



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202321245 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：111126439

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 14 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4196(2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/07/16

歐洲專利局

21305999.1

(71)申請人：法商賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：阿爾馬里奧 安東尼歐 ALMARIO, ANTONIO (ES)；迪佩雷蒂 丹尼爾 DE PERETTI, DANIELLE (FR)；多默格 艾米麗 DOMMERGUE, AMELIE (FR)

(74)代理人：何愛文；王仁君

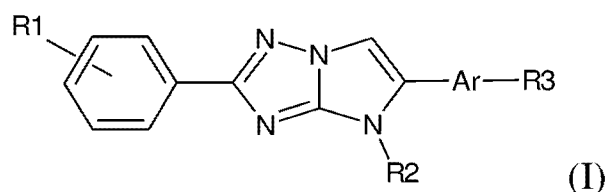
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 33 頁

(54)名稱

用於治療的咪唑[1,2-B][1,2,4]三唑衍生物

(57)摘要

本發明涉及式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽：

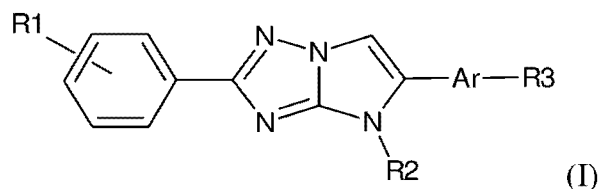


其中：

R1 表示氫原子、鹵素原子或(C₁-C₄)羥基烷基，R2 代表(C₁-C₆)烷基，並且R3 表示氫原子、(C₁-C₄)烷基或鹵素原子，並且Ar 表示二價芳族環或(C₅-C₁₁)雜亞芳基。

本發明還涉及其治療用途，特別是作為抗癌劑。

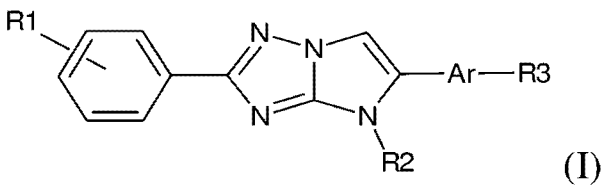
The present invention relates to a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein:

R1 represents a hydrogen atom, a halogen atom, or a (C₁-C₄)hydroxyalkyl group,

R2 represents a (C₁-C₆)alkyl group, and
R3 represents a hydrogen atom, a (C₁-C₄)alkyl group or a halogen atom, and
Ar represents a divalent aromatic ring or a (C₅-C₁₁)heteroarylene group.
It further relates to the therapeutic uses thereof, in particular as anticancer agents.
特徵化學式：





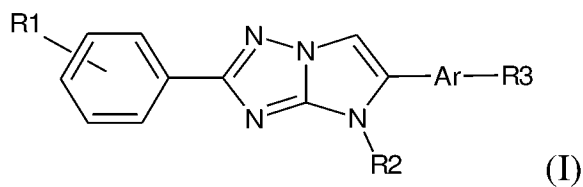
【發明摘要】

【中文發明名稱】用於治療的咪唑[1,2-B][1,2,4]三唑衍生物

【英文發明名稱】IMIDAZO[1,2-B][1,2,4]TRIAZOL DERIVATIVES FOR USE IN THERAPY

【中文】

本發明涉及式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽：



其中：

R1 表示氫原子、鹵素原子或(C₁-C₄)烷基，

R2 代表(C₁-C₆)烷基，並且

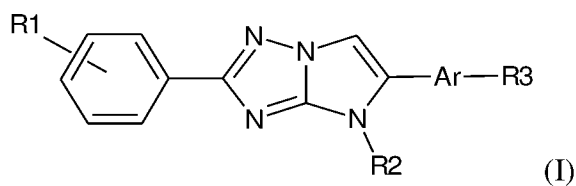
R3 表示氫原子、(C₁-C₄)烷基或鹵素原子，並且

Ar 表示二價芳族環或(C₅-C₁₁)雜亞芳基。

本發明還涉及其治療用途，特別是作為抗癌劑。

【英文】

The present invention relates to a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein:

R1 represents a hydrogen atom, a halogen atom, or a (C₁-C₄)hydroxyalkyl group,

R2 represents a (C₁-C₆)alkyl group, and

R3 represents a hydrogen atom, a (C₁-C₄)alkyl group or a halogen atom, and

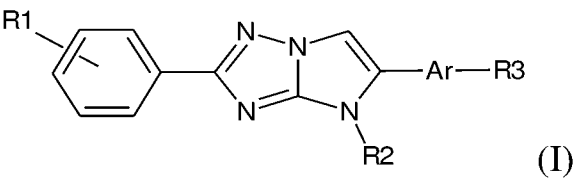
Ar represents a divalent aromatic ring or a (C₅-C₁₁)heteroarylene group.

It further relates to the therapeutic uses thereof, in particular as anticancer agents.

【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】用於治療的咪唑[1,2-B][1,2,4]三唑衍生物

【英文發明名稱】IMIDAZO[1,2-B][1,2,4]TRIAZOL DERIVATIVES FOR USE IN THERAPY

【技術領域】

【0001】 本文公開了咪唑並[1,2-b][1,2,4]三唑衍生物、其製備方法及其治療用途，特別是作為抗癌劑，特別是透過調節核受體的NR4A亞家族，例如Nurr1和Nur77，Nurr1也稱為NR4A2、NOT、TINUR、RNR-1或HZF3；Nur77也稱為NR4A1，也稱為Nur77/TR3/NGFIB。

【0002】 所述衍生物可特別用於治療疾病，例如自體免疫、癌症、神經退化性疾病、腦外傷、精神性疾病及/或發炎性疾病，更特別是癌症。

【先前技術】

【0003】 如本文所使用，Nurr1 和 Nur77 是孤兒核受體並且分別屬於核受體第 4 亞家族 A 組成員 2 (NR4A2)和成員 1 (NR4A1)。它們是核受體超家族的成員，以早期反應基因的形式表現，以調節多個靶基因的表現。

【0004】 Nurr1 和 Nur77 具有核受體的典型結構，包括 N 端結構域、DNA 結合結構域和配體結合結構域。它們在其 DNA 結合結構域中具有 90%至 95%的同源性，但在其 N 端結構域中存在差異。它們的表現和定位與其在細胞增殖和凋亡中的作用密切相關。此外，它們還在免疫系統中表現並發揮作用(Front. Immunol.，2018 年 8 月 3 日 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01797>)。

【0005】 Nurr1 編碼神經生長因子誘導基因 B (NGFI-B)轉錄因子家族的孤兒核受體。

【0006】 NR4A 亞家族在代謝調節中發揮作用。Nurr1 調節與代謝和糖質新生相關的多個基因的表現。Nur77 參與脂質和膽固醇代謝、肝臟脂肪變性、肝臟糖質新生和胰島 β 細胞增殖。

【0007】 NR4A 亞家族也在調節發炎反應中發揮作用。特別是，已發現 Nurr1 與發炎性關節炎以及軟骨和關節發炎有關。

【0008】 已證明，Nurr1 和 Nur77 在癌症中的活性受各種細胞訊息路徑的調節。例如，Nurr1 的表現與結腸直腸癌有關，而 Nur77 在結腸癌、肺癌和乳腺癌中過度表現。Nurr1 和 Nur77 表現的異常也可能是腫瘤發生的一個促成因素。

【0009】 NR4A 亞家族也與神經和神經系統疾病有關。特別是，Nurr1 參與調節人類中樞神經系統的幾種生理功能，例如記憶和學習，在多巴胺合成和代謝中具有經證實的活性。Nur77 在大腦的不同區域表現，其過度表現改善氧氣和葡萄糖剝奪誘導的神經損傷，而其下調則加劇這些情況。Nurr1 和 Nur77 兩者尤其與帕金森氏症有關。

