

發明專利說明書

3/6 年8月7日 修正
補充

中文說明書替換頁(96年8月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

公告本

※ 申請案號：095144471

※ 申請日期：95.11.30

※IPC 分類：A61K;C07D

一、發明名稱：(中文/英文)

用於抑制BCL蛋白和結合夥伴間之交互作用的化合物及方法

COMPOUNDS AND METHODS FOR INHIBITING THE
INTERACTION OF BCL PROTEINS WITH BINDING PARTNERS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商英菲尼提發現公司

INFINITY DISCOVERY, INC.

代表人：(中文/英文)

克莉絲汀 P 貝朗

BELLON, CHRISTINE P.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市紀念大道780號

780 MEMORIAL DRIVE, CAMBRIDGE, MA 02139, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U. S. A.

第 095144471 號專利申請案
中文說明書替換頁(97 年 10 月)

97144471
97年10月22日修正補充頁

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 艾佛瑞杜 C 卡斯楚
CASTRO, ALFREDO C.
2. 麥克 J 葛洛根
GROGAN, MICHAEL J.
3. 愛德華 B 荷爾森
HOLSON, EDWARD B.
4. 布萊恩 T 哈柏金
HOPKINS, BRIAN T.
5. 尼 O 庫尼
KONEY, NII O.
6. 史提芬尼 柏魯索
PELUSO, STEPHANE
7. 丹尼爾 A 席德
SNYDER, DANIEL A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 愛爾蘭 IRELAND
5. 美國 U.S.A.
6. 法國 FRANCE
7. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年12月16日；60/750,987

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於結合Bcl蛋白且抑制Bcl功能之雜環化合物，包含該等化合物之組合物，及用於治療且調節諸如癌症之與過度增殖相關之病症之方法。

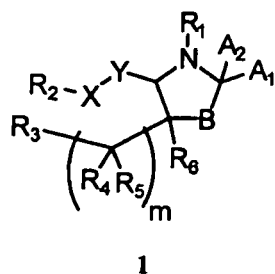
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大致係關於適用於治療癌症之雜環化合物。

【先前技術】

細胞凋亡或漸進式細胞死亡對於正常胚胎學/解剖學發育、宿主防禦及抑制腫瘤形成係重要的。細胞凋亡之錯誤調節暗示癌症及許多其他由細胞分裂與細胞死亡過程之間的不平衡引起之人類疾病。細胞凋亡之主要檢查點為細胞色素c自粒線體釋放之調節。細胞色素c釋放係部分由Bcl-2家族成員調節。Bcl-2家族之蛋白包括諸如Bcl-2及Bcl-XL之抗調亡分子，及諸如Bax、Bak、Bid及Bad之促調亡分子。Bcl-2藉由防止由生理學細胞死亡機制所引起之正常細胞轉換而有助於癌細胞進程。已在70%之乳癌及許多其他形式之癌症中觀察到Bcl-2過表現。

多種小分子已展示抑制Bcl-2之功能。然而，存在對於結合Bcl-2且阻斷其在癌症中之抗調亡功能且促進腫瘤中細胞死亡之另外小有機分子之需要。

【發明內容】

本發明之一態樣係關於雜環化合物及此等化合物之醫藥學上可接受之鹽。在某些情況下，雜環化合物包含一含氮五員雜環核心，諸如吡咯啶、噁唑啶、噻唑烷、咪唑啶或吡唑啶及其不飽和衍生物。在其他情況下，雜環化合物包含一含氮六員雜環核心，諸如哌啶、嗎啉、哌嗪、硫哌嗪及其不飽和衍生物。在某些情況下，五或六員雜環可經側

氧基或硫酮基取代(例如吡咯啉酮、噁唑烷酮、咪唑啉酮、噻唑烷酮)；雜環之氮原子鍵結於經取代之芳烷基；經取代之芳烷基為經取代之苄基；雜環係經羥基甲基或羥基乙基取代；雜環係經羥基甲基及羥基乙基取代；及/或雜環係經醯胺基取代。

本發明之另一態樣係關於包含本發明之雜環化合物之一或多者或其鹽之醫藥組合物。本發明之另一態樣係關於一種單獨或與其他藥劑組合使用上述化合物或其醫藥學上可接受之鹽以治療癌症之方法。特定言之，本發明提供一種包含藉由投與有效劑量之本發明之化合物來治療特徵為哺乳動物細胞之病理性增殖之病狀的治療方法。

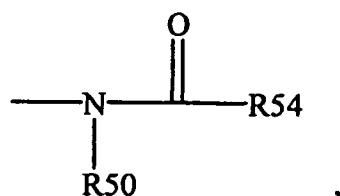
【實施方式】

定義

本文所使用之術語之定義意謂包括用於化學及醫藥學領域中每一術語之所認可之目前最新定義。適當時提供例證。除非在特定情況下另外限制，否則該等定義如其貫穿本說明書所使用，個別地或作為較大群之部分應用於該等術語。

如本文所使用，定義之每一表述，例如烷基、m、n等，當其在任何結構中出現不止一次時，意欲與其在同一結構中別處之定義無關。

術語"醯基胺基"係指可由以下通式表示之部分：



其中 R50 係如下所定義，且 R54 表示氫、烷基、烯基或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-R61}$ ，其中 m 及 R61 係如下所定義。

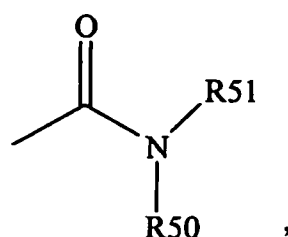
術語"烯基"及"炔基"係指長度類似且可能經上述烷基取代之不飽和脂族基，但其分別含有至少一個雙鍵或參鍵。

術語"烷氧基"係指如上所定義具有連接於其之氧基之烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、第三丁氧基及其類似基團。

術語"烷基"係指飽和脂族基，其包括直鏈烷基、支鏈烷基、環烷(脂環)基、經烷基取代之環烷基及經環烷基取代之烷基。在某些實施例中，直鏈或支鏈烷基在其主鏈上具有 30 個或更少碳原子(例如對於直鏈為 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ ，對於支鏈為 $\text{C}_3\text{-C}_{30}$)，且在其他實施例中為 20 個或更少。同樣，在某些實施例中，環烷基在其環結構中具有 3-10 個碳原子，且在其他實施例中，在環結構中具有 5、6 或 7 個碳。在某些實施例中，環烷基、二環烷基及多環烷基可進一步經一或多個烷基取代基取代。

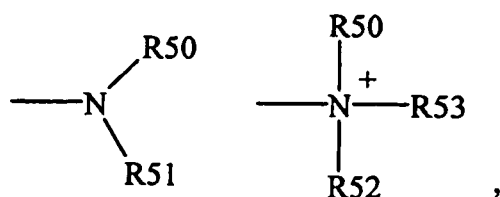
術語"烷硫基"係指如上所定義具有連接於其之硫基之烷基。在某些實施例中，"烷硫基"部分係由 $-\text{S-}$ 烷基、 $-\text{S-}$ 烯基、 $-\text{S-}$ 炔基及 $-\text{S-}(\text{CH}_2)_m\text{-R61}$ 中之一者表示，其中 m 及 R61 係如下所定義。代表性烷硫基包括甲硫基、乙硫基及其類似基團。

術語"醃胺基"係技術上認可為經胺基取代之羰基且包括可由以下通式表示之部分：



其中 R50 及 R51 係如下所定義。醃胺之某些實施例在本發明中將不包括可能不穩定之醃亞胺。

術語"胺"及"胺基"係技術上認可且係指未經取代及經取代之胺，例如可由以下通式表示之部分：



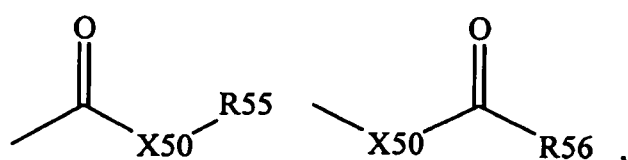
其中 R50、R51 及 R52 各自獨立地表示氫、烷基、烯基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-R61}$ ，或 R50 及 R51 連同其所連接之 N 原子形成在環結構中具有 4 至 8 個原子之雜環；R61 表示芳基、環烷基、環烯基、雜環或多環；且 m 為零或在 1 至 8 範圍中之整數。在其他實施例中，R50 及 R51 (及視情況 R52) 各自獨立地表示氫、烷基、烯基或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-R61}$ 。由此，術語"烷基胺"包括如上所定義具有連接於其之經取代或未經取代之烷基的胺基，亦即 R50 及 R51 中之至少一者為烷基。

如本文所使用，術語"芳烷基"係指經芳基(芳族基或雜芳基)取代之烷基。

如本文所使用，術語"芳基"包括可包括零至四個雜原子

之5、6及7員單環芳族基，例如苯、蔥、萘、茈、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、噻嗪及嘧啶及其類似基團。彼等在環結構中具有雜原子之芳基亦可稱為"芳基雜環"或"雜芳族基"。芳環可在一個或多個環位置上經此等如上所述之取代基取代，例如鹵素、疊氮化合物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、烷氧基、胺基、硝基、氫硫基、亞胺基、醯胺基、膦酸酯、亞膦酸酯、羰基、羧基、矽烷基、醚、烷硫基、磺醯基、磺醯胺基、酮、醛、酯、雜環基、芳族或雜芳族部分、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或其類似基團。術語"芳基"亦包括具有兩個或兩個以上環之多環系統，其中兩個或兩個以上碳為兩個鄰接環所共用(該等環為"稠環")，其中該等環之至少一者為芳族環，例如其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基及/或雜環基。

術語"羧基"包括可由以下通式表示之此等部分：



其中X50為一鍵或表示氧或硫，且R55及R56各自獨立地表示氫、烷基、烯基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-R61}$ 或醫藥學上可接受之鹽，其中m及R61係如上所定義。

如本文所使用，術語"二基"或"二價"可互換使用且係指來自烷基、烯基、炔基、烷基胺基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜芳基及雜芳烷基之一

吡啶、嘧啶、啡啉、啡嗪、啡砷嗪、啡噻嗪、呋咕、啡噁嗪、吡咯啉、氧雜環戊烷、硫雜環戊烷、噁唑、哌啶、哌嗪、嗎啉、內酯、內鹽胺(諸如氮雜環丁酮及吡咯啉酮、磺內鹽胺、磺內酯)及其類似基團。雜環可在一或多個位置上經此等如上所述之取代基取代，例如鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、氫硫基、亞胺基、鹽胺基、膦酸酯、亞膦酸酯、羰基、羧基、矽烷基、醚、烷硫基、磺鹽基、酮、醛、酯、雜環基、芳族或雜芳族部分、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或其類似基團。

如本文所使用，術語"硝基"意謂 $-\text{NO}_2$ ；術語"鹵素"表示 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$ ；術語"氫硫基"意謂 $-\text{SH}$ ；術語"羥基"意謂 $-\text{OH}$ ；且術語"磺鹽基"意謂 $-\text{SO}_2-$ 。

術語"側氧基"係指羰基氧($=\text{O}$)。

術語"多環基"係指兩個或兩個以上環(例如環烷基、環烯基、環炔基、芳基及/或雜環基)，其中兩個或兩個以上碳為兩個鄰接環所共用，例如該等環為"稠環"。經由非相鄰原子連接之環稱為"橋式"環。多環之每一環可經此等如上所述之取代基取代，例如鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、氫硫基、亞胺基、鹽胺基、膦酸酯、亞膦酸酯、羰基、羧基、矽烷基、醚、烷硫基、磺鹽基、酮、醛、酯、雜環基、芳族或雜芳族部分、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或其類似基團。

如本文所使用，片語"保護基"意謂保護可能反應性官能基免於不當化學轉化之臨時取代基。此等保護基之實例包

括羧酸之酯、醇之矽烷基醚及醛及酮分別之縮醛及縮酮。已評述保護基化學之領域(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第二版; Wiley:New York, 1991)。

術語"三氟甲磺醯基(triflyl)"、"甲苯磺醯基"、"甲磺醯基"及"九氟丁磺醯基(nonaflyl)"分別係指三氟甲烷磺醯基、對甲苯磺醯基、甲烷磺醯基及九氟丁烷磺醯基。術語"三氟甲磺酸酯(triflate)"、"甲苯磺酸酯"、"甲磺酸酯"及"九氟丁磺酸酯(nonafate)"分別係指三氟甲烷磺酸酯、對甲苯磺酸酯、甲烷磺酸酯及九氟丁烷磺酸酯官能基及含有該等基團之分子。

術語"硫酮基"係指羰基硫(=S)。

縮寫Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、Ms分別表示甲基、乙基、苯基、三氟甲烷磺醯基、九氟丁烷磺醯基、對甲苯磺醯基及甲烷磺醯基。由一般熟習技術之有機化學家所利用之該等縮寫之更全面清單呈現於 *Journal of Organic Chemistry* 之每一卷之第一期中；此清單通常以題目為 Standard List of Abbreviations 之表格方式呈現。

應瞭解"取代"或"經...取代"包括隱含限制條件：此取代係符合經取代之原子及取代基所允許之價數，且取代產生穩定化合物，例如其不自發地經歷(諸如)藉由重排、環化、消除等之轉化。

某些化合物可以特定幾何或立體異構形式存在。本發明涵蓋屬於本發明之範疇內之所有此等化合物，其包括順式

異構體及反式異構體、*R*-對映異構體及*S*-對映異構體、非對應異構體、(d)-異構體、(l)-異構體、其外消旋混合物及其之其他混合物。另外不對稱碳原子可存在於諸如烷基之取代基中。所有此等異構體及其混合物意欲包括於本發明中。

片語"Bcl-介導之病症"及"藉由表現Bcl蛋白之細胞介導之病症"係指其中Bcl蛋白起作用之病理性及疾病病狀。此等作用可直接與病理性病狀有關或可間接與該病狀有關。此類病狀所共有之特徵為其可藉由抑制Bcl蛋白之活性、功能或與Bcl蛋白之締合而得以改善。

如本文所使用，術語"Bcl"及"Bcl蛋白"意欲包含Bcl-2亞家族之抗調亡蛋白Bcl-2、Bcl-w、Mcl-1、Bcl-XL、Al、Bfl1、Bcl-B、BOO/DIVA及其同系物之一或多者。

術語"共投藥"及"共投與"係指同時投藥(同時投與兩種或兩種以上治療劑)及時間變化之投藥(在不同於投與另外治療劑之時間投與一或多種治療劑)，只要該等治療劑在某種程度上同時存在於患者中即可。

雜環化合物之合成

在某些情況下，本發明之雜環化合物為五員雜環。該等五員雜環可由三碳醢氯、二氯硫化碳、亞硫醢氯、磺醢氯及其類似物與1,2胺基醇、1,2胺基硫醇或1,2二胺之反應來製備。在某些情況下，本發明之五員雜環可由1,2胺基醇、1,2胺基硫醇或1,2二胺與醛或酮之反應來製備。在某些情況下，本發明之雜環可由 γ 胺基酸環化產生2-吡啶酮

而合成。在某些情況下，本發明之五員雜環可使用氮雜烯丙基陰離子或亞胺偶極體與烯烴之間的[3+2]環加合反應而合成。亞胺偶極體物質與烯烴可含有適於在合成吡咯啶核心後進行化學衍生作用之官能基。在某些情況下，將路易斯(Lewis)酸(例如AgOAc)添加至該反應中。在某些情況下，使反應混合物經受加熱。一般而言，主體反應在液體反應介質中進行，但可在固體支撐物上進行。在某些情況下，該等雜環可由硝酮與烯丙醇之[3+2]環加合反應而合成。在所得環加合物上之5-甲基醇可隨後與甲磺醯氯反應以產生5-甲基-甲磺酸酯-異噁唑啉(isoxazolidine)。如在以下實例中所描述(亦參見U.S.S.N., 11/156364，於2005年6月17日申請，公開案第20060025460號，該案之全文以引用的方式併入本文中)，暴露於SmI後，異噁唑啉之N-O鍵還原且胺自發地環化以形式吡咯啶。通常，N-O鍵還原發生於質子性溶劑中，諸如甲醇。

在某些實施例中，本發明之雜環化合物為六員雜環。此等化合物可使用該項技術中之許多方法製成。舉例而言，該等雜環可使用環形成策略由含有兩個由三個碳隔開之親核物質之非環狀前驅物合成。舉例而言，1,3二胺、1,3胺基醇，1,3二醇、1,3二硫(dithion)、1,3胺基硫醇或1,3硫醇可使用磺醯氯、碳醯氯或二氯硫化碳環化以產生6員環。同樣，六員環可由分子間或分子內縮合反應或[4+2]環加合反應來製成。另外，許多六員雜環為市售的且可經改質以產生本發明之化合物。

在合成雜環核心後，雜環化合物可使用各種該項技術中已知之官能化反應來衍生。代表性實例包括產生烯基鹵化物或芳基鹵化物之鈹偶合反應、氧化、還原、與親核試劑之反應、與親電子試劑之反應、周環性反應、保護基之安置、保護基之移除及類其似反應。

本發明之雜環化合物結合一或多種Bcl蛋白且在表現Bcl蛋白之癌細胞及腫瘤組織中阻斷Bcl之抗調亡功能。在某些實施例中，本發明之化合物選擇性抑制Bcl-2亞家族之抗調亡蛋白之僅一個成員的抗調亡活性。本發明之雜環化合物可用於治療患有Bcl相關疾病之患者。在某些情況下，本發明之雜環化合物係用於治療患有癌症之患者。

生物活性分析

以下活體外結合及細胞檢定可用於測定在細胞中本發明之化合物結合Bcl-2且抑制Bcl-2功能之活性及特異性。

Bcl-2結合檢定

Bcl-2及Bcl-xL結合可使用各種已知方法測定。一種此檢定為使用由以下所描述之螢光偏振(FP)之靈敏及定量活體外結合檢定：Wang, J.-L.; Zhang, Z.-J.; Choksi, S.; Sjam. S.; Lu Z.; Croce, C. M; Alnemri, E. S.; Komgold, R.; Huang, Z. Cell permeable Bcl-2 binding peptides: a chemical approach to apoptosis induction in tumor cells. Cancer Res. 2000, 60, 1498 - 1502)。

