

(21)申請案號：107146235

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07D519/00 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/20 中國大陸

PCT/CN2017/117451

(71)申請人：大陸商貝達藥業股份有限公司(中國大陸) BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD
(CN)

中國大陸

(72)發明人：徐琰(CN)；徐曉峰(CN)；王家炳(CN)；丁列明(CN)

(74)代理人：黃瑞賢

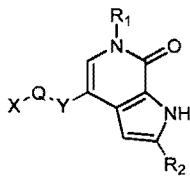
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：3 共 84 頁

(54)名稱

作為溴結構域蛋白質抑制劑的化合物和組合物

(57)摘要

本發明關於一種溴結構域抑制劑。本發明亦提供包含此種化合物的組合物及製劑，及使用及製備此種化合物的方法。



式 (I)

指定代表圖：

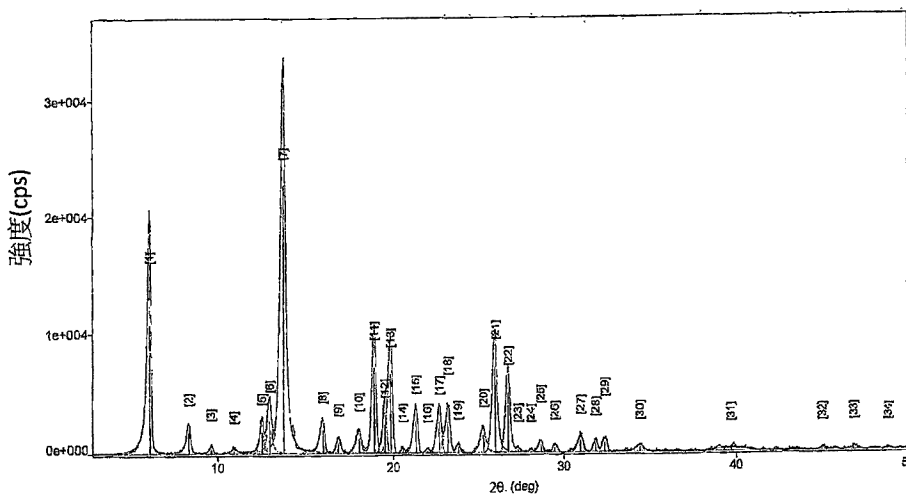


圖 1

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文／英文)

作為溴結構域蛋白質抑制劑的化合物和組合物

【技術領域】

【0001】 本發明關於一種可抑制含溴結構域蛋白質或以其他方式調節其活性之化合物，及包含此種化合物的組合物及製劑，以及使用及製備此種化合物的方法。

【先前技術】

【0002】 含 BET（溴結構域及末端外結構域）家族的溴結構域（bromodomain，BRD）蛋白質包含 4 種：BRD2、BRD3、BRD4 及 BRDT。BET 家族的蛋白質係表觀遺傳編碼的讀取子，將離胺酸殘基乙醯化偶聯在組蛋白上以改變染色質結構及基因表現。BRD2、BRD3 及 BRD4 得以普遍表現，而 BRDT 侷限於生殖細胞。BET 蛋白在調控基因轉錄及控制細胞生長方面起必要但不重疊的作用。BET 蛋白質與調控許多基因轉錄方面的大蛋白質複合物相關，包含 RNA 聚合酶 II（Pol II）、正向轉錄延長因子（P-TEFb）。已證實 BRD2 及 BRD4 蛋白在有絲分裂期間保持與染色體結合，且需要前述蛋白質促進起始細胞週期的重要基因（包含週期素 D 及 c-Myc）轉錄（Mochizuki, J Biol. Chem. 2008 283:9040-9048）。BRD4 蛋白與 RNA 聚合酶 II（Pol II），正向轉錄延長因子（Positive transcription elongation factor，P-TEFb）結合，共同促進多種癌症細胞增殖及凋亡相關

基因如 *c-Myc*、細胞週期蛋白、抗凋亡蛋白 *Bcl-2* 等基因的轉錄表現，調控腫瘤細胞生長增殖過程 (Jang 等人, *Mol. Cell* 2005 19:523-534)。在部份情況下，BRD4 的激酶活性可直接使 RNA 聚合酶 II 磷酸化及活化 (Devaiah 等人, *PNAS* 2012 109:6927-6932)。缺乏 BRD4 的細胞顯示細胞週期進展受損。據報導，BRD2 及 BRD3 與組蛋白以及積極轉錄基因相關並且可參與促進轉錄延長 (Leroy 等人, *Mol. Cell*. 2008 30:51-60)。除乙酰化組蛋白以外，已證實 BET 蛋白選擇性結合乙酰化轉錄因子，包含 NF- κ B 及 GATA1 的 RelA 亞單位，從而直接調控此等蛋白質的轉錄活性以控制參與發炎及造血分化的基因的表現 (Huang 等人, *Mol. Cell Biol.* 2009 29:1375-1387; Lamonica *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2011 108:E159-168)。

【0003】 包含 BRD4 的 BET 蛋白質已經被鑑定為在大量疾病中發現的改變基因表現特性的重要介質，前述疾病包含癌症、糖尿病、肥胖、動脈粥樣硬化、心血管、腎症及病毒感染。參見 Muller, S., et al., *Expert Rev. Mol. Med.*, 13:e29 (2011); Zhou, M., et al., *J. Virol.*, 83:1036-1044 (2009); Chung, C. W., et al., *J. Med. Chem.*, 54:3827-3838 (2011)。例如，*Myc* 涉及大部分人類癌症，且 BET 蛋白質已經被鑑定為 *c-Myc* 的調節因子；BET 蛋白質（包含 BRD4）的抑制已經顯示下調 *Myc* 轉錄。

【0004】 因此，對開發用作溴結構域抑制劑的化合物存在巨大需求。具體而言，開發用作 BET 抑制劑的化合物將備受期待。儘管已揭露部份小分子 BET 抑制劑已用於臨床研究，但是，目前仍未有批准上市的品種，因此，仍需要開發新的小分子 BET 抑制劑，為臨床上治療由 BET 介導的疾病或病症提供一種新的用藥選擇。

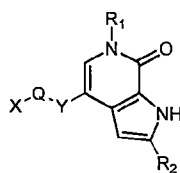
【發明內容】

【發明所欲解決之技術問題】

【0005】 包含 BRD4 的 BET 蛋白質已經被鑑定為在大量疾病中發現的改變基因表現特性的重要介質，前述疾病包含癌症、糖尿病、肥胖、動脈粥樣硬化、心血管、腎症及病毒感染。因此，對開發用作溴結構域抑制劑的化合物存在巨大需求。目前仍沒有批准上市的品種，因此，仍需要開發新的小分子 BET 抑制劑，為臨床上治療由 BET 介導的疾病或病症提供一種新的用藥選擇。

【技術手段】

【0006】 本發明提供一種作為溴結構域抑制劑，特別是 BRD4 抑制劑的化合物，及其在治療由 BET 介導的疾病中的用途。本發明首先提供式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，



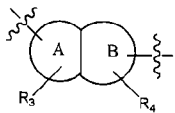
式 (I)

其中，

R₁ 及 R₂ 分別獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基或 C₅₋₁₀ 雜芳基，前述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基或 C₅₋₁₀ 雜芳基任意地被 C₁₋₆ 烷基、-NH₂、-OH、C₆₋₁₀ 芳基或 C₅₋₁₀ 雜芳基取代；前述 C₅₋₁₀ 雜芳基具有 1 個、2 個或 3 個分別獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；

Q 不存在或選自 C₁₋₆ 亞烷基、-SO₂-或-NH-，前述 C₁₋₆ 亞烷基或-NH-任意地被鹵素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代；

X 選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 C₅₋₁₀ 雜芳基，前述 C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 C₅₋₁₀ 雜芳基任意地被鹵素、鹵代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氧羰基或 C₁₋₆ 烷基-SO₂-取代；

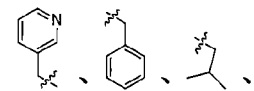
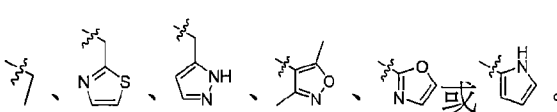
Y 為 ，其中 A 環為含有 0、1、2 或 3 個分別獨立地選自 N、O 或 S 的雜原子的 5 或 6 元環；B 環為苯基或含有 0、1、2 或 3 個分別獨立地選自 N、O 或 S 的雜原子的 C₅₋₆ 雜芳基；

R₃ 及 R₄ 不存在或分別獨立地選自 H、鹵素、羥基、胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氧代基或-N(R₅)-SO₂-R₆；

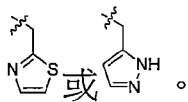
R₅ 及 R₆ 分別獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基或鹵素取代的 C₁₋₆ 烷基。

【0007】 關於式 (I) 所示化合物，本發明進一步提供部份理想的技術手段。

【0008】 部份實施型態中，R₁ 選自 H、C₁₋₄ 烷基、苯基或 C₅₋₆ 雜芳基，前述 C₁₋₄ 烷基、苯基或 C₅₋₆ 雜芳基任意地被 C₁₋₆ 烷基、-NH₂、苯基或 C₅₋₆ 雜芳基取代；理想地，前述雜芳基具有 1 個、2 個或 3 個分別獨立地選自氮或硫的雜原子。


【0009】 部份具體實施型態中，R₁ 為 H、-CH₃、、。

【0010】 部份實施型態中，R₁ 為 H、-CH₃、、



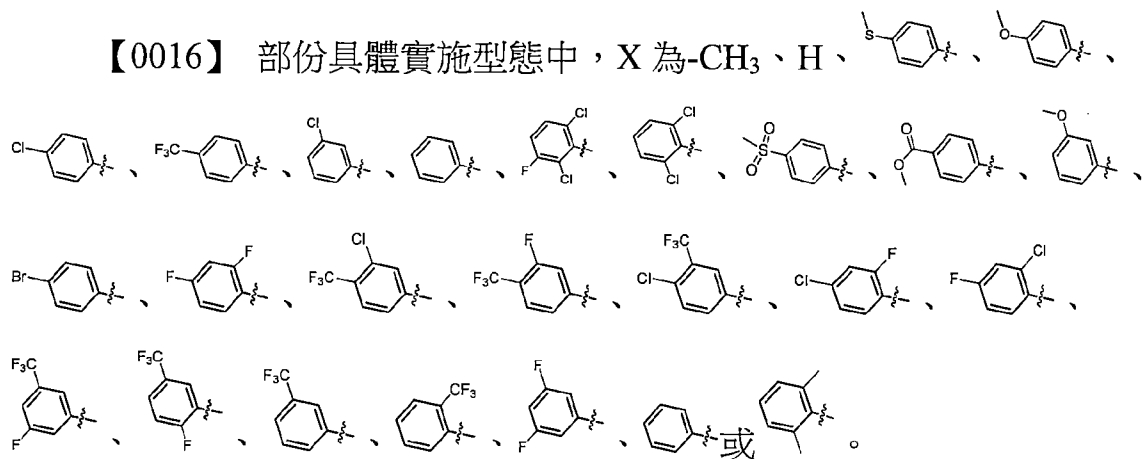
【0011】 部份實施型態中， R_2 為 H 或 C_{1-3} 烷基。

【0012】 部份具體實施型態中， R_2 為 H 或 $-CH_3$ 。

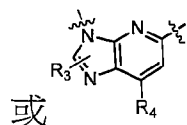
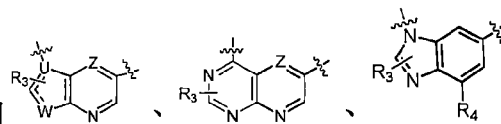
【0013】 部份具體實施型態中，Q 不存在或選自 $-CH_2-$ 、、 $-NH-$ 或 $-SO_2-$ 。

【0014】 部份實施型態中，X 選自 H、 C_{1-3} 烷基或苯基，前述苯基未取代或任意地被鹵素、鹵代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷氧羰基或 C_{1-3} 烷基- SO_2 -取代。

【0015】 部份實施型態中，X 選自 H、 C_{1-3} 烷基或苯基，前述苯基未取代或任意地被 F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、甲硫基、甲氧基羰基或甲基- SO_2 -取代。



【0018】 部份實施型態中，Y 選自



或 ；其中，==表示雙鍵或單鍵，U、W 或 Z 分別獨立地選自 C 或 N；R₃ 選自 H、鹵素、羥基、胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基或氧代基；R₄ 為 H 或 -N(R₅)-SO₂-R₆；其中，R₅ 及 R₆ 分別獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基或鹵素取代的 C₁₋₆ 烷基。

【0019】 部份實施型態中，R₃ 為 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基或氧代基。

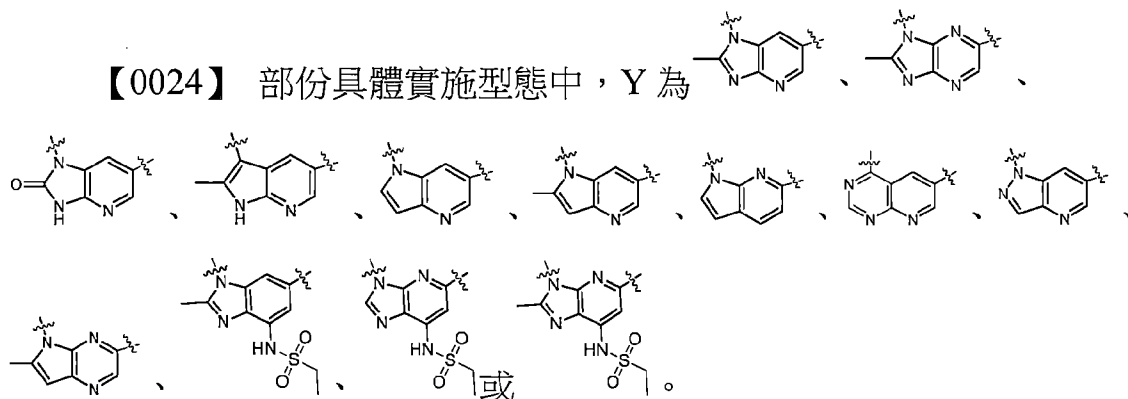
【0020】 部份實施型態中，R₃ 為 H、甲基或氧代基。

【0021】 部份實施型態中，R₄ 為 -N(R₅)-SO₂-R₆。

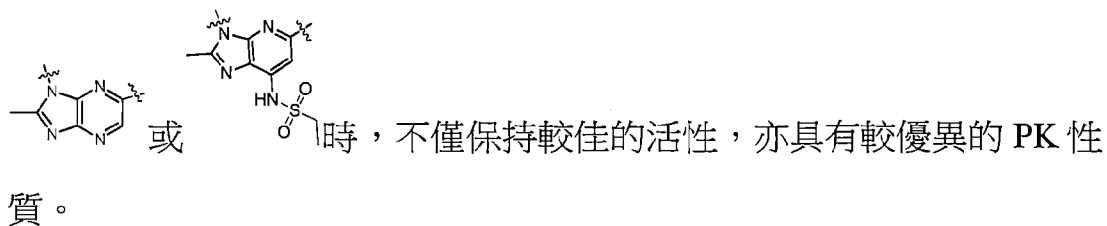
【0022】 部份實施型態中，R₅ 及 R₆ 分別獨立地選自 H 或 C₁₋₆ 烷基。

【0023】 部份實施型態中，R₅ 及 R₆ 分別獨立地選自 H、甲基或乙基。

【0024】 部份具體實施型態中，Y 為



【0025】 理想地，Y 為 或 。本發明的 Y 為



【0026】 本發明進一步提供一種化合物或其藥學上可接受的鹽，前述化合物係指：

- (1) 4-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (2) 4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (3) 6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(甲硫基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (4) 6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (5) 4-(1-(3-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (6) 4-(1-苄基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (7) 4-(1,2-二甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (8) 6-甲基-4-(2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (9) 甲基 4-((2-甲基-6-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶

- 4-基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸酯；
- (10) 6-苄基-4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (11) 6-異丁基-4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (12) 6-乙基-4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (13) 4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-2-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (14) 4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(噻唑-2-甲基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (15) 4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(吡嗪-2-甲基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (16) 4-(1-(3-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-2-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (17) 4-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(吡啶-3-甲基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (18) 4-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (19) 6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (20) 4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]哌嗪-6-基)-6-甲基-

1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；

- (21) 4-(1-(1-(4-氯苄基)乙基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]對二氮雜苯-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (22) 4-(1-苄基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]哌嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (23) 4-(1-(3-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]哌嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (24) 4-(1-(2-氟-5-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]哌嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (25) 4-(1-(3-氟-5-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]哌嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (26) 4-(1-(2-氟-4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]哌嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (27) 4-(1-(3-三氟甲基-4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]哌嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (28) 4-(1-(3-氟-4-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]哌嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (29) 4-(1-(3-氯-4-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]哌嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (30) 4-(1-(3-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]哌嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (31) 4-(1-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]哌嗪-6-基)-6-甲基-

