



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201326169 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101141080

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/11/04

美國

61/555,902

(71)申請人：亞弗克希斯公司 (美國) AFRAXIS, INC. (US)

美國

(72)發明人：坎貝爾 大衛 CAMPBELL, DAVID (US)；德藍 薩吉歐 G (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：82 項 圖式數：3 共 343 頁

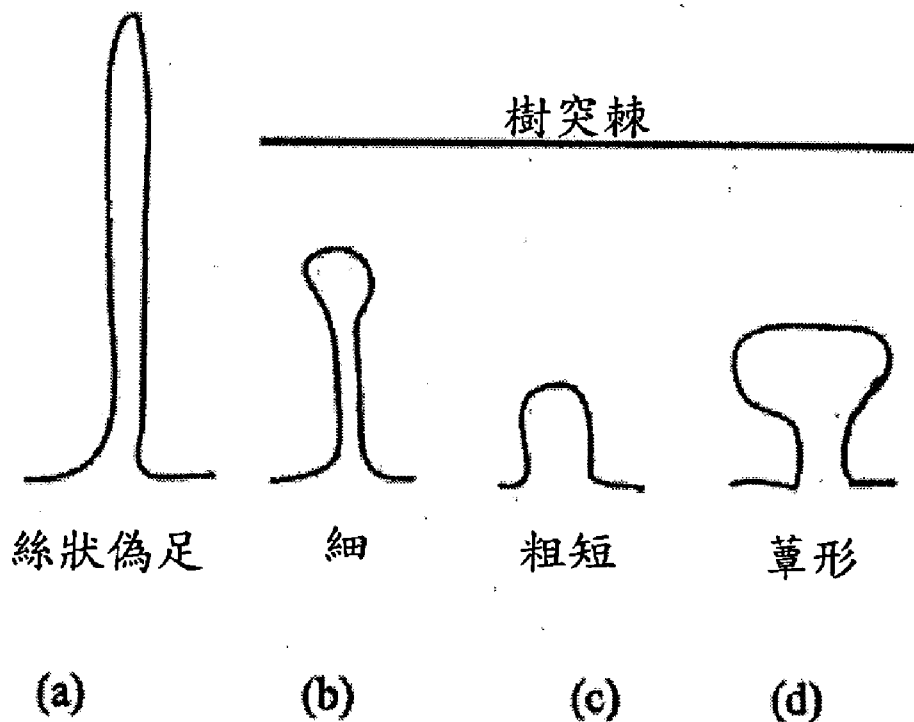
(54)名稱

用於治療細胞增生性病徵之 P A K 抑制劑

PAK INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CELL PROLIFERATIVE DISORDERS

(57)摘要

本文提供 PAK 抑制劑和利用 PAK 抑制劑治療細胞增生性病徵及/或 CNS 病徵之方法。

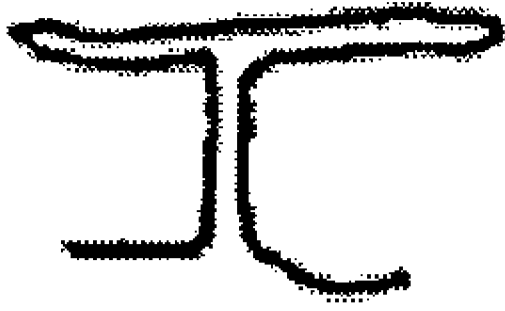




:

橢球形

(e)



扁平

(f)



分枝

(g)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201326169 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101141080

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/11/04

美國

61/555,902

(71)申請人：亞弗克希斯公司 (美國) AFRAXIS, INC. (US)

美國

(72)發明人：坎貝爾 大衛 CAMPBELL, DAVID (US)；德藍 薩吉歐 G (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：82 項 圖式數：3 共 343 頁

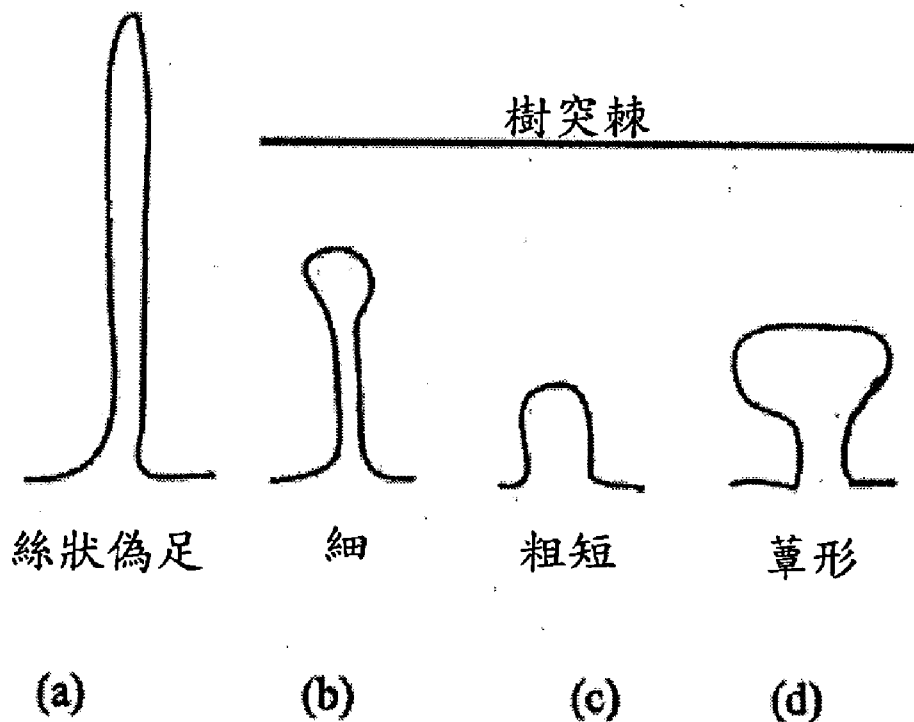
(54)名稱

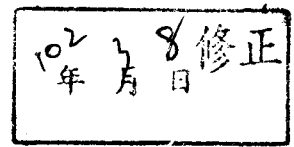
用於治療細胞增生性病徵之 P A K 抑制劑

PAK INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CELL PROLIFERATIVE DISORDERS

(57)摘要

本文提供 PAK 抑制劑和利用 PAK 抑制劑治療細胞增生性病徵及/或 CNS 病徵之方法。





發明摘要

※ 申請案號：101141080

※ 申請日：

※IPC分類：

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

用於治療細胞增生性病變之 PAK 抑制劑

PAK INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CELL PROLIFERATIVE DISORDERS

【中文】

本文提供 PAK 抑制劑和利用 PAK 抑制劑治療細胞增生性病變及/或 CNS 病變之方法。

【英文】

Provided herein are PAK inhibitors and methods of utilizing PAK inhibitors for the treatment of cell proliferative disorders and/or CNS disorders.

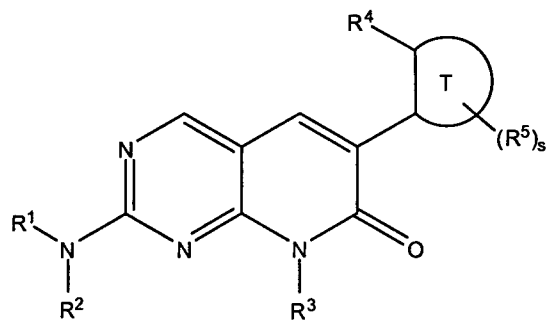
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式 Ia

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)

用於治療細胞增生性病症之 PAK 抑制劑

PAK INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CELL PROLIFERATIVE DISORDERS

【技術領域】

相關申請案的交叉引用

[0001] 本申請案主張 2011 年 11 月 4 日申請之美國臨時申請案第 61/555,902 號的優先權權益，該申請案以全文引用方式併入本文中。

【先前技術】

[0002] 癌症，也稱為惡性腫瘤，其之特徵在於細胞異常生長。有超過 100 種以上的癌症，包括乳癌、皮膚癌、肺癌、結腸癌、腦癌、前列腺癌、腎臟癌、卵巢癌、中樞神經系統癌症、白血病和淋巴瘤。癌症症狀根據其癌症類型廣泛地不同。癌症治療包括化學療法、放射線及手術。

[0003] 若干癌症與 p21-活化激酶表現及/或活化的變化有關，p21-活化激酶在生長因子訊息傳導網路和控制細胞增殖、細胞極化、侵入和肌動蛋白細胞骨架的組織之致癌過程上扮演重要角色。再者，已將一些癌症，例如影響認知機能的癌症，與樹突棘之形態及/或密度的變化相關聯，樹突棘為神經元之樹突軸的膜狀突起，其充當突觸形成、維持及功能之高度特殊化結構。

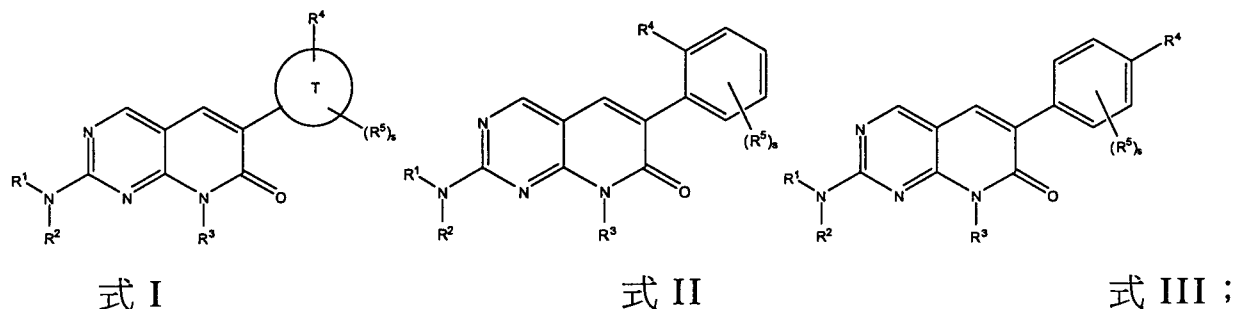
[0004] 中樞神經系統(CNS)病症之特徵為多種衰弱性情感及認知障礙。舉例而言，患阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)個體之臨床徵象為進行性認知退化。全球約 2400 萬人患有癡呆症，此等病例中之 60% 歸因於阿茲海默氏病。

[0005] CNS 病症和癌症之影響對罹病者以及其家庭之生活品質具毀滅性。此外，癌症和 CNS 病症強加給社會巨大的健康照護負擔。

【發明內容】

[0006] 本文描述化合物、組合物，以及用於治療罹患細胞增生性病徵的個體之方法，該治療藉由投與個體治療有效量之 p21 活化激酶 (PAK) 抑制劑，例如本文所述之 PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PAK5 或 PAK6 的抑制劑。絲胺酸/蘇胺酸激酶之 p21-活化激酶 (PAK) 家族在生理過程包括活動力、存活、有絲分裂、轉錄及轉譯上具關鍵功能。PAKs 具演化保留性及廣泛地表現在各種組織中，並且在多種癌症類型中為異常地表現及/或活化。在一些具體例中，投與一或多種第 I 組 PAK (PAK1、PAK2 及/或 PAK3) 及/或第 II 組 PAK (PAK4、PAK5 及/或 PAK6) 的抑制劑以抑制異常細胞增殖。

[0007] 在一個態樣中為具有式 I、式 II 或式 III 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



其中：

環 T 為芳基或雜芳基環；

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為未經取代烷基或經取代或未取代的胺基、醯胺基、硝基、芳硫基、烷基亞磺、芳基亞磺、烷基磺、芳基磺、芳氧基、烷醯基側氧基、醯胺、酯、烷醯基、氰基、芳基或雜芳基所取代之烷基；取代或未取代的烷氧基；取代或未取代的芳烷氧基；取代或未取代的雜烷基；取代或未取代的環烷基；取代或未取代的環烷基烷基；取代或未取代的雜環烷基；取代或未取代的雜環烷基烷基；螺-環烷基-雜環烷基；-亞烷基-S(=O) R^9 ；-亞烷基-S(=O) $_2R^9$ ；或-S(=O) $_2R^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環

烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為經由 R^4 碳原子連接到環 T 或苯環之取代或未取代的雜芳基或經由 R^4 碳原子連接到環 T 或苯環之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

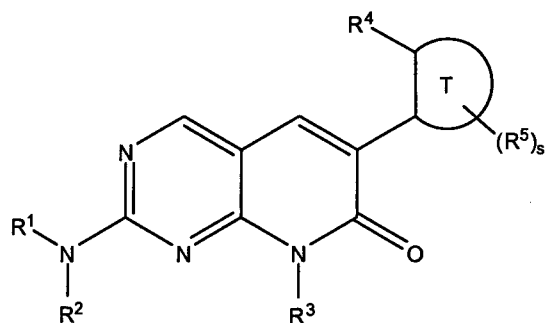
各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且 s 為 0 至 4。

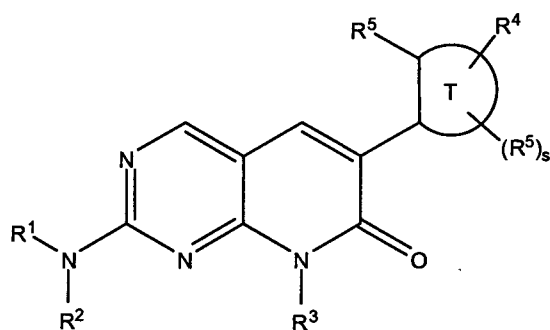
[0008] 在一些具體例中是具有式 I 結構之化合物。

[0009] 在一個精化例中，具有式 I 結構之化合物具有式 Ia 結構：



式 Ia

[0010] 在另一個精化例中，式 I 化合物具有式 Ib 結構：



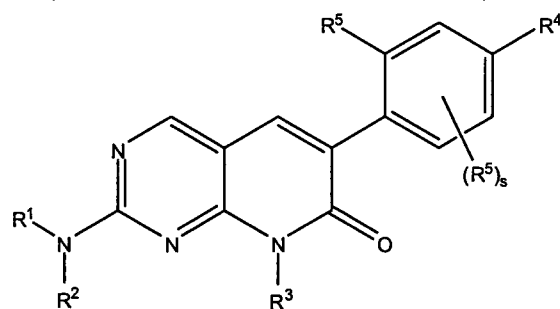
式 Ib

其中 s 為 0 至 3。

[0011] 在某些具體例中，式 I 化合物中的環 T 選自於吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、三嗪基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。

[0012] 在一些具體例中是具有式 II 結構之化合物。在一些具體例中是具有式 III 結構之化合物。

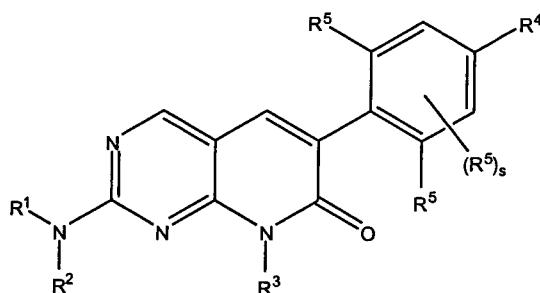
[0013] 在一個精化例中，具有式 III 結構之化合物具有式 IIIa 結構：



式 IIIa

其中 s 為 0 至 3。

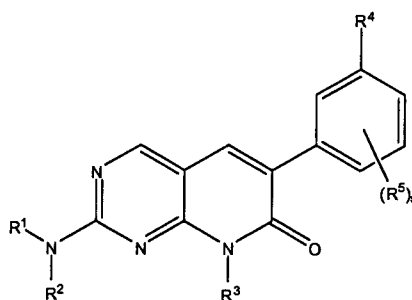
[0014] 在另一個精化例中，具有式 III 結構之化合物具有式 IIIb 結構：



式 IIIb；

其中 s 為 0 至 2。

[0015] 在另一個態樣中是具有式 IV 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物



式 IV

其中：

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為未經取代烷基或經取代或未取代的胺基、醯胺基、硝基、烷硫基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、芳氧基、烷醯基側氧基、醯胺、酯、烷醯基、氰基、環烷基、芳基、雜芳基或雜脂環所取代之烷基；取代或未取代的烷氧基；取代或未取代的芳烷氧基；取代或未取代的雜烷基；取代或未取代的環烷基；取代或未取代的環烷基烷基；取代或未取代的

雜環烷基；取代或未取代的雜環烷基烷基；螺-環烷基-雜環烷基；-亞烷基-S(=O)R⁹；-亞烷基-S(=O)₂R⁹；或-S(=O)₂R⁹；

R³ 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R⁴ 為經由 R⁴ 碳原子連接到苯環之取代或未取代的 6 員單環雜芳基環、經由 R⁴ 碳原子連接到苯基之取代或未取代的雙環雜芳基環或經由 R⁴ 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜環烷基；

各 R⁵ 獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R⁸ 獨立地為 H 或 R⁹；

各 R⁹ 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R¹⁰ 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R¹⁰ 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 為 0 至 4。

[0016] 在一些具體例中，式 IV 中的 R^4 為取代或未取代的 C 鍵聯之 6 員單環雜芳基環或取代或未取代的 C 鍵聯之雙環雜芳基環。在一精化例中， R^4 選自於吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗒基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基或咪唑吡啶基。

[0017] 在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^4 為取代或未取代的 C 鍵聯之雜芳基。在一精化例中， R^4 選自於吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗒基、三嗒基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。

[0018] 在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^4 為 C 鍵聯之雜環烷基。在一精化例中，雜環烷基選自於吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗒基。

[0019] 在某些具體例中，式 I-IV 中的各 R^5 獨立地選自於鹵素、-CN、-OH、-OCF₃、-OCF₃、-OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、-N(R¹⁰)₂、取代或未取代的烷基或取代或未取代的烷氧基。

[0020] 在某些具體例中，式 I-IV 中各 R^5 獨立地選自於鹵素、-N(R¹⁰)₂ 或取代或未取代的烷基。

[0021] 在一些具體例中，式 I-IV 中的 s 為 0。在一些具體例中，式 I-IV 中的 s 為 1。在一些具體例中，式 I-IV 中的 s 為 2。

[0022] 在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^3 為 H。在某些具體例中，式 I-IV 中的 R^3 為取代或未取代的烷氧基或取代或未取代的胺基。在某些具體例中，式 I-IV 中的 R^3 為取代或未取代的烷基或取代或未取代的雜烷基。

[0023] 在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^3 為取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基。在一精化例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。在另一個精化例中，雜環烷基為吡咯啶基、

四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。

[0024] 在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^3 為取代或未取代的環烷基烷基或取代或未取代的雜環烷基烷基。

[0025] 在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^3 為取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基。在一精化例中，芳基是苯基。在另一個精化例中，雜芳基是吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基或咪唑吡啶基。

[0026] 在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^3 是取代或未取代的芳基烷基或取代或未取代的雜芳基烷基。

[0027] 在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^2 是取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的烷氧基或取代或未取代的芳烷氧基。在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^2 為未經取代烷基或經取代或未取代的胺基、醯胺基、硝基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、醯胺、酯、烷醯基、氰基、芳基或雜芳基所取代之烷基。

[0028] 在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^2 為取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基。在一精化例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。在另一個精化例中，雜環烷基是吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。

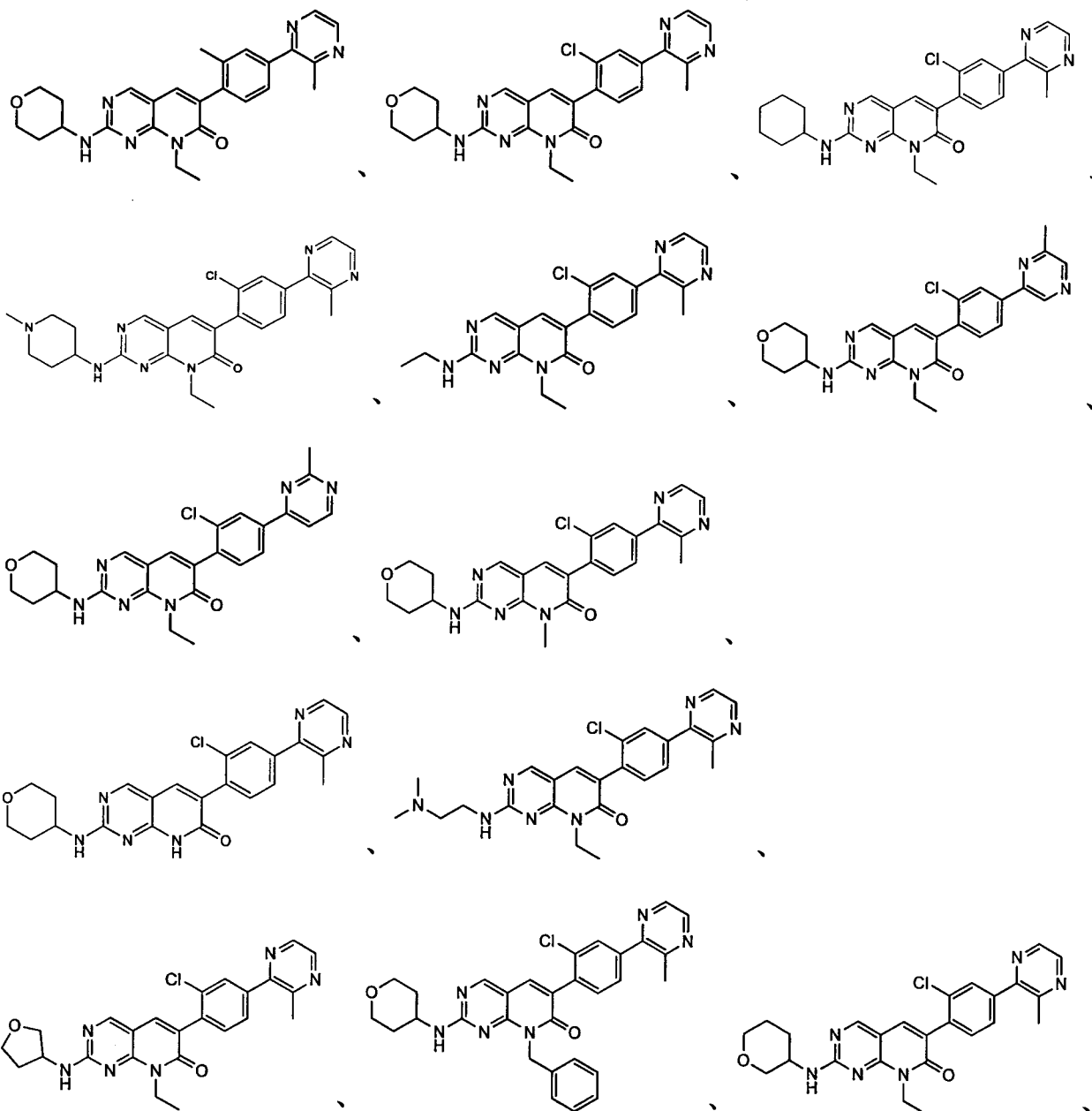
[0029] 在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^2 是取代或未取代的環烷基烷基或取代或未取代的雜環烷基烷基。在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^2 是螺-環烷基-雜環烷基。

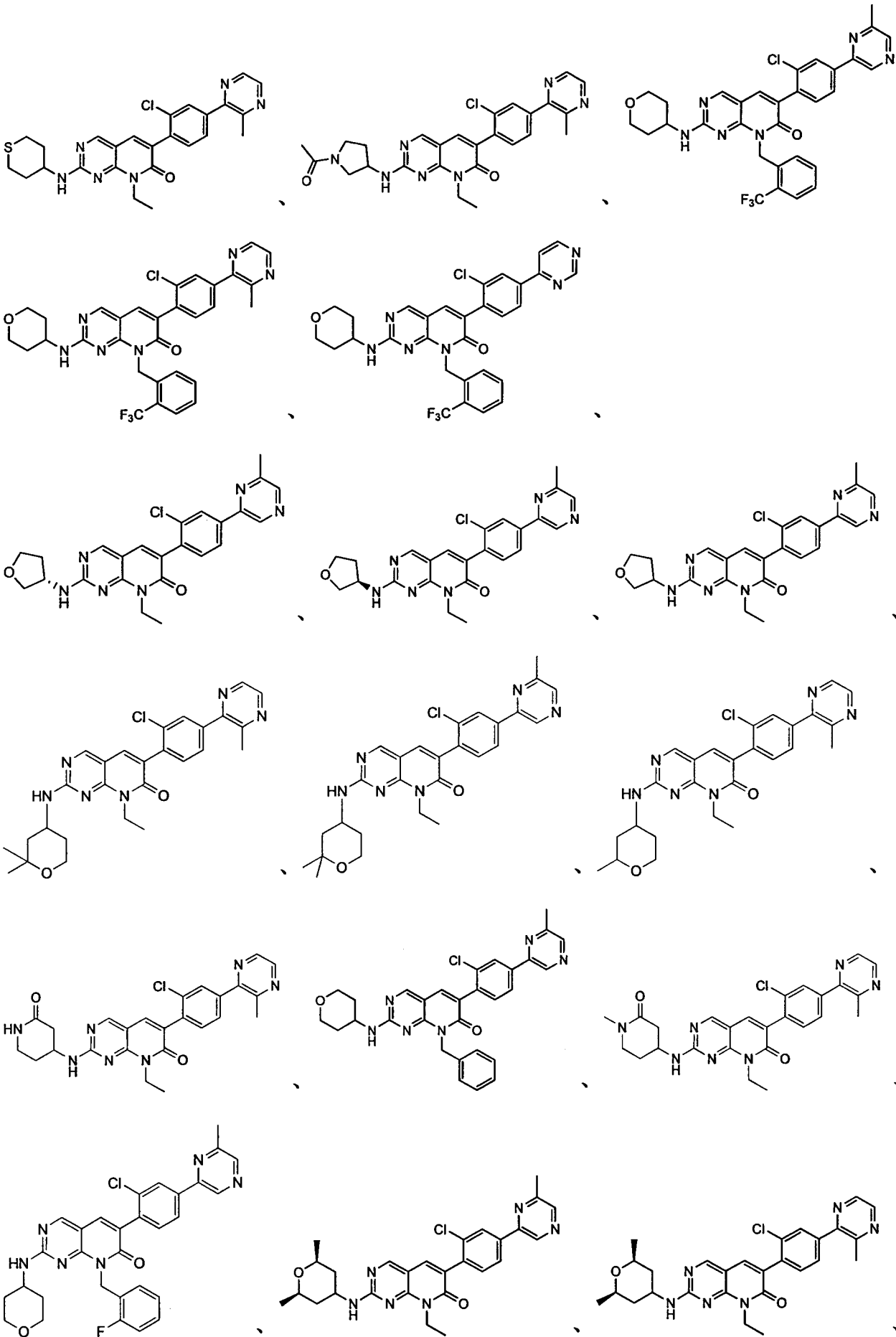
[0030] 在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^2 是 -亞烷基-S(=O) R^9 或 -亞烷基-S(=O) $_2R^9$ 。在一精化例中、-亞烷基-為 -CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-。

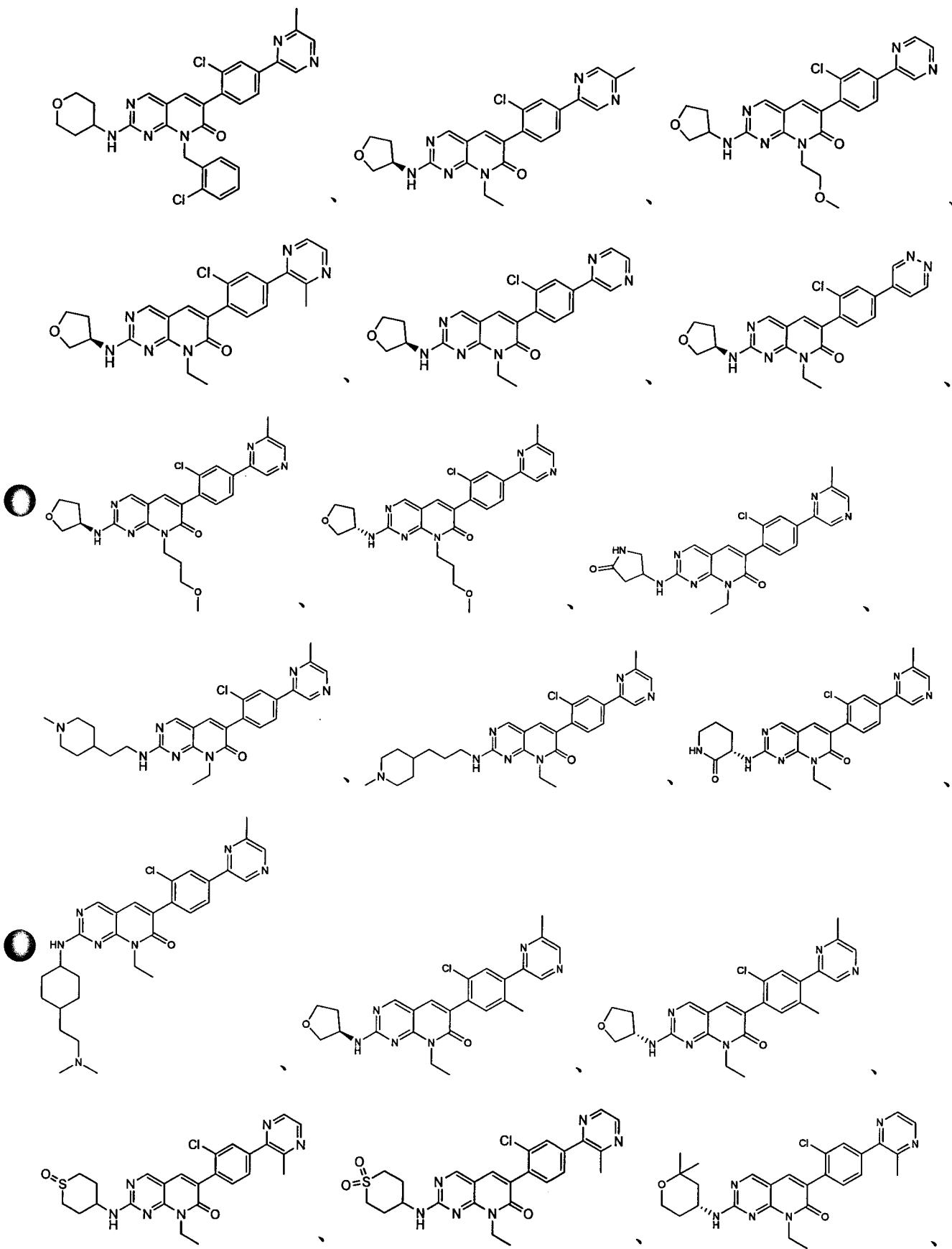
[0031] 在一些具體例中，式 I-IV 中的 R^2 是 -S(=O) $_2R^9$ 。

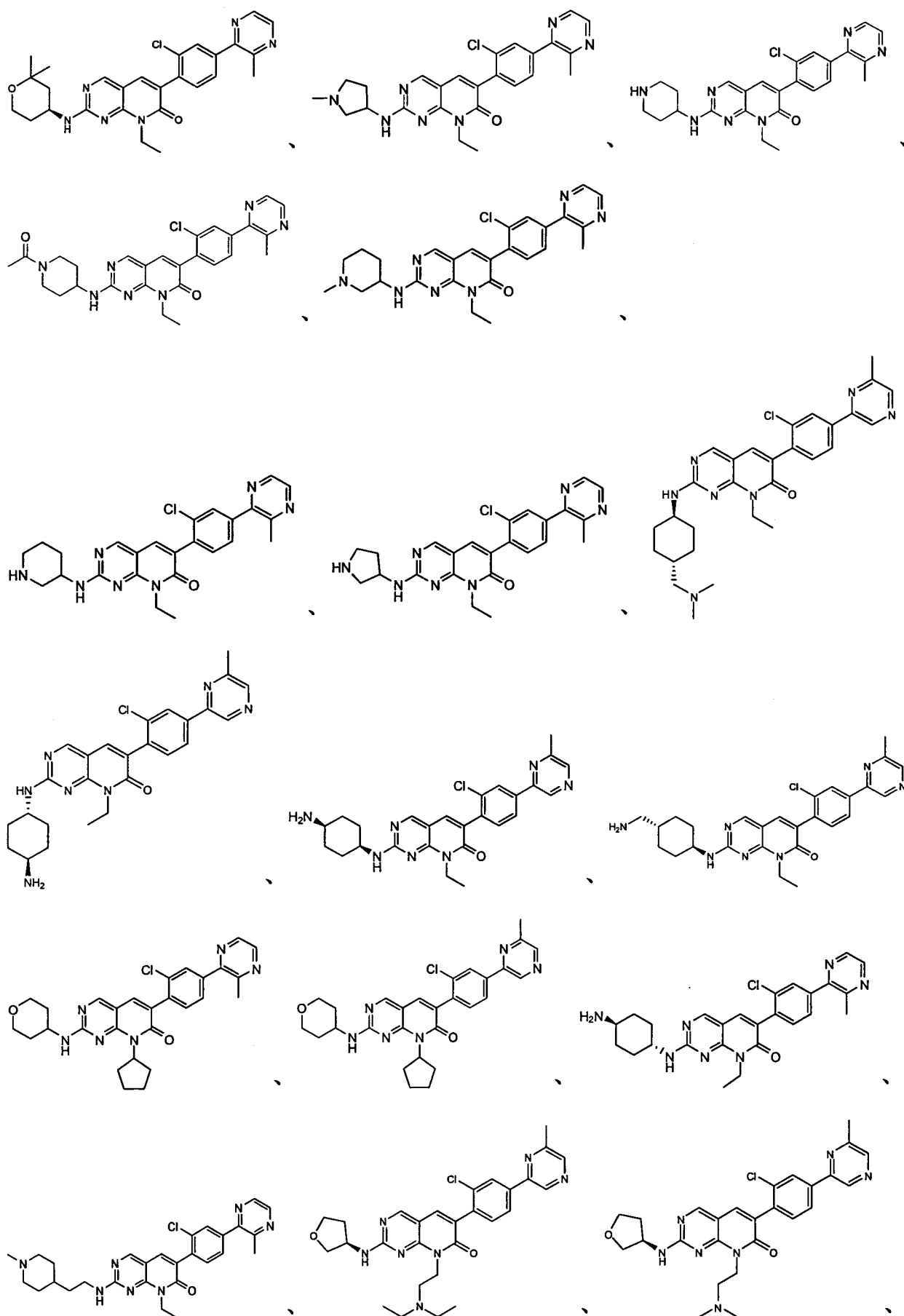
[0032] 在某些具體例中，式 I-IV 中的 R^1 是 H。在某些具體例中，式 I-IV 中的 R^1 為取代或未取代的烷基。

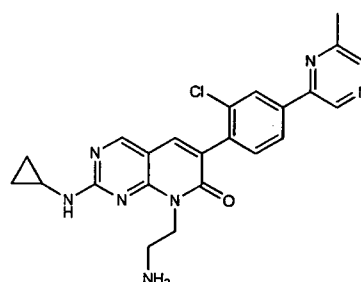
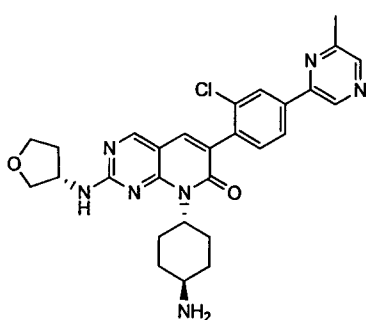
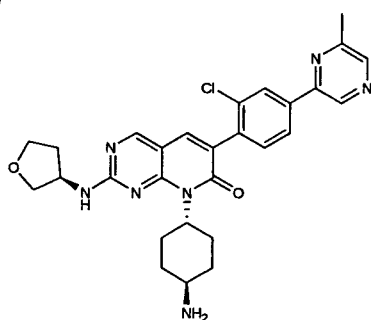
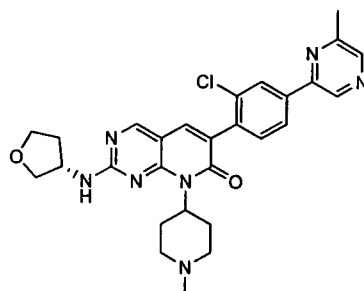
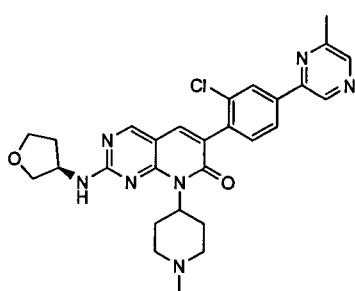
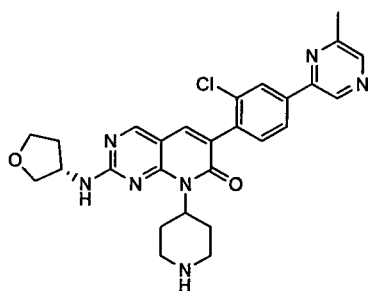
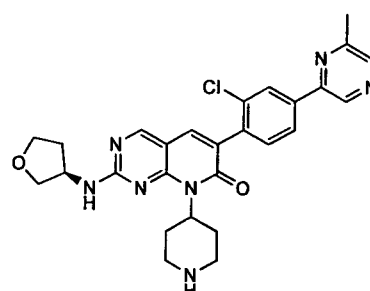
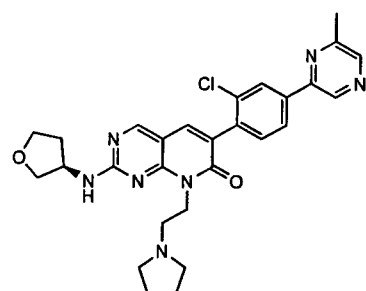
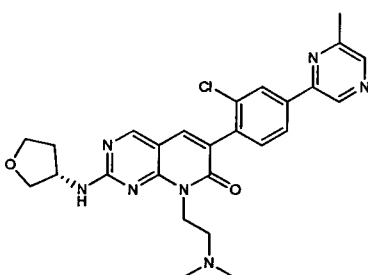
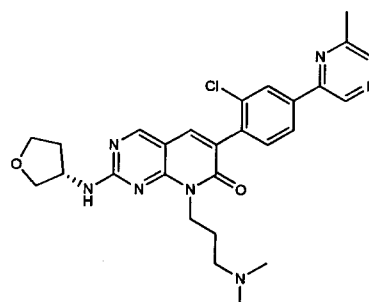
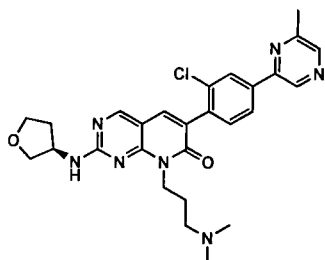
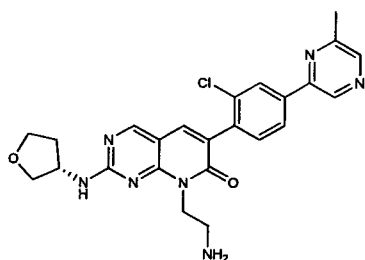
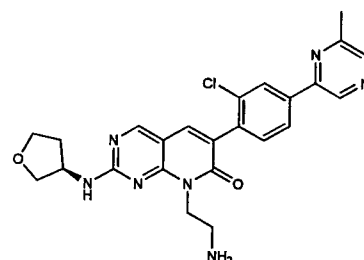
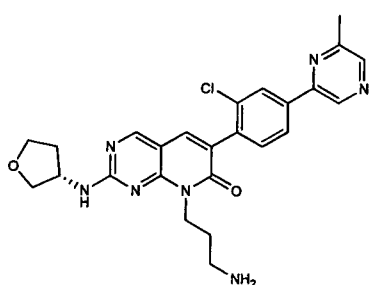
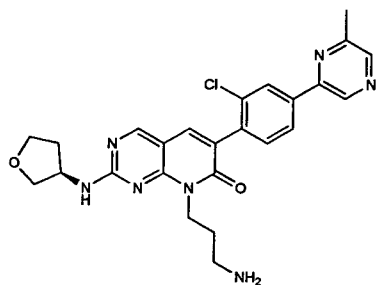
[0033] 在另一個態樣中為一種化合物，其選自於：

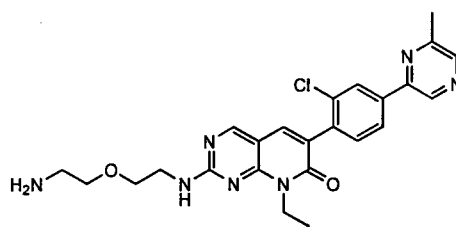
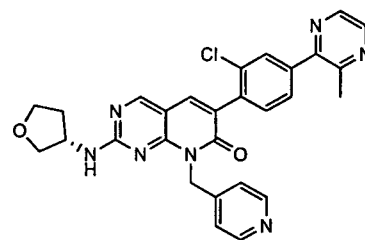
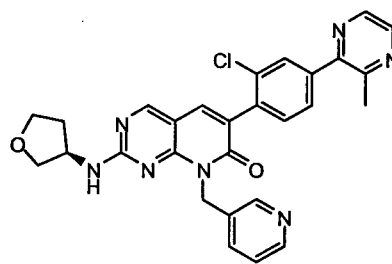
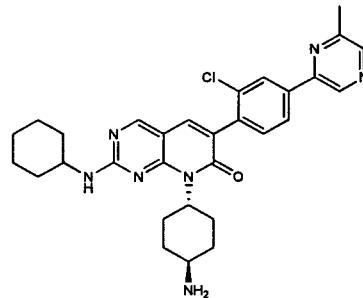
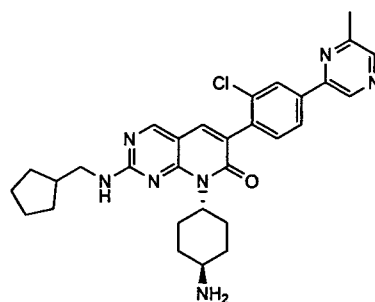
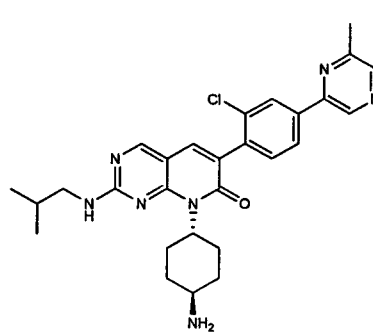


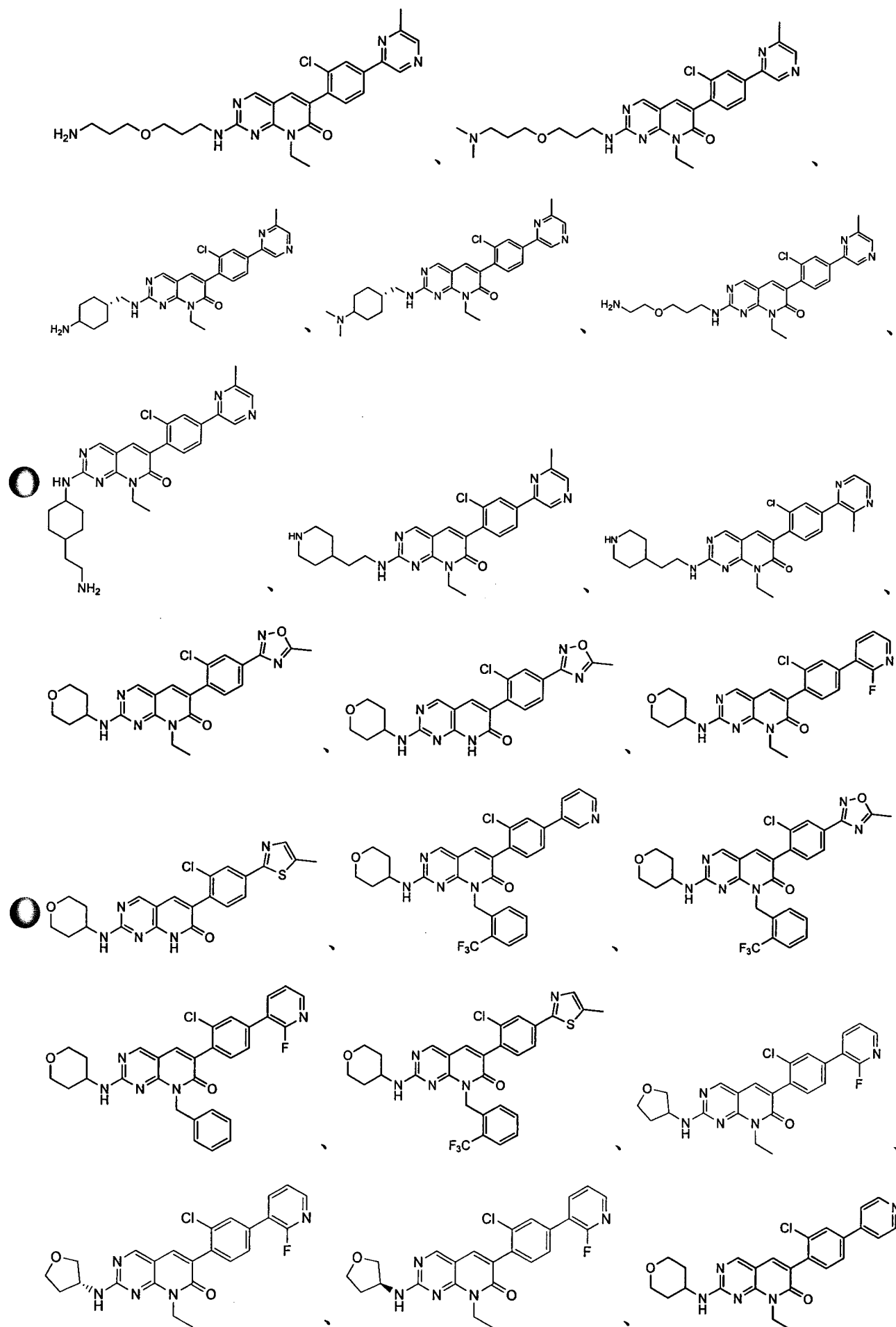


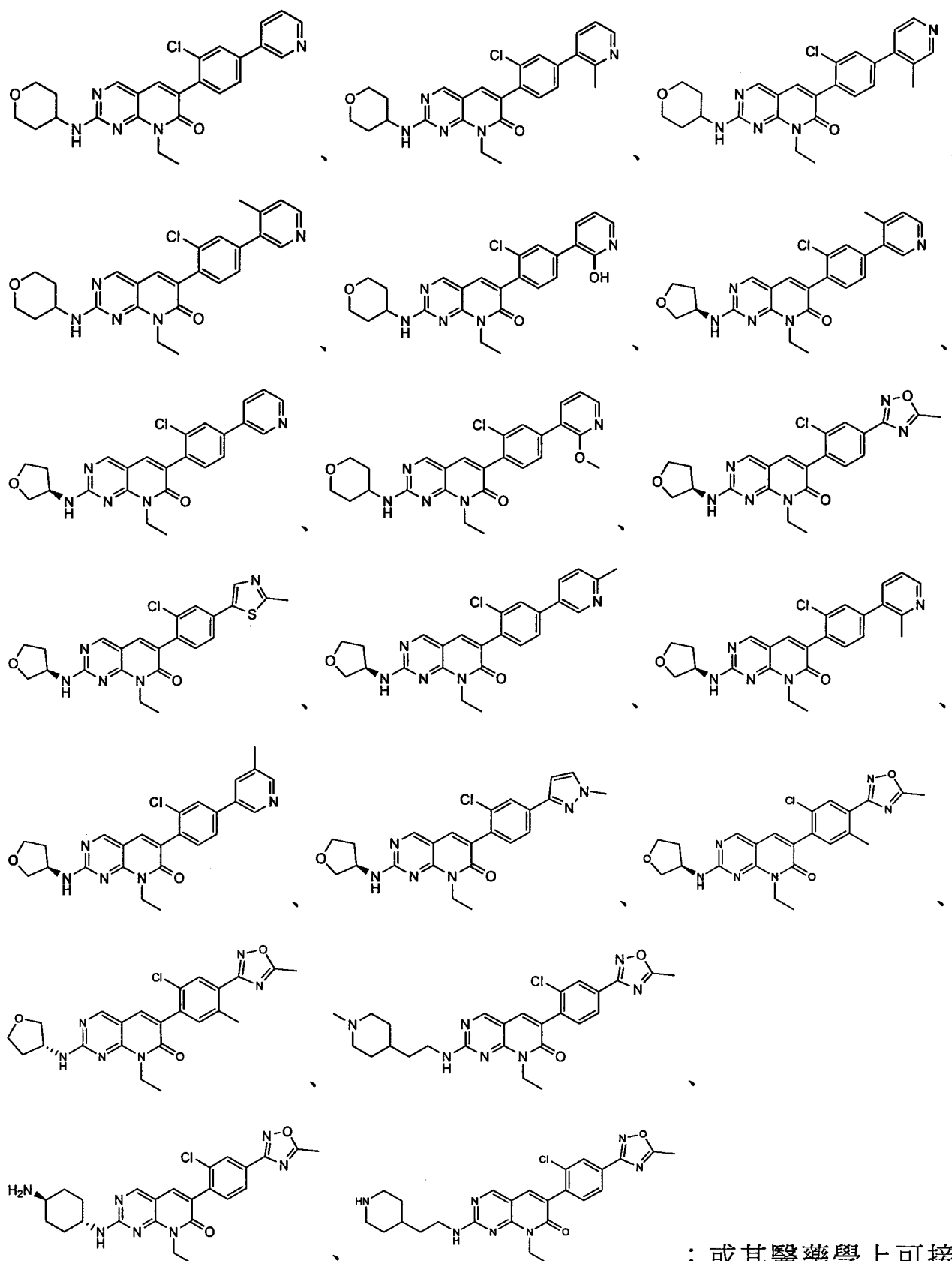












；或其醫藥學上可接

受之鹽或 N-氧化物。

[0034] 本文提供醫藥組合物，其包含治療有效量之式 I-IV 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物，和醫藥學上可接受之載劑，其中式 I-IV 化合物如本文中所述。

[0035] 在一些具體例中，本文提供用於治療細胞增生性病變之方法，其中該方法包含對有需要之個體投與治療有效量之如本文中所述的式 I-IV 化合物或組合物，該組合物包含此一化合物和如本文中所述之醫藥學上可接受之載劑。

[0036] 在一些具體例中，細胞增生性病變是癌症。在某些具體例中，該癌症選自於乳癌、結腸直腸癌、腦癌、肺癌、胰腺癌、腎臟癌、皮膚癌、中樞神經系統癌症、肝癌、胃癌、胃腸癌、卵巢癌、白血病或淋巴瘤。在一精化例中，腦癌是神經膠母細胞瘤。在另一個精化例中，肺癌是間皮瘤。在另一個精化例中，腎臟癌是腎細胞癌。在另一個精化例中，中樞神經系統癌症是與神經纖維瘤病第 1 型或神經纖維瘤病第 2 型有關的腫瘤。在進一步的精化例中，與神經纖維瘤病第 1 型或神經纖維瘤病第 2 型有關的腫瘤是神經纖維瘤、視神經膠質瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤、神經鞘瘤、室管膜瘤或腦膜瘤。

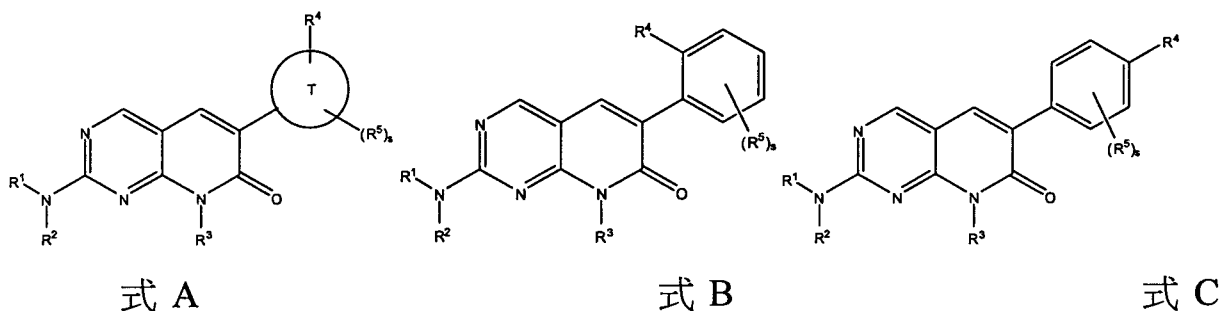
[0037] 在一些具體例中，該癌症為復發性癌症。在一些具體例中，該癌症是難治性癌症。在一些具體例中，該癌症是惡性癌症。

[0038] 在任何上述方法的一些具體例中，該方法進一步包含投與第二治療劑，該第二治療劑減輕一或多種與細胞增生性病變有關之症狀。

[0039] 在一些具體例中，第二治療劑為抗癌治療劑。在一些具體例中，抗癌治療劑選自於促凋亡劑、激酶抑制劑或受體型酪胺酸激酶抑制劑。在一精化例中，促凋亡劑是細胞凋亡抑制 (inhibitor of apoptosis proteins, IAP) 蛋白的拮抗劑。在進一步的精化例中，IAP 蛋白的拮抗劑是 BV6 或 G-416。在另一個精化例中，激酶抑制劑是吉非替尼、U0126、達沙替尼、尼洛替尼、Akt VIII 或伊馬替尼。在另一個精化例中，受體型抑制劑是阿法替尼、埃羅替尼、拉帕替尼、呋加他尼、帕唑帕尼、舒尼替尼、ranibixumab、凡德他尼或 ZD6474。

[0040] 雖然本揭示內容之化合物和組合物在本文中以式 I-IV 描述，其他化合物，譬如描述在同時提申的 PCT 申請案(案號 36367-724.602)中之式 I-IV 化合物，其中 R_2 為經羥基、甲氧基、硫醇、硫代甲氧基和鹵素所取代之烷基，也適合本文所述之治療增生性病徵的方法。儘管那些化合物(同時提申的 PCT 申請案中所揭示)不是本揭示內容中關於化學化合物或組合物的一部分，其等為本揭示內容中關於治療增生性病徵之方法的一部分。

[0041] 在一些具體例中，本文提供用於治療細胞增生性病徵之方法，其中該方法包含對有需要之個體投與治療有效量之具有式 A、式 B 或式 C 結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



其中：

環 T 為芳基或雜芳基環；

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、螺-環烷基-雜環烷基、-亞烷基- $S(=O)R^9$ 、-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ 、- $S(=O)_2R^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或

未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為經由 R^4 碳原子連接到環 T 或苯環之取代或未取代的雜芳基或經由 R^4 碳原子連接到環 T 或苯環之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且 s 為 0 至 4。

[0042] 在一些具體例中，細胞增生性病徵是癌症。在某些具體例中，該癌症選自於乳癌、結腸直腸癌、腦癌、肺癌、胰腺癌、腎臟癌、皮膚癌、中樞神經系統癌症、肝癌、胃癌、胃腸癌、卵巢癌、白血病或淋巴瘤。在一精化例中，該腦癌是神經膠母細胞瘤。在另一個精化例中，該肺癌是間皮瘤。在另一個精化例中，該腎臟癌是腎細胞癌。在另一個精化例中，該中樞神經系統癌症是與神經纖維瘤病第 1 型或神經纖維瘤病第 2 型有關的腫瘤。在進一步的精化例中，與神經纖維瘤病第 1 型或神

經纖維瘤病第 2 型有關的腫瘤是神經纖維瘤、視神經膠質瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤、神經鞘瘤、室管膜瘤或腦膜瘤。

[0043] 在一些具體例中，該癌症是復發性癌症。在一些具體例中，該癌症是難治性癌症。在一些具體例中，該癌症是惡性癌症。

[0044] 在任何上述方法的一些具體例中，該方法進一步包含投與第二治療劑，該第二治療劑減輕一或多種與細胞增生性病變有關的症狀。

[0045] 在一些具體例中，第二治療劑是抗癌治療劑。在一些具體例中，抗癌治療劑選自於促凋亡劑、激酶抑制劑或受體型酪氨酸激酶抑制劑。在一精化例中，促凋亡劑是細胞凋亡抑制 (IAP) 蛋白的拮抗劑。在進一步精化例中，IAP 蛋白的拮抗劑是 BV6 或 G-416。在另一個精化例中，激酶抑制劑是吉非替尼、U0126、達沙替尼、尼洛替尼、Akt VIII 或伊馬替尼。在另一個精化例中，受體型抑制劑是阿法替尼、埃羅替尼、拉帕替尼、呋加他尼、帕唑帕尼、舒尼替尼、ranibixumab、凡德他尼或 ZD6474。

【圖式簡單說明】

[0046] 本揭示之特徵於隨附申請專利範圍中特別闡述。藉由參考以下闡述利用本發明原理之說明性具體例的實施方式、及附隨圖式，將對本發明之特徵及優勢獲得更透徹理解：

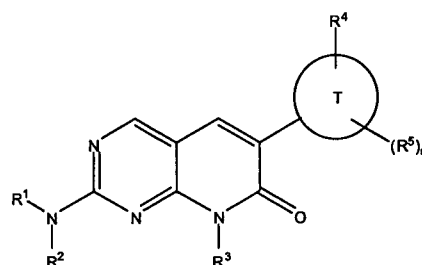
[0047] 圖 1 描述說明性樹突棘形狀。

[0048] 圖 2 描述小分子 PAK 抑制劑對樹突棘頭部直徑之調節。

[0049] 圖 3 描述小分子 PAK 抑制劑對樹突棘長度之調節。

【實施方式】

[0050] 在某些具體例中，本文提供具有式 I 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 I；

其中：

環 T 為芳基或雜芳基環；

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為未經取代烷基或經取代或未取代的胺基、醯胺基、硝基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、芳氧基、烷醯基側氧基、醯胺、酯、烷醯基、氰基、芳基或雜芳基所取代之烷基；取代或未取代的烷氧基；取代或未取代的芳烷氧基；取代或未取代的雜烷基；取代或未取代的環烷基；取代或未取代的環烷基烷基；取代或未取代的雜環烷基；取代或未取代的雜環烷基烷基；螺-環烷基-雜環烷基；-亞烷基- $S(=O)R^9$ ；-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ ；或- $S(=O)_2R^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為經由 R^4 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜芳基或經由 R^4 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 為 0 至 4。

[0051] 在一個具體例中為式 I 化合物，其中環 T 是芳基。在一精化例中，芳基是苯基。在另一個精化例中，芳基是萘。

[0052] 在一個具體例中為式 I 化合物，其中環 T 選自於吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。在一些具體例中，環 T 是吡咯基。在一些具體例中，環 T 是呋喃基。在一些具體例中，環 T 是苯硫基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是咪唑基。在一些具體例中，環 T 是異噁唑基。在一些具體例中，環 T 是噁唑基。在一些具體例中，環 T 是異噻唑基。在一些具體例中，環 T 是噻唑基。在一些具體例中，環 T 是 1,2,3-三唑基。在一些具體例中，環 T 是 1,3,4-三唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-2,3-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-2,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-2,5-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-3,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-2,3-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-2,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-2,5-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-3,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是四唑基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是嗒嗒基。在一些具

體例中，環 T 是嘧啶基。在一些具體例中，環 T 是吡嗪基。在一些具體例中，環 T 是三嗪基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是苯并呋喃基。在一些具體例中，環 T 是苯并咪唑基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是吡咯吡啶基。在一些具體例中，環 T 是咪唑吡啶基。

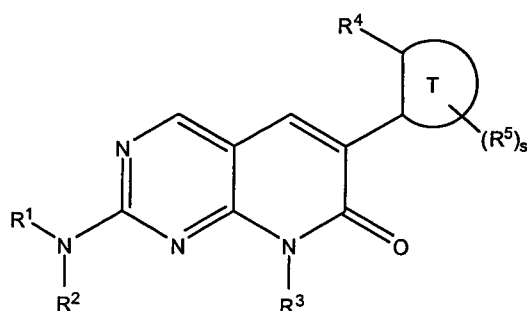
[0053] 在進一步的具體例中為式 I 化合物，其中 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜環烷基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啶基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫呋喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是哌啶基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫硫代哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是嗎啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是六氫吡嗪基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基經至少一個 C_1-C_6 烷基或鹵素所取代。在另一個具體例中， C_1-C_6 烷基是甲基、乙基或正丙基。

[0054] 在一個具體例中為式 I 化合物，其中 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜芳基。在一個具體例中， R^4 選自於 C 鍵聯之吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯硫基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噁唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噁唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噻唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噻唑基。在一

些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,2,3-三唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,3,4-三唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,3-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,5-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-3,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,3-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,5-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-3,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之四唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噻吩基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嘧啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之三嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑吡啶基。

[0055] 仍在另一個具體例中為式 I 化合物，其中 R^4 是 C 鍵聯之雜芳基，其經至少一個選自於鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基的基團所取代。在一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經 C_1 - C_6 烷基所取代。在另一個具體例中， C_1 - C_6 烷基是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經甲基所取代。在另一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經乙基所取代。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經正丙基或異丙基所取代。

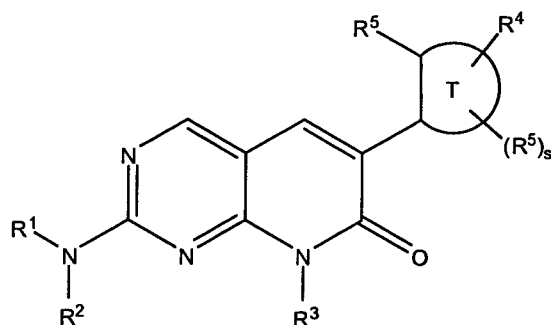
[0056] 在另一個具體例中為式 I 化合物，其具有式 Ia 結構：



式 Ia；

其中環 T、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 s 如先前所述。

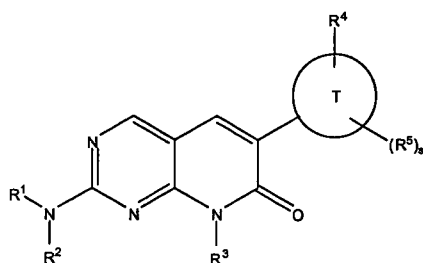
[0057] 在另一個具體例中為式 I 化合物，具有式 Ib 結構：



式 Ib；

其中環 T、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 如先前所述，且 s 為 0 至 3。

[0058] 在另一個具體例中為具有式 Ic 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 Ic；

其中：

環 T 為芳基或雜芳基環；

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為未經取代烷基或經取代或未取代的胺基、醯胺基、硝基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、芳氧基、烷醯基側氧基、醯胺、酯、烷醯基、氰基、芳基或雜芳基所取代之

烷基；取代或未取代的烷氧基；取代或未取代的芳烷氧基；取代或未取代的雜烷基；取代或未取代的環烷基；取代或未取代的環烷基烷基；取代或未取代的雜環烷基；取代或未取代的雜環烷基烷基；螺-環烷基-雜環烷基；-亞烷基-S(=O)R⁹；-亞烷基-S(=O)₂R⁹；或-S(=O)₂R⁹；

R³ 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R⁴ 為取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、經由 R⁴ 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜芳基 或經由 R⁴ 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜環烷基；

各 R⁵ 獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R⁸ 獨立地為 H 或 R⁹；

各 R⁹ 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R¹⁰ 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或

未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 為 0 至 4。

[0059] 在一個具體例中為式 Ic 化合物，其中環 T 是芳基。在一精化例中，芳基是苯基。在另一個精化例中，芳基是萘。

[0060] 在一個具體例中為式 Ic 化合物，其中環 T 選自於吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。在一些具體例中，環 T 是吡咯基。在一些具體例中，環 T 是呋喃基。在一些具體例中，環 T 是苯硫基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是咪唑基。在一些具體例中，環 T 是異噁唑基。在一些具體例中，環 T 是噁唑基。在一些具體例中，環 T 是異噻唑基。在一些具體例中，環 T 是噻唑基。在一些具體例中，環 T 是 1,2,3-三唑基。在一些具體例中，環 T 是 1,3,4-三唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-2,3-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-2,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-2,5-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-3,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-2,3-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-2,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-2,5-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-3,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是四唑基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是嗒嗒基。在一些具體例中，環 T 是嘧啶基。在一些具體例中，環 T 是吡嗪基。在一些具體例中，環 T 是三嗪基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是苯并呋喃基。在一些具體例中，環 T 是苯并咪唑基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是吡咯吡啶基。在一些具體例中，環 T 是咪唑吡啶基。

[0061] 在進一步的具體例中為式 Ic 化合物，其中 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜環烷基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫呋喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是哌啶基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫硫代哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是嗎啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是六氫吡嗪基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基經至少一個 C_1 - C_6 烷基或鹵素所取代。在另一個具體例中， C_1 - C_6 烷基是甲基、乙基或正丙基。

[0062] 在一個具體例中為式 Ic 化合物，其中 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜芳基。在一個具體例中， R^4 選自於 C 鍵聯之吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯硫基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噁唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噁唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噻唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噻唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,2,3-三唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,3,4-三唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,3-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,5-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-3,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,3-二

啞基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,4-二啞基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,5-二啞基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-3,4-二啞基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之四啞基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噻吩基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噁啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之三嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑吡啶基。

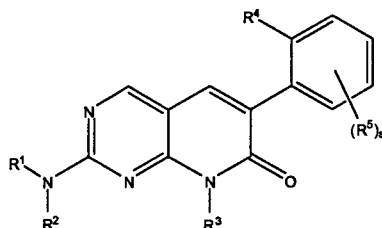
吡啶基。在三具體例中，R 是 C 鍵聯之咪唑基。

● [0063] 仍在另一個具體例中為式 Ic 化合物，其中 R⁴ 是 C 鍵聯之雜芳基，其經至少一個選自於鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、-OR¹⁰、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基之基團所取代。在一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經 C₁-C₆ 烷基所取代。在另一個具體例中，C₁-C₆ 烷基是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經甲基所取代。在另一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經乙基所取代。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經正丙基或異丙基所取代。

[0064] 在另一個具體例中是式 Ic 化合物，其中 R^4 是取代或未取代的環烷基。在進一步的具體例中，環烷基選自於環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在進一步的具體例中， R^4 是環戊基。在另一個具體例中， R^4 是環己基。

[10065] 在另一個具體例中為式 Ic 化合物，其中 R⁴ 是取代或未取代的芳基。在另一個具體例中為 Ic 化合物，其中 R⁴ 是取代或未取代的苯基。

[0066] 在另一個具體例中，為具有式 II 結構化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 II；

其中：

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為未經取代烷基或烷基經所取代之取代或未取代的胺基、
 鹽胺基、硝基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基
 砷、芳氧基、烷鹽基側氧基、鹽胺、酯、烷鹽基、氰基、芳基
 或雜芳基；取代或未取代的烷氧基；取代或未取代的芳烷氧
 基；取代或未取代的雜烷基；取代或未取代的環烷基；取代或
 未取代的環烷基烷基；取代或未取代的雜環烷基；取代或未取
 代的雜環烷基烷基；螺-環烷基-雜環烷基；-亞烷基-
 $S(=O)R^9$ ；-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ ；或- $S(=O)_2R^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或
 未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環
 烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、
 取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或
 未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜
 芳基烷基；

R^4 為經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜芳基或經由
 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-
 OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-
 S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-
 CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-N

$R^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 為 0 至 4。

[0067] 在進一步的具體例中為式 II 化合物，其中 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜環烷基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啶基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫呋喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是哌啶基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫硫代哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是嗎啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是六氫吡嗪基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基經至少一個 C_1-C_6 烷基或鹵素所取代。在另一個具體例中， C_1-C_6 烷基是甲基、乙基或正丙基。

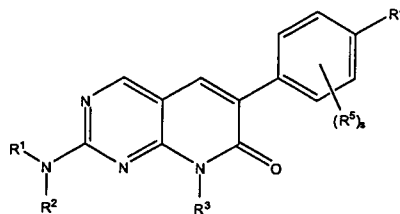
[0068] 在一個具體例中為式 II 化合物，其中 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜芳基。在一個具體例中， R^4 選自於 C 鍵聯之吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-

二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡唑基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯硫基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噁唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噁唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噻唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噻唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,2,3-三唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,3,4-三唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,3-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,5-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-3,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,3-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,5-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-3,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之四唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嗒嗒基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嘧啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之三嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑吡啶基。

[0069] 仍在另一個具體例中為式 II 化合物，其中 R^4 是 C 鍵聯之雜芳基經至少一個選自於鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基、

取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基的基團所取代。在一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經 C₁-C₆ 烷基所取代。在另一個具體例中，C₁-C₆ 烷基是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經甲基所取代。在另一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經乙基所取代。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經正丙基或異丙基所取代。

[0070] 在另一個具體例中，為具有式 III 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 III；

其中：

R¹ 為 H 或取代或未取代的烷基；

R² 為未經取代烷基或經取代或未取代的胺基、醯胺基、硝基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、芳氧基、烷醯基側氧基、醯胺、酯、烷醯基、氰基、芳基或雜芳基所取代之烷基；取代或未取代的烷氧基；取代或未取代的芳烷氧基；取代或未取代的雜烷基；取代或未取代的環烷基；取代或未取代的環烷基烷基；取代或未取代的雜環烷基；取代或未取代的雜環烷基烷基；螺-環烷基-雜環烷基；-亞烷基-S(=O)R⁹；-亞烷基-S(=O)₂R⁹；或-S(=O)₂R⁹；

R³ 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜芳基或經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 為 0 至 4。

[0071] 在進一步的具體例中為式 III 化合物，其中 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜環烷基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啉基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫呋喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是哌啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫硫代哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是嗎啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是六氫吡嗪基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基經至少一

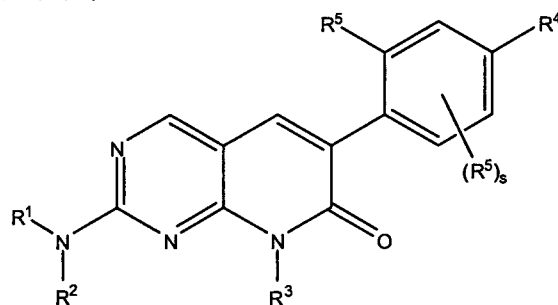
個 C_1-C_6 烷基或鹵素所取代。在另一個具體例中、 C_1-C_6 烷基是甲基、乙基或正丙基。

[0072] 在一個具體例中為式 III 化合物，其中 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜芳基。在一個具體例中， R^4 選自於 C 鍵聯之吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之呋喃基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯硫基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噁唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噁唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噻唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噻唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,2,3-三唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,3,4-三唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,3-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,4-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,5-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-3,4-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,3-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,4-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,5-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-3,4-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之四唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嗒嗒基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嘧啶基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡嗪基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之三嗪基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并呋喃基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并咪唑基。在一個具

體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑吡啶基。

[0073] 仍在另一個具體例中為式 III 化合物，其中 R^4 是 C 鍵聯之雜芳基，其經至少一個選自於鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基的基團所取代。在一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基所取代。在另一個具體例中， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經甲基所取代。在另一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經乙基所取代。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經正丙基或異丙基所取代。

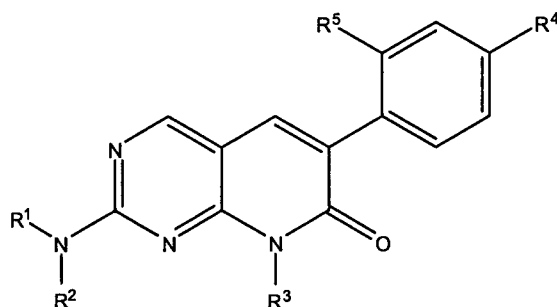
[0074] 在另一個具體例中為式 III 化合物，具有式 IIIa 結構：



式 IIIa；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 如先前所述，且 s 為 0 至 3。

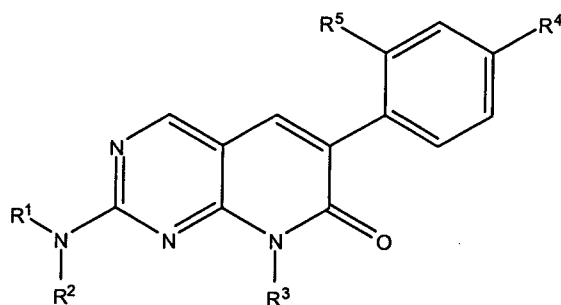
[0075] 在另一個具體例中為式 III 化合物，具有式 IIIb 結構：



式 IIIb；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 如先前所述，且 R^5 是鹵素。在這個具體例的一精化例中，鹵素是-Cl。

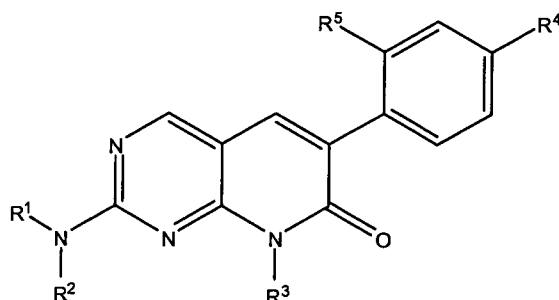
[0076] 在另一個具體例中為式 III 化合物，具有式 IIIc 結構：



式 IIIc；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 如先前所述， R^4 為經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜芳基。在這個具體例的一精化例中， R^4 為取代或未取代的二嗪基（diazinyl）、吡啶基或噁二唑基。

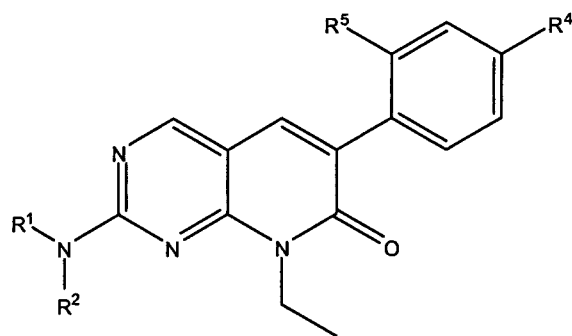
[0077] 在另一個具體例中為式 III 化合物，具有式 IIIId 結構：



式 IIIId；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 如先前所述， R^4 為經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜芳基，且 R^5 是鹵素。在這個具體例的一精化例中，鹵素是-Cl。在這個具體例的另一個精化例中， R^4 為取代或未取代的二嗪基、吡啶基或噁二唑基。在這個具體例的另一個精化例中，鹵素是-Cl，且 R^4 為取代或未取代的二嗪基、吡啶基或噁二唑基。

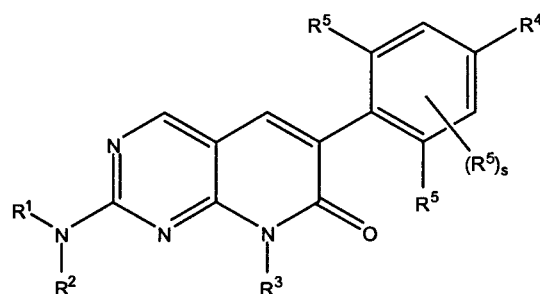
[0078] 在另一個具體例中為式 III 化合物，具有式 IIIe 結構：



式 IIIe ;

其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 如先前所述。

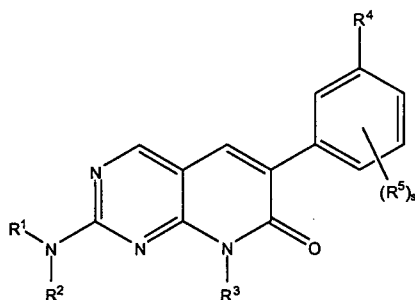
[0079] 在另一個具體例中為式 III 化合物，具有式 IIIf 結構：



式 IIIf ;

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 如先前所述，且 s 為 0 至 2。

[0080] 在另一個具體例中為具有式 IV 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 IV ;

其中：

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為未經取代烷基或經取代或未取代的胺基、醯胺基、硝基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、芳氧基、烷醯基側氧基、醯胺、酯、烷醯基、氰基、芳基或雜芳基所取代之

烷基；取代或未取代的烷氧基；取代或未取代的芳烷氧基；取代或未取代的雜烷基；取代或未取代的環烷基；取代或未取代的環烷基烷基；取代或未取代的雜環烷基；取代或未取代的雜環烷基烷基；螺-環烷基-雜環烷基；-亞烷基-S(=O)R⁹；-亞烷基-S(=O)₂R⁹；或-S(=O)₂R⁹；

R³ 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R⁴ 為經由 R⁴ 碳原子連接到苯環之取代或未取代的 6 員單環雜芳基環、經由 R⁴ 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雙環雜芳基環或經由 R⁴ 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜環烷基；

各 R⁵ 獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R⁸ 獨立地為 H 或 R⁹；

各 R⁹ 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R¹⁰ 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或

未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 為 0 至 4。

[0081] 在進一步的具體例中為式 IV 化合物，其中 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜環烷基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫呋喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是哌啶基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫硫代哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是嗎啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是六氫吡嗪基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基經至少一個 C_1 - C_6 烷基或鹵素所取代。在另一個具體例中， C_1 - C_6 烷基是甲基、乙基或正丙基。

[0082] 在另一個具體例中為式 IV 化合物，其中 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之 6 員單環雜芳基環。在一些具體例中， R^4 選自於 C 鍵聯之吡啶、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嗒嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嘧啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之三嗪基。

[0083] 在另一個具體例中為式 IV 化合物，其中 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雙環雜芳基環。在一些具體例中， R^4 選自於 C 鍵聯之吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑吡啶基。

[0084] 在另一個具體例中為式 IV 化合物，其中 R^4 是 C 鍵聯之 6 員單環雜芳基環，其經至少一個選自於鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-

$S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基的基團所取代。在一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經 C_1 - C_6 烷基所取代。在另一個具體例中， C_1 - C_6 烷基是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經甲基所取代。在另一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經乙基所取代。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經正丙基或異丙基所取代。

[0085] 仍在另一個具體例中為式 IV 化合物，其中 R^4 是 C 鍵聯之雙環雜芳基環，其經至少一個選自於鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基的基團所取代。在一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經 C_1 - C_6 烷基所取代。在另一個具體例中， C_1 - C_6 烷基是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經甲基所取代。在另一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經乙基所取代。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經正丙基或異丙基所取代。

[0086] 在任何上述具體例的進一步具體例中，各 R^5 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^8$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳

基；或取代或未取代的雜芳基。在進一步的具體例中，各 R^5 獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的烷氧基。仍在進一步具體例中，各 R^5 獨立地為鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 或取代或未取代的烷基。在一些具體例中， R^5 是鹵素。在一些具體例中， R^5 是氟基。在一些具體例中， R^5 是氯基。在一些具體例中， R^5 是 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 。在一些具體例中， R^5 是二甲基胺基。在一些具體例中， R^5 為取代或未取代的烷基。在一些具體例中， R^5 是甲基。在一些具體例中， R^5 是乙基。在一些具體例中， R^5 是丙基。在一些具體例中， R^5 是異丙基。

[0087] 在任何上述具體例的進一步具體例中， s 為 0。在任何上述具體例的進一步具體例中， s 為 1。在任何上述具體例的進一步具體例中， s 為 2。

[0088] 在任何上述具體例的進一步具體例中， R^3 為 H 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基。在進一步的具體例中， R^3 為 H 。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的烷氧基或取代或未取代的胺基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的烷基或取代或未取代的雜烷基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的環烷基烷基或取代或未取代的雜環烷基烷基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的芳烷基或取代或未取代的雜芳基烷基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的烷基。在進一步的具體例中， R^3 是甲基。在進一

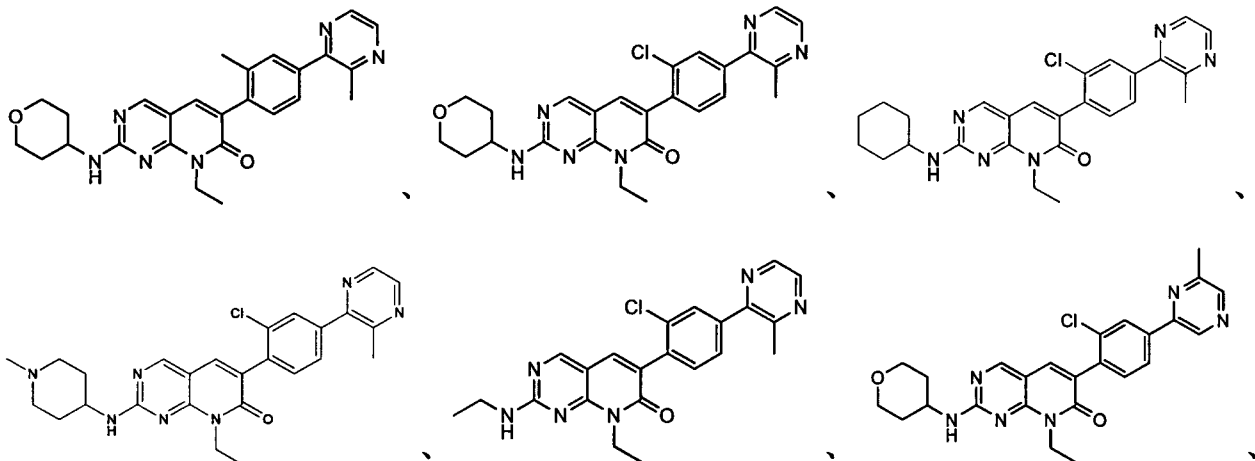
步的具體例中， R^3 是乙基。在進一步的具體例中， R^3 是丙基。在進一步的具體例中， R^3 是異丙基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的烷氧基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的甲氧基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的乙氧基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的胺基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的雜烷基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的雜環烷基。在進一步的具體例中， R^3 是吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的環烷基。在進一步的具體例中， R^3 是環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的環烷基烷基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的雜環烷基烷基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的芳基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的苯基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的芳烷基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的雜芳基。在進一步的具體例中， R^3 是吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基或咪唑吡啶基。在進一步的具體例中， R^3 為取代或未取代的雜芳基烷基。

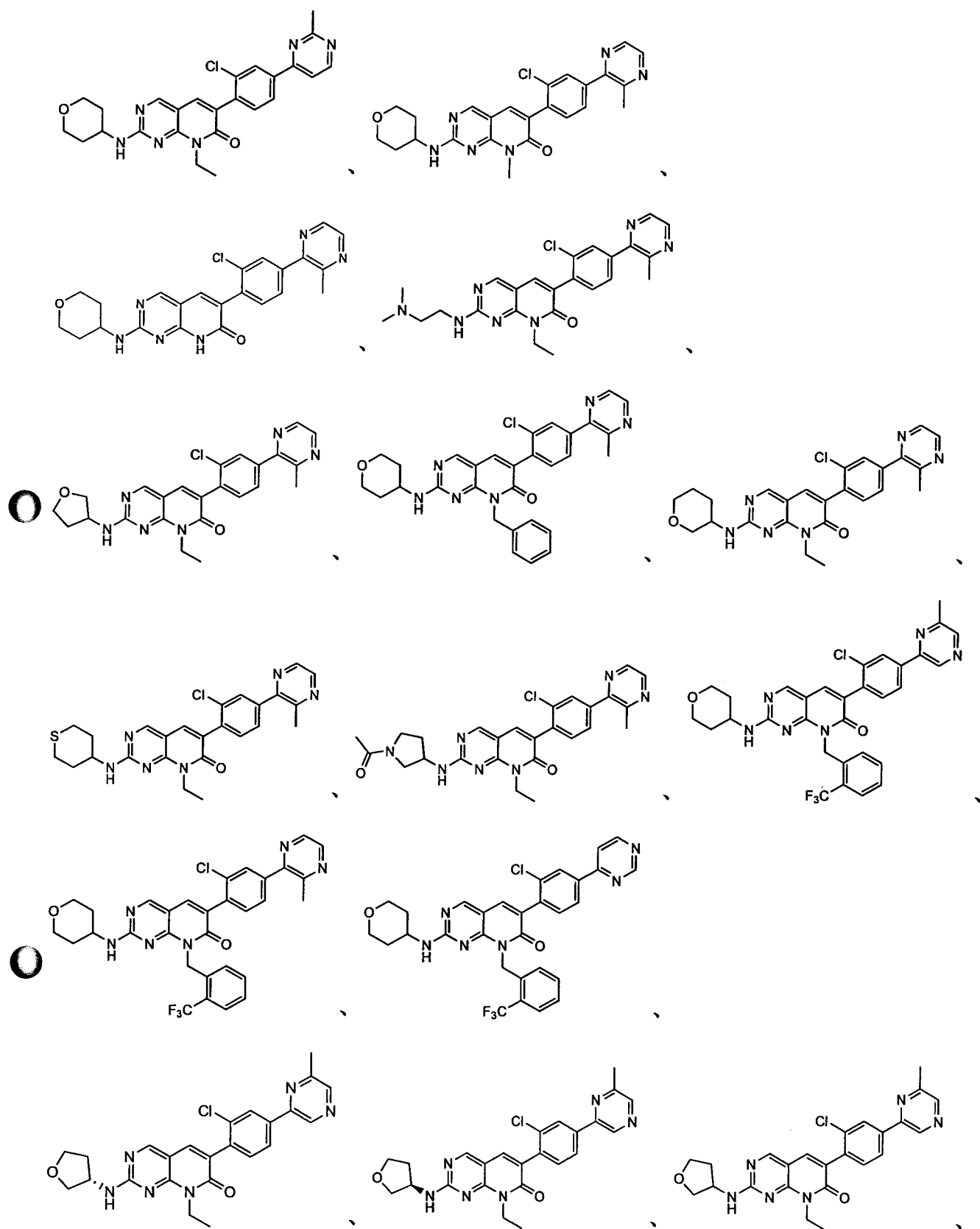
[0089] 在任何上述具體例的進一步具體例中， R^2 為未經取代烷基。在進一步的具體例中， R^2 是經取代或未取代的胺基、醯胺基、硝基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、芳氧基、烷醯基側氧基、醯胺、酯、烷醯基、氰基、芳基或雜芳基所取代之烷基。在進一步的具體例中， R^2 為取代或未取代的烷氧基或取代或未取代的芳烷氧基。在進一步的具體例中， R^2 為取代或未取代的烷基或取代或未取代的雜烷基。在進一步的具體例中， R^2 為取代或未取代的環烷基或取代

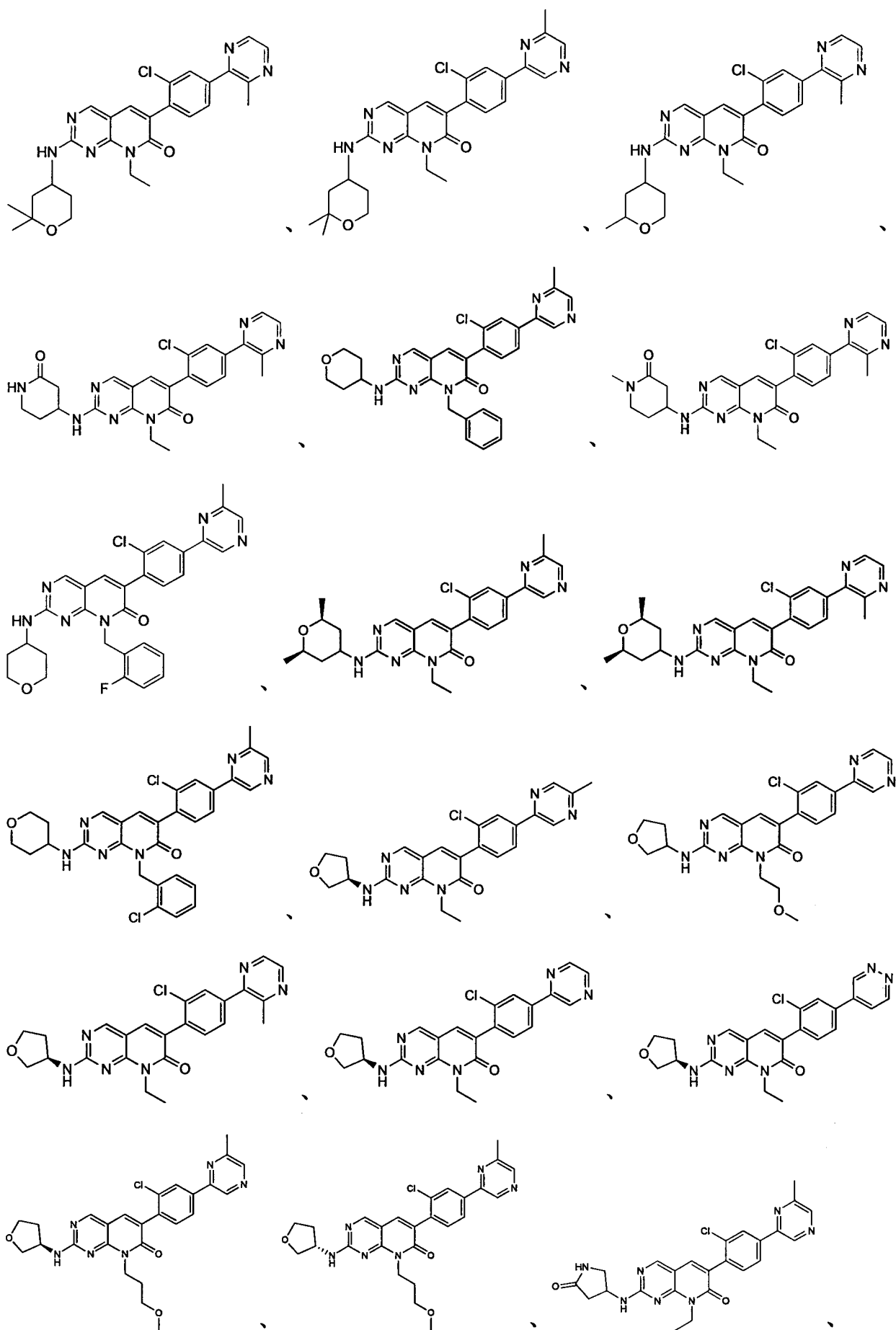
或未取代的雜環烷基。在進一步的具體例中， R^2 為取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基。在進一步的具體例中， R^2 為取代或未取代的芳烷基或取代或未取代的雜芳基。在進一步的具體例中， R^2 是螺-環烷基-雜環烷基。在進一步的具體例中， R^2 是-亞烷基- $S(=O)R^9$ 或-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ 。在進一步的具體例中， R^2 是-亞烷基- $S(=O)R^9$ ，其中亞烷基是- CH_2 -、- CH_2CH_2 -或- $CH_2CH_2CH_2$ -。在進一步的具體例中， R^2 是-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ ，其中亞烷基是- CH_2 -、- CH_2CH_2 -或- $CH_2CH_2CH_2$ -。在進一步的具體例中， R^2 是甲基。在進一步的具體例中， R^2 是乙基。在進一步的具體例中， R^2 是丙基。在進一步的具體例中， R^2 是異丙基。在進一步的具體例中， R^2 為取代或未取代的環烷基。在進一步的具體例中， R^2 是環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。在進一步的具體例中， R^2 為取代或未取代的雜環烷基。在進一步的具體例中， R^2 是吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。在進一步的具體例中， R^2 是- $S(=O)_2R^9$ 。

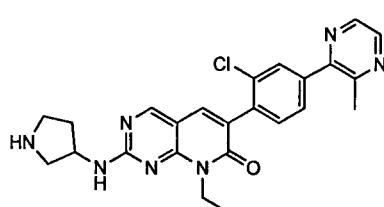
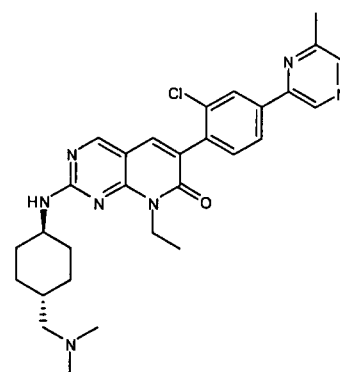
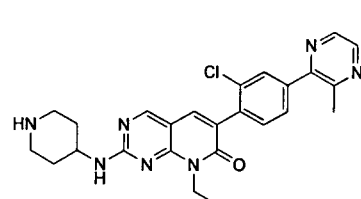
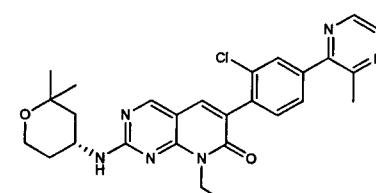
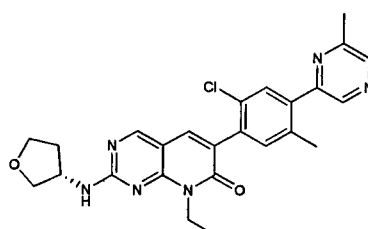
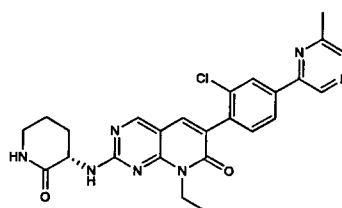
[0090] 在任何上述具體例的進一步具體例中， R^1 是 H。在任何上述具體例的進一步具體例中， R^1 為取代或未取代的烷基。在進一步的具體例中， R^1 是甲基。在進一步的具體例中， R^1 是乙基。在進一步的具體例中， R^1 是丙基。在進一步的具體例中， R^1 是異丙基。

