



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I743096 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：106108619

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 15 日

(51)Int. Cl. : C07D495/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/03/16 美國

62/309,362

2016/12/07 美國

62/431,387

(71)申請人：美商庫拉腫瘤技術股份有限公司 (美國) KURA ONCOLOGY, INC. (US)

美國

美國密西根州立大學 (美國) THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (US)

美國

(72)發明人：吳濤 WU, TAO (CN)；李連生 LI, LIANSHENG (US)；王禕 WANG, YI (CN)；
任平達 REN, PINGDA (CN)；葛蘭貝卡 喬藍塔 GREMBECKA, JOLANTA (PL)；
西比奇 托馬茲 CIERPICKI, TOMASZ (PL)；克洛索斯基 斯利蒙 KLOSSOWSKI,
SZYMON (PL)；波勒克 喬納森 POLLOCK, JONATHAN (US)；波欽 狄米奇
BORKIN, DMITRY (RU)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2014/0275070A1

WO 2015/154039A2

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：5 共 161 頁

(54)名稱

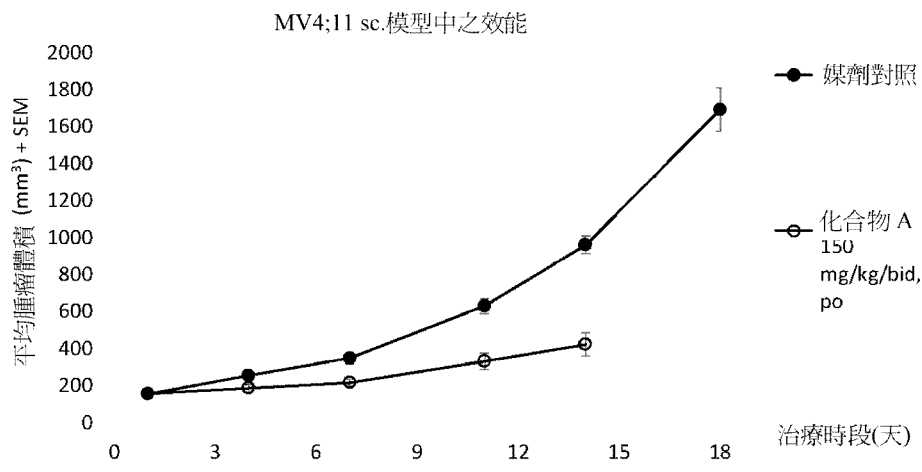
MENIN-MLL 之橋聯雙環抑制劑及使用方法

(57)摘要

本發明提供抑制 menin 與 MLL1、MLL2 及 MLL-融合致癌蛋白之相互作用的方法。該等方法可用於治療白血病、實體癌、糖尿病及依賴於 MLL1、MLL2、MLL 融合蛋白及/或 menin 之活性之其他疾病。本發明亦提供用於該等方法中之組合物。

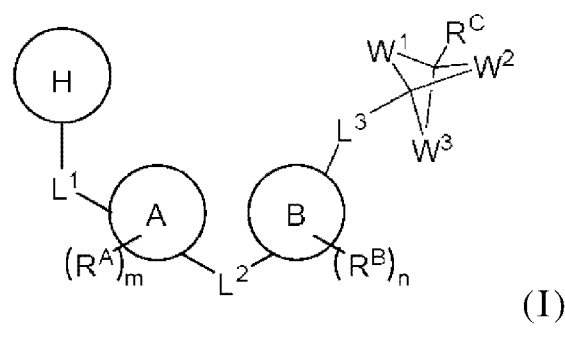
The present disclosure provides methods of inhibiting the interaction of menin with MLL1, MLL2 and MLL-fusion oncoproteins. The methods are useful for the treatment of leukemia, solid cancers, diabetes and other diseases dependent on activity of MLL1, MLL2, MLL fusion proteins, and/or menin. Compositions for use in these methods are also provided.

指定代表圖：



【圖4】

特徵化學式：





申請日:

IPC分類:

I743096

【發明摘要】

【中文發明名稱】

MENIN-MLL之橋聯雙環抑制劑及使用方法

【英文發明名稱】

BRIDGED BICYCLIC INHIBITORS OF MENIN-MLL AND
METHODS OF USE

【中文】

本發明提供抑制menin與MLL1、MLL2及MLL-融合致癌蛋白之相互作用的方法。該等方法可用於治療白血病、實體癌、糖尿病及依賴於MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及/或menin之活性之其他疾病。本發明亦提供用於該等方法中之組合物。

【英文】

The present disclosure provides methods of inhibiting the interaction of menin with MLL1, MLL2 and MLL-fusion oncoproteins. The methods are useful for the treatment of leukemia, solid cancers, diabetes and other diseases dependent on activity of MLL1, MLL2, MLL fusion proteins, and/or menin. Compositions for use in these methods are also provided.

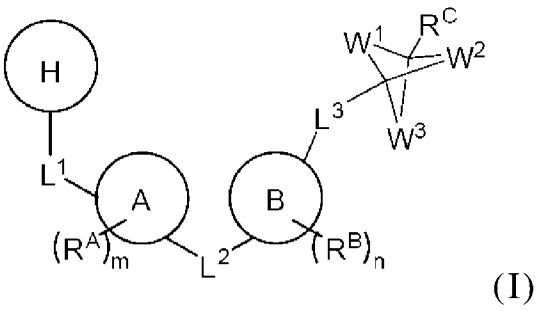
【指定代表圖】

圖4

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

MENIN-MLL之橋聯雙環抑制劑及使用方法

【英文發明名稱】

BRIDGED BICYCLIC INHIBITORS OF MENIN-MLL AND
METHODS OF USE

【技術領域】

本發明提供抑制menin與MLL1、MLL2及MLL-融合致癌蛋白之相互作用的方法。該等方法可用於治療白血病、實體癌、糖尿病及依賴於MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及/或menin之活性之其他疾病。本發明亦提供用於該等方法中之組合物。

【先前技術】

混合性白血病(mixed-lineage leukemia；MLL)蛋白係對於基因轉錄之後生調控至關重要之組織蛋白甲基轉移酶。許多急性白血病(包括急性骨髓母細胞性白血病(acute myeloblastic leukemia；AML)、急性淋巴母細胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia；ALL)及混合性白血病(MLL))之特徵在於存在嵌合MLL融合蛋白，該等嵌合MLL融合蛋白係位於第11條染色體q23帶 (11q23)之*MLL*基因因為染色體易位而產生。嵌合MLL融合蛋白保留MLL之N-末端之約1,400個胺基酸，但與約80種配偶體蛋白(例如，AF4、AF9、ENL、AF10、ELL、AF6、AF1p、GAS7)中之一者融合。MLL融合蛋白無MLL之C-末端之初始組織蛋白甲基轉移酶活性並獲得調控多種致癌基因(包括*HOX*及*MEIS1*)之轉錄之能力，從而引起細胞增殖增加及細胞分化減少，最終導致白血病生成。

由多內分泌性贅瘤形成(MEN)基因編碼之menin蛋白係遍在表現之核蛋白，其參與與DNA處理相互作用並修復蛋白質、染色質改性蛋白及各種轉錄因子(Agarwal等人；*Horm Metab Res*, 2005, 37(6): 369-374)。menin與MLL融合蛋白之N-末端之締合對於MLL融合蛋白之觀察致癌活性係必需的。已顯示此締合可以構成方式上調HOX及MEIS1致癌基因之表現並損害造血細胞之增殖及分化，從而導致白血病發生。由於已顯示menin可用作MLL相關白血病中之一般致癌輔因子，故menin及MLL融合蛋白及MLL之間之相互作用代表潛在化學治療靶標。

患有具有MLL基因之染色體易位之白血病的患者、尤其嬰兒具有不良預後，五年存活率小於40% (Slany；*Haematologica*, 2009, 94(7): 984-993)。迫切需要新穎治療策略以治療該等白血病。因此，阻斷menin-MLL相互作用之小分子抑制劑係用於治療涉及MLL融合蛋白之疾病之有價值目標。

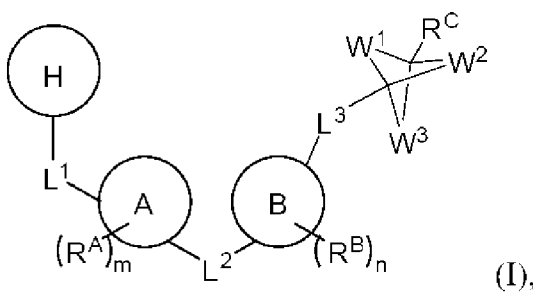
【發明內容】

本發明藉由提供用於抑制menin與MLL1、MLL2及MLL-融合致癌蛋白之蛋白質-蛋白質相互作用的組合物及方法來解決業內需要。本文中之組合物及方法可用於治療依賴於MLL1、MLL2、MLL融合蛋白、及/或menin之活性之疾病，例如白血病、實體癌及糖尿病。在一些實施例中，本揭示內容之化合物與menin非共價相互作用並抑制menin與MLL之相互作用。在一些實施例中，本揭示內容之化合物共價結合menin並抑制menin與MLL之相互作用。

在本文提供之化合物之一些實施例中，化合物非共價或共價結合至menin之任一或多種同種型，例如，menin之同種型1 (SEQ ID NO: 1)、

同種型2 (SEQ ID NO: 2)或同種型3 (SEQ ID NO: 3)。在某些實施例中，menin蛋白與同種型1 (SEQ ID NO: 1)、同種型2 (SEQ ID NO: 2)或同種型3 (SEQ ID NO: 3)共用60%或更大、70%或更大、75%或更大、80%或更大、85%或更大、90%或更大、95%或更大或99%或更大序列一致性。

在某些態樣中，本發明提供式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、同位素形式或前藥，其中：

H係選自C₅₋₁₂碳環及5至12員雜環，其各自視情況經一或多個R⁵⁰取代；

A係選自鍵、C₃₋₁₂碳環及3至12員雜環；

B係選自C₃₋₁₂碳環及3至12員雜環；

L¹、L²及L³各自獨立地選自鍵、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R⁵¹)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)O-、-OC(O)N(R⁵¹)-、-C(NR⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)-、-S(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-；伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其各自視情況經一或多個R⁵⁰取代；

R^A 、 R^B 及 R^C 在每次出現時各自獨立地選自 R^{50} ，或附接至相同原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；

m 及 n 各自獨立地係0至6之整數；

W^1 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；

W^2 係選自鍵；及視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；

W^3 係選自不存在；及視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；

R^{50} 在每次出現時各自獨立地選自：

鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，

其中 R^{50} 中之 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，

其中 R^{51} 中之 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環各自獨立地視情況經一或多個

選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、2至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，其各自視情況由鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3至6員雜環取代；且

R^{53} 及 R^{54} 與其附接之氮原子一起形成視情況經一或多個 R^{50} 取代之雜環，

其中對於式(I)化合物或鹽而言，在 W^3 不存在時：

W^1 係 C_1 伸烷基， W^2 係鍵，且 L^3 不為鍵；

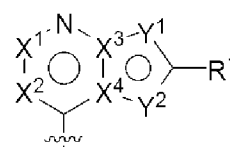
W^1 係 C_{2-4} 伸烷基且 W^2 係鍵；或

W^1 及 W^2 各自係 C_1 伸烷基且 L^3 不為鍵，其中每一 C_1 伸烷基皆獨立地視情況經一或多個 R^{50} 取代。

對於式(I)化合物而言， W^1 、 W^2 及 W^3 可各自獨立地選自 C_{1-4} 伸烷基，其中每一 C_{1-4} 伸烷基皆視情況經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， W^1 、 W^2 及 W^3 各自係 C_1 伸烷基。在一些實施例中， W^1 及 W^2 各自係 C_1 伸烷基且 W^3 不存在。在一些實施例中， R^C 係選自 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、-

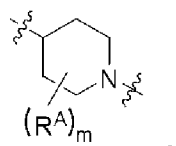
$\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 。

在一些實施例中，對於式(I)化合物而言，H係視情況經一或多個 R^{50} 取代之5至12員雜環；A係3至12員雜環；且B係3至12員雜環。在一些實施例中，H係視情況經一或多個 R^{50} 取代之6至12員雙環雜環。在一些實施例中，H係視情況經一或多個 R^{50} 取代之噻吩并嘧啶基。



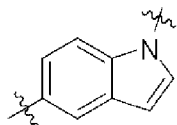
在一些實施例中，對於式(I)化合物而言，H係 ； X^1 及 X^2 各自獨立地選自 CR^2 及N； X^3 及 X^4 各自獨立地選自C及N； Y^1 及 Y^2 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 、O及S； R^1 、 R^2 及 R^3 在每次出現時各自獨立地選自氫及 R^{50} ；且 R^4 係選自 R^{51} 。在一些實施例中， X^3 及 X^4 各自係C。在一些實施例中， X^1 係 CR^2 ，且 R^2 係選自氫、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些實施例中， X^2 係N。在一些實施例中， X^1 係 CR^2 ，且 R^2 係選自氫、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些實施例中， Y^2 係 CR^3 ，且 R^3 係選自氫、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基。在一些實施例中， R^1 係 C_{1-3} 鹵代烷基。

對於式(I)化合物而言，A可為5至8員雜環，例如6員單環雜環。在一些實施例中，雜環包含至少一個氮原子。在一些實施例中，A係選自伸六



氫吡啶基及伸六氫吡嗪基，例如

對於式(I)化合物而言，**B**可為6至12員雙環雜環。在一些實施例中，雜環包含至少一個氮原子。在一些實施例中，**B**係伸吲哚基，例如



，其視情況經一或多個 R^B 取代。

在一些實施例中，對於式(I)化合物而言，**H**係經一或多個 R^{50} 取代之噻吩并嘧啶基；**A**係選自伸六氫吡啶基及伸六氫吡嗪基；且**B**係伸吲哚基。

在一些實施例中，對於式(I)化合物而言，**H**經 $-CH_2CF_3$ 取代。在一些實施例中，**m**係0。在一些實施例中，**n**係1至3之整數。在一些實施例中， L^1 包含少於10個原子。在一些實施例中， L^1 係 $-N(R^{51})-$ 。在一些實施例中， L^2 包含少於10個原子。在一些實施例中， L^2 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。在一些實施例中， L^2 係選自 $-CH_2-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 及 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 。在一些實施例中， L^3 包含少於20個原子。在一些實施例中， L^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。在一些實施例中， L^3 係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，式(I)化合物係選自表1。

在某些態樣中，本發明提供包含式(I)化合物或鹽及醫藥上可接受之載劑的醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於經口投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於注射。

在某些態樣中，本發明提供抑制menin與MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及MLL部分串聯重複中之一或多者之相互作用的方法，其包含使

menin與有效量之式(I)化合物或鹽接觸。在某些態樣中，本發明提供抑制menin-MLL相互作用之方法，其包含使menin與有效量之式(I)化合物或鹽接觸，其中相互作用之抑制係藉由MLL融合蛋白靶基因之表現減少所證明。在某些態樣中，本發明提供穩定menin之方法，其包含使menin與式(I)化合物或鹽接觸。

在實踐標的方法中之任一者中，MLL融合蛋白靶基因可為*HOXA9*、*DLX2*或*MEIS1*。接觸可包含接觸表現menin之細胞。在一些實施例中，該方法包含投與第二治療劑。在一些實施例中，接觸在活體內發生。在一些實施例中，接觸在活體外發生。

在某些態樣中，本發明提供治療與MLL融合蛋白相關之疾病或病況的方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或鹽。在某些態樣中，本發明提供治療個體之疾病或病況之方法，其包含向個體投與治療有效量之式(I)化合物或鹽之醫藥組合物。在一些實施例中，疾病或病況包含白血病、血液惡性病、實體腫瘤癌、前列腺癌、乳癌、肝癌、腦瘤或糖尿病。在一些實施例中，白血病包含AML、ALL、混合性白血病或具有MLL之部分串聯重複之白血病。

在某些態樣中，本發明提供治療有需要之個體因染色體11q23上之染色體重排介導的病況之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之式(I)化合物或鹽。在某些態樣中，本發明提供治療由menin與另一蛋白質之間之相互作用介導之病況的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或鹽。在某些實施例中，個體為人類。

在某些態樣中，本發明提供套組，其包含本文所述醫藥組合物及使用該組合物以治療患有由menin與另一蛋白質之相互作用介導之疾病或病

況之個體的說明書。

以引用方式併入

本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用方式併入本文中，其併入程度如同明確地及個別地指出將每一個別公開案、專利或專利申請案以引用方式併入一般。

【圖式簡單說明】

本發明之新穎特徵詳細陳述於隨附申請專利範圍中。藉由參考闡述其中利用本發明之原理的說明性實施例之以下詳細說明及附圖將獲得對本發明之特徵及優點的更佳理解，在附圖中：

圖1係人類menin同種型1之胺基酸序列(SEQ ID NO: 1)。

圖2係人類menin同種型2之胺基酸序列(SEQ ID NO: 2)。

圖3係人類menin同種型3之胺基酸序列(SEQ ID NO: 3)。

圖4繪示MV4之體積變化；媒劑及化合物A處理之小鼠中11個腫瘤。

圖5繪示MV4之體積變化；媒劑及化合物B處理之小鼠中11個腫瘤。

【實施方式】

交叉參考

本申請案主張於2016年3月16日提出申請之美國臨時申請案第62/309,362號及於2016年12月7日提出申請之美國臨時申請案第62/431,387號之權益，該等申請案以引用方式併入本文中。

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與熟習本發明所屬技術者通常所瞭解之意義相同之意義。

「MLL融合蛋白」係指具有與配偶體蛋白融合之MLL之N-末端片段的蛋白。配偶體蛋白之非限制性實例包括11q23、11q23.3、11q24、

1p13.1、1p32 (EPS15)、21q22、9p13.3、9p22 (MLLT3/AF9)、ABI1、ABI2、ACACA、ACTN4、AFF1/AF4、AFF3/LAF4、AFF4/AF5、AKAP13、AP2A2、ARHGEF12、ARHGEF17、BCL9L、BTBD18、BUD13、C2CD3、CASC5、CASP8AP2、CBL、CEP164、CEP170B、CREBBP、DCP1A、DCPS、EEFSEC/SELB、ELL、EPS15、FLNA、FNBP1、FOXO3、GAS7、GMPS、KIAA1524、LAMC3、LOC100131626、MAML2、ME2、MLLT1/ENL、MLLT10/AF10、MLLT11/AF1Q、MLLT3/AF9、MLLT4/AF6、MLLT6/AF17、MYH11、MYO1F、NA、NEBL、NRIP3、PDS5A、PICALM、PRPF19、PTD、RUNDC3B、SEPT11、SEPT2、SEPT5、SEPT6、SEPT9、SMAP1、TET1、TNRC18、TOP3A、VAV1 及 Xq26.3 (CT45A2)。MLL融合蛋白可經由接合編碼MLL蛋白之基因與編碼配偶體蛋白之基因從而產生融合基因來產生。此融合基因之轉譯可產生具有源自初始蛋白中之每一者之功能性質之單一或多個多肽。

術語「C_{x-y}」或「C_x-C_y」在與化學部分(例如烷基、烯基或炔基)結合使用時意指包括鏈中含有x至y個碳之基團。舉例而言，術語「C_{x-y}烷基」係指經取代或未經取代之飽和烴基團，包括鏈中含有x至y個碳之直鏈烷基及具支鏈烷基。術語「C_{x-y}烯基」及「C_{x-y}炔基」係指分別含有至少一個雙鍵或三鍵之經取代或未經取代之直鏈或具支鏈不飽和烴基團。除非說明書中另外明確指明，否則C_{x-y}烷基、C_{x-y}烯基或C_{x-y}炔基視情況由一或多個取代基(例如本文所述彼等取代基)取代。

「碳環」係指環之每一原子皆係碳原子之飽和、不飽和或芳香族環。碳環可包括3至10員單環、6至12員雙環及6至12員橋聯環。雙環碳環

之每一環皆可選自飽和、不飽和及芳香族環。在一些實施例中，碳環係芳基。在一些實施例中，碳環係環烷基。在一些實施例中，碳環係環烯基。在實例性實施例中，芳香族環(例如苯基)可稠合至飽和或不飽和環(例如環己烷、環戊烷或環己烯)。若化合價允許，則碳環之定義中包括飽和、不飽和及芳香族雙環之任何組合。實例性碳環包括環戊基、環己基、環己烯基、金剛烷基、苯基、二氫茚基及萘基。除非說明書中另外明確指明，否則碳環視情況由一或多個取代基(例如本文所述彼等取代基)取代。

「雜環」係指包含一或多個雜原子之飽和、不飽和或芳香族環。實例性雜原子包括N、O、Si、P、B及S原子。雜環包括3至10員單環、6至12員雙環及6至12員橋聯環。雙環雜環之每一環皆可選自飽和、不飽和及芳香族環。雜環可經由雜環之任何原子(化合價允許，例如雜環之碳或氮原子)附接至分子之其餘部分。在一些實施例中，雜環係雜芳基。在一些實施例中，雜環係雜環烷基。在實例性實施例中，雜環(例如吡啶基)可稠合至飽和或不飽和環(例如環己烷、環戊烷或環己烯)。

「雜芳基」係指包含至少一個雜原子之3至12員芳香族環，其中每一雜原子可獨立地選自N、O及S。如本文所用，雜芳基環可選自單環或雙環及稠合或橋聯環系統環，其中環系統中之至少一個環係芳香族，*即*，根據Hückel理論，其含有環狀、非定域 $(4n+2)$ π -電子系統。雜芳基中之雜原子可視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)視情況經四級銨化。雜芳基可經由雜芳基之任何原子(化合價允許，例如雜芳基之碳或氮原子)附接至分子之其餘部分。雜芳基之實例包括(但不限於)氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呋基、苯并[b][1,4]

噁嗪基、1,4-苯并二氧雜環己基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothieryl、benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、吡啶基、環戊[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹啉基、5,6-二氫苯并[h]吡啶基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚[1,2-c]噻嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]噻嗪基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、二氫吡啶基、異二氫吡啶基、異噻啉基、吡嗪基、異噁唑基、5,8-亞甲基-5,6,7,8-四氫噻啉基、蔡啶基、1,6-蔡啶酮基、噁二唑基、2-側氧基氮呋基、噁唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]噻啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、呋嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吡咯基、噻啉基、噻啉基、噻啉基、異噻啉基、四氫噻啉基、5,6,7,8-四氫噻啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]噻嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及噻吩基(thiophenyl、thienyl)。除非說明書中另外明確指明，否則術語「雜芳基」意指包括如上文所定義之雜芳基，其視情況由一或多個取代基(例如本文所述彼等取代基)取代。

本發明化合物亦包括彼等化合物、醫藥上可接受之鹽之結晶及非晶型、及具有相同類型之活性之該等化合物之活性代謝物，包括(例如)化合物之多形體、擬態多晶型、溶劑合物、水合物、非溶劑化多形體(包括無水物)、構象多形體及非晶型、以及其混合物。

本文所述化合物可展現其天然同位素豐度，或可以人工方式使一或多個原子富集具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於主要在自然界中發現之原子質量或質量數的特定同位素。本發明之範疇內涵蓋本發明化合物之所有同位素變化形式(不管是否具有放射性)。舉例而言，氫具有三種天然同位素，表示為 ^1H (氕)、 ^2H (氘)及 ^3H (氚)。氕係自然界中最豐富之氫之同位素。富集氘可提供某些治療優點，例如延長活體內半衰期及/或暴露，或可提供可用於研究活體內藥物消除及代謝途徑之化合物。同位素富集之化合物可藉由熟習此項技術者熟知之習用技術來製備。

「異構物」係具有相同分子式之不同化合物。「立體異構物」係僅原子空間佈置方式不同之異構物。「鏡像異構物」係一對彼此不可重疊鏡像之立體異構物。鏡像異構物對之1:1混合物為「外消旋」混合物。若適當，則術語「(±)」用於指示外消旋混合物。「非鏡像異構物」(「diastereoisomers」或「diastereomers」)係具有至少兩個不對稱原子但彼此並非鏡像之立體異構物。根據Cahn-Ingold-Prelog R-S系統來指定絕對立體化學。當化合物係純鏡像異構物時，每一對掌性碳之立體化學可指定為R或S。絕對構形未知之拆分化合物可端視其在鈉D線波長下旋轉平面偏振光之方向(右旋或左旋)而指定為(+)或(-)。本文所述之某些化合物含有一或多個不對稱中心，且可由此產生鏡像異構物、非鏡像異構物及其他立體異構形式，該等形式之不對稱中心可根據絕對立體化學定義為(R)-

或(S)-。本化學實體、醫藥組合物及方法意指包括所有該等可能之立體異構物，包括外消旋混合物、光學純形式、非鏡像異構物之混合物及中間體混合物。可使用對掌性合成子或對掌性試劑來製備光活性(R)-及(S)-異構物或使用習用技術來進行拆分。可經由任何適宜方法(包括但不限於手性層析及偏振測定法)分析化合物之光學活性，且可測定一種立體異構物相對於另一異構物之優勢程度。

具有碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵之化學實體可以Z-或E-形式(或順式-或反式-形式)存在。此外，一些化學實體可以各種互變異構形式存在。除非另外規定，否則本文所述之化學實體亦意欲包括所有Z-、E-及互變異構形式。

術語「經取代」係指具有置換結構之一或多個碳或雜原子上之氫之取代基的部分。應瞭解，「取代」或「經取代」包括以下隱含條件：該取代係按照取代原子及取代基之允許化合價，且該取代產生穩定化合物，例如，其無法藉由(例如)重排、環化、消除等自發地經歷轉變。預期如本文所用術語「經取代」包括有機化合物之所有允許之取代基。在廣泛態樣中，可允許取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、具支鏈及無支鏈、碳環及雜環、芳香族及非芳香族取代基。適當有機化合物之可允許取代基可為一或多個且相同或不同。出於本揭示內容之目的，雜原子(例如氮)可具有氫取代基及/或任何滿足雜原子化合價之本文所述有機化合物之可允許取代基。取代基可包括本文所述任何取代基，例如，鹵素、羥基、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲醯基或醯基)、硫代羰基(例如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯、膦酸酯、亞膦酸酯、胺基、醯胺基、脒、亞胺、氰基、硝基、疊氮基、硫氫基、烷硫基、硫酸

酯、磺酸酯、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基、碳環、雜環、環烷基、雜環烷基、芳香族及雜芳香族部分。在一些實施例中，取代基可包括本文所述任何取代基，例如：鹵素、羥基、側氧基(=O)、硫代基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亞胺基(=N-H)、肟基(=N-OH)、胍基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t係1或2)、-R^b-S(O)_tR^a (其中t係1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a (其中t係1或2)及-R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t係1或2)；及烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基及雜芳基烷基，其中任一者皆可視情況由以下基團取代：烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、鹵代烷基、鹵代烯基、鹵代炔基、側氧基(=O)、硫代基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亞胺基(=N-H)、肟基(=N-OH)、胍基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t係1或2)、-R^b-S(O)_tR^a (其中t係1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a (其中t係1或2)及-R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t係1或2)；其中每一R^a皆獨立地選自氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、或雜芳基烷基，其中每一R^a (若化合物允許)可視情況經以下基團取代：烷基、烯基、炔基、鹵素、鹵代烷基、鹵代烯基、鹵代炔基、側氧基(=O)、硫代基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亞胺基(=N-H)、肟基(=N-OH)、胍基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-

OC(O)-R^a 、 $-\text{R}^b\text{-OC(O)-OR}^a$ 、 $-\text{R}^b\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b\text{-C(O)R}^a$ 、 $-\text{R}^b\text{-C(O)OR}^a$ 、 $-\text{R}^b\text{-C(O)N(R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b\text{-O-R}^c\text{-C(O)N(R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ 、 $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ 、 $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (其中 t 係1或2)、 $-\text{R}^b\text{-S(O)}_t\text{R}^a$ (其中 t 係1或2)、 $-\text{R}^b\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$ (其中 t 係1或2)及 $-\text{R}^b\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (其中 t 係1或2)；且其中每一 R^b 皆獨立地選自直接鍵或直鍵或具支鏈伸烷基、伸烯基或伸炔基鏈，且每一 R^c 皆係直鍵或具支鏈伸烷基、伸烯基或伸炔基鏈。

熟習此項技術者應瞭解，若適當，取代基可自身經取代。除非另外闡述為「未經取代」，否則本文中提及之化學部分時應理解為包括經取代之變體。舉例而言，在提及「雜芳基」或部分時暗指包括經取代及未經取代之變體。

在取代基基團自左至右由其習用化學式指定之情形下，其同樣涵蓋可從自右至左書寫結構產生之化學相同取代基，例如 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等效於 $-\text{OCH}_2-$ 。

術語「鹽」或「醫藥上可接受之鹽」係指源自業內熟知之各種有機及無機相對離子之鹽。醫藥上可接受之酸加成鹽可利用無機酸及有機酸形成。可自其衍生鹽之無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類。可自其衍生鹽之有機酸包括(例如)乙酸、丙酸、羥乙酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苯乙醇酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及諸如此類。醫藥上可接受之鹼加成鹽可用無機鹼及有機鹼來形成。可自其衍生鹽之無機鹼包括(例如)鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁及諸如此類。可自其衍生鹽之有機鹼包括(例如)一級、二級及三級胺、經取代

胺(包括天然存在之經取代胺)、環狀胺、鹼離子交換樹脂及諸如此類，特定而言，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。在一些實施例中，醫藥上可接受之鹼加成鹽係選自銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。

術語「有效量」或「治療有效量」係指足以影響預期應用(包括但不限於疾病治療)之本文所述化合物的量，如下文所定義。治療有效量可端視預期治療應用(活體內)、或所治療之個體及疾病病況(例如個體之體重及年齡、疾病病況之嚴重程度)、投與方式及諸如此類而變化，其可由熟習此項技術者容易地測定。該術語亦適於將誘導靶細胞中之特定反應(例如血小板黏著及/或細胞遷移減少)之劑量。具體劑量將端視所選特定化合物、欲遵循之劑量方案(不管是否與其他化合物組合投與)、投與時間、其欲投與之組織及攜帶其之物理遞送系統而變化。

如本文所用，「治療」(「treatment」或「treating」)係指獲得關於疾病、病症或醫學病況之有益或期望結果(包括但不限於治療益處及/或預防性益處)之方法。治療益處意指消滅或改善所治療之潛在病症。而且，可藉由以下方式來達成治療益處：消滅或改善一或多種與潛在病症相關之生理學症狀，以使得在個體中觀察到改良，但該個體仍可患有該潛在病症。在某些實施例中，對於預防性益處，向處於發生特定疾病之風險的個體或向報告疾病之一或多種生理學症狀之個體投與組合物，即使可能無法診斷此疾病。

「治療效應」在該術語在本文中使用时涵蓋如上文所述治療益處及/或預防性益處。預防性效應包括延遲或消除疾病或病況之出現、延遲或消除疾病或病況之症狀之發作、減緩、停止或逆轉疾病或病況之進展或其任一組合。

如本文所用術語「共投與」、「與……組合投與」及其語法等效形式涵蓋向動物(包括人類)投與兩種或更多種藥劑，以使兩種藥劑及/或其代謝物同時存於個體中。共投與包括在分開組合物中同時投與、在分開組合物中不同時間投與或在存在兩種藥劑之組合物中投與。

術語「拮抗劑」及「抑制劑」可互換使用，且其係指具有抑制靶蛋白(例如，menin、MLL1、MLL2及/或MLL融合蛋白)之生物功能(例如，活性、表現、結合、蛋白-蛋白相互作用)之能力的化合物。相應地，在靶蛋白之生物作用之上下文中定義術語「拮抗劑」及「抑制劑」。儘管本文中之較佳拮抗劑與靶標特異性相互作用(例如，結合)，但此定義內亦明確包括藉由與信號轉導路徑之其他膜相互作用抑制靶蛋白之生物活性的化合物，其中靶蛋白係膜。由拮抗劑抑制之較佳生物活性與腫瘤之發生、生長或擴散相關。

如本文所用術語「激動劑」係指具有起始或增強靶蛋白之生物功能之能力的化合物，不管是否藉由抑制靶蛋白之活性或表現。相應地，在靶多肽之生物作用之上下文中定義術語「激動劑」。儘管本文中之較佳激動劑與靶標特異性相互作用(例如，結合)，但此定義內亦明確包括藉由與信號轉導路徑之其他膜相互作用起始或增強靶多肽之生物活性的化合物，其中多肽係膜。

「信號轉導」係期間刺激性或抑制性信號傳遞至細胞中及細胞內以引發細胞內反應之過程。信號轉導路徑之調節劑係指調節一或多種定位至相同特定信號轉導路徑之細胞蛋白之活性的化合物。調節劑可增加(激動劑)或抑制(拮抗劑)信號轉導分子之活性。

「抗癌劑」、「抗腫瘤劑」或「化學治療劑」係指任何可用於治療

贅瘤形成病況之藥劑。一類抗癌劑包含化學治療劑。「化學療法」意指藉由各種方法(包括靜脈內、經口、肌內、腹膜內、膀胱內、皮下、經皮、經頰、或吸入或以栓劑形式)向癌症患者投與一或多種化學治療藥物及/或其他藥劑。

「個體」係指動物，例如哺乳動物，例如人類。本文所述方法可用於人類治療及獸醫應用二者。在一些實施例中，個體係哺乳動物，且在一些實施例中，個體係人類。「哺乳動物」包括人類及家畜(例如實驗室動物及家庭寵物(例如，貓、狗、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔))及非家畜(例如野生動物)及諸如此類。

「前藥」意欲指示可在生理條件下或藉由溶劑分解轉化成本文所述生物活性化合物(例如，式(I)化合物)之化合物。因此，術語「前藥」係指醫藥上可接受之生物活性化合物之前體。在一些態樣中，前藥在投與個體時無活性，但藉由(例如)水解在活體內轉化成活性化合物。前藥化合物通常在哺乳動物生物體中提供溶解性、組織相容性或延遲釋放之優點(例如，參見Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), 第7-9、21-24頁 (Elsevier, Amsterdam) ; Higuchi, T. 等人, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」 (1987) A.C.S. Symposium Series, 第14卷 ; 及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, 編輯 Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press), 其各自以引用方式全部併入本文中。術語「前藥」亦意指包括任何共價鍵結之載劑，在該前藥投與哺乳動物個體時，其在活體內釋放活性化合物。如本文所述活性化合物之前藥通常係藉由修飾存在於活性化合物中之官能基製備，以此方式修飾形式在常規處理中或在活體內解離成母體活性化合物。前藥包

括其中羥基、胺基或巰基鍵結至在活性化合物之前藥投與哺乳動物個體時解離以分別形成游離羥基、游離胺基或游離巰基之任何基團的化合物。前藥之實例包括(但不限於)活性化合物中之羥基官能基之乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物、或胺官能基之乙醯胺、甲醯胺及苯甲醯胺衍生物及諸如此類。

術語「活體內」係指在個體體內發生之事件。

術語「活體外」係指在個體體外發生之事件。舉例而言，活體外分析涵蓋在個體外運行之任何分析。活體外分析涵蓋基於細胞之分析，其中利用活細胞或死細胞。活體外分析亦涵蓋無細胞之分析，其中不利用完整細胞。

「可選的」或「視情況」意指可發生或可不發生隨後所述之事件或情況，且該說明包括事件或情況發生之情形及不發生之情形。舉例而言，「視情況經取代芳基」意指芳基可經取代或可不經取代且該說明包括經取代芳基及無取代之芳基二者。

「醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」包括(但不限於)已由美國食品藥品管理局(United States Food and Drug Administration)批准為接受用於人類或家畜中之任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料、著色劑、風味增強劑、表面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等滲劑、溶劑或乳化劑。

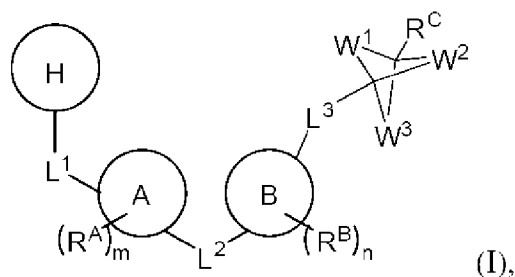
本發明提供用於調節menin與蛋白質(例如MLL1、MLL2及MLL-融合致癌蛋白)之相互作用之化合物。在某些實施例中，本揭示內容提供用於抑制menin與其上游或下游信號傳導分子(包括但不限於MLL1、MLL2及MLL-融合致癌蛋白)之相互作用的化合物及方法。本揭示內容之化合物

可用於治療眾多種癌症及與MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及menin中之一或多者相關之其他疾病的方法中。在某些實施例中，本揭示內容之化合物共價結合menin並抑制menin與MLL之相互作用。在某些實施例中，本揭示內容之化合物與menin非共價相互作用且抑制menin與MLL之相互作用。

本揭示內容之化合物可用於治療眾多種與MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及menin相關之疾病之方法中。在某些實施例中，本揭示內容之化合物與menin非共價相互作用且抑制menin與MLL之相互作用。在某些實施例中，本揭示內容之化合物共價結合menin並抑制menin與MLL之相互作用。

在一些態樣中，本發明提供選擇性結合至menin蛋白及/或調節menin與MLL蛋白質(例如、MLL1、MLL2或MLL融合蛋白)之相互作用的化合物或鹽。在某些實施例中，化合物藉由與一或多種胺基酸及/或一或多種金屬離子結合或相互作用來調節menin蛋白。某些化合物可佔據蛋白質之F9及/或P13袋。本文揭示之化合物之結合可破壞menin或MLL(例如，MLL1、MLL2或MLL融合蛋白)下游信號傳導。

