



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I565709 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：101125905

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 18 日

(51)Int. Cl. : *C07D513/04 (2006.01)* *A61K31/4725 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61K31/519 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/07/19 美國 61/509,441
 2012/04/10 美國 61/622,251

(71)申請人：英菲尼提製藥股份有限公司 (美國) INFINITY PHARMACEUTICALS, INC. (US)
 美國

(72)發明人：卡司頭 阿福多 C CASTRO, ALFREDO C. (US)；伊凡絲 凱瑟林納 A EVANS, CATHERINE A. (US)；麗絲卡爾畢 安德 LESCARBEAU, ANDRE (US)；盧陶 LIU, TAO (US)；山德爾 丹尼爾 A SNYDER, DANIEL A. (US)；亭博利 馬丁 R TREMBLAY, MARTIN R. (US)；任平達 REN, PINGDA (CN)；盧益 LIU, YI (US)；李連生 LI, LIANSHENG (CN)；程 卡特林納 CHAN, KATRINA (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2011/0046165A1

WO 2011/008302A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：58 項 圖式數：0 共 356 頁

(54)名稱

雜環化合物及其用途

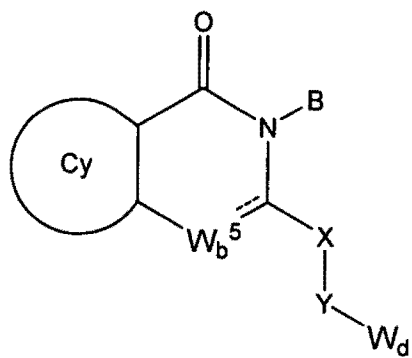
HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND USES THEREOF

(57)摘要

本文描述調節激酶活性(包括 PI3 激酶活性)之化合物及醫藥組合物，及治療與激酶活性(包括 PI3 激酶活性)相關之疾病及病狀的化合物、醫藥組合物及方法。

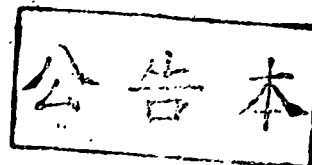
Compounds and pharmaceutical compositions that modulate kinase activity, including PI3 kinase activity, and compounds, pharmaceutical compositions, and methods of treatment of diseases and conditions associated with kinase activity, including PI3 kinase activity, are described herein.

特徵化學式：



式 (I)

發明專利說明書



(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101125905

※申請日：101.7.18

※IPC 分類：

C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

雜環化合物及其用途

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND USES THEREOF

二、中文發明摘要：

本文描述調節激酶活性(包括PI3激酶活性)之化合物及醫藥組合物，及治療與激酶活性(包括PI3激酶活性)相關之疾病及病狀的化合物、醫藥組合物及方法。

三、英文發明摘要：

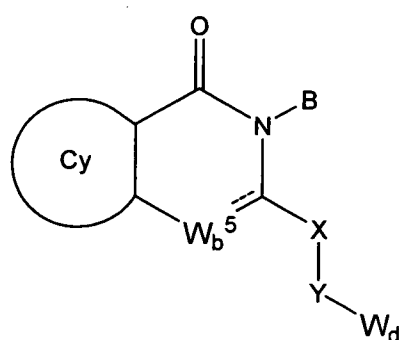
Compounds and pharmaceutical compositions that modulate kinase activity, including PI3 kinase activity, and compounds, pharmaceutical compositions, and methods of treatment of diseases and conditions associated with kinase activity, including PI3 kinase activity, are described herein.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 (I)

六、發明說明：

本申請案主張2011年7月19日申請之美國臨時申請案第61/509,441號及2012年4月10日申請之美國臨時申請案第61/622,251號的優先權，該等案之全文以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

細胞活性可由刺激或抑制細胞內事件之外部信號來調控。刺激性或抑制性信號傳輸至細胞中且在細胞內部引發細胞內反應之過程稱作信號轉導。在過去數十年，已闡明信號轉導事件之級聯，且發現其在多種生物反應中起核心作用。已發現，信號轉導路徑之多種組分中之缺陷造成眾多疾病，包括多種形式之癌症、發炎病症、代謝病症、血管疾病及神經元疾病 (Gaestel 等人, *Current Medicinal Chemistry* (2007) 14:2214-2234)。

激酶代表一類重要的信號傳導分子。激酶一般可分為蛋白激酶及脂質激酶，且某些激酶展現雙重特異性。蛋白激酶為使其他蛋白質及/或其自身磷酸化(亦即自體磷酸化)之酶。蛋白激酶一般可基於其受質利用而分為三大組：主要在酪胺酸殘基上使受質(例如 erb2、PDGF 受體、EGF 受體、VEGF 受體、src、abl)磷酸化之酪胺酸激酶、主要在絲胺酸及/或蘇胺酸殘基上使受質(例如 mTorC1、mTorC2、ATM、ATR、DNA-PK、Akt)磷酸化之絲胺酸/蘇胺酸激酶，及在酪胺酸、絲胺酸及/或蘇胺酸殘基上使受質磷酸化之雙重特異性激酶。

脂質激酶為催化脂質磷酸化之酶。此等酶及所產生之磷酸化脂質及源自脂質之生物活性有機分子在許多不同生理過程中起作用，包括細胞增殖、遷移、黏附及分化。某些脂質激酶與膜締合，且其催化細胞膜中所含或與細胞膜締合之脂質的磷酸化。該等酶之實例包括磷酸肌醇激酶(例如PI3激酶、PI4激酶)、二醯基甘油激酶及神經鞘胺醇激酶。

磷酸肌醇3激酶(PI3K)信號傳導路徑為人類癌症中突變程度最高之系統之一。PI3K信號傳導亦為人類許多其他疾病中之關鍵因素。PI3K信號傳導涉及於許多疾病病況中，包括過敏性接觸性皮炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性腸病、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、多發性硬化症、哮喘、與糖尿病併發症相關之病症，及心血管系統之發炎性併發症，諸如急性冠狀動脈症候群。

PI3K為使磷脂醯肌醇或磷酸肌醇上之3'-OH基團磷酸化之獨特且保守之細胞內脂質激酶家族的成員。PI3K家族包含15種具有不同受質特異性、表現型式及調控模式之激酶。第I類PI3K(p110 α 、p110 β 、p110 δ 及p110 γ)通常由酪氨酸激酶或G蛋白偶合受體活化以產生PIP3，PIP3嚙合下游效應子(諸如Akt/PDK1路徑中之下游效應子)、mTOR、Tec家族激酶及Rho家族GTP酶。第II類及第III類PI3K經由合成PI(3)P及PI(3,4)P2而在細胞內運輸中起關鍵作用。PI3K為控制細胞生長(mTORC1)或監控基因組完整性(ATM、ATR、DNA-PK及hSmg-1)之蛋白激酶。

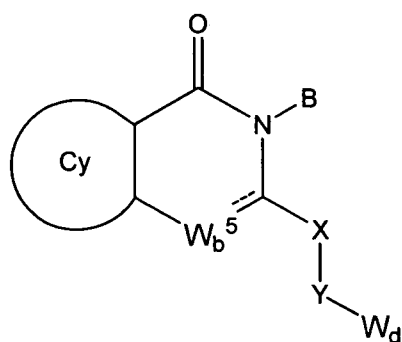
第I類PI3K之 δ 同功異型物尤其牽涉於許多疾病及生物過程中。PI3K- δ 主要表現於造血細胞中，包括白血球，諸如T細胞、樹突狀細胞、嗜中性白血球、肥大細胞、B細胞及巨噬細胞。PI3K- δ 不可或缺地涉及於哺乳動物免疫系統功能中，諸如T細胞功能、B細胞活化、肥大細胞活化、樹突狀細胞功能及嗜中性白血球活性。由於PI3K- δ 在免疫系統功能中起到不可或缺之作用，故PI3K- δ 亦涉及於與不合需要之免疫反應相關之許多疾病中，諸如過敏反應、發炎疾病、發炎介導之血管生成、類風濕性關節炎及自體免疫疾病(諸如狼瘡)、哮喘、肺氣腫及其他呼吸疾病。涉及於免疫系統功能中之其他第I類PI3K包括PI3K- γ ，其在白血球信號傳導中起作用，且已牽涉於炎症、類風濕性關節炎及自體免疫疾病(諸如狼瘡)中。

不同於PI3K- δ ，第I類PI3K之 β 同功異型物似乎廣泛表現。PI3K- β 已主要牽涉於多種類型之癌症中，包括PTEN陰性癌症(Edgar等人, *Cancer Research* (2010) 70(3):1164-1172)；及過度表現HER2之癌症，諸如乳癌及卵巢癌。

【發明內容】

本文描述能夠選擇性地抑制第I類PI3K之某些同功異型物，而不會實質上影響相同種類之其他同功異型物之活性的化合物。舉例而言，揭示能夠選擇性地抑制PI3K- δ 及/或PI3K- γ ，但不會實質上影響PI3K- β 之活性的抑制劑之非限制性實例。該等抑制劑可有效改善與PI3K- δ/γ 活性相關之疾病病狀。

在第一態樣中，本文提供式(I)化合物：



式(I)

或其對映異構體、對映異構體之混合物、或兩種或兩種以上非對映異構體之混合物，或其醫藥學上可接受之形式，其中

Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基或雜芳基；

W_b^5 為 CR^8 、 CHR^8 或N；

其中當 W_b^5 為N時，X或Y中不超過一者不存在；

R^8 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

B為烷基、胺基、雜烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基或雜芳基，各者經出現0-4次之 R^2 取代；

各 R^2 獨立地為烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基或碳酸根；

X不存在或為 $-(CH(R^9))_z-$ ；

Y為不存在、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-N(R⁹)-、
-C(=O)-(CHR⁹)_z-、-C(=O)-、-N(R⁹)-C(=O)-或-N(R⁹)-C(=O)NH-
、-N(R⁹)C(R⁹)₂-或-C(=O)-N(R⁹)-(CHR⁹)_z；

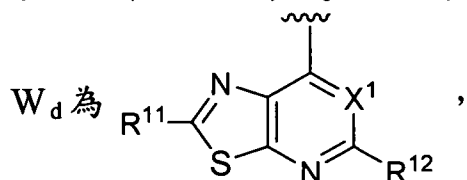
各z獨立地為1、2、3或4之整數；

R³為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、鹵烷基、雜
烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、亞磺醯
基、磺醯基、亞碲基、碲基、磺醯胺基、鹵基、氰基、芳
基、雜芳基、羥基、硝基或-C(=O)R¹⁷；其中各上述取代
基可經0、1、2或3個R¹³取代；

R¹⁷為氫、羥基或雜環基；

各R⁵獨立地為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、烷
氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、
氰基、羥基或硝基；

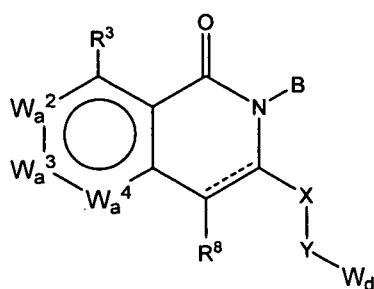
各R⁹獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環基或雜烷基；且



其中X¹為N或CR¹⁰；且

各R¹⁰、R¹¹、R¹²及R¹³獨立地為氫、烷基、雜烷基、烯
基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、
雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、醯胺基、胺基、醯
基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥
基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根、側氧基(oxo)或
NR'R''，其中R'及R''與氮一起形成環狀部分。

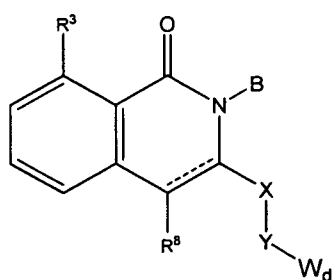
在一些實施例中，式(I)化合物具有式(XV)之結構：



式(XV)，

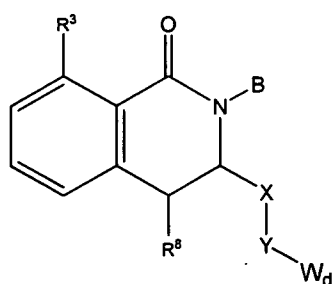
其中 W_a^2 為 CH、 CR^5 或 N； W_a^3 為 CH、 CR^5 或 N；且 W_a^4 為 CH、 CR^5 或 N。

舉例而言，式(XV)化合物可具有式(II)之結構：

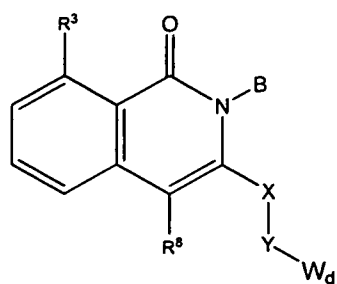


式(II)。

舉例而言，式(II)化合物可具有式(IIa)或式(IIb)之結構：

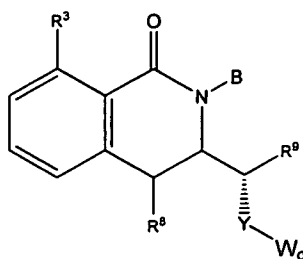


式(IIa)，或

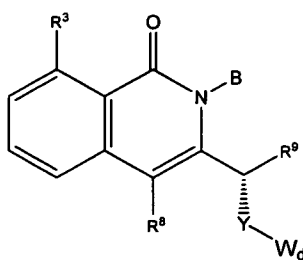


式 (IIb)。

在其他實施例中，式(II)化合物具有式(IIIa)或式(IIIb)之結構：

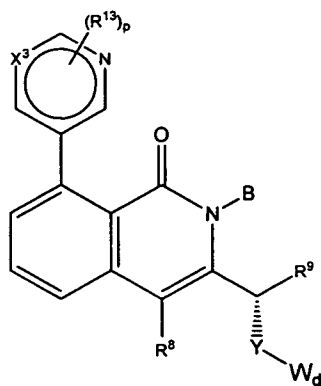


式 (IIIa)，或



式 (IIIb)。

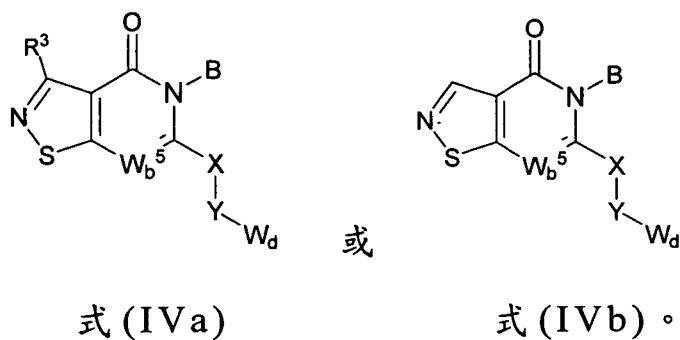
在一些實施例中，式(I)化合物具有式(IIIb-1)之結構：



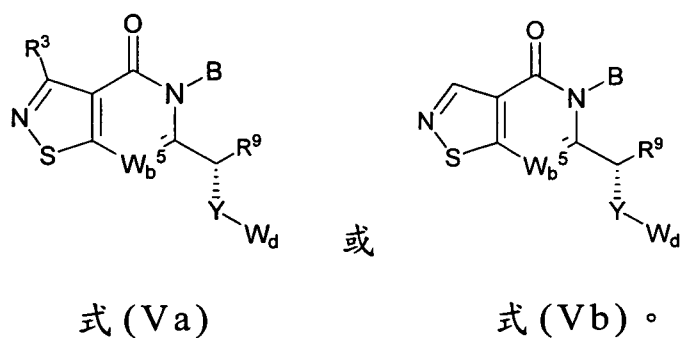
式 (IIIb-1)，

其中 X^3 為 CR^{13} 或 N；且 p 為 0、1、2 或 3。

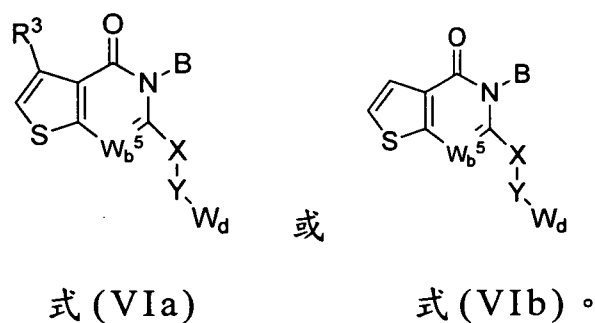
舉例而言，式(I)化合物具有式(IVa)或式(IVb)之結構：



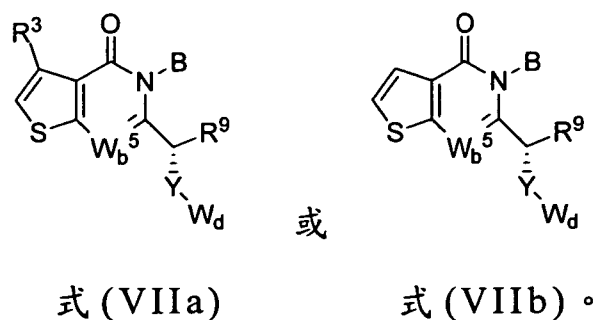
在一些實施例中，式(IVa)或式(IVb)化合物具有式(Va)或式(Vb)之結構：



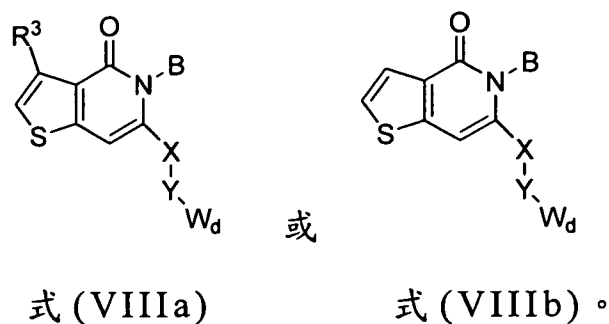
在其他實施例中，式(I)化合物具有式(VIa)或式(VIb)之結構：



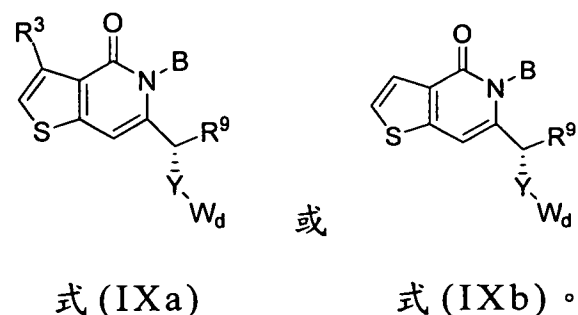
在其他實施例中，式(VIa)或式(VIb)化合物具有式(VIIa)或式(VIIb)之結構：



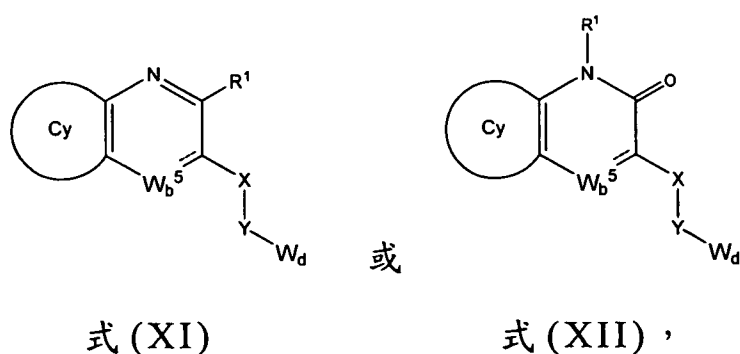
在一些實施例中，式(VIIa)或式(VIIb)化合物具有式(VIIIa)或式(VIIIb)之結構：



在一些實施例中，式(VIIIa)或式(VIIIb)化合物具有式(IXa)或式(IXb)之結構：



在另一態樣中，本文提供式(XI)或式(XII)化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、或兩種或兩種以上非對映異構體之混合物，或其醫藥學上可接受之形式，其中：

W_b^5 為 N、 CHR^8 或 CR^8 ；

R^8 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、烷氧

基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基或雜芳基；

R^1 為 $-(L)-R^{1'}$ ；

L為一鍵、 $-S-$ 、 $-N(R^{15})-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-O-$ ；

$R^{1'}$ 為氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、烷氧基羰基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根、經取代之氮、或 $NR'R''$ ，其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分；

各 R^{15} 獨立地為氫、烷基、環烷基或雜烷基；

R^3 為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、氰烷基、雜烷基、烷氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、雜芳基、芳基、羥基或硝基；其中各上述取代基可經0、1、2或3個 R^{13} 取代；

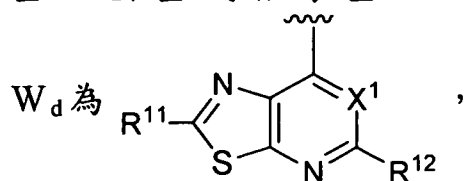
各 R^5 獨立地為烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、烷氧基羰基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根或 $NR'R''$ ，其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分；

X不存在或為 $-(CH(R^{16}))_z$ ；

Y 為不存在、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-N(R¹⁶)-、-C(=O)-(CHR¹⁶)_z-、-C(=O)-、-N(R¹⁶)-C(=O)- 或 -N(R¹⁶)-C(=O)NH-、-N(R¹⁶)C(R¹⁶)₂- 或 -C(=O)-N(R¹⁶)-(CHR¹⁶)_z-；

各 z 為 1、2、3 或 4 之整數；

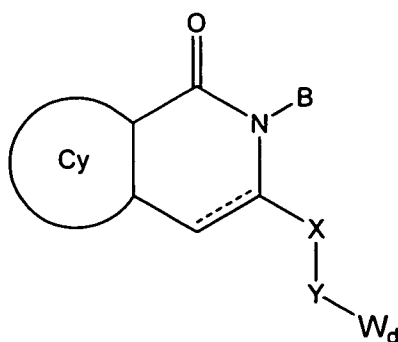
各 R¹⁶ 獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環基、雜烷基、芳基、鹵基或雜芳基；且



X¹ 為 N 或 CR¹⁰；

其中 R¹⁰、R¹¹、R¹² 及 R¹³ 獨立地為氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根、側氧基或 NR'R''，其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分。

在另一態樣中，本文提供式 (XIII) 化合物：



式 (XIII)

或其對映異構體、對映異構體之混合物、或兩種或兩種以上非對映異構體之混合物，或其醫藥學上可接受之形式，

其中

Cy 為經出現 0-1 次之 R^3 及出現 0-3 次之 R^5 取代之環狀部分；

B 為烷基、胺基、雜烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基或雜芳基，各者經出現 0-4 次之 R^2 取代；

X 不存在或為 $-(CH(R^9))_z-$ ；

Y 為不存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-(CHR^9)_z-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)-C(=O)-$ 或 $-N(R^9)-C(=O)NH-$ 、 $-N(R^9)C(R^9)_2-$ 或 $-C(=O)-N(R^9)-(CHR^9)_z$ ；

各 z 獨立地為 1、2、3 或 4 之整數；

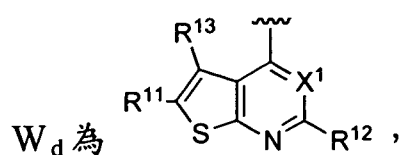
各 R^2 為烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、烷氧基羰基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基或碳酸根；

R^3 為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、亞磺鹽基、磺鹽基、亞磺基、磺基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、芳基、雜芳基、羥基、硝基或 $-C(=O)R^{17}$ ；

R^{17} 為氫、羥基或雜環基；

各 R^5 獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、雜烷基、烷氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

各 R^9 獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環基或雜烷基；



其中 X¹ 為 N 或 CR¹⁰；且

各 R¹⁰、R¹¹、R¹² 及 R¹³ 獨立地為氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根、側氧基或 NR'R''，其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分；其中當 R¹³ 為甲基時，R¹¹ 不為氫，且進一步其中 R¹¹ 與 R¹³ 均不為氫。

在某些實施例中，如本文所揭示之化合物選擇性地調節磷脂醯肌醇-3激酶(PI3激酶)δ同功異型物。在某些實施例中，該化合物選擇性地抑制δ同功異型物勝過抑制β同功異型物。作為非限制性實例，選擇性之比率可大於約10、大於約50、大於約100、大於約200、大於約400、大於約600、大於約800、大於約1000、大於約1500、大於約2000、大於約5000、大於約10,000或大於約20,000，其中選擇性可由IC₅₀以及其他方式量測。在某些實施例中，如本文所揭示之化合物對PI3激酶δ同功異型物之IC₅₀活性可小於約1000 nM、小於約100 nM、小於約10 nM或小於約1 nM。

在某些實施例中，本文提供一種組合物(例如醫藥組合物)，其包含如本文所述之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，本文提供一種抑制磷脂醯肌醇-3

激酶(PI3激酶)之方法，其包含使該PI3激酶與有效量之如本文所述之化合物或醫藥組合物接觸。在某些實施例中，提供一種抑制磷脂酰肌醇-3激酶(PI3激酶)之方法，其中該PI3激酶存在於細胞中。抑制可在罹患選自以下之病症的個體中進行：癌症、骨骼病症、發炎疾病、免疫疾病、神經系統疾病(例如神經精神異常)、代謝疾病、呼吸疾病、血栓症及心臟病。在某些實施例中，將第二治療劑投與個體。

在某些實施例中，提供一種選擇性地抑制磷脂酰肌醇-3激酶(PI3激酶) δ 同功異型物勝過抑制PI3激酶 β 同功異型物之方法，其中該抑制可在細胞中進行。本文所揭示之方法之非限制性實例可包含使PI3激酶 δ 同功異型物與有效量之如本文所揭示之化合物或醫藥組合物接觸。在一實施例中，該接觸可在細胞中發生。

在某些實施例中，提供一種選擇性地抑制磷脂酰肌醇-3激酶(PI3激酶) δ 同功異型物勝過抑制PI3激酶 β 同功異型物之方法，其中該抑制在罹患選自以下之病症的個體中進行：癌症、骨骼病症、發炎疾病、免疫疾病、神經系統疾病(例如神經精神異常)、代謝疾病、呼吸疾病、血栓症及心臟病，該方法包含將有效量之化合物或醫藥組合物投與該個體。在某些實施例中，本文提供一種治療罹患與磷脂酰肌醇-3激酶(PI3激酶)相關之病症之個體的方法，該方法包含藉由將一定量之化合物或醫藥組合物投與該個體來選擇性地調節該磷脂酰肌醇-3激酶(PI3激酶) δ 同功異型物勝

過調節PI3激酶 β 同功異型物，其中該量足以選擇性地調節PI3激酶 δ 同功異型物勝過調節PI3激酶 β 同功異型物。

在一些實施例中，本文提供一種製備如本文所述之化合物的方法。

在某些實施例中，本文提供一種包含如本文所述之化合物的反應混合物。

在某些實施例中，本文提供一種包含如本文所述之化合物的套組。

在一些實施例中，提供一種治療本文所述之疾病或病症的方法，該方法包含將治療有效量之本文所述之化合物或醫藥組合物投與個體。

在一些實施例中，提供一種治療個體之PI3K介導之病症的方法，該方法包含將治療有效量之本文所述之化合物或醫藥組合物投與個體。

在一些實施例中，本文提供一種本文所述之化合物或醫藥組合物之用途，其係用於為個體治療本文所述之疾病或病症。

在一些實施例中，本文提供一種本文所述之化合物或醫藥組合物之用途，其係用於治療個體之PI3K介導之病症。

在一些實施例中，本文提供一種本文所述之化合物或醫藥組合物之用途，其係用於製造用以為個體治療本文所述之疾病或病症的藥物。

在某些實施例中，本文提供本文所述之化合物或醫藥組合物之用途，其係用於製造用以為個體治療PI3K介導之病

症的藥物。

引用併入原則

本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案皆以引用的方式併入本文中，其引用程度如同各個別公開案、專利或專利申請案特定且個別地以引用的方式併入一般。在相矛盾之狀況下，將以本申請案(包括本文中之任何定義)為準。

【實施方式】

在一個實施例中，提供雜環基化合物及其醫藥學上可接受之形式，包括(但不限於)鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物。

在另一實施例中，提供治療及/或處理多種疾病及病症之方法，其包含投與患者治療有效量之本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)。疾病及病症之實例描述於本文中。

在另一實施例中，提供預防多種疾病及病症之方法，其包含投與需要該預防之患者預防有效量之本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)。疾病及病症之實例描述於本文中。

在其他實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)與另一藥物(「第二活性劑」)或

治療組合投與。第二活性劑包括實例提供於本文中之小分子及大分子(例如蛋白質及抗體)，以及幹細胞。可與本文所提供之化合物之投藥組合使用之其他方法或療法包括(但不限於)目前用於治療、預防或處理本文所述之多種病症的手術、輸血、免疫療法、生物療法、放射線療法及其他基於非藥物之療法。

亦提供可用於本文所提供之方法中之醫藥組合物(例如單一單位劑型)。在一個實施例中，醫藥組合物包含本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)，及視情況存在之一或多種第二活性劑。

儘管已論述特定實施例，但本說明書僅為說明性而非限制性的。熟習此項技術者在回顧本說明書後，本發明之許多變化將顯而易知。

除非另有規定，否則本文所用之所有技術及科學術語之含義與熟習本說明書所屬技術者通常所理解之含義相同。

除非本文另有明確指示，否則如本說明書及申請專利範圍中所用之單數形式「一」及「該」包括複數提及物。

如本文所用之「藥劑」或「生物活性劑」或「第二活性劑」係指生物、醫藥或化學化合物或其他部分。非限制性實例包括簡單或複雜的有機或無機分子、肽、蛋白質、寡核苷酸、抗體、抗體衍生物、抗體片段、維生素、維生素衍生物、碳水化合物、毒素或化學治療性化合物及其代謝物。各種化合物可由例如小分子及寡聚物(例如寡肽及寡

核苷酸以及基於各種核心結構之合成有機化合物合成。另外，各種天然來源可提供用於篩選之化合物，諸如植物或動物提取物及其類似物。熟習此項技術者可易於認識到本發明之藥劑的結構性質不受限制。

如本文所用之術語「促效劑」係指能夠起始或增強目標蛋白質或多肽之生物功能，諸如增加目標蛋白質或多肽之活性或表現的化合物或藥劑。因此，術語「促效劑」在目標蛋白質或多肽之生物作用的情形中定義。儘管本文中的一些促效劑特異性地與目標相互作用(例如結合於目標)，但藉由與目標多肽作為一個成員之信號轉導路徑中之其他成員相互作用而起始或增強目標蛋白質或多肽之生物活性的化合物及/或藥劑亦特定地包括在此定義中。

術語「拮抗劑」與「抑制劑」可互換使用，且其係指能夠抑制目標蛋白質或多肽之生物功能，諸如抑制目標蛋白質或多肽之活性或表現的化合物或藥劑。因此，術語「拮抗劑」及「抑制劑」在目標蛋白質或多肽之生物作用的情形中定義。儘管本文中的一些拮抗劑特異性地與目標相互作用(例如結合於目標)，但藉由與含有目標蛋白質或多肽之信號轉導路徑中之其他成員相互作用而抑制目標蛋白質或多肽之生物活性的化合物亦特定地包括在此定義中。由拮抗劑抑制之生物活性的非限制性實例包括與腫瘤之發展、生長或擴散，或自體免疫疾病中所表現之不當免疫反應相關之生物活性。

「抗癌劑」、「抗腫瘤劑」或「化學治療劑」係指適用

於治療腫瘤病狀之任何藥劑。一類抗癌劑包含化學治療劑。「化學療法」意謂藉由包括靜脈內、經口、肌肉內、腹膜內、膀胱內、皮下、經皮、經頰或吸入之各種方法或以栓劑形式將一或多種化學治療藥物及/或其他藥劑投與癌症患者。

術語「細胞增殖」係指細胞數目因分裂而變化之現象。此術語亦涵蓋細胞型態與增殖信號一致地發生變化(例如尺寸增大)之細胞生長。

如本文所用之術語「共同投與」、「與.....組合投與」及其文法等效物涵蓋將兩種或兩種以上藥劑投與個體，以使該等藥劑及/或其代謝物同時存在於該個體中。共同投與包括以各別組合物形式同時投與，以各別組合物形式在不同時間投與，或以存在兩種藥劑之組合物形式投與。

術語「有效量」或「治療有效量」係指本文所述之化合物或醫藥組合物足以達成如下文所說明之預期應用(包括(但不限於)疾病治療)的量。治療有效量可視以下而變化：預期應用(活體內或活體內)；或所治療之個體及疾病病狀，例如個體之體重及年齡、疾病病狀之嚴重程度；投藥方式及其類似因素，該等因素可易於由一般技術者確定。該術語亦適用於將在目標細胞中誘導特定反應，例如減少血小板黏附及/或細胞遷移之劑量。特定劑量將視以下而變化：例如所選特定化合物、所遵循之給藥方案、是否與其他藥劑組合投與、投藥時序、所投與之組織，及用以載運之實體傳遞系統。

如本文所用之術語「治療」、「減輕」及「改善」在本文中可互換使用。此等術語係指獲得包括(但不限於)治療效益及/或預防效益之有益或所要結果的方法。治療效益意謂根除或改善所治療之潛在病症。又，治療效益係藉由根除或改善一或多種與潛在病症相關之生理症狀來達成，從而在患者中觀測到改良，儘管如此，該患者可能仍然罹患潛在病症。為達成預防效益，可將醫藥組合物投與處於產生特定疾病之風險下的患者，或投與報告有疾病之一或多種生理症狀的患者，即使可能尚未診斷出此疾病。

如本文所用之術語「治療作用」涵蓋如上文所述之治療效益及/或預防效益。預防作用包括延遲或消除疾病或病狀出現，延遲或消除疾病或病症之症狀發作，減緩、中斷或逆轉疾病或病狀之進程，或其任何組合。

「信號轉導」為刺激性或抑制性信號傳輸至細胞中且在細胞內部引發細胞內反應之過程。信號轉導路徑之「調節劑」係指調節一或多種定位至相同特定信號轉導路徑之細胞蛋白質之活性的化合物。調節劑可增強(促效劑)或抑制(拮抗劑)信號傳導分子之活性。

應用於生物活性劑之術語「選擇性抑制」或「選擇性地抑制」係指藥劑經由直接或間接與目標相互作用，使得與脫靶信號傳導活性相比選擇性地降低目標信號傳導活性之能力。舉例而言，選擇性地抑制PI3K之一種同功異型物勝過抑制PI3K之另一同功異型物的化合物針對第一同功異型物之活性為該化合物針對第二同功異型物之活性的至少兩

倍(例如至少約3倍、5倍、10倍、20倍、50倍或100倍)。

「放射線療法」意謂使用從業者已知之常規方法及組合物，使患者曝露於放射線發射極，諸如(但不限於)發射 α 離子之放射性核種(例如鈾及釷放射性核種)、低線性能量轉移(LET)放射線發射極(亦即 β 發射極)、轉換電子發射極(例如鐳-89及釷-153-EDTMP)，或高能放射線，包括(但不限於)x射線、 γ 射線及中子。

預期所投與之「個體」包括(但不限於)人類(亦即任何年齡組之男性或女性，例如小兒個體(例如嬰兒、兒童及青少年)或成年個體(例如年輕人、中年人或老年人))及/或其他靈長類動物(例如食蟹獼猴、恆河猴)；哺乳動物，包括商業上相關之哺乳動物，諸如牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓及/或狗；及/或禽類，包括商業上相關之禽類，諸如家雞、鴨、鵝、鸕鶿及/或火雞。

術語「活體內」係指在個體體內發生之事件。

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

如本文所用之「醫藥學上可接受之酯」包括(但不限於)以下酸性基團之烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基及環烷基酯，包括(但不限於)羧酸、磷酸、一元膦酸(phosphinic acid)、磺酸、亞磺酸及酰胺。

如本文所用之「醫藥學上可接受之烯醇醚」包括(但不

限於)式 $-C=C(OR)$ 之衍生物，其中R可選自烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基及環烷基。醫藥學上可接受之烯醇酯包括(但不限於)式 $-C=C(OC(O)R)$ 之衍生物，其中R可選自氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基及環烷基。

如本文所用之所揭示化合物之「醫藥學上可接受之形式」包括(但不限於)所揭示化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物。

在某些實施例中，醫藥學上可接受之形式為醫藥學上可接受之鹽。如本文所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷之範疇內適合用於與個體之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應及其類似問題，且與合理效益/風險比相符之鹽。醫藥學上可接受之鹽在此項技術中為熟知的。舉例而言，Berge等人於 *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽。本文所提供之化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼之鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為由以下形成之胺基鹽：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸；或有機酸，諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸；或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之胺基鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate/besylate)、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸

鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。在一些實施例中，可衍生得到鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似酸。

衍生自適當鹼之醫藥學上可接受之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})^4$ -鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括無毒銨、四級銨及使用相對離子形成之胺陽離子，該等相對離子為諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根。可衍生得到鹽之有機鹼包括例如一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環

胺、鹼性離子交換樹脂及其類似物，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽係選自銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

在某些實施例中，醫藥學上可接受之形式為「溶劑合物」(例如水合物)。如本文所用之術語「溶劑合物」係指另外包括化學計量或非化學計量之由非共價分子間力結合之溶劑的化合物。溶劑合物可為所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物。當溶劑為水時，溶劑合物為「水合物」。醫藥學上可接受之溶劑合物及水合物為如下複合物：其例如可包括1個至約100個，或1個至約10個，或1個至約2個、3個或4個溶劑或水分子。應瞭解，如本文所用之術語「化合物」涵蓋化合物及化合物之溶劑合物，以及其混合物。

在某些實施例中，醫藥學上可接受之形式為前藥。如本文所用之術語「前藥」係指在活體內轉化得到所揭示化合物或該化合物之醫藥學上可接受之形式的化合物。前藥在投與個體時可為非活性的，但在活體內例如藉由水解(例如在血液中水解)轉化成活性化合物。在某些狀況下，前藥勝過母體化合物具有改良之物理特性及/或傳遞特性。前藥通常經設計以增強與母體化合物相關之基於醫藥學及/或藥物動力學之特性。前藥化合物常常提供溶解度、組織相容性或於哺乳動物有機體中延遲釋放之優勢(參見例如 Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), 第7-9頁, 第21-

24頁 (Elsevier, Amsterdam))。前藥之論述提供於Higuchi, T.等人, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, *A.C.S. Symposium Series*, 第14卷及*Bioreversible Carriers in Drug Design*, Edward B. Roche 編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中, 該兩個文獻均以全文引用的方式併入本文中。前藥之例示性優勢可包括(但不限於)其物理特性, 諸如對於非經腸投藥在生理pH值下與母體化合物相比水溶性增強, 或其增強自消化道之吸收, 或其可增強藥物穩定性以供長期儲存。

術語「前藥」亦欲包括任何共價鍵結之載體, 當將該前藥投與個體時, 其在活體內釋放活性化合物。如本文所述之活性化合物之前藥可藉由以某種方式修飾活性化合物中所存在之官能基來製備, 該方式使得在常規操作中或在活體內該等修飾裂解得到母體活性化合物。前藥包括其中羥基、胺基或巰基鍵結於任何基團之化合物, 當將活性化合物之前藥投與個體時, 該羥基、胺基或巰基分別裂解形成游離羥基、游離胺基或游離巰基。前藥之實例包括(但不限於)活性化合物中之醇官能基之乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物, 或活性化合物中之胺官能基之乙醯胺、甲醯胺及苄醯胺衍生物, 及其類似物。前藥之其他實例包括包含-NO、-NO₂、-ONO或-ONO₂部分之化合物。前藥通常可使用熟知方法製備, 諸如*Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 編, 第5版, 1995)及*Design of Prodrugs* (H. Bundgaard編,

Elselvier, New York, 1985)中所述之方法。

舉例而言，若所揭示之化合物或該化合物之醫藥學上可接受之形式含有羧酸官能基，則前藥可包含藉由用如下基團置換酸基之氫原子而形成的醫藥學上可接受之酯，該基團為諸如(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷醯氧基甲基、具有4至9個碳原子之1-(烷醯氧基)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷醯氧基)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧基羧基甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧基羧基)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧基羧基)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧基羧基)胺基甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧基羧基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基胺基(C₂-C₃)烷基(諸如 β -二甲基胺基乙基)、胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基，及(N-哌啶基)(C₂-C₃)烷基、(N-吡咯啶基)(C₂-C₃)烷基或(N-嗎啉基)(C₂-C₃)烷基。

類似地，若所揭示之化合物或該化合物之醫藥學上可接受之形式含有醇官能基，則前藥可藉由用如下基團置換醇基之氫原子而形成，該基團為諸如(C₁-C₆)烷醯氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羧基胺基甲基、丁二醯基、(C₁-C₆)烷醯基、 α -胺基(C₁-C₄)烷醯基、芳基醯基及 α -胺基醯基或 α -胺基醯基- α -胺基醯基，其中各 α -胺基醯基係獨立地選自天然存在之L-胺基酸、

$P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1-C_6)\text{烷基})_2$ 或糖基(藉由移除碳水化合物之半縮醛形式之羥基而產生的基團)。

若所揭示之化合物或該化合物之醫藥學上可接受之形式併有胺官能基，則前藥可藉由用如下基團置換胺基中之氮原子而形成，該基團為諸如R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基，其中R及R'各自獨立地為 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、苄基、天然 α -胺基醯基或天然 α -胺基醯基-天然 α -胺基醯基； $-C(OH)C(O)OY^1$ ，其中 Y^1 為H、 (C_1-C_6) 烷基或苄基； $-C(OY^2)Y^3$ ，其中 Y^2 為 (C_1-C_4) 烷基，且 Y^3 為 (C_1-C_6) 烷基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷基或單-N- (C_1-C_6) 烷基胺基烷基或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基胺基烷基； $-C(Y^4)Y^5$ ，其中 Y^4 為H或甲基，且 Y^5 為單-N- (C_1-C_6) 烷基胺基或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基胺基、N-嗎啉基、哌啶-1-基或吡咯啶-1-基。

在某些實施例中，醫藥學上可接受之形式為異構體。「異構體」為具有相同分子式之不同化合物。「立體異構體」為僅原子之空間排列方式不同之異構體。如本文所用之術語「異構體」包括任何及所有幾何異構體及立體異構體。舉例而言，「異構體」包括幾何雙鍵順式及反式異構體，亦稱為E-異構體及Z-異構體；R-對映異構體及S-對映異構體；非對映異構體；(d)-異構體及(l)-異構體、其外消旋混合物；及其屬於本發明範疇之其他混合物。

幾何異構體可由符號 --- 表示，該符號表示可為如本文所述之單鍵、雙鍵或參鍵之鍵。本文提供由碳碳雙鍵周圍

之取代基排列或碳環周圍之取代基排列而產生之各種幾何異構體及其混合物。碳碳雙鍵周圍之取代基指定呈「Z」或「E」組態，其中術語「Z」及「E」係根據IUPAC標準使用。除非另有規定，否則描繪雙鍵之結構涵蓋「E」異構體與「Z」異構體兩者。

或者，碳碳雙鍵周圍之取代基可稱作「順式」或「反式」，其中「順式」表示取代基在雙鍵之同一側，且「反式」表示取代基在雙鍵之相對側。碳環周圍之取代基排列亦可指定為「順式」或「反式」。術語「順式」表示取代基在環平面之同一側，且術語「反式」表示取代基在環平面之相對側。取代基安置於環平面之同一側與相對側之化合物的混合物指定為「順式/反式」。

「對映異構體」為一對呈彼此之不重疊鏡像的立體異構體。任何比例之一對對映異構體之混合物可稱為「外消旋」混合物。適當時，術語「(±)」用於指示外消旋混合物。「非對映異構體」為具有至少兩個不對稱原子，但不為彼此之鏡像的立體異構體。絕對立體化學係根據坎-般高-普利洛(Cahn-Ingold-Prelog)R-S系統規定。當化合物為對映異構體時，各對掌性碳處之立體化學可由R或S規定。絕對組態未知之經解析化合物可指定為(+)或(-)，此取決於其在鈉D線之波長下使平面偏振光旋轉之方向(右旋或左旋)。本文所述之某些化合物含有一或多個不對稱中心，且由此可產生對映異構體、非對映異構體，及其他可根據各不對稱原子處之絕對立體化學而定義之立體異構形式，

如(R)-或(S)-。本發明化學實體、醫藥組合物及方法欲包括所有該等可能異構體，包含外消旋混合物、光學實質上純形式及中間混合物。光學活性(R)-異構體及(S)-異構體可例如使用不對稱合成組元(chiral synthon)或不對稱試劑製備，或使用習知技術解析。

組合物之「對映異構體過量」或「對映異構體過量%」可使用下文所示之等式計算。在下文所示之實例中，組合物含有90%之一種對映異構體，例如S對映異構體；及10%之另一種對映異構體，例如R對映異構體。

$$ee=(90-10)/100=80\%。$$

因此，將含有90%之一種對映異構體及10%之另一種對映異構體之組合物稱為具有80%之對映異構體過量。本文所述之一些組合物含有至少約50%、75%、90%、95%或99%之S對映異構體的對映異構體過量。換言之，組合物含有S對映異構體超過R對映異構體之對映異構體過量。在其他實施例中，本文所述之一些組合物含有至少約50%、75%、90%、95%或99%之R對映異構體的對映異構體過量。換言之，組合物含有R對映異構體超過S對映異構體之對映異構體過量。

舉例而言，在一些實施例中，可提供實質上不含相應對映異構體之異構體/對映異構體，且亦可稱作如本文中可互換使用之「光學增濃」、「對映異構性增濃」、「對映異構性純」及「非外消旋」。此等術語係指如下組成：其中一種對映異構體之重量百分比大於外消旋組成之對照混

合物中彼種對映異構體之量(例如以重量計大於1:1)。舉例而言，S對映異構體之對映異構性增濃製劑意謂如下化合物製劑：其中相對於R對映異構體，S對映異構體大於約50重量%，諸如至少約75重量%，甚至諸如至少約80重量%。在一些實施例中，增濃可遠高於約80重量%，從而提供「實質上對映異構性增濃」、「實質上對映異構性純」或「實質上非外消旋」製劑，其係指如下組成之製劑：其中相對於另一種對映異構體，一種對映異構體為至少約85重量%，諸如至少約90重量%且甚至諸如至少95重量%。在某些實施例中，本文所提供之化合物由至少約90重量%之一種對映異構體構成。在其他實施例中，該化合物由至少約95重量%、98重量%或99重量%之一種對映異構體構成。

在一些實施例中，化合物為(S)-異構體與(R)-異構體之外消旋混合物。在其他實施例中，本文提供如下化合物混合物，其中該混合物之個別化合物主要呈(S)-異構組態或(R)-異構組態。舉例而言，化合物混合物具有大於約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.5%或99.5%以上之(S)-對映異構體過量。在其他實施例中，化合物混合物具有大於約55%至約99.5%、大於約60%至約99.5%、大於約65%至約99.5%、大於約70%至約99.5%、大於約75%至約99.5%、大於約80%至約99.5%、大於約85%至約99.5%、大於約90%至約99.5%、大

於約95%至約99.5%、大於約96%至約99.5%、大於約97%至約99.5%、大於約98%至大於約99.5%、大於約99%至約99.5%或99.5%以上之(S)-對映異構體過量。

在其他實施例中，化合物混合物具有大於約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.5%或99.5%以上之(R)-對映異構體純度。在一些其他實施例中，化合物混合物具有大於約55%至約99.5%、大於約60%至約99.5%、大於約65%至約99.5%、大於約70%至約99.5%、大於約75%至約99.5%、大於約80%至約99.5%、大於約85%至約99.5%、大於約90%至約99.5%、大於約95%至約99.5%、大於約96%至約99.5%、大於約97%至約99.5%、大於約98%至大於約99.5%、大於約99%至約99.5%或99.5%以上之(R)-對映異構體過量。

在其他實施例中，化合物混合物含有除立體化學定向以外皆相同之化學實體，亦即(S)-異構體或(R)-異構體。舉例而言，若本文所揭示之化合物具有-CH(R)-單元，且R不為氫，則對於相同化學實體中之每一者，-CH(R)-呈(S)-或(R)-立體化學定向。在一些實施例中，相同化學實體之混合物為(S)-異構體與(R)-異構體之外消旋混合物。在另一實施例中，相同化學實體(除立體化學定向以外)之混合物主要含有(S)-異構體或主要含有(R)-異構體。舉例而言，相同化學實體之混合物中之(S)-異構體相對於(R)-異構體，佔約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約

80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 99.5% 或 99.5% 以上。在一些實施例中，相同化學實體之混合物中之(S)-異構體係以大於約 55% 至約 99.5%、大於約 60% 至約 99.5%、大於約 65% 至約 99.5%、大於約 70% 至約 99.5%、大於約 75% 至約 99.5%、大於約 80% 至約 99.5%、大於約 85% 至約 99.5%、大於約 90% 至約 99.5%、大於約 95% 至約 99.5%、大於約 96% 至約 99.5%、大於約 97% 至約 99.5%、大於約 98% 至大於約 99.5%、大於約 99% 至約 99.5% 或 99.5% 以上之(S)-對映異構體過量存在。

在另一實施例中，相同化學實體(除立體化學定向以外)之混合物中之(R)-異構體相對於(S)-異構體，佔約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 99.5% 或 99.5% 以上。在一些實施例中，相同化學實體(除立體化學定向以外)之混合物中之(R)-異構體係以大於約 55% 至約 99.5%、大於約 60% 至約 99.5%、大於約 65% 至約 99.5%、大於約 70% 至約 99.5%、大於約 75% 至約 99.5%、大於約 80% 至約 99.5%、大於約 85% 至約 99.5%、大於約 90% 至約 99.5%、大於約 95% 至約 99.5%、大於約 96% 至約 99.5%、大於約 97% 至約 99.5%、大於約 98% 至大於約 99.5%、大於約 99% 至約 99.5% 或 99.5% 以上之(R)-對映異構體過量存在。

對映異構體可藉由熟習此項技術者已知之任何方法自外消旋混合物中分離，包括對掌性高壓液相層析(HPLC)、對掌性鹽之形成與結晶；或藉由不對稱合成來製備。參見例

如 *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Jacques 編, Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen 等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); *Stereochemistry of Carbon Compounds* (E.L. Eliel 編, McGraw-Hill, NY, 1962); 及 *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第 268 頁 (E.L. Eliel 編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

在某些實施例中，醫藥學上可接受之形式為互變異構體。如本文所用之術語「互變異構體」為一種類型之異構體，其包括由氫原子之至少一種形式遷移及價數之至少一種變化(例如單鍵變成雙鍵、參鍵變成單鍵，反之亦然)而產生之兩種或兩種以上可相互轉化之化合物。「互變異構」包括質子轉移互變異構或質子移動互變異構，此視為酸鹼化學之一子組。「質子轉移互變異構」或「質子移動互變異構」涉及質子遷移伴隨鍵級變化。互變異構體之確切比率視若干因素而定，包括溫度、溶劑及 pH 值。當互變異構可能存在(例如於溶液中)時，可達成互變異構體之化學平衡。互變異構(亦即得到互變異構體對之反應)可由酸或鹼催化，或可在無外部試劑作用或存在下發生。例示性互變異構包括(但不限於)酮-烯醇、醯胺-醯亞胺、內醯胺-內醯亞胺、烯胺-亞胺，及烯胺-(不同)烯胺互變異構。酮-烯醇互變異構之一特定實例為戊-2,4-二酮與 4-羥基戊-3-烯-2-酮互變異構體之相互轉化。互變異構之另一實例為酚-酮互變異構。酚-酮互變異構之一特定實例為吡啶-4-酚

與吡啶-4(1H)-酮互變異構體之相互轉化。

除非另有規定，否則本文所描繪之結構亦欲包括不同之處僅為存在一或多個經同位素增濃之原子的化合物。舉例而言，除氫經氘或氚置換、或碳經 ^{13}C 或 ^{14}C 增濃之碳置換以外具有本發明結構之化合物處於本發明之範疇內。

本發明亦涵蓋經同位素標記之化合物，其與本文所述之化合物相同，但其中一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常所見之原子質量或質量數的原子置換。可併入所揭示化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。某些經同位素標記之所揭示化合物(例如經 ^3H 及 ^{14}C 標記之化合物)適用於化合物及/或基質組織分佈分析。氚(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)同位素可使得製備簡易且可偵測。此外，經諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素取代可因代謝穩定性較高而提供某些治療優勢(例如活體內半衰期延長或劑量需求降低)。經同位素標記之所揭示化合物一般可藉由用經同位素標記之試劑替代未經同位素標記之試劑來製備。在一些實施例中，本文提供如下化合物：其在構成該等化合物之一或多個原子處亦可含有非天然比例之原子同位素。如本文所揭示之化合物之所有同位素變化(無論是否具有放射性)皆涵蓋於本發明之範疇內。

「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗佈劑、抗細菌劑

及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑，及其類似物。針對醫藥活性物質之該等介質及試劑的使用在此項技術中為熟知的。除非任何習知介質或試劑與活性成分不相容，否則應涵蓋其在如本文所揭示之治療性組合物中之使用。補充性活性成分亦可併入醫藥組合物中。

下文更詳細描述特定官能基及化學術語之定義。化學元素係根據 CAS 譯本，化學與物理手冊 (Handbook of Chemistry and Physics), 第 75 版，內封面之元素週期表 (Periodic Table of the Elements) 鑑別，且特定官能基一般如其中所述而定義。另外，有機化學之一般原理以及特定官能部分及反應性描述於 *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 第 5 版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 及 Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 第 3 版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987 中。

當列出值之範圍時，其欲涵蓋該範圍內之各值及子範圍。舉例而言，「C₁₋₆ 烷基」欲涵蓋 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅ 及 C₅₋₆ 烷基。

「烷基」係指僅由碳及氫原子組成，不含有不飽和度，具有 1 至 10 個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團 (例如 C₁-C₁₀)

烷基)。當數值範圍在本文中出現時，諸如「1至10」之數值範圍係指既定範圍內之各整數；例如「1至10個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等組成，至多且包括10個碳原子，但本發明定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「烷基」的出現情況。在一些實施例中，其為C₁-C₆烷基。在一些實施例中，烷基具有1至10個、1至6個或1至3個碳原子。代表性飽和直鏈烷基包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基及正己基；而飽和分支鏈烷基包括(但不限於)異丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基及其類似基團。烷基經單鍵連接於母體分子。除非本說明書中另有規定，否則烷基視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：鹵基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、鹼胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羧基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醚基、腴基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羰基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺鹼基、磺鹼基、磺鹼胺基、硫氧基(sulfoxyl)、磺酸酯基、脲基、-Si(R^a)₃-、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a

、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2) 或 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。

「全鹵烷基」係指所有氫原子經選自氟、氯、溴及碘之鹵素置換之烷基。在一些實施例中，所有氫原子各自經氟置換。在一些實施例中，所有氫原子各自經氯置換。全鹵烷基之實例包括 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CF_2Cl$ 及其類似基團。

「烷基-環烷基」係指 $-(\text{烷基})\text{環烷基}$ ，其中烷基及環烷基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為烷基及環烷基之適合取代基的取代基取代。「烷基-環烷基」經烷基鍵結於母體分子結構。術語「烯基-環烷基」及「炔基-環烷基」仿照「烷基-環烷基」之上述描述，其中術語「烷基」分別經「烯基」或「炔基」置換，且「烯基」或「炔基」如本文所述。

「烷基芳基」係指 $-(\text{烷基})\text{芳基}$ ，其中芳基及烷基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為芳基及烷基之適合取代基的取代基取代。「烷基芳基」經烷基鍵結於母體分子結構。術語「 $-(\text{烯基})\text{芳基}$ 」及「 $-(\text{炔基})\text{芳基}$ 」仿照「 $-(\text{烷基})\text{芳基}$ 」之上述描述，其中術語「烷基」分別經

「烯基」或「炔基」置換，且「烯基」或「炔基」如本文所述。

「烷基-雜芳基」係指-(烷基)雜芳基，其中雜芳基及烷基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為雜芳基及烷基之適合取代基的取代基取代。「烷基-雜芳基」經烷基鍵結於母體分子結構。術語「-(烯基)雜芳基」及「-(炔基)雜芳基」仿照「-(烷基)雜芳基」之上述描述，其中術語「烷基」分別經「烯基」或「炔基」置換，且「烯基」或「炔基」如本文所述。

「烷基-雜環基」係指-(烷基)雜環基，其中烷基及雜環基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為雜環基及烷基之適合取代基的取代基取代。「烷基-雜環基」經烷基鍵結於母體分子結構。術語「-(烯基)雜環基」及「-(炔基)雜環基」仿照「-(烷基)雜環基」之上述描述，其中術語「烷基」分別經「烯基」或「炔基」置換，且「烯基」或「炔基」如本文所述。

「烯基」係指僅由碳及氫原子組成，含有至少一個雙鍵，且具有2至10個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團(亦即C₂-C₁₀烯基)。當數值範圍在本文中出現時，諸如「2至10」之數值範圍係指既定範圍內之各整數；例如「2至10個碳原子」意謂烯基可由2個碳原子、3個碳原子等組成，至多且包括10個碳原子。在某些實施例中，烯基包含2至8個碳原子。在其他實施例中，烯基包含2至5個碳原子(例如C₂-C₅烯基)。烯基經單鍵連接於母體分子結構，例如乙

烯基 (ethenyl/vinyl)、丙-1-烯基 (亦即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及其類似基團。一或多個碳碳雙鍵可在內部 (諸如 2-丁烯基) 或末端 (諸如 1-丁烯基)。 C_{2-4} 烯基之實例包括乙烯基 (C_2)、1-丙烯基 (C_3)、2-丙烯基 (C_3)、1-丁烯基 (C_4)、2-丁烯基 (C_4)、丁二烯基 (C_4) 及其類似基團。 C_{2-6} 烯基之實例包括前述 C_{2-4} 烯基以及戊烯基 (C_5)、戊二烯基 (C_5)、己烯基 (C_6) 及其類似基團。烯基之其他實例包括庚烯基 (C_7)、辛烯基 (C_8)、辛三烯基 (C_8) 及其類似基團。除非本說明書中另有規定，否則烯基視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：鹼基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、鹼胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羧基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醚基、巰基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羧基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺鹼基、磺鹼基、磺鹼胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、 $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2) 或 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷

基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。

「炔基」係指僅由碳及氫原子組成，含有至少一個參鍵，具有2至10個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團(亦即C₂-C₁₀炔基)。當數值範圍在本文中出現時，諸如「2至10」之數值範圍係指既定範圍內之各整數；例如「2至10個碳原子」意謂炔基可由2個碳原子、3個碳原子等組成，至多且包括10個碳原子。在某些實施例中，炔基包含2至8個碳原子。在其他實施例中，炔基具有2至5個碳原子(例如C₂-C₅炔基)。炔基經單鍵連接於母體分子結構，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。除非本說明書中另有規定，否則炔基視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：鹵基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、鹼胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羰基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醚基、腠基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羰基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞矽鹵基、矽鹵基、矽鹵胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、-Si(R^a)₃-、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t為1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t為1或2)、-S(O)_tN(R^a)₂(其

中 t 為 1 或 2) 或 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。

術語「烷氧基」係指基團 $-O-$ 烷基，其包括 1 至 10 個碳原子之直鏈、分支鏈、環狀組態及其組合，經氧連接於母體分子結構。實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙氧基、環己氧基及其類似基團。「低碳烷氧基」係指含有 1 至 6 個碳之烷氧基。在一些實施例中， C_1-C_4 烷氧基為包涵 1 至 4 個碳原子之直鏈烷基與分支鏈烷基之烷氧基。除非本說明書中另有規定，否則烷氧基視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：鹼基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、鹼胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羧基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醚基、巯基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羰基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺鹼基、磺鹼基、磺鹼胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、 $-Si(R^a)_3-$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2) 或 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷

基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。術語「烯氧基」及「炔氧基」仿照「烷氧基」之上述描述，其中字首「烷」分別經「烯」或「炔」置換，且母體「烯基」或「炔基」術語如本文所述。

術語「烷氧基羰基」係指式(烷氧基)(C=O)-之基團，其經羰基碳連接於母體分子結構且具有1至10個碳原子。因此，C₁-C₆烷氧基羰基為具有1至6個碳原子之烷氧基經其氧連接於羰基鍵聯基。C₁-C₆標識不包括原子計數中之羰基碳。「低碳烷氧基羰基」係指其中烷氧基之烷基部分為低碳烷基之烷氧基羰基。在一些實施例中，C₁-C₄烷氧基為涵蓋1至4個碳原子之直鏈烷氧基與分支鏈烷氧基之烷氧基。除非本說明書中另有規定，否則烷氧基羰基視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：鹼基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、鹼胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羰基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醚基、巰基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羰基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺鹼基、磺鹼基、磺鹼胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、-Si(R^a)₃-、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a

、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2)或 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。術語「烯氧基羰基」及「炔氧基羰基」仿照「烷氧基羰基」之上述描述，其中字首「烷」分別經「烯」或「炔」置換，且母體「烯基」或「炔基」術語如本文所述。

「鹽基」係指 $R-C(O)-$ 基團，諸如(但不限於)(烷基)- $C(O)-$ 、(烯基)- $C(O)-$ 、(炔基)- $C(O)-$ 、(芳基)- $C(O)-$ 、(環烷基)- $C(O)-$ 、(雜芳基)- $C(O)-$ 、(雜烷基)- $C(O)-$ 及(雜環烷基)- $C(O)-$ ，其中該基團經羰基官能基連接於母體分子結構。在一些實施例中，鹽基為 C_1-C_{10} 鹽基，其係指例如烷基、烯基、炔基、芳基、環己基、雜芳基或雜環烷基部分之鏈或環原子加上鹽基之羰基碳的總數。舉例而言， C_4 鹽基具有三個其他環或鏈原子加上羰基。若 R 基團為雜芳基或雜環烷基，則雜環或鏈原子對鏈或環原子之總數有貢獻。除非本說明書中另有規定，否則鹽基之「 R 」可視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：鹽基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、鹽胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羰基、雜烷基、雜芳基、雜

芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醚基、巰基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羰基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、 $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2) 或 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。

「醯氧基」係指 $\text{R}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 基團，其中「 R 」可為如本文所述之烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、芳基、環己基、雜芳基或雜環烷基。醯氧基經氧官能基連接於母體分子結構。在一些實施例中，醯氧基為 C_1 - C_4 醯氧基，其係指醯氧基之烷基、烯基、炔基、芳基、環己基、雜芳基或雜環烷基部分之鏈或環原子加上醯基之羰基碳的總數，亦即， C_4 醯氧基具有三個其他環或鏈原子加上羰基。若 R 基團為雜芳基或雜環烷基，則雜環或鏈原子對鏈或環原子之總數有貢獻。除非本說明書中另有規定，否則醯氧基之「 R 」視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：醯基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、

環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、醯胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羰基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷基氧基、鹵烷基、酯基、醚基、巰基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羰基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、 $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2) 或 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。

「胺基」或「胺」係指 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^b-$ 或 $-\text{R}^b\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^b-$ 基團，其中各 R^b 係獨立地選自氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基 (經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基 (經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基 (經環碳鍵結) 或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。當 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 基團具有兩個不為氫之 R^b 時，其可與氮原子組合形成 3 員、4 員、5 員、6 員或 7 員環。舉例而言， $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 欲包括 (但不限於) 1-吡咯啉基及 4-嗎啉基。除非本說明書中另有

規定，否則胺基視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：醯基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、醯胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羰基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醚基、巰基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羰基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、 $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2) 或 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。

術語「胺」及「胺基」亦指代基團 $-\text{N}^+(\text{H})(\text{R}^a)\text{O}^-$ 及 $-\text{N}^+(\text{R}^a)(\text{R}^a)\text{O}^-$ (R^a 如上文所述) 之 N -氧化物，其中 N -氧化物經 N 原子鍵結於母體分子結構。 N -氧化物可藉由用例如過氧化氫或間氯過氧苯甲酸處理相應胺基來製備。熟習此項技術者通曉進行 N -氧化之反應條件。

「醯胺」或「醯胺基」係指具有式 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ 或 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 之化學部分，其中 R^b 係獨立地選自氫、烷基、烯基、炔

基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。在一些實施例中，此基團為C₁-C₄醯胺基或醯胺基團，該基團之總碳數中包括醯胺羰基。當-C(O)N(R^b)₂具有兩個不為氫之R^b時，其可與氮原子組合形成3員、4員、5員、6員或7員環。舉例而言，-C(O)N(R^b)₂基團之N(R^b)₂部分欲包括(但不限於)1-吡咯啉基及4-嗎啉基。除非本說明書中另有規定，否則醯胺基R^b基團視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：醯基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、醯胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羰基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醚基、巰基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羰基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、-Si(R^a)₃-、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t為1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t為1或2)、-S(O)_tN(R^a)₂(其中t為1或2)或-O-P(=O)(OR^a)₂，其中各R^a獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基

基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。

術語「醯胺」或「醯胺基」將胺基酸或肽分子包括在內。本文所述之化合物上之任何胺、羥基或羧基側鏈可轉化成醯胺基。製備該等醯胺之程序及特定基團為熟習此項技術者所知，且可易於在文獻來源中查知，諸如 Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999，其以全文引用的方式併入本文中。

「甲脞基」係指 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 與 $-N(R^b)-C(=NR^b)-$ 基團，其中各 R^b 係獨立地選自氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。

「芳族」或「芳基」係指其中至少一個環具有共軛 π 電子系統的具有六至十個環原子之基團(例如 C_6-C_{10} 芳族或 C_6-C_{10} 芳基)，該共軛 π 電子系統為碳環(例如苯基、萸基及萘基)。舉例而言，自經取代之苯衍生物形成且在環原子上具有自由價之二價基團稱為經取代之伸苯基。在其他實施例中，藉由自具有自由價之碳原子移除一個氫原子而衍生自名稱以「-基」結尾之單價多環烴基的二價基團係藉由向相應單價基團之名稱添加「-亞基」來命名，例如具有兩個連接點之萘基稱為亞萘基。當數值範圍在本文中出

現時，諸如「6至10芳基」之數值範圍係指既定範圍內之各整數；例如「6至10個環原子」意謂芳基可由6個環原子、7個環原子等組成，至多且包括10個環原子。該術語包括單環或稠環多環(亦即共用相鄰環原子對之環)基團。除非本說明書中另有規定，否則芳基部分可視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：醯基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、醯胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羧基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醚基、巯基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羰基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、 $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為1或2)或 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。

「芳烷基」或「芳基烷基」係指(芳基)烷基-基團，其中芳基及烷基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述

為芳基及烷基之適合取代基的取代基取代。「芳烷基/芳基烷基」經烷基鍵結於母體分子結構。術語「芳烯基/芳基烯基」及「芳炔基/芳基炔基」仿照「芳烷基/芳基烷基」之上述描述，其中「烷基」分別經「烯基」或「炔基」置換，且「烯基」或「炔基」術語如本文所述。

「疊氮基」係指 $-N_3$ 基團。

「胺基甲酸酯基」係指任何以下基團： $-O-(C=O)-N(R^b)-$ 、 $-O-(C=O)-N(R^b)_2$ 、 $-N(R^b)-(C=O)-O-$ 及 $-N(R^b)-(C=O)-OR^b$ ，其中各 R^b 係獨立地選自烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。

「碳酸根」係指 $-O-(C=O)-O-$ 基團。

「羰基」係指 $-(C=O)-$ 基團。

「甲醛基」係指 $-(C=O)H$ 基團。

「羧基」係指 $-(C=O)OH$ 基團。

「氰基」係指 $-CN$ 基團。

「環烷基」及「碳環基」各自指代僅含有碳及氫且可飽和或部分不飽和之單環或多環基。部分不飽和之環烷基可稱為「環烯基」，其條件為碳環含有至少一個雙鍵；或稱為「環炔基」，其條件為碳環含有至少一個參鍵。環烷基包括具有3至10個環原子之基團(亦即 C_3-C_{10} 環烷基)。當數值範圍在本文中出現時，諸如「3至10」之數值範圍係指

既定範圍內之各整數；例如「3至10個碳原子」意謂環烷基可由3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子等組成，至多且包括10個碳原子。術語「環烷基」亦包括不含有雜原子之橋連或螺式稠合環結構。該術語亦包括單環或稠環多環（亦即共用相鄰環原子對之環）基團。在一些實施例中，環烷基為C₃-C₈環烷基。在一些實施例中，環烷基為C₃-C₅環烷基。環烷基之說明性實例包括（但不限於）以下部分：C₃₋₆碳環基包括（但不限於）環丙基（C₃）、環丁基（C₄）、環戊基（C₅）、環戊烯基（C₅）、環己基（C₆）、環己烯基（C₆）、環己二烯基（C₆）及其類似基團。C₃₋₈碳環基之實例包括前述C₃₋₆碳環基以及環庚烯基（C₇）、環庚二烯基（C₇）、環庚三烯基（C₇）、環辛基（C₈）、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基及其類似基團。C₃₋₁₀碳環基之實例包括前述C₃₋₈碳環基以及八氫-1*H*-茛基、十氫萘基、螺[4.5]癸基及其類似基團。除非本說明書中另有規定，否則環烷基視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：醯基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、醯胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羰基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醚基、巰基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羰基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、-Si(R^a)₃-、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a

、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2) 或 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。

「環烷基-烷基」係指 $-(\text{環烷基})\text{烷基}$ ，其中環烷基及烷基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為環烷基及烷基之適合取代基的取代基取代。「環烷基-烷基」經環烷基鍵結於母體分子結構。術語「環烷基-烯基」及「環烷基-炔基」仿照「環烷基-烷基」之上述描述，其中術語「烷基」分別經「烯基」或「炔基」置換，且「烯基」或「炔基」如本文所述。

「環烷基-雜環烷基」係指 $-(\text{環烷基})\text{雜環基烷基}$ ，其中環烷基及雜環烷基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為雜環烷基及環烷基之適合取代基的取代基取代。「環烷基-雜環烷基」經環烷基鍵結於母體分子結構。

「環烷基-雜芳基」係指 $-(\text{環烷基})\text{雜芳基}$ ，其中環烷基及雜芳基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為雜芳基及環烷基之適合取代基的取代基取代。「環烷基-雜芳基」經環烷基鍵結於母體分子結構。

如本文所用之「共價鍵」或「直接鍵」係指連接兩個基團之單鍵。

「酯基」係指式 $-\text{COOR}$ 之基團，其中 R 係選自烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基。本文所述之化合物上之任何胺、羥基或羧基側鏈可經酯化。製備該等酯基之程序及特定基團為熟習此項技術者所知，且可易於在文獻來源中查知，諸如 Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999，其以全文引用的方式併入本文中。除非本說明書中另有規定，否則酯基可視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：醯基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、醯胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羧基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醚基、巰基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羧基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、 $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2) 或 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環

烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。

「醚基」係指 $-R^b-O-R^b-$ 基團，其中各 R^b 係獨立地選自氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。

「鹵基(halo/halide)」或者「鹵素」意謂氟、氯、溴或碘。術語「鹵烷基」、「鹵烯基」、「鹵炔基」及「鹵烷氧基」包括經一或多個鹵基或其組合取代之烷基、烯基、炔基及烷氧基結構。舉例而言，術語「氟烷基」及「氟烷氧基」分別包括其中鹵基為氟之鹵烷基及鹵烷氧基，諸如(但不限於)三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及其類似基團。烷基、烯基、炔基及烷氧基中之每一者如本文所定義且可如本文所定義視情況經進一步取代。

「雜烷基」、「雜烯基」及「雜炔基」分別包括具有一或多個選自不為碳之原子(例如氧、氮、硫、磷或其組合)之主鏈原子的烷基、烯基及炔基。可提供數值範圍，例如 C_1-C_4 雜烷基，其總鏈長在此實例中為4個原子長度。舉例而言， $-CH_2OCH_2CH_3$ 基團稱作「 C_4 」雜烷基，其在原子鏈長描述中包括雜原子中心。可經雜烷基鏈中之雜原子或碳連接於母體分子結構。舉例而言，含N雜烷基部分係指至

少一個主鏈原子為氮原子之基團。雜烷基中之一或多個雜原子可視情況經氧化。若存在一或多個氮原子，則其亦可視情況經季銨化。舉例而言，雜烷基亦包括經一或多個氮氧化物(-O-)取代基取代之主鏈。例示性雜烷基包括(但不限於)醚，諸如甲氧基乙基(-CH₂CH₂OCH₃)、乙氧基甲基(-CH₂OCH₂CH₃)、(甲氧基甲氧基)乙基(-CH₂CH₂OCH₂OCH₃)、(甲氧基甲氧基)甲基(-CH₂OCH₂OCH₃)及(甲氧基乙氧基)甲基(-CH₂OCH₂CH₂OCH₃)及其類似基團；胺，諸如-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂NHCH₂CH₃、-CH₂N(CH₂CH₃)(CH₃)及其類似基團。雜烷基、雜烯基及雜炔基可各自視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：醯基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、醯胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羧基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醚基、巯基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羧基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、-Si(R^a)₃-、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t為1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t為1或2)、-S(O)_tN(R^a)₂(其中t為1或2)或-O-P(=O)(OR^a)₂，其中各R^a獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、

芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。

「雜烷基-芳基」係指-(雜烷基)芳基，其中雜烷基及芳基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為雜烷基及芳基之適合取代基的取代基取代。「雜烷基-芳基」經雜烷基之原子鍵結於母體分子結構。

「雜烷基-雜芳基」係指-(雜烷基)雜芳基，其中雜烷基及雜芳基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為雜烷基及雜芳基之適合取代基的取代基取代。「雜烷基-雜芳基」經雜烷基之原子鍵結於母體分子結構。

「雜烷基-雜環烷基」係指-(雜烷基)雜環烷基，其中雜烷基及雜環烷基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為雜烷基及雜環烷基之適合取代基的取代基取代。

「雜烷基-雜環烷基」經雜烷基之原子鍵結於母體分子結構。

「雜烷基-環烷基」係指-(雜烷基)環烷基，其中雜烷基及環烷基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為雜烷基及環烷基之適合取代基的取代基取代。「雜烷基-環烷基」經雜烷基之原子鍵結於母體分子結構。

「雜芳基」或者「雜芳族」係指具有環碳原子及1-6個於芳族環系統中提供之環雜原子(其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、磷及硫)的5-18員單環或多環(例如雙環或三環)芳族環系統(例如具有6個、10個或14個在環陣列中共用

之 π 電子)之基團(「5-18員雜芳基」)。雜芳基多環系統之一或兩個環中可包括一或多個雜原子。當數值範圍在本文中出現時，諸如「5至18」之數值範圍係指既定範圍內之各整數；例如「5至18個環原子」意謂雜芳基可由5個環原子、6個環原子等組成，至多且包括18個環原子。舉例而言，藉由自具有自由價之原子移除一個氫原子而衍生自名稱以「-基」結尾之單價雜芳基的二價基團係藉由向相應單價基團之名稱添加「-亞基」來命名，例如具有兩個連接點之吡啶基為亞吡啶基。

舉例而言，含N「雜芳族」或「雜芳基」部分係指環之至少一個主鏈原子為氮原子之芳族基團。雜芳基中之一或多個雜原子可視情況經氧化。若存在一或多個氮原子，則其亦可視情況經季銨化。雜芳基亦包括經一或多個氮氧化物(-O-)取代基取代之環系統，諸如吡啶基N-氧化物。雜芳基經任何環原子連接於母體分子結構。

「雜芳基」亦包括如上文所定義之雜芳基環與一或多個芳基稠合之環系統，其中與母體分子結構之連接點在芳基上或雜芳基環上；或如上文所定義之雜芳基環與一或多個環烷基或雜環基稠合之環系統，其中與母體分子結構之連接點在雜芳基環上。對於其中一個環不含有雜原子之多環雜芳基(例如吡啶基、喹啉基、呋喃基及其類似基團)，與母體分子結構之連接點可在任一環上，亦即在帶有雜原子之環上(例如2-吡啶基)或不含有雜原子之環上(例如5-吡啶基)。在一些實施例中，雜芳基為具有環碳原子及1-4個於

芳族環系統中提供之環雜原子(其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、磷及硫)的5-10員芳族環系統(「5-10員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為具有環碳原子及1-4個於芳族環系統中提供之環雜原子(其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、磷及硫)的5-8員芳族環系統(「5-8員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為具有環碳原子及1-4個於芳族環系統中提供之環雜原子(其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、磷及硫)的5-6員芳族環系統(「5-6員雜芳基」)。在一些實施例中，5-6員雜芳基具有1-3個選自氮、氧、磷及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜芳基具有1-2個選自氮、氧、磷及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜芳基具有1個選自氮、氧、磷及硫之環雜原子。

雜芳基之實例包括(但不限於)氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呋基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烯基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、吡啶基、環戊二烯并[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二

氫苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氫苯并[h]吡啶基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚三烯并[1,2-c]噻嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋咕基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛四烯并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛四烯并[d]噻嗪基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛四烯并[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲哚嗪基、異噁唑基、5,8-亞甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉基、哌啶基、1,6-哌啶酮基、噁二唑基、2-氧氮呋基、噁唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喏啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚三烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]噻嗪基、噻唑基、噻二唑基、硫哌喃基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及噻吩基(thiophenyl/thienyl)。除非本說明書中另有規定，否則雜芳基部分視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：醯基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、醯胺

基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羰基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醚基、巰基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羰基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、 $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2) 或 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。

「雜芳基-烷基」係指 $-(\text{雜芳基})\text{烷基}$ ，其中雜芳基及烷基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為雜芳基及烷基之適合取代基的取代基取代。「雜芳基-烷基」經雜芳基之任何原子鍵結於母體分子結構。

「雜芳基-雜環烷基」係指 $-(\text{雜芳基})\text{雜環烷基}$ ，其中雜芳基及雜環烷基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為雜芳基及雜環烷基之適合取代基的取代基取代。

