I888359

(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 I888359 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：108132862 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 09 月 11 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/16 (2006.01)* *C07D495/14 (2006.01)*
A61K31/55 (2006.01) *A61K31/5517 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/09/11 美國 62/729,679

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：布萊克 羅伯特 安東尼 BLAKE, ROBERT ANTHONY (US)；德瑞哥維克 彼得 DRAGOVICH, PETER (US)；賈亞德 李維斯 GAZZARD, LEWIS (GB)；考夫曼 蘇珊 KAUFMAN, SUSAN (US)；克雷海因茲 崔西 KLEINHEINZ, TRACY (US)；皮勒 湯瑪斯 PILLOW, THOMAS (US)；史戴本 史蒂芬 T STABEN, STEVEN T. (US)；魏 斌清 WEI, BINQING (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2011/054845A1 WO 2014/001356A1
WO 2016/069578A1 WO 2017/030814A1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：51 項 圖式數：0 共 214 頁

(54)名稱

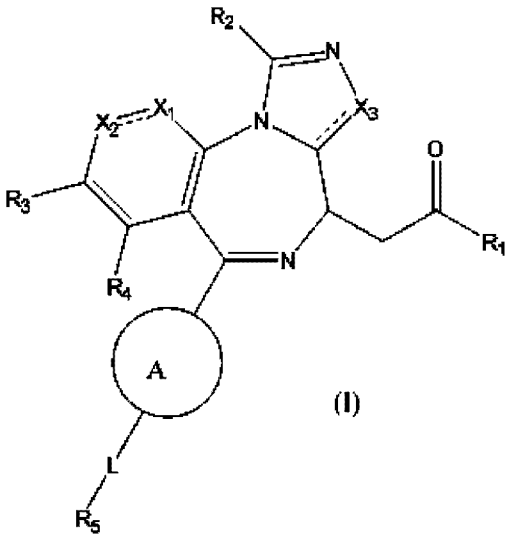
噻吩并－三唑并－二氮呯醋酸酯

(57)摘要

本發明係關於可用於抑制靶多肽及蛋白質，特別是布羅莫域(bromodomain) (例如 BRD4)蛋白質之化合物及其鹽。亦揭示包含該等化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物，及使用此等化合物及鹽於治療各種布羅莫域介導之疾病或病症之方法。

The present disclosure relates to compounds and salts thereof that are useful for inhibiting target polypeptides and proteins, in particular, bromodomain (e.g., BRD4) proteins. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising the compounds, or a salt (e.g., a pharmaceutically acceptable salt) thereof, and methods of using such compounds and salts in the treatment of various bromodomain-mediated diseases or disorders.

特徵化學式：



(I)

I888359

【發明摘要】

【中文發明名稱】

噻吩并－三唑并－二氮呯醋酸酯

【英文發明名稱】

THIENO-TRIAZOLO-DIAZEPINE ACETATES

【中文】

本發明係關於可用於抑制靶多肽及蛋白質，特別是布羅莫域(bromodomain) (例如BRD4)蛋白質之化合物及其鹽。亦揭示包含該等化合物或其鹽(例如醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物，及使用此等化合物及鹽於治療各種布羅莫域介導之疾病或病症之方法。

【英文】

The present disclosure relates to compounds and salts thereof that are useful for inhibiting target polypeptides and proteins, in particular, bromodomain (e.g., BRD4) proteins. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising the compounds, or a salt (e.g., a pharmaceutically acceptable salt) thereof, and methods of using such compounds and salts in the treatment of various bromodomain-mediated diseases or disorders.

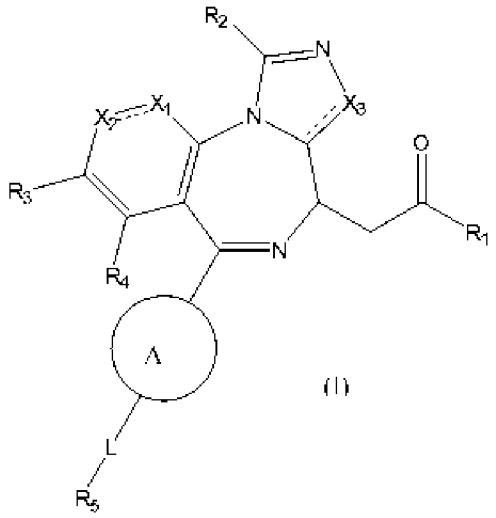
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

噻吩并－三唑并－二氮呯醋酸酯

【英文發明名稱】

THIENO-TRIAZOLO-DIAZEPINE ACETATES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於可用於抑制靶多肽及蛋白質，特定言之，布羅莫域(例如，BRD4)之化合物及其鹽。特定言之，該等化合物結合至靶蛋白(例如，BET/BRD4)及將其抑制及/或降解。亦揭示包含該等化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物，及於治療各種布羅莫域介導之疾病或病症中使用此等化合物及其鹽之方法。

【先前技術】

【0002】 染色質為組成染色體之DNA及蛋白質之複合體組合。其真核細胞核內部發現且分為異染色質(縮合)及常染色質(擴展)形式。染色質之主要組分為DNA及蛋白質。組蛋白為染色質之主要蛋白質組分，其充當線軸，DNA圍繞該等線軸纏繞。染色質之功能為將DNA包裝至更小體積以安裝於細胞中，強化DNA以允許有絲分裂及減數分裂，及用作控制表現及DNA複製之機制。染色質結構藉由組蛋白(尤其組蛋白H3及H4)及最常見於延伸至核心核小體結構外之「組蛋白尾」內之一系列轉錄後修飾控制。組蛋白尾傾向於蛋白質間相互作用係自由且亦為最易於轉錄後修飾之組蛋白之部分。此等修飾包括乙醯化、甲基化、磷酸化、泛素化及SUMO化。此等表觀遺傳標記藉由特異性酵素書寫及擦掉，該特異性酵素將標籤放在組蛋白尾內之特異性殘基上，從而形成表觀遺傳密碼，然後該

密碼藉由細胞翻譯以允許染色質結構之基因特異性調控及從而轉錄。

【0003】 在所有類別之蛋白質中，組蛋白尤其對轉錄後修飾最易感。組蛋白修飾係動態的，因為其可響應於特定刺激而經添加或移除，及此等修飾指導染色質之結構變化及基因轉錄之改變二者。不同類別之酵素，即組蛋白乙醯轉移酶(HAT)及組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)將特異性組蛋白離胺酸殘基乙醯化或脫乙醯化(Struhl K., Genes Dev., 1989, 12, 5, 599-606)。

【0004】 布羅莫域(其係約110個胺基酸長)發現於許多染色質相關蛋白質中且已於約70種人類蛋白質中識別，經常鄰近其他蛋白質基序(Jeanmougin F.等人，Trends Biochem. Sci., 1997, 22, 5,151-153；及Tamkun J. W.等人，Cell, 1992, 7, 3, 561-572)。布羅莫域與經修飾之組蛋白之間之相互作用可為染色質結構變化及基因調控潛在之重要機制。含布羅莫域之蛋白質已涉及疾病過程(包括癌症、發炎及病毒複製)中。參見，例如，Prinjha等人，Trends Pharm. Sci., 33(3):146-153 (2012)及Muller等人，Expert Rev., 13(29):1-20 (2011年9月)。

【0005】 細胞類型特異性及適當組織功能性需要不同轉錄程式之嚴密控制，該等程式受其環境親密影響。此轉錄穩態之改變直接與許多疾病狀態(最顯著是癌症、免疫-發炎、神經病症及代謝疾病)相關。布羅莫域駐留於關鍵染色質修飾複合體內部，該等複合體用於控制不同疾病相關轉錄路徑。含布羅莫域之蛋白質中之突變與癌症以及免疫及神經功能障礙相關之觀察結果也突出了此。此外，最近發現已證實，BRD4之布羅莫域之小分子抑制可具有各種人類疾病(範圍自自體免疫至心臟肥大)之臨床效用。此為可行，是因為潛在機制存在於轉錄調控中。因此，跨家族之布羅

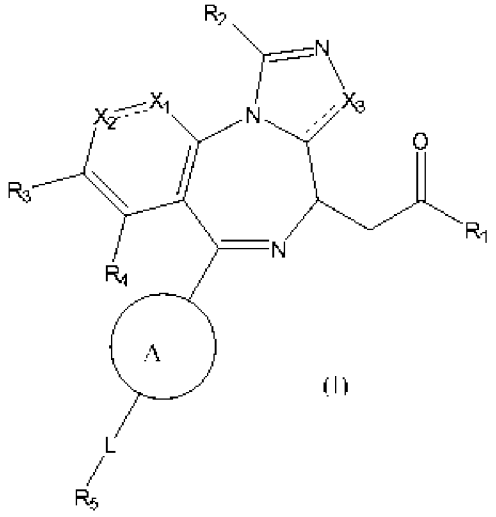
莫域之選擇性抑制作為人類功能障礙之新穎治療劑創造不同機會。

【0006】 因此存在對癌症、免疫學病症及其他布羅莫域相關疾病之治療，及對可抑制或降解布羅莫域(諸如BRD4)之化合物之需要。

【發明內容】

【0007】 本發明係關於化合物及其鹽及對映異構體，其通過抑制或降解布羅莫域蛋白質(諸如BRD4)或通過其他作用機制有效治療癌症、免疫學病症及其他布羅莫域介導之病症。

【0008】 本發明係關於式(I)化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中：

X_1為S或C(R_{11})；

X_2係不存在或為C(R_{12})；

X_3為N或O；

環A為苯基或6員雜芳基，其中環A視情況進一步經選自由鹵基、羥基、-C_{1-3}-烷基、-O-C_{1-3}-烷基及-NH_2組成之群之一或多個取代基取代；

R_1為-O-C_1-C_6-烷基或-N(R_8)(R_9)；

R_2為甲基；

R_3、R_4、R_{11}及R_{12}各獨立地選自由H、甲基及甲氧基組成之群；

R_5係選自由-N(R_6)(R_7)、-C(H)(CH_3)-NH_2、-C(CH_3)$_2$-NH_2、甲基及羥基組成之群；

R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2、羥基及-C(O)CH_3組成之群；

R_8及R_9係獨立地選自由H、C_1-C_4-烷基及苯基組成之群，其中該苯基視情況經R_{10}取代；

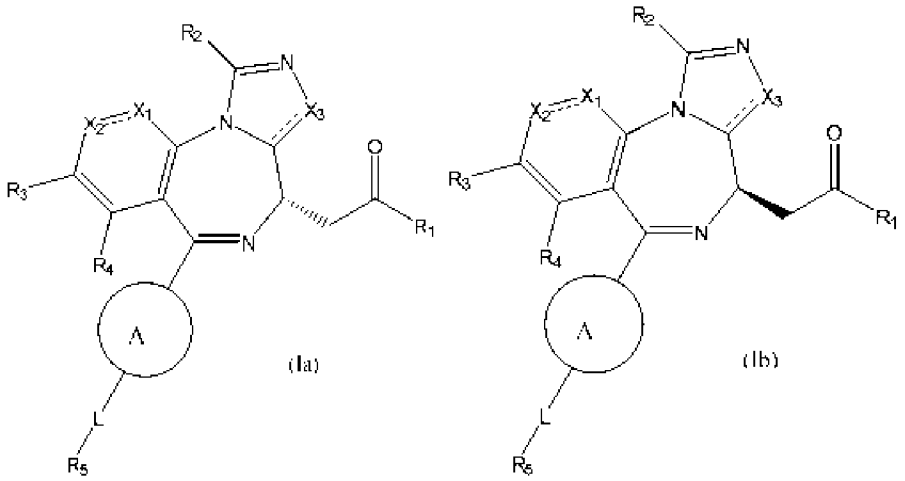
R_{10}為羥基；

L為C_1-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基；且

------為單鍵或雙鍵；其中當X_1為C(R_{11})時，------為X_1與X_2之間之雙鍵，且當X_3為N時，------為X_3與分子其餘部分之間之雙鍵。

【0009】 於一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R_5為-N(R_6)(R_7)；R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2及羥基組成之群；且L為C_3-C_4伸烯基或C_3-C_4伸炔基。

【0010】 於另一實施例中，本發明係關於式(Ia)或(Ib)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽；其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、環A、L及------係如針對式(I)所定義。

【0011】 於另一實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其包含本發明之化合物(例如，式(I)化合物)或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。於一實施例中，該醫藥組合物進一步包含另外生物活性劑。

【0012】 於另一實施例中，本發明係關於一種治療有需要人類之疾病或病症之方法，該方法包括對該人類投與有效量之本發明之化合物(例如，式(I)化合物)或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，或包含該化合物或鹽之組合物。於一實施例中，該疾病或病症為布羅莫域介導之病症。

【0013】 於另一實施例中，本發明係關於一種降解細胞中之含布羅莫域之蛋白質之方法，該方法包括將該細胞暴露於包含有效量之本發明之化合物(例如，式(I)化合物)或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)之組合物中，其中該化合物實現該含布羅莫域之蛋白質之降解。於一實施例中，該含布羅莫域之蛋白質為含布羅莫域之蛋白質4 (BRD4)。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0014】 本申請案主張2018年9月11日申請之美國臨時申請案第62/729,679號之優先權及權益，其內容之全文以引用的方式併入本文中。

【0015】 下文中現將更充分描述本發明揭示之標的。然而，本文中所述之本發明揭示之標的之許多修改及其他實施例將為熟習本發明揭示之標的從屬之技術者想起具有以上描述中呈現之教示之益處。因此，應瞭解，本發明揭示之目的不受限於所揭示之特定實施例且修改及其他實施例意欲包含於隨附申請專利範圍之範圍內。換言之，本文中所述之標的覆蓋替代、修改及等效物。於併入之文獻、專利及相似材料中之一或多者不同

於本申請案(包括但不限於所定義術語、術語用途、所述技術或類似者)或與之矛盾之情況下，以本申請案為準。除非另有指定，否則本文中所用之技術及科學術語具有與一般技術(本發明屬於該技術)者通常所瞭解相同之含義，在將該術語應用於用於描述本發明所用之上下文中。描述中所用之術語係僅用於描述特定實施例且不意欲限制本發明。本文中提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻之全文以引用的方式併入。

I.定義

【0016】 術語「部分」或「基團」係指共價鍵結或連接至另一組分之組分。

【0017】 術語「共價鍵結」或「共價連接」係指由共用一或多個電子對形成之化學鍵。

【0018】 「患者」或「個體」或「受試者」為哺乳動物。哺乳動物包括(但不限於)馴養動物(例如，牛、羊、貓、狗及馬)、靈長類動物(例如，人類及非人類靈長類動物，諸如猴)、兔及齧齒動物(例如，小鼠及大鼠)。於某些實施例中，該患者、個體或受試者為人類。於一些實施例中，該患者可為「癌症患者」，即，患有癌症之一或多種症狀或處於患有癌症之一或多種症狀之風險者。

【0019】 術語「癌症」係指或描述哺乳動物之生理狀況，其通常藉由不受調節之細胞生長/增殖表徵。特定言之，整篇本說明書使用術語「癌症」係指導致癌或惡性贅瘤(即，藉由細胞增殖，經常較正常更快生長且於啟動新生長停止之刺激後繼續生長之異常組織)之形成及生長之病理過程。惡性贅瘤顯示部分或完全缺少結構組織及與正常組織及大多數侵入周圍組織之功能協調，轉移至若干部位，且可於試圖移除後復發及除非

適當治療，否則造成患者死亡。「腫瘤」包括一或多個癌細胞。本文中其他地方提供癌症之實例。

【0020】「化療劑」或「抗癌劑」係指可用於治療癌症之化學化合物。化療劑之實例包括烷基化劑，諸如噻替哌(thiotepa)及環磷醯胺(cyclosphosphamide) (CYTOXAN®)；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙基亞胺及甲基蜜胺(methylamelamine)，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三甲基蜜胺；乙醯膽鹼(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；δ-9-四氫大麻醇(屈大麻酚(dronabinol)，MARINOL®)；β-拉帕醌(lapachone)；拉帕醇(lapachol)；秋水仙鹼(colchicine)；樺木酸(betulinic acid)；喜樹鹼(camptothecin) (包括合成類似物托泊替康(topotecan) (HYCAMTIN®)、CPT-11 (依立替康(irinotecan)，CAMPTOSAR®)、乙醯基喜樹鹼、東莨菪鹼(scopolectin)及9-胺基喜樹鹼)；苔蘚蟲素(bryostatin)；卡利斯他汀(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；鬼臼毒素(podophyllotoxin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；替尼泊苷(teniposide)；念珠藻素(cryptophycin) (特定言之念珠藻素1及念珠藻素8)；朵拉司他汀(dolastatin)；多卡黴素(duocarmycin) (包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；艾榴素(eleutherobin)；泛他汀(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素(spongistatin)；氮芥(nitrogen mustard)，諸如苯丁酸氮芥

(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、環磷醯胺、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)、氧氮芥鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新恩比(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimnustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如，卡來黴素(calicheamicin)，尤其卡來黴素γ 1I及卡來黴素ω I1 (參見例如，Nicolaou等人，Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994))；CDP323，口服α-4整聯蛋白(integrin)抑制劑；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新致癌菌素(neocarzinostatin)發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、重氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C(cactinomycin)、卡柔比星(carabicin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-二氮雜-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(doxorubicin) (包括ADRIAMYCIN®、嗎啉基多柔比星、氰基嗎啉基多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星、多柔比星HCl脂質體注射(DOXIL®)、脂質體多柔比星TLC D-99 (MYOCET®)、聚乙二醇化脂質體多柔比星(CAELYX®)及去氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin) (諸如絲裂黴素C)、麥可酚酸

(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈佐星(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如胺甲喋呤(methotrexate)、吉西他濱(gemcitabine) (GEMZAR®)、替加氟(tegafur) (UFTORAL®)、卡培他濱(capecitabine) (XELODA®)、埃博黴素(epothilone)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲麥克特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾內脂(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如醛葉酸(folinic acid)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺配醣；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；白斯曲布(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfornithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵

(gallium nitrate)；羥基脲(hydroxyurea)；蘑菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；美登素類(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；二胺硝吖啶(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺苯醌(triaziquone)；2,2',2'-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecene) (尤其T-2毒素、韋拉卡瑞(verracurin) A、桿孢菌素(roridin) A及蛇形菌素(anguidine))；尿烷(urethan)；長春地辛(vindesine) (ELDISINE®、FILDESIN®)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌血生(pipobroman)；甲托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside) (「Ara-C」)；噻替哌；紫杉烷(taxoid)，例如，特素(paclitaxel) (TAXOL®)、特素之經白蛋白工程改造之奈米粒子調配物(ABRAXANETM)及多西他奇(docetaxel) (TAXOTERE®)；瘤可寧(chloranbucil)；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；胺基喋呤；鉑劑，諸如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin) (例如，ELOXATIN®)及卡鉑(carboplatin)；長春花(vinca)，其防止微管蛋白(tubulin)聚合形成微管，包括長春鹼(vinblastine) (VELBAN®)、長春新鹼(vincristine) (ONCOVIN®)、長春地辛(ELDISINE®、FILDESIN®)及長春瑞濱(vinorelbine) (NAVELBINE®)；依託泊苷(etoposide) (VP-16)；異環磷

醯胺；米托蒽醌；甲醯四氫葉酸(leucovorin)；諾消靈(novantrone)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺喋呤；伊班膦酸鹽(ibandronate)；拓撲異構酶抑制劑2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視色素，諸如視黃酸，包括貝沙羅汀(bexarotene) (TARGRETIN®)；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽(clodronate) (例如，BONEFOS®或OSTAC®)、依替膦酸鹽(etidronate) (DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸(zoledronic acid)/唑來膦酸鹽(zoledronate) (ZOMETA®)、阿侖膦酸鹽(alendronate) (FOSAMAX®)、帕米膦酸鹽(pamidronate) (AREDIA®)、替魯膦酸鹽(tiludronate) (SKELID®)或利塞膦酸鹽(risedronate) (ACTONEL®)；曲沙他濱(troxacitabine) (1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，特定言之抑制涉及異常細胞增殖之信號傳導路徑中之基因之表現的彼等，諸如例如，PKC-α、Raf、H-Ras及表皮生長因子受體(EGF-R)；疫苗，諸如THERATOPE®疫苗及基因療法疫苗，例如，ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗及VAXID®疫苗；拓撲異構酶1抑制劑(例如，LURTOTECAN®)；rmRH (例如，ABARELIX®)；BAY439006 (索拉非尼(sorafenib)；Bayer)；SU-11248 (舒尼替尼(sunitinib)，SUTENT®，Pfizer)；哌立福辛(perifosine)、COX-2抑制劑(例如，塞來考昔(celecoxib)或艾托考昔(etoricoxib))、蛋白體抑制劑(例如，PS341)；硼替佐米(bortezomib) (VELCADE®)；CCI-779；替吡法尼(tipifarnib) (R11577)；索拉非尼，ABT510；Bcl-2抑制劑，諸如奧利默森(oblimersen)鈉(GENASENSE®，反義寡核苷酸)；匹杉瓊(pixantrone)；EGFR抑制劑(參見以下定義)；酪胺酸激酶抑制劑；絲胺酸-蘇胺酸激酶抑制劑，諸如雷帕黴素(rapamycin) (西羅莫司(sirolimus)，

RAPAMUNE®)；法呢醯基轉移酶抑制劑，諸如洛那法尼(lonafarnib) (SCH 6636，SARASARTM)；及以上中之任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物；以及以上中之兩者或更多者之組合，諸如CHOP，環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及潑尼松龍(prednisolone)之組合療法之縮略語；及FOLFOX，利用奧沙利鉑(ELOXATINTM)與5-FU及甲醯四氫葉酸組合之治療方案之縮略語。

【0021】 如本文中所定義之化療劑包括「抗激素劑」或「內分泌治療劑」，其用於調節、減少、阻斷或抑制可促進癌症生長之激素之效應。其可為激素自身，包括(但不限於)：具有混合促效/拮抗特性之抗雌激素劑，包括他莫西芬(tamoxifen) (NOLVADEX®)、4-羥基他莫西芬、托瑞米芬(toremifene) (FARESTON®)、碘昔芬(idoxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、雷洛昔芬(raloxifene) (EVISTA®)、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)，及選擇性雌激素受體調節劑(SERMs)，諸如SERM3；無促效性質之純抗雌激素劑，諸如氟維司群(fulvestrant) (FASLODEX®)及EM800 (此等劑可阻斷雌激素受體(ER)二聚、抑制DNA結合、增加ER周轉、及/或抑制ER含量)；芳香酶抑制劑，包括類固醇芳香酶抑制劑，諸如福美坦(formestane)及依西美坦(exemestane) (AROMASIN®)，及非類固醇芳香酶抑制劑，諸如阿那曲唑(anastrazole) (ARIMIDEX®)、來曲唑(letrozole) (FEMARA®)及胺魯米特，及其他芳香酶抑制劑，包括伏氯唑(vorozole) (RIVISOR®)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate) (MEGASE®)、法倔唑(fadrozole)及4(5)-咪唑；黃體激素釋放激素促效劑，包括亮脯利特(leuprolide) (LUPRON®及ELIGARD®)、戈舍瑞林(goserelin)、布舍瑞林(buserelin)及曲替瑞林

(tripterelin)；性類固醇，包括孕激素(諸如醋酸甲地孕酮及醋酸甲羥孕酮)、雌激素(諸如己烯雌酚及普雷馬林(premarin))及雄激素/類視色素(諸如氟甲睾酮(fluoxymesterone)、反式視黃酸及芬維A胺(fenretinide))；奧那司酮(onapristone)；抗孕酮；雌激素受體下調節劑(ERD)；抗雄激素劑，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)及比卡魯胺(bicalutamide)；及以上中之任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物；以及以上中之兩者或更多者之組合。

【0022】 如本文中所用，「治療(treatment)」 (及其語法變型，諸如「treat」或「treating」)係指試圖改變正在治療之個體之自然過程且可用於預防或在臨床病理之過程期間進行之臨床干預。治療之期望效果包括(但不限於)防止疾病發生或復發、減輕症狀、減少疾病之任何直接或間接病理結果、防止轉移、減少疾病進展速率、改善或減輕疾病狀態、及緩解或改善預後。於一些實施例中，使用本文中所述標的之化合物及組合物延遲疾病之發展或減慢疾病之進展。於一實施例中，進行治療僅用於預防。於一實施例中，僅在臨床病理之過程期間進行治療(即，不用於預防)。於一實施例中，在臨床病理之過程期間及用於預防二者進行治療。

【0023】 在與一或多種其他藥物相同治療週期期間，在與之相同治療日及視情況與一或多種其他藥物同時投與藥物，該藥物與該一或多種其他藥物「合併」投與。例如，針對每3週給定之癌症療法，在3週週期之第1天各投與合併投與之藥物。

【0024】 使用術語「有效」描述當於其預期用途之背景中使用時，達成所需治療或預防結果之化合物、組合物或組分之量。該術語有效包括其他有效量或有效濃度術語，該等術語原本於本申請案中描述或使用。如

本文中所用，術語「治療上有效量」意指相較於尚未接受此量之對應受試者導致疾病、病症或副作用之治療或疾病或病症之進展速率減少之任何量。該術語亦包含於有效增強正常生理功能之其範圍量內。對於在療法中使用，本發明化合物以及其鹽之治療上有效量可作為原料化學品投與。此外，活性成分可呈醫藥組合物呈現。

【0025】 如本文中所用，除非申請專利範圍中另有指定，否則術語「視情況」意指隨後描述之事件可發生或可不發生，且包括發生之事件及不發生之事件二者。

【0026】 如本文中所用，除非另有指定，否則短語「視情況經取代」、「經取代」、「視情況進一步經取代」或其變型表示視情況可選的取代，包括利用一或多個取代基之多個取代度，例如，1、2、3、4或5。該短語不應解釋為本文中描述及描繪之取代基之重複。

【0027】 術語「醫藥調配物」或「醫藥組合物」係指以便於允許其中含有之活性成分之生物活性有效之形式，且不含有另外組分之製劑，該等另外組分對投與該調配物之受試者具有不可接受毒性。

【0028】 「醫藥上可接受之賦形劑」係指除了活性成分外之醫藥調配物中之成分，其對受試者係無毒。醫藥上可接受之賦形劑包括(但不限於)緩衝劑、載劑、穩定劑或防腐劑。

【0029】 如本文中所用，短語「醫藥上可接受之鹽」係指分子之醫藥上可接受之有機或無機鹽。示例性鹽包括(但不限於)硫酸鹽、檸檬酸鹽、醋酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸

鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及撲酸鹽(即，1,1’-亞甲基雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))鹽。醫藥上可接受之鹽可涉及另一種分子(諸如醋酸鹽離子、琥珀酸鹽離子或其他抗衡離子)之納入。抗衡離子可為穩定母體化合物上之電荷之任何有機或無機部分。此外，醫藥上可接受之鹽可於其結構中具有超過一個帶電原子。其中多個帶電原子為醫藥上可接受之鹽之部分之實例可具有多個抗衡離子。因此，醫藥上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個抗衡離子。

【0030】 非醫藥上可接受之其他鹽可用於製備本文中所述化合物且應認為此等形成標的之另外態樣。此等鹽(諸如草酸鹽或三氟乙酸鹽)，雖然自身非醫藥上可接受，但是可用於製備可用作獲得本文中所述化合物及其醫藥上可接受之鹽之中間體之鹽。

【0031】 「小分子」一般係指大小小於約5千道爾頓(kilodalton)(Kd)之有機分子。於一些實施例中，小分子係小於約4 Kd、3 Kd、約2 Kd或約1 Kd。於一些實施例中，小分子係小於約800道爾頓(D)、約600 D、約500 D、約400 D、約300 D、約200 D或約100 D。於一些實施例中，小分子係小於約2000 g/mol、小於約1500 g/mol、小於約1000 g/mol、小於約800 g/mol或小於約500 g/mol。於一些實施例中，小分子係非聚合。小分子非蛋白質、多肽、寡肽、肽、多核苷酸、寡核苷酸、多醣、醣蛋白、蛋白聚糖等。小分子之衍生物係指共用與原始小分子相同之結構核心，但是可藉由一系列化學反應自原始小分子製備之分子。

【0032】 如本文中所用，術語「烷基」係指1至12個碳原子(C_1-C_{12})

之任何長度之飽和直鏈或分支鏈單價烴自由基，其中該烷基自由基可視情況獨立地經本文中所述之一或多個取代基取代。於一實施例中，烷基自由基為1至8個碳原子(C_1-C_8)，或1至6個碳原子(C_1-C_6)，或1至4個碳原子(C_1-C_4)，或1至3個碳原子(C_1-C_3)。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me、-CH_3)、乙基(Et、-CH_2CH_3)、1-丙基(n-Pr、正丙基、-$CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr、i-丙基、異丙基、-$CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu、正丁基、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、i-丁基、-$CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu、s-丁基、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、t-丁基、第三丁基、-$C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基(-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$、1-庚基、1-辛基及類似者。

【0033】 如本文中所用，術語「伸烷基」係指1至12個碳原子(C_1-C_{12})之任何長度之飽和直鏈或分支鏈二價烴自由基，其中該伸烷基自由基可視情況獨立地經本文中所述之一或多個取代基取代。於一實施例中，伸烷基自由基為1至8個碳原子(C_1-C_8)、1至6個碳原子(C_1-C_6)、1至4個碳原

子(C_1-C_4)、或2至4個碳原子(C_2-C_4)。伸烷基之實例包括(但不限於)亞甲基(-CH_2-)、伸乙基(-CH_2CH_2-)、伸丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)及類似者。

【0034】 術語「烯基」係指具有至少一個不飽和位點(即，碳-碳sp2雙鍵)之2至12個碳原子(C_2-C_{12})之任何長度之直鏈或分支鏈單價烴自由基，其中該烯基自由基可視情況獨立地經本文中所述之一或多個取代基取代，且包括具有「順式」及「反式」方向或或者「E」及「Z」方向之自由基。實例包括(但不限於)乙烯基(ethylenyl / vinyl) (-CH=CH_2)、烯丙基(-CH_2CH=CH_2)及類似者。

【0035】 術語「伸烯基」係指具有至少一個不飽和位點(即，碳-碳sp2雙鍵)之2至12個碳原子(C_2-C_{12})之任何長度之直鏈或分支鏈二價烴自由基，其中該伸烯基自由基可視情況獨立地經本文中所述之一或多個取代基取代，且包括具有「順式」及「反式」方向或或者「E」及「Z」方向之自由基。實例包括(但不限於)伸乙烯基(ethylenylene / vinylene) (-CH=CH-)、伸烯丙基(-CH_2CH=CH-)、-CH_2CH_2CH=CH-及類似者。

【0036】 術語「炔基」係指具有至少一個不飽和位點(即，碳-碳sp三鍵)之2至12個碳原子(C_2-C_{12})之任何長度之直鏈或分支鏈單價烴自由基，其中該炔基自由基可視情況獨立地經本文中所述之一或多個取代基取代。實例包括(但不限於)乙炔基(-C≡CH)、丙炔基(炔丙基，-CH_2C≡CH)及類似者。

【0037】 術語「伸炔基」係指具有至少一個不飽和位點(即，碳-碳sp三鍵)之2至12個碳原子(C_2-C_{12})之任何長度之直鏈或分支鏈二價烴自由基，其中該伸炔基自由基可視情況獨立地經本文中所述之一或多個取代基取代。實例包括(但不限於)伸乙炔基(-C≡C-)、伸丙炔基(伸炔丙基，-

$CH_2C{\equiv}C$-)、-$CH_2CH_2C{\equiv}C$-及類似者。

【0038】 術語「碳環(carbocycle)」、「碳環基」、「碳環(carbocyclic ring)」及「環烷基」係指呈單環具有3至12個碳原子(C_3-C_{12})或呈雙環具有7至12個碳原子之單價非芳族飽和或部分不飽和環。可將具有7至12個原子之雙環碳環安排為例如雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]體系，及可將具有9或10個環原子之雙環碳環安排為雙環[5,6]或[6,6]體系，或橋接體系(諸如雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷及雙環[3.2.2]壬烷)。螺旋部分亦包含於此定義之範圍內。單環碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、環己二烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一基、環十二基及類似者。碳環基視情況獨立地經本文中所述之一或多個取代基取代。

【0039】 「芳基」意指藉由自母體芳環系之單個碳原子移除一個氫原子衍生之6至20個碳原子(C_6-C_{20})之單價芳族烴自由基。一些芳基於示例性結構中表示為「Ar」。芳基包括包含稠合至飽和、部分不飽和環或芳族碳環之芳環之雙環自由基。典型芳基包括(但不限於)衍生自以下之自由基：苯(苯基)、經取代之苯、萘、蒽、聯苯、茚基、二氫茚基、1,2-二氫萘、1,2,3,4-四氫萘及類似者。芳基視情況獨立地經本文中所述之一或多個取代基取代。

【0040】 本文中可交換使用術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基」及「雜環(heterocyclic ring)」且係指3至約20個環原子之飽和或部分不飽和(即，環內具有一或多個雙鍵及/或三鍵)碳環自由基，其中至少一個環原子為選自氮、氧、磷及硫之雜原子，其餘環原子為C，其中一或多個環原

子視情況獨立地經本文中所述之一或多個取代基取代。雜環可為具有3至7個環成員(2至6個碳原子及選自N、O、P及S之1至4個雜原子)之單環或具有7至10個環成員(4至9個碳原子及選自N、O、P及S之1至6個雜原子)之雙環，例如：雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]體系。雜環述於Paquette, Leo A.;「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W.A. Benjamin, New York, 1968)，特定言之第1、3、4、6、7及9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950至今)，特定言之第13、14、16、19及28卷；及*J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566。「雜環基」亦包括自由基，其中雜環自由基與飽和、部分不飽和環或芳族碳環或雜環稠合。雜環之實例包括(但不限於)嗎啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪基、哌嗪-4-基-2-酮、哌嗪-4-基-3-酮、吡咯啶-1-基、硫代嗎啉-4-基、S-二側氧基硫代嗎啉-4-基、氮雜環辛烷-1-基、氮雜環丁烷-1-基、八氫吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、[1,4]二氮雜環庚烷-1-基、吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌啶基、二氫哌喃基、四氫硫哌喃基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代噁烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、高哌啶基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、氧氮呼基、二氮呼基、硫氮呼基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二噁烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、吡唑啉基、二噻烷基、二噻茂烷基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、3-氮雜二環[3.1.0]己基、3-氮雜二環[4.1.0]庚基、氮雜二環[2.2.2]己基、3H-吲哚基、喹嗪基及N-吡啶基脲。螺旋部分亦包含於此定義之範圍內。其中2個環原子經側氧基(=O)部分取代之雜環基之實例為嗒

啶酮基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。本文中雜環基視情況獨立地經本文中所述之一或多個取代基取代。

【0041】 術語「雜芳基」係指5-、6-或7-員環之單價芳族自由基，且包括含有獨立地選自氮、氧及硫之一或多個雜原子之5至20個原子之稠合環系(其中至少一者係芳族)。雜芳基之實例為吡啶基(包括例如，2-羥基吡啶基)、咪唑基、咪唑并吡啶基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、嘧啶基(包括例如，4-羥基嘧啶基)、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲哚啉基、酞嗪基、噻嗪基、三嗪基、異吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋呫基、苯并呋呫基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹噁啉基、萘啶基及呋吡啶基。雜芳基視情況獨立地經本文中所述之一或多個取代基取代。

【0042】 雜環或雜芳基可在可能之情況下經碳(碳連接)或氮(氮連接)鍵結。舉例而言且非限制地，經碳鍵結之雜環或雜芳基在以下處經鍵結：吡啶之位置2、3、4、5或6，噻嗪之位置3、4、5或6，嘧啶之位置2、4、5或6，吡嗪之位置2、3、5或6，呋喃、四氫呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯之位置2、3、4或5，噁唑、咪唑或噻唑之位置2、4或5，異噁唑、吡唑或異噻唑之位置3、4或5，氮雜環丙烷之位置2或3，氮雜環丁烷之位置2、3或4，喹啉之位置2、3、4、5、6、7或8或異喹啉之位置1、3、4、5、6、7或8。

【0043】 舉例而言且非限制地，經氮鍵結之雜環或雜芳基在以下處

經鍵結：氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啶、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑之位置1，異吲哚或異吲哚啉之位置2，嗎啉之位置4，及哢唑或β-哢啉之位置9。

【0044】 術語「甲氧基」係指-O-CH_3。

【0045】 術語「羥基」係指-OH。

【0046】 術語「t-丁基」或「tBu」係指第三丁基。

【0047】 術語「對掌性」係指具有鏡像搭檔之非重疊性之性質的分子，而術語「非對掌性」係指在其鏡像搭檔上可重疊之分子。

【0048】 術語「立體異構體」係指具有相同化學組成，但是關於原子或基團於空間中之排列不同之化合物。

【0049】 「非對映異構體」係指具有兩個或更多個對掌性中心且其分子非彼此之鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同物理性質，例如，熔點、沸點、光學性質及反應性。非對映異構體之混合物可在高解析分析程序(諸如電泳及層析法)下分離。

【0050】 「對映異構體」係指化合物之兩種立體異構體，其為彼此之非可重疊鏡像。

【0051】 本文中所用之立體化學定義及慣例一般按照S. P. Parker編輯，McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York；及Eliel, E.及Wilen, S.，Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York。許多有機化合物以光學活性形式存在，即，其具有旋轉平面偏振光之平面之能力。於描述光學活性化合物中，使用首碼D及L或R及S表示分子關於其對

掌性中心之絕對構型。採用首碼d及l或(+)及(-)指示平面偏振光藉由化合物旋轉之信號，其中(-)或l意指該化合物係左旋。利用(+)或d首碼之化合物係右旋。針對給定化學結構，此等立體異構體係相同，不同之處在於其為彼此之鏡像。亦可將特定立體異構體稱作對映異構體，及經常將此等異構體之混合物稱作對映異構體混合物。將對映異構體之50:50混合物稱作外消旋混合物或外消旋物，其可在化學反應或製程中不存在立體選擇或立體特異性之情況下出現。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」係指缺乏光學活性之兩種對映異構體物質之等莫耳混合物。

【0052】 術語「共同投與(co-administration/co-administering)」或「組合療法」係指同時投與(同時投與兩種或更多種治療劑)及變化時間投與(在與投與另外治療劑之時間不同之時間投與一或多種治療劑)二者，只要治療劑存在於患者中至一定程度，較佳地在有效量下，同時。於某些較佳態樣中，本文中所述之本發明化合物中之一或多者與至少一種另外生物活性劑(尤其包括抗癌劑)組合共同投與。於特別佳態樣中，化合物之共同投與導致協同活性及/或治療，包括抗癌活性。

【0053】 如本文中所用，除非另有指定，否則術語「化合物」係指本文中揭示之任何特定化學化合物且包括其互變異構體、區域異構體、幾何異構體，及在適用之情況下立體異構體(包括光學異構體(對映異構體)及其他立體異構體(非對映異構體))，以及於上下文中適用之情況下其醫藥上可接受之鹽及衍生物(包括前藥形式)。就其於上下文中使用而言，該術語化合物一般係指單一化合物，而且可包括其他化合物，諸如所揭示化合物之立體異構體、區域異構體及/或光學異構體(包括外消旋混合物)以及特定對映異構體或對映異構體濃化之混合物。於上下文中該術語亦係指化

合物之前藥形式，其已經改性以促進化合物至活性位點之投與及遞送。應注意的是於描述本發明化合物中，尤其描述許多取代基及與之相關之變數。一般技術者應瞭解，本文中描述之分子為如下文中一般所述之穩定化合物。當顯示鍵⟋時，於所示化合物之上下文中表示雙鍵及單鍵二者。

【0054】 如本文中所用，與化學結構中之鍵相交之波浪線「〰」指示原子之連接點，至該原子之波浪鍵於化學結構中連接至分子之其餘部分，或至分子之片段之其餘部分。

【0055】 於本文中所揭示之某些實施例中，某些基團(例如，苯基或雜芳基)被描述為「經取代」。於一些此等實施例中，該「經取代」之基團可經1、2、3、4、5或更多個取代基取代，如本文中所指示。於某些實施例中，某些基團可經獨立地選自(但不限於)以下之一或多個取代基取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵基(即，鹵素)、鹵烷基、側氧基、OH、CN、-O-烷基、S-烷基、NH-烷基、$N(烷基)_2$、O-環烷基、S-環烷基、NH-環烷基、$N(環烷基)_2$、N(環烷基)(烷基)、NH_2、SH、SO_2-烷基、P(O)(O-烷基)(烷基)、$P(O)(O-烷基)_2$、$Si(OH)_3$、$Si(烷基)_3$、Si(OH)(烷基)$_2$、CO-烷基、CO_2H、NO_2、SF_5、SO_2NH-烷基、$SO_2N(烷基)_2$、SONH-烷基、$SON(烷基)_2$、CONH-烷基、$CON(烷基)_2$、N(烷基)CONH(烷基)、N(烷基)$CON(烷基)_2$、NHCONH(烷基)、$NHCON(烷基)_2$、$NHCONH_2$、N(烷基)SO_2NH(烷基)、N(烷基) $SO_2N(烷基)_2$、$NHSO_2NH$(烷基)、$NHSO_2N(烷基)_2$、及$NHSO_2NH_2$。

【0056】 本文中其他地方仍提供另外定義及縮略語。

【0057】 在提供值之範圍之情況下，應瞭解，除非上下文中另有明確指定，否則在該範圍之上限與下限之間之至下限之單位之十分之一的各

介入值(諸如於含有許多碳原子之基團之情況下，於該情況下，提供落入該範圍內之各碳原子數目)及該指定範圍內之任何其他指定或介入值涵蓋於本發明內。可獨立地包含於更小範圍內之此等更小範圍之上限及下限亦涵蓋於本發明內，經受指定範圍內之任何特定排除限制。在指定範圍包含限制中之一者或二者之情況下，排除彼等包含之限制二者之範圍亦包含於本發明中。

【0058】 如本文中及隨附申請專利範圍中所用，除非上下文中另有明確指定，否則本文中使用冠詞「一(a / an)」係指該冠詞之一個或超過一個(即，至少一個)語法對象。舉例而言，「一元素」意指一種元素或超過一種元素。

【0059】 於申請專利範圍以及以上說明書中，過渡短語，諸如「包括」、「包含」、「攜帶」、「具有」、「含有」、「涉及」、「固持」、「由...組成」及類似者應理解為開放式，即，意指包括但不限於。僅過渡短語「由...組成」及「基本上由...組成」應各自為封閉或半封閉過渡短語，如於United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures，第2111.03節中所述。

【0060】 如本文中於說明書及申請專利範圍中所用，關於一或多個元素之清單之短語「至少一者」應理解為意指選自要素之清單中之要素中之任一者或多者的至少一個要素，但是不一定包括要素之清單內特定所列之各者及每個要素中之至少一者且不排除要素之清單中之要素之任何組合。此定義亦允許除了要素之清單內特定識別之要素外之要素可視情況出現，就此而言短語「至少一者」係指特定識別之彼等要素，無論相關或不相關。因此，作為非限制性實例，「A及B中之至少一者」(或等效地，「A

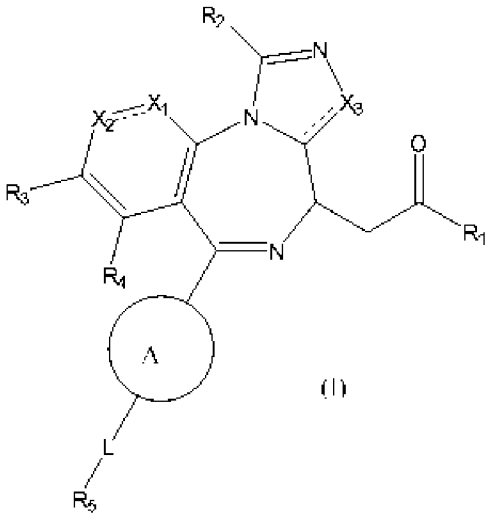
或B中之至少一者」或等效地「A及/或B中之至少一者」)可於一實施例中係指至少一者，視情況包含超過一者，A，其中不存在B (及視情況包含除了B外之要素)；於另一實施例中，係指至少一者，視情況包含超過一者，B，其中不存在A (及視情況包含除了A外之要素)；於又一實施例中，係指至少一者，視情況包含超過一者，A，及至少一者，視情況包含超過一者，B (及視情況包含其他要素)等。

【0061】 亦應瞭解，於包含超過一個步驟或行為之本文中所述之某些方法中，除非上下文中另有指定，否則該方法之步驟或行為之順序不一定受限於詳述該方法之步驟或行為之順序。

【0062】 如上所指示，該描述係關於抑制及/或降解布羅莫域蛋白質(例如，BRD4)之化合物或其鹽。於一些實施例中，該等化合物或其鹽結合至、抑制及/或降解布羅莫域蛋白質及特定言之BRD4。

II. BRD4抑制劑化合物

【0063】 於一態樣中，本發明係關於式(I)化合物：



(I)

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體；

其中：

X_1為S或C(R_{11})；

X_2係不存在或為$C(R_{12})$；

X_3為N或O；

環A為苯基或6員雜芳基，其中環A於一實施例中視情況進一步經選自由鹵基、羥基、-C_{1-3}-烷基、-O-C_{1-3}-烷基及-NH_2組成之群之一或多個取代基取代；

R_1為-O-C_1-C_6-烷基或-$N(R_8)(R_9)$；

R_2為甲基；

R_3、R_4、R_{11}及R_{12}各獨立地選自由H、甲基及甲氧基組成之群；

R_5係選自由-$N(R_6)(R_7)$、-$C(H)(CH_3)$-NH_2、-$C(CH_3)_2$-NH_2、甲基及羥基組成之群；

R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2、羥基及-$C(O)CH_3$組成之群；

R_8及R_9係獨立地選自由H、C_1-C_4-烷基及苯基組成之群，其中該苯基視情況經R_{10}取代；

R_{10}為羥基；

L係選自C_1-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基及C_2-C_4伸炔基組成之群；且

------為單鍵或雙鍵；其中當X_1為$C(R_{11})$時，------為X_1與X_2之間之雙鍵，且當X_3為N時，------為X_3與分子其餘部分之間之雙鍵。

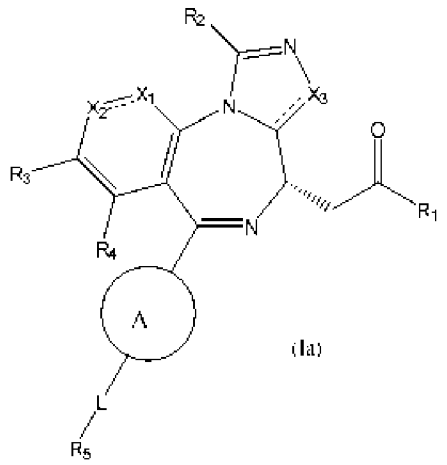
【0064】 於一實施例中，該化合物為式(I)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中X_1、X_2、X_3、環A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}及------係如上針對式(I)所定義，且其中L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基。

【0065】 於一實施例中，R^5係選自由CH_3、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、

$N(CH_3)_2$、$NH(OH)$、$NH\text{-}C(NH)(NH_2)$、$NH\text{-}C(O)(CH_3)$、$CH(CH_3)\text{-}NH_2$及$C(CH_3)_2\text{-}NH_2$組成之群。於一實施例中，R^5係選自由NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$NH(OH)$、$CH(CH_3)\text{-}NH_2$及$NH\text{-}C(NH)(NH_2)$組成之群。

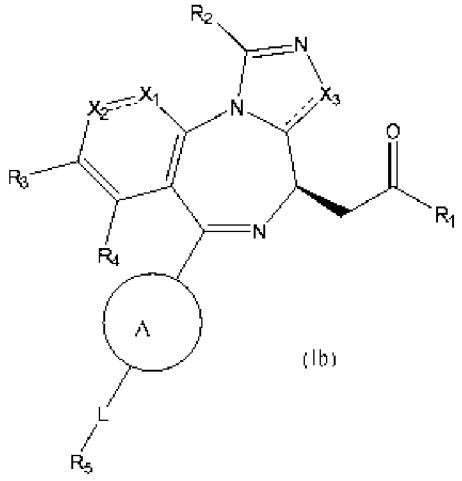
【0066】 於一實施例中，該化合物為式(I)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中X_1、X_2、X_3、環A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}及------係如上針對式(I)所定義，且其中R_5為$-N(R_6)(R_7)$；R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、$-C(NH)\text{-}NH_2$及羥基組成之群；且L為C_3-C_4伸烷基、C_3-C_4伸烯基或C_3-C_4伸炔基。

【0067】 於一態樣中，本發明係關於式(Ia)或(Ib)化合物：



(Ia)

，



(Ib)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)；

其中X_1、X_2、X_3、環A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、L及------係如上針對式(I)所定義。

【0068】 於一實施例中，該化合物為式(Ia)或(Ib)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基。

【0069】 於一實施例中，該化合物為式(Ia)或(Ib)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R^5係選自由CH_3、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、

$N(CH_3)_2$、$NH(OH)$、$NH\text{-}C(NH)(NH_2)$、$NH\text{-}C(O)(CH_3)$、$CH(CH_3)\text{-}NH_2$及$C(CH_3)_2\text{-}NH_2$組成之群。於一實施例中，R^5係選自由NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$NH(OH)$、$CH(CH_3)\text{-}NH_2$及$NH\text{-}C(NH)(NH_2)$組成之群。

【0070】 於一實施例中，該化合物為式(Ia)或(Ib)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_5為$-N(R_6)(R_7)$；R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、$-C(NH)\text{-}NH_2$及羥基組成之群；且L為C_3-C_4伸烷基、C_3-C_4伸烯基或C_3-C_4伸炔基。

【0071】 於一實施例中，該化合物為式(Ia)或(Ib)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L為C_1-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基；且R_5係選自由$-N(R_6)(R_7)$組成之群，其中R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、$-C(NH)\text{-}NH_2$及羥基組成之群。

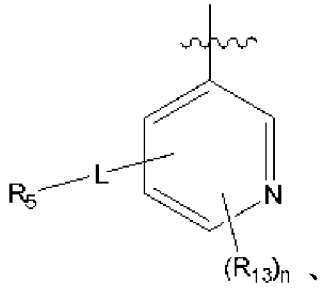
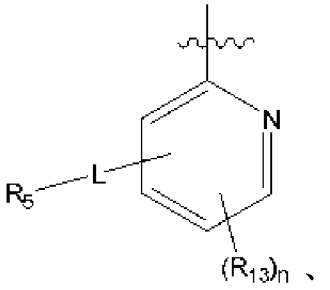
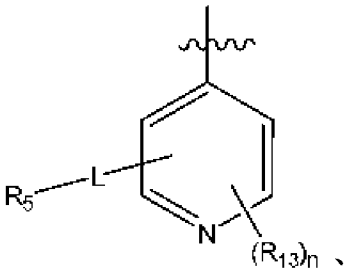
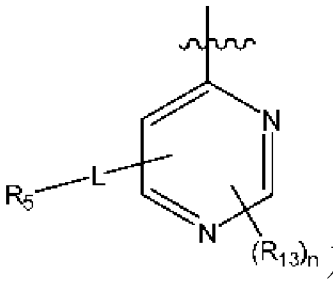
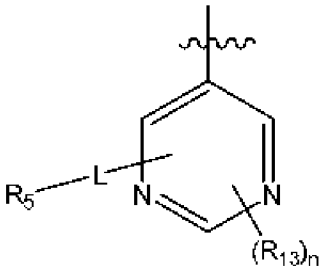
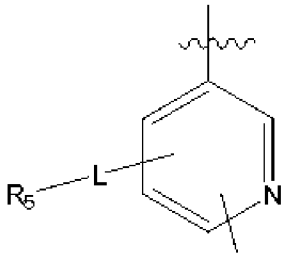
【0072】 於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中環A進一步經1、2、3或4個R_{13}基團取代，其中各R_{13}基團係獨立地選自由H、鹵基、羥基、$-C_{1\text{-}3}$-烷基、$-O\text{-}C_{1\text{-}3}$-烷基及$-NH_2$組成之群，或係獨立地選自由H及鹵基組成之群。

【0073】 於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中環A係選自由苯基、吡啶基及嘧啶基組成之群。

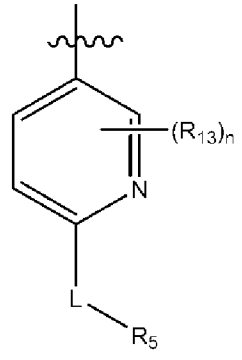
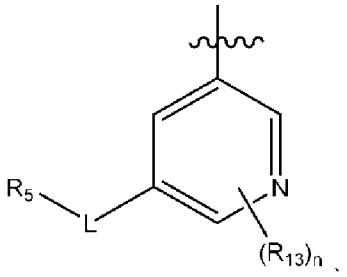
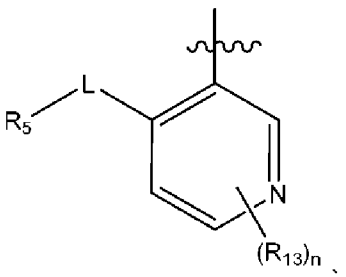
【0074】 於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中環A為6員雜芳基，其中該6員雜芳基視情況進一步經取代。於一特定實施例中，該6員雜芳基係選自由視情況經取代之吡啶基及視情況經取代之嘧啶基組成之群。

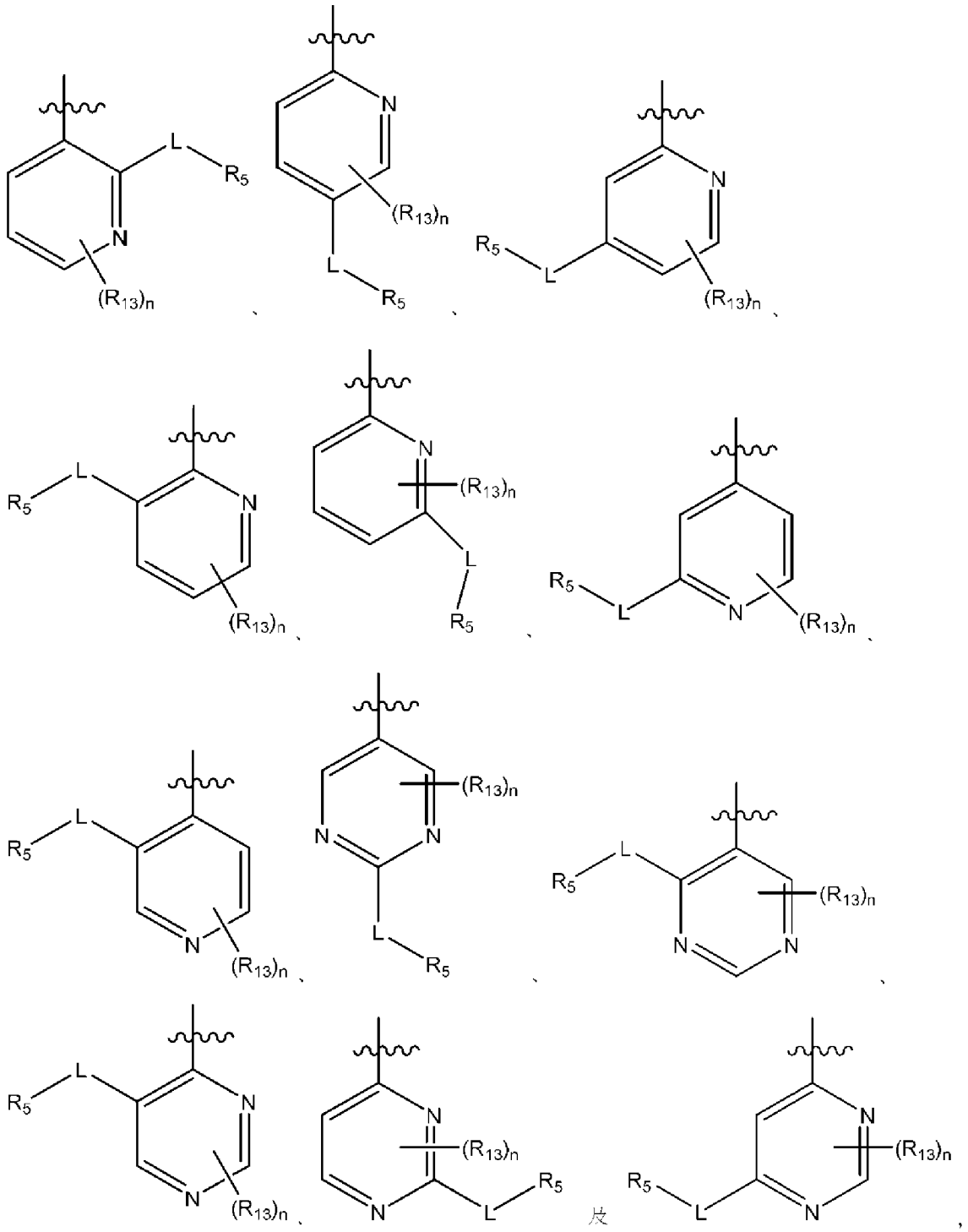
【0075】 於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其鹽

(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中環A為6員雜芳基，且該6員雜芳基與L及R_5一起係選自由以下組成之群：

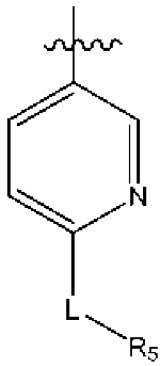

、

、

、

及

，其中R_5、R_{13}及L係如上針對式(I)、(Ia)或(Ib)所定義，且n為0、1、2或3。於一特定實施例中，環A與L及R_5一起為

，其中R_5、R_{13}及L係如上針對式(I)、(Ia)或(Ib)所定義，且n為0、1、2或3。

【0076】 於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中環A為6員雜芳基，且該6員雜芳基與L及R_5一起係選自由以下組成之群：


、

、

、

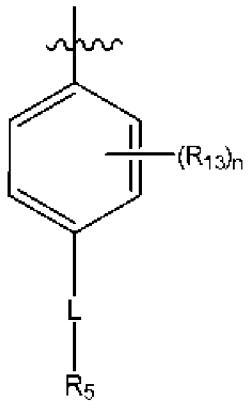
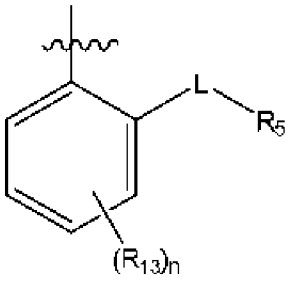
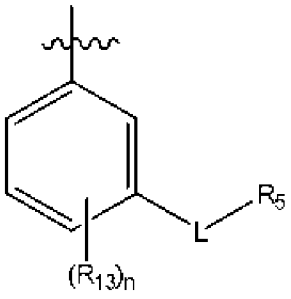


其中L、R_5及R_{13}係如上針對式(I)、(Ia)或(Ib)所定義，且n為0、1、2

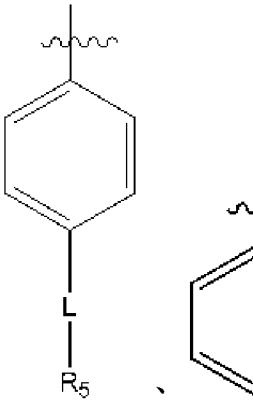
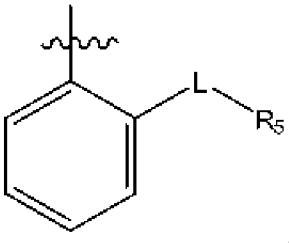
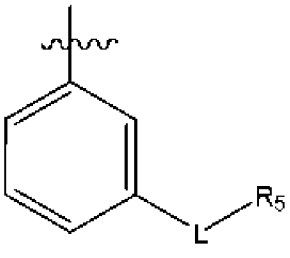


或3。於一特定實施例中，環A與L及R_5一起為 ，其中L及R_5係如上針對式(I)、(Ia)或(Ib)所定義。

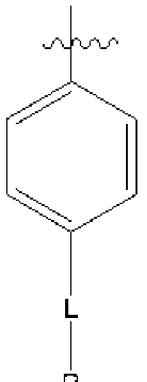
【0077】 於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中環A為苯基，其中該苯基視情況進一步經取代。於一實施例中，環A與L及R_5一起係選自由以下組成之群：


、

及

，其中R_5、R_{13}及L係如上針對式(I)、(Ia)或(Ib)所定義，且n為0、1、2、3或4。

【0078】 於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中環A與L及R_5一起係選自由以下組成之群：