- 1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (32) 4-(1-(4-溴苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (33) 6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(甲磺醯基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (34) 1-(4-氯苄基)-6-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-酮；
- (35) 4-(3-(1-(2,6-二氯-3-氟苄基)乙基)-2-甲基-1H-吡咯並[2,3-b]吡啶-5-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (36) 4-(1-(2,6-二氯苄基)-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (37) 4-(4-((4-氯苄基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (38) 4-(1-(2,6-二氯苄基)-2-甲基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (39) 4-(1-(4-氯苄基)-1H-吡唑並[4,3-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (40) 4-(1-((4-氯苄基)硫醯基)-1H-吡咯並[2,3-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮。
- (41) N-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (42) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-

- 1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (43) N-(1-(4-甲氧基苄基-2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (44) N-(1-(1-(4-氯苄基)乙基)-2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (45) N-(1-苄基-2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (46) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (47) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (48) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (49) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(2-氟-4-氯苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (50) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-(三氟甲基)-4-氯苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (51) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (52) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-氯-4-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (53) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-

- 1-(3-氯苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (54) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(2,4-二氟苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (55) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(4-溴苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (56) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(4-(甲磺醯基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (57) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(2-氯-4-氟苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (58) N-(5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3-(4-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (59) N-(3-(2,4-二氟甲基苄基)-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (60) N-(3-(1-(4-氯苄基)乙基)-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (61) N-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (62) N-(3-(3,5-二氟苄基)-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (63) N-(5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (64) N-(3-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並

[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；

(65) N-(2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-

3-(4-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；

(66) N-(2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3-

(2-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；

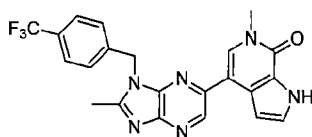
(67) N-(3-(3,5-二氟苄基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並

[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；或

(68) N-(3-(2,6-二甲基苄基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯

並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺。

【0027】 本發明進一步提供 6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮 (化合物 19) 的晶型 I。



化合物 19

【0028】 在部份實施型態中，上述晶型 I 的 X 射線粉末衍射譜圖具有衍射角 2θ 為 $13.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $26.0\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

【0029】 在部份實施型態中，上述晶型 I 的 X 射線粉末衍射譜圖具有衍射角 2θ 為 $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $13.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.8\pm 0.2^\circ$ 、 $26.0\pm 0.2^\circ$ 、 $26.8\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。

【0030】 在部份實施型態中，上述晶型 I 具有如圖式 1 所示的 X 射線粉末衍射圖。

【0031】 本發明總結上述晶型 I 的 X 射線粉末衍射圖譜中的特徵峰，如表 1 所示。

【0032】 表 1

序號	2 θ ±0.2 (°)	晶面間距 [Å]	相對強度 (%)
1	6.2	14.2	60.8
2	13.8	6.4	100.0
3	18.9	4.7	31.6
4	19.8	4.5	10.4
5	26.0	3.4	31.8
6	26.8	3.3	22.1

【0033】 在部份實施型態中，本發明所記載之晶型 I 可用差式掃描量熱分析進行鑑定。在部份實施型態中，晶型 I 具有如圖式 2 所示的差式掃描量熱分析曲線。在 DSC 圖譜中，晶型 I 的吸熱峰約在 288.9°C。差式掃描量熱分析測定係藉由 TA instruments Q200 DSC（吹掃氣體：氦氣；流速：40mL/分鐘；升溫速度：10°C/分鐘）測定。

【0034】 在部份實施型態中，本發明所記載之晶型 I 可以利用 ¹H NMR 進行鑑定，¹H NMR 的數據如下：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30(m, 1H), 6.77(m, 1H), 5.70(s, 2H), 3.65(s, 3H), 2.65(s, 3H)。

作為理想，該晶型 I 純度 \geq 85%。

作為理想，該晶型 I 純度 \geq 95%。

作為理想，該晶型 I 純度 \geq 99%。

作為理想，該晶型 I 純度 \geq 99.5%。

作為理想，該晶型 I 為無水物。

【0035】 本發明提供的晶型 I 具有結晶性佳、不吸濕性、穩定性佳

的特性，而且具有可接受的口服生物利用度。

【0036】 本發明亦提供一種藥物組合物，包含治療有效量的至少一種上述化合物及藥學上可接受的輔料，例如羥丙基甲基纖維素。在部份組合物中，前述化合物與前述輔料的重量比大約為 0.001~10。

【0037】 此外，本發明亦提供一種治療患有對含溴結構域蛋白質的抑制響應的疾病或病症的受試者的方法，包含給藥治療有效量的式(I)的化合物或其可藥用鹽。在某些方面，前述含溴結構域蛋白質為 BRD4。

【0038】 在某些方面，疾病或病症選自自身免疫疾病、炎性疾病、神經變性疾病、心血管障礙、腎病症、病毒感染及肥胖。在某些方面，前述疾病或病症選自類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、銀屑病、系統性紅斑狼瘡、多發性硬化、炎性腸病、哮喘、慢性阻塞性氣道病、肺炎、皮炎、脫髮、腎炎、血管炎、動脈粥樣硬化、阿茲海默症、肝炎、原發性膽汁性肝硬變、硬化性膽管炎、糖尿病（包含 I 型糖尿病）、移植器官的急性排斥反應。在某些方面，前述疾病或病症為癌症，包含血液學癌症、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、白血病、贅瘤、癌症或腫瘤（例如實體瘤）。在某些方面，前述疾病或病症為結腸、直腸、前列腺（例如去勢抗性（castrate resistant）前列腺癌）、肺癌（例如非小細胞肺癌及/或小細胞肺癌）、胰腺、肝、腎、子宮頸、子宮、胃、卵巢、乳腺（例如基底或基底樣乳腺癌及/或三重陰性乳腺癌）、皮膚（例如黑素瘤）、神經系統（包含腦、腦脊膜、及中樞神經系統，包含成神經細胞瘤、膠質母細胞瘤、腦膜瘤及髓母細胞瘤）的瘤或癌症。在某些方面，前述疾病或病症為癌瘤。在某些方面，前述疾病或病症為肝細胞癌。在某些方面，前述疾病或病症為

淋巴瘤。在某些方面，前述疾病或病症為 B-細胞淋巴瘤。在某些方面，前述疾病或病症為伯基特淋巴瘤。在某些方面，前述疾病或病症為彌漫性大 B-細胞淋巴瘤。在某些方面，前述疾病或病症為多發性骨髓瘤。在某些方面，前述疾病或病症為慢性淋巴細胞性白血病。在某些方面，前述疾病或病症是 NUT 中線癌 (midline carcinoma)。在某些方面，前述受試者係人類。

【0039】 在某些方面，前述化合物為靜脈內、肌內、胃腸外、鼻或口服給藥。在一個方面，前述化合物為口服給藥。

【0040】 本發明亦提供一種抑制溴結構域蛋白質的方法，包含用式 (I) 的化合物或其可藥用鹽接觸前述溴結構域蛋白質。

【0041】 本發明亦提供式 (I) 的化合物或其可藥用鹽在製備用於治療對溴結構域蛋白質的抑制響應的疾病或病症的藥物中的用途。

【0042】 本發明亦提供用於治療的式 (I) 的化合物或其可藥用鹽。進一步提供用於治療患有對含溴結構域蛋白質的抑制響應的疾病或病症的受試者的式 (I) 的化合物或其可藥用鹽。亦提供用於上述治療方法中的式 (I) 的化合物或其可藥用鹽。

【0043】 本發明中，除另有說明，術語「鹵素」(halogen) 係指氟、氯、溴或碘。理想的鹵素基團係指氟、氯及溴。

【0044】 本發明中，除另有說明，術語「烷基」包含直鏈、支鏈或環狀的飽和單價烴基。例如，烷基包含甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、正丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、環丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、環戊基、正己基、2-己基、2-甲基戊基

和環己基。例如，C₁₋₆烷基中的「C₁₋₆」係指含有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子以直鏈或支鏈形式排列的基團。

【0045】 烷氧基係指由上述的直鏈、支鏈或環狀烷基所形成的氧醚。

【0046】 本發明中，除另有說明，術語「雜芳基」係指取代或未取代的穩定的 5 到 10 個環原子的至少含有一個芳香環的單環或雙環基團，前述的芳香環含有一個、兩個或三個選自 N、O 及 S 的環雜原子，其餘的環原子為 C 原子。此類雜芳基的實例包含但不限於，吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、苯並咪唑。

【0047】 本發明中術語「組合物」旨在包含含有特定數量的特定組分的產品，亦包含任何由特定數量的特定組分直接或間接得到的產品。因此，包含本發明中的化合物作為活性組分的藥物組合物及製備該化合物的方法亦係本發明的內容。而且，部份化合物的晶型可以多晶型形式存在，此等亦包含在本發明中。此外，部份化合物與水（如水合物）或普通有機溶劑形成溶劑化物，此等溶劑化物亦包含在本發明中。

【0048】 本發明化合物的藥物前體包含在本發明的保護範圍內。通常，前述藥物前體係指容易在體內轉化成所需要的化合物的功能性衍生物。因此，本發明提供的治療方法中的術語「給藥」包含施用本發明揭示的化合物，或雖未明確揭示但對受試者給藥後能夠在體內轉化為本發明揭示的化合物治療前述的各種疾病。有關選擇及製備合適藥物前體衍生物的常規方法，已記載在例如《藥物前體設計》（Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985）此類書中。

【0049】 顯然地，一個分子中任何取代基或特定位置的變量的定義係獨立於分子中其他位置。很容易理解，所屬技術領域具有通常知識者可以藉由先前技術手段及本發明中所記載之方法，選擇本發明中的化合物的取代基或取代形式，以提供化學上穩定且容易合成的化合物。

【0050】 本發明所記載之化合物可能含有一個或複數個不對稱中心，並可能由此產生非對映異構體及光學異構體。本發明包含所有可能的非對映異構體及其外消旋混合物、其基本上純的拆分對映異構體、所有可能的幾何異構體及其藥學上可接受的鹽。

【0051】 上述式 (I) 沒有確切定義該化合物某一位置的立體結構。本發明包含式 (I) 所示化合物的所有立體異構體及其藥學上可接受的鹽。進一步地，立體異構體的混合物及分離出的特定的立體異構體亦包含在本發明中。製備此類化合物的合成過程中，或使用所屬技術領域具有通常知識者習知的外消旋化或差向異構化方法的過程中，製得的產品可以是立體異構體的混合物。

【0052】 當式 (I) 所示化合物存在互變異構體時，除非特別聲明，本發明包含任何可能的互變異構體及其藥學上可接受的鹽，及其混合物。

【0053】 當式 (I) 所示化合物及其藥學上可接受的鹽為溶劑化物或多晶型的形式時，本發明包含任何可能的溶劑化物及多晶型。形成溶劑化物的溶劑類型沒有特別的限定，只要該溶劑為藥理學上可以接受。例如，水、乙醇、丙醇、丙酮等類似的溶劑皆可以採用。

【0054】 術語「藥學上可接受的鹽」係指從藥學上可接受的無毒的鹼或酸製備的鹽。當本發明提供的化合物為酸時，可以從藥學上可接受的

無毒的鹼，包含無機鹼及有機鹼，方便地製得其相應的鹽。從無機鹼衍生的鹽包含鋁、銨、鈣、銅（高價及低價）、三價鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳（高價及低價）、鉀、鈉、鋅之類的鹽。特別理想為銨、鈣、鎂、鉀及鈉的鹽。能夠衍生成藥學上可接受的鹽的無毒有機鹼包含伯胺、仲胺及叔胺，亦包含環胺及含有取代基的胺，如天然存在及合成的含取代基的胺。能夠成鹽的其他藥學上可接受的無毒有機鹼，包含離子交換樹脂以及精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N',N'-二苄乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡萄糖胺、胺基葡萄糖、組胺酸、哈胺、異丙胺、離胺酸，甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、多胺樹脂、普魯卡因、氯普魯卡因、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺丁三醇等。

【0055】 當本發明提供的化合物為鹼時，可以從藥學上可接受的無毒的酸，包含無機酸及有機酸，方便製得其相應的鹽。此種酸包含，如，醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、甲酸、富馬酸、葡萄糖酸、谷胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、撲酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、草酸、丙酸、乙醇酸、氫碘酸、高氯酸、環己胺磺酸、水楊酸、2-萘磺酸、糖精酸、三氟乙酸、酒石酸及對甲苯磺酸等。較理想地，檸檬酸、氫溴酸、甲酸、鹽酸、馬來酸、磷酸、硫酸及酒石酸。更理想地，甲酸及鹽酸。因式 (I) 所示化合物將作為藥物用途，故理想使用基本上純的形式，例如，至少 60% 純度，至少 75% 的純度為更佳，至少 98% 的純度為特佳（% 是重量比）。

【0056】 本發明提供的藥物組合物包含作為活性組分的式 (I) 所示化合物 (或其藥學上可接受的鹽)、一種藥學上可接受的賦形劑及其他可選的治療組分或輔料。儘管任何給定的情況下, 最適合的活性組分給藥方式取決於接受給藥的特定的主體、主體性質及病情嚴重程度, 但是本發明的藥物組合物包含適於口腔、直腸、局部及不經腸道 (包含皮下給藥、肌肉注射、靜脈給藥) 給藥的藥物組合物。本發明的藥物組合物可以方便地以所屬技術領域中習知的單位劑型存在及藥學領域習知的任何製備方法製備。

【0057】 如本說明書所記載, 新晶型可以藉由粉末 X 射線衍射譜進行鑑定。然而, 所屬技術領域具有通常知識者知道, 粉末 X 射線衍射的峰強度及/或峰情況可能會因為實驗條件的不同而相異, 如不同的衍射測試條件及/或取向優先等。同時因不同儀器的精準度不同, 測得的 2θ 值會有約 $\pm 0.2^\circ$ 的誤差。然而, 已知峰的相對強度值比峰的位置更依賴於所測定樣品的部份性質, 例如樣品中晶體的尺寸、結晶的取向作用及被分析的材料的純度, 因此可能出現所顯示的峰強度偏差在約 $\pm 20\%$ 或更大範圍。但是, 儘管存在試驗誤差、儀器誤差及取向優先等, 所屬技術領域具有通常知識者亦可以從本發明提供的 XRD 數據獲取足夠的鑑別晶型的資訊。

【0058】 實際上, 根據常規的藥物混合技術, 本發明式 (I) 所示化合物, 或藥物前體, 或代謝物, 或藥學上可接受的鹽, 可以作為活性組分, 與藥物載體混合成藥物組合物。前述藥物載體可以採取各種各樣的形式, 此取決於期望採用的給藥方式, 例如, 口服或注射 (包含靜脈注射)。因此, 本發明的藥物組合物可以採用適於口服給藥的獨立單位的形

式，如包含預定劑量的活性組分的膠囊劑、扁囊劑或片劑。進一步地，本發明的藥物組合物可採用粉末、顆粒、溶液、水性懸浮液、非水液體、水包油型乳液，或油包水型乳液形式。又，除了上述提到的常見的劑型，式 (I) 所示化合物或其藥學上可接受的鹽，亦可以藉由控釋的方式及/或輸送裝置給藥。本發明的藥物組合物可以採用任何製藥學上的方法製備。一般情況下，此方法包含使活性組分及組成一個或複數個必要成分的載體締合的步驟。一般情況下，前述藥物組合物經由活性組分與液體載體或精細分割的固體載體或兩者的混合物經過均勻地密切地混合製得。接著，該產品可以方便地製備成所需要的外觀。

【0059】 因此，本發明的藥物組合物包含藥學上可接受的載體及式 (I) 所示化合物或其藥學上可接受的鹽。式 (I) 所示化合物或其藥學上可接受的鹽，與其他一種或多種具有治療活性的化合物亦包含在本發明的藥物組合物中。

【0060】 本發明採用的藥物載體可為，例如，固體載體、液體載體或氣體載體。固體載體，係包含乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石粉、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、硬脂酸。液體載體，係包含糖漿、花生油、橄欖油及水。氣體載體，係包含二氧化碳及氮氣。製備藥物口服製劑時，可以使用任何方便的製藥學上的介質。例如，水、乙二醇、油類、醇類、增味劑、防腐劑、著色劑等可用於口服的液體製劑如懸浮劑、酏劑及溶液劑；而載體，如澱粉類、糖類、微晶纖維素、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑等可用於口服的固體製劑如散劑、膠囊劑及片劑。考慮到易於施用，口服製劑首選片劑及膠囊，在此應用固體藥學載體。可選