「雜芳基-雜環烷基」經雜芳基之原子鍵結於母體分子結構。

「雜芳基-環烷基」係指 $-(\text{雜芳基})\text{環烷基}$ ，其中雜芳基

及環烷基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為雜芳基及環烷基之適合取代基的取代基取代。「雜芳基-環烷基」經雜芳基之碳原子鍵結於母體分子結構。

「雜環基」、「雜環烷基」或「雜碳環基」各自指代包含至少一個選自氮、氧、磷及硫之雜原子的任何3員至18員非芳族基團單環或多環部分。雜環基可為單環、雙環、三環或四環系統，其中多環系統可為稠合、橋連或螺式環系統。雜環基多環系統之一或兩個環中可包括一或多個雜原子。雜環基可飽和或部分不飽和。部分不飽和雜環烷基可稱為「雜環烯基」，其條件為雜環基含有至少一個雙鍵；或稱為「雜環炔基」，其條件為雜環基含有至少一個參鍵。當數值範圍在本文中出現時，諸如「5至18」之數值範圍係指既定範圍內之各整數；例如「5至18個環原子」意謂雜環基可由5個環原子、6個環原子等組成，至多且包括18個環原子。舉例而言，藉由自具有自由價之原子移除一個氫原子而衍生自名稱以「-基」結尾之單價雜環基的二價基團係藉由向相應單價基團之名稱添加「-亞基」來命名，例如具有兩個連接點之哌啶基為亞哌啶基。

含N雜環基部分係指其中至少一個環原子為氮原子之非芳族基團。雜環基中之雜原子可視情況經氧化。若存在一或多個氮原子，則其可視情況經季銨化。雜環基亦包括經一或多個氮氧化物(-O-)取代基取代之環系統，諸如哌啶基N-氧化物。雜環基經任何環之任何原子連接於母體分子結構。

「雜環基」亦包括如上文所定義之雜環基環與一或多個碳環基稠合之環系統，其中連接點在碳環基或雜環基環上；或如上文所定義之雜環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合之環系統，其中與母體分子結構之連接點在雜環基環上。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1-4個環雜原子(其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、磷及硫)之3-10員非芳族環系統(「3-10員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1-4個環雜原子(其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、磷及硫)之5-8員非芳族環系統(「5-8員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1-4個環雜原子(其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、磷及硫)之5-6員非芳族環系統(「5-6員雜環基」)。在一些實施例中，5-6員雜環基具有1-3個選自氮、氧、磷及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜環基具有1-2個選自氮、氧、磷及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜環基具有1個選自氮、氧、磷及硫之環雜原子。

含有1個雜原子之例示性3員雜環基包括(但不限於)氮丙啶基、環氧乙烷基、硫噁基(thiorenlyl)。含有1個雜原子之例示性4員雜環基包括(但不限於)氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基。含有1個雜原子之例示性5員雜環基包括(但不限於)四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含有2個雜原子之例示性5員雜環基包括(但不限於)二氧雜環戊烷基、氧硫雜環戊烷基及二硫雜環戊烷基。含有3個

雜原子之例示性5員雜環基包括(但不限於)三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有1個雜原子之例示性6員雜環基包括(但不限於)哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基及噻烷基。含有2個雜原子之例示性6員雜環基包括(但不限於)哌嗪基、嗎啉基、二噻烷基、二噁烷基及三嗪烷基(triazinanyl)。含有1個雜原子之例示性7員雜環基包括(但不限於)氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有1個雜原子之例示性8員雜環基包括(但不限於)氮雜環辛烷基、氧雜環辛烷基及硫雜環辛烷基。例示性雙環雜環基包括(但不限於)吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、四氫苯并噻吩基、四氫苯并呋喃基、四氫吲哚基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、十氫噻啶基、十氫-1,8-噻啶基、八氫吡咯并[3,2-b]吡咯、吲哚啉基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基、吡喃基、吡喃基、1H-苯并[e][1,4]二氮呋基、1,4,5,7-四氫哌喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氫-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氫-5H-呋喃并[3,2-b]哌喃基、5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氫-1,6-噻啶基及其類似基團。

除非另有規定，否則雜環基部分視情況經一或多個獨立地包括以下之取代基取代：醯基、烷基、烯基、炔基、烷

氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、醯胺基、甲脒基、亞胺基、疊氮基、碳酸根、胺基甲酸酯基、羰基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷基、鹵烷基、酯基、醚基、巰基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羰基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、 $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2) 或 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。

「雜環基-烷基」係指 $-(\text{雜環基})\text{烷基}$ ，其中雜環基及烷基如本文所揭示，且分別視情況經一或多個描述為雜環基及烷基之適合取代基的取代基取代。「雜環基-烷基」經雜環基之任何原子鍵結於母體分子結構。術語「雜環基-烯基」及「雜環基-炔基」仿照「雜環基-烷基」之上述描述，其中術語「烷基」分別經「烯基」或「炔基」置換，且「烯基」或「炔基」如本文所述。

「亞胺基」係指「 $-(\text{C}=\text{N})-\text{R}^b$ 」基團，其中 R^b 係選自氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、

環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。

「部分」係指分子之特定區段或官能基。化學部分常被視作嵌入分子中或附接於分子之化學實體。

「硝基」係指 $-\text{NO}_2$ 基團。

「氧雜」係指 $-\text{O}-$ 基團。

「側氧基」係指 $=\text{O}$ 基團。

「磷酸根」係指 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^b)_2$ 基團，其中各 R^b 係獨立地選自氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。在一些實施例中，當 R^a 為氫時且視 pH 值而定，氫可經帶適當電荷之相對離子置換。

「磷酸酯基」係指 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^b)(\text{OR}^b)$ 基團，其中各 R^b 係獨立地選自氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。在一些實施例中，當 R^a 為氫時且視 pH 值而定，氫可經帶適當電荷之相對離子置換。

「亞磷酸酯基」係指 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^b)(\text{OR}^b)$ 基團，其中各 R^b 係

獨立地選自氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。在一些實施例中，當R^a為氫時且視pH值而定，氫可經帶適當電荷之相對離子置換。

「離去基或離去原子」為將在反應條件下自起始物質裂解，由此促進指定位點處之反應的任何基團或原子。除非另有規定，否則該等基團之適合非限制性實例包括鹵素原子、甲磺醯氧基、對硝基苯磺醯氧基、三氟甲氧基及甲苯磺醯氧基。

「保護基」具有習知在有機合成中與其相關聯之含義，亦即如下基團：其選擇性地阻斷多官能化合物中之一或多個反應性位點以使得化學反應可選擇性地在另一未經保護反應性位點上進行且使得該基團可易於在選擇性反應完成後加以移除。多種保護基揭示於例如T.H. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons, New York (1999)中，該文獻以全文引用的方式併入本文中。舉例而言，羥基經保護形式為化合物中所存在之至少一個羥基經羥基保護基保護之情況。同樣，可類似地保護胺及其他反應性基團。

如本文所用之術語「經取代」或「取代」意謂基團原子(例如碳或氮原子)上所存在之至少一個氫經可允許取代基置換，例如如下取代基：其取代氫後產生穩定化合物，例

如不會自發地經歷轉化(諸如藉由重排、環化、消除或其他反應)之化合物。除非另有指示，否則「經取代」基團可在該基團之一或多個可取代位置處具有取代基，且當任何既定結構中之一個以上位置經取代時，各位置處之取代基為相同或不同的。取代基包括一或多個個別且獨立地選自以下之基團：醯基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、胺基、醯胺基、疊氮基、碳酸根、羰基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、羥基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、酯基、醣基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫羰基、硝基、側氧基、磷酸根、膦酸酯基、亞膦酸酯基、矽烷基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、硫氧基、磺酸酯基、脲基、 $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ ，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且此等部分中之每一者可如本文所定義視情況經取代。舉例而言，環烷基取代基可具有在一或多個環碳處取代之鹵基，及其類似基團。可形成上述取代基之保護性衍生物的保護基為熟習此項技術者所知，且可見於參考文獻中，諸如上述 Greene 及 Wuts。

「矽烷基」係指 $-\text{Si}(\text{R}^b)_3$ 基團，其中各 R^b 係獨立地選自烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。

「硫基(sulfanyl/sulfide/thio)」係指基團 $-\text{S}-\text{R}^b$ ，其中 R^b 係選自烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。舉例而言，「烷硫基」係指「烷基-S-」基團，且「芳硫基」係指「芳基-S-」基團，各基團經S原子鍵結於母體分子基團。術語「硫基」、「硫氫基」、「巰基」及「硫醇基」亦可各自指代基團 $-\text{R}^b\text{SH}$ 。

「亞磺醯基」或「亞磺基」係指 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^b$ 基團，其中對於「亞磺醯基」， R^b 為H；且對於「亞磺基」， R^b 係選自烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。

「磺醯基」或「磺基」係指 $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{R}^b$ 基團，其中 R^b 係選自氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵

結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。

「磺醯胺基(sulfonamidyl/sulfonamido)」係指以下基團： $-S(=O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-N(R^b)-S(=O)_2-R^b$ 、 $-S(=O)_2-N(R^b)-$ 或 $-N(R^b)-S(=O)_2-$ ，其中各 R^b 係獨立地選自氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。 $-S(=O)_2-N(R^b)_2$ 中之 R^b 基團可與其所連接之氮一起形成4員、5員、6員或7員雜環基環。在一些實施例中，該術語表示 C_1-C_4 磺醯胺基，其中磺醯胺基中之各 R^b 總共含有1個碳、2個碳、3個碳或4個碳。

「硫氧基」或「亞碲基」係指 $-S(=O)_2OH$ 基團。

「磺酸酯基」係指 $-S(=O)_2-OR^b$ 基團，其中 R^b 係選自烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。

「硫羰基」係指 $-(C=S)-$ 基團。

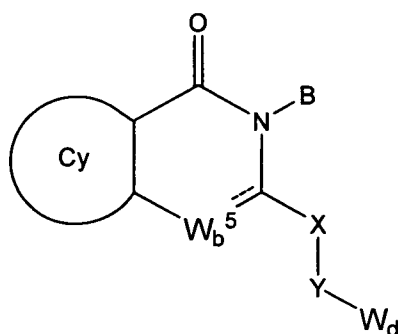
「脲基」係指 $-N(R^b)-(C=O)-N(R^b)_2$ 或 $-N(R^b)-(C=O)-$

$N(R^b)$ -基團，其中各 R^b 係獨立地選自烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基(經鏈碳鍵結)、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基(經環碳鍵結)、雜環烷基烷基、雜芳基(經環碳鍵結)或雜芳基烷基，除非本說明書中另有規定，否則各部分自身可如本文所述視情況經取代。

當取代基由其自左至右書寫之習知化學式說明時，其同等地涵蓋自右至左書寫結構而得之化學上相同之取代基，例如 $-CH_2O-$ 等價於 $-OCH_2-$ 。

化合物

在一個態樣中，本文提供式(I)化合物：



式(I)

或其對映異構體、對映異構體之混合物、或兩種或兩種以上非對映異構體之混合物，或其醫藥學上可接受之形式，其中

Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基或雜芳基；

W_b^5 為 CR^8 、 CHR^8 或N；

其中當 W_b^5 為N時，X或Y中不超過一者不存在；

R^8 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、烷氧

基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

B為烷基、胺基、雜烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基或雜芳基，各者經出現0-4次之 R^2 取代；

各 R^2 獨立地為烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基或碳酸根；

X不存在或為 $-(CH(R^9))_z-$ ；

Y為不存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-(CHR^9)_z-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)-C(=O)-$ 或 $-N(R^9)-C(=O)NH-$ 、 $-N(R^9)C(R^9)_2-$ 或 $-C(=O)-N(R^9)-(CHR^9)_z$ ；

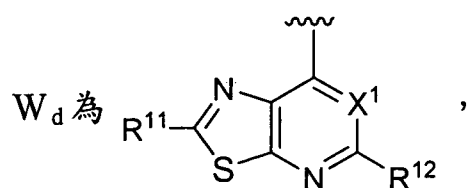
各z獨立地為1、2、3或4之整數；

R^3 為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、亞磺醯基、磺醯基、亞碲基、碲基、磺醯胺基、鹵基、氰基、芳基、雜芳基、羥基、硝基或 $-C(=O)R^{17}$ ；其中各上述取代基可經0、1、2或3個 R^{13} 取代；

R^{17} 為氫、羥基或雜環基；

各 R^5 獨立地為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

各 R^9 獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環基或雜烷基；且



其中 X^1 為 N 或 CR^{10} ; 且

各 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 獨立地為氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根、側氧基或 $NR'R''$, 其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分。

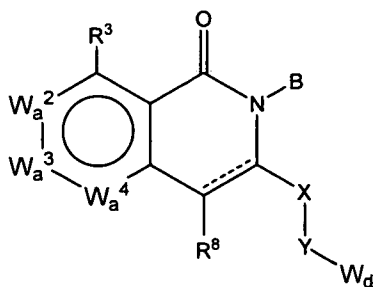
在某些實施例中, W_b^5 為 N。在一些實施例中, W_b^5 為 CR^8 。在一些實施例中, R^8 為氫。

在某些實施例中, Cy 為經出現 0-1 次之 R^3 及出現 0-3 次之 R^5 取代之芳基或雜芳基。在一些實施例中, Cy 為經出現 1 次之 R^3 及出現 0-3 次之 R^5 取代之芳基或雜芳基。在一些實施例中, Cy 為經出現 0 次之 R^3 及出現 0-3 次之 R^5 取代之芳基或雜芳基。在一些實施例中, Cy 為經出現 0-1 次之 R^3 及出現 0-3 次之 R^5 取代之芳基(例如苯基)。在一些實施例中, Cy 為經出現 0 次之 R^3 及出現 0 次之 R^5 取代之苯基。在一些實施例中, Cy 為經出現 1 次之 R^3 及出現 0 次之 R^5 取代之苯基。在一些實施例中, R^3 為鹵基(例如氯)。在一些實施例中, R^3 為烷基(例如甲基或正丁基)。在一些實施例中, R^3 為芳基(例如 3,4-二氟苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基或 3-(N,N-二甲基苯胺基))。在一些實施例中, R^3

為雜芳基(例如 1-甲基-4-吡唑基、1-異丙基-4-吡唑基、1-丙基-4-吡唑基、1-乙基-4-吡唑基、1-異丁基-4-吡唑基、4-吡唑基、1,3-二甲基-4-吡唑基、2,3-二甲基-4-吡唑基、2-胺基-5-吡啶基、5-(N,N-二甲基吡啶-2-胺)、2-三氟甲基-5-吡啶基、2-三氟甲基-4-吡啶基、2-甲氧基-5-吡啶基、5-吡啶基、3-甲基-5-吡啶基、2-氟-3-甲基-5-吡啶基、2-吡啶基、4-吡啶基、5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲基-4-吡啶基)、3-呋喃基、2-甲氧基-4-吡啶基、3-甲氧基-4-吡啶基、2-甲基-5-嘧啶基、2-甲氧基-5-嘧啶基、2-苄氧基-5-嘧啶基、3-甲氧基-5-吡啶基、2,3-二甲基-5-吡啶基、3-喹啉基、3-吡啶基、4-噻吩基、2-甲氧基-5-噻唑基、2-甲基-4-咪唑基、5-吡啶酮基、2-甲基-5-吡啶基、3,4-二氫-2H-嘧啶并[2,3-b]-5-吡啶基、呋喃并[3,2-b]-5-吡啶基、7-甲基吡啶并[3,2-b]吡嗪、吡嗪并[2,3-b]-5-吡啶基或2-甲氧基-3-甲基-5-吡啶基)。在一些實施例中， R^3 為 $-C(=O)-R^{17}$ ，其中 R^{17} 為氫、羥基或雜環基(例如嗎啉基)。

在某些實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之雜芳基。在一些實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之5員雜芳基(例如噻吩基或異噻唑基)。在一些實施例中，Cy為經出現0次之 R^3 及出現1次之 R^5 取代之噻吩基。在一些實施例中，Cy為經出現0次之 R^3 及出現1次之 R^5 取代之異噻唑基。在一些實施例中，Cy為6員雜芳基(例如吡啶基)。

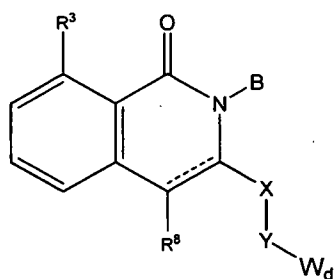
在一些實施例中，式(I)化合物具有式(XV)之結構：



式 (XV)

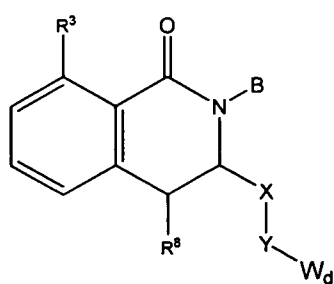
其中 W_a^2 為 CH、 CR^5 或 N， W_a^3 為 CH、 CR^5 或 N，且 W_a^4 為 CH、 CR^5 或 N。

在一些實施例中，式 (XV) 化合物具有式 (II) 之結構：



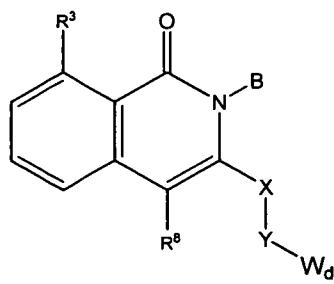
式 (II)。

舉例而言，式 (II) 化合物具有式 (IIa) 或式 (IIb) 之結構：



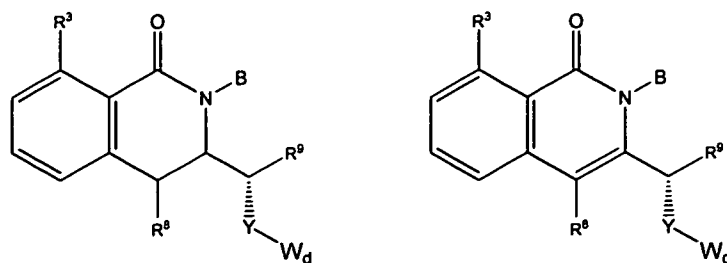
式 (IIa)

或



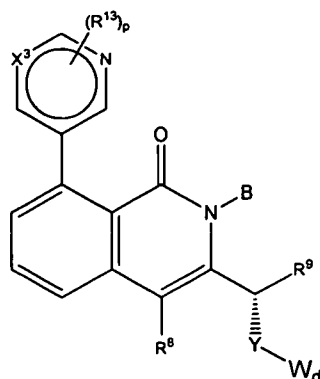
式 (IIb)。

在其他實施例中，式 (II) 化合物具有式 (IIIa) 或式 (IIIb) 之結構：



式(IIIa) 或 式(IIIb)。

在一些實施例中，式(IIIb)化合物具有式(IIIb-1)之結構：



式(IIIb-1)，

其中 X^3 為 CR^{13} 或 N；且 p 為 0、1、2 或 3。

在式(IIIb-1)化合物之一個實施例中，p 為 1 或 2。在式(IIIb-1)化合物之一些實施例中，p 為 1 或 2，且 R^{13} 在每次出現時獨立地為 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 雜環基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵基、 C_{1-4} 鹵烷基、羥基或側氧基。在式(IIIb-1)化合物之一些實施例中，p 為 1 或 2，且 R^{13} 在每次出現時獨立地為甲基、甲氧基或側氧基。

在某些實施例中，B 為經出現 0-4 次之 R^2 取代之芳基(例如 6 員芳基)。在一些實施例中，B 為經出現 0-4 次之 R^2 取代之苯基。在一些實施例中，B 為經出現 0 次之 R^2 取代之苯基。在一些實施例中，B 為經出現 1 次之 R^2 取代之苯基。在

一些實施例中， R^2 為在鄰位上經取代之苯基。在一些實施例中， R^2 為在間位上經取代之苯基。在一些實施例中， R^2 為在對位上經取代之苯基。在一些實施例中， R^2 為鹵基(例如氟)。在一些實施例中， R^2 為鹵烷基(例如三氟甲基)。

在一些實施例中，B為經出現0-4次之 R^2 取代之環烷基(例如環丙基)。在一些實施例中，B為經出現0-4次之 R^2 取代之環丙基。在一些實施例中，B為經出現0次之 R^2 取代之環丙基。

在一些實施例中，B為經出現0-4次之 R^2 取代之烷基(例如甲基或乙基)。在一些實施例中，B為經出現0-4次之 R^2 取代之甲基。在一些實施例中，B為經出現0次之 R^2 取代之甲基。在一些實施例中，B為經出現0-4次之 R^2 取代之乙基。在一些實施例中，B為經出現1次之 R^2 取代之乙基。在一些實施例中， R^2 為雜環基(例如吡咯基)。

在一些實施例中，X為 $-(CH(R^9))_z-$ 。在一些實施例中，z為1。在一些實施例中， R^9 為 C_{1-10} 烷基(例如甲基)。

在某些實施例中，Y不存在。在一些實施例中，Y為 $-N(R^9)-$ 。在一些實施例中， R^9 為氫。

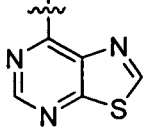
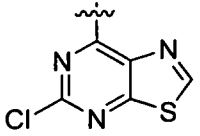
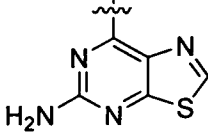
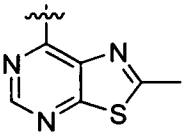
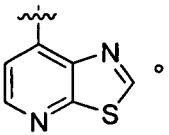
在某些實施例中，X-Y為 。

在某些實施例中， X^1 為N。在一些實施例中， X^1 為 CR^{10} 。在一些實施例中， R^{10} 為氫。在一些實施例中， R^{10} 為烷基(例如甲基)。在一些實施例中， R^{10} 為芳基(例如苯

基)。

在某些實施例中， R^{11} 為氫。在一些實施例中， R^{11} 為烷基(例如甲基)。

在某些實施例中， R^{12} 為氫。在一些實施例中， R^{12} 為鹵基(例如氯)。在一些實施例中， R^{12} 為胺基。

在某些實施例中， W_d 為 。在一些實施例中， W_d 為 。在一些實施例中， W_d 為 。在一些實施例中， W_d 為 。在一些實施例中， W_d 為 。

在某些實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基或雜芳基；其中 R^3 為烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、氟烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、氰基、雜芳基、羥基或硝基；且各 R^5 獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基。

在某些實施例中，Cy為5員雜芳基。在一些實施例中，Cy為苯基。

在某些實施例中， X^1 為N。

在某些實施例中， R^3 為鹵基、烷基、烷氧基或環烷基。

在某些實施例中，B為經出現0-4次之 R^2 取代之環烷基、

雜環基、芳基或雜芳基， R^3 為H、鹵基、烷基、烷氧基、芳基、環烷基或雜芳基，各 R^5 為鹵基、烷基、烷氧基、芳基、環烷基或雜芳基，且 R^9 為氫或烷基。

在某些實施例中，各 R^5 係獨立地選自 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 及鹵基。

在某些實施例中，式(I)化合物為式(VIIIa)化合物，且 R^5 係選自烷基、環烷基、鹵基、芳基及雜芳基。

在某些實施例中， R^5 係選自甲基、氯及吡啶基。

在一些實施例中，B為烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各者經0-4個 R^2 取代。在某些實施例中，B為經出現0-3次之 R^2 取代之芳基。在一些實施例中，B為經出現0-3次之 R^2 取代之苯基。在一些實施例中，B為未經取代之苯基。在一些實施例中，B為經出現1次之 R^2 取代之苯基。在一些實施例中， R^2 為鹵基或甲基。

在某些實施例中，B為環烷基。

在某些實施例中，B為雜環基。

在一些實施例中， R^3 為鹵基、烷基、烷氧基、雜芳基或環烷基。舉例而言， R^3 為 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、Cl或F。在其他實施例中， R^3 為 CH_3 、 CF_3 或Cl。在其他實施例中，各 R^5 係獨立地選自 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 及鹵基。

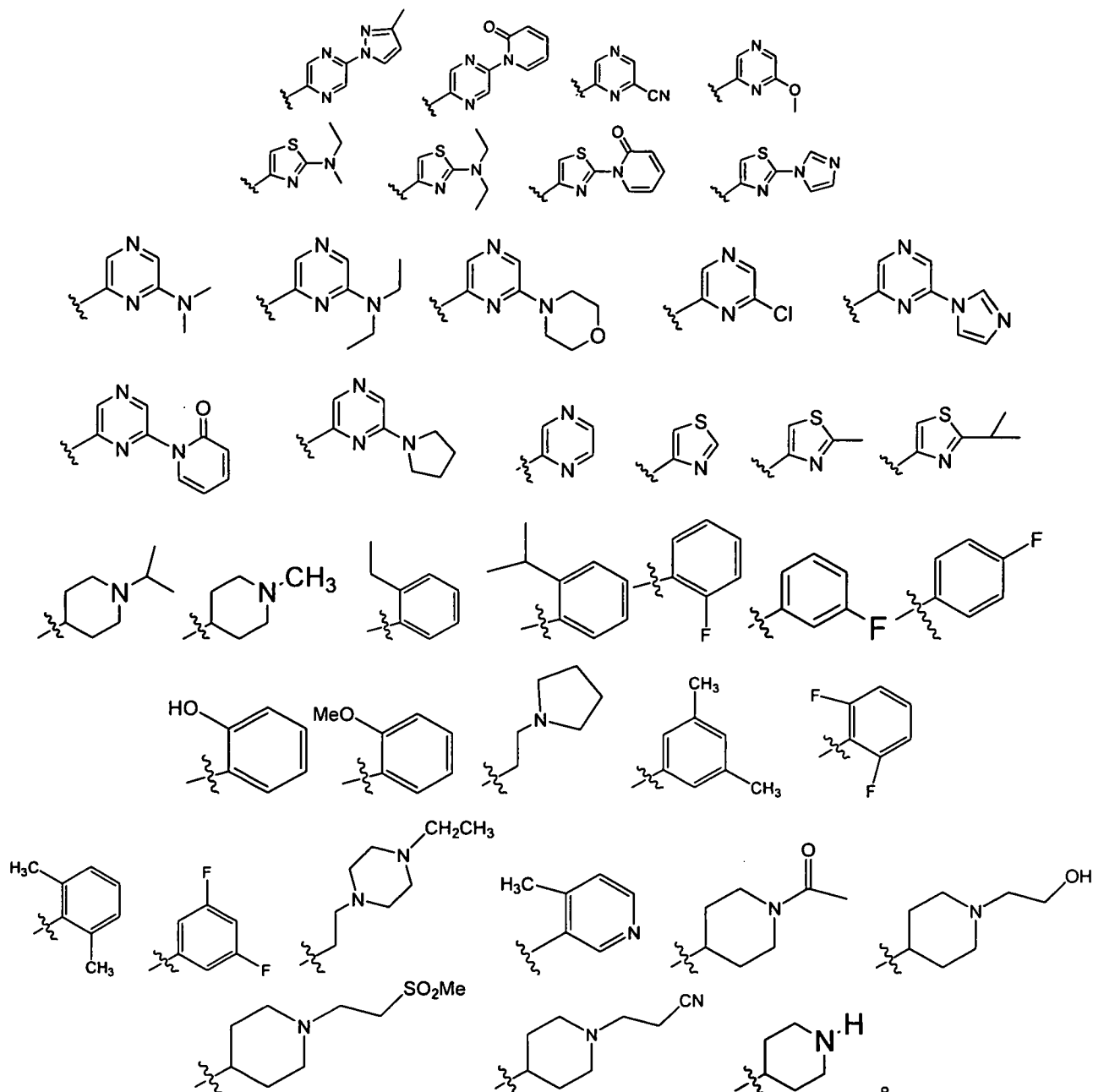
在一些實施例中，B為經出現0-4次之 R^2 取代之環烷基、雜環基、芳基或雜芳基， R^3 為H、鹵基、烷基、烷氧基、芳基、環烷基或雜芳基，各 R^5 為H、鹵基、烷基、烷氧基、芳基、環烷基或雜芳基，且 R^9 為氫或烷基。

在一些實施例中，B為未經取代或經取代之烷基，包括(但不限於)-(CH₂)₂-NR^aR^a，其中各R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，或NR^aR^a組合在一起形成環狀部分，其包括(但不限於)哌啶基、哌嗪基及嗎啉基。在一些實施例中，B為未經取代或經取代之胺基。在一些實施例中，B為未經取代或經取代之雜烷基。在一些實施例中，B為經出現0-4次之R²取代之烷基或環烷基。在一些實施例中，B為異丙基。

在一些實施例中，B係選自未經取代或經取代之芳基，包括(但不限於)未經取代或經取代之苯基；未經取代或經取代之雜芳基，包括(但不限於)吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-5-基或吡嗪-2-基；未經取代或經取代之單環雜芳基；未經取代或經取代之雙環雜芳基；具有兩個雜原子作為環原子之雜芳基；未經取代或經取代之具有氮環原子之雜芳基；未經取代或經取代之具有兩個氮環原子之雜芳基；未經取代或經取代之具有氮及硫作為環原子之雜芳基；未經取代或經取代之雜環基，包括(但不限於)嗎啉基、四氫哌喃基、哌嗪基及哌啶基；及未經取代或經取代之環烷基，包括(但不限於)環戊基及環己基。在一些實施例中，B為經0-4個R²取代之5-6員雜芳基。在一些實施例中，B為異噁唑基。

在一些實施例中，B為以下部分之一：





在一些實施例中，B未經取代或經一或多個 R^2 取代基取代。在一些實施例中， R^2 為烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、鹼胺基、胺基、鹼基、鹼氧基、烷氧基羰基、磺鹼胺基、鹵基、氬基、羥基或硝基，該烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、鹼胺基、胺基、鹼基、鹼氧基、烷氧基羰基或磺鹼胺基中之每一者自身可經

取代。

在一些實施例中， R^2 為未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之雜烷基、未經取代或經取代之烯基、未經取代或經取代之炔基、未經取代或經取代之環烷基或未經取代或經取代之雜環基。在一些實施例中， R^2 為未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之芳基烷基、未經取代或經取代之雜芳基或未經取代或經取代之雜芳基烷基。在一些實施例中， R^2 為未經取代或經取代之烷氧基、未經取代或經取代之醯胺基、未經取代或經取代之胺基。在一些實施例中， R^2 為未經取代或經取代之醯基、未經取代或經取代之醯氧基、未經取代或經取代之烷氧基羰基或未經取代或經取代之磺醯胺基。在一些實施例中， R^2 為鹵基，選自 -I、-F、-Cl 及 -Br。在一些實施例中， R^2 係選自氬基、羥基、硝基及碳酸根。在一些實施例中， R^2 為未經取代或經取代之磷酸根。在一些實施例中， R^2 為未經取代或經取代之脲基。在一些實施例中，當 R^2 為烷基時， R^2 為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、第二丁基、戊基、己基或庚基。

在一些實施例中，當 R^2 為烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基或羥基時，其經磷酸根取代，經脲基取代，或經碳酸根取代。

在一些實施例中，當 R^2 為烷基、雜烷基、烯基、炔基、

環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、烷氧基羰基或磺鹽胺基時，其經以下一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、烷氧基羰基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基，該烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、烷氧基羰基或磺鹽胺基中之每一者自身可經取代。

在一些實施例中， R^2 不出現。在其他實施例中， R^2 出現一次。在其他實施例中， R^2 出現兩次。在其他實施例中， R^2 出現三次。在其他實施例中， R^2 出現四次。舉例而言，在一些實施例中，B為芳基或雜芳基且 R^2 不出現。在其他情況下，B為芳基或雜芳基且 R^2 出現一次，其中 R^2 為烷基或鹵基。

在一些實施例中， R^3 為未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之烯基或未經取代或經取代之炔基。在一些實施例中， R^3 為未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之環烷基或未經取代或經取代之雜環基。在一些實施例中， R^3 為未經取代或經取代之烷氧基、未經取代或經取代之鹽胺基或未經取代或經取代之胺基。在一些實施例中， R^3 為未經取代或經取代之鹽基、未經取代或經取代之鹽氧基、未經取代或經取代之烷氧基羰基或未經取代或經取代之磺鹽胺基。在一些實施

例中， R^3 為鹵基，選自-I、-F、-Cl及-Br。在一些實施例中， R^3 為鹵基、烷基、烷氧基、雜芳基或環烷基。舉例而言， R^3 為 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、Cl或F。在一些情況下， R^3 為 CH_3 、 CF_3 或Cl。

在一些實施例中， R^3 係選自氰基、羥基及硝基。在一些實施例中，當 R^3 為烷基時， R^3 為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、第二丁基、戊基、己基或庚基。在一些實施例中， R^3 為 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 或 $-CHF_2$ 。

在一些實施例中，當 R^3 為烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基或磺醯胺基時，其經以下一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基，該烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基或磺醯胺基中之每一者自身可經取代。在一些實施例中， R^3 為烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、氟烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、氰基、雜芳基、羥基或硝基；其中各上述取代基可經0、1、2或3個 R^{13} 取代。

在一些實施例中， R^3 為經0、1、2或3個 R^{13} 取代之5-10員雜芳基。在一些實施例中， R^3 為5員雜芳基。該等基團包括例如吡咯、呋喃、噻吩、三唑、噁唑、吡唑及異噁唑。

在其他實施例中， R^3 為5員雜環，包括(但不限於)噁唑啉及噁唑啉酮。在其他實施例中， R^3 為6員雜芳基，包括(但不限於)吡啶、吡嗪、嘧啶及噻嗪。在一些實施例中， R^3 為經0、1、2或3個 R^{13} 取代之6員雜芳基。在一些實施例中， R^3 為經0、1、2或3個 R^{13} 取代之吡啶基或嘧啶基。或者， R^3 為6員雜環，包括諸如N-嗎啉基或N-哌啶基之部分。在其他實施例中， R^3 為稠合5/6雙環雜芳基，例如苯并噁唑、苯并噁唑、苯并異噁唑、吲唑、苯并咪唑、苯并噻吩、吲哚、異吲哚、嘌呤或吡唑并嘧啶。在其他實施例中， R^3 為稠合5/6雙環雜環。

在本文及別處所提供之式(例如式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIb-1)或(XV))之化合物的某些實施例中， R^{13} 在每次出現時獨立地為烷基、環烷基、雜環基、烷氧基、胺基、磺醯胺基、鹵基、鹵烷基、羥基或側氧基。在一些實施例中， R^{13} 在每次出現時獨立地為 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 雜環基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵基、 C_{1-4} 鹵烷基、羥基或側氧基。在一些實施例中， R^{13} 在每次出現時獨立地為甲基、甲氧基、鹵基或側氧基。在一些實施例中， R^{13} 在每次出現時獨立地為甲基、甲氧基或側氧基。

在一些實施例中， R^3 為經5員雜芳基、5員雜環、6員雜芳基、6員雜環、稠合5/6雙環雜芳基或稠合5/6雙環雜環取代之 C_1 - C_6 烷基。或者， R^3 為胺基、亞磺醯基、磺醯基、亞砷基、砷基或烷氧基，其中N、S或O雜原子具有直接或經 C_1 - C_6 烷基連接於5員雜芳基、5員雜環、6員雜芳基、6

員雜環、稠合 5/6 雙環雜芳基或稠合 5/6 雙環非芳族雜環之共價鍵。

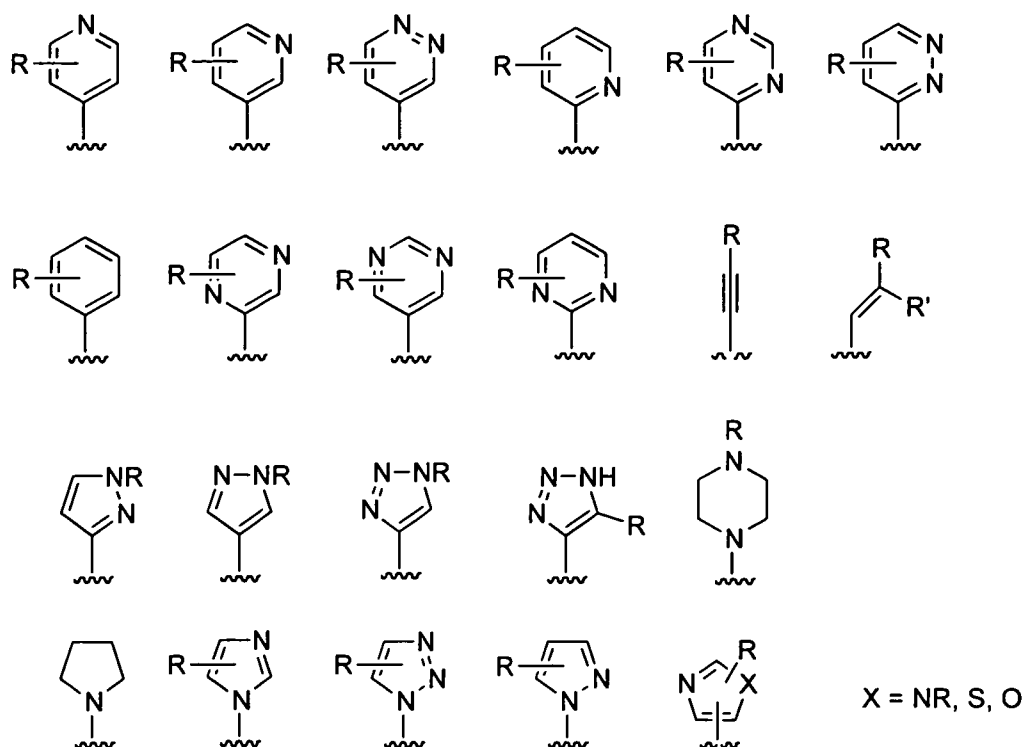
在其他實施例中， R^3 為經稠合多環基取代之 C_1 - C_6 烷基，其中該多環基具有多於兩個環且為碳環或雜環；經橋連環烷基或橋連雜環基取代之 C_1 - C_6 烷基；經螺環環烷基或螺環雜環基取代之 C_1 - C_6 烷基；或分支鏈 C_4 - C_{12} 烷基，其中該分支鏈烷基含有至少一個末端第三丁基。

上文針對 R^3 列舉之各實施例未經取代或視情況另外經以下取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、烷氧基羰基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基。

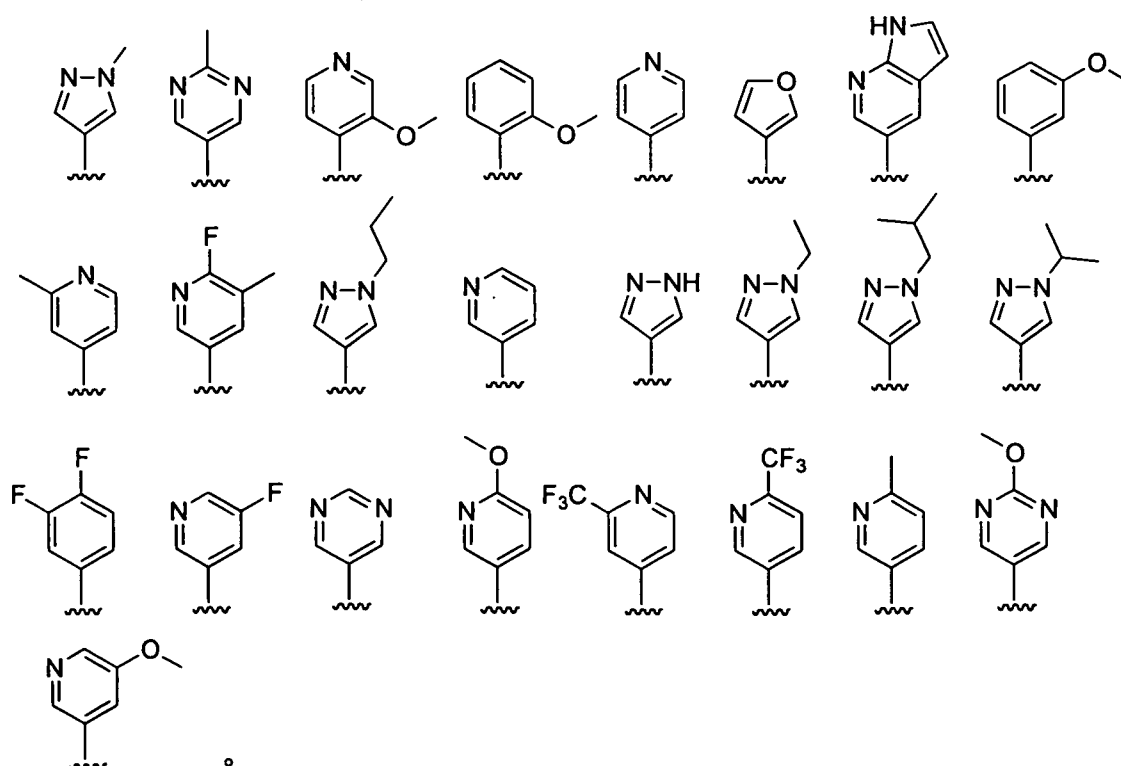
在某些實施例中， R^3 為經取代或未經取代之雜環基或雜芳基，選自吡啶、吡唑、哌嗪及吡咯啶，其中取代基可為 C_1 - C_6 烷基或鹵素。

在一些實施例中，提供如下化合物，其中 R^3 係選自 5 員雜芳基，諸如吡咯基、呋喃基或噻吩基；5 員非芳族雜環基，諸如吡咯啶基、四氫呋喃基或四氫噻吩基；6 員雜芳基，諸如吡啶、吡嗪、嘧啶或噻嗪；6 員非芳族雜環基，諸如哌啶、四氫哌喃或噻烷；及稠合 5/6 雙環雜芳基，諸如吲哚、異吲哚、苯并呋喃、異苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、吲唑、苯并噁唑、苯并異噁唑或嘌呤。在某些實施例中， R^3 為經取代或未經取代之基團，諸如吡啶、吡唑、哌嗪或吡咯啶。作為非限制性實例， R^3 基團可經 C_1 - C_6 烷基或鹵素取代。舉例而言， R^3 基團可經甲基取代。

在一些實施例中，提供如下化合物，其中R³係選自：



其中R為H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵基或鹵烷基。在某些實施例中，R為甲基。在其他實施例中，提供如下化合物，其中R³係選自：



在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之烷基(包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷基)。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之烯基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_2 - C_5 烯基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之炔基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_2 - C_5 炔基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之環烷基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_3 - C_5 環烷基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之雜環基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之雜烷基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_1 - C_4 雜烷基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之烷氧基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷氧基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之醯胺基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_1 - C_4 醯胺基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之胺基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之醯基、未經取代或經取代之醯氧基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 醯氧基、未經取代或經取代之磺醯胺基或未經取代或經取代之 C_1 - C_4 磺醯胺基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為鹵基，選自-I、-F、-Cl及-Br。在一些實施例中，各 R^5 係獨立地選自氰基、羥基及硝基。在一些其他實施例中，各 R^5 獨立地為- CH_3 、- CH_2CH_3 、正丙基、異丙基、- OCH_3 、- OCH_2CH_3 或- CF_3 。

在一些實施例中，當 R^5 為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、醯基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯氧基、烷氧基羰基或磺醯胺基時， R^5 獨立地視情況經以下一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基，該烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基或磺醯胺基中之每一者自身可經取代。

在一些實施例中， R^5 部分不存在。

在一些實施例中，X不存在。在一些實施例中，X為 $-(CH(R^9))_z$ ，且z為1、2、3或4之整數。

在一些實施例中， R^9 為未經取代或經取代之烷基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_1 - C_{10} 烷基。在一些實施例中， R^9 為未經取代或經取代之環烷基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_3 - C_7 環烷基。在一些實施例中， R^9 為乙基、甲基或氫。在一些實施例中， R^9 為未經取代或經取代之雜環基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_2 - C_{10} 雜烷基。在一些實施例中， R^9 為未經取代或經取代之雜烷基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_2 - C_{10} 雜烷基。

本文亦提供如下式(I)化合物，其中 R^9 為氫，且X為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或 $-CH(CH_2CH_3)-$ 。在其他實施例中，X為 $-(CH(R^9))_z$ ， R^9 不為氫，且z為整

數 1。當 X 為 $-\text{CH}(\text{R}^9)-$ 且 R^9 不為氫時，則該化合物關於 CH 碳可採用 (S)-或 (R)-立體化學組態。在一些實施例中，化合物為 (S)-異構體與 (R)-異構體(關於 CH 碳)之外消旋混合物。在其他實施例中，本文提供式 (I) 化合物之混合物，其中該混合物之個別化合物主要呈 (S)-異構組態或 (R)-異構組態。舉例而言，化合物混合物在 CH 碳處具有大於約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 99.5% 或 99.5% 以上之 (S)-對映異構體過量。在其他實施例中，化合物混合物具有大於約 55% 至約 99.5%、大於約 60% 至約 99.5%、大於約 65% 至約 99.5%、大於約 70% 至約 99.5%、大於約 75% 至約 99.5%、大於約 80% 至約 99.5%、大於約 85% 至約 99.5%、大於約 90% 至約 99.5%、大於約 95% 至約 99.5%、大於約 96% 至約 99.5%、大於約 97% 至約 99.5%、大於約 98% 至大於約 99.5%、大於約 99% 至約 99.5% 或 99.5% 以上之 (S)-對映異構體過量。

在其他實施例中，化合物混合物在 CH 碳處具有大於約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 99.5% 或 99.5% 以上之 (R)-對映異構體過量。在一些其他實施例中，化合物混合物具有大於約 55% 至約 99.5%、大於約 60% 至約 99.5%、大於約 65% 至約 99.5%、大於約 70% 至約 99.5%、大於約 75% 至約 99.5%、大於約 80% 至約 99.5%、大於約 85% 至約 99.5%、大於約 90% 至約

99.5%、大於約95%至約99.5%、大於約96%至約99.5%、大於約97%至約99.5%、大於約98%至大於約99.5%、大於約99%至約99.5%或99.5%以上之(R)-對映異構體過量。

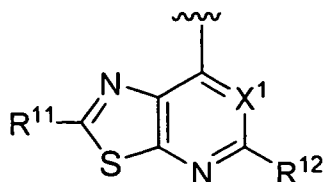
在式I化合物之一些實施例中，X為 $-\text{CH}(\text{R}^9)-$ ， R^9 為甲基或乙基，且該化合物為(S)-異構體。在一些實施例中， R^9 為甲基。

在式I化合物之一些實施例中，Y不存在。

在一些實施例中，Y為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{R}^9)_2-$ (諸如 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{CH}_2-$ ，包括(但不限於) $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 。在一些實施例中，Y為 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CHR}^9)_z-$ ，且z為1、2、3或4之整數。在一個實施例中，Y為NH。

在一些實施例中，X及Y中之至少一者存在。在式I化合物之一些實施例中， $-\text{XY}-$ 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$ 、(S)- $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$ 或(R)- $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$ 。在其他實施例中，X-Y為 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2-$ 或 $-\text{NHCH}_2-$ 。

在多個實施例中， W_d 為



其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 獨立地為氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基

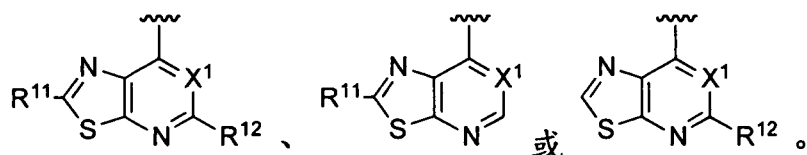
烷基、烷氧基、雜環基氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根或 $\text{NR}'\text{R}''$ ，其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分。

在式(I)化合物之一些實施例中， R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中之至少一者為氫、氰基、鹵基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之炔基或未經取代或經取代之烯基。在一些實施例中， R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中之至少一者為未經取代或經取代之芳基。在一些實施例中， R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中之至少一者為未經取代或經取代之雜芳基，其包括(但不限於)具有5員環之雜芳基、具有6員環之雜芳基、具有至少一個氮環原子之雜芳基、具有兩個氮環原子之雜芳基、單環雜芳基及雙環雜芳基。在一些實施例中， R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中之至少一者為未經取代或經取代之雜環基，其包括(但不限於)具有1個氮環原子之雜環基、具有1個氧環原子之雜環基、具有1個硫環原子之雜環基、5員雜環基、6員雜環基、飽和雜環基、不飽和雜環基、具有連接於雜環基環之不飽和部分之雜環基、經側氧基取代之雜環基及經兩個側氧基取代之雜環基。在一些實施例中， R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中之至少一者為未經取代或經取代之環烷基，包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環烷基(各者可經一個側氧基取代)，及具有連接於環烷基環之不飽和部分之環烷基。在一些實施例中， R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中之至少一者為未經取代或經取代之醯胺基、未經取代或經取代之醯氧基、未經取代

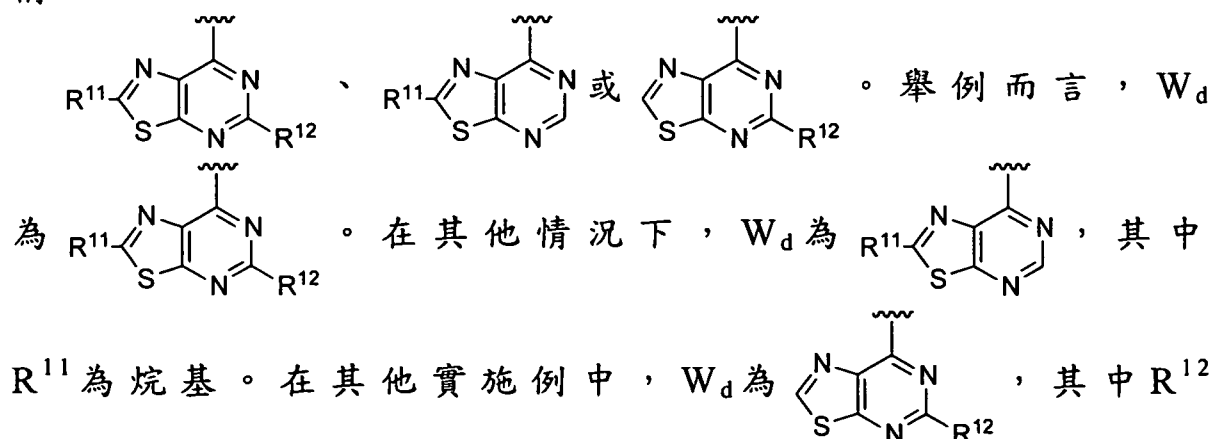
或經取代之烷氧基羰基、未經取代或經取代之醯基或未經取代或經取代之磺醯胺基。

在一些實施例中，當 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中之至少一者為烷基、炔基、烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、烷氧基羰基、醯胺基、醯氧基、醯基或磺醯胺基時，其經以下一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基，該烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基或磺醯胺基中之每一者自身可經取代。

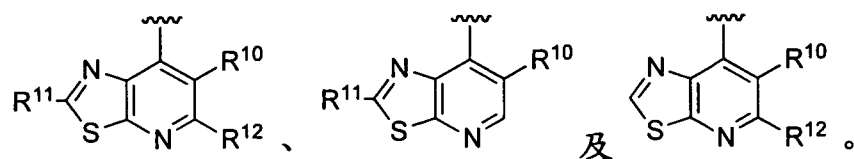
在式(I)化合物之一些實施例中， W_d 為選自以下之結構：

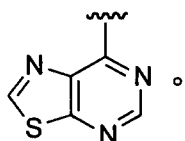


在式(I)化合物之其他實施例中， W_d 為選自以下之結構：



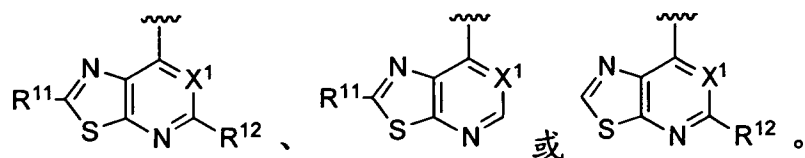
在式(I)化合物之其他實施例中， W_d 為選自以下之結構：



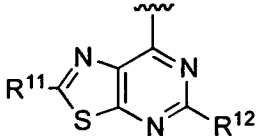
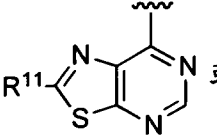
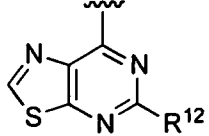
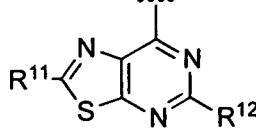
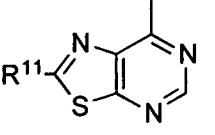
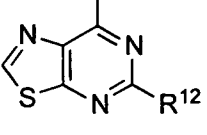
在式(I)化合物之其他實施例中， W_d 為 .

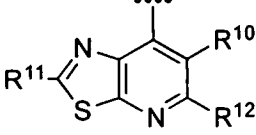
在一些實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基。舉例而言，Cy為經出現1次之 R^3 及出現0次之 R^5 取代之苯基。在其他實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之雜芳基。Cy可為例如吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基或異噻唑基。在一些實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之5員雜芳基。在其他實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之6員雜芳基。在一些實施例中，Cy為芳基、噻吩基或異噻唑基。舉例而言，Cy為經出現0次之 R^3 及出現1次之 R^5 取代之噻吩基。在另一實例中，Cy為經出現0次之 R^3 及出現1次之 R^5 取代之異噻唑基。

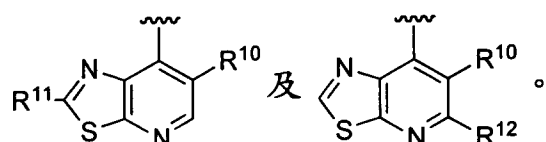
在式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIb-1)化合物之一些實施例中， W_d 為選自以下之結構：

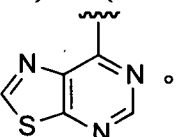


在式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIb-1)化合物之其他實施例中， W_d 為選自以下之結構：



 或
 
 。舉例而言， W_d 為
 
 。在其他情況下， W_d 為
 
 ，其中 R^{11} 為烷基。在其他實施例中， W_d 為
 
 ，其中 R^{12} 為鹵基。

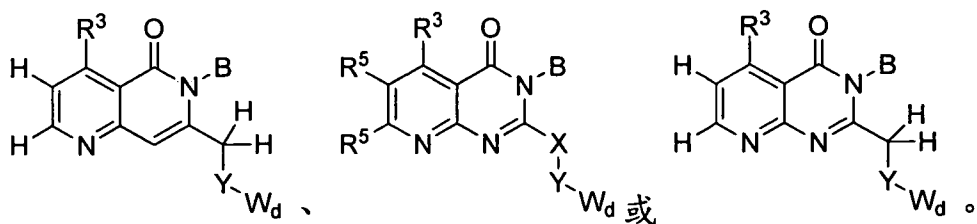
在式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIb-1)化合物之其他實施例中， W_d 為選自以下之結構：
 
 、



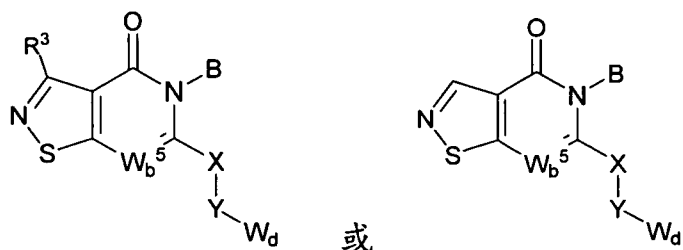
在式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIb-1)化合物之其他實施例中， W_d 為
 
 。

在式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIb-1)化合物之一些實施例中，B為經出現0-3次之 R^2 取代之芳基。舉例而言，B為經出現0-3次之 R^2 取代之苯基。在式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIb-1)化合物之一些實施例中，B為未經取代之苯基。在式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIb-1)化合物之其他實施例中，B為經出現1次之 R^2 取代之苯基。在一些情況下， R^2 為鹵基或烷基。在式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIb-1)化合物之其他實施例中，B為環烷基或雜環基。

在其他實施例中，式(I)化合物具有選自以下之結構：



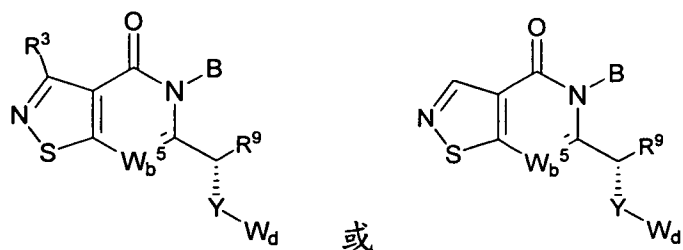
在一些實施例中，式(I)化合物具有式(IVa)或式(IVb)之結構：



式(IVa)

式(IVb)。

在其他實施例中，式(IVa)或式(IVb)化合物為式(Va)或式(Vb)化合物：

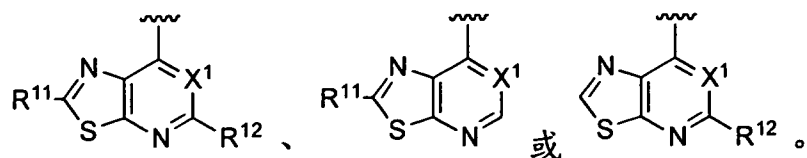


式(Va)

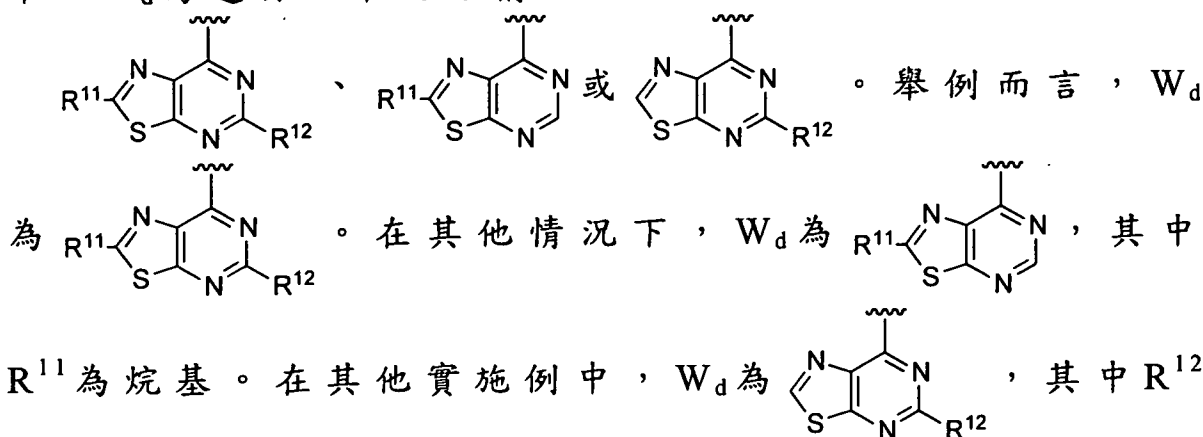
式(Vb)。

在式(IVa)、(IVb)、(Va)或(Vb)化合物之一些實施例中， W_b^5 為 CR^8 。舉例而言， W_b^5 為CH。在式(IVa)、(IVb)、(Va)或(Vb)化合物之其他實施例中， R^5 為烷基、環烷基、鹵基、芳基及雜芳基。舉例而言， R^5 為甲基、氯或吡啶基。

在式(IVa)、(IVb)、(Va)或(Vb)化合物之一些實施例中， W_d 為選自以下之結構：

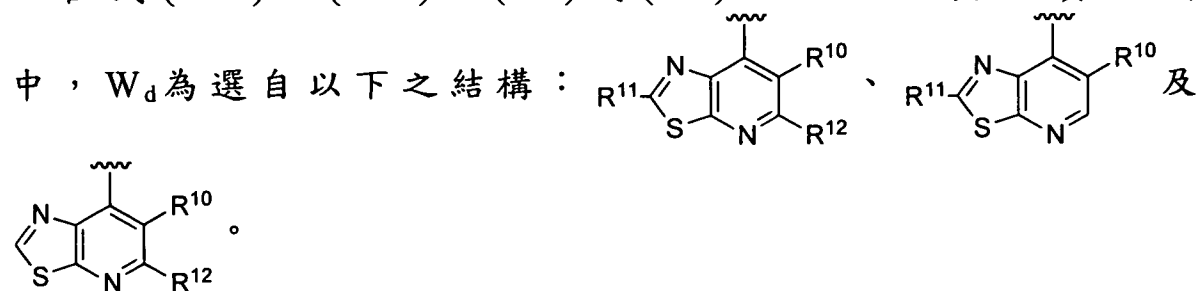


在式 (IVa)、(IVb)、(Va) 或 (Vb) 化合物之其他實施例中， W_d 為選自以下之結構：



為鹵基。

在式 (IVa)、(IVb)、(Va) 或 (Vb) 化合物之其他實施例中， W_d 為選自以下之結構：

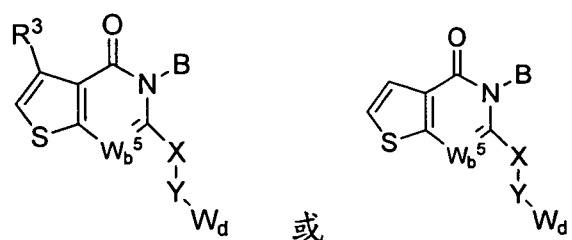


在式 (IVa)、(IVb)、(Va) 或 (Vb) 化合物之其他實施例中， W_d 為 。在式 (IVa)、(IVb)、(Va) 或 (Vb) 化合物

之一些實施例中，B 為經出現 0-3 次之 R^2 取代之芳基。舉例而言，B 為經出現 0-3 次之 R^2 取代之苯基。在式 (IVa)、(IVb)、(Va) 或 (Vb) 化合物之一些實施例中，B 為未經取代之苯基。在式 (IVa)、(IVb)、(Va) 或 (Vb) 化合物之其他實施例中，B 為經出現 1 次之 R^2 取代之苯基。在一些情況下， R^2 為鹵基或烷基。在式 (IVa)、(IVb)、(Va) 或 (Vb) 化合物

之其他實施例中，B為環烷基或雜環基。

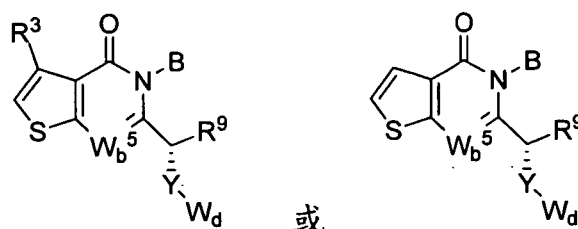
在一些實施例中，式(I)化合物為式(VIa)或式(VIb)化合物：



式(VIa)

式(VIb)。

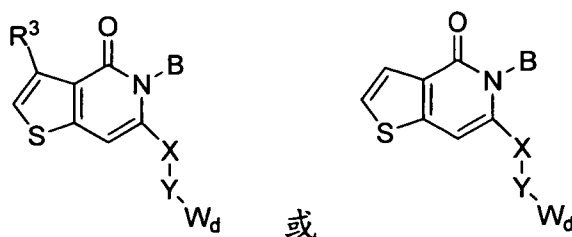
在其他實施例中，式(VIa)或式(VIb)化合物具有式(VIIa)或式(VIIb)之結構：



式(VIIa)

式(VIIb)。

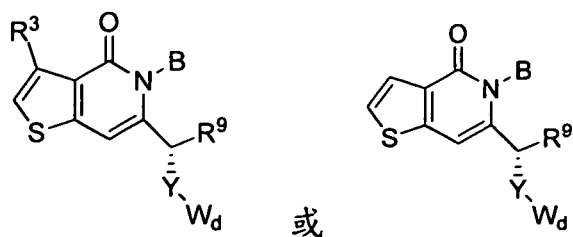
在一些實施例中，式(VIIa)或式(VIIb)化合物具有式(VIIIa)或式(VIIIb)之結構：



式(VIIIa)

式(VIIIb)。

在一些實施例中，式(VIIa)或式(VIIb)化合物具有式(IXa)或式(IXb)之結構：

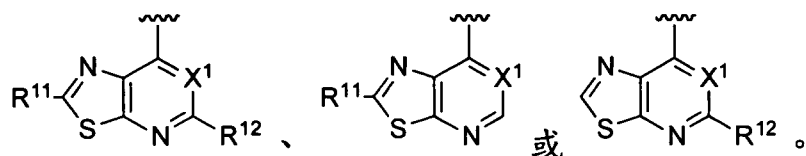


式 (IXa)

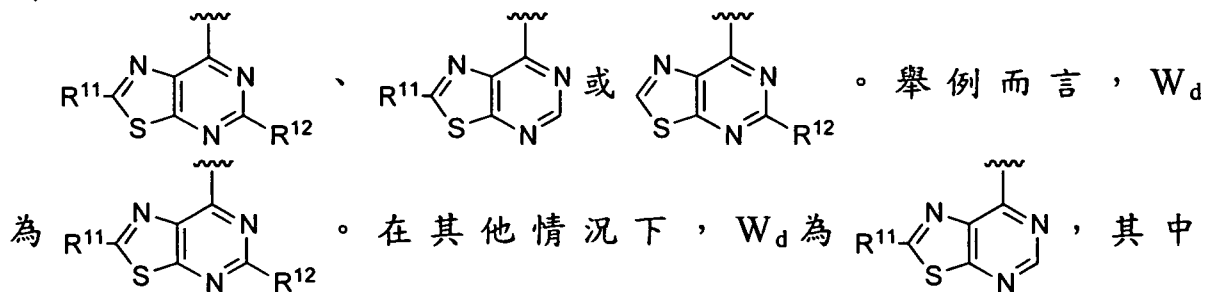
式 (IXb)。

在式 (VIa)、(VIb)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IXa)或(IXb)化合物之一些實施例中， W_b^5 為 CR^8 。舉例而言， W_b^5 為CH。在式 (VIa)、(VIb)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IXa)或(IXb)化合物之其他實施例中， R^3 為烷基、環烷基、鹵基、芳基或雜芳基。舉例而言， R^3 為甲基、氯或吡唑基。

在式 (VIa)、(VIb)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IXa)或(IXb)化合物之一些實施例中， W_d 為選自以下之結構：



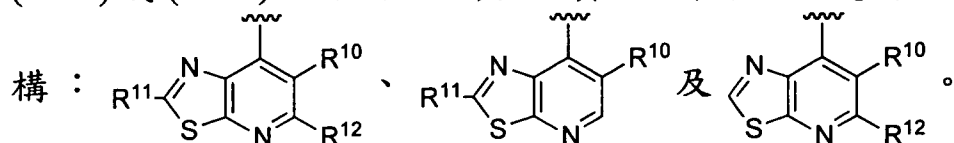
在式 (VIa)、(VIb)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IXa)或(IXb)化合物之其他實施例中， W_d 為選自以下之結構：

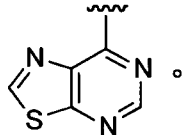


為 。舉例而言， W_d 為 ，其中 R^{11} 為烷基。在其他實施例中， W_d 為 ，其中 R^{12}

為鹵基。

在式(VIa)、(VIb)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IXa)或(IXb)化合物之其他實施例中， W_d 為選自以下之結構：

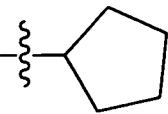
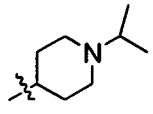
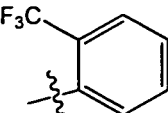
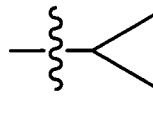
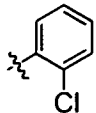
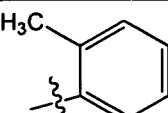
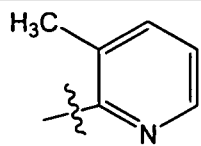
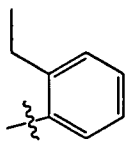
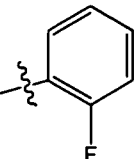
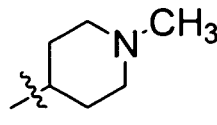
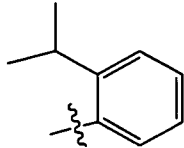
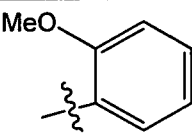
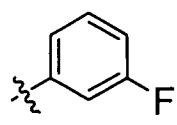
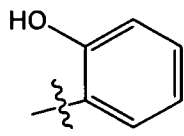
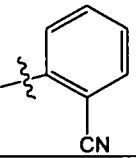
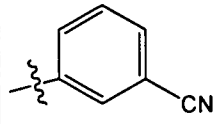
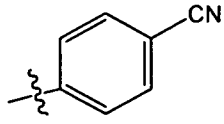
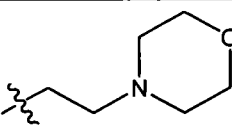
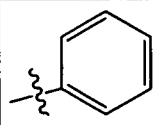
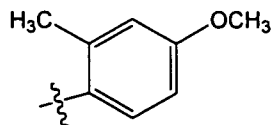
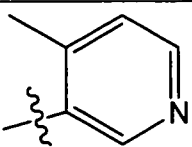
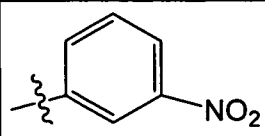
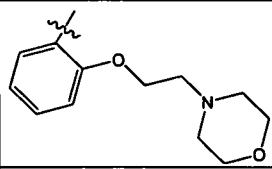
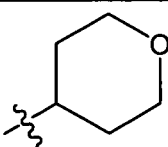
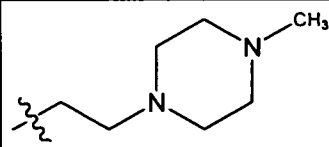
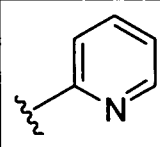
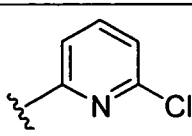
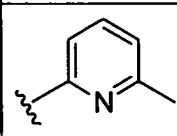
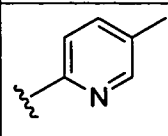
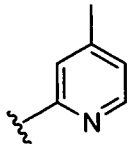
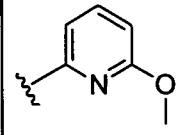
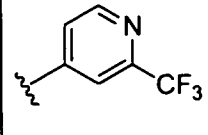


在式(VIa)、(VIb)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IXa)或(IXb)化合物之其他實施例中， W_d 為.