【0010】 已知一些化合物可以調節 Nur77，但需要進一步研究以確定調節 Nurr1 和 Nur77 的化合物及其治療活性。

【0011】 長期存在尋找具有 Nur77 及/或 Nurr1 調節作用的新化合物的需求。特別需要找到新的癌症治療方法，以及用於攻擊腫瘤細胞及減少對健康細胞影響的特異性標靶治療。

【發明內容】

【0012】發明人現已發現如下式(I)中定義的化合物具有 Nur77 和 Nurr1 調節作用。

【0013】因此，所述式(I)化合物可用於治療及/或預防疾病，例如自體免疫病症、癌症、神經退化性疾病、腦外傷、精神性疾病及/或發炎性疾病。

【0014】根據第一態樣，本發明因此涉及如下定義的式(I)化合物或其任何一種醫藥上可接受的鹽。

【0015】本文進一步提供了如下定義的式(I)化合物，其用作藥物。

【0016】本文還提供了如下定義的式(I)化合物，其用於治療及/或預防自體免疫病症、癌症、神經退化性疾病、腦外傷、精神性疾病及/或發炎性疾病，更特別是癌症。式(I)化合物也可用作與幹細胞移植及/或移植物相關的治療。

【0017】本文還提供了如下定義的式(I)化合物，其用於治療及/或預防神經退化性疾病、腦外傷、精神性疾病及/或發炎性疾病。

【0018】本文還提供了如下定義的式(I)化合物，其用於治療及/或預防自體免疫疾病和癌症。

【0019】本文還提供了如下定義的式(I)化合物在製備藥物中的用途，特別是用於治療及/或預防自體免疫病症、癌症、神經退化性疾病、腦外傷、精神性疾病及/或發炎性疾病，更特別是癌症。

【0020】本文最後提供了一種醫藥組成物，其包含式(I)化合物或其任何一種醫藥上可接受的鹽和至少一種醫藥上可接受的賦形劑，其用於治療及/或預防自體免疫病症、癌症、神經退化性疾病、腦外傷、精神性疾病及/或發炎性疾病，更特別是癌症。

【0021】 具體而言，本發明涉及包含式(I)化合物或其任何一種醫藥上可接受的鹽的藥物，其用於治療及/或預防自體免疫病症、癌症、神經退化性疾病、腦外傷、精神性疾病及/或發炎性疾病，更特別是癌症。

【0022】 定義

【0023】 如本文中所用的，術語「患者」是指動物，例如用於繁殖、陪伴或保護目的的有價值的動物，或較佳是人類或人類兒童，其患有或有可能患有一種或多種本文所述的疾病。

【0024】 特別地，如在本申請中使用的，術語「患者」是指哺乳動物，例如齧齒動物、貓、狗、靈長類動物或人類，較佳地，所述受試者是人類。

【0025】 對需要治療本文所述疾病的患者的鑒別完全在本領域中具有通常知識者的能力和知識範圍內。醫術熟練的獸醫或醫生可以透過臨床試驗、身體檢查、病史/家族史或生物學和診斷試驗很容易地確定那些需要這種治療的患者。

【0026】 在本發明的上下文中，如本文中所用的，術語「治療(*treating*)」或「治療(*treatment*)」是指預防、逆轉、減輕、抑制疾病及其導致的認知、運動或代謝變化的進展或預防疾病及其導致的認知、運動或代謝變化。

【0027】 因此，術語「治療(*treating*)」或「治療(*treatment*)」在本發明的範圍內包括改善患有如本文所述疾病的患者的身體狀況，特別是在段落「病理學(PATHOLOGIES)」中所述的疾病。

【0028】 如本文中所用的，「有效量」是指有效預防、減少、消除、治療或控制本文所述疾病的症狀的本發明化合物的量。

【0029】術語「*控制*」意在指可能減緩、中斷、阻止或停止本文所述疾病的進展，但不一定表示完全消除所有疾病和病症症狀的所有方法，並且旨在包括預防性治療。

【0030】術語「*有效量*」包括「*預防有效量*」和「*治療有效量*」。

【0031】如本文中所用的，術語「*預防*」是指降低發病風險或減緩某一特定現象的發生，即在本發明中，如本文所述疾病的發生。

【0032】如本文中所用的，「*預防*」還包括「*降低發生的可能性*」或「*降低再次發生的可能性*」。

【0033】術語「*預防有效量*」是指有效抑制、預防、降低任何本文所述疾病發生可能性的本發明化合物的濃度。

【0034】同樣地，術語「*治療有效量*」是指有效治療本文所述疾病的化合物的濃度。

【0035】如本文中所用的，術語「*醫藥上可接受的*」指在合理的醫學判斷範圍內適合用於與人類和動物組織接觸使用而沒有過多的毒性、刺激性、過敏反應、或其他問題或併發症，與合理的效益/風險比相稱的化合物、材料、賦形劑、組成物或劑型。

【0036】如本文中所用的，術語「*醫藥上可接受的鹽*」是指在合理的醫學判斷範圍內，適於與人類和低等動物的組織接觸，而不產生過度毒性、刺激性、過敏反應等，並且其與合理的效益/風險比相稱的鹽。醫藥上可接受的鹽在本領域中是熟知的。本發明化合物的醫藥上可接受的鹽包括衍生自合適的無機和有機酸和鹼的鹽，這將在以下的詳細描述中顯而易見。

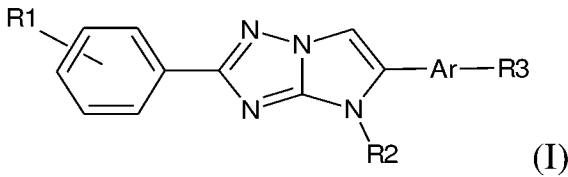
【0037】 術語「醫藥上可接受的載劑、佐劑或媒劑」可指任何醫藥上可接受的賦形劑，例如不破壞與其一起配製的化合物的藥理活性的無毒載劑、賦形劑或媒劑。

【實施方式】

【0038】 式(I)化合物

【0039】 本發明人驚奇地發現，下文公開的式(I)化合物可用於預防及/或治療自體免疫病症、癌症、神經退化性疾病、腦外傷、精神性疾病及/或發炎性疾病，更特別是癌症。

【0040】 因此，根據第一態樣，本發明的主題涉及式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽：



其中：

R1 表示氫原子、鹵素原子或(C₁-C₄)經基烷基，

R2 表示(C₁-C₆)烷基，

R3 表示氫原子、(C₁-C₄)烷基或鹵素原子，並且

Ar 表示二價芳族環或(C₅-C₁₁)雜亞芳基。

【0041】 在本發明的上下文中，術語：

【0042】 -「鹵素」應理解為是指氯、氟、溴或碘，特別是指氯、氟或溴，較佳是氟；

【0043】 -如本文中所用的，「(C₁-C_x)烷基」分別指 C₁-C_x 正、二級或三級單價飽和、直鏈或支鏈烴基，例如(C₁-C₆)烷基。例如但不限於，甲基、乙基、丙基、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、己基和異己基等；

【0044】 -根據 Hückel 規則，芳族環意指具有 $4n + 2$ 個 π 電子的分子。根據一個實施例，二價芳族環是亞苯基。

【0045】 -如本文中所用的，(C₅-C₁₁)亞雜芳基是指二價單環芳族基團或二價雙環芳族基團，其中至少一個環是芳族環並且其中 1 至 3 個環碳原子被雜原子，例如氮、氧或硫所取代。可提到的雜芳基實例包括但不限於對應於以下雜芳基的二價基團：噁唑、異噁唑、吡啶、嘧啶、噻吩、三嗪、吡嗪、噁二唑、呋喃、吡唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、咪唑、三唑、吡啶等。在本發明的範圍內，雜亞芳基有利地是亞吡啶基。