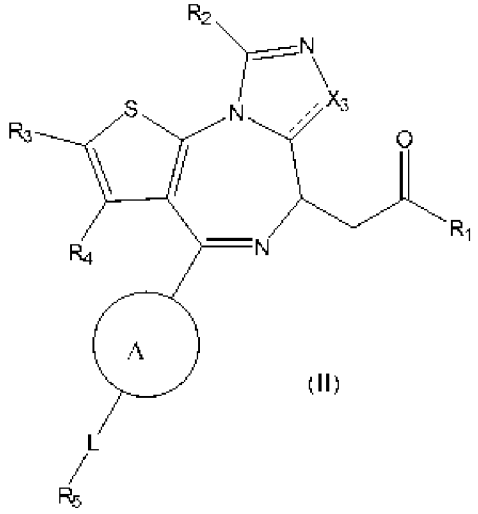

、

及

，

其中R_5、R_{13}及L係如上針對式(I)、(Ia)或(Ib)所定義。

【0079】 於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中環A與L及R_5一起為 

，其中L及R_5係如上針對式(I)、(Ia)或(Ib)所定義。

【0080】 於一實施例中，該化合物為式(I)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中X_1為S，且X_2係不存在。例如，於一特定實施例中，該化合物為式(II)化合物：

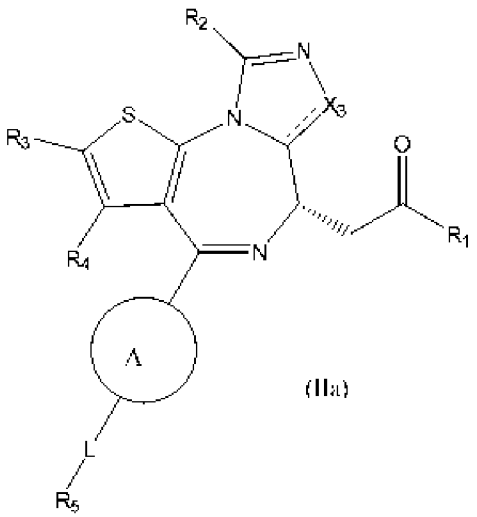


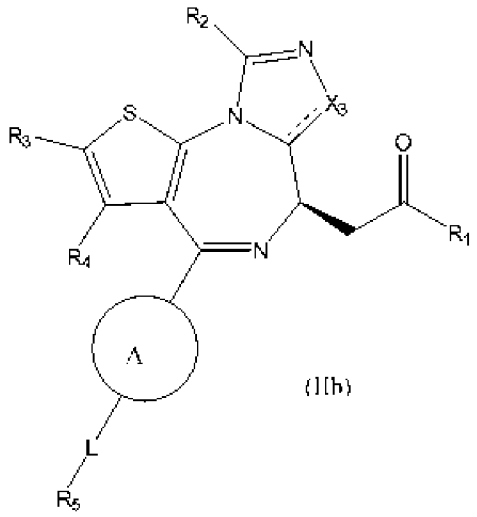
(II)

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體；

其中X_3、環A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、L及 ------ 係如上針對式(I)所定義。

【0081】 於一實施例中，該化合物為式(IIa)或(IIb)化合物：


(IIa)


(IIb)

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)；

其中X_3、環A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、L及------係如上針對式(I)所定義。

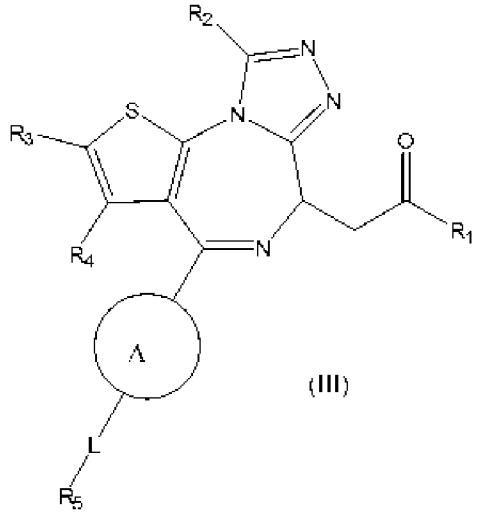
【0082】 於一實施例中，該化合物為式(II)、(IIa)、(IIb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基。

【0083】 於另一實施例中，該化合物為式(II)、(IIa)、(IIb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_5為-N(R_6)(R_7)；R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2及羥基組成之群；且L為C_3-C_4伸烷基、C_3-C_4伸烯基或C_3-C_4伸炔基。

【0084】 於一實施例中，該化合物為式(II)、(IIa)、(IIb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R^5係選自由CH_3、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)、NH-C(NH)(NH_2)、NH-C(O)(CH_3)、$CH(CH_3)$-NH_2及$C(CH_3)_2$-NH_2組成之群。於一實施例中，R^5係選自由NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)、$CH(CH_3)$-NH_2及NH-C(NH)(NH_2)組成之群。

【0085】 於一實施例中，該化合物為式(I)化合物或其鹽(例如，醫

藥上可接受之鹽)，其中X_1為S；X_2係不存在；X_3為N；且 ------ 為雙鍵。例如，於一特定實施例中，該化合物為式(III)化合物：

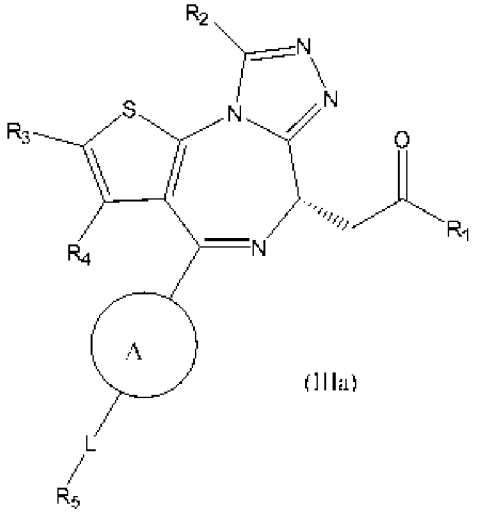


(III)

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體；

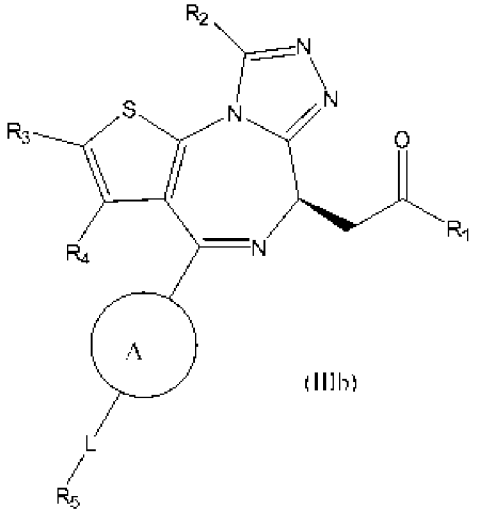
其中環A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及L係如上針對式(I)所定義。

【0086】 於一實施例中，該化合物為式(IIIa)或(IIIb)化合物：



(IIIa)

，



(IIIb)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)；

其中環A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及L係如上針對式(I)所定義。

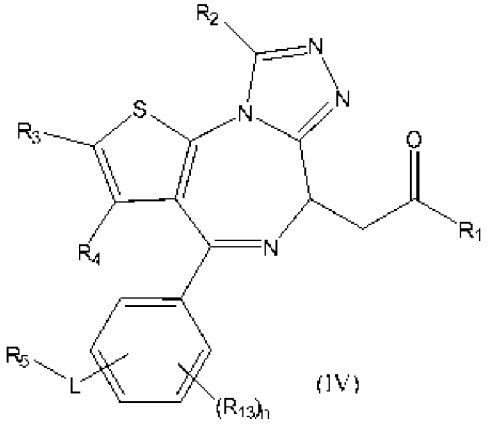
【0087】 於一實施例中，該化合物為式(III)、(IIIa)、(IIIb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基。

【0088】 於一實施例中，該化合物為式(III)、(IIIa)、(IIIb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R^5係選自由CH_3、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)、NH-C(NH)(NH_2)、NH-C(O)(CH_3)、$CH(CH_3)$-NH_2及$C(CH_3)_2$-NH_2組成之群。於一實施例中，R^5係選自由NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)、$CH(CH_3)$-NH_2及NH-C(NH)(NH_2)組成之群。

【0089】 於另一實施例中，該化合物為式(III)、(IIIa)、(IIIb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_5為-N(R_6)(R_7)；R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2及羥基組成之群；且L為C_3-C_4伸烷基、C_3-C_4伸烯基或C_3-C_4伸炔基。

【0090】 於一實施例中，該化合物為式(I)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中X_1為S；X_2係不存在；X_3為N；環A為苯基，其中該苯基可視情況進一步經取代；且------為雙鍵。

【0091】 例如，於一特定實施例中，該化合物為式(IV)化合物：



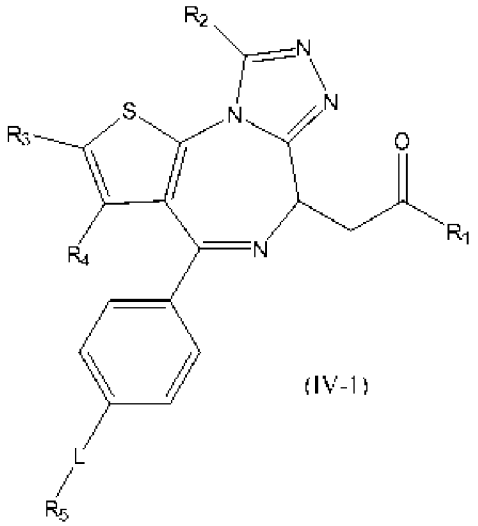
(IV)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體；

其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{13}、L及n係如上針對式(I)所定義。

【0092】 於一特定實施例中，該化合物為式(IV-1)化合物：



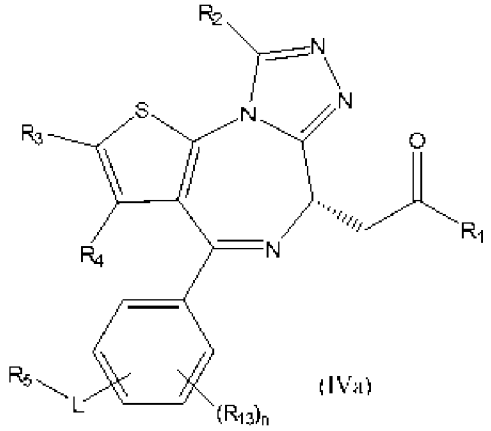
(IV-1)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體；

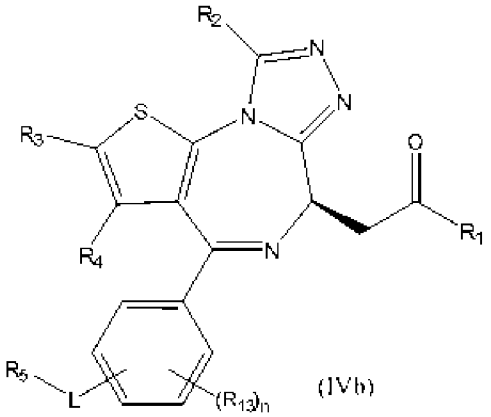
其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及L係如上針對式(I)所定義。

【0093】 於另一實施例中，該化合物為式(IVa)或(IVb)化合物：



(IVa)

，



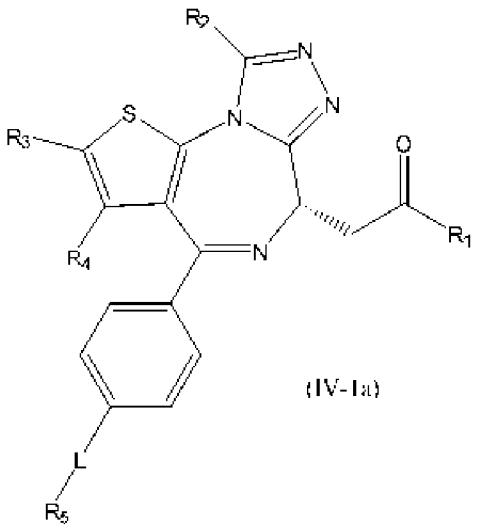
(IVb)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)；

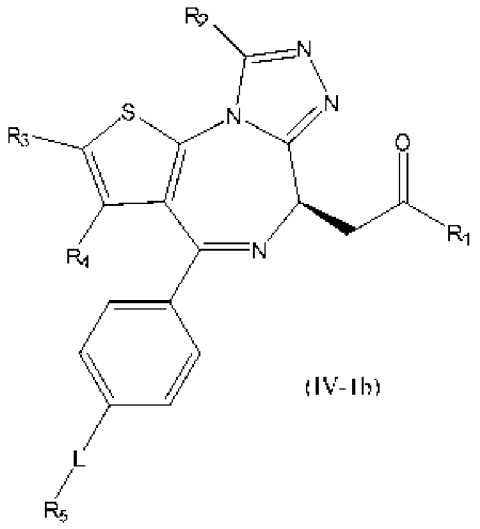
其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{13}、L及n係如上針對式(I)所定義。

【0094】 於另一實施例中，該化合物為式(IV-1a)或(IV-1b)化合物：



(IV-1a)

，



(IV-1b)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)；

其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及L係如上針對式(I)所定義。

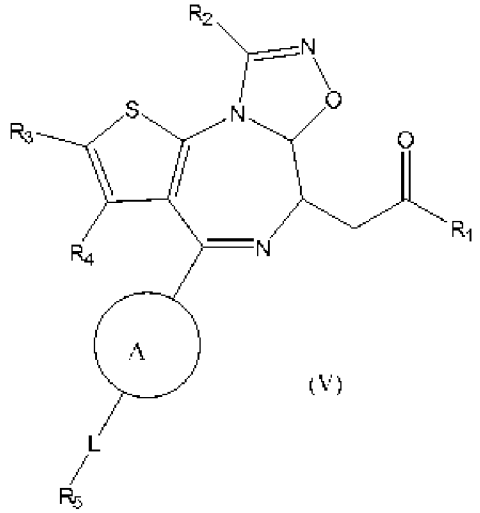
【0095】於一實施例中，該化合物為式(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)或(IV-1b)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基。

【0096】於一實施例中，該化合物為式(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)或(IV-1b)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R^5係選自由CH_3、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)、NH-C(NH)(NH_2)、NH-C(O)(CH_3)、$CH(CH_3)$-NH_2及$C(CH_3)_2$-NH_2組成之群。於一實施例中，R^5係選自由NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)、$CH(CH_3)$-NH_2及NH-C(NH)(NH_2)組成之群。

【0097】於一實施例中，該化合物為式(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)或(IV-1b)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_5為-N(R_6)(R_7)；R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2及羥基組成之群；且L為C_3-C_4伸烷基、C_3-C_4伸烯基或C_3-C_4伸炔基。

【0098】於一實施例中，該化合物為式(I)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中X_1為S；X_2係不存在；X_3為O；且 ------ 為單鍵。

例如，於一特定實施例中，該化合物為式(V)化合物：

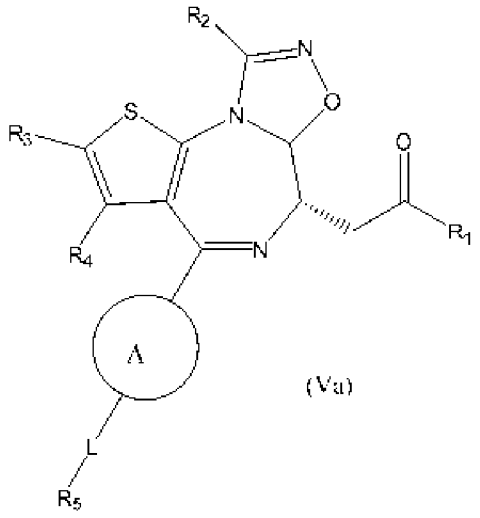


(V)

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體；

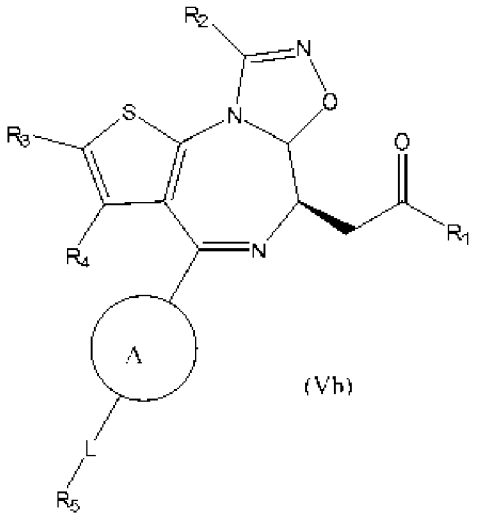
其中環A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及L係如上針對式(I)所定義。

【0099】 於另一實施例中，該化合物為式(Va)或(Vb)化合物：



(Va)

，



(Vb)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)；

其中環A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及L係如上針對式(I)所定義。

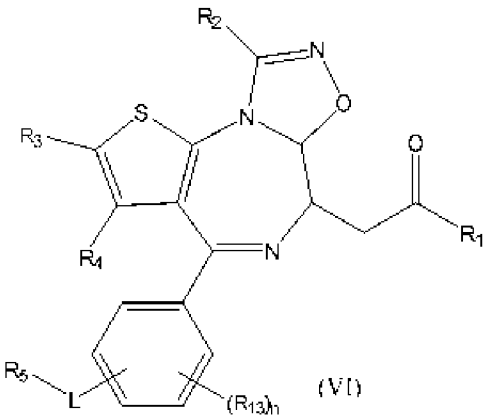
【0100】 於一實施例中，該化合物為式(V)、(Va)、(Vb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基。

【0101】 於一實施例中，該化合物為式(V)、(Va)、(Vb)化合物或其

鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R^5係選自由CH_3、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)、NH-C(NH)(NH_2)、NH-C(O)(CH_3)、$CH(CH_3)$-NH_2及$C(CH_3)_2$-NH_2組成之群。於一實施例中，R^5係選自由NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)、$CH(CH_3)$-NH_2及NH-C(NH)(NH_2)組成之群。

【0102】 於另一實施例中，該化合物為式(V)、(Va)、(Vb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_5為-N(R_6)(R_7)；R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2及羥基組成之群；且L為C_3-C_4伸烷基、C_3-C_4伸烯基或C_3-C_4伸炔基。

【0103】 於一實施例中，該化合物為式(I)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中X_1為S；X_2係不存在；X_3為O；環A為苯基，其中該苯基可視情況進一步經取代；且 ------ 為單鍵。例如，於一特定實施例中，該化合物為式(VI)化合物：

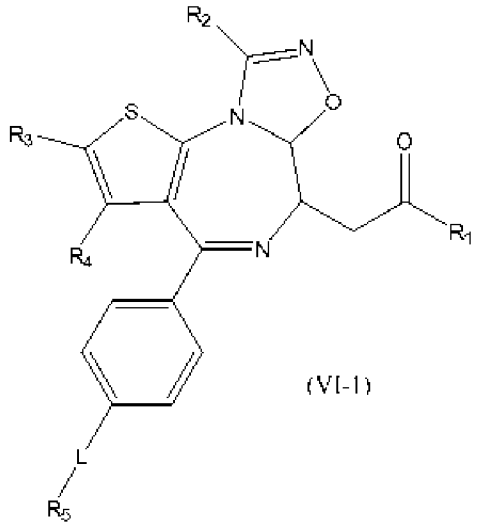


(VI)，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體；

其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{13}、L及n係如上針對式(I)所定義。

【0104】 於一特定實施例中，該化合物為式(VI-1)化合物：



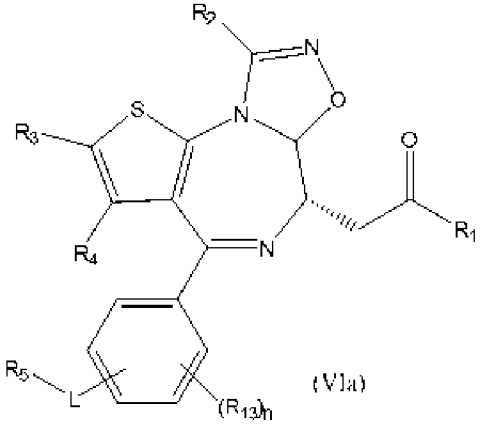
(VI-1)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體；

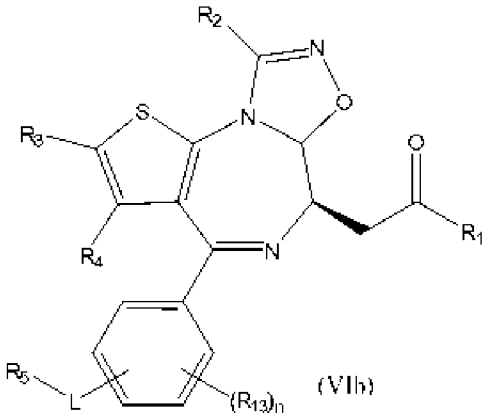
其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及L係如上針對式(I)所定義。

【0105】於另一實施例中，該化合物為式(VIa)或(VIb)化合物：



(VIa)

，



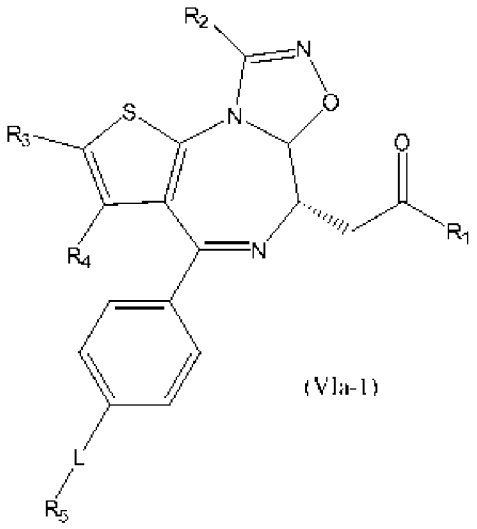
(VIb)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)；

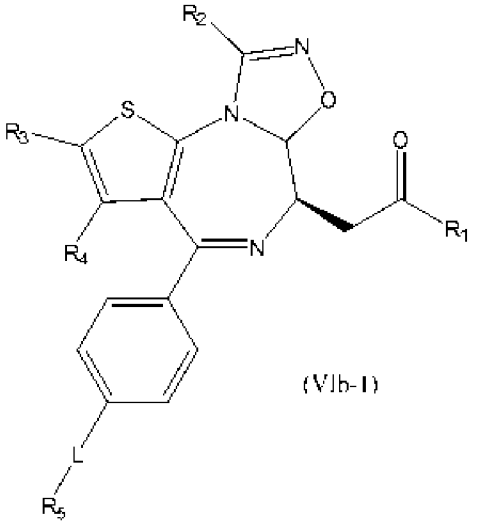
其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{13}、L及n係如上針對式(I)所定義。

【0106】於另一實施例中，該化合物為式(VI-1a)或(VI-1b)化合物：



(VIa-1)

，



(VIb-1)

，

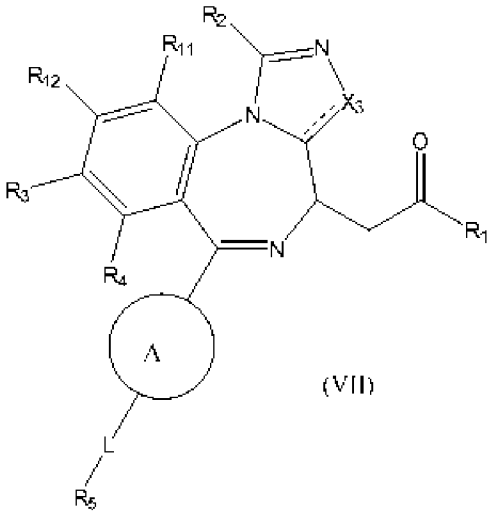
或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)；

其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及L係如上針對式(I)所定義。

【0107】於一實施例中，該化合物為式(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)或(VI-1b)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基。

【0108】於另一實施例中，該化合物為式(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)或(VI-1b)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_5為-N(R_6)(R_7)；R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2及羥基組成之群；且L為C_3-C_4伸烷基、C_3-C_4伸烯基或C_3-C_4伸炔基。

【0109】於一實施例中，該化合物為式(I)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中X_1為C(R_{11})且X_2為C(R_{12})。例如，於一特定實施例中，該化合物為式(VII)化合物：



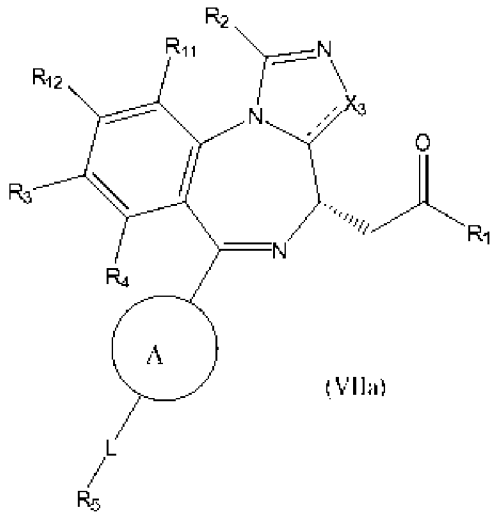
(VII)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體；

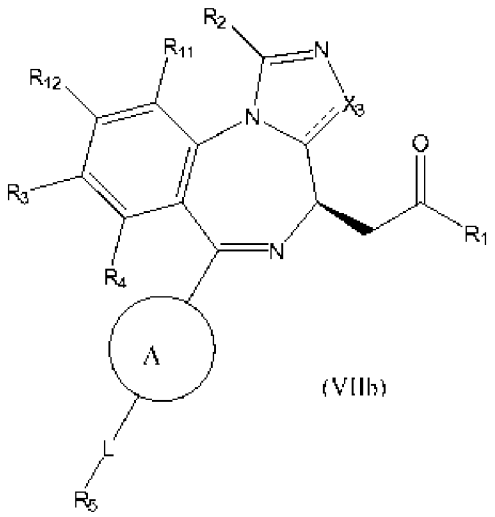
其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{11}、R_{12}、R_{13}、L及------係如上針對式(I)所定義。

【0110】 於另一實施例中，該化合物為式(VIIa)或(VIIb)化合物：



(VIIa)

，



(VIIb)

，

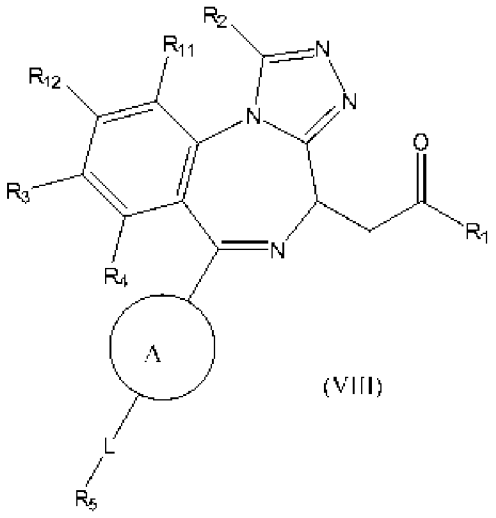
或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)；

其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{11}、R_{12}、L及------係如上針對式(I)所定義。

【0111】 於一實施例中，該化合物為式(VII)、(VIIa)、(VIIb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基。

【0112】 於另一實施例中，該化合物為式(VII)、(VIIa)、(VIIb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_5為-N(R_6)(R_7)；R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2及羥基組成之群；且L為C_3-C_4伸烷基、C_3-C_4伸烯基或C_3-C_4伸炔基。

【0113】 於一實施例中，該化合物為式(I)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中X_1為C(R_{11})，X_2為C(R_{12})，X_3為N，且 ------ 為雙鍵。例如，於一特定實施例中，該化合物為式(VIII)化合物：



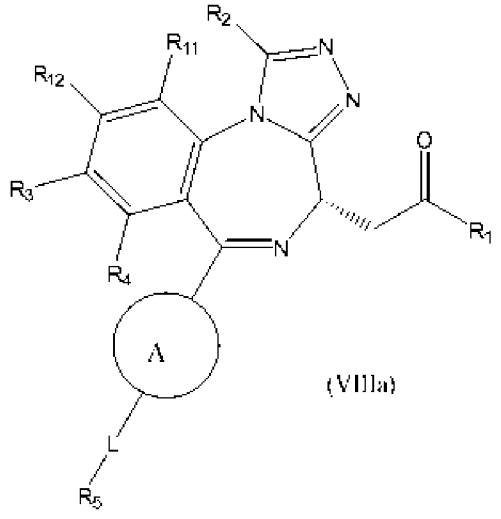
(VIII)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體；

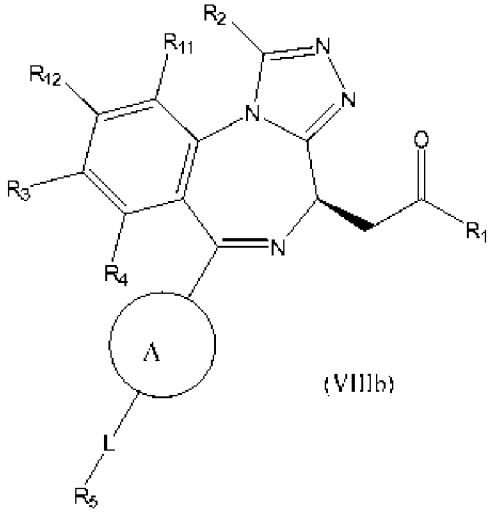
其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{11}、R_{12}及L係如上針對式(I)所定義。

【0114】 於另一實施例中，該化合物為式(VIIIa)或(VIIIb)化合物：



(VIIIa)

，



(VIIIb)

，

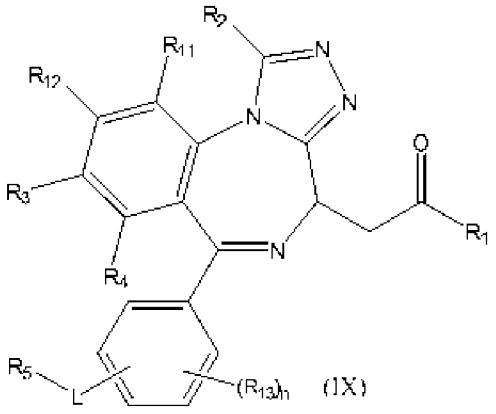
或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)；

其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{11}、R_{12}及L係如上針對式(I)所定義。

【0115】 於一實施例中，該化合物為式(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基。

【0116】 於另一實施例中，該化合物為式(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_5為-N(R_6)(R_7)；R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2及羥基組成之群；且L為C_3-C_4伸烷基、C_3-C_4伸烯基或C_3-C_4伸炔基。

【0117】 於一實施例中，該化合物為式(I)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中X_1為C(R_{11})；X_2為C(R_{12})；X_3為N；環A為苯基，其中該苯基可視情況進一步經取代；且 ------ 為雙鍵。例如，於一特定實施例中，該化合物為式(IX)化合物：



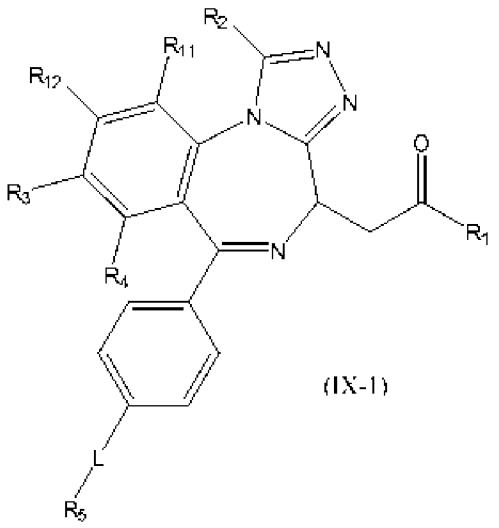
(IX)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體；

其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{11}、R_{12}、R_{13}、L及n係如上針對式(I)所定義。

【0118】 於另一實施例中，該化合物為式(IX-1)化合物：



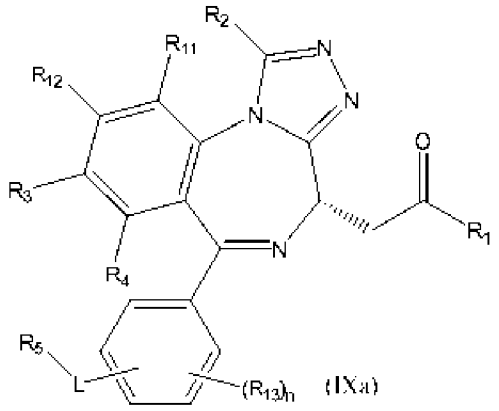
(IX-1)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體；

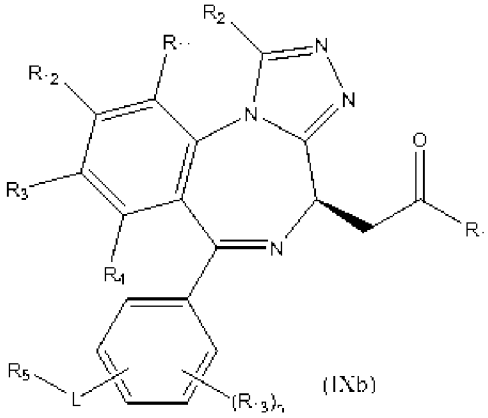
其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{11}、R_{12}及L係如上針對式(I)所定義。

【0119】 於另一實施例中，該化合物為式(IXa)或(IXb)化合物：



(IXa)

，



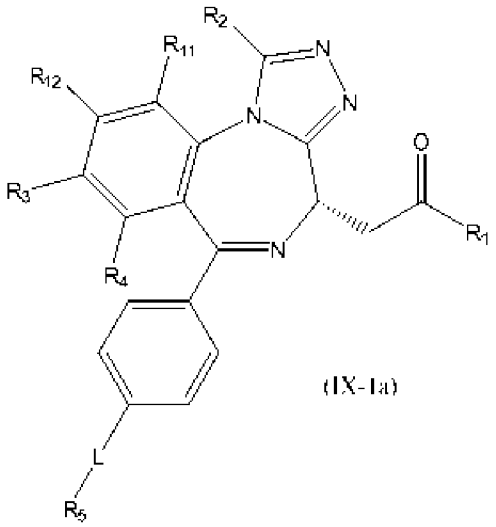
(IXb)

，

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)；

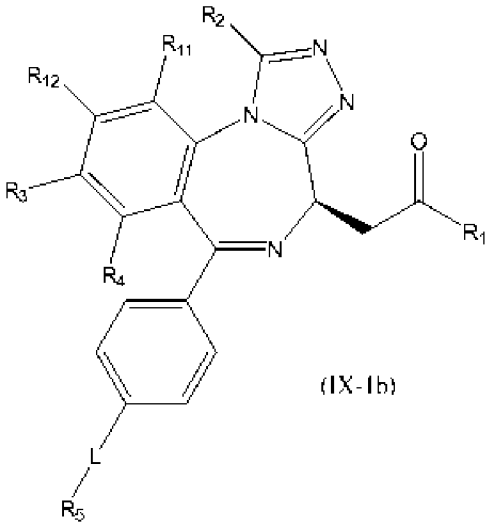
其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{11}、R_{12}、R_{13}、L及n係如上針對式(I)所定義。

【0120】 於另一實施例中，該化合物為式(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物：



(IX-1a)

,



(IX-1b)

,

或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)；

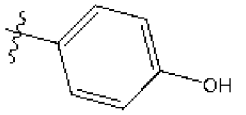
其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{11}、R_{12}及L係如上針對式(I)所定義。

【0121】於一實施例中，該化合物為式(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基。

【0122】於一實施例中，該化合物為式(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_5為-N(R_6)(R_7)；R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2及羥基組成之群；且L為C_3-C_4伸烷基、C_3-C_4伸烯基或C_3-C_4伸炔基。

【0123】於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化 合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_1為-O-C_1-C_4-烷基。於一此實施例中，R_1為-O-第三丁基。於另一此實施例中，R_1為-O-CH_3。

【0124】於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_1為-N(R_8)(R_9)。於一實施例中，R_8及R_9各為H。於一實施例中，R_8為H且R_9為C_1-C_4烷基。於仍另一實施例中，R_8為H且R_9為乙基。於一實施例中，R_8為H且R_9為經R_{10}取代之苯基。

【0125】於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_1為-N(R_8)(R_9)，R_8為H且R_9為經R_{10}取代之苯基，且R_{10}為羥基。於一實施例中，R_9及R_{10}一起為

。

【0126】於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_3及R_4各為甲基。於一實施例中，R_3及R_4各為H。於一實施例中，R_3為甲氧基且R_4為H。於一實施例

中，R_3為H且R_4為甲氧基。

【0127】於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_5為-N(R_6)(R_7)。於一此實施例中，R_6及R_7各為H。於一實施例中，R_6為H且R_7為甲基。於一實施例中，R_6及R_7各為甲基。於一實施例中，R_6為H且R_7為-C(NH)-NH_2。於一實施例中，R_6為H且R_7為羥基。於一實施例中，R_6為H且R_7為-C(O)CH_3。

【0128】於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中R_5係選自由-C(H)(CH_3)-NH_2、-C(CH_3)$_2$-NH_2、甲基及羥基組成之群。於一此實施例中，R_5為-C(H)(CH_3)-NH_2。於另一實施例中，R_5為-C(CH_3)$_2$-NH_2。於另一實施例中，R_5為甲基。於另一實施例中，R_5為羥基。

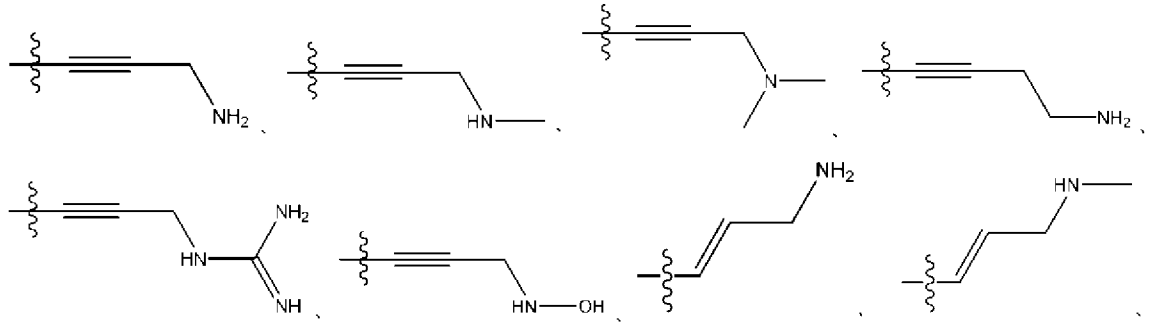
【0129】於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合

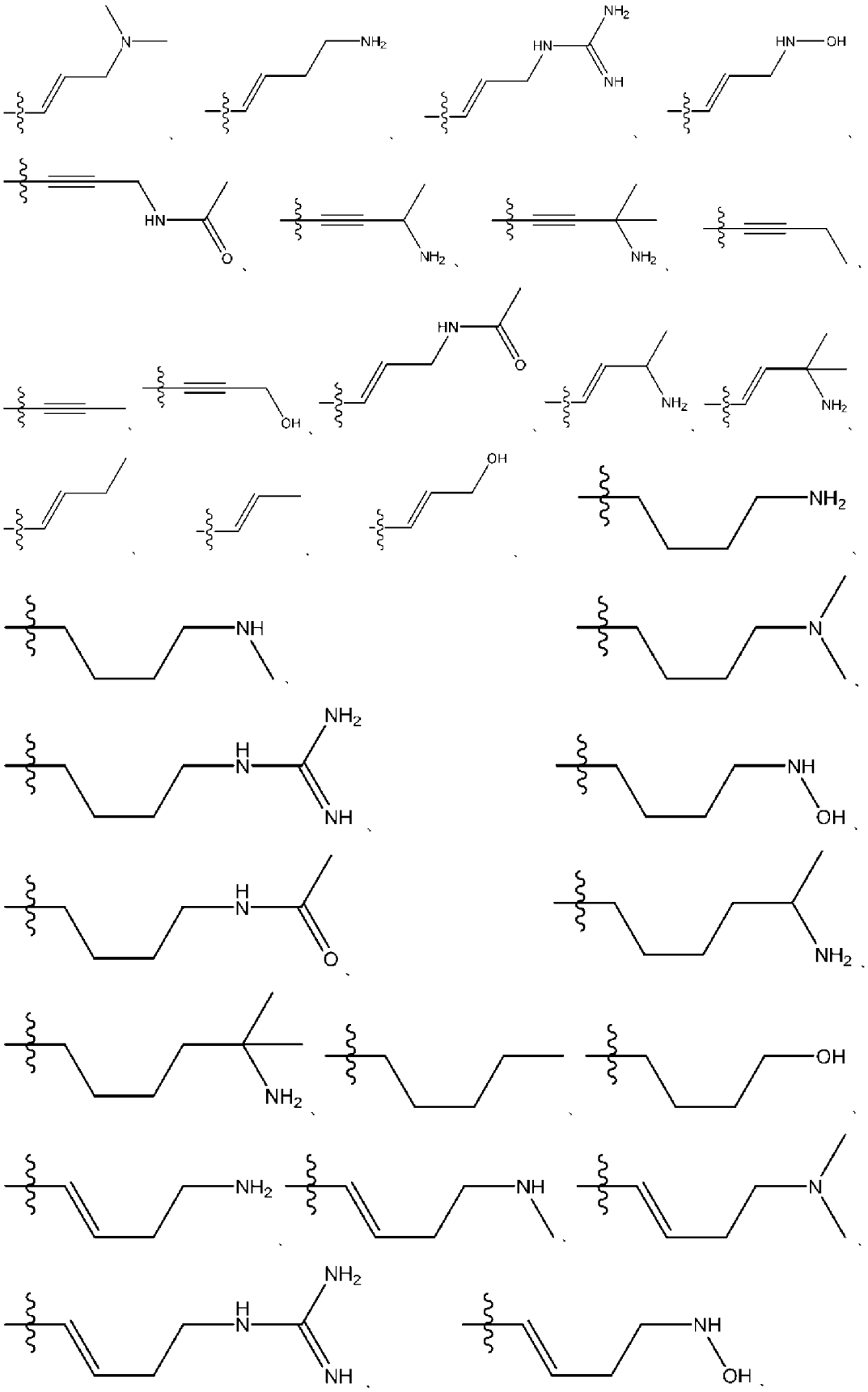
物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L為C_3-C_4伸烷基。

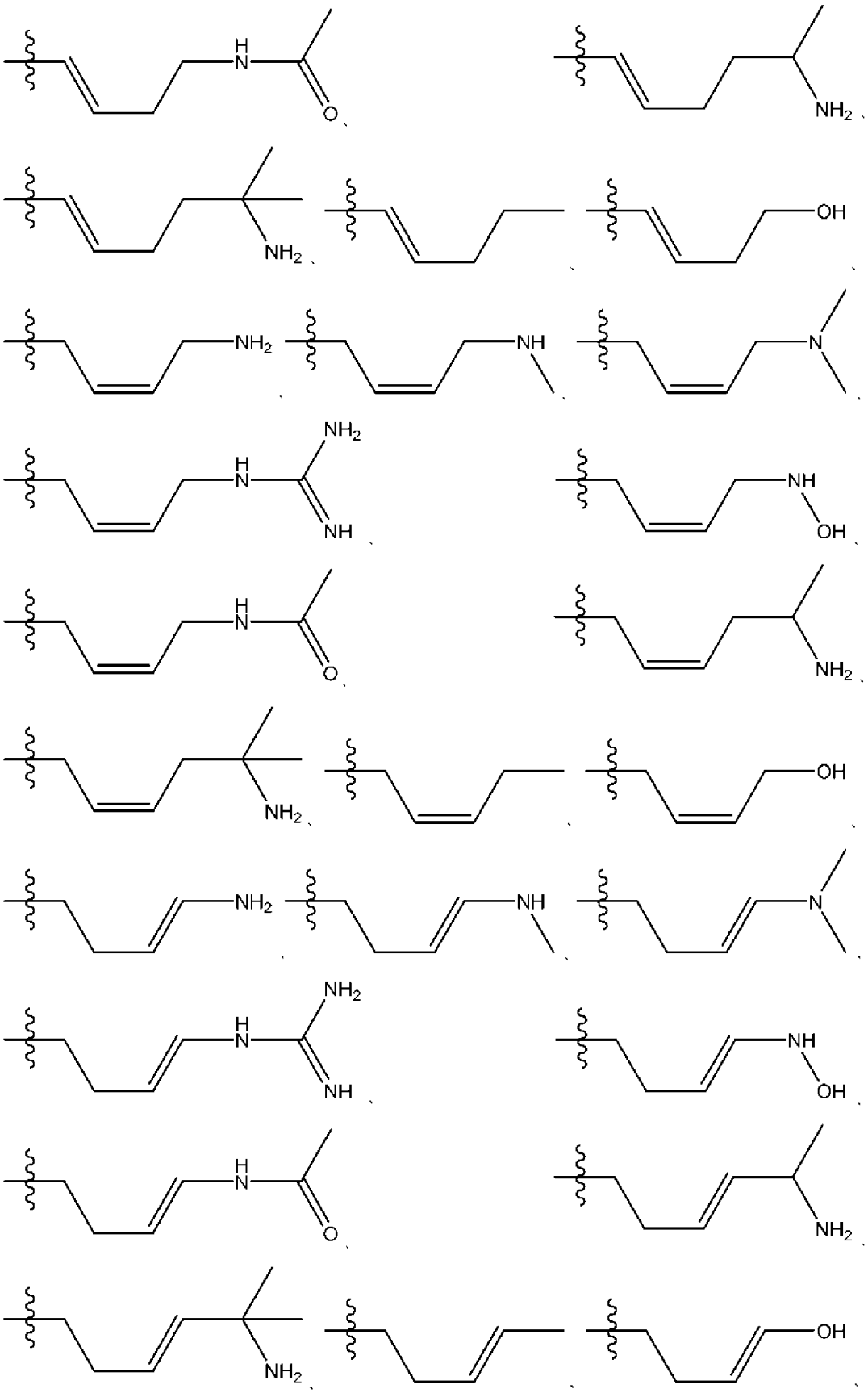
【0130】於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L為C_3-C_4伸烯基。

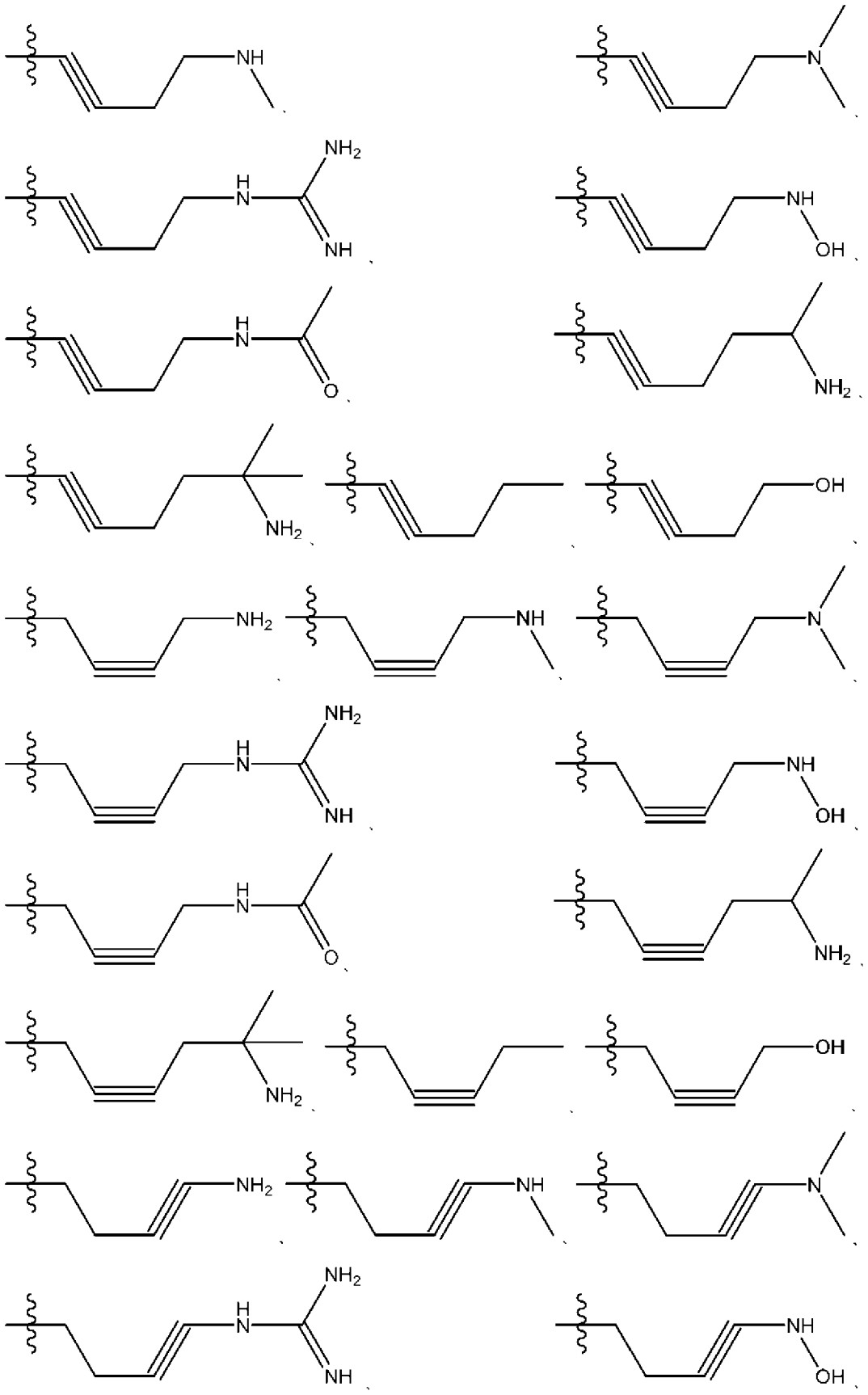
【0131】於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L為C_3-C_4伸炔基。

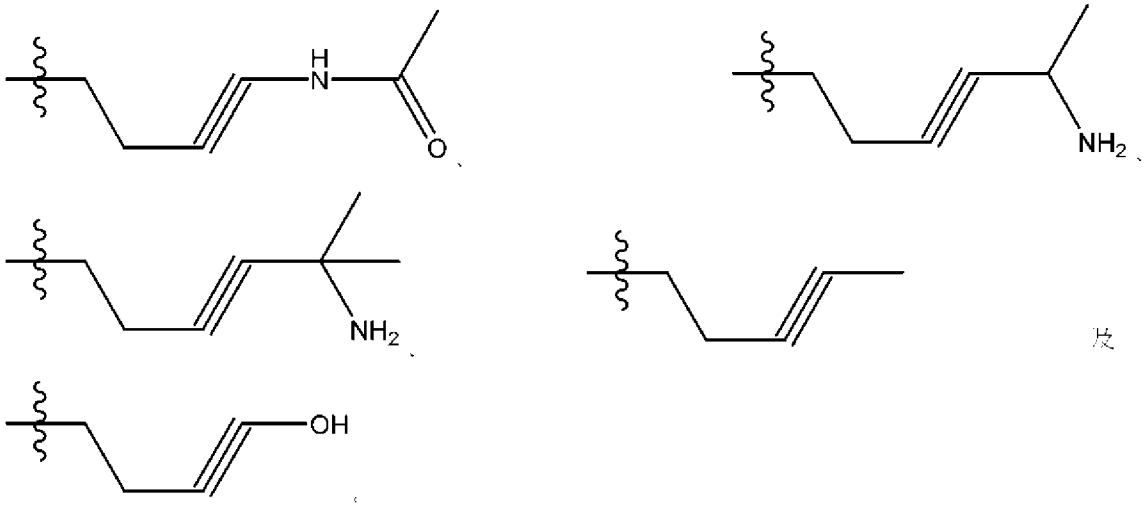
【0132】於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L及R_5一起係選自由以下組成之群：



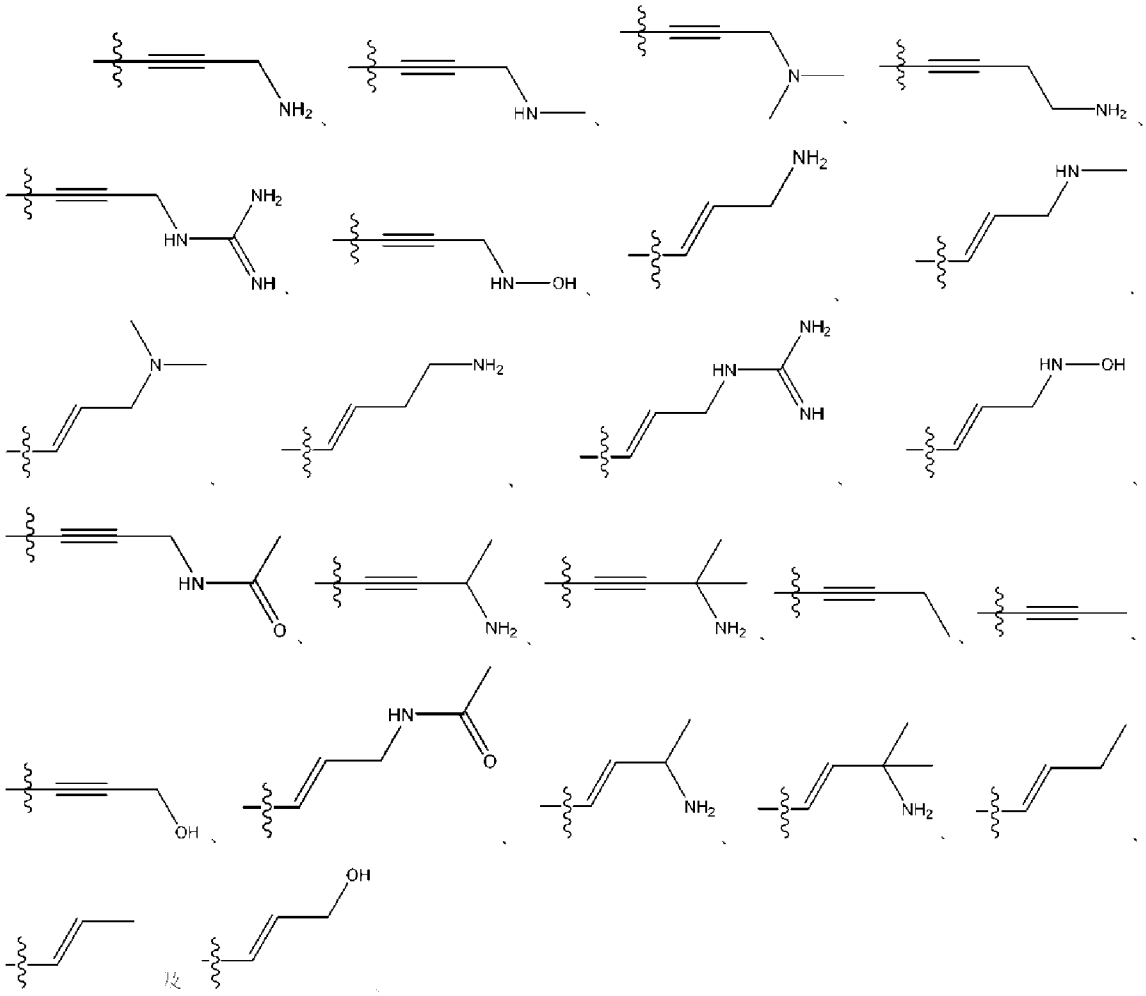




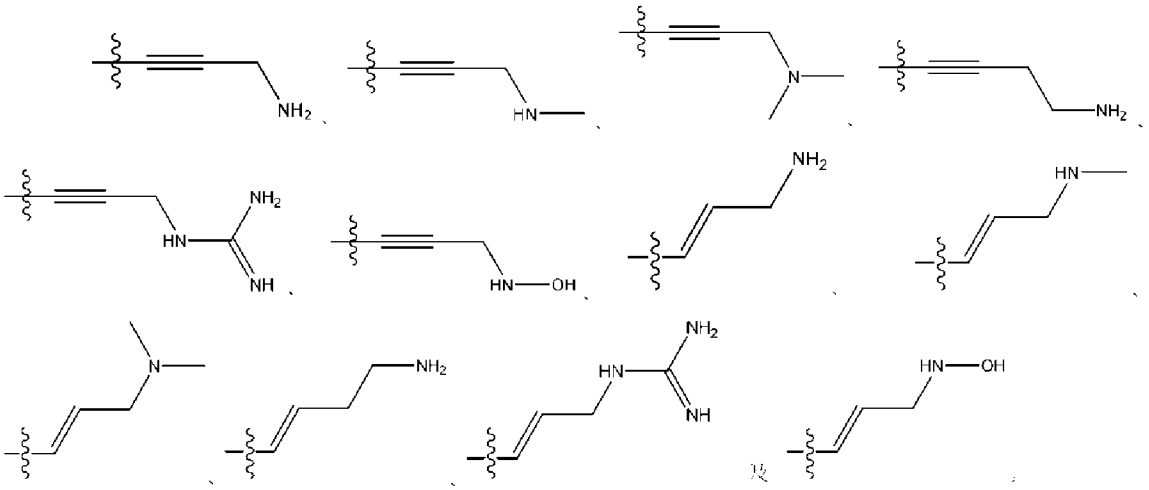




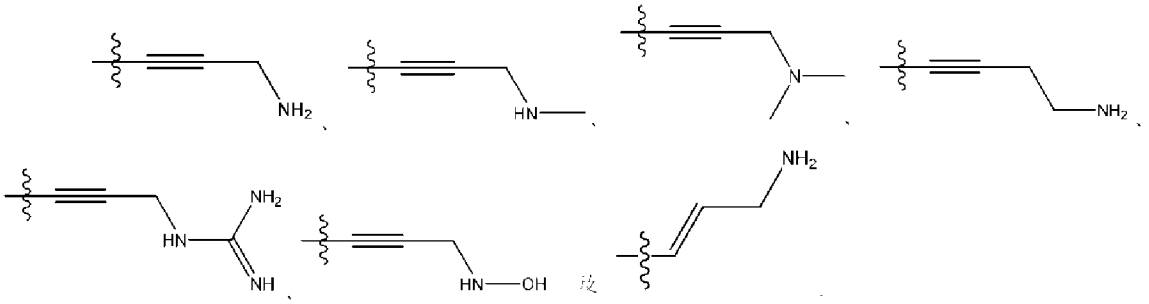
【0133】於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化 合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L及R_5一起係選自由以下組成之群：



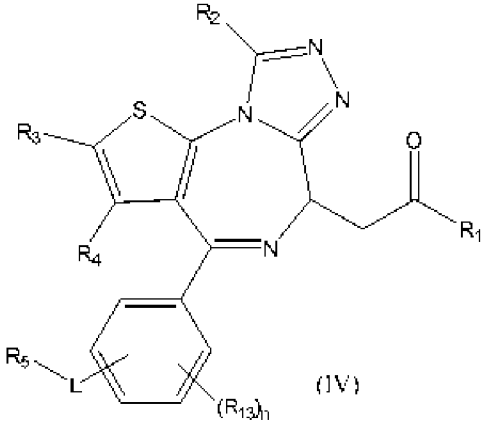
【0134】於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化 合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L及R_5一起係選自由以下組成之群：



【0135】於一實施例中，該化合物為式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化 合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，其中L及R_5一起係選自由以下組成之群：



【0136】於實施例中，本發明係關於式(IV)化合物：



(IV)

或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中

R_1為-O-C_1-C_6-烷基；

R_2為甲基；

R_3及R_4各為甲基；

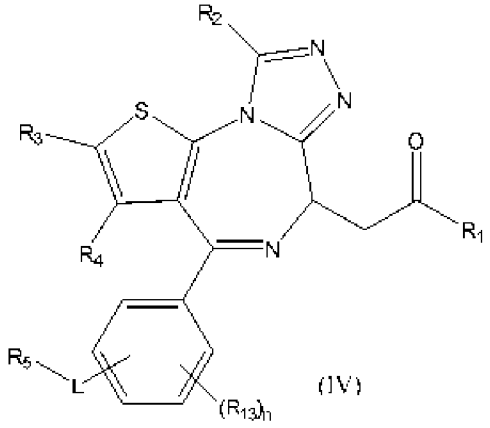
L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基；

