



(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 I522359 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：102141817

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 15 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/15 美國

61/727,031

(71)申請人：製藥公司(美國) PHARMACYCLICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：陳偉 CHEN, WEI (CN)；羅瑞 大衛 J LOURY, DAVID J. (US)；王隆成 WANG, LONGCHENG (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2011/153514A2

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：57 項 圖式數：0 共 380 頁

(54)名稱

做為激酶抑制劑之吡咯并嘧啶化合物

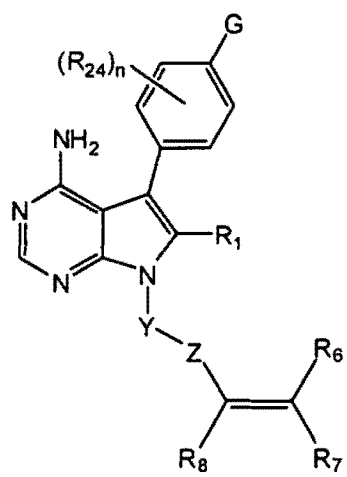
PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AS KINASE INHIBITORS

(57)摘要

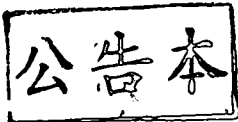
本文揭示與布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, Btk)形成共價鍵之化合物。亦闡述 Btk 之不可逆抑制劑。此外，亦闡述 Btk 之可逆抑制劑。亦揭示包含該等化合物之醫藥組合物。揭示單獨或與其他治療劑組合使用該等 Btk 抑制劑來治療自體免疫疾病或病狀、異種免疫疾病或病狀、癌症(包含淋巴瘤)及發炎性疾病或病狀之方法。

Disclosed herein are compounds that form covalent bonds with Bruton's tyrosine kinase (Btk). Also described are irreversible inhibitors of Btk. In addition, reversible inhibitors of Btk are also described. Also disclosed are pharmaceutical compositions that include the compounds. Methods of using the Btk inhibitors are disclosed, alone or in combination with other therapeutic agents, for the treatment of autoimmune diseases or conditions, heteroimmune diseases or conditions, cancer, including lymphoma, and inflammatory diseases or conditions.

特徵化學式：



式(I)



發明摘要

※ 申請案號：102141817

※ 申請日：102.11.15

 ※IPC 分類：C07D 487/04 (2006.01)
 A61K 31/579 (2006.01)
 A61P 19/02 (2006.01)
 A61P 37/00 (2006.01)

【發明名稱】

做為激酶抑制劑之吡咯并嘧啶化合物

PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AS KINASE INHIBITORS

【中文】

本文揭示與布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, Btk)形成共價鍵之化合物。亦闡述Btk之不可逆抑制劑。此外，亦闡述Btk之可逆抑制劑。亦揭示包含該等化合物之醫藥組合物。揭示單獨或與其他治療劑組合使用該等Btk抑制劑來治療自體免疫疾病或病狀、異種免疫疾病或病狀、癌症(包含淋巴瘤)及發炎性疾病或病狀之方法。

【英文】

Disclosed herein are compounds that form covalent bonds with Bruton's tyrosine kinase (Btk). Also described are irreversible inhibitors of Btk. In addition, reversible inhibitors of Btk are also described. Also disclosed are pharmaceutical compositions that include the compounds. Methods of using the Btk inhibitors are disclosed, alone or in combination with other therapeutic agents, for the treatment of autoimmune diseases or conditions, heteroimmune diseases or conditions, cancer, including lymphoma, and inflammatory diseases or conditions.

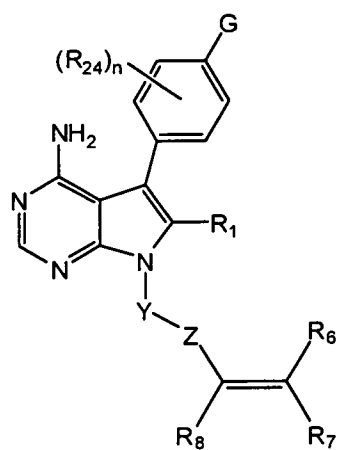
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

做為激酶抑制劑之吡咯并嘧啶化合物

PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AS KINASE INHIBITORS

相關申請案之交叉參考

本申請案主張標題為「PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AS KINASE INHIBITORS」且在2012年11月15日提出申請之美國臨時專利申請案第61/727,031號之權利，其全部內容以引用方式併入本文中。

【技術領域】

本文闡述一種化合物、製備該等化合物之方法、含有該等化合物之醫藥組合物及醫藥及使用該等化合物及組合物抑制酪胺酸激酶之活性之方法。

【先前技術】

布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, Btk) (非受體酪胺酸激酶之Tec家族之成員)係表現於除T淋巴球及天然殺傷細胞外之所有造血細胞類型中之關鍵信號傳導酶。Btk在連接細胞表面B細胞受體(BCR)刺激至下游細胞內反應之B細胞信號傳導路徑中發揮重要作用。

Btk係B細胞發育、活化、信號傳導及存活之關鍵調控劑(Kurosaki, *Curr Op Imm*, 2000, 276-281; Schaeffer及Schwartzberg, *Curr Op Imm* 2000, 282-288)。此外，Btk在諸多其他造血細胞信號傳導路徑中發揮一定作用，該等其他造血細胞信號傳導路徑係(例如)巨噬細胞中之類鐸受體(Toll like receptor, TLR)及細胞因子受體調介之TNF- α 產生、肥大細胞中之IgE受體(FcepsilonRI)信號傳導、B譜系淋巴樣細胞中之Fas/APO-1細胞凋亡信號傳導之抑制及膠原刺激之血小

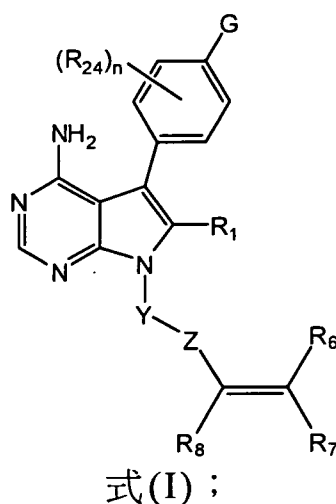
板聚集。例如參見C. A. Jeffries等人(2003), *Journal of Biological Chemistry* 278:26258-26264 ; N. J. Horwood等人(2003), *The Journal of Experimental Medicine* 197:1603-1611 ; Iwaki等人(2005), *Journal of Biological Chemistry* 280(48):40261-40270 ; Vassilev 等人 (1999), *Journal of Biological Chemistry* 274(3):1646-1656及Quek等人(1998), *Current Biology* 8(20):1137-1140。

【發明內容】

本文闡述布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)之抑制劑。本文亦闡述Btk之不可逆抑制劑。本文亦闡述Btk之可逆抑制劑。本文另外闡述Btk之與Btk上之半胱胺酸殘基形成共價鍵之不可逆抑制劑。本文另外闡述其他酪胺酸激酶之不可逆抑制劑，其中其他酪胺酸激酶藉由具有可與不可逆抑制劑形成共價鍵之半胱胺酸殘基(包含Cys 481殘基)而與Btk擁有同源性(該等酪胺酸激酶本文中稱為「Btk酪胺酸激酶半胱胺酸同源物」)。

本文亦闡述合成該等可逆或不可逆抑制劑之方法、使用該等可逆或不可逆抑制劑治療疾病(包含Btk之不可逆抑制劑向患有疾病之患者提供治療益處之疾病)之方法。本文另外闡述包含Btk之可逆或不可逆抑制劑之醫藥調配物。

在一態樣中，本文提供具有式(I)結構之化合物：



其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

G 係經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 或 $\text{L}_a\text{-A}$ ；

L_a 係鍵、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{CR}_{21}(\text{OR}_{21})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{S}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2$ -或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H、 $-CN$ 、鹵素或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H、 $-CN$ 、鹵素或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

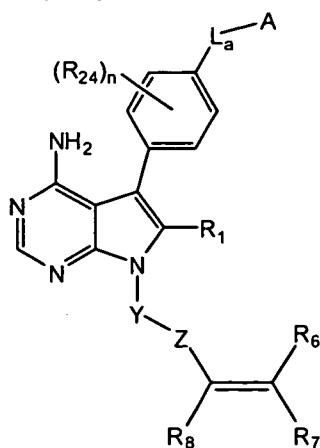
W 係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在一些實施例中係G爲 L_a -A之式(I)化合物。在一些實施例中係 L_a 爲-O-且A爲苯基之式(I)化合物。在一些實施例中係Y爲 C_2 - C_7 伸雜環烷基之式(I)化合物。在一些實施例中係Z爲-C(=O)-之式(I)化合物。在一些實施例中係 R_6 及 R_8 爲H且 R_7 爲H或L-J-W之式(I)化合物。在一些實施例中係如下式(I)化合物：其中 R_7 係L-J-W；L係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基；且J係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基。在一些實施例中係L爲鍵、J爲- CH_2 -且W爲 $NR_{25}R_{26}$ 之式(I)化合物。在一些實施例中係如下式(I)化合物：其中 R_{25} 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；且 R_{26} 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基。在一些實施例中係 R_{25} 及 R_{26} 各自係 CH_3 或 R_{25} 係 CH_3 且 R_{26} 係環丙基之式(I)化合物。在一些實施例中係n爲0之式(I)化合物。在一些實施例中係 R_1 爲-F、-Cl、- CH_3 或- OCH_3 之式(I)化合物。

在另一態樣中係具有式(III)結構之化合物。



式(III)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{O}(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{S}(\text{R}_{21})$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})(\text{R}_{28})$ ；

L_a 係 $-\text{OC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{SC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

A 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自 C_6 - C_{12} 伸芳基及 C_2 - C_7 伸雜環烷基之視情況經取代基團；

Z 係 $-\text{C}(=\text{O})$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ ，其中 R^a 係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係 H 、 $-\text{CN}$ 、鹵素或 L-J-W ；

R_7 及 R_8 獨立地係 H 、 $-\text{CN}$ 、鹵素或 L-J-W ；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

S

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；

每一R₂₇及R₂₈各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在一些實施例中係L_a為-OCH₂-、-C(O)NH-或-O-之式(III)化合物。在一些實施例中係A為經取代或未經取代之芳基之式(III)化合物。在一些實施例中係A為經鹵素取代之芳基之式(III)化合物。在一些實施例中係A為經氟取代之芳基之式(III)化合物。在一些實施例中係A為經取代或未經取代之雜芳基之式(III)化合物。在一些實施例中係A為經取代或未經取代之吡啶基或經取代或未經取代之噻唑基之式(III)化合物。在一些實施例中係A為經C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、環丙基、C₁-C₆鹵代烷基或-CN取代之吡啶基之式(III)化合物。在一些實施例中係A為經甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基或-CF₃取代之吡啶基之式(III)化合物。在一些實施例中係A為經C₁-C₆烷基或-CN取代之噻唑基之式(III)化合物。在一些實施例中係Y為視情況經取代C₂-C₇伸雜環烷基之式(III)化合物。在一些實施例中係Y為視情況經取代吡咯啉或視情況經取代六氫吡啶之式(III)化合物。在一些實施例中係

Z為C(=O)之式(III)化合物。在一些實施例中係R₆及R₈為H且R₇為H或L-J-W之式(III)化合物。在一些實施例中係R₇為L-J-W、L係經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基且J為鍵之式(III)化合物。在一些實施例中係L為-CH₂-且W為NR₂₅R₂₆之式(III)化合物。在一些實施例中係如下式(III)化合物：其中R₂₅係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；且R₂₆係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基。在一些實施例中係如下式(III)化合物：其中R₂₅及R₂₆各自係CH₃；或其中R₂₅係CH₃且R₂₆係環丙基；或其中R₂₅及R₂₆各自係甲氧基乙基；或其中R₂₅係CH₃且R₂₆係甲氧基乙基；或其中R₂₅係CH₃且R₂₆係四氫呋喃基。在一些實施例中係R₇及R₈一起形成鍵之式(III)化合物。在一些實施例中係R₆為甲基之式(III)化合物。在一些實施例中係n為0之式(III)化合物。

在另一態樣中，本文提供一種醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之賦形劑及式(I)或(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物或醫藥上可接受之前藥。在一些實施例中，醫藥組合物經調配以用於選自以下之投與途徑：經口投與、非經腸投與、經頰投與、經鼻投與、局部投與或直腸投與。

在另一態樣中係用於治療自體免疫疾病或病狀之式(I)或(III)之化合物。在一些實施例中，自體免疫疾病係選自類風濕性關節炎或狼瘡。在另一態樣中係用於治療異種免疫疾病或病狀之式(I)或(III)之化合物。在另一態樣中係用於治療發炎性疾病或病狀之式(I)或(III)之化合物。

本文涵蓋上文對於各個變量所闡述基團之任一組合。應理解，本文所提供化合物上之取代基及取代模式可由熟習此項技術者進行選

擇以提供在化學上穩定且可藉由業內已知技術以及本文所闡述彼等技術合成之化合物。

在另一態樣中，提供醫藥組合物，其包含治療有效量之至少一種本文化合物中之任一者或醫藥上可接受之鹽、醫藥活性代謝物、醫藥上可接受之前藥或醫藥上可接受之溶劑合物。在某些實施例中，本文所提供之組合物另外包含醫藥上可接受之稀釋劑、賦形劑及/或黏合劑。

提供經調配用於藉由適當途徑及方式進行投與且含有有效濃度之一或多種本文所提供化合物或其醫藥有效衍生物之醫藥組合物，其遞送量可有效治療、預防或改善由酪胺酸激酶活性調變或以其他方式影響或與酪胺酸激酶活性有關之疾病、病症或病狀之一或多種症狀。有效量及濃度可有效改善任一本文所揭示疾病、病症或病狀之任一症狀。

在某些實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其含有：i)生理學可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑；及ii)一或多種本文所提供之化合物。

在一態樣中，本文提供藉由投與本文所提供之化合物來治療患者之方法。在一些實施例中，本文提供抑制患者中之酪胺酸激酶(例如Btk)活性或治療患者中受益於酪胺酸激酶(例如Btk)抑制之疾病、病症或病狀之方法，其包含向患者投與治療有效量之至少一種任一本文化合物或醫藥上可接受之鹽、醫藥活性代謝物、醫藥上可接受之前藥或醫藥上可接受之溶劑合物。

在另一態樣中，本文提供本文所揭示之化合物用於抑制布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)活性或用於治療受益於布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)活性之抑制之疾病、病症或病狀的用途。

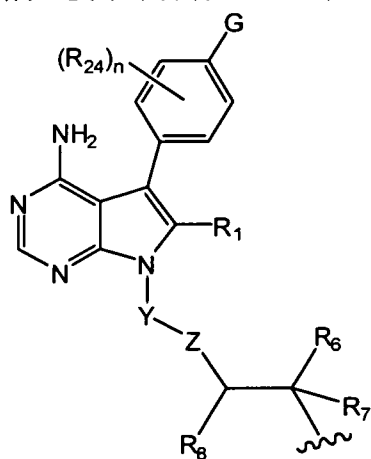
在一些實施例中，將本發明所提供之化合物投與人類。

在一些實施例中，經口投與本文所提供之化合物。

在其他實施例中，本發明所提供之化合物用於調配用以抑制酪胺酸激酶活性之醫藥。在一些其他實施例中，本發明所提供之化合物用於調配用以抑制布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)活性之醫藥。

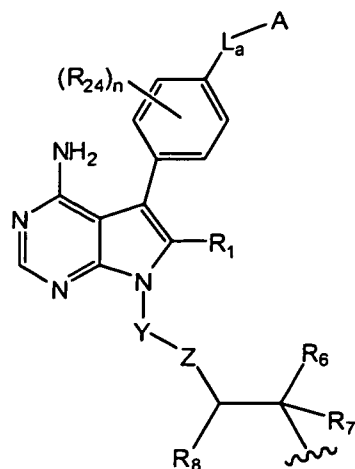
提供製造物件，其包含包裝材料；本文所提供之化合物或組合物或其醫藥上可接受之衍生物，其有效抑制酪胺酸激酶(例如Btk)之活性且位於包裝材料內；及標記，其指示將化合物或組合物或其醫藥上可接受之鹽、醫藥活性代謝物、醫藥上可接受之前藥或醫藥上可接受之溶劑合物用於抑制酪胺酸激酶(例如Btk)之活性。

在另一態樣中係經抑制酪胺酸激酶，其包括共價結合至具有以下結構之抑制劑上之布魯頓氏酪胺酸激酶：



，其中 R_1 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{24} 、 G 、 Y 、 Z 及 n 係如上式(I)中所定義，且 $\sim$ 指示抑制劑與酪胺酸激酶之間之附接點。在另一實施例中，抑制劑共價結合至酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基。

在另一態樣中係經抑制酪胺酸激酶，其包括共價結合至具有以下結構之抑制劑上之布魯頓氏酪胺酸激酶：



其中 R_1 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{24} 、 L_a 、 A 、 Y 、 Z 及 n 係如上式(I)中所定義，且  指示抑制劑與酪胺酸激酶之間的附接點。在另一實施例中，抑制劑共價結合至酪胺酸激酶上之半胱氨酸殘基。

在另一態樣中，本文提供抑制有需要之個體中之布魯頓氏酪胺酸激酶之方法，其係藉由向其個體投與含有治療有效量之至少一種具有式(I)、(II)或(III)之結構之化合物的組合物來達成。在一些實施例中，有需要之個體患有自體免疫疾病，例如發炎性腸病、關節炎、狼瘡、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯提耳病(Still's disease)、幼年型關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫斯病(Graves' disease)、薛格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、多發性硬化、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、急性播散性腦脊髓炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、眼球斜視痙攣症候群、強直性脊柱炎、抗磷脂抗體症候群、再生障礙性貧血、自體免疫肝炎、腹部疾病、古德帕斯徹氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、高安動脈炎(Takayasu's arteritis)、顱動脈炎、溫抗體型自體免疫溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、牛皮癬、全身毛髮脫失、貝切特氏病(Behçet's

disease)、慢性疲勞、自主神經機能異常、子宮內膜異位症、間質性膀胱炎、神經性肌強直、硬皮病或外陰痛。

在其他實施例中，有需要之個體患有異種免疫病狀或疾病，例如移植物抗宿主疾病、移植、輸血、過敏反應、過敏、I型超敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎或特應性皮炎。

在某些實施例中，有需要之個體患有發炎性疾病，例如哮喘、闌尾炎、眼瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、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、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、肋膜炎、靜脈炎、肺炎(pneumonitis或pneumonia)、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口炎、滑膜炎、腱炎、扁桃體炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎或外陰炎。

在其他實施例中，有需要之個體患有癌症。在一實施例中，癌症係B細胞增殖性病症，例如彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、B細胞幼淋巴細胞性白血病、淋巴質漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、脾臟邊緣帶淋巴瘤、漿細胞性骨髓瘤、漿細胞瘤、結節外邊緣帶B細胞淋巴瘤、結節邊緣帶B細胞淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(burkitt lymphoma)/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫病。在個體患有癌症之一些實施例中，除上述化合物中之一者外向個體投與抗癌劑。在一實施例中，抗癌劑係促分裂原活化蛋白激酶信號傳導之抑制劑，例如U0126、PD98059、^S

PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素(wortmannin)或LY294002。

在其他實施例中，有需要之個體患有血栓栓塞性病變，例如心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈分流術後再閉塞、主動脈冠狀動脈分流術後再狹窄、中風、短暫缺血、外周動脈阻塞性病變、肺栓塞或深部靜脈血栓形成。

在另一態樣中，本文提供治療自體免疫疾病之方法，其係藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構之化合物的組合物來達成。在一實施例中，自體免疫疾病係關節炎。在另一實施例中，自體免疫疾病係狼瘡。在一些實施例中，自體免疫疾病係發炎性腸病(包含克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯提耳病、幼年型關節炎、狼瘡、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、奧德氏甲狀腺炎、格雷夫斯病、薛格連氏症候群、多發性硬化、格林-巴利症候群、急性播散性腦脊髓炎、阿狄森氏病、眼球斜視痙攣症候群、強直性脊柱炎、抗磷脂抗體症候群、再生障礙性貧血、自體免疫肝炎、腹部疾病、古德帕斯徹氏症候群、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、萊特爾氏症候群、高安動脈炎、顫動脈炎、溫抗體型自體免疫溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病、牛皮癬、全身毛髮脫失、貝切特氏病、慢性疲勞、自主神經機能異常、子宮內膜異位症、間質性膀胱炎、神經性肌強直、硬皮病或外陰痛。

在另一態樣中，本文提供治療異種免疫病狀或疾病之方法，其係藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構之化合物的組合物來達成。在一些實施例中，異種免疫病狀或疾病係移植物抗宿主疾病、移植、輸血、

過敏反應、過敏、I型超敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎或特應性皮炎。

在另一態樣中，本文提供治療發炎性疾病之方法，其係藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構之化合物的組合物來達成。在一些實施例中，發炎性疾病係哮喘、發炎性腸病(包含克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、闌尾炎、眼瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮膚炎、腦炎、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、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、肋膜炎、靜脈炎、肺炎(pneumonitis或pneumonia)、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口炎、滑膜炎、腱炎、扁桃體炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎或外陰炎。

在又一態樣中，本文提供治療癌症之方法，其係藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構之化合物的組合物來達成。在一實施例中，癌症係B細胞增殖性病變，例如彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、B細胞幼淋巴細胞性白血病、淋巴質漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、脾臟邊緣帶淋巴瘤、漿細胞性骨髓瘤、漿細胞瘤、結節外邊緣帶B細胞淋巴瘤、結節邊緣帶B細胞淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫病。在個體患有癌症之一些實施例中，除上述化合物中之一者外向個體投與抗癌劑。在一實施例中，抗

癌劑係促分裂原活化蛋白激酶信號傳導之抑制劑，例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素或LY294002。

在另一態樣中，本文提供治療血栓栓塞性病徵之方法，其係藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構之化合物的組合物來達成。在一些實施例中，血栓栓塞性病徵係心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈分流術後再閉塞、主動脈冠狀動脈分流術後再狹窄、中風、短暫缺血、外周動脈阻塞性病徵、肺栓塞或深部靜脈血栓形成。

在另一態樣中，本文提供治療自體免疫疾病之方法，其係藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶形成共價鍵之化合物的組合物來達成。在一實施例中，化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式形成共價鍵。在其他或替代實施例中，化合物不可逆地抑制與其共價結合之布魯頓氏酪胺酸激酶。在另一或替代實施例中，化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基形成共價鍵。

在另一態樣中，本文提供治療異種免疫病狀或疾病之方法，其係藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶形成共價鍵之化合物的組合物來達成。在一實施例中，化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式形成共價鍵。在其他或替代實施例中，化合物不可逆地抑制與其共價結合之布魯頓氏酪胺酸激酶。在另一或替代實施例中，化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基形成共價鍵。

在另一態樣中，本文提供治療發炎性疾病之方法，其係藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶形成共價鍵之化合物的組合物來達成。在一實施例中，化合物與布魯頓氏酪胺

酸激酶之活化形式形成共價鍵。在其他或替代實施例中，化合物不可逆地抑制與其共價結合之布魯頓氏酪胺酸激酶。在另一或替代實施例中，化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基形成共價鍵。在又一態樣中，本文提供治療癌症之方法，其係藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶形成共價鍵之化合物的組合物來達成。在一實施例中，化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式形成共價鍵。在其他或替代實施例中，化合物不可逆地抑制與其共價結合之布魯頓氏酪胺酸激酶。在另一或替代實施例中，化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基形成共價鍵。

在另一態樣中，本文提供治療血栓栓塞性病徵之方法，其係藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶形成共價鍵之化合物的組合物來達成。在一實施例中，化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式形成共價鍵。在其他或替代實施例中，化合物不可逆地抑制與其共價結合之布魯頓氏酪胺酸激酶。在另一或替代實施例中，化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基形成共價鍵。

在另一態樣中係調變(包含不可逆地抑制)哺乳動物中之Btk或其他酪胺酸激酶(其中其他酪胺酸激酶藉由具有可與至少一種本文所闡述之不可逆抑制劑形成共價鍵之半胱胺酸殘基(包含Cys 481殘基)而與Btk擁有同源性)之活性之方法，其包括向哺乳動物投與至少一次有效量之至少一種具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構之化合物。在另一態樣中係調變(包含包含可逆地或不可逆地抑制)哺乳動物中之Btk活性之方法，其包括向哺乳動物投與至少一次有效量之至少一種具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構之化合物。在另一態樣中係治療Btk依賴性或Btk介導之病狀或疾病之方法，其包括向哺乳動物投與至少一次有效量之至少一種具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、

(III)或(IV)之結構之化合物。

在另一態樣中係治療發炎之方法，其包括向哺乳動物投與至少一次有效量之至少一種具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構之化合物。

另一態樣係治療癌症之方法，其包括向哺乳動物投與至少一次有效量之至少一種具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構之化合物。癌症類型可包含但不限於胰臟癌及其他實體或血液腫瘤。

在另一態樣中係治療呼吸性疾病之方法，其包括向哺乳動物投與至少一次有效量之至少一種具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構之化合物。在此態樣之另一實施例中，呼吸性疾病係哮喘。在此態樣之另一實施例中，呼吸性疾病包含但不限於成人型呼吸窘迫症候群及過敏性(外因性)哮喘、非過敏性(內因性)哮喘、急性嚴重哮喘、慢性哮喘、臨床哮喘、夜間哮喘、過敏原誘導性哮喘、阿司匹林敏感性哮喘(aspirin-sensitive asthma)、運動誘導性哮喘、等二氧化碳過度通氣、兒童初發哮喘、成人初發哮喘、咳嗽變異性哮喘、職業性哮喘、類固醇抗性哮喘、季節性哮喘。

在另一態樣中係預防類風濕性關節炎及骨關節炎之方法，其包括向哺乳動物投與至少一次有效量之至少一種具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構之化合物。

在另一態樣中係治療皮膚之發炎性反應之方法，其包括向哺乳動物投與至少一次有效量之至少一種具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構之化合物。該等皮膚之發炎性反應包含(舉例而言)皮炎、接觸性皮炎、濕疹、蕁麻疹、酒渣鼻及結癥。另一態樣係減少皮膚、關節或其他組織或器官中之牛皮癬損傷之方法，其包括向哺乳動物投與有效量之具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構之第一化合物。

在另一態樣中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物在製造用於治療動物之發炎性疾病或病狀之醫藥中的用途，其中Btk或其他酪胺酸激酶(其中其他酪胺酸激酶藉由具有可與至少一種本文所闡述之不可逆抑制劑形成共價鍵之半胱胺酸殘基(包含Cys 481殘基)而與Btk擁有同源性)之活性有助於疾病或病狀之病況及/或症狀。在此態樣之一實施例中，酪胺酸激酶蛋白係Btk。在此態樣之另一或又一實施例中，發炎性疾病或病狀係呼吸性、心血管性或增殖性疾病。

在任一上述態樣中係其他實施例，其中經腸、非經腸或以該兩種方式投與且其中(a)以全身方式向哺乳動物投與有效量之化合物；(b)經口向哺乳動物投與有效量之化合物；(c)經靜脈內向哺乳動物投與有效量之化合物；(d)藉由吸入投與有效量之化合物；(e)藉由經鼻投與來投與有效量之化合物；或(f)藉由注射至哺乳動物來投與有效量之化合物；(g)經局部(皮膚)向哺乳動物投與有效量之化合物；(h)藉由經眼投與來投與有效量之化合物；(i)經直腸向哺乳動物投與有效量之化合物。

在任一上述態樣中係包括單一投與有效量之化合物之其他實施例，其包含如下其他實施例：其中(i)將化合物投與一次；(ii)在一天內向哺乳動物投與化合物多次；(iii)不間斷投與；或(iv)連續投與。

在任一上述態樣中係包括多次投與有效量之化合物之其他實施例，其包含如下其他實施例：其中(i)以單一劑量投與化合物；(ii)多次投與之間之時間係每6小時；(iii)每8小時向哺乳動物投與化合物。在其他或替代實施例中，該方法包括藥物假期(drug holiday)，其中暫時中斷投與化合物或暫時減小所投與化合物之劑量；在藥物假期結束時重新開始投用化合物。藥物假期之長度可自2天至1年有所變化。

在任一涉及治療增殖性病徵(包含癌症)之上述態樣中係包括投與至少一種選自由以下組成之群之其他藥劑的其他實施例：阿來組單抗_S

(alemtuzumab)、三氧化二砷、天門冬醯胺酶(聚乙二醇化或非聚乙二醇化)、貝伐單抗(bevacizumab)、西土西單抗(cetuximab)、基於鉑之化合物(例如順鉑(cisplatin))、克拉屈濱(cladribine)、柔紅黴素(daunorubicin)/多柔比星(doxorubicin)/伊達比星(idarubicin)、依立替康(irinotecan)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、吉妥單抗(gemtuzumab)、胺甲蝶呤(methotrexate)、Paclitaxel™、紫杉酚(taxol)、替莫唑胺(temozolomide)、硫鳥嘌呤或包含以下之藥物種類：激素(抗雌激素、抗雄激素或促性腺激素釋放激素類似物)、干擾素(例如 α 干擾素)、氮芥(nitrogen mustard)(例如白消安(busulfan)或美法侖(melphalan)或氮芥(mechlorethamine))、類視色素(例如維A酸(tretinoin))、拓撲異構酶抑制劑(例如依立替康(irinotecan)或拓撲替康(topotecan))、酪胺酸激酶抑制劑(例如吉非替尼(gefitinib)或伊馬替尼(imatinib))或治療由該療法誘導之體徵或症狀之藥劑(包含別嘌呤醇(allopurinol)、非格司亭(filgrastim)、格拉司瓊(granisetron)/昂丹司瓊(ondansetron)/帕洛諾司瓊(palonosetron)、屈大麻酚(dronabinol))。

在任一涉及預防或治療Btk依賴性或酪胺酸激酶介導之疾病或病狀之上述態樣中係包括藉由篩選酪胺酸激酶基因單倍型來鑒定患者之其他實施例。在其他或替代實施例中，酪胺酸激酶基因單倍型係酪胺酸激酶路徑基因，而在其他或替代實施例中，酪胺酸激酶基因單倍型係Btk單倍型。

在另一或替代實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物係布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)之可逆抑制劑，而在其他或替代實施例中，該等可逆抑制劑對於Btk具有選擇性。在其他或替代實施例中，該等抑制劑在酶分析中具有低於10 mM之 IC_{50} 。在一實施例中，Btk不可逆抑制劑具有小於1 mM之 IC_{50} ，且在另一實施例中小於0.25 mM。

在另一或替代實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物係較Itk對於Btk之選擇性可逆抑制劑。在另一或替代實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物係較Lck對於Btk之選擇性可逆抑制劑。在另一或替代實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物係較ABL對於Btk之選擇性可逆抑制劑。在另一或替代實施例中，式(II)化合物係較CMET對於Btk之選擇性可逆抑制劑。在另一或替代實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物係較EGFR用於Btk之選擇性可逆抑制劑。在另一或替代實施例中，式(II)化合物係較Lyn用於Btk之選擇性可逆抑制劑。

在其他或替代實施例中，可逆Btk抑制劑亦係EGFR之抑制劑。

在另一或替代實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物係布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)之不可逆抑制劑，而在其他或替代實施例中，該等不可逆抑制劑對於Btk具有選擇性。在其他或替代實施例中，該等抑制劑在酶分析中具有低於10 mM之 IC_{50} 。在一實施例中，Btk不可逆抑制劑具有小於1 mM之 IC_{50} ，且在另一實施例中小於0.25 mM。

在另一或替代實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物係較Itk對於Btk之選擇性不可逆抑制劑。在另一或替代實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物係較Lck對於Btk之選擇性不可逆抑制劑。在另一或替代實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物係較ABL對於Btk之選擇性不可逆抑制劑。在另一或替代實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物係較CMET對於Btk之選擇性不可逆抑制劑。在另一或替代實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物係較EGFR用於Btk之選擇性不可逆抑制劑。在另一或替代實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物係較Lyn對於Btk之選擇性不可逆抑制劑。

在其他或替代實施例中，不可逆Btk抑制劑亦係EGFR之抑制劑。

自下列詳細說明可明瞭本文所闡述之方法及組合物之其他目標、特徵及優點。然而，應理解，詳細說明及具體實施例儘管指示具體實施例，但僅以闡釋性方式給出，此乃因彼等熟習此項技術者自此詳細說明可明瞭涵蓋於本揭示內容之精神及範圍內之各種變化及修改。本文所用各部分標題僅出於組織目的，而不能解釋為限制所闡述標的物。本申請案中提及之所有文件或文件部分(包含但不限於專利、專利申請案、文章、書籍、指南及論文)之全部內容出於任何目的明確地以引用方式併入本文中。

某些術語

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與熟習所主張標的物所屬技術者通常所理解含義相同之含義。在本發明中對於一個術語存在複數種定義時，此部分中之彼等定義優先。在提及URL或其他此類識別符或位址之情形下，應理解，該等識別符可改變且網際網路上之特定資訊可來來往往，但可藉由搜尋網際網路來發現等效資訊。對其之引用證實了該資訊之可用性及公眾傳播。

應理解，前述一般闡述及下文詳細闡述僅具例示性及闡釋性，而非限制所主張之任一標的物。在本申請案中，除非另外具體說明，否則單數之使用包含複數。必須注意，除非上下文另外明確指明，否則說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一(a及an)」及「該(the)」皆包含複數個指示物。在本申請案中，除非另有說明，否則使用「或」意指「及/或」。另外，術語「包含(including)」以及其他形式(例如「包含(include、includes及included)」)之使用不具有限制性。

本文所用各部分標題僅出於組織目的，而不能解釋為限制所闡述標的物。本申請案中提及之所有文件或文件部分(包含但不限於專

利、專利申請案、文章、書籍、指南及論文)之全部內容出於任何目的明確地以引用方式併入本文中。

標準化學術語之定義可參見參考著作，包含 Carey 及 Sundberg 「ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第4版」 卷 A (2000) 及 B (2001), Plenum Press, New York。除非另外指明，否則採用熟習此項技術者所熟知之質譜、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組 DNA 技術及藥理學之習用方法。除非提供具體定義，否則結合本文所闡述分析化學、合成有機化學及醫學與藥物化學採用之命名及其實驗室程序與技術係彼等在業內習知者。化學合成、化學分析、藥物製備、調配及遞送以及患者之治療可使用標準技術。重組 DNA、寡核苷酸合成及組織培養及轉化(例如電穿孔、脂質轉染)可使用標準技術。反應及純化技術可(例如)使用製造商之說明書套組來實施，或如業內貫常方法實施，或如本文所闡述實施。通常可根據業內熟知之習用方法且如各種一般且更具體參考文獻中所闡述來實施前述技術及程序，貫穿本說明書引用且論述該等參考文獻。

應理解，本文所闡述之方法及組合物並不限於本文所闡述之特定方法、方案、細胞系、構築體及試劑且由此可有所變化。亦應理解，本文所用術語僅出於闡述特定實施例之目的而非意欲限制本文所闡述之方法及組合物之範圍，該範圍僅受限於隨附申請專利範圍。

本文所提及之所有出版物及專利之全部內容皆以引用方式併入本文中，從而達成闡述並揭示(例如)可結合本文所闡述方法、組合物及化合物使用之出版物中所闡述之構築體及方法的目的。本文所論述公開案僅因為其揭示內容先於本申請案之申請日期而提供。決不能由於揭示內容為先前發明或任何其他原因而解釋為承認本文所闡述之本發明無權先於該揭示內容。

「烷基」係指僅由碳及氫原子組成、不含不飽和、具有1至15個

碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團(例如C₁-C₁₅烷基)。在某些實施例中，烷基包括1至13個碳原子(例如C₁-C₁₃烷基)。在某些實施例中，烷基包括1至8個碳原子(例如C₁-C₈烷基)。在其他實施例中，烷基包括5至15個碳原子(例如C₅-C₁₅烷基)。在其他實施例中，烷基包括5至8個碳原子(例如C₅-C₈烷基)。烷基藉由單鍵附接至分子之其他部分，例如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基及諸如此類。除非在說明書中另外具體說明，否則烷基視情況由下列取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、側硫基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-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)及-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t為1或2)，其中每一R^a獨立地係氫、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。

烷基亦可為具有1至6個碳原子之「低碳數烷基」。

如本文中所使用，C₁-C_x包含C₁-C₂、C₁-C₃.....C₁-C_x。

「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12個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包括2至8個碳原子。在其他實施例中，烯基包括2至4個碳原子。烯基藉由單鍵附接至分子之其他部分，例如乙烯基(ethenyl)(亦即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(亦即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及諸如此類。除非在說明書中另外具體說明，否則烯基視情況由下列取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、側硫基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-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)及-S(O)_tN(R^a)₂

(其中 t 為1或2)，其中每一 R^a 獨立地係氫、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。

「炔基」係指僅由碳及氫原子組成、含有至少一個三鍵、具有2至12個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，炔基包括2至8個碳原子。在其他實施例中，炔基具有2至4個碳原子。炔基藉由單鍵附接至分子之其他部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及諸如此類。除非在說明書中另外具體說明，否則炔基視情況由下列取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、側硫基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中每一 R^a 獨立地係氫、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。

「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指將分子之其他部分連接至基團、僅由碳及氫組成、不含不飽和且具有1至12個碳原子之直鏈或具支鏈二價烴鏈，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及諸如此類。伸烷基鏈經由單鍵附接至分子之其他部分且經由單鍵附接至基團。伸烷基鏈與分子之其他部分及基團之附接點可為伸烷基鏈中之一個碳或鏈內的任兩個碳。除非在說明書中另外具體說明，否則伸烷基視情況由下列取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、側氧基、側硫基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中

每一 R^a 獨立地係氫、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。

「伸烯基」或「伸烯基鏈」係指將分子之其他部分連接至基團、僅由碳及氫組成、含有至少一個雙鍵且具有2至12個碳原子之直鏈或具支鏈二價烴鏈，例如伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基及諸如此類。伸烯基鏈經由雙鍵或單鍵附接至分子之其他部分且經由雙鍵或單鍵附接至基團。伸烯基鏈與分子之其他部分及基團之附接點可為鏈內之一個碳或任兩個碳。除非在說明書中另外具體說明，否則伸烯基鏈視情況由下列取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、側氧基、側硫基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中每一 R^a 獨立地係氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且其中除非另外指明，否則上述取代基中之每一者未經取代。

「芳基」係指在芳族單環或多環烴環系統中藉由自環碳原子去除氫原子衍生之基團。芳族單環或多環烴環系統僅含有氫及6至18個碳原子，其中環系統中之至少一個環完全不飽和，亦即根據休克爾理論(Hückel theory)其含有環狀、離域 $(4n+2)$ π -電子系統。芳基包含但不限於諸如苯基、萘基及蒽基等基團。除非在說明書中另外具體說明，否則術語「芳基」或前綴「ar-」(例如在「芳烷基」中)意欲包含視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔

基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中每一 R^a 獨立地係氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，每一 R^b 獨立地係直接鍵或直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 係直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外指明，否則上述取代基中之每一者未經取代。

「芳烷基」係指式 $-R^c$ -芳基(其中 R^c 係如上文所定義之伸烷基鏈)之基團，例如苺基、二苯基甲基及諸如此類。芳烷基之伸烷基鏈部分視情況如上文針對伸烷基鏈所闡述經取代。芳烷基之芳基部分視情況如上文針對芳基所闡述經取代。

「芳烯基」係指式 $-R^d$ -芳基之基團，其中 R^d 係如上文所定義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分視情況如上文針對芳基所闡述經取代。芳烯基之伸烯基鏈部分視情況如上文針對伸烯基所定義經取代。

「芳炔基」係指式 $-R^e$ -芳基之基團，其中 R^e 係如上文所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分視情況如上文針對芳基所闡述經取代。芳炔基之伸炔基鏈部分視情況如上文針對伸炔基鏈所定義經取代。

「碳環基」係指僅由碳及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環烴基團，其包含具有3至15個碳原子之稠合或橋接環系統。在某些實施例中，碳環基包括3至10個碳原子。在其他實施例中，碳環基包括5至7個碳原子。碳環基藉由單鍵附接至分子之其他部分。碳環基視情況為飽和(亦即僅含有C-C單鍵)或不飽和(亦即含有一或多個雙鍵或三

鍵)。完全飽和之碳環基亦稱為「環烷基」。單環環烷基之實例包含(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。不飽和碳環基亦稱為「環烯基」。單環環烯基之實例包含(例如)環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環碳環基包含(例如)金剛烷基、降莰基(亦即雙環[2.2.1]庚烷基)、降莰烯基、萘烷基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚烷基及諸如此類。除非在說明書中另外具體說明，否則術語「碳環基」意欲包含視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之碳環基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、側硫基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中每一 R^a 獨立地係氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，每一 R^b 獨立地係直接鍵或直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外指明，否則上述取代基中之每一者未經取代。

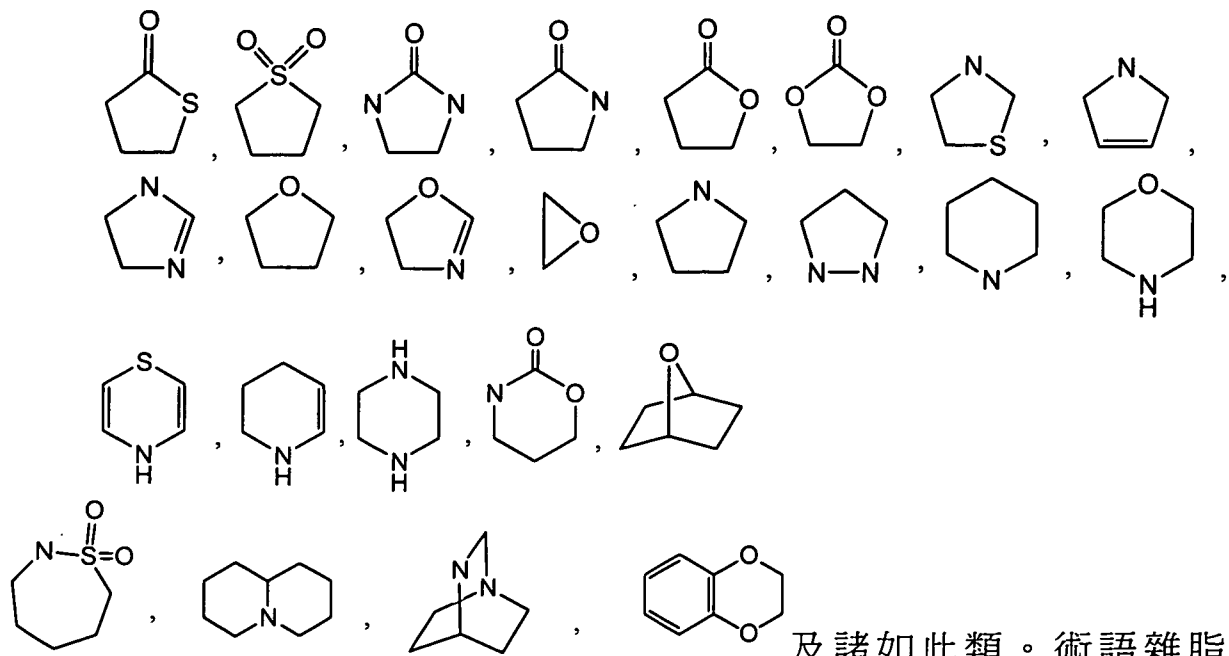
「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘取代基。

術語「鹵代烷基」、「鹵代烯基」、「鹵代炔基」及「鹵代烷氧基」包含至少一個氫經鹵素原子置換之烷基、烯基、炔基及烷氧基結構。在兩個或更多個氫原子經鹵素原子置換之某些實施例中，所有鹵素原子皆彼此相同。在兩個或更多個氫原子經鹵素原子置換之其他實

施例中，並非所有鹵素原子皆彼此相同。

「氟烷基」係指經一或多個如上文所定義之氟基團取代之如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及諸如此類。氟烷基之烷基部分視情況如上文針對烷基所定義經取代。

如本文中所使用，術語「非芳族雜環」、「雜環烷基」或「雜脂環族」係指形成環之一或多個原子係雜原子之非芳族環。「非芳族雜環」或「雜環烷基」係指包含至少一個選自氮、氧及硫之雜原子之環烷基。該等基團可與芳基或雜芳基稠合。雜環烷基環可由3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個或9個以上原子形成。雜環烷基環可視情況經取代。在某些實施例中，非芳族雜環含有一或多個羰基或硫代羰基，例如含有側氧基及硫基之基團。雜環烷基之實例包含但不限於內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫代醯亞胺、環狀胺基甲酸酯、四氫噻喃、4H-吡喃、四氫吡喃、六氫吡啶、1,3-戴奧辛(1,3-dioxin)、1,3-二噁烷、1,4-戴奧辛(1,4-dioxin)、1,4-二噁烷、六氫吡嗪、1,3-氧硫雜環己烷、1,4-氧硫雜環己二烯、1,4-氧硫雜環己烷、四氫-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、馬來醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸(barbituric acid)、硫代巴比妥酸(thiobarbituric acid)、二酮六氫吡嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、嗎啉、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、四氫噻吩、四氫呋喃、吡咯啉、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啶二酮(pyrrolidione)、吡唑啉、吡唑啶、咪唑啉、咪唑啶、1,3-二氧雜環戊烯、1,3-二氧戊環、1,3-二硫雜環戊烯、1,3-二硫戊環、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噁唑啉、噁唑啶及1,3-氧硫雜環戊烷。雜環烷基(亦稱為非芳族雜環)之闡釋性實例包含：



亦包含所有環形式之碳水化合物，包含但不限於單糖、二糖及寡糖。端視結構而定，雜環烷基可為單價基團或二價基團(亦即伸雜環烷基)。

「雜芳基」係指包括2至17個碳原子及1至6個選自氮、氧及硫之雜原子之衍生自3至18員芳族環基團之基團。如本文中所使用，雜芳基係單環、雙環、三環或四環系統，其中環系統中之至少一個環為完全不飽和，亦即根據休克爾理論其含有環狀、離域($4n+2$) π -電子系統。雜芳基包含稠合或橋接環系統。雜芳基中之雜原子視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)視情況經四級銨化。雜芳基經由環之任一原子附接至分子之其他部分。雜芳基之實例包含但不限於氮呋基、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]噁唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呋基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二氧雜環己基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(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、吡嗪基、噻吩基、環戊[d]嘧啶

基、6,7-二氫-5H-環戊[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹啉基、5,6-二氫苯并[h]吡啶基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚[1,2-c]噻嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]噻嗪基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶并[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、喹啉基、喹啉并[3,4-d]嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]噻嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及噻吩基(thiophenyl、thienyl)。除非在說明書中另外具體說明，否則術語「雜芳基」意欲包含視情況經一或多個選自以下之取代基取代之如上文所定義之雜芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、鹵基烯基、鹵基炔基、側氧基、側硫基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-S$

$N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中每一 R^a 獨立地係氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，每一 R^b 獨立地係直接鍵或直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 係直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外指明，否則上述取代基中之每一者未經取代。

「*N*-雜芳基」係指含有至少一個氮且雜芳基與分子其他部分之附接點為雜芳基中之氮原子之如上文所定義的雜芳基。*N*-雜芳基視情況如上文針對雜芳基所闡述經取代。

「*C*-雜芳基」係指如上文所定義且雜芳基與分子其他部分之附接點為雜芳基中之碳原子的雜芳基。*C*-雜芳基視情況如上文針對雜芳基所闡述經取代。

「雜芳烷基」係指式- R^c -雜芳基之基團，其中 R^c 係如上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基係含氮雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處附接至烷基。雜芳烷基之伸烷基鏈視情況如上文針對伸烷基鏈所定義經取代。雜芳基烷基之雜芳基部分視情況如上文針對雜芳基所定義經取代。

「硫基」係指-S-基團。

「亞磺醯基」係指-S(=O)-基團。

「磺醯基」係指-S(=O)₂-基團。

「胺基」係指-NH₂基團。

「氰基」係指-CN基團。

「硝基」係指-NO₂基團。

「氧雜」係指-O-基團。

「側氧基」係指=O基團。

「亞胺基」係指=NH基團。

「側硫基(thioxo)」係指=S基團。

「烷氧基」係指(烷基)O-基團，其中烷基係如本文所定義。

「芳氧基」係指(芳基)O-基團，其中芳基係如本文所定義。

「環烷基烷基」意指經環烷基取代之如本文所定義之烷基。非限制性環烷基烷基包含環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基及諸如此類。

如本文中所使用，術語「雜烷基」、「雜烯基」及「雜炔基」包含一或多個骨架鏈原子係雜原子(例如氧、氮、硫、矽、磷或其組合)之視情況經取代之烷基、烯基及炔基。雜原子可置於雜烷基之任一內部位置處或雜烷基附接至分子之其他部分之位置處。實例包含但不限於 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。此外，至多兩個雜原子可連續，例如(舉例而言) $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

