



(21)申請案號：104115441

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 14 日

(51)Int. Cl. : C07D207/40 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/4015 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/05/15 歐洲專利局 14168534.7

2014/05/15 美國 61/996,976

2014/10/21 比利時 2014/0754

(71)申請人：埃帝歐斯醫療公司 (比利時) ITEOS THERAPEUTICS (BE)

比利時

(72)發明人：迪洛斯 弗德瑞克 DEROOSE, FREDERIK (BE)；克洛席那尼 史堤法諾

CROSIGNANI, STEFANO (IT)；克威柏格斯 珊卓拉 CAUWENBERGHS,

SANDRA (BE)；崔瑞瑟斯 蓋格瑞 DRIESSENS, GREGORY (BE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 1496989A

WO 2011/038163A1

審查人員：廖彥昱

申請專利範圍項數：65 項 圖式數：7 共 96 頁

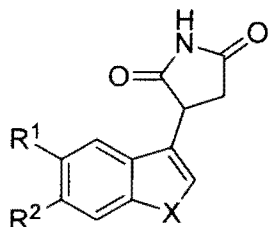
(54)名稱

吡咯啉-2,5-二酮衍生物、醫藥組合物及用做為 IDO1 抑制劑之方法

PYRROLIDINE-2,5-DIONE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS FOR USE AS IDO1 INHIBITORS

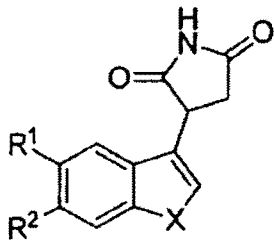
(57)摘要

本發明係關於式 I 化合物，



或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物或前藥。本發明另外係關於該等式 I 化合物作為 IDO1 抑制劑之用途。本發明亦係關於該等式 I 化合物用於治療及/或預防癌症及子宮內膜異位之用途。本發明亦係關於製造式 I 化合物之方法。

The present invention relates to compound of Formula I



or pharmaceutically acceptable enantiomers, salts, solvates or prodrugs thereof. The invention further relates to the use of the compounds of Formula I as IDO1 inhibitors. The invention also relates to the use of the compounds of Formula I for the treatment and/or prevention of cancer and endometriosis. The invention also relates to a process for manufacturing compounds of Formula I.

指定代表圖：

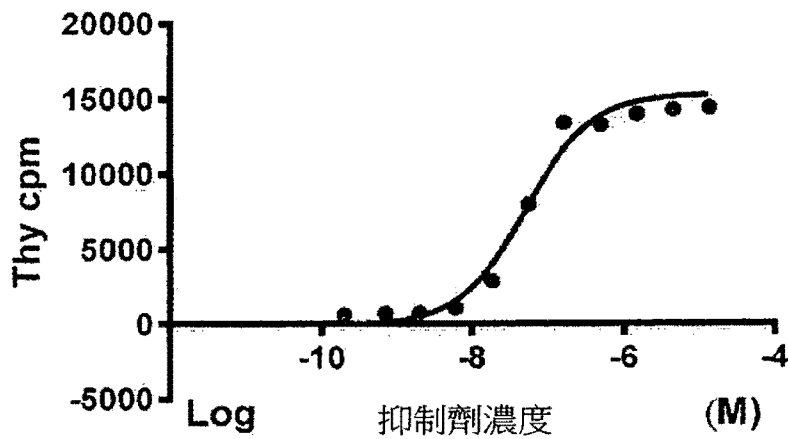
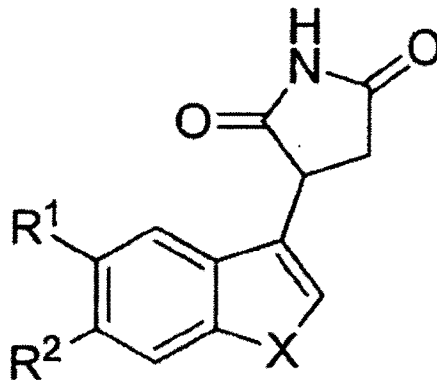


圖 1

特徵化學式：



## 發明摘要

※ 申請案號： 104115441

※ 申請日： 104.5.14

※IPC 分類：

C07D207/40 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/4015 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

## 【發明名稱】

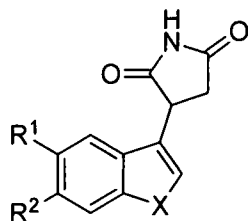
吡咯啉-2,5-二酮衍生物、醫藥組合物及用做為IDO1抑制劑之方法

PYRROLIDINE-2,5-DIONE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL  
COMPOSITIONS AND METHODS FOR USE AS IDO1

INHIBITORS

## 【中文】

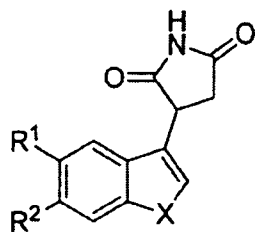
本發明係關於式I化合物，



或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物或前藥。本發明另外係關於該等式I化合物作為IDO1抑制劑之用途。本發明亦係關於該等式I化合物用於治療及/或預防癌症及子宮內膜異位之用途。本發明亦係關於製造式I化合物之方法。

## 【英文】

The present invention relates to compound of Formula I



or pharmaceutically acceptable enantiomers, salts, solvates or prodrugs thereof. The invention further relates to the use of the compounds of Formula I as IDO1 inhibitors. The invention also relates to the use of the compounds of Formula I for the treatment and/or prevention of cancer and endometriosis. The invention also relates to a process for manufacturing compounds of Formula I.

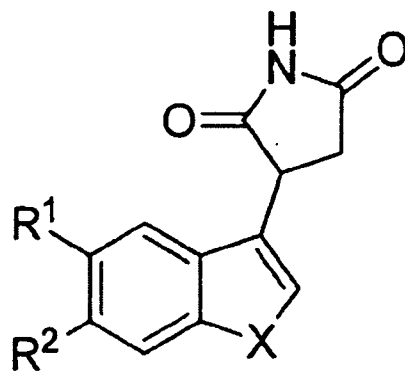
**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：第（1）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

吡咯啉-2,5-二酮衍生物、醫藥組合物及用做為IDO1抑制劑之方法  
PYRROLIDINE-2,5-DIONE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL  
COMPOSITIONS AND METHODS FOR USE AS IDO1  
INHIBITORS

## 【技術領域】

本發明係關於吡咯啉-2,5-二酮衍生物，包含其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥。本發明化合物係IDO1 (吡啶胺2,3-二氧酶-1)之抑制劑且可用作尤其用於治療及/或預防癌症之治療化合物。

## 【先前技術】

吡啶胺2,3-二氧酶1 (IDO1)係細胞內單體、含血紅素酶，其催化沿犬尿胺酸路徑之L-色胺酸(Trp)分解代謝之第一且限速步驟，從而使得產生N-甲醯基犬尿胺酸。95%之Trp經由此犬尿胺酸路徑代謝。犬尿胺酸路徑(KYN)引發產生神經活性及免疫調節性代謝物(統稱為犬尿胺酸)且提供補充用於生物合成NAD<sup>+</sup>及NADP<sup>+</sup>之膳食尼亞新(niacin)之前體。

藉由局部消耗色胺酸且增加犬尿胺酸，由抗原呈遞細胞(APC)(例如樹突狀細胞 (腫瘤引流淋巴結中之漿細胞樣DC))表現之IDO1可大大影響T細胞增殖及存活且活化調節性T細胞，由此減小促發炎性反應。IDO1可由此向經受慢性發炎(例如發炎性及過敏性疾病、移植及癌症)之組織提供「免疫赦免」。因預計該等耐受原反應可在各種病理生理學病狀中發揮作用，故經由IDO1之色胺酸代謝及犬尿胺酸

產生可代表免疫系統與神經系統之間之重要接口。IDO1表現由促發炎性細胞介素上調且可在各種組織(包含胎盤、脾臟、胸腺、肺、消化道及中樞神經系統)中檢測到(綜述於Munn等人, Trends Immunol, 2013, 34, 137-43中)。

IDO1已成為用於治療癌症以及其他特徵在於局部Trp含量減小及/或由犬尿胺酸路徑所產生細胞毒性代謝物之含量不平衡之疾病之新治療劑的有前景分子靶(綜述於Munn等人, Trends Immunol, 2013, 34, 137-43中)。實際上, 已在許多疾病之臨床前模型中使用最廣泛使用之IDO1抑制劑色胺酸類似物L-1-甲基色胺酸(L-1MT)測試抑制IDO1活性作為治療策略。使用L-1MT單獨或與其他藥劑組合進行治療尤其會減弱關節炎、缺血再灌注損傷、內毒素休克、人類免疫缺陷病毒(HIV)/猿類免疫缺陷病毒(SIV)感染、氣管發炎及癌症之動物模型中之疾病嚴重程度(Uyttenhove等人, Nat Med, 2003, 9, 10, 1269-1274; Holmgaard等人, J Exp Med, 2013, 210, 7, 1389-1402)。對於癌症而言, 在異基因腫瘤排斥期間在活體內觀察到IDO1誘導, 從而指示此酶在腫瘤排斥過程中之可能作用(Uyttenhove等人, Nat Med, 2003, 9, 10, 1269-1274; Holmgaard等人, J Exp Med, 2013, 210, 7, 1389-1402)。與周邊血淋巴球(PBL)一起共培養之子宮頸癌細胞(或HeLa細胞)經由上調IDO1活性獲得免疫抑制性表型。據信, 在使用介白素-2(IL2)治療後PBL增殖之減小係源於因應於PBL之 $\gamma$ 干擾素(IFN)- $\gamma$ 分泌由腫瘤細胞釋放之IDO1。腫瘤細胞中之IDO1活性可由此用於損害作為IFN $\gamma$ 發揮主要作用之過程之抗腫瘤反應。基於IDO1之色胺酸降解之腫瘤免疫抗性機制之其他證據來自以下發現: 大部分人類腫瘤組成型表現IDO1, 且免疫原性小鼠腫瘤細胞之IDO1表現預防其排斥(綜述於Munn等人, Front Biosci, 2012, 4, 734-45; Godin-Ethier等人, Clin Cancer Res 2011, 17, 6985-6991; Johnson等人, Immunol Invest

2012, 41, 6-7, 765-797中)。此效應伴隨有特異性T細胞在腫瘤位點處之聚集缺乏且可部分地藉由在不存在明顯毒性下使用IDO1抑制劑全身性治療小鼠來恢復(Holmgaard等人, J Exp Med, 2013, 210, 7, 1389-1402)。

IDO1表現已由寬泛範圍之癌症患者中之免疫組織化學證實。已在尤其患有惡性黑素瘤、急性骨髓性白血病、胰臟癌、結腸直腸癌、前列腺癌、子宮頸癌、腦癌、子宮內膜癌及卵巢癌之患者中檢測IDO1 mRNA、蛋白質或血液中色胺酸與犬尿胺酸之比率改變。在若干惡性腫瘤中，IDO1之存在係更差臨床結果之獨立預測因子(綜述於Munn等人, Front Biosci, 2012, 4, 734-45中)。

儘管對於IDO1抑制劑作為醫藥劑之潛力已生成極大興趣，但初始抑制劑係藉由改質Trp而非發現具有新穎結構骨架之分子所鑑別。在2000年代早期，最佳IDO1抑制劑主要包括競爭性Trp衍生物(例如L-1-MT)及非競爭性喹啉，其顯示微莫耳範圍之親和力。自2006年以來，已藉由高通量篩選、計算篩選或天然產物分離及優化結構中之核心藥效團發現一些具有新穎結構骨架之強力毫微莫耳IDO1抑制劑。許多該等IDO1抑制劑擁有低微莫耳活性或有限藥物動力學。當前在階段I/II臨床試驗中測試兩種IDO1抑制劑以用於治療復發性或難治性實體腫瘤(綜述於Dolušić等人, Expert Opin Ther Pat.2013, 23, 1367-81中)。

與此同時，喚醒及鞏固腫瘤免疫監控之重要性現已廣泛用作抗癌療法之重要態樣(Motz等人, Immunity, 2013, 39, 1, 61-73)。正研發對浸潤性T細胞子組進行免疫評分以作為生物標記方式且容許測定患者對治療之反應性(Galon等人, J Transl Med, 2012, 10, 1)。因此，仍極為關注尋找新強力IDO1抑制劑。

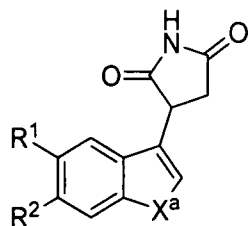
因此，需要用於癌症治療及/或預防之具有改良效能之新IDO1抑<sup>S</sup>

制劑。

### 【發明內容】

本文之化合物、組合物及方法有助於滿足IDO1抑制劑之當前需要，該等抑制劑可投與任一診斷有癌症之患者或任一處於發生癌症之風險下之個體。

在一態樣中，提供一種醫藥組合物或醫藥，其包括式Ia化合物：



Ia

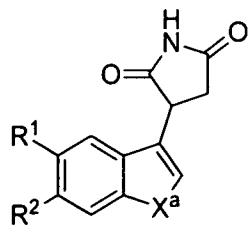
或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物或前藥，其中：

$X^a$ 代表-NH-或- $CQ^2=CQ^3$ -；

$Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或C1至C6烷基，較佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或甲基，更佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 代表H；

$R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H、鹵基、氰基、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基，較佳地， $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H或鹵基。

在另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包括式Ia化合物：



Ia

或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物或前藥，其中：

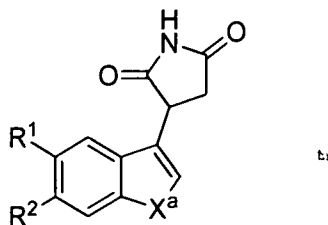
$X^a$ 代表-NH-或- $CQ^2=CQ^3$ -；

$Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或C1至C6烷基，較佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或甲基，更佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 代表H；

$R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H、鹵基、氰基、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基，較佳地， $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H或鹵基；

及至少一種醫藥上可接受之載劑。

亦提供式Ia化合物：



Ia

或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物或前藥，其中：

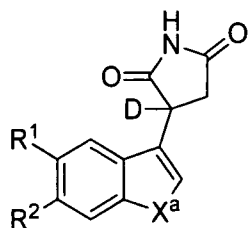
$X^a$ 代表-NH-或- $CQ^2=CQ^3$ -；

$Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或C1至C6烷基，較佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或甲基，更佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 代表H；

$R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H、鹵基、氰基、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基，較佳地， $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H或鹵基。

在一實施例中，式I及/或式Ia之化合物具有取代其中之氫原子之氘原子，亦即視情況發生氘化。在一實施例中，式I化合物在對掌性碳處發生氘化且用於製備式I'及/或式I''之氘化化合物。本文所闡述之化合物(包含式I、式Ia、式Ib、式I'及式I''之彼等化合物)及其氘化對等部分可用於治療及/或預防癌症及子宮內膜異位及/或用作IDO1抑制劑。

亦提供式Ia'化合物：



Ia'

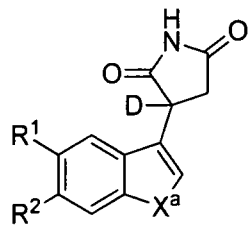
或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物或前藥，其中：

$X^a$ 代表-NH-或- $CQ^2=CQ^3$ -；

$Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或C1至C6烷基，較佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或甲基，更佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 代表H；

$R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H、鹵基、氰基、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基，較佳地， $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H或鹵基。

在一實施例中，式I及/或Ia之化合物在對掌性中心處發生氘化，如在式Ia'結構中：



Ia'

或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物或前藥，其中：

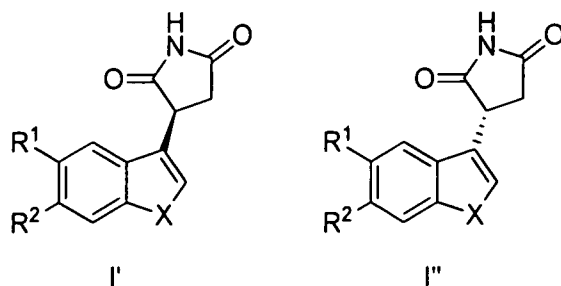
$X^a$ 代表-NH-或- $CQ^2=CQ^3$ -；

$Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或C1至C6烷基，較佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或甲基，更佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 代表H；

$R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H、鹵基、氰基、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基，較佳地， $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H或鹵基。在一實施例中，可使用本文所闡述之技術及/或熟習此項技術者已知之彼等技術對式I

及/或Ia之外消旋化合物實施氘化。該等化合物可用於醫藥或醫藥組合物中，及/或用於產生氘化R-對映異構體及/或氘化S-對映異構體。此一氘化對映異構體可自身用於如本文所闡述之醫藥或醫藥組合物中。

另外，提供式I'、式I''之化合物或其混合物：



及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物及前體，其中

X代表-NQ<sup>1</sup>-或-CQ<sup>2</sup>=CQ<sup>3</sup>-；

Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或C1至C6烷基，較佳地，Q<sup>1</sup>係H，且Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或甲基，更佳地Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自代表H；

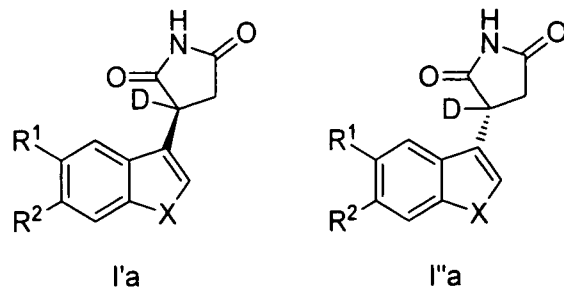
R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地代表H、鹵基、氰基、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基，較佳地，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地代表H或鹵基。

在另一實施例中，Q<sup>1</sup>係H且X代表-NH-或-CQ<sup>2</sup>=CQ<sup>3</sup>-；

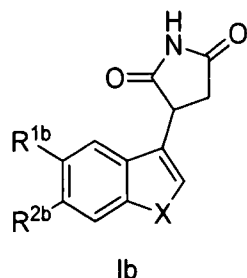
Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或C1至C6烷基，較佳地，Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或甲基，更佳地，Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自代表H；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地代表H、鹵基、氰基、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基，較佳地，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地代表H或鹵基。

在另一實施例中，提供包括式I'及/或式I''之化合物之組合物。該組合物可含有外消旋化合物。另一選擇為，該組合物可含有單獨產生之式I'及式I''之化合物之混合物。該等化合物可含有1:1比率之式I'與式I''，如在外消旋物中所存在，或R-對映異構體可以大於50%之量存在。在另一替代方式中，組合物可含有大於50%之S-對映異構體。視情況，外消旋物或對映異構體中之一者或兩者可(例如)在對掌性碳處發生氘化。



本發明另外揭示式Ib化合物：



及其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥，其中：

X代表-NQ<sup>1</sup>-或-CQ<sup>2</sup>=CQ<sup>3</sup>-；

Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或烷基，較佳地，Q<sup>1</sup>係H，Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或甲基，更佳地，Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>代表H；

R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>各自獨立地代表H、鹵基、氰基、烷基或烷氧基，較佳地，R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>各自獨立地代表H或鹵基；

前提係

在X代表-NQ<sup>1</sup>-時，則R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>並不皆為H，且R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>並不皆為F；在一實施例中，Q<sup>1</sup>係H。

在X代表-CQ<sup>2</sup>=CQ<sup>3</sup>-時，則R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>並不皆為H。