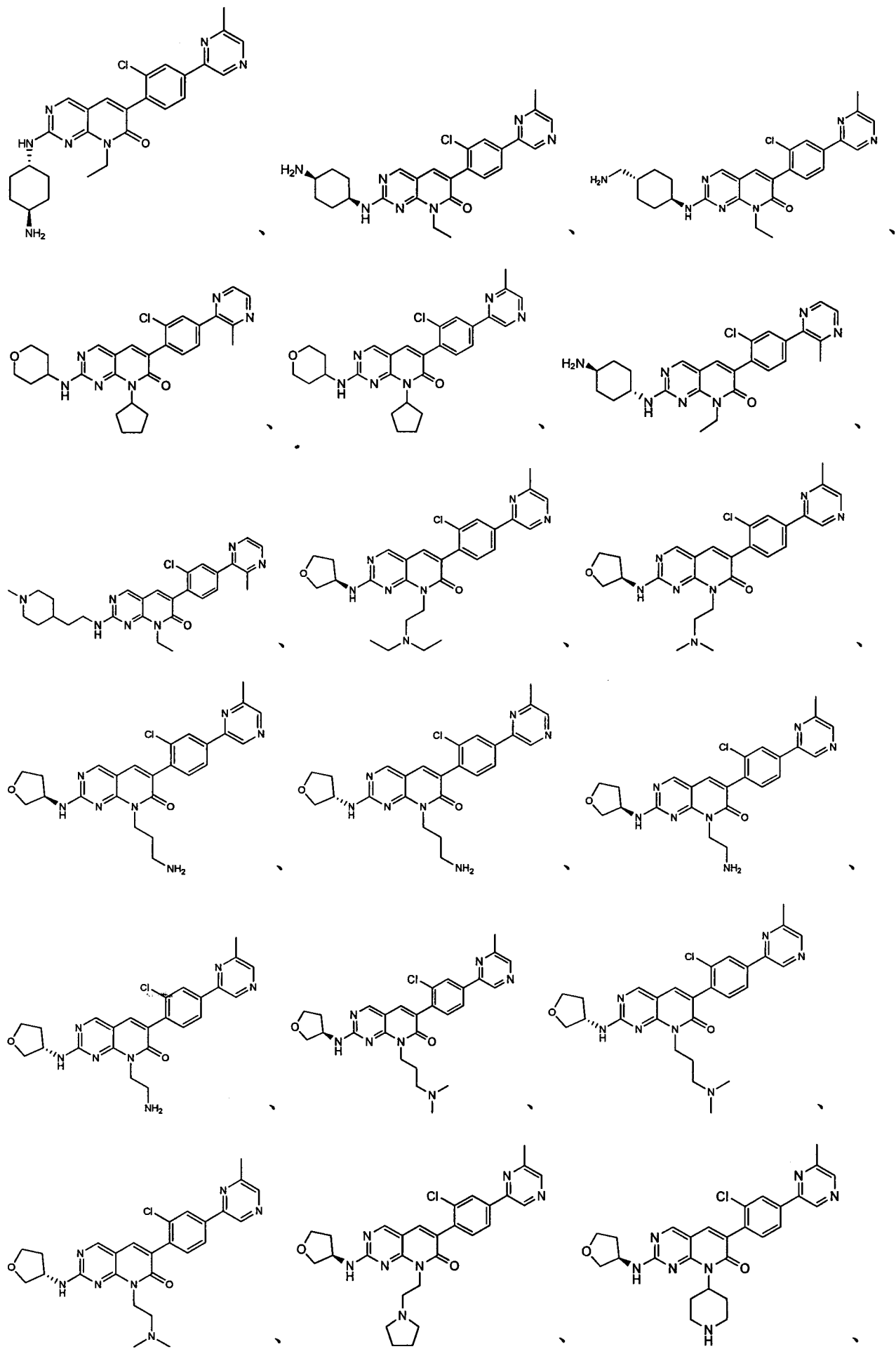
[0091] 在進一步的態樣中為具有以下結構之化合物：

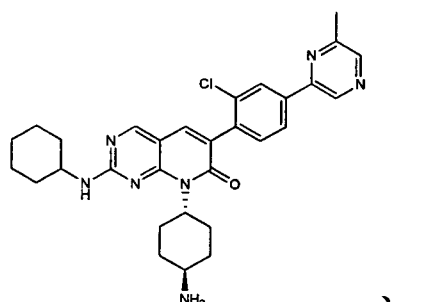
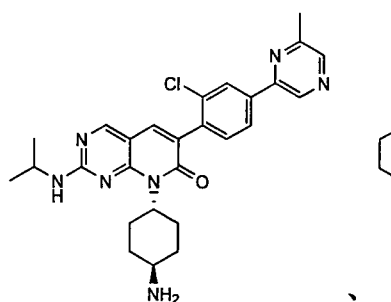
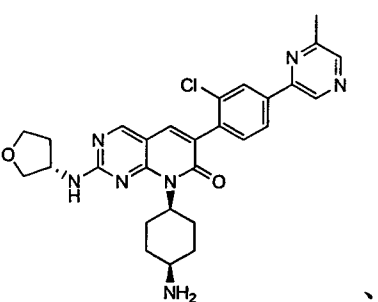
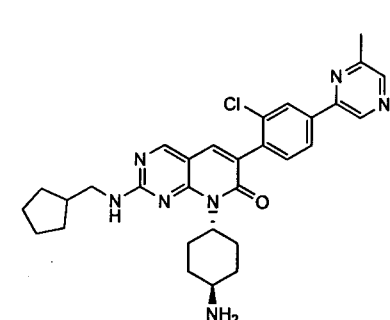
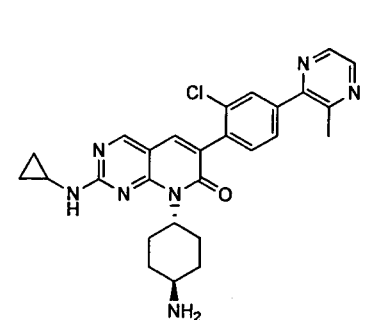
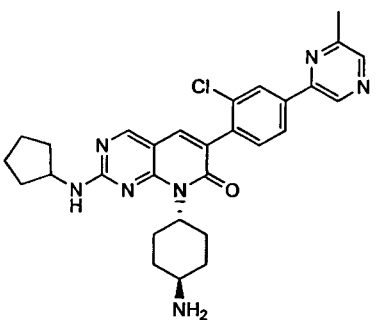
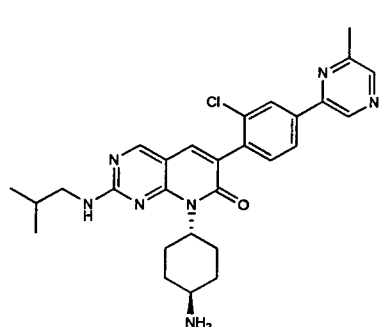
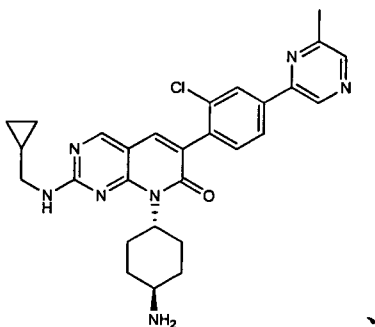
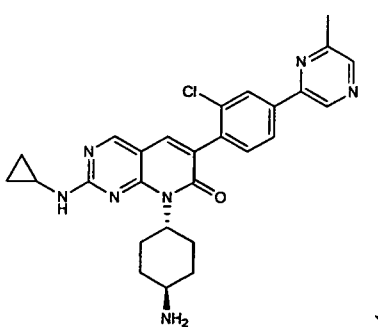
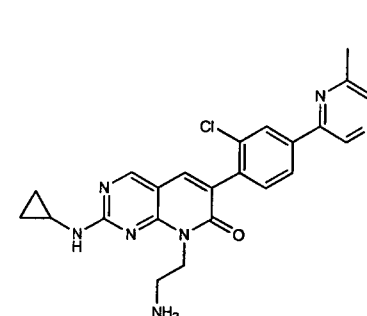
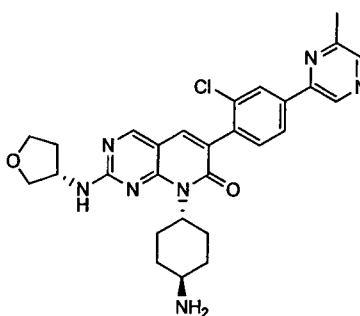
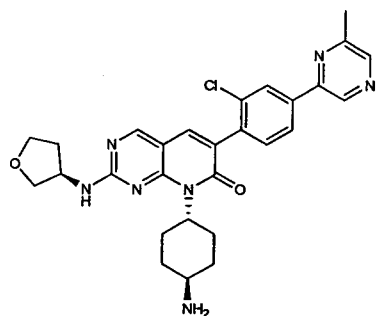
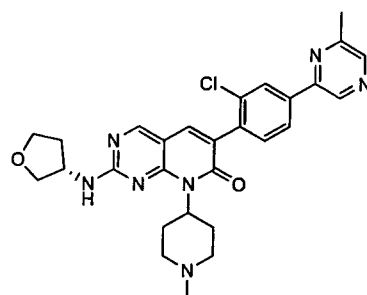
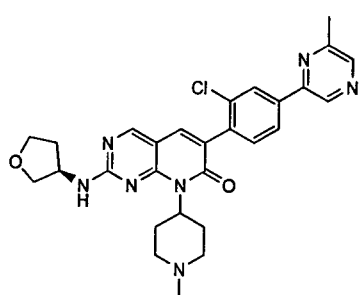
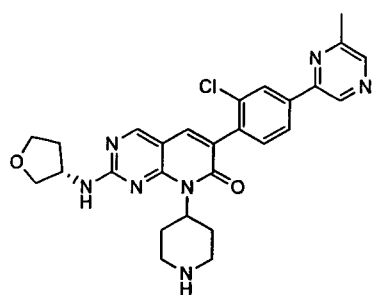


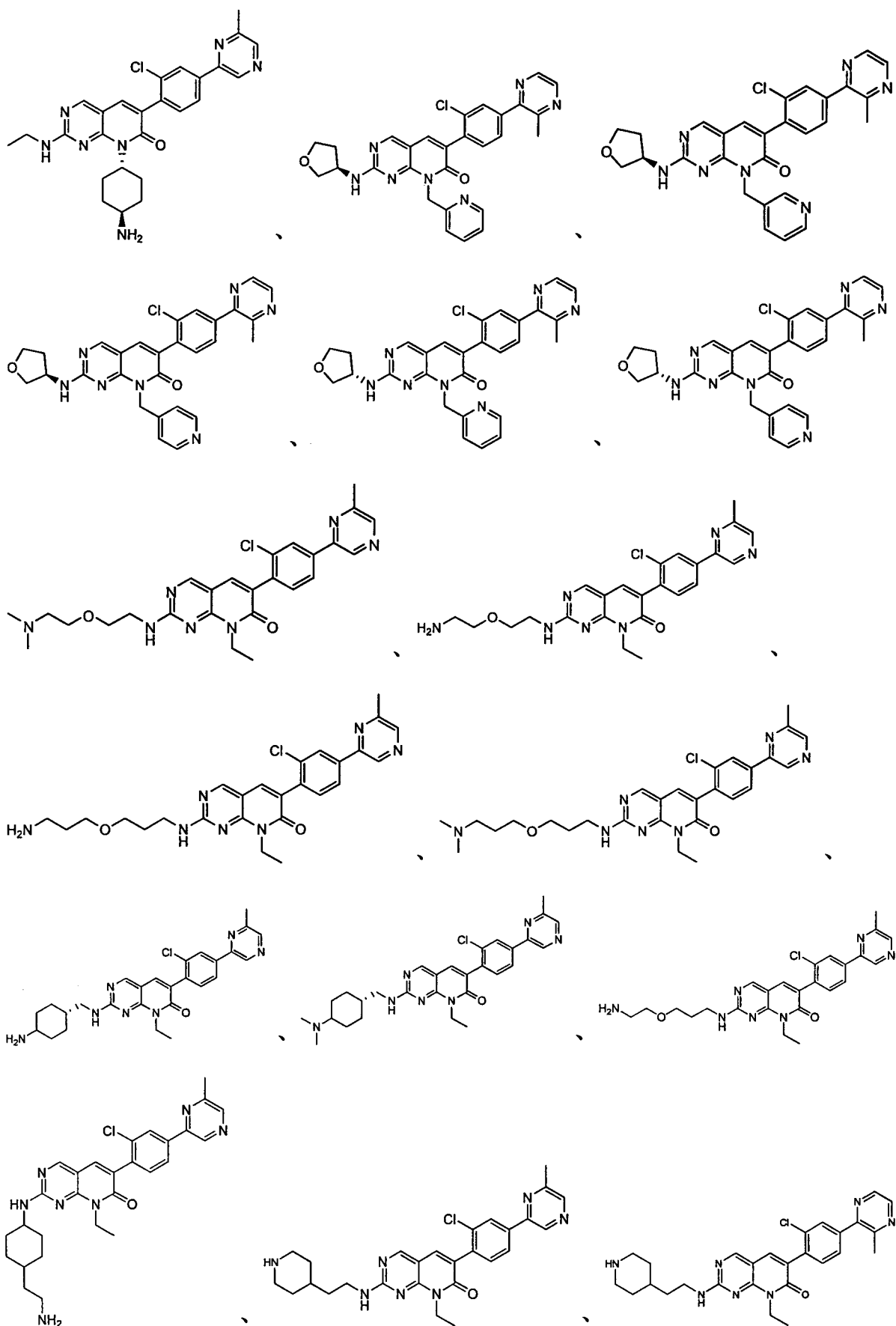


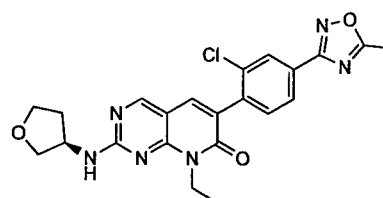
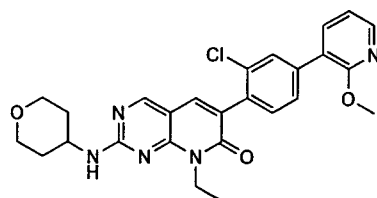
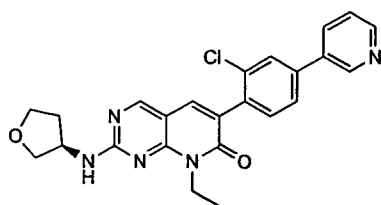
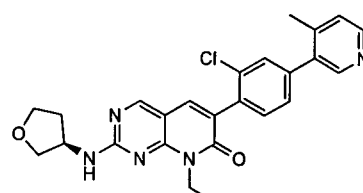
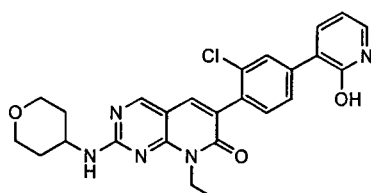
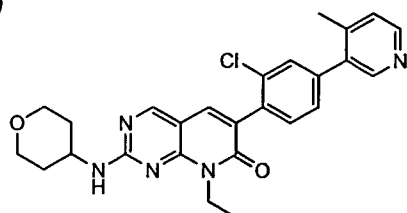
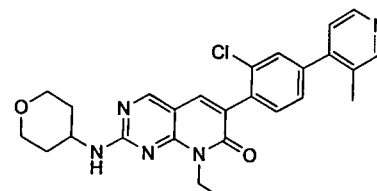
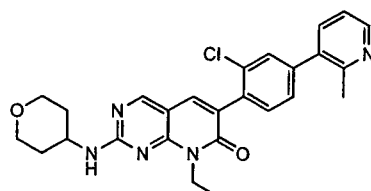
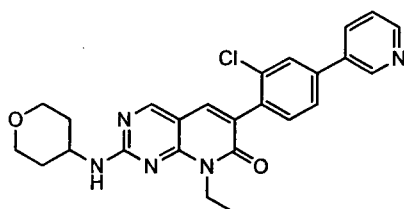
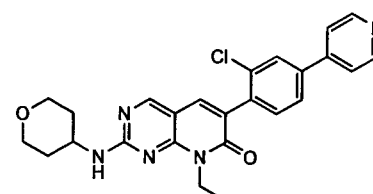
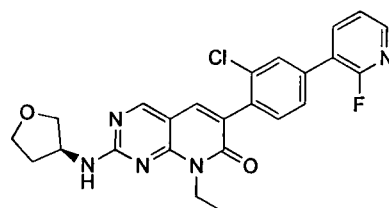
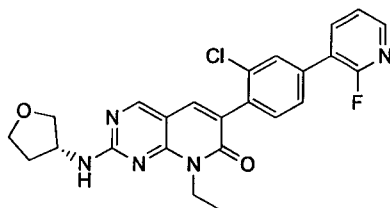
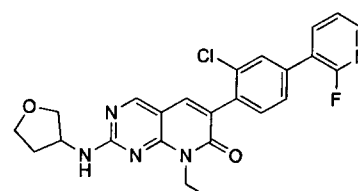
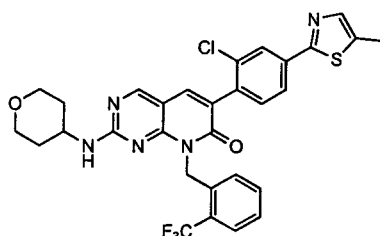
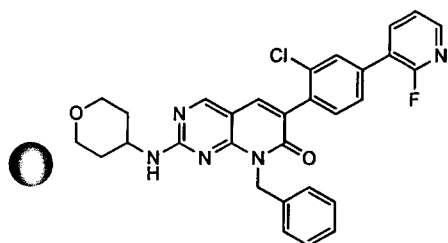
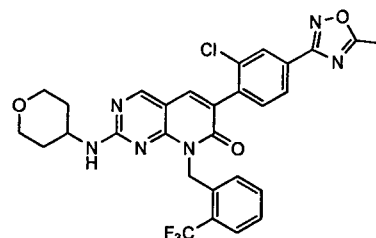
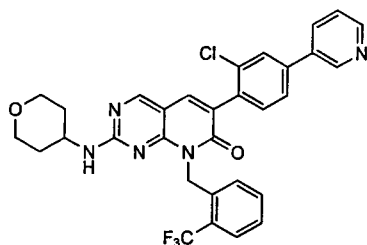
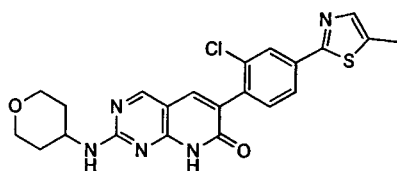
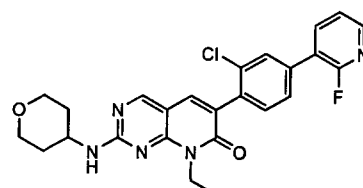
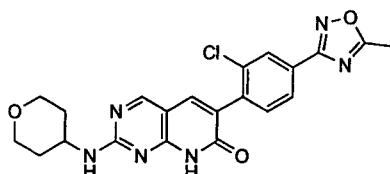
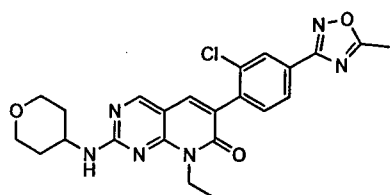


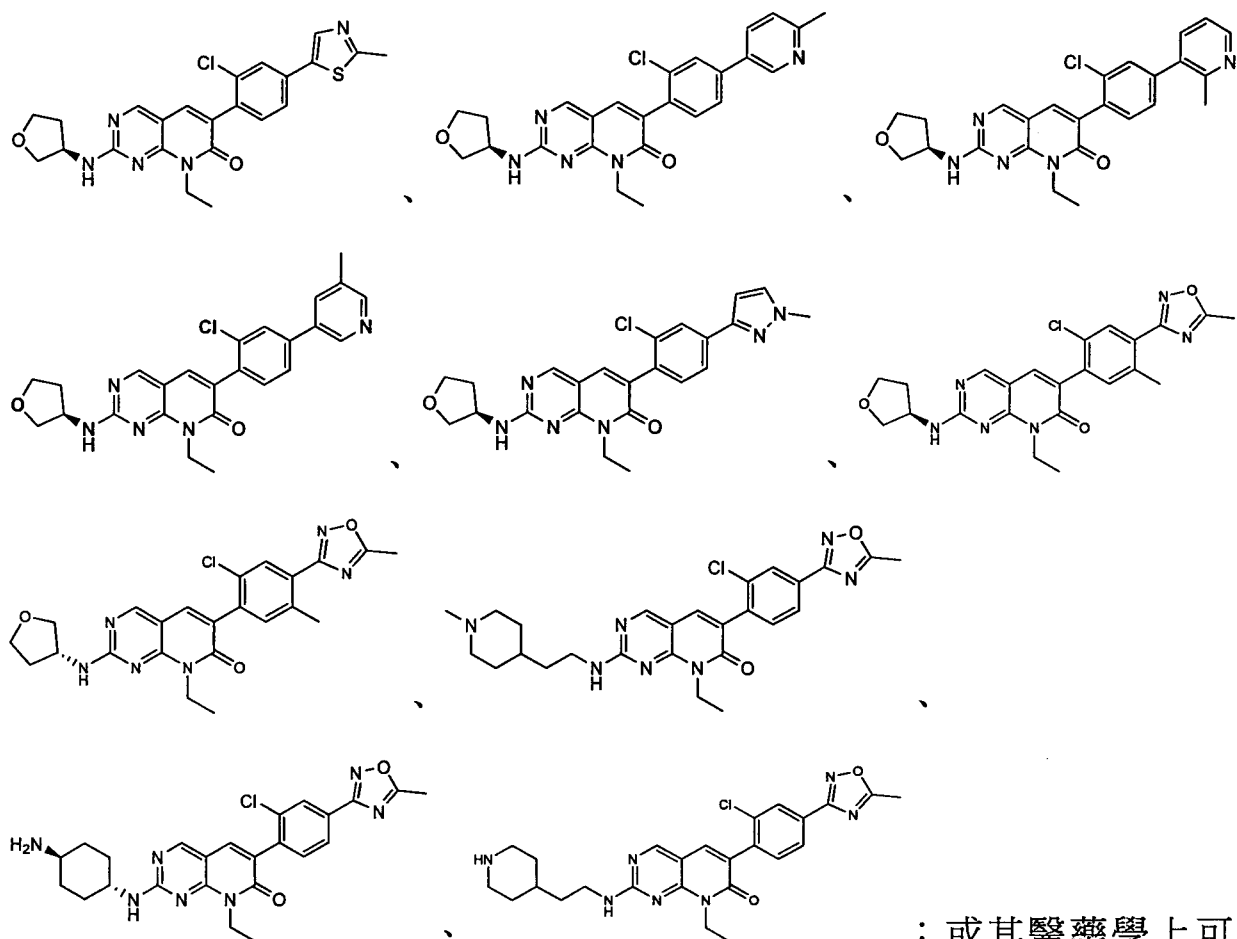








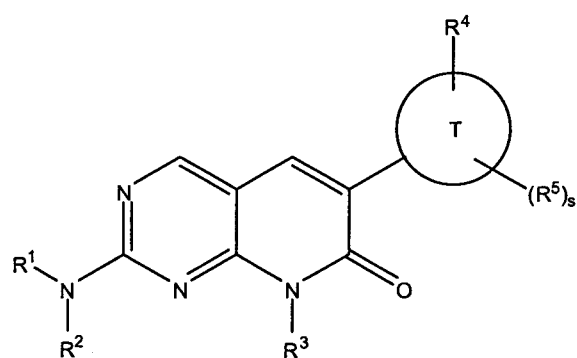




；或其醫藥學上可接

受之鹽或 N-氧化物。

[0092] 在另一個具體例中，為具有式 V 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 V ；

其中：

環 T 為芳基或雜芳基環；

R¹ 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 爲烷氧基、芳烷氧基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的烷基雜烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、螺-環烷基-雜環烷基、-亞烷基- $S(=O)R^9$ 、-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ 、- $S(=O)_2R^9$ ；

R^3 爲 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 爲 $-S(=O)R^9$ 、 $(R) -S(=O)R^9$ 、 $(S) -S(=O)R^9$ 或 $-S(=O)_2R^9$ 。

各 R^5 獨立地爲鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^8$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

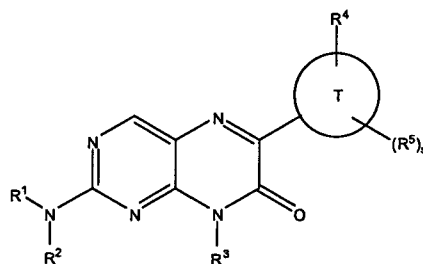
各 R^8 獨立地爲 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地爲取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地爲 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 爲 0 至 4。

[0093] 在其他具體例中為具有式 VI 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 VI；

其中：

環 T 為芳基或雜芳基環；

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、螺-環烷基-雜環烷基、-亞烷基- $S(=O)R^9$ 、-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ 、- $S(=O)_2R^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為- $S(=O)R^9$ 、(*R*)- $S(=O)R^9$ 、(*S*)- $S(=O)R^9$ 、- $S(=O)_2R^9$ 、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、經由 R^4 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜芳基或經由 R^4 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-

CO_2R^{10} 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

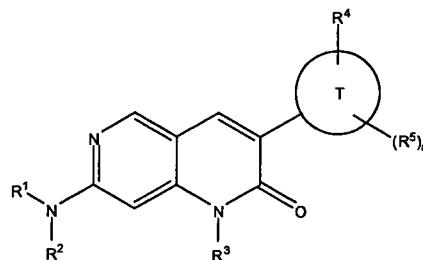
各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 為 0 至 4。

[0094] 在其他具體例中，為具有式 VII 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 VII；

其中：

環 T 為芳基或雜芳基環；

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基、

取代或未取代的雜環烷基烷基、螺-環烷基-雜環烷基、-亞烷基- $S(=O)R^9$ 、-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ ；

R^3 爲 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 爲 $-S(=O)R^9$ 、 $(R) -S(=O)R^9$ 、 $(S) -S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、經由 R^4 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜芳基或經由 R^4 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地爲鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^8$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

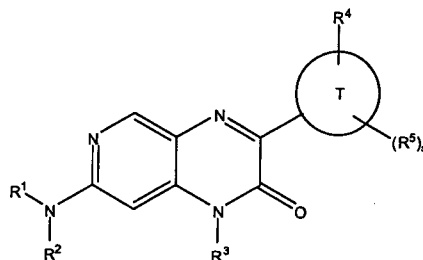
各 R^8 獨立地爲 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地爲取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地爲 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 爲 0 至 4。

[0095] 在其他具體例中為具有式 VIII 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 VIII；

其中：

環 T 為芳基或雜芳基環；

R¹ 為 H 或取代或未取代的烷基；

R² 為取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、螺-環烷基-雜環烷基、-亞烷基-S(=O)R⁹、-亞烷基-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂R⁹；

R³ 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R⁴ 為-S(=O)R⁹、(R)-S(=O)R⁹、(S)-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、經由 R⁴ 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜芳基或經由 R⁴ 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜環烷基；

各 R⁵ 獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-

CO_2R^{10} 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

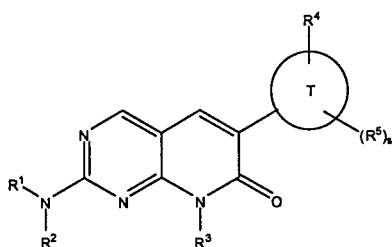
各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

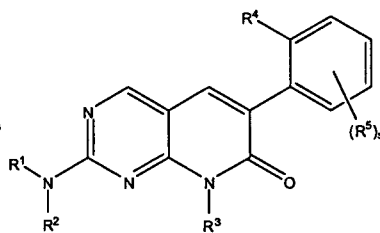
s 為 0 至 4。

[0096] 雖然本揭示內容之化合物和組合物在本文中以式 I-IV 描述，其他化合物，譬如描述在同時提申的 PCT 申請案(案號 36367-724.602)中之式 I-IV 化合物，其中 R_2 為經羥基、甲氧基、硫醇、硫代甲氧基和鹵素所取代之烷基，也適合本文所述之治療增生性病徵的方法。儘管那些化合物(同時提申之 PCT 申請案中所揭示者)並非意在成為本揭示內容中關於化學化合物或組合物的一部分，其等為本揭示內容中關於治療增生性病徵之方法的一部分。

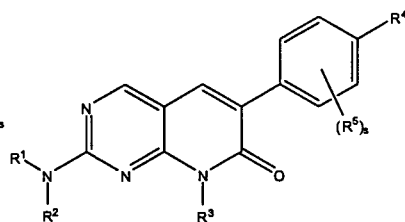
[0097] 在一些具體例中，本文提供用於治療細胞增生性病徵之方法，其中該方法包含對有需要之個體投與治療有效量之具有式 A、式 B 或式 C 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 A



式 B



式 C

其中：

環 T 為芳基或雜芳基環；

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、螺-環烷基-雜環烷基、-亞烷基- $S(=O)R^9$ 、-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ 、- $S(=O)_2R^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為經由 R^4 碳原子連接到環 T 或苯環之取代或未取代的雜芳基或經由 R^4 碳原子連接到環 T 或苯環之取代或未取代的雜環烷基；

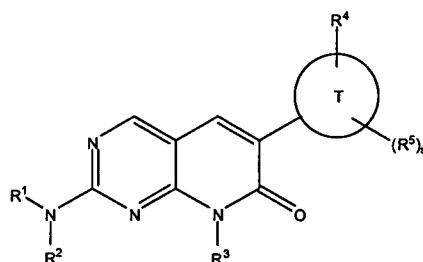
各 R^5 獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且 s 為 0 至 4。

[0098] 在治療細胞增生性病徵之方法的一些具體例中，化合物具有式 A 結構或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 A；

其中：

環 T 為芳基或雜芳基環；

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、螺-環烷基-雜環烷基、-亞烷基-S(=O) R^9 、-亞烷基-S(=O) $_2R^9$ 、-S(=O) $_2R^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為經由 R^4 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜芳基或經由 R^4 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 為 0 至 4。

[0099] 在一個具體例中為式 A 化合物，其中環 T 是芳基。在一精化例中，芳基是苯基。在另一個精化例中，芳基是萘。

[00100] 在一個具體例中，式 A 的環 T 選自於吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪啶基、異噁啶基、噁啶基、異噻啶基、噻啶基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗒基、三嗒基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪啶基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪啶吡啶基。在一些具體例中，環 T 是吡咯基。在一些具體例中，環 T 是呋喃基。在一些具體例中，環 T 是苯硫基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是咪啶基。在一些具體例中，環 T 是異噁啶基。在一些具體例中，環 T 是噁啶基。在一些

具體例中，環 T 是異噻唑基。在一些具體例中，環 T 是噻唑基。在一些具體例中，環 T 是 1,2,3-三唑基。在一些具體例中，環 T 是 1,3,4-三唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-2,3-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-2,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-2,5-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-3,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-2,3-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-2,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-2,5-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-3,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是四唑基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是嗒嗒基。在一些具體例中，環 T 是嘧啶基。在一些具體例中，環 T 是吡嗪基。在一些具體例中，環 T 是三嗪基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是苯并呋喃基。在一些具體例中，環 T 是苯并咪唑基。在一些具體例中，環 T 是吡咯基。在一些具體例中，環 T 是吡咯基。在一些具體例中，環 T 是咪唑基。

[00101] 在另一個具體例中，式 A 中的 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜環烷基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫呋喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是哌啶基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫硫代哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是嗎啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是六氫吡嗪基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基經至少一個 C_1-C_6 烷基或鹵素所取代。在另一個具體例中， C_1-C_6 烷基是甲基、乙基或正丙基。

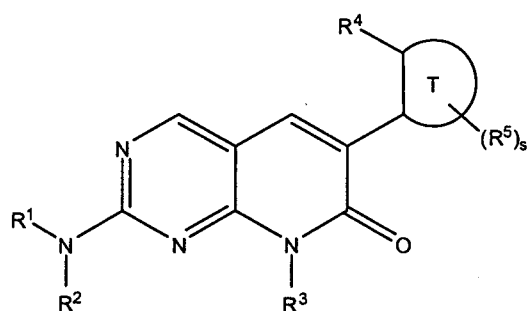
[00102] 在一個具體例中，式 A 中的 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜芳基。在一個具體例中， R^4 選自於 C 鍵聯之吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、咪唑基、異噻唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-

2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯硫基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噁唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噁唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噻唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噻唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,2,3-三唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,3,4-三唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,3-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,5-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-3,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,3-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,5-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-3,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之四唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嗒嗒基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嘧啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之三嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑吡啶基。

[00103] 在另一個具體例中，式 A 中的 R^4 是 C 鍵聯之雜芳基，其經至少一個選自於鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、取

代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基的基團所取代。在一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經 C_1 - C_6 烷基所取代。在另一個具體例中， C_1 - C_6 烷基是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經甲基所取代。在另一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經乙基所取代。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經正丙基或異丙基所取代。

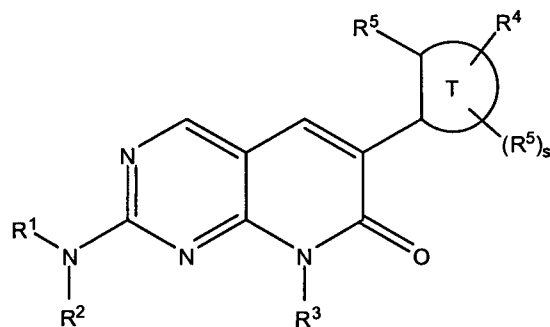
[00104] 在另一個具體例中，式 A 化合物具有式 A1 結構：



式 A1；

其中環 T、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 s 如先前所述。

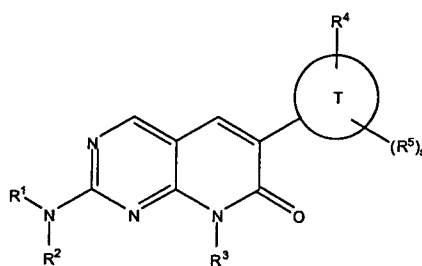
[00105] 在另一個具體例中，式 A 化合物具有式 A2 結構：



式 A2；

其中環 T、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 如先前所述，且 s 為 0 至 3。

[00106] 在另一個具體例中，式 A 化合物具有式 A3 結構：



式 A3 ;

其中：

環 T 為芳基或雜芳基環；

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基烷基、螺-環烷基-雜環烷基、-亞烷基- $S(=O)R^9$ 、-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ 、- $S(=O)_2R^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、經由 R^4 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜芳基或經由 R^4 碳原子連接到環 T 之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、取代或未取代的烷基、

取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 為 0 至 4。

[00107] 在一個具體例中為式 A3 化合物，其中環 T 是芳基。在一精化例中，芳基是苯基。在另一個精化例中，芳基是萘。

[00108] 在一個具體例中，式 A3 中的環 T 選自於吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗒基、三嗒基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。在一些具體例中，環 T 是吡咯基。在一些具體例中，環 T 是呋喃基。在一些具體例中，環 T 是苯硫基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是咪唑基。在一些具體例中，環 T 是異噁唑基。在一些具體例中，環 T 是噁唑基。在一些具體例中，環 T 是異噻唑基。在一些具體例中，環 T 是噻唑基。在一些具體例中，環 T 是 1,2,3-三唑基。在一些具體例中，環 T 是 1,3,4-三唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-2,3-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-2,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-2,5-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噁-3,4-二唑基。在一些具體

例中，環 T 是 1-噻-2,3-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-2,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-2,5-二唑基。在一些具體例中，環 T 是 1-噻-3,4-二唑基。在一些具體例中，環 T 是四唑基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是噻嗪基。在一些具體例中，環 T 是嘧啶基。在一些具體例中，環 T 是吡嗪基。在一些具體例中，環 T 是三嗪基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是苯并呋喃基。在一些具體例中，環 T 是苯并咪唑基。在一些具體例中，環 T 是吡啶基。在一些具體例中，環 T 是吡咯吡啶基。在一些具體例中，環 T 是咪唑吡啶基。

○ [00109] 在另一個具體例中，式 A3 中的 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜環烷基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啶基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫呋喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是哌啶基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫硫代哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是嗎啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是六氫吡嗪基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基經至少一個 C_1 - C_6 烷基或鹵素所取代。在另一個具體例中， C_1 - C_6 烷基是甲基、乙基或正丙基。

[00110] 在另一個具體例中，式 A3 中的 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜芳基。在一個具體例中， R^4 選自於 C 鍵聯之吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯

之苯硫基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噁唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噁唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噻唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噻唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,2,3-三唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,3,4-三唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,3-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,5-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-3,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,3-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,5-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-3,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之四唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嗒嗒基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嘧啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之三嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑吡啶基。

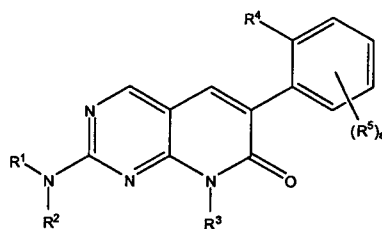
[00111] 在另一個具體例中，其中式 A3 中的 R^4 是 C 鍵聯之雜芳基，其經至少一個選自於鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基的基團所取代。在一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經 C_1 - C_6 烷基所取代。在另一個具體例中， C_1 - C_6 烷基是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經甲基所取代。在另一

個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經乙基所取代。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經正丙基或異丙基所取代。

[00112] 在另一個具體例中，式 A3 中的 R^4 是取代或未取代的環烷基。在進一步的具體例中，環烷基選自於環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在進一步的具體例中， R^4 是環戊基。在另一個具體例中， R^4 是環己基。

[00113] 在另一個具體例中，式 A3 中的 R^4 是取代或未取代的芳基。在另一個具體例中，式 A3 中的 R^4 是取代或未取代的苯基。

[00114] 在治療細胞增生性病徵之方法的一些具體例中，化合物具有式 B 結構或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 B；

其中：

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、螺-環烷基-雜環烷基、-亞烷基- $S(=O)R^9$ 、-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜芳基或經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 為 0 至 4。

[00115] 在一個具體例中，式 B 中的 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜環烷基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啉基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫呋喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是哌啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫硫代哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是嗎啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是六氫吡嗪基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基經至少一個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基

或鹵素所取代。在另一個具體例中， C_1-C_6 烷基是甲基、乙基或正丙基。

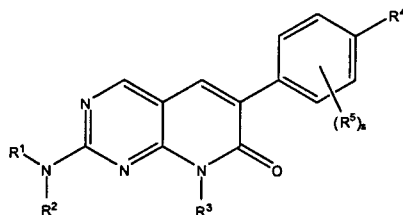
[00116] 在另一個具體例中，式 B 中的 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜芳基。在一個具體例中， R^4 選自於 C 鍵聯之吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、

1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗒基、三嗒基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之呋喃基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯硫基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噁唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噁唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噻唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噻唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,2,3-三唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,3,4-三唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,3-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,4-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,5-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-3,4-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,3-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,4-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,5-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-3,4-二唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之四唑基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嗒嗒基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嘧啶基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡嗒基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之三嗒基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并呋喃基。在一個具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并咪唑基。在一個具體

例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑吡啶基。

[00117] 在另一個具體例中，式 B 中的 R^4 是 C 鍵聯之雜芳基，經至少一個選自於鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基的基團所取代。在一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基所取代。在另一個具體例中， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經甲基所取代。在另一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經乙基所取代。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經正丙基或異丙基所取代。

[00118] 在治療細胞增生性病徵之方法的一些具體例中，化合物具有式 C 結構或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 C；

其中：

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、螺-環烷基-雜環烷基、-亞烷基- $\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、-亞烷基- $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜芳基或經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 為 0 至 4。

[00119] 在一個具體例中，式 C 中的 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜環烷基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啉基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啉基。在一些具體例中，C

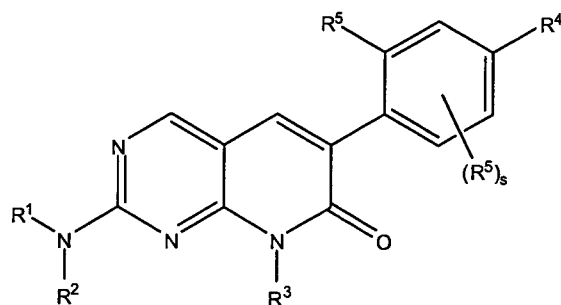
鍵聯之雜環烷基是四氫呋喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是哌啶基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫硫代哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是嗎啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是六氫吡嗪基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基經至少一個 C_1-C_6 烷基或鹵素所取代。在另一個具體例中， C_1-C_6 烷基是甲基、乙基或正丙基。

[00120] 在另一個具體例中，式 C 中的 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜芳基。在一個具體例中， R^4 選自於 C 鍵聯之吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪啶基、異噁啶基、噁啶基、異噻啶基、噻啶基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪啶基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪啶吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯硫基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噁啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噁啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之異噻啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噻啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,2,3-三唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1,3,4-三唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,3-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-2,5-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噁-3,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,3-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-2,5-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之 1-噻-3,4-二唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之四唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嗒

嗟基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嘧啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之三嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑吡啶基。

[00121] 在另一個具體例中，式 C 中的 R^4 是 C 鍵聯之雜芳基，其經至少一個選自於鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基的基團所取代。在一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經 C_1 - C_6 烷基所取代。在另一個具體例中， C_1 - C_6 烷基是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經甲基所取代。在另一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經乙基所取代。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經正丙基或異丙基所取代。

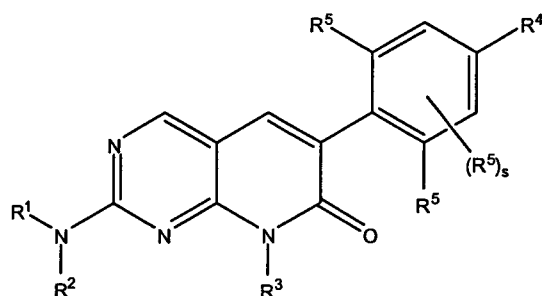
[00122] 在另一個具體例中，式 C 化合物具有式 C1 結構：



式 C1；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 如先前所述，且 s 為 0 至 3。

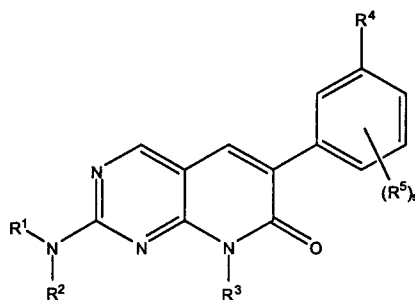
[00123] 在另一個具體例中，式 C 化合物具有式 C2 結構：



式 C2；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 如先前所述，且 s 為 0 至 2。

[00124] 在治療細胞增生性病徵之方法的一些具體例中，化合物具有式 D 結構或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 D；

其中：

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、螺-環烷基-雜環烷基、-亞烷基- $S(=O)R^9$ 、-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ 、- $S(=O)_2R^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的 6 員單環雜芳基環、經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雙環雜芳基環或經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 為 0 至 4。

[00125] 在一個具體例中，式 D 中的 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雜環烷基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啉基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是吡咯啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫呋喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是哌啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是四氫硫代哌喃基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是嗎啉基。在一些具體例中，C 鍵聯之雜環烷基是六氫吡嗪基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜環烷基經至少一個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基

或鹵素所取代。在另一個具體例中， C_1-C_6 烷基是甲基、乙基或正丙基。

[00126] 在另一個具體例中，式 D 中的 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之 6 員單環雜芳基環。在一些具體例中， R^4 選自於 C 鍵聯之吡啶、噁嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之噁嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之嘧啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡嗪基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之三嗪基。

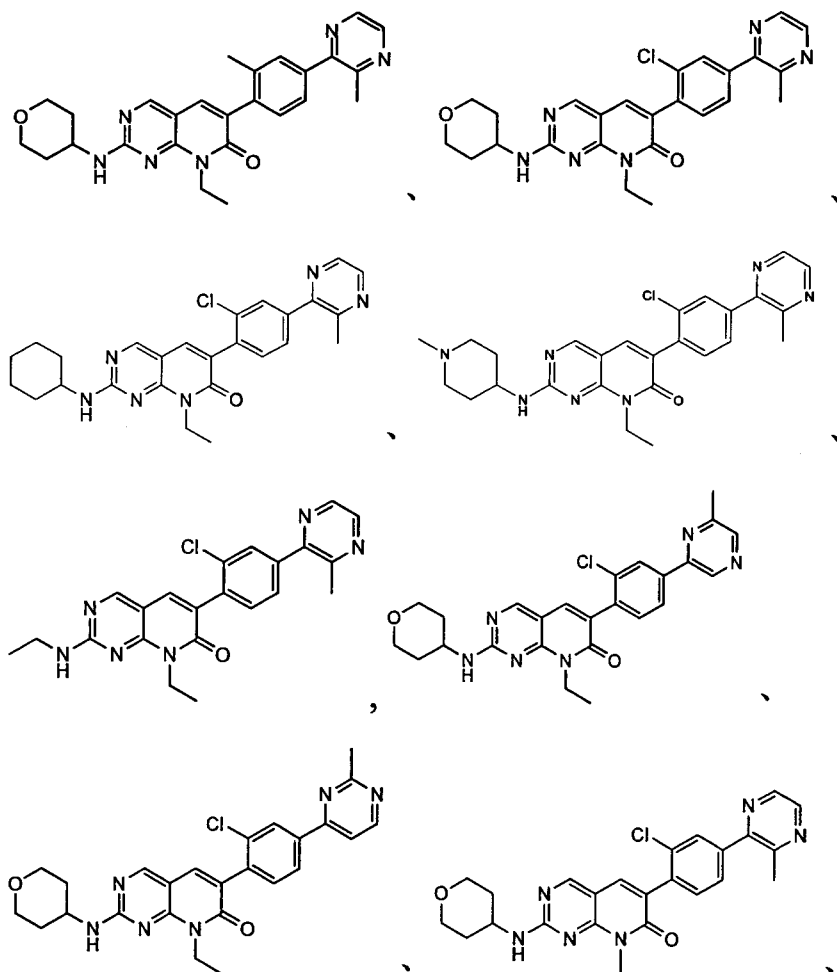
[00127] 在另一個具體例中，式 D 中的 R^4 是取代或未取代的 C 鍵聯之雙環雜芳基環。在一些具體例中， R^4 選自於 C 鍵聯之吲哚基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吲唑基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吲哚基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并呋喃基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之苯并咪唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吲唑基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之吡咯吡啶基。在一些具體例中， R^4 是 C 鍵聯之咪唑吡啶基。

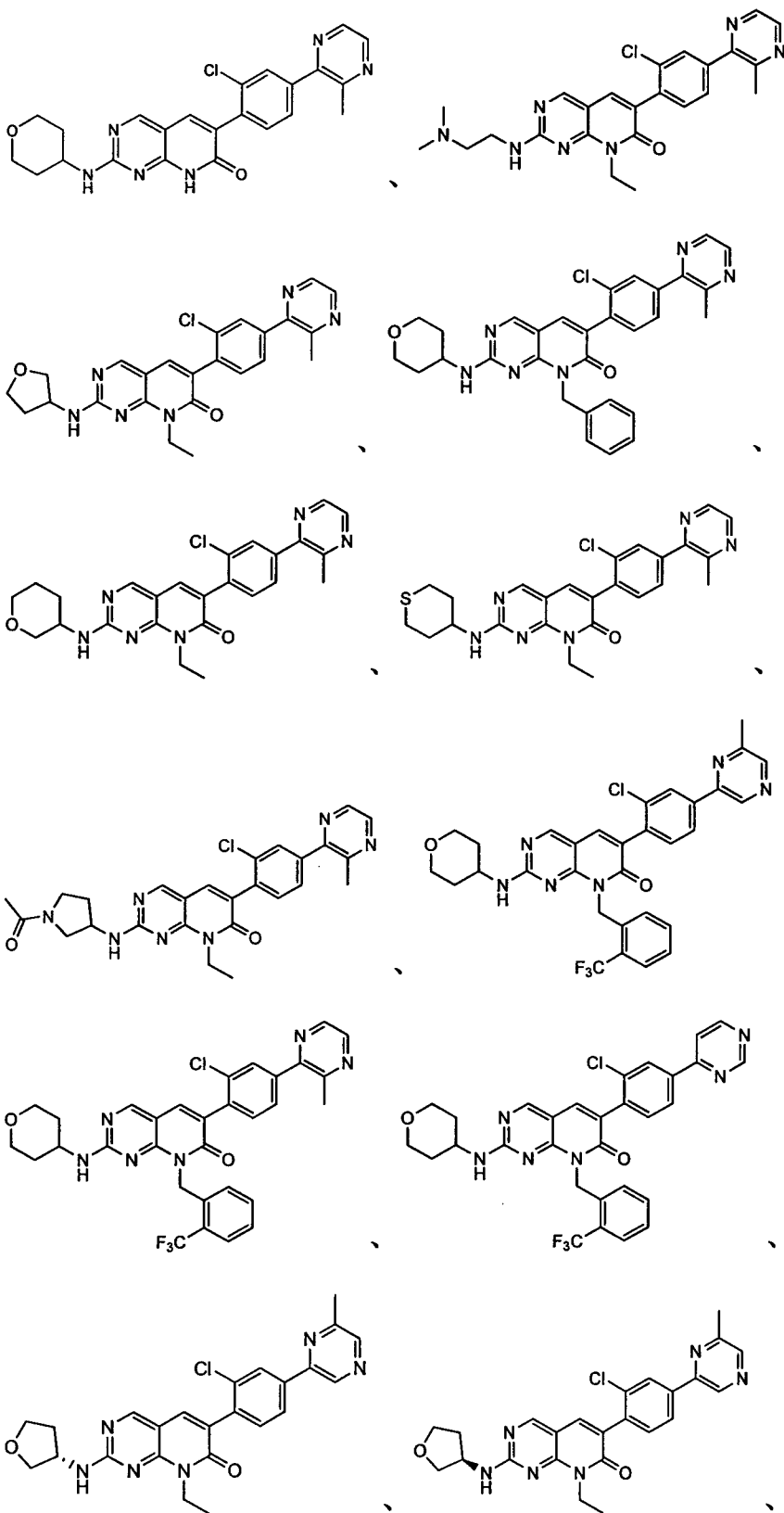
[00128] 在另一個具體例中，式 D 中的 R^4 是 C 鍵聯之 6 員單環雜芳基環，其經至少一個選自於鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基的基團所取代。在一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經 C_1-C_6 烷基所取代。在另一個具體例中， C_1-C_6 烷基是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經甲基所取代。在另一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經乙基所取代。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經正丙基或異丙基所取代。

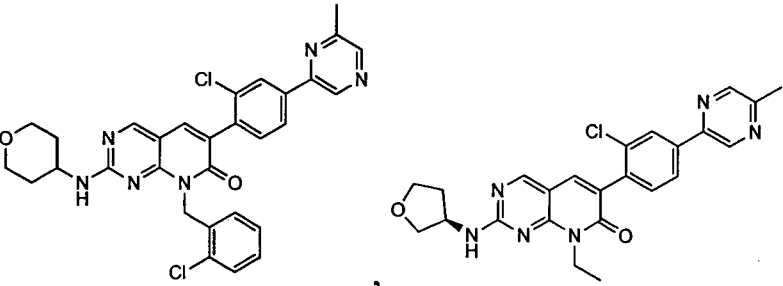
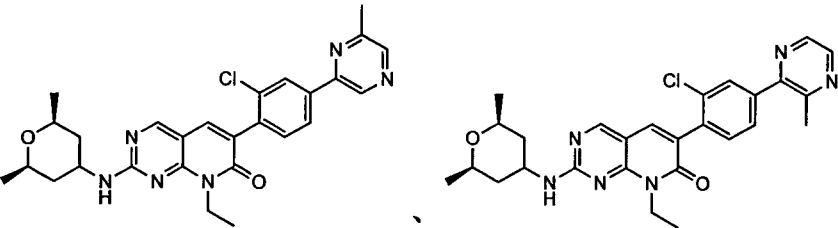
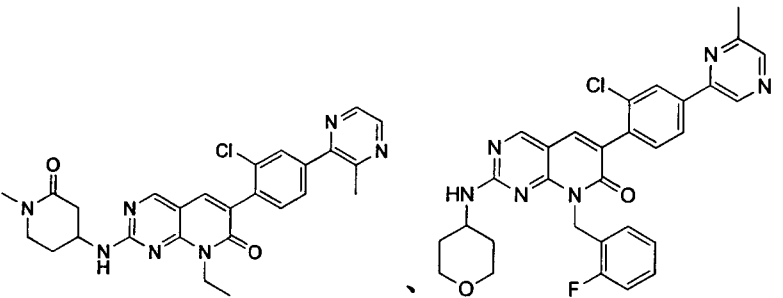
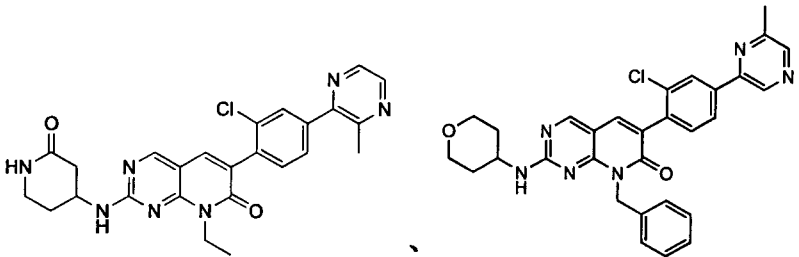
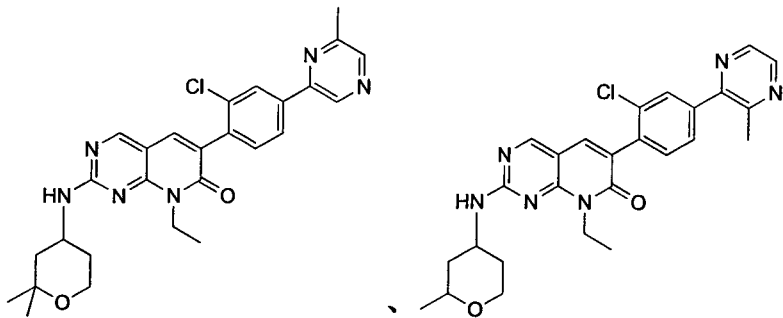
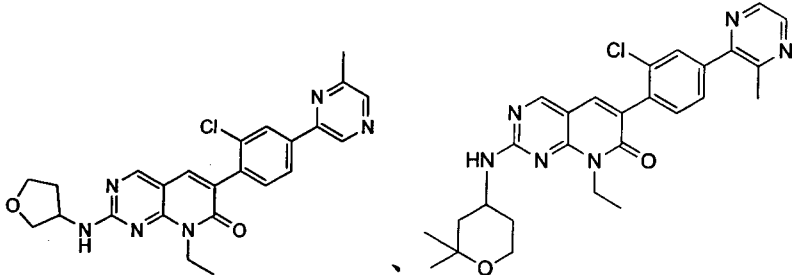
[00129] 在另一個具體例中，式 D 中的 R^4 是 C 鍵聯之雙環雜芳基環經至少一個選自於鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-$

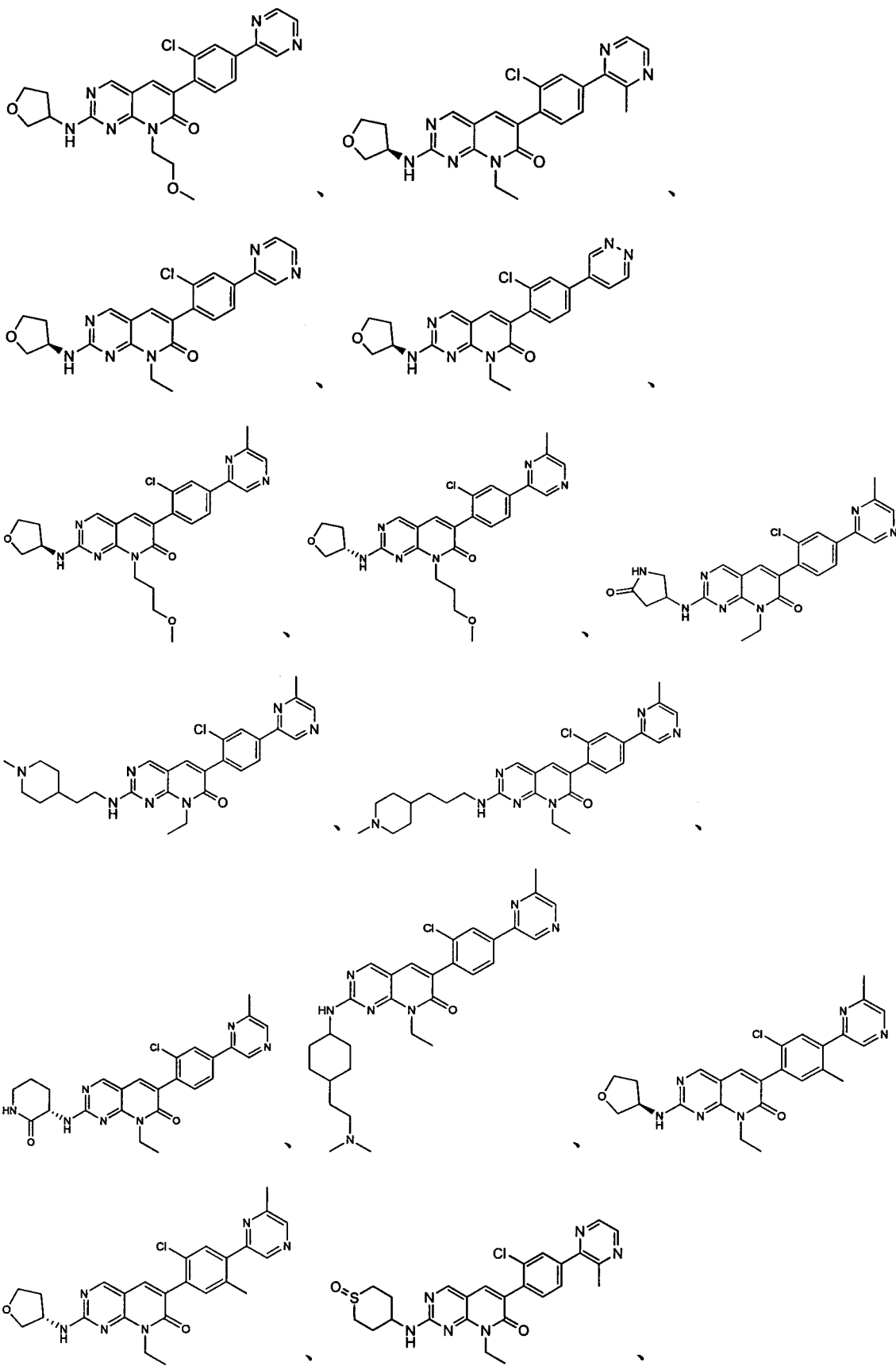
$S(=O)_2R^9$ 、 $NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基的基團所取代。在一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經 C_1 - C_6 烷基所取代。在另一個具體例中， C_1 - C_6 烷基是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經甲基所取代。在另一個具體例中，C 鍵聯之雜芳基經乙基所取代。在進一步的具體例中，C 鍵聯之雜芳基經正丙基或異丙基所取代。

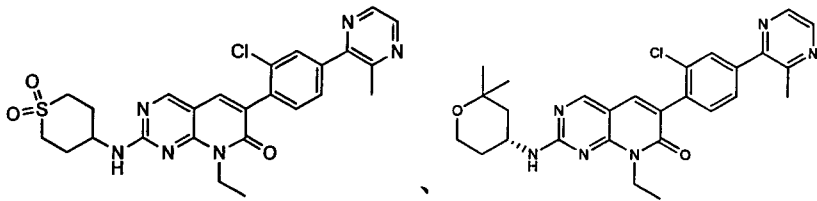
[00130] 在用於治療細胞增生性病徵之方法的一些具體例中，具有式 A 結構之化合物選自於：



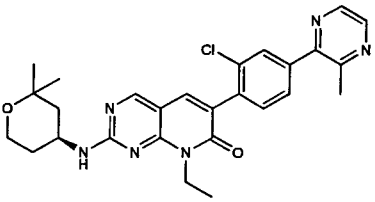




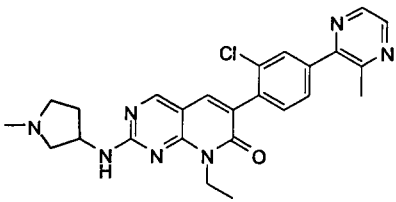




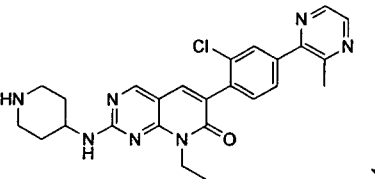
,



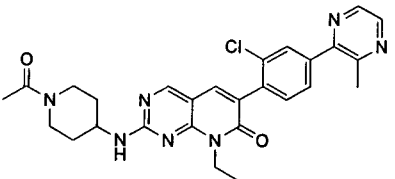
,



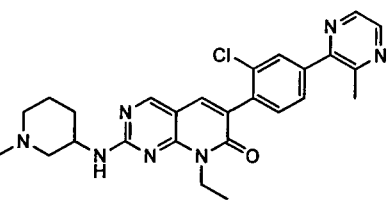
,



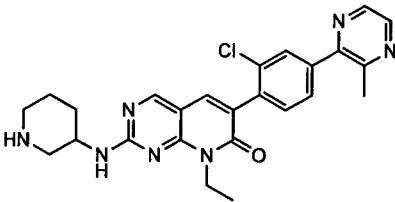
,



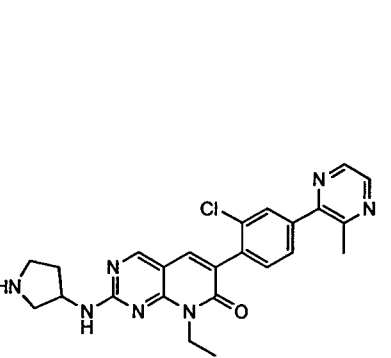
,



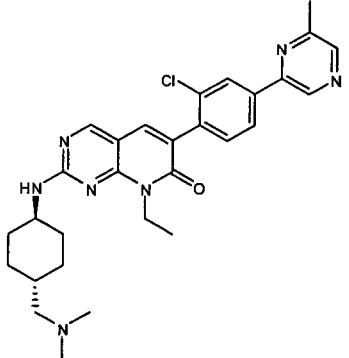
,



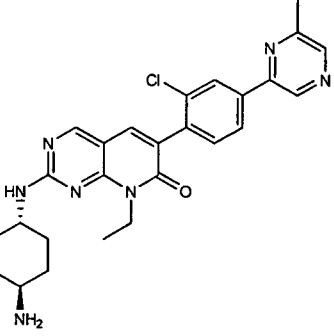
,



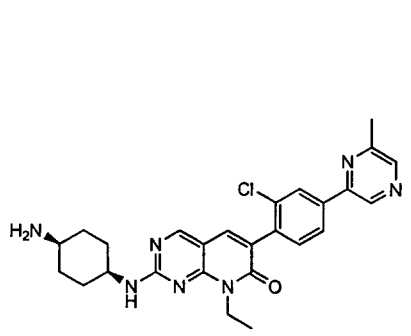
,



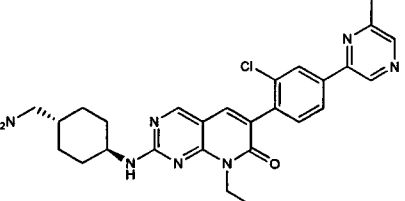
,



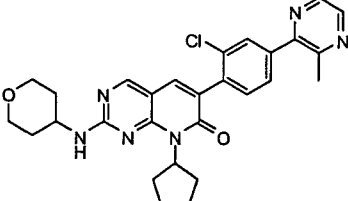
,



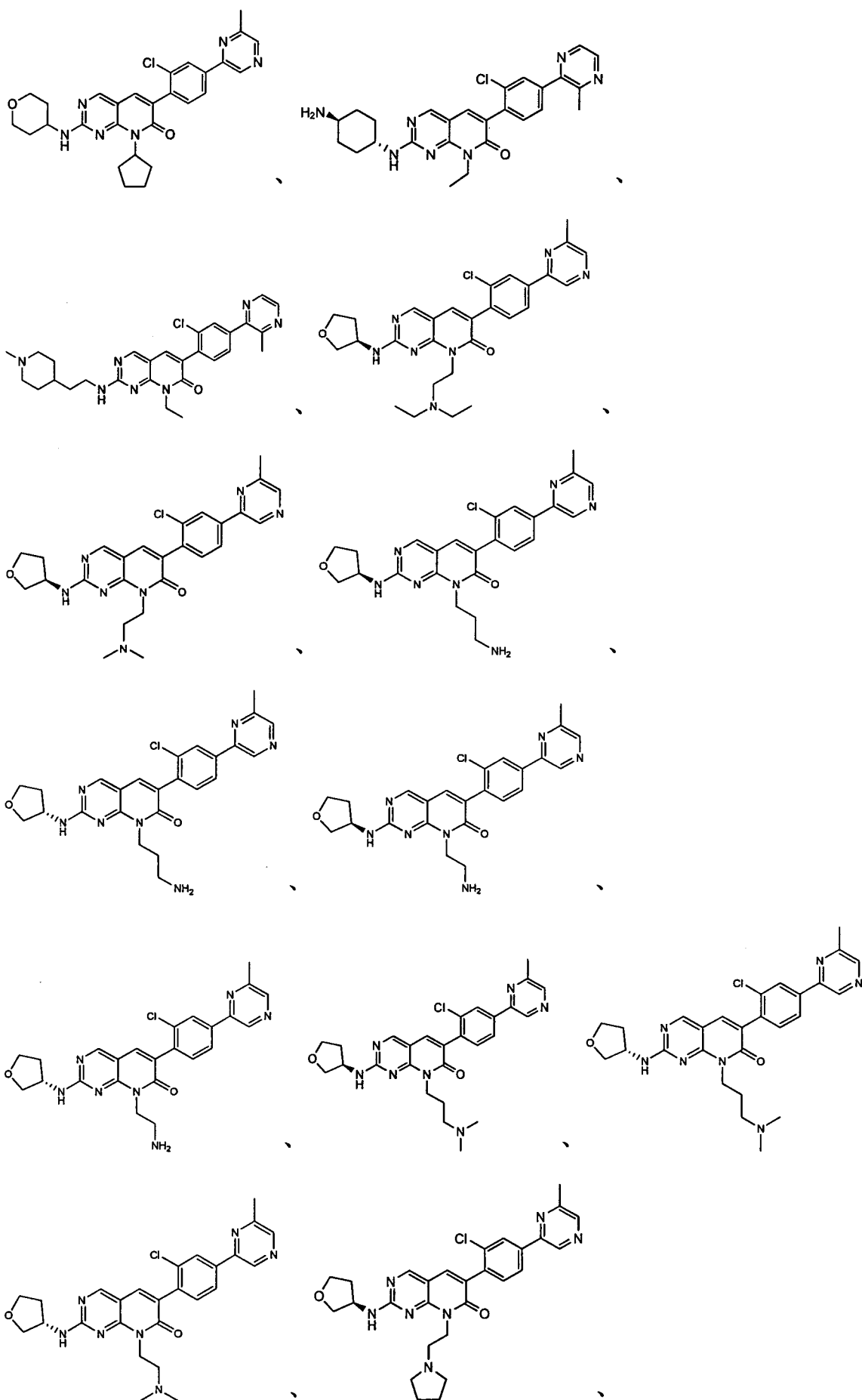
,

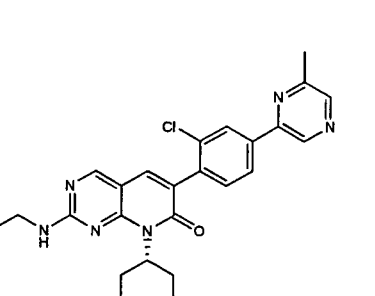
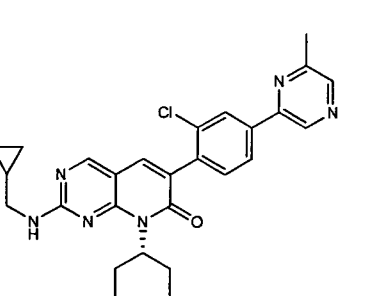
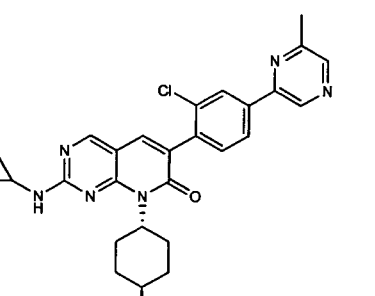
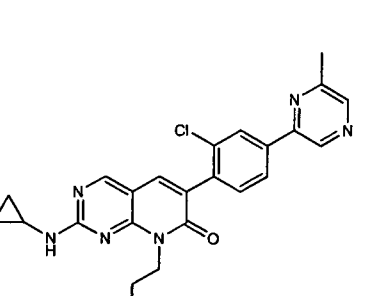
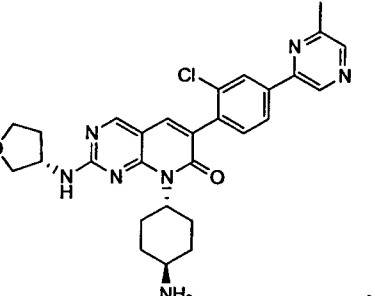
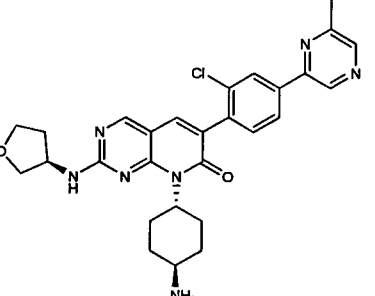
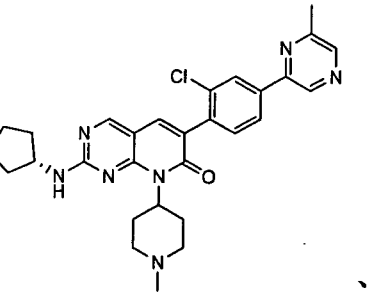
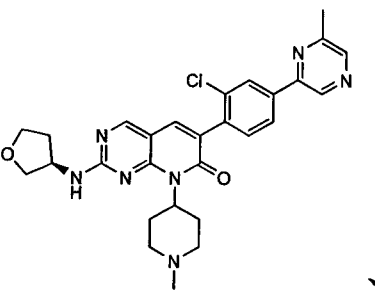
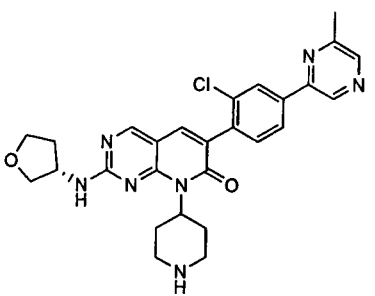
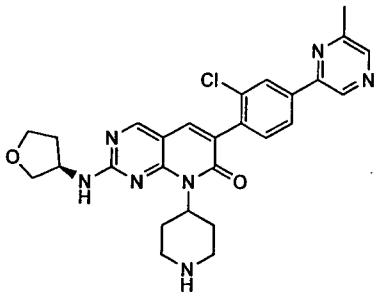


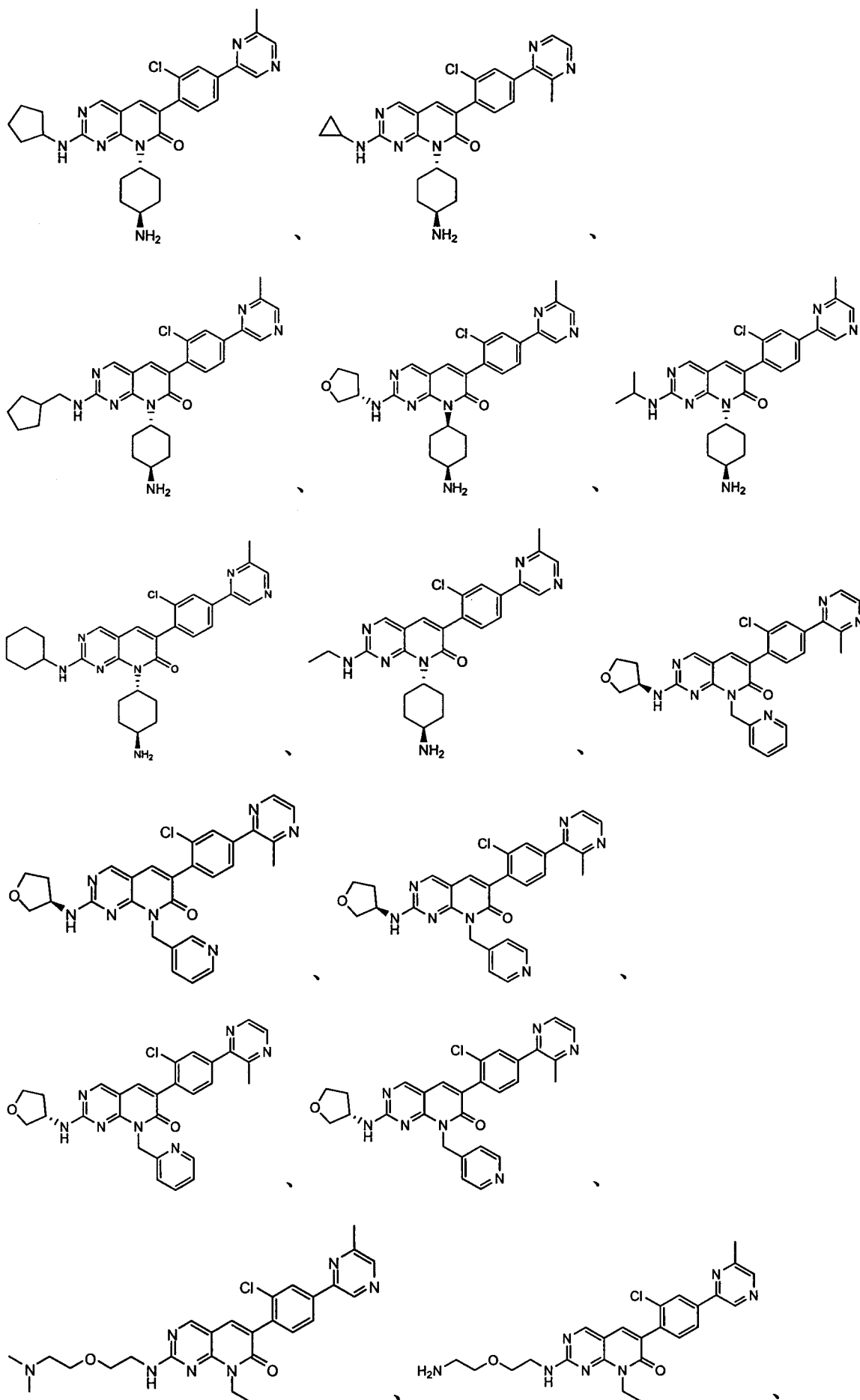
,

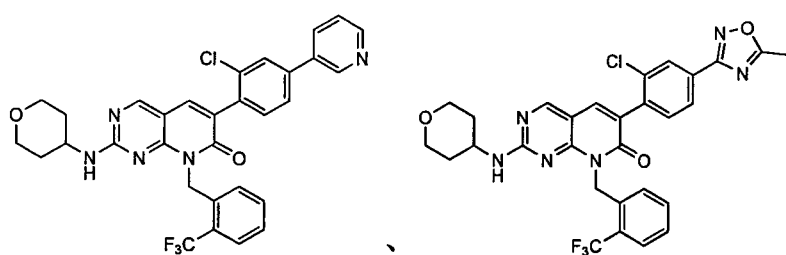
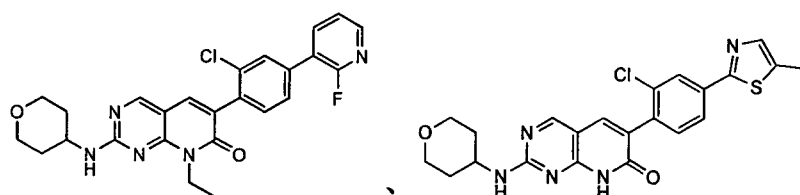
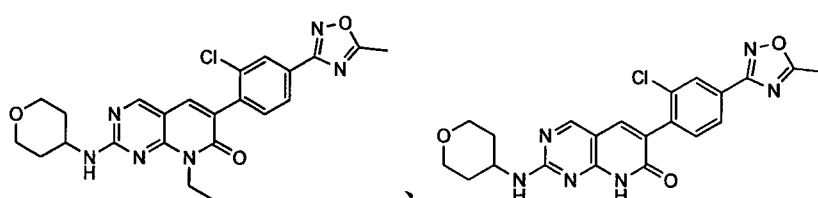
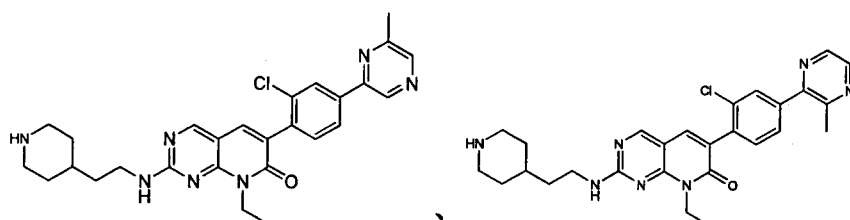
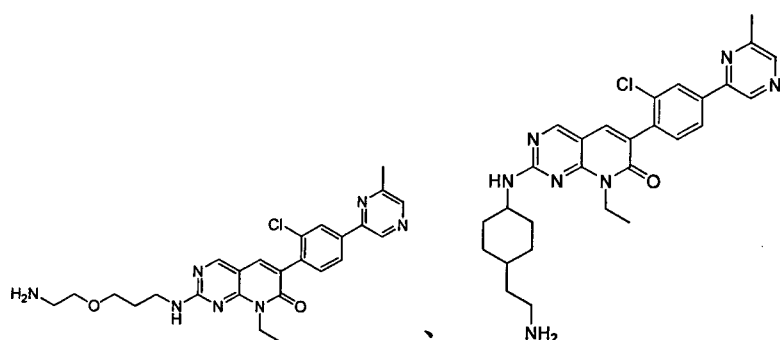
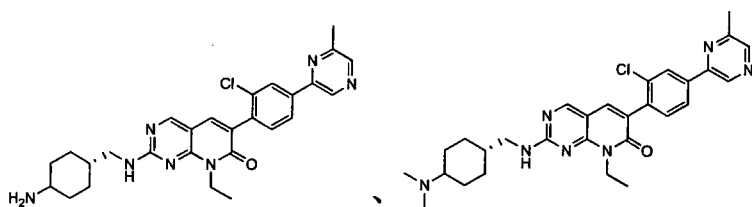
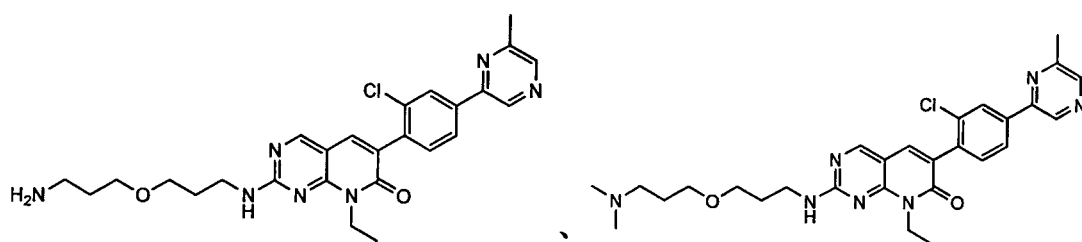


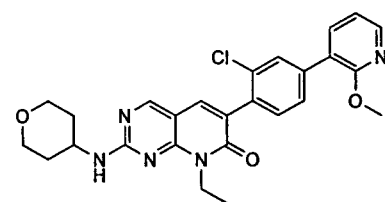
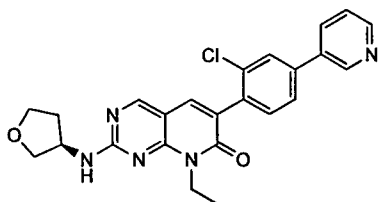
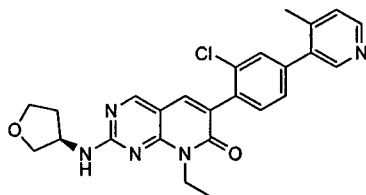
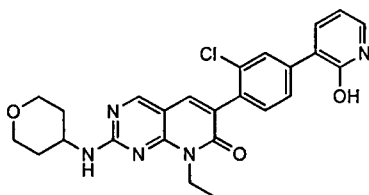
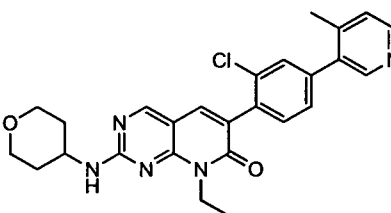
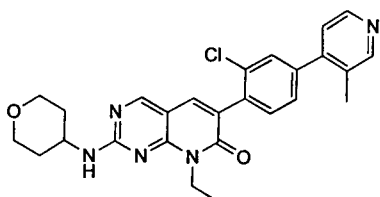
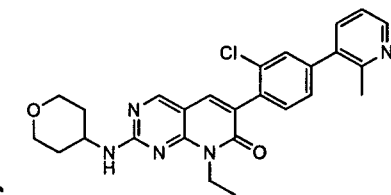
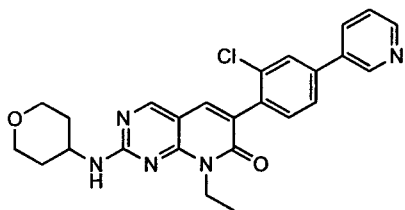
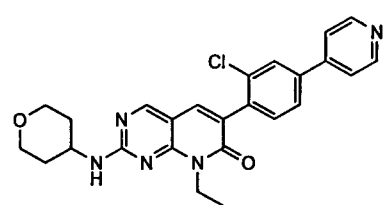
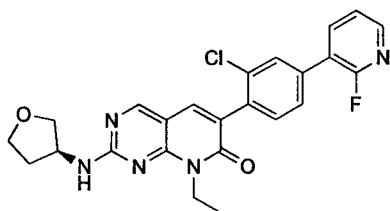
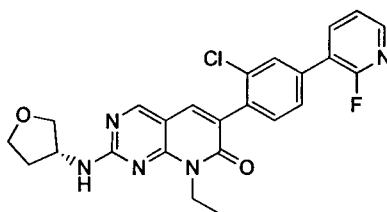
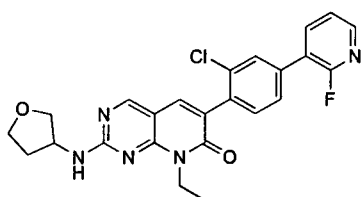
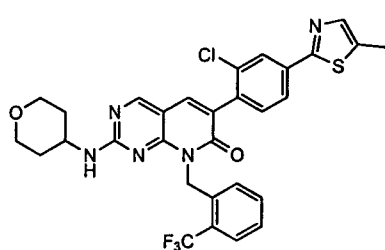
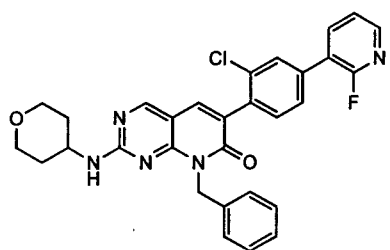
,

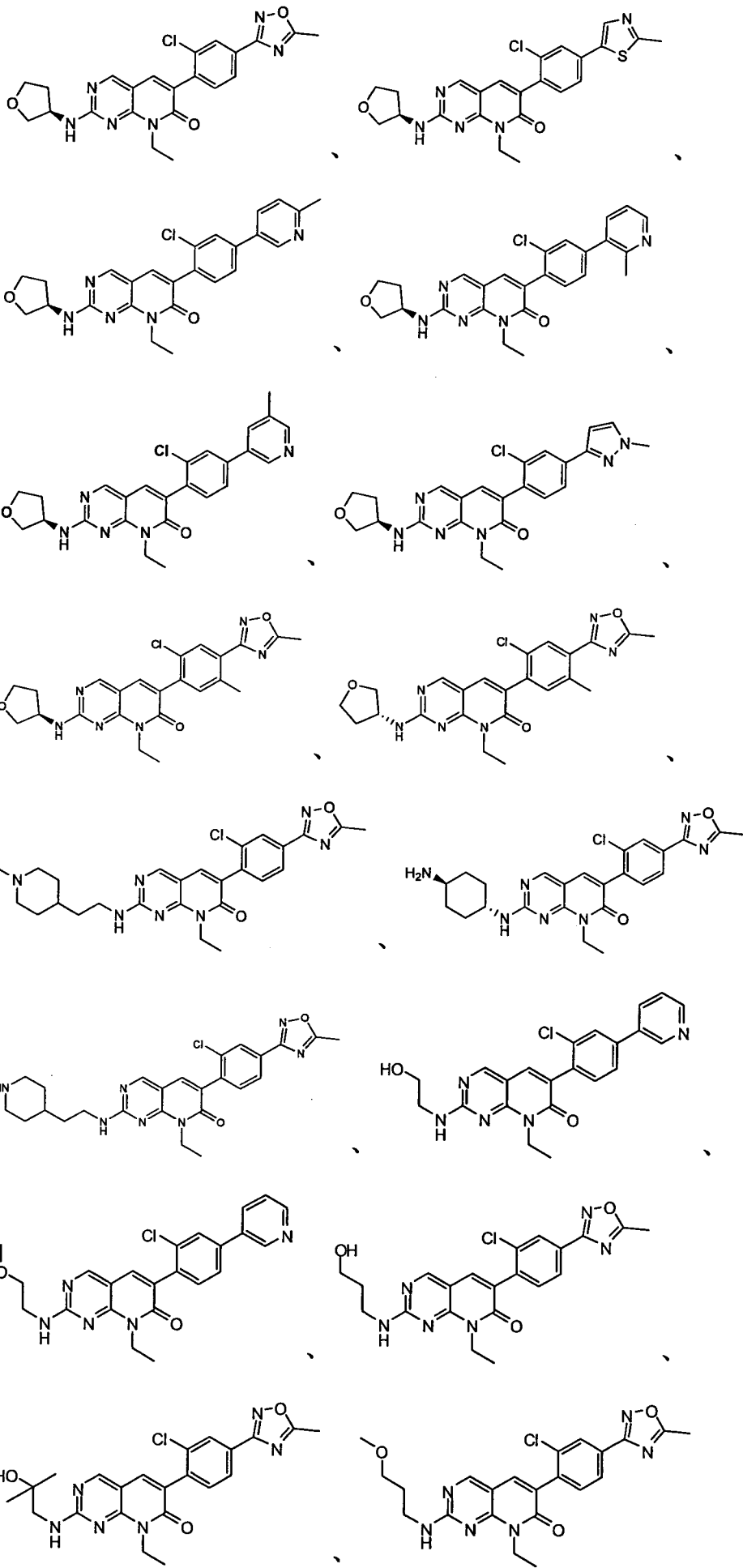


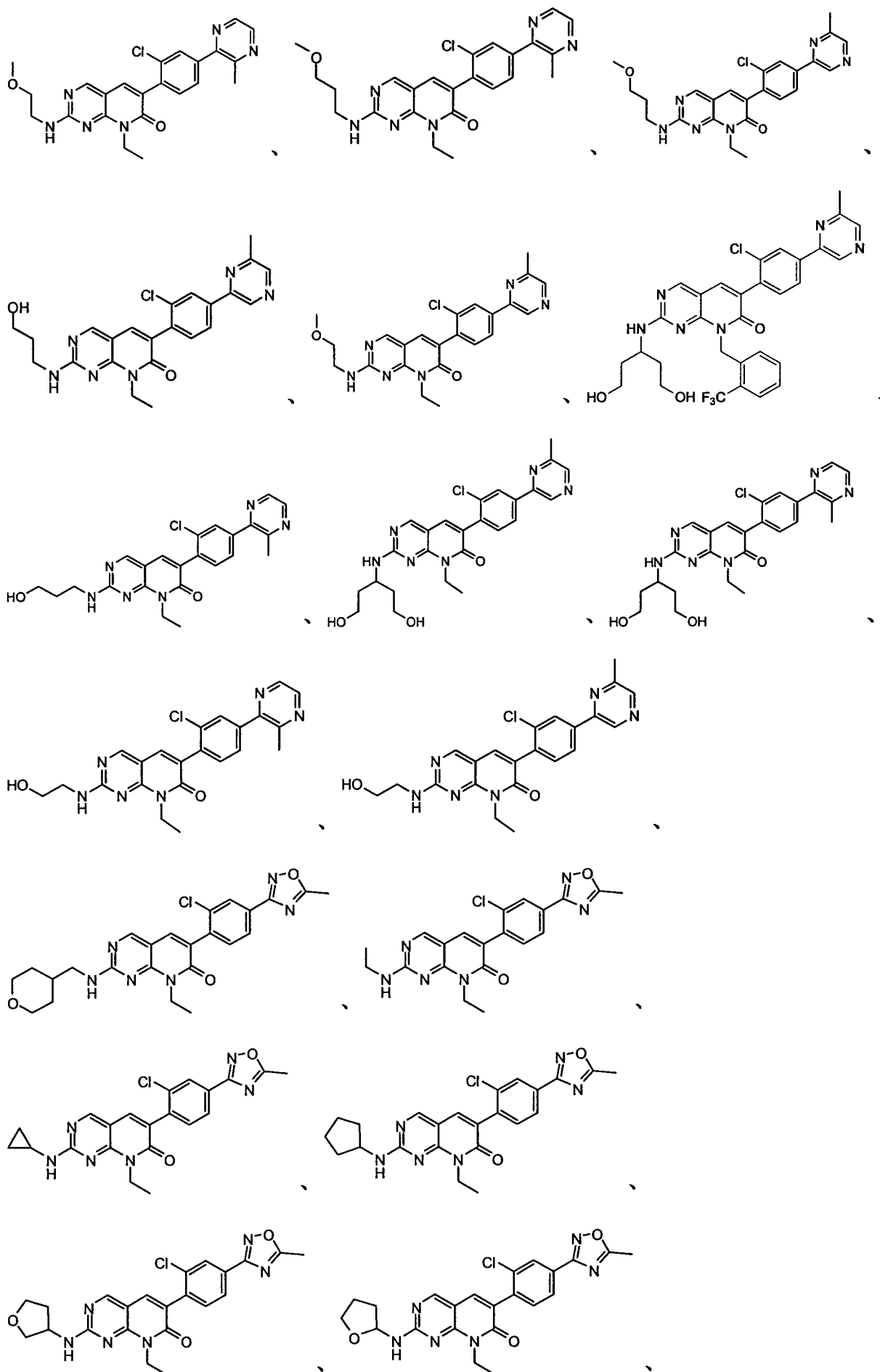


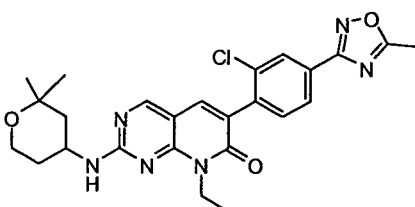
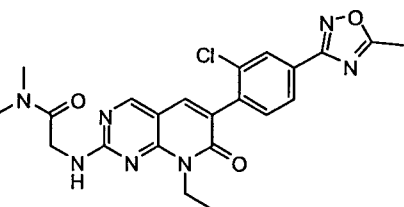
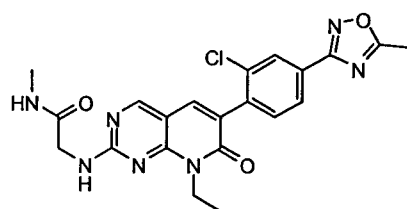
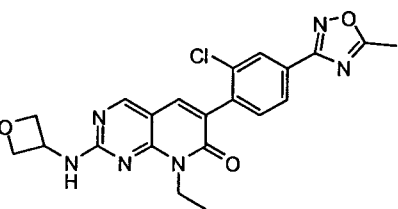
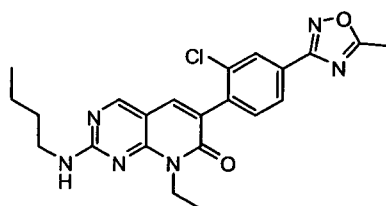
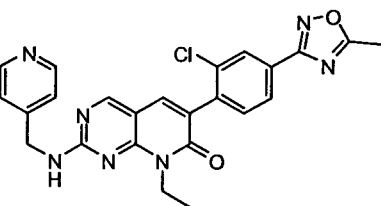
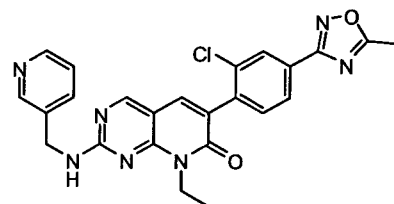
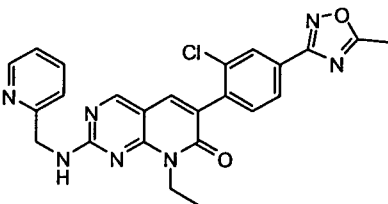
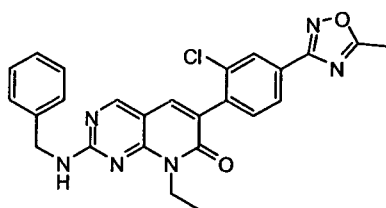
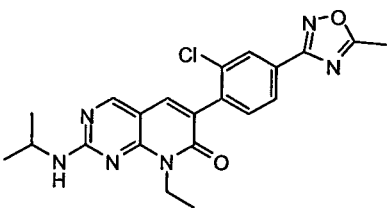
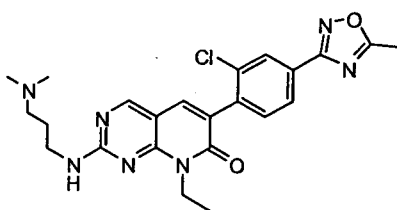
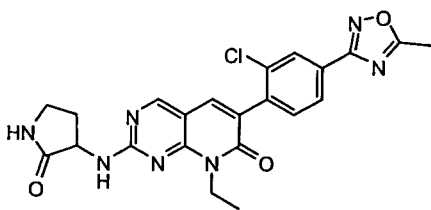
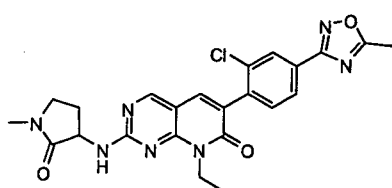
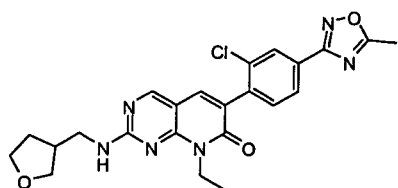