在某些態樣中，本發明提供式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、同位素形式或前藥，其中：

H係選自C₅₋₁₂碳環及5至12員雜環，其各自視情況經一或多個R⁵⁰取代；

A係選自鍵、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；

B係選自 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；

L^1 、 L^2 及 L^3 各自獨立地選自鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$ ；伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其各自視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^A 、 R^B 及 R^C 在每次出現時各自獨立地選自 R^{50} ，或附接至相同原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；

m及n各自獨立地係0至6之整數；

W^1 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；

W^2 係選自鍵；及視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；

W^3 係選自不存在；及視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；

R^{50} 在每次出現時各自獨立地選自：

鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、

$\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，

其中 R^{50} 中之 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，

其中 R^{51} 中之 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、2至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，其各自視情況由鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3至6員雜環取代；且

R^{53} 及 R^{54} 與其附接之氮原子一起形成視情況經一或多個 R^{50} 取代之雜環，

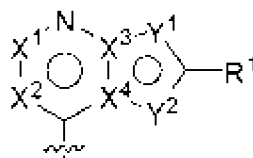
其中對於式(I)化合物或鹽而言，在 W^3 不存在時：

W^1 係 C_1 伸烷基， W^2 係鍵，且 L^3 不為鍵；

W^1 係 C_{2-4} 伸烷基且 W^2 係鍵；或

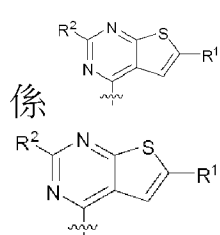
W^1 及 W^2 各自係 C_1 伸烷基且 L^3 不為鍵，其中每一 C_1 伸烷基皆獨立地視情況經一或多個 R^{50} 取代。

在一些實施例中， H 係5至12員雜環，例如6至12員雙環雜環，其視情況經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， H 含有一或多個雜原子，例如1、2、3、4、5或6個環雜原子。在一些實施例中， H 含有至少1、2、3、4或5個環氮原子。在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之噻吩并嘧啶基。在一些實施例中， H 經 C_{1-4} 鹵代烷基(例如 $-CH_2CF_3$)取代。在一些實施例中， H 經一或多個 R^{50} 取代(例如，藉由用與 R^{50} 之鍵置換連接至環原子之氫)。 H 可經0、1、2、3、4、5、6或更多個 R^{50} 基團取代。 H 可經1、2、3、4、5或6個 R^{50} 基團取代，例如 H 經1或2個 R^{50} 基團取代。在一些實施例中， H 經至少1、2、3、4、5或6個 R^{50} 基團取代。在一些實施例中， H 經最多6、5、4、3、2或1個 R^{50} 基團取代。

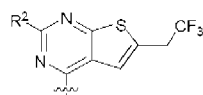


在一些實施例中， H 係 ，其中 X^1 及 X^2 各自獨立地選自 CR^2 及 N ； X^3 及 X^4 各自獨立地選自 C 及 N ； Y^1 及 Y^2 各自獨立地選自 CR^3 、 N 、 NR^4 、 O 及 S ； R^1 、 R^2 及 R^3 在每次出現時各自獨立地選自氫及 R^{50} ；且 R^4 係選自 R^{51} 。在一些實施例中， X^3 及 X^4 各自係 C 。在一些實施例中， X^1 係 CR^2 ，且 R^2 係選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、

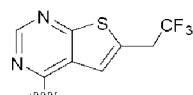
C_{1-3} 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些實施例中， X^2 係 N 。在一些實施例中， Y^2 係 CR^3 ，且 R^3 係選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基。在一些實施例中， Y^1 係 S 。在一些實施例中， Y^1 及 Y^2 中之至少一者係選自 N 、 NR^4 、 O 及 S 。在一些實施例中， R^1 係 C_{1-3} 鹵代烷基，例如 $-CH_2CF_3$ 。在一些實施例中， X^1 係 CR^2 ， X^2 係 N ， X^3 及 X^4 各自係 C ， Y^1 係 S ， Y^2 係 CR^3 ，且 R^1 係選自 R^{50} 。在一些實施例中， X^1 係 CR^2 ； X^2 係 N ； X^3 及 X^4 各自係 C ； Y^1 係 S ； Y^2 係 CH ； R^1 係 C_{1-3} 鹵代烷基；且 R^2 係選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些實施例中， H



，例如

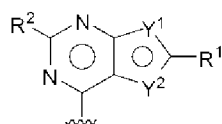


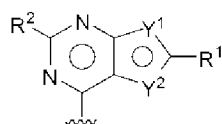
或



。在一些實施例中， H 係

，且 R^2 係選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。

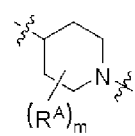


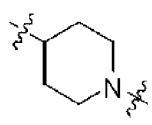
在一些實施例中， H 係 ，其中 R^1 係選自 H 、鹵基、羥基、胺基、氰基、二烷基膦氧化物、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵代烷基，例如選自烷基及鹵代烷基； R^2 係選自 H 、鹵基、羥基、胺基、氰基、二烷基膦氧化物、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵代烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基及烷基胺基，例如選自 H 、鹵基、羥基及胺基；且 Y^1 及 Y^2 各自獨立地選自 S 、 CR^3 、 N 、 NR^4 及 O 。在某些實施例中， Y^1 及 Y^2 中最多一者係 O 或

S。

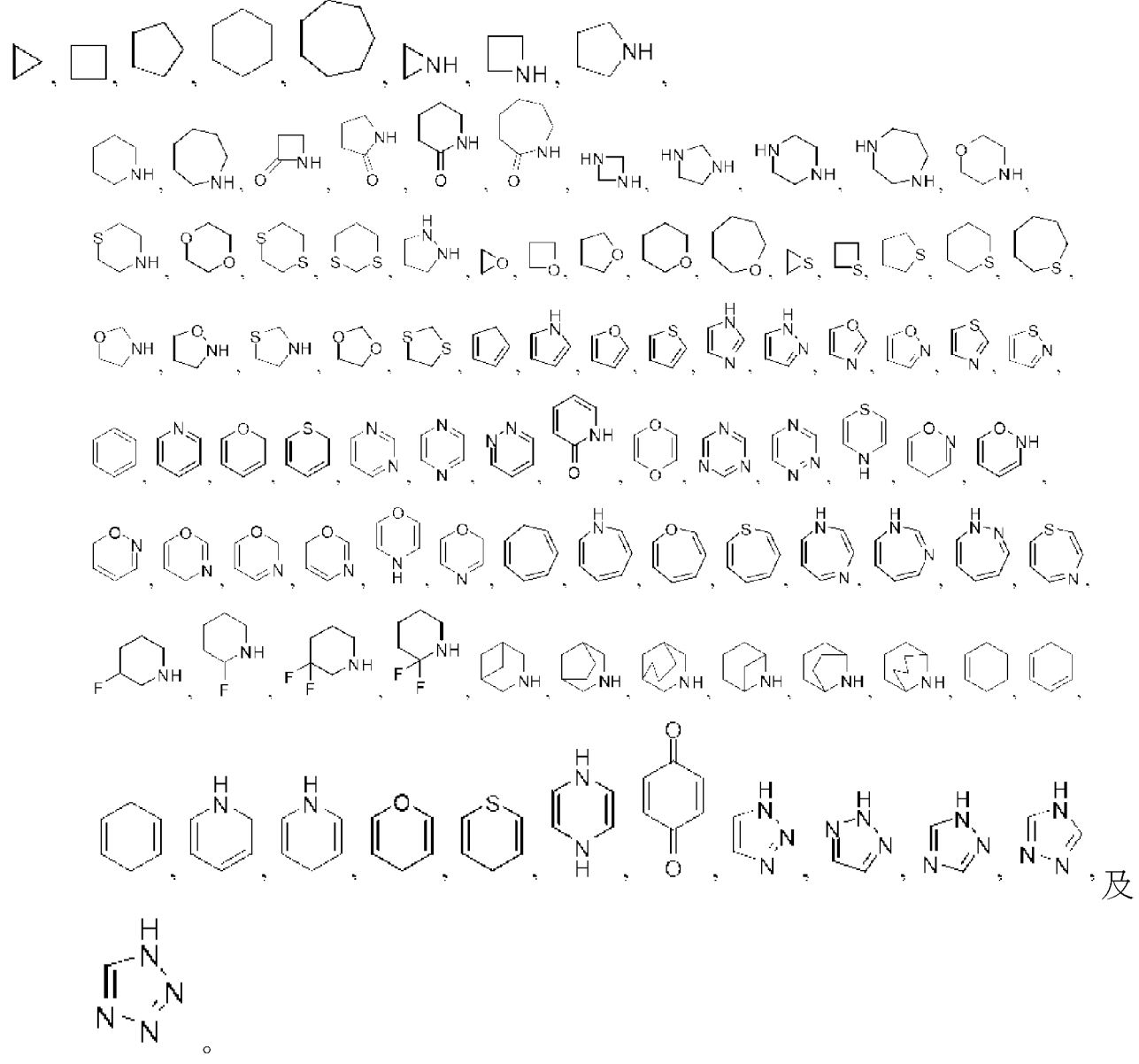
在一些實施例中， L^1 包含少於20個原子、例如少於10個原子。在一些實施例中， L^1 包含少於20、15、10、9、8、7、6、5、4或少於3個原子。在一些實施例中， L^1 包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或至少20個原子。在一些實施例中， L^1 包含至少一個雜原子，例如 L^1 包含至少一個氮。在一些實施例中， L^1 經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， L^1 未經取代。在一些實施例中， L^1 係選自鍵、-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基及伸雜烯基。在一些實施例中， L^1 係選自鍵、-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-、C₁₋₆伸烷基及C₂₋₆伸烯基，其中C₁₋₆伸烷基及C₂₋₆伸烯基各自視情況經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， L^1 係-N(R^{51})-，例如-NH-。在一些實施例中， L^1 係選自-O-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、C₁₋₄伸烷基、C₂₋₄伸烯基及C₁₋₄伸雜烷基。在一些實施例中， L^1 係-N(R^{51})-，其中 R^{51} 係選自氫及烷基。

在一些實施例中，A係3至12員雜環，例如5至8員雜環。在一些實施例中，A係6員單環雜環。在一些實施例中，雜環包含至少一個氮原子。在一些實施例中，A包含至少一個環氮。在一些實施例中，A係選自伸六

氫吡啶基及仲六氫吡嗪基，例如  (RA)_m。在一些實施例中，A係

。在一些實施例中，A係芳香族、非芳香族、飽和或不飽和環。在一些實施例中，A係選自伸芳基、伸環烷基、伸雜環烷基、N-伸雜環烷基、伸雜芳基及N-伸雜芳基。在一些實施例中，A係5至8員雜環，其中雜環包含至少1、2、3或4個選自N、O及S之環雜原子。

在 一 些 實 施 例 中 ， A 係 選 自



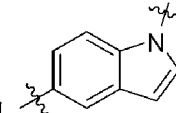
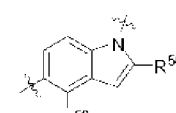
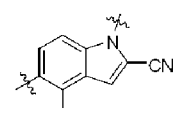
在一些實施例中，A經一或多個 R^A 取代(例如，藉由用與 R^A 之鍵置換連接至環原子之氫)。A可經0、1、2、3、4、5、6或更多個 R^A 基團取代。A可經1、2、3、4、5或6個 R^A 基團取代，例如A經1或2個 R^A 基團取代。在一些實施例中，A經至少1、2、3、4、5或6個 R^A 基團取代。在一些實施例中，A未經取代。在一些實施例中，A經m個 R^A 基團取代，其中m係0至6之整數。在一些實施例中，m係0、1、2、3、4、5或6。在一些實施例中，m係至少1、2、3、4、5或6。在一些實施例中，m係最多6、5、4、3、2或1。在一些實施例中，m係0。

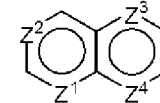
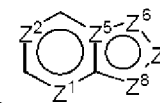
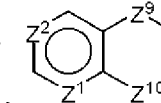
在一些實施例中， R^A 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、二烷基膦氧化物、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵代烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基氧基、環烷基烷基氧基、環烷基胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷基氧基、雜環基胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基氧基、雜芳基烷基氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基。在一些實施例中，附接至相同原子或不同原子之兩個 R^A 基團可一起形成環。

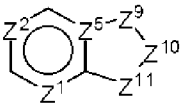
在一些實施例中， L^2 包含少於20個原子、例如少於10個原子。在一些實施例中， L^2 包含少於20、15、10、9、8、7、6、5、4或少於3個原子。在一些實施例中， L^2 包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或至少20個原子。在一些實施例中， L^2 包含至少一個雜原子，例如 L^2 包含至少一個氮。在一些實施例中， L^2 係 C_{1-10} 伸烷基，例如 C_{1-4} 伸烷基，其視情況經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， L^2 經一或多個 R^{50} 取代。在一

些實施例中， L^2 未經取代。在一些實施例中， L^2 係選自鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基及伸雜烯基。在一些實施例中， L^2 係選自鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 、 C_{1-6} 伸烷基及 C_{2-6} 伸烯基，其中 C_{1-6} 伸烷基及 C_{2-6} 伸烯基各自視情況經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， L^2 係選自 $-O-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 C_{1-4} 伸烷基及 C_{1-4} 伸雜烷基。在一些實施例中， L^2 係選自 $-CH_2-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 及 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 。在一些實施例中， L^2 係 $-CH_2-$ 。

在一些實施例中， B 係3至12員雜環，例如6至12員雙環雜環。在一些實施例中，雜環包含至少一個氮原子。在一些實施例中， B 係6至12員雜環，其中雜環包含至少1、2、3或4個選自 N 、 O 及 S 之環雜原子。在一些實施例中， B 係6,5-或6,6-雙環雜環。在一些實施例中， B 包含至少一個

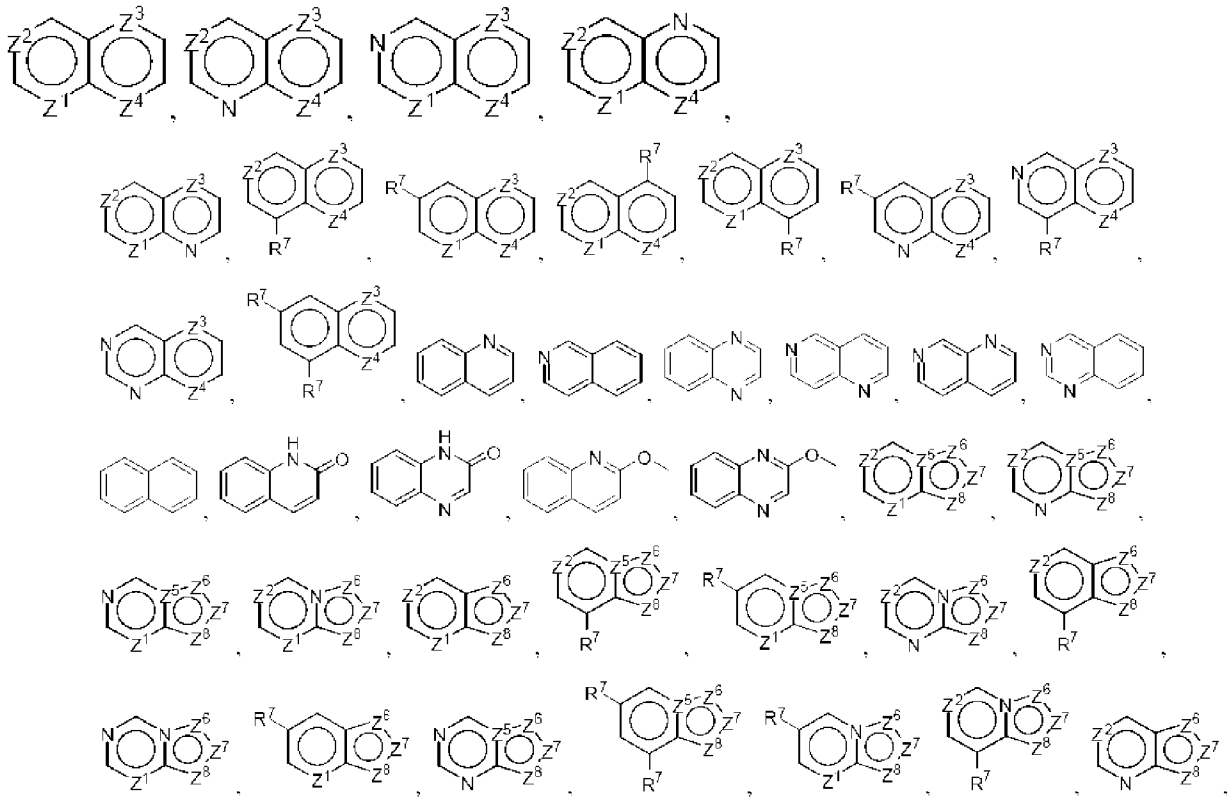
環氮。在一些實施例中， B 係伸吲哚基，例如 ，其視情況經一或多個 R^B 取代。在一些實施例中， B 係 ，例如 。

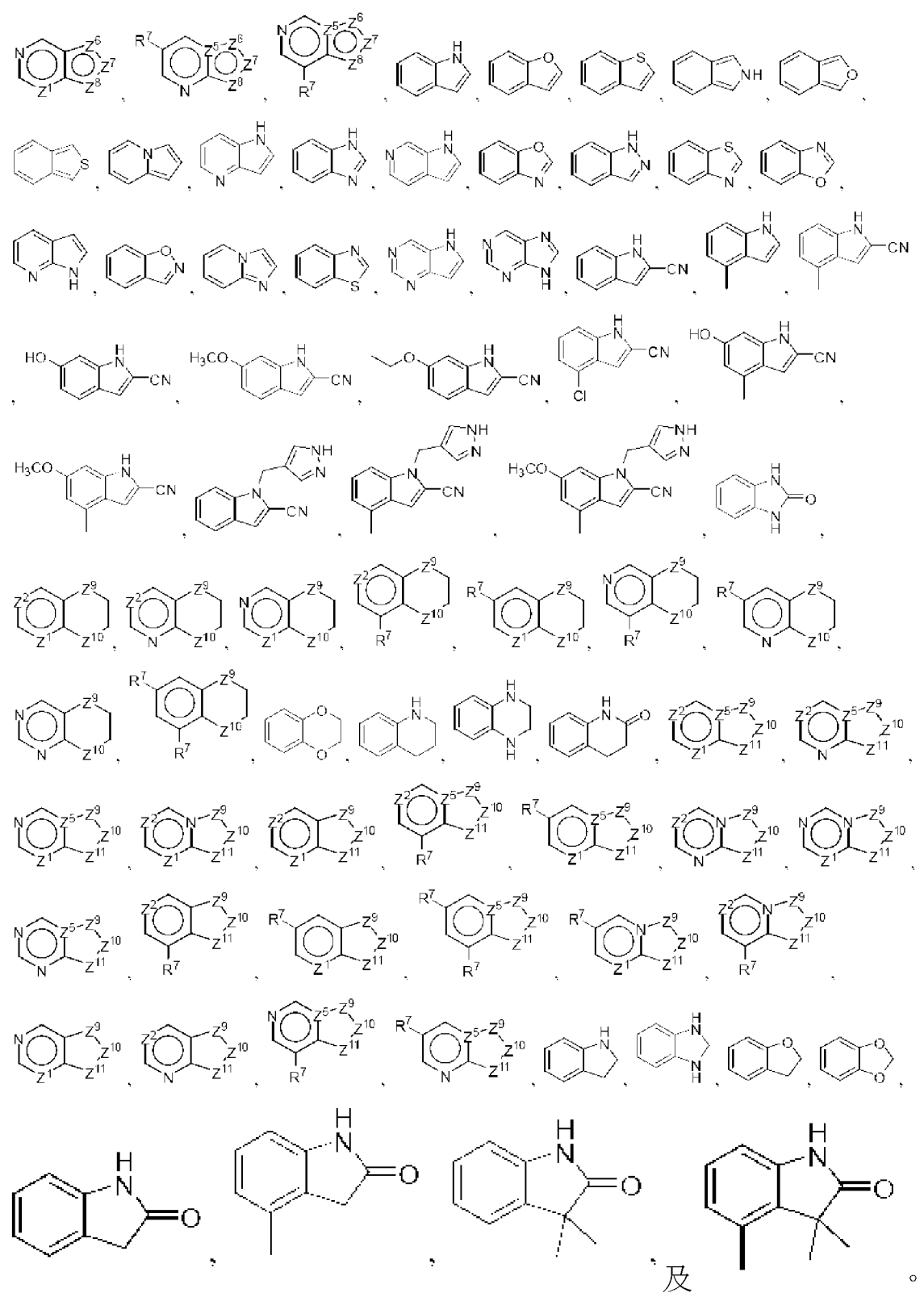
在一些實施例中， B 係選自 ，， 及



，其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自獨立地選自 CR^7 、N及 NR^9 ； Z^5 係選自C及N； Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自獨立地選自 CR^8 、N、 NR^9 、O及S； Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自獨立地選自 CR^{10} 、 CR^{11} 、 R^{12} 、 NR^{13} 、O及S； R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 各自獨立地選自氫及 R^{50} ；且 R^9 及 R^{13} 各自獨立地選自 R^{51} ，其中B可在任何環原子處連接至 L^2 或 L^3 （例如，藉由與 L^2 或 L^3 之鍵置換連接至環原子之氫）。

在 一 些 實 施 例 中 ， B 係 選 自





在一些實施例中，B經一或多個R^B取代(例如，藉由用與R^B之鍵置換連接至環原子之氫)。B可經0、1、2、3、4、5、6或更多個R^B基團取代。B可經1、2、3、4、5或6個R^B基團取代，例如B經1或2個R^B基團取代。在

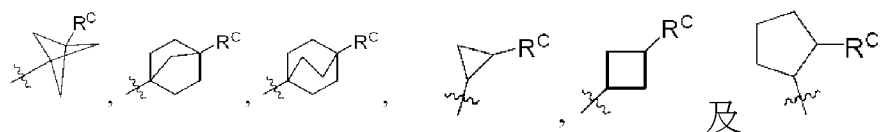
一些實施例中， B 經至少1、2、3、4、5或6個 R^B 基團取代。在一些實施例中， B 經 n 個 R^B 基團取代，其中 n 係0至6之整數。在一些實施例中， n 係0、1、2、3、4、5或6。在一些實施例中， n 係至少1、2、3、4、5或6。在一些實施例中， n 係最多6、5、4、3、2或1。在一些實施例中， n 係1至3。

在一些實施例中， R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、二烷基膦氧化物、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵代烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基氧基、環烷基烷基氧基、環烷基胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、雜環基烷基氧基、雜環基胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基氧基、雜芳基烷基氧基、雜芳基胺基及雜芳基烷基胺基。在一些實施例中， R^B 在每次出現時各自獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、二烷基膦氧化物、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵代烷基、胺基烷基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳基烷基。在一些實施例中，附接至相同原子或不同原子之兩個 R^B 基團可一起形成環。

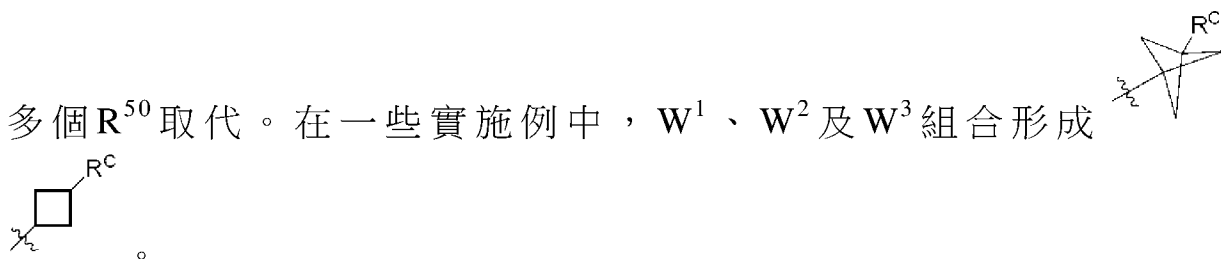
在一些實施例中， L^3 包含少於30個原子、例如少於20個原子。在一些實施例中， L^3 包含少於30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4或少於3個原子。在一些實施例中， L^3 包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或至少20個原子。在一些實施例中， L^3 包含至少一個雜原子，例如 L^3 包含至少一個氮。在一些實施例中， L^3 係 C_{1-10} 伸烷基，例如 C_{1-4} 伸烷基，其視情況經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， L^3 經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， L^3 未經取代。在一些實施例中， L^3 係選自鍵、-

O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基及伸雜烯基。在一些實施例中，L³係選自-CH₂-、-CH₂CH₂-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-N(R⁵¹)C(O)-及-N(R⁵¹)S(O)₂-。在一些實施例中，L³係-CH₂-或-CH₂CH₂-。在一些實施例中，L³係-CH₂CH(CH₃)-。在一些實施例中，L³經C₁₋₄烷基或C₁₋₄鹵代烷基(例如-CH₃)取代。

在一些實施例中，W¹、W²及W³各自獨立地選自C₁₋₄伸烷基，其中每一C₁₋₄伸烷基皆視情況經一或多個R⁵⁰取代。在一些實施例中，W¹、W²及W³各自係C₁伸烷基。在一些實施例中，W¹及W²各自係C₁伸烷基且W³不存在。在一些實施例中，W¹、W²及W³形成選自以下之環：



，其各自視情況經一或多個R⁵⁰取代。在一些實施例中，W¹、W²及W³組合形成



在一些實施例中，R^C選自：

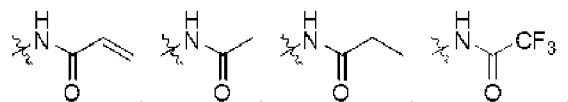
鹵素、-OR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-

$P(O)(R^{52})_2$;

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；

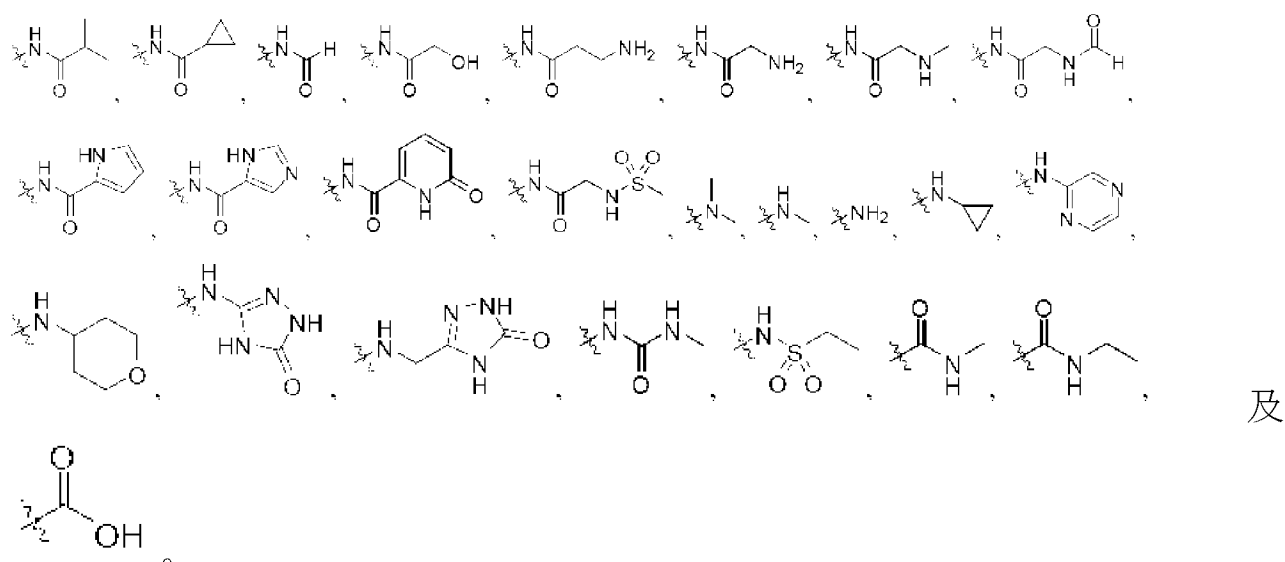
其中 R^C 中之 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在一些實施例中， R^C 係選自 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 及 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 。



在一些實施例中， R^C 係選自

第 36 頁(發明說明書)



在一些實施例中，H係視情況經一或多個R⁵⁰取代之5至12員雜環；A係3至12員雜環；且B係3至12員雜環。在一些實施例中，H係視情況經一或多個R⁵⁰取代之6至12員雙環雜環；A係3至12員雜環；且B係3至12員雜環。在一些實施例中，H係視情況經一或多個R⁵⁰取代之6至12員雙環雜環；A係3至12員雜環；且B係6至12員雙環雜環。在一些實施例中，H係視情況經一或多個R⁵⁰取代之5至12員雜環；A係3至12員雜環；且B係6至12員雙環雜環。在一些實施例中，H係視情況經一或多個R⁵⁰取代之噻吩并嘧啶基；A係3至12員雜環；且B係3至12員雜環。在一些實施例中，H係視情況經一或多個R⁵⁰取代之5至12員雜環；A係選自伸六氫吡啶基及伸六氫吡嗪基；且B係3至12員雜環。在一些實施例中，H係視情況經一或多個R⁵⁰取代之5至12員雜環；A係3至12員雜環；且B係伸吡啶基。在一些實施例中，H係經一或多個R⁵⁰取代之噻吩并嘧啶基；A係選自伸六氫吡啶基及伸六氫吡嗪基；且B係伸吡啶基。

在一些實施例中，H係視情況經一或多個R⁵⁰取代之5至12員雜環；A係3至12員雜環；B係3至12員雜環；W¹係視情況經一或多個R⁵⁰取代之C₁₋₄伸烷基；W²係視情況經一或多個R⁵⁰取代之C₁₋₄伸烷基；W³係選自不存

在；及視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基； m 係0至3之整數；且 n 係1至3之整數。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之6至12員雙環雜環； A 係3至12員雜環； B 係6至12員雙環雜環； W^1 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基； W^2 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基； W^3 係選自不存在；及視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基； m 係0至3之整數；且 n 係1至3之整數。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之6至12員雙環雜環； A 係3至12員雜環； B 係6至12員雙環雜環； W^1 係 C_{1-2} 伸烷基； W^2 係 C_{1-2} 伸烷基； W^3 係選自不存在及 C_{1-2} 伸烷基； m 係0至3之整數；且 n 係1至3之整數。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之5至12員雜環； A 係3至12員雜環； B 係3至12員雜環； W^1 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基； W^2 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基；且 W^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之5至12員雜環； A 係3至12員雜環； B 係3至12員雜環； W^1 係 C_1 伸烷基； W^2 係 C_1 伸烷基；且 W^3 係 C_1 伸烷基。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之5至12員雜環； A 係3至12員雜環； B 係3至12員雜環； W^1 係 C_1 伸烷基； W^2 係 C_1 伸烷基；且 W^3 不存在。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之6至12員雙環雜環； A 係3至12員雜環； B 係6至12員雙環雜環； W^1 係視情況經一或多個

R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基； W^2 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基；且 W^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之6至12員雙環雜環； A 係3至12員雜環； B 係6至12員雙環雜環； W^1 係 C_1 伸烷基； W^2 係 C_1 伸烷基；且 W^3 係 C_1 伸烷基。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之6至12員雙環雜環； A 係3至12員雜環； B 係6至12員雙環雜環； W^1 係 C_1 伸烷基； W^2 係 C_1 伸烷基；且 W^3 不存在。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之6至12員雙環雜環； A 係選自伸六氫吡啶基及伸六氫吡嗪基； B 係6至12員雙環雜環； W^1 係 C_{1-2} 伸烷基； W^2 係 C_{1-2} 伸烷基；且 W^3 係選自不存在及 C_{1-2} 伸烷基。在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之6至12員雙環雜環； A 係選自伸六氫吡啶基及伸六氫吡嗪基； B 係6至12員雙環雜環； W^1 係 C_{1-2} 伸烷基； W^2 係 C_{1-2} 伸烷基； W^3 係選自不存在及 C_{1-2} 伸烷基； m 係0至3之整數；且 n 係1至3之整數。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之噻吩并嘧啶基； A 係3至12員雜環； B 係6至12員雙環雜環； W^1 係 C_{1-2} 伸烷基； W^2 係 C_{1-2} 伸烷基；且 W^3 係選自不存在及 C_{1-2} 伸烷基。在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之噻吩并嘧啶基； A 係3至12員雜環； B 係6至12員雙環雜環； W^1 係 C_{1-2} 伸烷基； W^2 係 C_{1-2} 伸烷基； W^3 係選自不存在及 C_{1-2} 伸烷基； m 係0至3之整數；且 n 係1至3之整數。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之9至10員雙環雜環； A 係5-至7員雜環； B 係9員雙環雜環； W^1 係 C_{1-2} 伸烷基； W^2 係 C_{1-2} 伸

烷基；且 W^3 係選自不存在及 C_{1-2} 伸烷基，其中該等雜環中之每一者皆包含至少一個氮原子。在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之9至10員雙環雜環； A 係5-至7員雜環； B 係9員雙環雜環； W^1 係 C_{1-2} 伸烷基； W^2 係 C_{1-2} 伸烷基； W^3 係選自不存在及 C_{1-2} 伸烷基； m 係0至3之整數；且 n 係1至3之整數，其中該等雜環中之每一者皆包含至少一個氮原子。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之9至10員雙環雜環； A 係5-至7員雜環； B 係9員雙環雜環； W^1 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基； W^2 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基；且 W^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基，其中該等雜環中之每一者皆包含至少一個氮原子。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之9至10員雙環雜環； A 係5-至7員雜環； B 係9員雙環雜環； W^1 係 C_1 伸烷基； W^2 係 C_1 伸烷基；且 W^3 係 C_1 伸烷基，其中該等雜環中之每一者皆包含至少一個氮原子。

在一些實施例中， H 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之9至10員雙環雜環； A 係5-至7員雜環； B 係9員雙環雜環； W^1 係 C_1 伸烷基； W^2 係 C_1 伸烷基；且 W^3 不存在，其中該等雜環中之每一者皆包含至少一個氮原子。

在一些實施例中， L^1 包含少於10個原子， L^2 包含少於10個原子，且 L^3 包含少於20個原子。在一些實施例中， L^1 、 L^2 及 L^3 各自包含少於10個原子。在一些實施例中， L^1 、 L^2 及 L^3 各自獨立地選自鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基及伸雜

烯基。在一些實施例中， L^1 、 L^2 及 L^3 各自獨立地選自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2-$ 。在一些實施例中， L^1 係選自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基及伸雜烯基；且 L^2 及 L^3 獨立地選自視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。在一些實施例中， L^1 、 L^2 及 L^3 各自獨立地選自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})-$ ； C_{1-4} 伸烷基及1-至4員伸雜烷基，其各自視情況經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， L^1 係 $-\text{NH}-$ ， L^2 係 $-\text{CH}_2-$ ，且 L^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。

在某些態樣中，對於式(I)化合物而言：

H係視情況經一或多個 R^{50} 取代之5至12員雙環雜環；

A係3至12員雜環；

B係3至12員雜環；

L^1 、 L^2 及 L^3 各自獨立地選自鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{NR}^{51})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{51})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{NR}^{51})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ ；伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其各自視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^A 、 R^B 及 R^C 在每次出現時各自獨立地選自 R^{50} ，或附接至相同原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；

m係0至3之整數；

n係1至3之整數；

W^1 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；

W^2 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；

W^3 係選自不存在；及視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；

R^{50} 在每次出現時各自獨立地選自：

鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、

$=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，

其中 R^{50} 中之 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，

其中 R^{51} 中之 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、2至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，其各自視情況由鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3至6員雜環取代；且

R^{53} 及 R^{54} 與其附接之氮原子一起形成視情況經一或多個 R^{50} 取代之雜環，

其中對於式(I)化合物或鹽而言，在 W^3 不存在時， W^1 及 W^2 各自係 C_1 伸烷基且 L^3 不為鍵，其中每一 C_1 伸烷基皆獨立地視情況經一或多個 R^{50} 取代。

在某些態樣中，對於式(I)化合物而言：

H係視情況經一或多個 R^{50} 取代之噻吩并嘧啶基；

A係選自伸六氫吡啶基及伸六氫吡嗪基；

B係伸吡啶基；

L^1 及 L^2 各自獨立地選自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 及 $-CH_2-$ ；

L^3 係選自鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$ ；伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其各自視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^A 、 R^B 及 R^C 在每次出現時各自獨立地選自 R^{50} ，或附接至相同原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；

m 係0至3之整數；

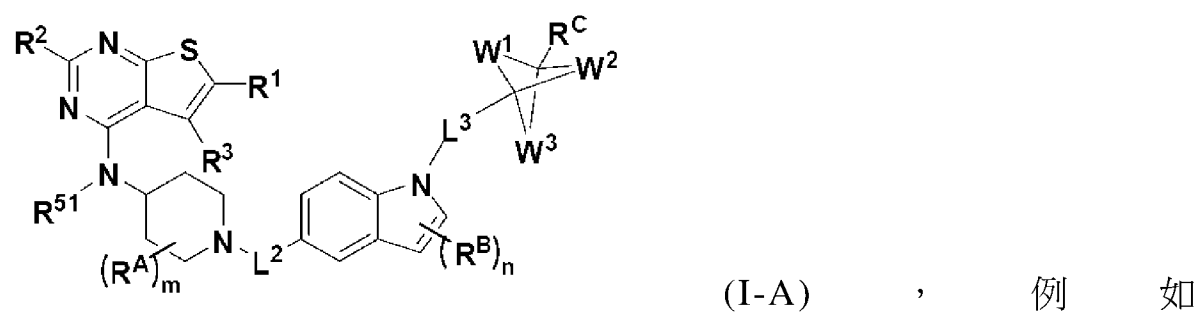
n 係1至3之整數；

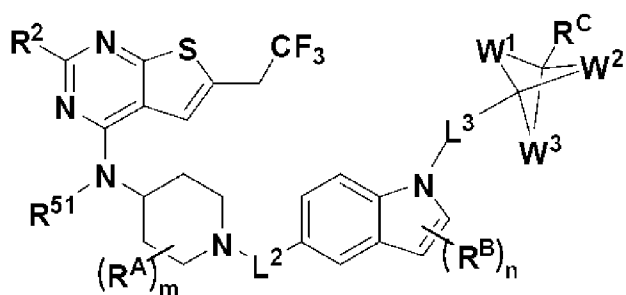
W^1 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；