在另一實施例中，在Q<sup>1</sup>係H時，X代表-NH-或-CQ<sup>2</sup>=CQ<sup>3</sup>-。

Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或烷基，Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或甲基，更佳地，Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>代表H；

R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>各自獨立地代表H、鹵基、氰基、烷基或烷氧基，較佳地，R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>各自獨立地代表H或鹵基；

前提係

在X代表-NH-時，則R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>並不皆為H，且在X代表-NH-時，R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>並不皆為F；在X代表-CQ<sup>2</sup>=CQ<sup>3</sup>-時，則R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>並不皆為H。

根據一實施例，式I'化合物係選自由以下組成之群：

(a) (-)-(R)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(b) (-)-(R)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(c) (-)-(R)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(d) (R)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；或

(e) (R)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮或其醫藥上

可接受之鹽或溶劑合物。在另一實施例中，式II'化合物係選自由以下組成之群：

(a'') (S)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(b'') (S)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(c'') (S)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(d'') (S)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；或

(e'') (S)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮或其醫藥上

可接受之鹽或溶劑合物。在再一實施例中，化合物為：

3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(R)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(R)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮，

3-(萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；

3-(6-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；

3-(7-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；

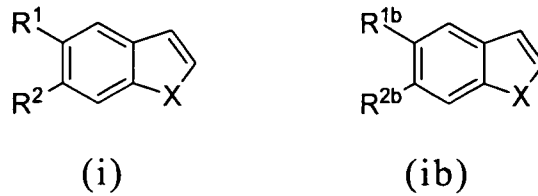
3-(6-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；或

3-(7-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或其氘化形式。

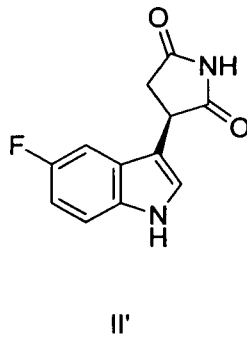
S

本發明亦揭示製造式I'、I''或Ib之化合物之製程，其包括：使馬來醯亞胺與式(i)或(ib)之化合物進行反應：

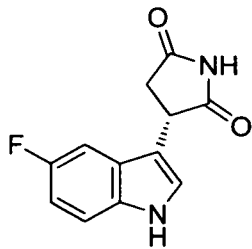


其中X、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係如式I'或I''中所定義且R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>係如式Ib中所定義，及視情況分離對映異構體。

在另一態樣中，提供具有式II'結構之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一實施例中，該化合物係游離鹼，亦即非鹽形式及溶劑合物形式。亦提供醫藥組合物，其含有式II'化合物(單獨或視情況與具有式II''結構之化合物混合或摻



和：) II'' 或其醫藥上可接受之鹽。

自本發明之下列詳細說明將明瞭本發明之其他態樣及優點。

### 【圖式簡單說明】

圖1係展示在SKOV-3 - PBMC共培養分析中增加量之本發明化合物2對T細胞增殖之效應(如藉由胸苷納入所量測)之圖形。

圖2係展示在使用本發明化合物2或使用媒劑處理之後健康小鼠血液中之循環犬尿胺酸濃度之圖形。

圖3係展示在使用化合物1或使用媒劑治療之後小鼠乳癌模型中4T1腫瘤之腫瘤生長之不同研究的圖形。圖3展示在以100 mg/kg之劑量每天兩次使用化合物1治療之後4T1腫瘤之腫瘤生長。上線代表媒劑且下線代表化合物1。

圖4係展示在使用測試化合物治療之後小鼠中PanCO2腫瘤之腫瘤生長之圖形。上線代表媒劑且下線代表化合物1。

圖5係展示在使用本發明化合物2或使用媒劑治療之後小鼠中4T1腫瘤內之犬尿胺酸濃度之圖形。

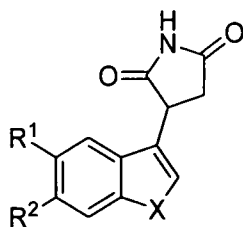
圖6係展示在使用本發明化合物2或使用媒劑治療之後小鼠中CT26腫瘤內之犬尿胺酸濃度之圖形。

圖7係展示與媒劑(正方形)相比以200 mg/kg每天兩次(空心圓)、600 mg/kg每天兩次(閉合三角形)使用測試化合物1之Balb/c小鼠中CT26腫瘤之腫瘤生長之圖形。

### 【實施方式】

#### 化合物

本發明揭示式I化合物：



及其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥，其中：

X代表-NQ<sup>1</sup>-或-CQ<sup>2</sup>=CQ<sup>3</sup>-；

Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或烷基，較佳地，Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或甲基，更佳地，Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>代表H；

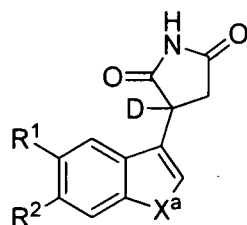
R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地代表H、鹵基、氰基、烷基或烷氧基，較佳s

地， $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H或鹵基。

在另一實施例中， $Q^1$ 係H，X代表-NH-或- $CQ^2=CQ^3$ -；

$Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或烷基，較佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或甲基，更佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 代表H； $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H、鹵基、氰基、烷基或烷氧基，較佳地， $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H或鹵基。

本文亦提供式I化合物及其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥，其具有至少一個取代氫原子之氬原子。在一實施例中，式I或本文所提供之任一其子式(包含Ia、Ib、I'、I、II、II'、II'')之化合物，在對掌性中心處發生氬化，如下文在式Ia'之結構中所圖解說明：



Ia'

或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物或前藥。

式I、Ia及Ib並非係參照立體化學來繪製，且由此各自涵蓋外消旋化合物及單獨立體異構體(亦即R-及/或S-立體異構體)。在一實施例中，該等立體異構體可具有式I' (R-立體異構體)及式II' (S-對映異構體)之結構。

闡釋性式I化合物展示於本文之表及實例中且包含：

3-(5-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(-)-(R)-3-(5-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(+)-(S)-3-(5-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

3-(1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(-)-(R)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(+)-(S)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(-)-(R)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(+)-(S)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(R)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(S)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(R)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(S)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
3-(5,6-二氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(5-氟-6-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(6-溴-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(6-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1H-吡啶-6-甲腈；  
3-(萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(6-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(7-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；

3-(6-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；及

3-(7-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮。

視情況，該等式I化合物可(例如)在對掌性中心處發生氘化。所闡釋氘化化合物(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮提供於下文實例中。其他氘化化合物可包含(例如)

(-)-(R)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(+)-(S)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(3-<sup>2</sup>H)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(-)-(R)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(+)-(S)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(-)-(R)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(+)-(S)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(R)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(S)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(R)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(S)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1H-吡啶-5-甲腈；

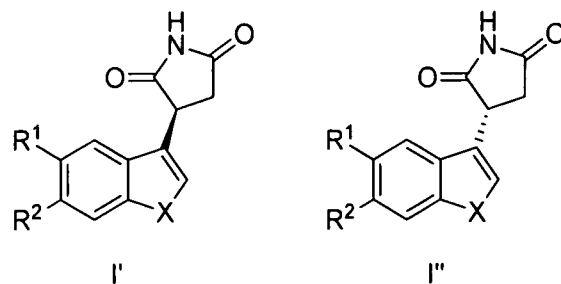
(3-<sup>2</sup>H)-3-(5,6-二氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氟-6-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

- (3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 (3-<sup>2</sup>H)-3-(6-溴-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 (3-<sup>2</sup>H)-3-(6-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 (3-<sup>2</sup>H)-3-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 (3-<sup>2</sup>H)-3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1H-吡啶-6-甲腈；  
 (3-<sup>2</sup>H)-3-(萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 (3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 (3-<sup>2</sup>H)-3-(7-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 (3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；及  
 (3-<sup>2</sup>H)-3-(7-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮。

在一實施例中，較佳式I化合物係彼等具有式I'或I''者：

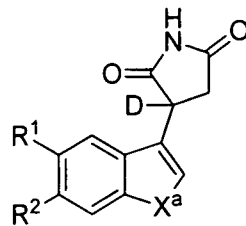


及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物及前藥，其中X、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係如式I中所定義。

如本文所闡述，基於一種異構體之莫耳比率(約48 mol%至約52 mol%或約1:1比率)，式I之外消旋化合物可含有約50%式I'化合物及約50%式I''。在另一實施例中，組合物、醫藥或治療方法可涉及組合單獨產生之大約等莫耳比率(約48%至52%)之式I'及式I''之化合物。在另一實施例中，醫藥或醫藥組合物可含有不同比率之式I'及式I''之單獨化合物之混合物。在一實施例中，醫藥組合物含有過量(大約50%)之R-對映異構體(式I')。R/S之適宜莫耳比率可為約1.5:1、2:1、3:1、4:1、5:1、10:1或更高。在另一實施例中，醫藥組合物可含有過量S-對映異構體(式I'')，且所提供之R/S比率反轉。可選擇R/S之其他適宜S

量。舉例而言，R-對映異構體可以至少約55%至100%或至少65%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、約95%、約98%或100%之量存在。在其他實施例中，S-對映異構體可以較高百分比存在，例如以至少約55%至100%或至少65%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、約95%、約98%或100%之量。包含所有介於所有該等實例性實施例之間以及大約及小於其而仍屬本發明內之比率。(本文(上文及下文)所用之術語「比率」總是係指莫耳比率)。組合物可含有外消旋物及式I'及/或式I''之單獨化合物(呈游離鹼及/或鹽形式)之混合物。

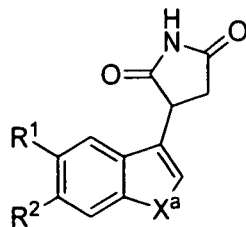
視情況，外消旋物或對映異構體中之一者或兩者可發生氘化。該等氘化化合物可呈鹽形式。舉例而言，可藉由以下結構表徵氘化立體異構體：



Ia'

其中X(或X<sup>a</sup>)、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係如上文在式I及Ia中所定義。不期望受限於理論，在文獻中已闡述，一種對映異構體(異構體或立體異構體)通常可在血漿中轉化成外消旋物及/或另一對映異構體。據信，該等化合物之對掌性中心處之氘化減緩了個別立體異構體在血漿中至外消旋物及/或另一立體異構體之轉化。

在一實施例中，較佳式I化合物係彼等具有式Ia者：



Ia

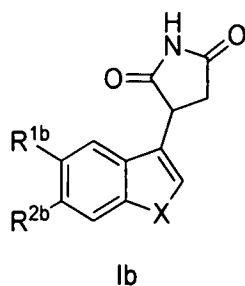
及其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥，其中：

$X^a$ 代表-NH-或- $CQ^2=CQ^3$ -；

$Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或烷基，較佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或甲基，更佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 代表H；

$R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H、鹵基、氰基、烷基或烷氧基，較佳地， $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H或鹵基。

在一實施例中，較佳式I化合物係彼等具有式Ib者：



及其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥，其中：

X代表-N $Q^1$ -或- $CQ^2=CQ^3$ -；

$Q^1$ 、 $Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或烷基；視情況，烷基係C1至C6烷基，較佳地， $Q^1$ 、 $Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或甲基，更佳地， $Q^1$ 、 $Q^2$ 及 $Q^3$ 代表H；

$R^{1b}$ 及 $R^{2b}$ 各自獨立地代表H、鹵基、氰基、烷基或烷氧基；視情況，烷基係C1至C6烷基且烷氧基係C1至C6烷氧基，較佳地 $R^{1b}$ 及 $R^{2b}$ 各自獨立地代表H或鹵基；

前提係

在X代表-N $Q^1$ -時，則 $R^{1b}$ 及 $R^{2b}$ 並不皆為H，且 $R^{1b}$ 及 $R^{2b}$ 並不皆為F；

在X代表- $CQ^2=CQ^3$ -時，則 $R^{1b}$ 及 $R^{2b}$ 並不皆為H。

在另一實施例中， $Q^1$ 係H且X代表-NH<sup>1</sup>-或- $CQ^2=CQ^3$ -；

S

$Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或烷基；視情況，烷基係C1至C6烷基，較佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或甲基，更佳地， $Q^2$ 及 $Q^3$ 代表H；

$R^{1b}$ 及 $R^{2b}$ 各自獨立地代表H、鹵基、氰基、烷基或烷氧基；視情況，烷基係C1至C6烷基且烷氧基係C1至C6烷氧基，較佳地 $R^{1b}$ 及 $R^{2b}$ 各自獨立地代表H或鹵基；

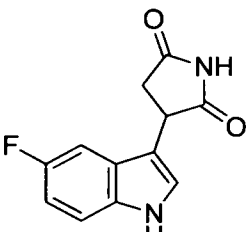
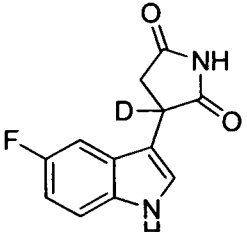
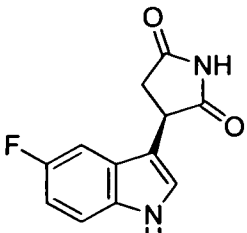
前提係

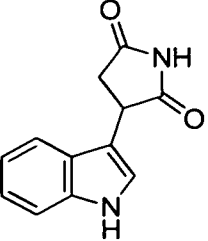
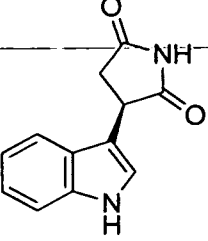
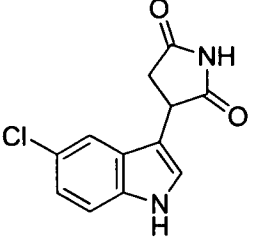
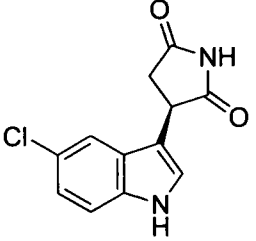
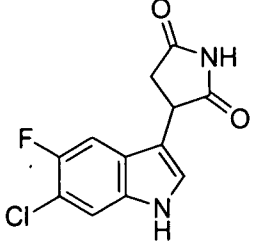
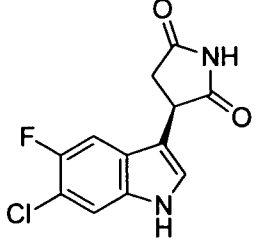
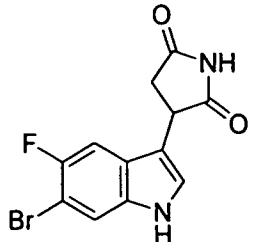
在X代表-NH-時，則 $R^{1b}$ 及 $R^{2b}$ 並不皆為H，且 $R^{1b}$ 及 $R^{2b}$ 並不皆為F；

在X代表- $CQ^2=CQ^3$ -時，則 $R^{1b}$ 及 $R^{2b}$ 並不皆為H。

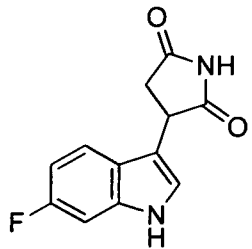
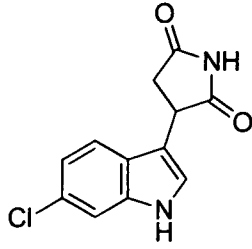
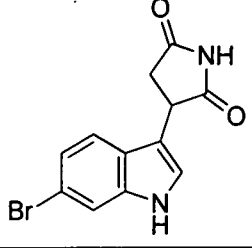
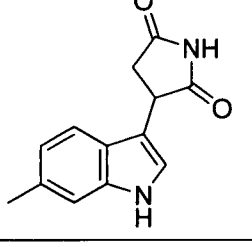
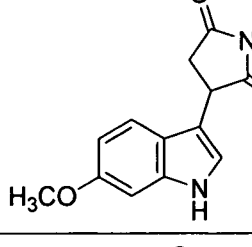
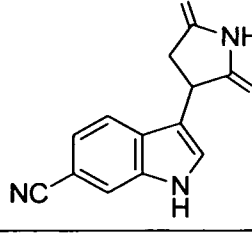
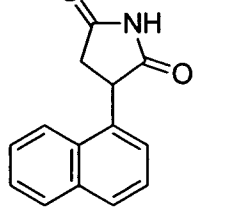
本發明之尤佳式I化合物係彼等列示於下表1中者。

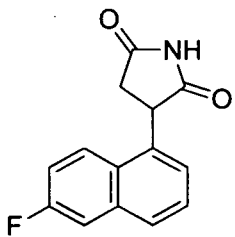
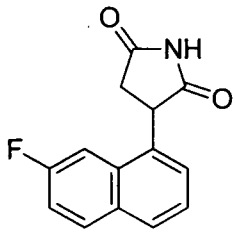
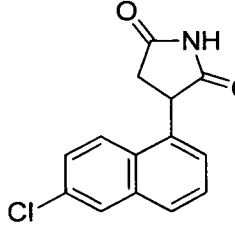
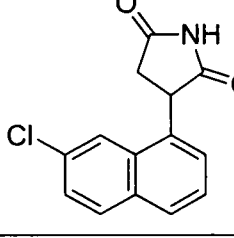
表1

化合物編號	結構	化學名稱
1		3-(5-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
1a		(3- <sup>2</sup> H)-3-(5-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
2		(-)-(R)-3-(5-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮

化合物編號	結構	化學名稱
3		3-(1 <i>H</i> -吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
4		(-)-(R)-3-(1 <i>H</i> -吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
5		3-(5-氯-1 <i>H</i> -吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
6		(-)-(R)-3-(5-氯-1 <i>H</i> -吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
7		3-(6-氯-5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
8		(R)-3-(6-氯-5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
9		3-(6-溴-5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮

化合物編號	結構	化學名稱
10		(R)-3-(6-溴-5-氟-1H-咪唑-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
11		3-(5-溴-1H-咪唑-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
12		3-(5-甲基-1H-咪唑-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
13		3-(5-甲氧基-1H-咪唑-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
14		3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1H-咪唑-5-甲腈
15		3-(5,6-二氟-1H-咪唑-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
16		3-(5-氟-6-甲基-1H-咪唑-3-基)吡咯啉-2,5-二酮

化合物編號	結構	化學名稱
17		3-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
18		3-(6-氯-1 <i>H</i> -吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
19		3-(6-溴-1 <i>H</i> -吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
20		3-(6-甲基-1 <i>H</i> -吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
21		3-(6-甲氧基-1 <i>H</i> -吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮
22		3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-6-甲腈
23		3-(萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮

化合物編號	結構	化學名稱
24		3-(6-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮
25		3-(7-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮
26		3-(6-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮
27		3-(7-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮

或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥。

在表1中，術語「Cpd」意指化合物。

表1之化合物係使用ChemBioDraw<sup>®</sup> Ultra 12.0版(PerkinElmer)來命名。

根據一較佳實施例，本發明之尤佳式I化合物係表1中編號為I、Ia、2、4、6、7、8、9、10、14、16、22、24、25、26、27之化合物。

式I及其子式之化合物含有不對稱中心且由此以不同立體異構體形式存在。因此，本發明包含所有可能立體異構體，並不僅包含外消旋化合物且亦包含個別對映異構體及其非外消旋混合物。在期望呈單

一對映異構體形式之化合物時，該化合物可藉由立體特異性合成、藉由最終產物或任一方便中間體之拆分或藉由對掌性層析方法獲得，每一方法如業內所已知。最終產物、中間體或起始材料之拆分可藉由業內已知之任一適宜方法實施。