R_5係選自由-N(R_6)(R_7)、-C(H)(CH_3)-NH_2、-C(CH_3)$_2$-NH_2、甲基及羥基組成之群，其中R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2、羥基及-C(O)CH_3組成之群；

各R_{13}基團獨立地為H或鹵基；且

n為0、1、2、3或4。

【0137】 於實施例中，本發明係關於式(IV)化合物：



(IV)

或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中

R_1為-O-C(CH_3)$_3$；

R_2為甲基；

R_3及R_4各為甲基；

L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基；

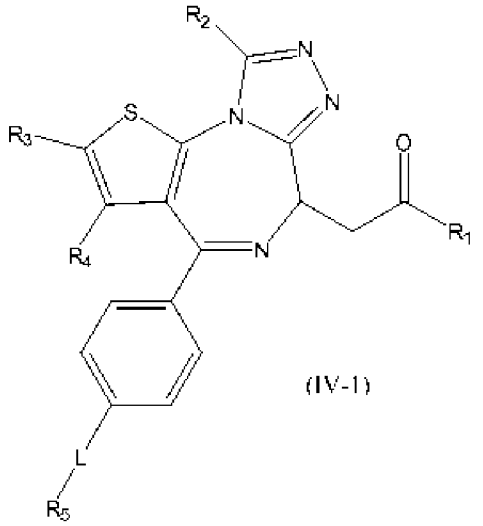
R_5係選自由-N(R_6)(R_7)、-C(H)(CH_3)-NH_2、-C(CH_3)$_2$-NH_2、甲基及羥基組成之群，其中R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2、羥

基及-C(O)CH_3組成之群；且

n為0。

【0138】 於實施例中，本發明係關於式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R^5係選自由CH_3、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)、NH-C(NH)(NH_2)、NH-C(O)(CH_3)、$CH(CH_3)$-NH_2及$C(CH_3)_2$-NH_2組成之群。於一實施例中，R^5係選自由NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)及NH-C(NH)(NH_2)組成之群。

【0139】 於實施例中，本發明係關於式(IV-1)化合物：



(IV-1)

，

或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中

R_1為-O-C_1-C_6-烷基或-N(R_8)(R_9)，其中R_8及R_9係獨立地選自由H、C_1-C_4-烷基及苯基組成之群，其中該苯基視情況經R_{10}取代，其中R_{10}為羥基；

R_2為甲基；

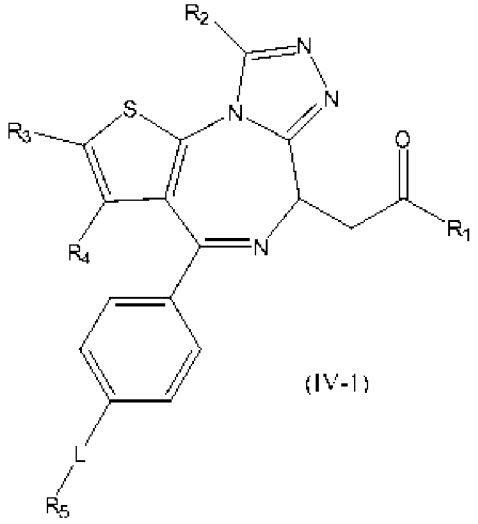
R_3及R_4各者係獨立地選自由H、甲基及甲氧基組成之群；

L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基；且

R_5係選自由-N(R_6)(R_7)、-C(H)(CH_3)-NH_2、-$C(CH_3)_2$-NH_2、甲基及羥基組成之群，其中R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2、羥

基及-C(O)CH_3組成之群。

【0140】 於實施例中，本發明係關於式(IV-1)化合物：



，

或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中

R_1為-O-C_1-C_6-烷基；

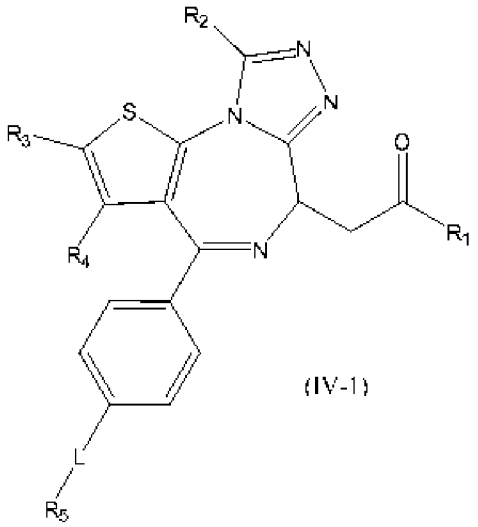
R_2為甲基；

R_3及R_4各為甲基；

L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基；且

R_5係選自由-N(R_6)(R_7)、-C(H)(CH_3)-NH_2、-C(CH_3)$_2$-NH_2、甲基及羥基組成之群，其中R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2、羥基及-C(O)CH_3組成之群。

【0141】 於實施例中，本發明係關於式(IV-1)化合物：



，

或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中

R_1為-O-$C(CH_3)_3$；

R_2為甲基；

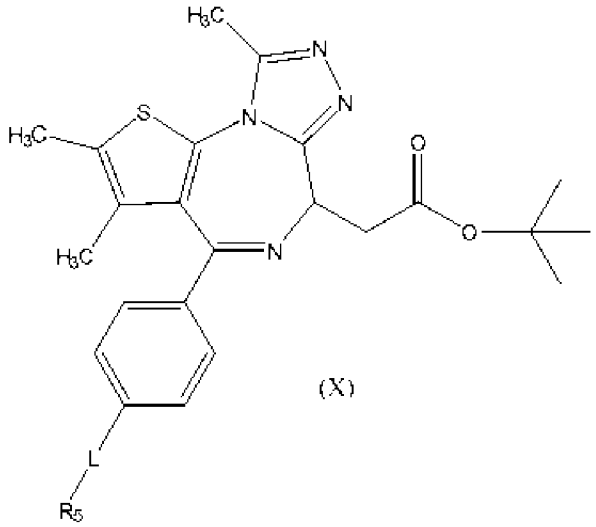
R_3及R_4各為甲基；

L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基；且

R_5係選自由-$N(R_6)(R_7)$、-$C(H)(CH_3)$-NH_2、-$C(CH_3)_2$-NH_2、甲基及羥基組成之群，其中R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2、羥基及-$C(O)CH_3$組成之群。

【0142】 於實施例中，本發明係關於式(IV-1)化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R^5係選自由CH_3、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)、NH-$C(NH)(NH_2)$、NH-$C(O)(CH_3)$、$CH(CH_3)$-NH_2及$C(CH_3)_2$-NH_2組成之群。於一實施例中，R^5係選自由NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)、$CH(CH_3)$-NH_2及NH-$C(NH)(NH_2)$組成之群。

【0143】 於實施例中，本發明係關於式(X)化合物：



(X)

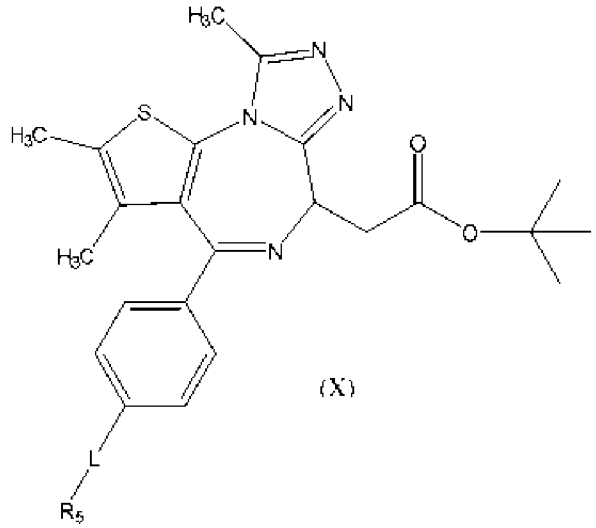
，

或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中

L為C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基；且

R_5係選自由-N(R_6)(R_7)、-C(H)(CH_3)-NH_2、-C(CH_3)$_2$-NH_2、甲基及羥基組成之群，其中R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2、羥基及-C(O)CH_3組成之群。

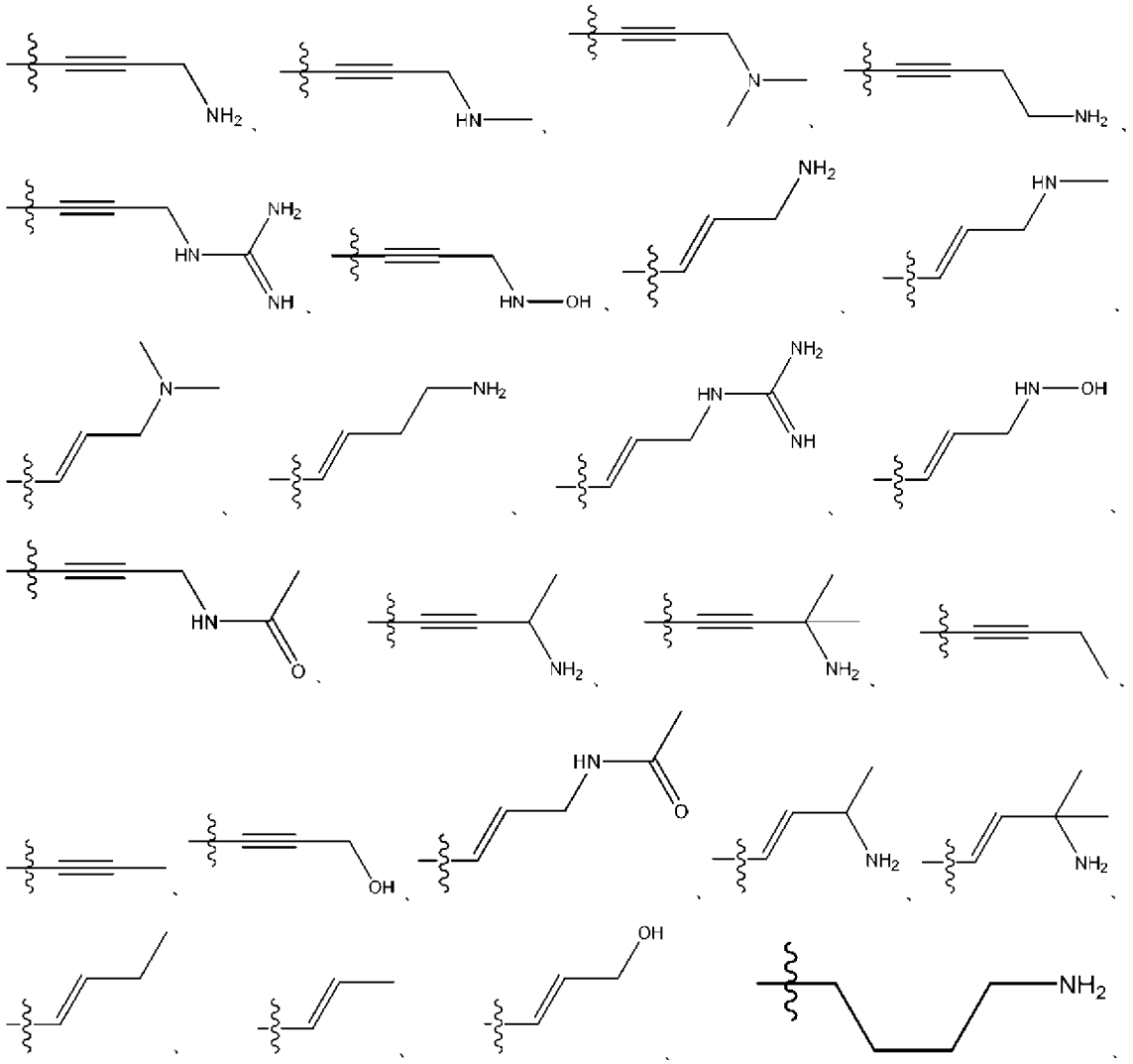
【0144】 於實施例中，本發明係關於式(X)化合物：

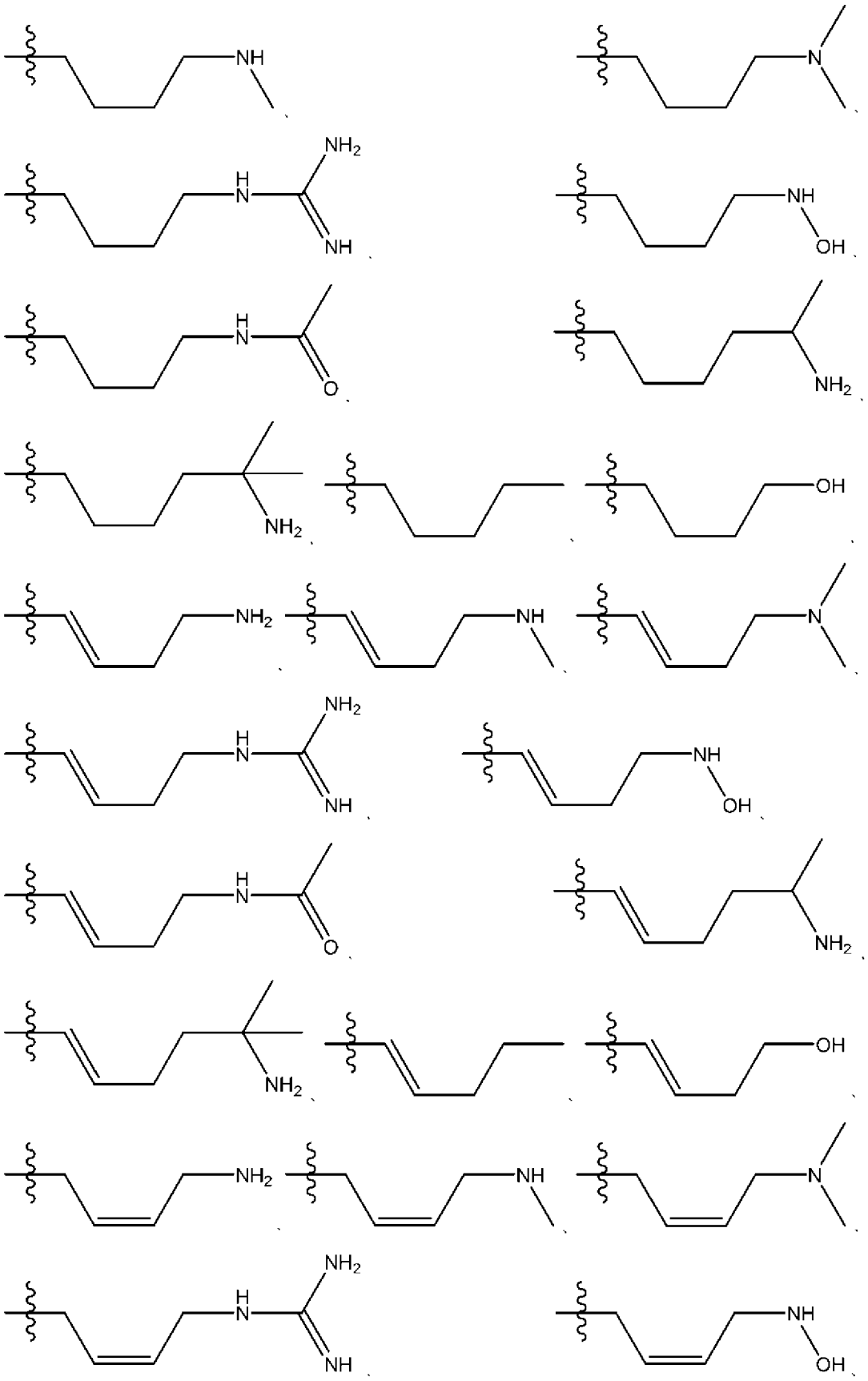


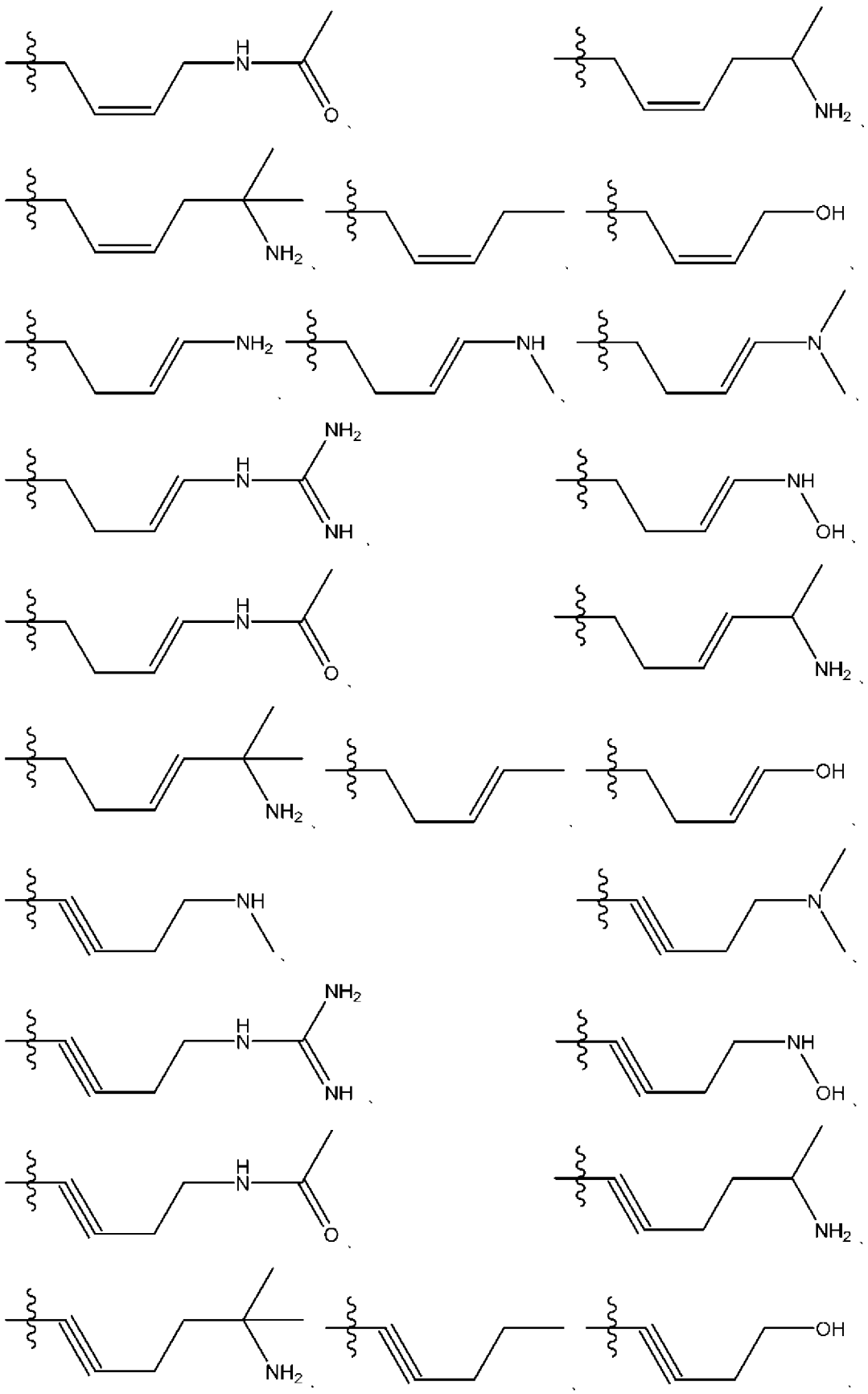
(X)

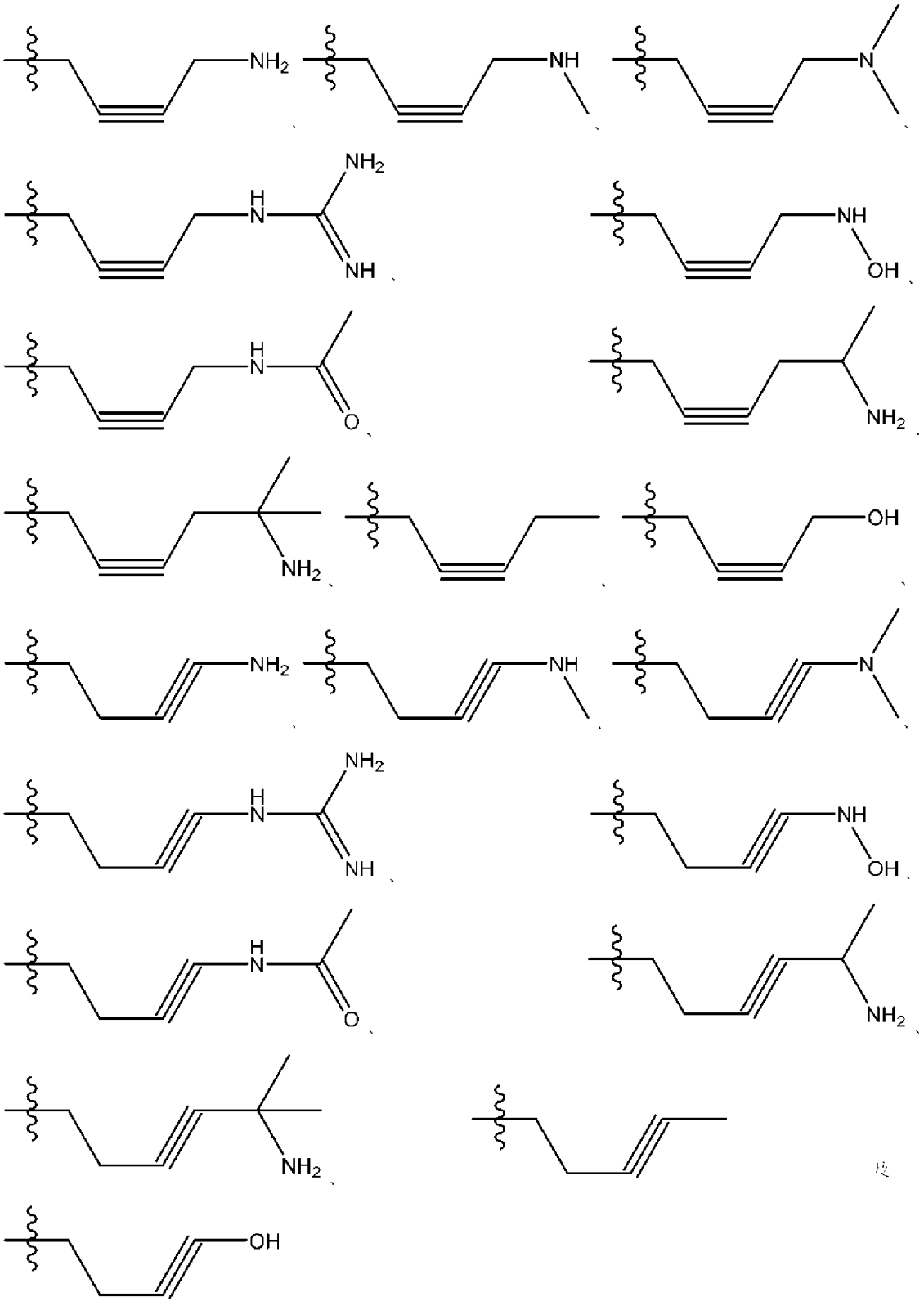
，

或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中L及R_5係選自由以下組成之群：

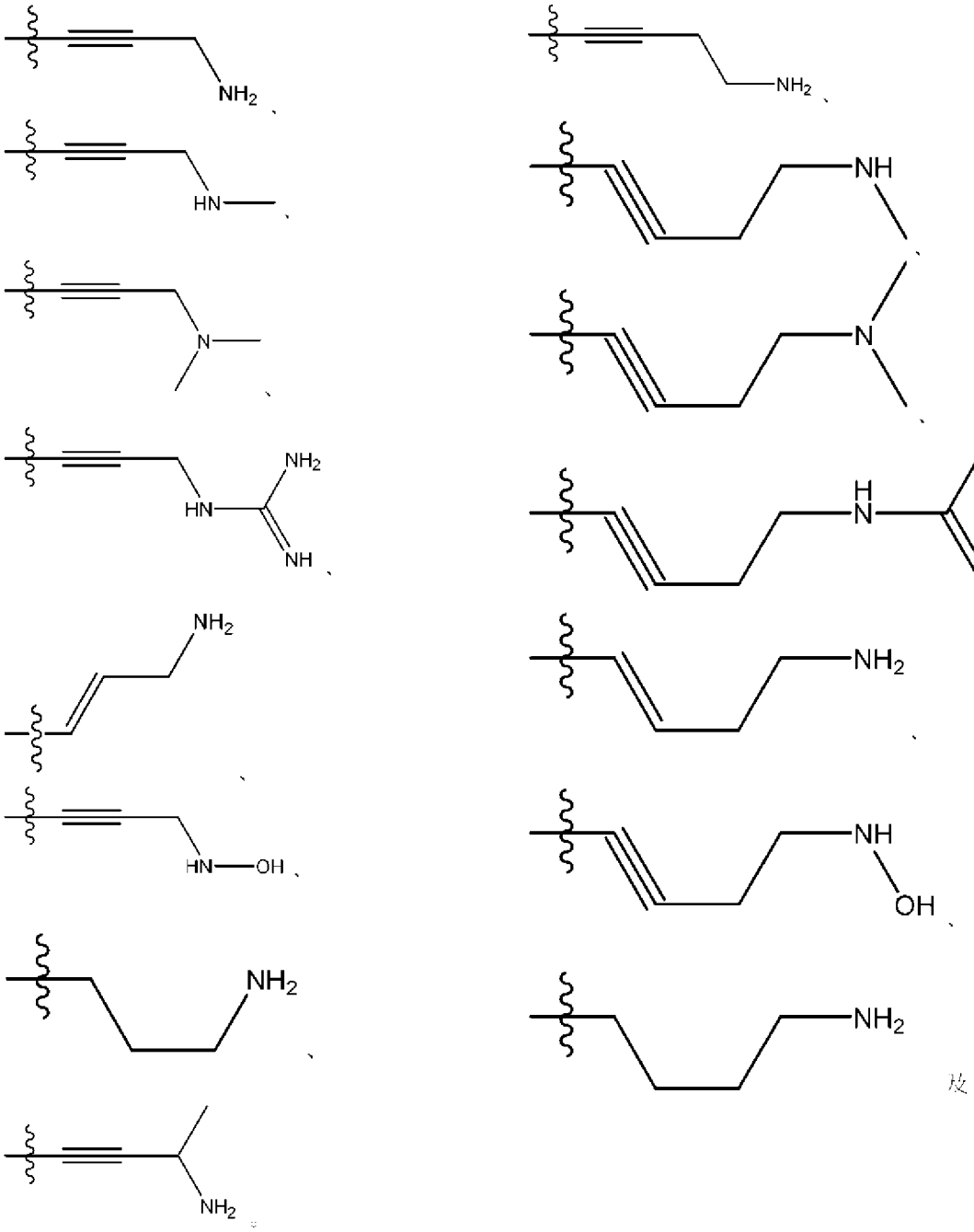



NH
N
NH2
H
N
NH
NH
OH
H
N
O
NH2
NH2
OH
NH2
NH
N
NH2
H
N
NH
NH
OH
H
N
O
NH2
NH2
OH
NH2
NH
N
NH2
H
N
NH
NH

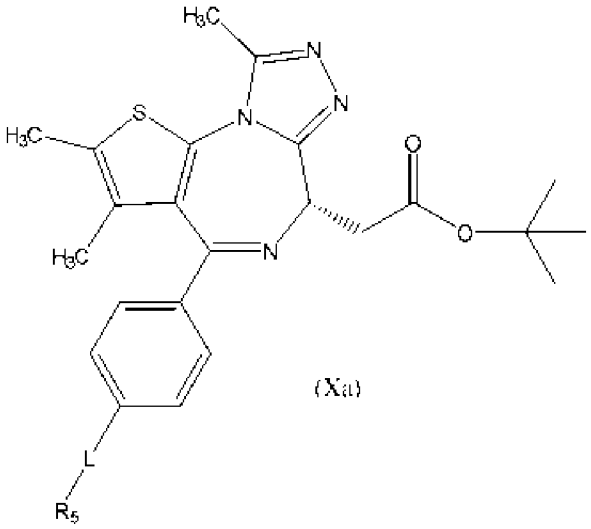




【0145】 於實施例中，L-R_5係選自由以下組成之群：



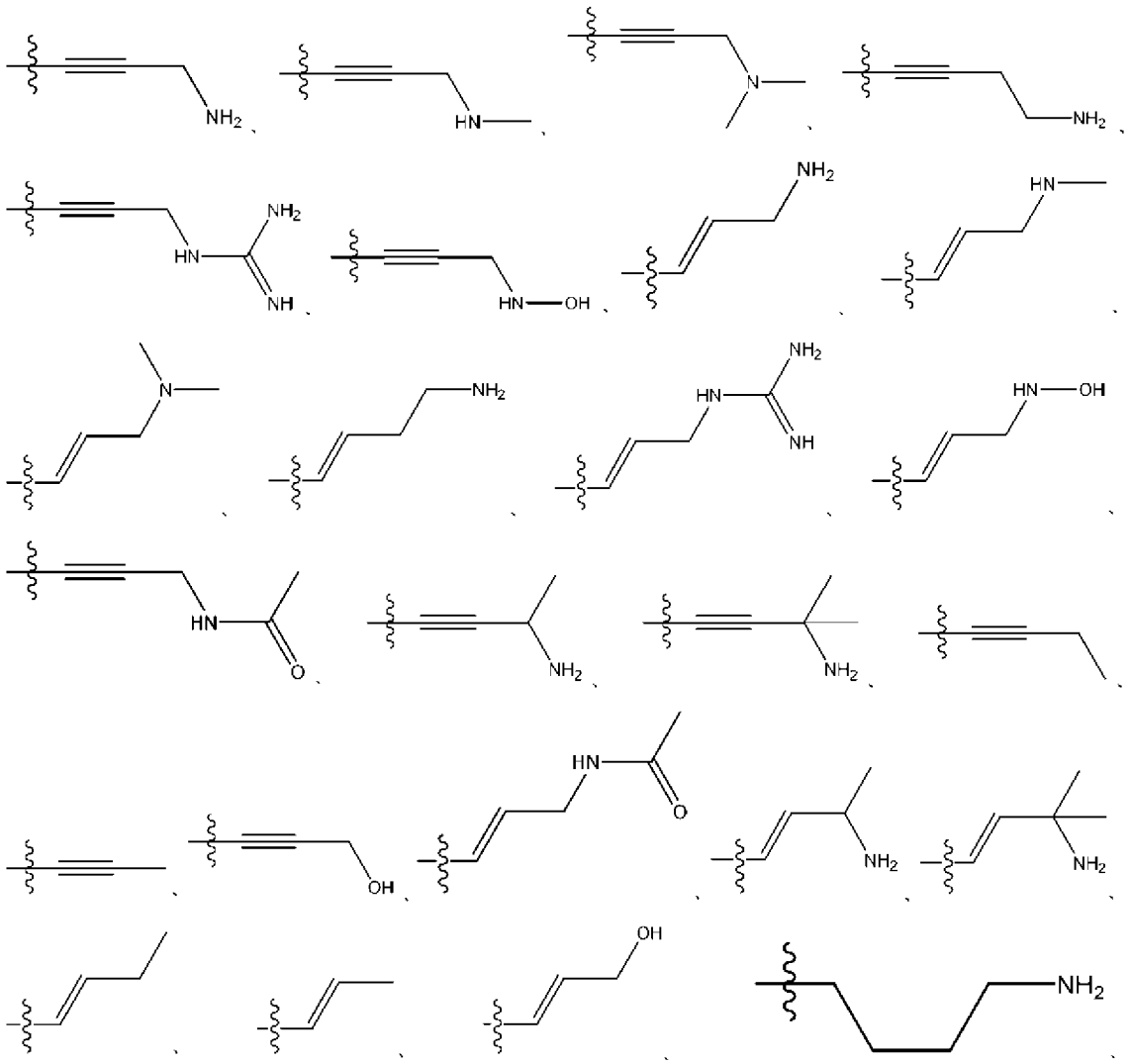
【0146】 於實施例中，本發明係關於式(Xa)化合物：

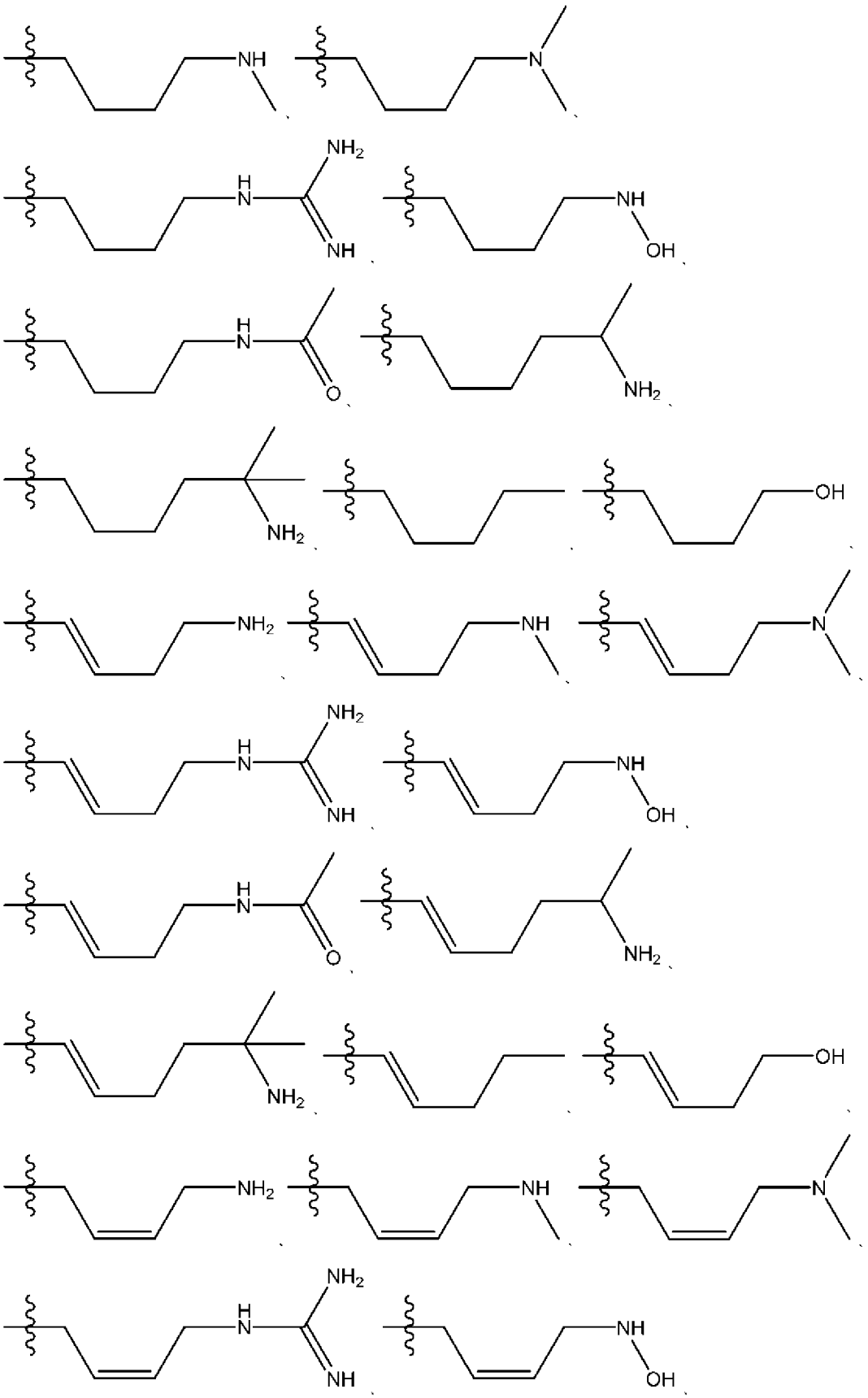


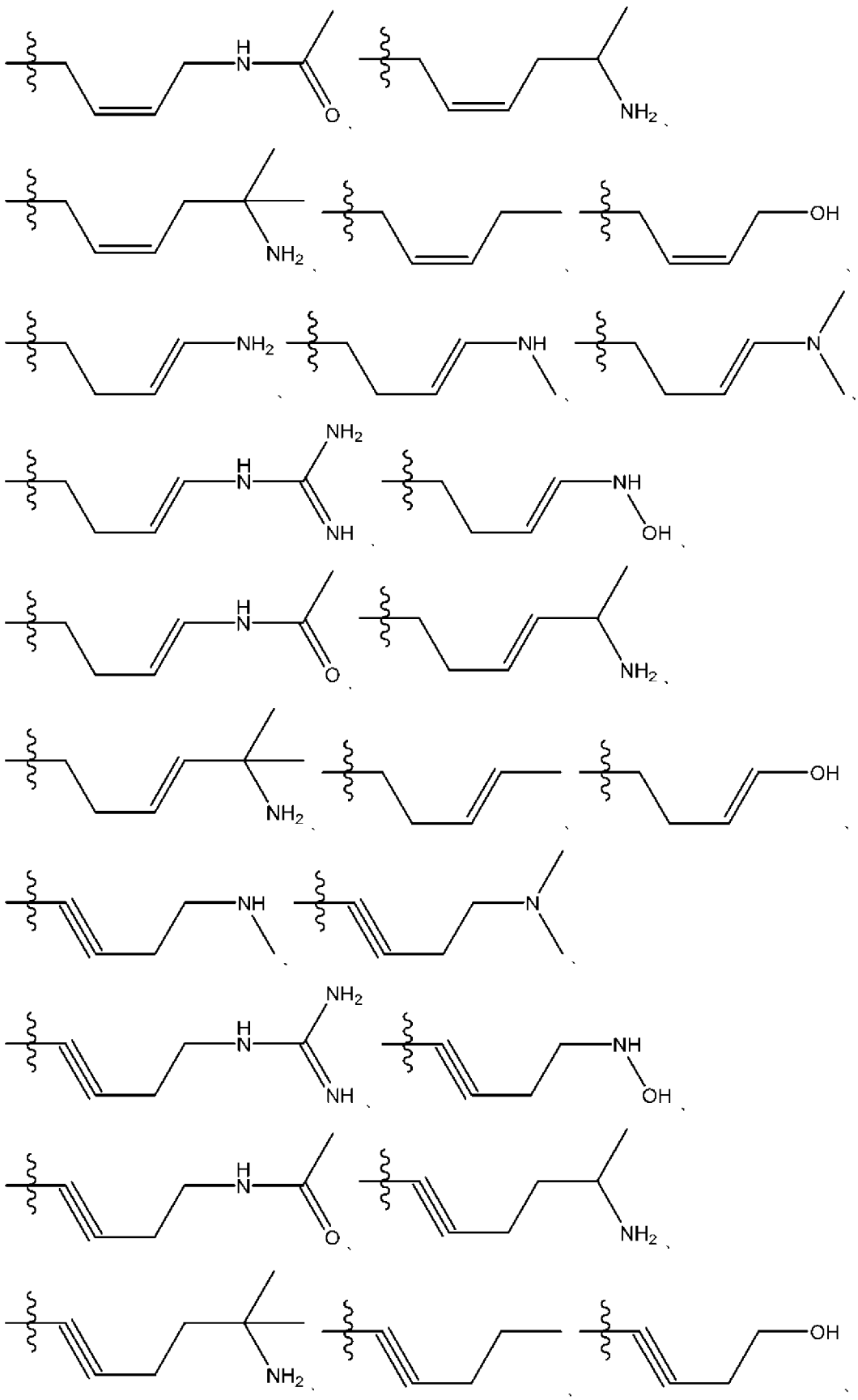
(Xa1)

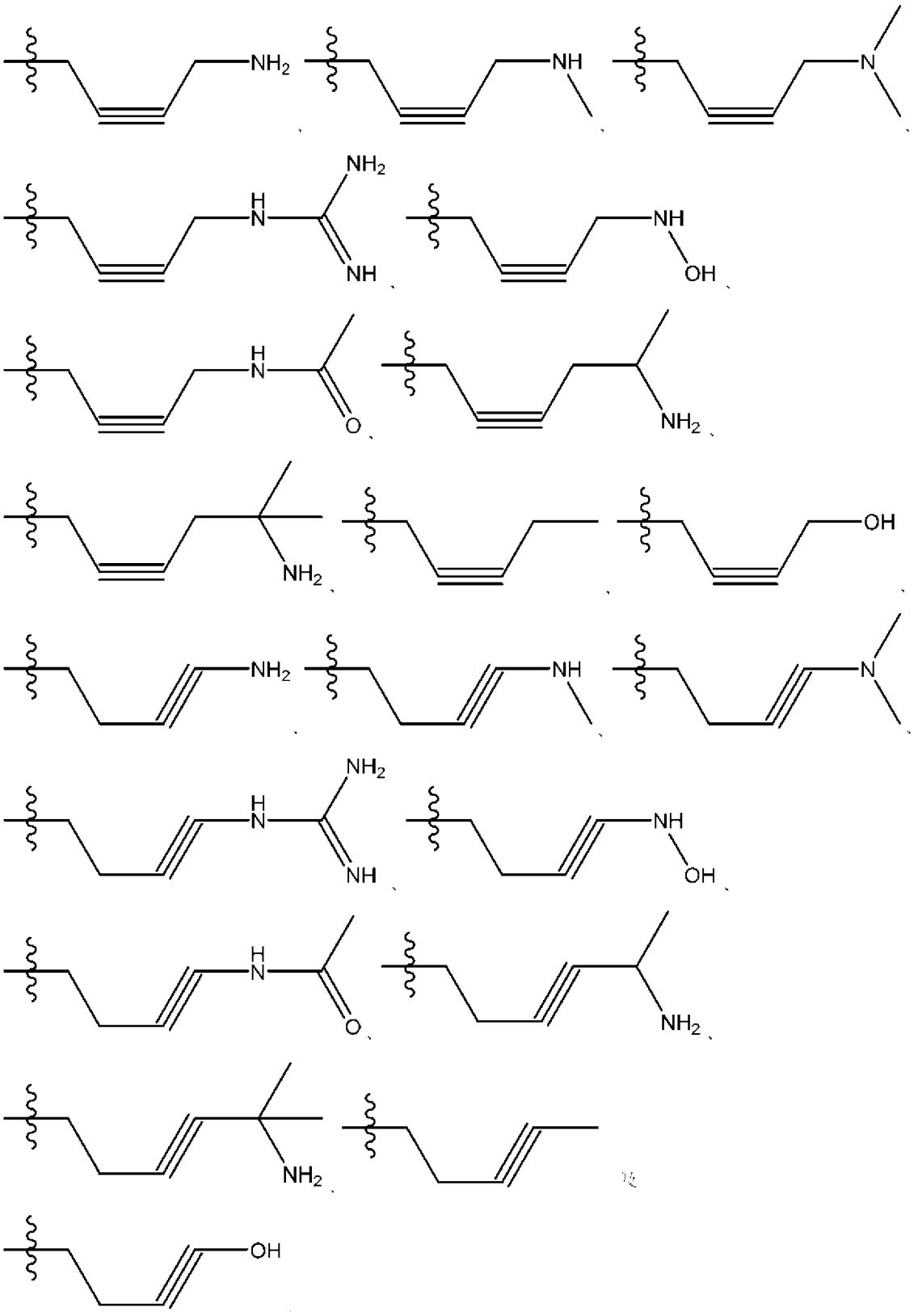
，

或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中L及R_5係選自由以下組成之群：

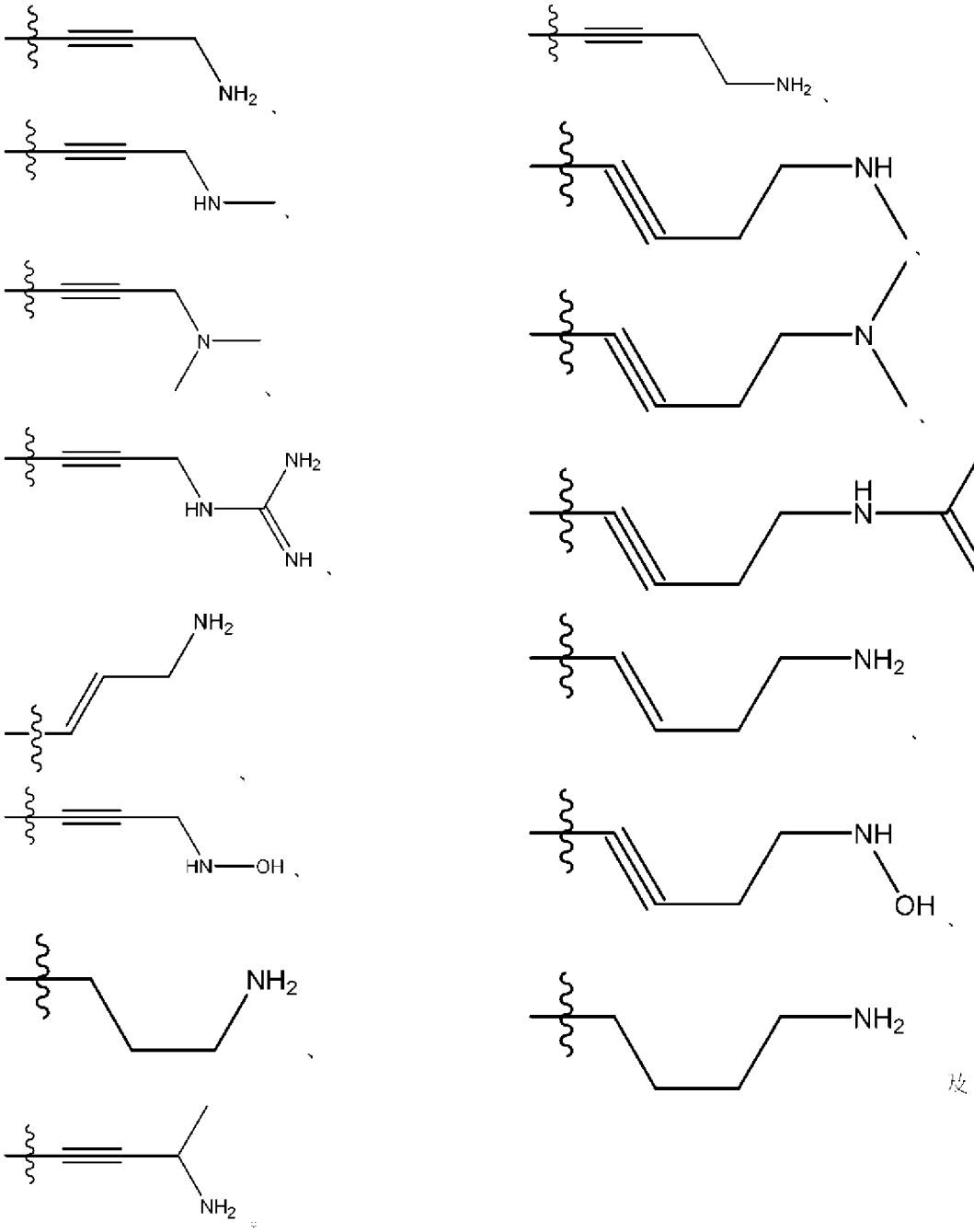



NH
N
NH2
H
N
NH
NH
OH
H
N
O
NH2
NH2
OH
NH2
NH
N
NH2
H
N
NH
NH
OH
H
N
O
NH2
NH2
OH
NH2
NH
N
NH2
H
N
NH
NH
OH

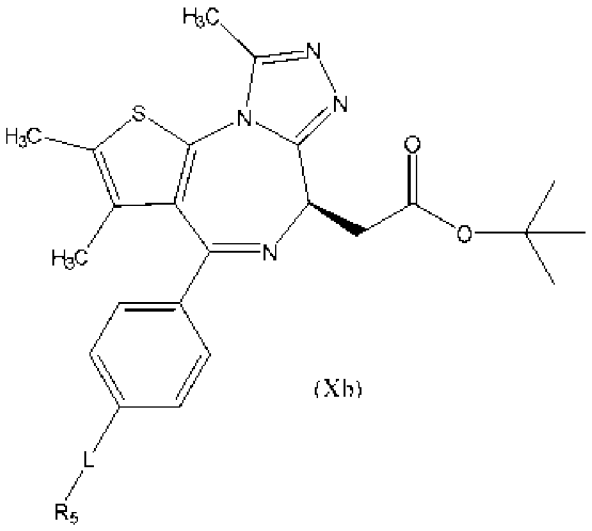




【0147】 於實施例中，L-R_5係選自由以下組成之群：



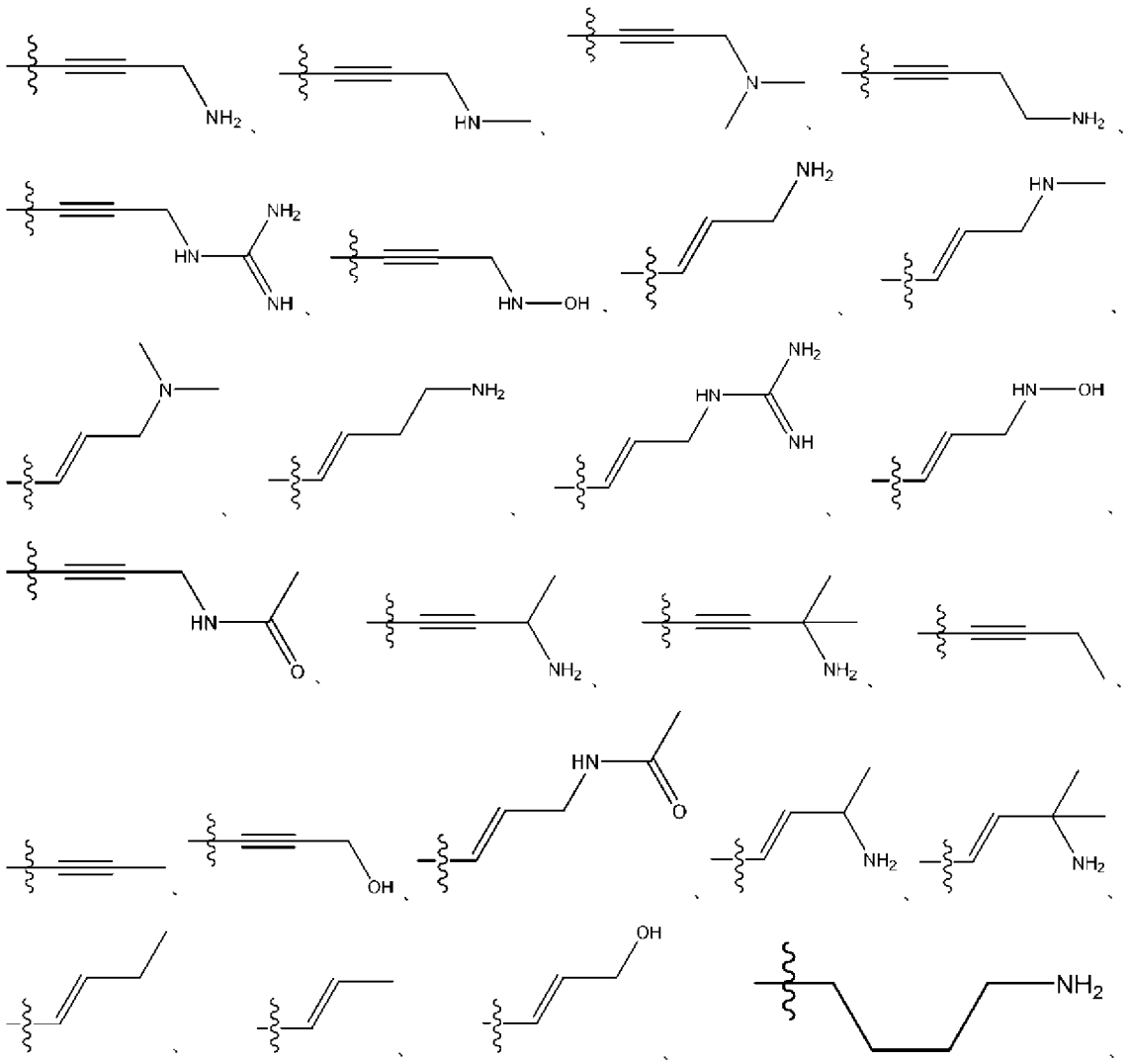
【0148】 於實施例中，本發明係關於式(Xb)化合物：

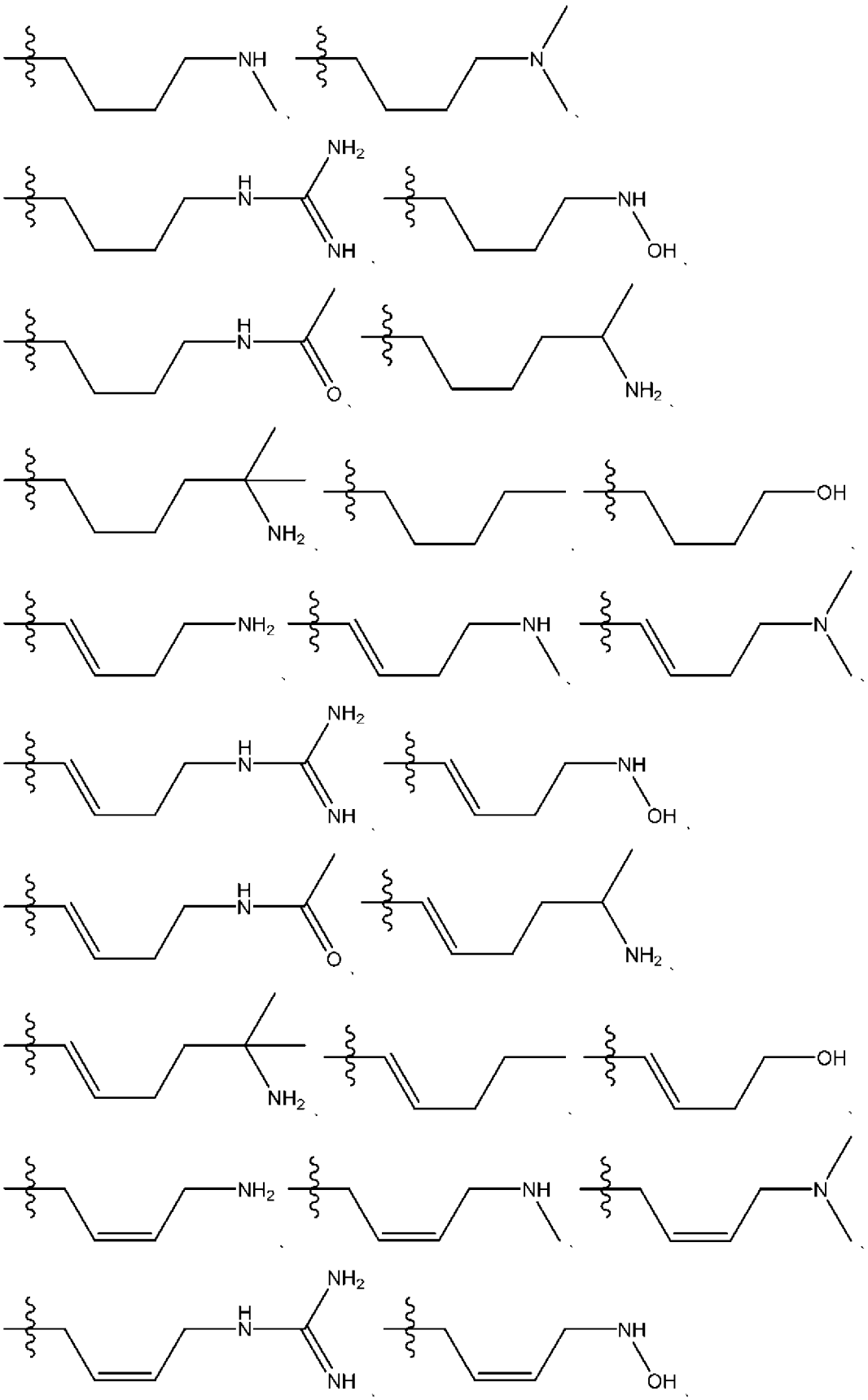


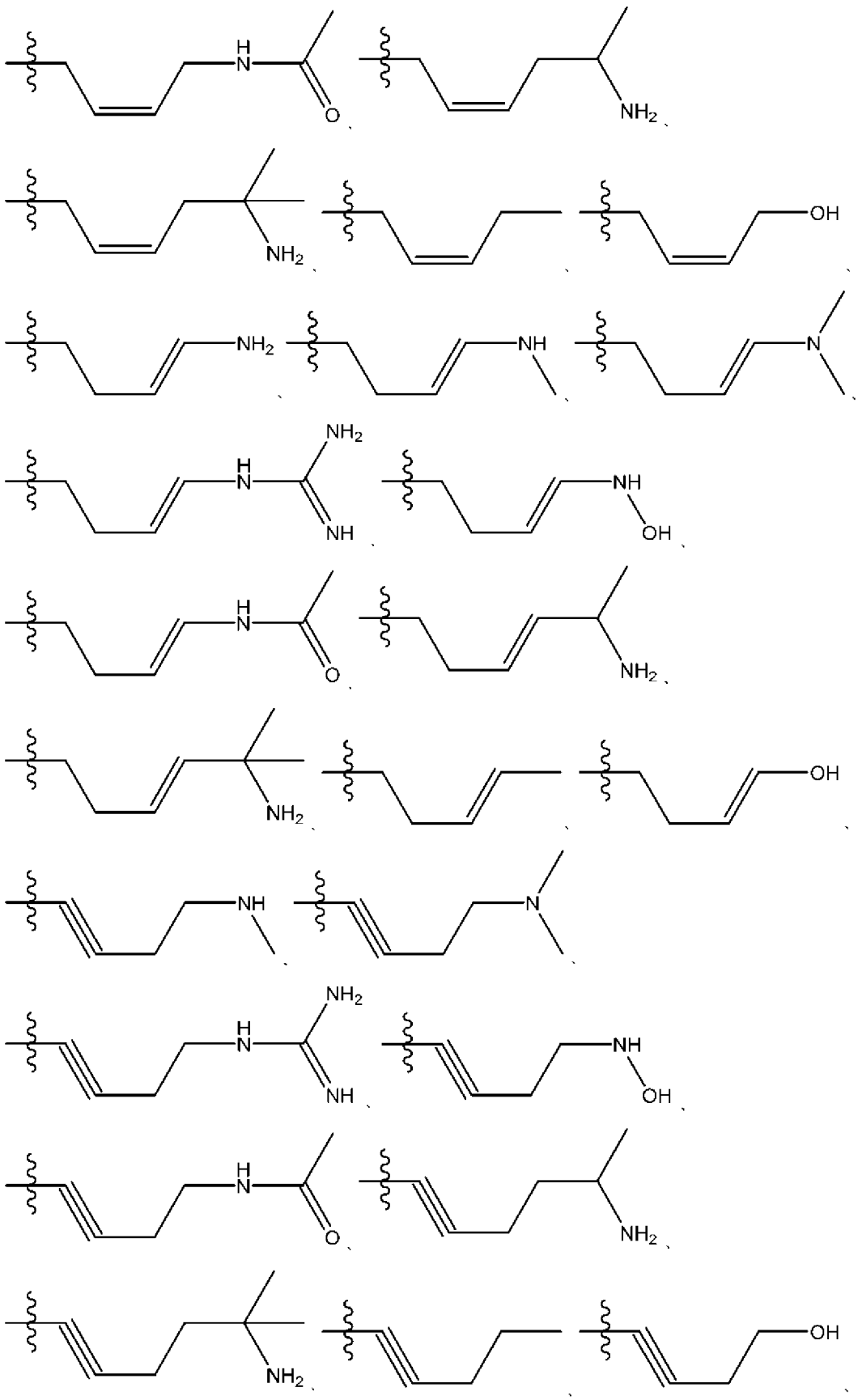
(Xh)