地，片劑包衣可使用標準的水製劑或非水製劑技術。

【0061】 含有本發明化合物或藥物組合物的片劑可藉由，任意一種或多種輔助組分或輔藥一起壓制或成型製備。活性組分以自由流動的形式如粉末或顆粒，與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、表面活性劑或分散劑混合，在適當的機器中，藉由壓制可以製得壓制片劑。用一種惰性液體稀釋劑浸濕粉末狀的化合物或藥物組合物，接著在適當的機器中，藉由成型可以製得模製片。較理想地，每個片劑含有大約 0.05mg 到 5g 的活性組分，每個扁囊劑或膠囊劑含有大約 0.05mg 到 5g 的活性組分。例如，擬用於人類口服給藥的劑型包含約 0.5mg 到約 5g 的活性組分，與合適且方便計量的輔助材料複合，該輔助材料約占藥物組合物總量的 5%至 95%。單位劑型一般包含約 1mg 到約 2g 的活性組分，典型為 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg 或 1000mg。

【發明之效果】

【0062】 本發明提供的適用於胃腸外給藥的藥物組合物可將活性組分加入水中製備成水溶液或懸浮液。可以包含適當的表面活性劑如羥丙基纖維素。在甘油、液態聚乙二醇，及其在油中的混合物，亦可以製得分散體系。進一步地，防腐劑亦可以包含在本發明的藥物組合物中用於防止有害的微生物生長。

【0063】 本發明提供適用於注射的藥物組合物，包含無菌水溶液或分散體系。進一步地，上述藥物組合物可以製備成可用於即時配製無菌注射液或分散液的無菌粉末的形式。無論如何，最終的注射形式必須係無菌

者，且為了易於注射，必須係易於流動者。此外，前述藥物組合物在製備及儲存過程中必須穩定。因此，理想為抗微生物如細菌及真菌污染的保存。載體可為溶劑或分散介質，例如，水、乙醇、多元醇（如甘油、丙二醇、液態聚乙二醇）、植物油及其適當的混合物。

【0064】 本發明提供的藥物組合物，可以是適於局部用藥的形式，例如，氣溶膠、乳劑、軟膏、洗液、撒粉或其他類似的劑型。進一步地，本發明提供的藥物組合物可以採用適於經皮給藥裝置使用的形式。利用本發明式 (I) 所示化合物，或其藥學上可接受的鹽，藉由常規的加工方法，可以製備此等製劑。作為一個例子，乳劑或軟膏劑的製備係藉由在約 5wt% 到 10wt% 的上述化合物中加入親水性材料及水，製得具有預期一致性的乳劑或軟膏。

【0065】 本發明提供的藥物組合物，可以製成以固體為載體，適用於直腸給藥的形式。理想的劑型為混合物形成單位劑量的栓劑。適當的輔料包含所屬技術領域中常用的可可脂及其他材料。栓劑可以方便地製備，首先藥物組合物與軟化或熔化的輔料混合，接著冷卻及模具成型而製得。

【0066】 除了上述提到的載體組分外，上述藥學製劑亦可以包含，適當的，一種或多種附加的輔料組分，如稀釋劑、緩衝劑、調味劑、黏合劑、表面活性劑、增稠劑、潤滑劑及防腐劑（包含抗氧化劑）等。此外，其他的輔藥亦可以包含調節藥物與血液等滲壓的促滲劑。包含式 (I) 所示化合物，或其藥學上可接受的鹽的藥物組合物，亦可以製備成粉劑或濃縮液的形式。

【0067】 一般情況下，治療上述所示的狀況或不適，藥物的劑量標

準約為每天 0.01mg/kg 體重到 150mg/kg 體重，或者每個病人每天 0.5mg 到 7g。例如，炎症、癌症、牛皮癬、過敏/哮喘、免疫系統的疾病及不適、中樞神經系統（CNS）的疾病及不適，有效治療的藥物劑量標準為每天 0.01mg/kg 體重到 50mg/kg 體重，或者每個病人每天 0.5mg 到 3.5g。

【0068】 但是，可以理解，任何特定病人的具體劑量標準將取決於多種因素，包含年齡、體重、綜合健康狀況、性別、飲食、給藥時間、給藥途徑、排泄率、藥物聯用的情況及接受治療的特定疾病的嚴重程度。

【圖式簡單說明】

【0069】

【圖1】 為化合物 19 晶型 I 的 XRD 圖譜。

【圖2】 為化合物 19 晶型 I 的 DSC 圖譜。

【圖3】 為化合物 19 晶型 I 在不同穩定性條件下的 XRD 對比圖譜。圖中 A 為晶型 I 在 0 天時的 XRD 圖譜；B 為晶型 I 在 80°C 乾燥放置 24 小時的 XRD 圖譜；C 為晶型 I 在 25°C-60%RH 放置 10 天的 XRD 圖譜；D 為晶型 I 在 40°C-75%RH 放置 14 天的 XRD 圖譜。

【實施型態】

【0070】 為使本發明更加容易理解，下面將結合實施例來詳細說明本發明，此等實施例僅起說明性作用，並不侷限於本發明的應用範圍，下列實施例中未舉例的具體實驗方法，通常按照常規實驗方法進行。

【0071】 除另有說明，所有的部分及百分數均以重量計算，所有的溫度均為攝氏度。

【0072】 實施例中使用下列縮略語：

AcOH：乙酸；

(BPin)₂：雙聯頻哪醇硼酸酯；

BRD4(D1)：溴結構域蛋白 4（結構域 1）；

BRD4(D2)：溴結構域蛋白 4（結構域 2）；

CDI：N,N'-羰基二咪唑；

DCM：二氯甲烷；

DIEA：N,N-二異丙基乙胺；

DMA：N,N-二甲基乙醯胺；

DMF：N,N-二甲基甲醯胺；

DMSO：二甲基亞砜；

EA：乙酸乙酯；

EtOH：乙醇；

h：小時；

¹HNMR：核磁共振；

KAcO：乙酸鉀；

LCMS：液質聯用；

LDA：二異丙基胺基鋰；

Mel：碘甲烷；

MeOH：甲醇；

min：分鐘；

NaBH₄：硼氫化鈉；

NaH：氫化鈉；

n-Hex：正己烷；

Pd₂(dba)₃：三(二亞苄基丙酮)二鈀；

Pd(dppf)Cl₂.DCM：[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀二氯甲烷絡合物；

Pd(PPh₃)₄：四三苯基磷化鈀；

Pd(PPh₃)₂Cl₂：雙三苯基磷二氯化鈀；

PE：石油醚；

POCl₃：三氯氧磷；

s：秒；

TEA：三乙基胺；

TfOH：三氟甲磺酸；

THF：四氫呋喃；

TLC：薄層色譜法；

TsCl：對甲基苯磺醯氯；

XPhos：2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯。

【0073】 除非另有說明，下述實施例中，所用到的檢測儀器訊息及方法參數如下：

表 2

設備名稱	X 射線粉末衍射儀 (XRD) & 熱台 XRD
儀器	Bruker D8 Advance 衍射儀
技術指標	銅靶波長為 1.54nm 的 K α 射線 (40Kv, 40Ma)， θ -2 θ 測角儀，Mo 單色儀，Lynxeye 探測器

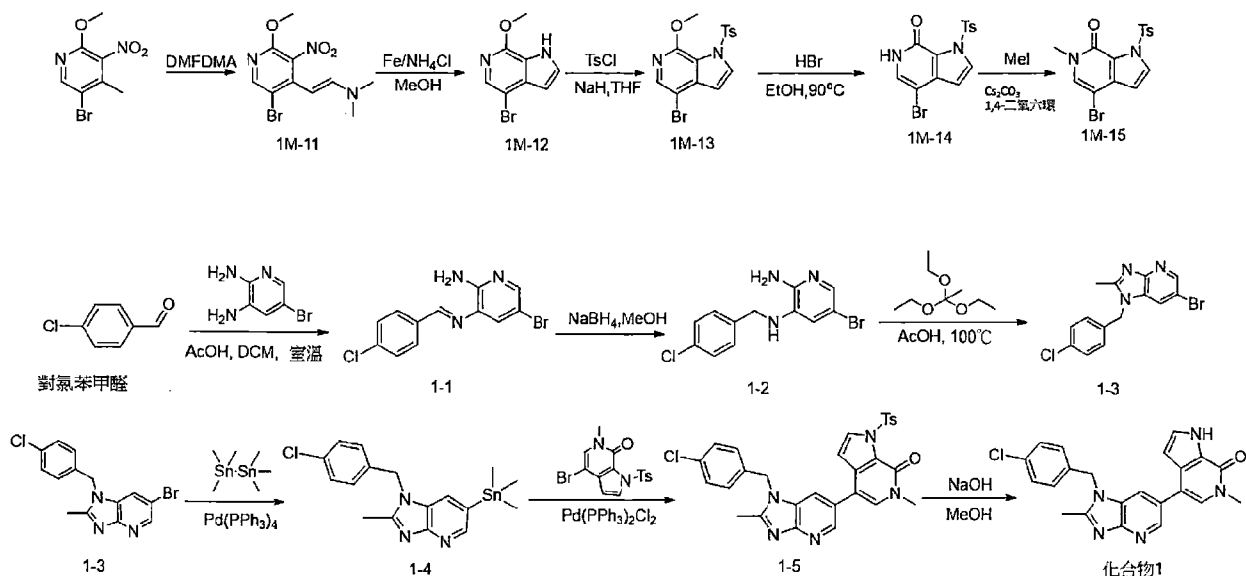
校準物質	Al ₂ O ₃	
採集軟體	Diffrac Plus XRD Commander	
分析軟體	MDI Jade 6	
方法參數	無反射樣品板規格	24.6mm 直徑×1.0mm 厚度
	變溫熱台樣品板	銅板
	步長	0.02 度/步
	停留時間	0.1 秒/步

【0074】 表 3

設備名稱	動態水分吸附儀 (DVS)	
儀器	TA Instruments Q5000TGA	
控制軟體	Thermal Advantage	
分析軟體	Universal Analysis	
樣品盤	鉑金坩堝	
樣品檢測量	1-10mg	
保護氣體	氮氣	
氣體流速	10mL/min	
判斷標準	不吸濕	不高於 0.2%
	輕微吸濕	高於 0.2%，但不高於 2.0%
	易吸濕	高於 2%，但不高於 15%
	極易吸濕	高於 15%

[實施例 1]

【0075】 化合物 1 (4-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-1H 咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮) 的合成



1. 化合物 1M-11 的合成

將 5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶 (3.90g) 溶於 DMF (250mL) 中，升溫至 80°C，緩慢向其中加入 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (18mL)，加完升溫至 95°C 反應 4h。TLC 監控反應結束，濃縮，加入水 (1L)，EA 萃取三次，有機相合併，水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得化合物 1M-11 粗品 3.50g。

2. 化合物 1M-12 的合成

將化合物 1M-11 (3.50g)、鐵粉 (3.50g) 及氯化銨 (3.50g) 加入甲醇 (133mL) 及水 (17.5mL) 中，回流反應 7h，TLC 監控反應完全。趁熱過濾，濾餅用甲醇洗滌兩次，濾液合併濃縮。柱層析純化，PE:EA=5:1，得化合物 1M-12 粗品 2.26g。

3. 化合物 1M-13 的合成

將化合物 1M-12 (2.26g) 溶於 THF (47mL)，氮氣保護，降溫至 0°C，加入 NaH (1.28g)，升至室溫反應 1h，降溫至 0°C，加入 TsCl

溶液 (2.50g 的 TsCl 溶於 47mL 的 THF)，反應 2h，TLC 確認反應結束，加入冰水淬滅。EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗三次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，得化合物 1M-13 粗品 3.80g。

4. 化合物 1M-14 的合成

將化合物 1M-13 (3.80g) 溶於乙醇 (10mL)，滴加溴化氫溶液 (40mL, 40%)，90°C 反應 2h，TLC 監控反應結束，冷卻至 0°C，有白色固體析出，過濾收集固體，濾餅用水洗兩次，乾燥，得化合物 1M-14 粗品 3.60g。

5. 化合物 1M-15 的合成

將化合物 1M-14 (3.60g) 溶於二氧六環 (50mL)，加入碳酸銨 (3.94g)、碘甲烷 (5.40g)，室溫攪拌。TLC 監控反應結束，反應液用 DCM (200mL) 稀釋，飽和食鹽水洗三次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品用 n-Hex:EA=4:1 (V/V) 的混合溶劑 (20mL) 打漿，過濾收集固體，產品為淺黃色固體 3.20g。

6. 化合物 1-1 的合成

將 2,3-二氨基-5-溴吡啶 (4.03g) 及對氯苯甲醛 (3.00g) 溶於 DCM (350mL)，加入乙酸 (10mL)，室溫攪拌過夜。TLC 監控反應結束，加入 Na₂CO₃ 溶液 (100mL)，DCM 萃取兩次，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，柱層析純化 PE:EA=100:15，得黃色固體即為化合物 1-1，3.75g。

7. 化合物 1-2 的合成

將化合物 1-1 (3.75g) 溶於甲醇中，冰浴降溫，加入 NaBH₄

(2.30g)，室溫攪拌過夜。TLC 監控反應結束，濃縮，加入 250mL 水，EA 萃取三次，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，得化合物 1-2，3.65g。

8. 化合物 1-3 的合成

將化合物 1-2 (3.65g) 溶於乙酸 (150mL) 中，加入原乙酸三乙酯 (7.52g)，升溫至 100°C 反應 2h，TLC 監控反應結束，濃縮。加入 Na₂CO₃ 溶液 (300mL)，EA 萃取兩次，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品經柱層析純化 PE:EA=1:1 (V/V)，得黃色固體即為化合物 1-3，2.73g。

9. 化合物 1-4 的合成

將化合物 1-3 (1.00g)、六甲基二錫 (1.17g) 及四三苯基膦鈀 (0.69g) 溶於甲苯 (25mL)，氮氣置換，115°C 加熱反應 2.5h，冷卻，濃縮，粗品經柱層析純化 DCM:MeOH=100:2-100:3，得黃色固體即為化合物 1-4，0.79g。

10. 化合物 1-5 的合成

將化合物 1-4 (0.33g)、1M-15 (0.30g) 及 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.06mg) 溶於 DMF (5mL)，氮氣保護，加熱 120°C 反應 2h，冷卻，濃縮，粗品經柱層析純化 DCM:MeOH=100:3，得黃色固體即為化合物 1-5，0.31g。

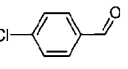
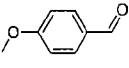
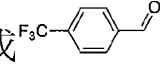



11. 化合物 1 的合成

將化合物 1-5 (0.31g) 溶於 MeOH (10mL) 及 DCM (5mL) 中，加入 NaOH (0.30g)，室溫攪拌過夜，TLC 監控反應結束，濃

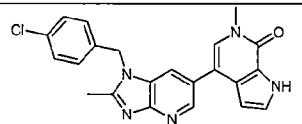
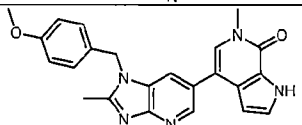
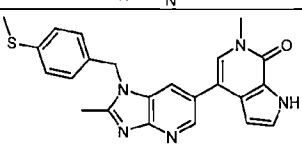
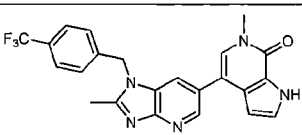
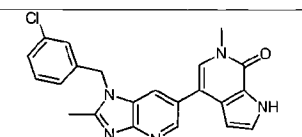
縮，粗品經柱層析純化 DCM:MeOH=100:2，得白色固體即為化合物 1，0.13g。

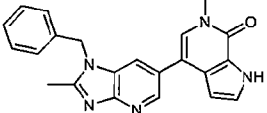
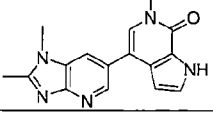
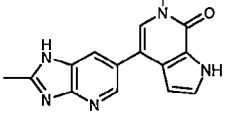
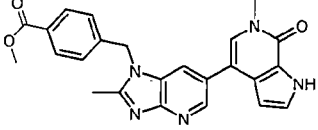
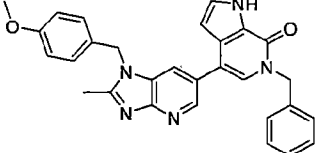
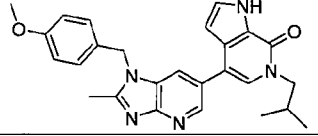
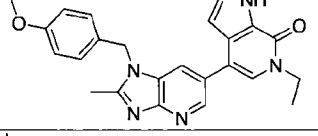
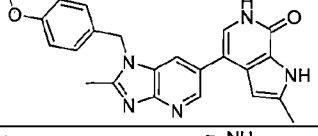
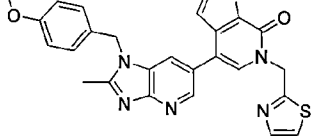
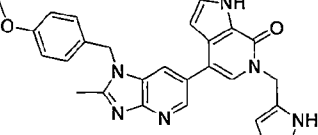
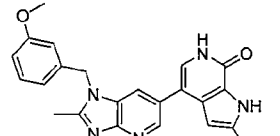
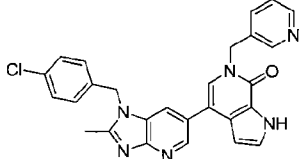
LCMS: $[M+1]^+ = 404.2$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 8.55 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.59 – 7.37 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