本發明化合物可呈醫藥上可接受之鹽之形式。式I化合物之醫藥上可接受之鹽包含鹼鹽，其形成無毒鹽，包含(例如)鋁、鈣、膽鹼、鎂、鉀、鈉、鋅及四甲基氫氧化銨之鹽。儘管較不期望，但可選擇其他鹼，包含(例如)氨、乙二胺、N-甲基-麩醯胺酸、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、二乙醇胺、普魯卡因(procaine)、N-苄基苯乙基胺、二乙胺、六氫吡嗪、叁(羥甲基)胺基甲烷、苄星、二乙胺、二乙醇胺、甘胺酸、離胺酸、葡甲胺、乙醇胺、胺丁三醇、2-(二乙基胺基)乙醇、乙醇胺、嗎啉及4-(2-羥乙基)嗎啉。亦可形成鹼之半鹽，例如半鈣鹽。

式I化合物之醫藥上可接受之鹽可藉由該等方法中之一或多者製得：

(i)藉由使式I及其子式之化合物與期望鹼進行反應；

(ii)藉由自式I (或其子式)之化合物之適宜前體去除酸-或鹼不穩定性保護基團或藉由使用期望酸對適宜環狀前體(例如內酯或內醯胺)實施開環；或

(iii)藉由與適當酸進行反應或藉助適宜離子交換管柱來將式I (或其子式)之化合物之一種鹽轉化成另一鹽。

所有該等反應通常係在溶液中實施。可將鹽自溶液中沈澱出來且藉由過濾收集或可藉由蒸發溶劑回收。鹽之電離度可在完全電離至幾乎無電離之間變化。

本發明化合物可以醫藥上可接受之鹽之形式投與。術語「醫藥上可接受之鹽」意欲包含所有可接受之鹽，例如可以更改溶解性或水<sup>S</sup>

解特性之劑型使用或可以持續釋放或前藥調配物使用。端視本發明化合物之特定功能，本發明化合物之醫藥上可接受之鹽包含彼等自陽離子(例如鈉離子、鉀離子、鋁離子、鈣離子、鋰離子、鎂離子、鋅離子)及自鹼(例如四甲基氫氧化銨)形成者。

該等鹽可藉由標準程序(例如藉由使游離酸與適宜有機或無機鹼進行反應)製得。在存在鹼性基團(例如胺基)之情形下，可使用酸性鹽(亦即鹽酸鹽、氫溴酸鹽、乙酸鹽、雙羥萘酸鹽及諸如此類)作為劑型。

另外，在存在醇基團之情形下，可採用醫藥上可接受之酯，例如乙酸酯、馬來酸酯、新戊醯基氧基甲基及諸如此類及業內已知用於更改溶解性或水解特性以用作持續釋放或前藥調配物之彼等酯。

提及式I化合物皆包含提及其對映異構體、鹽、溶劑合物、多晶型物、多組份複合物及液晶。

本發明化合物包含如前文所定義之式I化合物，包含其所有多晶型物及晶癖、其前藥及異構體(包含光學、幾何及互變異構體)及同位素標記之式I化合物。

此外，就本發明化合物之鹽而言，儘管通常醫藥上可接受之鹽較佳，但應注意，最廣泛意義之本發明亦包含非醫藥上可接受之鹽，其可(例如)用於離及/或純化本發明化合物。舉例而言，可使用利用光學活性酸或鹼形成之鹽來形成非對映異構體鹽，其可促進上文式I化合物之光學活性異構體之分離。

如本文中所使用，術語「游離鹼」係指式I化合物之非鹽形式。

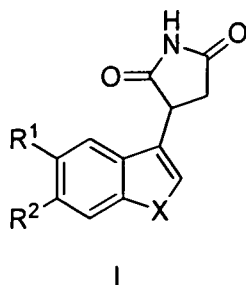
除非另外指定，否則本文所提及之式I包含其子式，例如式Ia、Ib、Ia'、I'、I''、II、II'及II''。

本發明亦通常涵蓋式I化合物之所有醫藥上可接受之前藥。

製造製程

式I化合物可藉由不同方式使用熟習此項技術者已知之反應製得。

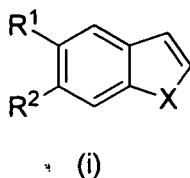
本發明另外係關於製造式I化合物：



及其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥，其中X、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係如式I中所定義；

之第一製程，其包括：

使式(i)化合物：



其中X、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係如式I中所定義

與馬來醯亞胺進行反應以提供式I化合物；

及視情況分離式I'及I''之對映異構體。

根據一實施例，該製程可在適宜溶劑(例如但不限於乙酸、乙腈、DMSO、二氯乙烷、DMF、水或其混合物)存在下、較佳地在乙酸或乙腈中實施。根據一實施例，該製程可在存在或不存在適宜觸媒(例如但不限於質子酸，例如但不限於乙酸、鹽酸或硫酸；或路易斯酸(Lewis acid)，例如但不限於氯化鋅、乙酸鋅、三氟甲磺酸鋅、氯化鋁、氯化鈷、乙酸鈷或氯化鐵)下實施。

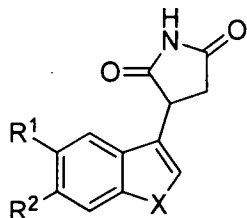
根據一實施例，該製程可在介於20°C至約200°C間之溫度下、較佳地在介於60°C至200°C或約150°C至約200°C間之溫度下在使用或不使用微波輻照下實施介於10分鐘至數小時之間(例如10分鐘至48 h)之

時段。

根據一實施例，自相應式I化合物式I'及I''之對映異構體之可選分離可藉由對掌性HPLC（例如但不限於使用Chiralcel® AS-H、Chiralcel® OJ-H或Chiralpak® IC管柱)使用適當溶劑(例如但不限於超臨界CO<sub>2</sub>、乙醇、甲醇、己烷)作為洗脫劑混合物來達成。

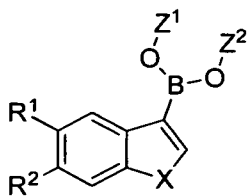
根據一實施例，端視式I化合物之性質，自相應式I化合物開始式I'及I''之對映異構體之可選分離可藉由拆分使用光學純酸(例如但不限於樟腦磺酸或酒石酸)或使用光學純鹼(例如但不限於布魯生(brucine))來達成。

本發明另外係關於製造式I化合物之第二製程：



及其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥，其中X、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係如式I中所定義；

其包括使式(ii)化合物：



(ii)

其中X、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係如式I中所定義；且

Z<sup>1</sup>及Z<sup>2</sup>代表H或烷基，其中Z<sup>1</sup>及Z<sup>2</sup>可形成環；

與馬來醯亞胺進行反應以提供式I化合物；

及視情況分離式I'及I''之對映異構體。

根據一實施例，該製程可在使用或不使用觸媒(例如但不限於[RhOH(cod)]<sub>2</sub>)下實施。

根據一實施例，該製程可在鹼存在下實施，鹼係(例如)但不限於三甲胺(TEA)、二乙基異丙基胺(DIEA)、氫氧化鈉(NaOH)、氫氧化鉀(KOH)、磷酸鉀( $K_3PO_4$ )、碳酸鉀( $K_2CO_3$ )、碳酸鈉( $Na_2CO_3$ )、較佳地TEA或DIEA。

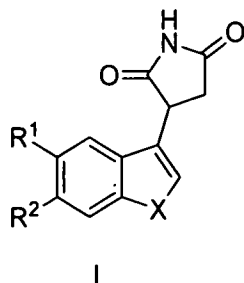
根據一實施例，該製程可在適宜溶劑(例如但不限於二噁烷、四氫呋喃(THF)、二甲基甲醯胺(DMF)、水或其混合物)存在下、較佳地在二噁烷或THF中實施。

根據一實施例，該製程可在介於 $20^{\circ}C$ 至約 $150^{\circ}C$ 之間之溫度下在使用或不使用微波輻照下實施介於10分鐘至數小時之間之時段(例如10分鐘至24 h)。

根據一實施例，自相應式I化合物式I'及I''之對映異構體之可選分離可藉由對掌性HPLC(例如但不限於使用Chiralcel® AS-H、Chiralcel® OJ-H或Chiralcel® IC管柱)使用適當溶劑(例如但不限於超臨界 $CO_2$ 、乙醇、甲醇、己烷)作為洗脫劑混合物來達成。

根據一實施例，端視式I化合物之性質，自相應式I化合物開始式I'及I''之對映異構體之可選分離可藉由拆分使用光學純酸(例如但不限於樟腦磺酸或酒石酸)或使用光學純鹼(例如但不限於布魯生)來達成。

本發明另外係關於製造式I化合物之第三製程：

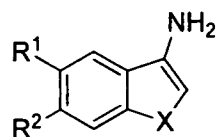


及其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥，其中X、 $R^1$ 及 $R^2$ 係如式I中所定義；

其包括：

5

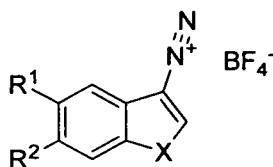
(a)使式(iii)化合物進行反應



(iii)

其中X、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係如式I中所定義；

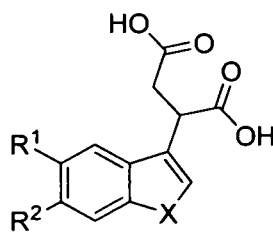
以獲得式(iv)化合物



(iv)

其中X、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係如式I中所定義；

(b)使式(iv)化合物與馬來酸酐進行反應以獲得式(v)化合物



(v)

其中X、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係如式I中所定義；

及

(c)使式(iv)化合物與脲進行反應以獲得式I化合物

(d)視情況分離式I'及I''之對映異構體。

根據一實施例，步驟(a)可在亞硝酸鹽(例如但不限於NaNO<sub>2</sub>、KNO<sub>2</sub>、亞硝酸第三丁基酯或亞硝酸異戊基酯)存在下實施。

根據一實施例，步驟(a)可在適宜酸(例如但不限於HBF<sub>4</sub>)存在下實施。

根據一實施例，步驟(a)可在適宜溶劑(例如但不限於水)存在下實施。

根據一實施例，步驟(a)可在介於-20°C至約20°C之間之溫度下、

較佳地在0°C下實施。

根據一實施例，步驟(a)可實施介於10分鐘與數小時之間之時段(例如10分鐘至24 h)。

根據一實施例，步驟(b)可在適宜觸媒(例如但不限於TiCl<sub>3</sub>)存在下實施。

根據一實施例，步驟(b)可在適宜鹼(例如但不限於NaOH或KOH)存在下實施。

根據一實施例，步驟(b)可在適宜溶劑(例如但不限於丙酮、甲基乙基酮)存在下實施。

根據一實施例，步驟(b)可在介於-20°C至約20°C之間之溫度下、較佳地在0°C下實施。

根據一實施例，步驟(b)可實施介於10分鐘與數小時之間之時段(例如10分鐘至24 h)。

根據一實施例，步驟(c)可在不存在或存在適宜溶劑下在介於100°C至約200°C之間之溫度下、較佳地在180°C下實施。

根據一實施例，步驟(c)可實施介於10分鐘與數小時之間之時段(例如10分鐘至24 h)。

根據一實施例，自相應式I化合物式I'及I''之對映異構體之可選分離可藉由對掌性HPLC(例如但不限於使用Chiralpak® AS-H、Chiralcel® OJ-H或Chiralpak® IC管柱)使用適當溶劑(例如但不限於超臨界CO<sub>2</sub>、乙醇、甲醇、己烷)作為洗脫劑混合物來達成。

根據一實施例，端視式I化合物之性質，自相應式I化合物開始式I'及I''之對映異構體之可選分離可藉由拆分使用光學純酸(例如但不限於樟腦磺酸或酒石酸)或使用光學純鹼(例如但不限於布魯生)來達成。

一般而言，任一個別式I化合物之合成路徑將取決於每一分子之S

具體取代基及所需中間體之現有可用性；彼等熟習此項技術者應瞭解該等因素。

根據另一一般製程，可採用藉由熟習此項技術者熟知之適宜互變技術將式I化合物轉化成替代式I化合物。

另外，可藉由使用溶劑分解劑或氫解劑自一種功能衍生物釋放式I化合物來獲得式I及相關式之化合物。

用於溶劑分解或氫解之較佳起始材料係彼等適用於式I及相關式者，但含有相應經保護胺基及/或羥基代替一或多個游離胺基及/或羥基者，較佳係彼等攜載胺基保護基團代替鍵結至N原子之H原子者，尤其係彼等攜載R\*-N基團(其中R\*表示胺基保護基團)代替HN基團者及/或彼等攜載羥基保護基團代替羥基之H原子者，例如彼等適用於式I但攜載-COOR\*\*基團(其中R\*\*表示羥基保護基團)代替-COOH基團者。

亦可在起始材料之分子中存在複數個相同或不同之經保護胺基及/或羥基。若所存在保護基團彼此不同，則其在許多情形下可選擇性裂解。

通常已知術語「胺基保護基團」且涉及如下基團：其適於保護(阻斷)胺基免受化學反應影響，但容易在分子中之其他地方實施期望化學反應之後去除。特定而言，典型該等基團係未經取代或經取代之醯基、芳基、芳烷氧基甲基或芳烷基。因胺基保護基團會在期望反應(或反應序列)之後被去除，故其類型及大小亦無關緊要；然而，較佳者係彼等具有1-20、尤其1-8個碳原子者。術語「醯基」應結合本發明製程在最寬廣意義上理解。其包含衍生自脂肪族、芳脂族、芳族或雜環羧酸或磺酸之醯基及尤其烷氧基羰基、芳基氧基羰基及尤其芳烷氧基羰基。該等醯基之實例係烷醯基，例如乙醯基、丙醯基及丁醯基；芳烷醯基，例如苯基乙醯基；芳醯基，例如苯甲醯基及甲苯基；

芳基氧基烷醯基，例如POA；烷氧基羰基，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、BOC (第三丁氧基羰基)及2-碘乙氧基羰基；芳烷氧基羰基，例如CBZ (「苄氧羰基」)、4-甲氧基苄基氧基羰基及FMOC；及芳基磺醯基，例如Mtr。較佳胺基保護基團係BOC及Mtr，另外係CBZ、Fmoc、苄基及乙醯基。

同樣，通常已知術語「羥基保護基團」且涉及如下基團：其適於保護羥基免受化學反應影響，但容易在分子中之其他地方實施期望化學反應之後去除。典型該等基團係上述未經取代或經取代之芳基、芳烷基或醯基，另外亦係烷基。羥基保護基團之性質及大小並不重要，此乃因其在期望化學反應或反應序列之後去除；較佳者係具有1-20、尤其1-10個碳原子之基團。羥基保護基團之實例尤其係苄基、4-甲氧基苄基、對硝基苯甲醯基、對甲苯磺醯基、第三丁基及乙醯基，其中苄基及第三丁基尤佳。

端視所用保護基團，式I及相關式之化合物係自其功能衍生物(—例如強無機酸，例如鹽酸、高氯酸或硫酸；強有機羧酸，例如三氯乙酸、TFA；或磺酸，例如苯-或對甲苯磺酸)釋放。可存在其他惰性溶劑，但並非總是需要。適宜惰性溶劑較佳係有機溶劑，例如羧酸(例如乙酸)、醚(例如THF或二噁烷)、醯胺(例如DMF)、鹵代烴(例如二氯甲烷)、另外亦及醇(例如甲醇、乙醇或異丙醇)及水。另外，上述溶劑之混合物較為適宜。三氟乙酸(TFA)較佳地過量使用且並不添加另一溶劑，且高氯酸較佳地以比率為9:1之乙酸及70%高氯酸之混合物形式使用。用於裂解之反應溫度有利地介於約0°C與約50°C之間、較佳地介於15°C與30°C (室溫)之間。

可(例如)較佳地使用存於二氯甲烷中之TFA或使用存於二噁烷中之大約3N至5N HCl在15-30°C下裂解BOC、OtBu及Mtr基團，且可使用存於DMF中之二甲胺、二乙胺或六氫吡啶之大約5%至50%溶液在<sup>S</sup>

15-30°C 下裂解Fmoc基團。

可(例如)藉由使用氫在存在下觸媒(例如貴金屬觸媒，例如鈀，其有利地位於諸如碳等載體上)進行處理來裂解可以氫解方式去除之保護基團(例如CBZ、苄基或自其噁二唑衍生物釋放之脒基)。本文之適宜溶劑係彼等指示於上文中者，尤其係(例如)醇(例如甲醇或乙醇)或醯胺(例如DMF)。通常在介於約0°C與100°C之間之溫度下及介於約1巴與200巴之間之壓力下、較佳地在20-30°C及1-10巴下實施氫解。舉例而言，CBZ基團在5%至10% Pd/C上於甲醇中或使用甲酸銨(代替氫)在Pd/C上於甲醇/DMF中在20-30°C下成功進行氫解。

適宜惰性溶劑之實例係烴，例如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烴，例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、三氟甲基苯、氯仿或二氯甲烷；醇，例如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或第三丁醇；醚，例如二乙醚、二異丙基醚、四氫呋喃(THF)或二噁烷；二醇醚，例如乙二醇單甲基或單乙基醚或乙二醇二甲基醚(二甘二甲醚)；酮，例如丙酮或丁酮；醯胺，例如乙醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮(NMP)或二甲基甲醯胺(DMF)；腈，例如乙腈；亞砜，例如二甲基亞砜(DMSO)；二硫化碳；羧酸，例如甲酸或乙酸；硝基化合物，例如硝基甲烷或硝基苯；酯，例如乙酸乙酯，或該等溶劑之混合物。

可(例如)使用HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或使用LiOH、NaOH或KOH在水、水/THF、水/THF/乙醇或水/二噁烷中於介於0°C與100°C之間之溫度下水解酯。

另外，可以習用方式使用醯基氯化物或酐或烷基化物使用未經取代或經取代之烷基鹵化物、有利地在惰性溶劑(例如二氯甲烷或THF)中及/或在鹼(例如三乙胺或吡啶)存在下於介於-60°C與+30°C之間之溫度下對游離胺基實施醯基化。

對於所有保護及去保護方法而言，參見 Philip J. Kocienski, 「Protecting Groups」, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 以及 Theodora W. Greene 及 Peter G. M. Wuts 「Protective Groups in Organic Synthesis」, Wiley Interscience, 第3版, 1999。

如實例中所闡述之反應圖僅具闡釋性且不應解釋為以任一方式限制本發明。

### 用途

本發明另外係關於一種醫藥，其包括至少一種本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥或其氙化形式作為活性成份。

在本發明中，表達「本發明化合物」涵蓋式I及其子式之化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥或其氙化形式。實例在表1及實例中鑑別。闡釋性化合物包含：

3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(-)-(R)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(+)-(S)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(-)-(R)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(+)-(S)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(-)-(R)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(+)-(S)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(R)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

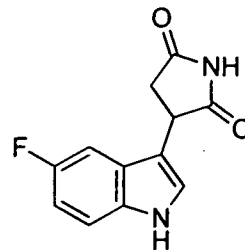
(S)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

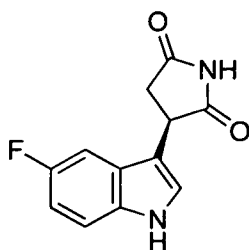
S

(R)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 (S)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 3-(5,6-二氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(5-氟-6-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(6-溴-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(6-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1H-吡啶-6-甲腈；  
 3-(萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(6-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(7-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 3-(6-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；及  
 3-(7-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮。