基於細胞之檢定

證明本發明之雜環化合物在具有Bcl-2蛋白過表現之癌

細胞中抑制細胞活力之能力。當RL細胞暴露於本發明之雜環化合物時，抑制劑在具有約100 μM 至約1 μM 之 IC_{50} 值之Alamar藍細胞毒性檢定中展示劑量依賴性細胞致死(參見實例)。當Panel細胞暴露於本發明之雜環化合物與喜樹鹼之組合時，抑制劑在具有約100 μM 至約1 μM 之 IC_{50} 值之碘化丙啶排除法細胞存活檢定中展示協同劑量依賴性細胞致死(參見實例)。

Bcl-2抑制劑作為單一藥劑已展示抗許多癌細胞株之活性，其包括(但不限於)乳癌(US 2003/0119894，公開PCT申請案WO 02/097053及WO 02/13833；所有均以引用的方式併入本文)、淋巴瘤(*Nature* (2005) 435, 677-681)、小細胞肺癌(*Nature* (2005) 435, 677-681)、頭頸部癌(公開PCT申請案WO 02/097053；以引用的方式併入本文)及白血病(公開PCT申請案WO 02/13833；以引用的方式併入本文)。

Bcl-2抑制劑與其他抗癌劑及放射線組合已展示抗許多癌細胞株之活性，其包括(但不限於)乳癌(與多烯紫杉醇(docetaxel)組合，公開PCT申請案WO 02/097053；以引用的方式併入本文)、前列腺癌(與多烯紫杉醇組合，公開PCT申請案WO 02/097053；以引用的方式併入本文)、頭頸部癌(與多烯紫杉醇組合，公開PCT申請案WO 02/097053；以引用的方式併入本文)及非小細胞肺癌(與太平洋紫杉醇(paclitaxel)組合，*Nature* (2005) 435, 677-681)。除上述組合化學治療劑外，Bcl-2蛋白之小分子抑制劑顯示與其他抗癌劑之協同作用，該等其他抗癌劑包括

(但不限於)足葉乙甙(etoposide)、阿黴素(doxorubicin)、順鉑(cisplatin)、太平洋紫杉醇及放射線(*Nature* (2005) 435, 677-681)。

治療方法

本發明進一步提供用於治療且降低癌症以及其他Bcl介導之病症或病狀之嚴重性的方法。

可藉由投與本發明之化合物及組合物所治療之癌症或贅生性疾病及相關病症包括(但不限於)彼等以下列出者(對於此等病症之評述參見Fishman等人，1985, *Medicine*，第二版，J. B. Lippincott Co., Philadelphia)：白血病(包括急性白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性髓細胞性白血病、骨髓母細胞性白血病、前髓細胞性白血病、骨髓單核細胞性白血病、單核細胞性白血病、紅白血病、慢性白血病、慢性髓細胞性(顆粒球性)白血病及慢性淋巴細胞性白血病)；紅血球增多症；淋巴瘤(包括霍奇金病(Hodgkin's disease)及非霍奇金病)；多發性骨髓瘤；瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；重鏈病；及實體腫瘤(包括纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤因氏瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、胰腺癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓質癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌、膽管癌、絨膜

癌、精原細胞瘤、胚胎癌、威耳姆氏瘤(Wilms' tumor)、子宮頸癌、子宮癌、睪丸腫瘤、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神經膠質瘤、星形細胞瘤、成神經管細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、成血管細胞瘤、聽神經瘤、少突神經膠質瘤、腦膜瘤、黑素瘤、成神經細胞瘤及成視網膜胚細胞瘤)。

在一較佳實施例中，本發明之化合物係用以治療癌症，其包括(但不限於)淋巴瘤(較佳為濾泡性淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤或慢性淋巴細胞性白血病)、前列腺癌(更佳為激素不敏感)、乳癌(較佳為雌激素受體陽性)、成神經細胞瘤、結腸直腸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、肺癌(較佳為小細胞肺癌)、肝細胞癌、多發性骨髓瘤、頭頸部癌或睪丸癌(較佳為生殖細胞癌)。

與化學療法或放射線療法組合治療癌症

本發明之一或多種化合物亦可與一或多種抗癌化學治療劑組合用以治療或預防癌症或贅生性疾病，該等化學治療劑包括(但不限於)甲胺喋呤(methotrexate)、紫杉醇鹼(taxol)、巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、羥基脲、阿糖胞苷(cytarabine)、環磷醯胺、異環磷醯胺、亞硝基脲、順鉑、卡鉑(carboplatin)、絲裂黴素、氮烯唑胺、普魯卡肼(procarbazine)、足葉乙甙、去氫皮質醇、地塞米松(dexamethasone)、阿糖胞苷(cytarabine)、喜樹鹼(camptothecins)、博萊黴素(bleomycin)、阿黴素、黃膽素、道諾黴素(daunorubicin)、更生菌素、普卡黴素

(plicamycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、天門冬醯胺酶、長春鹼、長春新鹼、去甲長春花鹼、太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、5-FU、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)、喜樹鹼、17-AAG或環磷醯胺。在一較佳實施例中，本發明之一或多種化合物與一或多種化學治療劑或其他抗癌劑組合用以治療或預防癌症或贅生性疾病，該等化學治療劑或其他抗癌劑包括(但不限於)彼等以下展示者：

放射線，例如 γ 放射線；氮芥(包括環磷醯胺、異環磷醯胺、氯乙環磷醯胺、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、雌氮芥(Estramustine)及美法倫(Melphalan))；亞硝基脲(包括亞硝基脲氮芥(carmustine)(BCNU)及環己亞硝基脲(Lomustine)(CCNU))；烷基磺酸酯(包括硫酸布他卡因(busulfan)及曲奧舒凡(Treosulfan))；三氮烯，諸如氮烯唑胺；含鉑化合物(包括順鉑、卡鉑及奧沙利鉑(oxaplatin))；植物鹼(包括長春新鹼、長春鹼、去乙醯長春醯胺、去甲長春花鹼、太平洋紫杉醇及多西紫杉醇)；DNA拓撲異構酶抑制劑(包括足葉乙甙、替尼泊甙(Teniposide)、拓朴替康(Topotecan)、9-氨基喜樹鹼、開普拓伊立替康(campto irinotecan)及克裏斯那通(crisnatol))；絲裂黴素C；抗代謝藥物；抗葉酸鹽類(包括甲胺喋呤、三甲曲沙(Trimetrexate)、黴酚酸、噻唑呋啉(Tiazofurin)、病毒唑(Ribavirin)、EICAR、羥基脲、去鐵胺(deferoxamine))；嘧啶類似物(包括5-氟尿嘧啶、氟尿嘧啶脫氧核苷、去氧氟尿苷、雷替曲塞(Ratitrexed)、卡培他濱

(capecitabine)、阿糖胞苷(ara C)、胞嘧啶阿拉伯糖及氟達拉賓(fludarabine))；嘌呤類似物(包括巯基嘌呤及硫鳥嘌呤)；激素療法；受體拮抗劑(包括它莫西芬(Tamoxifen)、雷洛昔芬(Raloxifene)、甲地孕酮(megestrol)、高斯可林(goserelin)、乙酸亮丙瑞林(Leuprolide acetate)、氟他胺(flutamide)及比卡魯胺(bicalutamide))；類視色素/德爾托伊德(Deltoid)(包括EB 1089、CB1093、KH 1060、苯并卟啉衍生物單酸(vertoporfin)(BPD-MA)、酞菁、光敏劑Pc4、去甲氧基-竹紅菌素A(2BA-2-DMHA)、干擾素 α 、干擾素 γ 、腫瘤壞死因子)；及其他(包括洛伐他汀(Lovastatin)、1-甲基-4-苯基吡啶離子、星形孢菌素(staurosporine)、放線菌素D、更生黴素、博萊黴素A2、博萊黴素B2、派來黴素(Peplomycin)、道諾黴素、阿黴素(阿德里黴素(adriamycin)、黃膽素、表柔比星(Epirubicin)、吡柔比星(Pirarubicin)、佐柔比星(Zorubicin)、米托蒽醌、異搏定(verapamil)、毒胡蘿蔔素(thapsigargin)、阿瓦斯丁(Avastin)、艾比特思(Erbix)、美羅華(Rituxan)、普瑞第尼西龍(Prednisilone)、伊馬替尼(Imatinib)、沙立度胺(Thalidomide)、雷利度胺(Lenalidomide)、硼替佐米(Bortezomib)、吉西他濱(Gemcitabine)、埃羅替尼(Erlotinib)、吉非替尼(Gefitinib)、索拉非尼(Sorafenib)及蘇替尼(Sutinib))。

化學治療劑及/或放射線療法可根據該項技術中熟知之治療方案投與。熟習該項技術者瞭解投與化學治療劑及

/或放射線療法可視待治療之疾病及化學治療劑及/或放射線療法對彼疾病之已知效應而變化。亦根據熟練臨床醫師之知識，治療方案(例如投藥之劑量及時間)可根據所觀察到的所投與之治療劑(亦即抗贅生性藥劑或放射線)對患者之效應且根據所觀察的疾病對所投與之治療劑之反應而變化。

本發明之雜環化合物可以醫藥組合物之形式投與至患者。該醫藥組合物包含一或多種本發明之雜環化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在某些情況下，該醫藥組合物包含本發明之一或多種雜環化合物、一或多種化學治療劑及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

一般而言，本發明之化合物及化學治療劑不必以同一醫藥組合物之方式投與且可因為不同物理及化學特性必須藉由不同途徑投與。舉例而言，本發明之化合物可經靜脈內投與以產生且保持充分血液含量，而化學治療劑可經口投與。(可能時)以同一醫藥組合物方式之投藥模式及投藥適當性之確定係完全在熟練臨床醫師之知識範圍內。初始投藥可根據該項技術中已確立之方案進行，且隨後，根據所觀察到之效應，投藥之劑量、模式及投藥時間可由熟練臨床醫師改變。

化學治療劑或放射線之特定選擇將視主治醫師之診斷及其對患者病狀之判斷及適當治療方案而定。

本發明之化合物及化學治療劑及/或放射線可同時(例如同時、基本上同時或在同一治療方案內)或相繼投與，此

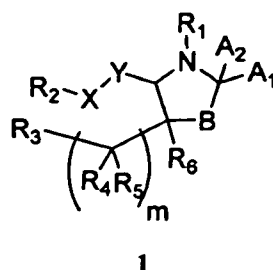
視增殖疾病之性質、患者之病狀及與本發明之化合物一起(亦即在單一治療方案內)投與之化學治療劑及/或放射線之實際選擇而定。

若本發明之化合物及化學治療劑及/或放射線並非同時或基本上同時投與，則本發明之化合物及化學治療劑及/或放射線之最佳投藥次序可因不同腫瘤而不同。由此，在某些情形下，可首先投與本發明之化合物，繼而投與化學治療劑及/或放射線；且在其他情形下，可首先投與化學治療劑及/或放射線，繼而投與本發明之化合物。此交替投藥可在單一治療方案期間重複。在治療方案期間，每一治療劑之投藥次序及投藥之重複數的確定在評估待治療之疾病及患者病狀之後，完全在熟練內科醫師之知識範圍內。舉例而言，可首先投與化學治療劑及/或放射線(尤其若其為細胞毒素藥劑)，且隨後投與本發明之化合物繼續治療，繼而(經測定為有利時)投與化學治療劑及/或放射線等，直到治療方案完成。

由此，根據經驗及知識，執業醫生在治療進行時，可根據個別患者之需要而改變用於投與治療之組份(治療劑，亦即本發明之化合物、化學治療劑或放射線)的每一方案。

本發明之化合物

本發明之一態樣係關於由式1表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽；

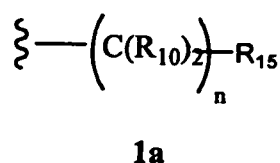
其中

Y 為 $-\text{C}(\text{R}_{10})_2-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-$ 或 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})-$ ；

X 為 $-\text{N}(\text{R}_{10})-$ 或一鍵；

m 為 0、1、2、3、4、5 或 6；

A_1 及 A_2 各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、芳烷基、雜環基、雜芳基、雜芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$ ；或具有式 1a：



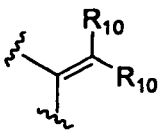
其中獨立地對於 1a 每次出現時；

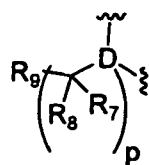
n 為 1、2、3、4、5 或 6；

R_{15} 為芳基、環烷基、環烯基、雜環基、雜芳基、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ ；或為含有 8-14 個碳原子之多環，其中一個、兩個或三個環原子獨立為 S、O 或 N；

或 A_1 及 A_2 共同形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ；或 A_1 及 A_2 連同其所連接之碳形成 5 至 8 員雜環基，其中一個或兩個環原子獨立為 S、O

或 N ；

B 為 O 、 S 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 或  ； 或 具 有 式 1b ：



1b

其 中

D 為 N 或 CR_{10} ；

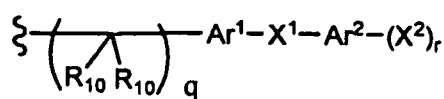
p 為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 或 5 ；

R_7 及 R_8 每 次 出 現 時 各 自 獨 立 為 H 、 烷 基 、 烯 基 、
炔 基 、 芳 烷 基 、 芳 基 、 環 烷 基 、 雜 環 基 、 環 烯 基
或 雜 芳 基 ； 或

R_7 及 R_8 共 同 形 成 3-8 員 環 ； 或 R_7 及 R_8 共 同 形 成 4-8
員 環 ；

R_9 為 H 、 雜 環 基 、 雜 芳 基 、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、
 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、
 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、
鹵 化 物 、 腈 、 硝 基 或 鹽 硫 基 ；

R_1 具 有 式 1c ：



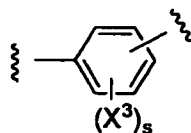
1c

其 中

q 為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 或 5 ；

r 為 0、1、2、3、4 或 5；

Ar^1 為具有 6-14 個環原子之單環或二環芳基；或具有 5-14 個環原子之單環或二環雜芳基，其中一個、兩個或三個環原子獨立為 S、O 或 N；或 Ar^1 係由式 1d 表示；



1d

其中

s 為 0、1、2、3 或 4；

X^2 及 X^3 每次出現時各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、羥基、醯氧基、腈、硝基、鹵化物、 OR_{11} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 、 SR_{11} 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 或 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})(\text{R}_{11})$ ；或具有式 1a；

Ar^2 為具有 6-14 個環原子之單環或二環芳基；或具有 5-14 個環原子之單環或二環雜芳基，其中一個、兩個或三個環原子獨立為 S、O 或 N；

X^1 為一鍵、 $-\text{C}(\text{R}_{10})_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-(\text{NR}_{10})-$ 或 $-\text{O}-$ ；

R_2 為 H、支鏈或直鏈烷基或烯基、環烷基、雜環基或二環烷基；或具有式 1a；

R_3 為 H、雜環基、雜芳基、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、

$-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、鹵化物、腈、硝基或鹽硫基；

R_4 、 R_5 及 R_{10} 每次出現時各自獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基或雜芳基；或具有式1a；或任何兩種情況之 R_{10} 共同形成3-8員環；或 R_4 及 R_5 共同形成3-8員環；

R_6 為H或烷基；

R_{11} 每次出現時獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基、雜芳基或 $-\text{[C}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})\text{]}_t-\text{R}_{14}$ ；

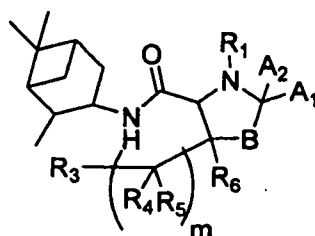
其中

t 為0、1、2、3、4或5；

R_{12} 及 R_{13} 每次出現時各自獨立為H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；
且

R_{14} 每次出現時獨立為H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基烷基、烷氧基、胺基、鹽胺基或羧基。

本發明之另一態樣係關於具有式10之化合物：



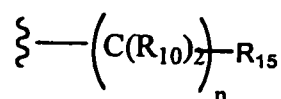
10

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中

m每次出現時獨立地表示0、1、2、3、4、5或6；

A₁及A₂各自獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、芳烷基、雜環基、雜芳基、雜芳烷基、-C(O)N(R₁₀)₂、-C(O)R₁₀、-CO₂R₁₀、-S(O)₂N(R₁₀)₂、-S(O)R₁₀、-S(O)₂OR₁₀或-S(O)₂R₁₀；或具有式10a：



10a

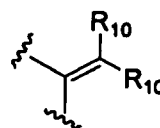
其中獨立地對於10a每次出現時；

n為1、2、3、4、5或6；且

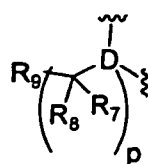
R₁₅為芳基、環烷基、環烯基、雜環基、雜芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)₂、-N(R₁₀)CO₂R₁₀、-N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂、-CO₂R₁₀或-C(O)N(R₁₀)₂；或為含有8-14個碳原子之多環，其中一個、兩個或三個環原子獨立為S、O或N；

或A₁及A₂共同形成=O或=S；或A₁及A₂連同其所連接之碳形成5至8員雜環基，其中一個或兩個環原子獨立為S、O或N；

B為O、S、-(C=O)-、-(C=S)-或



10b：



10b

其中

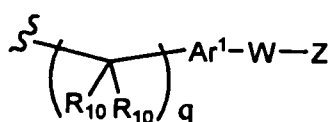
D為N或CR₁₀；

p為0、1、2、3、4或5；

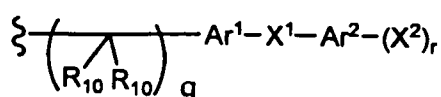
R₇及R₈每次出現時各自獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜芳基；或R₇及R₈共同形成3-8員環；或R₇及R₈共同形成4-8員環；

R₉為H、雜環基、雜芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)₂、-N(R₁₀)CO₂R₁₀、-N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂、-CO₂R₁₀、-OCO₂R₁₀、-OC(O)N(R₁₀)₂、-C(O)N(R₁₀)₂、鹵化物、腓、硝基或醯硫基；

R₁具有式10c或式10d：



10c



10d

其中

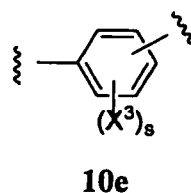
q為0、1、2、3、4或5；

r為0、1、2、3、4或5；

W為一鍵；或烷基二基、烯基二基或炔基二基；

Z 為 H、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ 雜環基、 $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 、 $-\text{NC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{R}_{11}$ 、羥基烷基、單環芳基、二環芳基、雜芳基或雜環基；