術語「雜原子」係指除碳或氫外之原子。雜原子通常獨立地選自氧、硫、氮、矽及磷，但並不限於該等原子。在存在兩個或更多個雜原子之實施例中，兩個或更多個雜原子可皆彼此相同，或兩個或更多個雜原子中之一些或全部可彼此不同。

術語「鍵」或「單鍵」係指兩個原子或兩個部分之間之化學鍵，此時認為由鍵連結之原子係較分子結構之一部分。

「異氰酸基」係指-NCO基團。

「異硫代氰酸基」係指-NCS基團。

術語「部分」係指分子之特定片段或官能基。化學部分通常視

為包埋於分子中或連接至分子上之化學實體。

「硫代烷氧基」或「烷硫基」係指-S-烷基。

「烷硫基烷基」係指經-S-烷基取代之烷基。

如本文中所使用，術語「O-羧基」或「醯氧基」係指式 RC(=O)O- 之基團。

「羧基」意指-C(O)OH基團。

如本文中所使用，術語「乙醯基」係指式 -C(=O)CH_3 之基團。

「醯基」係指基團-C(O)R。

如本文中所使用，術語「三鹵代甲烷磺醯基」係指式 $\text{X}_3\text{CS(=O)}_2\text{-}$ 之基團，其中X係鹵素。

「氰基烷基」意指經至少一個氰基取代之如本文所定義之烷基。

如本文中所使用，術語「N-磺醯胺基」或「磺醯基胺基」係指式 $\text{RS(=O)}_2\text{NH-}$ 之基團。

如本文中所使用，術語「O-胺甲醯基」係指式 -OC(=O)NR_2 之基團。

如本文中所使用，術語「N-胺甲醯基」係指式 ROC(=O)NH- 之基團。

如本文中所使用，術語「O-硫代胺甲醯基」係指式 -OC(=S)NR_2 之基團。

如本文中所使用，「N-硫代胺甲醯基」係指式 ROC(=S)NH- 之基團。

如本文中所使用，術語「C-醯胺基」係指式 -C(=O)NR_2 之基團。

「胺基羰基」係指-CONH₂基團。

如本文中所使用，術語「N-醯胺基」係指式 RC(=O)NH- 之基團。

如本文中所使用，單獨出現且並無數字指示之取代基「R」係指選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及非芳族雜環(經由環碳鍵結)之取代基。

「羥基烷基」係指經至少一個羥基取代之如本文所定義之烷基。羥基烷基之非限制性實例包含但不限於羥甲基、2-羥乙基、2-羥丙基、3-羥丙基、1-(羥甲基)-2-甲基丙基、2-羥丁基、3-羥丁基、4-羥丁基、2,3-二羥基丙基、1-(羥甲基)-2-羥乙基、2,3-二羥基丁基、3,4-二羥基丁基及2-(羥甲基)-3-羥丙基。

「烷氧基烷基」係指經如本文所定義之烷氧基取代之如本文所定義之烷基。

「烯氧基」係指(烯基)O-基團，其中烯基係如本文所定義。

術語「烷基胺」係指-N(烷基)_xH_y基團，其中x及y係選自x=1、y=1及x=2、y=0。在x=2時，烷基與其所附接之氮原子一起可視情況形成環狀環系統。

「烷基胺基烷基」係指經如本文所定義之烷基胺取代之如本文所定義之烷基。

「醯胺」係具有式-C(O)NHR或-NHC(O)R之化學部分，其中R係選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜脂環族(經由環碳鍵結)。醯胺部分可在胺基酸或肽分子與本文所闡述之化合物之間形成鏈接，由此形成前藥。本文所闡述之化合物上之任一胺或羧基側鏈可醯胺化。製備該等醯胺之程序及具體基團已為彼等熟習此項技術者所習知且可易於參見諸如以下參考來源：Greene及Wuts，Protective Groups in Organic Synthesis，第3版，John Wiley & Sons, New York, NY, 1999，其全部內容以引用方式併入本文中。

術語「酯」係指具有式-COOR之化學部分，其中R係選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜脂環族(經由環碳鍵結)。

S

本文所闡述之化合物上之任一羥基或羧基側鏈可經酯化。製備該等酯之程序及具體基團已為彼等熟習此項技術者所習知且可易於參見諸如以下參考來源：Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 其全部內容以引用方式併入本文中。

如本文中所使用, 術語「環」係指任一共價閉合之結構。環包含(例如)碳環(例如芳基及環烷基)、雜環(例如雜芳基及非芳族雜環)、芳族(例如芳基及雜芳基)及非芳族(例如環烷基及非芳族雜環)。環可視情況經取代。環可為單環或多環。

如本文中所使用, 術語「環系統」係指一個或一個以上環。

術語「員環」可涵蓋任一環狀結構。術語「員」意欲表示組成環之骨架原子之數量。因此, 舉例而言, 環己基、吡啶、吡喃及噻喃係6員環, 且環戊基、吡咯、呋喃及噻吩係5員環。

術語「稠合」係指兩個或更多個環共用一或多個鍵之結構。

術語「視情況經取代」或「經取代」意指所提及基團可經一或多個個別且獨立地選自以下之其他基團取代: 烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環族基團、羥基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、氰基、鹵基、醯基、硝基、鹵代烷基、氟烷基、胺基(包含單-及二取代胺基)及其經保護之衍生物。舉例而言, 可選取代基可為 L_sR_s , 其中每一 L_s 獨立地選自鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂、-OC(O)NH-、-NHC(O)O、-(經取代或未經取代之C₁-C₆烷基)或-(經取代或未經取代之C₂-C₆烯基); 且每一 R_s 獨立地選自H、(經取代或未經取代之C₁-C₄烷基)、(經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基)、(經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基)、雜芳基或雜烷基。可形成上述取代基之保護性衍生物之保護基團已為彼等熟習此項

技術者所習知且可參見諸如上文Greene及Wuts之參考文獻。

術語「邁克爾受體部分(Michael acceptor moiety)」係指可參與邁克爾反應(Michael reaction)之官能基，其中在邁克爾受體部分之一部分與供體部分之間形成新共價鍵。邁克爾受體部分係親電體且「供體部分」係親核體。

術語「親核體」或「親核性」係指富電子化合物或其部分。親核體之實例包含(但決不限於)分子之半胱氨酸殘基，例如Btk之Cys 481。

術語「親電體」或「親電性」係指貧電子或缺電子分子或其部分。親電體之實例包含(但決不限於)邁克爾受體部分。

本文所用之關於調配物、組合物或成份之術語「可接受」或「醫藥上可接受」意指對所治療個體之一般健康並無持久性有害效應，或並不消除化合物之生物活性或性質，且相對無毒。

如本文中所使用，術語「激動劑」係指如下化合物：因其存在所得到之蛋白質生物活性與源於存在蛋白質(例如Btk)之天然存在配體之生物活性相同。

如本文中所使用，術語「部分激動劑」係指如下化合物：因其存在所得到之蛋白質生物活性與源於存在天然存在之蛋白質配體之生物活性具有相同類型，但具有較低等級。

如本文中所使用，術語「拮抗劑」係指如下化合物：其存在使得蛋白質生物活性之等級有所降低。在某些實施例中，拮抗劑之存在會完全抑制蛋白質(例如Btk)之生物活性。在某些實施例中，拮抗劑係抑制劑。

如本文中所使用，藉由投與特定化合物或醫藥組合物來「改善」特定疾病、病症或病狀之症狀係指可歸因於投與該化合物或組合物或與其有關之持久性或暫時性、持續性或短暫性之任何嚴重程度減

輕、發作延遲、進展減緩或持續時間縮短。

「生物可用性」係指經投用以遞送至所研究動物或人類之一般循環中之本文所揭示化合物(例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物)之重量百分比。在經靜脈內投與時，藥物之總暴露($AUC_{(0-\infty)}$)通常定義為100%生物可用(F%)。「口服生物可用性」係指與靜脈內注射相比在經口服用醫藥組合物時本文所揭示之化合物(例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物)吸收至一般循環中之程度。

「血漿濃度」係指本文所揭示之化合物(例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物)在個體血液之血漿組份中之濃度。應理解，因關於代謝之可變性及/或與其他治療劑之可能相互作用，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之血漿濃度可在個體之間顯著變化。根據本文所揭示之一實施例，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之血漿濃度可自個體至個體有所變化。同樣，諸如最大血漿濃度(C_{max})或至達到最大血漿濃度之時間(T_{max})或血漿濃度時間曲線下總面積($AUC_{(0-\infty)}$)等值可自個體至個體有所變化。因該可變性，組成式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之「治療有效量」所需的量可自個體至個體有所變化。

本文所用之術語「布魯頓氏酪胺酸激酶」係指來自智人之布魯頓氏酪胺酸激酶，如(例如)美國專利第6,326,469號(基因庫登錄編號：NP_000052)中所揭示。

本文所用之術語「布魯頓氏酪胺酸激酶同源物」係指布魯頓氏酪胺酸激酶之同源體，例如來自小鼠(基因庫登錄編號：AAB47246)、狗(基因庫登錄編號：XP_549139.)、大鼠(基因庫登錄編號：NP_001007799)、雞(基因庫登錄編號：NP_989564)或斑馬魚(基

因庫登錄編號：XP_698117)之同源體，及對布魯頓氏酪胺酸激酶之一或多種受質(例如具有胺基酸序列「AVLESEEELYSSARQ」之肽受質)展現激酶活性之任一前述物質之融合蛋白。

本文所用之術語「共投與」或類似用語意欲涵蓋向單一患者投與所選治療劑，且意欲包含該等藥劑以相同或不同投與途徑或在相同或不同時間投與之治療方案。

本文所用之術語「有效量」或「治療有效量」係指足以將所治療疾病或病狀之一或多種症狀減輕一定程度之所投與藥劑或化合物的量。結果可為減少疾病之體徵、症狀或病因及/或緩解生物系統之任何其他期望變化。舉例而言，對於治療用途而言，「有效量」係使疾病症狀在臨床上顯著減輕且並無過度不良副效應所需之包含本文所揭示化合物之組合物的量。任一個別情形中之適當「有效量」皆可使用諸如劑量遞增研究等技術來確定。術語「治療有效量」包含(例如)預防有效量。本文所揭示之化合物之「有效量」係有效達成期望藥理學效應或治療改良且並無過度不良副效應之量。應理解，「效應量」或「治療有效量」由於以下原因可自個體至個體有所變化：式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之代謝變化、個體之年齡、體重、總體健康狀況、所治療病狀、所治療病狀之嚴重程度及處方醫師之判斷。僅舉例而言，治療有效量可由常規實驗(包含但不限於劑量遞增臨床試驗)來確定。

術語「增強(enhance或enhancing)」意指增加期望效應之效力或延長其持續時間。舉例而言，「增強」治療劑之效應係指能夠增加或延長(在效力或持續時間方面)治療劑在治療疾病、病症或病狀期間之效應。本文所用之「增強有效量」係指適於增強治療劑在治療疾病、病症或病狀中之效應之量。在用於患者時，對於該用途有效之量將取決於疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀

況及藥物反應及治療醫師之判斷。

本文所用之術語「同源半胱胺酸」係指在與如本文所定義布魯頓氏酪胺酸激酶之半胱胺酸481同源之序列位置中發現的半胱胺酸殘基。舉例而言，半胱胺酸482係布魯頓氏酪胺酸激酶之大鼠同源體之同源半胱胺酸；半胱胺酸479係雞同源體之同源半胱胺酸；且半胱胺酸481係斑馬魚同源體之同源半胱胺酸。在另一實例中，TXK (與布魯頓氏酪胺酸相關之Tec激酶家族成員)之同源半胱胺酸係Cys 350。

本文所用之術語「一致」係指兩個或更多個序列或子序列相同。此外，本文所用之術語「實質上一致」係指在對比窗口或指定區域中進行比較及比對以獲得最大相似性時兩個或更多個序列具有一定百分比之相同序列單元，如使用對比算法或藉由人工比對及目測檢查所量測。僅舉例而言，若序列單元在指定區域中約60%一致、約65%一致、約70%一致、約75%一致、約80%一致、約85%一致、約90%一致或約95%一致，則兩個或更多個序列可「實質上一致」。該等百分比用於闡述兩個或更多個序列之「一致性百分比」。序列一致性可存在於長度為至少約75-100個序列單元之區域、長度為約50個序列單元之區域或(在並未指定之情形下)整個序列中。此定義亦係指測試序列之補體。僅舉例而言，在胺基酸殘基相同時，兩個或更多個多肽序列一致，而若胺基酸殘基在指定區域中約60%一致、約65%一致、約70%一致、約75%一致、約80%一致、約85%一致、約90%一致或約95%一致，則兩個或更多個多肽序列「實質上一致」。一致性可存在於長度為至少約75-100個胺基酸之區域、長度為約50個胺基酸之區域或(在並未指定之情形下)多肽序列之整個序列中。此外，僅舉例而言，在核酸殘基相同時，兩個或更多個多核苷酸序列一致，而若核酸殘基在指定區域中約60%一致、約65%一致、約70%一致、約75%一致、約80%一致、約85%一致、約90%一致或約95%一致，則兩個或

更多個多核苷酸序列「實質上一致」。一致性可存在於長度為至少約75-100個核酸之區域、長度為約50個核酸之區域或(在並未指定之情形下)多核苷酸序列之整個序列中。

本文所用之術語激酶之「抑制(inhibits、inhibiting)」或「抑制劑(inhibitor)」係指抑制酶磷酸轉移酶活性。

本文所用之術語「不可逆抑制劑」係指如下化合物：在與靶蛋白(例如激酶)接觸後使得與蛋白質或在蛋白質內形成新共價鍵，藉此靶蛋白生物活性中之一或多者(例如磷酸轉移酶活性)得以減弱或廢止，不管隨後存在或不存在不可逆抑制劑。與之相比，可逆抑制劑化合物在與靶蛋白接觸後並不使得與蛋白質或在蛋白質內形成新共價鍵且由此可與靶蛋白締合及自靶蛋白解離。

本文所用之術語「不可逆Btk抑制劑」係指可與Btk之胺基酸殘基形成共價鍵之Btk抑制劑。在一實施例中，Btk之不可逆抑制劑可與Btk之Cys殘基形成共價鍵；在特定實施例中，不可逆抑制劑可與Btk之Cys 481殘基(或其同源物)或另一酪胺酸激酶之同源相應位置中之半胱胺酸殘基形成共價鍵。

本文所用之術語「分離」係指自非所關注組份分離及去除所關注組份。經分離物質可呈乾燥或半乾燥狀態，或呈溶液(包含但不限於水溶液)形式。經分離組份可呈均質狀態，或經分離組份可為包括其他醫藥上可接受之載劑及/或賦形劑之醫藥組合物之一部分。僅舉例而言，在核酸或蛋白質至少不含一些以天然狀態與其締合之細胞組份時，或在核酸或蛋白質已濃縮至大於在活體內或活體外產生時之其濃度之濃度時，該等核酸或蛋白質係「經分離」。另外，舉例而言，在自在基因側翼且編碼除所關注基因外之蛋白質之開放讀碼框分離時，基因係經分離的。

本文所揭示化合物之「代謝物」係化合物代謝時所形成該化合物₅

物之衍生物。術語「活性代謝物」涉及化合物代謝時所形成化合物之生物活性衍生物。本文所用之術語「代謝」係指有機體改變特定物質之過程(包含但不限於水解反應及由酶催化之反應(例如氧化反應))之總和。因此，酶可使化合物產生特定結構改變。舉例而言，細胞色素P450催化多種氧化及還原反應，而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶催化活性葡萄糖醛酸分子轉移至芳族醇、脂肪醇、羧酸、胺及游離硫氫基上。關於代謝之其他資訊可自The Pharmacological Basis of Therapeutics，第9版，McGraw-Hill (1996)獲得。本文所揭示化合物之代謝物可藉由將化合物投與宿主並分析來自宿主之組織試樣或藉由將化合物與肝細胞在活體外一起培育並分析所得化合物來進行鑑別。兩種方法在業內皆已眾所周知。在一些實施例中，化合物之代謝物係藉由氧化過程來形成且對應於相應含羥基化合物。在一些實施例中，化合物代謝成藥理學活性代謝物。

本文所用之術語「調變」意指直接或間接與靶相互作用以改變靶之活性，包含(僅舉例而言)增強靶之活性、抑制靶之活性、限制靶之活性或擴展靶之活性。

如本文中所使用，術語「調變劑」係指改變分子活性之化合物。舉例而言，調節劑與不存在調變劑下分子某一活性之量級相比可引起該活性之量級增加或降低。在某些實施例中，調變劑係抑制劑，其使分子之一或多種活性之量級降低。在某些實施例中，抑制劑完全阻止分子之一或多種活性。在某些實施例中，調變劑係活化劑，其使分子之至少一種活性之量級增加。在某些實施例中，存在調變劑會使得產生在不存在調變劑下不存在之活性。

本文所用之術語「預防有效量」係指將所治療疾病、病狀或病症之一或多種症狀減輕一定程度之施加至患者之組合物量。在該等預防應用中，該等量可取決於患者之健康狀況、體重及諸如此類。熟習

此項技術者熟知藉由常規實驗(包含但不限於劑量遞增臨床試驗)來確定該等預防有效量。

如本文中所使用，術語「選擇性結合化合物」係指選擇性地結合至一或多種靶蛋白之任一部分的化合物。

如本文中所使用，術語「選擇性地結合」係指選擇性結合化合物以大於其結合至非靶蛋白之親和力的親和力結合至靶蛋白(例如 Btk)之能力。在某些實施例中，特異性結合係指以非靶親和力之至少10倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍或更多倍之親和力與靶結合。

如本文中所使用，術語「選擇性調變劑」係指相對於非靶活性選擇性地調變靶活性之化合物。在某些實施例中，特異性調變劑係指以非靶活性之至少10倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍調變靶活性。

本文所用之術語「實質上純化」係指可實質上或基本上不含通常在純化之前伴隨所關注組份或與其相互作用之其他組份的所關注組份。僅舉例而言，在所關注組份之製劑含有小於約30%、小於約25%、小於約20%、小於約15%、小於約10%、小於約5%、小於約4%、小於約3%、小於約2%、或小於約1% (以乾重計)之污染組份時，所關注組份可為「實質上純化」。因此，「實質上純化」之所關注組份之純度值可為約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或更大。

本文所用之術語「個體」係指治療、觀察或實驗之目標之動物。僅舉例而言，個體可為(但不限於)哺乳動物，包含但不限於人類。

如本文中所使用，術語「靶活性」係指能夠藉由選擇性調變劑調變之生物活性。某些實例性靶活性包含但不限於結合親和力、信號

轉導、酶活性、腫瘤生長、發炎或發炎相關性過程及一或多種與疾病或病狀有關之症狀之改善。

如本文中所使用，術語「靶蛋白」係指選擇性結合化合物能夠結合之蛋白質分子或蛋白質之一部分。在某些實施例中，靶蛋白係 Btk。

本文所用之術語「治療(treat、treating或treatment)」包含緩解、減弱或改善疾病或病狀之症狀、預防額外症狀、改善或預防潛在代謝病因之症狀、抑制疾病或病狀，例如，阻止疾病或病狀發展、減輕疾病或病狀、使疾病或病狀消退、減輕由疾病或病狀所引起之病狀或使疾病或病狀之症狀停止。術語「治療(treat、treating或treatment)」包含但不限於預防性及/或治療性治療。

如本文中所使用， IC_{50} 係指在量測最大反應(例如抑制Btk)之分析中達成該反應之50%抑制之特定測試化合物的量、濃度或劑量。

如本文中所使用， EC_{50} 係指特定測試化合物在所誘發之劑量依賴性反應為特定測試化合物所誘導、引起或強化特定反應之最大表現值之50%時的劑量、濃度或量。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本文所闡述之方法包含向有需要之個體投與含有治療有效量之一或多種本文所闡述可逆或不可逆Btk抑制劑化合物的組合物。不受限於理論，Btk信號傳導各種造血細胞功能(例如B細胞受體活化)中發揮之不同作用表明，小分子Btk抑制劑可用於減小各種由許多類型造血譜系細胞影響之疾病之風險或治療該等疾病或影響該等造血譜系細胞，該等疾病包含(例如)自體免疫疾病、異種免疫病狀或疾病、發炎性疾病、癌症(例如B細胞增殖性病變)及血栓栓塞性病變。另外，本

文所闡述之不可逆Btk抑制劑化合物可用於抑制較小子組藉由具有可與不可逆抑制劑形成共價鍵之半胱胺酸殘基(包含Cys 481殘基)而與Btk擁有同源性之其他酪胺酸激酶。因此，除Btk外之酪胺酸激酶之子組亦預計可用作諸多健康病狀之治療靶。

在一些實施例中，本文所闡述之方法可用於治療自體免疫疾病，其包含但不限於類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯提耳病、幼年型關節炎、狼瘡、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、奧德氏甲狀腺炎、格雷夫斯病、薛格連氏症候群、多發性硬化、格林-巴利症候群、急性播散性腦脊髓炎、阿狄森氏病、眼球斜視痙攣症候群、強直性脊柱炎、抗磷脂抗體症候群、再生障礙性貧血、自體免疫肝炎、腹部疾病、古德帕斯徹氏症候群、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、萊特爾氏症候群、高安動脈炎、顱動脈炎、溫抗體型自體免疫溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病、牛皮癬、全身毛髮脫失、貝切特氏病、慢性疲勞、自主神經機能異常、子宮內膜異位症、間質性膀胱炎、神經性肌強直、硬皮病及外陰痛。

在一些實施例中，本文所闡述之方法可用於治療異種免疫病狀或疾病，其包含但不限於移植物抗宿主疾病、移植、輸血、過敏反應、過敏(例如對植物花粉、乳液、藥物、食物、昆蟲毒素、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂花萼過敏)、I型超敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及特應性皮炎。

在其他實施例中，本文所闡述之方法可用於治療發炎性疾病，其包含但不限於哮喘、發炎性腸病、闌尾炎、眼瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、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、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、肋膜炎、靜脈炎、肺炎(pneumonitis或pneumonia)、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口炎、滑膜炎、腱炎、扁桃體炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎及外陰炎。

在其他實施例中，本文所闡述之方法可用於治療癌症，例如B細胞增殖性病變，其包含但不限於瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、B細胞幼淋巴細胞性白血病、淋巴質漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、脾臟邊緣帶淋巴瘤、漿細胞性骨髓瘤、漿細胞瘤、結節外邊緣帶B細胞淋巴瘤、結節邊緣帶B細胞淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤/白血病及淋巴瘤樣肉芽腫病。

在其他實施例中，本文所闡述之方法可用於治療血栓性病症，其包含但不限於心肌梗塞、心絞痛(包含不穩定心絞痛)、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈分流術後再閉塞、主動脈冠狀動脈分流術後再狹窄、中風、短暫缺血、外周動脈阻塞性病變、肺栓塞及深部靜脈血栓形成。

業內已知每一上述病狀之症狀、診斷測試及預後測試。例如參見「*Harrison's Principles of Internal Medicine*®」，第16th版，2004，The McGraw-Hill Companies公司，Dey等人(2006)，*Cytojournal* 3(24)及「Revised European American Lymphoma」(REAL)分類系統(例如參見由國家癌症研究所(National Cancer Institute)維持之網站)。

許多動物模型可用於確立用於治療任一前述疾病之可逆或不可逆Btk抑制劑化合物之治療有效劑量之範圍。

舉例而言，可在類風濕性關節炎之小鼠模型中評價用於治療自體免疫疾病之可逆或不可逆Btk抑制劑化合物之投藥。在此模型中，在Balb/c小鼠中藉由投與抗膠原抗體及脂多糖來誘導關節炎。參見Nandakumar 等人(2003), *Am. J. Pathol* 163:1827-1837。

在另一實例中，可在(例如)人類-小鼠異種移植物模型(其中將人類B細胞淋巴瘤細胞(例如Ramos細胞)植入免疫缺陷小鼠(例如「裸」小鼠)中)檢驗用於治療B細胞增殖性病變之可逆或不可逆Btk抑制劑之投藥，如(例如)Pagel等人(2005), *Clin Cancer Res* 11(13):4857-4866中所闡述。

亦已知用於治療血栓栓塞性病變之動物模型。

可在治療過程期間優化用於前述疾病中之一者之化合物之治療效能。舉例而言，可對所治療個體實施診斷評估以使疾病症狀或病況之減輕與藉由投與給定劑量之不可逆Btk抑制劑所達成之活體內Btk活性抑制建立關聯。可使用業內已知之細胞分析來測定Btk存在或不存在不可逆Btk抑制劑下之活體內活性。舉例而言，因經活化Btk在酪胺酸223 (Y223)及酪胺酸551 (Y551)處磷酸化，故可使用P-Y223或P-Y551陽性細胞之磷酸特異性免疫細胞化學染色來檢測或量化Btk在細胞群體中之活化(例如藉由染色與未染色細胞之FACS分析)。例如參見Nisitani等人(1999), *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 96:2221-2226。因此，可視需要增加或降低投與個體之Btk抑制劑化合物之量以維持治療個體疾病狀態之最佳Btk抑制程度。

化合物

在適用於本文所闡述之方法之可逆或不可逆Btk化合物之下列闡述中，所提及標準化學術語之定義可參見參考著作(若未另外定義於本文中)，包含Carey及Sundberg 「Advanced Organic Chemistry第4版」，第A (2000)及B (2001)卷，Plenum Press, New York。除非另外指

明，否則採用熟習此項技術者所熟知之質譜、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之習用方法。此外，業內已知用於Btk (例如人類Btk)之核酸及胺基酸序列，如(例如)美國專利第6,326,469號中所揭示。除非提供具體定義，否則結合本文所闡述分析化學、合成有機化學及醫學與藥物化學採用之命名及其實驗室程序與技術係彼等在業內習知者。化學合成、化學分析、藥物製備、調配及遞送以及患者之治療可使用標準技術。

本文所闡述之Btk抑制劑化合物對於Btk及在與Btk中半胱胺酸481之胺基酸序列位置同源之酪胺酸激酶胺基酸序列位置處具有半胱胺酸殘基的激酶具有選擇性。本文所闡述之抑制劑化合物包含邁克爾受體部分。

通常，在活體外分析(例如無細胞生物化學分析或細胞功能分析)中鑑別或表徵本文所闡述之方法中所使用之Btk之可逆或不可逆抑制劑化合物。該等分析可用於測定可逆或不可逆Btk抑制劑化合物之活體外IC₅₀。

舉例而言，可使用無細胞激酶分析來測定在不存在或存在各種濃度之候選不可逆Btk抑制劑化合物下培育激酶之後之Btk活性。若候選化合物實際上係不可逆Btk抑制劑，則藉由使用無抑制劑培養基重複洗滌不能恢復Btk激酶活性。例如參見J. B. Smaill等人(1999), *J. Med. Chem.* 42(10):1803-1815。另外，Btk與候選不可逆Btk抑制劑之間之共價複合物形成可用於指示可易於藉由諸多業內已知方法(例如質譜)測定之不可逆Btk抑制。舉例而言，一些不可逆Btk抑制劑化合物可與Btk之Cys 481形成共價鍵(例如經由邁克爾反應)。

用於Btk抑制之細胞功能分析包含量測因應在不存在或存在各種濃度之候選不可逆Btk抑制劑化合物下刺激細胞系中之Btk調介路徑(例如Ramos細胞中之BCR活化)的一或多種細胞端點。用於測定BCR

活化反應之有用端點包含(例如)Btk自磷酸化、Btk靶蛋白(例如PLC- γ)磷酸化及細胞質鈣通量。

彼等熟習此項技術者熟知用於許多無細胞生物化學分析(例如激酶分析)及細胞功能分析(例如鈣通量)之高通量分析。此外，高通量篩選系統市面有售(例如參見Zymark公司，Hopkinton, MA；Air Technical Industries, Mentor, OH；Beckman Instruments公司，Fullerton, CA；Precision Systems公司，Natick, MA等)。該等系統通常自動進行所有程序，包含所有試樣及試劑之移液、液體分配、定時培育及適於分析之檢測器中微量板之最後讀數。自動化系統由此使得可在無需過多工作下鑑別及表徵大量可逆或不可逆Btk化合物。

可逆或不可逆Btk抑制劑化合物可用於製造用於治療任一前述病狀(例如自體免疫疾病、發炎性疾病、過敏病症、B細胞增殖性病變或血栓栓塞性病變)之醫藥。

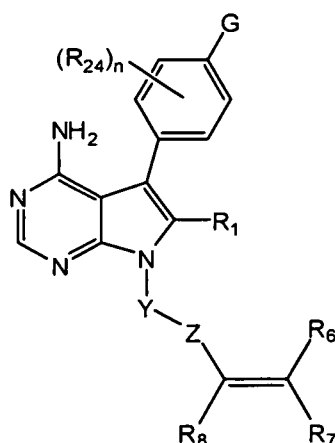
在一些實施例中，用於本文所闡述之方法之可逆或不可逆Btk抑制劑化合物以小於約10 μM 之活體外 IC_{50} 抑制Btk或Btk同源激酶活性。(例如小於約1 μM 、小於約0.5 μM 、小於約0.4 μM 、小於約0.3 μM 、小於約0.1 μM 、小於約0.08 μM 、小於約0.06 μM 、小於約0.05 μM 、小於約0.04 μM 、小於約0.03 μM 、小於約0.02 μM 、小於約0.01 μM 、小於約0.008 μM 、小於約0.006 μM 、小於約0.005 μM 、小於約0.004 μM 、小於約0.003 μM 、小於約0.002 μM 、小於約0.001 μM 、小於約0.00099 μM 、小於約0.00098 μM 、小於約0.00097 μM 、小於約0.00096 μM 、小於約0.00095 μM 、小於約0.00094 μM 、小於約0.00093 μM 、小於約0.00092 μM 或小於約0.00090 μM)。

在一實施例中，不可逆Btk抑制劑化合物選擇性地及不可逆地抑制其靶酪胺酸激酶之活化形式(例如酪胺酸激酶之磷酸化形式)。舉例而言，經活化Btk在酪胺酸551處經轉磷酸作用。因此，在該等實施例

中，不可逆Btk抑制劑僅在靶激酶由信號傳導事件活化後抑制細胞中之靶激酶。

本文闡述式(I)、(Ia)、(Ib)及(II)中之任一者之化合物。本文亦闡述該等化合物之醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥活性代謝物及醫藥上可接受之前藥。提供醫藥組合物，其包含至少一種該化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥活性代謝物或醫藥上可接受之前藥。在一些實施例中，在本文所揭示之化合物含有可氧化氮原子時，可藉由業內熟知方法將氮原子轉化至N氧化物。在某些實施例中，亦提供具有藉由式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)及(IV)中之任一者所代表結構之化合物之異構體及化學保護形式。

在另一實施例中係具有式(I)結構之化合物：



式(I)；

其中：

R₁係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

G係經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄

炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 或 L_a-A ；

L_a 係鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y係選自以下之視情況經取代基團：C₁-C₆伸烷基、C₁-C₆伸雜烷基、C₆-C₁₂伸芳基、C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₆-C₁₂伸芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₈伸環烷基、C₁-C₆伸烷基C₂-C₇伸雜環烷基、C₃-C₈伸環烷基、C₂-C₇伸雜環烷基、稠合C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基及螺C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基；

Z係-C(=O)、-N(R^a)C(=O)、-S(=O)_x或-N(R^a)S(=O)_x，其中x為1或2，且R^a係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₆係H或L-J-W；

R₇及R₈獨立地係H或L-J-W；或R₇及R₈一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在一實施例中係如下式(I)化合物：其中G係經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₄雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-

$N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 或 L_a-A 。在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中G係經取代或未經取代之 C_2-C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1-C_4 雜烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_7 雜環烷基。在一些實施例中係G為經取代或未經取代之 C_2-C_4 烯基之式(I)化合物。在一些實施例中係G為經取代或未經取代之 C_2-C_4 炔基之式(I)化合物。在一些實施例中係G為經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基之式(I)化合物。在一些實施例中係G為經取代或未經取代之 C_1-C_4 烷氧基之式(I)化合物。在一些實施例中係G為經取代或未經取代之 C_1-C_4 雜烷基之式(I)化合物。在一些實施例中係G為經取代或未經取代之 C_2-C_7 雜環烷基之式(I)化合物。在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中G係 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 或 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 。在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中G係 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 或 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ ； R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係H或經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基且 R_{23} 係 C_1-C_6 烷基。在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中G係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 或 $-SCH_3$ 。在另一實施例中係G為鹵素之式(I)化合物。在另一實施例中係G為氯之式(I)化合物。在另一實施例中係G為氟之式(I)化合物。

物。

在另一實施例中係G爲 L_a -A之式(I)化合物。在其他實施例中係如下式(I)化合物：其中 L_a 係鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)N(H)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 。在其他實施例中係如下式(I)化合物：其中 L_a 係 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 。在其他實施例中係 L_a 爲 $-OCH_2-$ 或 $-O-$ 之式(I)化合物。在其他實施例中係 L_a 爲 $-OCH_2-$ 之式(I)化合物。在其他實施例中係 L_a 爲 $-O-$ 之式(I)化合物。在其他實施例中係 L_a 爲 $-CH_2O-$ 之式(I)化合物。在其他實施例中係 L_a 爲 $-N(H)-$ 之式(I)化合物。在其他實施例中係 L_a 爲 $-S-$ 之式(I)化合物。在其他實施例中係 L_a 爲 $-CH_2-$ 之式(I)化合物。在其他實施例中係 L_a 爲鍵之式(I)化合物。在其他實施例中係如下式(I)化合物：其中A係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。在另一實施例中係A爲經取代或未經取代之芳基之式(I)化合物。在另一實施例中係A爲苯基之式(I)化合物。在另一實施例中係A爲經取代或未經取代之雜芳基之式(I)化合物。在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中A係吡啶基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基或異喹啉基。

在另一實施例中係G爲經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基之式(I)化合物。在一些實施例中係 R_{24} 爲 C_1 - C_6 烷氧基之式(I)化合物。在某些實施例中，在 R_{24} 係 C_1 - C_6 烷氧基時，G係未經取代之 C_1 - C_6 烷基。

在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中 R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基。在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中 R_1 係鹵素、

CN、-OH、-NH₂、-SH、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基或經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基。在一些實施例中係R₁為鹵素之式(I)化合物。在一些實施例中係R₁為F之式(I)化合物。在一些實施例中係R₁為Cl之式(I)化合物。在一些實施例中係R₁為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基之式(I)化合物。在一些實施例中係R₁為甲基之式(I)化合物。在一些實施例中係R₁為乙基之式(I)化合物。在一些實施例中係R₁為經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基之式(I)化合物。在一些實施例中係R₁為甲氧基之式(I)化合物。

在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中Y係選自以下之視情況經取代基團：C₁-C₆伸烷基、C₁-C₆伸雜烷基、C₆-C₁₂伸芳基、C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₆-C₁₂伸芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₈伸環烷基、C₁-C₆伸烷基C₂-C₇伸雜環烷基、C₃-C₈伸環烷基、C₂-C₇伸雜環烷基、稠合C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基及螺C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基。在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中Y係選自以下之視情況經取代基團：C₁-C₆伸烷基、C₁-C₆伸雜烷基、C₆-C₁₂伸芳基、C₃-C₁₂伸雜芳基、C₃-C₈伸環烷基及C₂-C₇伸雜環烷基。在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中Y係選自以下之視情況經取代基團：C₆-C₁₂伸芳基、C₃-C₈伸環烷基及C₂-C₇伸雜環烷基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之C₁-C₆伸烷基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之C₁-C₆伸雜烷基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之C₃-C₈伸環烷基。在另一實施例中，Y係伸環己基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之C₂-C₇伸雜環烷基。在另一實施例中，Y係吡咯啉基。在另一實施例中，Y係六氫吡啶基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之C₆-C₁₂伸芳基。在另一實施例中，Y係苯基。

在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中Z係C(=O)、

NHC(=O)、N(CH₃)C(=O)或S(=O)₂。在一些實施例中，Z係C(=O)。在一些實施例中，Z係NHC(=O)。在一些實施例中，Z係N(CH₃)C(=O)。在一些實施例中，Z係S(=O)₂。

在一實施例中係R₆、R₇及R₈為H之式(I)化合物。在另一實施例中係R₇及R₈為H且R₆為L-J-W之式(I)化合物。在另一實施例中，R₆係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基C₃-C₈環烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇雜環烷基)。在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中R₆係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R₆係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R₆係經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基。在一些實施例中，R₆係經取代或未經取代之(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R₆係經取代或未經取代之((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基。

在另一實施例中係R₆及R₈為H且R₇為L-J-W之式(I)化合物。在另一實施例中，R₇係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基C₃-C₈環烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇雜環烷基)。在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中R₇係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R₇係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R₇係經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基。在一些實施例中，R₇係經取代或未經取代之(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆

烷基。在一些實施例中， R_7 係經取代或未經取代之((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_8 環烷基)胺基) C_1 - C_6 烷基。

在另一實施例中係如下式(I)化合物：其中 R_6 及 R_8 係H； R_7 係L-J-W；L係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基；且J係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基。在其他實施例中，L係鍵。在其他實施例中，L係經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基。在其他實施例中，L係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基。在另一實施例中，L係- CH_2 -。在其他實施例中，J係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基。在一些實施例中，J係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基。在其他實施例中，J係- CH_2 -。在一些實施例中，J係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸環烷基。在其他實施例中，J係環丙基。在一些實施例中，J係經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基。在其他實施例中，J係吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、咪唑基或吡啶基。在上述實施例之另一實施例中係W為H之式(I)化合物。在上述實施例之另一實施例中係W為 $NR_{25}R_{26}$ 之式(I)化合物。在另一實施例中， R_{25} 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；且 R_{26} 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基。在一些實施例中， R_{25} 及 R_{26} 係- CH_3 。在一些實施例中， R_{25} 及 R_{26} 係環

丙基。在一些實施例中， R_{25} 係H且 R_{26} 係環丙基。在一些實施例中， R_{25} 係H且 R_{26} 係環丁基。在一些實施例中， R_{25} 係-CH₃且 R_{26} 係環丙基。在一些實施例中， R_{25} 係-CH₃且 R_{26} 係環丁基。

在另一實施例中係 R_7 及 R_8 一起形成鍵且 R_6 為L-J-W之式(I)化合物。在其他實施例中， R_6 係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基C₃-C₈環烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇雜環烷基)。在其他實施例中， R_6 係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基。在一些實施例中， R_6 係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中， R_6 係經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基。在一些實施例中， R_6 係(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基。在一些實施例中， R_6 係((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基。

在一些實施例中係如下式(I)化合物：其中 R_{24} 各自獨立地係鹵素、-NH₂、-N(CH₃)₂、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基。在一些實施例中， R_{24} 係經取代或未經取代之烷基。在一些實施例中， R_{24} 係經取代或未經取代之環烷基。在一些實施例中， R_{24} 係經取代或未經取代之雜環烷基。在一些實施例中， R_{24} 係鹵素。在其他實施例中， R_{24} 係F、Cl或Br。

在一些實施例中係如下(I)化合物：其中 R_1 係鹵素、-CN、-O(R_{21})、-N(R_{21})(R_{22})、-CO₂(R_{21})、-O(R_{21})、-S(R_{21})、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、C₁-C₆鹵代烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代C₃-C₈環烷基或-

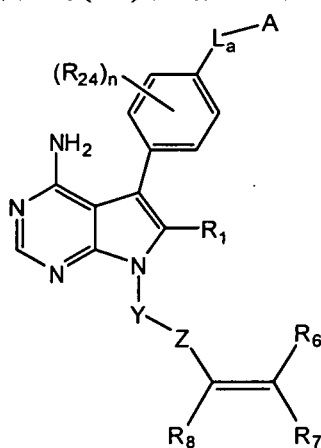
$C(=O)N(R_{27})(R_{28})$ 。

在一些實施例中係如下式(I)化合物，其中 L_a 係鍵、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_{21})(R_{21})O-$ 、 $-OC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ 。

在一些實施例中係 R_6 為H、CN、鹵素或L-J-W之式(I)化合物。在一些實施例中係如下式(I)化合物：其中 R_7 及 R_8 獨立地係H、CN、鹵素或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵。在一些實施例中係如下式(I)化合物，其中 R_7 及 R_8 一起形成鍵，且 R_6 係甲基。

在上述實施例之另一實施例中係 n 為0之式(I)化合物。在一些實施例中， n 為1。在一些實施例中， n 為2。在一些實施例中， n 為3。在一些實施例中， n 為4。

在另一實施例中係具有式(Ia)結構之化合物：



式(Ia)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基；

L_a 係鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係 H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為 0 至 4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_x$ ，其中 x 為 1 或 2，且 R^a 係 H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之

C₃-C₈環烷基；

R₆係H或L-J-W；

R₇及R₈獨立地係H或L-J-W；或R₇及R₈一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在一實施例中係如下式(Ia)化合物：其中L_a係鍵、-CH₂-、-CH(OH)-、-C(O)-、-CH₂O-、-OCH₂-、-SCH₂、-CH₂S-、-N(H)-、-N(H)C(O)-、-C(O)N(H)-、-N(H)C(O)N(H)-、-O-或-S-。在其他實施例中係如下式(Ia)化合物：其中L_a係-CH₂O-、-OCH₂-、-SCH₂、-CH₂S-、-N(H)-、-O-或-S-。在其他實施例中係L_a為-OCH₂-或-O-之式(Ia)化合物。在其他實施例中係L_a為-OCH₂-之式(Ia)化合物。在其他實施例中係L_a為-O-之式(Ia)化合物。在其他實施例中係L_a為-CH₂O-之式(Ia)化合物。在其他實施例中係L_a為-N(H)-之式(Ia)化合物。在其他實施例中係L_a為-S-之式(Ia)化合物。在其他實施例中係L_a為-CH₂-之式(Ia)化合物。在其他實施例中係L_a為鍵之式(Ia)化合物。在其他實施例中係如下式(Ia)化合物：其中A係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。在另一實施例中係A為經取代或未經取代之芳基

之式(Ia)化合物。在另一實施例中係A爲苯基之式(Ia)化合物。在另一實施例中係A爲經取代或未經取代之雜芳基之式(Ia)化合物。在另一實施例中係如下式(Ia)化合物：其中A係吡啶基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基或異喹啉基。

在另一實施例中係如下式(Ia)化合物：其中 R_1 係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基。在另一實施例中係如下式(Ia)化合物：其中 R_1 係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基或經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基。在一些實施例中係 R_1 爲鹵素之式(Ia)化合物。在一些實施例中係 R_1 爲F之式(Ia)化合物。在一些實施例中係 R_1 爲Cl之式(Ia)化合物。在一些實施例中係 R_1 爲經取代或未經取代之C₁-C₆烷基之式(Ia)化合物。在一些實施例中係 R_1 爲甲基之式(Ia)化合物。在一些實施例中係 R_1 爲乙基之式(Ia)化合物。在一些實施例中係 R_1 爲經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基之式(Ia)化合物。在一些實施例中係 R_1 爲甲氧基之式(Ia)化合物。

在另一實施例中係如下式(Ia)化合物：其中Y係選自以下之視情況經取代基團：C₁-C₆伸烷基、C₁-C₆伸雜烷基、C₆-C₁₂伸芳基、C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₆-C₁₂伸芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₈伸環烷基、C₁-C₆伸烷基C₂-C₇伸雜環烷基、C₃-C₈伸環烷基、C₂-C₇伸雜環烷基、稠合C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基及螺C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基。在另一實施例中係如下式(Ia)化合物：其中Y係選自以下之視情況經取代基團：C₁-C₆伸烷基、C₁-C₆伸雜烷基、C₆-C₁₂伸芳基、C₃-C₁₂伸雜芳基、C₃-C₈伸環烷基及C₂-C₇伸雜

環烷基。在另一實施例中係如下式(Ia)化合物：其中Y係選自以下之視情況經取代基團：C₆-C₁₂伸芳基、C₃-C₈伸環烷基及C₂-C₇伸雜環烷基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之C₁-C₆伸烷基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之C₁-C₆伸雜烷基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之C₃-C₈伸環烷基。在另一實施例中，Y係伸環己基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之C₂-C₇伸雜環烷基。在另一實施例中，Y係吡咯啉基。在另一實施例中，Y係六氫吡啶基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之C₆-C₁₂伸芳基。在另一實施例中，Y係苯基。

在另一實施例中係如下式(Ia)化合物：其中Z係C(=O)、NHC(=O)、N(CH₃)C(=O)或S(=O)₂。在一些實施例中，Z係C(=O)。在一些實施例中，Z係NHC(=O)。在一些實施例中，Z係N(CH₃)C(=O)。在一些實施例中，Z係S(=O)₂。

在一實施例中係R₆、R₇及R₈為H之式(Ia)化合物。在另一實施例中係R₇及R₈為H且R₆為L-J-W之式(Ia)化合物。在另一實施例中，R₆係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基C₃-C₈環烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇雜環烷基)。在另一實施例中係如下式(Ia)化合物：其中R₆係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R₆係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R₆係經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基。在一些實施例中，R₆係經取代或未經取代之(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R₆係經取代或未經取代之((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基。

在另一實施例中係 R_6 及 R_8 為H且 R_7 為L-J-W之式(Ia)化合物。在另一實施例中， R_7 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、(C_1 - C_6 二烷基胺基) C_1 - C_6 烷基、((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_8 環烷基)胺基) C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_7 雜環烷基)。在另一實施例中係如下式(Ia)化合物：其中 R_7 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、(C_1 - C_6 二烷基胺基) C_1 - C_6 烷基或((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_8 環烷基)胺基) C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_7 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_7 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基。在一些實施例中， R_7 係經取代或未經取代之(C_1 - C_6 二烷基胺基) C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_7 係經取代或未經取代之((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_8 環烷基)胺基) C_1 - C_6 烷基。

在另一實施例中係如下式(Ia)化合物：其中 R_6 及 R_8 係H； R_7 係L-J-W；L係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基；且J係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基。在其他實施例中，L係鍵。在其他實施例中，L係經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基。在其他實施例中，L係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基。在另一實施例中，L係- CH_2 -。在其他實施例中，J係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基。在一些實施例中，J係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基。在其他實施例中，J係- CH_2 -。在一些實施例中，J係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸環烷

基。在其他實施例中，J係環丙基。在一些實施例中，J係經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基。在其他實施例中，J係吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、咪唑基或吡啶基。在上述實施例之另一實施例中係W為H之式(Ia)化合物。在上述實施例之另一實施例中係W為NR₂₅R₂₆之式(Ia)化合物。在另一實施例中，R₂₅係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；且R₂₆係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基。在一些實施例中，R₂₅及R₂₆係-CH₃。在一些實施例中，R₂₅及R₂₆係環丙基。在一些實施例中，R₂₅係H且R₂₆係環丙基。在一些實施例中，R₂₅係H且R₂₆係環丁基。在一些實施例中，R₂₅係-CH₃且R₂₆係環丙基。在一些實施例中，R₂₅係-CH₃且R₂₆係環丁基。

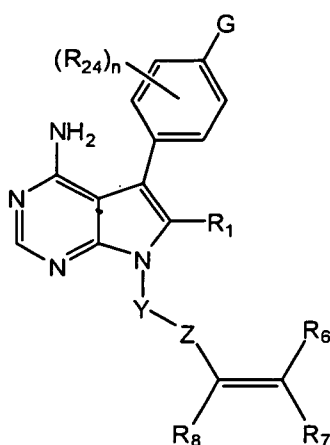
在另一實施例中係R₇及R₈一起形成鍵且R₆為L-J-W之式(Ia)化合物。在其他實施例中，R₆係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基C₃-C₈環烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇雜環烷基)。在其他實施例中，R₆係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R₆係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R₆係經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基。在一些實施例中，R₆係(C₁-C₆二烷基胺基)C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R₆係((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈環烷基)胺基)C₁-C₆烷基。

在一些實施例中係如下式(Ia)化合物：其中R₂₄各自獨立地係鹵素、-NH₂、-N(CH₃)₂、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代

之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基。在一些實施例中， R_{24} 係經取代或未經取代之烷基。在一些實施例中， R_{24} 係經取代或未經取代之環烷基。在一些實施例中， R_{24} 係經取代或未經取代之雜環烷基。在一些實施例中， R_{24} 係鹵素。在其他實施例中， R_{24} 係F、Cl或Br。

在上述實施例之另一實施例中係 n 為0之式(Ia)化合物。在一些實施例中， n 為1。在一些實施例中， n 為2。在一些實施例中， n 為3。在一些實施例中， n 為4。

在另一實施例中係具有式(Ib)結構之化合物：



式(Ib)；

其中：

R_1 係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

G係經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-

CF_3 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 或 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ ；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為 0 至 4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 為 1 或 2，且 R^a 係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係 H 或 L-J-W ；