W^2 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；且

W^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。

在某些態樣中，式(I)化合物可由以下代表：



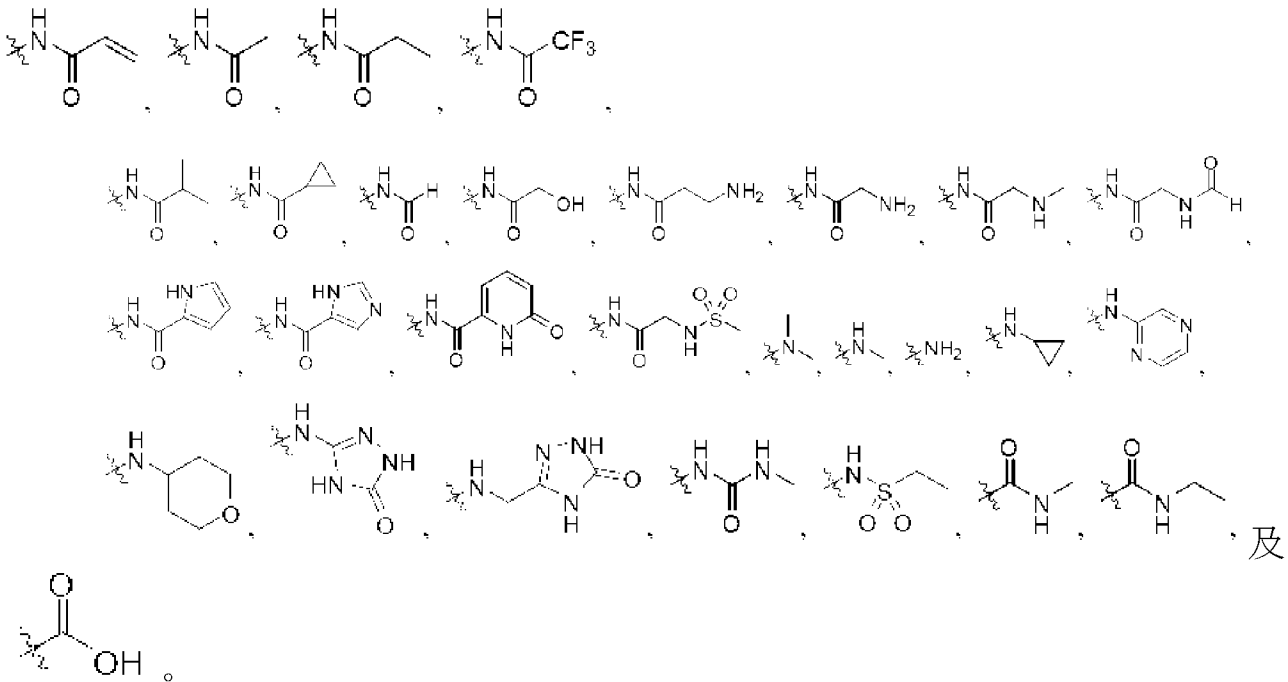


(I-B)。在一些實施例中， R^1 係選自

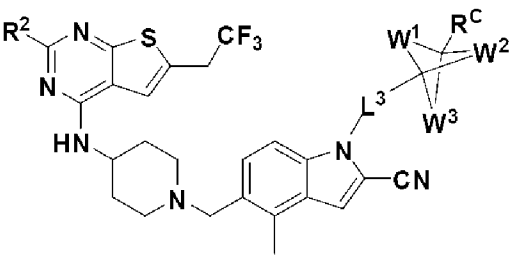
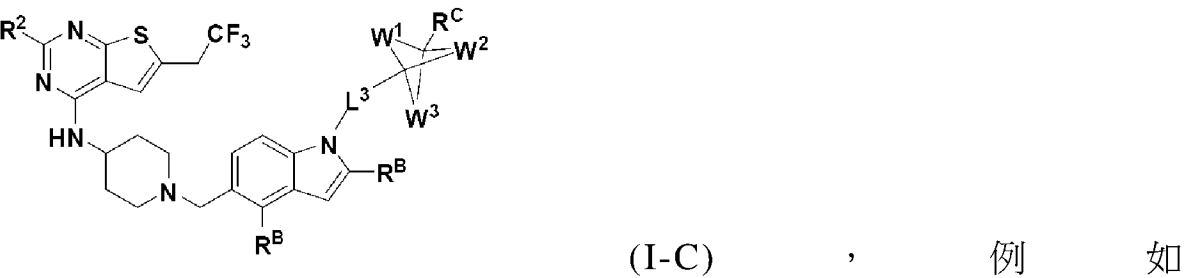
R^{50} 。在一些實施例中， R^1 係 C_{1-3} 鹵代烷基，例如 $-CH_2CF_3$ 。在一些實施例中， R^2 係選自 R^{50} 。在一些實施例中， R^2 係選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些實施例中， R^2 係選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基，例如 R^2 係選自 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 及 C_{1-2} 烷基。視情況， R^2 係選自 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 及 $-NHCH_3$ 。在一些實施例中， R^3 係選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基。在一些實施例中， R^{51} 係選自氫及烷基，例如 R^{51} 係氫。在一些實施例中， R^A 係選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $=O$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基及視情況經取代之 C_{2-10} 炔基。在一些實施例中， m 係0至3之整數。在一些實施例中， m 係0。在一些實施例中， L^2 係選自 $-O-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 C_{1-4} 伸烷基及 C_{1-4} 伸雜烷基。在一些實施例中， L^2 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。在一些實施例中， L^2 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基。在一些實施例

中， L^2 係選自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2-$ 。在一些實施例中， L^2 係 $-\text{CH}_2-$ 。在一些實施例中， R^B 存於吡啶之一或多個位置，例如吡啶之 2、3、4 或 6 位。在一些實施例中， R^B 係選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $=\text{O}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基及視情況經取代之 C_{2-10} 炔基。在一些實施例中， R^B 係選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 C_{1-3} 烷基及視情況經取代之 C_{1-3} 烷基，例如 R^B 係選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 及 C_{1-2} 烷基。在一些實施例中， n 係 1 至 4 之整數，例如 2 至 3 之整數。在一些實施例中， n 係 2。在一些實施例中， L^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。在一些實施例中， L^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基。在一些實施例中， L^3 係 $-\text{CH}_2-$ 。在一些實施例中， W^1 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。在一些實施例中， W^1 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基。在一些實施例中， W^1 係 C_{1-2} 伸烷基，例如 C_1 伸烷基或 $-\text{CH}_2-$ 。在一些實施例中， W^2 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。在一些實施例中， W^2 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基。在一些實施例中， W^2 係 C_{1-2} 伸烷基，例如 C_1 伸烷基或 $-\text{CH}_2-$ 。在一些實施例中， W^3 不存在。在一些實施例中， W^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。在一些實施例中， W^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基。在一些實施例中， W^3 係 C_{1-2} 伸烷基，例如 C_1 伸烷基或 $-\text{CH}_2-$ 。在一些實施例中， R^C 係選自 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $=\text{O}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基及視情況經取代之 C_{2-10} 炔基。

$\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$
 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 。在 一 些 實 施 例 中， R^c 係 選 自



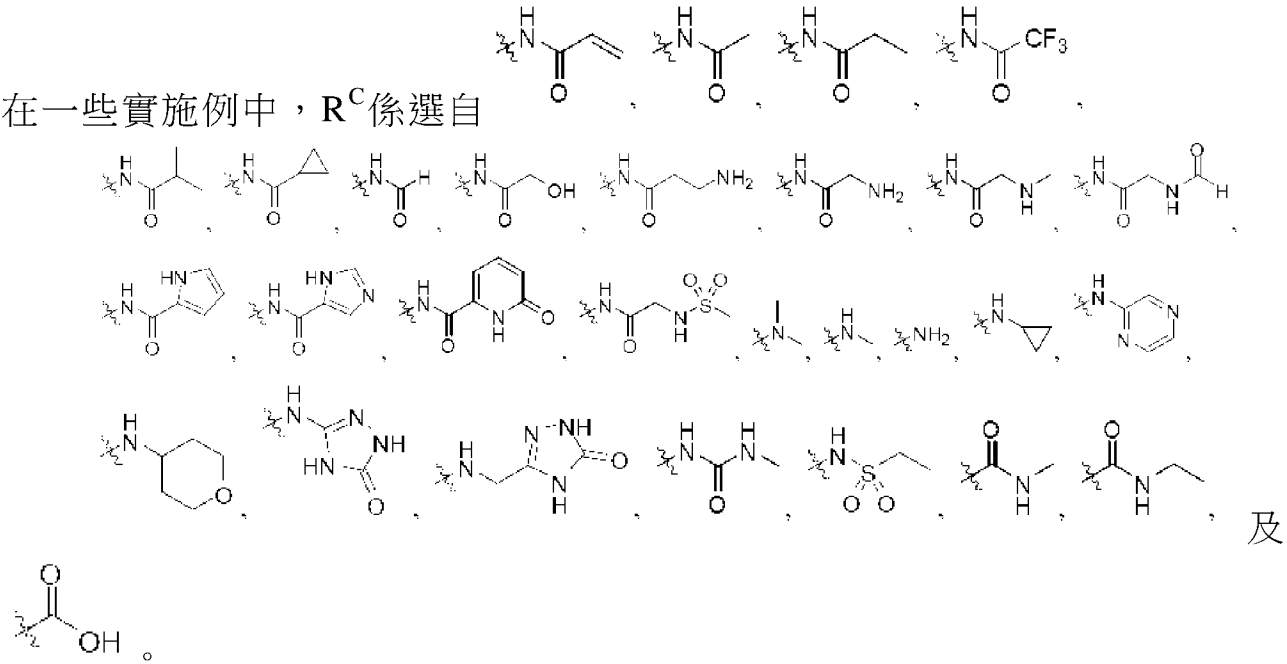
在某些態樣中，式(I)化合物可由以下代表：



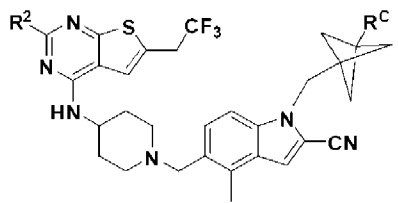
(I-D)。在一些實施例中， R^2 係選自 R^{50} 。

在一些實施例中， R^2 係選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些實施例中， R^2 係選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-$

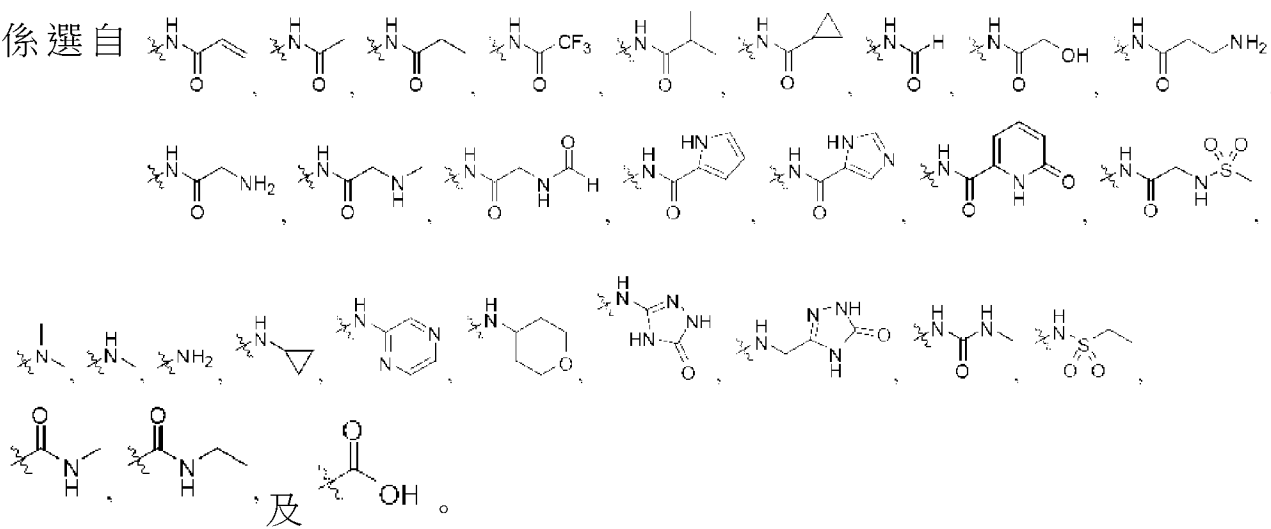
$\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基，例如 R^2 係選自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 及 C_{1-2} 烷基。視情況， R^2 係選自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{NHCH}_3$ 。在一些實施例中， R^B 係選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $=\text{O}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{1-10} 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基及視情況經取代之 C_{2-10} 炔基。在一些實施例中， R^B 係選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 C_{1-3} 烷基及視情況經取代之 C_{1-3} 烷基，例如 R^B 係選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 及 C_{1-2} 烷基。在一些實施例中， L^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。在一些實施例中， L^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基。在一些實施例中， L^3 係 $-\text{CH}_2-$ 。在一些實施例中， W^1 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。在一些實施例中， W^1 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基。在一些實施例中， W^1 係 C_{1-2} 伸烷基，例如 C_1 伸烷基或 $-\text{CH}_2-$ 。在一些實施例中， W^2 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。在一些實施例中， W^2 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基。在一些實施例中， W^2 係 C_{1-2} 伸烷基，例如 C_1 伸烷基或 $-\text{CH}_2-$ 。在一些實施例中， W^3 不存在。在一些實施例中， W^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。在一些實施例中， W^3 係視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-2} 伸烷基。在一些實施例中， W^3 係 C_{1-2} 伸烷基，例如 C_1 伸烷基或 $-\text{CH}_2-$ 。在一些實施例中， R^C 係選自 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 。



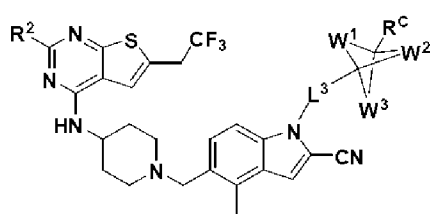
在某些態樣中，式(I)化合物可由以下代表



(I-E)。在一些實施例中， R^2 係選自 R^{50} 。在一些實施例中， R^2 係選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些實施例中， R^2 係選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基，例如 R^2 係選自 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 及 C_{1-2} 烷基。視情況， R^2 係選自 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 及 $-NHCH_3$ 。在一些實施例中， R^C 係選自 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 及 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 。在一些實施例中， R^C



在某些態樣中，式(I)化合物可由以下代表：



。在一些實施例中， R^2 係選自氫、鹵素、-OH、-OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN、C₁₋₃烷基、-CH₂OH、-CH₂OR⁵²、-CH₂NH₂、-CH₂N(R⁵²)₂、C₁₋₃烷基-N(R⁵²)₂、C₁₋₃鹵代烷基、C₂₋₃烯基及C₂₋₃炔基，例如 R^2 係選自-OH、-OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN及C₁₋₂烷基。在一些實施例中， R^2 係甲基或-NHCH₃。在一些實施例中， R^2 係H。

在某些態樣中，本揭示內容之化合物共價結合至menin並抑制menin與MLL之相互作用。該鍵結可引起化合物對menin之親和力增加，此係許多應用(包括治療及診斷用途)中之有益性質。在一些實施例中，本揭示內容之化合物包含能與menin蛋白中存在之親核基團反應之親電子基團。貫穿本申請案闡述適宜親電子基團，而適宜親核基團包括(例如)menin蛋白之結合結構域中存在之半胱胺酸部分。不期望受限於理論，menin結合結構域中之半胱胺酸殘基可與本揭示內容之化合物之親電子基團反應，從而引起形成偶聯物產物。在一些實施例中，本揭示內容之化合物能共價鍵結

至menin同種型2之329位之半胱胺酸殘基(SEQ ID NO: 2)或menin同種型1中之半胱胺酸334 (SEQ ID NO: 1)。在一些實施例中，本揭示內容提供本揭示內容之化合物與menin蛋白之偶聯物。舉例而言，本揭示內容提供本揭示內容之化合物與menin之偶聯物，其結合於menin同種型2之半胱胺酸殘基329 (SEQ ID NO: 2)或menin同種型1中之半胱胺酸334 (SEQ ID NO: 1)。

在一些實施例中， R^A 、 R^B 及 R^C 中之一或多者(若存在)包含與menin上之一或多個殘基共價反應之官能基。在一些實施例中，官能基與menin上之一或多個半胱胺酸殘基共價反應。在一些實施例中，官能基與在最佳比對時相對於SEQ ID NO: 2在329位或在最佳比對時相對於SEQ ID NO: 1在334位之menin上之半胱胺酸共價反應。在一些實施例中，官能基與選自在最佳比對時相對於SEQ ID NO: 2在menin上之半胱胺酸329、半胱胺酸241及/或半胱胺酸230之menin上之一或多個殘基共價反應。在一些實施例中，官能基與在最佳比對時相對於SEQ ID NO: 2之半胱胺酸329共價反應。

在一些實施例中， R^A 、 R^B 及 R^C 中之一或多者(若存在)包含與menin上之一或多個殘基共價反應之部分。在一些實施例中， R^A 、 R^B 及 R^C 中之一或多者(若存在)包含與menin之一或多種同種型(例如，menin之同種型1 (SEQ ID NO: 1)、同種型2 (SEQ ID NO: 2)或同種型3 (SEQ ID NO: 3))共價反應之部分。在某些實施例中， R^A 、 R^B 及 R^C 中之一或多者(若存在)包含與menin共價反應在部分，其中menin蛋白與同種型1 (SEQ ID NO: 1)、同種型2 (SEQ ID NO: 2)或同種型3 (SEQ ID NO: 3)共用60%或更大、70%或更大、75%或更大、80%或更大、85%或更大、90%或更大、

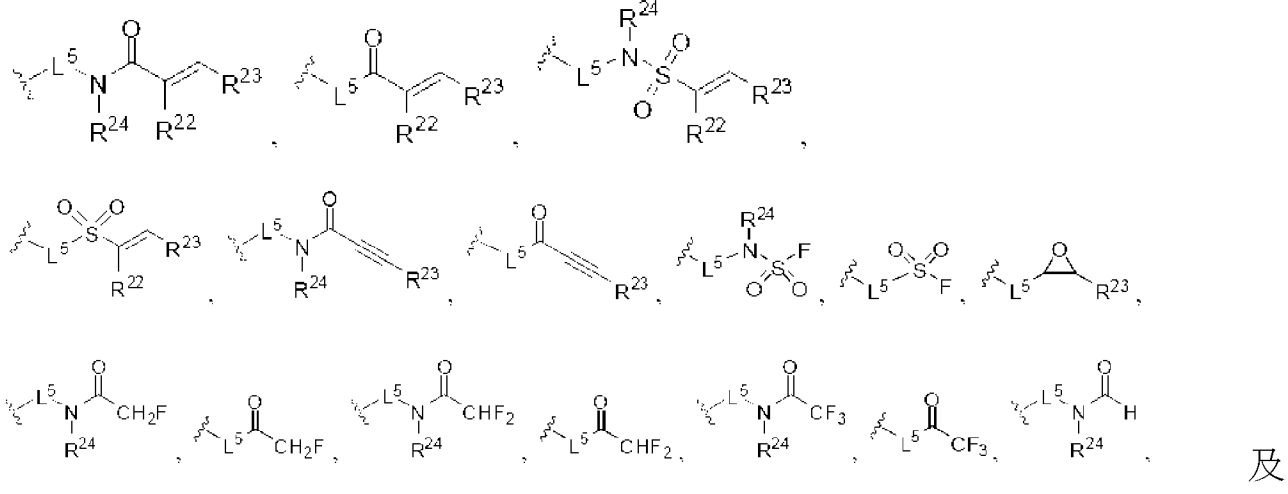
95%或更大或99%或更大序列一致性。

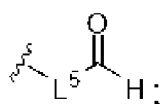
在一些實施例中， R^A 、 R^B 及 R^C 中之一或多者(若存在)包含易受來自menin上之殘基親核攻擊之親電子基團。本文涵蓋熟習此項技術者已知結合至親核殘基之任何適宜親電子部分(例如已知結合至半胱胺酸殘基之任何親電子部分)。在一些實施例中， R^A 、 R^B 及 R^C 中之一或多者(若存在)包含除親電子劑外之部分，其中該部分能與menin上之殘基結合至或共價反應。在一些實施例中，式(I)化合物或鹽能(a) 共價結合至menin且(b) 抑制menin與MLL相互作用。

在一些實施例中， R^C 包含與menin上之一或多個殘基共價反應之官能基。在一些實施例中，官能基與menin上之一或多個半胱胺酸殘基共價反應。在一些實施例中，官能基與在最佳比對時相對於SEQ ID NO: 2在329位或在最佳比對時相對於SEQ ID NO: 1在334位之menin上之半胱胺酸共價反應。

在一些實施例中， R^C 係包含以下之部分： α,β -不飽和羰基； α,β -不飽和磺醯基；環氧化物；醛；磺醯基；鹵基甲基羰基、二鹵基甲基羰基或三鹵基甲基羰基。

在 一 些 實 施 例 中 ， R^C 係 選 自 ：





其中：

L^5 係選自鍵；及 C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸雜烷基、 C_{2-6} 伸烯基及 C_{2-6} 伸炔基，其各自獨立地視情況經一或多個 R^{32} 取代；

R^{22} 及 R^{23} 各自獨立地選自：

氫、鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 及 $-CN$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；及

C_{3-10} 碳環及3至10員雜環，

其中 R^{22} 及 R^{23} 之每一 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；或 R^{22} 及 R^{23} 與其附接之碳原子一起形成碳環；

R^{24} 係選自：

氫、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{20})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；及

C_{3-10} 碳環及3至10員雜環，

其中 R^{24} 之每一 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{20})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{20} 在每次出現時各自獨立地選自 R^{52} ；且

R^{32} 在每次出現時各自獨立地選自 R^{50} 。

在一些實施例中， L^5 係鍵。在一些實施例中， L^5 係視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基。在一些實施例中， L^5 係選自亞甲基、伸乙基或伸丙基。在一些實施例中， L^5 經一或多個選自鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 之取代基取代。

在一些實施例中， R^{23} 選自：

氫；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；及

C_{3-10} 碳環及3至10員雜環，

其中 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在一些實施例中， R^{23} 選自：

氫；

C_{1-6} 烷基，其視情況經一或多個選自鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 及 $-CN$ 之取代基取代；及

3至10員雜環，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在一些實施例中， R^{23} 係選自氫及視情況經一或多個選自以下之取代

基取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 及 $-CN$ 。

在一些實施例中， R^{22} 選自：

氫及 $-CN$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環；及

C_{3-10} 碳環及3至10員雜環，

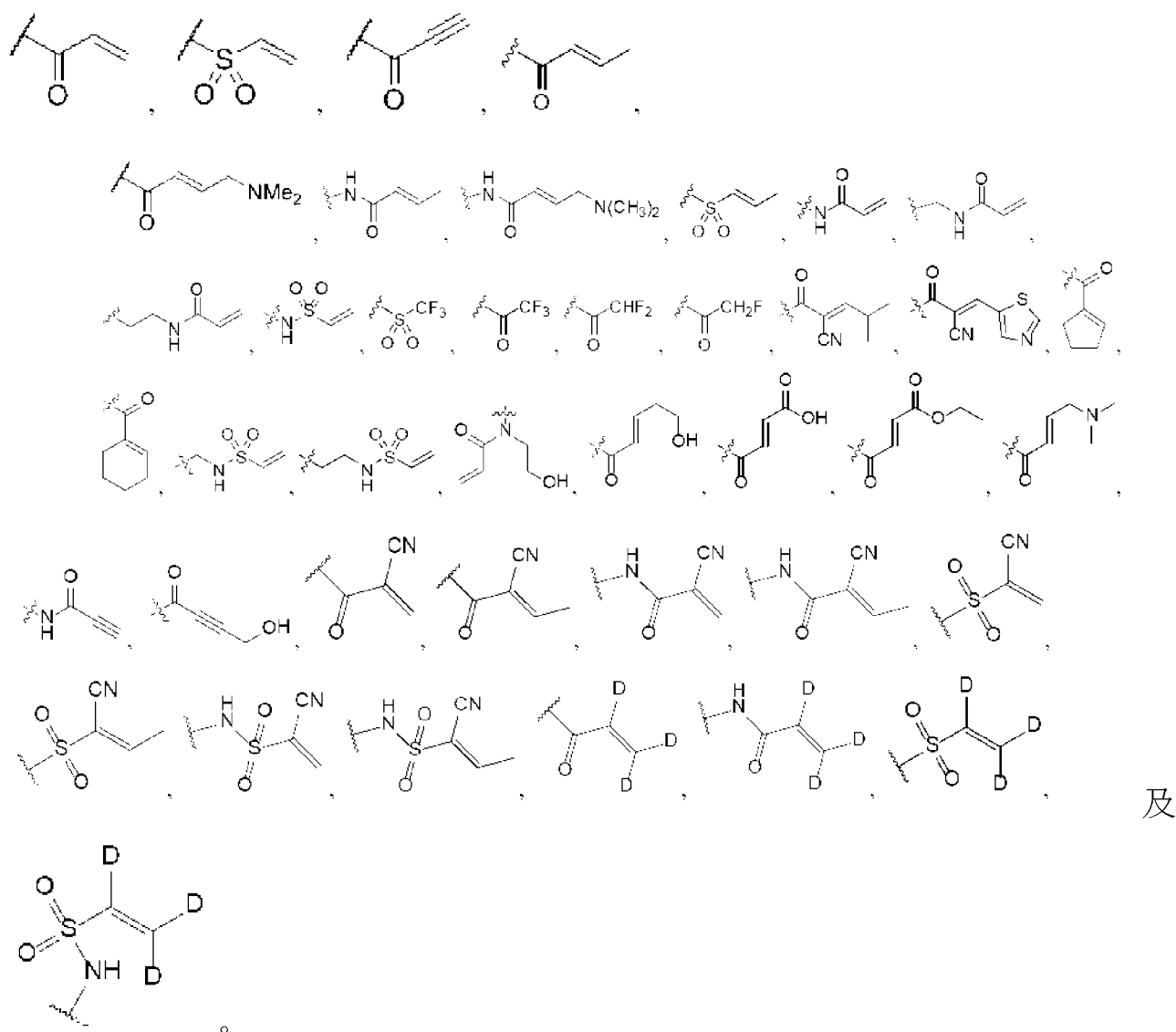
其中 C_{3-10} 碳環及3至10員雜環各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

在一些實施例中， R^{22} 係選自氫、 $-CN$ ；及 C_{1-6} 烷基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 及 $-N(R^{20})_2$ 。

在一些實施例中， R^{22} 及 R^{23} 與其附接之碳原子一起形成5-、6-或7員碳環。

在一些實施例中， R^{24} 係選自氫及視情況經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 及 $-CN$ 。

在 一 些 實 施 例 中 ， R^{21} 係 選 自



本文涵蓋上文針對各種變量所述之基團之任何組合。在整個說明書中，基團及其取代基可經選擇以提供穩定部分及化合物。

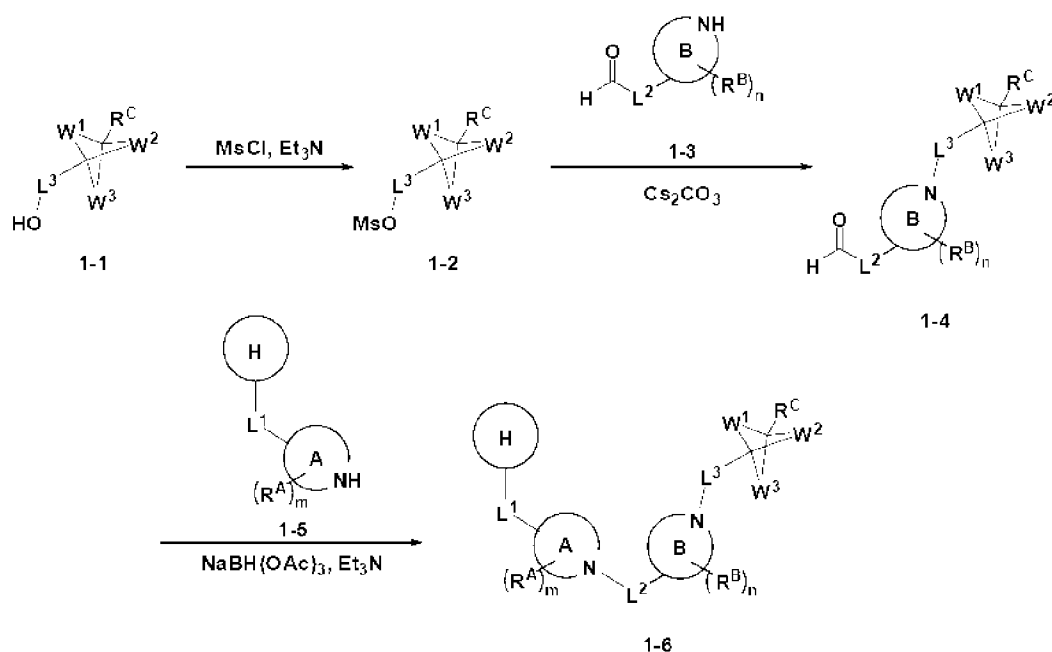
本文所述之化學實體可根據本文中之一或多個闡釋性方案及/或業內已知之技術來合成。本文所用材料有市售或係藉由業內通常已知之合成方法來合成。該等方案並不限於實例中所列舉之化合物或任何特定取代基，其用於闡釋性目的。儘管在**方案1**及**實例1-6**中闡述並繪示各個步驟，但在一些情形下，步驟可以並非**方案1**及**實例1-6**中所示之次序之不同次序實施。可對該等合成反應方案進行各種修改且熟習此項技術者建議參照本申

請案中所含有之本揭示內容。每一方案中之編號或R基團無需對應於本文中之申請專利範圍或其他方案或表中者。

除非指明相反之情形，否則本文所述反應係在大氣壓下、通常在-10℃至200℃之溫度範圍內發生。此外，除非另外指明，否則反應時間及條件意欲適當，例如在約大氣壓下在約-10℃至約110℃之溫度範圍內在約1至約24小時之時段內發生；使反應運行過夜平均約16小時之時段。

一般而言，本揭示內容之化合物可藉由以下反應方案來製備：

方案1

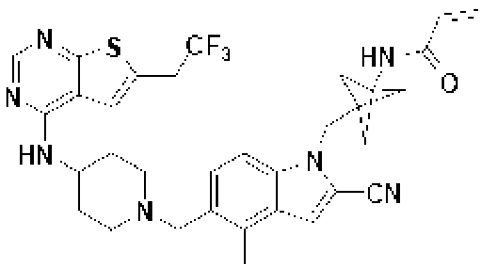
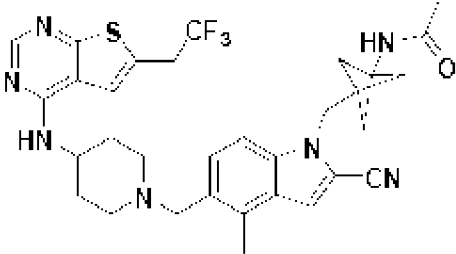
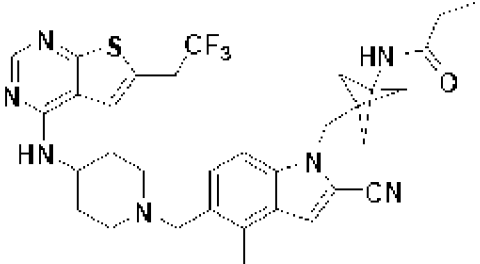
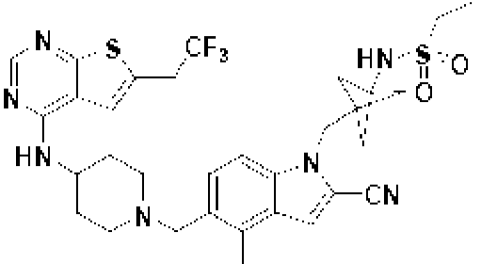
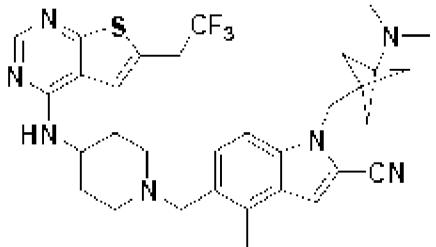


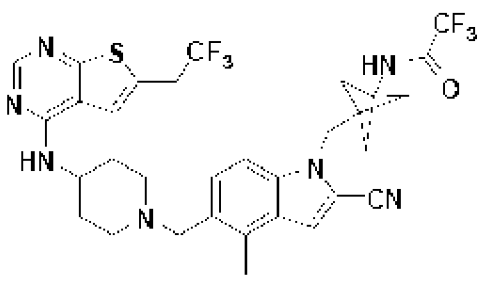
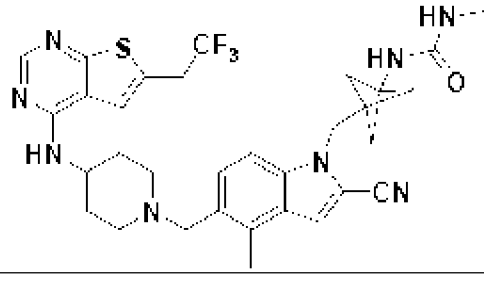
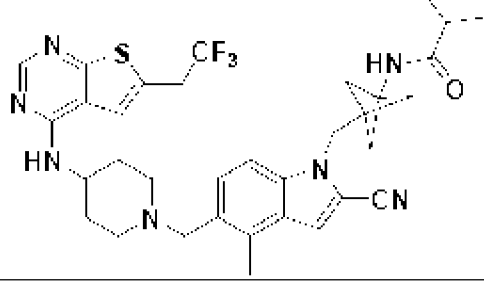
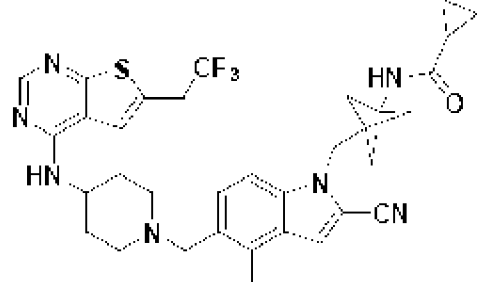
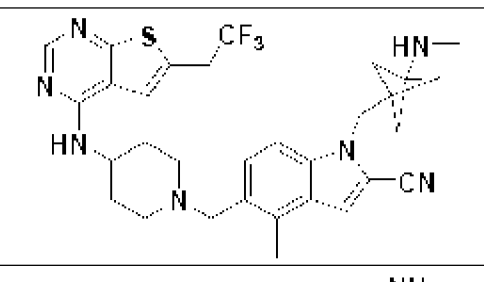
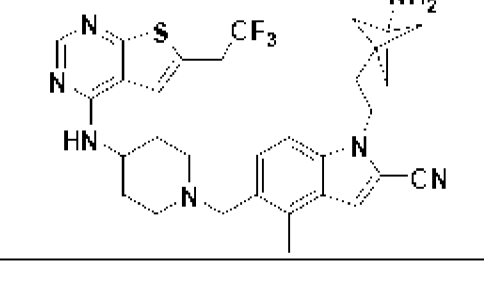
在一些實施例中，式**1-6**化合物可根據**方案1**來製備。舉例而言，可向醇**1-1**及三乙胺之溶液中添加甲磺醯氯以得到甲磺酸鹽**1-2**。向 Cs_2CO_3 及胺**1-3**中之溶液中添加甲磺酸鹽**1-2**可提供式**1-4**化合物。醛**1-4**與胺**1-5**之偶合可在適宜還原劑(例如 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)存在下進行，以產生式**1-6**化合物。