Ar^1 為具有 6-14 個環原子之單環或二環芳基；或具有 5-14 個環原子之單環或二環雜芳基，其中一個、兩個或三個環原子獨立為 S、O 或 N；或 Ar^1 由式 10e 表示：



其中

s 為 0、1、2、3 或 4；

X^2 及 X^3 每次出現時各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、羥基、鹼氧基、腈、硝基、鹵化物、 OR_{11} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 、 SR_{11} 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 或 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})(\text{R}_{11})$ ；或具有式 10a；

Ar^2 每次出現時獨立地表示具有 6-14 個環原子之單

環或二環芳基；或具有5-14個環原子之單環或二環雜芳基，其中一個、兩個或三個環原子獨立為S、O或N；

X^1 為一鍵、 $-C(R_{10})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_{10})-$ 或 $-O-$ ；

R_2 為H、支鏈或直鏈烷基或烯基、環烷基、雜環基或二環烷基；或具有式10a：

R_3 為H、雜環基、雜芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、鹵化物、腈、硝基或鹽硫基；

R_4 、 R_5 及 R_{10} 每次出現時各自獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基或雜芳基；或具有式10a；或任何兩種情況之 R_{10} 共同形成3-8員環；或 R_4 及 R_5 共同形成3-8員環；

R_6 為H或烷基；

R_{11} 每次出現時獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基、雜芳基或 $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$ ；

其中

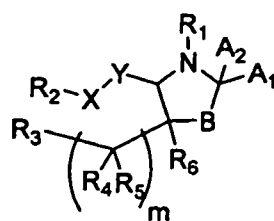
t 為0、1、2、3、4或5；

R_{12} 及 R_{13} 每次出現時各自獨立為H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；
且

R_{14} 每次出現時獨立為H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基

烷基、烷氧基、胺基、醯胺基或羧基。

本發明之另一態樣係關於由式14表示之化合物：



14

或其醫藥學上可接受之鹽；

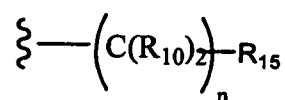
其中

Y為 $-C(R_{10})_2-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 或 $-C(=NR_{10})-$ ；

X為 $-N(R_{10})-$ 或一鍵；

m每次出現時獨立地表示0、1、2、3、4、5或6；

A_1 及 A_2 每次出現時各自獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、芳烷基、雜環基、雜芳基、雜芳烷基、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})_2$ 、 $-S(O)R_{10}$ 、 $-S(O)_2OR_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ ；或具有式14a：



14a

其中獨立地對於14a每次出現時；

n為1、2、3、4、5或6；且

R_{15} 為芳基、環烷基、環烯基、雜環基、雜芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{10})_2$ ；或為含有8-14個碳原子之多環，其中一個、兩個或

三個環原子獨立為 S、O 或 N；

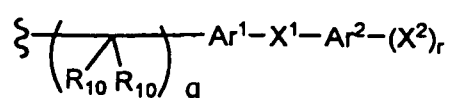
或 A₁ 及 A₂ 共同形成 =O 或 =S；或 A₁ 及 A₂ 連同其所連接之碳形成 5 至 8 員雜環基，其中一個或兩個環原子獨立為 S、O 或 N；

B 為 -(C(R)₂X)-、-(XC(R)₂)- 或 -(C(R)₂)₂-；

X 每次出現時獨立為 S、-(NR₁₀)- 或 -O-；

R 每次出現時獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、芳烷基、雜環基、雜芳基或雜芳烷基；或具有式 14a；

R₁ 具有式 14b：



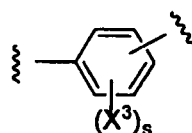
14b

其中

q 為 0、1、2、3、4 或 5；

r 為 0、1、2、3、4 或 5；

Ar¹ 為具有 6-14 個環原子之單環或二環芳基；或具有 5-14 個環原子之單環或二環雜芳基，其中一個、兩個或三個環原子獨立為 S、O 或 N；或 Ar¹ 係由式 14c 表示：



14c

其中

s 為 0、1、2、3 或 4；

X^2 及 X^3 每次出現時各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、羥基、鹼氧基、腈、硝基、鹵化物、 $-OR_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-CO_2R_{11}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-S(O)R_{11}$ 、 $-S(O)_2OR_{11}$ 、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-C(=NR_{10})N(R_{10})(R_{11})$ 或 $-C(=NR_{10})(R_{11})$ ；或具有式 14a；

Ar^2 每次出現時獨立地表示具有 6-14 個環原子之單環或二環芳基；或具有 5-14 個環原子之單環或二環芳基，其中一個、兩個或三個環原子獨立為 S、O 或 N；

X^1 為一鍵、 $-(C(R_{10})_2)-$ 、 $-S-$ 、 $-(NR_{10})-$ 或 $-O-$ ；

R_2 為 H、支鏈或直鏈烷基或烯基、環烷基、雜環基或二環烷基；或具有式 14a；

R_3 為 H、雜環基、雜芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、鹵化物、腈、硝基或鹼硫基；

R_4 、 R_5 及 R_{10} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基或雜芳基；或具有式 14a；

或任何兩種情況之 R_{10} 共同形成 3-8 員環；或 R_4 及 R_5 共同形成 3-8 員環；

R_6 為 H 或 烷基；

R_{11} 每次出現時獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基、雜芳基或 $-[C(R_{12})(R_{13})]_t R_{14}$ ；

其中

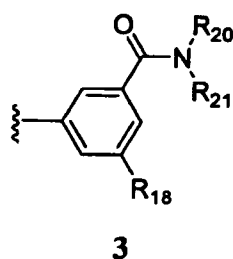
t 為 0、1、2、3、4 或 5；

R_{12} 及 R_{13} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；
且

R_{14} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基烷基、烷氧基、胺基、醯胺基或羧基。

上述化合物可具有以下特徵中之一或多種(可適用時)：

(1) $Ar^2(X^2)_r$ 係由式 3 表示：



其中

R_{18} 為 烷基、烯基、鹵化物、硝基或胺基；

R_{20} 及 R_{21} 各自獨立為 H、烷基、芳烷基、雜芳烷基、烷氧基或 $-[C(R_{22})(R_{23})]_t R_{24}$ ；

t 為每次出現時獨立為 0、1、2、3、4 或 5；

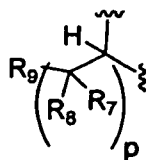
R_{22} 及 R_{23} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；

且

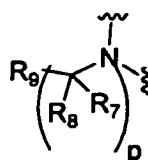
R_{24} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基、
烷基、烷氧基、胺基、醯胺基或羧基；

(2) Y 為 $-(C=O)-$ 且 X 為 $-NH-$ ；

(3) B 具有式 6a 或式 6b：



6a



6b

其中

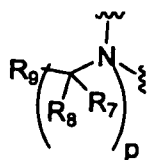
p 為 0、1 或 2；

R_7 及 R_8 每次出現時各自獨立為 H 或烷基；且

R_9 為 H、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 或 $-OC(O)N(R_{10})_2$ ；

(4) B 為 S；

(5) A_1 及 A_2 共同形成 $=O$ 且 B 具有式 8：



8

其中

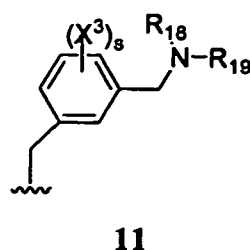
p 為 0、1 或 2；

R_7 及 R_8 每次出現時各自獨立為 H 或烷基；且

R_9 為 H、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 或 $-OC(O)N(R_{10})_2$ ；

(6) A_1 及 A_2 各自為 H；

(7) R_1 具有式 11：



其中

s 為 0、1、2、3 或 4；

X^3 每次出現時各自獨立為 H 或鹵化物；

R_{18} 及 R_{19} 各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基、雜芳基或 $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$ ；

其中

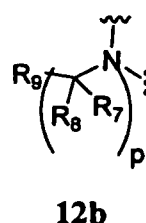
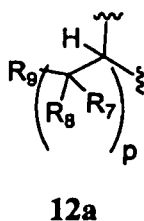
t 為 0、1、2、3、4 或 5；

R_{12} 及 R_{13} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；

且

R_{14} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基烷基、烷氧基、胺基、鹽胺基或羧基；

(8) B 具有式 12a 或式 12b：



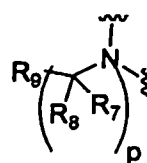
其中

p 為 0、1、2、3 或 4；

R_7 及 R_8 每次出現時各自獨立為 H 或烷基；且

R_9 為 H、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 或 $-OC(O)N(R_{10})_2$ ；

(9) A_1 及 A_2 共同形成 $=O$ 且 B 具有式 13：



13

其中

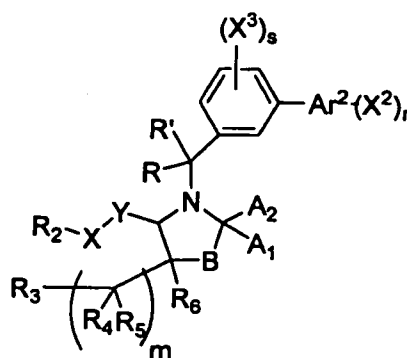
p 為 0、1、2、3 或 4；

R_7 及 R_8 每次出現時各自獨立為 H 或烷基；且

R_9 為 H、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 或 $-OC(O)N(R_{10})_2$ ；且

(10) R_2 為二環烷基。

化合物可具有結構 2：



2

其中

Y 為 $-C(R_{10})_2-$ 、 $-(C=O)-$ 或 $-(C=S)-$ ；

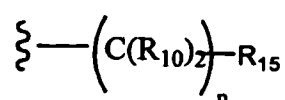
X 為 $-N(R_{10})-$ ；

m 為 0、1、2 或 3；

r 為 0、1、2、3、4 或 5；

s 為 0、1、2、3 或 4；

A_1 及 A_2 各自獨立為 H、烷基、芳基、環烷基、芳烷基、雜環基、雜芳基、雜芳烷基、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})_2$ 、 $-S(O)R_{10}$ 、 $-S(O)_2OR_{10}$ 或 $-S(O)_2R_{10}$ ；或具有式 2a：



2a

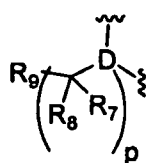
其中獨立地對於 2a 每次出現時；

n 為 1、2、3、4、5 或 6；

R_{15} 為芳基、環烷基、環烯基、雜環基、雜芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{10})_2$ ；或為含有 8-14 個碳原子之多環，其中一個、兩個或三個環原子獨立為 S、O 或 N；

或 A_1 及 A_2 共同形成 $=O$ 或 $=S$ ；

B 為 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 、O 或 S；或具有式 2b：



2b

其中

D為N或CR₁₀；

p為0、1、2或3；

R₇及R₈每次出現時各自獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜芳基；或

R₇及R₈共同形成3-8員環；或R₇及R₈共同形成4-8員環；

R₉為H、雜環基、雜芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)₂、-N(R₁₀)CO₂R₁₀、-N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂、-CO₂R₁₀、-OCO₂R₁₀、-OC(O)N(R₁₀)₂、-C(O)N(R₁₀)₂、鹵化物、腈、硝基或醯硫基；

Ar²為具有6-10個環原子之單環或二環芳基；或具有5-14個環原子之單環或二環雜芳基，其中一個、兩個或三個環原子獨立為S、O或N；

X²每次出現時獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、羥基、醯氧基、腈、硝基、鹵化物、OR₁₁、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)R₁₁、-CO₂R₁₁、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、SR₁₁、-S(O)R₁₁、-S(O)₂OR₁₁、-S(O)₂R₁₁、-C(=NR₁₀)N(R₁₀)(R₁₁)或-C(=NR₁₀)(R₁₁)；或具有式2a；

R₄、R₅及R₁₀每次出現時各自獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基或雜芳基；或具有式2a；或任何兩種情況之R₁₀共同形成3-

8員環；或 R_4 及 R_5 共同形成 3-8 員環；

X^3 每次出現時獨立為 H、烷基、烯基、-OR₁₁ 或鹵化物；
或具有式 2a；

R 及 R' 每次出現時各自獨立為 H 或烷基；

R_6 為 H 或烷基；

R_{11} 每次出現時獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基、雜芳基或 $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$ ；

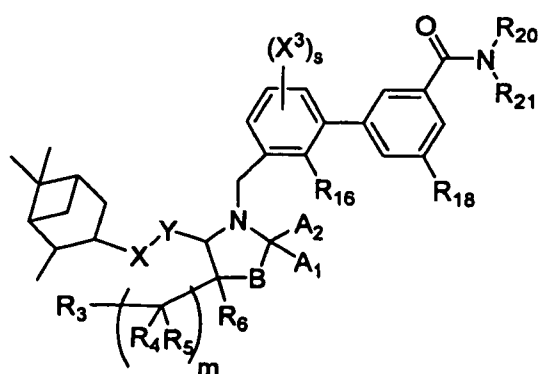
其中

t 每次出現時獨立為 0、1、2、3、4 或 5；

R_{12} 及 R_{13} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；
且

R_{14} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基烷基、烷氧基、胺基、醯胺基或羧基。

或者，化合物可具有式 4



4

其中

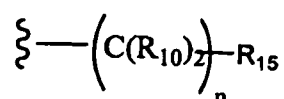
Y 為 $-\text{C}(\text{R}_{10})_2-$ 、 $-(\text{CO})-$ 或 $-(\text{C}=\text{S})-$ ；

X 為 $-\text{N}(\text{R}_{10})-$ ；

m 為 0、1、2、3 或 4；

s 為 0、1、2 或 3；

A_1 及 A_2 各自獨立為 H、烷基、芳基、環烷基、芳烷基、雜環基、雜芳基、雜芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{10}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$ ；或具有式 4a：



4a

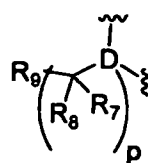
其中獨立地對於 4a 每次出現時；

n 為 1、2、3、4、5 或 6；且

R_{15} 為芳基、環烷基、環烯基、雜環基、雜芳基、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ ；或為含有 8-14 個碳原子之多核環，其中一個、兩個或三個環原子獨立為 S、O 或 N；

或 A_1 及 A_2 共同形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ；

B 為 O、S、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 或 $-(\text{C}=\text{S})-$ ；或具有式 4b：



4b

其中

D 為 N 或 CR_{10} ；

p 為 0、1、2、3 ；

R_7 及 R_8 每次出現時各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜芳基 ； 或 R_7 及 R_8 共同形成 3-8 員環 ； 或 R_7 及 R_8 共同形成 4-8 員環 ；

R_9 為 H、雜環基、雜芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、鹵化物、腈、硝基或醯硫基 ；

R_6 為 H 或 烷基 ；

R_{12} 及 R_{13} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基 ；

R_{14} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基烷基、烷氧基、胺基、醯胺基或羧基 ；

R_{16} 為 H、烷基、烯基或 OR_{11} ； 具有式 4a ；

X^3 每次出現時獨立為 H 或 鹵化物 ；

R_{18} 為 烷基、烯基、鹵化物、硝基或胺基 ；

R_{20} 及 R_{21} 各自獨立為 H、烷基、芳烷基、雜芳烷基、烷氧基或 $-[C(R_{22})(R_{23})]_t-R_{24}$ ；

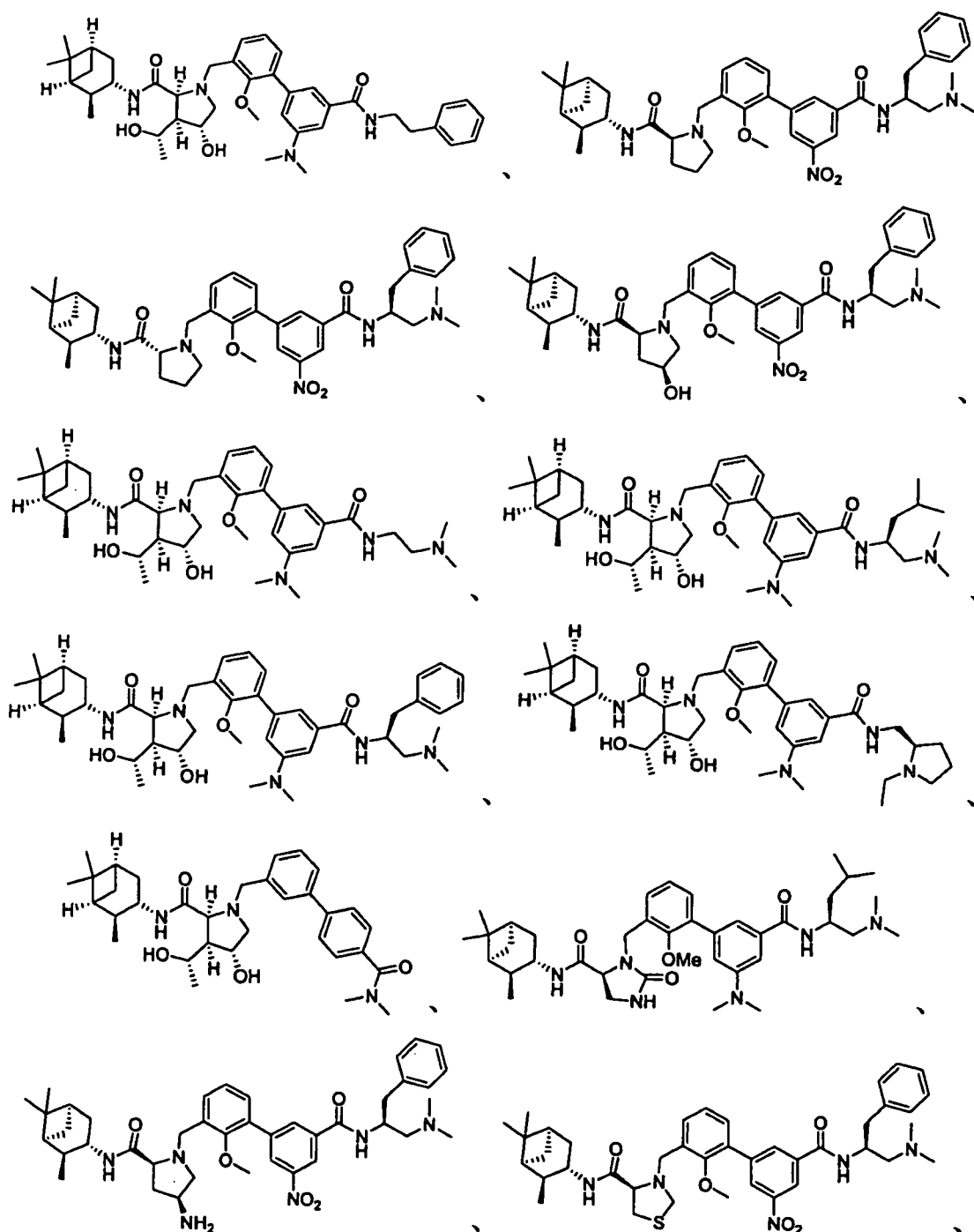
t 為每次出現時獨立為 0、1、2、3、4 或 5 ；

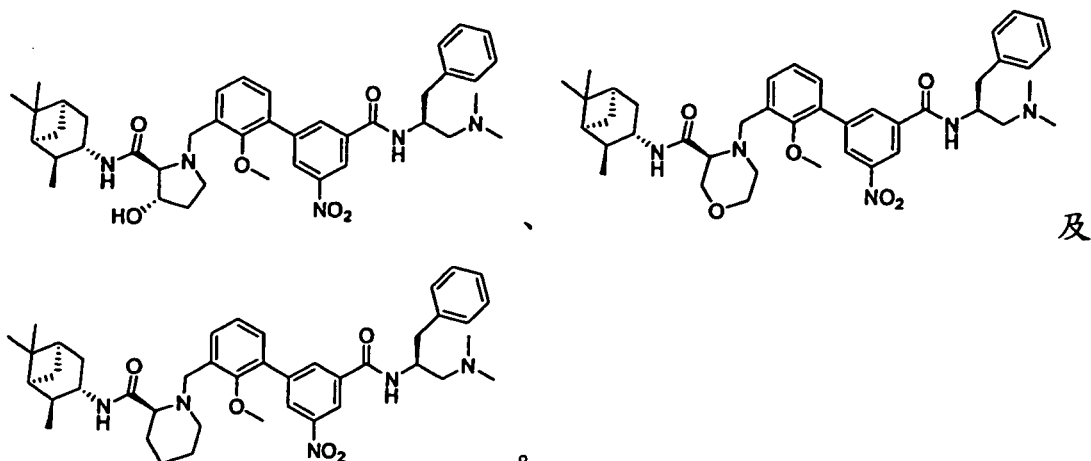
R_{22} 及 R_{23} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基 ；