視情況，該等式I化合物可(例如)在對掌性中心處發生氘化。一種所闡釋氘化化合物係(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮。

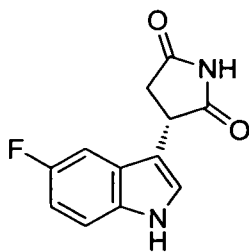


在一實施例中，該化合物具有式II結構： $\text{II}$  或其醫藥上可接受之鹽。該化合物可為外消旋物，其中每一立體異構體以約50 mol% (48%至52%)之量存在。另一選擇為或另外，在醫藥組合物中使用化合物之單獨對映異構體。在一實施例中，藉由式II'結構表徵對映異構體：



II'

其以游離鹼(非鹽)形式存在。視情況，該化合物以其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物形式存在。在另一實施例中，(S)-對映異構體另外或另一選擇為存在於組合物中。藉由式II''結構表徵此對映異構體：



II''

其呈游離鹼形式，或視情況可為鹽形式。醫藥組合物可含有式II'及式II''之化合物之混合物。可選擇兩種化合物之各種比率。舉例而言，該比率可為約1:1，或式II'化合物可以大於50%、大於95%、大於90%或約95%至100%存在。類似地，在其他組合物中，式II''化合物可以大於50%存在。先前在說明書中對於之對映異構體相對於式II

及其子式之化合物之適宜比率及莫耳百分比之論述以引用方式併入本文中。

本發明亦提供醫藥組合物，其包括本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥及至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑及/或佐劑。載劑「可接受」涉及與調配物中其它成份相容之意義，且在醫藥上可接受之載劑之情形下，其在以一定量用於藥劑中時對其接受者無害。

根據一實施例，本發明亦涵蓋如下醫藥組合物：其除含有本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥作為活性成份外亦含有其他治療劑及/或活性成份。

藉助非限制性實例，本發明化合物可調配為呈適於經口投與、適於非經腸投與(例如藉由靜脈內、肌內或皮下注射或靜脈內輸注)、適於局部投與(包含經眼)、適於藉由吸入、藉由皮膚貼劑、藉由植入物、藉由栓劑等投與之形式之醫藥製劑。該等適宜投與形式-端視投與方式而定，其可為固體、半固體或液體-以及其製備中所使用之方法及載劑、稀釋劑及賦形劑將為熟習此項技術者所明瞭；參照 Remington's Pharmaceutical Sciences 之最新版本。

該等製劑之一些較佳但非限制性實例包含用於以濃注形式投與及/或用於連續投與之錠劑、丸劑、粉劑、菱形錠劑、藥囊、扁囊劑、醃劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠、軟膏、乳霜、洗劑、軟質及硬質明膠膠囊、栓劑、滴劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉劑(其通常在使用之前重構)，其可使用自身適用於該等調配物之諸如以下等載劑、賦形劑及稀釋劑進行調配：乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、聚乙二醇、纖維素、(無菌)水、甲基纖維素、羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯、滑石

粉、硬脂酸鎂、食用油、植物油及礦物油或其適宜混合物。該等調配物可視情況含有其他常用於醫藥調配物中之物質，例如潤滑劑、潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、分散劑、崩解劑、增積劑、填充劑、防腐劑、甜味劑、矯味劑、流動調節劑、釋放劑等。該等組合物亦可經調配以提供其中所含活性化合物之快速、持續或延遲釋放。

本發明之醫藥製劑較佳地呈單位劑型，且可適宜地包裝於(例如)盒、泡罩、小瓶、瓶、藥袋、安瓿(ampoule)或任一其他適宜單劑量或多劑量持器或容器(其可經適當標記)；其視情況具有一或多個含有產品資訊及/或使用說明之插頁。

端視擬預防或治療之病狀及投與途徑，可以單一日劑量、分成一或多個日劑量或基本上連續(例如使用滴注)投與本發明之活性化合物。

本發明亦係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥之用途，其用於治療及/或預防癌症及子宮內膜異位。在一實施例中，本發明係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥之用途，其用於治療及/或預防癌症。在另一實施例中，本發明係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥之用途，其用於治療及/或預防子宮內膜異位。

在一實施例中，本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物或前藥係用於治療及/或預防癌症及子宮內膜異位。根據一實施例，本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥係用於治療及/或預防癌症。根據另一實施例，本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥係用於治療及/或預防子宮內膜異位。

本發明另外係關於治療或預防癌症及子宮內膜異位之方法，其

包括向有需要之個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物或前藥。在一實施例中，本發明係關於治療或預防癌症之方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物或前藥。在另一實施例中，本發明係關於治療或預防子宮內膜異位之方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物或前藥。

在一實施例中，本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物或前藥係用於增加免疫識別及癌症細胞破壞。

本發明化合物由此可用作尤其用於預防及/或治療癌症之醫藥。

本發明另外提供本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥之用途，其用以製造用於治療及/或預防癌症之醫藥。

業內已知各種癌症。癌症可為轉移性或非轉移性。癌症可為家族性或散發性。在一些實施例中，癌症係選自由白血病及多發性骨髓瘤組成之群。在一實施例中，癌症係白血病。在一實施例中，癌症係多發性骨髓瘤。

可使用本發明方法治療之其他癌症包含(例如)良性及惡性實體腫瘤及良性及惡性非實體腫瘤。在一實施例中，癌症係良性實體腫瘤。在一實施例中，癌症係惡性實體腫瘤。在一實施例中，癌症係良性非實體腫瘤。在一實施例中，癌症係惡性非實體腫瘤。

實體腫瘤之實例包含但不限於：膽管癌、腦癌(包含膠質母細胞瘤及髓母細胞瘤)、乳癌、子宮頸癌、絨膜癌、結腸癌、子宮內膜癌、食管癌、胃癌、上皮內贅瘤(包含鮑恩病(Bowen's disease)及佩吉特氏病(Paget's disease))、肝癌、肺癌、神經母細胞瘤、口腔癌(包含鱗狀細胞癌)、卵巢癌(包含彼等源自上皮細胞、基質細胞、生殖細

胞及間質細胞者)、胰臟癌、前列腺癌、直腸癌、腎癌(包含腺癌及維爾姆斯腫瘤(Wilms tumor))、肉瘤(包含平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤及骨肉瘤)、皮膚癌(包含黑素瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、基底細胞癌及鱗狀細胞癌)、睪丸癌(包含胚細胞腫瘤(精原細胞瘤及非精原細胞瘤，例如畸胎瘤及絨毛膜癌))、基質腫瘤、生殖細胞腫瘤及甲狀腺癌(包含甲狀腺腺癌及髓樣癌瘤)。

在一實施例中，癌症係膽管癌。在一實施例中，癌症係腦癌，包含膠質母細胞瘤及髓母細胞瘤。在一實施例中，癌症係乳癌。在一實施例中，癌症係子宮頸癌。在一實施例中，癌症係絨毛膜癌。在一實施例中，癌症係結腸癌。在一實施例中，癌症係子宮內膜癌。在一實施例中，癌症係食管癌。在一實施例中，癌症係胃癌。在一實施例中，癌症係上皮內贅瘤，包含鮑恩病及佩吉特氏病。在一實施例中，癌症係肝癌。在一實施例中，癌症係肺癌。在一實施例中，癌症係神經母細胞瘤。在一實施例中，癌症係口腔癌，包含鱗狀細胞癌瘤。在一實施例中，癌症係卵巢癌，包含彼等源自上皮細胞、基質細胞、生殖細胞及間質細胞者。在一實施例中，癌症係胰臟癌。在一實施例中，癌症係前列腺癌。在一實施例中，癌症係直腸癌。在一實施例中，癌症係腎癌，包含腺癌及維爾姆斯腫瘤。在一實施例中，癌症係肉瘤，包含平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤及骨肉瘤。在一實施例中，癌症係皮膚癌，包含黑素瘤、卡波西氏肉瘤、基底細胞癌及鱗狀細胞癌。在一實施例中，癌症係睪丸癌，包含胚細胞腫瘤(精原細胞瘤及非精原細胞瘤，例如畸胎瘤及絨毛膜癌)。在一實施例中，癌症係基質腫瘤。在一實施例中，癌症係生殖細胞腫瘤。在一實施例中，癌症係甲狀腺癌，包含甲狀腺腺癌及髓樣癌瘤。

非實體腫瘤之實例包含但不限於血液學贅瘤。如本文中所使用，血液學贅瘤係業內術語，其包含淋巴樣病症、髓樣病症及AIDS<sup>5</sup>

相關白血病。

淋巴樣病症包含但不限於急性淋巴細胞性白血病及慢性淋巴增殖性病(例如淋巴瘤、骨髓瘤及慢性淋巴樣白血病)。淋巴瘤包含(例如)何傑金氏病(Hodgkin's disease)、非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)及淋巴細胞性淋巴瘤)。慢性淋巴樣白血病包含(例如)T細胞慢性淋巴樣白血病及B細胞慢性淋巴樣白血病。

在一實施例中，淋巴樣病症係急性淋巴細胞性白血病。在一實施例中，淋巴樣病症係慢性淋巴增殖性病(例如淋巴瘤、骨髓瘤及慢性淋巴樣白血病)。在一實施例中，淋巴瘤係何傑金氏病。在一實施例中，淋巴瘤係非何傑金氏淋巴瘤。在一實施例中，淋巴瘤係淋巴細胞性淋巴瘤。在一實施例中，慢性淋巴樣白血病係T細胞慢性淋巴樣白血病。在一實施例中，慢性淋巴樣白血病係B細胞慢性淋巴樣白血病。

本發明亦提供延遲個體中之癌症發作之方法，其包括向有需要之個體投與醫藥有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥之用途，其用作IDO1抑制劑。

因此，在一尤佳實施例中，本發明係關於式I及子式之化合物、特定上表1中之彼等化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥之用途，其用作IDO1抑制劑。

因此，在另一態樣中，本發明係關於該等化合物或其對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥之用途，其用於合成IDO1抑制劑。

根據本發明之另一特徵，提供調變需要治療之個體中之IDO1活性之方法，其包括向該個體投與有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥。

根據本發明之另一特徵，提供本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥之用途，其用以製造用於調變需要治療之個體中之IDO1活性之醫藥，該用途包括向該個體投與有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之對映異構體、鹽、溶劑合物及前藥。

#### 定義

在本發明中，下列術語具有下列含義：

在基團可經取代之情形下，該等基團可經一或多個取代基及較佳地一個、兩個或三個取代基取代。取代基可選自但不限於(例如)包括鹵素、羥基、側氧基、硝基、醯胺基、羧基、胺基、氰基、鹵代烷氧基及鹵代烷基之群。

術語「鹵素」或「鹵基」意指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。較佳鹵基係氟及氯。

術語「烷基」(自身或作為另一取代基之一部分)係指式 $C_nH_{2n+1}$ 之烴基，其中n係大於或等於1之數值。通常，本發明烷基包括1至6個碳原子(C1、C2、C3、C4、C5或C6碳，包含該等值)、較佳地1至4個碳原子、更佳地1至3個碳原子。烷基可為直鏈或具支鏈且可如本文所指示經取代。適宜烷基包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基、戊基及其異構體(例如正戊基、異戊基)及己基及其異構體(例如正己基、異己基)。視情況，烷基可經1、2或3個取代基取代。此一取代基可為羥基、胺基、鹵素或C1-C3烷基。在一實施例中，鹵素取代基係F或Br。在另一實施例中，烷基取代基係甲基。術語「烷氧基」係指任一基團O-烷基。

術語「胺基」係指 $-NH_2$ 基團或藉由使用有機脂肪族或芳族基團取代一或兩個氫原子衍生之其任一基團。較佳地，衍生自 $-NH_2$ 之基團係「烷基胺基」，亦即N-烷基，包括單烷基胺基及二烷基胺基。根據<sup>S</sup>

一特定實施例，術語「胺基」係指 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHMe}$ 或 $\text{NMe}_2$ 。

術語「胺基保護基團」係指用於胺功能之保護基團。根據一較佳實施例，胺基保護基團係選自包括以下之群：芳基磺醯基、第三丁氧基羰基、甲氧基甲基、對甲氧基苄基或苄基。

術語「溶劑合物」在本文中用於闡述含有化學計量或亞化學計量量之一或多種醫藥上可接受之溶劑分子(例如乙醇)之本發明化合物。在該溶劑為水時，係指術語「水合物」。

本發明化合物包含如前文所定義之式I化合物，包含其所有多晶型物及晶癖、其前藥及同位素標記之式I化合物。

本發明亦通常涵蓋式I化合物之所有醫藥上可接受之前藥。

本文所用之術語「前藥」意指式I化合物之生理學可接受之衍生物(例如例醯胺)，其活體內生物轉變產物生成生物活性藥物。前藥之特徵通常在於具有增加之生物可用性且易於在活體內代謝成生物活性化合物。

本文所用之術語「前藥」意指任一經改質以形成藥物物質之化合物，其中該改質可發生於身體之內部或外部及在前藥到達身體中指示投與藥物之區域之前或之後。

術語「個體」係指哺乳動物、較佳地人類。在一實施例中，個體可為如下「患者」、亦即溫血動物、更佳地人類，其正等待接受或正接受醫學護理或係醫學程序之目標，或檢測疾病發生。

術語「人類」係指兩種性別及任一發育階段之人員(亦即新生兒、嬰兒、幼年人、青少年、成人)。

本文所用之術語「治療(treat、treating及treatment)」意欲包含緩解、減弱或廢止病狀或疾病及/或其伴隨症狀。

本文所用之術語「預防(prevent、preventing及prevention)」係指如下方法：延遲或阻止病狀或疾病及/或其伴隨症狀之發作；防止個

體罹患病狀或疾病；或降低個體罹患病狀或疾病之風險。

本文所用之術語「治療有效量」（或更簡單地「有效量」）意指足以在投與個體中達成期望治療或預防效應之活性劑或活性成份之量。

術語「投與 (administration)」或其變化形式 (例如「投與 (administering)」) 意指將活性劑或活性成份 (單獨或作為醫藥上可接受之組合物之一部分) 提供至擬治療或預防病狀、症狀或疾病之個體。

「醫藥上可接受」意指醫藥組合物之成份彼此相容且對所投與之個體無害。

術語「抑制劑」係指如下天然或合成化合物：其具有抑制或顯著減小或下調基因及/或蛋白質之表現之生物效應，或具有抑制或顯著減小蛋白質之生物活性之生物效應。因此，「IDO1抑制劑」係指具有以下生物效應之化合物：抑制或顯著減小或下調編碼IDO1之基因之表現及/或IDO1表現及/或IDO1之生物活性。

「D」及「d」皆係指氬。「dx.y」係指經x至y個數量之氬原子取代。「立體異構體」係指對映異構體及非對映異構體二者。在基團之一或多個氬原子經相應數量之取代基原子 (若取代基係原子) 或基團 (若取代基係基團) 代替時，該基團經取代基「取代」。舉例而言，「經氬取代」係指使用相應數量之氬原子代替一或多個氬原子。

詞語「包括 (comprise、comprises及comprising)」欲以囊括方式而非以排他方式詮釋。詞語「由.....組成 (consist、consisting)」及其變化形式欲以囊括方式而非以排他方式詮釋。

除非另外指定，否則本文所用之術語「約」意指自所給出之參考值變化10%。

## 實例

參照下列實例來更佳地理解本發明。該等實例意欲代表本發明

之具體實施例且並不意欲限制本發明範圍。

## I. 化學實例

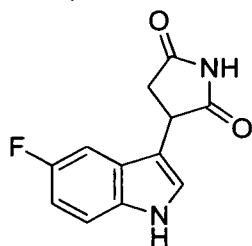
如下所述來獲得下文所闡述實例中所提供之MS數據：質譜：  
LC/MS Agilent 6110 (ESI)或Waters Acquity SQD (ESI)

如下所述來獲得下文所闡述實例中所提供之NMR數據： Bruker Ultrashield™ 400 PLUS及300 MHz Bruker Fourier且使用TMS作為內部標準。

在來自Biotage之單一模式微波反應器Initiator Microwave System EU上實施微波化學分析。

除非另外報告，否則使用來自Waters之配備有Xbridge™ Prep C18 OBD管柱(19 × 150 mm, 5 μm)之質量導向自動純化Fractionlynx實施製備型HPLC純化。使用CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (5 mM)、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA (0.1%)或CH<sub>3</sub>CN /H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O (0.1%)之梯度實施所有HPLC純化。

化合物1：3-(5-氟-1*H*-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



### A. 路徑A

將存於AcOH (2 mL)中之5-氟-1*H*-吡啶(300 mg; 2.22 mmol)、馬來醯亞胺(646 mg; 6.65 mmol)之混合物在170°C下於微波反應中攪拌2 h。在真空中濃縮反應混合物。使用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液將殘餘物中和至pH 7~8並使用EtOAc (10 mL×3)萃取。藉由無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層，過濾，濃縮，並藉由製備型HPLC純化以提供180 mg (35 %) 黃色固體形式之標題化合物。C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-H<sup>-</sup>之LC-MS [M-H]：計算

值 231.1；實驗值：231.0。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm]: 11.30 (brs, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.41(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 9.2, 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 18.0, 9.5 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 18.0, 5.5 Hz, 1H)。

路徑B：

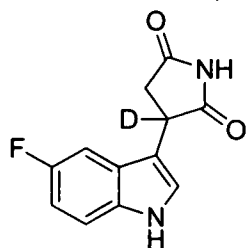
另一選擇為，將5-氟吡啶(5.00 g, 5.00 g, 35.5 mmol, 96質量%，1.00)及馬來醯亞胺(1.5當量，5.17 g, 53.3 mmol, 1.50)之混合物裝填至50 mL器皿中，且然後添加乙腈(3 L/kg, 15.0 mL, 11.7 g, 286 mmol, 100質量%)及氯化鋅(1.05當量，5.08 g, 37.3 mmol, 100質量%)。將反應液經10 min加熱至85°C且然後維持於85°C 24 hr。在仍處於85°C下時，緩慢添加水(6 L/kg, 30.0 mL, 30.0 g, 1670 mmol, 100質量%)，同時維持溫度高於80°C。沈澱出黃色固體。將反應混合物經1小時冷卻至50°C，隨後在50°C下攪拌2小時，然後經1小時冷卻至10°C。將反應液在10°C下攪拌1小時。過濾掉固體，然後使用5 ml 1:1 ACN/水將濾餅洗滌2次以提供經分離化合物(6.85 g, 6.85 g, 29.5 mmol, 產率為83.1%)。

對於純化而言，將所得經分離化合物(6.85 g, 6.85 g, 29.5 mmol, 100質量%)裝填至器皿中，隨後添加四氫呋喃(6 L/kg, 41.1 mL, 36.4 g, 505 mmol, 100質量%)。將此混合物加熱至66°C以形成均質溶液。在66°C下緩慢添加庚烷(4 L/kg, 27.4 mL, 18.7 g, 187 mmol, 100質量%)；在5體積之後固體開始沈澱。將混合物經3小時冷卻至25°C，然後過濾並使用庚烷洗滌，隨後在高真空烘箱中乾燥過夜。經分離化合物：(4.93 g, 4.93 g, 21.2 mmol, 100質量%，產率為72.0%)。

