻啶、四氫噻啶、全氫噻啶、二氫噻二啶、四氫噻二啶、全氫噻二啶、二氫噁二啶、四氫噁二啶、二氫噻二啶、四氫噻二啶、哌喃、二氫哌喃、四氫哌喃、側氧基硫雜環己烷、二側氧基硫雜環己烷、氧硫雜環己烷、二噁烷、硫哌喃、二氫硫哌喃、四氫硫哌喃及二噻烷等。

【0060】 本發明說明書中，就「包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之 1~4 個雜原子的 5~6 員單環式芳香族雜環」而言，例如，可列舉吡唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、呋喃、噻吩、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、呋咕、噁二唑、噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶及嗒嗪等。

【0061】 本發明說明書中，就「包含 1~4 個氮原子且不包含其他雜原子的 5~6 員單環式芳香族含氮雜環」而言，例如，可列舉吡唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶及嗒嗪等。

【0062】 本發明說明書中，就「3~7 員單環式非芳香族雜環」而言，例如，可列舉環氧乙烷(oxirane)、氮丙啶(aziridine)、硫雜環丙烷(thiirane)、氮雜環丁烷(azetidine)、氧雜環丁烷(oxetane)、硫雜環丁烷(thietane)、吡咯啉、吡咯啶、咪唑啉、咪唑啶、三唑啉、三唑啶、四唑啉、四唑啶、吡唑啉、吡唑啶、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫噻吩、四氫噻吩、二氫噁唑、四氫噁唑、二氫異噁唑、四氫異噁唑、二氫噻唑、四氫噻唑、二氫異噻唑、四氫異噻唑、二氫呋咕、四氫呋咕、二氫噁二唑、四氫噁二唑、二氫噻二唑、四氫噻二唑、氧雜環戊烷、二氧雜環戊烷、二硫雜環戊烷、哌喃、硫哌喃、噁吡、噁二吡、噻吡、噻二吡、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、二氫吡嗪、四氫吡嗪、哌嗪、二氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫嗒嗪、四氫嗒嗪、全氫嗒嗪、二氫哌喃、四氫哌喃、二氫硫哌喃、四氫硫哌喃、二氫噁吡、四氫噁吡、二氫噁二吡、四氫噁二吡、二氫噻吡、四氫噻吡、二氫噻二吡、四氫噻二吡、咪啉、硫咪啉、側氧基硫雜環己烷、二側氧基硫雜環己烷、氧硫雜環己烷、二噁烷、二噻烷、氮呋、二氮呋、氧呋、噻呋、氧氮呋、氧二氮呋、硫氮呋、硫二氮呋、二氫氮呋、四氫氮呋、全氫氮呋、二氫二氮

呼、四氫二氮呼、全氫二氮呼、二氫氧呼、四氫氧呼、全氫氧呼、二氫噻呼、四氫噻呼、全氫噻呼、二氫氧氮呼、四氫氧氮呼、全氫氧氮呼、二氫氧二氮呼、四氫氧二氮呼、全氫氧二氮呼、二氫硫氮呼、四氫硫氮呼、全氫硫氮呼、二氫硫二氮呼、四氫硫二氮呼及全氫硫二氮呼等。

【0063】 本發明說明書中，就「在活體內被分解時結果會生成通式(I)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物的游離基」而言，例如可列舉 R^{FR} 所定義之基。

【0064】 就本發明之通式(I)、(I-1)、(II)或(II-1)中的環 A 而言，較佳為包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之 1~4 個雜原子的 5~6 員單環式芳香族雜環，更佳為吡啶、三唑(例如 1,2,3-三唑及 1,2,4-三唑)、四唑、噁唑、異噁唑、咪唑、噻唑或異噻唑，又更佳為吡啶；另一方面，就本發明之通式(I)或(I-1)之環 B 而言，較佳為(i)C5~6 單環式碳環或(ii)包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之 1~4 個雜原子的 5~6 員單環式雜環，更佳為苯環。

【0065】 此外，本發明之通式(I)或(I-1)中的 Z 較佳為氧原子，Y 較佳為-CH=，X 較佳為氮原子。

【0066】 就本發明之通式(I)等、式(Ib)、通式(I-1)等或式(Ib-1)中的 L^2 而言，較佳為鍵結鍵或 C1~3 伸烷基，更佳為鍵結鍵；就 L^1 而言，較佳為-O-、-CONH-、-CO-、-CO₂-、-S-、-SO₂-或-SO-，更佳為-CONH-(惟該基之左側係與環 B 鍵結)、-CO-、-CO₂-、-S-、-SO₂-或-SO-；就 R^1 而言，較佳為氫原子、羥基、C1~4 烷基或羧基，更佳為氫原子或 C1~4 烷基，又更佳為氫原子、甲基、乙基或正丙基；就 R^2 及 R^{2c} 而言，較佳為硝基及各

個 $\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 及 $\text{NR}^{2d}\text{R}^{2e}$ ，更佳為胺基；就 R^3 而言，較佳為氫原子、鹵素原子或羥基，更佳為鹵素原子。

【0067】 本發明之通式(I)等、式(Ib)、通式(I-1)等或式(Ib-1)中的 m 較佳為 1， p 及 pa 較佳為 0 或 1，更佳為 0。就本發明之式(Ib)或(Ib-1)或通式(II)、(II-1)、(III)或(III-1)中的 n 而言，較佳為 2 或 1。

【0068】 本發明之通式(I)等中的 R^{2a} 、 R^4 及 R^6 較佳為氫原子，通式(I-1)等中的 R^{2d} 、 R^{4a} 及 R^{6a} 較佳為氫原子或膦鹽氧基烷基，該膦鹽氧基烷基較佳為 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CHCH}_3\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{OCO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ，更佳為 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。惟 R^{2d} 、 R^{4a} 及 R^{6a} 中之二者以上不會同時表示膦鹽氧基烷基。

【0069】 本發明之式(Ib)、式(Ib-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)或通式(III-1)中的 W 較佳為 $-\text{CH}=\text{}$ ， V 較佳為 $-\text{CH}=\text{}$ 。

【0070】 就本發明之式(Ib)、式(Ib-1)、通式(II)或通式(II-1)中的 U 而言，較佳為碳原子。

【0071】 就本發明之通式(I)、(I-1)、(II)或(II-1)中的 T 而言，較佳為氮原子。

【0072】 就本發明之通式(I)所示之化合物、其 N -氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物而言，較佳為通式(II)所示之化合物、其 N -氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，更佳為通式(III)所示之化合物、其 N -氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物。

【0073】再者，就通式(I)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物而言，較佳可列舉例如前項[26]記載之(1)~(35)之化合物、該等之 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物。

【0074】此外，就本發明之通式(I-1)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物而言，較佳為通式(II-1)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，更佳為通式(III-1)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物。

【0075】再者，就通式(I-1)所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物而言，較佳可列舉例如前項[1-33]記載之(1)~(44)之化合物、該等之 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物。另外，就前項[1-33]記載之(1)~(44)之化合物之溶劑合物而言，較佳為前項[1-33]記載之(1)~(44)之化合物或該等之藥學上可容許之鹽(例如鹼金屬鹽(例如鋰鹽、鈉鹽及鉀鹽等))之水合物。

【0076】 [異構物]

在本發明中，若未特別指示，則包含全部異構物。例如，烷基係包含直鏈者及分枝鏈者。再者，雙鍵、環、稠合環之幾何異構物(E 體、Z 體、順式體、反式體)，依據不對稱碳原子之存在而分類之光學異構物(R 體、S 體、 α 配置、 β 配置、鏡像異構物、非鏡像異構物)，具有旋光性之光學活性體(D 體、L 體、d 體、l 體)，藉由層析分離而分類之極性體(高極性體、低極性體)，平衡化合物、旋轉異構物、此等之任意比率的混合物、消旋混合

物，係全部包含於本發明中。此外，在本發明中，亦包含所有由互變異構物所成之異構物。

【0077】 另外，本發明中之光學異構物，不僅只為 100%純粹者，亦可包含小於 50%之其他光學異構物。

【0078】 在本發明中，若無特別聲明，則如本發明所屬技術領域中具有通常知識者所明瞭般，下列符號

【0079】



【0080】 表示鍵結在朝向紙面之另一側(亦即 α 配置)，下列符號

【0081】



【0082】 表示鍵結在紙面之前方側(亦即 β 配置)，下列符號

【0083】



【0084】 表示 α 配置、 β 配置或該等之任何比率的混合物，下列符號

【0085】



【0086】 表示單鍵或雙鍵。

【0087】 [N-氧化物體]

通式(I)等或通式(I-1)等所示之化合物可藉由周知之方法而變成 N-氧化物體。所謂 N-氧化物體，係表示通式(I)等或通式(I-1)等所示之化合物之

氮原子被氧化者。此外，此等 N-氧化物體，可更進一步如下述[前藥]之項目、下述[鹽]之項目及下述[溶劑合物]之項目中所記載般而變成其前藥、其藥學上可容許之鹽或其溶劑合物。

【0088】 [前藥]

通式(I)等所示之化合物或其 N-氧化物體可藉由周知之方法而變成前藥。所謂該前藥，係指在活體內會藉由酵素或胃酸等之反應而轉換成例如通式(I)等所示之化合物或其 N-氧化物體的化合物。例如， R^{2d} 、 R^{4a} 及 R^{6a} 之任一者為前述 R^{FR} 的通式(I-1)等所示之化合物或其 N-氧化物體，係可作為通式(I)等所示之化合物或其 N-氧化物體之前藥來投予，該前藥較佳可舉例如前項[1-33]所記載之(14)、(18)、(19)、(32)、(37)~(39)、(41)及(42)之化合物。再者，通式(I)等所示之化合物或其 N-氧化物體之前藥，亦可為在廣川書店 1990 年刊「醫藥品之開發」第 7 卷「分子設計」163~198 頁所記載的生理條件下變化成對應之通式(I)等所示之化合物或其 N-氧化物體者。

【0089】 就通式(I)等所示之化合物或其 N-氧化物體之其他前藥而言，例如在通式(I)等所示之化合物或其 N-氧化物體具有「包含 1~4 個氮原子且不包含其他雜原子的 5~6 員單環式芳香族含氮雜環」之情況下，可列舉該含氮雜環上之氮原子被醯基化、烷基化或磷酸化的化合物(例如通式(I)等所示之化合物之該含氮雜環上的氮原子被二十碳醯基化、丙胺醯基化、戊基胺基羰基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯基氧基甲基化、乙醯氧基甲基化或三級丁基化之化合物等)，在通式(I)等所示之化合物具有胺基的情況下，可列舉該胺基被醯基化、烷基化或磷酸化之化合物(例如通式(I)等

所示之化合物之胺基被二十碳醯基化、丙胺醯基化、戊基胺基羧基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羧基化、四氫呋喃基化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯基氧基甲基化、乙醯氧基甲基化或三級丁基化的化合物等)，在通式(I)等所示之化合物具有羥基的情況下，可列舉該羥基被醯基化、烷基化、磷酸化或硼酸化之化合物(例如通式(I)等所示之化合物之羥基被乙醯基化、棕櫚醯基化、丙醯基化、三甲基乙醯基化、琥珀醯基化、富馬醯基化、丙胺醯基化或二甲基胺基甲基羧基化的化合物等)，在通式(I)等所示之化合物具有羧基的情況下，該羧基被酯化或醯胺化之化合物(例如通式(I)等所示之化合物之羧基被乙酯化、苯酯化、羧基甲酯化、二甲基胺基甲酯化、三甲基乙醯基氧基甲酯化、1-{(乙氧基羧基)氧基}乙酯化、酞酯(phthalidyl ester)化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯化、1-{[(環己基氧基)羧基]氧基}乙酯化或甲基醯胺化的化合物等)等。此等化合物可依照其本身周知之方法製造。再者，通式(I)等所示之化合物或其N-氧化物體之前藥，可更進一步如下述[鹽]之項目及下述[溶劑合物]之項目所記載般而變成該等之藥學上可容許之鹽或溶劑合物。

【0090】 [鹽]

通式(I)等所示之化合物、其N-氧化物體或該等之前藥及通式(I-1)等所示之化合物或其N-氧化物體，可藉由周知之方法而轉換成相當之藥學上可容許之鹽。其中，就藥學上可容許之鹽而言，例如可列舉鹼金屬鹽(例如鋰鹽、鈉鹽及鉀鹽等)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽、鎂鹽及鋇鹽等)、銨鹽、有機胺鹽(例如脂肪族胺鹽(例如甲基胺鹽、二甲基胺鹽、環戊基胺鹽、三甲基胺鹽、三乙基胺鹽、二環己基胺鹽、單乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、

普羅卡因鹽、葡甲胺鹽、二乙醇胺鹽、參(羥基甲基)胺基甲烷鹽及乙二胺鹽等)、芳烷基胺鹽(例如苄基胺鹽、苄乙基胺鹽、N,N-二苄基乙二胺鹽及苄乙卡胺(benenthamine)鹽等)、雜環芳香族胺鹽(例如哌啶鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、喹啉鹽及異喹啉鹽等)、四級銨鹽(例如四甲基銨鹽、四乙基銨鹽、苄基三甲基銨鹽、苄基三乙基銨鹽、苄基三丁基銨鹽、甲基三辛基銨鹽及四丁基銨鹽等)、鹼性胺基酸鹽(例如精胺酸鹽、離胺酸鹽等)及 N-甲基-D-葡萄糖胺鹽等)、酸加成物鹽(例如無機酸鹽(例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽及硝酸鹽等)及有機酸鹽(例如乙酸鹽、三氟乙酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、葡萄糖醛酸鹽及葡萄糖酸鹽等)等)等。藥學上可容許之鹽以水溶性者為較佳。

【0091】 尤其是在 R^{2d} 、 R^{4a} 及 R^{6a} 之任一者為前述膦醯氧基烷基的通式(I-1)等所示之化合物中，就可與該基形成鹽者而言，例如可列舉前述之鹼金屬鹽、前述之鹼土金屬鹽、鎂鹽、鋅鹽、銨鹽及有機胺鹽等，其中較佳之鹼金屬鹽為鈉鹽及鉀鹽，較佳之鹼土金屬鹽為鈣鹽，較佳之有機胺鹽為鹼性胺基酸鹽(例如精胺酸鹽(例如 L-精胺酸鹽)、離胺酸鹽(例如 L-離胺酸鹽)等)、葡甲胺鹽及參(羥基甲基)胺基甲烷鹽等。

【0092】 [溶劑合物]

通式(I)等所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥或該等之藥學上可容許之鹽及通式(I-1)等所示之化合物、其 N-氧化物體或該等之藥學上可容許之鹽，亦可藉由周知之方法而轉換成溶劑合物。溶劑合物係以低毒性且水溶性為較佳。就適當之溶劑合物而言，例如可列舉與水、醇系溶劑(例

如乙醇等)之溶劑合物。其中，就水合物而言，例如可採取 1 水合物至 5 水合物等多水合物、或半水合物等低水合物等形式，然而，就本發明化合物之水合物形式而言，例如可列舉 1 水合物、2 水合物、3 水合物及 2~3 水合物。此外，在此等水合物之形式中，亦包含籠型水合物(clathrate hydrate)。此等水合物可藉由將通式(I)等所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥或該等之藥學上可容許之鹽或通式(I-1)等所示之化合物、其 N-氧化物體或該等之藥學上可容許之鹽從例如含水之有機溶劑中予以析出而得到。

【0093】 [共結晶]

通式(I)等所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物及通式(I-1)等所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，可與適當之共結晶形成劑形成共結晶。就共結晶而言，以與藥學上可容許之共結晶形成劑所形成的藥學上可容許者為較佳。共結晶之定義為由 2 種以上之相異分子以與離子鍵不同之分子間相互作用所形成的結晶。此外，共結晶亦可為中性分子與鹽之複合體。共結晶係可藉由周知之方法，例如熔解結晶化、來自溶劑之再結晶、或將成分一起進行物理性粉碎而調製之。就適當之共結晶形成劑而言，可列舉國際公開第 2006/007448 號小冊子所記載者，例如 4-胺基苯甲酸、4-胺基吡啶、腺嘌呤、丙胺酸、乙醯基水楊酸等。

【0094】 [放射性同位體]

通式(I)等所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之前藥、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物及通式(I-1)等所示之化合物、其 N-氧化物體、該等之藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，可藉由同位素(例如 ^2H 、

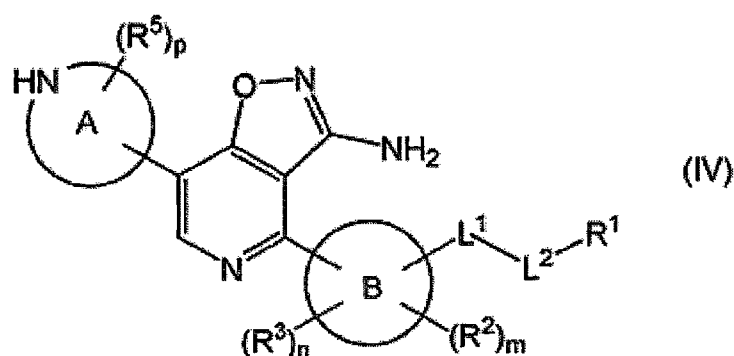
^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{125}I 等)等所標識。例如，可列舉如將構成「通式(I)中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 或通式(I-1)中之 R^1 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{6a} 及 R^7 中之一個以上之基」的氫原子之全部或一部分以氘原子或氚原子取代的化合物，例如可列舉4-(4-胺基-2-氟-5-(甲氧基- d_3)苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異 唑并[4,5-c]吡啶-3-胺等。再者，在本說明書中，「甲基- d_3 」及「甲氧基- d_3 」分別表示三氘甲基及三氘甲氧基。

【0095】 [本發明化合物之製造方法]

本發明化合物可藉由將周知之方法，例如 Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)所記載之方法、以下所示之方法或實施例中所示之方法等予以適宜改良並組合而使用來製造之。

【0096】 通式(I)等所示之化合物中，通式(IV)所示之化合物可藉由以下之反應步驟式 1 所示的方法而製造之。

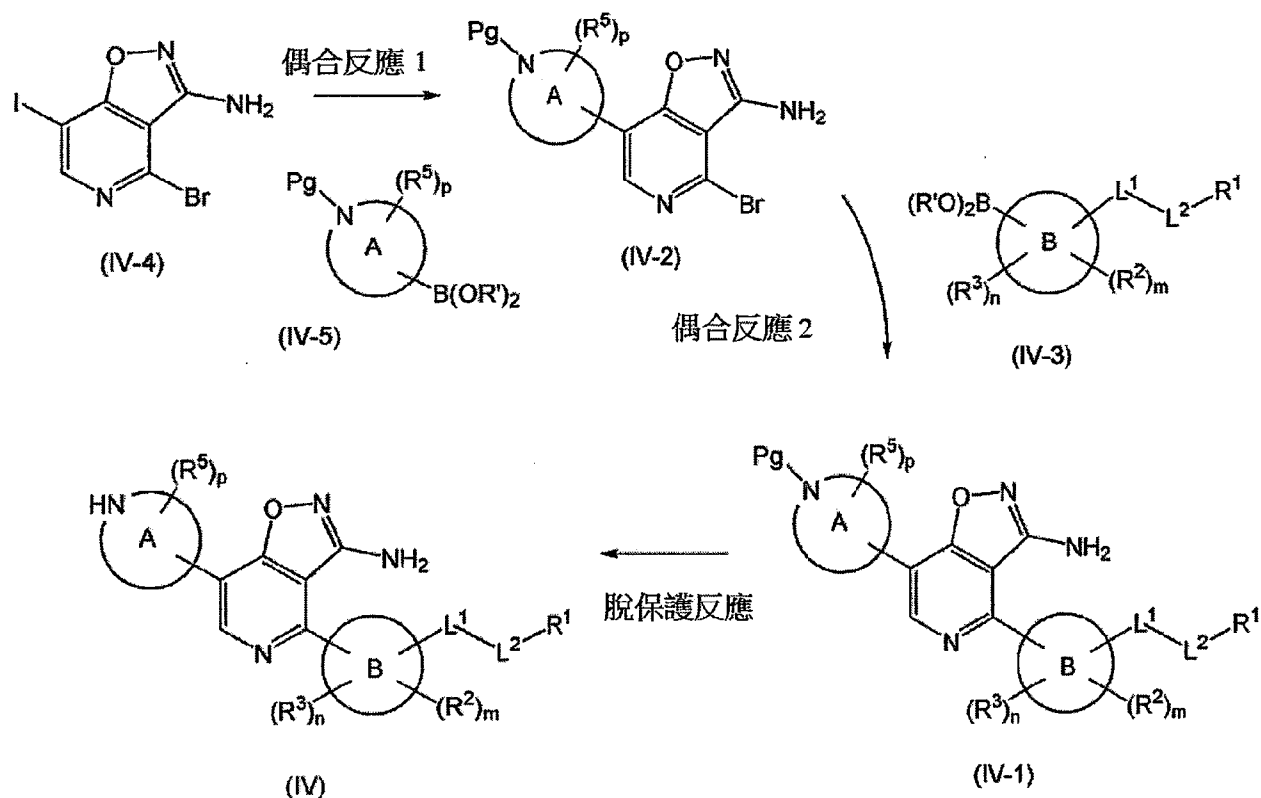
【0097】



【0098】 [式中，所有符號表示與前述相同意義]。

【0099】

反應步驟式 1



【0100】 [式中，Pg 表示胺基之保護基(例如三級丁氧基羰基、苄基氧基羰基、苄基羰基、三苯甲基、鄰硝基苯硫基或乙醯基等)， R' 各自獨立地表示氫原子、C1~5 烷基、C3~6 環烷基、羥基或鹵素原子，其中，在 R' 表示 C1~5 烷基之情況下，二個 R' 可與鄰接之氧原子及硼原子一起形成二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)環，其他符號表示與前述相同意義。]