且

R_{24} 每次出現時獨立為H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基、烷氧基、胺基、醯胺基或羧基。

特定化合物包括以下所展示之彼等化合物：





本發明之方法

本發明之一態樣係關於一種治療 Bcl 介導之病症之方法，其包含如下步驟：向需要治療之患者投與治療有效劑量之如上所述之本發明的化合物(例如式 1、式 10 或式 14 之化合物)或其鹽。在另一態樣中，本發明係關於一種治療 Bcl 介導之病症之方法，其包含如下步驟：向需要治療之患者投與治療有效劑量之化學治療劑與治療有效劑量之如上所述之本發明的化合物(例如式 1、式 10 或式 14 之化合物)或其鹽之組合。

在任一態樣之某些實施例中，Bcl 介導之病症為癌症或贅生性疾病。癌症或贅生性疾病可選自由下列各疾病組成之群：急性白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性髓細胞性白血病、骨髓母細胞性白血病、前髓細胞性白血病、骨髓單核細胞性白血病、單核細胞性白血病、紅白血病、慢性白血病、慢性髓細胞性(顆粒球性)白血病、慢性淋巴球性白血病、紅血球增多症、霍奇金病、非霍奇金病；多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、重鏈病、纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索

瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、胰腺癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓質癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌、膽管癌、絨膜癌、精原細胞瘤、胚胎癌、威耳姆氏瘤、子宮頸癌、子宮癌、睪丸腫瘤、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神經膠質瘤、星形細胞瘤、成神經管細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、成血管細胞瘤、聽神經瘤、少突神經膠質瘤、腦膜瘤、黑素瘤、成神經細胞瘤、視網膜胚細胞瘤及子宮內膜癌。

癌症亦可為濾泡性淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、前列腺癌、乳癌、成神經細胞瘤、結腸直腸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、肺癌、肝細胞癌、多發性骨髓瘤、頭頸部癌或睪丸癌。

在某些實施例中，癌症過表現Bcl蛋白及/或依賴於Bcl蛋白而生長及存活。Bcl蛋白可為(例如)Bcl-2或Bcl-xL。在其他實施例中，癌症展現t(14;18)染色體易位。

該化合物可非經腸、經肌肉內、經靜脈內、經皮下、經口、經肺、經鞘內、局部或經鼻內投與。在某些實施例中，該化合物係全身投與。在某些實施例中，患者為哺乳動物，較佳為靈長類動物，更佳為人類。

醫藥組合物

在另一態樣中，本發明提供醫藥學上可接受之組合物，

其包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑調配在一起之治療有效劑量之上述一或多種化合物。如下詳細描述，本發明之醫藥組合物可特定經調配用於以固體或液體形式投藥，其包括彼等適合於以下投藥方式之形式：(1)經口投藥，例如灌服(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如彼等靶向頰、舌下及全身性吸收之錠劑)、大丸劑、散劑、顆粒、施用於舌之糊劑；(2)非經腸投藥，例如由皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射，例如無菌溶液或懸浮液，或持續釋放調配物；(3)局部施用，例如施用於皮膚之乳膏、軟膏或控制釋放貼片或噴霧；(4)陰道內或直腸內投藥，例如子宮托、乳膏或發泡體；(5)舌下投藥；(6)經眼投藥；(7)經皮投藥；(8)經鼻投藥；(9)經肺投藥；或(10)鞘內投藥。

本發明之調配物包括彼等適於經口、經鼻、局部(包括頰及舌下)、經直腸、經陰道及/或非經腸投藥之調配物。該等調配物可適宜地以單位劑型存在且可由藥劑學技術中熟知之任何方法製備。可與載劑物質組合產生單一劑型之活性成份之量將視待治療之宿主、特定投藥模式而變化。可與載劑物質組合產生單一劑型之活性成份之量通常為可產生治療效果之化合物量。通常，在100%內，此量將係自約0.1%至約99%之活性成份，較佳自約5%至約70%，最佳自約10%至約30%。

適於經口投藥之本發明之調配物可為膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、含片、散劑、顆粒之形式，或呈於水性或非水

性液體中之溶液或懸浮液，或呈水包油或油包水液體乳液，或呈酏劑或糖漿，或呈片劑，及/或呈漱口水及其類似物，每一者含有預定量之本發明之化合物作為活性成份。

在用於經口投藥之本發明之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒、口含錠及其類似物)中，活性成份與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下任一者混合：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如第四銨化合物，及界面活性劑，諸如泊洛沙姆(poloxamer)及月桂基硫酸鈉；(7)濕潤劑，諸如十六烷醇、單硬脂酸甘油酯及非離子型界面活性劑；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸及其混合物；(10)著色劑；及(11)控制釋放劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啉酮或乙基纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。

本發明之醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型，諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒，可視情況獲得或製備有包衣及

外殼，諸如腸溶衣及其他醫藥調配技術中熟知之包衣。其亦可經調配以致提供活性成份之緩慢或控制釋放，其中使用(例如)不同比例之羥基丙基甲基纖維素以提供所要釋放概況、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體。其可經調配用於快速釋放，例如冷凍乾燥。其可由(例如)經由持留細菌之過濾器過濾或藉由以可在使用之前立即溶解於無菌水中或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物之形式併入滅菌劑而得以滅菌。此等組合物亦可視情況含有遮光劑及可具有視情況以延遲方式僅僅或較佳將活性成份釋放於胃腸道之某一部分中之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性成份亦可為微囊封形式，若適當，具有一或多種上述賦形劑。

用於經口投藥之本發明之化合物之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成份外，液體劑型可含有通常用於該項技術之惰性稀釋劑(諸如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油類(尤其為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

適於非經腸投藥之本發明之醫藥組合物包含與一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或可僅在使用之前復水成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末組合之本發明之一或多種化合物，該

等組合物可含有糖、醇、抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使得調配物與所欲之接受者之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑。

此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。防止微生物作用於主題化合物可藉由包含各種抗菌劑及抗真菌劑來確保，例如對氧苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸及其類似物。亦需要在組合物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包含延遲吸收之藥劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

在一些情況下，為延長藥物之效應，需要自皮下或肌肉注射減緩藥物吸收。此可由使用具有不良水溶性之結晶或非結晶物質之液體懸浮液達成。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，其亦可視晶體大小及結晶形狀而定。或者，非經腸投與之藥物形式之延遲吸收係藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來達成。

可注射積存形式係藉由形成於諸如聚丙交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物中之主題化合物的微囊封基質而製成。視藥物與聚合物之比率及所使用之特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他可生物降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。積存可注射調配物亦藉由將藥物截留於與身體組織相容之脂質體或微乳液中而製備。

用於局部或經皮投藥之本發明之化合物之劑型包括散

劑、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與任何可需要之防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。軟膏、糊劑、乳膏及凝膠可含有除本發明之活性化合物外之賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油類、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石粉及氧化鋅或其混合物。

散劑及噴霧可含有除本發明之化合物外之賦形劑，諸如乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物。噴霧可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

經皮貼片具有提供控制本發明之化合物傳遞於身體之額外優勢。此等劑型可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中而製成。吸收增強劑亦可用以增加化合物穿過皮膚之流量。此流量之速率可藉由提供速率控制薄膜或將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

用於直腸或陰道投藥之本發明之醫藥組合物之調配物可以栓劑形式提供，其可藉由將本發明之一或多種化合物與一或多種包含(例如)可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸鹽之適當無刺激性賦形劑或載劑混合而製備，且其在室溫下為固體，而在體溫下為液體，且因此將於直腸或陰道腔中熔化且釋放活性化合物。

在本發明之範疇內亦涵蓋眼用調配物、眼膏、散劑、溶液及其類似物。

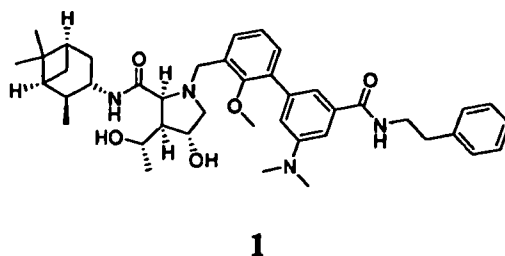
當本發明之化合物作為藥物投與至人及動物時，其可自身給與或作為含有(例如)0.1至99%(更佳10至30%)之活性成份與醫藥學上可接受之載劑之組合的醫藥組合物來給與。

不考慮所選擇之投藥途徑，可以適當水合形式及/或本發明之醫藥組合物來使用之本發明之化合物係藉由熟習該項技術者已知之習知方法調配成醫藥學上可接受之劑型。

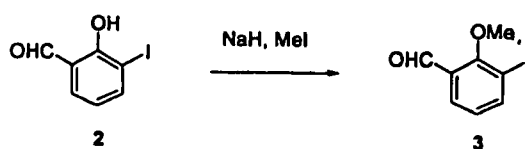
例證

現大致描述本發明，參考以下實例將更容易理解，該等實例僅出於說明本發明之某些態樣及實施例之目的而包括在內，且不意欲限制本發明。

實例1



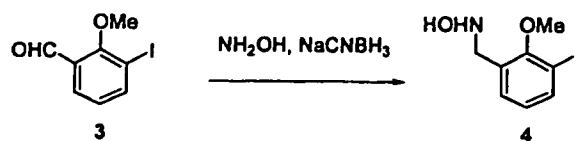
部分A



在0°C下，將NaH(130 mg、3.6 mmol、1.2 eq)，繼而MeI(280 μ L、4.5 mmol、1.5 eq)添加至酚2(750 mg、3 mmol、1 eq)於DMF(5 mL)中之溶液中。在室溫下，將反應混合物攪拌24 h且隨後用水中止。將混合物用EtOAc稀

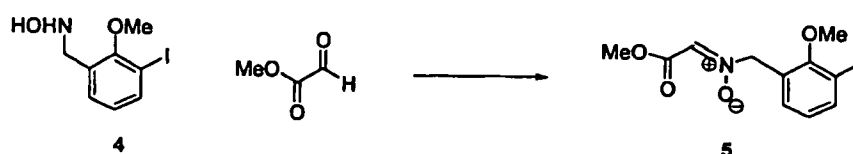
釋且用水(2×)，隨後用鹽水洗滌。將溶液經MgSO₄乾燥、過濾且濃縮以產生795 mg(100%)之粗產物3。

部分B



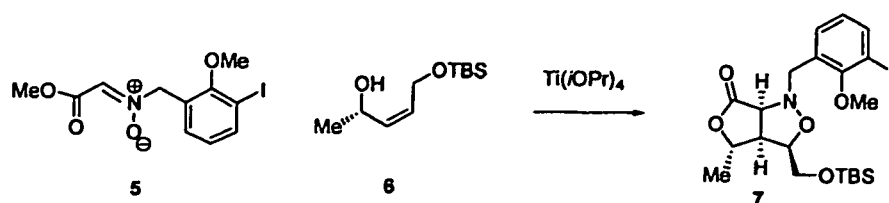
將醛3(795 mg、3.03 mmol、1 eq)及鹽酸肼(253 mg、3.64 mmol、1.2 eq)溶解於THF/MeOH(3:2、10 mL)中。添加水(2 mL)且用6.0 N KOH將pH值調節至9。在室溫下，將反應混合物攪拌隔夜。16 h之後，添加氰基硼氫化鈉(381 mg、6.07 mmol、2 eq)，繼而甲基橙晶體。將pH值調節至2且將所得寶石紅顏色藉由頻繁添加1 N HCl保持歷時反應持續時間。攪拌2 h之後，添加另一部分之氰基硼氫化鈉(381 mg)。攪拌總計16 h之後，使反應混合物之pH值為7且添加DCM。將混合物用水(3×)、鹽水洗滌且接著經MgSO₄乾燥。將粗產物藉由急驟層析法(於己烷中之50% EtOAc，隨後100% EtOAc)純化以產生706 mg(83%)之肼4。

部分C



用Dean Stark收集器在回流下，將肼4(705 mg、2.53 mmol、1 eq)及乙醛酸甲酯(445 mg、5.05 mmol、2 eq)於苯(15 mL)中之溶液加熱隔夜。在減壓下將過量溶劑移除且將所得硝酮5以粗產物形式用於下一步驟中。

部分D



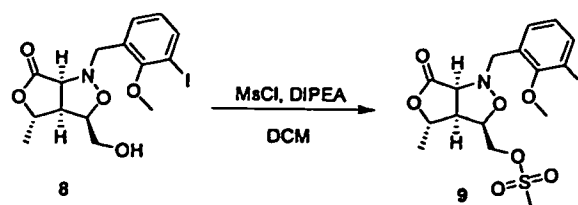
將硝酮 5(882 mg、2.53 mmol、1 eq)、烯丙醇 6 (U.S.S.N., 序號: 11/156364, 於2005年6月17日申請)(820 mg、3.79 mmol、1.5 eq)及 $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$ (1.12 mL、3.79 mmol、1.5 eq)溶解於甲苯(5 mL)中且在微波中在 120°C 下加熱 10 min。將反應混合物用 EtOAc(15 mL)稀釋且添加 3-(二甲基胺基)-1,2-丙二醇(500 μL)。攪拌 2 h 之後, 添加 EtOAc 且將混合物用水(3 $\times$), 接著用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 乾燥, 經矽藻土過濾且濃縮。將粗殘餘物藉由急驟層析法(5:1 己烷/EtOAc)純化以產生 575 mg(43%)之內酯 7。

部分E



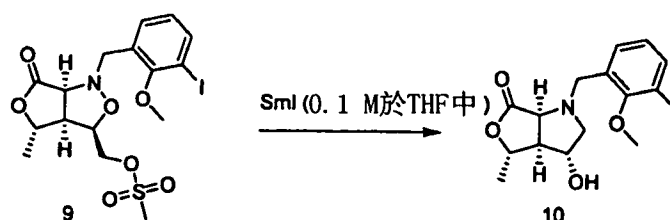
將吡啶(2 mL)及 HF/吡啶(2 mL)添加至 7(225 mg、0.042 mmol、1 eq)於 THF(6 mL)中之溶液中。在室溫下, 將混合物攪拌 4 h, 隨後添加 TMSOMe(8 mL)。在減壓下將溶劑移除且將粗產物藉由急驟層析法(EtOAc)純化以產生 128 mg(72%)呈白色發泡體狀之 8。

部分F



將三乙胺 (0.68 mL、4.9 mmol、2.2 eq) 添加至內酯 **8** (0.94 g、2.2 mmol、1 eq) 於 DCM (22 mL) 中之 0°C 溶液中，繼而逐滴添加甲磺酰氯 (0.38 mL、4.9 mmol、2.2 eq)。經 12 h 使反應混合物溫至 23°C，其後 TLC 及 LC/MS 證實醇之完全耗盡。隨後將混合物傾入 DCM (100 mL) 及飽和碳酸氫鈉溶液 (25 mL) 中。將層分離且將水層用 DCM (3×30 mL) 萃取。將組合之有機萃取物乾燥 (MgSO₄)、過濾且在真空中濃縮。將粗物質藉由梯度急驟層析法 (100 g SiO₂、30-70% EtOAc/Hex) 純化以產生 **9** (1.04 g、2.1 mmol、94%)。