在式(VIa)、(VIb)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IXa)或(IXb)化合物之一些實施例中，B為經出現0-3次之 R^2 取代之芳基。舉例而言，B為經出現0-3次之 R^2 取代之苯基。在式(VIa)、(VIb)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IXa)或(IXb)化合物之一些實施例中，B為未經取代之苯基。在式(VIa)、(VIb)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IXa)或(IXb)化合物之其他實施例中，B為經出現1次之 R^2 取代之苯基。在一些情況下， R^2 為鹵基或烷基。在一些情況下， R^2 為鹵基或甲基。在式(VIa)、(VIb)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IXa)或(IXb)化合物之其他實施例中，B為環烷基或雜環基。在式(VIa)、(VIb)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IXa)或(IXb)化合物之其他實施例中，B為環烷基。在式(VIa)、(VIb)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IXa)或(IXb)化合物之其他實施例中，B為雜環基。

在一個態樣中，B係選自表1中所呈現之部分。

表 1. 本文所述化合物之說明性B部分。

子類 編號	B	子類 編號	B	子類 編號	B
B-1		B-2		B-3	-CH(CH ₃) ₂
B-4		B-5		B-6	
B-7		B-8		B-9	
B-10		B-11		B-12	
B-13		B-14		B-15	
B-16		B-17		B-18	
B-19		B-20		B-21	
B-22		B-23		B-24	
B-25		B-26		B-27	
B-28		B-29		B-30	
B-31		B-32		B-33	

B-34		B-35		B-36	
B-37		B-38		B-39	
B-40		B-41		B-42	
B-43		B-44		B-45	
B-46		B-47		B-48	
B-49		B-50		B-51	
B-52		B-53		B-54	
B-55		B-56		B-57	
B-58		B-59		B-60	
B-61		B-62		B-63	
B-64		B-65		B-66	
B-67		B-68		B-69	

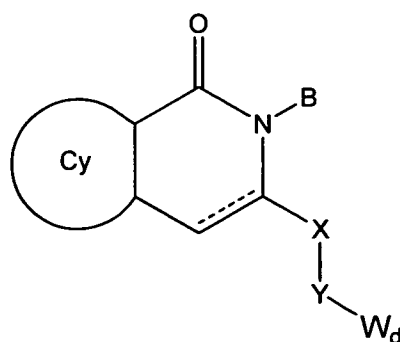
B-70		B-71		B-72	
B-73		B-74		B-75	
B-76		B-77		B-78	
B-79		B-80		B-81	
B-82		B-83		B-84	
B-85		B-86		B-87	-CH ₃
B-88	-CH ₂ CH ₃	B-89		B-90	
B-91		B-92		B-93	
B-94		B-95		B-96	
B-97		B-98		B-99	
B-100		B-101		B-102	

在式(I)化合物之一些實施例中，B為經出現0或1次之R²

取代之芳基或雜芳基，且Cy為5員或6員芳基或雜芳基。舉例而言，B為經出現0或1次之 R^2 取代之芳基，且Cy為5員或6員芳基或雜芳基。在另一實例中，B為經出現0或1次之 R^2 取代之芳基或雜芳基，且Cy為6員芳基。Cy為例如經烷基、氟烷基、芳基、雜芳基或鹵基取代之苯基。

在式(I)化合物之其他實施例中，B為經出現0或1次之 R^2 取代之芳基或雜芳基，Cy為5員或6員芳基或雜芳基，X為 $-(CH(R^9))_z-$ ，且Y為 $-NH(R^9)-$ ，其中各 R^9 係獨立地選自氫、烷基、環烷基、雜環基及雜烷基。舉例而言，X-Y為 $-CH_2(CH_3)-NH-$ 。在一些實施例中，B為經出現0或1次之 R^2 取代之芳基，且Cy為5員或6員芳基或雜芳基。在另一實例中，B為經出現0或1次之 R^2 取代之芳基或雜芳基，且Cy為6員芳基。Cy為例如經烷基、氟烷基、芳基、雜芳基或鹵基取代之苯基。在一些實施例中，B為經出現0或1次之 R^2 取代之芳基或雜芳基，Cy為5員或6員芳基或雜芳基，X為 $-(CH(R^9))_z-$ ，Y為 $-NH(R^9)-$ ，且 X^1 為N。

在一些實施例中，本文提供式(XIII)化合物：



式(XIII)

或其對映異構體、對映異構體之混合物、或兩種或兩種

以上非對映異構體之混合物，或其醫藥學上可接受之形式，其中

Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之環狀部分；

B為烷基、胺基、雜烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基或雜芳基，各者經出現0-4次之 R^2 取代；

X不存在或為 $-(CH(R^9))_z-$ ；

Y為不存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-(CHR^9)_z-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)-C(=O)-$ 或 $-N(R^9)-C(=O)NH-$ 、 $-N(R^9)C(R^9)_2-$ 或 $-C(=O)-N(R^9)-(CHR^9)_z$ ；

各z獨立地為1、2、3或4之整數；

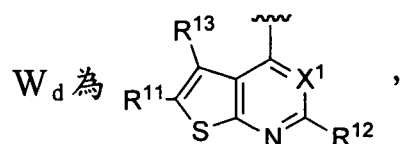
各 R^2 為烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、烷氧基羰基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基或碳酸根；

R^3 為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、亞磺鹽基、磺鹽基、亞碲基、碲基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、芳基、雜芳基、羥基、硝基或 $-C(=O)R^{17}$ ；其中各上述取代基可經0、1、2或3個 R^{13} 取代；

R^{17} 為氫、羥基或雜環基；

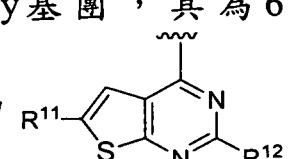
各 R^5 獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、雜烷基、烷氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

各 R^9 獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環基或雜烷基；



其中 X^1 為N或 CR^{10} ；且

各 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 獨立地為氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、烷氧基羰基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根、側氧基或 $NR'R''$ ，其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分；其中當 R^{13} 為甲基時， R^{11} 不為氫，且進一步其中 R^{11} 與 R^{13} 均不為氫。

在一些實施例中，式(XIII)化合物具有Cy基團，其為6員環，諸如芳基環。在其他實施例中， W_d 為 。

在一些實施例中， R^{11} 為甲基。在其他實施例中， $X-Y$ 為 $-CH_2-N(CH_3)$ 。

在某些實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基或雜芳基。在一些實施例中，Cy為經出現0次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基或雜芳基。在一些實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基(例如苯基)。在一些實施例中，Cy為經出現1次之 R^3 及出現0次之 R^5 取代之苯基。

在某些實施例中，B為經出現0-3次之 R^2 取代之芳基(例如苯基)。在一些實施例中，B為經出現0-3次之 R^2 取代之

苯基。在一些實施例中，B為經出現0次之 R^2 取代之苯基。

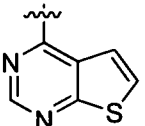
在一些實施例中，X為 $-(CH(R^9))_z-$ 。在一些實施例中，z為1。在一些實施例中， R^9 為 C_{1-10} 烷基(例如甲基)。

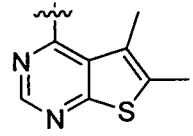
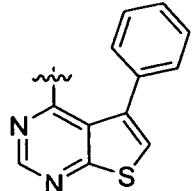
在某些實施例中，Y不存在。在一些實施例中，Y為 $-N(R^9)-$ 。在一些實施例中， R^9 為氫。

在某些實施例中， R^{10} 為氫。在一些實施例中， R^{10} 為烷基(例如甲基)。在一些實施例中， R^{10} 為芳基(例如苯基)。

在某些實施例中， R^{11} 為氫。在一些實施例中， R^{11} 為烷基(例如甲基)。

在某些實施例中， R^{12} 為氫。

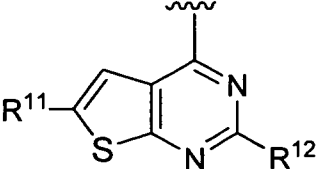
在一些實施例中， W_d 為。在一些實施例中， W_d

為。在一些實施例中， W_d 為。

在某些實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基。在一些實施例中，Cy為經出現1次之 R^3 取代之苯基。

在某些實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之雜芳基。在一些實施例中，Cy為5員雜芳基。在一些實施例中，Cy為經出現0次之 R^3 及出現1次之 R^5 取代之噻吩基。在一些實施例中，Cy為經出現0次之 R^3 及出現1次之 R^5 取代之異噻唑基。在一些實施例中，Cy為6員雜芳基。

在某些實施例中，X為 $-(CH(R^9))_z-$ 且z為1。

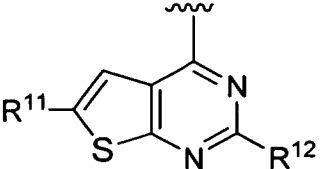
在某些實施例中， W_d 為 。在一些實施例

中， R^{11} 為甲基。

在一些實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基。舉例而言，Cy為經出現1次之 R^3 及出現0次之 R^5 取代之苯基。

在其他實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之雜芳基。舉例而言，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之雜芳基。在一些實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之5員雜芳基。舉例而言，Cy為經出現0次之 R^3 及出現1次之 R^5 取代之噻吩基。在另一種情況下，Cy為經出現0次之 R^3 及出現1次之 R^5 取代之異噻唑基。在其他實施例中，Cy為6員雜芳基。

在式(XIII)化合物之其他實施例中，X為 $-(CH(R^9))_z-$ 。舉例而言，z為1。

在一些實施例中， W_d 為 。舉例而言，

R^{11} 為甲基。

在式(XIII)化合物之一些實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基或雜芳基。在一些實施例中，Cy為經出現0-3次之 R^5 取代之芳基。舉例而言，Cy為經出現1次之 R^3 及出現0次之 R^5 取代之苯基。在其他實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之雜芳

基。Cy可為例如吡啶基、噻嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基或異噻唑基。在一些實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之5員雜芳基。在其他實施例中，Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之6員雜芳基。在一些實施例中，Cy為芳基、噻吩基或異噻唑基。舉例而言，Cy為經出現0次之 R^3 及出現1次之 R^5 取代之噻吩基。在另一實施例中，Cy為經出現0次之 R^3 及出現1次之 R^5 取代之異噻唑基。

在式(XIII)化合物之一些實施例中，各 R^5 獨立地為氫、未經取代或經取代之烷基(包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷基)。在一些實施例中，各 R^5 為未經取代或經取代之烯基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_2 - C_5 烯基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之炔基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_2 - C_5 炔基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之環烷基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_3 - C_5 環烷基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之雜環基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之雜烷基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_1 - C_4 雜烷基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之烷氧基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_1 - C_4 烷氧基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之鹼胺基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_1 - C_4 鹼胺基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之

胺基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為未經取代或經取代之鹼基、未經取代或經取代之鹼氧基、未經取代或經取代之 C_1 - C_4 鹼氧基、未經取代或經取代之磺鹼胺基或未經取代或經取代之 C_1 - C_4 磺鹼胺基。在一些實施例中，各 R^5 獨立地為鹵基，選自-I、-F、-Cl及-Br。在一些實施例中，各 R^5 係獨立地選自氰基、羥基及硝基。在一些其他實施例中，各 R^5 獨立地為- CH_3 、- CH_2CH_3 、正丙基、異丙基、- OCH_3 、- OCH_2CH_3 或- CF_3 。

在式(XIII)化合物之一些實施例中，當 R^5 為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、鹼基、烷氧基、鹼胺基、胺基、鹼氧基或磺鹼胺基時， R^5 獨立地視情況經以下一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、鹼胺基、胺基、鹼基、鹼氧基、烷氧基羰基、磺鹼胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基，該烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、鹼胺基、胺基、鹼基、鹼氧基、烷氧基羰基或磺鹼胺基中之每一者自身可經取代。

在式(XIII)化合物之一些實施例中， R^5 部分不存在。

在式(XIII)化合物之一些實施例中，X不存在。在式(XIII)化合物之其他實施例中，X為 $-(CH(R^9))_z$ ，且z為1、2、3或4之整數。

在式(XIII)化合物之一些實施例中， R^9 為未經取代或經取代之烷基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_1 - C_{10} 烷基。在一些實施例中， R^9 為未經取代或經取代之環烷

基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_3 - C_7 環烷基。在一些實施例中， R^9 為乙基、甲基或氫。在一些實施例中， R^9 為未經取代或經取代之雜環基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_2 - C_{10} 雜烷基。在一些實施例中， R^9 為未經取代或經取代之雜烷基，包括(但不限於)未經取代或經取代之 C_2 - C_{10} 雜烷基。

本文亦提供如下式(XIII)化合物，其中 R^9 為氫，且X為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 。在其他實施例中，X為 $-(\text{CH}(\text{R}^9))_z$ ， R^9 不為氫，且z為整數1。當X為 $-\text{CH}(\text{R}^9)-$ 且 R^9 不為氫時，則該化合物關於CH碳可採用(S)-或(R)-立體化學組態。在一些實施例中，化合物為(S)-異構體與(R)-異構體(關於CH碳)之外消旋混合物。在其他實施例中，本文提供式(XIII)化合物之混合物，其中該混合物之個別化合物主要呈(S)-異構組態或(R)-異構組態。舉例而言，化合物混合物在CH碳處具有大於約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.5%或99.5%以上之(S)-對映異構體過量。在其他實施例中，化合物混合物具有大於約55%至約99.5%、大於約60%至約99.5%、大於約65%至約99.5%、大於約70%至約99.5%、大於約75%至約99.5%、大於約80%至約99.5%、大於約85%至約99.5%、大於約90%至約99.5%、大於約95%至約99.5%、大於約96%至約99.5%、大於約97%至約99.5%、大於約98%至大於約99.5%、大於約99%至約

99.5%或99.5%以上之(S)-對映異構體過量。

在式(XIII)化合物之其他實施例中，化合物混合物在CH碳處具有大於約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.5%或99.5%以上之(R)-對映異構體過量。在一些其他實施例中，化合物混合物具有大於約55%至約99.5%、大於約60%至約99.5%、大於約65%至約99.5%、大於約70%至約99.5%、大於約75%至約99.5%、大於約80%至約99.5%、大於約85%至約99.5%、大於約90%至約99.5%、大於約95%至約99.5%、大於約96%至約99.5%、大於約97%至約99.5%、大於約98%至大於約99.5%、大於約99%至約99.5%或99.5%以上之(R)-對映異構體過量。

在一些實施例中，在式(XIII)化合物中，X為 $-\text{CH}(\text{R}^9)-$ ， R^9 為甲基或乙基，且該化合物為(S)-異構體。

在式(XIII)化合物之一些實施例中，Y不存在。

在一些實施例中，Y為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{R}^9)_2-$ (包括(但不限於) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{CH}_2-$ ，諸如 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 。在一些實施例中，Y為 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CHR}^9)_z-$ ，且z為1、2、3或4之整數。

在式(XIII)化合物之一些實施例中，X及Y中之至少一者存在。在式(XIII)化合物之一些實施例中， $-\text{XY}-$ 為 $-\text{CH}_2-$

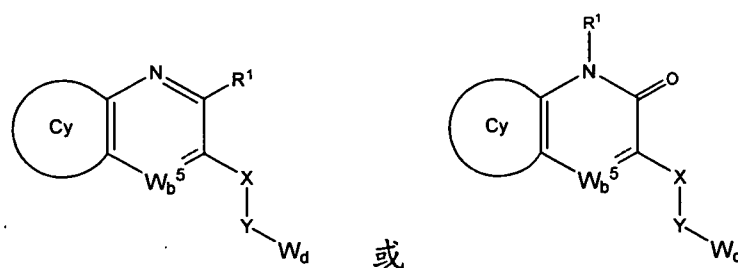
、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$ 、 $(\text{S})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$ 或 $(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$ 。在其他實施例中，X-Y為 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2-$ 或 $-\text{NHCH}_2-$ 。

在式(XIII)化合物之一些實施例中， R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 中之至少一者為氫、氟基、鹵基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之炔基及未經取代或經取代之烯基。在一些實施例中， R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 中之至少一者為未經取代或經取代之芳基。在一些實施例中， R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 中之至少一者為未經取代或經取代之雜芳基，其包括(但不限於)具有5員環之雜芳基、具有6員環之雜芳基、具有至少一個氮環原子之雜芳基、具有兩個氮環原子之雜芳基、單環雜芳基及雙環雜芳基。在一些實施例中， R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 中之至少一者為未經取代或經取代之雜環基，其包括(但不限於)具有1個氮環原子之雜環基、具有1個氧環原子之雜環基、具有1個硫環原子之雜環基、5員雜環基、6員雜環基、飽和雜環基、不飽和雜環基、具有連接於雜環基環之不飽和部分之雜環基、經側氧基取代之雜環基及經兩個側氧基取代之雜環基。在一些實施例中， R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 中之至少一者為未經取代或經取代之環烷基，包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、經側氧基取代之環烷基，及具有連接於環烷基環之不飽和部分之環烷基。在一些實施例中， R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 中之至少一者為未經取代或經取代之醯胺

基、未經取代或經取代之醯氧基、未經取代或經取代之烷氧基羰基、未經取代或經取代之醯基或未經取代或經取代之磺醯胺基。

在一些實施例中，當 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 中之至少一者為烷基、炔基、烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、烷氧基羰基、醯胺基、醯氧基、醯基或磺醯胺基時，該基團經以下一或多者取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基，該烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基或磺醯胺基中之每一者自身可經取代。

在另一態樣中，本文提供式(XI)或式(XII)化合物：



式(XI)

式(XII)，

或其對映異構體、對映異構體之混合物、或兩種或兩種以上非對映異構體之混合物，或其醫藥學上可接受之形式，其中：

W_b^5 為N、 CHR^8 或 CR^8 ；

R^8 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、氰

基、羥基或硝基；

Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基或雜芳基；

R^1 為 $-(L)-R^{1'}$ ；

L為一鍵、 $-S-$ 、 $-N(R^{15})-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-O-$ ；

$R^{1'}$ 為氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、烷氧基羰基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根、經取代之氮、或 $NR'R''$ ，其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分；

各 R^{15} 獨立地為氫、烷基、環烷基或雜烷基；

R^3 為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、氟烷基、雜烷基、烷氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、雜芳基、芳基、羥基或硝基；其中各上述取代基可經0、1、2或3個 R^{13} 取代；

各 R^5 獨立地為烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、烷氧基羰基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根或 $NR'R''$ ，其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分；

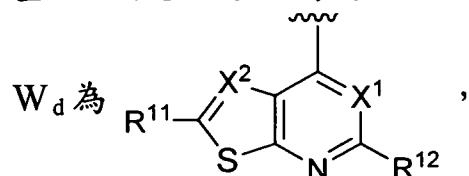
X不存在或為 $-(CH(R^{16}))_z$ ；

Y為不存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{16})-$ 、 $-C(=O)-$

$(\text{CHR}^{16})_z-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{16})-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{16})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{16})\text{C}(\text{R}^{16})_2-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{16})-(\text{CHR}^{16})_z-$ ；

各 z 為 1、2、3 或 4 之整數；

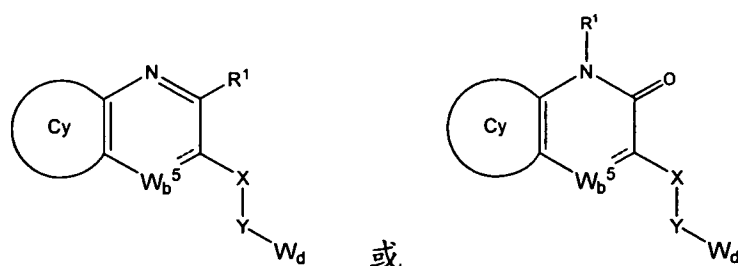
各 R^{16} 獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環基、雜烷基、芳基、鹵基或雜芳基；且



X^1 為 N 或 CR^{10} ，且 X^2 為 N 或 CR^{13} ；

其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 獨立地為氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根、側氧基或 $\text{NR}'\text{R}''$ ，其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分。

在另一態樣中，本文提供式 (XI) 或式 (XII) 化合物：



式 (XI)

式 (XII)，

或其對映異構體、對映異構體之混合物、或兩種或兩種以上非對映異構體之混合物，或其醫藥學上可接受之形式，其中：

W_b^5 為 N、 CHR^8 或 CR^8 ；

R^8 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

Cy 為經出現 0-1 次之 R^3 及出現 0-3 次之 R^5 取代之芳基或雜芳基；

R^1 為 $-(L)-R^{1'}$ ；

L 為一鍵、 $-S-$ 、 $-N(R^{15})-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-O-$ ；

$R^{1'}$ 為氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根、經取代之氮、或 $NR'R''$ ，其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分；

各 R^{15} 獨立地為氫、烷基、環烷基或雜烷基；

R^3 為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、氟烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、氰基、雜芳基、芳基、羥基或硝基；其中各上述取代基可經 0、1、2 或 3 個 R^{13} 取代；

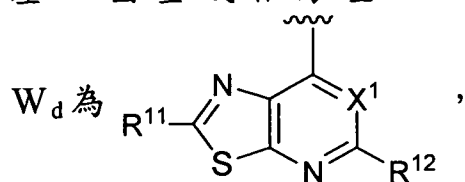
各 R^5 獨立地為烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根或 $NR'R''$ ，其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分；

X不存在或為 $-(CH(R^{16}))_z$ ；

Y為不存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{16})-$ 、 $-C(=O)-(CHR^{16})_z-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^{16})-C(=O)-$ 或 $-N(R^{16})-C(=O)NH-$ 、 $-N(R^{16})C(R^{16})_2-$ 或 $-C(=O)-N(R^{16})-(CHR^{16})_z-$ ；

各z為1、2、3或4之整數；

各 R^{16} 獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環基、雜烷基、芳基、鹵基或雜芳基；且

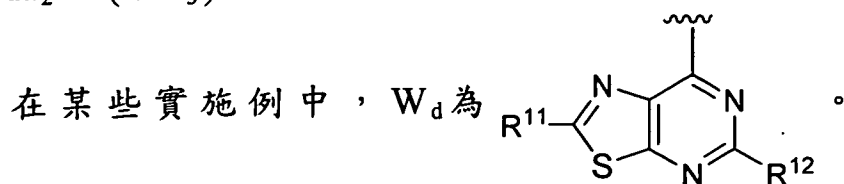


X^1 為N或 CR^{10} ；

其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 獨立地為氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根、側氧基或 $NR'R''$ ，其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分。

在一些實施例中，Cy為5員或6員環。在一些實施例中，Cy為6員環，包括例如苯基。在一些實施例中，Cy為6員芳基環。

在其他實施例中， W_b^5 為CH。在其他實施例中，X-Y為 $-CH_2-N(CH_3)$ 。



在一些實施例中， R^{11} 為H。

在其他實施例中， R^{12} 為H。

在一些實施例中，一或多種本文所述之化合物結合於PI3激酶(例如選擇性地結合)。在一些實施例中，一或多種本文所述之化合物選擇性地結合於PI3激酶之 γ 或 δ 亞型。

在一些實施例中，本發明化合物對p110 α 、p110 β 、p110 γ 或p110 δ 之 IC_{50} 小於約1 μ M、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約10 nM、小於1 nM或甚至小於約0.5 nM。在一些實施例中，本發明化合物對mTor之 IC_{50} 小於約1 μ M、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約10 nM、小於1 nM或甚至小於約0.5 nM。在一些其他實施例中，一或多種本發明化合物展現雙重結合特異性，且能夠抑制PI3激酶(例如第I類PI3激酶)以及蛋白激酶(例如mTor)，其 IC_{50} 值小於約1 μ M、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約10 nM、小於1 nM或甚至小於約0.5 nM。一或多種本發明化合物能夠抑制酪胺酸激酶，包括例如DNA依賴性蛋白激酶(Pubmed蛋白質寄存編號(PPAN) AAA79184)、Abl酪胺酸激酶(CAA52387)、Bcr-Abl、造血細胞激酶(PPAN CAI19695)、Src(PPAN CAA24495)、血管內皮生長因子受體2(PPAN ABB82619)、血管內皮生長因子受體-2(PPAN ABB82619)、表皮生長因子受體(PPAN AG43241)、EPH受體B4(PPAN EAL23820)、幹細胞因子受體(PPAN AAF22141)、酪胺酸蛋白激酶受體TIE-2(PPAN Q02858)、fms相關酪胺酸激酶3(PPAN NP_004110)、血小板源性生長因子受體 α (PPAN

NP_990080)、RET(PPAN CAA73131)及其功能突變體。在一些實施例中，酪胺酸激酶為Abl、Bcr-Abl、EGFR或Flt-3，及本文表格中所列之任何其他激酶。

在一些實施例中，非限制性例示性化合物展現一或多種本文所揭示之功能特徵。舉例而言，一或多種本發明化合物特異性結合於PI3激酶。在一些實施例中，本發明化合物對p110 α 、p110 β 、p110 γ 或p110 δ 之IC₅₀小於約1 μ M、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約10 nM、小於約1 nM、小於約0.5 nM、小於約100 pM或小於約50 pM。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物可選擇性抑制第I型或第I類磷脂醯肌醇3-激酶(PI3-激酶)之一或多個成員，其IC₅₀值為約100 nM、50 nM、10 nM、5 nM、100 pM、10 pM或1 pM或小於1 pM，如在活體外激酶分析中所量測。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物可選擇性抑制第I型或第I類磷脂醯肌醇3-激酶(PI3-激酶)之一或兩個成員，諸如PI3-激酶 α 、PI3-激酶 β 、PI3-激酶 γ 及PI3-激酶 δ 。在一些態樣中，一些本發明化合物相較於所有其他第I型PI3-激酶，可選擇性抑制PI3-激酶 δ 。在其他態樣中，一些本發明化合物相較於其餘第I型PI3-激酶，可選擇性抑制PI3-激酶 δ 及PI3-激酶 γ 。在其他態樣中，一些本發明化合物相較於其餘第I型PI3-激酶，可選擇性抑制PI3-激酶 α 及PI3-激酶 β 。在一些其他態樣中，一些本發明化合物相較於其餘第I型PI3-激酶，可選擇性抑制PI3-激酶 δ 及PI3-激酶

α 。在一些其他態樣中，一些本發明化合物相較於其餘第I型PI3-激酶，可選擇性抑制PI3-激酶 δ 及PI3-激酶 β ，或相較於其餘第I型PI3-激酶，可選擇性抑制PI3-激酶 δ 及PI3-激酶 α ，或相較於其餘第I型PI3-激酶，可選擇性抑制PI3-激酶 α 及PI3-激酶 γ ，或相較於其餘第I型PI3-激酶，可選擇性抑制PI3-激酶 γ 及PI3-激酶 β 。

在另一態樣中，選擇性抑制第I型PI3-激酶之一或多個成員之抑制劑或選擇性抑制一或多個第I型PI3-激酶介導之信號傳導路徑之抑制劑亦可理解為該化合物對指定第I型PI3-激酶所展現之50%抑制濃度(IC_{50})為該抑制劑對其餘之其他第I型PI3-激酶之 IC_{50} 的至多約1/10、至多約1/20、至多約1/50、至多約1/100、至多約1/1000、至多約1/10,000或低於1/10,000。在一個實施例中，抑制劑相較於PI3-激酶 β 選擇性抑制PI3-激酶 δ ，其對PI3-激酶 δ 之 IC_{50} 為對PI3-激酶 β 之 IC_{50} 的至多約1/10。在某些實施例中，對PI3-激酶 δ 之 IC_{50} 低於約100 nM，而對PI3-激酶 β 之 IC_{50} 高於約1000 nM。在某些實施例中，對PI3-激酶 δ 之 IC_{50} 低於約50 nM，而對PI3-激酶 β 之 IC_{50} 高於約5000 nM。在某些實施例中，對PI3-激酶 δ 之 IC_{50} 低於約10 nM，而對PI3-激酶 β 之 IC_{50} 高於約1000 nM、高於約5,000 nM或高於約10,000 nM。

醫藥組合物

在一些實施例中，本文提供醫藥組合物，其包含一或多種如本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前

藥及經同位素標記之衍生物)，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑、載劑，包括惰性固體稀釋劑及填充劑、包括無菌水溶液及各種有機溶劑之稀釋劑、滲透增強劑、增溶劑及佐劑。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包括第二活性劑，諸如另一治療劑(例如化學治療劑)。

1. 調配物

醫藥組合物可經特別調配用於以固體或液體形式投藥，包括適於以下投藥之形式：經口投藥，例如大劑量藥液(drench)(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如旨在經頰、舌下及全身吸收之錠劑)、膠囊、大丸劑、散劑、顆粒、施用於舌之糊劑，及十二指腸內途徑；非經腸投藥，包括靜脈內、動脈內、皮下、肌肉內、血管內、腹膜內或輸注，例如以無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物形式；局部施用，例如以乳膏、軟膏或施用於皮膚之控制釋放貼片或噴霧形式；陰道內或直腸內，例如以子宮托、乳膏、血管內支架(stent)或泡沫劑形式；舌下；經眼；經肺；由導管或血管內支架局部傳遞；鞘內；或經鼻。

可用於醫藥組合物中之適合水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物；植物油，諸如橄欖油；及可注射有機酯，諸如油酸乙酯。可例如藉由使用塗佈材料(諸如卵磷脂)，在分散液之狀況下藉由維持所需粒度，及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化

劑、分散劑、潤滑劑及/或抗氧化劑。可藉由包括多種抗細菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物，來確保阻止微生物作用於本文所述之化合物。亦可能需要將等張劑納入組合物中，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可藉由包括延遲吸收之試劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成可注射醫藥形式之延長吸收。

製備此等調配物或組合物之方法包括使本文所述化合物及/或化學治療劑與載劑及視情況存在之一或多種附屬成分締合之步驟。一般而言，藉由使如本文所揭示之化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且精細地締合，接著必要時使產物成形來製備調配物。

該等醫藥組合物之製備在此項技術中為熟知的。參見例如 Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G 編, *Handbook of Clinical Drug Data*, 第10版, McGraw-Hill, 2002 ; Pratt及Taylor編, *Principles of Drug Action*, 第3版, Churchill Livingston, New York, 1990 ; Katzung 編, *Basic and Clinical Pharmacology*, 第9版, McGraw Hill, 20037ybg ; Goodman 及 Gilman 編, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第10版, McGraw Hill, 2001 ; Remingtons *Pharmaceutical Sciences*, 第20版, Lippincott Williams & Wilkins., 2000 ; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 第32版 (The Pharmaceutical Press, London, 1999) ; 所有該等文獻皆以全文引用的方式併入本

文中。除非任何習知賦形劑介質與本文所提供之化合物不相容，諸如產生任何不合需要之生物作用或在其他方面以有害方式與醫藥學上可接受之組合物之任何其他組分相互作用，否則賦形劑之使用應涵蓋於本發明之範疇內。

在一些實施例中，所揭示之醫藥組合物中提供之一或多種化合物的濃度小於約100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%(w/w、w/v或v/v)。

在一些實施例中，一或多種如本文所揭示之化合物之濃度大於約90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、

5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%(w/w、w/v或v/v)。

在一些實施例中，一或多種如本文所揭示之化合物之濃度在以下範圍內：約0.0001%至約50%、約0.001%至約40%、約0.01%至約30%、約0.02%至約29%、約0.03%至約28%、約0.04%至約27%、約0.05%至約26%、約0.06%至約25%、約0.07%至約24%、約0.08%至約23%、約0.09%至約22%、約0.1%至約21%、約0.2%至約20%、約0.3%至約19%、約0.4%至約18%、約0.5%至約17%、約0.6%至約16%、約0.7%至約15%、約0.8%至約14%、約0.9%至約12%、約1%至約10%(w/w、w/v或v/v)。

在一些實施例中，一或多種如本文所揭示之化合物之濃度在以下範圍內：約0.001%至約10%、約0.01%至約5%、約0.02%至約4.5%、約0.03%至約4%、約0.04%至約3.5%、約0.05%至約3%、約0.06%至約2.5%、約0.07%至約2%、約0.08%至約1.5%、約0.09%至約1%、約0.1%至約0.9%(w/w、w/v或v/v)。

在一些實施例中，一或多種如本文所揭示之化合物之量

等於或小於約 10 g、9.5 g、9.0 g、8.5 g、8.0 g、7.5 g、7.0 g、6.5 g、6.0 g、5.5 g、5.0 g、4.5 g、4.0 g、3.5 g、3.0 g、2.5 g、2.0 g、1.5 g、1.0 g、0.95 g、0.9 g、0.85 g、0.8 g、0.75 g、0.7 g、0.65 g、0.6 g、0.55 g、0.5 g、0.45 g、0.4 g、0.35 g、0.3 g、0.25 g、0.2 g、0.15 g、0.1 g、0.09 g、0.08 g、0.07 g、0.06 g、0.05 g、0.04 g、0.03 g、0.02 g、0.01 g、0.009 g、0.008 g、0.007 g、0.006 g、0.005 g、0.004 g、0.003 g、0.002 g、0.001 g、0.0009 g、0.0008 g、0.0007 g、0.0006 g、0.0005 g、0.0004 g、0.0003 g、0.0002 g 或 0.0001 g。

在一些實施例中，一或多種如本文所揭示之化合物之量大於約 0.0001 g、0.0002 g、0.0003 g、0.0004 g、0.0005 g、0.0006 g、0.0007 g、0.0008 g、0.0009 g、0.001 g、0.0015 g、0.002 g、0.0025 g、0.003 g、0.0035 g、0.004 g、0.0045 g、0.005 g、0.0055 g、0.006 g、0.0065 g、0.007 g、0.0075 g、0.008 g、0.0085 g、0.009 g、0.0095 g、0.01 g、0.015 g、0.02 g、0.025 g、0.03 g、0.035 g、0.04 g、0.045 g、0.05 g、0.055 g、0.06 g、0.065 g、0.07 g、0.075 g、0.08 g、0.085 g、0.09 g、0.095 g、0.1 g、0.15 g、0.2 g、0.25 g、0.3 g、0.35 g、0.4 g、0.45 g、0.5 g、0.55 g、0.6 g、0.65 g、0.7 g、0.75 g、0.8 g、0.85 g、0.9 g、0.95 g、1 g、1.5 g、2 g、2.5 g、3 g、3.5 g、4 g、4.5 g、5 g、5.5 g、6 g、6.5 g、7 g、7.5 g、8 g、8.5 g、9 g、9.5 g 或 10 g。

在一些實施例中，一或多種如本文所揭示之化合物之量在以下範圍內：約0.0001-10 g、0.0005-9 g、0.001-8 g、0.005-7 g、0.01-6 g、0.05-5 g、0.1-4 g、0.5-4 g或1-3 g。

1A. 供經口投與之調配物

在一些實施例中，本文提供供經口投與之醫藥組合物，其含有如本文所揭示之化合物，及適於經口投與之醫藥賦形劑。在一些實施例中，本文提供供經口投與之醫藥組合物，其含有：(i)有效量之所揭示化合物；視情況，(ii)有效量之一或多種第二藥劑；及(iii)一或多種適於經口投與之醫藥賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物另外含有(iv)有效量之第三藥劑。

在一些實施例中，醫藥組合物可為適於經口消耗之液體醫藥組合物。適於經口投與之醫藥組合物可呈個別劑型，諸如膠囊、扁囊劑或錠劑，或各自含有預定量之呈粉末或顆粒形式之活性成分的液體或氣霧劑噴霧；溶液；或於水性或非水性液體中之懸浮液；水包油乳液；或油包水乳液。該等劑型可由製藥學中之任一方法製備，但所有方法皆包括使活性成分與構成一或多種成分之載劑締合之步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且精細地混合，接著必要時使產物成形為所要呈現形式來製備醫藥組合物。舉例而言，錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓製或模製來製備。壓製錠劑可藉由在適合之機器中壓製視情況與賦形劑混合之呈自由流動形式的活性成份(諸如粉末或顆粒)來製備，該賦

形劑為諸如(但不限於)黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑及/或表面活性劑或分散劑。模製錠劑可藉由在適合之機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製造。

本發明另外涵蓋包含活性成分之無水醫藥組合物及劑型，此係因為水可促進一些化合物降解之故。舉例而言，在醫藥技術中可添加水(例如約5%)作為模擬長期儲存之手段，以測定調配物隨時間而變之特徵，諸如半衰期或穩定性。可使用無水或含低水分之成分及低水分或低濕度條件來製備無水醫藥組合物及劑型。舉例而言，若預期在製造、封裝及/或儲存期間與水分及/或濕氣發生實質性接觸，則可將含有乳糖之醫藥組合物及劑型製成無水的。可以無水性質得以維持之方式製備及儲存無水醫藥組合物。因此，可使用已知防止暴露於水之材料封裝無水醫藥組合物，使得其可納入適合配方套組中。適合封裝之實例包括(但不限於)密封箔片、塑膠或其類似物、單位劑量容器、泡殼包裝及條帶包裝。

可根據習知醫藥混配技術將活性成分與醫藥載劑組合成精細混合物。視投藥所需之製劑形式而定，載劑可呈多種形式。在製備口服劑型用之醫藥組合物時，可採用任何常用醫藥介質作為載劑，在口服液體製劑(諸如懸浮液、溶液及酏劑)或氣霧劑之狀況下為諸如水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、著色劑及其類似物；或在口服固體製劑之狀況下可使用諸如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成

粒劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑之載劑，在一些實施例中不使用乳糖。舉例而言，在固體口服製劑之情況下，適合載劑包括散劑、膠囊及錠劑。在一些實施例中，可由標準水性或非水性技術將錠劑包覆包衣。

適合用於醫藥組合物及劑型中之黏合劑包括(但不限於)玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠)、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、粉末狀黃耆膠、瓜爾膠(guar gum)、纖維素及其衍生物(例如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、預糊化澱粉(pregelatinized starch)、羥丙基甲基纖維素、微晶纖維素及其混合物。

用於本文所揭示之醫藥組合物及劑型中之適合填充劑的實例包括(但不限於)滑石、碳酸鈣(例如顆粒或粉末)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑(dextrate)、高嶺土(kaolin)、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預糊化澱粉及其混合物。

崩解劑可用於如本文所提供之醫藥組合物中以提供當暴露於水性環境時崩解之錠劑。崩解劑過多可能產生可在瓶中崩解之錠劑。過少可能不足以使崩解發生，且由此可能改變活性成分自劑型中釋放之速率及程度。因此，可使用既不會過少亦不會過多以致不利地改變活性成分之釋放的足量崩解劑來形成本文所揭示之化合物的劑型。所用崩解劑之量可基於調配物類型及投藥模式而變化，且可易於由

一般技術者辨別。醫藥組合物中可使用約0.5重量%至約15重量%之崩解劑或約1重量%至約5重量%之崩解劑。可用於形成醫藥組合物及劑型之崩解劑包括(但不限於)瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、交聯普維酮(crospovidone)、波拉克林鉀(polacrillin potassium)、乙醇酸澱粉鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、其他澱粉、預糊化澱粉、其他澱粉、黏土、其他海藻素(algin)、其他纖維素、膠或其混合物。

可用於形成醫藥組合物及劑型之潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂或其混合物。其他潤滑劑包括例如司利德矽膠(syloid silica gel)、合成二氧化矽之凝聚型氣溶膠或其混合物。可視情況以小於醫藥組合物之約1重量%之量添加潤滑劑。

當水性懸浮液及/或酏劑欲用於經口投藥時，其中之活性成分可與以下組合：各種甜味劑或調味劑、著色物質或染料，及例如乳化劑及/或懸浮劑，以及諸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各種組合之稀釋劑。

錠劑可未包覆包衣或由已知技術包覆包衣以延遲在胃腸道中崩解及吸收，且藉此在較長時期提供持續作用。舉例而言，可採用延時材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸

甘油酯。供口服用之調配物亦可呈硬明膠膠囊形式，其中活性成分與以下惰性固體稀釋劑混合，例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土；或呈軟明膠膠囊形式，其中活性成分與水或以下油介質混合，例如花生油、液體石蠟或橄欖油。

可用於形成醫藥組合物及劑型之界面活性劑包括(但不限於)親水性界面活性劑、親脂性界面活性劑及其混合物。亦即，可採用親水性界面活性劑之混合物，可採用親脂性界面活性劑之混合物，或可採用至少一種親水性界面活性劑與至少一種親脂性界面活性劑之混合物。

適合之親水性界面活性劑一般可具有至少約10之HLB值，而適合之親脂性界面活性劑一般可具有小於約10之HLB值。用於表徵非離子性兩親媒性化合物之相對親水性及疏水性的經驗參數為親水-親脂平衡(「HLB」值)。HLB值較低之界面活性劑具有較高親脂性或疏水性且在油中具有較大溶解度，而HLB值較高之界面活性劑具有較高親水性且在水溶液中具有較大溶解度。親水性界面活性劑一般視為HLB值大於約10之化合物，以及HLB量度一般不適用之陰離子性、陽離子性或兩性離子性化合物。類似地，親脂性(亦即疏水性)界面活性劑為HLB值等於或小於約10之化合物。然而，界面活性劑之HLB值僅作為一般用於使得能夠調配工業、醫藥及化妝用乳液之粗略指導。

親水性界面活性劑可為離子性或非離子性的。適合之離子性界面活性劑包括(但不限於)烷基銨鹽；梭鏈孢酸鹽(fusidic acid salt)；胺基酸、寡肽及多肽之脂肪酸衍生

物；胺基酸、寡肽及多肽之甘油酯衍生物；卵磷脂及氫化卵磷脂；溶血卵磷脂及氫化溶血卵磷脂；磷脂及其衍生物；溶血磷脂及其衍生物；肉鹼脂肪酸酯鹽；烷基硫酸酯之鹽；脂肪酸鹽；多庫酯鈉(sodium docusate)；鹽基乳酸酯(acy乳酸酯)；單酸甘油酯及二酸甘油酯之單乙醯化及二乙醯化酒石酸酯；丁二醯化單酸甘油酯及二酸甘油酯；單酸甘油酯及二酸甘油酯之檸檬酸酯；及其混合物。

在前述群組內，離子性界面活性劑包括例如：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂及其衍生物；肉鹼脂肪酸酯鹽；烷基硫酸酯之鹽；脂肪酸鹽；多庫酯鈉；鹽基乳酸酯；單酸甘油酯及二酸甘油酯之單乙醯化及二乙醯化酒石酸酯；丁二醯化單酸甘油酯及二酸甘油酯；單酸甘油酯及二酸甘油酯之檸檬酸酯；及其混合物。

離子性界面活性劑可為以下物質之離子化形式：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂鹽膽鹼、磷脂鹽乙醇胺、磷脂鹽甘油、磷脂酸、磷脂鹽絲胺酸、溶血磷脂鹽膽鹼、溶血磷脂鹽乙醇胺、溶血磷脂鹽甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂鹽絲胺酸、PEG-磷脂鹽乙醇胺、PVP-磷脂鹽乙醇胺、脂肪酸乳鹽酯、2-乳酸硬脂鹽酯、乳酸硬脂鹽酯、丁二醯化單酸甘油酯、單酸甘油酯/二酸甘油酯之單乙醯化/二乙醯化酒石酸酯、單酸甘油酯/二酸甘油酯之檸檬酸酯、膽鹽肌胺酸(cholylsarcosine)、己酸酯、辛酸酯、癸酸酯、月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、油酸酯、蓖麻油酸酯、亞麻油酸酯、次亞麻油酸酯、硬脂酸酯、月桂基硫酸酯、十四

烷基硫酸酯、多庫酯(docusate)、月桂鹽肉鹼、棕櫚鹽肉鹼、肉豆蔻鹽肉鹼，及其鹽及混合物。

親水性非離子性界面活性劑可包括(但不限於)烷基葡糖苷；烷基麥芽糖苷；烷基硫代葡糖苷；月桂基聚乙二醇甘油酯；聚環氧烷烷基醚，諸如聚乙二醇烷基醚；聚環氧烷烷基苯酚，諸如聚乙二醇烷基苯酚；聚環氧烷烷基苯酚脂肪酸酯，諸如聚乙二醇脂肪酸單酯及聚乙二醇脂肪酸二酯；聚乙二醇甘油脂肪酸酯；聚甘油脂肪酸酯；聚環氧烷脫水山梨糖醇脂肪酸酯，諸如聚乙二醇脫水山梨糖醇脂肪酸酯；多元醇與甘油酯、植物油、氫化植物油、脂肪酸及固醇中之至少一個成員的親水性酯基轉移產物；聚環氧乙烷固醇、其衍生物及類似物；聚氧乙基化維生素及其衍生物；聚環氧乙烷-聚環氧丙烷嵌段共聚物；及其混合物；聚乙二醇脫水山梨糖醇脂肪酸酯；及多元醇與三酸甘油酯、植物油及氫化植物油中之至少一個成員的親水性酯基轉移產物。多元醇可為甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨糖醇、丙二醇、異戊四醇或糖。

其他親水性非離子性界面活性劑包括(但不限於)PEG-10月桂酸酯、PEG-12月桂酸酯、PEG-20月桂酸酯、PEG-32月桂酸酯、PEG-32二月桂酸酯、PEG-12油酸酯、PEG-15油酸酯、PEG-20油酸酯、PEG-20二油酸酯、PEG-32油酸酯、PEG-200油酸酯、PEG-400油酸酯、PEG-15硬脂酸酯、PEG-32二硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-20二月桂酸酯、PEG-25三油酸甘油酯、PEG-

32二油酸酯、PEG-20月桂酸甘油酯、PEG-30月桂酸甘油酯、PEG-20硬脂酸甘油酯、PEG-20油酸甘油酯、PEG-30油酸甘油酯、PEG-30月桂酸甘油酯、PEG-40月桂酸甘油酯、PEG-40棕櫚仁油、PEG-50氫化蓖麻油、PEG-40蓖麻油、PEG-35蓖麻油、PEG-60蓖麻油、PEG-40氫化蓖麻油、PEG-60氫化蓖麻油、PEG-60玉米油、PEG-6癸酸/辛酸甘油酯、PEG-8癸酸/辛酸甘油酯、聚甘油-10月桂酸酯、PEG-30膽固醇、PEG-25植物固醇、PEG-30大豆固醇、PEG-20三油酸酯、PEG-40脫水山梨糖醇油酸酯、PEG-80脫水山梨糖醇月桂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、POE-9月桂基醚、POE-23月桂基醚、POE-10油基醚、POE-20油基醚、POE-20硬脂醯基醚、生育酚PEG-100丁二酸酯、PEG-24膽固醇、聚甘油-10油酸酯、Tween 40、Tween 60、蔗糖單硬脂酸酯、蔗糖單月桂酸酯、蔗糖單棕櫚酸酯、PEG 10-100壬基苯酚系列、PEG 15-100辛基苯酚系列，及泊洛沙姆(poloxamer)。

適合之親脂性界面活性劑包括(僅舉例而言)：脂肪醇；甘油脂肪酸酯；乙醯化甘油脂肪酸酯；低級醇脂肪酸酯；丙二醇脂肪酸酯；脫水山梨糖醇脂肪酸酯；聚乙二醇脫水山梨糖醇脂肪酸酯；固醇及固醇衍生物；聚氧乙基化固醇及固醇衍生物；聚乙二醇烷基醚；糖酯；糖醚；單酸甘油酯及二酸甘油酯之乳酸衍生物；多元醇與甘油酯、植物油、氫化植物油、脂肪酸及固醇中之至少一個成員的疏水性酯基轉移產物；油溶性維生素/維生素衍生物；及其混

合物。在此群組內，親脂性界面活性劑之非限制性實例包括甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯及其混合物，或為多元醇與植物油、氫化植物油及三酸甘油酯中之至少一個成員的疏水性酯基轉移產物。

在一個實施例中，醫藥組合物可包括增溶劑以確保如本文所提供之化合物良好溶液化及/或溶解且使化合物沈澱減至最少。此對供非口服用之醫藥組合物，例如供注射用之醫藥組合物可能尤其重要。亦可添加增溶劑以增加親水性藥物及/或其他組分(諸如界面活性劑)之溶解度，或維持醫藥組合物呈穩定或均質之溶液或分散液形式。

適合增溶劑之實例包括(但不限於)以下：醇及多元醇，諸如乙醇、異丙醇、丁醇、苜醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇及其異構體、甘油、異戊四醇、山梨糖醇、甘露糖醇、二乙二醇單乙醚(transcutol)、異山梨醇二甲醚(dimethyl isosorbide)、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素及其他纖維素衍生物、環糊精及環糊精衍生物；平均分子量為約200至約6000之聚乙二醇醚，諸如四氫糠醇PEG醚(四氫呋喃聚乙二醇醚(glycofurol))或甲氧基PEG；醃胺及其他含氮化合物，諸如2-吡咯啉酮、2-哌啉酮、 ϵ -己內醃胺、N-烷基吡咯啉酮、N-羥烷基吡咯啉酮、N-烷基哌啉酮、N-烷基己內醃胺、二甲基乙醃胺及聚乙烯吡咯啉酮；酯，諸如丙酸乙酯、檸檬酸三丁酯、乙醃檸檬酸三乙酯、乙醃檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三乙酸甘油酯(triacetin)、丙二

醇單乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、 ϵ -己內酯及其異構體、 δ -戊內酯及其異構體、 β -丁內酯及其異構體；及此項技術中已知之其他增溶劑，諸如二甲基乙醯胺、異山梨醇二甲醚、N-甲基吡咯啉酮、辛酸單甘油酯(monooctanoin)、二乙二醇單乙醚及水。

亦可使用增溶劑之混合物。實例包括(但不限於)三乙酸甘油酯、檸檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、N-羥乙基吡咯啉酮、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基甲基纖維素、羥丙基環糊精、乙醇、聚乙二醇200-100、四氫呋喃聚乙二醇醚、二乙二醇單乙醚、丙二醇及異山梨醇二甲醚。在一些實施例中，增溶劑包括山梨糖醇、甘油、三乙酸甘油酯、乙醇、PEG-400、四氫呋喃聚乙二醇醚及丙二醇。

可包括在內之增溶劑的量不受特定限制。既定增溶劑之量可限於生物可接受之量，其可易於由熟習此項技術者確定。在一些情況下，包括遠超過生物可接受之量的增溶劑之量可為有利的，例如以使藥物濃度達到最大，其中在向個體提供醫藥組合物之前使用習知技術(諸如蒸餾或蒸發)移除過量增溶劑。因此，若增溶劑存在，則其重量比以藥物及其他賦形劑之組合重量計為約10重量%、25重量%、50重量%、100重量%或至多約200重量%。必要時，亦可使用極少量之增溶劑，諸如約5%、2%、1%或甚至更少。通常，所存在之增溶劑的量可為約1重量%至約100重量%，更通常為約5重量%至約25重量%。

醫藥組合物可另外包括一或多種醫藥學上可接受之添加劑及賦形劑。該等添加劑及賦形劑包括(但不限於)防黏劑、消泡劑、緩衝劑、聚合物、抗氧化劑、防腐劑、螯合劑、黏度調節劑、張力劑、調味劑、著色劑、油、氣味劑、乳白劑、懸浮劑、黏合劑、填充劑、增塑劑、潤滑劑及其混合物。

例示性防腐劑可包括抗氧化劑、螯合劑、抗微生物防腐劑、抗真菌防腐劑、醇防腐劑、酸性防腐劑及其他防腐劑。例示性抗氧化劑包括(但不限於) α 生育酚、抗壞血酸、抗壞血基棕櫚酸酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯、單硫代甘油、偏亞硫酸氫鉀、丙酸、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉及亞硫酸鈉。例示性螯合劑包括乙二胺四乙酸(EDTA)、單水合檸檬酸、乙二胺四乙酸二鈉(disodium edetate)、乙二胺四乙酸二鉀(dipotassium edetate)、依地酸(edetic acid)、反丁烯二酸、蘋果酸、磷酸、乙二胺四乙酸鈉(sodium edetate)、酒石酸及乙二胺四乙酸三鈉(trisodium edetate)。例示性抗微生物防腐劑包括(但不限於)氯苄烷銨(benzalkonium chloride)、苄索氯銨(benzethonium chloride)、苄醇、溴硝丙二醇(bronopol)、溴棕三甲銨(cetrimide)、氯化十六烷基吡鎔、氯己定(chlorhexidine)、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚(chloroxylenol)、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶(hexetidine)、咪唑啉基脲(imidurea)、苯酚、苯氧基乙醇、苯基乙醇、硝酸苯汞、丙二醇及硫柳汞(thimerosal)。

例示性抗真菌防腐劑包括(但不限於)對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羥基苯甲酸、苯甲酸鉀、山梨酸鉀、苯甲酸鈉、丙酸鈉及山梨酸。例示性醇防腐劑包括(但不限於)乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚系化合物、雙酚、氯丁醇、羥基苯甲酸酯及苯基乙醇。例示性酸性防腐劑包括(但不限於)維生素A、維生素C、維生素E、 β -胡蘿蔔素(beta-carotene)、檸檬酸、乙酸、去氫乙酸、抗壞血酸、山梨酸及植酸。其他防腐劑包括(但不限於)生育酚、乙酸生育酚、甲磺酸去鐵敏(deteroxime mesylate)、溴棕三甲銨、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸鈉(SLS)、月桂基醚硫酸鈉(SLES)、亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鉀、偏亞硫酸氫鉀、Glydant Plus、Phenonip、對羥基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon及Euxyl。在某些實施例中，防腐劑為抗氧化劑。在其他實施例中，防腐劑為螯合劑。

例示性油包括(但不限於)扁桃油(almond oil)、杏仁油(apricot kernel oil)、鱈梨油、巴巴蘇油、香檸檬油、黑加侖籽油(black current seed oil)、琉璃苣油、杜松油、春黃菊油、芥花油(canola oil)、香菜油、巴西棕櫚油、蓖麻油、肉桂油、可可脂油、椰子油、鱈魚肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鵝鵝油、桉葉油、月見草油、魚油、亞麻籽油、香葉醇油、葫蘆油、葡萄籽油、榛果油、海索草

油、肉豆蔻酸異丙酯油、荷荷芭油(jojoba oil)、夏威夷核果油(kukui nut oil)、雜薰衣草油(lavandin oil)、薰衣草油、檸檬油、山蒼子油(litsea cubeba oil)、澳洲堅果油(macademia nut oil)、錦葵油、芒果籽油、白芒花籽油(meadowfoam seed oil)、貂油、肉豆蔻油、橄欖油、橙油、橘棘鯛魚油(orange roughy oil)、棕櫚油、棕櫚仁油、桃仁油、花生油、罌粟籽油、南瓜籽油、油菜籽油、米糠油、迷迭香油、紅花油、檀香木油、山茶花油、香薄荷油(savoury oil)、沙棘油、芝麻油、牛油樹脂油、聚矽氧油、大豆油、向日葵油、茶樹油、薊油、椿油(tsubaki oil)、香根草油、胡桃油及小麥胚芽油。例示性油包括(但不限於)硬脂酸丁酯、辛酸三甘油酯、癸酸三甘油酯、環甲聚矽氧烷(cyclomethicone)、癸二酸二乙酯、二甲聚矽氧烷360(dimethicone 360)、肉豆蔻酸異丙酯、礦物油、辛基十二烷醇、油醇、聚矽氧油及其組合。

另外，可將酸或鹼併入醫藥組合物中以有助於加工，增強穩定性，或出於其他原因併入。醫藥學上可接受之鹼之實例包括胺基酸、胺基酸酯、氫氧化銨、氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸氫鈉、氫氧化鋁、碳酸鈣、氫氧化鎂、矽酸鎂鋁、合成矽酸鋁、合成水方解石、氫氧化鎂鋁、二異丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三異丙醇胺、三甲胺、參(羥甲基)胺基甲烷(TRIS)及其類似物。作為醫藥學上可接受之酸之鹽的鹼亦適合，該酸為諸如乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、烷磺酸、胺基酸、抗壞血

酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、檸檬酸、脂肪酸、甲酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、氫醌磺酸(hydroquinosulfonic acid)、異抗壞血酸、乳酸、順丁烯二酸、草酸、對溴苯基磺酸、丙酸、對甲苯磺酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、鞣酸、酒石酸、硫代乙醇酸、甲苯磺酸、尿酸及其類似酸。亦可使用多質子酸之鹽，諸如磷酸鈉、磷酸氫二鈉及磷酸二氫鈉。當鹼為鹽時，陽離子可為任何適宜且醫藥學上可接受之陽離子，諸如銨、鹼金屬、鹼土金屬及其類似物。實例可包括(但不限於)鈉、鉀、鋰、鎂、鈣及銨。

適合之酸為醫藥學上可接受之有機酸或無機酸。適合無機酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸及其類似酸。適合有機酸之實例包括乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、烷磺酸、胺基酸、抗壞血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、檸檬酸、脂肪酸、甲酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、氫醌磺酸、異抗壞血酸、乳酸、順丁烯二酸、甲磺酸、草酸、對溴苯基磺酸、丙酸、對甲苯磺酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、鞣酸、酒石酸、硫代乙醇酸、甲苯磺酸、尿酸及其類似酸。

1B. 供非經腸投與之調配物

在一些實施例中，本文提供供非經腸投與之醫藥組合物，其含有如本文所揭示之化合物，及適於非經腸投與之醫藥賦形劑。在一些實施例中，本文提供供非經腸投與之醫藥組合物，其含有：(i)有效量之所揭示化合物；視情

況，(ii)有效量之一或多種第二藥劑；及(iii)一或多種適於非經腸投與之醫藥賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物另外含有：(iv)有效量之第三藥劑。

可併入所揭示之醫藥組合物以供藉由注射投藥之形式包括水性或油性懸浮液或乳液(含芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油)，以及醑劑，甘露糖醇，右旋糖，或無菌水溶液，及類似醫藥媒劑。

於生理食鹽水中之水溶液亦習知用於注射。亦可採用乙醇、甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及其類似物(及其適合混合物)、環糊精衍生物及植物油。

於生理食鹽水中之水溶液亦習知用於注射。亦可採用乙醇、甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及其類似物(及其適合混合物)、環糊精衍生物及植物油。可例如藉由使用塗佈劑(諸如卵磷脂)，在分散液之狀況下藉由維持所需粒度，及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。可由多種抗細菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及其類似物，來阻止微生物作用。

藉由將所需量之如本文所揭示之化合物與如上文所列之多種其他成分一起併入適當溶劑中，適當時繼而進行過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。一般而言，藉由將多種經滅菌之活性成分併入含有基礎分散介質及來自上文所列成分之適當其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的狀況下，某些製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，此舉得到活性成分以及來自先前

經無菌過濾溶液之任何其他成分的粉末。

可例如藉由經細菌截留過濾器過濾，或藉由併入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑來對可注射調配物進行滅菌，該等滅菌劑可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。可注射組合物可含有約0.1%至約5%(w/w)之如本文所揭示之化合物。

1C. 供局部投與之調配物

在一些實施例中，本文提供供局部(例如經皮)投與之醫藥組合物，其含有如本文所揭示之化合物，及適於局部投與之醫藥賦形劑。在一些實施例中，本文提供供局部投與之醫藥組合物，其含有：(i)有效量之所揭示化合物；視情況，(ii)有效量之一或多種第二藥劑；及(iii)一或多種適於局部投與之醫藥賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物另外含有：(iv)有效量之第三藥劑。

本文所提供之醫藥組合物可調配成適於局部(local)或表面(topical)投與之呈固體、半固體或液體形式之製劑，諸如凝膠、水溶性膠凍、乳膏、洗劑、懸浮液、泡沫劑、散劑、漿液、軟膏、溶液、油、糊劑、栓劑、噴霧、乳液、生理食鹽水溶液、基於二甲亞砜(DMSO)之溶液。一般而言，具有較高密度之載劑能夠使區域長期暴露於活性成分。相比之下，溶液調配物可使活性成分較即時地暴露於所選區域。

醫藥組合物亦可包含適合之固體或凝膠相載劑或賦形劑，其為可增加治療性分子穿透通過皮膚之角質層滲透性

障壁或幫助治療性分子傳遞通過該障壁之化合物。在局部調配物技術中受過培訓之人士已知許多此等穿透增強分子。該等載劑及賦形劑之實例包括(但不限於)保濕劑(例如脲)、二醇(例如丙二醇)、醇(例如乙醇)、脂肪酸(例如油酸)、界面活性劑(例如肉豆蔻酸異丙酯及月桂基硫酸鈉)、吡咯啉酮、單月桂酸甘油酯、亞砒、萜(例如薄荷腦)、胺、醃胺、烷烴、烷醇、水、碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠及聚合物(諸如聚乙二醇)。

用於所揭示方法中之另一例示性調配物採用經皮傳遞裝置(「貼片」)。該等經皮貼片可用於提供在存在或不存在另一藥劑之情況下受控量之如本文所提供之化合物的連續或不連續輸注。

用於傳遞醫藥劑之經皮貼片的建構及使用在此項技術中為熟知的。參見例如美國專利第5,023,252號、第4,992,445號及第5,001,139號。可建構該等貼片以供連續、脈衝式或按需傳遞醫藥劑。

用於傳遞本文所述之醫藥學上可接受之皮內組合物的適合裝置包括短針裝置，諸如美國專利4,886,499、5,190,521、5,328,483、5,527,288、4,270,537、5,015,235、5,141,496及5,417,662中所述者。皮內組合物可由限制針刺入皮膚中之有效穿透長度之裝置來投與，諸如PCT公開案WO 99/34850中所述者及其功能等效物。經由液體射流噴射器及/或經由刺穿角質層且產生到達真皮之射流之針傳遞液體疫苗至真皮的射流噴射裝置為適合的。射流噴射裝置描

述於例如美國專利 5,480,381、5,599,302、5,334,144、5,993,412、5,649,912、5,569,189、5,704,911、5,383,851、5,893,397、5,466,220、5,339,163、5,312,335、5,503,627、5,064,413、5,520,639、4,596,556、4,790,824、4,941,880、4,940,460及PCT公開案 WO 97/37705及WO 97/13537中。使用壓縮氣體以促進呈粉末形式之疫苗穿過皮膚外層到達真皮之彈道式粉末/粒子傳遞裝置為適合的。或者或另外，可在皮內投藥之經典曼托法(classical mantoux method)中使用習知注射器。

可局部投與之調配物可例如包含約1%至約10%(w/w)之式(I)化合物，不過式(I)化合物之濃度可高達式(I)化合物於溶劑中之溶解限度。在一些實施例中，可局部投與之調配物可例如包含約1%至約9%(w/w)之式(I)化合物，諸如約1%至約8%(w/w)，甚至諸如約1%至約7%(w/w)，甚至諸如約1%至約6%(w/w)，甚至諸如約1%至約5%(w/w)，甚至諸如約1%至約4%(w/w)，甚至諸如約1%至約3%(w/w)，且甚至諸如約1%至約2%(w/w)之式(I)化合物。供局部投與之調配物可另外包含一或多種本文所述之其他醫藥學上可接受之賦形劑。

1D. 供吸入投與之調配物

在一些實施例中，本文提供供吸入投與之醫藥組合物，其含有如本文所揭示之化合物，及適於局部投與之醫藥賦形劑。在一些實施例中，本文提供供吸入投與之醫藥組合物，其含有：(i)有效量之所揭示化合物；視情況，(ii)有

效量之一或多種第二藥劑；及(iii)一或多種適於吸入投與之醫藥賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物另外含有：(iv)有效量之第三藥劑。

供吸入或吹入之醫藥組合物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑中之溶液及懸浮液，及粉末。液體或固體醫藥組合物可含有如本文所述之醫藥學上可接受之適合賦形劑。在一些實施例中，由經口或經鼻呼吸途徑投與醫藥組合物以達成局部或全身作用。醫藥組合物可含於醫藥學上可接受之溶劑中利用惰性氣體霧化。可直接自噴霧裝置中吸入霧化溶液，或霧化裝置可附接至面罩帷罩或間歇式正壓呼吸機。可自以適當方式傳遞調配物之裝置中，例如經口或經鼻投與溶液、懸浮液或粉末醫藥組合物。

1E. 供經眼投與之調配物

在一些實施例中，本發明提供一種治療眼部病症之醫藥組合物。該醫藥組合物可含有有效量之如本文所揭示之化合物及適於經眼投與之醫藥賦形劑。適於經眼投與之醫藥組合物可呈個別劑型，諸如各自含有預定量之活性成分的滴劑或噴霧、於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液。其他投藥形式包括眼內注射、玻璃體內注射、局部，或藉由使用藥物溶離裝置、微膠囊、植入物或微流體裝置。在一些狀況下，如本文所揭示之化合物係與增加化合物之眼內穿透的載劑或賦形劑一起投與，該載劑或賦形劑為諸如具有油性核心由界面膜圍繞之膠態粒子的油及水乳液。預期可使用所有到達眼睛之

局部途徑，包括表面、結膜下、眼周、眼球後、結膜下、前房內、玻璃體內、眼內、視網膜下、鞏膜旁(juxtasclear)及脈絡膜上投藥。全身或非經腸投藥為可行的，包括(但不限於)靜脈內、皮下及經口傳遞。例示性投藥方法將為玻璃體內或結膜下注射溶液或懸浮液，或玻璃體內或結膜下置放生物可侵蝕性或非生物可侵蝕性裝置，或局部經眼投與溶液或懸浮液，或後部鞏膜旁投與凝膠或乳膏調配物。

可藉由將活性成分溶解於無菌水溶液(諸如生理食鹽水)、緩衝溶液等中，或藉由在使用前組合欲溶解之粉末組合物來製備滴眼劑。可選擇如此項技術中已知之其他媒劑，包括(但不限於)：平衡鹽溶液；生理食鹽水溶液；水溶性聚醚，諸如聚乙二醇；聚乙烯類，諸如聚乙烯醇及普維酮(povidone)；纖維素衍生物，諸如甲基纖維素及羥丙基甲基纖維素；石油衍生物，諸如礦物油及白礦脂；動物脂肪，諸如羊毛脂；丙烯酸聚合物，諸如羧基聚亞甲基凝膠；植物油脂，諸如花生油；及多醣，諸如聚葡萄糖；及葡萄糖胺聚糖，諸如玻尿酸鈉。在一些實施例中，可添加滴眼劑中通常使用之添加劑。該等添加劑包括等滲劑(例如氯化鈉等)、緩衝劑(例如硼酸、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉等)、防腐劑(例如氯苄烷銨、苄索氯銨、氯丁醇等)、增稠劑(例如醣，諸如乳糖、甘露糖醇、麥芽糖等；例如玻尿酸或其鹽，諸如玻尿酸鈉、玻尿酸鉀等；例如黏多醣，諸如硫酸軟骨素(chondroitin sulfate)等；例如聚丙烯酸

鈉、羧乙烯基聚合物、交聯聚丙烯酸酯、聚乙醇醇、聚乙
烯吡咯啉酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖
維素、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素，或熟習此項技術者
已知之其他試劑)。

在一些狀況下，膠態粒子包括至少一種陽離子性試劑及
至少一種非離子性界面活性劑，諸如泊洛沙姆、泰洛沙泊
(tyloxapol)、聚山梨醇酯、聚環氧乙烷蓖麻油衍生物、脫
水山梨糖醇酯，或聚煙氧基硬脂酸酯(polyoxyl stearate)。
在一些狀況下，陽離子性試劑為烷胺、三級烷胺、四級銨
化合物、陽離子性脂質、胺基醇、雙胍鹽、陽離子性化合
物或其混合物。在一些狀況下，陽離子性試劑為雙胍鹽，
諸如氯己定、聚胺基丙基雙胍、苯乙雙胍(phenformin)、
烷基雙胍或其混合物。在一些狀況下，四級銨化合物為鹵
苄烷銨(benzalkonium halide)、勞拉鹵銨(lauralkonium
halide)、溴棕三甲銨、鹵化十六烷基三甲銨、鹵化十四烷
基三甲銨、鹵化十二烷基三甲銨、苄索鹵銨(benzethonium
halide)、鹵化二十二烷基二甲基苄銨(behenalkonium
halide)、鹵化十六烷基二甲基苄銨(cetalkonium halide)、
鹵化十六烷基乙基二甲銨(cetethyldimonium halide)、鹵化
十六烷基吡啶、苯度鹵銨(benzododecinium halide)、鹵化
氯烯丙基六亞甲基四胺(chlorallyl methenamine halide)、
鹵化十四烷基二甲基苄銨(rnyristylalkonium halide)、鹵化
十八烷基二甲基苄銨(stearalkonium halide)，或其兩者或
兩者以上之混合物。在一些狀況下，陽離子性試劑為氯苄

烷銨、勞拉氯銨(lauralkonium chloride)、苯度溴銨(benzododecinium bromide)、苜索氯銨、溴化十六烷基三甲銨、溴化十四烷基三甲銨、溴化十二烷基三甲銨，或其兩者或兩者以上之混合物。在一些狀況下，油相為礦物油及輕質礦物油、中鏈三酸甘油酯(MCT)、椰子油；氫化油，包含氫化棉籽油、氫化棕櫚油、氫化蓖麻油或氫化大豆油；聚環氧乙烷氫化蓖麻油衍生物，包含聚烴氧基-40氫化蓖麻油、聚烴氧基-60氫化蓖麻油或聚烴氧基-100氫化蓖麻油。

1F. 供控制釋放投與之調配物

在一些實施例中，本文提供供控制釋放投與之醫藥組合物，其含有如本文所揭示之化合物，及適於控制釋放投與之醫藥賦形劑。在一些實施例中，本文提供供控制釋放投與之醫藥組合物，其含有：(i)有效量之所揭示化合物；視情況，(ii)有效量之一或多種第二藥劑；及(iii)一或多種適於控制釋放投與之醫藥賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物另外含有：(iv)有效量之第三藥劑。

諸如本文所提供化合物之活性劑可由控制釋放方式或由一般技術者熟知之傳遞裝置來投與。實例包括(但不限於)以下美國專利中所述者：第3,845,770號、第3,916,899號、第3,536,809號、第3,598,123號及第4,008,719號、第5,674,533號、第5,059,595號、第5,591,767號、第5,120,548號、第5,073,543號、第5,639,476號、第5,354,556號、第5,639,480號、第5,733,566號、第5,739,108號、第5,891,474

號、第 5,922,356 號、第 5,972,891 號、第 5,980,945 號、第 5,993,855 號、第 6,045,830 號、第 6,087,324 號、第 6,113,943 號、第 6,197,350 號、第 6,248,363 號、第 6,264,970 號、第 6,267,981 號、第 6,376,461 號、第 6,419,961 號、第 6,589,548 號、第 6,613,358 號、第 6,699,500 號，各專利以引用的方式併入本文中。該等劑型可用以使用例如羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、可透膜、滲透系統、多層塗層、微粒、脂質體、微球體或其組合緩慢或控制釋放一或多種活性劑，以提供在不同比例下所要之釋放型態。可易於選擇一般技術者已知之適合控制釋放調配物(包括本文所述者)以便與本文所提供之活性劑一起使用。因此，所提供之醫藥組合物涵蓋適合於經口投與之單一單位劑型，諸如(但不限於)適於控制釋放之錠劑、膠囊、膠囊錠(gelcap)及囊片。

所有控制釋放醫藥產品具有一個共同目標，亦即改良藥物療法以超越由其非控制對應物所達成之效果。在一些實施例中，在醫學治療中使用控制釋放製劑之特徵在於採用最少原料藥以在最短時間內治癒或控制疾病、病症或病狀。控制釋放調配物之優勢包括藥物活性延續、給藥頻率降低及患者順應性提高。另外，可使用控制釋放調配物來影響起始作用時間或其他特徵(諸如藥物之血液含量)，且因此可影響副作用(例如不良作用)出現。

在一些實施例中，控制釋放調配物經設計以初始釋放一定量的立即產生所要治療作用之如本文所揭示之化合物，

且逐漸並連續地釋放其他量之化合物以長時期維持此程度之治療或預防作用。為在體內維持此恆定化合物含量，化合物應以將替代經代謝且自體內排泄之藥物量的速率自劑型中釋放。活性劑之控制釋放可受各種條件刺激，該等條件包括(但不限於)pH值、溫度、酶、水或其他生理條件或化合物。

在某些實施例中，可使用靜脈內輸注、可植入式滲透泵、經皮貼片、脂質體或其他投藥模式投與醫藥組合物。在一個實施例中，可使用泵(參見 Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987)；Buchwald 等人, *Surgery* 88:507 (1980)；Saudek 等人, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989))。在另一實施例中，可使用聚合材料。在另一實施例中，可將控制釋放系統置放於個體之由習此相關技藝之人士確定之適當部位處，亦即，由此僅需要一部分全身劑量(參見例如 Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 115-138 (第2卷, 1984))。其他控制釋放系統論述於 Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990)之評述中。一或多種活性劑可分散於固體內部基質中，該固體內部基質為例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化聚氯乙烯、塑化耐綸(plasticized nylon)、塑化聚對苯二甲酸伸乙酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物(諸如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯的水凝膠)、膠原蛋白、交聯

聚乙醇醇及部分水解之交聯聚乙酸乙烯酯，其係由不溶於體液之外部聚合膜圍繞，該外部聚合膜為例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠(neoprene rubber)、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯與乙酸乙烯酯之共聚物、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯、聚對苯二甲酸伸乙酯離聚物、丁基橡膠表氯醇橡膠、乙烯/乙醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙醇三元共聚物及乙烯/乙醇氧基乙醇共聚物。一或多種活性劑接著以控制釋放速率之步驟擴散穿過外部聚合膜。該等非經腸組合物中活性劑之百分比高度取決於其特定性質以及個體需要。

2. 劑量

本文所述之化合物可以醫藥學上可接受之組合物形式傳遞，該等組合物包含治療有效量之一或多種本文所述之化合物及/或一或多種其他治療劑(諸如化學治療劑)，與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑調配在一起。在一些情況下，本文所述之化合物及其他治療劑係於各別醫藥組合物中投與，且可(例如由於物理特徵及/或化學特徵不同)由不同途徑投與(例如經口投與一種治療劑，而靜脈內投與另一治療劑)。在其他情況下，本文所述之化合物及其他治療劑可各別地，但經由相同途徑投與(例如均經口投與或均靜脈內投與)。在其他情況下，本文所述之化合物及其他治療劑可於同一醫藥組合物中投與。

所選劑量濃度(dosage level)將視多種因素而定，包括例

如所用特定化合物之活性，投藥途徑，投藥時間，所用特定化合物之排泄或代謝速率，吸收速率及程度，治療持續時間，與所用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質，所治療患者之年齡、性別、體重、病狀、一般健康狀況及先前病史，及醫學技術中熟知之類似因素。

一般而言，本文所述之化合物及/或化學治療劑之適合日劑量將為在一些實施例中可有效產生治療作用之最低劑量的化合物量。此種有效劑量一般將視上文所述之因素而定。一般而言，當用於達成指定作用時，本文所述化合物針對患者之劑量將在每天約0.0001 mg至約100 mg、或每天約0.001 mg至約100 mg、或每天約0.01 mg至約100 mg、或每天約0.1 mg至約100 mg、或每天約0.0001 mg至約500 mg、或每天約0.001 mg至約500 mg、或約0.01 mg至1000 mg、或每天約0.01 mg至約500 mg、或每天約0.1 mg至約500 mg、或每天約1 mg至50 mg、或約5 mg至40 mg之範圍內。例示性劑量為每天約10 mg至30 mg。在一些實施例中，對於70 kg個人，適合劑量將為每天約0.05 g至約7 g，諸如每天約0.05 g至約2.5 g。可改變本文所述之醫藥組合物中活性成分之實際劑量濃度，以獲得活性成分有效達成針對特定患者、組合物及投藥模式所要之治療反應，而對患者無毒的量。在一些情況下，低於前述範圍之下限的劑量濃度即足夠；而在其他狀況下，可在不產生任何有害副作用之情況下採用甚至較大劑量，例如藉由將該等較大劑量分成若干小劑量以在一整天中投藥。

在一些實施例中，可每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次或每兩週一次投與化合物。給藥時程可包括「停藥期(drug holiday)」，亦即，可如下投與藥物：投藥兩週、停藥一週，或投藥三週、停藥一週，或投藥四週、停藥一週等；或在無停藥期之情況下連續投與藥物。可經口、靜脈內、腹膜內、局部、經皮、肌肉內、皮下、鼻內、舌下或由任何其他途徑投與化合物。

在一些實施例中，以多次劑量投與如本文所提供之化合物。給藥可為每天約一次、兩次、三次、四次、五次、六次或多於六次。給藥可為約每月一次、每兩週一次、每週一次或隔天一次。在另一實施例中，約每天一次至約每天6次一起投與如本文所揭示之化合物及另一藥劑。在另一實施例中，如本文所提供之化合物及另一藥劑的投藥持續短於約7天。在另一實施例中，投藥持續長於約6天、10天、14天、28天、兩個月、六個月或一年。在一些狀況下，達成連續給藥且維持所需時長。

如本文所揭示之醫藥組合物的投藥可持續所需時長。在一些實施例中，投與如本文所揭示之藥劑，持續長於1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、14天或28天。在一些實施例中，投與如本文所揭示之藥劑，持續短於28天、14天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天。在一些實施例中，持續地長期投與如本文所揭示之藥劑，例如用於治療慢性效應。

由於本文所述之化合物可與其他治療(諸如其他化學治

療劑、放射線或手術)組合投與，因此各藥劑或療法之劑量可低於單劑療法之相應劑量。單劑療法之劑量可在例如每天每公斤體重約0.0001 mg至約200 mg、或約0.001 mg至約100 mg、或約0.01 mg至約100 mg、或約0.1 mg至約100 mg、或約1 mg至約50 mg之範圍內。

當本文所提供之化合物係於包含一或多種藥劑之醫藥組合物中投與，且該藥劑相比本文所提供之化合物具有較短半衰期時，可相應地調整藥劑及本文所提供化合物之單位劑型。

3. 套組

在一些實施例中，本文提供套組。套組可包括於適合封裝中之如本文所述之化合物或醫藥組合物，及可包括使用說明、臨床研究論述、副作用清單及其類似方面之書面材料。該等套組亦可包括資訊，諸如科學文獻參考書目、藥品說明書材料、臨床試驗結果及/或此等資訊之概述及其類似資訊，此指示或確立醫藥組合物之活性及/或優勢，及/或描述給藥、投藥、副作用、藥物相互作用或對健康照護提供者有用之其他資訊。該資訊可基於各種研究之結果，例如涉及活體內模型的使用實驗動物之研究及基於人類臨床試驗之研究。

在一些實施例中，對套組提供記憶輔助物，例如呈緊鄰於錠劑或膠囊之數字形式，藉此該等數字與應攝取所指定之錠劑或膠囊之療程天數相對應。此種記憶輔助物之另一實例為印刷於卡片上之日曆，例如，如下「第一週，星期

一、星期二……等……第二週，星期一、星期二……」等。記憶輔助物之其他變化形式將顯而易知。「日劑量」可為欲在特定某一天服用之單一錠劑或膠囊或數個錠劑或膠囊。

套組可另外含有另一藥劑。在一些實施例中，如本文所揭示之化合物及藥劑係以各別醫藥組合物形式於套組內之各別容器中提供。在一些實施例中，如本文所揭示之化合物及藥劑係以單一醫藥組合物形式於套組中之容器內提供。適合封裝及其他使用物品(例如用於液體製劑之量杯、用以最少暴露於空氣之箔包裝，及其類似物)在此項技術中為已知的，且可納入套組中。在其他實施例中，套組可另外包含用於投與活性劑之裝置。該等裝置之實例包括(但不限於)注射器、滴液袋、貼片及吸入器。本文所述之套組可向保健提供者提供、銷售及/或推廣，該等保健提供者包括醫師、護士、藥劑師、配藥人員及其類似者。在一些實施例中，套組亦可直接向消費者銷售。

此種套組之一實例為所謂的泡殼包裝。泡殼包裝在封裝行業中為熟知的且廣泛用於封裝醫藥單位劑型(錠劑、膠囊及其類似物)。泡殼包裝一般由經較佳具有透明塑膠材料之箔片覆蓋的相對硬質材料之薄片組成。在封裝過程中，於塑膠箔片中形成凹座。凹座具有待包裝之錠劑或膠囊之尺寸及形狀。接著，將錠劑或膠囊置於凹座中，且在與形成凹座之方向相反之箔片面處與塑膠箔片相抵地密封相對硬質材料之薄片。由此，將錠劑或膠囊密封於塑膠箔

片與薄片之間的凹座中。薄片強度使得可藉由以手施加壓力於凹座上，藉此在凹座處之薄片形成開口，從而自泡殼包裝移出錠劑或膠囊。接著可經由該開口移出錠劑或膠囊。

套組可另外包含醫藥學上可接受之媒劑，其可用於投與一或多種活性劑。舉例而言，若活性劑係以必須經復原以供非經腸投與之固體形式提供，則套組可包含具有適合媒劑之密封容器，活性劑可溶解於該媒劑中以形成適於非經腸投與之無微粒無菌溶液。醫藥學上可接受之媒劑的實例包括(但不限於)：注射用水USP；水性媒劑，諸如(但不限於)氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、右旋糖注射液、右旋糖與氯化鈉之注射液，及乳酸化林格氏注射液(Lactated Ringer's Injection)；水可混溶性媒劑，諸如(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苄酯。

本發明另外涵蓋包含活性成分之無水醫藥組合物及劑型，此係因為水可促進一些化合物降解之故。舉例而言，在醫藥技術中可添加水(例如約5%)作為模擬長期儲存之手段，以測定調配物隨時間而變之特徵，諸如半衰期或穩定性。可使用無水或含低水分之成分及低水分或低濕度條件來製備無水醫藥組合物及劑型。舉例而言，若預期在製造、封裝及/或儲存期間與水分及/或濕氣發生實質性接觸，則可將含有乳糖之醫藥組合物及劑型製成無水的。可

以無水性質得以維持之方式製備及儲存無水醫藥組合物。因此，可使用已知防止暴露於水之材料封裝無水醫藥組合物，使得其可納入適合配方套組中。適合封裝之實例包括(但不限於)密封箔片、塑膠或其類似物、單位劑量容器、泡殼包裝及條帶包裝。

治療方法

磷酸肌醇3-激酶(PI3K)為調控眾多細胞功能(包括增殖、分化、細胞存活及代謝)之保守脂質激酶家族之成員。若干種類之PI3K存在於哺乳動物細胞中，尤其包括第IA類亞群(例如PI3K- α 、PI3K- β 、PI3K- δ)，其一般由受體酪胺酸激酶(RTK)活化；第IB類(例如PI3K- γ)，其係由G蛋白偶合受體(GPCR)活化。PI3K經由包括若干直接及/或間接轉導由PI3K觸發之信號之組分的「PI3K介導之信號傳導路徑」發揮其生物活性，包括在質膜處產生第二信使磷脂醯肌醇3,4,5-三磷酸(PIP3)，活化異三聚體G蛋白信號傳導，及產生其他第二信使，諸如cAMP、DAG及IP3，所有該等信使皆產生蛋白激酶活化之大量級聯(評述於Vanhaesebroeck, B.等人(2001) *Annu Rev Biochem.* 70:535-602中)。舉例而言，PI3K- δ 係由細胞受體，經由PI3K調控次單元(p85)SH2結構域之間的相互作用，或經由與RAS之直接相互作用而活化。PI3K所產生之PIP3經由與含普列克受質蛋白同源(plextrin homology, PH)結構域之酶(例如PDK-1及AKT [PKB])相互作用而活化下游效應路徑(Fung-Leung WP. (2011) *Cell Signal.* 23(4):603-8)。不同於PI3K- δ ，PI3K- γ

與p85家族之調控次單元不相關，而是與p101家族之調控次單元相關。PI3K- γ 與GPCR相關，且負責極其快速地誘導PIP3。PI3K- γ 亦可由RAS活化。

在一些實施例中，本文提供調節(例如選擇性地調節)PI3K激酶活性之方法，其係藉由使該激酶與有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物接觸來達成。調節可為抑制(例如降低)或活化(例如增強)激酶活性。在一些實施例中，本文提供抑制激酶活性之方法，其係藉由使該激酶與有效量之如本文所提供之化合物於溶液中接觸來達成。在一些實施例中，本文提供抑制激酶活性之方法，其係藉由使表現相關激酶之細胞、組織、器官與本文所提供之化合物接觸來達成。在一些實施例中，本文提供抑制個體之激酶活性的方法，其係藉由投與該個體有效量之如本文所提供之化合物來達成。在一些實施例中，與本文所提供之化合物接觸時之激酶活性相較於不存在該接觸時之激酶活性，抑制(例如降低)大於約25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些實施例中，本文提供抑制個體(包括哺乳動物，諸如人類)之PI3激酶活性之方法，其係藉由使該個體與足以抑制或降低該個體之PI3激酶活性之量的如本文所提供之化合物接觸來達成。

在一些實施例中，激酶為脂質激酶或蛋白激酶。在一些實施例中，激酶係選自PI3激酶，包括不同同功異型物，

諸如 PI3 激酶 α 、PI3 激酶 β 、PI3 激酶 γ 、PI3 激酶 δ ；DNA-PK；mTor；Abl、VEGFR、蝶素受體 B4(Ephrin receptor B4, EphB4)；TEK 受體酪胺酸激酶(TIE2)；FMS 相關酪胺酸激酶 3(FLT-3)；血小板源性生長因子受體(PDGFR)；RET；ATM；ATR；hSmg-1；Hck；Src；表皮生長因子受體(EGFR)；KIT；胰島素受體(IR)；及 IGFR。