將此分離化合物裝填2 (1.00 g, 4.3 mmol, 100質量%)至50ml器皿中且添加四氫呋喃(6 L/kg, 6 mL, 100質量%)及庚烷(6 L/kg, 6 mL, 5

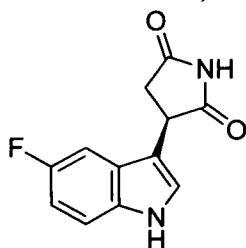
100質量%)。將漿液在25°C下攪拌48 hr。過濾掉固體並在高真空烘箱中乾燥過夜。經分離化合物：(0.89 g, 0.89 g, 3.83 mmol, 100質量%, 產率為89.00%)。

化合物1a：(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氟-1*H*-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



向存於D<sub>2</sub>O (3 mL)中之3-(5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-吡咯啉-2,5-二酮(化合物1, 200 mg, 0.87 mmol)之溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 mg, 2.2 mmol)。將反應液在40°C下拌攪過夜。使用EtOAc萃取混合物。乾燥有機層, 過濾, 濃縮並藉由製備型HPLC純化以提供黃色固體形式之標題化合物(20 mg, 10%)。C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>DFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-H<sup>-</sup>之LC-MS [M-H]<sup>-</sup>: 計算值: 232.1; 實驗值: 232.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm]: 11.28 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.41(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H)。

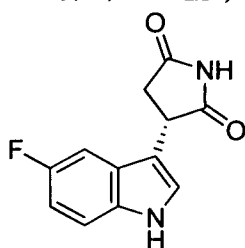
化合物2：(-)-(R)-3-(5-氟-1*H*-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



藉由對掌性製備型HPLC分離150 mg化合物1來獲得50 mg黃色固體形式之標題化合物。製備型對掌性HPLC: Chiralpak® AS-H 250mm×20mm 5μm; 流動相: CO<sub>2</sub>/IPA = 60/40; 流速: 50 mL/min, 214 nm, 環境溫度。分析型對掌性HPLC: Chiralpak® IC 250mm×4.6mm 5μm; 流動相: 己烷/EtOH = 70/30; 流速: 1.0

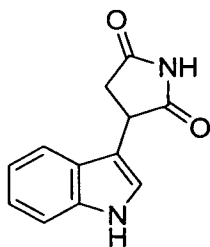
mL/min, 230 nm, 環境溫度; 滯留時間: 6.25 min。P1: 96.3%對映異構體過量,  $[\alpha]^{254}_D = -75.4$  ( $c = 0.0014$ , MeOH)。C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>之LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 計算值: 233.1; 實驗值: 233.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 11.30 (brs, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.41(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 9.0, 4.6$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 10.1, 2.5$  Hz, 1H), 6.94 (ddd,  $J = 9.2, 9.0, 2.5$  Hz, 1H), 4.33 (dd,  $J = 9.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 18.0, 9.5$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 18.0, 5.5$  Hz, 1H)。

化合物2a: (+)-(S)-3-(5-氟-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



自所闡述對掌性分離來分離化合物2a之第二洗脫對映異構體。對掌性HPLC: 滯留時間: 6.96 min。98.5%對映異構體過量 $[\alpha]^{254}_D = 70$  ( $c = 0.0014$ , MeOH)。

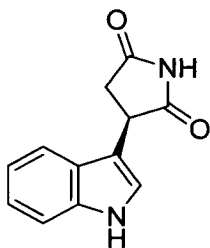
化合物3: 3-(1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



遵循如針對化合物1所概述之一般方法, 自1*H*-吡咯(2.00 g; 17.1 mmol)及馬來醯亞胺(4.96 g; 51.1 mmol)開始, 在藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc = 1/1)純化之後獲得2.50 g (68%)黃色固體形式之標題化合物。C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>之LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 計算值: 215.1; 實驗值: 215.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 11.29 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 4.33 (dd,  $J = 9.5, 5.3$  Hz, 1H)。

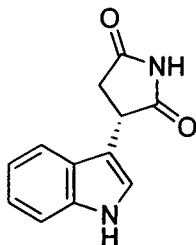
Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 18.0, 9.5$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 18.0, 5.3$  Hz, 1H)。

化合物4：(-)-(R)-3-(1*H*-吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



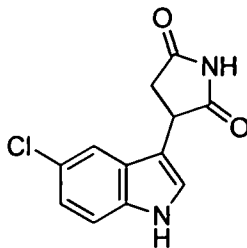
藉由對掌性製備型HPLC分離250 mg化合物3來獲得100 mg黃色固體形式之標題化合物。製備型對掌性HPLC：Chiralcel OJ-H 250mm×4.6mm 5 $\mu$ m；流動相：CO<sub>2</sub>/MeOH = 60/40；流速：50 mL/min，230 nm，環境溫度。分析型對掌性HPLC：Chiralcel IC 250mm×4.6mm 5 $\mu$ m；流動相：己烷/EtOH = 70/30；流速：1.0 mL/min，230 nm，環境溫度；滯留時間：7.632 min。P1: 99.7%對映異構體過量 $[\alpha]^{254}_D = -64.6$  (c=0.01, MeOH)。C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>之LC-MS [M+H]<sup>+</sup>：計算值：215.1；實驗值：215.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 11.29 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 4.33 (dd,  $J = 9.5, 5.3$  Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 18.0, 9.5$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 18.0, 5.3$  Hz, 1H)。

化合物4a：(+)-(S)-3-(1*H*-吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



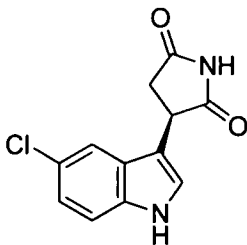
自所闡述對掌性分離來分離化合物4a之第二洗脫對映異構體。對掌性HPLC：滯留時間：9.028 min。99.6%對映異構體過量 $[\alpha]^{254}_D = 64.5$  (c=0.01, MeOH)。

化合物5：3-(5-氯-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



遵循如針對化合物1所概述之一般方法，自5-氯-1*H*-吡咯(2.00 g；13.2 mmol)及馬來醯亞胺(3.84 g；39.6 mmol)開始，在藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc = 3/1)純化之後獲得160 mg (4.9%)黃色固體形式之標題化合物。C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-H<sup>-</sup>之LC-MS [M-H]<sup>-</sup>：計算值：247.0；實驗值：247.0。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm]: 11.30 (br s, 1H), 11.25 (br s, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 18.0, 9.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 18.0, 5.5 Hz, 1H)。

化合物6：(-)-(R)-3-(5-氯-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮

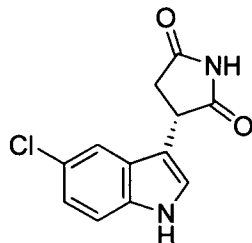


藉由對掌性製備型HPLC分離120 mg化合物5來獲得25 mg標題化合物。製備型對掌性HPLC：Chiralpak® IC 250mm×20mm 5×m；流動相：己烷/EtOH = 70/30；流速：15 mL/min 214 nm，環境溫度。分析型對掌性HPLC：Chiralpak® IC 250mm×4.6mm 5μm；流動相：己烷/EtOH = 70/30；流速：1.0 mL/min，230 nm，環境溫度；滯留時間：6.073 min。P1: 99.5%對映異構體過量 [α]<sup>254</sup><sub>D</sub> = -69.0 (c=0.0042, MeOH)。C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>之LC-MS [M+H]<sup>+</sup>：計算值：249.0；實驗值：249.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm]: 11.29 (br s, 1H),

S

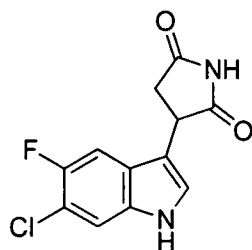
11.25 (br s, 1H), 7.49 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 9.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 18.0, 9.5$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 18.0, 5.5$  Hz, 1H)。

化合物6a：(+)-(*S*)-3-(5-氯-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



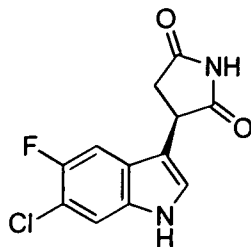
自所闡述對掌性分離來分離化合物6a之第二洗脫對映異構體。對掌性HPLC：滯留時間：6.868 min。P1: 99.6%對映異構體過量 $[\alpha]^{25}_D = 67.4$  ( $c=0.0038$ , MeOH)。

化合物7：3-(6-氯-5-氟-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



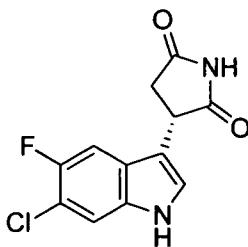
遵循如針對化合物1所概述之一般方法，自6-氯-5-氟-1*H*-吡咯 (300 mg; 1.77 mmol)及馬來醯亞胺(513 mg; 5.28 mmol)開始，在藉由製備型HPLC純化之後獲得110 mg (23%)黃色固體形式之標題化合物。C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-H<sup>-</sup>之LC-MS [M-H]<sup>-</sup>：計算值：265.1；實驗值：265.0。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 11.30 (br s, 1H), 11.27 (br s, 1H), 7.54 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.46 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.35 (dd,  $J = 9.4, 5.8$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 18.0, 9.4$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 18.0, 5.8$  Hz, 1H)。

化合物8：(*R*)-3-(6-氯-5-氟-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



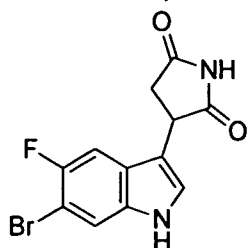
藉由對掌性製備型HPLC分離70 mg化合物7來獲得25 mg標題化合物。製備型對掌性HPLC：Chiralpak® AS-H 250mm×20mm 5 $\mu$ m；流動相：CO<sub>2</sub>/IPA = 60/40；流速：50 mL/min，220 nm，環境溫度。分析型對掌性HPLC：Chiralpak® IA 250mm×4.6mm 5 $\mu$ m；流動相：CO<sub>2</sub>/IPA/DEA = 70/30/0.2；流速：1.0 mL/min，230 nm，環境溫度；滯留時間：3.72 min。P1: >99.5%對映異構體過量。C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-H<sup>-</sup>之LC-MS [M-H]<sup>-</sup>：計算值：265.1；實驗值：265.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 11.30 (br s, 1H), 11.27 (br s, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 18.0, 9.4 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 18.0, 5.8 Hz, 1H)。

化合物8a：(S)-3-(6-氯-5-氟-1*H*-吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



自所闡述對掌性分離來分離化合物8a之第二洗脫對映異構體。對掌性HPLC：滯留時間：5.48 min。99.6%對映異構體過量

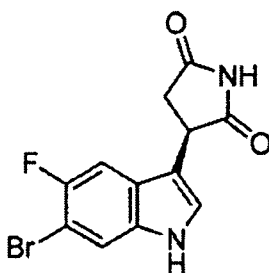
化合物9：3-(6-溴-5-氟-1*H*-吲哚-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



遵循如針對化合物1所概述之一般方法，自6-溴-5-氟-1*H*-吲哚<sub>S</sub>

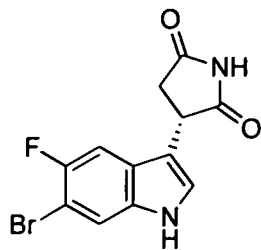
(213 mg ; 1.00 mmol)及馬來醯亞胺(388 mg ; 4.00 mmol)開始，在藉由製備型HPLC純化之後獲得70 mg (23%)黃色固體形式之標題化合物。C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-H<sup>-</sup>之LC-MS [M-H]<sup>-</sup>：計算值：309.0；實驗值：308.9。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm]: 11.31 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 18.0, 9.2 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 18.0, 5.6 Hz, 1H)。

化合物10：(R)-3-(6-溴-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



藉由對掌性製備型HPLC分離60 mg化合物9來獲得22 mg標題化合物。製備型對掌性HPLC：Chiralpak® AD-H 250mm×20mm 5μm；流動相：CO<sub>2</sub>/MeOH = 60/40；流速：50 mL/min，214 nm，環境溫度。分析型對掌性HPLC：Chiralpak® ID 250mm×4.6mm 5μm；流動相：CO<sub>2</sub>/MeOH = 60/40；流速：3.0 mL/min，230 nm，環境溫度；滯留時間：2.14 min。P1: >99.5%對映異構體過量，C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-H<sup>-</sup>之LC-MS [M-H]<sup>-</sup>：計算值：309.0；實驗值：308.8。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm]: 11.31 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 18.0, 9.2 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 18.0, 5.6 Hz, 1H)。

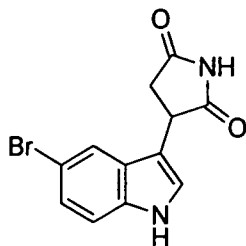
化合物10a：(S)-3-(6-溴-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



自所闡述對掌性分離來分離化合物10a之第二洗脫對映異構體。

對掌性HPLC：滯留時間：4.20 min。98.9%對映異構體過量

化合物11：3-(5-溴-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮

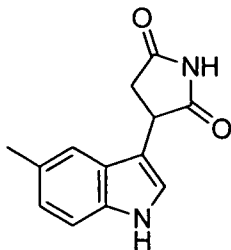


遵循如針對化合物1所概述之一般方法，自5-溴-1*H*-吡咯(500 mg；2.56 mmol)及馬來醯亞胺(666 mg；6.86 mmol)開始，在藉由製備型HPLC純化之後獲得160 mg (21%)黃色固體形式之標題化合物。

$C_{12}H_9BrN_2O_2+H^+$ 之LC-MS  $[M+H]^+$ ：計算值：293.0；實驗值：293.0。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 11.29 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 9.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 18.0, 9.5$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 18.0, 5.5$  Hz, 1H)。

化合物12：3-(5-甲基-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮

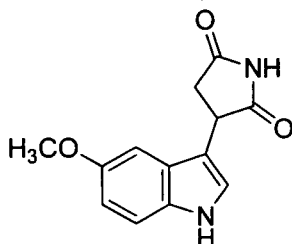


遵循如針對化合物1所概述之一般方法，自5-甲基-1*H*-吡咯(300 mg；2.29 mmol)及馬來醯亞胺(670 mg；6.87 mmol)開始，在MeOH中重結晶之後獲得200 mg (38%)黃色固體形式之標題化合物。

$C_{13}H_{12}N_2O_2+H^+$ 之LC-MS  $[M+H]^+$ ：計算值：229.1；實驗值：229.1。S

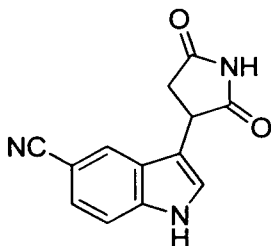
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 11.27 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.25 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J = 9.5, 5.3$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 18.0, 9.5$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 18.0, 5.3$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。

化合物13：3-(5-甲氧基-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



遵循如針對化合物1所概述之一般方法，自5-甲氧基-1*H*-吡咯 (200 mg ; 1.36 mmol)及馬來醯亞胺(407 mg ; 4.19 mmol)開始，在藉由製備型HPLC純化之後獲得170 mg (51%)黃色固體形式之標題化合物。  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$ 之LC-MS  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ：計算值：245.1；實驗值：245.1。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 11.25 (brs, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 2.2$  Hz 1H), 7.26 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J = 9.6, 5.3$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.18 (dd,  $J = 17.9, 9.6$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 17.9, 5.3$  Hz, 1H)。

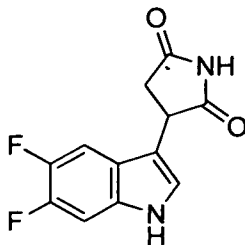
化合物14：3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡咯-5-甲腈



將存於NMP (3 mL)中之3-(5-溴-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮 (化合物11 ; 500 mg ; 1.71 mmol)及CuCN (231 mg ; 2.58 mmol)之混合物在200°C下於微波反應器中攪拌1.5 h。藉由製備型HPLC純化反應混合物以提供110 mg (27%)綠色固體形式之標題化合物。 $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}^+$

之LC-MS  $[M+H]^+$  : 計算值 : 240.1 ; 實驗值 : 240.1 。  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 11.63 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.44 (dd,  $J = 9.5, 5.8$  Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 17.8, 9.5$  Hz, 1H), 2.87 (dd,  $J = 17.8, 5.8$  Hz, 1H) 。

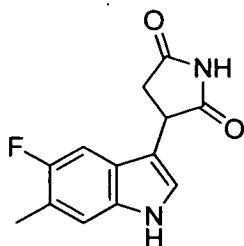
化合物15 : 3-(5,6-二氟-1*H*-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



遵循如針對化合物1所概述之一般方法，自5,6-二氟-1*H*-吡啶(200 mg ; 1.31 mmol)及馬來醯亞胺(380 mg ; 3.91 mmol)開始，在藉由製備型HPLC純化之後獲得15 mg (5%)黃色固體形式之標題化合物。

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ 之LC-MS  $[M+H]^+$  : 計算值 : 251.1 ; 實驗值 : 251.0 。  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 11.27 (brs, 1H), 11.21 (brs, 1H), 7.45 (dd,  $J = 11.5, 8.0$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 11.2, 7.0$  Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 4.34 (dd,  $J = 9.3, 5.6$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 18.0, 9.3$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 18.0, 5.6$  Hz, 1H) 。

化合物16 : 3-(5-氟-6-甲基-1*H*-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



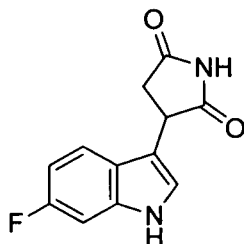
遵循如針對化合物1所概述之一般方法，自5-氟-6-甲基-1*H*-吡啶(1.00 g ; 6.70 mmol)及馬來醯亞胺(2.10 g ; 21.6 mmol)開始，在藉由製備型HPLC純化之後獲得42 mg (0.2%)黃色固體形式之標題化合物。

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ 之LC-MS  $[M+H]^+$  : 計算值 : 247.1 ; 實驗值 : 247.1 。

5

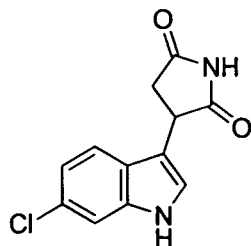
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 11.28 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.31 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J = 9.4, 5.4$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 18.0, 9.4$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 18.0, 5.4$  Hz, 1H), 2.30 (d,  $J = 1.6$  Hz, 3H)。

化合物17：3-(6-氟-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



遵循如針對化合物1所概述之一般方法，自6-氟-1*H*-吡咯(4.00 g ; 29.6 mmol)及馬來醯亞胺(8.80 g ; 90.7 mmol)開始，在藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc = 3/1 - 2/3)純化之後獲得3.0 g (44%)橙色固體形式之標題化合物。C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-H<sup>-</sup>之LC-MS [M-H]<sup>-</sup>：計算值：231.1；實驗值：231.1。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 11.10 (s, 1H), 7.43 (dd,  $J = 8.7, 5.4$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 10.1, 2.3$  Hz, 1H), 6.87 (td,  $J = 9.8, 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 4.34 (dd,  $J = 9.5, 5.4$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 18.0, 9.5$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 18.0, 5.4$  Hz, 1H)。

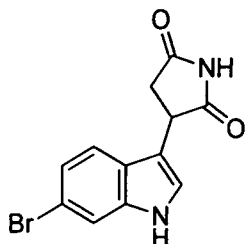
化合物18：3-(6-氯-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