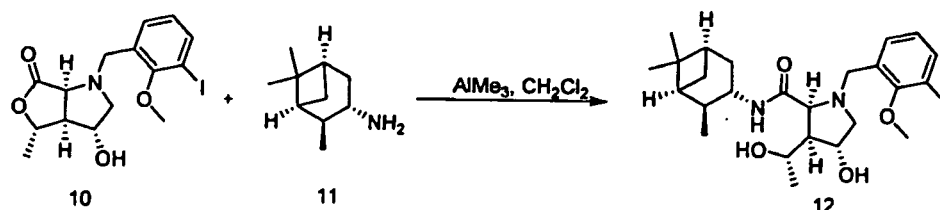
部分 G



在 23°C 下，將碘化鈮 (27 mL 之 0.1 M THF 溶液、2.7 mmol) 添加至純甲磺酸酯 **9** (450 mg、0.91 mmol) 中。在 23°C 下攪拌 1 h 之後，將反應用 5% 氯化銨溶液 (10 mL) 中止，其產生反應混合物自深藍色至黃色之即刻顏色變化。隨後將反應混合物經由矽藻土墊過濾且將濾液用水 (100 mL) 及 EtOAc (100 mL) 稀釋。將水層用 EtOAc (2×50 mL) 萃取。將

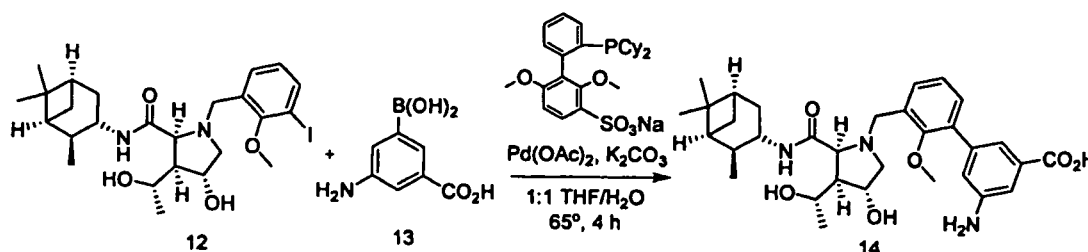
組合之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌、乾燥(MgSO₄)、過濾且在真空中濃縮。將粗物質藉由梯度急驟層析法(75 g SiO₂、30-80% EtOAc/Hex)純化以產生 **10**(190 mg、2.1 mmol、52%產率)。

部分 H



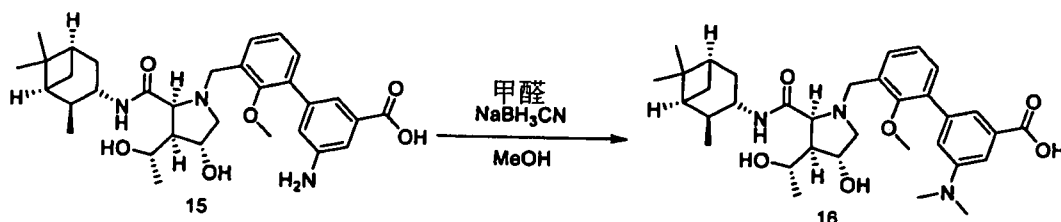
將 AlMe₃(0.71 mL 於己烷中之 2 M 溶液、1.4 mmol)添加至 (+)-異松樟胺 (isopinocampheylamine) **11**(0.25 mL、1.5 mmol) 於 DCM(2 mL) 中之 23°C 溶液中。攪拌 10 min 之後，添加內酯 **10**(190 mg、0.47 mmol) 於 DCM(3 mL) 中之溶液且在 23°C 下攪拌混合物。攪拌 16 h 之後，將反應用飽和洛瑟耳鹽 (Rochelle Salt) 水溶液(5 mL)中止且在 23°C 下劇烈攪拌 2 h 直至出現澄清兩相混合物。將水層分離且用 DCM(2×25 mL)萃取。將組合之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌、乾燥(MgSO₄)、過濾且在真空中濃縮。將粗物質藉由梯度急驟層析法(50 g SiO₂、2-5% MeOH/DCM)純化以產生 201 mg(77%)呈黃色油狀之 **12**。

部分 I



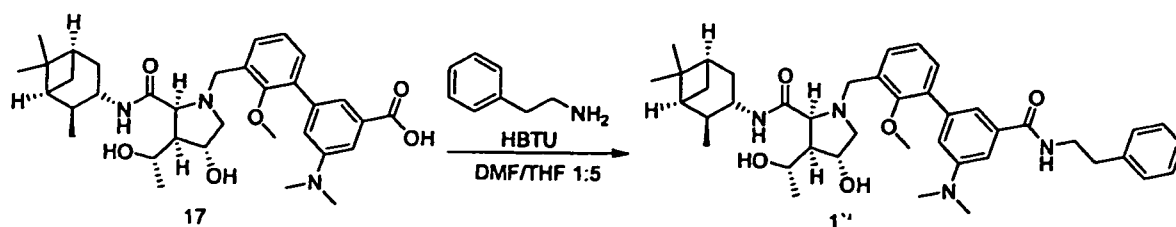
將酮酸 **13** (120 mg、0.68 mmol)、乙酸鈹 (12 mg、0.05 mmol)、碳酸鉀 (190 mg、1.4 mmol) 及最後 S-Phos 配位體 (Anderson, K.W.; 等人, Angew. Chemie 2005, 44, 2922) (54 mg、0.1 mmol) 添加至吡咯啉 **10** (190 mg、0.34 mmol) 於 THF/H₂O 混合物 (1:1、4 mL) 中之脫氣 (Ar) 溶液中。將反應物在 65°C 下加熱。在 65°C 下 4 h 之後，經一小時之過程使反應混合物冷卻至 23°C，用 DCM 稀釋且經由沙及矽藻土墊過濾。隨後將濾液使用 DCM (50 mL) 自 pH 4 水溶液 (20 mL) 萃取。將水層分離且用 DCM (2×20 mL) 萃取，將組合之有機萃取物用鹽水 (15 mL) 洗滌、乾燥 (MgSO₄)、過濾且在真空中濃縮。粗殘餘物未經進一步純化即用於隨後之反應中。

部分 J



一次性將甲醛 (41 μL 之 37% 水溶液、1.37 mmol)，繼而氰基硼氫化鈉 (43 mg、0.68 mmol) 添加至粗吡咯啉 **15** (190 mg、0.34 mmol) 於 MeOH (4 mL) 中之溶液中。在 23°C 下攪拌 12 h 之後，將反應溶液在真空中濃縮。將粗物質藉由梯度急驟層析法 (75 g SiO₂、2-10% MeOH/DCM) 純化以產生 130 mg (64%，經 2 個步驟) 呈白色固體狀之 **16**。

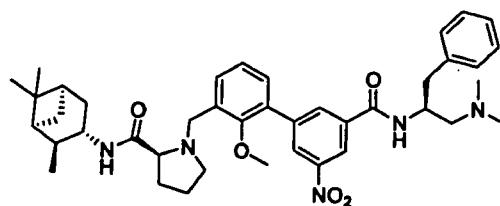
部分 K



將 HBTU(10 mg、0.04 mmol)添加至吡咯啉 17(11 mg、0.02 mmol)於 THF/DMF(4:1、1 mL)中之溶液中，繼而添加苯乙胺(5 μ L、0.04 mmol)。在 23 $^{\circ}$ C 下攪拌 1 h 之後，將反應混合物用甲醇(0.5 mL)稀釋且使用 40 mM 重碳酸銨/乙腈水溶液梯度作為溶離劑直接經製備性逆相 HPLC 純化以產生 5 mg(40%)之 1。MS (ESI(+)) m/e 697.3(M+H) $^{+}$ 。

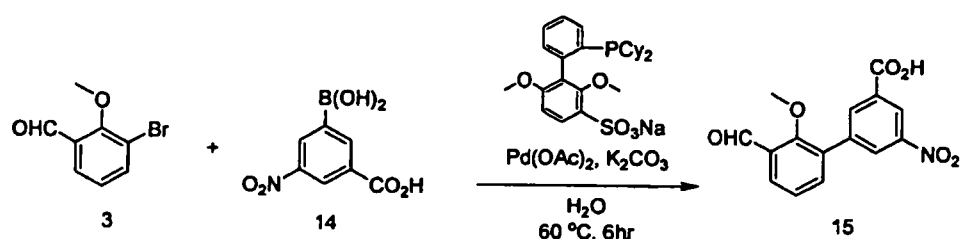
吡咯啉 1 係由 LC-MS 分析表徵。

實例 2



13

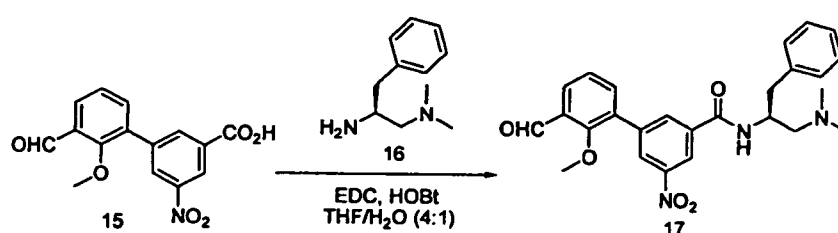
部分 A



在氫氣氛下，將芳基溴化物 3(2.32 mmol)、酮酸 14(2.8 mmol)、膦配位體(0.1 mmol)、乙酸鉍(0.5 mmol)及碳酸鉀(9.3 mmol)懸浮於脫氣水中且在 60 $^{\circ}$ C 攪拌下加熱 8 h(K.W. Anderson and S.L. Buchwald, *Ang. Chem. Int. Ed*, 2005, 44,

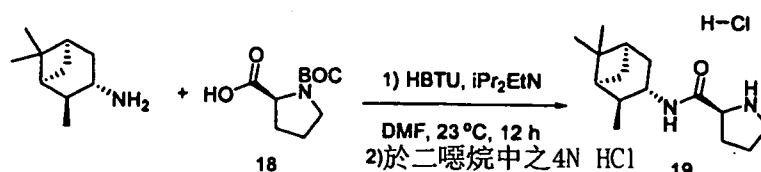
2)。將混合物傾入DCM(40 mL)及水(20 mL)中且將水層之pH值用2 N HCl調節至3。將層混合且分離，且將水層用DCM(20 mL)萃取。將有機層組合，用飽和NaCl水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮成淡黃色油狀物。藉由矽膠層析法(0.5% HOAc/20-40% 乙酸乙酯/己烷)純化產生淺黃色固體(33%產率)。

部分B



將聯苯酸15(0.76 mmol)及(S)-二胺16(1.1 mmol)溶解於THF/水(10 mL、4:1)中且用HOBt(0.9 mmol)及EDC-HCl(0.9 mmol)處理。在23°C下攪拌12 h之後，將混合物傾入乙酸乙酯(30 mL)及水(15 mL)中。將有機層用5% NaHCO₃、飽和NaCl水溶液洗滌，且隨後經硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(0.5% NH₄OH/2-8% MeOH/DCM)純化以產生淺黃色油狀物(65%產率)。

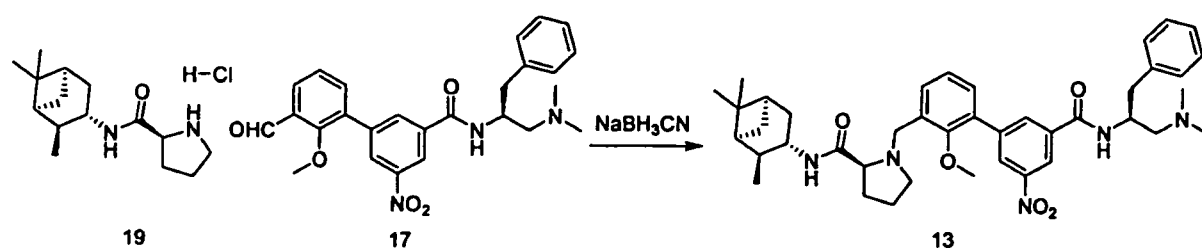
部分C



Boc-L-脯氨酸18(0.46 mmol)及(+)-異藏茨基胺(0.46 mmol)與二異丙基乙胺溶解於DMF(2 mL)及DCM(1 mL)中

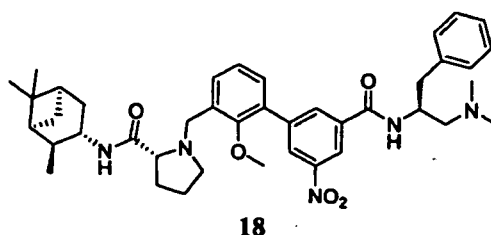
且用 HBTU (0.46 mmol) 處理。在 23°C 下，將混合物攪拌 12 h 且隨後傾入醚 (40 mL) 及水 (20 mL) 中。將有機層用另外之水 (20 mL)、5% NaHCO₃、1 N HCl、NaCl 飽和水溶液洗滌且接著經 MgSO₄ 乾燥。將由濃縮所產生之油狀物復原於醚 (5 mL) 中且與於二噁烷中之 HCl (4N、5 mL) 一起攪拌 4 h。將溶液在真空中濃縮且乾燥以產生白色固體 (80% 產率)。

部分 D



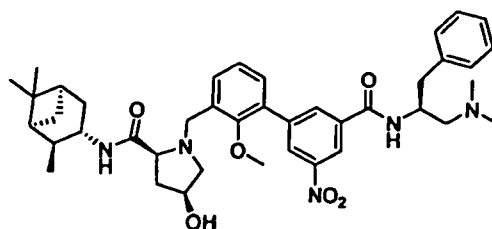
將胺 19 (0.16 mmol) 及醛 17 (0.54 mmol) 溶解於甲醇 (1.2 mL) 中且用乙酸 (0.05 mL) 及氰基硼氫化鈉 (0.16 mmol) 處理。攪拌 12 h 之後，將產物使用逆相 HPLC (MeCN/於水中之 0.1% NH₄HCO₃) 純化且冷凍乾燥以產生白色固體 (6.2 mg)。MS (ESI(+)) m/e 696.4 (M+H)⁺。

實例 3



化合物 18 係根據實例 2 中所述之程序，使用 Boc-D-脯胺酸替代 Boc-L-脯胺酸來合成。MS (ESI(+)) m/e 696.4 (M+H)⁺。

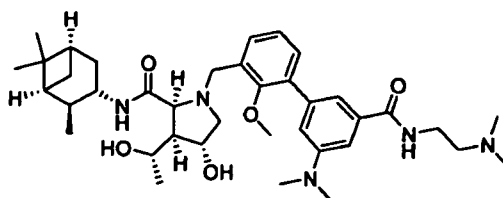
實例 4



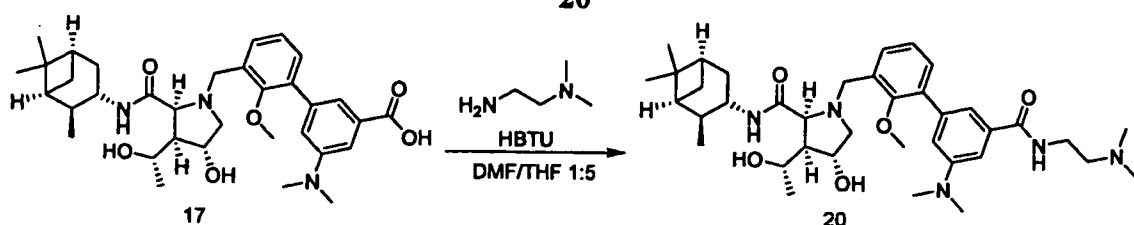
19

化合物 19 原則上可根據實例 2 中所述之程序，使用羥基-Boc-L-脯氨酸替代 Boc-L-脯氨酸來合成。

實例 5

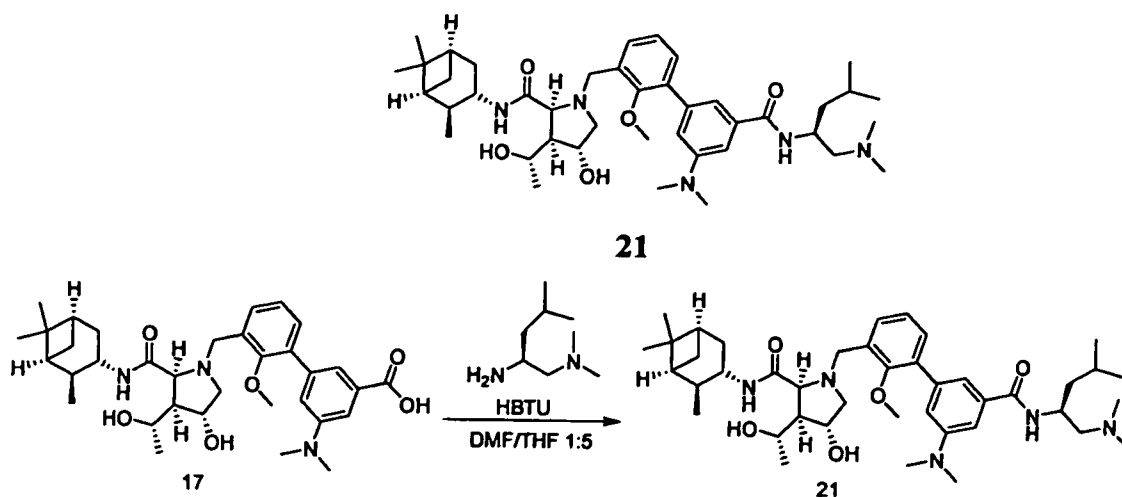


20



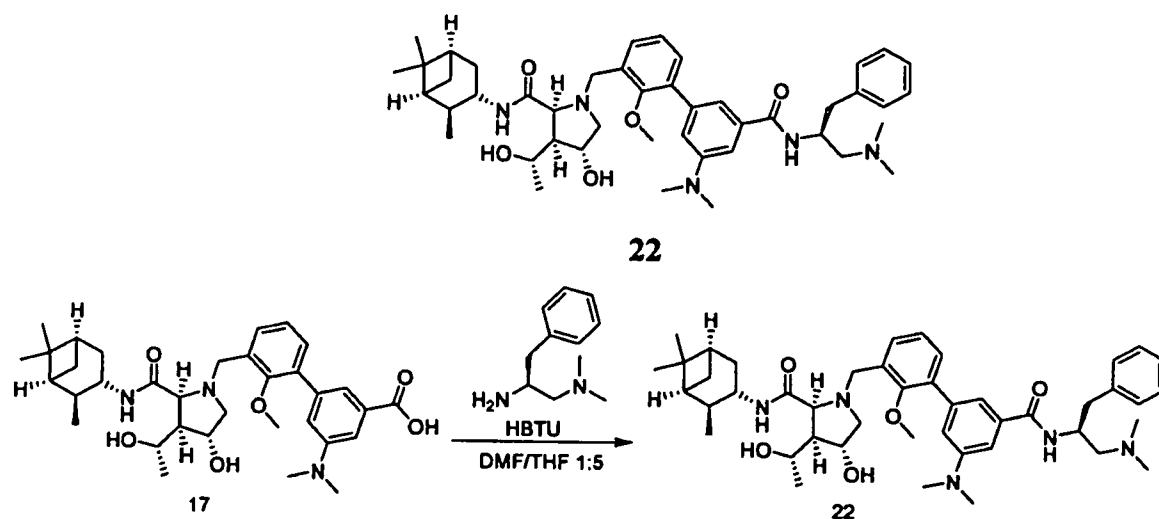
化合物 20 係根據實例 1 中所述之程序，使用 *N,N*-二甲基胺基乙胺替代苯乙胺來合成。70% 總產率。母體 MS (ESI(+)) m/e 664.16 ($M+H$)⁺，主要離子片段 m/e 332.56 ($M+2H/2$)⁺。