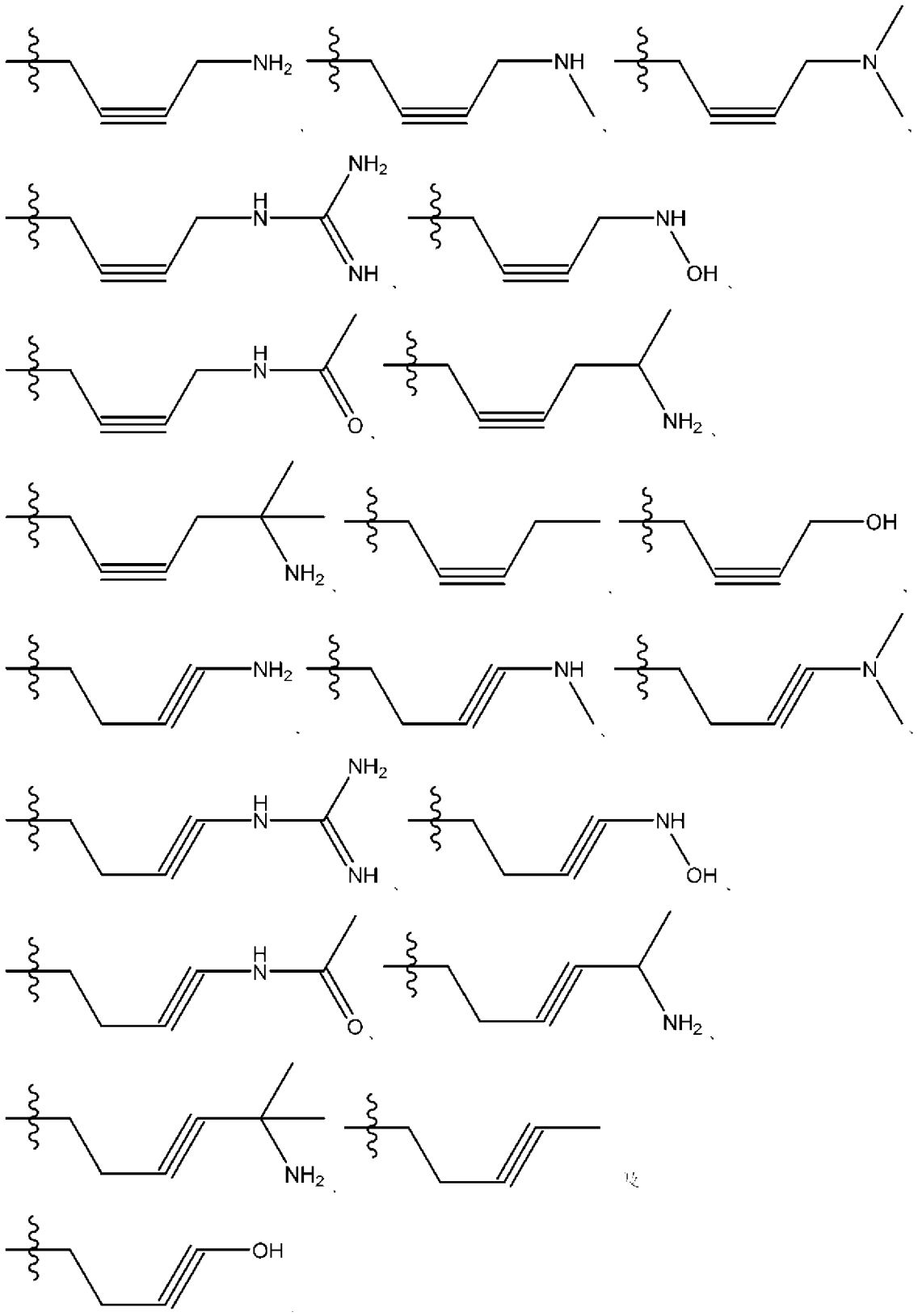
，

或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中L及R_5係選自由以下組成之群：

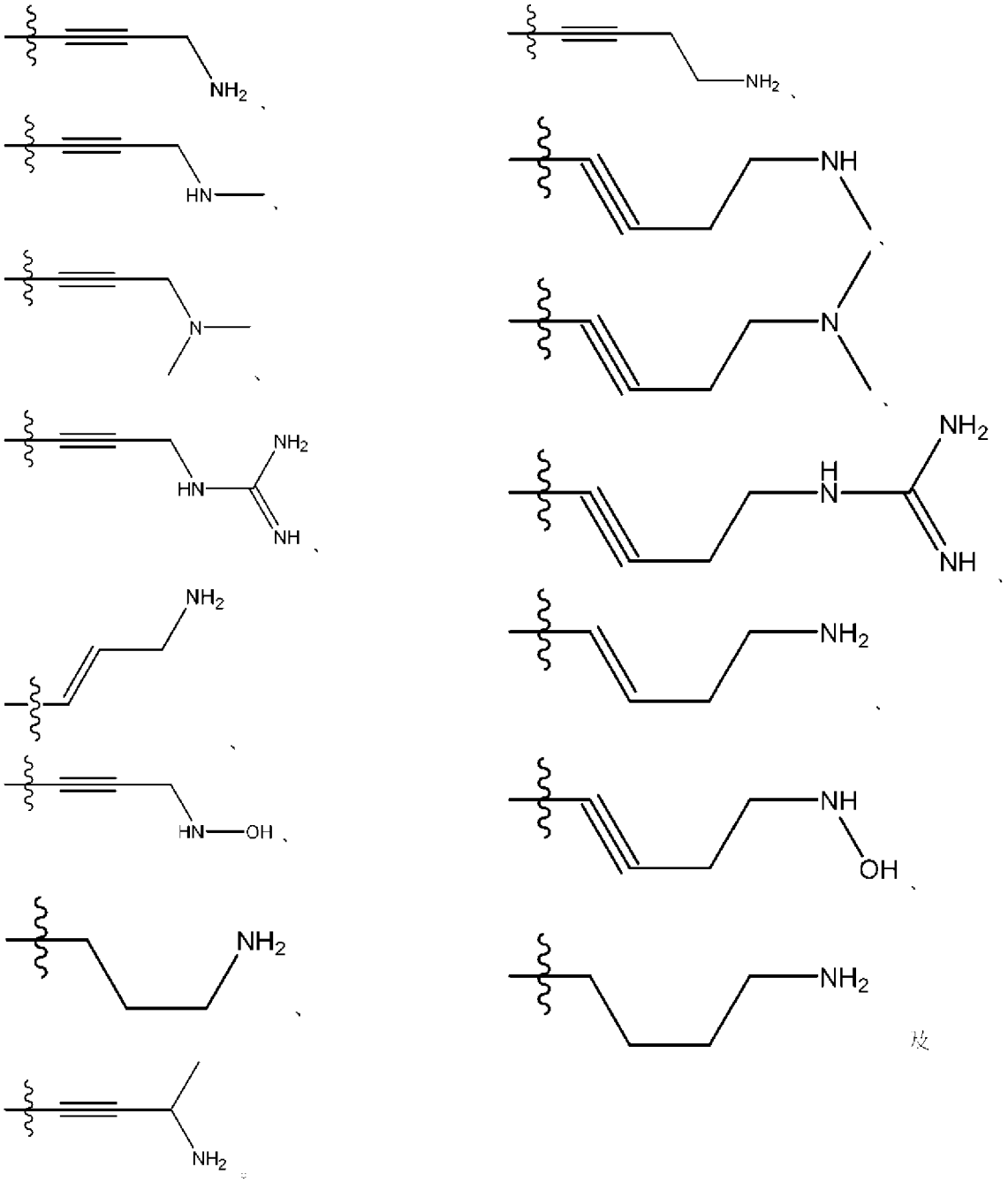



NH
N
NH2
H
N
NH
NH
OH
H
N
O
NH2
NH2
OH
NH2
NH
N
NH2
H
N
NH
NH
OH
H
N
O
NH2
NH2
OH
NH2
NH
N
NH2
H
N
NH
NH
OH



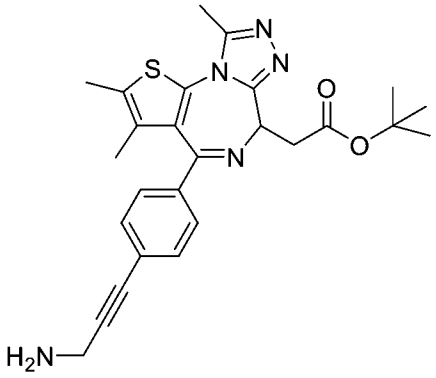
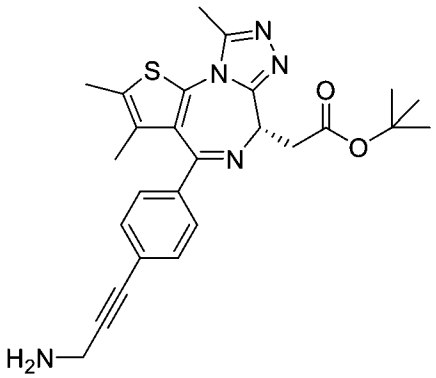
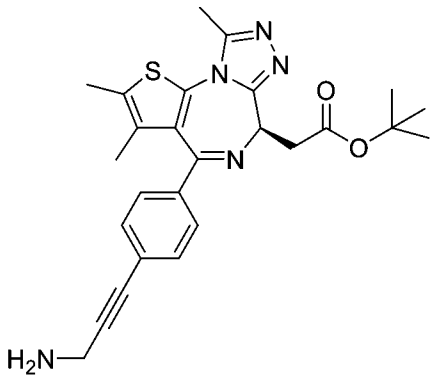
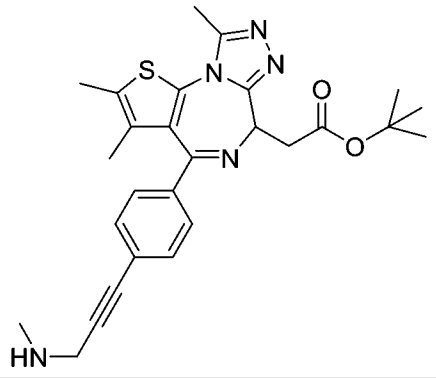


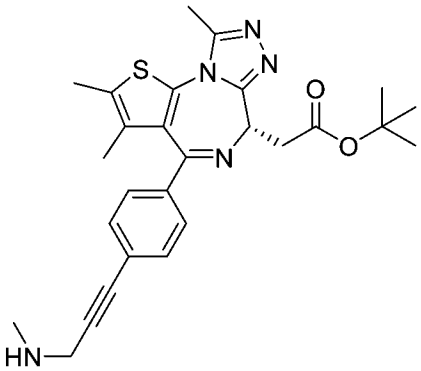
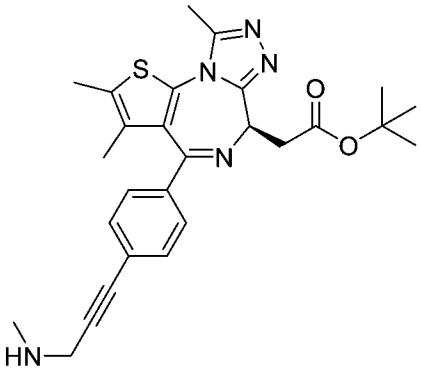
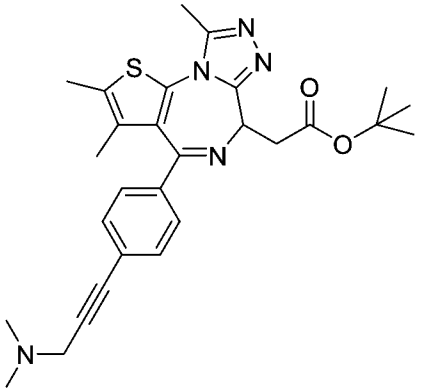
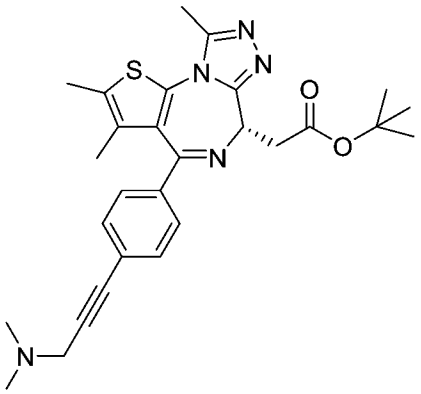
【0149】 於實施例中，L-R_5係選自由以下組成之群：

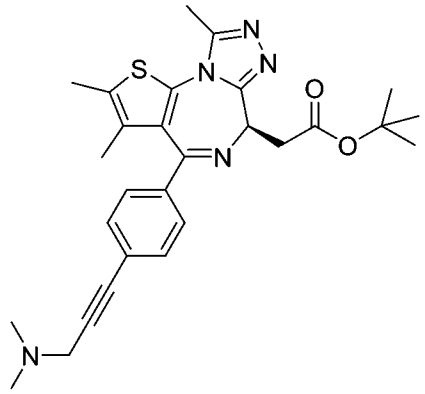
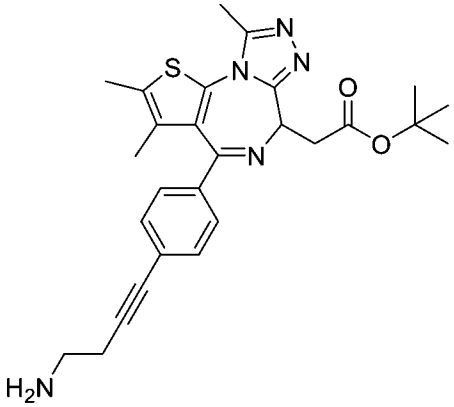
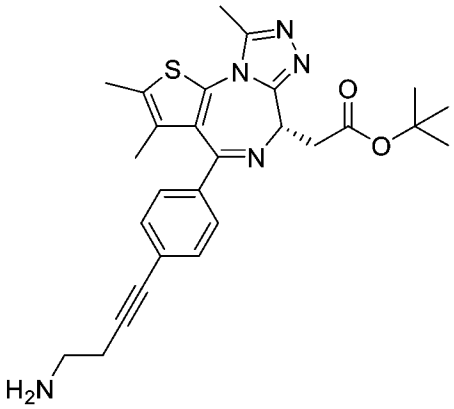
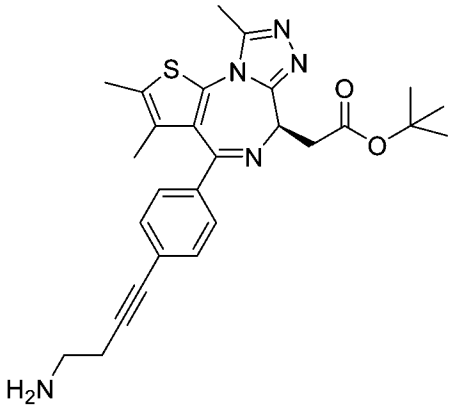


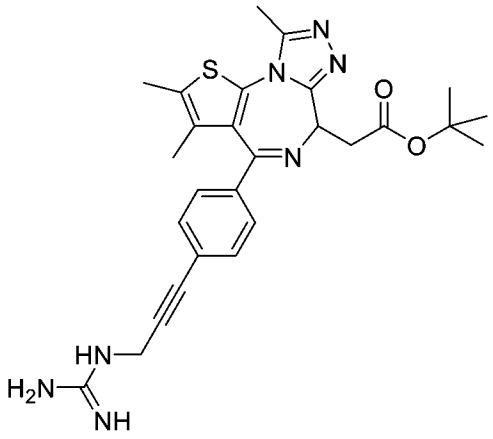
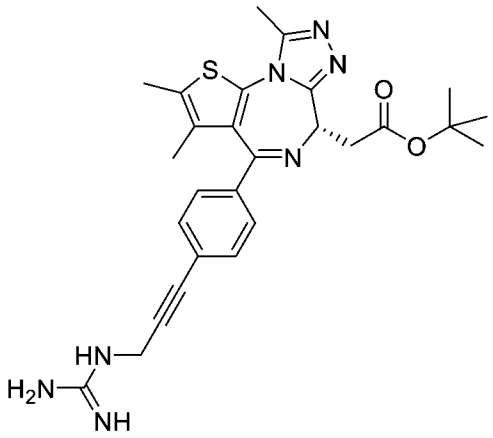
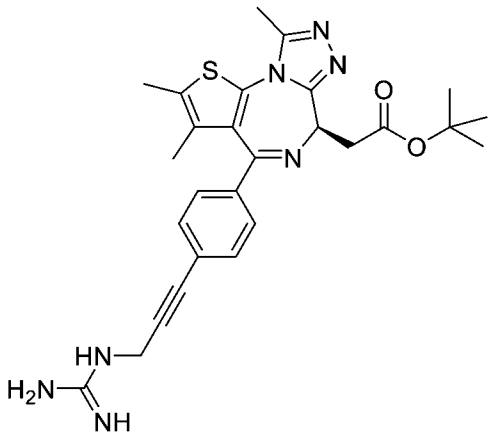
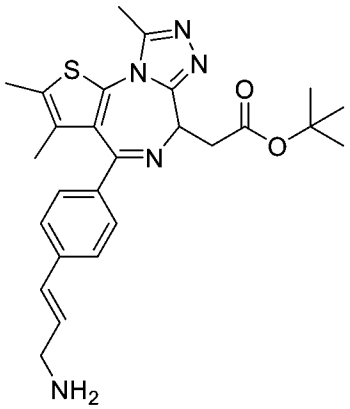
【0150】 於一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，且具有選自由表1中之彼等結構組成之群之結構。

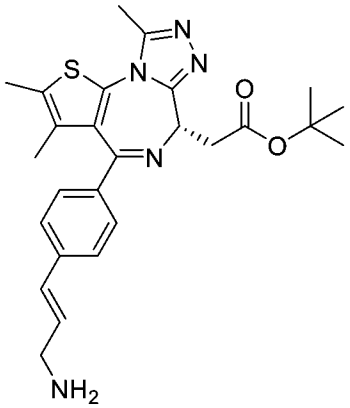
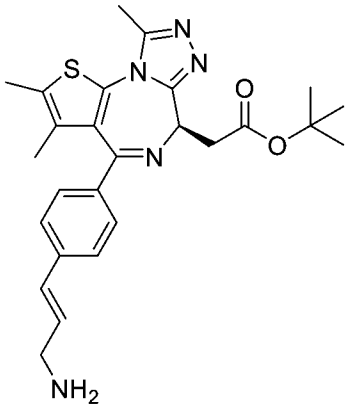
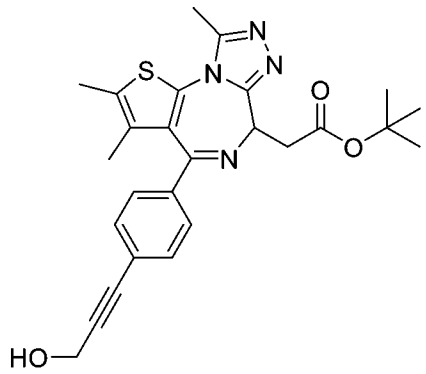
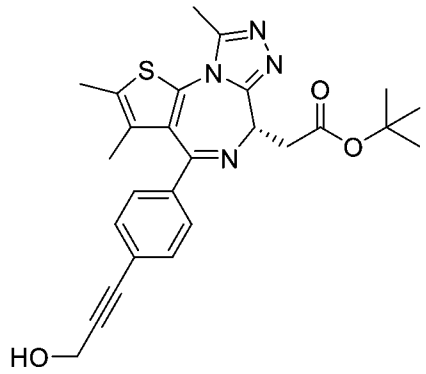
表1

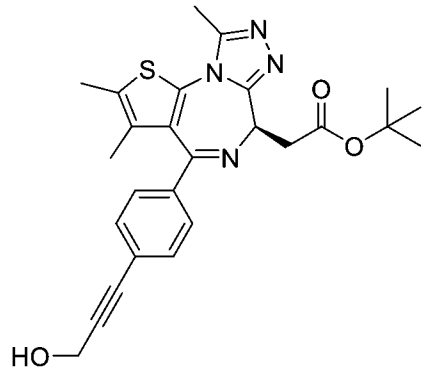
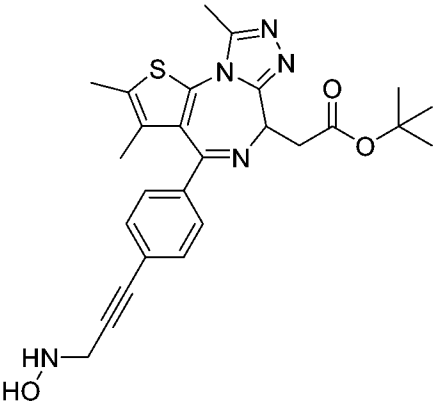
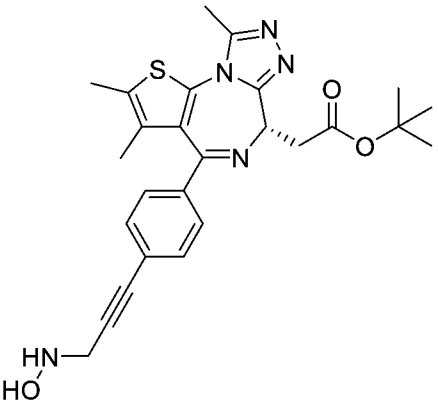
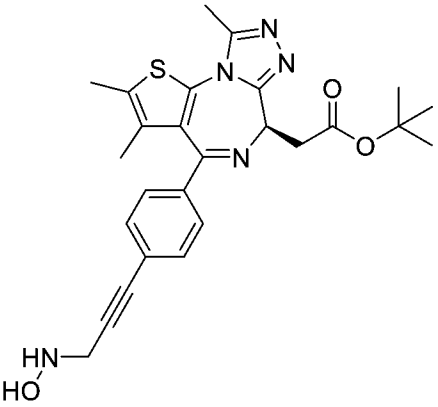
化合物編號	結構	名稱[1]
1		2-(4-(4-(3-胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
1a		(S)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
1b		(R)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
2		2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(3-(甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

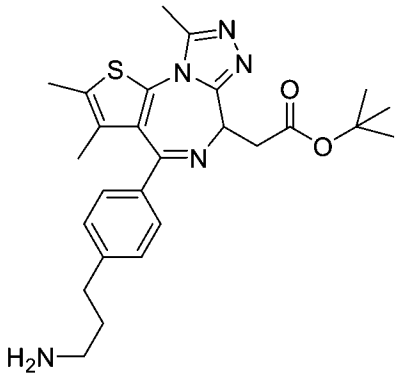
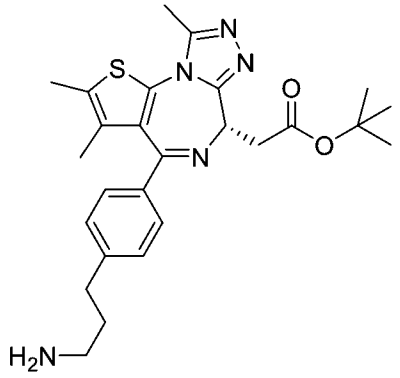
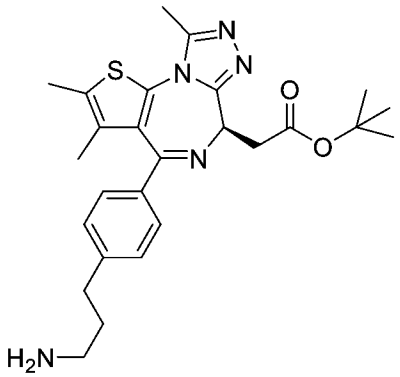
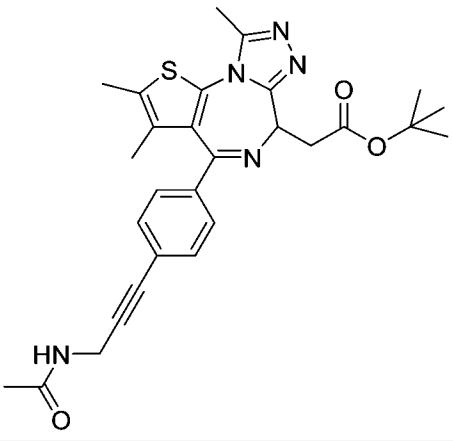
化合物編號	結構	名稱[1]
2a		(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(3-(甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
2b		(R)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(3-(甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
3		2-(4-(4-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
3a		(S)-2-(4-(4-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

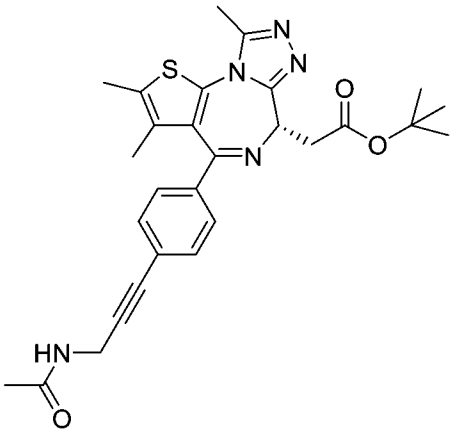
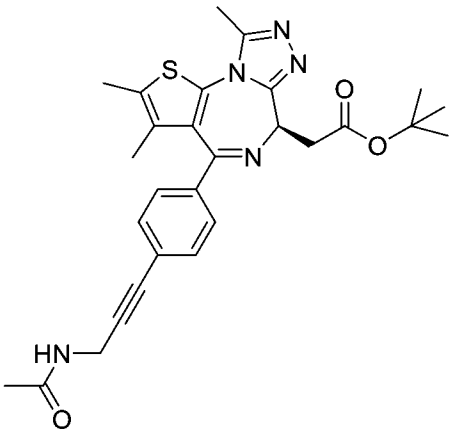
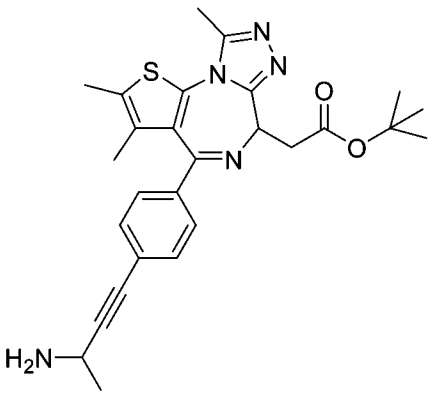
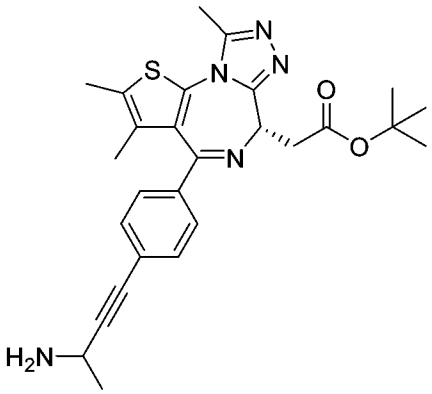
化合物編號	結構	名稱[1]
3b		(R)-2-(4-(4-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
4		2-(4-(4-(4-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
4a		(S)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
4b		(R)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

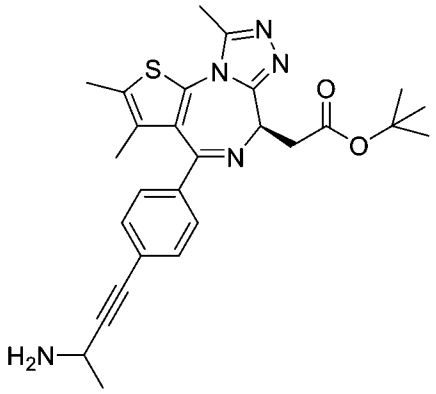
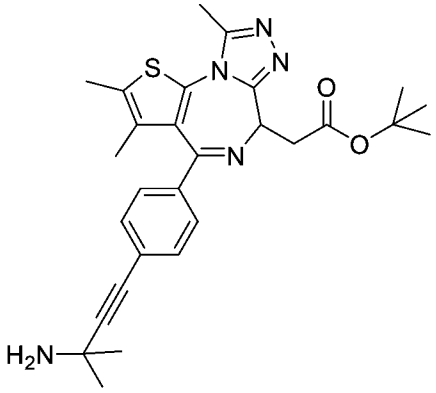
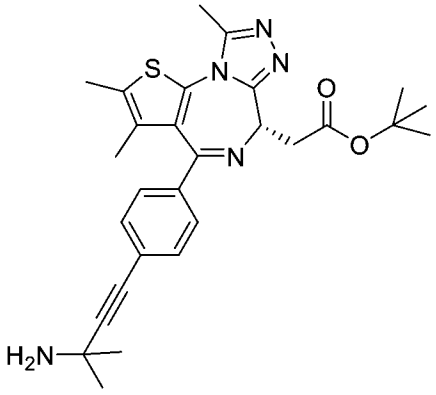
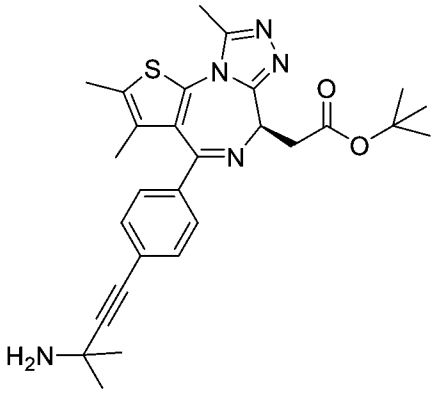
化合物編號	結構	名稱[1]
5		2-(4-(4-(3-胍基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
5a		(S)-2-(4-(4-(3-胍基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
5b		(R)-2-(4-(4-(3-胍基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
6		(E)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

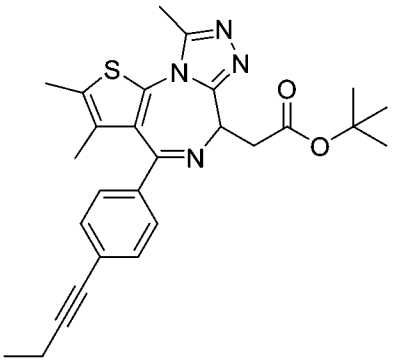
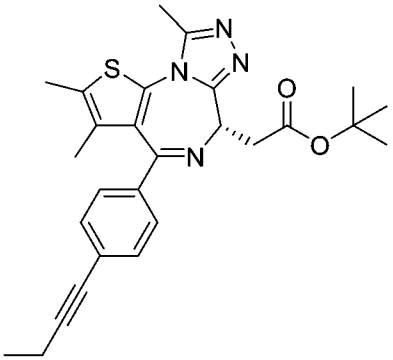
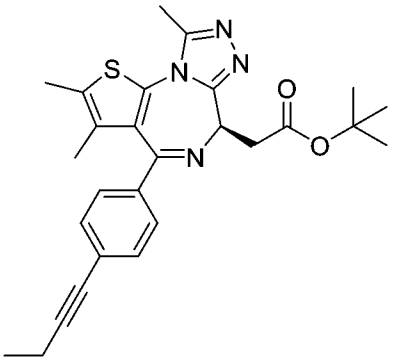
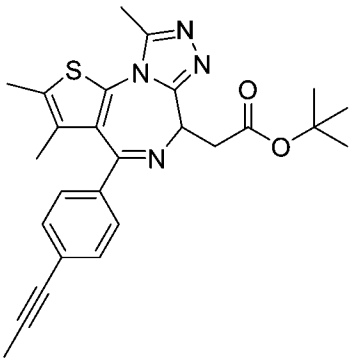
化合物編號	結構	名稱[1]
6a		(S,E)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
6b		(R,E)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
7		2-(4-(4-(3-羥基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
7a		(S)-2-(4-(4-(3-羥基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯

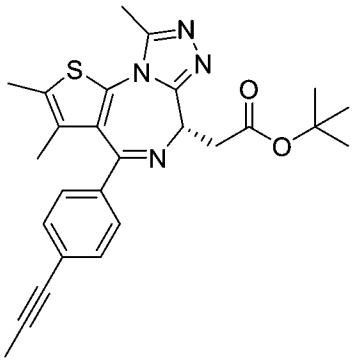
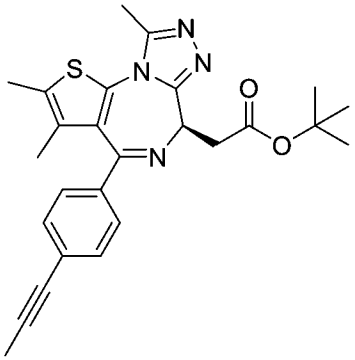
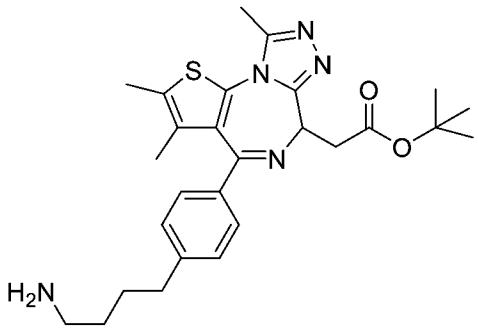
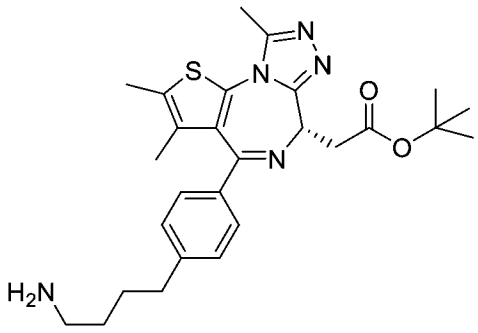
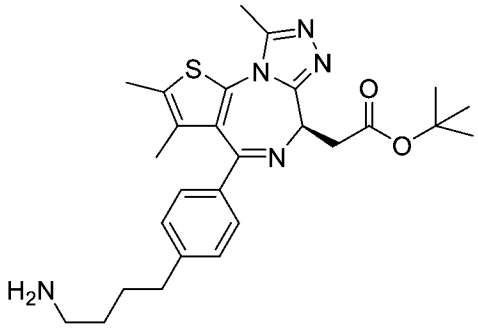
化合物編號	結構	名稱[1]
7b		(R)-2-(4-(4-(3-羥基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
8		2-(4-(4-(3-(羥基胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
8a		(S)-2-(4-(4-(3-(羥基胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
8b		(R)-2-(4-(4-(3-(羥基胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

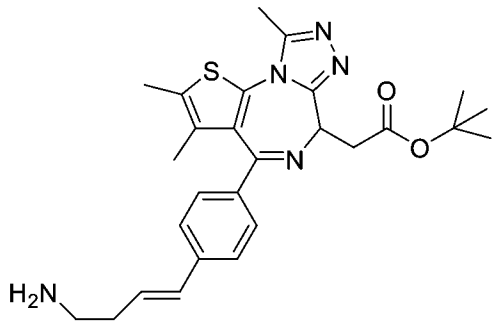
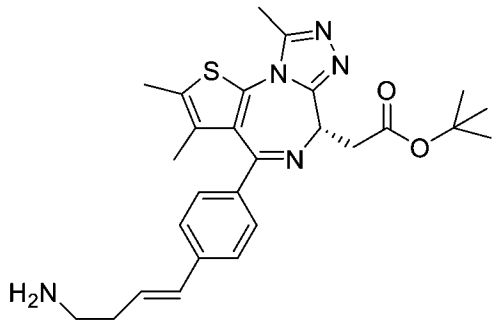
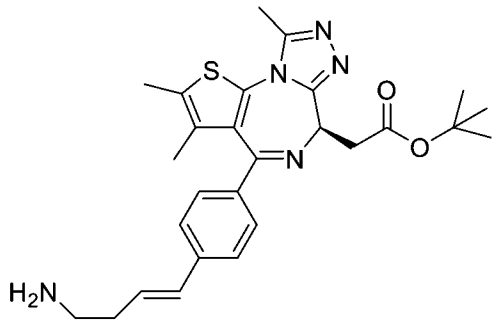
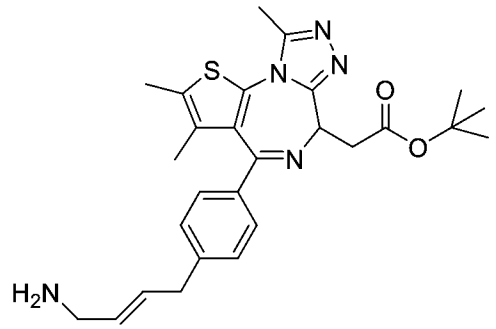
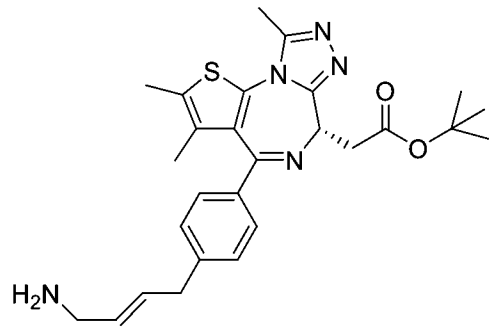
化合物編號	結構	名稱[1]
9		2-(4-(4-(3-胺基丙基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
9a		(S)-2-(4-(4-(3-胺基丙基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
9b		(R)-2-(4-(4-(3-胺基丙基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
10		2-(4-(4-(3-乙醯胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

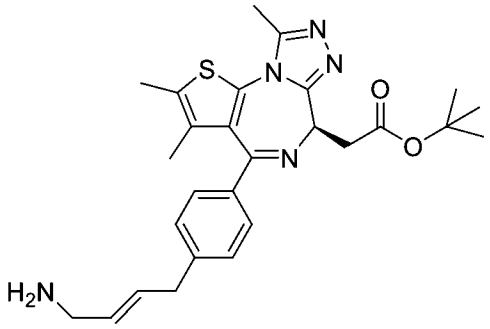
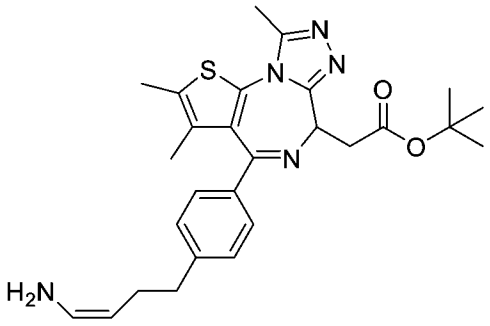
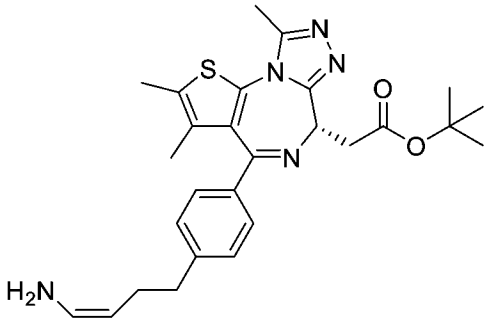
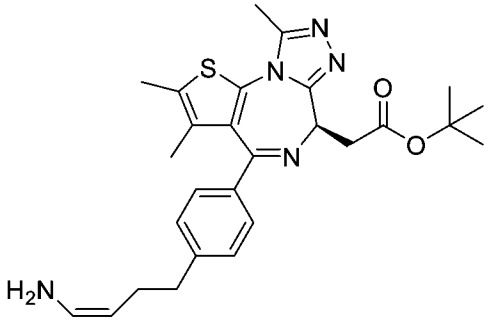
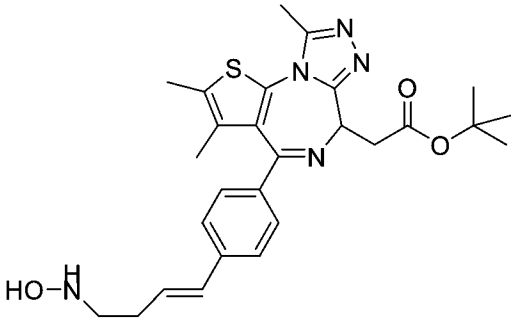
化合物編號	結構	名稱[1]
10a		(S)-2-(4-(4-(3-乙醯胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
10b		(R)-2-(4-(4-(3-乙醯胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
11		2-(4-(4-(3-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
11a		2-((6S)-4-(4-(3-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

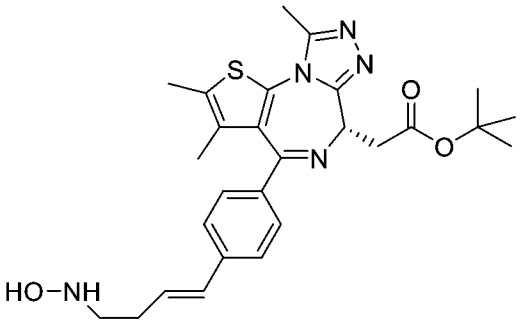
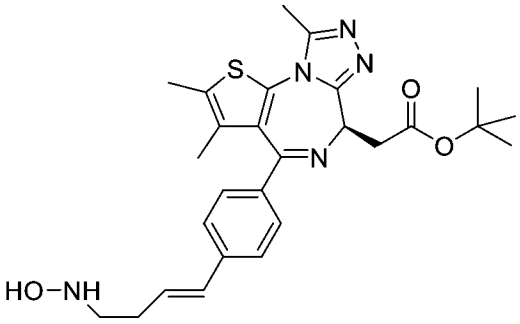
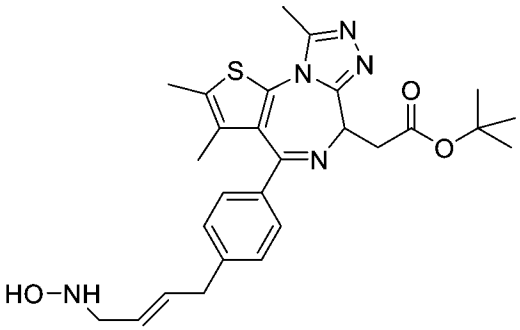
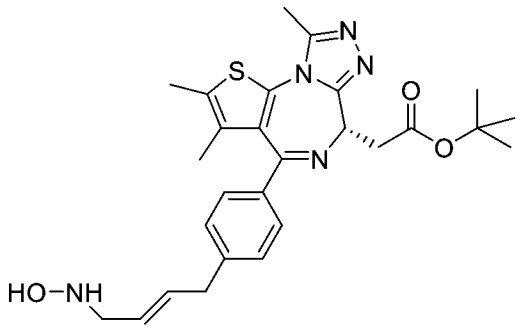
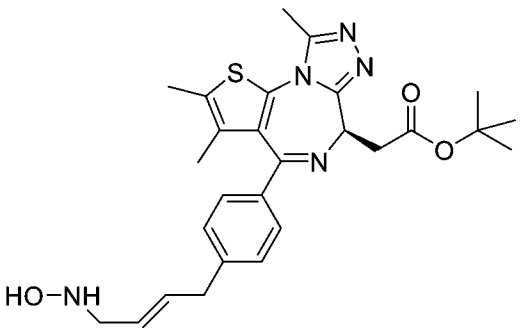
化合物編號	結構	名稱[1]
11b		2-((6R)-4-(4-(3-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
12		2-(4-(4-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
12a		(S)-2-(4-(4-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
12b		(R)-2-(4-(4-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯

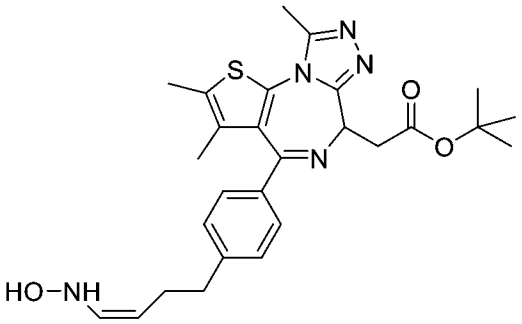
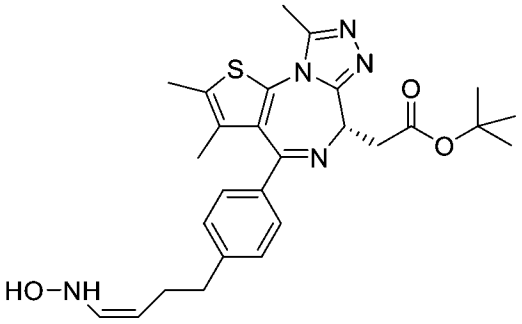
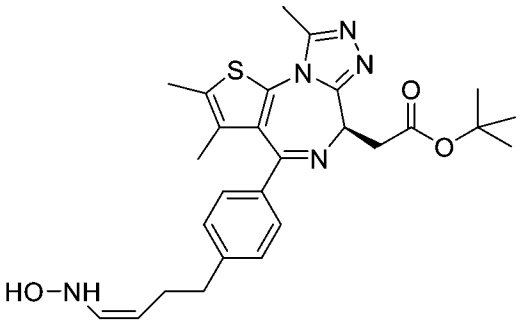
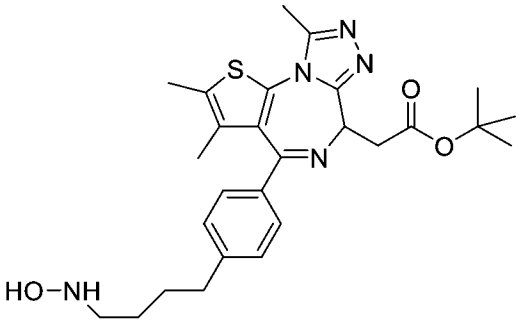
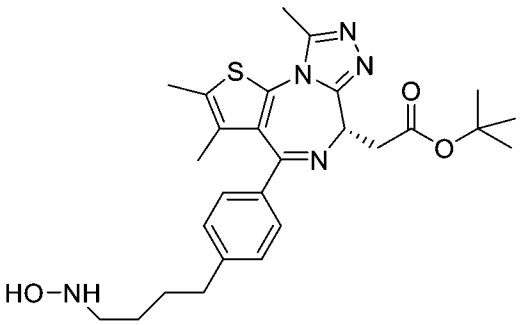
化合物編號	結構	名稱[1]
13		2-(4-(4-(丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
13a		(S)-2-(4-(4-(丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
13b		(R)-2-(4-(4-(丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
14		2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

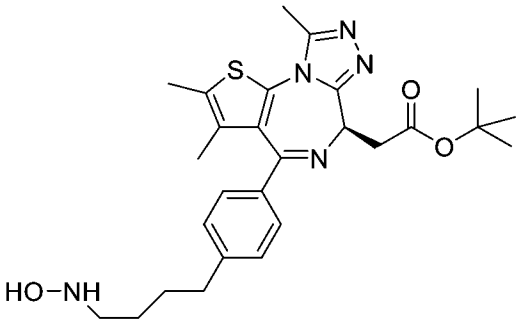
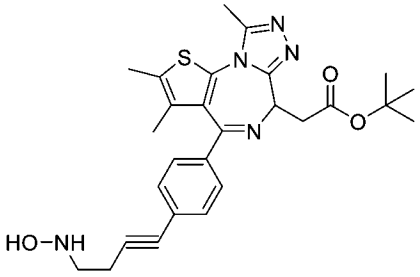
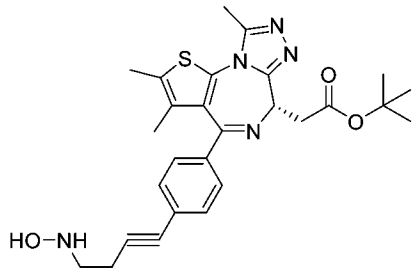
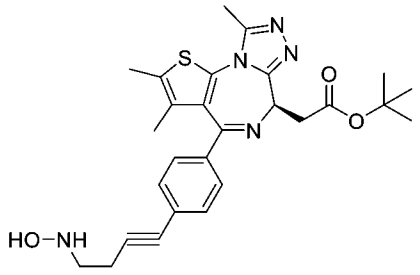
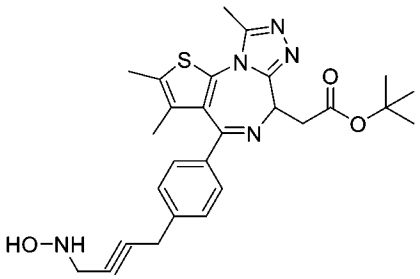
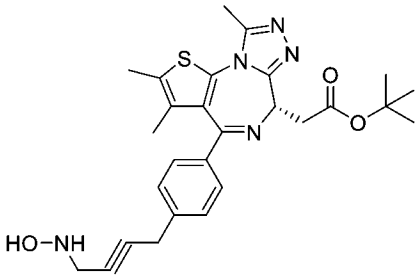
化合物編號	結構	名稱[1]
14a		(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
14b		(R)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
16		2-(4-(4-(4-胺基丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
16a		(S)-2-(4-(4-(4-胺基丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
16b		(R)-2-(4-(4-(4-胺基丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

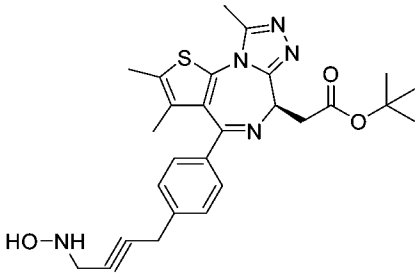
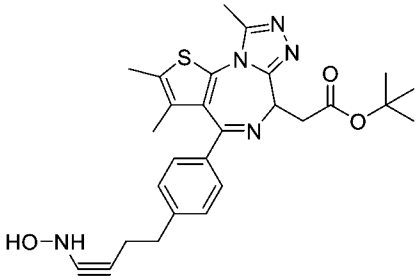
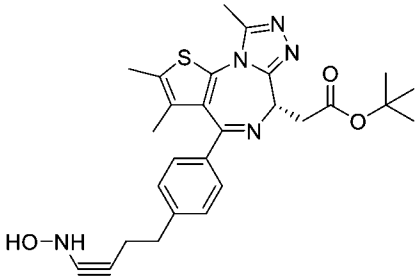
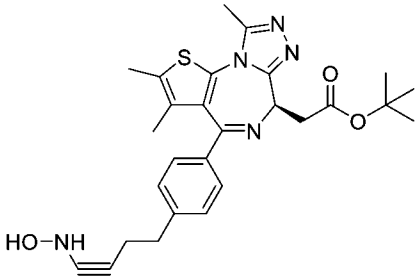
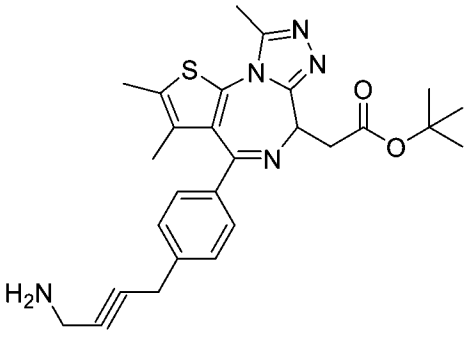
化合物編號	結構	名稱[1]
17		(E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
17a		(S,E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
17b		(R,E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
18		(E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-2-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
18a		(S,E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-2-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

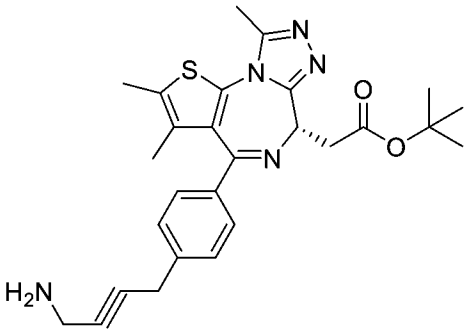
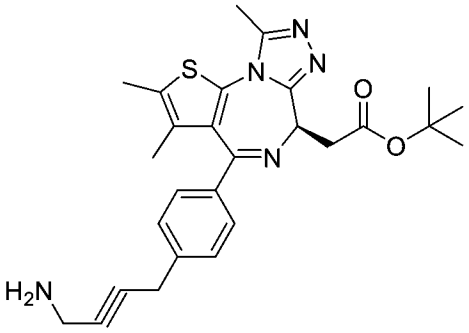
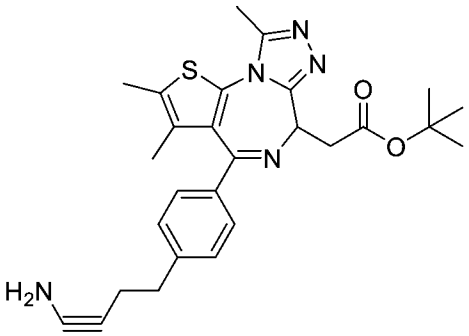
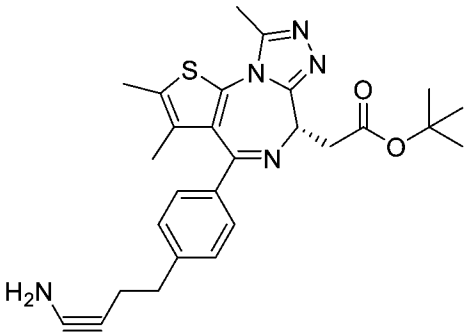
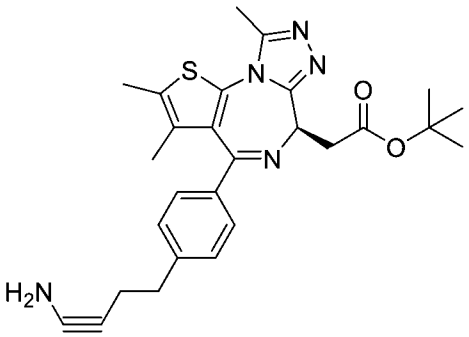
化合物編號	結構	名稱[1]
18b		(R,E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-2-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
19		(Z)-2-(4-(4-(4-胺基丁-3-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
19a		(S,Z)-2-(4-(4-(4-胺基丁-3-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
19b		(R,Z)-2-(4-(4-(4-胺基丁-3-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
20		(E)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯

化合物編號	結構	名稱[1]
20a		(S,E)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
20b		(R,E)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
21		(E)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-2-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
21a		(R,E)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
21b		(R,E)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-2-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

化合物編號	結構	名稱[1]
22		(Z)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-3-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
22a		(S,Z)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-3-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
22b		(R,Z)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-3-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
23		2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
23a		(S)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

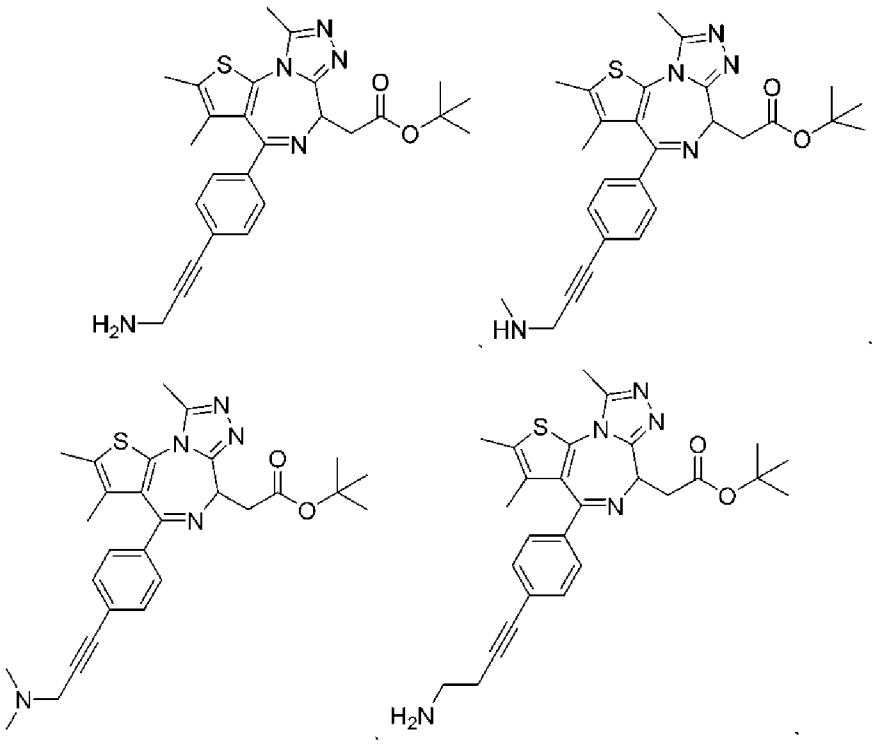
化合物編號	結構	名稱[1]
23b		(R)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
24		2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
24a		(S)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
24b		(R)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
25		2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-2-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
25a		(S)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-2-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯

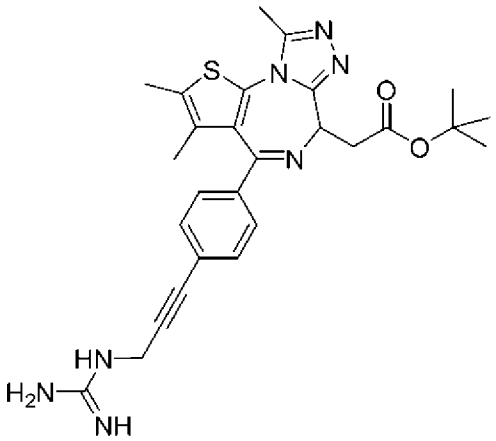
化合物編號	結構	名稱[1]
25b		(R)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-2-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
26		2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-3-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
26a		(S)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-3-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
26b		(R)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-3-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯
27		2-(4-(4-(4-胺基丁-2-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

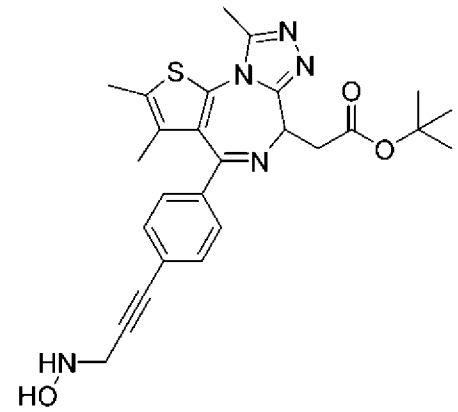
化合物編號	結構	名稱[1]
27a		(S)-2-(4-(4-(4-胺基丁-2-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
27b		(R)-2-(4-(4-(4-胺基丁-2-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
28		2-(4-(4-(4-胺基丁-3-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
28a		(S)-2-(4-(4-(4-胺基丁-3-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯
28b		(R)-2-(4-(4-(4-胺基丁-3-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯

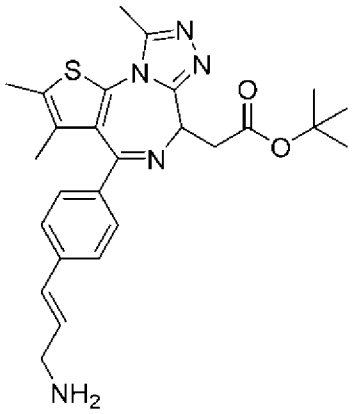
[1]使用ChemDraw®軟體版本17.0.0.206自動生成化合物名稱。

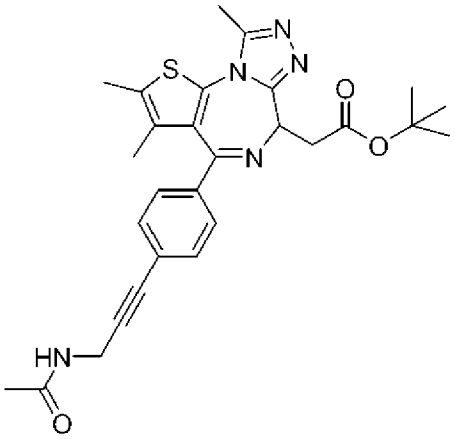
【0151】 於一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：