【0046】 式(I)化合物可以醫藥上可接受的鹽的形式存在，這種鹽是本發明的一部分；這些鹽可以用醫藥上可接受的酸製備，例如三氟乙酸(P. Stahl, C. Wermuth; Handbook of Pharmaceutical salts; Wiley Ed.)，但是其他的鹽，例如為純化或分離式(I)化合物而獲得的鹽，是本發明的一部分。

【0047】 特別地，「醫藥上可接受的鹽」是指無機酸和有機酸加成鹽。

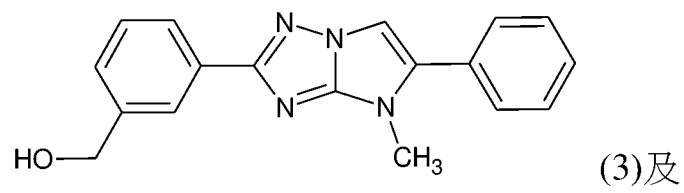
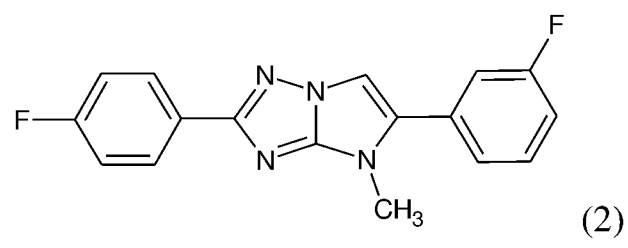
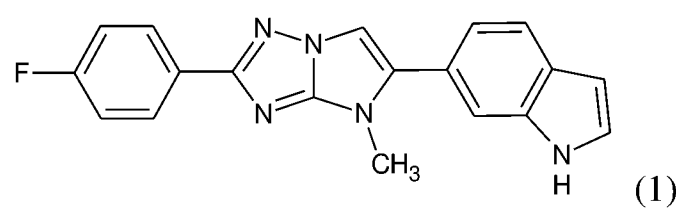
【0048】 式(I)化合物或其任何醫藥上可接受的鹽可以形成溶劑合物或水合物，並且本發明包括所有此類溶劑合物和水合物。

【0049】 術語「水合物」和「溶劑合物」僅表示本發明的化合物(I)可以以水合物或溶劑合物的形式存在，即與一個或多個水或溶劑分子結合或締合。這只是此類化合物的一種化學特性，可應用於所有此類有機化合物。

【0050】 在一個實施例中，在如上定義的式(I)化合物中，
R1 是鹵素原子，特別是氟原子，或-CH₂OH 基團，
R2 和 R3 如上定義，並且
Ar 是亞苯基或亞吡啶基。

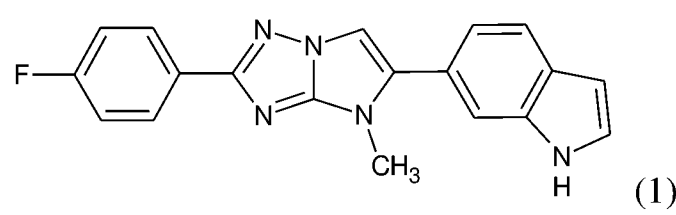
【0051】 在另一個實施例中，在如上定義的式(I)化合物中，
R2 是甲基基團，並且
R3 是氫原子或氟原子。

【0052】 在另一個實施例中，式(I)化合物選自以下化合物或其醫藥上可接受的鹽，特別是其三氟乙酸鹽：



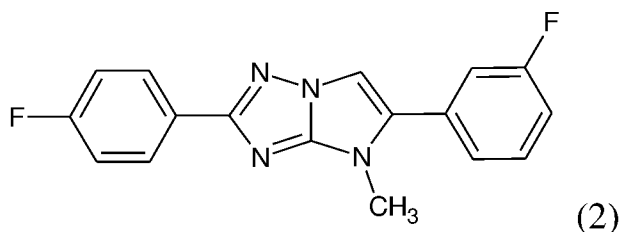
或其醫藥上可接受的鹽。

【0053】 如下所示的式(1)化合物



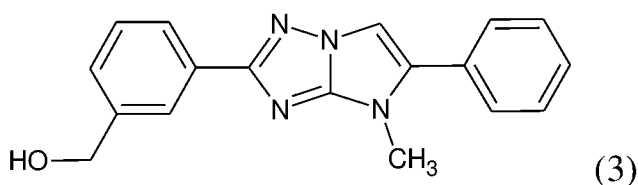
也稱為 6-[2-(4-氟苯基)-4-甲基-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]-1H-吡啶，以下稱為化合物(1)。

【0054】 如下所示的式(2)化合物



也稱為 5-(3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-4-甲基-4H-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三唑。

【0055】 如下所示的式(3)化合物



也稱為[3-(4-甲基-5-苯基-4H-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基]甲醇。

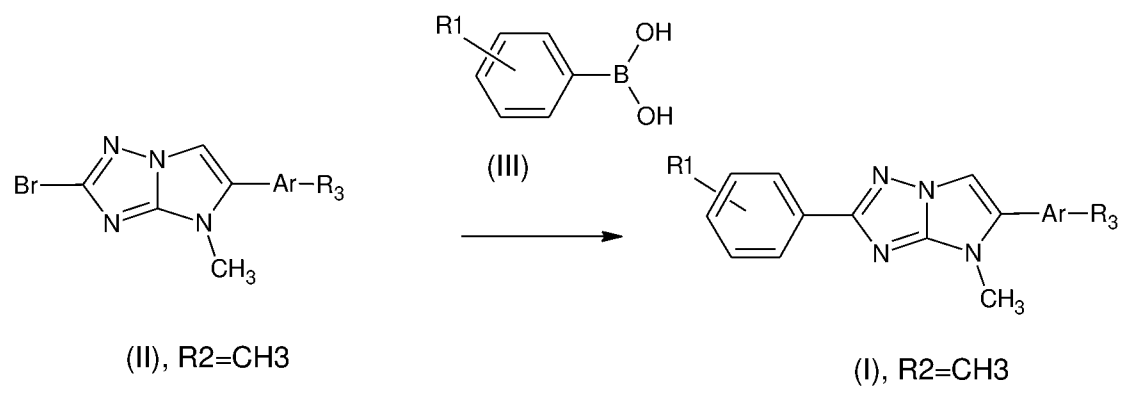
【0056】 式(I)化合物可以透過本領域中具有通常知識者實施的常規有機合成方法製備。

【0057】 本領域中具有通常知識者可以參考例如 **WO2009/144392** 的內容。

【0058】 式(I)化合物和具有不同取代基的其他相關化合物使用下文所述或本領域中具有通常知識者已知的技術和材料合成。此外，下列溶劑、溫度和其他反應條件可根據本領域中具有通常知識者的需要而變化。

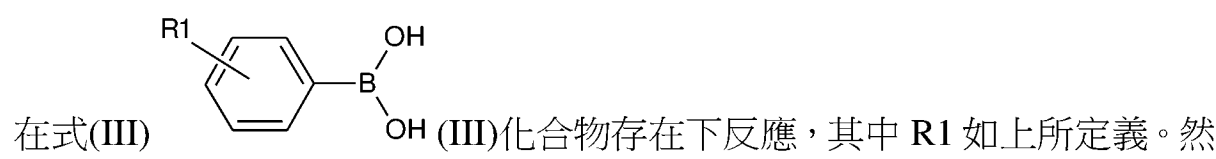
【0059】 下列製備式(I)化合物的一般方法可任選地透過使用合適的試劑和條件進行如下所述的修改，以引入如下所述的式(I)中存在的各種部分。