【0101】 反應步驟式 1 中的偶合反應 1，可依照周知之鈴木偶合反應來實施，例如在 0.01~100mol%之鈰觸媒(例如肆三苯基磷鈰、雙(三苯基磷)鈰(II)二氯化物、參(二亞苄基丙酮)二鈰、乙酸鈰、乙醯基乙酮酸鈰、[1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵]二氯鈰 二氯甲烷錯合物或雙[二-三級丁基(4-二甲氨基苯基)磷]鈰等)及 0.01~400mol%之磷配位子(例如三苯基磷、三-三級丁基磷、三環己基磷或二(1-金剛烷基)-正丁基磷等)之存在或不存在下，

在有機溶劑(例如二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、異丙醇、四氫呋喃、二甲基甲醯胺或 N-甲基吡咯啉酮等)單獨或與水之混合溶劑中，於 1~10 等量之鹼(例如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、氫氧化鈉、氫氧化鉀、磷酸鈉、磷酸鉀、三乙基胺或 N,N-二異丙基乙基胺等)之存在或不存在下，1~10 等量之硼酸試劑之存在下，於 0~200℃ 進行。

【0102】 此外，偶合反應 1 可藉由使用有機金屬試劑的周知偶合反應來實施，亦可藉由例如使用鋅試劑代替硼酸試劑之根岸反應、使用錫試劑代替硼酸試劑之斯蒂勒(Still)反應、使用矽試劑代替硼酸試劑之檜山偶合、使用格里納(Grignard)試劑代替硼酸試劑並使用鎳觸媒代替鈀觸媒的熊田反應等來進行。

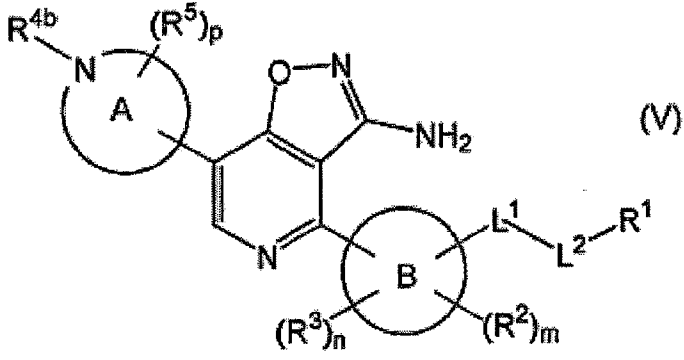
【0103】 反應步驟式 1 中的偶合反應 2，亦可依照周知之鈴木偶合反應、或是根岸反應、斯蒂勒反應、檜山偶合、熊田反應等來進行。

【0104】 反應步驟式 1 中之脫保護反應，可在酸性條件下藉由周知之脫保護反應來實施，例如在有機溶劑(例如二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、甲醇、異丙醇、四氫呋喃或茴香醚等)中，在有機酸(例如乙酸、三氟乙酸、甲磺酸或對甲苯磺酸等)或無機酸(例如鹽酸或硫酸等)或是此等之混合物(例如溴化氫/乙酸等)中，在 2,2,2-三氟乙醇之存在下或不存在下，於 0~100℃ 進行。

【0105】 再者， R^{2d} 、 R^{4a} 及 R^{6a} 皆不表示前述 R^{FR} 的通式(I-1)等所示之化合物，可藉由上述反應步驟式 1 所示之方法來製造。

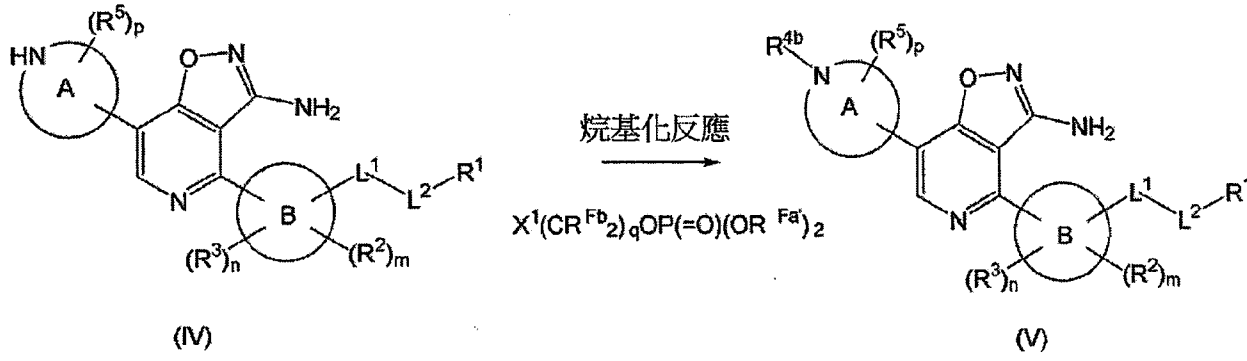
【0106】 再者，通式(I-1)等所示之化合物中，通式(V)所示之化合物可藉由將通式(IV)所示之化合物進行以下的烷基化反應並且當 $R^{Fa'}$ 為保護基時視需要進行脫保護反應而製造之。

【0107】



【0108】 [式中， R^{4b} 表示 $-(CR^{Fb}_2)_qOP(=O)(OR^{Fa'})_2$ ， $R^{Fa'}$ 各自獨立地表示氫原子、C1~4 烷基、C3~6 環烷基、 $-(CH_2)_2OH$ 或 $-CH_2OCO_2CH(CH_3)_2$ ，其他符號表示與前述相同之意義]。

【0109】



【0110】 [式中， X^1 表示鹵素原子，其他符號表示與前述相同之意義]。

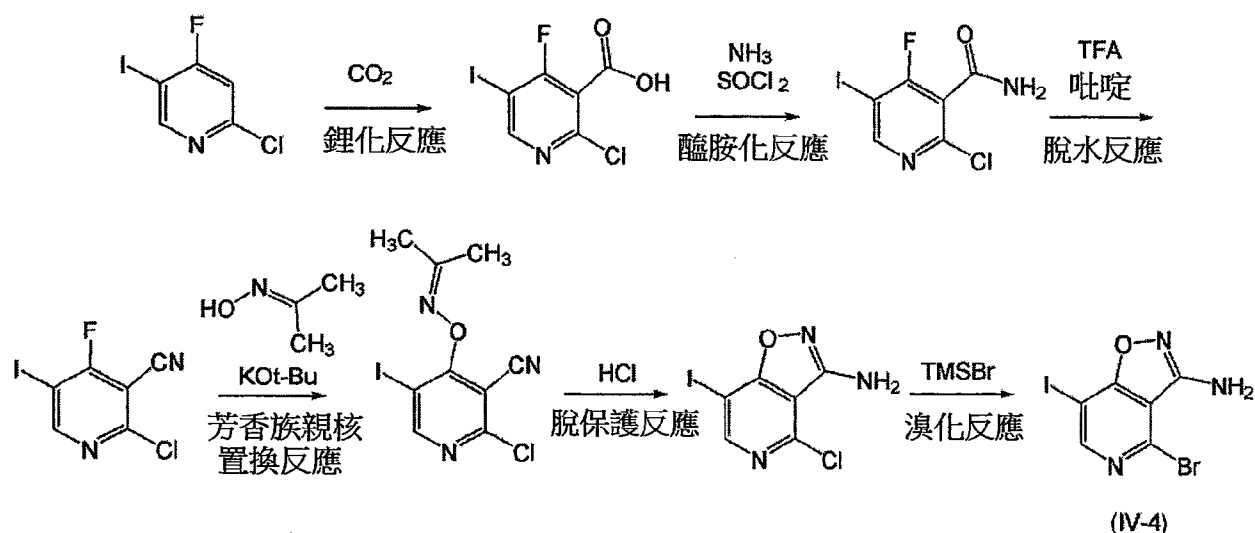
【0111】 其中，該烷基化反應為周知，例如藉由在有機溶劑(例如二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、異丙醇、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮及二甲基亞砷等)中，在無機鹼(碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、氫氧化鈉或氫氧化鉀等)或有機鹼(例如三乙基胺、N,N-二異丙

基胺二異丙基胺化鋰、雙(三甲基矽基)胺化鋰、雙(三甲基矽基)胺化鈉、雙(三甲基矽基)胺化鉀、三級丁基亞胺基-參(二甲基胺基)磷烷、三級丁基亞胺基-三(吡咯啶基)磷烷或 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷等)之存在下，使 $X^1(CR^{Fb})_qOP(=O)(OR^{Fa'})_2$ 與通式(IV)所示之化合物反應而進行。此外，在 $R^{Fa'}$ 有保護基之情況下，該 $R^{Fa'}$ 之脫保護反應亦為周知，例如亦可藉由在酸性條件下的周知之脫保護反應、或在鈀-碳觸媒等存在下的氫化反應而實施之。再者，在 $R^{Fa'}$ 表示保護基之情況下，係相當於羥基之保護基，例如可列舉甲基、三苯甲基、甲氧基甲基、1-乙氧基乙基、甲氧基乙氧基甲基、2-四氫吡喃基、三甲基矽基(trimethylsilyl)、三乙基矽基、三級丁基二甲基矽基、三級丁基二苯基矽基、乙醯基、三甲基乙醯基、苄醯基、苄基、對甲氧基苄基、烯丙基氧基羰基或 2,2,2-三氯乙氧基羰基等。另外，在鈀-碳觸媒等之存在下之氫化反應，係例如於 1~20 大氣壓之氫氣蒙氣下，在有機溶劑(例如甲醇、乙醇、四氫呋喃、二噁烷、乙酸乙酯或異丙醇等)中，在 0.01~100mol%之觸媒(例如鈀-碳、鉑-碳、氫氧化鈀-碳或銻-碳等)之存在下，於室溫~120℃進行。

【0112】 反應步驟式 1 中的通式(IV-4)所示之化合物，可藉由以下之反應步驟式 2 所示之方法而製造之。

【0113】

反應步驟式 2



【0114】反應步驟式 2 中之鋰化反應可藉由周知之方法來實施，例如在有機溶劑(例如四氫呋喃、二乙基醚、二噁烷、二氯甲烷、二氯乙烷、正己烷或甲苯或該等之混合溶劑等)中，使鹼(例如二異丙基胺化鋰、正丁基鋰或三級丁基鋰等)於 -78°C ~室溫反應後，添加二氧化碳(例如二氧化碳氣體或乾冰等)，於 -78°C ~室溫反應而進行。

【0115】反應步驟式 2 中之醯胺化反應可依照周知之方法來實施，例如藉由在有機溶劑(例如氯仿、二氯甲烷、二乙基醚、四氫呋喃或二甲氧基乙烷等)中或無溶劑下，與醯鹵化劑(例如草醯氯或亞硫醯氯等)於 -78°C ~回流溫度反應，將所得之醯鹵化物於鹼(例如吡啶、三乙基胺、二甲基苯胺、二甲基胺基吡啶或 N,N -二異丙基乙基胺等)之存在或不存在下，添加氨(例如氨氣、氨水或氨甲醇溶液等)，於 -78°C ~回流溫度反應而進行。

【0116】反應步驟式 2 中之脫水反應可依照周知之方法來實施，例如藉由在有機溶劑(例如氯仿、二氯甲烷、二乙基醚、四氫呋喃或二甲氧基乙烷等)中或無溶劑下，在鹼(例如吡啶、三乙基胺、二甲基苯胺、 N,N -二甲基胺基吡啶或 N,N -二異丙基乙基胺等)之存在或不存在下，在脫水劑(例如亞

硫醯氯、三氟乙酸酐、乙酸酐、五氧化二磷或(甲氧基羰基胺磺醯基)三乙基銨氫氧化物分子內鹽等)之存在下，於-78℃~回流溫度反應而進行。

【0117】 反應步驟式 2 中之芳香族親核置換反應可依照周知之方法來實施，例如藉由在有機溶劑(例如 N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、乙腈、2-丙醇或二甲基亞砷或該等之混合溶劑等)中，在 1~10 等量之丙酮肟、鹼(例如三級丁氧基鉀、三級丁氧基鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉或磷酸三鉀等)之存在下，於室溫~120℃反應而進行。

【0118】 反應步驟式 2 中之脫保護反應可依照周知之方法來實施，例如可藉由在酸性條件之脫保護反應來實施。例如在有機溶劑(例如二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、甲醇、異丙醇、四氫呋喃或茴香醚等)中，在有機酸(例如乙酸、三氟乙酸、甲磺酸或對甲苯磺酸等)或無機酸(例如鹽酸或硫酸等)或此等之混合物(例如溴化氫/乙酸等)中，在 2,2,2-三氟乙醇之存在或不存在下，於 0~100℃進行。

【0119】 反應步驟式 2 中之溴化反應可依照周知之方法來實施，例如在有機溶劑(例如二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、乙腈、二噁烷、乙酸乙酯或乙酸等)中，在 1~10 等量之溴化劑(例如三甲基矽基溴化物(TMSBr)、溴、氫溴酸或三溴化磷等)及 0.1~100mol%之觸媒(例如溴化銅(II)或溴化鋰等)之存在或不存在下，於-78℃~100℃進行。

【0120】 在本說明書中之各反應中，作為起始原料而使用之化合物或所添加之化合物或試劑，例如通式(IV-3)或通式(IV-5)所示之化合物及烷基化反應或反應步驟式 2 中所用的化合物，該等化合物本身可為周知，亦可依據周知之方法或實施例所記載之方法而製造。

【0121】 本發明所用之化合物中，具有光學活性之化合物係可藉由使用具有光學活性之起始原料或試劑而製造、或可將消旋體之製造中間體進行光學離析並進而導向本發明所用之化合物、或可藉由將消旋體之化合物進行光學離析而製造。該光學離析之方法為周知，可舉例如在與其它光學活性之化合物形成鹽・錯合物等並進行再結晶後，將作為目的之化合物予以單離或直接使用手性管柱等來分離的方法等。

【0122】 在本說明書中之各反應中，伴隨加熱之反應係可使用本發明所屬技術領域中具有通常知識者所明瞭的水浴、油浴、砂浴或微波而進行。

【0123】 在本說明書中之各反應中，可適宜使用承載於高分子聚合物(例如聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚丙烯或聚乙二醇等)的固相承載試劑。

【0124】 在本說明書中之各反應中，反應生成物可藉由通常之精製手段，例如常壓下或減壓下之蒸餾、使用矽膠(silica gel)或矽酸鎂之高速液體層析、薄層層析、離子交換樹脂、清道夫(scavenger)樹脂或管柱層析、洗淨或再結晶等之方法而精製之。精製可於每個反應後進行，亦可於數個反應終了後進行。

【0125】 [毒性]

本發明化合物之毒性十分低，可安全地作為醫藥品使用。

【0126】 [對醫藥品之適用]

本發明化合物由於具有對 STING 之促效活性，故可處方作為癌症或感染症之有效之進展抑制劑、復發抑制劑或治療劑。

【0127】 再者，在本說明書中，「癌症治療」係包含例如：(a)用於使癌細胞之增殖減少而進行的治療；(b)用於使由癌症所導致之症狀減低，並

且用於使癌患者之生活品質提高而進行的治療；(c)用於使正在投予之其他抗癌劑或癌症治療輔助藥之用量減低而進行的治療；及/或(d)用於使癌症患者之生存期間延長而進行的治療。此外，「癌症之進展抑制」係意指使癌症之進展延遲、使癌症相關之症狀安定化、以及使症狀之進展狀態後退。

「復發抑制」係意指對於經癌症治療或癌症外科切除術而將癌病變予以完全或實質上消滅或去除之患者，預防性地抑制其癌症復發。

【0128】再者，本發明化合物可處方於下列患者：(a)其他抗癌劑之治療效果不充分或未充分之癌症或經其他抗癌劑治療後惡化的癌症的患者；(b)不能根治或切除、轉移性、復發性、難治性及/或遠隔轉移性之癌症的患者；(c)TPS 或 CPS 為 50%以上、25%以上、10%以上、5%以上或 1%以上之癌症患者；(d)具有 MSI-H 或 dMMR 的癌症之患者；(e)為 BRAF V600E 變異陽性的惡性黑色素瘤或非小細胞肺癌之患者；(f)為 EGFR 基因變異陽性或 ALK 融合基因陽性之癌症的患者；或(g)TMB 為高頻率之癌症之患者。

【0129】此外，另一方面，本發明化合物亦有更進一步被要求處方於下列患者之情形：(a)未經其他抗癌劑治療的癌症患者；(b)TPS 或 CPS 小於 50%、小於 25%、小於 10%、小於 5%或小於 1%之癌症患者；(c)不具有 MSI-H 及/或 dMMR，或具有 MSI-L 的癌症之患者；(d)為 BRAF V600 野生型惡性黑色素瘤或非小細胞肺癌的患者；(e)為 EGFR 基因變異陰性及/或 ALK 融合基因陰性之非小細胞肺癌的患者；或(f)TMB 為低頻率的癌症之患者。

【0130】 此外，亦可處方作為預防性地抑制在癌症之外科切除術後之復發或轉移的術後輔助療法、或在外科切除前所進行之術前輔助療法。

【0131】 其中，就「其他抗癌劑」而言，可列舉下述「併用或摻合劑」之項目中記載的抗癌劑，亦即，作為烷基化藥、鉑製劑、代謝拮抗劑(例如葉酸代謝拮抗藥、吡啶代謝阻礙藥及嘌呤代謝阻礙藥)、核糖核苷酸氧化酶阻礙藥、核苷酸類似物、拓撲異構酶阻礙藥、微小管聚合阻礙藥、微小管脫聚阻礙藥、抗腫瘤性抗生素、細胞激素製劑、抗賀爾蒙藥、分子標靶藥及癌症免疫治療藥而各自例示之藥劑。此外，所謂「其他抗癌劑之治療效果不充分或未充分」，例如可列舉在其腫瘤縮小效果判定 RECIST 中即使利用已有之抗癌劑進行治療仍被判定為「安定(SD)」或「進行(PD)」之情況。

【0132】 作為本發明化合物之進展抑制、復發抑制及/或治療之對象的癌症，係包含任何固態癌及血液癌，在固態癌中，就上皮細胞癌而言，例如，可列舉惡性黑色素瘤(例如皮膚、口腔黏膜上皮或眼窩內等中之惡性黑色素瘤)、非小細胞肺癌(例如扁平非小細胞肺癌及非扁平非小細胞肺癌)、小細胞肺癌、頭頸部癌(例如口腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌及舌癌)、腎細胞癌(例如透明細胞型腎細胞癌)、乳癌、卵巢癌(例如漿液性卵巢癌及卵巢透明細胞腺癌)、鼻咽頭癌、子宮癌(例如子宮頸癌及子宮體癌)、肛門癌(例如肛門管癌)、大腸癌(例如 MSI-H 及/或 dMMR 陽性大腸癌)、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、胃癌、食道胃接合部癌、胰癌、尿路上皮癌(例如膀胱癌、上部尿路癌、輸尿管癌、腎盂癌及尿道癌)、前列腺癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、惡性胸膜中皮瘤、膽

囊癌、膽管癌、膽道癌、皮膚癌(例如葡萄膜惡性黑色素瘤及默克爾細胞癌)、睪丸癌(胚細胞腫瘤)、陰道癌、外陰部癌、陰莖癌、小腸癌、內分泌系癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、副腎癌、脊椎腫瘤、神經母細胞瘤、髓母細胞瘤、眼網膜母細胞瘤、神經內分泌腫瘤、腦腫瘤(例如神經膠瘤(例如神經膠母細胞瘤及神經膠肉瘤)及髓膜腫)及扁平上皮癌等。

【0133】 此外，在固態癌中，就肉瘤而言，可列舉骨・軟組織肉瘤(例如尤文氏肉瘤、小兒橫紋肌肉瘤、子宮體部平滑肌肉瘤、軟骨肉瘤、肺肉瘤、骨肉瘤、先天性纖維肉瘤)及卡波西氏肉瘤等。