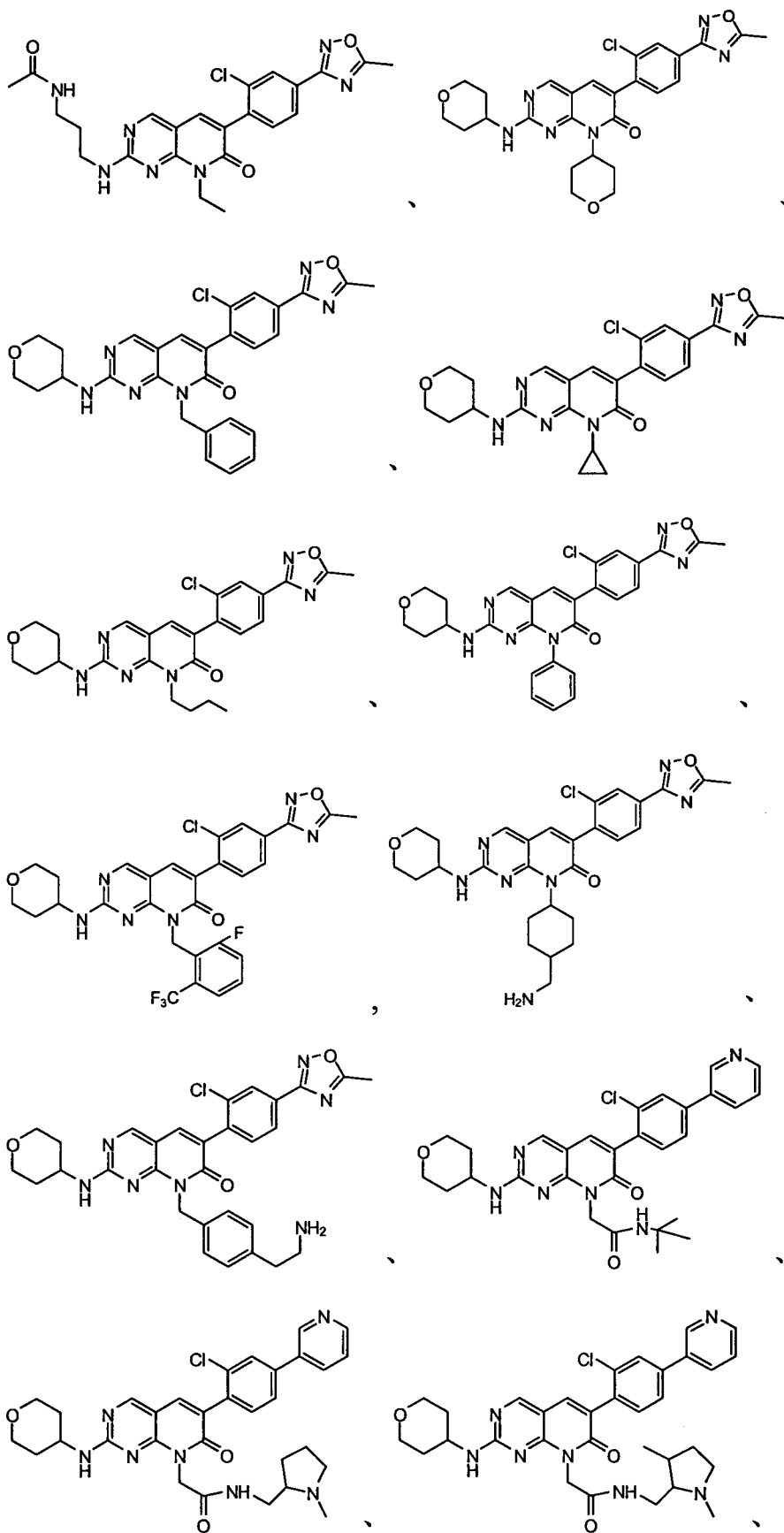


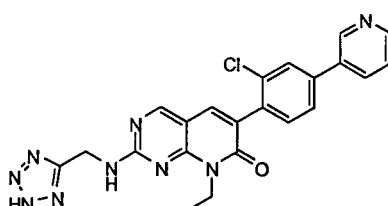
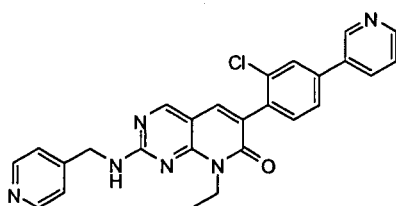
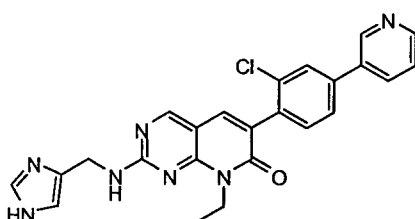
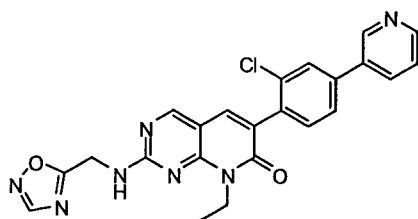
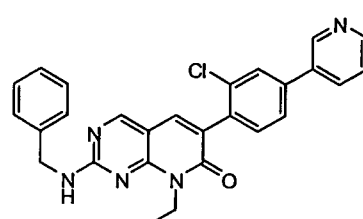
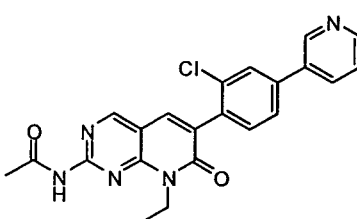
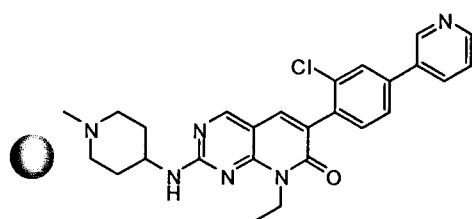
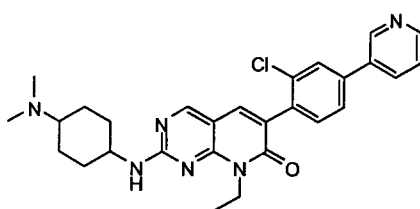
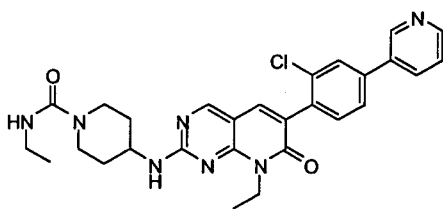
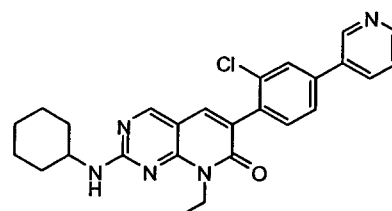
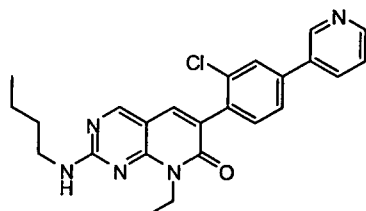
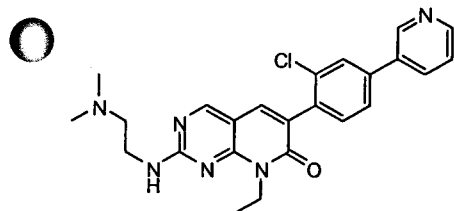
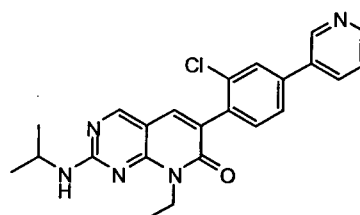
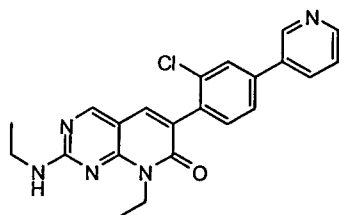
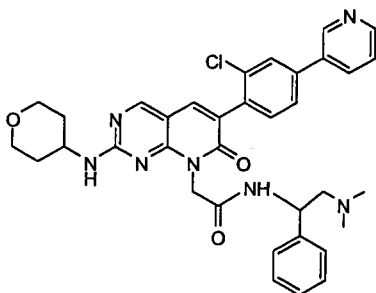
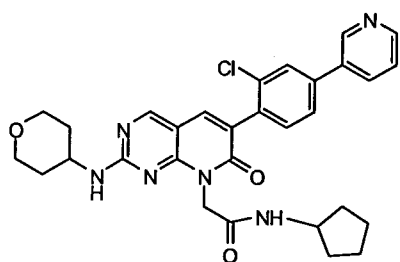
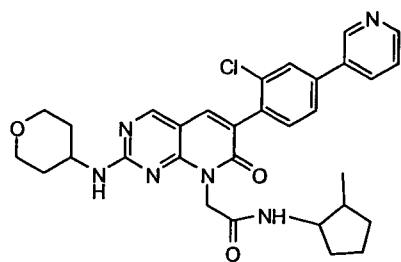


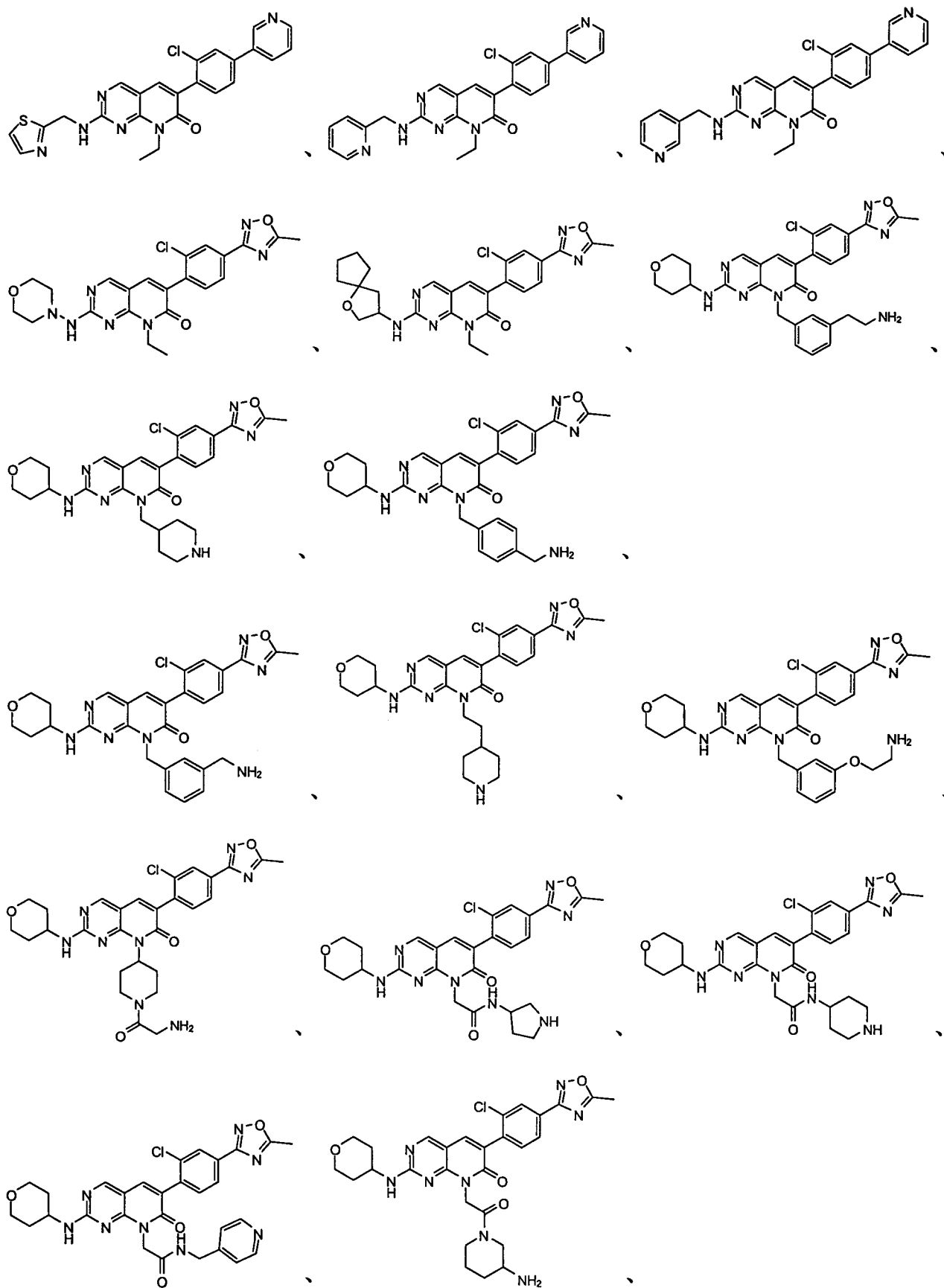


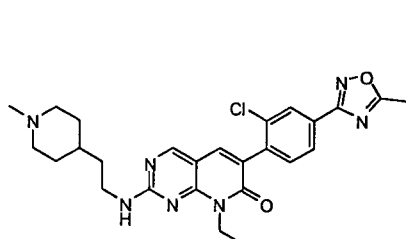
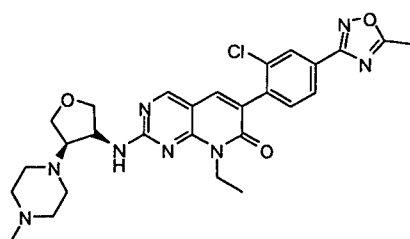
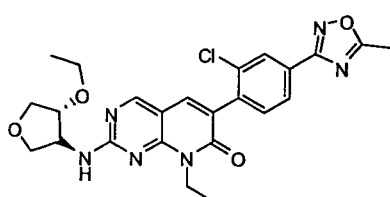
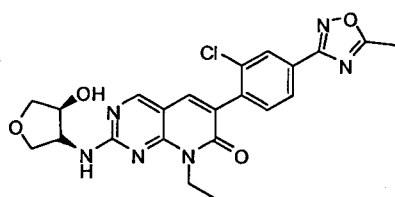
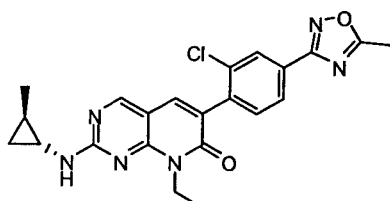
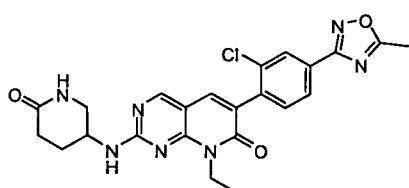
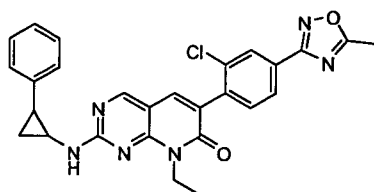
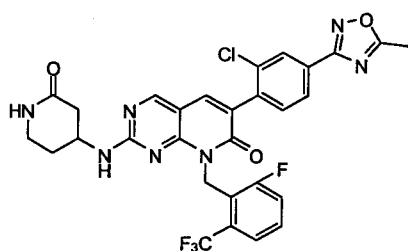
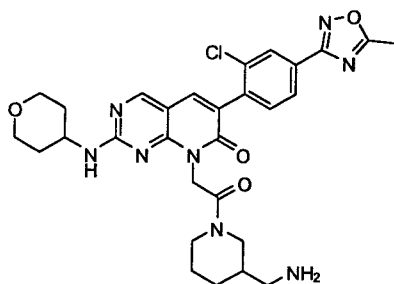
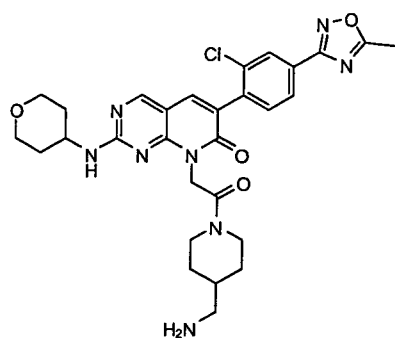
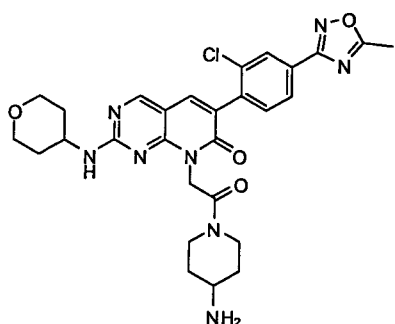
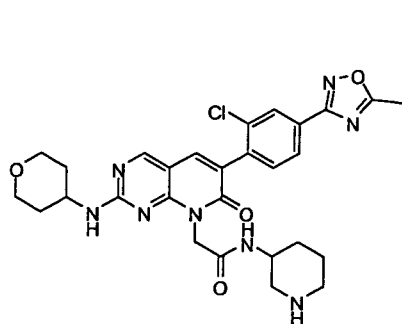


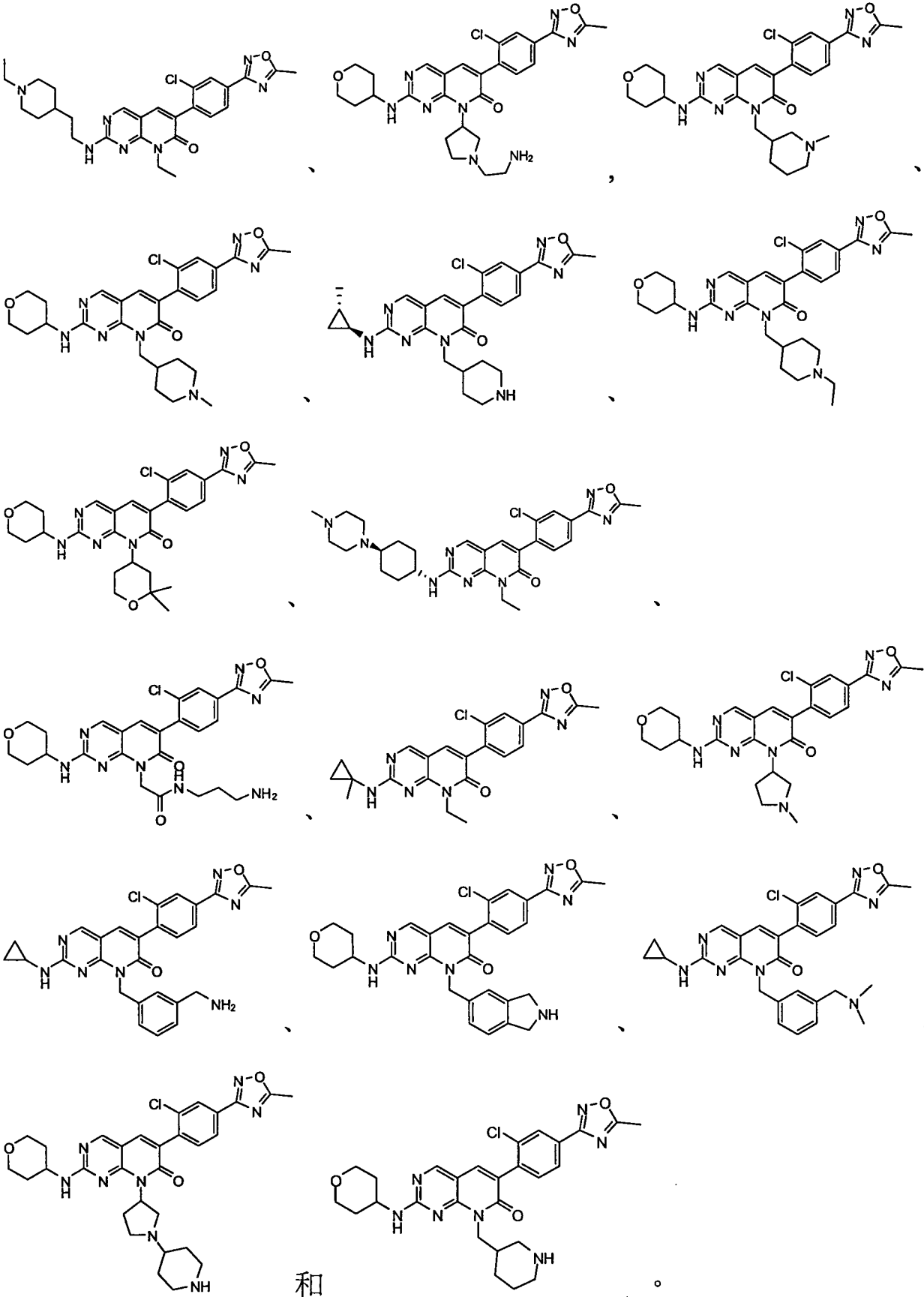












[00131] 在某些具體例中，本文描述之化合物具有一或多個對掌性中心。因而，本文預期所有立體異構體。在各種具體例中，本文描述之化合物係以光學活性形式或外消旋形式存在。應瞭解，本文描述之化合物涵蓋具有本文所述之治療上有用之性質的外消旋形式、光學活性形式、區位異構形式及立體異構形式或其組合。光學活性形式之製備係以任何適合方式達成，包括(作為非限制性實例)由再結晶技術解析外消旋形式，自光學活性起始物質合成，對掌性合成，或使用對掌性固定相進行層析分離。在一些具體例中，利用一或多種異構體之混合物作為本文所述之治療性化合物。在某些具體例中，本文描述之化合物含有一或多個對掌性中心。此等化合物係由任何方式製備，包括對映異構性選擇性合成法及/或分離對映異構體及/或非對映異構體之混合物。化合物及其異構體之解析係由任何方式達成，包括(作為非限制性實例)化學處理、酶處理、分步結晶、蒸餾、層析及其類似方式。

[00132] 在各種具體例中，本文描述之醫藥學上可接受之鹽包括(作為非限制性實例)硝酸鹽、氯化物、溴化物、磷酸鹽、硫酸鹽、乙酸鹽、六氟磷酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖酸鹽、苯甲酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、磺基水楊酸鹽、順丁烯二酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、安索酸鹽(amsonate)、雙羥萘酸鹽(pamoate)、對甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽及其類似鹽。此外，醫藥學上可接受之鹽包括(作為非限制性實例)鹼土金屬鹽(例如鈣鹽或鎂鹽)、鹼金屬鹽(例如鈉依賴性鹽或鉀鹽)、銨鹽及其類似鹽。

[00133] 本文描述之化合物亦包括經同位素標記之化合物，其中一或多個原子經原子序數相同，但原子質量或質量數不同於自然界中通常所見之原子質量或質量數的原子置換。適於納入本文所述化合物中之同位素之實例包括且不限於 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 或其類似物。在一些具體例中，經同位素標記之化合物適用於藥物及/或受質組織分佈研究。在一些具體例中，經諸如氘之較重同位素取代因代謝穩定性較高而提供某些治療優勢(例如活體內半衰期延長或劑量需求降低)。在一些具體例

中，經諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 之正電子發射同位素取代適用於檢查受質受體佔有率之正電子發射斷層攝影(PET)研究。經同位素標記之化合物係使用經同位素標記之適當試劑替代其他情況下所採用之未經標記試劑，經由任何適合方法或製程來製備。

[00134] 本文所述之化合物及具有不同取代基之其他相關化合物係使用本文所述及如例如以下文獻中所述之技術及物質來合成：Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis，第 1-17 卷(John Wiley and Sons，1991)；Rodd's Chemistry of 碳 Compounds，第 1-5 卷及增刊(Elsevier Science Publishers，1989)；Organic Reactions,第 1-40 卷(John Wiley and Sons，1991)；Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.，1989)；March，ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第 4 版(Wiley 1992)；Carey 及 Sundberg，ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第 4 版，A 卷及 B 卷(Plenum 2000，2001)；及 Green 與 Wuts，PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 第 3 版 (Wiley 1999)（所有文獻之揭示內容皆以引用的方式併入）。為引入如本文提供之式中所存在之各個部分，藉由使用適當試劑及條件來修改如本文所述之化合物的一般製備方法。利用以下合成方法作為指導。

[00135] 本文所述之化合物係使用任何適合程序，從可自商業來源獲得或使用本文所述程序製備之化合物為起始物來合成。

藉由親電子試劑與親核試劑反應而形成共價鍵

[00136] 使用各種親電子試劑及/或親核試劑對本文描述之化合物進行改質以形成新穎官能基團或取代基。題為「共價鍵及其前驅體之實例」的表 A 列出共價鍵及產生該等共價鍵之前驅官能基團的所選非限制性實例。表 A 用作可用於得到共價鍵之親電子試劑與親核試劑之各種組合的導則。前驅官能基團以親電子基團及親核基團表示。

表 A：共價鍵及其前驅體之實例

共價鍵產物	親電子試劑	親核試劑

共價鍵產物	親電子試劑	親核試劑
羧醯胺	活化酯	胺/苯胺
羧醯胺	醯基疊氮化物	胺/苯胺
羧醯胺	醯基鹵化物	胺/苯胺
酯	醯基鹵化物	醇/酚
酯	醯基腈化物	醇/酚
羧醯胺	醯基腈化物	胺/苯胺
亞胺	醛	胺/苯胺
腓	醛或酮	肼
肱	醛或酮	脛胺
烷基胺	烷基鹵化物	胺/苯胺
酯	烷基鹵化物	羧酸
硫醚	烷基鹵化物	硫醇
醚	烷基鹵化物	醇/酚
硫醚	烷基磺酸鹽	硫醇
酯	烷基磺酸鹽	羧酸
醚	烷基磺酸鹽	醇/酚
酯	酐	醇/酚
羧醯胺	酐	胺/苯胺
硫酚	芳基鹵化物	硫醇
芳基胺	芳基鹵化物	胺
硫醚	氮丙啶	硫醇
硼酸酯	硼酸鹽	二醇
羧醯胺	羧酸	胺/苯胺

共價鍵產物	親電子試劑	親核試劑
酯	羧酸	醇
肼	醯肼	羧酸
N-醯基脲或酞	碳化二亞胺	羧酸
酯	重氮烷烴	羧酸
硫醚	環氧化物	硫醇
硫醚	鹵乙醯胺	硫醇
胺基三嗪	鹵三嗪	胺/苯胺
三嗪基醚	鹵三嗪	醇/酚
脒	醯亞胺基酯	胺/苯胺
脲	異氰酸酯	胺/苯胺
胺基甲酸酯	異氰酸酯	醇/酚
硫脲	異硫氰酸酯	胺/苯胺
硫醚	順丁烯二醯亞胺	硫醇
亞磷酸酯	胺基磷酸鹽	醇
矽烷基醚	矽烷基鹵化物	醇
烷基胺	磺酸酯	胺/苯胺
硫醚	磺酸酯	硫醇
酯	磺酸酯	羧酸
醚	磺酸酯	醇
磺醯胺	磺醯基鹵化物	胺/苯胺
磺酸酯	磺醯基鹵化物	酚/醇

保護基之使用

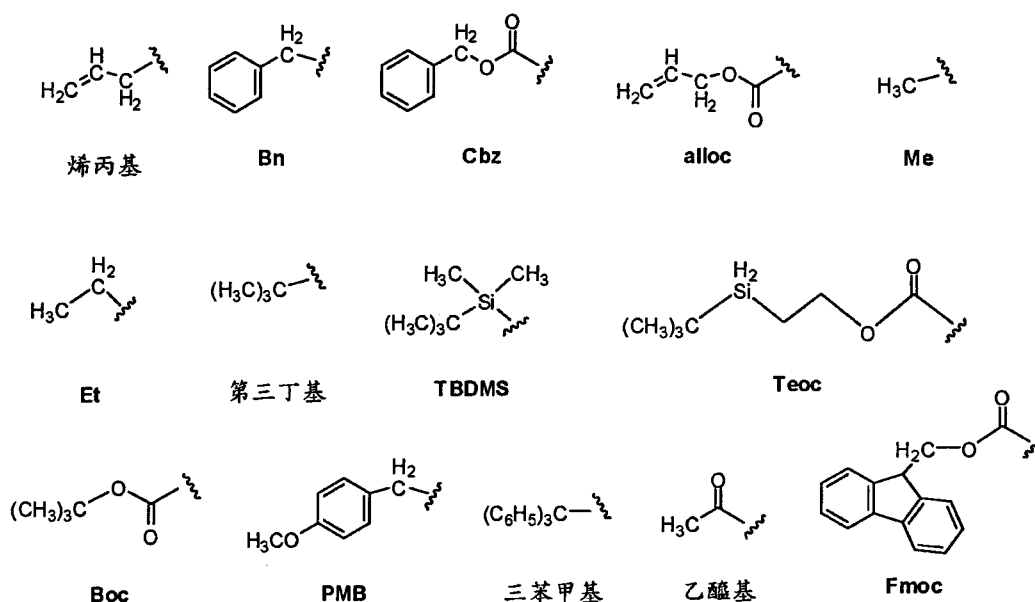
[00137] 在所述反應中，當最終產物中需要反應性官能基，例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基時，必需保護此等反應性官能基，以免其不合需要地參與反應。保護基用於將一些或所有反應性部分封端且防止此等基團參與化學反應直至移除保護基為止。在一些具體例中，預期各保護基可由不同方式移除。在完全不同之反應條件下裂解之保護基滿足差異性移除之需求。

[00138] 在一些具體例中，保護基係由酸、鹼、還原條件(諸如氫解)及/或氧化條件來移除。諸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、縮醛及第三丁基二甲基矽烷基之基團對酸不穩定，且用於在經 Cbz 基團(其可藉由氫解而移除)及 Fmoc 基團(其對鹼不穩定)保護之胺基存在下保護羧基及羥基反應性部分。在經諸如胺基甲酸第三丁酯基之酸不穩定基團或經對酸與鹼均穩定但可水解移除之胺基甲酸酯基封端之胺存在下，用諸如(但不限於)甲基、乙基及乙醯基之鹼不穩定基團將羧酸及羥基反應性部分封端。

[00139] 在一些具體例中，用可水解移除之保護基(諸如苄基)將羧酸及羥基反應性部分封端，而用鹼不穩定基團(諸如 Fmoc)將能夠與酸進行氫鍵結之胺基封端。藉由使羧酸反應性部分轉化成如本文所例示之簡單酯化合物(包括轉化成烷基酯)而加以保護，或用可氧化移除之保護基(諸如 2,4-二甲氧基苄基)將羧酸反應性部分封端，而用對氟化物不穩定之胺基甲酸矽烷酯基將共同存在之胺基封端。

[00140] 烯丙基封端基在酸保護基及鹼保護基存在下適用，因為烯丙基封端基穩定且隨後可經由金屬或 π 酸催化劑加以移除。舉例而言，在酸不穩定胺基甲酸第三丁酯或鹼不穩定乙酸胺保護基存在下，用 Pd^0 催化之反應來脫除經烯丙基封端之羧酸的保護基。另一形式之保護基為化合物或中間物所連接之樹脂。只要殘基與樹脂連接，彼官能基即被封端且不會反應。一旦自樹脂釋放，官能基即可用於反應。

[00141] 通常，封端基/保護基係選自：



[00142] 其他保護基以及適用於保護基產生及其移除之技術的詳細描述於以下文獻中加以描述：Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版 John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 及 Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, 該等文獻之揭示內容以引用的方式併入本文中。

某些定義

[00143] 如本文所用之術語「治療」包括達成治療效益及/或預防效益。治療效益欲包括根除或改善所治療之潛在病症或病狀。舉例而言，在患有亨廷頓氏病之個體中，治療效益包括減輕或部分及/或完全阻止疾病進程，或部分或完全逆轉該疾病。又，治療效益係藉由根除或改善一或多種與潛在病狀相關之生理或心理症狀來達成，以使得儘管患者仍受病狀影響，但在患者中觀測到有所改善。舉例而言，在罹患癲癇症之個體中，治療效益包括減輕或部分及/或完全阻止癲癇發作，或降低癲癇發作之頻率。治療之預防效益包括預防病狀，延遲病狀之進程，或減少病狀發生之可能性。如本文所用之「治療」包括預防。

[00144] 如本文所用之片語「異常棘尺寸」係指與 CNS 病症相關之樹突棘體積或樹突棘表面積(例如棘頭及/或棘頸之體積或表面積)相對於同年齡之正常個體(例如小鼠、大鼠或人類)之相同腦區域(例如 CA1

區、前額葉皮質)中的棘體積或表面積有顯著偏差；此等異常酌情由包括例如組織樣本、相關動物模型、事後分析或其他模型系統之方法來確定。

[00145] 片語「缺陷性棘形態」或「異常棘形態」係指與 CNS 病症相關之樹突棘形狀、體積、表面積、長度、寬度(例如頸部直徑)、棘頭直徑、棘頭體積、棘頭表面積、棘密度、成熟棘與未成熟棘之比率、棘體積與棘長度之比率，或其類似形態，相對於同年齡之正常個體(例如小鼠、大鼠或人類)之相同腦區域中所觀測到的樹突棘形狀、體積、表面積、長度、寬度(例如頸部直徑)、棘密度、成熟棘與未成熟棘之比率、棘體積與棘長度之比率或其類似形態出現異常；此等異常或缺陷酌情由包括例如組織樣本、相關動物模型、事後分析或其他模型系統之方法來確定。

[00146] 片語「異常棘功能」或「缺陷性棘功能」係指經歷與 CNS 病症相關之隨刺激所產生形態或功能變化(例如在活化 AMPA 及/或 NMDA 受體之後、LTP、LTD 等)之樹突棘相較於同年齡之正常個體之相同腦區域中的樹突棘有缺陷。棘功能之「缺陷」包括例如樹突棘可塑性降低(例如樹突棘形態或樹突棘中之肌動蛋白(actin)重排發生異常小變化)或樹突可塑性之程度過度(例如樹突棘形態或樹突棘中之肌動蛋白重排發生異常大變化)。此等異常或缺陷酌情由包括例如組織樣本、相關動物模型、事後分析或其他模型系統之方法來確定。

[00147] 片語「異常棘活動力」係指與 CNS 病症相關之樹突棘的移動相較於同年齡之正常個體之相同腦區域中的樹突棘顯著較慢或較快。棘形態(例如棘長度、密度或其類似形態)或突觸可塑性或突觸功能(例如 LTP、LTD 或其類似功能)或棘活動力之任何缺陷在任何腦區域中發生，包括例如額葉皮質、海馬體、扁桃體、CA1 區、前額葉皮質或其類似區域。此等異常或缺陷酌情由包括例如組織樣本、相關動物模型、事後分析或其他模型系統之方法來確定。

[00148] 如本文所用之片語「生物活性」係指在生物系統及/或生物體中具有活性之任何物質的特徵。舉例而言，在投與生物體時對彼生物

體具有生物效應之物質被視為具生物活性。在特定具體例中，當某一蛋白質或多肽具生物活性時，共有該蛋白質或多肽之至少一種生物活性的該蛋白質或多肽之一部分通常稱為「生物活性」部分。

[00149] 如本文所述之 CNS 病症為可影響脊髓或腦之病症。僅舉例而言，CNS 病症包括精神分裂症、精神病症、分裂情感性精神障礙、類精神分裂症、阿茲海默氏病、年齡相關之認知衰退、輕度認知障礙、與停經相關之認知衰退、帕金森氏病、亨廷頓氏病、物質濫用及物質依賴、瑞特氏症候群、安琪曼症候群、亞斯伯格氏症候群、自閉症、自閉症系列障礙、神經纖維瘤病 I、神經纖維瘤病 II、結節性硬化症、臨床抑鬱症、躁鬱症、躁症、癲癇症、智力遲鈍、唐氏症候群、尼曼-匹克二氏病、海綿狀腦炎、拉弗拉病、楓糖漿尿病、母體苯酮尿症、非典型苯酮尿症、廣泛性焦慮症、特納症候群、羅威症候群、強迫症、恐慌症、恐懼症、創傷後壓力症、神經性厭食症及神經性貪食症。

[00150] 如本文所用之智力遲鈍為一種特徵為認知機能顯著受損及適應性行為有缺陷之病症。僅舉例而言，智力遲鈍為唐氏症候群、胎兒酒精症候群、克萊恩費特氏症候群、先天性甲狀腺功能低下、威廉氏症候群、史-李-歐症候群、普威二氏症候群、費倫-麥克德米德症候群、莫厄特-威爾遜症候群、纖毛病變或羅威症候群。

[00151] 如本文所用之術語「皮質下癡呆症」係指與亨廷頓氏病相關之症狀(例如，諸如計劃、認知靈活性、抽象思維、規則獲取、起始適當行動、抑制不當行動之執行功能方面的缺陷；記憶缺失，諸如短期記憶缺失、長期記憶困難、間歇性缺失(某人之生活記憶)、程序性缺失(如何進行某一活動之身體記憶)及工作記憶及其類似記憶的缺失)。在一些情況下，藉由神經心理或行為測試來鑑別、監測或診斷「向癡呆症發展之進程」。在其他情況下，藉由神經成像或腦部掃描來鑑別、監測或診斷「向癡呆症發展之進程」。

[00152] 如本文所用之術語「有效量」為在全身投與時足以實現有益或所要結果(諸如有益或所要臨床結果)或實現認知、記憶、心境增強或

其他所要效果的量。有效量亦為產生預防效果之量，例如延遲、減少或消除與 CNS 病症相關之病理病狀或不合需要之病狀出現的量。有效量視情況以一或多次投藥來投與。就治療而言，本文所述組合物之「有效量」為足以緩和、減輕、改善、穩定、逆轉或減緩 CNS 病症(例如向癡呆症發展之認知衰退、智力遲鈍或其類似病症)之進程的量。「有效量」包括任何 PAK 抑制劑單獨或與一或多種用於治療疾病或病症之藥劑聯合使用的量。如本文所述之治療劑之「有效量」將由患者之主治醫師或其他醫療護理提供者來確定。影響治療有效量之因素將包括 PAK 抑制劑之吸收概況(例如其攝入腦中之速率)、自疾病起始以來所歷經之時間，及所治療個體之年齡、身體狀況、其他疾病病況之存在及營養狀況。另外，患者接受之其他藥物，例如與 PAK 抑制劑組合使用之抗抑鬱藥，通常將影響欲投與之治療劑之治療有效量的確定。

[00153] 如本文所用之術語「抑制劑」係指能夠抑制(包括部分抑制或立體異位抑制)標靶分子(例如 p21 活化激酶)之一或多種生物活性的分子。抑制劑例如藉由降低或遏制標靶分子之活性及/或降低或遏制信號轉導而起作用。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑使得一或多種 PAK 實質上完全受抑制。在一些具體例中，片語「部分抑制劑」係指可例如藉由部分降低或遏制標靶分子之活性及/或部分降低或遏制信號轉導而誘導部分反應的分子。在一些情況下，部分抑制劑模擬抑制劑之空間排列、電子性質或一些其他物理化學及/或生物性質。在一些情況下，在較高含量之抑制劑存在下，部分抑制劑與該抑制劑競爭佔據標靶分子且相對於單獨抑制劑使得功效降低。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑為一或多種 PAK 之部分抑制劑。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑為 PAK 之立體異位調節劑。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑阻斷 PAK 之 p21 結合域。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑阻斷 PAK 之 ATP 結合位點。在一些具體例中，PAK 抑制劑為「第 II 型」激酶抑制劑。在某一具體例中，

PAK 抑制劑穩定呈非活性構形之 PAK。在一些具體例中，PAK 抑制劑穩定 PAK 之「外 DFG(DFG-out)」構形。

[00154] 在一些具體例中，PAK 抑制劑降低、消除及/或移除 PAK 與其至少一種天然結合搭配物(例如 Cdc42 或 Rac)之間的結合。在一些情況下，PAK 與其至少一種天然結合搭配物之間的結合，在不存在 PAK 抑制劑之情況下相比存在 PAK 抑制劑之情況下較強(例如強 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%或 20%)。或者或另外，PAK 抑制劑例如藉由直接結合於催化位點或藉由改變 PAK 之構形以使催化位點變得對受質不可接近來抑制 PAK 之磷酸轉移酶活性。在一些具體例中，PAK 抑制劑抑制 PAK 使其至少一種靶受質(例如 LIM 激酶 1(LIMK1)、肌凝蛋白輕鏈激酶(MLCK)、皮質肌動蛋白)或其自身磷酸化的能力。PAK 抑制劑包括無機及/或有機化合物。

[00155] 在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑增加樹突棘長度。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑減小樹突棘長度。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑增加樹突頸部直徑。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑減小樹突頸部直徑。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑增加樹突棘頭部直徑。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑減小樹突棘頭部直徑。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑增加樹突棘頭部體積。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑減小樹突棘頭部體積。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑增加樹突棘表面積。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑減小樹突棘表面積。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑增加樹突棘密度。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑減小樹突棘密度。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑增加蕈形棘之數目。在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑減少蕈形棘之數目。

[00156] 在一些具體例中，適於本文所述方法之 PAK 抑制劑為直接 PAK 抑制劑。在一些具體例中，適於本文所述方法之 PAK 抑制劑為間接 PAK 抑制劑。在一些具體例中，適於本文所述方法之 PAK 抑制劑使 PAK 活性相對於基礎 PAK 活性水準下降約 1.1 倍至約 100 倍，

例如相對於基礎 PAK 活性下降約 1.2 倍、1.5 倍、1.6 倍、1.7 倍、2.0 倍、3.0 倍、5.0 倍、6.0 倍、7.0 倍、8.5 倍、9.7 倍、10 倍、12 倍、14 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、90 倍、95 倍，或約 1.1 倍至約 100 倍之間的任何其他量。在一些具體例中，PAK 抑制劑為可逆 PAK 抑制劑。在其他具體例中，PAK 抑制劑為不可逆 PAK 抑制劑。直接 PAK 抑制劑可任選地用於製造用於治療 CNS 病症之藥劑。

○ [00157] 在一些具體例中，用於本文所述方法之 PAK 抑制劑針對 PAK 活化之活體外 ED_{50} 小於 100 μM (例如小於 10 μM 、小於 5 μM 、小於 4 μM 、小於 3 μM 、小於 1 μM 、小於 0.8 μM 、小於 0.6 μM 、小於 0.5 μM 、小於 0.4 μM 、小於 0.3 μM 、小於小於 0.2 μM 、小於 0.1 μM 、小於 0.08 μM 、小於 0.06 μM 、小於 0.05 μM 、小於 0.04 μM 、小於 0.03 μM 、小於小於 0.02 μM 、小於 0.01 μM 、小於 0.0099 μM 、小於 0.0098 μM 、小於 0.0097 μM 、小於 0.0096 μM 、小於 0.0095 μM 、小於 0.0094 μM 、小於 0.0093 μM 、小於 0.00092 μM 或小於 0.0090 μM)。

○ [00158] 在一些具體例中，用於本文所述方法之 PAK 抑制劑針對 PAK 活化之活體外 ED_{50} 小於 100 μM (例如小於 10 μM 、小於 5 μM 、小於 4 μM 、小於 3 μM 、小於 1 μM 、小於 0.8 μM 、小於 0.6 μM 、小於 0.5 μM 、小於 0.4 μM 、小於 0.3 μM 、小於小於 0.2 μM 、小於 0.1 μM 、小於 0.08 μM 、小於 0.06 μM 、小於 0.05 μM 、小於 0.04 μM 、小於 0.03 μM 、小於小於 0.02 μM 、小於 0.01 μM 、小於 0.0099 μM 、小於 0.0098 μM 、小於 0.0097 μM 、小於 0.0096 μM 、小於 0.0095 μM 、小於 0.0094 μM 、小於 0.0093 μM 、小於 0.00092 μM 或小於 0.0090 μM)。

[00159] 如本文所用之突觸功能係指突觸傳遞及/或突觸可塑性，包括突觸可塑性之穩定化。如本文所用之「突觸可塑性之缺陷」或「異常突觸可塑性」係指在刺激彼突觸之後的異常突觸可塑性。在一些具體例中，突觸可塑性之缺陷為 LTP 減小。在一些具體例中，突觸可塑性之

缺陷為 LTD 增大。在一些具體例中，突觸可塑性之缺陷為突觸可塑性不穩定(例如波動、隨機增大或減小)。在一些情況下，突觸可塑性之量度為 LTP 及/或 LTD(例如藉由 θ 叢發刺激(theta-burst stimulation)、針對 LTP 之高頻率刺激、針對 LTD 之低頻率(例如 1 Hz)刺激而誘導)，及穩定化之後的 LTP 及/或 LTD。在一些具體例中，LTP 及/或 LTD 之穩定化在任何腦區域發生，包括額葉皮質、海馬體、前額葉皮質、扁桃體或其任何組合。

[00160] 如本文所用之「突觸可塑性之穩定化」係指在誘導(例如藉由 θ 叢發刺激、針對 LTP 之高頻率刺激、針對 LTD 之低頻率(例如 1 Hz)刺激)之後 LTP 或 LTD 穩定。

[00161] 「突觸傳遞之異常穩定化」(例如 LTP 或 LTD 之異常穩定化)係指在誘導範式(例如藉由 θ 叢發刺激、針對 LTP 之高頻率刺激、針對 LTD 之低頻率(例如 1 Hz)刺激)之後不能建立穩定的突觸傳遞基線，或對經由藥理學或電生理學方式破壞之易感性時段延長。

[00162] 如本文所用之「突觸傳遞」或「基線突觸傳遞」係指正常個體(例如未罹患 CNS 病症之個體)或針對正常個體之動物模型所預測的 EPSP 及/或 IPSP 振幅及頻率、神經元興奮性或群體尖峰(population spike)臨限值。如本文所用之「異常突觸傳遞」或「缺陷性突觸傳遞」係指突觸傳遞相較於正常個體或針對正常個體之動物模型所預測的突觸傳遞有任何偏差。在一些具體例中，罹患 CNS 病症之個體具有基線突觸傳遞之缺陷，其為基線突觸傳遞相較於正常個體中或針對正常個體之動物模型所預測的基線突觸傳遞有所減少。在一些具體例中，罹患 CNS 病症之個體具有基線突觸傳遞之缺陷，其為基線突觸傳遞相較於正常個體中或針對正常個體之動物模型所預測的基線突觸傳遞有所增加。

[00163] 如本文所用之「感覺運動閘控」係例如藉由量測人類驚跳反應之前脈衝抑制(PPI)及/或習慣性來評估。在一些具體例中，感覺運動閘控之缺陷為感覺運動閘控不足。在一些具體例中，感覺運動閘控之缺陷為感覺運動閘控增強。

[00164] 如本文所用之「異常突觸可塑性之正常化」係指罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中的異常突觸可塑性向與正常個體或自正常個體之動物模型所預測之突觸可塑性實質上相同之突觸可塑性程度變化。如本文所用之實質上相同意謂例如正常個體中所量測或自正常個體之動物模型所預測之突觸可塑性的約 90% 至約 110%。在其他具體例中，實質上相同意謂例如正常個體中所量測或自正常個體之動物模型所預測之突觸可塑性的約 80% 至約 120%。在其他具體例中，實質上相同意謂例如正常個體中或自正常個體之動物模型所預測之突觸可塑性的約 70% 至約 130%。如本文所用之「異常突觸可塑性之部分正常化」係指罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中的異常突觸可塑性趨向正常個體或自正常個體之動物模型所預測之突觸可塑性的任何變化。如本文所用之「部分正常化之突觸可塑性」或「部分正常之突觸可塑性」為例如正常個體或自正常個體之動物模型所預測之突觸可塑性的 $\pm$ 約 25%、 $\pm$ 約 35%、 $\pm$ 約 45%、 $\pm$ 約 55%、 $\pm$ 約 65% 或 $\pm$ 約 75%。在一些具體例中，當罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常突觸可塑性高於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之突觸可塑性時，該異常突觸可塑性之正常化或部分正常化為異常突觸可塑性減小。在一些具體例中，當罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常突觸可塑性低於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之突觸可塑性時，該異常突觸可塑性之正常化或部分正常化為異常突觸可塑性增大。在一些具體例中，罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之突觸可塑性的正常化或部分正常化為自不穩定(例如波動、隨機增大或減小)突觸可塑性向相較於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之突觸可塑性為正常(例如穩定)或部分正常(例如波動較小)的突觸可塑性變化。在一些具體例中，罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之突觸可塑性的正常化或部分正常化為自非穩定化突觸可塑性向相較於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之突觸可塑性為正常(例如穩定)或部分正常(例如部分穩定)的突觸可塑性變化。

[00165] 如本文所用之「異常基線突觸傳遞之正常化」係指罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中的異常基線突觸傳遞向與正常個體或自正常個體之動物模型所預測之基線突觸傳遞實質上相同之基線突觸傳遞水準變化。如本文所用之實質上相同意謂例如正常個體中所量測或自正常個體之動物模型所預測之基線突觸傳遞的約 90% 至約 110%。在其他具體例中，實質上相同意謂例如正常個體中所量測或自正常個體之動物模型所預測之基線突觸傳遞的約 80% 至約 120%。在其他具體例中，實質上相同意謂例如正常個體中所量測或自正常個體之動物模型所預測之基線突觸傳遞的約 70% 至約 130%。如本文所用之「異常基線突觸傳遞之部分正常化」係指罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中的異常基線突觸傳遞趨向正常個體或自正常個體之動物模型所預測之基線突觸傳遞的任何變化。如本文所用之「部分正常化之基線突觸傳遞」或「部分正常之基線突觸傳遞」為例如正常個體所量測或自正常個體之動物模型所預測之基線突觸傳遞的 $\pm$ 約 25%、 $\pm$ 約 35%、 $\pm$ 約 45%、 $\pm$ 約 55%、 $\pm$ 約 65% 或 $\pm$ 約 75%。在一些具體例中，當罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常基線突觸傳遞高於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之基線突觸傳遞時，該異常基線突觸傳遞之正常化或部分正常化為異常基線突觸傳遞減少。在一些具體例中，當罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常基線突觸傳遞低於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之基線突觸傳遞時，該異常基線突觸傳遞之正常化或部分正常化為異常基線突觸傳遞增加。在一些具體例中，罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之基線突觸傳遞的正常化或部分正常化為自不穩定(例如波動、隨機增加或減少)基線突觸傳遞向相較於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之基線突觸傳遞為正常(例如穩定)或部分正常(例如波動較小)的基線突觸傳遞變化。在一些具體例中，罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常基線突觸傳遞的正常化或部分正常化為自非穩定化基線突觸傳遞向相較於正常個體或自正常個體

之動物模型所預測之基線突觸傳遞為正常(例如穩定)或部分正常(例如部分穩定)的基線突觸傳遞變化。

[00166] 如本文所用之「異常突觸功能之正常化」係指罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中的異常突觸功能向與正常個體或自正常個體之動物模型所預測之突觸功能實質上相同之突觸功能水準變化。如本文所用之實質上相同意謂例如正常個體中或自正常個體之動物模型所預測之突觸功能的約 90%至約 110%。在其他具體例中，實質上相同意謂例如正常個體中或自正常個體之動物模型所預測之突觸功能的約 80%至約 120%。在其他具體例中，實質上相同意謂例如正常個體中或自正常個體之動物模型所預測之突觸功能的約 70%至約 130%。

如本文所用之「異常突觸功能之部分正常化」係指罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中的異常突觸功能趨向正常個體或自正常個體之動物模型所預測之突觸功能的任何變化。如本文所用之「部分正常化之突觸功能」或「部分正常之突觸功能」為例如正常個體所量測或自正常個體之動物模型所預測之突觸功能的 $\pm$ 約 25%、 $\pm$ 約 35%、 $\pm$ 約 45%、 $\pm$ 約 55%、 $\pm$ 約 65%或 $\pm$ 約 75%。在一些具體例中，當罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常突觸功能高於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之突觸功能時，該異常突觸功能之正常化或部分正常化為異常突觸功能降低。在一些具體例中，當罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常突觸功能低於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之突觸功能時，該異常突觸功能之正常化或部分正常化為異常突觸功能提高。在一些具體例中，罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之突觸功能的正常化或部分正常化為自不穩定(例如波動、隨機提高或降低)突觸功能向相較於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之突觸功能為正常(例如穩定)或部分正常(例如波動較小)的突觸功能變化。在一些具體例中，罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常突觸功能的正常化或部分正常化為自非穩定化突觸功能向相較於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之

突觸功能為正常(例如穩定)或部分正常(例如部分穩定)的突觸功能變化。

[00167] 如本文所用之「異常長期增強(LTP)之正常化」係指罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中的異常 LTP 向與正常個體或自正常個體之動物模型所預測之 LTP 實質上相同之 LTP 水準變化。如本文所用之實質上相同意謂例如正常個體中或自正常個體之動物模型所預測之 LTP 的約 90%至約 110%。在其他具體例中，實質上相同意謂例如正常個體中或自正常個體之動物模型所預測之 LTP 的約 80%至約 120%。在其他具體例中，實質上相同意謂例如正常個體中或自正常個體之動物模型所預測之 LTP 的約 70%至約 130%。如本文所用之「異常 LTP 之部分正常化」係指罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中的異常 LTP 趨向正常個體或自正常個體之動物模型所預測之 LTP 的任何變化。如本文所用之「部分正常化之 LTP」或「部分正常之 LTP」為例如正常個體所量測或自正常個體之動物模型所預測之 LTP 的 $\pm$ 約 25%、 $\pm$ 約 35%、 $\pm$ 約 45%、 $\pm$ 約 55%、 $\pm$ 約 65%或 $\pm$ 約 75%。在一些具體例中，當罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常 LTP 高於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之 LTP 時，該異常 LTP 之正常化或部分正常化為異常 LTP 減小。在一些具體例中，當罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常 LTP 低於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之 LTP 時，該異常 LTP 之正常化或部分正常化為異常 LTP 增大。在一些具體例中，罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之 LTP 的正常化或部分正常化為自不穩定(例如波動、隨機增大或減小)LTP 向相較於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之 LTP 為正常(例如穩定)或部分正常(例如波動較小)的 LTP 變化。在一些具體例中，罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常 LTP 的正常化或部分正常化為自非穩定化 LTP 向相較於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之 LTP 為正常(例如穩定)或部分正常(例如部分穩定)的 LTP 變化。

[00168] 如本文所用之「異常長期壓抑(LTD)之正常化」係指罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中的異常 LTD 向與正常個體或自正常個體之動物模型所預測之 LTD 實質上相同之 LTD 水準變化。如本文所用之實質上相同意謂例如正常個體中或自正常個體之動物模型所預測之 LTD 的約 90%至約 110%。在其他具體例中，實質上相同意謂例如正常個體中或自正常個體之動物模型所預測之 LTD 的約 80%至約 120%。在其他具體例中，實質上相同意謂例如正常個體中或自正常個體之動物模型所預測之 LTD 的約 70%至約 130%。如本文所用之「異常 LTD 之部分正常化」係指罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中的異常 LTD 趨向正常個體或自正常個體之動物模型所預測之 LTD 的任何變化。如本文所用之「部分正常化之 LTD」或「部分正常之 LTD」為例如正常個體所量測或自正常個體之動物模型所預測之 LTD 的 $\pm$ 約 25%、 $\pm$ 約 35%、 $\pm$ 約 45%、 $\pm$ 約 55%、 $\pm$ 約 65%或 $\pm$ 約 75%。在一些具體例中，當罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常 LTD 高於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之 LTD 時，該異常 LTD 之正常化或部分正常化為異常 LTD 減小。在一些具體例中，當罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常 LTD 低於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之 LTD 時，該異常 LTD 之正常化或部分正常化為異常 LTD 增大。在一些具體例中，罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之 LTD 的正常化或部分正常化為自不穩定(例如波動、隨機增大或減小)LTD 向相較於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之 LTD 為正常(例如穩定)或部分正常(例如波動較小)的 LTD 變化。在一些具體例中，罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常 LTD 的正常化或部分正常化為自非穩定化 LTD 向相較於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之 LTD 為正常(例如穩定)或部分正常(例如部分穩定)的 LTD 變化。

[00169] 如本文所用之「異常感覺運動閘控之正常化」係指罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中的異常感覺運動閘控向與正常個體或自正常個體之動物模型所預測之感覺運動閘控實質上相同之感覺運動閘

控水準變化。如本文所用之實質上相同意謂例如正常個體中或自正常個體之動物模型所預測之感覺運動閘控的約 90% 至約 110%。在其他具體例中，實質上相同意謂例如正常個體中或自正常個體之動物模型所預測之感覺運動閘控的約 80% 至約 120%。在其他具體例中，實質上相同意謂例如正常個體中或自正常個體之動物模型所預測之感覺運動閘控的約 70% 至約 130%。如本文所用之「異常感覺運動閘控之部分正常化」係指罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中的異常感覺運動閘控趨向正常個體或自正常個體之動物模型所預測之感覺運動閘控的任何變化。如本文所用之「部分正常化之感覺運動閘控」或「部分正常之感覺運動閘控」為例如正常個體所量測或自正常個體之動物模型所預測之感覺運動閘控的 $\pm$ 約 25%、 $\pm$ 約 35%、 $\pm$ 約 45%、 $\pm$ 約 55%、 $\pm$ 約 65% 或 $\pm$ 約 75%。在一些具體例中，當罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常感覺運動閘控高於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之感覺運動閘控時，該異常感覺運動閘控之正常化或部分正常化為異常感覺運動閘控減小。在一些具體例中，當罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常感覺運動閘控低於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之感覺運動閘控時，該異常感覺運動閘控之正常化或部分正常化為異常感覺運動閘控增大。在一些具體例中，罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之感覺運動閘控的正常化或部分正常化為自不穩定(例如波動、隨機增大或減小)感覺運動閘控向相較於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之感覺運動閘控為正常(例如穩定)或部分正常(例如波動較小)的感覺運動閘控變化。在一些具體例中，罹患、疑似患有或易患上 CNS 病症之個體中之異常感覺運動閘控的正常化或部分正常化為自非穩定化感覺運動閘控向相較於正常個體或自正常個體之動物模型所預測之感覺運動閘控為正常(例如穩定)或部分正常(例如部分穩定)的感覺運動閘控變化。

[00170] 如本文所用之核酸序列「表現」係指以下一或多個事件：(1)自 DNA 序列產生 RNA 模板(例如藉由轉錄)；(2)加工 RNA 轉錄物(例如

藉由拼接、編輯、形成 5'帽及/或形成 3'端)；(3)使 RNA 轉譯至多肽或蛋白質中；(4)對多肽或蛋白質進行轉譯後修飾。

[00171] 如本文所用之術語「PAK 多肽」或「PAK 蛋白質」或「PAK」係指屬於 p21 活化絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶家族之蛋白質。此等蛋白質包括哺乳動物 PAK 同功異型物，例如第 I 組 PAK 蛋白質(有時稱為 A 組 PAK 蛋白質)，包括 PAK1、PAK2、PAK3；以及第 II 組 PAK 蛋白質(有時稱為 B 組 PAK 蛋白質)，包括 PAK4、PAK5 及/或 PAK6。

PAK 多肽或 PAK 蛋白質亦包括低等真核生物同功異型物，諸如酵母 Ste20(Leberter 等人 1992, EMBO J., 11:4805；以引用的方式併入本文中)及/或網柄菌(*Dictyostelium*)單頭肌凝蛋白 I 重鏈激酶(Wu 等人

1996, J. Biol. Chem., 271:31787；以引用的方式併入本文中)。PAK

胺基酸序列之代表性實例包括(但不限於)人類 PAK1(GenBank 寄存編號

AAA65441)、人類 PAK2(GenBank 寄存編號 AAA65442)、人類

PAK3(GenBank 寄存編號 AAC36097)、人類 PAK4(GenBank 寄存編號

NP_005875 及 CAA09820)、人類 PAK5(GenBank 寄存編號

CAC18720 及 BAA94194)、人類 PAK6(GenBank 寄存編號

NP_064553 及 AAF82800)、人類 PAK7(GenBank 寄存編號

Q9P286)、線蟲(*C. elegans*)PAK(GenBank 寄存編號 BAA11844)、黑

腹果蠅(*D. melanogaster*)PAK(GenBank 寄存編號 AAC47094)及大鼠

PAK1(GenBank 寄存編號 AAB95646)。在一些具體例中，PAK 多肽包

含如下胺基酸序列：與 GenBank 寄存編號 AAA65441、AAA65442、

AAC36097、NP_005875、CAA09820、CAC18720、BAA94194、

NP_064553、AAF82800、Q9P286、BAA11844、AAC47094 及/或

AAB95646 之序列至少 70%至 100%一致，例如至少 75%、80%、

85%、86%、87%、88%、90%、91%、92%、94%、95%、96%、

97%、98%一致，或約 70%至約 100%之間的任何其他百分比一致。在

一些具體例中，第 I 組 PAK 多肽包含如下胺基酸序列：與 GenBank 寄

存編號 AAA65441、AAA65442 及/或 AAC36097 之序列至少 70%至

100%一致，例如至少 75%、80%、85%、86%、87%、88%、90%、

91%、92%、94%、95%、96%、97%、98%一致，或約 70%至約 100%之間的任何其他百分比一致。

[00172] 編碼 PAK 蛋白質之 PAK 基因之代表性實例包括(但不限於)人類 PAK1(GenBank 寄存編號 U24152)、人類 PAK2(GenBank 寄存編號 U24153)、人類 PAK3(GenBank 寄存編號 AF068864)、人類 PAK4(GenBank 寄存編號 AJ011855)、人類 PAK5(GenBank 寄存編號 AB040812)及人類 PAK6(GenBank 寄存編號 AF276893)。在一些具體例中，PAK 基因包含如下核苷酸序列：與 GenBank 寄存編號 U24152、U24153、AF068864、AJ011855、AB040812 及/或 AF276893 之序列至少 70%至 100%一致，例如至少 75%、80%、85%、86%、87%、88%、90%、91%、92%、94%、95%、96%、97%、98%一致，或約 70%至約 100%之間的任何其他百分比一致。在一些具體例中，第 I 組 PAK 基因包含如下核苷酸序列：與 GenBank 寄存編號 U24152、U24153 及/或 AF068864 之序列至少 70%至 100%一致，例如至少 75%、80%、85%、86%、87%、88%、90%、91%、92%、94%、95%、96%、97%、98%一致，或約 70%至約 100%之間的任何其他百分比一致。

[00173] 為確定兩個胺基酸序列或兩個核酸之同源百分比，出於最佳比較之目的對序列進行比對(例如可將間隙引入第一胺基酸或核酸序列之序列中以與第二胺基酸或核酸序列進行最佳比對)。隨後比較相應胺基酸位置或核苷酸位置處之胺基酸殘基或核苷酸。當第一序列中之某一位置由與第二序列中之相應位置相同的胺基酸殘基或核苷酸佔據時，則分子在彼位置處一致。兩個序列之間的同源百分比為該等序列所共有之一致位置之數目的函數(亦即一致性% =一致位置之數目/位置之總數目(例如重疊位置)× 100)。在一具體例中，兩個序列之長度相同。

[00174] 為確定兩個序列之間的同源百分比，使用 Karlin 及 Altschul (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268 之演算法，如 Karlin 及 Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877 中作出修改。此類演算法併入 Altschul 等人(1990) J. Mol. Biol.

215:403-410 之 NBLAST 及 XBLAST 程式中。使用 NBLAST 程式，計分=100，字長=12 進行 BLAST 核苷酸搜尋以獲得與本文所述或所揭示之核酸分子同源的核苷酸序列。使用 XBLAST 程式，計分=50，字長=3 進行 BLAST 蛋白質搜尋。爲了出於比較之目的獲得間隙比對，利用如 Altschul 等人(1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402 中所述之間隙 BLAST。當利用 BLAST 及間隙 BLAST 程式時，使用各別程式(例如 XBLAST 及 NBLAST)之預設參數。參見國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)之網站以獲得更多細節(在 ncbi.nlm.nih.gov 之全球資訊網上)。適用於本文所述方法中之蛋白質亦包括如下蛋白質：相較於本文所述之任何蛋白質 PAK 抑制劑之胺基酸序列，具有 1 至 15 個胺基酸變化，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 個胺基酸取代、缺失或添加。在其他具體例中，改變之胺基酸序列與本文所述之任何蛋白質 PAK 抑制劑之胺基酸序列至少 75%一致，例如 77%、80%、82%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或 100%一致。此等序列變異型蛋白質適於本文所述之方法，只要改變之胺基酸序列保留足以在本文所述之組合物及方法中發揮功能之生物活性即可。當進行胺基酸取代時，該等取代應爲保守性胺基酸取代。在常見胺基酸中，舉例而言，「保守性胺基酸取代」係由在以下各組內胺基酸之間的取代來說明：(1)甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸及異白胺酸，(2)苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸，(3)絲胺酸及蘇胺酸，(4)天冬胺酸及麩胺酸，(5)麩醯胺酸及天冬醯胺，及(6)離胺酸、精胺酸及組胺酸。BLOSUM62 表爲源自蛋白質序列區段之約 2,000 個局部多重比對的胺基酸取代矩陣，其表示 500 組以上相關蛋白質之高度保存區域(Henikoff 等人(1992)，*Proc. Natl Acad. Sci. USA*，89:10915-10919)。因此，BLOSUM62 取代頻率用於界定可引入所述或本文所述之胺基酸序列中的保守性胺基酸取代。儘管有可能僅基於化學性質(如上文所論述)來設計胺基酸取代，但措辭「保守性胺基酸取代」較佳係指由大於-1 之 BLOSUM62 值表示之取代。舉例而言，若某一胺基酸取代由 0、1、2 或 3 之 BLOSUM62 值

表徵，則該取代為保守的。根據此系統，較佳保守性胺基酸取代由至少 1(例如 1、2 或 3)之 BLOSUM62 值表徵，而更佳保守性胺基酸取代由至少 2(例如 2 或 3)之 BLOSUM62 值表徵。

[00175] 除非另有說明，否則如本文所用之術語「PAK 活性」包括(但不限於)以下至少一者：一或多種 PAK 同功異型物之 PAK 蛋白質-蛋白質相互作用、PAK 磷酸轉移酶活性(分子間或分子間)、易位等。

[00176] 如本文所用之「PAK 抑制劑」係指直接或間接降低 PAK 活性之任何分子、化合物或組合物。在一些具體例中，PAK 抑制劑抑制、降低及/或消除 PAK mRNA 及/或蛋白質之含量或 PAK mRNA 及/或蛋白質之半衰期，此等抑制劑稱為「清除劑」。在一些具體例中，PAK 抑制劑為抑制、降低及/或消除 PAK 活性之 PAK 拮抗劑。在一些具體例中，PAK 抑制劑亦破壞、抑制或消除 PAK 與其天然結合搭配物(例如 PAK 激酶之受質、Rac 蛋白質、cdc42 蛋白質、LIM 激酶)或作為病理性病狀中 PAK 之結合搭配物之蛋白質之間的相互作用，如使用標準方法所量測。在一些具體例中，PAK 抑制劑為第 I 組 PAK 抑制劑，其抑制例如一或多種第 I 組 PAK 多肽，例如 PAK1、PAK2 及/或 PAK3。在一些具體例中，PAK 抑制劑為 PAK1 抑制劑。在一些具體例中，PAK 抑制劑為 PAK2 抑制劑。在一些具體例中，PAK 抑制劑為 PAK3 抑制劑。在一些具體例中，PAK 抑制劑為混合型 PAK1/PAK3 抑制劑。在一些具體例中，PAK 抑制劑以同等或類似效能抑制所有 3 種第 I 組 PAK 同功異型物(PAK1、PAK2 及 PAK3)。在一些具體例中，PAK 抑制劑為第 II 組 PAK 抑制劑，其抑制一或多種第 II 組 PAK 多肽，例如 PAK4、PAK5 及/或 PAK6。在一些具體例中，PAK 抑制劑為 PAK4 抑制劑。在一些具體例中，PAK 抑制劑為 PAK5 抑制劑。在一些具體例中，PAK 抑制劑為 PAK6 抑制劑。在一些具體例中，PAK 抑制劑為 PAK7 抑制劑。如本文所用之 PAK5 多肽與 PAK7 多肽實質上同源。

[00177] 在一些具體例中，PAK 抑制劑降低、消除及/或移除 PAK 與其至少一種天然結合搭配物(例如 Cdc42 或 Rac)之間的結合。在一些情況下，PAK 與其至少一種天然結合搭配物之間的結合在不存在 PAK 抑制

劑之情況下相比存在 PAK 抑制劑之情況下較強(例如強 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%或 20%)。在一些具體例中，PAK 抑制劑阻止、降低或消除 PAK 與在疾病病況下於細胞或組織中異常積累或聚集之蛋白質之間的結合。在一些情況下，PAK 與至少一種於細胞或組織中聚集或積累之蛋白質之間的結合在不存在 PAK 抑制劑之情況下相比存在抑制劑之情況下較強(例如強 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%或 20%)。

[00178] 如本文所用之「個體」為哺乳動物。在一些具體例中，個體為動物，例如大鼠、小鼠、犬或猴。在一些具體例中，個體為人類患者。在一些具體例中，「個體」為人類。在一些具體例中，個體罹患 CNS 病症或疑似罹患 CNS 病症或易患上 CNS 病症。

[00179] 在一些具體例中，包含 PAK 抑制劑之藥用組合物係「周邊投與」。如本文所用之此等術語係指以並非直接投與 CNS 之方式向個體投與藥劑(例如治療劑)之任何形式，亦即使藥劑與血腦障壁之非腦側接觸。如本文所用之「周邊投藥」包括靜脈內、動脈內、皮下、肌肉內、腹膜內、經皮、吸入、經頰、鼻內、直腸、經口、非經腸、舌下或經鼻。在一些具體例中，PAK 抑制劑係經由腦內途徑投與。

[00180] 在本文中術語「復發性癌症」或「復發」可互換使用，其係指在治療後不再檢測到癌症的一段期間之後該癌症再次發作。該癌症可能於與原腫瘤發生之相同地方再次發作，或它可能擴散到身體的另一處。

[00181] 如本文所用之術語「難治性癌症」係指具有以下情況的癌症：手術無效、對於化學療法、免疫療法、抗體療法或放射線療法一開始就無反應，或是經過一段時間對於上述療法變成無反應。

[00182] 術語「多肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用，係指胺基酸殘基之聚合物。亦即，針對多肽之描述同樣適用於蛋白質之描述，反之亦然。該等術語適用於天然存在之胺基酸聚合物以及其中一或多個胺基酸殘基為非天然存在之胺基酸(例如胺基酸類似物)的胺基酸聚合物。如本文所用之該等術語涵蓋任何長度之胺基酸鏈，包括全長蛋白質(亦即抗原)，其中胺基酸殘基係由共價肽鍵連接。

[00183] 術語「胺基酸」係指天然存在及非天然存在之胺基酸，以及以與天然存在之胺基酸類似之方式發揮功能的胺基酸類似物及胺基酸模擬物。天然編碼之胺基酸為 20 種常見胺基酸(丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸及纈胺酸)以及吡咯離胺酸(pyrolysine)及硒半胱胺酸(selenocysteine)。胺基酸類似物係指具有與天然存在之胺基酸相同的基本化學結構，亦即具有與氫結合之 α 碳、羧基、胺基及 R 基團之化合物，諸如高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞砷、甲硫胺酸甲基銻。此等類似物具有改變之 R 基團(諸如正白胺酸)或改變之肽骨架，但保留與天然存在之胺基酸相同的基本化學結構。

[00184] 胺基酸在本文中可由其通常已知之三字母符號或由 IUPAC-IUB 生物化學命名委員會推薦之單字母符號來提及。同樣，核苷酸可由其通常所接受之單字母代碼來提及。

[00185] 術語「核酸」係指去氧核糖核苷酸、去氧核糖核苷、核糖核苷或核糖核苷酸及其呈單股或雙股形式之聚合物。除非特別限制，否則該術語涵蓋含有天然核苷酸之已知類似物之核酸，該等類似物具有與參考核酸類似之結合性質且以與天然存在之核苷酸類似之方式進行代謝。除非另有特別限制，否則該術語亦指寡核苷酸類似物，包括 PNA(肽核酸)、用於反義技術中之 DNA 類似物(硫代磷酸酯、磷醯胺酸及其類似物)。除非另有指示，否則特定核酸序列亦蘊涵其經保守修飾之變異體(包括(但不限於)簡併密碼子取代)及互補序列以及明確指示之序列。特定言之，簡併密碼子取代可藉由產生其中一或多個所選(或所有)密碼子之第三位置經混合鹼基及/或去氧肌苷殘基取代之序列來達成(Batzer 等人 *Nucleic Acid Res.* 19:5081 (1991); Ohtsuka 等人 *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608 (1985); 及 Cassol 等人(1992); Rossolini 等人 *Mol. Cell. Probes* 8:91-98 (1994))。

[00186] 術語「經分離」及「經純化」係指實質上或基本上自其天然環境移除或在其天然環境中富集之物質。舉例而言，經分離核酸為與樣本

中通常側接其之核酸或其他核酸或組分(蛋白質、脂質等)分離的核酸。在另一實例中，若多肽實質上自其天然環境移除或在其天然環境中富集，則其經純化。純化及分離核酸與蛋白質之方法為有文獻記載之方法。

[00187] 術語「抗體」描述天然免疫球蛋白，或是部分或完全以合成方式產生之免疫球蛋白。該術語亦涵蓋具有作為抗原結合域或是與抗原結合域同源之結合域的任何多肽或蛋白質。此術語亦涵蓋 CDR 移植抗體。

[00188] 如本文所用之術語抗體亦應理解為意謂保留特異性結合於抗原之能力之一或多種抗體片段(一般參見 Holliger 等人 *Nature Biotech.* 23 (9) 1126-1129 (2005))。此等抗體之非限制性實例包括(i)Fab 片段：由 VL、VH、CL 及 CH1 域組成之單價片段；(ii)F(ab')₂ 片段：包含兩個經由鉸鏈區之二硫橋鍵連接之 Fab 片段的二價片段；(iii)由 VH 及 CH1 域組成之 Fd 片段；(iv)由抗體單臂之 VL 及 VH 域組成之 Fv 片段；(v)由 VH 域組成之 dAb 片段(Ward 等人(1989) *Nature* 341:544 546)；及(vi)經分離之互補決定區(CDR)。此外，儘管 Fv 片段之兩個域 VL 及 VH 係由獨立基因編碼，但視情況使用重組方法經由合成連接子將其接合，該合成連接子能夠使其成為 VL 區與 VH 區配對形成單價分子之單一蛋白質鏈(稱為單鏈 Fv(scFv))；參見例如 Bird 等人(1988) *Science* 242:423 426；及 Huston 等人(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879 5883；及 Osbourn 等人(1998) *Nat. Biotechnol.* 16:778。此等單鏈抗體亦欲涵蓋在術語抗體之內。特定 scFv 之任何 VH 及 VL 序列視情況連接至人類免疫球蛋白恆定區 cDNA 或基因組序列，以產生編碼完整 IgG 分子或其他同型之表現載體。亦視情況在蛋白質化學或重組 DNA 技術中使用 VH 及 VL 來產生免疫球蛋白之 Fab、Fv 或其他片段。亦涵蓋其他形式之單鏈抗體，諸如微型雙功能抗體(diabody)。

[00189] 「F(ab')₂」及「Fab'」部分視情況藉由用蛋白酶，諸如胃蛋白酶(pepsin)及木瓜蛋白酶(papain)處理免疫球蛋白(單株抗體)來產生，

且包括藉由在兩條 H 鏈中之每一者之鉸鏈區之間所存在的二硫鍵附近消化免疫球蛋白而產生之抗體片段。舉例而言，木瓜蛋白酶在兩條 H 鏈中之每一者之鉸鏈區之間所存在的二硫鍵上游使 IgG 裂解以產生兩個同源抗體片段，其中由 VL(L 鏈可變區)及 CL(L 鏈恆定區)構成之 L 鏈以及由 VH(H 鏈可變區)及 CH γ 1(H 鏈恆定區中之 γ 1 區)構成之 H 鏈片段在其 C 端區域經由二硫鍵連接。此兩個同源抗體片段中之每一者稱為 Fab'。胃蛋白酶亦在兩條 H 鏈中之每一者之鉸鏈區之間所存在的二硫鍵下游使 IgG 裂解以產生稍大於其中兩個上述 Fab'在鉸鏈區連接之片段的抗體片段。此抗體片段稱為 F(ab')₂。

[00190] Fab 片段亦含有輕鏈之恆定域及重鏈之第一恆定域(CH1)。Fab' 片段與 Fab 片段之不同之處在於，在重鏈 CH1 域之羧基端添加數個殘基，包括一或多個來自抗體鉸鏈區之半胱胺酸。Fab'-SH 在本文中為恆定域之半胱胺酸殘基帶有游離硫醇基之 Fab'的名稱。F(ab')₂ 抗體片段最初係以 Fab'片段對之形式製備，在該等片段之間具有鉸鏈半胱胺酸。抗體片段之其他化學偶合有文獻記載。

[00191] 「Fv」為含有完整抗原識別及抗原結合位點之最小抗體片段。此區域由緊密非共價締合之一個重鏈可變域與一個輕鏈可變域之二聚體組成。在此構型中，各可變域之三個高變區相互作用以界定 VH-VL 二聚體表面上之抗原結合位點。總體而言，六個高變區賦予抗體以抗原結合特異性。然而，即使單一可變域(或僅包含三個對抗原具特異性之高變區的一半 Fv)亦具有識別並結合抗原之能力，但親和力相比整個結合位點較低。

[00192] 「單鏈 Fv」或「sFv」抗體片段包含抗體之 VH 域、VL 域、或 VH 域與 VL 域兩者，其中兩個域均存在於單一多肽鏈中。在一些具體例中，Fv 多肽進一步包含介於 VH 域與 VL 域之間的多肽連接子，其能夠使 sFv 形成抗原結合所要之結構。關於 sFv 之評述，參見例如 Pluckthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第 113 卷, Rosenberg 及 Moore 編, Springer-Verlag, New York, 第 269 315 頁(1994)。

[00193] 「嵌合」抗體包括源自不同哺乳動物之組合的抗體。哺乳動物為例如兔、小鼠、大鼠、山羊或人類。不同哺乳動物之組合包括來自人類與小鼠來源之片段的組合。

[00194] 在一些具體例中，所述或本文所述之抗體為單株抗體(MAb)，通常為藉由使小鼠單株抗體人類化而得到之嵌合人類-小鼠抗體。此等抗體係自例如已經「工程改造」以對抗原攻毒作出反應而產生特異性人類抗體的轉殖基因小鼠獲得。在此技術中，將人類重鏈及輕鏈基因座之元件引入源自胚胎幹細胞株且含有內源重鏈及輕鏈基因座之靶向破壞的小鼠品系中。在一些具體例中，轉殖基因小鼠合成對人類抗原具特異性之人類抗體，且該等小鼠用於產生分泌人類抗體之融合瘤。

[00195] 術語「可任選經取代」或「經取代」意謂所提及基團經一或多個其他基團所取代。在某些具體例中，該一或多種其他基團係個別並獨立地選自於醯胺、酯、烷基、環烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、雜脂環、羥基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、酯、烷基砷、芳基砷、氰基、鹵素、烷醯基、烷醯基側氧基(alkoyloxo)、異氰酸基、硫氰基、異硫氰基、硝基、鹵烷基、鹵烷氧基、氟烷基、胺基、烷基-胺基、二烷基-胺基、醯胺基。

[00196] 「烷基」基團係指脂族烴基。提及烷基包括「飽和烷基」及/或「不飽和烷基」。飽和抑或不飽和烷基皆包括分支鏈、直鏈或環狀基團。僅舉例而言，烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基及己基。在一些具體例中，烷基包括(但決不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及其類似基團。「低碳烷基」為 C_1 - C_6 烷基。「雜烷基」基團以連接有適當數目之氫原子的雜原子取代烷基之任一碳(例如 CH_2 基團成為 NH 基團或 O 基團)。

[00197] 「烷氧基」基團係指(烷基)O-基團，其中烷基如本文所定義。

[00198] 術語「烷基胺」係指 $-N(\text{烷基})_x\text{H}_y$ 基團，其中烷基如本文所定義，且 x 及 y 係選自 $x=1, y=1$ 及 $x=2, y=0$ 之群。當 $x=2$ 時，烷基可任選地與其所連接之氮一起形成環狀環系統。

[00199] 「醯胺」為具有式 $-C(=O)NRR'$ 的化學基團，其中 R 和 R' 獨立地選自於氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基 (經由環碳鍵結) 及雜脂環 (經由環碳鍵結)；或其中 R 和 R' 與其所連接之氮一起形成雜脂環。

[00200] 「醯胺基」係指 $RC(=O)NR'-$ ，其中 R 和 R' 獨立地選自於由烷基、環烷基、芳基、雜芳基和雜脂環組成之群中。

[00201] 術語「酯」係指具有式 $-C(=O)OR$ 之化學基團，其中 R 係選自於由烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜脂環組成之群中。

[00202] 「烷醯氧基」係指 $RC(=O)O-$ 基團，其中 R 選自於由烷基、環烷基、芳基、雜芳基和雜脂環組成之群中。

[00203] 「烷醯基」係指 $RC(=O)-$ 基團，其中 R 選自於由烷基、環烷基、芳基、雜芳基和雜脂環組成之群中。

[00204] 「氰基」群係指 $-CN$ 基團。

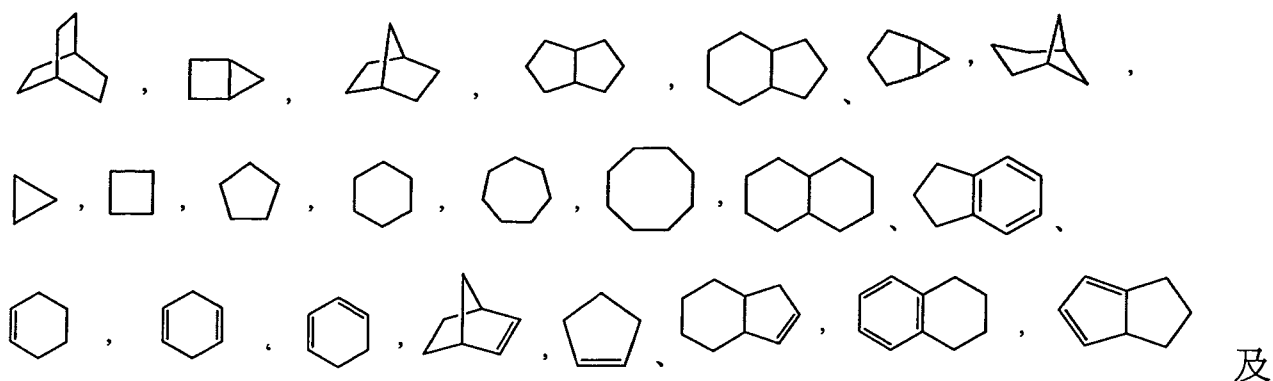
[00205] 「異氰酸基」群係指 $-NCO$ 基團。

[00206] 「硫氰基」群係指 $-CNS$ 基團。

[00207] 「異硫氰基」群係指 $-NCS$ 基團。

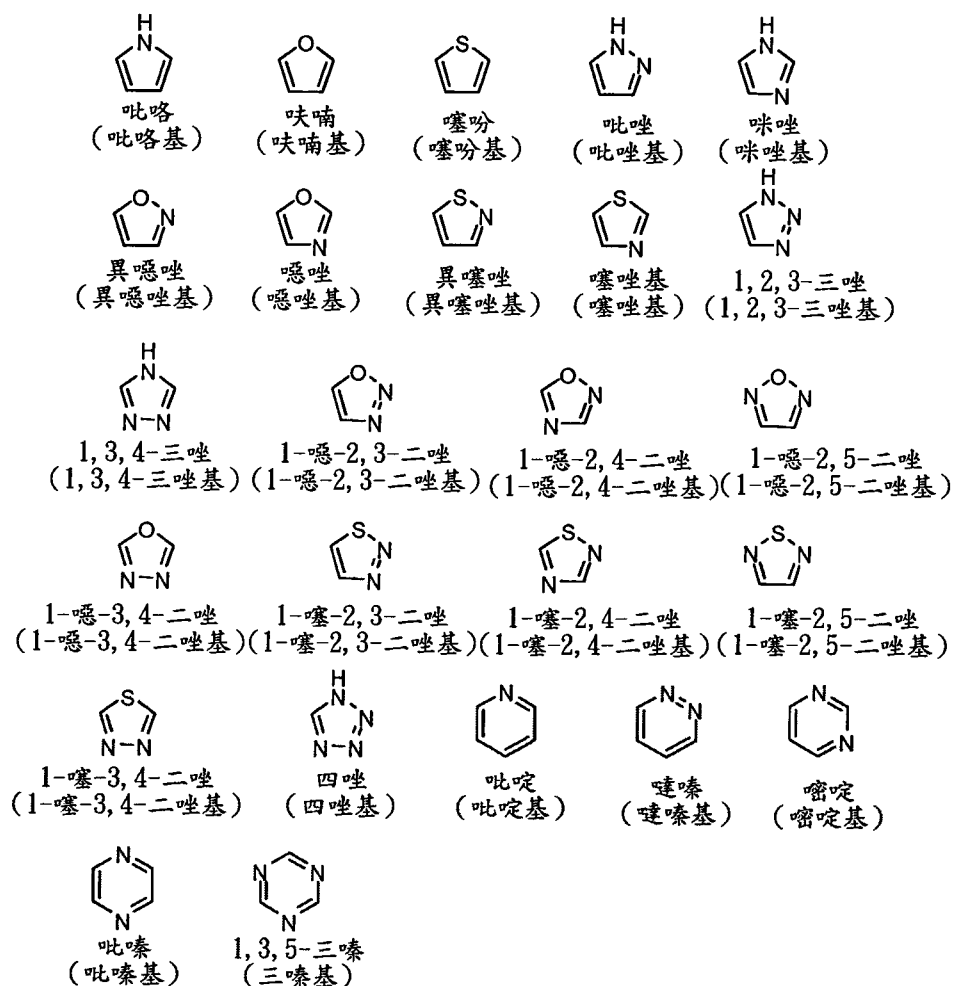
[00208] 如本文所用之術語「芳基」係指芳環，其中形成環之各原子為碳原子。本文所述之芳基環包括具有五個、六個、七個、八個、九個或九個以上碳原子之環。芳基可任選經取代。芳基之實例包括(但不限於)苯基及萘基。

[00209] 術語「環烷基」係指單環或多環非芳族基團，其中形成環之各原子(亦即骨架原子)為碳原子。在多個具體例中，環烷基為飽和或部分不飽和的。在一些具體例中，環烷基與芳環稠合。環烷基包括具有 3 至 10 個環原子之基團。環烷基之說明性實例包括(但不限於)以下部分：

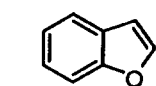


其類似部分。單環環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。二環環烷基包括(但不限於)四氫萘基、茛滿基、四氫并環戊二烯基(tetrahydropentalene)或其類似基團。多環環烷基包括金剛烷基、降冰片烷基(norbornane)或其類似基團。術語環烷基包括「不飽和非芳族碳環基」或「非芳族不飽和碳環基」，兩者均係指如本文所定義之含有至少一個碳碳雙鍵或一個碳碳參鍵之非芳族碳環。

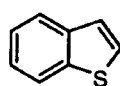
[00210] 術語「雜環」係指含有 1 至 4 個各選自 O、S 及 N 之環雜原子之雜芳族基團及雜脂環基團。在某些情況下，各雜環基在其環系統中具有 4 至 10 個原子，且限制條件為該基團之環不含有兩個相鄰 O 或 S 原子。非芳族雜環基包括在環系統中具有 3 個原子之基團，但芳族雜環基在其環系統中必須具有至少 5 個原子。雜環基包括苯并稠合環系統。3 員雜環基之一個實例為氮丙啶基(衍生自氮丙啶)。4 員雜環基之一個實例為氮雜環丁烷基(衍生自氮雜環丁烷)。5 員雜環基之一個實例為噁唑基。6 員雜環基之一個實例為吡啶基，且 10 員雜環基之一個實例為喹啉基。非芳族雜環基之實例為吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噁吩基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、N-六氫吡啶基、N-嗎啉基、硫代(N-嗎啉基)、氧硫雜環己烷基、六氫吡嗪基、氮丙啶基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、高吡啶基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、噁氮呋基、二氮呋基、噁氮呋基、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧雜環己烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、吡啶啉基、



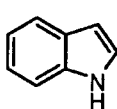
[00212] 雙環雜芳基之實例包括且不限於：



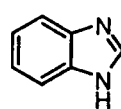
苯并呋喃
(苯并呋喃基)



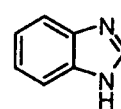
苯并噻吩
(苯并噻吩基)



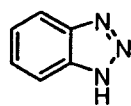
吲哚
(吲哚基)



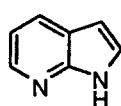
苯并咪唑
(苯并咪唑基)



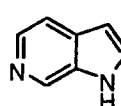
吡唑
(吡唑基)



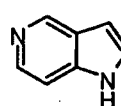
苯并三唑
(苯并三唑基)



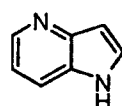
吡咯并[2,3-b]吡啶
(吡咯并[2,3-b]吡啶基)



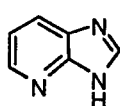
吡咯并[2,3-c]吡啶
(吡咯并[2,3-c]吡啶基)



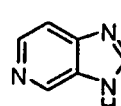
吡咯并[3,2-c]吡啶
(吡咯并[3,2-c]吡啶基)



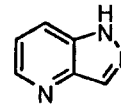
吡唑并[3,2-b]吡啶
(吡唑并[3,2-b]吡啶基)



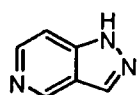
咪唑并[4,5-b]吡啶
(咪唑并[4,5-b]吡啶基)



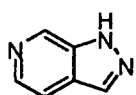
咪唑并[4,5-c]吡啶
(咪唑并[4,5-c]吡啶基)



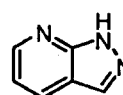
吡唑并[4,3-d]吡啶
(吡唑并[4,3-d]吡啶基)



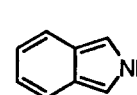
吡唑并[4,3-d]吡啶
(吡唑并[4,3-d]吡啶基)



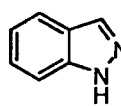
吡唑并[3,4-c]吡啶
(吡唑并[3,4-c]吡啶基)



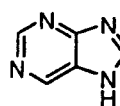
咪唑并[3,4-b]吡啶
(咪唑并[3,4-b]吡啶基)



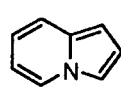
异吲哚
(异吲哚基)



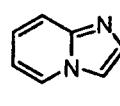
吲唑
(吲唑基)



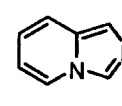
嘌呤
(嘌呤基)



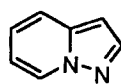
吲哚嗪
(吲哚嗪基)



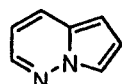
咪唑并[1,2-a]吡啶
(咪唑并[1,2-a]吡啶基)



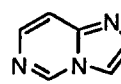
咪唑并[1,5-a]吡啶
(咪唑并[1,5-a]吡啶基)



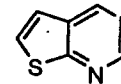
吡唑并[1,5-a]吡啶
(吡唑并[1,5-a]吡啶基)



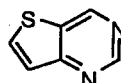
吡咯并[1,2-b]噻吩
(吡咯并[1,2-b]噻吩基)



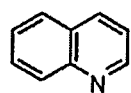
咪唑并[1,2-c]嘧啶
(咪唑并[1,2-c]嘧啶基)



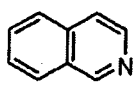
噻吩并嘧啶
(噻吩并嘧啶基)



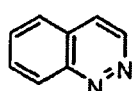
噻吩并嘧啶
(噻吩并嘧啶基)



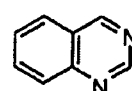
喹啉
(喹啉基)



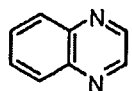
異喹啉
(異喹啉基)



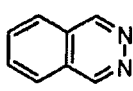
吡唑
(吡唑基)



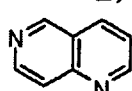
喹唑啉
(氮雜喹啉)



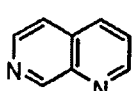
喹喏啉
(喹喏啉基)



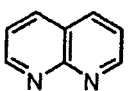
萘
(萘基)



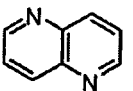
1, 6-萘啶
(1, 6-萘啶基)



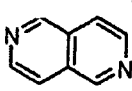
1, 7-萘啶
(1, 7-萘啶基)



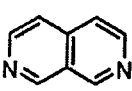
1, 8-萘啶
(1, 8-萘啶基)



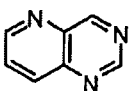
1, 5-萘啶
(1, 5-萘啶基)



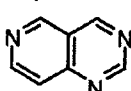
2, 6-萘啶
(2, 6-萘啶基)



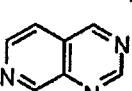
2, 7-萘啶
(2, 7-萘啶基)



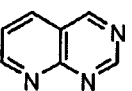
吡啶并[3, 2-d]嘧啶
(吡啶并[3, 2-d]嘧啶基)



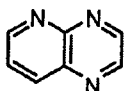
吡啶并[4, 3-d]嘧啶
(吡啶并[4, 3-d]嘧啶基)



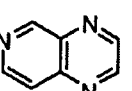
吡啶并[3, 4-d]嘧啶
(吡啶并[3, 4-d]嘧啶基)



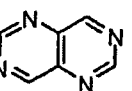
吡啶并[2, 3-d]嘧啶
(吡啶并[2, 3-d]嘧啶基)



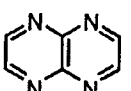
吡啶并[2, 3-b]吡嗪
(吡啶并[2, 3-b]吡嗪基)



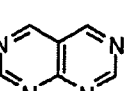
吡啶并[3, 4-b]吡嗪
(吡啶并[3, 4-b]吡嗪基)



咪唑并[5, 4-d]嘧啶
(咪唑并[5, 4-d]嘧啶基)



咪唑并[2, 3-b]吡嗪
(咪唑并[2, 3-b]吡嗪基)



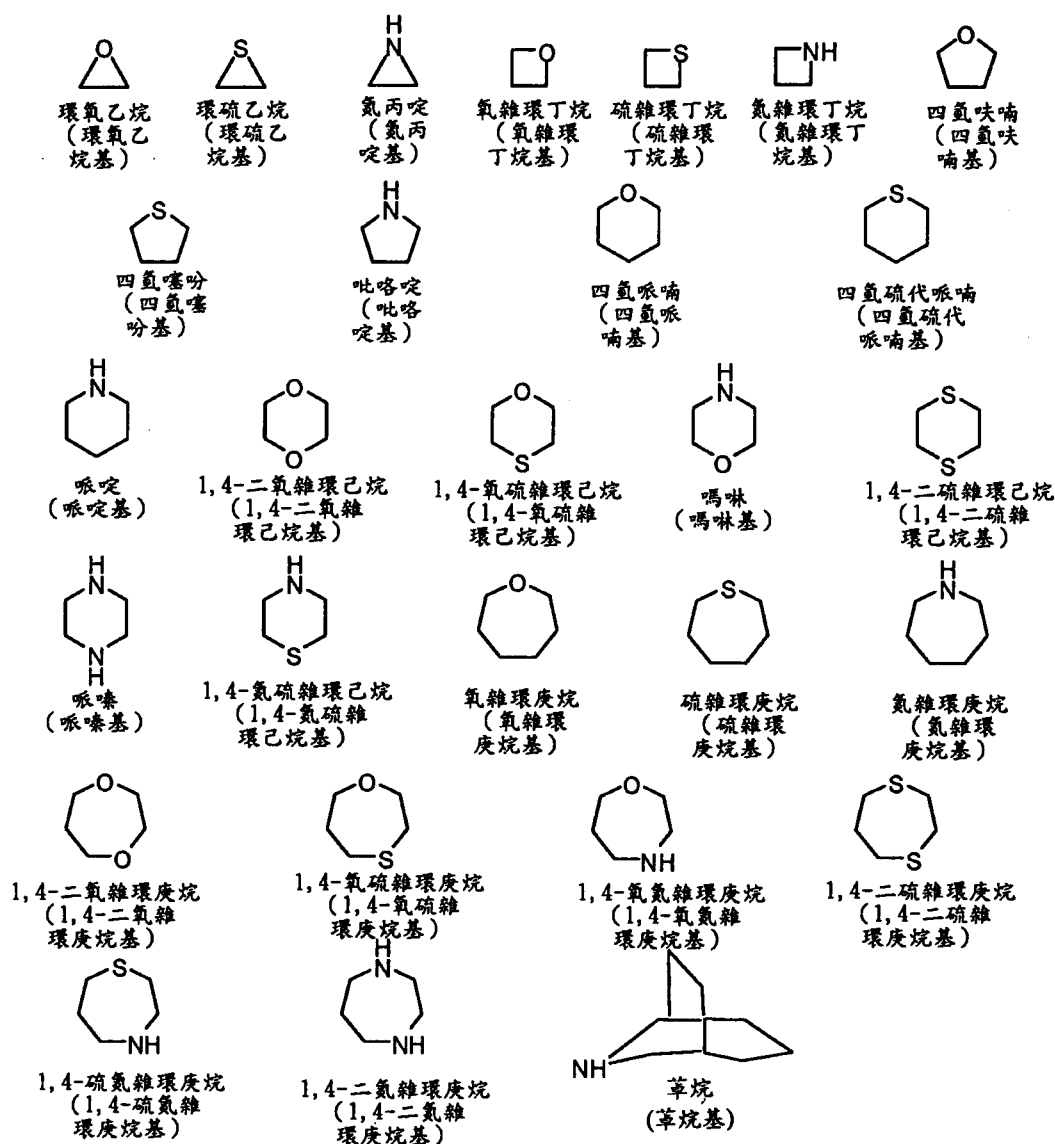
咪唑并[4, 5-d]嘧啶
(咪唑并[4, 5-d]嘧啶基)