如本文所用之「PI3K 介導之病症」係指涉及異常 PI3K 介導之信號傳導路徑的疾病或病狀。在一個實施例中，本文提供一種治療個體之 PI3K 介導之病症的方法，該方法包含投與治療有效量之如本文所提供之化合物或醫藥組合物。在一些實施例中，本文提供一種治療個體之 PI3K- δ 或 PI3K- γ 介導之病症的方法，該方法包含投與治療有效量之如本文所提供之化合物或醫藥組合物。在一些實施例中，本文提供一種抑制 PI3K- δ 及 PI3K- γ 中之至少一者的方法，該方法包含使表現 PI3K 之細胞在活體外或活體內與有效量之本文所提供之化合物或組合物接觸。PI3K 與多種病狀相關，包括免疫疾病、癌症及血栓症(評述於 Vanhaesebroeck, B. 等人 (2010) *Current Topics in Microbiology and Immunology*, DOI 10.1007/82_2010_65 中)。舉例而言，第 I 類 PI3K、尤其 PI3K- γ 及 PI3K- δ 同功異型物高度表現於白血球中，且與應變性且先天性的免疫相關；由此，咸信此等 PI3K 為發炎病症及血液科惡性疾病中之重要介體(評述於 Harris, SJ 等人 (2009) *Curr Opin Investig Drugs* 10(11):1151-62；Rommel C. 等人 (2007) *Nat Rev Immunol* 7(3):191-

201 ; Durand CA 等人(2009) *J Immunol.* 183(9):5673-84 ;
 Dil N, Marshall AJ. (2009) *Mol Immunol.* 46(10):1970-8 ;
 Al-Alwan MM 等人(2007) *J Immunol.* 178(4):2328-35 ;
 Zhang TT 等人(2008) *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(4):811-819.e2 ; Srinivasan L 等人, (2009) *Cell* 139(3):573-86 中)。

眾多公開案支持 PI3K- δ 、PI3K- γ 及 PI3K- β 在免疫細胞及惡性細胞分化、維持及活化中之作用，如下文更詳細描述。

PI3K- δ 在 B 細胞發育及功能中之重要性係由抑制劑研究及遺傳模型來支持。PI3K- δ 為 B 細胞受體(BCR)信號傳導之重要介體，且在 AKT、鈣流動、PLC γ 、MAP 激酶、P70S6k 及 FOXO3a 活化之上游。PI3K- δ 亦對 IL4R、S1P 及 CXCR5 信號傳導較重要，且已顯示調節對鐘樣受體(toll-like receptor)4 及 9 之反應。PI3K- δ 之抑制劑已展示 PI3K- δ 對 B 細胞發育(邊緣區及 B1 細胞)、B 細胞活化、趨化、遷移及導向至淋巴組織之重要性，及對控制免疫球蛋白種類轉換，促使產生 IgE 之重要性。Clayton E 等人(2002) *J Exp Med.* 196(6):753-63 ; Bilancio A 等人(2006) *Blood* 107(2):642-50 ; Okkenhaug K. 等人(2002) *Science* 297(5583):1031-4 ; Al-Alwan MM 等人(2007) *J Immunol.* 178(4):2328-35 ; Zhang TT 等人(2008) *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(4):811-819.e2 ; Srinivasan L 等人(2009) *Cell* 139(3):573-86。

在 T 細胞中，已證實 PI3K- δ 對 T 細胞受體及細胞激素信號傳導有作用，且在 AKT、PLC γ 及 GSK3b 之上游。在 PI3K- δ

缺失或激酶失活基因嵌入小鼠中或在抑制劑研究中，已觀測到包括增殖、活化及分化方面之T細胞缺陷，從而導致T輔助細胞2(TH2)反應減少、記憶T細胞特異性缺陷(DTH減少)、抗原依賴性細胞運輸中之缺陷，及趨化/遷移至趨化激素(例如S1P、CCR7、CD62L)中之缺陷(Garçon F.等人(2008) *Blood* 111(3):1464-71；Okkenhaug K等人(2006) *J Immunol.* 177(8):5122-8；Soond DR等人(2010) *Blood* 115(11):2203-13；Reif K, (2004). *J Immunol.* 2004; 173(4):2236-40；Ji H.等人(2007) *Blood* 110(8):2940-7；Webb LM等人(2005) *J Immunol.* 175(5):2783-7；Liu D等人(2010) *J Immunol.* 184(6):3098-105；Haylock-Jacobs S等人(2011) *J Autoimmun.* 2011; 36(3-4):278-87；Jarmin SJ等人(2008) *J Clin Invest.* 118(3):1154-64)。

在嗜中性白血球中，PI3K- δ 連同PI3K- γ 及PI3K- β 一起促成對免疫複合物FC γ RII信號傳導之反應，包括遷移及嗜中性白血球呼吸爆發。人類嗜中性白血球以PI3K- γ 依賴性方式對甲醯肽受體(FMLP)或補體組分C5a(C5a)作出反應而經歷PIP3之快速誘導，繼之以較長的PI3K- δ 依賴性PIP3產生時期，且為呼吸爆發所必需。對免疫複合物之反應係由PI3K- δ 、PI3K- γ 及PI3K- β 促成，且為自體免疫疾病模型之組織損傷的重要介體(Randis TM等人(2008) *Eur J Immunol.* 38(5):1215-24；Pinho V, (2007) *J Immunol.* 179(11):7891-8；Sadhu C.等人(2003) *J Immunol.* 170(5):2647-54；Condliffe AM等人(2005) *Blood* 106(4):1432-40)。已

報導，在某些自體免疫疾病中，可能涉及PI3K β 之優先活化(Kulkarni等人, *Immunology* (2011) 4(168) ra23: 1-11)。亦報導，PI3K β 缺乏小鼠在自體抗體誘發之皮膚皰腫之Fc γ R依賴性模型中受到高度保護，且在發炎性關節炎之Fc γ R依賴性模型中受到部分保護，而PI3K β 與PI3K δ 之組合缺乏導致發炎性關節炎幾乎完全受到保護(同上)。

在自患有慢性阻塞性肺病(COPD)之患者收集之巨噬細胞中，可藉由用PI3K- δ 之抑制劑處理該等細胞來恢復糖皮質激素反應性。巨噬細胞亦依賴於PI3K- δ 及PI3K- γ 以經阿瑟斯反應(arthus reaction)而對免疫複合物作出反應(FC γ R及C5a信號傳導)(Randis TM等人(2008) *Eur J Immunol.* 38(5):1215-24；Marwick JA等人(2009) *Am J Respir Crit Care Med.* 179(7):542-8；Konrad S等人(2008) *J Biol Chem.* 283(48):33296-303)。

在肥大細胞中，幹細胞因子(SCF)及IL3依賴性增殖、分化及功能為PI3K- δ 依賴性的，如趨化現象。促使肥大細胞之細胞激素釋放及脫粒的FC γ R1之過敏原/IgE交聯係藉由用PI3K- δ 抑制劑處理而受到嚴重抑制，表明PI3K- δ 在過敏性疾病中之作用(Ali K等人(2004) *Nature* 431(7011):1007-11；Lee KS等人(2006) *FASEB J.* 20(3):455-65；Kim MS等人(2008) *Trends Immunol.* 29(10):493-501)。

天然殺手(NK)細胞依賴於PI3K- δ 與PI3K- γ ，從而向包括CXCL10、CCL3、S1P及CXCL12之趨化激素有效遷移，或對腹膜中之LPS作出反應(Guo H等人(2008) *J Exp Med.*

205(10):2419-35 ; Tassi I 等人(2007) *Immunity* 27(2):214-27 ; Saudemont A, (2009) *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(14):5795-800 ; Kim N 等人(2007) *Blood* 110(9):3202-8)。

PI3K- δ 、PI3K- γ 及PI3K- β 在免疫細胞分化、維持及活化中之作用支持了此等酶在範圍自自體免疫疾病(例如類風濕性關節炎、多發性硬化症)至過敏性發炎病症(諸如哮喘)及發炎性呼吸疾病(諸如COPD)之發炎病症中的作用。大量證據可在實驗性動物模型中獲得，或可使用技術上公認之動物模型來評估。在一實施例中，本文描述一種使用本文所述之化合物治療範圍自自體免疫疾病(例如類風濕性關節炎、多發性硬化症)至過敏性發炎病症(諸如哮喘)及COPD之發炎病症的方法。

舉例而言，已顯示PI3K- δ 及/或PI3K- γ 之抑制劑在類風濕性關節炎之若干自體免疫動物模型中具有消炎活性(Williams, O. 等人(2010) *Chem Biol*, 17(2):123-34 ; WO 2009/088986 ; WO 2009/088880 ; WO 2011/008302)。PI3K- δ 表現於RA滑膜組織中(尤其含有纖維母細胞樣滑膜細胞(FLS)之滑膜襯裡層中)，且已顯示選擇性PI3K- δ 抑制劑有效抑制滑膜細胞生長及存活(Bartok 等人(2010) *Arthritis Rheum* 62增刊10:362)。已顯示若干PI3K- δ 及PI3K- γ 抑制劑在RA(諸如膠原蛋白誘發之關節炎及佐劑誘發之關節炎)之技術上公認模型中改善關節炎症狀(例如關節腫脹、血清誘導之膠原蛋白含量降低、關節病態及/或發炎減少)(WO

2009/088986、WO 2009/088880、WO 2011/008302)。

亦已顯示PI3K- δ 在T細胞依賴性反應模型(包括DTH模型)中之作用。在多發性硬化症之鼠類實驗性自體免疫腦脊髓炎(EAE)模型中，PI3K- γ/δ 雙突變型小鼠具抗性。亦已顯示PI3K- δ 抑制劑在活體外及活體內阻斷TH-17細胞所引起之EAE疾病誘發及發展(Haylock-Jacobs, S.等人, (2011) *J. Autoimmunity* 36(3-4):278-87)。

全身性紅斑狼瘡(SLE)為複合型疾病，其在不同階段需要記憶T細胞，B細胞多純系擴充及分化成漿細胞，及對內源性損傷相關之分子模式分子(DAMPs)作出先天性免疫反應，及經補體系統以及Fc受體而對免疫複合物作出發炎反應。在此等路徑及細胞類型中PI3K- δ 及PI3K- γ 一起產生之作用表明用抑制劑阻斷在此等疾病中將為有效的。PI3K在狼瘡中之作用亦由狼瘡之兩種遺傳模型預測。磷酸酯酶與張力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)之缺失導致狼瘡樣表型，第1A類PI3K(包括PI3K- δ)之轉殖基因活化亦如此。經轉殖基因活化之第1A類狼瘡模型中PI3K- γ 之缺失具有保護性，且在鼠類狼瘡MLR/*lpr*模型中用PI3K- γ 選擇性抑制劑處理改善症狀(Barber, DF等人(2006) *J. Immunol.* 176(1): 589-93)。

在過敏性疾病中，在被動皮膚過敏反應分析中藉由遺傳模型及藉由抑制劑處理已顯示PI3K- δ 為肥大細胞活化所必需(Ali K等人(2008) *J Immunol.* 180(4):2538-44；Ali K, (2004) *Nature* 431(7011):1007-11)。在對免疫複合物之反

應的肺部舉措(阿瑟斯反應)中，PI3K- δ 基因剔除具抗性，顯示巨噬細胞活化及C5a產生中之缺陷。基因剔除研究及使用針對PI3K- δ 與PI3K- γ 之抑制劑的研究支持此兩種酶在卵白蛋白誘發之過敏性氣管發炎及過度反應模型中之作用(Lee KS等人(2006) *FASEB J.* 20(3):455-65)。在卵白蛋白(Ova)誘發之哮喘模型中使用PI3K- δ 特異性抑制劑及雙重PI3K- δ 與PI3K- γ 抑制劑觀察到嗜伊紅血球、嗜中性白血球及淋巴細胞以及TH2細胞激素(IL4、IL5及IL13)之浸潤減少(Lee KS等人(2006) *J Allergy Clin Immunol* 118(2):403-9)。

PI3K- δ 及PI3K- γ 抑制可用於治療COPD。在煙熏小鼠COPD模型中，PI3K- δ 基因剔除不會產生煙霧誘導之糖皮質激素抗性，而野生型及PI3K- γ 基因剔除小鼠會如此。雙重PI3K- δ 與PI3K- γ 抑制劑之吸入型調配物阻斷LPS或煙霧COPD模型中之發炎，如由嗜中性白血球增多及糖皮質激素抗性所量測(Doukas J等人(2009) *J Pharmacol Exp Ther.* 328(3):758-65)。

第I類PI3K、尤其PI3K- δ 及PI3K- γ 同功異型物亦與癌症相關(評述於例如Vogt, PK等人(2010) *Curr Top Microbiol Immunol.* 347:79-104；Fresno Vara, JA等人(2004) *Cancer Treat Rev.* 30(2):193-204；Zhao, L及Vogt, PK. (2008) *Oncogene* 27(41):5486-96中)。已顯示PI3K(例如PI3K- δ 及/或PI3K- γ)之抑制劑具有抗癌活性(例如Courtney, KD等人(2010) *J Clin Oncol.* 28(6):1075-1083；Markman, B等人

(2010) *Ann Oncol.* 21(4):683-91 ; Kong, D 及 Yamori, T
 (2009) *Curr Med Chem.* 16(22):2839-54 ; Jimeno, A 等人
 (2009) *J Clin Oncol.* 27:156s (增刊；摘要3542) ; Flinn, IW
 等人 (2009) *J Clin Oncol.* 27:156s (增刊；摘要3543) ;
 Shapiro, G 等人 (2009) *J Clin Oncol.* 27:146s (增刊；摘要
 3500) ; Wagner, AJ 等人 (2009) *J Clin Oncol.* 27:146s (增
 刊；摘要3501) ; Vogt, PK 等人 (2006) *Virology* 344(1):131-
 8 ; Ward, S 等人 (2003) *Chem Biol.* 10(3):207-13 ; WO
 2011/041399 ; US 2010/0029693 ; US 2010/0305096 ; US
 2010/0305084)。在一實施例中，本文描述一種治療癌症之
 方法。

可用 PI3K(尤其 PI3K- δ 及 / 或 PI3K- γ) 之抑制劑治療之癌症
 類型包括例如白血病、慢性淋巴細胞性白血病、急性骨髓
 白血病、慢性骨髓白血病(例如 Salmena, L 等人 (2008) *Cell*
 133:403-414 ; Chapuis, N 等人 (2010) *Clin Cancer Res.*
 16(22):5424-35 ; Khwaja, A (2010) *Curr Top Microbiol*
Immunol. 347:169-88) ; 淋巴瘤，例如非霍奇金氏淋巴瘤
 (non-Hodgkin's lymphoma)(例如 Salmena, L 等人 (2008) *Cell*
 133:403-414) ; 肺癌，例如非小細胞肺癌、小細胞肺癌(例
 如 Herrera, VA 等人 (2011) *Anticancer Res.* 31(3):849-54) ;
 黑色素瘤 (例如 Haluska, F 等人 (2007) *Semin Oncol.*
 34(6):546-54) ; 前列腺癌 (例如 Sarker, D 等人 (2009) *Clin*
Cancer Res. 15(15):4799-805) ; 神經膠母細胞瘤 (例如
 Chen, JS 等人 (2008) *Mol Cancer Ther.* 7:841-850) ; 子宮內

膜癌(例如 Bansal, N 等人(2009) *Cancer Control*. 16(1):8-13) ; 胰臟癌(例如 Furukawa, T (2008) *J Gastroenterol*. 43(12):905-11) ; 腎細胞癌(例如 Porta, C 及 Figlin, RA (2009) *J Urol*. 182(6):2569-77) ; 結腸直腸癌(例如 Saif, MW 及 Chu, E (2010) *Cancer J*. 16(3):196-201) ; 乳癌(例如 Torbett, NE 等人(2008) *Biochem J*. 415:97-100) ; 甲狀腺癌(例如 Brzezianska, E 及 Pastuszak-Lewandoska, D (2011) *Front Biosci*. 16:422-39) ; 及卵巢癌(例如 Mazzoletti, M 及 Brogini, M (2010) *Curr Med Chem*. 17(36):4433-47)。

眾多公開案支持 PI3K- δ 及 PI3K- γ 在治療血液科癌症中之作用。PI3K- δ 及 PI3K- γ 高度表現於血色素區室及一些實體腫瘤中，該等實體腫瘤包括前列腺腫瘤、乳房腫瘤及神經膠母細胞瘤 (Chen J.S. 等人 (2008) *Mol Cancer Ther*. 7(4):841-50 ; Ikeda H. 等人 (2010) *Blood* 116(9):1460-8)。

在包括急性骨髓白血病 (AML)、多發性骨髓瘤 (MM) 及慢性淋巴細胞性白血病 (CLL) 之血液科癌症中，PI3K- δ 之過度表現及組成性活化支持 PI3K- δ 抑制將具有治療性之模型。Billottet C 等人 (2006) *Oncogene* 25(50):6648-59 ; Billottet C 等人 (2009) *Cancer Res*. 69(3):1027-36 ; Meadows, SA, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 年 12 月 4 日 - 7 日 ; Orlando, FL; Ikeda H 等人 (2010) *Blood* 116(9):1460-8 ; Herman SE 等人 (2010) *Blood* 116(12):2078-88 ; Herman SE 等人 (2011) *Blood* 117(16):4323-7。在一實施例中，本文描述一種治療以下血液科癌症之方法，包括(但不限於)

急性骨髓白血病(AML)、多發性骨髓瘤(MM)及慢性淋巴細胞性白血病(CLL)。

PI3K- δ 抑制劑(CAL-101)已在患有血液科惡性疾病之患者中進行之1期試驗中評估，且對具有較差預後特徵之患者的CLL顯示活性。在CLL中，PI3K- δ 之抑制不僅直接影響腫瘤細胞，而且影響腫瘤細胞與其微環境相互作用之能力。此微環境包括與基質細胞、T細胞、呵護樣細胞(nurse like cell)以及其他腫瘤細胞接觸及與來自該等細胞之因子接觸。CAL-101抑制源自基質細胞及T細胞之因子的表現，該等因子包括CCL3、CCL4及CXCL13；以及抑制CLL腫瘤細胞對此等因子作出反應的能力。CAL-101對CLL患者之治療誘導淋巴結快速減少及淋巴細胞重新分佈於循環中，且經BCR影響緊張性存活信號，致使細胞生存力下降及細胞凋亡增加。單劑CAL-101治療在套細胞淋巴瘤及頑抗性非霍奇金氏淋巴瘤中亦具有活性(Furman, RR等人, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010年12月4日-7日；Orlando, FL; Hoellenriegel, J等人, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010年12月4日-7日；Orlando, FL; Webb, HK等人, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010年12月4日-7日；Orlando, FL; Meadows等人, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010年12月4日-7日；Orlando, FL; Kahl, B等人, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010年12月4日-7日；Orlando, FL; Lannutti BJ等人(2011) *Blood* 117(2):591-4)。

PI3K- δ 抑制劑在活體外已顯示對抗PI3K- δ 陽性神經膠質瘤之活性(Kashishian A等人, 壁報呈現: The American Association of Cancer Research 102nd Annual Meeting; 2011年4月2日-6日; Orlando, FL)。PI3K- δ 為PI3K同功異型物, 其最常在PTEN腫瘤抑制因子發生突變之腫瘤中活化(Ward S等人(2003) *Chem Biol.* 10(3):207-13)。在此腫瘤子組中, 用PI3K- δ 抑制劑單獨或與細胞毒性劑組合治療可為有效的。

PI3K- δ 抑制劑影響實體腫瘤之另一機制涉及腫瘤細胞與其微環境相互作用。PI3K- δ 、PI3K- γ 及PI3K- β 表現於浸潤腫瘤之免疫細胞中, 包括腫瘤浸潤淋巴細胞、巨噬細胞及嗜中性白血球。PI3K- δ 抑制劑可改變此等腫瘤相關免疫細胞之功能及其如何對來自基質、腫瘤及彼此之信號作出反應, 且以此方式影響腫瘤細胞及轉移(Hoellenriegel, J等人, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010年12月4日-7日; Orlando, FL)。

PI3K- δ 亦表現於內皮細胞中。已顯示, 經PI3K- δ 選擇性抑制劑治療之小鼠的腫瘤更容易由放射線療法殺死。在此同一研究中, 毛細管網形成因PI3K抑制劑而受損, 且假定此缺陷有助於放射線進行更高程度的殺死。PI3K- δ 抑制劑可影響腫瘤與其微環境(包括基質細胞、免疫細胞及內皮細胞)相互作用之方式, 且單獨或與另一療法聯合具有治療性(Meadows, SA等人, 論文呈現: 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010年12月4日-7日; Orlando, FL;

Geng L 等人 (2004) *Cancer Res.* 64(14):4893-9)。

在其他實施例中，PI3K(諸如PI3K- δ 及/或PI3K- γ)之抑制可用於治療神經精神異常，例如自體免疫腦病。感染性因子及免疫因子牽涉於若干神經精神異常之發病機制中，包括(但不限於)薛登漢氏舞蹈病(Sydenham's chorea，SC)(Garvey, M.A. 等人 (2005) *J. Child Neurol.* 20:424-429)、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome，TS)、強迫症(OCD)(Asbahr, F.R. 等人 (1998) *Am. J. Psychiatry* 155:1122-1124)、注意力不足/過動症(AD/HD)(Hirschtritt, M.E. 等人 (2008) *Child Neuropsychol.* 1:1-16；Peterson, B.S. 等人 (2000) *Arch. Gen. Psychiatry* 57:364-372)、神經性厭食症(Sokol, M.S. (2000) *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 10:133-145；Sokol, M.S. 等人 (2002) *Am. J. Psychiatry* 159:1430-1432)、抑鬱症(Leslie, D.L. 等人 (2008) *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 47:1166-1172)，及自閉症系列障礙(ASD)(Hollander, E. 等人 (1999) *Am. J. Psychiatry* 156:317-320；Margutti, P. 等人 (2006) *Curr. Neurovasc. Res.* 3:149-157)。已將兒童強迫症及抽動障礙之一子組歸類為與鏈球菌相關之小兒自體免疫神經精神異常(PANDAS)。PANDAS病症提供在鏈球菌感染之後神經精神症狀發作及惡化之病症之一實例(Kurlan, R., Kaplan, E.L. (2004) *Pediatrics* 113:883-886；Garvey, M.A. 等人 (1998) *J. Clin. Neurol.* 13:413-423)。許多PANDAS病症共用抗體對鏈球菌相關之抗原決定基(諸如GlcNAc)作出反應

而引起之共同作用機制，其產生神經學效應(Kirvan, C.A. 等人(2006) *J. Neuroimmunol.* 179:173-179)。識別中樞神經系統(CNS)抗原決定基之自體抗體亦見於大多數PANDAS個體之血清中(Yaddanapudi, K.等人(2010) *Mol. Psychiatry* 15:712-726)。因此，若干神經精神異常與免疫及自體免疫組分相關，使其適合於包括PI3K- δ 及/或PI3K- γ 抑制之療法。

在某些實施例中，描述一種單獨或於組合療法中使用PI3K- δ 及/或PI3K- γ 抑制劑治療神經精神異常(例如自體免疫腦病)(例如減輕或改善其一或多種症狀)之方法。舉例而言，一或多種本文所述之PI3K- δ 及/或PI3K- γ 抑制劑可單獨或與任何適合治療劑及/或模態(例如膳食補充劑)組合使用，以治療神經精神異常。可用本文所述之PI3K- δ 及/或PI3K- γ 抑制劑治療之例示性神經精神異常包括(但不限於)PANDAS病症、薛登漢氏舞蹈病、妥瑞氏症候群、強迫症、注意力不足/過動症、神經性厭食症、抑鬱症及自閉症系列障礙。廣泛性發育障礙(PDD)為一類例示性自閉症系列障礙，其包括自閉性障礙、亞斯伯格氏症(Asperger's Disorder)、兒童瓦解性障礙(CDD)、雷特氏症(Rett's Disorder)及未分類PDD(PDD-Not Otherwise Specified, PDD-NOS)。用於評估PI3K- δ 及/或PI3K- γ 抑制劑活性之動物模型在此項技術中為已知的。舉例而言，PANDAS病症之小鼠模型描述於例如Yaddanapudi, K.等人(2010) 同上；及Hoffman, K.I.等人(2004) *J. Neurosci.* 24:1780-1791

中。

在一些實施例中，本文提供使用如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物治療疾病病狀之方法，該等疾病病狀包括(但不限於)與一或多種類型之PI3激酶之功能異常相關之疾病。由p110 δ 激酶活性介導之病狀及病症的詳細描述闡述於Sadu等人之WO 01/81346中，該文獻出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，本發明係關於一種治療個體之過度增生病症之方法，其包含投與該個體治療有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物。在一些實施例中，該方法係關於治療癌症，諸如急性骨髓白血病、胸腺癌、腦癌、肺癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、眼內黑色素瘤、口腔與口咽癌、膀胱癌、胃癌(gastric cancer/stomach cancer)、胰臟癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、頭癌、頸癌、腎癌(renal cancer/kidney cancer)、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、結腸直腸癌、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、CNS癌症、PNS癌症、AIDS相關癌症(例如淋巴瘤及卡波西氏肉瘤(Kaposi's Sarcoma))或病毒誘發之癌症。在一些實施例中，該方法係關於治療非癌性過度增生病症，諸如良性皮膚增生(例如牛皮癬)、再狹窄

或前列腺病症(例如良性前列腺肥大(BPH))。

可根據如本文所提供之方法用如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物治療之患者包括例如(但不限於)已診斷患有以下疾病之患者：牛皮癬；再狹窄；動脈粥樣硬化；BPH；乳癌，諸如乳腺管組織中之乳腺管癌、髓性癌、膠質性癌、管狀癌及發炎性乳癌；卵巢癌，包括上皮卵巢腫瘤，諸如卵巢中之腺癌及自卵巢轉移至腹腔中之腺癌；子宮癌；子宮頸癌，諸如子宮頸上皮中之腺癌，包括鱗狀細胞癌及腺癌；前列腺癌，諸如選自以下之前列腺癌：腺癌或已轉移至骨骼之腺癌；胰臟癌，諸如胰臟管組織中之上皮樣癌及胰管中之腺癌；膀胱癌，諸如膀胱中之移行細胞癌、尿道上皮癌(移行細胞癌)、作為膀胱襯裡之尿道上皮細胞之腫瘤、鱗狀細胞癌、腺癌及小細胞癌；白血病，諸如急性骨髓白血病(AML)、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓白血病、毛細胞白血病、骨髓發育不良、骨髓增生症、NK細胞白血病(例如母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞腫瘤)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、肥大細胞增多症、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、多發性骨髓瘤(MM)及骨髓發育不良症候群(MDS)；骨癌；肺癌，諸如非小細胞肺癌(NSCLC)，其分成鱗狀細胞癌、腺癌及大細胞未分化瘤及小細胞肺癌；皮膚癌，諸如基底細胞癌、黑色素瘤、鱗狀細胞癌及光化

性角化症(其為有時發展成鱗狀細胞癌之皮膚病狀)；眼部視網膜母細胞瘤；皮膚或眼內(眼部)黑色素瘤；原發性肝癌(起始於肝臟中之癌症)；腎癌；甲狀腺癌，諸如乳頭狀、濾泡性、髓性及多形性甲狀腺癌；淋巴瘤，諸如彌漫性大B細胞淋巴瘤、B細胞免疫母細胞性淋巴瘤、NK細胞淋巴瘤(例如母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞腫瘤)及小無核裂細胞淋巴瘤；卡波西氏肉瘤；病毒誘發之癌症，包括B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)及肝細胞癌；1型人類親淋巴性病毒(human lymphotropic virus-type 1, HTLV-1)及成人T細胞白血病/淋巴瘤；及人類乳頭狀瘤病毒(HPV)及子宮頸癌；中樞神經系統(CNS)癌症，諸如原發性腦腫瘤，其包括神經膠質瘤(星形細胞瘤、多形性星形細胞瘤或多形性神經膠母細胞瘤)、少枝膠質瘤、室管膜瘤、腦膜瘤、淋巴瘤、神經鞘瘤及神經管母細胞瘤；周邊神經系統(PNS)癌症，諸如聽神經瘤及惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)，包括纖維神經瘤及神經鞘瘤、惡性纖維性細胞瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、惡性腦膜瘤、惡性間皮瘤及惡性混合型苗勒氏腫瘤(malignant mixed Müllerian tumor)；口腔與口咽癌，諸如下咽癌、喉癌、鼻咽癌及口咽癌；胃癌，諸如淋巴瘤、胃基質腫瘤及類癌；睪丸癌，諸如生殖細胞腫瘤(GCT)，其包括精原細胞瘤及非精原細胞瘤，及性腺基質腫瘤，其包括來狄吉細胞腫瘤(Leydig cell tumor)及賽特利細胞腫瘤(Sertoli cell tumor)；胸腺癌，諸如胸腺瘤、胸腺癌、霍奇金氏病(Hodgkin

disease)、非霍奇金氏淋巴瘤類癌瘤或類癌；直腸癌；及結腸癌。

在一個實施例中，本文提供一種治療個體之發炎病症(包括自體免疫疾病)之方法。該方法包含投與該個體治療有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物。自體免疫疾病之實例包括(但不限於)急性播散性腦脊髓炎(ADEM)、艾迪森氏病(Addison's disease)、抗磷脂抗體症候群(APS)、再生不能性貧血、自體免疫肝炎、自體免疫皮膚病、腹腔病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、糖尿病(1型)、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、格雷夫氏病(Graves' disease)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barré syndrome, GBS)、橋本氏病(Hashimoto's disease)、紅斑狼瘡、多發性硬化症、重症肌無力、眼陣攣肌陣攣症候群(OMS)、視神經炎、歐氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、天疱瘡、多發性關節炎、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、類風濕性關節炎、瑞特氏症候群(Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顱動脈炎(亦稱為「巨細胞動脈炎」)、溫和型自體免疫溶血性貧血、韋格納氏肉牙腫病(Wegener's granulomatosis)、全身脫毛(例如發炎性脫髮)、卻格司氏病(Chagas disease)、慢性疲勞症候群、自主神經障礙、子宮內膜異位、化膿性汗腺炎、間質性膀胱炎、神經性肌強直、類肉瘤病、硬皮病、潰瘍性結腸炎、

白斑病及外陰疼痛。其他病症包括骨骼再吸收病症及血栓症。

炎症呈現許多形式，且包括(但不限於)急性、黏連性、萎縮性、卡他性(catarrhal)、慢性、硬變性、彌漫性、播散性、滲出性、纖維素性、纖維化性、局灶性、肉芽腫性、增生性、肥大性、間質性、轉移性、壞死性、阻塞性、實質性、成形性、生成新組織性、增殖性、偽膜性、膿性、硬化性、漿液組織形成性、漿液性、單純性、特異性、亞急性、化膿性、毒性、創傷性及/或潰瘍性炎症。

例示性發炎病狀包括(但不限於)與瘡癤相關之炎症、貧血(例如再生不能性貧血、溶血性自體免疫貧血)、哮喘、動脈炎(例如多動脈炎、顱動脈炎、結節性動脈周圍炎、高安氏動脈炎)、關節炎(例如結晶性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、痛風發作(gout flare)、痛風性關節炎、反應性關節炎、類風濕性關節炎及瑞特氏關節炎(Reiter's arthritis))、僵直性脊椎炎、澱粉樣變性、肌萎縮性側索硬化、自體免疫疾病、過敏或過敏反應、動脈粥樣硬化、支氣管炎、滑囊炎、慢性前列腺炎、結膜炎、卻格司氏病、慢性阻塞性肺病、皮膚炎、憩室炎、糖尿病(例如I型糖尿病、2型糖尿病)、皮膚病狀(例如牛皮癬、濕疹、燒傷、皮炎、搔癢症(發癢))、子宮內膜異位、格-巴二氏症候群、感染、缺血性心臟病、川崎氏病(Kawasaki disease)、絲球體腎炎、齒齦炎、過敏、頭痛(例如偏頭痛、緊張性頭痛)、腸梗阻(例如術後腸梗阻及敗血症期間腸梗阻)、特發

性血小板減少性紫癍、間質性膀胱炎(疼痛膀胱症候群)、胃腸病症(例如選自消化性潰瘍、局限性迴腸炎、憩室炎、胃腸出血、嗜伊紅血球性胃腸病症(例如嗜伊紅血球性食管炎、嗜伊紅血球性胃炎、嗜伊紅血球性胃腸炎、嗜伊紅血球性結腸炎)、胃炎、腹瀉、胃食道逆流病(GORD或其同義詞GERD)、發炎性腸病(IBD)(例如克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、膠源性結腸炎、淋巴細胞性結腸炎、缺血性結腸炎、轉向性結腸炎、貝塞特氏症候群(Behcet's syndrome)、未定型結腸炎)及發炎性腸道症候群(IBS))、狼瘡、多發性硬化症、硬斑病(morphea)、重症肌無力、心肌缺血、腎病症候群、尋常天疱瘡、惡性貧血、消化性潰瘍、多肌炎、原發性膽汁性肝硬化、與腦病相關之神經炎症(例如帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨丁頓氏病(Huntington's disease)及阿茲海默氏病(Alzheimer's disease))、前列腺炎、與顱骨放射線損傷相關之慢性炎症、骨盆發炎疾病、風濕性多肌痛、再灌注損傷、局限性迴腸炎、風濕熱、全身性紅斑狼瘡、硬皮病、硬皮瘤(scierodoma)、類肉瘤病、脊椎關節病變、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、甲狀腺炎、移植排斥反應、腱炎、創傷或損傷(例如凍瘡、化學刺激物、毒素、疤痕、燒傷、物理損傷)、血管炎、白斑病及韋格納氏肉牙腫病。在某些實施例中，發炎病症係選自關節炎(例如類風濕性關節炎)、發炎性腸病、發炎性腸道症候群、哮喘、牛皮癬、子宮內膜異位、間質性膀胱炎及前列腺炎。在某

些實施例中，發炎病狀為急性發炎病狀(例如由感染引起之炎症)。在某些實施例中，發炎病狀為慢性發炎病狀(例如由哮喘、關節炎及發炎性腸病引起之病狀)。化合物亦可適用於治療與創傷及非發炎性肌痛相關之炎症。

免疫病症(諸如自體免疫病症)包括(但不限於)關節炎(包括類風濕性關節炎、脊椎關節病變、痛風性關節炎、退化性關節疾病(諸如骨關節炎)、全身性紅斑狼瘡、休格連氏症候群、僵直性脊椎炎、未分化脊椎炎、貝塞特氏病(Behcet's disease)、溶血性自體免疫貧血、多發性硬化症、肌萎縮性側索硬化、澱粉樣變性、急性肩痛、牛皮癬性關節炎及青少年期關節炎)、哮喘、動脈粥樣硬化、骨質疏鬆症、支氣管炎、腱炎、滑囊炎、皮膚病狀(例如牛皮癬、濕疹、燒傷、皮炎、搔癢症(發癢))、遺尿、嗜伊紅血球性疾病、胃腸病症(例如選自消化性潰瘍、局限性迴腸炎、憩室炎、胃腸出血、嗜伊紅血球性胃腸病症(例如嗜伊紅血球性食管炎、嗜伊紅血球性胃炎、嗜伊紅血球性胃腸炎、嗜伊紅血球性結腸炎)、胃炎、腹瀉、胃食道逆流病(GORD或其同義詞GERD)、發炎性腸病(IBD)(例如克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、膠原性結腸炎、淋巴細胞性結腸炎、缺血性結腸炎、轉向性結腸炎、貝塞特氏症候群、未定型結腸炎)及發炎性腸道症候群(IBS))、復發性多軟骨炎(例如萎縮性多軟骨炎及全身性多軟骨軟化症(systemic polychondromalacia))，及由胃動力藥劑改善之病症(例如腸梗阻、術後腸梗阻及敗血症期間腸梗阻；胃食道逆流病

(GORD或其同義詞GERD)；嗜伊紅血球性食管炎、胃輕癱(諸如糖尿病性胃輕癱)；食物不耐及食物過敏及其他功能性腸道病症，諸如非潰瘍性消化不良(NUD)及非心源性胸痛(NCCP，包括肋軟骨炎))。在某些實施例中，提供一種治療發炎疾病或自體免疫疾病之方法，其包含投與個體(例如哺乳動物)治療有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物，該等物質相較於所有其他第I型PI3激酶選擇性地抑制PI3K- δ 及/或PI3K- γ 。

對PI3K- δ 及/或PI3K- γ 之該選擇性抑制可有利地治療本文所述之任何疾病或病症。舉例而言，對PI3K- δ 之選擇性抑制可抑制與發炎疾病相關之發炎反應、自體免疫疾病或涉及不當免疫反應之疾病，包括(但不限於)哮喘、肺氣腫、過敏、皮炎、類風濕性關節炎、牛皮癬、紅斑狼瘡、全身性過敏反應(anaphylaxis)或移植物抗宿主疾病。對PI3K- δ 之選擇性抑制可進一步提供發炎反應或不當免疫反應減少，而不會伴隨有減少細菌、病毒及/或真菌感染之能力降低。對PI3K- δ 與PI3K- γ 之選擇性抑制可有利地抑制個體之發炎反應，抑制程度高於選擇性地抑制單獨PI3K- δ 或PI3K- γ 之抑制劑所提供的抑制。在一個態樣中，一或多種本發明方法有效地使活體內抗原特異性抗體產生量減至約1/2、1/3、1/4、1/5、1/7.5、1/10、1/25、1/50、1/100、1/250、1/500、1/750或約1/1000，或1/1000以下。在另一

態樣中，一或多種本發明方法有效地使活體內IgG3及/或IgGM產生量減至約1/2、1/3、1/4、1/5、1/7.5、1/10、1/25、1/50、1/100、1/250、1/500、1/750或約1/1000，或1/1000以下。

在一個態樣中，一或多種本發明方法有效地改善與類風濕性關節炎相關之症狀，包括(但不限於)關節腫脹減輕、血清抗膠原蛋白含量降低，及/或關節病態(諸如骨骼再吸收、軟骨損傷、血管翳)及/或發炎減少。在另一態樣中，本發明方法有效地使踝炎減輕至少約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、50%、60%或約75%至90%。在另一態樣中，本發明方法有效地使膝炎減輕至少約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、50%、60%或約75%至90%或90%以上。在另一態樣中，本發明方法有效地使血清抗II型膠原蛋白含量降低至少約10%、12%、15%、20%、24%、25%、30%、35%、50%、60%、75%、80%、86%、87%或約90%或90%以上。在另一態樣中，本發明方法有效地使踝組織病態學評分降低約5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或90%以上。在另一態樣中，本發明方法有效地使膝組織病態學評分降低約5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或90%以上。

在一些實施例中，本文提供牽涉PI3K之 δ 同功異型物之程度高於其他PI3K同功異型物(諸如PI3K- α 及/或PI3K- β)之病症或病狀的方法。對PI3K- δ 及/或PI3K- γ 之選擇性抑制可

提供優於使用抑制PI3K- α 及/或PI3K- β 之較低選擇性化合物所提供的優勢，諸如副作用型態改良或減少細菌、病毒及/或真菌感染之能力的降低程度減小。

在其他實施例中，本文提供使用如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物治療呼吸疾病之方法，該等呼吸疾病包括(但不限於)影響肺葉、胸腔、支氣管、氣管、上呼吸道或神經及呼吸肌之疾病。舉例而言，提供用以治療阻塞性肺病之方法。慢性阻塞性肺病(COPD)為一組特徵在於氣流阻塞或受限之呼吸道疾病的概括性術語。此概括性術語中所包括之病狀包括(但不限於)：慢性支氣管炎、肺氣腫及支氣管擴張。

在另一實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物用於治療哮喘。又，本文所述之化合物或醫藥組合物可用於治療內毒血症及敗血症。在一個實施例中，本文所述之化合物或醫藥組合物用於治療類風濕性關節炎(RA)。在另一實施例中，本文所述之化合物或醫藥組合物用於治療接觸性皮炎或異位性皮炎。接觸性皮炎包括刺激性皮炎、光毒性皮炎、過敏性皮炎、光過敏性皮炎、接觸性蕁麻疹、全身性接觸型皮炎及其類似疾病。當在皮膚上使用過度物質時或當皮膚對某種物質敏感時，可產生刺激性皮

炎。異位性皮炎(有時稱為濕疹)為一種皮炎種類，亦即異位性皮膚病。

在一些實施例中，本發明提供一種治療個體之與血小管生成或血管生成有關之疾病的方法，其包含投與該個體治療有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物。在一些實施例中，該方法用於治療選自以下之疾病：腫瘤血管生成；慢性發炎疾病，諸如類風濕性關節炎及慢性發炎性髓鞘脫失多神經病變、動脈粥樣硬化、發炎性腸病；皮膚病，諸如牛皮癬、濕疹及硬皮病；糖尿病；糖尿病性視網膜病變；早產兒視網膜病變；年齡相關之黃斑部變形；血管瘤；神經膠質瘤；黑色素瘤；卡波西氏肉瘤；及卵巢癌、乳癌、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸癌及表皮樣癌。

另外，本文所述之化合物可用於治療動脈硬化症，包括動脈粥樣硬化。動脈硬化症為描述中動脈或大動脈發生任何硬化之通用術語。動脈粥樣硬化為特定由於動脈粥樣化斑塊而引起之動脈硬化。

在一些實施例中，本文提供一種治療個體之心血管疾病之方法，其包含投與該個體治療有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)。心血管病狀之實例包括(但不限於)動脈粥樣硬

化、再狹窄、血管閉塞及頸動脈阻塞性疾病。

在一些實施例中，本發明係關於一種治療個體之糖尿病之方法，其包含投與該個體治療有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)，或如本文所提供之醫藥組合物。

另外，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物可用於治療瘡瘍。在某些實施例中，發炎病狀及/或免疫病症為皮膚病狀。在一些實施例中，皮膚病狀為搔癢症(發癢)、牛皮癬、濕疹、燒傷或皮炎。在某些實施例中，皮膚病狀為牛皮癬。在某些實施例中，皮膚病狀為搔癢症。

在某些實施例中，發炎病症及/或免疫病症為胃腸病症。在一些實施例中，胃腸病症係選自胃腸病症(例如選自消化性潰瘍、局限性迴腸炎、憩室炎、胃腸出血、嗜伊紅血球性胃腸病症(例如嗜伊紅血球性食管炎、嗜伊紅血球性胃炎、嗜伊紅血球性胃腸炎、嗜伊紅血球性結腸炎)、胃炎、腹瀉、胃食道逆流病(GORD或其同義詞GERD)、發炎性腸病(IBD)(例如克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、膠原性結腸炎、淋巴細胞性結腸炎、缺血性結腸炎、轉向性結腸炎、貝塞特氏症候群、未定型結腸炎)及發炎性腸道症候群(IBS))。在某些實施例中，胃腸病症為發炎性腸病(IBD)。

此外，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物可用於治療絲球體腎炎。絲球體腎炎為特徵在於腎小球發炎之原發性或繼發性自體免疫腎病。其可為無症狀的，或與血尿及/或蛋白尿一起存在。存在許多經識別之類型，分成急性、亞急性或慢性絲球體腎炎。病因為感染(細菌、病毒或寄生蟲病原體)、自體免疫或腫瘤伴生的。

在一些實施例中，本文提供如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物，其係用於治療多器官衰竭。又，本文提供如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物，其係用於治療個體之肝病(包括糖尿病)、膽囊疾病(包括膽結石)、胰臟炎或腎病(包括增生性絲球體腎炎及糖尿病誘發之腎病)或疼痛。

在一些實施例中，本文提供如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物，其係用於預防個體之胚母細胞植入(blastocyte implantation)。

在一些實施例中，本文提供如本文所提供之化合物或其

醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物，其係用於治療涉及血小板凝集或血小板黏附之病症，包括(但不限於)特發性血小板減少性紫癜、伯-蘇二氏症候群(Bernard-Soulier syndrome)、葛氏血小板無力症(Glanzmann's thrombasthenia)、斯科特氏症候群(Scott's syndrome)、溫韋伯氏病(von Willebrand disease)、哈-布二氏症候群(Hermansky-Pudlak Syndrome)及灰色血小板症候群。

在一些實施例中，提供如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物，其係用於治療以下疾病：骨骼肌萎縮症、骨骼或肌肉肥大。在一些實施例中，本文提供如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物，其係用於治療以下病症，包括(但不限於)如本文所論述之癌症、移植相關病症(例如排斥反應率低下、移植物抗宿主疾病等)、肌肉硬化症(MS)、過敏性病症(例如關節炎、過敏性腦脊髓炎)及其他免疫抑制相關病症、代謝病症(例如糖尿病)、血管損傷後內膜增厚減小，及摺疊異常蛋白質病症(例如阿茲海默氏病、高歇氏病(Gaucher's Disease)、帕金森氏病、亨丁頓氏病、囊腫性纖維化、黃斑部變性、色素性視網膜炎及朊病毒病

症)(因為 mTOR 抑制可減輕摺疊異常蛋白質聚集體之作用)。病症亦包括錯構瘤症候群，諸如結節性硬化症及考登病(Cowden Disease)(亦稱為考登症候群(Cowden syndrome)及多發性錯構瘤症候群)。

另外，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物可用於治療滑囊炎、狼瘡、急性播散性腦脊髓炎(ADEM)、艾迪森氏病、抗磷脂抗體症候群(APS)、澱粉樣變性(包括全身性及局限性澱粉樣變性；及原發性及繼發性澱粉樣變性)、再生不能性貧血、自體免疫肝炎、腹腔病、克羅恩氏病、糖尿病(1型)、嗜伊紅血球性胃腸炎、古巴士德氏症候群、格雷夫氏病、格-巴二氏症候群(GBS)、橋本氏病、發炎性腸病、紅斑狼瘡(包括皮膚紅斑狼瘡及全身性紅斑狼瘡)、重症肌無力、眼陣攣肌陣攣症候群(OMS)、視神經炎、歐氏甲狀腺炎、骨關節炎、葡萄膜視網膜炎、天疱瘡、多發性關節炎、原發性膽汁性肝硬化、瑞特氏症候群、高安氏動脈炎、顱動脈炎、溫和型自體免疫溶血性貧血、韋格納氏肉牙腫病、全身脫毛、卻格司氏病、慢性疲勞症候群、自主神經障礙、子宮內膜異位、化膿性汗腺炎、間質性膀胱炎、神經性肌強直、類肉瘤病、硬皮病、潰瘍性結腸炎、白斑病、外陰疼痛、闌尾炎、動脈炎、關節炎、臉炎、細支氣管炎、支氣管炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、絨毛膜羊膜炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、

淚腺炎、皮膚炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、齒齦炎、肝炎、汗腺炎、迴腸炎、虹膜炎、喉炎、乳房炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、臍炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口腔炎、滑膜炎、腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎(例如眼部葡萄膜炎)、陰道炎、血管炎或外陰炎。

在另一態樣中，本文提供破壞白血球功能或破壞蝕骨細胞功能之方法。該方法包括使白血球或蝕骨細胞與功能破壞量之如本文所提供之化合物接觸。

在另一態樣中，提供治療眼病之方法，其係藉由將一或多種本發明化合物或醫藥組合物投與個體之眼部來達成。

在某些實施例中，本文提供使用如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物治療、預防及/或處理疾病或病症之方法，其中該疾病或病症為：克羅恩氏病、皮膚狼瘡、多發性硬化症、類風濕性關節炎及全身性紅斑狼瘡。

在其他實施例中，本文提供使用如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物治療、預防及/或處理疾病或病症之方

法，其中該疾病或病症為：僵直性脊椎炎、慢性阻塞性肺病、重症肌無力、眼部葡萄膜炎、牛皮癬及牛皮癬性關節炎。

在其他實施例中，本文提供使用如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物治療、預防及/或處理疾病或病症之方法，其中該疾病或病症為：成年發病型斯蒂爾氏病(adult-onset Still's disease)、發炎性脫髮、澱粉樣變性、抗磷脂症候群、自體免疫肝炎、自體免疫皮膚病、貝塞特氏病、慢性發炎性髓鞘脫失多神經病變、嗜伊紅血球性胃腸炎、發炎性肌病、天疱瘡、風濕性多肌痛、復發性多軟骨炎、休格連氏症候群、顳關節炎、潰瘍性結腸炎、血管炎、白斑病及韋格納氏肉牙腫病。

在其他實施例中，本文提供使用如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物治療、預防及/或處理疾病或病症之方法，其中該疾病或病症為：痛風發作、類肉瘤病及全身性硬化症。

在某些實施例中，本文提供使用如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或醫藥組合物治療、預防及/或處理疾病或病症之方

法，其中該疾病或病症為：哮喘、關節炎(例如類風濕性關節炎及牛皮癬性關節炎)、牛皮癬、硬皮病、肌炎(例如皮膚炎)、狼瘡(例如皮膚紅斑狼瘡(「CLE」)或全身性紅斑狼瘡(「SLE」))或休格連氏症候群。

可使用此項技術中已知之各種動物模型來測試本文所提供之化合物治療、預防及/或處理疾病或病症之功效。舉例而言，可使用例如 Lee 等人 (2006) *J Allergy Clin Immunol* 118(2):403-9 中所述之卵白蛋白誘發之哮喘模型來評估治療、預防及/或處理哮喘之功效；可使用例如 Williams 等人 (2010) *Chem Biol*, 17(2):123-34，WO 2009/088986，WO 2009/088880 及 WO 2011/008302 中所述之自體免疫動物模型來評估治療、預防及/或處理關節炎(例如類風濕性關節炎或牛皮癬性關節炎)之功效；可使用在表皮、血管結構或免疫細胞中具有靶向突變之轉殖基因或基因剔除小鼠模型，由自發性突變產生之小鼠模型，及異種移植人類皮膚或免疫細胞之免疫缺乏小鼠模型來評估治療、預防及/或處理牛皮癬之功效，所有該等模型皆描述於例如 Boehncke 等人 (2007) *Clinics in Dermatology*, 25: 596-605 中；可使用腎纖維化之單側輸卵管阻塞模型(參見 Chevalier 等人，*Kidney International* (2009) 75:1145-1152)、博萊黴素(bleomycin)誘發之肺纖維化模型(參見 Moore 及 Hogaboam, *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* (2008) 294:L152-L160)、多種肝/膽纖維化模型(參見 Chuang 等人，*Clin Liver Dis* (2008) 12:333-347 及 Omenetti,

A.等人(2007) *Laboratory Investigation* 87:499-514(膽管結紮模型))，或許多骨髓纖維化小鼠模型(參見Varicchio, L.等人(2009) *Expert Rev. Hematol.* 2(3):315-334)來評估治療、預防及/或處理纖維化或纖維變性病狀之功效；可使用例如Yamamoto等人(1999) *J Invest Dermatol* 112: 456-462中所述之藉由重複局部注射博萊黴素(「BLM」)誘發之小鼠模型來評估治療、預防及/或處理硬皮病之功效；可使用例如Phyanagi等人(2009) *Arthritis & Rheumatism*, 60(10): 3118-3127中所述之藉由用兔肌凝蛋白進行免疫而誘發之肌炎小鼠模型來評估治療、預防及/或處理皮肌炎之功效；可使用例如Ghoreishi等人, (2009) *Lupus*, 19: 1029-1035, Ohl等人(2011) *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, Article ID 432595 (14頁), Xia等人(2011) *Rheumatology*, 50:2187-2196, Pau等人(2012) *PLoS ONE*, 7(5):e36761 (15頁), Mustafa等人(2011) *Toxicology*, 290:156-168, Ichikawa等人(2012) *Arthritis and Rheumatism*, 62(2): 493-503, Ouyang等人(2012) *J Mol Med*, DOI 10.1007/s00109-012-0866-3 (10頁), Rankin等人(2012) *Journal of Immunology*, 188:1656-1667中所述之各種動物模型來評估治療、預防及/或處理狼瘡(例如CLE或SLE)之功效；及可使用例如Chiorini等人(2009) *Journal of Autoimmunity*, 33: 190-196中所述之各種小鼠模型來評估治療、預防及/或處理休格連氏症候群之功效。

在一個實施例中，本文提供一種治療、預防及/或處理

哮喘之方法。如本文所用之「哮喘」涵蓋氣管狹窄，無論病因如何。哮喘之常見觸發事件包括(但不限於)暴露於環境刺激物(例如過敏原)、冷空氣、暖空氣、香料、濕空氣、運動或施力，及情緒壓力。本文亦提供一種治療、預防及/或處理一或多種與哮喘相關之症狀的方法。該等症狀之實例包括(但不限於)嚴重咳嗽、氣管狹窄及黏液產生。

在一個實施例中，本文提供一種治療、預防及/或處理關節炎之方法。如本文所用之「關節炎」涵蓋所有類型及表現形式之關節炎。實例包括(但不限於)結晶性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、痛風性關節炎、反應性關節炎、類風濕性關節炎及瑞特氏關節炎。在一個實施例中，疾病或病症為類風濕性關節炎。在另一實施例中，疾病或病症為牛皮癬性關節炎。本文亦提供一種治療、預防及/或處理一或多種與關節炎相關之症狀的方法。該等症狀之實例包括(但不限於)關節疼痛，其發展成關節變形；或諸如血管、心臟、肺、皮膚及肌肉之身體器官損傷。

在一個實施例中，本文提供一種治療、預防及/或處理牛皮癬之方法。如本文所用之「牛皮癬」涵蓋所有類型及表現形式之牛皮癬。實例包括(但不限於)斑塊型牛皮癬(例如慢性斑塊型牛皮癬、中度斑塊型牛皮癬及重度斑塊型牛皮癬)、點狀牛皮癬、反轉型牛皮癬、膿皰型牛皮癬、尋常天疱瘡、紅皮症型牛皮癬、與發炎性腸病(IBD)相關之牛皮癬及與類風濕性關節炎(RA)相關之牛皮癬。本文亦提

供一種治療、預防及/或處理一或多種與牛皮癬相關之症狀的方法。該等症狀之實例包括(但不限於)：覆蓋有銀屑之皮膚的紅色斑紋；小起屑點；可能出血之乾燥裂紋皮膚；發癢；灼燒感；酸痛；增厚、凹陷或隆起的指甲；及關節腫脹及僵硬。

在一個實施例中，本文提供一種治療、預防及/或處理纖維化及纖維變性病狀之方法。如本文所用之「纖維化」或「纖維變性病狀」涵蓋所有類型及表現形式之纖維化或纖維變性病狀。實例包括(但不限於)組織纖維化形成或沈積；降低纖維變性病灶之尺寸、細胞結構(例如纖維母細胞或免疫細胞數目)、組成或細胞含量；降低纖維變性病灶之膠原蛋白或羥基脯胺酸含量；降低纖維源性蛋白質之表現或活性；減少與發炎反應相關之纖維化；減少與纖維化相關之體重減輕；或增加存活率。

在某些實施例中，纖維變性病狀為原發性纖維化。在一個實施例中，纖維變性病狀為特發性的。在其他實施例中，纖維變性病狀與以下相關(例如繼發於其)：疾病(例如感染性疾病、發炎疾病、自體免疫疾病、惡性或癌性疾病及/或結締組織疾病)；毒素；傷害(例如環境危害(例如石棉、煤塵、多環芳族烴)、香菸煙霧、創口)；醫學治療(例如手術切開、化學療法或放射線)；或其組合。

在一些實施例中，纖維變性病狀與選自硬皮病或狼瘡(例如全身性紅斑狼瘡)之自體免疫疾病相關。在一些實施例中，纖維變性病狀為全身性的。在一些實施例中，纖維

變性病狀為全身性硬化症(例如侷限性全身性硬化症、彌漫性全身性硬化症或無硬皮病之全身性硬化症)、腎源性全身性纖維化、囊腫性纖維化、慢性移植物抗宿主疾病或動脈粥樣硬化。

在某些實施例中，纖維變性病狀為肺纖維變性病狀、肝纖維變性病狀、心臟或血管結構纖維變性病狀、腎纖維變性病狀、皮膚纖維變性病狀、胃腸道纖維變性病狀、骨髓或造血組織纖維變性病狀、神經系統纖維變性病狀、眼纖維變性病狀或其組合。

在另一實施例中，纖維變性病狀影響選自以下一或多者之組織：肌肉、腱、軟骨、皮膚(例如皮膚表皮或內皮)、心臟組織、血管組織(例如動脈、靜脈)、胰臟組織、肺組織、肝組織、腎組織、子宮組織、卵巢組織、神經組織、睪丸組織、腹膜組織、結腸、小腸、膽道、腸管、骨髓、造血組織或眼(例如視網膜)組織。

在一些實施例中，纖維變性病狀為眼纖維變性病狀。在一些實施例中，纖維變性病狀為青光眼、黃斑部變性(例如年齡相關之黃斑部變性)、黃斑部水腫(例如糖尿病性黃斑部水腫)、視網膜病變(例如糖尿病性視網膜病變)或乾眼病。

在某些實施例中，纖維變性病狀為肺纖維變性病狀。在某些實施例中，肺纖維變性病狀係選自以下一或多者：肺纖維化、特發性肺纖維化(IPF)、普通型間質性肺炎(UIP)、間質型肺病、隱源性致纖維化肺泡炎(CFA)、支氣

管擴張及硬皮病肺病。在一個實施例中，肺纖維化繼發於疾病、毒素、傷害、醫學治療或其組合。舉例而言，肺纖維化可與以下一或多者相關(例如繼發於其)：疾病過程，諸如石棉沉著病及矽肺病；職業性危害；環境污染物；香菸煙霧；自體免疫結締組織病症(例如類風濕性關節炎、硬皮病及全身性紅斑狼瘡(SLE))；結締組織病症，諸如類肉瘤病；感染性疾病，例如感染、尤其慢性感染；醫學治療，包括(但不限於)放射線療法及藥物療法，例如化學療法(例如用博萊黴素、甲胺喋呤(methotrexate)、乙胺碘呋酮(amiodarone)、白消安(busulfan)及/或硝化呋喃托英(nitrofurantoin)治療)。在一個實施例中，用本發明方法治療之肺纖維變性病狀與癌症治療相關(例如繼發於癌症治療)，例如癌症治療(例如用博萊黴素治療鱗狀細胞癌、睪丸癌、霍奇金氏病)。在一個實施例中，肺纖維變性病狀與自體免疫結締組織病症(例如硬皮病或狼瘡，例如SLE)相關。

在某些實施例中，纖維變性病狀為肝纖維變性病狀。在某些實施例中，肝纖維變性病狀係選自以下一或多者：脂肪肝疾病、脂肪變性(例如非酒精性脂肪肝炎(NASH)、膽汁鬱積性肝病(例如原發性膽汁性肝硬化(PBC))、肝硬化、灑精誘發之肝纖維化、膽管損傷、膽纖維化或膽管病變。在其他實施例中，肝纖維化包括(但不限於)與酒精中毒、病毒感染相關之肝纖維化，例如肝炎(例如C型、B型或D型肝炎)、自體免疫肝炎、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、

進行性大塊纖維化；與暴露於毒素或刺激物(例如酒精、醫藥用藥物及環境毒素)相關之肝纖維化。

在某些實施例中，纖維變性病狀為心臟纖維變性病狀。在某些實施例中，心臟纖維變性病狀為心肌纖維化(例如與放射性心肌炎、手術程序併發症(例如心肌術後纖維化)、感染性疾病(例如卻格司氏病、細菌性心肌炎、旋毛蟲病心肌炎或真菌性心肌炎)相關之心肌纖維化)；肉芽腫性代謝蓄積病症(例如心肌病、血色病)；發育障礙(例如心內膜彈性纖維增生症)；動脈硬化性或暴露於毒素或刺激物(例如藥物誘發之心肌病、藥物誘發之心臟中毒、酒精性心肌病、鈷中毒或暴露)。在某些實施例中，心肌纖維化與心臟組織之發炎病症(例如心肌類肉瘤病)相關。在一些實施例中，纖維變性病狀為與心肌梗塞相關之纖維變性病狀。在一些實施例中，纖維變性病狀為與充血性心臟衰竭相關之纖維變性病狀。

在某些實施例中，纖維變性病狀為腎纖維變性病狀。在某些實施例中，腎纖維變性病狀係選自以下一或多者：腎纖維化(例如慢性腎纖維化)、與損傷/纖維化相關之腎病變(例如與糖尿病相關之慢性腎病變(例如糖尿病性腎病變))、狼瘡、腎硬皮病、腎小球腎炎、局部區段性腎小球硬化症、與人類慢性腎病(CKD)相關之IgA腎病變性腎纖維化、慢性進行性腎病變(CPN)、腎小管間質纖維化、輸尿管阻塞、慢性尿毒症、慢性間質性腎炎、放射性腎病變、腎小球硬化症、進行性腎小球性腎病(PGN)、內皮/血

栓性微血管病損傷、HIV相關腎病變，或與暴露於毒素、刺激物或化學治療劑相關之纖維化。在一個實施例中，腎纖維變性病狀為腎硬皮病。在一些實施例中，腎纖維變性病狀為移植腎病變、糖尿病性腎病變、狼瘡腎炎或局部區段性腎小球硬化症(FSGS)。

在某些實施例中，纖維變性病狀為皮膚纖維變性病狀。在某些實施例中，皮膚纖維變性病狀係選自以下一或多者：皮膚纖維化(例如肥厚性瘢痕、瘢痕瘤)、硬皮病、腎源性全身性纖維化(例如重度腎衰竭患者在暴露於釷(其常用作MRI之對比物質)之後產生)，及瘢痕瘤。

在某些實施例中，纖維變性病狀為胃腸道纖維變性病狀。在某些實施例中，纖維變性病狀係選自以下一或多者：與硬皮病相關之纖維化；放射線誘發之腸管纖維化；與諸如巴瑞特氏食道症(Barrett's esophagus)及慢性胃炎之前腸發炎病症相關之纖維化，及/或與諸如發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病之後腸發炎病症相關之纖維化。在一些實施例中，胃腸道纖維變性病狀為與硬皮病相關之纖維化。

在某些實施例中，纖維變性病狀為骨髓或造血組織之纖維變性病狀。在某些實施例中，骨髓纖維變性病狀為骨髓慢性骨髓增生性腫瘤之固有特徵，諸如原發性骨髓纖維化(本文中亦稱作原因不明性骨髓細胞化生或慢性特發性骨髓纖維化)。在其他實施例中，骨髓纖維化與惡性病狀或由純系增生性疾病引起之病狀相關(例如繼發於其)。在其

他實施例中，骨髓纖維化與血液科病症(例如選自真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、脊髓發育不良、毛細胞白血病、淋巴瘤(例如霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤)、多發性骨髓瘤或慢性骨髓性白血病(CML)中之一或多者的血液科病症)相關。在其他實施例中，骨髓纖維化與非血液科病症(例如選自實體腫瘤轉移至骨髓、自體免疫病症(例如全身性紅斑狼瘡、硬皮病、混合型結締組織病症或多肌炎)、感染(例如結核病)、或與維生素D缺乏相關之繼發性副甲狀腺功能亢進的非血液科病症)相關(例如繼發於其)。在一些實施例中，纖維變性病狀為特發性或藥物誘發之骨髓纖維化。在一些實施例中，骨髓或造血組織之纖維變性病狀與全身性紅斑狼瘡或硬皮病相關。

在一個實施例中，本文提供一種治療、預防及/或處理硬皮病之方法。硬皮病為一組涉及皮膚及/或其他結締組織硬化及繃緊之疾病。硬皮病可為侷限性的(例如僅影響皮膚)或全身性的(例如影響其他系統，諸如血管及/或內部器官)。常見硬皮病症狀包括雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)、胃食道逆流病及皮膚變化(例如手指及手腫脹或皮膚斑紋增厚)。在一些實施例中，硬皮病為侷限性的，例如硬斑病或帶狀硬皮病。在一些實施例中，病狀為全身性硬化症，例如侷限性全身性硬化症、彌漫性全身性硬化症或無硬皮病之全身性硬化症。

侷限性硬皮病(侷限性皮膚纖維化)包括硬斑病及帶狀硬皮病。硬斑病之特徵通常為中間呈白色、邊緣呈紫色之橢

圓形增厚皮膚斑紋。帶狀硬皮病在兒童中較常見。帶狀硬皮病之症狀可主要出現在身體一側。在帶狀硬皮病中，增厚皮膚之帶紋或條紋可在一或兩臂或腿上或在前額上發展。劍傷性硬皮病(en coup de sabre)(額帶狀硬皮病或硬斑病劍傷性硬皮病)為一種類型之侷限性硬皮病，其特徵通常為頭皮或面部之帶狀病灶。

全身性硬皮病(全身性硬化症)包括例如侷限性全身性硬化症(亦稱為侷限性皮膚全身性硬化症或CREST症候群)、彌漫性全身性硬化症(亦稱為彌漫性皮膚全身性硬化症)，及無硬皮病之全身性硬化症。CREST代表可伴有侷限性硬皮病之以下併發症：鈣質沉著(例如指趾鈣質沉著)、雷諾氏現象、食道功能障礙、指硬皮病及毛細管擴張。通常，侷限性硬皮病涉及主要影響手、臂及面部之皮膚表現形式。侷限性及彌漫性亞型係基於皮膚累及之程度來區分，在侷限性疾病中近端肢體及軀幹免受傷害。參見例如 Denton, C.P.等人(2006), *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2(3):134-143。侷限性亞型通常亦涉及雷諾氏現象的先前較長歷史；而在彌漫性亞型中，雷諾氏現象發作可與其他表現形式同時出現或可能稍後出現。侷限性亞型與彌漫性亞型均可涉及內部器官。侷限性全身性硬化症之典型內臟表現形式包括獨立性肺高血壓、重度腸累及及肺纖維化。彌漫性全身性硬化症之典型內臟表現形式包括腎危象、肺纖維化及心臟病。彌漫性全身性硬化症通常進展快速且影響大面積之皮膚及一或多個內部器官(例如腎、食道、心

臟或肺)。無硬皮病之全身性硬化症為患者在無皮膚硬化之情況下產生對內部器官之血管及纖維變性損傷的罕見病症。

在一個實施例中，本文提供一種治療、預防及/或處理發炎性肌病之方法。如本文所用之「發炎性肌病」涵蓋所有類型及表現形式之發炎性肌病。實例包括(但不限於)肌肉無力(例如近端肌肉無力)、皮疹、行走或站立後疲勞、絆跌或跌倒、吞咽困難、發音困難、呼吸困難、肌肉疼痛、肌肉軟弱、體重減輕、低度發熱、肺發炎、光敏感、皮膚下或肌肉中鈣沈積(鈣質沉著)，以及如本文所揭示或如此項技術中已知的發炎性肌病之生物伴發事件。發炎性肌病(例如皮肌炎)之生物伴發事件包括例如細胞激素(例如第I型干擾素(例如IFN- α 及/或IFN- β)、介白素(例如IL-6、IL-10、IL-15、IL-17及IL-18)及TNF- α)、TGF- β 、B細胞活化因子(BAFF)之含量變化(例如增加)、IFN誘導性基因(例如第I型IFN誘導性基因)過度表現。發炎性肌病之其他生物伴發事件可包括例如紅血球沉降速率(ESR)增加及/或肌酸激酶含量升高。發炎性肌病之其他生物伴發事件可包括自體抗體，例如抗合成酶自體抗體(例如抗Jo1抗體)、抗信號識別粒子抗體(抗SRP)、抗Mi-2抗體、抗p155抗體、抗PM/Sci抗體及抗RNP抗體。

發炎性肌病可為急性發炎性肌病或慢性發炎性肌病。在一些實施例中，發炎性肌病為慢性發炎性肌病(例如皮肌炎、多肌炎或包涵體肌炎)。在一些實施例中，發炎性肌

病係由過敏反應、另一疾病(例如癌症或結締組織疾病)、暴露於毒性物質、藥品或感染物(例如病毒)引起。在一些實施例中，發炎性肌病與狼瘡、類風濕性關節炎或全身性硬化症相關。在一些實施例中，發炎性肌病為特發性的。在一些實施例中，發炎性肌病係選自多肌炎、皮肌炎、包涵體肌炎及免疫介導之壞死性肌病。在一些實施例中，發炎性肌病為皮肌炎。

在另一實施例中，本文提供一種治療、預防及/或處理皮膚病狀(例如皮炎)之方法。在一些實施例中，本文所提供之方法可減輕與皮膚病狀相關之症狀(例如發癢及/或發炎)。在一些此類實施例中，局部投與本文所提供之化合物(例如呈局部用乳膏、滴眼劑、滴鼻劑或鼻用噴霧形式)。在一些此類實施例中，該化合物為PI3K δ 抑制劑(例如對PI3K δ 所展示之抑制程度高於其他PI3K同功異型物之PI3K抑制劑)。在一些實施例中，PI3K δ 抑制劑防止肥大細胞脫粒。

如本文所用之「皮膚病狀」包括任何皮膚發炎病狀(例如濕疹或皮炎，例如接觸性皮炎、異位性皮炎、疱疹樣皮炎、脂溢性皮炎、錢幣狀皮炎、鬱積性皮炎、口周皮炎)，以及伴隨症狀(例如皮疹、發癢(搔癢症)、腫脹(水腫)、枯草熱、全身性過敏反應)。該等皮膚病狀常常由過敏原引起。如本文所用之「皮膚病狀」亦包括例如皮疹(例如過敏性皮疹，例如因暴露於諸如毒葉藤、毒葛或毒漆樹之過敏原而引起之皮疹，或由其他疾病或病狀引起之

皮疹)、昆蟲咬傷、輕微燒傷、曬傷、輕微割傷、及擦傷。在一些實施例中，與發炎性肌病相關之症狀、或皮膚病狀或與皮膚病狀相關之症狀為皮疹或由皮疹引起之發癢(搔癢症)。

皮膚病狀(例如皮疹)可為自發性的，或其可例如因暴露於過敏原(例如毒葉藤、毒葛或毒漆樹)、藥物、食物、昆蟲咬傷、吸入劑、情緒壓力、暴露於熱、暴露於冷、或運動而誘發。在一些實施例中，皮膚病狀為皮疹(例如搔癢性皮疹，例如蕁麻疹)。在一些實施例中，皮膚病狀為昆蟲咬傷。在一些實施例中，皮膚病狀與另一疾病(例如發炎性肌病，例如皮肌炎)相關。

在一些實施例中，個體(例如需要治療發炎性肌病及/或皮膚病狀之個體)展現IFN- α 、TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-1或其組合之含量升高或活性升高。在某些實施例中，個體展現IFN- α 含量升高。在一些實施例中，治療(例如減輕或抑制)發炎性肌病或皮膚病狀包含抑制個體中或得自個體之樣品中IFN- α 、TNF- α 、IL-6、IL-8或IL-1中之一或多者(例如降低其含量，或降低其生物活性)。在一些實施例中，該方法降低個體中或得自個體之樣品中IFN- α 、TNF- α 、IL-6、IL-8或IL-1之含量。在一些實施例中，該方法降低個體中或得自個體之樣品中IFN- α 之含量。在一些實施例中，IFN- α 、TNF- α 、IL-6、IL-8或IL-1之含量為在全血或PBMC樣品中評估之含量。在一些實施例中，IFN- α 、TNF- α 、IL-6、IL-8或IL-1之含量為在由皮膚生檢或肌肉生

檢獲得之樣品中評估之含量。在一些實施例中，樣品係由皮膚生檢獲得。

在一個實施例中，本文提供一種治療、預防及/或處理肌炎之方法。如本文所用之「肌炎」涵蓋所有類型及表現形式之肌炎。實例包括(但不限於)骨化性肌炎、纖維肌炎、特發性發炎性肌病、皮肌炎、青少年型皮肌炎、多肌炎、包涵體肌炎及膿性肌炎。在一個實施例中，疾病或病症為皮肌炎。本文亦提供一種治療、預防及/或處理一或多種與肌炎相關之症狀的方法。該等症狀之實例包括(但不限於)：肌肉無力、提臂困難、吞咽或呼吸困難、肌肉疼痛、肌肉軟弱、疲勞、發熱、肺部問題、胃腸潰瘍、腸穿孔、皮膚下鈣質沉著、酸痛、關節炎、體重減輕及皮疹。

在一個實施例中，本文提供一種治療、預防及/或處理狼瘡之方法。如本文所用之「狼瘡」係指所有類型及表現形式之狼瘡。實例包括(但不限於)全身性紅斑狼瘡；狼瘡腎炎；皮膚表現形式(例如皮膚紅斑狼瘡中所見之表現形式，例如皮膚病灶或皮疹)；CNS狼瘡；心血管、肺、肝、血液、胃腸及肌肉骨骼表現形式；新生兒紅斑狼瘡；兒童全身性紅斑狼瘡；藥物誘發之紅斑狼瘡；抗磷脂症候群；及產生狼瘡表現形式之補體缺乏症候群。在一個實施例中，狼瘡為全身性紅斑狼瘡(SLE)、皮膚紅斑狼瘡(CLE)、藥物誘發之狼瘡，或新生兒狼瘡。在另一實施例中，狼瘡為CLE，例如急性皮膚紅斑狼瘡(ACLE)、亞急性皮膚紅斑

狼瘡(SCLE)、間歇性皮膚紅斑狼瘡(亦稱為腫脹性紅斑狼瘡(LET))，或慢性皮膚狼瘡。在一些實施例中，間歇性CLE為慢性盤狀紅斑狼瘡(CDLE)或深在性紅斑狼瘡(LEP)(亦稱為紅斑狼瘡脂膜炎)。CLE之類型、症狀及發病機制描述於例如Wenzel等人，(2010), *Lupus*, 19, 1020-1028中。

在一個實施例中，本文提供一種治療、預防及/或處理休格連氏症候群之方法。如本文所用之「休格連氏症候群」係指所有類型及表現形式之休格連氏症候群。實例包括(但不限於)原發性及繼發性休格連氏症候群。本文亦提供一種治療、預防及/或處理一或多種與休格連氏症候群相關之症狀的方法。該等症狀之實例包括(但不限於)：眼乾、口乾、關節疼痛、腫脹、僵硬、唾液腺腫脹、皮疹、皮膚乾燥、陰道乾燥、持續性乾咳及長期疲勞。

在一些實施例中，與本文所提供之疾病或病症相關之症狀相對於對照水準減輕至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%。對照水準包括如此項技術中已知之任何適當對照。舉例而言，對照水準可為所處理樣品或個體中之預處理水準，或其可為對照群體中之水準(例如不患有疾病或病症之個體中的水準或得自不患有疾病或病症之個體之樣品中的水準)。在一些實施例中，減輕為統計上顯著的，例如，如使用適當參數或非參數統計比較所評估。

組合療法

在一些實施例中，本文提供如下組合治療方法：其中已知調節其他路徑或相同路徑之其他組分或甚至重疊組之靶酶的藥劑與如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)組合使用。在一個態樣中，該療法包括(但不限於)本發明化合物與化學治療劑、治療性抗體及放射線治療之組合，以提供協同或加和治療作用。

在一個態樣中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物當與抑制IgE產生或活性之藥劑組合投與時，可呈現協同或加和功效。該組合可降低與使用一或多種PI3K- δ 抑制劑相關之高含量IgE的不當作用(若該作用存在)。此可尤其適用於治療自體免疫及發炎病症(AIID)，諸如類風濕性關節炎。另外，如本文所提供之PI3K- δ 或PI3K- δ/γ 抑制劑組合mTOR抑制劑之投藥亦可經由增強PI3K路徑之抑制而展現協同作用。

在一各別但相關態樣中，本文提供與PI3K- δ 相關之疾病的組合治療，其包含投與PI3K- δ 抑制劑及抑制IgE產生或活性之藥劑。其他例示性PI3K- δ 抑制劑可應用於此組合，且其描述於例如美國專利第6,800,620號中。該組合治療尤其適用於治療自體免疫及發炎疾病(AIID)，包括(但不限

於)類風濕性關節炎。

抑制IgE產生之藥劑在此項技術中為已知的，且其包括(但不限於)以下一或多者：TEI-9874、2-(4-(6-環己氧基-2-萘氧基)苯基乙醯胺)苯甲酸、雷帕黴素(rapamycin)、雷帕黴素類似物(亦即 rapalog)、TORC1抑制劑、TORC2抑制劑，及抑制mTORC1及mTORC2之任何其他化合物。抑制IgE活性之藥劑包括例如抗IgE抗體，諸如奧馬佐單抗(Omalizumab)及TNX-901。

對於治療自體免疫疾病，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物可與常用處方藥物組合使用，包括(但不限於)Enbrel[®]、Remicade[®]、Humira[®]、Avonex[®]及Rebif[®]。對於治療呼吸疾病，本發明化合物或醫藥組合物可與常用處方藥物組合投與，包括(但不限於)Xolair[®]、Advair[®]、Singulair[®]及Spiriva[®]。

如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物可與用以減輕發炎病狀(諸如腦脊髓炎、哮喘)及本文所述之其他疾病之症狀的其他藥劑聯合調配或投與。此等藥劑包括非類固醇消炎藥(NSAID)，例如乙醯水楊酸、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、吲哚美辛(indomethacin)、萘丁美酮(nabumetone)、托美丁(tolmetin)等。皮質類固醇

用於減輕炎症及抑制免疫系統活性。此類型之例示性藥物為潑尼松(Prednisone)。氯喹(chloroquine, Aralen)或羥氯喹(hydroxychloroquine, Plaquenil)亦可用於患有狼瘡之一些個體中。其可指定用於狼瘡之皮膚及關節症狀。硫唑嘌呤(azathioprine, Imuran)及環磷醯胺(cyclophosphamide, Cytoxan)抑制炎症且傾向於抑制免疫系統。其他藥劑, 例如甲胺喋呤及環孢素(cyclosporin), 用於控制狼瘡症狀。採用抗凝血劑來防止血液快速凝結。其範圍自防止血小板黏著之極低劑量阿司匹靈(aspirin)至肝素/可邁丁(heparin/coumadin)。用於治療狼瘡之其他化合物包括貝利單抗(belimumab, Benlysta®)。