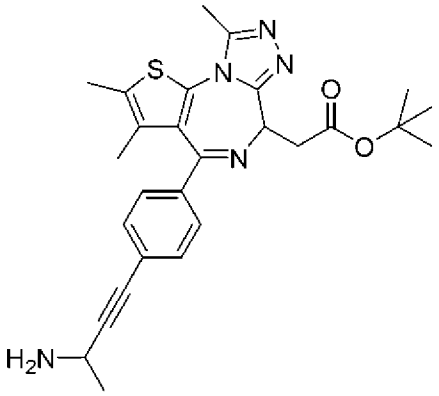


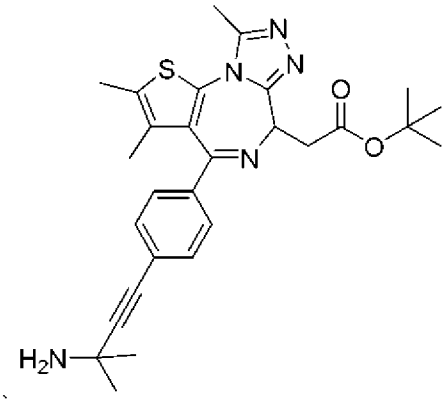


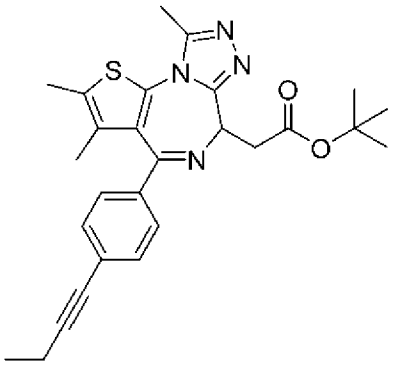


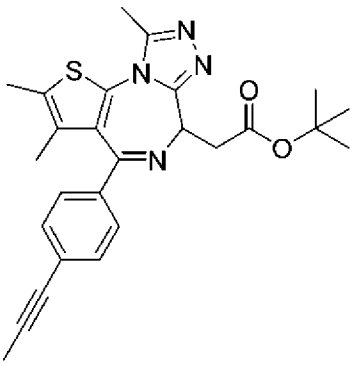




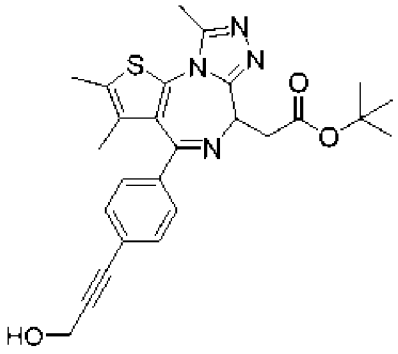






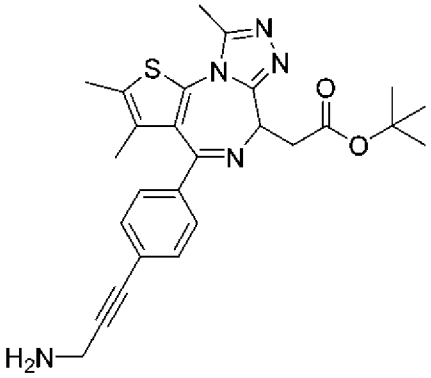


及

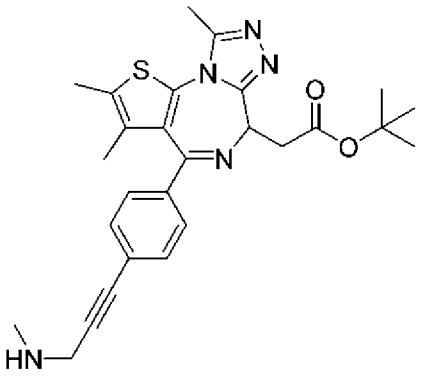


，或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體。

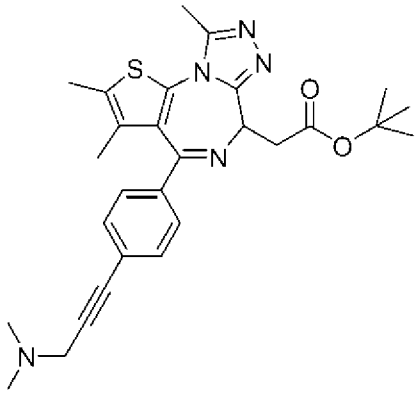
【0152】於一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：



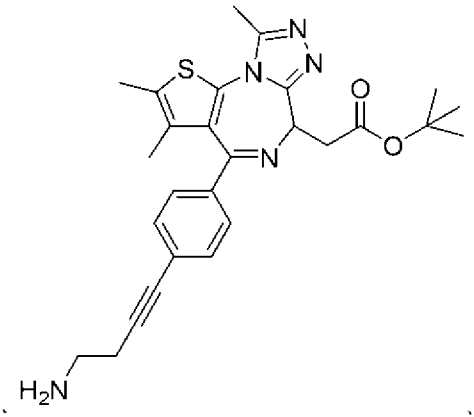
、



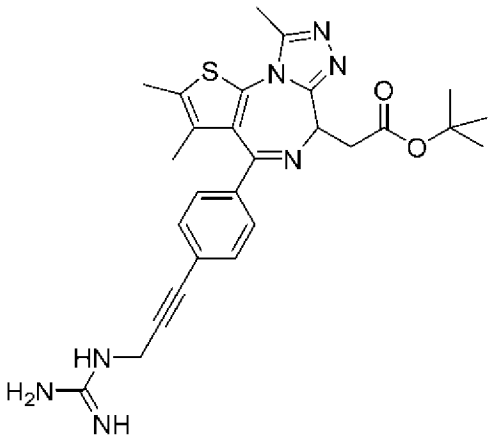
、



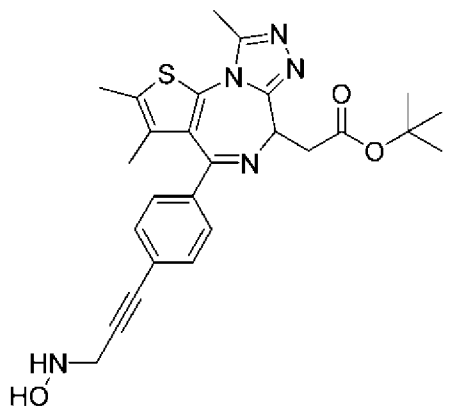
、



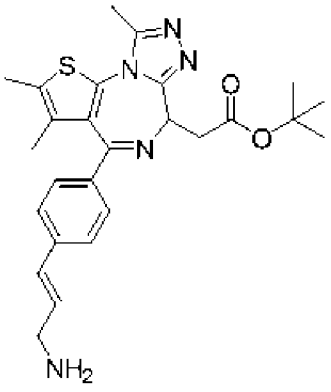
、



、

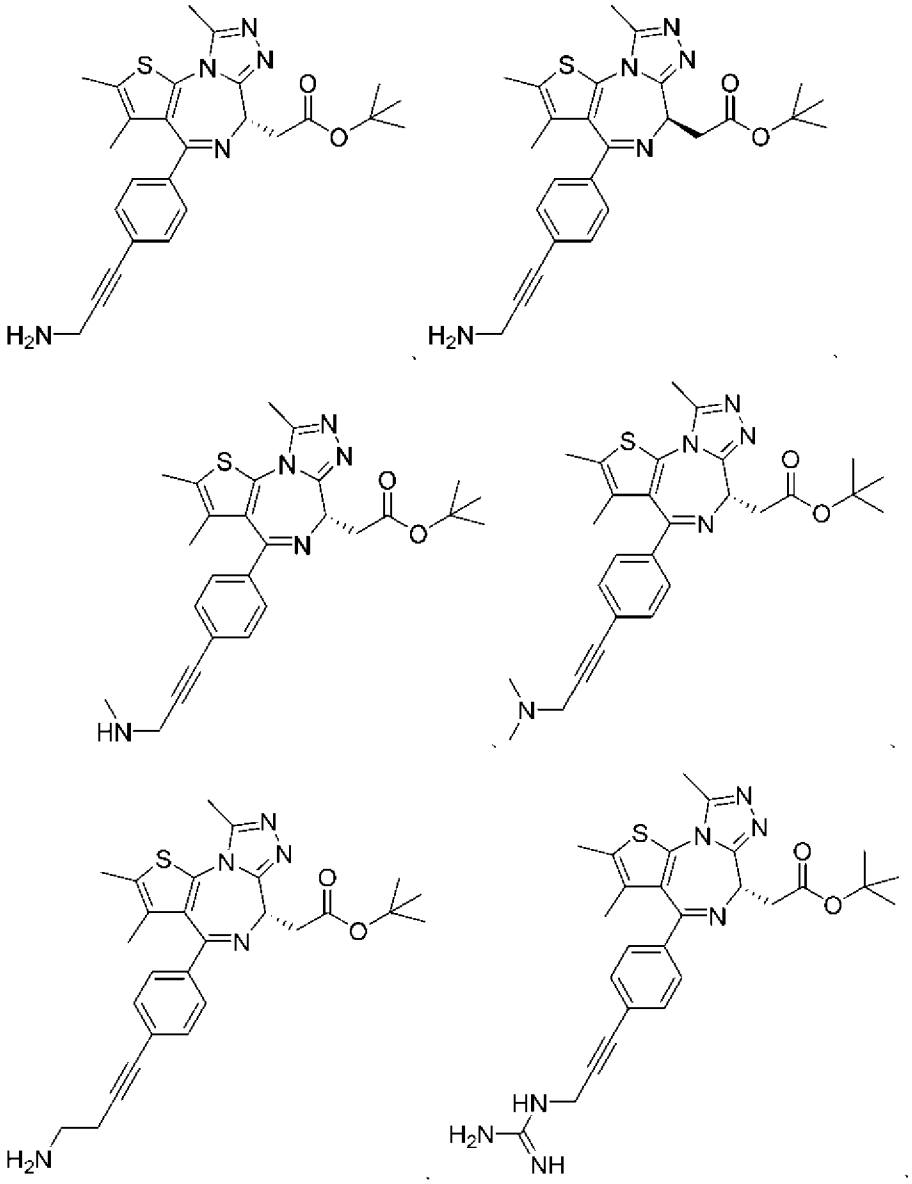


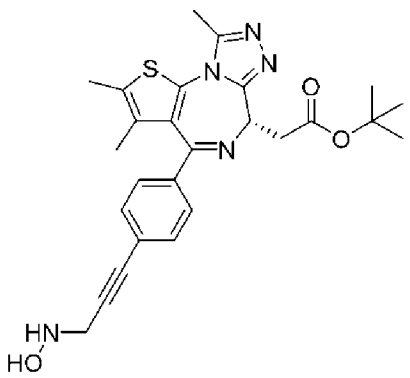
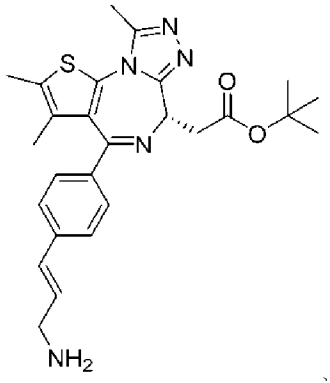
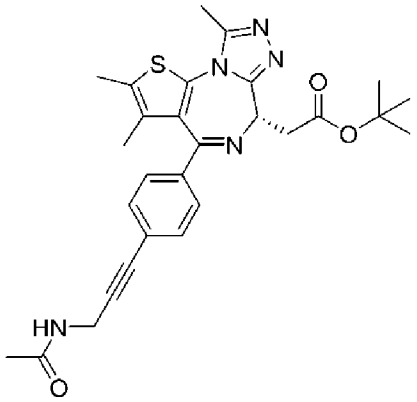
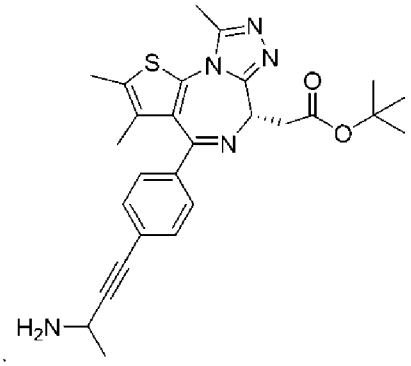
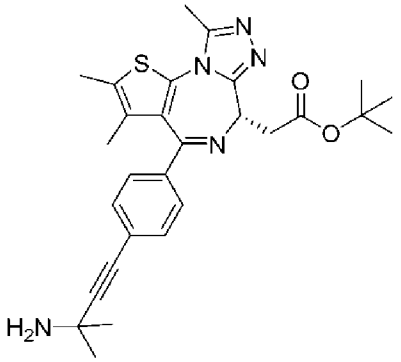
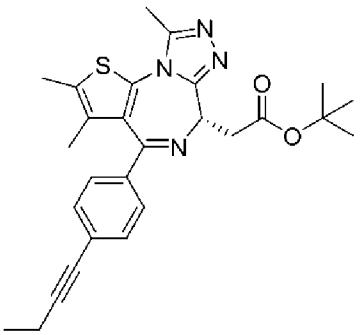
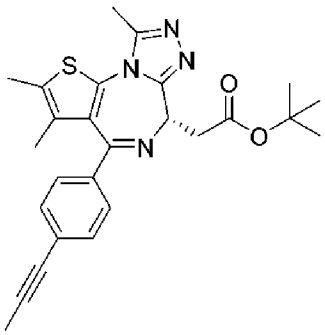
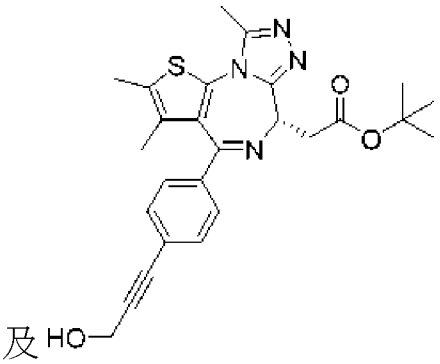
及



，或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)或對映異構體。

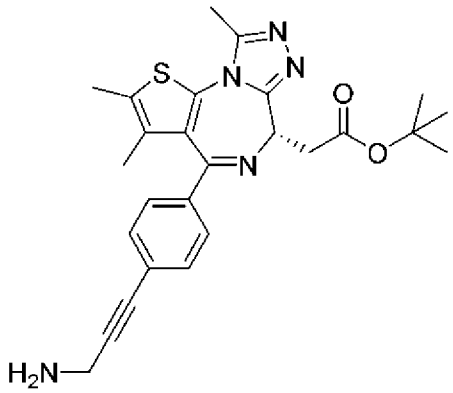
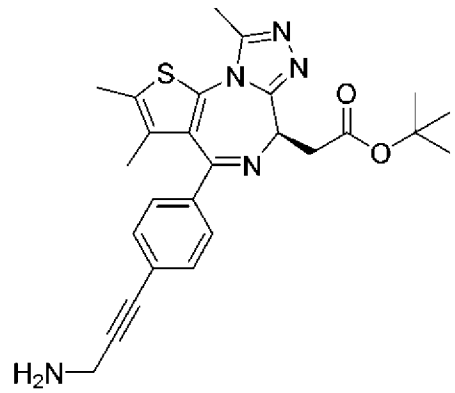
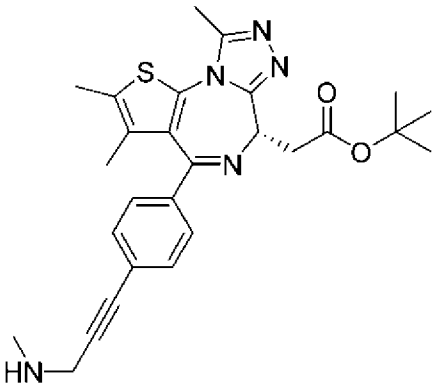
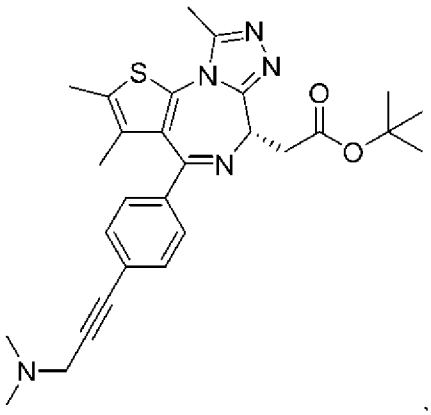
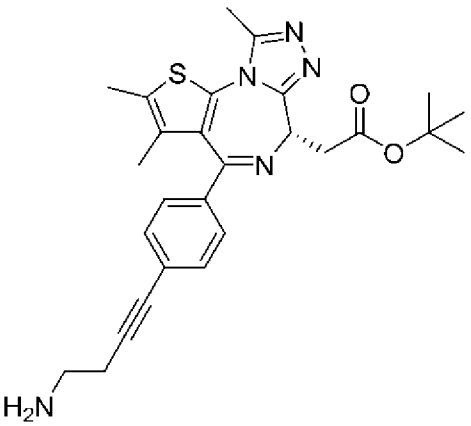
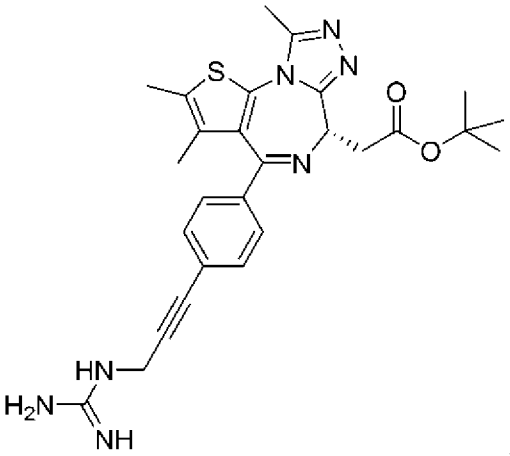
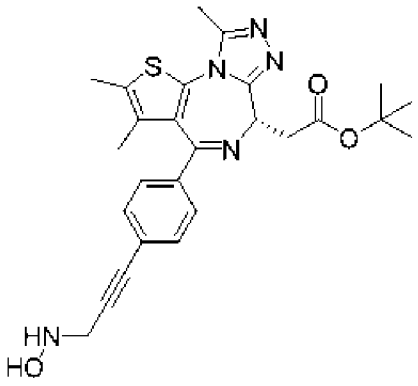
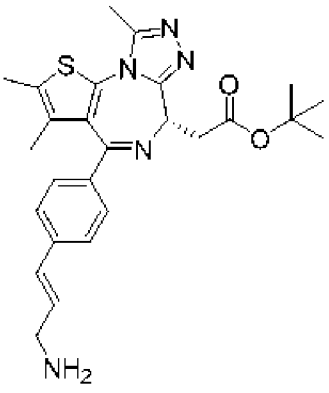
【0153】於一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：



及 ，或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)。

【0154】於一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：

及 ，或其醫藥上可接受之鹽。

【0155】現提及本發明之化合物，如本文中所述，此等可呈固體或

液體形式存在。於固體狀態中，該化合物可呈晶體或非晶體形式或呈其混合物存在。熟習技工將瞭解，醫藥上可接受之溶劑化物可自晶體或非晶體化合物形成。於晶體溶劑化物中，溶劑分子在晶體期間併入晶格。溶劑化物可涉及非水溶劑，諸如(但不限於)乙醇、異丙醇、DMSO、醋酸、乙醇胺或醋酸乙酯，或其可包括水作為併入晶格之溶劑。通常將其中水為併入晶格之溶劑之溶劑化物稱作「水合物」。水合物包括化學計量水合物以及含有可變數之水之組合物。本文中所述標的包括此等溶劑化物。

【0156】 熟習技工將進一步瞭解，呈晶體形式存在之本文中所述之某些化合物(包括其各種溶劑化物)可展示多晶型(即，發生於不同晶體結構中之能力)。此等不同晶型通常被稱作「多晶型物」。本文中所揭示之標的包括此等多晶型物。多晶型物具有相同化學組成，但是結晶固態之堆積、幾何排列及其他描述性質不同。因此，多晶型物可具有不同物理性質，諸如形狀、密度、硬度、變形性、穩定性及溶解性質。多晶型物通常展示不同熔點、IR光譜及X-射線粉末繞射模式，其可用於識別。熟習技工將瞭解，可例如藉由改變或調整用於製備化合物之反應條件或試劑產生不同多晶型物。例如，溫度、壓力或溶劑之變化可導致多晶型物。此外，在某些條件下，一種多晶型物可自發轉變成另一種多晶型物。

【0157】 本文中所述之化合物或其鹽可呈立體異構體形式存在(例如，其含有一或多個不對稱碳原子)。個別立體異構體(對映異構體及非對映異構體)及此等之混合物包含於本文中所揭示之標的之範圍內。同樣，應瞭解，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、

(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)可呈除了式中所示形式外之互變異構形式存在且此等亦包含於本文中所揭示之標的之範圍內。應瞭解，本文中所揭示之標的包含本文中所述之特定群組之組合及子集。本文中所揭示之標的之範圍包括立體異構體以及經純化之對映異構體之混合物或經對映異構體/非對映異構體濃化之混合物。應瞭解，本文中所揭示之標的包含上文中所定義之特定群組之組合及子集。

【0158】 本文中所揭示之標的亦包含本文中所述化合物之同位素標記形式，但是事實上一或多個原子經具有與通常於自然中發現之原子質量或質量數不同之原子質量或質量數之原子置換。可併入本文中所述化合物及其醫藥上可接受之鹽之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯之同位素，諸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及^{125}I。

【0159】 含有上述同位素及/或其他原子之其他同位素之如本文中所揭示之化合物及其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)係於本文中所揭示之標的之範圍內。本文中揭示同位素標記化合物，例如併入放射性同位素(諸如^{3}H、^{14}C)之彼等可用於藥物及/或受質組織分佈檢定中。通常使用氚代(即，^{3}H)及碳-14 (^{14}C)同位素，由於其易於製備及可檢測性。^{11}C及^{18}F同位素可用於PET (正電子發射斷層攝影術)，及^{125}I同位素可用於SPECT (單光子發射電腦斷層掃描攝影術)，所有可用於腦造影。此外，經較重同位素(諸如氘，即，^{2}H)置換可提供產生於更大代謝穩定性(例如增加之活體內半衰期或減少之劑量需求)之某些治療優點及因此，可於一些情況下

係較佳。式I之同位素標記化合物可藉由進行反應圖及/或以下實例中所揭示之程序，藉由用容易獲得之同位素標記試劑置換非同位素標記試劑來製備。

III.調配物

【0160】 於另外態樣中，本描述提供治療或醫藥組合物，其包含有效量之如本文中所述化合物中之至少一者，包括例如，至少一種式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，及其組合。包含有效量之至少一種根據本發明之化合物，及視情況有效量之本文中原本所述化合物中之一或多者與醫藥上有效量之載劑、添加劑或賦形劑及視情況可選的另外生物活性劑組合之醫藥組合物代表本發明之另一態樣。

【0161】 於某些實施例中，該等組合物包含醫藥上可接受之鹽，特別是如本文中所述化合物之酸或鹼加成鹽。用於製備上述鹼性化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽之酸包括形成無毒酸加成鹽，即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、蔗糖酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及撲酸鹽(pamoate)[即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3萘甲酸鹽)]等之酸。

【0162】 醫藥上可接受之鹼加成鹽亦可用於產生該等化合物或衍生

物之醫藥上可接受之鹽形式。可用作試劑以製備本發明化合物(本質上酸性)之醫藥上可接受之鹼鹽之化學鹼為與此等化合物形成無毒鹼鹽之鹼。此等無毒鹼鹽尤其包括(但不限於)衍生自此等藥理學上可接受之陽離子(諸如鹼金屬陽離子(例如鉀及鈉)及鹼土金屬陽離子(例如鈣、鋅及鎂))之鹽、銨或水溶性胺加成鹽(諸如N-甲基葡糖胺-(葡甲胺))，及低碳數烷醇銨及其他醫藥上可接受之有機胺之鹼鹽。

【0163】 於某些實施例中，如本文中所述之組合物可以單一或分割單位劑量藉由口服、非經腸或局部途徑投與。化合物之投與範圍可自每天連續(靜脈內滴注)至若干次口服投與(例如Q.I.D.(每天四次))且可包括經口、局部、非經腸、肌肉內、靜脈內、皮下、經皮(其可包含滲透增強劑)、頰、舌下及栓劑投與，藉由吸入噴霧、經直腸、經陰道，或經由植入儲器等其他投與途徑。亦可使用腸溶衣口服錠劑以增強化合物自口服投與途徑之生物可利用率。最有效劑型將取決於選擇之特定藥劑之藥物動力學以及患者疾病之嚴重度。亦可使用根據本發明之化合物以噴霧、霧或氣溶膠投與用於鼻內、氣管內或肺投與。因此，本發明亦關於包含有效量之根據本發明之化合物，視情況與醫藥上可接受之載劑、添加劑或賦形劑組合之醫藥組合物。根據本發明之化合物可以立即釋放、中間釋放或持續或控制釋放形式投與。持續或控制釋放形式較佳地經口投與，但是亦可以栓劑及經皮或其他局部形式投與。以脂質體形式之肌肉內注射亦可用於控制或維持化合物在注射部位之釋放。

【0164】 因此於一態樣中，可利用醫藥上可接受之非經腸媒劑及呈單位可注射劑型製備如本文中所述化合物之醫藥調配物用於非經腸投與。如本文中所用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑

膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病竈內及顱內注射或輸注技術。較佳地，組合物經口、經腹膜內或經靜脈內投與。具有所需純淨度之本發明化合物視情況與一或多種醫藥上可接受之賦形劑(Remington's Pharmaceutical Sciences (1980)第16版，Osol, A.編輯)混合，呈用於再構成之凍乾調配物或水溶液形式。

【0165】 本發明之組合物可以習知方式使用一或多種醫藥上可接受之載劑調配且亦可呈可控釋放調配物投與。本發明化合物可根據標準醫藥實務呈醫藥組合物調配。根據此態樣，提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物，例如，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，與一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【0166】 典型調配物藉由將本發明化合物與賦形劑(諸如載劑及/或稀釋劑)混合製備。適宜載劑、稀釋劑及其他賦形劑為熟習此項技術者熟知且包括諸如以下之材料：碳水化合物、蠟、水溶性及/或膨脹性聚合物、親水性或疏水性材料、明膠、油、溶劑、水及類似者。使用之特定載劑、稀釋劑或其他賦形劑將取決於應用化合物之方式及目的。可用於此等醫藥組合物之其他醫藥上可接受之載劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清白蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸丙胺、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯

化鈉、鋅鹽、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂)。

【0167】 一般基於由熟習此項技術者識別為對投與給哺乳動物安全(GRAS)之溶劑選擇溶劑。一般而言，安全溶劑為無毒水性溶劑(諸如水)及於水中可溶或可混溶之其他無毒溶劑。適宜水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如，PEG 400、PEG 300)等及其混合物。可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑在採用之劑量及濃度下對接受者無毒，且包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及蛋胺酸；防腐劑(諸如十八基二甲基苄基氯化銨、氯化六烴季銨、苯紮氯銨、苄索氯銨、苯酚、丁醇或苄醇、對羥基苯甲酸烷酯(諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、兒茶酚、雷瑣酚、環己醇、3-戊醇及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩胺醯胺、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單糖、二糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成鹽抗衡離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如，Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子表面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

【0168】 調配物亦可包含一或多種緩衝劑、穩定劑、表面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、渾濁劑、助流劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑及其他已知添加劑以提供本發明化合物之優雅呈現或說明製造醫藥產品。可使用習知溶解及混合

程序製備調配物。

【0169】 可藉由在環境溫度下在適宜pH下，及在所需純度下，與生理上可接受之載劑(即，在採用之劑量及濃度下對接受者無毒之載劑)混合進行調配。調配之pH主要取決於化合物之特定用途及濃度，但是範圍可自約3至約8。於醋酸鹽緩衝液中在pH 5下之調配為適宜實施例。

【0170】 醫藥組合物可呈無菌可注射製劑(諸如無菌可注射水性或油性懸浮液)之形式。特定言之，用於活體內投與之調配物必須係無菌。此滅菌藉由通過無菌過濾膜過濾容易實現。此懸浮液可根據已知技術使用上述彼等適宜分散或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為含於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑(諸如1,3-丁二醇)中之無菌可注射溶液或懸浮液。亦可將無菌可注射製劑製備成凍乾粉。可採用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。此外，可習慣採用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和固定油，包括合成單或雙甘油酯。此外，脂肪酸(諸如油酸)以及天然醫藥上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油)，尤其以其聚氧乙基化形式同樣可用於製備可注射劑。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如Ph. Helv或相似醇。

【0171】 適用於非經腸投與之調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及致使調配物與意欲接受者之血液等滲之溶質；及可包含懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。

【0172】 如本文中所述之醫藥組合物可以任何經口可接受劑型經口投與，該劑型包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。於用於口服用途之錠劑之情況下，通常使用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添

加潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)。針對以膠囊形式之口服投與，可用稀釋劑包含乳糖及經乾燥玉米澱粉。當需要水性懸浮液用於口服用途時，將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，則亦可添加某些甜味劑、芳香劑或著色劑。

【0173】 或者，如本文中所述之醫藥組合物可以栓劑形式投與用於直腸投與。此等可藉由將該劑與適宜非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下係固體，但是在直腸溫度下係液體及因此將於直腸中熔化以釋放藥物。此等材料包括可可油、蜂蠟及聚乙二醇。

【0174】 如本文中所述之醫藥組合物亦可經局部投與。容易製備適宜局部調配物用於此等區域或器官各者。針對下腸道之局部施覆可於直腸栓劑調配物(見上)或於適宜灌腸劑調配物中實現。亦可使用局部可接受之透皮貼片。

【0175】 針對局部施覆，可以含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分之適宜軟膏調配醫藥組合物。用於本發明化合物之局部投與之載劑包括(但不限於)礦物油、液體礦脂、白色礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。於本發明之某些較佳態樣中，可將該等化合物塗覆在待手術植入患者之支架(stent)上以抑制或減少患者中之支架中出現堵塞的可能性。

【0176】 或者，可以含有懸浮或溶解於一或多種醫藥上可接受之載劑中之活性組分之適宜洗液或乳霜調配醫藥組合物。適宜載劑包括(但不限於)礦物油、脫水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-十八烷基十二醇、苄基醇及水。

【0177】 針對眼科用途，可呈含於等滲經pH調整之無菌鹽水中之微

粒化懸浮液或較佳地，呈含於等滲經pH調整之無菌鹽水(具有或不具有防腐劑，諸如苯紮氯銨)中之溶液調配醫藥組合物。或者，針對眼科用途，可以軟膏(諸如礦脂)調配醫藥組合物。

【0178】 本發明之醫藥組合物亦可藉由鼻噴霧或吸入投與。此等組合物根據醫藥調配物技術中熟知之技術製備且可呈含於鹽水中之溶液製備，該等溶液採用苄基醇或其他適宜防腐劑、增強生物可利用率之吸收促進劑、氟碳、及/或其他習知溶解或分散劑。

【0179】 本發明之組合物一般可呈固體組合物、凍乾調配物或呈水溶液儲存。

【0180】 包含本發明化合物之醫藥組合物可以以下方式，即，符合良好醫療實務之量、濃度、時程表、過程、媒劑及投與途徑調配、給藥及投與。於此上下文中考慮之因素包括正在治療之特定病症、正在治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症原由、藥劑之遞送位點、投與方法、投與時程表及為醫療實務者已知之其他因素。待投與化合物之「治療上有效量」將由此等考量控制，及為預防、改善或治療病症所需之最小量。此量較佳地係於對宿主有毒或致使宿主對非所需副作用顯著更敏感之量以下。

【0181】 可將本發明化合物調配成醫藥劑型以提供藥物之容易可控劑量且使患者能遵從規定方案。用於應用之醫藥組合物(或調配物)可以各種方式包裝，取決於投與藥物使用之方法。一般而言，用於分配之物品包括其中存放適宜形式之醫藥調配物之容器。適宜容器為熟習此項技術者熟知且包括諸如以下之材料：瓶(塑膠及玻璃)、藥囊、安瓿、塑膠袋、金屬圓筒及類似者。該容器亦可包含防篡改裝配以防止輕率進入包裝之內容

物。此外，該容器其上存放描述該容器之內容物之標籤。該標籤亦可包含適宜警告。

【0182】 調配物可於單位劑量或多個劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中包裝，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，該條件僅需要在使用之前添加無菌液體載劑(例如水)用於立即注射。自先前所述類型之無菌粉末、顆粒及錠劑製備臨時配製的注射溶液。較佳單位劑量調配物為含有活性成分之每日劑量或單位每日亞劑量之彼等，如本文中以上所詳述，或其適宜部分。

【0183】 亦應瞭解，針對任何特定患者之特定劑量及治療方案將取決於各種因素，包括採用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投與時間、排泄率、藥物組合、及治療醫師之判斷及正在治療之特定疾病或病狀之嚴重度。

【0184】 需要使用根據本發明之化合物治療之患者或受試者可藉由對該患者(受試者)投與有效量之根據本發明之化合物(包括其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物或多晶型物)，視情況含於醫藥上可接受之載劑或稀釋劑中，單獨或與如本文中其他地方所識別之其他已知紅血球生成刺激劑組合來治療。

【0185】 活性化合物(例如，本發明之化合物或其鹽)以有效遞送治療上有效量給患者用於所需適應症，而不造成所治療患者之嚴重毒性作用之量包含於醫藥上可接受之載劑或稀釋劑中。針對本文中提及條件之活性化合物之較佳劑量範圍為約10 ng/kg至300 mg/kg，較佳地0.1至100 mg/kg/天，更一般而言0.5至約25 mg/kg接受者之體重/患者/天。一典型每日劑量範圍可自約1 μg/kg至100 mg/kg或更多，取決於以上提及之因

素。典型局部劑量範圍將自含於適宜載劑中之0.01至5% wt/wt。

【0186】 以任何適宜單位劑型方便投與化合物，該單位劑型包括(但不限於)含有少於1 mg、1 mg至3000 mg、較佳地5至500 mg活性成分/單位劑型者。約25至250 mg之口服劑量經常係方便的。

【0187】 較佳地投與活性成分以達成約0.00001至30 mM，較佳地約0.00001至0.01 mM，或於其他實施例中，約0.1至30 mM之活性化合物之峰值血漿濃度。此可例如藉由靜脈內注射視情況含於鹽水或水性介質中之活性成分之溶液或調配物或呈活性成分之丸劑投與達成。口服投與亦適宜產生活性劑之有效血漿濃度。

【0188】 藥物組合物中之活性化合物之濃度將取決於藥物之吸收、分佈、失活及排泄率以及熟習此項技術者已知之其他因素。應注意的是，劑量值亦將隨著待減輕之病狀之嚴重度變化。應進一步瞭解，任何特定受試者、特定劑量方案應根據個體需要及投與組合物或監督組合物之投與之人之專業判斷隨時間調整，及本文中所述之濃度範圍僅係示例性且不意欲限制所主張組合物之範圍或實務。活性成分可立即投與，或可分成許多更小劑量以在變化時間間隔投與。

【0189】 於一實施例中，利用將保護化合物免於自身體快速消除之載劑製備活性化合物，諸如可控釋放調配物，包括移植物及微膠囊遞送系統。可使用可生物降解生物相容性聚合物，諸如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此等調配物之方法將對熟習此項技術者顯然。

【0190】 脂質體懸浮液亦可為醫藥上可接受之載劑。此等可根據熟習此項技術者已知之方法，例如，如美國專利案第4,522,811號(其全文以

引用的方式併入本文中)中所述製備。例如，脂質體調配物可藉由將適宜脂質(諸如硬脂醯磷脂醯乙醇胺、硬脂醯磷脂醯膽鹼、芳樟醇醯磷脂醯膽鹼及膽固醇)溶解於無機溶劑中來製備，然後將該無機溶劑蒸發，在容器表面上留下乾燥脂質之薄膜。然後將活性化合物之水溶液引入容器中。然後將該容器用手旋轉以自容器之兩側釋放脂質材料及分散脂質聚集體，從而形成脂質體懸浮液。

【0191】 整篇本說明書使用術語「醫藥上可接受之鹽」在適用之情況下描述本文中所述化合物中之一或多者之鹽形式，呈現該鹽形式以增加化合物於患者之胃腸道之胃液中之溶解度以促進化合物之溶解及生物可利用率。醫藥上可接受之鹽在適用之情況下包括衍生自醫藥上可接受之無機或有機鹼及酸之彼等。適宜鹽包括衍生自鹼金屬(諸如鉀及鈉)、鹼土金屬(諸如鈣、鎂及銨鹽)，尤其醫藥技術中熟知之許多其他酸及鹼之彼等。鈉鹽及鉀鹽作為根據本發明之磷酸鹽之中和鹽係特別佳。

【0192】 整篇本說明書使用術語「醫藥上可接受之衍生物」描述任何醫藥上可接受之前藥形式(諸如酯、醯胺其他前藥基團)，其在對患者投與後直接或間接提供本發明化合物或本發明化合物之活性代謝物。

【0193】 因此標的進一步提供獸用組合物，其包含如上所定義之至少一種活性成分與獸用載劑一起。獸用載劑為可用於投與組合物之目的之材料且可為固體、液體或氣體材料，該等材料原本係惰性或於獸用技術中可接受且與活性成分相容。此等獸用組合物可經非經腸或藉由任何其他所需途徑投與。

IV.適應症及治療方法

【0194】 期望本文中所揭示之化合物可用於治療各種疾病或病症。

一般而言，待治療之疾病或病症為過度增生性疾病，諸如癌症。

【0195】 於一實施例中，本發明係關於本發明化合物(例如，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽))之用途，其用於抑制布羅莫域(於活體外或於活體內)。於一實施例中，該布羅莫域為含布羅莫域之蛋白質4 (BRD4)。

【0196】 於某些實施例中，本發明係關於一種治療有需要受試者(例如，人類受試者)之疾病或病症之方法，其包括對該受試者(例如，人類受試者)投與有效量之本發明化合物(例如，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽))，或包含該化合物或鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑之本發明之醫藥組合物。

【0197】 於一實施例中，該疾病或病症為布羅莫域介導之病症。因此，另一實施例包括一種治療有需要受試者之布羅莫域介導之病症之方法，其包括對該受試者投與有效量之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、

(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，或包含該化合物或鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑之本發明之醫藥組合物。布羅莫域介導之病症包括(但不限於)本文中所述之彼等病症。

【0198】另一實施例係關於一種降解細胞中之含布羅莫域之蛋白質之方法，該方法包括將該細胞暴露於包含有效量之本發明化合物(例如，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽))之組合物中，其中該化合物實現該含布羅莫域之蛋白質之降解。當結合降解細胞中之含布羅莫域之蛋白質使用時，術語「降解」意指降低細胞中之該蛋白質含量。於一特定實施例中，該含布羅莫域之蛋白質為BRD4。該細胞可為例如任何動物細胞，包括人類細胞。

【0199】另一實施例包括一種治療受試者之癌症之方法，其包括對該受試者投與有效量之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，或包含該化合物或鹽之醫藥上可接受之組合物。

【0200】另一實施例包括一種治療受試者之癌症之方法，其包括對該受試者投與有效量之(a)式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，及(b)細胞毒性劑。如本文中所用，術語「細胞毒性劑」係指抑制或阻止細胞功能及/或造成細胞死亡或破壞之物質。細胞毒性劑包括(但不限於)放射性同位素(例如，At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}及Lu之放射性同位素)；化療劑；生長抑制劑；酵素及其片段，諸如溶核酵素；及毒素，諸如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酵素活性毒素，包括其片段及/或變異體。

【0201】於一實施例中，該細胞毒性劑係選自抗微管劑、鉑配位錯合物、烷基化劑、抗生素劑、拓撲異構酶II抑制劑、抗代謝劑、拓撲異構酶I抑制劑、激素及激素類似物、信號轉導路徑抑制劑、非受體酪胺酸激酶血管生成抑制劑、免疫治療劑、促細胞凋亡劑、LDH-A抑制劑、脂肪酸生物合成抑制劑、細胞週期信號傳導抑制劑、HDAC抑制劑、蛋白酶體抑制劑、及癌症代謝抑制劑。於一實施例中，該細胞毒性劑為紫杉烷(taxane)。於一實施例中，該紫杉烷為特素或多西他奇。於一實施例中，該細胞毒性劑為鉑劑。於一實施例中，該細胞毒性劑為EGFR拮抗劑。於一實施例中，該EGFR拮抗劑為N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧乙氧基)喹唑啉-4-胺或其醫藥上可接受之鹽(例如，厄洛替尼(erlotinib))。於一實施例中，該細胞毒性劑為RAF抑制劑。於一實施例中，該RAF抑制劑為

BRAF或CRAF抑制劑。於一實施例中，該RAF抑制劑為維羅非尼(vemurafenib)。於一實施例中，該細胞毒性劑為PI3K抑制劑。

【0202】 於某些實施例中，於治療實體腫瘤(例如，卵巢癌)之方法中使用本發明化合物或其鹽。

【0203】 於一實施例中，於治療卵巢癌、乳癌及胰癌之方法中使用本發明化合物或其鹽。癌症可與MUC16/CA125/O772P多肽之表現或活性相關。參見，例如，WO 2007/001851；US 7,989,595；US 8,449,883；US 7,723,485；Chen等人，(2007) *Cancer Res.* 67(10): 4924-4932；Junutula等人，(2008) *Nature Biotech.*, 26(8):925-932。

【0204】 於某些實施例中，於治療癌症，例如，乳癌或胃癌，更具體而言HER2陽性乳癌或胃癌之方法中使用本發明化合物或其鹽，其中該方法包括對需要此治療之患者投與此化合物。

【0205】 另一實施例包括一種增加受試者之癌症治療功效之方法，其包括對該受試者投與有效量之本發明化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)及細胞毒性劑。

【0206】 於某些實施例中，可於一或多種症狀發展後投與治療。於其他實施例中，可在症狀不存在下投與治療。例如，可在症狀發作之前對易感個體投與治療(例如，根據症狀史及/或根據遺傳或其他易感因素)。亦可於症狀解決後繼續治療(例如)以預防或延遲其復發。

【0207】 本發明化合物或其鹽可藉由適於待治療之病狀之任何途徑投與。該化合物通常將非經腸，即，輸注、皮下、肌肉內、靜脈內、皮內、鞘內及硬膜外投與。

布羅莫域介導之病症

【0208】「布羅莫域介導之病症」特徵在於一或多個布羅莫域(例如，BRD4)參與病症之一或多種症狀或疾病標誌之起始、表現，嚴重度或進展。布羅莫域包括(但不限於) ASH1L、ATAD2、ATAD2B、BAZ1A、BAZ1B、BAZ2A、BAZ2B、BPTF、BRD1、BRD2、BRD3、BRD4、BRD7、BRD8、BRD9、BRDT、BRPF1、BRPF3、BRWD1、BRWD3、CECR2、CREBBP (aka、CBP)、EP300、GCN5L2、KIAA2026、MLL、MLL4、PBRM、PCAF、PHIP、SMARCA2、SMARCA4、SP100、SP110、SP140、SP140L、TAF1、TAF1L、TRIM24、TRIM28、TRIM33、TRIM66、ZMYND8及ZMYND11。

【0209】布羅莫域介導之病症包括癌症，該等癌症包括(但不限於)聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓細胞性白血病(單核細胞性、髓母細胞性、腺癌、血管肉瘤、星形細胞瘤、髓單核細胞性及前髓細胞性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨膜癌、慢性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓細胞性(粒細胞性)白血病、慢性骨髓性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、增殖異常變化(異型增生及化生)、胚胎癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、自發性血小板增多症、尤因氏(Ewing's)腫瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、膠質肉瘤、重鏈疾病、血管母細胞瘤、肝瘤、肝細胞癌、激素不敏感前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞性白血病、淋巴瘤(霍奇金氏(Hodgkin's)及非霍奇金氏)，膀胱、乳腺、結腸、

肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮膚及子宮之惡性腫瘤及過度增生性病症，T細胞或B細胞源之淋巴樣惡性腫瘤、骨髓癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT中線癌(NMC)、非小細胞肺癌、少突神經膠質瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰癌、乳頭狀腺癌、乳頭狀癌、松果體瘤、真性紅血球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌(small cell lung carcinoma)、實體腫瘤(癌及肉瘤)、小細胞肺癌(small cell lung cancer)、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、瓦爾登斯特倫氏(Waldenstrom's)巨球蛋白血症、睾丸瘤、子宮癌及威爾姆氏(Wilms')瘤。

【0210】 於某些實施例中，該癌症為肺癌、乳癌、胰癌、結腸直腸癌及/或黑色素瘤。於某些實施例中，該癌症為肺癌。於某些實施例中，該癌症為NSCLC。於某些實施例中，該癌症為乳癌。於某些實施例中，該癌症為黑色素瘤。

【0211】 布羅莫域介導之病症亦包括發炎性疾病、發炎性病狀及自體免疫疾病，包括(但不限於)：愛迪生氏病(Addison's disease)、急性痛風、強直性脊柱炎、哮喘、動脈粥樣硬化、白塞氏病(Behcet's disease)、大皰性皮膚病、慢性阻塞性肺病(COPD)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、皮炎、濕疹、巨細胞動脈炎、腎小球性腎炎、肝炎、下垂體炎、發炎性腸病、川崎病(Kawasaki disease)、狼瘡腎炎、多發性硬化、心肌炎、肌炎、腎炎、器官移植排斥、骨關節炎、胰臟炎、心包炎、結節性多動脈炎、肺炎、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關

節炎、鞏膜炎、硬化性膽管炎、敗血症、全身性紅斑狼瘡、高安氏(Takayasu's)動脈炎、毒性休克、甲狀腺炎、I型糖尿病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、白斑病、脈管炎及韋格納氏(Wegener's)肉芽腫病。

【0212】 布羅莫域介導之病症亦包括AIDS；慢性腎病，包括(但不限於)糖尿病性腎病、高血壓性腎病、HIV相關腎病、腎小球性腎炎、狼瘡性腎炎、IgA腎病、局竈性節段性腎小球硬化症、膜性腎小球性腎炎、微小改變疾病、多囊性腎病及小管間質性腎炎；包括(但不限於)缺血再輸注誘導之、心臟及大手術誘導之、經皮冠狀動脈介入誘導之、放射性對比劑誘導之、敗血症誘導之、肺炎誘導之、及藥物毒性誘導之急性腎損傷或疾病或病狀；肥胖；血脂異常；血膽固醇過多症；阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)；代謝症候群；肝臟脂肪變性；II型糖尿病；胰島素抗性；及糖尿病性視網膜病。

【0213】 布羅莫域抑制劑亦可用於提供男性避孕。

共同投與

【0214】 本發明之化合物可單獨或與療法中之其他劑組合使用。例如 ， 式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)可與至少一種另外治療劑共同投與。以上所指出之此等組合療法涵蓋組合投與(在兩種或更多種治療劑包含於相同或分開調配物中之情況下)及分開投與，在該分開投與之情況下，本發明化合物之投與可在投與另外治療劑及/或

佐劑之前、同時(例如，合併)及/或之後發生。本發明之化合物或其鹽亦可與放射療法組合使用。

【0215】 術語「共同投與」或「組合療法」應意指同時對患者投與至少兩種化合物或組合物，使得該等兩種或更多種化合物各者之有效量或濃度可在給定時間點於患者中發現。雖然可同時對患者共同投與根據本發明之化合物，但是該術語包含同時或在不同時間投與兩種或更多種劑二者，只要共同投與之化合物或組合物之有效濃度在給定時間於受試者中發現。

【0216】 於另外態樣中，本描述提供包含有效量之如本文中所述之化合物與另外生物活性劑組合之組合療法。使用術語「生物活性劑」描述除了如本文中所述之化合物外之劑，其作為具有生物活性之劑與本發明化合物組合使用以說明進行預期療法，使用本發明化合物抑制及/或預防(prevention/prophylaxis)。本文中使用之較佳生物活性劑包括具有與使用或投與本發明化合物相似之藥理學活性之彼等劑且包括例如，抗癌劑、抗病毒劑(尤其包括抗HIV劑及抗HCV劑)、抗微生物劑、抗真菌劑等。於某些實施例中，如本文中所述之化合物、另外生物活性劑或二者以有效量存在，或於某些實施例中，以協同有效量存在。

【0217】 使用術語「另外抗癌劑」描述可與根據本發明之化合物組合以治療癌症之抗癌劑。此等劑包括例如依維莫司(everolimus)、曲貝替定(trabectedin)、阿巴生(abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼(pazopanib)、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎特林(enzastaurin)、凡德他尼(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、

MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制劑、VEGFR抑制劑、EGFR TK抑制劑、極光激酶抑制劑、PIK-1調節劑、Bcl-2抑制劑、HDAC抑制劑、c-MET抑制劑、PARP抑制劑、Cdk抑制劑、EGFR TK抑制劑、IGFR-TK抑制劑、抗HGF抗體、PI3激酶抑制劑、AKT抑制劑、JAK/STAT抑制劑、檢查點-1或2抑制劑、黏附斑激酶抑制劑、Map激酶(mek)抑制劑、VEGF陷留抗體、培美曲塞(pemetrexed)、厄洛替尼(erlotinib)、達沙替尼(dasatanib)、尼祿替尼(nilotinib)、地卡替尼(decatanib)、帕尼單抗(panitumumab)、胺柔比星(amrubicin)、奧戈伏單抗(oregovomab)、Lep-etu、諾拉曲塞(nolatrexed)、azd2171、巴他布林(batabulin)、奧法木單抗(ofatumumab)、紮木單抗(zanolimumab)、艾多特林(edotecarin)、粉防己鹼(tetrandrine)、盧比替康(rubitecan)、替米利芬(tesmilifene)、奧利默森(oblimersen)、替西木單抗(ticilimumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、棉子酚(gossypol)、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西侖吉肽(cilengitide)、吉馬替康(gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR1 KRX-0402、硫蒽酮(lucanthone)、LY317615、新拉地博(neuradiab)、韋特斯泮(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、他侖帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、Xr 311、羅米地辛(romidepsin)、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立諾他(vorinostat)、依託泊苷、吉西他濱、多柔比星、脂質體多柔比星、5'-去氧-5-氟尿苷、長春新鹼、替莫唑胺(temozolomide)、ZK-304709、西利昔布(seliciclib)；PD0325901、AZD-6244、卡培他濱、L-麩胺酸、N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-二鈉鹽、七水合物、喜樹鹼、PEG標記之依立替康、他莫

西芬、托瑞米芬檸檬酸鹽、阿那曲唑、依西美坦、來曲唑、DES(己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、結合之雌激素、貝伐單抗(bevacizumab)、IMC-1C11、CHIR-258；3-[5-(甲磺醯基哌啶甲基)-吲哚基-喹酮、瓦塔拉尼(vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(Bu^t)6,$Azgly^{10}$]之醋酸酯或pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu^t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2醋酸酯[$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}\cdot(C_2H_4O_2)_X$其中x = 1至2.4]、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮脯利特、撲酸曲普瑞林(triptorelin)、醋酸甲羥孕酮、己酸羥孕酮、醋酸甲地孕酮、雷洛昔芬、比卡魯胺、氟他胺、尼魯米特、醋酸甲地孕酮、CP-724714；TAK-165、HKI-272、厄洛替尼、拉帕他尼(lapatanib)、康尼替尼(canertinib)、ABX-EGF抗體、愛必妥(erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、洛那法尼(Lonafarnib)、BMS-214662、替吡法尼；胺磷汀(amifostine)、NVP-LAQ824、辛二醯基苯胺羥肟酸、丙戊酸、曲古柳菌素(trichostatin) A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、胺魯米特、安吖啶(amsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、L-天冬醯胺酶、桿菌Calmette-Guerin (BCG)疫苗、阿黴素(adriamycin)、博來黴素、布舍瑞林、白消安、卡鉑、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸鹽、去乙醯環丙氯地孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷、達卡巴嗪、更生黴素、道諾黴素、己烯雌酚、表柔比星、氟達拉濱、氟氫可的松(fludrocortisone)、氟甲睾酮、氟他胺、格列維克(gleevec)、吉西他濱、羥基脲、伊達比星、異環磷醯胺、伊馬替尼(imatinib)、亮脯利特、左咪唑(levamisole)、洛莫司汀、氮芥、美法侖、6-巰基嘌呤、巰乙磺酸鈉(mesna)、胺甲喋呤、絲裂黴素、米托坦、米托蒽醌、尼魯米特、奧曲肽(octreotide)、奧沙利鉑、帕米膦酸鹽、噴司他丁、光神黴素

(plicamycin)、卟菲爾鈉(porfimer)、丙卡巴肼、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔單抗(rituximab)、鏈佐星、替尼泊苷、睾酮(testosterone)、沙利度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤、噻替哌、視黃酸(tretinoin)、長春地辛、13-順式視黃酸、苯丙胺酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌氮芥、六甲蜜胺、氟尿苷、5-去氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、6-巯基嘌呤、去氧柯福黴素(deoxycoformycin)、骨化三醇(calcitriol)、戊柔比星(valrubicin)、光神黴素(mithramycin)、長春鹼、長春瑞濱、托泊替康、雷佐辛(razoxin)、馬馬司他(marimastat)、COL-3、尼華司他(neovastat)、BMS-275291、角鯊胺(squalamine)、內皮他丁(endostatin)、SU5416、SU6668、EMD121974、介白素-12、IM862、血管增生抑制素(angiostatin)、維他辛(vitaxin)、屈洛昔芬、吲哚昔酚(idoxyfene)、螺旋內酯甾酮(spironolactone)、非那司提(finasteride)、西米替丁(cimetidine)、曲妥單抗(trastuzumab)、地尼白介素(denileukin diftitox)、吉非替尼(gefitinib)、硼替佐米(bortezimib)、特素、無克列莫佛(cremophor)特素、多西他奇、埃坡西龍(epithilone) B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羥基他莫西芬、哌多西芬(pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬(arzoxifene)、氟維司群、阿考比芬(acolbifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、碘昔芬(idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、托泊替康、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕黴素、40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素、替西羅莫司(temsirolimus)、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青黴素(wortmannin)、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭(filgrastim)、達比泊汀

(darbepoetin)、紅血球生成素(erythropoietin)、粒細胞群落刺激因子、唑命膦酸鹽(zolendronate)、潑尼松(prednisone)、西妥昔單抗(cetuximab)、粒細胞巨噬細胞群落刺激因子、組胺瑞林(histrelin)、聚乙二醇化干擾素α-2a、干擾素α-2a、聚乙二醇化干擾素α-2b、干擾素α-2b、阿紮胞苷、PEG-L-天冬醯胺酶、利那度胺(lenalidomide)、吉姆單抗(gemtuzumab)、氫化可的松(hydrocortisone)、介白素-11、右丙亞胺(dexrazoxane)、阿侖單抗(alemtuzumab)、全反式視黃酸、酮康唑(ketoconazole)、介白素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基潑尼松龍、替伊莫單抗(ibritgumomab tiuxetan)、雄激素(androgen)、地西台賓(decitabine)、六甲基三聚氰胺、貝沙羅汀、托西莫單抗(tositumomab)、三氧化二砷、可的松、棕櫚仁油酸鹽(editronate)、米托坦、環孢菌素(cyclosporine)、脂質體道諾黴素、Edwina-天冬醯胺酶、鋦89、卡索匹坦(casopitant)、奈妥匹坦(netupitant)、NK-1受體拮抗劑、帕洛諾司瓊(palonosetron)、阿瑞匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羥嗪、甲氧氯普胺(metoclopramide)、蘿拉西泮(lorazepam)、阿普唑侖(alprazolam)、氟哌啶醇(haloperidol)、氟哌利多(droperidol)、屈大麻酚、地塞米松(dexamethasone)、甲基潑尼松龍、普魯氯嗪(prochlorperazine)、格雷西隆(granisetron)、奧坦西隆(ondansetron)、朵拉司瓊(dolasetron)、曲匹西隆(tropisetron)、培非格司亭(pegfilgrastim)、紅血球生成素、α依伯汀(epoetin)、α達比泊汀及其混合物。

【0218】用於治療發炎性疾病或自體免疫疾病，本發明之化合物或其鹽可與以下共同投與：胺甲喋呤、托法替尼(tofacitinib)、6-巰基嘌

吟、硫唑嘌呤(azathioprine)、柳氮磺胺吡啶(sulphasalazine)、美沙拉嗪(mesalazine)、奧沙拉嗪(olsalazine)氯奎寧/羥基氯奎寧、青黴胺(penicillamine)、金硫蘋果酸鹽(aurothiomalate) (肌肉內及口服)、咪唑硫嘌呤、秋水仙鹼(cochicine)、皮質類固醇(口服、吸入及局部注射)、β-2腎上腺素受體促效劑(舒喘寧(salbutamol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeteral))、黃嘌呤(xanthine) (茶鹼(theophylline)、胺茶鹼(aminophylline))、色甘酸鹽(cromoglycate)、奈多羅米(nedocromil)、酮替芬(ketotifen)、異丙托銨(ipratropium)及氧托溴銨(oxitropium)、環孢菌素、FK506、雷帕黴素、麥考酚酸嗎乙酯(mycophenolate mofetil)、來氟米特(leflunomide)、NSAID (例如，布洛芬(ibuprofen))、皮質類固醇(例如，潑尼松龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓形成劑、補體抑制劑、腎上腺素能劑、干擾藉由促發炎細胞激素(諸如TNF或IL-1)信號傳導之劑(例如，NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1轉化酶抑制劑、T-細胞信號傳導抑制劑(例如，激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體(例如，可溶性p55或p75 TNF 受體及衍生物p75TNFRigG (依那西普(etanercept))及p55TNFRigG (來那西普(Lenercept))、siL-IRI、siL-6R)、抗發炎性細胞激素(例如，IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGF)、塞來考昔、葉酸(folic acid)、羥化氯喹(hydroxychloroquine)硫酸鹽、羅非考昔(rofecoxib)、依那西普、英夫利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、賽妥珠單抗(certolizumab)、托珠單抗(tocilizumab)、阿巴西普(abatacept)、萘普生(naproxen)、伐地考昔(valdecoxib)、柳氮磺胺吡啶、甲基潑尼松龍、美洛昔康(meloxicam)、醋酸甲基潑尼松龍、硫

代蘋果酸金鈉、阿司匹林(aspirin)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、萘磺酸丙氧芬/撲熱息痛、葉酸鹽、萘布美酮(nabumetone)、雙氯芬酸(diclofenac)、吡羅昔康(piroxicam)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸鈉、噁丙嗪(oxaprozin)、氧可酮(oxycodone) HCl、二酒石酸氫可酮/撲熱息痛、雙氯芬酸鈉/迷索前列醇(misoprostol)、芬太尼(fentanyl)、阿那白滯素(anakinra)、反胺苯環醇(tramadol) HCl、雙水楊酯(salsalate)、舒林酸(sulindac)、氰鈷胺素(cyanocobalamin)/fa/吡哆醇(pyridoxine)、對乙醯胺基酚(acetaminophen)、阿侖磷酸鈉、潑尼松龍、可的松、倍他米松(betamethasone)、硫酸嗎啡、利多卡因(lidocaine)鹽酸鹽、吲哚美辛(indomethacin)、葡糖胺硫酸鹽/軟骨素(chondroitin)、阿密曲替林(amitriptyline) HCl、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、氧可酮HCV對乙醯胺基酚、奧洛他定(olopatadine) HCl迷索前列醇、甲氧萘丙酸鈉、奧美拉唑(omeprazole)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、利妥昔單抗、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗IL-12、抗IL1S、BIRB-796、SClO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、羅氟司特(Roflumilast)、IC-485、CDC-801、SIP1促效劑(諸如FTY720)、PKC家族抑制(例如，魯伯斯塔(Ruboxistaurin)或AEB-071)或美索普蘭(Mesopram)。於某些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可與胺甲喋呤或來氟米特共同投與。於中度或嚴重類風濕性關節炎之情況下，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可與如上所指出之環孢菌素或抗TNF抗體共同投與。式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可與以下共同投與：布地奈德(budenoside)、表皮生長因子、皮質類固醇、環孢菌素、柳氮磺胺吡啶、胺基水楊酸鹽、6-巯基嘌呤、咪唑硫嘌呤、甲硝噠唑(metronidazole)、脂氧化酶抑制劑、馬

沙拉嗪(mesalamine)、奧沙拉嗪、巴柳氮(balsalazide)、抗氧化劑、血栓烷(thromboxane)抑制劑、IL-1受體拮抗劑、抗IL-1單株抗體、抗IL-6單株抗體、生長因子、彈性蛋白酶(elastase)抑制劑、吡啶基-咪唑化合物、其他人類細胞激素或生長因子(例如，TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF)之抗體或拮抗劑、細胞表面分子(例如，CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69或CD90或其配位體)、胺甲喋呤、環孢菌素、FK506、雷帕黴素、麥考酚酸嗎乙酯、來氟米特、NSAID (例如，布洛芬)、皮質類固醇(例如，潑尼松龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓形成劑、補體抑制劑、腎上腺素能劑、干擾藉由促發炎細胞激素(諸如TNF 5或IL-1)信號傳導之劑(例如，NIK、IKK或MAP激酶抑制劑)、IL-1轉化酶抑制劑、TNF轉化酶抑制劑、T-細胞信號傳導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、咪唑硫嘌呤、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體(例如，可溶性p55或p75 TNF受體、siL-IRI、siL-IRII、siL-6R)及抗發炎性細胞激素(例如，IL-4、IL-10、IL-11、IL-13或TGF)。

【0219】 用於治療克羅恩氏病，本發明之化合物或其鹽可與TNF拮抗劑(例如，抗TNF抗體)、D2E7 (阿達木單抗)、CA2 (英夫利昔單抗)、CDP 571、TNFR-Ig構築體(p75TNFRigG (依那西普))、p55TNFRigG (LENERCEPT.TM.)抑制劑或PDE4抑制劑共同投與。

【0220】 用於治療發炎性腸病，本發明之化合物或其鹽可與以下共同投與：皮質類固醇(例如，布地奈德或地塞米松)、硫氮磺胺吡啶、5-胺基水楊酸、奧沙拉嗪、干擾促發炎性細胞激素，諸如IL-1 (例如，IL-1轉