，或其類似

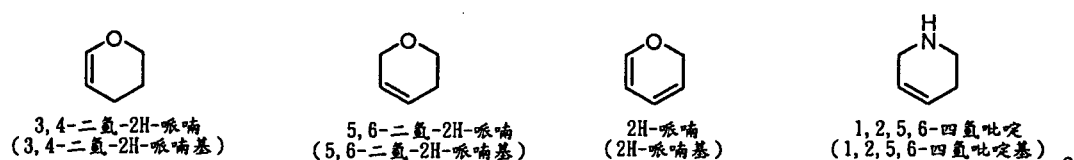
基團。

[00213] 「雜脂環」基團或「雜環烷基」基團係指至少一個骨架環原子

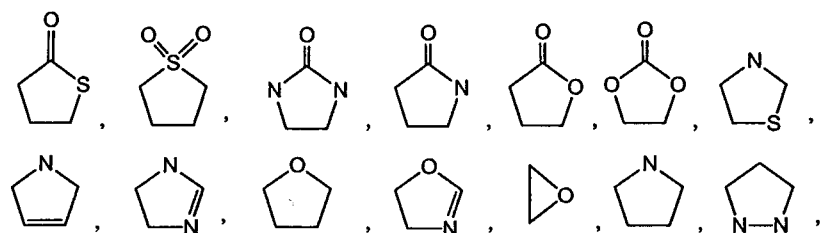
○為選自氮、氧及硫之雜原子的環烷基。在一些具體例中，該等基團與芳基或雜芳基稠合。飽和雜環烷基之實例包括

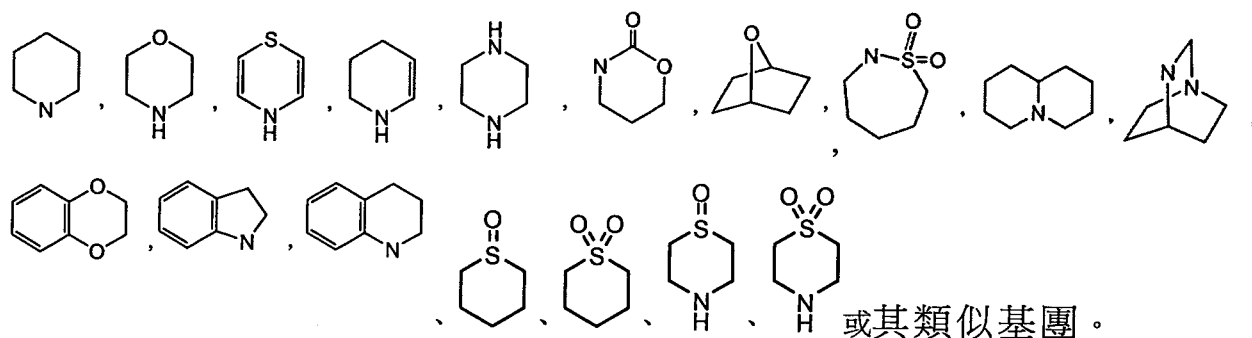


[00214] 部分不飽和雜環烷基之實例包括



[00215] 亦稱為非芳族雜環之雜環烷基的其他說明性實例包括：





[00216] 術語雜脂環亦包括碳水化合物之所有環形式，包括(但不限於)單醣、雙醣及寡醣。

[00217] 術語「鹵基」或者「鹵素」意謂氟基、氯基、溴基和碘基。

[00218] 術語「鹵烷基」及「鹵烷氧基」包括經一或多個鹵素取代之烷基及烷氧基結構。在基團中納入一個以上鹵素之具體例中，該等鹵素為相同或不同的。術語「氟烷基」及「氟烷氧基」分別包括其中鹵基為氟之鹵烷基及鹵烷氧基。

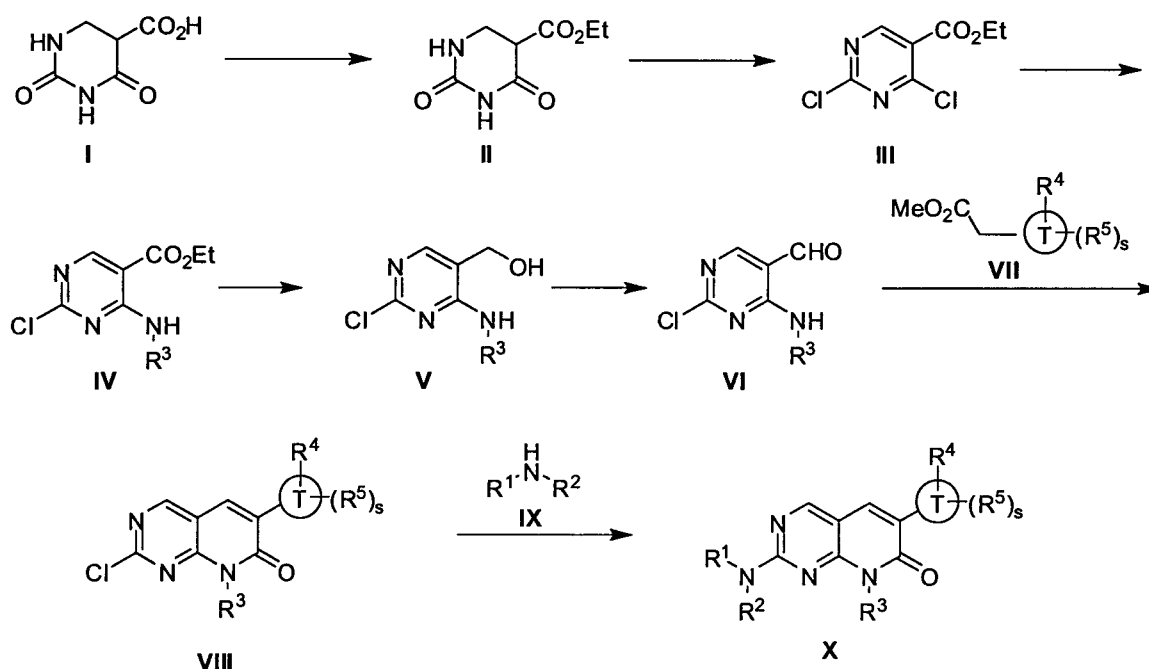
[00219] 術語「雜烷基」包括可任選經取代之烷基，其具有一或多個選自於除碳以外之原子之骨架鏈原子，例如 氧、氮、硫、磷、矽或其組合。當雜原子為氧或硫之時，該雜原子置於除緊接在骨架鏈末端碳原子之外的任何內部位置處。否則，該雜原子係置於骨架鏈的任何內部位置處。雜烷基之實例包括（但不限於） $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。在一些具體例中，至多兩個雜原子是連續的，諸如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 。當雜原子為氧或硫並且緊接地置於骨架鏈末端的碳原子之時，譬如 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-$

CH₃，該基團在本揭示內容中不被定義為雜烷基，而是定義為經甲氧基或硫代甲氧基所取代之烷基。

化合物之合成

[00220] 在一些具體例中，式 I-IV 及 A-D 化合物係根據流程 1 所述之程序來合成。

流程 1



[00221] 一般而言，本文描述之式 X 化合物的合成係經由以下步驟：將 I 轉化為其乙酯衍生物 II，接著在 III 形成二氯嘧啶；將氯取代為含 R³ 之胺，以形成經取代之化合物 IV；還原為醇 V，然後氧化為醛，提供受質 VI，其與官能化 T 環 VII 縮合並分子內環化，形成 VIII。最後，用適當之 NR¹R² 來置換氯，產生標靶分子 X。

細胞增生疾病或病症

[00222] 本文提供用於治療一或多種特徵為異常細胞增生之疾病或病症的方法，該方法經由對有需要之個體投與某些 p21 活化激酶之抑制劑。此等激酶抑制劑為一種或多種 PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PAK5 或 PAK6 激酶的抑制劑。在一些具體例中，該特徵為異常細胞增

生之疾病或病症是癌症。在一些具體例中，該癌症是惡性癌症。在一些具體例中，該癌症是實體腫瘤。在一些具體例中，實體腫瘤為肉瘤（sarcoma）或上皮細胞癌（carcinoma）。在一些具體例中，該癌症為白血病或淋巴瘤。在一些具體例中，該癌症為復發性癌症。在一些具體例中，該癌症為難治性癌症。

[00223] 癌症為細胞的異常生長（通常衍生自單一細胞）。細胞已喪失正常控制機制，因此能夠持續地擴展，侵略鄰近組織，遷移到身體較遠的部位，並促進新血管之生長進而提供細胞養分。如本文所用，癌症可為惡性或良性。癌症可從體內任何組織發展。當細胞生長並增殖，它們形成稱為腫瘤之組織團塊。術語腫瘤係指異常生長或團塊。腫瘤可為癌性(惡性) 或非癌性(良性)。癌性腫瘤會侵略附近組織並擴散到全身(轉移)。然而良性腫瘤不會侵略附近組織且不會擴散到全身。癌症可分為血癌和造血組織癌(白血病和淋巴瘤) 及「實體」腫瘤。「實體」腫瘤可為上皮細胞癌或肉瘤。

[00224] 在一些具體例中，該癌症為白血病或淋巴瘤。在一些具體例中，該癌症為白血病。白血病是白血球或是發展成為白血球之細胞的癌症。白血球是從骨髓中的幹細胞發展。有時該發展出差錯，造成某些染色體片段重新排列。所形成的異常染色體干擾正常的細胞分裂控制，使得受影響的細胞不受控制地增殖而成為癌性(惡性)，導致白血病。白血病細胞最終佔據骨髓，取代或遏制發展為正常血球之細胞的功能。此對於正常骨髓細胞功能的干擾會造成數量不足的紅血球(造成貧血)、白血球(增加感染風險)及血小板(增加出血的風險)。白血病細胞也可能侵略其他器官，包括肝、脾、淋巴結、睪丸及腦。白血病分為四個主要類型：急性淋巴性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病。該等類型係根據它們進展速度及變成癌性之白血球的類型和表徵來界定。急性白血病的進展快速且由未成熟細胞組成。慢性白血病的進展緩慢且由較成熟的細胞組成。淋巴性白血病從淋巴細胞之或正常下產生淋巴細胞之癌變發展。骨髓性(骨髓細胞狀的)白血病從正常下產生嗜中性白血球、嗜鹼性白血球、嗜酸性白血球及單核白血球之

細胞的癌變發展。白血病的其他類型包括髮樣細胞白血病 (hairy cell leukemia)、慢性骨髓單核細胞性白血病及年輕型骨髓單核細胞性白血病。

[00225] 在一些具體例中，該癌症為淋巴瘤。淋巴瘤為淋巴細胞的癌症，淋巴細胞存在於淋巴系統和造血器官中。淋巴瘤是被稱為淋巴細胞之特定類型白血球的癌症。該等細胞幫助抵抗感染。淋巴瘤可從 B 或 T 淋巴細胞發展。T 淋巴細胞在調節免疫系統和對抗病毒感染上係為重要。B 淋巴細胞產生抗體。淋巴細胞經由血流和經由稱為淋巴管的管狀通道網絡移動到身體各處。淋巴結遍佈於整個淋巴通道網絡且匯集淋巴細胞。成為癌性的淋巴細胞 (淋巴瘤細胞) 可能仍留在單一淋巴結中或可能擴散到骨髓、脾或幾乎任何其他器官。兩種主要的淋巴瘤類型為何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma，先前稱為何杰金氏病) 和非何杰金氏淋巴瘤。非何杰金氏淋巴瘤較何杰金氏淋巴瘤為常見。Burkitt 氏淋巴瘤和蕈狀黴菌病 (mycosis fungoides) 為非何杰金氏淋巴瘤的亞類型。何杰金氏淋巴瘤的特徵是出現 Reed-Sternberg 細胞。非何杰金氏淋巴瘤不是何杰金氏淋巴瘤的所有淋巴瘤。非何杰金氏淋巴瘤可進一步分為緩慢型淋巴瘤和侵襲性淋巴瘤。非何杰金氏淋巴瘤包括 (但不限於) 瀰漫性 B 大細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織淋巴瘤 (MALT)、小細胞淋巴性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、Burkitt 氏淋巴瘤、中隔的 B 大細胞淋巴瘤、Waldenström 氏巨球蛋白血症

(Waldenström macroglobulinemia)、淋巴腺型邊緣區 B 細胞淋巴瘤 (NMZL)、脾邊緣區淋巴瘤 (SMZL)、淋巴腺外邊緣區 B 細胞淋巴瘤、血管內 B 大細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤及淋巴瘤樣肉芽腫症。

[00226] 在一些具體例中，該癌症為實體腫瘤。在一些具體例中，實體腫瘤為肉瘤或上皮細胞癌。在一些具體例中，實體腫瘤是肉瘤。肉瘤為骨、軟骨、脂肪、肌肉、血管或其他結締或支援組織的癌症。肉瘤包括 (但不限於) 骨癌、纖維肉瘤、軟骨肉瘤、依汶氏肉瘤 (Ewing's sarcoma)、惡性血管內皮細胞瘤、惡性神經鞘瘤、骨肉瘤、軟組織肉瘤 (例如腺泡狀軟組織肉瘤、血管肉瘤、葉狀囊肉瘤、皮纖維肉瘤、硬

纖維瘤、上皮狀肉瘤、骨外骨肉瘤、纖維肉瘤、血管外皮細胞瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、神經纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、及滑膜肉瘤)。

[00227] 在一些具體例中，實體腫瘤為上皮細胞癌。上皮細胞癌為始於上皮細胞中的癌症，上皮細胞是覆蓋身體表面、產生激素及構成腺體的細胞。作為非限制性實例，上皮細胞癌包括乳癌、胰腺癌、肺癌、結腸癌、結腸直腸癌、直癌、腎臟癌、膀胱癌、胃癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、腦癌、陰道癌、陰門癌、子宮癌、口腔癌、陰莖癌、睪丸癌、食道癌、皮膚癌、輸卵管癌、頭頸癌、胃腸基質癌、腺細胞癌、皮膚或眼內黑色素瘤、臀部癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、尿道癌、腎盂炎、輸尿管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、腦下垂體癌、中樞神經系統(CNS)瘤、原發性 CNS 淋巴癌、腦幹膠質瘤、及脊髓軸瘤。

[00228] 在一些具體例中，該癌症為皮膚癌。

[00229] 在一些具體例中，該癌症為肺癌。肺癌可始於呼吸道（其使氣管分支以供應肺（支氣管））或是肺的小氣囊（肺泡）。肺癌包括非小細胞肺癌 (NSCLC)、小細胞肺癌及間皮瘤。NSCLC 約佔所有肺癌的 85 至 87%。相較於小細胞肺癌，NSCLC 生長較為緩慢。然而，等到診斷出為 NSCLC 時，約 40% 患者的癌症已經擴散到胸外身體其他部位。NSCLC 的實例包括鱗狀細胞癌、腺細胞癌及大細胞癌。小細胞癌也稱為燕麥細胞癌，其佔所有肺癌的約 13 至 15%。它非常具侵襲性且擴散快。大部分患者被診斷患有小細胞癌的時候，該癌症已經轉移到身體其他部位。惡性間皮瘤為一種肺和胸腔的膜(胸膜)的或是腹腔的膜(腹膜)的罕見癌性腫瘤，通常是由於長期暴露在石棉中所致。

[00230] 在一些具體例中，該癌症是 CNS 腫瘤。CNS 腫瘤可分類為神經膠質瘤或非神經膠質瘤。在一些具體例中，該癌症為非神經膠質瘤。非神經膠質瘤包括腦膜瘤、腦下垂體腺瘤、原發性 CNS 淋巴瘤及神經管胚細胞瘤。

[00231] 在一些具體例中，該癌症是腦癌。在一些具體例中，腦癌是神經膠母細胞瘤。

[00232] 在一些情況下，該癌症神經膠質瘤。神經膠質瘤之實例包括星狀細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤 (或具有寡樹突神經膠細胞瘤及星狀細胞瘤特性的混合型) 及室管膜瘤。在一些具體例中，該癌症是星狀細胞瘤。星狀細胞瘤包括 (但不限於) 低度星狀細胞瘤、分化不良星狀細胞瘤、多型性神經膠母細胞瘤、毛狀細胞星狀細胞瘤、多形性黃色星狀細胞瘤及腦室管下巨細胞星狀細胞瘤。多型性神經膠母細胞瘤為最常見且最惡性的原發性腦瘤。雖然此腫瘤發生在所有年齡群，包括兒童，平均診斷年齡為 55 歲。症狀的發作時常為突發，且最常與腫塊效應 (mass effect) 和局部性神經系統症狀相關。癲癇也相對常見。顱內出血為低於 3% 患者的主要症狀。診斷前的症狀持續時間通常為短，從幾天至幾週的範圍不等。

[00233] 在一些具體例中，該癌症為寡樹突神經膠細胞瘤。寡樹突神經膠細胞瘤包括低度寡樹突神經膠細胞瘤 (或寡星狀細胞瘤) 及分化不良寡樹突神經膠細胞瘤。

[00234] 在一些具體例中，CNS 癌症為與神經纖維瘤病(NF)相關之腫瘤。在一些具體例中，the 神經纖維瘤病為第 1 型 NF 或第 2 型 NF。在一些具體例中，神經纖維瘤病是第 1 型 NF。神經纖維瘤病第 1 型為特徵在於皮膚顏色改變(色素沉著) 及腫瘤沿著皮膚、腦及身體其他部位的神經生長的病狀。此病狀的徵象和症狀在病人之間有極大差異。

[00235] 開始於兒童期早期，幾乎所有神經纖維瘤病第 1 型的患者有多個咖啡牛奶斑 (café-au-lait spots)，這些斑為皮膚上較周圍區域為深的平坦斑塊。當這些個體長大時，這些斑的大小會增大、數量會增加。腋下和鼠蹊部的雀斑 (freckles) 通常於兒童期的後期發展。

[00236] 大多有神經纖維瘤病第 1 型的成年患者發展出非癌性(良性)腫瘤的神經纖維瘤 (neurofibromas)，其通常位在皮膚上或正好在皮膚下。此等腫瘤也會發生在脊髓附近的神經或是沿著體內別處的神經。一些神經纖維瘤病第 1 型患者發展出沿著神經生長的癌性腫瘤。通常在青

少年期或成年期發展的此等腫瘤被稱為惡性周邊神經鞘腫瘤。有神經纖維瘤病第 1 型患者也有發展為其他癌症的增高風險，包括腦瘤及造血組織癌症(白血病)。在一些具體例中，該癌症為神經纖維瘤。

[00237] 在兒童期，稱為虹膜色素缺陷瘤 (Lisch nodules) 的良性生長時常出現在眼睛有色部位(虹膜)。虹膜色素缺陷瘤不會干擾視力。一些患者也會發展出沿著從眼睛引至腦之神經(視神經)生長的腫瘤。這些稱為視神經膠質瘤的腫瘤會造成視力減弱或全部視力喪失。在一些情況下，視神經膠質瘤不會影響視力。在一些具體例中，該癌症為視神經膠質瘤。

[00238] 在一些具體例中，CNS 癌症是與神經纖維瘤病相關的腫瘤。在一些具體例中，該神經纖維瘤病是第 2 型 NF。神經纖維瘤病第 2 型是特徵在於神經系統中非癌性腫瘤生長的病症。與神經纖維瘤病第 2 型相關的腫瘤被稱為雙側前庭神經鞘瘤、聽神經瘤、室管膜瘤或腦膜瘤。這些生長在腦中或沿著帶著訊息從內耳至腦之神經(聽神經)發展。在一些具體例中，該癌症為雙側前庭神經鞘瘤、聽神經瘤、室管膜瘤或腦膜瘤。

[00239] 雖然會在任何年齡發作，此病狀的徵象和症狀通常出現於青少年期或是二十歲初的時期。前庭神經鞘瘤最常發生的早期症狀為聽力喪失、耳中嗡嗡作響 (耳鳴)及平衡問題。在大部分情況下，在 30 歲前這些腫瘤發生在雙耳。若腫瘤是在腦或脊髓的其他部位發展，徵象及症狀會根據它們的位置而不同。腫瘤生長的併發症包括視覺或知覺改變、手臂或腿部失去知覺或無力、腦中積聚體液及神經壓迫造成顯著的發病率和死亡。同時，一些神經纖維瘤病第 2 型患者的單眼或雙眼之水晶體變得混濁 (白內障)，這時常始於兒童期。

[00240] 如本文所用之 NF 包括第 1 型 NF 和 第 2 型 NF。在一些情況下，第 1 型 NF 為繼承性或由神經纖維瘤蛋白(neurofibromin)之自發突變產生。在一些情況下，NF 第 1 型與受疾病影響之個體的學習障礙相關。在一些情況下，該疾病與局部意識喪失型癲癇(partial absence seizure)病症相關。在一些情況下，NF 第 1 型與語言能力差、視覺空

間技能差、學習障礙(例如注意力不足過動症)、頭痛、癲癇症或其類似症狀相關。

[00241] 第 2 型 NF 為繼承性或由梅林蛋白(merlin)之自發突變產生。在一些情況下，NF 第 2 型導致聽力喪失、耳鳴、頭痛、癲癇症、白內障及/或視網膜異常、麻痺及/或學習障礙之症狀。NF1 及 NF2 患者形成神經系統腫瘤之風險增加。在第 1 型患者中，此腫瘤包括皮膚及蔓狀神經纖維瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)及其他惡性腫瘤，而第 2 型患者可能形成多種顱腫瘤及脊椎腫瘤。

[00242] 在一些情況下，與 NF 有關之發育障礙及/或行為問題與樹突棘形態異常及/或樹突棘密度異常及/或突觸功能異常相關。在一些情況下，樹突棘形態及/或樹突棘密度及/或突觸功能之異常與 p21 活化激酶(PAK)之活化相關。在一些情況下，調節 PAK 活性(例如抑制或部分抑制 PAK) 會減輕、逆轉或減少樹突棘形態及/或樹突棘密度及/或突觸功能之異常，藉此逆轉或部分逆轉與 NF 相關之發育障礙及/或行為問題。在一些情況下，調節 PAK 活性(例如抑制或部分抑制 PAK) 會減輕、逆轉或減少樹突棘形態及/或樹突棘密度及/或突觸功能之異常，藉此減少診斷患有 NF 之個體的癲癇發作發生。在一些情況下，調節 PAK 活性(例如抑制或部分抑制 PAK) 會減輕、逆轉或減少樹突棘形態及/或樹突棘密度及/或突觸功能之異常，藉此減少或逆轉與 NF 相關之學習障礙。在一些情況下，調節 PAK 活性(例如抑制或部分抑制 PAK) 會減輕、逆轉或減少與 NF 相關之認知缺陷。在一些情況下，調節 PAK 活性(例如抑制或部分抑制 PAK) 會減輕、逆轉或減少與 NF 相關之學習障礙及/或癲癇及/或任何其他症狀。在一些情況下，調節 PAK 活性(例如抑制或部分抑制 PAK) 會減輕、逆轉或減少與 NF 相關之腫瘤形成的發生率。

樹突棘

[00243] 樹突棘為神經元樹突之小膜狀突起，其作為突觸形成、維持及/或功能之特化結構。樹突棘之尺寸及形狀不同。在一些情況下，棘具有形狀不同之球形頭部(棘頭)及將棘頭與樹突軸連接之細頸。在一些情況

下，棘數目及形狀係由生理學及病理學作用調控。在一些情況下，樹突棘頭部為突觸接觸之部位。在一些情況下，樹突棘軸為突觸接觸之部位。圖 1 展示不同形狀的樹突棘之實例。樹突棘具「塑性」。換言之，棘為動態的且在受高度調控之過程中其形狀、體積及數目連續變化。在一些情況下，棘形狀、體積、長度、厚度或數目在數小時內發生變化。在一些情況下，棘形狀、體積、長度、厚度或數目在數分鐘內發生變化。在一些情況下，棘形狀、體積、長度、厚度或數目對突觸傳遞及/或突觸可塑性之誘導反應而發生變化。舉例而言，樹突棘為無頭的(如例如第 1a 圖中所示之絲狀偽足(filopodia))、細的(例如如第 1b 圖中所示)、粗短的(例如如第 1c 圖中所示)、葷形的(具有門把形頭與粗頸，例如如第 1d 圖中所示)、橢球形的(具有長球形頭與細頸，例如如第 1e 圖中所示)、扁平的(扁平頭與細頸，例如如第 1f 圖中所示)或分枝的(例如如第 1g 圖中所示)。

[00244] 在一些情況下，成熟棘具有形狀可變且直徑為約 0.5-2 μm 之球形尖端或頭部，經由 0.1-1 μm 長之細莖與母樹突連接。在一些情況下，未成熟樹突棘為絲狀偽足樣，長度為 1.5-4 μm 且無法偵測到棘頭。在一些情況下，棘密度在每 1 微米樹突長度 1 至 10 個棘之範圍內，且隨棘及/或神經元細胞之成熟期而變化。在一些情況下，在中型多棘神經元(medium spiny neuron)中，樹突棘密度在每 10 微米 1 至 40 個棘之範圍內。

[00245] 在一些情況下，樹突棘頭部之形狀決定突觸功能。樹突棘形態及/或功能之缺陷已經被描述在神經疾病中。僅舉例而言，樹突棘密度在精神分裂症患者之錐體神經元中已顯示降低(Glanz and Lewis, *Arch Gen Psychiatry*, 2000 : 57 : 65-73)。在許多狀況下，人腦樣本中所見之樹突棘缺陷已於齧齒動物疾病模式中重演且與缺陷性突觸功能及/或可塑性相關聯。在一些情況下，棘頭直徑較大之樹突棘相較於頭部直徑較小之樹突棘可形成較穩定之突觸。在一些情況下，葷形棘頭與正常或部分正常之突觸功能相關。在一些情況下，相較於棘頭尺寸、棘頭體積及/或棘頭直徑較小之棘，葷形棘為較健康之棘(例如具有正常或部分正常之突觸)。在

一些情況下，抑制或部分抑制 PAK 活性會使棘頭直徑及/或棘頭體積增加及/或棘長度減小，藉此使得罹患或疑似罹患 CNS 病症之個體中之突觸功能正常化或部分正常化。

p21 活化激酶(PAK)

[00246] PAK 構成絲胺酸-蘇胺酸激酶家族，其由包括 PAK1、PAK2 及 PAK3 之「典型」或第 I 組 PAK 及包括 PAK4、PAK5 及 PAK6 之「非典型」或第 II 組 PAK 構成。參見例如 Zhao 等人(2005)，*Biochem J*，386：201-214。此等激酶在小 GTPase Rac 及/或 Cdc42 之下游發揮功能以調控多種細胞功能，包括樹突形態發生及維持（參見例如 Ethell 等人(2005)，*Prog in Neurobiol*，75：161-205；Penzes 等人(2003)，*Neuron*，37：263-274）、活動力、形態發生、血管生成及細胞凋亡（參見例如 Bokoch 等人，2003，*Annu. Rev. Biochem.*，72：743；及 Hofmann 等人，2004，*J. Cell Sci.*，117：4343）。GTP 結合之 Rac 及/或 Cdc42 結合於非活性 PAK，從而釋放由 PAK 自體抑制域強加之空間約束及/或允許 PAK 磷酸化及/或活化。已鑑別出眾多作為活化 PAK 之標記物的磷酸化位點。

[00247] 在一些情況下，PAK 之上游效應子包括(但不限於)TrkB 受體；NMDA 受體；腺苷受體；雌激素受體；整合素(integrin)；EphB 受體；CDK5；FMRP；Rho 家族的鳥嘌呤核苷三磷酸酶，包括 Cdc42、Rac(包括(但不限於)Rac1 及 Rac2)、Chp、TC10 及 Wrnch-1；鳥嘌呤核苷酸交換因子(「GEF」)，諸如(但不限於)GEFT、 α -p-21 活化激酶相互作用交換因子(α PIX)、Kalirin-7 及 Tiam1；G 蛋白偶合受體激酶相互作用蛋白 1(GIT1)；及神經鞘胺醇(sphingosine)。

[00248] 在一些情況下，PAK 之下游效應子包括(但不限於)PAK 激酶之受質，諸如肌凝蛋白輕鏈激酶(Myosin light chain kinase，MLCK)、調控性肌凝蛋白輕鏈(R-MLC)、肌凝蛋白 I 重鏈、肌凝蛋白 II 重鏈、肌凝蛋白 VI、鈣調蛋白結合蛋白(Caldesmon)、肌間線蛋白(Desmin)、Op18/微管不穩定蛋白(stathmin)、梅林蛋白、細絲蛋白 A(Filamin A)、LIM 激酶(LIMK)、Ras、Raf、Mek、p47phox、

BAD、卡斯特蛋白酶 3(caspase 3)、雌激素及/或孕酮(progesterone)受體、RhoGEF、GEF-H1、NET1、Gαz、磷酸甘油酸變位酶-B(phosphoglycerate mutase-B)、RhoGDI、泌乳素(prolactin)、p41Arc、皮質肌動蛋白(cortactin)及/或極光激酶-A(Aurora-A) (參見例如 Bokoch 等人, 2003, *Annu. Rev. Biochem.*, 72: 743; 及 Hofmann 等人, 2004, *J. Cell Sci.*, 117: 4343)。其他結合於細胞中之 PAK 的物質包括 CIB; 鞘脂(sphingolipid); 溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid); G 蛋白 β 及/或 γ 次單元; PIX/COOL; GIT/PKL; Nef; 樁蛋白(Paxillin); NESH; 含 SH3 蛋白質(例如 Nck 及/或 Grb2); 激酶(例如 Akt、PDK1、PI 3 激酶/p85、Cdk5、Cdc2、Src 激酶、Abl 及/或蛋白激酶 A(PKA))及/或磷酸酶(例如磷酸酶 PP2A、POPX1 及/或 POPX2)。

PAK 抑制劑

[00249] 本文描述治療一或多種與細胞增生疾病或病症(諸如癌症)相關之症狀的 PAK 抑制劑。本文亦描述醫藥組合物, 其包含 PAK 抑制劑(例如本文所述之 PAK 抑制劑化合物), 用以逆轉或減輕與細胞增生疾病及病症(諸如癌症)相關之一或多種症狀。本文亦描述醫藥組合物, 其包含 PAK 抑制劑(例如本文所述之 PAK 抑制劑化合物), 用以阻止或延遲與細胞增生疾病或病症(諸如癌症)相關之症狀及/或正性症狀之進程。本文描述 PAK 抑制劑用於製造可治療細胞增生疾病或病症(諸如癌症)之一或多種症狀之藥劑的用途。

[00250] 在一些具體例中, PAK 抑制劑為第 I 組 PAK 抑制劑, 其抑制例如一或多種第 I 組 PAK 多肽, 例如 PAK1、PAK2 及/或 PAK3。在一些具體例中, PAK 抑制劑為 PAK1 抑制劑。在一些具體例中, PAK 抑制劑為 PAK2 抑制劑。在一些具體例中, PAK 抑制劑為 PAK3 抑制劑。在一些具體例中, PAK 抑制劑為混合型 PAK1/PAK3 抑制劑。在一些具體例中, PAK 抑制劑為混合型 PAK1/PAK2 抑制劑。在一些具體例中, PAK 抑制劑為混合型 PAK1/PAK4 抑制劑。在一些具體例中, PAK 抑制劑為混合型 PAK1/PAK2/PAK4 抑制劑。在一些具體例

中，PAK 抑制劑為混合型 PAK1/PAK2/PAK3/PAK4 抑制劑。在一些具體例中，PAK 抑制劑以同等或類似效能抑制所有三種的第 I 組 PAK 同功異型物 (PAK1、2 和 PAK3)。在一些具體例中，PAK 抑制劑為第 II 組 PAK 抑制劑，其抑制一或多種第 II 組 PAK 多肽，例如 PAK4、PAK5 及/或 PAK6。在一些具體例中，PAK 抑制劑為 PAK4 抑制劑。在一些具體例中，PAK 抑制劑為 PAK5 抑制劑。在一些具體例中，PAK 抑制劑為 PAK6 抑制劑。

[00251] 在某些具體例中，本文描述之 PAK 抑制劑降低或抑制一或多種 PAK1、PAK2、PAK3 及/或 PAK4 之活性，但不影響到 PAK5 和 PAK6 的活性。在一些具體例中，本文描述之 PAK 抑制劑降低或抑制一或多種 PAK1、PAK2 及/或 PAK3 的活性，但不影響到 PAK4、PAK5 及/或 PAK6 的活性。在一些具體例中，本文描述之 PAK 抑制劑降低或抑制一或多種 PAK1、PAK2、PAK3 及/或一或多種 PAK4、PAK5 及/或 PAK6 之活性。在一些具體例中，本文描述之 PAK 抑制劑為一或多種 PAK 的實質上完全抑制劑。如本文所用之「實質上完全抑制」意謂例如對一或多種靶向 PAK 之抑制 > 95%。在其他具體例中，「實質上完全抑制」意謂例如對一或多種靶向 PAK 之抑制 > 90%。在一些其他具體例中，「實質上完全抑制」意謂例如對一或多種靶向 PAK 之抑制 > 80%。在一些具體例中，本文描述之 PAK 抑制劑為一或多種 PAK 的部分抑制劑。如本文所用之「部分抑制」意謂例如對一或多種靶向 PAK 之抑制在約 40% 至約 60% 之間。在其他具體例中，「部分抑制」意謂例如對一或多種靶向 PAK 之抑制在約 50% 至約 70% 之間。如本文所用，當 PAK 抑制劑實質上抑制或部分抑制某種 PAK 同功異型物之活性，但不影響到另一種同功異型物之活性時，此意謂例如當使不受影響之同功異型物接觸與其他實質上受抑制或部分受抑制之同功異型物相同濃度的 PAK 抑制劑時，對該不受影響之同功異型物的抑制小於約 10%。在其他情況下，當 PAK 抑制劑實質上抑制或部分抑制某種 PAK 同功異型物之活性，但不影響到另一種同功異型物之活性時，此意謂例如當使不受影響之同功異型物接觸與其他實質上受抑制或部分受抑制之

同功異型物相同濃度的 PAK 抑制劑時，對該不受影響之同功異型物的抑制小於約 5%。仍在其他情況下，當 PAK 抑制劑實質上抑制或部分抑制某種 PAK 同功異型物之活性，但不影響到另一種同功異型物之活性時，此意謂例如當使不受影響之同功異型物接觸與其他實質上受抑制或部分受抑制之同功異型物相同濃度的 PAK 抑制劑時，對該不受影響之同功異型物的抑制小於約 1%。

治療癌症之方法

[00252] 本文描述用於治療個體之癌症的方法，其包含對有需要之個體投與治療有效量之式 I-IV 及 A-D 化合物。如本文所用，「癌症」包括由異常及不受控制之細胞分裂所致之任何惡性生長或腫瘤。「癌症」亦包括實體腫瘤及非實體腫瘤。癌症之實例包括胰腺癌、胃腸基質腫瘤、肺癌、胃癌、腦癌、腎臟癌、乳癌、頭頸癌、骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、腺癌、黑素瘤、CNS 癌症或類似癌症。

[00253] 在一個具體例中，為用於治療個體之癌症的方法，其包含對有需要之個體投與治療有效量之式 I 化合物，其中該癌症選自於卵巢癌、乳癌、結腸癌、腦癌、神經纖維瘤病、CML、腎細胞癌、胃癌、白血病、NSCLC、CNS、黑素瘤、前列腺癌、T 細胞淋巴瘤、肝細胞癌、膀胱癌及神經膠母細胞瘤。在一個具體例中，該乳癌為他莫昔芬 (tamoxifen) 抗性或不耐性的乳癌。在另一個具體例中，該 CML 為伊馬替尼 (imatinib) 抗性或不耐性的 CML。

[00254] 在一個具體例中，為調節 p21 活化激酶的方法，其包含使式 I-IV 和 A-D 化合物與 p21 活化激酶接觸，以使 PAK 之表現或活化得以改變。PAK 激酶已經鑑別為癌症細胞信號傳導網路之關鍵調控子，其在該等網路中調控基本生物過程。此等過程包括細胞骨架動態、能量恆定、細胞存活、分化、固著非依賴性生長、有絲分裂及激素依賴。在眾多人類癌症中已報導 PAK 之表現或活化改變而使得此等過程之調控異常。參見例如 Kumar R, Gururaj AE, Barnes CJ, p21-activated kinases in cancer, Nat Rev Cancer, 2006; 6: 459-471, 其相關內容以引用的方式併入本文中。

[00255] 在另一個具體例中，為用於治療個體之癌症的方法，其包含對有需要之個體投與治療有效量之式 I-IV 和 A-D 化合物，其中該癌症選自於胰腺癌、胃腸基質腫瘤、肺癌、胃癌、腦癌、腎臟癌、乳癌、頭頸癌、骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、腺癌、骨癌、皮膚或眼內黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、結腸癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)腫瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、脊椎軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、自發性神經鞘瘤、腦膜瘤或一或多種前述癌症之組合。

[00256] 在某些具體例中，該癌症選自卵巢癌、乳癌 (包括他莫昔芬抗性的乳癌)、結腸癌、腦癌、神經纖維瘤病、腎細胞癌、胃癌、CNS 癌、黑素瘤、神經膠母細胞瘤、胰腺癌、胃腸基質腫瘤、肺癌、胃癌、腦癌、腎臟癌、乳癌、頭頸癌、皮膚或眼內黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、胃癌、結腸癌、輸卵管癌、食道癌、小腸癌或腎細胞癌。

[00257] 在某些具體例中，投與本文描述化合物或包含本文描述化合物之組合物，以供預防性及/或治療性治療。在治療性應用中，以足以治癒或至少部分遏止疾病或病狀之症狀的量，將組合物投與已罹患該疾病或病狀之個體。在各種情況下，對此用途有效之量視疾病或病狀之嚴重性及病程、先前療法、個體健康狀況、體重、及對藥物之反應、及治療醫師之判斷而定。

[00258] 在一些具體例中，將含有治療有效量之 PAK 抑制劑的組合物預防性地投與至這樣的個體，他雖然尚未明顯地表現出細胞增生疾病或病症的症狀，但已經鑑定出具有發展出細胞增生疾病或病症之高風險。在預防性應用中，將本文所述化合物或含有本文所述化合物之組合物投與易患特定疾病、病症或病狀或其他方面處於特定疾病、病症或病狀之風險下的個體。在此用途的某些具體例中，所投與之化合物之精確量視個體健康狀況、體重及其類似因素而定。此外，在一些情況下，當將本文

所述之化合物或組合物投與個體時，針對此用途之有效量視疾病、病症或病狀之嚴重性及病程、先前療法、個體健康狀況、及對藥物之反應、及治療醫師之判斷而定。

[00259] 在投與所選劑量之本文所述化合物或組合物之後，個體病狀未得到改善之某些情況下，在醫生作出判斷後，可任擇地長期(亦即持續較長時段，包括在個體生命之整個持續時間)投與本文所述之化合物或組合物，以改善或以其他方式控制或限制個體病症、疾病或病狀之症狀。

[00260] 在某些具體例中，既定藥劑之有效量視以下許多因素中之一或多者而變化：諸如特定化合物、疾病或病狀及其嚴重性、有治療需要之個體或宿主之特點(例如體重)；且根據圍繞病例之特定詳情來確定，包括例如所投與之特定藥劑、投藥途徑、所治療之病狀、及所治療之個體或宿主。在一些具體例中，所投與之劑量包括至多達到最大耐受劑量之劑量。在某些具體例中，投與約 0.02 至約 5000 毫克/天、約 1 至約 1500 毫克/天、約 1 至約 100 毫克/天、約 1 至約 50 毫克/天或約 1 至約 30 毫克/天或約 5 至約 25 毫克/天之本文所述化合物。在各種具體例中，所要劑量宜呈單一劑量，或同時(或歷經較短時段)或以適當時間間隔投與之分次劑量，例如每天 2 次、3 次、4 次或 4 次以上之子劑量。

[00261] 在某些情況下，關於個體治療方案存在許多變數，自此等建議值偏移相當大的數值視為於本文所述之範疇內。本文所述之劑量可任擇地視許多變數而改變，諸如(作為非限制性實例)所用化合物之活性、欲治療之疾病或病狀、投藥模式、個體需求、所治療疾病或病狀之嚴重性及從業醫師之判斷。

[00262] 此等治療方案之毒性及治療功效可任擇地由細胞培養物或實驗動物中之醫藥程序來測定，包括(但不限於)測定 LD₅₀(50%群體之致死劑量)及 ED₅₀(在 50%群體中治療有效之劑量)。毒性效應與治療效應之間的劑量比為治療指數，且其可表示為 LD₅₀ 與 ED₅₀ 之比率。展現高治療指數之化合物較佳。在某些具體例中，自細胞培養檢定及動物研究獲得之數據用於調配供人類使用之劑量範圍。在特定具體例中，本文所

述化合物之劑量處於包括具有最小毒性之 ED_{50} 之循環濃度的範圍內。劑量可任擇地視所用劑型及所用投藥途徑而在此範圍內變化。

治療癌症之組合療法

[00263] 在一些具體例中，一或多種 PAK 抑制劑與一或多種其他治療劑組合使用，以治療罹患癌症之個體。The combination of PAK 抑制劑與第二治療劑 (例如抗癌劑) 之組合使得待使用之兩種藥劑的劑量降低，藉此減少與較高劑量之單一療法相關之副作用產生的可能性。在一個具體例中，第二活性劑於組合療法中之劑量相對於相應單一療法劑量降低至少 50%，而 PAK 抑制劑劑量相對於單一療法劑量並不降低；在進一步的具體例中，第二活性劑之劑量降低至少 75%；仍在進一步的具體例中，第二活性劑之劑量降低至少 90%。在一些具體例中，以與單一療法劑量相同之劑量投與第二治療劑，且向治療方案添加 PAK 抑制劑會減輕由第二治療劑之單一療法不能治療之癌症症狀。

[00264] 在一些具體例中，PAK 抑制劑與第二治療劑之組合具協同效應 (例如組合之效應優於單獨各藥劑之效應)。在一些具體例中，PAK 抑制劑與第二治療劑之組合具累加效應 (例如活性劑組合之效應與單獨各藥劑之效應大致相同)。在一些具體例中，累加效應歸因於 PAK 抑制劑與第二治療劑調節相同調控路徑。在一些具體例中，累加效應歸因於 PAK 抑制劑與第二治療劑調節不同調控路徑。在一些具體例中，累加效應歸因於 PAK 抑制劑與第二治療劑治療 CNS 病症之不同症狀群 (例如 PAK 抑制劑治療精神分裂症之負性症狀且第二治療劑治療精神分裂症之正性症狀)。在一些具體例中，投與第二治療劑會治療藉由單獨投與 PAK 抑制劑不能治療的相同或不同症狀或症狀群之其餘部分。

[00265] 在一些具體例中，投與 PAK 抑制劑與第二治療劑之組合會減輕由第二治療劑產生之副作用 (例如由抗精神病藥劑或益智劑產生之副作用)。在一些具體例中，投與第二治療劑會抑制所投與之 PAK 抑制劑發生代謝 (例如第二治療劑阻斷使 PAK 抑制劑降解之肝酶)，藉此增強 PAK 抑制劑之功效。在一些具體例中，投與 PAK 抑制劑與第二治療劑

(例如調節樹突棘形態之第二藥劑(例如米諾環素(minocycline)))之組合會改善 PAK 抑制劑之治療指數。

抗癌劑

[00266] 當個體罹患細胞增生性病徵 (例如癌症)或處於或罹患細胞增生性病徵 (例如癌症)之風險下時，在一些具體例中，用式 I-IV 和 A-D 化合物與一或多種其他抗癌劑以任何組合來治療該個體。在一些具體例中，一或多種抗癌劑為促凋亡劑。促凋亡劑包括（但不限於）細胞凋亡抑制（IAP）蛋白的拮抗劑（例如 BV6、G-416）。在一些具體例中，一或多種抗癌劑為激酶抑制劑或受體型抑制劑(例如 EGFR 抑制劑、VEGF 抑制劑或 HER2 抑制劑)。激酶抑制劑之實例包括（但不限於）EGFR 激酶抑制劑(例如 吉非替尼)、BCR/Abl 及/或 Src 激酶抑制劑(例如達沙替尼、尼洛替尼)、Akt 抑制劑(例如 Akt VIII)、MEK 抑制劑(例如 U0126)、酪氨酸激酶抑制劑(例如伊馬替尼)。EGFR、VEGF 及/或 HER2 抑制劑之實例包括（但不限於）阿法替尼、埃羅替尼、拉帕替尼、哌加他尼、帕唑帕尼、舒尼替尼、ranibixumab、凡德他尼和 ZD6474。為激酶抑制劑和受體型抑制劑之抗癌劑的其他實例包括（但不限於）曲妥珠單抗、索拉非尼、莫立替尼、福他替尼、克唑替尼和西妥昔單抗 (cetuximab)。在一些具體例中，一或多種抗癌劑為化療劑。化療劑之實例包括（但不限於）烷基化劑 (例如六甲蜜胺、順鉑、卡鉑、奧賽力鉑)、抗代謝物、植物鹼及類萜(例如長春花生物鹼、長春鹼、長春花鹼鹽胺、紫杉烷、鬼臼毒素)、拓撲異構酶抑制劑(例如伊立替康、拓撲替康、安吡啶、依託泊苷)和細胞毒性抗生素(例如 小紅莓、戊柔比星、表柔比星、博萊黴素)。抗癌劑之額外實例包括（但不限於）下列之任一者：棉子酚(gossypol)、根納三思(genasense)、多酚 E(polyphenol E)、氯福辛(Chlorofusin)、全反式視黃酸(all trans-retinoic acid, ATRA)、苔蘚蟲素(bryostatin)、腫瘤壞死因子相關之細胞凋亡誘導配位體(TRAIL)、5-氮雜-2'-去氧胞苷、全反式視黃酸、小紅莓、長春新鹼(vincristine)、依託泊苷(etoposide)、吉西他濱(gemcitabine)、伊馬替尼(Gleevec®)、格爾德黴素(geldanamycin)、

17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米、曲妥珠單抗(trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412，或 PD184352，汰癌勝 (Taxol™)，亦稱為「太平洋紫杉醇(paclitaxel)」，其為藉由增強並穩定微管形成而起作用之抗癌藥物，及汰癌勝之類似物，諸如克癌易 (Taxotere™)。具有基本紫杉烷(taxane)骨架作為通用結構特徵之化合物亦已顯示因微管穩定而能夠遏止處於 G2-M 期之細胞，且在一些具體例中適用於與本文所述之化合物組合治療癌症。

[00267] 與式 I-IV 和 A-D 化合物組合使用之抗癌劑之其他實例包括有絲分裂原活化蛋白激酶信號傳導之抑制劑，例如 U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125 和 BAY 43-9006。

[00268] 在一些具體例中，與 PAK 抑制劑化合物組合使用之其他抗癌劑包括阿德力黴素(Adriamycin)、放線菌素 D(Dactinomycin)、博萊黴素(Bleomycin)、長春鹼(Vinblastine)、順鉑、阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；阿考達唑鹽酸鹽(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地介白素(aldesleukin)；六甲密胺；安波黴素(ambomycin)；阿美蒽醌乙酸鹽(ametantone acetate)；胺魯米特(aminogluthetamide)；安吡啶(amsacrine)；安美達錠(anastrozole)；胺蒽黴素(anthracycline)；天冬醯胺酶(asparaginase)；曲林菌素(asperlin)；阿紫胞苷(azacitidine)；阿紫替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；比生群鹽酸鹽(bisantrene hydrochloride)；雙奈法德二甲磺酸鹽(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；博萊黴素硫酸鹽(bleomycin sulfate)；布喹那鈉(brequinar sodium)、溴匹立明(bropiramine)；白消安；放線菌素 C(cactinomycin)；卡普甾酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑(carboplatin)；卡莫司汀(carmustine)；卡柔比星鹽酸鹽(carubicin hydrochloride)；卡折來新

(carzelesin)；西地芬戈(cedefingol)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅黴素(cirolemycin)；克拉屈濱(cladribine)；克里斯奈托甲磺酸鹽(crisnatol mesylate)；環磷醯胺(cyclophosphamide)；阿糖胞苷(cytarabine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；道諾黴素鹽酸鹽(daunorubicin hydrochloride)；地西他濱(decitabine)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紮胍寧(dezaguanine)；地紮胍寧甲磺酸鹽(dezaguanine mesylate)；地吡醌(diaziquone)；小紅莓；小紅莓鹽酸鹽(doxorubicin hydrochloride)；曲洛昔芬(droloxifene)；曲洛昔芬檸檬酸鹽(droloxifene citrate)；屈他雄酮丙酸鹽(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；依氟鳥胺酸鹽酸鹽(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；表柔比星鹽酸鹽(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；依索比星鹽酸鹽(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀(estramustine)；雌莫司汀磷酸鈉(estramustine phosphate sodium)；依他硝唑(etanidazole)；依託泊苷；依託泊苷磷酸鹽(etoposide phosphate)；埃托寧(etoprine)；法屈唑鹽酸鹽(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維 A 胺(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；氟達拉濱磷酸鹽(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶(fluorouracil)；氟西他濱(flucitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱；吉西他濱鹽酸鹽(gemcitabine hydrochloride)；羥基脲(hydroxyurea)；黃膽素鹽酸鹽(idarubicin hydrochloride)；異環磷醯胺(ifosfamide)；伊莫福新(ilmofosine)；介白素 II(包括重組介白素 II 或 rIL2)；干擾素 α -2a；干擾素 α -2b；干擾素 α -n1；干擾素 α -n3；干擾素 β -1a；干擾素 γ -1b；異丙鉑(iproplatin)；伊立替康鹽酸鹽(irinotecan hydrochloride)；蘭瑞肽乙酸鹽(lanreotide acetate)；來曲唑(letrozole)；亮丙立德乙酸鹽(leuprolide acetate)；利阿唑鹽酸鹽(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司

汀(lomustine)；洛索蔥醌鹽酸鹽(losoxantrone hydrochloride)；馬索
 羅酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；二氯甲基二乙胺鹽酸鹽
 (mechlorethamine hydrochloride)；甲地孕酮乙酸鹽(megestrol
 acetate)；美侖孕酮乙酸鹽(melengestrol acetate)；美法侖
 (melphalan)；美諾立爾(menogaril)；巯基嘌呤(mercaptopurine)；甲
 胺喋呤(methotrexate)；甲胺喋呤鈉(methotrexate sodium)；蔓托寧
 (metoprine)；美妥替哌(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米托
 卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米
 托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素(mitomycin)；米托司培(mitosper)；
 米托坦(mitotane)；米托蔥醌鹽酸鹽(mitoxantrone hydrochloride)；
 黴酚酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；諾加黴素
 (nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；培門冬酶
 (pegaspargase)；培利黴素(peliomycin)；奈莫司汀(pentamustine)；
 培洛黴素硫酸鹽(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌
 泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；吡羅蔥醌鹽酸鹽
 (piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦
 (plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素
 (porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；丙卡巴肼鹽酸鹽
 (procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；嘌呤黴素鹽酸
 鹽(puromycin hydrochloride)；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺
 苷(riboprime)；羅谷亞胺(rogletimide)；沙芬戈(safingol)；沙芬戈鹽
 酸鹽(safingol hydrochloride)；司莫司汀(semustine)；辛曲秦
 (simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素
 (sparsomycin)；銻螺胺鹽酸鹽(spirogermanium hydrochloride)；螺
 莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑菌素(streptonigrin)；
 鏈佐星(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素
 (talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；替洛
 蔥醌鹽酸鹽(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替
 尼泊甙(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睪內酯(testolactone)；

硫咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤(thioguanine)；塞替派(thiotepa)；噻唑呋啉(tiazofurin)；替拉紫明(tirapazamine)；托瑞米芬檸檬酸鹽(toremifene citrate)；曲托龍乙酸鹽(trestolone acetate)；曲西立濱磷酸鹽(triciribine phosphate)；三甲曲沙(trimetrexate)；三甲曲沙葡萄糖醛酸鹽(trimetrexate glucuronate)；曲普瑞林(triptorelin)；妥布氯唑鹽酸鹽(tubulozole hydrochloride)；烏拉莫司汀(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；長春鹼硫酸鹽(vinblastine sulfate)；長春新鹼硫酸鹽(vincristine sulfate)、長春花鹼鹽胺(vindesine)；長春花鹼鹽胺硫酸鹽(vindesine sulfate)；長春匹定硫酸鹽(vinepidine sulfate)；長春甘酯硫酸鹽(vinglycinate sulfate)；長春羅新硫酸鹽(vinleurosine sulfate)；長春瑞濱酒石酸鹽(vinorelbine tartrate)；長春羅定硫酸鹽(vinrosidine sulfate)；長春利定硫酸鹽(vinzolidine sulfate)；伏羅唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；左柔比星鹽酸鹽(zorubicin hydrochloride)。

[00269] 在一些具體例中與式 I-IV 和 A-D 化合物組合使用之其他抗癌劑包括：20-表-1,25-二羥基維生素 D3、5-乙炔基尿嘧啶、阿比特龍(abiraterone)、阿柔比星、醯基富烯(acylfulvene)、阿的培諾(adecypenol)、阿多來新、阿地介白素、ALL-TK 拮抗劑、六甲密胺、胺莫司汀(ambamustine)、艾美多(amidox)、胺磷汀(amifostine)、胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)、胺柔比星(amrubicin)、安吡啶、阿那格雷(anagrelide)、安美達錠、穿心蓮內酯(andrographolide)、血管生成抑制劑、拮抗劑 D、拮抗劑 G、安他利(antarelix)、抗背側化形態發生蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)、抗雄激素(前列腺癌瘤)、抗雌激素、抗新普拉通(antineoplaston)、反義寡核苷酸、阿非迪黴素甘胺酸鹽(aphidicolin glycinate)、細胞凋亡基因調節劑、細胞凋亡調控劑、類嘌呤酸(apurinic acid)、ara-CDP-DL-PTBA、精胺酸去胺酶、奧沙那寧(asulacrine)、阿他美坦(atamestane)、阿莫司汀(atrimustine)、阿新司坦汀 1(axinastatin

1)、阿新司坦汀 2、阿新司坦汀 3、阿紫司瓊(azasetron)、阿紫托新
 (azatoxin)、氮雜酪胺酸(azatyrosine)、漿果赤黴素(baccatin)III 衍
 生物、班蘭諾(balanol)、巴馬司他(batimastat)、BCR/ABL 拮抗劑、苯
 佐氯因(benzochlorins)、苯甲醯基星形孢菌素
 (benzoylstauosporine)、 β 內醯胺衍生物、 β -阿立辛(beta-alethine)、
 β 克拉黴素 B(betaclamycin B)、樺木酸(betulinic acid)、bFGF 抑制
 劑、比卡魯胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、雙伸乙亞胺基精胺
 (bisaziridinylspermine)、雙奈法德(bisnafide)、比斯曲汀
 A(bistratene A)、比折來新、比銳來特(breflate)、溴匹立明
 (bropirimine)、布度鈦(budotitane)、丁硫胺酸磺醯亞胺(buthionine
 sulfoximine)、卡泊三醇(calcipotriol)、鈣磷酸蛋白 C(calphostin
 C)、喜樹鹼(camptothecin)衍生物、金絲雀痘病毒 IL-2(canarypox IL-
 2)、卡培他濱(capecitabine)、羧醯胺-胺基-三唑、羧基醯胺基三唑、
 CaRest M3、CARN 700、軟骨源性抑制劑(cartilage derived
 inhibitor)、卡折來新、酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)、栗樹精胺
 (castanospermine)、殺菌肽 B(cecropin B)、西曲瑞克(cetrorelix)、
 克洛林斯(chlorins)、氯喹啉磺醯胺(chloroquinoxaline
 sulfonamide)、西卡前列素(cicaprost)、順卟啉(cis-porphyrin)、克拉
 屈濱、氯米芬(clomifene)類似物、克黴唑(clotrimazole)、克立黴素
 A(collismycin A)、克立黴素 B、康柏斯達汀 A4(combretastatin
 A4)、康柏斯達汀類似物、康納京尼(conagenin)、卡那貝西汀
 816(crambescidin 816)、克里絲那托(crisnatol)、念珠藻環肽
 8(cryptophycin 8)、念珠藻環肽 A 衍生物、卡拉新 A(curacin A)、環
 戊蒽醌(cyclopentantraquinone)、環普蘭姆(cycloplatam)、西匹黴素
 (cypemycin)、阿糖胞苷奧卡磷化物(cytarabine ocfosfate)、溶細胞因
 子(cytolytic factor)、細胞抑制素(cytostatin)、達昔單抗
 (dacliximab)、地西他濱、去氫膜海鞘素 B(dehydrodidemnin B)、地
 洛瑞林(deslorelin)、地塞米松(dexamethasone)、右異環磷醯胺
 (dexifosfamide)、右雷佐生(dexrazoxane)、右維拉帕米

(dexverapamil)、地吡醌(diaziquone)、膜海鞘素 B(didemnin B)、地多西(didox)、二乙基降精胺(diethylnorspermine)、二氫-5-氮雜胞苷、9-二噁黴素(9-dioxamycin)、二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)、多可沙諾(docosanol)、多拉司瓊(dolasetron)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、曲洛昔芬(droloxifene)、屈大麻酚(dronabinol)、多卡米辛 SA(duocarmycin SA)、依布硒啉(ebselen)、依考莫司汀(ecomustine)、依地福新(edelfosine)、依決洛單抗(edrecolomab)、依氟烏胺酸(eflomithine)、欖香烯(elemene)、乙嘧替氟(emitfur)、表柔比星(epirubicin)、愛普列特(epristeride)、雌莫司汀類似物、雌激素促效劑、雌激素拮抗劑、依他硝唑(etanidazole)、依託泊苷磷酸鹽、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、法紮拉濱、芬維 A 胺、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(fmasteride)、夫拉平度(flavopiridol)、夫來折司汀(flezelastine)、夫斯特隆(fluasterone)、氟達拉濱(fludarabine)、氟道諾黴素鹽酸鹽(fluorodaunorubicin hydrochloride)、福酚美克(forfenimex)、福美司坦(formestane)、福司曲星(fostriecin)、福莫司汀(fotemustine)、釷德卟啉(gadolinium texaphyrin)、硝酸鎂、加洛他濱(galocitabine)、加尼瑞克(ganirelix)、明膠酶抑制劑(gelatinase inhibitor)、吉西他濱、麩胱甘肽抑制劑(glutathione inhibitor)、和普蘇姆(hepsulfam)、神經調節素-1(heregulin)、六亞甲基雙乙醯胺、金絲桃素(hypericin)、伊班膦酸(ibandronic acid)、黃膽素(idarubicin)、艾多昔芬(idoxifene)、伊決孟酮(idramantone)、伊莫福新(ilmofofosine)、伊洛馬司他(ilomastat)、咪唑吡啶酮(imidazoacridone)、咪喹莫特(imiquimod)、免疫刺激肽、胰島素樣生長因子-1 受體抑制劑、干擾素促效劑、干擾素、介白素、碘苄胍(iobenguane)、碘多柔比星(iododoxorubicin)、4-甘薯醇(4-ipomeanol)、伊羅普拉(iroplact)、伊索拉定(irsogladine)、異苯胍唑(isobengazole)、異質哈立康定 B(isohomohalicondrin B)、伊他司瓊(itasetron)、傑斯普拉克立德(jasplakinolide)、卡哈拉立得 F(kahalalide F)、層狀素-N 三乙酸鹽(lamellarin-N triacetate)、蘭瑞

肽(lanreotide)、雷那黴素(leinamycin)、來格司亭(lenograstim)、香菇多糖硫酸鹽(lentinan sulfate)、立托斯坦汀(leptolstatin)、來曲唑、白血病抑制因子、白血球 α 干擾素、亮丙立德(leuprolide)+雌激素+孕酮、亮丙瑞林(leuprorelin)、左旋咪唑(levamisole)、利阿唑(liarozole)、線性聚胺類似物、親脂性雙醣肽、親脂性鉑化合物、立索克林醯胺 7(lissoclinamide 7)、洛鉑(lobaplatin)、蚯蚓磷脂(lombricine)、洛美曲索(lometrexol)、氯尼達明(lonidamine)、洛索蔥醌(losoxantrone)、洛伐他汀(lovastatin)、洛索立賓(loxoribine)、勒托替康(lurtotecan)、鑰德卟啉(lutetium texaphyrin)、立索茶鹼(lysofylline)、溶解肽(lytic peptide)、美坦新(maitansine)、麥洛坦汀 A(mannostatin A)、馬立馬斯他(marimastat)、馬索羅酚(masoprocol)、馬司非(maspin)、基質溶素抑制劑(matrilysin inhibitor)、基質金屬蛋白酶抑制劑、美諾立爾(menogaril)、麥爾巴隆(merbarone)、美替瑞林(meterelin)、蛋胺酶(methioninase)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、MIF 抑制劑、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、錯配雙股 RNA、米托胍脲(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素類似物、米托萘胺(mitonafide)、米托星(mitotoxin)纖維母細胞生長因子-沙泊寧(saporin)、米托蔥醌(mitoxantrone)、莫法羅汀(mofarotene)、莫拉司亭(molgramostim)、單株抗體、人類絨膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin)、單磷醯基脂質 A(monophosphoryl lipid A)+分支桿菌(myobacterium)細胞壁 sk、莫哌達醇(mopidamol)、多重耐藥性基因抑制劑、基於多腫瘤抑制因子 1 之療法、芥抗癌劑(mustard anticancer agent)、美卡普羅 B(mycaperoxide B)、分支桿菌細胞壁提取物、美瑞泡仁(myriaporone)、N-乙醯基二地那林(N-acetyldinaline)、N-取代苺醯胺、那法瑞林(nafarelin)、納格瑞替(nagrestip)、納洛酮(naloxone)+戊唑星(pentazocine)、納普維(napavin)、萘特非(naphterpin)、那托司亭(nartograstim)、奈達鉑(nedaplatin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、奈立膦酸(neridronic

acid)、中性肽鏈內切酶、尼魯胺(nilutamide)、麗沙黴素(nisamycin)、氧化氮調節劑、氮氧化物抗氧化劑、里挫林(nitrullyn)、O6-苄基鳥嘌呤、奧曲肽(octreotide)、奧克恩(okicenone)、寡核苷酸、奧那司酮(onapristone)、昂丹司瓊(ondansetron)、昂丹司瓊、奧拉新(oracin)、口服細胞激素誘導劑、奧馬鉑(ormaplatin)、奧沙特隆(osaterone)、奧賽力鉑(oxaliplatin)、厄諾黴素(oxaunomycin)、帕諾明(palauamine)、棕櫚醯基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin)、帕米膦酸(pamidronic acid)、人參三醇(panaxytriol)、帕諾米芬(panomifene)、副球菌素(parabactin)、帕折普汀(pazelliptine)、培門冬酶(pegaspargase)、皮地新(peldesine)、聚戊糖聚硫酸鈉(pentosan polysulfate sodium)、噴司他汀(pentostatin)、噴唑(pentrozole)、全氟溴烷(perflubron)、培磷醯胺(perfosfamide)、紫蘇子醇(perillyl alcohol)、吩嗪黴素(phenazinomycin)、苯乙酸酯、磷酸酶抑制劑、皮西板尼(picibanil)、毛果芸香鹼鹽酸鹽(pilocarpine hydrochloride)、吡柔比星(pirarubicin)、吡曲克辛(piritrexim)、普來司汀 A(placetin A)、普來司汀 B、纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑(plasminogen activator inhibitor)、鉑錯合物、鉑化合物、鉑-三胺錯合物、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、泊非黴素(porfiromycin)、潑尼松(prednisone)、丙基雙吡啶酮(propyl bis-acridone)、前列腺素 J2(prostaglandin J2)、蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor)、基於蛋白 A 之免疫調節劑、蛋白激酶 C 抑制劑、蛋白激酶 C 抑制劑、微藻(microalgal)、蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑、嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑、紫紅素(purpurin)、吡唑并吡啶(pyrazoloacridine)、吡哆醛化血色素聚氧乙烯結合物(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate)、raf 拮抗劑、雷替曲賽(raltitrexed)、雷莫司瓊(ramosetron)、ras 法呢基蛋白質轉移酶抑制劑(ras farnesyl protein transferase inhibitor)、ras 抑制劑、ras-GAP 抑制劑、去甲基化瑞替立汀(retelliptine demethylated)、Re 186 依替膦酸銻(rhenium Re 186 etidronate)、根

瘤菌素(rhizoxin)、核糖核酸酶、R₁₁ 視黃醯胺(R.sub.11 retinamide)、
 羅谷亞胺(rogetimide)、羅希吐鹼(rohitukine)、羅莫肽(romurtide)、
 羅喹美克(roquinimex)、魯濱吉隆 B1(rubiginone B1)、魯泊塞
 (ruboxyl)、沙芬戈(safingol)、聖特平(saintopin)、SarCNU、沙卡弗
 托 A(sarcophytol A)、沙格司亭(sargramostim)、Sdi 1 模擬物、司莫
 司汀、衰老源性 1(senescence derived 1)、有義寡核苷酸、信號轉導
 抑制劑、信號轉導調節劑、單鏈抗原結合蛋白、西作非蘭(sizofuran)、
 索布佐生(sobuzoxane)、硼卡鈉(sodium borocaptate)、苯乙酸鈉、索
 佛羅(solverol)、促生長因子結合蛋白(somatomedin binding
 protein)、索納明(sonermin)、斯帕福斯酸(sparfosic acid)、斯皮卡黴
 素 D(spicamycin D)、螺莫司汀(spiromustine)、斯蘭羅皮汀
 (splenopentin)、海綿抑素 1(spongistatin 1)、角鯊胺(squalamine)、
 幹細胞抑制劑、幹細胞分裂抑制劑、斯替皮米德(stipiamide)、基質溶
 素抑制劑(stromelysin inhibitor)、索非羅新(sulfinosine)、超活性血
 管活性腸肽拮抗劑、磺化偏端黴素(suradista)、蘇拉明(suramin)、苦
 馬豆素(swainsonine)、合成葡糖胺聚糖(glycosaminoglycan)、他莫司
 汀(tallimustine)、他莫昔芬甲碘化物(tamoxifen methiodide)、牛磺莫
 司汀(tauromustine)、他紮羅汀(tazarotene)、替康蘭鈉(tecogalan
 sodium)、替加氟(tegafur)、碲吡喃鎗(tellurapyrylium)、端粒酶抑制
 劑(telomerase inhibitor)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺
 (temozolomide)、替尼泊甙(teniposide)、四氯十氧化物
 (tetrachlorodecaoxide)、替唑明(tetrazomine)、噻立拉斯汀
 (thaliblastine)、噻考瑞林(thiocoraline)、血小板生成素
 (thrombopoietin)、血小板生成素模擬物、胸腺法新(thymalfasin)、胸
 腺生成素(thymopoietin)受體促效劑、胸腺曲南(thymotrinan)、促甲狀
 腺素(thyroid stimulating hormone)、乙基初卟啉錫(tin ethyl
 etiopurpurin)、替拉紮明(tirapazamine)、二氯化二茂鈦(titanocene
 bichloride)、托普升替(topsentin)、托瑞米芬(toremifene)、分化全能
 幹細胞因子(totipotent stem cell factor)、轉譯抑制劑、維 A 酸

(tretinoin)、三乙酰基尿苷(triacetyluridine)、曲西立濱(triciribine)、三甲曲沙(trimetrexate)、曲普瑞林(triptorelin)、托烷司瓊、妥羅雄脲(turosteride)、酪胺酸激酶抑制劑、替伏汀(tyrphostin)、UBC 抑制劑、烏苯美司(ubenimex)、尿殖竇源性生長抑制因子、尿激酶(urokinase)受體拮抗劑、伐普肽(vapreotide)、凡瑞林 B(variolin B)、載體系統、紅血球基因療法、維拉雷瑣(velaresol)、凡拉明(veramine)、凡啖(verdin)、維替泊芬、長春瑞濱、維薩汀(vinxaltine)、維他欣(vitaxin)、伏羅唑(vorozole)、紮諾特隆(zanoterone)、折尼鉑(zeniplatin)、亞苳維 C(zilascorb)及淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。

[00270] 在進一步具體例中與式 I-IV 和 A-D 化合物組合使用之其他抗癌劑還包括烷基化劑、抗代謝物、天然產物或激素，例如氮芥(例如二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、環磷醯胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸鹽(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀等)或三氮烯(達卡巴嗪等)。抗代謝物之實例包括(但不限於)葉酸類似物(例如甲胺喋呤)或嘧啶類似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他汀)。

[00271] 適用與式 I-IV 和 A-D 化合物組合使用之天然產物之實例包括(但不限於)長春花生物鹼(例如長春鹼、長春新鹼)、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)(例如依託泊苷)、抗生素(例如道諾黴素、小紅莓、博萊黴素)、酶(例如 L-天冬醯胺酶)或生物反應修飾劑(例如干擾素 α)。

[00272] 在進一步具體例中與式 I-IV 和 A-D 化合物組合使用之烷基化劑之實例包括(但不限於)氮芥(例如二氯甲基二乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖等)、伸乙基亞胺及甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺、塞替派)、烷基磺酸鹽(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、鏈佐星等)或三氮烯(達卡巴嗪等)。抗代謝物之實例包括(但不限於)葉酸類似物(例如甲胺喋呤)、或嘧啶類似物(例如氟尿

嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他汀)。

[00273] 適用於與式 I-IV 和 A-D 化合物組合之激素及拮抗劑之實例包括(但不限於)腎上腺類固醇(例如潑尼松)、助孕素(progestin)(例如羥孕酮己酸鹽(hydroxyprogesterone caproate)、甲地孕酮乙酸鹽、甲羥孕酮乙酸鹽(medroxyprogesterone acetate))、雌激素(例如己烯雌酚(diethylstilbestrol)、乙烯雌二醇(ethinyl estradiol))、抗雌激素(例如他莫昔芬)、雄激素(例如睪固酮丙酸鹽(testosterone propionate)、氟羥甲基睪酮(flouxymesterone))、抗雄激素(例如氟他胺)、激性腺素釋放素(gonadotropin releasing hormone)類似物(例如亮丙立德)。可用於治療或預防癌症之本文所述方法及組合物中之其他藥劑包括鉑配位錯合物(例如順鉑、卡鉑)、蒽二酮(anthracedione)(例如米托蒽醌)、經取代之脲(例如羥基脲)、甲基胍衍生物(例如丙卡巴胍)、腎上腺皮質抑制劑(例如米托坦、胺魯米特)。

[00274] 藉由因微管穩定而遏止處於 G2-M 期之細胞來起作用且在其他具體例中與式 I-IV 和 A-D 化合物組合使用之抗癌劑的實例包括(不限於)以下市售藥物及處於研發中之藥物：厄布洛唑(Erbulazole，亦稱為 R-55104)、海兔毒素 10(Dolastatin 10，亦稱為 DLS-10 及 NSC-376128)、米伏布林羥乙磺酸鹽(Mivobulin isethionate，亦稱為 CI-980)、長春新鹼、NSC-639829、迪斯德莫來(Discodermolide，亦稱為 NVP-XX-A-296)、ABT-751(Abbott，亦稱為 E-7010)、阿托瑞亭(Altorhyrtin，諸如阿托瑞亭 A 及阿托瑞亭 C)、海綿抑素(Spongistatin，諸如海綿抑素 1、海綿抑素 2、海綿抑素 3、海綿抑素 4、海綿抑素 5、海綿抑素 6、海綿抑素 7、海綿抑素 8 及海綿抑素 9)、西馬多丁鹽酸鹽(Cemadotin hydrochloride，亦稱為 LU-103793 及 NSC-D-669356)、埃博黴素(Epothilone，諸如埃博黴素 A、埃博黴素 B、埃博黴素 C(亦稱為去氧埃博黴素 A 或 dEpoA)、埃博黴素 D(亦稱為 KOS-862、dEpoB 及去氧埃博黴素 B)、埃博黴素 E、埃博黴素 F、埃博黴素 B N-氧化物、埃博黴素 A N-氧化物、16-氮雜-埃博黴素

B、21-胺基埃博黴素 B(亦稱為 BMS-310705)、21-羥基埃博黴素 D(亦稱為去氧埃博黴素 F 及 dEpoF)、26-氟埃博黴素)、阿瑞他汀 PE(Auristatin PE, 亦稱為 NSC-654663)、索布多汀(Soblidotin, 亦稱為 TZT-1027)、LS-4559-P(Pharmacia, 亦稱為 LS-4577)、LS-4578(Pharmacia, 亦稱為 LS-477-P)、LS-4477(Pharmacia)、LS-4559(Pharmacia)、RPR-112378(Aventis)、長春新鹼硫酸鹽、DZ-3358(Daiichi)、FR-182877(Fujisawa, 亦稱為 WS-9885B)、GS-164(Takeda)、GS-198(Takeda)、KAR-2(Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651(BASF, 亦稱為 ILX-651 及 LU-223651)、SAH-49960(Lilly/Novartis)、SDZ-268970(Lilly/Novartis)、AM-97(Armad/Kyowa Hakko)、AM-132(Armad)、AM-138(Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005(Indena)、念珠藻環肽 52(亦稱為 LY-355703)、AC-7739(Ajinomoto, 亦稱為 AVE-8063A 及 CS-39.HCl)、AC-7700(Ajinomoto, 亦稱為 AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl 及 RPR-258062A)、維提魯米德(Vitilevuamide)、圖布里新 A(Tubulysin A)、卡拉迪索(Canadensol)、矢車菊黃素(Centaureidin, 亦稱為 NSC-106969)、T-138067(Tularik, 亦稱為 T-67、TL-138067 及 TI-138067)、COBRA-1(Parker Hughes Institute, 亦稱為 DDE-261 及 WHI-261)、H10(Kansas State University)、H16(Kansas State University)、奧可西叮 A1(Oncocidin A1, 亦稱為 BTO-956 及 DIME)、DDE-313(Parker Hughes Institute)、費加洛里德 B.勞里馬里德(Fijianolide B. Laulimalide)、SPA-2(Parker Hughes Institute)、SPA-1(Parker Hughes Institute, 亦稱為 SPIKET-P)、3-IAABU(Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, 亦稱為 MF-569)、那可丁(Narcosine, 亦稱為 NSC-5366)、那斯卡品(Nascapine)、D-24851(Asta Medica)、A-105972(Abbott)、哈密特林(Hemiasterlin)、3-BAABU(Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, 亦稱為 MF-191)、TMPN(Arizona State University)、二茂釩乙醯基丙酮酸鹽

(Vanadocene acetylacetonate)、T-138026(Tularik)、曼薩曲爾(Monsatrol)、伊那洛新(Inanocine, 亦稱為 NSC-698666)、3-IAABE(Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197(Abbott)、T-607(Tuiarik, 亦稱為 T-900607)、RPR-115781(Aventis)、艾榴素(Eleutherobin, 諸如去甲基艾榴素(Desmethyleleutherobin)、去乙醯基艾榴素(Desaetyeleutherobin)、異艾榴素 A(Isoeleutherobin A)及 Z-艾榴素)、卡里巴塞得(Caribaeoside)、卡里巴林(Caribaeolin)、軟海綿素 B(Halichondrin B)、D-64131(Asta Medica)、D-68144(Asta Medica)、代佐那米德 A(Diazonamide A)、A-293620(Abbott)、NPI-2350(Nereus)、箭根薯酮內酯 A(Taccalonolide A)、TUB-245(Aventis)、A-259754(Abbott)、代佐斯他汀(Diozostatin)、(-)-菲尼阿斯汀((-)-Phenylahistin, 亦稱為 NSCL-96F037)、D-68838(Asta Medica)、D-68836(Asta Medica)、肌基質蛋白 B(Myoseverin B)、D-43411(Zentaris, 亦稱為 D-81862)、A-289099(Abbott)、A-318315(Abbott)、HTI-286(亦稱為 SPA-110, 三氟乙酸鹽)(Wyeth)、D-82317(Zentaris)、D-82318(Zentaris)、SC-12983(NCI)、羅蘇伐他汀磷酸鈉(Resverastatin phosphate sodium)、BPR-OY-007(National Health Research Institutes)及 SSR-250411(Sanofi)。

p21 活化激酶之上游調控子

[00275] 在某些具體例中，式 I-IV 和 A-D 化合物可任選地與間接 PAK 調節劑(例如間接 PAK 抑制劑)組合投與，該間接 PAK 調節劑影響在 PAK 上游之信號傳導路徑中起作用之分子(PAK 之上游調控子)的活性。PAK 之上游效應子包括(但不限於)：TrkB 受體；NMDA 受體；EphB 受體；腺苷受體；雌激素受體；整合素；FMRP；Rho 家族 GTPase，包括 Cdc42、Rac(包括(但不限於)Rac1 及 Rac2)、CDK5、PI3 激酶、NCK、PDK1、EKT、GRB2、Chp、TC10、Tcl 及 Wrch-1；鳥嘌呤核苷酸交換因子(「GEF」)，諸如(但不限於)GEFT、GEF 之 Db1 家族成員、p21 活化激酶相互作用交換因子(PIX)、DEF6、

Zizimin 1、Vav1、Vav2、Dbs、DOCK180 家族成員、千手蛋白-7 及 Tiam1；G 蛋白偶合受體激酶相互作用蛋白 1(GIT1)；CIB1；細絲蛋白 A；Etk/Bmx；及神經鞘胺醇。

[00276] NMDA 受體之調節劑包括(但不限於)1-胺基金剛烷、右甲嗎喃(dextromethorphan)、右羥嗎喃(dextrorphan)、伊玻蓋因(ibogaine)、氯胺酮(ketamine)、氧化亞氮(nitrous oxide)、苯環利定(phencyclidine)、利魯唑、替來他明(tiletamine)、美金剛、奈美胺(neramexane)、地佐環平(dizocilpine)、阿替加奈(aptiganel)、立馬酯胺(remacimide)、7-氯犬尿酸酯(7-chlorokynurenate)、DCKA(5,7-二氯犬尿酸)、犬尿酸(kynurenic acid)、1-胺基環丙烷甲酸(ACPC)、AP7(2-胺基-7-亞磷羧基庚酸)、APV(R-2-胺基-5-亞磷羧基戊酸酯)、CPPene(3-[(R)-2-羧基哌嗪-4-基]-丙-2-烯基-1-膦酸)、(+)-(1S,2S)-1-(4-羥基-苯基)-2-(4-羥基-4-苯基(N-哌啶基))-1-丙醇、(1S,2S)-1-(4-羥基-3-甲氧基苯基)-2-(4-羥基-4-苯基(N-哌啶基))-1-丙醇、(3R,4S)-3-(4-(4-氟苯基)-4-羥基哌啶-1-基)-色滿-4,7-二醇、(1R*,2R*)-1-(4-羥基-3-甲基苯基)-2-(4-(4-氟-苯基)-4-羥基哌啶-1-基)-丙-1-醇-甲磺酸酯及/或其組合。

[00277] 雌激素受體之調節劑包括且不限於 PPT(4,4',4''-(4-丙基-[1H]-吡啶-1,3,5-三基)三苯酚)；SKF-82958(6-氯-7,8-二羥基-3-烯丙基-1-苯基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋)；雌激素；雌二醇；雌二醇衍生物，包括(但不限於)17-β 雌二醇、雌酮、雌三醇、ERβ-131、植物雌激素(phytoestrogen)、MK 101(bioNovo)；VG-1010(bioNovo)；DPN(二芳基丙腈)；ERB-041；WAY-202196；WAY-214156；金雀異黃素(genistein)；雌激素；雌二醇；雌二醇衍生物，包括(但不限於)17-β 雌二醇、雌酮、雌三醇、苯并吡喃及三唑并四氫茚酮，其揭示於美國專利第 7,279,499 號及 Parker 等人 Bioorg. & Med. Chem. Ltrs. 16： 4652-4656 (2006)中，各文獻之揭示內容以引用的方式併入本文中。

[00278] TrkB 之調節劑包括例如神經營養因子，包括 BDNF 及 GDNF。EphB 之調節劑包括 XL647(Exelixis)、WO/2006081418 及美國申請公開案第 20080300245 號(其揭示內容以引用的方式併入本文中)中所述之 EphB 調節劑化合物，或其類似物。

[00279] 整合素之調節劑包括例如 ATN-161、PF-04605412、MEDI-522、沃勒西單抗(Volociximab)、那他珠單抗(natalizumab)、沃勒西單抗、Ro 27-2771、Ro 27-2441、伊他西珠單抗(etaracizumab)、CNTO-95、JSM6427、西侖吉肽(cilengitide)、R411(Roche)、EMD 121974、*J. Med. Chem.*, 2002, 45 (16), 第 3451-3457 頁(其揭示內容以引用的方式併入本文中)中所述之整合素拮抗劑化合物，或其類似物。

[00280] 腺苷受體調節劑包括例如茶鹼(theophylline)、8-環戊基-1,3-二甲基黃嘌呤(CPX)、8-環戊基-1,3-二丙基黃嘌呤(DPCPX)、8-苯基-1,3-二丙基黃嘌呤、PSB 36、伊曲茶鹼(istradefylline)、SCH-58261、SCH-442,416、ZM-241,385、CVT-6883、MRS-1706、MRS-1754、PSB-603、PSB-0788、PSB-1115、MRS-1191、MRS-1220、MRS-1334、MRS-1523、MRS-3777、MRE3008F20、PSB-10、PSB-11、VUF-5574、N6-環戊基腺苷、CCPA、2'-MeCCPA、GR 79236、SDZ WAG 99、ATL-146e、CGS-21680、瑞加德松(Regadenoson)、5'-N-乙基甲醯胺基腺苷、BAY 60-6583、LUF-5835、LUF-5845、2-(1-己炔基)-N-甲基腺苷、CF-101(IB-MECA)、2-Cl-IB-MECA、CP-532,903、MRS-3558、羅素他汀(Rosuvastatin)、KW-3902、SLV320、甲氟喹(mefloquine)、瑞加德松或其類似物。

[00281] 在一些具體例中，降低 PAK 含量之化合物減少 PAK 轉錄或轉譯或降低 RNA 或蛋白質含量。在一些具體例中，降低 PAK 含量之化合物為 PAK 之上游效應子。在一些具體例中，活化形式之 Rho 家族 GTPase Chp 及 cdc42 於細胞中之外源性表現可使 PAK 之活化增加，而同時增加 PAK 蛋白質之轉換，從而顯著降低其於細胞中之含量

(Hubsman 等人(2007) *Biochem. J.* 404 : 487-497)。PAK 清除劑包括增加一或多種 Rho 家族 GTPase 及/或一或多種調控 Rho 家族 GTPase 活性之鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)之表現的藥劑，其中 Rho 家族 GTPase 及/或 GEF 之過度表現使得細胞中 PAK 蛋白質之含量降低。PAK 清除劑亦包括 Rho 家族 GTPase 之促效劑以及使 Rho 家族 GTPase 活化之 GTP 交換因子促效劑，諸如(但不限於)使 Rho 家族 GTPase 活化之 Dbp 家族 GEF 促效劑。

[00282] Rho 家族 GTPase 之過度表現可任擇地藉助於將核酸表現構築體引入細胞中或藉由投與誘導編碼 GTPase 之內源性基因轉錄之化合物來達成。在一些具體例中，Rho 家族 GTPase 為 Rac(例如 Rac1、Rac2 或 Rac3)、cdc42、Chp、TC10、Tcl 或 Wrmh-1。舉例而言，Rho 家族 GTPase 包括 Rac1、Rac2、Rac3 或 cdc42。引入細胞中之編碼 Rho 家族 GTPase 之基因可任擇地編碼基因之突變形式，例如更具活性之形式(例如組成上具活性之形式，Hubsman 等人(2007) *Biochem. J.* 404 : 487-497)。在一些具體例中，PAK 清除劑為例如編碼 Rho 家族 GTPase 之核酸，其中該 Rho 家族 GTPase 自組成性或誘導性啟動子表現。在一些具體例中，由直接或間接增強編碼 Rho 家族 GTPase 之內源性基因之表現的化合物來降低 PAK 含量。

[00283] 在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與 PAK 清除劑組合投與。

[00284] 在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與直接或間接減少 PAK 之上游效應子之活化或活性的化合物組合投與。舉例而言，在一些具體例中，抑制小 Rho 家族 GTPase(諸如 Rac 及 cdc42)之 GTPase 活性的化合物，藉此減少 PAK 激酶之活化。在一些具體例中，減少 PAK 活化之化合物經由抑制 cdc42 活化之分泌胺(secramine)，來結合於膜及細胞中之 GTP(Pelish 等人(2005) *Nat. Chem. Biol.* 2 : 39-46)。在一些具體例中，藉由 EHT 1864 減少 PAK 活化，EHT 1864 為一種藉由阻止 Rac1、Rac1b、Rac2 及 Rac3 與鳥嘌呤核苷酸締合性結合及與下游效應子嚙合來抑制 Rac1、Rac1b、

Rac2 及 Rac3 功能的小分子(Shutes 等人(2007) *J. Biol. Chem.* 49 : 35666-35678)。在一些具體例中，亦由直接結合於 Rac1 且阻止其經由 Rac 特異性 RhoGEF 活化之 NSC23766 小分子來減少 PAK 活化(Gao 等人(2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101 : 7618-7623)。在一些具體例中，亦由泌乳素之 16 kDa 片段(16k PRL)來減少 PAK 活化，該片段係由各種組織及細胞類型中之基質金屬蛋白酶及組織蛋白酶 D(cathepsin D)使 23 kDa 泌乳素激素裂解產生。16k PRL 藉由對細胞刺激(諸如創傷)作出反應而減少 Rac1 活化來下調 Ras-Tiam1-Rac1-Pak1 信號傳導路徑(Lee 等人(2007) *Cancer Res* 67 : 11045-11053)。在一些具體例中，藉由抑制 NMDA 及/或 AMPA 受體來減少 PAK 活化。AMPA 受體之調節劑之實例包括且不限於氯胺酮、MK801、CNQX(6-氰基-7-硝基喹啉-2,3-二酮)、NBQX(2,3-二羥基-6-硝基-7-胺磺醯基-苯并[f]喹啉-2,3-二酮)、DNQX(6,7-二硝基喹啉-2,3-二酮)、犬尿酸、2,3-二羥基-6-硝基-7-胺磺醯基苯并[f]喹啉、PCP 或其類似物。在一些具體例中，藉由抑制 TrkB 活化來減少 PAK 活化。在一些具體例中，藉由抑制 TrkB 之 BDNF 活化來減少 PAK 活化。在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與 BDNF 之抗體組合投與。在一些具體例中，藉由抑制以下者來減少 PAK 活化：TrkB 受體；NMDA 受體；EphB 受體；腺苷受體；雌激素受體；整合素；Rho 家族 GTPase，包括 Cdc42、Rac(包括(但不限於)Rac1 及 Rac2)、CDK5、PI3 激酶、NCK、PDK1、EKT、GRB2、Chp、TC10、Tcl 及 Wrch-1；鳥嘌呤核苷酸交換因子(「GEF」)，諸如(但不限於)GEFT、GEF 之 Db1 家族成員、p21 活化激酶相互作用交換因子(PIX)、DEF6、Zizimin 1、Vav1、Vav2、Dbs、DOCK180 家族成員、千手蛋白-7 及 Tiam1；G 蛋白偶合受體激酶相互作用蛋白 1(GIT1)；CIB1；細絲蛋白 A；Etk/Bmx；及/或與 FMRP 及/或神經鞘胺醇之結合。

[00285] 在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與降低細胞中 PAK 含量之化合物組合投與，例如直接或間接增強可促進 Rho 家族 GTPase 之活性狀態的鳥嘌呤交換因子(GEF)之活性的化合物，諸如

使 Rho 家族 GTPase(諸如(但不限於)Rac 或 cdc42)活化之 GEF 促效劑。亦經由使 TrkB、NMDA 或 EphB 受體活化之化合物來實現 GEF 活化。式 I-XV 化合物。

[00286] 在一些具體例中，PAK 清除劑為編碼使 Rho 家族 GTPase 活化之 GEF 的核酸，其中該 GEF 自組成性或誘導性啟動子表現。在一些具體例中，鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)，諸如(但不限於)使 Rho 家族 GTPase 活化之 GEF，在細胞中過度表現以增加一或多種 Rho 家族 GTPase 之活化程度，且藉此降低細胞中 PAK 之含量。GEF 包括例如 GTPase 之 Db1 家族成員，諸如(但不限於)GEFT、PIX(例如 α PIX、 β PIX)、DEF6、Zizimin 1、Vav1、Vav2、Dbs、DOCK180 家族成員、hPEM-2、FLJ00018、千手蛋白、Tiam1、STEF、DOCK2、DOCK6、DOCK7、DOCK9、Asf、EhGEF3 或 GEF-1。在一些具體例中，亦由直接或間接增強編碼 GEF 之內源性基因表現之化合物來降低 PAK 含量。在一些具體例中，自引入細胞中之核酸構築體表現之 GEF 為突變型 GEF，例如相對於野生型具有增強之活性的突變體。

[00287] 清除劑可任選地為細菌毒素，諸如作為 GEF 以促進 cdc42 核苷酸交換之鼠傷寒沙門氏菌(*Salmonella typhimurium*)毒素

SpoE(Buchwald 等人(2002) *EMBO J.* 21 : 3286-3295 ;

Schlumberger 等人(2003) *J. Biological Chem.* 278 : 27149-

27159)。亦可任擇地使用以下毒素作為 PAK 活性之下調劑，諸如 SopE、其片段，或胺基酸序列與該毒素之至少 5 個、至少 10 個、至少 20 個、至少 30 個、至少 40 個、至少 50 個、至少 60 個、至少 70 個、至少 80 個、至少 90 個或至少 100 個相連胺基酸之序列至少 80%至 100%一致，例如 85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99%一致，或約 80%至約 100%之間的任何其他百分比一致的肽或多肽。毒素可任擇地於細胞中自引入細胞中之核酸構築體產生。

PAK 上游調控子之調節劑

[00288] 在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與 PAK 上游調控子之調節劑組合投與。在一些具體例中，PAK 上游調控子之調

節劑為 PAK 之間接抑制劑。在某些情況下，PAK 上游調控子之調節劑為 PDK1 之調節劑。在一些情況下，PDK1 調節劑降低 PDK1 活性之抑制。在一些情況下，PDK1 抑制劑為反義化合物(例如美國專利第 6,124,272 號中所述之任何 PDK1 抑制劑，該 PDK1 抑制劑以引用的方式併入本文中)。在一些情況下，PDK1 抑制劑為例如美國專利第 7,344,870 號及第 7,041,687 號中所述之化合物，該等 PDK1 抑制劑以引用的方式併入本文中。在一些具體例中，PAK 之間接抑制劑為 PI3 激酶之調節劑。在一些情況下，PI3 激酶之調節劑為 PI3 激酶抑制劑。在一些情況下，PI3 激酶抑制劑為反義化合物(例如 WO 2001/018023 中所述之任何 PI3 激酶抑制劑，該等 PI3 激酶抑制劑以引用的方式併入本文中)。在一些情況下，PI3 激酶之抑制劑為 3-N-嗎啉基-5-苯基萘-1(4H)-酮(LY294002)或 LY294002 之肽基共價結合物(例如 SF1126，Semaphore pharmaceuticals)。在某些具體例中，PAK 之間接抑制劑為 Cdc42 之調節劑。在某些具體例中，Cdc42 之調節劑為 Cdc42 之抑制劑。在某些具體例中，Cdc42 抑制劑為反義化合物(例如美國專利第 6,410,323 號中所述之任何 Cdc42 抑制劑，該等 Cdc42 抑制劑以引用的方式併入本文中)。在一些情況下，PAK 之間接抑制劑為 GRB2 之調節劑。在一些情況下，GRB2 之調節劑為 GRB2 之抑制劑。在一些情況下，GRB2 抑制劑為例如美國專利第 7,229,960 號中所述之 GRB2 抑制劑，該 GRB2 抑制劑以引用的方式併入本文中。在某些具體例中，PAK 之間接抑制劑為 NCK 之調節劑。在某些具體例中，PAK 之間接抑制劑為 ETK 之調節劑。在一些情況下，ETK 之調節劑為 ETK 之抑制劑。在一些情況下，ETK 抑制劑為例如 α -氰基-(3,5-二-第三丁基-4-羥基)硫代肉桂醯胺(AG 879)之化合物。

[00289] 在一些具體例中，間接 PAK 抑制劑藉由減少 PAK 轉錄及/或轉譯而起作用。在一些具體例中，間接 PAK 抑制劑減少 PAK 轉錄及/或轉譯。舉例而言，在一些具體例中，經由投與 PAK 轉錄或轉譯之特異性或非特異性抑制劑來調節 PAK 轉錄或轉譯。在一些具體例中，使用轉錄及轉譯檢定來對結合 PAK 基因之上游區域或 PAK mRNA 之 5'

UTR 之蛋白質或非蛋白質因子對轉錄或轉譯的影響進行檢定(參見例如 Baker 等人(2003) *J. Biol. Chem.* 278 : 17876-17884 ; Jiang 等人(2006) *J. Chromatography A* 1133 : 83-94 ; Novoa 等人(1997) *Biochemistry* 36 : 7802-7809 ; Brandi 等人(2007) *Methods Enzymol.* 431 : 229-267)。PAK 抑制劑包括降低轉錄或轉譯程度之 DNA 或 RNA 結合蛋白或因子或其經修飾型式。在其他具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與為正向調控 PAK 轉錄或轉譯之修飾形式(例如突變形式或經化學修飾之形式)之蛋白質或其他化合物之藥劑組合投與，其中該修飾形式可減少 PAK 轉錄或轉譯。仍在其他具體例中，轉錄或轉譯抑制劑為正向調控 PAK 轉錄或轉譯之蛋白質或化合物的拮抗劑，或抑制轉錄或轉譯之蛋白質的促效劑。