S

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在一實施例中係如下式(Ib)化合物：其中G係經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂或N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)。在另一實施例中係 a 之化合物式(Ib)其中G係經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 雜烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基。在一些實施例中係G為經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基之式(Ib)化合物。在一些實施例中係G為經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基之

式(Ib)化合物。在一些實施例中係G為經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基之式(Ib)化合物。在一些實施例中係G為經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基之式(Ib)化合物。在一些實施例中係G為經取代或未經取代之C₁-C₄雜烷基之式(Ib)化合物。在一些實施例中係G為經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基之式(Ib)化合物。在另一實施例中係如下式(Ib)化合物：其中G係-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂或N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)。在另一實施例中係如下式(Ib)化合物：其中G係-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂或N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)；R₂₁及R₂₂各自獨立地係H或經取代或未經取代之C₁-C₆烷基且R₂₃係C₁-C₆烷基。在另一實施例中係如下式(Ib)化合物：其中G係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃或-SCH₃。在另一實施例中係G為鹵素之式(Ib)化合物。在另一實施例中係G為氯之式(Ib)化合物。在另一實施例中係G為氟之式(Ib)化合物。

在另一實施例中係如下式(Ib)化合物：其中R₁係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基。在另一實施例中係如下式(Ib)化合物：其中R₁係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基或經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基。在一些實施例中係R₁為鹵素之式(Ib)化合物。在一些實施例中係R₁為F之式(Ib)

化合物。在一些實施例中係 R_1 為Cl之式(Ib)化合物。在一些實施例中係 R_1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基之式(Ib)化合物。在一些實施例中係 R_1 為甲基之式(Ib)化合物。在一些實施例中係 R_1 為乙基之式(Ib)化合物。在一些實施例中係 R_1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基之式(Ib)化合物。在一些實施例中係 R_1 為甲氧基之式(Ib)化合物。

在另一實施例中係如下式(Ib)化合物：其中Y係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基。在另一實施例中係如下式(Ib)化合物：其中Y係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_3 - C_8 伸環烷基及 C_2 - C_7 伸雜環烷基。在另一實施例中係如下式(Ib)化合物：其中Y係選自以下之視情況經取代基團： C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_8 伸環烷基及 C_2 - C_7 伸雜環烷基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之 C_1 - C_6 伸烷基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基。在另一實施例中，Y係伸環己基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基。在另一實施例中，Y係吡咯啉基。在另一實施例中，Y係六氫吡啶基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基。在另一實施例中，Y係視情況經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基。在另一實施例中，Y係苯基。

在另一實施例中係如下式(Ib)化合物：其中Z係 $C(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 、 $N(CH_3)C(=O)$ 或 $S(=O)_2$ 。在一些實施例中，Z係 $C(=O)$ 。在一些實施例中，Z係 $NHC(=O)$ 。在一些實施例中，Z係 $N(CH_3)C(=O)$ 。在一些實施例中，Z係 $S(=O)_2$ 。

在一實施例中係 R_6 、 R_7 及 R_8 為H之式(Ib)化合物。在另一實施例中係 R_7 及 R_8 為H且 R_6 為L-J-W之式(Ib)化合物。在另一實施例中， R_6 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、(C_1 - C_6 二烷基胺基) C_1 - C_6 烷基、((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_8 環烷基)胺基) C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_7 雜環烷基)。在另一實施例中係如下式(Ib)化合物：其中 R_6 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、(C_1 - C_6 二烷基胺基) C_1 - C_6 烷基或((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_8 環烷基)胺基) C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_6 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_6 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基。在一些實施例中， R_6 係經取代或未經取代之(C_1 - C_6 二烷基胺基) C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_6 係經取代或未經取代之((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_8 環烷基)胺基) C_1 - C_6 烷基。

在另一實施例中係 R_6 及 R_8 為H且 R_7 為L-J-W之式(Ib)化合物。在另一實施例中， R_7 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、(C_1 - C_6 二烷基胺基) C_1 - C_6 烷基、((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_8 環烷基)胺基) C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_7 雜環烷基)。在另一實施例中係如下式(Ib)化合物：其中 R_7 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、(C_1 - C_6 二烷基胺基) C_1 - C_6 烷基或((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_8 環烷基)胺基) C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_7 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_7 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基。在一些實施例中， R_7 係經取代或未經取代之(C_1 - C_6 二烷基胺基) C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_7 係經取代或未經取代之((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_8 環烷基)胺基) C_1 - C_6 烷基。

在另一實施例中係如下式(Ib)化合物：其中 R_6 及 R_8 係H； R_7 係L-J-

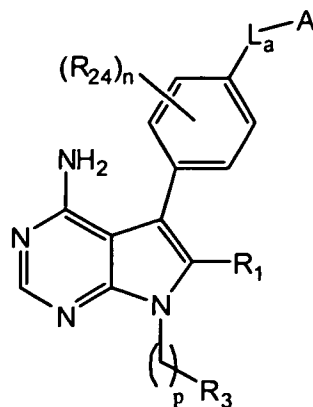
W；L係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基；且J係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基。在其他實施例中，L係鍵。在其他實施例中，L係經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基。在其他實施例中，L係經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基。在另一實施例中，L係-CH₂-。在其他實施例中，J係經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基。在一些實施例中，J係經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基。在其他實施例中，J係-CH₂-。在一些實施例中，J係經取代或未經取代之C₁-C₆伸環烷基。在其他實施例中，J係環丙基。在一些實施例中，J係經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基。在其他實施例中，J係吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、咪唑基或吡啶基。在上述實施例之另一實施例中係W為H之式(Ib)化合物。在上述實施例之另一實施例中係W為NR₂₅R₂₆之式(Ib)化合物。在另一實施例中，R₂₅係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；且R₂₆係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基。在一些實施例中，R₂₅及R₂₆係-CH₃。在一些實施例中，R₂₅及R₂₆係環丙基。在一些實施例中，R₂₅係H且R₂₆係環丙基。在一些實施例中，R₂₅係H且R₂₆係環丁基。在一些實施例中，R₂₅係-CH₃且R₂₆係環丙基。在一些實施例中，R₂₅係-CH₃且R₂₆係環丁基。

在另一實施例中係 R_7 及 R_8 一起形成鍵且 R_6 為L-J-W之式(Ib)化合物。在其他實施例中， R_6 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、(C_1 - C_6 二烷基胺基) C_1 - C_6 烷基、((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_8 環烷基)胺基) C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_7 雜環烷基)。在其他實施例中， R_6 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、(C_1 - C_6 二烷基胺基) C_1 - C_6 烷基或((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_8 環烷基)胺基) C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_6 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_6 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基。在一些實施例中， R_6 係(C_1 - C_6 二烷基胺基) C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_6 係((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_8 環烷基)胺基) C_1 - C_6 烷基。

在一些實施例中係如下式(Ib)化合物：其中 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基。在一些實施例中， R_{24} 係經取代或未經取代之烷基。在一些實施例中， R_{24} 係經取代或未經取代之環烷基。在一些實施例中， R_{24} 係經取代或未經取代之雜環烷基。在一些實施例中， R_{24} 係鹵素。在其他實施例中， R_{24} 係F、Cl或Br。

在上述實施例之另一實施例中係 n 為0之式(Ib)化合物。在一些實施例中， n 為1。在一些實施例中， n 為2。在一些實施例中， n 為3。在一些實施例中， n 為4。

在另一實施例中係具有式(II)結構之化合物：



式(II)

其中：

R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

L_a 係鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R_3 係經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基、 $-(C=O)C_1$ - C_6 烷基、 $-(C=O)OR_4$ 、 $-(C=O)NR_4R_4$ 、 $-(C=O)SR_4$ 或 $-G-X$ ；

G 係經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

X 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 或 $-NR_4R_4$ ；

每一 R_4 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；且

p 為0至2；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在一實施例中係如下式(II)化合物：其中 L_a 係鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})-$ 。在其他實施例中係如下式(II)化合物：其中 L_a 係鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 。在其他實施例中係如下式(II)化合物：其中 L_a 係 $-\text{CH}_2\text{O}-$

、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 。在其他實施例中係 L_a 為 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ 之式(II)化合物。在其他實施例中係 L_a 為 $-\text{OCH}_2-$ 之式(II)化合物。在其他實施例中係 L_a 為 $-\text{O}-$ 之式(II)化合物。在其他實施例中係 L_a 為 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 之式(II)化合物。在其他實施例中係 L_a 為 $-\text{N}(\text{H})-$ 之式(II)化合物。在其他實施例中係 L_a 為 $-\text{S}-$ 之式(II)化合物。在其他實施例中， L_a 係 $-\text{CH}_2-$ 。在其他實施例中係 L_a 為鍵之式(II)化合物。

在一些實施例中係如下式(II)化合物：其中A係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。在另一實施例中係A為經取代或未經取代之芳基之式(II)化合物。在另一實施例中係A為苯基之式(II)化合物。在另一實施例中係A為經取代或未經取代之雜芳基之式(II)化合物。在另一實施例中係如下式(II)化合物：其中A係吡啶基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基或異喹啉基。

在另一實施例中係如下式(II)化合物：其中 R_3 係經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_4$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4\text{R}_4$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}_4$ 或 $-\text{G}-\text{X}$ 。在一些實施例中係 R_3 為經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基之式(II)化合物。在一些實施例中係 R_3 為經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基之式(II)化合物。在一些實施例中係 R_3 為 $-\text{G}-\text{X}$ 之式(II)化合物。在其他實施例中係G為經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基之式(II)化合物。在一些實施例中係G為經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基之式(II)化合物。在其他實施例中係如下式(II)化合物：其中X係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基、 $-\text{OR}_4$ 、 $-\text{SR}_4$ 或 $-\text{NR}_4\text{R}_4$ 。在其他實施例中係如下式(II)化合物：其中X係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷

基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基。在一些實施例中係X為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基之式(II)化合物。在一些實施例中係X為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基之式(II)化合物。在一些實施例中係X為經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基之式(II)化合物。在一些實施例中係X為經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基之式(II)化合物。在一些實施例中係X為經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基之式(II)化合物。在一些實施例中係X為經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 環芳基之式(II)化合物。在一些實施例中係X為 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 或 $-NR_4R_4$ 之式(II)化合物。在一些實施例中係如下式(II)化合物：其中X係 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 或 $-NR_4R_4$ 且 R_4 係H或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中係如下式(II)化合物：其中X係 $-OR_4$ 且 R_4 係H或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中係如下式(II)化合物：其中X係 $-SR_4$ 且 R_4 係H或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中係如下式(II)化合物：其中X係 $-NR_4R_4$ 且 R_4 係H或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。

在另一實施例中係如下式(II)化合物：其中 R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基。在另一實施例中係如下式(II)化合物：其中 R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基。在一些實施例中係 R_1 為鹵素之式(II)化合物。在一些實施例中係 R_1 為F之式(II)化合物。在一些實施例中係 R_1 為Cl之式(II)化合物。在一些實施例中係 R_1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基之式(II)化合物。在一些實施例

中係 R_1 為甲基之式(II)化合物。在一些實施例中係 R_1 為乙基之式(II)化合物。在一些實施例中係 R_1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基之式(II)化合物。在一些實施例中係 R_1 為甲氧基之式(II)化合物。

在一些實施例中係之如下式(II)化合物：其中 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基。在一些實施例中， R_{24} 係經取代或未經取代之烷基。在一些實施例中， R_{24} 係經取代或未經取代之環烷基。在一些實施例中， R_{24} 係經取代或未經取代之雜環烷基。在一些實施例中， R_{24} 係鹵素。在其他實施例中， R_{24} 係F、Cl或Br。

在一些實施例中係如下式(II)化合物：其中 R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基。

在一些實施例中係如下式(II)化合物：其中 L_a 係鍵、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})O-$ 、 $-OC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ 。

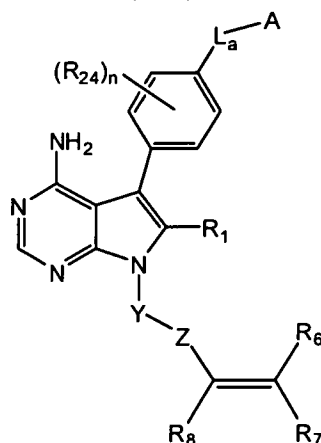
在一些實施例中係如下式(II)化合物：其中G係經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基或經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基。

在一些實施例中係 L_a 為 $-O-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 或 $-C(O)N(R_{21})-$ 之式(II)化合物。

在一些實施例中係A為苯基或經取代或未經取代之雜芳基之式(II)化合物。

在上述實施例之另一實施例中係n爲0之式(II)化合物。在一些實施例中，n爲1。在一些實施例中，n爲2。在一些實施例中，n爲3。在一些實施例中，n爲4。在上述實施例之另一實施例中係p爲0之式(II)化合物。在一些實施例中，p爲1。在一些實施例中，p爲2。

在另一態樣中，提供具有式(III)結構之化合物：



式(III)；

其中：

R₁係鹵素、-CN、-N(R₂₁)(R₂₁)、-CO₂(R₂₁)、-O(R₂₁)、-S(R₂₁)、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、C₁-C₆鹵代烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基或-C(=O)N(R₂₇)(R₂₈)；

L_a係-OC(R₂₁)(R₂₁)-、-SC(R₂₁)(R₂₁)、-C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-；

A係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一R₂₄獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之烷

基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自 C_6 - C_{12} 伸芳基及 C_2 - C_7 伸雜環烷基之視情況經取代基團；

Z 係- $C(=O)$ 或- $N(R^a)C(=O)$ ，其中 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H、-CN、鹵素或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H、-CN、鹵素或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；

每一 R_{27} 及 R_{28} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

或其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在式(III)之一些實施例中， L_a 係- OCH_2 -、 $C(O)N(R_{21})$ -或-O-。在

式(III)之一些具體實施例中， L_a 係 $C(O)N(R_{21})$ -且 R_{21} 係H。

在式(III)之一些實施例中，A係經取代或未經取代之芳基。在式(III)之一些具體實施例中，A係經鹵素取代之芳基。在式(III)之某些實施例中，A係經氟取代之芳基。

在式(III)之一些實施例中，A係經取代或未經取代之雜芳基。在式(III)之一些具體實施例中，A係經取代或未經取代之吡啶基。在式(III)之某些實施例中，A係經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基或-CN取代之吡啶基。在式(III)之某些實施例中，A係經甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基或- CF_3 取代之吡啶基。在式(III)之一些實施例中，A係經取代或未經取代之噻唑基。在某些具體實施例中，A係經 C_1 - C_6 烷基或-CN取代之噻唑基。

在式(III)之一些實施例中，Y係視情況經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基。在式(III)之某些具體實施例中，Y係視情況經取代之吡咯啉或視情況經取代之六氫吡啶。

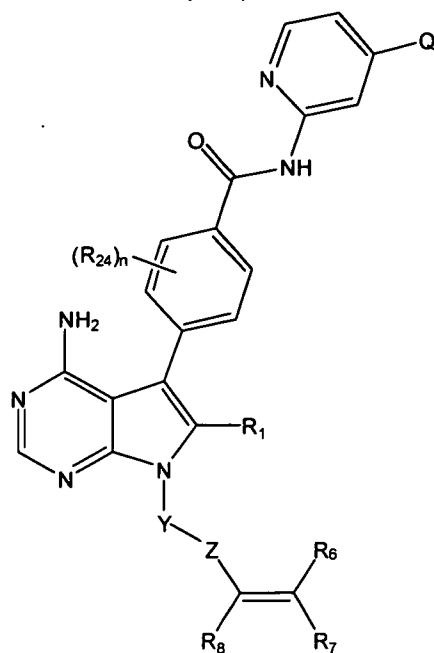
在式(III)之一些實施例中，Z係 $C(=O)$ 。

在式(III)之一些實施例中， R_6 及 R_8 係H；且 R_7 係L-J-W。在式(III)之一些具體實施例中，L係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基，且J係鍵。在式(III)之某些具體實施例中，L係- CH_2 -；且W係 $NR_{25}R_{26}$ 。在式(III)之一些實施例中，W係 $NR_{25}R_{26}$ ， R_{25} 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；且 R_{26} 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基。在式(III)之某些具體實施例中， R_{25} 及 R_{26} 各自係 CH_3 。在式(III)之其他具體實施例中， R_{25} 係 CH_3 且 R_{26} 係環丙基。在式(III)之其他具體實施例中， R_{25} 及 R_{26} 各自係甲氧基乙基。在式(III)之其他具體實施例中， R_{25}

係CH₃且R₂₆係甲氧基乙基。在式(III)之其他具體實施例中，R₂₅係CH₃且R₂₆係四氫呋喃基。

在式(III)之一些實施例中，R₇及R₈一起形成鍵。在式(III)之某些具體實施例中，R₇及R₈一起形成鍵且R₆係甲基。

在另一態樣中，提供具有式(IV)結構之化合物：



式(IV)

其中：

R₁係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、-CO₂H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基或-C(=O)N(R₂₇)(R₂₈)；

Q係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或-CN；

每一R₂₄獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、

$N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

W 係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

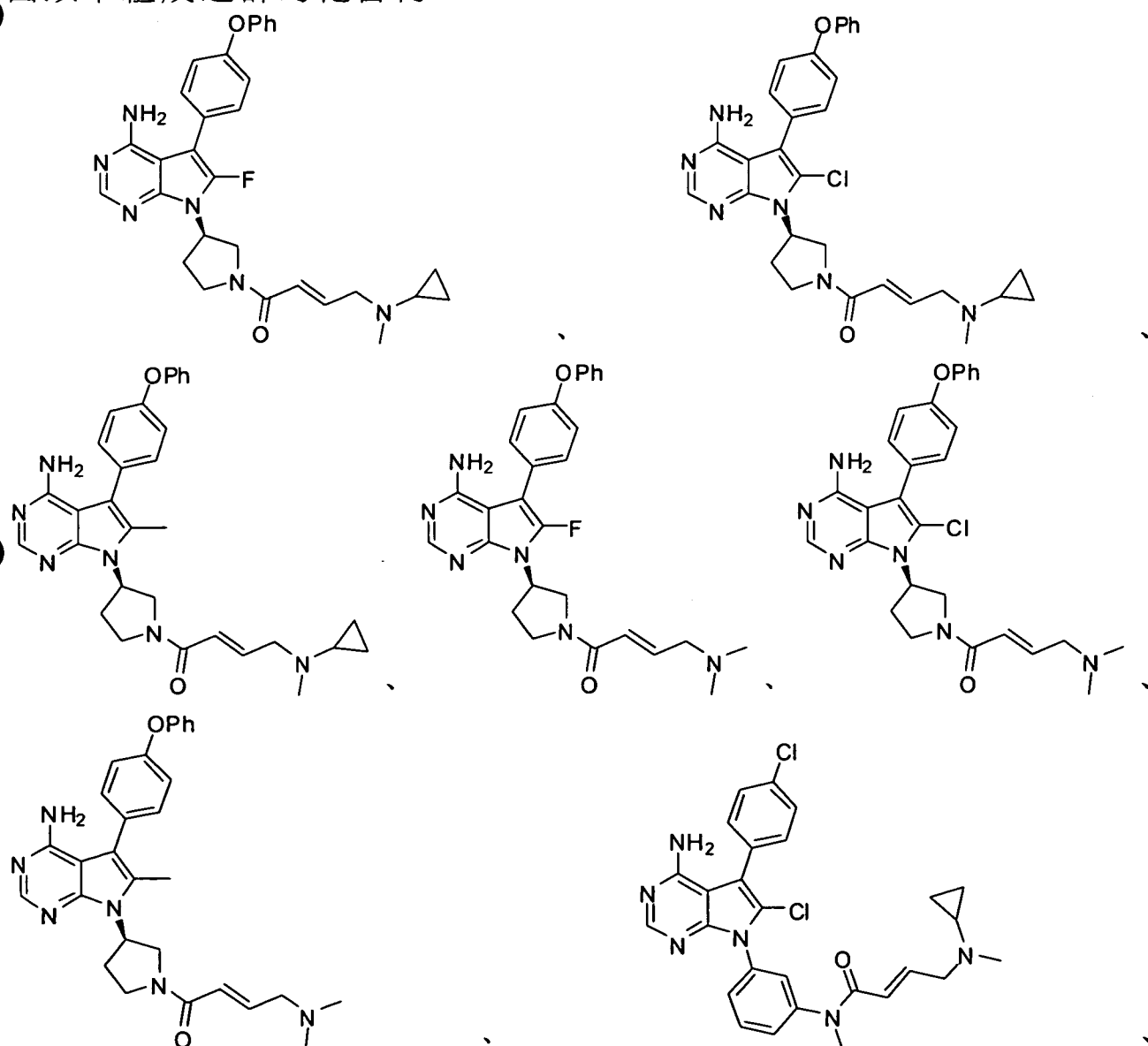
R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或_S

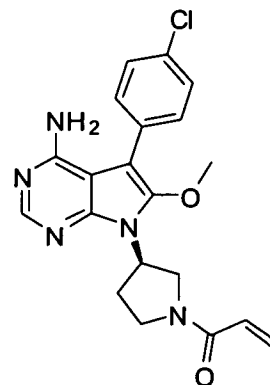
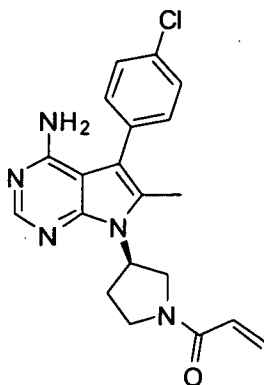
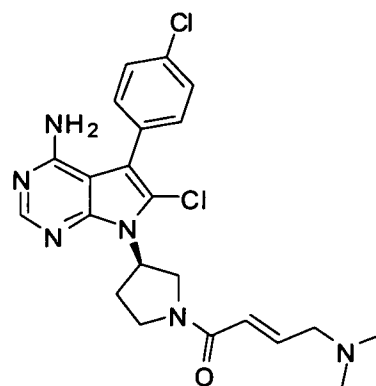
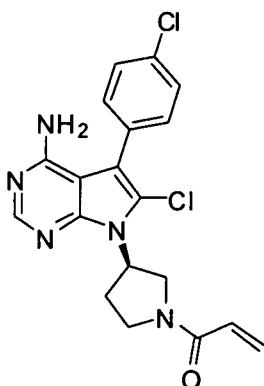
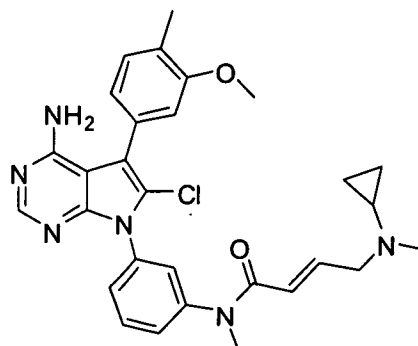
經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

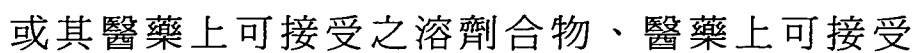
本文涵蓋上文對於各個變量所闡述基團之任一組合。應理解，本文所提供化合物上之取代基及取代模式可由熟習此項技術者進行選擇以提供在化學上穩定且可藉由業內已知技術以及本文所闡述彼等技術合成之化合物。

式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)之化合物之其他實施例包含但不限於選自由以下組成之群的化合物：



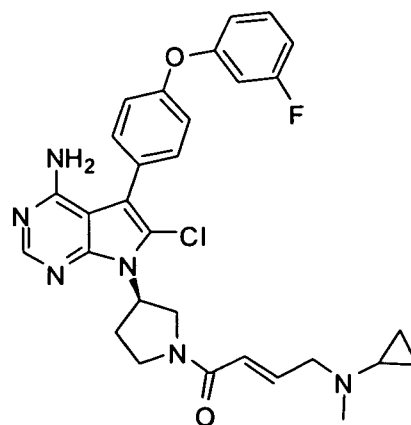
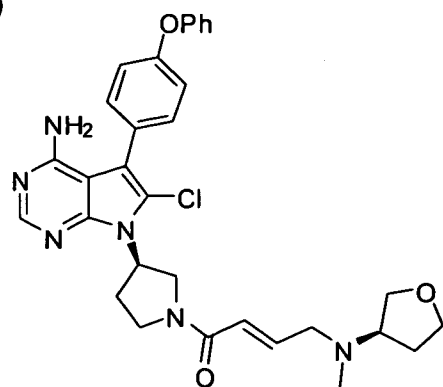
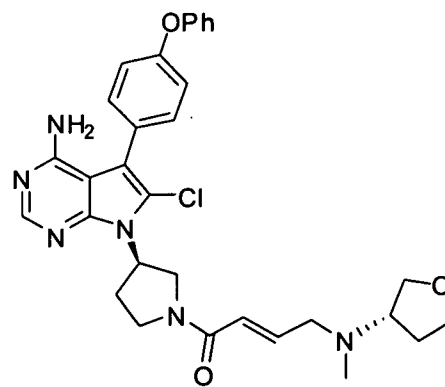
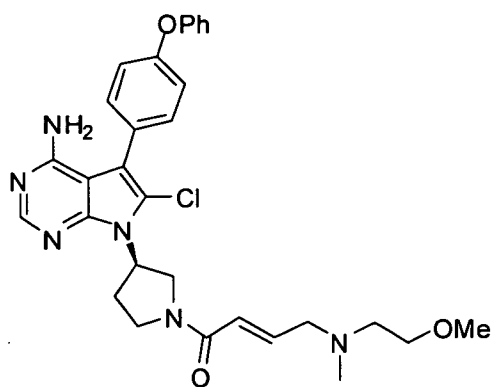
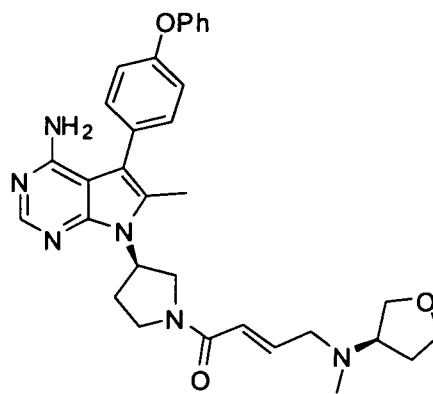
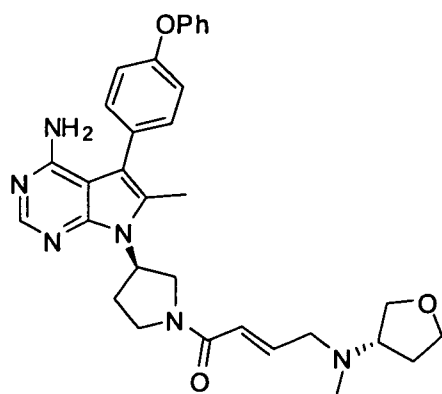
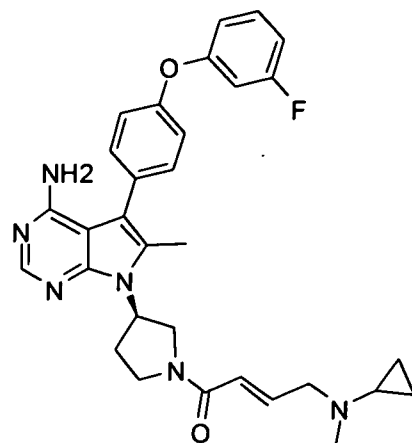
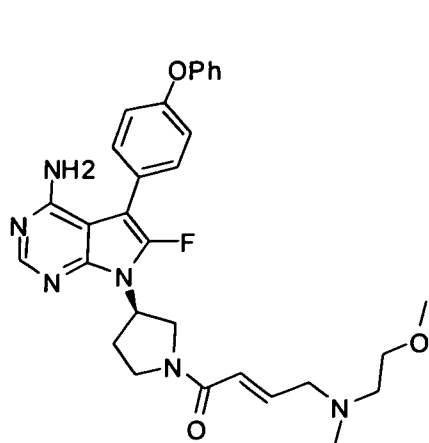


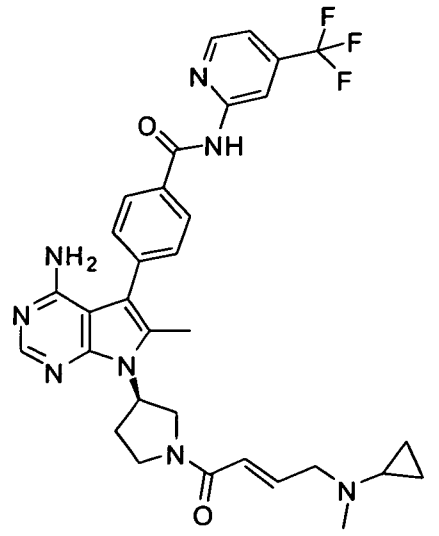
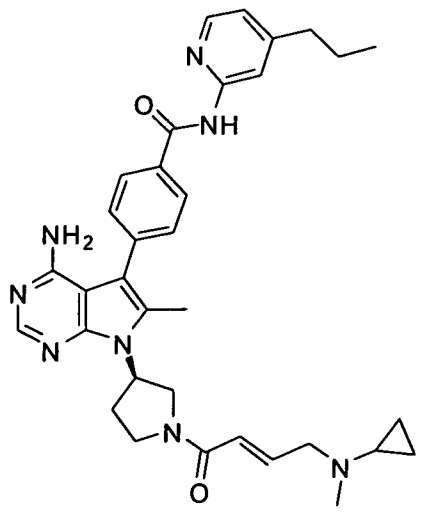
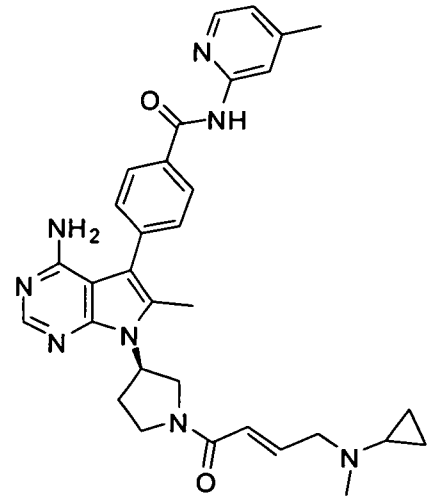
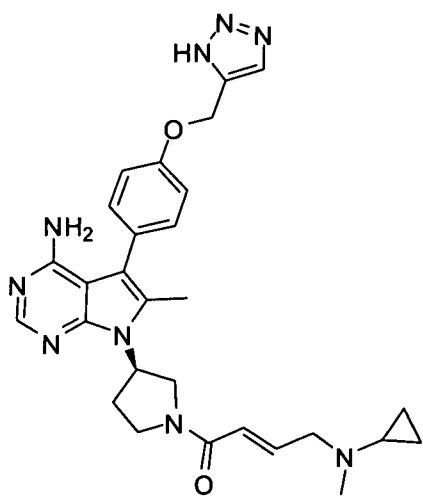
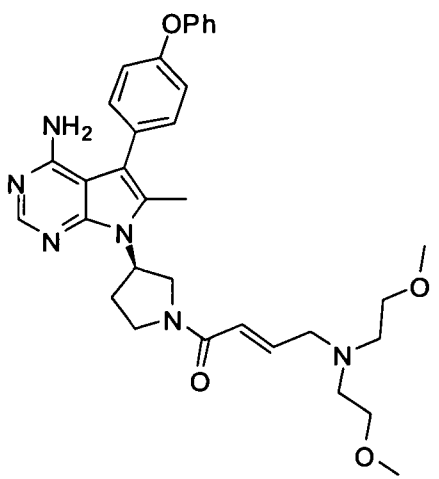
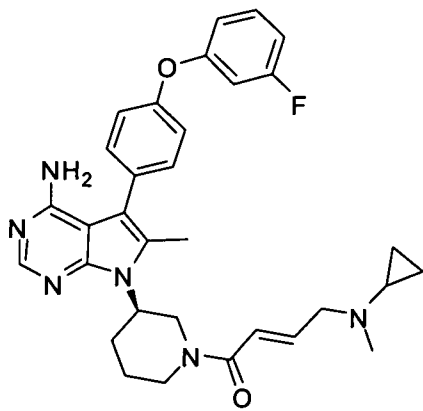
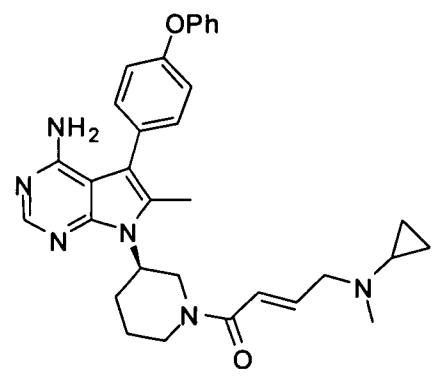
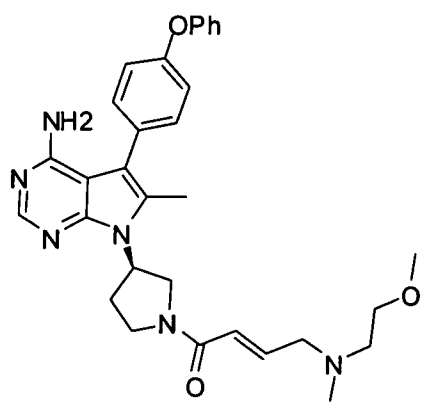
及

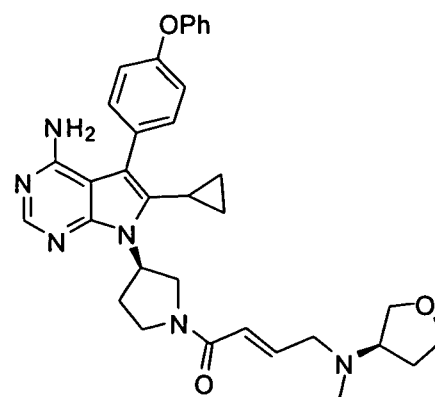
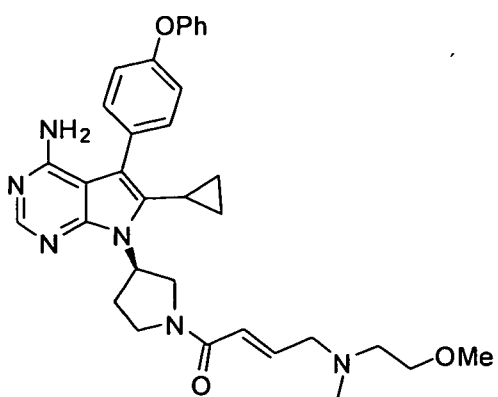
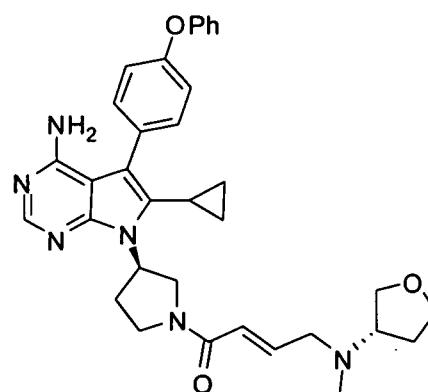
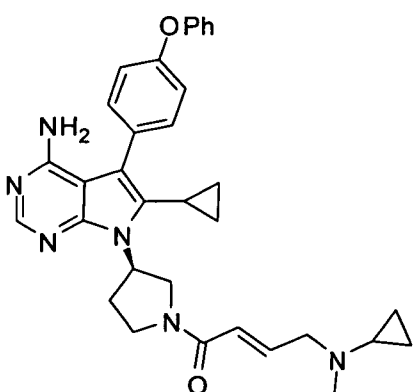
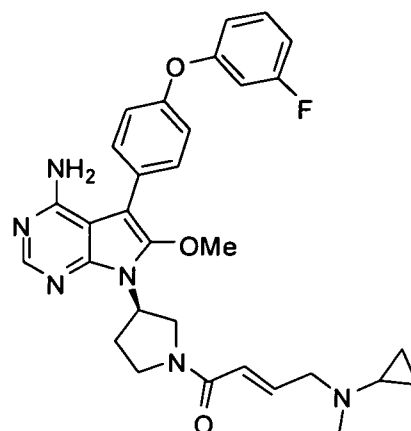
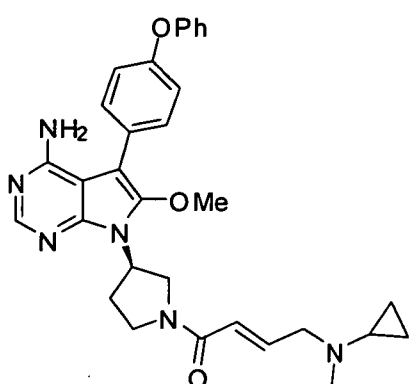
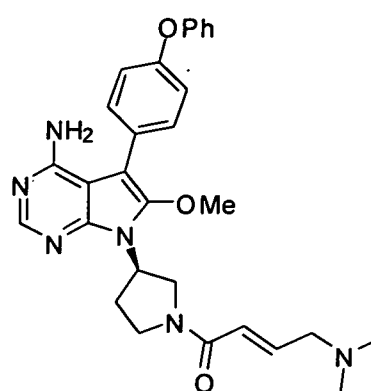
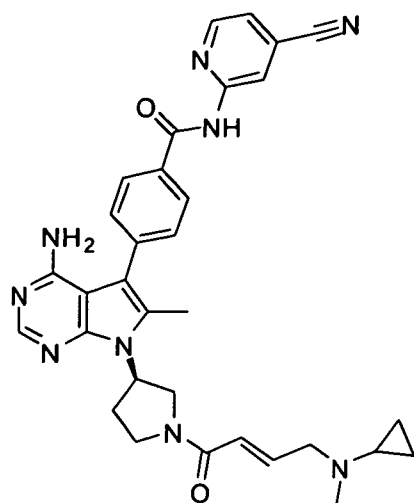


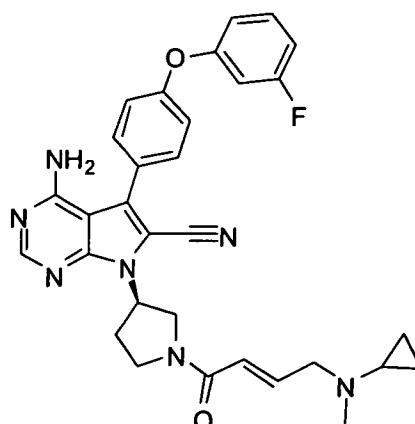
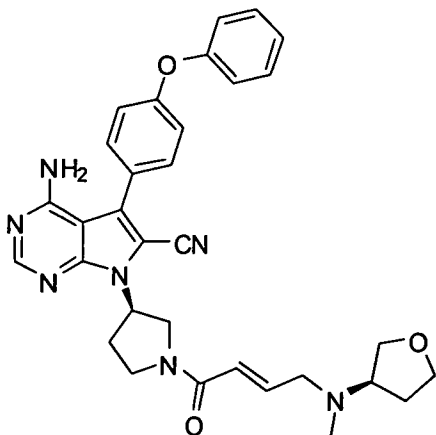
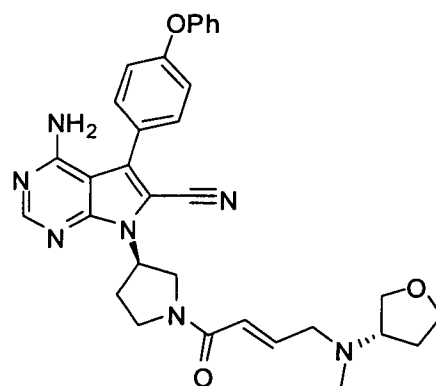
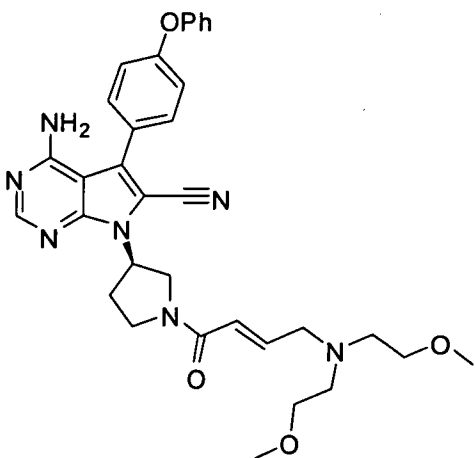
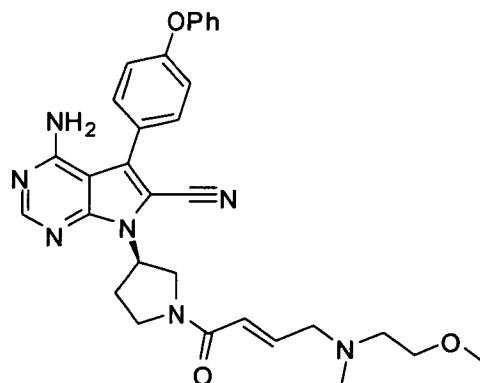
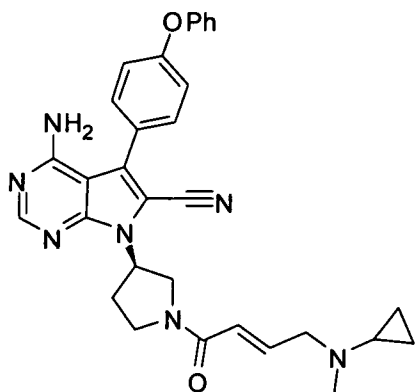
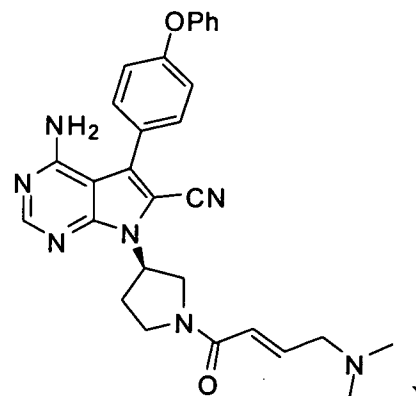
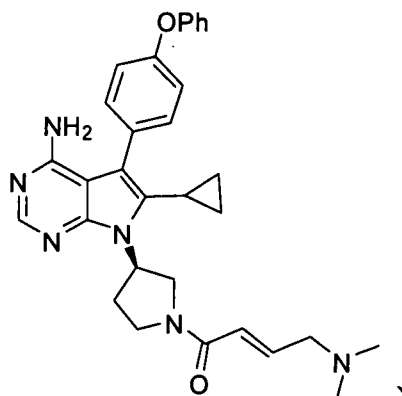
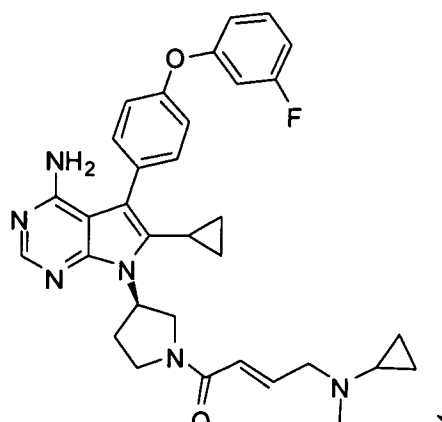
之鹽或醫藥上可接受之前藥。

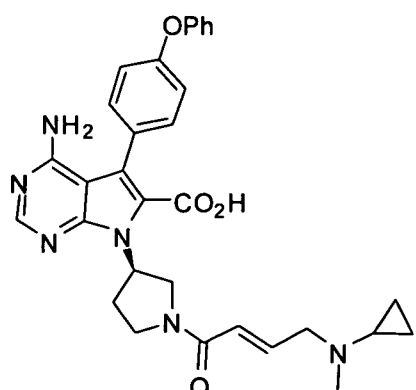
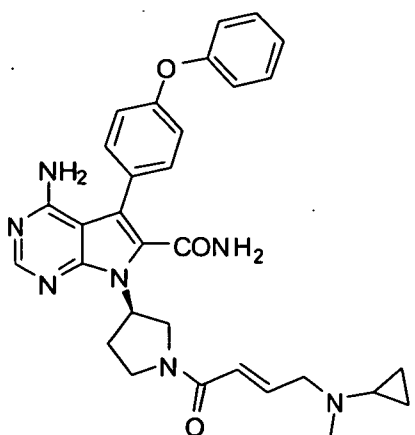
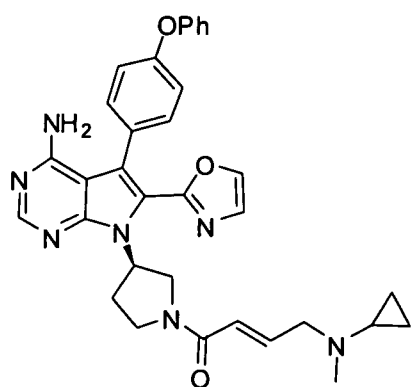
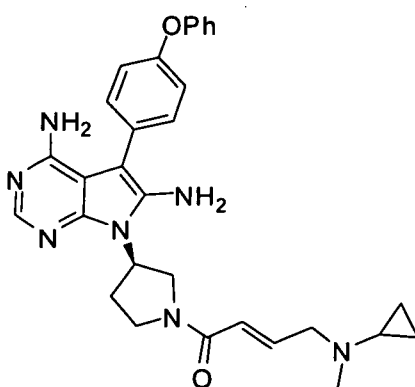
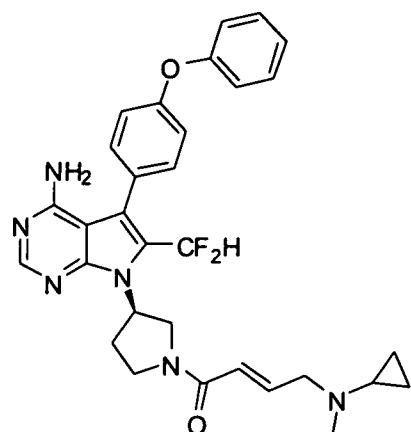
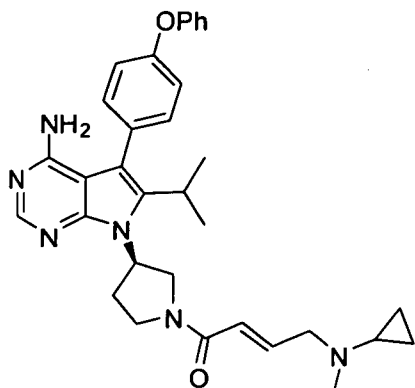
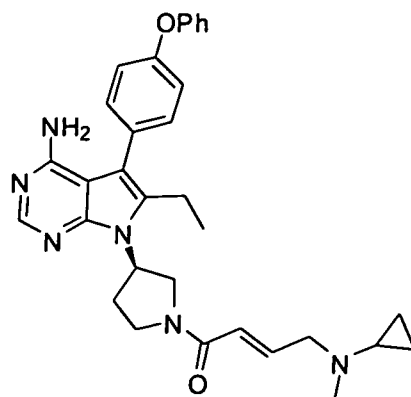
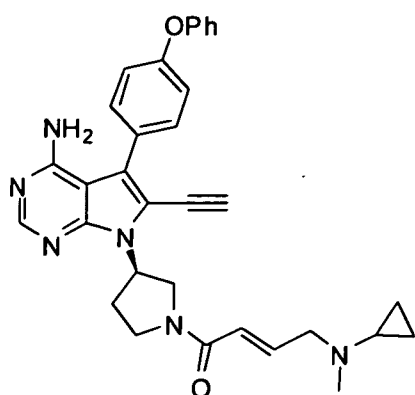
本文所揭示之化合物之其他實施例包含但不限於選自由以下組成之群的化合物：

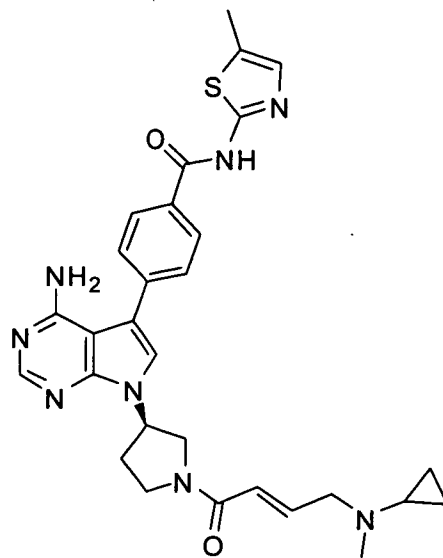
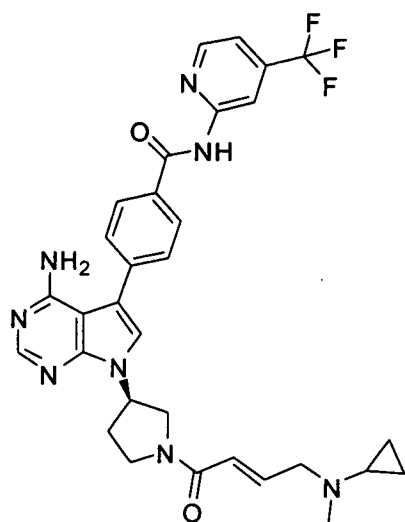