在另一態樣中, 本文提供一種抑制個體之異常細胞生長的醫藥組合物, 其包含一定量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)組合一定量之抗癌劑(例如化學治療劑)。許多化學治療劑目前在此項技術中為已知的, 且可與如本文所提供之化合物組合使用。

在一些實施例中, 化學治療劑係選自有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素、血管生成抑制劑及抗雄激素。非限制性實例為化學治療劑、細胞毒性劑及非肽小分子, 諸如Gleevec®(甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate))、Velcade®(硼替佐

米(bortezomib))、康士得(Casodex)(比卡魯胺(bicalutamide))、Iressa®及阿黴素(Adriamycin)以及大量化學治療劑。化學治療劑之非限制性實例包括烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(CYTOXAN™)；磺酸烷酯，諸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶(aziridine)，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙基亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺；BTK抑制劑，諸如伊伯拉鐵尼伯(ibrutinib，PCI-32765)及AVL-292；HDAC抑制劑，諸如伏林司他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)、貝林司他(belinostat)、莫西司他(mocetinostat)、貝辛司他(abrexinostat)、恩替司他(entinostat)、SB939、雷米司他(resminostat)、吉維司他(givinostat)、CUDC-101、AR-42、CHR-2845、CHR-3996、4SC-202、CG200745、ACY-1215及科維因(kevetrin)；JAK/STAT抑制劑，諸如來他替尼(lestaurtinib)、托法替尼(tofacitinib)、魯索利替尼(ruxolitinib)、帕西替尼(pacritinib)、CYT387、巴西替尼(baricitinib)、福他替尼(fostamatinib)、GLPG0636、TG101348、INCB16562及AZD1480；氮芥，諸如苯達莫司汀(bendamustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌莫司

汀(estrामustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、二氯甲基二乙
 胺(mechlorethamine)、氧化二氯甲基二乙胺鹽酸鹽、美法
 倫(melphalan)、新恩比興(novembichin)、芬司特瑞
 (phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺
 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，
 諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福
 莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀
 (nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如阿克
 拉黴素(aclacinomysins)、放線菌素(actinomycin)、奧斯拉
 黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博萊黴素
 (bleomycin)、放線菌素 C(cactinomycin)、刺孢黴素
 (calicheamicin)、卡拉比辛(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、
 嗜癌菌素(carzinophilin)、CasodexTM、色黴素(chromomycin)、
 放線菌素 D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托
 比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅
 莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、
 艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂
 黴素(mitomycin)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素
 (nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、
 潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素
 (quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、
 鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美
 司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；
 抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似

物，諸如二甲葉酸(denopterin)、甲胺喋呤(methotrexate)、普拉曲沙(pralatrexate)、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；喋呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基喋呤、噻咪喋呤(thiamiprine)、硫鳥喋呤；嘧啶類似物，諸如環胞苷(ancitabine)、阿紫胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如二甲甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺素，諸如胺魯米特(aminogluthethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如夫羅林酸(frolinic acid)；醋葡內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；安吖啶(amsacrine)；倍思塔布(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；厄福米因(elfomithine)；乙酸依利醋銨(elliptinium acetate)；乙環氧啉(etoglucid)；硝酸鎂；羥脲；香菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；丙脒脒(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；尼曲吖啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；足葉草酸(podophyllinic acid)；2-乙醯肼；

丙卡巴肼(procarbazine)；PSK.RTM；丙亞胺(razoxane)；西佐喃(sizofiran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細格孢氮雜酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；胺基甲酸酯(urethan)；長春地辛；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；雙溴丙基哌嗪(pipobroman)；甲托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside，「Ara-C」)；環磷醯胺(cyclophosphamide)；噻替派；紫杉烷(taxane)，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel，TAXOLTM；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)及多烯紫杉醇(docetaxel，TAXOTERETM；Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)及ABRAXANE[®](太平洋紫杉醇蛋白質結合粒子)；視黃酸(retinoic acid)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；卡培他濱(capecitabine)；及任何上述者之醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)。亦包括之適合化學治療性細胞調節劑為用以調控或抑制激素對腫瘤之作用的抗激素劑，諸如抗雌激素，包括例如他莫西芬(tamoxifen，(NolvadexTM)、雷洛昔芬(raloxifene)、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羥基他莫西芬(4-hydroxytamoxifen)、曲沃昔芬(trioxifene)、鹽酸雷洛昔芬(keoxifene)、LY 117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene，Fareston)；及抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺、亮丙瑞林

(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；苯丁酸氮芥；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺嘌呤；鉑類似物，諸如順鉑(cisplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(etoposide, VP-16)；異環磷醯胺；絲裂黴素C(mitomycin C)；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；長春瑞濱；諾維本(navelbine)；諾凡特龍(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；道諾黴素；胺基嘌呤(aminopterin)；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；喜樹鹼-11(camptothecin-11, CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)。必要時，如本文所提供之化合物或醫藥組合物可與以下常用處方抗癌藥組合使用，諸如Herceptin[®]、Avastin[®]、Erbix[®]、Rituxan[®]、Taxol[®]、Arimidex[®]、Taxotere[®]、ABVD、AVICINE、阿巴伏單抗(Abagovomab)、吡啶甲醯胺、阿達木單抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-N-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin)、阿法拉汀(Alpharadin)、阿伏西地(Alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛硫縮胺基脲(3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone)、胺茶非特(Amonafide)、蒽二酮(Anthracenedione)、抗CD22免疫毒素、抗腫瘤劑、抗腫瘤形成草藥(Antitumorigenic herb)、阿帕齊醌(Apaziquone)、阿替莫德(Atiprimod)、硫唑嘌呤(Azathioprine)、貝洛替康(Belotecan)、苯達莫司汀、BIBW 2992、比立考達(Biricodar)、布斯利辛(Brostallicin)、苔蘚抑素(Bryostatin)、丁硫胺酸磺醯亞胺

(Buthionine sulfoximine)、CBV(化學療法)、花萼海綿誘癌素(Calyculin)、克里唑蒂尼(Crizotinib)、細胞週期非特異性抗腫瘤劑、二氯乙酸、盤皮海綿素(Discodermolide)、依沙蘆星(Elsamitrucin)、依諾他濱(Enocitabine)、埃坡黴素(Epothilone)、艾日布林(Eribulin)、依維莫司(Everolimus)、依喜替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、鐵銹醇(Ferruginol)、福羅地新(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化學治療方案、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吲哚卡唑(Indolocarbazole)、伊洛福芬(Irofulven)、拉尼喹達(Laniquidar)、泰索帝(Larotaxel)、來那度胺(Lenalidomide)、甲硫恩酮(Lucanthone)、洛托替康(Lurtotecan)、馬磷醯胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘福昔定(Nafoxidine)、奈達鉑(Nedaplatin)、奧沙派利伯(Olaparib)、歐塔紫杉醇(Ortaxel)、PAC-1、木瓜素(Pawpaw)、匹杉瓊(Pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素(Rebeccamycin)、雷西莫特(Resiquimod)、魯比替康(Rubitecan)、SN-38、沙林泊胺A(Salinosporamide A)、沙帕他濱(Sapacitabine)、斯坦福德V(Stanford V)、苦馬豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、他立喹達(Tariquidar)、喃氟啟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、替莫達(Temodar)、替司他賽(Tesetaxel)、四硝酸三鉑、參(2-氯乙基)胺、曲沙他濱(Troxacitabine)、烏拉莫司汀(Uramustine)、伐地美生(Vadimezan)、長春氟寧(Vinflunine)、ZD6126及唑喹達(Zosuquidar)。

在一些實施例中，化學治療劑係選自刺蝟抑制劑(hedgehog inhibitor)，包括(但不限於)IPI-926(參見美國專利 7,812,164)。其他適合刺蝟抑制劑包括例如美國專利 7,230,004、美國專利申請公開案第 2008/0293754 號、美國專利申請公開案第 2008/0287420 號及美國專利申請公開案第 2008/0293755 號中描述及提供者，該等專利之全部揭示內容以引用的方式併入本文中。其他適合刺蝟抑制劑之實例包括以下文獻中所述者：美國專利申請公開案第 US 2002/0006931 號、第 US 2007/0021493 號及第 US 2007/0060546 號，及國際申請公開案第 WO 2001/19800 號、第 WO 2001/26644 號、第 WO 2001/27135 號、第 WO 2001/49279 號、第 WO 2001/74344 號、第 WO 2003/011219 號、第 WO 2003/088970 號、第 WO 2004/020599 號、第 WO 2005/013800 號、第 WO 2005/033288 號、第 WO 2005/032343 號、第 WO 2005/042700 號、第 WO 2006/028958 號、第 WO 2006/050351 號、第 WO 2006/078283 號、第 WO 2007/054623 號、第 WO 2007/059157 號、第 WO 2007/120827 號、第 WO 2007/131201 號、第 WO 2008/070357 號、第 WO 2008/110611 號、第 WO 2008/112913 號及第 WO 2008/131354 號。刺蝟抑制劑之其他實例包括(但不限於)例如 Von Hoff D. 等人，*N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12):1164-72；Robarge K.D. 等人，*Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19(19):5576-81；Yauch, R. L. 等人 (2009) *Science* 326: 572-574; Scienceexpress: 1-3 (10.1126/science.1179386)；Rudin, C. 等人 (2009) *New England J of*

Medicine 361-366 (10.1056/nejma0902903)中所述之GDC-0449(亦稱為RG3616或維莫德吉(vismodegib))；例如Siu L.等人, *J. Clin. Oncol.* 2010; 28:15s (增刊; 摘要2501)；及國家健康臨床試驗研究所(National Institute of Health Clinical Trial)識別號NCT006701891中所述之BMS-833923(亦稱為XL139)；例如Pan S.等人, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2010; 1(3): 130-134中所述之LDE-225；例如國家健康臨床試驗研究所識別號NCT01106508中所述之LEQ-506；例如國家健康臨床試驗研究所識別號NCT00953758中所述之PF-04449913；美國專利申請公開案第2010/0286114號中所提供之刺蝟路徑拮抗劑；例如美國專利申請公開案第2010/0093625號中所述之SMOi2-17；例如Rominger C.M.等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 329(3):995-1005中所述之SANT-1及SANT-2；Lucas B.S.等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010; 20(12):3618-22中所述之1-哌嗪基-4-芳基酞嗪或其類似物。

其他化學治療劑包括(但不限於)抗雌激素(例如他莫西芬、雷洛昔芬及甲地孕酮(megestrol))、LHRH促效劑(例如戈舍瑞林(goserelin)及亮丙瑞林)、抗雄激素(例如氟他胺及比卡魯胺)、光動力療法(例如維替泊芬(vertoporfin, BPD-MA)、酞菁(phthalocyanine)、光敏劑Pc4及去甲氧基-竹紅菌素A(demethoxy-hypocrellin A, 2BA-2-DMHA))、氮芥(例如環磷醯胺、異環磷醯胺、曲洛磷胺、苯丁酸氮芥、雌莫司汀及美法倫)、亞硝基脲(例如卡莫司汀(BCNU))

及洛莫司汀(CCNU))、磺酸烷酯(例如白消安及蘇消安(treosulfan))、三氮烯(例如達卡巴嗪、替莫唑胺(temozolomide))、含鉑化合物(例如順鉑、卡鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin))、長春花屬生物鹼(例如長春新鹼、長春鹼、長春地辛及長春瑞濱(vinorelbine))、紫杉類(taxoid)(例如太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇等效物，諸如奈米粒子白蛋白結合太平洋紫杉醇(Abraxane)、二十二碳六烯酸結合太平洋紫杉醇(DHA-太平洋紫杉醇，Taxoprexin)、聚麩胺酸鹽結合太平洋紫杉醇(PG-太平洋紫杉醇，聚麩胺酸太平洋紫杉醇(paclitaxel poliglumex)，CT-2103，XYOTAX)、腫瘤活化前藥(TAP)ANG1005(結合於三個太平洋紫杉醇分子之血管肽-2(Angiopep-2))、太平洋紫杉醇-EC-1(結合於erbB2識別肽EC-1之太平洋紫杉醇)，及葡萄糖結合太平洋紫杉醇，例如2-葡萄糖哌喃糖基丁二酸2'-太平洋紫杉醇甲酯；多烯紫杉醇、紫杉醇(taxol))、表鬼臼脂(epipodophyllin)(例如依託泊苷、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、替尼泊苷、拓朴替康(topotecan)、9-氨基喜樹鹼(9-aminocamptothecin)、卡托伊立替康(camptoirinotecan)、伊立替康(irinotecan)、克立那托(crisnatol)、絲裂黴素C(mytomycin C))、抗代謝物、DHFR抑制劑(例如甲胺喋呤、二氯甲胺喋呤(dichloromethotrexate)、三甲喋呤(trimetrexate)、依達曲沙(edatrexate))、IMP去氫酶抑制劑(例如黴酚酸、噻唑呋林(tiazofurin)、病毒唑(ribavirin)及EICAR)、核糖核苷酸還原酶抑制劑(例如羥基脲及去鐵胺

(deferoxamine))、尿嘧啶類似物(例如 5-氟尿嘧啶(5-FU)、
 氟尿苷、去氧氟尿苷、雷替曲塞(ratitrexed)、喃氟啶-尿嘧
 啶、卡培他濱)、胞嘧啶類似物(例如阿糖胞苷(ara C)、胞
 嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)及氟達拉濱)、嘌呤
 類似物(例如巯基嘌呤及硫鳥嘌呤)、維生素D3類似物(例
 如 EB 1089、CB 1093及KH 1060)、異戊二烯化抑制劑
 (isoprenylation inhibitor)(例如洛伐他汀(lovastatin))、多巴
 胺激導性神經毒素(dopaminergic neurotoxin)(例如 1-甲基-
 4-苯基吡啶離子)、細胞週期抑制劑(例如星形孢菌素
 (staurosporine))、放線菌素(例如放線菌素D(actinomycin
 D, dactinomycin))、博萊黴素(例如博萊黴素A2、博萊黴
 素B2、培洛黴素)、蒽環黴素(anthracycline)(例如道諾黴
 素、小紅莓、聚乙二醇化脂質體小紅莓、艾達黴素
 (idarubicin)、表柔比星、吡柔比星、佐柔比星、米托蒽
 醌)、MDR抑制劑(例如維拉帕米(verapamil))、Ca²⁺ ATP酶
 抑制劑(例如毒胡蘿蔔素(thapsigargin))、伊馬替尼
 (imatinib)、沙利竇邁(thalidomide)、來那度胺、酪胺酸激
 酶抑制劑(例如阿西替尼(axitinib, AG013736)、博舒替尼
 (bosutinib, SKI-606)、西地尼布(cediranib, RECENTINTM,
 AZD2171)、達沙替尼(dasatinib, SPRYCEL®, BMS-
 354825)、埃羅替尼(erlotinib, TARCEVA®)、吉非替尼
 (gefitinib, IRESSA®)、伊馬替尼(Gleevec®, CGP57148B、
 STI-571)、拉帕替尼(lapatinib, TYKERB®, TYVERB®)、
 來他替尼(lestaurtinib, CEP-701)、來那替尼(neratinib,

HKI-272)、尼羅替尼(nilotinib, TASIGNA®)、司馬沙尼(semaxanib)(司馬西尼(semaxinib), SU5416)、舒尼替尼(sunitinib, SUTENT®, SU11248)、托西蘭尼(toceranib, PALLADIA®)、凡德他尼(vandetanib, ZACTIMA®, ZD6474)、凡塔藍尼(vatalanib, PTK787, PTK/ZK)、曲妥珠單抗(trastuzumab, HERCEPTIN®)、貝伐單抗(bevacizumab, AVASTIN®)、利妥昔單抗(rituximab, RITUXAN®)、西妥昔單抗(cetuximab, ERBITUX®)、帕尼單抗(panitumumab, VECTIBIX®)、蘭尼單抗(ranibizumab, Lucentis®)、尼羅替尼(TASIGNA®)、索拉非尼(sorafenib, NEXAVAR®)、依維莫司(AFINITOR®)、阿倫單抗(alemtuzumab, CAMPATH®)、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin, MYLOTARG®)、西羅莫司脂化物(temsirolimus, TORISEL®)、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸多韋替尼(dovitinib lactate, TKI258, CHIR-258)、BIBW 2992(TOVOKTM)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120(VARGATEF®)、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、替沃佐尼(tivozanib, AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647及/或XL228)、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米(Velcade))、mTOR抑制劑(例如雷帕黴素(rapamycin)、西羅莫司(CCI-779)、依維莫司(RAD-001)、瑞達莫司(ridaforolimus)、AP23573(Ariad)、AZD8055(AstraZeneca)、BEZ235(Novartis)、BGT226(Novartis)、

XL765(Sanofi Aventis)、PF-4691502(Pfizer)、GDC0980(Genetech)、SF1126(Semafoe)及OSI-027(OSI)、奧利默森(oblimersen)、吉西他濱、洋紅黴素、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、培美曲塞(pemetrexed)、環磷醯胺、達卡巴嗪、甲基苄肼(procarbazine)、潑尼龍(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、喜樹鹼(campathecin)、普卡黴素(plicamycin)、天冬醯胺酶(asparaginase)、胺基喋呤(aminopterin)、甲喋呤(methopterin)、紫菜黴素(porfiromycin)、美法侖、異長春鹼(leurosidine)、環氧長春鹼(leurosine)、苯丁酸氮芥、曲貝替定(trabectedin)、丙卡巴肼、迪斯德莫來(discodermolide)、洋紅黴素、胺基喋呤及六甲基三聚氰胺。

例示性生物治療劑包括(但不限於)干擾素、細胞激素(例如腫瘤壞死因子、干擾素 α 、干擾素 γ)、疫苗、造血生長因子、單株血清療法、免疫刺激劑及/或免疫調節劑(例如IL-1、IL-2、IL-4、IL-6或IL-12)、免疫細胞生長因子(例如GM-CSF)及抗體(例如赫賽汀(Herceptin)(曲妥珠單抗)、T-DM1、安維汀(AVASTIN)(貝伐單抗)、愛比妥昔(ERBITUX)(西妥昔單抗)、維克替比(Vectibix)(帕尼單抗)、美羅華(Rituxan)(利妥昔單抗)、百克沙(Bexxar)(托西莫單抗(tositumomab))。

在一些實施例中，化學治療劑係選自HSP90抑制劑。HSP90抑制劑可為格爾德黴素(geldanamycin)衍生物，例如苯醌或氫醌安沙黴素(ansamycin)HSP90抑制劑(例如IPI-

493及/或IPI-504)。HSP90抑制劑之非限制性實例包括IPI-493、IPI-504、17-AAG(亦稱為坦螺旋黴素(tanespimycin)或CNF-1010)、BIIB-021(CNF-2024)、BIIB-028、AUY-922(亦稱為VER-49009)、SNX-5422、STA-9090、AT-13387、XL-888、MPC-3100、CU-0305、17-DMAG、CNF-1010、麥克菌素(Macbecin)(例如麥克菌素I、麥克菌素II)、CCT-018159、CCT-129397、PU-H71或PF-04928473(SNX-2112)。

在一些實施例中，化學治療劑係選自PI3K抑制劑(例如包括本文所提供之PI3K抑制劑及本文未提供之PI3K抑制劑)。在某一實施例中，PI3K抑制劑為PI3K之 δ 及 γ 同功異型物之抑制劑。在一些實施例中，PI3K抑制劑為PI3K之 α 同功異型物之抑制劑。在其他實施例中，PI3K抑制劑為PI3K之 α 、 β 、 δ 及 γ 同功異型物中之一或多者之抑制劑。可組合使用之例示性PI3K抑制劑描述於例如WO 09/088990、WO 09/088086、WO 2011/008302、WO 2010/036380、WO 2010/006086、WO 09/114870、WO 05/113556；US 2009/0312310及US 2011/0046165中。可與醫藥組合物組合使用之其他PI3K抑制劑包括(但不限於)AMG-319、GSK 2126458、GDC-0980、GDC-0941、Sanofi XL147、XL499、XL756、XL147、PF-46915032、BKM 120、CAL-101(GS-1101)、CAL 263、SF1126、PX-886及雙重PI3K抑制劑(例如Novartis BEZ235)。在一個實施例中，PI3K抑制劑為異喹啉酮。

在一些實施例中，本文提供一種使用如本文所提供之化

合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物組合放射線療法來抑制個體之異常細胞生長或治療個體之過度增生病症的方法。施以放射線療法之技術在此項技術中為已知的，且此等技術可在本文所述之組合療法中使用。在此組合療法中如本文所提供之化合物的投藥可如本文所述來確定。

可經若干方法之一或方法之組合來施以放射線療法，該等方法包括(但不限於)外粒子束療法、內放射線療法、植入放射(implant radiation)、立體定位放射手術、全身放射線療法、放射療法及永久性或暫時性間質近接療法。如本文所用之術語「近接療法」係指由在腫瘤或另一增生組織疾病部位處或在其附近插入體內的空間上受限之放射性物質傳遞之放射線療法。該術語意欲不受限制地包括暴露於放射性同位素(例如 At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32，及 Lu 之放射性同位素)。用作如本文所提供之細胞調節劑的適合放射源包括固體與液體。作為非限制性實例，放射源可為放射性核種，諸如 I-125、I-131、Yb-169、固體源 Ir-192、固體源 I-125，或發射光子、 β 粒子、 γ 反射線或其他治療性射線之其他放射性核種。放射性物質亦可為自放射性核種之任何溶液，例如 I-125 或 I-131 之溶液製成之流體，或可使用含有固體放射性核種(諸如 Au-198、Y-90)之小粒子的適合流體之漿液產生放射性流體。此外，放射性核種可包含於凝

膠或放射性微球體中。

在不受任何理論限制下，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物可促使異常細胞對放射線治療較敏感，以達成殺死該等細胞及/或抑制該等細胞生長之目的。因此，本文提供一種使個體之異常細胞對放射線治療敏感之方法，其包含投與該個體一定量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)，該量有效使得異常細胞對放射線治療敏感。此方法中所用之化合物的量可根據用於確定本文所述之該等化合物之有效量的方式來確定。

如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物可與一定量之一或多種選自抗血管生成劑、信號轉導抑制劑及抗增生劑、糖酵解抑制劑或自噬抑制劑的物質組合使用。

諸如 MMP-2(基質金屬蛋白酶2)抑制劑、MMP-9(基質金屬蛋白酶9)抑制劑及 COX-11(環加氧酶11)抑制劑之抗血管生成劑可與如本文所提供之化合物及本文所述之醫藥組合物聯合使用。抗血管生成劑包括例如雷帕黴素、西羅莫司(CCI-779)、依維莫司(RAD001)、索拉非尼、舒尼替尼及

貝伐單抗。適用 COX-II 抑制劑之實例包括 CELEBREX™ (阿來昔布 (alecoxib))、伐地昔布 (valdecoxib) 及羅非昔布 (rofecoxib)。適用基質金屬蛋白酶抑制劑之實例描述於以下文獻中：WO 96/33172(1996 年 10 月 24 日公開)、WO 96/27583(1996 年 3 月 7 日公開)、歐洲專利申請案第 97304971.1 號(1997 年 7 月 8 日申請)、歐洲專利申請案第 99308617.2 號(1999 年 10 月 29 日申請)、WO 98/07697(1998 年 2 月 26 日公開)、WO 98/03516(1998 年 1 月 29 日公開)、WO 98/34918(1998 年 8 月 13 日公開)、WO 98/34915(1998 年 8 月 13 日公開)、WO 98/33768(1998 年 8 月 6 日公開)、WO 98/30566(1998 年 7 月 16 日公開)、歐洲專利公開案 606,046 (1994 年 7 月 13 日公開)、歐洲專利公開案 931,788(1999 年 7 月 28 日公開)、WO 90/05719(1990 年 5 月 31 日公開)、WO 99/52910(1999 年 10 月 21 日公開)、WO 99/52889(1999 年 10 月 21 日公開)、WO 99/29667(1999 年 6 月 17 日公開)、PCT 國際申請案第 PCT/IB98/01113 號(1998 年 7 月 21 日申請)、歐洲專利申請案第 99302232.1 號(1999 年 3 月 25 日申請)、英國專利申請案第 9912961.1 號(1999 年 6 月 3 日申請)、美國臨時申請案第 60/148,464 號(1999 年 8 月 12 日申請)、美國專利 5,863,949(1999 年 1 月 26 日頒佈)、美國專利 5,861,510(1999 年 1 月 19 日頒佈)及歐洲專利公開案 780,386(1997 年 6 月 25 日公開)，所有該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，MMP-2 及 MMP-9 抑制劑為對抑制 MMP-1 具有極少活性或無活性之抑制劑。其他實施例包括相對於

其他基質金屬蛋白酶(亦即MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12及MMP-13)選擇性地抑制MMP-2及/或AMP-9之抑制劑。MMP抑制劑之一些非限制性實例為AG-3340、RO 32-3555及RS 13-0830。

自噬抑制劑包括(但不限於)氯喹、3-甲基腺嘌呤、羥氯喹(Plaquenil™)、巴佛洛黴素A1(bafilomycin A1)、5-氨基-4-咪唑甲醯胺核苷(AICAR)、岡田井酸(okadaic acid)、抑制2A型或1型蛋白質磷酸酯酶之自噬抑制性藻毒素、cAMP類似物，及升高cAMP含量之藥物，諸如腺苷、LY204002、N6-巰基嘌呤核苷及長春鹼。另外，亦可使用抑制蛋白質表現之反義或siRNA，包括(但不限於)ATG5(其牽涉於自噬中)。

在一些實施例中，本文提供一種治療個體之心血管疾病之方法及/或醫藥組合物，其包含一定量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)，及一定量之一或多種用於治療心血管疾病之治療劑。

用於心血管疾病應用中之例示性藥劑為抗血栓形成劑，例如前列環素(prostacyclin)及水楊酸鹽；溶解血栓劑，例如鏈激酶、尿激酶、組織血纖維蛋白溶酶原活化劑(TPA)及茴醯化血纖維蛋白溶酶原鏈激酶活化劑複合物(APSAC)；抗血小板劑，例如乙醯基-水楊酸(ASA)及氯吡

格雷(clopidogrel)；血管擴張劑，例如硝酸鹽；鈣通道阻斷藥；抗增生劑，例如秋水仙鹼(colchicine)；及烷基化劑；嵌入劑；生長調節因子，諸如介白素；轉化生長因子 β 及血小板源性生長因子同源物；針對生長因子之單株抗體；類固醇與非類固醇消炎劑；及可調節血管緊張性(vessel tone)、功能、動脈硬化症及對介入後血管或器官損傷之癒合反應的其他藥劑。亦可將抗生素包括於組合或包衣中。此外，可使用包衣來實現血管壁內局灶性治療傳遞。藉由在可膨脹聚合物中併入活性劑，該活性劑將在聚合物膨脹時釋放。

如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物可與亦已知作為潤滑劑之液體或固體組織障壁聯合調配或投與。組織障壁之實例包括(但不限於)多醣、多聚糖(polyglycan)、生物膜(seprafilm)、防黏連膜(interceed)及玻尿酸。

可與如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)聯合投與之藥物包括適用於藉由吸入傳遞之任何適合藥物，例如止痛劑，例如可待因(codeine)、二氫嗎啡(dihydromorphine)、麥角胺(ergotamine)、芬太尼(fentanyl)或嗎啡(morphine)；心絞痛製劑，例如地爾硫卓(diltiazem)；抗過敏劑，例如色甘酸

鹽(cromoglycate)、酮替芬(ketotifen)或奈多羅米(nedocromil)；抗感染劑，例如頭孢菌素(cephalosporin)、青黴素(penicillin)、鏈黴素(streptomycin)、磺醯胺(sulphonamide)、四環素(tetracycline)或戊烷脒(pentamidine)；抗組織胺，例如美沙吡林(methapyrilene)；消炎劑，例如倍氯米松(beclomethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)、替潑尼旦(tipredane)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)或氟替卡松(fluticasone)；止咳劑，例如那可汀(noscapine)；支氣管擴張劑，例如麻黃素(ephedrine)、腎上腺素(adrenaline)、非諾特羅(fenoterol)、福莫特羅(formoterol)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、間羥異丙腎上腺素(metaproterenol)、苯腎上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺、吡布特羅(pirbuterol)、茶丙喘寧(reproterol)、羥苯哌啶甲醇(rimiterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutalin)、新異丙腎上腺素(isoetharine)、妥布特羅(tulobuterol)、間羥異丙腎上腺素(orcioprenaline)或(-)-4-胺基-3,5-二氯- α -[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]-胺基]甲基]苯甲醇；利尿劑，例如阿米洛利(amiloride)；抗膽鹼激導性藥劑，例如異丙托銨(ipratropium)、阿托品(atropine)或氧托銨(oxitropium)；激素，例如皮質酮(cortisone)、氫皮質酮(hydrocortisone)或潑尼龍；黃嘌呤，例如茶鹼胺(aminophylline)、膽茶鹼(choline theophyllinate)、離胺酸茶鹼(lysine theophyllinate)或茶鹼(theophylline)；及治療性蛋白質及肽，例如胰島素

或升糖素(glucagon)。熟習此項技術者應明瞭，適當時，該等藥物可以鹽形式(例如鹼金屬鹽或胺鹽形式或酸加成鹽形式)或以酯(例如低碳烷酯)形式使用，以使藥物之活性及/或穩定性最佳化。

適用於組合療法之其他例示性治療劑包括(但不限於)如上文所述之藥劑、放射線療法、激素拮抗劑、激素及其釋放因子、甲狀腺及抗甲狀腺藥物、雌激素及孕激素、雄激素、促腎上腺皮質激素；腎上腺皮質類固醇及其合成類似物；腎上腺皮質激素合成及作用之抑制劑，胰島素，口服降血糖劑，及胰臟內分泌藥理學藥劑，影響鈣化及骨骼轉換之藥劑：鈣、磷酸鹽、副甲狀腺激素、維生素D、降鈣素(calcitonin)、維生素(諸如水溶性維生素、複合維生素B、抗壞血酸、脂溶性維生素、維生素A、K及E)、生長因子、細胞激素、趨化激素、葯毒鹼受體促效劑及拮抗劑；抗膽鹼酯酶劑；作用於神經肌肉接合點及/或自主神經節之藥劑；兒茶酚胺(catecholamine)、擬交感神經藥及腎上腺素激導性受體促效劑或拮抗劑；及5-羥色胺(5-hydroxytryptamine)(5-HT，血清素)受體促效劑及拮抗劑。

治療劑亦可包括用於疼痛及發炎之藥劑，諸如組織胺及組織胺拮抗劑、緩激肽及緩激肽拮抗劑、5-羥色胺(血清素)、由膜磷脂選擇性水解之產物生物轉化而產生之脂質物質、類廿烷酸(eicosanoid)、前列腺素(prostaglandin)、血栓素(thromboxane)、白三烯、阿司匹靈、非類固醇消炎劑、止痛退熱劑、抑制前列腺素及血栓素合成之藥劑、誘

導性環加氧酶之選擇性抑制劑、誘導性環加氧酶-2之選擇性抑制劑、自泌素 (autacoid)、旁分泌激素 (paracrine hormone)、生長抑素 (somatostatin)、胃泌素 (gastrin)、介導體液及細胞免疫反應中所涉及之相互作用的細胞激素、源自脂質之自泌素、類廿烷酸、 β -腎上腺素激導性促效劑、異丙托銨、糖皮質激素、甲基黃嘌呤、鈉通道阻斷劑、類鴉片受體促效劑、鈣通道阻斷劑、膜穩定劑及白三烯抑制劑。

本文所涵蓋之其他治療劑包括利尿劑、升壓素 (vasopressin)、影響水之腎保護的藥劑、凝乳酶 (rennin)、血管緊張素 (angiotensin)、適用於治療心肌缺血之藥劑、抗高血壓劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、 β -腎上腺素激導性受體拮抗劑、用於治療高膽固醇血症之藥劑，及用於治療血脂異常之藥劑。

本文所涵蓋之其他治療劑包括用於控制胃酸度之藥物、用於治療消化性潰瘍之藥劑、用於治療胃食道逆流病之藥劑、促動力藥劑、止吐劑、用於大腸急躁症候群之藥劑、用於腹瀉之藥劑、用於便秘之藥劑、用於發炎性腸病之藥劑、用於膽道疾病之藥劑、用於胰臟疾病之藥劑。治療劑包括(但不限於)用於治療原蟲感染之藥劑，用於治療瘧疾、阿米巴病 (Amebiasis)、賈第鞭毛蟲病 (Giardiasis)、滴蟲病 (Trichomoniasis)、錐蟲病 (Trypanosomiasis) 及/或利什曼體病 (Leishmaniasis) 之藥物，及/或用於蠕蟲病之化學療法中之藥物。其他治療劑包括(但不限於)抗微生物劑；磺

醯胺；甲氧苄啶-磺胺甲基異噁唑喹諾酮(trimethoprim-sulfamethoxazole quinolone)；及用於泌尿道感染之藥劑；青黴素；頭孢菌素；及其他 β -內醯胺抗生素；含有胺基醣苷之藥劑；蛋白質合成抑制劑；用於結核病、鳥分枝桿菌複合疾病及麻瘋病之化學療法中之藥物；抗真菌劑；抗病毒劑，包括非反轉錄病毒劑及抗反轉錄病毒劑。

可與本發明化合物組合之治療性抗體的實例包括(但不限於)抗受體酪胺酸激酶抗體(西妥昔單抗、帕尼單抗、曲妥珠單抗)；抗CD20抗體(利妥昔單抗、托西莫單抗)；及其他抗體，諸如阿侖單抗、貝伐單抗及吉妥珠單抗(gemtuzumab)。

此外，本文中之方法涵蓋用於免疫調節之治療劑，諸如免疫調節劑、免疫抑制劑、耐受原(tolerogen)及免疫刺激劑。另外，作用於血液及血液形成器官之治療劑包括造血劑、生長因子、礦物質及維生素、抗凝血劑、溶解血栓劑及抗血小板藥物。

對於治療腎癌，吾人可將如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、前藥及經同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物與索拉非尼及/或安維汀組合。對於治療子宮內膜病症，吾人可將如本文所提供之化合物與小紅莓、紫杉德(taxotere)(紫杉醇)及/或順鉑(卡鉑)組合。對於治療卵巢癌，吾人可將如本文所提供之化合物與順鉑(卡鉑)、紫杉德、小紅莓、拓朴替康及/或他莫西芬

組合。對於治療乳癌，吾人可將如本文所提供之化合物與紫杉德(紫杉醇)、吉西他濱(卡培他濱)、他莫西芬、來曲唑(letrozole)、特羅凱(tarceva)、拉帕替尼、PD0325901、安維汀、赫賽汀、OSI-9064及/或OSI-930組合。對於治療肺癌，吾人可將如本文所提供之化合物與紫杉德(紫杉醇)、吉西他濱、順鉑、培美曲塞、特羅凱、PD0325901及/或安維汀組合。

在一些實施例中，所治療、預防及/或處理之病症為血液科癌症，例如淋巴瘤(例如T細胞淋巴瘤；NHL)、骨髓瘤(例如多發性骨髓瘤)及白血病(例如CLL)，且本文所提供之化合物與以下組合使用：HDAC抑制劑，諸如伏林司他及羅米地辛；mTOR抑制劑，諸如依維莫司；抗葉酸劑，諸如普拉曲沙；氮芥，諸如苯達莫司汀；吉西他濱，視情況進一步與以下組合：奧沙利鉑；利妥昔單抗-環磷醯胺組合；PI3K抑制劑，諸如GS-1101、XL 499、GDC-0941及AMG-319；或BTK抑制劑，諸如伊伯拉鐵尼伯及AVL-292。

在治療、預防及/或處理炎症(例如關節炎、哮喘)之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如：PI3K抑制劑，諸如GS-1101、XL 499、GDC-0941及AMG-319；BTK抑制劑，諸如伊伯拉鐵尼伯及AVL-292；JAK抑制劑，諸如托法替尼、福他替尼及GLPG0636。

在治療、預防及/或處理哮喘之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如： β 2-促效劑，諸如(但

不限於)沙丁胺醇(albuterol, Proventil®或Ventolin®)、沙美特羅(Serevent®)、福莫特羅(Foradil®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、吡布特羅(MaxAir®)及硫酸特布他林(terbutaline sulfate); 皮質類固醇, 諸如(但不限於)布地奈德(例如Pulmicort®)、氟尼縮松(例如AeroBid Oral Aerosol Inhaler®或Nasalide Nasal Aerosol®)、氟替卡松(例如Flonase®或Flovent®)及曲安西龍(triamcinolone)(例如Azmacort®); 肥大細胞穩定劑, 諸如色甘酸鈉(cromolyn sodium)(例如Intal®或Nasalcrom®)及奈多羅米(例如Tilade®); 黃嘌呤衍生物, 諸如(但不限於)茶鹼(例如Aminophyllin®、Theo-24®或Theolair®); 白三烯受體拮抗劑, 諸如(但不限於)紮魯司特(zafirlukast)(Accolate®)、孟魯司特(montelukast)(Singulair®)及齊留通(zileuton)(Zyflo®); 及腎上腺素激導性促效劑, 諸如(但不限於)腎上腺素(Adrenalin®、Bronitin®、EpiPen®或Primatene Mist®)。

在治療、預防及/或處理關節炎之某些實施例中, 本文所提供之化合物可與以下組合, 例如: TNF拮抗劑(例如TNF抗體或片段、可溶性TNF受體或片段、其融合蛋白, 或小分子TNF拮抗劑); 抗風濕劑(例如甲胺喋呤、金諾芬(auranofin)、硫代葡萄糖金(aurothioglucose)、硫唑喋呤、依那西普(etanercept)、硫代蘋果酸金鈉、硫酸羥氯喹(hydroxychloroquine sulfate)、來氟米特(leflunomide)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)); 肌肉鬆弛劑; 麻藥; 非類固醇消炎藥(NSAID); 止痛劑; 麻醉劑; 鎮靜劑; 局部麻醉劑;

神經肌肉阻斷劑；抗微生物劑(例如胺基醣苷、抗真菌劑、抗寄生蟲劑、抗病毒劑、碳青黴烯(carbapenem)、頭孢菌素、氟喹諾酮(fluoroquinolone)、巨環內酯(macrolide)、青黴素、磺醯胺、四環素、另一抗微生物劑)；抗牛皮癬劑；皮質類固醇；同化類固醇；細胞激素或細胞激素拮抗劑。

在治療、預防及/或處理牛皮癬之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如：布地奈德、表皮生長因子、皮質類固醇、環孢素(cyclosporine)、柳氮磺吡啶、胺基水楊酸鹽、6-巰基嘌呤、硫唑嘌呤、甲硝噻唑(metronidazole)、脂氧合酶抑制劑、美沙拉明(mesalamine)、奧沙拉嗪(olsalazine)、巴柳氮(balsalazide)、抗氧化劑、血栓素抑制劑、IL-1受體拮抗劑、抗IL-1 β 單株抗體、抗IL-6單株抗體、生長因子、彈性蛋白酶抑制劑、吡啶基-咪唑化合物，TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF之抗體或促效劑，CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90或其配位體之抗體，甲胺喋呤、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、來氟米特、NSAID、布洛芬、皮質類固醇、潑尼龍、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓形成劑、補體抑制劑、腎上腺素激導性藥劑、IRAK、NIK、IKK、p38、MAP激酶抑制劑、IL-1 β 轉化酶抑制劑、TNF α 轉化酶抑制劑、T細胞信號傳導抑制劑、金

屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體、可溶性 p55 TNF 受體、可溶性 p75 TNF 受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、消炎性細胞激素、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13 及 TGF β 。

在治療、預防及/或處理骨髓纖維化或纖維變性病狀之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如 Jak2 抑制劑(包括(但不限於)INCB018424、XL019、TG101348 或 TG101209)；免疫調節劑，例如 IMID®(包括(但不限於)沙利竇邁、來那度胺或吡啶甲醯胺(panolinomide))、羥脲、雄激素、紅血球生成刺激劑、潑尼松、達那唑(danazol)、HDAC 抑制劑，或其他藥劑或治療模態(例如幹細胞移植或放射線)。

在治療、預防及/或處理心臟纖維化或纖維變性病狀之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如依普利酮(eplerenone)、呋喃苯胺酸(furosemide)、碧蘿芷(pycnogenol)、螺內酯(spironolactone)、TcNC100692、托拉塞米(torasemide)(例如延長釋放形式之托拉塞米)或其組合。

在治療、預防及/或處理腎纖維化或纖維變性病狀之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如環孢素、環孢素 A、達利珠單抗(daclizumab)、依維莫司、釓磷維塞三鈉(gadofoveset trisodium, ABLAVAR®)、甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®)、甲磺酸伊馬替尼、甲胺喋呤、微

酚酸嗎啉乙酯、潑尼松、西羅莫司(sirrolimus)、螺內酯、STX-100、他莫西芬、TheraCLECTM或其組合。

在治療、預防及/或處理皮膚纖維化或纖維變性病狀之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如波生坦(Bosentan, Tracleer)、p144、己酮可可鹼(pentoxifylline)、哌非尼酮(pirfenidone)、普伐他汀(pravastatin)、STI571、維生素E或其組合。

在治療、預防及/或處理胃腸系統纖維化或纖維變性病狀之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如ALTU-135、布塞脂酶 α (bucelipase alfa, INN)、DCI1020、EUR-1008(ZENPEPTM)、布洛芬、Lym-X-Sorb粉末、胰酶MT、胰脂肪酶(例如延遲釋放胰脂肪酶)、十五烷酸(pentadecanoic acid, PA)、瑞格列奈(repaglinide)、TheraCLECTM、甘油三十七烷酸酯(triheptadecanoin, THA)、ULTRASE MT20、熊去氧膽酸(ursodiol)或其組合。

在治療、預防及/或處理肺纖維化或纖維變性病狀之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如18-FDG、AB0024、ACT-064992(馬西替坦(macitentan))、氣霧劑干擾素- γ 、霧化人類血漿源性 α -1抗胰蛋白酶、 α 1-蛋白酶抑制劑、安貝生坦(ambrisentan)、阿米卡星(amikacin)、阿米洛利、阿米替林(amitriptyline)、抗假單胞菌屬IgY漱口劑、ARIKACE™、AUREXIS®(替非珠單抗(tefibazumab))、AZAPRED、硫唑嘌呤、阿奇黴素(azithromycin)、阿奇黴素、AZLI、胺曲南離胺酸

(aztreonam lysine)、BIBF1120、Bio-25 益生乳酸菌(Bio-25 probiotic)、波生坦、Bramitob®、卡爾法坦氣霧劑(calfactant aerosol)、卡托普利(captopril)、CC-930、頭孢他啶(ceftazidime)、頭孢他啶、膽鈣化醇(cholecalciferol, 維生素 D3)、環丙沙星(ciprofloxacin, CIPRO®, BAYQ3939)、CNTO 888、黏菌素CF(colistin CF)、聯合血漿交換(combined Plasma Exchange, PEX)、利妥昔單抗及皮質類固醇、環磷醯胺、達普松(dapsone)、達沙替尼(dasatinib)、地紐福索四鈉(denufosol tetrasodium, INS37217)、鏈道酶 α (dornase alfa, PULMOZYME®)、EPI-hNE4、紅黴素(erythromycin)、依那西普、FG-3019、氟替卡松、FTI、GC1008、GS-9411、高張性生理食鹽水、布洛芬、伊洛前列環素吸入劑(iloprost inhalation)、甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®)、吸入型碳酸氫鈉、吸入型丙酮酸鈉、干擾素 γ -1b、干擾素- α 口含錠、等張生理食鹽水、IW001、KB001、氯沙坦(losartan)、蘆西納坦(lucinactant)、甘露糖醇、美羅培南(meropenem)、美羅培南輸注液、美格魯特(miglustat)、二甲胺四環素(minocycline)、Moli1901、MP-376(吸入用左氧氟沙星溶液(levofloxacin solution for inhalation))、胞外黏液多醣綠膿桿菌免疫球蛋白IV(mucoid exopolysaccharide *P. aeruginosa* immune globulin IV)、黴酚酸嗎啉乙酯、n-乙醯半胱氨酸、N-乙醯半胱氨酸(NAC)、6% NaCl、吸入用氧化氮、托普黴素(obramycin)、奧曲肽(octreotide)、oligoG CF-5/20、奧馬佐單抗、吡格列酮

(pioglitazone)、哌拉西林-他唑巴坦(piperacillin-tazobactam)、哌非尼酮、泊馬度胺(pomalidomide, CC-4047)、潑尼松、普伐他汀、PRM-151、QAX576、rhDNase、SB656933、SB-656933-AAA、西地那非(sildenafil)、他莫西芬、鎔[Tc-99m]硫膠體及銦[In-111] DTPA、四硫鉬酸鹽(tetrathiomolybdate)、沙利竇邁、替卡西林克拉維酸鹽(ticarcillin-clavulanate)、噻托溴銨(tiotropium bromide)、噻托銨(tiotropium) RESPIMAT®吸入劑、托普黴素(tobramycin, GERNEBCIN®)、曲前列素(treprostinil)、尿苷、顯更昔洛韋(valganciclovir, VALCYTE®)、伐地那非(vardenafil)、維生素D3、木糖醇、齊留通或其組合。

在治療、預防及/或處理肝纖維化或纖維變性病狀之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如阿德福韋酯(adeфовir dipivoxil)、坎地沙坦(candesartan)、秋水仙鹼、聯合ATG、黴酚酸嗎啉乙酯及他克莫司(tacrolimus)、聯合環孢素維乳液及他克莫司、彈性測定術(elastometry)、依維莫司、FG-3019、扶正化癥(Fuzheng Huayu)、GI262570、甘草甜素(glycyrrhizin)(甘草酸銨(monoammonium glycyrrhizinate)、甘胺酸、L-半胱胺酸單鹽酸鹽)、干擾素 γ -1b、厄貝沙坦(irbesartan)、氯沙坦、奧替普拉(oltipraz)、ORAL IMPACT®、聚乙二醇干擾素 α -2a、聯合聚乙二醇干擾素 α -2a及病毒唑、聚乙二醇干擾素 α -2b(SCH 54031)、聯合聚乙二醇干擾素 α -2b及病毒唑、吡喹酮(praziquantel)、哌唑嗪(prazosin)、雷特格韋

(raltegravir)、病毒唑(REBETOL®, SCH 18908)、利托那韋(ritonavir)加強型蛋白酶抑制劑、己酮可可鹼、他克莫司、牛磺熊去氧膽酸(tauroursodeoxycholic acid)、生育酚、熊去氧膽酸、華法林(warfarin)或其組合。

在治療、預防及/或處理囊腫性纖維化之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如552-02、5-甲基四氫葉酸鹽及維生素B12、Ad5-CB-CFTR、腺相關病毒-CFTR載體、沙丁胺醇、阿侖膦酸鹽(alendronate)、 α 生育酚與抗環血酸、鹽酸阿米洛利(amiloride HCl)、aquADEK™、阿他盧侖(ataluren, PTC124)、AZD1236、AZD9668、阿奇黴素、貝伐單抗、畢新(biaxin)(克拉黴素(clarithromycin))、BIIL 283 BS(阿美魯特(amelubent))、炎妥安(bupropfen)、碳酸鈣、頭孢他啶、膽鈣化醇、膽鹼補充劑、CPX、囊腫性纖維化跨膜轉導調控劑、富含DHA之補充劑、毛地黃毒苷(digitoxin)、二十二碳六烯酸(DHA)、強力黴素(doxycycline)、ECGC、重組人類IGF-1、還原型甾甾甘肽鈉鹽、麥角鈣化醇(ergocalciferol)(維生素D2)、氟米龍(fluorometholone)、釷布醇(gadobutrol, GADOVIST®, BAY86-4875)、慶大黴素(gentamicin)、胃內激素(ghrelin)、甘精胰島素(glargine)、甾甾胺酸、生長激素、GS-9411、H5.001CBCFTR、人類重組生長激素、羥氯喹、高壓氧、高張性生理食鹽水、IH636葡萄籽原花青素提取物(proanthocyanidin extract)、胰島素、干擾素 γ -1b、IoGen(分子碘)、洛沙坦鉀(losartan potassium)、等張

生理食鹽水、伊曲康唑 (itraconazole)、硝酸鎂 IV (GANITE®) 輸注液、乙酸酮咯酸 (ketorolac acetate)、蘭索拉唑 (lansoprazole)、L-精胺酸、利奈唑胺 (linezolid)、魯比前列酮 (lubiprostone)、美羅培南、美格魯特、MP-376 (吸入用左氧氟沙星溶液)、生理食鹽水 IV、紐崔平 AQ (Nutropin AQ)、 ω -3 三酸甘油酯、pGM169/GL67A、pGT-1 基因脂質複合物、吡格列酮、PTC124、QAU145、沙美特羅、SB656933、SB656933、辛伐他汀 (simvastatin)、西他列汀 (sitagliptin)、4-苯基丁酸鈉、標準化薑黃根提取物、tgAAVCF、TNF 阻斷劑、TOBI、托普黴素、生育三醇 (tocotrienol)、非結合大豆異黃酮 100 (unconjugated Isoflavones 100)、維生素：酒石酸氫膽鹼 (2-羥乙基) 三甲銨鹽 1:1、VX-770、VX-809、乙酸鋅或其組合。

在一些實施例中，本文所提供之化合物與抑制 IgE 產生或活性之藥劑組合投與。在一些實施例中，PI3K 抑制劑 (例如 PI3K δ 抑制劑) 與 mTOR 抑制劑組合投與。抑制 IgE 產生之藥劑在此項技術中為已知的，且其包括 (但不限於) 以下一或多者：TEI-9874、2-(4-(6-環己氧基-2-萘氧基) 苯基乙醯胺) 苯甲酸、雷帕黴素、雷帕黴素類似物 (亦即 rapalog)、TORC1 抑制劑、TORC2 抑制劑，及抑制 mTORC1 及 mTORC2 之任何其他化合物。抑制 IgE 活性之藥劑包括例如抗 IgE 抗體，諸如奧馬佐單抗及 TNX-901。

在治療、預防及/或處理硬皮病之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如：免疫抑制劑 (例如

甲胺喋呤、硫唑嘌呤(Imuran®)、環孢素、黴酚酸嗎啉乙酯(Cellcept®)及環磷醯胺(Cytosan®)；T細胞導向療法(例如鹵夫酮(halofuginone)、巴利昔單抗(basiliximab)、阿倫單抗、阿巴西普(abatacept)、雷帕黴素)；B細胞導向療法(例如利妥昔單抗)；自體性造血幹細胞移植；趨化激素配位體受體拮抗劑(例如靶向CXCL12/CSCR4軸之藥劑(例如AMD3100))；DNA甲基化抑制劑(例如5-氮雜胞苷)；組蛋白去乙醯酶抑制劑(例如曲古菌素A(trichostatin A))；他汀類(statin)(例如阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀、普伐他汀)；內皮素受體拮抗劑(例如Bosentan®)；V型磷酸二酯酶抑制劑(例如Sildenafil®)；前列環素類似物(例如曲泊替尼(trepostinil))；細胞激素合成及/或信號傳導抑制劑(例如甲磺酸伊馬替尼、羅格列酮(Rosiglitazone)、雷帕黴素、抗轉化生長因子 $\beta 1$ (抗TGF $\beta 1$)抗體、黴酚酸嗎啉乙酯、抗IL-6抗體(例如托珠單抗(tocilizumab)))；皮質類固醇；非類固醇消炎藥；光療法；及血壓藥物(例如ACE抑制劑)。

在治療、預防及/或處理發炎性肌病之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如：局部乳膏或軟膏(例如局部皮質類固醇、他克莫司、吡美莫司(pimecrolimus))；環孢素(例如局部環孢素)；抗干擾素療法，例如AGS-009、羅利珠單抗(Rontalizumab, rhuMAb IFN α)、維生素D3、西法木單抗(Sifalimumab, MEDI-545)、AMG 811、IFN α Kinoid或CEP33457。在一些實施

例中，其他療法為IFN- α 療法，例如AGS-009、羅利珠單抗、維生素D3、西法木單抗(MEDI-545)或IFN α Kinoid；皮質類固醇，諸如潑尼松(例如口服潑尼松)；免疫抑制療法，諸如甲胺喋呤(Trexall®、Methotrexate®、Rheumatrex®)、硫唑嘌呤(Azasan®、Imuran®)、靜脈內免疫球蛋白、他克莫司(Prograf®)、吡美莫司、環磷醯胺(Cytosan®)及環孢素(Gengraf®、Neoral®、Sandimmune®)；抗瘧疾劑，諸如羥氯喹(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)；全身照射；利妥昔單抗(Rituxan®)；TNF抑制劑(例如依那西普(Enbrel®)、英利昔單抗(infliximab, Remicade®))；AGS-009；羅利珠單抗(rhuMAb IFN α)；維生素D3；西法木單抗(MEDI-545)；AMG 811；IFN α Kinoid；CEP33457；抑制IgE產生之藥劑，諸如TEI-9874、2-(4-(6-環己氧基-2-萘氧基)苯基乙醯胺)苯甲酸、雷帕黴素、雷帕黴素類似物(亦即rapalog)、TORC1抑制劑、TORC2抑制劑，及抑制mTORC1及mTORC2之任何其他化合物；抑制IgE活性之藥劑，諸如抗IgE抗體(例如奧馬佐單抗及TNX-90)；及其他療法，諸如物理療法、運動、休息、言語療法、避免日曬、熱療法及手術。

在治療、預防及/或處理肌炎(例如皮膚炎)之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如：皮質類固醇；皮質類固醇助減劑，諸如(但不限於)硫唑嘌呤及甲胺喋呤；靜脈內免疫球蛋白；免疫抑制劑，諸如(但不限於)他克莫司、環磷醯胺及環孢素；利妥昔單抗；TNF α 抑制劑，諸如(但不限於)依那西普及英利昔單抗；生長激素；

生長激素促泌素，諸如(但不限於)MK-0677、L-162752、L-163022、NN703依帕瑞林(NN703 ipamorelin)、海沙瑞林(hexarelin)、GPA-748(KP102，GHRP-2)及LY444711(Eli Lilly)；其他生長激素釋放刺激劑，諸如(但不限於)Geref、GHRH(1-44)、生長釋素(Somatorelin，GRF 1-44)、ThGRF增若托平(ThGRF genotropin)、L-DOPA、升糖素及升壓素(vasopressin)；及胰島素樣生長因子。

在治療、預防及/或處理休格連氏症候群之某些實施例中，本文所提供之化合物可與以下組合，例如：毛果芸香鹼(pilocarpine)；西維美林(cevimeline)；非類固醇消炎藥；關節炎藥物；抗真菌劑；環孢素；羥氯喹；潑尼松；硫唑嘌呤；及環磷醯胺。

可與本發明化合物組合之其他治療劑可見於Goodman及Gilman, 「*The Pharmacological Basis of Therapeutics*」, 第10版, Hardman, Limbird及Gilman編或Physician's Desk Reference中，該兩個文獻均以全文引用的方式併入本文中。

視所治療之病狀而定，本文所述之化合物可與本文所提供之藥劑或其他適合藥劑組合使用。因此，在一些實施例中，如本文所提供之化合物將與如上文所述之其他藥劑共同投與。當於組合療法中使用時，本文所述之化合物可與第二藥劑同時或各別投與。此組合投藥可包括以相同劑型同時投與兩種藥劑、以各別劑型同時投與，及各別投與。亦即，本文所述之化合物及上文所述之任何藥劑可於相同劑型中調配在一起且同時投與。或者，如本文所提供之化

合物及上文所述之任何藥劑可同時投與，其中該兩種藥劑存在於各別調配物中。在另一替代方案中，如本文所提供之化合物可緊接著上文所述之任何藥劑之後投與，反之亦然。在各別投藥方案中，如本文所提供之化合物及上文所述之任何藥劑可間隔數分鐘、或間隔數小時、或間隔數天投與。

如本文所提供之化合物的投藥可由能夠將化合物傳遞至作用部位之任何方法來實現。有效量之如本文所提供之化合物可以單次或多次劑量由具有類似效用之藥劑的任何所接受之投藥模式投與，該等投藥模式包括經直腸、經頰、鼻內及經皮途徑、藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經腸、肌肉內、皮下、經口、局部、以吸入劑形式，或經由經浸漬或塗佈之裝置(諸如血管內支架)或動脈插入型圓柱狀聚合物。

當於包含一或多種藥劑之醫藥組合物中投與如本文所提供之化合物，且藥劑之半衰期相比如本文所提供之化合物的半衰期較短時，可相應地調整該藥劑及如本文所提供之化合物的單位劑型。

下文所提供之實例及製備進一步說明及例示如本文所揭示之化合物及製備該等化合物之方法。應瞭解，本發明之範疇不以任何方式受以下實例及製備之範疇所限制。在以下實例中，除非另有註釋，否則具有單一對掌性中心之分子以外消旋混合物形式存在。除非另有註釋，否則具有兩個或兩個以上對掌性中心之分子以非對映異構體之外消旋

混合物形式存在。單一對映異構體/非對映異構體可由熟習此項技術者已知之方法獲得。

實例

化學實例

本文所述之化學實體可根據本文中之一或多個說明性流程及/或此項技術中熟知之技術來合成。

除非有相反規定，否則本文所述之反應在大氣壓下，一般在 -10°C 至 200°C 之溫度範圍內進行。此外，除非另有規定，否則反應時間及條件意欲為近似值，例如在約大氣壓下，於約 -10°C 至約 110°C 之溫度範圍內，經例如約1小時至約24小時之時段進行；在一些實施例中操作隔夜之反應可平均持續約16小時之時段。

術語「溶劑」、「有機溶劑」或「惰性溶劑」各自意謂在與其相結合描述之反應的條件下呈惰性之溶劑，包括例如苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃(「THF」)、二甲基甲醯胺(「DMF」)、氯仿、二氯甲烷(methylene chloride/dichloromethane)、乙醚、甲醇、N-甲基吡咯啉酮(「NMP」)、吡啶及其類似物。除非有相反規定，否則本文所述反應中所用之溶劑為惰性有機溶劑。除非有相反規定，否則對於每公克限量試劑，1 cc(或mL)溶劑構成體積當量。

必要時，本文所述之化學實體及中間物的分離及純化可由任何適合之分離或純化程序來實現，諸如過濾、萃取、結晶、管柱層析、薄層層析或厚層層析，或此等程序之組合。適合分離及離析程序之特定說明係藉由參考下文實例

而提供。然而，亦可使用其他等效分離或離析程序。

必要時，非限制性例示性化合物之(R)-異構體及(S)-異構體(若存在)可由熟習此項技術者已知之方法解析，例如形成非對映異構性鹽或複合物，其可例如藉由結晶而分離；形成非對映異構性衍生物，其可例如藉由結晶、氣液層析或液相層析而分離；使一種對映異構體選擇性地與對映異構體特異性試劑反應(例如酶促氧化或還原)，繼而分離經修飾及未經修飾之對映異構體；或在對掌性環境中，例如在對掌性支撐體(諸如具有結合之對掌性配位體之二氧化矽)上或在對掌性溶劑存在下進行氣液層析或液相層析。或者，特定對映異構體可藉由使用光學活性試劑、受質、催化劑或溶劑進行不對稱合成，或藉由不對稱轉化使一種對映異構體轉變成另一對映異構體來合成。

本文所述之化合物可視情況與醫藥學上可接受之酸接觸，以形成相應酸加成鹽。又，本文所述之化合物可視情況與醫藥學上可接受之鹼接觸，以形成相應鹼加成鹽。

在一些實施例中，所揭示之化合物一般可由一般所熟知之合成方法之適當組合來合成。基於本發明，適用於合成此等化學實體之技術為熟習相關技術者顯而易知且易於獲得。許多視情況經取代之起始化合物及其他反應物可購得，例如購自Aldrich Chemical Company(Milwaukee, WI)，或可易於由熟習此項技術者使用常用合成方法來製備。

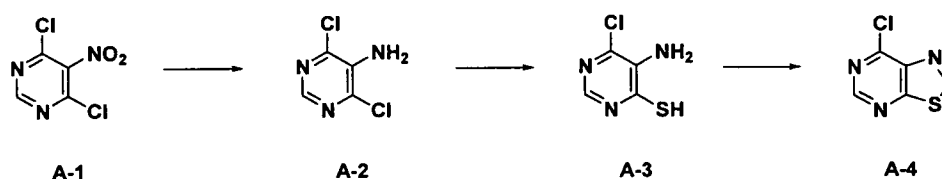
提供以下論述來說明可用於製備所揭示化合物之多種方法中之某些方法，且其不欲限制可用於製備本文所提供之

化合物的反應或反應順序之範疇。

一般合成方法

現對化合物作一般性描述時，藉由參考以下實例將更容易理解，該等實例僅出於說明某些態樣及實施例的目的而包括在內，且其不欲限制本發明。

(i) 合成氯嘧啶之一般方法：



方法 A：

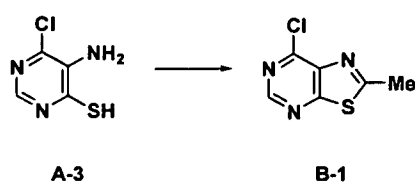
製備 7-氯嘧啶并[5,4-d]嘧啶之一般條件：

在回流下，將 4,6-二氯-5-硝基嘧啶 (A-1) (20.0 g, 104 mmol) 及二水合氯化亞錫 (117.7 g, 520 mmol) 於 EtOH (300 mL) 中之混合物攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著在真空中濃縮。將殘餘物傾倒至冰水 (300 mL) 中，且用飽和 NaHCO_3 水溶液中和以將 pH 值調整至 5-6。在室溫下攪拌所得混合物 30 分鐘，接著用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到產物 4,6-二氯嘧啶-5-胺 (A-2)。

在回流下，將 4,6-二氯嘧啶-5-胺 (A-2) (16.0 g, 98.2 mmol) 及氫硫化鈉 (7.15 g, 128 mmol) 於 MeOH (320 mL) 中之混合物攪拌 3 小時。基於 TLC 分析，反應完成。使反應混合物冷卻至室溫，接著在真空中濃縮。將殘餘物傾倒至 NaOH 水溶液 (1 M, 200 mL) 中，接著用乙酸中和以將 pH 值

調整至 5-6。在室溫下攪拌所得混合物 30 分鐘。藉由過濾收集固體，用水 (2×50 mL) 沖洗且在真空中乾燥，得到產物 5-胺基-6-氯嘧啶-4-硫醇 (A-3)。

將 5-胺基-6-氯嘧啶-4-硫醇 (A-3) (14.0 g, 86.9 mmol) 溶解於三乙氧基甲烷 (180 mL) 中，且在回流下攪拌所得混合物 3 小時。使混合物冷卻至室溫，接著在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析 (5-10% 乙酸乙酯-石油醚) 純化殘餘物，得到產物 7-氯噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 (A-4)。

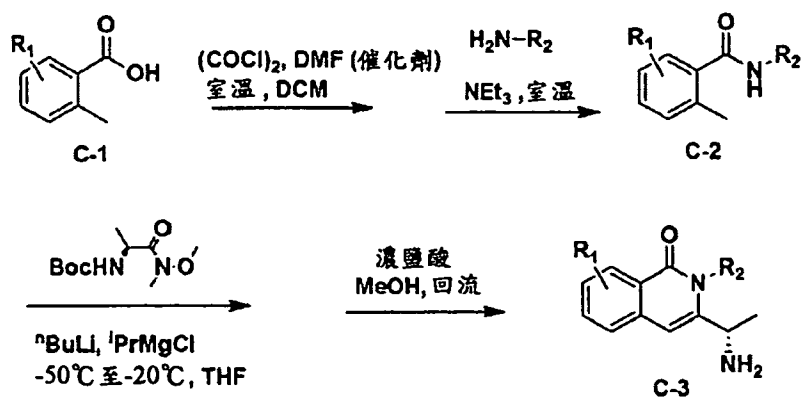


方法 B：

製備 7-氯-2-甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶之一般條件：

在回流下，將 5-胺基-6-氯嘧啶-4-硫醇 (A-3) (5.0 mmol, 1.0 當量) 於原乙酸三乙酯 (60.0 mmol, 12.0 當量) 中之混合物攪拌 3-4 小時。使混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析純化殘餘物，得到產物 (B-1)。

(ii) 合成胺核心之一般方法：



方法 C：

製備(S)-3-(1-胺基乙基)-異喹啉-1(2H)-酮之一般條件：

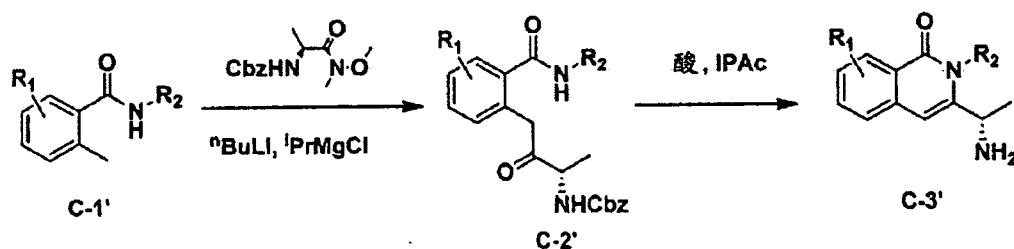
在室溫下，經5分鐘，向所提供之鄰甲基苯甲酸(C-1)(1.5 mol，1當量)及DMF(2 mL)於DCM(1275 mL)中之經攪拌混合物中添加乙二醯氯(1.65 mol，1.1當量)，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。接著在真空中濃縮混合物。將殘餘物溶解於DCM(150 mL)中，且所得溶液(溶液A)直接用於下一步驟中。

向苯胺(1.58 mol，1.05當量)及三乙胺(3.15 mol，2.1當量)於DCM(1350 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加上述溶液A(150 mL)，同時由冰-水浴維持反應溫度介於25°C至40°C之間。在室溫下攪拌所得混合物2小時，接著添加水(1000 mL)。分離有機層，用水(2×1000 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。使殘餘物懸浮於正庚烷(1000 mL)中，且在室溫下攪拌30分鐘。藉由過濾收集沈澱物，用庚烷(500 mL)沖洗，且在真空中進一步乾燥，得到醯胺(C-2)。

在-30°C下於氬氣氛圍下，經30分鐘，向醯胺(C-2)(173 mmol，1當量)於無水THF(250 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加正丁基鋰於己烷中之溶液(432 mol，2.5當量)，同時保持內部溫度介於-30°C與-10°C之間。接著在-30°C下攪拌所得混合物30分鐘。

在-30°C下於氬氣氛圍下，經30分鐘，向(S)-1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧基丙-2-基胺基甲酸第三丁酯(260 mmol，1.5當量)於無水THF(250 mL)中之經攪拌混合物中

逐滴添加氯化異丙基鎂於THF中之溶液(286 mmol, 1.65當量), 同時保持內部溫度介於-30°C與-10°C之間。在-30°C下攪拌所得混合物30分鐘。接著將此溶液緩慢添加至上述反應混合物中, 同時保持內部溫度介於-30°C與-10°C之間。在-15°C下攪拌所得混合物1小時。用水(50 mL)淬滅反應混合物, 接著在-10°C至0°C下用濃鹽酸酸化以將pH值調整至1-3。使混合物升溫至室溫且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於MeOH(480 mL)中, 接著在室溫下快速添加濃鹽酸(240 mL)。在回流下攪拌所得混合物1小時。在真空中濃縮反應混合物以縮減體積至約450 mL。用庚烷與乙酸乙酯之2:1混合物(2×500 mL)萃取殘餘物。用濃氫氧化銨鹼化水層以將pH值調整至9-10, 同時保持內部溫度介於-10°C與0°C之間。接著用DCM(3×300 mL)萃取混合物, 用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液, 且在室溫下將殘餘物溶解於MeOH(1200 mL)中。在室溫下, 向此溶液中整份添加D-(-)-酒石酸(21 g, 140 mmol, 0.8當量)。在室溫下攪拌30分鐘後, 形成沈澱物, 且在室溫下使混合物漿化10小時。藉由過濾收集固體, 且用MeOH(3×50 mL)沖洗。使所收集之固體懸浮於水(500 mL)中, 接著在室溫下用濃氫氧化銨溶液中中和以將pH值調整至9-10。用DCM(3×200 mL)萃取混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層, 經MgSO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液, 得到(S)-3-(1-氨基乙基)-異喹啉-1(2H)-酮(C-3)。



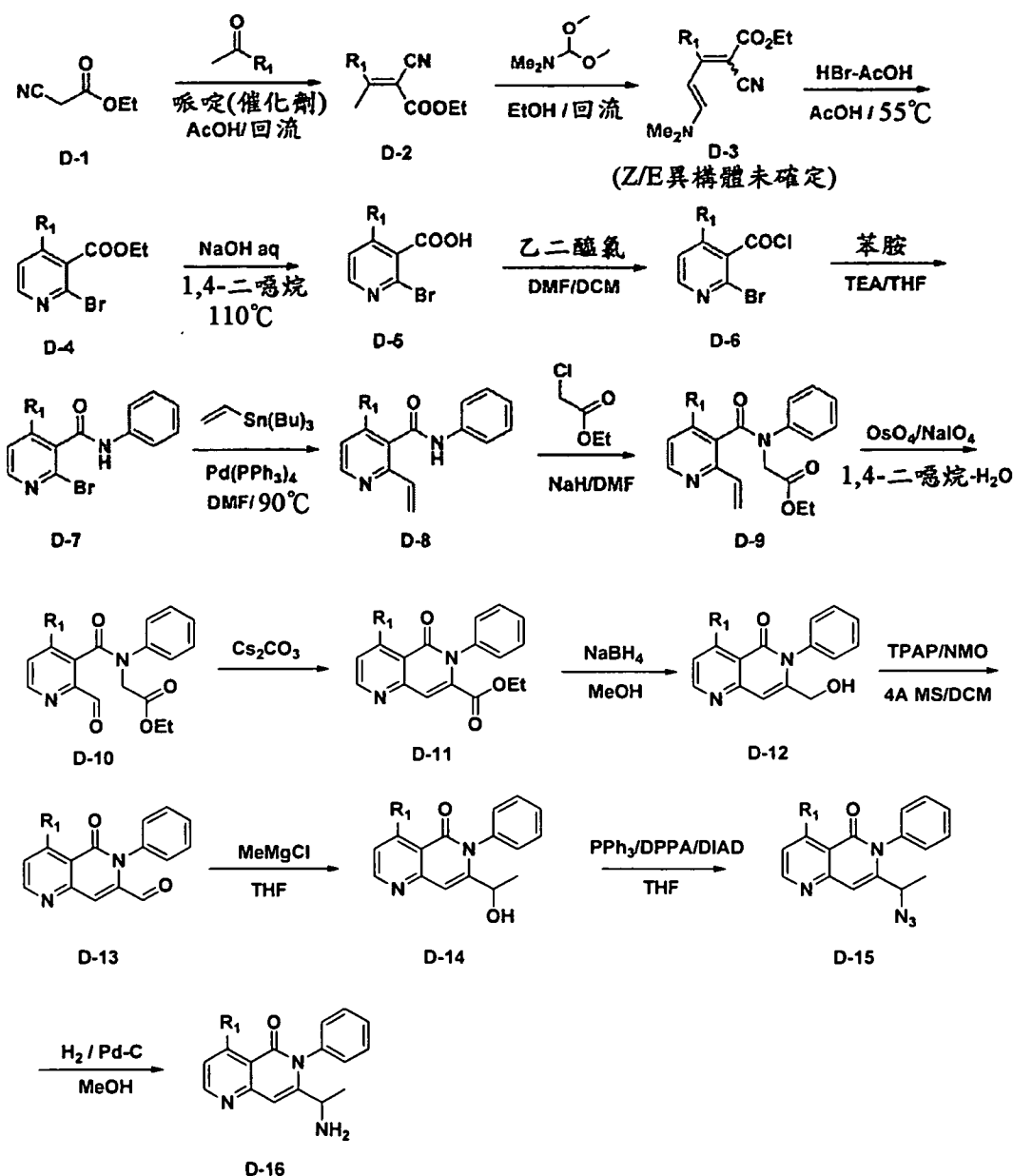
方法 C'：

製備(S)-3-(1-胺基乙基)-異喹啉-1(2H)-酮之一般條件：

在一個實施例中，胺基化合物(C-3')可遵循方法C'製備，其中中間物(C-1')可遵循此項技術中已知之程序或如方法C中所述之程序製備。在一個實施例中，中間物(C-2')可自中間物(C-1')藉由使中間物(C-1')依序與鹼(例如 $^n\text{BuLi}$)及(S)-(1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸苄酯接觸來製備。在一個實施例中，胺基化合物(C-3')可自中間物(C-2')藉由在酸存在下使中間物(C-2')環化來製備。在一個實施例中，酸為 H_2SO_4 。在另一實施例中，酸為 HCl 。在一個實施例中，酸之量相對於中間物(C-2')之量為約1至20當量。在一個實施例中，酸為約5當量 H_2SO_4 。在一個實施例中，環化在約室溫至 65°C 下進行。在一個實施例中，環化在約 65°C 下進行約1至5小時。

在一個實施例中，環化得到(S)-對映異構體與(R)-對映異構體之比率為約1:1至20:1之胺基化合物(C-3')。在一個實施例中，環化得到(S)-對映異構體與(R)-對映異構體之比率為約1:1至10:1之胺基化合物(C-3')。在一個實施例中，環化得到(S)-對映異構體與(R)-對映異構體之比率為約1:1至4:1之胺基化合物(C-3')。應瞭解，當使用(R)-(1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸苄酯替代

(S)-(1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸苄酯時，本文所提供之方法亦適合於製備胺基化合物(C-3')之(R)-對映異構體。



方法 D：

製備 7-(1-胺基乙基)-6-苯基-1,6-噻啉-5(6H)-酮之一般條件：

向 2-氰基乙酸乙酯(D-1)(45.2 g, 400 mmol)及所提供之酮(800 mmol)於冰醋酸(50 mL)中之混合物中添加吡啶(2

mL, 20 mmol), 且在回流下攪拌所得混合物24小時。使反應混合物冷卻至室溫, 接著在真空中濃縮。用水(200 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液, 且藉由矽膠急驟管柱層析純化殘餘物, 得到產物(D-2)(81%產率)。

向(D-2)(285 mmol)於絕對EtOH(300 mL)中之溶液中逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮乙醛(37.3 g, 313 mmol), 且在回流下攪拌所得混合物6小時。使混合物冷卻至室溫, 且在真空中濃縮, 得到產物(D-3)。此物質未經進一步純化即用於下一步驟中。

將二烯酸酯(D-3)(148 mmol)溶解於AcOH(120 mL)中, 且在40°C下攪拌混合物。逐滴添加45% HBr-AcOH溶液(120 mL), 接著在55°C下攪拌混合物2小時。使混合物冷卻至室溫, 傾倒至冰-水中, 用固體 Na_2CO_3 中和, 接著用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液, 且藉由矽膠急驟管柱層析(5-20%乙酸乙酯-石油醚)純化殘餘物, 得到產物(D-4)。

向4位經取代之2-溴菸鹼酸乙酯(D-4)(52 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加NaOH(8.0 g, 200 mmol)於 H_2O (15 mL)中之溶液, 且在回流下攪拌所得混合物12小時。使混合物冷卻至室溫, 用 H_2O 稀釋, 且用乙酸乙酯(3×30 mL)洗滌。用濃鹽酸酸化水層以將pH值調整至1, 接

著用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水(25 mL)洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到產物菸鹼酸(D-5)。

向(D-5)(60 mmol)及DMF(3滴)於DCM(150 mL)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(11.4 g, 90 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。在真空中濃縮反應混合物，得到菸鹼醯氯(D-6)。

在0°C下，向菸鹼醯氯(D-6)(23.26 mmol)於無水THF(70 mL)中之溶液中緩慢添加苯胺(25.59 mmol)及三乙胺(3.6 mL, 25.59 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到醯胺(D-7)。

在氫氣下，向菸鹼醯胺(D-7)(6.77 g, 23.25 mmol)及三丁基(乙烯基)錫(10.2 mL, 34.88 mmol)於DMF(250 mL)中之溶液中添加Pd(PPh₃)₄(1.07 g, 0.93 mmol)，且在90°C下攪拌所得混合物1小時。使混合物冷卻至室溫，用水淬滅，且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，且過濾。在真空中濃縮濾液，且藉由ISCO(矽膠濾筒，0-60%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物，得到乙烯基菸鹼醯胺(D-8)。

在室溫下，向2-乙烯基菸鹼醯胺(D-8)(30.21 mmol)於無水DMF(100 mL)中之溶液中緩慢逐份添加氫化鈉(60%，於礦物油中，6.04 g, 151.08 mmol)。在室溫下攪拌所得混

合物45分鐘。向此混合物中逐滴添加氯乙酸乙酯(16 mL, 151.08 mmol), 且攪拌所得混合2小時。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液, 得到(D-9)。

在室溫下, 向(D-9)(17.36 mmol)於1,4-二噁烷- H_2O (3:1, 150 mL)中之溶液中添加四氧化鐵(4重量%之 H_2O 溶液, 2.72 mL, 0.35 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。向此混合物中添加過碘酸鈉(14.85 g, 69.44 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物16小時。經矽藻土過濾混合物, 且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取濾液。用鹽水洗滌經合併之有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液, 得到產物(D-10)。