【0076】 採用與實施例 1 基本類似的方法，應用相應的對氯苯甲醛衍生物替換實施例中的  (對氯苯甲醛) 製備下述表 4 中的實施例。前述相應的對苯甲醛衍生物，例如  或  等均可藉由市售管道購買得到。前述相應碘甲烷衍生物，例如 ,  或  等亦可藉由市售管道購買得到。

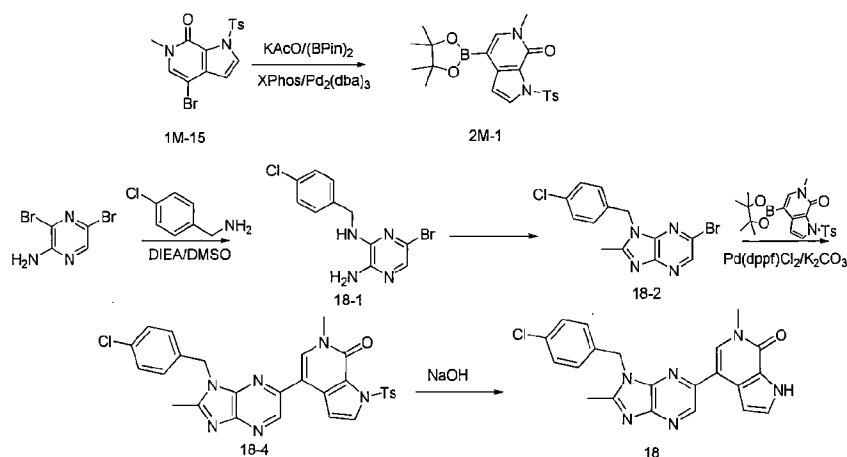
【0077】 表 4

實施例	結構式	化學命名	物理數據(MS) (M+H) ⁺
1		4-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	404.2
2		4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	400.2
3		6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(甲硫基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	416.2
4		6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	438.2
5		4-(1-(3-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	405.1

實施例	結構式	化學命名	物理數據(MS) (M+H) ⁺
6		4-(1-苄基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)酮	370.2
7		4-(1,2-二甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮	294.1
8		6-甲基-4-(2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮	280.1
9		甲基 4-((2-甲基-6-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸酯	428.2
10		6-苄基-4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮	476.2
11		6-異丁基-4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮	442.2
12		6-乙基-4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮	414.5
13		4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-2-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮	400.2
14		4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(噻唑-2-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮	483.5
15		4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(吡唑-2-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮	466.5
16		4-(1-(3-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-2-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮	400.2
17		4-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(吡啶-3-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮	481.1

[實施例 18]

【0078】 化合物 18 (4-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮) 的合成



1. 化合物 2M-1 的合成

將化合物 1M-15 (6.00g)、 $(\text{BPin})_2$ (8.00g)、XPhos (0.90g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.43g) 及 KAcO (3.40g) 溶於二氧六環 (90mL)，氮氣保護， 80°C 攪拌反應 4h。冷卻，倒入 EA (200mL) 及飽和 Na_2CO_3 (200mL) 的混合溶劑中，分液，水相用 EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品用柱層析純化 PE:EA=100:30，得白色固體即為化合物 2M-1，3.45g。

2. 化合物 18-1 的合成

將 2-胺基-3,5-二溴吡嗪 (10.00g)、4-氯苄胺 (16.90g) 及 DIEA (25.54g) 溶於 DMSO (40mL)， 120°C 加熱攪拌 4h，LCMS 確認反應結束，冷卻，加入冷水 (200mL)，EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗滌 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經柱層析純化 PE:EA=100:15-100:30，得黃色固體即為化合物 18-1，13.91g。

3. 化合物 18-2 的合成

將化合物 18-1 (13.90g)、原乙酸三乙酯 (35.96g) 及冰醋酸 (200mL) 混合，100°C 反應過夜。冷卻，濃縮，粗品加入 EA 稀釋，飽和 Na₂CO₃ 溶液洗滌 3 次，飽和食鹽水洗 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經柱層析純化 PE:EA=100:20-100:50，得淡黃色固體即為化合物 18-2，12.05g。

4. 化合物 18-4 的合成

將化合物 18-2 (1.00g)、2M-1 (1.27g)、Pd(dppf)Cl₂.DCM(0.25g) 溶於二氧六環 (20mL) 中，加入 K₂CO₃ (0.61g) 及水 (4mL)，氮氣保護，100°C 加熱攪拌過夜。冷卻，倒入 EA (50mL) 及飽和 Na₂CO₃ (50mL) 的混合溶劑中，分液，水相用 EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品用柱層析純化 DCM:MeOH=100:2，得黃色固體即為化合物 18-4，0.95g。

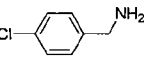
5. 化合物 18 的合成

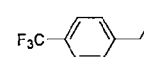
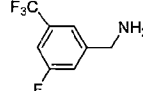
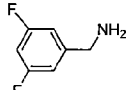
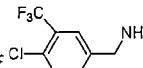
將化合物 18-4(0.95g) 溶於 MeOH (10mL) 及 DCM (20mL) 中，加入 NaOH (0.40g)，室溫攪拌過夜，濃縮，將粗品溶於 10mL DMF，將其滴入飽和氯化銨溶液 (100mL) 中，過濾收集固體，粗品用 EA (10mL) 打漿，過濾收集固體，減壓乾燥，得淡棕色固體即為化合物 18，0.51g。

LCMS: [M+1]⁺ = 405.8。

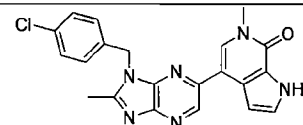
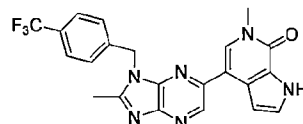
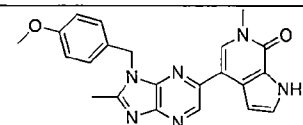
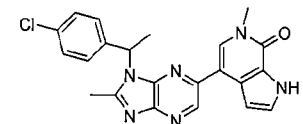
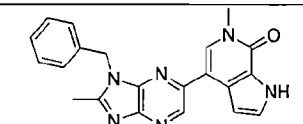
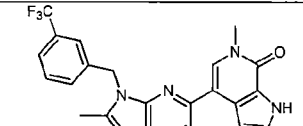
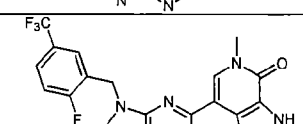
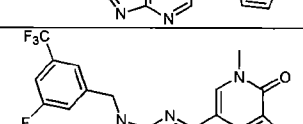
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.15 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 – 7.13 (m, 5H), 6.86 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.62

(s, 3H)。

【0079】 採用與實施例 18 基本類似的方法，應用相應的對氯苄胺衍生物替換實施例中的  (對氯苄胺) 製備下述表 4 中的實施例。前

述相應的對氯苄胺衍生物，例如 、、、
 或  等均可藉由市售管道購買得到。

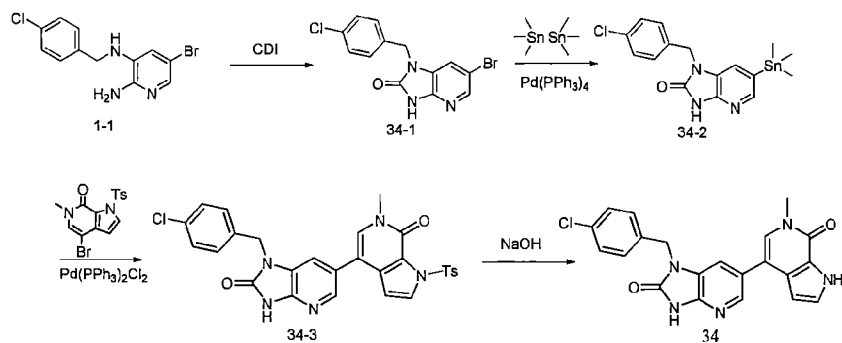
【0080】 表 4

實施例	結構	化學命名	物理數據(MS) (M+H) ⁺
18		4-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	405.8
19		6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	439.1
20		4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	401.2
21		4-(1-(1-(4-氯苄基)乙基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]對二氮雜苯-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮	419.1
22		4-(1-苄基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	371.1
23		4-(1-(3-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	439.1
24		4-(1-(2-氟-5-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	457.1
25		4-(1-(3-氟-5-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	457.1

實施例	結構	化學命名	物理數據(MS) (M+H) ⁺
26		4-(1-(2-氟-4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	423.1
27		4-(1-(3-三氟甲基-4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	473.1
28		4-(1-(3-氟-4-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	457.1
29		4-(1-(3-氯-4-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	473.1
30		4-(1-(3-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	405.1
31		4-(1-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	407.1
32		4-(1-(4-溴苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	449.06
33		6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(甲磺酰基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮	449.1

[實施例 34]

【0081】 化合物 34 (1-(4-氯苄基)-6-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-酮) 的合成



1. 化合物 34-1 的合成

將化合物 1-1 (4.43g) 溶於 CH_3CN (25mL)，加入 CDI (11.51g)，室溫攪拌過夜。抽濾收集固體，濾餅用正己烷洗滌，乾燥，得白色固體即為化合物 34-1，4.24g。

2. 化合物 34-2 的合成

將化合物 34-1 (1.00g)、六甲基二錫 (1.16g) 及四三苯基膦鈀 (0.68g) 溶於 1,4-二氧六環 (25 mL)，氮氣保護， 100°C 攪拌過夜。冷卻，濃縮，粗品經柱層析純化 PE:EA=100:25，得類白色固體即為化合物 34-2，1.23 g。

3. 化合物 34-3 的合成

將化合物 34-2 (0.35g)、化合物 34-5 (0.31g) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.06g) 加入 DMF (5 mL) 及二氧六環 (2.5 mL)，氮氣保護， 100°C 過夜反應。冷卻，加入水 (50mL)，用 DCM 萃取 3 次，有機相合併，濃縮，柱層析純化 DCM:MeOH=100:3，得類白色固體即為化合物 34-3，0.13g。

4. 化合物 34 的合成

將化合物 34-3 (0.21g) 溶於 MeOH (50 mL) 中，加入 NaOH (0.20g)，室溫攪拌過夜，向體系中加入水 (500mL) 及 DCM (500mL)，過濾收集

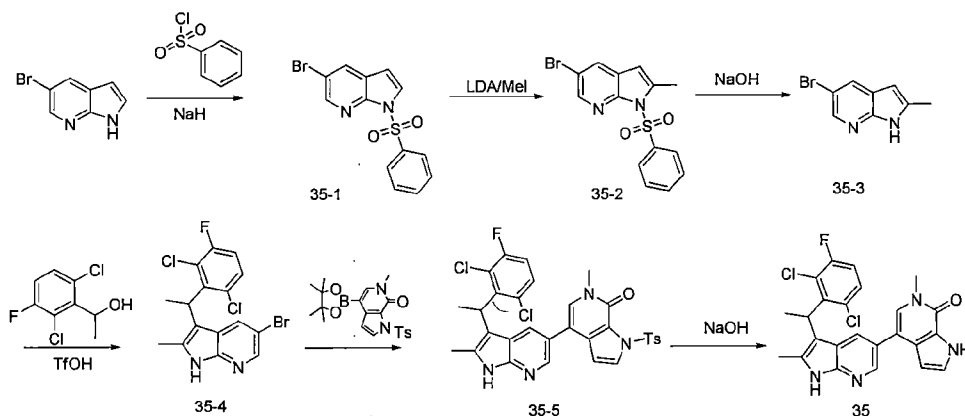
固體，將濾餅用 MeOH:DCM=1:1 溶清，有機相合併濃縮，得產品即為化合物 34，0.06g。

LCMS : [M+1]⁺ = 406.1。

¹HNMR : (400 MHz, DMSO) δ 12.12 (s, 1H), 8.23 – 6.38 (m, 9H), 6.22 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.64 (s, 3H)。

[實施例 35]

【0082】 化合物 35 (4-(3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙基)-2-甲基-1H-吡咯並[2,3-b]吡啶-5-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮) 的合成



1. 化合物 35-1 的合成

將 5-溴-1H-吡咯並[2,3-b]吡啶 (5.00g) 溶於 DMF (100mL) 中，於 0°C 下加入氫化鈉 (1.82g)，升溫至室溫反應 20min，降溫至 0°C，加入苯磺酰氯 (6.69g)，升溫至室溫反應 1h。向其加入 100mL 飽和氯化銨溶液淬滅，用 DCM 萃取三次，有機相合併，飽和食鹽水洗滌兩次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得粗品 8.37g。

2. 化合物 35-2 的合成

將 2-異丙胺 (4.20g) 溶於 THF (100mL) 中，氮氣保護，降溫至-

78°C，向其中加入正丁基鋰（16mL），低溫反應 60min，加入化合物 35-1（5.00g）的 THF（30mL）溶液，-78°C反應 60min，加入碘甲烷（6.31g），自然升至室溫反應 2h。加入飽和氯化銨溶液（50mL）淬滅，濃縮，用 EA 萃取三次，有機相合併，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，柱層析純化 PE:EA=100:40，得產品 4.52g，白色固體。

3. 化合物 35-3 的合成

將化合物 35-2（4.52g）溶於甲醇（100mL），加入氫氧化鈉（4.52g），室溫攪拌過夜。加入飽和氯化銨溶液（50mL），濃縮，用 EA 萃取兩次，有機相合併，飽和食鹽水洗兩次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，得粗品 2.80g。

4. 化合物 35-4 的合成

將化合物 35-3（2.80g）溶於 DCM（65mL），氮氣保護，加入三氟甲磺酸（7.96g），加入 1-(2,6-二氯-3-氟苯基)-乙醇（11.09g）的 DCM（20mL）溶液，室溫過夜。35°C反應 4h，加入飽和碳酸鈉溶液（200mL），用 DCM（500mL）萃取 3 次，飽和食鹽水洗兩次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品用 EA（50mL）打漿，產品為白色固體，2.40g。

5. 化合物 35-5 的合成

將化合物 35-4（0.10g）、2M-1（0.11g）及 Pd(dppf)Cl₂（0.02g）溶於 DMF（2mL），加入碳酸鉀（0.07g），氮氣保護，115°C過夜。冷卻，過濾，濾液加入水（10mL），用 DCM（10mL）萃取三次，用飽和食鹽水（10mL）洗滌 3 次，直接濃縮得棕色油狀物 0.21g，直接用於下一步反應。

6. 化合物 35 的合成

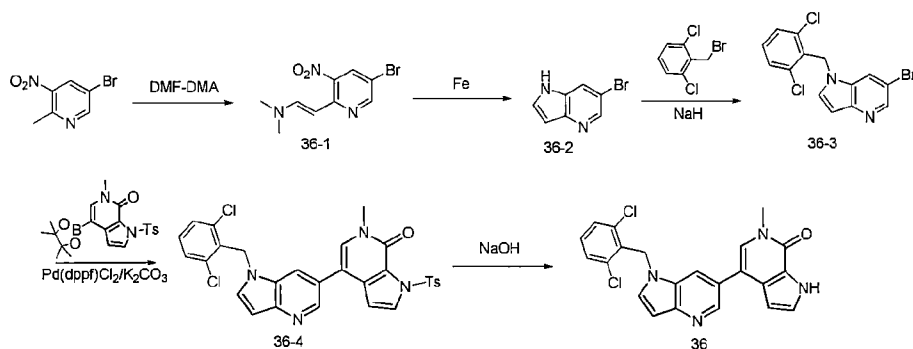
將化合物 35-5 (0.21g) 溶於甲醇 (10mL) 中，加入氫氧化鈉 (0.10g)，40°C 攪拌 4h，加入飽和氯化銨溶液 (10mL)，DCM (50mL) 萃取兩次，飽和食鹽水洗兩次，有機相濃縮，柱層析純化，DCM:MeOH=100:5，得產品 0.07g。

LCMS : $[M+1]^+ = 469.1$ 。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO) δ 12.12 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.9, 5.1$ Hz, 1H), 7.44 – 7.13 (m, 3H), 6.22 – 5.96 (m, 1H), 5.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

[實施例 36]

【0083】 化合物 36 (4-(1-(2,6-二氯苄基)-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮) 的合成