實例6



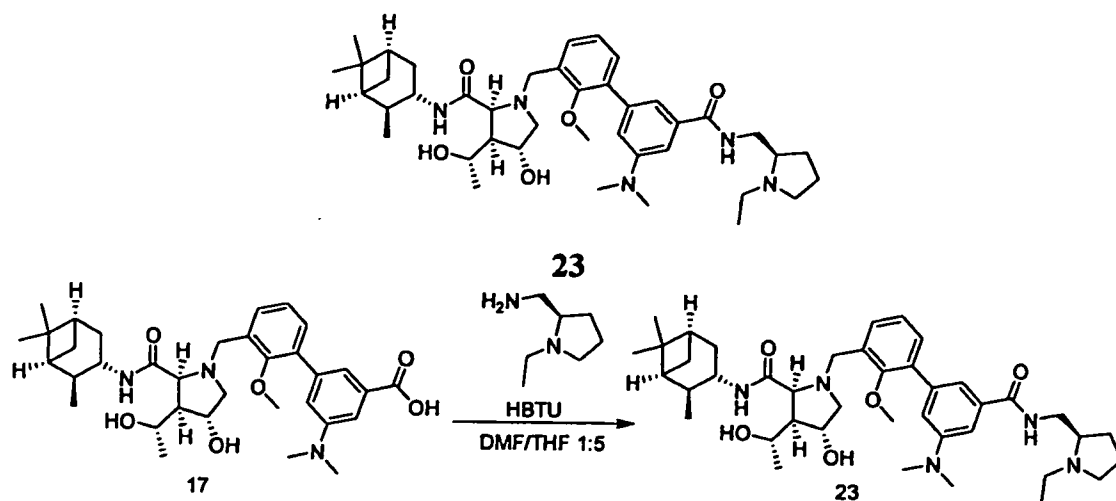
化合物**21**係根據實例1中所述之程序，使用(*S*)-*N,N'*-4-三甲基戊烷-1,2-二胺替代苯乙胺來合成。70%總產率。母體 MS (ESI(+)) m/e 720.25 ($M+H$)⁺，主要離子片段 m/e 360.52 ($M+2H/2$)⁺。

實例7



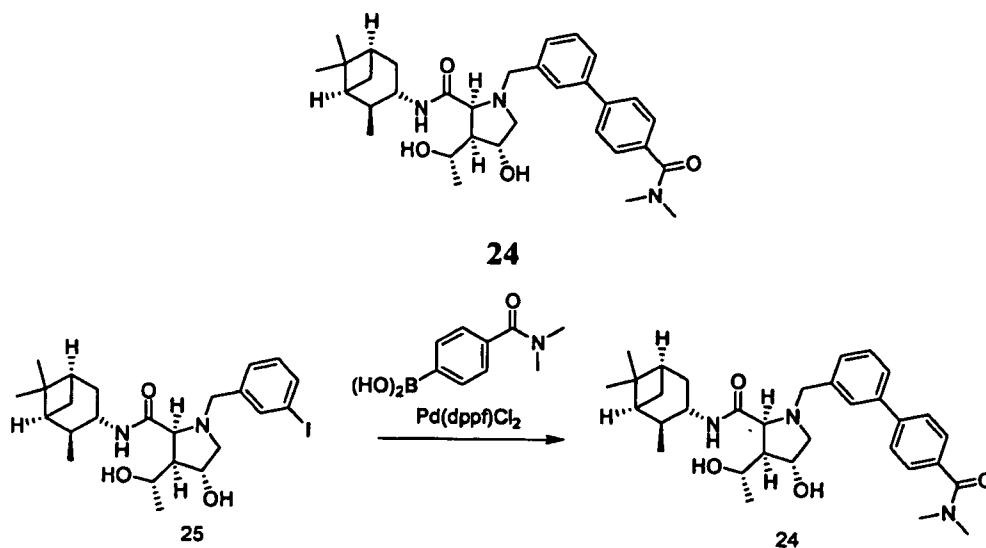
化合物**22**係根據實例1中所述之程序，使用(*S*)-*N,N'*-二甲基-3-苯基丙烷-1,2-替代苯乙胺來合成。70%總產率。母體 MS (ESI(+)) m/e 754.23 ($M+H$)⁺，主要離子片段 m/e 377.59 ($M+2H/2$)⁺。

實例 8



化合物 22 係根據實例 1 中所述之程序，使用 1-乙基-(S)-2-吡咯啉甲烷胺替代苯乙胺來合成。70% 總產率。母體 MS (ESI(+)) m/e 704.3 ($M+H$)⁺，主要離子片段 m/e 352.65 ($M+2H/2$)。

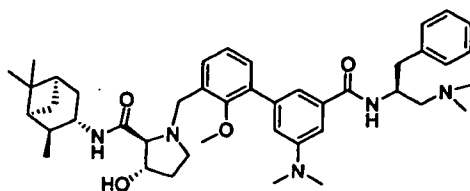
實例 9



在一燒瓶中，將 25 (可根據對於化合物 12 所描述之程序來合成) (100 mg)、4-(二甲基胺基羰基)苯基酮酸 (71 mg)、 Cs_2CO_3 (120 mg)、KOAc (20 mg) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg) 組

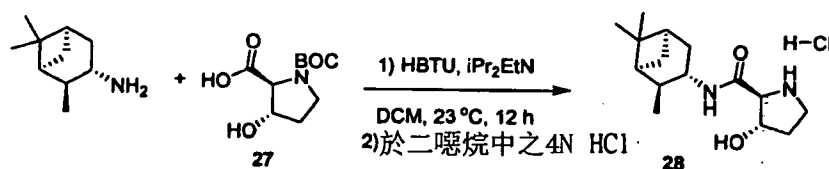
合。將該燒瓶用 Ar 沖洗且添加 DMSO (6 mL)；隨後將物質在 60°C 下加熱 3 h，2.5 h 之後添加更多 Pd(dppf)Cl₂ (5 mg)。將反應混合物冷卻且添加至 DCM (25 mL) 及 1% NaS₂CNMe₂ (75 mg) 中；將後者分離且將水相以 3×25 mL DCM 萃取。將組合之有機物用水 (25 mL) 及鹽水 (25 mL) 洗滌、隨後在 Na₂SO₄ 上乾燥。

實例 10



26

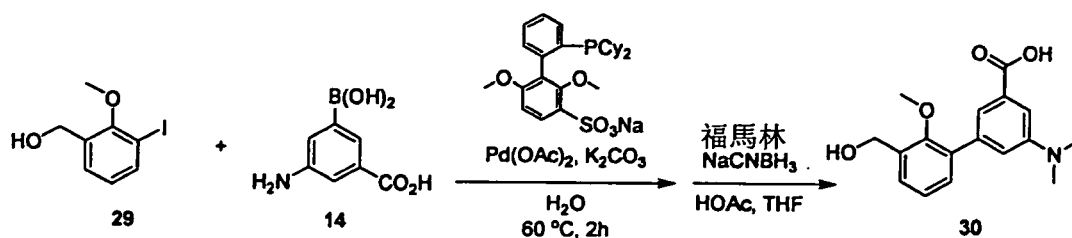
部分 A



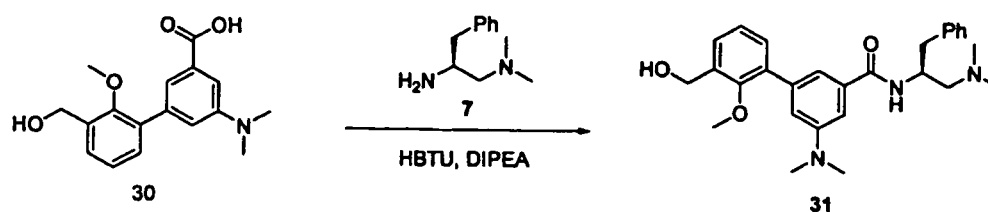
將 Boc-L-3-反-羥基脯胺酸 27 (250 mg、1.08 mmol、1.0 eq) 及 (+)-異藏莢基胺 (166 mg、1.08 mmol、1.0 eq) 與二異丙基乙胺 (280 mg、2.16 mmol、2.0 eq) 溶解於 DCM (5 mL) 中且用 HBTU (492.0 mg、1.3 mmol、1.2 eq) 處理。在室溫下，將混合物攪拌 12 h 且隨後傾入二乙醚 (40 mL) 及水 (20 mL) 中。將有機層相繼用另外之水 (20 mL)、5% 碳酸氫鈉、1 M 鹽酸、飽和氯化鈉水溶液洗滌，且接著經硫酸鈉乾燥。將由濃縮所產生之油狀物復原於二乙醚 (5 mL) 中且與於二噁烷中之鹽酸 (4 M、5 mL) 一起攪拌 4 h。將溶液

在真空中濃縮且乾燥以產生白色固體。80%產率。

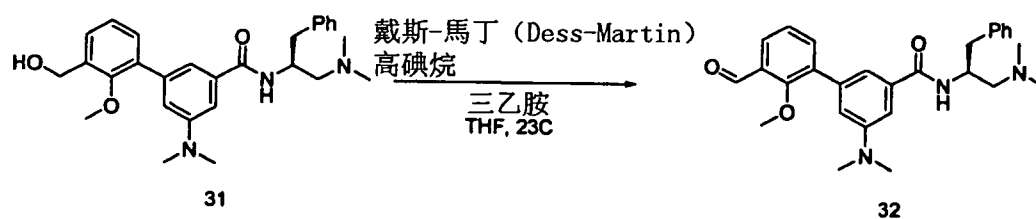
部分 B



將乙酸鈹 (22 mg, 0.09 mmol, 0.025 eq)、碳酸鉀 (2.1 g, 15 mmol, 4 eq) 及最後硫酸化 S-Phos 配位體 (100 mg, 0.19 mmol, 0.050 eq) (Anderson, K.W.; 等人, Angew. Chemie 2005, 44, 2922) 添加至碘化物 **29** (1.0 g, 3.8 mmol, 1.0 eq) 及醯酸 **5** (1.37 g, 7.6 mmol, 2.0 eq) 於 THF/水混合物 (1:5, 18 mL) 中之經脫氣溶液中。在氫氣氛下，在 65°C 劇烈攪拌下，將澄清混合物加熱 2 h。使反應混合物冷卻至室溫且接著用 THF (3 mL) 及乙酸 (3 mL) 稀釋。將福馬林溶液 (2.4 mL, 30 mmol, 8.0 eq) 及氰基硼氫化鈉 (710.0 mg, 11 mmol, 3.0 eq) 添加至此攪拌混合物中。攪拌 15 min 之後，將混合物用水 (50 mL) 稀釋且用 EtOAc 萃取兩次 (2×75 mL)。將組合之有機層用飽和氯化鈉水溶液 (30 mL) 洗滌且經硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮產生淺黃色油狀物 **30**，其未經進一步純化即用於隨後之反應中。

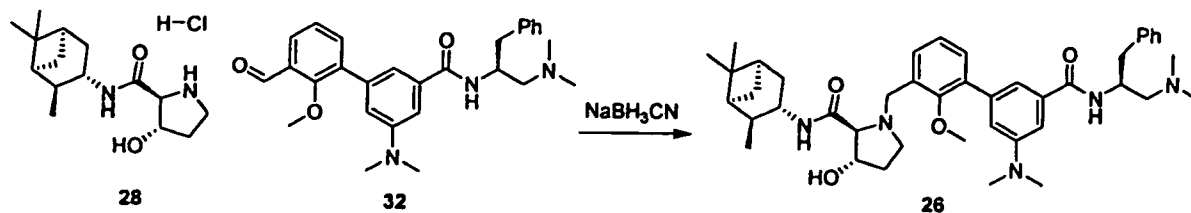


將來自以上步驟之黃色油狀物 **30** (3.8 mmol, 1.0 eq) 與二胺 **7** (810 mg, 4.5 mmol, 1.2 eq) 及二異丙基乙胺 (2.0 mL, 11 mmol, 3.0 eq) 溶解於 DCM (10 mL) 中，且用 HBTU (1.7 g, 4.5 mmol, 1.2 eq) 處理且在室溫下攪拌 2 h。將澄清溶液與 5% 碳酸氫鈉水溶液 (50 mL) 混合且用 DCM 萃取兩次 (2×50 mL)。將組合之有機萃取物用鹽水 (25 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。將粗混合物藉由矽膠層析法 (0.5% 氫氧化銨 / 3-10% 甲醇 / DCM) 純化以產生呈白色發泡體狀之 **31** (對於 3 個步驟而言，610 mg, 35%)。MS (ESI(+)) 462.4 m/e (M+H)⁺。



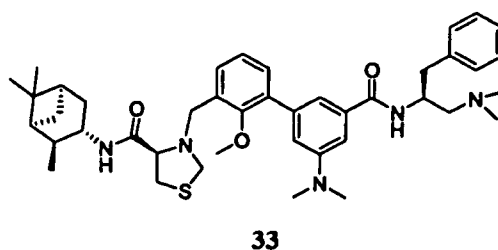
將三乙胺 (0.3 mL, 2.1 mmol, 6.0 eq)，繼而戴斯-馬丁 (Dess-Martin) 過碘烷 (212 mg, 0.5 mmol, 1.4 eq) 添加至醇 **31** (165 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq) 之 DCM 溶液 (4 mL) 中。在室溫下，將反應物攪拌 1.5 h 且隨後用 DCM (30 mL) 稀釋。將有機混合物相繼用 5% 硫代硫酸鈉水溶液、5% 碳酸氫鈉、水及鹽水 (各 25 mL) 且經硫酸鈉乾燥。在真空中之濃縮產生呈淡琥珀色油狀之 **32**，其可直接用於下一步驟。MS (ESI(+)) 460.4 m/e (M+H)⁺。

部分 C



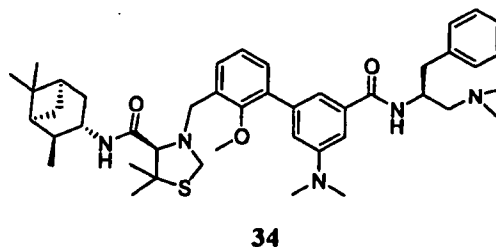
將鹽酸胺 **28** (60.0 mg、0.2 mmol、3.0 eq) 及醛 **32** (30.0 mg、0.065 mmol、1.0 eq) 溶解於甲醇 (1.2 mL) 中且用三乙胺 (20.0 mg、0.2 mL、3.0 eq) 及三乙鹽氧基硼氫化鈉 (55.0 mg、0.26 mmol、4.0 eq) 處理。攪拌 12 h 之後，將產物使用逆相 HPLC (MeCN/於水中之 0.1% 甲酸) 純化且藉由冷凍乾燥法濃縮以產生呈白色粉末 (4.0 mg) 狀之 **26**。MS (ESI(+)) 710.7 m/e (M+H)⁺。

實例 11



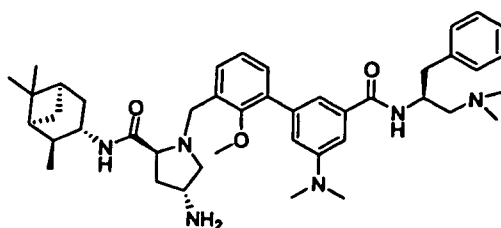
化合物 **33** 係根據實例 10 中所述之程序，使用 Boc-L-4-硫代脯胺酸替代 Boc-L-3-反-羥基脯胺酸來合成。MS (ESI(+)) m/e 712.5 (M+H)⁺。

實例 12



化合物 34 係根據實例 10 中所述之程序，使用 Boc-L-3-二甲基-4-硫代脯氨酸替代 Boc-L-3-反-羥基脯氨酸來合成。
MS (ESI(+)) m/e 740.5 (M+H)⁺。

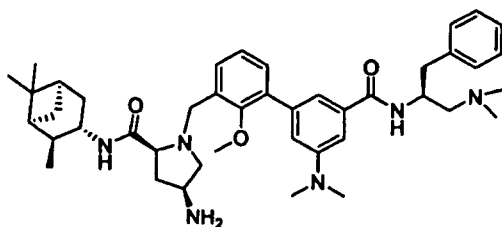
實例 13



35

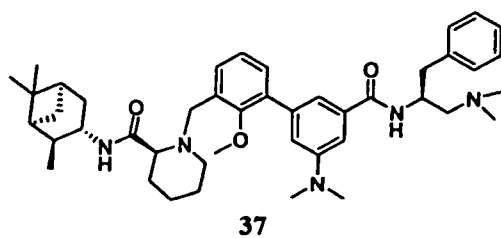
化合物 35 係根據實例 10 中所述之程序，使用 Boc-L-4-反-苄基甲氧基羰基-胺基脯氨酸替代 Boc-L-3-反-羥基脯氨酸來合成。最後純化之前，將苄基甲氧基羰基藉由用於甲醇中之 15% 哌啶處理而移除。直接使此甲醇溶液經受逆相 HPLC。MS (ESI(+)) m/e 708.5 (M+H)⁺。