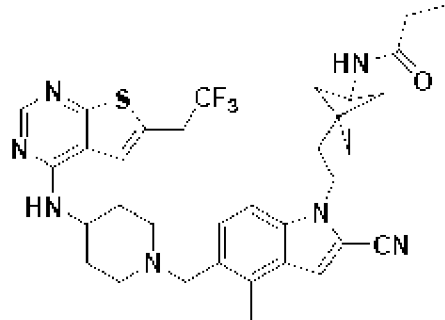
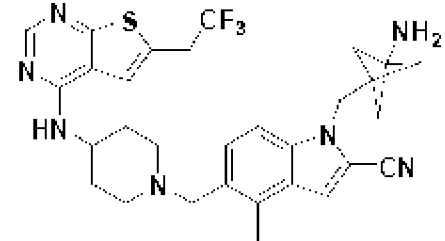
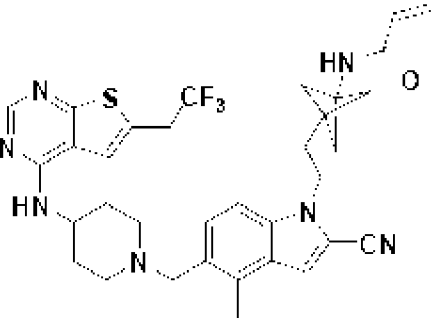
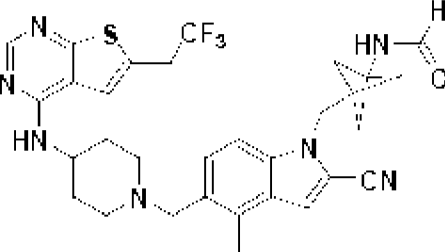
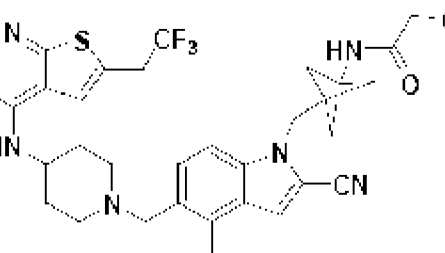
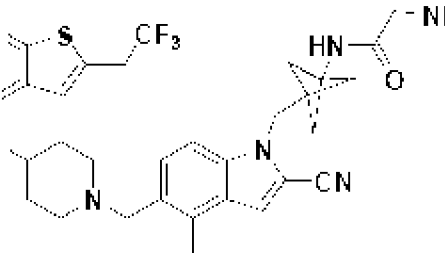
在一些實施例中，本發明化合物(例如**表1**中給出之式之化合物)係根據**方案1**、實例**1-6**中概述之一般途徑中之一者或藉由業內通常已知之方法

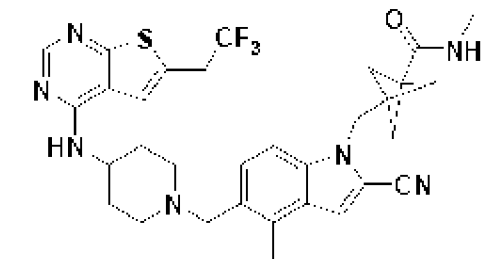
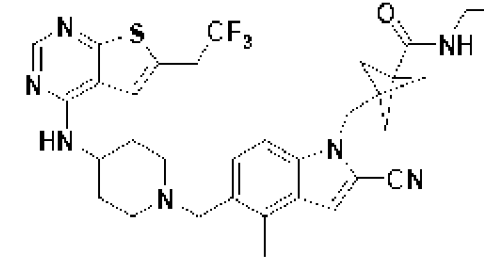
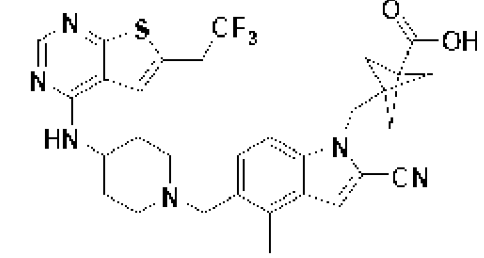
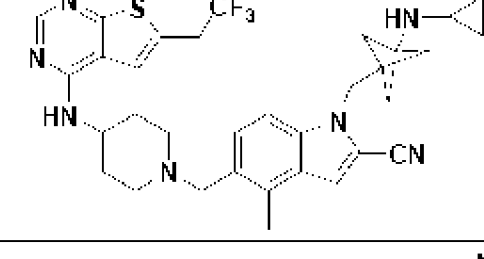
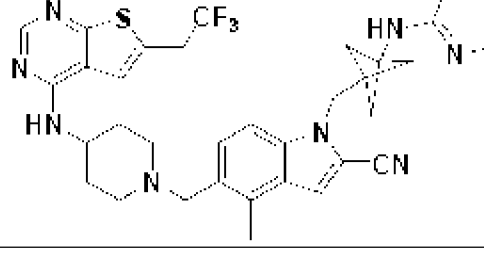
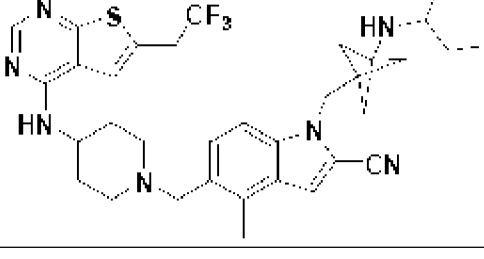
來合成。在一些實施例中，實例性化合物可包括(但不限於)選自**表1**之化合物或其鹽。

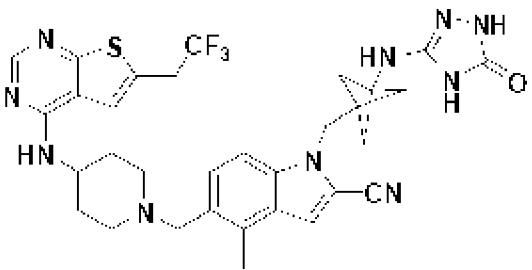
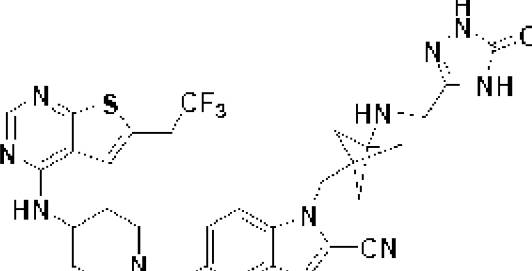
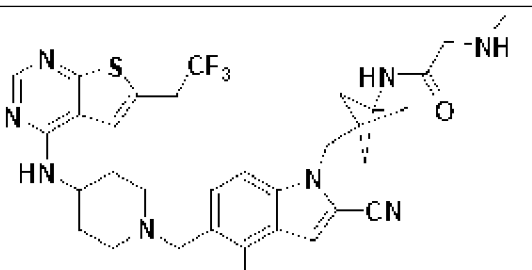
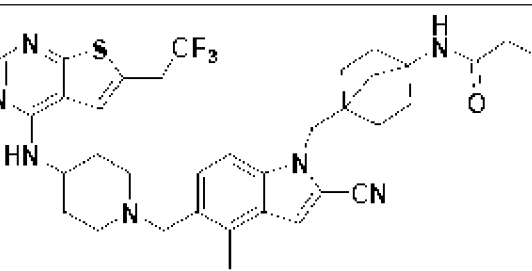
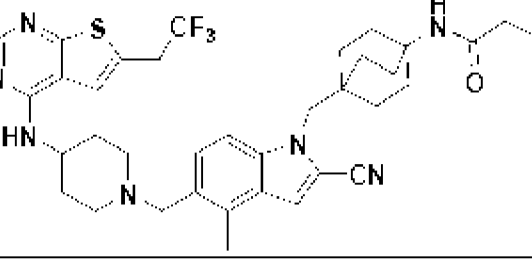
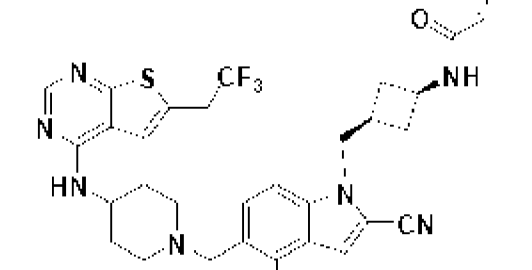
表1

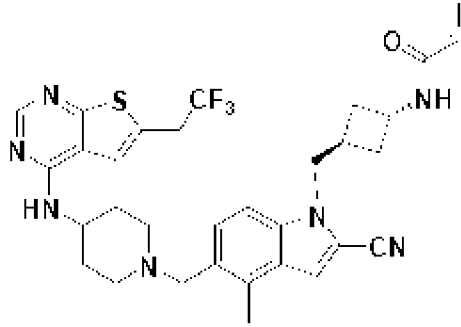
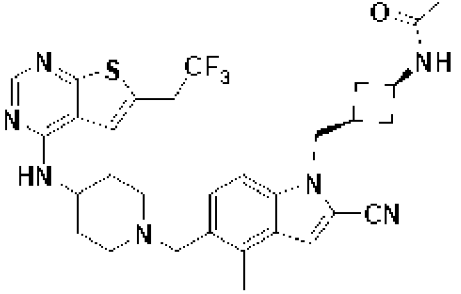
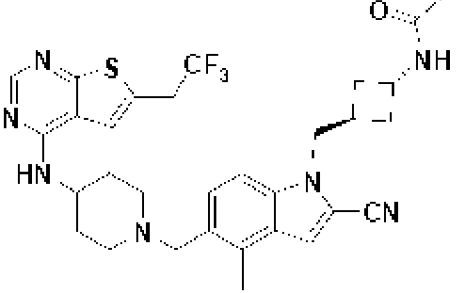
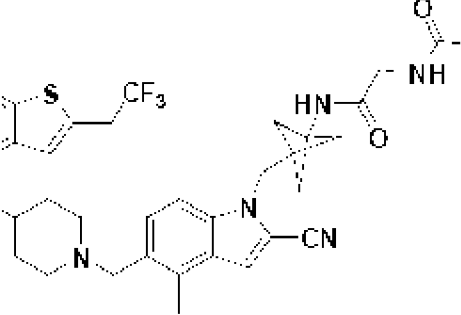
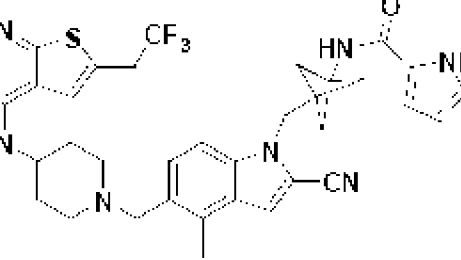
編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
1		633.73	634.45 [M+H] ⁺
2		621.72	622.40 [M+H] ⁺
3		635.75	636.45 [M+H] ⁺
4		671.8	672.45 [M+H] ⁺
5		607.74	608.55 [M+H] ⁺

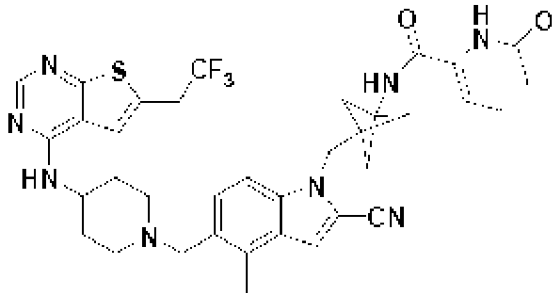
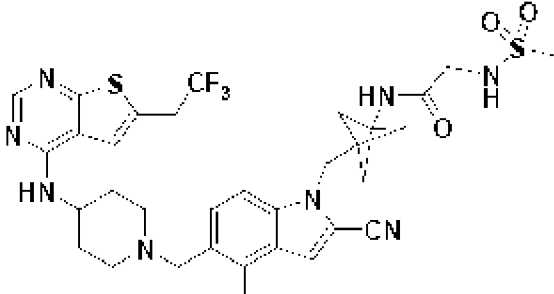
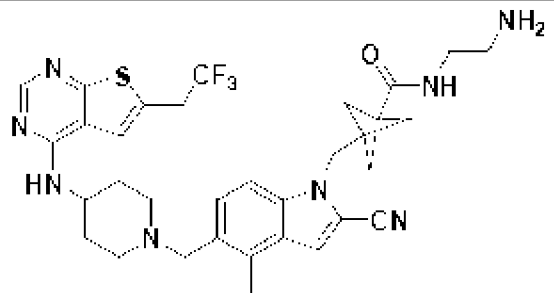
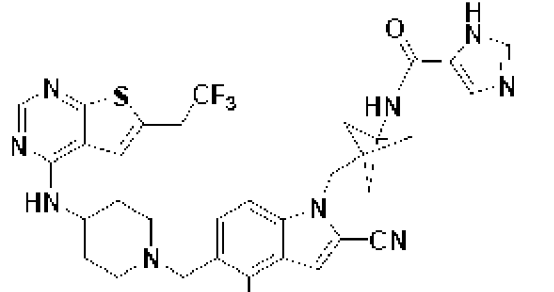
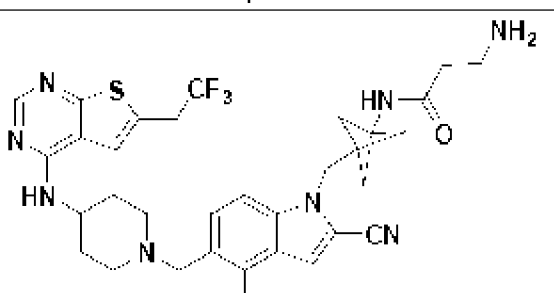
編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
6		675.69	676.40 [M+H] ⁺
7		636.73	637.30 [M+H] ⁺
8		649.77	650.30 [M+H] ⁺
9		647.76	648.30 [M+H] ⁺
10		593.71	594.30 [M+H] ⁺
11		593.71	594.35 [M+H] ⁺

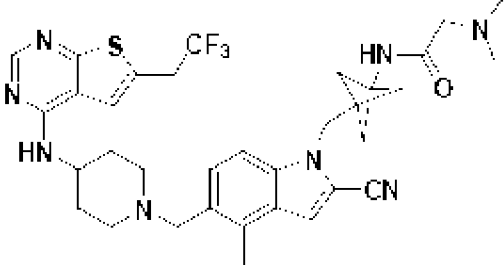
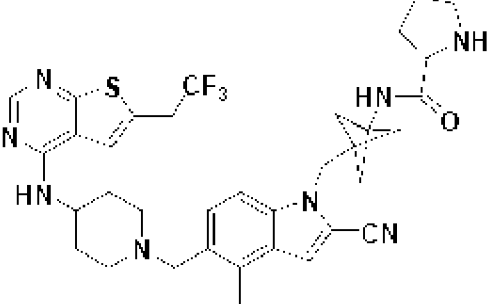
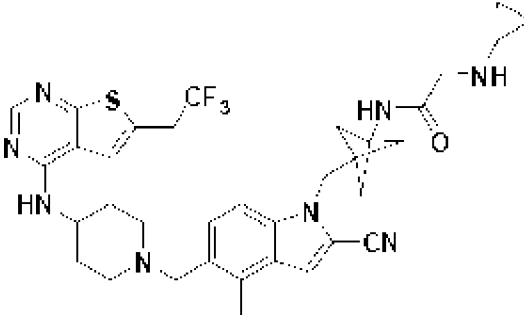
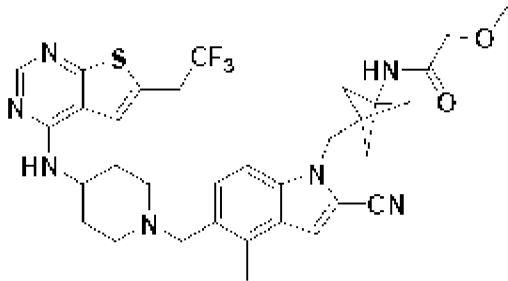
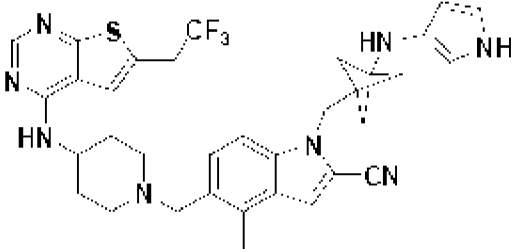
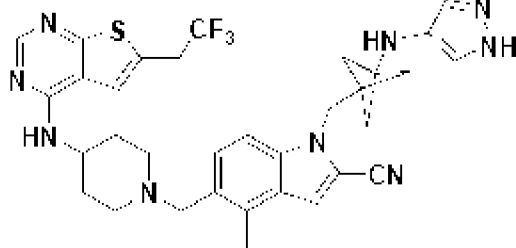
編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
12		649.77	650.35 [M+H] ⁺
13		579.68	580.25 [M+H] ⁺
14		647.76	648.35 [M+H] ⁺
15		607.69	608.30 [M+H] ⁺
16		637.72	638.30 [M+H] ⁺
17		636.73	637.30 [M+H] ⁺

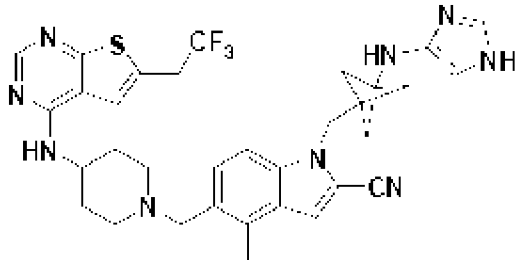
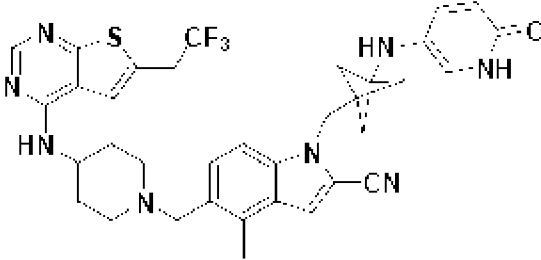
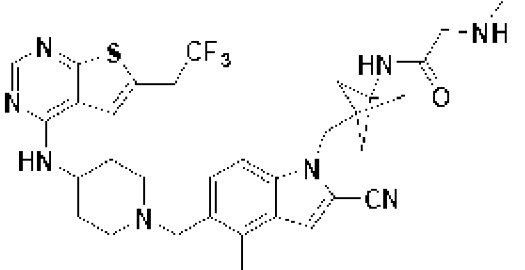
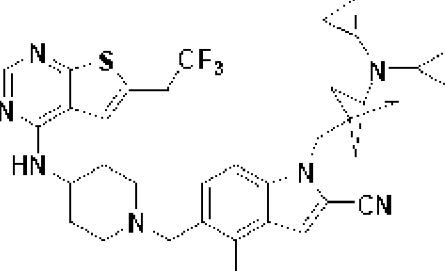
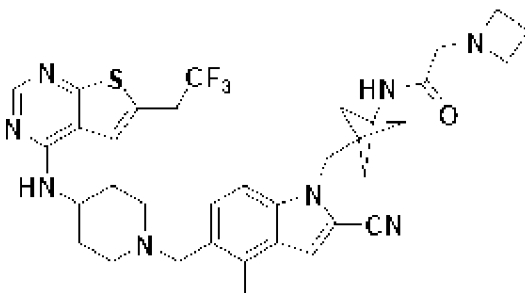
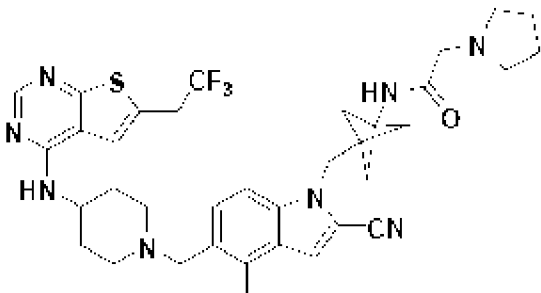
編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
18		621.72	622.35 [M+H] ⁺
19			
20		608.68	609.20 [M+H] ⁺
21			
22			
23			

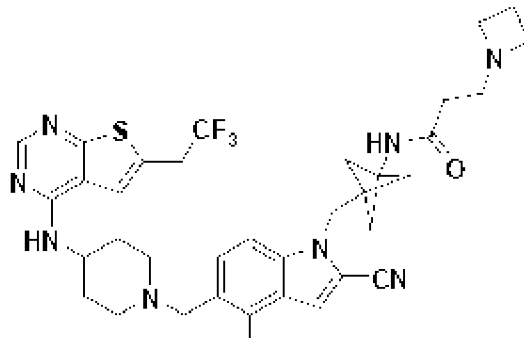
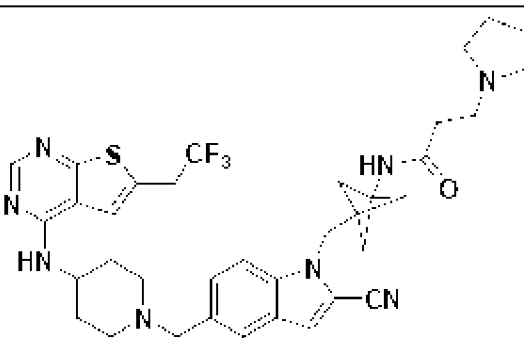
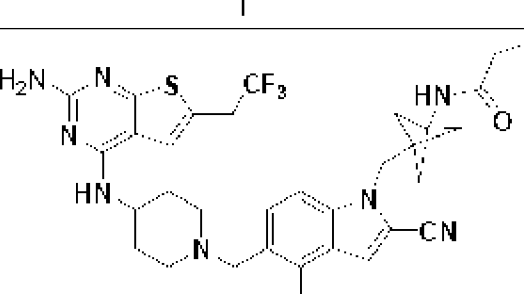
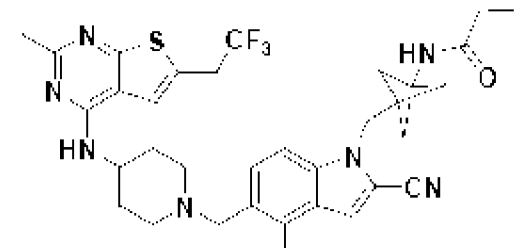
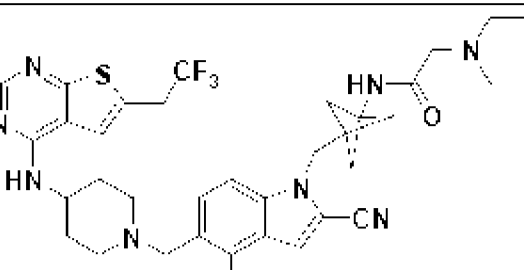
編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
24			
25			
26			
27			
28			
29		621.72	622.40 [M+H] ⁺

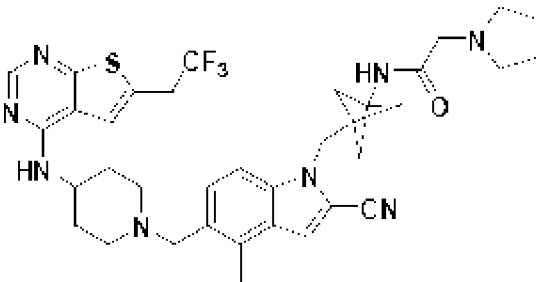
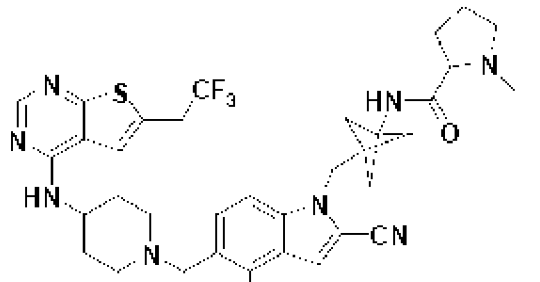
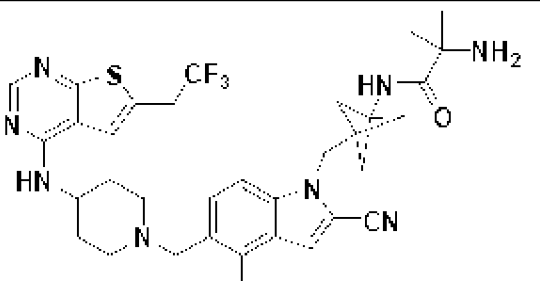
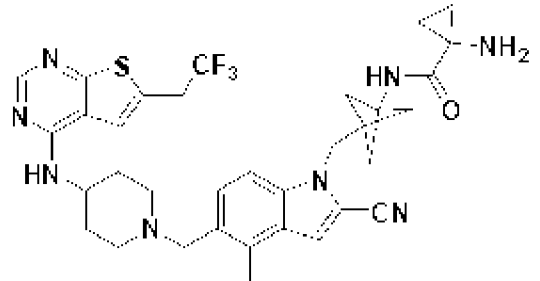
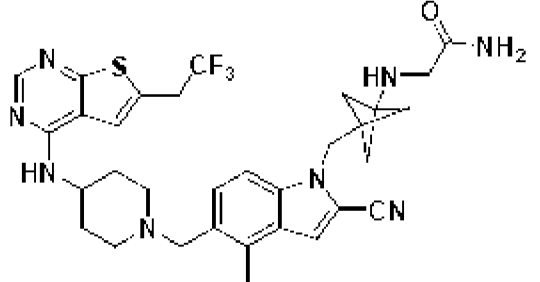
編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
30		621.72	622.40 [M+H] ⁺
31		609.71	610.40 [M+H] ⁺
32		609.71	610.40 [M+H] ⁺
33		664.74	665.55 [M+H] ⁺
34		672.77	673.45 [M+H] ⁺

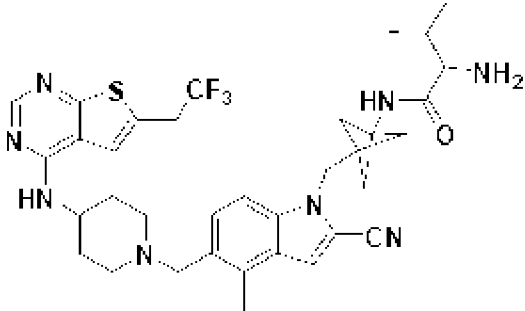
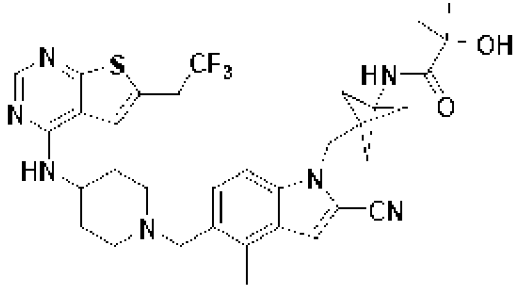
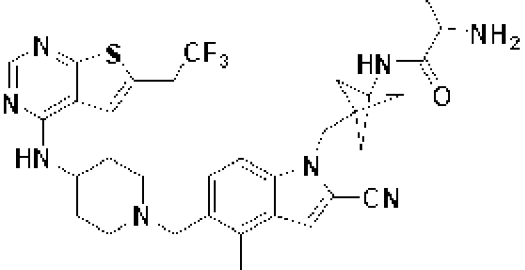
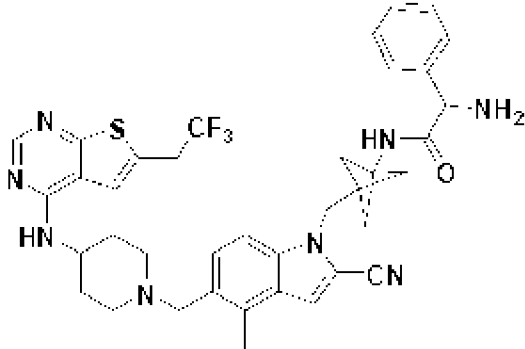
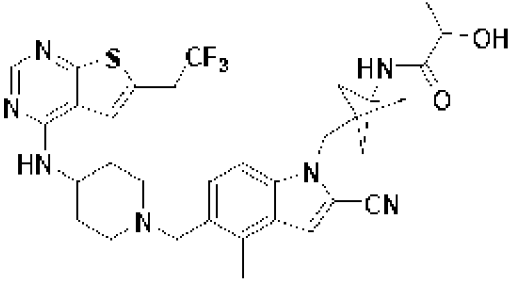
編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
35		700.78	699.45 [M-H] ⁻
36		714.82	715.40 [M+H] ⁺
37		650.76	651.45 [M+H] ⁺
38		673.75	674.35 [M+H] ⁺
39		650.76	651.25 [M+H] ⁺

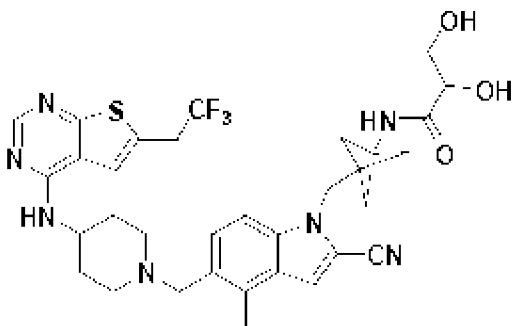
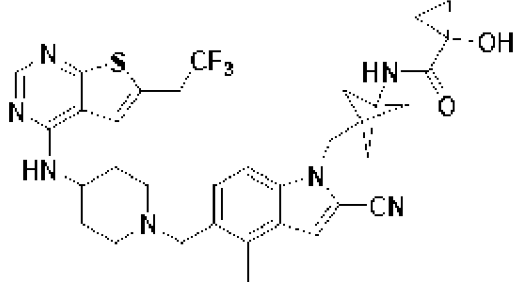
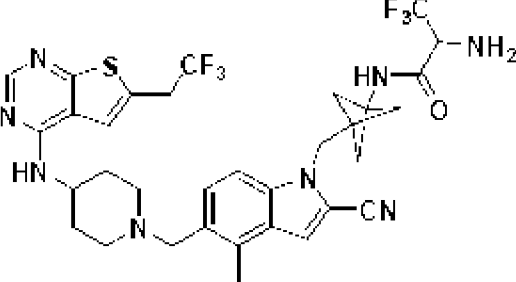
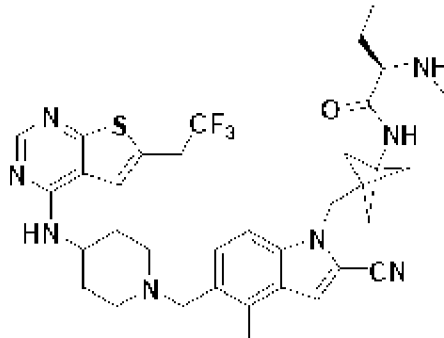
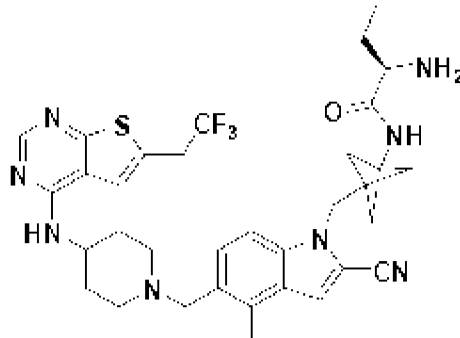
編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
40		664.29	665.35 [M+H] ⁺
41		676.29	677.45 [M+H] ⁺
42		676.29	677.40 [M+H] ⁺
43		651.26	652.30 [M+H] ⁺
44			
45			

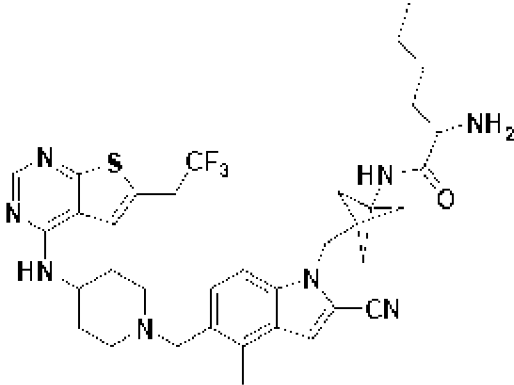
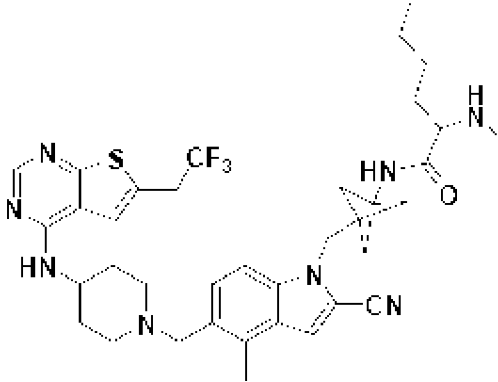
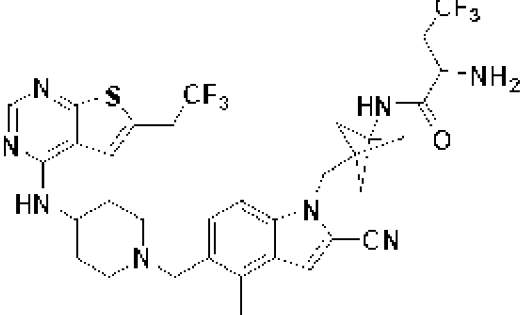
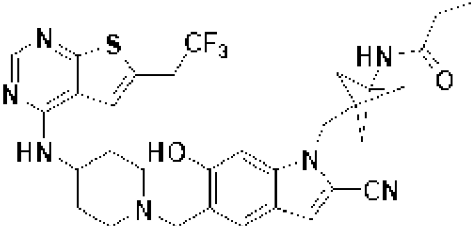
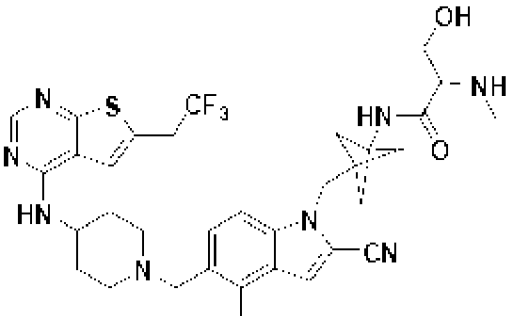
編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
46			
47			
48		650.28	651.40 [M+H] ⁺
49		659.30	660.30 [M+H] ⁺
50			
51			

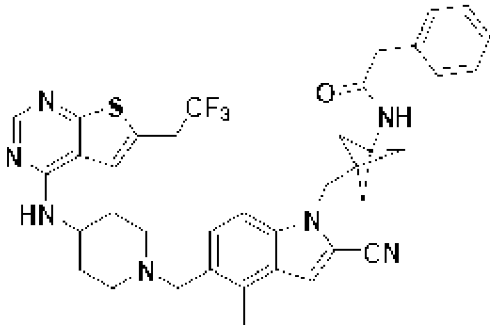
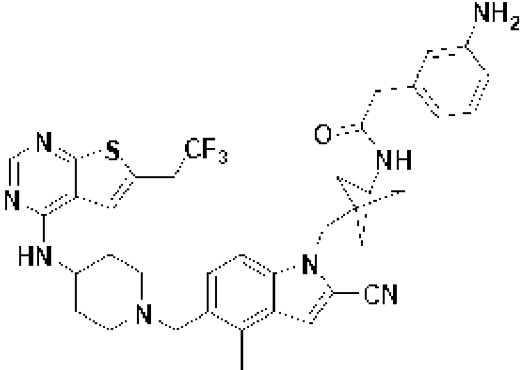
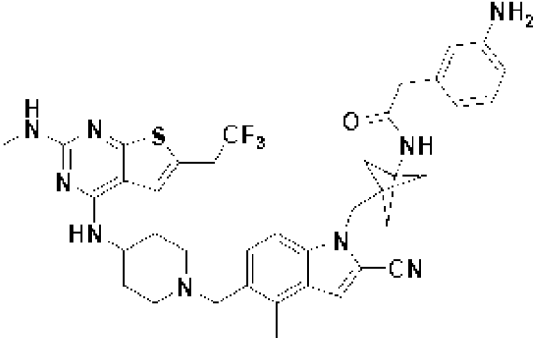
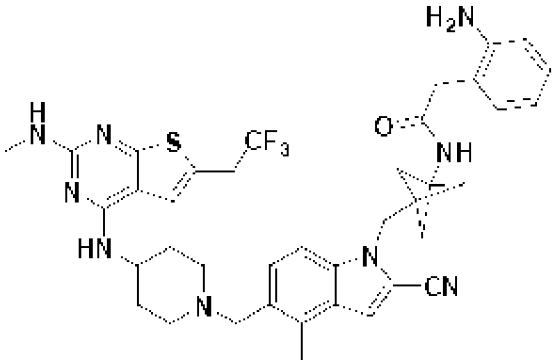
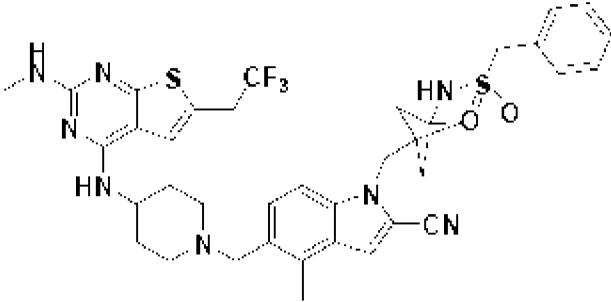
編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
52			
53			
54		650.28	651.25 [M+H] ⁺
55		649.28	650.45 [M+H] ⁺
56		706.30	707.45 [M+H] ⁺