化酶抑制劑或IL-1ra)之合成或作用之劑、T細胞信號傳導抑制劑(例如，酪胺酸激酶抑制劑)、6-巰基嘌呤、IL-11、馬沙拉嗪、潑尼松、咪唑硫嘌呤、巰基嘌呤、英夫利昔單抗、甲基潑尼松龍琥珀酸鈉、地芬諾酯/硫酸阿托品、洛派丁胺(loperamide)鹽酸鹽、胺甲喋呤、奧美拉唑、葉酸鹽、環丙沙星(ciprofloxacin)/右旋糖-水、二酒石酸氫可酮/撲熱息痛、鹽酸四環素(tetracycline)、醋酸氟輕鬆(fluocinonide)、甲硝噠唑、硫汞撒(thimerosal)/硼酸、消膽胺(cholestyramine)/蔗糖、環丙沙星鹽酸鹽、硫酸莨菪鹼(hyoscyamine sulfate)、哌替啶(meperidine)鹽酸鹽、咪達唑侖(midazolam)鹽酸鹽、氧可酮HCl/對乙醯胺基酚、異丙嗪(promethazine)鹽酸鹽、磷酸鈉、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)/三甲氧苄二胺嘧(trimethoprim)、塞來考昔、聚卡波非(polycarbophil)、萘磺酸丙氧芬、氫化可的松、多種維生素、巴柳氮二鈉、磷酸可待因(codeine) /撲熱息痛、考來維侖(colesevelam) HCl、氰鈷胺素、葉酸、左氧氟沙星(levofloxacin)、甲基潑尼松龍、那他珠單抗(natalizumab)或干擾素-γ。

【0221】 用於治療多發性硬化，本發明之化合物或其鹽可與以下共同投與：皮質類固醇、潑尼松龍、甲基潑尼松龍、咪唑硫嘌呤、環磷醯胺、環孢菌素、胺甲喋呤、4-胺基吡啶、替托尼定(tizanidine)、干擾素-1a (AVONEX.RTM.；Biogen)、干擾素-1b (BETASERON.RTM.；Chiron/Berlex)、干擾素-n3 (Interferon Sciences/Fujimoto)、干擾素-(Alfa Wassermann/J&J)、干擾素1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics)、聚乙二醇化干擾素2b (Enzon/Schering-Plough)、共聚物1 (Cop-1；COPAXONE.RTM.；Teva Pharmaceutical Industries, Inc.)、高壓氧、靜脈內免疫球蛋白、克拉屈濱、其他人類細胞激素或生長因子之抗體或拮抗

劑及其受體(例如，TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF或PDGF)。

【0222】 術語「抗HIV劑」或「另外抗HIV劑」包括例如核苷逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、其他非核苷逆轉錄酶抑制劑(即，不代表本發明之彼等)、蛋白酶抑制劑、融合抑制劑，其示例性化合物尤其可包括例如3TC (拉米夫定(Lamivudine))、AZT (齊多呋定(Zidovudine))、(-)-FTC, ddI (地丹諾辛(Didanosine))、ddC (紮西他賓(zalcitabine))、阿巴卡韋(abacavir) (ABC)、替諾福韋(tenofovir) (PMPA)、D-D4FC (Reverset)、D4T (司他夫定(Stavudine))、拉西韋(Racivir)、L-FddC、L-FD4C、NVP (奈韋拉平(Nevirapine))、DLV (地拉夫定(Delavirdine))、EFV (依法韋侖(Efavirenz))、SQVM (沙奎那韋(Saquinavir)甲磺酸鹽)、RTV (利托那韋(Ritonavir))、IDV (印地那韋(Indinavir))、SQV (沙奎那韋)、NFV (那非那韋(Nelfinavir))、APV (安瀝那韋(Amprenavir))、LPV (洛匹那韋(Lopinavir))、融合抑制劑(諸如T20，尤其fuseon)及其混合物，包括目前於臨床試驗或開發中之抗HIV化合物。

【0223】 可用於與根據本發明之化合物或其鹽共同投與之其他抗HIV劑包括例如可尤其選自由以下組成之群之其他NNRTI's (即，除了根據本發明之NNRTI's外)：奈韋拉平(BI-R6-587)、地拉夫定(U-90152S/T)、依法韋侖(DMP-266)、UC-781 (N-[4-氯-3-(3-甲基-2-丁烯基氧基)苯基]-2-甲基-3-呋喃甲硫醯胺)、伊特拉韋林(etravirine) (TMC125)、曲韋定(Trovirdine) (Ly300046.HCl)、MKC-442 (乙米韋林(emivirine)、可艾替農(coactinon))、HI-236、HI-240、HI-280、HI-281、利匹韋林(rilpivirine) (TMC-278)、MSC-127、HBY 097、

DMP266、黃芩苷(Baicalin) (TJN-151)、ADAM-II (3',3'-二氯-4',4"-二甲氧基-5',5"-雙(甲氧羰基)-6,6-二苯基己烯酸甲酯)、3-溴-5-(1-5-溴-4-甲氧基-3-(甲氧羰基)苯基)庚-1-烯基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(烯基二芳基甲烷類似物、Adam類似物)、5Cl3PhS-2Indo1CONH2 (5-氯-3-(苯基亞磺醯基)-2'-吲哚甲醯胺)、AAP-BHAP (U-104489或PNU-104489)、卡普韋林(Capravirine) (AG-1549、S-1153)、阿替維定(atevirdine) (U-87201E)、金精三甲酸(aurin tricarboxylic acid) (SD-095345)、1-[(6-氰基-2-吲哚基)羰基]-4-[3-(異丙胺基)-2-吡啶基]哌嗪(哌嗪1吡啶4吲哚基衍生物)、1-[5-[[N-(甲基)甲磺醯基胺基]-2-吲哚基羰基-4-[3-(異丙胺基)-2-吡啶基]哌嗪(哌嗪1吡啶5吲哚基衍生物)、1-[3-(乙胺基)-2-[吡啶基]-4-[(5-羥基-2-吲哚基)羰基]哌嗪、1-[(6-甲醯基-2-吲哚基)羰基]-4-[3-(異丙胺基)-2-吡啶基]哌嗪、1-[[5-(甲磺醯基氧基)-2-吲哚基)羰基]-4-[3-(異丙胺基)-2-吡啶基]哌嗪、U88204E、雙(2-硝基苯基)碸(NSC 633001)、胡桐內酯(Calanolide) A (NSC675451)、胡桐內酯(Calanolide)B、6-苄基-5-甲基-2-(環己基氧基)嘧啶-4-酮(DABO-546)、DPC 961、E-EBU、E-EBU-dm、E-EPSeU、E-EPU、膦甲酸鈉(Foscarnet) (伏司卡韋(Foscavir))、HEPT (1-[(2-羥基乙氧基)甲基]-6-(苯基硫)胸腺嘧啶)、HEPT-M (1-[(2-羥基乙氧基)甲基]-6-(3-甲基苯基)硫)胸腺嘧啶)、HEPT-S (1-[(2-羥基乙氧基)甲基]-6-(苯基硫)-2-硫胸腺嘧啶)、海棠果素(Inophyllum) P、L-737,126、蜜雪兒胺(Michellamine) A (NSC650898)、蜜雪兒胺B (NSC649324)、蜜雪兒胺F、6-(3,5-二甲基苄基)-1-[(2-羥基乙氧基)甲基]-5-異丙基尿嘧啶、6-(3,5-二甲基苄基)-1-(乙氧基甲基)-5-異丙基尿嘧啶、NPPS、E-BPTU (NSC 648400)、奧替普拉(Oltipraz) (4-甲基-5-(吡嗪基)-

3H-1,2-二硫雜環戊二烯-3-硫酮)、N-{2-(2-氯-6-氟苯乙基]-N'-(2-噻唑基)硫脲(PETT Cl, F衍生物)、N-{2-(2,6-二氟苯乙基]-N'-[2-(5-溴吡啶基)]硫脲{PETT衍生物)、N-{2-(2,6-二氟苯乙基]-N'-[2-(5-甲基吡啶基)]硫脲{PETT吡啶基衍生物)、N-[2-(3-氟呋喃基)乙基]-N'-[2-(5-氯吡啶基)]硫脲、N-[2-(2-氟-6-乙氧基苯乙基)]-N'-[2-(5-溴吡啶基)]硫脲、N-(2-苯乙基)-N'-(2-噻唑基)硫脲(LY-73497)、L-697,639、L-697,593、L-697,661、3-[2-(4,7-二氟苯并噁唑-2-基)乙基}-5-乙基-6-甲基(吡啶-2(1H)-硫酮(2-吡啶酮衍生物)、3-[[(2-甲氧基-5,6-二甲基-3-吡啶基)甲基]胺]-5-乙基-6-甲基(吡啶-2(1H)-硫酮(2-吡啶酮3吡啶3MeNH衍生物)、R82150、R82913、R87232、R88703、R89439 (洛韋胺(Loviride))、R90385、S-2720、舒拉明鈉(Suramin Sodium)、TBZ (噻唑并苯并咪唑，NSC 625487)、噻唑并異吲哚-5-酮、(+)(R)-9b-(3,5-二甲基苯基-2,3-二氫噻唑并[2,3-a]異吲哚-5(9bH)-酮、替韋拉平(Tivirapine) (R86183)、UC-38及UC-84。

【0224】用於治療AIDS，本發明之化合物或其鹽可與細胞表面分子，諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90之抗體或其配位體共同投與。式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可與以下共同投與：胺甲喋呤、環孢菌素、FK506、雷帕黴素、麥考酚酸嗎乙酯、來氟米特、SIPI促效劑、NSAID (例如，布洛芬)、皮質類固醇(例如，潑尼松龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓形成劑、補體抑制劑、腎上腺素能劑、干擾藉由促發炎細胞激素(諸如TNF或IL-1)信號傳導之劑(例如，NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1轉化酶抑制劑、TACE抑制

劑、T細胞信號傳導抑制劑(例如，激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、咪唑硫嘌呤、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體(例如，可溶性p55或p75 TNF受體、siL-IRI、siL-IRII或siL-6R)或抗發炎性細胞激素(例如，IL-4、IL-10、 IL-13或TGF)。

【0225】 形成本發明之化合物或其鹽亦可與諸如以下之劑共同投與：阿侖單抗、屈大麻酚、達利珠單抗(daclizumab)、米托蒽醌、紮利羅登(xaliproden)鹽酸鹽、胺吡啶(fampridine)、醋酸格拉默(glatiramer)、那他珠單抗、辛那比多(sinnabidol)、免疫因子NNS03、ABR-215062、AnergiX.MS、趨化因子受體拮抗劑、BBR-2778、卡拉瓜啉(calagualine)、CPI-1189、LEM (脂質體封裝之米托蒽醌)、THC.CBD (大麻類促效劑)、MBP-8298、美索普蘭(PDE4抑制劑)、MNA-715、抗IL-6受體抗體、鈕若伐(neurovax)、吡非尼酮(pirfenidone) allotrap 1258 (RDP-1258)、sTNF-R1、他侖帕奈(talampanel)、特立氟胺(teriflunomide)、TGF-β2、替利莫肽(tiplimotide)、VLA-4拮抗劑(例如，TR-14035、VLA4 Ultrahaler或Antegran-ELAN/Biogen)、干擾素γ拮抗劑或IL-4促效劑。

【0226】 用於治療強直性脊柱炎，本發明之化合物或其鹽可與以下共同投與：布洛芬、雙氯芬酸、迷索前列醇、萘普生、美洛昔康、吲哚美辛、雙氯芬酸、塞來考昔、羅非考昔、柳氮磺胺吡啶、胺甲喋呤、咪唑硫嘌呤、米諾環素(minocycline)、潑尼松、抗TNF抗體、D2E7 (HUMIRA.RTM.)、CA2 (英夫利昔單抗)、CDP 571、TNFR-Ig構築體(p75TNFRigG (ENBREL.RTM.))或p55TNFRigG (LENERCEPT.RTM.)。

【0227】 用於治療哮喘，本發明之化合物或其鹽可與以下共同投

與：沙丁胺醇(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)/氟替卡松(fluticasone)、孟魯司特(montelukast)鈉、丙酸氟替卡松、布地奈德(budesonide)、潑尼松、沙美特羅昔萘酸酯、左旋丁胺醇(levalbuterol) HCl、沙丁胺醇硫酸鹽/異丙托銨、潑尼松龍磷酸鈉、曲安奈德、二丙酸倍氯米松(beclomethasone)、異丙托溴銨、阿奇黴素(azithromycin)、醋酸吡布特羅(pirbuterol)、潑尼松龍、無水茶鹼、甲基潑尼松龍琥珀酸鈉、克拉黴素(clarithromycin)、紮魯司特(zafirlukast)、富馬酸福莫特羅(formoterol)、流感病毒疫苗、三水阿莫西林(amoxicillin)、氟尼縮松(flunisolide)、色甘酸鈉、非索非那定(fexofenadine)鹽酸鹽、氟尼縮松/薄荷醇、阿莫西林/棒酸鹽(clavulanate)、左氧氟沙星、癒創甘油醚(guaifenesin)、地塞米松磷酸鈉、莫西沙星(moxifloxacin) HCl、海克多西環素(doxycycline hyclate)、癒創甘油醚/去甲嗎喃(methorphan)、對麻黃鹼/cod/-氯非那敏(chlorphenir)、加替沙星(gatifloxacin)、西替利嗪(cetirizine)鹽酸鹽、莫米松(mometasone)糠酸酯、沙美特羅昔萘酸酯、對丁胺苯甲酸甲氧聚乙烯氧基乙酯(benzonatate)、頭孢胺苄(cephalexin)、pe/氫可酮/氯非那敏(chlorphenir)、西替利嗪HCl/假麻黃鹼(pseudoephed)、苯腎上腺素(phenylephrine)/cod/異丙嗪、可待因/異丙嗪、頭孢羅齊(cefprozil)、地塞米松、癒創甘油醚/假麻黃鹼、氯苯那敏(chlorpheniramine)/氫可酮、奈多羅米鈉、硫酸特布他林、腎上腺素(epinephrine)、甲基潑尼松龍、抗IL-13抗體或硫酸間羥異丙腎上腺素(metaproterenol sulfate)。

【0228】 用於治療COPD，本發明之化合物或其鹽可與以下共同投與：沙丁胺醇硫酸鹽/異丙托銨、異丙托溴銨、沙美特羅/氟替卡松、沙丁胺醇、沙美特羅昔萘酸酯、丙酸氟替卡松、潑尼松、無水茶鹼、甲基潑尼

松龍琥珀酸鈉、孟魯司特鈉、布地奈德、福莫特羅富馬酸鹽、曲安奈德、左氧氟沙星、癒創甘油醚、阿奇黴素、二丙酸倍氯米松、左旋丁胺醇HCl、氟尼縮松、頭孢曲松(ceftriaxone)鈉、阿莫西林三水合物、加替沙星、紮魯司特、阿莫西林/棒酸鹽、氟尼縮松/薄荷醇、氯苯吡胺/氫可酮、硫酸間羥異丙腎上腺素、甲基潑尼松龍、莫米松糠酸酯、對麻黃鹼/cod/氯非那敏(chlorphenir)、醋酸吡布特羅、對麻黃鹼/氯雷他定(loratadine)、硫酸特布他林、噻托溴銨(tiotropium bromide)、(R,R)-福莫特羅、TgAAT、西洛司特(cilomilast)或羅氟司特。

【0229】 用於治療牛皮鮮，本發明之化合物或其鹽可與以下共同投與：卡泊三烯(calcipotriene)、丙酸氯倍他索(clobetasol)、曲安奈德、丙酸鹵倍他索(halobetasol)、他佐羅汀(tazarotene)、胺甲喋呤、醋酸氟輕鬆、倍他米松雙支柱增強、氟新諾龍丙酮(fluocinolone acetonide)、阿維A (acitretin)、焦油香波(tar shampoo)、倍他米松戊酸酯、莫米松糠酸酯、酮康唑、普拉莫星(pramoxine)/氟新諾龍、戊酸氫化可的松、氟氫縮松(flurandrenolide)、尿素、倍他米松、丙酸氯倍他索/emoll、丙酸氟替卡松、阿奇黴素、氫化可的松、保濕配方、葉酸、地奈德(desonide)、吡美莫司(pimecrolimus)、煤焦油、二醋酸二氟拉松(diflorasone)、依那西普葉酸酯、乳酸、甲氧沙林(methoxsalen)、he/亞砷酸鉍(bismuth subgal)/znox/resor、醋酸甲基潑尼松龍、潑尼松、遮光劑、哈西縮松(halcinonide)、水楊酸、地蒽酚(anthralin)、三甲基醋酸鹽氯可托龍(clocortolone)、煤提取物、煤焦油/水楊酸、煤焦油/水楊酸/硫磺、去羥米松(desoximetasone)、地西泮(diazepam)、潤膚劑、醋酸氟輕鬆/潤膚劑、礦物油/蓖麻油/na lact、礦物油/花生油、石油/豆蔻酸異丙酯、補骨

脂素(psoralen)、水楊酸、肥皂/三溴沙侖(tribromsalan)、硫汞撒/硼酸、塞來考昔、英夫利昔單抗、環孢菌素、阿法賽特(alefacept)、依法利珠單抗(efalizumab)、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司、PUVA、UVB、柳氮磺胺吡啶、ABT-874或優斯他單抗(ustekinamab)。

【0230】 用於治療牛皮癬性關節炎，本發明之化合物或其鹽可與以下共同投與：胺甲喋呤、依那西普、羅非考昔、塞來考昔、葉酸、柳氮磺胺吡啶、萘普生、來氟米特、醋酸甲基潑尼松龍、吲哚美辛、硫酸羥氯喹、潑尼松、舒林酸、倍他米松雙支柱增強、英夫利昔單抗、胺甲喋呤、葉酸鹽、曲安奈德、雙氯芬酸、二甲亞碸、吡羅昔康、雙氯芬酸鈉、酮洛芬(ketoprofen)、美洛昔康、甲基潑尼松龍、萘布美酮、托美丁鈉(tolmetin sodium)、卡泊三烯、環孢菌素、雙氯芬酸鈉/迷索前列醇、醋酸氟輕鬆、葡糖胺硫酸鹽、硫代蘋果酸金鈉、氫可酮二酒石酸鹽/撲熱息痛、布洛芬、利塞膦酸鈉、磺胺嘧啶、硫鳥嘌呤、伐地考昔、阿法賽特、D2E7 (阿達木單抗)或依法利珠單抗。

【0231】 用於治療狼瘡，本發明之化合物或其鹽可與以下共同投與：NSAID (例如，雙氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡羅昔康或吲哚美辛)、COX2抑制劑(例如，塞來考昔、羅非考昔或伐地考昔)、抗瘧疾劑(例如，羥氯喹)、類固醇(例如，潑尼松、潑尼松龍、布地奈德或地塞米松)、細胞毒性劑(例如，咪唑硫嘌呤、環磷醯胺、麥考酚酸嗎乙酯或胺甲喋呤)、PDE4之抑制劑或嘌呤合成抑制劑(例如，Cellcept®)。例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可與以下共同投與：柳氮磺胺吡啶、5-胺基水楊酸、奧沙拉嗪、Imuran®、干擾促發炎性細胞激素(例如，IL-1)之合成、產生或作用之劑或半胱天冬酶抑制劑(例如，IL-1轉化酶抑制劑或

IL-1ra)。

【0232】 本發明之化合物或其鹽亦可與T細胞信號傳導抑制劑(例如，酪胺酸激酶抑制劑)或靶向T細胞活化之分子(例如，CTLA-4-IgG、抗B7家族抗體或抗PD-1家族抗體)共同投與。

【0233】 本發明之化合物或其鹽亦可與IL-11抗體、抗細胞激素抗體(例如，芳妥珠單抗(fonotolizumab) (抗IFNg抗體))或抗受體受體抗體(例如，抗IL-6受體抗體或B細胞表面分子之抗體)共同投與。

【0234】 本發明化合物或其鹽亦可與以下共同投與：LIP 394 (阿貝莫司(abetimus))、耗盡或滅活B細胞之劑(例如，利妥昔單抗(抗CD20抗體)或lymphostat-B (抗BlyS抗體))、TNF拮抗劑(例如，抗TNF抗體)、D2E7 (阿達木單抗)、CA2 (英夫利昔單抗)、CDP 571、TNFR-Ig構築體(p75TNFRigG (依那西普))或p55TNFRigG (LENERCEPT™)。

【0235】 用於治療II型糖尿病、肝臟脂肪變性、胰島素抗性、代謝症候群或相關病症，本發明之化合物或其鹽可與以下共同投與：經修改以改善體內作用持續時間之胰島素；刺激胰島素分泌之劑，諸如乙醯苯磺醯環己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列甲嗪(glipizide)、格列齊特(glicazide)、格列吡脲(glycopyramide)、格列喹酮(gliquidone)、瑞格列奈(rapaglinide)、那格列奈(nataglinide)、甲磺氮草脲(tolazamide)或甲苯磺丁脲(tolbutamide)；為類胰高血糖素肽促效劑之劑，諸如艾塞那肽(exanatide)、利拉魯肽(liraglutide)或他司魯肽(taspoglutide)；抑制二肽基-肽酶IV之劑，諸如維達列汀(vildagliptin)、西他列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、阿格列汀(alogliptin)或西

格列汀(septagliptin)；結合至過氧物酶體增殖子活化之受體γ之劑，諸如羅西格列酮(rosiglitazone)或匹格列酮(pioglitazone)；減少胰島素抗性之劑，諸如甲福明(metformin)；或減少小腸中之葡萄糖吸收之劑，諸如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)或伏格列波糖(voglibose)。

【0236】 用於治療急性腎病或慢性腎病，本發明之化合物或其鹽可與以下共同投與：多巴胺(dopamine)、利尿劑(diuretic) (例如呋塞米(furosemide))、布美他尼(bumetanide)、噻嗪化物(thiazide)、甘露醇、葡萄糖酸鈣、碳酸氫鈉、沙丁胺醇、帕立骨化醇(paricalcitol)、度骨化醇(doxercalciferol)、西那卡塞(cinacalcet)或甲基巴多酮(bardoxalone methyl)。

投與

【0237】 本發明之化合物或其鹽(及任何另外治療劑)可藉由任何適宜方式(包括非經腸、肺內及鼻內)投與，及若用於局部治療所需，則病竈內投與。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。給藥可藉由任何適宜途徑，例如藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射，部分取決於該投與是否短暫或慢性。本文中涵蓋包括(但不限於)單一投與或在各種時間點之多個投與、速注(bolus)投與及脈衝輸注之各種給藥時程表。

【0238】 用於預防或治療疾病，本發明之化合物或其鹽(當單獨或與一或多種其他另外治療劑組合使用時)之適宜劑量將取決於欲治療之疾病類型、化合物類型、疾病之嚴重度及過程，無論投與該化合物或其鹽出於預防或治療目的、先前療法、患者之臨床史及對該化合物之反應，及主治醫師之裁量。本發明之化合物或其鹽適宜一次或一系列治療投與患者。取決於疾病之類型及嚴重度，約10 ng/kg至300 mg/kg (例如0.1 mg/kg至10

mg/kg)之本發明之化合物或其鹽可為用於投與患者之初步候選劑量，無論例如藉由一或多個分開投與，或藉由連續輸注。一個典型每日劑量範圍可自約1 μg/kg至100 mg/kg或更多，取決於以上所提及之因素。針對若干天或更長之重複投與，取決於病狀，一般將持續治療直至疾病症狀之所需抑制發生。本發明之化合物或其鹽之一個示例性劑量將於約0.05 mg/kg至約10 mg/kg之範圍內。因此，可對患者投與一或多個劑量之約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg或10 mg/kg(或其任何組合)。此等劑量可間歇(例如每週或每三週)投與(例如使患者接受約2至約20個，或例如約6個劑量)。可投與初始較高負載劑量，接著一或多個較低劑量。然而，其他劑量方案可能有用。此療法之進程容易藉由習知技術及檢定監測。

V.製品

【0239】 於另一態樣中，本文中描述製品，例如，提供含有可用於治療上述疾病或病症之材料之「套組」。該套組包含包含本發明之化合物或其鹽之容器。該套組可進一步包含容器上或與容器相關之標籤或包裝插入物。使用術語「包裝插入物」係指習慣包含於治療產品之商業包裝中之說明，其含有關於適應症、用途、劑量、投與、禁忌症及/或關於此等治療產品之使用之警告的資訊。

【0240】 適宜容器包括例如瓶、小瓶、注射器、透明包裝等。「小瓶」為適用於固持液體或凍乾製劑之容器。於一實施例中，該小瓶為單一用途小瓶，例如，具有瓶塞之20-cc單一用途小瓶。該容器可自各種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。該容器可固持有效治療病狀之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、

(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)，或其調配物且可具有無菌接入埠(例如，該容器可為靜脈內溶液袋或具有可藉由皮下注射針刺穿之瓶塞之小瓶)。

【0241】 組合物中之至少一種活性劑為本發明之化合物或其鹽。標籤或包裝插入物指示組合物係用於治療選擇之病狀，諸如癌症。此外，標籤或包裝插入物可指示待治療之患者為患有病症(諸如過度增生性病症、神經變性、心臟肥大、疼痛、偏頭痛或神經創傷性疾病)或事件者。於一實施例中，該標籤或包裝插入物指示包含本發明之化合物或其鹽之組合物可用於治療產生於異常細胞生長之病症。該標籤或包裝插入物亦可指示可用於治療其他病症之組合物。或者或此外，該製品可進一步包含第二容器，該第二容器包含醫藥上可接受之緩衝劑，諸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液。其可進一步包含自商業及使用者立場所需之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、填料、針及注射器。

【0242】 該套組可進一步包含投與化合物或其鹽及若存在，則第二醫藥調配物之指南。例如，若該套組包含包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化 合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)之第一組合物及第二醫藥調配物，則

該套組可進一步包含對有需要之患者同時、依序或分開投與該第一及第二醫藥組合物之指南。

【0243】 於一實施例中，該等套組適用於遞送本發明之化合物或其鹽之固體口服形式，諸如錠劑或膠囊。此套組較佳地包含許多單位劑量。此等套組可包含具有以其預期用途之順序導向之劑量之卡片。此套組之實例為「透明包裝」。透明包裝係包裝工業中熟知且廣泛用於包裝醫藥單位劑型。若所需，則可提供記憶輔助，例如，以數字、字母或其他標記之形式或具有日曆插入物，該插入物指示可投與劑量之治療時程表中之日期。

【0244】 根據一實施例，套組可包含(a)具有第一容器，其中含有本發明化合物，例如，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IV-1)、(IVa)、(IVb)、(IV-1a)、(IV-1b)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-1)、(VIa)、(VIb)、(VI-1a)、(VI-1b)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IX-1)、(IXa)、(IXb)、(IX-1a)、(IX-1b)、(X)、(Xa)或(Xb)化合物或其鹽(例如，醫藥上可接受之鹽)；及視情況(b)第二容器，其中含有第二醫藥調配物，其中該第二醫藥調配物包含具有抗過度增生性活性之第二化合物。或者或此外，該套組可進一步包含第三容器，該第三容器包含醫藥上可接受之緩衝劑，諸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液。其可進一步包含自商業及使用者立場所需之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、填料、針及注射器。

【0245】 於套組包含本發明之化合物或其鹽及第二治療劑之某些其他實施例中，該套組可包含含有分開組合物之容器(諸如分離瓶或分離箔包)；然而，該等分開組合物亦可包含於單個未分離容器中。通常，該套

組包含投與分開組分之指南。當分開組分較佳地以不同劑型(例如，口服及非經腸)投與，在不同劑量間隔投與時，或當組合之個別組分之效價由處方醫師所需時，該套組形式係特別有利。

實例

【0246】 經由說明且不經由限制提供下列實例。

縮略語

【0247】 ACN –乙腈

【0248】 Ac_2O –醋酸酐

【0249】 AIBN – 2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)

【0250】 ATP –三磷酸腺苷

【0251】 Boc –第三丁氧羰基

【0252】 BrettPhos – 2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯

【0253】 BrettPhos Pd-G3 – [(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯)-2-(2′-胺基-1,1′-聯苯)]甲磺酸鈀(II)甲磺酸鹽

【0254】 Cy_2NMe – N,N-二環己基甲胺

【0255】 DCM –二氯甲烷

【0256】 DIEA – N,N-二異丙基乙胺

【0257】 DMA –二甲基乙醯胺

【0258】 DMF –二甲基甲醯胺

【0259】 DMFA或DMF-DMA –二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛

【0260】 DMSO –二甲亞碸

【0261】 Et_3N –三乙胺

【0262】 Et_2NH –二乙胺

【0263】 EtOAc –醋酸乙酯

【0264】 EtOH –乙醇

【0265】 FA –甲酸

【0266】 FBS –胎牛血清

【0267】 HEPES – 4-(2-羥乙基)哌嗪-1-乙磺酸

【0268】 HOAc –醋酸

【0269】 HPLC –高效液相層析法

【0270】 KOAc –醋酸鉀

【0271】 LC –液相層析法

【0272】 LCMS –液相層析法質譜法

【0273】 Me –甲基

【0274】 MeI –碘甲烷

【0275】 MeOH –甲醇

【0276】 MeOLi –甲醇鋰

【0277】 $MeSO_2Na$ –甲磺酸鈉

【0278】 MsCl –甲磺醯氯

【0279】 MTBE –甲基第三丁醚

【0280】 MW –微波

【0281】 $NaBH(OAc)_3$ –三乙醯氧基硼氫化鈉

【0282】 NBS – N-溴琥珀醯亞胺

【0283】 NIS – N-碘琥珀醯亞胺

【0284】 NMP – N-甲基-2-吡咯啶酮

【0285】 NMR –核磁共振

【0286】 PBS –磷酸鹽緩衝鹽水

【0287】 Pd/C –碳載鈀

【0288】 $Pd(Cy*Phine)_2Cl_2$ –雙[二環己基(2,4,6-三異丙基-[1,1':3',1"-三聯苯]-2-基)膦烷]鈀(II)二氯化物

【0289】 $Pd_2(dba)_3$ –參(二伸苄基丙酮)二鈀(0)

【0290】 $Pd(dppf)Cl_2$ – [1,1'-雙 (二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)

【0291】 $Pd(Ph_3P)_4$ –肆(三苯基膦基)鈀(0)

【0292】 PE –石油醚

【0293】 Ph –苯基

【0294】 Phth –酞鄰苯二甲醯亞胺

【0295】 RT –滯留時間

【0296】 SAR –構效關係

【0297】 SFC –超臨界流體層析法

【0298】 SPhos – 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯

【0299】 TBAF –氟化四丁銨

【0300】 TBSCl –第三丁基二甲基氯矽烷

【0301】 t-Bu –第三丁基

【0302】 $[t\text{-}Bu_3PH]^+BF_4^-$ –四氟硼酸三第三丁基膦

【0303】 t-BuONO –亞硝酸第三丁酯

【0304】 TCEP –參(2-羧乙基)膦

【0305】 TFA –三氟乙酸

【0306】 THF –四氫呋喃

【0307】 TLC –薄層層析法

【0308】 TMS –四甲基矽烷

【0309】 Ts –甲苯磺醯基

【0310】 UV –紫外線

LCMS方法

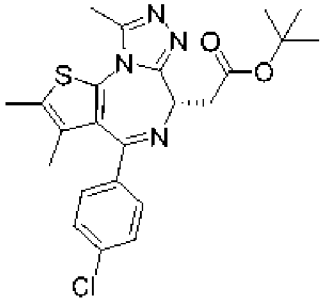
【0311】 *方法 A*：使用MK RP18e 25-2 mm管柱，在1.5 mL/min之流率下，及使用ESI作為電離源之質譜儀進行實驗。溶劑A為1.5 mL TFA含於4 L水中，及溶劑B為0.75 mL TFA含於4 L乙腈中。梯度由5至95%溶劑B歷時0.7分鐘，在95%下保持0.4分鐘組成。LC管柱溫度為50℃。在220 nm及254 nm處收集UV吸光度。

SFC方法

【0312】 *方法1*：使用Chiralpak® AD-3管柱進行SFC。流動相為含0.1%乙醇胺的乙醇，其中5至40%梯度及2.5 ml/min之流率。

化合物A

(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

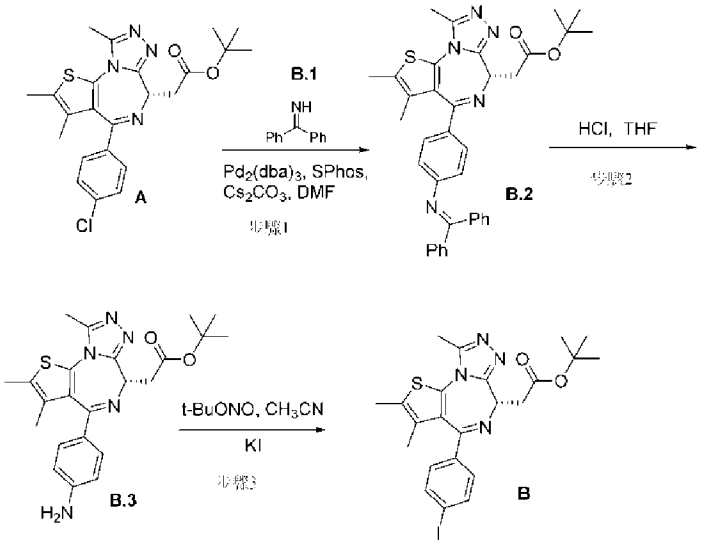


【0313】 化合物A在此項技術中已知為「JQ1」，且述於Filippakopoulos等人，「Selective inhibition of BET bromodomains,」Nature (2010), 468, 1067-1073；Romero等人，J. Med. Chem. 59, 1271-

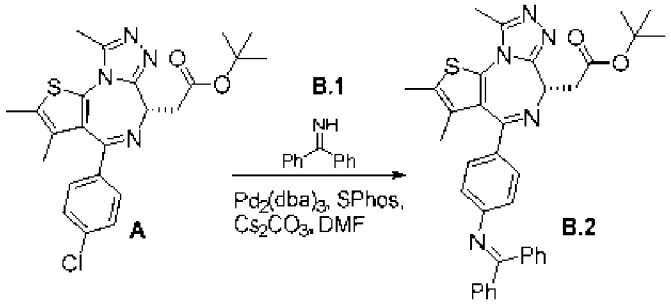
1298 (2016)中。

化合物B

(S)-2-(4-(4-吲哚苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



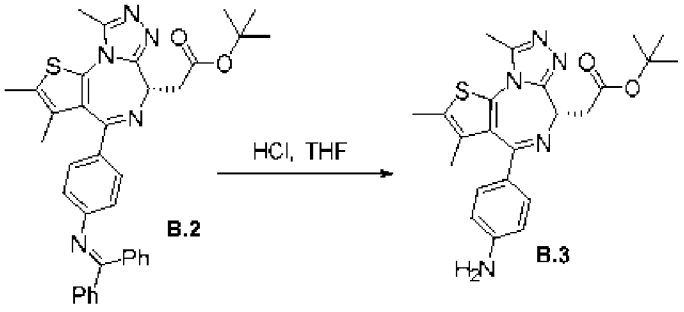
步驟1：(S)-2-(4-(4-((二苯基亞甲基)胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



【0314】將含於甲苯(10.0 mL)中之**化合物A** (1.00 g，0.44 mmol)、**化合物B.1** (0.600 g，0.66 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (0.20 g，0.04 mmol)、SPhos (0.09 g，0.04 mmol)、Cs_2CO_3 (2.1 g，1.31 mmol)之混合物在110℃ N_2下攪拌16小時。將溶劑在真空下濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析法(0至100% EtOAc/石油醚，Rf = 0.5)純化，以得到呈黃色油之所需產物(**化合物B.2**) (1.3 g，98.5%)。LCMS (方法A)：RT = 0.875 min，

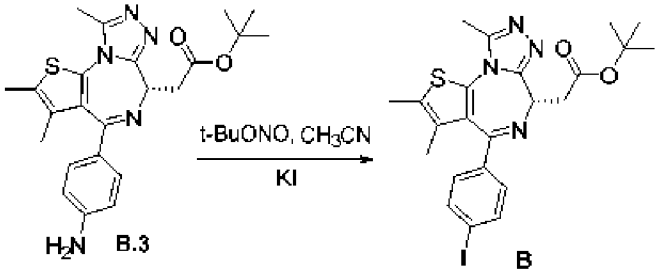
m/z = 602.3 $[M+1]^+$。

步驟2：(S)-2-(4-(4-胺基苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



【0315】將含於THF (50.0 mL)及HCl (1.0 M，26.0 mL)中之**化合物B.2** (1.30 g，2.16 mmol)之混合物在20℃下攪拌1小時。在真空下移除有機溶劑及將水溶液藉由飽和$NaHCO_3$溶液調整至pH = 7.0，及用EtOAc (10.0 mL × 4)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮及藉由層析法(0至5% MeOH / DCM)純化，以得到呈黃色固體之所需產物(**化合物B.3**) (770.0 mg，81.6%)。LCMS (方法A)：RT = 0.595 min，m/z = 438.2 $[M+1]^+$。

步驟3：(S)-2-(4-(4-吲唑苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

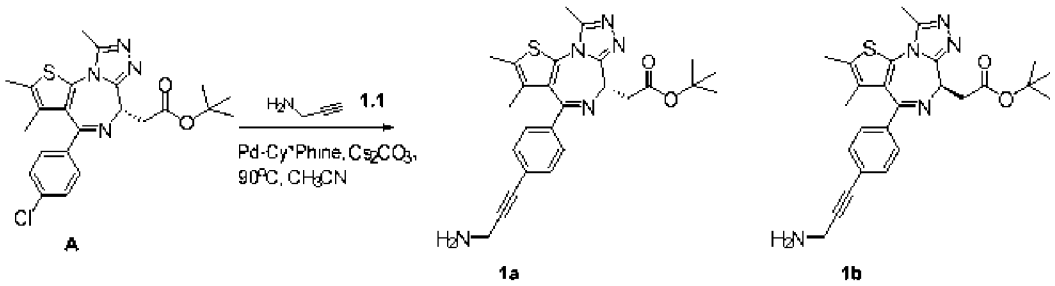


【0316】在20℃下，向含於CH_3CN (10.0 mL)中之t-BuONO (37.7 mg，0.37 mmol)之混合物中添加KI (75.9 mg，0.46 mmol)。將混合物在65℃下攪拌，及將**化合物B.3** (100.0 mg，0.23 mmol)添加至以上混合物

中及將混合物在65℃下攪拌18小時。添加另一批次之t-BuONO (75.4 mg，0.73 mmol)及KI (75.9 mg，0.46 mmol)及在65℃下再攪拌2小時。將反應用水(15 mL)中止，及將混合物用EtOAc (20 mL x 3)萃取。將有機層用鹽水(10 mL x 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，及藉由製備型TLC (5% MeOH / DCM，Rf = 0.5)純化，以得到呈黃色固體之所需產物(**化合物B**) (103.2 mg，82%)。LCMS (方法A)：RT = 0.827 min，m/z=549.1 $[M+1]^+$。

實例1a及1b

2-(4-(4-(3-胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(2種單一立體異構體)



【0317】 向含於乙腈(12 mL)中之**化合物A** (1.200 g，2.63 mmol)之混合物中添加Pd-Cy*Phine (相似轉化述於*Eur. J. Org. Chem.*, 2014，第32卷 ， 第7184至7192頁) (168.44 mg，0.1300 mmol)、Cs_2CO_3 (2.566 g，7.88 mmol)及化合物1.1 (723.17 mg，13.13 mmol)。將混合物在90℃下在微波照射下攪拌1小時。將反應混合物過濾及藉由急驟管柱層析法(0至8% MeOH / DCM，Rf = 0.3)純化，以得到外消旋產物，將其藉由製備型SFC (0.1% NH_3 H_2O/EtOH，40%)分離，以得到呈黃色固體之(R)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(**化合物1b**) (SFC上之峰1，89

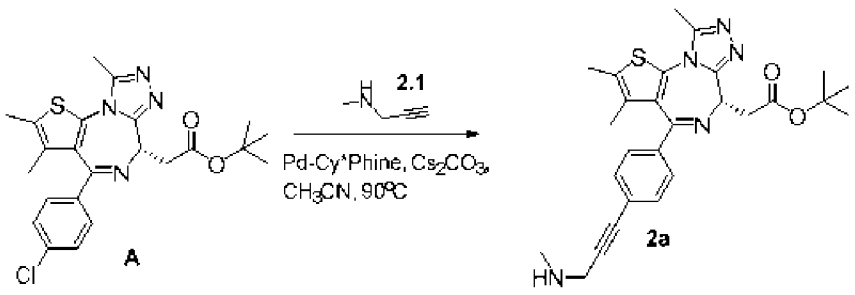
mg，7.1%)及呈黃色固體之(S)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(**化合物1a**) (SFC上之峰2，350 mg，27%)。

【0318】**化合物1a**：LCMS (方法A)：RT= 0.772 min，m/z = 498.0 [M+23]+；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.41 (s, 4 H), 4.57 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.57-3.55 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H)。SFC (方法1，2 μL) ee = 99%，RT = 7.088。

【0319】**化合物1b**：LCMS (方法A)：RT = 0.773 min，m/z = 498.1 [M+23]+；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.41 (s, 4H), 4.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.70(s, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。SFC (方法1，2 μL) ee = 91%，RT = 5.304 min。

實例2

(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(3-(甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

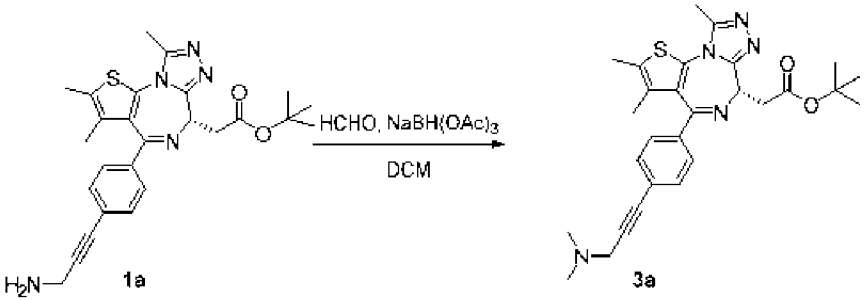


【0320】向含於乙腈(3.0 mL)中之**化合物A** (30.0 mg，0.0700 mmol)之混合物中添加Pd-Cy*Phine (4.21 mg，0.0033 mmol)、Cs_2CO_3 (64.17 mg，0.200 mmol)及**化合物2.1** (22.68 mg，0.330 mmol)。將混合

物在90℃下在微波照射下攪拌1小時。將反應混合物過濾及藉由製備型TLC (10% MeOH / DCM，Rf = 0.5)純化，以得到呈黃色固體之(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(3-(甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯**(化合物2a)** (16.96 mg，50%)。LCMS (方法A)：R_T = 0.785 min，m/z = 512.0 $[M+23]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (s, 4 H), 4.57 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.57-3.55 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.68 (s, 3H), 1.51(s, 9 H)。

實例3

(S)-2-(4-(4-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

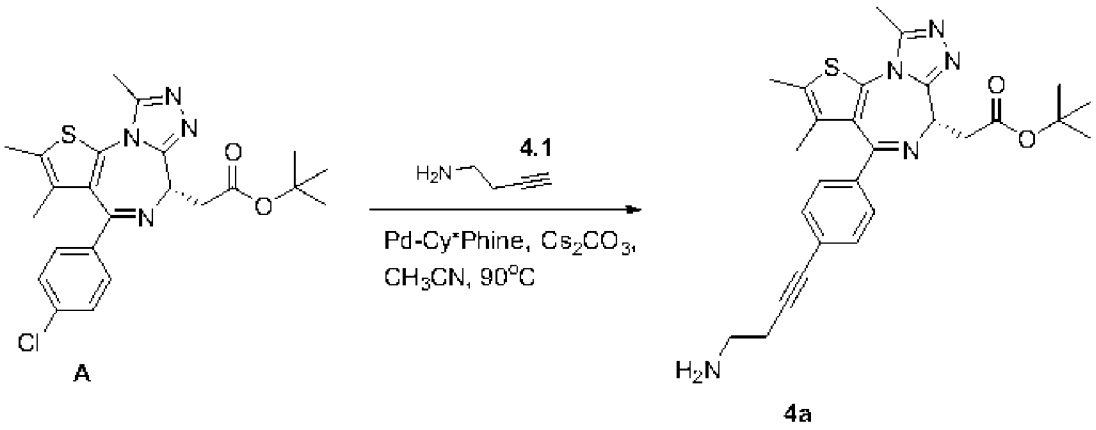


【0321】向經攪拌之含於MeOH (0.5000 mL)及DCM (4.0 mL)中之**化合物1a** (25.0 mg，0.0500 mmol)之溶液中添加37% HCHO (1.0 mL)及HOAc (1滴，觸媒)。於將其攪拌10分鐘後，添加$NaBH(OAc)_3$ (111.4 mg，0.530 mmol)，及將混合物在20℃下攪拌1小時。將混合物濃縮及藉由製備型HPLC (ACN 18至48/0.225% FA含於水中)純化，以得到呈白色固體之(S)-2-(4-(4-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(**化合物3a**) (16.98 mg，64.1%)。LCMS (方法A)：RT= 0.735 min，m/z = 504.1 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (s, 4 H), 4.57 (t, J = 7.2 Hz,

1 H), 3.57-3.55 (m, 2 H), 3.51(s, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.40 (s, 9 H), 1.68 (s, 3 H), 1.51 (s, 9 H)。

實例4

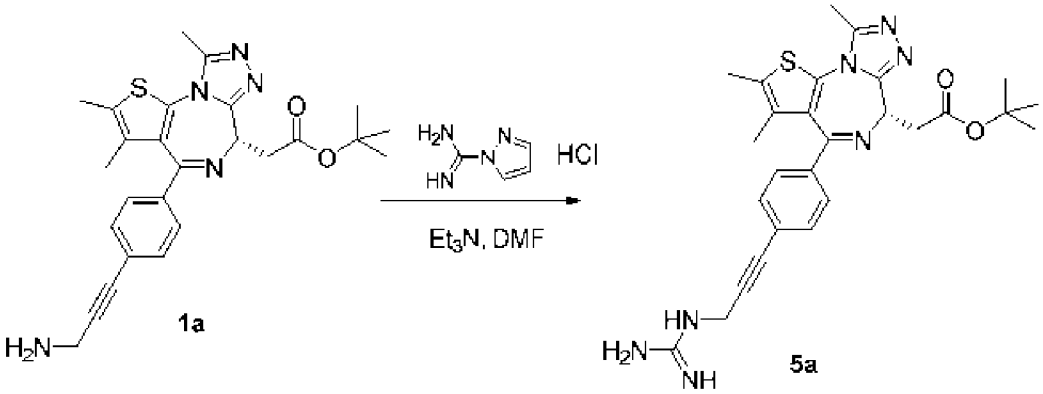
(S)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



【0322】向含於乙腈(3.0 mL)中之**化合物A** (80.0 mg，0.180 mmol)之混合物中添加Pd-Cy*Phine (11.23 mg，0.0100 mmol)、Cs_2CO_3 (171.11 mg，0.530 mmol)及**化合物4.1** (60.49 mg，0.880 mmol)。將混合物在90℃下在微波照射下攪拌2小時。將反應混合物於真空中濃縮及藉由製備型TLC (20 % MeOH / DCM，Rf = 0.5)及製備型HPLC (乙腈23至53%/0.225% FA含於水中)純化，以得到呈白色固體之(S)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(**化合物4a**) (8.45 mg，10%產率)。LCMS (方法A)：RT =0.651 min，m/z = 490.0 [M+1]+；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (brs, 4H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 3H), 3.03 (brs, 3H), 2.69 (brs, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

實例5

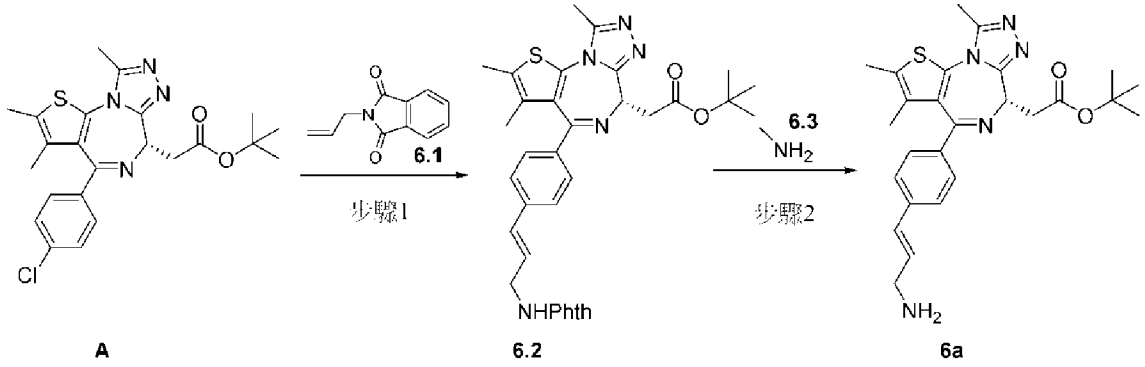
(S)-2-(4-(4-(3-胍基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



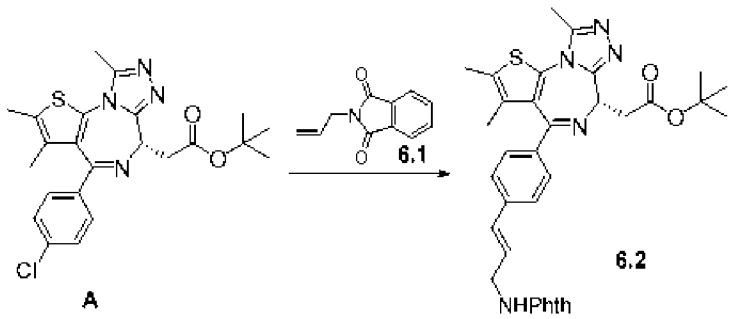
【0323】在25℃下，向含於DMF (1.0 mL)中之**化合物1a** (25.0 mg，0.0500 mmol)及1*H*-吡唑-1-甲脒基鹽酸鹽(11.56 mg，0.080 mmol)之溶液中添加DIEA (20.38 mg，0.160 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌12小時。將反應混合物過濾及將所得殘餘物藉由製備型HPLC (乙腈27至47/0.225% FA含於水中)純化，以得到呈白色固體之(S)-2-(4-(4-(3-胍基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(**化合物5a**) (5 mg，18%)。LCMS (方法A)：R_T =0.750 min，m/z = 518.5 $[M+1]^+$。

實例6

(S,E)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

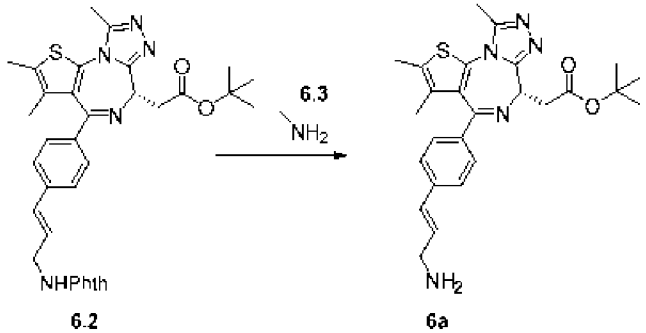


步驟1：化合物6.2



【0324】向含於NMP (3.0 mL)中之$Pd_2(dba)_3$ (12.0 mg，0.01 mmol)之溶液中添加**化合物A** (30.0 mg，0.07 mmol)、$[t\text{-}Bu_3PH]^+BF_4^-$ (38.5 mg，0.20 mmol)、**化合物6.1** (36.9 mg，0.20 mmol)及Cy_2NMe (15.2 mg，0.05 mmol)。將混合物在160℃下在微波照射下攪拌20分鐘。然後將混合物過濾，濃縮，及用水(10.0 mL)稀釋。將所得溶液用EtOAc (10 mL x 3)萃取及將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(0至50% EtOAc / PE，Rf = 0.5)純化，以得到呈紅色固體之所需產物(**化合物6.2**) (43.0 mg，99.2%)。LCMS (方法A)：RT =0.804 min，m/z 608.3 $[M+1]^+$。

步驟2：(S,E)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

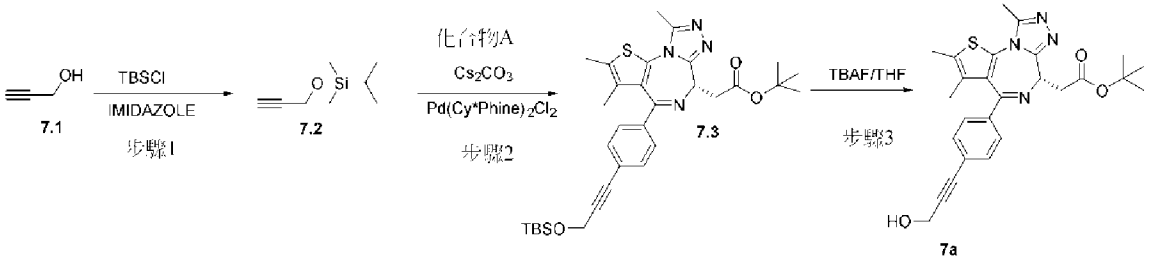


【0325】將含於CH_3NH_2/THF (2.0 mol/L，10 mL)中之**化合物6.2** (31 mg，0.06 mmol)之溶液在80℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，及藉由製備型HPLC (CN_3CN 20至50/0.1% FA含於水中)純化，以得到呈白色固體之所需產物(S,E)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-

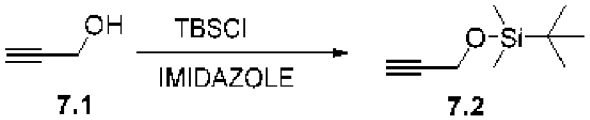
6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(**化合物6a**) (6.6 mg，27 %)。LCMS (10至80，AB，7.0 min)：RT = 2.630 min，m/z 478.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 - 7.33 (m, 4 H), 6.59 - 6.55 (m, 1 H), 6.33 (brs, 1 H), 4.57 - 4.54 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.55 - 3.54 (m, 4 H), 2.66 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H)。SFC (OJ-H_1_5_40_2.5ML_10MIN)：RT= 3.385 min，ee=89.8%。

實例7

(S)-2-(4-(4-(3-羥基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

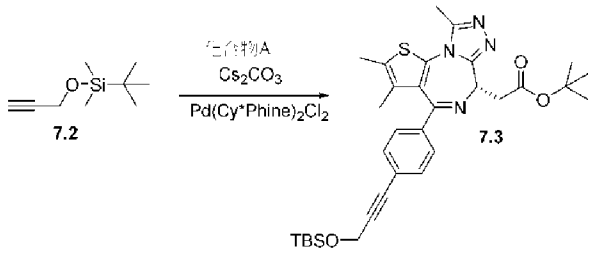


步驟1：第三丁基二甲基(丙-2-炔-1-基氧基)矽烷



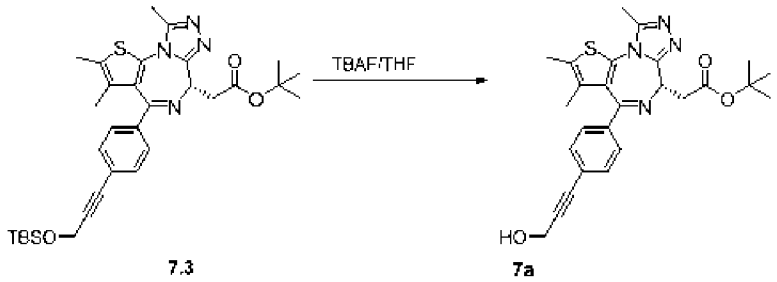
【0326】將含於DCM (15 mL)中之**化合物7.1** (1.2 g，21.41mmol)、TBSCl (4.84 g，32.11 mmol)及咪唑(4.37 g，64.22 mmol)之混合物在25℃下攪拌12小時。將混合物用水(20 mL)中止及將混合物用EtOAc (20 mL x 3)萃取。將有機層用鹽水(30 mL x 2)洗滌，濃縮及藉由管柱層析法(0至5% EtOAc /石油醚，R_f = 0.7)純化，以得到呈淺黃色油之**化合物7.2** (2.00 g，55%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.9 (d, J = 3.6 Hz, 2 H), 0.90 (s, 9 H), 0.10 (m, 6 H)。

步驟2: (S)-2-(4-(4-(3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



【0327】向含於乙腈(4.0 mL)中之**化合物A** (300.0 mg，0.6600 mmol)之溶液中添加Cs_2CO_3 (641.67 mg，1.97 mmol)、**化合物7.2** (559.05 mg，3.28 mmol)及$Pd(Cy^*Phine)_2Cl_2$ (42.11 mg，0.0300 mmol)，及將混合物在100℃下在N_2下攪拌1.5小時。將反應混合物過濾，添加水(10 mL)，及用EtOAc (10 mL x 2)萃取。將有機層濃縮及藉由管柱層析法(0至10% MeOH / DCM，Rf = 0.5)純化，以得到呈黃色固體之**化合物7.3** (270 mg，70%)。LCMS (方法A)：R_T=1.187min，m/z = 591.3$[M+1]^+$。

步驟3：(S)-2-(4-(4-(3-羥基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

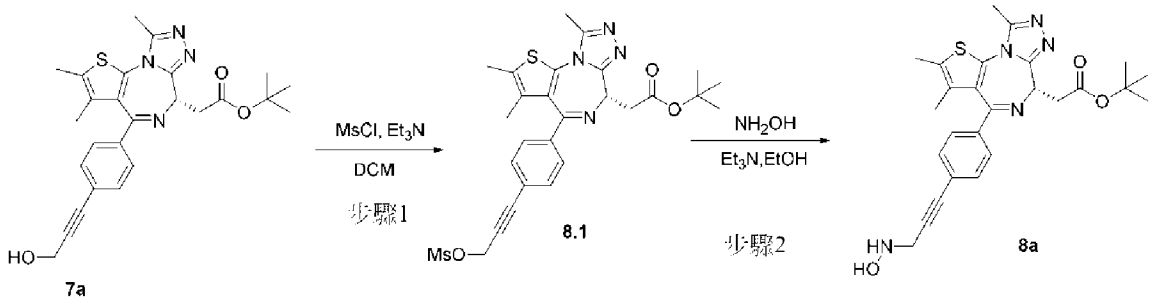


【0328】向含於THF (3.0 mL)中之**化合物7.3** (270.0 mg，0.460 mmol)之溶液中添加含於THF中之TBAF之溶液(2.28 mL，2.28 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物濃縮及溶解於EtOAc (20 mL)中，及用水(10 mL × 3)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，及藉

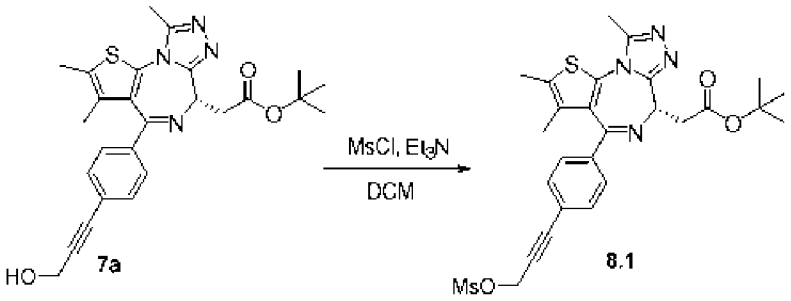
由製備型HPLC (乙腈47至67/0.225% FA含於水中)純化，以得到呈白色固體之所需產物(S)-2-(4-(4-(3-羥基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(**化合物7a**) (100 mg，46%)。LCMS (方法A)：RT = 0.881min，m/z = 477.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 5.37 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.44 - 4.40 (m, 1 H), 4.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.30 - 3.26 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H)。

實例8

(S)-2-(4-(4-(3-(羥基胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



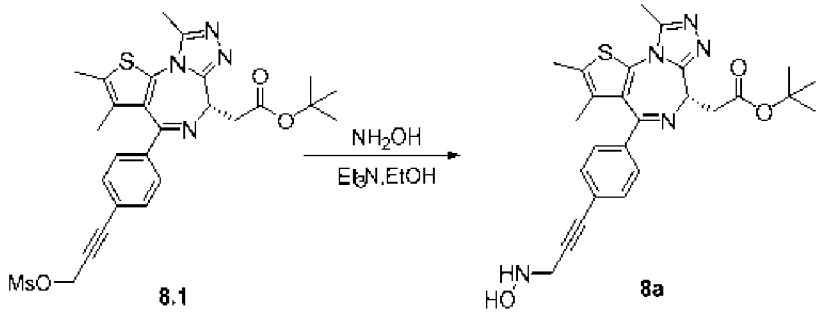
步驟1：(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(3-((甲磺醯基)氧基)丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