向(D-10)(17.35 mmol)於EtOH-乙酸乙酯(3:1, 200 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(6.22 g, 19.09 mmol), 且在 50°C 下攪拌所得混合物2小時。使混合物冷卻至室溫且經矽藻土過濾。在真空中濃縮濾液, 且將殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液, 且藉由ISCO(矽膠濾筒, 0-50%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物, 得到產物(D-11)。

向(D-11)(6.97 mmol)於無水MeOH(40 mL)中之溶液中分兩份添加硼氫化鈉(2.62 g, 69.34 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時, 用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液, 得到產物(D-12)。

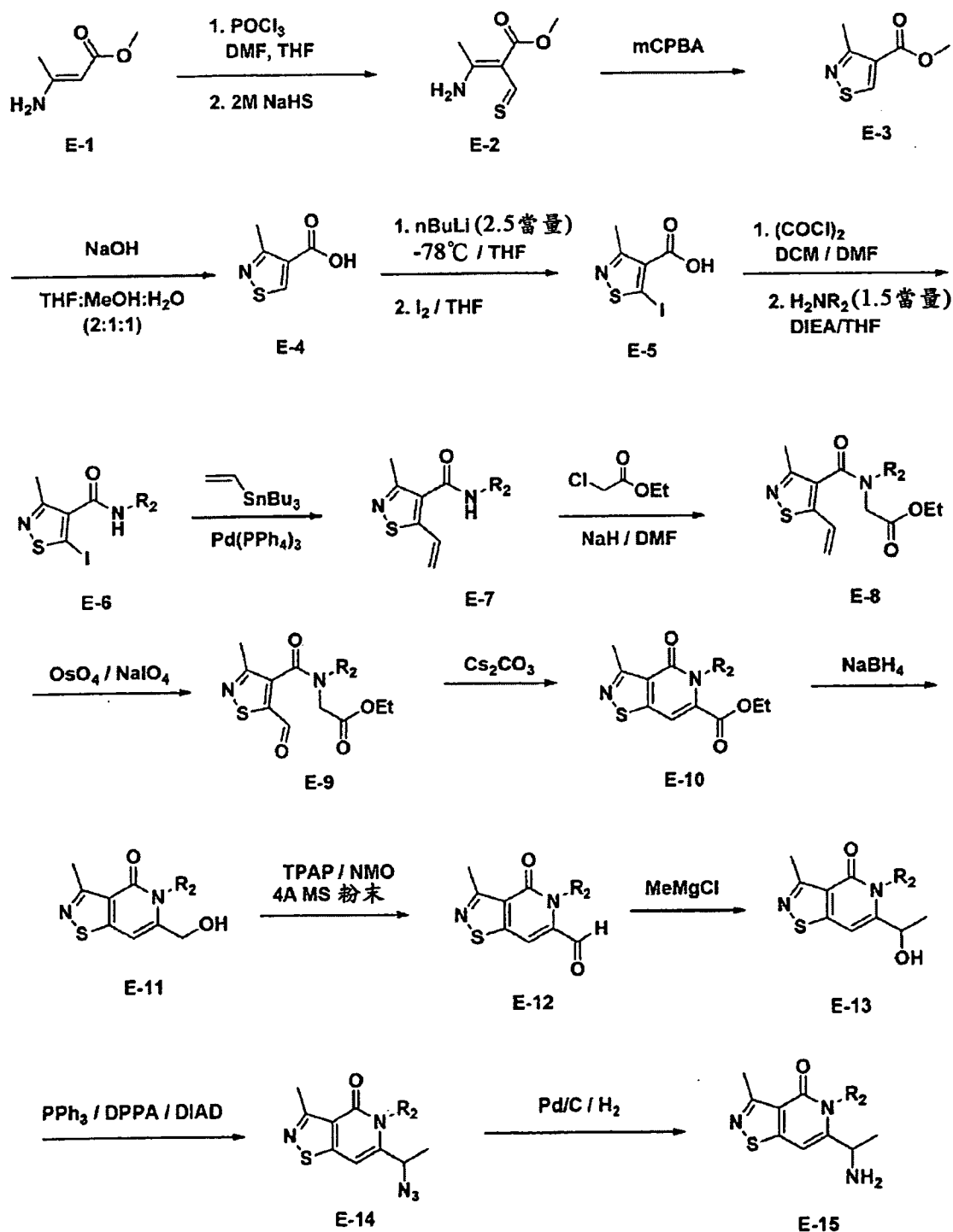
在室溫下，向(D-12)(13.61 mmol)於無水DCM(50 mL)中之溶液中依序添加4 Å分子篩(粉末，3.62 g)、NMO(N-甲基嗎啉-N-氧化物)(1.59 g，13.6 mmol)及TPAP(高鈳酸四丙銨)(119.5 mg，0.34 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物16小時(隔夜)。經矽藻土/矽膠襯墊過濾混合物，且在真空中濃縮濾液，得到產物(D-13)。

在-78°C下於氬氣下，向(D-13)(6.80 mmol)於無水THF(100 mL)中之溶液中逐滴添加氯化甲基鎂溶液(3.0 M之THF溶液，6.8 mL，20.41 mmol)，且自-78°C至室溫攪拌所得混合物2小時。再添加一定量之氯化甲基鎂溶液(2 mL)以使反應完成。用水(150 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，且藉由ISCO(矽膠濾筒，0-10% MeOH-DCM)純化殘餘物，得到產物(D-14)。

在0°C下於氬氣下，向(D-14)(4.28 mmol)於無水THF(25 mL)中之溶液中添加三苯基膦(2.24 g，8.56 mmol)，且攪拌所得混合物5分鐘。向此混合物中添加二苯基磷鹽基疊氮化物(2.31 mL，10.7 mmol)，繼而經20分鐘緩慢添加偶氮二甲酸二異丙酯(1.69 mL，8.56 mmol)。自0°C至室溫攪拌所得混合物2小時。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，且藉由ISCO(矽膠濾筒，0-70% EA/己烷)純化殘餘物，得到產物(D-15)。

使(D-15)(3.08 mmol)及鈀(於碳上10重量%，190 mg，20

重量%起始物質)於無水MeOH(25 mL)中之混合物脫氣且用氫氣吹洗(三次循環)。在氫氣氛圍下於室溫下攪拌反應混合物30分鐘。接著經布氏漏斗(Buchner funnel)經由矽藻土過濾混合物，且用乙酸乙酯沖洗。在真空中濃縮濾液，得到產物(D-16)。



方法 E：

製備 6-(1-胺基乙基)-3-甲基-5-苯基異噻唑并[4,5-c]吡啶-4(5H)-酮之一般條件：

在 0°C 下，向 3-胺基巴豆酸甲酯 (E-1) (10.0 g, 86.9 mmol) 於無水 THF (200 mL) 中之溶液中逐滴添加磷醯氯 (12.0 mL, 95.6 mmol) 於無水 DMF (28 mL) 中之溶液 (經 10 分鐘)。在 0°C 下攪拌所得混合物 1 小時，接著在 30°C 下攪拌 4 小時。使混合物在冰箱中靜置隔夜。接著將經冷卻之乙醚 (800 mL) 添加至反應混合物中直至形成殘餘物。傾析乙醚層。接著將油狀殘餘物溶解於 DCM (500 mL) 中，且用 NaSH 水溶液 (2.0 M) 洗滌。用 H₂O (4×500 mL) 洗滌有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到產物 3-胺基-2-硫甲醯基丁-2-烯酸甲酯 (E-2)。

向 3-胺基-2-硫甲醯基丁-2-烯酸甲酯 (E-2) (5.34 g, 33.5 mmol) 於 EtOH (250 mL) 中之溶液中添加間氯過氧苯甲酸 (70-75%, 12.4 g, 50.3 mmol) 於 EtOH (150 mL) 中之溶液，且在回流下攪拌所得混合物 3 小時。使混合物冷卻至室溫，用飽和 NaOH 水溶液淬滅，接著用乙酸乙酯 (2×200 mL) 萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到產物 3-甲基異噻唑-4-甲酸酯 (E-3)。

向 3-甲基異噻唑-4-甲酸酯 (E-3) (4.73 g, 30.1 mmol) 於 THF-MeOH-H₂O (2:1:1, 50 mL) 中之溶液中添加 NaOH (3.61 g, 90.3 mmol)，且在 40°C 下攪拌所得混合物 16 小時。使混

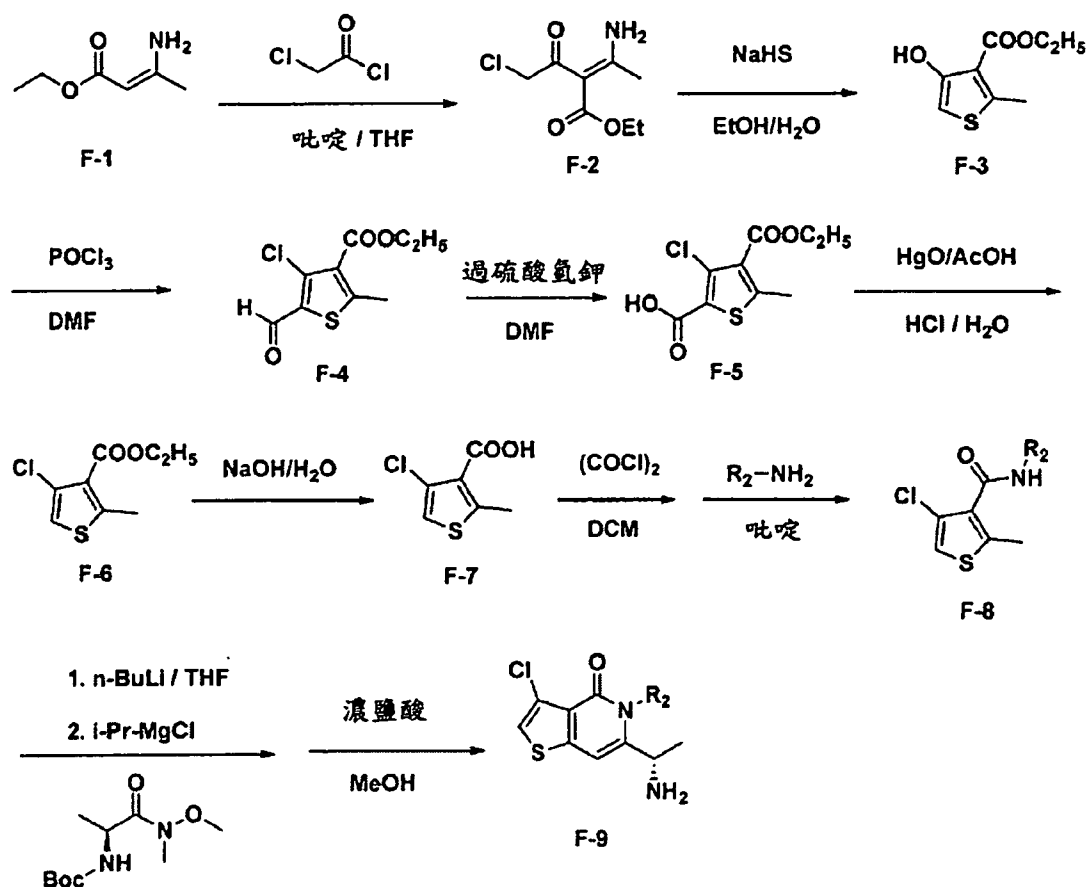
合物冷卻至室溫，接著用濃鹽酸酸化以將pH值調整至2-3。藉由過濾收集沈澱物，用水沖洗，且在真空中乾燥，得到產物3-甲基異噻唑-4-甲酸(E-4)。

在-78°C下於氫氣下，向3-甲基異噻唑-4-甲酸(E-4)(3.9 g, 27.3 mmol)於無水THF(150 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰溶液(27.3 mL, 68.3 mmol)，且在-78°C下攪拌所得混合物1小時。向此混合物中緩慢添加碘化物(13.9 g, 54.6 mmol)於THF(50 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。用濃鹽酸酸化混合物以將pH值調整至3-4，接著用乙酸乙酯萃取。用Na₂SO₃水溶液洗滌有機層。用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到產物5-碘-3-甲基異噻唑-4-甲酸(E-5)。

向5-碘-3-甲基異噻唑-4-甲酸(E-5)(4.45 g, 16.5 mmol)及DMF(3滴)於無水DCM(60 mL)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯溶液(2.0 M之DCM溶液, 16.5 mL, 33.1 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。在真空中濃縮反應混合物，得到醯氯中間物。將該中間物溶解於無水THF(100 mL)中。向此混合物中逐滴添加所提供之胺R₂NH₂(24.8 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(4.09 mL, 24.8 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到醯胺(E-6)。

接著以類似於方法D中之(D-16)之方式使(E-6)轉化成(E-

15)。



方法 F：

製備 6-(1-氨基乙基)-3-氯-5-苯基噻吩并[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮之一般條件：

在 -20°C 下，於 1 小時內，向 3-氨基巴豆酸乙酯 (F-1) (64.6 g, 0.5 mol, 1.0 當量) 及吡啶 (44.5 mL, 0.55 mol, 1.1 當量) 於 THF (600 mL) 中之溶液中逐滴添加 2-氯乙醯氯 (59.3 g, 0.53 mol, 1.05 當量)。自 -20°C 至室溫再攪拌所得混合物 2 小時，接著將其傾倒至 H_2O (1200 mL) 中。用乙酸乙酯 (3×1200 mL) 萃取混合物。用 H_2O (2×500 mL) 及鹽水 (500 mL) 洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液以縮減體積至約 200 mL。在室溫下使殘餘

物於石油醚(400 mL)中漿化30分鐘。藉由過濾收集固體，用石油醚(200 mL)沖洗，且在真空中乾燥，得到產物(E)-3-胺基-2-(2-氯乙烯基)丁-2-烯酸乙酯(F-2)。ESI-MS m/z : 204.1 $[M-H]^-$ 。

在室溫下，經30分鐘，向(E)-3-胺基-2-(2-氯乙基)丁-2-烯酸乙酯(F-2)(58.6 g, 0.29 mol, 1.0當量)於EtOH(500 mL)中之懸浮液中逐滴添加30% NaSH溶液(190 g, 1.018 mol, 3.6當量)，且在室溫下攪拌所得混合物3小時。將混合物傾倒至H₂O(1.5 L)中，且攪拌30分鐘。藉由過濾收集沈澱物且用H₂O(3×100 mL)沖洗。將所收集之固體再溶解於乙酸乙酯(500 mL)中，經無水Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到產物4-羥基-2-甲基噻吩-3-甲酸酯(F-3)。ESI-MS m/z : 185.0 $[M-H]^-$ 。

在-20℃下於氬氣下，向4-羥基-2-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(F-3)(20.0 g, 0.11 mol, 1.0當量)於DMF(150 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加磷醯氯(49.4 g, 0.32 mol, 3.0當量)，同時保持反應溫度低於10℃。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘，接著在80℃下攪拌1小時。冷卻反應混合物至室溫，且傾倒至冰-水(800 mL)中。用NaOAc中和所得混合物以將pH值調整至7-8。藉由過濾收集沈澱物，用H₂O(150 mL)沖洗，且在真空中乾燥。藉由矽膠急驟管柱層析(5%乙酸乙酯-石油醚)純化產物，得到產物4-氯-5-甲醯基-2-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(F-4)。

向4-氯-5-甲醯基-2-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(F-4)(9.72 g,

41.77 mmol, 1.0 當量)於DMF(150 mL)中之混合物中分數份添加過硫酸氫鉀(oxone)(77.1 g, 125.3 mmol, 3.0 當量), 且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。將混合物傾倒至H₂O(800 mL)中, 且攪拌30分鐘。藉由過濾收集沈澱物, 用H₂O(100 mL)沖洗, 接著於H₂O(80 mL)中漿化30分鐘。藉由過濾收集固體, 用H₂O(3×60 mL)及石油醚(3×60 mL)沖洗, 且在真空中乾燥, 得到產物3-氯-4-(乙氧基羰基)-5-甲基噻吩-2-甲酸(F-5)。

在室溫下, 向3-氯-4-(乙氧基羰基)-5-甲基噻吩-2-甲酸(F-5) (7.79 g, 31.3 mmol, 1.0 當量)於AcOH(150 mL)中之經攪拌溶液中添加HgO(7.46 g, 34.4 mmol, 1.1 當量), 且在回流下攪拌所得混合物1小時。冷卻反應混合物至50℃-60℃, 接著添加HCl水溶液(750 mL, 2.4 M, 1.8 mol)。在回流下再攪拌所得混合物1小時。使混合物冷卻至室溫, 且用甲基第三丁基醚(3×200 mL)萃取。依序用飽和NaHCO₃溶液(3×200 mL)、H₂O(200 mL)及鹽水(brine H₂O)(200 mL)洗滌經合併之有機層。經無水Na₂SO₄乾燥有機層且過濾。在真空中濃縮濾液, 且藉由矽膠急驟管柱層析(2%乙酸乙酯-石油醚)純化殘餘物, 得到產物4-氯-2-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(F-6)。

在室溫下, 向4-氯-2-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(F-6)(4.98 g, 24.3 mmol, 1.0 當量)於EtOH(50 mL)中之混合物中添加NaOH水溶液(20%, 14.6 g, 73.0 mmol, 3.0 當量), 且在回流下攪拌所得混合物1小時。使混合物冷卻至室溫且在

真空中濃縮。將殘餘物傾倒至冰水(30 mL)中，且用濃鹽酸中和以將pH值調整至1-2，同時保持溫度低於5°C。藉由過濾收集沈澱物，用H₂O(80 mL)沖洗，且在真空中乾燥，得到產物4-氯-2-甲基噻吩-3-甲酸(F-7)。

在0-5°C下，經5分鐘，向4-氯-2-甲基噻吩-3-甲酸(F-7)(1.2 g, 6.8 mmol, 1.0當量)及DMF(3滴)於DCM(25 mL)中之經攪拌混合物中添加乙二醯氯(2.6 g, 20.4 mmol, 3.0當量)。自0°C至室溫攪拌所得混合物隔夜。在真空中濃縮混合物。將殘餘物溶解於DCM(20 mL)中，且所得溶液(溶液C)直接用於下一步驟中。

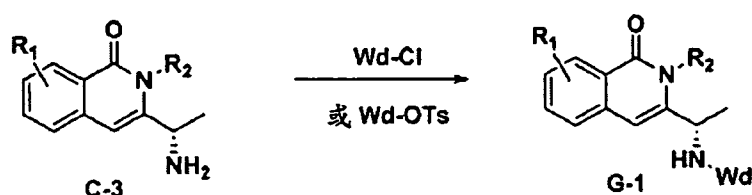
在0-5°C下，向所提供之胺R₂-NH₂(7.47 mmol, 1.1當量)及吡啶(1.61 g, 20.4 mmol, 3.0當量)於DCM(10 mL)中之經攪拌混合物中添加上文所獲得之溶液C，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。用DCM(150 mL)稀釋混合物，依序用HCl水溶液(1 M, 3×50 mL)、H₂O(2×50 mL)及鹽水(2×50 mL)洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥有機層且過濾。在真空中濃縮濾液，得到產物甲醯胺(F-8)。

在-60°C下於氬氣下，向甲醯胺(F-8)(2.0 mmol, 1.0當量)於THF(3.5 mL)中之混合物中緩慢添加正丁基鋰溶液(2.5 M之己烷溶液, 2.8 mL, 7.0 mmol, 3.5當量)，同時保持溫度低於-50°C。在低於-50°C下攪拌所得混合物30分鐘，形成溶液D。

在-60°C下於氬氣下，經30分鐘，向(S)-1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧基丙-2-基胺基甲酸第三丁酯(604 mg, 2.6

mmol, 1.3 當量)於無水 THF(3.0 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加氯化異丙基鎂於 THF 中之溶液(2.0 M, 1.33 mL, 2.66 mmol, 1.33 當量), 同時保持內部溫度低於 -50°C 。在低於 -50°C 下再攪拌所得混合物 30 分鐘, 接著將其緩慢添加至上文所獲得之溶液 D 中, 同時保持內部溫度介於 -50°C 。在 -50°C 至 -40°C 下攪拌所得混合物 1 小時, 接著在室溫下再攪拌 1 小時。用水(5.0 mL)淬滅反應混合物, 且在 0°C 下用 HCl 水溶液(5 N)酸化以將 pH 值調整至 5-6。在真空中濃縮混合物。將殘餘物溶解於 MeOH(3.0 mL)中, 且添加濃鹽酸(1.5 mL)。在回流下攪拌所得混合物 1 小時, 接著在真空中濃縮以移除 MeOH。使殘餘物懸浮於 H_2O (5.0 mL)中, 且用庚烷與乙酸乙酯之 1:1 混合物(3×20 mL)萃取。用飽和 NH_4OH 水溶液鹼化水層以將 pH 值調整至 8-9, 且用 DCM(3×20 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層, 經無水 Na_2SO_4 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液, 且藉由矽膠急驟管柱層析(10% MeOH-DCM)純化殘餘物, 得到產物吡啶-4(5H)-酮(F-9)。

(iii) 連接 W_d 取代基之一般

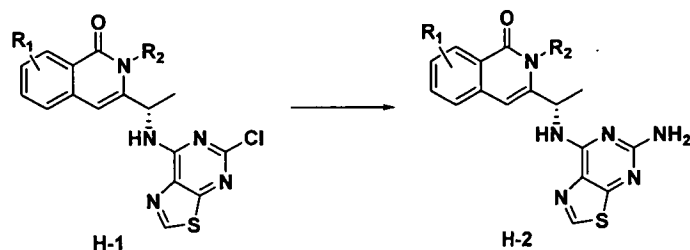


方法 G :

在回流下, 將化合物(C-3)(1.0 mmol, 1.0 當量)、Wd-Cl 或 Wd-OTs(1.50 mmol, 1.5 當量)及三乙胺(3.0 mmol, 3.0 當量)於 n-BuOH(5 mL)中之混合物攪拌 1-5 小時。使反應混

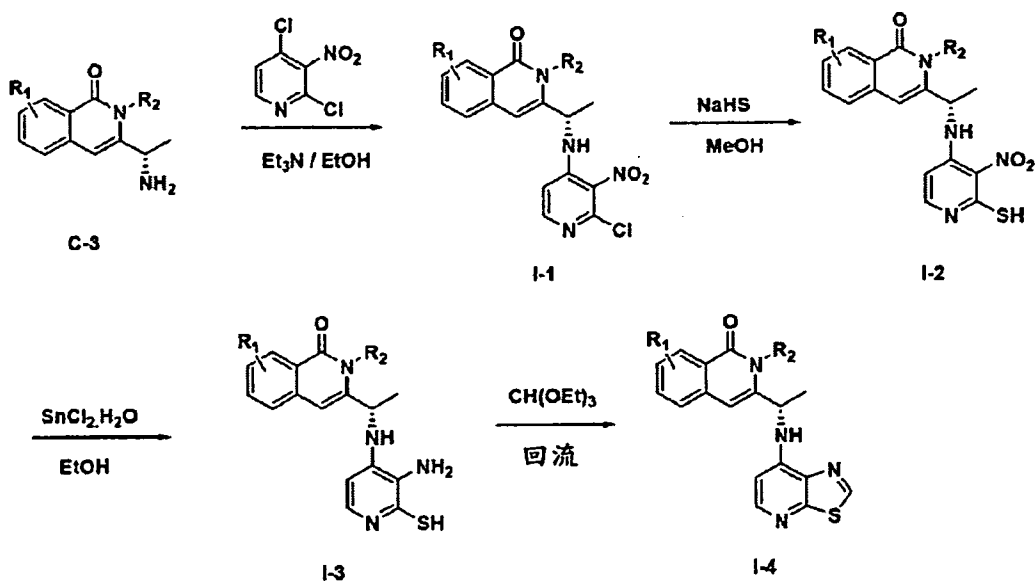
合物冷卻至室溫，接著在真空中濃縮。藉由用 MeOH 與 DCM 之混合溶劑溶離進行矽膠急驟管柱層析來純化殘餘物，得到產物 (G-1)。該反應可在此項技術中已知適於 S_NAr 置換反應之其他條件下發生。在一個實施例中，反應溶劑為 NMP。

(iv) W_d 取代之一般條件：



方法 H：

在密封管中，使喹啉酮 (H-1) (0.11 mmol, 1.0 當量) 懸浮於氫氧化銨 (10-35% 溶液, 20 mL) 中，且在 140°C 下攪拌所得混合物隔夜。使混合物冷卻至室溫，接著用 DCM (3×15 mL) 萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，且藉由矽膠管柱層析 (1-2% MeOH-DCM) 純化殘餘物，得到化合物 (H-2) 作為產物。



方法 I：

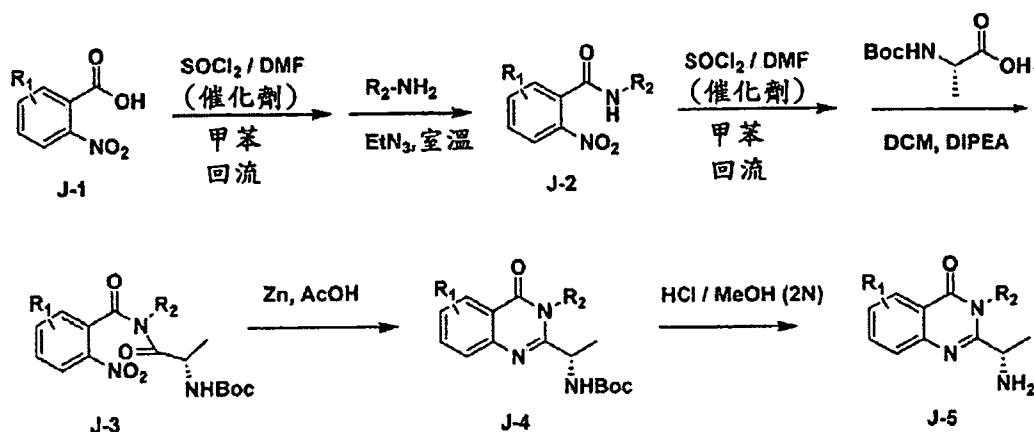
根據以下程序製備化合物(I-4)：

向化合物(C-3)(3.0 mmol, 1.0當量)及2,4-二氯-3-硝基吡啶(3.0 mmol, 1.0當量)於EtOH(10 mL)中之混合物中添加三乙胺(6.0 mmol, 2.0當量)，且在回流下攪拌所得混合物隔夜。使混合物冷卻至室溫，接著在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(1% MeOH-DCM)純化所得殘餘物，得到產物(I-1)。

向化合物(I-1)(1.0 mmol, 1當量)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加氫硫化鈉(1.29 mmol, 1.2當量)，且在回流下攪拌所得混合物2小時。使混合物冷卻至室溫，接著在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(2-3% MeOH-DCM)純化殘餘物，得到產物(I-2)。

在回流下，將化合物(I-2)(0.25 mmol, 1.0當量)及二水合氯化亞錫(1.32 mmol, 5.3當量)於EtOH(5 mL)中之混合物攪拌2小時。冷卻所得混合物至室溫且在真空中濃縮。使殘餘物懸浮於水(5 mL)中，用飽和NaHCO₃溶液洗滌以將pH值調整至7-8，接著用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到產物(I-3)。

在回流下，將化合物(I-3)(0.18 mmol, 1.0當量)於原甲酸三乙酯(180 mL)中之混合物攪拌2小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(1-2% MeOH-DCM)純化殘餘物，得到產物I-4。



方法 J：

向硝基苯甲酸(J-1)(1.0 mol, 1.0當量)及DMF(2.0 mL)於甲苯(800 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加亞硫醯氯(292 mL, 1.0 mol, 4.0當量)(經15分鐘), 且在回流下攪拌所得混合物1.5小時。使混合物冷卻至室溫, 接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於DCM(100 mL)中, 形成溶液A, 其直接用於下一步驟中。

向所提供之胺R₂-NH₂(102.4 g, 1.1 mol, 1.1當量)及三乙胺(280 mL, 2.0 mol, 2.0當量)於DCM(700 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加溶液A, 同時保持反應溫度低於10°C。使所得混合物升溫至室溫, 接著在室溫下攪拌隔夜。用冰-水(1.0 L)稀釋反應混合物且攪拌15分鐘。藉由過濾收集沈澱物, 用異丙醚(3×100 mL)及石油醚(3×100 mL)沖洗, 接著在真空中乾燥, 得到產物醯胺(J-2)。

在室溫下, 向硝基-苄醯胺(J-2)(20.0 mmol, 1.0當量)、DMF(催化劑)於甲苯(60 mL)中之混合物中逐滴添加亞硫醯氯(12 mL, 164 mmol, 8.2當量)(經5分鐘), 且在回流下攪拌所得混合物2小時。使混合物冷卻至室溫, 接著在真空

中濃縮。將殘餘物溶解於DCM(10 mL)中，形成溶液B，其直接用於下一步驟中。

向N-(第三丁氧基羰基)-L-丙胺酸(16.0 mmol，0.8當量)及N,N-二異丙基乙胺(4.0 g，31.0 mmol，1.5當量)於DCM(20 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加溶液B，同時保持反應溫度介於0-10°C之間。在此溫度下攪拌所得混合物1小時，接著在室溫下攪拌隔夜。用冰-水(100 mL)淬滅反應混合物。分離有機層，且用DCM(2×80 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，且使殘餘物於異丙醚(100 mL)中漿化15分鐘。藉由過濾收集固體且在真空中乾燥，得到產物(J-3)。

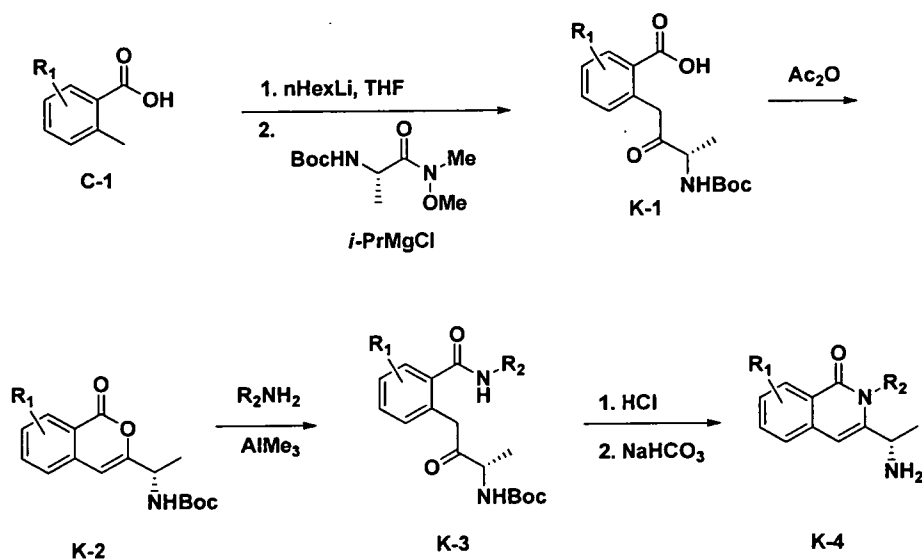
在15°C下，向鋅粉(7.2 g，110 mmol，10.0當量)於冰醋酸(40 mL)中之懸浮液中添加(J-3)(11.0 mmol，1.0當量)於冰醋酸(40 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌所得混合物4小時。將混合物傾倒至冰-水(200 mL)中，且用飽和NaHCO₃水溶液中和以將pH值調整至8。用DCM (3×150 mL)萃取所得混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，且藉由矽膠急驟層析(7%乙酸乙酯-石油醚)純化殘餘物，得到產物(J-4)。

將化合物(J-4)(0.5 mmol，1.0當量)溶解於鹽酸甲醇溶液(2 N，20 mL)中，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。在真空中濃縮混合物。用水(30 mL)稀釋殘餘物，接著用飽和NaHCO₃水溶液中和以將pH值調整至8，同時保持溫度低於5°C。用DCM(3×30 mL)萃取所得混合物。用鹽水洗滌經

合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，且使殘餘物於石油醚(10 mL)中漿化。藉由過濾收集固體且在真空中乾燥，得到產物(J-5)。

喹唑啉酮(J-5)可用於使用例如使胺與 W_d 基團偶合之方法G來合成本文所述之化合物。

方法 K：



在氮氣下，將所提供之鄰甲基苯甲酸(C-1)(46.9 mmol，1當量)溶解於THF(50 mL)中。冷卻所得混合物至 -25°C ，且緩慢添加正己基鋰(202 mmol，4.3當量)(2.3 M之己烷溶液)。在 -20°C 下攪拌混合物20分鐘。

在氮氣下，使(S)-1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧基丙-2-基胺基甲酸第三丁酯(61.0 mmol，1.3當量)懸浮於70 mL無水THF中，且冷卻至 -10°C 。緩慢添加氯化異丙基鎂(2 M，127 mmol，2.7當量)，接著將所得混合物緩慢地逐滴經導管通入含有(C-1)之燒瓶中。添加完成後，使混合物緩慢升溫至室溫，且在室溫下攪拌2小時。接著將反應混合物再冷卻至 -10°C ，且在 -10°C 下於氮氣下快速經導管通入含

有 15 mL 乙酸乙酯及 10 mL 異丁酸之另一燒瓶中。添加後，攪拌混合物 5 分鐘，此後快速添加水 (10 mL)，且在室溫下攪拌混合物 10 分鐘。

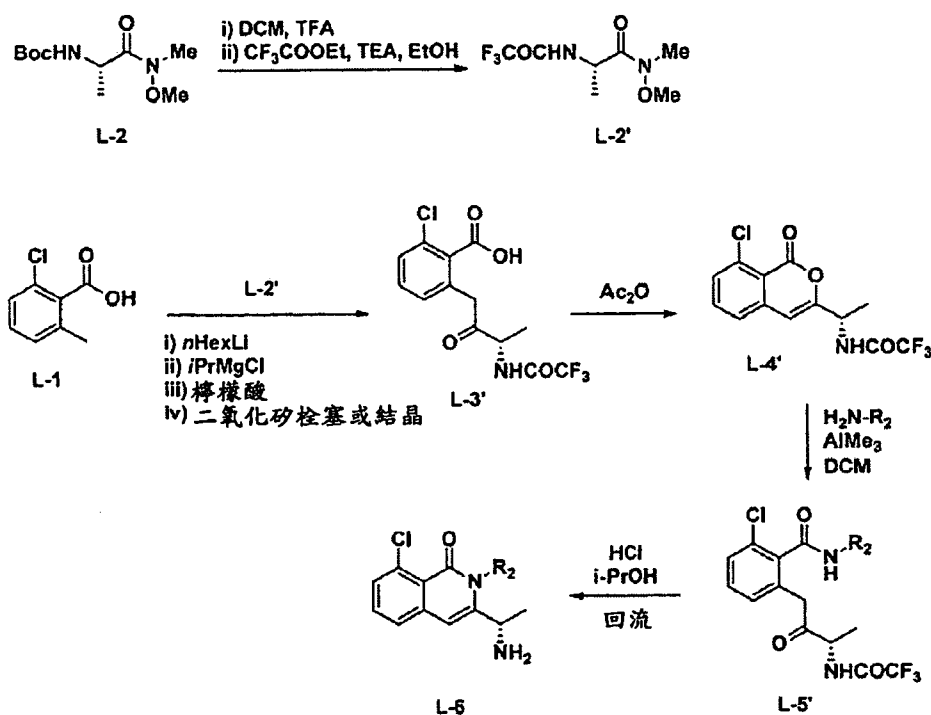
接著將混合物轉移至分液漏斗中，且添加水 (200 mL)。用 EtOAc (3×400 mL) 萃取水層。接著用 HCl (2 M) 將水層酸化至 pH 3，接著用 EtOAc (3×500 mL) 萃取，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到產物，在真空下經矽膠襯墊使用 MeOH/DCM (2-10% MeOH 梯度) 過濾該產物，濃縮後得到 (K-1)。

在 70°C 下，將苯甲酸 (K-1) (14.63 mmol) 於乙酸酐 (10 mL) 中之混合物攪拌 2.5 小時。接著在減壓下蒸發乙酸酐，且使用急驟矽膠層析 (EtOAc/己烷梯度) 純化殘餘物，得到內酯 (K-2)。

向胺 R_2NH_2 (1.54 mmol, 5.1 當量) 於 2 mL DCM 中之混合物中添加三甲基鋁 (1.54 mmol, 5.1 當量)，且攪拌 15 分鐘。接著添加內酯 (K-2) (0.31 mmol, 1.0 當量) 於 2 mL DCM 中之溶液。接著在室溫下攪拌混合物 3 小時。用 10 mL 羅謝爾氏鹽 (Rochelle's salt) 淬滅反應混合物，且攪拌 2 小時。接著用 DCM 稀釋混合物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，得到醯胺 (K-3)，其直接用於下一步驟中。

向含醯胺 (K-3) (0.31 mmol) 之 5 mL 異丙醇中添加 3 mL 濃鹽酸。在 65°C 下加熱混合物 3 小時，接著冷卻。在減壓下蒸發溶劑，得到固體。接著使所得固體懸浮於 15 mL DCM 中，此後添加 10 mL 飽和碳酸氫鈉，且在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。接著再添加 50 mL DCM，且使有機層與水層分

離，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到胺 (K-4)，其直接用於後續轉化中。



方法 L：

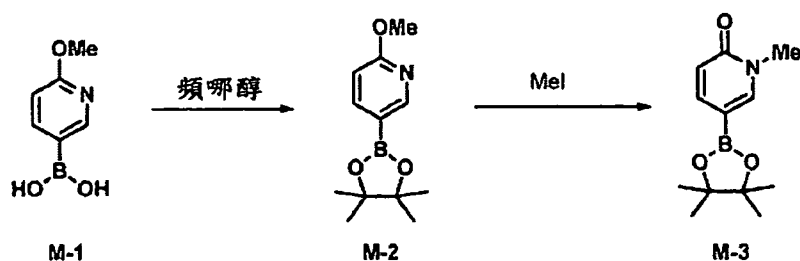
製備 (S)-3-(1-胺基乙基)-異喹啉-1(2H)-酮之一般條件：

在一些實施例中，異喹啉酮 (L-6) 可藉由遵循方法 L' 中所例示之程序製備。在一個實施例中，藉由使中間物 (L-2) 依序與 TFA 及 CF_3COOEt 接觸來製備中間物 (L-2')。在一個實施例中，藉由使鄰甲基-苯甲酸 (L-1) 依序與鹼 (例如 nHexLi) 及中間物 (L-2') 接觸，繼而藉由二氧化矽柱塞或結晶純化來製備苯甲酸 (L-3')。在一個實施例中，藉由在適於環化之條件下使苯甲酸 (L-3') 與 Ac_2O 接觸來製備內酯 (L-4')。在一個實施例中，藉由在 AlMe_3 存在下使內酯 (L-4') 與相應胺或苯胺接觸來製備醯胺 (L-5')。在一個實施例中，藉由在適於環化及脫除保護基之條件下使醯胺 (L-5') 與酸接觸

來製備異喹啉酮(L-6)。在一個實施例中，酸為HCl。

在一個實施例中，環化得到(S)-對映異構體與(R)-對映異構體之比率為約1:1至20:1之胺基化合物(L-6)。在一個實施例中，環化得到(S)-對映異構體與(R)-對映異構體之比率為約1:1至10:1之胺基化合物(L-6)。在一個實施例中，環化得到(S)-對映異構體與(R)-對映異構體之比率為約1:1至4:1之胺基化合物(L-6)。應瞭解，當使用中間物(L-2)之(R)-對映異構體替代(L-2)之(S)-對映異構體時，本文所提供之方法亦適合於製備胺基化合物(L-6)之(R)-對映異構體。

式(I)化合物可含有一或多個對掌性中心。製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合之光學純前驅體合成，自非對掌性起始物質不對稱合成，或解析對映異構體混合物，例如藉由對掌性層析、再結晶、解析、形成非對映異構性鹽，或衍生處理成非對映異構體加合物、繼而分離。在一個實施例中，可藉由使式(I)化合物與適合溶劑或其混合物接觸，繼而過濾來改良式(I)化合物之對映異構體純度。在一個實施例中，溶劑為水與二氯甲烷之混合物。在另一實施例中，溶劑為二氯甲烷與甲醇之混合物。

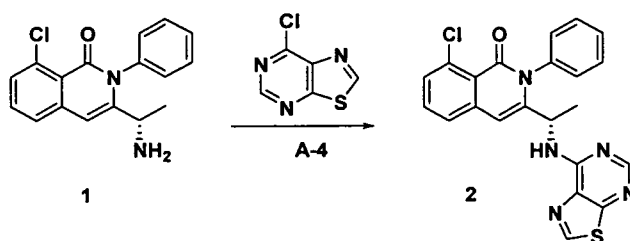


方法 M：

在一個實施例中，可遵循方法M中所例示之程序製備N-

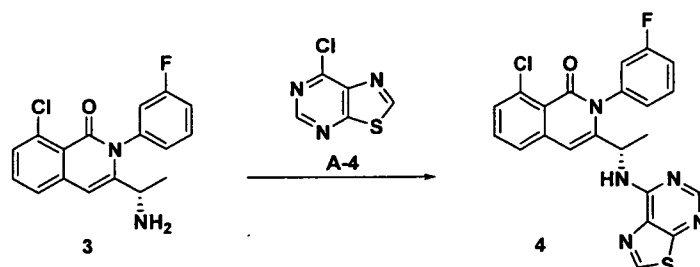
甲基吡啶酮醯酸酯(M-3)。在一個實施例中，可藉由在適於形成醯酸酯之條件下使吡啶基醯酸(M-1)與頻哪醇接觸來製備吡啶基醯酸酯(M-2)。在一個實施例中，可藉由在適於O-甲基轉變成N-甲基之條件下使吡啶基醯酸酯(M-2)與MeI接觸來製備N-甲基吡啶酮醯酸酯(M-3)。

實例 1



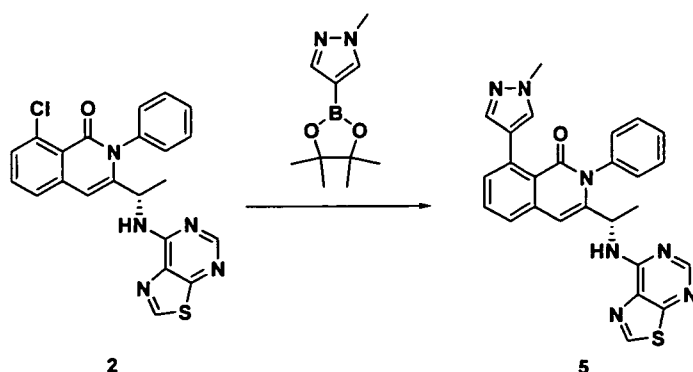
使用方法C製備化合物1，接著使用方法G使其與(A-4)偶合，得到化合物2。ESI-MS m/z : 434.0 $[M+H]^+$ 。

實例 2



使用方法C製備化合物3，接著使用方法G使其與(A-4)偶合，得到化合物4。ESI-MS m/z : 452.0 $[M+H]^+$ 。

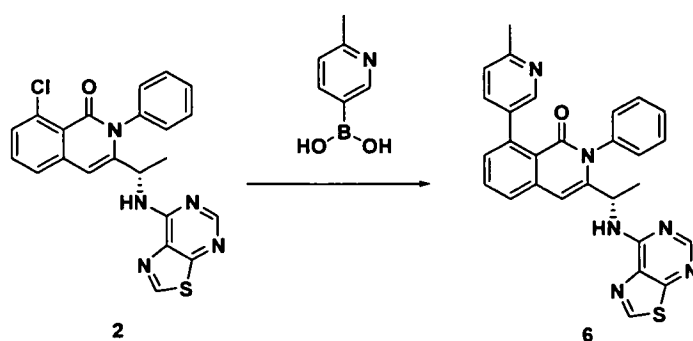
實例 3



根據以下一般程序，自化合物2及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑製備化合物5：

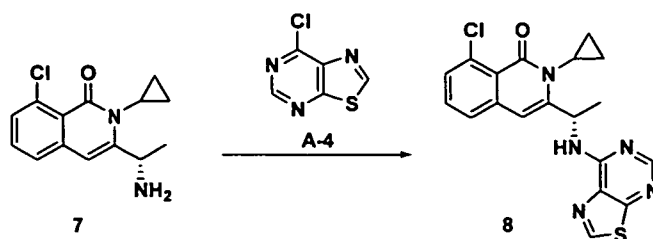
將化合物2(0.2 mmol, 1.0當量)、硼酸(0.41 mmol, 2.0當量)、Pd(OAc)₂(0.04 mmol, 0.2當量)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.12 mmol, 0.6當量)及Na₂CO₃(0.6 mmol, 3.0當量)溶解於1-甲基-2-吡咯啉酮(10 mL)中。使所得混合物脫氣且用氬氣回填三次，接著在160°C下於氬氣氛圍下攪拌1.5小時。基於TLC分析，反應完成。在真空中濃縮混合物，且藉由矽膠急驟管柱層析(1:30 MeOH-DCM)純化殘餘物，得到呈固體狀之產物5；ESI-MS *m/z*: 480.2 [M+H]⁺。

實例4



使用類似於實例3中之化合物5之程序，自化合物2及6-甲基吡啶-3-基硼酸製備化合物6。ESI-MS *m/z*: 491.2 [M+H]⁺。

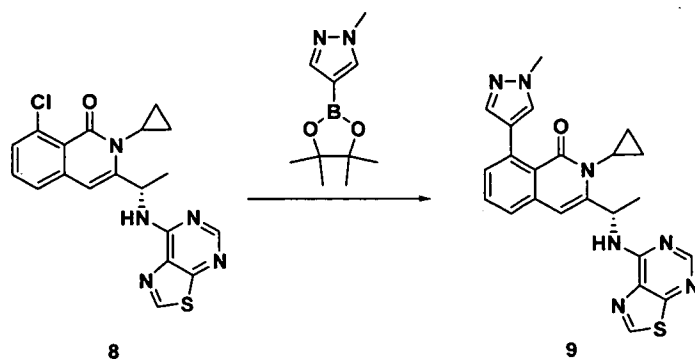
實例5



使用方法C製備胺7。接著使用方法G使其與(A-4)偶合，

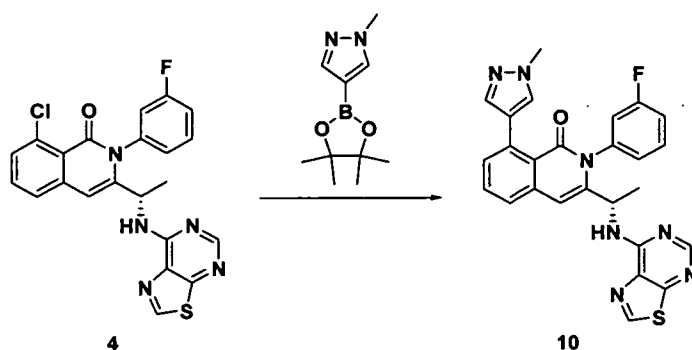
得到化合物 **8**。ESI-MS m/z : 398.0 $[M+H]^+$ 。

實例 6



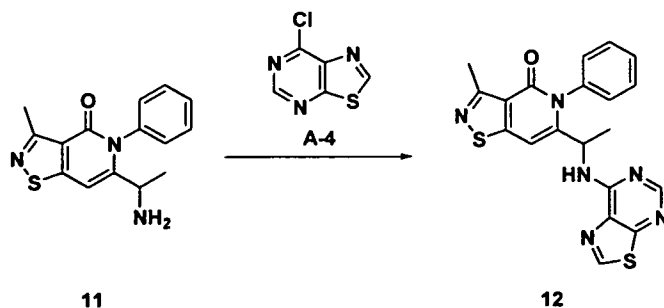
使用類似於實例 3 中之化合物 **5** 之程序，自化合物 **8** 及 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑製備化合物 **9**。ESI-MS m/z : 444.2 $[M+H]^+$ 。

實例 7



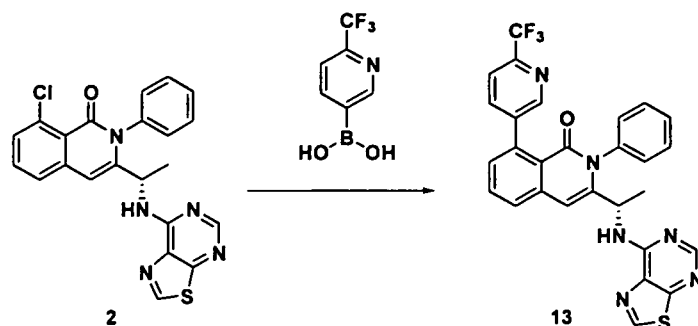
使用類似於實例 3 中之化合物 **5** 之程序，自化合物 **4** 及 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑製備化合物 **10**。ESI-MS m/z : 498.0 $[M+H]^+$ 。

實例 8



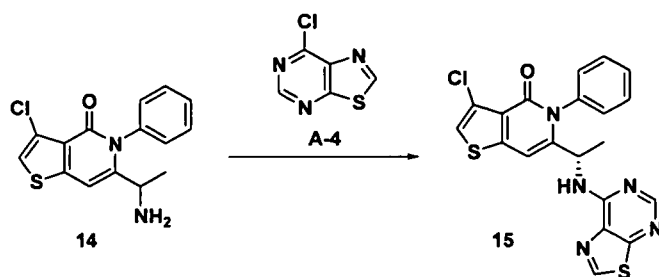
使用方法E製備化合物11，接著使用方法G使其與(A-4)偶合，得到化合物12。ESI-MS m/z : 421.0 $[M+H]^+$ 。

實例 9



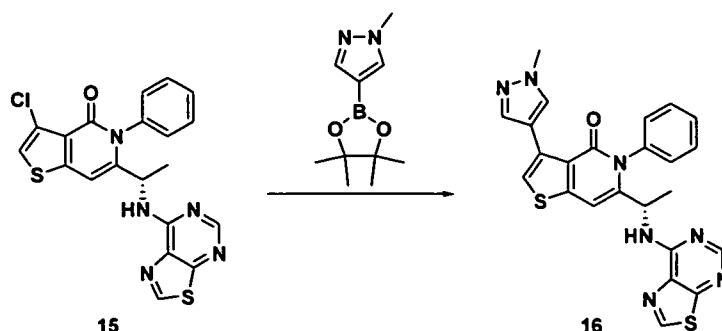
使用類似於實例3中之化合物5之程序，自化合物2及(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸製備化合物13。ESI-MS m/z : 468.0 $[M+H]^+$ 。

實例 10



使用方法F製備胺14，接著使用方法G使其與(A-4)偶合，得到化合物15。ESI-MS m/z : 440.0 $[M+H]^+$ 。

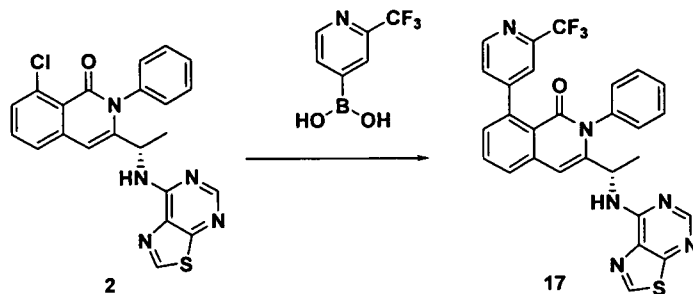
實例 11



使用類似於實例3中之化合物5之程序，自化合物15及1-

甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶製備化合物16。ESI-MS m/z : 486.0 $[M+H]^+$ 。

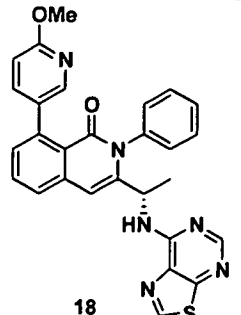
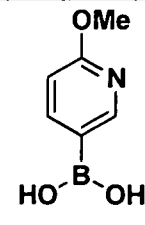
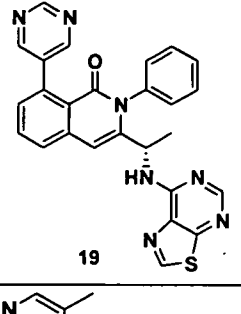
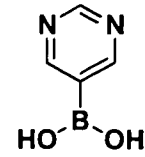
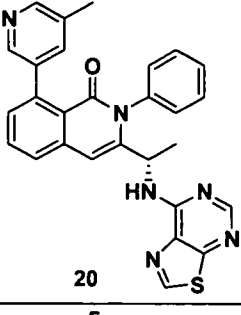
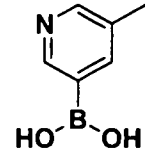
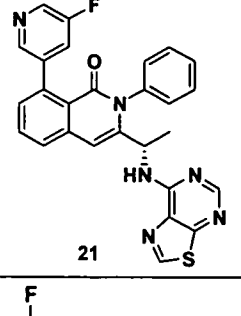
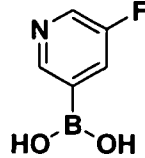
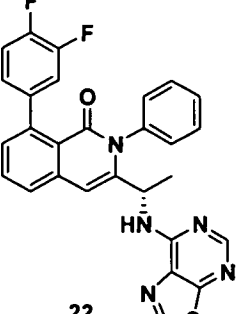
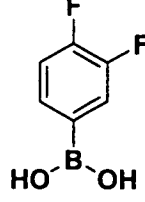
實例 12

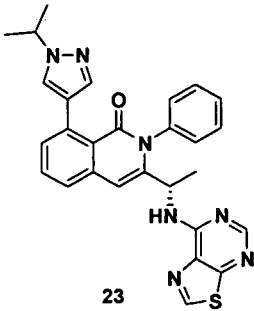
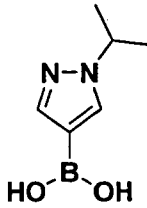
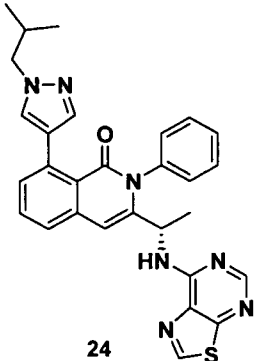
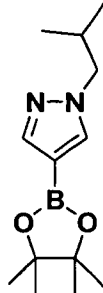
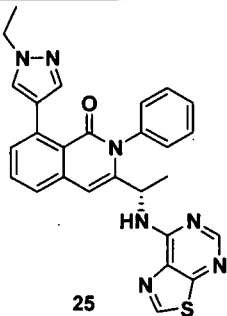
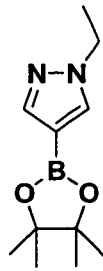
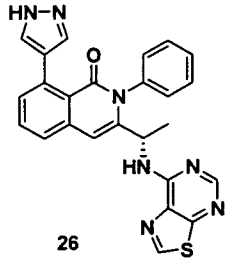
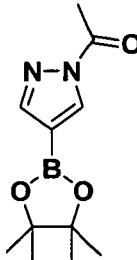
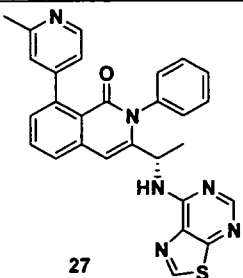
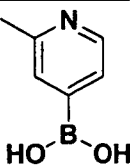
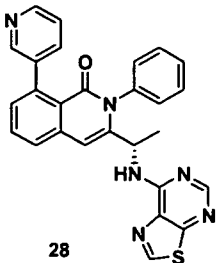
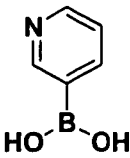


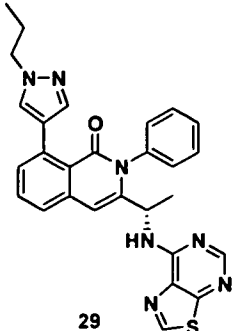
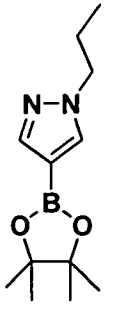
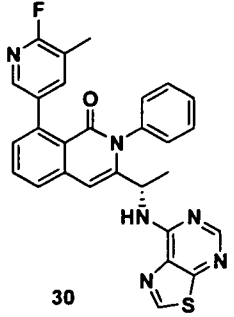
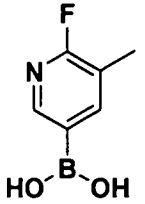
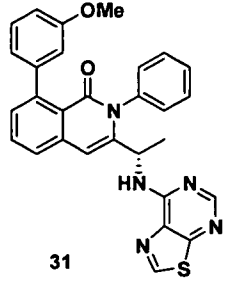
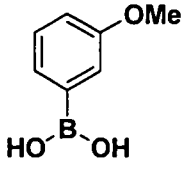
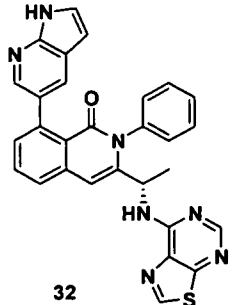
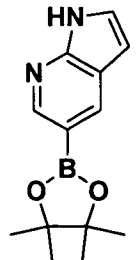
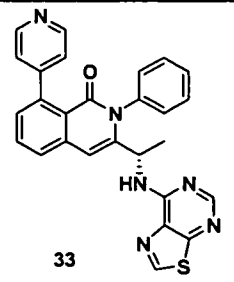
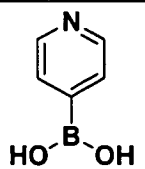
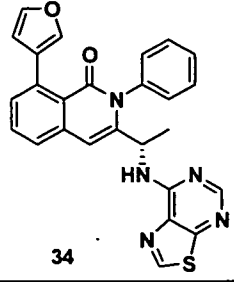
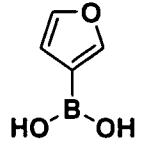
使用以下程序，自化合物2及2-(三氟甲基)吡啶-4-基硼酸製備化合物17：

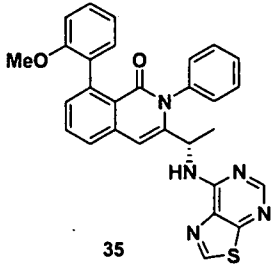
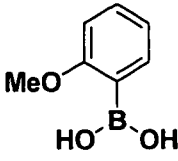
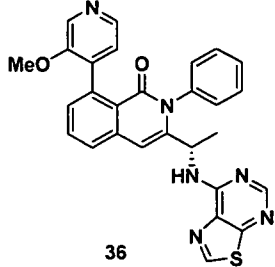
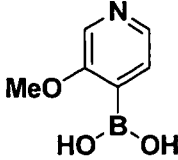
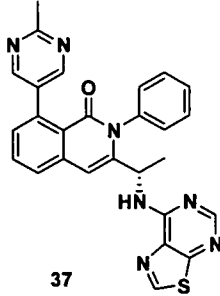
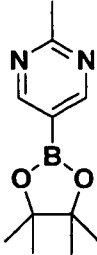
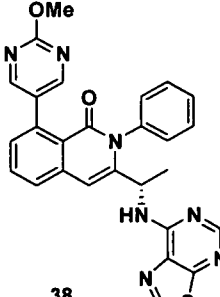
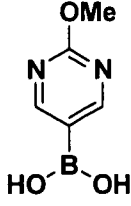
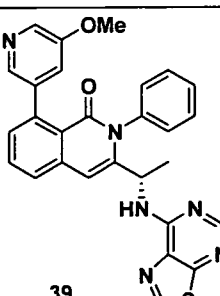
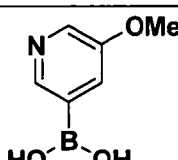
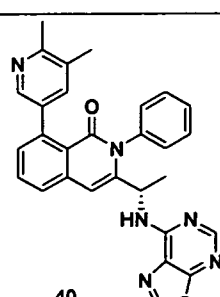
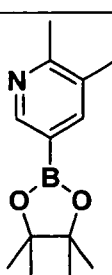
在具有攪拌棒且用隔片密封之2 mL微波反應管中，將化合物2(230 μmol)、硼酸(690 μmol ，3當量)、碳酸鈉(1.15 mmol，5當量)、RuPhos(70 μmol ，0.30當量)及二乙酸鈮(35 μmol ，0.15當量)組合。將氛圍用真空淨化三次，用乾燥氬氣回填，接著添加1,4-二噁烷(1.6 mL)及水(0.4 mL)。在125°C下對反應物進行微波加熱3小時；LC/MS分析指示基質及反應中間物完全消耗。用DCM(約30 mL)稀釋反應混合物，用矽膠(約1 g)處理且濃縮；對此殘餘物進行急驟層析(在15 g矽膠上，視需要以MeOH/DCM或乙酸乙酯/己烷梯度溶離，約750 mL總溶離液)，得到產物17。ESI-MS m/z : 545.00 $[M+H]^+$ 。

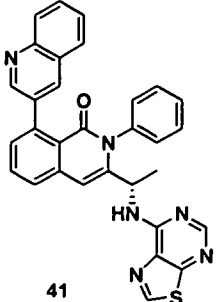
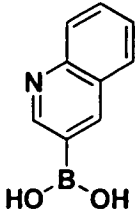
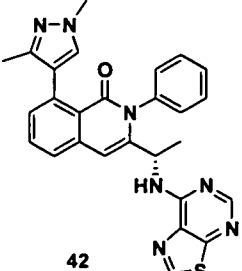
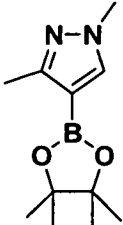
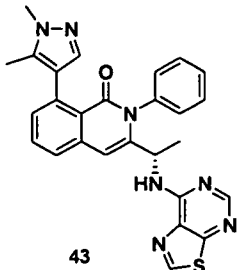
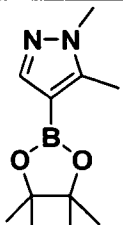
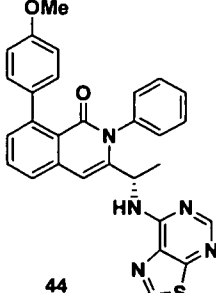
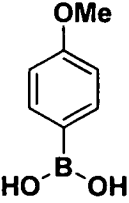
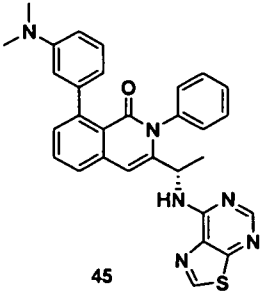
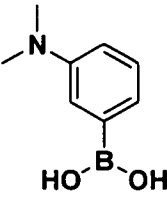
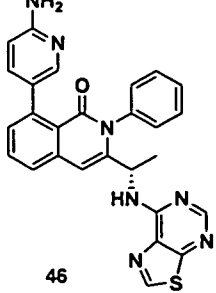
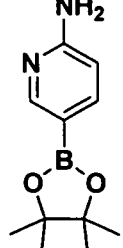
使用類似於實例12中之化合物17之偶合條件，自化合物2亦製備以下化合物：

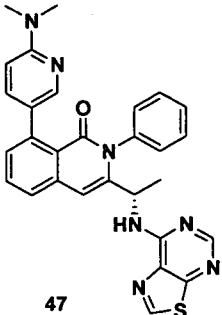
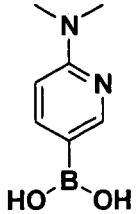
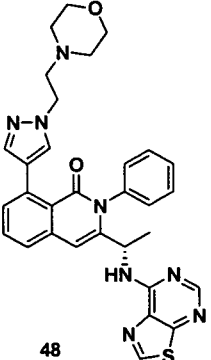
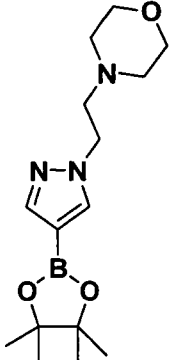
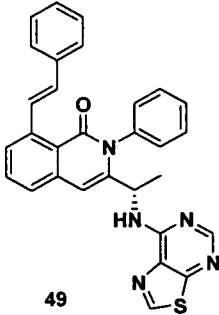
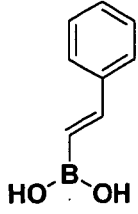
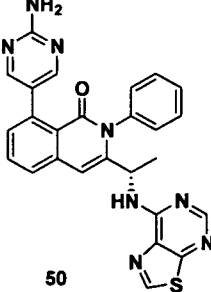
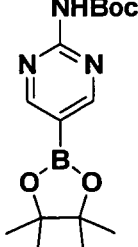
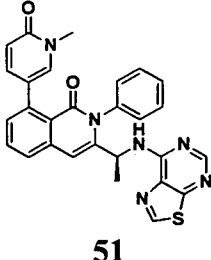
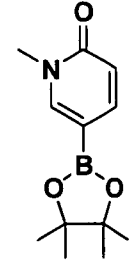
實例	化合物	硼酸	ESI-MS <i>m/z</i>
13	 18		507.01[M+H] ⁺
14	 19		477.92 [M+H] ⁺
15	 20		491.00 [M+H] ⁺
16	 21		494.19 [M+H] ⁺
17	 22		512.00 [M+H] ⁺

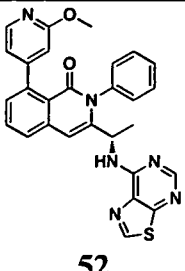
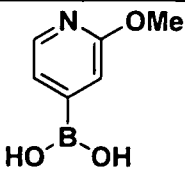
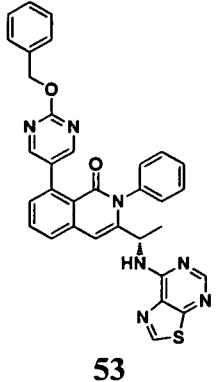
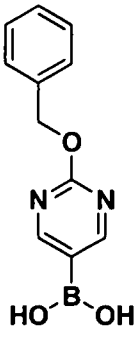
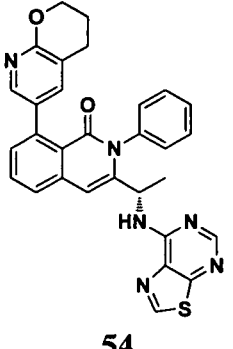
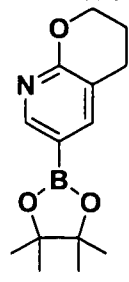
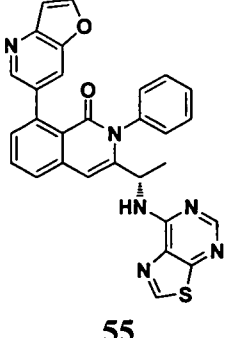
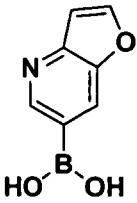
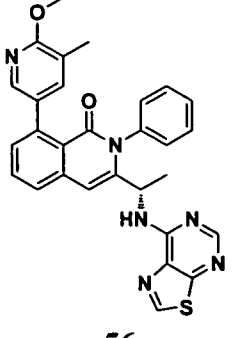
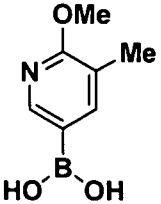
實例	化合物	硼酸	ESI-MS <i>m/z</i>
18	 23		508.1 [M+H] ⁺
19	 24		522.08 [M+H] ⁺
20	 25		493.99 [M+H] ⁺
21	 26		465.97 [M+H] ⁺
22	 27		491.00 [M+H] ⁺
23	 28		476.99 [M+H] ⁺

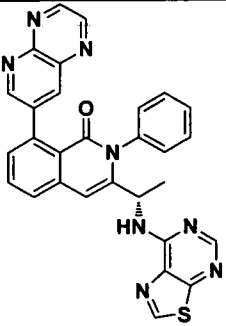
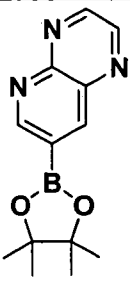
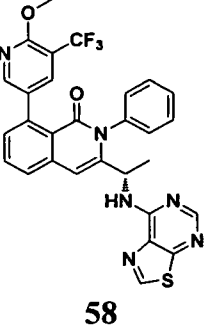
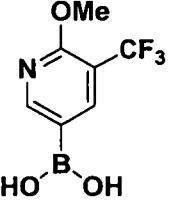
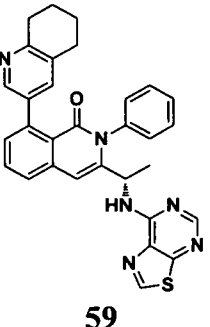
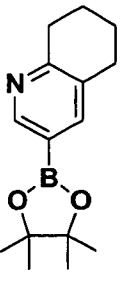
實例	化合物	硼酸	ESI-MS m/z
24	 29		508.07 $[M+H]^+$
25	 30		509.00 $[M+H]^+$
26	 31		506.2 $[M+H]^+$
27	 32		515.97 $[M+H]^+$
28	 33		476.92 $[M+H]^+$
29	 34		465.90 $[M+H]^+$

實例	化合物	硼酸	ESI-MS <i>m/z</i>
30	 35		506.01 [M+H] ⁺
31	 36		507.01 [M+H] ⁺
32	 37		491.93 [M+H] ⁺
33	 38		507.94 [M+H] ⁺
34	 39		506.94 [M+H] ⁺
35	 40		505.02 [M+H] ⁺

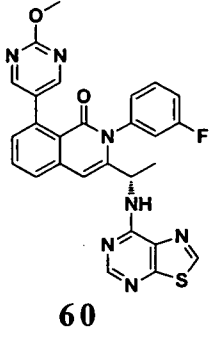
實例	化合物	硼酸	ESI-MS <i>m/z</i>
36	 41		527.00 [M+H] ⁺
37	 42		493.99 [M+H] ⁺
38	 43		493.99 [M+H] ⁺
39	 44		507.01 [M+H] ⁺
40	 45		519.10 [M+H] ⁺
41	 46		492.00 [M+H] ⁺

實例	化合物	硼酸	ESI-MS <i>m/z</i>
42	 47		520.03 [M+H] ⁺
43	 48		579.07 [M+H] ⁺
44	 49		502.03 [M+H] ⁺
45	 50		493.10 [M+H] ⁺
46	 51		507.22 [M+H] ⁺

實例	化合物	硼酸	ESI-MS <i>m/z</i>
47	 52		507.15 [M+H] ⁺
48	 53		584.26 [M+H] ⁺
49	 54		533.2 [M+H] ⁺
50	 55		517.2 [M+H] ⁺
51	 56		521.2 [M+H] ⁺

實例	化合物	硼酸	ESI-MS <i>m/z</i>
52	 57		529.2 [M+H] ⁺
53	 58		575.2 [M+H] ⁺
54	 59		531.3 [M+H] ⁺

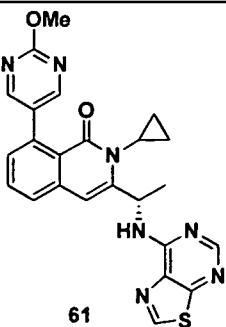
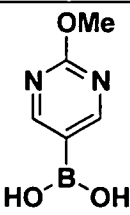
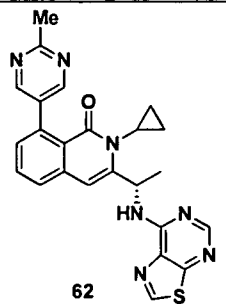
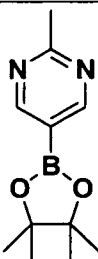
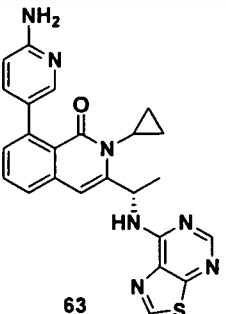
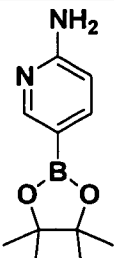
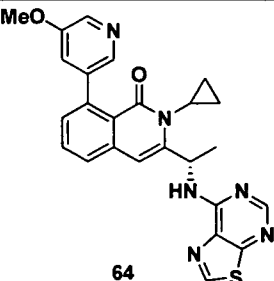
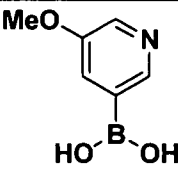
實例 55



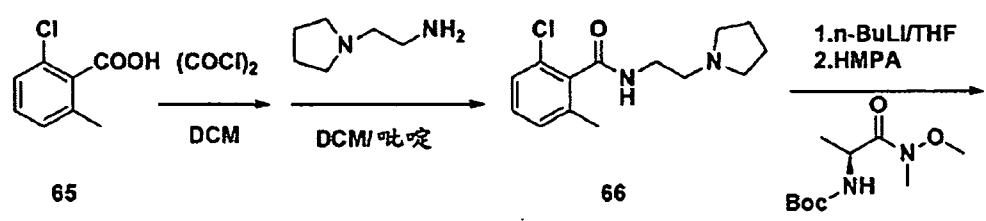
以類似於實例 33 中之化合物 38 之方式製備化合物 60，但其中使用化合物 4 作為起始物質。ESI-MS *m/z*: 526.0 [M+H]⁺。

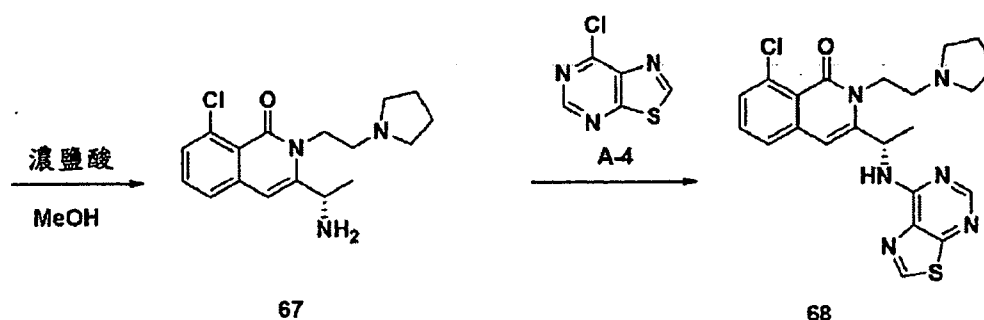
使用類似於實例 12 之偶合條件亦製備以下化合物，但其

中使用化合物8替代化合物2用作起始物質：

實例	化合物	硼酸	ESI-MS <i>m/z</i>
56	 61		472.88 [M+H] ⁺
57	 62		456.07 [M+H] ⁺
58	 63		456.07 [M+H] ⁺
59	 64		471.16 [M+H] ⁺

實例 60





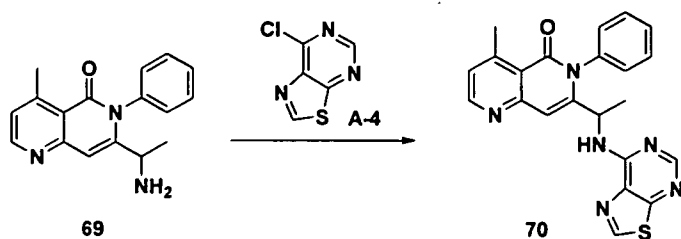
以類似於方法C中之(C-2)之方式自65製備化合物66，但其中使用2-(吡咯啉-1-基)乙胺替代苯胺且使用吡啶替代三乙胺作為鹼。根據以下程序使化合物66轉化成67：

在 -60°C 下於氬氣下，向2-氯-6-甲基-N-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)苄醯胺66(1.33 g, 5.0 mmol, 1.0當量)及HMPA (0.87 mL, 5.0 mmol, 1.0當量)於THF(12.5 mL)中之混合物中逐滴添加正丁基鋰溶液(2.5 M之己烷溶液, 5.0 mL, 12.5 mmol, 2.5當量)，同時保持溫度低於 -60°C 。在 -70°C 至 -60°C 下攪拌所得混合物30分鐘。向此混合物中快速添加(S)-1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧基丙-2-基胺基甲酸第三丁酯(1.39 g, 6.0 mmol, 1.2當量)。使所得混合物緩慢升溫至室溫(經1小時)，接著在室溫下再攪拌2小時。冷卻反應混合物至 0°C ，用水(5.0 mL)淬滅，接著用HCl水溶液(5 M)酸化以將pH值調整至5-6。在真空中濃縮混合物。使殘餘物懸浮於MeOH(20 mL)與 H_2O (5.0 mL)之混合物中，添加濃鹽酸(10.0 mL)，且在回流下攪拌所得混合物2小時。冷卻混合物至 -5°C ，且用飽和 NH_4OH 水溶液鹼化以將pH值調整至8-9。濾除沈澱物，且用DCM(3×20 mL)萃取濾液。經無水 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層且過濾。在真空中濃縮濾液，且藉由矽膠急驟管柱層析(1-10% MeOH-DCM)純化殘

餘物，得到產物(S)-3-(1-胺基乙基)-8-氯-2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)異喹啉-1(2H)-酮 **67**。

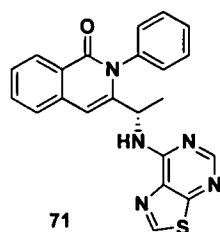
接著使用方法 G 使化合物 **67** 與 (A-4) 偶合，得到化合物 **68**。ESI-MS m/z : 455.0 $[M+H]^+$ 。

實例 61



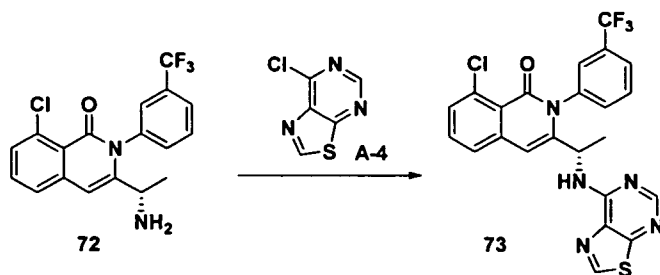
根據方法 D 製備胺 **69**，接著使用方法 G 使其與 (A-4) 偶合，得到化合物 **70**。ESI-MS m/z : 415.2 $[M+H]^+$ 。