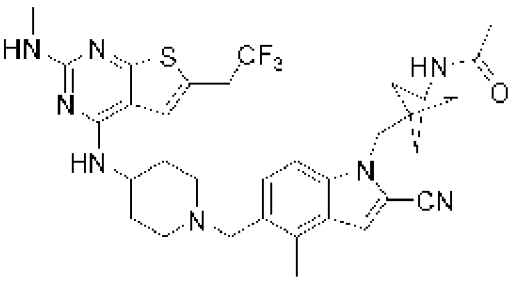
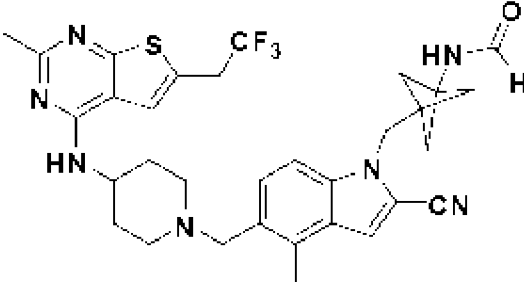
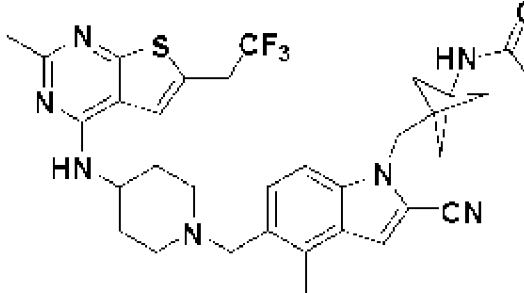
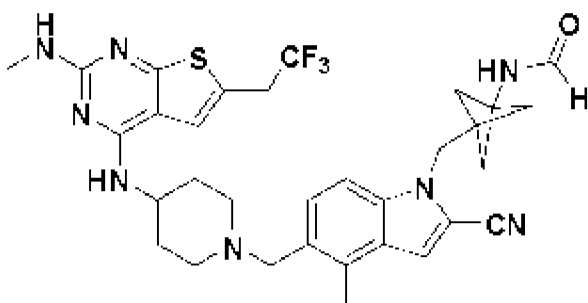
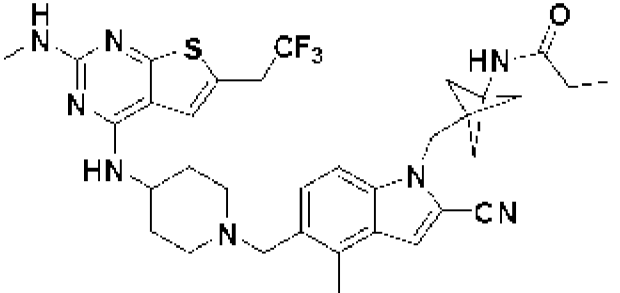
編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
57		690.31	691.50 [M+H] ⁺
58		690.31	691.50 [M+H] ⁺
59		664.29	665.45 [M+H] ⁺
60		662.28	663.40 [M+H] ⁺
61		636.26	637.40 [M+H] ⁺

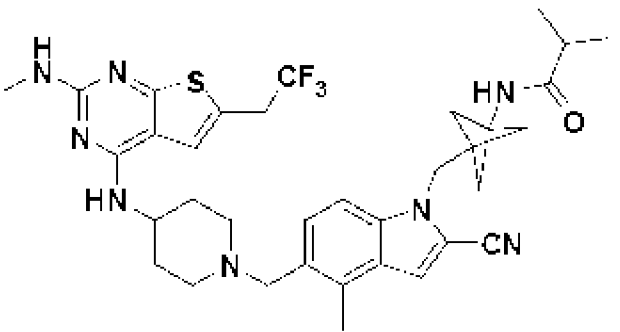
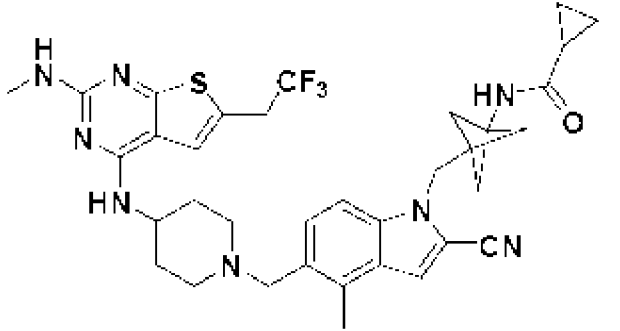
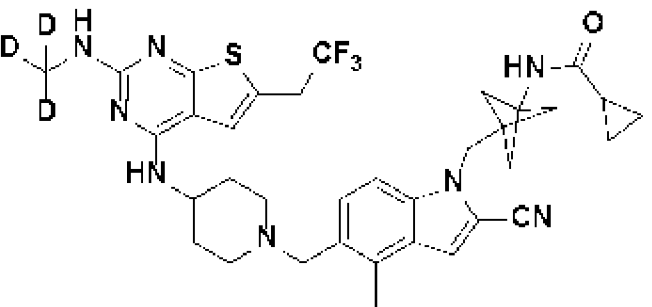
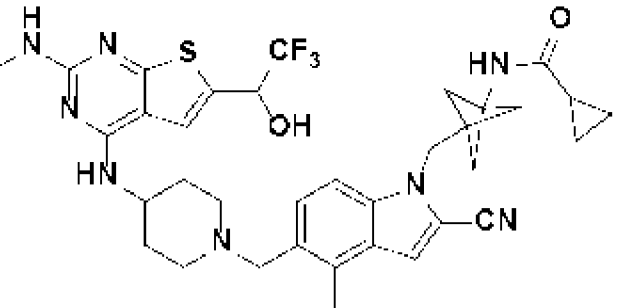
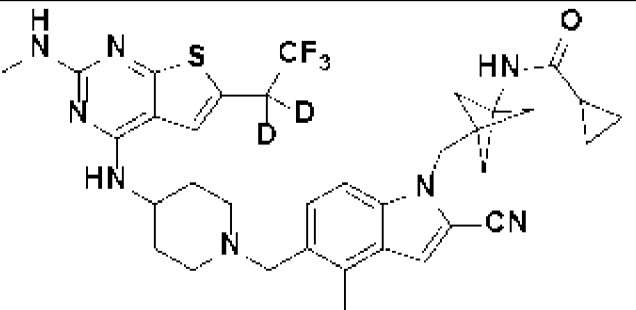
編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
62		678.31	679.45 [M+H] ⁺
63		665.28	666.40 [M+H] ⁺
64		650.28	651.40 [M+H] ⁺
65		712.29	713.45 [M+H] ⁺
66		651.26	652.35 [M+H] ⁺

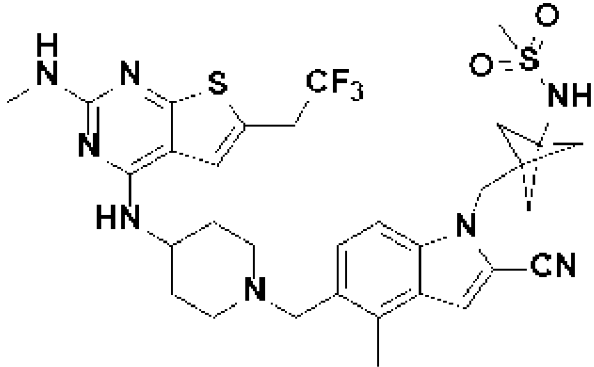
編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
67		667.26	668.35 [M+H] ⁺
68		663.26	664.45 [M+H] ⁺
69		704.25	705.40 [M+H] ⁺
70		678.31	679.3 [M+H] ⁺
71		664.29	665.2 [M+H] ⁺

編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
72		692.32	693.3302
73		706.34	707.3461
74		718.26	719.40 [M+H] ⁺
75		637.24	638.35 [M+H] ⁺
76		680.29	681.3 [M+H] ⁺

編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
77		697.28	698.2879
78		712.29	713.2988
79		741.32	742.3 [M+H] ⁺
80		741.32	742.3 [M+H] ⁺
81		762.27	

編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
82		650.28	651.45 [M+H] ⁺
83		621.25	622.26 [M+H] ⁺
84		635.27	636.27 [M+H] ⁺
85		636.26	637.27 [M+H] ⁺
86		664.29	665.30 [M+H] ⁺

編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
87			
88			
89			
90			
91			

編號	結構	MW (計算值)	m/z (實驗值)
92			

醫藥組合物

本發明之組合物及方法可用於治療有需要之個體。在某些實施例中，個體係哺乳動物，例如人類或非人類哺乳動物。在投與動物(例如人類)時，組合物或化合物較佳係以包含(例如)式(I)化合物或鹽及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物形式投與。

在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於經口投與。在其他實施例中，醫藥組合物經調配用於注射。在其他實施例中，醫藥組合物包含如本文揭示之化合物及其他治療劑(例如，抗癌劑)。下文闡述該等治療劑之非限制性實例。

適宜投與途徑包括(但不限於)經口、靜脈內、直腸、氣溶膠、非經腸、眼部、肺、經黏膜、經皮、陰道、耳、鼻及局部投與。另外，僅舉例而言，非經腸遞送包括肌內、皮下、靜脈內、髓內注射以及鞘內、直接心室內、腹膜腔內、淋巴內及鼻內注射。

在某些實施例中，式(I)化合物或鹽之組合物係以局部而非全身方式經由(例如)將化合物直接注射至器官中、經常以儲積製劑或持續釋放調配物形式投與。在具體實施例中，長效調配物係藉由植入(例如皮下或肌內)或藉由肌內注射投與。此外，在其他實施例中，式(I)化合物或鹽係以靶向藥物遞送系統(例如，以塗佈有器官特異性抗體之脂質體)遞送。在該等

實施例中，使脂質體靶向器官並由其選擇性地吸收。在又一些實施例中，組合物係以快速釋放調配物形式、以延遲釋放調配物形式或以即刻釋放調配物形式提供。在其他實施例中，組合物係局部投與。

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可在寬劑量範圍內有效。舉例而言，在一些實施例中，在成年人類之治療中，0.01至1000 mg/天、0.5至100 mg/天、1至50 mg/天及5至40 mg/天之劑量係可使用之劑量之實例。精確劑量將端視投與途徑、投與化合物之形式、欲治療之個體、欲治療之個體之體重及主治醫師之偏好及經驗而定。

在一些實施例中，式(I)化合物或鹽係以單一劑量投與。通常，該投與將藉由注射(例如靜脈內注射)以快速引入藥劑。然而，若適當，使用其他途徑。在一些實施例中，式(I)化合物或鹽之單一劑量用於治療急性病況。

在一些實施例中，式(I)化合物或鹽係以多個劑量投與。在一些實施例中，劑量係約每天一次、兩次、三次、四次、五次、六次或六次以上。在其他實施例中，劑量係約每月一次、每兩週一次、每週一次或每隔一天一次。在另一實施例中，式(I)化合物或鹽及另一藥劑係每天一次至約每天6次一起投與。在另一實施例中，式(I)化合物或鹽及藥劑之投與繼續少於約7天。在另一實施例中，投與繼續超過約6天、超過約10天、超過約14天、超過約28天、超過約2個月、超過約6個月或一年或更長時間。在一些情形下，只要需要，即達成並維持連續投藥。

只要需要，即可繼續式(I)化合物或鹽之投與。在一些實施例中，本揭示內容之化合物投與超過1天、超過2天、超過3天、超過4天、超過5天、超過6天、超過7天、超過14天或超過28天。在一些實施例中，本揭

示內容之化合物投與28天或更少、14天或更少、7天或更少、6天或更少、5天或更少、4天或更少、3天或更少、2天或更少、或1天或其部分。在一些實施例中，在持續基礎上，長期投與式(I)化合物或鹽用於(例如)治療慢性效應。

在一些實施例中，式(I)化合物或鹽係以劑量投與。業內已知由於化合物藥物動力學之個體間變化，需要投藥方案之個體化用於最佳療法。可鑒於本發明藉由常規實驗發現式(I)化合物或鹽之投藥。

在一些實施例中，將式(I)化合物或鹽調配成醫藥組合物。在具體實施例中，醫藥組合物係以習用方式使用一或多種生理上可接受之載劑加以調配，該等載劑包含有助於將活性化合物處理成可在醫藥上使用之製劑的賦形劑及助劑。合適調配物端視所選投與途徑而定。若適宜，可使用任何醫藥上可接受之技術、載劑及賦形劑來調配本文所述醫藥組合物：The Science and Practice of Pharmacy, 第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A.及Lachman, L.編輯，Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第17版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

本文提供包含式(I)化合物或鹽及醫藥上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑之醫藥組合物。在某些實施例中，所述化合物或鹽係以式(I)化合物或鹽與其他活性成份混合之醫藥組合物形式作為組合療法投與。本文涵蓋下文及貫穿本揭示內容之組合治療部分中所述活性成份的所有組合。在具體實施例中，醫藥組合物包括一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之

鹽。

如本文所用醫藥組合物係指式(I)化合物或鹽與其他戶型組份(例如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑)之混合物。在某些實施例中，醫藥組合物有助於向生物體投與化合物。在一些實施例中，實踐本文提供之治療或使用之方法，將治療有效量之式(I)化合物或鹽於醫藥組合物中投與患有欲治療之疾病、病症或醫學病況之哺乳動物。在具體實施例中，哺乳動物係人類。在某些實施例中，治療有效量會端視疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、所用化合物之效能及其他因素而變化。式(I)化合物或鹽可單獨或與一或多種作為混合物之組份之治療劑組合形式使用。

在一個實施例中，將式(I)化合物或鹽調配於水溶液中。在具體實施例中，水溶液係選自(僅舉例而言)生理上相容之緩衝液，例如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理鹽水緩衝液。在其他實施例中，式(I)化合物或鹽經調配用於經黏膜投與。在具體實施例中，經黏膜調配物包括對於欲透過屏障適宜之滲透劑。在其中式(I)化合物或鹽經調配用於其他非經腸注射之其他實施例中，適當調配物包括水溶液或非水溶液。在具體實施例中，該等溶液包括生理上相容之緩衝液及/或賦形劑。

在另一實施例中，式(I)化合物或鹽經調配用於經口投與。式(I)化合物或鹽可藉由組合活性化合物與(例如)醫藥上可接受之載劑或賦形劑來調配。在各實施例中，以經口劑型調配式(I)化合物或鹽，該等劑型包括(僅舉例而言)錠劑、粉劑、丸劑、糖衣錠、膠囊、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液及諸如此類。

在某些實施例中，經口使用之醫藥製劑係藉由以下獲得：將一或多種固體賦形劑與式(I)化合物或鹽混合，視情況研磨所得混合物，且若需要在添加適宜助劑後處理顆粒混合物以獲得錠劑或糖衣錠核心。具體而言，適宜賦形劑係填充劑，例如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑，例如，玉米澱粉、小麥澱粉、水稻澱粉、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；或其他賦形劑，例如聚乙烷基吡咯啉酮(PVP或聚維酮(povidone))或磷酸鈣。在具體實施例中，視情況添加崩解劑。崩解劑包括(僅舉例而言)交聯之交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烷基吡咯啉酮、瓊脂、或海藻酸或其鹽(例如海藻酸鈉)。

在一個實施例中，提供具有一或多個適宜塗層之劑型，例如糖衣錠核心及錠劑。在具體實施例中，使用濃糖溶液來塗佈劑型。糖溶液視情況含其他組份，例如僅舉例而言，阿拉伯膠、滑石粉、聚乙烷基吡咯啉酮、卡波普(carbopol)凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆料溶液及適宜有機溶劑或溶劑混合物。亦視情況將染料及/或顏料添加至塗層中以用於鑑別目的。另外，視情況使用染料及/或顏料來表徵活性化合物劑量之不同組合。

在某些實施例中，將治療有效量之式(I)化合物或鹽調配成其他經口劑型。經口劑型包括由明膠製成之配合推入膠囊以及由明膠及增塑劑(例如甘油或山梨醇)製成之軟質密封膠囊。在具體實施例中，配合推入膠囊含有與一或多種填充劑混合之活性成份。填充劑包括(僅舉例而言)乳糖、黏合劑(例如澱粉)及/或潤滑劑(例如滑石粉或硬脂酸鎂)及視情況穩定劑。在其他實施例中，軟質膠囊含有一或多種溶解或懸浮於適宜液體中之活性

化合物。適宜液體包括(僅舉例而言)一或多種脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。另外，視情況添加穩定劑。

在其他實施例中，治療有效量之式(I)化合物或鹽經調配用於經頰或舌下投與。適用於經頰或舌下投與之調配物包括(僅舉例而言)錠劑、菱形錠劑或凝膠。在其他實施例中，式(I)化合物或鹽經調配用於非經腸投與，包括適於濃注注射或連續輸注之調配物。在具體實施例中，注射用調配物係以單位劑型(例如，以安瓿)或以多劑量容器提供。視情況將防腐劑添加至注射調配物中。在其他實施例中，醫藥組合物係以適用於非經腸注射之形式作為無菌懸浮液、溶液或乳液在油性或水性媒劑中調配。非經腸注射調配物視情況含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑等調配劑。在具體實施例中，用於非經腸投與之醫藥調配物包括呈水溶性形式之活性化合物的水溶液。在其他實施例中，式(I)化合物或鹽之懸浮液製備為適當油性注射懸浮液。適宜用於本文所述醫藥組合物之親脂性溶劑或媒劑包括(僅舉例而言)脂肪油(例如芝麻油)或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或甘油三酸酯)或脂質體。在某些具體實施例中，水性注射懸浮液含有增加懸浮液黏度之物質，例如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或葡聚糖。視情況，懸浮液含有適宜穩定劑或增加化合物溶解性之試劑以允許製備高度濃縮溶液。在某些實施例中，活性劑係呈粉劑形式，以便在使用前用適宜媒劑(例如無菌無熱原水)構造。

在其他實施例中，式(I)化合物或鹽係局部投與。可將式(I)化合物或鹽調配成多種可局部投與組合物，例如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、膏劑、藥棒、香膏、乳霜或軟膏。該等醫藥組合物視情況含有增溶劑、穩定劑、增滲劑、緩衝劑及防腐劑。

在其他實施例中，式(I)化合物或鹽經調配用於經皮投與。經皮調配物可採用經皮遞送裝置及經皮遞送貼劑且可為親脂乳液或經緩衝水溶液，溶解及/或分散於聚合物或黏合劑中。在各種實施例中，該等貼劑經構造用於連續、脈動或按需遞送醫藥試劑。在其他實施例中，式(I)化合物或鹽之經皮遞送係藉助離子電滲療法貼劑及諸如此類來完成。在某些實施例中，經皮貼劑提供式(I)化合物或鹽之控制遞送。在具體實施例中，藉由使用速率控制膜或藉由將化合物捕獲於聚合物基質或凝膠中來減慢吸收速率。在替代實施例中，使用吸收增強劑增加吸收。吸收增強劑或載劑包括有助於穿過皮膚之可吸收之醫藥上可接受的溶劑。舉例而言，在一個實施例中，經皮裝置呈繃帶形式，其包含背襯部件、含有式(I)化合物或鹽(視情況具有載劑)之儲液器、視情況用於以受控且預定速率經長時期將化合物遞送至宿主皮膚之速率控制屏障以及將裝置固定至皮膚之構件。

在其他實施例中，式(I)化合物或鹽經調配用於藉由吸入投與。適於藉由吸入投與之各種形式包括(但不限於)氣溶膠、霧劑或粉劑。式(I)化合物或鹽之醫藥組合物便利地以自加壓包或噴霧器呈遞之氣溶膠噴霧劑形式來遞送，其中使用適宜推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適宜氣體)。在具體實施例中，藉由提供閥門遞送經計量量來確定加壓氣溶膠之劑量單位。在某些實施例中，用於吸入器或吹入器中之諸如(僅舉例而言)明膠等膠囊及彈射劑調配為含有式(I)化合物或鹽與適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)的粉劑混合物。

在其他實施例中，將式(I)化合物或鹽調配於直腸組合物中，例如灌腸劑、直腸凝膠、直腸發泡體、直腸氣溶膠、栓劑、膠狀栓劑或滯留灌腸劑，其含有習用栓劑基質(例如可可脂或其他甘油酯)以及合成聚合物(例

如聚乙烷基吡咯啉酮、PEG及諸如此類)。在栓劑形式之組合物中，首先熔化低熔點蠟(例如但不限於脂肪酸甘油酯視情況與可可脂組合之混合物)。

在某些實施例中，醫藥組合物係以任何習用方式使用一或多種生理上可接受之載劑加以調配，該等載劑包含有助於將活性化合物處理成可在醫藥上使用之製劑的賦形劑及助劑。合適調配物端視所選投與途徑而定。若適宜，可視情況使用任何醫藥上可接受之技術、載劑及賦形劑。以習用方式、僅舉例而言藉助習用混合、溶解、製粒、製糖衣錠、研碎、乳化、囊封、包封或壓縮過程製造包含式(I)化合物或鹽之醫藥組合物。

醫藥組合物包括至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑及在本文中有時稱作活性劑或成分之式(I)化合物或鹽。活性成份可呈游離酸或游離鹼形式或呈醫藥上可接受之鹽形式。另外，式(I)化合物或鹽可與醫藥上可接受之溶劑(例如水及乙醇)呈非溶劑化或溶劑化形式。另外，醫藥組合物視情況包括其他醫學或醫藥劑、載劑、佐劑(例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑)、溶液促進劑、調節滲透壓之鹽、緩衝液及/或其他在治療上有價值之物質。

製備包含式(I)化合物或鹽之組合物的方法包括用一或多種惰性、醫藥上可接受之賦形劑或載劑調配該等化合物以形成固體、半固體或液體。固體組合物包括(但不限於)粉劑、錠劑、可分散顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。液體組合物包括溶解有化合物之溶液、包含化合物之乳液、或含有包含式(I)化合物或鹽之脂質體、膠束或奈米粒子的溶液。半固體組合物包括(但不限於)凝膠、懸浮液及乳膏。式(I)化合物或鹽之醫藥組合物的形式包括液體溶液或懸浮液、適於在使用之前溶解或懸浮於液體中或呈乳液形

式的固體形式。該等組合物亦視情況含有微量非毒性輔助物質，例如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑等等。

在一些實施例中，包含式(I)化合物或鹽之醫藥組合物採取液體形式，其中藥劑存於溶液、懸浮液或二者中。通常在作為溶液或懸浮液投與組合物時，第一部分藥劑存於溶液中並且第二部分藥劑以顆粒形式存於液體基質中的懸浮液中。在一些實施例中，液體組合物包括凝膠調配物。在其他實施例中，液體組合物係水性組合物。

在某些實施例中藥水性懸浮液含有一或多種作為懸浮劑之聚合物。聚合物包括水溶性聚合物(例如纖維素聚合物，例如羥丙基甲基纖維素)及水不溶性聚合物(例如含羧基之交聯聚合物)。本文所述某些醫藥組合物包含黏膜黏著聚合物，其選自(例如)羧甲基纖維素、卡波姆(carbomer) (丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸鈉及葡聚糖。

醫藥組合物亦視情況包括有助於本文所述化合物溶解之增溶劑。術語「增溶劑」通常包括導致形成藥劑之膠粒溶液或真溶液的試劑。某些可接受之非離子型表面活性劑(例如聚山梨醇酯80)用作增溶劑，如可為眼科上可接受之二醇、聚二醇，例如聚乙二醇400及二醇醚。

醫藥組合物視情況包括一或多種pH調節劑或緩衝劑，其包括酸，例如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及氫氯酸；鹼，例如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉及參-羥基甲基胺基甲烷；及緩衝劑，例如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。以將組合物之pH維持在可接受範圍內所需之量包括該等酸、鹼及緩衝劑。

另外，有用之組合物亦視情況包括使組合物之滲透壓在可接受範圍

內所需的量之一或多種鹽。該等鹽包括彼等具有鈉、鉀或銨陽離子及氯、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子者；適宜鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

醫藥組合物視情況包括一或多種防腐劑以抑制微生物活性。適宜防腐劑包括含汞物質，例如硼酸苯汞及硫柳汞；穩定二氧化氯；及四級銨化合物，例如苄索氯銨(benzalkonium chloride)、十六烷基三甲基溴化銨及氯化十六烷基吡啶。

醫藥組合物可包括一或多種表面活性劑以增強物理穩定性或用於其他目的。適宜非離子型表面活性劑包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯及植物油，例如聚氧乙烯(60)氫化蓖麻油；及聚氧乙烯烷基醚及烷基苯基醚，例如辛苯醇醚10、辛苯醇醚40。

若需要，醫藥組合物可包括一或多種抗氧化劑以增強化學穩定性。適宜抗氧化劑包括(僅舉例而言)抗壞血酸及偏亞硫酸氫鈉。

在某些實施例中，水性懸浮液組合物包裝於單劑量不可反覆開合容器中。或者，使用多劑量可反覆開合容器，在此一情形下通常在組合物中包括防腐劑。

在某些實施例中，採用疏水醫藥化合物之遞送系統。脂質體及乳液係本文中有用之遞送媒劑或載劑的實例。在某些實施例中，亦採用有機溶劑，例如N-甲基吡咯啉酮。在其他實施例中，使用持續釋放系統(例如含有治療劑之固體疏水性聚合物的半透性基質)遞送式(I)化合物或鹽。本文中可使用各種持續釋放材料。在一些實施例中，持續釋放膠囊釋放化合物達幾週至超過100天。根據治療劑之化學性質及生物穩定性，採用另外的

蛋白質穩定策略。

在某些實施例中，本文所述調配物包含一或多種抗氧化劑、金屬螯合劑、含硫醇之化合物及/或其他一般穩定劑。該等穩定劑之實例包括(但不限於)：(a)約0.5%至約2% w/v之甘油、(b)約0.1%至約1% w/v之甲硫胺酸、(c)約0.1%至約2% w/v之單硫代甘油、(d)約1 mM至約10 mM之EDTA、(e)約0.01%至約2% w/v之抗壞血酸、(f) 0.003%至約0.02% w/v之聚山梨醇酯80、(g) 0.001%至約0.05% w/v之聚山梨醇酯20、(h)精胺酸、(i)肝素、(j)硫酸葡聚糖、(k)環糊精、(l)多硫酸戊聚糖酯及其他類肝素、(m)二價陽離子(例如鎂及鋅)或(n)其組合。

在一些實施例中，醫藥組合物中所提供之式(I)化合物或鹽之濃度以w/w、w/v或v/v計小於約：100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%。

在一些實施例中，醫藥組合物中提供之式(I)化合物或鹽之濃度以w/w、w/v或v/v計大於約：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、

14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、
12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、
10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、
8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、
5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、
3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、
1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、
0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、
0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、
0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、
0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%。

在一些實施例中，式(I)化合物或鹽之濃度範圍以w/w、w/v或v/v計
係約0.0001%至約50%、約0.001%至約40%、約0.01%至約30%、約
0.02%至約29%、約0.03%至約28%、約0.04%至約27%、約0.05%至約
26%、約0.06%至約25%、約0.07%至約24%、約0.08%至約23%、約
0.09%至約22%、約0.1%至約21%、約0.2%至約20%、約0.3%至約19%、
約0.4%至約18%、約0.5%至約17%、約0.6%至約16%、約0.7%至約
15%、約0.8%至約14%、約0.9%至約12%、約1%至約10%。

在一些實施例中，式(I)化合物或鹽之濃度範圍以w/w、w/v或v/v計
係約0.001%至約10%、約0.01%至約5%、約0.02%至約4.5%、約0.03%至
約4%、約0.04%至約3.5%、約0.05%至約3%、約0.06%至約2.5%、約
0.07%至約2%、約0.08%至約1.5%、約0.09%至約1%、約0.1%至約
0.9%。

在一些實施例中，式(I)化合物或鹽之量等於或小於約：10 g、9.5 g、9.0 g、8.5 g、8.0 g、7.5 g、7.0 g、6.5 g、6.0 g、5.5 g、5.0 g、4.5 g、4.0 g、3.5 g、3.0 g、2.5 g、2.0 g、1.5 g、1.0 g、0.95 g、0.9 g、0.85 g、0.8 g、0.75 g、0.7 g、0.65 g、0.6 g、0.55 g、0.5 g、0.45 g、0.4 g、0.35 g、0.3 g、0.25 g、0.2 g、0.15 g、0.1 g、0.09 g、0.08 g、0.07 g、0.06 g、0.05 g、0.04 g、0.03 g、0.02 g、0.01 g、0.009 g、0.008 g、0.007 g、0.006 g、0.005 g、0.004 g、0.003 g、0.002 g、0.001 g、0.0009 g、0.0008 g、0.0007 g、0.0006 g、0.0005 g、0.0004 g、0.0003 g、0.0002 g或0.0001 g。

在一些實施例中，式(I)化合物或鹽之量超過約：0.0001 g、0.0002 g、0.0003 g、0.0004 g、0.0005 g、0.0006 g、0.0007 g、0.0008 g、0.0009 g、0.001 g、0.0015 g、0.002 g、0.0025 g、0.003 g、0.0035 g、0.004 g、0.0045 g、0.005 g、0.0055 g、0.006 g、0.0065 g、0.007 g、0.0075 g、0.008 g、0.0085 g、0.009 g、0.0095 g、0.01 g、0.015 g、0.02 g、0.025 g、0.03 g、0.035 g、0.04 g、0.045 g、0.05 g、0.055 g、0.06 g、0.065 g、0.07 g、0.075 g、0.08 g、0.085 g、0.09 g、0.095 g、0.1 g、0.15 g、0.2 g、0.25 g、0.3 g、0.35 g、0.4 g、0.45 g、0.5 g、0.55 g、0.6 g、0.65 g、0.7 g、0.75 g、0.8 g、0.85 g、0.9 g、0.95 g、1 g、1.5 g、2 g、2.5 g、3 g、3.5 g、4 g、4.5 g、5 g、5.5 g、6 g、6.5 g、7 g、7.5 g、8 g、8.5 g、9 g、9.5 g或10 g。

在一些實施例中，本揭示內容之一或多種化合物之量在0.0001-10 g、0.0005-9 g、0.001-8 g、0.005-7 g、0.01-6 g、0.05-5 g、0.1-4 g、0.5-4 g或1-3 g範圍內。

為用於本文所闡述之治療應用，亦提供套組及**製品**。在一些實施例中，該等套組包含載劑、包裝或間隔成可容納一或多個容器(例如小瓶、管及諸如此類)的容器，各容器包含一個欲用於本文所述方法中的單獨元件。適宜容器包括(例如)瓶子、小瓶、注射器及試管。容器係由多種材料(例如玻璃或塑料)形成。

本文所提供之製品含有包裝材料。用於包裝醫藥產品之包裝材料包括於(例如) U.S. Pat. No. 5,323,907、5,052,558及5,033,252中所述之彼等。醫藥包裝材料之實例包括(但不限於)泡罩包裝、瓶子、管、吸入器、幫浦、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子及任何適用於所選調配物及預期投與及治療模式之包裝材料。舉例而言，容器包括視情況存於組合物中或與本文所揭示之另一藥劑組合中之式(I)化合物或鹽。容器視情況具有無菌入口孔(舉例而言，容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞子之小瓶)。該等套組視情況包含化合物及與其在本文所闡述方法中之使用有關之鑑別說明或標記或說明書。

舉例而言，套組通常包括一或多個其他容器，各容器具有一或多種自商業及使用者角度考慮使用本文所闡述之化合物所期望之各種材料(例如視情況呈濃縮形式之試劑及/或裝置)。該等材料之非限制性實例包括(但不限於)緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器；載劑、包裝、容器、小瓶及/或管、列示含量及/或使用說明之標記及帶有使用說明之包裝插頁。通常亦包括一套說明。標記視情況位於容器上或伴隨容器提供。舉例而言，當構成標記之字母、數字或其他符號附著、模製或蝕刻至容器本身中時，標記在容器上；當容納容器的貯器或載體內亦含有標記(例如，作為包裝插頁)時，標記係與容器相連。另外，使用標記來指示欲用於特定治

療應用之內含物。另外，標記指示內容物(例如)在本文所闡述之方法中之使用說明。在某些實施例中，醫藥組合物存於包裝或分配器裝置中，該包裝或分配器裝置含有一或多個含有本文所提供化合物之單位劑型。包裝含有(例如)金屬或塑膠箔，例如泡罩包裝。或者，該包裝或分配器裝置帶有投與說明書。或者，包裝或分配器在容器上帶有管控藥物製造、使用或銷售之政府機構所規定形式的注意事項，該注意事項反映該機構對用於人類或獸醫投與之藥物形式之批准。例如，該注意事項為美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)對於處方藥物批准之標記或批准之產品插頁。在一些實施例中，製備含有調配在相容性醫藥載劑中之本文所提供化合物的組合物，將其置於適當容器中，並經標記用於治療指示病況。

方法

本發明提供抑制menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白、或MLL部分串聯重複)之相互作用的方法，其包含使細胞與有效量之式(I)化合物或鹽接觸。menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白、或MLL部分串聯重複)之相互作用之抑制可藉由業內已知之眾多種方式評價及展現。非限制性實例包括顯示(a) menin與一或多種蛋白質或蛋白質片段(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白、MLL部分串聯重複或其肽片段)之結合降低；(b) 細胞增殖及/或細胞存活率降低；(c) 細胞分化增加；(d) MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及/或MLL部分串聯重複之下游靶標(例如，*Hoxa9*、*DLX2*及*Meis1*)之含量減少；及/或(e) 腫瘤體積及/或腫瘤體積生長速率減少。套組及市售分析可用於測定上述中之一或多者。

本揭示內容亦提供使用本發明之化合物或醫藥組合物治療疾病病況(包括但不限於由menin、MLL、MLL1、MLL2、及/或MLL融合蛋白參與之病況(例如，癌症))的方法。

在一些實施例中，提供治療癌症之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之包含式(I)化合物或鹽之上述醫藥組合物中的任一者。在一些實施例中，癌症係由MLL融合蛋白介導。在其他實施例中，癌症係白血病、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、肝癌、皮膚癌或腦瘤。在某些實施例中，癌症係白血病。在一些實施例中，癌症包含實體腫瘤。

在一些實施例中，本揭示內容提供治療有需要之個體之病症之方法，其中該方法包含確定個體是否具有MLL融合蛋白，且若個體經確定具有MLL融合蛋白，則向該個體投與治療有效劑量之式(I)化合物或鹽。

亦已在血液惡性病(例如，影響血液、骨髓及/或淋巴結之癌症)中鑑別出MLL融合蛋白。因此，某些實施例係關於向需要治療血液惡性病之患者投與式(I)化合物或鹽。該等惡性病包括(但不限於)白血病及淋巴瘤。舉例而言，本文揭示之化合物可用於治療諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性單核球性白血病(AMoL)、毛細胞白血病及/或其他白血病等疾病。在其他實施例中，化合物可用於治療淋巴瘤，例如霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)或非霍奇金氏淋巴瘤之所有亞型。

可藉由評價編碼MLL融合蛋白之核苷酸序列、藉由評價MLL融合蛋白之胺基酸序列或藉由評價假定MLL融合蛋白之特徵來確定腫瘤或癌症是否包含MLL融合蛋白。

檢測MLL融合蛋白核苷酸序列之方法為熟習此項技術者已知。該等方法包括(但不限於)聚合酶鏈式反應-限制性片段長度多形性(PCR-RFLP)分析、聚合酶鏈式反應-單鏈構象多型性(PCR-SSCP)分析、即時PCR分析、PCR測序、突變體等位基因特異性PCR擴增(MASA)分析、直接測序、引子延伸反應、電泳、寡核苷酸連接分析、雜交分析、TaqMan分析、SNP基因分型分析、高解析度熔解分析及微陣列分析。在一些實施例中，藉由(例如) MLL或融合伴侶基因中之特異性區域(例如，外顯子2及/或外顯子3)之直接測序方法鑑別MLL融合蛋白。此技術將鑑別所測序區域中所有可能之突變。

檢測MLL融合蛋白之方法為熟習此項技術者已知。該等方法包括(但不限於)使用對融合蛋白具有特異性之結合劑(例如，抗體)檢測MLL融合蛋白、蛋白質電泳及西方墨點法及直接肽測序。

用於確定腫瘤或癌症包含MLL融合蛋白之方法可使用多種試樣。在一些實施例中，試樣係取自患有腫瘤或癌症之個體。在一些實施例中，試樣係取自患有癌症或腫瘤之個體。在一些實施例中，試樣係新鮮腫瘤/癌症試樣。在一些實施例中，試樣係冷凍腫瘤/癌症試樣。在一些實施例中，試樣係經福馬林(formalin)固定之石蠟包埋之試樣。在一些實施例中，試樣經處理成細胞溶解物。在一些實施例中，試樣經處理成DNA或RNA。

本揭示內容亦係關於治療哺乳動物之過度增殖病症之方法，其包含向哺乳動物投與治療有效量之式(I)化合物或鹽。在一些實施例中，該方法係關於治療癌症，例如急性骨髓性白血病、青少年之癌症、兒童期腎上腺皮質癌、AIDS相關之癌症(例如，淋巴瘤及卡波西氏肉瘤(Kaposi's

Sarcoma))、肛門癌、闌尾癌、星細胞瘤、非典型畸胎樣、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹膠質瘤、腦瘤、乳癌、支氣管腫瘤、柏基特淋巴瘤(burkitt lymphoma)、類癌腫瘤、非典型畸胎樣、胚胎腫瘤、生殖細胞瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童期癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增殖性病變、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外導管原位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、CNS癌、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤恩氏肉瘤(ewing sarcoma)、顱外生殖細胞瘤、性腺外生殖細胞瘤、眼癌、骨之纖維性組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌腫瘤、胃腸基質瘤(GIST)、生殖細胞瘤、妊娠滋養層腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞腫瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、隱性原發性轉移性鱗狀頸癌、中線管癌、口癌多內分泌性贅瘤形成症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣真菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增殖性贅瘤、多發性骨髓瘤、默克爾細胞癌(merkel cell carcinoma)、惡性間皮瘤、骨之惡性纖維性組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及鼻旁竇癌、鼻咽癌、神經胚細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、鼻旁竇及鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃(stomach, gastric)癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、

腎盂及輸尿管之移行細胞癌、滋養層腫瘤、兒童期不常見癌、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘導之癌症。在一些實施例中，該方法係關於非癌性過度增殖病症(例如皮膚之良性增生(例如，牛皮癬)、再狹窄或前列腺之良性增生(例如，良性前列腺肥大(BPH)))之治療。在一些情形下，該方法係關於白血病、血液惡性病、實體腫瘤癌、前列腺癌(例如，閹割抗性前列腺癌)、乳癌、尤恩氏肉瘤、骨肉瘤、原發性骨肉瘤、T細胞前淋巴球白血病、膠質瘤、神經膠母細胞瘤、肝癌(例如，肝細胞癌)或糖尿病之治療。在一些情形下，白血病包含AML、ALL、混合性白血病或具有MLL之部分串聯重複之白血病。