實例 14

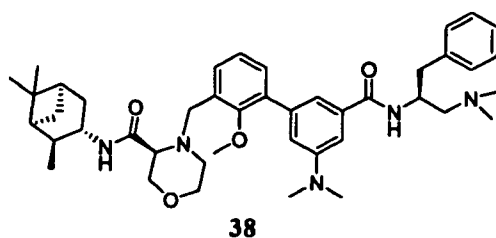


36

化合物 36 係根據實例 10 中所述之程序，使用 Boc-L-4-順-苄基甲氧基羰基-胺基脯氨酸替代 Boc-L-3-反-羥基脯氨酸來合成。最後純化之前，將苄基甲氧基羰基藉由用於甲醇中之 15% 哌啶處理而移除。直接使此甲醇溶液經受逆相 HPLC。MS (ESI(+)) m/e 708.5 (M+H)⁺。

實例15

化合物 **37** 係根據實例 10 中所述之程序，使用 Boc-L-哌啶酸替代 Boc-L-3-反-羥基脯氨酸來合成。MS (ESI(+)) m/e 708.5(M+H)⁺。

實例16

化合物 **38** 係根據實例 1 中所述之程序，使用 Boc-S-2-嗎啉羧酸替代 Boc-L-3-反-羥基脯氨酸來合成。MS (ESI(+)) m/e 710.5 (M+H)⁺。

實例17

對於本發明之各種化合物，Bcl-2 結合親合性分析資料呈現於下文中。注意 "*****" 表示 $K_i < 0.1 \mu\text{M}$ ；"****" 表示 K_i 為 $0.1-0.3 \mu\text{M}$ ；"***" 表示 K_i 為 $0.3-50 \mu\text{M}$ ；且 "*" 表示 $K_i > 50 \mu\text{M}$ 。

化 合 物	Bcl Ki
1	****
13	*
18	**
23	****
24	*
26	****
33	****
34	****
35	****
36	****
37	*
38	**

以引用的方式併入

在本文中所引用之指明美國之所有美國專利、美國專利申請公開案及PCT專利申請公開案均以引用的方式併入本文。

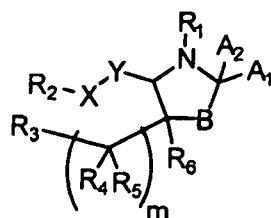
等效物

熟習該項技術者應認可或可能使用僅常規實驗確定本文所描述之本發明之特定實施例的許多等效物。此等等效物意欲包含於以下申請專利範圍中。

十、申請專利範圍：

公告本

1. 一種由式 1 表示之化合物：



1

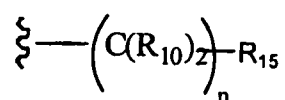
或其醫藥學上可接受之鹽；

其中

Y 為 $-\text{C}(\text{R}_{10})_2-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-$ 或 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})-$ ；X 為 $-\text{N}(\text{R}_{10})-$ 或一鍵；

m 為 0、1、2、3、4、5 或 6；

A_1 及 A_2 各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、芳烷基、雜環基、雜芳基、雜芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$ ；或具有式 1a：



1a

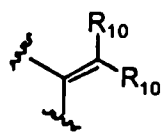
其中獨立地對於 1a 每次出現時；

n 為 1、2、3、4、5 或 6；

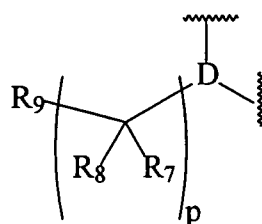
R_{15} 為芳基、環烷基、環烯基、雜環基、雜芳基、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ ；或為含有 8-14 個碳原子之多環，其中一個、兩個或三個

環原子獨立為 S、O 或 N；

或 A_1 及 A_2 共同形成 $=O$ 或 $=S$ ；或 A_1 及 A_2 連同其所連接之碳形成 5 至 8 員雜環基，其中一個或兩個環原子獨立為 S、O 或 N；

B 為 O、S、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 或 ；或具有式

1b：



1b

其中

D 為 N 或 CR_{10} ；

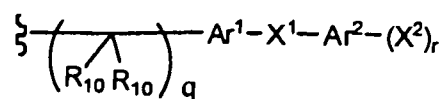
p 為 0、1、2、3、4 或 5；

R_7 及 R_8 每次出現時各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜芳基；

或 R_7 及 R_8 共同形成 3-8 員環；

R_9 為 H、雜環基、雜芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、鹵化物、腈、硝基或醯硫基；

R_1 具有式 1c：



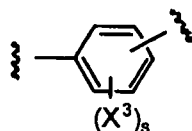
1c

其中

q 為 0、1、2、3、4 或 5；

r 為 0、1、2、3、4 或 5；

Ar¹ 為具有 6-14 個環原子之單環或二環芳基；或具有 5-14 個環原子之單環或二環雜芳基，其中一個、兩個或三個環原子獨立為 S、O 或 N；或 Ar¹ 係由式 1d 表示；



1d

其中

s 為 0、1、2、3 或 4；

X² 及 X³ 每次出現時各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、羥基、鹵氧基、腈、硝基、鹵化物、OR₁₁、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)R₁₁、-CO₂R₁₁、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、SR₁₁、-S(O)R₁₁、-S(O)₂OR₁₁、-S(O)₂R₁₁、-C(=NR₁₀)N(R₁₀)(R₁₁) 或 -C(=NR₁₀)(R₁₁)；或具有式 1a；

Ar² 為具有 6-14 個環原子之單環或二環芳基；或具有 5-14 個環原子之單環或二環雜芳基，其中一個、兩個或三個環原子獨立為 S、O 或 N；

X^1 為一鍵、 $-C(R_{10})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-(NR_{10})-$ 或 $-O-$ ；

R_2 為 H、支鏈或直鏈烷基或烯基、環烷基、雜環基或二環烷基；或具有式 1a：

R_3 為 H、雜環基、雜芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、鹵化物、腈、硝基或醯硫基；

R_4 、 R_5 及 R_{10} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基或雜芳基；或具有式 1a；或任何兩個 R_{10} 取代基共同形成 3-8 員環；或 R_4 及 R_5 共同形成 3-8 員環；

R_6 為 H 或烷基；

R_{11} 每次出現時獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基、雜芳基或 $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$ ；

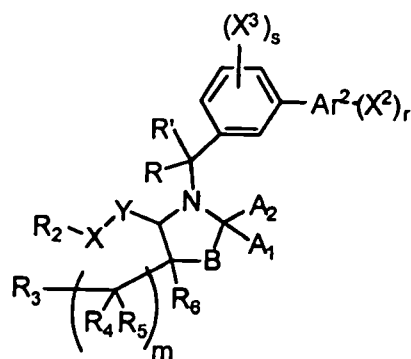
其中

t 為 0、1、2、3、4 或 5；

R_{12} 及 R_{13} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且

R_{14} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基烷基、烷氧基、胺基、醯胺基或羧基。

2. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物具有結構 2：



2

其中

Y 為 $-\text{C}(\text{R}_{10})_2-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 或 $-(\text{C}=\text{S})-$ ；

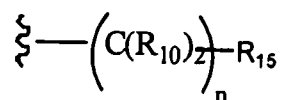
X 為 $-\text{N}(\text{R}_{10})-$ ；

m 為 0、1、2 或 3；

r 為 0、1、2、3、4 或 5；

s 為 0、1、2、3 或 4；

A_1 及 A_2 各自獨立為 H、烷基、芳基、環烷基、芳烷基、雜環基、雜芳基、雜芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{10}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$ ；或具有式 2a：



2a

其中獨立地對於 2a 每次出現時；

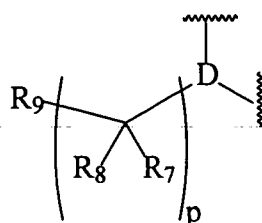
n 為 1、2、3、4、5 或 6；

R_{15} 為芳基、環烷基、環烯基、雜環基、雜芳基、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ ；或為

含有 8-14 個碳原子之多環，其中一個、兩個或三個
環原子獨立為 S、O 或 N；

或 A₁ 及 A₂ 共同形成 =O 或 =S；

B 為 -(C=O)-、-(C=S)-、O 或 S；或具有式 2b：



2b

其中

D 為 N 或 CR₁₀；

p 為 0、1、2 或 3；

R₇ 及 R₈ 每次出現時各自獨立為 H、烷基、烯基、
炔基、芳烷基、芳基、環烷基、雜環基、環烯基
或雜芳基；

或 R₇ 及 R₈ 共同形成 3-8 員環；

R₉ 為 H、雜環基、雜芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、
-N(R₁₀)₂、-N(R₁₀)CO₂R₁₀、-N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂、
-CO₂R₁₀、-OCO₂R₁₀、-OC(O)N(R₁₀)₂、-C(O)N(R₁₀)₂、
鹵化物、腓、硝基或鹽硫基；

Ar² 為具有 6-10 個環原子之單環或二環芳基；或具有
5-14 個環原子之單環或二環雜芳基，其中一個、兩個或
三個環原子獨立為 S、O 或 N；

X² 每次出現時獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、

環烷基、雜環基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、羥基、
 醯氧基、腈、硝基、鹵化物、 OR_{11} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$
 $(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 、
 SR_{11} 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})$
 $\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ 或 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})(\text{R}_{11})$ ；或具有式 2a；

R_4 、 R_5 及 R_{10} 每次出現時各自獨立為H、烷基、烯基、
 炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜
 環基或雜芳基；或具有式 2a；或任何兩個 R_{10} 取代基共同
 形成3-8員環；或 R_4 及 R_5 共同形成3-8員環；

X^3 每次出現時獨立為H、烷基、烯基、 $-\text{OR}_{11}$ 或鹵化
 物；或具有式 2a；

R 及 R' 每次出現時各自獨立為H或烷基；

R_6 為H或烷基；

R_{11} 每次出現時獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳烷
 基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基、雜芳
 基或 $-\text{[C}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})\text{]}_t-\text{R}_{14}$ ；

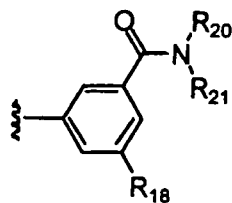
其中

t 每次出現時獨立為0、1、2、3、4或5；

R_{12} 及 R_{13} 每次出現時各自獨立為H、烷基、芳基、芳烷
 基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷
 基；且

R_{14} 每次出現時獨立為H、烷基、芳基、雜芳基、雜環
 基烷基、烷氧基、胺基、醯胺基或羧基。

3. 如請求項2之化合物，其中 $\text{Ar}^2(\text{X}^2)_r$ 係由式3表示：



3

其中

R_{18} 為烷基、烯基、鹵化物、硝基或胺基；

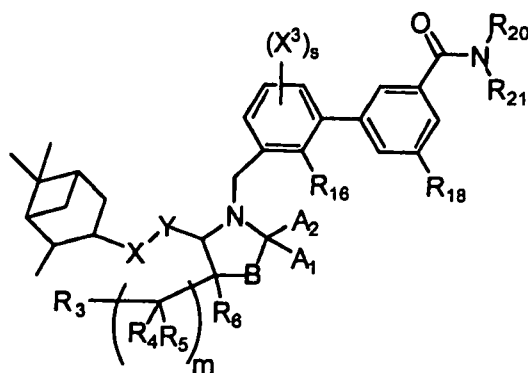
R_{20} 及 R_{21} 各自獨立為 H、烷基、芳烷基、雜芳烷基、烷氧基或 $-[C(R_{22})(R_{23})]_t-R_{24}$ ；

t 每次出現時獨立為 0、1、2、3、4 或 5；

R_{22} 及 R_{23} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且

R_{24} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基烷基、烷氧基、胺基、醯胺基或羧基。

4. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物具有式 4



4

其中

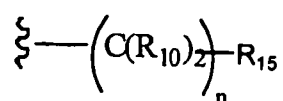
Y 為 $-C(R_{10})_2-$ 、 $-(C=O)-$ 或 $-(C=S)-$ ；

X 為 $-N(R_{10})-$ ；

m 為 0、1、2、3 或 4；

s 為 0、1、2 或 3；

A₁ 及 A₂ 各自獨立為 H、烷基、芳基、環烷基、芳烷基、雜環基、雜芳基、雜芳烷基、-C(O)N(R₁₀)₂、-C(O)R₁₀、-CO₂R₁₀、-S(O)₂N(R₁₀)₂、-S(O)R₁₀、-S(O)₂OR₁₀ 或 -S(O)₂R₁₀；或具有式 4a：



4a

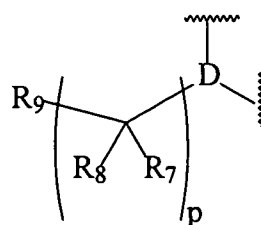
其中獨立地對於 4a 每次出現時；

n 為 1、2、3、4、5 或 6；且

R₁₅ 為芳基、環烷基、環烯基、雜環基、雜芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)₂、-N(R₁₀)CO₂R₁₀、-N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂、-CO₂R₁₀ 或 -C(O)N(R₁₀)₂；或為含有 8-14 個碳原子之多環，其中一個、兩個或三個環原子獨立為 S、O 或 N；

或 A₁ 及 A₂ 共同形成 =O 或 =S；

B 為 O、S、-(C=O)- 或 -(C=S)-；或具有式 4b：



4b

其中

D 為 N 或 CR₁₀；

p 為 0、1、2、3；

R_7 及 R_8 每次出現時各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜芳基；

或 R_7 及 R_8 共同形成 3-8 員環；

R_9 為 H、雜環基、雜芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、鹵化物、腈、硝基或醯硫基；

R_6 為 H 或烷基；

R_{12} 及 R_{13} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；

R_{14} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基烷基、烷氧基、胺基、醯胺基或羧基；

R_{16} 為 H、烷基、烯基或 OR_{11} ；具有式 4a；

X^3 每次出現時各自獨立為 H 或鹵化物；

R_{18} 為烷基、烯基、鹵化物、硝基或胺基；

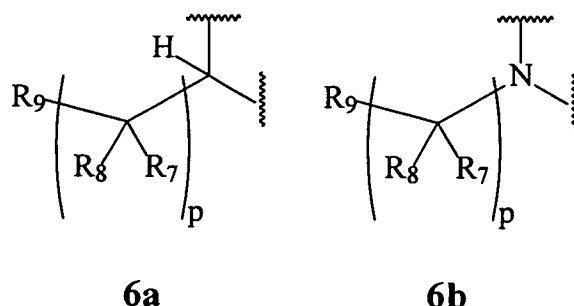
R_{20} 及 R_{21} 各自獨立為 H、烷基、芳烷基、雜芳烷基、烷氧基或 $-[C(R_{22})(R_{23})]_t-R_{24}$ ；

t 每次出現時獨立為 1、2、3、4 或 5；

R_{22} 及 R_{23} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且

R_{24} 每次出現時獨立為H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基烷基、烷氧基、胺基、醯胺基或羧基。

5. 如請求項4之化合物，其中Y為 $-(C=O)-$ 且X為 $-NH-$ 。
6. 如請求項4之化合物，其中B具有式6a或6b：



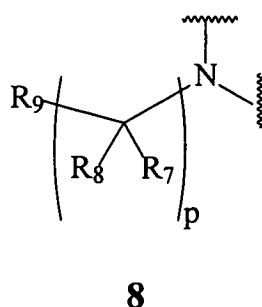
其中

p為0、1或2；

R_7 及 R_8 每次出現時各自獨立為H或烷基；且

R_9 為H、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 或 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 。

7. 如請求項4之化合物，其中B為S。
8. 如請求項4之化合物，其中 A_1 及 A_2 共同形成 $=O$ 且B具有式8：



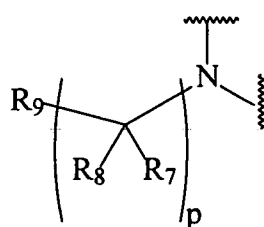
其中

p為0、1或2；

R_7 及 R_8 每次出現時各自獨立為H或烷基；且

R_9 為 H、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 或 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 。

9. 如請求項4之化合物，其中 A_1 及 A_2 各自為 H；且 B 具有式 8：



8

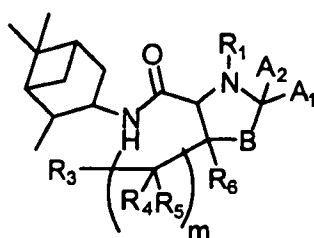
其中

p 為 0、1 或 2；

R_7 及 R_8 每次出現時各自獨立為 H 或烷基；且

R_9 為 H、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 或 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 。

10. 一種由式 10 表示之化合物：



10

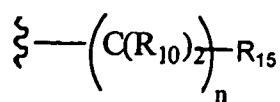
或其醫藥學上可接受之鹽；

其中

m 每次出現時獨立地表示 0、1、2、3、4、5 或 6；

A_1 及 A_2 各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、芳烷基、雜環基、雜芳基、雜芳烷基、 $-C(O)$

$N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})_2$ 、 $-S(O)R_{10}$ 、 $-S(O)_2OR_{10}$ 或 $-S(O)_2R_{10}$ ；或具有式 10a：



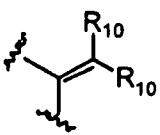
10a

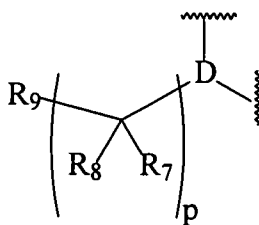
其中獨立地對於 10a 每次出現時；

n 為 1、2、3、4、5 或 6；且

R_{15} 為芳基、環烷基、環烯基、雜環基、雜芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{10})_2$ ；或為含有 8-14 個碳原子之多環，其中一個、兩個或三個環原子獨立為 S、O 或 N；

或 A_1 及 A_2 共同形成 $=O$ 或 $=S$ ；或 A_1 及 A_2 連同其所連接之碳形成 5 至 8 員雜環基，其中一個或兩個環原子獨立為 S、O 或 N

B 為 O、S、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 或 ；或具有式 10b：



10b

其中

D 為 N 或 CR_{10} ；

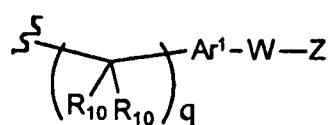
p 為 0、1、2、3、4 或 5；

R_7 及 R_8 每次出現時各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜芳基；

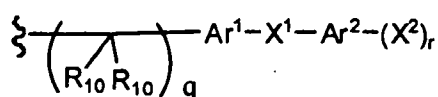
或 R_7 及 R_8 共同形成 3-8 員環；

R_9 為 H、雜環基、雜芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、鹵化物、腈、硝基或醯硫基；