[00290] 除轉錄起始位點上游基因以外之基因的區域及除 5' UTR 以外之 mRNA 區域(諸如(但不限於)基因之 3'區域或在 mRNA 之 3' UTR 中之區域，或在基因或 mRNA 之內含子序列內之區域)亦包括轉錄、轉譯、mRNA 加工、mRNA 轉運及 mRNA 穩定性之效應子所結合的序列。在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與包含與如下內源性蛋白質具有同源性之多肽的清除劑組合投與，該內源性蛋白質影響 mRNA 加工、轉運或穩定性，或為一或多種影響 mRNA 加工、轉運或轉換之蛋白質的拮抗劑或促效劑，以使得抑制劑藉由干擾 PAK

mRNA 轉運或加工或藉由降低 PAK mRNA 之半衰期來減少 PAK 蛋白質表現。在一些具體例中，PAK 清除劑干擾 PAK mRNA 之轉運或加工，或降低 PAK mRNA 之半衰期。

[00291] 舉例而言，PAK 清除劑例如藉由直接影響 mRNA 及/或蛋白質穩定性來降低 PAK 同功異型物之 RNA 及/或蛋白質半衰期。在某些具體例中，PAK 清除劑使得 PAK mRNA 及/或蛋白質更易被核酸酶、蛋白酶及/或蛋白酶體接近及/或影響。在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與減少 PAK mRNA 加工藉此降低 PAK 活性之藥劑組合投與。舉例而言，PAK 清除劑在 mRNA 前體拼接、5'端形成(例如加帽)、3'端加工(例如裂解及/或聚腺苷酸化)、核輸出及/或與細胞質中

轉譯機構及/或核糖體締合之層面上發揮功能。在一些具體例中，PAK 清除劑使 PAK mRNA 及/或蛋白質含量、PAK mRNA 及/或蛋白質半衰期降低至少約 5%、至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%或實質上 100%。

[00292] 在一些具體例中，清除劑包含一或多種針對一或多種 PAK 同功異型物 RNA 之 RNAi 或反義寡核苷酸。在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與包含一或多種針對一或多種 PAK 同功異型物 RNA 之核糖核酸酶的藥劑組合投與。RNAi 構築體、反義寡核苷酸及核糖核酸酶之設計、合成及使用見於例如 Dykxhoorn 等人(2003) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 4 : 457-467 ; Hannon 等人(2004) *Nature* 431 : 371-378 ; Sarver 等人(1990) *Science* 247 : 1222-1225 ; Been 等人(1986) *Cell* 47 : 207-216 中。在一些具體例中，亦將誘導三重螺旋結構之核酸構築體引入細胞中以抑制 PAK 基因轉錄(Helene (1991) *Anticancer Drug Des.* 6 : 569-584)。

[00293] 舉例而言，在一些具體例中，清除劑為 RNAi 分子或產生 RNAi 分子之核酸構築體。RNAi 分子包含在雙股結構之各端上具有 2-3 個核苷酸單股懸垂物(overhang)的至少約 17 個鹼基之雙股 RNA，其中雙股 RNA 之一股與需要下調之標靶 PAK RNA 分子實質上互補。

「實質上互補」意謂雙股區域內之一或多個核苷酸不與相對股核苷酸互補。可任擇地基於個別 RNAi 結構下調標靶 RNA 或蛋白質之能力來評估該等結構之錯配容許度。在一些具體例中，將 RNAi 以一或多種短髮夾 RNA(「shRNA」)之形式或以一或多種經轉錄以產生一或多種 shRNA 之 DNA 構築體之形式引入細胞中，其中該等 shRNA 在細胞內進行加工以產生一或多種 RNAi 分子。

[00294] 用於表現 siRNA、shRNA、反義 RNA 之核酸構築體、核糖核酸酶、或用於產生三重螺旋結構之核酸可任擇地以 RNA 分子之形式或以重組 DNA 構築體之形式引入。可任擇地設計用於減少基因表現之 DNA 構築體以使所要 RNA 分子於細胞中自啟動子表現，該啟動子在

哺乳動物細胞中具轉錄活性，諸如 SV40 啟動子、人類細胞巨大病毒即刻早期啟動子(CMV 啟動子)、或使用已知方法獲得之 pol III 及/或 pol II 啟動子。出於某些目的，需要使用基於病毒或質體之核酸構築體。病毒構築體包括(但不限於)反轉錄病毒構築體、慢病毒(lentiviral)構築體，或基於痘病毒(pox virus)、單純疱疹病毒(herpes simplex virus)、腺病毒或腺相關病毒(AAV)之構築體。

[00295] 在其他具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與 與降低 PAK 活性之多肽組合投與。PAK 之蛋白質及肽抑制劑可任擇地基於 PAK 之天然受質，例如肌凝蛋白輕鏈激酶(MLCK)、調控性肌凝蛋白輕鏈(R-MLC)、肌凝蛋白 I 重鏈、肌凝蛋白 II 重鏈、肌凝蛋白 VI、鈣調蛋白結合蛋白、肌間線蛋白、Op18/微管不穩定蛋白、梅林蛋白、細絲蛋白 A、LIM 激酶(LIMK)、皮質肌動蛋白、絲切蛋白(cofilin)、Ras、Raf、Mek、p47(phox)、BAD、卡斯蛋白酶 3、雌激素及/或孕酮受體、NET1、Gaz、磷酸甘油酸變位酶-B、RhoGDI、泌乳素、p41Arc、皮質肌動蛋白及/或極光激酶-A。在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與基於 PAK 自身之序列的藥劑組合投與，例如當 PAK 分子處於其同源二聚狀態時，PAK 蛋白質之 N 端部分中結合搭配物 PAK 分子之催化域的自體抑制域(Zhao 等人(1998) *Mol. Cell Biol.* 18 : 2153-2163 ; Knaus 等人(1998) *J. Biol. Chem.* 273 :

21512-21518 ; Hofman 等人(2004) *J. Cell Sci.* 117 : 4343-4354) 。在一些具體例中，PAK 之多肽抑制劑包含肽模擬物，其中該肽具有與 PAK 之天然結合搭配物或受質類似之結合特徵。

[00296] 在一些具體例中，本文提供下調 PAK 蛋白質含量之化合物。在一些具體例中，本文所述之化合物活化或增強 PAK 之上游調控子或下游標靶之活性。在一些具體例中，本文所述之化合物下調 PAK 之蛋白質含量。在一些情況下，本文所述之化合物藉由降低細胞中 PAK 之量來減輕至少一種與 CNS 病症相關之症狀。在一些具體例中，降低細胞中 PAK 蛋白質含量之化合物亦降低細胞中 PAK 之活性。在一些具體例中，降低 PAK 蛋白質含量之化合物對細胞中 PAK 之活性並無實質性影

響。在一些具體例中，增強細胞中 PAK 活性之化合物會降低細胞中 PAK 蛋白質之含量。

[00297] 在一些具體例中，降低細胞中 PAK 蛋白質之量的化合物藉由調節 PAK 之上游效應子或下游調控子之活性來減少 PAK 之轉錄及/或轉譯或增加 PAK mRNA 或蛋白質之轉換率。在一些具體例中，PAK 表現或 PAK 含量受到基於 PAK 自身之構形、化學修飾、結合狀態或活性之回饋調控(feedback regulation)的影響。在一些具體例中，PAK 表現或 PAK 含量受到基於經由 PAK 信號傳導路徑直接或間接對之起作用的分子之構形、化學修飾、結合狀態或活性之回饋調控的影響。如本文所用之「結合狀態」係指以下任一狀態或其組合：PAK、PAK 之上游調控子或 PAK 之下游效應子處於單體狀態，或呈與其自身結合之寡聚複合物形式，或其與其他多肽或分子結合。舉例而言，在一些具體例中，當 PAK 之下游標靶經 PAK 磷酸化時，其直接或間接下調 PAK 表現或降低 PAK mRNA 或蛋白質之半衰期。PAK 之下游標靶包括(但不限於)：肌凝蛋白輕鏈激酶(MLCK)、調控性肌凝蛋白輕鏈(R-MLC)、肌凝蛋白 I 重鏈、肌凝蛋白 II 重鏈、肌凝蛋白 VI、鈣調蛋白結合蛋白、肌間線蛋白、Op18/微管不穩定蛋白、梅林蛋白、細絲蛋白 A、LIM 激酶(LIMK)、Ras、Raf、Mek、p47^{phox}、BAD、卡斯蛋白酶 3、雌激素及/或孕酮受體、NET1、Gαz、磷酸甘油酸變位酶-B、RhoGDI、泌乳素、p41^{Arc}、皮質肌動蛋白及/或極光激酶-A。PAK 含量之下調劑包括處於磷酸化狀態之 PAK 下游標靶或其片段及處於過磷酸化狀態之 PAK 下游標靶或其片段。

[00298] PAK 下游標靶之片段包括具有如下胺基酸序列之任何片段，其與下游調控子之至少 5 個、至少 10 個、至少 20 個、至少 30 個、至少 40 個、至少 50 個、至少 60 個、至少 70 個、至少 80 個、至少 90 個或至少 100 個相連胺基酸之序列至少 80%至 100%一致，例如 85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99%一致，或約 80%至約 100%之間的任何其他百分比一致，其中 PAK 下游標靶之片段能夠下調 PAK mRNA 或蛋白質表現或增加 PAK mRNA 或蛋白質之轉換。

在一些具體例中，PAK 下游調控子之片段包含有包括 PAK 識別之磷酸化位點的序列，其中該位點經磷酸化。

[00299] 在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與降低 PAK 含量之化合物組合投與，包括抑制 PAK 下游標靶的去磷酸化，以使得下游標靶之磷酸化保持在下調 PAK 含量之水準的肽、多肽或小分子。

[00300] 在一些具體例中，經由活化及/或抑制 PAK 之上游調控子及/或下游標靶來降低或抑制 PAK 活性。在一些具體例中，下調 PAK 之蛋白質表現。在一些具體例中，降低細胞中 PAK 之量。在一些具體例中，降低細胞中 PAK 蛋白質含量之化合物亦降低細胞中 PAK 之活性。在一些具體例中，降低 PAK 蛋白質含量之化合物不會降低細胞中 PAK 之活性。在一些具體例中，增強細胞中 PAK 活性之化合物會降低細胞中 PAK 蛋白質之含量。

營養因子

[00301] 在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑或其組合物與包括例如神經膠質源性神經因子(GDNF)、腦源性神經因子(BDNF)或其類似物之營養劑組合投與。

抗氧化劑

[00302] 當個體罹患癌症或處於罹患癌症之風險下時，本文描述之 PAK 抑制劑組合物可任選地與一或多種用於治療 CNS 病症之抗氧化劑或方法一起以任何組合形式使用。在一些具體例中，將本文所述之 PAK 抑制劑組合物投與正在服用或已開立抗氧化劑之患者。適用於本文所述之方法及組合物中之抗氧化劑之實例包括且不限於泛醌(ubiquinone)、陳化大蒜提取物(aged garlic extract)、薑黃素(curcumin)、類脂酸(lipoic acid)、β-胡蘿蔔素(beta-carotene)、抑黑素(melatonin)、白藜蘆醇、銀杏提取物、維生素 C、維生素 E 或其類似物。

金屬蛋白衰減化合物

[00303] 當個體罹患癌症或處於罹患癌症之風險下時，本文描述之 PAK 抑制劑組合物可任選地與一或多種用於治療該癌症之金屬蛋白衰減劑或

方法一起以任何組合形式使用。在一些具體例中，將本文描述之 PAK 抑制劑組合物投與已開立金屬蛋白衰減劑之患者。適用於本文所述之方法及組合物中之金屬蛋白衰減劑之實例包括且不限於 8-羥基喹啉、碘氯羥喹(iodochlorhydroxyquin)或其類似物及其衍生物。

β 分泌酶抑制劑

[00304] 當個體罹患癌症或處於罹患癌症之風險下時，本文描述之 PAK 抑制劑組合物可任選地與一或多種用於治療該癌症之 β 分泌酶抑制劑或方法一起以任何組合形式使用。在一些具體例中，將本文描述之 PAK 抑制劑組合物投與已開立 β 分泌酶抑制劑之患者。適用於本文所述之方法及組合物中之 β 分泌酶抑制劑之實例包括且不限於 LY450139、J. Med. Chem. 50 (18): 4261-4264 中所述之 2-胺基喹啉化合物(該文獻中所述之 β 分泌酶抑制劑以引用的方式併入本文中)或其類似物。

γ 分泌酶抑制劑

[00305] 當個體罹患癌症或處於罹患癌症之風險下時，本文描述之 PAK 抑制劑組合物可任選地與一或多種用於治療該癌症 γ 分泌酶抑制劑或方法一起以任何組合形式使用。在一些具體例中，將本文描述之 PAK 抑制劑組合物投與已開立 γ 分泌酶抑制劑之患者。適用於本文描述之方法和組合物中之 γ 分泌酶抑制劑包括且不限於 LY-411575、(2S)-2-羥基-3-甲基-N-((1S)-1-甲基-2-{[(1S)-3-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋-1-基]胺基}-2-側氧基乙基)丁醯胺(司馬西特(semagacestat))、(R)-2-(3-氟基-4-苯基苯基)丙酸(特瑞氟貝(Tarenflurbil))或其類似物。

抗體

[00306] 當個體罹患癌症或處於罹患癌症之風險下時，本文描述之 PAK 抑制劑組合物可任選地與一或多種用於治療該癌症之抗體或方法一起以任何組合形式使用。在一些具體例中，將本文描述之 PAK 抑制劑組合物投與已開立 Aβ 抗體之患者。適用於本文所述之方法及組合物中之抗體之實例包括且不限於 Aβ 抗體(例如巴品珠單抗(bapineuzumab))、PAK 抗體(例如 ABIN237914)或其類似物。

其他藥劑

[00307] 在一些具體例中，一或多種 PAK 抑制劑與一或多種調節樹突棘形態或突觸功能之藥劑組合使用。調節樹突棘形態之藥劑之實例包括米諾環素、營養因子(例如腦源性神經營養因子、神經膠質細胞源性神經營養因子)、或調節棘活動力之麻醉劑，或其類似物。在一些具體例中，一或多種 PAK 抑制劑與一或多種調節認知之藥劑組合使用。在一些具體例中，第二治療劑為增強認知之益智劑。益智劑之實例包括且不限於吡拉西坦(piracetam)、普拉西坦(pramiracetam)、奧拉西坦(oxiracetam)及茴拉西坦(aniracetam)。

血腦障壁促進劑

[00308] 在一些情況下，PAK 抑制劑可任擇地與血腦障壁促進劑組合投與。在某些具體例中，促進 PAK 抑制劑轉運之藥劑與 PAK 抑制劑共價連接。在一些情況下，本文所述之 PAK 抑制劑藉由與親脂性載劑共價連接或與親脂性載劑共同調配來進行改質。在一些具體例中，PAK 抑制劑與親脂性載劑(諸如 DHA 或脂肪酸)共價連接。在一些具體例中，PAK 抑制劑與人造低密度脂蛋白粒子共價連接。在一些情況下，載劑系統促進本文所述之 PAK 抑制劑通過血腦障壁，且包括(但不限於)使用二氫吡啶吡錠鹽載劑氧化還原系統來傳遞藥物物質通過血腦障壁。在一些情況下，本文所述之 PAK 抑制劑與親脂性磷酸酯衍生物偶合。在某些情況下，本文所述之 PAK 抑制劑與 PEG 寡聚物/聚合物或抑肽酶(aprotinin)衍生物及類似物結合。在一些情況下，藉由對本文所述之 PAK 抑制劑進行改質(例如藉由減少或增加化合物上帶電基團之數目)及增強對血腦障壁轉運體之親和力來增加本文所述之 PAK 抑制劑通過血腦障壁流入。在某些情況下，PAK 抑制劑與減少或抑制通過血腦障壁流出之藥劑共同投與，例如 P-糖蛋白泵(PGP)介導之流出的抑制劑(例如環孢素(cyclosporin)、SCH66336(洛那法尼(lonafarnib)，Schering))。

[00309] 在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與例如以下文獻中所述之化合物組合投與：美國專利 5,863,532、6,191,169、6,248,549 及 6,498,163；美國專利申請案 200200045564、

20020086390、20020106690、20020142325、20030124107、
20030166623、20040091992、20040102623、20040208880、
200500203114、20050037965、20050080002、及 20050233965、
20060088897；EP 專利公開案 1492871；PCT 專利公開案 WO
9902701；PCT 專利公開案 WO 2008/047307；Kumar 等人(2006)，
Nat. Rev. Cancer，6：459；及 Eswaran 等人(2007)，*Structure*，
15：201-213，所有該等文獻關於本文所述之激酶抑制劑及/或 PAK 抑
制劑的揭示內容皆以引用的方式併入本文中。

[00310] 在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與以下化
合物組合投與：包括且不限於 BMS-387032、SNS-032、CHI4-258、
TKI-258、EKB-569、JNJ-7706621、PKC-412、星形孢菌素
(staurosporine)、SU-14813、舒尼替尼(sunitinib)、N-(3-氯-4-氟-苯
基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹啉-4-胺(吉非替尼
(gefitinib))、VX-680、MK-0457；其組合；或其鹽、前藥。

[00311] 在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與包含如
下胺基酸序列之多肽組合投與，該胺基酸序列與下列胺基酸序列約
80%至約 100%一致，例如 85%、90%、92%、93%、95%、96%、
97%、98%、99%一致，或約 80%至約 100%之間的任何其他百分比一
致：

HTIHVGFDVAVTGEFTGMPEQWARLLQTSNITKSEQKKNPQAVLDVLEFYN
SKKTSNSQ KYMSFTDKS

[00312] 以上序列對應於如 Zhao 等人(1998)中所述之 PAK1 多肽之
PAK 自體抑制域(PAD)多肽胺基酸 83-149。在一些具體例中，PAK 抑
制劑為包含上述 PAD 胺基酸序列之融合蛋白。在一些具體例中，為促
進細胞穿透，融合多肽(例如 N 端或 C 端)進一步包含多鹼基蛋白轉導
域(PTD)胺基酸序列，例如：RKKRRQRR；YARAAARQARA；
THRLPRRRRRR；或 GRRRARRRRR。

[00313] 在一些具體例中，為增強攝入腦中，融合多肽進一步包含如美
國專利申請案第 11/245,546 號中所述之人類胰島素受體抗體。

[00314] 在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與包含如下序列之肽抑制劑組合投與，該序列與下列胺基酸序列至少 60% 至 100% 一致，例如 65%、70%、75%、80%、85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99% 一致，或約 60% 至約 100% 之間的任何其他百分比一致：PPVIAPREHTKSVYTRS，如例如 Zhao 等人(2006)，*Nat Neurosci*，9(2)：234-242 中所述。在一些具體例中，肽序列進一步包含如上所述之 PTD 胺基酸序列。

[00315] 在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與包含如下胺基酸序列之多肽組合投與，該胺基酸序列與 FMRP1 蛋白質 (GenBank 寄存編號 Q06787) 至少 80% 至 100% 一致，例如 85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99% 一致，或約 80% 至約 100% 之間的任何其他百分比一致，其中該多肽能夠與 PAK (例如 PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PAK5 及/或 PAK6) 結合。在一些具體例中式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與包含如下胺基酸序列之多肽組合投與，其與 FMRP1 蛋白質 (GenBank 寄存編號 Q06787) 至少 80% 至 100% 一致，例如 85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99% 一致，或約 80% 至約 100% 之間的任何其他百分比一致，其中該多肽能夠與第 I 組 PAK (諸如 PAK1) 結合 (參見例如 Hayashi 等人 (2007)，*Proc Natl Acad Sci USA*，104(27)：11489-11494)。在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與包含人類 FMRP1 蛋白質之片段的多肽組合投與，該片段之胺基酸序列與人類 FMRP1 蛋白質之胺基酸 207-425 序列 (亦即包含 KH1 及 KH2 域) 至少 80% 至 100% 一致，例如 85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99% 一致，或約 80% 至約 100% 之間的任何其他百分比一致，其中該多肽能夠結合於 PAK1。

[00316] 在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與包含如下胺基酸序列之多肽組合投與，其與亨廷頓蛋白 (htt) (GenBank 寄存編號 NP 002102，gi 90903231) 之至少 5 個、至少 10 個、至少 20 個、至少 30 個、至少 40 個、至少 50 個、至少 60 個、至少 70 個、至少

80 個、至少 90 個相連胺基酸至少 80%至 100%一致，例如 85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99%一致，或約 80%至約 100%之間的任何其他百分比一致，其中該多肽能夠結合於第 1 組 PAK(例如 PAK1、PAK2 及/或 PAK3)。在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與包含如下胺基酸序列之多肽組合投與，其與至少一部分亨廷頓蛋白(htt)(GenBank 寄存編號 NP 002102，gi 90903231)至少 80%至 100%一致，例如 85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99%一致，或約 80%至約 100%之間的任何其他百分比一致，其中該多肽能夠結合於 PAK1。在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與 包含人類亨廷頓蛋白之片段的多肽組合投與，該片段之胺基酸序列與人類亨廷頓蛋白的在 htt 基因外顯子 1 編碼之序列外部之至少 5 個、至少 10 個、至少 20 個、至少 30 個、至少 40 個、至少 50 個、至少 60 個、至少 70 個、至少 80 個、至少 90 個或至少 100 個相連胺基酸序列(亦即不含聚麩胺酸域之片段)至少 80%至 100%一致，例如 85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99%一致，或約 80%至約 100%之間的任何其他百分比一致，其中該多肽結合 PAK。在一些具體例中，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與包含人類亨廷頓蛋白之片段的多肽組合投與，該片段之胺基酸序列與人類亨廷頓蛋白的在 htt 基因外顯子 1 編碼之序列外部之序列(亦即不含聚麩胺酸域之片段)至少 80%一致，其中該多肽結合 PAK1。

[00317] 在一些情況下，式 I-IV 和 A-D 之化合物可任選地與如下多肽組合投與，其係藉由投與病毒表現載體，例如 AAV 載體、慢病毒載體、腺病毒載體或 HSV 載體而傳遞至個體之一或多個腦區域。許多用於傳遞治療性蛋白質之病毒載體描述於例如美國專利第 7,244,423 號、第 6,780,409 號、第 5,661,033 號中。在一些具體例中，待表現之 PAK 抑制劑多肽處於誘導性啟動子(例如含有 tet 操縱子之啟動子)的控制下。誘導性病毒表現載體包括例如美國專利第 6,953,575 號中所述者。PAK 抑制劑多肽之誘導性表現可藉由改變投與個體之誘導劑(例如

四環素(tetracycline))之劑量而使 PAK 抑制劑多肽表現得到嚴格控制及可逆性增加。

[00318] 一或多種 PAK 抑制劑與第二治療劑之任何組合皆與本文所述之任何方法相容。本文所述之 PAK 抑制劑組合物亦可任擇地與針對對欲治療病狀之治療價值而選擇的其他治療試劑組合使用。一般而言，本文所述之組合物以及在採用組合療法之具體例中之其他藥劑無須於同一醫藥組合物中投與，且由於物理及化學特徵不同而可任擇地經由不同途徑投與。一般根據既定方案進行初始投藥，接著基於所觀測到的效果，隨後對劑量、投藥模式及投藥時間作修改。

[00319] 在某些情況下，適合投與至少一種本文所述之 PAK 抑制劑組合物與另一治療劑之組合。僅舉例而言，若患者在接受一種本文所述之 PAK 抑制劑組合物之後即產生之一種副作用為噁心，則適合投與抗噁心劑與初始治療劑之組合。或者，僅舉例而言，藉由投與佐劑來增強 PAK 抑制劑之療效(亦即單獨之佐劑具有最小治療效益，但與另一治療劑組合時對患者之總治療效益得到增強)。或者，僅舉例而言，藉由投與 PAK 抑制劑以及同樣具有治療效益之另一治療劑(其亦包括治療方案)來增加對患者所產生之效益。在任何狀況下，無論所治療之疾病、病症或病狀如何，對患者所產生之總效益為兩種治療劑之簡單累加或對患者產生協同效益。

[00320] 當藥物在治療組合中使用時，治療有效劑量有所不同。適於以實驗方式確定藥物及其他藥劑之治療有效劑量之方法包括例如使用節拍式給藥(metronomic dosing)，亦即提供較頻繁、較低劑量以使毒性副作用最小。組合治療另外包括在多個時間開始及停止以幫助患者之臨床管理的週期性治療。

[00321] 在任何狀況下，多種治療劑(其中之一為本文所述之 PAK 抑制劑)以任何次序投與或甚至同時投與。若同時投與，則多種治療劑可任擇地以單一的統一形式或以多種形式(僅舉例而言，呈單一丸劑形式或呈兩個獨立丸劑形式)提供。在一些具體例中，治療劑之一者以多次劑量提供，或兩者均以多次劑量提供。若不同時投與，則多次劑量之間的

時限可任擇地自零週以上至四週以內變化。此外，組合方法、組合物及調配物不限於僅使用兩種藥劑；亦預期使用多種治療組合。

[00322] 構成本文揭示之組合療法之醫藥劑可任擇地呈組合劑型或呈意欲實質上同時投與之各別劑型。構成組合療法之醫藥劑亦可任擇地依序投與，其中任一治療性化合物係由要求兩步投藥之方案投與。兩步投藥方案可任擇地要求依序投與活性劑或間隔式投與各別活性劑。多個投藥步驟之間的時段在數分鐘至數小時之範圍內，視各醫藥劑之性質而定，諸如醫藥劑之效能、溶解度、生物可用性、血漿半衰期及動力學概況。標靶分子濃度之晝夜節律變化可任擇地用於確定最佳給藥時間間隔。

[00323] 此外，PAK 抑制劑可任擇地與對患者提供累加或協同效益之程序組合使用。僅舉例而言，預期患者在本文所述之方法中獲得治療及/或預防效益，在該等方法中 PAK 抑制劑之醫藥組合物及/或與其他治療劑之組合與遺傳測試加以組合，以確定彼個體是否為與某些疾病或病狀相關之突變基因的攜帶者。

[00324] PAK 抑制劑及其他療法可任擇地在疾病或病狀發生之前、期間或之後投與，且投與含有 PAK 抑制劑之組合物的時限在一些具體例中有所不同。因此，舉例而言，PAK 抑制劑用作預防劑且連續投與傾向於形成病狀或疾病之個體，以防止疾病或病狀發生。PAK 抑制劑及組合物可任擇地在症狀發作期間投與個體，或在症狀發作之後儘快投與個體。可任擇地在症狀發作之前 48 小時內、較佳在症狀發作之前 48 小時內、更佳在症狀發作之前 6 小時內，且最佳在症狀發作 3 小時內開始投與化合物。初始投藥可任擇地經由任何實用途徑，諸如靜脈內注射、快速注射、歷經 5 分鐘至約 5 小時輸注、丸劑、膠囊、經皮貼片、經頰傳遞及其類似途徑或其組合。PAK 抑制劑可任擇地在偵測到或疑似有疾病或病狀發作之後儘可能快地投與，且持續治療疾病所必需之時長，諸如約 1 個月至約 3 個月。各個體之治療時長可任擇地有所不同，因而使用已知準則來確定時長。舉例而言，PAK 抑制劑或含有 PAK 抑制劑之調配物投與至少 2 週、較佳約 1 個月至約 5 年且更佳約 1 個月至約 3 年。

[00325] 在一些具體例中，化合物之特定選擇視主治醫師之診斷及其對個體病狀之判斷及適當治療方案而定。化合物可任擇地並行(例如同時、基本上同時或在相同治療方案內)或依序投與，視疾病、病症或病狀之性質、個體狀況及所用化合物之實際選擇而定。在某些情況下，基於對所治療疾病及個體狀況之評估來確定在治療方案期間投與各治療劑之投藥次序及重複次數。

[00326] 在一些具體例中，當藥物在治療組合中使用時，治療有效劑量有所不同。以實驗方式確定在組合治療方案中使用之藥物及其他藥劑之治療有效劑量的方法描述於文獻中。

[00327] 在本文所述之組合療法之一些具體例中，共同投與之化合物之劑量視所用輔藥(co-drug)之類型、所用特定藥物、所治療疾病或病狀等變化。此外，當本文提供之化合物與一或多種生物活性劑共同投與時，該化合物可任擇地與生物活性劑同時或依序投與。在某些情況下，若依序投與，則主治醫師將決定本文所述之治療性化合物以及另一治療劑之適當順序。

[00328] 多種治療劑(其中至少一者為本文所述之治療性化合物)可任擇地以任何次序投與或甚至同時投與。若同時投與，則多種治療劑可任擇地以單一的統一形式或以多種形式(僅舉例而言，呈單一丸劑形式或呈兩個獨立丸劑形式)提供。在某些情況下，治療劑之一可任擇地以多次劑量提供。在其他情況下，兩者均可任擇地以多次劑量提供。若不同時投與，則多次劑量之間的時限為任何適合時限，例如零週以上至四週以內。在一些具體例中，利用另一治療劑達成癌症症狀的逆轉或改善，就此隨之投與本文描述之治療劑(例如任一式 I-IV 和 A-D 化合物)。此外，組合方法、組合物和調配物不限於僅使用兩種藥劑；亦預期到使用多種治療組合(包括兩種或兩種以上本文所述化合物)。

[00329] 在某些具體例中，用以治療、預防或改善需要緩解之病狀的給藥方案係根據多種因素而作修改。此等因素包括個體所罹患之病症，以及個體之年齡、體重、性別、飲食及醫學狀況。因此，在多個具體例中，實際採用之給藥方案有變化且偏離本文闡述之給藥方案。

CNS 病症

[00330] 本文提供用於治療 CNS 病症之方法，其包含對有需要之個體投與治療有效量之 p21 活化激酶抑制劑 (例如式 I-IV 和 A-D 化合物)。在本文提供之方法的一些具體例中，投與 p21 活化激酶抑制劑會減輕或逆轉 CNS 病症(例如精神分裂症的負性症狀)之一或多種行為症狀(例如社交退縮、人格解體、食慾不振、衛生能力喪失、妄想、幻覺、抑鬱、情感遲鈍、無動機、興致缺乏、失語症、感覺受外力控制或其類似症狀)。在本文提供之方法的一些具體例中，投與 p21 活化激酶抑制劑 (例如式 I-IV 和 A-D 化合物)會減輕或逆轉與 CNS 病症相關之一或多種負性症狀及/或認知障礙(例如與精神分裂症、阿茲海默氏病、FXS、自閉症或其類似病症相關之執行功能、理解、推斷、決策、計劃、學習或記憶的障礙)。

[00331] 本文也提供調節樹突棘形態及/或突觸功能之方法，其包含對有需要之個體(例如罹患或疑似患有精神分裂症、帕金森氏病、阿茲海默氏病、癲癇症或其類似病症之個體)投與治療有效量之 PAK 抑制劑(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)。在一些具體例中，調節樹突棘形態及/或突觸功能會減輕或逆轉與 CNS 病症相關之負性症狀及/或認知障礙。在一些具體例中，調節樹突棘形態及/或突觸功能會阻止或延遲與 CNS 病症相關之症狀(的進一步惡化例如認知障礙之進程及/或身體功能之喪失)。在一些具體例中，調節樹突棘形態及/或突觸功能會穩定或逆轉疾病症狀(例如減少癲癇發作的頻率、穩定輕度認知障礙及預防進展為早期失智)。在本文提供之方法的一些具體例中，投與 p21 活化激酶抑制劑會阻止或延遲與 CNS 病症(例如阿茲海默氏病)相關之進展型記憶及/或認知喪失。

[00332] 本文提供用於調節突觸功能或突觸可塑性之方法，其包含對有需要之個體(例如罹患或疑似患有本文所述之任何 CNS 病症之個體)投與治療有效量之 PAK 抑制劑(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)。調節突觸功能或可塑性包括例如減輕或逆轉 LTP、LTD 或類似方面之缺陷。

[00333] LTP 之缺陷包括例如罹患或疑似患有 CNS 病症之個體之任何腦區域中的 LTP 增大或 LTP 減小。LTD 之缺陷包括例如罹患或疑似患有 CNS 病症之個體之任何腦區域(例如顳葉、頂葉、額葉皮質、扣帶回(cingulate gyrus)、前額葉皮質、皮質、或海馬體或任何其他腦區域或其組合)中的 LTD 減小或 LTD 增大。

[00334] 在方法的一些具體例中，投與 PAK 抑制劑(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)係藉由增強罹患或疑似患有 CNS 病症之個體中之長期增益(LTP)來調節突觸功能(例如突觸傳遞及/或可塑性)。在本文所述方法之一些具體例中，對有需要之個體投與 PAK 抑制劑(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)係藉由增強前額葉皮質或皮質或海馬體或任何其他腦區域或其組合中之長期增益(LTP)來調節突觸功能(例如突觸傳遞及/或可塑性)。在本文所述方法之一些具體例中，投與 PAK 抑制劑係藉由減弱罹患或疑似患有 CNS 病症之個體中之長期壓抑(LTD)來調節突觸功能(例如突觸傳遞及/或可塑性)。在本文所述方法之一些具體例中，對有需要之個體投與 PAK 抑制劑係藉由減弱顳葉、頂葉、額葉皮質、扣帶回、前額葉皮質、皮質或海馬體或任何其他腦區域或其組合中之長期壓抑(LTD)來調節突觸功能(例如突觸傳遞及/或可塑性)。

[00335] 在本文所述方法之一些具體例中，投與 PAK 抑制劑會逆轉由可溶性 A β 二聚體或寡聚體誘導之突觸功能(亦即突觸傳遞及/或突觸可塑性)缺陷。在本文所述方法之一些具體例中，投與 PAK 抑制劑會逆轉由不溶性 A β 寡聚體及/或含 A β 斑塊誘導之突觸功能(亦即突觸傳遞及/或突觸可塑性)缺陷。

[00336] 本文提供用於穩定突觸可塑性之方法，其包含對有需要之個體(例如罹患或疑似患有 CNS 病症之個體)投與治療有效量之 PAK 抑制劑(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)。在本文所述方法之一些具體例中，投與 PAK 抑制劑使得在誘導(例如藉由 θ 叢發刺激、針對 LTP 之高頻率刺激、針對 LTD 之低頻率(例如 1 Hz)刺激)之後的 LTP 或 LTD 穩定。

[00337] 本文提供用於穩定突觸傳遞之方法，其包含對有需要之個體(例如罹患或疑似患有 CNS 病症之個體)投與治療有效量之 PAK 抑制劑(例

如式 I-IV 和 A-D 化合物)。在本文所述方法之一些具體例中，投與 PAK 抑制劑使得在誘導(例如藉由 θ 叢發刺激、針對 LTP 之高頻率刺激、針對 LTD 之低頻率(例如 1 Hz)刺激)之後的 LTP 或 LTD 穩定。

[00338] 本文亦提供減輕或逆轉在執行認知任務期間皮質額葉功能低下之方法，其包含對有需要之個體(例如罹患或疑似患有 CNS 病症之個體)投與治療有效量之 PAK 抑制劑(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)。在本文所述方法之一些具體例中，對罹患或疑似患有 CNS 病症之個體投與 PAK 抑制劑會減輕執行認知任務(例如威斯康辛卡片分類測試、簡易智力狀態檢查(MMSE)、MATRICS 認知成套測試(cognitive battery)、BACS 計分、阿茲海默氏病評估量表-認知次量表(ADAS-Cog)、阿茲海默氏病評估量表-行為次量表(ADAS-Behav)、修訂版霍普金斯語言學習測試或其類似認知任務)期間額葉皮質缺陷，例如額葉皮質活化方面之缺陷，並改善該個體的認知計分。

[00339] 本文提供用於逆轉由高風險基因中之突變(例如類澱粉前驅蛋白(APP)中之突變、早老素 1 及 2 之突變、 $\epsilon 4$ 對偶基因、12q 之短鏈聚合區中之 91 bp 對偶基因、脂蛋白元 E-4(APOE4)基因、SORL1 基因、絡絲蛋白基因、DISC1 基因或任何其他高風險對偶基因之突變)所致之樹突棘形態或突觸功能異常的方法，其包含對有需要之個體投與治療有效量之 PAK 抑制劑(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)。在本文所述方法之一些具體例中，對處於形成 CNS 病症之高風險下的個體(例如 DISC1 基因中之突變使個體易患上精神分裂症，APOE4 基因中之突變使個體易患上阿茲海默氏病)預防性地投與 PAK 抑制劑，會逆轉樹突棘形態及/或突觸功能異常且防止形成 CNS 病症。

[00340] 本文提供用於穩定、減少或逆轉由突觸處 PAK 之活化增強所致之樹突棘形態或突觸功能異常的方法，其包含對有需要之個體(例如罹患或疑似患有 CNS 病症之個體)投與治療有效量之 PAK 抑制劑(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)。在本文所述方法之一些具體例中，突觸處 PAK 之活化增強係由 $A\beta$ 所致。在一些情況下，突觸處 PAK 之活化增強係由 PAK 自細胞溶質至突觸再分配所致。在本文所述方法之一些具體例

中，對有需要之個體(例如罹患或疑似患有 CNS 病症之個體)投與治療有效量之 PAK 抑制劑(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)會減少或防止神經元中 PAK 自細胞溶質至突觸再分配，藉此穩定、減少或逆轉由突觸處 PAK 之活化增強所致之樹突棘形態或突觸功能異常。

[00341] 本文提供用於延遲 CNS 病症發作之方法，其包含對有需要之個體(例如具有 NC 之高風險對偶基因之個體)投與治療有效量之 PAK 抑制劑(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)。本文提供用於延遲樹突棘密度損失之方法，其包含對有需要之個體(例如具有 CNS 病症之高風險對偶基因之個體)投與治療有效量之 PAK 抑制劑。本文提供用於調節棘密度、形狀、棘長度、棘頭部體積或棘頸部直徑或其類似方面之方法，其包含對有需要之個體(例如罹患或疑似患有 CNS 病症之個體)投與治療有效量之 PAK 抑制劑(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)。本文提供調節成熟樹突棘與未成熟樹突棘之比率的方法，其包含對有需要之個體(例如罹患或疑似患有 CNS 病症之個體)投與治療有效量之 PAK 抑制劑。本文提供調節樹突棘頭部體積與樹突棘長度之比率的方法，其包含對有需要之個體(例如罹患或疑似患有 CNS 病症之個體)投與治療有效量之 PAK 抑制劑(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)。

[00342] 在本文所述方法之一些具體例中，投與 PAK 抑制劑(例如維持劑量之 PAK 抑制劑)會降低個體之一或多種症狀或病態復發(例如精神病發作、癲癇發作或其類似病症發作之復發)的發生率。在本文描述之方法的一些具體例中，投與 PAK 抑制劑會使 PAK 實質上完全受抑制，且使樹突棘形態及/或突觸功能恢復至正常水準。在本文描述之方法的一些具體例中，投與 PAK 抑制劑會使 PAK 部分受抑制，且使樹突棘形態及/或突觸功能恢復至正常水準。

[00343] 本文提供 are 用於穩定、減少或逆轉與 CNS 病症相關之神經組織之神經元凋亡及/或萎縮及/或神經組織退化之方法。在本文所述方法之一些具體例中，對罹患或疑似患有 CNS 病症之個體(例如阿茲海默氏病、帕金森氏病或其類似病症)投與 PAK 抑制劑會穩定、減輕或逆轉顳葉、頂葉、額葉皮質、扣帶回或其類似物中之神經元凋亡及/或萎縮及/

或退化。在本文所述方法之一些具體例中，對罹患或疑似患有 CNS 病症之個體投與 PAK 抑制劑會穩定、減少或逆轉記憶及/或認知及/或身體功能控制方面的缺陷。

[00344] 在一些情況下，CNS 病症與樹突棘密度減小相關。在本文所述方法之一些具體例中，投與 PAK 抑制劑會增加樹突棘密度。在一些情況下，CNS 病症與樹突棘長度之增加相關。在本文所述方法之一些具體例中，投與 PAK 抑制劑會減少樹突棘長度。在一些情況下，CNS 病症與樹突棘頸部直徑之減少相關。在本文所述方法之一些具體例中，投與 PAK 抑制劑會增加樹突棘頸部直徑。在一些情況下，CNS 病症與樹突棘頭部直徑及/或樹突棘頭部表面積及/或樹突棘頭部體積之減少相關。在本文所述方法之一些具體例中，投與 PAK 抑制劑會增加樹突棘頭部直徑及/或樹突棘頭部體積及/或樹突棘頭部表面積。

[00345] 在一些情況下，CNS 病症與未成熟棘之增加及成熟棘之減少相關。在本文描述之方法的一些具體例中，投與 PAK 抑制劑會調節未成熟棘與成熟棘之比率。在一些情況下，CNS 病症與粗短棘之增加及蕈形棘之減少相關。在本文描述之方法的一些具體例中，投與 PAK 抑制劑會調節粗短棘與蕈形棘之比率。

[00346] 在本文所述方法之一些具體例中，相較於不存在 PAK 抑制劑之情況下的棘：頭比率，投與 PAK 抑制劑會調節棘：頭比率，例如棘體積與頭部體積之比率、棘長度與棘頭直徑之比率、棘表面積與棘頭表面積之比率、或其類似比率。在某些具體例中，適於本文所述方法之 PAK 抑制劑調節棘頭體積、棘頭寬度、棘頭表面積、棘軸長度、棘軸直徑或其組合。在一些具體例中，本文提供一種藉由使包含樹突棘之神經元與有效量之本文所述 PAK 抑制劑接觸來調節棘頭體積、棘頭寬度、棘頭表面積、棘軸長度、棘軸直徑或其組合之方法。在特定具體例中，神經元於活體內與 PAK 抑制劑接觸。

用於治療 CNS 病症之組合療法

[00347] 在一些具體例中，一或多種 PAK 抑制劑與一或多種其他治療劑組合使用以治療罹患 CNS 病症之個體。PAK 抑制劑與第二治療劑 (例

如典型或非典型抗精神病藥劑、mGluR1 拮抗劑、mGluR5 拮抗劑、mGluR5 增效劑、mGluR2 促效劑、 $\alpha 7$ 菸鹼受體促效劑或增效劑、抗氧化劑、神經保護劑、營養因子、抗膽鹼劑、 β 分泌酶抑制劑或其類似物)之組合使得待使用之兩種藥劑的劑量降低，藉此減少與較高劑量之單一療法相關之副作用產生的可能性。在一個具體例中，第二活性劑於組合療法中之劑量相對於相應單一療法劑量降低至少 50%，而 PAK 抑制劑劑量相對於單一療法劑量並不降低；在進一步的具體例中，第二活性劑之劑量降低至少 75%；仍在進一步的具體例中，第二活性劑之劑量降低至少 90%。在一些具體例中，以與單一療法劑量相同之劑量投與第二治療劑，且向治療方案添加 PAK 抑制劑會減輕由第二治療劑之單一療法不能治療之 CNS 病症症狀。以上提及之所有病狀之症狀及診斷準則詳細描述於 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第 4 版，American Psychiatric Association (2005) (DSM-IV) 中。

[00348] 在一些具體例中，PAK 抑制劑與第二治療劑之組合具協同效應(例如組合之效應優於單獨各藥劑之效應)。在一些具體例中，PAK 抑制劑與第二治療劑之組合具累加效應(例如活性劑組合之效應與單獨各藥劑之效應大致相同)。在一些具體例中，累加效應歸因於 PAK 抑制劑與第二治療劑調節相同調控路徑。在一些具體例中，累加效應歸因於 PAK 抑制劑與第二治療劑調節不同調控路徑。在一些具體例中，累加效應歸因於 PAK 抑制劑與第二治療劑治療 CNS 病症之不同症狀群(例如 PAK 抑制劑治療精神分裂症之負性症狀，而第二治療劑治療精神分裂症之正性症狀)。在一些具體例中，投與第二治療劑會治療藉由單獨投與 PAK 抑制劑不能治療的相同或不同症狀或症狀群之其餘部分。

[00349] 在一些具體例中，投與 PAK 抑制劑與第二治療劑之組合會減輕由第二治療劑產生之副作用(例如由抗精神病藥劑或益智劑產生之副作用)。在一些具體例中，投與第二治療劑會抑制所投與之 PAK 抑制劑發生代謝(例如第二治療劑阻斷使 PAK 抑制劑降解之肝酶)，藉此增強 PAK 抑制劑之功效。在一些具體例中，投與 PAK 抑制劑與第二治療劑

(例如調節樹突棘形態之第二藥劑(例如米諾環素(minocycline)))之組合會改善 PAK 抑制劑之治療指數。

用於治療精神病症之藥劑

[00350] 當個體罹患精神病症(例如精神分裂症)或處於罹患精神病症之風險下時，本文所述之 PAK 抑制劑組合物可任擇地與一或多種治療精神病症之藥劑或方法一起以任何組合形式使用。或者，將本文所述之 PAK 抑制劑組合物投與至已開立治療精神病症之藥劑的患者。在一些具體例中，投與 PAK 抑制劑與抗精神病藥劑之組合具有協同效應，且相較於抗精神病藥劑之單一療法或 PAK 抑制劑之單一療法，提供改善的治療結果。或者，將本文所述之 PAK 抑制劑組合物投與到對抗精神病藥劑不起反應或經抗精神病藥劑治療不能令人滿意的患者。

[00351] 在一些具體例中，本文描述之 PAK 抑制劑組合物與具有 5-HT_{2A} 拮抗劑活性之抗精神病藥組合投與。在一些具體例中，本文描述之 PAK 抑制劑組合物與選擇性 5-HT_{2A} 拮抗劑組合投與。用於治療精神病症之治療劑/治療之實例包括(但不限於)以下任一者：典型抗精神病藥，例如氯丙嗪(Chlorpromazine、Largactil、Thorazine)、氟奮乃靜(Fluphenazine、Prolixin)、氟哌啶醇(Haloperidol、Haldol、Serenace)、嗎茛酮(Molindone)、替沃噻噸(Thiothixene、Navane)、硫利達嗪(Thioridazine、Mellaril)、三氟拉嗪(Trifluoperazine、Stelazine)、洛沙平(Loxapine)、奮乃靜(Perphenazine)、丙氯拉嗪(Prochlorperazine、Compazine、Buccastem、Stemetil)、哌迷清(Pimozide、Orap)、珠氯噻醇(Zuclopenthixol)；及非典型抗精神病藥，例如 LY2140023、氯氮平(Clozapine)、利培酮(Risperidone)、奧氮平(Olanzapine)、喹硫平(Quetiapine)、齊拉西酮(Ziprasidone)、阿立哌唑(Aripiprazole)、帕利哌酮(Paliperidone)、阿塞那平(Asenapine)、伊潘立酮(Iloperidone)、舍吲啶(Sertindole)、佐替平(Zotepine)、胺磺必利(Amisulpride)、聯苯蘆諾(Bifeprunox)及美哌隆(Melperone)。

用於治療情感疾患之藥劑

[00352] 當個體罹患情感疾患(例如臨床抑鬱症)或處於罹患情感疾患之風險下時，本文描述之 PAK 抑制劑組合物可任選地與一或多種用於治療情感疾患之藥劑或方法一起以任何組合形式使用。或者，將本文描述之 PAK 抑制劑組合物投與到以開立用於治療情感疾患之藥劑的患者。或者，將本文描述之 PAK 抑制劑組合物投與到對治療情感疾患之藥劑不起反應或經治療情感疾患之藥劑治療不能令人滿意的病患。

[00353] 用於治療情感疾患之治療劑/治療的實例包括（但不限於）以下任一者：選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，諸如西酞普蘭(citalopram、Celexa)、依地普蘭(escitalopram、Lexapro、Esipram)、氟西汀(fluoxetine、Prozac)、帕羅西汀(paroxetine、Paxil、Seroxat)、舍曲林(sertraline、Zoloft)、氟伏沙明(flvoxamine、Luvox)；血清素-去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)，諸如文拉法辛(venlafaxine、Effexor)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)、奈法唑酮(nefazodone)、米那普侖(milnacipran)、度洛西汀(duloxetine、Cymbalta)、比西發定(bicifadine)；三環抗抑鬱劑，諸如阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、布替林(butriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、度硫平(dosulepin)、多塞平(doxepin)、咪帕明(imipramine)、洛夫帕明(lofepramine)、去甲替林(nortriptyline)；單胺氧化酶抑制劑(MAOI)，諸如異卡波肼(isocarboxazid)、利奈唑胺(linezolid)、嗎氯貝胺(moclobemide)、尼亞拉胺(nialamide)、苯乙肼(phenelzine)、司來吉蘭(selegiline)、反苯環丙胺(tranylcypromine)、曲米帕明(trimipramine)；及其他藥劑，諸如米氮平(mirtazapine)、瑞波西汀(reboxetine)、維洛沙嗪(viloxazine)、馬普替林(malprotiline)及安非他酮(bupropion)。

用於治療癲癇症之藥劑

[00354] 當個體罹患癲癇症或處於罹患癲癇症之風險下時，本文所述之 PAK 抑制劑組合物可任擇地與一或多種治療癲癇症之藥劑或方法一起以任何組合形式使用。或者，將本文所述之 PAK 抑制劑組合物投與已

開立治療癲癇症之藥劑的患者。或者，將本文所述之 PAK 抑制劑組合物投與治療癲癇症之藥劑難以治癒或經治療癲癇症之藥劑治療不能令人滿意的患者。

[00355] 用於治療癲癇症之治療劑/治療之實例包括(但不限於)以下任一者：卡馬西平(carbamazepine)、氯巴占(clobazam)、氯硝西泮(clonazepam)、乙琥胺(ethosuximide)、非爾胺酯(felbamate)、磷苯妥英(fosphenytoin)、加巴噴丁(gabapentin)、拉莫三嗪(lamotrigine)、左乙拉西坦(levetiracetam)、奧卡西平(oxcarbazepine)、苯巴比妥(phenobarbital)、苯妥英(phenytoin)、普瑞巴林(pregabalin)、撲米酮(primidone)、丙戊酸鈉(sodium valproate)、噻加賓(tiagabine)、托吡酯(topiramate)、丙戊酸半鈉(valproate semisodium)、丙戊酸(valproic acid)、胺己烯酸(vigabatrin)及唑尼沙胺(zonisamide)。

用於治療亨廷頓氏病之藥劑

[00356] 當個體罹患亨廷頓氏病或處於罹患亨廷頓氏病之風險下時，本文所述之 PAK 抑制劑組合物可任擇地與一或多種治療亨廷頓氏病之藥劑或方法一起以任何組合形式使用。或者，將本文所述之 PAK 抑制劑組合物投與已開立治療亨廷頓氏病之藥劑的患者。或者，將本文所述之 PAK 抑制劑組合物投與治療亨廷頓氏病之藥劑難以治癒或經治療亨廷頓氏病之藥劑治療不能令人滿意的患者。

[00357] 用於治療亨廷頓氏病之治療劑/治療之實例包括(但不限於)以下任一者： ω -3 脂肪酸、米瑞克松(miraxion)、氟哌啶醇、多巴胺受體阻斷劑、肌酸(creatine)、胱胺(cystamine)、半胱胺(cysteamine)、氯硝西泮、氯氮平、輔酶 Q10、米諾環素、抗氧化劑、抗抑鬱劑(尤其(但不限於)選擇性血清素再吸收抑制劑 SSRI，諸如舍曲林、氟西汀及帕羅西汀)、選擇性多巴胺拮抗劑(諸如丁苯那嗪(tetrabenazine))，及 RNAi 敲除之突變型亨廷頓蛋白(mutant huntingtin, mHtt)。

用於治療帕金森氏病直之藥劑

[00358] 當個體罹患帕金森氏病或處於罹患帕金森氏病之風險下時，本文所述之 PAK 抑制劑組合物可任擇地與一或多種治療帕金森氏病之藥劑或方法一起以任何組合形式使用。或者，將本文所述之 PAK 抑制劑組合物投與已開立治療帕金森氏病之藥劑的患者。或者，將本文所述之 PAK 抑制劑組合物投與治療帕金森氏病之藥劑難以治癒或經治療帕金森氏病之藥劑治療不能令人滿意的患者。

[00359] 用於治療帕金森氏病之治療劑/治療之實例包括(但不限於)以下任一者：L-多巴(L-dopa)、卡比多巴(carbidopa)、苄絲肼(benserazide)、托卡朋(tolcapone)、恩他卡朋(entacapone)、溴麥角環肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、羅匹尼洛(ropinirole)、卡麥角林(cabergoline)、變嗎啡鹼(apomorphine)、麥角乙脛(lisuride)、司來吉蘭(selegiline)或雷沙吉蘭(rasagiline)。

第 I 組 mGluR 拮抗劑

[00360] 在一些具體例中，一或多種 PAK 抑制劑與一或多種第 I 組代謝型麩胺酸受體(mGluR)拮抗劑(例如 mGluR5 拮抗劑)組合使用，以治療罹患 CNS 病症之個體。PAK 抑制劑與第 I 組 mGluR 拮抗劑之組合使得待使用之兩種藥劑的劑量降低，藉此減少與較高劑量之單一療法相關之副作用產生的可能性。

[00361] 第 I 組 mGluR 拮抗劑之實例包括(但不限於)以下任一者：(E)-6-甲基-2-苯乙烯基-吡啶(SIB 1893)、6-甲基-2-(苯偶氮基)-3-吡啶酚、 α -甲基-4-羧基苯基甘胺酸(MCPG)或 2-甲基-6-(苯基乙炔基)-吡啶(MPEP)。第 I 組 mGluR 拮抗劑之實例亦包括例如美國專利申請案第 10/076,618 號、第 10/211,523 號及第 10/766,948 號中所述者。mGluR5 選擇性拮抗劑之實例包括(但不限於)例如美國專利第 7,205,411 號及美國專利申請案第 11/523,873 號中所述者。mGluR1 選擇性拮抗劑之實例包括(但不限於)例如美國專利第 6,482,824 號中所述者。

[00362] 在一些具體例中，組合治療包含投與藥用組合物形式之組合劑型，該組合物包含治療有效量之 PAK 抑制劑及如本文所述之第 I 組 mGluR 拮抗劑(例如 mGluR5 選擇性拮抗劑)。在一些具體例中，藥用組合物包含 PAK 抑制劑化合物及選自美國專利第 7,205,411 號之 mGluR5 選擇性拮抗劑。

mGluR 促效劑

[00363] 在一些具體例中，與 PAK 抑制劑組合使用之第二治療劑為第 I 組 mGluR1 促效劑。mGluR1 促效劑及/或 mGluR1 增效劑之實例包括且不限於 ACPT-I((1S,3R,4S)-1-胺基環戊烷-1,3,4-三甲酸)、L-AP4(L-(+)-2-胺基-4-亞磷羧基丁酸)、(S)-3,4-DCPG((S)-3,4-二羧基苯基甘胺酸)、(RS)-3,4-DCPG((RS)-3,4-二羧基苯基甘胺酸)、(RS)-4-亞磷羧基苯基甘胺酸((RS)PPG)、AMN082(N,N'-雙(二苯基甲基)-1,2-乙烷二胺二鹽酸鹽)、DCG-IV((2S,2'R,3'R)-2-(2',3'-二羧基環丙基)甘胺酸)或其類似物。在一些具體例中，mGluR1 促效劑為 AMN082。在一些具體例中，第二治療劑為 mGluR2/3 促效劑或 mGluR2/3 增效劑。mGluR2/3 促效劑之實例包括且不限於 LY389795((-)-2-硫雜-4-胺基雙環-己烷-4,6-二甲酸酯)、LY379268((-)-2-氧雜-4-胺基雙環-己烷-4,6-二甲酸酯)、LY354740((+)-2-胺基雙環-己烷-2,6-二甲酸酯)、DCG-IV((2S,2'R,3'R)-2-(2',3'-二羧基環丙基)甘胺酸)、2R,4R-APDC(2R,4R-4-胺基吡咯啉-2,4-二甲酸酯)、(S)-3C4HPG((S)-3-羧基-4-羥基苯基甘胺酸)、(S)-4C3HPG((S)-4-羧基-3-羥基苯基甘胺酸)、L-CCG-I((2S,1'S,2'S)-2-(羧基環丙基)甘胺酸)及/或其組合。mGluR2 促效劑或 mGluR2 增效劑之實例包括且不限於 mGluR2 之正向立體異位調節劑，包括 ADX71149(Addex Partner)。mGluR5 促效劑或 mGluR5 增效劑之實例包括且不限於 MPEP、(RS)-2-氯-5-羥基苯基甘胺酸(CHPG)、1S,3R-1-胺基-1,3-環戊烷二甲酸酯(ACPD)或其類似物。

α 7 菸鹼受體調節劑

[00364] 在一些具體例中，一或多種 PAK 抑制劑與一或多種 $\alpha 7$ 菸鹼受體調節劑組合使用以治療罹患 CNS 病症之個體。 $\alpha 7$ 菸鹼受體調節劑包括 $\alpha 7$ 菸鹼受體促效劑、 $\alpha 7$ 菸鹼受體拮抗劑及/或 $\alpha 7$ 菸鹼受體調節劑正向立體異位增效劑。PAK 抑制劑與 $\alpha 7$ 菸鹼受體調節劑之組合使得待使用之兩種藥劑的劑量降低，藉此減少與較高劑量之單一療法相關之副作用產生的可能性。

[00365] $\alpha 7$ 菸鹼受體促效劑之實例包括且不限於(+)-N-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)苯并[b]呋喃-2-甲醯胺、PHA-709829、PNU-282,987、A-582941、TC-1698、TC-5619、GTS-21、SSR180711、托烷司瓊(tropisetron)或其類似物。 $\alpha 7$ 菸鹼受體拮抗劑之實例包括 α -芋螺毒素(α -conotoxin)、喹啉或其類似物。 $\alpha 7$ 菸鹼受體立體異位增效劑包括 PNU-120596、NS-1738、XY4083、A-867744、EVP-6124(Envivo)或其類似物。

膽鹼酯酶抑制劑

[00366] 當個體罹患阿茲海默氏病或處於罹患阿茲海默氏病之風險下時，本文所述之 PAK 抑制劑組合物可任擇地與一或多種治療阿茲海默氏病之藥劑或方法一起以任何組合形式使用。在一些具體例中，將本文所述之 PAK 抑制劑組合物投與已開立乙醯膽鹼酯酶抑制劑之患者。在一些具體例中，投與 PAK 抑制劑與乙醯膽鹼酯酶抑制劑之組合具有協同效應且相較於乙醯膽鹼酯酶抑制劑之單一療法或 PAK 抑制劑之單一療法提供治療結果改善。或者，將本文所述之 PAK 抑制劑組合物投與對乙醯膽鹼酯酶抑制劑不起反應或經乙醯膽鹼酯酶抑制劑治療不能令人滿意的個體。乙醯膽鹼酯酶抑制劑之實例包括冬尼培唑(donepezil，Aricept)、加蘭他敏(galantamine，Razadyne)、雷斯替明(rivastigmine，Exelon 及 Exelon 貼片)。

蕁毒鹼調節劑

[00367] 在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑組合物與蕁毒鹼受體調節劑組合投與患者。在一些具體例中，蕁毒鹼受體調節劑為 M1 蕁毒鹼受體促效劑。在一些具體例中，蕁毒鹼受體調節劑為 AF102B、

AF150(S)、AF267B、N-{1-[3-(3-側氧基-2,3-二氫苯并[1,4]噁嗪-4-基)丙基]哌啶-4-基}-2-苯基乙醯胺、BRL-55473、NXS-292、NXS-267、MCD-386、AZD-6088、N-去甲基氯氮平或類似化合物。在一些具體例中，草毒鹼受體調節劑為 M1 草毒鹼受體之正向立體異位調節劑。正向立體異位 M1 草毒鹼受體調節劑之實例包括(但不限於)VU0119498、VU0027414、VU0090157、VU0029767、BQCA、TBPB 或 77-LH-28-1。在一些具體例中，草毒鹼受體調節劑為 M4 草毒鹼受體促效劑。在一些具體例中，草毒鹼受體調節劑為 M4 草毒鹼受體之正向立體異位調節劑。正向立體異位 M4 草毒鹼受體調節劑之實例包括(但不限於)VU0010010、VU0152099、VU0152100 或 LY2033298。

NMDA 受體拮抗劑

[00368] 當個體罹患阿茲海默氏病或處於罹患阿茲海默氏病之風險下時，本文所述之 PAK 抑制劑組合物可任擇地與一或多種治療阿茲海默氏病之藥劑或方法一起以任何組合形式使用。在一些具體例中，將本文所述之 PAK 抑制劑組合物投與已開立 NMDA 受體拮抗劑之患者。適用於本文所述之方法及組合物中之 NMDA 受體拮抗劑之實例包括且不限於美金剛(memantine)。

神經保護劑

[00369] 在一些具體例中，本文所述之 PAK 抑制劑或其組合物與諸如米諾環素、白藜蘆醇(resveratrol)或其類似物之神經保護劑組合投與。

[00370] 此外，用於本文所揭示之癌症治療組合療法中之一或多種其他治療劑也可用在治療 CNS 病症之組合療法中。

醫藥組合物及投與方法之實例

[00371] 在某些具體例中，本文提供包含治療有效量之本文描述之任何化合物(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)的組合物。

[00372] 使用一或多種有助於將活性化合物加工成醫藥學上使用之製劑的生理學上可接受之載劑(包括賦形劑及助劑)來調配醫藥組合物。適當調配取決於所選投藥途徑。醫藥組合物之概述見於例如以下文獻中：

Remington : The Science and Practice of Pharmacy , 第 19 版(Ea hston , Pa. : Mack Publishing Company , 1995) ; Hoover , John E. , Remington's Pharmaceutical Sciences , Mack Publishing Co. , Easton , Pennsylvania 1975 ; Liberman , H.A.及 Lachman , L.編 , Pharmaceutical Dosage Forms , Marcel Decker , New York , N.Y. , 1980 ; 及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems , 第 7 版(Lippincott Williams & Wilkins , 1999)。

[00373] 本文提供包括一或多種 PAK 抑制劑及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑之醫藥組合物。此外，PAK 抑制劑可任擇地以與其他活性成分混合之醫藥組合物形式投與，如在組合療法中。在一些具體例中，醫藥組合物包括其他醫學或醫藥劑、載劑、佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、溶液促進劑、調控滲透壓之鹽、及/或緩衝劑。此外，醫藥組合物亦含有治療上有價值之其他物質。

[00374] 如本文所用之醫藥組合物係指 PAK 抑制劑與其他化學組分之混合物，該等組分為諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑。醫藥組合物有助於 PAK 抑制劑投與生物體。在實施本文提供之治療或使用方法時，將治療有效量之 PAK 抑制劑以醫藥組合物形式投與患有欲治療之病狀、疾病或病症的哺乳動物。哺乳動物較佳為人類。治療有效量視病狀之嚴重性及階段、個體之年齡及相對健康狀況、所用 PAK 抑制劑之效能及其他因素而變化。PAK 抑制劑可任擇地單獨使用或與一或多種治療劑作為混合物組分組合使用。

[00375] 本文所述之醫藥調配物可任擇地經由多種投藥途徑投與個體，包括(但不限於)經口、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、經頰、局部、直腸或經皮投藥途徑。僅舉例而言，實施例 26a 描述非經腸調配物，實施例 26f 描述直腸調配物。本文所述之醫藥調配物包括(但不限於)水性液體分散液、自乳化分散液、固溶體(固體 solution)、脂質體分散液、氣霧劑、固體劑型、散劑、即刻釋放調配物、控制釋放調配物、快速熔融調配物、錠劑、膠囊、丸劑、延遲釋放調配物、延緩釋

放調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及即刻釋放與控制釋放混合型調配物。

[00376] 醫藥組合物將包括至少一種呈游離酸或游離鹼形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式的 PAK 抑制劑作為活性成分。此外，本文所述之方法及醫藥組合物包括使用此等 PAK 抑制劑的具有相同活性類型之 N-氧化物、結晶形式(亦稱為多晶型物)以及活性代謝物。在一些情形中，PAK 抑制劑以互變異構體形式存在。所有互變異構體皆包括於本文呈現之化合物的範疇內。另外，PAK 抑制劑以非溶劑化形式以及與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)形成之溶劑化形式存在。本文呈現之 PAK 抑制劑之溶劑化形式亦視為本文所揭示者。

[00377] 「載劑物質」包括製藥學中通常使用之任何賦形劑且應基於與本文揭示之化合物(諸如 PAK 抑制劑)之相容性及所要劑型之釋放曲線性質來選擇。例示性載劑物質包括例如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、界面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、濕潤劑、稀釋劑及其類似物。

[00378] 此外，本文所述之包括 PAK 抑制劑之醫藥組合物可調配成任何適合劑型，包括(但不限於)水性口服分散液、液體、凝膠、糖漿、酏劑、膏劑(slurry)、懸浮液及其類似劑型；對於由欲治療患者口服攝取，包括固體口服劑型、氣霧劑、控制釋放調配物、快速熔融調配物、起泡調配物、凍乾調配物、錠劑、散劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、延遲釋放調配物、延緩釋放調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及即刻釋放與控制釋放混合型調配物。在一些具體例中，包含 PAK 抑制劑之調配物為固體藥物分散液。固體分散液為藉由熔融(或融合)、溶劑或熔融溶劑方法製備之一或多種活性成分於固態惰性載劑或基質中之分散液(Chiou 及 Riegelman, Journal of Pharmaceutical Sciences, 60, 1281 (1971))。在無機械混合下獲得一或多種活性劑於固體稀釋劑中之分散液。固體分散液亦稱為固態分散液。在一些具體例中，本文描述之任何化合物(例如式 I-IV 和 A-D 化合物)可調配成噴霧乾燥分散液(SDD)。SDD 為藥物於聚合物基質中之單相非晶形分子分散液。SDD

為藉由將藥物及聚合物溶解於溶劑(例如丙酮、甲醇或其類似物)中且對溶液進行噴霧乾燥而製備之固溶體。溶劑快速自小滴中蒸發，使得聚合物及藥物混合物快速凝固，從而以非晶形分子分散液形式捕集呈非晶形式之藥物。在一些具體例中，將此等非晶形分散液填充於膠囊中及/或形成用於復原之口服散劑。包含藥物之 SDD 之溶解度高於藥物之結晶形式或藥物之非 SDD 非晶形形式的溶解度。在本文所述方法之一些具體例中，PAK 抑制劑以形成本文所述之適當劑型的 SDD 形式投與。

[00379] 供口服用之醫藥製劑可任擇地藉由將一或多種固體賦形劑與 PAK 抑制劑混合，可任擇地研磨所得混合物，且必要時在添加適合助劑之後加工顆粒混合物，以獲得錠劑或糖衣藥丸核心來獲得。適合賦形劑包括例如填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇、或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他，諸如聚乙烯吡咯啉酮(PVP 或聚維酮(povidone))或磷酸鈣。必要時添加崩解劑，諸如交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂，或褐藻酸或其鹽，諸如褐藻酸鈉。

[00380] 糖衣藥丸核心具有適合包衣。出於此目的，一般使用濃糖溶液，其可任擇地含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適合有機溶劑或溶劑混合物。可任擇地將染料或顏料添加至錠劑或糖衣藥丸包衣中，以鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

[00381] 在一些具體例中，本文揭示之固體劑型呈以下形式：錠劑(包括懸浮錠劑、快速熔融錠劑、齒咬崩解錠劑(bite-disintegration tablet)、快速崩解錠劑、起泡錠劑或囊片)、丸劑、散劑(包括無菌封裝散劑、可分散散劑或起泡散劑)、膠囊(包括軟膠囊或硬膠囊兩者，例如由源自動物之明膠或源自植物之 HPMC 製成之膠囊或「含顆粒套膜之膠囊(sprinkle capsule)」)、固體分散液、固溶體、生物可侵蝕性劑型、控制釋放調配物、脈衝釋放劑型、多微粒劑型、糰粒、顆粒或氣霧劑。舉例而言，實施例 26b 描述呈膠囊形式之固體劑型調配物。在其

他具體例中，醫藥調配物呈散劑形式。在其他具體例中，醫藥調配物呈錠劑形式，包括(但不限於)快速熔融錠劑。另外，PAK 抑制劑之醫藥調配物可任擇地以單一膠囊形式或以多種膠囊劑型投與。在一些具體例中，醫藥調配物以兩種、或三種、或四種膠囊或錠劑形式投與。

[00382] 在另一態樣中，劑型包括微膠囊化調配物。在一些具體例中，一或多種其他相容物質存在於微膠囊化物質中。例示性物質包括(但不限於)pH 值調節劑、侵蝕促進劑、消泡劑、抗氧化劑、調味劑，及載劑物質，諸如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、界面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、濕潤劑及稀釋劑。

[00383] 適用於延遲包括 PAK 抑制劑之調配物釋放的例示性微膠囊化物質包括(但不限於)羥丙基纖維素醚(HPC)，諸如 Klucel®或 Nisso HPC；低取代之羥丙基纖維素醚(L-HPC)；羥丙基甲基纖維素醚(HPMC)，諸如 Seppifilm-LC、Pharmacoat®、Metolose SR、Methocel®-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824 及 Benecel MP843；甲基纖維素聚合物，諸如 Methocel®-A；乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素 Aqoat(HF-LS、HF-LG、HF-MS)及 Metolose®；乙基纖維素(EC)及其混合物，諸如 E461、Ethocel®、Aqualon®-EC、Surelease®；聚乙烯醇(PVA)，諸如 Opadry AMB；羥乙基纖維素，諸如 Natrosol®；羧甲基纖維素及羧甲基纖維素(CMC)之鹽，諸如 Aqualon®-CMC；聚乙烯醇及聚乙二醇共聚物，諸如 Kollicoat IR®；單酸甘油酯(Myverol)；三酸甘油酯(KLX)；聚乙二醇；經改質之食用澱粉；丙烯酸聚合物及丙烯酸聚合物與纖維素醚之混合物，諸如 Eudragit® EPO、Eudragit® L30D-55、Eudragit® FS 30D、Eudragit® L100-55、Eudragit® L100、Eudragit® S100、Eudragit® RD100、Eudragit® E100、Eudragit® L12.5、Eudragit® S12.5、Eudragit® NE30D 及 Eudragit® NE 40D；乙酸鄰苯二甲酸纖維素；塞匹膜(sepifilm)，諸如 HPMC 與硬脂酸之混合物；環糊精；及此等物質之混合物。

[00384] 可任擇地進一步調配包括本文所述之包括 PAK 抑制劑之調配物的醫藥固體口服劑型，以提供 PAK 抑制劑之控制釋放。控制釋放係指根據所要概況歷經較長時段使 PAK 抑制劑自併有其之劑型中釋放。控制釋放概況包括例如持續釋放、延長釋放、脈衝釋放及延遲釋放概況。與即刻釋放組合物成對比，控制釋放組合物允許根據預定概況歷經較長時段將藥劑傳遞至個體。此等釋放速率持續較長時段提供治療有效量之藥劑，且藉此提供較長藥理學反應期，同時相較於習知快速釋放劑型使副作用最小。此等較長反應期提供許多用相應短效、即刻釋放製劑無法達成之固有效益。

○ [00385] 在其他具體例中，使用脈衝劑型來傳遞本文所述之包括 PAK 抑制劑之調配物。脈衝劑型能夠在受控制之延遲時間之後的預定時間點或在特定部位處提供一或多個即刻釋放脈衝。可任擇地使用多種脈衝調配物來投與包括本文所述之包括 PAK 抑制劑之調配物的脈衝劑型，該等脈衝調配物包括(但不限於)美國專利第 5,011,692 號、第 5,017,381 號、第 5,229,135 號及第 5,840,329 號中所述者。適合與本調配物一起使用之其他脈衝釋放劑型包括(但不限於)例如美國專利第 4,871,549 號、第 5,260,068 號、第 5,260,069 號、第 5,508,040 號、第 5,567,441 號及第 5,837,284 號中所述者。

○ [00386] 供經口投與之液體調配物劑型可任擇地為水性懸浮液，其係選自包括(但不限於)醫藥學上可接受之水性口服分散液、乳液、溶液、酏劑、凝膠及糖漿之群。參見例如 Singh 等人 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology，第 2 版，第 754-757 頁 (2002)。除 PAK 抑制劑以外，液體劑型可任擇地亦包括添加劑，諸如：(a)崩解劑，(b)分散劑，(c)濕潤劑，(d)至少一種防腐劑，(e)黏度增強劑，(f)至少一種甜味劑，及(g)至少一種調味劑。在一些具體例中，水性分散液進一步包括晶體形成抑制劑。

[00387] 在一些具體例中，本文所述之醫藥調配物為自乳化藥物傳遞系統(SEDDES)。乳液為一種不可混溶相於另一不可混溶相中之分散液，通常呈小滴形式。一般而言，藉由劇烈機械分散來產生乳液。與乳液或

微乳液相反，SEDDS 在添加至過量水中時自發形成乳液，而無需任何外部機械分散或攪動。SEDDS 之優勢在於僅需要溫和混合來使小滴分佈於整個溶液中。另外，可任擇地在臨投藥前添加水或水相，此確保不穩定或疏水性活性成分穩定。因此，對於疏水性活性成分之經口及非經腸傳遞，SEDDS 提供一種有效的傳遞系統。在一些具體例中，SEDDS 改良疏水性活性成分之生物可用性。製備自乳化劑型之方法包括(但不限於)例如美國專利第 5,858,401 號、第 6,667,048 號及第 6,960,563 號中所述者。

[00388] 適合鼻內調配物包括例如美國專利第 4,476,116 號、第 5,116,817 號及第 6,391,452 號中所述者。除活性成分以外，鼻用劑型一般亦含有大量水。可任擇地存在少量其他成分，諸如 pH 值調節劑、乳化劑或分散劑、防腐劑、界面活性劑、膠凝劑、或緩衝劑、及其他穩定劑及增溶劑。

[00389] 對於藉由吸入投藥，PAK 抑制劑可任擇地呈如氣霧劑、輕霧(mist)或散劑之形式。本文所述之醫藥組合物宜藉助於例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體之適合推進劑自加壓包裝或噴霧器以氣霧劑噴霧呈現形式傳遞。在加壓氣霧劑之狀況下，藉由提供用以傳遞計量之量的閥門來確定劑量單位。將諸如(僅舉例而言)用於吸入器或吹藥器中之明膠的膠囊及藥筒調配成含有 PAK 抑制劑與適合粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。舉例而言，實施例 26e 描述吸入型調配物。

[00390] 包括 PAK 抑制劑之經頰調配物包括(但不限於)美國專利第 4,229,447 號、第 4,596,795 號、第 4,755,386 號及第 5,739,136 號中所述者。此外，本文所述之經頰劑型可任擇地進一步包括生物可侵蝕性(可水解)聚合載劑，其亦用以將劑型黏附於頰黏膜。製造經頰劑型以便歷經預定時段逐漸侵蝕，在該時段中基本上一直接傳遞著 PAK 抑制劑。經頰藥物傳遞避免了經口投與藥物所遭遇之缺點，例如吸收緩慢、活性劑被存在於胃腸道中之流體降解及/或於肝中初次通過失活。生物可侵蝕性(可水解)聚合載劑一般包含黏附於頰黏膜之濕潤表面的親水性(水

溶性及遇水膨脹)聚合物。適用於本文中之聚合載劑之實例包括丙烯酸聚合物及共聚物，例如稱為「卡波姆(carbomer)」者(可自 B.F. Goodrich 獲得之 Carbopol®為一種此類聚合物)。亦併入本文所述之經頰劑型中之其他組分包括(但不限於)崩解劑、稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、調味劑、著色劑、防腐劑及其類似物。對於經頰或舌下投藥，組合物可任擇地採用以習知方式調配之錠劑、口含錠或凝膠形式。舉例而言，實施例 26c 及 26d 描述舌下調配物。

[00391] PAK 抑制劑之經皮調配物係例如由以下專利中所述者投與：美國專利第 3,598,122 號、第 3,598,123 號、第 3,710,795 號、第 3,731,683 號、第 3,742,951 號、第 3,814,097 號、第 3,921,636 號、第 3,972,995 號、第 3,993,072 號、第 3,993,073 號、第 3,996,934 號、第 4,031,894 號、第 4,060,084 號、第 4,069,307 號、第 4,077,407 號、第 4,201,211 號、第 4,230,105 號、第 4,292,299 號、第 4,292,303 號、第 5,336,168 號、第 5,665,378 號、第 5,837,280 號、第 5,869,090 號、第 6,923,983 號、第 6,929,801 及第 6,946,144 號。舉例而言，實施例 26g 描述局部調配物。

[00392] 本文所述之經皮調配物包括至少三種組分：(1)PAK 抑制劑之調配物；(2)穿透增強劑；及(3)水性佐劑。此外，經皮調配物包括如下組分，諸如(但不限於)膠凝劑、乳膏及軟膏基質及其類似物。在一些具體例中，經皮調配物進一步包括編織或非編織襯底材料以增強吸收且防止經皮調配物自皮膚移除。在其他具體例中，本文所述之經皮調配物維持飽和或過飽和狀態以促進擴散至皮膚中。

[00393] 在一些具體例中，適於 PAK 抑制劑之經皮投藥之調配物採用經皮傳遞器件及經皮傳遞貼片，且為溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中之親脂性乳液或緩衝水溶液。此等貼片可任擇地以供醫藥劑之連續、脈衝或按需要之傳遞來構建。更進一步，PAK 抑制劑之經皮傳遞可任擇地藉助於離子導入貼片及其類似物來實現。另外，經皮貼片控制 PAK 抑制劑之傳遞。可任擇地使用速率控制膜或將 PAK 抑制劑捕集於聚合物基質或凝膠內，來減緩吸收速率。反之，使用吸收增強劑來增加吸

收。吸收增強劑或載劑包括醫藥學上可接受之可吸收溶劑，以輔助穿過皮膚。舉例而言，經皮器件呈繃帶形式，其包含：襯底元件；儲集囊，其含有 PAK 抑制劑及可任擇之載劑；可任擇之速率控制障壁，可以在較長時段內以控制及預定之速率傳遞 PAK 抑制劑至宿主皮膚；及用以將器件緊固於皮膚之構件。

[00394] 適於肌肉內、皮下或靜脈內注射之包括 PAK 抑制劑之調配物包括生理學上可接受之無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液、及用於復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。合適之水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、十六醇聚氧乙烯醚(cremophor)及其類似物)、其合適混合物，植物油(諸如橄欖油)，及可注射有機酯，諸如油酸乙酯。舉例而言，藉由使用諸如卵磷脂之包衣，在分散液之例子藉由維持所需粒度，及藉由使用界面活性劑，來維持適當流動性。適於皮下注射之調配物亦含有可任擇之添加劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。

[00395] 對於靜脈內注射，PAK 抑制劑可任擇地調配於水溶液中，較佳為於生理學上相容之緩衝液，諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理鹽水緩衝液中。對於經黏膜投藥，在調配物中使用適於欲滲透之障壁的滲透劑。對於其他非經腸注射，適當調配物包括水性或非水性溶液，較佳為含有生理學上相容之緩衝劑或賦形劑。

[00396] 非經腸注射可任擇地包含快速注射或連續輸注。注射用調配物可任擇地以例如於安瓿或多劑量容器中且添加有防腐劑之單位劑型呈現。在一些具體例中，本文所述之醫藥組合物呈適於非經腸注射之形式，如於油性或水性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳液，且含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。供非經腸投與之醫藥調配物包括呈水溶性形式之 PAK 抑制劑之水溶液。另外，PAK 抑制劑之懸浮液可任擇地製備成適當油性注射懸浮液。

[00397] 在一些具體例中，PAK 抑制劑經局部投與且調配成多種可局部投與之組合物，諸如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、藥棒

(medicated stick)、香膏(balm)、乳膏或軟膏。此等醫藥組合物可任擇地含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

[00398] PAK 抑制劑亦可任擇地調配於含有習知栓劑基質(諸如可可脂或其他甘油酯)以及合成聚合物(諸如聚乙烯吡咯啉酮、PEG 及其類似物)之直腸組合物中，諸如灌腸劑、直腸凝膠、直腸泡沫劑、直腸氣霧劑、栓劑、膠狀栓劑或保留灌腸劑。在組合物之栓劑形式中，低熔點蠟首先熔融，諸如(但不限於)脂肪酸甘油酯之混合物，可任擇地與可可脂組合。

給藥方法及治療方案之實例

[00399] PAK 抑制劑可任擇地用於製備預防性及/或治療性治療 CNS 病症的藥劑，以從症狀之改善中至少部分地獲益。此外，治療有治療需要之個體的本文所述之任何疾病或病狀之方法包含投與該個體治療有效量之醫藥組合物，其含有至少一種本文所述之 PAK 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之 N-氧化物、醫藥活性代謝物、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物。

[00400] 在患者病狀未得到改善之狀況下，在醫生作出判斷後，可任擇地長期(亦即持續較長時段，包括在患者生命之整個持續時間)投與 PAK 抑制劑，以改善或以其他方式控制或限制患者疾病或病狀之症狀。

[00401] 在患者狀態的確得到改善之狀況下，在醫生作出判斷後，可任擇地連續投與 PAK 抑制劑；或者，暫時降低所投與藥物之劑量或暫時停藥一段時長(亦即「停藥期(drug holiday)」)。停藥期之時長可任擇地在 2 天與 1 年之間變化，包括(僅舉例而言)2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、10 天、12 天、15 天、20 天、28 天、35 天、50 天、70 天、100 天、120 天、150 天、180 天、200 天、250 天、280 天、300 天、320 天、350 天或 365 天。停藥期期間之劑量降低包括 10%-100%，包括(僅舉例而言) 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

[00402] 一旦患者病狀已出現改善，必要時即投與維持劑量。隨後，隨著症狀變化而使投藥之劑量或頻率或兩者降至經改善之疾病、病症或病狀得以維持的水準。在一些具體例中，在症狀有任何復發時，患者需要長期間歇性治療。

[00403] 在一些具體例中，本文所述之醫藥組合物呈適於單次投與精確劑量之單位劑型。在單位劑型中，將調配物分成含有適量之一或多種 PAK 抑制劑之單位劑量。在一些具體例中，單位劑量呈含有個別量之調配物的封裝形式。非限制性實例為封裝錠劑或膠囊及於小瓶或安瓿中之散劑。在一些具體例中，水性懸浮液組合物封裝於單劑量之不可再閉合容器中。或者，使用多劑量之可再閉合容器，在此狀況下通常在組合物中包括防腐劑。僅舉例而言，供非經腸注射之調配物以添加有防腐劑之單位劑型呈現，包括(但不限於)於安瓿或多劑量容器中之單位劑型。

[00404] 適於 PAK 抑制劑之日劑量為每公斤體重約 0.01 至約 2.5 mg。針對包括(但不限於)人類之較大哺乳動物之指定日劑量在約 0.5 mg 至約 1000 mg 之範圍內，宜以分次劑量投與(包括(但不限於)一天至多 4 次)或以延緩釋放形式投與。適於經口投與之單位劑型包括約 1 至約 500 mg 活性成分、約 1 至約 250 mg 活性成分、或約 1 至約 100 mg 活性成分。前述範圍僅為建議範圍，因為關於個體治療方案之變數的數目較大，且自此等推薦值偏移相當大的數值並不罕見。此等劑量可任擇地視許多變數而改變，該等變數不限於所用 PAK 抑制劑之活性、欲治療之疾病或病狀、投藥模式、個體需求、所治療疾病或病狀之嚴重性及從業醫師之判斷。

[00405] 此等治療方案之毒性及治療功效可任擇地於細胞培養物或實驗動物中測定，包括(但不限於)測定 LD₅₀(50%群體之致死劑量)及 ED₅₀(在 50%群體中治療有效之劑量)。毒性效應與治療效應之間的劑量比為治療指數，其表示為 LD₅₀ 與 ED₅₀ 之比率。展現高治療指數之 PAK 抑制劑較佳。自細胞培養檢定及動物研究獲得之數據可任擇地用於調配供人類使用之劑量範圍。此等 PAK 抑制劑之劑量較佳處於包括

具有最小毒性之 ED_{50} 之循環濃度的範圍內。劑量可任擇地視所用劑型及所用投藥途徑而在此範圍內變化。

鑑別及表徵 PAK 抑制劑之檢定

[00406] 小分子 PAK 抑制劑可任擇地於高產量活體外或細胞檢定中鑑別，如例如 Yu 等人(2001)，*J Biochem (Tokyo)*; 129(2)：243-251；Rininsland 等人(2005)，*BMC Biotechnol*，5：16；及 Allen 等人(2006)，*ACS Chem Biol*; 1(6)：371-376 中所述。適於本文所述方法之 PAK 抑制劑可自包括天然來源(例如植物提取物)與合成來源之多種來源獲得。舉例而言，自藉由以化學合成或生物合成而組合許多化學「構建塊」所產生之組合文庫(亦即各種化合物之集合)來分離候選 PAK 抑制劑。舉例而言，藉由針對既定化合物長度(亦即多肽化合物中胺基酸之數目)以各種可能方式組合一組稱為胺基酸之化學構建塊來形成諸如多肽文庫之線性組合化學文庫。需要時，可經由化學構建塊之此類組合混合來合成數百萬化合物。理論上，100 種可互換化學構建塊之系統性組合混合將合成 1 億種四聚體化合物或 100 億種五聚體化合物。參見 Gallop 等人(1994)，*J. Med. Chem.* 37(9)，1233。文庫之各成員可為單獨的及/或可為混合物之一部分(例如「壓縮文庫」)。文庫可包含經純化化合物及/或可為「不純的(dirty)」(亦即含有一定量之雜質)。

組合化學文庫之製備及篩選為有文獻記載之方法。參見 Cabilly 編，*Methods in Molecular Biology*，Humana Press，Totowa，NJ，(1998)。組合化學文庫包括(但不限於)：多樣化單體(diversomer)，諸如乙內醯脲(hydantoin)、苯并二氮呋及二肽，如例如 Hobbs 等人(1993)，*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90，6909 中所述；小化合物文庫之類似有機合成物，如 Chen 等人(1994)，*J. Amer. Chem. Soc.*，116：2661 中所述；寡聚胺基甲酸酯(Oligocarbamate)，如 Cho 等人(1993)，*Science* 261，1303 中所述；肽基磷酸酯，如 Campbell 等人(1994)，*J. Org. Chem.*，59：658 中所述；及含有例如噻唑啉酮及間噻嗪酮(美國專利第 5,549,974 號)、吡咯啉(美國專利第 5,525,735 號及

第 5,519,134 號)、苯并二氮呋(美國專利第 5,288,514 號)之小有機分子文庫。此外,許多組合文庫可購自例如 ComGenex(Princeton, NJ)、Asinex(Moscow, Russia)、Tripos, Inc.(St. Louis, MO)、ChemStar, Ltd.(Moscow, Russia)、3D Pharmaceuticals(Exton, PA)及 Martek Biosciences(Columbia, MD)。

[00407] 製備組合文庫之器件可自市場上購得(參見例如 357 MPS、390 MPS, 來自 Advanced Chem Tech, Louisville, KY; Symphony, 來自 Rainin, Woburn, MA; 433A, 來自 Applied Biosystems, Foster City, CA; 及 9050 Plus, 來自 Millipore, Bedford, MA)。亦已研發許多機器人系統用於溶液相化學。此等系統包括自動工作台, 如 Takeda Chemical Industries, LTD(Osaka, Japan)研發之自動合成裝置; 及利用機器手臂之許多機器人系統(Zymate II)。上述任何器件可任擇地用於產生鑑別及表徵 PAK 抑制劑之組合文庫, 該等器件模擬以適於本文所述方法之小分子 PAK 抑制劑執行之手動合成操作。上述任何器件可任擇地用於鑑別及表徵適於本文所揭示方法之小分子 PAK 抑制劑。在本文揭示之許多具體例中, PAK 抑制劑、PAK 結合分子及 PAK 清除劑係以多肽或蛋白質(此處多肽包含兩個或兩個以上胺基酸)揭示。在此等具體例中, 發明者亦預期 PAK 抑制劑、結合分子及清除劑亦包括基於多肽之肽模擬物, 其中該等肽模擬物藉由複製 PAK 或其調控子之結合性質或受質相互作用性質來與 PAK 或其上游或下游調控子相互作用。亦預期核酸適體作為 PAK 抑制劑、結合分子及清除劑, 除肽或核酸以外之小分子同樣如此。舉例而言, 在一些具體例中, 使用「合理藥物設計(rational drug design)」, 基於對 PAK 或其調節劑或標靶之結構及與相互作用分子之結合相互作用的分析來設計或選擇小分子 PAK 結合搭配物、抑制劑或清除劑, 或 PAK 調節劑或標靶之小分子促效劑或拮抗劑(參見例如 Jacobsen 等人(2004) *Molecular Interventions* 4: 337-347; Shi 等人(2007) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17: 6744-6749)。

[00408] 藉由例如檢定在候選抑制劑存在下 PAK 之活體外激酶活性來鑑別潛在 PAK 抑制劑。在此等檢定中，使經由重組方式產生之 PAK 及/或特徵性 PAK 片段在含有經放射性標記之磷酸的磷酸供體(例如 ATP)存在下與受質接觸，且量測 PAK 依賴性併入。「受質」包括含有在 PAK 催化之反應中可接受供體分子(諸如 ATP)之 γ -磷酸基之適合羥基部分的任何物質。受質可為 PAK 之內源性受質，亦即在未經修飾之細胞中經天然存在之 PAK 磷酸化的天然存在物質，或為在生理條件下通常未經 PAK 磷酸化但可在所用條件下經磷酸化的任何其他物質。受質可為蛋白質或肽，且磷酸化反應可在受質之絲胺酸及/或蘇胺酸殘基上發生。舉例而言，在此等檢定中通常所用之特定受質包括(但不限於)組蛋白及髓鞘鹼性蛋白。在一些具體例中，使用 IMAP[®]技術鑑別 PAK 抑制劑。

[00409] 除量測經放射性標記之磷酸併入以外，亦可經由許多方式來定量偵測受質之 PAK 依賴性磷酸化。舉例而言，磷酸基之併入可影響受質之生理化學性質，諸如電泳遷移率、層析性質、吸光度、螢光性及磷光性。或者，可產生自非磷酸化形式選擇性識別受質之磷酸化形式的單株或多株抗體，藉此可使抗體充當 PAK 激酶活性之指示劑。

[00410] 可於例如各孔含有 PAK 激酶或其活性片段、與各孔共價連接之受質、 P^{32} 放射性標記之 ATP 及潛在 PAK 抑制劑候選物之微量滴定盤中進行高產量 PAK 激酶檢定。微量滴定盤可含有 96 個孔或用於大規模篩選組合文庫化合物之 1536 個孔。在完成磷酸化反應之後，洗滌盤，留下經結合之受質。接著經由自動放射攝影或抗體偵測，針對磷酸基併入對盤進行偵測。候選 PAK 抑制劑係根據相較於單獨 PAK 磷酸轉移酶性能，其減小受質上 PAK 磷酸轉移酶性能之量的能力來鑑別。

[00411] 亦可例如經由針對 PAK 之催化位點，諸如 ATP 結合位點及/或受質結合位點之活體外競爭性結合檢定來鑑別潛在 PAK 抑制劑。對於針對 ATP 結合位點之結合檢定，使用對 ATP 結合位點具有高親和力之已知蛋白激酶抑制劑，諸如星形孢菌素。將星形孢菌素固定且可經螢光標記、放射性標記或以允許偵測之任何方式作標記。將經標記之星形孢

菌素與潛在 PAK 抑制劑候選物一起引入重組表現之 PAK 蛋白質或其片段中。測試候選物以濃度依賴性方式與經固定之星形孢菌素競爭結合於 PAK 蛋白質的能力。經星形孢菌素結合之 PAK 的量與候選抑制劑對 PAK 之親和力成反比。潛在抑制劑將減小星形孢菌素與 PAK 之可定量結合。參見例如 Fabian 等人(2005) *Nat. Biotech.*, 23: 329。由針對 PAK 之 ATP 結合位點的此競爭性結合檢定鑑別之候選物將接著進一步針對對其他激酶之選擇性來篩選以分析其對 PAK 之特異性。

[00412] 亦可例如藉由在抑制劑候選物存在下 PAK 活性之細胞內檢定來鑑別潛在 PAK 抑制劑。可使用各種細胞株及組織，包括為此目的而特別進行工程改造之細胞。抑制劑候選物之細胞內篩選可藉由監測 PAK 活性之下游效應來檢定 PAK 活性。此等效應包括(但不限於)周邊肌動蛋白微端絲(microspike)的形成及/或應力纖維之相關損失，以及其他細胞反應，諸如生長、生長遏止、分化或細胞凋亡。參見例如 Zhao 等人(1998) *Mol. Cell. Biol.* 18: 2153。舉例而言，在 PAK 酵母檢定中，酵母細胞通常於葡萄糖培養基中生長。然而，在與半乳糖接觸後，誘導細胞內 PAK 表現，繼而酵母細胞死亡。抑制 PAK 活性之候選化合物係根據其防止酵母細胞死於 PAK 活化之能力來鑑別。

[00413] 或者，可在基於細胞之檢定中藉由首先用 PAK 抑制劑候選物處理各種細胞株或組織，隨後使細胞溶解且偵測 PAK 介導之事件來觀測 PAK 下游標靶之 PAK 介導磷酸化。此實驗中所用之細胞株可包括為此目的而特別進行工程改造之細胞。PAK 介導之事件包括(但不限於)下游 PAK 介體之 PAK 介導磷酸化。舉例而言，可使用特異性識別磷酸化 PAK 介體而不識別未磷酸化形式之抗體來偵測下游 PAK 介體之磷酸化。此等抗體已描述於文獻中且已廣泛用於激酶篩選活動中。在一些情況下，在處理經 EGF 或神經鞘胺醇刺激之海拉細胞(HeLa cell)之後使用磷酸化 LIMK 抗體來偵測下游 PAK 信號傳導事件。

[00414] 亦可例如藉由涉及使用動物模式之活體內檢定來鑑別潛在 PAK 抑制劑，該等動物模式包括已經工程改造而具有特定缺陷或帶有可用於量測候選物質到達及/或影響生物體內不同細胞之能力之標記物的轉殖

基因動物。舉例而言，DISC1 基因剔除小鼠因樹突棘之數目增加及大量較長且未成熟之棘而具有突觸可塑性及行為缺陷。因此，PAK 抑制劑之鑑別可包含向 DISC1 基因剔除小鼠投與候選物，且觀測突觸可塑性及行為缺陷之逆轉，來作為 PAK 抑制的讀出結果。

[00415] 舉例而言，適合之阿茲海默氏病動物模式具有人類突變基因之敲入基因(knock-in)或轉殖基因，包括 APP 之「瑞典」突變(APP^{swe})之轉殖基因、表現家族性/早期發作 AD 中所存在之早老素 1 及早老素 2 之突變形式的轉殖基因。因此，PAK 抑制劑之鑑別可包含向基因敲入動物投與候選物，且觀測突觸可塑性及行為缺陷之逆轉，來作為 PAK 抑制的讀出結果。

[00416] 向動物投與候選物係經由任何臨床或非臨床途徑，包括(但不限於)經口、經鼻、經頰及/或局部投與。另外或擇一地，投藥可為氣管內滴入、支氣管滴入、皮內、皮下、肌肉內、腹膜內、吸入及/或靜脈內注射。

[00417] 使用任何適合方法，例如藉由使用 3D 及/或 4D 即時互動成像及視覺化來偵測棘形態之變化。在一些情況下，Imaris 產品套件(可購自 Bitplane Scientific Solutions)提供觀測、分段及解釋自共焦及寬場顯微法資料獲得之 3D 及 4D 顯微法資料集的功能性。

實施例

[00418] 以下特定實施例僅視為說明，且決不以任何方式限制本揭示之其餘部分。

[00419] 除非在實施例中另有指示，否則所有合成化學皆於標準實驗室玻璃器皿中進行。市售試劑按原樣使用。

[00420] 在具有可變波長偵測器之 Agilent 1200 系統及 Agilent 6110 單四極桿質譜儀(交替正離子及負離子掃描)上進行分析型 LC/MS 方法 A。(AN/B)

[00421] 在具有可變波長偵測器之 Agilent 1200 系統及 Agilent G1956A 單四極桿質譜儀(正離子及負離子掃描)上進行分析型 LC/MS 方法 B。(N)

[00422] 在具有可變波長偵測器之 Agilent 1100 系統及 Agilent G1946D 單四極桿質譜儀(正離子及負離子掃描)上進行分析型 LC/MS 方法 C。(AY)

[00423] 在具有可變波長偵測器之 Agilent 1200 系統及 Agilent 6110 單四極桿質譜儀(正離子及負離子掃描)上進行分析型 LC/MS 方法 D。(AS/F)

[00424] 在具有可變波長偵測器之 Agilent 1100 系統及 Agilent G1946A 單四極桿質譜儀(正離子及負離子掃描)上進行分析型 LC/MS 方法 E。(AX)

[00425] 在具有可變波長偵測器之 Agilent 1100 系統及 Agilent G1946A 單四極桿質譜儀(正離子及負離子掃描)上進行分析型 LC/MS 方法 F。

(I/E/W)

[00426] 在具有可變波長偵測器之 SHIMADZU LC-20AB 系統及 SHIMADZU 2010EV 單四極桿質譜儀(正離子掃描)上進行分析型 LC/MS 方法 G。(R)

[00427] 自所擷取之 220 nm 層析圖來確定滯留時間。在 400 MHz 下於 Bruker DRX-400 上進行 ^1H NMR。使用用以控制加熱時間及壓力之儀器軟體於 Biotage Initiator 中進行微波反應。以手動方式操作矽膠層析。

[00428] 製備型 HPLC 方法 A：在 220 nm 下進行 UV 偵測及手動收集之 Waters 1525/2487 上進行製備型 HPLC。

HPLC 管柱：ASB-C18 21.2 x 150 mm。

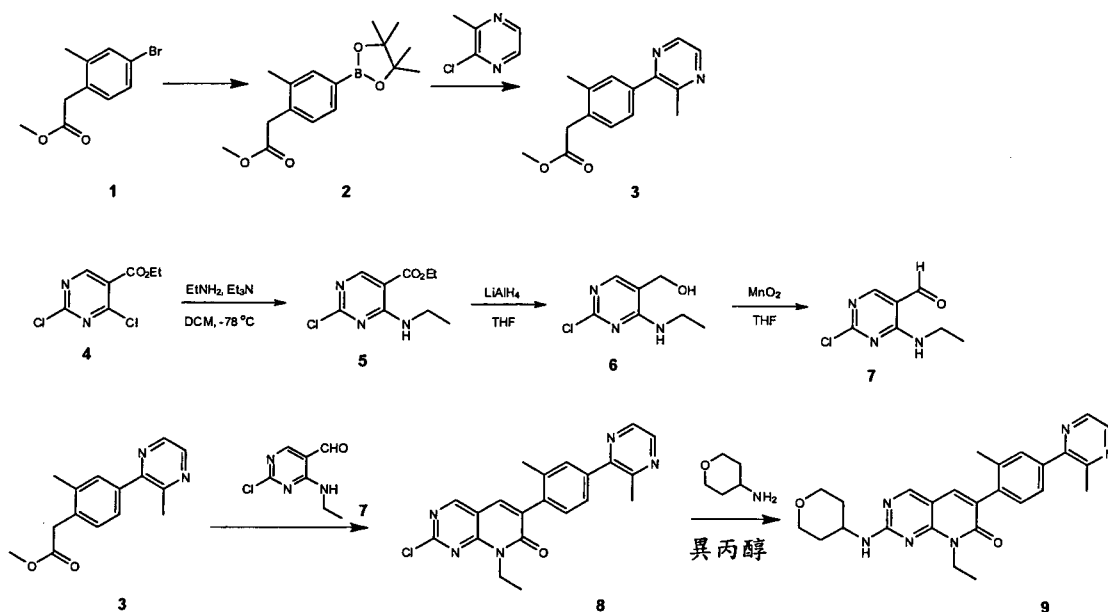
HPLC 梯度：25 mL/min，(0.01% HCL)水：乙腈；梯度形狀針對個別分離進行最佳化。

[00429] 製備型 HPLC 方法 B：

HPLC 管柱：Phenomenex 21.2 x 150 mm。

HPLC 梯度：25 mL/min，(0.1% FA)水：乙腈；梯度形狀針對個別分離進行最佳化。

實施例 1：合成 8-乙基-6-(2-甲基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-2-(四氫-2H-嘧喃-4-基胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(9)



步驟 1：合成 2-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁環戊硼烷-2-基)苯基)乙酸甲酯 (2)

[00430] 於 N_2 下，將化合物 2-(4-溴基-2-甲基苯基)乙酸甲酯 1 (6 g, 1 eq)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二噁環戊硼烷) (8.16 g, 1.3 eq)、KOAc (4.83 g, 2 eq) 及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.2 g) 之混合物回流於 100 mL 無水二噁烷 18 小時。這個混合物經過濾、用水 (200 mL) 稀釋且用 EtOAc (3X100 mL) 萃取。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮，以得到 7 g 粗產物 2。LCMS m/z 291 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟 2：合成 2-(2-甲基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)乙酸甲酯(3)

[00431] 2-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁環戊硼烷-2-基)苯基)乙酸甲酯 2 (6.8 g, 1 eq)、KOAc (4.58 g, 2 eq)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1 g) 及 2-氯基-3-甲基吡嗪 (3 g, 1 eq) 混合於甲苯/THF/ H_2O (2:2:1, 50 ml) 中。在 100°C 下攪拌所得混合物 15 小時。所得混合物用 H_2O (30 ml) 稀釋、用 EtOAc (2x30 mL) 萃取。有機層經合併、用鹽水 (2x20 mL) 洗滌、經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。接著藉由 SiO_2 管柱層析純化粗製物 (PE: 乙酸乙酯=10:1~5:1)，以提供所要之產物 3 (2.2 g, 37% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.47 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=2.4$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz,

1H), 7.31 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.73-3.70 (m, 5H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

步驟 3：合成 2-氯基-4-(乙基胺基)嘧啶-5-甲酸乙酯(5)

[00432] 在 -78°C 下，將乙基胺(10.2 g, 0.226 mol)逐滴添加至 2,4-二氯基嘧啶-5-甲酸乙酯(50 g, 0.226 mol)及 Et_3N (22.9 g, 0.226 mol)於二氯甲烷(500 mL)溶液中。在 -78°C 下，攪拌反應物 3 小時，接著加溫到至高 -30°C ，直到 2,4-二氯基嘧啶-5-甲酸乙酯耗盡。有機層用水洗滌、經無水 Na_2SO_4 乾燥，和濃縮，以提供呈白色固體狀之 **5** (50 g)。化合物無需進一步純化可用於下一個步驟中。LCMS m/z 230 ($\text{M}+1$)⁺。

步驟 4：合成(2-氯基-4-(乙基胺基)嘧啶-5-基)甲醇(6)

[00433] 冷卻 LiAlH_4 (12.39 g, 0.326 mol)於無水 THF (400 mL)中之懸浮液到 0°C 。將 2-氯基-4-(乙基胺基)嘧啶-5-甲酸乙酯(50 g)於無水 THF (100 mL)中之溶液逐滴添加到上述懸浮液中，同時將溫度保持在 10°C 以下。在 $5-10^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應物 2 小時，接著用水終止反應。將混合物過濾，且濃縮濾液，以提供呈白色固體狀之 **6** (35 g)。化合物無需進一步純化可用於下一個步驟中。LCMS m/z 188 ($\text{M}+1$)⁺。

步驟 5：合成 2-氯基-4-(乙基胺基)嘧啶-5-甲醛(7)

[00434] 將 MnO_2 (175 g) 添加到 (2-氯基-4-(乙基胺基)嘧啶-5-基)甲醇 (35 g)於 THF (400 mL)之溶液中。在 40°C 下攪拌混合物 3 小時。過濾混合物並濃縮濾液，接著在矽膠上藉由管柱層析(PE：乙酸乙酯 = 10：1)純化，以提供 **7** (22 g)。LCMS m/z 186 ($\text{M}+1$)⁺。

步驟 6：合成 2-氯基-8-乙基-6-(2-甲基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(8)

[00435] 2-氯基-4-(乙基胺基)嘧啶-5-甲醛 **7** (300 mg, 1 eq)、2-(2-甲基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)乙酸甲酯 **3** (414 mg, 1 eq)及 DBU (123 mg, 0.5 eq)之混合物攪拌於 5 mL 之 DMSO 過夜。用 TLC 監測反應物直到反應完成。將此所得混合物冷卻到 0°C 、用水稀釋、過濾並乾燥，以得到 130 mg 呈淡黃色固體狀之 **8**。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.42 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

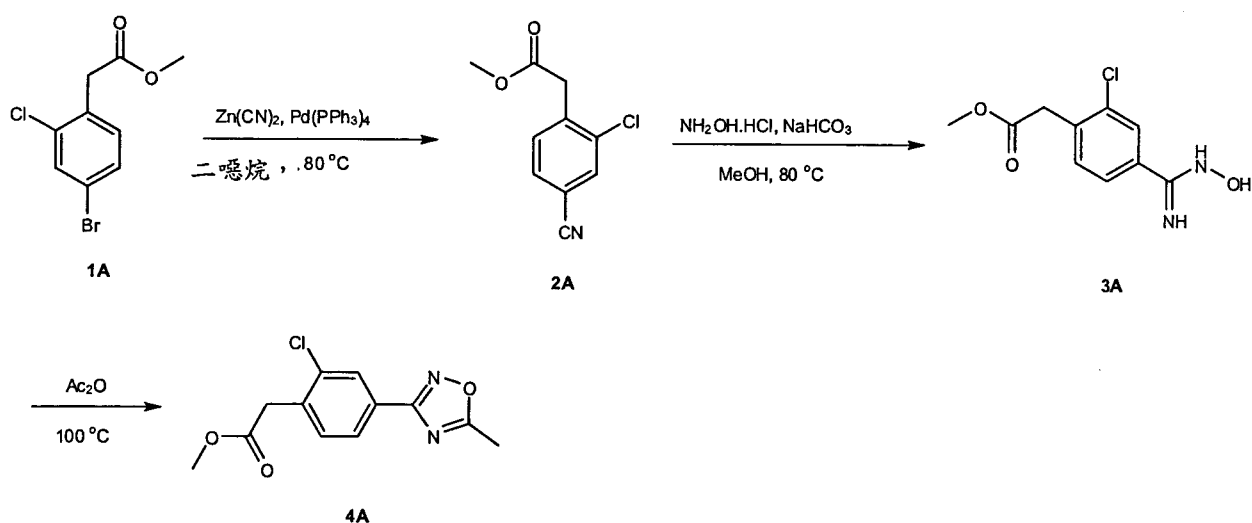
步驟 7：合成 8-乙基-6-(2-甲基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-2-(四氫-2H-嘧喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(9)

[00436] 在回流狀態下，攪拌化合物 2-氨基-8-乙基-6-(2-甲基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(8) (140 mg, 1 eq) 及 四氫-2H-嘧喃-4-胺(5 eq)於異丙醇中之混合物 18 小時。用 TLC 監測反應物直到反應完成。蒸發此混合物，以提供粗產物。該粗製物藉由製備型 HPLC 純化，以得到 20 mg 之 9。LCMS m/z 457.3 ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 8.70-8.64 (m, 1H), 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.339-4.323 (m, 2H), 4.15-3.95 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 3H)。

[00437] 合成乙酸苯酯中間物：使用描述於實施例 1 中或以下概述程序中的條件來合成乙酸苯酯。

中間物 A：合成 2-(2-氯基-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸甲酯(4A)



步驟 1：合成 2-(2-氯基-4-氰基苯基)乙酸甲酯 (2A)

[00438] 在氮氣下，將 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (6.68 g, 56.89 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.39 g, 3.80 mmol) 添加到 2-(4-溴基-2-氯基苯基)乙酸甲酯 1A (20 g, 75.90 mmol) 於二噁烷 (250 mL) 之溶液中，於 80°C 下，攪拌反應物混合物 15 小時。過濾反應物，用水洗滌濾液。用 EtOAc (2 x 100 mL) 萃取濾液。經合併之萃取層用鹽水 (1 x 100 mL) 洗滌、經無水 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。於矽膠上藉由用 0~5% EtOAc 於石油醚中溶離進行管柱層析，來純化殘留物，以得到所要之產物 2A (13 g, 82 %).