【0329】向含於DCM (10 mL)中之**化合物7a** (140.0 mg，0.2900

mmol)之混合物中添加Et_3N (148.62 mg，1.47 mmol)及MsCl (310.0 mg，2.71 mmol)。於將混合物在25℃下攪拌1小時後，將其用DCM (30 mL)稀釋及用水(10 mL x 3)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，及濃縮以得到呈黃色油之**化合物8.1** (160 mg，98%)，將其直接用於下個步驟。LCMS (方法A)：RT =0.935 min，m/z = 555.1 $[M+1]^+$。

步驟2：(S)-2-(4-(4-(3-(羥基胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

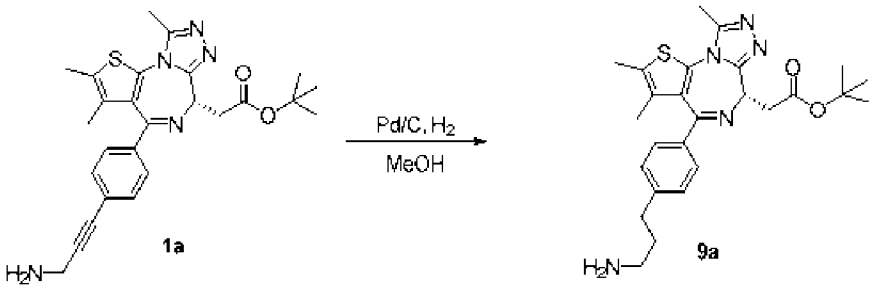


8.1　　8a

【0330】向含於EtOH (10 mL)中之**化合物8.1** (160.0 mg，0.290 mmol)之混合物中添加羥基胺(40.09 mg，0.580 mmol)及Et_3N (87.57 mg，0.870 mmol)。將混合物在90℃下攪拌1小時。將混合物濃縮及用EtOAc (30 mL)稀釋及用水(10 mL)洗滌。將有機層濃縮及藉由製備型HPLC (乙腈0至40/0.1%HCl含於水中)純化，以得到呈白色固體之所需產物(S)-2-(4-(4-(3-(羥基胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(**化合物8a**) (6.37 mg，4%)。LCMS (方法A)：R_T = 0.809min，m/z = 492.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.25-4.71 (br, 2 H), 4.62 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 3.60 - 3.54 (m, 2 H), 2.71(s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H)。

實例9

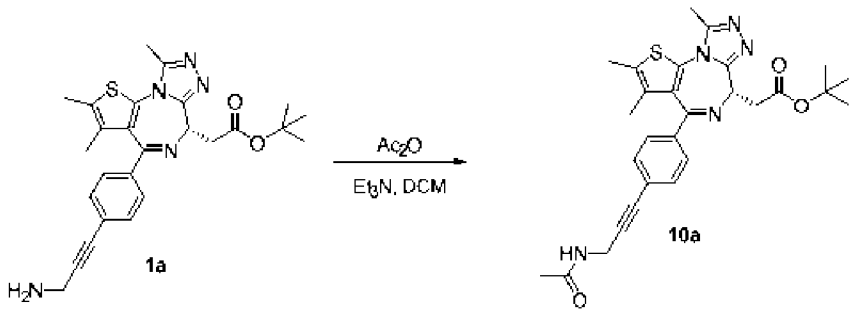
(S)-2-(4-(4-(3-胺基丙基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



【0331】向含於無水MeOH (6.0 mL)中之**化合物1a** (100.0 mg，0.2100 mmol)之溶液中添加10% Pd/C (112 mg)。將反應混合物在20℃下在H_2氛圍下攪拌0.5小時。將觸媒過濾及將濾液於真空中濃縮。將殘餘物藉由SFC (超臨界CO_2/EtOH-0.1%NH_3H_2O = 30 %；60 mL/min)分離，及然後藉由製備型HPLC (Xtimate C18 150*25mm*5um，乙腈20至50/0.225% FA含於水中)純化，以得到呈白色固體之(S)-2-(4-(4-(3-胺基丙基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(**化合物9a**) (27 mg，24%)。LCMS (方法A)：R_T = 0.897 min，m/z = 480.5 $[M+1]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (brs, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.79 (brs, 3H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 2.76 (brs, 2H), 2.67 - 2.63 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 1.90 (brs, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

實例10

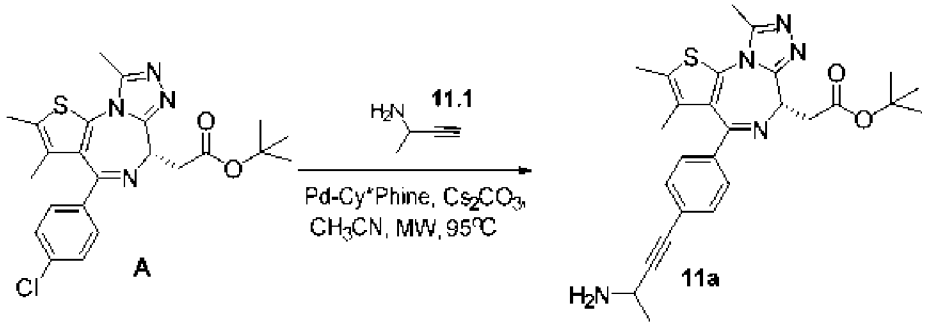
(S)-2-(4-(4-(3-乙醯胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



【0332】向含於DCM (6.0 mL)中之**化合物1a** (15.0 mg，0.0300 mmol)之溶液添加Ac_2O (9.66 mg，0.0900 mmol)及Et_3N (9.57 mg，0.0900 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將反應混合物濃縮及藉由製備型TLC (10% MeOH / DCM，Rf= 0.6)純化，以得到呈白色固體之(S)-2-(4-(4-(3-乙醯胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯**(化合物10a)** (12.63 mg，77%)。LCMS (方法A)：RT= 0.805 min，m/z = 518.1 $[M+1]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 4 H), 5.75 (brs, 1 H), 4.57 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.30 - 4.28 (m, 2 H), 3.57-3.55(m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.51 (s, 9 H)。SFC (OD_ETOH (DEA)_5_40_2,8ML_8MIN) ee = 95%，R_T = 3.642 min。

實例11

2-((6S)-4-(4-(3-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

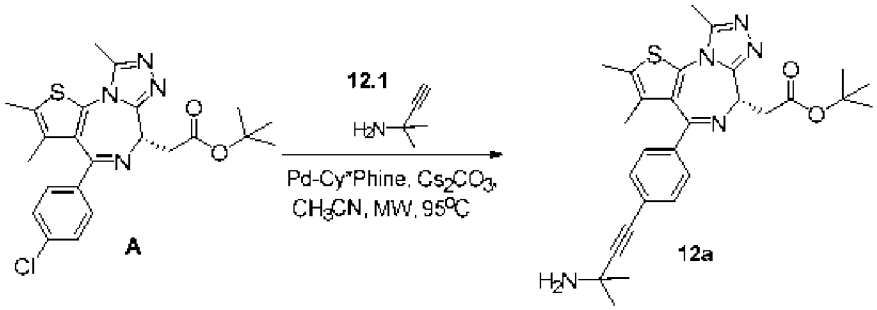


【0333】向含於乙腈(2.0 mL)中之**化合物A** (30.0 mg，

0.0700mmol)之混合物中添加Pd-Cy*Phine (4.21 mg，0.0033 mmol)、Cs_2CO_3 (64.17 mg，0.2000 mmol)及**化合物11.1** (22.68 mg，0.3300 mmol)。將混合物在95℃下在微波照射下攪拌1.5小時。將反應混合物過濾及藉由製備型TLC (5%甲醇/ DCM，Rf = 0.5)及製備型HPLC (乙腈22至52/0.225% FA含於水中)純化，以得到呈白色固體之2-((6S)-4-(4-(3-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(**化合物11a**) (10.3 mg，32%)。LCMS (方法A)：RT= 0.666 min，m/z = 490.1 $[M+1]^+$；1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.38 (m, 4 H), 4.57 (t, J =7.6 Hz, 1 H), 4.00-3.95 (m, 1 H), 3.57-3.54 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.53-1.46 (m, 12 H)。

實例12

(S)-2-(4-(4-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

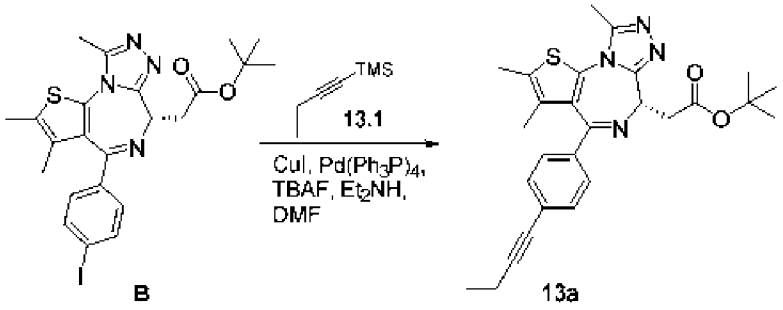


【0334】向含於乙腈(2.0 mL)中之**化合物A** (30.0 mg，0.0700 mmol)之混合物中添加Pd-Cy*Phine (4.21 mg，0.0033 mmol)、Cs_2CO_3 (64.17 mg，0.200 mmol)及**化合物12.1** (27.29 mg，0.3300 mmol)。將混合物在95℃下在微波照射下攪拌1.5小時。將反應混合物過濾及藉由製備型TLC (5%甲醇/ DCM，Rf = 0.5)及製備型HPLC (乙腈22至52/0.225%

FA含於水中)純化，以得到呈白色固體之(S)-2-(4-(4-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(**化合物12a**) (13.77 mg，38%)。LCMS (方法A)：RT= 0.662 min，m/z = 504.2 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.37 (m, 4 H), 4.57 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.57-3.55 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.53-1.55 (m, 15 H)。SFC (AS_1_5_40_2,8ML_8MIN)：R_T= 2.772 min，ee = 98%。

實例13

(S)-2-(4-(4-(丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

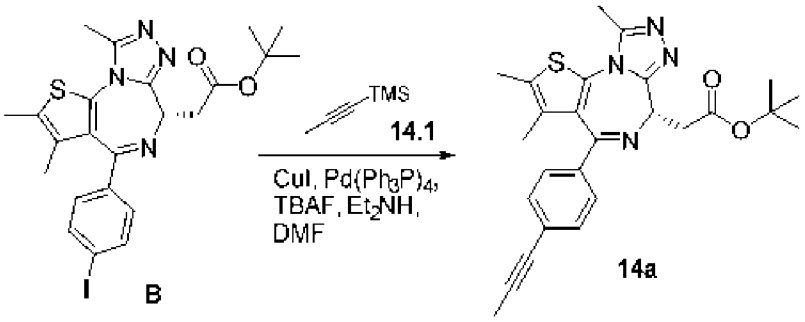


【0335】在25℃下，向含於THF (10 mL)中之Et_2NH (106.7 mg，1.46 mmol)、CuI (1.4 mg，0.01 mmol)及**化合物B** (40.0 mg，0.07 mmol)之溶液中添加$Pd(Ph_3P)_4$ (8.43 mg，0.01 mmol)及TBAF (0.26 mL，0.26 mmol)、**化合物13.1** (27.6 mg，0.22 mmol)。將混合物在N_2下攪拌12小時。將反應濃縮及藉由製備型HPLC (CH_3CN 70至100/0.1% FA含於水中)純化，以得到呈黃色固體之所需產物(S)-2-(4-(4-(丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(**化合物13a**) (6.9 mg，20%)。LCMS (10至80，AB，7.0 min)：RT = 4.935 min，m/z = 475.0 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (s, 4 H), 4.56 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.60-3.50 (m, 2 H),

2.68 (s, 3 H), 2.46-2.41 (m, 5 H), 1.67 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H), 1.24-1.22 (m, 3 H)。SFC (AD_50MM_ETOH (DEA) _5_40_2,5ML)：RT = 4.614 min，ee = 98.9%。

實例14

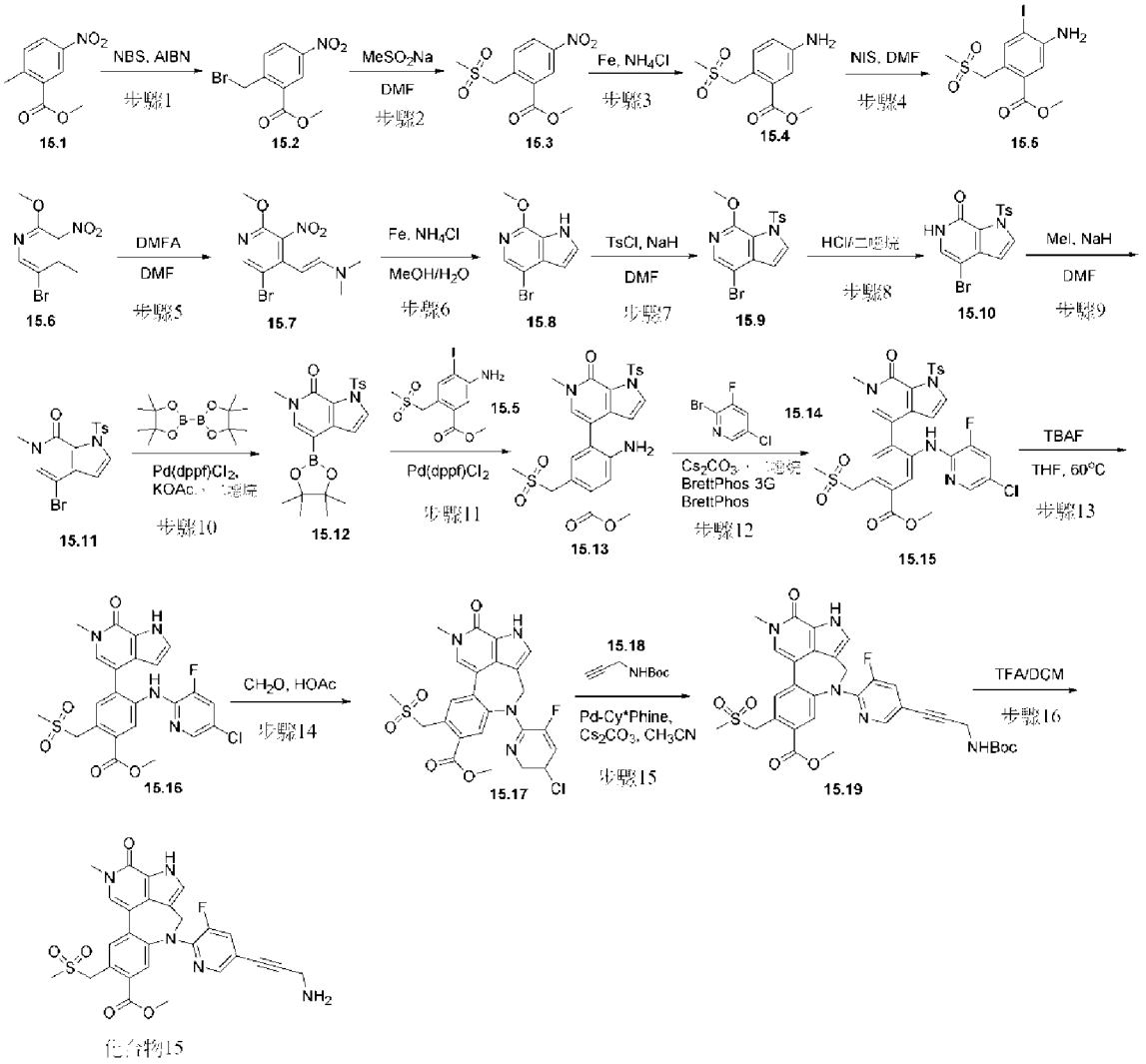
(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



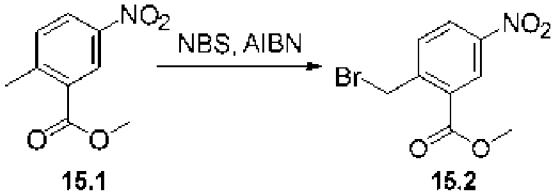
【0336】在25℃下，向含於THF (10 mL)中之Et_2NH (106.7 mg，1.46 mmol)、CuI (1.4 mg，0.01 mmol)及**化合物B** (40.0 mg，0.07 mmol)之溶液中添加$Pd(Ph_3P)_4$ (8.4 mg，0.01 mmol)、TBAF (0.26 mL，0.26 mmol)及**化合物14.1** (24.6 mg，0.22 mmol)。將混合物在N_2下攪拌16小時。將反應混合物濃縮及藉由製備型HPLC (CH_3CN 65至95/0.1% FA含於水中)純化，以得到呈黃色固體之所需產物(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯(**化合物14a**) (8.0 mg，24%)。LCMS (10至80，AB，7.0 min)：RT =4.595 min，m/z = 461.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.34 (m, 4 H), 4.57 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.56 - 3.50 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H)。SFC (AD_50MM_ETOH (DEA) _5_40_2,5ML)：RT=1.566 min，ee = 98.4%。

實例15

4-(5-(3-胺基丙-1-炔-1-基)-3-氟吡啶-2-基)-10-甲基-7-((甲磺醯基)甲基)-11-側氧基-3,4,10,11-四氫-1H-1,4,10-三氮雜二苯并[cd,f]薁-6-甲酸甲酯(化合物15)



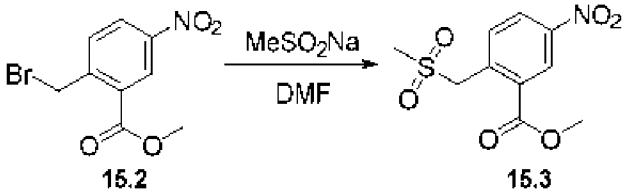
步驟1：2-(溴甲基)-5-硝基-苯甲酸甲酯(化合物15.2)



【0337】向含於1,2-二氯乙烷(100 mL)中之**化合物15.1** (10.00 g，51.24 mmol)之溶液中添加NBS (13.678 g，76.86 mmol)及AIBN (420.68 mg，2.56 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌1小時。TLC (15% EtOAc

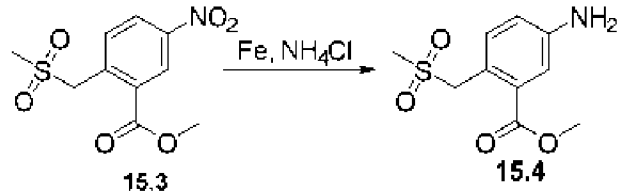
/石油醚，Rf = 0.6)顯示起始物質消耗，發現兩個新點。將混合物濃縮及藉由急驟層析法(0至10% EtOAc /石油醚)純化，以得到呈黃色固體之**化合物15.2** (8.00 g，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82-8.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.69-7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.00 (s, 3H)。

步驟2：2-(甲磺醯基甲基)-5-硝基-苯甲酸甲酯(化合物15.3)



【0338】向含於DMF (150 mL)中之**化合物15.2** (8.00 g，29.19 mmol)之溶液中添加$MeSO_2Na$ (14.899 g，145.95 mmol)。將混合物在60 ℃下攪拌1小時。TLC (15% EtOAc /石油醚，Rf = 0.5)顯示起始物質消耗，發現兩個新點。將混合物用水(100 mL)中止，用EtOAc (100 mL x 2)萃取。將有機層用水(100 mL x 3)及鹽水(100 mL x 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮及藉由急驟管柱層析法(0至35% EtOAc /石油醚)純化，以得到呈黃色固體之**化合物15.3** (7.500 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.42-8.39 (m, 1H), 7.78-7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)。

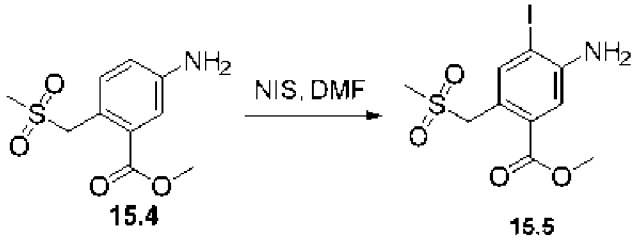
步驟3：5-胺基-2-(甲磺醯基甲基)苯甲酸甲酯(化合物15.4)



【0339】向含於MeOH (150 mL)及水(20 mL)中之**化合物15.3** (7.500 g，27.45 mmol)之溶液中添加鐵(7.664 g，137.23 mmol)及NH_4Cl

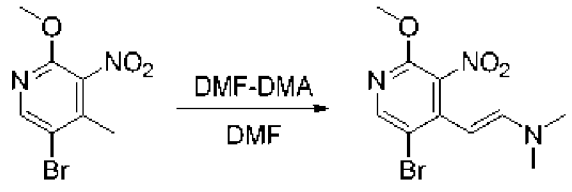
(7.340 g，137.23 mmol)，及將混合物在75℃下攪拌16小時。TLC (50% EtOAc /石油醚，Rf = 0.4)顯示起始物質消耗。將混合物過濾及用MeOH (50 mL x 3)洗滌，將濾液濃縮及藉由急驟管柱層析法(50至85% EtOAc /石油醚，TLC：60% EtOAc /石油醚，Rf = 0.5)純化，以得到呈黃色固體之**化合物15.4** (6.500 g，97.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)。

步驟4：5-胺基-4-碘-2-(甲磺醯基甲基)苯甲酸甲酯(化合物15.5)



【0340】向含於DMF (30 mL)中之**化合物15.4** (2.500 g，10.28 mmol)之溶液中添加NIS (3.467 g，15.41 mmol)。將反應混合物在22℃下攪拌16小時。TLC (50% EtOAc /石油醚，Rf = 0.5)顯示起始物質消耗。將混合物用$Na_2S_2O_3$ (水溶液20 mL)及$NaHCO_3$ (水溶液20 mL)中止，然後用EtOAc (30 mL x 2)萃取。將有機層用水(20 mL x 3)及鹽水(20 mL x 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮及藉由急驟管柱層析法(20%至50% EtOAc /石油醚，Rf = 0.5)純化，以得到呈黃色固體之**化合物15.5** (1.700 g，44.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)。

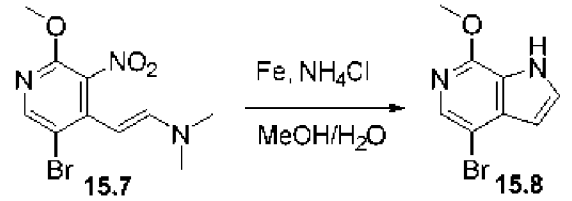
步驟5：(E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基-4-吡啶基)-N,N-二甲基-乙烯胺(化合物15.7)



15.6 15.7

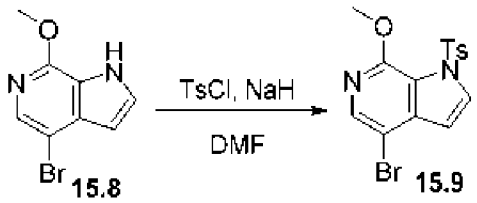
【0341】 在100℃下，向含於DMF (250 mL)中之**化合物15.6** (33.0 g，133.58 mmol)及MeOLi (507.19 mg，13.36 mmol)之溶液中添加DMF-DMA (141.96 mL，1068.6 mmol)，及將反應混合物在100℃下攪拌16小時。TLC (15% EtOAc /石油醚，Rf = 0.5)顯示起始物質消耗。將混合物冷卻至20℃，及小心用水(60 mL)中止。藉由真空過濾收集所得沉澱，用水(50 mL x 3)洗滌及乾燥以得到呈紅色固體之**化合物15.7** (37.0 g，91.7%)。將粗製物用於下個步驟無需進一步純化。

步驟6：4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(化合物15.8)



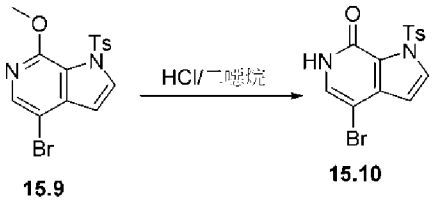
【0342】 向含於MeOH (50 mL)及水(10 mL)中之**化合物15.7** (10.0 g，33.1 mmol)之溶液中添加鐵(9.24 g，165.5 mmol)及NH_4Cl (8.85 g，165.5 mmol)，將混合物在75℃下攪拌16小時。TLC (20% EtOAc /石油醚，Rf = 0.5)顯示起始物質消耗並發現所需產物。將混合物過濾及用MeOH (10 mL x 3)洗滌，將濾液濃縮及藉由管柱層析法(0至15% EtOAc /石油醚)純化，以得到呈白色固體之**化合物15.8** (3.3 g，43.2%)。LCMS (5-95_1.5min)：RT (220/254 nm) = 0.598 min，[M+H]+226.9。

步驟7：4-溴-7-甲氧基-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-c]吡啶(化合物15.9)



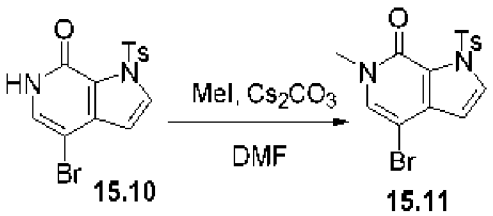
【0343】 在0℃下，向含於DMF (15 mL)中之NaH (858 mg，21.45 mmol)之溶液中添加**化合物15.8** (3.30 g，14.3 mmol)，及將混合物在0℃下攪拌10分鐘。然後逐份添加TsCl (5.452 g，28.6 mmol)，及將混合物在0℃下在N_2下攪拌16小時。TLC (30% EtOAc /石油醚，Rf = 0.6)顯示起始物質消耗，及發現所需產物。將混合物用水(10 mL)中止，及藉由真空過濾收集所得沉澱，用水(10 mL x 3)洗滌，及乾燥，以得到呈白色固體之**化合物15.9** (3.30 g，60%)，將其用於下個步驟無需進一步純化。

步驟8：4-溴-1-(對甲苯磺醯基)-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(化合物15.10)



【0344】 向含於1,4-二噁烷(15 mL)中之**化合物15.9** (3.300 g，8.65 mmol)之溶液中添加含於二噁烷中之HCl溶液(4.0M，19.08 mL，76.33 mmol)。將溶液在40℃下攪拌16小時。TLC (20% EtOAc /石油醚，Rf = 0.4)顯示起始物質消耗，及發現所需產物。將混合物濃縮及添加MTBE (20 mL)。藉由真空過濾收集所得沉澱，用MTBE (20 mL x 2)洗滌，及乾燥以得到呈米色固體之**化合物15.10** (3.00 g，94%)。LCMS (5-95_1.5min)：RT (220/254nm) = 1.016 min，$[M+H]^+$368.9。

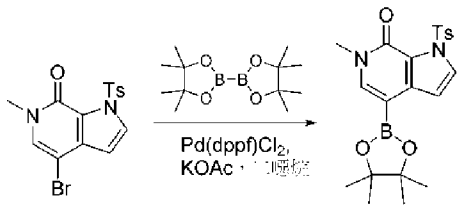
步驟9：4-溴-6-甲基-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(化合物15.11)



15.10 15.11

【0345】 在N_2下，在20℃下，向含於DMF (20 mL)中之**化合物15.10** (3.00 g，8.17 mmol)之溶液中添加Cs_2CO_3 (3.194 g，9.8 mmol)，及將混合物在20℃下攪拌30分鐘。添加MeI (1.80 mL，28.6 mmol)及將溶液在20℃下攪拌3小時。TLC (50% EtOAc /石油醚，Rf = 0.5)顯示起始物質消耗，及發現所需產物。將混合物用水(50 mL)中止，及藉由真空過濾收集所得沉澱，用MTBE (50 mL x 3)洗滌，及乾燥，以得到呈白色固體之**化合物15.11** (2.50 g，80%)。LCMS (5-95_1.5min)：RT (220/254 nm) = 0.95 min，[M+H]+383。

步驟10：6-甲基-1-(對甲苯磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃-2-基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(化合物15.12)

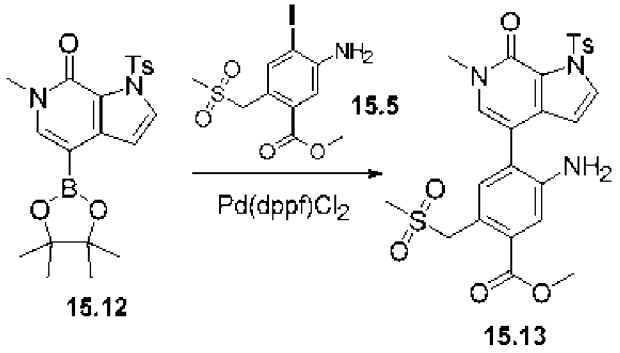


15.11 15.12

【0346】 將含於1,4-二噁烷(15 mL)中之**化合物15.11** (2.00 g，5.25 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(3.330 g，13.12 mmol)、KOAc (1.287 g，13.12 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (433.7 mg，0.520 mmol)之混合物在90℃下在N_2下攪拌16小時。TLC (50% EtOAc /石油醚，Rf = 0.5)指示反應完成。將混合物濃縮及藉由管柱層析法(30%至50% EtOAc /石油醚)純化，以得到呈黃色固體之**化合物15.12** (1.320 g，57.6%)。LCMS (5至95_1.5min)：RT (220/254 nm) = 0.928 min，[M+H]+429.0。

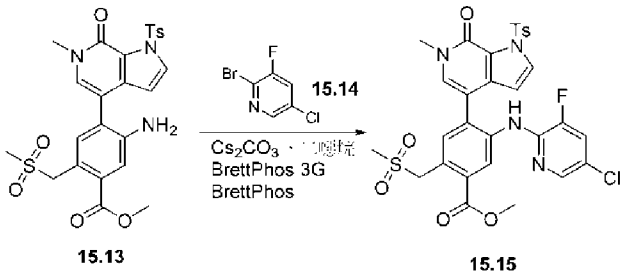
步驟11：5-胺基-4-[6-甲基-7-側氧基-1-(對甲苯磺醯基)吡咯并[2,3-c]

吡啶-4-基]-2-(甲磺醯基甲基)苯甲酸甲酯(化合物15.13)



【0347】 將含於1,4-二噁烷(2.0 mL)及水(1.0 mL)中之**化合物15.12** (812.12 mg，1.9 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (115.7 mg，0.1400 mmol)、**化合物15.5** (500.0 mg，1.35 mmol)、$NaHCO_3$ (284.45 mg，3.39mmol)之混合物在90℃下在N_2下攪拌1小時。將混合物濃縮及藉由製備型TLC (5% MeOH / DCM，Rf = 0.5)純化，以得到呈黃色固體之**化合物15.13** (550 mg，74.7%)。

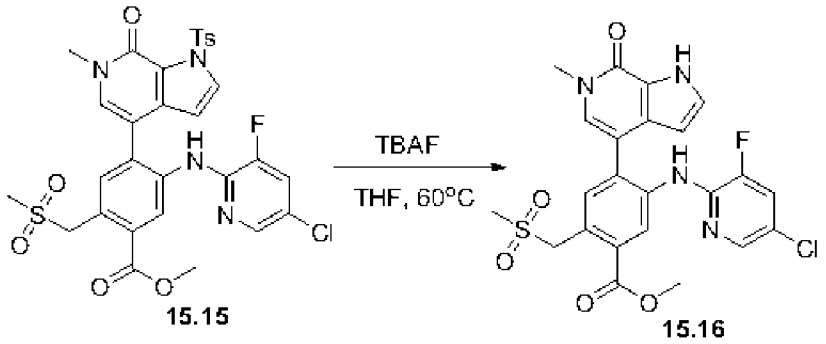
步驟12： 5-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)胺基)-4-(6-甲基-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2-((甲磺醯基)甲基)苯甲酸甲酯(化合物15.15)



【0348】 向含於1,4-二噁烷(10 mL)中之**化合物15.14** (1.43 g，6.8 mmol)之溶液中添加Cs_2CO_3 (1.329 g，4.08 mmol)、BrettPhos (365 mg，0.68 mmol)、**化合物15.13** (740 mg，1.36 mmol)及BrettPhos Pd-G3 (247 mg，0.27 mmol)。將反應用N_2淨化3分鐘。將混合物在100℃下在N_2下在微波照射下攪拌3小時。將反應過濾及用MeOH (10 mL x 3)洗滌。將濾液經Na_2SO_4乾燥，濃縮，及將殘餘物藉由製備型TLC (5% MeOH /

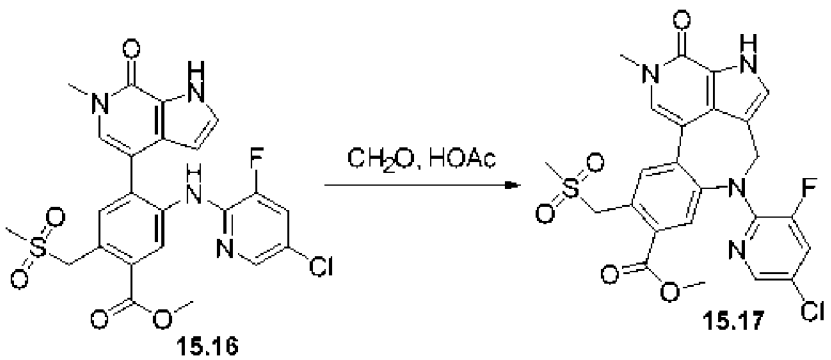
DCM，Rf = 0.6)純化，以得到呈黃色固體之**化合物15.15** (680 mg，74%)。LCMS (方法A)：R_T =0.945 min，m/z = 673.1 $[M+1]^+$。

步驟13：5-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)胺基)-4-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2-((甲磺醯基)甲基)苯甲酸甲酯(化合物15.16)



【0349】將**化合物15.15** (680.0 mg，1.01 mmol)及含於THF中之TBAF溶液(1.0M，30 mL)之混合物在60℃下攪拌1小時。將混合物用水(20 mL)稀釋，用DCM (20 mL x 2)萃取，及將有機層用鹽水(20 mL x 3)洗滌。將其經Na_2SO_4乾燥，濃縮及藉由製備型TLC (5% MeOH / DCM，Rf = 0.4)純化，以得到呈黃色固體之**化合物15.16** (360 mg，68%)。LCMS (方法A)：RT = 0.842 min，m/z = 519.1 $[M+1]^+$。

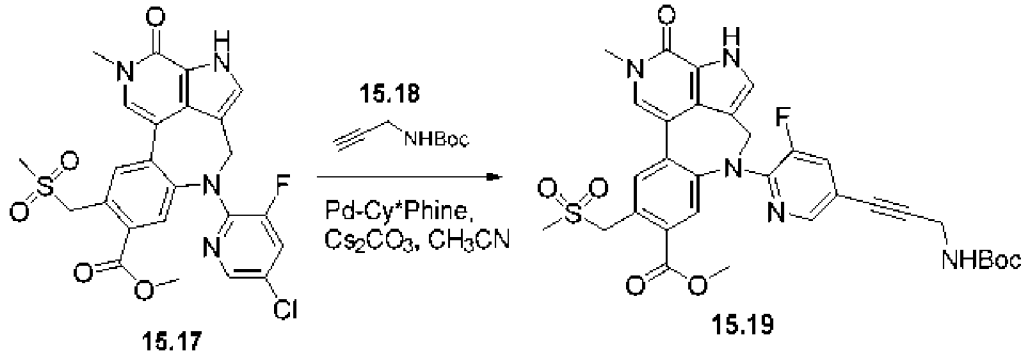
步驟14：4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-10-甲基-7-((甲磺醯基)甲基)-11-側氧基-3,4,10,11-四氫-1H-1,4,10-三氮雜二苯并[cd,f]薁-6-甲酸甲酯(化合物15.17)



【0350】在N_2下，向含於醋酸(5 mL)中之**化合物15.16** (360.0 mg，

0.69 mmol)之溶液中添加HCHO (103.6 mg，3.45 mmol)，及將反應混合物在90℃下攪拌1小時。將混合物濃縮及藉由製備型TLC (5% MeOH / DCM，Rf = 0.4)純化，以得到呈黃色固體之**化合物15.17** (170 mg，46%)。LCMS (方法A)：R_T =0.849 min，m/z = 531.1 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (brs, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.15 - 7.04 (m, 2 H), 6.06-6.02 (m, 1 H), 5.01 - 4.94 (m, 2 H), 4.27 - 4.24 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.73 (s, 3H), 2.87 (s, 3H)。

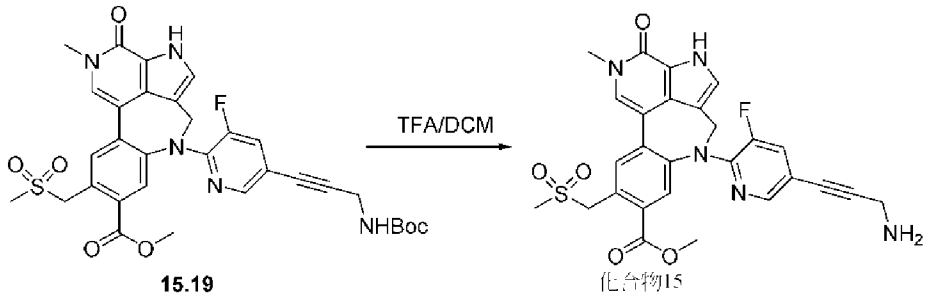
步驟15：4-(5-(3-((第三丁氧羰基)胺基)丙-1-炔-1-基)-3-氟吡啶-2-基)-10-甲基-7-((甲磺醯基)甲基)-11-側氧基-3,4,10,11-四氫-1H-1,4,10-三氮雜二苯并[cd,f]薁-6-甲酸甲酯(化合物15.19)



【0351】在N_2下，向含於乙腈(2.0 mL)中之**化合物15.17** (80.0 mg，0.15 mmol)之混合物中添加Pd-Cy*Phine (96.7 mg，0.075 mmol)、Cs_2CO_3 (146.62 mg，0.45 mmol)及**化合物15.18** (116.19 mg，0.75 mmol)。將混合物在95℃下在微波照射下在N_2下攪拌1.5小時。將混合物濃縮及藉由製備型TLC (5% MeOH / DCM，Rf = 0.3)純化，以得到呈黃色固體之**化合物15.19** (42 mg，43.1%)。LCMS (方法A)：R_T =0.879 min，m/z = 650.2 $[M+1]^+$。

步驟16：4-(5-(3-胺基丙-1-炔-1-基)-3-氟吡啶-2-基)-10-甲基-7-((甲磺醯基)甲基)-11-側氧基-3,4,10,11-四氫-1H-1,4,10-三氮雜二苯并[cd,f]薁

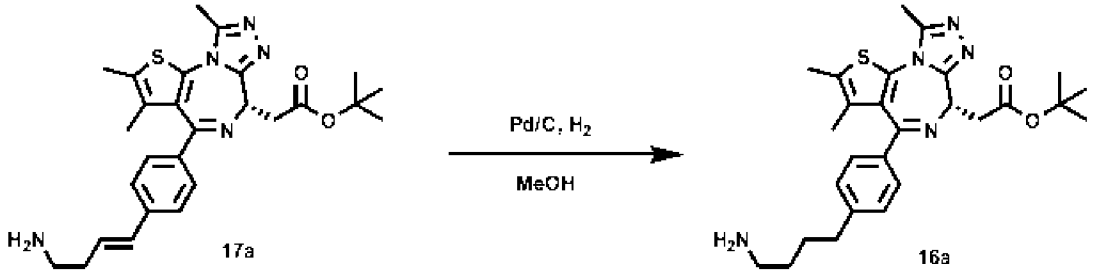
-6-甲酸甲酯(化合物15)



【0352】向含於DCM (2.5 mL)中之**化合物15.19** (17.0 mg，0.030 mmol)之溶液中添加TFA (0.50 mL)及將混合物在20℃下攪拌1小時。將混合物濃縮及將所得殘餘物藉由製備型HPLC (15至45水(0.225% FA)-ACN)純化，以得到呈白色固體之呈甲酸鹽之產物**化合物15** (5.77 mg，37%)。HPLC (10至80AB/8min)：RT = 3.52 min，顯示98.56%之所需產物。LCMS (方法A)：R_T = 0.724 min，m/z = 550.1 $[M+1]^+$；^1H NMR (400MHz, DMSO-*d6*) δ 11.97 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 1.6, 13.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.99 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.16 (br d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.80 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.24 (br d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.93 (s, 3H)。

實例16

(S)-2-(4-(4-(4-胺基丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯

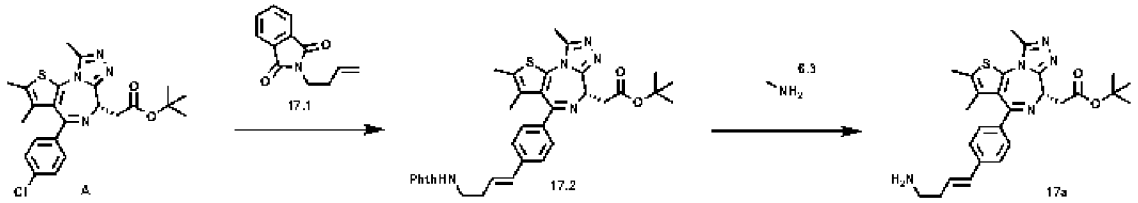


【0353】向含於無水MeOH (6.0 mL)中之化合物17a (見下文)

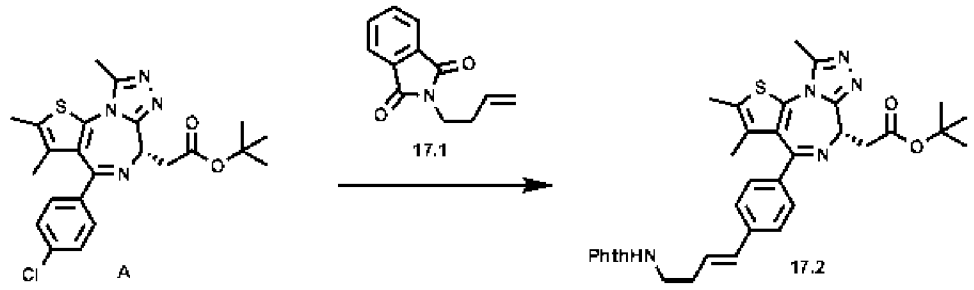
(0.210 mmol)之溶液中添加10% Pd/C (112 mg)。將反應混合物在20℃下在H_2下攪拌0.5小時。將觸媒過濾及將濾液於真空中濃縮。將殘餘物藉由SFC (超臨界CO_2/EtOH-0.1%NH_3H_2O = 30 %；60 ml/min)分離，及然後藉由製備型HPLC (Xtimate C18 150*25 mm*5um，乙腈20至50/0.225% FA含於水中)純化，以得到**化合物16a**。

實例17

(S,E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



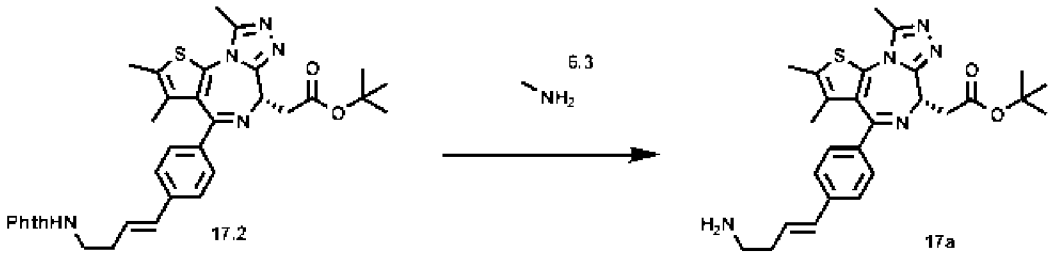
步驟1：化合物17.2



【0354】向含於NMP (3.0 mL)中之$Pd_2(dba)_3$ (12.0 mg，0.01 mmol)之溶液中添加**化合物A** (30.0 mg，0.07 mmol)、$[t\text{-}Bu_3PH]^+BF_4^-$ (38.5 mg，0.20 mmol)、**化合物17.1** (0.20 mmol)及Cy_2NMe (15.2 mg，0.05 mmol)。將混合物在160℃下在微波照射下攪拌20分鐘。然後將混合物過濾，濃縮及用水(10.0 mL)稀釋。將所得溶液用EtOAc (10 mL x 3)萃取及將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(0至50% EtOAc / PE)純化，以得到所需產物(**化合物17.2**)。

步驟2：(S,E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-

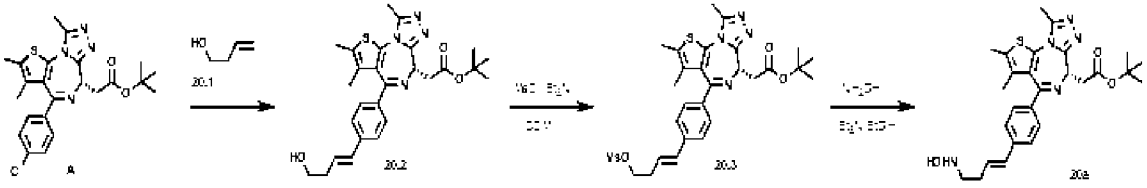
噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



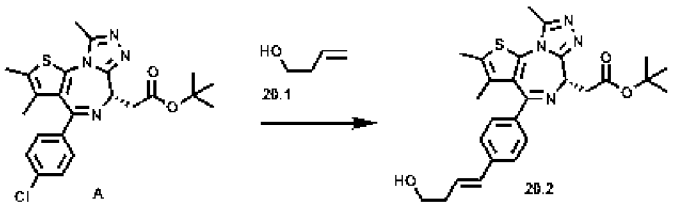
【0355】 將含於CH_3NH_2/THF (2.0 mol/L，10 mL)中之**化合物17.2** (0.06 mmol)之溶液在80℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，及藉由製備型HPLC (CN_3CN 20至50/0.1% FA含於水中)純化，以得到所需產物(**化合物17a**)。

實例20

(S,E)-2-(4-(4-(4-(羥胺基)丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



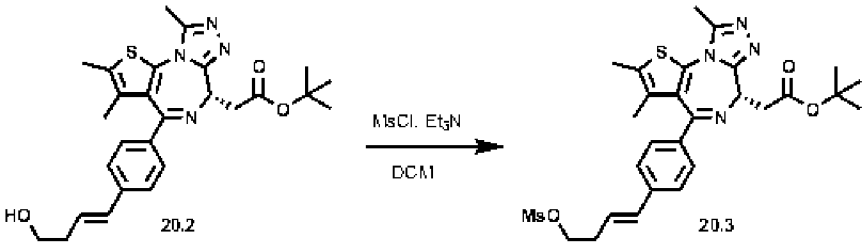
步驟1：化合物20.2



【0356】 向含於NMP (3.0 mL)中之$Pd_2(dba)_3$ (12.0 mg，0.01 mmol)之溶液中添加**化合物A** (30.0 mg，0.07 mmol)、$[t\text{-}Bu_3PH]^+BF_4^-$ (38.5 mg，0.20 mmol)、**化合物20.1** (0.20 mmol)及Cy_2NMe (15.2 mg，0.05 mmol)。將混合物在160℃下在微波照射下攪拌20分鐘。然後將混合物過濾，濃縮及用水(10.0 mL)稀釋。將所得溶液用EtOAc (10 mL x 3)萃取及將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由管柱層析

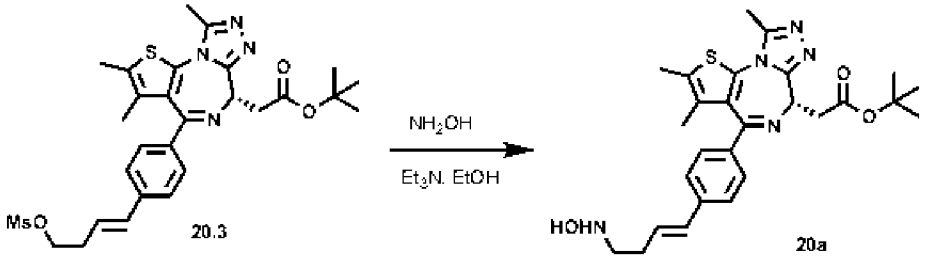
法(0至50% EtOAc / PE)純化，以得到所需產物(**化合物20.2**)。

步驟2：化合物20.3



【0357】向含**化合物20.2** (0.29 mmol)之DCM (10 mL)中添加Et_3N (148.62 mg，1.47 mmol)及MsCl (310.0 mg，2.71 mmol)。於將混合物在25℃下攪拌1小時後，將其用DCM (30 mL)稀釋及用水(10 mL x 3)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，及濃縮以得到**化合物20.3**。

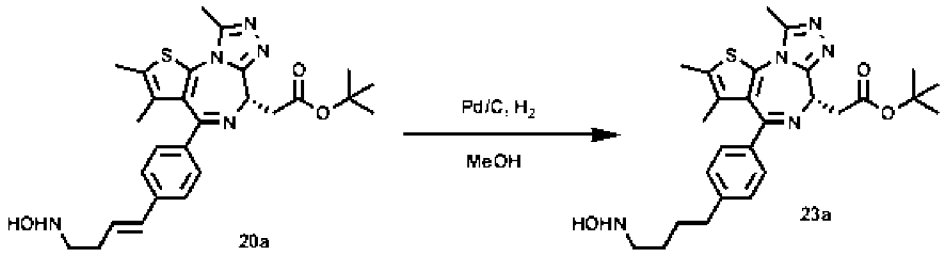
步驟3：(S,E)-2-(4-(4-(4-(羥胺基)丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



【0358】向含於EtOH (10 mL)中之**化合物20.3** (0.290 mmol)之混合物中添加羥基胺(40.09 mg，0.580 mmol)及Et_3N (87.57 mg，0.870 mmol)。將混合物在90℃下攪拌1小時。將混合物濃縮及用EtOAc (30 mL)稀釋及用水(10 mL)洗滌。將有機層濃縮及藉由製備型HPLC (乙腈0至40/0.1%HCl含於水中)純化，以得到所需產物(**化合物20a**)。

實例23

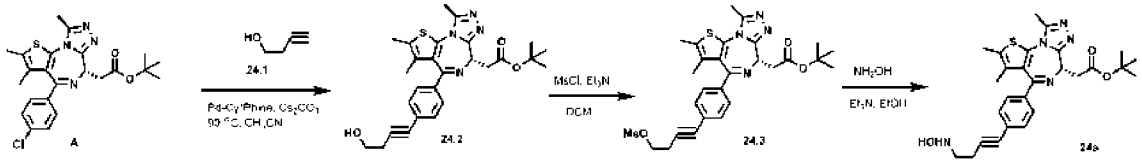
(S)-2-(4-(4-(4-(羥胺基)丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



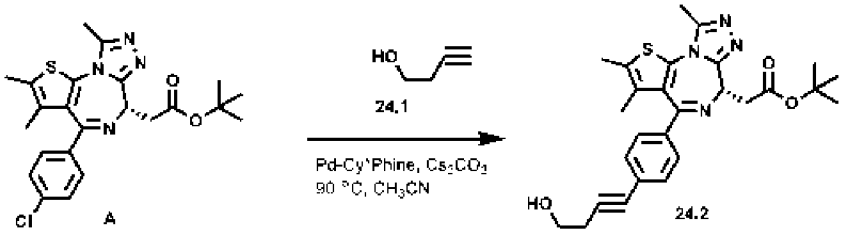
【0359】 向含於無水MeOH (6.0 mL)中之**化合物20a** (0.210 mmol)之溶液中添加10% Pd/C (112 mg)。將反應混合物在20℃下在H_2下攪拌0.5小時。將觸媒過濾及將濾液於真空中濃縮。將殘餘物藉由SFC (超臨界CO_2/EtOH-0.1%NH_3H_2O = 30 %；60 ml/min)分離，及然後藉由製備型HPLC (Xtimate C18 150*25mm*5um，乙腈20至50/0.225% FA含於水中)純化，以得到**化合物23a**。

實例24

(S)-2-(4-(4-(4-(羥胺基)丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



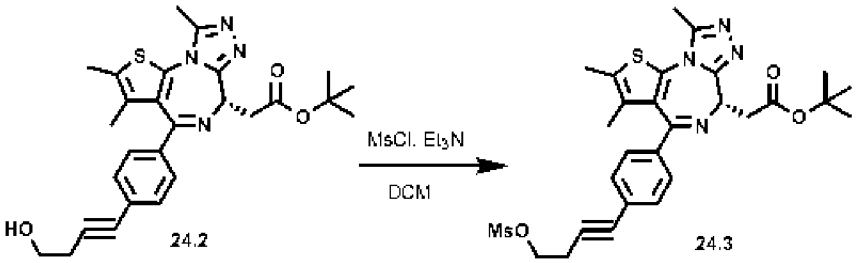
步驟1：化合物24.2



【0360】 向含於乙腈(12 mL)中之**化合物A** (2.63 mmol)之混合物中添加Pd-Cy*Phine (相似轉化述於*Eur. J. Org. Chem.*, 2014，第32卷，第7184至7192頁中) (168.44 mg，0.1300 mmol)、Cs_2CO_3 (2.566 g，7.88 mmol)及化合物**24.1** (723.17 mg，13.13 mmol)。將混合物在90℃下在微波照射下攪拌1小時。將反應混合物過濾及藉由急驟管柱層析法(0至8%

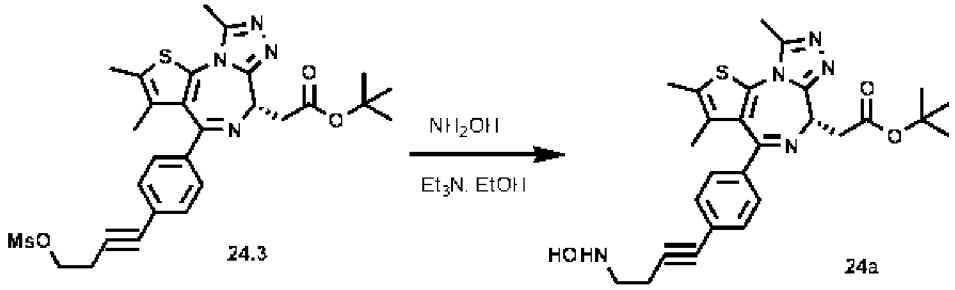
MeOH / DCM)純化，以得到產物(**24.2**)。

步驟2：化合物24.3



【0361】向含**化合物24.2** (0.29 mmol)之DCM (10 mL)中添加Et_3N (148.62 mg，1.47 mmol)及MsCl (310.0 mg，2.71 mmol)。於將混合物在25℃下攪拌1小時後，將其用DCM (30 mL)稀釋及用水(10 mL x 3)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，及濃縮以得到**化合物24.3**。

步驟3：(S)-2-(4-(4-(4-(羥胺基)丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯



【0362】向含**化合物24.3** (0.290 mmol)之EtOH (10 mL)中添加羥基胺(40.09 mg，0.580 mmol)及Et_3N (87.57 mg，0.870 mmol)。將混合物在90℃下攪拌1小時。將混合物濃縮及用EtOAc (30 mL)稀釋及用水(10 mL)洗滌。將有機層濃縮及藉由製備型HPLC (乙腈0至40/0.1%HCl含於水中)純化，以得到所需產物(**化合物24a**)。

生物學檢定

實例A：BRD4 BD1及BD2生物化學結合檢定

【0363】使用下列檢定量測測試化合物結合至BRD4_BD1及

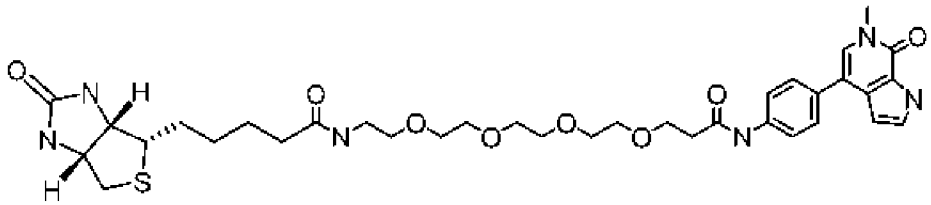
BRD4_BD2布羅莫域之能力的IC_{50}。

【0364】 藉由時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)監測his6標記之BRD4_BD1布羅莫域或his6標記之BRD4_BD2與生物素化之布羅莫域配位體(化合物C)之結合。藉由移位生物素化示蹤劑及隨之在665 nm處量測之發射強度或發射比率(在665 nm處之發射/在615處之發射)之減少檢測結合至布羅莫域之小分子之競爭性結合。

【0365】 使用Echo 555液體處理器(Labcyte)將測試化合物以2.5 nL增量及視情況而定，化合物之中間儲備濃度轉移至檢定板(PE 384孔白色ProxiPlate PerkinElmer目錄號6008289)以製備滴定系列。視需要，將DMSO回填至30 nL之最終體積。將檢定試劑(his6標記之BRD4_BD1布羅莫域或his6標記之BRD4_BD2、生物素-配位體(化合物C)及Eu-W1024抗6X His抗體)在室溫下解凍。製備1X檢定緩衝液(50 mM HEPES (Sigma目錄號H3375)，pH 7.5，1 mM TCEP (Sigma目錄號646547)，0.069 mM Brij-35 (Calbiochem目錄號203728)，50 mM NaCl (Sigma目錄號S7653)，0.1 mg/mL BSA (Sigma目錄號A9576))。製備溶液A-3x (0.0075 μM His-Flag BRD4_BD1含於檢定緩衝液中)、溶液B-3x (0.075 μM化合物C含於檢定緩衝液中)及溶液C-3x (0.3 μM鏈黴抗生物素(Streptavidin) Surelight (SA-APC) (PerkinElmer目錄號CR130-100)、0.6 nM Eu-W1024抗6X His抗體(PerkinElmer目錄號AD0110)於檢定緩衝液中稀釋)。將1X檢定緩衝液分配(5 μL/孔)至最小信號對照孔中。將5 μL溶液A-3x分配至測試孔及最大信號對照孔(含有DMSO代替測試化合物)中。將樣品在室溫下培育10分鐘。將5 μL溶液B-3x分配至所有孔。將樣品在室溫下培育10分鐘。將5 μL溶液C-3x分配至所有孔。將樣品在室溫下培育40

分鐘。使用具有下列設置之Envision (Perkin Elmer)讀取板：檢測-LANCE雙重雷射器50/200。鏡子：LANCE/Delfia Dual/Bias D400/D630 PE Barcode 446。光源：TRF雷射(337 nm)。發射濾波器：APC 665 (PE Barcode 205) –波長：665 nm /7.5 nm頻寬。第二發射濾波器：銪615 (PE Barcode 203) –波長：615 nm /8.5 nm頻寬。相對於最小信號對照孔及最大信號對照孔計算抑制%。使用Robust方法藉由四參數曲線擬合得到IC_{50}值。

【0366】 化合物C之結構為以下。



。

【0367】 結果述於表2中。

表2：BRD4 BD1及BD2結合

化合物	BRD4-BD1 平均IC_{50} (μM)	BRD4-BD2平均IC_{50} (μM)
A	0.0288	0.0269
1a	0.0155	0.0123
1b	0.1990	0.2718
2a	0.0144	0.0171
3a	0.0145	0.0207
4a	0.0130	0.0177
5a	0.0072	0.0085
6a	0.0256	0.0153
7a	0.0178	0.0103
8a	0.0211	0.0276
9a	0.0233	0.0194
10a	0.0066	0.0107
11a	0.0141	0.0106
12a	0.0113	0.0081
13a	0.0234	0.0287
14a	0.0188	0.0203
15	0.0033	0.0037

實例B：細胞中之BRD4全長結合檢定

【0368】 BRD4 NanoBRET™靶接合檢定藉由競爭性置換可逆結合至於細胞中穩定表現之NanoLuc® BRD4融合蛋白之BRD4 NanoBRET™示蹤劑來分析測試化合物對細胞中之BRD4之表觀親和力。