在某些特定實施例中，本揭示內容係關於治療肺癌之方法，該等方法包含向有需要之個體投與有效量之上述化合物(或包含其之醫藥組合物)中之任一者。在某些實施例中，肺癌係非小細胞肺癌(NSCLC)，例如腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在其他實施例中，肺癌係小細胞肺癌。可利用所揭示化合物治療之其他肺癌包括(但不限於)腺瘤、類癌腫瘤及未分化癌。

根據本揭示內容之方法，可利用本揭示內容之化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、互變異構物、立體異構物、同位素體、水合物或衍生物治療之個體包括(例如)經診斷患有以下疾病之個體：急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、青少年中之癌症、兒童期腎上腺皮質癌、AIDS相關之癌症(例如，淋巴瘤及卡波西氏肉瘤)、肛門癌、闌尾癌、星細胞瘤、非典型畸胎樣、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹膠質瘤、腦瘤、乳癌、支氣管腫瘤、柏基特淋巴瘤、類癌腫瘤、非典型畸胎樣、胚胎腫瘤、生殖細胞瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、

兒童期癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增殖性病變、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外導管原位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、CNS癌、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤恩氏肉瘤、顱外生殖細胞瘤、性腺外生殖細胞瘤、眼癌、骨之纖維性組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌腫瘤、胃腸基質瘤(GIST)、生殖細胞瘤、妊娠滋養層腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞腫瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、隱性原發性轉移性鱗狀頸癌、中線管癌、口癌多內分泌性贅瘤形成症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣真菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增殖性贅瘤、多發性骨髓瘤、默克爾細胞癌、惡性間皮瘤、骨之惡性纖維性組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及鼻旁竇癌、鼻咽癌、神經胚細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、鼻旁竇及鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃(stomach, gastric)癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、滋養層腫瘤、兒童期不常見癌、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、病毒誘導之癌症、白血病、血液惡性病、實體腫瘤癌、前列腺癌、閹割抗性前列腺癌、乳癌、尤恩氏肉瘤、骨肉瘤、原發性骨肉瘤、T細胞前淋巴球白血病、膠質瘤、神經膠母細胞瘤、肝細胞

癌、肝癌或糖尿病。在一些實施例中，利用本揭示內容之化合物治療之個體包括經診斷為患有非癌性過度增殖病症(例如皮膚之良性增生(例如，牛皮癬)、再狹窄或前列腺之良性增生(例如，良性前列腺肥大(BPH)))的個體。

本揭示內容進一步提供藉由使menin與有效量之式(I)化合物或鹽接觸來調節menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用的方法。調節可為抑制或活化menin、一或多個其結合配偶體、及/或menin之一或多個下游靶標或一或多個其結合配偶體之蛋白質活性。在一些實施例中，本揭示內容提供藉由使menin與有效量之式(I)化合物或鹽接觸來抑制menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用的方法。在一些實施例中，本揭示內容提供藉由接觸表現menin、MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及/或MLL部分串聯重複之細胞、組織或器官來抑制menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用的方法。在一些實施例中，本揭示內容提供藉由向個體(包括但不限於齧齒類動物及哺乳動物(例如，人類))投與有效量之式(I)化合物或鹽來抑制個體中之蛋白質活性的方法。在一些實施例中，調節%超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些實施例中，抑制%超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

在一些實施例中，本揭示內容提供抑制細胞中menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用的方法，其係藉由使細胞與足以抑制細胞中menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用之量

的本揭示內容之化合物接觸來達成。在一些實施例中，本揭示內容提供抑制組織中menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用的方法，其係藉由使組織與足以抑制組織中menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用之量的式(I)化合物或鹽接觸來達成。在一些實施例中，本揭示內容提供抑制生物體中menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用的方法，其係藉由使生物體與足以抑制生物體中menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用之量的式(I)化合物或鹽接觸來達成。在一些實施例中，本揭示內容提供抑制動物中menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用的方法，其係藉由使動物與足以抑制動物中menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用之量的本揭示內容之化合物接觸來達成。在一些實施例中，本揭示內容提供抑制哺乳動物中menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用的方法，其係藉由使哺乳動物與足以抑制哺乳動物中menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用之量的本揭示內容之化合物接觸來達成。在一些實施例中，本揭示內容提供抑制人類中menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用的方法，其係藉由使人類與足以抑制人類中menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用之量的本揭示內容之化合物接觸來達

成。本發明提供治療需要該治療之個體之由menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用介導之疾病的方法。

本揭示內容亦提供藉由向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或鹽來治療由menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用介導之疾病的方法。

本揭示內容進一步提供藉由向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或鹽來治療該個體因染色體11q23上之染色體重排介導之病症的方法。

本揭示內容亦提供藉由向患有疾病或病況之個體投與有效量之式(I)化合物或鹽來治療疾病或病況的方法。

本揭示內容進一步提供藉由向患有疾病或病況之個體投與式(I)化合物或鹽來治療疾病或病況的方法，其中該化合物結合至menin且抑制menin與一或多種蛋白質(例如，MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之相互作用。

本揭示內容進一步提供穩定menin之方法，其包含使menin與式(I)化合物或鹽接觸。在一些實施例中，接觸步驟包含使menin與足以穩定menin之量之化合物接觸。在一些實施例中，接觸步驟在活體內發生。在一些實施例中，接觸步驟在活體外發生。在一些實施例中，接觸步驟在細胞中發生。

本發明亦提供組合療法之方法，其中使用已知可調節其他路徑之試劑、或相同路徑之其他組份、或甚至靶酶之重疊組與式(I)化合物或鹽的組合。在一態樣中，該包括(但不限於)一或多種本揭示內容之化合物與化

學治療劑、治療性抗體及輻射治療之組合，以提供協同或加和治療效應。

若期望，本發明之化合物或醫藥組合物可與Notch抑制劑及/或c-Myb抑制劑組合使用。若期望，本發明之化合物或醫藥組合物可與MLL-WDR5抑制劑及/或Dot11抑制劑組合使用。

目前業內已知許多化學治療劑且其可與本揭示內容之化合物組合使用。在一些實施例中，化學治療劑選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素、血管生成抑制劑及抗雄激素。

非限制性實例係化學治療劑、細胞毒性劑及非肽小分子，例如Gleevec® (甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate))、Velcade® (硼替佐米(bortezomib))、可蘇多(Casodex) (比卡魯胺(bicalutamide))、Iressa® (吉非替尼(gefitinib))及阿德力黴素(Adriamycin)以及化學治療劑之宿主。化學治療劑之非限制性實例包括烷基化劑，例如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(CYTOXANTM)；磺酸烷基酯，例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶(aziridine)，例如苯并多巴(benzodopa)、卡波醯(carboquone)、美妥替派(meturedopa)及烏瑞替派(uredopa)；次乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、三乙烯三聚氰胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺；氮芥，例如氮芥苯丁酸、萘氮芥、氯磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、甲基二氯乙基胺、甲基二氯乙基胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥、膽甾醇對苯乙酸氮芥、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；硝基脲，例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素

(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，例如阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、氨基黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycin)、c放線菌素(cactinomycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡拉黴素(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、Casodex™、色黴素(chromomycin)、放線菌素D (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，例如胺甲喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil) (5-FU)；葉酸類似物，例如二甲葉酸(denopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，例如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，例如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷，雄激素，例如卡普甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇

(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睪內酯(testolactone)；抗腎上腺素，例如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，例如亞葉酸；醋葡醛內酯；醛磷醯胺醣苷；胺基乙醯丙酸；安吡啶；倍思塔布(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfomithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；香菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醯(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他汀(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK.RTM.；雷佐生(razoxane)；西左非蘭(sizofiran)；鎂螺旋胺(spirogermanium)；替奴佐酸(tenuazonic acid)；三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加賽特辛(gacytosine)；阿糖胞苷(arabinoside) (「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；紫杉烷(taxane)，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel) (TAXOLTM，Bristol-Myers Squibb Oncology，Princeton，N.J.) 及多西他賽(docetaxel) (TAXOTERETM，Rhone-Poulenc Rorer，Antony，France)；視黃酸；埃斯培拉黴素(esperamicin)；卡培他濱(capecitabine)；及上述中任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物。亦包括作為適宜化學治療細胞調理因子之用於調控或抑制對腫瘤之激素作用

之抗激素劑，例如抗雌激素，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)、(NolvadexTM)、雷洛昔芬(raloxifene)、芳香酶抑制4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、可莫昔芬(keoxifene)、LY 117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene) (弗瑞斯(Fareston))；及抗雄激素劑，例如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、柳培林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；氮芥苯丁酸；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；胺甲喋呤；鉑類似物，例如順鉑(cisplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺(ifosfamide)；絲裂黴素C；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；長春瑞濱(vinorelbine)；溫諾平(navelbine)；能滅瘤(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；道諾黴素；胺喋呤；截瘤達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；喜樹鹼-11 (CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)。若期望，本發明之化合物或醫藥組合物可與常規處方之抗癌藥物組合使用，該等藥物係例如 Herceptin[®]、Avastin[®]、Erbix[®]、Rituxan[®]、Taxol[®]、Arimidex[®]、Taxotere[®]、ABVD、AVICINE、阿巴伏單抗(Abagovomab)、吡啶甲醯胺、阿德木單抗(Adecatumumab)、17-N-丙烯胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-N-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin)、阿發鐳(Alpharadin)、阿伏昔地(Alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛縮胺基硫脲、胺蔡非特(Amonafide)、蒽二酮、抗CD22免疫毒素、抗瘤、抗致瘤草藥、阿帕茲醯(Apaziquone)、阿替莫德(Atiprimod)、硫唑嘌呤(Azathioprine)、貝洛替康(Belotecan)、苯達莫司汀(Bendamustine)、BIBW 2992、比立考達(Biricodar)、伯斯坦尼辛

(Brostallicin)、苔蘚蟲素(Bryostatin)、丁胱磺醯亞胺(Buthionine sulfoximine)、CBV (化學療法)、花萼海綿誘癌素(Calyculin)、細胞週期非特異性抗瘤劑、二氯乙酸、迪莫利德(Discodermolide)、依沙蘆星(Elsamitrucin)、依諾他濱(Enocitabine)、埃博黴素(Epothilone)、埃雷布林(Eribulin)、依維莫司(Everolimus)、依沙替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、彌羅松酚(Ferruginol)、氟羅德辛(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化學療法方案、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吡喹并吡啶、伊羅夫文(Irofulven)、拉尼喹達(Laniquidar)、拉洛他賽(Larotaxel)、雷利寶邁(Lenalidomide)、硫蒽酮(Lucanthone)、勒托替康(Lurtotecan)、馬磷醯胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘福昔定(Nafoxidine)、奈達鉑(Nedaplatin)、奧拉帕尼(Olaparib)、奧他賽(Ortaxel)、PAC-1、Pawpaw、匹杉瓊(Pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素(Rebeccamycin)、雷西莫特(Resiquimod)、盧比替康(Rubitecan)、SN-38、鹽孢菌醯胺A(Salinosporamide A)、沙帕他濱(Sapacitabine)、斯坦福V (Stanford V)、苦馬豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、塔利奎達(Tariquidar)、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、特莫多(Temodar)、替司他賽(Tesetaxel)、四硝酸三鉑、參(2-氯乙基)胺、曲沙他濱(Troxacitabine)、烏拉莫司汀(Uramustine)、瓦帝莫澤(Vadimezan)、長春氟寧(Vinflunine)、ZD6126或唑喹達(Zosuquidar)。

本揭示內容進一步係關於使用本文提供之式(I)化合物或鹽或醫藥組合物與放射療法之組合的方法，其在哺乳動物中用於抑制異常細胞生長或治療過度增殖病症。用於投與放射療法之技術為業內已知，且該等技術可

用於本文所述組合療法中。此組合療法中本揭示內容之化合物之投與可如本文所述測定。

放射療法可經由若干方法中之一者、或方法之組合來投與，包括但不限於外束療法、內放射療法、植入輻射、立體定位放射手術、全身性放射療法、放射療法及永久或暫時插種近接治療。如本文所用術語「近接治療」係指由在腫瘤或其他增殖組織疾病部位處或附近插入體內之空間限制之放射性材料遞送的放射療法。該術語意欲包括但不限於暴露於放射性同位素(例如，At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32及Lu之放射性同位素)。適用作本發明之細胞調理因子之輻射源包括固體及液體二者。作為非限制性實例，輻射源可為放射性核種，例如I-125、I-131、Yb-169、Ir-192作為固體源、I-125作為固體源、或發射光子、 β 粒子、 γ 輻射或其他治療性射線之其他放射性核種。放射性材料亦可為自放射性核種之任何溶液(例如I-125或I-131之溶液)製得之流體，或放射性流體可使用含有固體放射性核種(例如Au-198、Y-90)之小粒子之適宜流體之漿液來產生。此外，放射性核種可包括於凝膠或放射性微球體中。

本揭示內容之化合物或醫藥組合物可與一定量之一或多種選自以下之物質組合使用：抗血管生成劑、信號轉導抑制劑、抗增殖劑、醣酵解抑制劑或自體吞噬抑制劑。

抗血管生成劑(例如MMP-2 (基質-金屬蛋白酶2)抑制劑、MMP-9 (基質-金屬蛋白酶9)抑制劑及COX-11 (環加氧酶11)抑制劑)可與本揭示內容之化合物及本文所述醫藥組合物結合使用。抗血管生成劑包括(例如)雷帕黴素(rapamycin)、替西羅莫司(temsirolimus) (CCI-779)、依維莫司

(everolimus) (RAD001)、索拉菲尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)及貝伐珠單抗(bevacizumab)。有用COX-II抑制劑之實例包括CELEBREXTM(阿來昔布(alecoxib))、伐地昔布(valdecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)。有用基質金屬蛋白酶抑制劑之實例闡述於以下中：WO 96/33172 (於1996年10月24日公開)、WO 96/27583 (於1996年3月7日公開)、歐洲專利申請案第97304971.1號(於1997年7月8日申請)、歐洲專利申請案第99308617.2號(於1999年10月29日申請)、WO 98/07697 (於1998年2月26日公開)、WO 98/03516 (於1998年1月29日公開)、WO 98/34918 (於1998年8月13日公開)、WO 98/34915 (於1998年8月13日公開)、WO 98/33768 (於1998年8月6日公開)、WO 98/30566 (於1998年7月16日公開)、歐洲專利公開案606,046 (於1994年7月13日公開)、歐洲專利公開案931,788 (於1999年7月28日公開)、WO 90/05719 (於1990年5月31日公開)、WO 99/52910 (於1999年10月21日公開)、WO 99/52889 (於1999年10月21日公開)、WO 99/29667 (於1999年6月17日公開)、PCT國際申請案第PCT/IB98/01113號(於1998年7月21日申請)、歐洲專利申請案第99302232.1號(於1999年3月25日申請)、英國專利申請案第9912961.1號(於1999年6月3日申請)、美國臨時申請案第60/148,464號(於1999年8月12日申請)、美國專利5,863,949 (於1999年1月26日頒發)、美國專利5,861,510 (於1999年1月19日頒發)及歐洲專利公開案780,386 (於1997年6月25日公開)，所有案件之全部內容皆以引用方式併入本文中。較佳MMP-2及MMP-9抑制劑係具有極小或無活性抑制MMP-1之彼等。更佳者係相對於其他基質-金屬蛋白酶(例如，MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12及MMP-13)選擇性抑制MMP-2及/或AMP-9

之彼等。本揭示內容中可用之MMP抑制劑之一些具體實例係AG-3340、RO 32-3555及RS 13-0830。

自體吞噬抑制劑包括(但不限於)氯喹、3-甲基腺嘌呤、羥基氯喹(Plaquenil™)、巴弗洛黴素A1 (bafilomycin A1)、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核糖苷(AICAR)、岡田酸(okadaic acid)、抑制2A型或1型蛋白磷酸酶之自體吞噬抑制性海藻毒素、cAMP之類似物、及升高cAMP含量之藥物，例如腺苷、LY204002、N6-巰嘌呤核糖苷及長春鹼。另外，亦可使用抑制蛋白質表現之反義或siRNA，包括但不限於ATG5 (其參與自體吞噬)。

在一些實施例中，本文所述化合物係結合液體或固體組織屏障(亦稱為潤滑劑)調配或投與。組織屏障之實例包括(但不限於)多醣、多聚醣、賽普膜(seprafilm)、因特隙(interceed)及玻尿酸。

在一些實施例中，結合本文所述化合物投與之藥劑包括藉由吸入有用地遞送之任何適宜藥物，例如止痛藥，例如可待因(codeine)、二氫嗎啡(dihydromorphine)、麥角胺(ergotamine)、芬太尼(fentanyl)或嗎啡(morphine)；抗心絞痛製劑，例如地爾硫卓(diltiazem)；抗變應性藥，例如色甘酸鹽(cromoglycate)、酮替芬(ketotifen)或奈多羅米(nedocromil)；抗感染藥，例如頭孢菌素(cephalosporin)、青黴素(penicillin)、鏈黴素(streptomycin)、磺胺、四環素(tetracycline)或噴他咪(pentamidine)；抗組織胺，例如美沙吡啶(methapyrilene)；抗發炎藥，例如倍氯米松(beclomethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)、替潑尼旦(tipredane)、丙酮曲安奈德(triamcinolone acetonide)或氟替卡松(fluticasone)；鎮咳劑，例如那可丁(noscapine)；支氣管擴張劑，例如麻黃鹼(ephedrine)、腎上腺素、非諾特羅(fenoterol)、福莫特羅

(formoterol)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、異丙喘寧(metaproterenol)、苯福林(phenylephrine)、苯基丙醇胺、吡布特羅(pirbuterol)、瑞普特羅(reproterol)、利米特羅(rimiterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutalin)、異他林(isoetharine)、妥洛特羅(tulobuterol)、奧西那林(orciprenaline)或(-)-4-胺基-3,5-二氯- α -[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]-胺基]甲基]苯甲醇；利尿劑，例如阿米洛利(amiloride)；抗副交感神經藥，例如異丙托銨(ipratropium)、阿托品(atropine)或氧托品(oxitropium)；激素，例如可體松(cortisone)、氫化可體松(hydrocortisone)或普賴蘇濃(prednisolone)；黃嘌呤，例如氨茶鹼、膽鹼茶鹼、離胺酸茶鹼或茶鹼；及治療性蛋白質及肽，例如胰島素或升糖素。熟習此項技術者應明瞭，若適當，藥劑係以鹽形式(例如，以鹼金屬或胺鹽形式或以酸加成鹽形式)或以酯(例如，低碳烷基酯)形式或以溶劑合物(例如，水合物)形式使用以最佳化藥劑之活性及/或穩定性。

可用於組合療法之其他實例性治療劑包括(但不限於)如上文所述藥劑、放射療法、激素拮抗劑、激素及其釋放因子、甲狀腺及抗甲狀腺藥物、雌激素及助孕素、雄激素、促腎上腺皮質激素；腎上腺皮質類固醇及其合成類似物；腎上腺皮質激素之合成及作用之抑制劑、胰島素、口服降血糖劑及內分泌胰臟之藥理學、影響鈣化及骨更新之藥劑：鈣、磷酸鹽、副甲狀腺激素、維生素D、降鈣素、維生素(例如水溶性維生素)、維生素B複合物、抗壞血酸、脂溶性維生素、維生素A、K及E、生長因子、細胞介素、趨化介素、毒蕈鹼受體激動劑及拮抗劑；抗膽鹼酯酶劑；作用於神經肌肉關節及/或自主神經節之藥劑；兒茶酚胺、擬交感神經藥、及腎上腺素受體激動劑或拮抗劑；及5-羥色胺(5-HT，血清素)受體激動劑及拮抗

劑。

治療劑亦可包括用於疼痛及發炎之藥劑，例如組織胺及組織胺拮抗劑、緩激肽及緩激肽拮抗劑、5-羥色胺(血清素)、由膜磷脂之選擇性水解產物之生物轉變產生之脂質物質、類花生酸、前列腺素、凝血脂素、白三烯、阿斯匹林(*aspirin*)、非類固醇抗發炎劑、止痛-退熱劑、抑制前列腺素及凝血脂素之合成之藥劑、可誘導型環加氧酶之選擇性抑制劑、可誘導型環加氧酶-2之選擇性抑制劑、自泌素、旁分泌激素、體抑素、胃泌素、介導參與體液及細胞免疫反應之相互作用之細胞介素、脂質源自泌素、類花生酸、 β -腎上腺素性激動劑、異丙托銨、糖皮質激素、甲基黃嘌呤、鈉通道阻斷劑、類鴉片受體激動劑、鈣通道阻斷劑、膜穩定劑及白三烯抑制劑。

本文涵蓋之其他治療劑包括利尿劑、加壓素、影響腎臟水分保存之藥劑、凝乳酶、血管收縮肽、可用於治療心肌缺血之藥劑、抗高血壓劑、血管收縮肽轉化酶抑制劑、 β -腎上腺素受體拮抗劑、用於治療高膽固醇血症之藥劑及用於治療異常血脂症之藥劑。

所涵蓋之其他治療劑包括用於控制胃酸性之藥物、用於治療消化性潰瘍之藥劑、用於治療胃食道逆流病之藥劑、促動力學藥劑、止吐藥、用於刺激性腸症候群中之藥劑、用於腹瀉之藥劑、用於便秘之藥劑、用於發炎性腸病之藥劑、用於膽道疾病之藥劑及用於胰臟疾病之藥劑。用於治療原生動物感染之治療劑、用於治療瘧疾、阿米巴病(*Amebiasis*)、梨形鞭毛蟲症(*Giardiasis*)、滴蟲病(*Trichomoniasis*)、錐蟲病(*Trypanosomiasis*)及/或利什曼體病(*Leishmaniasis*)之藥物及/或用於蠕蟲病(*helminthiasis*)之化學療法中之藥物。其他治療劑包括抗微生物劑、磺醯胺、甲氧苄啶-

磺胺甲噁唑喹啉酮、及用於尿路感染之藥劑、青黴素、頭孢菌素、及其他 β -內醯胺抗生素、包含胺基糖苷之藥劑、蛋白質合成抑制劑、用於結核症、鳥複合分枝桿菌(*mycobacterium avium complex*)疾病及麻瘋病之化學療法中之藥物、抗真菌劑、抗病毒劑(包括非反轉錄病毒劑及抗反轉錄病毒劑)。

可與本揭示內容之化合物組合之治療性抗體之實例包括(但不限於)抗受體酪胺酸激酶抗體(西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、曲妥珠單抗(trastuzumab))、抗CD20抗體(利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab))及其他抗體(例如阿倫單抗(alemtuzumab)、貝伐珠單抗及吉妥珠單抗(gemtuzumab))。

此外，本文方法中涵蓋用於免疫調節之治療劑(例如免疫調節劑、免疫抑制劑、耐受原及免疫刺激劑)。另外，作用於血液及血液形成器官之治療劑、造血劑、生長因子、礦物質、及維生素、抗凝劑、溶血栓藥及抗血小板藥。

對於治療腎癌而言，可組合本發明化合物與索拉菲尼(sorafenib)及/或癌思停(avastin)。對於子宮內膜病症而言，可組合本發明化合物與多柔比星、剋癌易(taxotere) (紫杉醇(taxol))及/或順鉑(卡鉑)。對於治療卵巢癌而言，可組合本發明化合物與順鉑(卡鉑)、剋癌易、多柔比星、托泊替康(topotecan)及/或他莫昔芬。對於治療乳癌而言，可組合本發明化合物與剋癌易(紫杉醇)、吉西他濱(卡培他濱)、他莫昔芬、來曲唑(letrozole)、得舒緩(tarceva)、拉帕替尼(lapatinib)、PD0325901、癌思停、賀癌平(herceptin)、OSI-906及/或OSI-930。對於治療肺癌而言，可組合本發明化合物與剋癌易(紫杉醇)、吉西他濱、順鉑、培美曲塞

(pemetrexed)、得舒緩、PD0325901及/或癌思停。

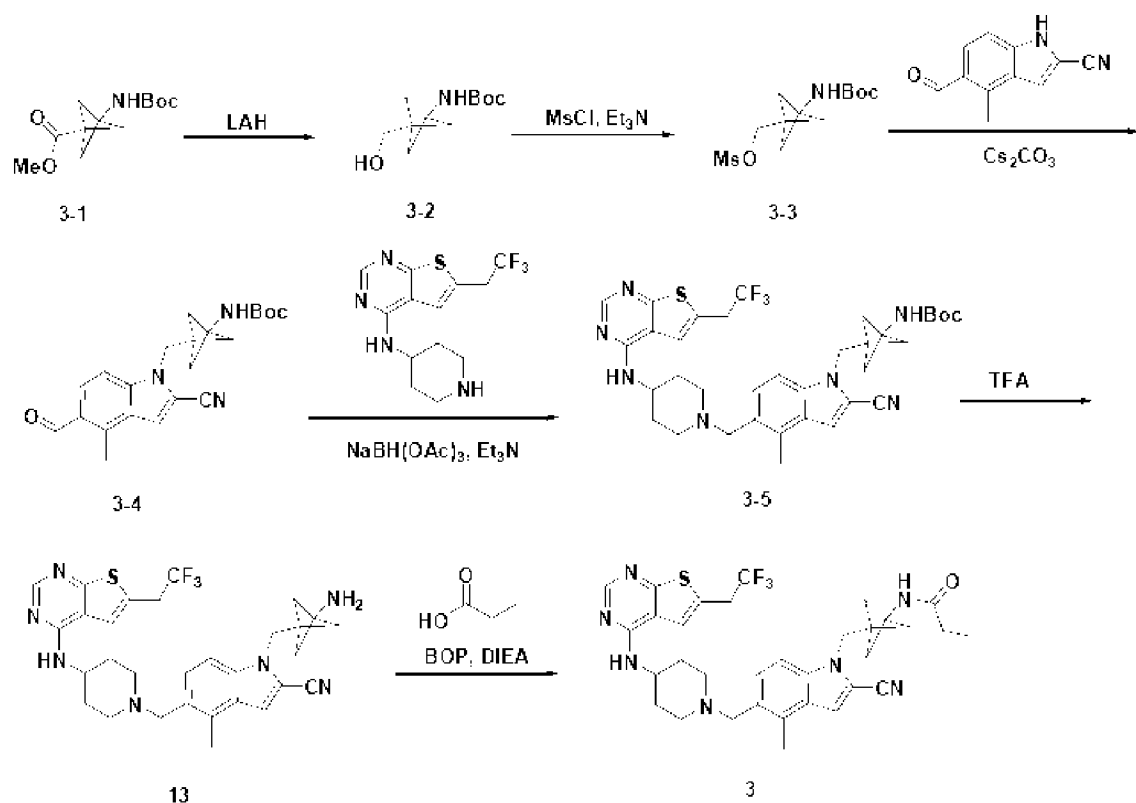
可與本揭示內容之化合物組合之其他治療劑可參見 Goodman 及 Gilman 之「The Pharmacological Basis of Therapeutics」，第10版，由 Hardman, Limbird 及 Gilman 編輯或 the Physician's Desk Reference，二者之全部內容皆以引用方式併入本文中。

端視所治療病況而定，本文所述化合物可與本文揭示之藥劑或其他適宜藥劑組合使用。因此，在一些實施例中，本揭示內容之一或多種化合物將與如上文所述其他藥劑共投與。在組合療法中使用時，本文所述化合物係與第二藥劑同時或分開投與。此組合投與可包括以相同劑型同時投與兩種藥劑、以單獨劑型同時投與及分開投與。亦即，本文所述化合物及任一上述藥劑可在相同劑型中調配在一起且同時投與。或者，本揭示內容之化合物及任一上述藥劑可同時投與，其中兩種藥劑存於單獨調配物中。在另一替代方案中，可在投與本發明化合物後立即投與上述藥劑中之任一者，或反之亦然。在單獨投與方案之一些實施例中，本揭示內容之化合物及任一上述藥劑係隔開幾分鐘、或隔開幾小時或隔開幾天投與。

以下實例係處於闡釋本揭示內容之各個實施例之目的給出且並不意欲以任何方式限制本發明。目前代表較佳實施例之本發明實例以及本文所述之方法及組合物係例示性的且並非意欲限制本揭示內容之範疇。彼等熟習此項技術者將構想出本文之變化及其他用途，其涵蓋於本揭示內容之精神中，如藉由申請專利範圍之範疇所界定。

實例

實例1：表1中化合物**13**及**3**之合成。



步驟A：化合物**3-2**之製備：於0℃下以小份向**3-1** (6 g, 25 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加LiAlH₄ (1.5 g, 37 mmol)。攪拌反應直至TLC顯示反應完成(約2h)。將反應混合物藉由添加EtOAc淬滅並分配在EtOAc與H₂O之間。將有機層用鹽水洗滌並經Na₂SO₄乾燥。在真空下移除溶劑，從而產生黃色固體狀**3-2** (5.2 g，產率：97%)。

步驟B：化合物**3-4**之製備：於0℃下向**3-2** (800 mg, 3.7 mmol)及Et₃N (740 mg, 7.4 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液中添加MsCl (428 mg, 4.4 mmol)。將反應物於室溫下攪拌30 min，隨後藉由添加NaHCO₃淬滅，用鹽水洗滌並經Na₂SO₄乾燥。在真空下移除溶劑，從而產生**3-3**，其不經進一步純化即用於下一步驟。

向Cs₂CO₃ (3.0 g, 9.3 mmol)及5-甲醯基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈(800 mg, 4.4 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物中添加DMF中之**3-3**。將反應混合物於100℃下攪拌10h。隨後將反應混合物分配在EtOAc與H₂O之間。

將有機層用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑並藉由矽膠管柱層析(石油醚/ EtOAc = 5:1~3:1)純化殘餘物，從而產生黃色固體狀**3-4** (600 mg，產率：根據醇為42%)。

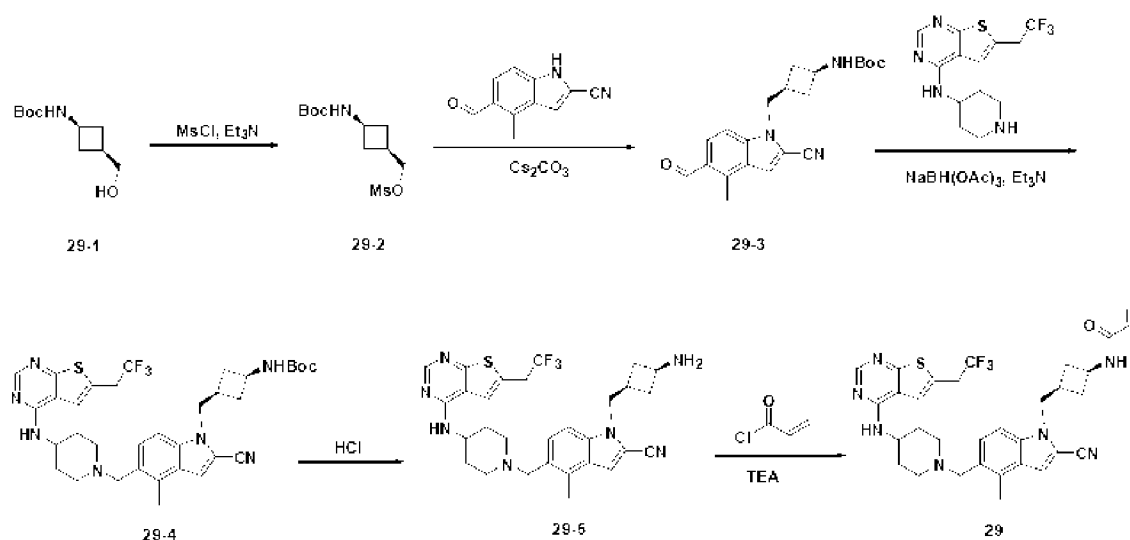
步驟C：化合物**3-5**之製備：將**3-4** (2.2 g, 5.8 mmol)、6-(2,2,2-三氟乙基)-N-(六氫吡啶-4-基)噻吩并-[2,3-d]嘧啶-4-胺(2.3 g, 6.9 mmol)及 Et_3N (3.5 g, 34 mmol)於 CH_2Cl_2 (50 mL)中之混合物於室溫下攪拌1小時，之後向反應中添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7.3 g, 34 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。隨後反應混合物分配在 CH_2Cl_2 與 NaHCO_3 之間。將有機層用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑並藉由矽膠管柱層析(CH_2Cl_2 : MeOH =50:1~20:1)純化殘餘物，從而產生黃色固體狀**3-5** (3.9 g，產率：98%)。

步驟D：化合物**13**之製備：向**3-5** (3.9 g, 5.7 mmol)於 CH_2Cl_2 (30 mL)中之溶液中添加TFA (20 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌4h。在真空下移除溶劑，從而得到殘餘物，將其用 CH_2Cl_2 稀釋並用 NaHCO_3 洗滌。將有機層用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑並藉由矽膠管柱層析(CH_2Cl_2 : MeOH =10:1)純化殘餘物，從而產生白色泡沫狀化合物**13** (2.6 g，產率：79%)。

步驟E：化合物**3**之製備：向丙酸(450 mg, 6.0 mmol)、BOP (3.0 g, 6.9 mmol)及 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3.0 g, 23 mmol)於 CH_2Cl_2 (30 mL)中之溶液中添加化合物**13** (2.7 g, 4.6 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌30 min，之後將其藉由 NaHCO_3 淬滅，用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑並藉由矽膠管柱層析(CH_2Cl_2 : MeOH =10:1)純化殘餘物，從而得到化合物**3** (1.8 g，產率：61%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.49(s, 1H), 7.34(d, 1H), 7.21

(s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H)。

實例2：表1中化合物**29**之合成。



步驟A：化合物**29-2**之製備：於0℃下向**29-1** (200 mg, 1.0 mmol)及Et₃N (202 mg, 2.0 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液中添加MsCl (172 mg, 1.5 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，之後向反應中添加水。將溶液混合物用CH₂Cl₂萃取3次。將有機層用鹽水洗滌並經Na₂SO₄乾燥。過濾並濃縮溶液，從而產生白色固體狀**29-2** (250 mg，產率：90%)。

步驟B：化合物**29-3**之製備：將**29-2** (250 mg, 0.9 mmol)、5-甲醯基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈 (82 mg, 0.45 mmol)及Cs₂CO₃ (438 mg, 1.35 mmol)於DMF (6 mL)中之混合物於60℃下攪拌6小時，之後添加水 (15 mL)。用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取反應混合物。將合併之有機溶液用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠管柱層析(33%石油醚中之EtOAc至50%石油醚中之EtOAc)純化殘餘物，從而產生黃色固體

狀**29-3** (110 mg, 產率：33%)。

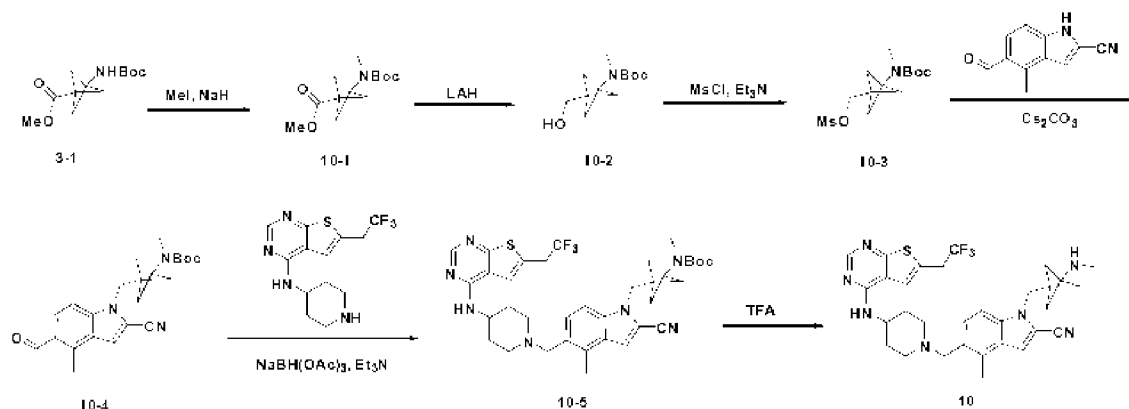
步驟C：化合物**29-4**之製備：將**29-3** (110 mg, 0.3 mmol)、6-(2,2,2-三氟乙基)-N-(六氫吡啶-4-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(116 mg, 0.3 mmol)及Et₃N (185 mg, 1.8 mmol)於CH₂Cl₂ (20 mL)中之混合物於室溫下攪拌1小時，之後在冰浴下向反應中添加NaBH(OAc)₃ (381 mg, 1.8 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。藉由真空移除溶劑並藉由矽膠管柱層析(2.5% CH₂Cl₂中之MeOH)純化殘餘物，從而產生固體狀**29-4** (180 mg, 產率：90%)。

步驟D：化合物**29-5**之製備：將胺基甲酸第三丁基酯**29-4** (180 mg, 0.27 mmol)於HCl/MeOH (10 mL)中之溶液於室溫下攪拌2小時。移除溶劑並添加NH₃ (7N)於MeOH (10 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌10分鐘，之後移除溶劑並藉由矽膠管柱層析(10% CH₂Cl₂中之MeOH)純化殘餘物，從而產生油狀**29-5** (100 mg, 產率：65%)。

步驟E：化合物**29**之製備：於-78℃下在N₂下向**29-5** (100 mg, 0.17 mmol)及Et₃N (27 mg, 0.26 mmol)於CH₂Cl₂/THF (10 mL, 1:1)中之混合物中緩慢添加丙烯醯氯(19 mg, 0.21 mmol)。將混合物於室溫下攪拌15 min，隨後添加NH₃·MeOH。移除溶劑並藉由矽膠管柱層析(10% CH₂Cl₂中之MeOH)純化殘餘物，從而產生固體狀最終產物**29** (78 mg, 產率：71%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ:8.32 (s, 1H) , 7.81~7.80(d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34~7.32 (m, 2H), 6.16~6.01 (m, 2H), 5.57~6.54 (m, 1H), 4.33~4.31 (d, 2H), 4.09~4.00 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.86~2.85 (m, 2H), 2.45~2.41 (m, 1H), 2.26~2.24 (m, 2H), 2.10 (brs, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.89 (brs, 2H), 1.75~1.67 (m, 2H), 1.57(brs,