【0060】 方案 1：化合物(I)的製備



【0061】 根據方案 1，其中 Ar、R1 和 R3 如上所定義，式(II)化合物可以與催化劑例如鈀催化劑，例如：

- 在溶劑如甲苯中的乙酸鈀，在 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯的存在下，特別是在惰性環境下，例如在氬氣下，或
- 在乙腈和甲苯中的四(三苯基膦)鈀(0)，



【0062】 當 Ar 為亞吲哚基(indenylene)時，對於下文所述的中間體化合物(IIa)和(IVa)，N 原子可以在本文所述的所有反應步驟中被苯磺醯基或甲苯磺醯基保護。

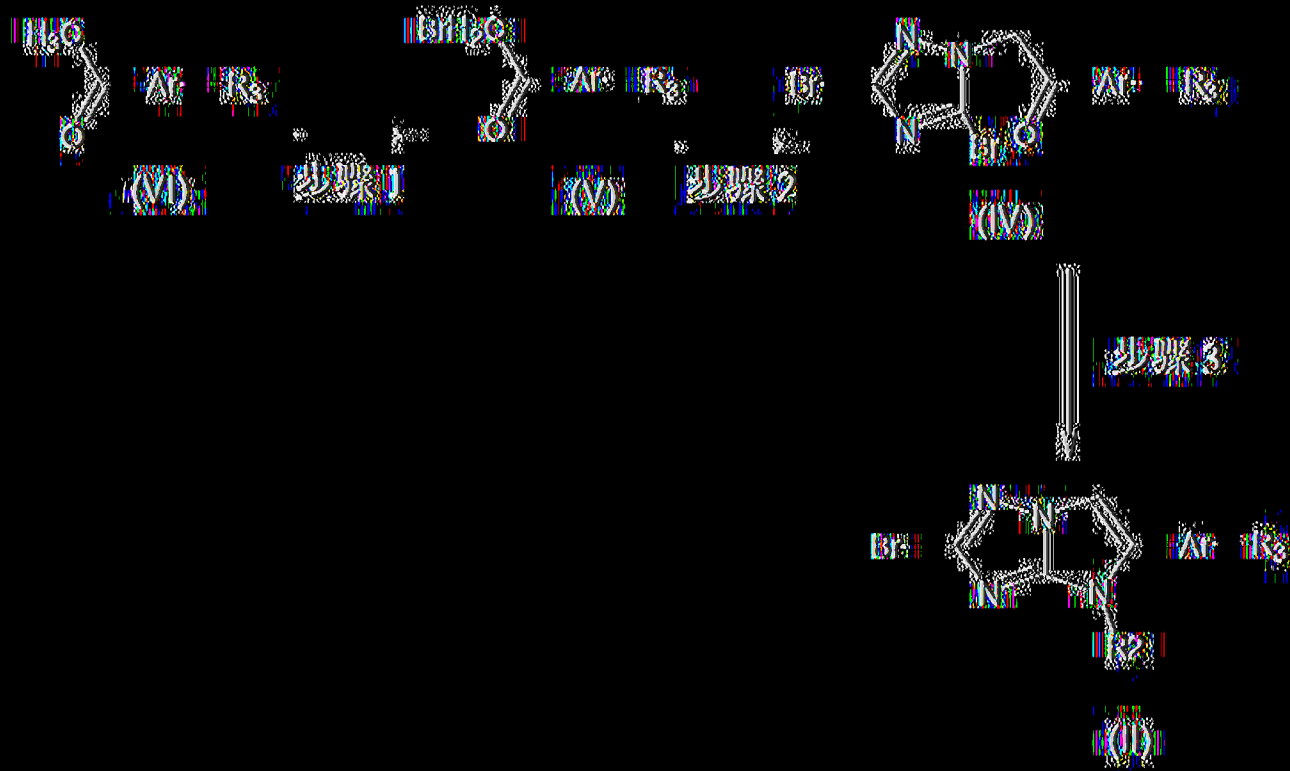
【0063】 可以得到化合物(1)的式(II)化合物稱為 1-(苯磺醯基)-6-(2-溴-4-甲基-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基)吲哚(化合物(IIa))。

【0064】 可以得到化合物(2)的式(II)化合物稱為 2-溴-5-(3-氟苯基)-4-甲基-4H-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三唑(化合物(IIb))。

[(0065)] 可以得到化合物(3)的式(III)化合物稱為 2-溴-4-甲基-5-苯基-4H-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三嗪(化合物(IIIc))。

[(0066)] 式(III)化合物可根據如下方案 2 製備。

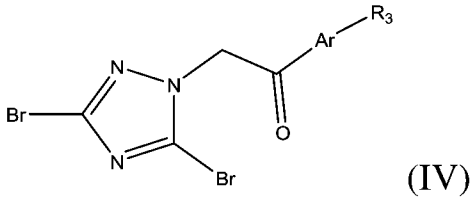
[(0067)] 方案 2：



[(0068)] 根據方案 2，其中 Ar、R2 和 R3 如上所定義，式(VI)化合物可以在步驟 1 中在溶劑例如乙酸乙酯中與回流的溶液混合，該溶液包含金屬溴化物，例如溴化銅。所述步驟描述於 WO2009/144392 第 38 頁第 6.4 點。可將混合物回流例如 3 至 6 小時以獲得式(V)化合物，其中 R3 如上所定義。在該步驟 1 之後，可以執行步驟 2，在二氯甲烷、二甲基甲醯胺或二甲基亞砜等溶劑中將所述式(V)化合物與 3,5-二溴-1,2,4-三嗪混合，將混合物在室溫攪拌例如 10 至 20 小時，得到式(IV)化合物，其中 Ar 和 R3 如上所定義。

【0069】 步驟 3 允許透過使如步驟 2 中獲得的式(IV)化合物在溶劑例如甲苯、苯或二氯甲烷中，在包含式 H_2NR_2 的胺的溶液存在下反應形成化合物(II)，其中 R_2 是(C_1 - C_6)烷基，例如在 120 至 160°C 範圍的溫度，特別是 20 至 30 小時。

【0070】 因此，本文還提供了製備上述式(II)化合物的方法，其中式(IV)化合物



其中 Ar 和 R_3 如上所定義，與式 H_2NR_2 的胺反應，其中 R_2 如上所定義，例如在溶劑如甲苯、苯或二氯甲烷中，例如在 120 至 160°C 範圍的溫度，特別是 20 至 30 小時。

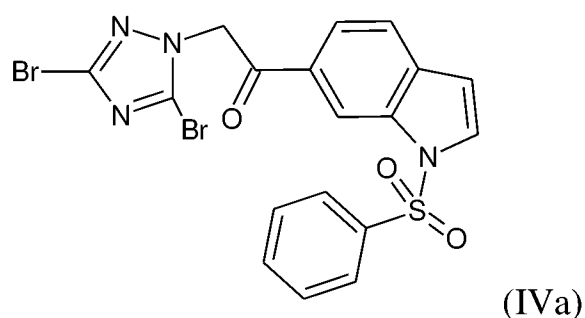
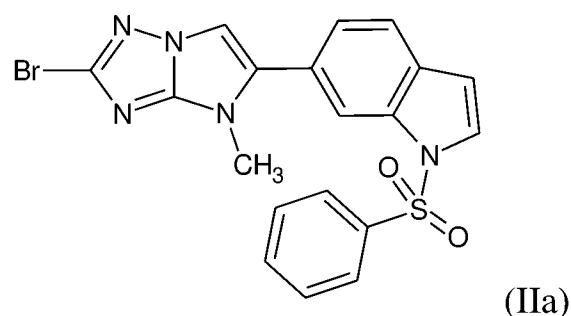
【0071】 可以得到化合物(1)的式(IV)化合物稱為 1-[1-(苯磺醯基)吡啶-6-基]-2-(3,5-二溴-1,2,4-三唑-1-基)乙烯酮(化合物(IVa))。