R_1 具有式 10c 或 10d：



10c



10d

其中

q 為 0、1、2、3、4 或 5；

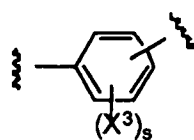
r 為 0、1、2、3、4 或 5；

W 為一鍵；或烷基二基、烯基二基或炔基二基；

Z 為 H、 $-SR_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-NR_{10}S(O)_2R_{11}$ 、 $-S(O)R_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-CO_2R_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(S)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)$ 雜環基、 $-NR_{10}C(O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}CO_2R_{11}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-NC(O)CH(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(=NR_{10})$

$N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(=NR_{10})R_{11}$ 、羥基烷基、單環芳基、二環芳基、雜芳基或雜環基；

Ar^1 為具有6-14個環原子之單環或二環芳基；或具有5-14個環原子之單環或二環雜芳基，其中一個、兩個或三個環原子獨立為S、O或N；或 Ar^1 係由式10e表示：



10e

其中

s 為0、1、2、3或4；

X^2 及 X^3 每次出現時各自獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、羥基、鹼氧基、腈、硝基、鹵化物、 OR_{11} 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-CO_2R_{11}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 SR_{11} 、 $-S(O)R_{11}$ 、 $-S(O)_2OR_{11}$ 、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-C(=NR_{10})N(R_{10})(R_{11})$ 或 $-C(=NR_{10})(R_{11})$ ；或具有式10a；

Ar^2 每次出現時獨立地表示具有6-14個環原子之單環或二環芳基；或具有5-14個環原子之單環或二環雜芳基，其中一個、兩個或三個環原子獨立為S、O或N；

X^1 為一鍵、 $-C(R_{10})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_{10})-$ 或 $-O-$ ；

R_2 為H、支鏈或直鏈烷基或烯基、環烷基、雜環基或

二環烷基；或具有式 10a：

R_3 為 H、雜環基、雜芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、鹵化物、腈、硝基或鹽硫基；

R_4 、 R_5 及 R_{10} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基或雜芳基；或具有式 10a；或任何兩個 R_{10} 取代基共同形成 3-8 員環；或 R_4 及 R_5 共同形成 3-8 員環；

R_6 為 H 或烷基；

R_{11} 每次出現時獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基、雜芳基或 $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$ ；

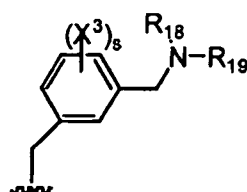
其中

t 為 0、1、2、3、4 或 5；

R_{12} 及 R_{13} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且

R_{14} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基烷基、烷氧基、胺基、鹽胺基或羧基。

11. 如請求項 10 之化合物，其中 R_1 具有式 11：



11

其中

s 為 0、1、2、3 或 4；

X^3 每次出現時各自獨立為 H 或鹵化物；

R_{18} 及 R_{19} 各自獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基、雜芳基或 $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$ ；

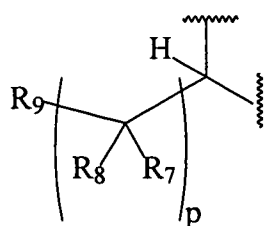
其中

t 為 0、1、2、3、4 或 5；

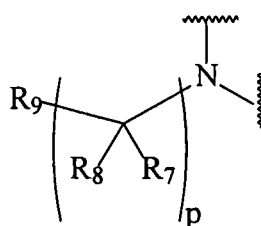
R_{12} 及 R_{13} 每次出現時各自獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且

R_{14} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基烷基、烷氧基、胺基、醯胺基或羧基。

12. 如請求項 10 之化合物，其中 B 具有式 12a 或 12b：



12a



12b

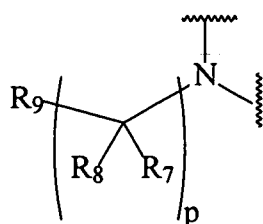
其中

p 為 0、1、2、3 或 4；

R_7 及 R_8 每次出現時各自獨立為H或烷基；且

R_9 為H、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 或 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 。

13. 如請求項10之化合物，其中 A_1 及 A_2 共同形成 $=O$ 且B具有式13：



13

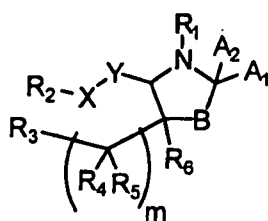
其中

p 為0、1、2、3或4；

R_7 及 R_8 每次出現時各自獨立為H或烷基；且

R_9 為H、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 或 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 。

14. 一種由式14表示之化合物：



14

或其醫藥學上可接受之鹽；

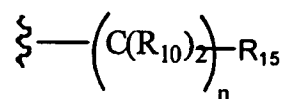
其中

Y 為 $-C(R_{10})_2-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 或 $-C(=NR_{10})-$ ；

X 為 $-N(R_{10})-$ 或一鍵；

m每次出現時獨立地表示0、1、2、3、4、5或6；

A₁及A₂每次出現時各自獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、芳烷基、雜環基、雜芳基、雜芳烷基、
-C(O)N(R₁₀)₂、-C(O)R₁₀、-CO₂R₁₀、-S(O)₂N(R₁₀)₂、-S(O)R₁₀、-S(O)₂OR₁₀、-S(O)₂R₁₀；或具有式
14a：



14a

其中獨立地對於14a每次出現時；

n為1、2、3、4、5或6；且

R₁₅為芳基、環烷基、環烯基、雜環基、雜芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)₂、-N(R₁₀)CO₂R₁₀、
-N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂、-CO₂R₁₀或-C(O)N(R₁₀)₂；或
為一含有8-14個碳原子之多環，其中一個、兩個
或三個環原子獨立為S、O或N；

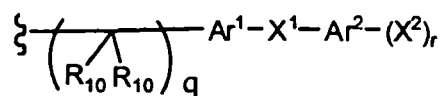
或A₁及A₂共同形成=O或=S；或A₁及A₂連同其所連接
之碳形成5至8員雜環基，其中一個或兩個環原子獨立為
S、O或N；

B為-(C(R)₂X)-、-(XC(R)₂)-或-(C(R)₂)₂-；

X每次出現時獨立為S、-(NR₁₀)-或-O-；

R每次出現時獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、環
烷基、芳烷基、雜環基、雜芳基或雜芳烷基；或具有式
14a；

R₁具有式14b：



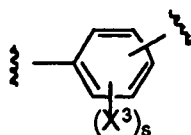
14b

其中

q為0、1、2、3、4或5；

r為0、1、2、3、4或5；

Ar¹為具有6-14個環原子之單環或二環芳基；或具有5-14個環原子之單環或二環雜芳基，其中一個、兩個或三個環原子獨立為S、O或N；或Ar¹係由式14c表示：



14c

其中

s為0、1、2、3或4；

X²及X³每次出現時各自獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、羥基、鹵氧基、腈、硝基、鹵化物、-OR₁₁、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)R₁₁、-CO₂R₁₁、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-SR₁₁、-S(O)R₁₁、-S(O)₂OR₁₁、-S(O)₂R₁₁、-C(=NR₁₀)N(R₁₀)(R₁₁)或-C(=NR₁₀)(R₁₁)；或具有式14a；

Ar²每次出現時獨立地表示具有6-14個環原子之單

環或二環芳基；或具有5-14個環原子之單環或二環雜芳基，其中一個、兩個或三個環原子獨立為S、O或N；

X^1 為一鍵、 $-(C(R_{10})_2)-$ 、 $-S-$ 、 $-(NR_{10})-$ 或 $-O-$ ；

R_2 為H、支鏈或直鏈烷基或烯基、環烷基、雜環基或二環烷基；或具有式14a：

R_3 為H、雜環基、雜芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、鹵化物、腈、硝基或鹽硫基；

R_4 、 R_5 及 R_{10} 每次出現時各自獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基或雜芳基；或具有式14a；或任何兩個 R_{10} 取代基共同形成3-8員環；或 R_4 及 R_5 共同形成3-8員環；

R_6 為H或烷基；

R_{11} 每次出現時獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、環烷基、環烯基、二環烷基、雜環基、雜芳基或 $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$ ；

其中

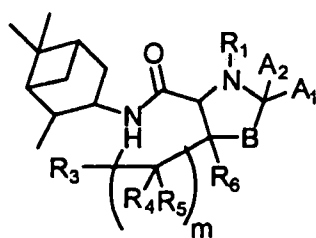
t 為0、1、2、3、4或5；

R_{12} 及 R_{13} 每次出現時各自獨立為H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且

R_{14} 每次出現時獨立為H、烷基、芳基、雜芳基、雜環

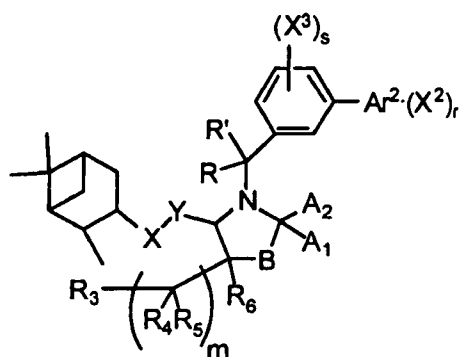
基烷基、烷氧基、胺基、醯胺基或羧基。

15. 如請求項14之化合物，其中該化合物具有式15：



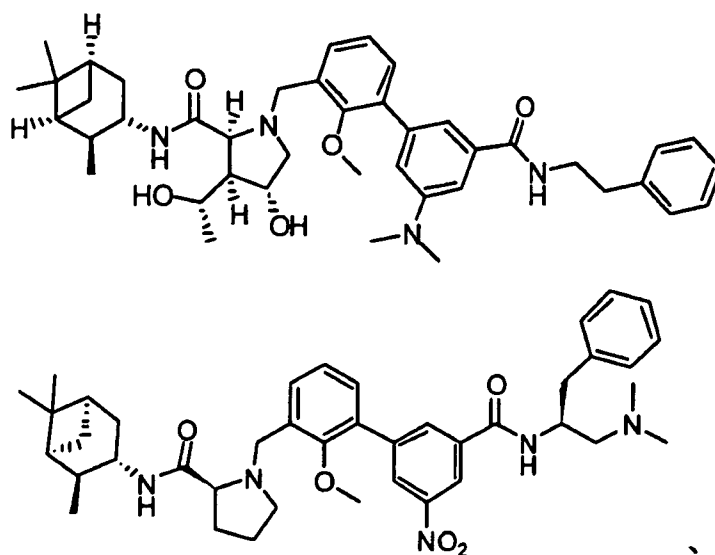
15

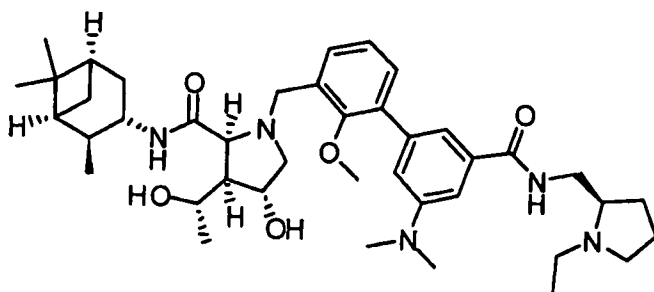
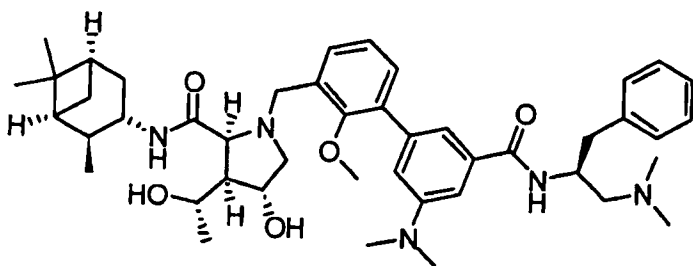
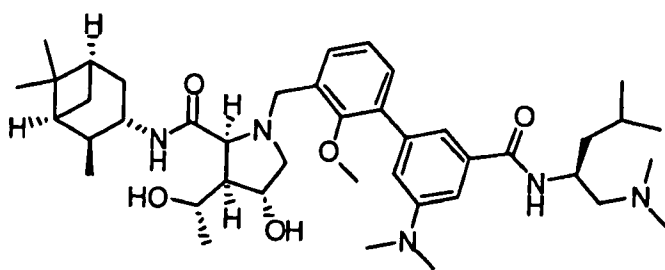
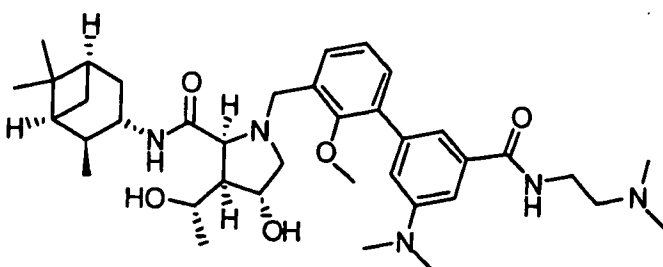
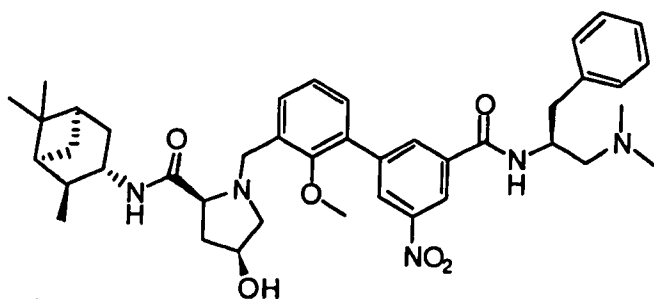
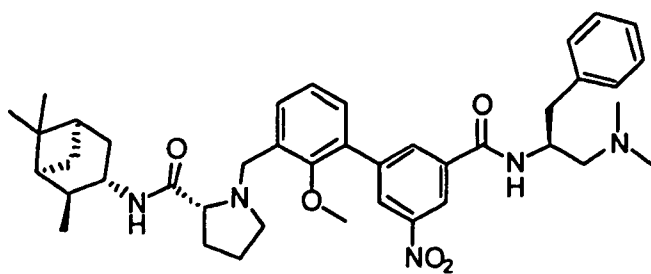
16. 如請求項14之化合物，其中該化合物具有式16：

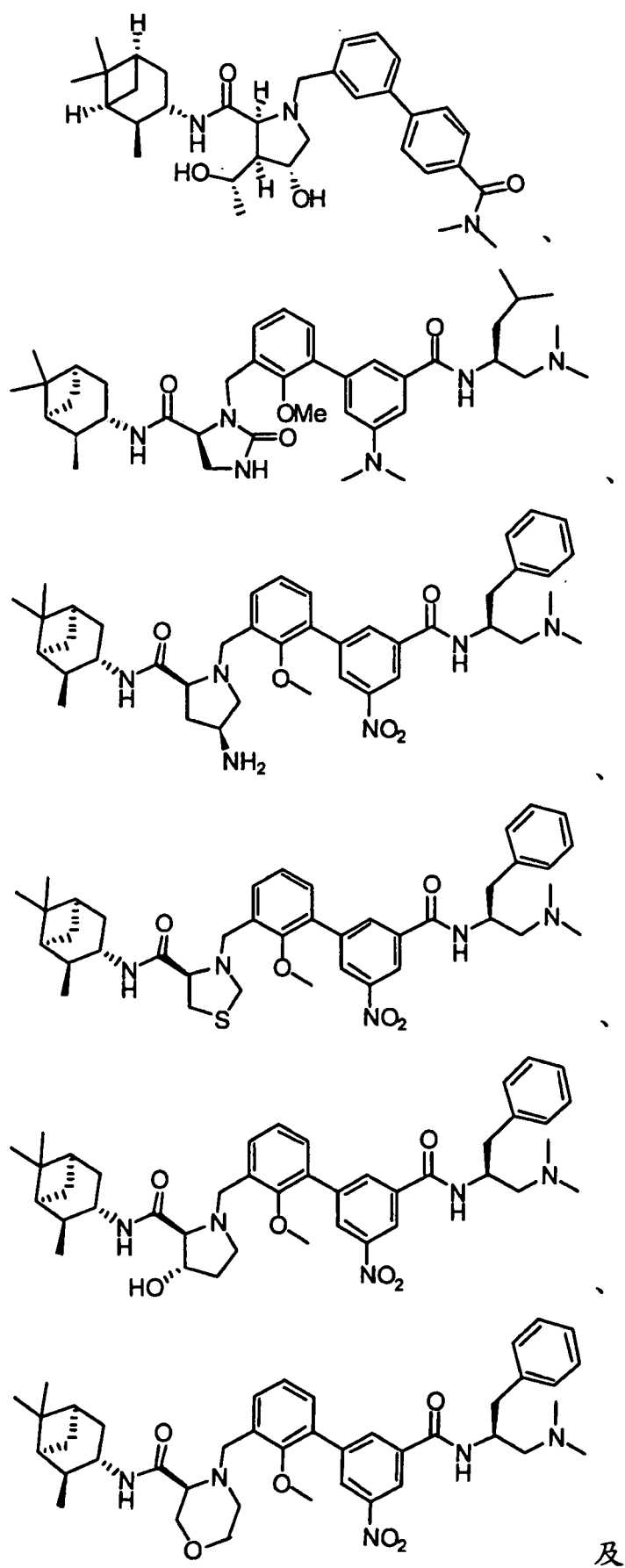


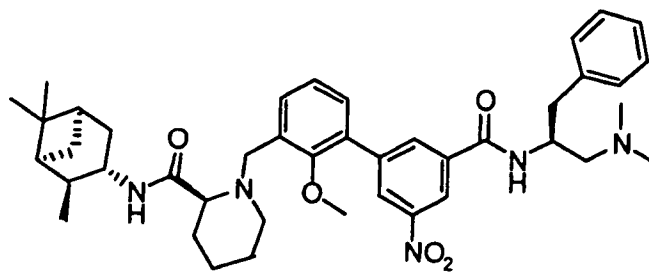
16

17. 一種選自由下列各物組成之群之化合物：









18. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1、10、14 或 17 之化合物；及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
19. 一種利用如請求項 1、10、14 或 17 之化合物於製造用於治療癌症之藥物的用途。
20. 一種利用至少一化學治療劑及如請求項 1、10、14 或 17 之化合物於製造用於治療癌症之藥物的用途。