【0134】 另外，就血液癌而言，例如，可列舉多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(例如濾泡性淋巴瘤、前驅 B 細胞淋巴瘤母細胞球形淋巴瘤、慢性 B 淋巴性白血病、節點邊緣區 B 細胞性淋巴瘤、瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、MALT 淋巴瘤、脾原發邊緣區 B 細胞性淋巴瘤、毛細胞白血病、原發性縱隔大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、菌狀息肉症、塞扎里症候群、慢性或急性淋巴球性白血病、前驅 T 細胞淋巴瘤母細胞球形淋巴瘤、慢性 T 淋巴球性白血病、大顆粒 T 細胞性白血病、大顆粒 NK 細胞性白血病、末梢性 T 細胞淋巴瘤、節外性 NK/T 細胞淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、血管中心性淋巴瘤、腸管 T 細胞性淋巴瘤、霍奇金樣/霍奇金關連未分化大細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤母細胞球形白血病、T 細胞淋巴瘤母細胞球形白血病及淋巴形質細胞性淋巴瘤)及霍奇金淋巴瘤(例如古典的霍奇金淋巴瘤及結節性淋巴球主導型霍奇金淋巴瘤))及白血病(例如急性骨髓性白血病及慢性骨髓性白血病)、中樞神經系原發惡性淋巴瘤、骨髓異形成症候群及骨髓增殖症候群等。

【0135】再者，作為本發明化合物之進展抑制、復發抑制及/或治療之對象的癌症，亦包含小兒癌及原發部位不明癌。

【0136】作為本發明化合物之進展抑制、復發抑制及/或治療之對象的感染症，係包含由病毒感染、寄生蟲感染、細菌感染或真菌感染所導致之症狀。

【0137】就病毒感染症而言，例如，可列舉由腺病毒、沙粒病毒、布尼亞病毒、杯狀病毒、冠狀病毒、絲狀病毒、肝炎病毒、疱疹病毒、正黏液病毒、乳多泡病毒、副黏液病毒、微小病毒、小核醣核酸病毒、痘病毒、里奧病毒、逆轉錄病毒、棒狀病毒、披衣病毒、乳頭瘤病毒(例如人類乳頭瘤病毒(HPV))、人類免疫不全病毒(HIV)、脊髓灰白質炎病毒、肝炎病毒(例如 A 型肝炎病毒(HAV)、B 型肝炎病毒(HBV)、C 型肝炎病毒(HCV)、D 型肝炎病毒(HDV)及 E 型肝炎病毒(HEV))、天然痘病毒(例如大痘瘡及小痘瘡)、牛痘病毒、流感病毒、鼻病毒、登革熱病毒、馬腦炎病毒、風疹病毒、黃熱病病毒、諾沃克病毒、人類 T 細胞白血病毒(HTLV-I)、毛細胞白血病毒(HTLV-II)、加州腦炎病毒、漢他病毒(出血性熱)、狂犬病病毒、伊波拉熱病毒、馬爾堡病毒、麻疹病毒、流行性腮腺炎病毒、呼吸系融合病毒(RSV)、單純疱疹 1 型(口腔疱疹)、單純疱疹 2 型(陰部疱疹)、帶狀疱疹(水痘·帶狀疱疹病毒)、巨細胞病毒(CMV)、愛潑斯坦巴爾病毒(EBV)、黃病毒、口蹄疫病毒、基孔肯雅病毒、拉薩病毒、沙粒病毒或發癌性病毒所引起之感染症。

【0138】就寄生蟲感染症而言，例如，可列舉棘阿米巴角膜炎、阿米巴症、蛔蟲症、巴貝氏蟲症(babesiosis)、巴蘭替滴蟲症、浣熊蛔蟲症、南

美錐蟲病(Chagas' disease)、肝吸蟲症、錐蠅病、隱孢子蟲症、裂頭條蟲症、麥地那蟲症、包囊蟲症、象皮病、蟯蟲症、肝蛭症、肥大肝蛭病、絲狀蟲症、梨形鞭毛蟲症、顎口蟲症(Gnathostomiasis)、包膜條蟲疾病、等孢球蟲症(Isosporiasis)、血吸蟲病(也稱為片山熱)、利什曼症、萊姆病、瘧疾、橫川吸蟲症、蠅蛆病、蟠尾絲蟲症(Onchocerciasis)、蝨寄生症、疥癬、住血吸蟲症、非洲睡眠症、糞線蟲症、條蟲症、蛔蟲症、弓蟲症、旋毛蟲症及鞭蟲症等。

【0139】就細菌感染症而言，例如，可列舉由結核菌、炭疽菌、病原性細菌、食中毒菌、沙門氏菌、葡萄球菌、鏈球菌、破傷風菌、分枝桿菌、破傷風菌、鼠疫桿菌、炭疽菌及甲氧西林(methicillin)耐性黃色葡萄球菌(MRSA)等抗藥性菌以及艱難梭狀芽胞桿菌(*Clostridium difficile*)、其他感染性細菌之感染所導致的感染症。

【0140】就真菌感染症而言，例如，可列舉由麴菌種、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、念珠菌屬酵母(例如白色念珠菌)、球黴菌(*Coccidioides*)、新型隱球菌(*Cryptococcus neoformans*)、加蒂隱球菌(*Cryptococcus gattii*)、皮癬菌(dermatophyte)、鐮刀菌種(*Fusarium*)、莢膜組織漿菌(*Histoplasma capsulatum*)、毛黴亞門、傑氏肺囊蟲(*Pneumocystis jirovecii*)、申克氏孢子絲菌、突臍孢菌(*Exserohilum*)屬或枝孢菌屬(*Cladosporium*)之感染所導致的感染症。

【0141】[併用或摻合劑]

本發明化合物或包含本發明化合物作為有效成分之醫藥組成物(以下簡稱為「本發明化合物等」)，可為了達成「(a)用以使癌症或感染症之進展

抑制、復發抑制及/或治療之效果增強，(b)用以使組合處方之其他藥劑之投予量降低，(c)用以使組合處方之其他藥劑之副作用減輕，及/或(d)用以使組合處方之其他藥劑之免疫增強作用提高」，亦即，可作為佐劑，而與一種以上之其他藥劑一起組合並予以處方。在本發明中，在與其他藥劑一起組合而予以處方之情況下的投予形式，可為 1 個製劑中摻合有兩成分的摻合劑之形式，亦可為各別製劑之投予形式。藉由其併用，可補足其他藥劑之預防、症狀進展抑制、復發抑制及/或治療之效果，或者是可維持或減低投予量或投予次數。在將本發明化合物等與其他藥劑分別予以處方之情況下，可於一定期間同時投予，然後只投予本發明化合物等或只投予其他藥劑。另外，可先投予本發明化合物等，於其投予後再投予其他藥劑，亦可先投予其他藥劑，隨後再投予本發明化合物等，再者，在上述投予中，在一定期間中可有同時投予兩藥劑之期間。更且，各種藥劑之投予方法可相同亦可相異。依據藥劑之性質，亦可提供由包含本發明化合物之製劑與包含其他藥劑之製劑所成的套組。其中，其他藥劑之投予量係可依據臨床上所用的用量作為基準而適宜選擇。並且，就其他藥劑而言，可將任何 2 種以上以適宜之比率組合而投予。此外，前述其他藥劑中，不僅包含現今為止已出現者，亦包含今後被發現者。

【0142】 在癌症治療中，就可與本發明化合物等一起組合而使用之抗癌劑而言，例如，可列舉烷基化藥(例如達可巴仁(dacarbazine)、尼莫斯汀(Nimustine)、替莫唑胺(Temozolomide)、福美汀(Fotemustine)、苯達莫斯汀(bendamustine)、環磷醯胺(Cyclophosphamide)、異環磷醯胺(Ifosfamide)、卡莫斯汀(Carmustine)、氯丁酸膽鹼(Chlorambucil)及丙卡巴

仁(Procarbazine)等)、鉑製劑(例如順鉑(Cisplatin)、卡鉑(Carboplatin)、尼達鉑奈達鉑(Nedaplatin)及奧沙利鉑(oxaliplatin)等)、代謝拮抗劑(例如葉酸代謝拮抗藥(例如培美曲塞(Pemetrexed)、亞葉酸鈣(leucovorin)及甲胺喋呤(Methotrexate)等)、吡啶代謝阻礙藥(例如 TS-1(註冊商標))、5-氟尿嘧啶、UFT、卡莫呋(Carmofur)、多西氟啶(Doxifluridine)、FdUrd、阿糖胞苷(Cytarabine)及卡培他濱(Capecitabine)等)、嘌呤代謝阻礙藥(例如氟達拉濱(Fludarabine)、克拉曲濱(Cladribine)及奈拉拉濱(Nelarabine)等)、核糖核苷酸氧化酶阻礙藥、核苷酸類似物(例如吉西他濱(Gemcitabine)等))、拓撲異構酶阻礙藥(例如伊立替康(Irinotecan)、諾吉特坎(Nogitecan)及依托泊苷(Etoposide)等)、微小管聚合阻礙藥(例如長春鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春地辛(Vindesine)、長春瑞濱(Vinorelbine)、依立布林(Eribulin)等)、微小管脫聚阻礙藥(例如多西他塞(Docetaxel)及紫杉醇(Paclitaxel))、抗腫瘤性抗生素(例如博來黴素(Bleomycin)、絲黴素 C (Mitomycin C)、阿黴素(Doxorubicin)、柔紅黴素(Daunorubicin)、依達黴素(Idarubicin)、依托泊苷(Etoposide)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、長春鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、培洛黴素(Peplomycin)、阿姆比星(Amrubicin)、阿克拉比星(Aclarubicin)及表柔比星(Epirubicin)等)、細胞激素製劑(例如 IFN- α 2a、IFN- α 2b、珮格 IFN- α 2b、天然型 IFN- β 及介白素-2(Interleukin-2)等)、抗賀爾蒙藥(例如他莫昔芬(Tamoxifen)、氟維司群(Fulvestrant)、戈瑟瑞林(Goserelin)、亮丙瑞林(Leuprorelin)、阿那曲唑(Anastrozole)、來曲唑(Letrozole)及依西美坦(Exemestane)等)、分子標靶藥、癌症免疫治療藥及其他抗體醫藥等。

【0143】 其中，就分子標靶藥而言，例如，可列舉 ALK 阻礙劑(例如截剋瘤(Crizotinib)、色瑞替尼(Ceritinib)、恩沙替尼(Ensartinib)、艾勒替尼(Alectinib)及勞拉替尼(Lorlatinib))、BCR-ABL 阻礙劑(例如依馬替尼(Imatinib)及達沙替尼(Dasatinib))、EGFR 阻礙劑(例如厄洛替尼(Erlotinib)、EGF816、阿法替尼(Afatinib)、奧西替尼(Osimertinib)甲磺酸鹽、吉非替尼(Gefitinib)及羅西替尼(Rociletinib))、B-Raf 阻礙劑(例如索拉非尼(Sorafenib)、日沛樂(Vemurafenib)、TAK-580、達布拉非尼(Dabrafenib)、依可拉非尼(Encorafenib)、LXH254、威羅非尼(Emurafenib)及 BGB-3111)、VEGFR 阻礙劑(例如貝伐單抗(Bevacizumab)、阿帕替尼(Apatinib)、樂衛瑪(Lenvatinib)、阿柏西普(Aflibercept)及阿西替尼(Axitinib))、FGFR 阻礙劑(例如 AZD4547、B-701、FGF401 及 INCB054828)、c-Met 阻礙劑(例如沃利替尼(Savolitinib)、美樂替尼(merestinib)、卡馬替尼(Capmatinib)、INC280 及格列沙替尼(Glesatinib))、Axl 阻礙劑(例如 ONO-7475 及 BGB324)、Mek 阻礙劑(例如可泰利(Cobimetinib)、比米替尼(Binimetinib)、司美替尼(Selumetinib)及曲美替尼(Trametinib))、CDK 阻礙劑(例如迪那西利(Dinaciclib)、玻馬西林(Abemaciclib)、帕博西林(Palbociclib)及萃拉西林(trilaciclib))、Btk 阻礙劑(例如 ONO-4059、依魯替尼(Ibrutinib)及阿卡替尼(Acalabrutinib))、PI3K- δ/γ 阻礙劑(例如 TGR-1202、INCB050465 及 IPI-549)、JAK-1/2 阻礙劑(例如依他替尼(Itacitinib)及魯索替尼(Ruxolitinib))、ERK 阻礙劑(例如 SCH 900353)、TGF β R1 阻礙劑(例如加尼西替尼(Galunisertib))、癌細胞幹性激酶阻礙劑(例如安塞替尼(Amcasertib)、FAK 阻礙劑(例如得法替尼

(Defactinib)、Syk/FLT3 dual 阻礙劑(例如 TAK-659)、ATR 阻礙劑(例如 AZD6738)、Wee1 激酶阻礙劑(例如 AZD1775)、多酪胺酸激酶阻礙劑(例如舒尼替尼(Sunitinib)、帕唑帕尼(Pazopanib)、卡波唑替尼(Cabozantinib)、雷戈非尼(Regorafenib)、尼達尼布(Nintedanib)、西特拉伐替尼(Sitravatinib)及米多司他林(Midostaurin))、mTOR 阻礙劑(例如特羅適(Temsirolimus)、依維莫司(Everolimus)、維舒替比(Vistusertib)、伊立替康(Irinotecan))、HDAC 阻礙劑(例如伏立諾他(Vorinostat)、羅米地辛(Romidepsin)、恩替司他(Entinostat)、西達本胺(Chidamide)、莫西他汀(Mocetinostat)、西他司他(Citarinostat)、泛美司他(Panobinostat)、帝拔癲(Valproate))、PARP 阻礙劑(例如尼拉帕尼(Niraparib)、奧拉帕利布(Olaparib)、維利帕利(Veliparib)、魯卡帕尼(Rucaparib)、Beigene-290)、芳香酶阻礙劑(例如伊西美坦(Exemestane)、來曲唑(Letrozole))、EZH2 阻礙劑(例如他滋美托塔(tazemetostat))、半乳凝素-3 阻礙劑(例如 GR-MD-02)、STAT3 阻礙劑(例如那布卡辛(Napabucasin))、DNMT 阻礙劑(例如阿扎胞苷(Azacitidine))、SMO 阻礙劑(例如維莫德吉(Vismodegib))、Hsp90 阻礙劑(例如 XL888)、 γ -微管蛋白特異性阻礙劑(例如格拉琪維亞菌素 A(Glaziovianin A)、普那布林(Plinabulin))、HIF2 α 阻礙劑(例如 PT2385)、麩醯胺酸酶阻礙劑(例如 CB-839)、E3 連接酶阻礙劑(例如阿瓦多麥(Avadoxide))、Nrf2 活化劑(例如歐馬維洛隆(Omaveloxolone)、精胺酸酶阻礙劑(例如 CB-1158)、細胞周期阻礙劑(例如他比特啉(Trabectedin))、Ephrin B4 阻礙劑(例如 sEphB4-HAS)、IAP 拮抗劑(例如比林那潘(Birinapant))、抗 Her2 抗體(例如曲妥珠單抗(Trastuzumab)、賀癌寧

(Trastuzumab emtansine)、帕妥珠單抗(Pertuzumab)及馬格單抗(Margetuximab))、抗 EGFR 抗體(例如西妥昔單抗(Cetuximab)、帕尼單抗(Panitumumab)、尼西單抗(Necitumumab)及尼莫妥單抗(Nimotuzumab))、抗 VEGF 抗體(例如癌思停(Bevacizumab))、抗 VEGFR2 抗體(例如欣銳擇(Ramucirumab))、抗 CD20 抗體(例如利妥昔單抗(Rituximab)、奧法木單抗(Ofatumumab)、烏利凸西單抗(Ublituximab)及奧比妥珠單抗(Obinutuzumab))、抗 CD30 抗體(例如雅詩力(Brentuximab Vedotin))、抗 CD38 抗體(例如達雷木單抗(Daratumumab))、抗 DR5 抗體(例如 DS-8273a)、抗 CA125 抗體(例如歐瑞格伏單抗(Oregovomab))、抗 DLL4 抗體(例如德木西珠單抗(Demcizumab))、抗岩藻糖基 GM1 抗體(例如 BMS-986012)、抗 gpNMB 抗體(例如格蘭巴吞單抗維多啉(Glembatumumab vedotin))、抗間皮素抗體(例如 BMS-986148)、抗 MMP9 抗體(例如安德卡里西單抗(Andecaliximab))、抗 GD2 抗體(例如地奴圖西單抗(Dinutuximab- β))、抗 c-Met 抗體(例如 ABT-399)、抗 FOLR1 抗體(例如莫維土西單抗索拉坦辛(Mirvetuximab soravtansine))、抗 Ang2-VEGF 雙重特異性抗體(例如瓦奴昔珠單抗(Vanucizumab))、抗 CD30-CD16A 雙重特異性抗體(例如 AFM13)、抗 CD79b 抗體(例如波拉珠單抗維多啉(Polatuzumab Vedotin))、抗 FAP 抗體/IL-2 融合蛋白質(例如 RO6874281)、抗 CEA 抗體/IL-2 融合蛋白質(例如色古珠單抗阿姆那瘤清(Cergutuzumab amunaleukin))、抗 CEA-CD3 雙重特異性抗體(例如 RO6958688)、抗 DLL3 抗體(例如洛瓦匹珠單抗泰西林(Rovalpituzumab tesirine))、抗 CD3-CD19

雙重特異性抗體(例如百利妥(Blinatumomab))及(抗 CD20-CD3 雙重特異性抗體(例如 REGN1979)等。

【0144】此外，就癌症免疫治療藥而言，例如可列舉抗 PD-1 抗體(例如納武單抗(Nivolumab)、什米普利單抗(REGN-2810)、派姆單抗(MK-3475)、斯帕托利姆單抗(PDR-001)、替雷利珠單抗(BGB-A317)、AMP-514 (MEDI0680)、多塔利單抗(ANB011/TSR-042)、多帕利單抗(JS001)、卡瑞利珠單抗(SHR-1210)、杰諾單抗(CBT-501)、信迪利單抗(ICI308)、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188、JNJ-63723283 及 AB122 等)、抗 PD-L1 抗體(例如阿特珠單抗(RG7446/ MPDL3280A)、阿維魯單抗(PF-06834635/MSB0010718C)、杜伐魯單抗(MEDI4736)、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502、JS003 及 CX-072 等)、PD-1 拮抗劑(例如 AUNP-12、BMS-M1~BMS-M10 之各化合物(參照 WO2014/151634、WO2016/039749、WO2016/057624、WO2016/077518、WO2016/100285、WO2016/100608、WO2016/126646、WO2016/149351、WO2017/151830 及 WO2017/176608)、BMS-1、BMS-2、BMS-3、BMS-8、BMS-37、BMS-200、BMS-202、BMS-230、BMS-242、BMS-

1001 及 BMS-1166 (參照 WO2015/034820、WO2015/160641、WO2017/066227 及 Oncotarget. 2017 Sep 22; 8(42): 72167-72181.)、Incyte-1~Incyte-6 之各化合物(參照 WO2017/070089、WO2017/087777、WO2017/106634、WO2017/112730、WO2017/192961 及 WO2017/205464)、CAMC-1~ CAMC-4(參照 WO2017/202273、WO2017/202274、WO2017/202275 及 WO2017/202276)、RG_1(參照 WO2017/118762)及 DPPA-1(參照 Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 11760-11764)等)、PD-L1/VISTA 拮抗劑(例如 CA-170 等)、PD-L1/TIM3 拮抗劑(例如 CA-327 等)、抗 PD-L2 抗體、PD-L1 融合蛋白質、PD-L2 融合蛋白質(例如 AMP-224 等)、抗 CTLA-4 抗體(例如 益伏(Ipilimumab) (MDX-010)、AGEN1884 及崔美利姆單抗(Tremelimumab)等)、抗 LAG-3 抗體(例如 Relatlimab (BMS-986016/ONO-4482)、LAG525、REGN3767 及 MK-4280 等)、LAG-3 融合蛋白質(例如 IMP321 等)、抗 Tim3 抗體(例如 MBG453 及 TSR-022 等)、抗 KIR 抗體(例如利銳魯單抗(Lirilumab)(BMS-986015/ ONO-4483)、IPH2101、LY3321367 及 MK-4280 等)、抗 BTLA 抗體、抗 TIGIT 抗體(例如提拉格魯單抗(Tiragolumab)(MTIG-7192A/RG-6058/RO-7092284)及 BMS-986207 (ONO-4686 等)、抗 VISTA 抗體(例如 JNJ-61610588 等)、抗 CD137 抗體(例如烏瑞魯單抗(Urelumab) (ONO-4481/BMS-663513)及烏投米魯單抗(Utomilumab)(PF-05082566)等)、抗 CSF-1R 抗體、CSF-1R 阻礙劑(例如卡比拉利珠單抗(Cabiralizumab)(FPA008/BMS-986227/ONO-4687)、艾馬土珠單抗