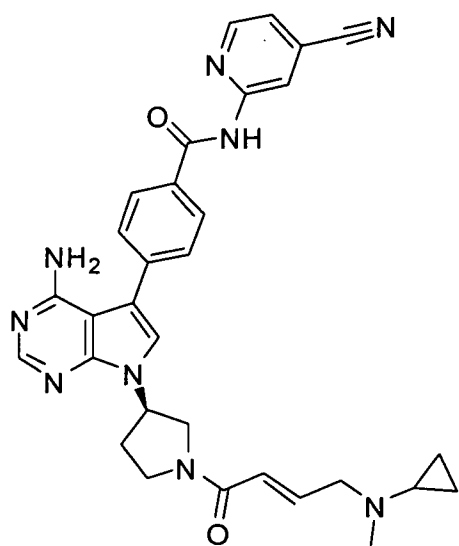






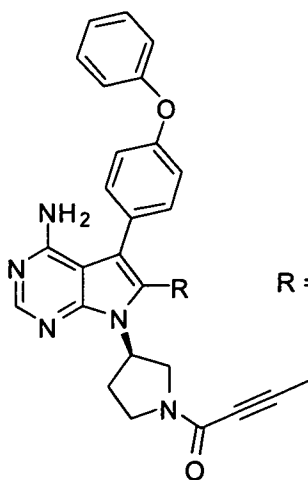


及

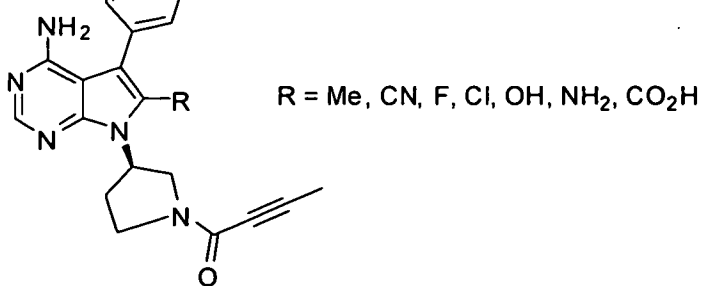
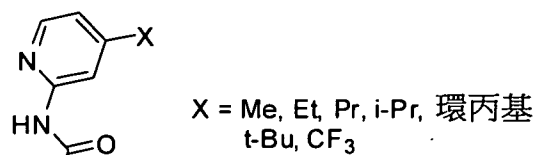
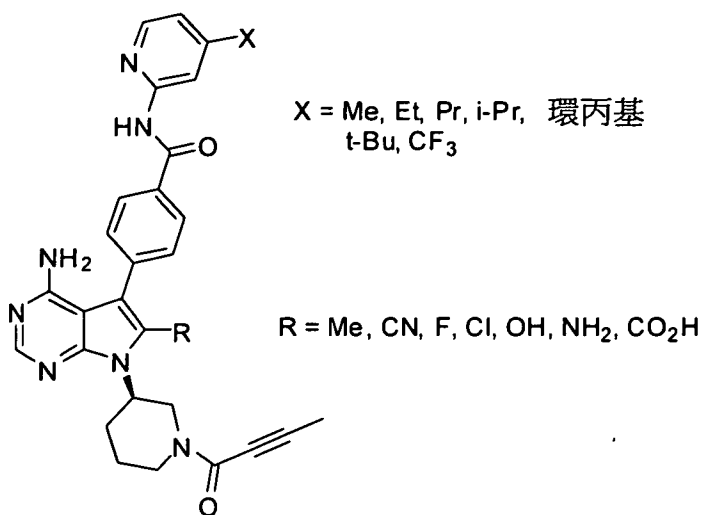
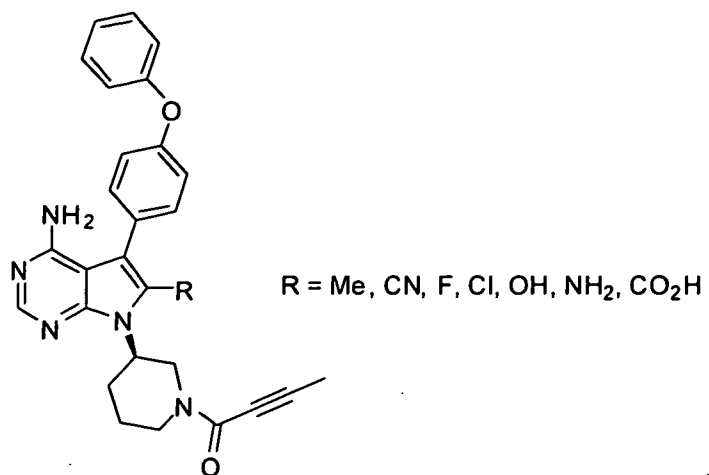


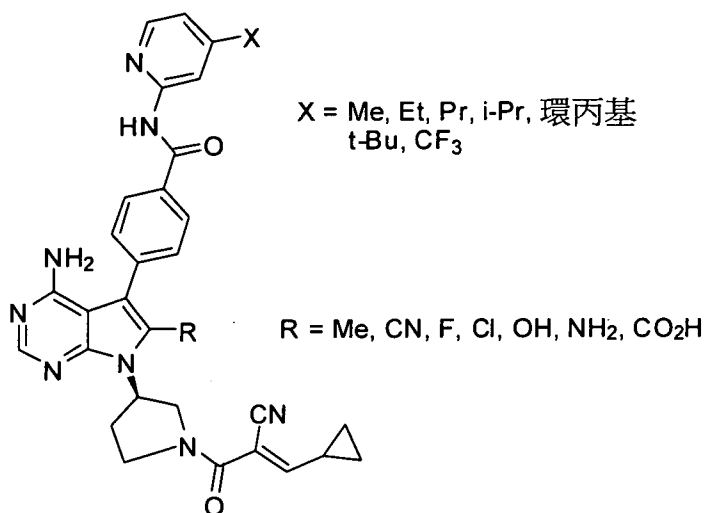
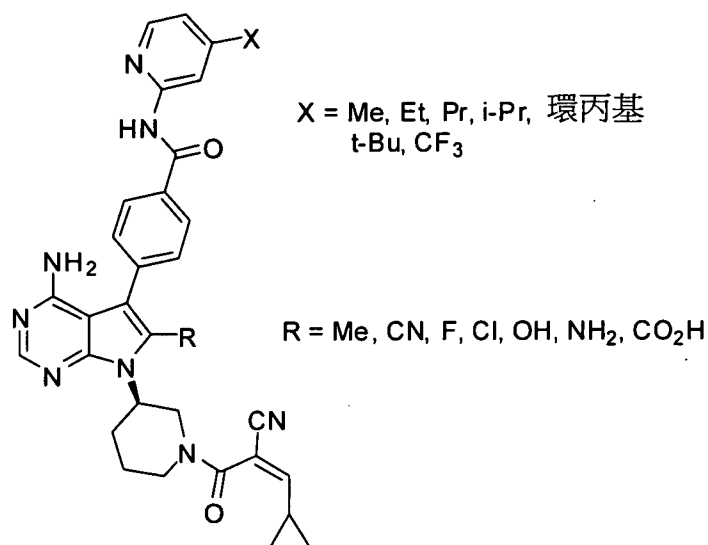
或其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

本文所揭示之化合物之其他實施例包含但不限於：



R = Me, CN, F, Cl, OH, NH₂, CO₂H





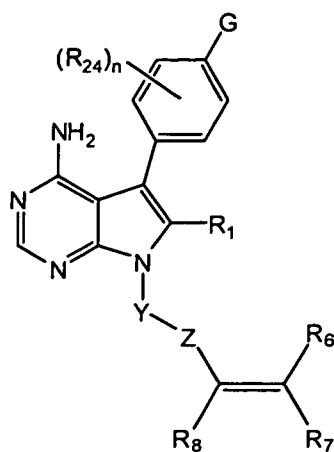
或其醫藥上可接受之溶劑合物、

醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在本說明書通篇中，熟習此項技術者可選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

在另一態樣中係一種醫藥組合物，其包括治療有效量之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物及醫藥上可接受之賦形劑。在一實施例中，包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物之醫藥組合物經調配以用於選自經口投與、非經腸投與、經頰投與、經鼻投與、局部投與或直腸投與之投與途徑。

在另一態樣中係治療自體免疫疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物：



式(I)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

G 係經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 或 $\text{L}_a\text{-A}$ ；

L_a 係鍵、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{CR}_{21}(\text{OR}_{21})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{S}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷

基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H、 $-\text{CN}$ 、鹵素或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H、 $-\text{CN}$ 、鹵素或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_5 -

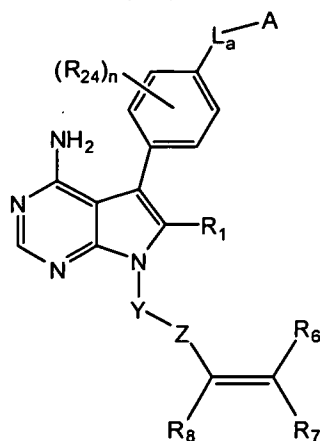
C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療自體免疫疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(Ia)化合物：



式(Ia)；

其中：

R₁係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

L_a係鍵、-CH₂-、-CH(OH)-、-C(O)-、-CH₂O-、-OCH₂-、-SCH₂、-CH₂S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂-或-S(O)₂N(R₂₁)-；

A係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z係 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取

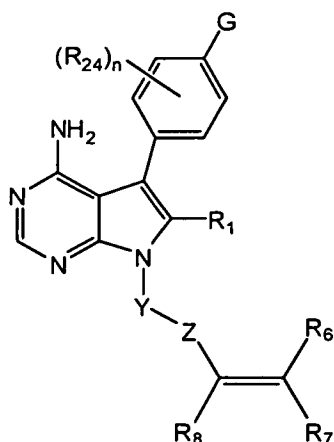
代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療自體免疫疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(Ib)化合物：



式(Ib)；

其中：

R_1 係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

G係經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4

炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 或 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ ；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 為1或5

2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

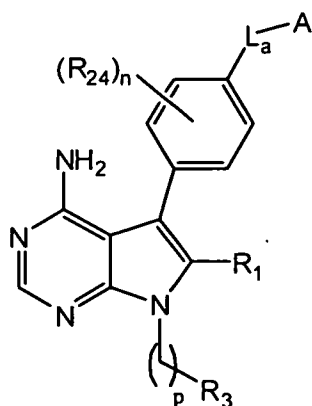
L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療自體免疫疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(II)化合物：



式(II)

其中：

R_1 係鹵素、-CN、-OR₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之 C_1 -

C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

L_a係鍵、-C(R₂₁)(R₂₂)-、-C(R₂₁)(OR₂₁)-、-C(O)-、-C(R₂₁)(R₂₂)O-、-OC(R₂₁)(R₂₂)-、-SC(R₂₁)(R₂₂)、-C(R₂₁)(R₂₂)S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂-或-S(O)₂N(R₂₁)-；

A係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R₃係經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基、-(C=O)C₁-C₆烷基、-(C=O)OR₄、-(C=O)NR₄R₄、-(C=O)SR₄或-G-X；

G係經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基；

X係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基、-OR₄、-SR₄或-NR₄R₄；

每一R₄各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基；

每一R₂₄各自獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取

代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

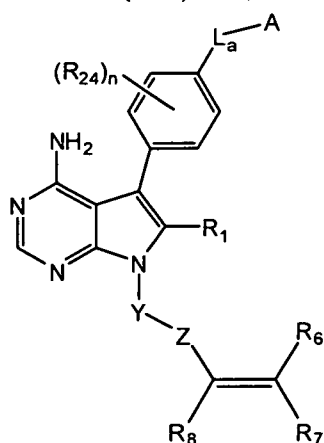
R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；且

p 為0至2；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療自體免疫疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(III)化合物：



式(III)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-N(R_{21})(R_{21})$ 、 $-CO_2(R_{21})$ 、 $-O(R_{21})$ 、 $-S(R_{21})$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基或 $-C(=O)N(R_{27})(R_{28})$ ；

L_a 係 $-\text{OC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{SC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

A 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係 H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為 0 至 4；

Y 係選自 C_6 - C_{12} 伸芳基及 C_2 - C_7 伸雜環烷基之視情況經取代基團；

Z 係 $-\text{C}(=\text{O})$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ ，其中 R^a 係 H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係 H、 $-\text{CN}$ 、鹵素或 L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係 H、 $-\text{CN}$ 、鹵素或 L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L 及 J 各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

W 係 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；且

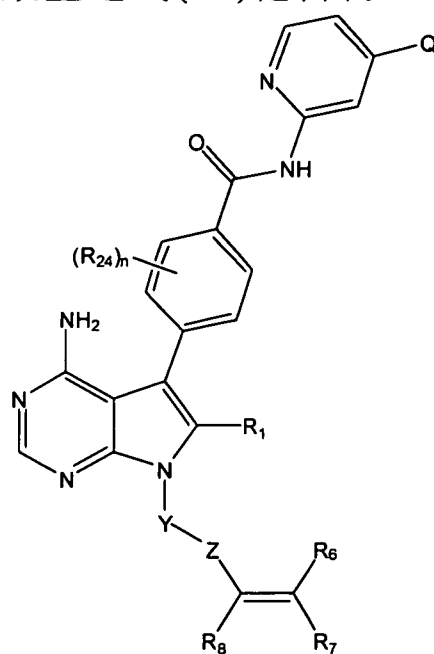
R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係 H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取

代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；

每一 R_{27} 及 R_{28} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

或其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療自體免疫疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(IV)化合物：



式(IV)

其中：

R_1 係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、-CO₂H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基或-C(=O)N(R_{27})(R_{28})；

Q係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基或-CN；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

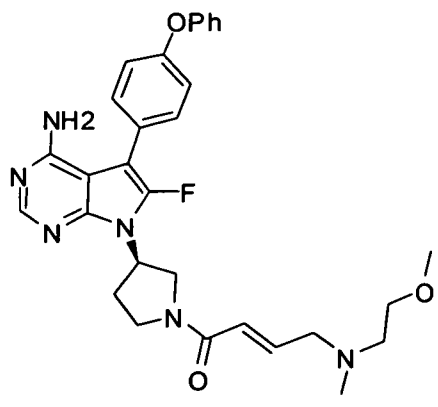
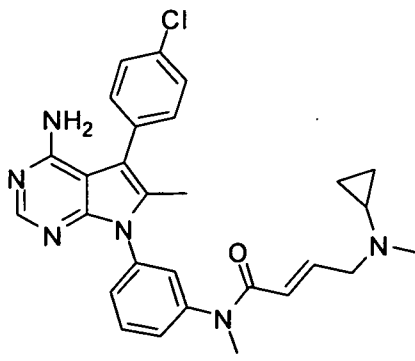
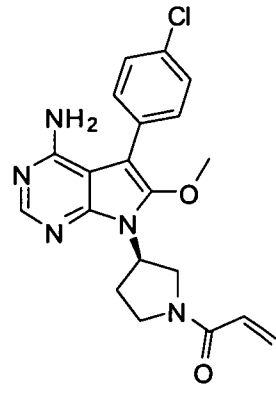
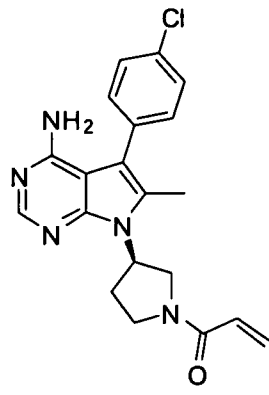
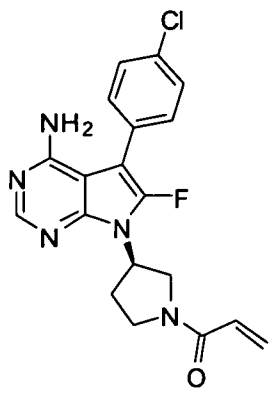
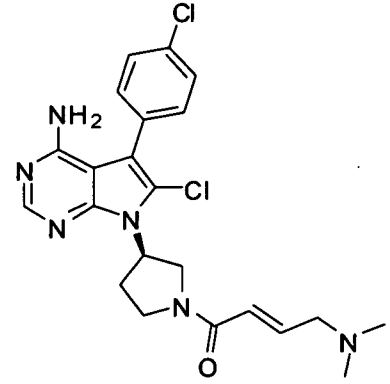
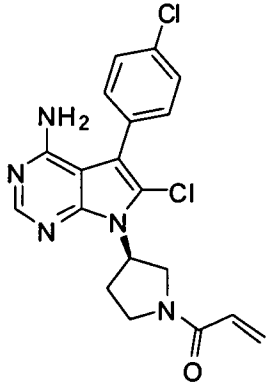
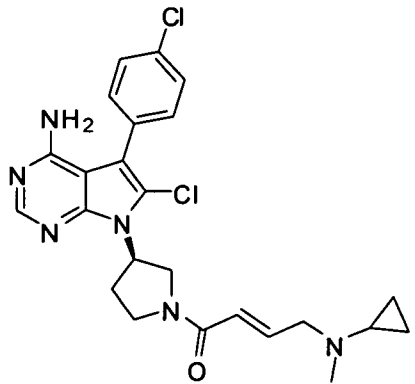
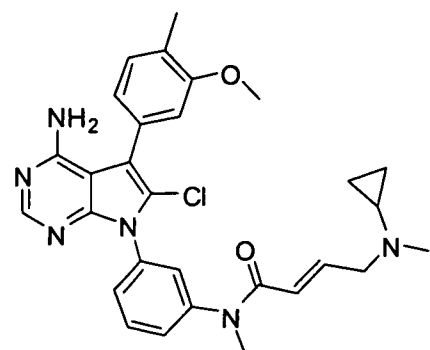
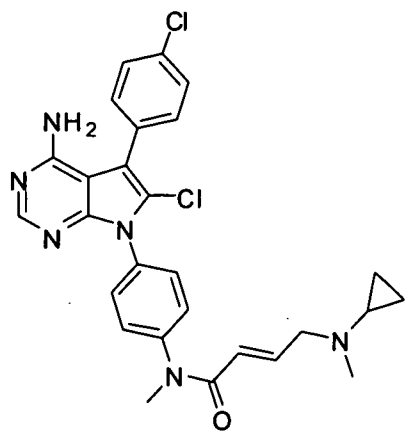
Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

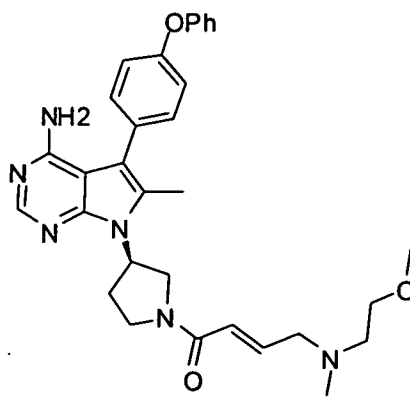
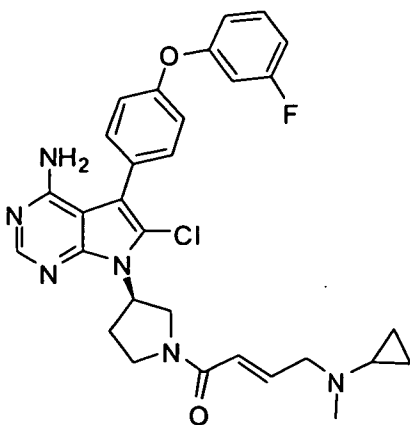
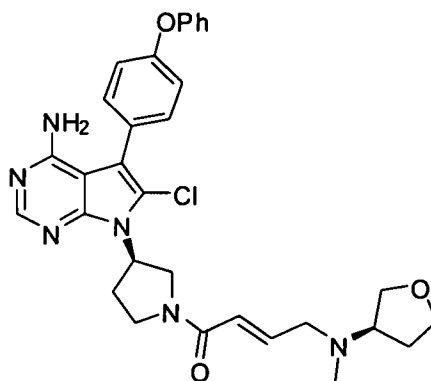
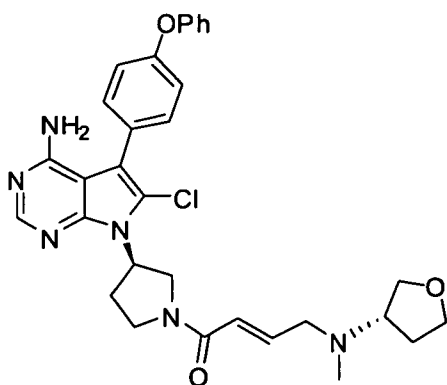
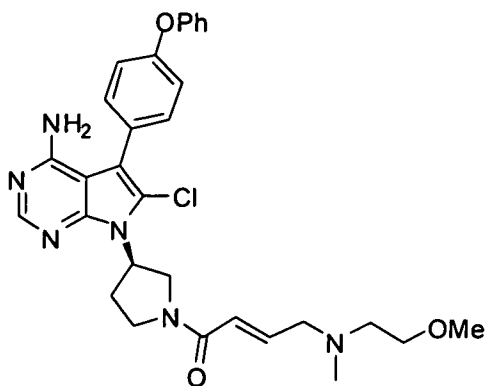
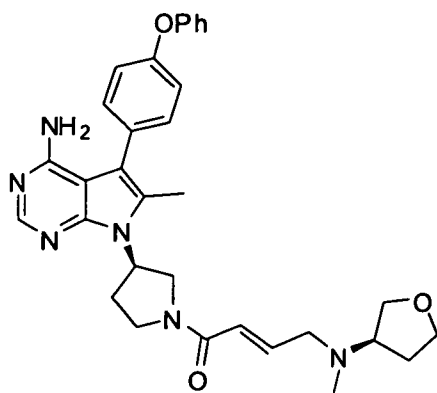
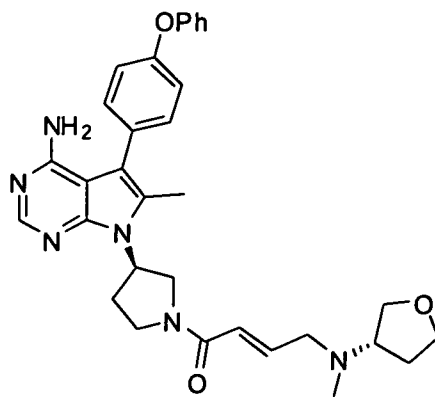
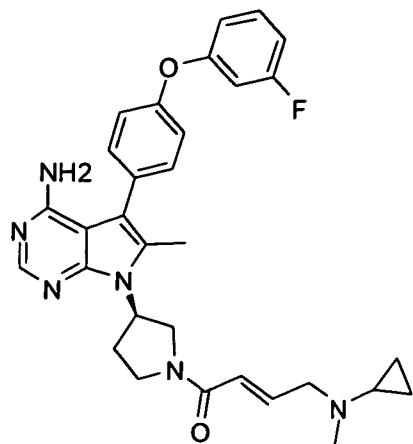
Z 係 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

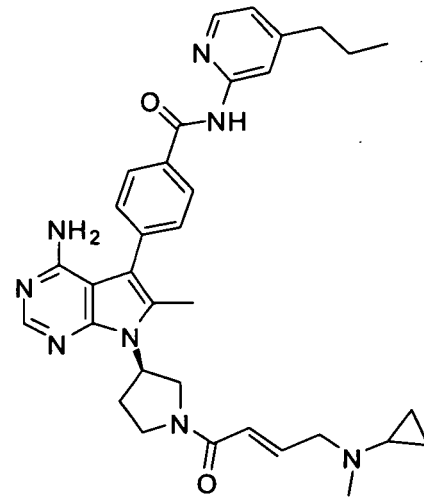
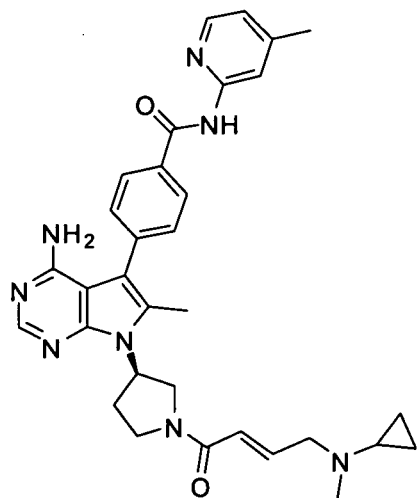
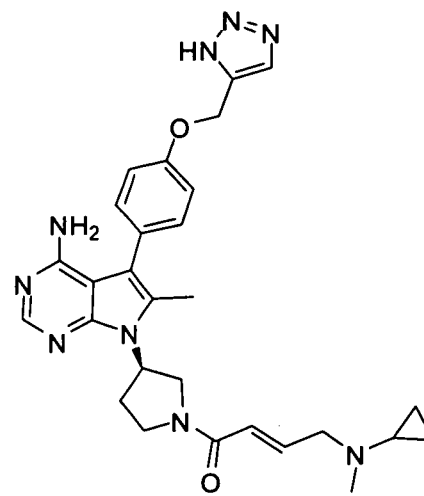
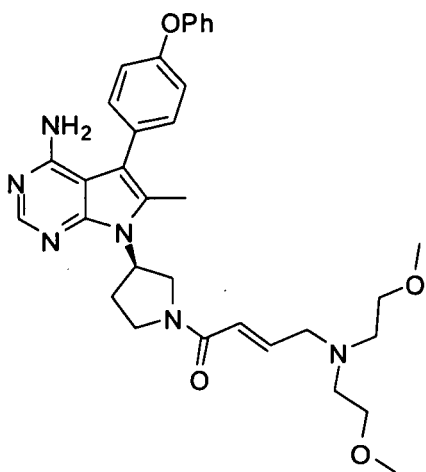
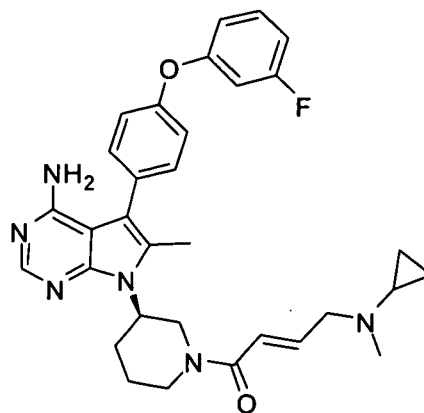
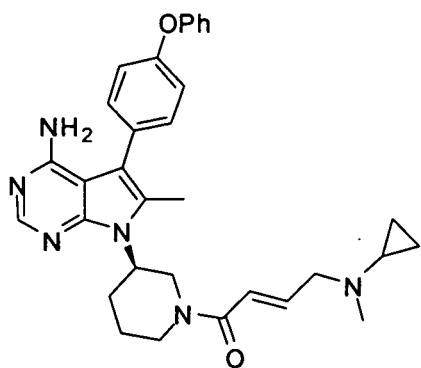
R_6 係H或L-J-W；

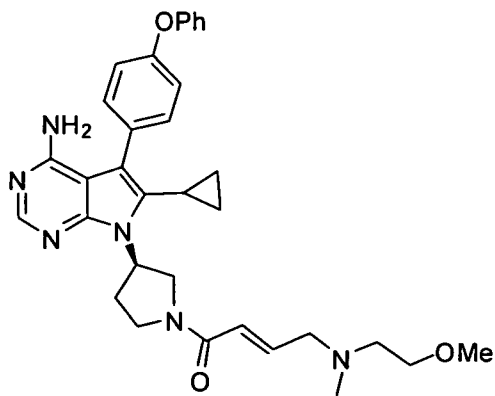
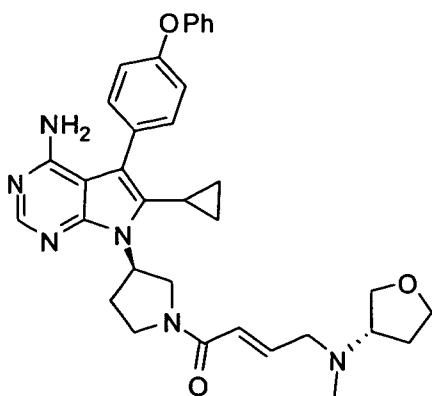
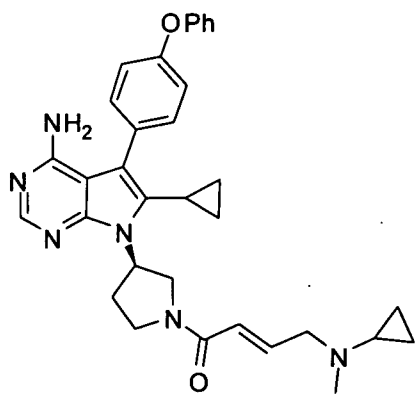
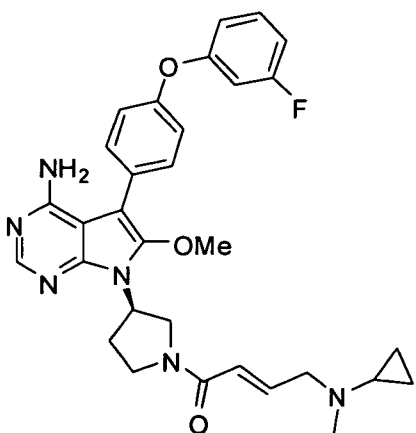
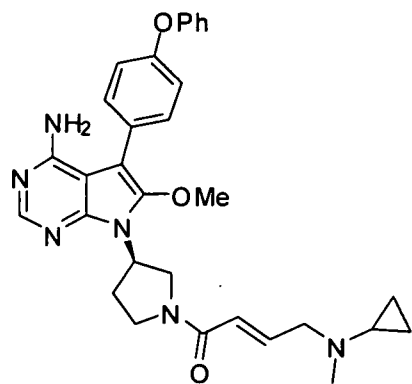
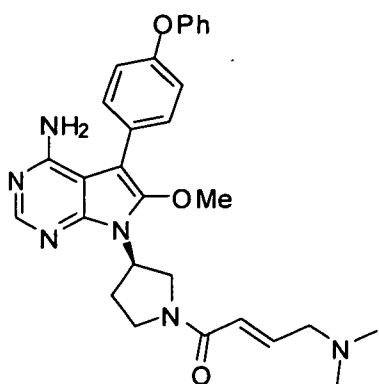
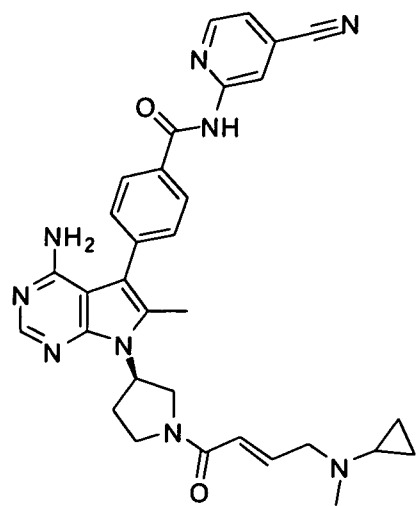
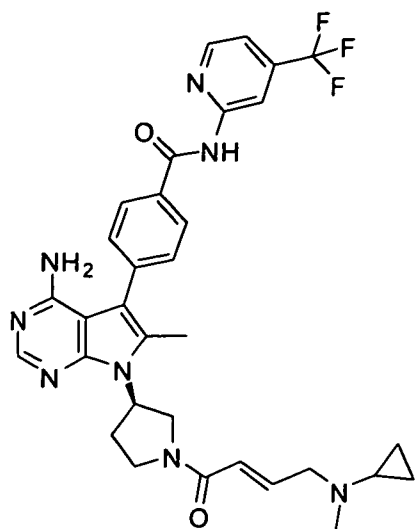
R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

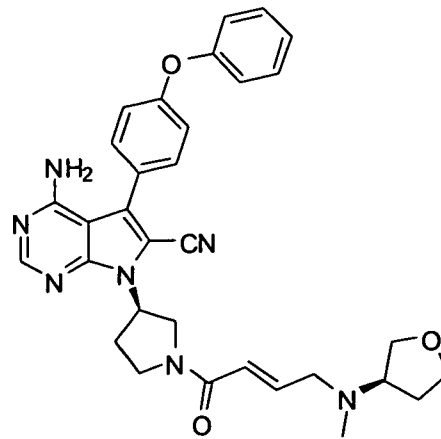
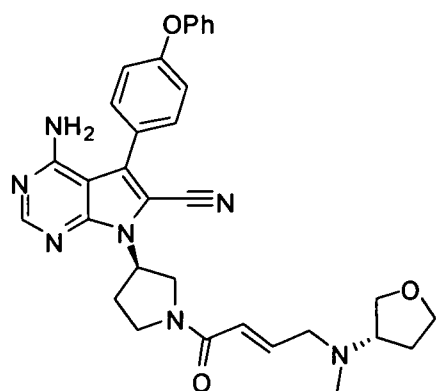
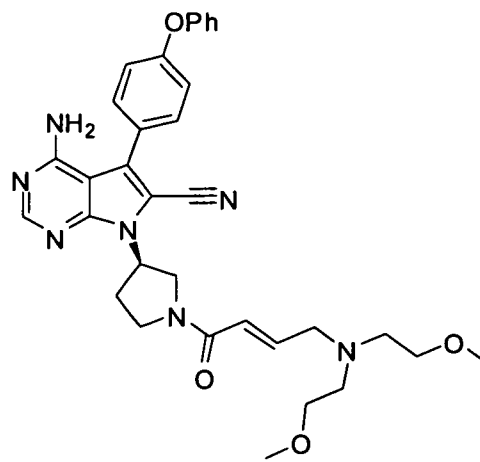
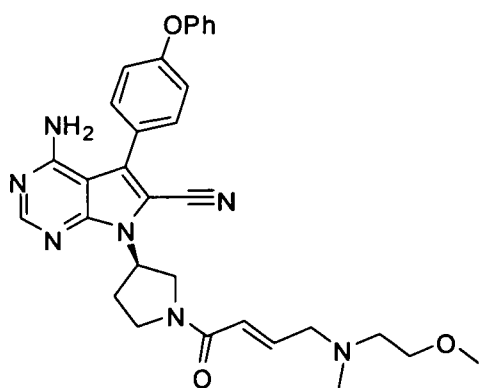
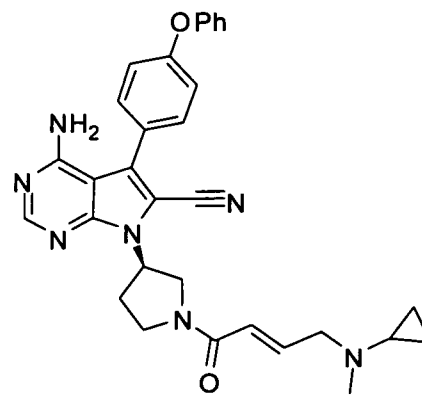
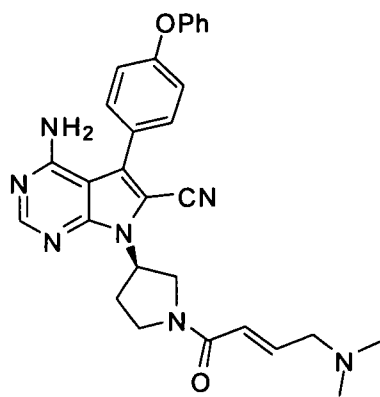
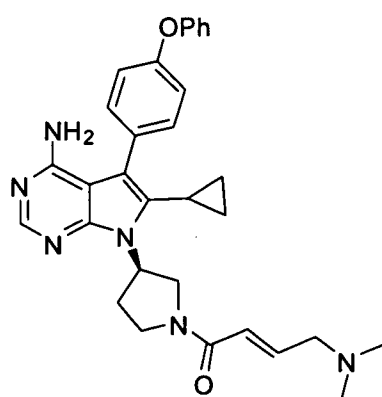
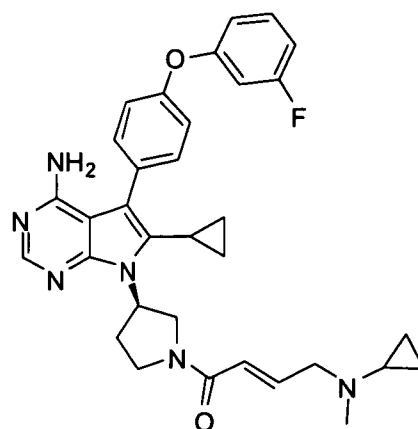
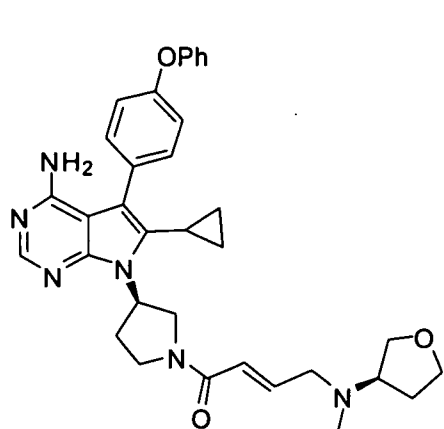
L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

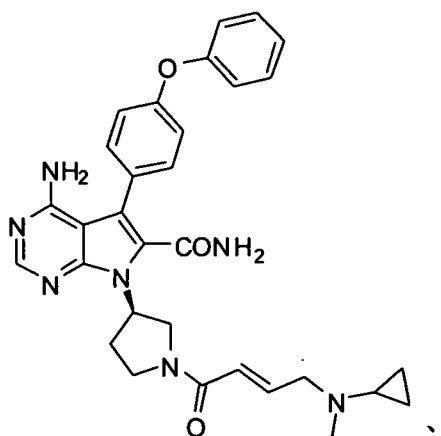
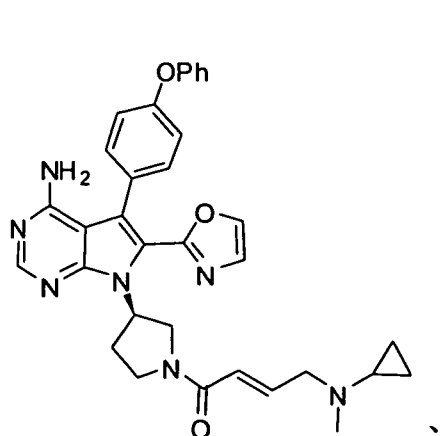
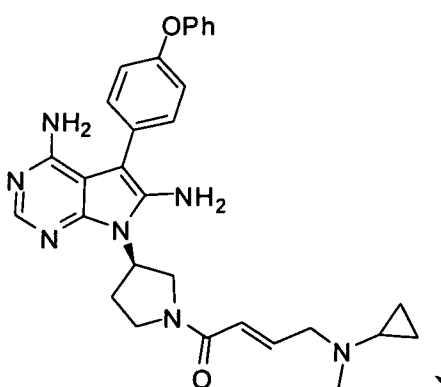
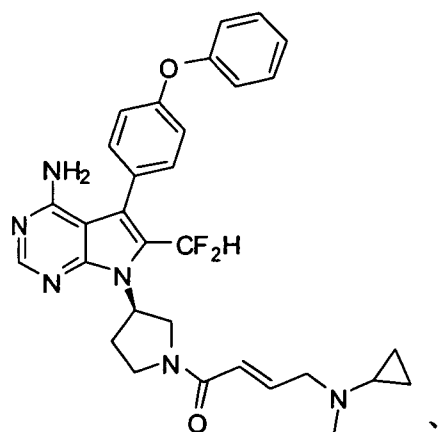
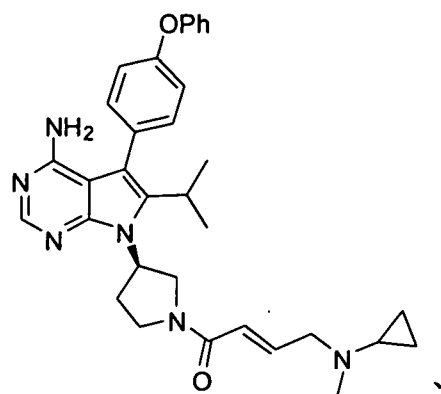
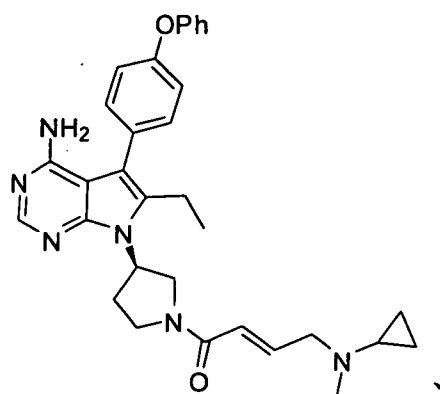
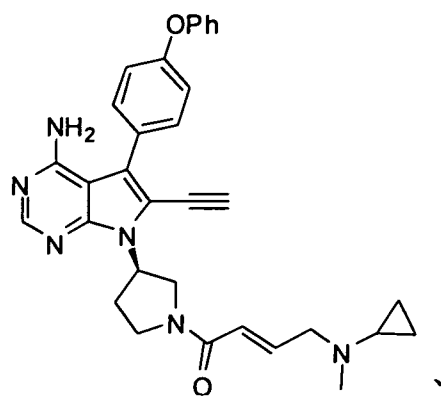
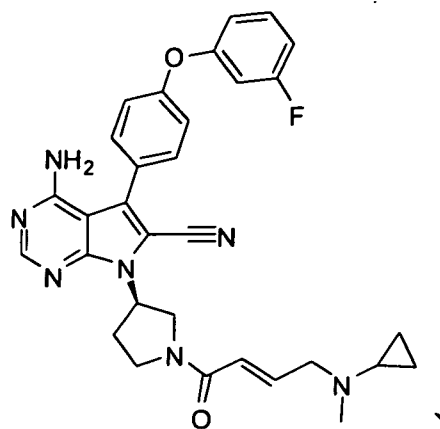


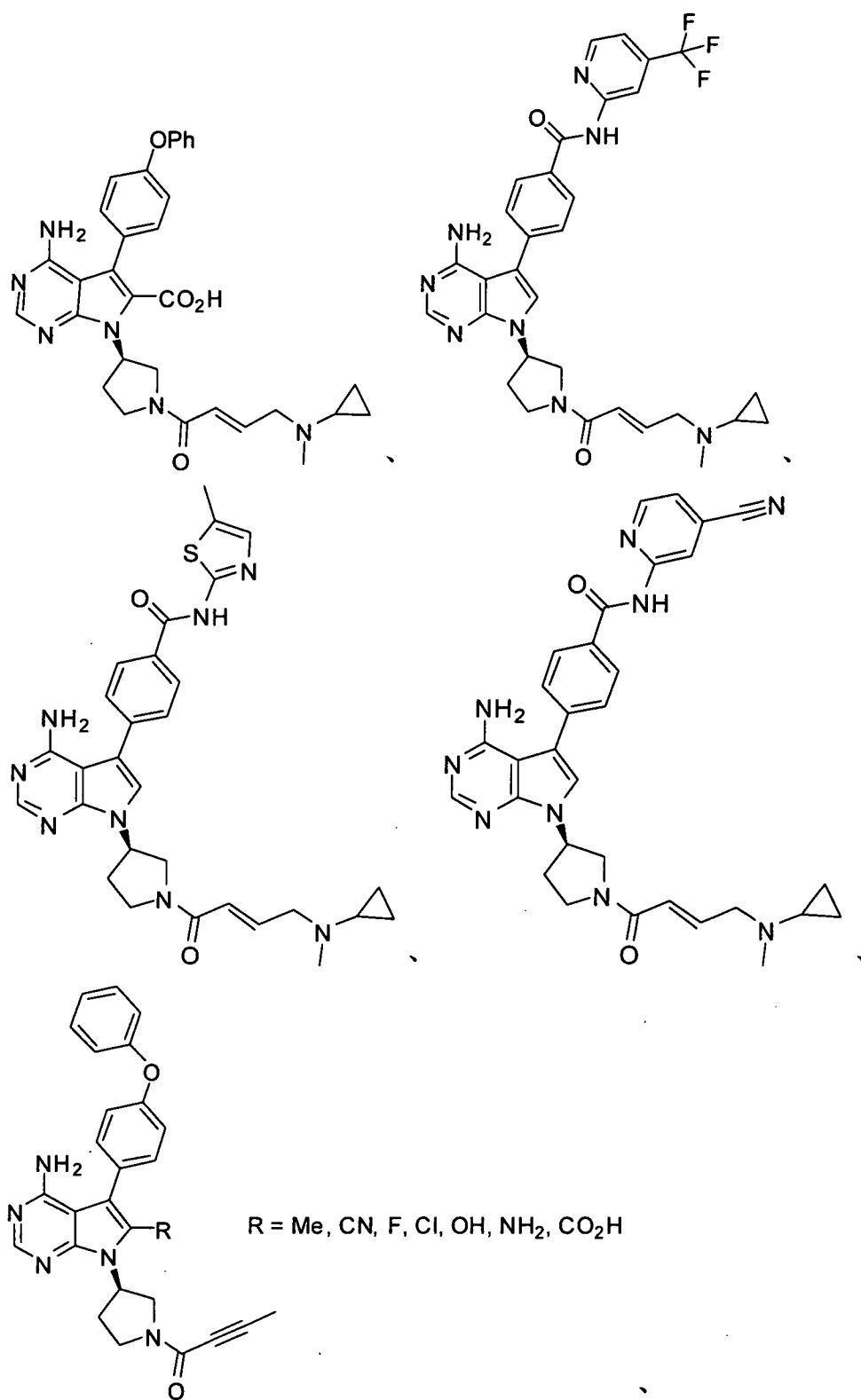


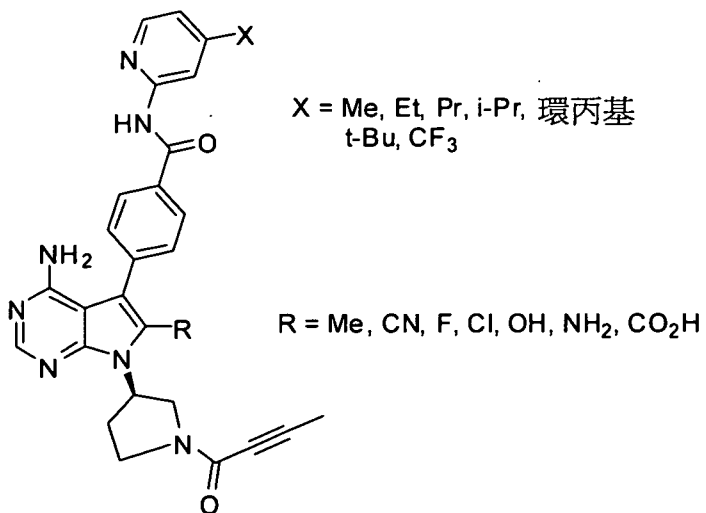
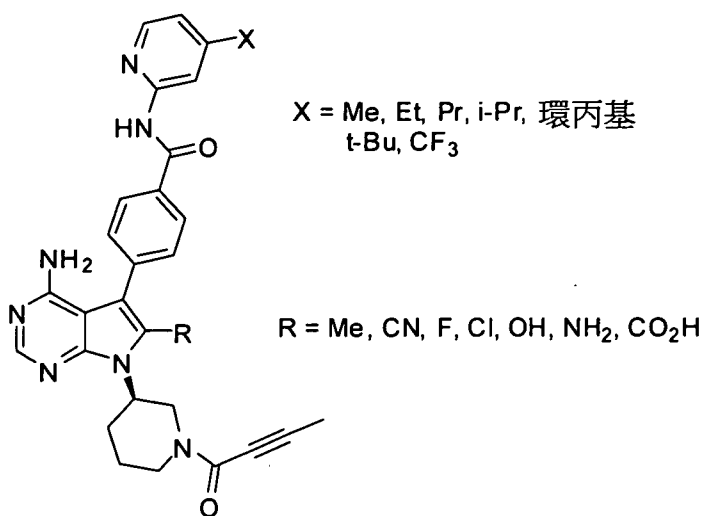
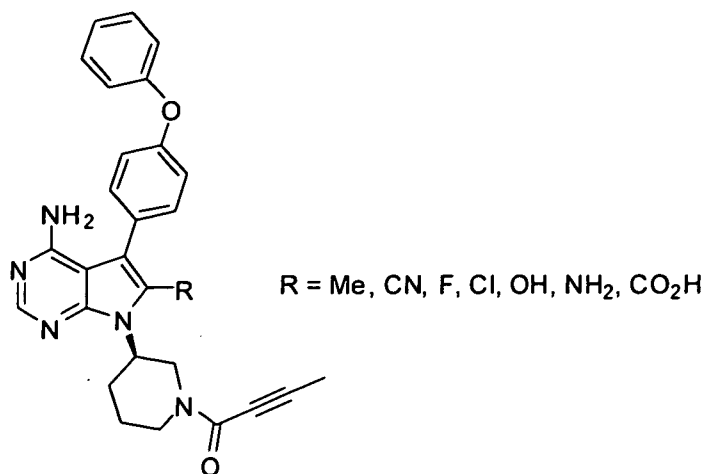