1. 化合物 36-1 的合成

將原料 5-溴-2-甲基-3-硝基吡啶 (1.00g) 溶於 DMF (10mL) 中，加入 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (5mL)，100°C 反應 1h，冷卻，加入飽

和氯化銨溶液 (25mL) 淬滅，再用 EA (25mL) 萃取兩次，有機相合併，飽和食鹽水洗 1 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，得粗品 1.45 g，直接用於下一步反應。

2. 化合物 36-2 的合成

將化合物 36-1 (1.45g) 及鐵粉 (2.38g) 加入冰醋酸 (50mL)，升溫至 80°C 反應 5h，趁熱過濾，濾餅用 EA 洗滌，濾液合併，濃縮，加入飽和 Na₂CO₃ 溶液，再次過濾，濾餅用 EA 洗滌，濾液分液，取有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經柱層析純化 PE:EA=100:50，得產品 0.73g。

3. 化合物 36-3 的合成

將化合物 36-2 (0.70g) 溶於 DMF (25mL) 中，氮氣保護，在 0°C 下加入氫化鈉 (0.19g)，自然升至室溫攪拌 1h。在 0°C 下加入 2,6-二氯溴苳 (0.85g)，自然升至室溫反應 3h。向其加入冰水混合物 50mL 淬滅反應，EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，產品為黃色固體 1.30g。

4. 化合物 36-4 的合成

將化合物 36-3 (0.40g)、化合物 2M-1 (0.48g) 及 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.10g) 溶於二氧六環 (8mL)，加入碳酸鉀 (0.23g) 的水 (1.5mL) 溶液，氮氣保護，100°C 攪拌過夜。冷卻，加入 EA (50mL) 及飽和 Na₂CO₃ (50mL) 的混合溶液，收集有機相，水相用 EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，柱層析純化 DCM:MeOH=100:2，產品為棕黃色固體 0.50g。

5. 化合物 36 的合成

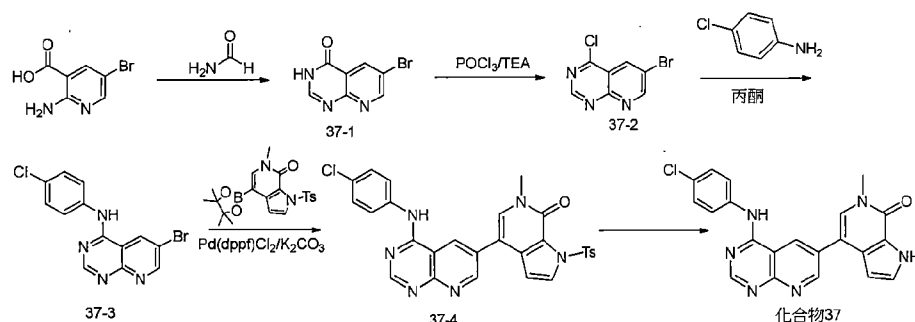
將化合物 36-4 (0.50g) 溶於 MeOH/DCM=10mL:10mL 的混合溶液，加入氫氧化鈉 (0.30g)，室溫攪拌過夜。濃縮，粗品經柱層析純化 DCM:MeOH=100:5，得淡棕色固體 0.21g。

LCMS : $[M+1]^+ = 423.1$ 。

^1H NMR : (400 MHz, DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 7.69 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.23 (m, 6H), 6.62 (dd, $J = 3.3, 0.7$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 2.6, 2.1$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.61 (s, 3H)。

[實施例 37]

[0084] 化合物 37 (4-(4-((4-氯苯基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮) 的合成



1. 化合物 37-1 的合成

將 2-氨基-5-溴煙酸 (3.00g) 溶於甲醯胺 (15mL)，160°C 攪拌反應 4h，再加入甲醯胺 (20mL)，160°C 繼續反應 6h，冷卻，倒入 150mL 水中，過濾收集固體，得黃色固體 2.20g。

2. 化合物 37-2 的合成

將化合物 37-1 (0.40g) 溶於三氯氧磷 (5mL)，加入三乙胺

(0.5mL)，120°C反應 3h，濃縮，粗品加入甲苯（20mL），濃縮，反覆三次，得棕黑固體粗品 0.60g，直接用於下步反應。

3. 化合物 37-3 的合成

將化合物 37-2（0.60g）溶於 DCM（10mL），加入對氯苯胺（0.30g）、三乙胺（1mL），室溫攪拌 5h，濃縮，粗品經柱層析純化 DCM:MeOH=100:5-100:10，產品為棕紅色固體 0.70g。

4. 化合物 37-4 的合成

將化合物 37-3（0.30g）、化合物 2M-1（0.38g）及 Pd(dppf)Cl₂.DCM（0.07g）溶於二氧六環，加入碳酸鉀（0.19g）及水（1.5mL），氮氣保護，100°C攪拌過夜。冷卻，加入 EA（30mL）及飽和 Na₂CO₃ 溶液（30mL），分液，水相用 EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品經柱層析純化 DCM:MeOH=100:3，產品為黃色固體 0.29g。

5. 化合物 37 的合成

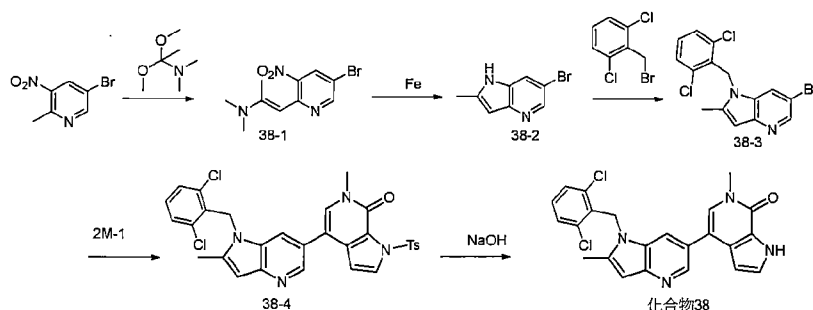
將化合物 37-4（0.29g）溶於甲醇（15mL），加入氫氧化鈉（0.21g），室溫攪拌過夜，濃縮，柱層析純化 DCM:MeOH=100:5，產品為黃色固體即為化合物 37，0.07g。

LCMS：[M+1]⁺ = 403.1。

¹HNMR：(400 MHz, DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 7.43 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.67 – 6.53 (m, 1H), 3.60 (s, 3H)。

[實施例 38]

【0085】 化合物 38 (4-(1-(2,6-二氯苄基)-2-甲基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮) 的合成



1. 化合物 38-1 的合成

將 5-溴-2-甲基-3-硝基吡啶 (1.00g) 及 N,N-二甲基乙醯胺二甲基縮醛 (1.22g) 溶於 DMF (5mL), 100°C 加熱 1h。冷卻, 加入 EA (300mL) 稀釋, 飽和食鹽水洗 3 次, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 產品為棕紅色固體 1.30g。

2. 化合物 38-2 的合成

將化合物 38-1 (1.30g) 及鐵粉 (3.00g) 溶於冰醋酸 (30mL), 80°C 攪拌 90min, 冷卻, 將其倒入飽和 Na_2CO_3 溶液 (200mL), 矽藻土過濾, 濾餅用 EA 洗滌, 濾液用 EA 萃取 3 次, 有機相合併, 飽和食鹽水洗 3 次, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 粗品用鹼性氧化鋁柱層析純化 PE:EA=100:30-100:50, 產品為土黃色固體 0.63g。

3. 化合物 38-3 的合成

將化合物 38-2 (0.53g) 溶於 DMF (25mL), 氮氣保護, 降溫至 0°C, 加入氫化鈉 (0.13g), 自然升至室溫攪拌 1h, 降溫至 0°C, 加入 2,6-二氯苄基溴 (0.60g), 自然升溫至室溫反應 2.5h, 將其倒入冰水中淬滅,

EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品經柱層析純化 PE:EA=100:10-100:30，產品為黃色固體 0.84g。

4. 化合物 38-4 的合成

將化合物 38-3 (0.20g)、化合物 2M-1 (0.23g) 及 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.04g) 溶於二氧六環 (5mL)，加入 K₂CO₃ (0.11g)、水 (1mL)，氮氣保護，100°C 加熱反應過夜。冷卻，加入 EA (50mL) 及飽和 Na₂CO₃ 溶液 (50mL)，混合溶液，分液，水相用 EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經柱層析純化 DCM:MeOH=100:3，得粗品棕色油 0.30g 粗品。

5. 化合物 38 的合成

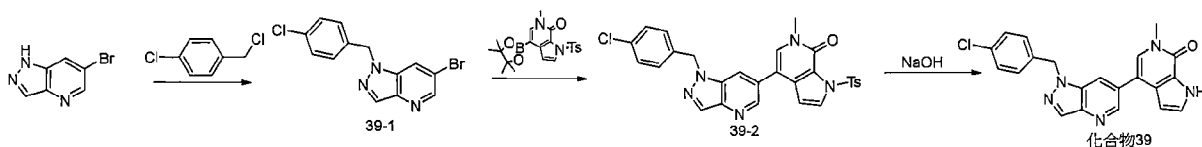
將化合物 38-4 (0.30g) 加入甲醇 (15mL)，加入氫氧化鈉 (0.20g)，室溫攪拌 3h，加入矽膠拌樣柱層析純化 DCM:MeOH=100:2-100:3，產品為黃色固體 0.08g。

LCMS : [M+1]⁺ = 437.1。

¹HNMR : (400 MHz, DMSO) δ 12.13 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.40 (m, 4H), 7.39 – 7.20 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

[實施例 39]

【0086】 化合物 39 (4-(1-(4-氯苄基)-1H-吡唑並[4,3-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮) 的合成



1. 化合物 39-1 的合成

將 6-溴-1H-吡唑並[4,3-b]吡啶 (1.00g) 溶於 DMF (30mL)，氮氣保護，在 0°C 下加入氫化鈉 (0.24g)，升至室溫反應 1h，在 0°C 下加入對氯苄氯 (0.90g)，室溫反應過夜。將其倒入冰水 (100mL) 淬滅，EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經柱層析純化 PE:EA=100:4-100:20，產品為白色固體 0.80g。

2. 化合物 39-2 的合成

將化合物 39-1 (0.30g)、2M-1 (0.40g) 及 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.08g) 溶於二氧六環 (8mL)，加入碳酸鉀 (0.19g) 及水 (1.5mL)，氮氣保護，100°C 加熱攪拌過夜。冷卻，將其倒入 EA (100mL) / 飽和 Na₂CO₃ 溶液 (100mL)，分液，水相用 EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品經柱層析純化 DCM:MeOH=100:2.5，產品為黃色半固體 0.52g。

3. 化合物 39 的合成

將化合物 39-2 (0.52g) 溶於甲醇 (10mL) 及 DCM (10mL)，加入氫氧化鈉 (0.12g)，室溫攪拌，濃縮，粗品柱層析純化 DCM:MeOH=100:2.5-100:3，得黃色固體即為化合物 39，0.10g。

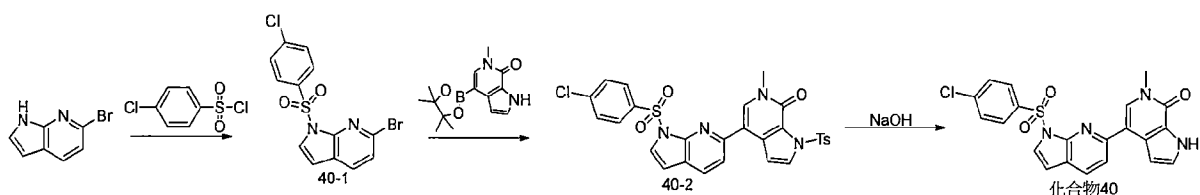
LCMS : [M+1]⁺ = 390.1 ;

¹HNMR : (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H),

8.43 – 8.20 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.49 – 7.17 (m, 5H), 6.57 – 6.21 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H)。

[實施例 40]

【0087】 化合物 40 (4-(1-((4-氯苯基)磺酰基)-1H-吡咯並[2,3-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮) 的合成



1. 化合物 40-1 的合成

將 6-溴-7-氫雜吡啶 (1.00g) 溶於 DMF (15mL)，氮氣保護，在 0°C 加入氫化鈉 (0.31g)，室溫攪拌 1h，在 0°C 加入對氯苯磺酰氯 (1.30g)，室溫攪拌 2h，加入冰水 (50mL) 淬滅，EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，產品為黃色固體 1.30g。

2. 化合物 40-2 的合成

將化合物 40-1 (0.35g)、化合物 2M-1 (0.49g) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.06g) 溶於二氧六環 (7mL)，加入碳酸鉀 (0.20g) 及水 (7mL)，氮氣保護，100°C 反應過夜。冷卻，將其倒入 EA (50mL) / 飽和 Na_2CO_3 溶液 (50mL)，分液，水相用 EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經柱層析純化 $\text{DCM}:\text{MeOH}=100:3$ ，產品為淡黃固體 0.35g。

3. 化合物 40 的合成

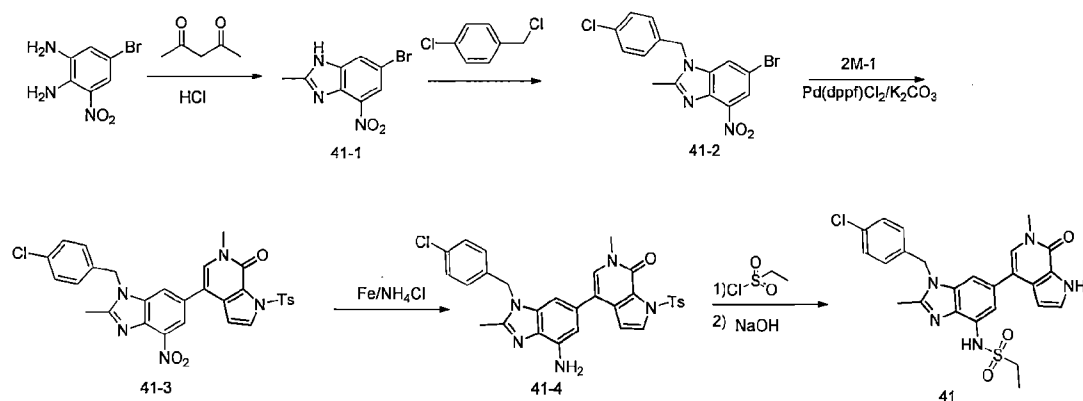
將化合物 40-2 (0.28g) 溶於甲醇 (10mL) 及二氯甲烷 (10mL)，加入氫氧化鈉 (0.07g)，室溫攪拌過夜。濃縮，粗品經柱層析純化 DCM:MeOH=100:3，粗品加入 EA (10mL) 打漿，過濾收集固體，得產品 0.04g。

LCMS : [M+1]⁺ = 439.1 ;

¹HNMR : (400 MHz, DMSO) δ 12.12 (s, 1H), 8.11 (ddd, J = 14.8, 8.4, 5.5 Hz, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 16.1, 6.2 Hz, 2H), 7.71 – 7.52 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 4.9, 2.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H)。

[實施例 41]

【0088】 化合物 41 (N-(1-(4-氯苄基-2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺) 的合成



1. 化合物 41-1 的合成

將 5-溴-3-硝基-苯-1,2-二胺 (1.00g) 及乙醯丙酮 (0.86g) 溶於乙醇 (20mL)，加入 5N 鹽酸 (6mL)，100°C 攪拌 4h，冷卻，濃縮，粗品柱層析純化 PE:EA=100:30，得產品黃色固體 0.90g。

2. 化合物 41-2 的合成

將化合物 41-1 (0.85g) 及碳酸鉀 (0.92g) 溶於乙腈 (20mL)、DMF (4mL)，加入對氯苄氯 (0.98g)，60°C 攪拌過夜。冷卻，倒入 100mL 水中，EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗滌 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經柱層析純化 PE:EA=100:30，得黃色固體 1.04g。

3. 化合物 41-3 的合成

將化合物 41-2 (0.50g)、化合物 2M-1 (0.56g) 及 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.11g) 溶於二氧六環 (10mL)，加入碳酸鉀 (0.27g)、水 (2mL)，氬氣保護，90°C 攪拌過夜。冷卻，倒入 50mL 水中，EA 萃取三次，有機相合併，飽和食鹽水洗滌 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經柱層析純化 DCM:MeOH=100:3，得黃色固體 0.83g。

4. 化合物 41-4 的合成

將化合物 41-3 (0.80g) 溶於 THF (15mL)、乙醇 (15mL)，加入鐵粉 (0.37g)、氯化銨 (0.14g)、水 (10mL)，90°C 攪拌過夜。趁熱過濾，濾餅用甲醇淋洗 3 次，濾液濃縮，加入飽和碳酸鈉溶液 (50mL)，EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗滌 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經柱層析純化 DCM:MeOH=100:4，得暗黃色固體 0.43g。