(Emactuzumab)(RG7155/RO5509554)、LY3022855、MCS-110、IMC-CS4、AMG820、培西達替尼(Pexidartinib)、BLZ945 及 ARRY-382 等)、抗 OX40 抗體(例如 MEDI6469、PF-04518600、MEDI0562、MEDI6383、艾非卓那里莫(Efizonerimod)、GSK3174998、BMS-986178 及 MOXR0916 等)、抗 HVEM 抗體、抗 CD27 抗體(例如瓦里魯單抗(Varlilumab)(CDX-1127)等)、抗 GITR 抗體(例如 MK-4166、INCAGN01876、GWN323 及 TRX-518 等)、抗 CD28 抗體、抗 CCR4 抗體(例如莫加單抗(Mogamulizumab)等)、抗 B7-H3 抗體(例如恩諾單抗(Enoblituzumab)等)、抗 ICOS 促效劑抗體(例如 JTX-2011 及 GSK3359609 等)、抗 CD4 抗體(例如 MTRX-1011A、TRX-1、伊巴珠單抗(Ibalizumab)、huB-F5、札諾莫單抗(Zanolimumab)、4162W94、來那昔單抗(Clenoliximab)、凱利昔單抗(Keliximab)、AD-519、PRO-542、塞得珠單抗(Cedelizumab)、TNX-355、達沙珠單抗(Dacetuzumab)、曲格珠單抗(Tregalizumab)、普利昔單抗(Priliximab)、MDX-CD4、CAMPATH-9 及 IT1208 等)、抗 DEC-205 抗體/NY-ESO-1 融合蛋白質(例如 CDX-1401 等)、抗 SLAMF7 抗體(例如伊格珠單抗(Elotuzumab)等)、抗 CD73 抗體(例如歐列可魯單抗(Oleclumab)及 BMS-986179 等)、抗 CD122 抗體(例如 NKTR-214 等)、抗 CD40 促效劑抗體(例如 ABBV-428、APX005M 及 RO7009789 等)、IDO 阻礙劑(例如伊帕卡司他(Epacadostat)、吡哌莫德(Indoximod)及 BMS-986205 等)、TLR 促效劑(例如莫利莫德(Motolimod)、CMP-001、G100、IMO-2125、SD-101 及 MEDI9197 等)、腺苷 A2A 受體拮抗劑(例如普利拉德南(Preladenant)、

AZD4635、PBF 509 及 CPI-444 等)、抗 NKG2A 抗體(例如蒙那珠單抗(Monalizumab)等)、抗 CSF-1 抗體(例如 PD0360324 等)、免疫增強劑(例如 PV-10 等)、IL-15 超級促效劑(例如 ALT-803 等)、可溶性 LAG3(例如 IMP321 等)、CD47 拮抗劑(例如 ALX148 等)及 IL-12 拮抗劑(例如 M9241 等)等。再者，納武單抗(Nivolumab)能以 WO2006/121168 所記載之方法為基準而製造，派姆單抗(Pembrolizumab)能以 WO2008/156712 所記載之方法為基準而製造，BMS-936559 能以 WO2007/005874 所記載之方法為基準而製造，益伏(Ipilimumab)能以 WO2001/014424 所記載之方法為基準而製造。

【0145】 再者，就其他抗體醫藥而言，例如，可列舉抗 IL-1 β 抗體(例如卡那基單抗(Canakinumab)等)及抗 CCR2 抗體(例如帕洛珠單抗(Plozalizumab)等)等。

【0146】 [處方]

在將本發明化合物等或由本發明化合物與其他藥劑所成之併用劑使用於上述目的時，通常是全身或局部性地以經口或非經口之形式投予。投予量係依據年齡、體重、症狀、治療效果、投予方法、處理時間等而異，通常是以成人每一人每一次 1ng 至 2,000mg 之範圍一日一次至數次經口投予，或是以成人每一人每一次 0.1ng 至 200mg 之範圍一日一次至數次非經口投予，或是以一日 30 分鐘至 24 小時之範圍對靜脈內持續投予。當然，如前所述，投予量因各種條件變動，所以，會有以比上述投予量少之量即充分的情況，亦會有必須投予超過該範圍之情況。

【0147】 [製劑]

在投予本發明化合物等或由本發明化合物與其他藥劑所成之併用劑時，係以經口投予用固形劑或液劑、經口投予用之緩釋性製劑或釋出控制製劑或非經口投予用之注射劑、輸液、外用劑、吸入劑或栓劑等之形式而使用。

【0148】 經口投予用固形劑可列舉如錠劑、丸劑、膠囊劑、散劑及顆粒劑等，膠囊劑可列舉如硬膠囊及軟膠囊等。

【0149】 就該固形劑而言，例如可將本發明化合物與藥學上可容許之載體一起製劑化。在此，就該固形劑之製劑化所用的藥學上可容許之載體而言，例如，可列舉賦形劑(例如乳糖、甘露醇、葡萄糖、微結晶纖維素及澱粉等)、黏合劑(例如羥基丙基纖維素、聚乙烷基吡咯啉酮及偏矽酸鋁酸鎂等)、崩散劑(例如纖維素乙醇酸鈣等)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂等)、安定劑、助溶劑(例如麩胺酸、天冬胺酸等)等。此外，視需要亦可用被覆劑(例如白糖、明膠、羥基丙基纖維素及羥基丙基甲基纖維素酞酸酯等)被覆，或亦可用 2 層以上之層被覆。再者，亦可包含於含有明膠之膠囊中。

【0150】 經口投予用液劑可為水劑、懸浮劑、乳劑、糖漿劑及酏劑等之任一種形式，例如，可將本發明化合物在稀釋劑(例如精製水、乙醇或該等之混液等)中溶解、懸浮或乳化而製劑化。再者，該液劑中亦可含有濕潤劑、懸浮化劑、乳化劑、甜味劑、風味劑、芳香劑、保存劑或緩衝劑等。

【0151】 經口投予用之緩釋性製劑可包含例如凝膠形成物質，就該凝膠形成物質而言，例如，可列舉阿拉伯膠、瓊脂、聚乙烷基吡咯啉酮、海藻酸鈉、海藻酸丙二醇酯、羧基乙烷基聚合物、羧基甲基纖維素、羧基甲

基纖維素鈉、瓜爾膠、明膠、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚乙烯醇、甲基纖維素或羥基乙基甲基纖維素等。

【0152】非經口投予用之注射劑或輸液可為水溶液、懸浮液或乳濁液之任一種形式，此外，亦可與藥學上可容許之載體一起以固形劑之形式而製劑化，以在使用時藉由添加溶劑(例如注射用蒸餾水、生理食鹽水、葡萄糖溶液及等張液(例如氯化鈉、氯化鉀、甘油、甘露醇、山梨醇、硼酸、硼砂及丙二醇等之溶液)等)而溶解、懸浮或乳濁來使用。其中，就「藥學上可容許之載體」而言，例如，可列舉安定劑(例如各種胺基酸、白蛋白、球蛋白、明膠、甘露醇、葡萄糖、葡萄糖聚糖、乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、抗壞血酸、亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、乙二胺四乙酸鈉、檸檬酸鈉及二丁基羥基甲苯等)、助溶劑(例如醇(例如乙醇等)、多元醇(例如丙二醇、聚乙二醇等)及非離子性界面活性劑(例如 Polysorbate 20(註冊商標)、Polysorbate 80(註冊商標)及 HCO-50 等)等)、懸浮化劑(例如單硬脂酸甘油、單硬脂酸鋁、甲基纖維素、羧基甲基纖維素、羥基甲基纖維素及月桂基硫酸鈉等)、乳化劑(例如阿拉伯膠、海藻酸鈉及黃蓍膠等)、無痛化劑(例如苄基醇、氯丁醇及山梨醇等)、緩衝劑(例如磷酸緩衝液、乙酸緩衝液、硼酸緩衝液、碳酸緩衝液、檸檬酸緩衝液、TRIS 緩衝液、麩胺酸緩衝液及 ϵ -胺基己酸緩衝液等)、保存劑(例如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丁酯、氯丁醇、苄基醇、苯扎氯銨(benzalkonium chloride)、脫氫乙酸鈉、乙二胺四乙酸鈉、硼酸及硼砂等)、防腐劑(例如苯扎氯銨、對羥基苯甲酸及氯丁醇等)、pH 調整劑(例如鹽酸、氫氧化鈉、磷酸及乙酸等)及抗氧化劑等。就抗氧化劑而言，例如，可使用(1)如抗壞血酸、

半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉及亞硫酸鈉等水溶性抗氧化劑，(2)如棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基茴香醚、丁基化羥基甲苯、卵磷酯、五倍子酸丙酯及 α -生育酚等油溶性抗氧化劑，及(3)如檸檬酸、乙二胺四乙酸、山梨醇、酒石酸及磷酸等金屬螯合劑等。

【0153】 該注射劑或輸液，可藉由在其最後步驟中滅菌或以無菌操作法(例如使用過濾器過濾而滅菌，繼而充填於無菌容器中)而製造。此外，關於該注射劑或輸液，亦可將藉由真空乾燥及凍結乾燥而得之無菌粉末(亦可包含藥學上可容許之載體之粉末)在使用時溶解於適當溶劑而使用。

【0154】 非經口投予用之外用劑的劑型，係例如可列舉噴霧劑、吸入劑、噴灑(spray)劑、氣溶膠劑、軟膏劑、凝膠劑、乳膏劑、濕布劑、貼附劑、擦劑及點鼻劑等。

【0155】 在該噴霧劑、吸入劑及噴灑劑中，除了可含有一般所用之稀釋劑以外，亦可含有如亞硫酸氫鈉等安定劑及賦予等張性之緩衝劑，例如，如氯化鈉、檸檬酸鈉或檸檬酸之等張劑。再者，噴灑劑之製造方法係詳細地記載於美國專利第 2868691 號及美國專利第 3095355 號中。

【0156】 該吸入劑可列舉吸入用粉末劑或吸入用液劑，該液劑亦可為在使用時溶解或懸浮於水或其他適當媒質而使用的形態。此等吸入劑可依據周知之方法而製造，例如，在為吸入用液劑之情況下，可視需要適宜混入防腐劑(例如苯扎氯銨、對羥基苯甲酸酯(Paraben)等)、著色劑、緩衝化劑(例如磷酸鈉及乙酸鈉等)、等張化劑(例如氯化鈉、濃甘油等)、增黏劑(例如羧乙烯基聚合物等)及吸收促進劑等而調製。另一方面，在為吸入用粉末劑之情況下，可視需要適宜混入潤滑劑(例如硬脂酸及其鹽等)、黏合劑(例

如澱粉及糊精等)、賦形劑(例如乳糖及纖維素等)、著色劑、防腐劑(例如苯扎氯銨及對羥基苯甲酸酯(Paraben)等)及吸吸促進劑等而調製。投予吸入用液劑時，可使用通常的噴霧器(例如噴灑器(atomizer)及霧化器(nebulizer)等)，另一方面，在投予吸入用粉末劑時，通常使用粉末藥劑用吸入投予器。

【0157】 該軟膏劑可藉由周知或通常使用之處方而調製，例如，使本發明化合物混合或熔融於軟膏基劑中而調製。在此，軟膏基劑係選自周知或通常使用者，例如將選自高級脂肪酸或高級脂肪酸酯(例如己二酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、己二酸酯、肉豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、硬脂酸酯及油酸酯等)、蠟類(例如蜜蠟、鯨蠟及地蠟等)、界面活性劑(例如聚氧伸乙基烷基醚磷酸酯等)、高級醇(例如鯨蠟醇、硬脂醇及鯨蠟硬脂醇等)、矽油(例如二甲基聚矽氧烷等)、烴類(例如親水凡士林、白色凡士林、精製羊毛脂及流動石蠟等)、二醇類(例如乙二醇、二乙二醇、丙二醇、聚乙二醇及Macrogol 等)、植物油(例如蓖麻油、橄欖油、芝麻油及萵油等)、動物油(例如貂皮油、卵黃油、角鯊烷及角鯊烯等)、水、吸吸促進劑或皮疹防止劑中之 1 種以上予以混合而使用。再者，亦可包含保濕劑、保存劑、安定化劑、抗氧化劑或香味劑等。

【0158】 凝膠劑可藉由周知或通常使用之處方而調製，例如，使本發明化合物熔融於凝膠基劑中而調製。在此，凝膠基劑可選自周知或通常使用者，例如將選自低級醇(例如乙醇及異丙醇等)、凝膠化劑(例如羧甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素及乙基纖維素等)、中和劑(例如三乙醇胺及二異丙醇胺等)、界面活性劑(例如單硬脂酸聚乙二醇酯等)、膠(gum)

類、水、吸收促進劑及皮疹防止劑中的 1 種以上予以混合而使用。再者，亦可含有保存劑、抗氧化劑或香味劑等。

【0159】乳膏劑可藉由周知或通常使用之處方而調製，例如，使本發明化合物熔融或乳化於乳膏基劑中而製造。在此，乳膏基劑係選自周知或通常使用者，例如將選自高級脂肪酸酯、低級醇、烴類、多元醇(例如丙二醇及 1,3-丁二醇等)、高級醇(例如 2-己基癸醇及鯨蠟醇等)、乳化劑(例如聚氧伸乙基烷基醚類及脂肪酸酯類等)、水、吸收促進劑及皮疹防止劑中的 1 種以上予以混合而使用。再者，亦可包含保存劑、抗氧化劑或香味劑等。

【0160】濕布劑可藉由周知或通常使用之處方而調製，例如，使本發明化合物熔融於濕布基劑中並以煉合物之形式展延塗布於支持體上而調製。其中，濕布基劑可選自周知或通常使用者，例如將選自增黏劑(例如聚丙烯酸、聚乙基吡咯啉酮、阿拉伯膠、澱粉、明膠及甲基纖維素等)、濕潤劑(例如尿素、甘油及丙二醇等)、充填劑(例如高嶺土、氧化鋅、滑石、鈣及鎂等)、水、助溶劑、黏著賦予劑及皮疹防止劑中的 1 種以上予以混合而使用。再者，亦可包含保存劑、抗氧化劑或香味劑等。

【0161】貼附劑可藉由周知或通常使用之處方而調製，例如，使本發明化合物熔融於貼附劑用基劑中並展延塗布在支持體上而調製。其中，貼附劑用基劑可選自周知或通常使用者，例如將選自高分子基劑、油脂、高級脂肪酸、黏著賦予劑及皮疹防止劑中的 1 種以上予以混合而使用。再者，亦可包含保存劑、抗氧化劑或香味劑等。

【0162】擦劑可藉由周知或通常使用之處方而調製，例如，使本發明化合物溶解、懸浮或乳化於選自水、醇(例如乙醇及聚乙二醇等)、高級脂肪

酸、甘油、肥皂、乳化劑及懸浮化劑等中的 1 種以上中而調製。再者，亦可包含保存劑、抗氧化劑或香味劑等。

【0163】 在本說明書中，明確引用之所有專利文獻及非專利文獻或參考文獻之內容係可全部援用於此處而作為本說明書之一部分。

【0164】 依據以下之實施例而進一步詳細地說明本發明，然而本發明之範圍並不限於此。本發明所屬技術領域中具有通常知識者可基於本發明之記載而做各種變更或修飾，此等變更或修飾亦包含於本發明中。

【0165】 [實施例]

在中壓分取液體層析之處所示之括弧內的 Hi-flash SI 或 Hi-flash NH 之記載內容，分別表示所用的管柱之類別(Hi-flash SI：矽膠(山善股份有限公司製)，Hi-flash NH：胺基丙基承載型矽膠(山善股份有限公司製))。

【0166】 LC-MS/ELSD 係依照下述條件進行。

[管柱：YMC Triart C18(粒徑： 1.9×10^{-6} m；管柱長： 30×2.0 mm I.D.)；流速：1.0mL/分鐘；管柱溫度：40℃；移動相(A)：0.1%三氟乙酸水溶液；移動相(B)：0.1%三氟乙酸-乙腈溶液；梯度(記載移動相(A)：移動相(B)之比率)：[0 分鐘]95：5；[0.1 分鐘]95：5；[1.2 分鐘]5：95；[1.4 分鐘]5：95；[1.41 分鐘]95：5；[1.5 分鐘]95：5；及檢測器：UV(PDA)、ELSD、MS]

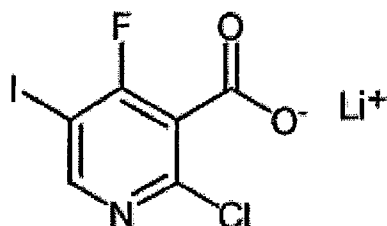
NMR 之處所示的數值，為使用其括弧內所記載的測定溶劑時之 ^1H -NMR 的測定值(化學位移值)。

【0167】 本說明書中所用之化合物名，係使用一般依據 IUPAC 之規則進行命名的電腦程式 ACD/Name(註冊商標)(版本 6.00，Advanced

Chemistry Development Inc.公司製)、Chemdraw Ultra(版本 12.0, Cambridge Soft 公司製)或 Lexichem Toolkit(版本 1.4.2, OpenEye Scientific Software 公司製), 或依據 IUPAC 命名法而命名者。

【0168】 參考例 1：2-氯-4-氟-5-碘菸鹼酸鋰

【0169】



【0170】 將 2-氯-4-氟-5-碘吡啶(CAS No.1370534-60-3)(13.4g) 溶解於四氫呋喃(以下簡稱為 THF)(50mL), 冷卻至-78°C 後, 將二異丙基胺化鋰(1mol/L THF 溶液, 50mL)以 30 分鐘滴入。於-78°C 攪拌 1.5 小時後, 添加細碎之乾冰(11.4g), 於-78°C 攪拌 30 分鐘。將反應液升溫至室溫, 濾取所得到之沉澱物, 得到具有下述物性值的標題化合物(16.5g)。

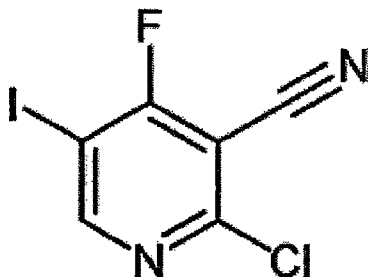
LCMS 保持時間(分鐘): 0.63 ;

MS (ESI, Pos.): 302(M+H)⁺ ;

¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 8.44(d, J=9.0Hz, 1H)。

【0171】 參考例 2：2-氯-4-氟-5-碘菸鹼甲腈

【0172】



【0173】 將參考例 1 所製造之化合物(16.0g)、N,N-二甲基甲醯胺(以下簡稱為 DMF)(0.20mL)及亞硫醯氯(38.0mL)之混合物於 80℃ 攪拌 3.5 小時。濃縮反應液，將所得之殘渣之 THF(100mL)溶液冷卻至 0℃，於攪拌下滴入飽和氨水(28%，10.8mL)。攪拌 30 分鐘後，在反應混合物中添加自來水，使用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。所得之殘渣未經精製就使用於下一步驟。

【0174】 將上述操作所得之粗生成物溶解於 THF(174mL)，在冰冷下添加吡啶(21.1mL)及三氟乙酸酐(10.9mL)，於 0℃ 攪拌 1 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。將殘渣以矽膠層析(Hi-flash SI)(己烷：乙酸乙酯=0:100~70:30)精製，得到具有下述物性值之標題化合物(5.82g)。

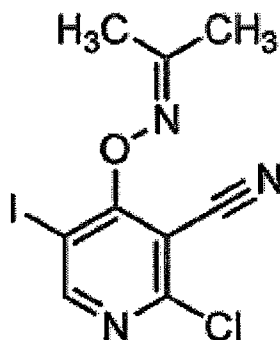
LCMS 保持時間(分鐘)：0.92；

MS (ESI, Pos.)：283(M+H)⁺；

¹H-NMR(CDCl₃):δ 8.83(d, J=7.7Hz, 1H)。

【0175】 參考例 3：2-氯-5-碘-4-((2-亞丙基胺基)氧基)菸鹼甲腈

【0176】



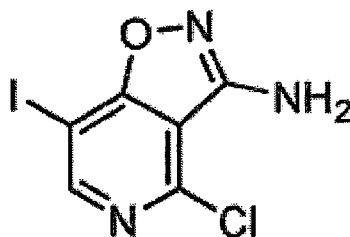
【0177】 在丙-2-酮肟(6.86g)之 THF(100mL)溶液中，於室溫添加三級丁氧化鈉(9.02g)，攪拌 1 小時(以下，將此溶液當作肟溶液)。將肟溶液於冰冷下以 15 分鐘滴入參考例 2 所製造的化合物(26.5g)之 THF(90mL)溶液中。將反應液升溫至室溫後，進一步攪拌 30 分鐘。在反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(己烷：乙酸乙酯=70：30)精製，得到具有下述物性值之標題化合物(31.1g)。

LCMS 保持時間(分鐘)：1.02；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.67(s, 1H), 2.21(s, 3H), 2.13(s, 3H)。

【0178】 參考例 4：4-氯-7-碘異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺

【0179】



【0180】 在參考例 3 所製造之化合物(4.66g)之乙醇(70mL)溶液中，添加 5mol/L 鹽酸(70mL)，並於 70℃ 攪拌 1 小時。濾取反應後生成的固體，得到具有下述物性值之標題化合物(2.93g)。

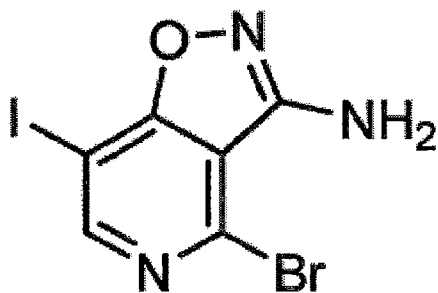
LCMS 保持時間(分鐘)：0.76；

MS (ESI, Pos.)：296(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 8.65(s, 1H), 6.59(s, 2H)。