實例 62



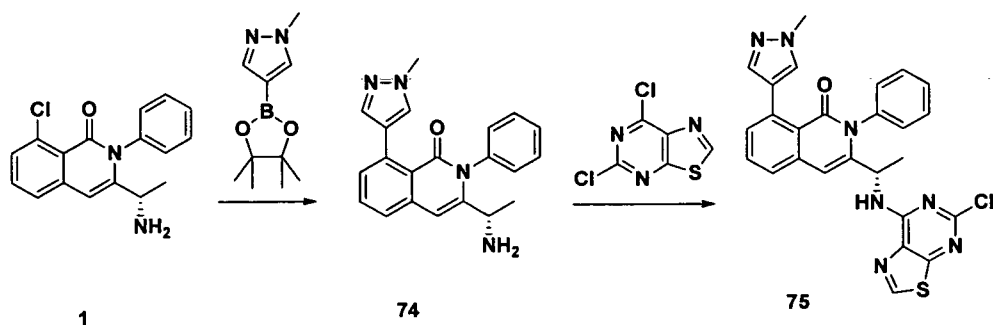
自實例 21 之偶合反應中分離出化合物 **71** 作為副產物。ESI-MS m/z : 399.91 $[M+H]^+$ 。

實例 63



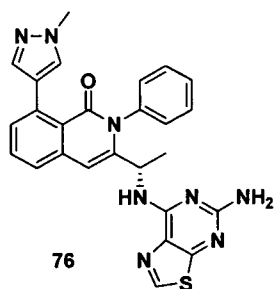
使用方法 C 製備胺 **72**，此後使用方法 G 使胺與 (A-4) 偶合，得到化合物 **73**。LRMS (M+H): 502.01 m/z 。

實例 64



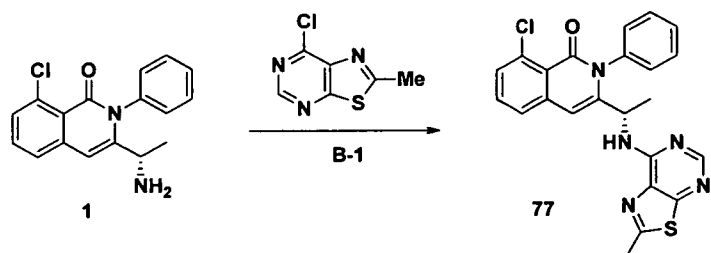
以類似於實例 3 中之化合物 5 之方式自化合物 1 製備化合物 74。接著使用方法 G 中之偶合條件使化合物 74 與 5,7-二氯噻唑并[5,4-d]嘧啶反應，得到化合物 75。ESI-MS m/z : 514.0 $[M+H]^+$ 。

實例 65



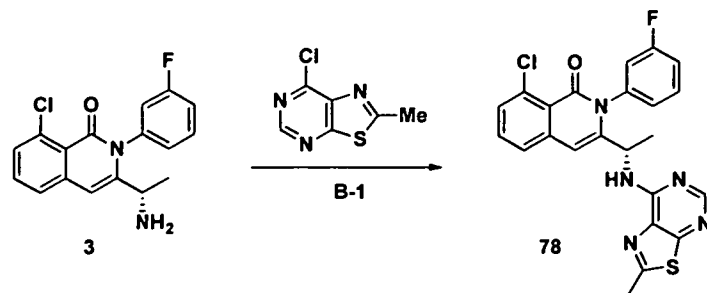
使用方法 H 自 75 製備化合物 76。ESI-MS m/z : 495.2 $[M+H]^+$ 。

實例 66



使用方法 G 使化合物 1 與 (B-1) 偶合，得到化合物 77。ESI-MS m/z : 448.0 $[M+H]^+$ 。

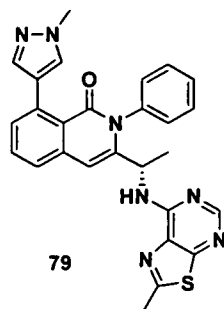
實例 67



使用方法 G 使化合物 3 與 (B-1) 偶合，得到化合物 78。

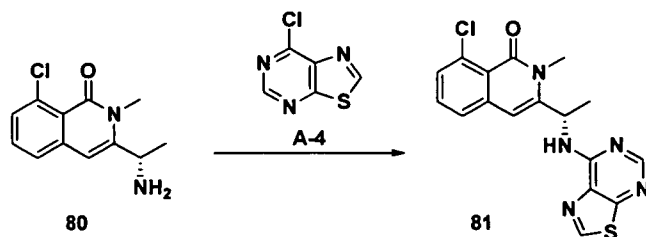
ESI-MS m/z : 466.0 $[M+H]^+$ 。

實例 68



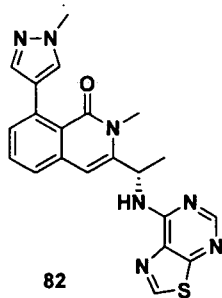
使用類似於實例 3 中之化合物 5 之偶合條件，自 77 及 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑製備化合物 79。ESI-MS m/z : 494.2 $[M+H]^+$ 。

實例 69



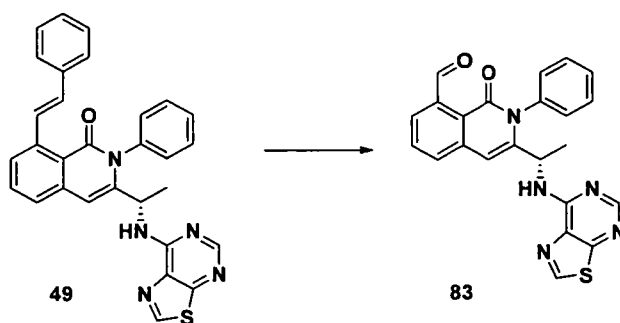
使用方法 C 製備化合物 80，接著使用方法 G 使其與 (A-4) 偶合，得到化合物 81。ESI-MS m/z : 371.90 $[M+H]^+$ 。

實例 70



使用類似於實例 12 之條件，自 81 及 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑製備化合物 82。ESI-MS m/z : 366.0 $[M+H]^+$ 。

實例 71



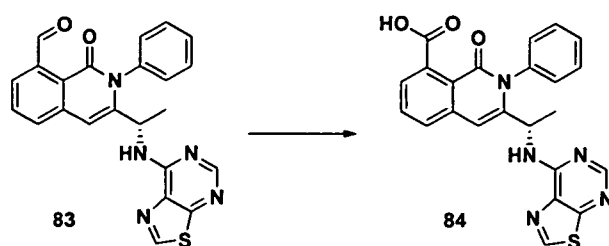
根據以下程序，自 49 製備化合物 83：

將化合物 49 (約 500 mg, 0.98 mmol, 1 當量) 溶解於 THF (10 mL)、第三丁醇 (5 mL) 及水 (1.5 mL) 中，且用 N-甲基-嗎啉 N-氧化物 (700 mg, 6 當量) 及 4% 四氧化鐵水溶液 (125 μ L, 0.02 當量) 處理。在周圍溫度下攪拌反應物隔夜，屆時 LC/MS 顯示烯烴起始物質完全消耗。在真空中移除溶劑，且將殘餘物溶解於水 (50 mL) 中，用飽和亞硫酸鈉溶液 (20 mL) 淬滅過量氧化劑，且用 40 mL DCM 萃取產物 3 次。用鹽水洗滌經合併之有機相且濃縮，得到固體。

將此固體溶解於 THF (25 mL) 及水 (5 mL) 中，接著用過碘酸鈉 (1 g, 4.7 當量) 處理，且在周圍溫度下攪拌 1 天，屆時 LC/MS 顯示二醇中間物完全消耗。用 DCM 稀釋反應混合

物，用矽膠(2 g)處理，且在真空中濃縮。藉由用含40%至80% EtOAc之己烷溶離進行矽膠急驟層析來純化產物，得到醛 **83**。ESI-MS m/z : 428.2 $[M+H]^+$ 。

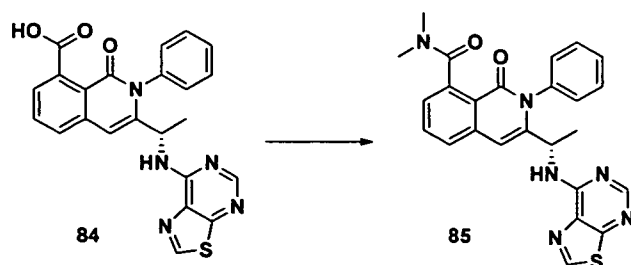
實例 72



根據以下程序製備化合物 **84**：

用異戊二烯(2 mL, 20當量)、2.7 M磷酸二氫鈉水溶液(2 mL, 5當量)及1 M亞氯酸鈉水溶液(3 mL, 3當量)處理醛 **83**(409 mg, 0.96 mmol, 1當量)於THF(13 mL)及第三丁醇(3 mL)中之溶液。在周圍溫度下攪拌反應物2天，接著再用1 M亞氯酸鹽溶液(3 mL, 3當量)處理，且反應隔夜。將反應混合物添加至水(90 mL)及DCM(60 mL)中，且藉由緩慢添加6 M HCl(約30滴)酸化至pH 3。分離各層，且用40 mL DCM萃取水相兩次。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由用含1-5% MeOH之DCM(含有1%乙酸)溶離進行矽膠急驟層析來純化產物，得到酸 **84**。ESI-MS m/z : 444.2 $[M+H]^+$ 。

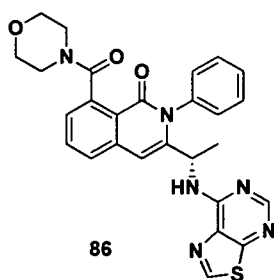
實例 73



根據以下程序，自化合物 **84** 製備化合物 **85**：

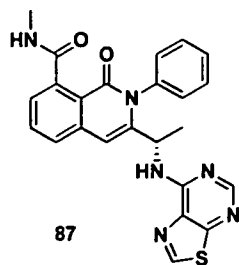
用三乙胺 (20 μ L, 2.5 當量)、水合 1-羥基苯并三唑 (26 mg, 3 當量) 及 EDC HCl (13 mg, 1.25 當量) 處理酸 **84** (0.056 mmol, 1 當量) 於 DMF (1 mL) 中之溶液，且在周圍溫度下攪拌 10 分鐘，此後添加二甲胺之 THF 溶液 (2 當量)。90 分鐘後，再添加 EDC HCl (13 mg, 2 當量)，接著 15 分鐘後再添加二甲胺 (1 當量)。再攪拌 1 小時後，再添加一定量之 EDC HCl (13 mg, 2 當量)，接著 15 分鐘後再添加二甲胺 (1 當量)。攪拌隔夜後，用 EtOAc (60 mL) 及水 (80 mL) 稀釋反應混合物，且用乙酸及 10% NaOH 將 pH 值調整至 4。分離各層，且用 EtOAc (3 $\times$ 20 mL) 萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由用含 3-8% MeOH 之 DCM 溶離進行矽膠急驟層析來純化此殘餘物，得到醯胺 **85**。ESI-MS m/z : 471.1 $[M+H]^+$ 。

實例 74



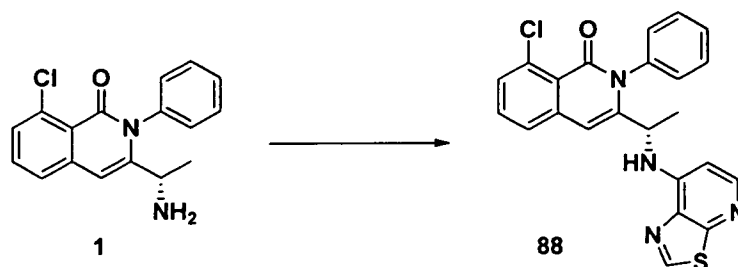
使用類似於實例 73 之程序自化合物 **84** 製備化合物 **86**，但其中使用嗎啉替代二甲胺。ESI-MS m/z : 513.28 $[M+H]^+$ 。

實例 75



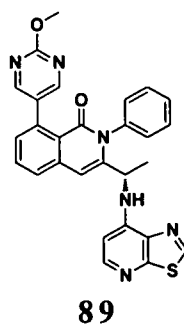
使用類似於實例 73 之程序自化合物 84 製備化合物 87，但其中使用甲胺替代二甲胺。ESI-MS m/z : 457.16 $[M+H]^+$ 。

實例 76



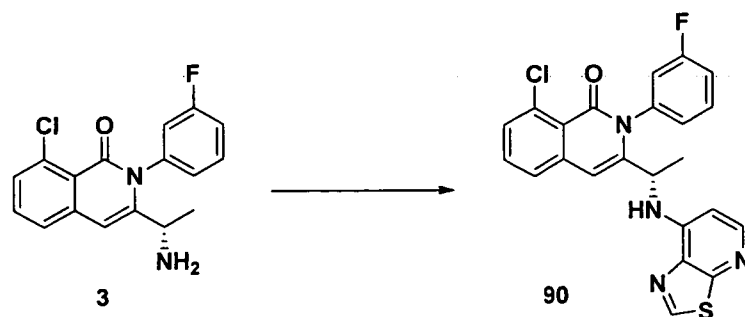
根據方法 I 自化合物 1 製備化合物 88。ESI-MS m/z : 433.0 $[M+H]^+$ 。

實例 77



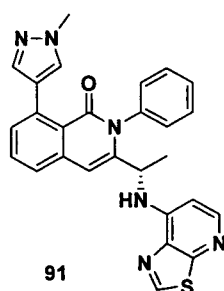
使用類似於實例 3 中之化合物 5 之條件，自化合物 88 及 2-甲氧基嘧啶-5-基酰胺製備化合物 89。ESI-MS m/z : 507.2 $[M+H]^+$ 。

實例 78



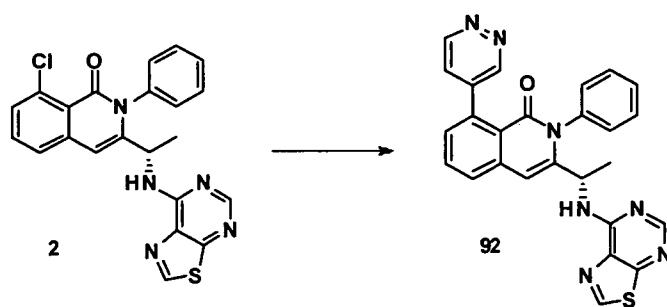
根據方法I自化合物3製備化合物90。ESI-MS m/z : 451.0 $[M+H]^+$ 。

實例 79



使用類似於實例3中之化合物5之條件，自88及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑製備化合物91。ESI-MS m/z : 479.2 $[M+H]^+$ 。

實例 80

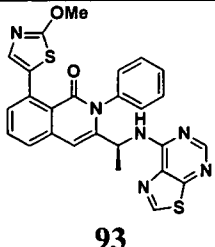
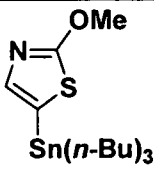
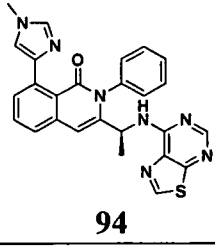
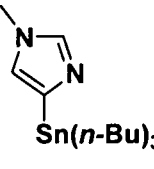
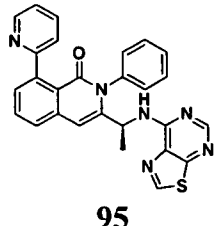
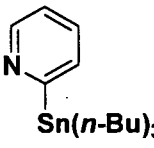


根據以下程序，自化合物2製備化合物92：

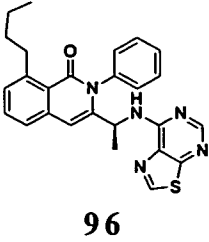
向具有攪拌棒之微波反應管中饋入化合物2(100 mg，0.23 mmol，1當量)、4-(三丁基錫烷基)噻嗪(128 mg，1.5當量)、碳酸鈉(100 mg，4當量)、二乙酸鈣(8 mg，0.15當量)及RuPhos(32 mg，0.30當量)。用隔片將管封蓋，用真

空淨化，同時用乾燥氫氣回填，且添加 1,4-二噁烷(1.6 mL)及水(400 μL)。在 110℃ 下對反應物進行微波加熱 3 小時，此後 LC/MS 顯示基質完全消耗。用 DCM 稀釋混合物，用矽膠(約 1 g)處理，且在真空中濃縮。藉由用含 0-8% MeOH 之 DCM 溶離進行矽膠急驟層析來純化此殘餘物，得到 8-噻嗪 **92**。ES+ $m/z=478.9$ $[M+H]^+$ 。

使用類似於實例 80 中之化合物 **92** 之偶合條件，自化合物 **2** 製備以下化合物：

實例	化合物	三丁基錫烷	ESI-MS m/z
81	 93	 $\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$	513.13 $[M+H]^+$
82	 94	 $\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$	480.19 $[M+H]^+$
83	 95	 $\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$	477.20 $[M+H]^+$

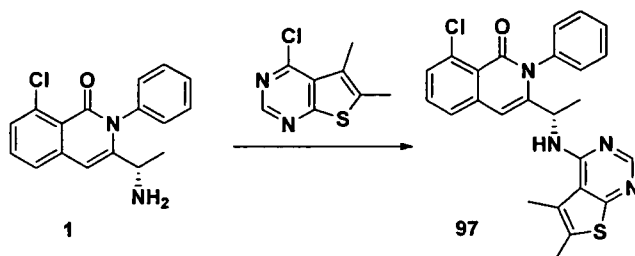
實例 84



自實例 83 之偶合反應中分離出化合物 **96** 作為副產物。

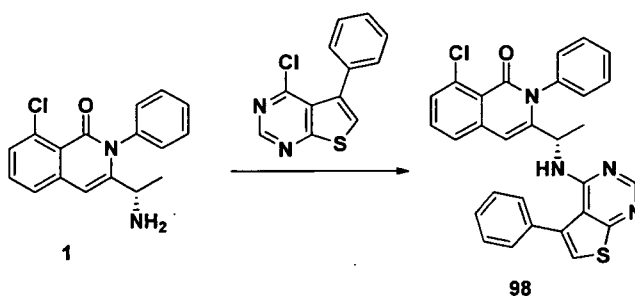
ESI-MS m/z : 456.22 $[M+H]^+$ 。

實例 85



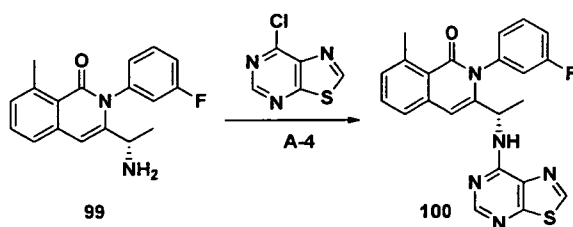
使用方法 G 使化合物 1 與市售 4-氯-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶偶合，得到化合物 97。ESI-MS m/z : 461.0 $[M+H]^+$ 。

實例 86



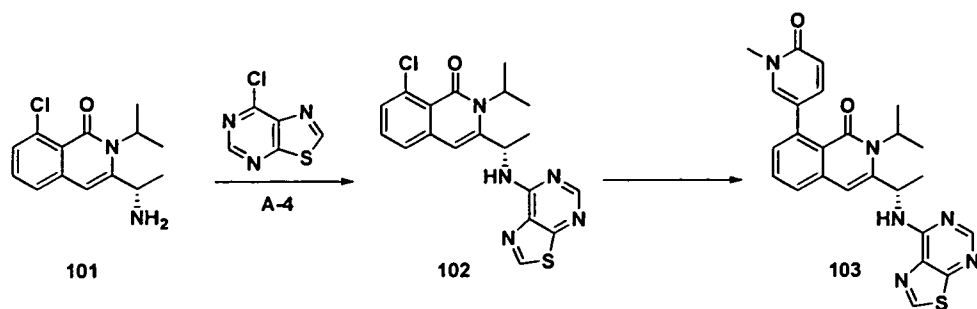
使用方法 G 使化合物 1 與市售 4-氯-5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶偶合，得到化合物 98。ESI-MS m/z : 509.0 $[M+H]^+$ 。

實例 87



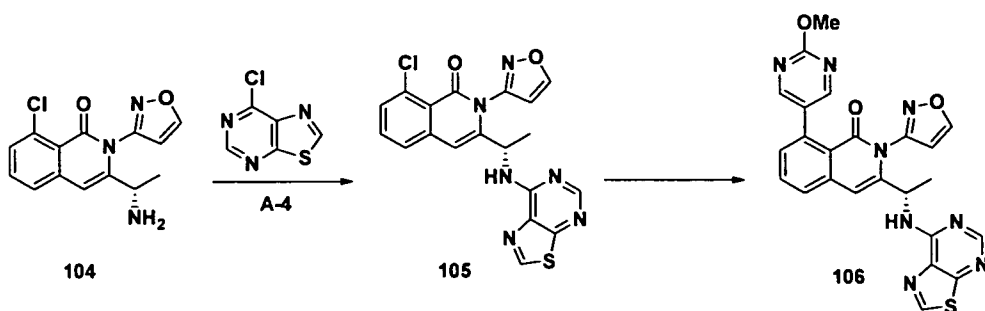
使用方法 C 製備化合物 99，接著使用方法 G 使其與 (A-4) 偶合，得到化合物 100。

實例 88



使用方法C製備化合物**101**，接著使用方法G使其與(A-4)偶合，得到化合物**102**。接著根據以下程序使化合物**102**轉化成**103**：將化合物**102**(0.45 mmol, 1.0當量)、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基酮酸、頻哪醇酯(0.9 mmol, 2.0當量)及 Na_2CO_3 (0.9 mmol, 2.0當量)溶解於二噁烷/水(4:1 v/v, 4 mL)中。將Ar鼓入混合物5分鐘，接著饋入 $\text{PdCl}_2(\text{amphos})_2$ (10莫耳%)，再用Ar淨化，接著加熱至 90°C ，維持2小時。接著冷卻反應物，且分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉中。分離各層，且用乙酸乙酯(1×)萃取水層。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮，得到產物，使用急驟矽膠層析(梯度：0-50%乙酸乙酯/己烷，繼之以0-7%甲醇/二氯甲烷)純化該產物，得到化合物**103**。ESI-MS m/z : 473.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

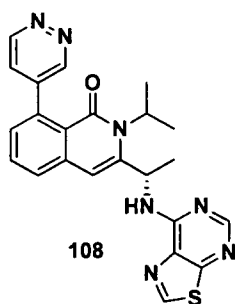
實例 89



使用方法K製備化合物**104**，接著使用方法G使其與(A-4)偶合，得到化合物**105**。接著以類似於實例88中之化合物

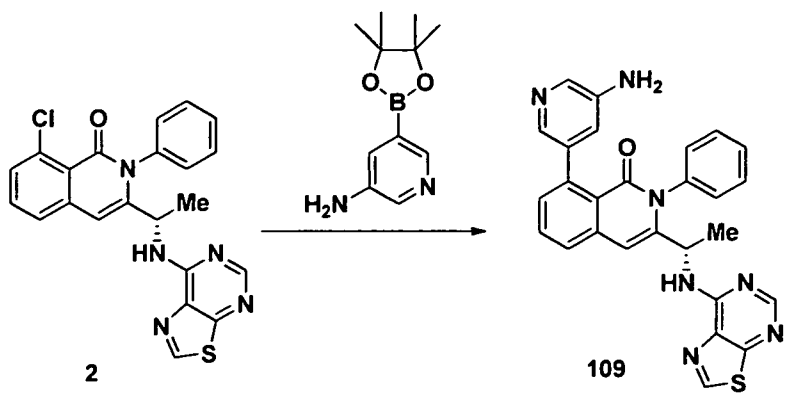


S



以類似於實例 80 中之 92 之方式製備化合物 108，但其中使用化合物 102 作為起始物質。ESI-MS m/z : 444.3 $[M+H]^+$ 。

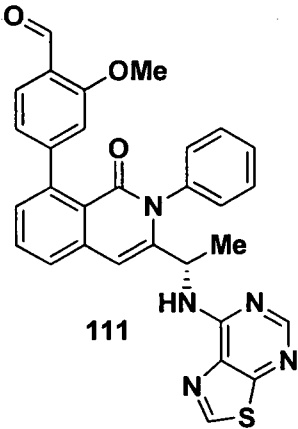
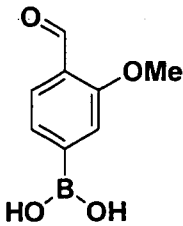
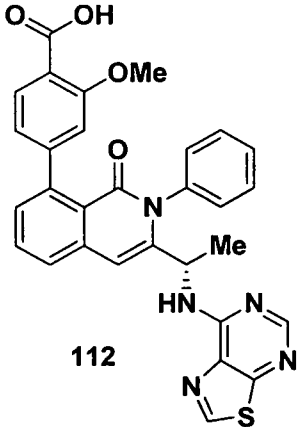
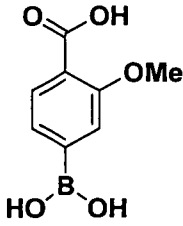
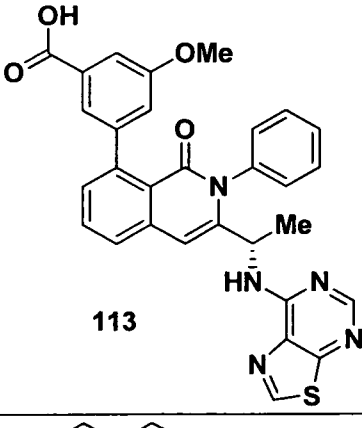
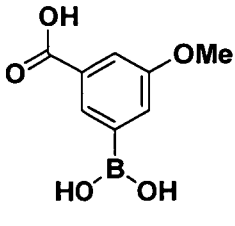
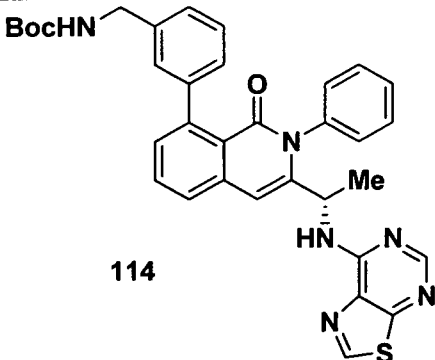
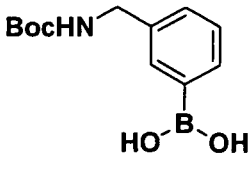
實例 92

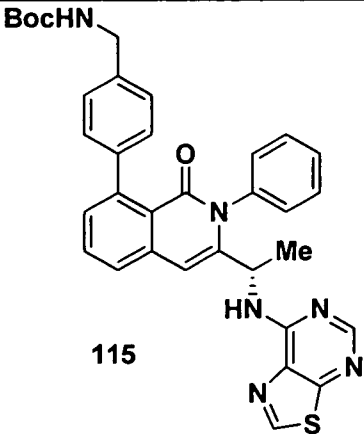
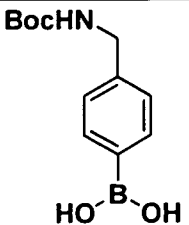
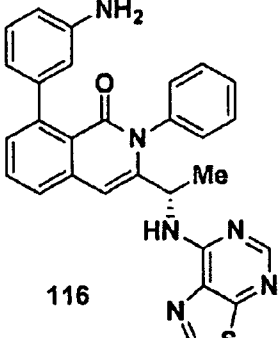
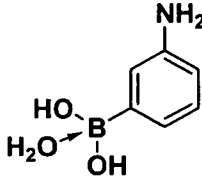
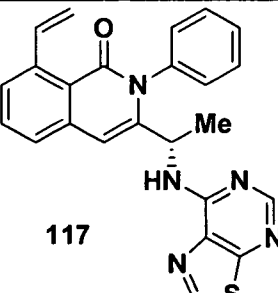
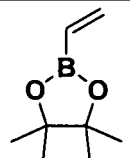


根據以下程序，自化合物**2**製備化合物**109**：將化合物**2**(0.69 mmol，1.0當量)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶-3-胺(1.38 mmol，2.0當量)及碳酸鈉(1.38 mmol，2.0當量)於二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中組合，且在真空下脫氣。添加AmPhos(25莫耳%)，且使溶液脫氣，接著加熱至95℃，維持16小時。冷卻反應物，且轉移至含過量二氯甲烷之分液漏斗中。用水(2×25 mL)及鹽水(1×25 mL)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗物質，藉由急驟矽膠層析(梯度：3-8% MeOH/二氯甲烷)純化該粗物質，得到化合物**109**。ESI-MS *m/z*: 492.2 [M+H]⁺。

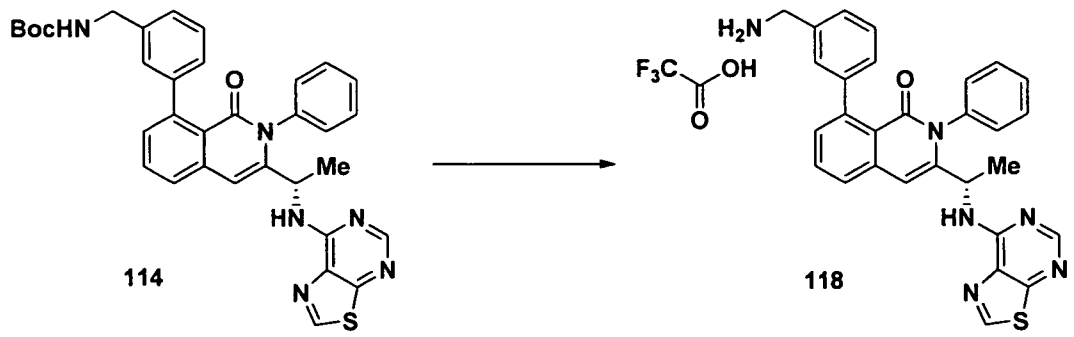
使用類似於實例92中之化合物**109**之偶合條件，自化合物**2**亦製備以下化合物：

實例	化合物	酮酸	ESI-MS <i>m/z</i>
110	 110	 HO-B-OH	504.2 [M+H] ⁺

實例	化合物	硼酸	ESI-MS <i>m/z</i>
111			534.2 [M+H] ⁺
112			550.3 [M+H] ⁺
113			550.3 [M+H] ⁺
114			605.4 [M+H] ⁺

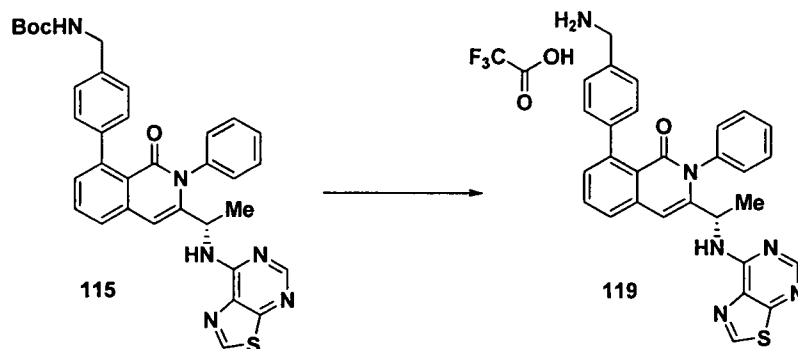
實例	化合物	硼酸	ESI-MS <i>m/z</i>
115			605.3 [M+H] ⁺
116			491.2 [M+H] ⁺
117			426.1 [M+H] ⁺

實例 93



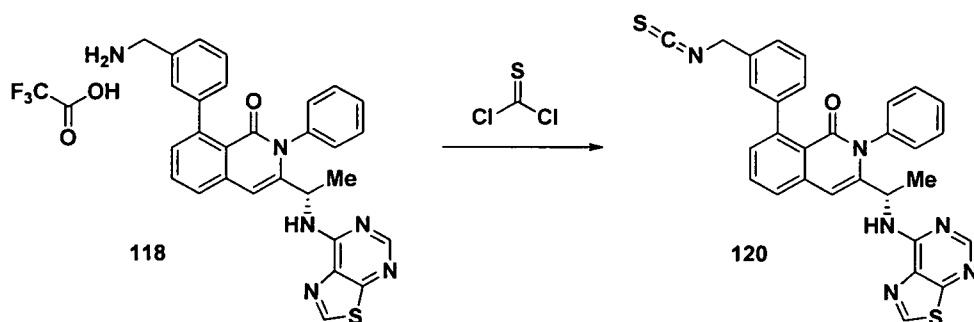
用三氟乙酸(3 mL)處理化合物114(0.088 mmol)，且在室溫下攪拌1小時，此後LC/MS顯示不再存在起始物質。使反應混合物與甲苯一起共沸(3×)，得到呈三氟乙酸鹽形式之化合物118。ESI-MS *m/z*: 505.2 [M+H]⁺。

實例 94



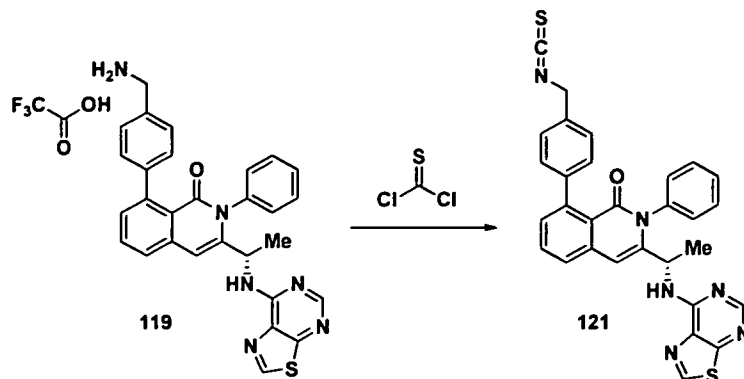
以類似於實例 93 中之化合物 118 之方式自化合物 115 製備化合物 119。ESI-MS m/z : 505.2 $[M+H]^+$ 。

實例 95



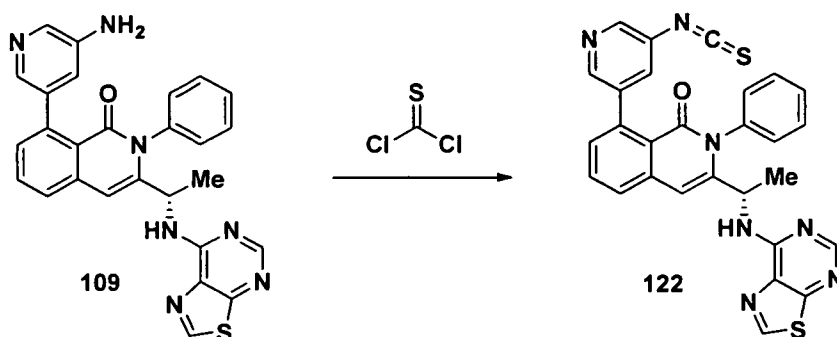
將化合物 118 (0.032 mmol) 溶解於二氯甲烷 (500 μ L) 中，且用二異丙基乙胺 (4.5 當量) 及硫光氣 (1.3 當量) 處理並在室溫下攪拌。1 小時後，LC/MS 分析指示完全轉化，此後用二氯甲烷 (5 mL) 稀釋反應物，且用粉末狀正磷酸鉀 (30 mg) 處理，快速攪拌 10 分鐘，經針筒過濾器過濾且濃縮。將所得固體再溶解於甲苯 (10 mL) 中，用飽和碳酸氫鈉 (2 $\times$ 5 mL) 及鹽水 (1 $\times$ 5 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到化合物 120。ESI-MS m/z : 547.3 $[M+H]^+$ 。

實例 96



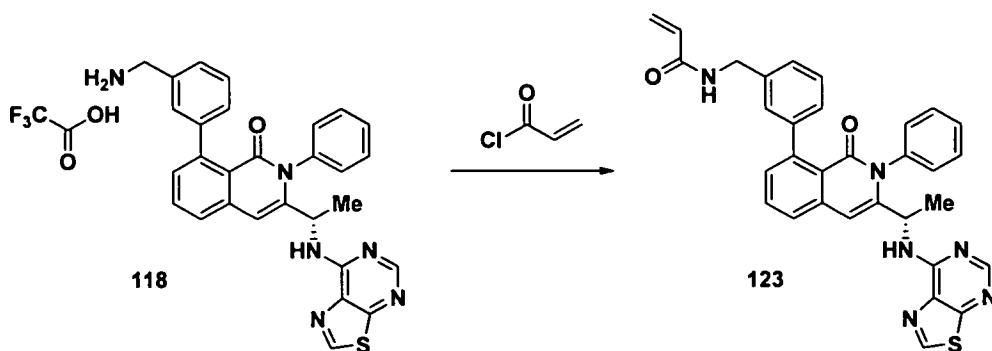
以類似於實例 95 中之化合物 **120** 之方式自 **119** 製備化合物 **121**。ESI-MS m/z : 547.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 97



以類似於實例 95 中之化合物 **120** 之方式自 **109** 製備化合物 **122**。ESI-MS m/z : 534.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 98



將化合物 **118** (0.016 mmol) 溶解於二氯甲烷 (500 μL) 中，此後添加二異丙基乙胺 (4.0 當量) 及 HOBt 水合物 (1.6 當量)，繼而添加丙烯醯氯 (1.5 當量，於 20 μL 二氯甲烷中)。在室溫下攪拌反應物 1 小時，此後 LC/MS 顯示不再存在起

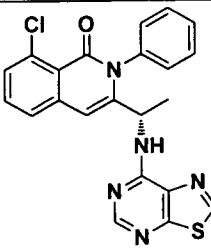
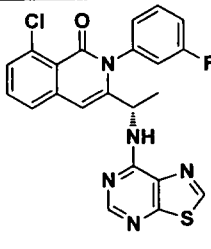
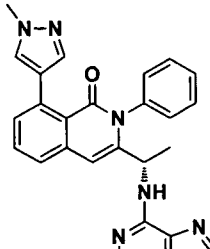
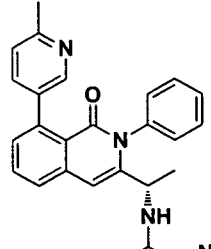
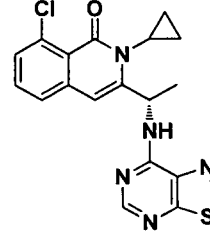
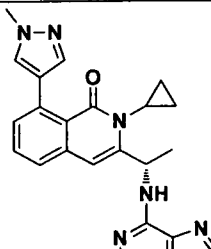
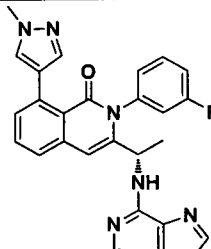
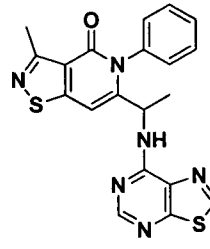
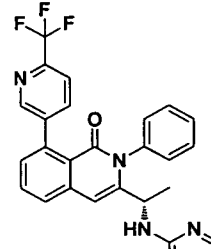
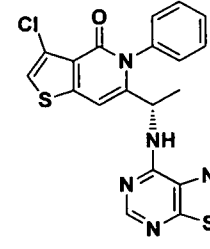
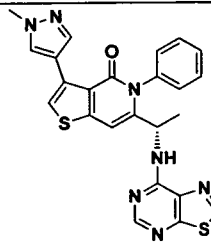
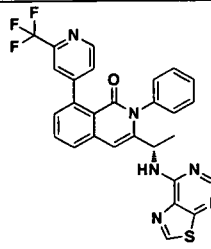
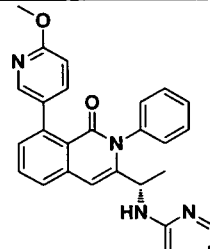
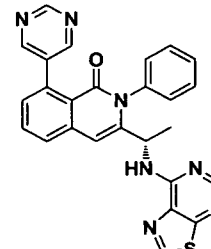
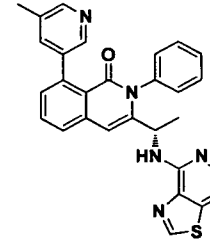
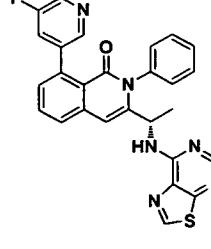
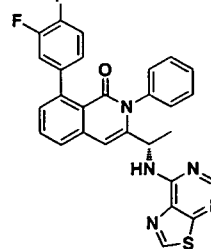
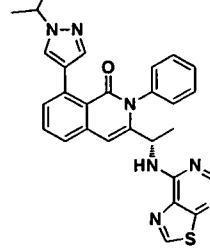
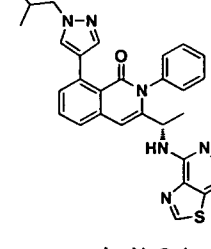
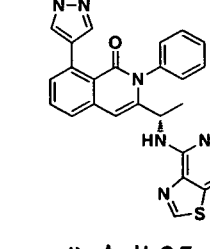
始物質。用甲苯(40 mL)稀釋反應物，且用1%乙酸(20 mL)、1 N碳酸氫鈉(20 mL)、水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之化合物123。ESI-MS *m/z*: 559.3 [M+H]⁺。

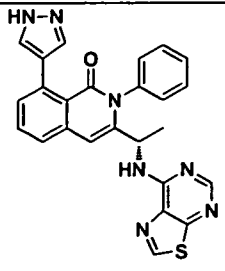
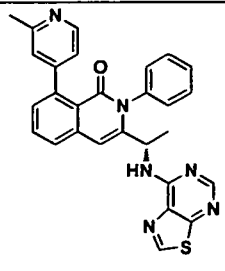
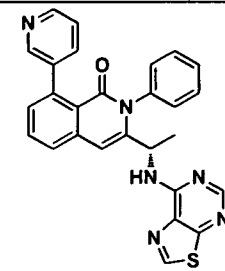
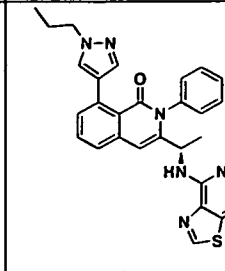
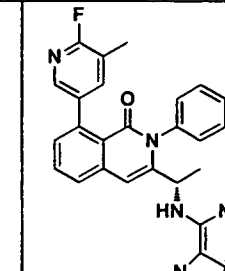
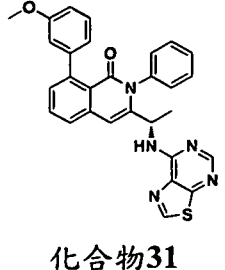
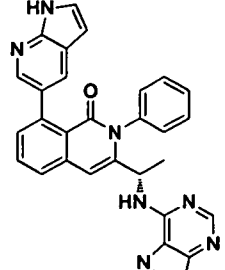
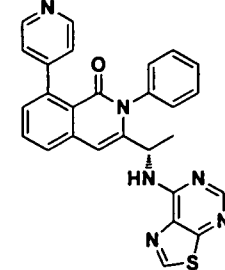
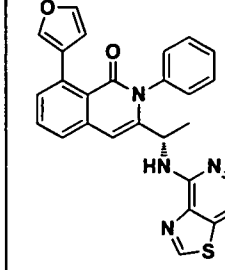
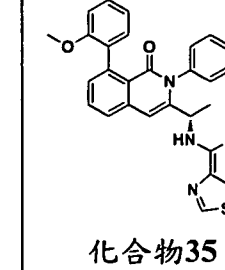
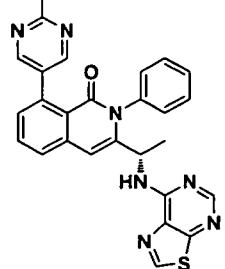
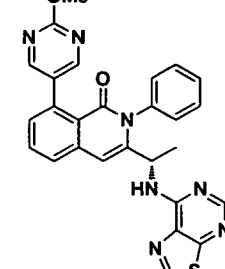
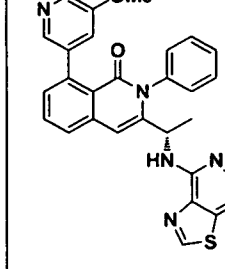
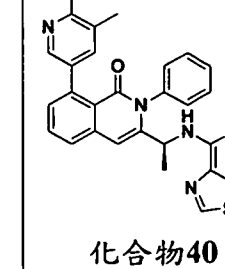
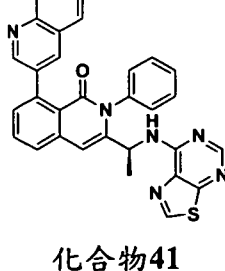
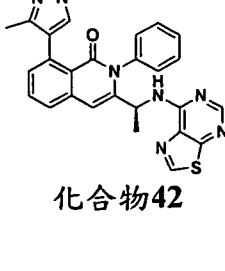
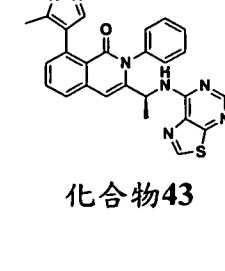
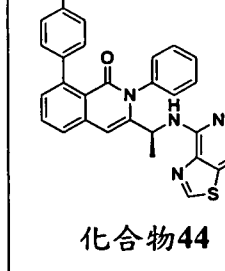
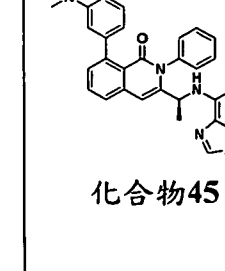
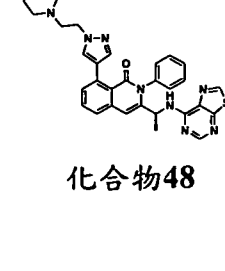
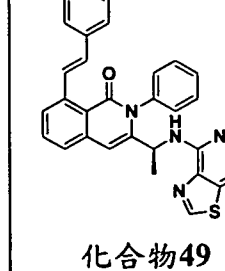
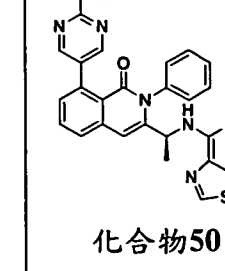
表2. 所選化合物之活體外IC₅₀數據。

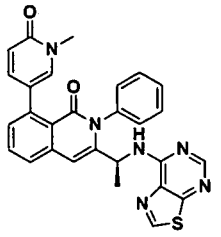
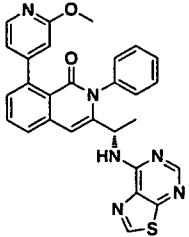
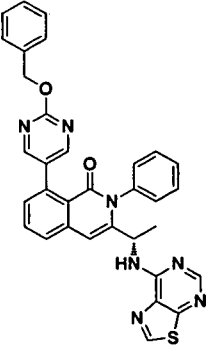
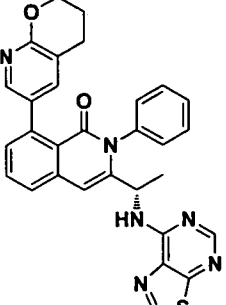
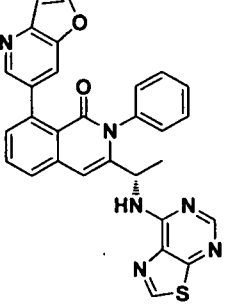
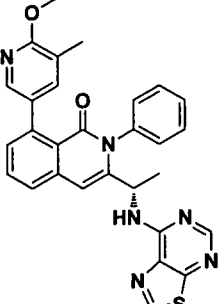
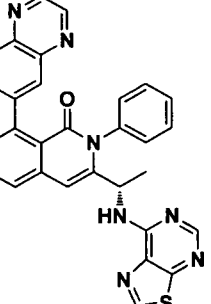
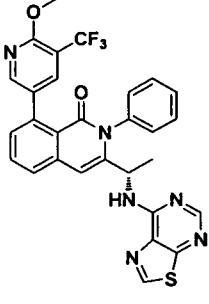
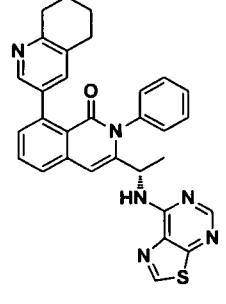
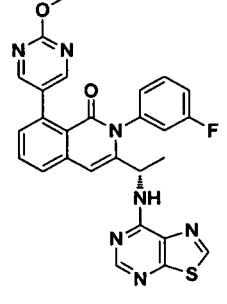
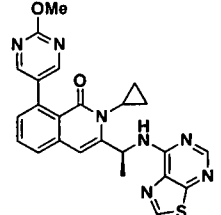
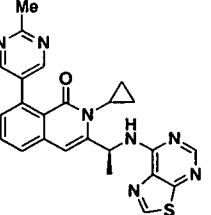
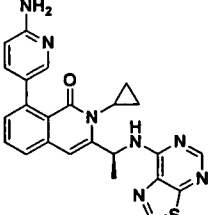
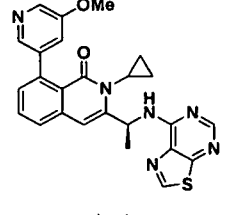
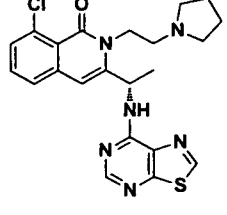
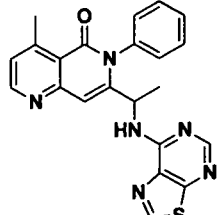
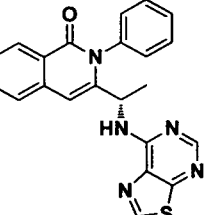
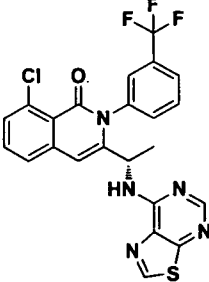
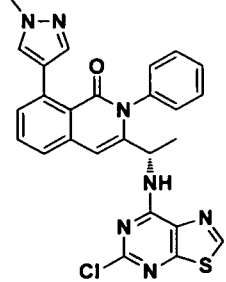
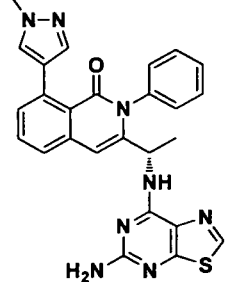
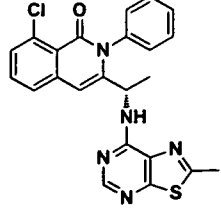
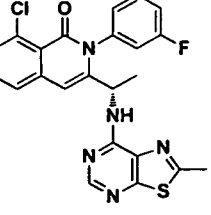
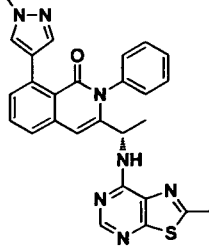
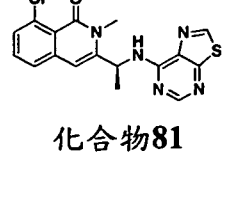
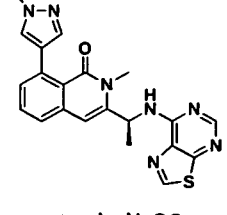
IC ₅₀ (nM)	大於10 μM	介於1 μM與10 μM之間	介於100 nM與1 μM之間	小於100 nM
PI3K δ	77	59、78、79、84	16、36、49、 73、82、85、 86、87、98、 94、107、108	2、4、5、6、8、 9、10、12、13、 15、17、18、19、 20、21、22、23、 24、25、26、27、 28、29、30、31、 32、33、34、35、 37、38、39、40、 41、42、43、44、 45、46、47、48、 50、51、52、53、 54、55、56、57、 58、60、61、62、 63、64、68、70、 71、75、76、81、 83、88、89、90、 91、92、93、95、 96、97、100、 103、105、106、 109
PI3K γ	68、77、78、 85、87、94、 107、108	12、59、79、82、 84、86、97、98	13、16、17、 23、24、29、 35、36、37、 43、51、53、 57、60、61、 62、64、73、 75、89、95、 103、105、 106、109	2、4、5、6、8、 9、10、15、18、 19、20、21、22、 25、26、27、28、 30、31、32、33、 34、38、39、40、 41、42、44、45、 46、47、48、49、 50、52、54、55、 56、58、63、70、 71、76、81、83、 88、90、91、92、 93、96、100

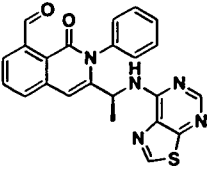
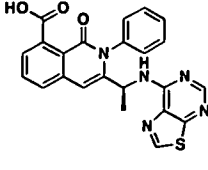
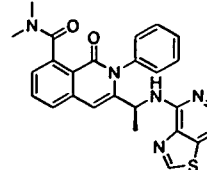
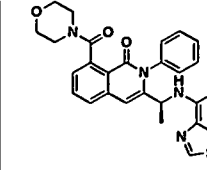
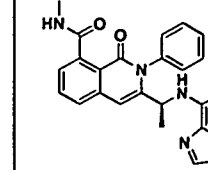
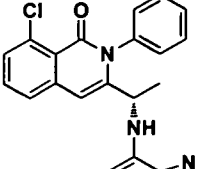
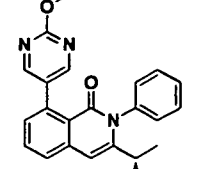
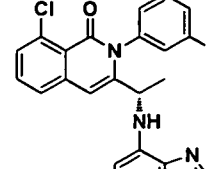
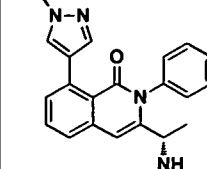
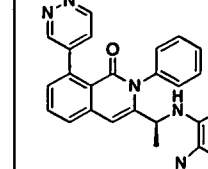
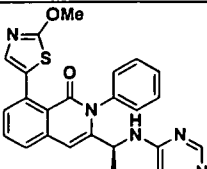
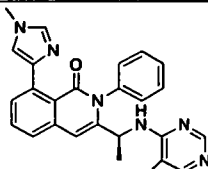
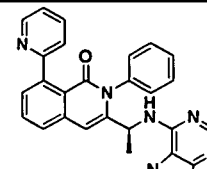
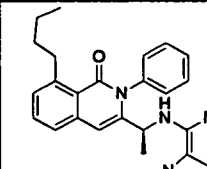
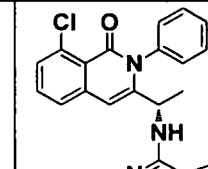
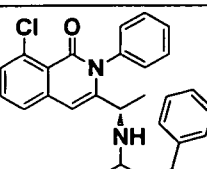
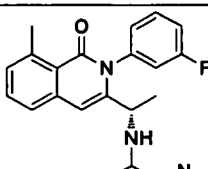
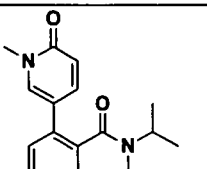
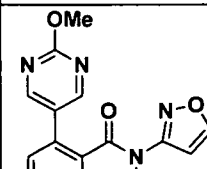
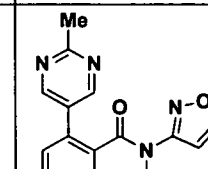
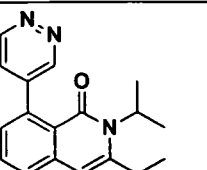
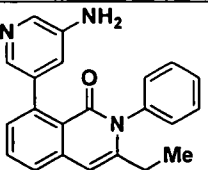
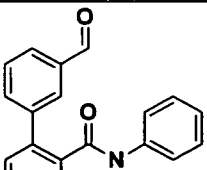
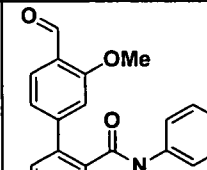
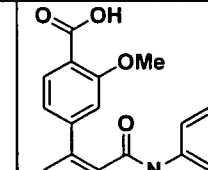
IC ₅₀ (nM)	大於10 μM	介於1 μM與10 μM 之間	介於100 nM與 1 μM之間	小於100 nM
PI3Kα	12、13、57、 59、68、70、 73、77、78、 79、84、85、 86、87、94、 95、97、98、 105、107、108	6、10、15、16、 17、18、19、21、 22、23、24、25、 26、28、29、30、 35、36、37、38、 40、43、44、47、 48、49、53、56、 58、60、61、62、 71、75、81、82、 83、89、90、91、 92、96、100、 103、106、109	2、4、5、8、 9、20、27、 31、32、33、 34、41、42、 45、46、50、 51、52、54、 55、63、64、 76、88、93	39
PI3K β	13、16、21、 22、23、24、 37、47、48、 57、59、60、 77、78、79、 84、85、86、 87、89、92、 94、95、97、 98、107、 108、109	5、6、10、12、 17、18、19、20、 25、26、27、28、 29、30、31、33、 34、35、36、38、 40、42、43、44、 45、46、49、50、 51、52、53、54、 55、56、58、61、 62、70、71、73、 75、82、91、93、 96、103、106	9、32、39、 41、63、64、 68、76、83、 88、90、100、 105	2、4、8、15、81
B細胞 增殖 EC ₅₀ (nM)		59、97	49、82、84	2、5、6、8、9、 10、12、13、21、 22、38、39、41、 43、44、45、46、 47、48、50、51、 52、53、54、55、 56、57、58、60、 61、62、63、64、 68、81、83、89、 90、92、93、96、 100

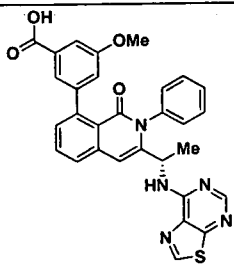
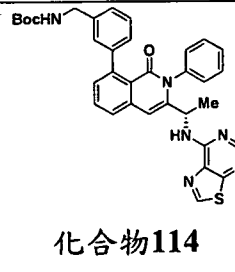
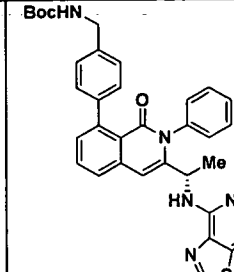
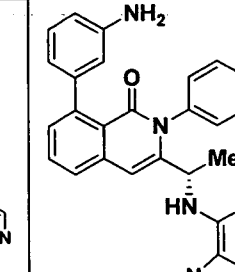
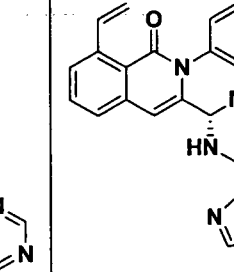
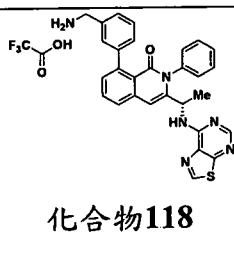
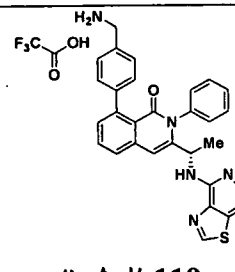
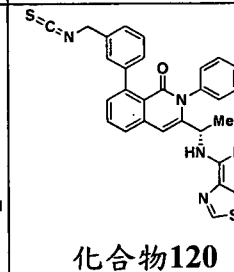
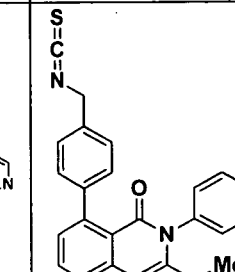
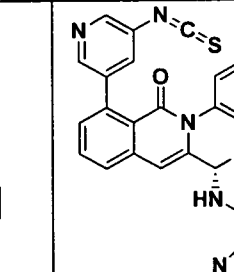
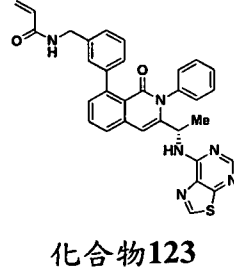
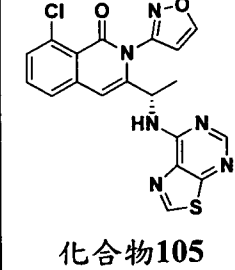
表 3. 上表 2 中所述之針對 IC₅₀ 結果之化合物的結構。

結構				
 化合物2	 化合物4	 化合物5	 化合物6	 化合物8
 化合物9	 化合物10	 化合物12	 化合物13	 化合物15
 化合物16	 化合物17	 化合物18	 化合物19	 化合物20
 化合物21	 化合物22	 化合物23	 化合物24	 化合物25

結構				
				
化合物26	化合物27	化合物28	化合物29	化合物30
				
化合物31	化合物32	化合物33	化合物34	化合物35
				
化合物36	化合物37	化合物38	化合物39	化合物40
				
化合物41	化合物42	化合物43	化合物44	化合物45
				
化合物46	化合物47	化合物48	化合物49	化合物50

結構				
 化合物51	 化合物52	 化合物53	 化合物54	 化合物55
 化合物56	 化合物57	 化合物58	 化合物59	 化合物60
 化合物61	 化合物62	 化合物63	 化合物64	 化合物68
 化合物70	 化合物71	 化合物73	 化合物75	 化合物76
 化合物77	 化合物78	 化合物79	 化合物81	 化合物82

結構				
 化合物83	 化合物84	 化合物85	 化合物86	 化合物87
 化合物88	 化合物89	 化合物90	 化合物91	 化合物92
 化合物93	 化合物94	 化合物95	 化合物96	 化合物97
 化合物98	 化合物100	 化合物103	 化合物106	 化合物107
 化合物108	 化合物109	 化合物110	 化合物111	 化合物112

結構				
 化合物113	 化合物114	 化合物115	 化合物116	 化合物117
 化合物118	 化合物119	 化合物120	 化合物121	 化合物122
 化合物123	 化合物105			

生物活性評估

使用購自 Millipore Corporation 之 PI3-激酶 HTRF® 分析套組 (目錄號 33-016) 來篩選本文所提供之化合物。此分析使用 GRP1 普列克受質蛋白同源 (PH) 結構域與 PIP3 之特異性高親和力結合，該 PIP3 為第 1A 類或第 1B 類 PI3 激酶作用於其生理受質 PIP2 之產物。在該分析之偵測階段，經 GST 標記之 PH 結構域與經生物素標記之短鏈 PIP3 之間產生複合物。經生物素標記之 PIP3 及經 GST 標記之 PH 結構域募集螢

光團(分別為抗生蛋白鏈菌素-別藻藍蛋白及經銷標記之抗GST)以形成螢光共振能量轉移(FRET)架構，從而產生穩定的時差式FRET信號。以競爭方式由未經生物素標記之PIP3(在PI3激酶分析中形成之產物)破壞FRET複合物。

使用購自 Millipore Corporation 之 PI3 激酶 HTRF® 分析套組(目錄號 33-016)來分析 PI3 激酶 α 、 β 、 γ 及 δ 活性。自 Millipore Corporation 獲得經純化之重組 PI3K α (目錄號 14-602-K)、PI3K β (目錄號 14-603-K)、PI3K γ (目錄號 14-558-K)及 PI3K δ (目錄號 14-604-K)。使用經純化之重組 PI3K 酶來催化磷脂酰肌醇 4,5-雙磷酸(PIP2, 10 μ M)在 10 μ M ATP 存在下之磷酸化以得到磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸(PIP3)。在 384 孔格局中進行分析，且使用 Perkin Elmer EnVision Xcite 多標記讀取器偵測。將發射比轉換成抑制百分比且輸入 GraphPad Prism 軟體中。使用 20 μ M 至 0.1 nM 範圍內之濃度(12 點曲線)計算酶活性抑制達到 50%(IC₅₀)所必需之濃度。使用 GraphPad Prism 5 中可利用之非線性回歸模型來測定 IC₅₀ 值。

實例 99：化學穩定性

根據此項技術中已知之標準程序測定一或多種本發明化合物之化學穩定性。下文詳述用於確定本發明化合物之化學穩定性的例示性程序。用於化學穩定性分析之預設緩衝液為 pH 7.4 磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)；可使用其他適合緩衝液。將本發明化合物自 100 μ M 儲備溶液添加至 PBS 等分試樣中(一式二份)以得到 400 μ L 最終分析體積，其含有 5

μM 測試化合物及1% DMSO(對於半衰期測定，製備700 μL 總樣品體積)。在37°C下於震盪下培育反應物24小時；對於半衰期測定，培育樣品0、2、4、6及24小時。藉由將100 μL 培育混合物立即添加至100 μL 乙腈中且渦旋5分鐘來停止反應。接著將樣品儲存於-20°C下直至藉由HPLC-MS/MS進行分析。必要時，將對照化合物或參考化合物(諸如苯丁酸氮芥(5 μM))與相關本發明化合物同時測試，因為此化合物在24小時過程中大量水解。經由(RP)HPLC-MS/MS，使用所選反應監測(SRM)來分析樣品。HPLC條件由以下組成：具有自動取樣器之二元LC泵，混合模式，C12，2×20 mm管柱，及梯度程式。藉由HPLC-MS/MS記錄對應於分析物之峰面積。24小時後所剩餘之母體化合物相對於時間零點所剩餘之量的比率(以百分比表示)報導為化學穩定性。測定半衰期時，假定一級動力學，自剩餘化合物(%)相對於時間之對數曲線之初始線性範圍的斜率估算半衰期。

實例 100：p110 α /p85 α 、p110 β /p85 α 、p110 δ /p85 α 及p110 γ 之表現及抑制性分析：

第I類PI3-K可自商品購得(p110 α /p85 α 、p110 β /p85 α 、p110 δ /p85 α 購自Upstate，及p110 γ 購自Sigma)，或如先前所述進行表現(Knight等人，2004)。使用脂質激酶活性之標準TLC分析(描述於下文)或高產量膜捕獲分析來量測IC₅₀值。藉由製備含有激酶、抑制劑(2% DMSO最終濃度)、緩衝液(25 mM HEPES，pH 7.4，10 mM MgCl₂)及經過音波

新鮮處理之磷脂酰肌醇(100 $\mu\text{g/ml}$)之反應混合物進行激酶反應。藉由添加含10 μCi γ - ^{32}P -ATP之ATP至達到10 μM 或100 μM 最終濃度來起始反應且在室溫下進行5分鐘。對於TLC分析，接著藉由依序添加105 μl 1 N HCl及160 μl $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}(1:1)$ 來終止反應。使兩相混合物渦旋，短暫離心，且使用預塗有 CHCl_3 之注膠專用吸管尖(gel loading pipette tip)將有機相轉移至新管中。將此萃取物點漬於TLC板上，且在65:35正丙醇:1 M乙酸之溶液中顯色3-4小時。接著乾燥TLC板，暴露於磷屏成像器螢幕(Storm, Amersham)，且定量。對於各化合物，在代表自最高測試濃度(通常200 μM)進行兩倍稀釋之10-12個抑制劑濃度下量測激酶活性。對於展示顯著活性之化合物，重複測定 IC_{50} 二至四次，且報導值為此等獨立量測之平均值。

可利用其他用於分析PI3-K活性之商業套組或系統。可使用市售套組或系統來篩選PI3-K之抑制劑及/或促效劑，包括(但不限於)PI3-激酶 α 、 β 、 δ 及 γ 。例示性系統為購自Upstate之PI3-激酶(人類)HTRF™分析。可根據製造商所建議之程序進行分析。簡言之，該分析為時差式FRET分析，其間接量測由PI3-K活性形成之PIP3產物。在微量滴定板(例如384孔微量滴定板)中進行激酶反應。總反應體積為每孔約20 μl 。在第一步中，各孔接收2 μl 含測試化合物之20%二甲亞砜，得到2% DMSO最終濃度。接著，每孔添加約14.5 μl 激酶/PIP2混合物(用1 $\times$ 反應緩衝液稀釋)，最終濃度為0.25-0.3 $\mu\text{g/ml}$ 激酶及10 μM PIP2。將板密封，且在

室溫下培育15分鐘。為開始反應，每孔添加3.5 μ l ATP(用1 $\times$ 反應緩衝液稀釋)，最終濃度為10 μ M ATP。將板密封，且在室溫下培育1小時。藉由每孔添加5 μ l停止溶液來停止反應，接著每孔添加5 μ l偵測混合物。將板密封，在室溫下培育1小時，接著在適當板讀取器上進行讀取。分析數據，且使用GraphPad Prism 5產生IC₅₀。

實例101：B細胞活化及增殖分析

根據此項技術中已知之標準程序測定一或多種本發明化合物抑制B細胞活化及增殖之能力。舉例而言，建立活體外細胞增殖分析，其量測活細胞之代謝活性。在96孔微量滴定板中使用阿爾瑪藍(Alamar Blue)還原來進行分析。經Ficoll-Paque™ PLUS梯度，繼而使用MACS B細胞分離套組(Miletenyi)進行磁性細胞分離來純化Balb/c脾B細胞。將細胞於90 μ l B細胞培養基(RPMI+10% FBS+Penn/Strep+50 μ M bME+5 mM HEPES)中以50,000個細胞/孔塗板。用B細胞培養基稀釋本文所提供之化合物，且以10 μ l體積添加。在37°C及5% CO₂下將板培育30分鐘(0.2% DMSO最終濃度)。接著添加50 μ l B細胞刺激混合液，其含有含10 μ g/ml LPS或5 μ g/ml F(ab')₂驢抗小鼠IgM以及2 ng/ml重組小鼠IL4之B細胞培養基。在37°C及5% CO₂下將板培育72小時。將體積為15 μ L之阿爾瑪藍試劑添加至各孔中，且在37°C及5% CO₂下將板培育5小時。在560Ex/590Em下讀取阿爾瑪藍螢光，且使用GraphPad Prism 5計算IC₅₀或EC₅₀值。

實例102：腫瘤細胞株增殖分析

可根據此項技術中已知之標準程序測定一或多種本發明化合物抑制腫瘤細胞株增殖之能力。舉例而言，可進行活體外細胞增殖分析以量測活細胞之代謝活性。在96孔微量滴定板中使用阿爾瑪藍還原來進行分析。自ATCC獲得人類腫瘤細胞株(例如MCF7、U-87 MG、MDA-MB-468、PC-3)，在T75燒瓶中生長至匯合，用0.25%胰蛋白酶進行胰蛋白酶處理，用腫瘤細胞培養基(DMEM+10% FBS)洗滌一次，且於90 μ l腫瘤細胞培養基中以5,000個細胞/孔塗板。用腫瘤細胞培養基稀釋本文所提供之化合物，且以10 μ l體積添加。在37°C及5% CO₂下將板培育72小時。將體積為10 μ L之阿爾瑪藍試劑添加至各孔中，且在37°C及5% CO₂下將板培育3小時。在560Ex/590Em下讀取阿爾瑪藍螢光，且使用GraphPad Prism 5計算IC₅₀值。

實例103：活體內抗腫瘤活性

可在一組人類及鼠類腫瘤模型中評估本文所述之化合物。

太平洋紫杉醇頑抗性腫瘤模型

1. 源自臨床之卵巢癌模型

自卵巢癌患者之腫瘤生檢體建立此腫瘤模型。自患者獲取腫瘤生檢體。使用每2天×5時程將本文所述之化合物投與帶有分期腫瘤之裸小鼠。

2. A2780Tax人類卵巢癌異種移植物(突變微管蛋白)

A2780Tax為太平洋紫杉醇抗性人類卵巢癌模型。其係

自敏感性親本 A2780 細胞株藉由將細胞與太平洋紫杉醇及維拉帕米(一種MDR逆轉劑)共同培育而得到。其抗性機制已顯示與MDR不相關，且係歸因於編碼 β -微管蛋白之基因的突變。可按每2天 $\times$ 5時程將本文所述之化合物投與帶有分期腫瘤之小鼠。

3. HCT116/VM46人類結腸癌異種移植物(多重抗藥性)

HCT116/VM46為自敏感性HCT116親本細胞株發展之MDR抗性結腸癌。在活體內，於裸小鼠中生長之HCT116/VM46已始終展示對太平洋紫杉醇之高抗性。可按每2天 $\times$ 5時程將本文所述之化合物投與帶有分期腫瘤之小鼠。

4. M5076鼠類肉瘤模型

M5076為在活體內固有地對太平洋紫杉醇具頑抗性之小鼠纖維肉瘤。可按每2天 $\times$ 5時程將本文所述之化合物投與帶有分期腫瘤之小鼠。

在多重抗藥性人類結腸癌異種移植物HCT/VM46或此項技術中已知之任何其他模型(本文本文所述者)中，在活體內，一或多種如本文所提供之化合物可與其他治療劑組合使用。

實例104：微粒體穩定性分析

根據此項技術中已知之標準程序測定一或多種本發明化合物之穩定性。舉例而言，藉由活體外分析來確定一或多種本發明化合物之穩定性。舉例而言，建立活體外微粒體穩定性分析，其量測一或多種本發明化合物與來自肝之小鼠、大鼠或人類微粒體反應時的穩定性。在1.5 mL埃普多

夫管(Eppendorf tube)中進行微粒體與化合物之反應。各管含有0.1 μL 10.0 mg/ml NADPH；75 μL 20.0 mg/ml小鼠、大鼠或人類肝臟微粒體；0.4 μL 0.2 M磷酸鹽緩衝液；及425 μL ddH₂O。陰性對照(無NADPH)管含有75 μL 20.0 mg/ml小鼠、大鼠或人類肝臟微粒體；0.4 μL 0.2 M磷酸鹽緩衝液；及525 μL ddH₂O。藉由添加1.0 μL 10.0 mM測試化合物開始反應。在37°C下培育反應管。在反應0、5、10、15、30及60分鐘，將100 μL 樣品收集至含有300 μL 冷甲醇之新埃普多夫管中。使樣品以15,000 rpm離心以移除蛋白質。將離心樣品之上清液轉移至新管中。藉由液相層析/質譜分析(LC-MS)量測上清液中與微粒體反應後之穩定化合物的濃度。

實例105：血漿穩定性分析

根據此項技術中已知之標準程序測定血漿中一或多種本發明化合物之穩定性。參見例如 *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 10: 1019-1026。以下程序為使用人類血漿進行之HPLC-MS/MS分析；亦可利用其他物種，包括猴、犬、大鼠及小鼠。將經冷凍之肝素化人類血漿於冷水浴中解凍，且在使用前於4°C下以2000 rpm旋轉10分鐘。將本發明化合物自400 μM 儲備溶液添加至預加溫血漿之等分試樣中以得到400 μL 最終分析體積(或800 μL ，對於半衰期測定)，其含有5 μM 測試化合物及0.5% DMSO。在37°C下於震盪下培育反應物0分鐘及60分鐘；或對於半衰期測定，在37°C下培育0、15、30、45及60分鐘。藉由將50 μL 培育

混合物轉移至200 μL 冰冷乙腈中來停止反應，且藉由震盪混合5分鐘。在4°C下使樣品以6000 $\times g$ 離心15分鐘，且將120 μL 上清液移至潔淨管中。接著蒸發樣品至乾燥，且藉由HPLC-MS/MS對其進行分析。

在一個實施例中，一或多種對照或參考化合物(5 μM)與測試化合物同時測試：一種化合物丙氧卡因(propoxycaine)，具有低血漿穩定性；及另一種化合物丙胺太林(propantheline)，具有中等血漿穩定性。

使樣品於乙腈/甲醇/水(1/1/2, v/v/v)中復原，且經由(RP)HPLC-MS/MS使用所選反應監測(SRM)來分析。HPLC條件由以下組成：具有自動取樣器之二元LC泵，混合模式，C12，2 $\times$ 20 mm管柱，及梯度程式。藉由HPLC-MS/MS記錄對應於分析物之峰面積。60分鐘後所剩餘之母體化合物相對於時間零點所剩餘之量的比率(以百分比表示)報導為血漿穩定性。在半衰期測定之狀況下，假定一級動力學，自所保留化合物(%)相對於時間之對數曲線之初始線性範圍的斜率估算半衰期。

實例106：血液中之激酶信號傳導

使用靜態磷物質流分析模型(phosflow)方法在血細胞中量測PI3K/Akt/mTor信號傳導(*Methods Enzymol.* (2007) 434:131-54)。此方法本質上為單細胞分析，因而可偵測細胞異質性而非群體平均值。此允許同時區別由其他標記物界定之不同群體中之信號傳導狀態。靜態磷物質流分析模型亦具有高度定量性。為測試一或多種本文所提供之化合

物的作用，用抗CD3刺激未分化脾細胞或周邊血液單核細胞，以起始T細胞受體信號傳導。接著將細胞固定且針對表面標記物及細胞內磷蛋白進行染色。本文所提供之抑制劑抑制抗CD3介導之Akt-S473及S6磷酸化，而雷帕黴素在測試條件下抑制S6磷酸化且增強Akt磷酸化。

類似地，將全血之等分試樣與媒劑(例如0.1% DMSO)或多種濃度之激酶抑制劑一起培育15分鐘，隨後添加刺激物以使用抗 κ 輕鏈抗體(Fab'2片段)交聯T細胞受體(TCR)(具有二級抗體之抗CD3)或B細胞受體(BCR)。約5分鐘及15分鐘後，將樣品固定(例如使用冷4%三聚甲醛)且用於靜態磷物質流分析模型。使用表面染色，以使用針對此項技術中已知之細胞表面標記物之抗體來區分T細胞及B細胞。接著藉由將經固定細胞與對此等蛋白質之磷酸化同功異型物具特异性之經標記抗體一起培育來量測激酶受質(諸如Akt及S6)之磷酸化程度。接著藉由流動式細胞測量術分析細胞群體。

實例107：群落形成分析

在多種藥物組合存在下，將經p190 BCR-Abl反轉錄病毒新轉化之鼠類骨髓細胞(本文稱作p190轉導細胞)於M3630甲基纖維素培養基中與含重組人類IL-7之約30%血清一起塗板約7天，且藉由在顯微鏡下目視檢查對所形成之群落數進行計數。

或者，自經初始診斷或復發時之費城染色體(Philadelphia chromosome)陽性(Ph+)及陰性(Ph-)患者獲得人類周邊血液

單核細胞。分離活細胞且針對CD19+ CD34+ B祖細胞進行增濃。液體培養隔夜後，將細胞於甲基纖維素培養基(methocult)(GF+ H4435, Stem Cell Technologies)中塗板，該培養基補充有細胞激素(IL-3、IL-6、IL-7、G-CSF、GM-CSF、CF、Flt3配位體及紅血球生成素)及多種濃度之已知化學治療劑組合本發明之任一化合物。12-14天後由顯微鏡對群落進行計數。此方法可用於測試加和或協同活性之跡象。