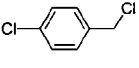
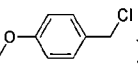
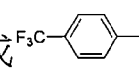
5. 化合物 41 的合成

將化合物 41-4 (0.43g) 溶於 DCM (10mL)，加入三乙胺 (0.31g)，乙基磺醯氯 (0.19g)，室溫攪拌 2h，濃縮，加入二氧六環 (7.5mL) 及氫氧化鈉溶液 (10%,V/V, 2.5mL)，70°C 攪拌加熱 3h，冷卻，倒入飽和氯化銨溶液 (100mL)，分液，水相用 EA 萃取 3 次有機相合併，飽和食鹽水洗滌 3 次無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品柱層析純化 DCM:MeOH=100:3，得

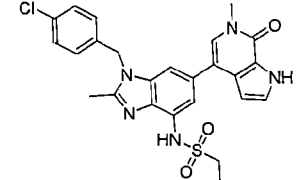
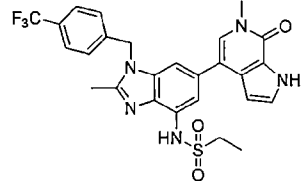
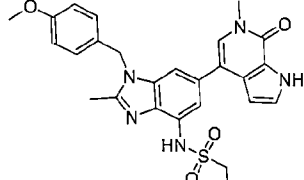
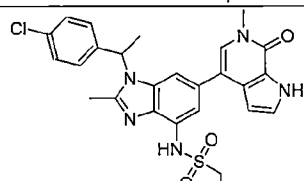
產品黃色固體 0.08g。

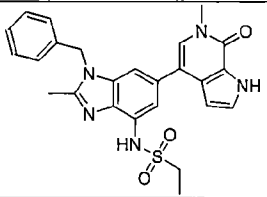
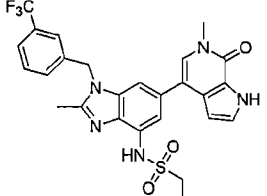
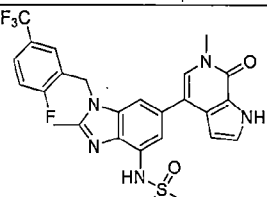
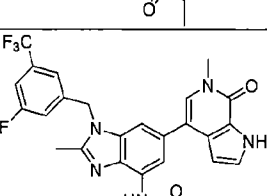
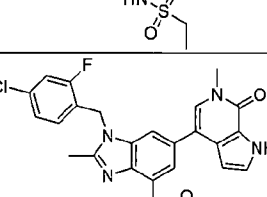
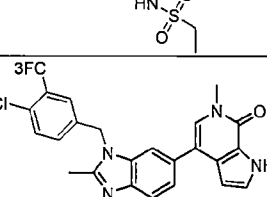
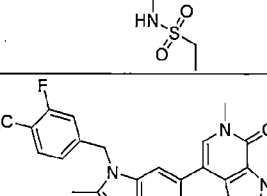
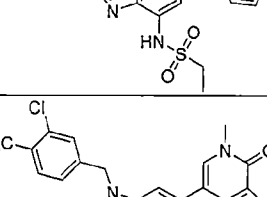
LCMS : [M+1]⁺ =511.1。

¹HNMR (300 MHz, DMSO) δ 12.13 (s, 1H), 9.65(s,1H), 7.50 – 7.35 (m, 4H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.35 – 3.20(m, 2H) 2.60 – 2.50 (m, 3H). 1.45 – 1.20(m, 3H)。

【0089】 採用與實施例 41 基本類似的方法，應用相應的對氯苄氯衍生物替換實施例中的  (對氯苄氯) 製備下述表 6 中的實施例。前述相應的對氯苄氯衍生物，例如  或  等均可以藉由市售管道購買得到。

【0090】 表 6

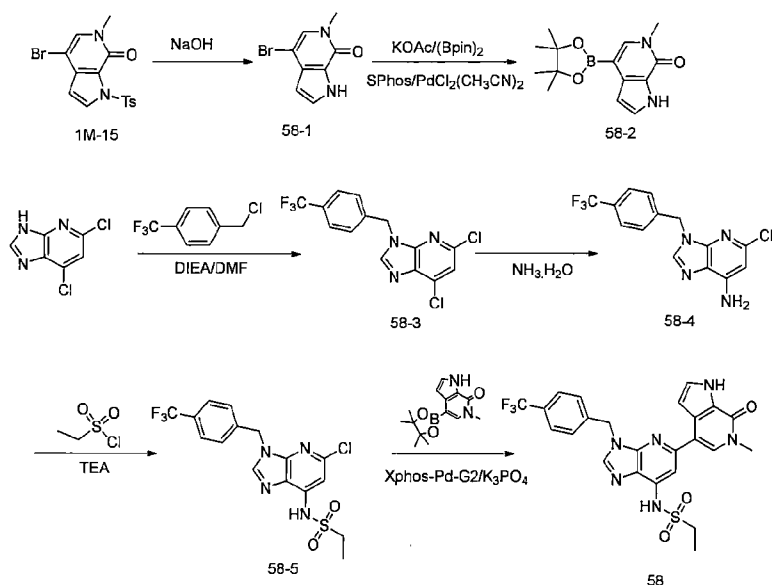
實施例	結構	化學命名	物理數據(MS) (M+H) ⁺
41		N-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	511.1
42		N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	544.6
43		N-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	506.6
44		N-(1-(1-(4-氯苄基)乙基)-2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	525.1

實施例	結構	化學命名	物理數據(MS) (M+H) ⁺
45		N-(1-苄基-2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	476.5
46		N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	544.5
47		N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	562.5
48		N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	562.5
49		N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(2-氟-4-氯苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	529.0
50		N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-(三氟甲基)-4-氯苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	579.0
51		N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	562.5
52		N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-氯-4-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	579.0

實施例	結構	化學命名	物理數據(MS) (M+H) ⁺
53		N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-氯苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	511.0
54		N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(2,4-二氟苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	512.5
55		N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(4-溴苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	555.4
56		N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(4-(甲磺醯基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	554.6
57		N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(2-氯-4-氟苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺	529.0

[實施例 58]

【0091】 化合物 58 N-(5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3-(4-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺的合成



1. 化合物 58-1 的合成

將 1M-15 (7.60g)、NaOH (1.60g) 溶於二氧六環及水，80°C 反應 4h。冷卻，倒入 H₂O 中，DCM 萃取三次，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品柱層析純化 DCM:MeOH=90:10，得灰色固體 3.20g。

2. 化合物 58-2 的合成

將化合物 58-1 (6.00g)、(Bpin)₂ (8.00g)、SPhos (1.29g)、PdCl₂(CH₃CN)₂ (0.68g)、KOAc (3.40g) 溶於二氧六環，氮氣保護，80°C 反應 4h。冷卻，倒入水中，EA 萃取三次，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品柱層析純化 PE:EA=50:50，得灰色固體 3.20g。

3. 化合物 58-3 的合成

將 5,7-二氯-1H-咪唑並[4,5-B]吡啶 (1.88g)、對三氟甲基苄氯 (1.94g) 及 DIEA (1.56g) 溶於 DMF，室溫反應過夜。倒入水中，EA 萃取三次，有機相合併，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品柱

層析純化 PE:EA=50:50，得灰色固體 1.50g。

4. 化合物 58-4 的合成

將 58-3 (1.50g) 置於氨水中，150°C 反應過夜。冷卻，抽濾，濾餅用水洗滌，固體真空乾燥，得白色固體 1.10g。

5. 化合物 58-5 的合成

將 58-4 (1.10g)、TEA (1.70g) 溶於 DCM，滴加乙基磺醯氯 (0.86g)，室溫反應 2h。倒入水中，DCM 萃取三次，有機相合併，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品柱層析純化 PE:EA=30:70，得灰色固體 0.80g。

6. 化合物 58 的合成

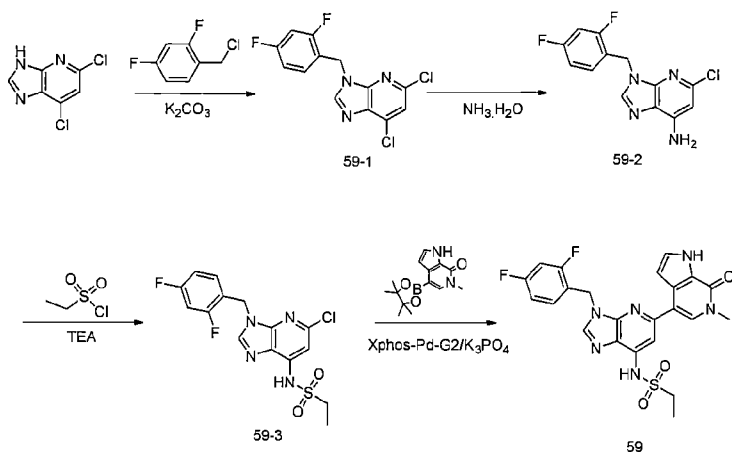
將 58-2 (0.42 g)、58-5 (0.27g)、K₂CO₃ (0.41g)、Xphos-Pd-G2 (0.08 g) 置於二氧六環及水，80°C 反應 4h。冷卻，倒入水中，EA 萃取三次，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品柱層析純化 MeOH:DCM=10:90，得灰色固體 0.10g。

LCMS:[M+1]⁺=531.1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.13 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 10.1 Hz, 3H), 7.67 – 7.53 (m, 3H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.73 – 6.54 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.72 – 3.53 (m, 5H), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

[實施例 59]

【0092】 化合物 59 N-(3-(2,4-二氟甲基苄基)-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺的合成



1. 化合物 59-1 的合成

將 5,7-二氯-1H-咪唑並[4,5-B]吡啶 (5.00g)、 K_2CO_3 (11.00g)、2,4-二氟氯苄 (6.50g) 溶於 DMF (50ml) 中，室溫攪拌 8h。將反應物倒入冰水中，抽濾，濾餅用水洗三次，粗品柱層析純化，PE:EA=70:30，得白色固體 6.0g。

2. 化合物 59-2 的合成

將 59-1 (0.60g)、氨水 (25mL) 加入封管中， $150^\circ C$ 攪拌過夜。倒入 100mL 水中，EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗滌三次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，得白色固體 0.30g。

3. 化合物 59-3 的合成

將 59-2 (0.15g)、TEA (0.16g) 溶於 DCM (5mL) 中，在 $0^\circ C$ 下緩慢滴加乙基磺醯氯 (0.19g)，滴加結束後恢復至室溫，繼續攪拌 5h。向反應液中加入水，EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗滌三次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品 Flash-Prep-HPLC 純化

($H_2O/CH_3CN=40\% \sim 45\%$)，得淡黃色固體 0.10g。

4. 化合物 59 的合成

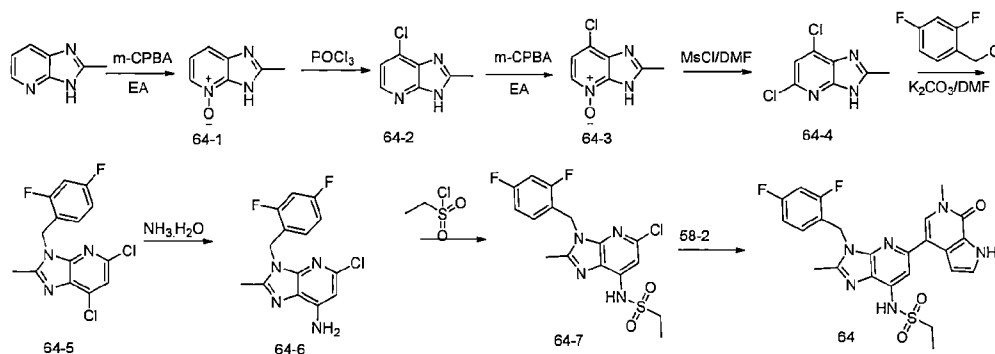
將 59-3 (0.10g)、8-2 (0.07g)、Xphos-Pd-G2 (0.02g) 及 K_3PO_4 (0.11 g) 溶於二氧六環 5mL，加入水 1mL，在氮氣保護下加熱 80°C 反應 8 h。冷卻，加水稀釋，EA 萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗滌三次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗產品柱層析純化，DCM:MeOH=98:2，得棕色固體 0.06 g。

LCMS:[M+1]⁺= 499.1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.12 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (d, J = 21.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 1H), 7.39 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 – 6.97 (m, 3H), 6.80 – 6.74 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.76 – 3.51 (m, 5H), 1.38 – 1.25 (m, 3H)。

[實施例 64]

【0093】 化合物 64 N-(3-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺的合成



1. 化合物 64-1 的合成

2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶 (1.08g) 溶於 15ml EA，加入 (1.86g) m-CPBA，室溫攪拌過夜，抽濾，固體用 EA 洗滌，乾燥得白色

固體 1.05g。

2. 化合物 64-2 的合成

64-1 (1.05g) 溶於 10ml POCl₃，80°C反應 15min，升溫至 120°C，反應 3h，倒入冰水中，EA 萃取三次，有機相合併，濃縮，柱層析 (PE:EA=50:50)，得白色固體 0.80g。

3. 化合物 64-3 的合成

64-2 (0.80g) 溶於 10ml EA，加入 (1.25g) m-CPBA，室溫攪拌過夜，抽濾，濾餅用 EA 洗滌，乾燥得白色固體 0.70g。

4. 化合物 64-4 的合成

64-3 (0.70g) 溶於 10ml DMF，滴加 0.38ml 甲基磺醯氯，80°C反應 3h，倒入冰水中，EA 萃取三次，有機相合併，濃縮，柱層析 (PE:EA=50:50)，得白色固體 0.60g。

5. 化合物 64-5 的合成

將 64-4 (0.70g)、2,4-二氟氯苄 (0.70g) 及 K₂CO₃ (0.95g) 溶於 DMF，室溫反應過夜。倒入水中，EA 萃取三次，飽和食鹽水洗滌三次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品柱層析純化 (PE:EA=30:70)，得黃色固體 0.65g。

6. 化合物 64-6 的合成

將 64-5 (0.65g) 置於 10ml 氨水中，150°C反應過夜。冷卻，抽濾，濾餅用水洗滌，固體真空乾燥，得白色固體 0.50g。

7. 化合物 64-7 的合成

將化合物 64-6 (0.50g)、TEA (0.49g) 溶於 10ml DCM，滴加乙基

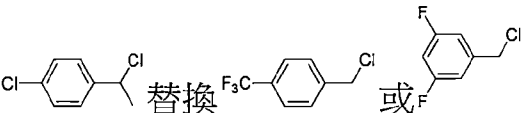
磺醯氯 (0.42g)，室溫反應 2h。倒入水中，DCM 萃取三次，有機相合併，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品柱層析純化 PE:EA=30:70，得白色固體 0.40g。

8. 化合物 64 的合成

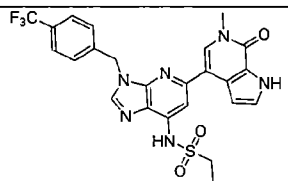
將化合物 64-7 (0.40g)、58-2 (0.27g)、K₂CO₃ (0.41g)、Xphos-Pd-G2 (0.08g) 置於二氧六環及水，80°C 反應 4h。冷卻，倒入水中，EA 萃取三次，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品柱層析純化 MeOH:DCM=10:90，得灰色固體 0.1g。

LCMS:[M+1]⁺=513.1。

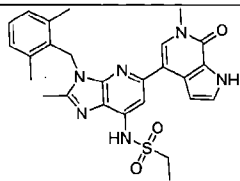
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.12 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 1H), 7.39 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 – 6.97 (m, 3H), 6.80 – 6.74 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.76 – 3.51 (m, 5H), 2.62 (s, 3H), 1.38 – 1.25 (m, 3H)。

【0094】 採用與實施例 58、59 及 64 基本類似的方法，例如，應用相應中間體或原料，例如應用  替換，製備得到下列表 7 中所記載之化合物。

【0095】 表 7

NO	結構	化學命名	物理數據 (MS) (M+H) ⁺
58		N-(5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3-(4-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺	531.1

NO	結構	化學命名	物理數據 (MS) (M+H) ⁺
59		N-(3-(2,4-二氟甲基苄基)-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺	499.1
60		N-(3-(1-(4-氯苄基)乙基)-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺	511.1
61		N-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺	549.1
62		N-(3-(3,5-二氟苄基)-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺	499.1
63		N-(5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺	531.1
64		N-(3-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺	513.1
65		N-(2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3-(4-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺	545.2
66		N-(2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺	545.2
67		N-(3-(3,5-二氟苄基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺	513.1

NO	結構	化學命名	物理數據 (MS) (M+H) ⁺
68		N-(3-(2,6-二甲基苄基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺	505.2

[實施例 69]