遵循如針對化合物1所概述之一般方法，自6-氯-1*H*-吡咯(0.50 g ; 3.3 mmol)及馬來醯亞胺(0.96 g ; 9.9 mmol)開始，在藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc = 5/1)純化之後獲得100 mg (12%)黃色固體形式之標題化合物。C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-H<sup>-</sup>之LC-MS [M-H]<sup>-</sup>：計算值：247.0；實驗值：

247.0。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm]: 11.27 (brs, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 18.0, 9.5 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 18.0, 5.5 Hz, 1H)。

化合物19：3-(6-溴-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮

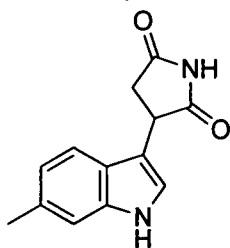


● 遵循如針對化合物1所概述之一般方法，自6-溴-1*H*-吡咯(2.00 g；10.2 mmol)及馬來醯亞胺(2.96 g；30.5 mmol)開始，在藉由製備型HPLC純化之後獲得1.5 g (50%)黃色固體形式之標題化合物。

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>之LC-MS [M+H]<sup>+</sup>：計算值：293.0；實驗值：293.0。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm]: 11.30 (brs, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 18.0, 9.5 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 18.0, 5.4 Hz, 1H)。

● 化合物20：3-(6-甲基-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮

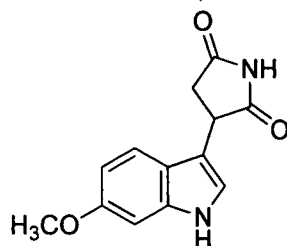


遵循如針對化合物1所概述之一般方法，自6-甲基-1*H*-吡咯(0.20 g；1.52 mmol)及馬來醯亞胺(0.44 g；4.53 mmol)開始，在藉由製備型HPLC純化之後獲得0.22 g (63%)黃色固體形式之標題化合物。

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-H<sup>-</sup>之LC-MS [M-H]<sup>-</sup>：計算值：227.1；實驗值：227.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm]: 10.85 (brs, 2H), 11.18 (s, 1H), 5

7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J = 9.5, 5.3$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 18.0, 9.5$  Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J = 18.0, 5.3$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)。

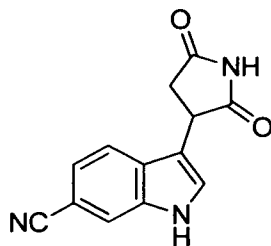
化合物21：3-(6-甲氧基-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮



遵循如針對化合物1所概述之一般方法，自6-甲氧基-1*H*-吡咯 (0.20 g ; 1.36 mmol)及馬來醯亞胺(0.40 g ; 4.12 mmol)開始，在藉由製備型HPLC純化之後獲得80 mg (24%)黃色固體形式之標題化合物。

$C_{13}H_{12}N_2O_3 \cdot H^-$ 之LC-MS  $[M-H]^-$ ：計算值：243.1；實驗值：243.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 11.26 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J = 8.7, 2.2$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 9.5, 5.2$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (dd,  $J = 18.0, 9.5$  Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J = 18.0, 5.2$  Hz, 1H)。

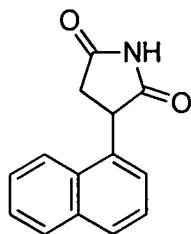
化合物22：3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡咯-6-甲腈



遵循如針對化合物14所概述之一般方法，自3-(6-溴-1*H*-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮(化合物19；0.20 g ; 0.68 mmol)及CuCN (90 mg ; 1.00 mmol)開始，在藉由製備型HPLC純化之後獲得14 mg (8.6%)黃色固體形式之標題化合物。 $C_{13}H_9N_3O_2 \cdot H^+$ 之LC-MS  $[M+H]^+$ ：計算值：240.1；實驗值：240.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 11.63 (brs, 1H), 11.32 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.35 (dd,  $J =$

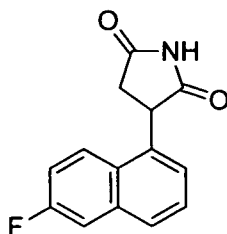
9.5, 5.6 Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J = 17.8, 9.5$  Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 18.0, 9.9$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 17.8, 5.6$  Hz, 1H)。

化合物23：3-(萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮

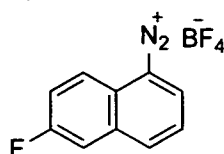


向存於1,4-二噁烷(9 mL)及水(1.4 mL)中之萘-1-基酮酸(0.27 g ; 1.57 mmol)之溶液中添加Et<sub>3</sub>N (0.10 g ; 0.99 mmol)、[RhOH(cod)]<sub>2</sub> (23 mg ; 0.05 mmol)及馬來醯亞胺(100 mg ; 1.03 mmol)。將暗褐色混合物在50°C下加熱2.5 h，冷卻至室溫，並在真空中濃縮。使用H<sub>2</sub>O (10 mL)稀釋殘餘物並使用DCM (20 mL×3)萃取。藉由無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層，過濾，濃縮，並藉由製備型HPLC純化以提供136 mg (59 %)白色固體形式之標題化合物。C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>-H<sup>-</sup>之LC-MS [M-H]<sup>-</sup>：計算值：224.1；實驗值：224.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm]: 11.50 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.89 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J = 9.6, 5.7$  Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J = 18.0, 9.6$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 18.0, 5.7$  Hz, 1H)。

化合物24：3-(6-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮

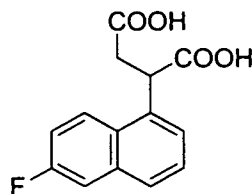


步驟1：6-氟萘-1-重氮四氟硼酸鹽



在0°C下，向存於H<sub>2</sub>O (2 mL)中之6-氟萘-1-胺(500 mg；3.10 mmol)及HBF<sub>4</sub> (40 %；2 mL；12.6 mmol)之溶液中逐滴添加存於H<sub>2</sub>O (0.5 mL)中之NaNO<sub>2</sub> (214 mg；3.10 mmol)之冷溶液。將反應液在室溫下攪拌1 h。藉由過濾收集沈澱物，使用EtOH (5 mL)、Et<sub>2</sub>O (5 mL)洗滌，並在真空下乾燥以提供0.40 g (50%)灰白色固體形式之標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟2：2-(6-氟萘-1-基)琥珀酸



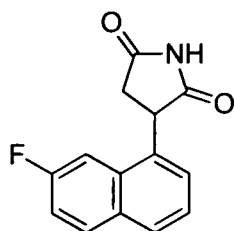
將馬來酸酐(150 mg；1.54 mmol)添加至NaOH水溶液(4 M；0.70 mL；2.8 mmol)中。在0-5°C下，將所得溶液添加至TiCl<sub>3</sub>水溶液(15%；3.2 g；3.11 mmol)中，隨後添加丙酮(2 mL)。去除冷卻浴且經0.7 h緩慢添加6-氟萘-1-重氮四氟硼酸鹽(步驟1：400 mg；1.54 mmol)。將懸浮液在室溫下攪拌1.5 h，濃縮以去除丙酮，並使用Et<sub>2</sub>O (10 mL×3)萃取。使用HCl (1 M)將水層酸化至pH~1並使用EtOAc (10 mL×3)萃取。藉由無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層，過濾，並濃縮以提供190 mg (47%)褐色固體形式之標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>4</sub>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>之LC-MS [M+ NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>：計算值：280.1；實驗值：280.0。

步驟3：

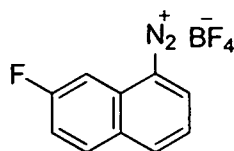
將2-(6-氟萘-1-基)琥珀酸(190 mg；0.72 mmol)及脲(170 mg；2.83 mmol)之混合物在180°C下攪拌1 h。藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc = 1/1)純化反應混合物以得到黃色固體，藉由製備型HPLC進一步純化以提供63 mg (36%)白色固體形式之標題化合物。C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>之LC-MS [M+H]<sup>+</sup>：計算值：244.1；實驗值：243.9。<sup>1</sup>H NMR (300

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 8.08 (dd,  $J = 9.3, 5.6$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 10.2, 2.7$  Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.38 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.95 (dd,  $J = 9.4, 5.6$  Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J = 18.0, 9.4$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 18.0, 5.6$  Hz, 1H)。

化合物25：3-(7-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮

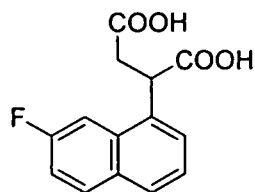


● 步驟1：7-氟萘-1-重氮四氟硼酸鹽



遵循如針對化合物24 -步驟1所概述之一般方法，自7-氟萘-1-胺 (300 mg ; 1.86 mmol)、 $\text{HBF}_4$  (40 % ; 1.5 mL ; 9.4 mmol)、 $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)、存於 $\text{H}_2\text{O}$  (4 mL)中之 $\text{NaNO}_2$  (260 mg ; 3.77 mmol)開始，獲得300 mg (62%)灰白色固體形式之標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。 $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FN}_2^+$ 之LC-MS  $[\text{M}]^+$ ：計算值：173.1；實驗值：173.0。

● 步驟2：2-(7-氟萘-1-基)琥珀酸



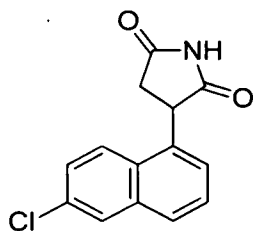
遵循如針對化合物24 -步驟2所概述之一般方法，自馬來酸酐(110 mg ; 1.12 mmol)、 $\text{NaOH}$ 水溶液(4 M ; 0.7 mL ; 2.8 mmol)、 $\text{TiCl}_3$ 水溶液(15% ; 2.36 g ; 2.32 mmol)、丙酮(2 mL)及7-氟萘-1-重氮四氟硼酸鹽(步驟1：300 mg ; 1.15 mmol)開始，獲得200 mg (66%)褐色固體形式之標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

S

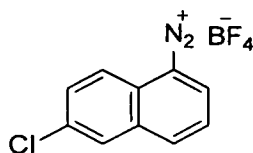
## 步驟3：

遵循如針對化合物24 -步驟3所概述之一般方法，自2-(7-氟萘-1-基)琥珀酸(步驟2；200 mg；0.76 mmol)及脲(180 mg；3.00 mmol)開始，在藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc = 1/1)及製備型HPLC純化之後獲得3.3 mg (1.8%)白色固體形式之標題化合物。C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub>-H<sup>-</sup>之LC-MS [M-H]<sup>-</sup>：計算值：242.1；實驗值：242.0。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ [ppm]: 7.99 (dd, *J* = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 11.1, 2.0 Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 4.88 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 18.2, 9.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 18.2, 5.1 Hz, 1H)。

## 化合物26：3-(6-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮

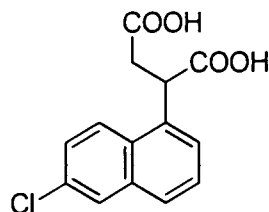


## 步驟1：6-氯萘-1-重氮四氟硼酸鹽



遵循如針對化合物24 -步驟1所概述之一般方法，自6-氯萘-1-胺(1.00 g；5.63 mmol)、HBF<sub>4</sub> (40 %；4 mL；25.2 mmol)、H<sub>2</sub>O (4 mL)及存於H<sub>2</sub>O (1 mL)中之NaNO<sub>2</sub> (390 mg；5.65 mmol)開始，獲得1.50 g (96%)紫色固體形式之標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>2</sub><sup>+</sup>之LC-MS [M]<sup>+</sup>：計算值：189.0；實驗值：188.9。

## 步驟2：2-(6-氯萘-1-基)琥珀酸

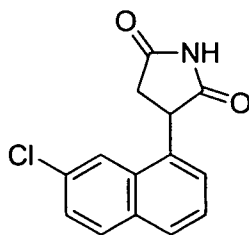


遵循如針對化合物24 -步驟2所概述之一般方法，自馬來酸酐(216 mg ; 2.20 mmol)、NaOH水溶液(4 M ; 6.0 mL ; 24 mmol)、TiCl<sub>3</sub>水溶液(15% ; 4.5 g ; 4.4 mmol)、丙酮(2 mL)及6-氯萘-1-重氮四氟硼酸鹽(步驟1 : 600 mg ; 2.17 mmol)開始，獲得600 mg (99%)黑色固體形式之標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

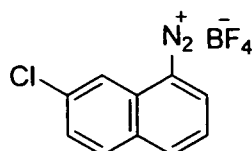
步驟3 :

遵循如針對化合物24 -步驟3所概述之一般方法，自2-(6-氯萘-1-基)琥珀酸(步驟2 ; 600 mg ; 2.15 mmol)及脲(600 mg ; 9.99 mmol)開始，在藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc = 2/1)及製備型HPLC純化之後獲得10 mg (2%)黃色固體形式之標題之化合物。C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>-H<sup>-</sup>之LC-MS [M-H]<sup>-</sup> : 計算值 : 258.0 ; 實驗值 : 257.9。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ [ppm]: 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 9.8, 5.3 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 18.3, 9.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 18.2, 5.3 Hz, 1H)。

化合物27 : 3-(7-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮



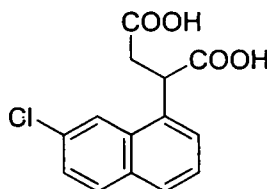
步驟1 : 7-氯萘-1-重氮四氟硼酸鹽



遵循如針對化合物24 -步驟1所概述之一般方法，自7-氯萘-1-胺

(0.45 g ; 2.53 mmol)、 $\text{HBF}_4$  (40 % ; 2.5 mL ; 15.7 mmol)、 $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) 及存於 $\text{H}_2\text{O}$  (4 mL)中之 $\text{NaNO}_2$  (190 mg ; 2.75 mmol)開始，獲得400 mg (57%)灰白色固體形式之標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。 $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_2^+$ 之LC-MS  $[\text{M}]^+$ ：計算值：189.0；實驗值：188.9。

步驟2：2-(7-氯萘-1-基)琥珀酸



遵循如針對化合物24 -步驟2所概述之一般方法，自馬來酸酐(213 mg ; 2.17 mmol)、 $\text{NaOH}$ 水溶液(4 M ; 0.7 mL ; 2.8 mmol)、 $\text{TiCl}_3$ 水溶液(15% ; 4.46 g ; 4.3 mmol)、丙酮(2 mL)及7-氯萘-1-重氮四氟硼酸鹽(步驟1：600 mg ; 2.17 mmol)開始，獲得500 mg (83 %)褐色固體形式之標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟3：

遵循如針對化合物24 -步驟3所概述之一般方法，自2-(7-氯萘-1-基)琥珀酸(步驟2；500 mg ; 1.79 mmol)及脲(430 mg ; 7.16 mmol)開始，在藉由矽膠層析(石油醚/ $\text{EtOAc}$  = 1/1)及製備型HPLC純化之後獲得2.5 mg (0.5%)白色固體形式之標題化合物。 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2+\text{H}^+$ 之LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：計算值：260.0；實驗值：260.0。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  [ppm]: 8.08 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 3H), 4.94 (dd,  $J$  = 9.6, 5.4 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J$  = 18.3, 9.6 Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J$  = 18.3, 5.4 Hz, 1H)。

## II. 生物實例

### II.1.用於IDO1酶活性測定之分析

本發明化合物抑制人類IDO1之酶活性。

為量測人類IDO1之酶活性，反應混合物含有(最終濃度)磷酸鉀緩衝液(50 mM, pH 6.5)、抗壞血酸(10 mM)、亞甲藍(5  $\mu$ M)及人類重組IDO1酶(如Rohrig等人，J Med Chem, 2012, 55, 5270-5290中所闡述製得；最終濃度為5  $\mu$ g/mL)且不含或含有指示濃度之本發明化合物(總體積為112.5  $\mu$ L)。藉由在室溫下添加37.5  $\mu$ L L-Trp (最終濃度為100  $\mu$ M)來引發反應。在室溫下實施反應15分鐘且藉由添加30  $\mu$ L 30% (w/v)三氯乙酸來終止反應。

為將*N*-甲醯基犬尿胺酸轉化成犬尿胺酸，將反應混合物在65°C下培育30 min。然後添加120  $\mu$ L存於乙酸中之2.5% (w/v) 4-(二甲基胺基)-苯甲醛且將混合物在室溫下培育5 min。藉由量測480 nm下之吸光度來測定犬尿胺酸濃度。使用純犬尿胺酸繪製標準曲線。如上所述使用本發明化合物之10個連續濃度量測IDO1活性。使用Prism軟體(GraphPad Software公司)擬合數據。

代表性化合物之生物活性匯總於下表中：

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	0.15
1a	0.21
2	0.12
2a	>50
3	3.0
4	1.8
4a	>50
5	2.1
6	2.2
6a	>50
7	0.49
9	0.29
10	0.62

化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
10a	8.0
11	0.37
12	53
13	53
14	12
15	1.8
16	46
17	3.4
18	2.1
19	0.42
20	54
22	1.7
23	18
24	1.7
25	4.6

在一實施例中，通常期望選擇IC<sub>50</sub>低於5 μM之化合物以用於進一步研究。

#### II.2.A 用於IDO活性測定之細胞分析：hIDO1 P815細胞

本發明化合物抑制可自美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC), Manassas VA]獲得之hIDO1 P815細胞 [(ATCC® TIB-64™), 小家鼠(*Mus musculus*)肥大細胞瘤細胞)]中之人類IDO之活性。

在使用過度表現hIDO1之P815細胞(如Rohrig等人, J Med Chem, 2012, 55, 5270-5290中所闡述製得)在 $2 \times 10^5$ 細胞/孔之濃度下以200 μL之最終體積接種的96孔平底板中實施分析。為測定IDO1活性，將細胞在37°C、5% CO<sub>2</sub>下於補充有2% FBS及2%青黴素(penicillin)/鏈黴素(streptomycin)之IMDM (Invitrogen)中在不同濃度之本發明化合物存在

下培育24小時。

然後將板在1000 rpm下離心5 min，且在圓錐形板中收集100  $\mu$ L上清液，添加30  $\mu$ L TCA 30%且在3000 x g下進一步離心10分鐘。在平底板中收集100  $\mu$ L上清液且添加100  $\mu$ L存於乙酸中之2% (w/v) 4-(二甲基胺基)-苯甲醛並在室溫下培育5 min。藉由量測480 nm下之吸光度來測定犬尿胺酸濃度。使用純犬尿胺酸繪製標準曲線。如上所述使用本發明化合物之10個不同濃度量測IDO1活性。使用Prism軟體(GraphPad Software公司)擬合數據。

代表性化合物之生物活性匯總於下表中：

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	0.094
2	0.009
2a	0.45
3	0.92
4	0.24
4a	3.30
5	0.59
15	0.26
18	0.50

在一實施例中，通常期望選擇IC<sub>50</sub>低於5  $\mu$ M之化合物以用於進一步研究。

## II.2.B 用於IDO1活性測定之細胞分析：HeLa細胞

本發明化合物抑制HeLa細胞[人類腺癌細胞，® CCL-2™]中之人類IDO1之活性。

在使用人類子宮頸癌HeLa細胞系接種且使用IFN $\gamma$ 刺激之96孔平底板中實施分析。

為進行黏附，將HeLa細胞(濃度為5  $\times$  10<sup>3</sup>個細胞/孔)在37°C、5%

S

CO<sub>2</sub>下於補充有10% FBS、2%青黴素/鏈黴素及2mM超麩醯胺酸之EMEM (Lonza)中以200  $\mu$ L之最終體積培育過夜。