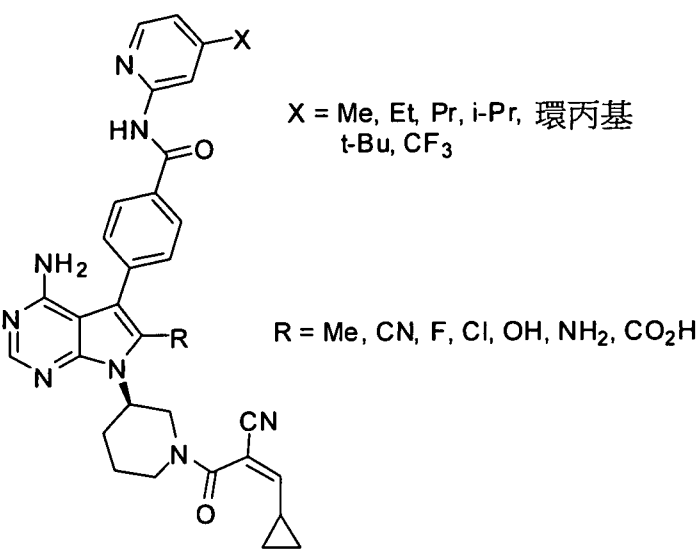




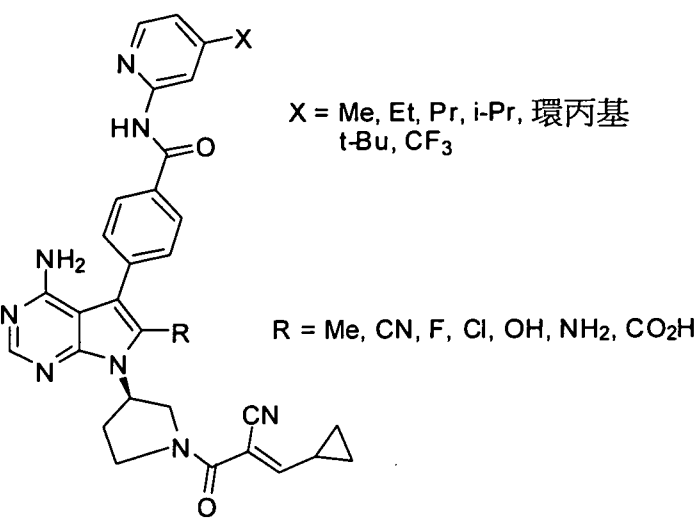








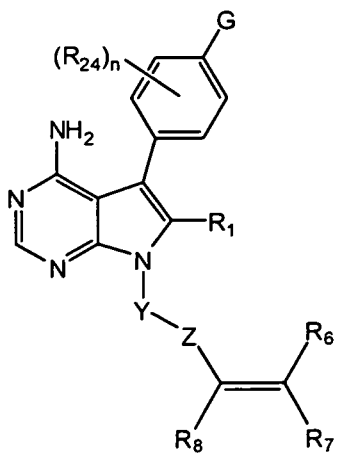
及



或其醫藥上可接受之溶劑合物、
醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在一實施例中，自體免疫疾病係選自類風濕性關節炎或狼瘡。

在另一態樣中係治療異種免疫疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物：



式(I)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

G 係經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 或 $\text{L}_a\text{-A}$ ；

L_a 係鍵、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{CR}_{21}(\text{OR}_{21})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{S}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H、 $-CN$ 、鹵素或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H、 $-CN$ 、鹵素或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

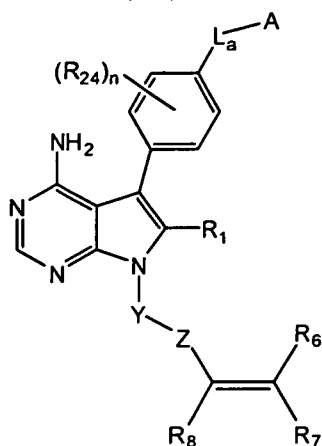
L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

W 係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療異種免疫疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(Ia)化合物：



式(Ia)；

其中：

R_1 係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

L_a 係鍵、-CH₂-、-CH(OH)-、-C(O)-、-CH₂O-、-OCH₂-、-SCH₂、-CH₂S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂-或-S(O)₂N(R₂₁)-；

A係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取

代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

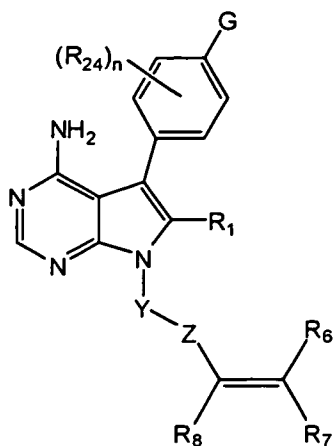
W 係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

S

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療異種免疫疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(Ib)化合物：



式(Ib)；

其中：

R_1 係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

G係經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₄雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂或N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)；

每一R₂₄各自獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-

OCH_2F 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、
 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為 0 至 4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 為 1 或 2，且 R^a 係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係 H 或 L-J-W ；

R_7 及 R_8 獨立地係 H 或 L-J-W ；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

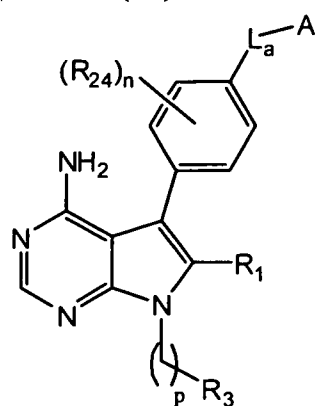
L 及 J 各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療異種免疫疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(II)化合物：



式(II)

其中：

R₁係鹵素、-CN、-OR₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

L_a係鍵、-C(R₂₁)(R₂₂)-、-C(R₂₁)(OR₂₁)-、-C(O)-、-C(R₂₁)(R₂₂)O-、-OC(R₂₁)(R₂₂)-、-SC(R₂₁)(R₂₂)、-C(R₂₁)(R₂₂)S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂-或-S(O)₂N(R₂₁)-；

A係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R_3 係經取代或未經取代之 C_6-C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3-C_{12} 雜芳基、 $-(C=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-(C=O)OR_4$ 、 $-(C=O)NR_4R_4$ 、 $-(C=O)SR_4$ 或 $-G-X$ ；

G 係經取代或未經取代之 C_6-C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3-C_{12} 雜芳基、經取代或未經取代之 C_3-C_8 伸環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_7 伸雜環烷基；

X 係經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6-C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3-C_{12} 雜芳基、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 或 $-NR_4R_4$ ；

每一 R_4 各自獨立地係 H 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基或經取代或未經取代之 C_2-C_7 雜環烷基；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_7 雜環烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係 H 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基；

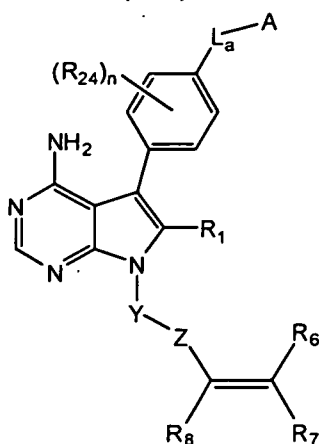
R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基；

n 為0至4；且

p為0至2；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療異種免疫疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(III)化合物：



式(III)；

其中：

R_1 係鹵素、-CN、-N(R_{21})(R_{21})、-CO₂(R_{21})、-O(R_{21})、-S(R_{21})、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、C₁-C₆鹵代烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基或-C(=O)N(R_{27})(R_{28})；

L_a 係-OC(R_{21})(R_{21})-、-SC(R_{21})(R_{21})、-C(O)N(R_{21})-、-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-；

A係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R_{21})S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R_{21})(R_{22})、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R_{21})(R_{22})、-C(=O)N(R_{21})(R_{22})、-N(R_{21})C(=O)R₂₃、N(R_{21})C(=O)OR₂₂、N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})、經取代或未經取代之烷

基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自 C_6 - C_{12} 伸芳基及 C_2 - C_7 伸雜環烷基之視情況經取代基團；

Z 係 $-C(=O)$ 或 $-N(R^a)C(=O)$ ，其中 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H、 $-CN$ 、鹵素或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H、 $-CN$ 、鹵素或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

W 係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

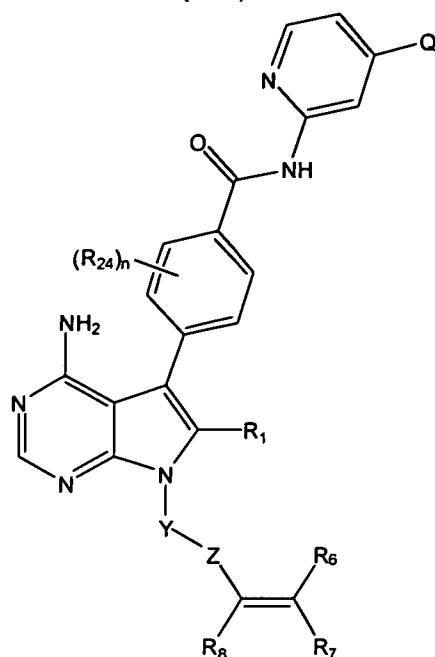
R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；

每一 R_{27} 及 R_{28} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

或其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療異種免疫疾病或病狀之方法，其包括向有

需要之患者投與治療有效量之式(IV)化合物：



式(IV)

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})(\text{R}_{28})$ ；

Q 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基或 $-\text{CN}$ ；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取

代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

每一R₂₃獨立地係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

n為0至4；

Y係選自以下之視情況經取代基團：C₁-C₆伸烷基、C₁-C₆伸雜烷基、C₆-C₁₂伸芳基、C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₆-C₁₂伸芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₈伸環烷基、C₁-C₆伸烷基C₂-C₇伸雜環烷基、C₃-C₈伸環烷基、C₂-C₇伸雜環烷基、稠合C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基及螺C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基；

Z係-C(=O)、-N(R^a)C(=O)、-S(=O)_x或-N(R^a)S(=O)_x，其中x為1或2，且R^a係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₆係H或L-J-W；

R₇及R₈獨立地係H或L-J-W；或R₇及R₈一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

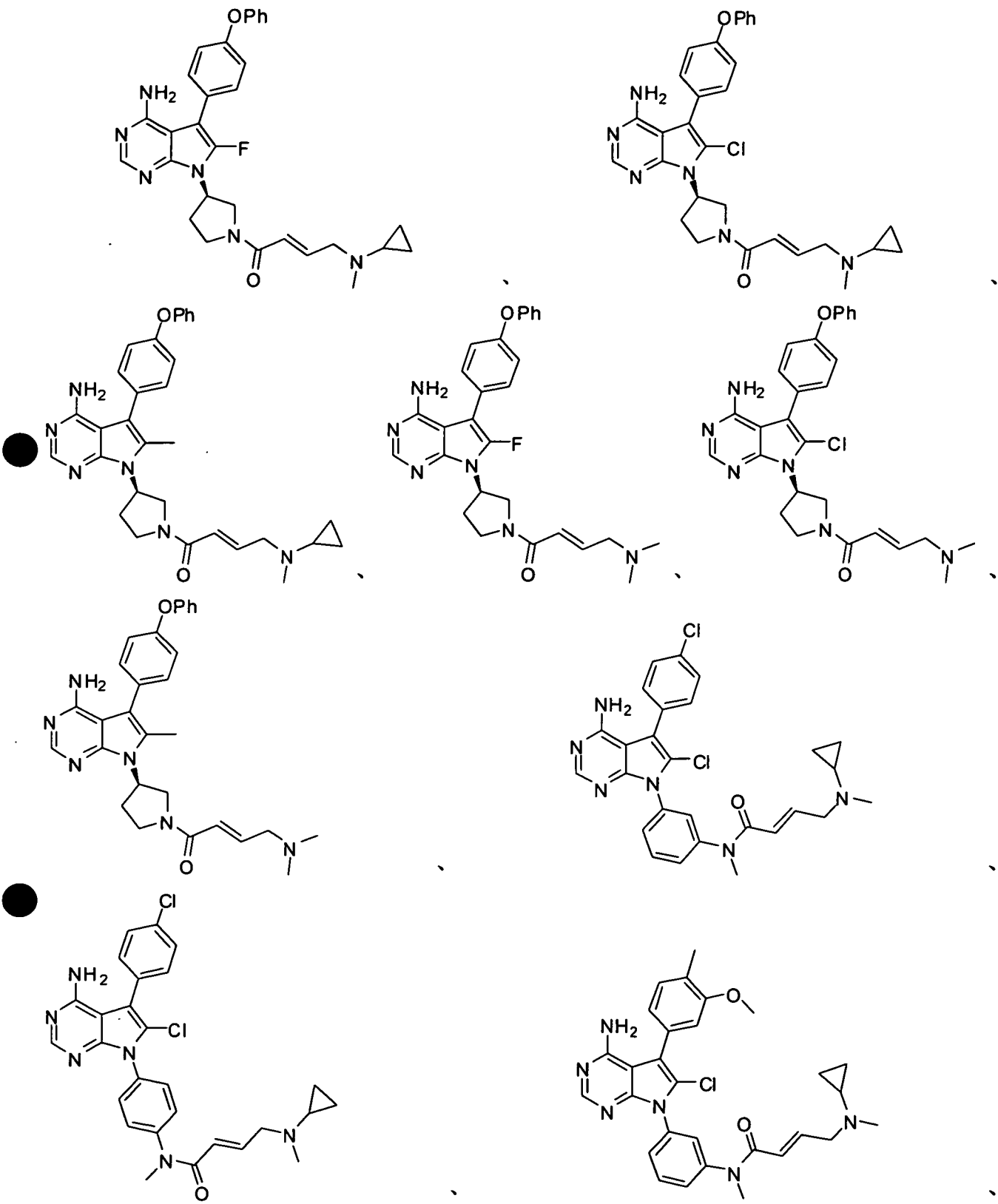
W係H或NR₂₅R₂₆；且

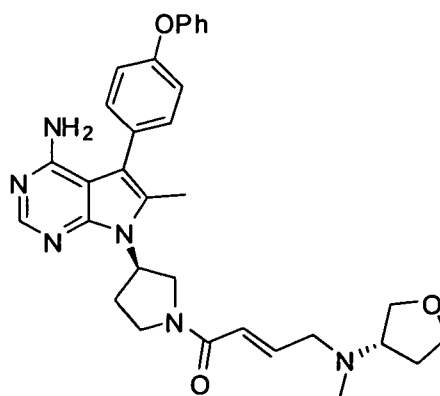
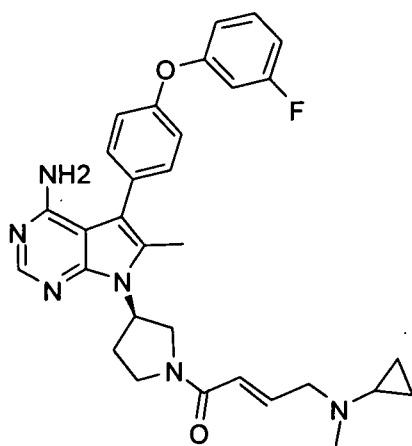
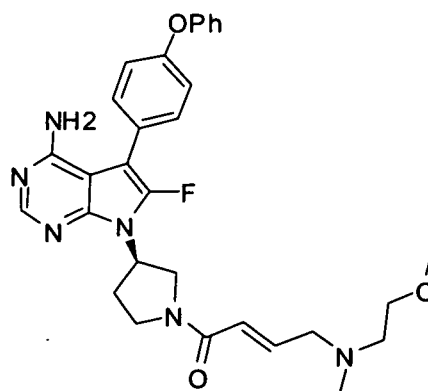
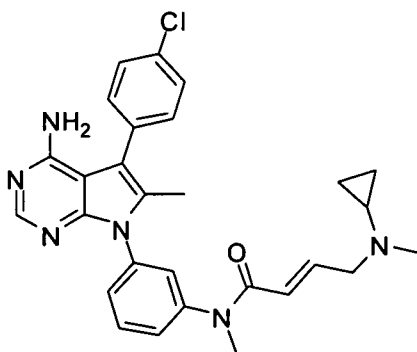
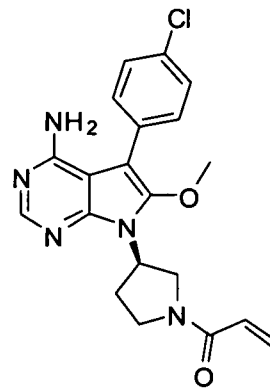
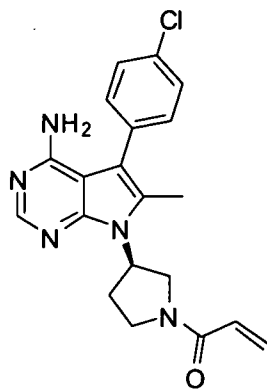
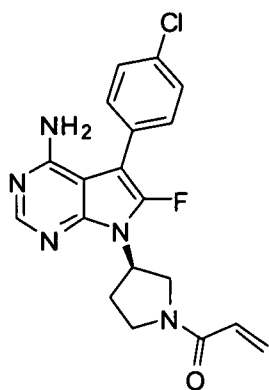
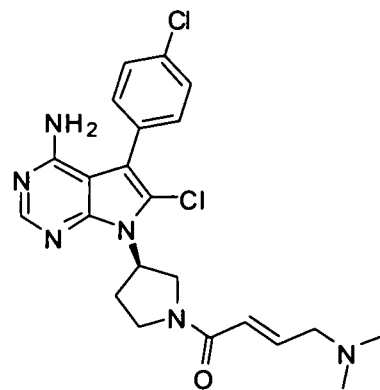
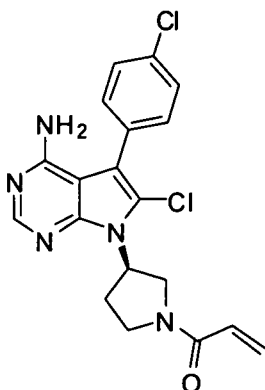
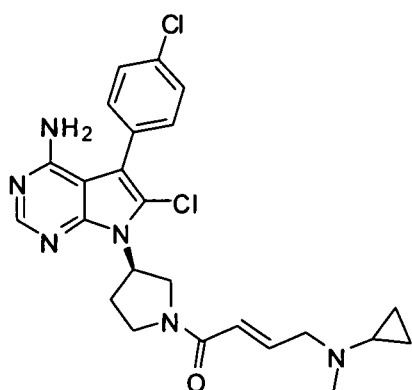
R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；或

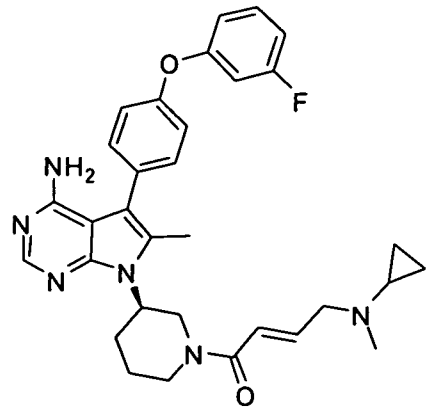
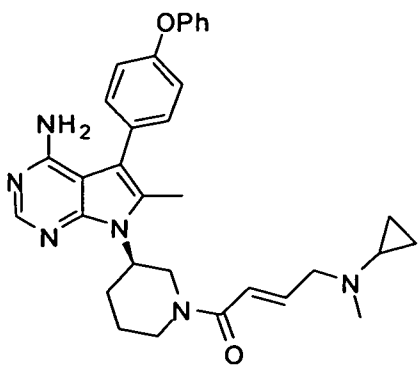
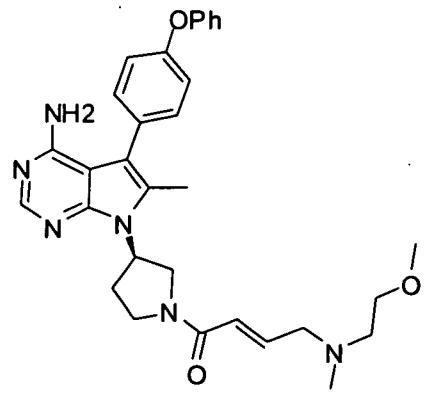
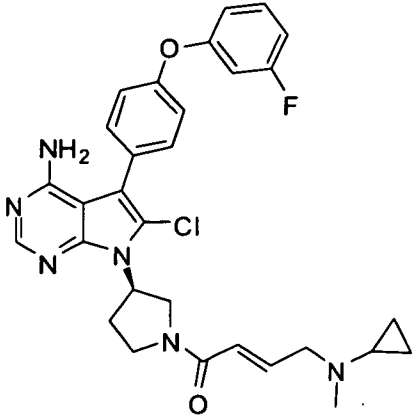
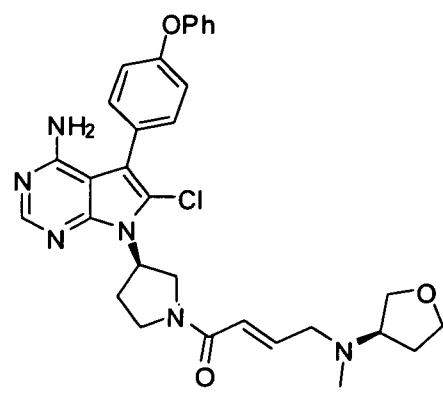
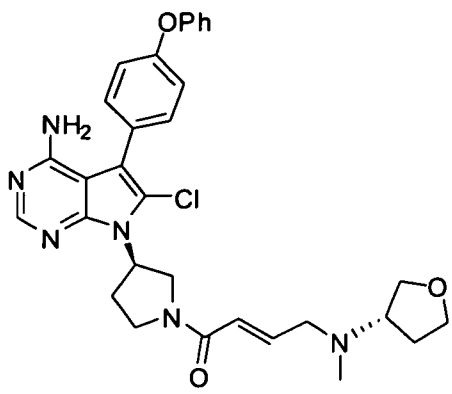
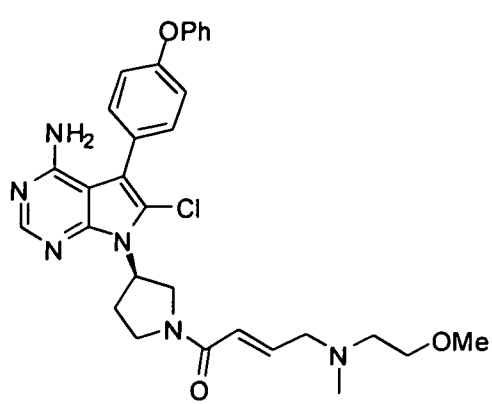
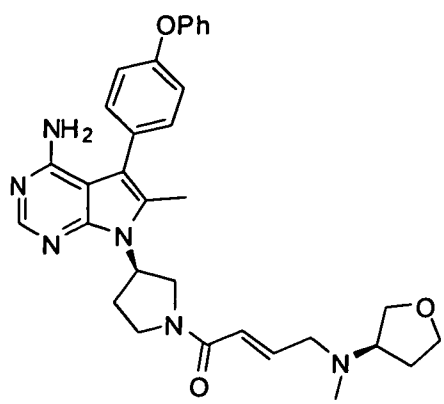
其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

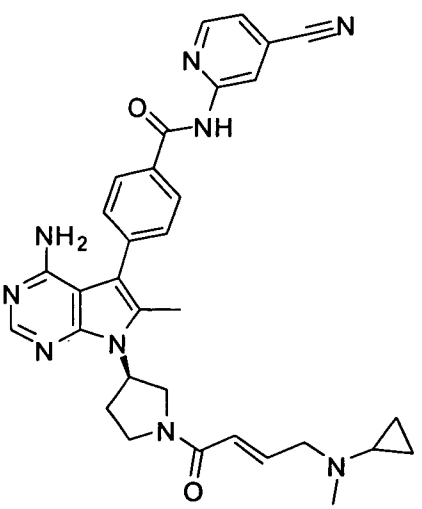
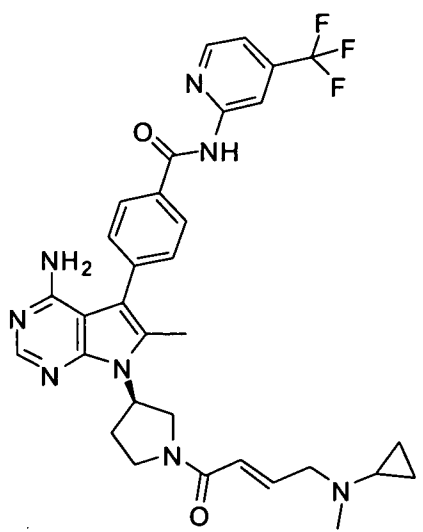
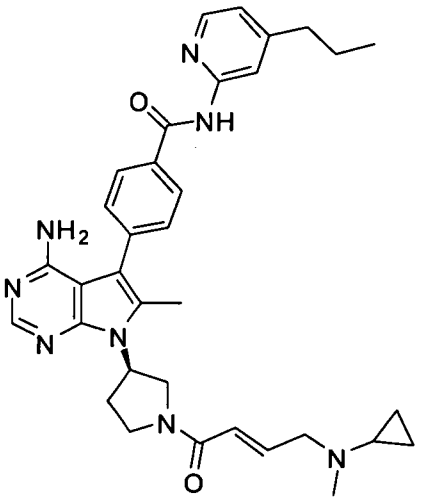
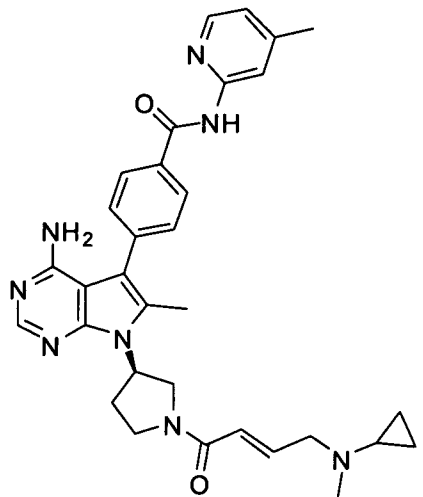
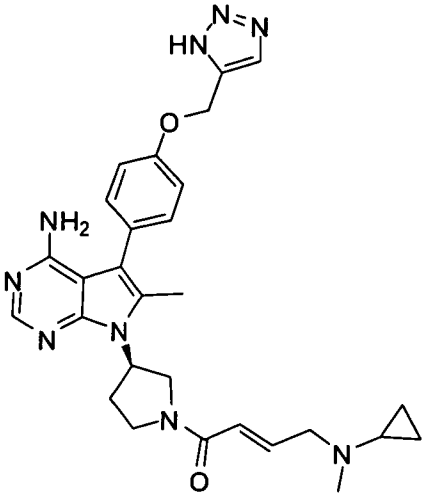
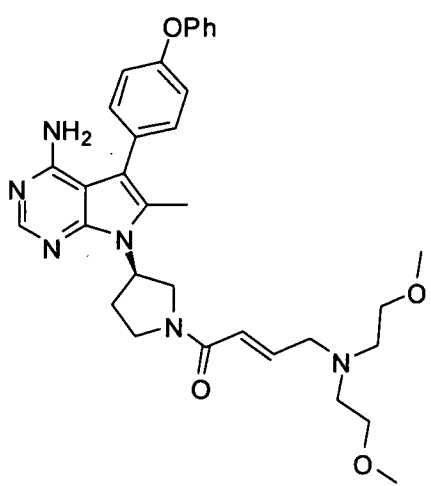
在另一態樣中係治療異種免疫疾病或病狀之方法，其包括向有

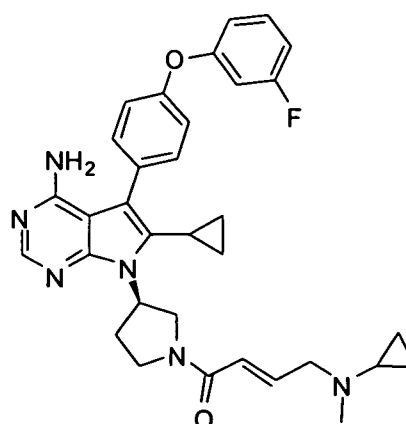
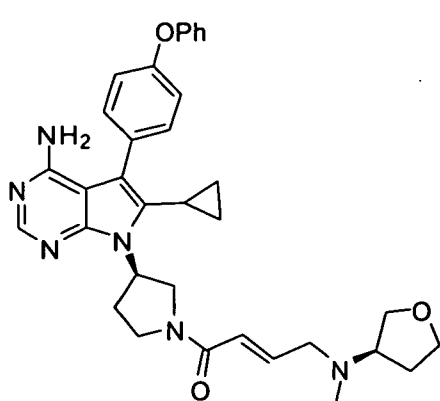
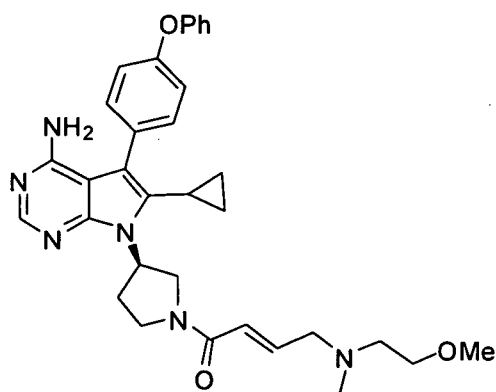
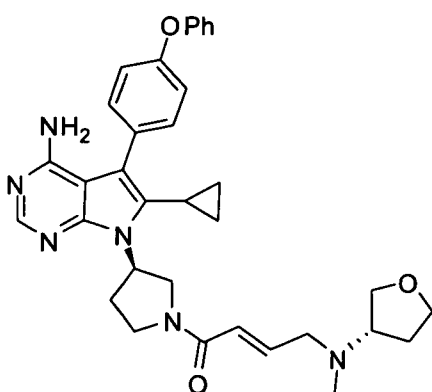
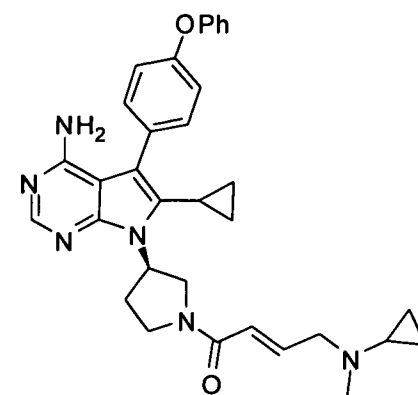
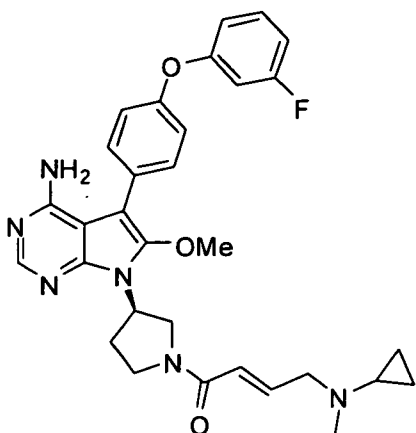
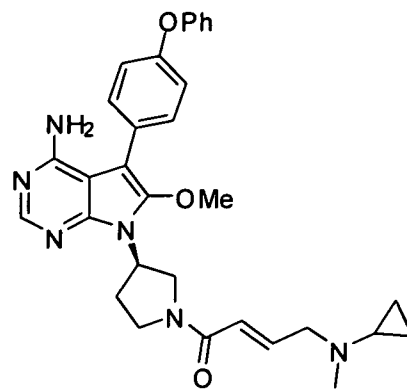
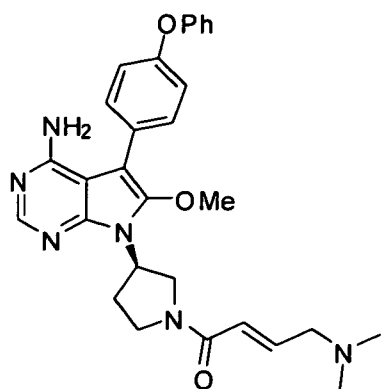
需要之患者投與治療有效量之選自以下之化合物：

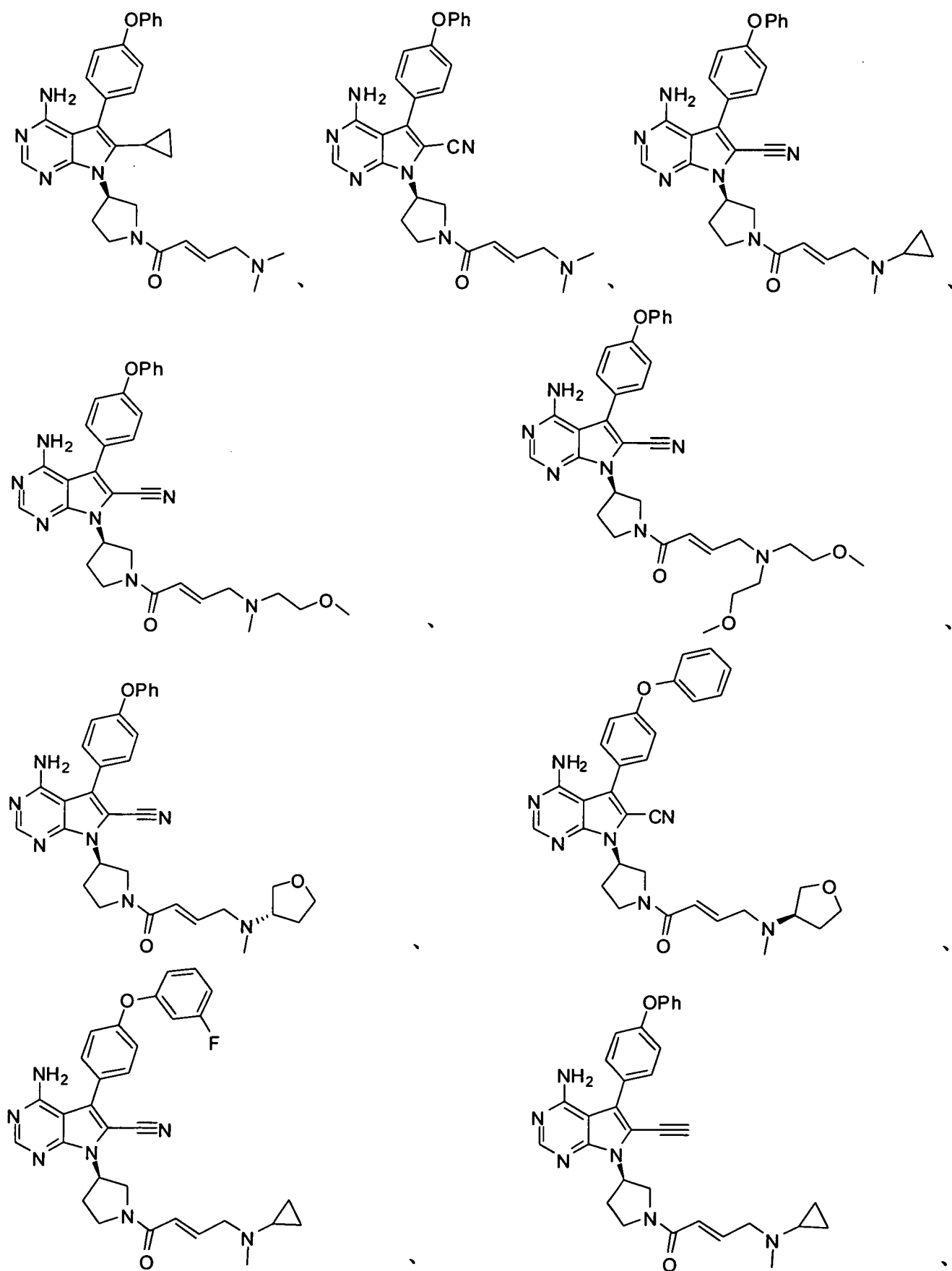


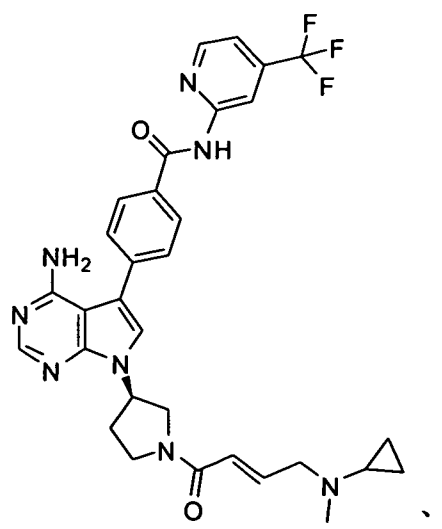
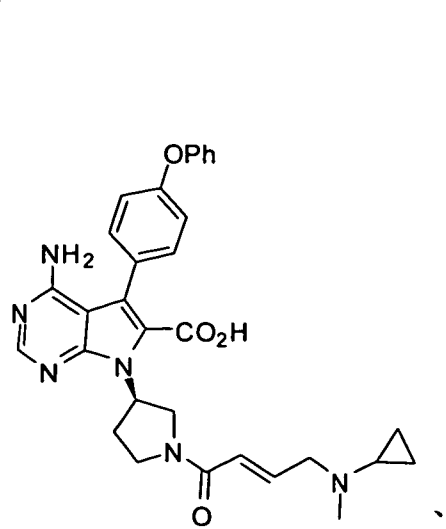
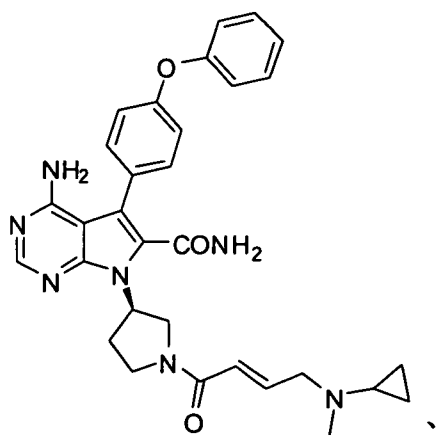
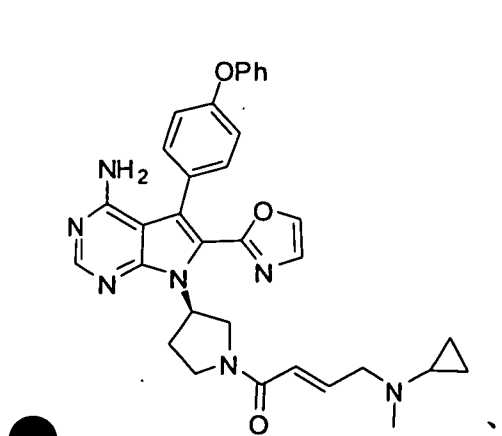
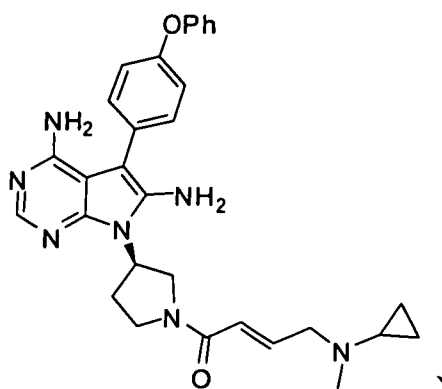
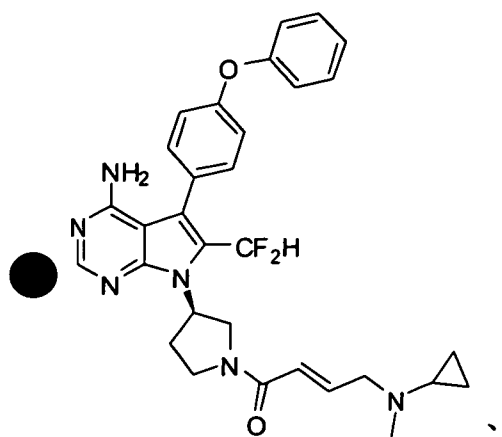
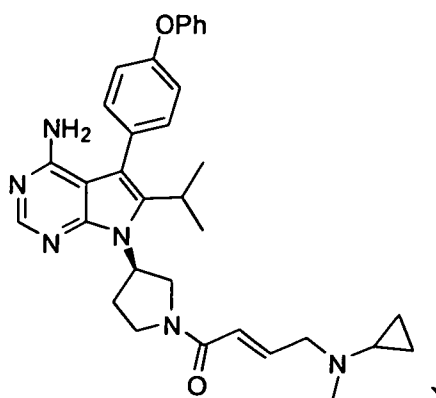
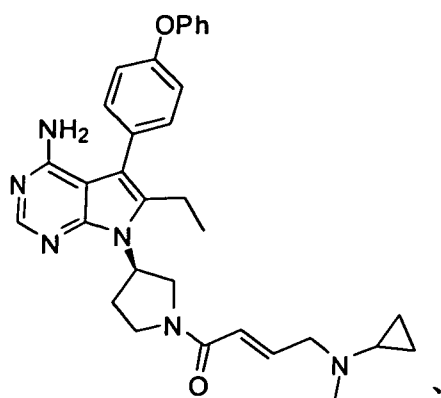


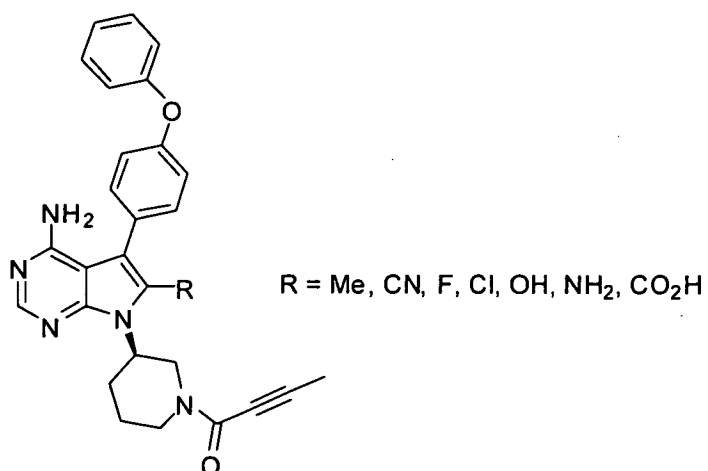
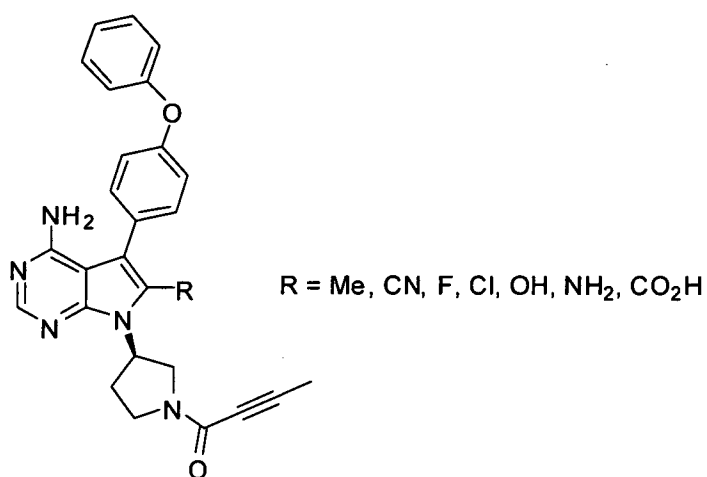
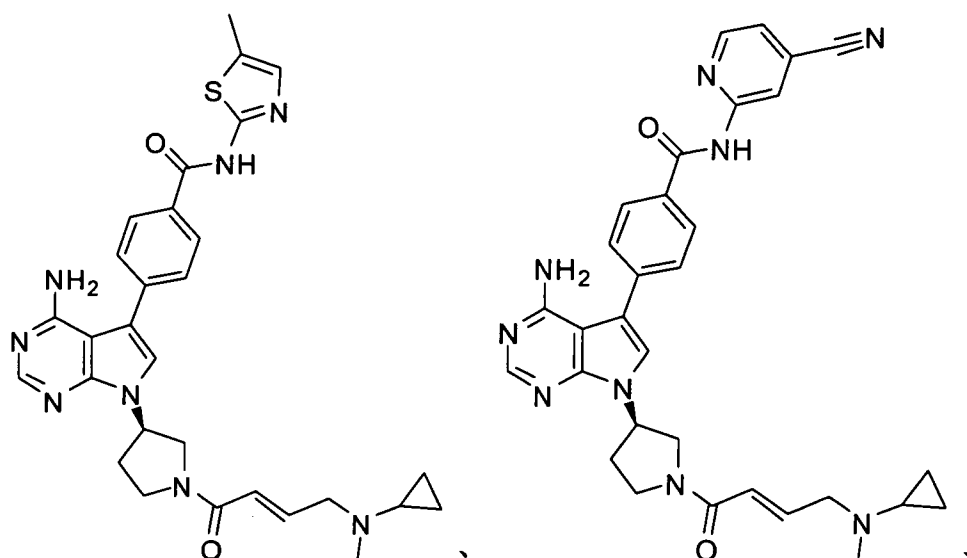


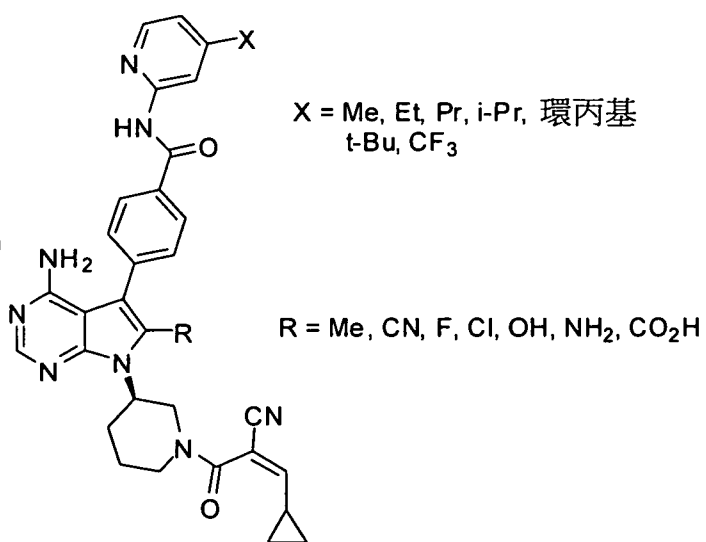
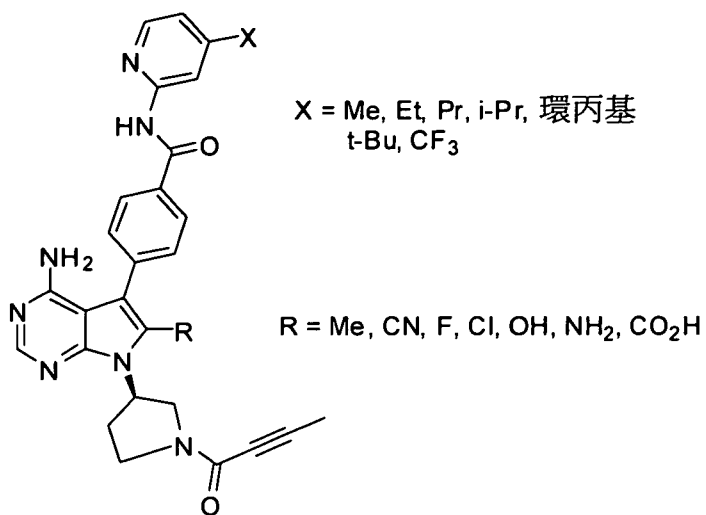
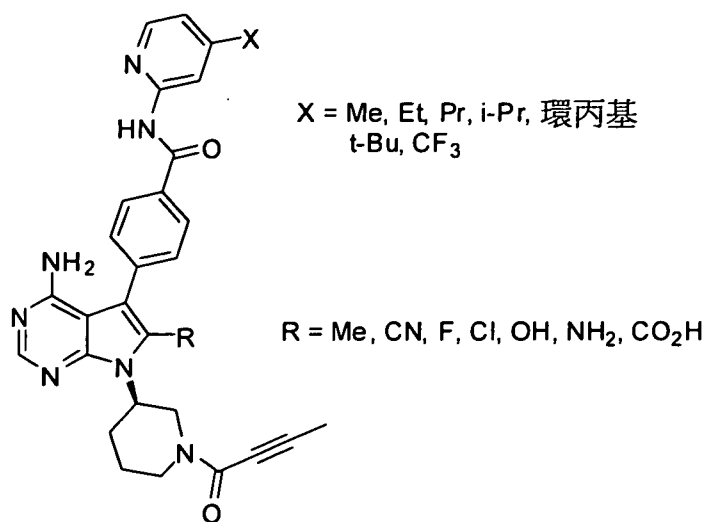