【0181】 參考例 5：4-溴-7-碘異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺

【0182】



【0183】 在參考例 4 所製造之化合物(5.55g)的丙腈(55.5mL)溶液中，於室溫添加溴三甲基矽烷(14.9mL)，將其溶液於 105℃攪拌 3 小時。將反應液冷卻至室溫後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。在殘渣中添加己烷-乙酸乙酯混合溶劑(4：1，50mL)，攪拌 30 分鐘。濾取沉澱物，得到具有下述物性值之標題化合物(4.78g)。

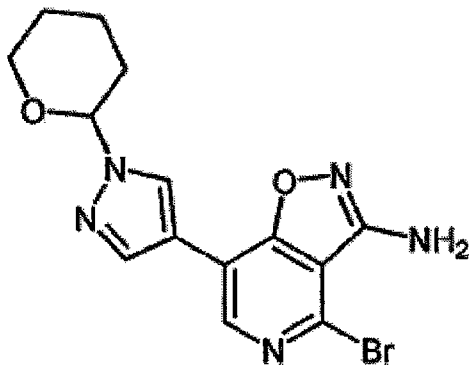
LCMS 保持時間(分鐘)：0.81；

MS (ESI, Pos.)：340 (M+H)⁺；

¹H-NMR(CDCl₃):δ 8.64(s, 1H), 6.48(s, 2H)。

【0184】 參考例 6：4-溴-7-(1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺

【0185】



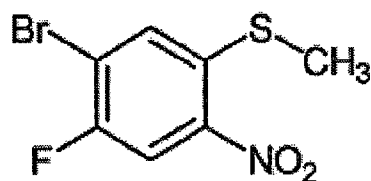
【0186】 氮蒙氣下，在參考例 5 所製造之化合物(2.01g)之 1,4-二噁烷(25mL)溶液中，添加 1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(1.73g)(CAS No.1003846-21-6)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈦(II)二氯化物(484mg)、及 2mol/L 磷酸三鉀水溶液(5.9mL)，於 90℃ 攪拌 4 小時。將反應液冷卻至室溫後，以乙酸乙酯稀釋，將不溶物以短矽膠墊片進行過濾。在濾液中加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。在殘渣中添加甲醇(10mL)，攪拌 30 分鐘。濾取沉澱物，得到具有下述物性值之標題化合物(1.50g)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.80；

MS (ESI, Pos.)：364(M+H)⁺；

【0187】 參考例 7：(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)(甲基)硫醚

【0188】



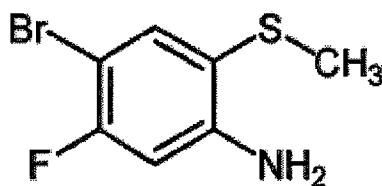
【0189】 使(1-溴-2,5-氟-2-硝基苯基)(甲基)硫醚 (CAS No.167415-27-2)(2.00g)溶解於 DMF(20mL)中，冷卻至 0℃。在其中，滴入甲硫醇鈉(707mg)之水溶液(4.2mL)，於冰冷下攪拌 1.5 小時。濾取生成之沉澱物，藉由乾燥，得到具有下述之物性值的標題化合物(1.17g)。

LCMS 保持時間(分鐘)：1.05；

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.52 (s, 3H)。

【0190】 參考例 8：4-溴-5-氟-2-(甲硫基)苯胺

【0191】



【0192】 在參考例 7 所製造之化合物(1.17g)之乙酸(12mL)溶液中，添加鐵粉(1.23g)，並於 90℃ 攪拌 1 小時。將反應液冷卻至室溫後，以 Celite(註冊商標)過濾，將濾液濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash NH)(己烷：乙酸乙酯=90：10~70：30)精製，得到具有下述物性值之標題化合物(1.06g)。

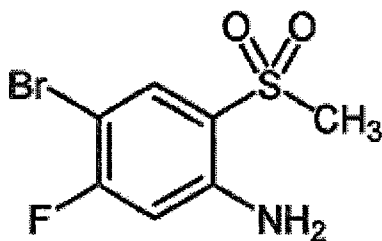
LCMS 保持時間(分鐘)：1.01；

MS (ESI, Pos.)：236(M+H)⁺。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.52 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.50 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.45 (brs, 2H), 2.31 (s, 3H)。

【0193】 參考例 9：4-溴-5-氟-2-(甲基磺醯基)苯胺

【0194】



【0195】 在參考例 8 所製造之化合物(500mg)之二氯甲烷溶液(8.0mL)中，於冰冷下添加間氯過苯甲酸 (含約 30%水)(1.41g)。在冰冷下攪拌 1 小時後，添加 10%硫代硫酸鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水溶液，停止

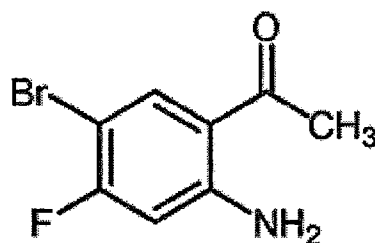
反應。將溶液以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(己烷：乙酸乙酯=90：10~50：50)精製，得到具有下述物性值之標題化合物(487mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.82；

MS (ESI, Pos.)：268(M+H)⁺。

【0196】 參考例 10：1-(2-胺基-5-溴-4-氟苯基)乙-1-酮

【0197】



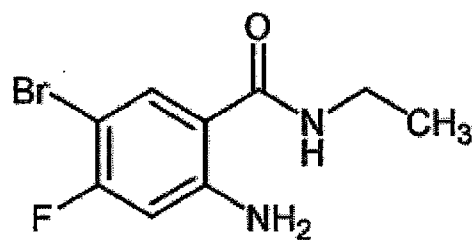
【0198】 在氮蒙氣下，將 4-溴-5-氟-2-碘苯胺(CAS No.1219741-79-3)(810mg)、碘化銅(I)(48.8mg)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(1.04mL)及乙腈(10mL)混合，進行脫氣操作。在混合液中添加雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物(180mg)，並於 80℃ 攪拌 5 小時。將反應液直接以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(己烷：乙酸乙酯=100：0~70：30)精製，得到具有下述物性值之標題化合物(547mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.91；

MS (ESI, Pos.)：232(M+H)⁺。

【0199】 參考例 11：2-胺基-5-溴-N-乙基-4-氟苄醯胺

【0200】



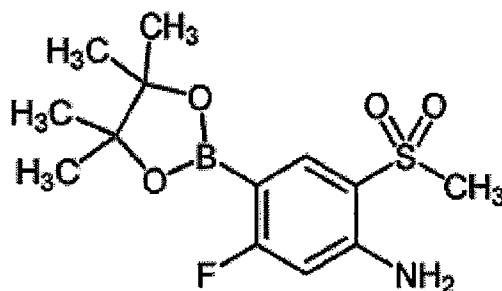
【0201】 2-胺基-5-溴-4-氟苯甲酸(CAS No.143945-65-7) (2.20g)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎂 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU: CAS No.148893-10-1)(4.60g)、N,N-二異丙基乙基胺(2.4mL)及 DMF(47mL)之混合物於室溫攪拌 2 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(己烷:乙酸乙酯=90:10~60:40)精製，得到具有下述物性值之標題化合物(2.08g)。

LCMS 保持時間(分鐘): 0.84;

MS (ESI, Pos.): 261(M+H)⁺。

【0202】 參考例 12: 5-氟-2-(甲基磺基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯胺

【0203】



【0204】 氮蒙氣下，在參考例 9 所製造之化合物(487mg)、雙聯頻那醇硼酸酯(Bis(pinacolato)diboron) (922mg)及乙酸鉀(713mg)之混合物中，添加 1,4-二噁烷(8.0mL)，並進行脫氣操作。在其中，添加[1,1'-雙(二苯基

磷基)二茂鐵]二氯鋁二氯甲烷錯合物(148mg)，並於 90℃ 攪拌整夜。將反應混合物以 Celite(註冊商標)過濾，並濃縮濾液。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(己烷：乙酸乙酯=100：0~80：20)精製，得到具有下述物性值之標題化合物(342mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.91；

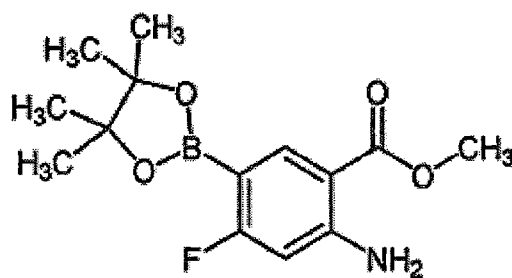
MS (ESI, Pos.)：316(M+H)⁺。

【0205】 參考例 12(1)~12(5)

使用相當之溴芳基化合物代替參考例 9 之 4-溴-5-氟-2-(甲基磺醯基)苯胺，進行與參考例 12 同樣之操作，得到具有以下之物性值的標題化合物。

【0206】 參考例 12(1)：2-胺基-4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苄酸甲酯

【0207】



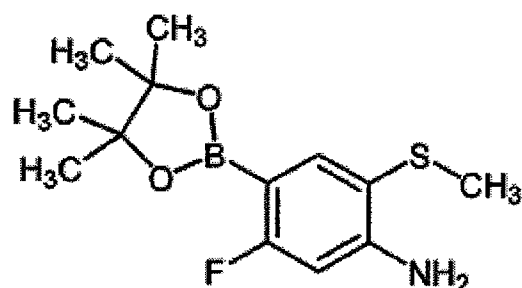
【0208】

LCMS 保持時間(分鐘)：1.04；

MS (ESI, Pos.)：296(M+H)⁺。

【0209】 參考例 12(2)：5-氟-2-(甲硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯胺

【0210】



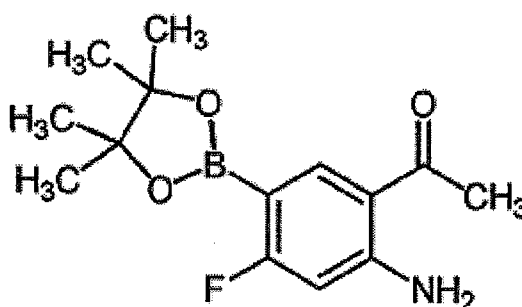
【0211】

LCMS 保持時間(分鐘)：1.06；

MS (ESI, Pos.)：284(M+H)⁺。

【0212】 參考例 12(3)：1-(2-胺基-4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)乙-1-酮

【0213】



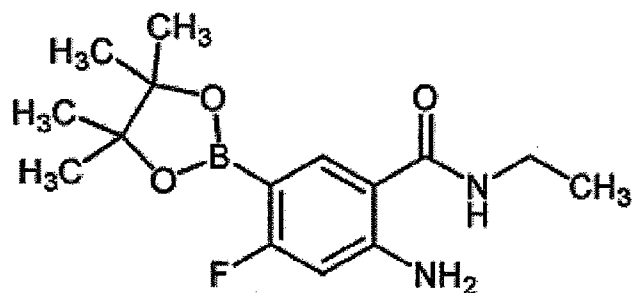
【0214】

LCMS 保持時間(分鐘)：0.99；

MS (ESI, Pos.)：280(M+H)⁺。

【0215】 參考例 12(4)：2-胺基-N-乙基-4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苄醯胺

【0216】



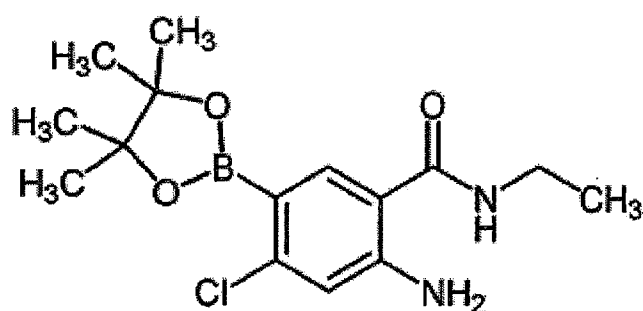
【0217】

LCMS 保持時間(分鐘)：0.91；

MS (ESI, Pos.)：309(M+H)⁺。

【0218】 參考例 12(5)：2-胺基-4-氯-N-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苄醯胺

【0219】



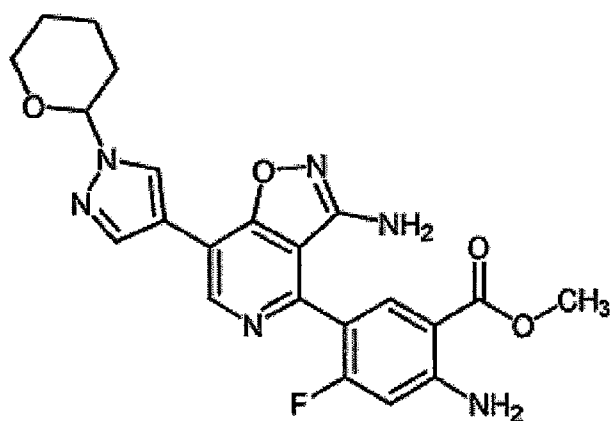
【0220】

LCMS 保持時間(分鐘)：1.14；

MS (ESI, Pos.)：325(M+H)⁺。

【0221】 參考例 13：2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯

【0222】



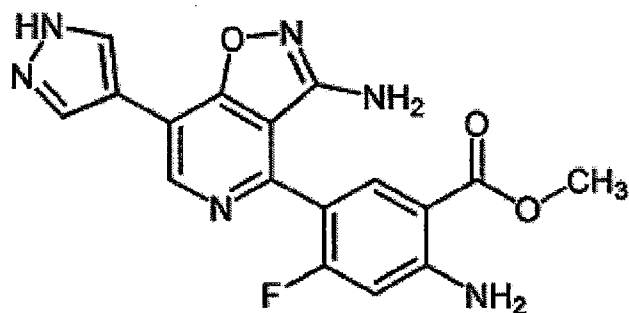
【0223】 氮蒙氣下，在參考例 6 所製造之化合物(100mg)之 DMF (1.37mL)溶液中，添加參考例 12(1)所製造的硼酸酯(89.1mg)、雙[二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦]鈾(19.4mg)、及 2mol/L 碳酸鈉水溶液 (0.27mL)，並於 110℃攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，添加自來水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(己烷：乙酸乙酯=95：5~20：80)精製，得到具有下述物性值之標題化合物(110mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.75；

MS (ESI, Pos.)：453(M+H)⁺。

【0224】 實施例 1： 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并 [4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯

【0225】



【0226】 在參考例 13 所製造之化合物(388mg)之二氯甲烷(4.0mL)溶液中添加三氟乙酸(4.0mL)，於 40℃ 攪拌 5 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(己烷：乙酸乙酯=90：10~0：100)精製，得到具有下述物性值之本發明化合物(19.6mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.59；

MS (ESI, Pos.)：369(M+H)⁺；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 8.86 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.66 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

【0227】 實施例 2：4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺鹽酸鹽

氮蒙氣下，在參考例 6 所製造之化合物(235mg)之 1,4-二噁烷(7.1mL)溶液中，添加 5-氟-2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯胺(CAS No.1326283-60-6)(224mg)、雙[三-三級丁基膦]鈹(65.9mg)、及 2mol/L 磷酸三鉀水溶液(1.1mL)，並於 110℃ 攪拌 3 小時。將反應液直接以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(己烷：乙酸乙酯=100：0~0：100)精製，得到 4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺(108mg)。

【0228】 在此化合物(108mg)之 THF(2.2mL)溶液中，添加鹽酸(10% 甲醇溶液，2.0mL)，並於室溫攪拌 2 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉，並用乙酸乙酯-甲醇(9：1)萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(乙酸乙酯：甲醇=100：

0~90 : 10)精製。濃縮後，將殘渣溶解於甲醇(5.0mL)，添加鹽酸(10%甲醇溶液，0.8mL)，濃縮。在殘渣中添加乙酸乙酯(50mL)，於加熱回流下攪拌 1 小時。將混合物濃縮，得到具有以下之物性值的本發明化合物(87mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.54；

MS (ESI, Pos.)：341(M+H)⁺；

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.96 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.11 (d, J=6.5Hz, 1H), 6.70 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

【0229】 實施例 3：1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)乙-1-酮

氮蒙氣下，在參考例 6 所製造之化合物(10.0g)之 1-甲基-2-吡咯啉酮(以下簡稱為 NMP)(100mL)溶液，添加參考例 12(3)所製造之硼酸酯(10.7g)、丁基二-1-金剛烷基膦(984mg)、乙酸鈮(308mg)、碘化鉀(456mg)及 2mol/L 磷酸三鉀水溶液(28mL)，於 50~60℃ 攪拌 45 小時。將反應液放冷後，將不溶物用 NMP 洗淨並同時藉由過濾而除去。在濾液中逐次少量添加自來水(240mL)並攪拌 40 分鐘，濾取析出之固體。將固體依順序用乙腈(80mL，2 次)、甲基三級丁基醚(80mL，2 次)進行漿液洗淨，藉由濾取、乾燥，得到 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)乙-1-酮(8.52g)。

【0230】 在此化合物(6.00g)中，添加甲醇(24mL)及甲磺酸(3.96g)，並於 55℃ 攪拌 3 小時。將反應混合物於室溫放冷後，添加三乙基胺(18mL)，並於 55℃ 攪拌 2.5 小時。放冷後，過濾生成之沉澱物，得到米色(beige)之

粉末。在該粉末中添加甲醇(40mL)，於室溫下進行漿液洗淨，藉由過濾、乾燥，得到具有以下之物性值的本發明化合物(4.50g)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.56；

MS (ESI, Pos.)：353(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 13.3 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.71 (brs, 2H), 6.67 (d, J=13.0Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)。

【0231】 實施例 4：4-(4-胺基-2-氟-5-(甲硫基)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺鹽酸鹽

使用參考例 12(2)所製造之硼酸酯代替參考例 12(1)所製造之 2-胺基-4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苄酸甲酯，進行與參考例 13 同樣之操作，在所得之 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲硫基)苯基)-7-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺(76.6mg)之 THF 溶液(1.5mL)中，於室溫下，添加鹽酸(10%甲醇溶液，1.1mL)，並攪拌 1 小時。反應後，藉由濾取生成之沉澱物，得到具有下述之物性值的本發明化合物(76.1mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.60；

MS (ESI, Pos.)：357(M+H)⁺；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 9.05 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.78 (d, J=13.0Hz, 1H), 2.41 (s, 3H)。

【0232】 實施例 4(1)~4(16)

藉由進行與實施例 4 記載之操作同樣的操作來製造相當之化合物以代替 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲硫基)苯基)-7-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺，繼而進行與實施例 4 之記載同樣之操作，得到具有以下之物性值的本發明化合物。

【0233】 實施例 4(1)：4-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘)：0.51；

MS (ESI, Pos.)：323(M+H)⁺；

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.99 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。

【0234】 實施例 4(2)：4-(4-胺基-2-氟-5-(甲氧基-d₃)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘)：0.55；

MS (ESI, Pos.)：344(M+H)⁺；

¹H-NMR (CD₃OD): δ 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.29 (d, J=5.5, 1H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 1H)。

【0235】 實施例 4(3)：4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基磺基)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘)：0.55；

MS (ESI, Pos.)：389(M+H)⁺；

¹H-NMR (CD₃OD): δ 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.12 (d, J=8.0, 1H), 6.90 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.17 (s, 3H)。

【0236】 實施例 4(4)：4-(4-胺基-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺鹽酸鹽

HPLC 保持時間(分鐘)：0.55；

MS (ESI, Pos.)：341(M+H)⁺；

¹H-NMR (CD₃OD): δ 9.04 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.24 (dd, J=8.5, 7.5, 1H), 6.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

【0237】 實施例 4(5)：2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄醯胺鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘)：0.50；

MS (ESI, Pos.)：354(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.92 (d, J=9.0, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.64 (d, J=12.0Hz, 1H), 5.98 (br s, 2H)。

【0238】 實施例 4(6)：2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸乙酯鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘)：0.69；

MS (ESI, Pos.)：383(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.99 (d, J=8.5, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.72 (d, J=13.0Hz, 1H), 5.83 (br s, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0239】 實施例 4(7)：1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)丙-1-酮鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘)：0.77；

MS (ESI, Pos.) : 367(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.66 (d, J=13.0Hz, 1H), 2.94 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0240】 實施例 4(8) : 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-乙基-4-氟苄醯胺鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘) : 0.70 ;

MS (ESI, Pos.) : 382(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.98 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.65 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.29 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.11 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0241】 實施例 4(9) : 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苯基)乙-1-酮鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘) : 0.67 ;

MS (ESI, Pos.) : 335(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.29 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.64 (dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 1H), 2.56 (s, 3H)。

【0242】 實施例 4(10) : 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苄酸甲酯鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘) : 0.71 ;

MS (ESI, Pos.) : 351(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.00 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.02 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

【0243】 實施例 4(11): 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-丙基苄醯胺鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘): 0.70 ;

MS (ESI, Pos.) : 378(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.95 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.26-3.13 (m, 2H), 1.54 (q, J=7.0Hz, 2H), 0.90 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0244】 實施例 4(12): 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)丁-1-酮鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘): 0.90 ;

MS (ESI, Pos.) : 381(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.65 (d, J=13.0Hz, 1H), 2.88 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.65 (q, J=7.5Hz, 2H), 0.90 (t, J=7.5Hz, 3H)。