為刺激IDO1表現，然後將細胞在37°C、5% CO<sub>2</sub>下於補充有2% FBS、2%青黴素/鏈黴素及2mM超麩醯胺酸及100 ng/mL IFN $\gamma$  (R&D)之EMEM (Lonza)中培育兩天。

為測定IDO1活性，去除培養基，然後將細胞在37°C、5% CO<sub>2</sub>下於補充有2% FBS及2%青黴素/鏈黴素之EMEM (Lonza)中在不同濃度之本發明化合物存在下培育一天。然後在圓錐形板中收集100  $\mu$ L上清液，添加30  $\mu$ L 30% TCA且在3000 x g下離心10分鐘。在平底板中收集100  $\mu$ L上清液且添加100  $\mu$ L存於乙酸中之2% (w/v) 4-(二甲基胺基)-苯甲醛並在室溫下培育5 min。藉由量測480 nm下之吸光度來測定犬尿胺酸濃度。使用純犬尿胺酸繪製標準曲線。使用Prism軟體 (GraphPad Software公司)擬合數據。

代表性化合物之生物活性匯總於下表中：

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	1.0
2	0.77
6	3.4
8	3.6
9	7.0
11	5.9

在一實施例中，通常期望選擇IC<sub>50</sub>低於5  $\mu$ M之化合物以用於進一步研究。

#### II.2.C 用於人類血液中之IDO1活性測定之分析：全血白血球濃縮物

本發明化合物抑制人類全血分析(全血白血球濃縮物)中之人類IDO1之活性。

在自全血供予製造紅血球及血小板濃縮物時以副產物形式獲得

人類全血白血球濃縮物(如 van der Meer 等人, *Vox Sang*, 1999, 76(2), 90-99 中所闡述)。

在含有未稀釋人類全血白血球濃縮物(含有2%青黴素/鏈黴素, 經脂多肽(LPS) (12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )及重組人類 $\gamma$ 干擾素(rhIFN $\gamma$ ) (50  $\text{ng}/\text{mL}$ )刺激18小時以誘導色胺酸至犬尿胺酸之轉化)之96孔平底板中實施分析。在離心之後收集血漿且藉由LC-MS/MS (HPLC管柱Unison™ UK-Phenyl, 75  $\times$  4.6, 3  $\mu\text{m}$ , 流速: 0.8  $\text{mL}/\text{min}$ , 自水+ 0.2%乙酸至甲醇+ 0.1%甲酸之4分鐘梯度, 滯留時間: 2.7  $\text{min}$ ; 來自 AB Sciex 之 API 4000™ MS-MS系統, ESI+模式, 母離子: 209.2, 子離子: 94.1)測定血漿犬尿胺酸含量。

為測定IDO1抑制對犬尿胺酸產生之效應, 以不同濃度共培育本發明化合物。使用Prism軟體(GraphPad Software公司)擬合數據。

代表性化合物之生物活性匯總於下表中(結果係使用來自若干不同供體之血液之結果之平均值):

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) $\pm$ 標準偏差	個別血液供體之數量
1	3.36 $\pm$ 0.51	13
2	3.26 $\pm$ 0.71	15

II.2.D 用於IDO1依賴性T細胞增殖測定之細胞分析: SKOV-3 PBMC 共培養

本發明化合物在SKOV-3 PBMC共培養分析中恢復T細胞增殖。

在使用人類卵巢腺癌SKOV-3細胞系[SKOV-3; SKOV3] (ATCC® HTB-77™)]接種且與使用CD3/CD28珠粒及rhIL-2刺激之人類周邊血單核細胞(PBMC)共培養之96孔平底板中實施分析。

為進行黏附, 將經輻照SKOV-3細胞(濃度為150  $\times$  10<sup>3</sup>個細胞/孔)在37°C、5% CO<sub>2</sub>下於補充有50% FBS、2%青黴素/鏈黴素及2mM超麩

醯胺酸之伊思考夫氏改良杜爾貝可氏培養基 (Iscove's Modified Dulbecco's Medium, IMDM) (Lonza) 以 150  $\mu\text{L}$  之最終體積培育過夜。以 1:1 之比率添加經分離 PBMC (使用 CD3/CD28 珠粒及 rhIL-2 (30U/mL) 刺激)。在共培養 24h 之後，添加  $^3\text{H}$ -胸苷 (1 $\mu\text{Curie}/10 \text{ uL}$ ) 以在 50% 血清存在下過夜培育之後評價增殖 (TopCount 計數器, Perkin Elmer)。

為測定 IDO1 抑制對 T 細胞增殖之恢復之效應，以不同濃度共培育本發明化合物。

化合物 2 在此分析中展示 0.074  $\mu\text{M}$  之  $\text{EC}_{50}$  (三個獨立實驗之平均值)。圖 1 展示增加濃度之化合物 2 對胸苷納入之效應。

### II.3. 健康小鼠中之血液犬尿胺酸含量之活體內抑制

本發明化合物減小健康小鼠血液中之犬尿胺酸之量。

簡言之，使用存於 0.5% 羥丙基甲基纖維素 (HPMC) K4M/0.25% Tween 20 中之一種本發明化合物之懸浮液以不同劑量或使用媒劑對照 (0.5% HPMC K4M/0.25% Tween 20) 藉由口服途徑且藉由管飼 (投藥體積為 5 mL/kg, 10 隻小鼠/組) 治療小鼠。在兩小時之後，收穫血液，製備血漿且藉由 LC-MS-MS (HPLC 管柱 Unison UK-Phenyl, 75  $\times$  4.6, 3  $\mu\text{m}$ , 流速: 0.8 mL/min, 自水 + 0.2% 乙酸至甲醇 + 0.1% 甲酸之 4 分鐘梯度, 滯留時間: 2.7 min; 來自 AB Sciex 之 API4000™ MS-MS 系統, ESI+ 模式, 母離子: 209.2, 子離子: 94.1) 測定所存在犬尿胺酸之量。

化合物 1 在 100 mg/kg 下抑制循環犬尿胺酸 41% ( $p < 0.0001$ ) 且在 200 mg/kg 下抑制 59% ( $p < 0.0001$ ): 參見下表。

	媒劑	化合物1 100 mg/kg	化合物1 200 mg/kg
血漿中之犬尿胺酸濃度(平均值 $\pm$ 平均值之標準誤差)	187.6 $\pm$ 17.8 ng/mL	111.1 $\pm$ 27.0 ng/mL	77.7 $\pm$ 9.2 ng/mL

化合物2在10 mg/kg下抑制循環犬尿胺酸39% ( $p < 0.0001$ )，在30 mg/kg下抑制55% ( $p < 0.0001$ )且在100 mg/kg下抑制68% ( $p < 0.0001$ )：參見下表及圖2。

	媒劑	化合物2 10 mg/kg	化合物2 30 mg/kg	化合物2 100 mg/kg
血漿中之犬尿胺酸濃度(平均值±平均值之標準誤差)	201±15.7 ng/mL	122±3.5 ng/mL	91.0±4.4 ng/mL	64.0±3.8 ng/mL

#### 實例II.4：4T1乳癌同源模型中之活體內效能研究

在乳腺原位植入之Balb/c小鼠之4T1同源腫瘤模型中實施本發明化合物之活體內效能研究。將10萬個4T1乳癌細胞(ATCC® CRL-2539™)原位植入7週齡Balb/c小鼠之乳腺內(第0天)。在腫瘤平均值達到60mm<sup>3</sup>時(介於第7天與第11天之間)，基於腫瘤大小將動物隨機分配至不同治療小組中。每天兩次(大約在9 am及5 pm)自隨機分配之日開始經口投與本發明化合物。將化合物懸浮至Methocel™纖維素醚媒劑中且實施超音波處理，然後使用管飼針經口投與動物。每天投與治療直至研究結束時為止。每週兩次監測所有實驗動物之體重變化。每週兩次藉由卡尺裝置量測腫瘤體積且使用下式計算：腫瘤體積 = 0.5 × (長度×寬度<sup>2</sup>)。在腫瘤體積達到2000 mm<sup>3</sup>之前終止研究。將TGI (腫瘤生長抑制%)測定為  $(1 - \frac{T_x - T_0}{C_x - C_0}) * 100$ 。下表及圖3A展示，化合物1抑制活體內4T1腫瘤生長。

治療	第25天時之平均腫瘤體積(mm <sup>3</sup> )	TGI (腫瘤生長抑制)
媒劑Methocel	736.4	0%
化合物1 100mg/kg，每天兩次	443.7	43.4%

## 實例II.5：使用PancO2胰臟癌同源模型之活體內效能研究

在經皮下植入之C57/B16小鼠之PancO2同源腫瘤模型中實施本發明化合物之活體內效能研究。將500萬個PancO2胰臟癌細胞經皮下植入7週齡C57/B16小鼠中(第0天)。在腫瘤平均值達到60mm<sup>3</sup>時(介於第10天與第12天之間)，基於腫瘤大小將動物隨機分配至不同治療小組中。每天兩次(大約在9 am及5 pm)自隨機分配之日開始經口投與該化合物。將化合物懸浮至Methocel媒劑中且實施超音波處理，然後使用管飼針經口投與動物。每天投與治療直至研究結束時為止。每週監測所有實驗動物之體重變化。每週使用卡尺裝置量測腫瘤體積且使用下式計算：腫瘤體積 = 0.5 × (長度×寬度<sup>2</sup>)。在腫瘤體積達到2000 mm<sup>3</sup>之前終止研究。將TGI (腫瘤生長抑制%)測定為  $(1 - \frac{(Tx - T_0)}{Cx - C_0}) * 100$ 。下表及圖4展示，化合物1抑制活體內PancO2腫瘤生長。

治療	第42天時之平均腫瘤體積(mm <sup>3</sup> )	TGI (腫瘤生長抑制)
媒劑Methocel	598.2	0%
化合物1 200mg/kg，每 天兩次	457.0	26.2%

在相同條件下實施之單獨研究中，研究化合物2 (100 mg/kg，每天兩次)。自隨機分配之日開始每天兩次(相隔8小時)經口投與Methocel媒劑或100mg/kg化合物2。將化合物2再懸浮至Methocel媒劑中且實施超音波處理，然後使用管飼針經口投與動物。每天投與治療直至研究結束時為止。每週使用卡尺裝置量測腫瘤體積且使用下式計算：腫瘤體積 = 0.5 × (長度×寬度<sup>2</sup>)。在腫瘤大小達到400mm<sup>3</sup>時，小鼠可視為死亡。下表展示，化合物2抑制活體內PancO2腫瘤生長。SEM係指標準量測誤差。

治療	第55天時之平均腫瘤體積 (mm <sup>3</sup> ) +/- SEM	TGI +/- SEM (腫瘤生長抑制)
媒劑Methocel®	677.6 +/- 39.2	0%
化合物 2 - 100 mg/kg, 每天兩次	586.6 +/- 48.4	16.8% +/- 8.2

#### 實例II.6：4T1腫瘤組織中之色胺酸降解之抑制之活體內效能研究

本發明化合物能夠降低小鼠腫瘤(例如在乳腺中原位植入之Balb/c小鼠之4T1同源腫瘤)內之犬尿胺酸濃度。將10萬個4T1乳癌細胞原位植入7週齡Balb/c小鼠之乳腺內(第0天)。在腫瘤平均值達到60mm<sup>3</sup>時(第6天)，基於腫瘤大小將動物隨機分配至不同治療小組中(n=10隻/組)。自第6天至第26天使用Methocel媒劑治療動物直至腫瘤達到介於1500 mm<sup>3</sup>與2000 mm<sup>3</sup>之間之大小為止。將化合物1懸浮至Methocel媒劑中且實施超音波處理，然後使用管飼針經口投與動物。在第26天及第27天每天兩次(大約在9 am及5 pm)經口投與Methocel媒劑或200mg/kg化合物1。第二天早上，投與治療且在投與化合物1之後4h將小鼠處死。取出腫瘤，稱重且在乾冰上冷凍。藉由LC/MS-MS分析腫瘤之犬尿胺酸濃度。化合物1將犬尿胺酸濃度減小47% (p<0.0001)：參見下表及圖5。

治療	犬尿胺酸濃度(ng/g腫瘤) 平均值± SEM
媒劑Methocel	787.5 ± 46.2
化合物 1 , 200mg/kg	417.2 ± 55.7

#### 實例II.7：CT26腫瘤組織中之色胺酸降解之抑制之活體內效能研究

A. 本發明化合物能夠降低小鼠腫瘤內之犬尿胺酸濃度。

在本發明研究中，將CT26同源腫瘤經皮下植入Balb-c小鼠中。更特定而言，將50萬(500,000)個CT26結腸癌細胞[CT26.WT，可自

ATCC® CRL-2628™獲得]經皮下植入7週齡Balb/c小鼠中(第0天)。在腫瘤平均值達到150mm<sup>3</sup>時(第11天)，基於腫瘤大小將動物隨機分配至不同治療小組中(n=10隻/組)。將化合物1懸浮至Methocel™ (甲基纖維素)媒劑中且實施超音波處理，然後使用管飼針經口投與動物。在腫瘤達到介於1500 mm<sup>3</sup>與2000 mm<sup>3</sup>之間之大小後，立即每天兩次(大約在9 am及5 pm)以200 mg/kg經2天向小鼠經口投與Methocel媒劑或化合物1。第二天早上，投與治療且在投與化合物1之後2h將小鼠處死。取出腫瘤，稱重且在乾冰上冷凍。藉由LC/MS-MS分析腫瘤之犬尿胺酸濃度。

化合物1將犬尿胺酸濃度減小59% (p<0.0001)：參見下表及圖6。

治療	犬尿胺酸濃度(ng/g腫瘤) 平均值± SEM
媒劑Methocel	2124 ± 272
化合物1， 200mg/kg	876 ± 68

#### B. 化合物1抑制活體內腫瘤生長。

在單獨研究中，在結腸同源小鼠腫瘤模型CT26中使用各種不同治療方案測試IDO-1抑制之抗腫瘤效能。該模型基本上如上文所闡述，只是在第0天將1 × 10<sup>6</sup>個存於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中之細胞經皮下植入8週齡Balb/c雌性小鼠(每組10隻)之側腹中。基於自開始治療第9天之腫瘤大小，將小鼠隨機分配至治療組(100 mg/kg每天兩次、200 mg/kg每天兩次或600 mg/kg每天兩次)中。結果展示於下表及圖7中。

組	劑量 mg/kg	時間表	TGI% (D15)	TGI% (D17)	TGI% (D20)	N
媒劑	-	每天兩次	-	-	-	10
化合物1	100	每天兩次	29	33	20	10

化合物1	200	每天兩次	38	41	34	10
化合物1	600	每天兩次	36	51	38	10

在最高劑量600 mg/kg (每天兩次)下，具有高達51%之顯著腫瘤生長抑制(TGI)。在較低劑量100 mg/kg及200 mg/kg (每天兩次)下，基於腫瘤量測組平均值之TGI略低且由此指示劑量比例性。

本說明書中所引用之所有公開案及優先權申請案(包含2014年5月15日提出申請之美國臨時專利申請案第61/996,976號)皆以引用方式併入本文中。儘管已參照特定實施例闡述本發明，但應瞭解，可作出修改，此並不背離本發明精神。該等修改意欲屬隨附申請專利範圍之範圍。

#### 【符號說明】

無



該式I'化合物。

9. 如請求項1之醫藥組合物，其中該式I'化合物係選自由以下組成之群：

- (a) (-)-(R)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (b) (-)-(R)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (c) (-)-(R)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (d) (R)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；及
- (e) (R)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮，

或(a)至(e)中之任一者之醫藥上可接受之鹽。

10. 如請求項1之醫藥組合物，其包括式I'化合物及式I''化合物之外消旋混合物，其中該外消旋物係選自由以下組成之群：

- (i) 3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (ii) 3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (iii) 3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (iv) 3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (v) 3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (vi) 3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (vii) 3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (viii) 3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (ix) 3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1H-吡啶-5-甲脞；
- (x) 3-(5,6-二氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (xi) 3-(5-氟-6-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (xii) 3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (xiii) 3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (xiv) 3-(6-溴-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
- (xv) 3-(6-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(xvi) 3-(6-甲氧基-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(xvii) 3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1H-吡咯-6-甲腈；

(xviii) 3-(萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(xix) 3-(6-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(xx) 3-(7-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(xxii) 3-(6-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；及

(xxiii) 3-(7-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮。

11. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該式I'化合物之至少一個氫原子、該式I''化合物之一個氫原子或該式I'化合物及該式I''化合物二者中之氫原子經氘原子代替。

12. 如請求項11之醫藥組合物，其中該式I''化合物係選自由以下組成之群：

(a'') (S)-3-(5-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(b'') (S)-3-(1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(c'') (S)-3-(5-氯-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(d'') (S)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；及

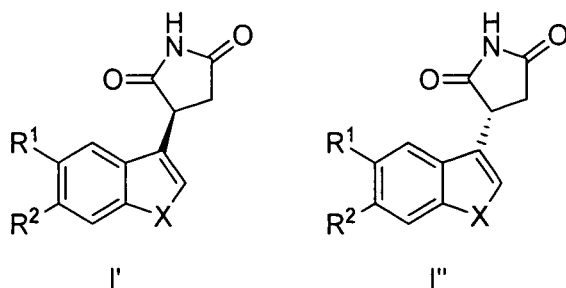
(e'') (S)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮，或其醫藥上可接受之鹽。

13. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該化合物係游離鹼。

14. 如請求項1或2之醫藥組合物，其係鹽。

15. 如請求項14之醫藥組合物，其中該鹽係選自由以下組成之群：  
鋁鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、鉀鹽、鈉鹽或鋅鹽。

16. 一種式I'或I''之化合物，



或其醫藥上可接受之鹽，其中

X代表-NH-或-CQ<sup>2</sup>=CQ<sup>3</sup>-；

Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或C1至C6烷基；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地代表H、鹵基、氰基、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基。

17. 如請求項16之化合物，其中Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或甲基。
18. 如請求項16或17之化合物，其中Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自代表H。
19. 如請求項16或17之化合物，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地代表H或鹵基。
20. 如請求項16或17之化合物，其中該式I'化合物或該式I''化合物之至少一個氫原子經氬原子代替。
21. 如請求項16之化合物，其中該式I'化合物係選自由以下組成之群：
  - (a) (-)-(R)-3-(5-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
  - (b) (-)-(R)-3-(1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
  - (c) (-)-(R)-3-(5-氯-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；
  - (d) (R)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；及
  - (e) (R)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮，
 或(a)至(e)中之任一者之醫藥上可接受之鹽。
22. 如請求項16之化合物，其中該式I''化合物係選自由以下組成之群：
  - (a'') (S)-3-(5-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(b'') (S)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(c'') (S)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(d'') (S)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；及

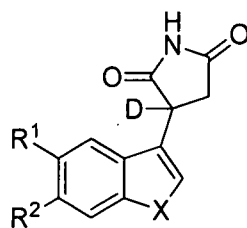
(e'') (S)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮，

或(a)至(e)中之任一者之醫藥上可接受之鹽。

23. 如請求項16或17之化合物，其係游離鹼。

24. 如請求項16或17之化合物，其係鹽。

25. 一種具有式Ia'之氘化化合物，



Ia'