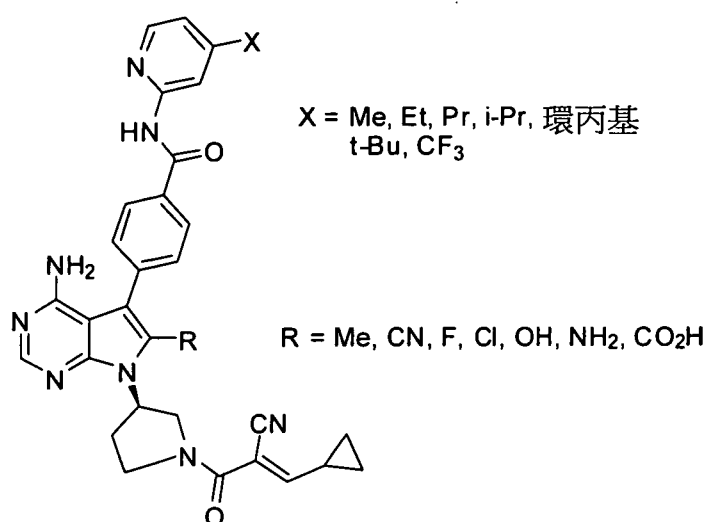








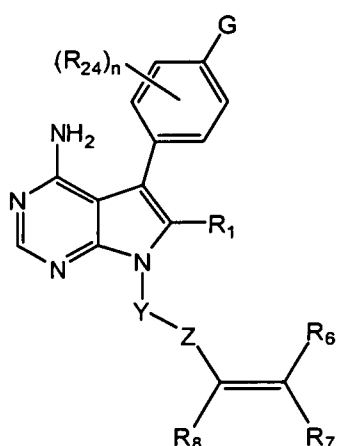
及



或其醫藥上可接受之溶劑合物、

醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在又一實施例中係治療癌症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物：



式(I)；

其中：

R₁係鹵素、-CN、-OR₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-SR₂₁、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

G係經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₄雜烷基、經取代或未經取代之C₂-

C₇ 雜環烷基、鹵素、-CN、-NO₂、-OR₂₁、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)或L_a-A；

L_a 係鍵、-C(R₂₁)(R₂₂)-、-CR₂₁(OR₂₁)-、-C(O)-、-CO-、-O(R₂₁)(R₂₂)-、-S(R₂₁)(R₂₂)-、-C(R₂₁)(R₂₂)S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂-或-S(O)₂N(R₂₁)-；

A係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一R₂₄獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一R₂₁及R₂₂獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

每一R₂₃各自獨立地係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

n為0至4；

Y係選自以下之視情況經取代基團：C₁-C₆伸烷基、C₁-C₆伸雜烷基、C₆-C₁₂伸芳基、C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₆-C₁₂伸芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₈伸環烷基、C₁-C₆伸烷基

C₂-C₇伸雜環烷基、C₃-C₈伸環烷基、C₂-C₇伸雜環烷基、稠合C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基及螺C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基；

Z係-C(=O)、-N(R^a)C(=O)、-S(=O)_x或-N(R^a)S(=O)_x，其中x為1或2，且R^a係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₆係H、-CN、鹵素或L-J-W；

R₇及R₈獨立地係H、-CN、鹵素或L-J-W；或R₇及R₈一起形成鍵；

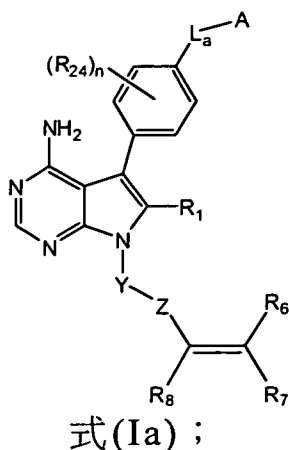
L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在又一實施例中係治療癌症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(Ia)化合物：



S

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

L_a 係鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{=O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{=O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{=O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係 H、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

n 為 0 至 4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸雜烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 伸芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 伸雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 伸芳基、 $\text{C}_1\text{-}$

C₆伸烷基C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₈伸環烷基、C₁-C₆伸烷基C₂-C₇伸雜環烷基、C₃-C₈伸環烷基、C₂-C₇伸雜環烷基、稠合C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基及螺C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基；

Z係-C(=O)、-N(R^a)C(=O)、-S(=O)_x或-N(R^a)S(=O)_x，其中x為1或2，且R^a係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₆係H或L-J-W；

R₇及R₈獨立地係H或L-J-W；或R₇及R₈一起形成鍵；

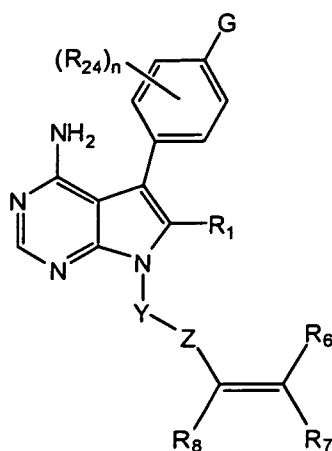
L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在又一實施例中係治療癌症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(Ib)化合物：



式(Ib)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

G 係經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 或 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ ；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取

代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L 及 J 各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

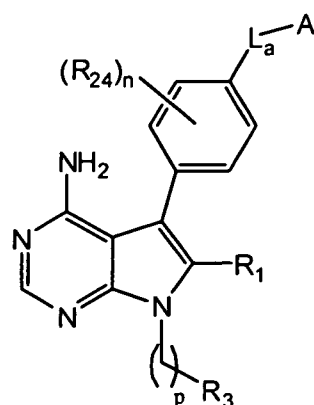
W 係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或

經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在又一實施例中係治療癌症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(II)化合物：



式(II)

其中：

R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

L_a 係鍵、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})O-$ 、 $-OC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R_3 係經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基、 $-(C=O)C_1$ - C_6 烷基、 $-(C=O)OR_4$ 、 $-(C=O)NR_4R_4$ 、 $-(C=O)SR_4$ 或 $-G-X$ ；

G 係經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3 -

C₁₂雜芳基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基；

X係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基、-OR₄、-SR₄或-NR₄R₄；

每一R₄各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基；

每一R₂₄各自獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

每一R₂₁及R₂₂各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₂₃各自獨立地係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

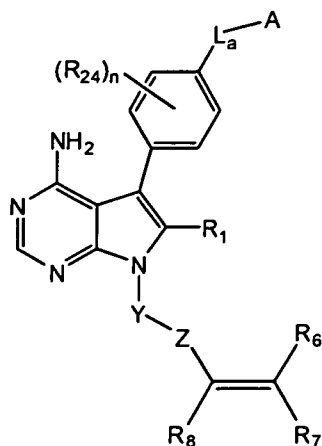
n為0至4；且

p為0至2；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在又一實施例中係治療癌症之方法，其包括向有需要之患者投

與治療有效量之式(III)化合物：



式(III)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-N(R_{21})(R_{21})$ 、 $-CO_2(R_{21})$ 、 $-O(R_{21})$ 、 $-S(R_{21})$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基或 $-C(=O)N(R_{27})(R_{28})$ ；

L_a 係 $-OC(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{21})$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

A 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自 C_6 - C_{12} 伸芳基及 C_2 - C_7 伸雜環烷基之視情況經取代基團；

Z 係 $-C(=O)$ 或 $-N(R^a)C(=O)$ ，其中 R^a 係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係 H 、 $-CN$ 、鹵素或 L - J - W ；

R_7 及 R_8 獨立地係 H 、 $-CN$ 、鹵素或 L - J - W ；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L 及 J 各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

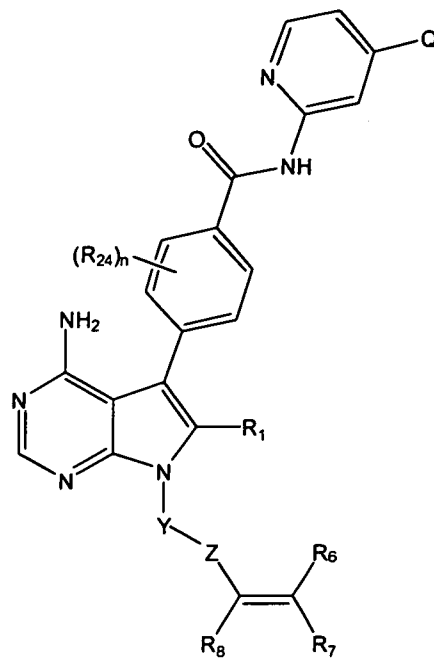
W 係 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；

每一 R_{27} 及 R_{28} 各自獨立地係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

或其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在又一實施例中係治療癌症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(IV)化合物：



式(IV)

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})(\text{R}_{28})$ ；

Q 係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基或 $-\text{CN}$ ；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1-C_6 伸烷基、 C_1-C_6 伸雜烷基、 C_6-C_{12} 伸芳基、 C_3-C_{12} 伸雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基 C_6-C_{12} 伸芳基、 C_1-C_6 伸烷基 C_3-C_{12} 伸雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基 C_3-C_8 伸環烷基、 C_1-C_6 伸烷基 C_2-C_7 伸雜環烷基、 C_3-C_8 伸環烷基、 C_2-C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3-C_8 伸環烷基 C_2-C_7 伸雜環烷基及螺 C_3-C_8 伸環烷基 C_2-C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基；

R_6 係H或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

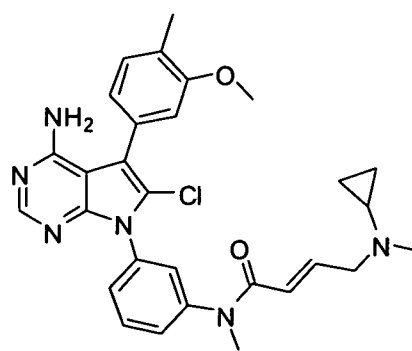
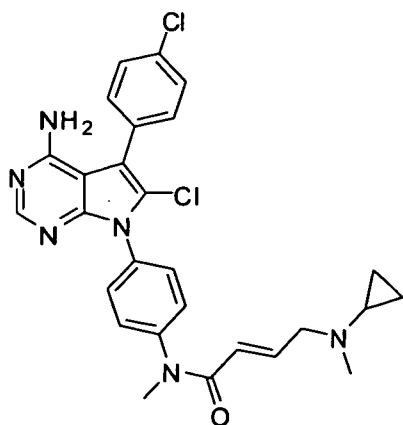
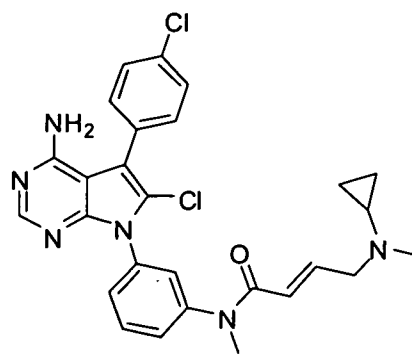
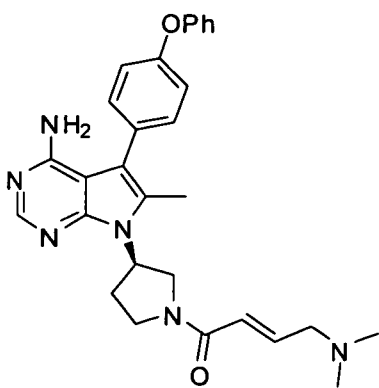
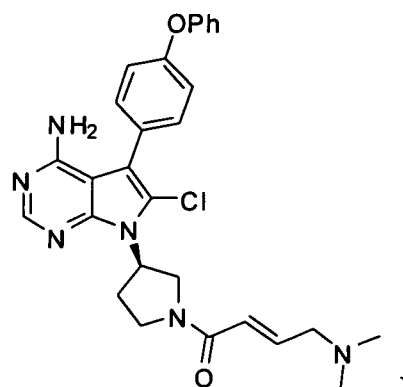
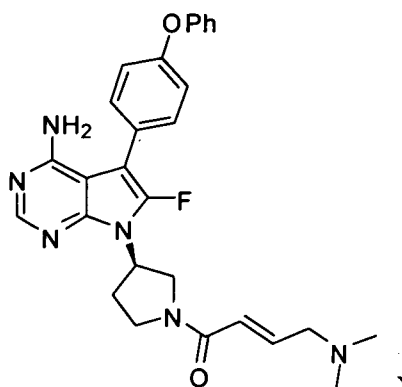
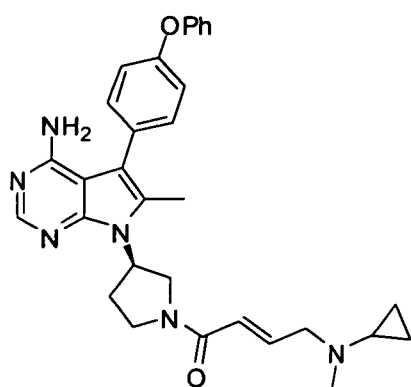
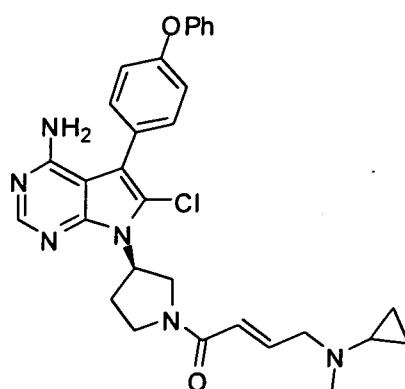
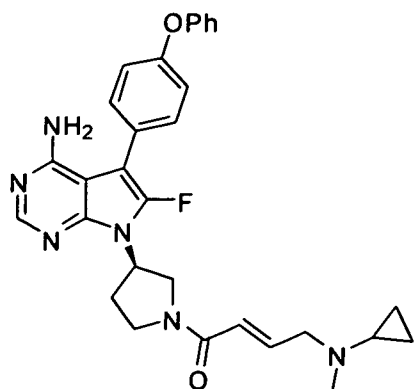
L 及 J 各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1-C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6-C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3-C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

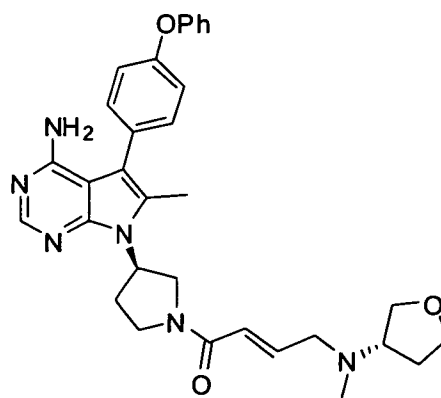
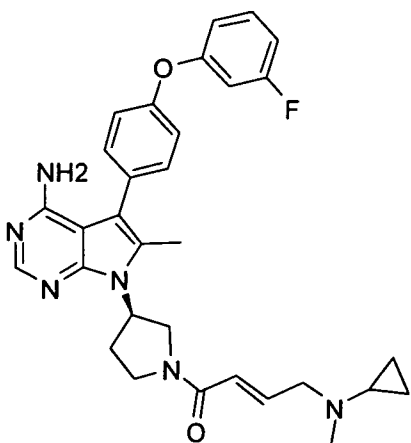
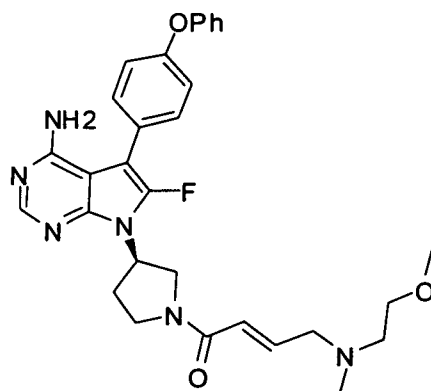
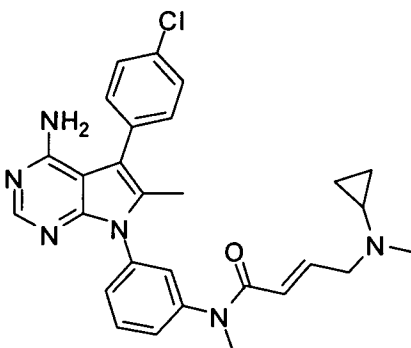
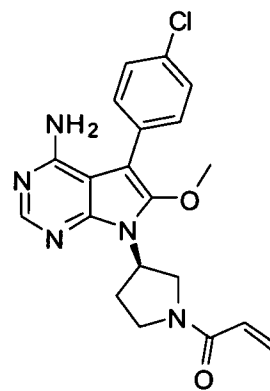
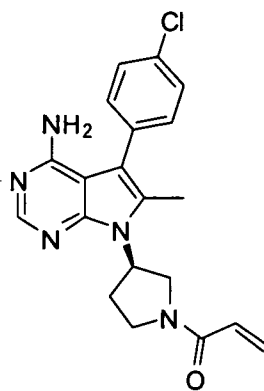
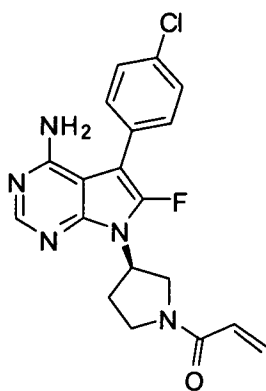
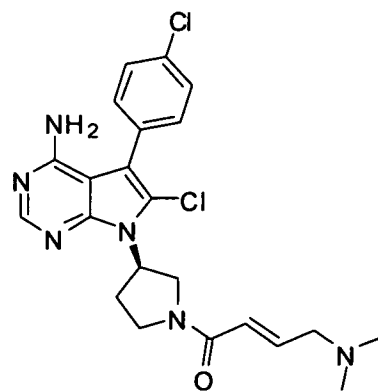
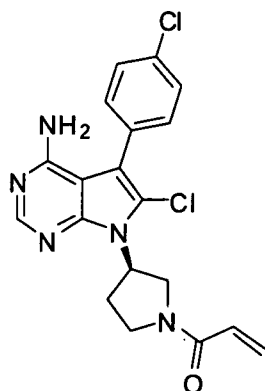
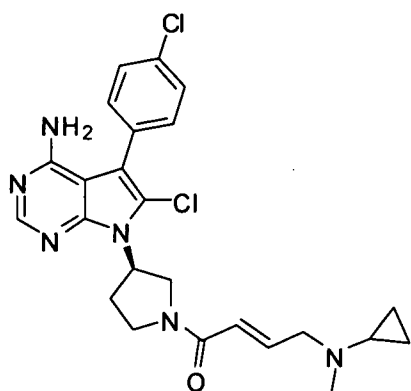
W 係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

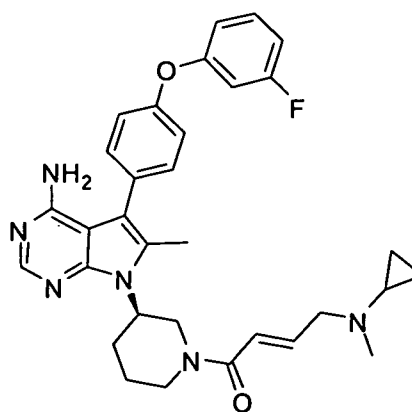
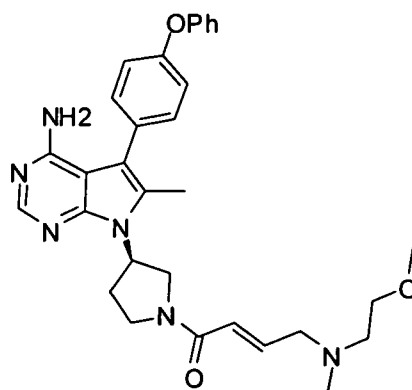
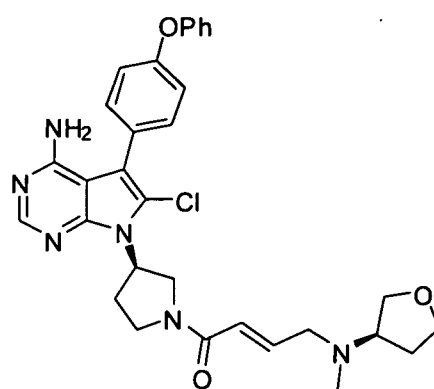
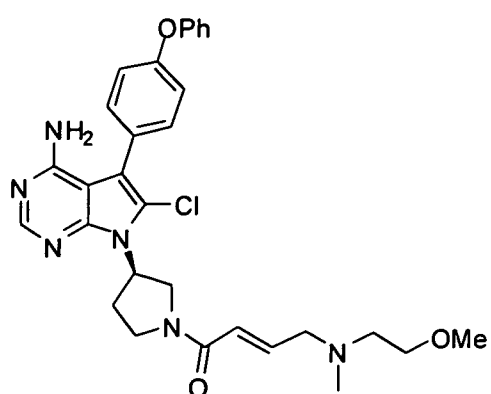
R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6-C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3-C_{12} 雜芳基；或

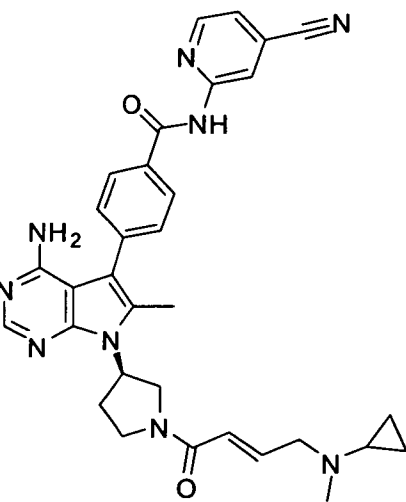
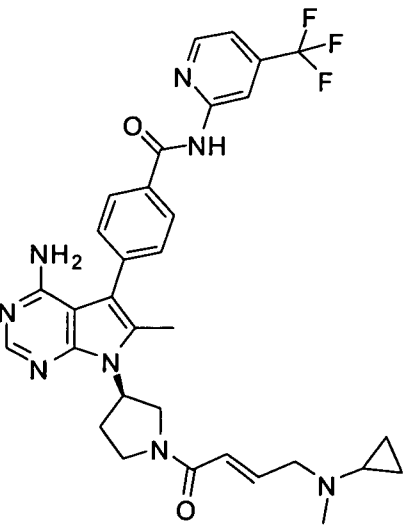
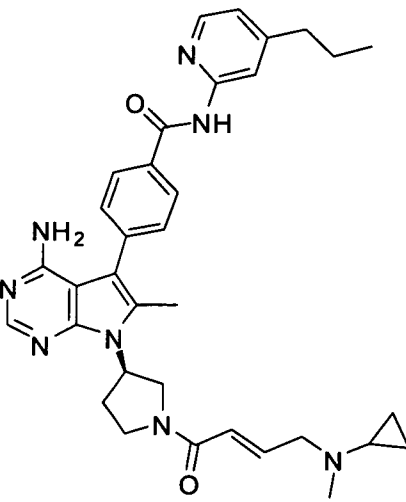
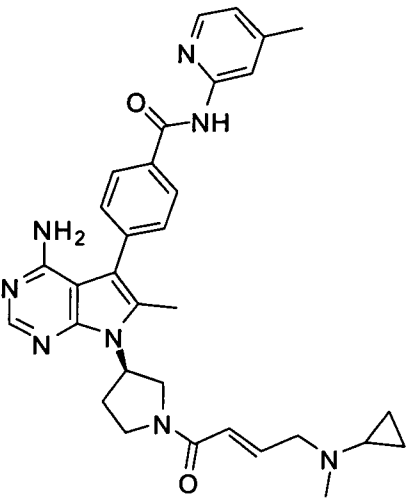
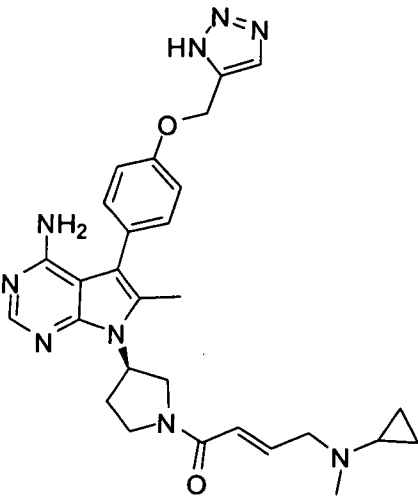
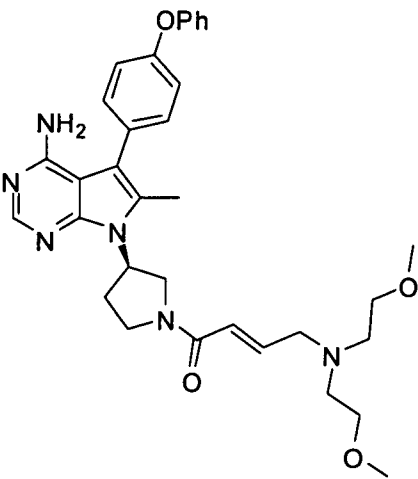
其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

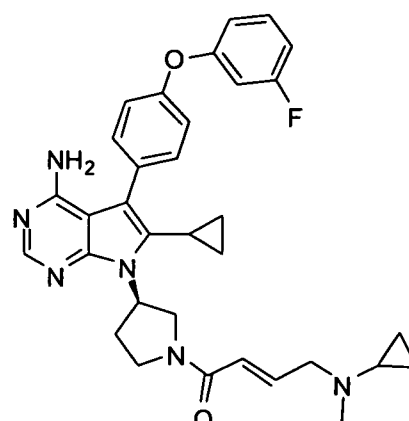
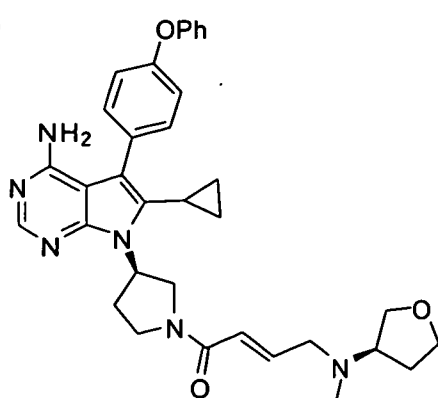
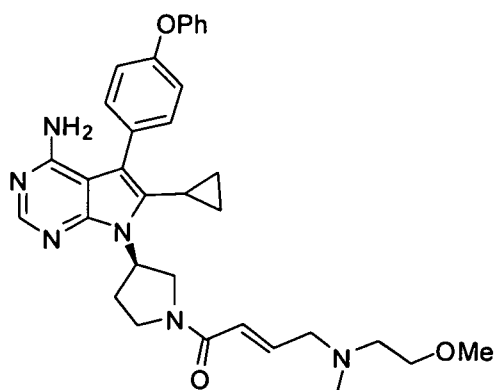
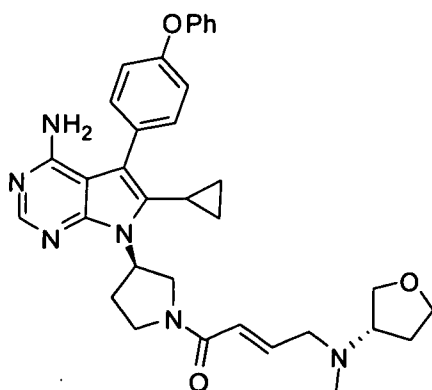
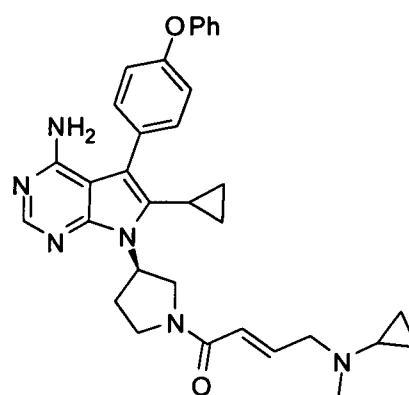
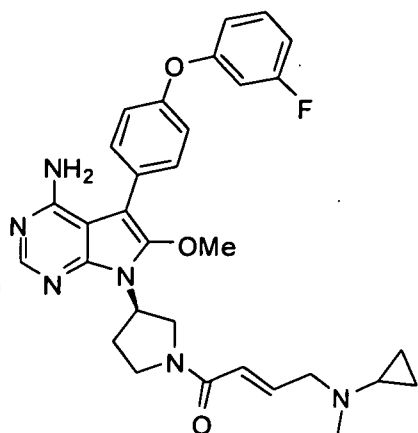
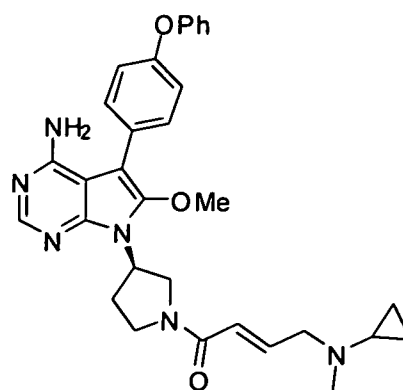
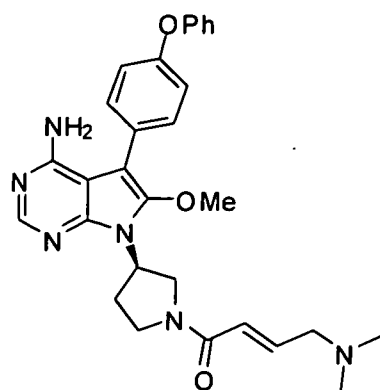
在又一實施例中係治療癌症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之選自以下之化合物：

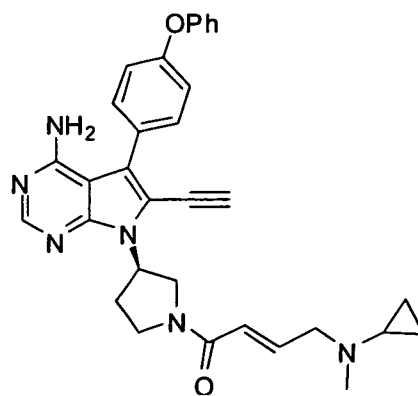
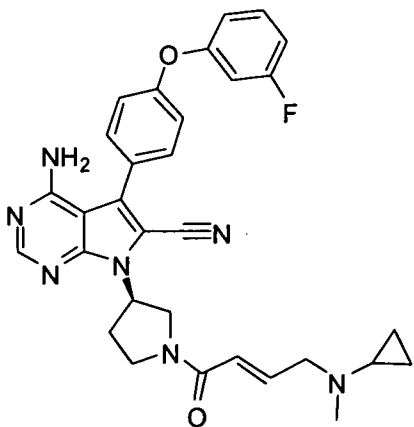
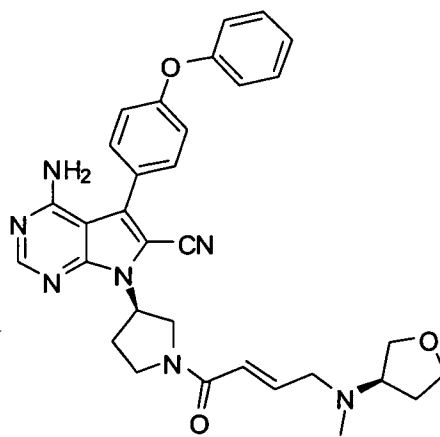
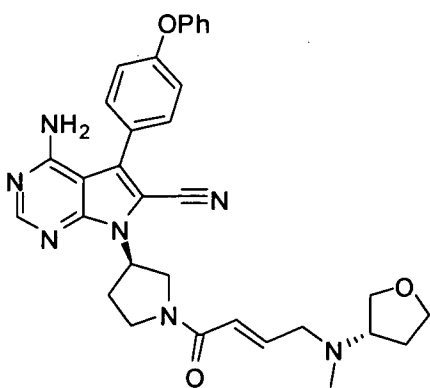
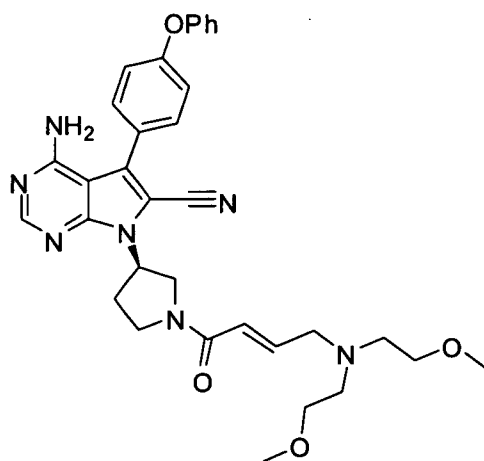
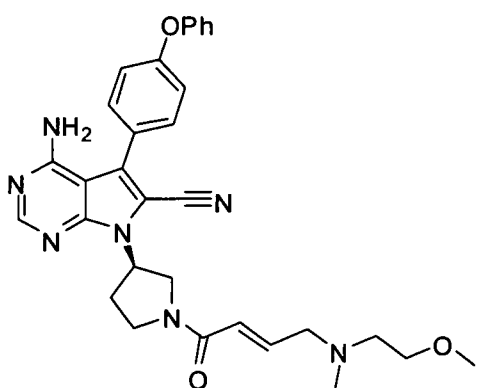
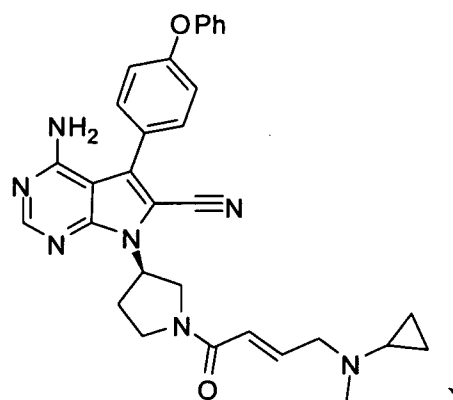
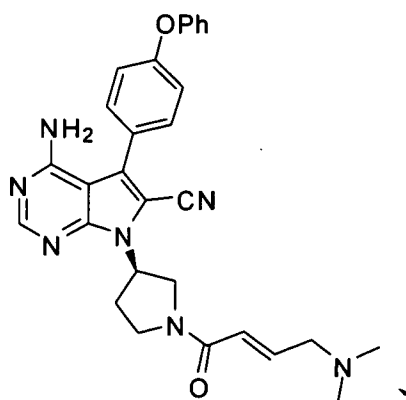
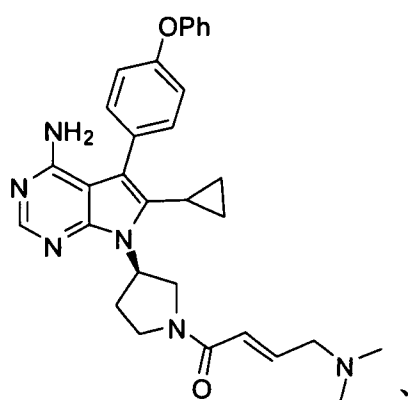


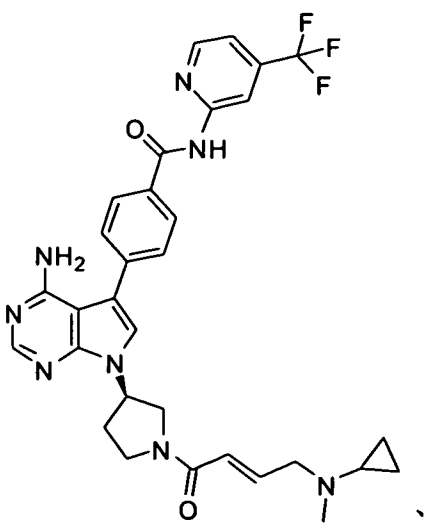
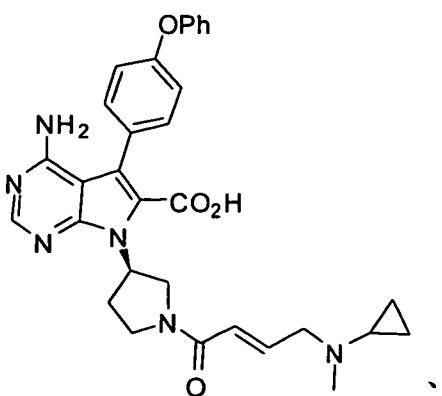
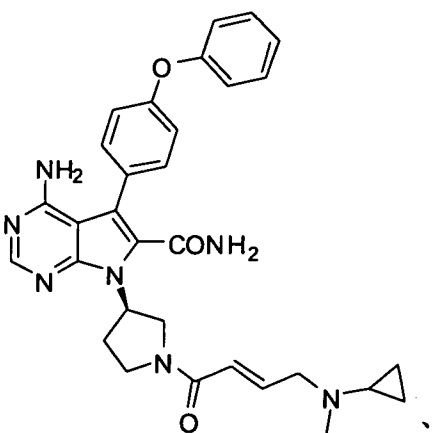
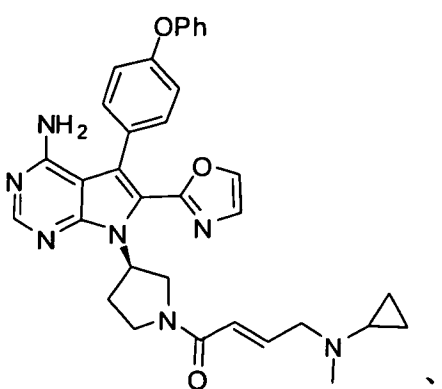
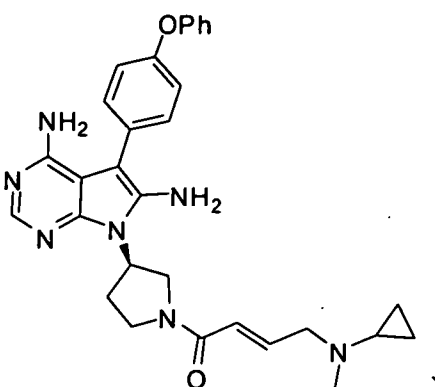
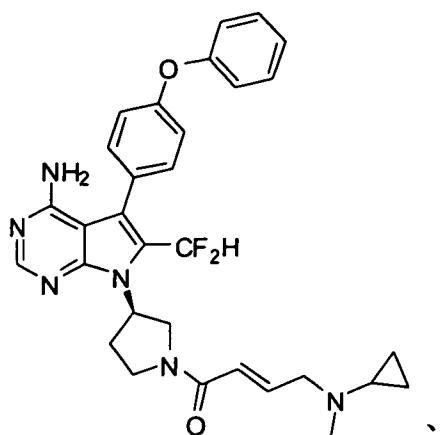
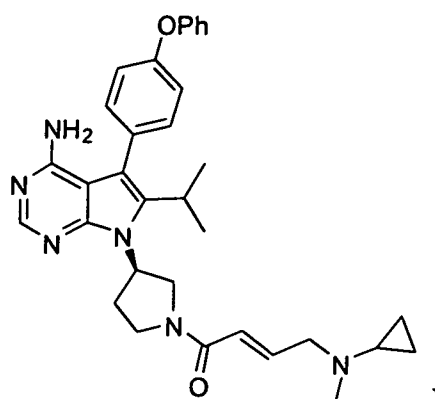
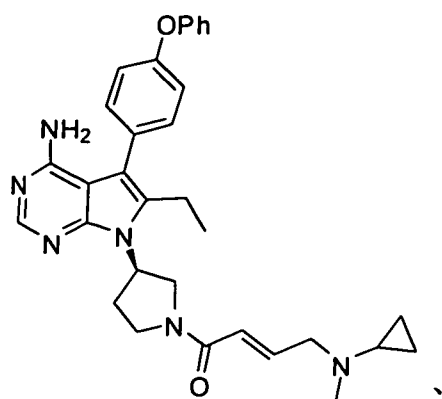


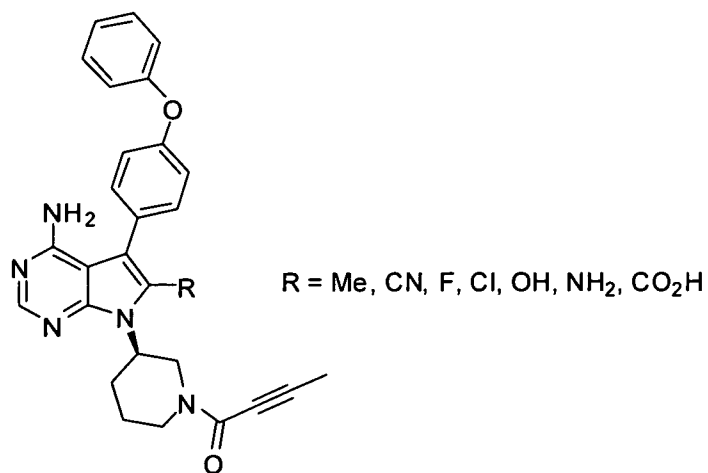
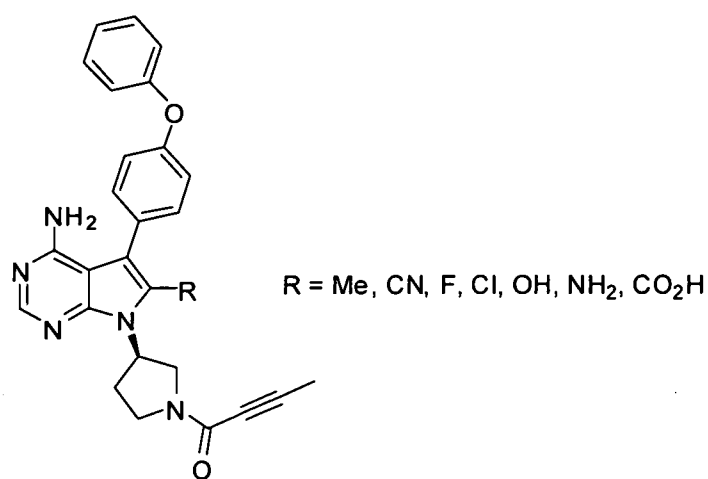
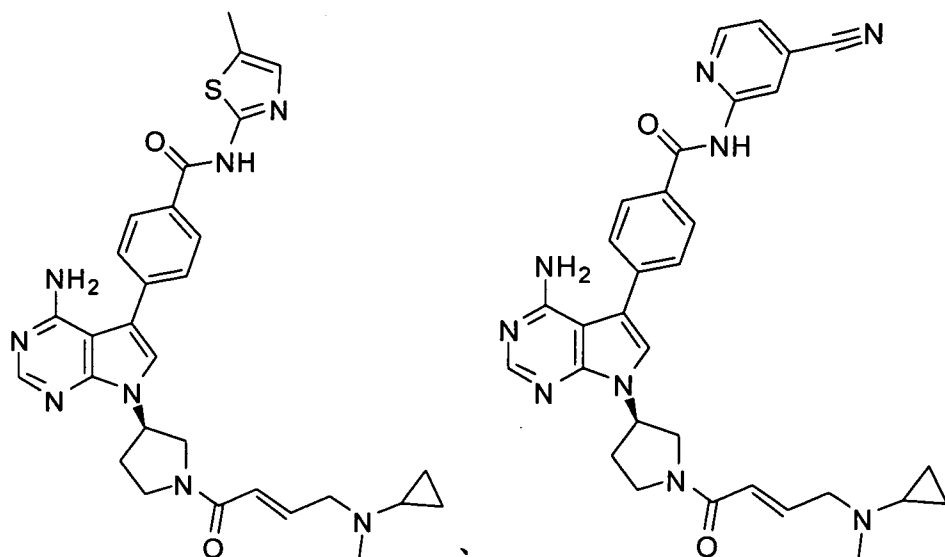


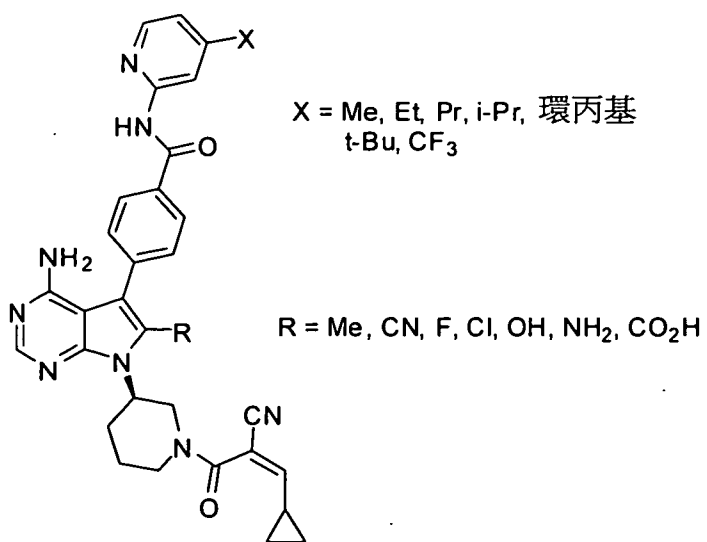
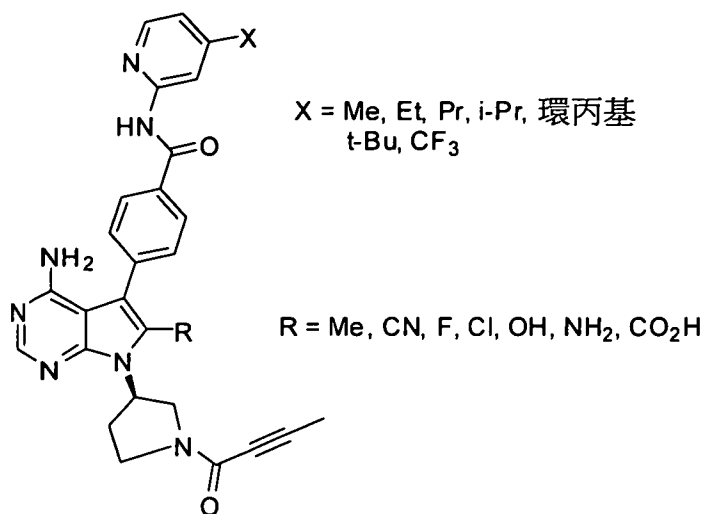
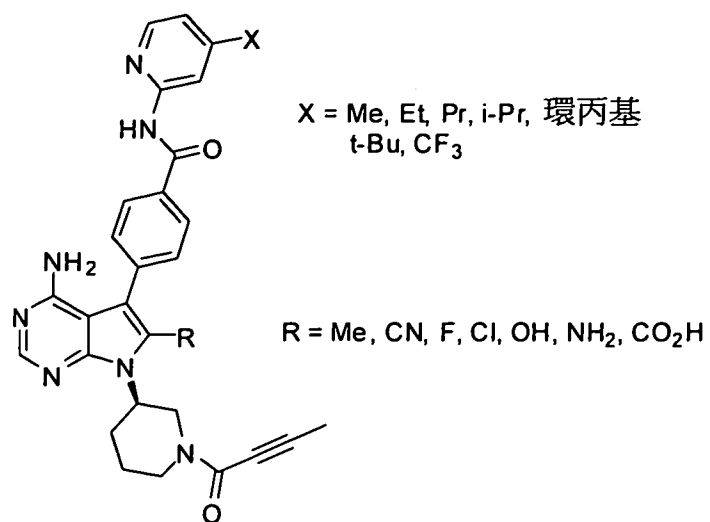




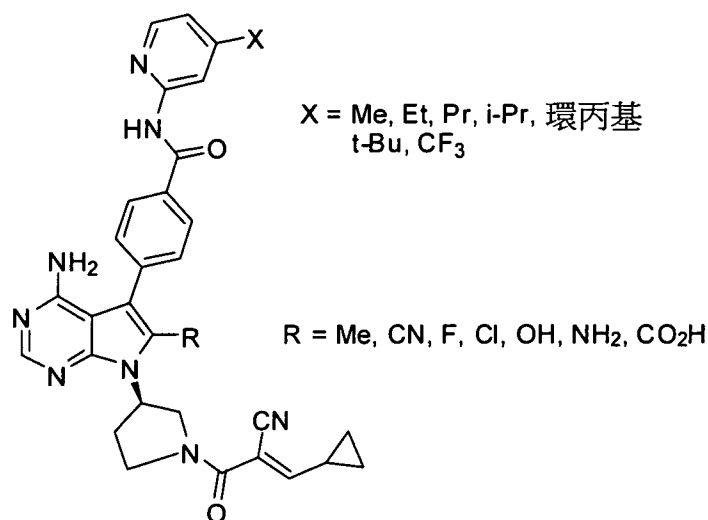








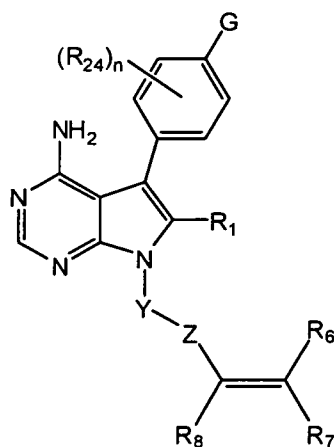
及



或其醫藥上可接受之溶劑合物、
醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在一實施例中，癌症係B細胞增殖性病症。在另一實施例中，B細胞增殖性病症係彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤或慢性淋巴細胞性白血病。