【0072】 可以得到化合物(1)的式(V)化合物稱為 2-溴-1-[1-(苯基磺醯基)吡啶-6-基]乙酮。

【0073】 可以得到化合物(1)的式(VI)化合物稱為 6-乙醯基-1-(苯磺醯基)吡啶。

【0074】 式(VI)化合物可根據如下方案 3 製備。

【0075】 方案 3：



【0080】 病理學

【0081】 如本文中所用的，「*癌症*」，除非另有說明，可涉及與異常細胞生長相關的任何病症，因此包括惡性腫瘤和良性腫瘤、轉移性腫瘤和非轉移性腫瘤、實體瘤和非實體瘤。特別地，它包括轉移及/或異型增生以及癌前病狀、早期癌症或非轉移性癌症。

【0082】 「*早期癌症*」或「*早期腫瘤*」指非侵入性的或非轉移性的，或者歸為 0、I 或 II 期癌症的癌症。

【0083】 術語「*癌前*」指通常在癌症發生之前或發展為癌症的一種病症或腫瘤。「*癌前*」生長將產生以異常細胞週期調節、增殖或分化為特徵的細胞，這可以透過細胞週期調節、細胞增殖或分化的標誌物來確定。

【0084】 除非另有說明，否則術語「*癌症*」還包括青少年和非青少年癌症、復發性和非復發性癌症以及癌症復發。

【0085】 「**轉移**」是指癌症從其原發部位擴散到身體的其他部位。癌細胞可以脫離原發腫瘤，滲入淋巴管和血管中，透過血流循環，並在體內其他部位正常組織的遠端病灶生長(轉移)。轉移可以是局部轉移或遠端轉移。

【0086】 「**非轉移性**」是指良性的或保留在原發部位並且沒有滲入淋巴管或血管系統或除原發部位以外的組織的癌症。通常，非轉移性癌症是任何處於 0、I 或 II 期的癌症。

【0087】 將腫瘤或癌症稱為「0 期」、「I 期」、「II 期」、「III 期」或「IV 期」表示使用本領域已知的總體分期分類法或羅馬數字分期法對腫瘤或癌症進行分類。雖然癌症的實際分期取決於癌症的類型，但一般來說，0 期癌症是原位病變，I 期癌症是小的局部腫瘤，II 期是局部晚期腫瘤，III 期癌症是淋巴結或周圍組織的侵襲，IV 期癌症表示轉移性癌症。每種類型的腫瘤的具體分期對於熟練的臨床醫生來說是已知的。

【0088】 如本文中所用的，「**腫瘤**」是指所有贅瘤細胞生長和增殖(無論惡性的還是良性的)以及所有癌前和癌性細胞和組織。

【0089】 「**原發性腫瘤**」或「**原發性癌症**」是指原發癌症，而不是位於受試者體內另一組織、器官或位置的轉移性病變。

【0090】 「**癌症復發**」在本文中指治療後癌症的復發，並且包括癌症在原發性器官中的復發，以及遠端復發，其中癌症在原發性器官外復發。

【0091】 如上定義的式(I)化合物可用於治療及/或預防癌症，特別是用於治療及/或預防實體瘤，尤其是神經母細胞瘤、結腸直腸癌、雄性激素誘導的膀胱癌、肺癌、肝細胞癌、前列腺癌、乳腺癌、食道癌和甲狀腺癌。

【0092】 所述自體免疫病症可誘發慢性發炎性疾病。本文提供了一組此類發炎性疾病：發炎性腸病、系統性紅斑狼瘡、兒童急性淋巴細胞白血病、發炎性肌病和類風濕性關節炎。

【0093】 在本發明的範圍內可以引用的其他自體免疫性疾病包括多發性硬化症(MS)、1 型糖尿病、格巴二氏症候群 (Guillain-Barre syndrome)、慢性發炎性脫髓鞘多神經病變和乾癱。

【0094】 如上定義的式(I)化合物可用於治療及/或預防神經退化性疾病，例如帕金森氏症、阿茲海默症或 τ 病變(例如，進行性核上神經麻痺症、額顳葉癡呆、皮質基底節變性或匹克症)；腦損傷，例如缺血、顱創傷和癲癇；精神性疾病，例如精神分裂症、抑鬱、物質依賴或注意力缺陷過動症；中樞神經系統的發炎性疾病，例如多發性硬化、腦炎、脊髓炎和腦脊髓炎，以及其他發炎性疾病，例如血管病變、動脈粥樣硬化、關節發炎、關節病或類風濕性關節炎；骨關節炎、克隆氏症、潰瘍性結腸炎；過敏性發炎性疾病，例如哮喘；自體免疫性疾病，例如 1 型糖尿病、狼瘡、硬皮症、格巴二氏症候群、愛迪生氏病及其他免疫介導性疾病；骨質疏鬆症；或癌症。

【0095】 本文進一步描述了用於治療及/或預防神經退化性疾病的如上定義的式(I)化合物。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中神經退化性疾病是帕金森氏症。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中神經退化性疾病是阿茲海默症。

【0096】 本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中神經退化性疾病是 τ 病變。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中 τ 病變是進行性核上神經麻痺症。本文進一步描述了如上定義的

於所述用途的式(I)化合物，其中 τ 病變是額顳葉癡呆。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中 τ 病變是皮質基底節變性。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中 τ 病變是匹克症。

【0097】 本文進一步描述了用於治療及/或預防腦損傷的如上定義的式(I)化合物。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中腦損傷是缺血。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中腦損傷是顱創傷。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中腦損傷是癲癇。

【0098】 本文進一步描述了用於治療及/或預防精神性疾病的如上定義的式(I)化合物。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中精神性疾病是精神分裂症。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中精神性疾病是抑鬱。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中精神性疾病是物質依賴。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中精神性疾病是注意力缺陷過動症。

【0099】 本文進一步描述了用於治療及/或預防中樞神經系統的發炎性疾病的如上定義的式(I)化合物。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中中樞神經系統的發炎性疾病是多發性硬化症。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中中樞神經系統的發炎性疾病是腦炎。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中中樞神經系統的發炎性疾病是脊髓炎。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中中樞神經系統的發炎性疾病是腦脊髓炎。

【0100】 本文進一步描述了用於治療及/或預防其他發炎性疾病的如上定義的式(I)化合物。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中其他發炎性疾病是血管病變。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中其他發炎性疾病是動脈粥樣硬化。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中其他發炎性疾病是關節發炎。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中其他發炎性疾病是關節病。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中其他發炎性疾病是類風濕性關節炎。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中其他發炎性疾病是骨關節炎。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中其他發炎性疾病是克隆氏症。本文進一步描述了如上定義的用於所述用途的式(I)化合物，其中其他發炎性疾病是潰瘍性結腸炎。

【0101】 本文進一步描述了用於治療及/或預防骨質疏鬆症的如上定義的式(I)化合物。

【0102】 如上定義的式(I)化合物可用於治療及/或預防類風濕性關節炎、動脈粥樣硬化、糖尿病、帕金森氏症、精神性疾病，例如精神分裂症、抑鬱症、物質依賴或注意力缺陷過動症和癌症。