LCMS m/z 210 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

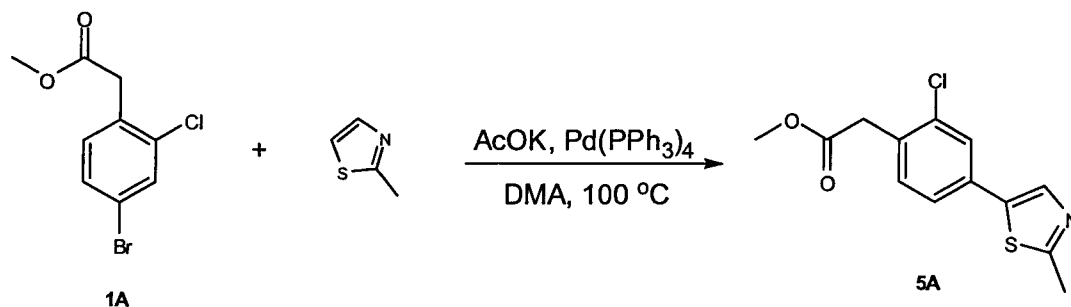
步驟 2：合成 2-(2-氯基-4-(N-羥基甲脒基)苯基)乙酸甲酯 (3A)

[00439] 在氮氣下，將 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (6.63 g, 95.41 mmol) 及 NaHCO_3 (12 g, 142.86 mmol) 添加到 2-(2-氯基-4-氰基苯基)乙酸甲酯 2A (10 g, 47.70 mmol) 之 MeOH (150 mL) 溶液中，在 80°C 下，攪拌反應物混合物 2 小時。移除溶劑，殘留物用水洗滌一次，且用 EtOAc (3 x 50 mL) 萃取水。經合併之有機層用鹽水 (1 x 50 mL) 洗滌、經無水 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到所要之產物 3A (7 g, 60 %)，其無需進一步純化可用於下一個步驟中。LCMS m/z 243 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.81 (s, 1H), 8.662 (m, 1H), 8.388 (s, 1H), 3.13-3.05 (d, 3H)。

步驟 3：合成 2-(2-氯基-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸甲酯 (4A)

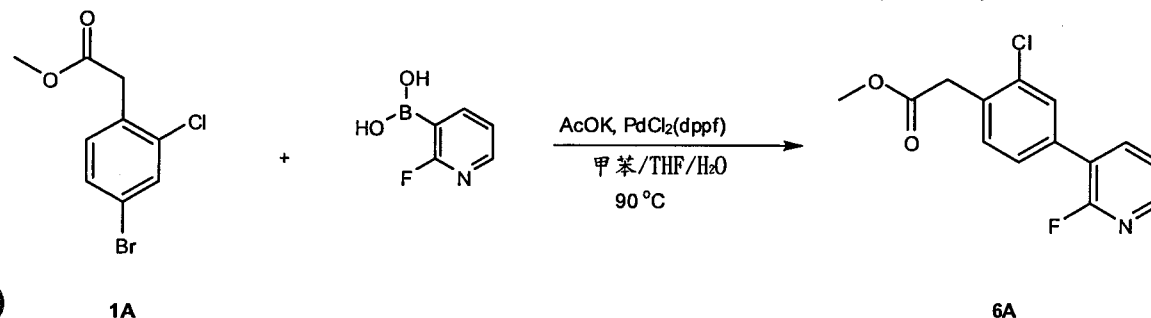
[00440] 在 100°C 下，攪拌 2-(2-氯基-4-(N-羥基甲脒基)苯基)乙酸甲酯 3A (7 g, 28.85 mmol) 之 Ac_2O (50 mL) 溶液 15 小時。移除溶劑，殘留物用水洗滌一次，並用 EtOAc (2 x 50 mL) 萃取水。經合併之層用鹽水 (1 x 50 mL) 洗滌、經無水 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。於矽膠上藉由使用 0~10% EtOAc 於石油醚中溶離進行管柱層析，來純化殘留物，以得到所要之產物 4A (5.7 g, 74%)。LCMS m/z 267 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

中間物 B：合成 2-(2-氯基-4-(2-甲基噻唑-5-基)苯基)乙酸甲酯 (5A)



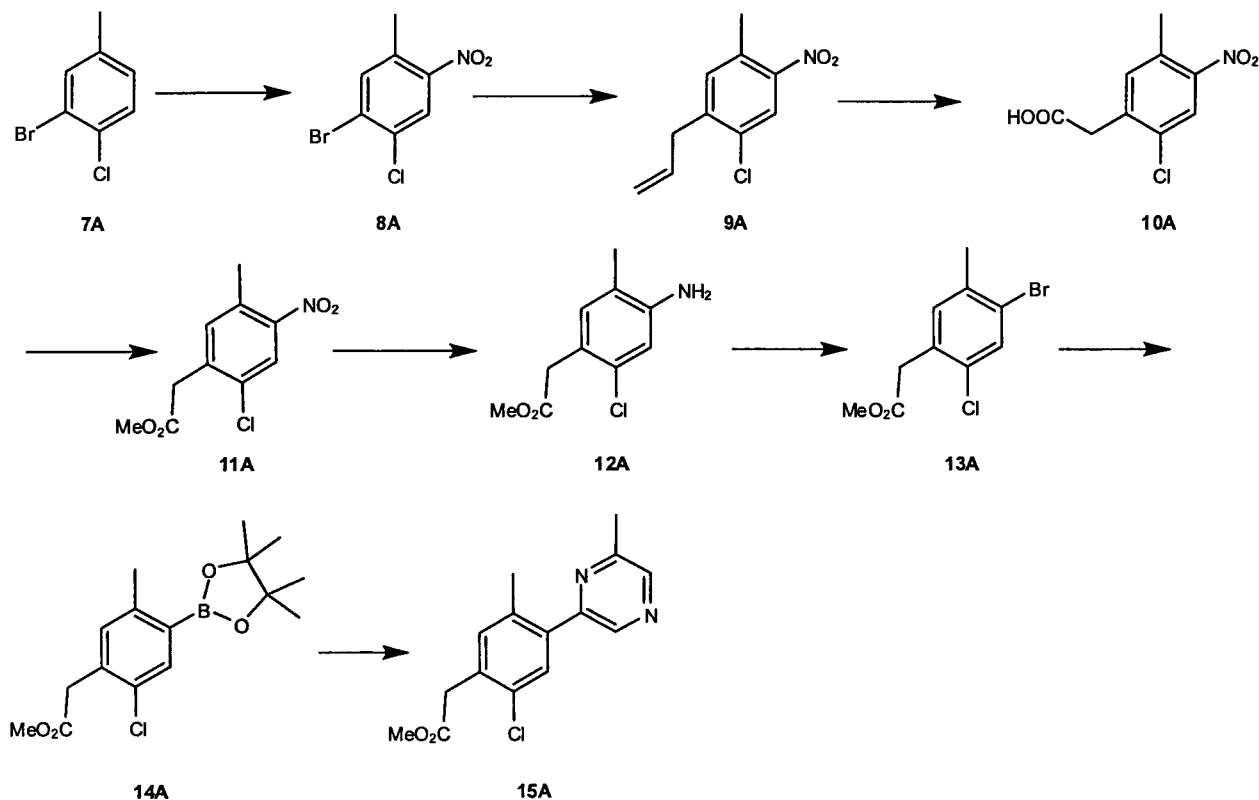
[00441] 於氮氣下，將 2-甲基噻唑(2.82 g，28.44 mmol)、AcOK (2.79 g，28.43 mmol)及 Pd(PPh₃)₄ (1.10 g，0.95 mmol)添加到 2-(4-溴基-2-氯基苯基) 乙酸甲酯 1A (5 g，18.98 mmol) 之 DMA (50 mL)溶液中。於 100 °C 下，攪拌反應物混合物 15 小時，接著過濾。濾液用水洗滌，並用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。經合併之層用鹽水(5 x 30 mL)洗滌、經無水 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。於矽膠上藉由管柱層析來純化殘留物，以提供 5A (4.3 g，80%)。LCMS m/z 282 (M+1)⁺。

中間物 C：合成 2-(2-氯基-4-(2-氟基吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯 (6A)



[00442] 在氮氣下，將 2-氟基吡啶-3-基硼酸(2.14 g，15.18 mmol)、AcOK (2.23 g，22.72 mmol)及 Pd (dppf)Cl₂ (833 mg，1.14 mmol)添加到 2-(4-溴基-2-氯基苯基)乙酸甲基酯 1A (4 g，15.18 mmol)之甲苯/THF/H₂O (50 mL，v/v/v=2/2/1)溶液中，於 90 °C 下，攪拌反應物混合物 15 小時。過濾混合物。濾液用水洗滌，並用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌、經無水 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。於矽膠上藉由管柱層析純化殘留物，以提供所要之產物 6A (3.3 g，77%)。LCMS m/z 280 (M+1)⁺。

中間物 D：合成 2-(2-氯基-5-甲基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)乙酸甲酯 (15A)



步驟 1：合成 1-溴基-2-氯基-5-甲基-4-硝基苯 (8A)

[00443] 使用冰-水-甲醇浴將化合物 2-溴基-1-氯基-4-甲基苯 (50 g, 0.24 mol, 1eq) 之濃 H_2SO_4 溶液(400ml)冷卻到 $0-5^\circ\text{C}$ 。將發煙硝酸 (10.38 ml, 1.48 g/ml, 0.24 mol) 於濃 H_2SO_4 (26 ml) 中緩慢地逐滴添加到混合物，接著在 0°C 下攪拌 3 小時。將 500g 冰/水倒入溶液中，並用二氯甲烷(2x300mL)萃取。經合併之有機層用水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到 58 g 之 **8A**，其無需進一步純化可直接地使用於下一個步驟中。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 2.57 (s, 3H)。

步驟 2：合成 1-烯丙基-2-氯基-5-甲基-4-硝基苯 (9A)

[00444] 在 90°C 下，攪拌 1-溴基-2-氯基-5-甲基-4-硝基苯 (58 g, 0.232 mol, 1 eq)、AllylSnBu₃ (99.83 g, 0.301 mol, 1.3 eq)、Pd(PPh₃)₄ (34.47 g, 0.023mol, 0.1 eq) 及無水二噁烷(931ml)之溶液 16 小時。濃縮反應物，並藉由矽膠(PE)純化之。接著該物質經濃縮、

溶解於二氯甲烷中、用飽和 CsF 水溶液洗滌、經無水 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮，以提供標靶 **9A** (36 g, 73.54%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.07-8.06 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.01-5.90 (m, 1H), 5.22-5.11 (m, 2H), 3.55-3.53 (d, 2H), 2.60-2.59 (d, 3H)。

步驟 3：合成 2-(2-氯基-5-甲基-4-硝基苯基)乙酸(**10A**)

[00445] 使用冰水浴在 0°C 下攪拌 1-烯丙基-2-氯基-5-甲基-4-硝基苯 (36 g, 0.17 mol, 1.0 eq)、RuCl₃·H₂O (1.8 g, 8.02 mmol, 0.047 eq)、Bu₄NI (6.3 g, 17.06 mmol, 0.1 eq) 於乙酸乙酯 (936 ml) 中之混合物。將 NaIO₄ (182.56 g, 0.85 mol, 5.0 eq) 之 H₂O 溶液 (1.44 L) 逐滴添加到這個混合物中。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。用乙酸乙酯萃取水層。經合併之有機層用 1N HCl 洗滌、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並濃縮，以得到 33 g 之 **10A**，其無需進一步純化可直接地使用於下一個步驟中。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.58 (s, 3H)。

步驟 4：合成 2-(2-氯基-5-甲基-4-硝基苯基)乙酸甲酯 (**11A**)

[00446] 將化合物 2-(2-氯基-5-甲基-4-硝基苯基)乙酸 (33 g, 0.144 mol, 1.0 eq) 之 SOCl₂ 溶液 (638 ml) 加熱到 100 °C 歷經 4 小時。反應混合物經濃縮，接著溶解於冷甲醇 (473 ml) 中，並攪拌 15 分鐘，然後濃縮。粗混合物藉由矽膠純化，以提供 22 g 之 **11A** (PE：乙酸乙酯 = 30 : 1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.05 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。

步驟 5：合成 2-(4-胺基-2-氯基-5-甲基苯基)乙酸甲酯 (**12A**)

[00447] 使用冰水浴將甲基 2-(2-氯基-5-甲基-4-硝基苯基)乙酸甲酯 (21 g, 86.42 mmol, 1.0 eq) 及 NiCl₂·6H₂O (41.13 g, 0.17 mol, 2.0 eq) 之 MeOH 溶液 (588 ml) 冷卻到 0 °C。在 10 分鐘內將 NaBH₄ (9.85 g, 0.26 mol, 3.0 eq) 分次添加到這個溶液中，接著在室溫下攪拌 30 分鐘。用飽和 NH₄Cl 水溶液隨後用 H₂O (3L) 來終止反應混合物之反應。反應混合物用二氯甲烷 (500 ml x 4) 萃取，有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並濃縮，以提供粗產物，其藉由矽膠 (PE：乙酸乙酯 = 10 : 1) 來

純化，以提供所要之產物 **12A** (18g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 6.93 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.11(s, 3H)。

步驟 6：合成 2-(4-溴基-2-氯基-5-甲基苯基)乙酸甲酯 (13A)

[00448] 將 CuBr₂ (10 mg) 添加到甲基 2-(4-胺基-2-氯基-5-甲基苯基)乙酸甲酯 (1.0 g, 4.68 mmol, 1.0eq)、t-BuONO (580 mg, 1.2 eq)、p-TsOH (972mg, 1.2eq)、TBAB (3.0g, 2.0eq) 之 CH₃CN 溶液(50 ml)，並於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物經濃縮，接著溶解於二氯甲烷(30ml)中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液(20mlx8)、H₂O (10mlx2)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，以提供 1g 之 **13A**，其無需進一步純化可直接地用於下一個步驟中。

步驟 7：合成 2-(2-氯基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁環戊硼烷-2-基)苯基)乙酸甲酯 (14A)

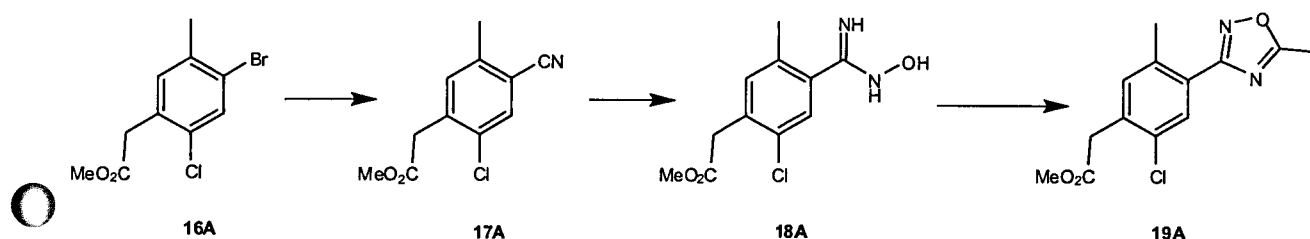
[00449] 在 N₂ 下，將 2-(4-溴基-2-氯基-5-甲基苯基)乙酸甲酯 (2.7 g, 9.78 mmol, 1eq)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二噁環戊硼烷) (3.23 g, 12.72 mmol, 1.3 eq)、KOAc (1.92 g, 19.56 mmol, 2 eq)及 Pd(dppf)Cl₂ (500 mg)之混合物回流於 30 mL 甲苯/THF/H₂O (0.5 ml/0.5 ml/0.25 ml)中 18 小時。這個混合物經過濾，並用水 (50 mL)稀釋濾液，並用 EtOAc (50 mLx3)萃取。有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並濃縮，以得到 1.2 g 之 **14A**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 7.74 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.69 (s,3H), 2.47 (s, 3H), 1.33-1.32 (dd, 12H)。

步驟 8：合成 2-(2-氯基-5-甲基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)乙酸甲酯 (15A)

[00450] 於 N₂ 下，將 2-(2-氯基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁環戊硼烷-2-基)苯基)乙酸甲酯 (0.8 g, 2.46 mmol, 1 eq)、2-氯基-6-甲基吡嗪 e (0.38 g, 2.95 mmol, 1.2 eq)、KOAc (484 mg, 4.94 mmol, 2 eq)及 Pd(dppf)Cl₂ (300 mg)之混合物回流於甲苯/THF/H₂O (3.2ml/3.2 ml/1.6 ml) 中 18 小時。這個混合物經過濾，並用水 (20

mL)稀釋濾液，用 EtOAc (40 mLx3)萃取，有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮，以得到 0.13 g (18 %) 之 **15A**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.497(s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26-7.25 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.73-3.72 (s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.35(s, 3H)。

中間物 F：合成 2-(2-氯基-5-甲基-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸甲酯 (**19A**)



步驟 1：合成 2-(2-氯基-4-氰基-5-甲基苯基)乙酸甲酯 (17A)

[00451] 在 N_2 下，將 2-(4-溴基-2-氯基-5-甲基苯基) 乙酸甲酯 **16A** (4 g, 14.49 mmol, 1 eq)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1.7 g, 14.49 mmol, 1 eq) 及 Zn (94.2 mg, 1.45 mmol, 0.1 eq) 於無水 DMF (40 mL) 中之混合物添加到 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (500 mg) 及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (500 mg)。在 120°C 下，攪拌混合物 1.5 小時，接著冷卻到室溫，用水 (50 mL) 稀釋並用 EtOAc (3x50 mL) 萃取。有機層經合併並用水 (3x50 mL)、鹽水 (2x50 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮，以得到粗產物，用矽膠 (PE/乙酸乙酯=10:1 至 3:1) 藉由管柱層析將其純化，以提供 **17A** (0.4 g, 12%)。

步驟 2：合成 2-(2-氯基-4-(N-羥基甲脒基)-5-甲基苯基) 乙酸甲酯 (18A)

[00452] 將 NaHCO_3 (0.15 g, 1.79 mmol, 2 eq) 添加到 2-(2-氯基-4-氰基-5-甲基苯基) 乙酸甲酯 **17A** (0.2 g, 0.896 mmol, 1 eq) 及 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.125 mg, 1.79 mmol, 2 eq) 之 MeOH 溶液 (5 mL) 中。在 70°C 下攪拌混合物 4 小時，接著冷卻到室溫，並濃縮以移除 MeOH，用水 (20 mL) 稀釋，並用 EtOAc (2x20 mL) 萃取。合併有機

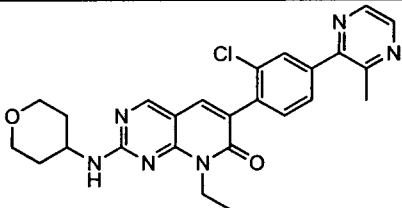
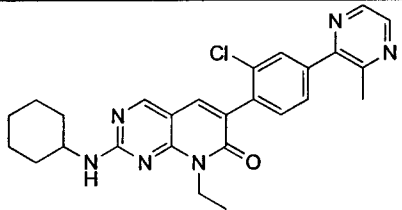
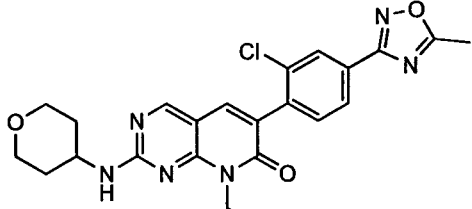
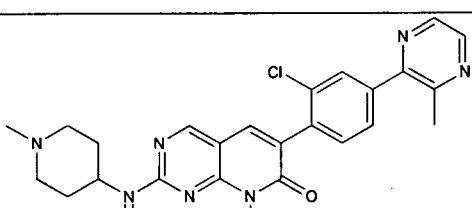
層、經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮，以得到 70 mg 之 **18A**，其無需進一步純化可直接地用於下一個步驟中。

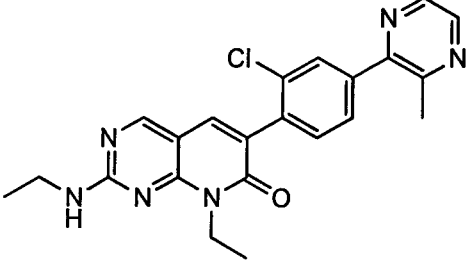
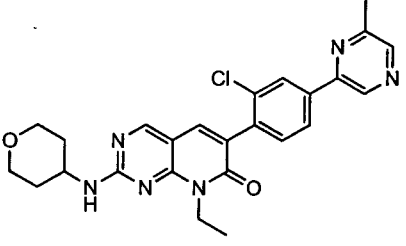
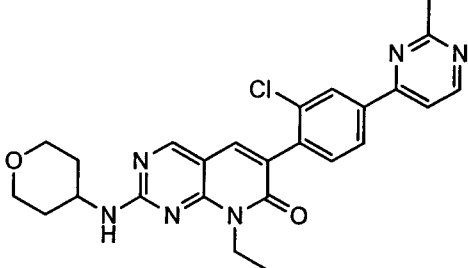
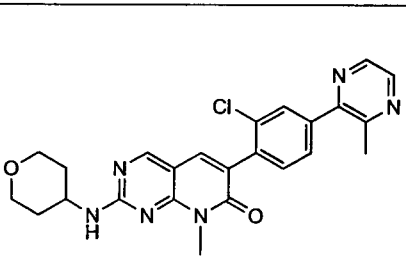
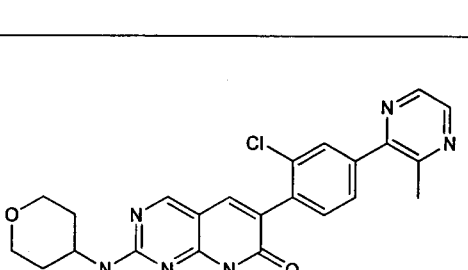
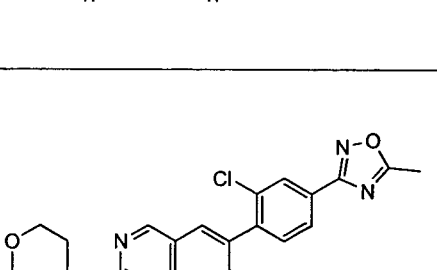
步驟 3：合成 2-(2-氯基-5-甲基-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸甲酯 (19A)

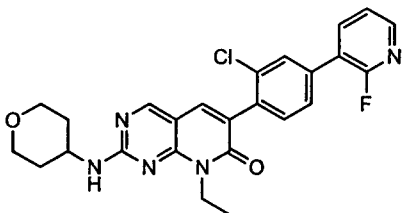
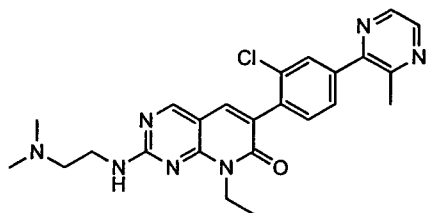
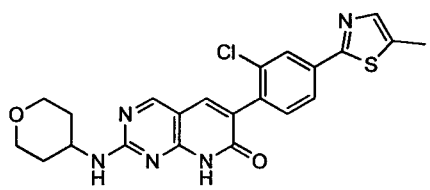
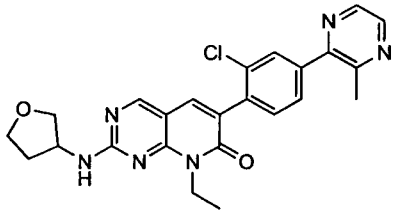
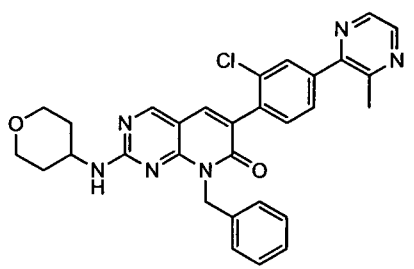
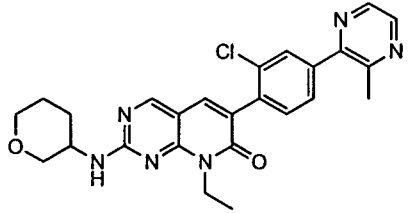
[00453] 將甲基 2-(2-氯基-4-(N-羥基甲脒基)-5-甲基苯基)乙酸甲酯 **18A** (70 mg, 0.27 mmol, 1 eq) 之 Ac_2O 溶液(5 mL)加熱至回流 16 小時。濃縮混合物以移除 Ac_2O ，用 EtOAc (10 mL)稀釋，用 NaHCO_3 (10 mLx3)、鹽水(10 mLx2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮，以提供 30 mg 之 **19A**，其無需進一步純化可直接地使用。

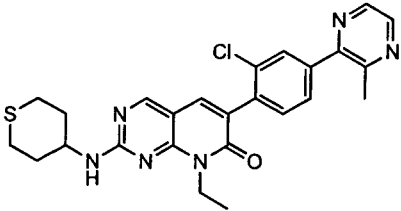
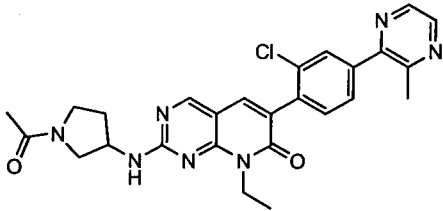
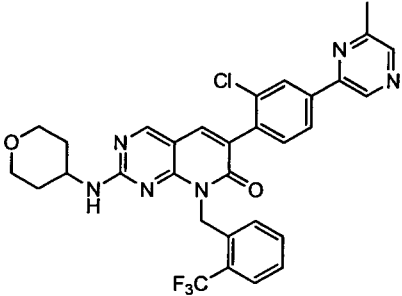
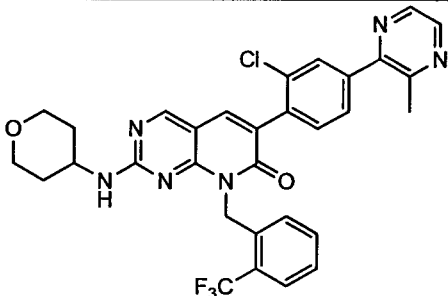
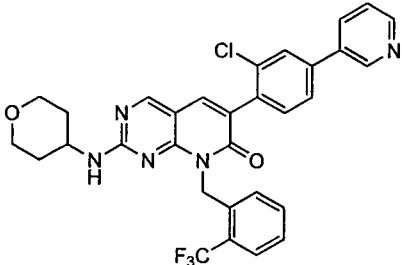
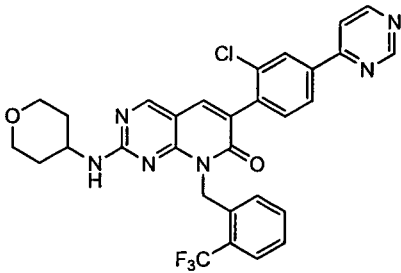
[00454] 使用實施例 1 中所述之方法，使用適當之苯基乙酸酯、醛及胺，來製造表 1 之化合物。藉由製備型 HPLC 純化之後，通常可獲得化合物。

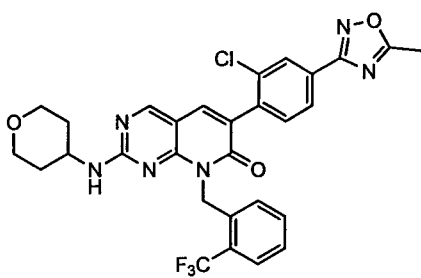
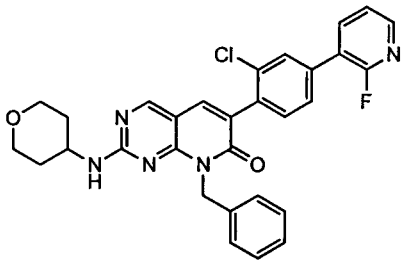
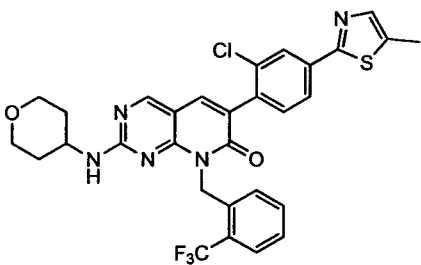
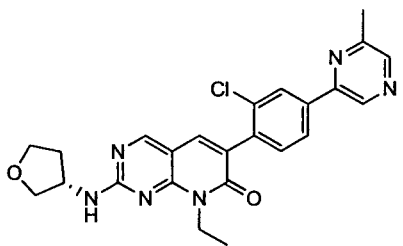
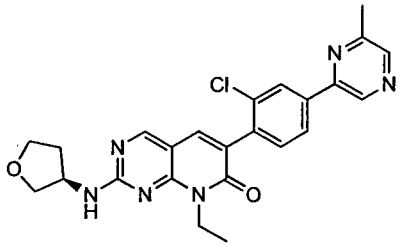
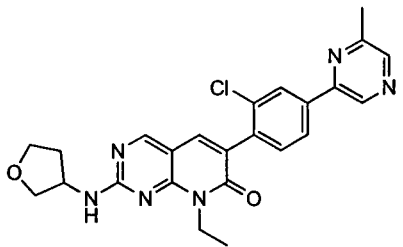
表 1：

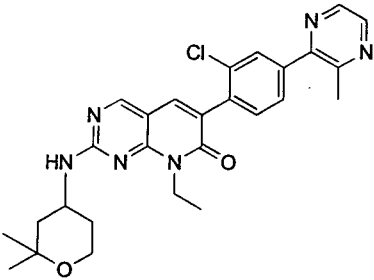
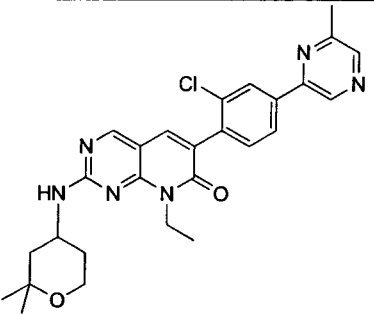
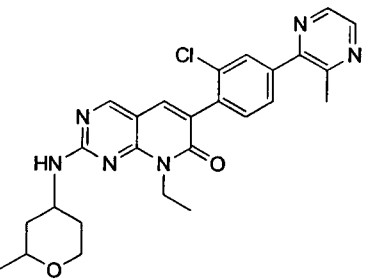
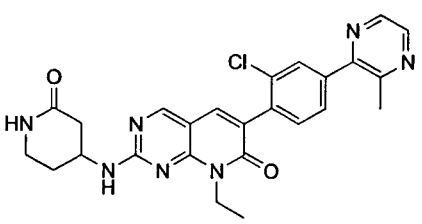
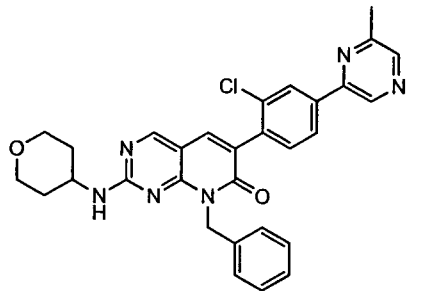
實施例	結構	MW	方法	m/z	Rt
2		477	A	477.2	3.26
3		475.0	A	475.2	4.16
4		466.9	A	467.0	3.53
5		490.0	A	490.2	2.11

6		420.9	A	421.3	3.25
7		477.0	A	477.1	3.55
8		477.0	A	477.2	3.23
9		462.9	A	463.2	2.89
10		448.9	A	449.2	2.50
11		438.9	A	439.0	2.81

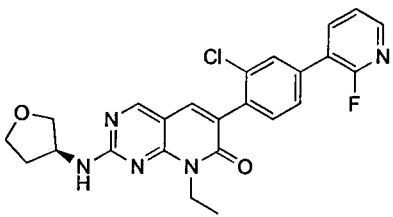
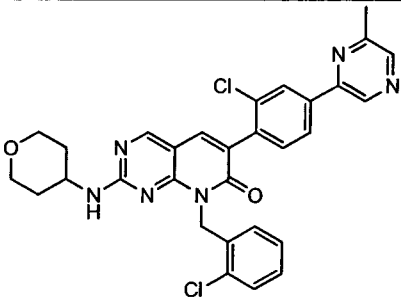
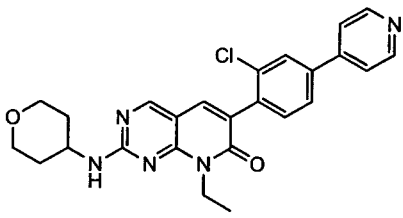
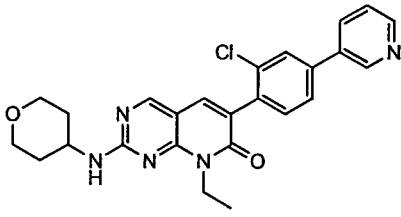
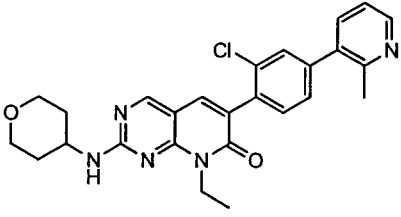
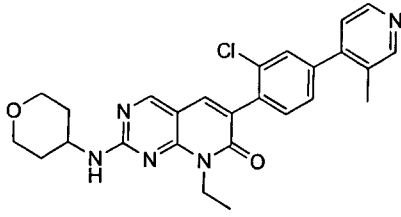
12		479.9	A	480.1	3.54
13		464.0	A	464.2	2.03
14		454.0	A	454.2	3.15
15		462.9	A	463.3	2.92
16		539.0	A	539.2	3.63
17		477.0	A	477.2	1.07

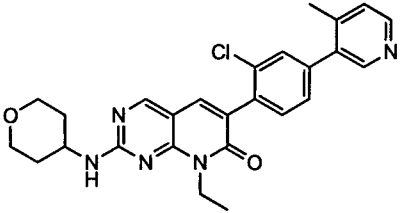
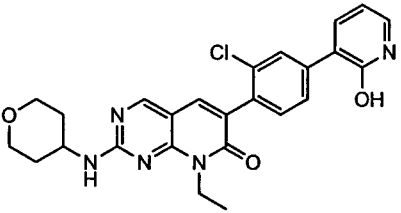
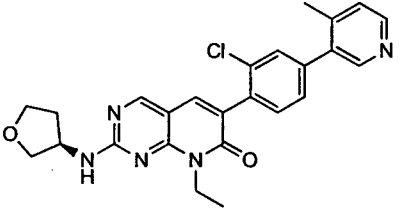
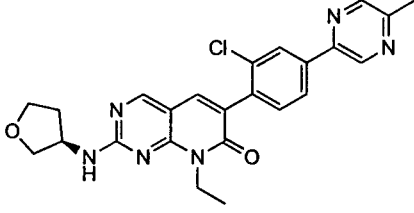
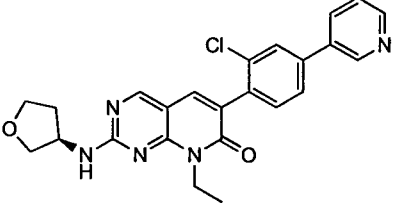
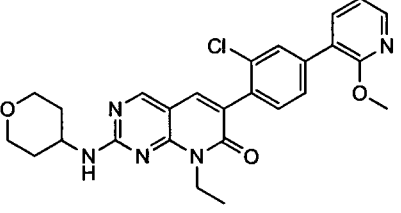
18		493.0	C	493.1	3.69
19		504.0	A	504.3	2.78
20		607.0	A	607.2	4.42
21		607.0	A	607.3	4.13
22		592.0	E	592.3	3.18
23		593.0	A	593.2	4.03

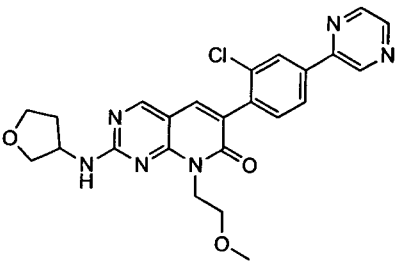
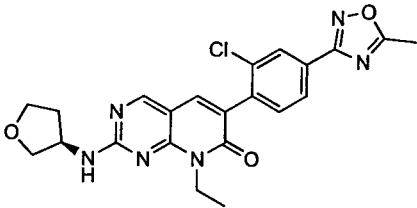
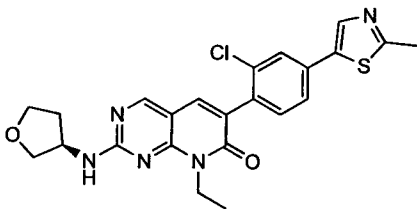
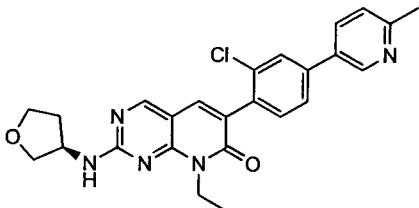
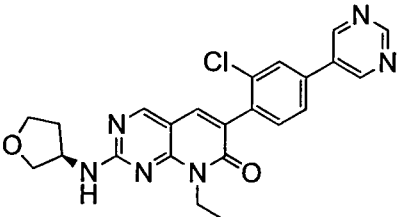
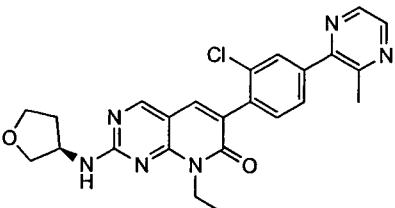
24		597.0	A	597.2	4.33
25		542.0	A	542.3	4.01
26		612.1	A	612.2	4.66
27		462.9	A	463.3	3.33
28		462.9	A	463.0	3.32
29		462.9	A	463.2	3.28

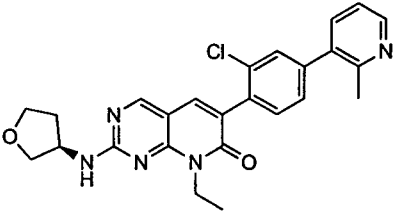
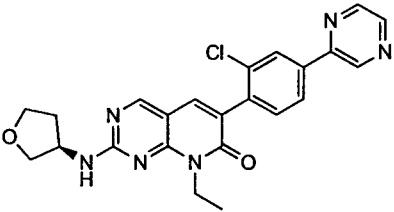
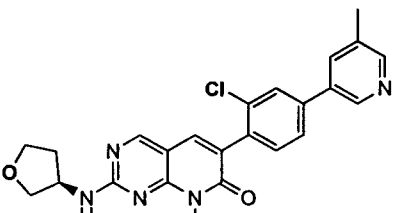
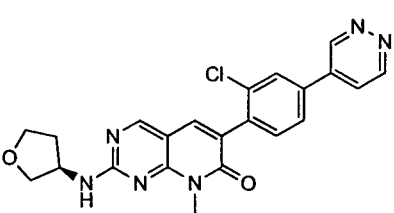
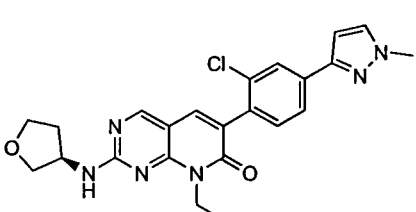
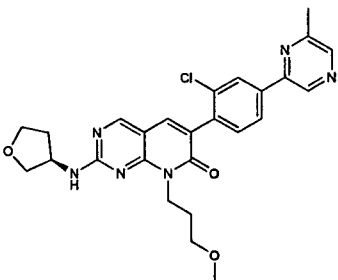
30		505.0	A	505.3	3.37
31		505.0	A	505.2	3.48
32		491.0	A	491.2	3.34
33		490.0	A	490.2	2.59
34		539.0	A	539.2	3.91

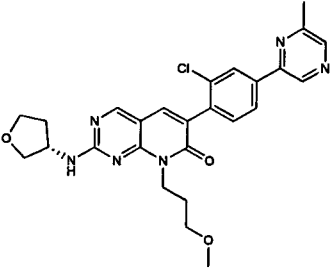
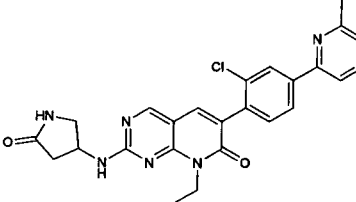
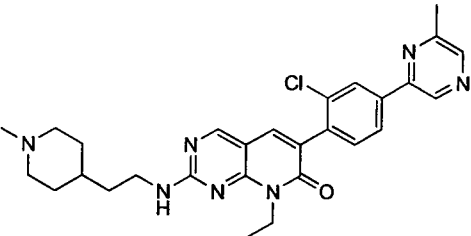
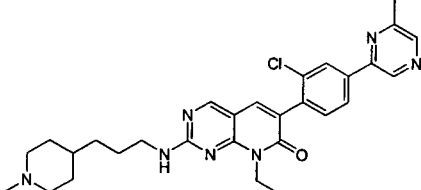
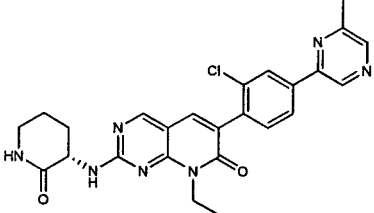
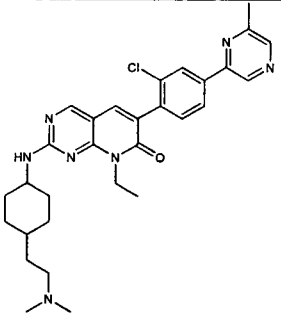
35		504.0	A	504.2	2.82
36		557.0	A	557.3	4.03
37		505.0	A	505.3	3.91
38		505.0	A	505.4	3.614
39		465.9	A	466.1	3.42
40		465.9	A	466.1	3.41

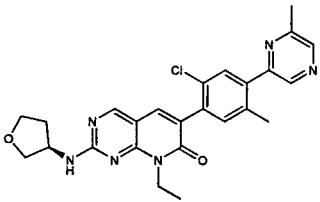
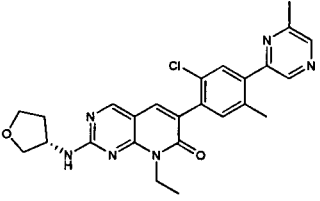
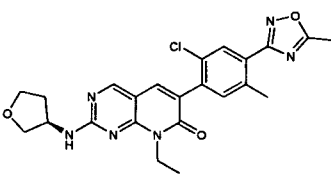
41		465.9	A	466.2	3.41
42		573.5	A	575.0	1.26
43		462.0	C	462.1	2.20
44		462.0	A	462.3	2.32
45		476.0	A	476.3	2.18
46		476.0	A	476.2	2.75

47		476.0	A	476.3	2.37
48		478.0	A	478.2	2.98
49		462.0	B	462.3	2.59
50		462.9	C	463.2	3.94
51		447.9	C	448.3	2.67
52		492.0	C	492.3	4.62

53		478.9	C	479.2	3.49
54		452.9	C	453.2	4.00
55		468.0	C	468.1	3.92
56		462.0	C	462.3	2.65
57		448.9	C	449.2	2.49
58		462.9	C	463.3	3.60

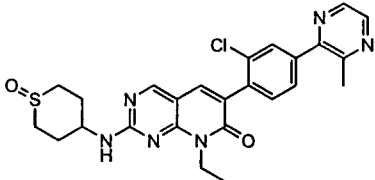
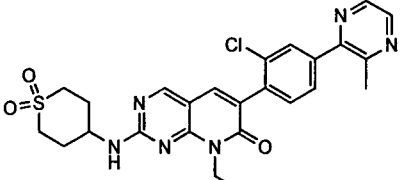
59		462.0	C	462.2	2.62
60		448.9	C	449.2	3.69
61		462.0	C	462.3	2.80
62		448.9	C	449.2	3.14
63		450.9	C	451.1	3.70
64		507.0	C	507.3	3.94

65		507.0	C	507.2	3.82
66		475.9	C	476.3	3.37
67		518.1	C	518.3	3.01
68		532.1	C	532.4	3.17
69		490.0	C	490.3	3.43
70		546.1	C	546.4	3.42

71		477.0	D	477.3	3.99
72		477.0	F	477.3	3.99
73		466.9	F	467.0	4.32

[00455] 藉由實施例 18 中四氫嘧啶之氧化反應，使用 *m*-CPBA，來合成表 2 中之化合物。

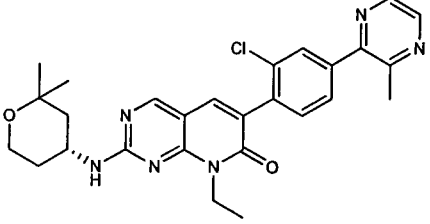
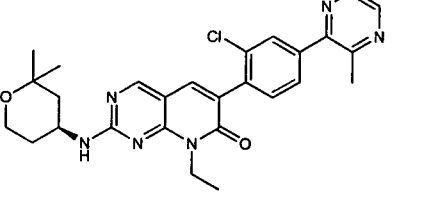
表 2

編號	化合物 ID	結構	MW	方法	<i>m/z</i>	Rt
74	FRAX000964		509.0	A	509.2	2.57
75	FRAX000968		525.0	E	525.2	2.80

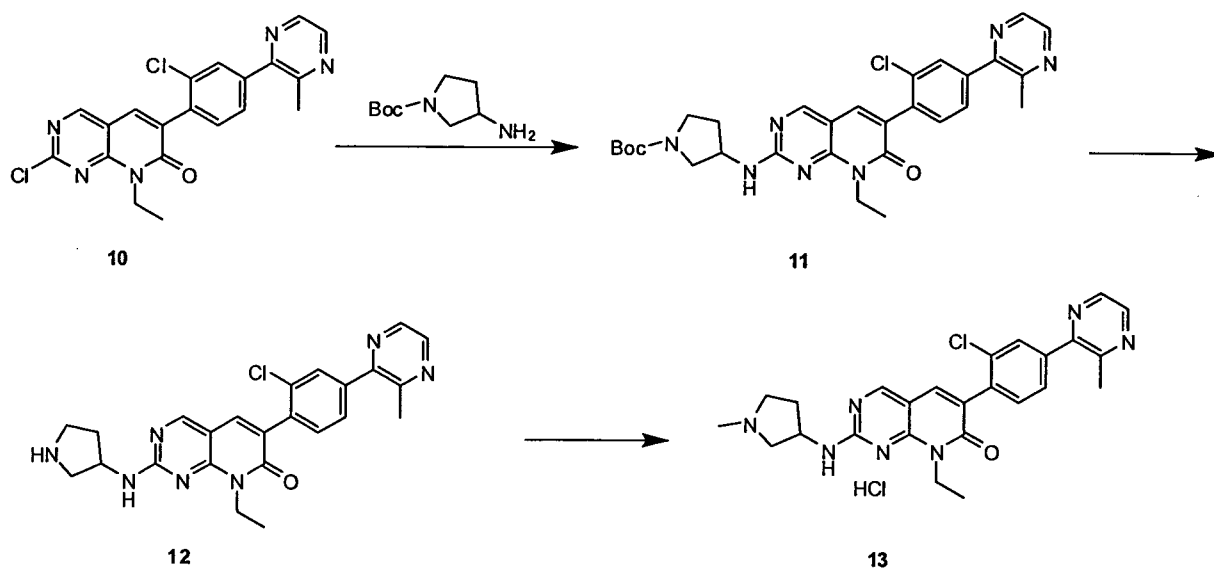
[00456] 使用對掌性 HPLC 純化顯示於實施例 30 中之消旋混合物，來分離出表 3 中之化合物 (條件：儀器：Thar 製備型 SFC 80。管柱：

ChiralPak AD-H, 250×30 mm I.D.。動相：A 為 CO₂，B 為 EtOH。
 梯度：A : B = 60 : 40。流速：65 mL/min。化合物溶解於 MeOH 中
 達 2mg/ml。注射：每次注射為 3 mL)。

表 3

編號	結構	MW	方法	m/z	Rt
76		505.0	C	505.2	4.04
77		505.0	C	505.1	4.04

實施例 78：合成 6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-乙基
 -2-((1-甲基吡咯啉-3-基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(13)



步驟 1：合成 3-((6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-乙基-7-側
 氧-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(11)
 [00457] 在回流下，攪拌 2-氯基-6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-
 8-乙基吡啶并

[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 **10** (0.5 g, 1.21 mmol)及 3-胺基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.45 g, 2.42 mmol)及 Et₃N (122 mg, 1.21 mol)於異丙醇 (5 mL) 中之混合物 18 小時。以 LCMS 監測反應物直到反應完成。蒸發這個混合物，以得到呈黃色固體狀之化合物 **11** (0.4 g)。

步驟 2：合成第三丁基 6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-乙基-2-(吡咯啉-3-基胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(12)

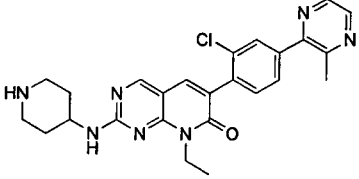
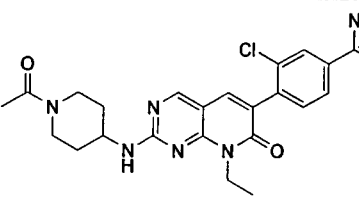
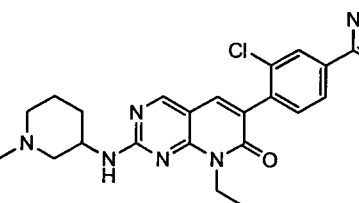
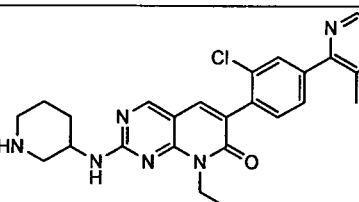
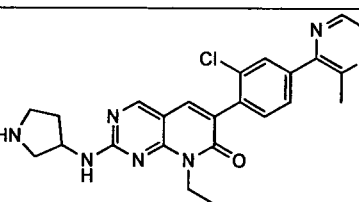
[00458] 以將溫度保持在 0°C 之速率下，將 HCl-MeOH 溶液 (10 mL, 4N) 逐滴添加到 **11** (0.4 g, 0.71 mmol)之 MeOH 溶液(10 mL)中。在室溫下，攪拌反應混合物 3 小時。這個混合物經蒸發，並藉由製備型 HPLC 加以純化，以提供 **12** (250 mg)。LCMS m/z 462.17 (M+H)⁺。

步驟 3：合成 6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-乙基-2-((1-甲基吡咯啉-3-基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(13)

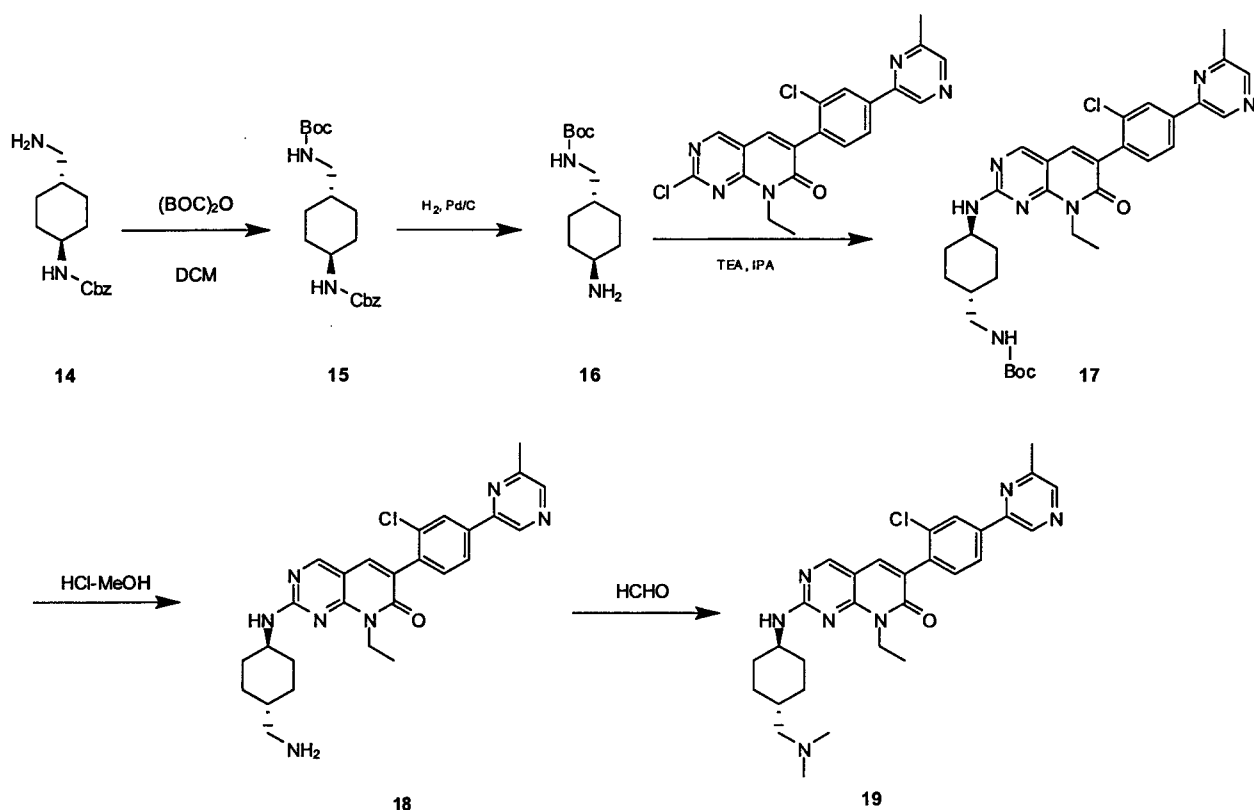
[00459] 在 0°C 下，將於 THF(1 mL)中之甲醛溶液(114.37 mg, 1.41 mmol, 37%於 H₂O 中)分次逐滴添加到 **12** (200 mg, 0.94 mmol)之 THF (4 mL)及二氯甲烷(5 mL) 溶液中。在室溫下，攪拌反應混合物 20 分鐘。接著於 0 °C 添加 Na(AcO)₃BH (2.98 g, 14.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物過夜。以 LCMS 監測反應物直到反應完成。蒸發此混合物，接著藉由製備型 HPLC 純化，以提供 **13** (60 mg)。LCMS m/z 467.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67-7.65 (dd, 1H), 7.52-7.50 (dd, 1 H), 4.48-4.47 (br, 2H), 4.34-4.32 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.24 (t, 3H)。

[00460] 使用描述於實施例 78 中之方法，使用適當之醛、胺及乙酸苯酯，來製造表 4 中之化合物。在藉由製備型 HPLC 純化之後，通常可獲得化合物。經由與二級或一級胺之乙酸酐反應，來製造乙醯化之化合物。

表 4

編號	結構	MW	方法	m/z	Rt
79		476.0	A	476.1	2.15
80		518.0	E	518.3	2.99
81		490.0	A	490.3	2.11
82		476.0	A	476.3	2.18
83		462.0	A	462.3	2.04

實施例 84：合成 6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-2-((反-1,4)-4-((二甲基胺基)甲基)環己基氨基)-8-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (19)



步驟 1：合成中間物 15

在 0°C 下，將 (Boc)₂O (2.07 g, 9.5 mmol) 之二氯甲烷溶液 (25 mL) 逐滴添加至 ((反-1,4)-4-(胺基甲基)環己基)胺甲酸苯甲酯 **14** (2.5 g, 9.5 mmol) 及 Et₃N (4 mL, 28.5 mmol) 之二氯甲烷溶液 (75 mL) 中。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時，接著用二氯甲烷 (3×500 mL) 萃取。經合併之有機層用鹽水 (2×100 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並濃縮，以提供呈白色固體狀之化合物 **15** (2.9 g, 85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35-7.32 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 2.87-2.86 (dd, 2H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.21-1.17 (m, 2H), 1.01-0.98 (m, 2H)。

步驟 2：合成 ((反-1,4)-4-胺基環己基)甲基)胺甲酸第三丁酯 (16)

在 Ar 下，將化合物 **15** (2.9 g, 8 mmol) 之甲醇溶液 (100 mL) 添加到 10% Pd/C (1.5 g) 中。在 H₂ (50 psi) 中，於室溫下，攪拌混合物 4 小時。反應完成之後，通過矽藻土墊過濾溶液，並在減壓下濃縮，以提供 **16** (1.5 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.88-2.87 (dd, 2H), 2.69 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 2H)。

步驟 3：合成 ((反-1,4)-4-(6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.5 g, 1.21 mmol) 及 **16** (0.55 g, 2.42 mmol) 及 Et₃N (122 mg, 1.21 mol) 於異丙醇 (5 mL) 中之混合物 18 小時。以 LCMS 反應物監測直到反應完成。蒸發此混合物，以得到呈黃色固體狀之粗化合物 **17** (0.4 g)。

於回流下，攪拌 2-氯基-6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (0.5 g, 1.21 mmol) 及 **16** (0.55 g, 2.42 mmol) 及 Et₃N (122 mg, 1.21 mol) 於異丙醇 (5 mL) 中之混合物 18 小時。以 LCMS 反應物監測直到反應完成。蒸發此混合物，以得到呈黃色固體狀之粗化合物 **17** (0.4 g)。

步驟 4：合成 2-(((反-1,4)-4-(胺基甲基)環己基)胺基)-6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (**18**)

將 HCl-MeOH 溶液 (10 mL, 4N) 以將溫度保持在 0°C 之速率下逐滴添加到 **17** (0.3 g, 0.50 mmol) 之 MeOH 溶液 (10 mL) 中，接著於室溫下攪拌反應混合物 3 小時。以 LCMS 監測反應物直到反應完成。

蒸發此混合物，並藉由製備型 HPLC 純化，以提供 **18** (30 mg)。LCMS m/z 504.22 (M+H)⁺。

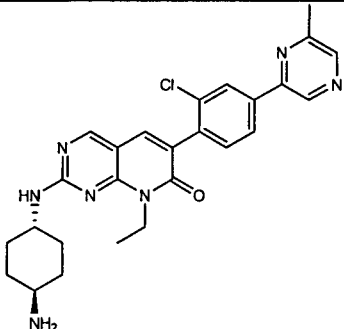
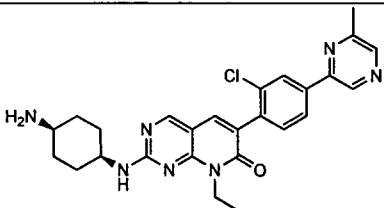
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26-8.25 (s, 1H), 8.15-8.12 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55-7.53 (dd, 1H), 4.32-4.31 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.48-2.47 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.32-1.29 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 3H), 1.10-1.04 (m, 2H)。

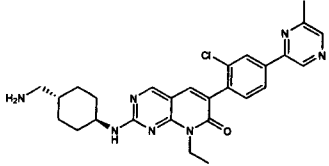
步驟 5：合成 6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-2-(((反-1,4)-4-((二甲基胺基)甲基)環己基)胺基)-8-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (19)

在 0°C 下，將於 THF (1 mL)中之甲醛溶液(77.84 mg，0.96 mmol，37%於 H₂O 中)逐滴添加到 18 (200 mg, 0.40 mmol)之 THF (4 mL) 及二氯甲烷(5 mL)溶液中。在室溫下攪拌反應混合物 20 分鐘。於 0°C 下將 Na(AcO)₃BH (1.27 g，6 mmol) 添加到反應混合物，並在室溫下攪拌過夜。蒸發該溶液，並藉由製備型 HPLC 純化，以提供 19 (108 mg)。LCMS m/z 532.22 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14-8.12 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54-7.52 (dd, 1 H), 4.32-4.30 (m, 2H), 2.86 (br, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 3H), 1.88 (br, 1H), 1.6-1.30 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 4H), 1.18-1.06 (m, 2H)。

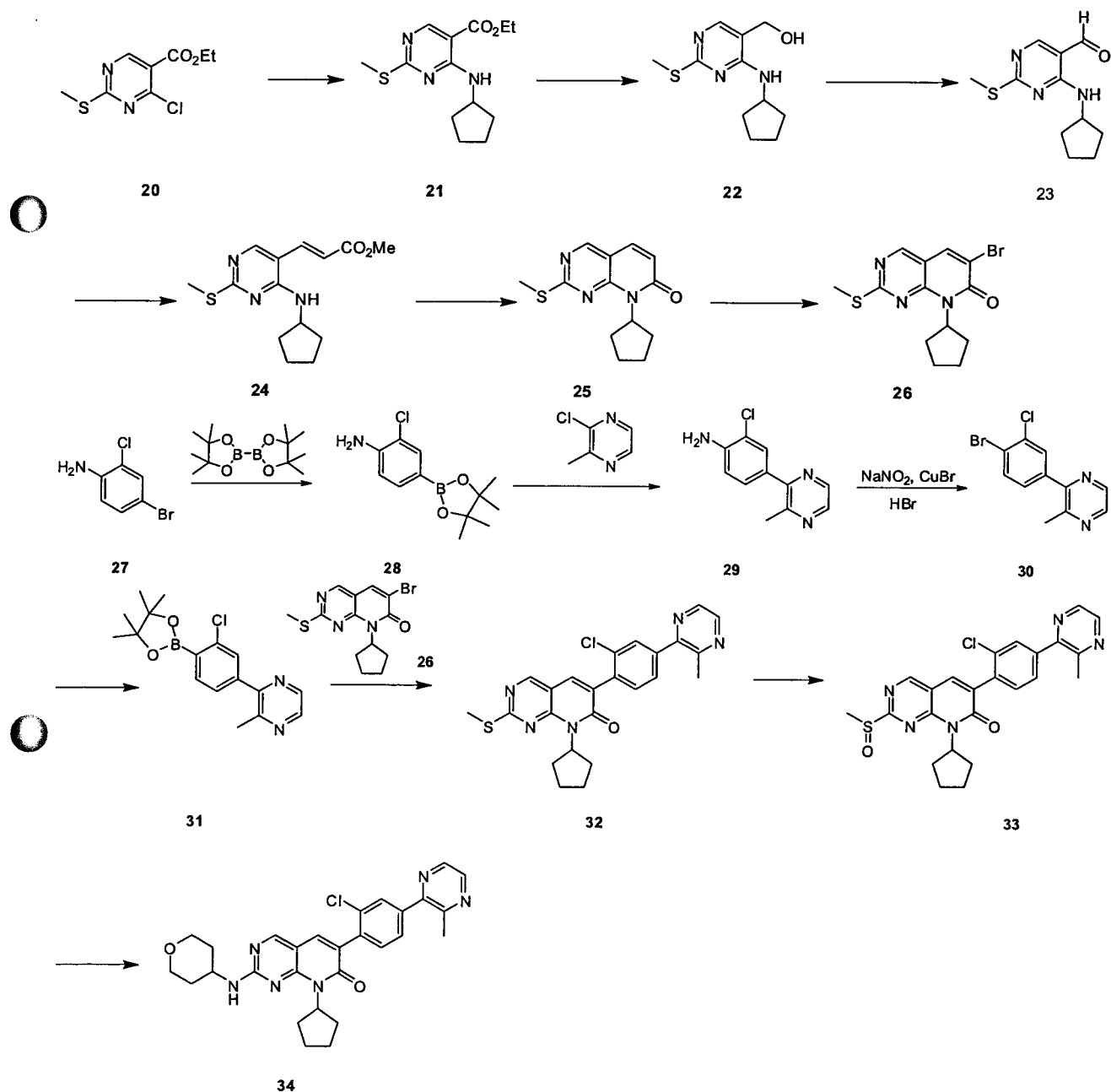
[00461] 使用描述於實施例 84 中之方法，使用適當之醛、胺及乙酸苯酯，來製造表 5 中之化合物。通常在藉由製備型 HPLC 純化之後可獲得化合物。

表 5

85		490.0	B	490.1	2.87
86		490.0	B	490.2	3.00

87		504.0	C	504.3	3.12

實施例 88：合成 6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-環戊基-2-((四氫-2H-嘧喃-4-基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(34)



步驟 1：合成(環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(21)

[00462] 在室溫下，將環戊胺(18.72 g, 220 mmol)添加到化合物 **20** (25.59 g, 110 mmol) 之 THF 溶液(500 mL)中。在室溫下，攪拌反應

混合物 1 小時。於真空中濃縮混合物，添加水 (100 mL)，接著用 EtOAc (200 mL) 萃取。經合併之有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並蒸發。在矽膠上(乙酸乙酯：PE=1：10)藉由管柱層析純化粗產物，以提供 **21** (25.3 g) 之純產物。

步驟 2：合成 (4-(環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醇(**22**)

[00463] 於 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之下，分次將 LiAlH_4 (5.12 g, 135 mmol) 添加到化合物 **21** (25.23 g, 90 mmol) 之 THF 溶液(500 mL)中。在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物 1 小時。在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下，依序添加水 (5 ml)、10% NaOH 水溶液 (5 ml) 和水 (5 mL)。混合物用乙酸乙酯 (3*200 mL) 萃取。經合併之有機相用鹽水 (3*100 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥、過濾並蒸發，以得到 21.54 g 粗產物 **22**。該粗產物無需進一步純化可用於下一個步驟中。

步驟 3：合成 4-(環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛(**23**)

[00464] 將化合物 **22** (21.54 g, 90 mmol)、 MnO_2 (39.11 g, 450 mmol) 於二氯甲烷 (500 ml) 之混合物回流 18 小時。混合物經過濾、蒸發，接著於矽膠(乙酸乙酯：PE=1：10)上藉由管柱層析純化，以提供 **23** (11.9 g, 56% 產率)。

步驟 4：合成 (E)-甲基 3-(4-(環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)丙烯酸酯 (**24**)

[00465] 在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之下，將 THF (50 mL) 中之乙基乙氧基(乙基過氧甲基)膦羧酸酯 (12.33 g, 55 mmol) 添加到 NaH (60%) (2.10 g, 55 mmol) 於 THF (100 ml) 中之混合物中。在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下，攪拌混合物 0.5 小時。在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下，將 THF (50 mL) 中之化合物 **23** (11.87 g, 50 mmol) 添加到這個懸浮液中。於室溫下攪拌混合物 6 小時。在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之下，逐滴添加水 (100 ml)。添加乙酸乙酯 (200 mL) 及 NaCl 飽和水溶液 (100 mL)。分離兩個相，用 K_2CO_3 飽和水溶液 (100 mL) 及水 (100 mL) 洗滌有機層。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並蒸發。於矽膠(乙酸乙酯：PE=1：10)上藉由管柱層析純化該粗產物，以提供 **24** (13.8 g) 之純產物。

步驟 5：合成 8-環戊基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(25)

[00466] 在 120°C 下，攪拌化合物 **24** (13.83 g, 45 mmol)、DBU (20.55 g, 135 mmol) 於 NMP (100 mL) 之混合物 4 小時。冷卻至室溫後，添加水 (1000 mL)。過濾該混合物。用 H₂O 洗滌該固體，並乾燥，以得到粗產物。粗產物於矽膠(乙酸乙酯：PE=1：10)上經由管柱層析來加以純化，以提供 **25** (7.84 g)。

步驟 6：合成 6-溴基-8-環戊基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(26)

[00467] 於室溫下，攪拌化合物 **25** (7.84 g, 30 mmol)、NBS (5.80 g, 33 mmol) 於 DMF (60 mL) 中之混合物過夜。添加水 (600 mL)。過濾該混合物。用 H₂O 洗滌固體，並乾燥，以得到粗產物。該粗產物於矽膠(乙酸乙酯：PE=1：10)上經由管柱層析加以純化，以提供 **26** (6.80 g)。

步驟 7：合成 2-氯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁環戊硼烷-2-基)苯胺 (28)

[00468] 於 N₂ 下，將化合物 4-溴基-2-氯基苯胺 **27** (28 g, 0.135 mol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二噁環戊硼烷) (44.76 g, 0.176 mol)、KOAc (16.66 g, 0.17 mol) 及 Pd(dppf)Cl₂ (5.4 g) 之混合物回流於 300 mL 無水二噁烷中 18 小時。此混合物經過濾，且濾液用水 (500 mL) 稀釋，並用 EtOAc (3x200 mL) 萃取。有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並濃縮，以提供 50 g 之粗製物 **28**，其直接地使用於下一個步驟。LCMS m/z 254 (M+H)⁺

步驟 8：合成 2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯胺 (29)

[00469] 在 100 °C 下，攪拌 2-氯基-3-甲基吡嗪 (5 g, 38.89 mmol)、KOAc (7.62 g, 77.78 mmol)、2-氯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁環戊硼烷-2-基)苯胺 (11.11 g, 50.56 mmol) 及 Pd(dppf)Cl₂ (1 g, 0.1 eq) 於甲苯/THF/H₂O (2：2：1, 70 mL) 中之混合物 15 小時。反應混合物用 H₂O (30 mL) 稀釋、用二氯甲烷 (2x30 mL) 萃取。合併所有有機層，用鹽水 (2x20 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並濃縮。粗混

合物通過矽膠管柱層析(乙酸乙酯：PE=1：1)純化，以提供所要之產物 **11** (3 g)。LCMS m/z 220 ($M+H$)⁺

步驟 9：合成 2-(4-溴基-3-氯基苯基)-3-甲基吡嗪 (30)

[00470] 於氮氣中，在 0 °C 下，將亞硝酸第三丁酯 (3.77 mL，15.03 mmol) 逐滴添加到 2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯胺 (3 g，13.65 mmol) 之乙腈溶液 (30 mL) 中。添加之後，於氮氣中，在 0 °C 下，分次將溴化銅 (II) (3.36 g，15.03 mmol) 添加到上述混合物中。攪拌反應混合物過夜，同時加熱到室溫。濃縮反應混合物，並將水添加到殘留物，接著用乙酸乙酯萃取兩次。合併有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並蒸發，提供粗製物。此粗製物經由矽膠管柱層析 (PE：乙酸乙酯 = 1：1) 加以純化，以提供 2-(4-溴基-3-氯基苯基)-3-甲基吡嗪 **30** (1.2 g)。LCMS m/z 284 ($M+H$)⁺

步驟 10：合成 2-(3-氯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁環戊硼烷-2-基)苯基)-3-甲基吡嗪 (31)

[00471] 於 N₂ 下，將化合物 2-(4-溴基-3-氯基苯基)-3-甲基吡嗪 (1 g，3.52 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二噁環戊硼烷) (1.16 g，4.57 mol)、KOAc (690 mg，7.04 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (200 mg) 之混合物回流於 15 mL 之無水二噁烷中 18 小時。過濾此混合物，並用水 (50 mL) 稀釋濾液，並用 EtOAc (3x20 mL) 萃取。經合併之有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並濃縮，以提供 1.2 g 之粗製物 **31**，其直接使用於下一個步驟。LCMS m/z 331 ($M+H$)⁺

步驟 11：合成 6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-環戊基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (32)

[00472] 在 100 °C 下，攪拌 **26** (1.48 g，4.35 mmol)、KOAc (711 mg，7.26 mmol)、**31** (1.2 g，3.63 mmol) 及 Pd(dppf)Cl₂ (300 mg，0.1 eq) 於甲苯/THF/H₂O (2：2：1，20 ml) 中之混合物 15 小時。反應混合物用 H₂O (30 ml) 稀釋，用二氯甲烷 (30 ml x 2) 萃取。合併所有之有機層，用鹽水 (2x20 ml) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾。此粗製

物經由矽膠管柱層析(PE：乙酸乙酯=1：1)純化，以提供所要之產物 **32** (840 mg)。LCMS m/z 464 ($M+H$)⁺

步驟 12：合成 6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-環戊基-2-(甲亞磺醯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(33)

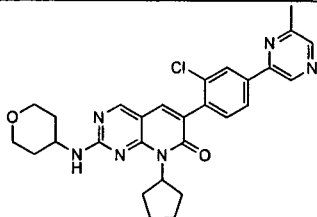
[00473] 在 0–5 °C 之下，將 3-氯基過氧苯甲酸 (153 mg，0.71 mmol，80 %)之二氯甲烷溶液(2 mL) 逐滴添加到化合物 **32** (300 mg，0.64 mmol)之二氯甲烷溶液(10 mL)中。於室溫下攪拌混合物過夜。反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液 (2 x 10 mL) and 水 (10 mL)洗滌，且有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發。獲得呈黃色固體狀之化合物 **33**，且無需純化即可使用 (310 mg，粗製物)。

步驟 13：合成 6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-環戊基-2-((四氫-2H-嘧喃-4-基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(34)

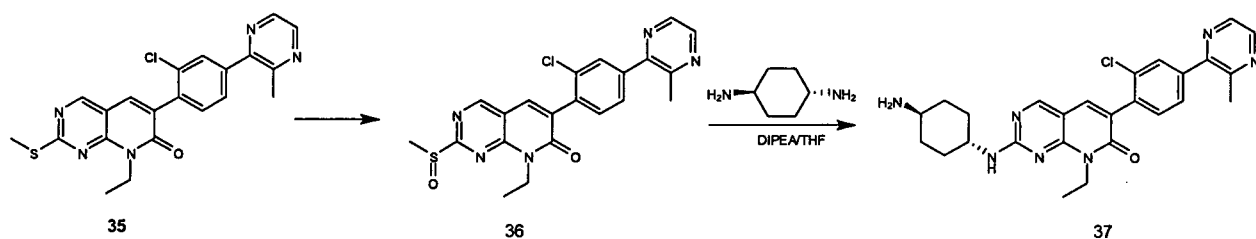
[00474] 於室溫下，攪拌 **33** (310 mg，0.65 mmol)及四氫-2H-嘧喃-4-胺(197.1 mg，1.95 mmol)及 DIPEA (335.79 mg，2.60 mmol)於 THF (8 mL)中之混合物 18 小時。蒸發此混合物，以提供粗化合物，其藉由製備型-HPLC 純化，以提供產物 **34** (153 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm： 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (br, 0.3H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.67-7.65 (dd, 1H), 7.51-7.49 (dd, 1H), 5.93-5.90 (br, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.41-3.35 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.31-2.30 (m, 2H), 1.93-1.71 (m, 6H), 1.62-1.55 (m, 4H)。

[00475] 使用描述於實施例 88 中之方法，於步驟 8 中使用適當之吡嗪，來製造表 6 中之化合物。

表 6

編號	結構	MW	方法	m/z	Rt
89		517.0	A	517.3	4.19

實施例 90：合成 2-(((反-1,4)-4-胺基環己基)胺基)-6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(37)



步驟 1：合成 6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-乙基-2-(甲亞磺醯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(36)

[00476] 在 0-5 °C 之下，將 3-氯基過氧苯甲酸(80 %，4.74 g，0.022 mol)之二氯甲烷溶液(20 mL)逐滴添加 **35** (9.29 g，0.022 mol)之二氯甲烷溶液(80 mL)中。於室溫下，攪拌混合物過夜。反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液 (2 x 20 mL)及水 (20 mL)洗滌，且有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發。獲得呈黃色固體狀之化合物 **36**，並無需進一步純化可使用於下一個步驟中 (10.0 g，粗製物)。

步驟 2：合成 2-(((反-1,4)-4-胺基環己基)胺基)-6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(37)

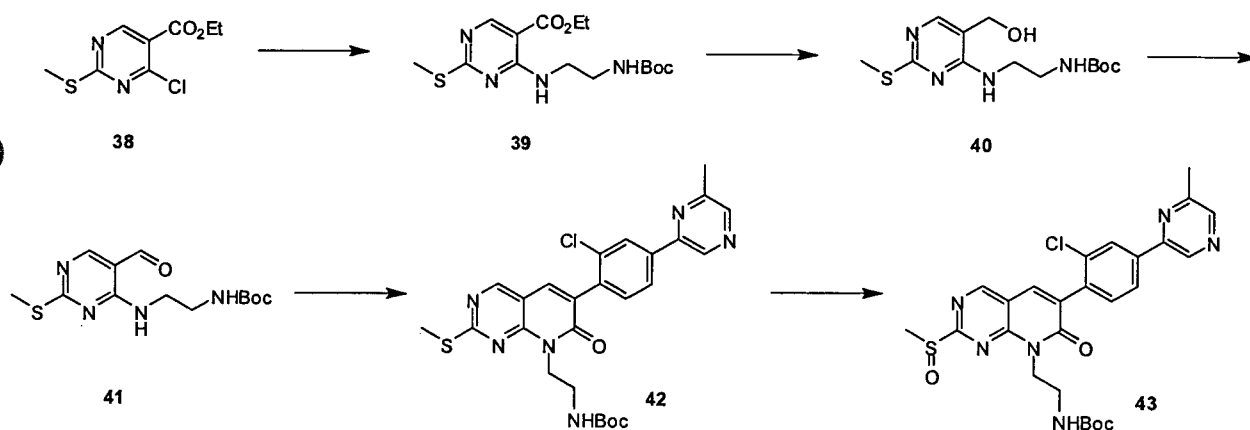
[00477] 在室溫下，攪拌化合物 **36** (1.0 g，0.0023 mol)、化合物 **3** (0.77 g，0.0069 mol)及 DIPEA (1.187 g，0.0092 mol)於 THF (10 mL)中之混合物 18 小時。蒸發混合物，並經由製備型-HPLC 純化粗產物，以提供呈黃色固體狀之化合物 **37** (24 mg，2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：8.68 (m, 1H), 8.56-8.55 (dd, 2H), 8.08 (s, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66-7.65 (dd, 1H), 7.52-7.50 (dd, 1H), 4.32-4.31 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 5H), 1.45-1.41 (m, 4H), 1.24-1.22 (m, 3H)。

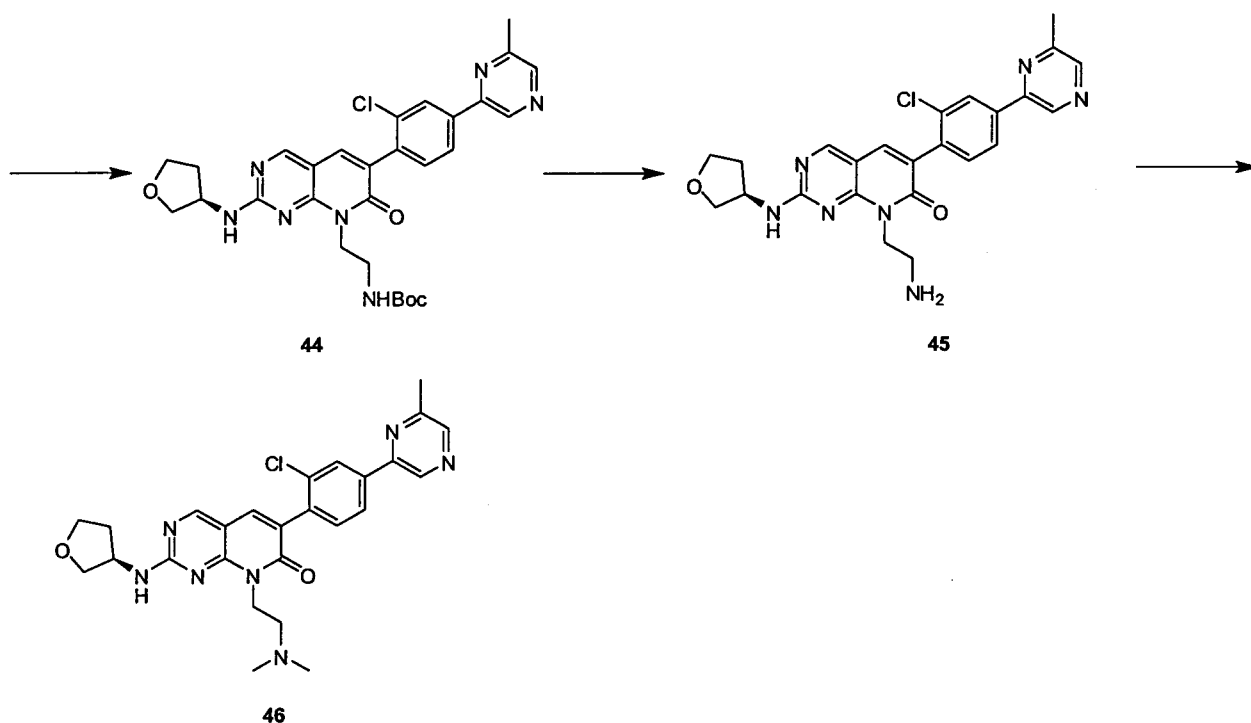
[00478] 使用描述於實施例 90 中之一般方法，於步驟 2 中使用適當之胺，來製造表 7 中之化合物。通常在經製備型 HPLC 純化之後可獲得化合物。

表 7

編號	結構	MW	方法	<i>m/z</i>	R _t
91		517.24	D	518.20	2.65
92		466.9	F	467.2	4.32
93		507.21	F	508.10	2.91
94		479.18	F	480.2	2.76

實施例 95：合成 6-(2-氯基-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(46)





乙酯：PE=1：1→2：1)上經由管柱層析加以純化，以提供呈白色固體狀之(2-((5-(羥基甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)胺甲酸第三丁酯 **40** (2.26 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm： 7.69 (s, 1H), 6.33 (br, 1H), 5.18 (br, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

步驟 3：合成 (2-((5-甲醯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基) 胺基)乙基) 胺甲酸第三丁酯 (41)