實例108：激酶抑制劑對白血病細胞之活體內作用

自 γ 源以間隔約4小時之兩次劑量(每次約5Gy)致死性地照射雌性接受體小鼠。施以第二放射線劑量後約1小時，用約 1×10^6 個白血病細胞(例如Ph+人類或鼠類細胞，或p190轉導骨髓細胞)靜脈內注射小鼠。將此等細胞與放射保護劑量之來自3-5週齡供體小鼠之約 5×10^6 個正常骨髓細胞一起投與。向接受體給與含抗生素之水且每日監測。對約14天後變得病態之小鼠施以無痛致死術，且收集淋巴器官以供分析。激酶抑制劑處理在白血病細胞注射後約10天開始，且每日持續直至小鼠變得病態或最長達到移植後約35天。藉由經口灌洗給與抑制劑。

在約第10天(預處理)及施以無痛致死術(後處理)時收集周邊血液細胞，與經標記之抗hCD4抗體接觸且藉由流動式細胞測量術進行計數。此方法可用於展示一或多種本文所提供之化合物組合已知化學治療劑之協同作用與在測試條件下使用單獨已知化學治療劑(例如Gleevec)處理相比，

可減少白血病患細胞計數。

實例 109：處理狼瘡疾病模型小鼠

缺乏對抗B細胞中之PI3K信號傳導之抑制性受體FcγRIIb的小鼠產生具有高表現率之狼瘡。將FcγRIIb基因剔除小鼠(R2KO, Jackson Labs)視為人類疾病之有效模型，此係因為一些狼瘡患者展示FcγRIIb之表現或功能下降(S. Bolland及J.V. Ravteck 2000. *Immunity* 12:277-285)。

R2KO小鼠在約4-6月齡產生具有抗核抗體之狼瘡樣疾病、絲球體腎炎及蛋白尿。對於此等試驗，使用雷帕黴素類似物RAD001(可獲自LC Laboratories)作為基準化合物，且經口投與。此化合物已顯示改善B6.Sle1z.Sle3z模型之狼瘡症狀(T. Wu等人, *J. Clin Invest.* 117:2186-2196)。

NZB/W F1小鼠自發產生全身性自體免疫疾病，即為狼瘡模型。對於預防模型在20週齡及對於治療模型在23週齡開始處理小鼠。大致貫穿整個測試時段獲得血液及尿液樣品，且測試抗核抗體(於血清稀釋液中)或蛋白質濃度(於尿液中)。亦藉由ELISA測試血清之抗ssDNA及抗dsDNA抗體。在研究結束時於經H&E染色之腎切片中評估絲球體腎炎，或存活率可為終點。舉例而言，蛋白酶體抑制劑硼替佐米有效阻斷預防模型與治療模型中之NZB/W模型之疾病，其中自體抗體產生、腎損傷減少，且存活率改良(*Nature Medicine* 14, 748-755 (2008))。

在約2月齡處理諸如R2KO、BXSB或MLR/lpr之狼瘡疾病模型小鼠，大致持續約兩個月。向小鼠給與以下劑量：媒

劑，約 10 mg/kg RAD001，或約 1 mg/kg 至約 500 mg/kg 本文所提供之化合物。大致貫穿整個測試時段獲得血液及尿液樣品，且測試抗核抗體(於血清稀釋液中)或蛋白質濃度(於尿液中)。亦藉由 ELISA 測試血清之抗 ssDNA 及抗 dsDNA 抗體。第 60 天對動物施以無痛致死術，且收集組織用於量測脾重量及腎病。在經 H&E 染色之腎切片中評估絲球體腎炎。在停止處理後研究其他動物約兩個月，使用相同終點。

此確立之技術模型可用於展示本文所提供之激酶抑制劑可抑制或延遲狼瘡疾病模型小鼠之狼瘡症狀發作。

實例 110：鼠類骨髓移植分析

自 γ 射線源致死性地照射雌性接受體小鼠。施以放射線劑量後約 1 小時，用來自早期繼代 p190 轉導培養物之約 1×10^6 個白血病細胞注射小鼠(例如，如 *Cancer Genet Cytogenet.* 2005 年 8 月；161(1):51-6 中所述)。將此等細胞與放射保護劑量之來自 3-5 週齡供體小鼠之約 5×10^6 個正常骨髓細胞一起投與。向接受體給與含抗生素之水且每日監測。對約 14 天後變得病態之小鼠施以無痛致死術，且收集淋巴器官用於流動式細胞測量術及/或磁性增濃。處理在約第 10 天開始，且每日持續直至小鼠變得病態或最長達到移植後約 35 天。藉由經口管飼(p.o.)給與藥物。在預備實驗中，鑑別不可治癒但使白血病發作延遲約一週或不到一週之化學治療劑劑量；對照經媒劑處理或經先前展示延遲但未治癒此模型之白血病生成的化學治療劑(例如約 70

mg/kg伊馬替尼，每日兩次)處理。對於第一階段，使用表現eGFP之p190細胞，且死後分析限於藉由流動式細胞測量術計算骨髓、脾及淋巴結(LN)中之白血細胞之百分比。在第二階段，使用表現無尾形式之人類CD4的p190細胞，且死後分析包括磁性分選來自脾之hCD4⁺細胞，繼而免疫墨點分析關鍵信號傳導終點：p Akt-T308及S473；pS6及p4EBP-1。作為免疫墨點偵測之對照，在存在或不存在本發明抑制劑之激酶抑制劑的情況下培育經分選之細胞，隨後溶解。視情況，使用「靜態磷物質流分析模型」以在未進行先前分選之情況下偵測hCD4⁺細胞中之p Akt-S473及pS6-S235/236。若例如經藥物處理之小鼠在35天時間點尚未產生臨床白血病，則此等信號傳導研究尤其適用。產生卡普蘭-梅耶存活曲線(Kaplan-Meier plot of survival)，且根據此項技術中已知之方法進行統計分析。以各別以及累積方式分析來自p190細胞之結果。

在即將著手處理前10天開始，每週自所有小鼠獲得周邊血液之樣品(100-200 μ l)。使用血漿來量測藥物濃度，且如本文所述分析細胞之白血標記物(eGFP或hCD4)及信號傳導生物標記物。

此項技術中已知之此通用分析可用於展示本文所提供之化合物之有效治療劑量可用於抑制白血細胞增殖。

實例111：基質膠栓塞(Matrigel Plug)血管生成分析

皮下或眼內注射含有測試化合物之基質膠(Matrigel)，其凝固形成栓塞。在動物體內7-21天後回收該栓塞，且進

行組織學檢查以確定血管進入其中之程度。藉由定量組織切片中之血管來量測血管生成。或者，使用經異硫氰酸螢光素(FITC)標記之聚葡萄糖150進行血漿體積之螢光量測。預期結果指示一或多種抑制血管生成之本文所提供之化合物且由此預期其適用於治療與異常血管生成及/或血管滲透性相關之眼部病症。

實例112：角膜血管生成分析

在角膜中製造囊袋，及含有誘導血管生成之調配物(例如VEGF、FGF或腫瘤細胞)的栓塞，當將栓塞引入此囊袋中時，引發新血管自周邊邊緣血管結構向內生長。使用諸如ELVAX(乙烯乙烯基共聚物)或吸水性丙烯酸聚合物(Hydron)之緩慢釋放材料將誘導血管生成之物質引入角膜囊袋中。或者，使用海綿材料。

推定性抑制劑對角膜中(例如由FGF、VEGF或腫瘤細胞)局部誘導之(例如海綿植入物)血管生成反應的影響。經口、全身投與測試化合物，或直接投與眼部。全身投藥係藉由快速注射，或更有效地藉由使用持續釋放方法，諸如植入負載有測試抑制劑之滲透泵。對眼部投藥係藉由本文所述之任何方法，包括(但不限於)滴眼劑，局部投與乳膏、乳液或凝膠，玻璃體內注射。

藉由在整個實驗過程中使用立體顯微鏡對小鼠進行直接觀測來監測血管反應。藉由投與經螢光染料標記之高分子量聚葡萄糖達成角膜血管結構之明確可視化。藉由量測血管穿透(血管隨時間朝向血管生成刺激物行進)之面積進行

定量，或在螢光之狀況下，藉由直方圖分析或高於特定(背景)臨限值之像素計數進行定量。

結果可指示一或多種本文所提供之化合物抑制血管生成且由此可適用於治療與異常血管生成及/或血管滲透性相關之眼部病症。

實例113：微量滴定板血管生成分析

藉由將膠原蛋白栓塞置於各孔底部來製備分析板，每個膠原蛋白栓塞具有5-10個細胞球形體，各球形體含有400-500個細胞。用每孔1100 μ l儲存培養基覆蓋各膠原蛋白栓塞且儲存以供未來使用(在37°C、5% CO₂下1-3天)。用密封件將板密封。將測試化合物溶解於200 μ l分析培養基中，其中至少一個孔包括VEGF陽性對照且至少一個孔不含VEGF或測試化合物作為陰性對照。自培育箱移出分析板，且小心吸移出儲存培養基。將含有測試化合物之分析培養基吸移至膠原蛋白栓塞上。將栓塞置於含濕氣培育箱中(37°C、5% CO₂)24-48小時。藉由對新芽(sprout)數目進行計數，量測平均新芽長度或測定累積新芽長度來定量血管生成。可藉由移除分析培養基，每孔添加1 ml含10%三聚甲醛之漢克氏BSS(Hanks BSS)且在4°C下儲存來保存分析物以供稍後分析。預期結果鑑別在所測試之各種細胞類型(包括來源於眼部之細胞)中抑制血管生成的化合物。

實例114：PI3K- δ 抑制劑與抑制IgE產生或活性之藥劑的組合使用

如本文所提供之化合物當與抑制IgE產生或活性之藥劑

組合投與時可呈現協同或加和功效。抑制IgE產生之藥劑包括例如以下一或多者：TEI-9874、2-(4-(6-環己氧基-2-萘氧基)苯基乙醯胺)苯甲酸、雷帕黴素、雷帕黴素類似物(亦即rapalog)、TORC1抑制劑、TORC2抑制劑，及抑制mTORC1及mTORC2之任何其他化合物。抑制IgE活性之藥劑包括例如抗IgE抗體，諸如奧馬佐單抗及TNX-901。

一或多種能夠抑制PI3K- δ 之本發明化合物可有效治療自體免疫及發炎病症(AIID)，例如類風濕性關節炎。若任何化合物導致不當程度的IgE產生，則吾人可選擇將其與抑制IgE產生或IgE活性之藥劑組合投與。另外，如本文所提供之PI3K- δ 或PI3K- δ/γ 抑制劑組合mTOR抑制劑之投藥亦可經由增強PI3K路徑之抑制而展現協同作用。可使用多種活體內及活體外模型來確定該組合治療對AIID之作用，包括(但不限於)(a)活體外B細胞抗體產生分析，(b)活體內TNP分析，及(c)齧齒動物膠原蛋白誘發之關節炎模型。

(a) B細胞分析

對小鼠施以無痛致死術，且移出脾並經耐綸網(nylon mesh)分散以產生單細胞懸浮液。洗滌脾細胞(在藉由滲壓衝擊移除紅血球之後)，且與抗CD43及抗Mac-1抗體結合微珠粒(Miltenyi Biotec)一起培育。使用磁性細胞分選器將珠粒結合細胞與未結合細胞分離。磁化管柱保留不合需要之細胞，且順流收集靜止B細胞。用脂多醣或抗CD40抗體及介白素4刺激純化之B細胞。用單獨媒劑處理或在存在及不存在mTOR抑制劑之情況下用如本文所提供之PI3K-

δ 抑制劑處理經刺激之B細胞，該等mTOR抑制劑為諸如雷帕黴素、雷帕黴素類似物或mTORC1/C2抑制劑。預期結果展示在單獨mTOR抑制劑(例如雷帕黴素)存在下，對IgG及IgE反應具有極少乃至無實質性影響。然而，在PI3K- δ 及mTOR抑制劑存在下，預期B細胞與經單獨媒劑處理之B細胞相比展現IgG反應下降，且預期B細胞與來自經單獨PI3K- δ 抑制劑處理之B細胞的反應相比展現IgE反應下降。

(b) TNP 分析

用TNP-Ficoll或TNP-KHL使小鼠免疫，且用以下處理：媒劑、PI3K- δ 抑制劑、mTOR抑制劑(例如雷帕黴素)，或PI3K- δ 抑制劑組合mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)。藉由ELISA使用經TNP-BSA塗佈之板及同型特異性標記抗體來量測抗原特異性血清IgE。預期經單獨mTOR抑制劑處理之小鼠對抗原特異性IgG3反應展現極少或無實質性影響，且與媒劑對照相比IgE反應並無統計顯著升高。亦預期經PI3K- δ 抑制劑與mTOR抑制劑處理之小鼠與經單獨媒劑處理之小鼠相比展現抗原特異性IgG3反應下降。另外，經PI3K- δ 抑制劑與mTOR抑制劑處理之小鼠與經單獨PI3K- δ 抑制劑處理之小鼠相比展現IgE反應下降。

(c) 大鼠膠原蛋白誘發之關節炎模型

將雌性路易斯大鼠(Lewis rat)麻醉，且第0天給與如先前所述製備及投藥之膠原蛋白注射液。第6天，將動物麻醉，且給與第二膠原蛋白注射液。第9天進行正常(病前)右踝關節及左踝關節之測徑規量測。第10-11天，通常出現

關節炎，且將大鼠隨機分成處理組。在明顯確定踝關節腫脹後進行隨機分組，且存在雙側疾病之良好跡象。

在選擇動物錄入研究中之後，起始處理。向動物給與媒劑、PI3K- δ 抑制劑或PI3K- δ 抑制劑組合雷帕黴素。第1-6天施以給藥。確立關節炎後1-7天將大鼠稱重，且每天進行踝部之測徑規量測。第7天獲取最終體重，且對動物施以無痛致死術。

使用如本文所提供之化合物及雷帕黴素之組合治療可提供高於單獨PI3K- δ 抑制劑治療之功效。

在大鼠膠原蛋白誘發之關節炎模型中，使用實質上類似於上文所述之程序測試本文所提供之某些化合物(例如化合物5、38、103及106)，且所有測試化合物皆展示小於50 mg/kg之EC₅₀值。

實例115：延遲型過敏模型

藉由第0天及第1天用0.05% 2,4-二硝基氟苯(DNFB)於4:1丙酮/橄欖油混合物中之溶液使60 BALB/c雄性小鼠敏感來誘發DTH。溫和束縛小鼠，同時將20 μ L溶液施用於各小鼠之後足墊。使用小鼠之後足墊，此係因為其代表可在無麻醉下容易地分離及固定之解剖部位。第5天，藉由經口管飼向小鼠投與單次劑量之媒劑，10、3、1或0.3 mg/kg本文所提供之化合物，或5 mg/kg劑量之地塞米松。30分鐘後，將小鼠麻醉，且將0.25% DNFB於4:1丙酮/橄欖油溶液中之溶液施用於左側內耳及外耳表面。此施用誘發左耳腫脹，且在此等條件下，所有動物皆對此耳朵腫脹處理作出

反應。將4:1丙酮/橄欖油之媒劑對照溶液施用於右側內耳及外耳。24小時後，將小鼠麻醉，且使用數位千分尺進行左耳及右耳量測。將兩隻耳朵之間的差異記錄為由DNFB攻擊誘發之腫脹的量。將藥物處理組與媒劑對照相比較以產生耳朵腫脹減少之百分比。地塞米松常規上用作陽性對照，此係因為其具有廣泛消炎活性。

實例116：肽聚糖-多糖大鼠關節炎模型

(a)全身性關節炎模型

在麻醉下進行所有注射。使用小動物麻醉機由吸入型異氟醚(inhalation isoflurane)麻醉60隻雌性路易斯大鼠(150-170)。將動物置於吸氣室中直至藉由傳遞含4-5%異氟醚之O₂而麻醉為止，接著在彼狀態下使用鼻錐固持於程序操作台上。異氟醚之維持含量為1-2%。用經純化之A組PG-PS 10S, D58品系(濃度為每公克體重25微克)懸浮於無菌0.85%生理食鹽水中之單次注射液腹膜內(i.p.)注射動物。各動物接受使用具有23號針之1微升注射器於腹部左下象限中投與之500微升總體積。針的置放對避免將PG-PS 10S注射至胃中或盲腸中至關重要。動物處於連續觀測下直至完全自麻醉中恢復且繞著籠子移動。踝部量測值之急劇增加(通常高於基線量測值20%)的急性反應可在注射後3-5天內達到峰值。測試化合物處理可為經口(PO)、皮下(SC)、靜脈內(IV)或腹膜內(IP)。在24小時時間跨度內向大鼠僅給藥兩次。可在第0天或自第0天至第30天中之任一天開始處理。第0天、第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第6

天、第7天將動物稱重，且第12-30天再次開始稱重或直至研究終止。在注射前第0天使用數位測徑規量測左側及右側之爪/踝直徑，且第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第6天及第7天再次量測。第12天，再次開始量測且持續直至第30天。此時，可如上文所述用異氟醚將動物麻醉，且藉由尾靜脈抽取來獲得末端血液樣品用於評估化合物血液含量、臨床化學或血液學參數。接著用過多劑量之二氧化碳對動物施以無痛致死術。可進行胸廓切開術作為確認死亡之手段。

(b) 單關節關節炎模型

在麻醉下進行所有注射。使用小動物麻醉機由吸入型異氟醚麻醉60隻雌性路易斯大鼠(150-170)。將動物置於吸氣室中直至藉由傳遞含4-5%異氟醚之O₂而麻醉為止，接著在彼狀態下使用鼻錐固持於程序操作台上。異氟醚之維持含量為1-2%。用經純化之A組PG-PS 100P, D58品系(濃度為500 µg/mL)懸浮於無菌0.85%生理食鹽水中之單次注射液關節內(i.a.)注射動物。各大鼠接受使用具有27號針之1微升注射器投與脛距關節間隙中之10微升總體積。動物處於連續觀測下直至完全自麻醉中恢復且繞著籠子移動。將2-3天後作出反應且踝部量測值急劇增加(通常高於初始關節內注射時之基線量測值20%)之動物納入研究中。第14天，再次使用先前所述之程序麻醉所有作出反應者。動物接受PG-PS(濃度為250 µL/mL)之靜脈內(I.V.)注射。各大鼠接受使用具有27號針之1微升注射器緩慢投與側尾靜脈中之

400微升總體積。在靜脈內注射前量測基線踝部量測值，且在整個發炎過程中或至第10天持續量測。測試化合物處理將為經口(PO)、皮下(SC)、靜脈內(IV)或腹膜內(IP)。在24小時時間跨度內向大鼠僅給藥兩次。可在第0天或自第0天至第24天中之任一天開始處理。第0天、第1天、第2天、第3天、第4天、第5天將動物稱重，且第14-24天再次開始稱重或直至研究終止。在注射前第0天使用數位測徑規量測左側及右側之爪/踝直徑，且第1天、第2天、第3天、第4天、第5天再次量測，且第14-24天再次開始量測或直至研究終止。此時，可如上文所述用異氟醚將動物麻醉，且藉由尾靜脈抽取來獲得末端血液樣品用於評估化合物血液含量、臨床化學或血液學參數。接著用過多劑量之二氧化碳對動物施以無痛致死術。可進行胸廓切開術作為確認死亡之手段。

實例117：小鼠哮喘模型

可使用習知動物模型評估本文所提供之化合物治療、預防及/或處理哮喘之功效，該等模型包括例如 Nials 等人, *Dis Model Mech.* 1(4-5): 213-220 (2008)中所述之各種小鼠模型。

(a)急性過敏原攻擊模型

在此項技術中已知若干模型，且可使用該等模型中之任一者。儘管可使用多種過敏原誘發類哮喘病狀，但貫穿方法之原理為一致的。簡言之，藉由在諸如氫氧化鋁之佐劑存在下多次全身性投與過敏原(例如卵白蛋白、家居塵蟎

提取物及蟑螂提取物)來誘發類哮喘病狀。或者，可使用無佐劑系統，但其通常需要較多次暴露以達成適合敏感化。一旦誘發，動物即展現臨床哮喘之許多關鍵特徵，諸如：IgE含量升高；氣管發炎；杯狀細胞增生；上皮肥大；對特定刺激之AHR；及早期及晚期支氣管收縮。因此，可藉由判定此等臨床特徵中之一或多者是否逆轉或減輕來評估化合物之潛在功效。

(b) 慢性過敏原攻擊模型

慢性過敏原攻擊模型旨在重現相較於急性攻擊模型更多的臨床哮喘特徵，諸如氣管重塑及持續性AHR。儘管可使用類似於急性過敏原攻擊模型中所用之過敏原，但在慢性過敏原攻擊模型中，使動物之氣管反覆暴露於低量過敏原持續長達12週之時段。一旦誘發，動物即展現人類哮喘之關鍵特徵，諸如：過敏原依賴性敏感化；Th2依賴性過敏性發炎，其特徵為嗜伊紅血球流入氣管黏膜中；AHR；及氣管重塑，如杯狀細胞增生、上皮肥大、上皮下或細支氣管周纖維化所表明。因此，可藉由判定此等臨床特徵中之一或多者是否逆轉或減輕來評估化合物之潛在功效。

實例118：牛皮癬模型

可使用習知動物模型評估本文所提供之化合物治療、預防及/或處理牛皮癬之功效，該等模型包括例如Boehncke等人, *Clinics in Dermatology*, 25: 596-605 (2007)中所述之各種動物模型。

舉例而言，可製成Hong等人, *J. Immunol.*, 162: 7480-

7491 (1999)中所述的基於 $CD4^+CD45RB^{hi}$ T細胞授受性轉移之小鼠模型。簡言之，將雌性BALB/cBY(供體)及C.B.-17/Prkdc scid/scid(接受體)小鼠圈養於特定無病原體環境中，且在6週齡與8週齡之間加以使用。使用小鼠CD4增濃套組自BALB/cBy脾細胞增濃 $CD4^+$ T細胞。接著用PE結合抗CD4、FITC結合抗CD45RB及APC結合抗CD25抗體標記細胞。使用細胞分選器分選細胞。收集 $CD4^+CD45RB^{hi}CD25$ 細胞。使細胞再懸浮於生理食鹽水中，且將 4×10^8 個細胞/小鼠腹膜內注射至C.B.-17/Prkdc scid/scid小鼠中。必要時，可向小鼠給與LPS、細胞激素或抗體。每週兩次監測小鼠之皮膚病灶的外部徵象。結束後，可收集耳、背部皮膚、淋巴結及脾以供進一步離體研究。

實例119：硬皮病模型

可使用動物模型測試化合物治療硬皮病之功效。例示性動物模型為例如Yamamoto等人, *J Invest Dermatol* 112: 456-462 (1999)(其全文以引用的方式併入本文中)中所述的藉由反覆局部注射博萊黴素(「BLM」)而誘發之硬皮病之小鼠模型。此小鼠模型提供在組織學上與生物化學上極其類似於全身性硬化症之皮膚硬化症。在模型中所觀測到的硬化性變化包括(但不限於)：膠原蛋白束及細胞浸潤液增稠及均質；肥大細胞數目逐漸增加；肥大細胞脫粒；組織胺釋放增多；皮膚中之羥基脯胺酸增加；血清中存在抗核抗體；及轉化生長因子 β -2 mRNA強烈表現。因此，可藉由監測此等變化中之一或多者的減小來評估化合物治療硬

皮病之功效。

簡言之，可使用以下例示性程序產生小鼠硬皮病模型：購得體重約20 g之6週齡特定無病原體雌性BALB/C小鼠及C3H小鼠，且隨意用食物及水供養。將BLM在不同濃度下溶解於PBS中，且進行過濾滅菌。每日用針將各濃度之BLM或PBS之等分試樣皮下注射至小鼠經剃毛之背部中，持續1-4週。或者，每隔一天注射小鼠。

可使用此領域中通常實施之任何方法來評估所誘發之組織病理學及生物化學變化。舉例而言，可使用標準抗生蛋白-生物素過氧化酶技術，以抗L3T4單株抗體、抗Lyt2單株抗體、抗小鼠泛組織固定(pan-tissue-fixed)巨噬細胞抗體、抗幹細胞因子單株抗體、抗轉化生長因子- β 多株抗體及抗核心蛋白聚糖抗體(anti-decorin antibody)評估組織病理學變化。可藉由使用若干抗細胞激素抗體來評估細胞浸潤液之細胞激素表現。可藉由用鹽酸水解皮膚薄片，用氫氧化鈉中和，且用對二甲基胺基苯甲醛在560 nm下以比色方式評估水解產物來評估羥基脯胺酸含量。可藉由處理自生檢組織提取之膠原蛋白樣品且由聚丙烯醯胺堆疊凝膠電泳分析來評估胃蛋白酶抗性膠原蛋白。可由甲苯胺藍(toluidine blue)鑑別肥大細胞，且可在光學顯微鏡之高放大率下對含有異染粒之細胞進行計數。可藉由酶聯結免疫吸附劑分析來評估各種細胞激素之血清含量，且可藉由逆轉錄酶聚合酶鏈反應來評估細胞激素之mRNA含量。可使用3T3纖維母細胞作為篩選用之受質來偵測血清中之自體

抗體。

實例120：肌炎模型

可使用此項技術中已知之動物模型測試化合物治療肌炎(例如皮膚炎)之功效。其中一種實例為Hargis等人, *AJP* 120(2): 323-325 (1985)中所述之家族性犬類皮膚炎模型。另一實例為Phyanagi等人, *Arthritis & Rheumatism*, 60(10): 3118-3127 (2009)中所述之兔肌凝蛋白誘發之小鼠模型。

簡言之，使用5週齡雄性SJJ/J小鼠。將來自兔骨骼肌之經純化肌凝蛋白(6.6 mg/ml)與等量弗氏完全佐劑(Freund's complete adjuvant)及3.3 mg/ml乳酪分支桿菌(*Mycobacterium butyricum*)一起乳化。用經乳化之兔肌凝蛋白對小鼠反覆進行免疫接種。一旦誘發肌炎，則應在模型中顯見發炎性細胞浸潤及壞死性肌肉纖維。在動物肌肉中，CD4⁺ T細胞主要位於肌束膜中，且CD8⁺ T細胞主要位於肌內膜中且圍繞非壞死性肌肉纖維。肌肉中TNF α 、IFN γ 及穿孔蛋白(perforin)上調且細胞內黏著分子1增加。

為評估化合物之功效，經適當途徑投與指定劑量之化合物之後，殺死小鼠且收集肌肉組織。將肌肉組織立即於已在液氮中預冷卻之冷凍異戊烷中冷凍，接著製備恆冷箱切片。用蘇木精(hematoxylin)及曙紅(eosin)將切片染色以對浸潤細胞數進行計數。每隻小鼠製備三個切片，且取得顯微照片。對於免疫組織化學測試，取肌肉之恆冷箱切片乾燥，且在-20℃之冷丙酮中固定。將載片於PBS中再水合，接著藉由在1%過氧化氫中培育而阻斷內源性過氧化物活

性。將切片與大鼠抗小鼠CD4單株抗體、大鼠抗小鼠CD8單株抗體、大鼠抗小鼠F4/80單株抗體或含正常大鼠IgG之抗體稀釋液一起培育隔夜。用PBS洗滌樣品，且與經5%正常小鼠血清預處理之生物素結合兔抗大鼠IgG一起培育。用PBS洗滌後，將樣品與抗生蛋白鏈菌素-辣根過氧化酶一起培育。用PBS洗滌後，使用二胺基聯苯胺進行目視觀測。

實例 121：休格連氏症候群模型

可使用此項技術中已知之動物模型測試化合物治療休格連氏症候群之功效，該等模型為例如 Chiorini 等人，*Journal of Autoimmunity* 33: 190-196 (2009) 中所述之模型。實例包括：在與NZW小鼠雜交之NZB小鼠之第一子代中自發性發展的小鼠模型(參見例如 Jonsson 等人，*Clin Immunol Immunopathol* 42: 93-101 (1987))；藉由腹膜內注射不完全弗氏佐劑(incomplete Freund's adjuvant)而誘發之小鼠模型(同上；Deshmukh 等人，*J Oral Pathol Med* 38: 42-27 (2009))；由特定基因型發展休格連氏表型(Sjögren's phenotype)之NOD小鼠模型(參見例如 Cha 等人，*Arthritis Rheum* 46: 1390-1398 (2002)；Kong 等人，*Clin Exp Rheumatol* 16: 675-681 (1998)；Podolin 等人，*J Exp Med* 178: 793-803 (1993)；及 Rasooly 等人，*Clin Immunol Immunopathol* 81: 287-292 (1996))；在自發lpr突變中發展之小鼠模型；在Id3基因剔除小鼠中發展之小鼠模型(參見例如 Li 等人，*Immunity* 21: 551-560 (2004))；在PI3K基因剔

除小鼠中發展之小鼠模型(參見例如 Oak 等人, *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 16882-16887 (2006))；在過度表現 BAFF 之轉殖基因小鼠中發展之小鼠模型(參見例如 Groom 等人, *J Clin Invest* 109: 59-68 (2002))；藉由將 Ro 抗原注射至 BALB/c 小鼠中而誘發之小鼠模型(參見例如 Oh-Hora 等人, *Nat. Immunol* 9: 432-443 (2008))；藉由注射碳酸酐酶 II 而誘發之小鼠模型(參見例如 Nishimori 等人, *J Immunol* 154: 4865-4873 (1995))；在過度表現 IL-14 之轉殖基因小鼠中發展之小鼠模型(參見例如 Shen 等人, *J Immunol* 177: 5676-5686 (2006))；及在表現 IL-12 之轉殖基因小鼠中發展之小鼠模型(參見例如 McGrath-Morrow 等人, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 291: L837-846 (2006))。

實例 122：免疫複合物介導之疾病模型

阿瑟斯反應對免疫複合物之第 3 型免疫反應，且由此可為支持免疫複合物介導之疾病之治療性假設的機制模型，該等疾病為諸如類風濕性關節炎、狼瘡及其他自體免疫疾病。舉例而言，可使用 PI3K γ 及 δ 缺乏小鼠作為阿瑟斯反應之實驗模型，且提供化合物對治療免疫複合物介導之疾病之治療潛力的評估。可使用如 Konrad 等人, *Journal of Biological Chemistry* 2008 283(48): 33296-33303 中所述之以下例示性程序來誘發阿瑟斯反應。

將 PI3K γ 及 PI3K δ 缺乏小鼠維持於乾式障壁(dry barrier)條件下。用氯胺酮(ketamine)及甲苯噻嗪(xylazine)麻醉小鼠，且經導管通入氣管中。施用適量經蛋白質 G 純化之抗

OVA IgG Ab，且靜脈內給與適量OVA抗原。對於PI3K阻斷實驗，氣管內給與渥曼青黴素(wortmanin)，同時施用抗OVA igG。在起始發炎後2-4小時殺死小鼠，且可使用此項技術中已知之方法進行所要追蹤評估。

實例123：同功異型物選擇性細胞分析

(a)PI3K δ 選擇性分析

使用來源於淋巴瘤患者之RAJI細胞(亦即B淋巴細胞)評估化合物選擇性地抑制PI3K δ 之能力。簡言之，用抗人IgM刺激血清飢餓RAJI細胞，藉此經B細胞受體促成信號傳導，如例如He等人, *Leukemia Research* (2009) 33: 798-802中所述。B細胞受體信號傳導對B細胞活化、分化及存活以及某些源自B細胞之癌症較重要。磷酸基-AKT之減少指示可抑制某些疾病中之B細胞增殖及功能的化合物。藉由(使用例如磷酸基-AKT抗體)監測經刺激RAJI細胞中磷酸基-AKT之減少，可評估化合物選擇性地抑制PI3K δ 之潛在功效。

使用如上文所述之程序在RAJI細胞模型中測試本文所提供之某些化合物(例如化合物5、38、103、105、106、107、108及109)。發現對磷酸基-AKT之IC₅₀值如下：化合物5、38、103、105、106、107、108及109在小於100 nM之範圍內。

(b)PI3K γ 選擇性分析

可使用RAW264.7巨噬細胞評估化合物選擇性地抑制PI3K γ 之能力。簡言之，用已知GPCR促效劑C5a刺激血清

饑餓 PAW264.7 細胞 (參見例如 Camps 等人, *Nature Medicine* (2005) 11(9): 936-943)。可在 C5a 刺激之前、同時或之後，用測試化合物處理細胞。RAW 264.7 細胞經由 C5a 受體活化而對補體組分片段 C5a 作出反應，且 C5a 受體活化巨噬細胞並誘導細胞遷移。測試化合物抑制 C5a 介導之 AKT 磷酸化的能力指示 PI3K γ 之選擇性抑制。因此，藉由 (使用例如磷酸基-AKT 抗體) 監測經刺激 RAW 264.7 細胞中磷酸基-AKT 之減少，可評估化合物選擇性地抑制 PI3K γ 之潛在功效。

使用如上文所述之程序在 RAW 264.7 細胞模型中測試本文所提供之某些化合物 (例如化合物 5、38、103、105、106、107、108 及 109)。發現對磷酸基-AKT 之 IC₅₀ 值如下：化合物 5 在小於 100 nM 之範圍內；化合物 38、103、105、107 及 109 在 100 nM 至 1 μ M 之範圍內；化合物 106 及 108 在 1 μ M 至 10 μ M 之範圍內。

(c) PI3K α 選擇性分析

可使用 SKOV-3 細胞 (亦即人類卵巢癌細胞株) 評估化合物選擇性地抑制 PI3K α 之能力。簡言之，可用測試化合物處理突變型 PI3K α 具組成性活性之 SKOV-3 細胞。因此，測試化合物抑制 SKOV-3 細胞中 AKT 磷酸化之能力指示 PI3K α 之選擇性抑制。因此，藉由 (使用例如磷酸基-AKT 抗體) 監測 SKOV-3 細胞中磷酸基-AKT 之減少，可評估化合物選擇性地抑制 PI3K α 之潛在功效。

使用如上文所述之程序在 SKOV-3 細胞模型中測試本文

所提供之某些化合物(例如化合物**5**、**38**、**103**及**106**)。發現對磷酸基-AKT之 IC_{50} 值如下：化合物**5**、**103**及**106**在100 nM至1 μ M之範圍內；化合物**38**在1 μ M至10 μ M之範圍內。

(d) PI3K β 選擇性分析

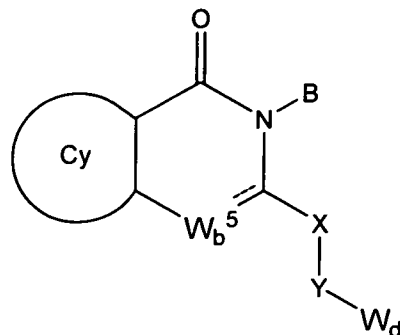
可使用786-O細胞(亦即人類腎癌細胞株)評估化合物選擇性地抑制PI3K β 之能力。簡言之，可用測試化合物處理PI3K β 具組成性活性之786-O細胞。因此，測試化合物抑制786-O細胞中AKT磷酸化之能力指示PI3K β 之選擇性抑制。因此，藉由(使用例如磷酸基-AKT抗體)監測786-O細胞中磷酸基-AKT之減少，可評估化合物選擇性地抑制PI3K β 之潛在功效。

使用如上文所述之程序在786-O細胞模型中測試本文所提供之某些化合物(例如化合物**5**、**38**、**103**及**106**)。發現對磷酸基-AKT之 IC_{50} 值如下：化合物**103**及**106**在100 nM至1 μ M之範圍內；化合物**5**及**38**在1 μ M至10 μ M之範圍內。

七、申請專利範圍

105年7月27日修(更)正本

1. 一種式(I)化合物



式(I)

或其對映異構體、對映異構體之混合物、或兩種或兩種以上非對映異構體之混合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基或雜芳基；

W_b^5 為 CR^8 、 CHR^8 或N；

其中當 W_b^5 為N時，X或Y中不超過一者不存在；

R^8 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

B為烷基、胺基、雜烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基或雜芳基，各者經出現0-4次之 R^2 取代；

各 R^2 獨立地為烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基或碳酸根；

X不存在或為 $-(CH(R^9))_z-$ ；

Y為不存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-(CHR^9)_z-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)-C(=O)NH-$ 或 $-N(R^9)C(R^9)_2-$ ；

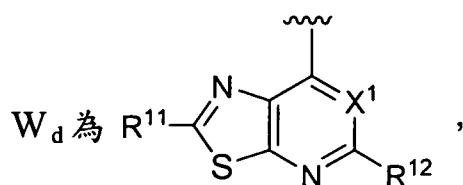
各z獨立地為1、2、3或4之整數；

R^3 為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、亞磺醯基、磺醯基、亞碲基、碲基、磺醯胺基、鹵基、氰基、芳基、雜芳基、羥基、硝基或 $-C(=O)R^{17}$ ；其中各上述取代基可經0、1、2或3個 R^{13} 取代；

R^{17} 為氫、羥基或雜環基；

各 R^5 獨立地為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

各 R^9 獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環基或雜烷基；且

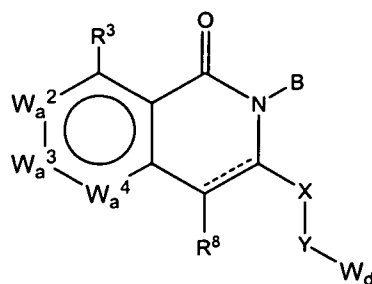


其中 X^1 為N或 CR^{10} ；且

各 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 獨立地為氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環基氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯胺基、鹵

基、氰基、羥基、硝基、磷酸根、脲基、碳酸根、側氧基或 $\text{NR}'\text{R}''$ ，其中 R' 及 R'' 與氮一起形成環狀部分。

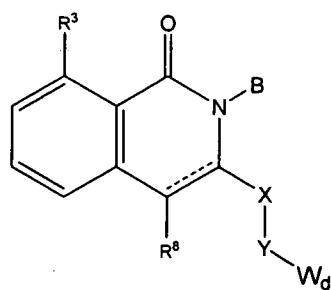
2. 如請求項1之化合物，其中Cy為經出現1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之芳基或雜芳基。
3. 如請求項1之化合物，其中Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之5員雜芳基。
4. 如請求項1之化合物，其中Cy為經出現0-1次之 R^3 及出現0-3次之 R^5 取代之苯基。
5. 如請求項1之化合物，其中該式(I)化合物具有式(XV)之結構：



式(XV)，

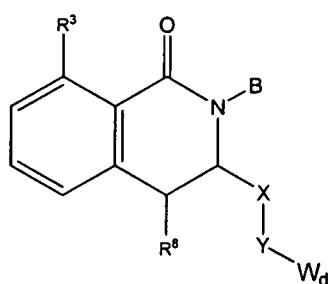
其中 W_a^2 為 CH 、 CR^5 或 N ； W_a^3 為 CH 、 CR^5 或 N ；且 W_a^4 為 CH 、 CR^5 或 N 。

6. 如請求項5之化合物，其中各 R^5 獨立地為 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 或鹵基。
7. 如請求項5之化合物，其中該式(XV)化合物具有式(II)之結構：



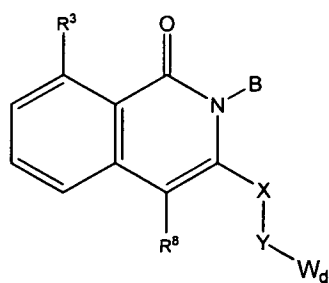
式 (II)。

8. 如請求項7之化合物，其中該式(II)化合物具有式(IIa)之結構：



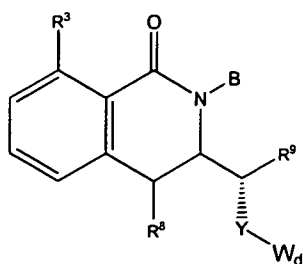
式 (IIa)。

9. 如請求項7之化合物，其中該式(II)化合物具有式(IIb)之結構：

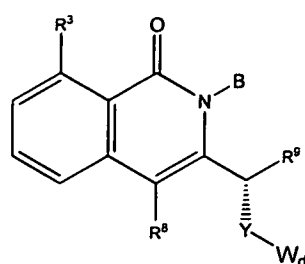


式 (IIb)。

10. 如請求項7之化合物，其中該式(II)化合物具有式(IIIa)或式(IIIb)之結構：

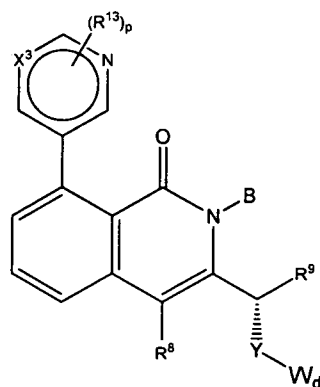


式 (IIIa), 或



式 (IIIb)。

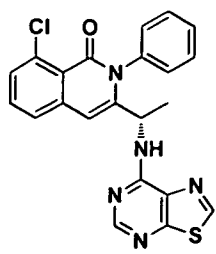
11. 如請求項1至10中任一項之化合物，其中 R^3 為烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、氟烷基、雜烷基、烷氧基、鹽胺基、胺基、鹽基、鹽氧基、磺鹽胺基、鹵基、氰基、雜芳基、羥基或硝基；其中各上述取代基可經0、1、2或3個 R^{13} 取代。
12. 如請求項11之化合物，其中 R^3 為鹵基、烷基、烷氧基或環烷基。
13. 如請求項11之化合物，其中 R^3 為 CH_3 、 CF_3 或Cl。
14. 如請求項1至10中任一項之化合物，其中 R^3 為經0、1、2或3個 R^{13} 取代之5-10員雜芳基。
15. 如請求項14之化合物，其中 R^3 為經0、1、2或3個 R^{13} 取代之6員雜芳基。
16. 如請求項15之化合物，其中 R^3 為經0、1、2或3個 R^{13} 取代之吡啶基或嘧啶基。
17. 如請求項16之化合物，其中該化合物具有式(IIIb-1)之結構：



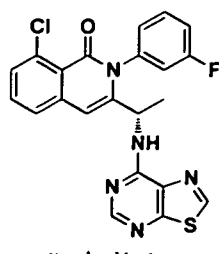
式 (IIIb-1) ,

其中 X^3 為 CR^{13} 或 N ; 且 p 為 0、1、2 或 3。

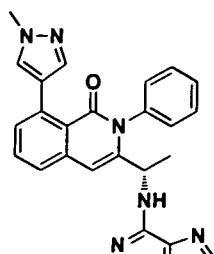
18. 如請求項 17 之化合物，其中 p 為 1 或 2。
19. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中 B 為烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各者經 0-4 個 R^2 取代。
20. 如請求項 19 之化合物，其中 B 為經 0-4 個 R^2 取代之 5-6 員雜芳基。
21. 如請求項 20 之化合物，其中 B 為異噁唑基。
22. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中 B 為經出現 0-4 次之 R^2 取代之烷基或環烷基。
23. 如請求項 22 之化合物，其中 B 為異丙基。
24. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中 X^1 為 N。
25. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中 R^8 為氫。
26. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中 R^9 為甲基。
27. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中 Y 為 NH。
28. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物為



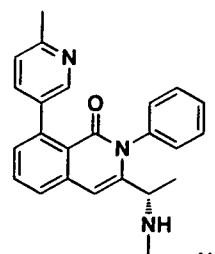
化合物2，



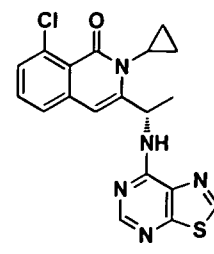
化合物4，



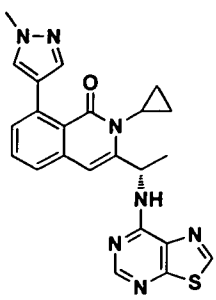
化合物5，



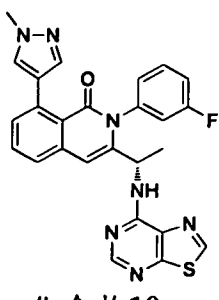
化合物6，



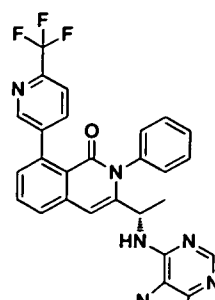
化合物8，



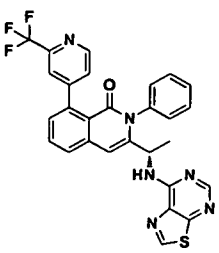
化合物9，



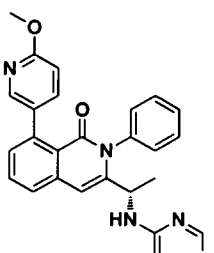
化合物10，



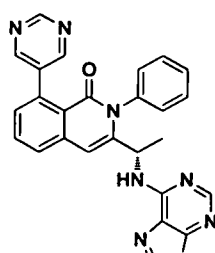
化合物13，



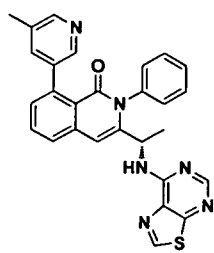
化合物17，



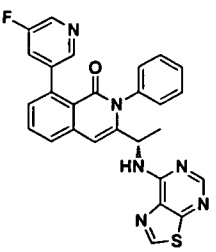
化合物18，



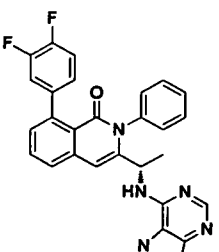
化合物19，



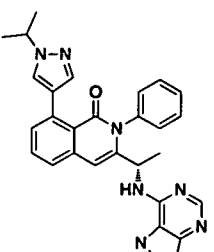
化合物20，



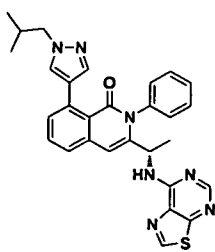
化合物21，



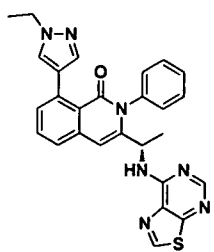
化合物22，



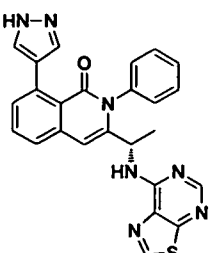
化合物23，



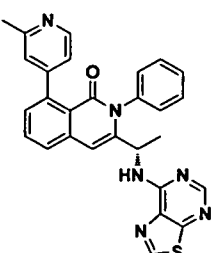
化合物24，



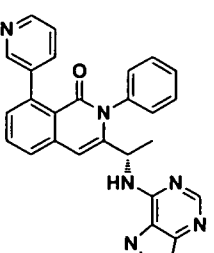
化合物25，



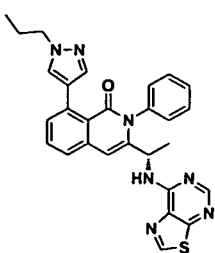
化合物26，



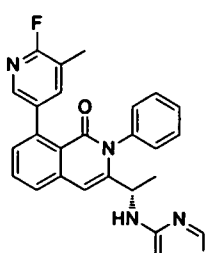
化合物27，



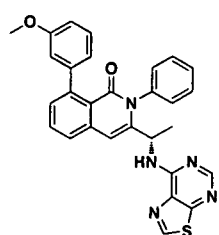
化合物28，



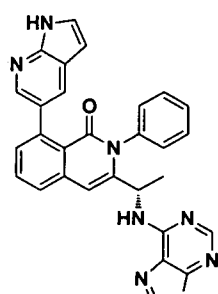
化合物29，



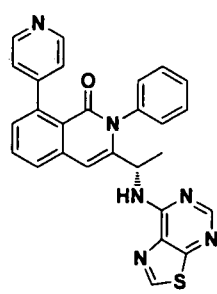
化合物30，



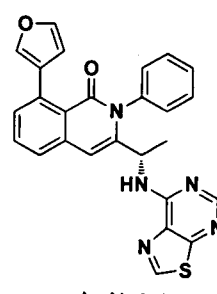
化合物31，



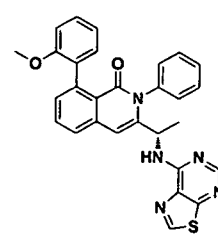
化合物32，



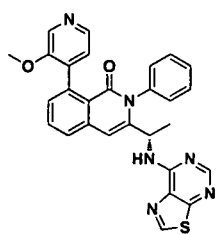
化合物33，



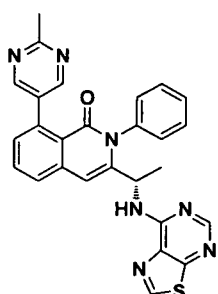
化合物34，



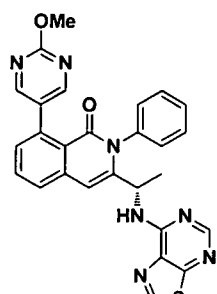
化合物35，



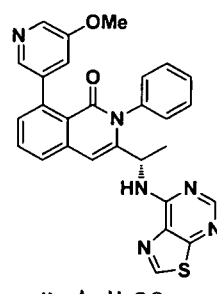
化合物36，



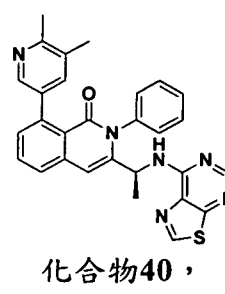
化合物37，



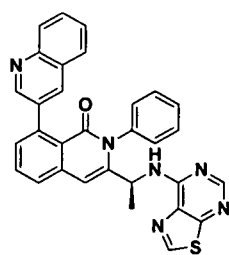
化合物38，



化合物39，



化合物40，



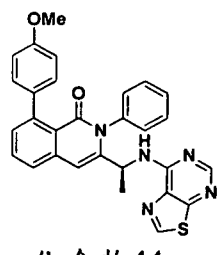
化合物41，



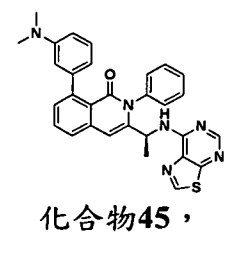
化合物42，



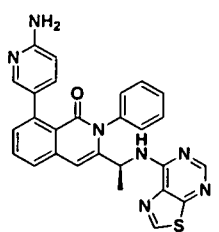
化合物43，



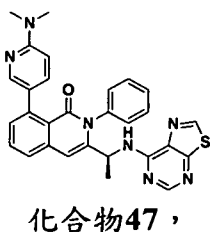
化合物44，



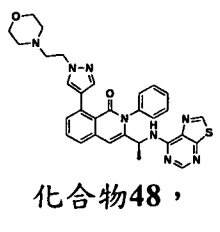
化合物45，



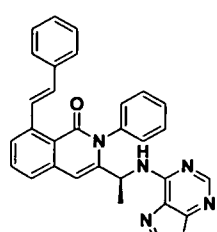
化合物46，



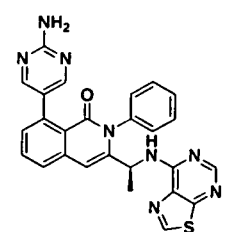
化合物47，



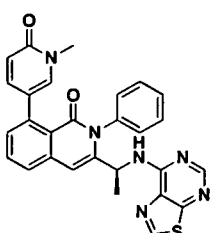
化合物48，



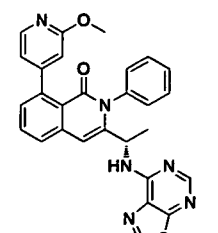
化合物49，



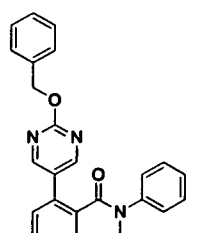
化合物50，



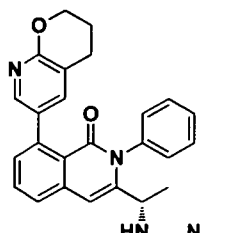
化合物51，



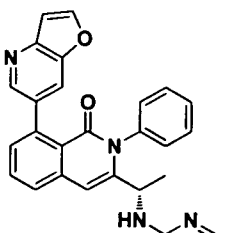
化合物52，



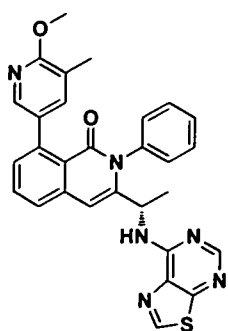
化合物53，



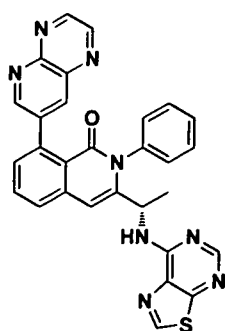
化合物54，



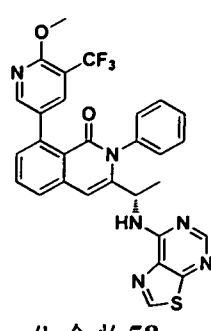
化合物55，



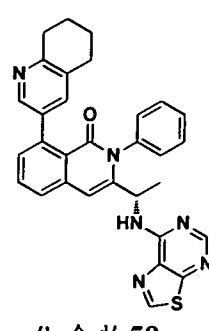
化合物56，



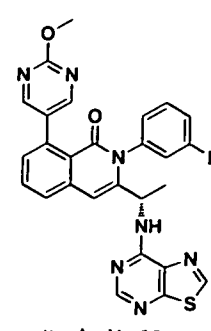
化合物57，



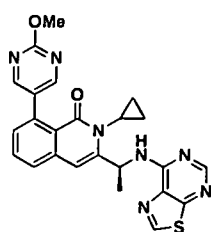
化合物58，



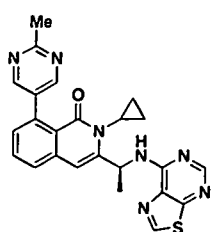
化合物59，



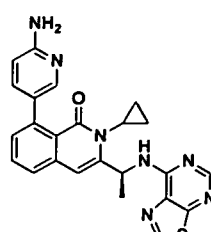
化合物60，



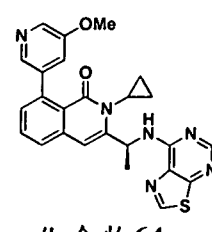
化合物61，



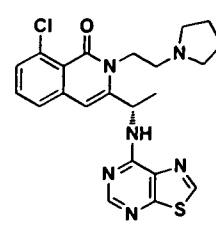
化合物62，



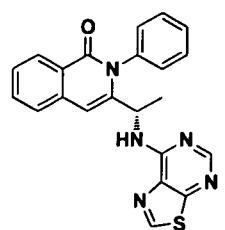
化合物63，



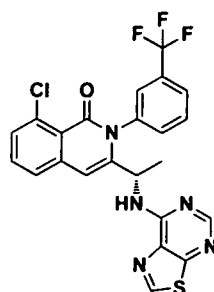
化合物64，



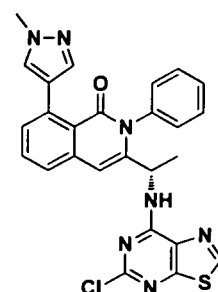
化合物68，



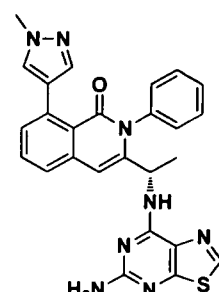
化合物71，



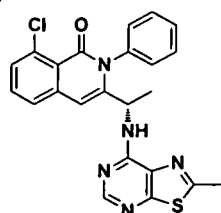
化合物73，



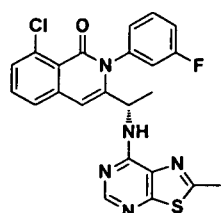
化合物75，



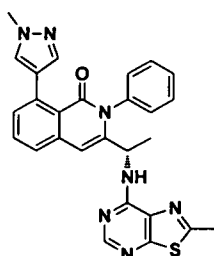
化合物76，



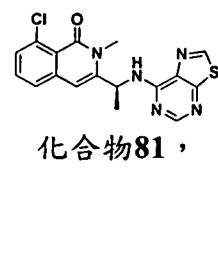
化合物77，



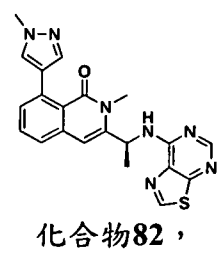
化合物78，



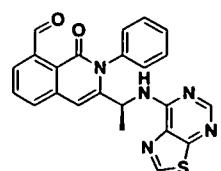
化合物79，



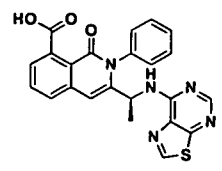
化合物81，



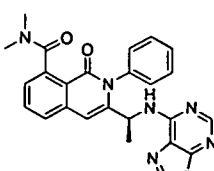
化合物82，



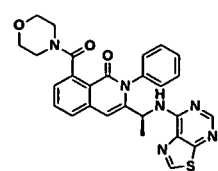
化合物83，



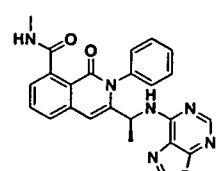
化合物84，



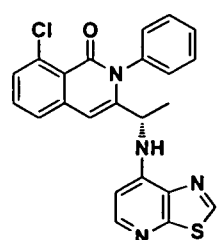
化合物85，



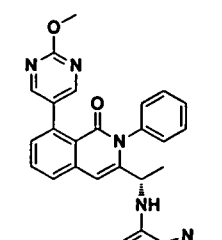
化合物86，



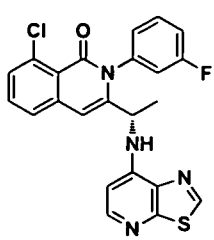
化合物87，



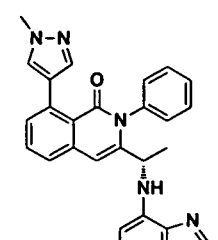
化合物88，



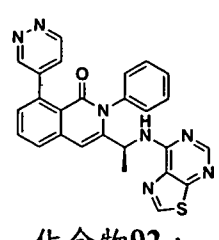
化合物89，



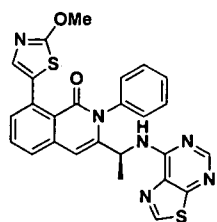
化合物90，



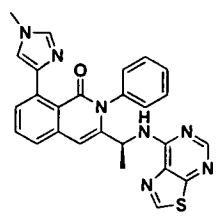
化合物91，



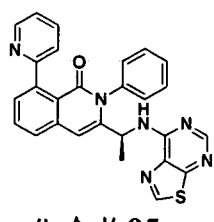
化合物92，



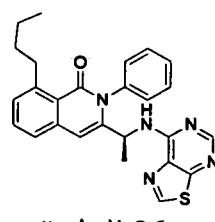
化合物93，



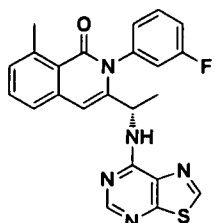
化合物94，



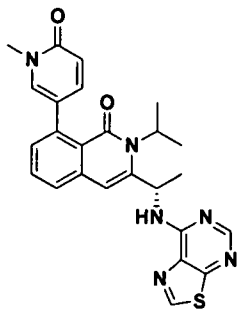
化合物95，



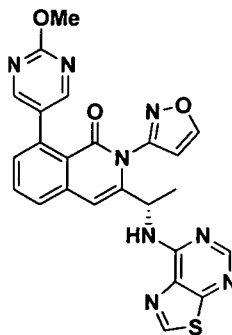
化合物96，



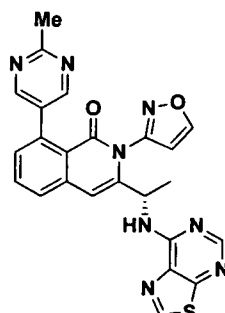
化合物100，



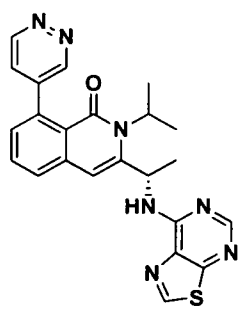
化合物103，



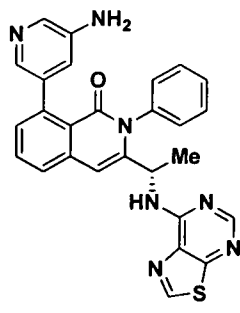
化合物106，



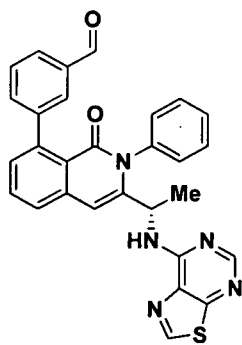
化合物107，



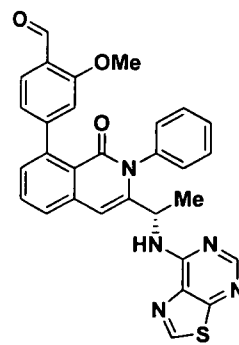
化合物108，



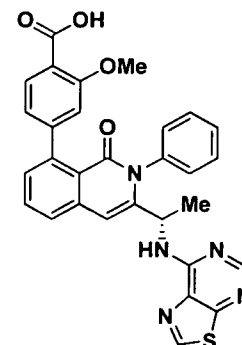
化合物109，



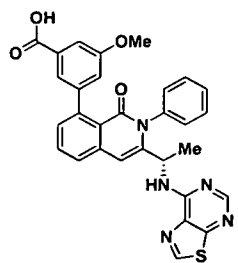
化合物110，



化合物111，



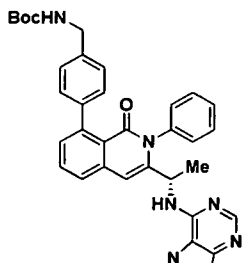
化合物112，



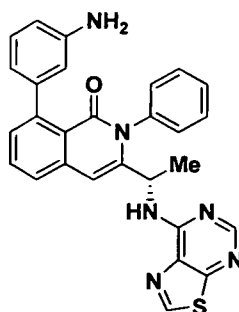
化合物113，



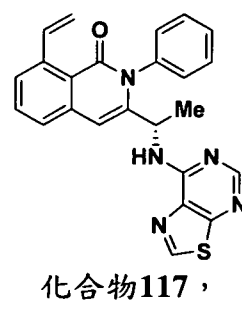
化合物114，



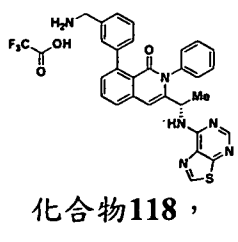
化合物115，



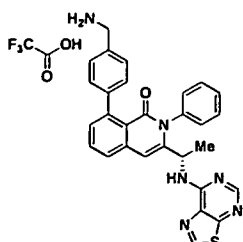
化合物116，



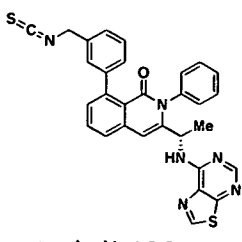
化合物117，



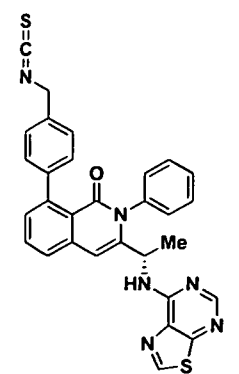
化合物118，



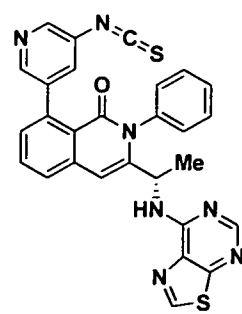
化合物119，



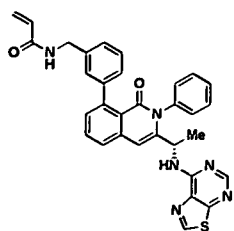
化合物120，



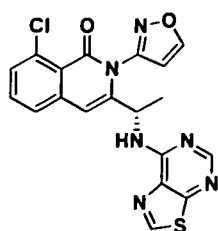
化合物121，



化合物122，



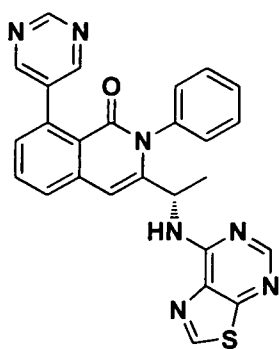
化合物123，或



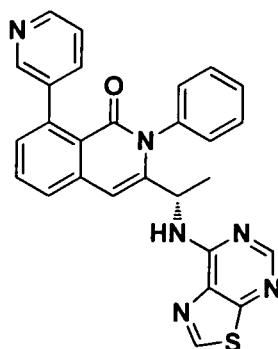
化合物105，

或其醫藥學上可接受之鹽。

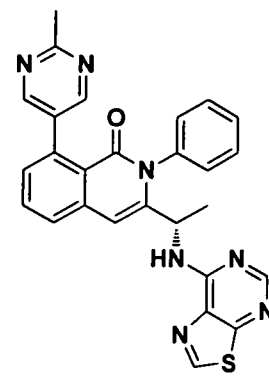
29. 如請求項1之化合物，其中該化合物係：



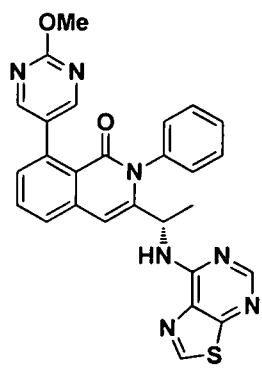
化合物 19，



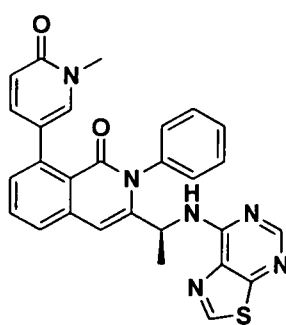
化合物 28，



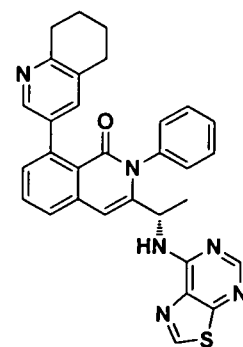
化合物 37，



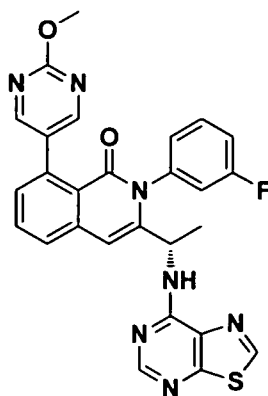
化合物 38，



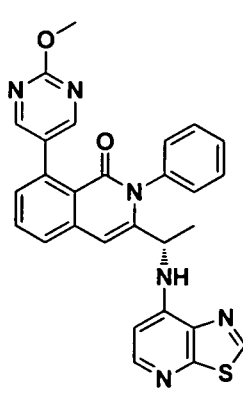
化合物 51，



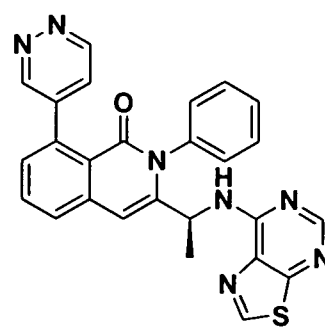
化合物 59，



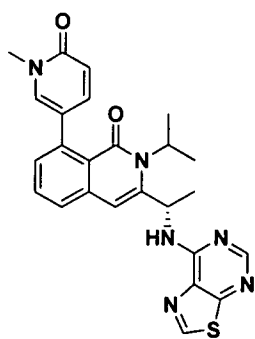
化合物 60，



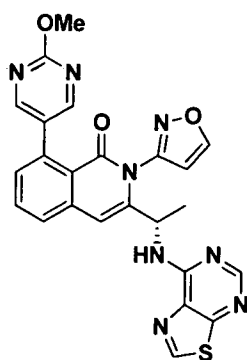
化合物 89，



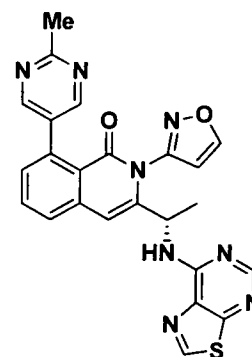
化合物 92，



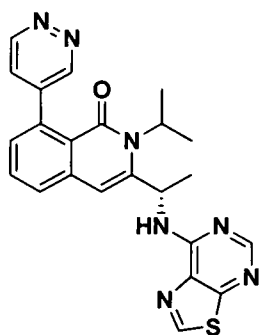
化合物 103，



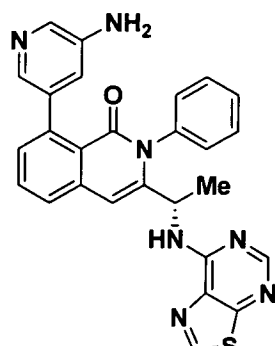
化合物 106，



化合物 107，



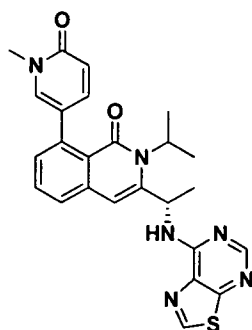
化合物 108，或



化合物 109，

或其醫藥學上可接受之鹽。

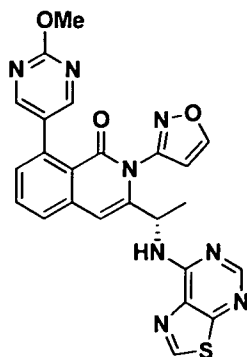
30. 如請求項29之化合物，其中該化合物係



化合物103，

或其醫藥學上可接受之鹽。

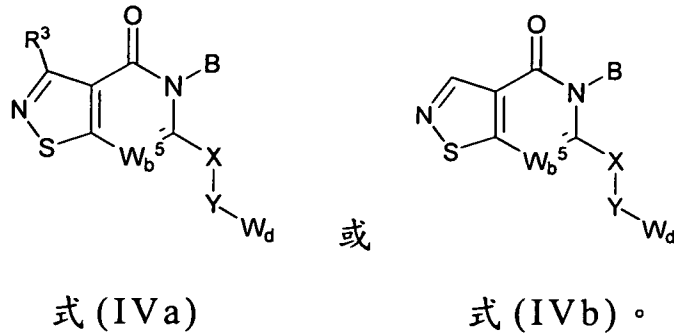
31. 如請求項29之化合物，其中該化合物係



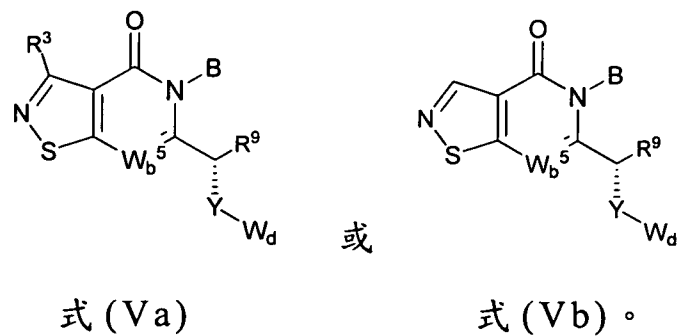
化合物106，

或其醫藥學上可接受之鹽。

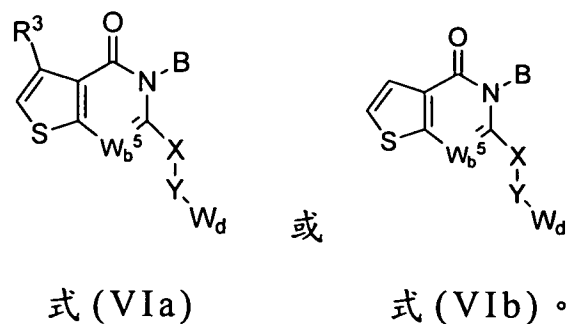
32. 如請求項1之化合物，其中該式(I)化合物具有式(IVa)或式(IVb)之結構：



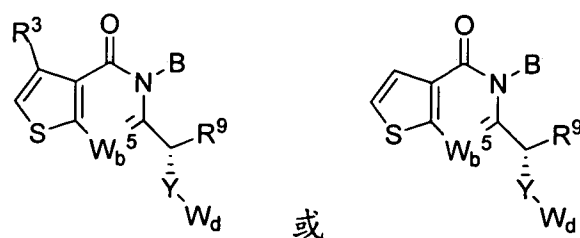
33. 如請求項32之化合物，其中該式(IVa)或式(IVb)化合物具有式(Va)或式(Vb)之結構：



34. 如請求項1之化合物，其中該式(I)化合物具有式(VIa)或式(VIb)之結構：



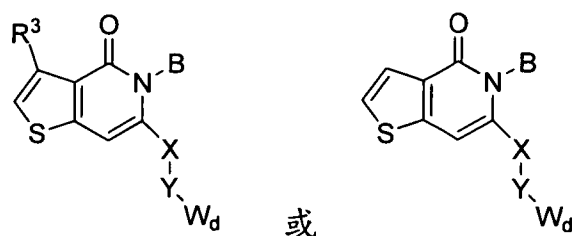
35. 如請求項34之化合物，其中該式(VIa)或式(VIb)化合物具有式(VIIa)或式(VIIb)之結構：



式 (VIIa)

式 (VIIb)。

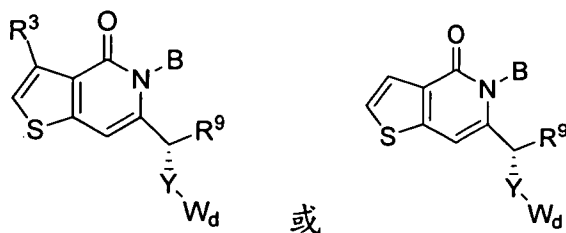
36. 如請求項 34 之化合物，其中該式 (VIa) 或式 (VIb) 化合物具有式 (VIIIa) 或式 (VIIIb) 之結構：



式 (VIIIa)

式 (VIIIb)。

37. 如請求項 36 之化合物，其中該式 (VIIIa) 或式 (VIIIb) 化合物具有式 (IXa) 或式 (IXb) 之結構：



式 (IXa)

式 (IXb)。

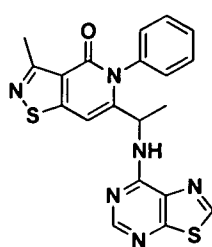
38. 如請求項 32 至 37 中任一項之化合物，其中 R^3 為烷基、環烷基、鹵基、芳基或雜芳基。

39. 如請求項 38 之化合物，其中 R^3 為甲基、氯或吡唑基。

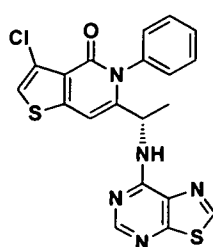
40. 如請求項 32 至 37 中任一項之化合物，其中 B 為經出現 0-3 次之 R^2 取代之芳基。

41. 如請求項 32 至 37 中任一項之化合物，其中 B 為經出現 0-3 次之 R^2 取代之苯基。

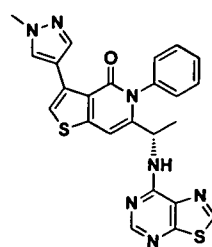
42. 如請求項41之化合物，其中B為未經取代之苯基。
43. 如請求項41之化合物，其中B為經出現1次之 R^2 取代之苯基。
44. 如請求項43之化合物，其中 R^2 為鹵基或甲基。
45. 如請求項32至37中任一項之化合物，其中B為環烷基。
46. 如請求項32至37中任一項之化合物，其中B為雜環基。
47. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



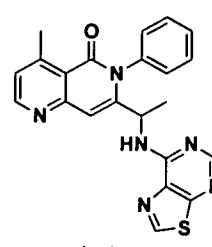
化合物12，



化合物15，



化合物16，或



化合物70，

或其醫藥學上可接受之鹽。

48. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至47中任一項之化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。
49. 一種如請求項1至47中任一項之化合物或如請求項48之醫藥組合物在製備治療個體之PI3K介導之病症之藥物的用途。
50. 如請求項49之用途，其中該病症為癌症、發炎疾病或自體免疫疾病。
51. 如請求項50之用途，其中該病症為癌症。
52. 如請求項51之用途，其中該癌症為白血病或淋巴瘤。
53. 如請求項51之用途，其中該癌症係選自急性骨髓白血病(AML)、急性淋巴細胞性白血病、成人T細胞白血病、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、毛細胞白血病、脊髓發育

不良、脊髓增生症、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、骨髓發育不良症候群(MDS)、1型人類親淋巴性病毒(HTLV-1)白血病及肥大細胞增多症。

54. 如請求項51之用途，其中該癌症係選自彌漫性大B細胞淋巴瘤、B細胞免疫母細胞性淋巴瘤、小無核裂細胞淋巴瘤、1型人類親淋巴性病毒(HTLV-1)白血病/淋巴瘤、成人T細胞淋巴瘤、霍奇金氏病(Hodgkin disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、AIDS相關淋巴瘤、T細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

55. 如請求項50之用途，其中該病症為發炎疾病。

56. 如請求項55之用途，其中該發炎疾病係哮喘、肺氣腫、過敏、皮炎、類風濕性關節炎、牛皮癬、紅斑狼瘡、移植植物抗宿主疾病、發炎性腸病、濕疹、硬皮病、克羅恩氏病(Crohn's disease)或多發性硬化症。

57. 如請求項50之用途，其中該病症為自體免疫疾病。

58. 如請求項57之用途，其中該自體免疫疾病係關節炎、哮喘、動脈粥樣硬化、骨質疏鬆症、支氣管炎、腱炎、滑囊炎、皮膚病狀、遺尿、嗜伊紅血球性疾病、胃腸病症、復發性多軟骨炎或由胃動力藥劑改善之病症。