2H) ; ESI-MS m/z : 622.40 (M+H)。

實例3：表1中化合物**10**之合成。



步驟A：化合物**10-1**之製備：於0℃下向**3-1** (300 mg, 1.24 mmol)於DMF (15mL)中之溶液中添加NaH (210 mg, 2.5 mmol)。將反應混合物於相同溫度下攪拌20 min，之後添加碘甲烷(50 mg, 2.5 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌3h，之後添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物。將合併之有機層濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱(石油醚/EtOAc=5:1)純化殘餘物，從而產生無色油狀**10-1** (310 mg，產率：97%)。

步驟B：化合物**10-2**之製備：於0℃下向甲基酯**10-1** (310 mg, 1.21 mmol)於THF (10 mL)中之混合物中緩慢添加LiAlH₄。將反應混合物於室溫下攪拌1h，之後添加水(0.2 mL)，之後添加EtOAc。將反應混合物過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱(石油醚/EtOAc=3:1)純化殘餘物，從而產生**10-2** (237 mg，產率：86%)。

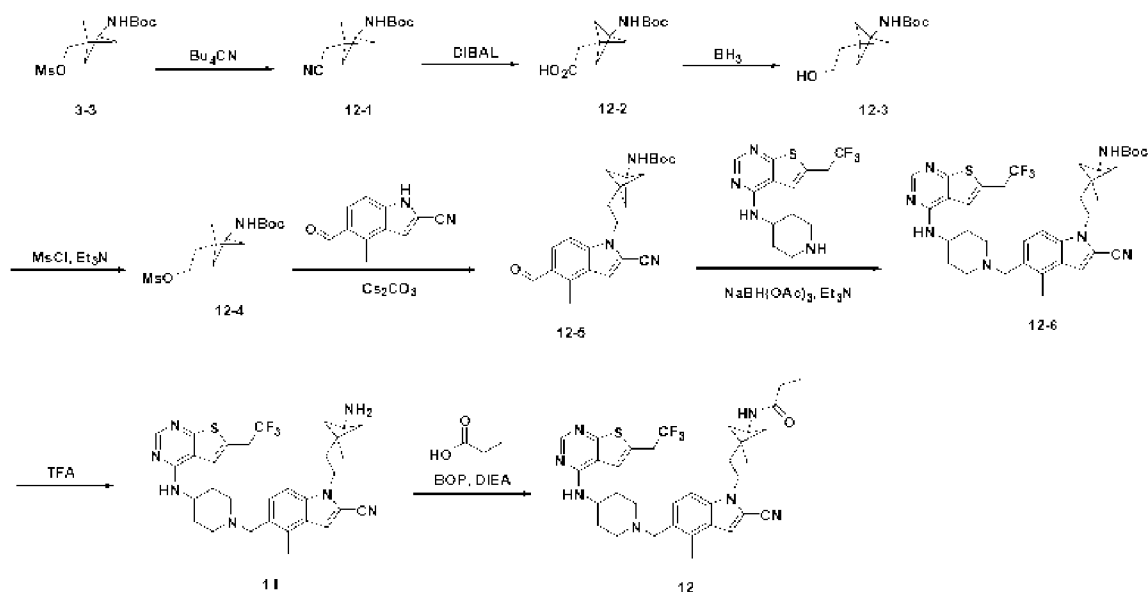
步驟C：化合物**10-3**之製備：於0℃下向**10-2** (230 mg, 1.01 mmol)於CH₂Cl₂中之溶液中添加Et₃N (0.42 mL, 3.03 mmol)，之後添加甲磺醯氯(231 mg, 2.02 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌1h。添加CH₂Cl₂，將混合物用NaHCO₃洗滌，並將有機層用鹽水洗滌並經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，從而產生褐色油狀**10-3** (330 mg)。

步驟D：化合物**10-4**之製備：將粗製**10-3** (330 mg)、5-甲醯基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈(200 mg, 1.08 mmol)及Cs₂CO₃ (1 g, 3.24 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物於100℃下攪拌過夜。添加水並用乙酸乙酯萃取反應混合物。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱(石油醚/EtOAc=4:1)純化殘餘物，從而產生**10-4** (177 mg，產率：41%)。ESI-MS *m/z*: 394 (M+H)。

步驟E：化合物**10-5**之製備：將**10-4** (177 mg, 0.45 mmol)、N-(六氫吡啶-4-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(238 mg, 0.68 mmol)、Et₃N (0.2 mL, 1.3 mmol)及NaBH(OAc)₃於CH₂Cl₂中之混合物於室溫下攪拌過夜。將反應混合物用CH₂Cl₂稀釋，用鹽水洗滌，並濃縮。藉由矽膠管柱(CH₂Cl₂/MeOH = 30:1)純化殘餘物，從而產生**10-5** (210 mg，產率：67%)。ESI-MS *m/z*: 694 (M+H)。

步驟F：化合物**10**之製備：將**10-5** (100 mg, 0.14 mmol)、TFA (1 mL)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液於室溫下攪拌3h。將混合物濃縮並將殘餘物溶解於CH₂Cl₂中，用NaHCO₃洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱(CH₂Cl₂/MeOH = 30:1)純化殘餘物，從而產生**10** (50 mg，產率：58%)。ESI-MS *m/z*: 594 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.48(s, 1H), 7.38(d, 1H), 7.22(s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13(s, 1H), 5.23(brs, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.26-4.28(m, 1H), 3.62-3.69(m, 4H), 2.97(d, 2H), 2.63(s, 3H), 2.31-2.37(m, 5H), 2.08-2.14(m, 2H), 1.65-1.73(m, 8H)。

實例4：表1中化合物**11**及**12**之合成。



步驟A：化合物**12-1**之製備：將**3-3**及 Bu_4CN (3.5 g, 13 mmol)於 CH_3CN (30 mL)中之混合物在回流下攪拌10 h直至TLC顯示反應完成。移除溶劑並藉由矽膠管柱層析(石油醚/ EtOAc = 3:1)純化殘餘物，從而產生白色固體狀**12-1** (1.0 g，產率：根據醇為86%)。

步驟B：化合物**12-2**之製備：於 -78°C 下向**12-1** (460 mg, 2 mmol)於 CH_2Cl_2 中之溶液中逐滴添加DIBAL-H (6 mmol)並將反應混合物於相同溫度下攪拌2 h。將反應物用 NH_4Cl 淬滅並經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑並藉由矽膠管柱層析(石油醚/ EtOAc = 5:1~3:1)純化殘餘物，從而產生白色固體狀**12-2** (200 mg，產率：44%)。

步驟C：化合物**12-3**之製備：於 -78°C 下向**12-2** (200 mg, 1 mmol)於THF中之溶液中逐滴添加 BH_3/THF (4 mmol)。將反應攪拌10 h，之後藉由 MeOH 將其淬滅。在真空下移除溶劑，從而產生白色固體狀**12-3** (200 mg，產率：99%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟D：化合物**12-5**之製備：於 0°C 下向**12-3** (120 mg, 0.54 mmol)及 Et_3N (109 mg, 1.0 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加 MsCl (73 mg,

0.63 mmol)。將反應於室溫下攪拌30 min。將反應物藉由 NaHCO_3 淬滅，用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑，從而產生粗製**12-4**，其不經進一步純化即用於下一步驟。

向 Cs_2CO_3 (400 mg, 1.2 mmol)及5-甲醯基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈 (70 mg, 0.3 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物中添加DMF中之**12-4**。將反應於 100°C 下攪拌10h。將反應混合物分配在EtOAc與 H_2O 之間。將有機層用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑以得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=5:1~3:1)對其進行純化，從而產生白色固體狀**12-5** (100 mg，產率：2個步驟為52%)。

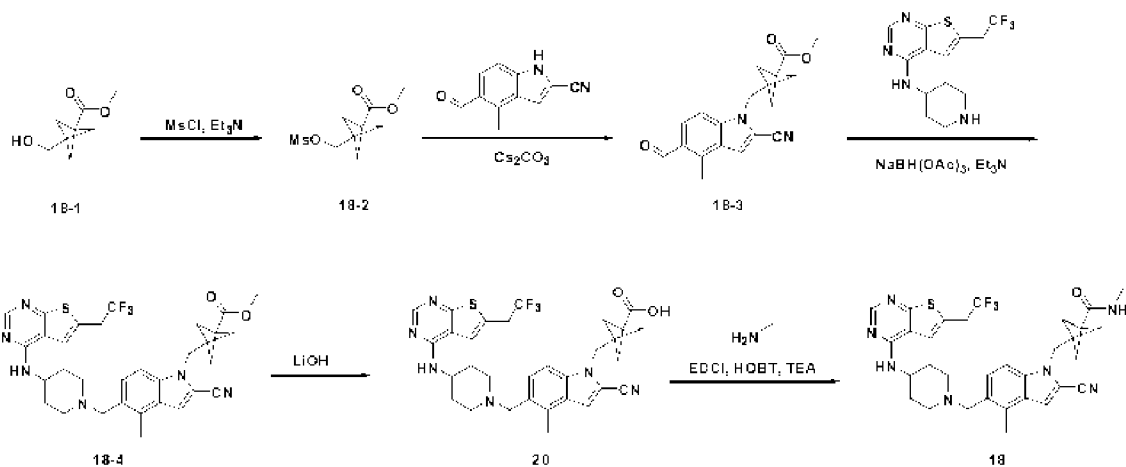
步驟E：化合物**12-6**之製備：將**12-5** (30 mg, 0.1 mmol)、6-(2,2,2-三氟乙基)-N-(六氫吡啶-4-基)噻吩并-[2,3-d]嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.12 mmol)及 Et_3N (60 mg, 0.6 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之混合物於室溫下攪拌1小時，之後添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (130 mg, 0.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應物分配在 CH_2Cl_2 與 NaHCO_3 之間，且將有機層用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑以產生殘餘物，藉由矽膠管柱層析(CH_2Cl_2 :MeOH = 50:1~20:1)對其進行純化，從而產生黃色固體狀**12-6** (40 mg，產率：60%)。

步驟F：化合物**11**之製備：向**12-6** (130 mg, 0.19 mmol)於 CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。在室溫下將反應物攪拌4h。在真空下移除溶劑以產生殘餘物，將其用 CH_2Cl_2 稀釋並用 NaHCO_3 洗滌。將有機層用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑，從而產生黃色泡沫狀化合物**11** (100 mg，粗製)。

步驟G：化合物**12**之製備：向丙酸 (6 mg, 0.07 mmol)、BOP (40 g,

0.09 mmol)及 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (40 mg, 0.3 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加化合物11 (35 mg, 0.06 mmol)，隨後將反應物於室溫下攪拌30 min。將反應物藉由添加 NaHCO_3 淬滅，用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑，產生殘餘物，藉由Prep-TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$)對其進行純化，從而產生12 (10 mg，產率：30%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.46(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.17~7.22 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.79 (br, 1H), 4.23~4.32(m, 3H), 3.86(s, 2H), 3.66(q, 2H), 3.12(m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.53~2.40 (m, 2H), 2.20~2.14(m, 6H), 1.99(s, 6H), 1.86~1.90 (m, 2H), 1.12(t, 3H)。ESI-MS m/z : 650.25 (M+H)。

實例5：表1中化合物20及18之合成。



步驟A：化合物18-2之製備：將18-1及 Et_3N (600 mg, 6 mmol)於 CH_2Cl_2 中之混合物於 0°C 下攪拌，之後緩慢添加 MsCl (460 mg, 4 mmol)。將反應混合物於 0°C 下在 N_2 下攪拌2 hr。TLC顯示反應完成。將反應混合物分配在 CH_2Cl_2 與 H_2O 之間，且將有機層用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑且所得化合物(18-2)不經進一步純化即以黃色油狀使用(460 mg，產率：99%)。

步驟B：化合物18-3之製備：將粗製18-2 (460 mg, 2 mmol)、5-甲

基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈(440 mg, 2.4 mmol)及 Cs_2CO_3 (1.3 g, 4 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物於60°C下攪拌4小時。冷卻反應並藉由過濾移除固體。將反應混合物分配在EtOAc與 H_2O 之間，且將有機層藉由鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑以產生殘餘物，藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 10:1~4:1)對其進行純化，從而產生淺黃色固體狀**18-3** (280 mg，產率：43%)。ESI-MS m/z : 323 (M+H)。

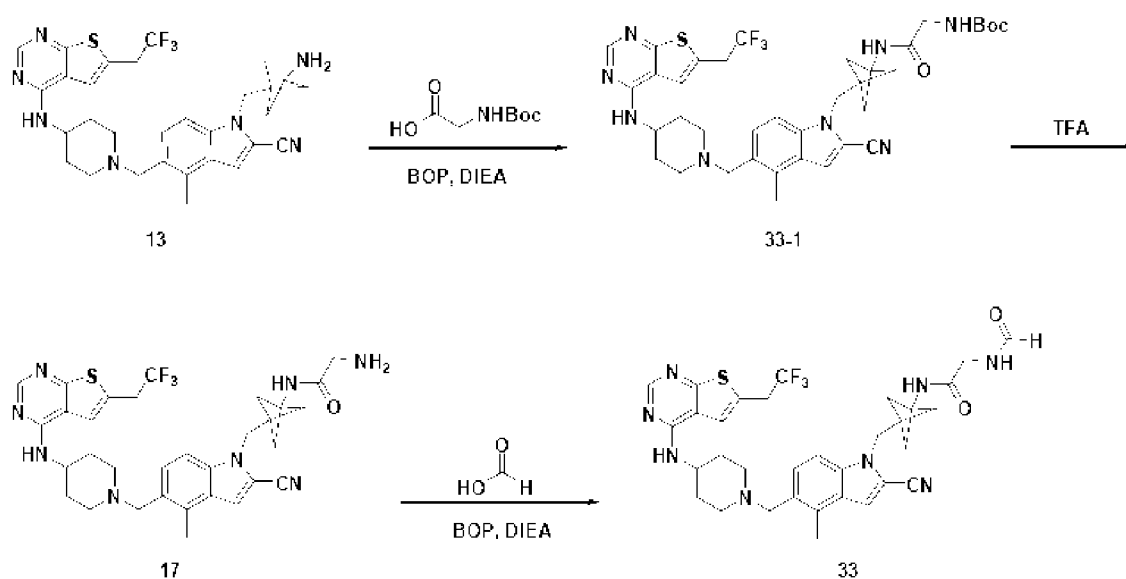
步驟C：化合物**18-4**之製備：將**18-3** (280 mg, 0.87 mmol)、N-(六氫吡啶-4-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(435 mg, 1.35 mmol)及 Et_3N (400 mg, 4 mmol)於 CH_2Cl_2 (30 mL)中之混合物於室溫下攪拌2小時，之後在冰浴冷卻下添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (570 mg, 2.7 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。將反應物分配在 CH_2Cl_2 與 NaHCO_3 之間，且將有機層藉由鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑以產生殘餘物，藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 10:1 ~ 1:1)對其進行純化，從而產生黃色固體狀**18-4** (300 mg，產率：56%)。ESI-MS m/z : 623 (M+H)。

步驟D：化合物**20**之製備：向**18-4** (180 mg, 0.3 mmol)於水(4 mL)及THF (10 mL)中之溶液中添加 LiOH (24 mg, 0.6 mmol)。將反應於室溫下攪拌16 h。TLC顯示反應完成。用 HCl (a.q., 1N)將混合物之pH調節至pH 4。將反應混合物用EtOAc稀釋並將有機層經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑，從而產生化合物**20**，其不經進一步純化即以黃色固體狀使用(130 mg，產率：75%)

步驟E：化合物**18**之製備：將粗製化合物**20** (40 mg, 0.07 mmol)、甲胺鹽酸鹽(30 mg, 0.44 mmol)、EDCI (40 mg, 0.28 mmol)、HOBT (15

mg, 0.11 mmol)及Et₃N (50 mg, 0.5 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之混合物於室溫下攪拌40小時。將反應混合物分配在CH₂Cl₂與NaHCO₃之間，且將有機層藉由鹽水洗滌並經Na₂SO₄乾燥。在真空下移除溶劑以產生殘餘物，藉由prep-TLC (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1)對其進行純化，以提供白色固體狀化合物 **18** (15 mg，產率：35%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.31(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.41~7.32(m, 3H), 4.45(s, 2H), 4.24~4.17(m, 1H), 3.89~3.81(m, 2H), 3.74(s, 2H), 3.08~3.05(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.60(s, 3H), 2.40~2.34 (m, 2H), 2.07~2.03 (m, 2H), 1.88(s, 6H), 1.76~1.70 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*: 622 (M+H)。

實例6：表1中化合物**17**及**33**之合成。



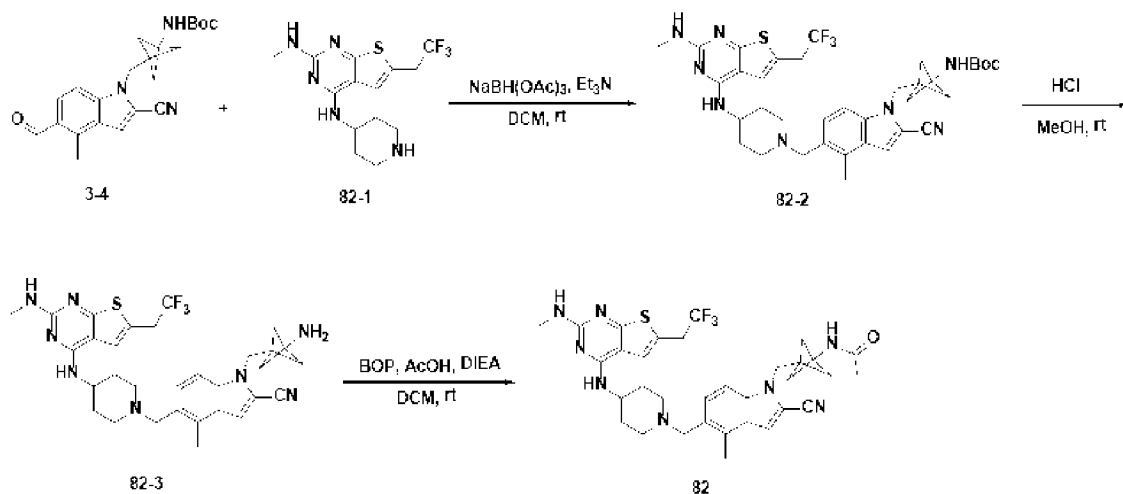
步驟A：化合物**33-1**之製備：將化合物**13** (190 mg, 0.33 mmol)、2-(第三丁氧基羰基)乙酸(79 mg, 0.43 mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)-磷(229 mg, 0.5 mmol)及*i*Pr₂NEt (0.3 mL, 1.65 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之混合物於室溫下攪拌30 min。添加水並將所得混合物用CH₂Cl₂萃取。將有機層濃縮並藉由矽膠管柱(CH₂Cl₂/MeOH = 20:1)純化殘餘物，從而產生固體狀**33-1** (210 mg，產率：87%)。ESI-MS *m/z*:

737 (M+H)。

步驟B：化合物**17**之製備：將**33-1** (230 mg, 0.34 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)及三氟乙酸(5 mL)中之混合物於室溫下攪拌2h。將反應混合物濃縮至乾燥並將殘餘物溶解於NH₃/MeOH (7N)中。將混合物濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱純化殘餘物，從而產生黃色固體狀化合物**17** (210 mg，產率：83%)。ESI-MS *m/z*: 637 (M+H)。

步驟C：化合物**33**之製備：將化合物**17** (50 mg, 0.08 mmol)、甲酸(8 mg, 0.16 mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基氨基)-磷(52 mg, 0.12 mmol)及*i*Pr₂NEt (0.07 mL, 0.4 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之混合物於室溫下攪拌30 min。添加水並將所得反應混合物用CH₂Cl₂萃取。將有機層濃縮並藉由矽膠管柱(CH₂Cl₂/MeOH = 15:1)純化殘餘物，從而產生固體狀化合物**33** (40 mg，產率：77%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.30 (s, 1H), 8.09(s,1H), 7.52(s, 1H), 7.30-7.34 (m, 3H), 4.51(s,2H), 4.20(m,1H), 3.67-3.85 (m,6H), 3.07-3.10 (m, 2H), 2.59(s, 3H), 2.34-2.44(m, 2H), 2.05-2.08(m, 2H),1.96(s,6H), 1.62-1.76(m, 2H)。ESI-MS *m/z*: 664 (M+H)。

實例7：表1中化合物**82**之合成。



步驟A：化合物**82-2**之製備：於室溫下向化合物**3-4** (1.0 g, 2.6 mmol)及化合物**82-1** (1.0 g, 2.9 mmol)於DCM (30 mL)中之混合物中添加三乙胺(1.6 g, 15.8 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1h，之後緩慢添加NaBH(OAc)₃ (3.35 g, 15.8 mmol)。將反應物於室溫下攪拌過夜。TLC顯示反應完成。將反應混合物用水洗滌並將水層用50 mL DCM萃取。將合併之有機溶液用50 mL鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(用2.5-5% DCM中之MeOH溶析)純化殘餘物，從而產生白色固體狀化合物**82-2** (1.4 g，產率：75%)。ESI-MS m/z: 709.50 (M+H)。

步驟B：化合物**82-3**之製備：將**82-2** (1.4 g, 1.98 mmol)於HCl/MeOH (20 mL)中之溶液於室溫下攪拌1h，隨後藉由真空濃縮溶液。添加NH₃之MeOH溶液以將pH調節至中性。移除溶劑並藉由矽膠管柱層析(用2.5 % DCM中之MeOH溶析)純化殘餘物，從而產生白色固體狀**82-3** (1.0 g，產率：83%)。ESI-MS m/z: 609.40 (M+H)。

步驟C：化合物**82**之製備：向**82-3** (900 mg, 1.48 mmol)、DIEA(573 mg, 4.44 mmol)及AcOH(177 mg, 2.96 mmol)於15 mL DCM中之混合物中添加BOP (1.25 g, 2.96 mmol)並將混合物於室溫下攪拌2小時。TLC顯示反應完成。將反應物用水洗滌並將水層用50 mL DCM萃取。將合併之有機溶液用50 mL鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(用3-5% DCM中之MeOH溶析)純化殘餘物，從而產生固體狀化合物**82** (475 mg，產率：49%)。ESI-MS m/z: 651.45 (M+H)。

實例8：螢光偏振分析. 此實例闡釋可有效監測MLL與menin之結合之分析。實施螢光偏振(FP)競爭實驗以測定化合物抑制menin-MLL相互作用之有效性，報告為IC₅₀值。含有MLL中發現之高親和力menin結合基

元之螢光黃標記之肽係根據Yokoyama等人 (*Cell*, 2005, 123(2): 207-218) 來產生，其全部內容以引用方式併入本中。經標記肽(1.7 kDa)與遠更大menin (約67 kDa)之結合伴隨螢光團之旋轉相關時間之顯著變化，從而引起螢光偏振及螢光各向異性(於500 nm激發，於525 nm發射)明顯增加。在FP競爭實驗中量測化合物抑制menin-MLL相互作用之有效性，其中螢光各向異性之減小與相互作用之抑制相關且用作IC₅₀測定之讀數。

表2顯示螢光偏振分析中所選化合物之生物活性。化合物編號對應於表1及實例1-7中提供之編號及結構。

表2

	小於50 nM (++++)	50 nM至小於 250 nM (+++)	250 nM至1000 nM (++)	大於1000 nM (+)
Menin MLL 4- 43 IC₅₀ (nM)	7、15、17、 35、37、39、 40、41、48、 54、56、57、 58、59、62、 64、65、70、 71、76、79、 80、82、83、 84、85、86	1、2、3、8、 9、10、13、 16、18、29、 30、32、34、 36、38、42、 43、55、60、 63、66、67、 68、72、73、 75	4、5、6、 11、14、31、 33、61、69、 74、77、78	12、20、49

實例9：均相時間解析螢光(HTRF)分析. 利用均相時間解析螢光(HTRF)分析作為次要分析以確認FP分析之結果。在一些實施例中，HTRF分析係原發性分析且使用FP分析作為次要分析以確認結果。HTRF係基於自銷穴狀化合物(Eu³⁺-穴狀化合物)供體至別藻藍蛋白(XL665)受體之歷時長久之發射之非放射性能量轉移，以及時間解析檢測。Eu³⁺-穴狀化合物供體與小鼠抗6His單株抗體(其結合His標記之menin)偶聯，且

XL665-受體與鏈黴抗生物素蛋白(其結合生物素化MLL肽)偶聯。在該兩個螢光團藉由與MLL肽之相互作用合在一起時，至受體之能量轉移引起665 nm下之螢光發射增加及增加之HTRF比率(665 nm下之發射強度/620 nm下之發射強度)。menin-MLL相互作用之抑制分開供體與受體，從而引起665 nm下之發射減少及減小之HTRF比率。

實例10：Menin參與分析. 試樣製備：將2.5 μ L 100 μ M化合物添加至47.5 μ L 526 nM PBS中之menin中(5% DMSO最終濃度中之5 μ M化合物500nM menin)。將反應物於室溫下培育不同時間長度並用2.5 μ L 4%甲酸(FA，0.2%最終濃度)淬滅。方法：使用Thermo Finnigan Surveyor自動取樣器、PDA加UV檢測器及MS幫浦以及LTQ線性離子捕獲質譜儀以在XCalibur軟體控制下收集試樣數據。於45°C下將5 μ L試樣以「無廢物」模式注射至Phenomenex Jupiter 5u 300A C5 (保護管柱) 2 $\times$ 4.00 mm上。移動相組合物：緩衝液A (95:5水:乙腈，0.1% FA)及緩衝液B (乙腈，0.1% FA)。使用梯度溶析與85:15 (緩衝液A:B)之初始移動相及250 μ L/min之流速。在注射時，保持85:15 A:B 1.3 min，在3.2 min內將緩衝液B增加至90%，保持1 min，且隨後在0.1 min內恢復至初始條件並保持2.4 min。總運行時間係8 min。在試樣方法之前2 min使用用於將空隙體積鹽引導至廢物之管柱後轉向閥。在試樣注射之每一者之間使用緩衝液A之空白注射。使用1:1乙腈:具有0.1%FA之水的洗針。電噴霧離子化(ESI)源使用300°C毛細管溫度、40單位鞘氣流量、20單位輔助氣流量、3單位吹掃氣流量、3.5 kV噴霧電壓、120 V管透鏡。數據採集：數據採集係以正離子全掃描模式550-1500 Da、10微秒、200 ms最大離子時間來實施。數據分析：將蛋白質質譜作為XCalibur數據文件獲得。使用XCalibur

Qual Browser將最佳掃描添加在一起。使用「具有顯示選項以顯示所有峰的視圖/光譜列表」顯示光譜。編輯/複製單元格菜單用於將質譜圖複製至PC剪貼板中。將PC剪貼板中之光譜黏貼至Excel中。保留前兩列(m/z及強度)，且刪除第三列(相對)。隨後將其餘兩列作為製表符分隔之文件(m/z及強度)保存為Excel之文件名.txt。隨後使用Masslynx Databridge程式將filename.txt製表符分隔之文件轉換為Masslynx格式。在一些情形下，在Masslynx中使用(類似轉換之)肌紅蛋白光譜進行外部校準，以校正menin蛋白質m/z數據之m/z值。來自MassLynx套裝軟件之MaxEnt1軟體用於質譜之去卷積以產生蛋白質之平均MW。共價加合物形成百分比係自去卷積光譜確定，且用於計算共價反應之反應速率(k)。

實例 11：細胞增殖分析. 使用細胞存活率分析(例如 Promega CellTiter-Glo®發光細胞存活率分析(Promega Technical Bulletin, 2015, 「CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay」：1-15，其全部內容以引用方式併入本文中))測試本發明化合物抑制細胞(例如人類白血病、VCaP、LNCaP、22RV1、DU145、LNCaP-AR、MV4;11、KOPN-8、ML-2、MOLM-13、RS4;11、SEM、骨髓細胞(BMC)、MLL-AF9、MLL-AF4、MLL-ENL、MLL-CBP、MLL-GAS7、MLL-AF1p、MLL-AF6、HM-2、E2A-HLF、REH、U937、K562、KG-1、HL-60及NB4細胞)生長之能力。將細胞以相關濃度、例如約 1×10^5 - 2×10^5 個細胞/孔平鋪於96孔板中。以高達約2 μ M之濃度添加本發明化合物，且每一化合物進行8個2倍連續稀釋。將細胞於37°C下培育一段時間(例如72小時)，隨後對對照孔中之細胞進行計數。更換培養基以將活細胞數恢復至初始濃度，且再供應化合物。約72小時後使用Promega CellTiter-Glo®試劑根據套組說明

書量測增殖。

實例12：*MLL融合蛋白下游靶標之RT-PCR分析*. 藉由RT-PCR評價本發明化合物對一或多種MLL融合蛋白下游靶標之表現之效應。將細胞(例如 VCaP、LNCaP、22RV1、DU145、LNCaP-AR、MV4；11、KOPN-8、ML-2、MOLM-13、RS4;11、SEM、骨髓細胞(BMC)、MLL-AF9、MLL-AF4、MLL-ENL、MLL-CBP、MLL-GAS7、MLL-AF1p、MLL-AF6、HM-2、E2A-HLF、REH、U937、K562、KG-1、HL-60及NB4細胞)用有效濃度之本文揭示之化合物處理約7天或更少，隨後使用任何可用套組(例如RNeasy mini kit (QIAGEN))根據製造商之說明書自細胞萃取總RNA。使用高容量cDNA反轉錄套組(Applied Biosystems)反轉錄總RNA，且藉由即時PCR測定相關基因轉錄物(例如，*Hoxa9*、*DLX2*及*Meis1*)之相對量化。預計menin-MLL相互作用之有效抑制可下調MLL之下游靶標(包括*Hoxa9*、*DLX2*及*Meis1*)。

實例13：*小鼠中之藥物動力學研究* 在以15 mg/kg靜脈內(iv)投藥及以30 mg/kg經口投藥(po)後，在雌性C57BL/6小鼠中測定menin-MLL抑制劑之藥物動力學。將化合物溶解於含有25% (v/v) DMSO、25% (v/v) PEG-400及50% (v/v) PBS之媒劑中。在24小時內收集連續血樣(50 µL)，以15,000 rpm離心10 min並保存用於分析。藉由本研究開發及驗證之LC-MS/MS方法測定化合物之血漿濃度。LC-MS/MS方法由Agilent 1200 HPLC系統組成，且使用Agilent Zorbax Extend-C18管柱(5 cm × 2.1 mm, 3.5 µm；Waters)實現測試化合物之層析分離。使用配有電噴霧離子源(ABI-Sciex, Toronto, Canada)之AB Sciex QTrap 3200質譜儀以正離子多反應監測(MRM)模式進行檢測。所有藥物動力學參數皆係藉由非隔室方

法使用WinNonlin® 3.2版(Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA)來計算。

實例14：小鼠異種移植瘤模型中之效能研究. 根據IACUC批准之指南使用免疫缺陷小鼠(例如8-10週齡雌性裸(nu/nu)小鼠)進行活體內效能研究。將白血病細胞(例如可獲自ATCC之人類MV4-11白血病細胞)經由針皮下植入雌性裸小鼠中(5×10^6 個細胞/小鼠)。當腫瘤在小鼠中達到約150至250 mm³之大小時，將帶有腫瘤之小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組8隻動物)。藉由經口胃管灌食或腹膜內注射以熟習此項技術者可確定而無需過多實驗之適當量及頻率利用本發明化合物對動物進行處理。每週兩次量測裸小鼠之皮下腫瘤體積及小鼠體重。藉由用測徑器量測兩個垂直直徑來計算腫瘤體積($V = (\text{長度} \times \text{寬度}^2)/2$)。使用腫瘤生長抑制百分比($\%TGI = 1 - [\text{治療組中之腫瘤體積變化}/\text{對照組中之腫瘤體積變化}] \times 100$)以評估抗腫瘤效能。使用單尾兩個試樣t測試來評估統計學顯著性。認為 $P < 0.05$ 在統計上顯著。

實例15：前列腺腫瘤異種移植瘤模型中之效能研究. 根據IACUC批准之指南使用免疫缺陷小鼠(例如4-6週齡雄性CB17嚴重合併性免疫缺陷病(SCID)小鼠)進行活體內效能研究。將親代前列腺癌細胞(例如VCaP或LNCaP-AR細胞)皮下植入雄性CB.17.SCID小鼠(50%基質膠中之 $3-4 \times 10^6$ 個細胞)。當腫瘤達到約80 mm³之可觸及大小時，將帶有腫瘤之小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組6隻或更多動物)。藉由經口腹膜內注射以熟習此項技術者可確定而無需過多實驗之適當量及頻率利用本發明化合物對動物進行處理。在一個實例中，每天用40 mg/kg本發明化合物藉由i.p.注射處理小鼠達兩週，隨後每週5天。每週兩次量測皮下腫瘤體積及

小鼠體重。藉由用測徑器量測兩個垂直直徑來計算腫瘤體積($V = (\text{長度} \times \text{寬度}^2)/2$)。

實例16：闡割抗性前列腺腫瘤異種移植模型(VCaP)中之效能研究. 根據IACUC批准之指南使用免疫缺陷小鼠(例如4-6週齡雄性CB17嚴重合併性免疫缺失病(SCID)小鼠)進行活體內效能研究。將親代前列腺癌細胞(例如VCaP細胞)皮下植入雄性CB.17.SCID小鼠(50%基質膠中之 $3-4 \times 10^6$ 個細胞)。在腫瘤達到約 $200-300 \text{ mm}^3$ 之大小時，將帶有腫瘤之小鼠物理闡割且觀察腫瘤消退及再生長至約 150 mm^3 。將帶有腫瘤之小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組6隻或更多動物)。藉由經口腹膜內注射以熟習此項技術者可確定而無需過多實驗之適當量及頻率利用本發明化合物對動物進行處理。在一個實例中，每天用 40 mg/kg 本發明化合物藉由i.p.注射處理小鼠。每週兩次量測皮下腫瘤體積及小鼠體重。藉由用測徑器量測兩個垂直直徑來計算腫瘤體積($V = (\text{長度} \times \text{寬度}^2)/2$)。

實例17：闡割抗性前列腺腫瘤異種移植模型(LNCaP-AR)中之效能研究. 根據IACUC批准之指南使用免疫缺陷小鼠(例如4-6週齡雄性CB17嚴重合併性免疫缺失病(SCID)小鼠)進行活體內效能研究。將CB.17.SCID小鼠手術闡割並允許恢復2-3週，之後將親代前列腺癌細胞(例如LNCaP-AR細胞)皮下植入(50%基質膠中 $3-4 \times 10^6$ 個細胞)。當腫瘤達到約 $80-100 \text{ mm}^3$ 之大小時，將帶有腫瘤之小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組6隻或更多動物)。藉由經口腹膜內注射以熟習此項技術者可確定而無需過多實驗之適當量及頻率利用本發明化合物對動物進行處理。在一個實例中，每天用 60 mg/kg 本發明化合物藉由i.p.注射處理小鼠達27天。每週兩次量測皮下腫瘤體積及小鼠體重。藉由用測徑器量測兩個垂直直徑來計算

腫瘤體積($V = (\text{長度} \times \text{寬度}^2)/2$)。

實例18：細胞熱轉移分析(CETSA). 對於細胞溶解物CETSA實驗，收穫來自細胞系(例如HEK293、骨髓樣品)之培養細胞並用PBS洗滌。將細胞稀釋於激酶緩衝液(KB) (25 mM 參(羥基甲基)-胺基甲烷鹽酸鹽(Tris-HCl, pH 7.5)、5 mM β -甘油磷酸鹽、2 mM 二硫蘇糖醇(DTT)、0.1 mM 氧化鈳鈉、10 mM 氯化鎂)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS) (10mM 磷酸鹽緩衝液(pH7.4)、2.7 mM 氯化鉀及137 mM 氯化鈉)中。所有緩衝液均補充有全蛋白酶抑制劑混合劑。將細胞懸浮液用液氮冷凍-解凍三次。藉由在4℃下以20000 $\times g$ 離心20分鐘將可溶性部分(溶解物)與細胞碎片分離。將細胞溶解物用適當緩衝液稀釋並分成兩等份試樣，其中一份等份試樣用藥物處理，且另一份等份試樣用抑制劑之稀釋劑(對照)處理。在室溫下培育10-30分鐘後，將各別溶解物分成較小的(50 μL)等份試樣並在不同溫度下個別地加熱3分鐘，然後在室溫下冷卻3分鐘。在初步CETSA實驗中測定適當溫度。將加熱之溶解物在4℃下以20000 $\times g$ 離心20分鐘，以將可溶性部分與沈澱物分離。將上清液轉移至新的微管，並藉由十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)進行分析，之後進行西方印跡分析。

對於完整細胞實驗而言，如前文所述加熱來自上述活體外實驗之經藥物處理之細胞，之後添加KB (30 μL)並使用2個利用液氮之冷凍-解凍循環來溶解。分離可溶部分並藉由西方印跡進行分析。