【0245】 實施例 4(13): 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苯基)丁-1-酮鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘): 0.87 ;

MS (ESI, Pos.) : 363(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.63 (dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.0Hz, 1H), 2.96 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0246】 實施例 4(14):2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸 2-羥基乙酯鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘) : 0.76 ;

MS (ESI, Pos.) : 399(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.97 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.30 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.0 Hz, 2H)。

【0247】 實施例 4(15):2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-甲基苄醯胺鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘) : 0.69 ;

MS (ESI, Pos.) : 350(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.04 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.18 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 2.78 (d, J=4.5Hz, 3H)。

【0248】 實施例 4(16):4-(4-胺基-2-氯-5-(甲硫基)苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺鹽酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘) : 0.63 ;

MS (ESI, Pos.) : 373(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.08 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)。

【0249】 實施例 4(17)~4(24)

在藉由進行與實施例 4 記載之操作同樣的操作來製造相當之化合物以代替 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲硫基)苯基)-7-(1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺後，以逆相 HPLC(使用管柱：YMC Triart C18 (30mm× 75mm)；移動相：0.1%TFA/水/乙腈=95：5~60：40)精製，得到具有以下之物性值的本發明化合物。

【0250】 實施例 4(17)：2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟-N-甲基苄醯胺三氟乙酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘)：0.66；

MS (ESI, Pos.)：368(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (旋轉異構物混合物) 8.98 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.27-8.21 (m, 1H), 7.76 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.61 (d, J=12.5Hz, 1H), 5.69 (br s, 2H), 2.71 (s, 1.5H), 2.69 (s, 1.5H)。

【0251】 實施例 4(18)：4-(4-胺基-5-(乙硫基)-2-氟苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-3-胺三氟乙酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘)：0.64；

MS (ESI, Pos.)：371(M+H)⁺；

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.97 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.69 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.73 (d, J=12.5Hz, 1H), 2.81 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0252】 實施例 4(19)：2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟-N-丙基苄醯胺三氟乙酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘)：0.84；

MS (ESI, Pos.) : 396(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.67(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.26-3.13 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

【0253】 實施例 4(20):2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苄醯胺三氟乙酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘) : 0.67 ;

MS (ESI, Pos.) : 336(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.95 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.5 Hz, 1H)。

【0254】 實施例 4(21):2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-乙基苄醯胺三氟乙酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘) : 0.55 ;

MS (ESI, Pos.) : 364(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.96 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.30 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.57 (dd, J=11.5, 2.5Hz, 1H), 6.88 (d, J=11.5Hz, 1H), 5.84 (brs, 2H), 3.25 (qd, J=9.0, 6.0Hz, 2H), 1.10 (t, J=9.0Hz, 3H)。

【0255】 實施例 4(22) : 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苯基)丙-1-酮三氟乙酸鹽

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.62 ;

MS (ESI, Pos.) : 349(M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.97 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=9.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.46 (br s, 2H), 5.94 (brs, 2H), 3.06 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.10 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

【0256】 實施例 4(23): 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氯-N-乙基苄醯胺三氟乙酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘): 0.59 ;

MS (ESI, Pos.): 398($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9.00 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.32 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.54 (brs, 2H), 3.23 (qd, $J=10.0, 6.5\text{Hz}$, 2H), 1.08 (t, $J=10.0\text{Hz}$, 3H)。

【0257】 實施例 4(24): 4-(2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺三氟乙酸鹽

LCMS 保持時間(分鐘): 0.92 ;

MS (ESI, Pos.): 371($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0258】 實施例 4(25): 4-(4-胺基-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺

在藉由進行與實施例 4 記載之操作同樣的操作來製造相當之化合物以代替 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲硫基)苯基)-7-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺後，藉由逆相 HPLC (使用管柱: Xtimate C18 (25mmx150mm); 移動相: 0.225%甲酸/水/乙腈=75:25~45:55)精製，得到具有以下之物性值的本發明化合物。

LCMS 保持時間(分鐘): 0.90 ;

MS (ESI, Pos.) : 379(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.93 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.69 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.78 (d, J=12.5Hz, 1H)。

【0259】 實施例 5：4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基亞磺醯基)苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺三氟乙酸鹽

將實施例 4 所製造之化合物(17.2mg)、過硼酸鈉四水合物(6.16mg)、乙酸(0.5mL)及甲醇(0.2mL)混合，於 50℃ 攪拌 6 小時。將反應液以逆相 HPLC(使用管柱：YMC Triart C18(30mm×75mm)；移動相：0.1%TFA/水/乙腈=95：5~60：40)精製，得到具有下述之物性值的本發明化合物(5.0mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.50；

MS (ESI, Pos.) : 373(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.66 (d, J=12.5Hz, 1H), 2.79 (s, 3H)。

【0260】 實施例 6：2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯甲酸

在實施例 1 所製造之化合物(20mg)中，添加 THF(0.2mL)及甲醇(0.1mL)，於室溫下滴入 2.0mol/L 氫氧化鈉水溶液(81μL)，攪拌 3 小時。將反應液中和，以逆相 HPLC(使用管柱：YMC Triart C18(30mm×75mm)；移動相：0.1%TFA/水/乙腈=95：5~60：40)精製，得到具有以下之物性值的本發明化合物(12.1mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.53；

MS (ESI, Pos.) : 355(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.97 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.93 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.67 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 5.72 (br s, 2H)。

【0261】 實施例 7：4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺三氟乙酸鹽

使用(1-(三級丁氧基羰基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸代替 1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑，進行與參考例 6→參考例 13→實施例 2 同樣之操作，得到具有以下之物性值的本發明化合物。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.56；

MS (ESI, Pos.)：355($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0262】 實施例 8：1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-羥基苯基)乙-1-酮三氟乙酸鹽

在實施例 3 記載之步驟所製造的 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)乙-1-酮(150mg)之 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(3mL)溶液中，添加乙醯羥肟酸(acetohydroxamic acid)(258mg)及碳酸鉀(618mg)，並於 80℃ 攪拌 5 小時。冷卻至室溫後，添加自來水(15mL)，並以乙酸乙酯(20mL)萃取。用飽和食鹽水洗淨後，濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash NH)(乙酸乙酯：甲醇=100：0~50：50)精製，得到 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-羥基苯基)乙-1-酮(50mg)。

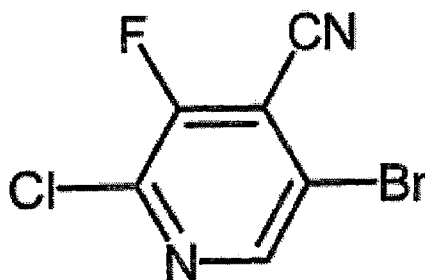
【0263】 在此化合物(50mg)中，添加甲醇(2.0mL)及甲磺酸(34mg)，並於室溫攪拌 64 小時。反應後濾取生成之沉澱物，溶解於二甲基亞砜中，以逆相 HPLC(使用管柱：YMC Triart C18(30mm×75mm)；移動相：0.1%TFA/水/乙腈=95：5~60：40)精製，得到具有以下之物性值的本發明化合物(23.1mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.55；

MS(ESI, Pos.)：351(M+H)⁺。

【0264】 參考例 14：5-溴-2-氯-3-氟異菸鹼甲腈

【0265】

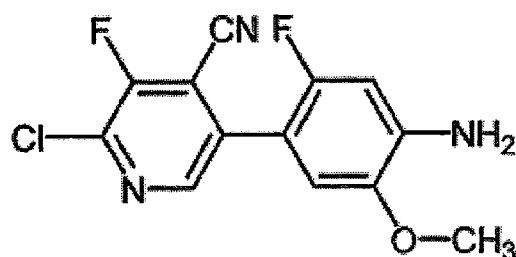


【0266】 使用 5-溴-2-氯-3-氟吡啶(CAS No.831203-13-5)代替 2-氯-4-氟-5-碘吡啶，進行與參考例 1→參考例 2 同樣之操作，得到具有以下之物性值的標題化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.81 (s, 1H)。

【0267】 參考例 15：5-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氯-3-氟異菸鹼甲腈

【0268】



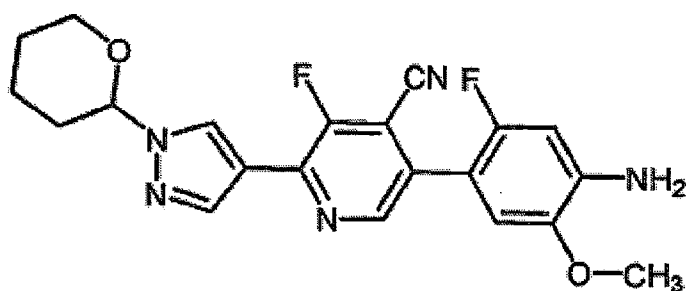
【0269】 氫蒙氣下，在參考例 14 所製造之化合物(61.0mg)之 1,4-二噁烷溶液(2.0mL)中，添加 5-氟-2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯胺(CAS No.1326283-60-6)(70.0mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯化物(19.0mg)及 2mol/L 磷酸三鉀水溶液(0.40mL)，並於 90℃ 攪拌 3 小時。放冷後，在反應液中加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(己烷：乙酸乙酯=100：0~30：70)精製，得到具有下述物性值之標題化合物(45.0mg)。

MS (ESI, Pos.) : 296(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ8.41 (s, 1H), 6.76 (d, J = 6.5Hz, 1H), 6.55 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

【0270】 參考例 16：5-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-3-氟-2-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)異菸鹼甲腈

【0271】



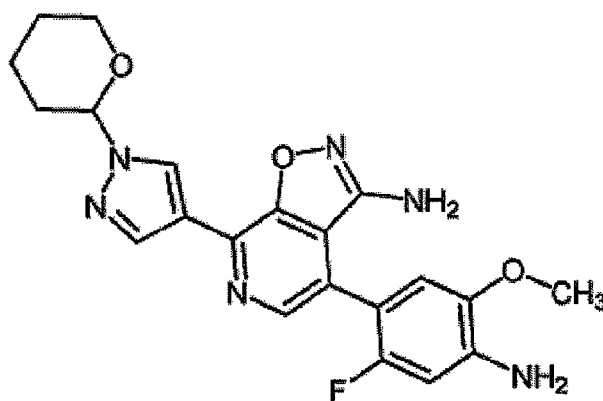
【0272】 氫蒙氣下，在參考例 15 所製造之化合物(45.0mg)之 1,4-二噁烷溶液(2.0mL)中，添加 4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑(CAS No.1072944-26-3)(40.0mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈾(II)二氯化物(11.0mg)及 2mol/L 磷酸三鉀水溶液(0.20mL)，於 110℃ 攪拌 6 小時。放冷後，在反應液中加水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(己烷：乙酸乙酯=100：0~15：85)精製，得到具有下述物性值之標題化合物(30.0mg)。

MS (ESI, Pos.) : 412(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.57 (dd, J=1.5, 0.5Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.23 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J=6.5Hz, 1H), 6.56 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.49-5.44 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 3H)。

【0273】 參考例 17：4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[5,4-c]吡啶-3-胺

【0274】



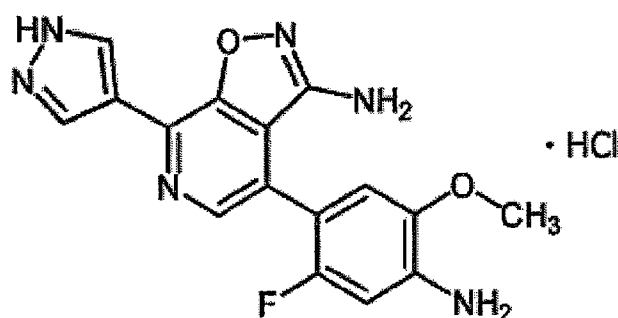
【0275】 氮蒙氣下，在乙醯脛肟酸(59mg)之 DMF(1.0mL)溶液中，於室溫下添加三級丁氧化鉀(89.0mg)，攪拌 30 分鐘。在此混合液中，滴入參考例 16 所製造之化合物(65mg)的 DMF (2.0mL)溶液，並於室溫下攪拌 16 小時。在反應液中加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(己烷：乙酸乙酯=100：0~15：85)精製，得到具有下述物性值之標題化合物(22.0mg)。

MS (ESI, Pos.) : 425(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J=0.5Hz, 1H), 6.76 (d, J=6.5Hz, 1H), 6.59 (d, J=10.5Hz, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79-3.70 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 3H), 1.75-1.50 (m, 3H)。

【0276】 實施例 9：4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[5,4-c]吡啶-3-胺鹽酸鹽

【0277】



【0278】 在參考例 17 所製造之化合物(20.0mg)之 THF 溶液(1.0mL)中，於室溫下添加鹽酸(1.25mol/L 甲醇溶液)(0.64mL)，攪拌 3 小時。將反應液濃縮，得到具有下述之物性值的本發明化合物(5.8mg)。

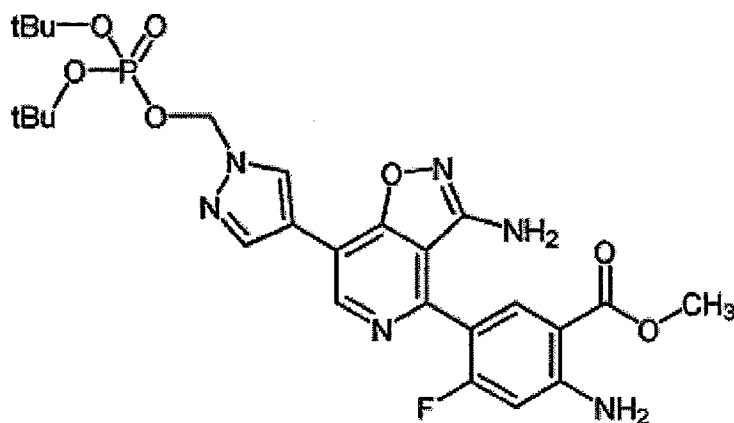
LCMS 保持時間(分鐘)：0.66；

MS (ESI, Pos.) : 341(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.45 (s, 2H), 8.24 (d, J=1.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 11.5Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。

【0279】 參考例 18 : 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-(((二-三級丁氧基磷酸基)氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯

【0280】



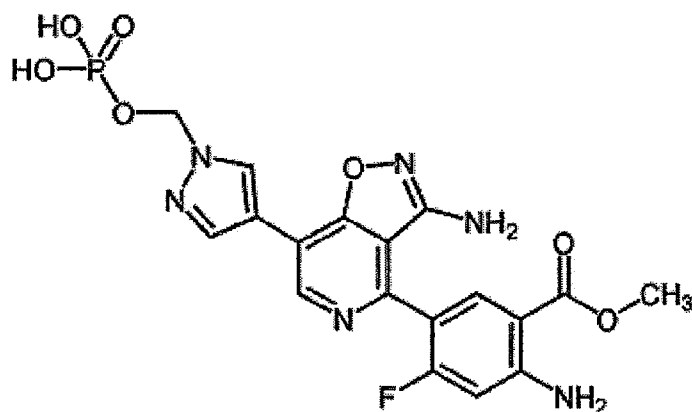
【0281】 在實施例 1 所製造之化合物(1.49g)之 DMF 溶液(41mL)中，添加碳酸鉀(6.61g)及氯甲基磷酸二-三級丁酯(1.41mL)，於 50℃攪拌 5 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(己烷：乙酸乙酯=90：10~0：100)精製，得到具有下述物性值之標題化合物(1.14g)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.84；

MS (ESI, Pos.) : 591(M+H)⁺。

【0282】 實施例 10 : 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-((膦鹽氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯

【0283】



【0284】 在參考例 18 所製造之化合物(1.09g)中，添加精製水(6.8mL)及乙酸(13.5mL)，並於 50℃ 攪拌整夜。濾取反應後析出之沉澱物。將濾物以逆相 HPLC 精製(使用管柱：YMC Triart C18(50mm×100mm)；移動相：0.1%TFA/水/乙腈=95：5~50：50)，濃縮，得到具有下述物性值之本發明化合物(536mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.51；

MS(ESI, Pos.)：479(M+H)⁺；

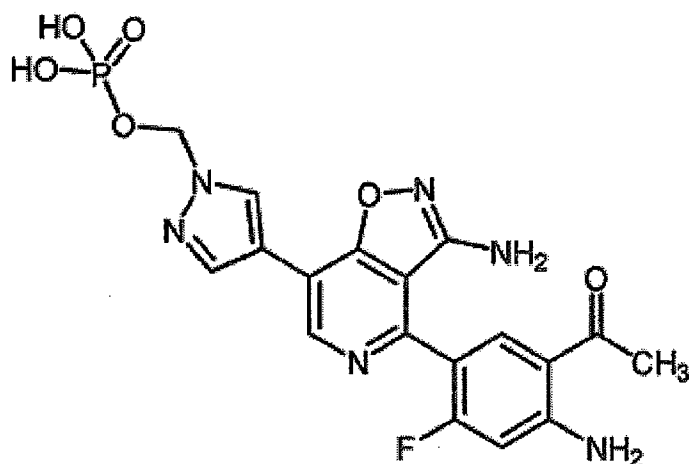
¹H-NMR(DMSO-d₆):δ 8.99(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.94(d, J=8.5Hz, 1H), 7.21(brs, 2H), 6.71(d, J=12.5Hz, 1H), 5.91(d, J=10.0Hz, 2H), 5.75(brs, 2H), 3.82(s, 3H)。

【0285】 實施例 10(1)~10(12)

使用相當之化合物代替實施例 1 所製造之 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯，進行與參考例 18→實施例 10 同樣之操作，得到具有以下之物性值的本發明化合物。

【0286】 實施例 10(1)：磷酸二氫(4-(4-(5-乙醯基-4-胺基-2-氟苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯

【0287】



【0288】 在實施例 3 所製造之化合物(24mg)之 DMF(0.5mL)溶液中，添加碳酸鉍(91.9mg)及氯甲基磷酸二-三級丁酯(20 μ L)，並於室溫攪拌 8 小時。在反應液中添加自來水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。在殘渣中添加二氯甲烷(0.30mL)及三氟乙酸(0.12mL)，並於 40 $^{\circ}$ C 攪拌整夜。將反應液用 DMSO 稀釋，以逆相 HPLC(使用管柱：YMC Triart C18(30mm $\times$ 75mm)；移動相：0.1%TFA/水/乙腈=95：5~60：40)精製，得到具有下述物性值之本發明化合物(3.9mg)。

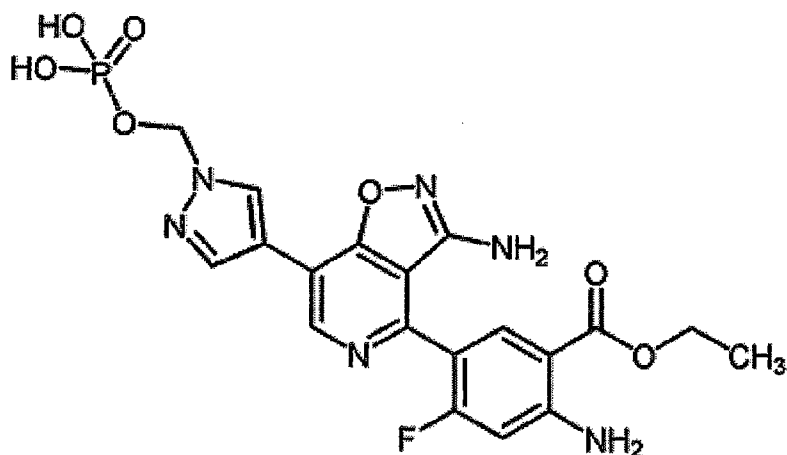
LCMS 保持時間(分鐘)：0.50；

MS (ESI, Pos.)：463(M+H) $^{+}$ ；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.98 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.70 (brs, 2H), 6.65 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 5.89 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 2H), 5.76 (brs, 2H), 2.51 (s, 3H)。

【0289】 實施例 10(2):2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-((磷鹽氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸乙酯

【0290】



【0291】 在實施例 4(6)所製造之化合物(36mg)之 DMF(0.5mL)溶液中，添加碳酸銨(128mg)及氯甲基磷酸二-三級丁酯(27 μ L)，並於室溫攪拌整夜。在反應液中添加自來水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。在殘渣中，添加二氯甲烷(0.30mL)及三氟乙酸(0.18mL)，於 40 $^{\circ}$ C 攪拌 3.5 小時。將反應液用 DMSO 稀釋，以逆相 HPLC (使用管柱：YMC Triart C18(30mm $\times$ 75mm)；移動相：0.1%TFA/水/乙腈=95：5~60：40)精製，得到具有下述物性值之本發明化合物(15.0mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.55；

MS (ESI, Pos.)：493(M+H) $^{+}$ ；

1 H-NMR (DMSO- d_6): δ 8.97 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.19 (br s, 2H), 6.67 (d, J=12.5Hz, 1H), 5.87 (d, J=10.0Hz, 2H), 5.73 (brs, 2H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.27 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0292】 實施例 10(3)：磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-5-(乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯

【0293】

【0295】 實施例 10(4)：磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-(甲硫基)苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯

CC1=CC=C(C=C1C2=NC=CC=C2N)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=C5C4=CN5)C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=CC=CC=C359

【0297】

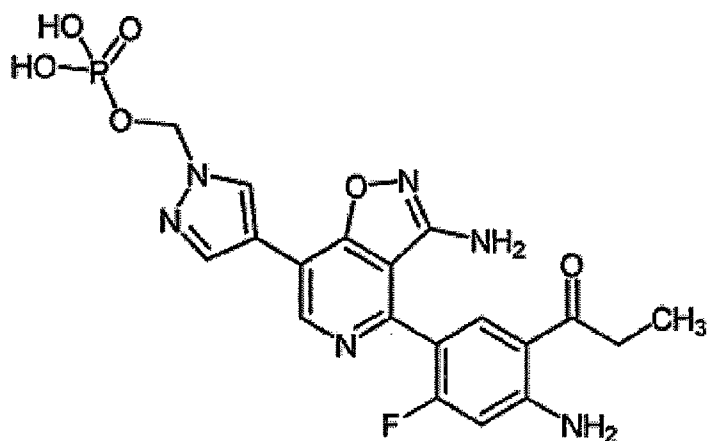
LCMS 保持時間(分鐘)：0.52；

MS (ESI, Pos.)：467(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.96 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.62 (d, J=12.5Hz, 1H), 5.95 (brs, 2H), 5.88 (d, J=10.0Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)。

【0298】 實施例 10(5)：磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-丙醯基苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯

【0299】



【0300】

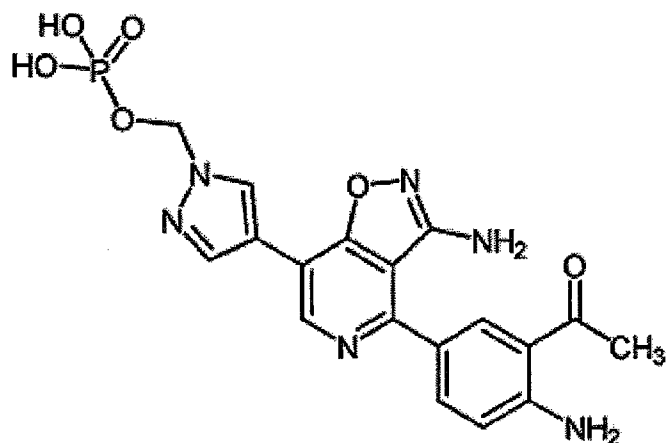
LCMS 保持時間(分鐘)：0.53；

MS (ESI, Pos.)：477(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.70 (brs, 2H), 6.66 (d, J=12.0Hz, 1H), 5.88 (d, J=10.0Hz, 2H), 5.75 (brs, 2H), 2.96 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.05 (t, J=7.5Hz, 3H)。

【0301】 實施例 10(6)：磷酸二氫(4-(4-(3-乙醯基-4-胺基苯基)-3-胺基異喹啉并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯

【0302】



【0303】

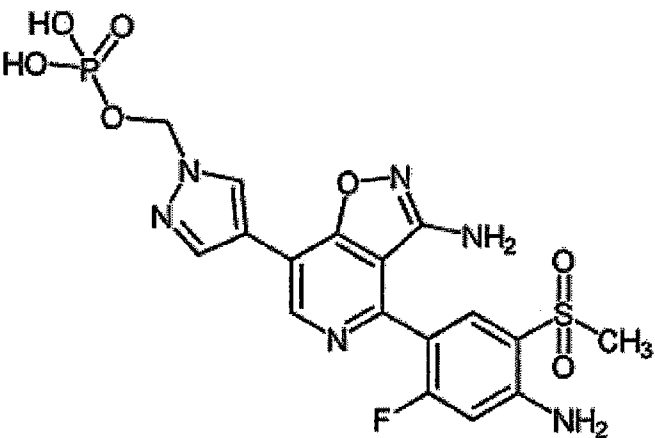
LCMS 保持時間(分鐘)：0.48；

MS (ESI, Pos.)：445(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.58 (brs, 2H), 6.92 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.92-5.85 (m, 4H), 2.54 (s, 3H)。

【0304】 實施例 10(7)：磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基磺醯基)苯基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯

【0305】



【0306】

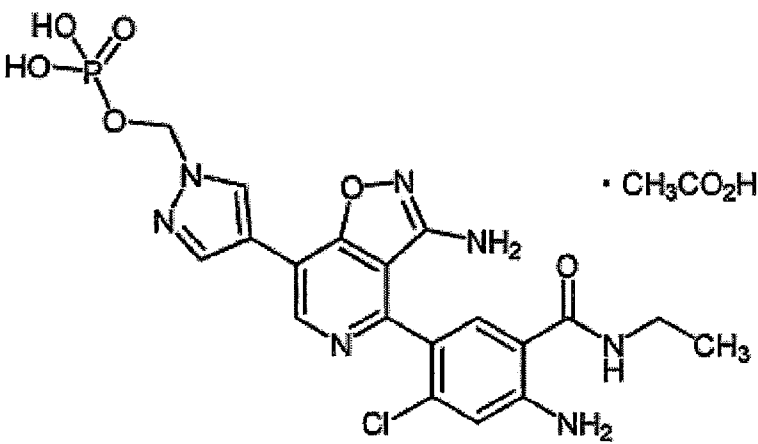
LCMS 保持時間(分鐘)：0.668；

MS (ESI, Pos.)：499(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.00 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.79 (d, J=12.0Hz, 1H), 6.64 (brs, 2H), 5.91 (d, J=12.0Hz, 2H), 5.83 (brs, 2H), 3.18 (s, 3H)。

【0307】 實施例 10(8)：磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-5-(乙基胺甲醯基)-2-氯苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯之乙酸鹽或乙酸合物

【0308】



【0309】藉由將實施例 4(23)所製造之化合物(421mg)進行與參考例 18 同樣之操作，得到磷酸二-三級丁基酯(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氯-5-(乙基胺甲醯基)苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯(430mg)。在此化合物(379mg)中添加乙酸(19.3mL)及精製水(3.4mL)，並於 60℃ 攪拌 5 小時。濾取所得之沉澱物，乾燥，得到具有下述之物性值且為乙酸鹽或乙酸合物之形態的本發明化合物(304mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.706；

MS (ESI, Pos.)：508(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33-8.29 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.01 (brs, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.90 (d, J=10.0Hz, 2H), 5.53 (brs, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.07 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0310】實施例 10(9)：磷酸二氫(4-(4-(5-乙醯基-4-胺基-2-氟苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯之水合物

藉由將實施例 3 所製造之化合物(100mg)進行與參考例 18 同樣之操作，得到磷酸二-三級丁基酯(4-(4-(5-乙醯基-4-胺基-2-氟苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯(112mg)。在此化合物(25mg)中添加乙酸(0.20mL)及精製水(0.05mL)，並於 60℃ 攪拌整夜。濾取所得之沉澱物，乾燥，得到具有下述之物性值且為水合物之形態的實施例 10(1)之本發明化合物(18.0mg)。再者，從本發明化合物之 DSC 及 TG 分析，可確認為水合物。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.50；

MS (ESI, Pos.) : 463(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.70 (brs, 2H), 6.65 (d, J=13.0Hz, 1H), 5.89 (d, J=10.0Hz, 2H), 5.76 (brs, 2H), 2.51 (s, 3H)。

【0311】 實施例 10(10)：磷酸一氫(4-(4-(5-乙醯基-4-胺基-2-氟苯基)-3-胺基異喹啉并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯一鉀鹽

在實施例 10(1)所製造之化合物(50mg)之乙酸(1.25mL)溶液中，添加 0.25M 乙酸鉀水溶液(0.43mL，1 當量)，於室溫攪拌 8 小時。濾取所得到之懸浮液，減壓乾燥，得到具有下述物性值之本發明化合物(43.5mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.49；

MS (ESI, Pos.) : 463(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆+CD₃OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.70 (brs, 2H), 6.66 (d, J=13.0Hz, 1H), 5.69 (d, J=9.5Hz, 2H), 2.52 (s, 3H)。

【0312】 實施例 10(11)：2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-((磷醯氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)異喹啉并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸乙酯之三氟乙酸鹽或三氟乙酸合物

在實施例 4(6)所製造之化合物(2.00g)之 DMF(0.5mL)溶液中，添加碳酸銨(128mg)及氯甲基磷酸二-三級丁酯(27μL)，於室溫攪拌整夜。在反應液中添加自來水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後，濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash SI)(己烷：乙酸乙酯=90：10~0：100)精製，得到 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-(((二-三級丁氧基磷酸基)氧

基)甲基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸乙酯(2.12g)。
在其中依序添加精製水(10mL)、乙醇(10mL)及三氟乙酸(5.3mL)，並於 40℃ 攪拌。2 小時後，添加乙醇(5mL)並冷卻至室溫。將所得到之沉澱物用乙醇洗淨並同時濾取，減壓乾燥，得到具有下述物性值之本發明化合物(1.81g)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.55；

MS (ESI, Pos.)：493(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.32 (brs, 2H), 6.70 (d, J=12.5Hz, 1H), 5.91 (d, J=10.0Hz, 2H), 5.79 (brs, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0313】 實施例 10(12)：2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-((磷醯氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸乙酯之乙酸鹽或乙酸合物

在實施例 10(2)所製造之化合物(2.13g)中，添加精製水(30mL)、乙酸(20mL)，於 60℃ 攪拌 4 小時。將溶劑減壓餾去，以乙醇(30mL)稀釋。將反應液攪拌整夜，藉由濾取，得到具有下述物性值之本發明化合物(1.50g)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.55；

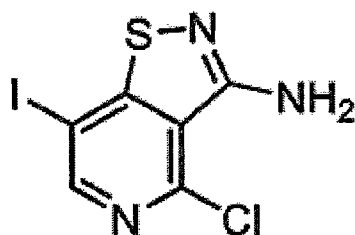
MS (ESI, Pos.)：493(M+H)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.21 (brs, 2H), 6.69 (d, J=13.0Hz, 1H), 5.91 (d,

$J=10.0\text{Hz}$, 2H), 5.74 (brs, 2H), 4.27 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

【0314】 參考例 19：4-氯-7-碘異噻唑并[4,5-c]吡啶-3-胺

【0315】



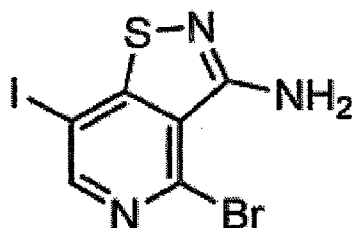
【0316】 氮蒙氣下，在硫化鈉(138mg)中添加二甲基亞碲，攪拌 10 分鐘後，添加參考例 2 所製造之化合物(500mg)，並於室溫攪拌 30 分鐘。冷卻至 10°C 後，添加氨水並攪拌 30 分鐘。添加 N-氯琥珀醯亞胺(248mg)，攪拌 30 分鐘後，進一步添加 N-氯琥珀醯亞胺(472mg)，並攪拌 30 分鐘。添加飽和硫代硫酸鈉水溶液(5mL)及自來水(15mL)，濾取析出物。將析出物於 50°C 乾燥 1.5 小時後，溶解於乙酸乙酯中，並用自來水洗淨。以硫酸鈉乾燥後，濃縮，得到具有下述物性值之標題化合物(286mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.88；

MS (ESI, Pos.)：312($\text{M}+\text{H}^{+}$)；

【0317】 參考例 20：4-溴-7-碘異噻唑并[4,5-c]吡啶-3-胺

【0318】



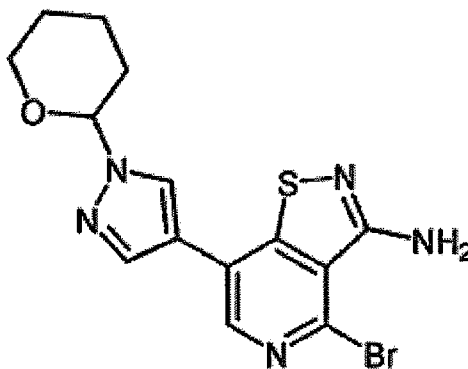
【0319】 氮蒙氣下，在參考例 19 所製造之化合物(240mg)中添加丙腈(2.4mL)、溴三甲基矽烷(0.61mL)，於 100℃ 攪拌 20 小時。冷卻至 0℃ 後，添加甲基三級丁基醚(7.2mL)，並攪拌 1.5 小時。濾取析出物，得到具有下述物性值之標題化合物(317mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.91；

MS (ESI, Pos.)：356(M+H)⁺；

【0320】 參考例 21：4-溴-7-(1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)異噻唑并[4,5-c]吡啶-3-胺

【0321】



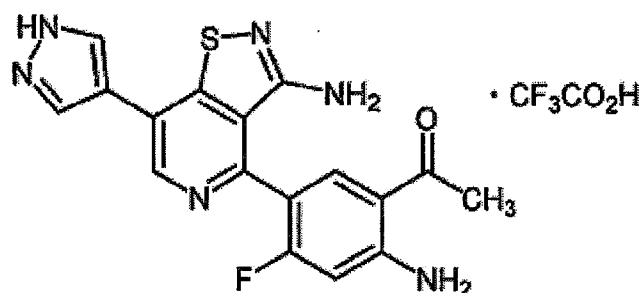
【0322】 氮蒙氣下，在參考例 20 所製造之化合物(384mg)、1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(315mg)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鋁 二氯甲烷錯合物(66mg)之混合物中，添加 1,4-二噁烷(4.6mL)及 2mol/L 磷酸三鉀水溶液(1.6mL)，並於 105℃ 攪拌 29 小時。冷卻至室溫後，添加乙酸乙酯及自來水，將混合液以 Celite(商品名)過濾。用乙酸乙酯萃取後，濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(Hi-flash DIOL)(乙酸乙酯：己烷=75：25~50：50)精製，得到具有下述物性值之標題化合物(75.7mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.86；

MS (ESI, Pos.)：380(M+H)⁺；

【0323】 實施例 11：1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噻唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)乙-1-酮三氟乙酸鹽

【0324】



【0325】 氮蒙氣下，在參考例 21 所製造之化合物(75mg)之 NMP (1.25mL)溶液中，添加參考例 12(3)所製造之硼酸酯(69mg)、丁基二-1-金剛烷基膦(8.9mg)、乙酸鈮(2.8mg)、碘化鉀(2.7mg)及 2mol/L 磷酸三鉀水溶液(0.17mL)，於 80℃攪拌 18 小時。將反應液放冷後，直接以矽膠管柱層析(Hi-flash DIOL)(乙酸乙酯：己烷=80：20~50：50)精製，得到 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)異噻唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)乙-1-酮(13mg)。

【0326】 在此化合物(13mg)中，添加甲醇(0.65mL)及甲磺酸(8.3mg)，並於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物於室溫放冷後，添加三乙基胺(8.8mg)並濃縮，將殘渣以逆相 HPLC(使用管柱：YMC Triart C18 (30mm×75mm)；移動相：0.1%TFA/水/乙腈=95：5~60：40)精製，得到具有下述之物性值的本發明化合物(3.0mg)。

LCMS 保持時間(分鐘)：0.60；

MS (ESI, Pos.) : 369(M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.83 (s, 1H), 8.32 (brs, 1H), 8.10 (brs, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.69 (brs, 2H), 6.67 (d, J=13.0Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)。

【0327】 [藥理實施例]

實施例 12：對 THP1-Dual 細胞之作用

將 THP1-Dual 細胞(Invivogen 公司)懸浮於 RPMI 培養基，調製 2×10⁶ 細胞/mL 之細胞懸浮液。在 96 孔培養盤中，各別分注 50μL 之細胞懸浮液，進一步各別添加 50μL 之 6~20,000nmol/L 之化合物溶液。添加化合物後，於 37℃ 進行約 24 小時培育。培育後，從各孔回收 10μL 之細胞懸浮液，與 50μL 之 Quanti-luc(Invivogen 公司)混合。然後，使用微量盤測讀儀 (Microplate Reader)(Molecular Devices 公司)檢測發光，測定 IRF (Interferon regulatory factor，干擾素調控因子)途徑之活化。

【0328】 將各實施例所示的本發明化合物之 EC50 值列示如下。

【0329】 [表 1]

實施例編號	EC50值 ($\mu\text{mol/L}$)
2	1.93
4	0.09
4 (3)	0.95
1	0.18
4 (5)	0.08
3	0.04
4 (1 6)	1.00
4 (6)	0.04
4 (7)	0.02
4 (8)	0.02
4 (9)	0.13
4 (1 5)	0.10

【0330】 實施例 13：對 THP1-Dual-STING KO 細胞之作用

將同合型缺損(homozygous deletion)STING 基因之 THP1-Dual 細胞 (THP1-Dual-STING KO 細胞(Invivogen 公司)懸浮於 RPMI 培養基，調製 2×10^6 細胞/mL 之細胞懸浮液。在 96 孔培養盤中，各別分注 50 μ L 之細胞懸浮液，更進一步各別添加 50 μ L 之 6~20,000nM 之化合物溶液。添加化合物後，於 37℃ 培育約 24 小時。培育後，從各孔回收 10 μ L 之細胞懸浮液，與 50 μ L 之 Quanti-luc(Invivogen 公司)混合。然後，使用微量盤測讀儀檢測發光，測定 IRF 途徑之活化。

【0331】 實施例 1 所示之本發明化合物未顯示 IRF 活化作用。由此表示，實施例 1 例示的本發明化合物之 IRF 活化作用，係基於本發明化合物對 STING 之促效活性。

【0332】 實施例 14：IDO1 阻礙活性評價

IDO1 阻礙活性之評價，係使用 IDO1 螢光形成抑制劑篩選套組(IDO1 Fluorogenic Inhibitor Screening Assay Kit)(BPS Bioscience 公司)實施。具體而言，使 IDO1 螢光形成反應溶液(IDO1 Fluorogenic Reaction Solution)溶解，於每孔各添加 180 μ L。繼而各添加 10 μ L 之濃度為 0.6、2、6、20、60 及 200 μ mol/L 之化合物溶液。再者，各添加 10 μ L 之 IDO1 His-Tag 溶液後，於室溫培育 1 小時。繼而，各別添加 20 μ L 之螢光溶液(Fluorescence Solution)，於 37 $^{\circ}$ C 培育 4 小時。在室溫靜置 10 分鐘後，使用微量盤測讀儀測定螢光(激發波長(excitation)：400nm，發射波長(emission)：510nm)。

【0333】 實施例 1 所示之本發明化合物未顯示 IDO1 阻礙活性。

【0334】 實施例 15：對各種激酶之阻礙活性之評價

以檢定緩衝液(assay buffer)(20mmol/L HEPES，0.01% Triton X-100，1mmol/L DTT，pH7.5)調製 4 μ mol/L 受驗物質(實施例 1 所示之本發明化合物)溶液(最終濃度之 4 倍濃度)。以套組緩衝液(kit buffer)(20mmol/L HEPES，0.01% Triton X-100，5mmol/L DTT，pH7.5)調製 4 μ mol/L 基質/ATP/金屬溶液(最終濃度之 4 倍濃度)。以檢定緩衝液調製最終濃度之 2 倍濃度的各種激酶溶液。將 5 μ L 之該受驗物質溶液、5 μ L 之該基質/ATP/金屬溶液及 10 μ L 的該激酶溶液於聚丙烯製 384 孔培養盤之孔內混合，於室溫

反應 1 至 5 小時。添加 70 μ L 之終止緩衝液(termination buffer)(QuickScout Screening Assist MSA; Cerna Biosciences 公司)，使反應停止。將反應溶液中之基質肽及磷酸化肽藉由 LabChip system(Perkin Elmer 公司)而分離、定量。激酶反應係依據從基質肽波峰高度(S)及磷酸化肽波峰高度(P)所計算的生成物比($P/(P+S)$)而評價。再者，評價所用之各種激酶如下所示。

BTK、KDR、PKC $\alpha\sim\iota$ 之各亞型、CDK2~9 之各 CDK、FAK、TIE2、RAF1 及 BRAF

實施例 1 所示之本發明化合物，對於評價之任一種激酶均未顯示明顯之阻礙活性。

【0335】 實施例 16：小鼠大腸癌細胞株 MC38 皮下罹癌模型中的抗腫瘤作用之評價

將源自 C57/BL6 小鼠之大腸癌細胞株 MC38 皮下移植至同種同系小鼠(C57/BL6，雌，6 週齡(日本 Charles River 公司))之右側腹部(其中，以移植日當作 Day0)，製作 MC38 皮下罹癌小鼠。移植 7 日後，根據腫瘤體積實施分群，針對 MC38 皮下罹癌小鼠，設定載劑群($n=8$)以及實施例 1 所示之化合物投予群(3mg/kg， $n=6$)。經時地測定腫瘤體積之變化，直到移植 26 日後(Day26)為止。腫瘤體積係依據以下之式算出。

$$[\text{腫瘤體積}(\text{mm}^3)] = [\text{長徑}(\text{mm})] \times [\text{短徑}(\text{mm})]^2 \times 0.5$$