【0096】 化合物 19 晶型 I 的穩定性試驗。

本發明的 X 射線粉末衍射圖譜檢測設備及方法如表 2 所示。

化合物 19 晶型 I 樣品在 80°C 乾燥放置 24 小時、25°C-60%RH 放置 10 天、40°C-75%RH 放置 14 天，晶型均不變。

化合物 19 晶型 I 在不同穩定性條件下的 XRD 對比如圖式 3 所示，由此可見，化合物 19 晶型 I 穩定性良好。

[實施例 70]

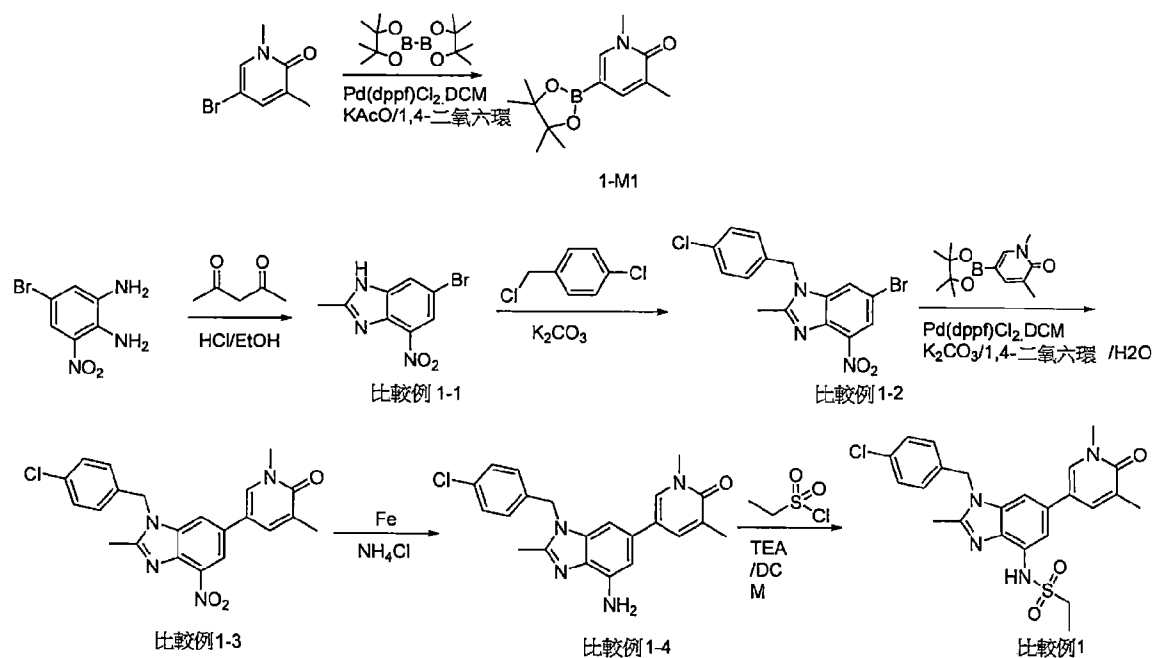
【0097】 動態水分吸附 (DVS) 測定

本發明的動態水分吸附儀檢測設備及方法如表 3 所示。

化合物 II 晶型 A：0%RH 至 80%RH 範圍內重量變化約為 0.1%，不吸濕，適合於固體製劑的製備。

[比較例 1]

【0098】



【0099】 化合物 1-M1 的合成

將 5-溴-1,3-二甲基-2-吡啶酮 (0.50g)、雙聯頻哪醇硼酸酯 (1.27g)、Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.20g)、乙酸鉀 (0.73g)、1,4-二氧六環 8mL 混合，氮氣保護，90°C反應 3h。將其倒入乙酸乙酯 50 mL 及飽和氯化銨溶液 50 mL 的混合溶液，分層收集有機相，水相用乙酸乙酯萃取三次，有機相合併，飽和食鹽水洗滌 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，柱層析純化 PE:EA=100:20，得類白色固體，即為化合物 1-M1，0.67g。

【0100】 比較例 1-1 的合成

將 5-溴-3-硝基苯基-1,2-二胺 (1.00g)、乙醯丙酮 (0.86g)、乙醇 20mL、鹽酸 (6mL，5mol/L) 混合，100°C攪拌反應 4 小時，冷卻至室溫，濃縮，柱層析純化 (PE:EA=100:30–100:45)，得黃色固體，即為比較例 1-1，0.90g。

【0101】 比較例 1-2 的合成

將化合物 1-1 (0.85g)、對氯苄氯 (0.70g)、碳酸鉀 (0.92g)、乙腈 20mL, DMF 4mL 混合, 60°C反應過夜。冷卻, 倒入飽和氯化鈉溶液 100mL 中, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 3 次, 有機相合併, 飽和氯化鈉溶液洗滌 3 次, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 柱層析純化 (PE:EA=100:30-100:50), 得黃色固體, 即為比較例 1-2, 1.04g。

【0102】 比較例 1-3 的合成

將化合物 1-2 (0.45g)、化合物 1-M1 (0.29g)、Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.10g)、無水碳酸鉀 (0.24g)、1,4-二氧六環 10mL、水 2mL, 混合, 氮氣保護, 90°C攪拌過夜。冷卻, 將其倒入乙酸乙酯 50mL 及飽和氯化銨溶液 50mL 的混合溶液, 分層收集有機相, 水相用乙酸乙酯萃取三次, 有機相合併, 飽和食鹽水洗滌 3 次, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 柱層析純化 DCM:MeOH=100:3, 得棕色固體, 即為比較例 1-3 (0.49g)。

【0103】 比較例 1-4 的合成

將化合物 1-3 (0.49g)、鐵粉 (0.33g)、氯化銨 (0.13g)、四氫呋喃 10mL、乙醇 10mL、水 3mL 混合, 90°C反應過夜。矽藻土過濾, 濾餅用甲醇洗滌 3 次, 濾液濃縮, 加入乙酸乙酯 50mL 及碳酸鈉飽和溶液 50mL, 分液, 收集有機相, 水相用 EA 萃取 3 次, 有機相合併, 飽和氯化鈉溶液洗滌 3 次, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 得棕黑色固體粗品, 即為比較例 1-4 (0.30g)。

【0104】 比較例 1 的合成

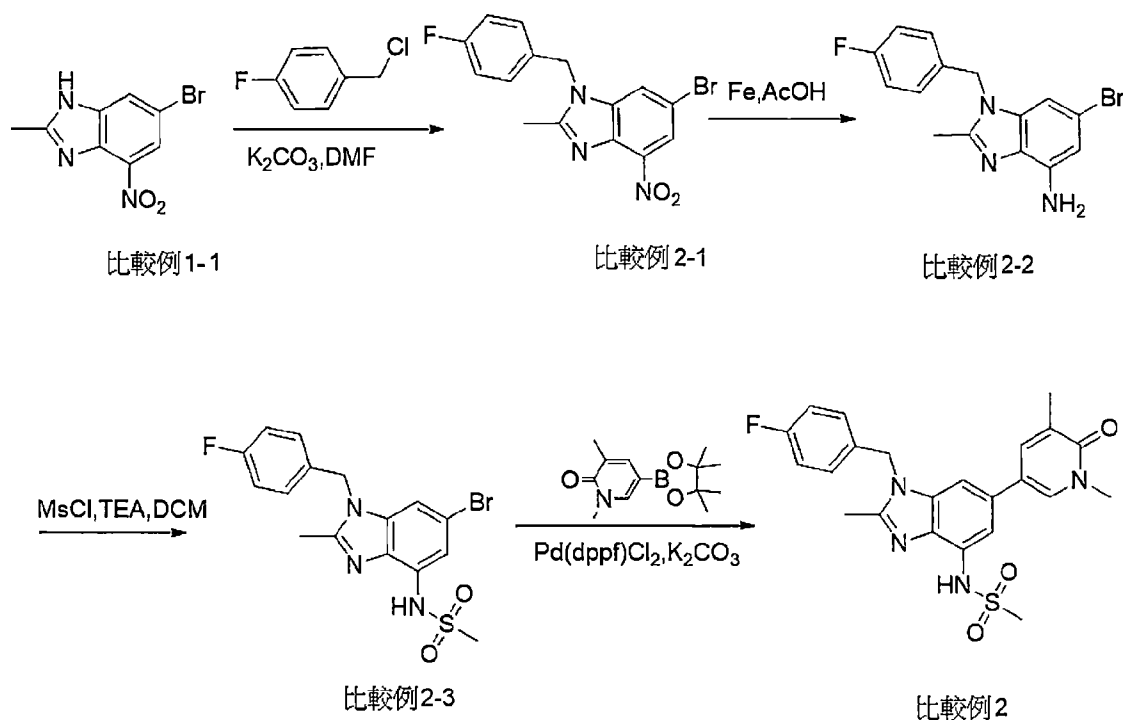
將化合物 1-4 (0.30g) 溶於二氯甲烷 10mL 中, 加入三乙胺 (0.31g), 加入乙基磺醯氯 (0.30g), 室溫攪拌 2 小時, 濃縮。加入 1,4-二

氧六環 7.5mL 及氫氧化鈉水溶液 (10%, 2.5mL), 70°C 攪拌 3 小時, 冷卻, 加入飽和氯化銨溶液 100 mL, 乙酸乙酯萃取 3 次, 有機相合併, 飽和食鹽水洗滌 3 次, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 柱層析純化

DCM:MeOH=100:3, 得黃色固體, 0.08g, 即為比較例 1。LCMS: $[M+1]^+ = 485.1$ 。

[比較例 2]

【0105】



【0106】 比較例 2-1 的合成

比較例 1-1 (1.00g) 溶於 15ml DMF, 加入碳酸鉀 (2.00g)、4-氟氯苄 (0.67g), 室溫攪拌過夜, 加入 50ml 水, 50ml EA 萃取三次, 有機相合併, 濃縮, 柱層析 (PE:EA=50:50), 得黃色固體, 即為比較例 2-1, 0.80。

【0107】 比較例 2-2 的合成

比較例 2-1 (0.80g) 溶於 10ml 醋酸，加入鐵粉 (0.60g)，60°C 反應 2 小時，濃縮，加入飽和碳酸鈉水溶液 100mL，乙酸乙酯萃取，濃縮，柱層析 (PE:EA=20:80)，得黃色固體，即為比較例 2-2，0.60g。

【0108】 比較例 2-3 的合成

將比較例 2-2 (0.60g)、三乙胺 (0.55g) 溶於 10ml DCM，滴加甲基磺醯氯 (0.31g)，室溫反應 2h。倒入水 (50ml)，二氯甲烷 20ml 萃取三次，飽和食鹽水 20ml 洗滌 3 次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。柱層析純化 PE:EA=30:70，得黃色固體，即為比較例 2-3，0.50g。

【0109】 比較例 2 的合成

將比較例 2-3 (0.41g)、1-M1 (0.25g)、K₂CO₃ (0.41g)、Pd(dppf)Cl₂ (0.08g) 置於二氧六環 10mL 及水 2mL，80°C 反應 4 小時。冷卻，倒入 30mL 水中，EA 30mL 萃取三次，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。柱層析純化 MeOH:DCM=10:90，得灰色固體，即比較例 2，40 mg。

LCMS: [M+1]⁺ = 455.1

[藥理實驗]

【0110】 實驗例 1：本發明化合物抑制 BRD4(D1)及 BRD4(D2)的活性檢測 (IC₅₀)

採用 (+)-JQ1 作為對照化合物，體外評價本發明化合物抑制 BRD4(D1)及 BRD4(D2)的活性。

在 384 孔聚苯乙烯板中進行 BRD4(D1)及 BRD4(D2)檢定。首先在 DMSO 中連續稀釋待測化合物且將待測化合物/DMSO 轉移至 384 板孔

中。在前述檢定中，DMSO 的最終濃度為 0.1%。在 384 板孔中添加 2 倍體積的蛋白/多肽混合物，接著再添加 2 倍體積的檢定混合物，搖動 30s。在室溫下將板培育 2h，隨後在 EnVision 上讀 HTRF 訊號。

用方程式 (1) 在 Excel 中將資料擬合以獲得抑制率的值。

方程式 (1)：抑制率 (%) = (最大值-訊號值) / (最大值-最小值) *100

使用 GraphPad Prism 5.0 軟體運用方程式 (2) 擬合數據進行 IC₅₀ 測定。

方程式 (2)：Y=底+(高-底) / (1+10[^]((LogIC₅₀-X)*斜率))；其中，Y 表示抑制百分數 (%)；X 表示待測化合物的濃度。

實施例的 IC₅₀ 數據提供於下表中，其中，A 表示 IC₅₀ < 100nM；B 表示 IC₅₀ 為 100-300nM；C 表示 IC₅₀ > 300nM。

【0111】 表 8

實施例	BRD4(D1) IC ₅₀ (nM)	BRD4(D2) IC ₅₀ (nM)
(+) -JQ1	16	50
1	7.0	2.5
2	10.4	3.0
3	12.7	3.2
4	14.6	4.0
5	4.2	1.4
6	7.6	2.8
7	52.4	10.8
8	39.9	6.0
9	B	B
10	C	C
11	C	B
12	B	B
13	B	B
14	B	C
15	C	B
16	B	A
17	C	C
18	6.9	1.7
19	9.1	1.6

20	12.8	2.5
21	6.1	1.8
22	A	A
23	A	A
24	A	A
25	A	A
26	A	A
27	A	A
28	A	A
29	A	A
30	A	A
31	A	A
32	A	A
33	A	A
34	106.6	31.0
35	45.1	5.3
36	15.0	2.9
37	C	C
38	7.3	2.2
39	21.2	7.9
40	10.5	2.5
41	1.0	0.4
42	A	A
43	A	A
44	A	A
45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
51	A	A
52	A	A
53	A	A
54	A	A
55	A	A
56	A	A
57	A	A
58	1.6	0.5
59	1.2	0.5
60	B	B
61	A	A
62	1.3	1.2
63	A	A
64	1.1	0.5
65	A	A
66	A	A
67	A	A
68	A	A

表 8 示範性地列舉本發明化合物對於 BRD4(D1)及 BRD4(D2)的抑制

能力，可以看出，本發明化合物表現出與陽性對照化合物 (+) -JQ1 相當、甚至更強的抑制 BRD4 的活性。

【0112】 實驗例 2：藥代動力學試驗

雄性 SD 大鼠來源於北京維通利華實驗動物技術有限公司，將大鼠分組，每組 3 隻，分別單次灌胃給予待測樣品的混懸液（5mg/kg-20mg/kg）。動物在實驗前禁食過夜，禁食時間從給藥前 10 小時至給藥後 4 小時。給藥後 0.25、0.5、1、2、4、7、24 小時採血。使用眼底靜脈叢採血，放於 EDTA-K2 抗凝管中。樣品於 4°C 以 4000rpm 離心 10 分鐘，血漿轉移至離心管中使用蛋白質沉澱法萃取待測化合物，萃取液藉由 LC-MS/MS 分析。表 9 為化合物在大鼠中的 PK 數據。

【0113】 表 9

化合物	口服劑量 (mg/kg)	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)
比較例 1	10	8.8	140	526
比較例 2	10	3.7	206	592
實施例 18	10	3.4	224	2286
實施例 19	10	4.5	730	9433
實施例 23	10	3.3	407.3	2826
實施例 25	20	12.1	1230	13479
實施例 27	10	3.8	1003	8497
實施例 39	10	4.1	1700	23988
實施例 58	10	2.3	1960	5097
實施例 59	5	2.3	3287	10241
實施例 64	6.7	3.5	1475	5586

【0114】 本發明提供的化合物理想為具有多種給藥方式的藥物組合物。最理想，前述藥物組合物為口服給藥。此種藥物組合物及其製備過程在所屬領域中為習知技術，例如，雷明頓(REMINGTON)：《藥學科學和實踐》(THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995)。式 (I) 所示化合物在比較寬的

劑量範圍內均有效。

【0115】 例如，日劑量正常範圍通常為日總劑量約 1mg 到約 200mg (每日總劑量)，理想地，日總劑量為 1mg 至 150mg，更理想地，日總劑量為 1mg 至 50mg。在部分情況下，劑量標準低於上述範圍的下限可能亦足夠，而在其他部份情況下，大劑量仍然可用。上述劑量範圍不會以任何方式限制本發明的保護範圍。可以理解為，本發明提供的化合物的實際給藥劑量將由醫生根據相關情況決定，包含治療的條件、給藥途徑的選擇、實際給藥的化合物及複合物、年齡、體重、個別病人的反應以及病人症狀的嚴重程度等。

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

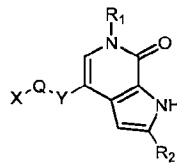
※IPC 分類：

【發明名稱】

作為溴結構域蛋白質抑制劑的化合物和組合物

【中文】

本發明關於一種溴結構域抑制劑。本發明亦提供包含此種化合物的組合物及製劑，及使用及製備此種化合物的方法。



式 (I)