對於活體內小鼠實驗而言，使用冷凍組織之溶解物。將冷凍器官(例如，肝或腎)在冰上解凍並用PBS簡單沖洗。使用組織研磨且將器官在冷PBS中均質化，之後使用液氮進行3個冷凍-解凍循環。自細胞碎片及脂質分離組織溶解物。將組織溶解物用含有蛋白酶抑制劑之PBS稀釋，分成

50 μ L等份試樣並於不同溫度下加熱。分離可溶部分並藉由西方印跡進行分析。

預計與對照等份試樣相比，用一或多種本文揭示之化合物處理之等份試樣顯示出增加之menin熱穩定性。

實例19：純化蛋白上之CETSA樣點-印跡實驗. 向PCR板之孔中添加純化蛋白(0.5 μ g)並根據實驗設定，藉由添加緩衝液或細胞溶解物及配體將體積調節至50 μ L。於指定溫度下將試樣在溫度循環器中加熱指定時間。加熱後，立即將試樣以3000 x g離心15 min，並使用0.65 μ m Multiscreen HTS 96孔濾板過濾。將3 μ L每一濾液印跡至硝化纖維素膜上。使用一抗及二級偶聯物進行免疫印跡。將所有膜用阻斷緩衝液阻斷；使用製造商推薦之標準轉移及西方免疫印跡方案。將所有抗體在封閉緩衝液中稀釋。使點-印跡顯影。檢測化學發光強度並使其成像。處理原始點印跡影像。減去背景並量化強度。使用S形劑量-反應(可變斜率)繪製並擬合圖形。

實例20：細胞增殖分析. 使用MTT細胞增殖分析(ATCC® 30-1010K)在MLL白血病細胞系(例如，MV4; 11)中測試本發明化合物抑制細胞生長的能力。本文揭示之一或多種化合物、例如表2中提供之IC₅₀值小於1 μ M、較佳50 nM或更低(反映化合物破壞menin-MLL相互作用之能力的量測，按照實例8量測)之化合物抑制MV4; 11細胞之增殖。將細胞以約1 $\times$ 10⁵個細胞/孔接種於96孔板中。以高達約2 μ M之濃度添加本發明化合物，且每一化合物進行7個2倍連續稀釋。將細胞於37 $^{\circ}$ C下培育72小時，隨後對對照孔中之細胞進行計數。更換培養基以將活細胞數恢復至初始濃度，且再供應化合物。按照試套組說明書，96小時後使用MTT試劑量測

增殖。本發明化合物(例如圖4之化合物A)之GI₅₀值在MV4;11細胞中為40nM，如藉由MTT細胞增殖分析所量測。如本文實例及圖中所使用，化合物A係指表1中之化合物3。如實例中所用，化合物之GI₅₀值係細胞增殖之最大抑制之50%之化合物之濃度。

實例21：小鼠異種移植腫瘤模型中之效能研究. 本文揭示之一或多種化合物、例如表2中提供之IC₅₀值小於1 μM、較佳50 nM或更低(反映化合物破壞menin-MLL相互作用之能力的量測，按照實例8量測)之化合物在小鼠異種移植模型中提供MV4;11 (人類白血病)腫瘤生長之抑制。免疫受損之8-10週齡雌性裸(nu/nu)小鼠根據IACUC指南用於活體內效能研究。將可自ATCC獲得之人類MV4;11白血病細胞皮下植入雌性裸小鼠(5×10⁶個細胞/小鼠)。當腫瘤達到約約150至250 mm³之大小時，將帶有腫瘤之小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組8隻小鼠)。通過經口胃管灌食(150 mg/kg，bid)向處理組中之小鼠投與本發明化合物。每週兩次量測皮下腫瘤體積及小鼠體重。藉由用測徑器量測兩個垂直直徑來計算腫瘤體積($V = (\text{長度} \times \text{寬度}^2)/2$)。如圖4中所示，IC₅₀值為50 nM或更小(反映化合物破壞menin-MLL相互作用之能力的量測，根據實例8量測)之表2中提供之化合物、即圖中標記之化合物A相對於媒劑對照組以劑量依賴性方式抑制腫瘤生長並誘導腫瘤消退。如圖5中所示，IC₅₀值為50 nM或更小(反映化合物破壞menin-MLL相互作用之能力的量測，根據實例8量測)之表2中提供之化合物、即圖中標記之化合物B相對於媒劑對照組以劑量依賴性方式抑制腫瘤生長並誘導腫瘤消退。如本文實例及圖中所使用，化合物B係指表1中之化合物82。

實例22：MLL白血病之異種移植小鼠模型中之效能研究. 本文揭示之

一或多種化合物、例如表2中提供之 IC_{50} 值小於1 μM 、較佳50 nM或更低(反映化合物破壞menin-MLL相互作用之能力的量測，按照實例8量測)之化合物在MLL白血病之異種移植小鼠模型中提供MV4;11腫瘤生長之抑制。免疫受損之8-10週齡雌性NSG小鼠根據IACUC指南用於活體內效能研究。藉由尾靜脈注射(1×10^7 個細胞/動物)靜脈內植入表現人類MV4;11白血病細胞(MV4;11-luc)之螢光素酶。當細胞之平均發光達到約 1.5×10^6 時，將帶有腫瘤小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組5隻動物)。以選擇劑量藉由經口胃管灌食向治療組中之動物投與本發明不同化合物。每日量測體重，而在用化合物或媒劑開始治療後6天量測平均發光。

在處理第7天處死動物，且收集骨髓試樣並製備用於基因表現分析。藉由qRT-PCR量測MLL融合蛋白靶基因*HOXA9*, *DLX2*及*MEIS1*之表現程度並表示為正規化為*GAPDH*表現之倍數變化。

實例23：MLL白血病之異種移植小鼠模型中之存活研究. 對於異種移植MV4;11異種移植模型中之存活研究，向6至8週齡雌性NSG小鼠靜脈注射 1×10^7 個具有MLL-AF4易位之表現螢光素酶之MV4;11細胞。在移植後第12天，用本文揭示之化合物、例如表2中提供之 IC_{50} 值小於1 μM 、較佳50 nM或更低(反映化合物破壞menin-MLL相互作用之能力的量測，根據實例8量測)之化合物120 mg/kg、b.i.d.、p.o.或媒劑(20% 2-羥丙基-b-環糊精與5%克列莫佛)開始治療並繼續連續22天。

對於異種移植MOLM13異種移植模型中之存活研究，向6至8週齡雌性NSG小鼠靜脈注射 0.5×10^6 個具有MLL-AF9易位之MOLM13細胞。在移植後第4天，用本文揭示之化合物、例如表2中提供之 IC_{50} 值小於1

μM 、較佳50 nM或更低(反映化合物破壞menin-MLL相互作用之能力的量測，根據實例8量測)之化合物75 mg/kg、b.i.d.、p.o.或媒劑(20% 2-羥丙基-b-環糊精與5%克列莫佛)開始治療並在化合物處理之小鼠中繼續連續16天或直至媒劑處理之小鼠中發生末期白血病。

儘管已在本文中顯示並描述了本發明之較佳實施例，但彼等熟習此項技術者將清楚該等實施例僅以實例方式來提供。彼等熟習此項技術者現將構想出許多變化、改變及替代，此並不背離本揭示內容。應瞭解，可在實踐本發明中採用本文所述之本揭示內容之實施例之各種替代。以下申請專利範圍意欲界定本發明之範疇並由此涵蓋該等申請專利範圍及其等效內容範疇內之方法及結構。

【序列表】

<110> 美商庫拉腫瘤技術股份有限公司
美國密西根州立大學

<120> MENIN-MLL 之橋聯雙環抑制劑及使用方法

<130> 47535-716.851

<150> 62/309,362
<151> 2016-03-16

<150> 62/431,387
<151> 2016-12-07

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 615
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
100 105 110

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe
130 135 140

Ser Phe Ile Thr Gly Trp Ser Pro Val Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser
145 150 155 160

Gly Val Ala Phe Ala Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg

	165		170		175
Asp Val His	Leu Ala Leu Ser Glu	Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly			
	180	185	190		
Pro Asn Gly	Glu Gln Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn				
	195	200	205		
Glu Asp Arg	Arg Gly Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser				
	210	215	220		
Trp Leu Tyr	Leu Lys Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu				
	225	230	235	240	
Val Ala Phe Met	Val Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr				
	245	250	255		
Asp Ser Leu	Glu Leu Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu				
	260	265	270		
Tyr Asp Leu	Gly His Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu				
	275	280	285		
Ala Asp Leu	Glu Glu Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu				
	290	295	300		
Thr Leu Tyr	His Lys Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp				
	305	310	315	320	
Glu His Ile Tyr	Pro Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn				
	325	330	335		
Arg Asn Val	Arg Glu Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val				
	340	345	350		
Ile Gln Asp	Tyr Asn Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu				
	355	360	365		
Phe Phe Glu	Val Ala Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala				
	370	375	380		
Ala Ser Leu	Leu Glu Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln				
	385	390	395	400	
Gly Thr Gln	Ser Gln Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala				
	405	410	415		
His Leu Leu	Arg Phe Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser				
	420	425	430		

Pro Thr Pro Val Leu His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser
435 440 445

Leu Gly Arg Phe Glu Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser
450 455 460

Arg Glu Ala Glu Ala Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala
465 470 475 480

Arg Glu Gly Arg Arg Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu
485 490 495

Pro Pro Pro Pro Lys Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly
500 505 510

Gln Gly Ala Val Ser Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala
515 520 525

Gly Thr Ala Arg Gly Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala
530 535 540

Pro Thr Ala Ser Pro Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser
545 550 555 560

Glu Lys Met Lys Gly Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn
565 570 575

Ser Ser Ala Ile Lys Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met
580 585 590

Lys Lys Gln Lys Val Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu
595 600 605

Lys Arg Gln Arg Lys Gly Leu
610 615

<210> 2
<211> 610
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
100 105 110

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe
130 135 140

Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala
145 150 155 160

Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala
165 170 175

Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly Pro Asn Gly Glu Gln
180 185 190

Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn Glu Asp Arg Arg Gly
195 200 205

Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser Trp Leu Tyr Leu Lys
210 215 220

Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val
225 230 235 240

Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu
245 250 255

Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His
260 265 270

Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu
275 280 285

Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys
290 295 300

Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro
305 310 315 320

Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu
 325 330 335
 Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn
 340 345 350
 Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala
 355 360 365
 Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu
 370 375 380
 Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln
 385 390 395 400
 Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe
 405 410 415
 Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu
 420 425 430
 His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu
 435 440 445
 Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala
 450 455 460
 Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg
 465 470 475 480
 Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys
 485 490 495
 Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser
 500 505 510
 Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly
 515 520 525
 Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Thr Ala Ser Pro
 530 535 540
 Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly
 545 550 555 560
 Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys
 565 570 575
 Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val
 580 585 590

Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys
595 600 605

Gly Leu
610

<210> 3
<211> 575
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
100 105 110

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe
130 135 140

Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala
145 150 155 160

Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala
165 170 175

Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Ser Trp Leu Tyr Leu Lys Gly Ser Tyr
180 185 190

Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val Cys Ala Ile
195 200 205

Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu Leu Gln Leu
 210 215 220
 Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His Leu Glu Arg
 225 230 235 240
 Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu Leu Glu Pro
 245 250 255
 Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys Gly Ile Ala
 260 265 270
 Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro Tyr Met Tyr
 275 280 285
 Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu Ala Leu Gln
 290 295 300
 Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn Tyr Cys Arg
 305 310 315 320
 Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala Asn Asp Val
 325 330 335
 Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu Ala Gly Glu
 340 345 350
 Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln Gly Ser Ala
 355 360 365
 Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe Tyr Asp Gly
 370 375 380
 Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu His Val Gly
 385 390 395 400
 Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu Gly Gln Val
 405 410 415
 Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala Ala Glu Ala
 420 425 430
 Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg Arg Gly Pro
 435 440 445
 Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys Lys Pro Ala
 450 455 460
 Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser Gly Pro Pro

465

470

475

480

Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly Pro Glu Gly

485490495

Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Thr Ala Ser Pro Pro Pro Glu

500505510

Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly Met Lys Glu

515520525

Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys Leu Gln Leu

530535540

Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val Ser Thr Pro

545550555560

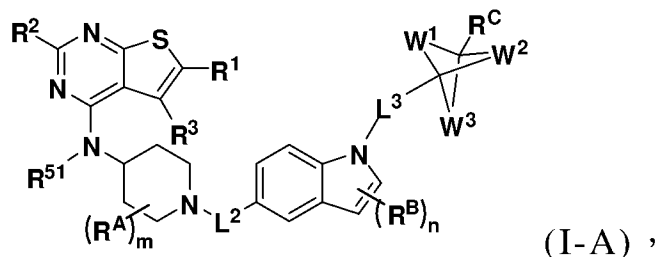
Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys Gly Leu

565570575

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I-A)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或同位素形式，



其中：

R^1 係選自 R^{50} ；

R^2 係選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基；

R^3 係選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵代烷基；

L^2 及 L^3 各自獨立地選自 C_{1-4} 伸烷基，其各自視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^A 、 R^B 及 R^C 在每次出現時各自獨立地選自 R^{50} ，或附接至相同原子或不同原子之兩個 R^A 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；

m 及 n 各自獨立地係0至6之整數；

W^1 、 W^2 及 W^3 係各自獨立地選自 C_{1-4} 伸烷基，其中各 C_{1-4} 伸烷基視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^{50} 在每次出現時各自獨立地選自：

鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、

$C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，

其中 R^{50} 中之 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出現時各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，

其中 R^{51} 中之 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環各自獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

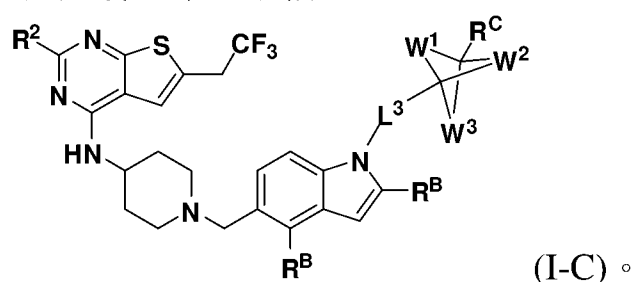
R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、2至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3至12員雜環，其各自視情況由鹵素、-

CN、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3至6員雜環取代；且

R^{53} 及 R^{54} 與其附接之氮原子一起形成視情況經一或多個 R^{50} 取代之雜環。

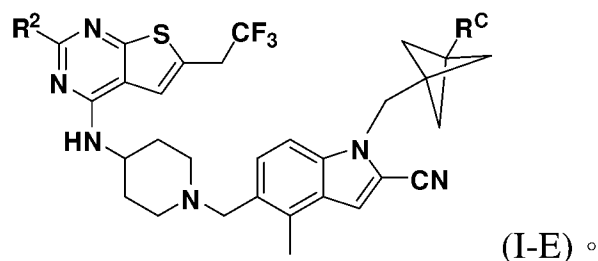
【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或同位素形式，其中該化合物具有式(I-C)之結構：



【第3項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或同位素形式，其中該化合物具有式(I-E)之結構：

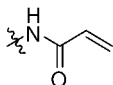
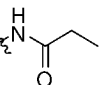
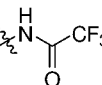
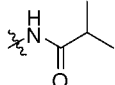
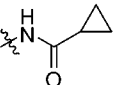


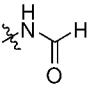
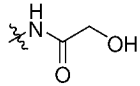
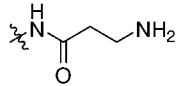
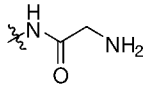
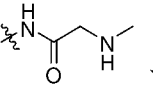
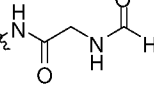
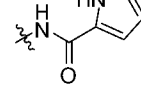
【第4項】

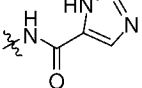
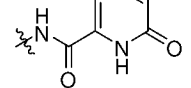
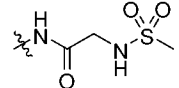
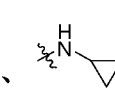
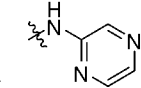
如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或同位素形式，其中 R^C 係選自 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 。

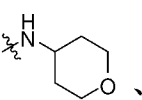
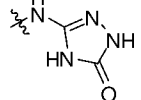
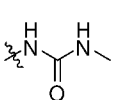
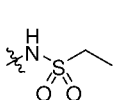
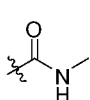
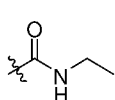
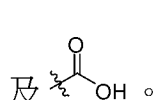
【第5項】

R^C係選自

、、、、、、

、、、、、、、

、、、、、、、、

、、、、、、及 。

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或同位素形式，其中：

【第7項】

【第8項】

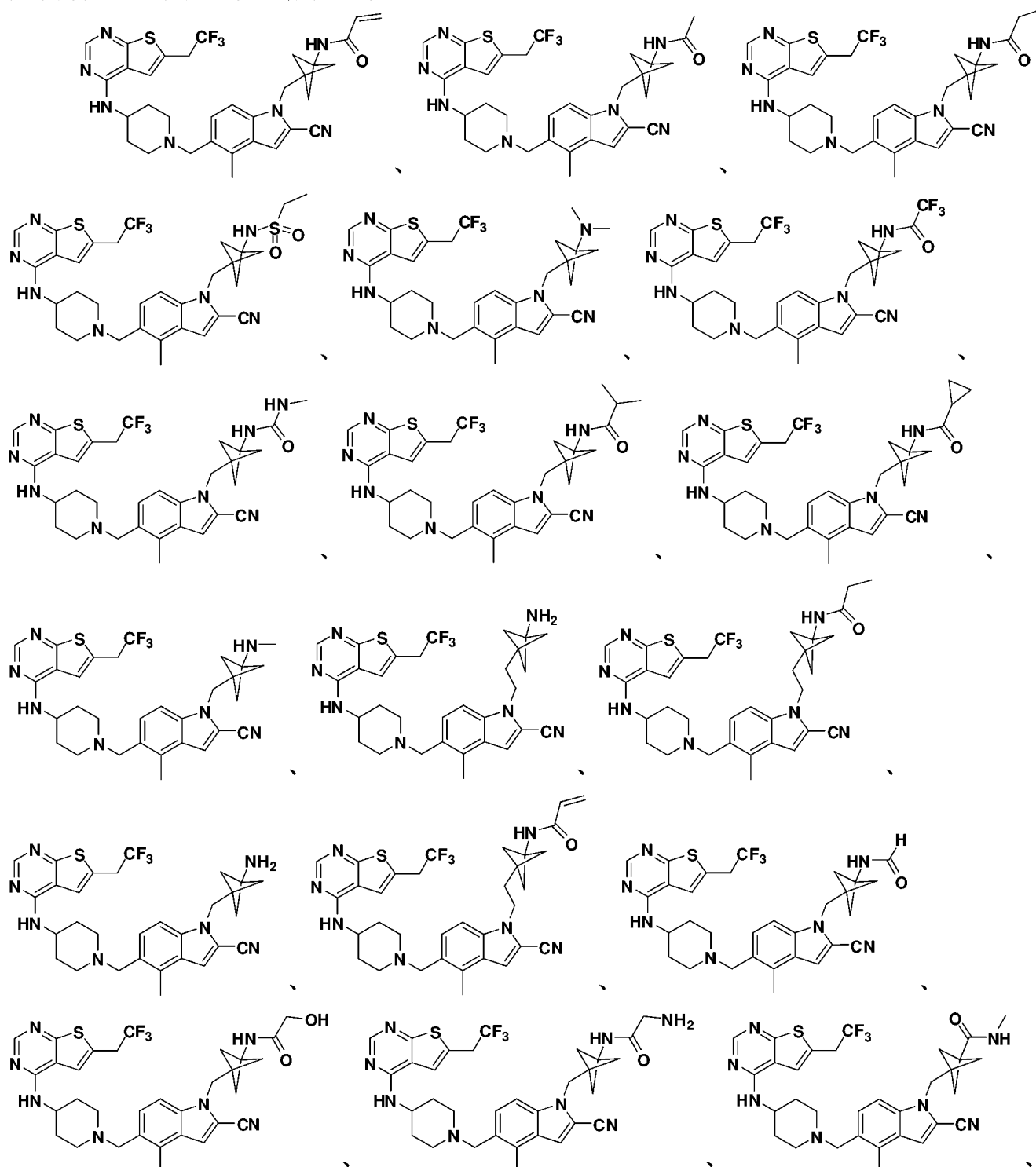
【第9項】

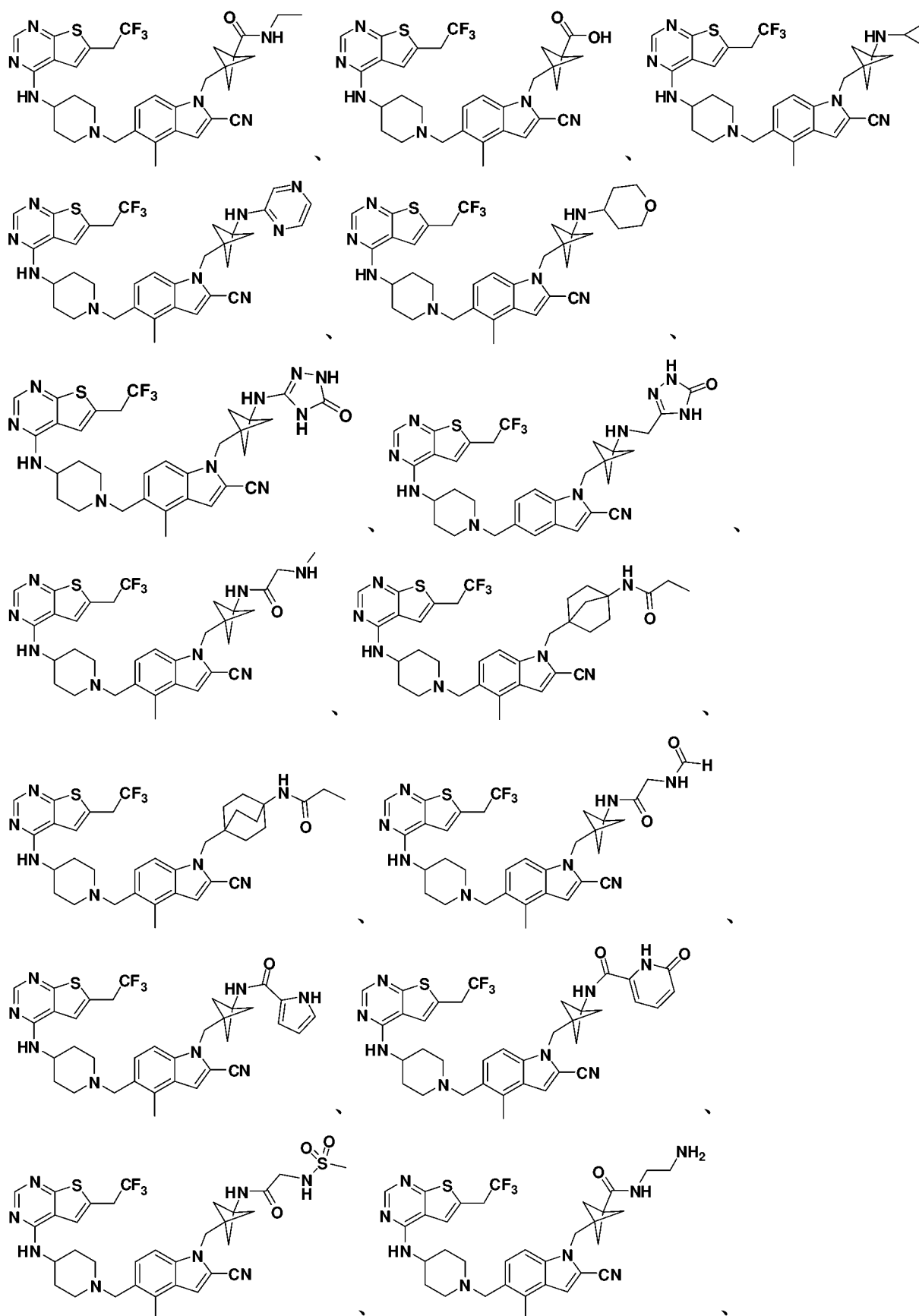
【第10項】

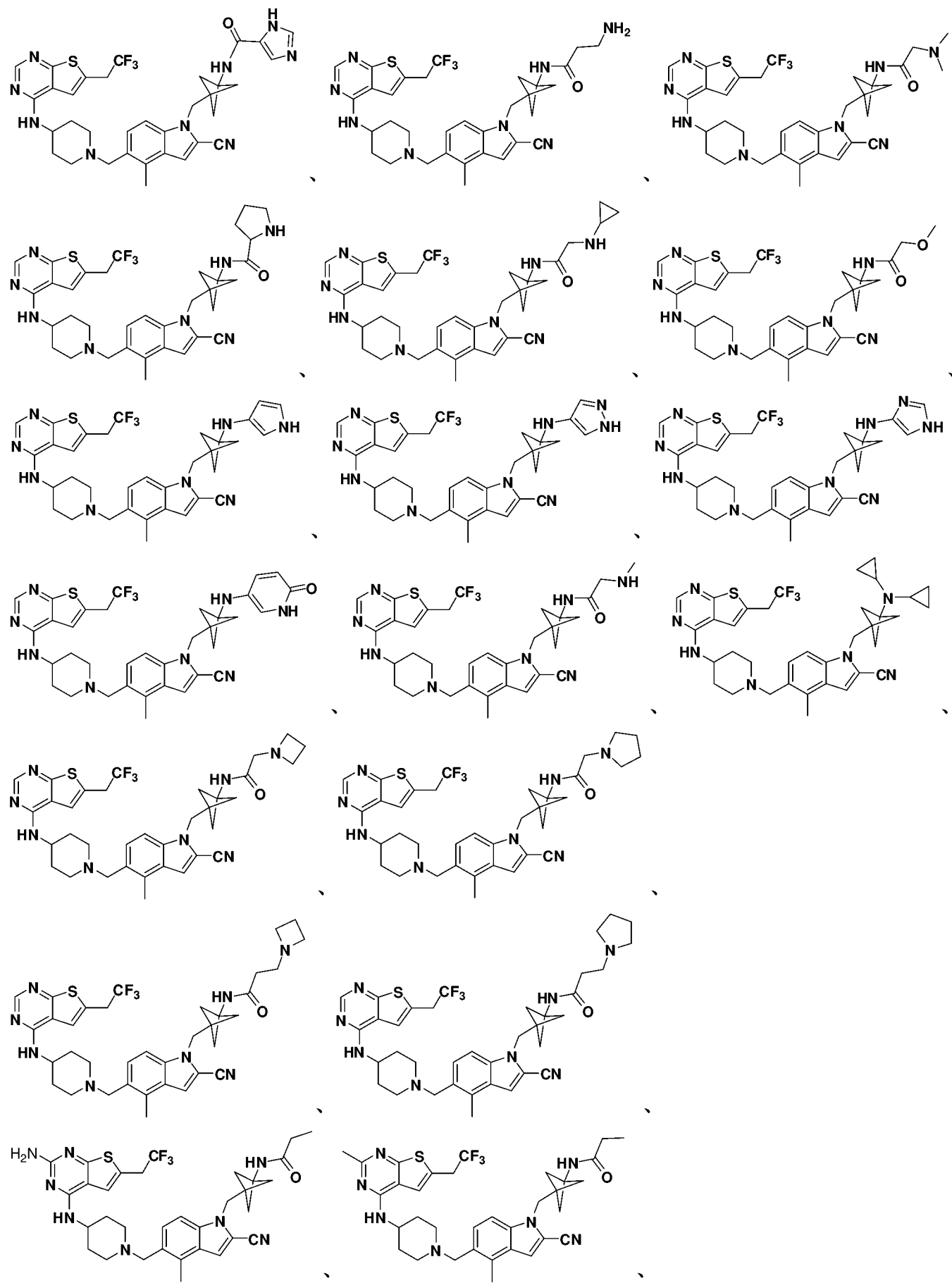
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或同位素形式，其中L³為-CH₂-。

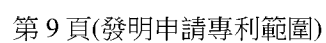
【第11項】

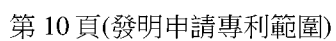
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或同位素形式，其中該化合物係選自由以下組成之群：

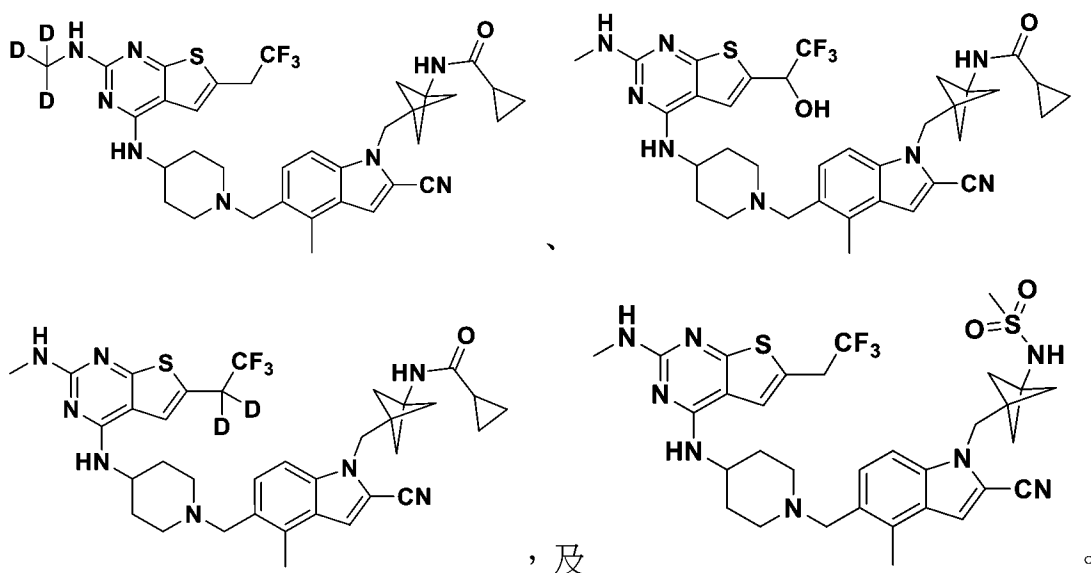












【第12項】

如請求項1、2、3或11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或同位素形式，其係用於治療選自白血病、血液惡性病、實體腫瘤癌、前列腺癌、乳癌、肝癌、腦瘤及糖尿病之疾病或病況。

【第13項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或同位素形式，及醫藥上可接受之載劑。

【第14項】

一種抑制menin與MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及MLL部分串聯重複中之一或多者之相互作用的活體外方法，其包含使menin與有效量之如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或同位素形式接觸。

【第15項】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或同位素形式之用途，其用於製造用於治療有需要之個體因染色體11q23上之染色體重排介導之病症的藥劑。

【發明圖式】

人類menin同種型1之胺基酸序列(SEQ ID NO: 1)

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE
LTFQPSAPDPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGWSPVGTKLDSSGVAFVVGACQALGLRDVHL
ALSEDHAWVVFPGNGEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLKGSYMRCDRKME
VAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGR
PDPLTLYHKGIASAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCR
EDEEIYKEFFEVDANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLR
FYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEFPWGEEA
REGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTA
QVPAPTASPPPEGPVLTFQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTP
SDYTLSFLKRQRKGL

【圖1】

人類menin同種型2之胺基酸序列(SEQ ID NO: 2)

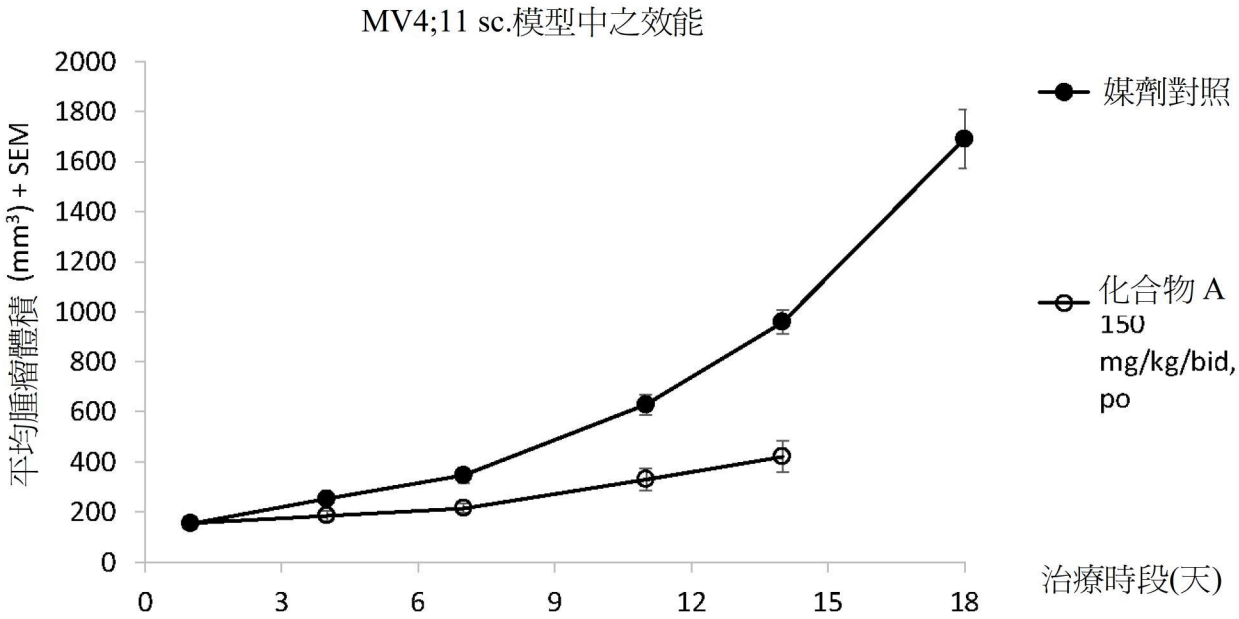
MGLKAAQKTLFPLRSIDDVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE
LTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLRDVHLALSED
HAWVVF GPNGEQTAEVTWHGKGNE DRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMV
CAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLT
LYHKGIASAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCREDEEI
YKEFFE VANDVI PNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGI
CKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEFPWGEEAREGR
RGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAP
TASPPPEGPVLTFAQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTL
SFLKRQRKGL

【圖2】

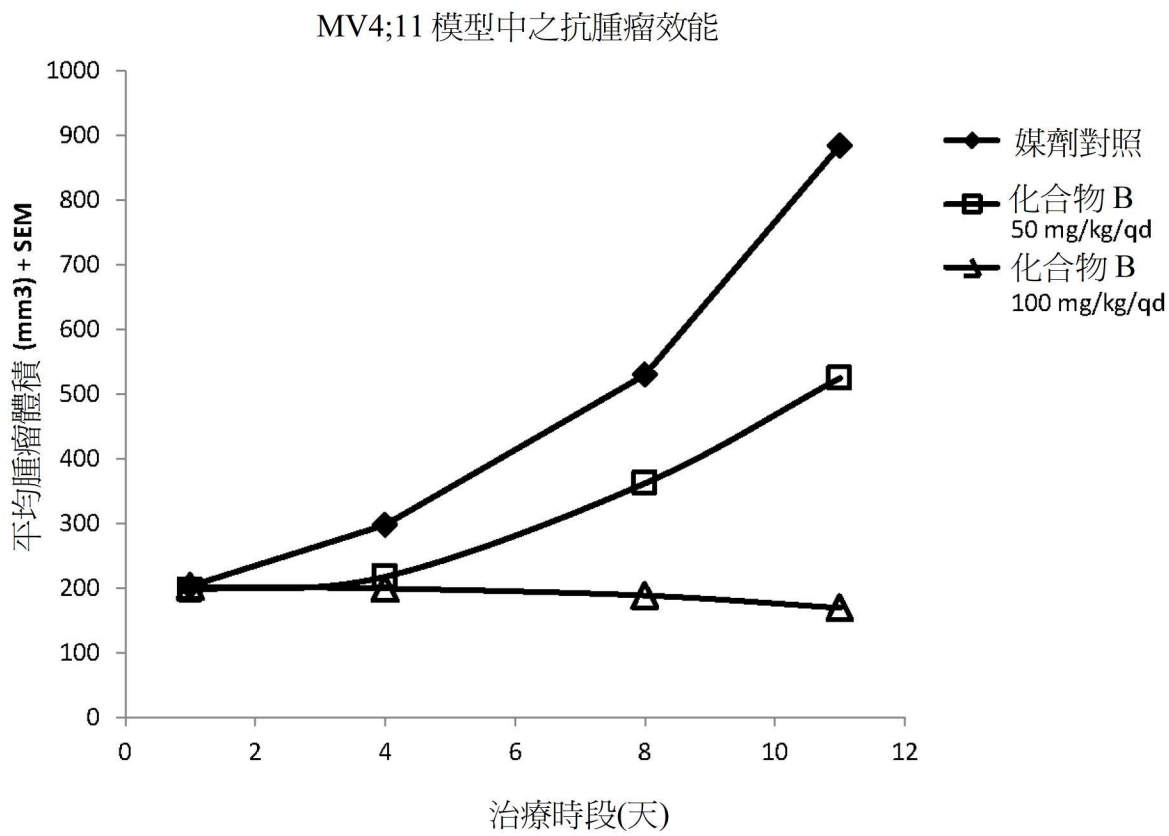
人類menin同種型3之胺基酸序列(SEQ ID NO: 3)

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE
LTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFVVGACQALGLRDVHLALSED
HAWSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLER
YPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLTYHKGIASAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVR
EALQAWADTATVIQDYNCREDEEIYKEFFEVDNDVFNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQ
GTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKV
RIVSREAEAAEAEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVSGPP
RKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPTASPPPEGPVLTQSEKMKGMKELLVATKINSSAI
KLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGL

【圖3】



【圖4】



【圖5】