【0103】 式(I)化合物的投予

【0104】 可將如上文所定義的式(I)化合物配製成醫藥組成物，特別是配製成適合投予患者的藥物。

【0105】 因此，本發明進一步涉及醫藥組成物或藥物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽。

【0106】 本發明還涉及醫藥組成物，其包含式(I)化合物或其任何一種醫藥上可接受的鹽和至少一種醫藥上可接受的賦形劑，用於治療及/或預防自體免疫病症、癌症、神經退化性疾病、腦外傷、精神性疾病及/或發炎性疾病，更特別是癌症。

【0107】 具體而言，本發明涉及包含式(I)化合物或其任何一種醫藥上可接受的鹽的藥物，其用於治療及/或預防自體免疫病症、癌症、神經退化性疾病、腦外傷、精神性疾病及/或發炎性疾病，更特別是癌症。

【0108】 或者，本發明涉及如上定義的式(I)化合物或其任何一種醫藥上可接受的鹽在製備醫藥組成物或藥物中的用途，其用於治療及/或預防自體免疫病症、癌症、神經退化性疾病、腦外傷、精神性疾病及/或發炎性疾病，更特別是癌症。

【0109】 根據另一態樣，本文提供治療上述病理狀態的方法，包括向有需要的受試者投予治療有效量的式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽。在這種治療方法的一個實施例中，受試者是人類。

【0110】 醫藥上可接受的賦形劑更特別地選自藥用載劑、佐劑或賦形劑。

【0111】 選擇可接受賦形劑與本文定義的式(I)化合物組合使用是在醫藥組成物，特別是藥物的配製方面具有通常知識者的一般知識的一部分。

【0112】 這樣的賦形劑是本領域中具有通常知識者熟知的並且尤其在「*Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6th Ed*」中有描述。(多個編者，1989-1998，Marcel Dekker) “*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*”(ANSEL 等人，1994，WILLIAMS & WILKINS)。

【0113】 上述賦形劑是根據劑型和所需的投予方式選擇的。

【0114】 本發明的化合物和組成物可以任何方式投予，包括但不限於口服、腸胃外、舌下、經皮、陰道、直腸、經黏膜、局部、鼻內經吸入、經頰或鼻內投予、眼科或植入貯液器，或其組合。腸胃外投予包括但不限於靜脈內、動脈內、腹膜內、皮下、肌肉內、鞘內、關節內、滑膜內、胸骨內、肝內、病灶內、氣管內和顱內注射或輸注技術。本發明的組成物也可以以植入物的形式投予，其允許緩慢釋放的組成物以及緩慢控制的靜脈輸注。

【0115】 例如，式(I)化合物可以與合適的賦形劑結合以適合腸內或腸胃外投予的任何藥物形式存在，例如以素錠或包衣錠、硬明膠、軟殼膠囊和其他膠囊、栓劑或可飲用的，例如懸浮液、糖漿或可注射的溶液或懸浮液。

【0116】 本發明組成物的無菌可注射形式可以是水性或油質懸浮液。這些懸浮液可以根據本領域已知的技術使用合適的分散劑或潤濕劑和懸浮劑來配製。無菌可注射製劑還可以在無毒的腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液。可以使用的可接受的媒劑和溶劑是水、林格氏溶液和等滲氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油通常用作溶劑或懸浮介質。

【0117】 口服可接受的劑型包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。就口服錠劑而言，常用的載劑包括乳糖和玉米澱粉。通常還添加有潤滑劑，例如硬脂酸鎂。對於膠囊形式的口服投予，可用的稀釋劑包括乳糖和乾玉米澱粉。當需要口服水性懸浮劑時，活性成分與乳化劑和懸浮劑結合使用。如果需要，還可以添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0118】 或者，本發明的醫藥上可接受的組成物可以以直腸投予栓劑的形式投予。這些醫藥組成物可以透過將藥物與合適的非刺激性賦形劑混合來製備，

所述賦形劑在室溫為固體，但在直腸溫度為液體，因此將在直腸中融化以釋放藥物。此類材料包括可可脂、蜂蠟和聚乙二醇。

【0119】 此類組成物根據藥物調配物領域熟知的技術製備，且可使用苯甲醇或其它適合的防腐劑、增強生物利用度的吸收促進劑、氟碳化合物及/或其它常規增溶劑或分散劑製備成在鹽水中的溶液。

【0120】 在具體實施例中，根據本發明的式(I)化合物經口服或靜脈內投予。

【0121】 此類醫藥上可接受的組成物也可以考慮與其他活性化合物組合，或者可以包括本發明化合物與其他活性劑的組合。

【0122】 本發明化合物可與賦形劑組合以形成單一劑型的組成物，該化合物的量將根據待治療的宿主和具體投予方式而變化。

【0123】 在用於口服投予、舌下投予、皮下投予、肌肉內投予、靜脈內投予、外部投予、局部投予、氣管內投予、鼻內投予、經皮投予或直腸投予的本發明醫藥組成物中，上述式(I)化合物或其鹼、酸、兩性離子或其鹽可按單位投予形式與常規藥物賦形劑混合投予動物和人類，用於預防或治療上述病症或疾病。

【0124】 適當的單位投予形式包括口服投予形式(例如錠劑、軟膠囊或硬膠囊、粉末、顆粒和口服溶液或懸浮劑)、舌下投予形式、經頰投予形式、氣管內投予形式、眼內投予形式、鼻內投予形式、吸入投予形式、局部投予形式、經皮投予形式、皮下投予形式、肌肉內投予形式、靜脈內投予形式、直腸投予形式和植入物。就局部投予而言，式(I)化合物可能以乳膏、凝膠、軟膏或洗劑形式使用。

【0125】 例如，錠劑形式的式(I)化合物的單位投予形式可包含以下組分：

式(I)化合物	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0 mg
玉米澱粉	15.0 mg
羥丙基甲基纖維素	2.25 mg
硬脂酸鎂	3.0 mg

【0126】 在某些具體情況下，可能需要較高或較低的劑量。根據常規實踐，適於每位患者的劑量由醫生根據投予模式和所述患者體重和反應來確定。

【0127】 還應理解的是，任何具體患者的具體劑量和治療方案將取決於各種因素，包括所用具體化合物的活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投予時間、排泄速率、藥物聯用、主治醫師的判斷以及所治療的具體疾病的嚴重程度。組成物中本發明化合物的量也將取決於該組成物中的具體化合物。

【0128】 提供以下實例作為說明，而非限制本發明的範圍。

【0129】 實例

【0130】 實例 1: 6-[2-(4-氟苯基)-4-甲基-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]-1H-吡啶(1)的合成

【0131】 1. *N*-甲氧基-*N*-甲基吡啶-6-甲醯胺(如 WO2009/144392 第 36 頁中所述)

在圓底燒瓶中將 5.0 g 吡啶-6-甲酸、3.3 g *N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽、11.9 g 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺和 10 ml 吡啶置於 150 ml 四氫呋喃中。將混合

物在環境溫度攪拌 40 小時。濃縮混合物，將殘餘物吸收在 150 ml 乙酸乙酯和 50 ml 水中。有機相用 50 ml 濃度為 1N 的氫氧化鈉溶液和 50 ml 飽和氯化鈉溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥，然後減壓濃縮。得到 6.8 g 化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , δ 以 ppm 計): 3.3 (s, 3H); 3.5 (s, 3H); 6.45 (m, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.4 (dd, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.8 (s, 1H). $\text{M}+\text{H} = 205$

【0132】 2. *N*-甲氧基-*N*-甲基-1-(苯基磺醯基)吡啶-6-甲醯胺(如 **WO2009/144392** 第 36 頁中所述)

在圓底燒瓶中將 6.8 g 在步驟 1 中得到的化合物 *N*-甲氧基-*N*-甲基吡啶-6-甲醯胺在 0°C 置於 100 ml *N,N*-二甲基甲醯胺中。逐份加入 1.45 g NaH，然後逐份加入 6.52 g 苯磺醯氯。將混合物在環境溫度攪拌 40 小時。加入 150 ml 水，然後混合物用 60 ml 乙酸乙酯萃取。有機相用 50 ml 飽和氯化鈉溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥，然後減壓濃縮。殘餘物透過矽膠層析來純化(用庚烷/乙酸乙酯混合物洗提)。得到 9.5 g 化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , δ 以 ppm 計): 3.4 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 6.7 (d, 1H); 7.45 至 7.6 (m, 5H); 7.7 (d, 1H); 7.95 (m, 2H); 8.4 (s, 1H). $\text{M}+\text{H} = 345$.