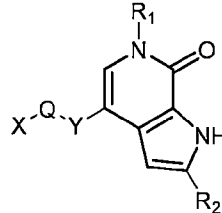
【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖1

【本代表圖之符號簡單說明】：無

申請專利範圍

1. 一種化合物或其藥學上可接受的鹽，其特徵係，前述化合物如式I所示，



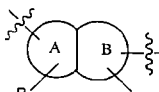
式 (I)

其中，

R₁及R₂分別獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基或C₅₋₁₀雜芳基，前述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基或C₅₋₁₀雜芳基任意地被C₁₋₆烷基、-NH₂、-OH、C₆₋₁₀芳基或C₅₋₁₀雜芳基取代；前述C₅₋₁₀雜芳基具有1個、2個或3個分別獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；

Q不存在或選自C₁₋₆亞烷基、-SO₂-或-NH-，前述C₁₋₆亞烷基或-NH-任意地被鹵素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基取代；

X選自H、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基或C₅₋₁₀雜芳基，前述C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基或C₅₋₁₀雜芳基任意地被鹵素、鹵代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氧羰基或C₁₋₆烷基-SO₂-取代；

Y為 ，其中A環為含有0、1、2或3個分別獨立地選自N、O或S的雜原子的5或6元環；B環為苯基或含有0、1、2或3個分別獨立地選自N、O或S的雜原子的C₅₋₆雜芳基；

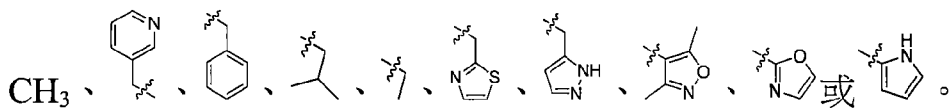
R₃及R₄不存在或分別獨立地選自H、鹵素、羥基、胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆

烷氧基、氰基、氧代基或-N(R₅)-SO₂-R₆；

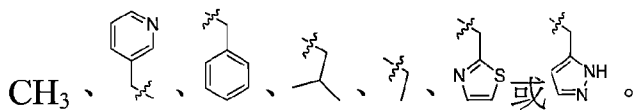
R₅及R₆分別獨立地選自H、C₁₋₆烷基或鹵素取代的C₁₋₆烷基。

2. 如申請專利範圍第1項所記載之化合物，其中，R₁選自H、C₁₋₄烷基、苯基或C₅₋₆雜芳基，前述C₁₋₄烷基、苯基或C₅₋₆雜芳基任意地被C₁₋₆烷基、-NH₂、苯基或C₅₋₆雜芳基取代。
3. 如申請專利範圍第1或2項所記載之化合物，其中，前述雜芳基具有1個、2個或3個分別獨立地選自氮或硫的雜原子。

4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項所記載之化合物，其中，R₁為H、-




5. 如申請專利範圍第1至4項中任一項所記載之化合物，其中，R₁為H、-



6. 如申請專利範圍第1至5項中任一項所記載之化合物，其中，R₂為H或C₁₋₃烷基。

7. 如申請專利範圍第1至6項中任一項所記載之化合物，其中，R₂為H或-CH₃。

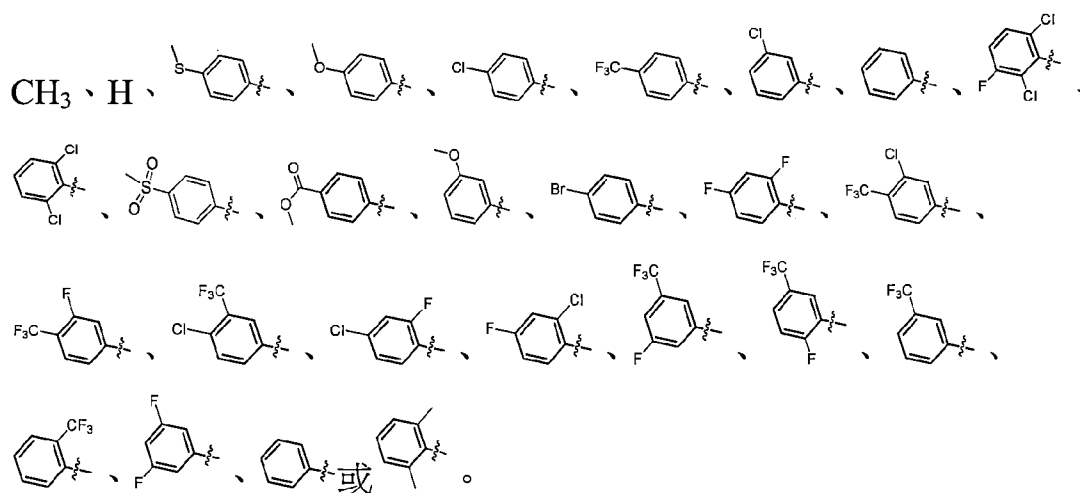
8. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所記載之化合物，其中，Q不存在或選自-CH₂-、、-NH-或-SO₂-。

9. 如申請專利範圍第1至8項中任一項所記載之化合物，其中，X選自H、C₁₋₃烷基或苯基，前述苯基未取代或任意地被鹵素、鹵代C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃烷氧羰基或C₁₋₃烷基-SO₂-取代。

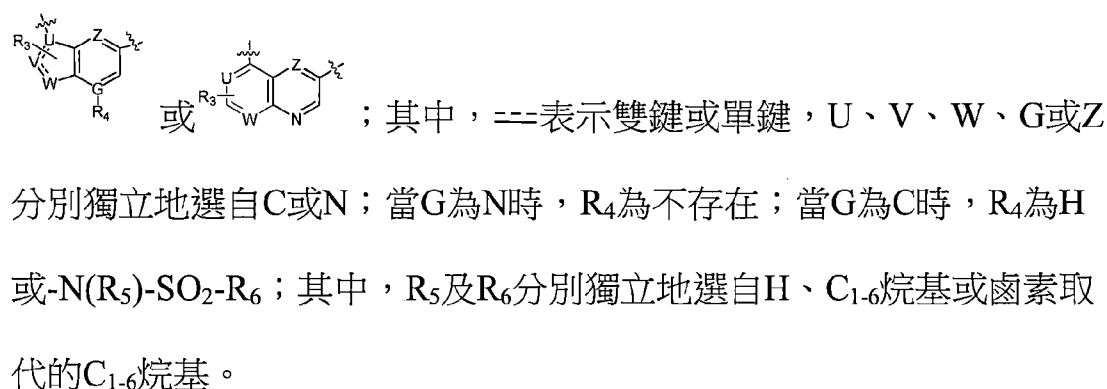
10. 如申請專利範圍第1至9項中任一項所記載之化合物，其中，X選自H、

C₁₋₃烷基或苯基，前述苯基未取代或任意地被F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、甲硫基、甲氧基羰基或甲基-SO₂-取代。

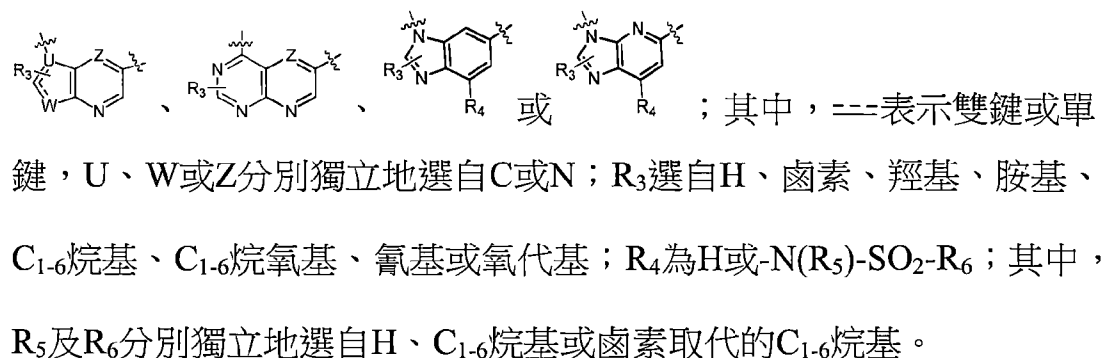
11. 如申請專利範圍第1至10項中任一項所記載之化合物，其中，X為-



12. 如申請專利範圍第1至11項中任一項所記載之化合物，其中，Y選自



13. 如申請專利範圍第1至12項中任一項所記載之化合物，其中，Y選自



14. 如申請專利範圍第1至13項中任一項所記載之化合物，其中，R₃為H、

C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基或氧代基。

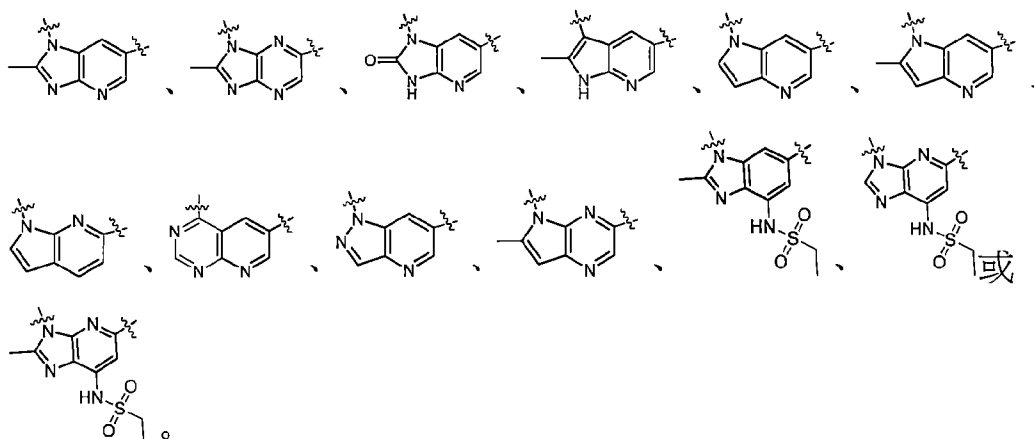
15. 如申請專利範圍第1至14項中任一項所記載之化合物，其中，R₃為H、甲基或氧代基。

16. 如申請專利範圍第1至15項中任一項所記載之化合物，其中，R₄為-N(R₅)-SO₂-R₆。

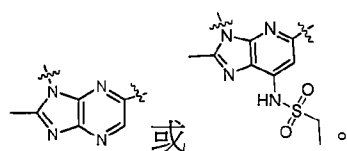
17. 如申請專利範圍第1至16項中任一項所記載之化合物，其中，R₅及R₆分別獨立地選自H或C₁₋₆烷基。

18. 如申請專利範圍第1至17項中任一項所記載之化合物，其中，R₅及R₆分別獨立地選自H、甲基或乙基。

19. 如申請專利範圍第1至18項中任一項所記載之化合物，其中，Y為



20. 如申請專利範圍第1至19項中任一項所記載之化合物，其中，Y為



21. 一種化合物或其藥學上可接受的鹽，其特徵係，前述化合物為：

- (1) 4-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-1H咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；

- (2) 4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (3) 6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(甲硫基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (4) 6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (5) 4-(1-(3-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (6) 4-(1-苄基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (7) 4-(1,2-二甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (8) 6-甲基-4-(2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (9) 甲基 4-((2-甲基-6-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸酯；
- (10) 6-苄基-4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (11) 6-異丁基-4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (12) 6-乙基-4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；

- (13) 4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-2-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (14) 4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(噻唑-2-甲基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (15) 4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(吡啶-2-甲基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (16) 4-(1-(3-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-2-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (17) 4-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(吡啶-3-甲基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (18) 4-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (19) 6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (20) 4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (21) 4-(1-(1-(4-氯苄基)乙基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]對二氮雜苯-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (22) 4-(1-苄基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (23) 4-(1-(3-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；

- (24) 4-(1-(2-氟-5-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (25) 4-(1-(3-氟-5-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (26) 4-(1-(2-氟-4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (27) 4-(1-(3-三氟甲基-4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (28) 4-(1-(3-氟-4-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (29) 4-(1-(3-氯-4-三氟甲基苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (30) 4-(1-(3-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (31) 4-(1-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (32) 4-(1-(4-溴苄基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-6-甲基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (33) 6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(甲磺醯基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；
- (34) 1-(4-氯苄基)-6-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-酮；

- (35) 4-(3-(1-(2,6-二氯-3-氟苄基)乙基)-2-甲基-1H-吡咯並[2,3-b]吡啶-5-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (36) 4-(1-(2,6-二氯苄基)-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (37) 4-(4-((4-氯苄基)胺基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (38) 4-(1-(2,6-二氯苄基)-2-甲基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (39) 4-(1-(4-氯苄基)-1H-吡啶並[4,3-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (40) 4-(1-((4-氯苄基)硫醯基)-1H-吡咯並[2,3-b]吡啶-6-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮；
- (41) N-(1-(4-氯苄基-2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺)；
- (42) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (43) N-(1-(4-甲氧基苄基-2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺)；
- (44) N-(1-(1-(4-氯苄基)乙基)-2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (45) N-(1-苄基-2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；

- (46) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (47) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (48) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (49) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(2-氟-4-氯苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (50) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-(三氟甲基)-4-氯苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (51) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (52) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-氯-4-(三氟甲基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (53) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(3-氯苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (54) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(2,4-二氟苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (55) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(4-溴苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (56) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(4-(甲磺醯基)苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；

- (57) N-(2-甲基-6-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-1-(2-氯-4-氟苄基)-1H-苯並[d]咪唑-4-基)乙基磺醯胺；
- (58) N-(5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3-(4-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (59) N-(3-(2,4-二氟甲基苄基)-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (60) N-(3-(1-(4-氯苄基)乙基)-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (61) N-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (62) N-(3-(3,5-二氟苄基)-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (63) N-(5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (64) N-(3-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (65) N-(2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3-(4-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (66) N-(2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；
- (67) N-(3-(3,5-二氟苄基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺；或

- (68) N-(3-(2,6-二甲基苄基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-氧-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)乙基磺醯胺。
22. 一種6-甲基-4-(2-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的晶型，其特徵係，前述晶型的X射線粉末衍射譜圖具有衍射角 2θ 為 $13.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $26.0\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。
23. 如申請專利範圍第22項所記載之晶型，其中，前述晶型的X射線粉末衍射譜圖具有衍射角 2θ 為 $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $13.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.8\pm 0.2^\circ$ 、 $26.0\pm 0.2^\circ$ 、 $26.8\pm 0.2^\circ$ 的特徵峰。
24. 如申請專利範圍第22或23項所記載之晶型，其中，前述晶型為無水物。
25. 一種藥物組合物，其特徵係，包含治療有效量的申請專利範圍第1至21項中任一項所記載之化合物及/或申請專利範圍第22至24項中任一項所記載之晶型及藥學上可接受的輔料。
26. 如申請專利範圍第25項所記載之藥物組合物，其中，前述化合物與前述輔料的比重在約0.001至約10的範圍內。
27. 一種製備藥物的用途，其特徵係如申請專利範圍第25或26項所記載之藥物組合物或申請專利範圍第1至21項中任一項所記載之化合物及/或申請專利範圍第22至24項中任一項所記載之晶型。
28. 如申請專利範圍第27項所記載之用途，其中，前述藥物用於治療或預防癌症、自身免疫疾病、炎性疾病、神經變性疾病、心血管障礙、腎病症、病毒感染及/或肥胖。

29. 如申請專利範圍第28項所記載之用途，其中，前述的癌症選自B急性淋巴細胞白血病、伯基特氏淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、原發性漿細胞白血病、大細胞神經內分泌癌、結腸癌、直腸癌、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺癌、膠質母細胞瘤、鱗狀細胞食管癌、脂肪肉瘤、黑素瘤、胰腺癌、腦癌或肺癌。
30. 如申請專利範圍第27項所記載之用途，其中，前述藥物用作BET抑制劑。
31. 如申請專利範圍第30項所記載之用途，其中，前述藥物用作BRD4抑制劑。
32. 一種治療由BET介導的疾病的方法，其特徵係，向治療對象施用包含申請專利範圍第1至21項中任一項所記載之化合物及/或申請專利範圍第22至24項中任一項所記載之晶型及/或申請專利範圍第25或26項所記載之藥物組合物。
33. 如申請專利範圍第32項所記載之方法，其中，前述的BET包含BRD4。
34. 如申請專利範圍第32或33項所記載之方法，其中，前述BET介導的疾病係癌症。
35. 如申請專利範圍第34項所記載之方法，其中，前述的癌症選自B急性淋巴細胞白血病、伯基特氏淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、原發性漿細胞白血病、大細胞神經內分泌癌、結腸癌、直腸癌、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺癌、膠質母細胞瘤、鱗狀細胞食管癌、脂肪

肉瘤、黑素瘤、胰腺癌、腦癌或肺癌。

36. 如申請專利範圍第32至35項中任一項所記載之方法，其中，前述治療對象為人類。

△
○
△
△

△
○
△
△