【0369】 使用Echo 555液體處理器(Labcyte)將測試化合物以2.5 nL增量及視情況而定，化合物之中間儲備濃度轉移至檢定板(384孔白色非結合Corning檢定板(Corning-3574))以製備滴定系列。視需要，將DMSO回填至20 nL之最終體積。使用Echo 555將20 nL含2000x BRD4 nanoBRET示蹤劑之DMSO (Promega)轉移至各孔。將HEK 293 RT BRD4-NanoLuc®穩定細胞於含有丙酮酸鹽、10%胎牛血清、2 mg/mL遺傳黴素(Geneticin)選擇性抗生素(50 mg/mL)及2 mM HEPES (1 M)之高葡萄糖DMEM中培養。將細胞於Opti-MEM (Life Technologies-11058-021)中，1.7×10^5個細胞/mL，40 μL/孔接種至檢定板，在500 rpm下離心30秒及培育2小時。最大信號對照孔由僅DMSO處理孔組成。最小信號對照孔含有10 μM JQ1 (BRD4拮抗劑–化合物A)。於Opti-MEM (由NanoBRET™ Nano-Glo®受質之1:166稀釋加含細胞外NanoLuc®抑制劑之Opti-MEM之1:500稀釋組成)中製備3X完全受質加抑制劑溶液，及將20 μL分配至384孔板之各孔及在1000 rpm下離心1分鐘，然後在室溫下培育2分鐘。製備不含示蹤劑之背景信號對照孔用於背景校正步驟。

【0370】 使用配備有發光選項(鏡子：BRET2 Enh (PE Barcode 659)，發射濾波器：Omega 610LP (Barcode 504)，第二發射濾波器：Umbelliferone 460 (Barcode 207)，量測高度：6.5 mm，量測時間1秒)之PerkinElmer Envision讀取器(型號2104-0020)讀取板。藉由將各樣品之受體發射值(610nm)除以供體發射值(460nm)計算原始BRET比率值。為校正

背景，自各樣品之BRET比率減去在示蹤劑不存在下之BRET比率(無示蹤劑對照樣品之平均值)。藉由將各原始BRET值乘以1,000將原始BRET單位轉換成毫BRET單位(mBU)。相對於最大信號對照孔(經DMSO處理之對照孔)及最小信號對照孔計算標準化之NanoBRET信號。相對於最小信號對照孔及最大信號對照孔計算抑制%。使用Robust方法藉由四參數曲線擬合得到IC_{50}值。

【0371】 結果述於下表3中。

表3：BRD4全長結合

化合物	平均IC_{50}
A (JQ1)	0.0376
1a	0.0271
1b	0.2638
2a	0.0133
3a	0.0131
4a	0.0116
5a	0.1388
9a	0.0296
10a	0.0109

實例C：PC3-Steap1細胞中之BRD4降解檢定

【0372】 將經工程改造以過度表現Steap-1基因之PC3前列腺癌細胞(使用lipofectamine製備以將Steap1基因(pRK載體)轉染至獲自ATCC之PC-3細胞)在第1天以9000個細胞/孔之密度接種於CellCarrier-384超微量盤中，於45 μL/孔之檢定培養基(RPMI，10% FBS，含2 mM L-麩胺醯胺)中處理組織培養物(Perkin Elmer編號6057300)。在第2天，將化合物於二甲亞碸(DMSO)中連續稀釋1/3以創建跨384孔v形底聚丙烯微量盤(Greiner編號781091)之20點稀釋。將來自連續稀釋之2 μL各樣品轉移至98 μL檢定培養基中作為中間稀釋。將5 μL中間稀釋添加至45 μL細胞板。將第1、2、23及24行僅用0.2% w/v最終濃度之DMSO處理作為「中性對照」用於數據標準化。於化合物處理後，將細胞板儲存於37℃培育箱中持續4

小時。

【0373】於4小時後，藉由直接添加15 μL 16% w/v多聚甲醛(Electron Microscopy Sciences編號15710-S)至細胞板中之50 μL培養基及化合物中將細胞固定於3.7%最終濃度之多聚甲醛中。將細胞板在室溫下培育20分鐘。吸出孔內容物及用100 μL/孔PBS洗滌3次。將50 μL/孔之含有0.5% w/v牛血清蛋白、0.5% w/v Triton X-100之PBS (抗體稀釋緩衝液)添加至各孔。將樣品培育30分鐘。吸出孔內容物及用100 μL/孔之PBS洗滌3次。將PBS自該等孔吸出。

【0374】藉由將mAB抗BRD4 [EPR5150]抗體(Abcam 128874)於抗體稀釋緩衝液(PBS，Triton X100 0.5%，BSA 0.5%)中1:500稀釋進行BRD4之免疫螢光染色。添加25 μL/孔之於緩衝液中稀釋之BRD4抗體及在4℃下培育過夜。在第3天，將樣品用100 μL/孔之PBS洗滌3次。將25 μL/孔之二級抗體溶液(山羊抗兔IgG，DyLight 488結合之高度交叉吸附之Thermo Fisher編號35553)及Hoechst 33342 (1 μg/mL於抗體稀釋緩衝液中稀釋)分配至各孔。僅將Hoechst 33342添加至底部3行作為「抑制劑對照」用於數據標準化。將樣品在室溫下培育2小時。將樣品用100 μL PBS洗滌3次。

【0375】使用Opera Phenix高含量篩選系統進行BRD4之定量螢光成像。使用488 nm及405 nm通道捕獲樣品之螢光圖像。使用Hoechst通道識別核區域。BRD4之平均488強度於核區域中定量。使用Genedata篩選儀進行數據分析，其中使用DMSO及無初級抗體對照處理之樣品來定義BRD4之0%及100%變化。使用劑量反應log(抑制劑)對反應來定義曲線之拐點(IC_{50})及最大效應之平穩狀態。S_{inf}值以蛋白質含量之變化%報告降

解，因此蛋白質靶之完全損失為100%。S_{inf}為達成之最大降解，其藉由確定劑量-反應之底部獲得(其中排除S形曲線含量)。

【0376】 結果述於表4中。

表4：BRD4於PC3-Steap1細胞中之降解

化合物	平均 EC_{50} (μM)	S_{inf} (%)
A	>20.0	
1a	0.0014	-84.6
1b	0.0105	-74.5
2a	>20.0	-21.8
3a	>20.0	-41.9
4a	0.0034	-54.7
5a	0.101	-86
6a	0.0048	-73.1
7a	>20.0	
8a	0.0024	-92.6
9a	0.2262	-57.6
10a	>20.0	
11a	>20.0	-43.3
12a	>20.0	
13a	>20	
14a	>20	
15	>20	

實例D：於EoL-1細胞中之BRD4降解檢定

【0377】 將EoL-1嗜酸性白血病細胞在第1天以45,000個細胞/孔之密度於45 μL/孔之檢定培養基(RPMI，10% FBS，含L-麩胺醯胺)中於Corning PureCoat Amine微量盤(Corning編號354719)中接種。於細胞附接至細胞板後，將化合物於二甲亞碸(DMSO)中連續稀釋1/3以創建跨384孔v形底聚丙烯微量盤(Greiner編號781091)之20點稀釋。將來自連續稀釋之2 μL各樣品轉移至98 μL檢定培養基中作為中間稀釋。將5 μL各孔之中間稀釋添加至45 μL細胞板。將第1、2、23及24行僅用0.2%最終濃度之

DMSO處理作為「中性對照」用於數據標準化。於化合物處理後，將細胞板儲存於37℃培育箱中持續4小時。

【0378】於4小時後，藉由直接添加15 μL 16% w/v多聚甲醛(Electron Microscopy Sciences編號15710-S)至細胞板中之50 μL培養基及化合物中將細胞固定於3.7% w/v最終濃度之多聚甲醛中。將細胞板在室溫下培育20分鐘。吸出孔內容物及用100 μL/孔PBS洗滌3次。將50 μL/孔之含有0.5% w/v牛血清蛋白、0.5% w/v Triton X-100之PBS (pH 7.5)(阻斷/滲透緩衝液)添加至各孔。將樣品培育20分鐘。吸出孔內容物及用100 μL/孔之PBS洗滌3次。將PBS自該等孔吸出及將50 μL/孔之EoL-1阻斷緩衝液(含10%正常山羊血清(Abcam編號ab7481)之PBS)添加至各孔。將板在室溫下培育30分鐘。將阻斷緩衝液自該等孔倒出。

【0379】藉由將mAB抗BRD4 [EPR5150]抗體(Abcam 128874)於抗體稀釋緩衝液(PBS，2%正常山羊血清)中1:500稀釋進行BRD4之免疫螢光染色。添加25 μL/孔之於緩衝液中稀釋之BRD4抗體及在4℃下培育過夜。在第2天，將樣品用100 μL/孔之PBS洗滌3次。將25 μL/孔之二級抗體溶液(山羊抗兔IgG，DyLight 488結合之高度交叉吸附之Thermo Fisher編號35553)及Hoechst 33342 (1 μg/mL於抗體稀釋緩衝液中稀釋)分配至各孔。僅將Hoechst 33342添加至底部3行作為「抑制劑對照」用於數據標準化。將樣品在室溫下培育2小時。將樣品用100 μL PBS洗滌3次。

【0380】使用Opera Phenix高含量篩選系統進行BRD4之定量螢光成像。使用488 nm及405 nm通道捕獲樣品之螢光圖像。使用Hoechst通道識別核區域。BRD4之平均488強度於核區域中定量。使用Genedata篩選儀進行數據分析，其中使用DMSO及無初級抗體對照處理之樣品來定義

BRD4之0%及100%變化。使用劑量反應log(抑制劑)對反應來定義曲線之拐點(IC_{50})及最大效應之平穩狀態。S_{inf}值以蛋白質含量之變化%報告降解，因此蛋白質靶之完全損失為100%。S_{inf}為達成之最大降解，其藉由確定劑量-反應之底部獲得(其中排除S形曲線含量)。

【0381】 結果述於表5中。

表5：BRD4於EoL-1細胞中之降解

化合物	平均IC_{50} (μM)	S_{inf} (%)
A	>20.0	
1a	0.0013	-83.8
1b	0.009	-87.05
2a	>20.0	
3a	>20.0	
6a	0.0002	-77.9
8a	0.0005	-92.2
9a	>20.0	
10a	>20.0	
13a	>20.0	
14a	>20.0	
15	>20.0	

表E：針對BRD4靶向之小分子及抗體結合物之細胞增殖檢定

【0382】 為測定單獨或作為結合至抗體之有效負載的BRD4之小分子降解劑之抗增殖效應，採用標準細胞活力評估方案。因為抗體結合物靶向STEAP-1或CLL-1抗原，檢定之細胞系包括PC-3-STEAP1 (穩定表現STEAP-1之PC-3細胞)及EoL-1。

【0383】 用於所有細胞系之培養基為具有降低之半胱胺酸濃度(50 μM)加10% FBS及抗生素之RPMI-1640。針對各系確定細胞接種密度以使能用測試化合物或抗體之6天處理而無細胞之過度生長。所有培育係在37℃下於加濕CO_2培育箱中。

【0384】 在第1天，藉由懸浮細胞之離心或藉由貼附細胞之蘄蛇酶(Acutase)處理來收穫細胞，然後於50 μL新鮮培養基中於384孔黑色/透明

組織培養板中在下列密度下接種：PC-3-STEAP-1 (400個細胞/孔)及EoL-1 (2500個細胞/孔)。第二天藉由使用Echo聲學分配器(Labcyte)添加於DMSO中稀釋之小分子或含抗體結合物之稀釋緩衝液(20 mM乙酸組胺酸，240 mM蔗糖，0.02%聚山梨醇酯20，pH 5.5)開始用各種濃度之測試分子之處理。

【0385】 於用測試分子處理6天後，允許將檢定板平衡至室溫及根據製造商之說明藉由添加40 μL CellTiterGlo (Promega)及在Envision儀器(PerkinElmer)上讀取之發光來評估活細胞之含量。

【0386】 發光程度與來自裂解細胞之ATP直接相關且反映活細胞之數目。將相較於對照孔(DMSO或抗體稀釋劑)減少之信號用作由於BRD4損失而致之增殖抑制或細胞死亡之指示。

【0387】 結果述於表6中。

表6：細胞增殖檢定

化合物	PC3-Steap1 ATP 平均IC_{50}	EoL-1 ATP 平均IC_{50}
A	0.4100	0.0873
1a	0.0066	0.0022
1b	0.1845	0.3002
2a	0.0420	0.0098
3a	0.2120	0.0420
4a	0.3127	0.0530
5a	0.7790	0.1867
6a	0.0064	0.0017
7a	0.2130	0.0439
8a	0.0177	0.0052
9a	0.4490	0.0442
10a	0.0653	0.0101
12a	0.1370	0.0190
13a	0.4975	0.1010
14a	0.3960	0.0611
15	0.1125	0.0244

實例F：Myc mRNA檢定

【0388】 *MYC*之藥理學抑制可通過小分子結合劑或降解機理通過靶

向BET布羅莫域達成。此等抑制劑可具有提供*MYC*於癌症中之廣泛致病作用之臨床效用(Mertz, J.等人，(2011)「Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains」, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108(40): 16669-16674)。

【0389】為測定*MYC*表現之抑制，將MV-4-11細胞(ATCC)於補充有10%胎牛血清及2 mM L-麩胺醯胺之RPMI1640培養基中以10,000個細胞/孔平板接種於96孔板中。將於DMSO中稀釋之測試化合物轉移至細胞板，保持最終DMSO濃度一致在0.1%，及在37℃下培育4小時。使用QuantiGene 2.0試劑(Affymetrix/eBioscience，探針組目錄號SA-50182)及根據供應商之說明進行裂解及*MYC*表現之分析。使用EnVision板讀取器(PerkinElmer)讀取發光及IC_{50}使用4-參數非線性回歸擬合於Genedata 篩選儀中產生。

【0390】強效抑制但是不降解靶之溴結合劑分子將阻斷高達80%之MV-4-11細胞中之內源*MYC*表現。具有小於60至70%之S_{inf}值之活性降解劑可具有低至79%之Myc之最大抑制。具有高於70%之S_{inf}值之有效降解劑可超過此且抑制約85至95%之*MYC*。因此，此檢定內之下列最大抑制提供有價值SAR。

【0391】結果述於表7中。

表7：MV-4-11細胞中之*MYC*表現之抑制

化合物	平均IC_{50} (μM)	最大抑制(%) (平均值)
A	0.0834	76.3
1a	0.0029	89.1
1b	0.0675	86.6
2a	0.0111	77.9
3a	0.0117	78.7
4a	0.0198	79.4
5a	0.1238	87.6

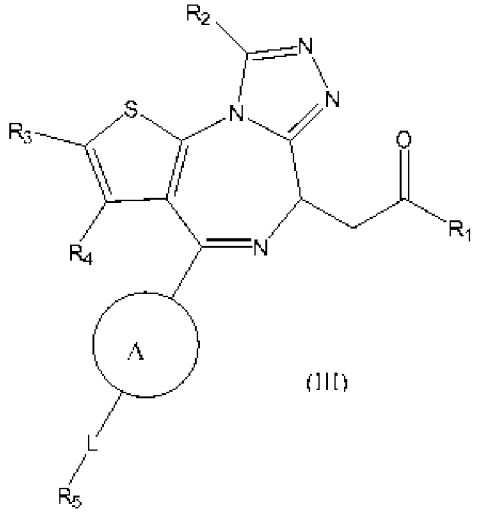
化合物	平均IC_{50} (μM)	最大抑制(%) (平均值)
6a	0.0020	88.4
7a	0.0257	72.9
8a	0.0072	95.1
9a	0.0277	78.1
10a	0.0071	79.3
11a	0.0207	72.5
12a	0.0126	73.3
13a	0.1625	71.6
14a	0.0972	73.6
15	0.0072	75.7

【0392】 此書面描述使用實例揭示本發明(包括最佳模式)，且亦使任何熟習此項技術者能實踐本發明，包括製備及使用任何裝置或系統及進行任何併入之方法。本發明之專利適格範圍藉由申請專利範圍限定，且可包括對熟習此項技術者發生之其他實例。此等其他實例意欲於申請專利範圍之範圍內，若其具有不同於申請專利範圍之文字語言之結構元素，或若其包含與申請專利範圍之文字語言無實質不同之等效結構元素。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，



其中：

環A為苯基或6員雜芳基，其中環A視情況進一步經一或多個選自由鹵基、羥基、-C_{1-3}-烷基、-O-C_{1-3}-烷基及-NH_2組成之群之取代基取代；

R_1為-O-C_1-C_6-烷基或-N(R_8)(R_9)，其中

R_8及R_9係獨立地選自由H、C_1-C_4-烷基及苯基組成之群，其中該苯基視情況經R_{10}取代，其中R_{10}為羥基；

R_2為甲基；

R_3、R_4、R_{11}及R_{12}各獨立地選自由H、甲基及甲氧基組成之群；

L為C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基；且

R_5係選自由-N(R_6)(R_7)、-C(H)(CH_3)-NH_2、-C(CH_3)$_2$-NH_2、甲基及羥基組成之群，其中R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2、羥基及-C(O)CH_3組成之群。

【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中

R_5為-N(R_6)(R_7)；

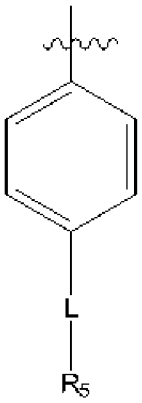
R_6及R_7係獨立地選自由H、甲基、-C(NH)-NH_2及羥基組成之群；且

L為C_3-C_4伸烯基或C_3-C_4伸炔基。

【第3項】

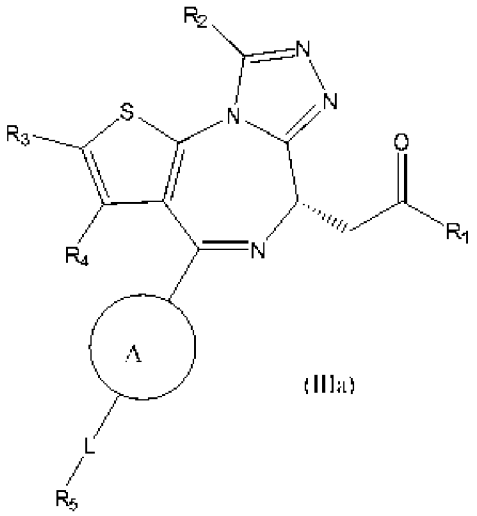
如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中環A係選自由視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基及視情況經取代之嘧啶基組成之群。

【第4項】

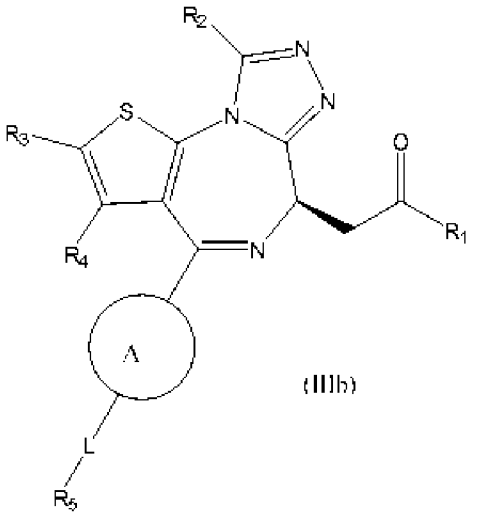
如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中環A與L及R_5一起為  。

【第5項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中該化合物為式(IIIa)或(IIIb)化合物：



(IIIa)

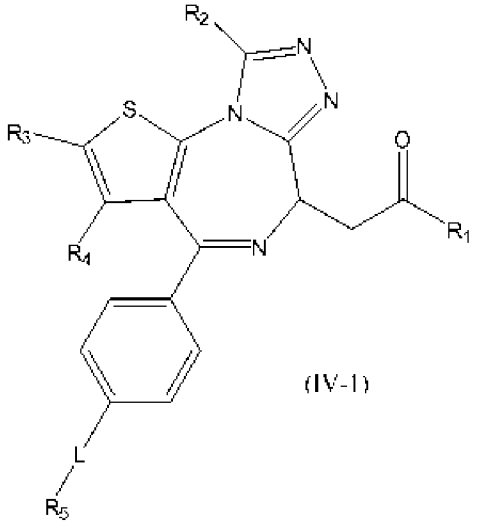


(IIIb)

。

【第6項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中該化合物為式(IV-1)化合物：

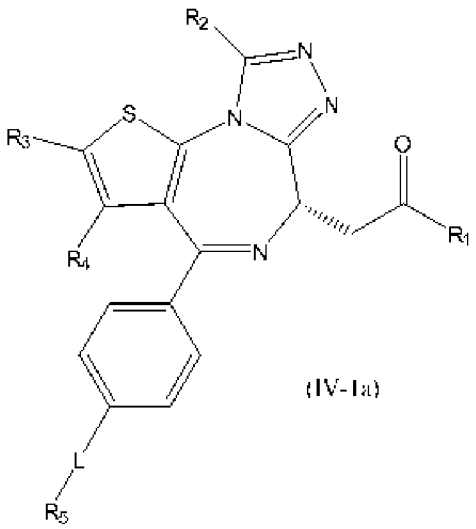


(IV-1)

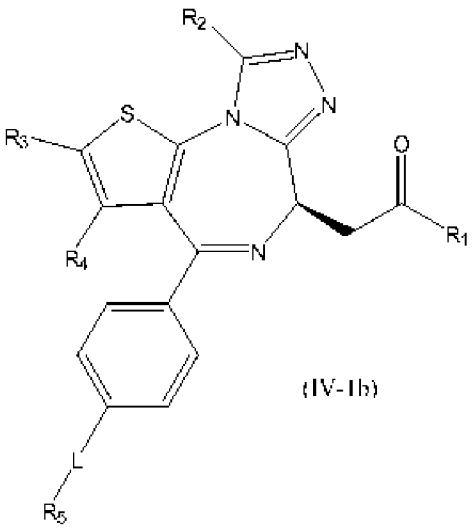
。

【第7項】

如請求項6之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中該化合物為式(IV-1a)或(IV-1b)化合物：



(IV-Ia)



(IV-Ib)

。

【第8項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_1為-O-C_1-C_4-烷基。

【第9項】

如請求項8之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_1為-O-第三丁基。

【第10項】

如請求項8之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_1為-O-CH_3。

【第11項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_1為-N(R_8)(R_9)。

【第12項】

如請求項11之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_8及R_9各為H。

【第13項】

如請求項11之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_8

為H且R_9為C_1-C_4烷基。

【第14項】

如請求項13之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_8為H且R_9為乙基。

【第15項】

如請求項11之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_8為H且R_9為經R_{10}取代之苯基。

【第16項】

如請求項15之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_{10}為羥基，且R_9及R_{10}一起為

。

【第17項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_3及R_4各為甲基。

【第18項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_3及R_4各為H。

【第19項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_3為甲氧基且R_4為H。

【第20項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_5為-N(R_6)(R_7)。

【第21項】

如請求項20之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_6及R_7各為H。

【第22項】

如請求項20之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_6為H且R_7為甲基。

【第23項】

如請求項20之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_6及R_7各為甲基。

【第24項】

如請求項20之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_6為H且R_7為-C(NH)-NH_2。

【第25項】

如請求項20之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R_6為H且R_7為羥基。

【第26項】

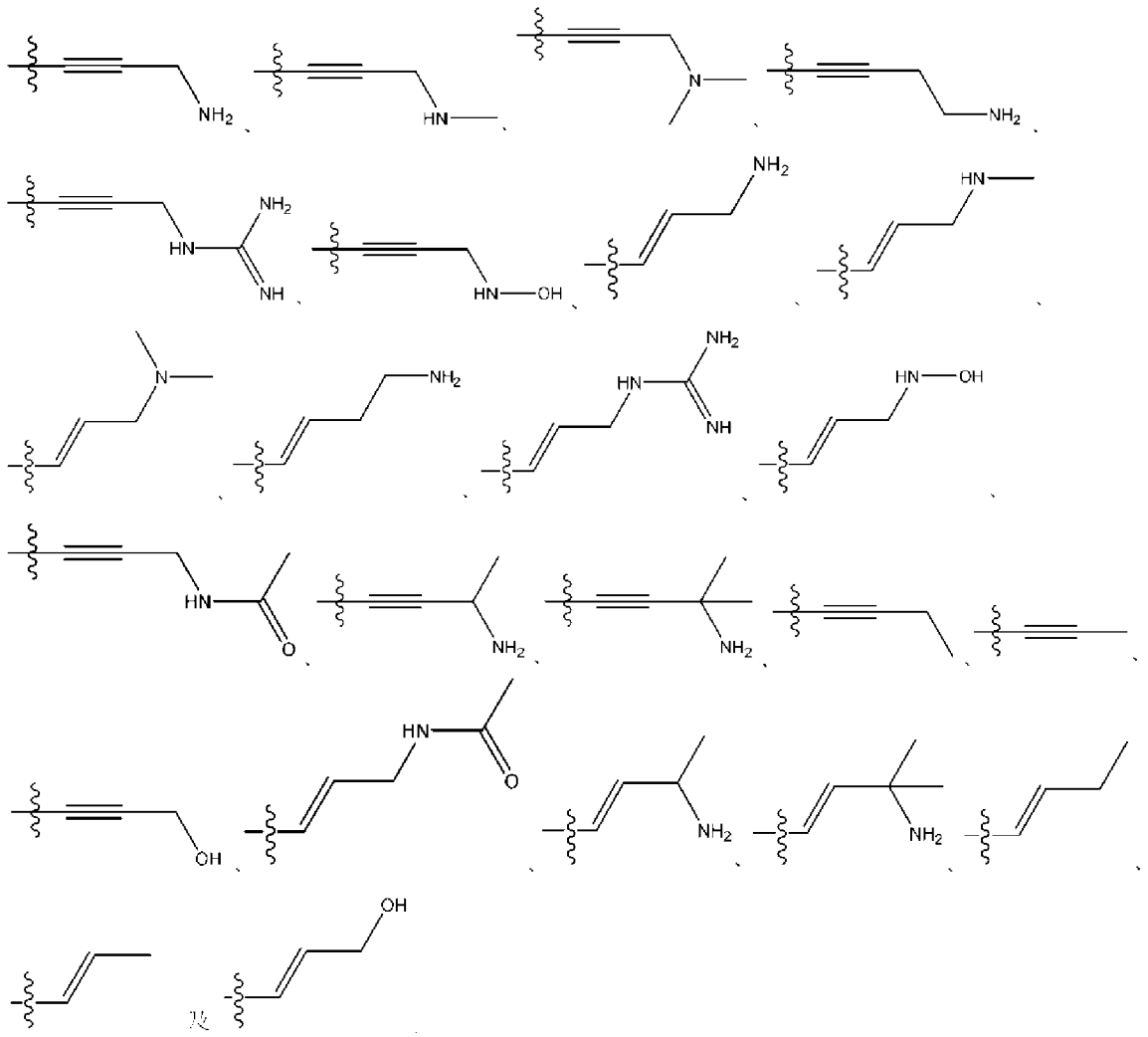
如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中L為C_3-C_4伸烯基。

【第27項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中L為C_3-C_4伸炔基。

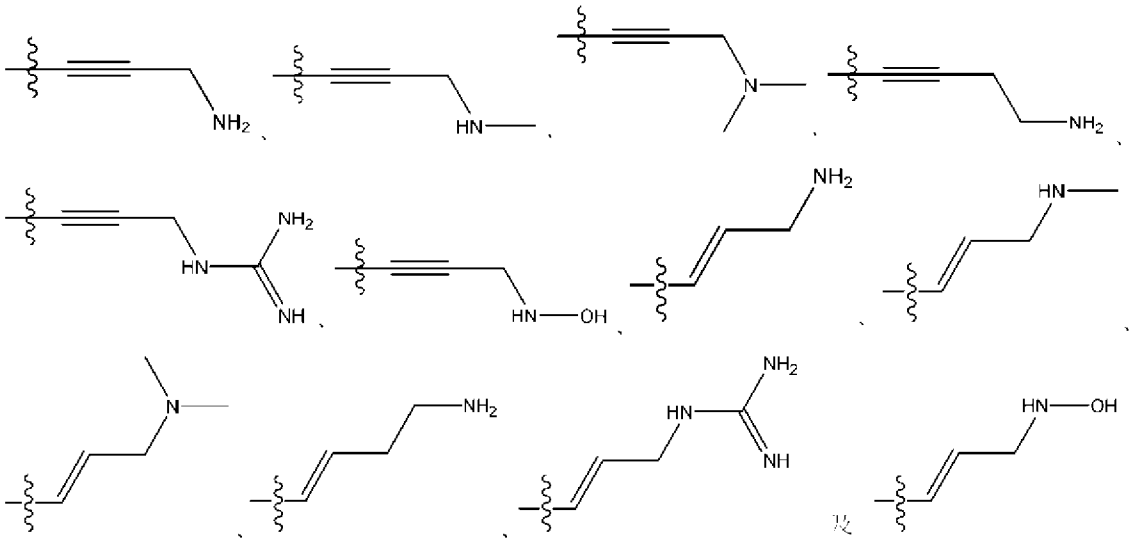
【第28項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中L及R_5一起係選自由以下組成之群：



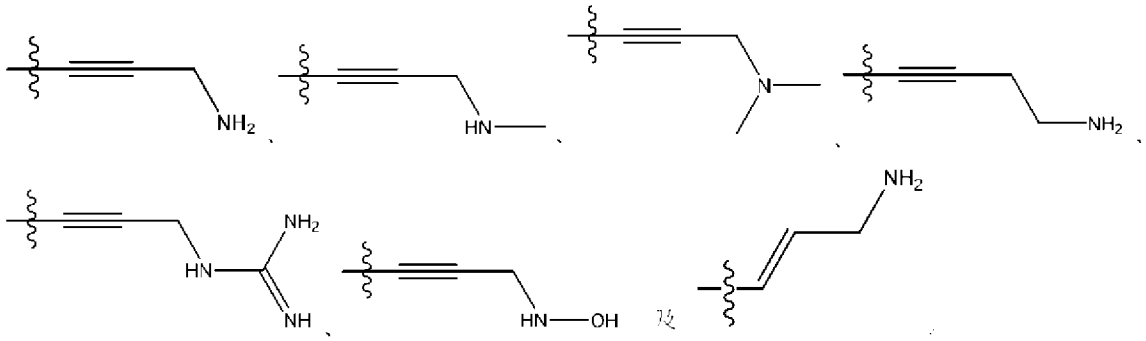
【第29項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中L及R_5一起係選自由以下組成之群：



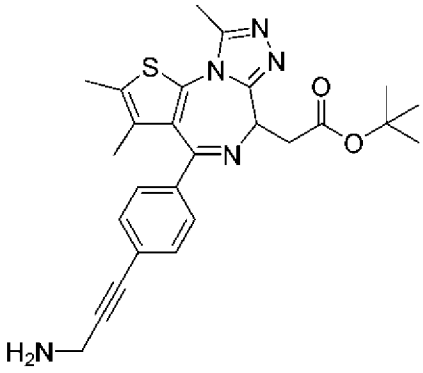
【第30項】

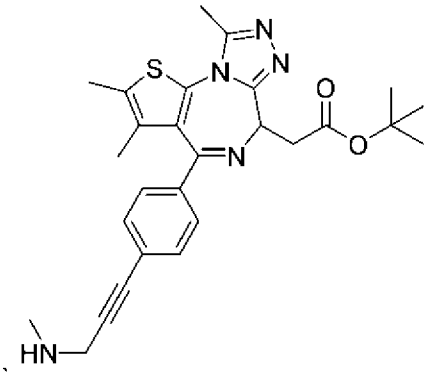
如請求項29之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中L及R_5一起係選自由以下組成之群：

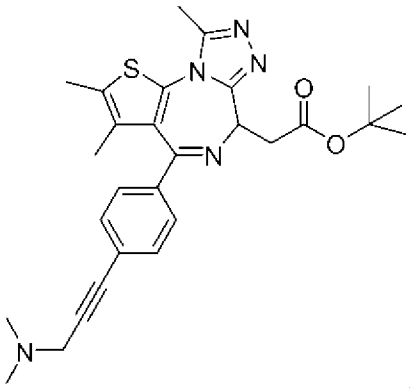


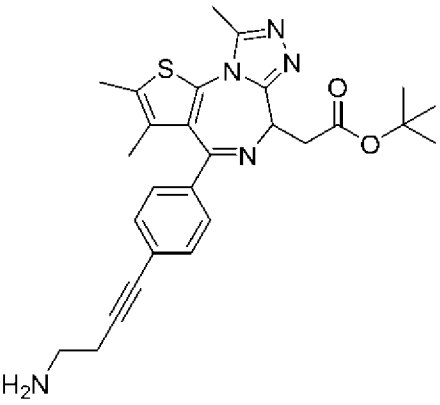
【第31項】

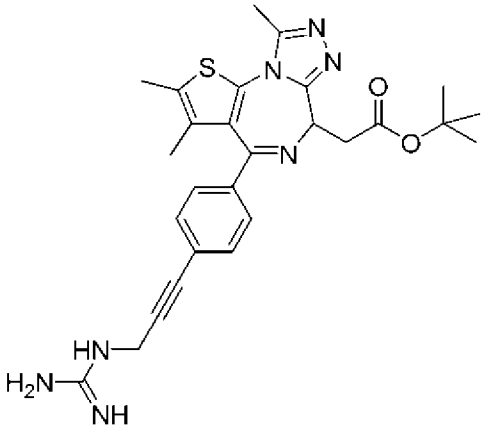
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：

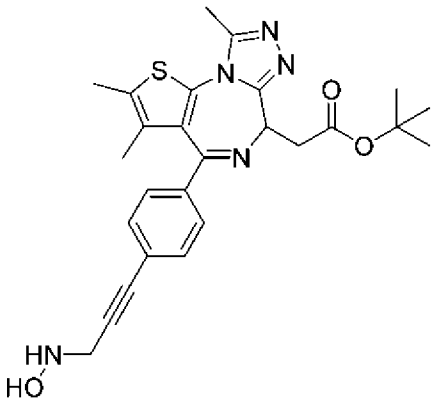


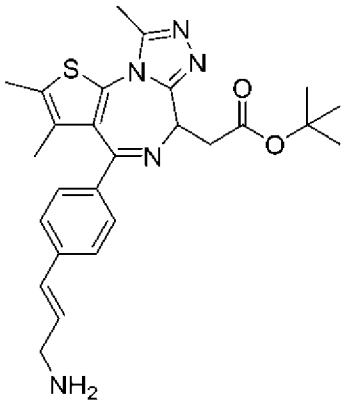


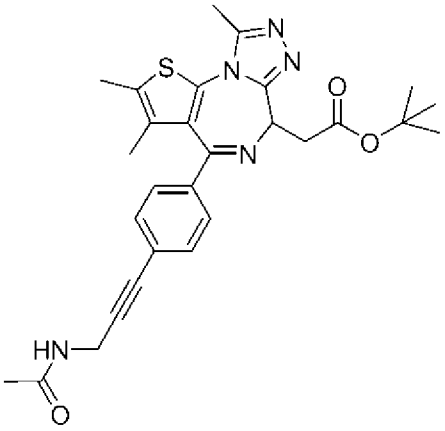


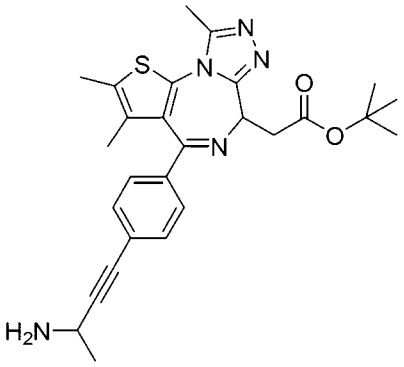
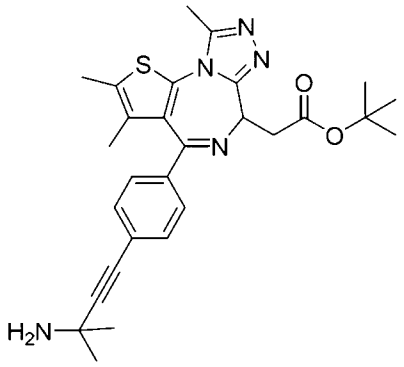
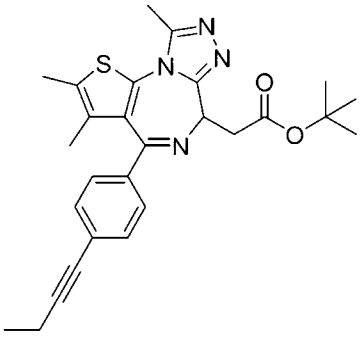
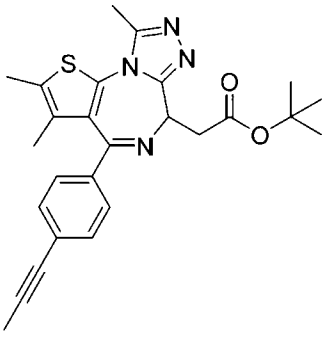
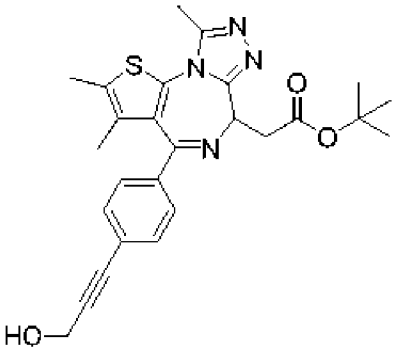






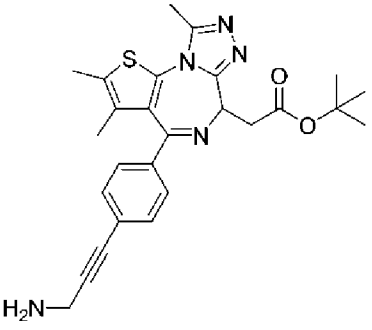
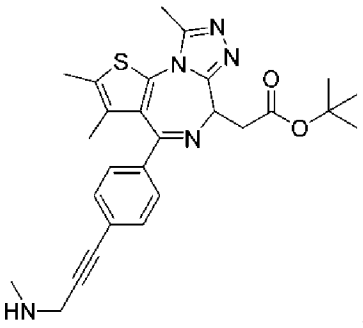


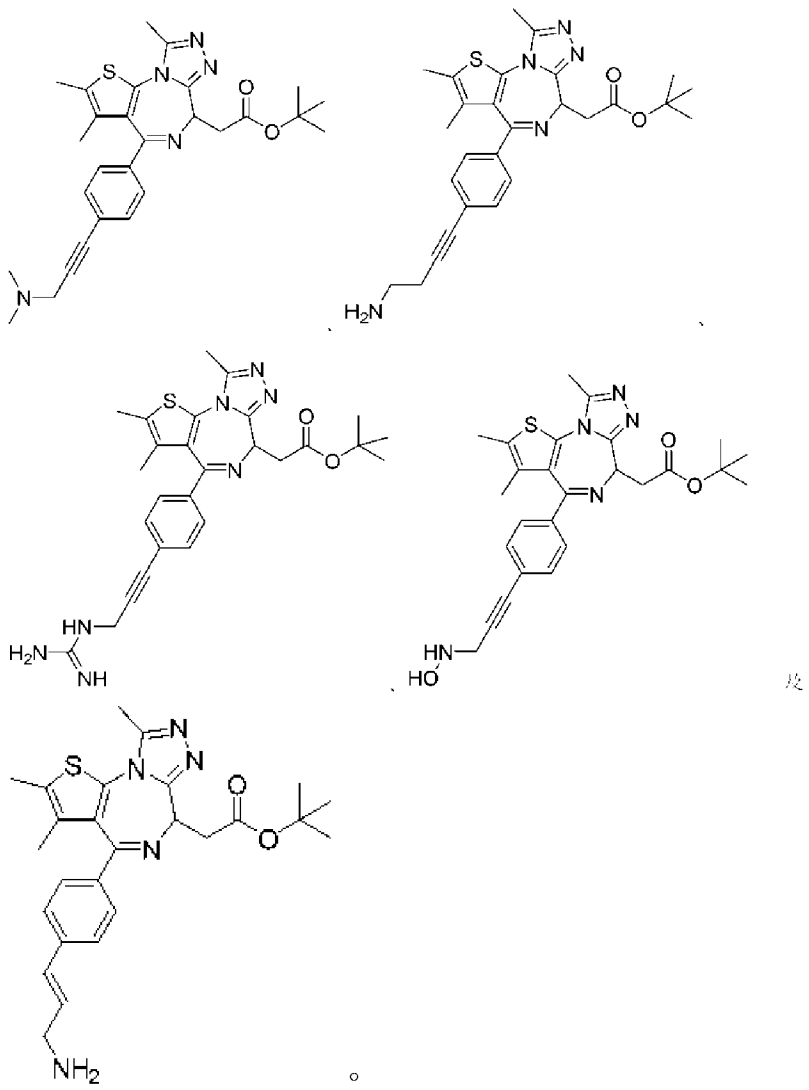


【第32項】

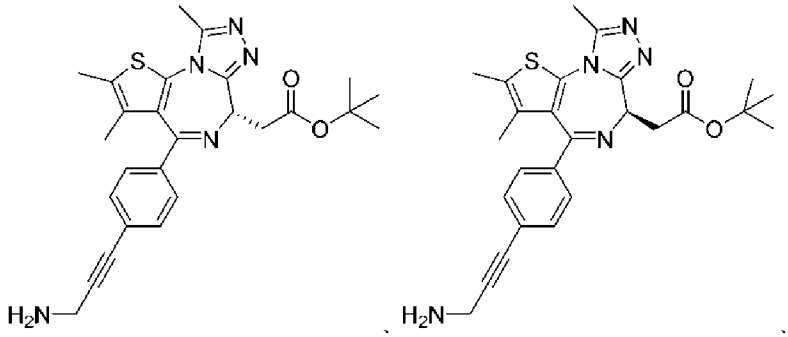
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：

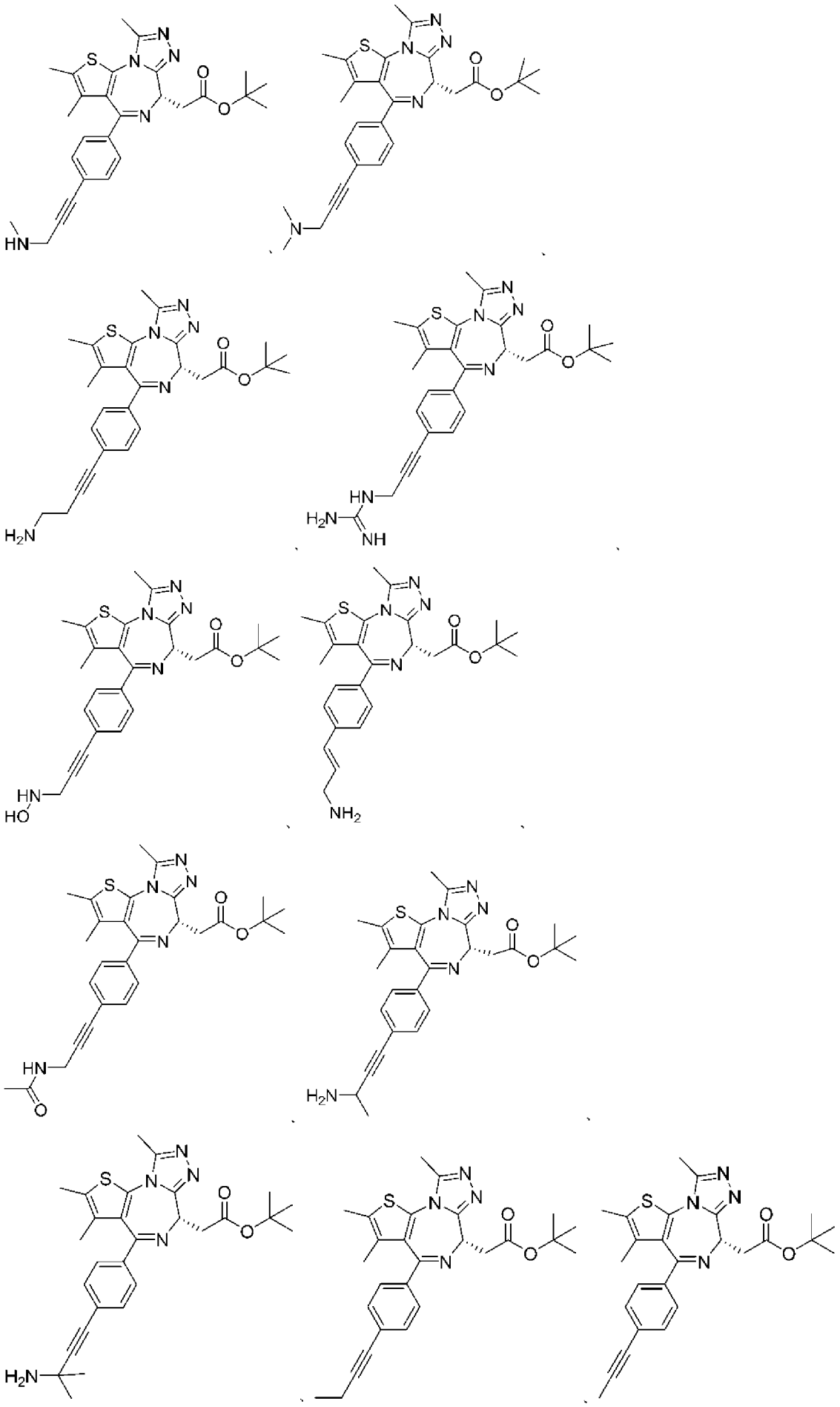



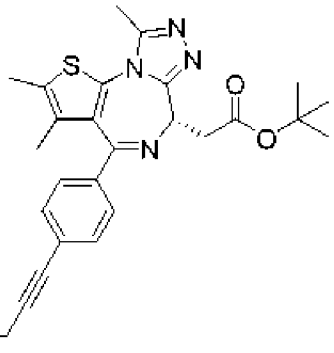


【第33項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：



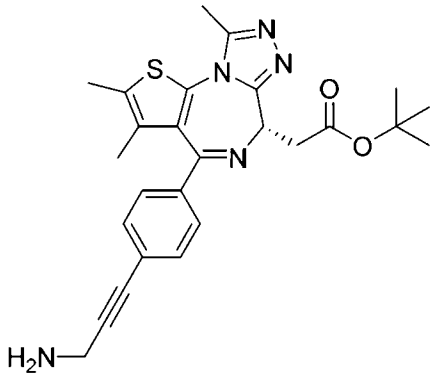




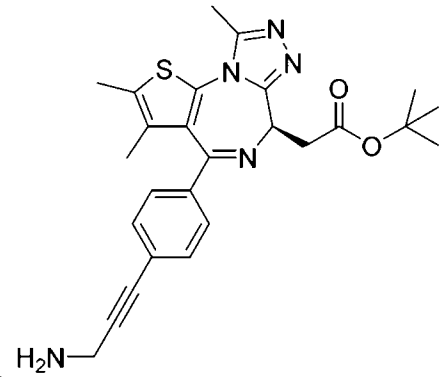
及 。

【第34項】

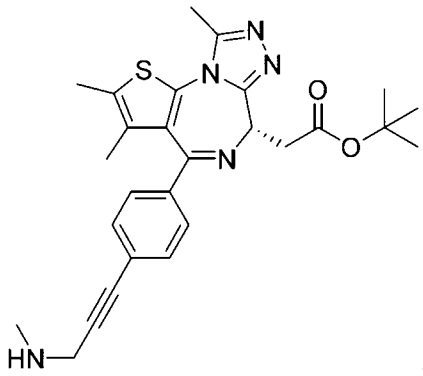
如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：



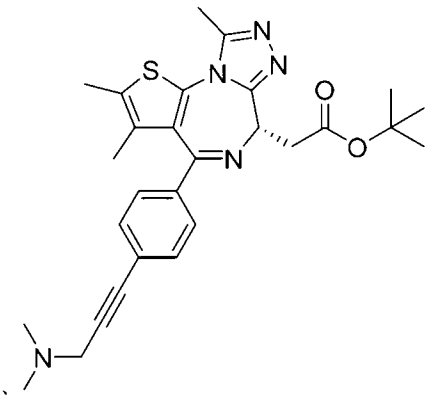
、



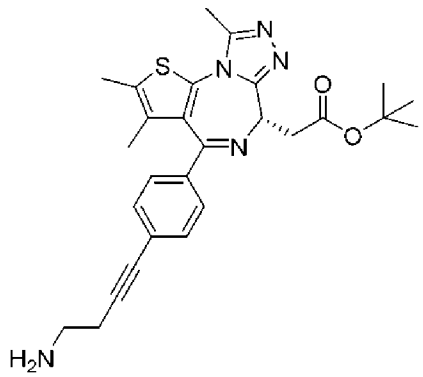
、



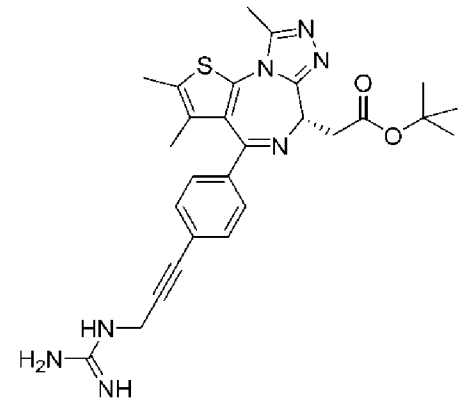
、



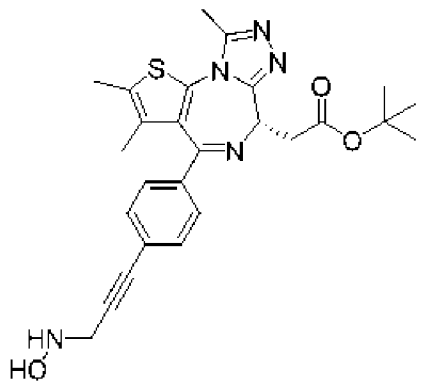
、



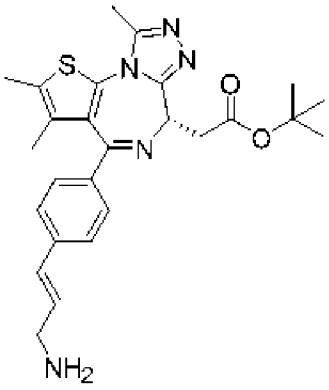
、



、



及



。

【第35項】

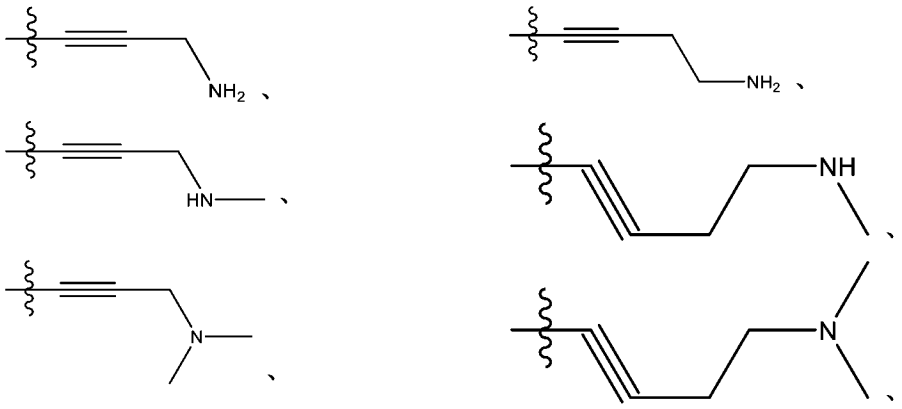
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R^5係選自由CH_3、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)、NH-C(NH)(NH_2)、NH-C(O)(CH_3)、$CH(CH_3)$-NH_2及$C(CH_3)_2$-NH_2組成之群。

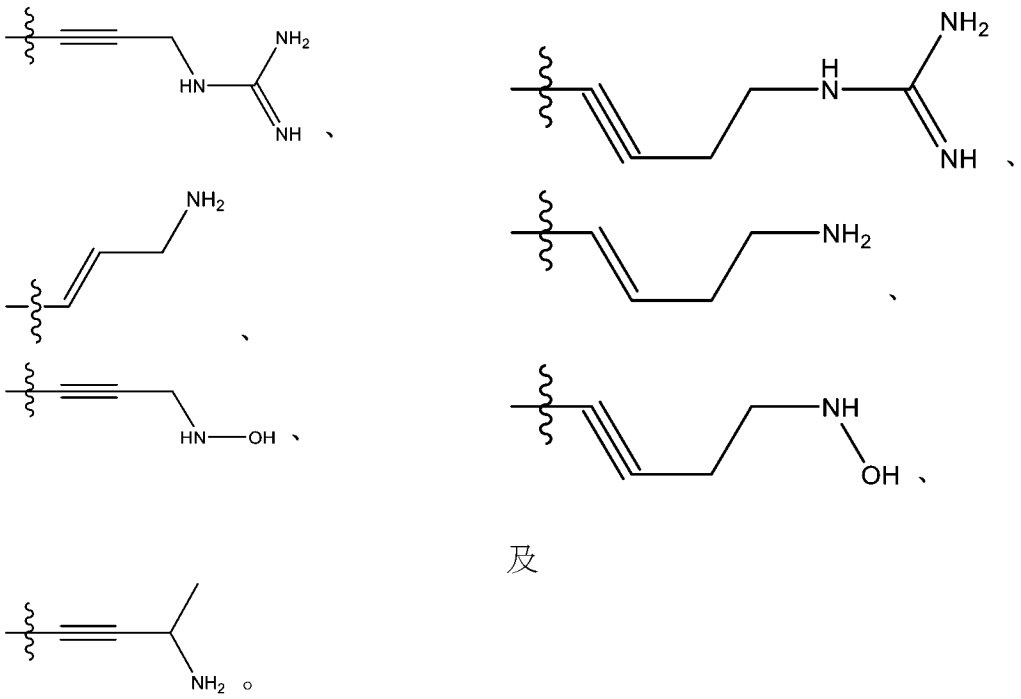
【第36項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中R^5係選自由NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、NH(OH)、$CH(CH_3)$-NH_2及NH-C(NH)(NH_2)組成之群。

【第37項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中L-R_5係選自由以下組成之群：

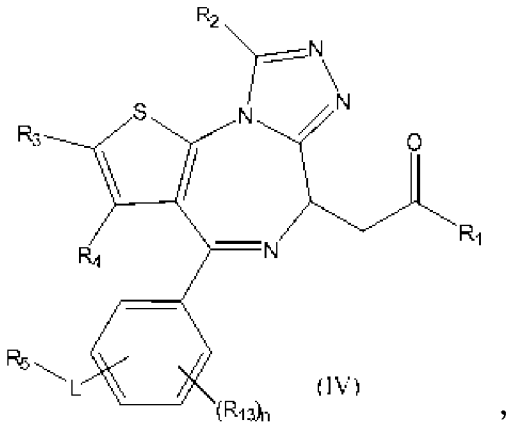




及

【第38項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中該化合物為式(IV)化合物：



其中各R_{13}基團係獨立地選自由H及鹵基組成之群，且

n為1、2、3或4。

【第39項】

一種化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：

2-(4-(4-(3-胺 基 丙-1-炔-1-基)苯 基)-2,3,9-三 甲 基-6H-噻 吩 并[3,2-

f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(3-(甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(4-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(3-胍基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(E)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(3-羥基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(3-(羥基胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(3-胺基丙基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(3-乙醯胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(3-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(4-胺基丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-2-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(Z)-2-(4-(4-(4-胺基丁-3-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(E)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(E)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-2-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(Z)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-3-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-2-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并

[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-3-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

2-(4-(4-(4-胺基丁-2-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，及

2-(4-(4-(4-胺基丁-3-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯。

【第40項】

一種化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：

(S)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(3-(甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(3-(甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并

[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(3-胍基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(3-胍基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(S,E)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(R,E)-2-(4-(4-(3-胺基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(3-羥基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(3-羥基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(3-(羥基胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(3-(羥基胺基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(3-胺基丙基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(3-胺基丙基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(3-乙醯胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(3-乙醯胺基丙-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

2-((6S)-4-(4-(3-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

2-((6R)-4-(4-(3-胺基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(4-胺基丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(4-胺基丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f]

[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(S,E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(R,E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(S,E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-2-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(R,E)-2-(4-(4-(4-胺基丁-2-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(S,Z)-2-(4-(4-(4-胺基丁-3-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(R,Z)-2-(4-(4-(4-胺基丁-3-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(S,E)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(R,E)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-1-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(S,E)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-2-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(R,E)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-2-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(S,Z)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-3-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，

(R,Z)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-3-烯-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-1-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-2-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-2-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-3-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(4-(羥基胺基)丁-3-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(4-胺 基 丁-2-炔-1-基)苯 基)-2,3,9-三 甲 基-6H-噻 吩 并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(R)-2-(4-(4-(4-胺 基 丁-2-炔-1-基)苯 基)-2,3,9-三 甲 基-6H-噻 吩 并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)醋酸第三丁酯，

(S)-2-(4-(4-(4-胺 基 丁-3-炔-1-基)苯 基)-2,3,9-三 甲 基-6H-噻 吩 并

[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯，及

(R)-2-(4-(4-(4-胺基丁-3-炔-1-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呼-6-基)醋酸第三丁酯。

【第41項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體，及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【第42項】

如請求項41之醫藥組合物，其進一步包含另外生物活性劑。

【第43項】

一種如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體之用途，其係用於製備用於治療有需要人類之疾病或病症的藥物。

【第44項】

如請求項43之用途，其中該疾病或病症為布羅莫域(bromodomain)介導之病症。

【第45項】

如請求項43之用途，其中該疾病為癌症。

【第46項】

如請求項45之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓細胞性白血病、急性T細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨膜癌、慢性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓細胞性(粒細胞性)白血病、慢性骨髓性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、增殖異常變

化、胚胎癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、自發性血小板增多症、尤因氏(Ewing's)腫瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、膠質肉瘤、重鏈疾病、血管母細胞瘤、肝瘤、肝細胞癌、激素不敏感前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞性白血病、淋巴瘤(霍奇金氏(Hodgkin's)及非霍奇金氏)，膀胱、乳腺、結腸、肺、卵巢、胰、前列腺、皮膚及子宮之惡性腫瘤及過度增生性病症，T細胞或B細胞源之淋巴樣惡性腫瘤、髓質癌、神經管胚細胞瘤(medulloblastoma)、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT中線癌(NMC)、非小細胞肺癌、少突神經膠質瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰癌、乳頭狀腺癌、乳頭狀癌、松果體瘤、真性紅血球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌(small cell lung carcinoma)、實體腫瘤(癌及肉瘤)、小細胞肺癌(small cell lung cancer)、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、瓦爾登斯特倫氏(Waldenstrom's)巨球蛋白血症、睪丸瘤、子宮癌及威爾姆氏(Wilms')瘤。

【第47項】

如請求項43之用途，其中該疾病為選自由以下組成之群之自體免疫性疾病或發炎性疾病：愛迪生氏病(Addison's disease)、急性痛風、強直性脊柱炎、哮喘、動脈粥樣硬化、白塞氏病(Behcet's disease)、大皰性皮膚病、慢性阻塞性肺病(COPD)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、皮炎、濕疹、巨細胞動脈炎、腎小球性腎炎、肝炎、下垂體炎、發炎性腸病、川崎

病(Kawasaki disease)、狼瘡腎炎、多發性硬化、心肌炎、肌炎、腎炎、器官移植排斥、骨關節炎、胰臟炎、心包炎、結節性多動脈炎、肺炎、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、鞏膜炎、硬化性膽管炎、敗血症、全身性紅斑狼瘡、高安氏(Takayasu's)動脈炎、毒性休克、甲狀腺炎、I型糖尿病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、白斑病、脈管炎及韋格納氏(Wegener's)肉芽腫病。

【第48項】

如請求項43之用途，其中該疾病或病症係選自由以下組成之群：AIDS；慢性腎病、糖尿病性腎病、高血壓性腎病、HIV相關腎病、腎小球性腎炎、狼瘡性腎炎、IgA腎病、局竈性節段性腎小球硬化症、膜性腎小球性腎炎、微小改變疾病、多囊性腎病及小管間質性腎炎；急性腎損傷或疾病或病狀；肥胖；血脂異常；血膽固醇過多症；阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)；代謝症候群；肝臟脂肪變性；II型糖尿病；胰島素抗性；及糖尿病性視網膜病。

【第49項】

一種降解細胞中含布羅莫域之蛋白質之體外方法，該方法包括將該細胞暴露於包含有效量之如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體之組合物，其中該化合物實行該含布羅莫域之蛋白質之降解。

【第50項】

如請求項49之方法，其中該含布羅莫域之蛋白質為含布羅莫域之蛋白質4 (BRD4)。

【第51項】

一種如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或對映異構體之用途，其係用於製備用於降解細胞中含布羅莫域之蛋白質的藥物，其中該化合物實行該含布羅莫域之蛋白質之降解。