在另一態樣中係治療肥大細胞增多症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物：



式(I)；

其中：

R₁係鹵素、-CN、-OR₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-SR₂₁、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

G係經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₄雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、鹵素、-CN、-NO₂、-OR₂₁、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)或L_a-A；

L_a係鍵、-C(R₂₁)(R₂₂)-、-CR₂₁(OR₂₁)-、-C(O)-、-CO-、-O(R₂₁)(R₂₂)-、-S(R₂₁)(R₂₂)-、-C(R₂₁)(R₂₂)S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂-或-S(O)₂N(R₂₁)-；

A係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一R₂₄獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一R₂₁及R₂₂獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

每一R₂₃各自獨立地係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

n為0至4；

Y係選自以下之視情況經取代基團：C₁-C₆伸烷基、C₁-C₆伸雜烷基、C₆-C₁₂伸芳基、C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₆-C₁₂伸芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₈伸環烷基、C₁-C₆伸烷基C₂-C₇伸雜環烷基、C₃-C₈伸環烷基、C₂-C₇伸雜環烷基、稠合C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基及螺C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基；

Z係-C(=O)、-N(R^a)C(=O)、-S(=O)_x或-N(R^a)S(=O)_x，其中x為1或2，且R^a係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₆係H、-CN、鹵素或L-J-W；

R₇及R₈獨立地係H、-CN、鹵素或L-J-W；或R₇及R₈一起形成鍵；

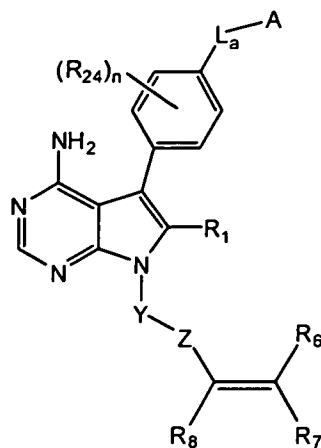
L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療肥大細胞增多症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(Ia)化合物：



式(Ia)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

L_a 係鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{=O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{=O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{=O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

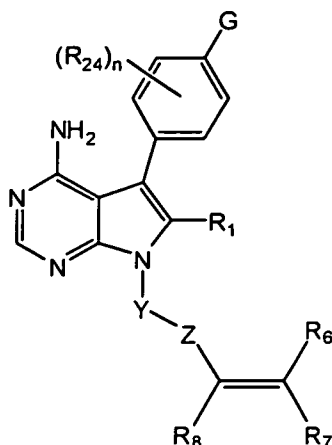
L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

W係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療肥大細胞增多症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(Ib)化合物：



式(Ib)；

其中：

R_1 係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

G係經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₄雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂或N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)；

每一R₂₄各自獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-

OC(=O)R_{23} 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N(R}_{21}\text{)(R}_{22}\text{)}$ 、 $-\text{C(=O)N(R}_{21}\text{)(R}_{22}\text{)}$ 、 $-\text{N(R}_{21}\text{)C(=O)R}_{23}$ 、 $\text{N(R}_{21}\text{)C(=O)OR}_{22}$ 、 $\text{N(R}_{21}\text{)C(=O)N(R}_{21}\text{)(R}_{22}\text{)}$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸雜烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 伸芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 伸雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 伸芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 伸雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 伸雜環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 伸雜環烷基、稠合 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸環烷基 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 伸雜環烷基及螺 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸環烷基 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 伸雜環烷基；

Z 係 $-\text{C(=O)}$ 、 $-\text{N(R}^a\text{)C(=O)}$ 、 $-\text{S(=O)}_x$ 或 $-\text{N(R}^a\text{)S(=O)}_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

R_6 係H或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 伸環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸雜烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 伸芳基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 伸雜芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

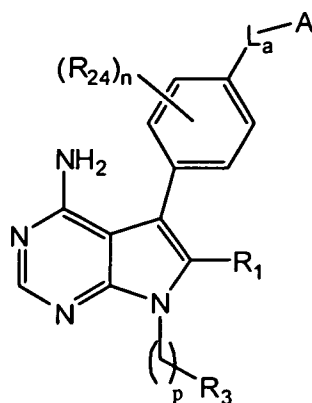
W 係H或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取

代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療肥大細胞增多症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(II)化合物：



式(II)

其中：

R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

L_a 係鍵、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})O-$ 、 $-OC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R_3 係經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基、 $-(C=O)C_1$ - C_6 烷基、 $-(C=O)OR_4$ 、 $-(C=O)NR_4R_4$ 、-

(C=O)SR₄或-G-X；

G係經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基；

X係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基、-OR₄、-SR₄或-NR₄R₄；

每一R₄各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基；

每一R₂₄各自獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

每一R₂₁及R₂₂各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₂₃各自獨立地係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

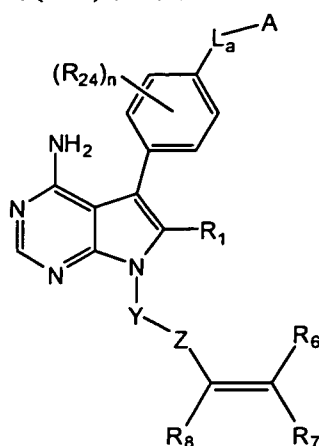
n為0至4；且

p為0至2；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接

受之前藥。

在另一態樣中係治療肥大細胞增多症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(III)化合物：



式(III)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-N(R_{21})(R_{21})$ 、 $-CO_2(R_{21})$ 、 $-O(R_{21})$ 、 $-S(R_{21})$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基或 $-C(=O)N(R_{27})(R_{28})$ ；

L_a 係 $-OC(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{21})$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

A 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自 C_6 - C_{12} 伸芳基及 C_2 - C_7 伸雜環烷基之視情況經取代基團；

Z 係 $-C(=O)$ 或 $-N(R^a)C(=O)$ ，其中 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H、 $-CN$ 、鹵素或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H、 $-CN$ 、鹵素或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

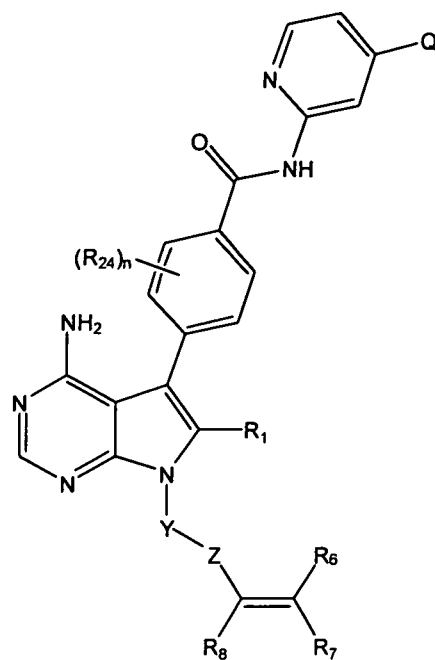
W係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；

每一 R_{27} 及 R_{28} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

或其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療肥大細胞增多症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(IV)化合物：



式(IV)

其中：

R_1 係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、-CO₂H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基或-C(=O)N(R₂₇)(R₂₈)；

Q係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或-CN；

每一R₂₄獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一R₂₁及R₂₂獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

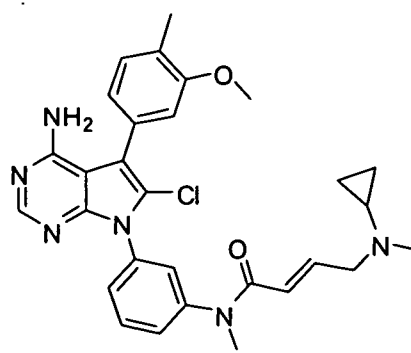
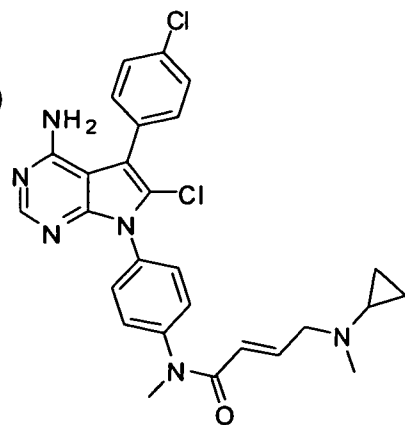
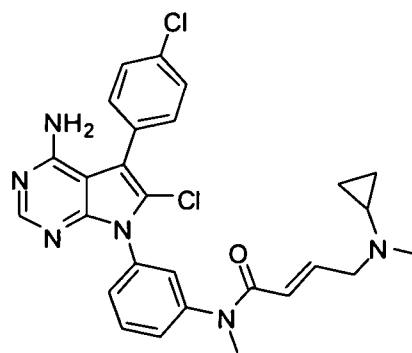
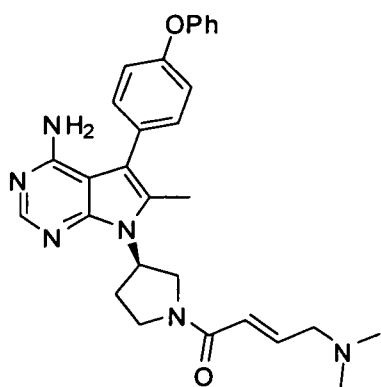
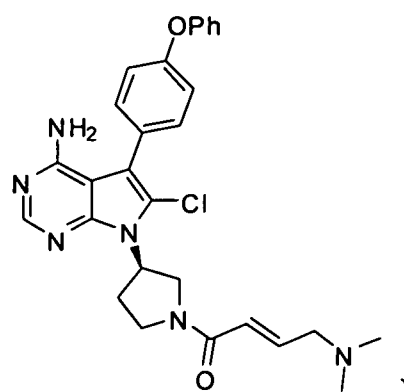
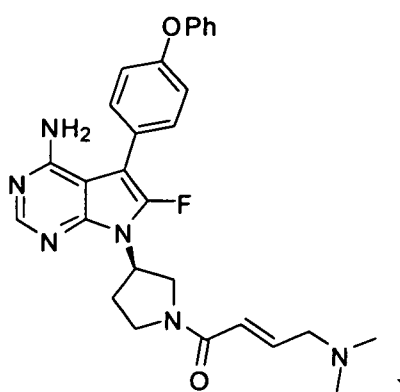
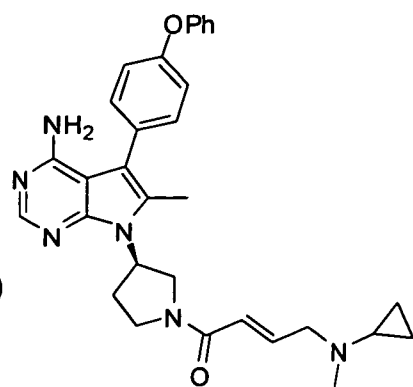
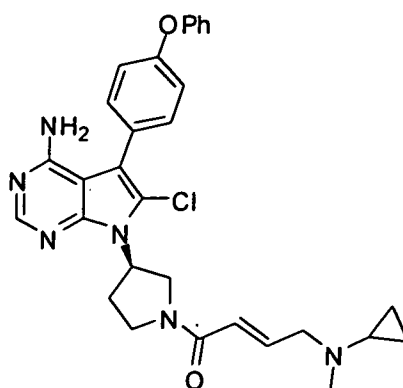
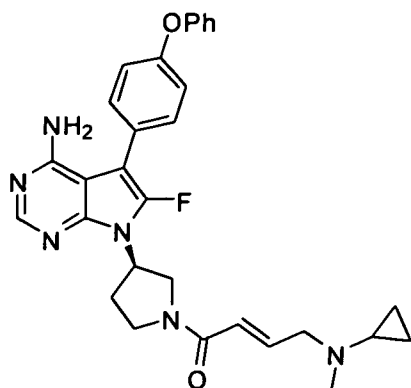
W 係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

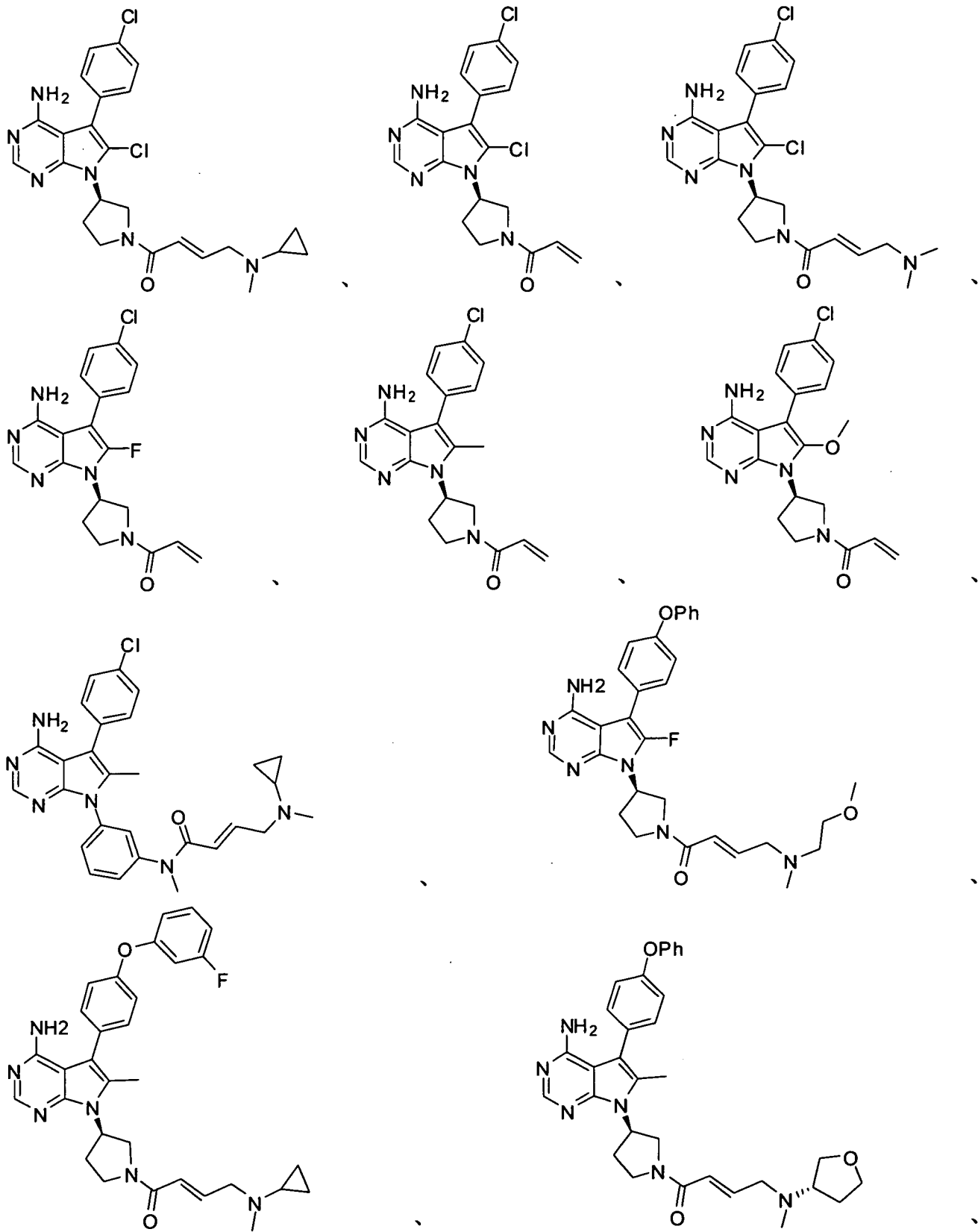
R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

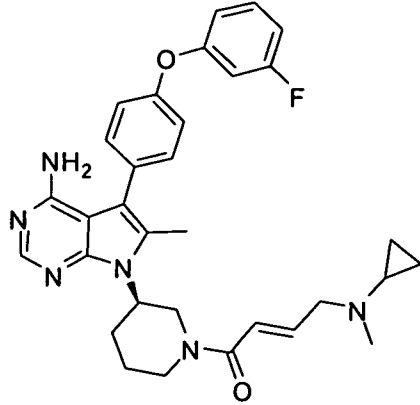
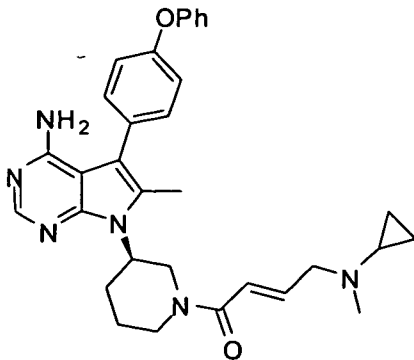
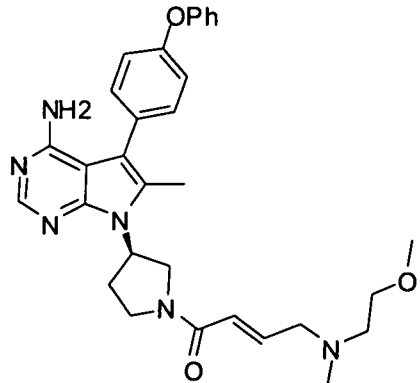
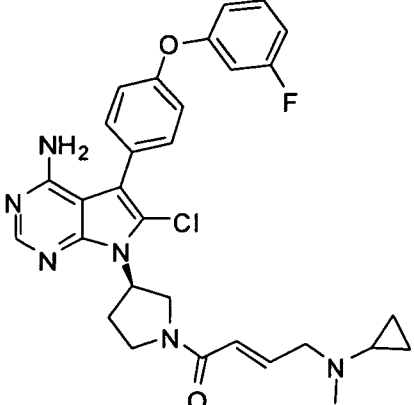
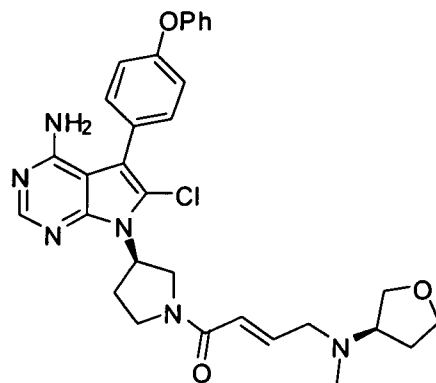
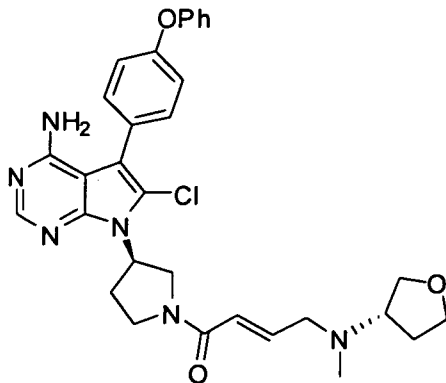
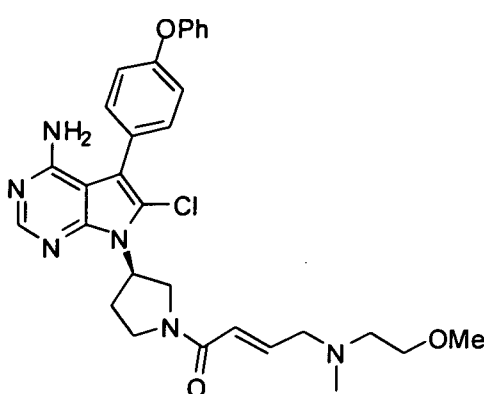
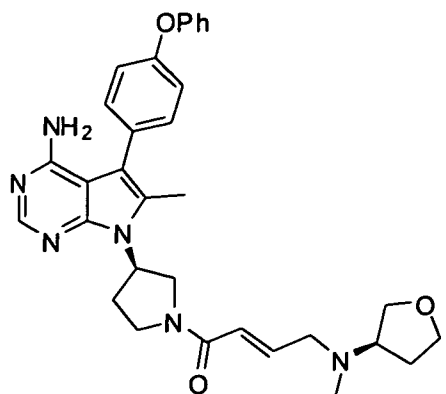
其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

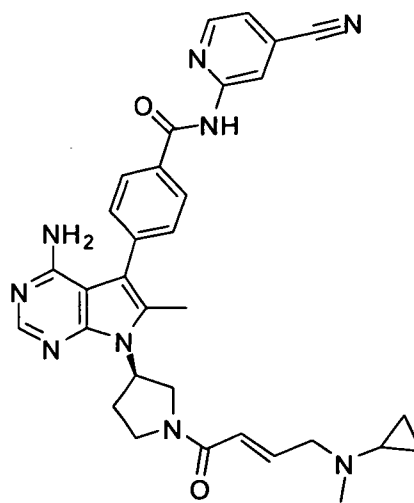
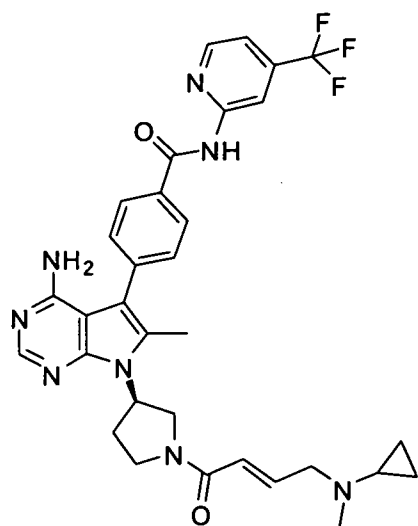
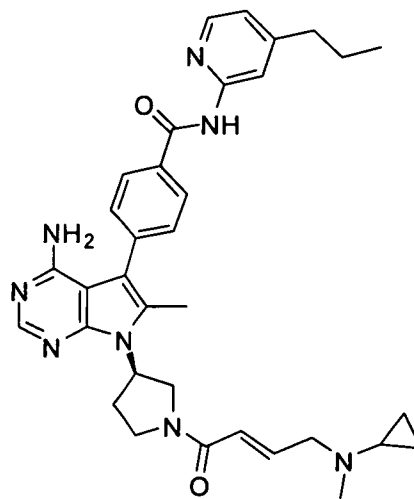
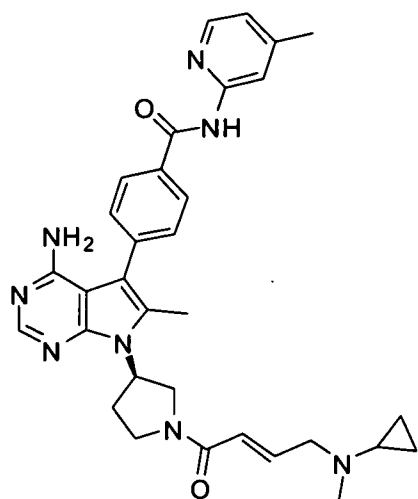
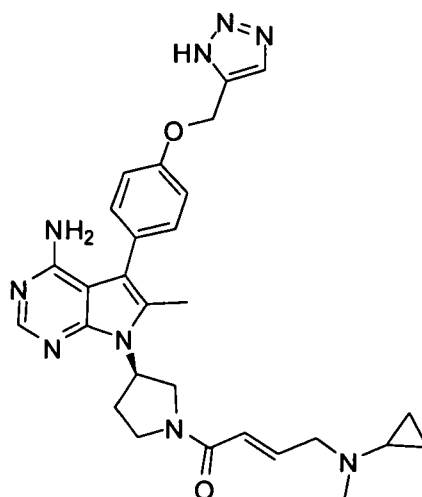
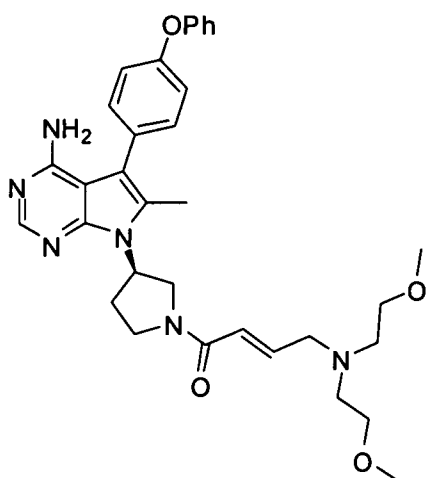
在另一態樣中係治療肥大細胞增多症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之選自以下之化合物：

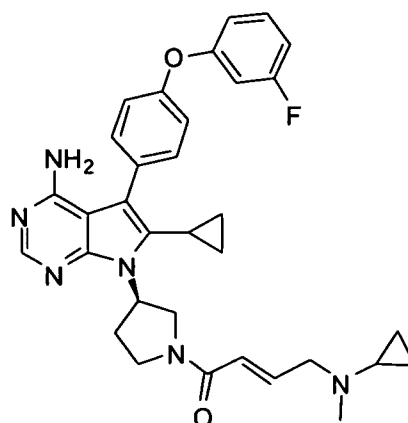
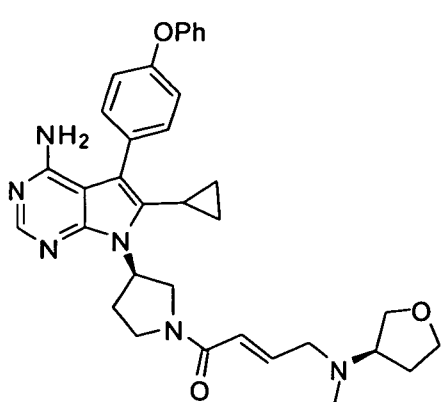
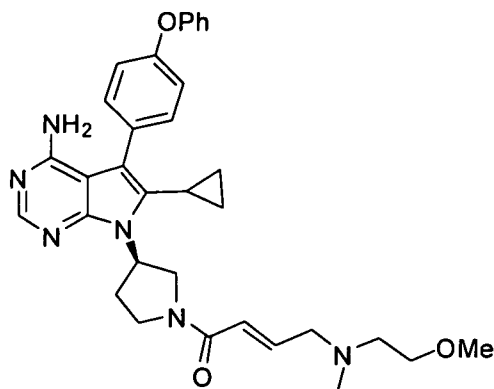
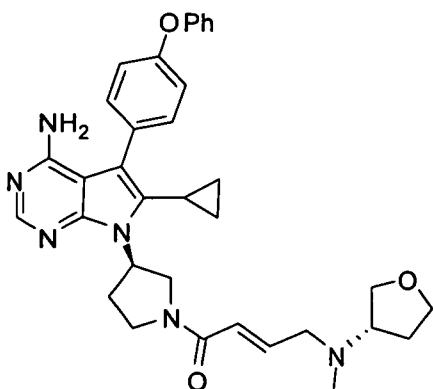
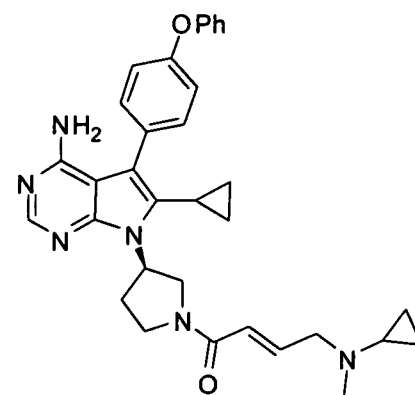
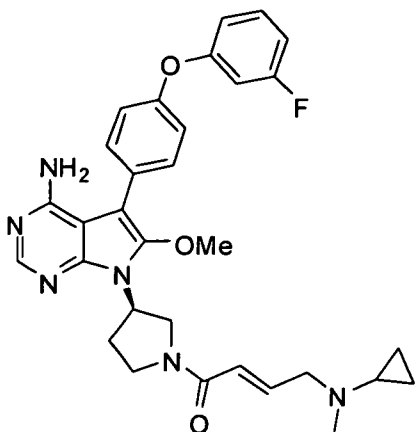
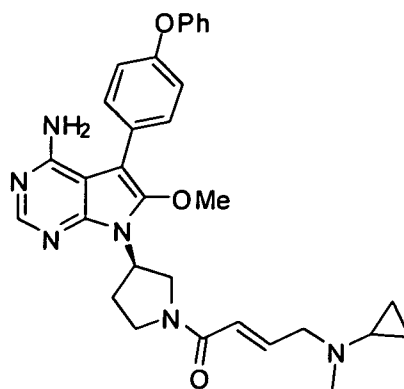
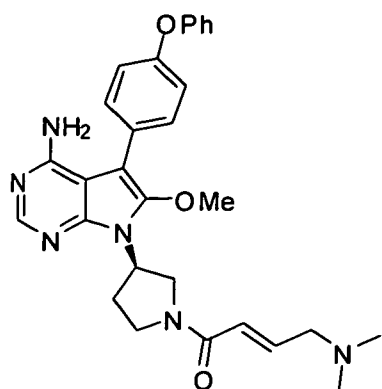
S

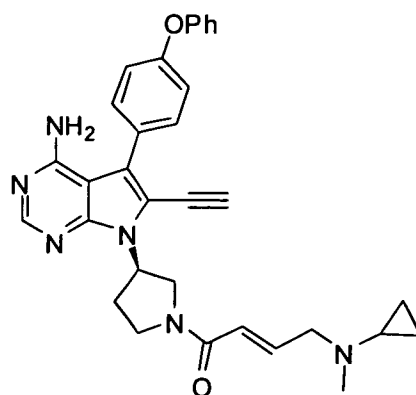
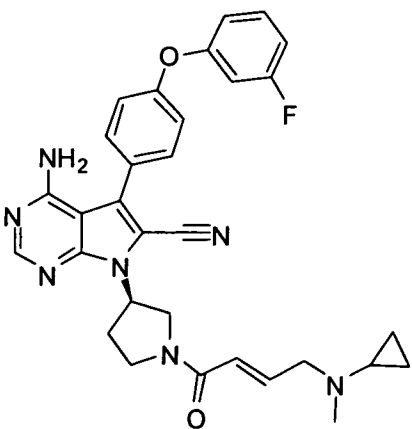
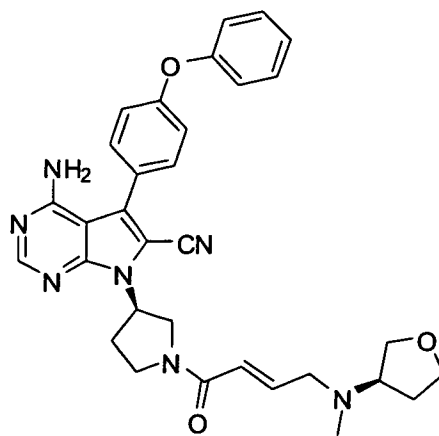
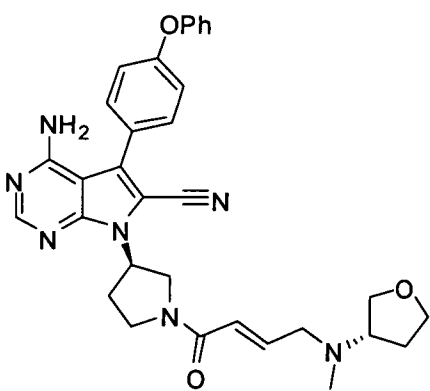
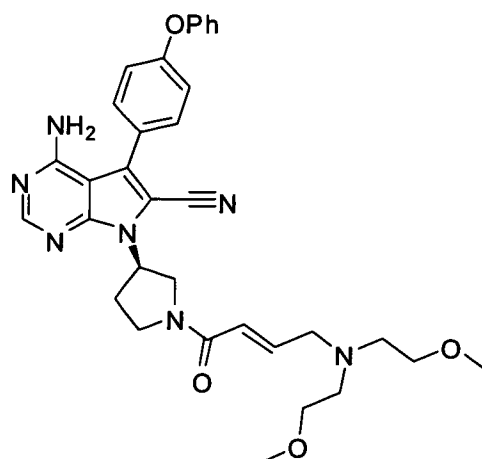
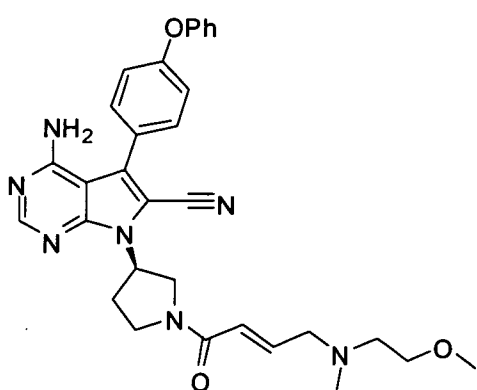
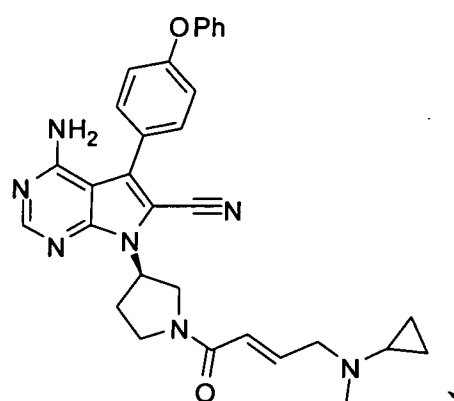
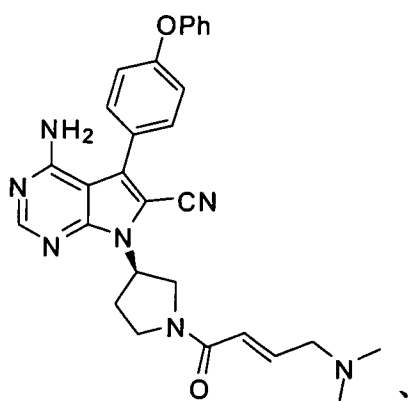
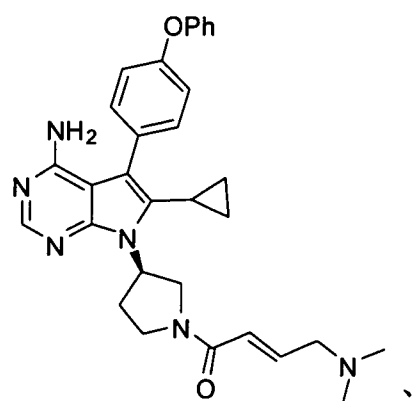


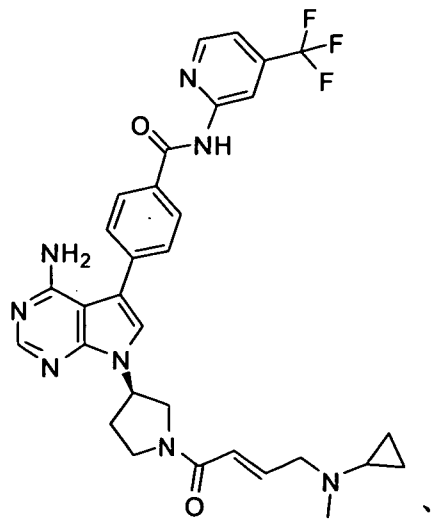
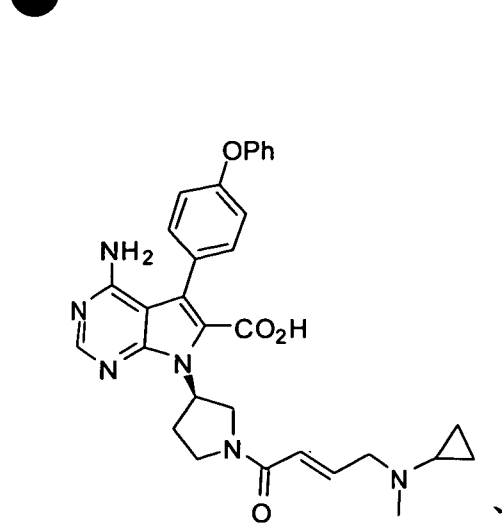
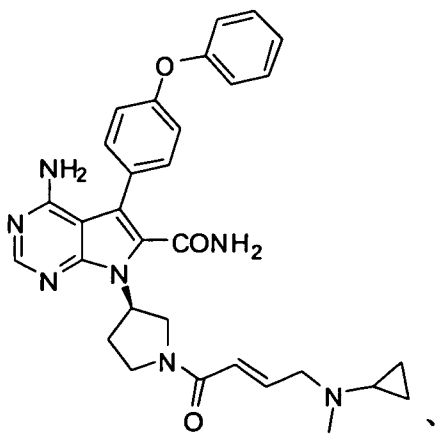
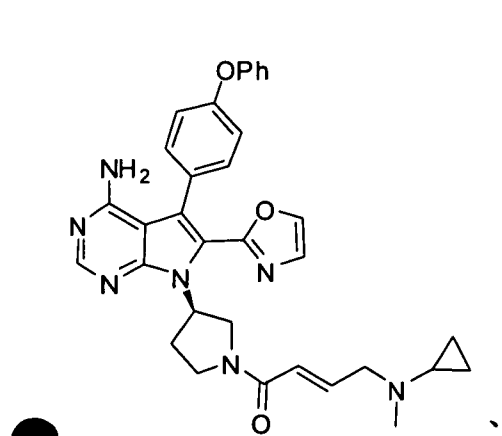
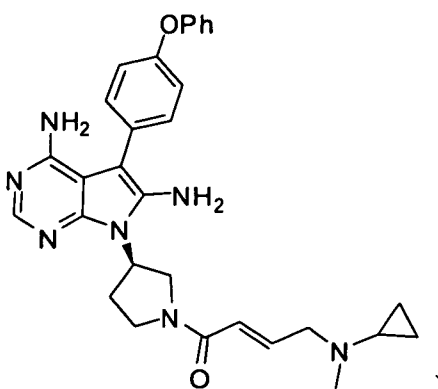
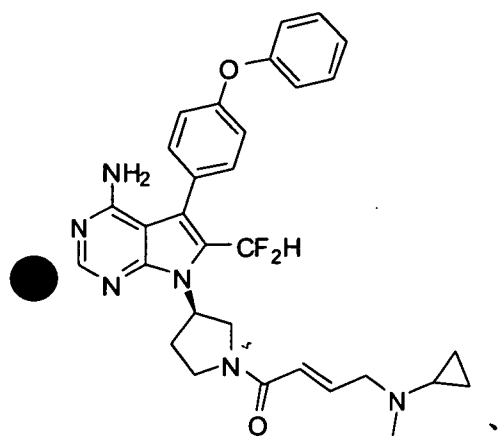
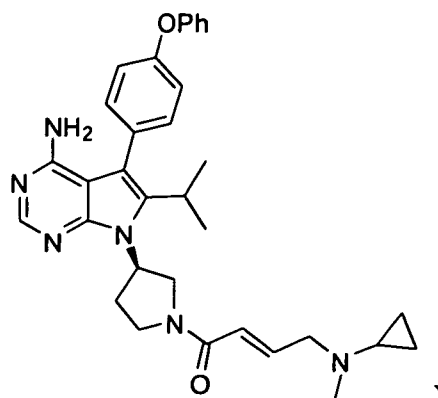
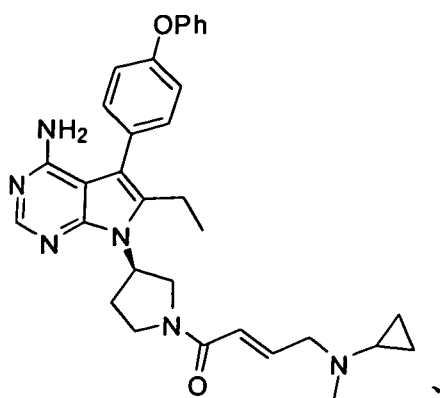


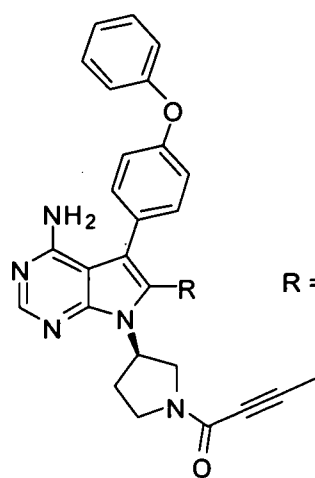
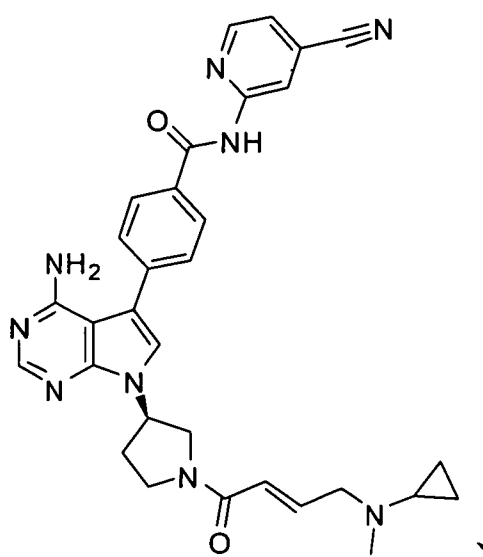
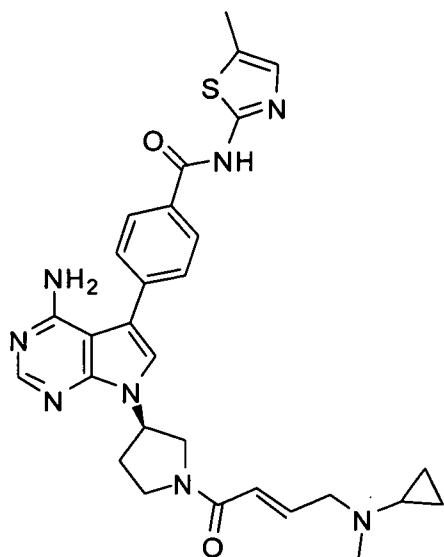




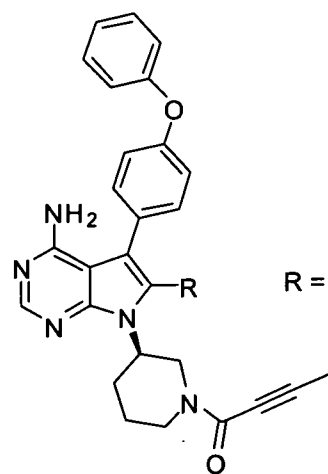




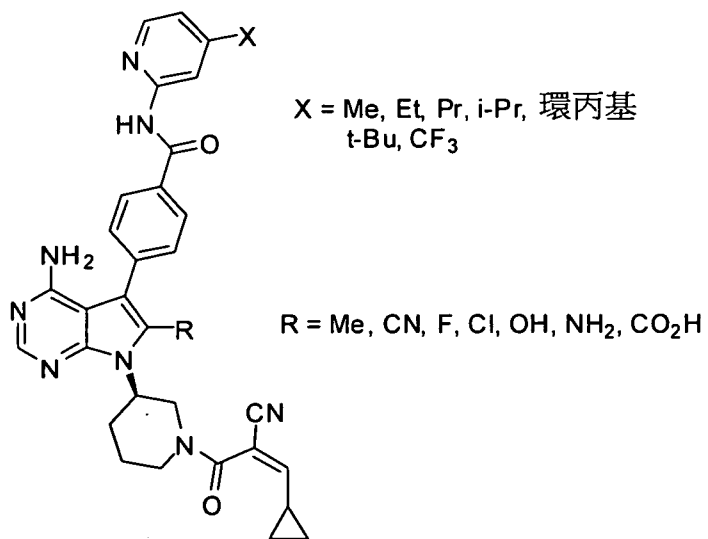
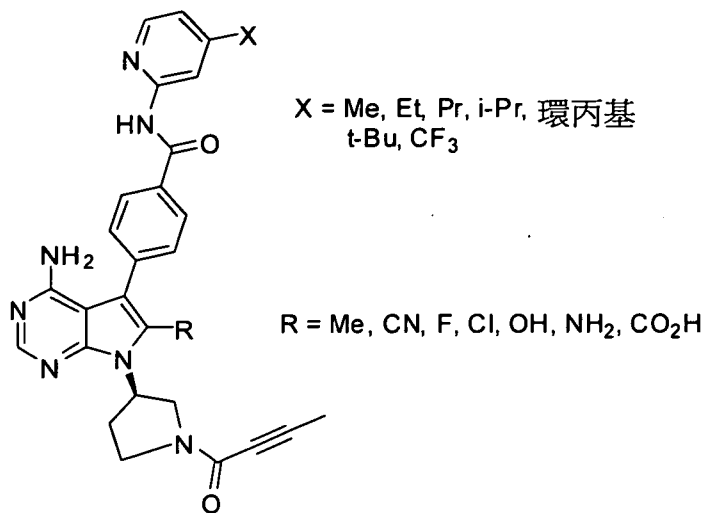
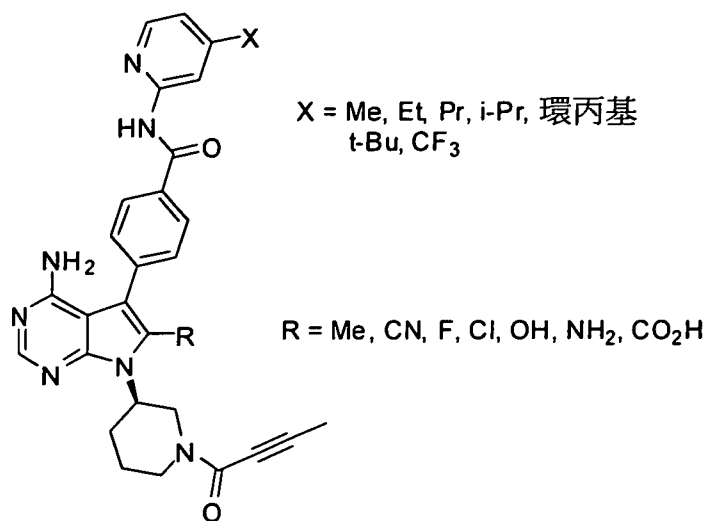




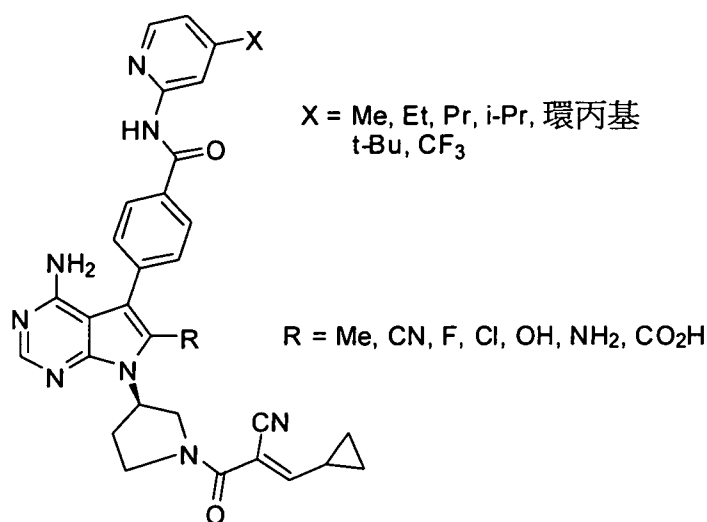
R = Me, CN, F, Cl, OH, NH₂, CO₂H



R = Me, CN, F, Cl, OH, NH₂, CO₂H

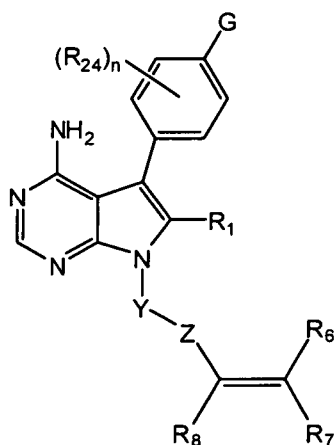


及



或其醫藥上可接受之溶劑合物、
醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療骨質疏鬆症或骨質吸收病症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物：



式(I)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

G 係經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 -

C₇ 雜環烷基、鹵素、-CN、-NO₂、-OR₂₁、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)或L_a-A；

L_a 係鍵、-C(R₂₁)(R₂₂)-、-CR₂₁(OR₂₁)-、-C(O)-、-CO-、-O(R₂₁)(R₂₂)-、-S(R₂₁)(R₂₂)-、-C(R₂₁)(R₂₂)S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂-或-S(O)₂N(R₂₁)-；

A係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一R₂₄獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一R₂₁及R₂₂獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

每一R₂₃各自獨立地係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

n為0至4；

Y係選自以下之視情況經取代基團：C₁-C₆伸烷基、C₁-C₆伸雜烷基、C₆-C₁₂伸芳基、C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₆-C₁₂伸芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₈伸環烷基、C₁-C₆伸烷基

C₂-C₇伸雜環烷基、C₃-C₈伸環烷基、C₂-C₇伸雜環烷基、稠合C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基及螺C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基；

Z係-C(=O)、-N(R^a)C(=O)、-S(=O)_x或-N(R^a)S(=O)_x，其中x為1或2，且R^a係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₆係H、-CN、鹵素或L-J-W；