或其醫藥上可接受之對映異構體或鹽，其中：

X代表-NH-或-CQ<sup>2</sup>=CQ<sup>3</sup>-；

Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或C1至C6烷基；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地代表H、鹵基、氰基、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基。

26. 如請求項25之氘化化合物，其中Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或甲基。

27. 如請求項25或26之氘化化合物，其中Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自代表H。

28. 如請求項25或26之氘化化合物，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地代表H或鹵基。

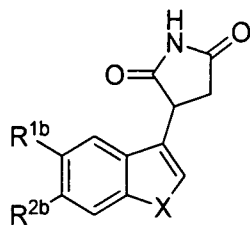
29. 如請求項25之氘化化合物，其中該化合物或其對映異構體係選自以下群：

(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(-)-(R)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(+)-(S)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(-)-(R)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(+)-(S)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(-)-(R)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(+)-(S)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(R)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(S)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(R)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(S)-(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-溴-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(5,6-二氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氟-6-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-溴-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
(3-<sup>2</sup>H)-3-(2,5-二側氧基吡咯啉-3-基)-1H-吡啶-6-甲腈；

(3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 (3-<sup>2</sup>H)-3-(7-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；  
 (3-<sup>2</sup>H)-3-(6-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；及  
 (3-<sup>2</sup>H)-3-(7-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮，  
 或其醫藥上可接受之鹽。

30. 如請求項25之氘化化合物，其中該化合物係(3-<sup>2</sup>H)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮。
31. 如請求項25或26之氘化化合物，其係游離鹼。
32. 如請求項25或26之氘化化合物，其係醫藥上可接受之鹽。
33. 一種式Ib化合物，



Ib

或其醫藥上可接受之對映異構體或鹽，其中：

X代表-CQ<sup>2</sup>=CQ<sup>3</sup>-；

Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或C1至C6烷基；

R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>各自獨立地代表H、鹵基、氰基、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基；

其中R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>並不皆為H。

34. 如請求項33之化合物，其中Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或甲基。
35. 如請求項33或34之化合物，其中Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自代表H。
36. 如請求項33或34之化合物，其中R<sup>1b</sup>及R<sup>2b</sup>獨立地係H或鹵基。
37. 一種化合物，其選自由以下組成之群：

(a) 3-(6-氯-5-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(b) (*R*)-3-(6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(c) 3-(6-溴-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮；及

(d) (*R*)-3-(6-溴-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)吡咯啉-2,5-二酮，

或其醫藥上可接受之鹽。

38. 如請求項33之化合物，其選自由以下組成之群：

(e) 3-(6-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(f) 3-(7-氟萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；

(g) 3-(6-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮；及

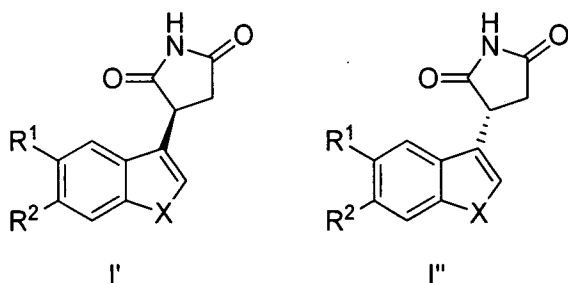
(h) 3-(7-氯萘-1-基)吡咯啉-2,5-二酮，

或其醫藥上可接受之鹽。

39. 如請求項33或34之化合物，其係游離鹼。

40. 如請求項33或34之化合物，其係鹽。

41. 一種醫藥，其包括式I'化合物、式I''化合物或其混合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X代表-NH-或-CQ<sup>2</sup>=CQ<sup>3</sup>-；

Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或C1至C6烷基；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地代表H、鹵基、氰基、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基，其中該化合物係經氘化或未經氘化。

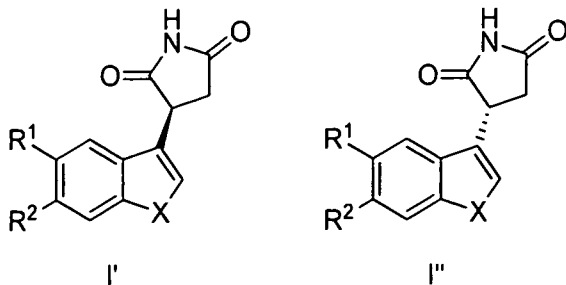
42. 如請求項41之醫藥，其中Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或甲基。

43. 如請求項41或42之醫藥，其中Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自代表H。

44. 如請求項41或42之醫藥，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地代表H或鹵基。

45. 一種下式I'化合物、式I''化合物、其混合物或其醫藥上可接受之

鹽之用途，



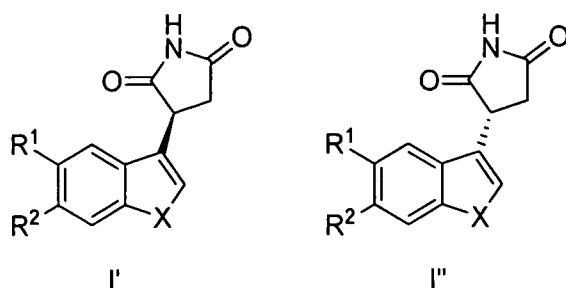
其係用於製造用於治療及/或預防癌症及子宮內膜異位之藥物，其中：

X代表-NH-或-CQ<sup>2</sup>=CQ<sup>3</sup>-；

Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或C1至C6烷基；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地代表H、鹵基、氰基、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基，其中該化合物係經氘化或未經氘化。

46. 如請求項45之用途，其中Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或甲基。
47. 如請求項45或46之用途，其中Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自代表H。
48. 如請求項45或46之用途，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地代表H或鹵基。
49. 如請求項45或46之用途，其中該癌症係選自惡性黑素瘤、急性骨髓性白血病、胰臟癌、結腸直腸癌、前列腺癌、子宮頸癌、腦癌、子宮內膜癌及卵巢癌。
50. 一種下式I'化合物、式I''化合物、其混合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，



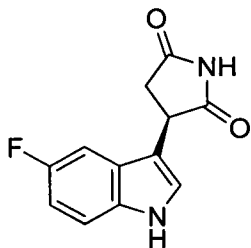
其係用於製造用於抑制IDO1之藥物，其中：

X代表-NH-或-CQ<sup>2</sup>=CQ<sup>3</sup>-；

Q<sup>2</sup>及Q<sup>3</sup>各自獨立地代表H或C1至C6烷基；

$R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H、鹵基、氰基、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基，其中該化合物係經氘化或未經氘化。

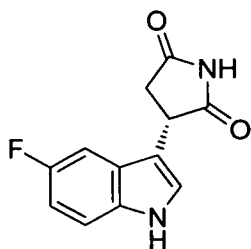
51. 如請求項50之用途，其中 $Q^2$ 及 $Q^3$ 各自獨立地代表H或甲基。
52. 如請求項50或51之用途，其中 $Q^2$ 及 $Q^3$ 各自代表H。
53. 如請求項50或51之用途，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地代表H或鹵基。
54. 一種化合物，其具有式II'結構：



II' ,

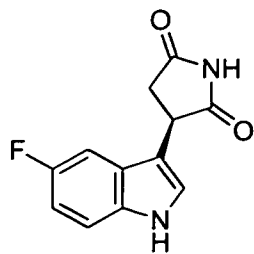
或其醫藥上可接受之鹽。

55. 如請求項54之化合物，其中該化合物係游離鹼。
56. 一種化合物，其具有式II''結構：

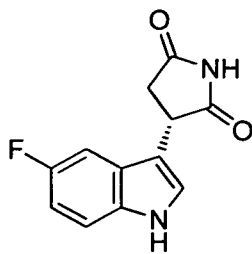


II'' 或其醫藥上可接受之鹽。

57. 如請求項56之化合物，其中該化合物係游離鹼。
58. 一種醫藥組合物，其包括如請求項54之化合物及醫藥上可接受之載劑。
59. 一種醫藥組合物，其包括如請求項56之化合物及醫藥上可接受之載劑。
60. 一種醫藥組合物，其包括下式II'及式II''之化合物之混合物：



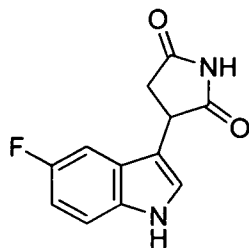
II'



II''

或其醫藥上可接受之鹽。

61. 如請求項60之醫藥組合物，其中該式II'化合物及該式II''化合物係以約1:1比率之莫耳比率存在。
62. 如請求項60之醫藥組合物，其中該式II'化合物係以至少75 mol%之量存在。
63. 如請求項60之醫藥組合物，其中該式II'化合物係以至少90 mol%之量存在。
64. 一種醫藥組合物，其包括以下結構之化合物：



II

，或其醫藥上可接受之鹽或其氫化形式及醫藥上可接受之載劑。

65. 如請求項64之組合物，其中該式II化合物係呈游離鹼形式。

圖式

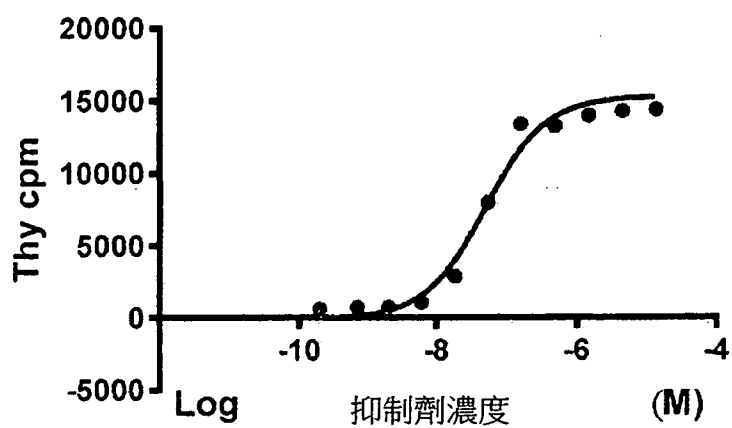


圖 1

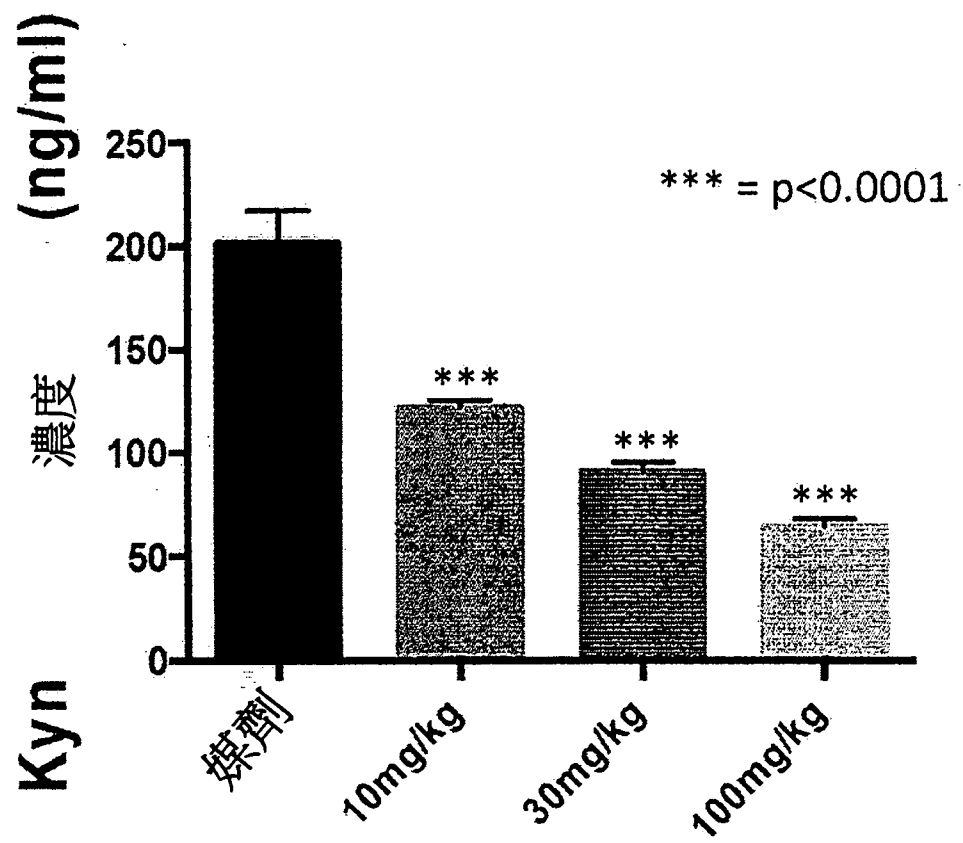


圖 2

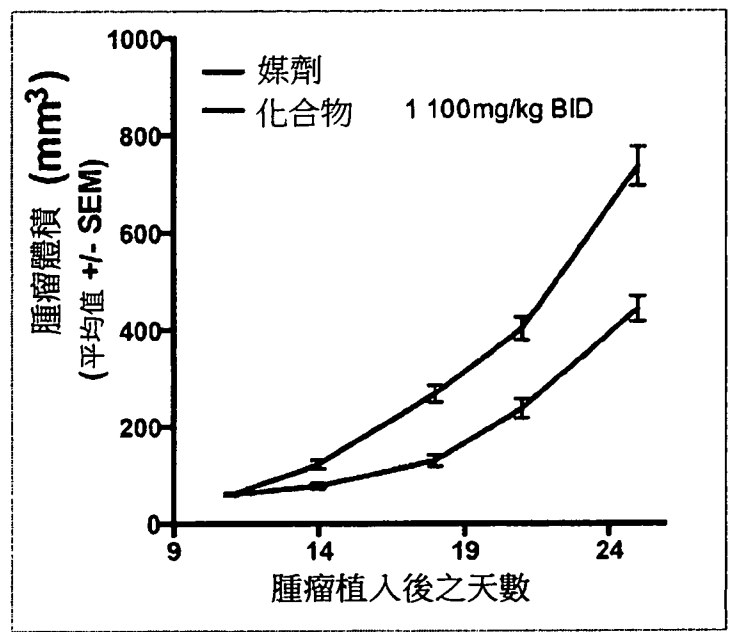


圖 3

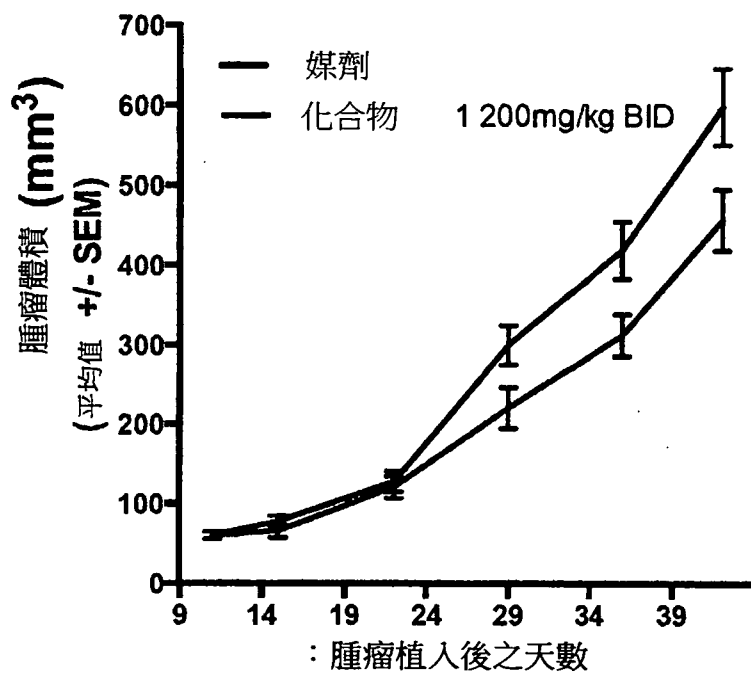


圖 4

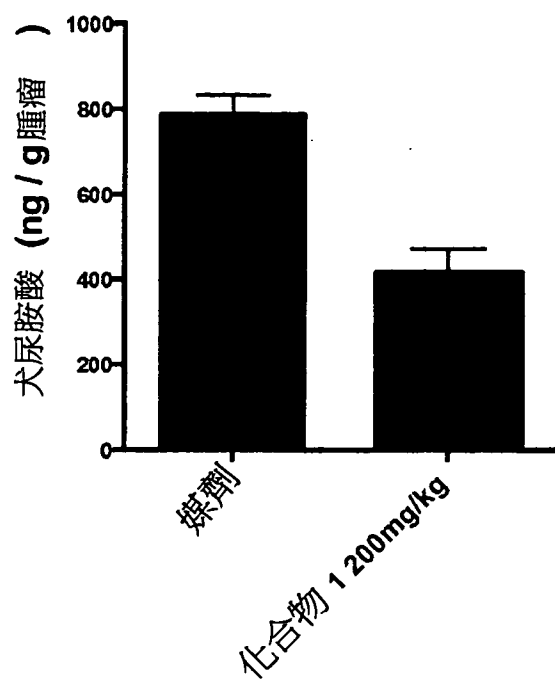


圖 5

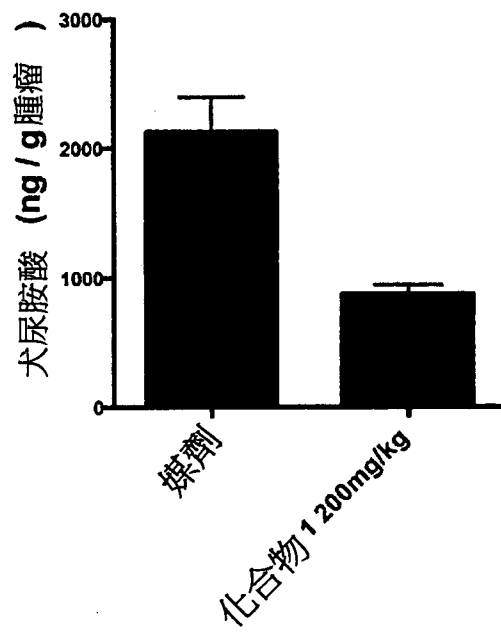


圖 6

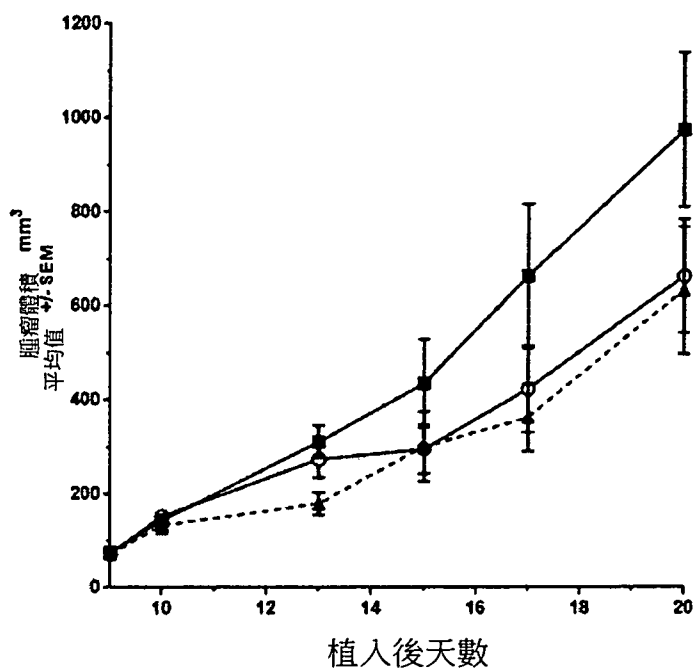


圖 7