[00481] 於 N₂ 下，將 **40** (2.26 g，7.20 mmol)、MnO₂ (6.30 g，72.0 mmol)於二氯甲烷(80 mL)中之混合物加熱至回流過夜。冷卻混合物至室溫、過濾並蒸發，以提供呈白色固體狀之(2-((5-甲醯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基) 胺基)乙基) 胺甲酸第三丁酯 **41** (2.0 g)。該化合物無需進一步純化可直接地使用於下一個步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm： 9.73 (s, 1H), 8.76 (br, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.89 (br 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

步驟 4：合成 (2-(6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-2-(甲硫基)-7-側氧吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7H)-基)乙基)胺甲酸第三丁酯 (42)

[00482] 在 N₂ 之氛圍中，於 70 °C 下，加熱 **41** (490 g，1.57 mmol)、2-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)乙酸甲酯 (436 mg，1.57 mmol)、K₂CO₃ (650 mg，4.71 mmol)於 DMF (10 mL)中之混合物過夜。冷卻到室溫之後，添加冰。過濾混合物，且將濾餅溶解在二氯甲烷中。混合物經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並濃縮，以提供呈黃色固體狀之 **42** (0.75 g)。化合物無需進一步純化可用於下一個步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm： 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95-7.67 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.20-7.19 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 2H), 2.60-2.59 (d, 6H), 1.30 (s, 9H)。

步驟 5：合成 (2-(6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-2-(甲亞磺醯基)-7-側氧吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7H)-基)乙基)胺甲酸第三丁酯 (43)

[00483] 於 N₂ 中，在 -10-0°C 下，於 20 分鐘內，將 **42** (300 mg，0.56 mmol)於二氯甲烷(7.5 mL)中之混合物逐滴添加到 3-氯苯過氧酸 (80%)

(131 mg, 0.61 mmol)之二氯甲烷溶液(3.5 mL)中。攪拌混合物過夜。反應完成之後，用飽和 NaHCO_3 溶液終止混合物之反應。混合物用二氯甲烷(50 mL $\times$ 3)萃取。經合併之有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並蒸發，以提供 350 mg 之粗產物。該粗產物無需進一步純化可使用於下一個步驟中。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95-7.67 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.20-7.19 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 2H), 2.60-2.59 (d, 6H), 1.30 (s, 9H)。

步驟 6：合成 (2-(6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-2-(甲亞磺醯基)-7-側氧吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7H)-基)乙基)胺甲酸第三丁酯 (44)

[00484] 於 N_2 中，在室溫下，攪拌 **43** (350 mg, 0.63 mmol)、DIPEA (163 mg, 1.26 mmol)及(R)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽 (117 mg, 0.95 mmol) 於 THF (20 mL)中之混合物過夜。用 H_2O 終止混合物之反應，並用二氯甲烷(50 mL $\times$ 3)萃取。經合併之有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並蒸發，以提供呈黃色固體狀之 **44** (0.35g)，其無需進一步純化可用於下一個步驟中。

步驟 7：合成 (2-(6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-2-(甲亞磺醯基)-7-側氧吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7H)-基)乙基)胺甲酸第三丁酯 (45)

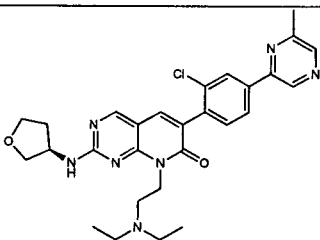
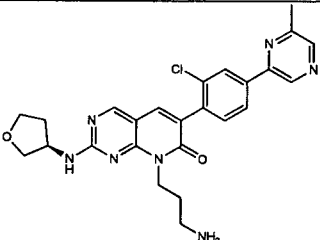
[00485] 將 HCl-MeOH (20 mL, 4N) 以溫度保持在 0°C 下之速率逐滴添加到 **44** (0.35 g, 0.61 mmol)之 MeOH 溶液(7 mL)中。接著於室溫下，攪拌反應混合物 2 小時。混合物經濃縮，並藉由製備型-HPLC 加以純化，以提供 **45** (80 mg)。 $\text{LCMS } m/z$ 478.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.15 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22-8.21 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.21-2.20 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H)。

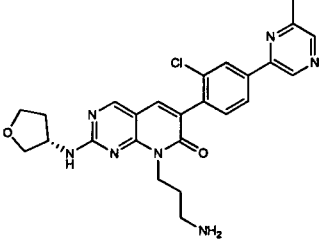
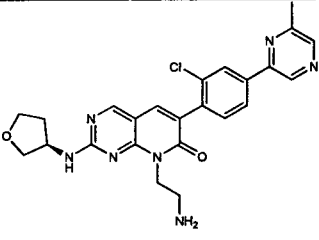
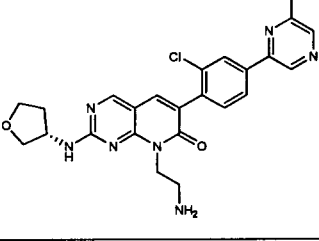
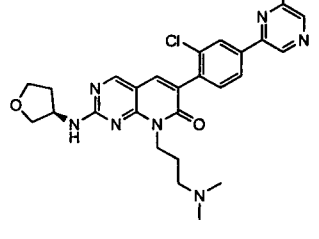
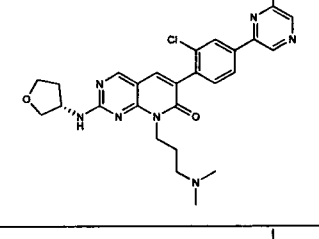
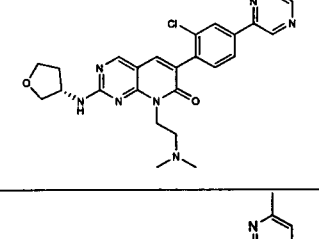
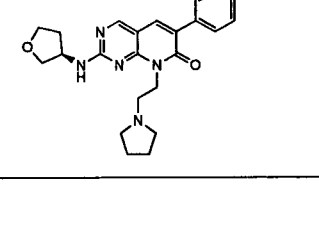
步驟 8：合成 (2-(6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-2-(甲亞磺醯基)-7-側氧吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7H)-基)乙基)胺甲酸第三丁酯 (46)

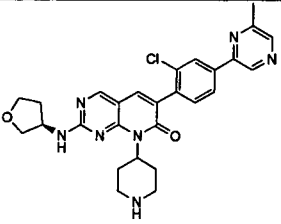
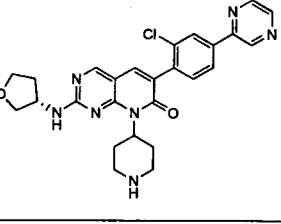
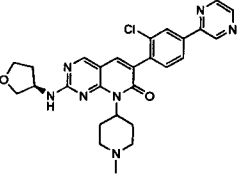
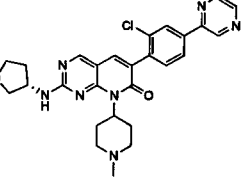
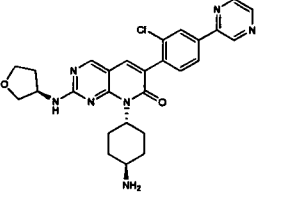
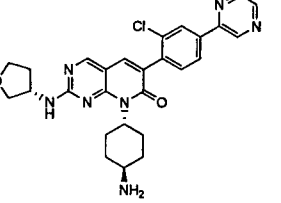
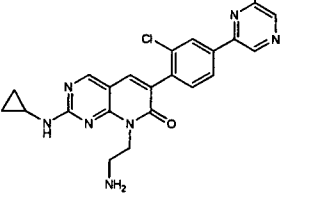
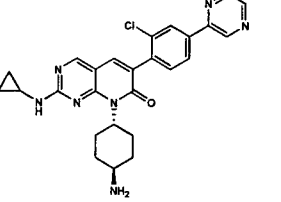
[00486] 使用冰水浴將 **45** (100 mg, 0.21 mmol) 之 THF/二氯甲烷溶液 (2 mL/2 mL) 冷卻到 0°C。將於 THF (1 mL) 中之 HCHO (37% 於水中, 40.8 mg, 0.503 mmol) 逐滴添加到該混合物, 且在 0°C 下, 攪拌溶液 20 分鐘。在 0°C 下, 將 NaBH(OAc)₃ (666.7 mg, 3.14 mmol) 逐滴添加到混合物中, 接著將混合物加溫到室溫下, 並攪拌 2 小時。反應物經濃縮, 接著溶解於二氯甲烷 (5 mL) 中, 並用 NaHCO₃ 飽和水溶液 (10 mL×3) 洗滌。經合併之有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥、濃縮, 並藉由製備型-TLC 加以純化, 以提供 **46** (17.65mg, 16.81%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14-9.12 (dd, 1H), 8.68-8.66 (dd, 1H), 8.56-8.54 (dd, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.84-8.3 (dd, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 4.47-4.39 (dd, 3H), 3.95-3.48 (m, 2H), 3.75-3.74 (m, 1H), 3.72 (br, 1H), 2.59-2.58 (dd, 3H), 2.49-2.48 (br, 2H), 2.23-2.21 (dd, 7H), 1.97-1.96 (br, 1H)。

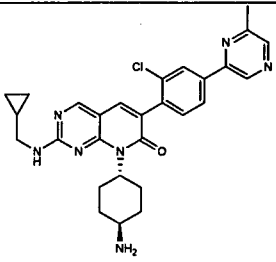
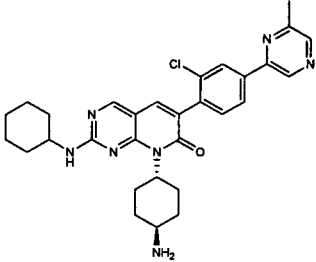
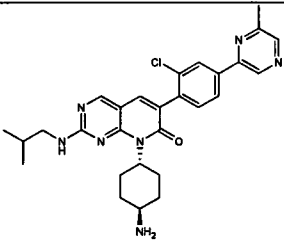
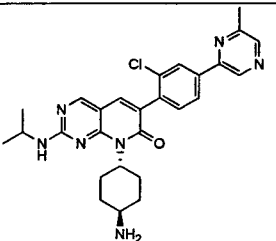
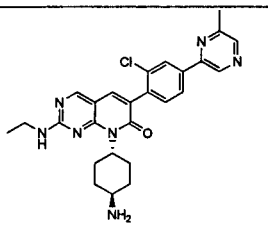
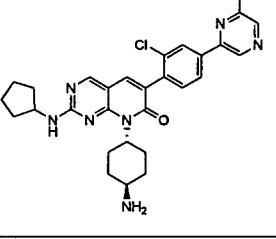
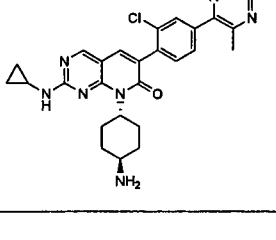
[00487] 使用**實施例** 95 中之方法, 使用適當之苯胺、醛及乙酸苯酯, 來合成表 8 中之化合物。化合物通常藉由製備型 HPLC 或製備型 TLC 純化之後可取得。當鹽形成為較佳時, 將最終類似物溶解於 MeOH 中, 並於室溫下逐滴添加 HCl/EtOAc (4N)。濃縮溶液可得到 HCl 鹽。

表 8

	結構	MW	方法	m/z	Rt
96		533.2	C	534.3	2.94
97		491.2	C	492.3	2.77

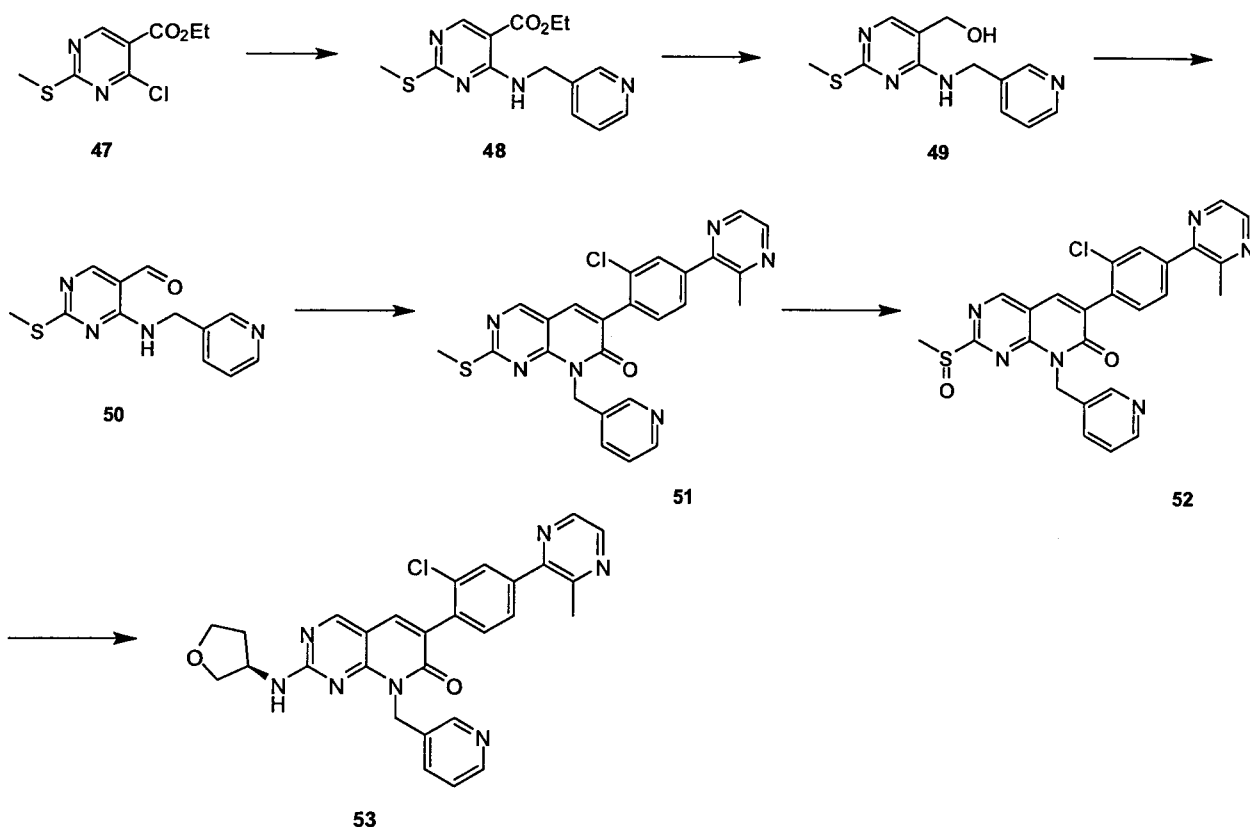
98		491.2	C	492.1	2.71
99		477.2	C	478.1	2.63
100		477.2	C	478.3	2.69
101		519.2	C	520.3	2.85
102		519.2	C	520.3	2.84
103		505.2	C	506.3	2.78
104		532.1	C	532.2	2.89

105		517.20	D	518.20	2.88
106		517.20	D	518.30	2.87
107		531.21	F	532.20	2.69
108		531.21	F	532.2	2.71
109		531.21	D	532.1	2.92
110		531.21	F	532.3	2.75
111		447.16	F	448.0	2.61
112		501.2	F	502.3	3.03

113		515.22	F	516.3	3.32
114		543.25	F	544.3	3.67
115		517.24	F	518.3	3.46
116		503.22	C	504.3	3.21
117		489.20	C	490.10	3.03
118		529.24	C	530.20	3.51
119		501.20	C	502.30	2.78

120		543.25	C	544.3	3.78
121		531.21	C	532.3	3.02

實施例 122：合成 (R)-6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-(吡啶-3-基甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(53)



步驟 1：合成 2-(甲硫基)-4-((吡啶-3-基甲基)胺基)嘧啶-5-甲酸乙酯(48)

[00488] 於 N₂ 中，於室溫下，將吡啶-3-基甲胺(2.16 g，0.02 mol)溶液添加到 47 (2.3 g，0.01 mol)之無水 THF 溶液(30 mL)中。在室溫下，攪拌溶液過夜。添加 H₂O (40 mL)，並二氯甲烷(50 mL×3)用萃取溶液。經合併之有機層用無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並蒸發，以提供 48 (3.04 g)，其無需進一步純化可使用於下一個步驟。

步驟 2：合成 2-(甲硫基)-4-((吡啶-3-基甲基)胺基)嘧啶-5-基)甲醇(49)

[00489] 於 N₂ 中，在 -20 ~ -10°C 之下，將 LiAlH₄ (370 mg, 9.87 mmol) 分次添加到 **48** (2.0 g, 6.58 mmol) 之 THF 溶液 (36 ml) 中。在 -20 ~ -10°C 之下，攪拌混合物 2 小時。將混合物冷卻到 0°C，並添加 H₂O (0.5 mL) 和 10% NaOH 水溶液 (0.5 mL)。混合物用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取。經合併之有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並蒸發。粗產物於矽膠 (乙酸乙酯：PE=1：1→2：1) 上經由管柱層析加以純化，以提供呈白色固體狀之化合物 **49** (1.63 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm：8.43-8.38 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.46-6.45 (m, 1H), 4.66-4.65 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。

步驟 3：合成 2-(甲硫基)-4-((吡啶-3-基甲基)胺基)嘧啶-5-基)甲醛(50)

[00490] 於 N₂ 中，將 **49** (0.8 g, 3.05 mmol)、MnO₂ (2.66 g, 30.5 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之混合物加熱至回流過夜。將混合物冷卻到室溫、過濾並蒸發，以提供呈白色固體狀之化合物 **50** (0.42 g)，其無需進一步純化可使用於下一個步驟。

步驟 4：合成 6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-2-(甲硫基)-8-(吡啶-3-基甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(51)

[00491] 在 N₂ 氛圍中，在 70 °C 下，加熱 **50** (0.82 g, 3.15 mmol)、2-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)乙酸甲酯 (870 mg, 3.15 mmol)、K₂CO₃ (1.31 g, 9.46 mmol) 於 DMF (17 mL) 中之混合物過夜。冷卻至室溫之後，添加冰，並過濾混合物。將過濾餅溶解在二氯甲烷中，以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並濃縮，以提供呈黃色固體狀之 **51** (1.33 g)，其無需進一步純化可使用於下一個步驟。

步驟 5：合成第三丁基 6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-2-(甲亞磺基)-8-(吡啶-3-基甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(52)

[00492] 於 N₂ 中，在 -10-0°C 下，在 20 分鐘內將 3-氯苯過氧酸 (80%) (87 mg, 0.41 mmol) 之二氯甲烷溶液 (2.5 mL) 逐滴添加到 **51** (200 mg, 0.41 mmol) 於二氯甲烷 (5.0 mL) 之混合物中。於室溫下，攪拌混合物過夜。反應完成之後，用飽和 NaHCO₃ 溶液終止混合物之反應。混合物用二氯甲

烷(50 mL×3) 萃取。經合併之有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並蒸發，以提供 **52** (200 mg)，其無需進一步純化可使用於下一個步驟中。

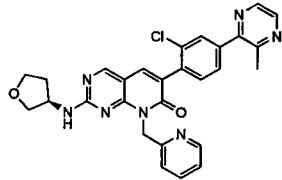
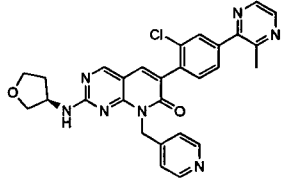
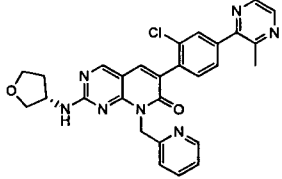
步驟 6：合成 (R)-6-(2-氯基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-(吡啶-3-基甲基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(53**)**

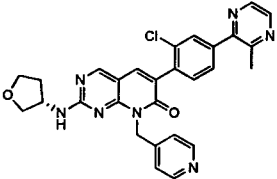
[00493] 於 N₂ 中，在室溫下，將 DIPEA (206 mg, 1.69 mmol) 添加到 **52** (200 mg, 0.40 mmol) 及 (R)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽 (158 mg, 1.19 mmol) 於 THF (4 ml) 中之混合物中。於室溫下攪拌溶液過夜。濃縮混合物，並經由製備型-HPLC 純化殘留物，以提供呈黃色固體狀之化合物 **53** (45 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.73-8.70

(m, 1H), 8.60-8.56 (m, 2H), 8.45-8.43 (m, 1H), 8.28-8.29 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 5.53-5.48 (m, 2H), 4.53-4.41 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 1H)。

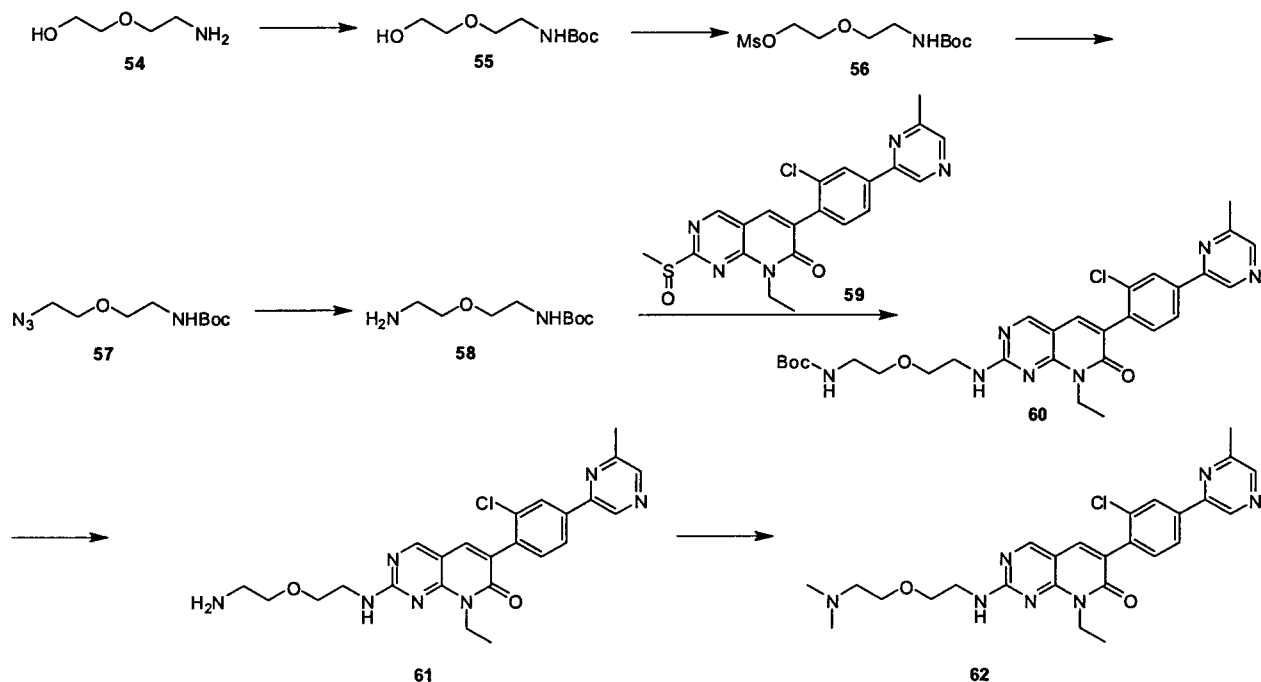
[00494] 使用實施例 122 之方法，使用適當之苯胺、醛及乙酸苯酯，來合成表 9 中之化合物。化合物通常在藉由製備型純化之後取得。

表 9

編號	結構	MW	方法	m/z	Rt
123		526.0	C	526.3	2.74
124		526.0	C	526.3	2.56
125		526.0	C	526.0	2.77

126		526.0	C	263.7	2.59

實施例 127：合成 6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-2-((2-(2-(二甲基胺基)乙氧基)乙基)胺基)-8-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(62)



步驟 1：合成(2-(2-羥基乙氧基)乙基)胺甲酸第三丁酯 (55)

[00495] 在 0°C 下，將 (Boc)₂O (31.17 g, 0.143 mol) 之二氯甲烷溶液 (150 mL) 逐滴添加到化合物 2-(2-胺基乙氧基)乙醇 **54** (15 g, 0.143 mol) 及 Et₃N (60 mL, 0.429 mol) 之二氯甲烷 (300 mL) 中。於室溫下攪拌反應混合物 3 小時。經合併之反應混合物用鹽水 (2×100 mL) 洗滌，以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並濃縮，以提供 (2-(2-羥基乙氧基)乙基)胺甲酸第三丁酯 **55** (30 g)。該產物無需進一步純化可使用於下一個步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66-3.64 (m, 2H), 3.53-3.48 (m, 4H), 3.23-3.21 (t, 2H), 1.43 (s, 9H)。

步驟 2：合成 2-((第三丁氧羰基)胺基)乙氧基)乙基甲磺酸酯 (56)

[00496] 0°C 下，將甲磺醯氯 (18.32 g, 0.16 mol) 之二氯甲烷溶液 (100 mL) 逐滴添加到化合物 (2-(2-羥基乙氧基)乙基)胺甲酸第三丁酯 **55** (30.0 g，

0.146 mol)及 Et_3N (30 mL, 0.219 mol)之二氯甲烷(500 mL)中。於室溫下攪拌反應混合物過夜。用水終止混合物之反應，並以二氯甲烷(3×500 mL)萃取之。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮，以提供 2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)乙氧基)乙基甲磺酸酯 **56** (37 g)。該產物無需進一步純化可使用於下一個步驟中。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.36-4.34 (m, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.30-3.22 (t, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

步驟 3：合成(2-(2-疊氮乙氧基)乙基)胺甲酸第三丁酯 (**57**)

[00497] 將疊氮鈉 (1.76 g, 0.0272 mol)添加到化合物 2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)乙氧基)乙基甲磺酸酯 **56** (7.0 g, 0.0247 mol)之 DMF(150 mL)溶液中。90°C 下，攪拌反應混合物 3 小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，用冷水稀釋之。用 EtOAc (3×500 mL)萃取混合物。經合併之有機層以鹽水(2×100 mL)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮，以提供呈油狀之(2-(2-疊氮乙氧基)乙基)胺甲酸第三丁酯 **57** (5.0 g)。該產物無需進一步純化可使用於下一個步驟中。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.65-3.62 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

步驟 4：合成(2-(2-胺基乙氧基)乙基)胺甲酸第三丁酯 (**58**)

[00498] 於 Ar 中，將 (2-(2-疊氮乙氧基)乙基)胺甲酸第三丁酯 **57** (5.0 g, 0.0217 mol)之甲醇溶液(100 mL)添加到 10 % Pd/C (2.5 g)。於 H_2 (50 psi)中，在室溫下，攪拌混合物過夜。經矽藻土墊過濾之後，於減壓下濃縮有機層，以提供(2-(2-胺基乙氧基)乙基)胺甲酸第三丁酯 **58** (3.0 g)。該產物無需進一步純化可使用於下一個步驟中。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.48-3.45 (m, 4H), 3.23-3.20 (t, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

步驟 5：合成 (2-(2-((6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-乙基-7-側氧-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)乙氧基)乙基)胺甲酸第三丁酯 (**60**)

[00499] 於室溫下，攪拌 **58** (1.0 g, 0.0023 mol) 及 (2-(2-胺基乙氧基)乙基)胺甲酸第三丁酯 **59** (1.4 g, 0.0069 mol) 和 DIPEA (1.18 g, 0.0092 mol) 於 THF (15 mL) 中之混合物 18 小時。蒸發混合物，以提供 **60** (2.0 g)，其無需進一步純化可使用於下一個步驟中。LCMS m/z 580.08 ($M+H$)⁺
 步驟 6：合成 2-((2-(2-胺基乙氧基)乙基)胺基)-6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-8-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(**61**)

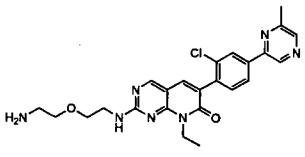
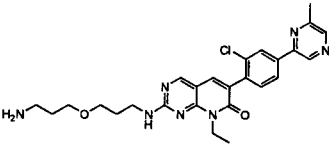
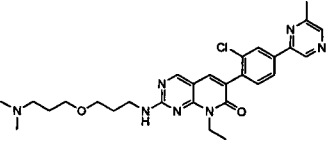
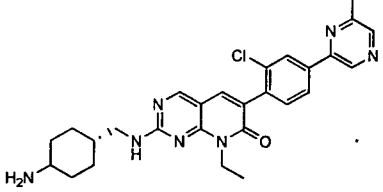
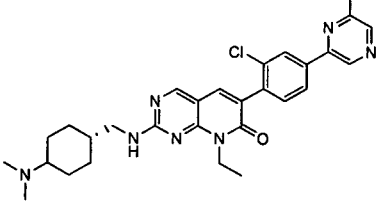
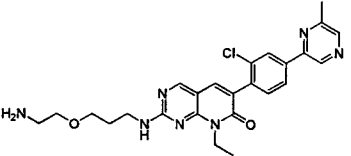
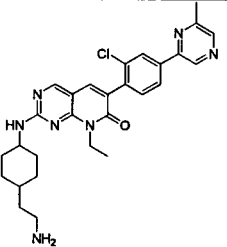
[00500] 以使溫度維持在 0°C 以下之速率，將 HCl-MeOH (20 mL, 4N) 逐滴添加到 **60** (2.0 g, 3.4 mol) 之 MeOH 溶液 (20 mL) 中。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。此混合物經濃縮並藉由製備型-HPLC 加以純化，以提供 **61** (178 mg)。LCMS m/z 480.18 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26-8.25 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, 1H), 7.84 (s, 4H), 7.55-7.53 (dd, 1H), 4.34-4.33 (m, 2H), 3.65 (m, 6H), 3.0-2.97 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.23-1.21 (m, 3H)。

步驟 7：合成 6-(2-氯基-4-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)-2-((2-(2-(二甲基胺基)乙氧基)乙基)胺基)-8-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(**62**)

[00501] 在 0°C 下，將甲醛 (77.84 mg, 0.96 mmol, 37% 於 H₂O 中) 之 THF 溶液 (1 mL) 逐滴分次添加到 **61** (200 mg, 0.40 mmol) 之 THF (5 mL) 和二氯甲烷 (5 mL) 溶液中。於室溫下，攪拌反應混合物 20 分鐘，接著在 0 °C 下分次添加 Na(CH₃COO)₃BH (1.27 g, 6 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物過夜。溶液經蒸發，並藉由製備型-HPLC 加以純化，以提供 **62** (108 mg)。LCMS m/z 508.21 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 4.34-4.32 (br, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.77-2.76 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 1.213-1.22 (m, 3H)。

[00502] 使用實施例 127 中之方法，使用適當之苯胺、醛及乙酸苯酯，來合成表 10 中之化合物。化合物通常在經由製備型 HPLC 純化之後取得。當鹽形成為較佳時，將最終類似物溶解於 MeOH 中，並於室溫下逐滴添加 HCl/EtOAc (4N)。濃縮溶液可得到 HCl 鹽。

表 10

編號	結構	MW	方法	<i>m/z</i>	Rt
128		480.0	D	480.3	2.91
129		508.0	D	508.3	3.04
130		536.1	F	536.3	3.20
131		503.2	F	504.4	3.13
132		531.3	F	532.2	3.01
133		466.9	D	494.3	2.69
134		518.1	D	518.2	3.17

實施例 10：活體外 PAK 抑制檢定

[00504] 在孔中於 1% DMSO (最終) 中篩選化合物。對於 10 點滴定，進行 3 倍系列稀釋。將所有肽/激酶之混合物在適當激酶緩衝液中稀釋至 2X 工作濃

[00506] PAK1



[00509] 將 2X PAK2 (PAK65) / Ser/Thr 20 混合物製備於 50 mM HEPES pH 7.5、0.01% BRIJ-35、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA 之中。最終 10 μL 激酶反應物由 0.29 - 6 ng PAK2 (PAK65)及 2 μM Ser/Thr 20 於 50

mM HEPES pH 7.5、0.01% BRIJ-35、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA 中所組成。在培養激酶反應物 1 小時之後，添加 5 μ L 之 1：256 稀釋的顯影試劑 A。

[00510] PAK3

[00511] 將 2X PAK3 / Ser/Thr 20 混合物製備於 50 mM HEPES pH 7.5、0.01% BRIJ-35、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA 中。最終 10 μ L 激酶反應物由 2.25 - 22 ng PAK3 及 2 μ M Ser/Thr 20 於 50 mM HEPES pH 7.5、0.01% BRIJ-35、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA 中所組成。在培養激酶反應物 1 小時之後，添加 5 μ L 之 1：256 稀釋的顯影試劑 A。

[00512] PAK4

[00513] 將 2X PAK4 / Ser/Thr 20 混合物製備於 50 mM HEPES pH 7.5、0.01% BRIJ-35、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA 之中。最終 10 μ L 激酶反應物由 0.1 - 0.75 ng PAK4 及 2 μ M Ser/Thr 20 於 50 mM HEPES pH 7.5、0.01% BRIJ-35、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA 中所組成。在培養激酶反應物 1 小時之後，添加 5 μ L 之 1：256 稀釋的顯影試劑 A。

檢定對照

[00514] 下列對照係針對每個個別的激酶而製造，且位在與該激酶相同的盤上：

[00515] 0% 磷酸化對照 (100% 抑制對照)

[00516] 最大放射比由 0%磷酸化對照 (100% 抑制對照)確立，0%磷酸化對照未含 ATP，因此不會展現激酶活性。此對照在顯影反應 (Development Reaction) 中產生 100%裂解肽。

[00517] 100%磷酸化對照

[00518] 100%磷酸化對照由與肽受質相同序列之經合成磷酸化的肽所組成，其經設計用於計算磷酸化百分比。

[00519] 此一對照於顯影反應中產生非常低之裂解肽百分率。

[00520] 0%磷酸化及 100%磷酸化對照允許計算於一特定反應孔中所達到的磷酸化百分比。對照孔不含任何激酶抑制劑。

[00521] 0%抑制對照

[00522] 於篩選中的最小放射比由 0%抑制對照確立，其含由活化激酶。此對照經設計用於在激酶反應中產生 10–50%*磷酸化肽。

[00523] **已知抑制劑**

[00524] 針對每個個別激酶，在與激酶相同的盤上進行已知抑制劑之對照標準曲線（10 點滴定）測定，以確保在先前測定之預期 IC₅₀ 範圍內抑制該激酶。

[00525] 針對檢定之測試化合物的每個濃度製備下列對照：

[00526] **顯影反應干擾 (Development Reaction Interference)**

[00527] 顯影反應干擾係經由比較不含 ATP 之測試化合物對照孔與 0%磷酸化對照(其不含有測試化合物)確立。對於無干擾化合物的預期值應為 100%。標示出任何在 90%至 110%外的值。

[00528] **測試化合物螢光干擾 (Test Compound Fluorescence Interference)**

[00529] 測試化合物螢光干擾經由比較不含激酶/肽之混合物(零肽對照)之測試化合物對照孔與 0%抑制對照來確立。對於無螢光化合物之預期值應為 0%。標示出任何大於 20%的值。

[00530] **檢定程序**

[00531] **Bar-coded Corning**，低容量 NBS，黑色 384 孔盤(Corning Cat. #3676)

1. 添加下列溶液至384孔盤中的孔：

2.5 µL之4X測試化合物OR (100 nL 100X測試化合物加上2.4 µL 激酶緩衝液)

5 µL之2X 肽/激酶 (PAK) 混合物

2.5 µL之4X ATP溶液

2. 搖晃該盤30秒

3. 在室溫下培養PAK 激酶反應60分鐘

4. 添加5 µL之顯影試劑溶液至每個孔

5. 搖晃該盤30秒

6. 培養顯影反應60分鐘

- 7. 使用螢光盤測讀儀（fluorescence plate reader）測定螢光
- 8. 分析螢光數據

[00532] 數據分析

對於各組的數據點使用下列的方程式：

	方程式
背景螢光的校正	$FI_{\text{樣本}} - FI_{\text{TCFI Ctl}}$
放射比 (使用以背景螢光校正的 數值)	$\frac{\text{香豆素放射 (445 nm)}}{\text{螢光素放射 (520 nm)}}$
磷酸化% (%Phos)	$\left\{ 1 - \frac{(\text{放射比} \times F_{100\%}) - C_{100\%}}{(C_{0\%} - C_{100\%}) + [\text{放射比} \times (F_{100\%} - F_{0\%})]} \right\} * 100$
抑制%	$\left\{ 1 - \frac{\%Phos_{\text{樣本}}}{\%Phos_{0\%抑制 Ctl}} \right\} * 100$
Z' (使用放射比值)	$1 - \frac{3 * Stdev_{0\%Phos Ctl} + 3 * Stdev_{0\%抑制}}{\text{平均}_{0\%Phos Ctl} - \text{平均}_{0\%抑制}}$
資料點間的差異 (只有單點)	$ \%抑制_{點1} - \%抑制_{點2} $
顯影反應干擾 (DRI) (無 ATP 對照)	$\frac{\text{放射比}_{DRI Ctl}}{\text{放射比}_{0\%Phos Ctl}}$
測試化合物螢光干擾 (TCFI) (檢測香豆素及螢光素放射 兩者)	$\frac{FI_{\text{TCFI Ctl}}}{FI_{0\%抑制 Ctl}}$

FI = 螢光強度

C100% = 100%磷酸化對照的平均香豆素 (Coumarin) 放射信號

C0% = 0%磷酸化對照的平均香豆素放射信號

F100% = 100%磷酸化對照的平均螢光素 (Fluorescein) 放射信號

F0% = 0%磷酸化對照的平均螢光素放射信號

DRI = 顯影反應干擾

TCFI = 測試化合物螢光干擾

[00533] 繪圖軟體

[00534] SelectScreen® Kinase Profiling Service 採用自 IDBS 的 *XLfit*。劑量反應曲線為符合模式號碼 205 (S 字形劑量反應模式) 的曲線。如果曲線底部不符於 -20% 及 20% 抑制之間，其設為 0% 抑制。若曲線頂部不符於 70% 及 130% 抑制之間，其設為 100% 抑制。

[00535] 激酶 ATP Km Bins 及抑制劑效度 (Inhibitor Validation) 的表

[00536] 下表提供每個激酶在各方面的說明和數據。在最接近 ATP Km_{app} 的 ATP bin 處測定對於每個激酶之已知抑制劑的代表性 IC₅₀ 值。

激酶	Z'-LYTE 受質	ATP Km _{app} (μM)	ATP Bin (μM)	抑制劑	IC ₅₀ (nM)
PAK1	Ser/Thr 19	48.5	50	星形孢菌素	3.00
PAK2 (PAK65)	Ser/Thr 20	89	75	星形孢菌素	30.0
PAK3	Ser/Thr 20	101	100	星形孢菌素	15.3
PAK4	Ser/Thr 20	3	5	星形孢菌素	9.71

表： PAK 抑制 IC₅₀

實施例	PAK1 IC ₅₀ (nM)	PAK2 IC ₅₀ (nM)	PAK3 IC ₅₀ (nM)	PAK4 IC ₅₀ (nM)
1	B	B	B	D

2	B	B	B	D
3	D	C	D	D
4	B	B	B	D
5	C	C	C	D
6	B	B	B	D
7	A	A	B	D
8	B	B	B	D
9	B	B	B	D
10	B	B	C	D
11	B	B	B	D
12	A	B	A	D
13	C	C	C	D
14	D	D	B	D
15	B	B	B	D
16	A	A	B	D
17	B	B	B	D

18	B	B	B	D
19	B	B	C	D
20	B	A	B	D
21	A	A	A	D
22	B	A	B	D
23	B	B	B	D
24	B	B	B	D
25	B	B	B	D
26	B	B	B	D
27	B	A	B	D
28	A	A	B	D
29	B	A	B	D
30	A	A	A	D
31	B	B	B	D
32	B	A	B	D
33	B	A	B	D

34	B	A	B	D
35	B	B	B	D
36	B	B	B	D
37	A	B	B	D
38	A	A	B	D
39	B	B	B	D
40	A	B	B	D
41	A	B	B	D
42	A	B	B	D
43	C	C	D	D
44	B	B	B	D
45	B	C	C	D
46	C	C	C	D
47	B	C	B	D
48	B	B	B	D
49	B	C	C	D

50	B	B	C	D
51	B	B	C	D
52	C	D	D	D
53	B	B	C	D
54	B	B	B	D
55	B	B	C	D
56	C	B	D	D
58	B	B	C	D
59	C	C	C	D
60	B	B	C	D
61	B	B	C	D
62	D	D	D	D
63	B	B	C	D
64	A	A	B	D
65	A	A	B	D
66	B	A	B	D

67	A	A	B	D
68	B	B	B	D
69	D	D	D	D
70	A	A	B	D
71	A	A	B	D
72	A	A	B	D
73	C	C	C	D
74	B	B	C	D
75	B	B	C	D
76	A	A	B	D
77	A	A	B	D
78	B	B	C	D
79	C	C	C	D
80	C	B	C	D
81	B	B	D	D
82	B	B	C	D

83	B	B	C	D
84	A	A	A	D
85	A	A	B	D
86	B	B	C	D
87	A	A	A	D
88	B	B	B	D
89	B	B	B	D
90	B	A	B	D
91	A	A	B	D
92	C	C	B	D
93	A	A	B	D
94	B	B	B	D
95	B	B	C	D
96	B	B	C	D
97	B	A	B	D
98	A	A	A	D

99	A	A	B	D
100	B	A	B	D
101	A	A	B	D
102	A	A	B	D
103	B	B	C	D
104	B	B	C	D
105	B	B	B	D
106	B	B	B	D
107	B	B	C	D
108	B	B	B	D
109	A	A	B	D
110	A	A	A	D
111	B	B	B	D
112	A	A	A	C
113	A	A	A	C
114	A	A	B	D

115	A	A	A	C
116	A	A	A	C
117	A	A	A	C
118	A	A	A	C
119	A	A	A	D
122	B	A	B	D
123	B	A	B	D
124	B	B	C	D
125	A	A	B	D
126	B	B	B	D
127	B	B	B	D
128	B	B	B	D
129	A	A	B	D
130	B	B	B	D
131	A	A	B	D
132	B	B	B	D

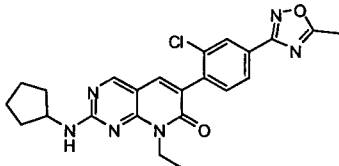
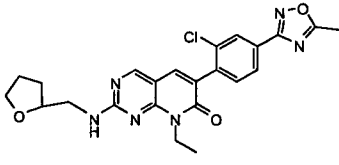
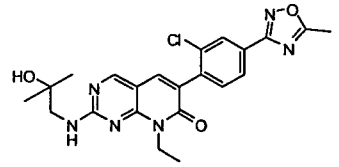
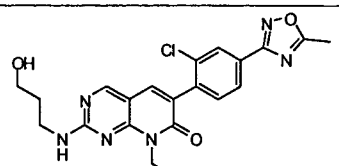
133	B	B	C	D
134	A	A	B	D
135	A	A	A	D
136	A	A	B	D
137	B	A	B	D

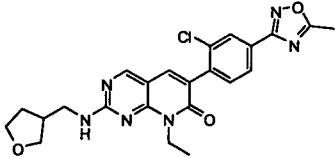
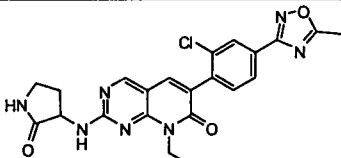
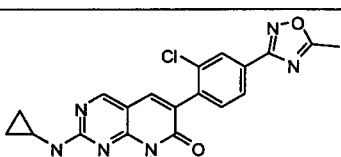
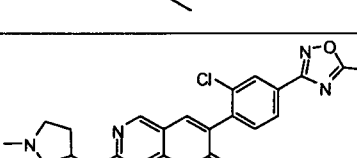
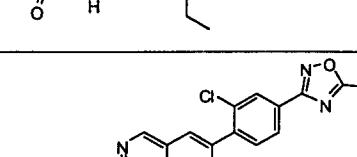
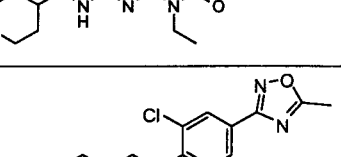
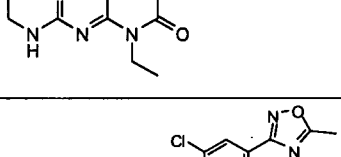
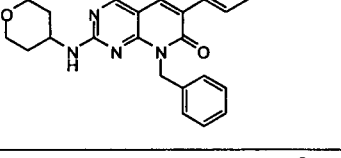
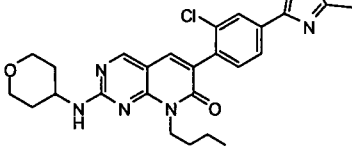
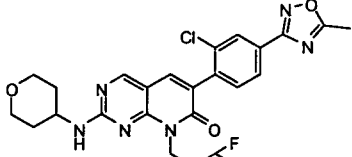
A, $IC_{50} < 50 \text{ nM}$; B, $50 \text{ nM} \leq IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$; C, $0.5 \text{ }\mu\text{M} < IC_{50} < 5 \text{ }\mu\text{M}$; D,

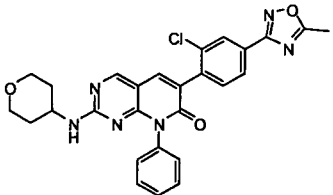
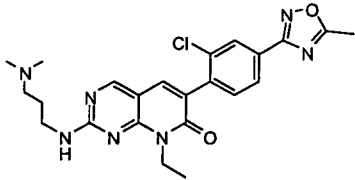
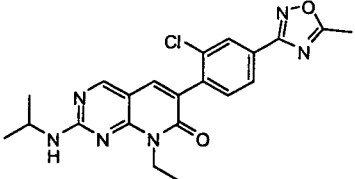
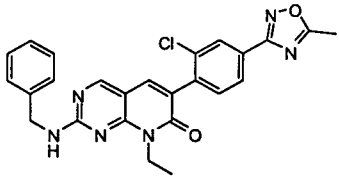
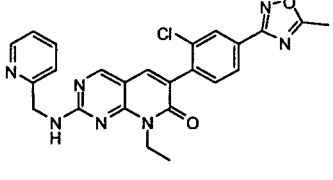
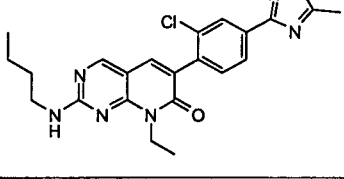
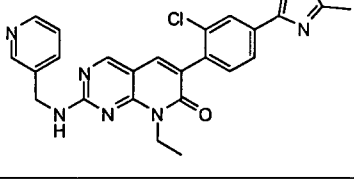
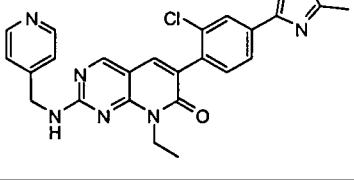
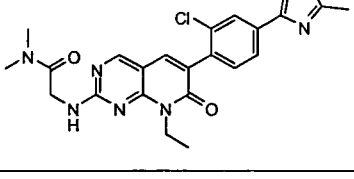
○ $IC_{50} \geq 5 \text{ }\mu\text{M}$

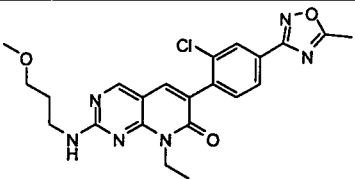
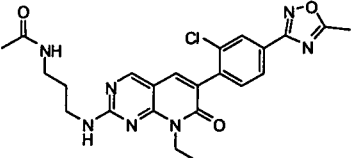
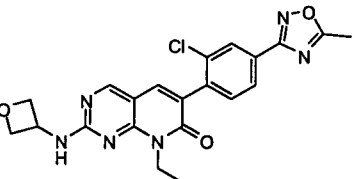
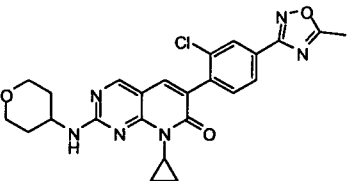
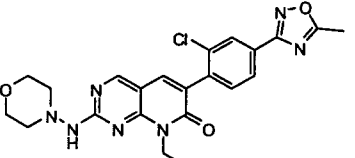
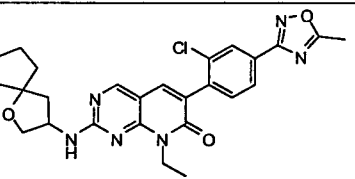
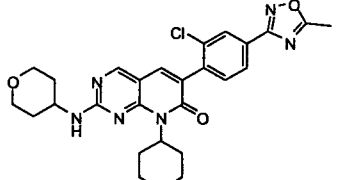
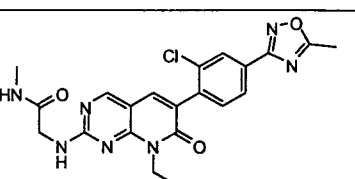
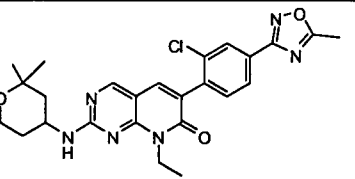
實施例 11：另外之活體外 PAK 抑制檢定

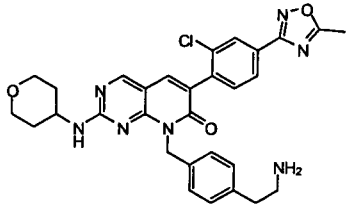
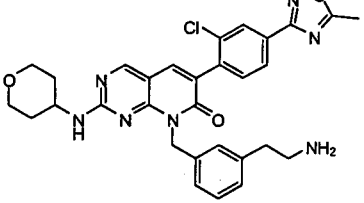
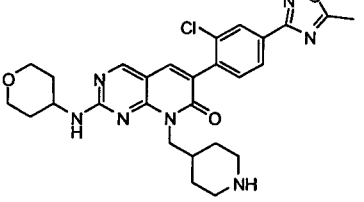
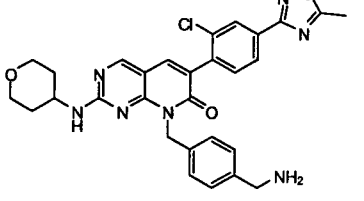
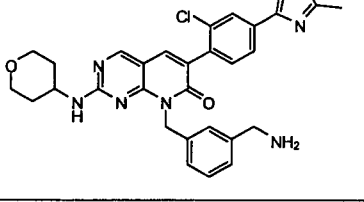
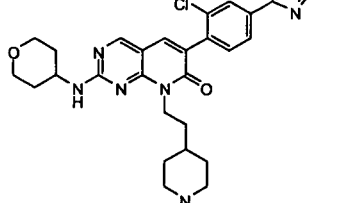
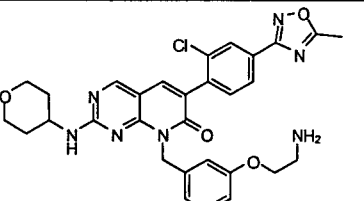
[00537] 對用於治療癌症之化合物進行類似之活體外 PAK1 及 PAK4 抑制檢定，但是在 10 μ M 和 1mM 之 ATP 濃度下進行。結果列於下表中。

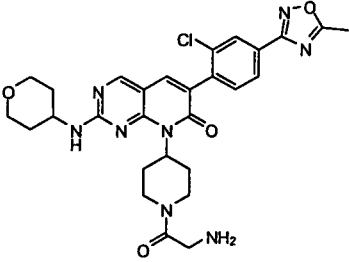
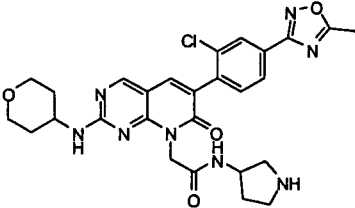
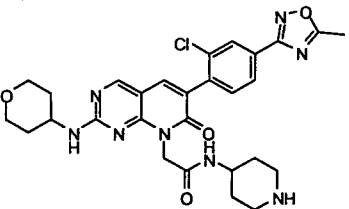
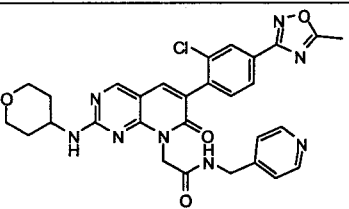
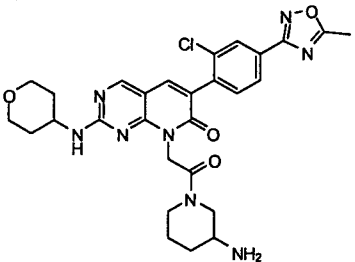
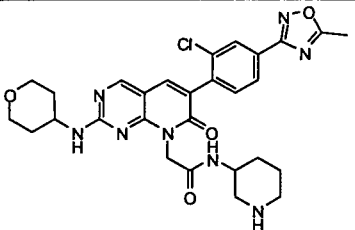
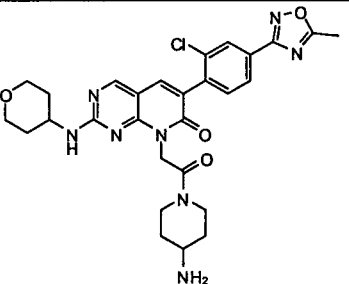
化合物	PAK1 IC_{50} (10 μ M ATP)	PAK1 IC_{50} (1mM ATP)	PAK4 IC_{50} (10 μ M ATP)
	C	D	C
	C	D	D
	C	D	D
	B	D	D

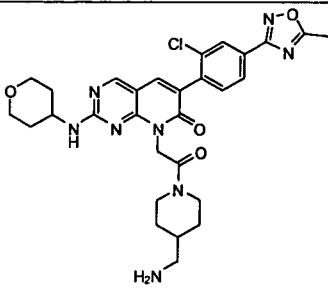
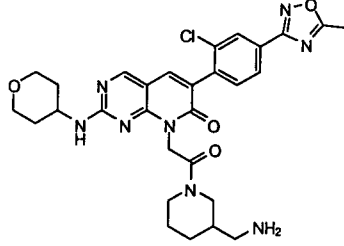
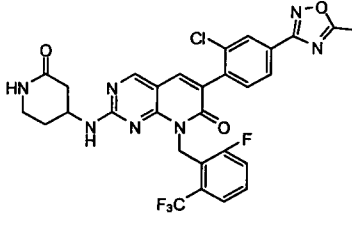
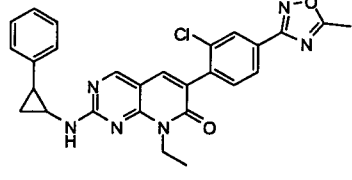
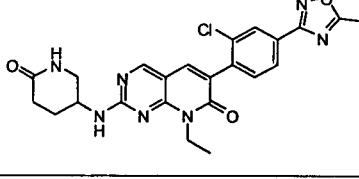
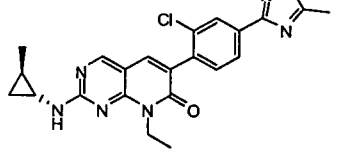
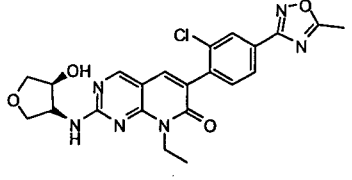
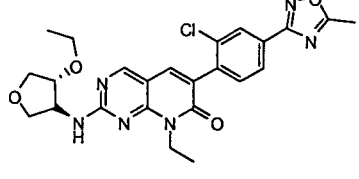
	C	D	D
	D	D	D
	B	D	D
	D	D	D
	C	D	D
	C	D	D
	C	D	D
	C	D	D
	B	D	D
	B	C	D

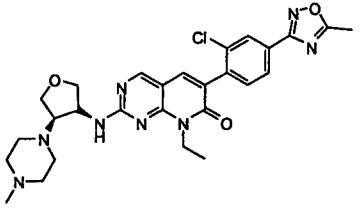
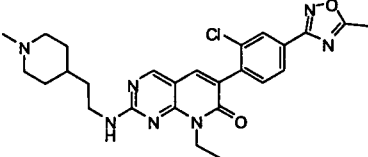
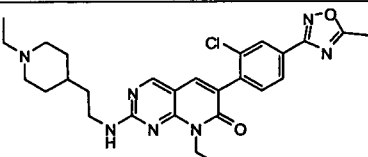
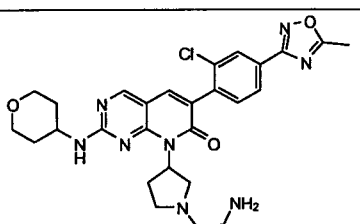
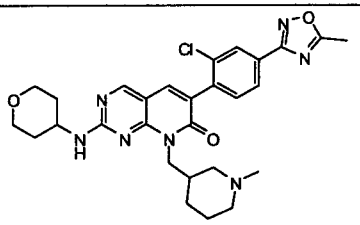
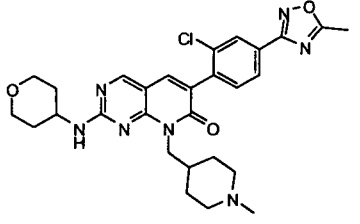
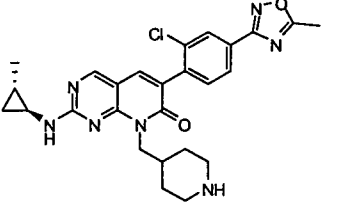
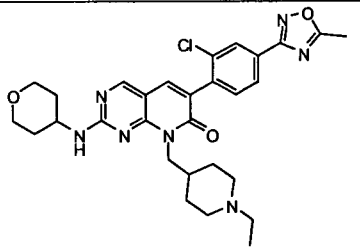
	B	D	D
	C	D	D
	C	D	D
	C	D	D
	C	D	D
	C	D	D
	C	D	D
	B	D	D
	D	D	B

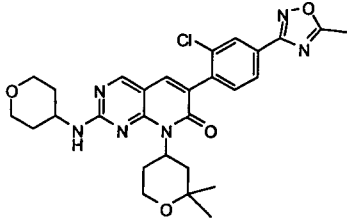
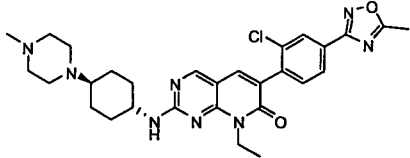
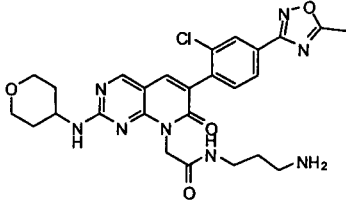
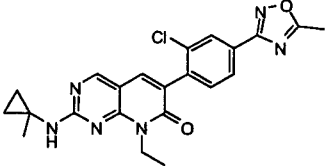
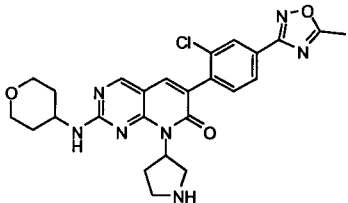
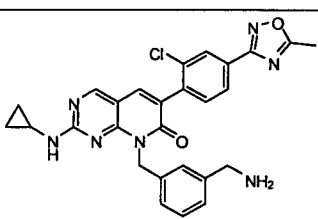
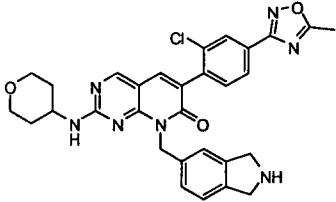
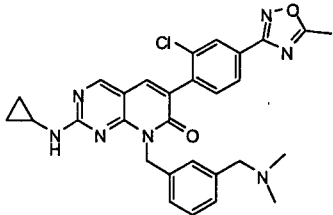
	C	D	D
	C	D	D
	B	D	D
	B	D	D
	C	D	D
	C	D	C
	B	D	D
	C	D	D
	B	D	D

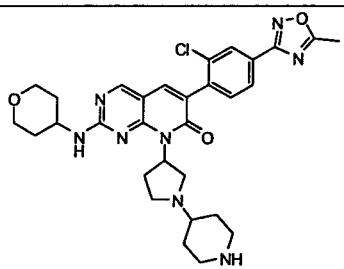
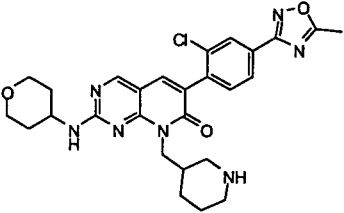
	A	C	D
	A	B	D
	A	C	D
	A	B	D
	A	B	D
	A	C	D
	A	C	D

	B	D	D
	B	D	D
	C	D	D
	B	D	D
	B	D	D
	B	D	D
	B	D	D

	A	D	D
	B	D	D
	A	C	D
	C	C	C
	C	D	D
	B	A	A
	C	D	D
	C	D	D

	B	D	D
	B	D	D
	B	C	D
	B	D	D
	B	D	D
	B	D	D
	A	C	D
	B	D	D

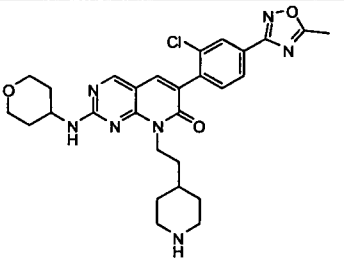
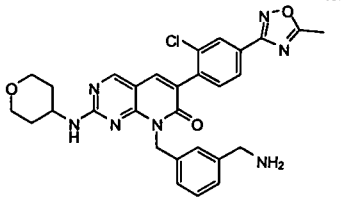
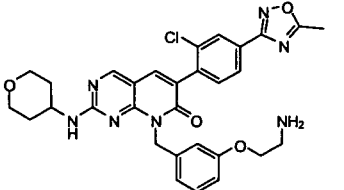
	A	C	D
	C	D	D
	A	C	D
	C	D	D
	C	D	D
	A	C	D
	B	D	D
	B	C	D

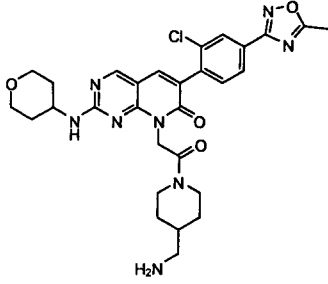
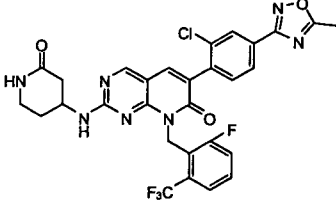
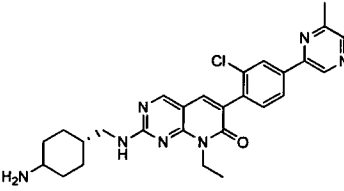
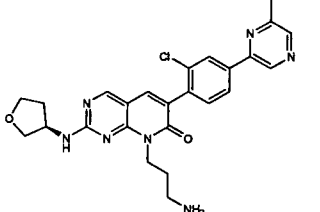
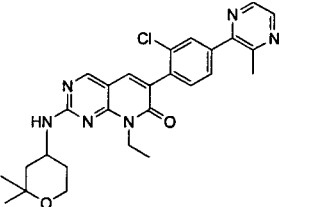
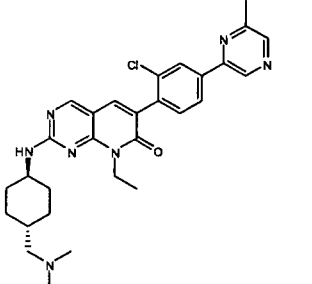
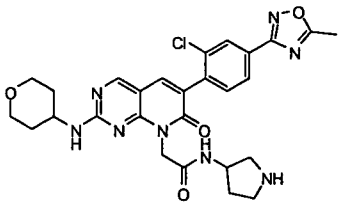
	B	D	D
	B	D	D

A, $IC_{50} < 50 \text{ nM}$; B, $50 \text{ nM} \leq IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$; C, $0.5 \text{ } \mu\text{M} < IC_{50} < 5 \text{ } \mu\text{M}$; D, $IC_{50} \geq 5 \text{ } \mu\text{M}$

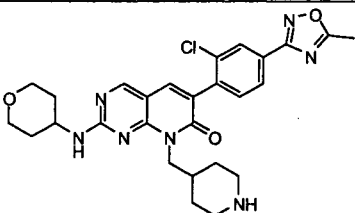
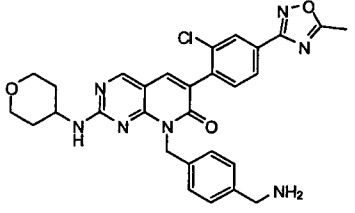
實施例 12：活體外 p-PAK1(S144)及 p-MEK1(S298)細胞檢定

[00538] 一些用於治療癌症之化合物受到活體外 p-PAK1(S144)及 p-MEK1(S298)之細胞 HTRF 檢定。細胞株是 RT4-D6P2T。HTRF 檢定套組得自於 Cisbio Bioassays, 135 South Road, Bedford, MA 01730, USA。結果列於下表中。

化合物	pMEK1(S298) (μM)	pPAK1(S144) (μM)
	C	
	C	B
	C	C

	D	
	D	C
	C	B
	C	C
	C	C
	C	C
	D	

	D	C
	D	C
	B	B
	C	B
	C	C
	C	B
	C	B
	B	B

	C	B
	C	B

A, $IC_{50} < 50 \text{ nM}$; B, $50 \text{ nM} \leq IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$; C, $0.5 \text{ } \mu\text{M} < IC_{50} < 5 \text{ } \mu\text{M}$;

D, $IC_{50} \geq 5 \text{ } \mu\text{M}$

O

實施例 13：式 I-IV 和 A-D 化合物在各種癌細胞株中之生長抑制

[00539] 方法：將 60 種細胞株 (CCRF-CEM、HL-60(TB)、K-562、MOLT-4、RPMI-8226、SR、A549、EKVX、HOP-62、HOP-92、NCI-H226、NCI-H23、NCI-H322M、NCI-H460、NCI-H522、COLO 205、HCC-2998、HCT-116、HCT-15、HT29、KM12、SW-620、SF-268、SF-295、SF-539、SNB-19、SNB-75、U251、LOX IMV1、MALME-3M、M14、SK-MEL-2、SK-MEL-28、SK-MEL-5、UACC-257、UACC-62、IGR-OV 1、OVCAR-3、OVCAR-4、OVCAR-5、

OVCAR-8、SK-OV-3、786-0、A498、ACHN、CAKI-1、RXF 393、SN12C、TK-10、UO-31、PC-3、DU-145、MCF7、NCI/ADR-RES、MDA-MB-231、HS 578T、MDA-MB-435、MDA-MB-468、BT-549 和 T-47D) 生長於含 10% FBS 之 RPMI-1640 培養基中。將測試化合物的儲備溶液製備在 DMSO 中。於 RPM-1640 培養基中製備濃度從 $0.001 \text{ } \mu\text{M}$ 至約 $20 \text{ } \mu\text{M}$ 之各化合物。將測試化合物添加到含 $50 \text{ } \mu\text{L}$ 細胞及培養基之孔中。在 0 小時盤上進行 CellTiter-Glo (CTG) 檢定以取得 0 小時的計數。將細胞暴露於測試化合物中 72 小時。暴露期之後，使用 CTG 檢測該等盤。在 Synergy 上記錄冷光。

[00540] 作為非限制性實例，測試如本文描述之化合物 30 對於各種癌細胞株之生長抑制。化合物 30 對於那些細胞株之 GI_{50} 及最大抑制總結於下表中。

細胞株	GI_{50} (uM)	最大抑制
EBC-1	3.5	-13%
NCI-H520	6	-17%
SK-MES-1	3.8	-14%
IGROV-1	0.33	-50%
OVCAR-3	3.1	-20%
SKOV-3	3.8	0
OVCAR-4	2.6	-50%

實施例 14：患有神經纖維瘤病第 1 型及進展型蔓狀神經纖維瘤之兒童、青少年和年輕成年中之 PAK 抑制劑的臨床試驗

[00541] 目的

[00542] 背景：

[00543] 神經纖維瘤病第 1 型 (NF1) 是一種體染色體顯性、進展型遺傳病症，其特徵在於具有各種不同臨床表現。NF1 患者具有發展為中樞及周邊神經系統腫瘤之增加風險，包括蔓狀神經纖維瘤，其為良性神經髓鞘腫瘤，可能會造成嚴重發病率及可能之死亡率。這些腫瘤之組織病理學建議，與纖維母細胞形成相連之事件可能構成分子脆弱點。基因概貌分析證明，在 NF1 患者之蔓狀神經纖維瘤中，纖維母細胞生長因子、表皮生長因子和血小板衍生生長因子過度表現。式 I-IV 和 A-D 為抑制 PAK 的新穎藥劑。

[00544] 目標：

[00545] 基於測量患有 NF1 及生長中蔓狀神經纖維瘤之兒童和年輕成年中之腫瘤體積，來確定 PAK 抑制劑是否會延長疾病進程之時間。

[00546] 定義 NF1 相關之蔓狀神經纖維瘤中 PAK 抑制劑的客觀反應率。

[00547] 描述並定義 PAK 抑制劑之毒性。

[00548] 適合條件：

[00549] 具有 NF1 和無法手術、可測量的及進展型且有造成實質發病率之潛在性之蔓狀神經纖維瘤之臨床診斷的個體 (大於或等於 3 歲至少於或等於 21 歲)。

[00550] 設計：

[00551] 第 II 期劑量將用在單階段、單組之第 II 期試驗。

[00552] 條件 介入 分期

[00553] 神經纖維瘤病 1

[00554] 神經纖維瘤，蔓狀

[00555] 藥物：PAK 抑制劑

[00556] 第 II 期

○ [00557] 研究類型： 介入型

[00558] 研究設計： 設盲：公開標籤

[00559] 主要目的： 治療

[00560] 正式標題： 患有神經纖維瘤病第 1 型及進展型蔓狀神經纖維瘤之兒童、青少年和年輕成年中之 PAK 抑制劑的第 II 期試驗

[00561] 進一步之研究詳情由 National Institutes of Health Clinical Center (CC)提供：

[00562] 主要結果量度：

[00563] 疾病進程的時間[指定為安全性問題：不是]

○ [00564] 客觀反應率[指定為安全性問題：不是]

[00565] 毒性[指定為安全性問題：是的]

[00566] 次要結果量度：

[00567] 生活品質[指定為安全性問題：不是]

[00568] 加入人數： 16

[00569] 介入細節：

[00570] 藥物：PAK 抑制劑

[00571] 目標：

[00572] 基於測量患有 NF1 及生長中蔓狀神經纖維瘤之兒童和年輕成年中的腫瘤體積，來確定 PAK 抑制劑是否會增加疾病進程之時間。

[00573] 定義 NF1 相關之蔓狀神經纖維瘤中 PAK 抑制劑的客觀反應率。

[00574] 描述並定義 PAK 抑制劑之毒性。

[00575] 適合條件：

[00576] 具有 NF1 和無法手術、可測量的及進展型蔓狀且有造成實質發病率之潛在性之神經纖維瘤之臨床診斷的個體 (大於或等於 3 歲至少於或等於 21 歲)。

[00577] 設計：

[00578] 第 II 期劑量將用在單階段、單組第 II 期試驗。蔓狀神經纖維瘤生長之自然病程未知。由於這個原因，脂肪酸轉移酵素

(farnesyltransferase) 抑制劑 R115777 用於患有 NF1 和進展型蔓狀神經纖維瘤之兒童和年輕成年的進行中 NCI POB 安慰劑對照、雙盲、交叉之第 II 期試驗的安慰劑組之疾病進程的時間將用作為病程對照，以確定 PAK 抑制劑是否增加疾病進程時間。適合條件之準則及腫瘤測量方法對於兩種試驗均相同。

[00579] 基於我們小兒科第 I 期試驗之結果，PAK 抑制劑將以膠囊 500 mg/m²之劑量一天三次(q8h)經口投與，進行 28 天之週期，周期之間無休息期。

[00580] 適合條件

[00581] 適合研究之年齡： 3 歲至 21 歲

[00582] 適合研究之性別： 兩者

[00583] 接受健康志願者： 無

[00584] 準則

[00585] 納入準則：

[00586] 年齡：大於或等於 3 歲及小於或等於 21 歲。所需之體表面積 (BSA)：大於或等於 0.31 m²。

[00587] 診斷：NF1 和進展型且具有造成顯著發病率之潛在性之蔓狀神經纖維瘤的患者，譬如(但不限於)會危害氣道或大血管之頭頸病灶、會引起神經受壓及功能喪失之肱或腰神經叢病灶、會造成重大畸形(例如眼眶病灶)或顯著美容問題之病灶、造成肢體肥大或功能喪失之四肢病灶和疼痛

病灶。當臨床及放射線檢驗結果一致時，腫瘤之組織學確認並非必要的，但應該考慮是否在臨床上疑似有蔓狀神經纖維瘤之惡性病變。除了蔓狀神經纖維瘤之外，所有研究個體必須具有至少一個下列之其他 NF1 診斷準則 (NIH Consensus Conference)：

[00588] 六個或更多個咖啡牛奶斑 (青春期前之個體為大於或等於 0.5 cm 或者青春期後之個體為大於或等於 1.5 cm)

[00589] 腋部或鼠蹊部之斑點

[00590] 視神經膠質瘤

[00591] 兩個或更多個虹膜色素缺陷瘤

[00592] 獨特之骨病灶 (蝶骨發育不良或長骨皮質發育不良或薄化)

[00593] NF1 患者之一等親

[00594] 在本研究中，蔓狀神經纖維瘤定義為一種沿著神經長度生長且可能累及多個神經纖維束及分支之神經纖維瘤。脊部蔓狀神經纖維瘤累及兩層或更多層，層與層之間為相連接或沿著神經橫向延伸。

[00595] 3. 可測量的疾病：患者必須具有可測量的蔓狀神經纖維瘤。就本研究目的而言，可測量的病灶將定義為在一個維度所測之至少 3 cm 的病灶。必須具有復發型或進展型疾病之證據，如大小增加或出現新的蔓狀神經纖維瘤之 MRI 記錄。在進入研究時的進展定義為：

[00596] A. 在最近過去兩次連續之掃描(MRI 或 CT)或是在本研究評量前

大約一年的時間內，可測量到蔓狀神經纖維瘤之增加 (體積增加大於或等於 20%，或是兩個最長之垂直直徑乘積增加大於或等於 13%，或是最長直徑增加大於或等於 6%)。

[00597] B. 經歷過進展型蔓狀神經纖維瘤手術之患者在手術後將有資格參加研究，條件是蔓狀神經纖維瘤切除不完全且可測量到。

[00598] 4. 先前療法：在無法手術之蔓狀神經纖維瘤復發或進展之時的 NF1 患者為適合的。患者只有在如果完全腫瘤切除不可行或可選擇手術之患者拒絕手術的情況下為適合的。

[00599] 因為對於 NF1 及進展型蔓狀神經纖維瘤之患者並無標準有效化學療法，患者可能是在未接受先前醫學療法之下在這個試驗中接受治療。

[00600] 接受過先前蔓狀神經纖維瘤之醫學治療的患者，在進入本研究之前，必須自所有先前療法之毒性作用中恢復。癌症治療評量程序之通用術語準則 (CTCAE-3) 第 3.0 版將用於毒性評估。CTCAE 第 3.0 版之複本可以自 CTEP 首頁下載 (<http://ctep.cancer.gov>)。除非本文中另外指定，恢復定義為毒性等級小於 2。

[00601] 納入和排除準則。

[00602] 在研究開始之前的至少六週時，患者必須進行其最後一劑之放射線療法，且在研究開始之前的至少四週時，進行其最後一劑之化學療法。於先前化學療法週期之後接受 G-CSF 的患者必須在進入本研究之前不使用 G-CSF 達至少一週。

[00603] 5. 體能狀態：體能狀態：患者應具有至少 12 個月之預期壽命。大於 10 歲之患者必須具有 Karnofsky 體能水準大於或等於 50，而小於或等於 10 歲之兒童必須具有 Lansky 體能水準大於或等於 50。因為麻痺而受限於輪椅上之患者當他們從輪椅上站起時應視為能走動。

[00604] 6. 血液學功能：在研究開始時，患者必須具有絕對顆粒性白血球計數大於或等於 1,500/uL、血紅素大於或等於 9.0 gm/dl，及血小板計數大於或等於 150,000/微升 (皆為獨立於輸血)。

[00605] 7. 肝功能：患者必須具有正常範圍內之膽紅素，且 SGPT 小於或等於 2x 正常上限。具有吉伯特氏症 (Gilbert syndrome) 之患者排除在正常膽紅素之要求之外。(吉伯特氏症發生在 3-10% 之一般群體中，且其特徵為，在未存在肝疾病或明顯溶血之下，有輕度、慢性非接合型高膽紅素血症)。

[00606] 8. 腎功能：患者必須有隨年齡調整之正常血清肌酸酐(見下表)或肌酸酐廓清率大於或等於 70 mL/min/1.73 m(2)。

最大年齡(歲)	血清肌酸酐(mg/dl)
小於或等於 5	0.8
5 至小於或等於 10	1.0
10 至小於或等於 15	1.2
大於 15	1.5

[00607] 9. 知情同意：在執行確定患者適合性之研究之前，所有患者或其法定監護人(若患者小於 18 歲)必須簽署 IRB 核准之知情同意文件(篩選程序)。確認患者適合性之後，在執行任何研究相關程序之前，所有患者或其法定監護人必須簽署針對特定程序之知情同意書，以文件證明其等瞭解研究本質和本研究之風險(不同於執行確定患者適合性之研究)。若合宜，在所有審議中將包括小兒科患者。已經建立對於 7 歲至 12 歲之兒童以及對於 13 歲至 17 歲之兒童的適齡同意書 (Age appropriate assent forms)，而當適宜時，小兒科患者將可簽署，以取得書面同意。

[00608] 10. 永久授權書 (Durable Power of Attorney (DPA))：將提供所有大於或等於 18 歲之患者指定 DPA 之機會，如此一來，若是他們失能或是有認知障礙，另一人可以對其之醫療護理作出決定。

[00609] 11. 患者必須能夠口服 PAK 抑制劑。膠囊可以打開，並將內容物與食物混合，以便於幼童攝取。

[00610] 12. 在治療期間及治療後兩個月期間，若患者為處於生育年齡，患者(男性和女性兩者)必須願意實施生育控制(包括禁慾)。就該程序之目的，所有大於 9 歲之患者或處於青春發展之患者將視為處於生育年齡。

[00611] 13. 能夠接受 MRI，且經 MRI 程序說明之後無 MRI 檢查之禁忌症

排除準則：

○ [00612] 排除懷孕或哺乳中女性，因為 PAK 抑制劑對於胎兒和新生兒之毒性作用及藥理學仍未知。

[00613] 臨床上顯著不相關的全身性疾病 (嚴重感染或顯著心、肺、肝或其他器官之機能異常)，經主要或助理研究員判斷，會危及患者耐受 PAK 抑制劑之能力或可能影響研究程序或結果。

[00614] 在過去 30 天內接受研究性藥劑。

[00615] 進行中放射線療法、化學療法、針對腫瘤之賀爾蒙療法、免疫療法或生物療法(例如 干擾素)。

[00616] 不能夠返回作追蹤訪視或是進行評估毒性及治療反應所需之追蹤研究。

[00617] 視神經膠質瘤、惡性神經膠質瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤或其他需要化學療法或放射線療法治療之癌症的證據

實施例 15：PAK 抑制劑作為單一療法用以治療神經纖維瘤病第 2 型相關之前庭神經鞘瘤

[00618] 目的

[00619] 研究目的是要確定 PAK 抑制劑之治療是否會使神經纖維瘤病 2 (NF2)患者中前庭神經鞘瘤之生長縮小或減緩。次要目標包括確定 PAK 抑制劑之治療是否會改善 NF2 患者之聽覺能力。

[00620] 條件 介入 分期

[00621] 神經纖維瘤病第 2 型

[00622] 神經瘤，聽覺

[00623] 藥物：PAK 抑制劑

[00624] 第 II 期

[00625] 研究類型： 介入型

[00626] 研究設計： 終點分級： 功效研究

[00627] 介入模式： 單組分配

[00628] 設盲： 公開標籤

[00629] 主要目的： 治療

[00630] 正式標題： PAK 抑制劑作為單一治療用以治療神經纖維瘤病第 2 型相關之前庭神經鞘瘤的單組、單中心之第 II 期試驗

[00631] 主要結果量度：

[00632] 前庭神經鞘瘤體積 [時間範圍：1 年 (12 個月)] [指定為安全性問題：不是]

[00633] 從基線至 1 年經由 MRI 來確定 PAK 抑制劑對於改變前庭神經鞘瘤體積 (mm³) 之影響。

[00634] 次要結果量度：

[00635] 聽力 [時間範圍：1 年 (12 個月)] [指定為安全性問題：不是]

[00636] 確定 PAK 抑制劑之治療對於具有生長中前庭神經鞘瘤之耳之聽力改變（從基線到 1 年）的影響。

[00637] 不良事件數 [時間範圍：1 年又 1 個月 (13 個月)] [指定為安全性問題：是的]

[00638] 確定具有不良事件之研究個體數，以嚴重度分級

[00639] 估計加入人數： 10

[00640] 組別 分配介入

[00641] PAK 抑制劑治療：實驗性

[00642] 所有個體會被給予 PAK 抑制劑長達 1 年 (12 個月)。

[00643] 介入：藥物：PAK 抑制劑

[00644] 藥物：PAK 抑制劑

[00645] 成年：口服每日劑量 10 mg，年齡 16 - 17：每日口服 3.0 mg/m²

[00646] 詳細描述：

[00647] 本程序為單藥劑 PAK 抑制劑於 NF2 患者中之第 II 期、公開標籤、功效和安全性研究。研究期間，個體將連續每天接受 PAK 抑制劑之口服治療達至多 1 年或直到腫瘤進展。

[00648] 主要目標：確定 PAK 抑制劑是否對於 NF2 患者之 VS 生長速率具有影響足以將該藥物呈送做進一步之測試。

[00649] 次要目標：確定 PAK 抑制劑是否影響顱內腫瘤之體積及評估 PAK 抑制劑對於 NF2 患者之聽力功能的影響(當適用時)。

[00650] 適合條件

[00651] 適合研究之年齡： 16 歲至 65 歲

[00652] 適合研究之性別： 兩者

[00653] 接受健康志願者： 無

[00654] 準則

[00655] 納入準則：

[00656] 以 National Institutes of Health (NIH) 準則來診斷 NF2

[00657] 年齡 ≥ 16 歲

[00658] 先前 12 個月期間之進展型 VS 生長。

[00659] WHO 體能狀態 >或= 2

[00660] 足夠之骨髓、肝及腎功能。

- [00661] 對於具有生育潛在性之女性，沒有懷孕或哺乳
- [00662] 願意並且能夠遵守排定之訪視、藥物投與計畫、實驗室測試、其他研究程序和研究限制。
- [00663] 願意提供知情同意
- [00664] 具有晚期/難治性實體腫瘤之參與者
- [00665] 排除準則：
- [00666] 不能忍受定期之 MRI 掃描或釷顯影劑。
- [00667] 不能忍受定期之聽力學測驗或是不能了解認字測驗中建立評分之語言。
- [00668] 不能適當地執行至少 1 個標靶病灶之體積量測。注意：如果標靶病灶可以被正確地評估，具有耳蝸或聽覺性腦幹植入器之患者可參與。
- [00669] 納入研究之前的 60 個月中對於標靶病灶進行放射線療法。
- [00670] 患者目前正接受抗癌療法或是其在研究藥物開始的 4 週內已經接受抗癌療法。
- [00671] 在進入研究的一週內或於研究期間對於減毒活性疫苗有免疫作用。
- [00672] 在加入時，出現真菌感染，而需要全身性抗真菌治療
- [00673] 過去 3 年內有其他惡性腫瘤，除了經適當治療之子宮頸癌或基底細胞或鱗狀細胞皮膚癌。
- [00674] 具有任何嚴重及/或不受控制之醫學狀況的患者。
- [00675] 對於依維莫司（everolimus）或其他類型雷帕黴素（rapamycin）或其之賦形劑具有已知過敏症之患者。
- [00676] 患者不願意或不能遵守程序

實施例 16：評估 PAK 抑制劑於罹患晚期、無法治癒、實體腫瘤且於該腫瘤中標靶激酶與疾病病理生理學有關聯之患者中的安全性、藥物動力學和藥效動力學之研究

[00677] 目的

[00678] PAK 抑制劑為 PAK 活性之選擇性抑制劑。本研究之主要目標是要評量具有晚期、無法治癒、實體腫瘤之患者經口投與 PAK 抑制劑之安

全性及藥物動力學，於該腫瘤中這些標靶激酶與疾病病理生理學有關聯。這些腫瘤包括（但不限於）急性骨髓性白血病、胃腸基質腫瘤和神經纖維瘤病-1 及神經膠質瘤、乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、黑色素瘤和骨肉瘤。次要目標是要經由血漿及尿中 PAK 活性之生物標識物來測量 PAK 抑制劑之藥效動力學活性。

[00679] 條件 介入 分期

[00680] 實體腫瘤

[00681] 藥物： PAK 抑制劑

[00682] 第 I 期

[00683] 研究類型： 介入型

[00684] 研究設計： 分派：非隨機

[00685] 介入模式：單組分配

[00686] 設盲： 公開標籤

[00687] 主要目的： 治療

[00688] 正式標題： 評估 PAK 抑制劑於罹患晚期、無法治癒、實體腫瘤且於該腫瘤中 標靶激酶與疾病病理生理學有關聯之患者的安全性、藥物動力學和藥效動力學之第 1 期研究

[00689] 主要結果量度：

[00690] 安全性：不良事件之個體發生率、第一個週期 DLT 及生命徵象在臨床上顯著改變、ECG 及臨床實驗室測試 [時間範圍：1 年] [指定為安全性問題：是的]

[00691] 次要結果量度：

[00692] PK 特性： PAK 抑制劑之 PK 參數包括（但不限於）觀察到之最高血中濃度（maximum observed concentration (Cmax)）、血漿濃度-時間曲線下面積及半衰期 [時間範圍：1 年] [指定為安全性問題：不是]

[00693] 估計加入人數： 24

[00694] 組別 分配介入

[00695] 介入： 藥物： PAK 抑制劑

[00696] 藥物： PAK 抑制劑

- [00697] 每日投與膠囊一次或兩次，持續給藥
- [00698] 適合條件
- [00699] 適合研究之年齡： 18 歲或 18 歲以上
- [00700] 適合研究之性別： 兩者
- [00701] 接受健康志願者： 無
- [00702] 準則
- [00703] 納入準則：
- [00704] 18 歲或 18 歲以上
- [00705] 實體腫瘤難以用標準療法治癒
- [00706] ECOG 體能狀態 0 或 1
- [00707] 預期壽命 > 3 個月
- [00708] 足夠之肝、腎和骨髓功能
- [00709] 排除準則：
- [00710] 研究開始之 3 週內進行特定抗癌療法
- [00711] 不受控制之併發疾病
- [00712] 難治性噁心或嘔吐或吸收不良
- [00713] 平均 QTc > 450 msec

實施例 17：復發性神經膠母細胞瘤之 PAK 抑制劑的研究

- [00714] 目的
- [00715] 主要目標
- [00716] 經由測量以單一療法投與(分群 A)以及與貝伐單抗
(bevacizumab) 組合投與(分群 B)患有復發性多形神經膠母細胞瘤
(GBM)之患者間的 6 個月無疾病進展存活期 (PFS)機率，來評量 PAK 抑
制劑之抗腫瘤活性
- [00717] 次要目標
- [00718] 評量 PAK 抑制劑作為單一療法投與及與貝伐單抗組合投與罹患復
發性 GBM 患者中的安全性和耐受性。評量 PAK 抑制劑作為單一療法投
與及與貝伐單抗組合投與來治療之復發性神經膠母細胞瘤之患者的放射線
照相反應、無疾病進展存活期及總存活期。

[00719] 這是一個公開標籤的第 II 期研究。兩個分群將增加人數並依序評估。各個分群將納入復發性 GBM 之患者。分群 A 將評估接受 PAK 抑制劑單一療法之復發性 GBM 患者，而分群 B 將評估接受 PAK 抑制劑加上貝伐單抗之復發性 GBM 患者。各個分群之主要終點將是 6 個月無疾病進展存活期。對於每個分群，每週經靜脈內投與 15 mg/kg 之 PAK 抑制劑。貝伐單抗之劑量將是 10 mg/kg，且每兩週經靜脈內投與。估計之增加率是每個月 1 至 2 名患者。增加完成之估計日期是從研究開始之 5 年。研究完成之估計日期將是從加入最後一名研究患者後的大約 12 個月。

[00720] 68 名個體將積極參與本研究。爲了增加到 68 名積極參與個體，可能要納入至多 80 名個體。

[00721] 在 Duke 之研究員的監督下，PAK 抑制劑和貝伐單抗將被投與到合格之患者。Duke 研究員將審查所有的實驗室數據並作出治療指示。

[00722] 就研究目的而言，治療週期將爲 4 週。治療將會繼續直到顯示出進展型疾病、無法接受之毒性、未遵守研究追蹤或撤回同意。

[00723] 條件 介入 分期

[00724] 多形神經膠母細胞瘤

[00725] 藥物：PAK 抑制劑

[00726] 藥物：貝伐單抗

[00727] 第 II 期

[00728] 研究類型：介入型

[00729] 研究設計：分派：非隨機

[00730] 終點分級：安全性/功效研究

[00731] 介入模式：平行分配

[00732] 設盲：公開標籤

[00733] 主要目的：治療

[00734] 正式標題：復發性神經膠母細胞瘤之 PAK 抑制劑的第 II 期研究

[00735] 進一步研究細節如 Duke University 所提供：

[00736] 主要結果量度：

- [00737] 放射反應率 [時間範圍：6 個月] [指定為安全性問題：不是]
- [00738] 主要結果是 6 個月無疾病進展存活期。評估功效之主要基礎將是患者存活 6 個月無疾病進展(PFS-6)之比例
- [00739] 次要結果量度：
- [00740] 放射線照相反應及中位無疾病進展存活期和總存活期。[時間範圍：6 個月] [指定為安全性問題：是的]
- [00741] 中位無疾病進展存活期和總存活期。安全性結果之主要量度將包括所有 2 級或 2 級以上之列表、治療相關毒性。
- [00742] 估計加入人數： 68
- [00743] 組別 分配介入
- [00744] PAK 抑制劑：實驗性
- [00745] 分群 A 將評估接受 PAK 抑制劑單一療法之復發性多形神經膠母細胞瘤 (GBM) 患者。對於每個分群，每週將靜脈內投與 15 mg/kg 之 PAK 抑制劑。
- [00746] 介入：藥物：PAK 抑制劑
- [00747] 藥物：PAK 抑制劑
- [00748] 對於每個分群，每週將靜脈內投與 15 mg/kg 之 PAK 抑制劑。
- [00749] PAK 抑制劑和貝伐單抗：實驗性
- [00750] 分群 B 將評估接受 PAK 抑制劑加上貝伐單抗之復發性多形神經膠母細胞瘤 (GBM) 患者。對於每個分群，每週將靜脈內投與 15 mg/kg 之 PAK 抑制劑。貝伐單抗之劑量將是 10 mg/kg 且每兩週經靜脈內投與。
- [00751] 介入：
- [00752] 藥物：PAK 抑制劑
- [00753] 藥物：貝伐單抗
- [00754] 對於每個分群，每週將靜脈內投與 15 mg/kg 之 PAK 抑制劑。
- [00755] 藥物：PAK 抑制劑
- [00756] PAK 抑制劑之劑量將是 10 mg/kg 且每兩週經靜脈內投與。
- [00757] 適合條件
- [00758] 適合研究之年齡： 18 歲和 18 歲以上

[00759] 適合研究之性別： 兩者

[00760] 接受健康志願者： 無

[00761] 準則

[00762] 納入準則：

[00763] 經過先前療法（亦即化學療法、XRT、其他研究中療法）之後，患者必須具有組織學上 GBM 診斷確認以及疾病復發或進展的放射線照相證據(經定義為最大二維乘積之增加大於 25%或是新增加之病灶)。另外，必須符合下列條件：

[00764] 年齡 > 18 歲。

[00765] 不超過 3 次先前進展型疾病之事件；

○ [00766] 與手術切除之間有至少 4 週的間隔或是立體活組織切片檢驗後一週的間隔；

[00767] 先前放射線療法結束後至少 12 週的間隔，除非是新增加區域與輻射照野（radiation field）外之復發腫瘤一致，或是在組織學上明確地確認有腫瘤進展；

[00768] 先前化學療法或研究中藥劑之後至少 4 週的間隔 (對於亞硝基尿素為 6 週)，除非患者已經從與該療法相關之所有預期毒性中恢復；

[00769] Karnofsky 至少 70%；

○ [00770] 血容比 > 29%，ANC > 1,000 個細胞/ul，血小板 > 100,000 個細胞/ul ；

[00771] 血清肌酸酐 < 1.5 mg/dl，血清 SGOT 和膽紅素 < 2.5 倍之正常上限值；

[00772] 計算肌酸酐廓清率 > 40 mL/min，根據 Cockcroft-Gault 公式或是每 24 小時尿液採集

[00773] 患者加入之前簽署了由 Institutional Review Board 核准之知情同意書；

[00774] 在基線 MRI 或 CT 掃描上除了 1 級出血之外未顯示出血，且至少兩個連續掃描為手術後的或是穩定的；

[00775] 未經過兩側輸卵管-卵巢切除術且有性生活之具有生育潛在性的個體必須同意，從簽署知情同意書開始到接受最後一劑研究藥物後的 6 個月為止，使用可接受且有效之非賀爾蒙避孕法 (亦即雙阻隔法(例如保險套加上子宮帽))。

[00776] 排除準則：

[00777] 會干擾研究結果之合併使用藥物 (Co-medication)；例如除了皮質類固醇之外的免疫抑制劑

[00778] 需要靜脈內抗生素之活動性感染

[00779] 需要服用歐服寧 (warfarin) 之治療性抗凝血

[00780] 於加入前的 12 個月內有動脈或深層靜脈血栓性栓塞病史

[00781] 加入之前 6 個月內有臨床上顯著出血之病史

[00782] 正使用或是加入/隨機治療之前的 30 天內使用過免疫調節劑，譬如環孢靈 (cyclosporine) 和他克莫司 (tacrolimus)

[00783] 對於細菌製造之蛋白質有過敏反應的病史

[00784] 不能遵守研究及/或追蹤程序

[00785] 正在參與、最近參與 (本研究第一次輸注之 4 週內)或計畫參與不同於支持照護或流行病學研究之實驗藥物研究

[00786] 嚴重肝機能不足 (進行之 3 級或 3 級以上之肝不良事件)或已知活動性慢性肝炎

[00787] 不當控制之高血壓 (定義為，在使用抗高血壓藥物之下，收縮壓 >150 及/或舒張壓 > 90 mmHg)