【0133】 3. 6-乙醯基-1-(苯基磺醯基)吡啶(如 **WO2009/144392** 第 37 頁中所述)

在圓底燒瓶中將 9.2 g 在步驟 2 中得到的化合物 *N*-甲氧基-*N*-甲基-1-(苯基磺醯基)吡啶-6-甲醯胺在 0°C 和氫氣下置於 250 ml 四氫呋喃中。滴加 27 ml 甲基溴化鎂(濃度為 3M 的乙醚溶液)。將混合物在 0°C 攪拌一小時，及在環境溫度攪拌

20 小時。將混合物冷卻至 0°C，加入 150 ml 水和 50 ml 飽和氯化銨溶液。混合物用 60 ml 乙酸乙酯萃取。有機相用 40 ml 飽和氯化鈉溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥，然後減壓濃縮。得到 7.3 g 化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , δ 以 ppm 計): 2.7 (s, 3H); 6.75 (d, 1H); 7.45 至 7.65 (m, 4H); 7.8 (d, 1H); 7.95 (m, 3H); 8.65 (s, 1H). $\text{M}+\text{H} = 300$; $\text{Mp} = 160\text{-}163^\circ\text{C}$

【0134】 4. 2-溴-1-[1-(苯基磺醯基)吡啶-6-基]乙酮(如 **WO2009/144392** 第 37 頁中所述)

在圓底燒瓶中將 3 g 溴化銅(copper bromide)置於 120 ml 乙酸乙酯中，將混合物回流。加入 2 g 6-乙醯基-1-(苯基磺醯基)吡啶。將混合物回流攪拌 4 小時。將混合物透過濾紙過濾，然後將濾液倒入 150 ml 的 20% 硫代硫酸鈉溶液中。混合物用 60 ml 乙酸乙酯萃取。有機相用 40 ml 飽和氯化鈉溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥，然後減壓濃縮。得到 2.6 g 化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , δ 以 ppm 計): 4.45 (s, 2H); 6.65 (d, 1H); 7.35 至 7.55 (m, 4H); 7.7 (d, 1H); 7.9 (m, 3H); 8.6 (s, 1H). $\text{M}+\text{H} = 378$

【0135】 5. 1-[1-(苯磺醯基)吡啶-6-基]-2-(3,5-二溴-1,2,4-三唑-1-基)乙酮

將 1.7 g 3,5-二溴-1,2,4-三唑和 2.61 ml 二異丙基乙胺溶解在 51 ml 二氯甲烷中並滴加 34 ml 含有 2.7 g 2-溴-1-[1-(苯基磺醯基)吡啶-6-基]乙酮的二氯甲烷溶液。將混合物在室溫攪拌 16 h。混合物用 2×20 ml 水洗滌，有機相用硫酸鎂乾燥，然後減壓濃縮。殘餘物透過矽膠層析來純化(用二氯甲烷/乙酸乙酯混合物洗提)。得到 2.85 g 化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ 以 ppm 計): 6.18 (s, 2H); 7.05 (s, 1H); 7.55 至 7.7 (m, 4H); 7.8 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.1 (m, 2H); 8.2 (s, 1H); 8.6 (s, 1H). $M+H = 525$

【0136】 6. 1-(苯磺醯基)-6-(2-溴-4-甲基-咪唑[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基)吡啶

將 500 mg 步驟 5 中獲得的化合物稱量至試管中。向其中加入 10 ml 甲苯，然後加入 0.60 ml 甲胺溶液(8M 的乙醇溶液)。將試管密封，然後在 140°C 攪拌 24 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並減壓濃縮。將殘餘物溶於 50 ml 二氯甲烷和 20 ml 水中。有機相用 20 ml 飽和氯化鈉溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥，然後減壓濃縮。殘餘物透過矽膠層析來純化(用二氯甲烷/乙酸乙酯混合物洗提)。得到 0.134 g 化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ 以 ppm 計): 3.65 (s, 3H); 6.9 (d, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.58 至 7.8 (m, 4H); 7.95 (d, 1H); 8.1 (m, 4H); $M+H = 457$

【0137】 7. 6-[2-(4-氟苯基)-4-甲基-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]-1H-吡啶

在反應器中將 134 mg 步驟 6 中獲得的化合物置於 2 ml 甲苯中，且混合物用氬氣脫氣 10 分鐘。然後，加入 1.3 mg 乙酸鈣、4.8 mg 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯、125 mg K_3PO_4 、53 mg 4-氟苯基硼酸和幾滴乙醇。將反應混合物在 115°C 加熱 16 小時，冷卻至環境溫度並減壓濃縮。然後，殘餘物透過矽膠層析來純化(用二氯甲烷/甲醇混合物洗提)。得到 44 mg 化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ 以 ppm 計): 3.72 (s, 3H); 6.55 (m, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.32 (m, 2H); 7.48 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.12 (m, 2H); 11.35 (s, 1H); M+H = 332; MP: 256-258°C

【0138】 實例 2: 生物活性

【0139】 2.1. 對 HEK - Nur77 調節的活性

【0140】 a) 材料和方法

藉由有限稀釋獲得穩定表現 Gal4-DBD-FL-NOT、-hNur77、-hNOR1 和 Pfr-Luc 的 HEK293 細胞。在含有 DMEM 高葡萄糖 30-2002™ 的 75 cm² 燒瓶中培養 HEK 細胞，所述 DMEM 高葡萄糖 30-2002™ 含有 10% 小牛血清、含量為 250 $\mu\text{g/ml}$ 的潮黴素、含量為 2 $\mu\text{g/ml}$ 的多西環素(用於誘導表現)和 0.4 mg/ml 青黴素。培養一週後，透過胰蛋白酶消化收集細胞，然後在 75 μl 培養基中以每孔 20,000 個細胞的密度塗盤到 96 孔培養皿中。24 小時後，加入不同濃度的化合物(每孔 25 μl)，再持續 24 小時。除去培養基，每孔加入 50 μl Steadyglo (Promega, E2510) 和 50 μl PBS 持續 15 分鐘進行測量，並使用微孔板發光閱讀器讀盤。

【0141】 b) 結果

如上定義的式(1)化合物的 IC₅₀ 活性為 0.03 nM。

如上定義的式(2)化合物的 IC₅₀ 活性為 0.1 pM。

如上定義的式(3)化合物的 IC₅₀ 活性為 0.9 nM。

如上定義的式(2)化合物的三氟乙酸鹽的 IC₅₀ 活性為 0.1 pM。

【0142】 2.2. 對神經母細胞瘤細胞株 - Nurr1 調節的活性

【0143】 a) 材料和方法

從 ATCC 獲得的 N2A 細胞用 NBRE8x (50-AAGGTCA-30)與螢光素酶報告基因串聯穩定地轉染。每個 NBRE 序列由 5 個核苷酸分隔。在含有 DMEM 的 75 cm²燒瓶中培養 N2A，其中 DMEM 含有 10%小牛血清、4.5 g/L 葡萄糖和 0.4 mg/ml 遺傳黴素。培養一週後，通過胰蛋白酶消化(0.25%，30 分鐘)收集細胞，然後在 75 μ l 不含酚紅的 DMEM 中以每孔 60,000 個細胞的密度接種到 96 孔培養皿中，該 DMEM 含 4.5 g/l 葡萄糖和 10%來自 Hyclone 的無脂血清。24 小時後，加入不同濃度的化合物(25 μ l/孔)，再持續 24 小時。藉由在每孔中加入 100 μ l Steadylite 持續 30 分鐘進行測量，並使用微孔板螢光閱讀器讀盤。