將其結果示於第 1 圖。

【0336】 實施例 1 所示之化合物，在 3mg/kg 之投予量中，幾乎完全抑制腫瘤增殖。

【0337】 實施例 17：小鼠大腸癌細胞株 MC38 皮下罹癌模型中的抗腫瘤作用之評價

將源自 C57/BL6 小鼠之大腸癌細胞株 MC38 皮下移植至同種同系小鼠(C57/BL6，雌，6 週齡(日本 Charles River 公司))之右側腹部(其中，以移植日當作 Day0)，製作 MC38 皮下罹癌小鼠。移植 7 或 8 日後，根據腫瘤體積實施分群，針對 MC38 皮下罹癌小鼠，投予載劑(n=8 或 6)以及實施例 10 及 10(1)~10(6)所示之各化合物(分別為 1、1、1、10、3、1 及 1mg/kg，n=8 或 6)。經時地測定腫瘤體積之變化，直到移植 28 或 30 日後(Day28 或 30)為止。腫瘤體積係依據實施例 16 所示之式算出。

【0338】 將其結果示於第 2 圖及第 3 圖。

【0339】 實施例 10 及 10(1)~10(6)所示之所有化合物，在上述各投予量中均抑制腫瘤增殖。亦即，在實施例 10 及 10(1)~10(6)所示之各化合物投予群中，即使於移植後 30 日，腫瘤體積中央值亦均小於 500mm³。

【0340】 [製劑實施例]

製劑例 1

將以下之各成分依照常法混合後打錠，可得到一錠中含有 5mg 之活性成分的錠劑 1 萬錠。

- 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯 50g
- 羧基甲基纖維素鈣 20g
- 硬脂酸鎂 10g
- 微結晶纖維素 920g

製劑例 2

將以下之各成分依照常法混合後，將溶液依照常法滅菌，各充填 5mL 於安瓿中，並依照常法凍結乾燥，可得到 1 安瓿中含有 20mg 之活性成分的安瓿 1 萬支。

- 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯 200g

- 甘露醇 20g

- 蒸餾水 50L

[產業上之可利用性]

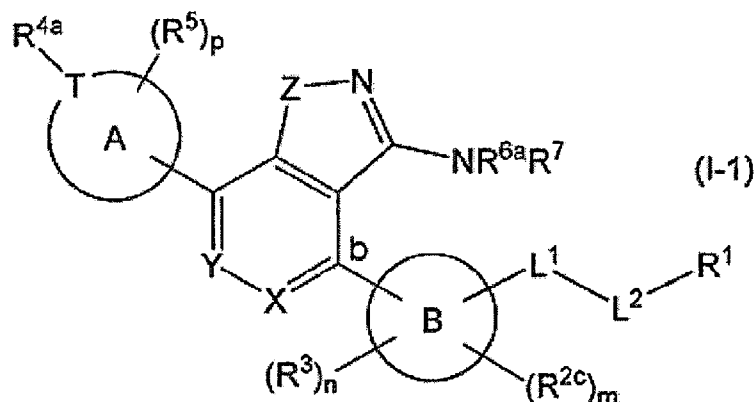
【0341】 本發明化合物由於具有對 STING 之促效活性，故以其作為有效成分之醫藥品在作為癌症或感染症之進展抑制劑、復發抑制劑及/或治療劑上為有用。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種通式(I-1)所示之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物；

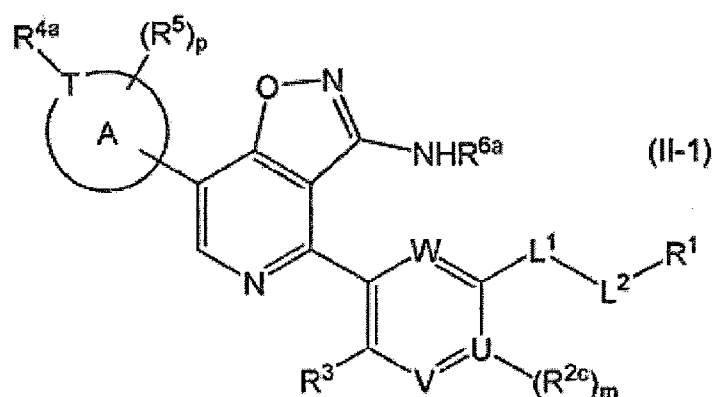


式中，X 表示氮原子，Y 表示-CH=；Z 表示氧原子；T 表示碳原子或氮原子；環 A 表示包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之 1~4 個雜原子的 5~6 員單環式芳香族雜環；環 B 表示苯環；L¹ 表示鍵結鍵、-O-、-CONH-、-CO-、-CO₂-、-S-、-SO₂-或-SO-；L² 表示鍵結鍵、C1~3 伸烷基、C3~7 伸環烷基或伸苯基；R¹ 表示氫原子、鹵素原子、羥基、氰基、N(R^{1a})₂、C1~4 烷基、羧基、C1~4 烷氧基羰基、C1~4 鹵烷基、甲基-d₃ 基、C3~7 環烷基、苯基或 3~7 員單環式非芳香族雜環，惟二個 R^{1a} 各自獨立地表示氫原子或 C1~4 烷基；R^{2c} 表示氫原子、羥基、鹵素原子、側氧基、硝基、氰基、C1~4 烷氧基或-CH₂NR^{2d}R^{2e}或 NR^{2d}R^{2e}，其中 R^{2d} 表示氫原子、C1~4 烷基或 R^{FR}，R^{2e} 表示氫原子；m 表示 1 之整數；R³ 表示氫原子、鹵素原子、羥基、C1~4 烷基、C1~4 烷氧基、C1~4 鹵烷基、C1~4 鹵烷氧基或胺基；n 表示 1~3 之整數，其中，在 n 為 2 以上之情況下，複數個 R³ 所表示之基可相同亦可相異；R^{4a} 表示氫原子、C1~4 烷基、羧基或 R^{FR}；R⁵ 表示 C1~4 烷基；p 表示

0~2 之整數，其中，在 p 為 2 以上之情況下，複數個 R^5 所表示之基可相同亦可相異； R^{6a} 表示氫原子、C1~4 烷基或 R^{FR} ； R^7 表示氫原子；b 表示與環 B 鍵結之位置； R^{FR} 表示 $-(CR^{Fb})_qOP(=O)(OR^{Fa})_2$ ，該式中之 R^{Fa} 各自獨立地表示氫原子、C1~4 烷基、C3~6 環烷基、 $-(CH_2)_2OH$ 或 $-CH_2OCO_2CH(CH_3)_2$ ， R^{Fb} 表示氫原子或甲基，q 表示 1 或 2 之整數，其中，複數個 R^{Fb} 所表示之基可相同亦可相異；惟 R^{2d} 、 R^{4a} 及 R^{6a} 中之二者以上不會同時表示 R^{FR} 。

【第2項】如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，環 A 表示包含 1~4 個氮原子且不包含其他雜原子的 5~6 員單環式芳香族含氮雜環。

【第3項】如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I-1)所示之化合物為通式(II-1)所示之化合物：

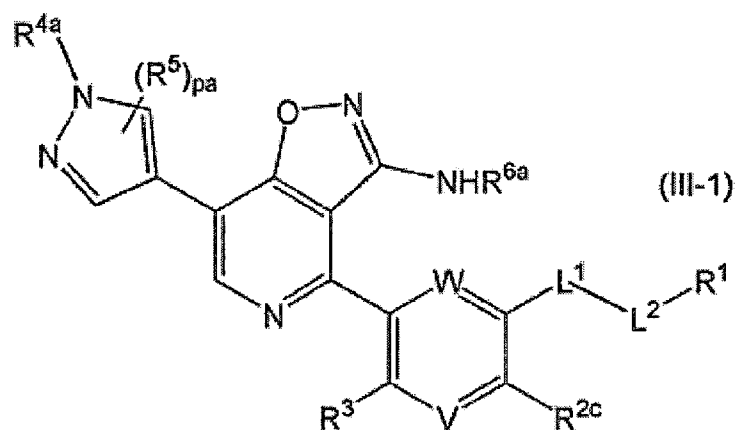


式中，U 表示碳原子，W 表示 $-CR^3=$ ，V 表示 $-CH=$ ，在通式(II-1)中之複數個 R^3 可相同亦可相異，其他符號表示與申請專利範圍第 1 項相同之意義。

【第4項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，T 為氮原子。

【第5項】 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，環 A 為吡唑、三唑、四唑、噁唑、異噁唑、咪唑、噻唑或異噻唑。

【第6項】 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I-1)所示之化合物為通式(III-1)所示之化合物：



式中，pa 表示 0~2 之整數，W 表示 $-\text{CR}^3=$ ，V 表示 $-\text{CH}=$ ，在通式(III-1)中之複數個 R^3 可相同亦可相異，其他符號表示與如申請專利範圍第 1 及 7 項相同之意義。

【第7項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， L^2 為鍵結鍵或 C1~3 伸烷基。

【第8項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， L^1 為 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{SO}-$ ，惟該 $-\text{CONH}-$ 之左側係與環 B 鍵結。

【第9項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^1 為氫原子或 C1~4 烷基。

【第10項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{2c} 為硝基或 $NR^{2d}R^{2e}$ 。

【第11項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^3 為氫原子、鹵素原子或羥基。

【第12項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{4a} 為氫原子或 R^{FR} ， R^{2d} 及 R^{6a} 皆為氫原子。

【第13項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， R^{FR} 所表示之 $-(CR^{Fb}_2)_qOP(=O)(OR^{Fa})_2$ 為 $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ 、 $-CH(CH_3)OP(=O)(OH)_2$ 或 $-CH_2OP(=O)(OH)(OCH_2OCO_2CH(CH_3)_2)$ 。

【第14項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， p 為 0 或 1。

【第15項】 如申請專利範圍第 6 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中， pa 為 0 或 1。

【第16項】 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I-1)所示之化合物為選自下列(1)至(42)之化合物所構成之群組中的化合物；

(1) 4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(2) 4-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(3) 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲硫基)苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(4) 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲氧基-d₃)苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(5) 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基磺醯基)苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(6) 4-(4-胺基-5-(乙硫基)-2-氟苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(7) 4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基亞磺醯基)苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(8) 4-(4-胺基-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(9) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯、

(10) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯甲酸、

(11) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄醯胺、

(12) 4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(13) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-((磷醯氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯、

(14) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)乙-1-酮、

(15) 4-(4-胺基-2-氯-5-(甲硫基)苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(16) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸乙酯、

(17) 磷酸二氫(4-(4-(5-乙醯基-4-胺基-2-氟苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(18) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-((磷醯氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸乙酯、

(19) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟-N-甲基苄醯胺、

(20) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)丙-1-酮、

(21) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-乙基-4-氟苄醯胺、

(22) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苯基)乙-1-酮、

(23) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苄酸甲酯、

(24) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-丙基苄醯胺、

(25) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)丁-1-酮、

(26) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟-N-丙基苄醯胺、

(27) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苯基)丁-1-酮、

(28) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸 2-羥基乙酯、

(29) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苄醯胺、

(30) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-甲基苄醯胺、

(31) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-5-(乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(32) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-羥基苯基)乙-1-酮、

(33) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-N-乙基苄醯胺、

(34) 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)苯基)丙-1-酮、

(35) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氯-N-乙基苄醯胺、

(36) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-(甲硫基)苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(37) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-丙醯基苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(38) 磷酸二氫(4-(4-(3-乙醯基-4-胺基苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(39) 4-(2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺、

(40) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基磺醯基)苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(41) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-5-(乙基胺甲醯基)-2-氯苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

及

(42) 4-(4-胺基-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-7-(1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-3-胺。

【第17項】 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物，其中，通式(I-1)所示之化合物為選自下列(1)至(9)之化合物所構成之群組中的化合物；

(1) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-((磷醯氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸甲酯、

(2) 磷酸二氫(4-(4-(5-乙醯基-4-胺基-2-氟苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(3) 2-胺基-5-(3-胺基-7-(1-((磷醯氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苄酸乙酯、

(4) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-5-(乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(5) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-(甲硫基)苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(6) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-丙醯基苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(7) 磷酸二氫(4-(4-(3-乙醯基-4-胺基苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、

(8) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基磺醯基)苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯、及

(9) 磷酸二氫(4-(3-胺基-4-(4-胺基-5-(乙基胺甲醯基)-2-氯苯基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)甲酯。

【第18項】 一種申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項所述之化合物的藥學上可容許之鹽或其溶劑合物，其中，該申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項所述之化合物的藥學上可容許之鹽為鹼金屬鹽。

【第19項】 一種申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項所述之化合物或其藥學上可容許之鹽的溶劑合物，其中，該申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項所述之化合物或其藥學上可容許之鹽的溶劑合物為水合物。

【第20項】 一種磷酸二氫(4-(4-(5-乙醯基-4-胺基-2-氟苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物。

【第21項】 一種磷酸二氫(4-(4-(5-乙醯基-4-胺基-2-氟苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯、其藥學上可容許之鹽或該等之水合物。

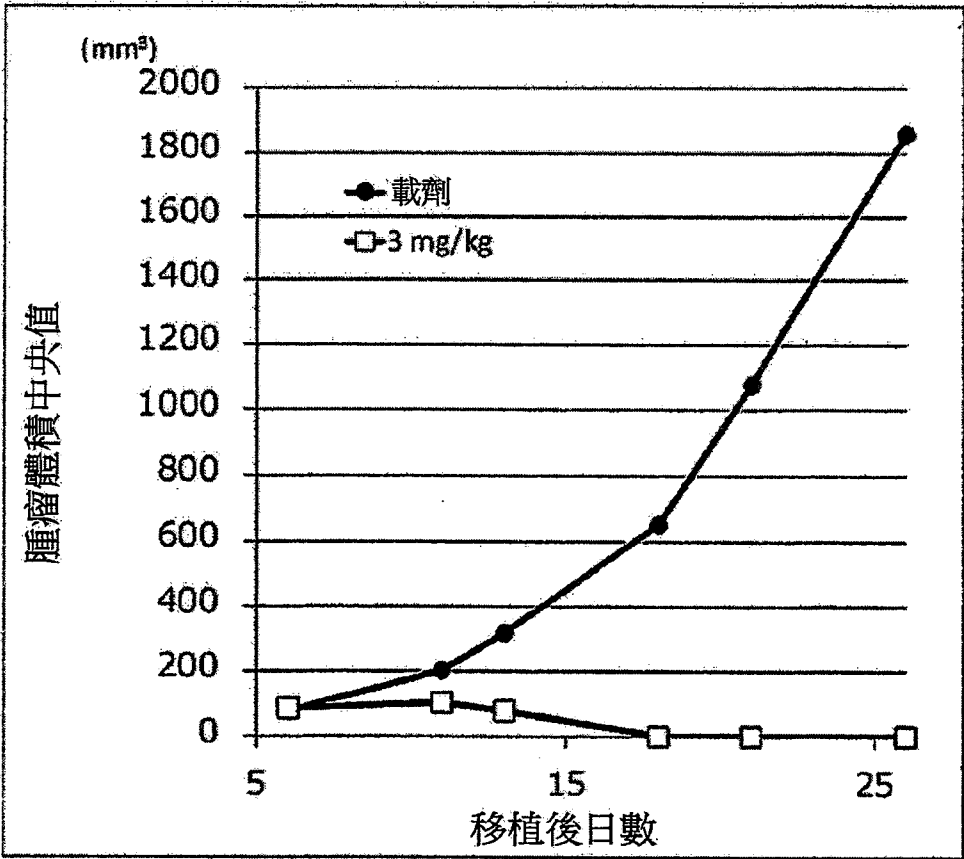
【第22項】 一種磷酸二氫(4-(4-(5-乙醯基-4-胺基-2-氟苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯。

【第23項】 一種磷酸二氫(4-(4-(5-乙醯基-4-胺基-2-氟苯基)-3-胺基異噁唑并[4,5-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)甲酯之水合物。

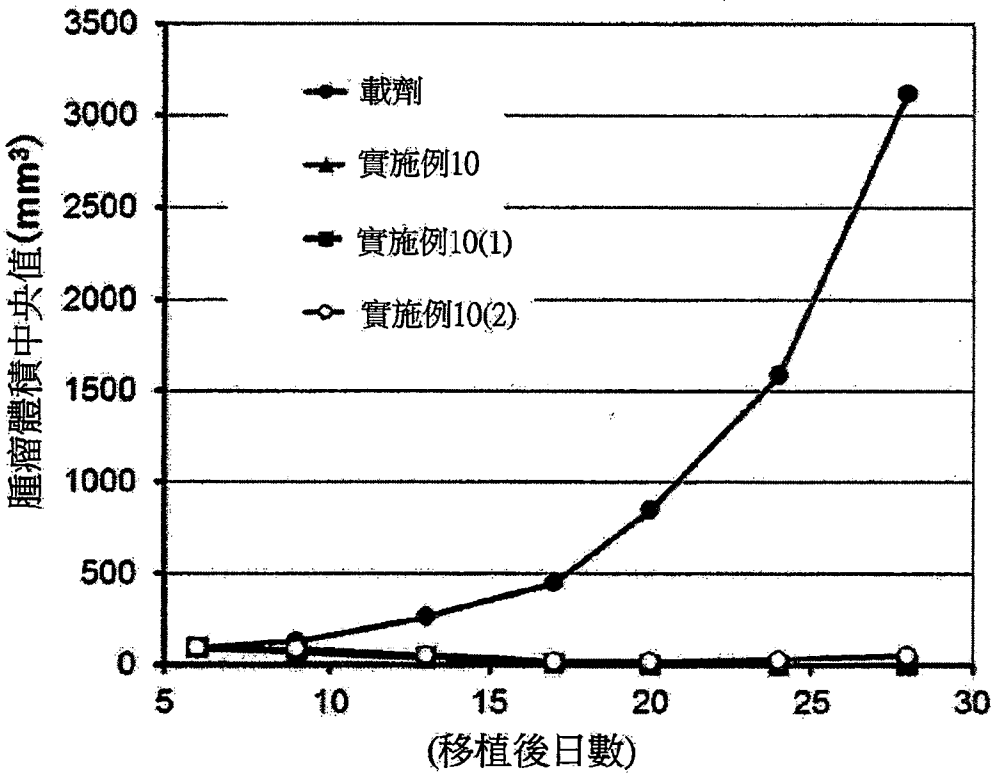
【第24項】 一種 4-(4-胺基-2-氟-5-甲氧基苯基)-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[5,4-c]吡啶-3-胺、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物。

【第25項】 一種 1-(2-胺基-5-(3-胺基-7-(1H-吡啶-4-基)異噁唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-氟苯基)乙-1-酮、其藥學上可容許之鹽或該等之溶劑合物。

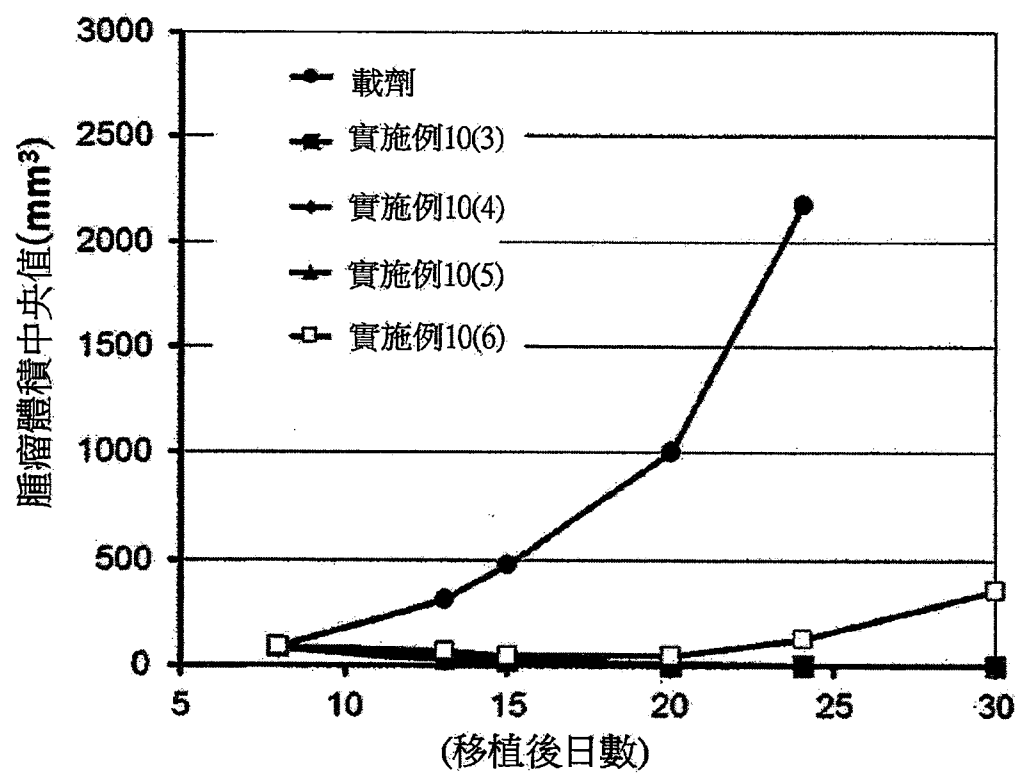
【發明圖式】



【第1圖】



【第2圖】



【第3圖】