[00788] 高血壓危象或高血壓腦病變之先前病史

[00789] 加入(或隨機化)之前的 12 個月內有臨床上顯著心血管疾病，包括心肌梗塞、不穩定型心絞痛、2 級或 2 級以上之周邊血管疾病、腦血管意外、暫時性腦缺血、鬱血性心衰竭或門診用藥無法控制之心律不整、經皮冠狀動脈氣球擴張術/血管架植入術

[00790] New York Heart Association (NYHA) II 級或 II 級以上之鬱血性心衰竭 (參見附件 E)

[00791] 加入研究之前 6 個月內有心肌梗塞或不穩定型心絞痛之病史

[00792] 加入研究之前 6 個月內有中風或暫時性腦缺血之病史

[00793] 顯著血管疾病 (例如主動脈瘤、主動脈剝離)

[00794] 症狀性周邊血管疾病

[00795] 出血體質或凝血病變之證據

[00796] 加入研究之前 28 天內有大型外科手術、開放式活體組織切片或顯著之創傷性損傷，或是預期在研究進程期間需要進行大型外科手術

[00797] 加入研究之前 7 天內有粗針活體組織切片或其他小型外科手術，排除血液進出血管裝置之安裝

[00798] 加入研究之前 6 個月內有腹部瘻管、胃腸道穿孔或腹內膿瘍之病史

○ [00799] 嚴重、未癒合之傷口、潰瘍或骨折

[00800] 尿蛋白定量值於尿檢中 $< 30 \text{ mg/dL}$ 或是於試紙上 $< 1+$ ，除非在 24 小時尿液樣本中之定量蛋白 $< 1000 \text{ mg}$

[00801] 對於任何 PAK 抑制劑成分有已知的過敏症

[00802] 懷孕 (陽性妊娠測試)或哺乳中，具有生育潛在性之個體拒絕或無法使用有效之避孕手段(男性和女性)

實施例 18：PAK 抑制劑與吉西他濱之組合對於罹患轉移性或無法切除之肉瘤狀腎細胞癌之患者的安全性及功效研究

[00803] 目的

○ [00804] 本臨床研究旨在了解 2 種藥物(PAK 抑制劑和吉西他濱)之組合是否可以幫助控制轉移性或無法切除之腎細胞癌。這個藥物組合的安全性也將被測試。

[00805] 目標：

[00806] 主要目標：

[00807] 評量用 PAK 抑制劑及吉西他濱治療轉移性或無法切除之具肉瘤狀特徵之腎細胞癌 (RCC)的無疾病進展存活期。

[00808] 次要目標：

[00809] 評量 PAK 抑制劑和吉西他濱組合之安全性及耐受性。

- [00810] 評量用 PAK 抑制劑和吉西他濱組合在轉移性或無法切除之具肉瘤狀特徵之 RCC 的反應率及總存活期。
- [00811] 建立取自肉瘤狀腎臟癌之組織及 DNA 樣本的前瞻性檔案庫。
- [00812] 條件 介入 分期
- [00813] 腎細胞癌
- [00814] 腎臟癌
- [00815] 藥物：PAK 抑制劑
- [00816] 藥物：吉西他濱
- [00817] 第 II 期
- [00818] 研究類型：介入型
- [00819] 研究設計：分派：非隨機
- [00820] 終點分級：安全性/功效研究
- [00821] 介入模式：單組分配
- [00822] 設盲：公開標籤
- [00823] 主要目的：治療
- [00824] 正式標題：PAK 抑制劑和吉西他濱之組合對於罹患轉移性或無法切除之肉瘤狀腎細胞癌之患者的第 II 期安全性及功效研究
- [00825] 主要結果量度：
- [00826] 無事件存活期之患者數 [時間範圍：基線和每個 4 週週期或直到疾病進展] [指定為安全性問題：是的]
- [00827] 反應評量將依據實體腫瘤反應評量準則 (RECIST)。
- [00828] 估計加入人數：40
- [00829] 組別 分配介入
- [00830] PAK 抑制劑+ 吉西他濱：實驗性
- [00831] 介入：
- [00832] 藥物：PAK 抑制劑
- [00833] 藥物：吉西他濱
- [00834] 在第 1 天及第 15 天於 30 分鐘內經由靜脈 900 mg/m²。
- [00835] 其他名稱：

[00836] 健擇 (Gemzar)

[00837] 吉西他濱鹽酸鹽

[00838] 詳細描述：

[00839] PAK 抑制劑和吉西他濱係設計來破壞癌細胞生長，並會造成癌細胞開始死亡。若認為您具有參與本研究之資格，您將接受以 28 天為週期之 PAK 抑制劑和吉西他濱。從第 1 天至第 28 天將每天一次口服 PAK 抑制劑。在第 1 天和第 15 天將經由手臂靜脈於 30 分鐘內經針注射吉西他濱。在每個週期的第一天，在治療前將採集血液(約 2 茶匙) 和尿液供例行測試之用。在第 15 天也會進行採血 (約 2 茶匙) 供例行測試之用。

[00840] 每 8 週，您將會進行胸部、腹部和骨盆之 CT 掃描以及胸部 X 光。您將會被詢問目前正服用之任何藥物，並且您將會有完整之身體檢查。您將會被詢問從上次訪視之後可能經歷過之任何副作用，您進行日常活動的能力將會被評量。如果您的醫生認為需要的話，可能進行重複之骨掃描和腦部 MRI。

[00841] 您將會繼續接受治療達最多 12 個月。然而，如果您受益於治療的話，您可能可以在研究結束後繼續接受治療。如果疾病惡化，如果副作用是無法忍受的，或是如果您發展出另一種疾病而使您無法接受治療，您將會離開研究。

[00842] 這是一個研究型研究。吉西他濱是經 FDA 核可且可從市場上購得。至多 40 名參與者可參加這個研究。所有參與者將在 MD Anderson 加入。

[00843] 適合條件

[00844] 適合研究之性別： 兩者

[00845] 接受健康志願者： 無

[00846] 準則

[00847] 納入準則：

[00848] 組織學上證實之轉移性或無法切除的肉瘤狀腎癌，定義如下：• 腫瘤活體組織切片 (原發或轉移) 必須顯示至少一個 RCC 病灶 (已確認類型中的一者)；以及• 腫瘤活體組織切片 (原發或轉移) 必須具有至少 10%

之樣本顯示出肉瘤狀組織學。• 如果在針刺活體組織切片(原發或轉移)上有任何百分比的肉瘤狀反分化且 CT 掃描上原發性腫瘤之放射線照相外觀是典型的 RCC 的話，原位原發性腫瘤之患者為適合的。對於這些患者而言，由於小量腫瘤樣本，並不需要鑑別出典型 RCC 組織學區域，只要型態及免疫染色特徵與 RCC 一致。

[00849] 至少一個位點之可測量的疾病 (可包括原發性腫瘤)。

[00850] 無先前之細胞毒性化學療法。任何先前免疫療法是允許的。

[00851] Zubrod 體能狀態為 2 或更佳

[00852] 足夠之器官和骨髓功能：• ANC $\geq 1,500$ • 血小板

$\geq 100,000$ • 總膽紅素 ≤ 1.5 mg/dl • AST 及 ALT $\leq 3 \times$ 正常上限值 • 肌酸酐廓清率 > 50 cc/min (經 Cockcroft 公式測量或計算：肌酸酐廓清率 = $[(140 - \text{年齡}) \times \text{wt (kg)}] / [72 \times \text{creat (mg/dl)}]$ ，對於女性 $\times 0.85$ 。肌酸酐廓清率為 30-50 ml/min 之患者在卡培他濱初始劑量減少至 (-1)劑量水準之下時為合適的。

[00853] 具生育潛在性之女性患者 (最後一次月經 < 2 年)在開始治療前的 7 天內必須具有陰性之血液妊娠測試。

[00854] 有性生活之所有患者必須同意在試驗期間和停止服用研究藥物之後的 2 個月內實施適當避孕措施。

[00855] 書面知情同意書。

[00856] 排除準則：

[00857] 患者具有心肌梗塞、暫時性腦缺血 (TIA)、中風、肺栓塞之病史或是之前 12 個月內有深層靜脈血栓形成之病史。

[00858] 出血是患者的主要風險，譬如活動性腦轉移。患有受控或小腦轉移之患者基於實際出血風險之臨床評估將為適合的。

[00859] 患者在先前 28 天內有任何重大外科手術之病史。

[00860] 患者之基線血壓 ≥ 140 之收縮壓，或 ≥ 90 之舒張壓。

[00861] 患者患有腎病症候群 (每 24 小時之蛋白尿 > 2 克)

[00862] 其他惡性病史，除非其在臨床上無威脅性(譬如非黑色素瘤之皮膚癌)或在進入研究之前的 2 年期間已經獲得控制。

[00863] 先前使用吉西他濱、卡培他濱或任何氟基嘧啶治療。

[00864] 先前對於氟基嘧啶療法有未預期之嚴重反應或已知對於 5-FU 有過敏症。

[00865] 任何同時進行之化學療法或放射線療法。

[00866] 上胃腸道不甚健全，無法吞嚥錠劑，或具有吸收不良症候群者。

[00867] 臨床上顯著心疾病，藥物無法提供良好之控制，譬如症狀性冠狀動脈疾病、鬱血性心衰竭和心律不整。

[00868] 嚴重併發性感染或其他嚴重醫學狀況，包括未受控之糖尿病。

[00869] 任何嚴重未癒合的傷口、潰瘍或活動性骨折。

[00870] 任何同時進行之可邁丁（coumadin）療法。先前有可邁丁維持療法之患者可換成是阿司匹靈或低分子量肝素。

[00871] 患者曾經進行過器官異體移植。

[00872] 不願意給予書面知情同意。

實施例 19：在經本文揭示之 PAK 抑制劑化合物治療之雙重轉殖基因 GFP-M/DN-DISC1 小鼠中活體內監測樹突棘可塑性

[00873] 在以下實驗中，由雙光子雷射掃描顯微法(TPLSM)直接活體內監測經本文揭示之化合物治療或經安慰劑處理之雙重轉殖基因 GFP-M/DN-DISC1 小鼠中的樹突棘可塑性。使表現皮層 5 神經元子組中之 GFP 的小鼠(C57BL/6)(Feng 等人 2000, *Neuron* 28:41-51 中所述之轉殖基因品系

● GFP-M)與 DN-DISC1 C57BL/6 DN-DISC1 小鼠(Hikida 等人(2007), *Proc Natl Acad Sci USA*, 104(36):14501-14506)雜交以獲得異種接合轉殖基因小鼠，接著使之雜交以獲得在此研究中使用之同種接合雙重轉殖基因 GFPM/DN-DISC1 小鼠。

[00874] 使用阿佛丁(avertin, 16 μ l/g 體重; Sigma, St. Louis, MO)麻醉年齡 28-61 天之 GFP-M/DN-DISC1 動物。露出顱骨，將其洗滌且用乙醇清潔。基於立體定位座標來鑑別主要視覺、體覺、聽覺及運動皮質，且用示蹤劑注射來確認其位置(參見下文)。

[00875] 在 P40 下開始長時程成像實驗。使顱骨在成像區域上變薄，如 Grutzendler 等人(2002), *Nature*, 420:812-816 中所述。將小金屬棒附著

於顱骨。接著將該金屬棒旋入直接連接於顯微鏡載片台之盤中以使成像期間穩定。金屬棒亦允許在不同成像作業期間維持前置角及位置。在成像作業結束時，將動物縫合並返回其籠中。接著將 30 隻先前在 P40 下成像之動物分成接受 1%糖溶液(每天經口管飼一次)之對照組及投與於含本文揭示化合物之 0.1% DMSO(經口管飼，1 mg/kg，每天一次)的治療組。在後續成像作業(在 P45、P50、P55 或 P70 下)期間，將動物再麻醉且使顱骨再變薄。基於血管樣式及一般在此時段保持穩定之總樹突樣式來鑑別相同成像區域。

[00876] 在最後成像作業結束時，鄰近成像區域注射與 Alexa Fluor 594 偶合之霍亂菌毒素(cholera toxin)次單元 B 以有助於在固定後鑑別成像細胞及皮質區。向小鼠賁門灌注三聚甲醛並固定，且切割冠狀切片以驗證成像細胞之位置。接著將切片安放於緩衝液中，加蓋玻片並密封。使用 Fluoview 共焦顯微鏡(Olympus Optical，Melville，NY)收集影像。

[00877] 對於活體內雙光子成像，如 Majewska 等人(2000)，*Pflügers Arch*，441:398-408 中所述使用雙光子雷射掃描顯微鏡。該顯微鏡由改進之 Fluoview 共焦掃描頭(Olympus Optical)及由 10 W 固態源(Millenia；Spectra-Physics)泵浦之在 920 nm 波長下於 80 MHz 下提供 100 fs 脈衝的鈦/硫雷射器(Tsunami；Spectra-Physics，Menlo Park，CA)組成。使用光電倍增管(HC125-02；Hamamatsu，Shizouka，Japan)以全區域偵測模式來偵測螢光。初始在全區域螢光照明下鑑別視皮質上之切開顱骨，且使用 20×0.95 數值孔徑透鏡(IR2；Olympus Optical)來鑑別具有淺表樹突之區域。使用雙光子成像在數位變焦(7-10×)下進一步鑑別棘狀樹突，且對軟膜表面以下 50-200 μm 之棘進行研究。使用 Fluoview 軟體獲取影像。對於活動力量測，每 5 分鐘獲取相隔 0.5-1 μm 之 Z 堆疊(Z stack)，持續 2 小時。對於突觸轉換實驗，在 P40 下獲取樹突及軸突之 Z 堆疊，接著在 P50 或 P70 下再次獲取。對位於層 1-3 中之樹突及軸突進行研究。儘管在此研究中所用之小鼠中層 5 與層 6 神經元均經標記，但僅層 5 神經元發送接近軟膜表面之清晰頂端樹突，因此資料將來自淺表皮層中層 5 神經元及軸突之頂束上的棘。

[00878] 將影像輸出至 Matlab(MathWorks, Natick, MA), 在其中使用用於影像增強及時間序列比對之定製書寫演算法對該等影像進行處理。對於活動力量測(參見 Majewska 等人(2003), *Proc Natl Acad Sci USA*, 100:16024-16029), 在含有 5 至 30 個個別影像之二維投影上對棘進行分析; 因此, 不分析 z 維度中之移動。每單位時間之長度平均變化(微米/分鐘)即定為棘活動力。自突起基部至其尖端來量測長度。比較不同成像天數之棘位置。在側向上遠離先前位置 0.5 μm 以上之棘視為不同棘。在成像第二天存在之原始棘群體的百分比即定為穩定棘之值。只有在所有成像作業中皆顯示高信雜比之區域方被考慮加以分析。關於動物年齡及感覺皮質區, 進行盲測分析。接著比較對照組與治療組之間的棘活動力(例如棘轉換)、形態及密度。預期相對於在未經治療之對照動物中所觀測到的缺陷性棘形態, 用本文揭示之化合物治療將補救缺陷性棘形態。

實施例 20：在動物模式中藉由投與本文揭示之 PAK 抑制劑化合物來治療精神分裂症

[00879] 在精神分裂症之顯性負性 DISC1 小鼠模式中測試 PAK 抑制劑改善精神分裂症之行爲及解剖學症狀(亦即其小鼠類似症狀)之能力(Hikida 等人(2007), *Proc Natl Acad Sci USA*, 104(36):14501-14506)。

[00880] 將 40 隻具有 C57BL6 品系背景之 DISC1 小鼠(年齡 5-8 個月)分成治療組(1 mg/kg 本文揭示之化合物, 經口管飼)及安慰劑組(0.1%

○ DMSO 之生理鹽水溶液), 且於開放性區域(open field)測試、前脈衝抑制測試及隱藏食物行爲測試中分析行爲差異, 各類型測試之間的時間間隔約為一週。在開放性區域測試中, 將各小鼠置放於新穎的開放性區域盒(40 cm $\times$ 40 cm; San Diego Instruments, San Diego, CA)中兩小時。由紅外活動性監測器(San Diego Instruments)自動記錄周邊以及中央區域中之水平及垂直運動活動性。單次中斷(single break)以「計數」報告。在此行爲測試中, 治療組相對於安慰劑組之總活動性顯著降低指示可能產生治療效果。

[00881] 在隱藏食物測試中, 使小鼠禁食 24 小時。在習慣新籠 5 分鐘之後, 將食物小球隱藏在籠墊下。量測小鼠發現食物小球所花費之時間直至

達到 10 分鐘之最大值。在此行為測試中，治療組相對於安慰劑組發現食物小球之時間顯著縮短指示治療效果較成功。

[00882] 在前脈衝抑制測試中，於驚跳室(San Diego Instruments)中量測聽覺驚跳及前脈衝抑制反應。將各小鼠個別化分至偽隨機分佈之 7 個試驗類型(單獨脈衝試驗、前脈衝-脈衝試驗及無刺激試驗)的 6 個組中。所用脈衝為 120 dB 且前脈衝為 74 dB。治療組相對於安慰劑組之前脈衝抑制反應顯著增強指示治療效果較成功。

[00883] 在強迫游泳測試中，將各小鼠置於一半填充有室溫水之大塑膠圓筒中。測試持續時間為 6 分鐘，在此期間記錄游泳/靜止時間。在此行為測試中，治療組相對於安慰劑組之靜止顯著減少指示治療效果較成功。

[00884] 為評估本文揭示之化合物改變腦形態之能力，對 DISC1-DN 小鼠之安慰劑處理組及治療組進行 MRI 研究。在 11.7T Bruker Biospec 小動物成像系統上進行活體內 MRI 實驗。使用具有雙導航回波之三維、快速自旋回波、擴散加權(DW)成像序列來評估側室體積與總腦體積之比率。治療組中之此比率相對於安慰劑組中觀測之比率減小指示治療效果較成功。

[00885] 統計分析。由 ANOVA 或重複 ANOVA 進行統計分析。組間差異在 $p < 0.05$ 時視為顯著。

實施例 21：在動物模式中藉由投與本文揭示之 PAK 抑制劑化合物來治療臨床抑鬱症

[00886] 使用臨床抑鬱症之大鼠嗅球切除(olfactory bulbectomy, OBX)模式(參見例如 van Riezen 等人(1990), *Pharmacol Ther*, 47(1):21-34; 及 Jarosik 等人(2007), *Exp Neurol*, 204(1):20-28)來評估本文揭示之化合物對臨床抑鬱症的治療情況。如下所述比較動物之治療組及未經治療組中之樹突棘密度及形態。預期相對於未經治療 OBX 動物中所觀測的棘密度，用 PAK 抑制劑治療 OBX 動物將使棘密度增加。

[00887] 所有實驗皆根據 NIH 關於實驗動物使用之標準嚴格執行。如 van Riezen 等人(同上)所指示，研究使用以每組 4 個動物(2 個假手術(sham)及 2 個 OBX)圈養於可任意採食食物及水之受控環境中的 48 隻成年雄性史泊

格多利大鼠(Sprague-Dawley rat, 230-280 g)。對一半實驗動物(n=24)進行兩側嗅球切除(OBX)，而對另一半進行假手術(n=24)。在手術完成後，使動物在行為測試之前恢復 2 週。此為以下所必需：1)使手術後降低之動物體重得以恢復，2)使淺表手術部位完全癒合，及「球切除症候群」在術後前 2 週內形成。

○ [00888] 在手術後兩週，將 OBX 及假手術動物再分入四個實驗條件之一中。向一組 OBX 動物每日投與鹽水溶液之注射液(對於各手術條件，n=6)或本文揭示之化合物(1 mg/kg；經口管飼)(對於各手術條件，n=6)。將此等組納入以檢查長期投與本文揭示之化合物(PAK 抑制劑)對嗅球切除動物之影響(2 週術後恢復+ 2 週 PAK 抑制劑治療)。每天在相同時間及在各動物之居住籠中投與藥物或對照溶液。OBX 組及假手術動物組在此 2 週時段中不接受治療且充當未經治療之對照。此等組為檢查所觀測之 OBX 對樹突棘密度之影響的持久性(術後 4 週)所必需。在最後注射之後 24 小時處死接受術後藥物治療之動物。

[00889] 在實驗程序完成時，在用戊巴比妥鈉(sodium pentobarbital, 60 mg/kg)深度麻醉下向動物賁門灌注 4%甲醛(於 0.1 M 磷酸鈉緩衝液中，pH=7.4)。固定之後，移出腦並置放於 4%甲醛(自三聚甲醛新鮮解聚)中隔夜。接著在振動切片機(vibratome)上以 100 μ m 將腦切開且使用自先前所述方法(Izzo 等人 1987)修改之方案製備以用於高爾基浸漬(Golgi
○ impregnation)。簡而言之，將組織切片後固定(postfix)於 1% OsO₄ 中 30 分鐘，接著用 0.1 M 磷酸鹽緩衝液洗滌(3×15 分鐘)。使切片自由漂浮於 3.5% K₂Cr₂O₇ 溶液中 90 分鐘，安放於呈「夾心」總成之兩個顯微鏡用載玻片之間，並快速漬浸於 1% AgNO₃ 溶液中。次日，於 ddH₂O 中沖洗切片，於 70%及 100%乙醇中脫水，用 HistoClear™清潔且安放在具有 DPX 之顯微鏡用載玻片上。

[00890] 在包括可於樹突所佔據之各焦平面中觀測之所有棘的 1250×顯微描繪器影像上對樹突棘進行計數。僅當細胞完全浸漬(CA1：延伸入腔隙分子層(stratum lacunosum moleculare)中之初級頂端樹突及延伸入方位層(stratum orien)中之基底樹突；CA3：延伸入腔隙分子層中之初級頂端樹

突及延伸入方位層中之基底樹突；齒狀回：自分子層內之初級樹突延伸之次級樹突)、保持完整及存在於不含血管、沈澱物及/或其他不足之切片區域中時，方對該等細胞進行分析。沿著自 CA1 及 CA3 區之輻射層 (stratum radiatum) 內之初級頂端樹突延伸之次級傾斜樹狀突的整個長度 (50-100 μm) 來對樹突棘進行計數。在 CA1 及 CA3 中，自初級頂端樹突直接突出之除三級子代分枝外的彼等分枝即定為次級樹突。此外，沿著齒狀回中顆粒細胞之次級樹突之長度對棘進行計數以判定是否影響僅限於 CA1 及 CA3。在齒狀回中，對分子層外部三分之二中之麩胺酸性內嗅輸入區域中的次級樹突進行分析。檢查各實驗動物之各海馬次區域(CA1、CA3 及齒狀回)中之約 20 個樹突區段(各大腦半球中 10 個；長度 50-100 μm)。在細胞鑑別、棘計數、樹突長度分析及後續資料分析之整個過程中始終對治療條件進行編碼。使用變異數分析及塔基事後逐對比較(Tukey post-hoc pairwise comparison)來評估實驗組間的差異。

[00891] 當觀測到樹突棘密度顯著變化時，使用顯微描繪器影像及 Zeiss CLSM 量測程式來定量次級樹突之數目及長度。此分析為必需的，因為樹突棘密度之明顯變化可能由於樹突長度之增加或減小而非棘本身之形成或損失所引起。用氦-氬 633 雷射器及 Zeiss 410 共焦雷射掃描顯微鏡獲得照相顯微圖。

實施例 22：在動物模式中藉由投與本文揭示之 PAK 抑制劑化合物來治療癲癇症

[00892] 使用癲癇症之大鼠破傷風毒素模式來評估本文揭示之化合物對癲癇症的治療情況。

[00893] 以腹膜內注射氯胺酮及甲苯噻嗪(xylazine)(分別為 33 及 1.5 mg/kg)來麻醉年齡為 10 天之韋斯特大鼠(Wistar rat)幼崽(Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, IN)。必要時，藉由吸入甲氧氟烷 (methoxyflurane, Metofane)加以補充。藉由將 2.5 或 5 ng 破傷風毒素溶解於 20 或 40 nl 無菌鹽水溶液中來產生待注射之破傷風毒素溶液。此後，將破傷風毒素溶液與本文揭示之化合物的溶液共同注射入右海馬體中。

[00894] 為注射破傷風毒素及本文揭示之化合物，將幼崽置放於幼小大鼠立體定位頭部固持器中，沿中線切開且於顱骨中鉗開小孔。用於注射之立體定位座標為：前後，-2.1 mm；中側，距前囟 3.0 mm；及背腹，距硬腦膜表面-2.95 mm。緩慢注射 4 nl/min 毒素及本文揭示之化合物。注射之後，將針置於原處 15 分鐘以減少向針道上方回流。在注射期間，由溫熱(電調控)金屬板來維持大鼠幼崽之體溫。經無菌鹽水立體定位注射之同窩仔或未經治療之大鼠充當對照。

[00895] 在注射破傷風毒素/測試化合物之後，每天對癲癇發作行為之頻率監測 1 小時，連續 10 天。對癲癇發作之類型及持續時間計分。最容易鑑別的是瘋狂奔跑之癲癇發作。

○ [00896] 在第 10 天對癲癇發作計分之後，對動物進行貢門灌注且如上所述對 CA3 區域中之樹突棘進行計數並分析。

[00897] 在比較經治療大鼠相對未經治療大鼠之癲癇發作數目中及在比較實驗大鼠與對照大鼠之樹突軸心及軸突軸心中使用兩種獨立方式比較之 t 檢驗。當數據並非正態分佈時，使用曼-惠特尼 U 檢驗(Mann-Whitney U test)。使用 Sigma Stat 進行所有統計檢驗。預期本文揭示之化合物治療將降低癲癇發作之頻率及嚴重性。

實施例 23：在動物模式中藉由投與 PAK 抑制劑來治療輕度認知障礙

○ [00898] 在輕度認知障礙之 Tg2576 小鼠模式中測試式 I-IV 和 A-D 化合物延遲或阻止輕度認知障礙症狀(亦即其小鼠類似症狀)之進程的能力(Young 等人(2009)，*Neurobiology of Aging*，30:1430-1443)。

[00899] 將 32 隻 Tg2576 雄性小鼠(年齡 3-4 個月)及其野生型同窩仔(n=8)分成治療組(1 mg/kg，經口管飼)、安慰劑組(0.1% DMSO 之生理鹽水溶液)及野生型組，且使用小鼠氣味跨度任務裝置分析嗅覺辨別及氣味識別記憶方面的行為差異(Young 等人(2007)，*Neuropharmacology* 52:3634-645)。

[00900] 在各小鼠氣味跨度任務測試中，將小鼠置放於使用數字作為位置標識之升高木質平台(61 cm×61 cm)上。使用數字 1-24，其中 1、7、13 及 19 在各拐角處且在拐角位置之間間隔式地均勻插入 5 個數字。使用以

下氣味：眾香子(allspice)、中國五香(Chinese five spice)、肉桂(cinnamon)、肉豆蔻(nutmeg)、胡荽(corlander)、胡蘆巴(fenugreek)、薑(ginger)、紅椒(paprika)、百里香(thyme)、香芹(parsley)、蒔蘿(dill)、萊沃刺(oregano)、鼠尾草(sage)、薄荷(mint)、迷迭香(rosemary)、洋蔥粉(onion powder)、葛縷子籽(caraway seed)、芹子鹽(celery salt)、可可(cocoa)、咖啡粉(Maxwell House®)及英式早茶(Twinning's®)。藉由將 3 g 特定氣味劑添加至 100 g 木片及 18 顆粉碎食物小球(Noyes Precision Pellets, Lancaster, UK)中來產生所有帶氣味之混合物。將此等混合物置放於白色瓷碗(直徑 5.5 cm, 高度 3.5 cm; Fisher Loughborough, UK)中且用鑑別氣味之依序字母(A-v)作標記。

[00901] 將小鼠引至各氣味之後，使氣味跨度任務測試習慣於測試方案。如下進行習慣化：跨度 0：在碗中加入餌料且置放於平台上所選位置處；隨著小鼠(其始終面向實驗者左側；位置 16)引入而啟動計時器。當於碗中挖掘尋找食物小球(獎賞)時，使計時器停止且需要小鼠記住彼碗中之氣味。在消耗獎賞之後，將小鼠移至位於平台下方之清潔有機玻璃試驗籠(Perspex cage)，選擇新碗及位置，在碗中加入餌料並適當置放。將第一個碗(不再加餌料)移至新位置。跨度 1：將小鼠置放回平台上且再啟動計時器，要求小鼠僅在新碗中挖掘。在任一碗中挖掘之後，使計時器停止，且若作出正確選擇，則在使小鼠返回至清潔籠之前給予其時間來消耗獎賞。記錄此跨度之準確性，只有一次獲得非匹配規則，此指示小鼠能夠進行簡單的兩種氣味辨別。跨度 2：接著將第 3 個(加餌料)碗置放於平台上指定位置處且先前兩個加樣之碗根據需要再定位。若作出不正確反應(於先前加樣之碗中挖掘)，則將三個碗隨機再定位且重複該跨度直至作出正確反應。接著隨著每一正確反應而增加跨度數直至完成跨度 21(22 隻碗)或小鼠已在平台上花費 10 分鐘。任何不正確反應將導致重複彼跨度，伴隨所有碗隨機再定位。

[00902] 小鼠在犯錯之前記住之氣味數目(碗數)視為小鼠對彼作業之跨度長度。亦記錄完成之跨度總數以及每次作業之錯誤數及準確性% [(完成之跨度數/完成之跨度數+錯誤數)×100]。亦計算各個體之平均跨度等待時間

(總正確等待時間/完成之跨度數)，記錄第一樣本之時間(完成跨度 0 之等待時間)以確保小鼠花費相當量之時間來從事任務。每隔 3 個跨度(跨度 2、5、8 及 11)對碗進行隨機選擇且用相同的經先前尚未加樣之氣味填充的碗替換，此將不會遮蔽任何香味標記策略。此外，在每一作業之間，用乙醇將實驗台擦拭乾淨。連續訓練小鼠直至達到穩定表現水準為止，接著連續 4 天對表現進行評估。

[00903] 在 4 個月、8 個月及 12 個月進行氣味跨度任務測試以評估 Tg2576 小鼠中輕度認知障礙之進程。在此測試中，相對於安慰劑組(及/或相較於野生型組)，測試化合物組中在實驗期之過程中每次作業的跨度長度顯著增加、準確性%顯著增加或錯誤數顯著減少(例如 4 個月相對 8 個月之結果、4 個月相對 8 個月之結果)，此指示治療效果較成功。

[00904] 統計分析。由 ANOVA 或重複 ANOVA 進行統計分析。組間差異在 $p < 0.05$ 時視為顯著。

實施例 24：在動物模式中藉由投與 PAK 抑制劑來治療自閉症

[00905] 在 FMR1 KO 小鼠模式中測試本文所述之式 I-IV 和 A-D 化合物(PAK 抑制劑)減輕、降低自閉症症狀(亦即其小鼠類似症狀)之嚴重性或抑制自閉症症狀之進程的能力。

[00906] 將 24 隻 FMR1 KO 雄性小鼠(年齡 2 個月)分成組 1(n=6)及組 2(n=6)治療組(經口管飼 1 mg/kg 本文所述之式 I-IV 和 A-D 化合物)、安慰劑組(組 3)(n=6)(0.1% DMSO 之生理鹽水溶液)及野生型組(組 4)(n=6)，且使用開放性區域測試來分析行為差異。

[00907] 開放性區域測試。根據標準程序對組 1-4 中之小鼠進行開放性區域測試。各小鼠在 VersaMax 活動性監測室(Accuscan Instruments)中奔跑 60 分鐘。由光束中斷來偵測開放性區域活動性且由 VersaMax 軟體分析。當小鼠重複中斷相同光束(或光束集)時，記錄重複言動。重複言動計數為在此重複言動活動期期間發生之光束中斷數目。

[00908] 已知 FMR1 KO 小鼠相較於野生型小鼠展現三種異常行為(Peier 等人 2000, *Hum. Mol. Genet.*, 9:1145)：(i)活動過度-其比野生型行進較長距離且移動較長時段；(ii)重複言動-其比野生型展現較高數目之重複行

為；及(iii)低焦慮-其比野生型停留在中心區域中之時段較長且在區域拐角中停留時段較短。

[00909] 預期治療組 1 及治療組 2 中之 FMR1 小鼠將在以下方面與野生型對照(組 4)表現相當：(i)活動過度，(ii)重複言動，及(iii)低焦慮，如在開放性區域測試中所量測；而組 3 中之 FMR1 小鼠將展現異常行為。此指示本文所述之式 I-IV 和 A-D 化合物之 PAK 抑制劑治療 FMR1 KO 小鼠會使活動性、重複行為及焦慮恢復至野生型水準。

[00910] 統計分析。由 ANOVA 或重複 ANOVA 進行統計分析。組間差異在 $p < 0.05$ 時視為顯著。

實施例 25：醫藥組合物

實施例 25a：非經腸組合物

[00911] 為製備適於藉由注射投與之非經腸醫藥組合物，將 100 mg 式 I-IV 和 A-D 化合物之水溶性鹽溶解於 DMSO 中，接著與 10 mL 0.9%無菌鹽水混合。將混合物併入適於藉由注射投與之劑型單位中。

實施例 25b：口服組合物

[00912] 為製備供經口傳遞之醫藥組合物，將 100 mg 式 I-IV 和 A-D 化合物與 750 mg 澱粉混合。將混合物併入口服劑型單位中，例如適於經口投與之硬明膠膠囊中。

實施例 25c：舌下(硬口含錠)組合物

[00913] 為製備供經頰傳遞之醫藥組合物，諸如硬口含錠，將 100 mg 式 I-IV 和 A-D 化合物與 420 mg 混有 1.6 mL 淡玉米糖漿、2.4 mL 蒸餾水及 0.42 mL 薄荷提取物之粉糖混合。溫和摻合混合物且傾倒入模具中，形成適於經頰投與之口含錠。

實施例 25d：快速崩解舌下錠劑

[00914] 藉由混合 48.5 重量%式 I-IV 和 A-D 化合物、44.5 重量%微晶纖維素(KG-802)、5 重量%低取代羥丙基纖維素(50 μm)及 2 重量%硬脂酸鎂來製備快速崩解舌下錠劑。藉由直接壓製(AAPS PharmSciTech.

2006;7(2):E41)來製備錠劑。經壓製錠劑之總重量維持在 150 mg。藉由使用三維手動混合器(Inversina®, Bioengineering AG, Switzerland)將

上述量之式 I-IV 和 A-D 化合物與總量之微晶纖維素(MCC)及三分之二量之低取代羥丙基纖維素(L-HPC)混合 4.5 分鐘來製備調配物。在混合結束前 30 秒添加所有硬脂酸鎂(MS)及其餘三分之一量之 L-HPC。

實施例 25e：吸入型組合物

[00915] 為製備供吸入傳遞之醫藥組合物，將 20 mg 式 I-IV 和 A-D 化合物與 50 mg 無水檸檬酸及 100 mL 0.9%氯化鈉溶液混合。將混合物併入適於吸入投藥之吸入傳遞單元(諸如噴霧器)中。

實施例 25f：直腸凝膠組合物

[00916] 製備供直腸傳遞之醫藥組合物，將 100 mg 式 I-IV 和 A-D 化合物與 2.5 g 甲基纖維素(1500 mPa)、100 mg 對羥基苯甲酸甲酯、5 g 甘油及 100 mL 純水混合。接著將所得凝膠混合物併入適於直腸投藥之直腸傳遞單元(諸如注射器)中。

實施例 25g：局部凝膠組合物

[00917] 為製備醫藥局部凝膠組合物，將 100 mg 式 I-IV 和 A-D 化合物與 1.75 g 羥丙基纖維素、10 mL 丙二醇、10 mL 十四烷酸異丙酯及 100 mL 純酒精(USP)混合。接著將所得凝膠混合物併入適於局部投藥之容器(諸如管)中。

實施例 25h：眼用溶液 組合物

[00918] 為製備醫藥眼用溶液組合物，將 100 mg 式 I-IV 和 A-D 化合物與 0.9 g NaCl 於 100 mL 純水中混合，且使用 0.2 微米過濾器過濾。接著將所得等張溶液併入適於經眼投藥之眼用傳遞單元(諸如滴眼劑容器)中。

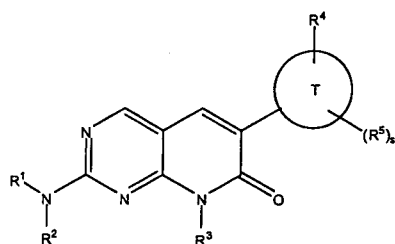
實施例 25i：鼻用噴霧溶液

[00919] 為製備醫藥鼻用噴霧溶液，將 10 g 式 I-IV 和 A-D 化合物與 30 mL 0.05 M 磷酸鹽緩衝液(pH 4.4)混合。將溶液置放於經設計以每次施用時傳遞 100 μ l 噴霧之鼻用投藥器中。

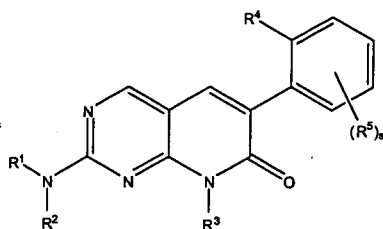
[00920] 儘管本文已展示並描述本揭示內容之一些具體例，但此等具體例僅作為例示而提供。以下申請專利範圍欲界定本揭示內容之範疇，且此等申請專利範圍之範疇內的方法及結構及其等效物藉此涵蓋在內。

申請專利範圍

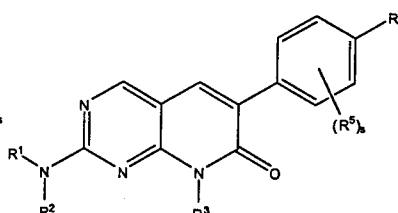
1. 一種具有式 I、式 II 或式 III 結構之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 I



式 II



式 III；

其中：

環 T 為芳基或雜芳基環；

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為未經取代烷基或經取代或未取代的胺基、醯胺基、硝基、芳硫基、烷基亞磺、芳基亞磺、烷基磺、芳基磺、芳氧基、烷醯基側氧基、醯胺、酯、烷醯基、氰基、芳基或雜芳基所取代的烷基；取代或未取代的烷氧基；取代或未取代的芳烷氧基；取代或未取代的雜烷基；取代或未取代的環烷基；取代或未取代的環烷基烷基；取代或未取代的雜環烷基；取代或未取代的雜環烷基烷基；螺-環烷基-雜環烷基；-亞烷基-S(=O) R^9 ；-亞烷基-S(=O) $_2R^9$ ；或-S(=O) $_2R^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為經由 R^4 碳原子連接至環 T 或苯環之取代或未取代的雜芳基，或經由 R^4 碳原子連接至環 T 或苯環之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

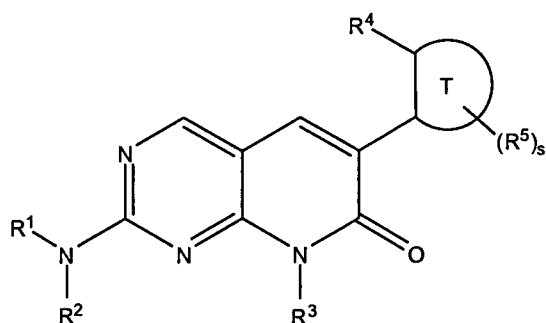
各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且

s 為 0 至 4。

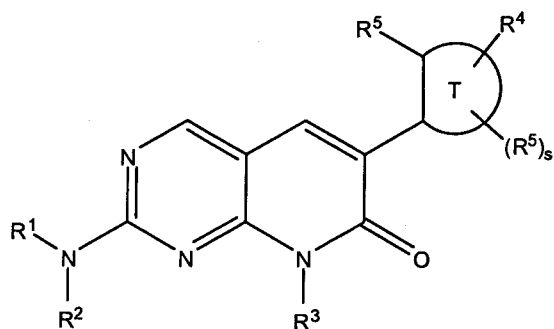
2. 如請求項 1 之化合物，具有式 I 結構。

3. 如請求項 2 之化合物，具有式 Ia 結構：



式 Ia。

4.如請求項 2 之化合物，具有式 Ib 結構：



式 Ib；

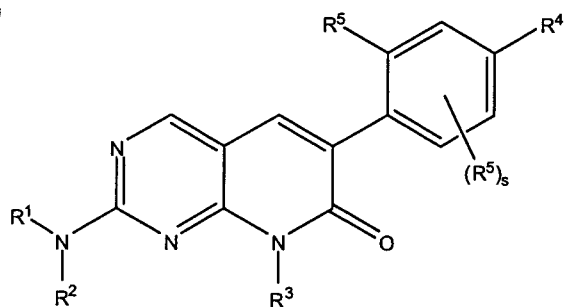
其中 s 為 0 至 3。

5. 如請求項 1 之化合物，其中環 T 選自於苯基、吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗒基、三嗒基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吲唑基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。

6.如請求項 1 之化合物，具有式 II 結構。

7.如請求項 1 之化合物，具有式 III 結構。

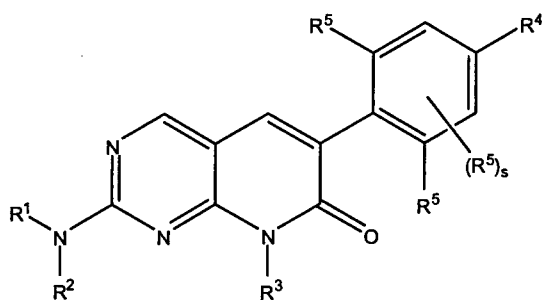
8. 如請求項 7 之化合物，具有式 IIIa 結構：



式 IIIa；

其中 s 為 0 至 3。

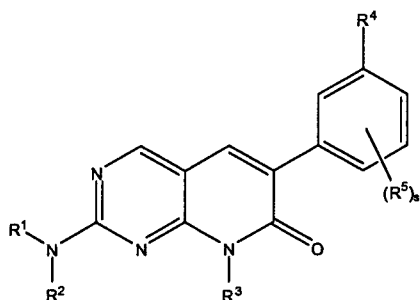
9. 如請求項 7 之化合物，具有式 IIIf 結構：



式 IIIf ;

其中 s 為 0 至 2 。

10. 一種 具有式 IV 結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物：



式 IV ;

其中：

R^1 為 H 或取代或未取代的烷基；

R^2 為未經取代烷基或經取代或未取代的胺基、醯胺基、硝基、烷硫基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、芳氧基、烷醯基側氧基、醯胺、酯、烷醯基、氰基、環烷基、芳基、雜芳基或雜脂環所取代之烷基；取代或未取代的烷氧基；取代或未取代的芳烷氧基；取代或未取代的雜烷基；取代或未取代的環烷基；取代或未取代的環烷基烷基；取代或未取代的雜環烷基；取代或未取代的雜環烷基烷基；螺-環烷基-雜環烷基；-亞烷基-S(=O) R^9 ；-亞烷基-S(=O) $_2R^9$ ；或-S(=O) $_2R^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代

的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的 6 員單環雜芳基環、經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雙環雜芳基環，或經由 R^4 碳原子連接到苯環之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且 s 為 0 至 4。

11. 如請求項 10 之化合物，其中 R^4 為取代或未取代的 C 鍵聯之 6 員單環雜芳基環或取代或未取代的 C 鍵聯之雙環雜芳基環。

12. 如請求項 11 之化合物，其中 R^4 為吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基或咪唑吡啶基。

- 13.如請求項 1 之化合物，其中 R^4 為取代或未取代的 C 鍵聯之雜芳基。
- 14.如請求項 13 之化合物，其中 R^4 選自於吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基和咪唑吡啶基。
- 15.如請求項 1 之化合物，其中 R^4 為 C 鍵聯之雜環烷基。
- 16.如請求項 15 之化合物，其中雜環烷基為吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。
- 17.如請求項 1 之化合物，其中各 R^5 獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OCF₃、-OCF₃、-OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、-N(R¹⁰)₂、取代或未取代的烷基或取代或未取代的烷氧基。
- 18.如請求項 1 之化合物，其中各 R^5 獨立地為鹵素、-N(R¹⁰)₂ 或取代或未取代的烷基。
- 19.如請求項 1 之化合物，其中 s 為 0。
- 20.如請求項 1 之化合物，其中 s 為 1。
- 21.如請求項 1 之化合物，其中 s 為 2。
- 22.如請求項 1 之化合物，其中 R^3 為 H。
- 23.如請求項 1 之化合物，其中 R^3 為取代或未取代的烷氧基或取代或未取代的胺基。
- 24.如請求項 1 之化合物，其中 R^3 為取代或未取代的烷基或取代或未取代的雜烷基。
- 25.如請求項 1 之化合物，其中 R^3 為取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基。

26.如請求項 25 之化合物，其中環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

27.如請求項 25 之化合物，其中雜環烷基為吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啉基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。

28.如請求項 1 之化合物，其中 R^3 為取代或未取代的環烷基烷基或取代或未取代的雜環烷基烷基。

29.如請求項 1 之化合物，其中 R^3 為取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基。

30.如請求項 29 之化合物，其中芳基為苯基。

○ 31.如請求項 29 之化合物，其中雜芳基為吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-噁-2,3-二唑基、1-噁-2,4-二唑基、1-噁-2,5-二唑基、1-噁-3,4-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯吡啶基或咪唑吡啶基。

32.如請求項 1 之化合物，其中 R^3 為取代或未取代的芳基烷基或取代或未取代的雜芳基烷基。

○ 33.如請求項 1 之化合物，其中 R^2 為取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的烷氧基或取代或未取代的芳烷氧基。

34.如請求項 1 之化合物，其中 R^2 為未經取代烷基或經取代或未取代的胺基、醯胺基、硝基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、醯胺、酯、烷醯基、氰基、芳基或雜芳基所取代之烷基。

35.如請求項 1 之化合物，其中 R^2 為取代或未取代的環烷基或取代或未取代的雜環烷基。

36.如請求項 35 之化合物，其中環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

37.如請求項 35 之化合物，其中雜環烷基為吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基或六氫吡嗪基。

38.如請求項 1 之化合物，其中 R^2 為取代或未取代的環烷基烷基或取代或未取代的雜環烷基烷基。

39.如請求項 1 之化合物，其中 R^2 為螺-環烷基-雜環烷基。

40.如請求項 1 之化合物，其中 R^2 為-亞烷基- $S(=O)R^9$ 或-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ 。

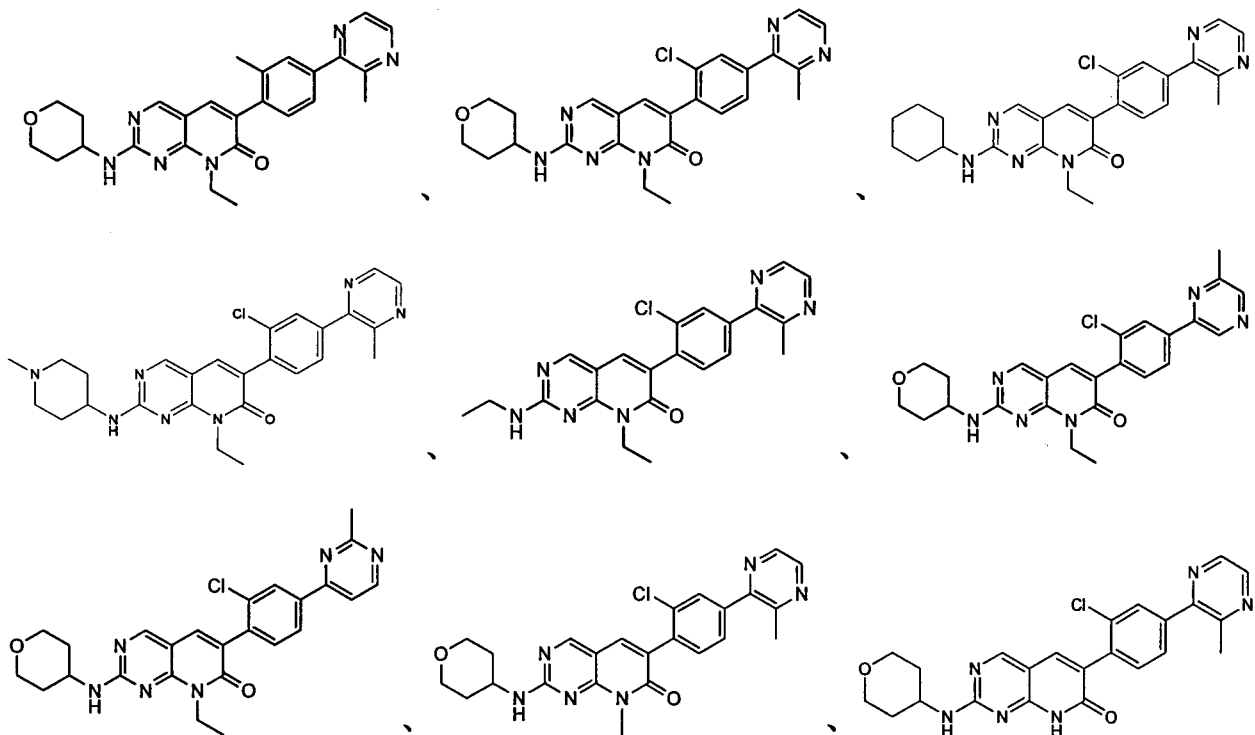
41.如請求項 40 之化合物，其中-亞烷基-為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。

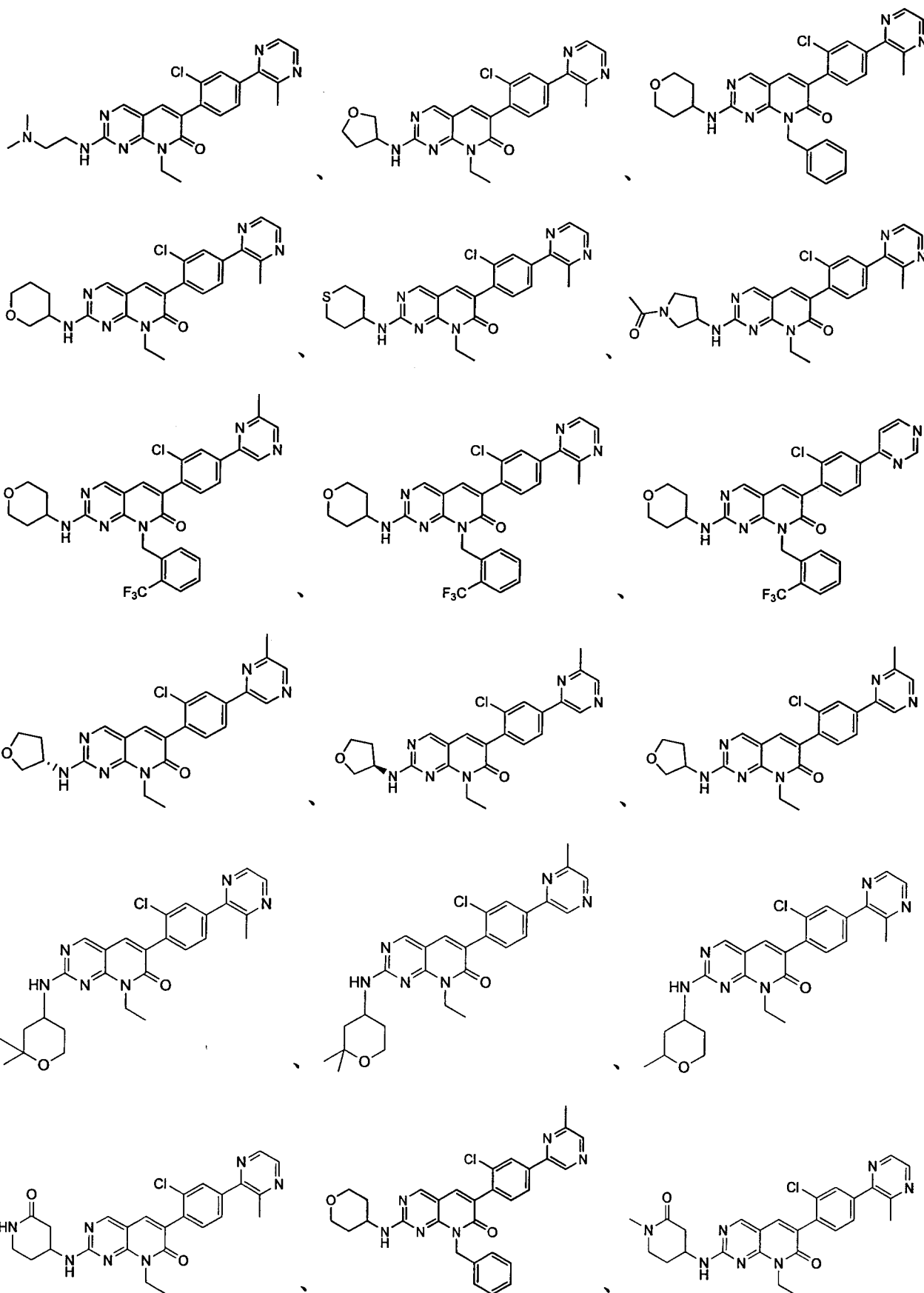
42.如請求項 1 之化合物，其中 R^2 為 $-S(=O)_2R^9$ 。

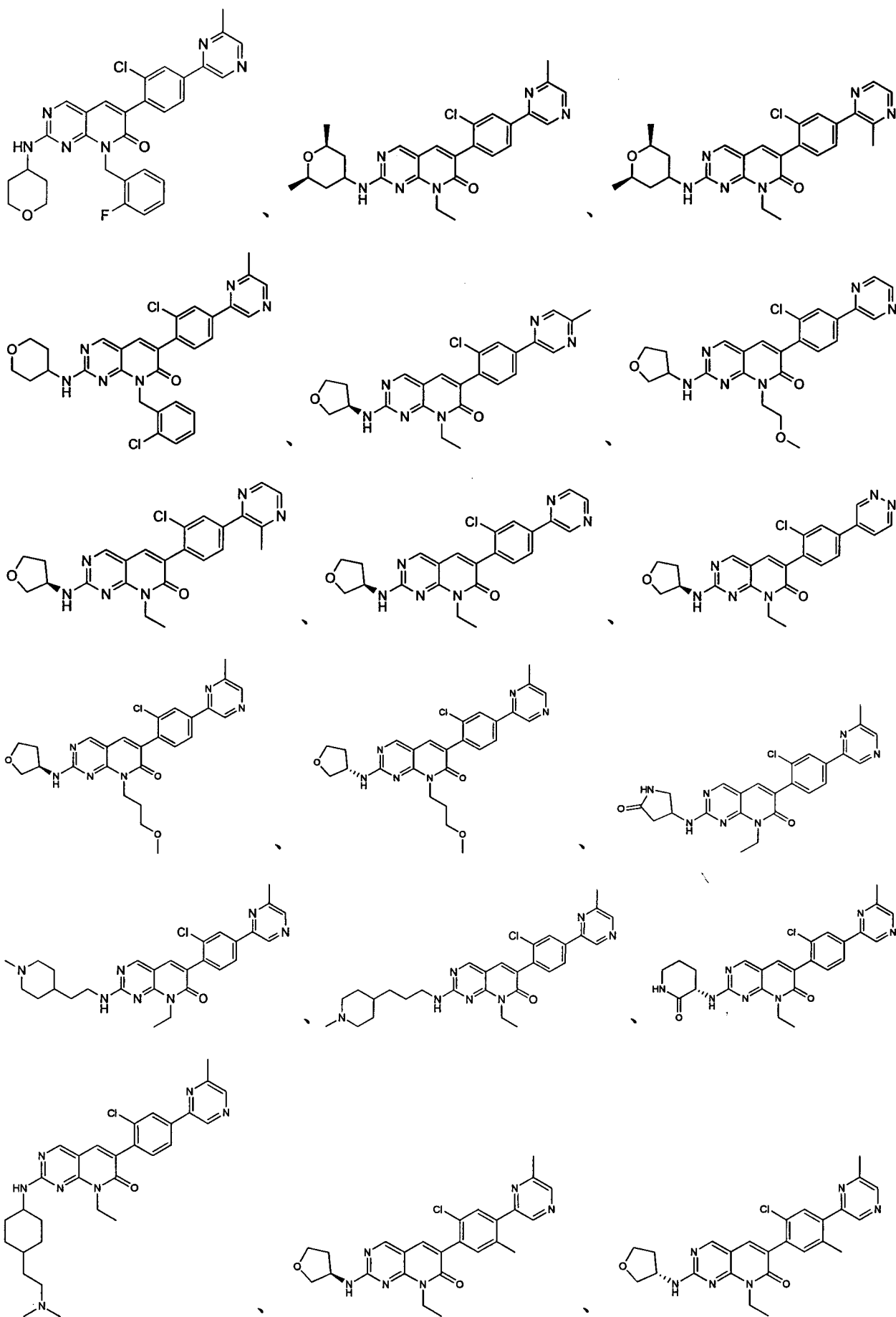
43.如請求項 1 之化合物，其中 R^1 為 H。

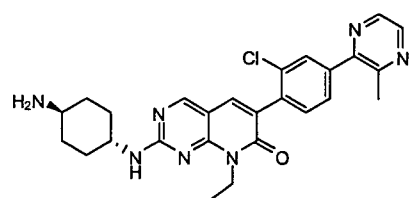
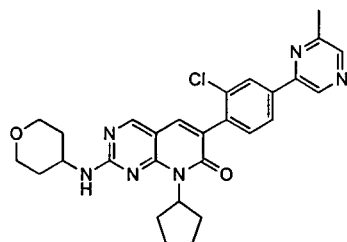
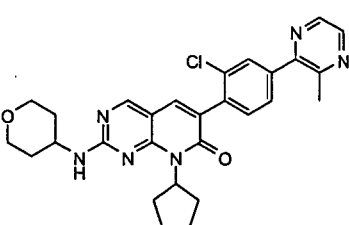
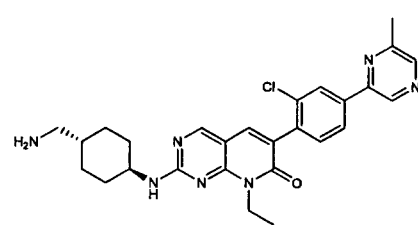
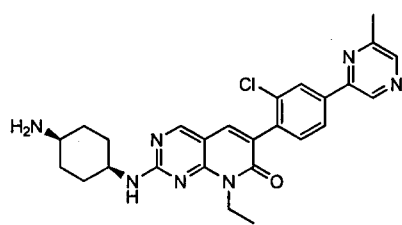
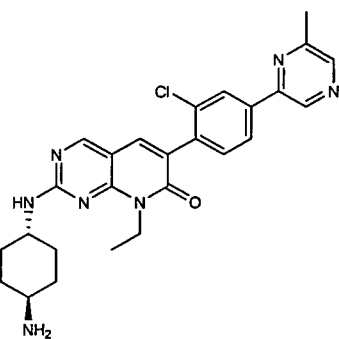
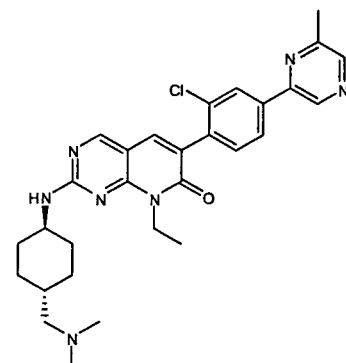
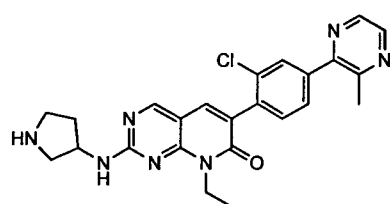
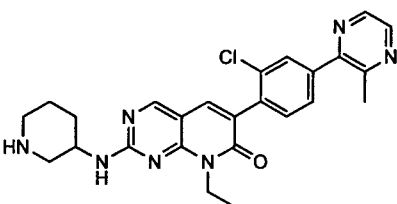
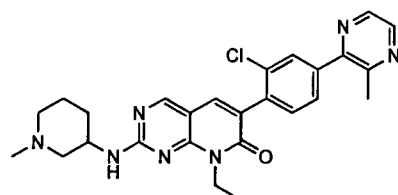
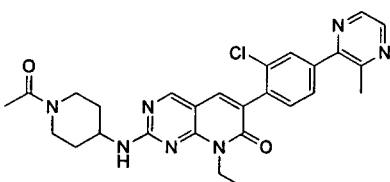
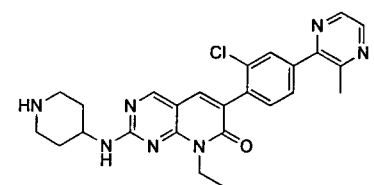
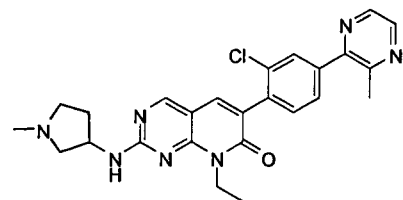
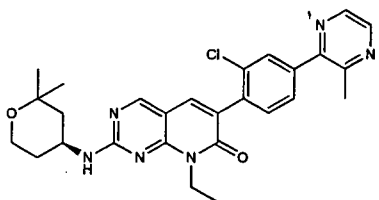
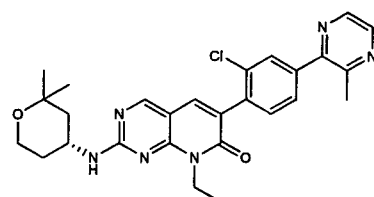
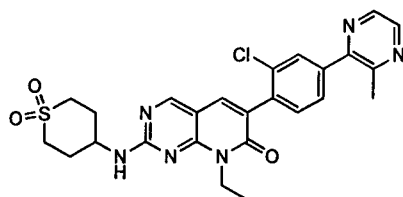
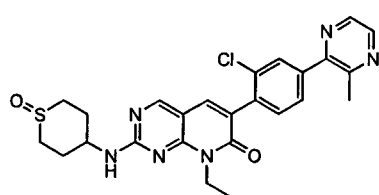
44.如請求項 1 之化合物，其中 R^1 為取代或未取代的烷基。

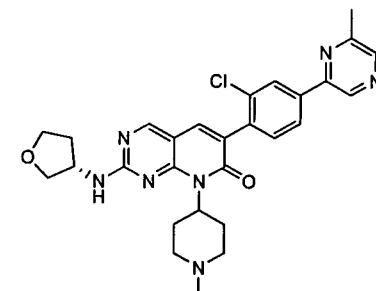
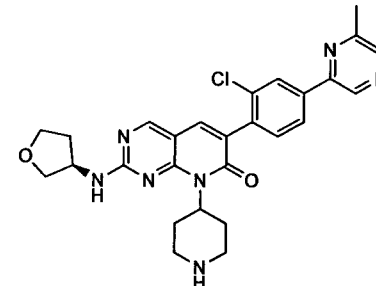
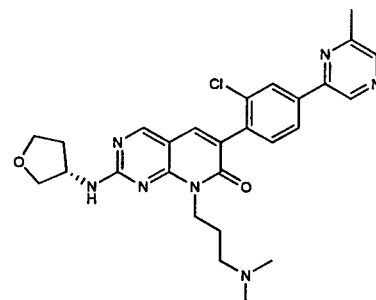
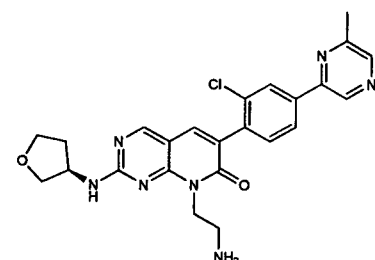
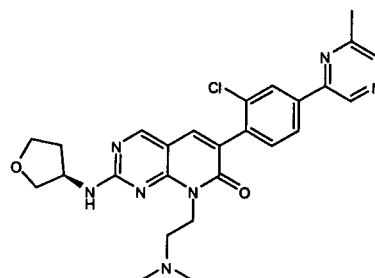
45.一種化合物，其選自於：

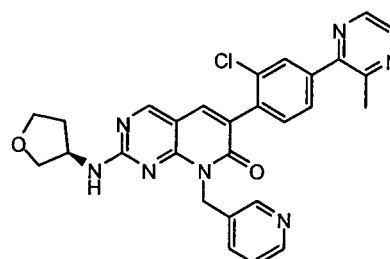
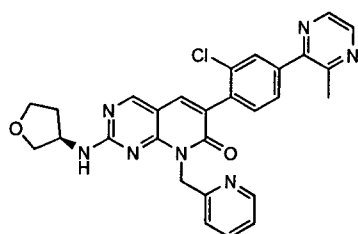
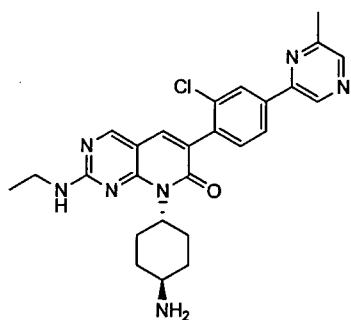
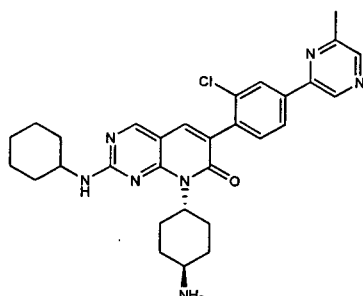
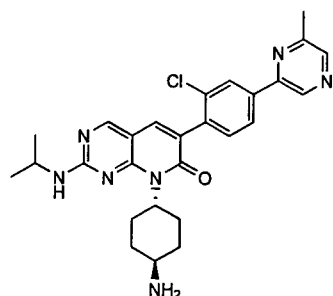
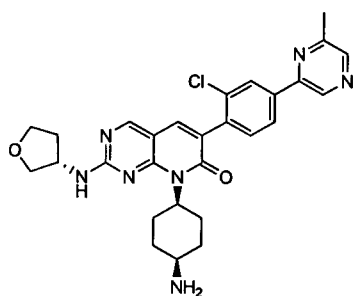
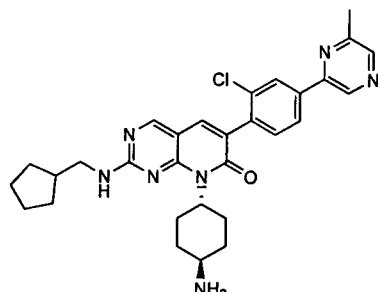
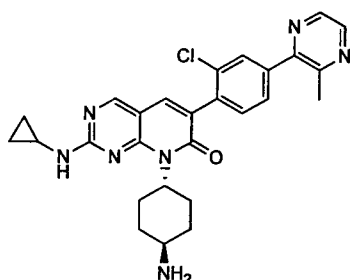
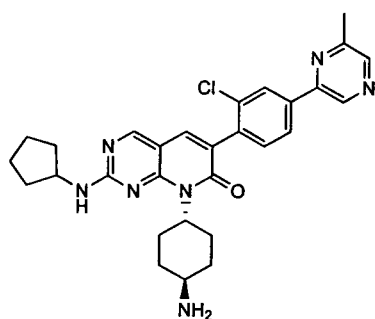
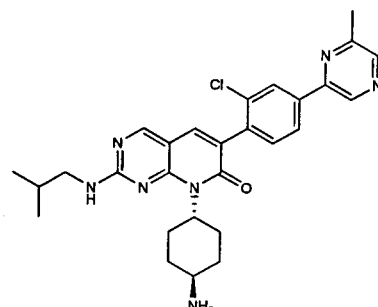
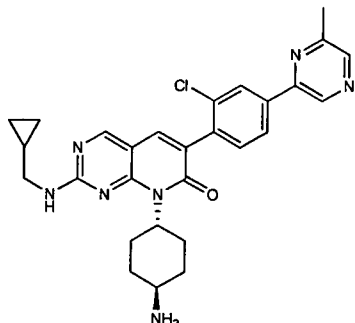
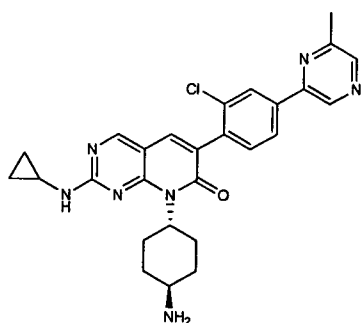
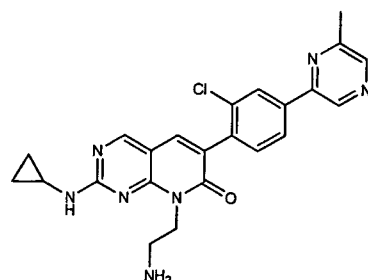
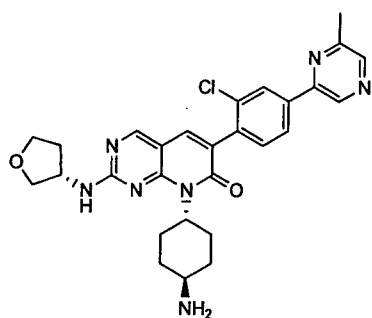
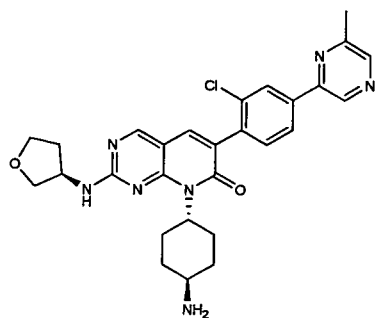


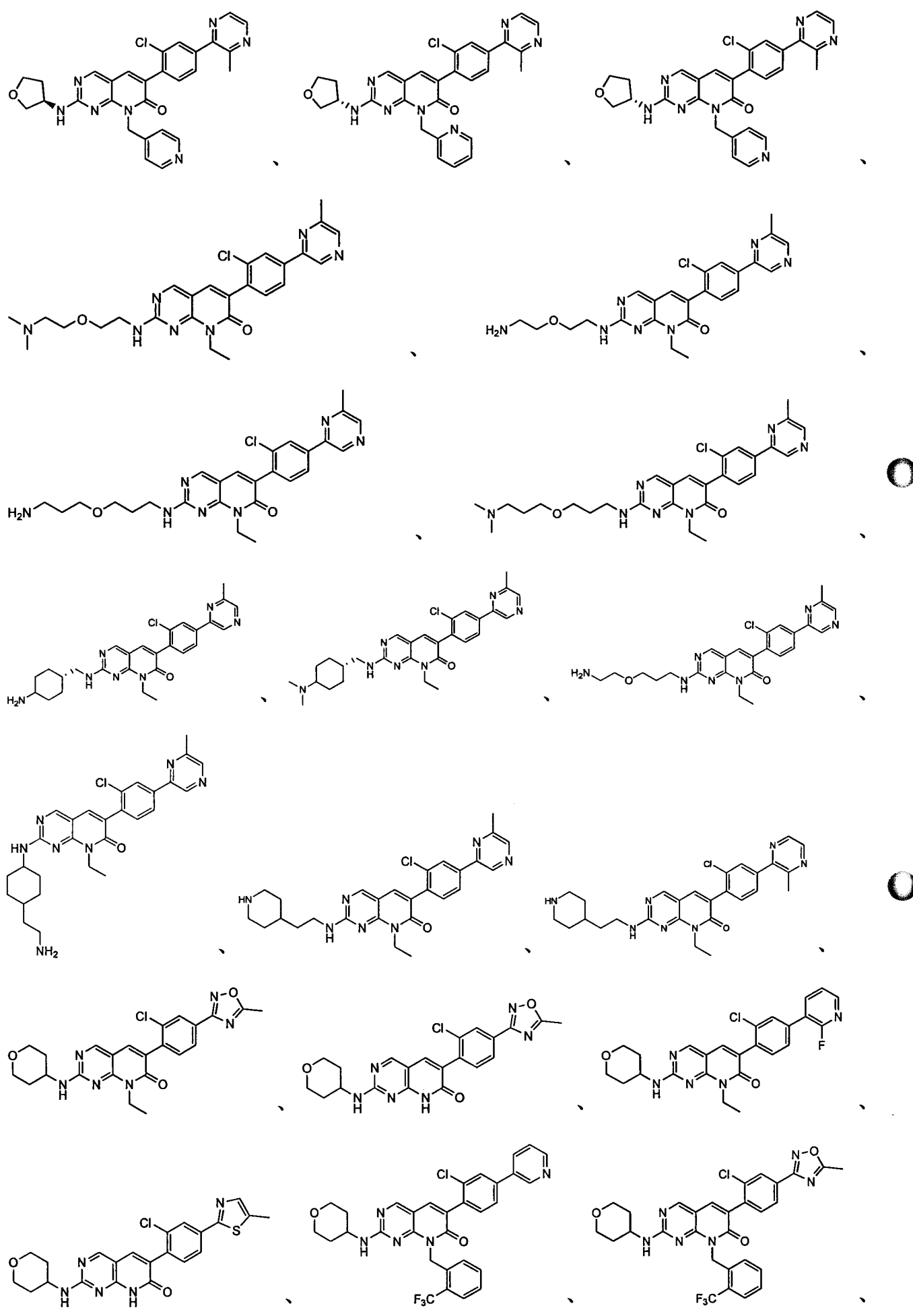


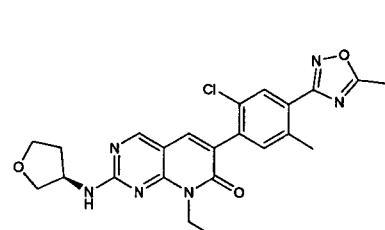
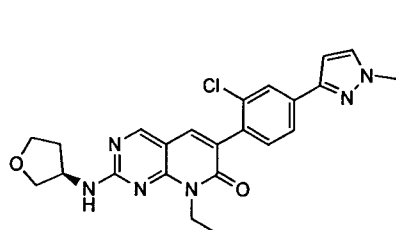
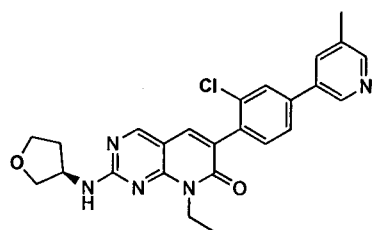
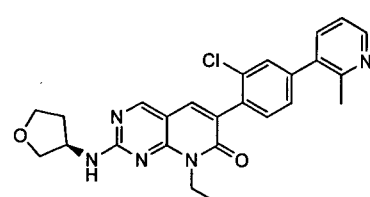
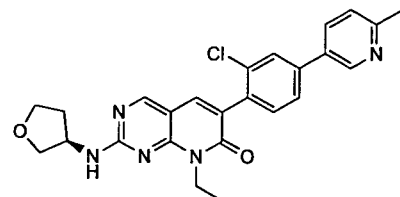
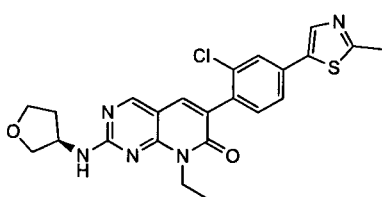
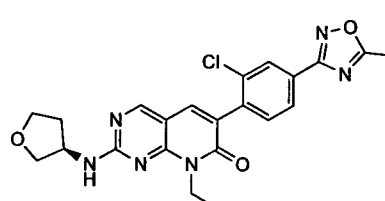
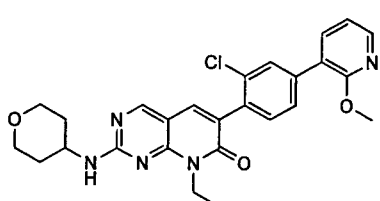
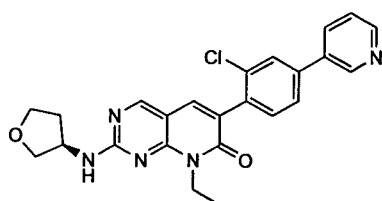
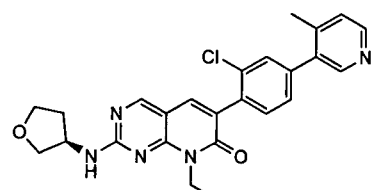
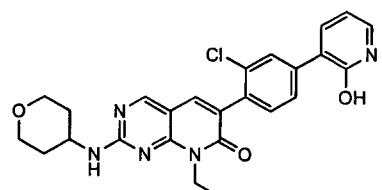
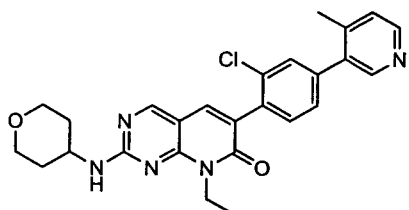
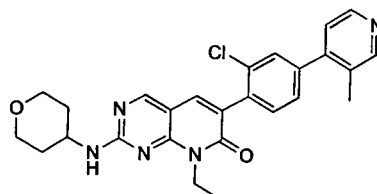
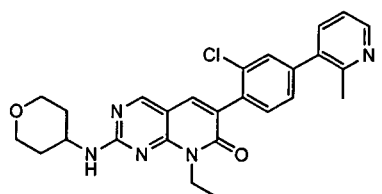
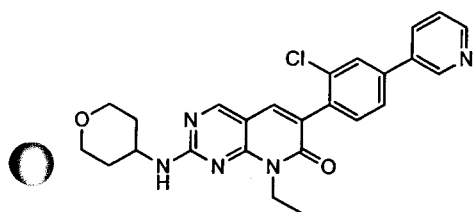
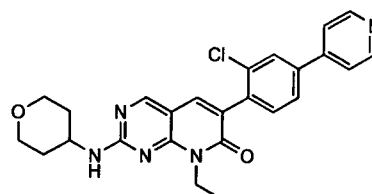
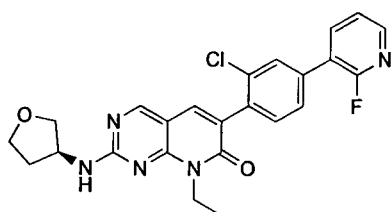
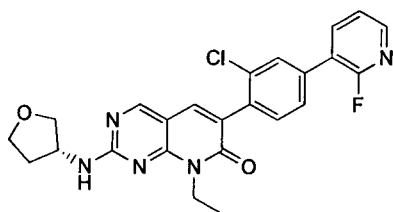
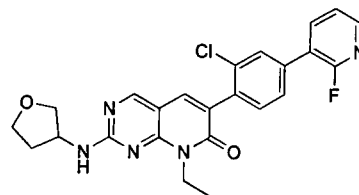
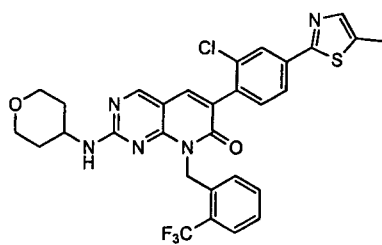
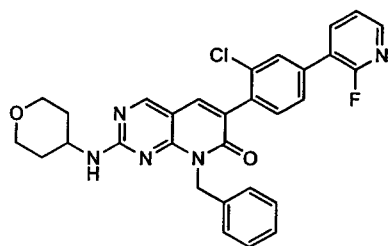


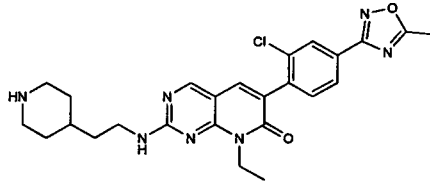
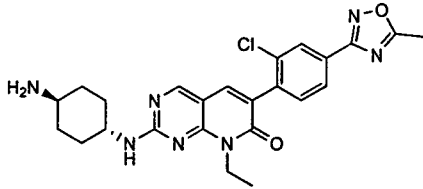
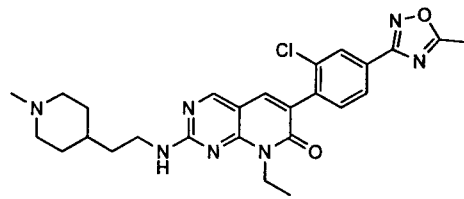
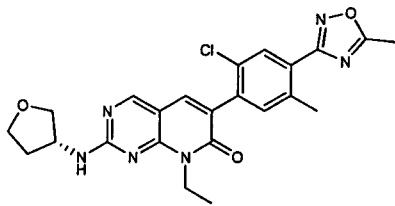












；或其醫藥學上可接

受之鹽或 N-氧化物。

46.一種醫藥組合物，其包含請求項 1 之化合物及其醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或黏合劑。

47.一種如請求項 1 之化合物的用途，該化合物用作為製備用以治療細胞增生性病變之藥物。

48.如請求項 47 之用途，其中該細胞增生性病變是癌症。

49.如請求項 48 之用途，其中該癌症是乳癌、結腸直腸癌、腦癌、肺癌、胰腺癌、腎臟癌、皮膚癌、中樞神經系統癌症、肝癌、胃癌、胃腸癌、卵巢癌、白血病或淋巴瘤。

50.如請求項 49 之用途，其中該腦癌是神經膠母細胞瘤。

51.如請求項 49 之用途，其中該肺癌是間皮瘤。

52.如請求項 49 之用途，其中該中樞神經系統癌症是與神經纖維瘤病第 1 型或神經纖維瘤病第 2 型相關的腫瘤。

53. 如請求項 52 之用途，其中該與神經纖維瘤病第 1 型或神經纖維瘤病第 2 型相關的腫瘤是神經纖維瘤、視神經膠質瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤、神經鞘瘤、室管膜瘤或腦膜瘤。

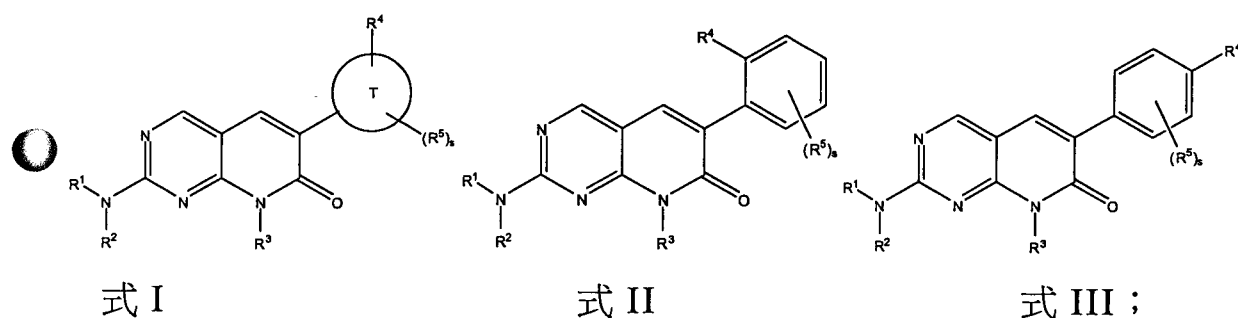
54.如請求項 49 之用途，其中該腎臟癌是腎細胞癌。

55.如請求項 48 之用途，其中該癌症是復發性癌症。

56.如請求項 48 之用途，其中該癌症是難治性癌症。

57.如請求項 48 之用途，其中該癌症是惡性癌症。

58. 如請求項 47 之用途，其中該藥物與第二治療劑組合使用或進一步包含第二治療劑。
59. 如請求項 58 之用途，其中該第二治療劑是抗癌劑。
60. 如請求項 59 之用途，其中該抗癌劑促凋亡劑、激酶抑制劑或受體型酪胺酸激酶抑制劑。
61. 如請求項 60 之用途，其中該促凋亡劑是細胞凋亡抑制 (inhibitor of apoptosis proteins, IAP) 蛋白的拮抗劑。
62. 如請求項 61 之用途，其中該 IAP 蛋白的拮抗劑是 BV6 或 G-416。
63. 如請求項 60 之用途，其中該激酶抑制劑是吉非替尼、U0126、達沙替尼、泥洛替尼、Akt VIII 或伊馬替尼。
64. 如請求項 60 之用途，其中該受體型抑制劑是阿法替尼、埃羅替尼、拉帕替尼、哌加他尼、帕唑帕尼、舒尼替尼、藍尼必舒瑪 (ranibixumab)、凡德他尼或 ZD6474。
65. 一種具有式 I、式 II 或式 III 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物之用途，該等化合物或其醫藥學上可接受之鹽或 N-氧化物用作為製備用以治療細胞增生性病徵的藥物：



其中：

環 T 為芳基或雜芳基環；

R¹ 為 H 或取代或未取代的烷基；

R² 為取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳烷氧基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或

未取代的雜環烷基烷基、螺-環烷基-雜環烷基、-亞烷基- $S(=O)R^9$ 、-亞烷基- $S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ ；

R^3 為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的環烷基烷基、取代或未取代的雜環烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的雜芳基或取代或未取代的雜芳基烷基；

R^4 為經由 R^4 碳原子連接到環 T 或苯環之取代或未取代的雜芳基或經由 R^4 碳原子連接到環 T 或苯環之取代或未取代的雜環烷基；

各 R^5 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^8$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的雜烷基或取代或未取代的雜環烷基；或取代或未取代的環烷基；或取代或未取代的芳基；或取代或未取代的雜芳基；

各 R^8 獨立地為 H 或 R^9 ；

各 R^9 獨立地為取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；或兩個 R^{10} 與其所連接之原子一起形成雜環；且 s 為 0 至 4。

66.如請求項 65 之用途，其中該細胞增生性病徵是癌症。

67.如請求項 66 之用途，其中該癌症是乳癌、結腸直腸癌、腦癌、肺癌、胰腺癌、腎臟癌、皮膚癌、中樞神經系統癌症、肝癌、胃癌、胃腸癌、卵巢癌、白血病或淋巴瘤。

68.如請求項 67 之用途，其中該腦癌是神經膠母細胞瘤。

69.如請求項 67 之用途，其中該肺癌是間皮瘤。

70.如請求項 67 之用途，其中該中樞神經系統癌症是與神經纖維瘤病第 1 型或神經纖維瘤病第 2 型相關的腫瘤。

71.如請求項 70 之用途，其中該與神經纖維瘤病第 1 型或神經纖維瘤病第 2 型相關的腫瘤是神經纖維瘤、視神經膠質瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤、神經鞘瘤、室管膜瘤或腦膜瘤。

72.如請求項 67 之用途，其中該腎臟癌是腎細胞癌。

73.如請求項 67 之用途，其中該癌症是復發性癌症。

74.如請求項 67 之用途，其中該癌症是難治性癌症。

75.如請求項 67 之用途，其中該癌症是惡性癌症。

76.如請求項 67 之用途，其中該藥物與第二治療劑組合使用或進一步包含第二治療劑。

77.如請求項 76 之用途，其中該第二治療劑是抗癌劑。

78. 如請求項 77 之用途，其中該抗癌劑是促凋亡劑、激酶抑制劑或受體型酪氨酸激酶抑制劑。

79.如請求項 78 之用途，其中該促凋亡劑是細胞凋亡抑制（IAP）蛋白的拮抗劑。

80.如請求項 79 之用途，其中該 IAP 蛋白的拮抗劑是 BV6 或 G-416。

81. 如請求項 78 之用途，其中該激酶抑制劑是吉非替尼、U0126、達沙替尼、尼洛替尼、Akt VIII 或伊馬替尼。

82.如請求項 78 之用途，其中該受體型抑制劑是阿法替尼、埃羅替尼、拉帕替尼、哌加他尼、帕唑帕尼、舒尼替尼、藍尼必舒瑪 (ranibixumab)、凡德他尼或 ZD6474。

圖式

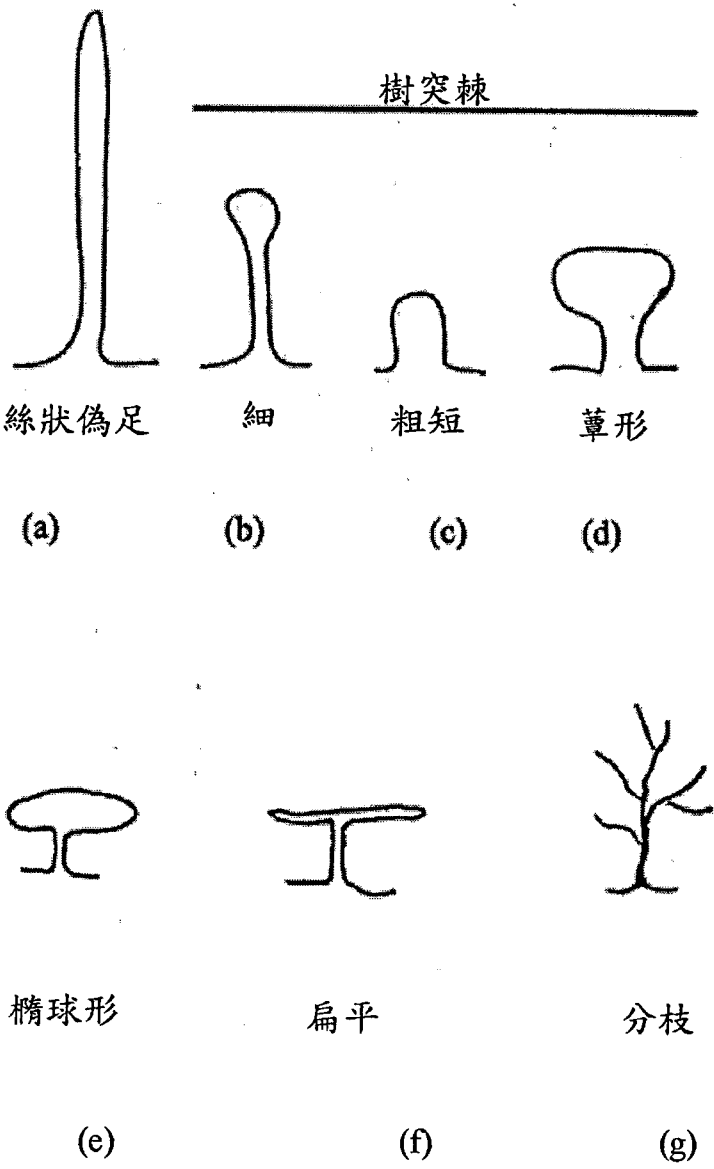


圖1

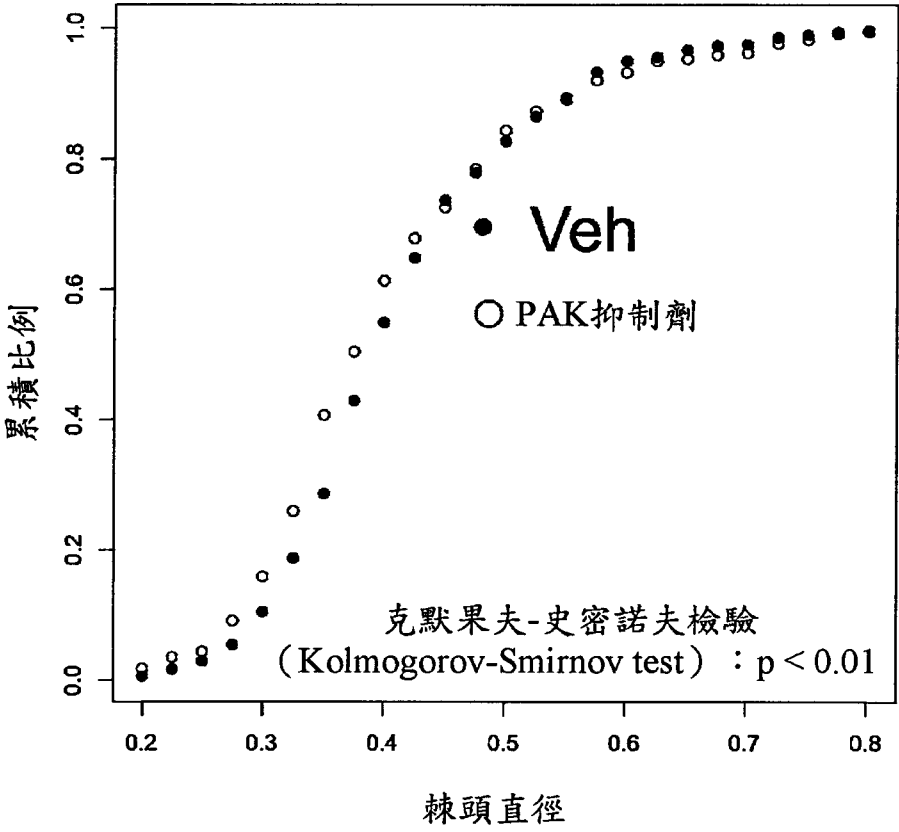


圖2

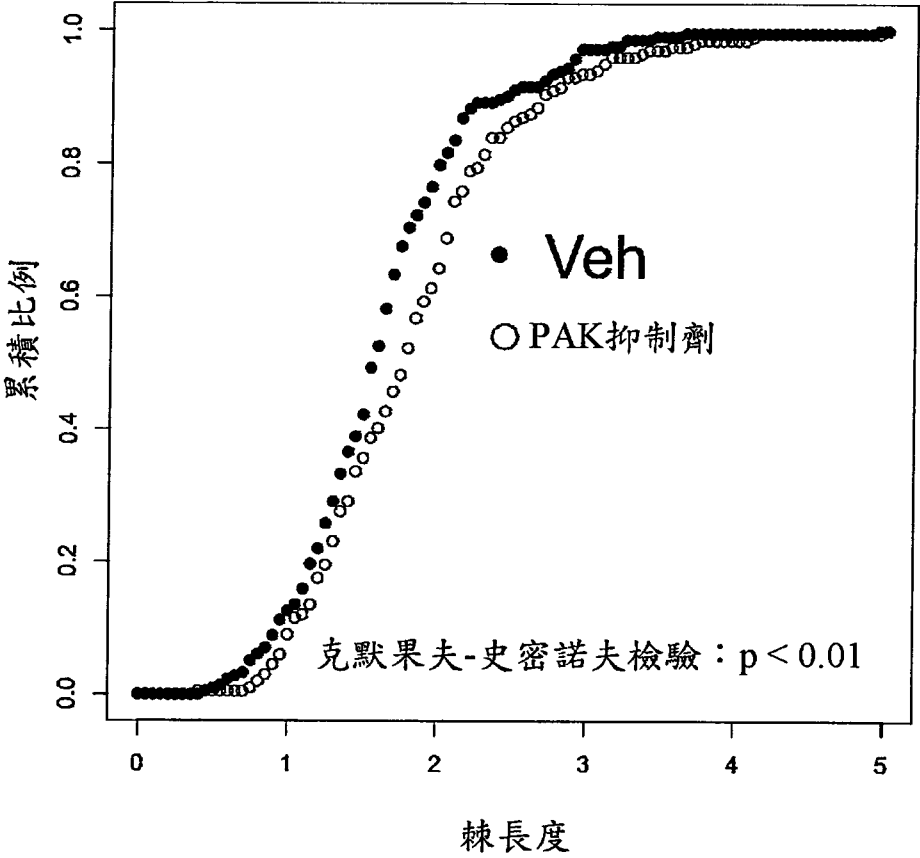


圖3