【0144】 b) 結果

如上定義的式(1)化合物的 EC₅₀ 活性為 0.7 nM。

如上定義的式(2)化合物的 EC₅₀ 活性為 63 nM。

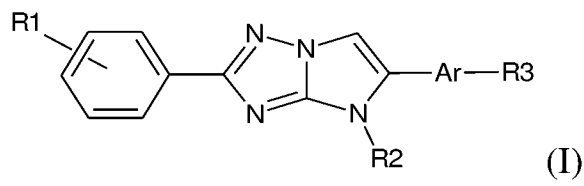
如上定義的式(3)化合物的 EC₅₀ 活性為 0.4 nM。

如上定義的式(2)化合物的三氟乙酸鹽的 EC₅₀ 活性為 63 nM。

【符號說明】 無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽：



其中：

R1 表示氫原子、鹵素原子或(C₁-C₄)經基烷基，

R2 表示(C₁-C₆)烷基，

R3 表示氫原子、(C₁-C₄)烷基或鹵素原子，並且

Ar 表示二價芳族環或(C₅-C₁₁)雜亞芳基。

【請求項2】 如請求項 1 所述的式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽，

其中：

R1 是鹵素原子，特別是氟原子，或-CH₂OH 基團，

R2 和 R3 係如請求項 1 所定義，並且

Ar 是亞苯基或亞吡啶基。

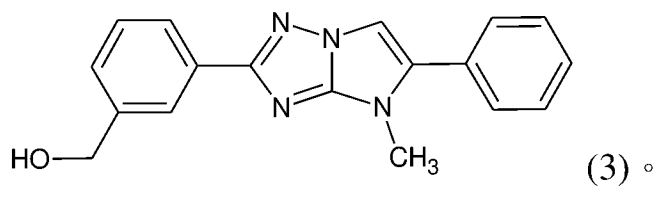
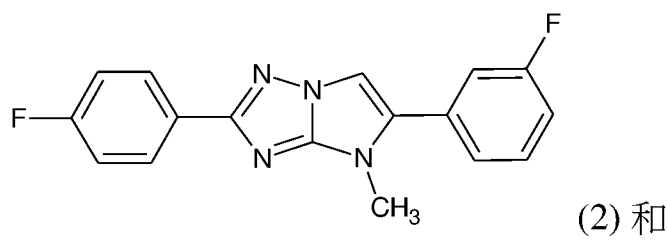
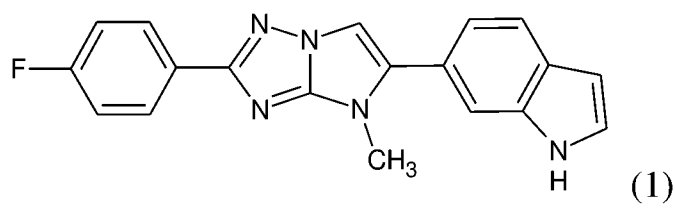
【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽，

其中

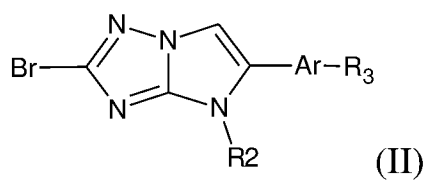
R2 是甲基，並且

R3 是氫原子或氟原子。

【請求項4】 如前述請求項中任一項所述的式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽，特別是其三氟乙酸鹽，所述化合物選自以下化合物之一



【請求項5】 一種製備如請求項 1 至 4 中任一項所述的式(I)化合物的方法，
其中式(II)化合物



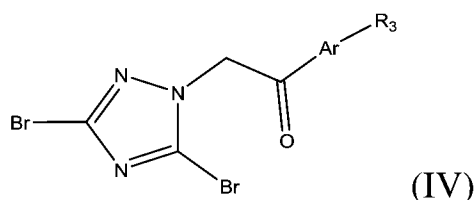
其中 Ar、R2 和 R3 係如請求項 1 至 3 中任一項所定義，與催化劑例如鈀催化劑，例如：

- 在溶劑如甲苯中的乙酸鈀，在 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯的存在下，特別是在惰性環境下，例如在氬氣下，或
- 在乙腈和甲苯中的四(三苯基膦)鈀(0)，



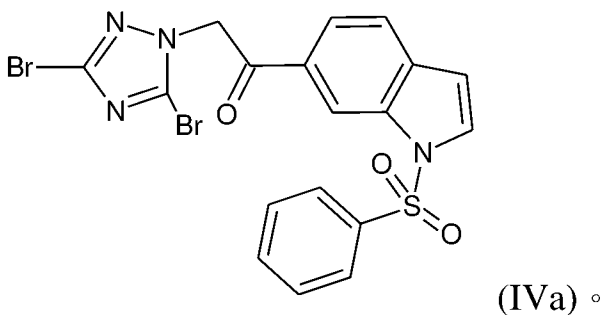
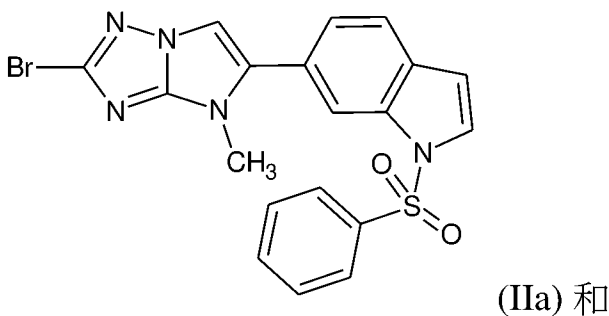
中所定義。

【請求項6】 一種製備如請求項 5 中所述的式(II)化合物的方法，其中式(IV)化合物



其中 Ar 和 R₃ 如請求項 1 至 3 中任一項所定義，與式 H₂NR₂ 的胺反應，其中 R₂ 如請求項 1 至 3 中任一項所定義，例如在溶劑如甲苯、苯或二氯甲烷中，例如在 120 至 160°C 範圍的溫度，特別是 20 至 30 小時。

【請求項7】 一種化合物，其選自式(IIa)和(IVa)化合物



【請求項8】 一種藥物，其特徵在於其包含如請求項 1 至 4 中任一項所述的式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽。

【請求項9】 一種醫藥組成物，其特徵在於其包含如請求項 1 至 4 中任一項所述的式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽，以及至少一種醫藥上可接受的賦形劑。

【請求項10】 一種如請求項 1 至 4 中任一項所述的式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽，其用作藥物。

【請求項11】 一種如請求項 1 至 4 中任一項所述的式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽，其用於預防及/或治療自體免疫病症、神經退化性疾病、腦外傷、精神性疾病、發炎性疾病及/或癌症，更特別是癌症。

【請求項12】 一種如請求項11所述的用於所述用途的化合物，其中該癌症是實體瘤，尤其是神經母細胞瘤、結腸直腸癌、雄激素誘導的膀胱癌、肺癌、肝細胞癌、乳癌、食道癌和甲狀腺癌。