R₇及R₈獨立地係H、-CN、鹵素或L-J-W；或R₇及R₈一起形成鍵；

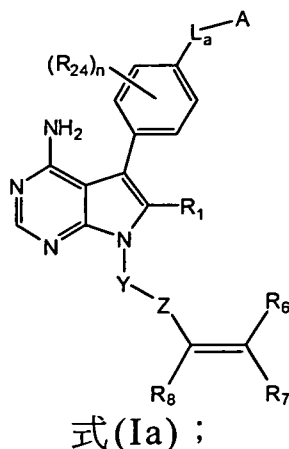
L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療骨質疏鬆症或骨質吸收病症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(Ia)化合物：



其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

L_a 係鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{=O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{=O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{=O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係 H 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

n 為 0 至 4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸雜烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 伸芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 伸雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 伸芳基、 $\text{C}_1\text{-}$

C₆伸烷基C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₈伸環烷基、C₁-C₆伸烷基C₂-C₇伸雜環烷基、C₃-C₈伸環烷基、C₂-C₇伸雜環烷基、稠合C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基及螺C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基；

Z係-C(=O)、-N(R^a)C(=O)、-S(=O)_x或-N(R^a)S(=O)_x，其中x為1或2，且R^a係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₆係H或L-J-W；

R₇及R₈獨立地係H或L-J-W；或R₇及R₈一起形成鍵；

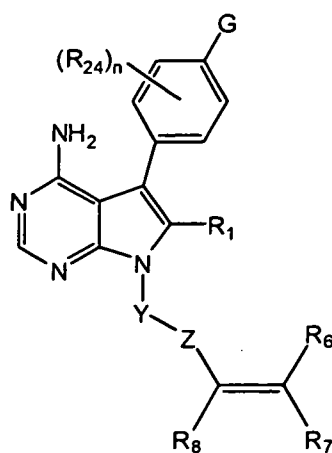
L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療骨質疏鬆症或骨質吸收病症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(Ib)化合物：



式(Ib)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

G 係經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 或 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ ；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取

代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

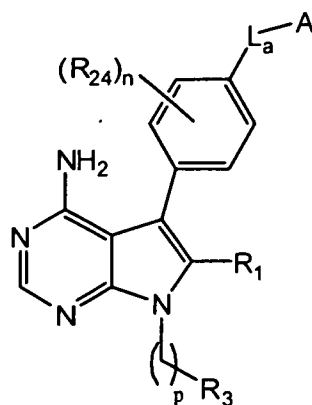
W係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或

經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療骨質疏鬆症或骨質吸收病症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(II)化合物：



式(II)

其中：

R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

L_a 係鍵、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})O-$ 、 $-OC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R_3 係經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基、 $-(C=O)C_1$ - C_6 烷基、 $-(C=O)OR_4$ 、 $-(C=O)NR_4R_4$ 、 $-(C=O)SR_4$ 或 $-G-X$ ；

G 係經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3 -

C₁₂雜芳基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基；

X係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基、-OR₄、-SR₄或-NR₄R₄；

每一R₄各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基；

每一R₂₄各自獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

每一R₂₁及R₂₂各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₂₃各自獨立地係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

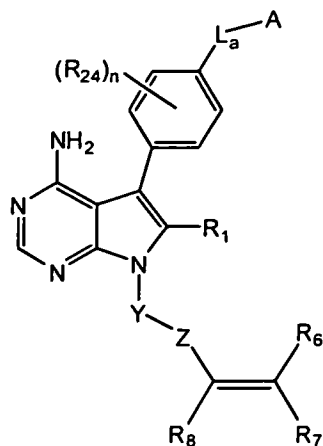
n為0至4；且

p為0至2；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療骨質疏鬆症或骨質吸收病症之方法，其包

括向有需要之患者投與治療有效量之式(III)化合物：



式(III)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{O}(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{S}(\text{R}_{21})$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})(\text{R}_{28})$ ；

L_a 係 $-\text{OC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{SC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

A 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係 H 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自 C_6 - C_{12} 伸芳基及 C_2 - C_7 伸雜環烷基之視情況經取代基團；

Z 係 $-C(=O)$ 或 $-N(R^a)C(=O)$ ，其中 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H、 $-CN$ 、鹵素或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H、 $-CN$ 、鹵素或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

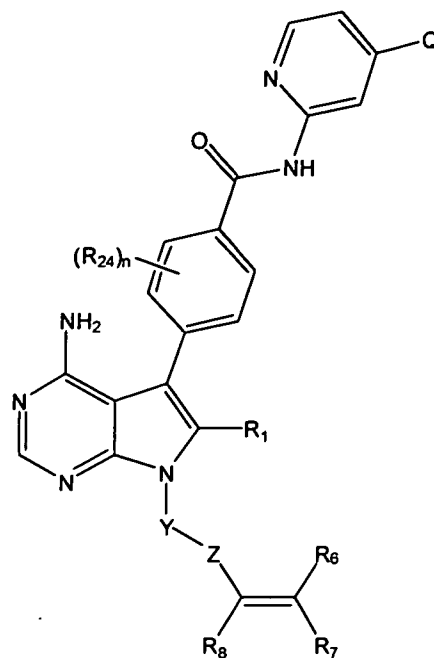
W係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；

每一 R_{27} 及 R_{28} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

或其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療骨質疏鬆症或骨質吸收病症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(IV)化合物：



式(IV)

其中：

R_1 係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、-CO₂H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基或-C(=O)N(R₂₇)(R₂₈)；

Q係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或-CN；

每一R₂₄獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一R₂₁及R₂₂獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L 及 J 各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

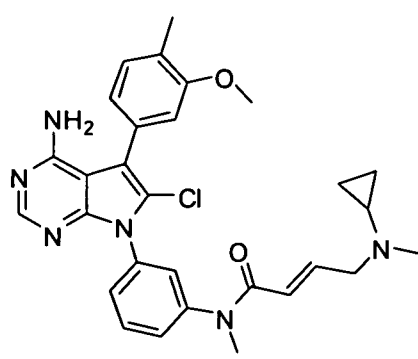
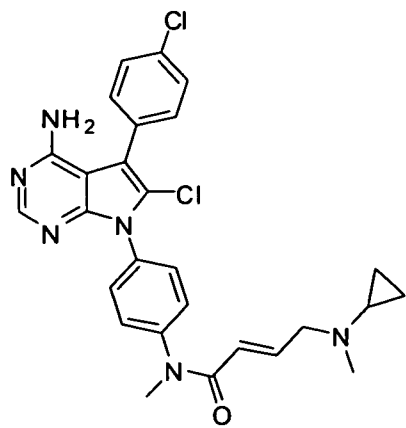
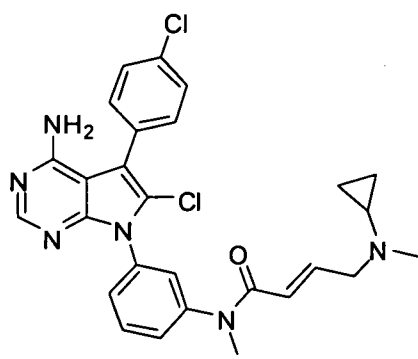
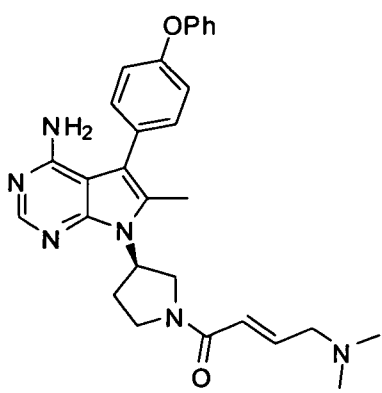
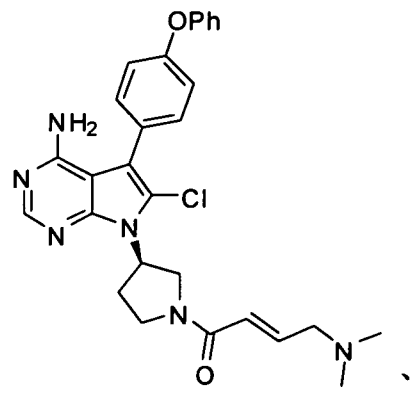
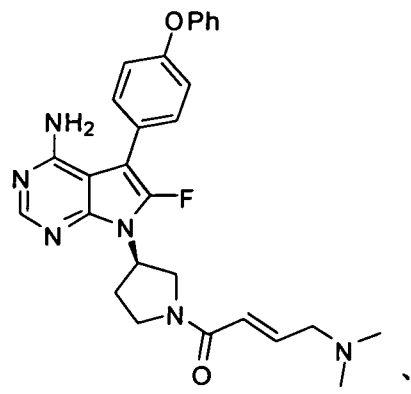
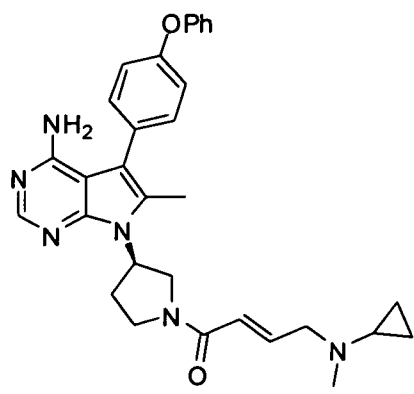
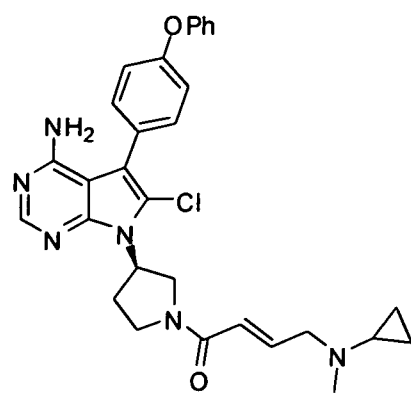
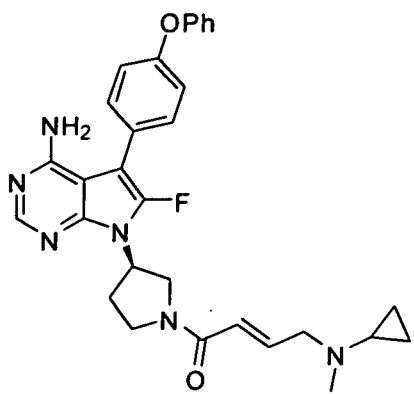
W 係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

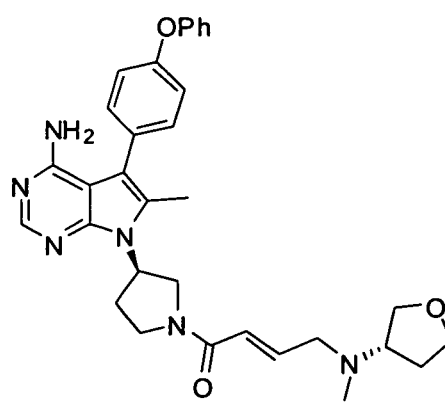
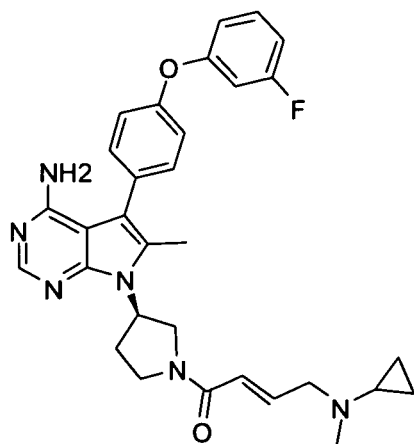
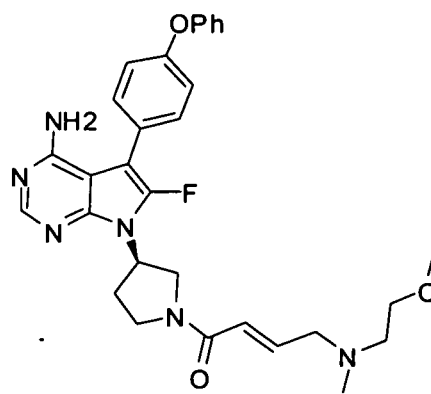
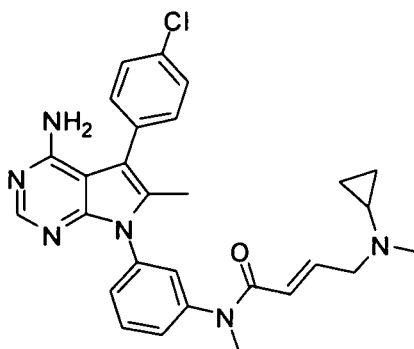
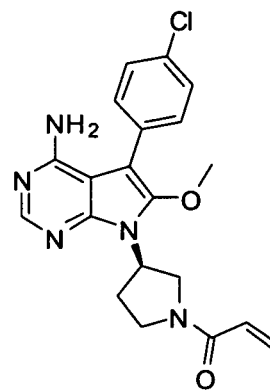
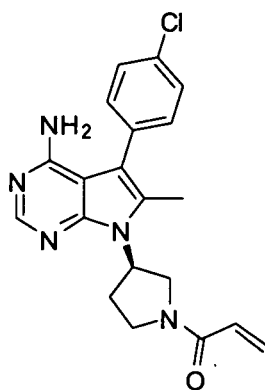
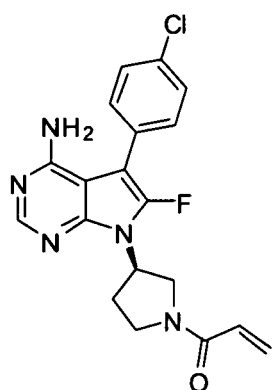
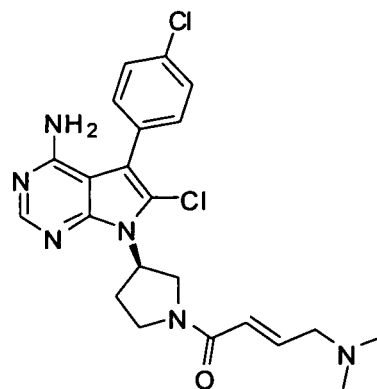
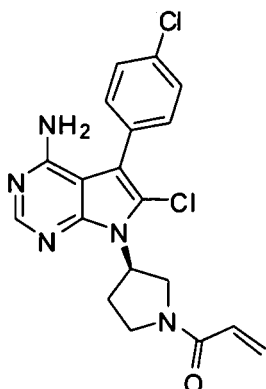
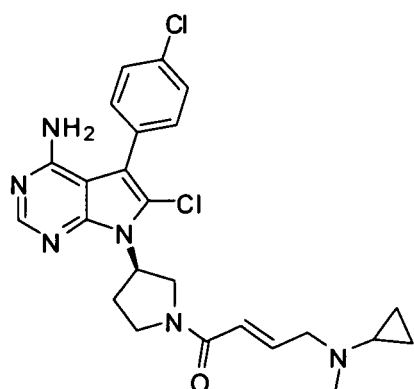
R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

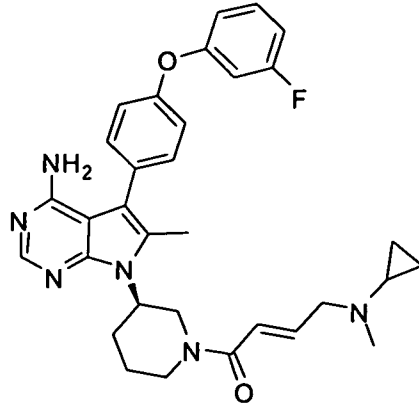
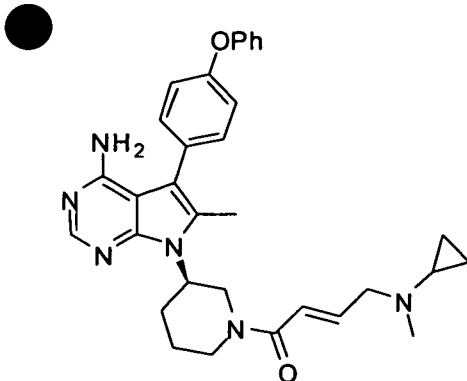
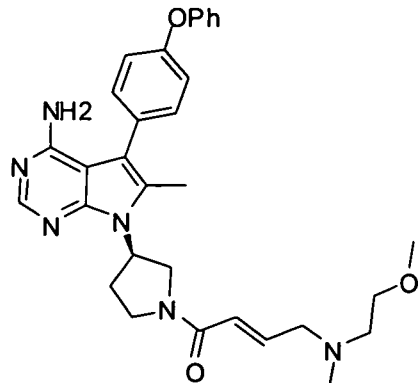
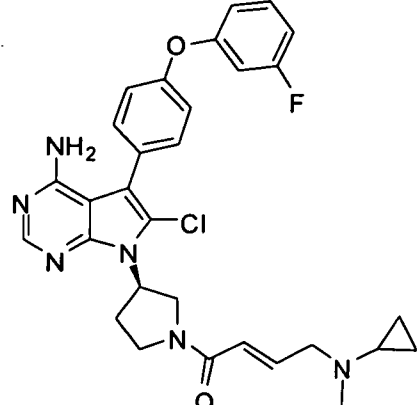
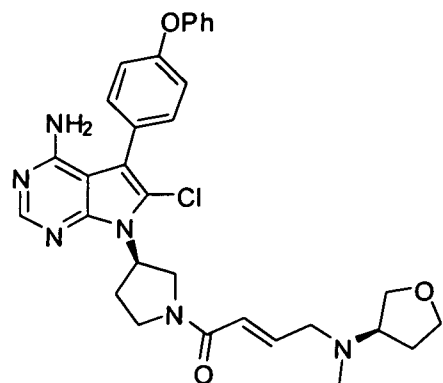
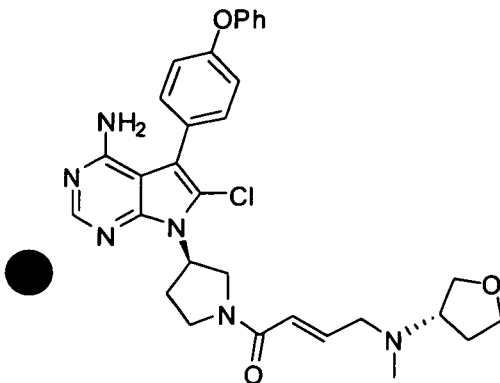
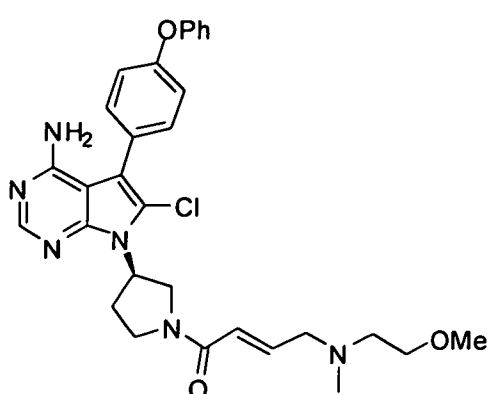
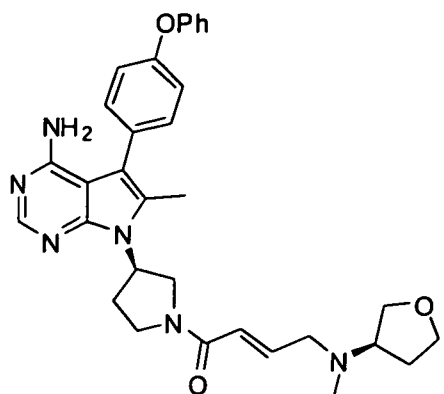
其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

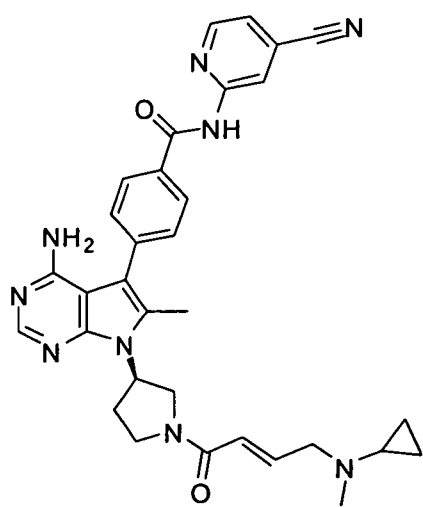
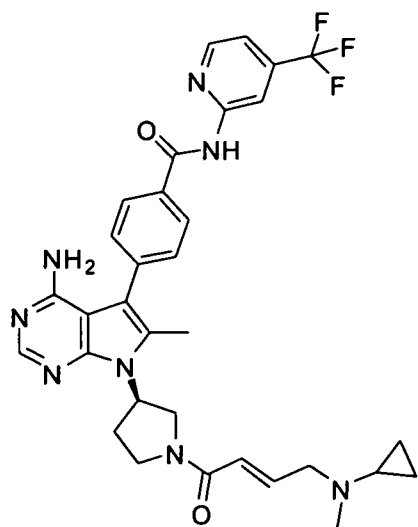
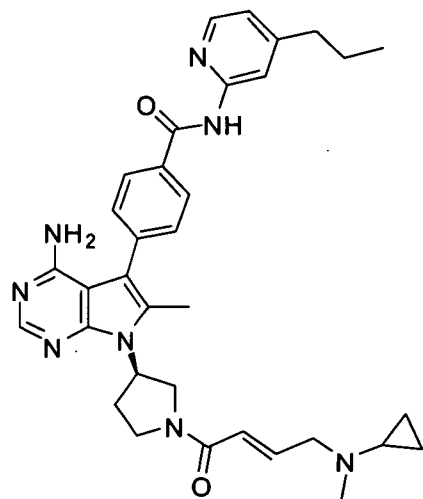
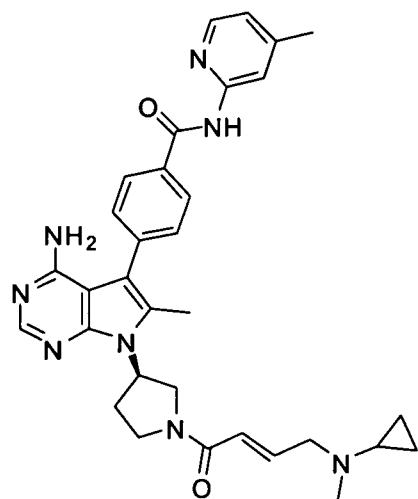
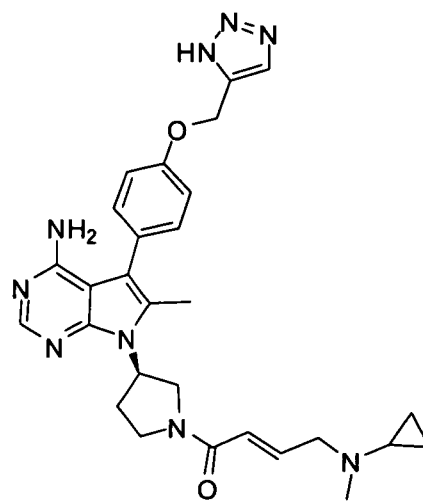
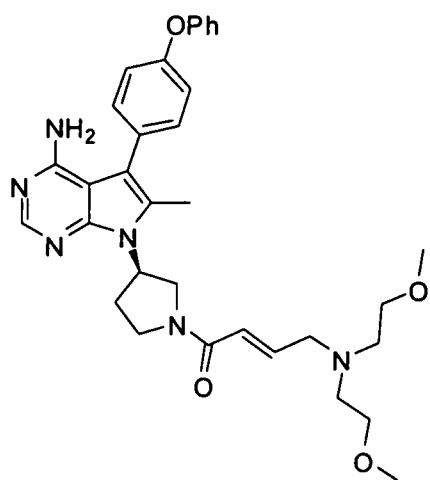
在另一態樣中係治療骨質疏鬆症或骨質吸收病症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之選自以下之化合物：

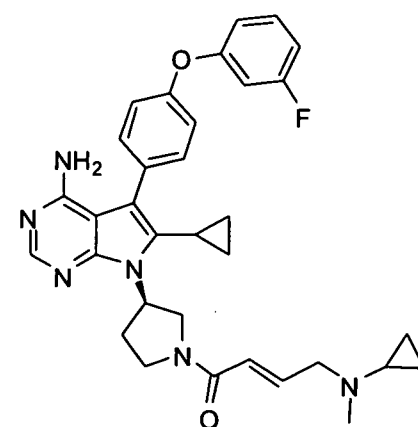
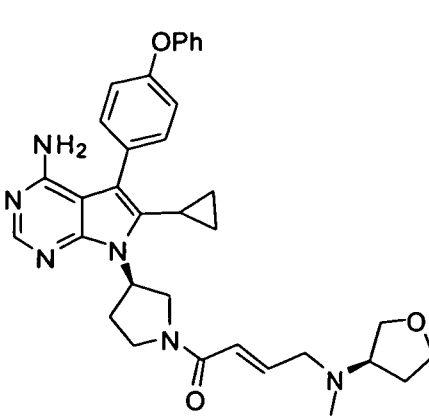
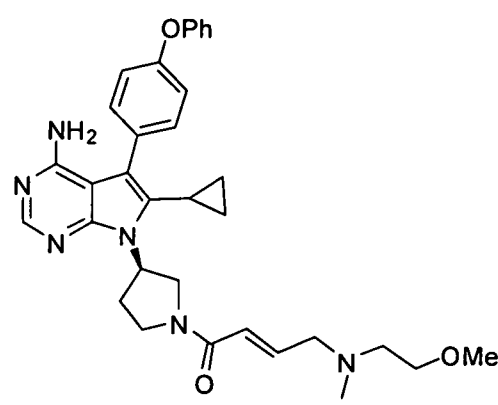
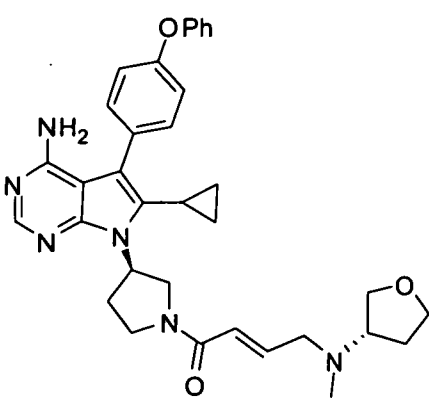
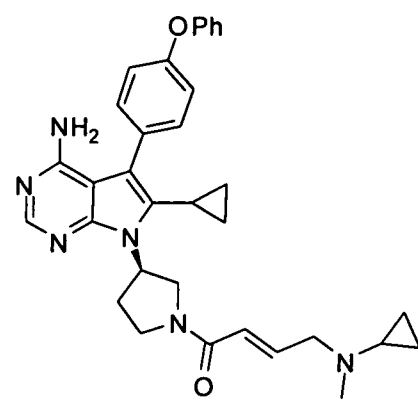
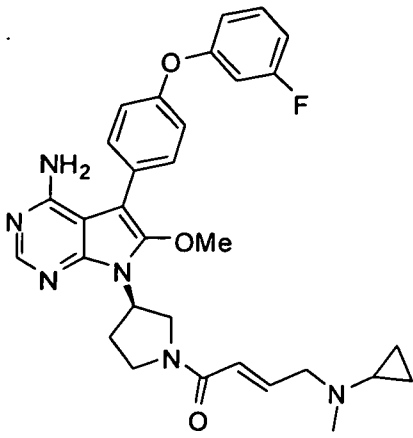
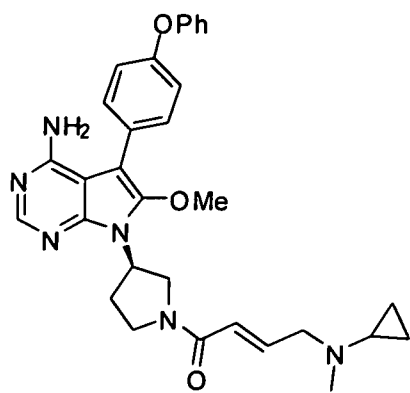
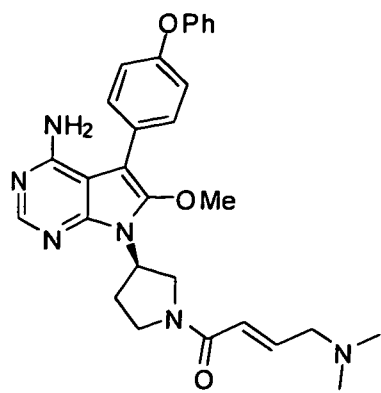
S

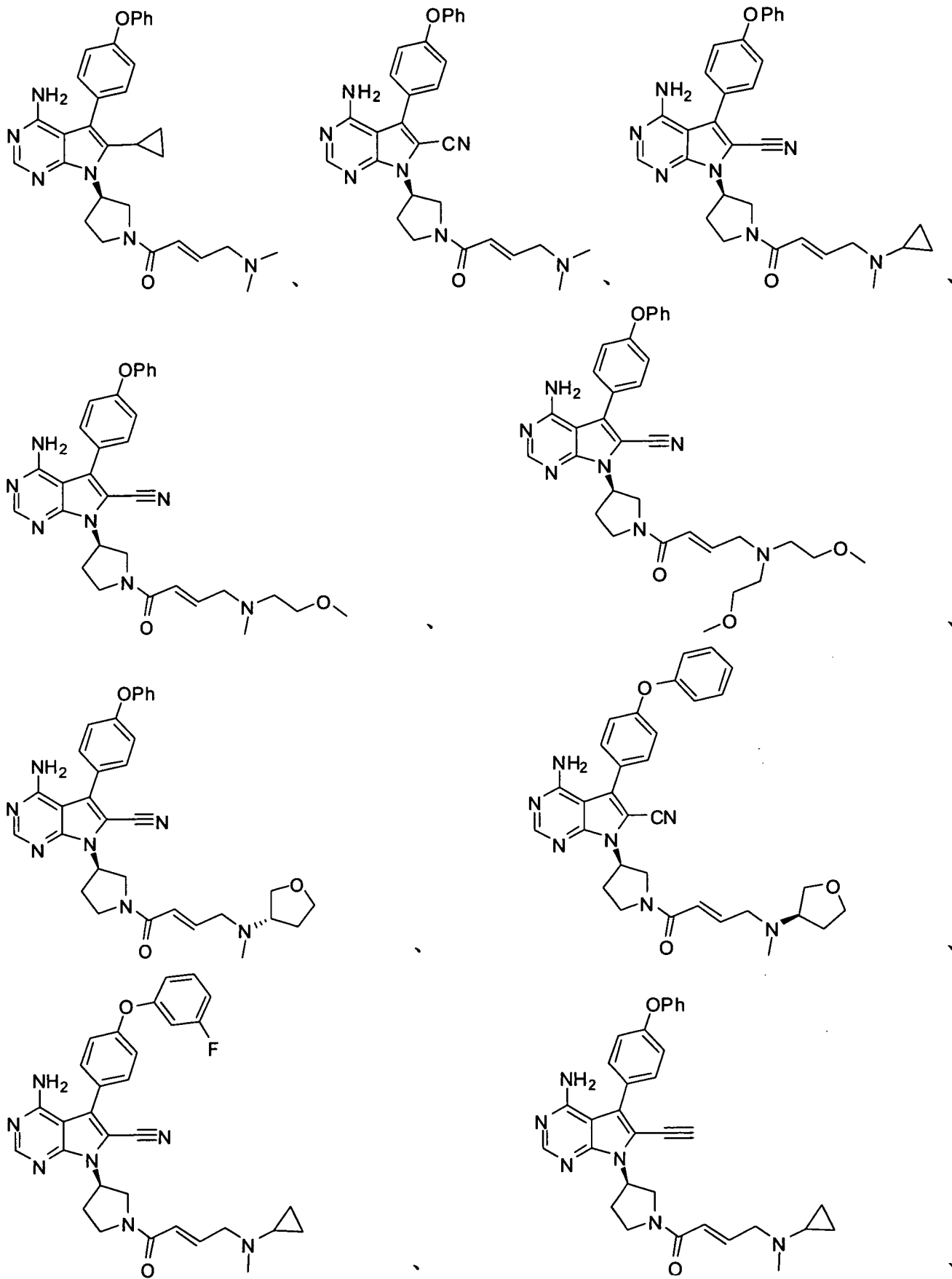


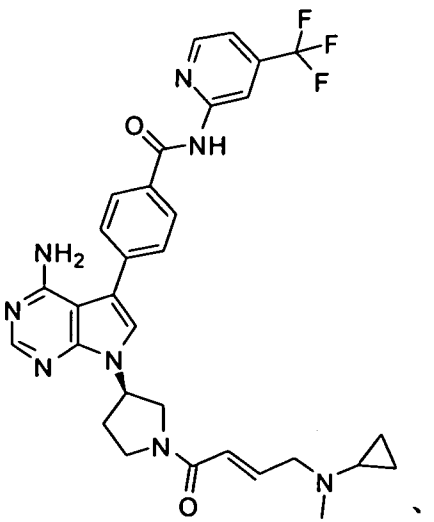
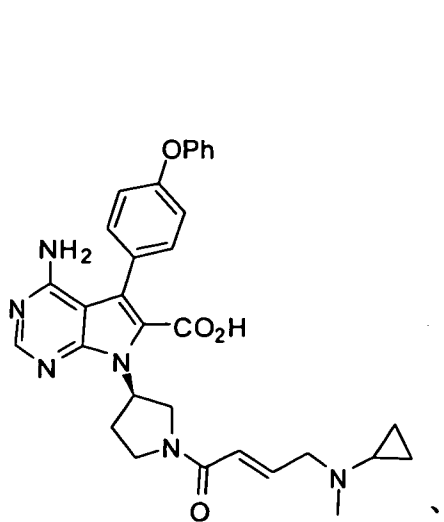
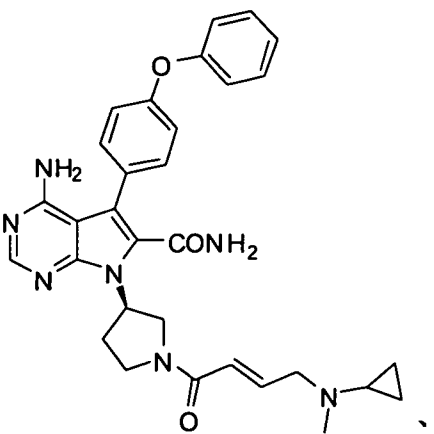
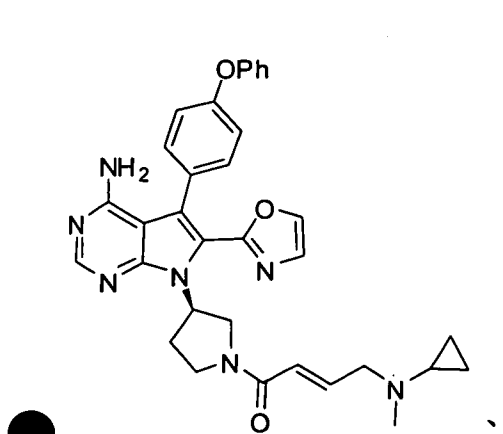
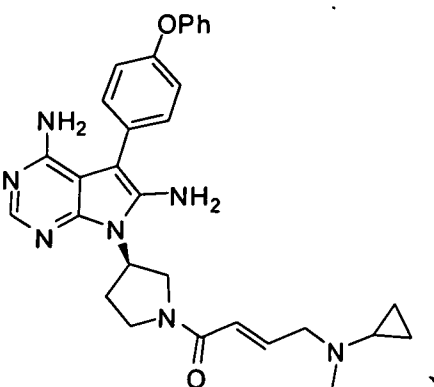
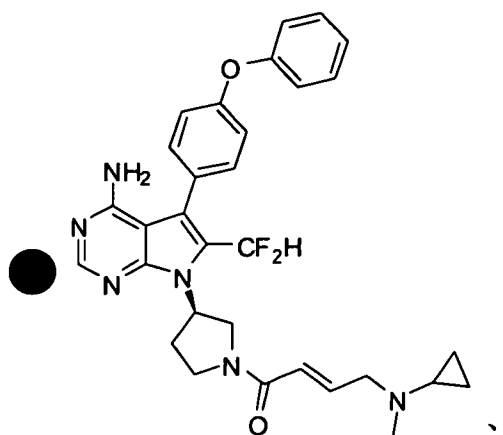
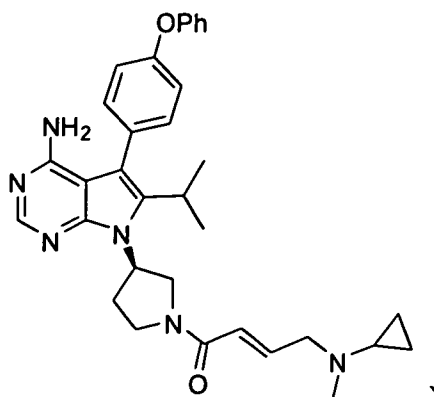
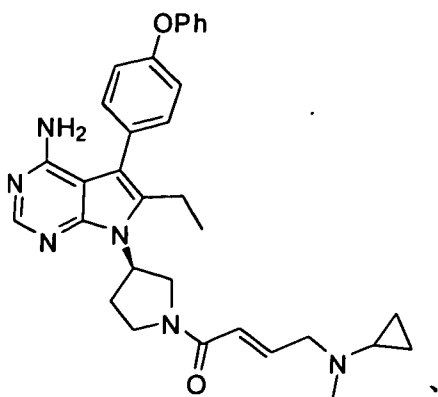


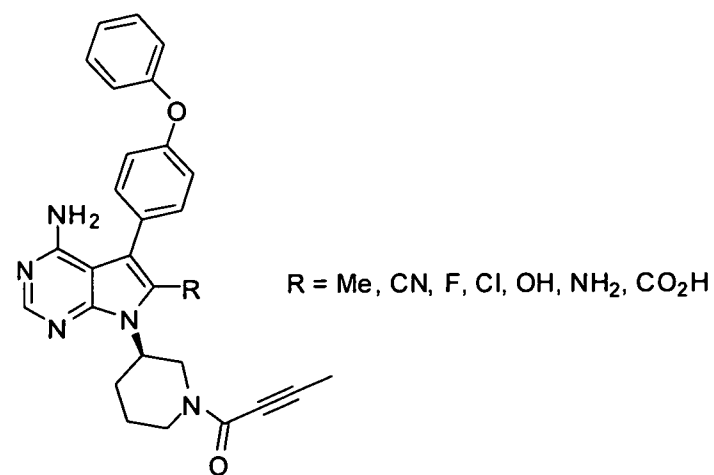
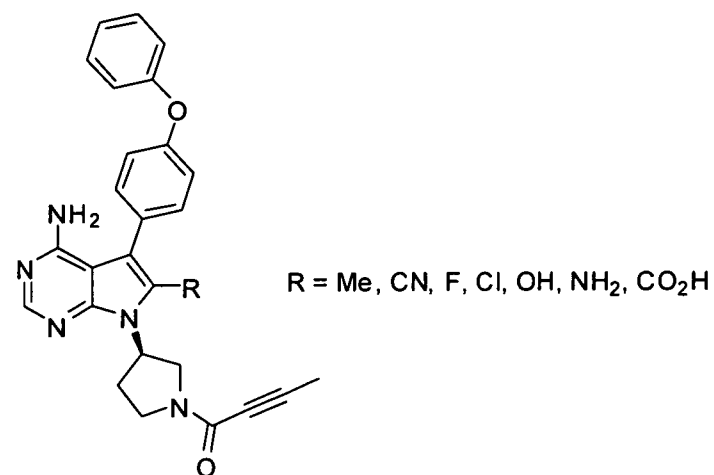


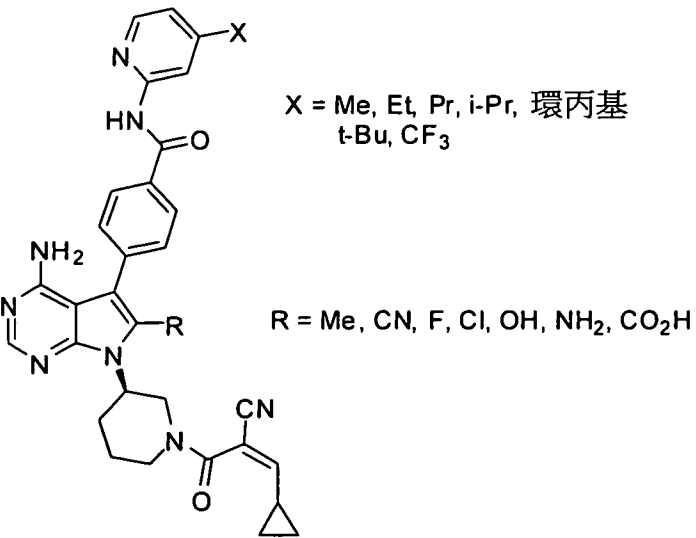
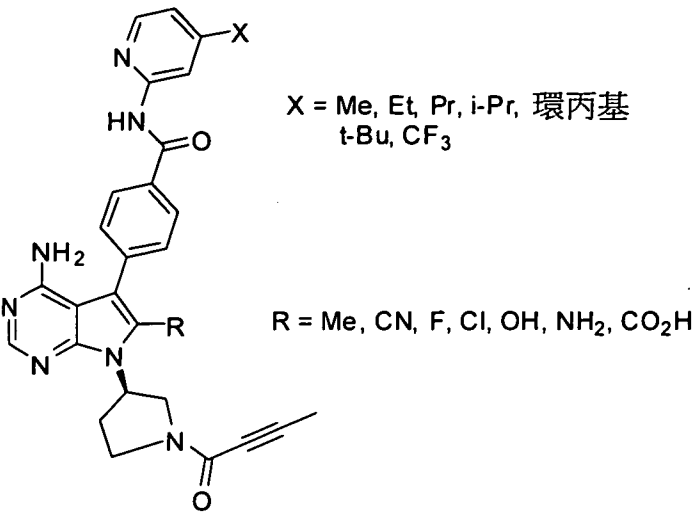
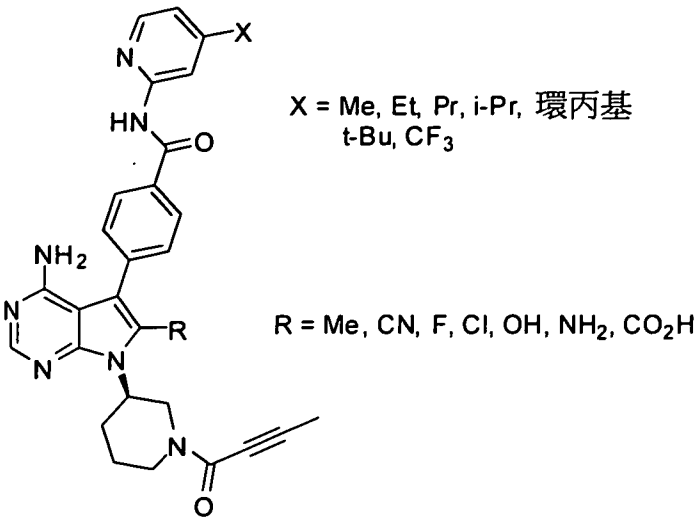




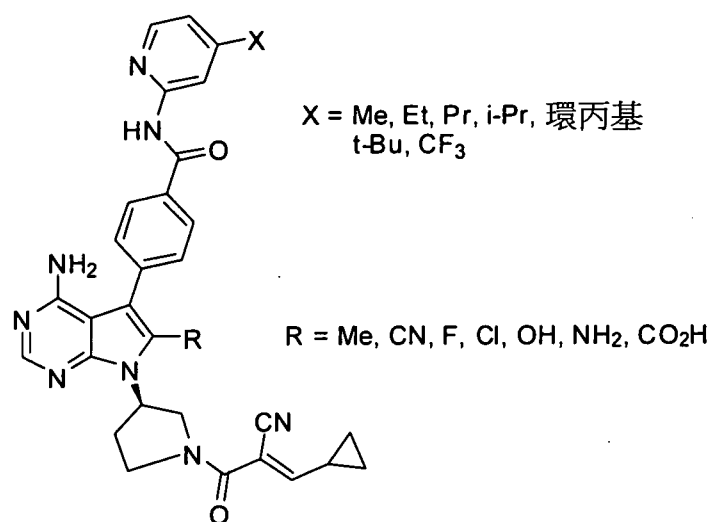








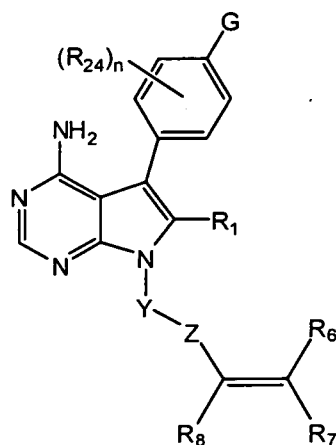
及



或其醫藥上可接受之溶劑合物、

醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療發炎性疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物：



式(I)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

G 係經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 -

C₇ 雜環烷基、鹵素、-CN、-NO₂、-OR₂₁、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)或L_a-A；

L_a 係鍵、-C(R₂₁)(R₂₂)-、-CR₂₁(OR₂₁)-、-C(O)-、-CO-、-O(R₂₁)(R₂₂)-、-S(R₂₁)(R₂₂)-、-C(R₂₁)(R₂₂)S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂-或-S(O)₂N(R₂₁)-；

A係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一R₂₄獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一R₂₁及R₂₂獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

每一R₂₃各自獨立地係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

n為0至4；

Y係選自以下之視情況經取代基團：C₁-C₆伸烷基、C₁-C₆伸雜烷基、C₆-C₁₂伸芳基、C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₆-C₁₂伸芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₈伸環烷基、C₁-C₆伸烷基

C₂-C₇伸雜環烷基、C₃-C₈伸環烷基、C₂-C₇伸雜環烷基、稠合C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基及螺C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基；

Z係-C(=O)、-N(R^a)C(=O)、-S(=O)_x或-N(R^a)S(=O)_x，其中x為1或2，且R^a係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₆係H、-CN、鹵素或L-J-W；

R₇及R₈獨立地係H、-CN、鹵素或L-J-W；或R₇及R₈一起形成鍵；

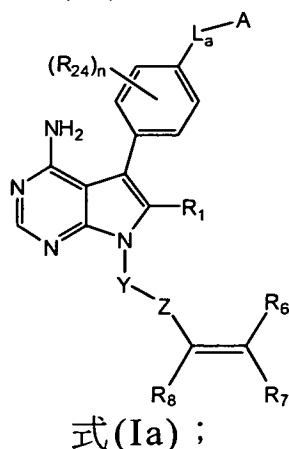
L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療發炎性疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(Ia)化合物：



其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

L_a 係鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 各自獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係 H 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

n 為 0 至 4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸雜烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 伸芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 伸雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 伸芳基、 $\text{C}_1\text{-}$

C₆伸烷基C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₈伸環烷基、C₁-C₆伸烷基C₂-C₇伸雜環烷基、C₃-C₈伸環烷基、C₂-C₇伸雜環烷基、稠合C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基及螺C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基；

Z係-C(=O)、-N(R^a)C(=O)、-S(=O)_x或-N(R^a)S(=O)_x，其中x為1或2，且R^a係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₆係H或L-J-W；

R₇及R₈獨立地係H或L-J-W；或R₇及R₈一起形成鍵；

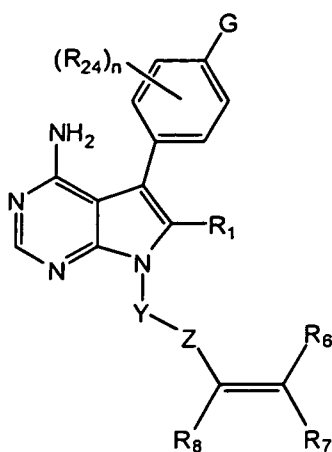
L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療發炎性疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(Ib)化合物：



式(Ib)；

其中：

R_1 係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

G 係經取代或未經取代之C₂-C₄烯基、經取代或未經取代之C₂-C₄炔基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₄雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂ 或 N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)；

每一 R₂₄ 各自獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取

代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 各自獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

W 係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

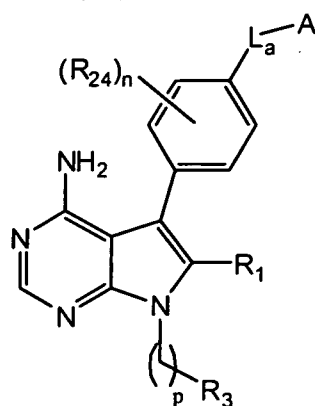
R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或

S

經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療發炎性疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(II)化合物：



式(II)

其中：

R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

L_a 係鍵、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})O-$ 、 $-OC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

A 係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R_3 係經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基、 $-(C=O)C_1$ - C_6 烷基、 $-(C=O)OR_4$ 、 $-(C=O)NR_4R_4$ 、 $-(C=O)SR_4$ 或 $-G-X$ ；

G 係經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基、經取代或未經取代之 C_3 -

C₁₂雜芳基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基；

X係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基、-OR₄、-SR₄或-NR₄R₄；

每一R₄各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基或經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基；

每一R₂₄各自獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

每一R₂₁及R₂₂各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₂₃各自獨立地係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

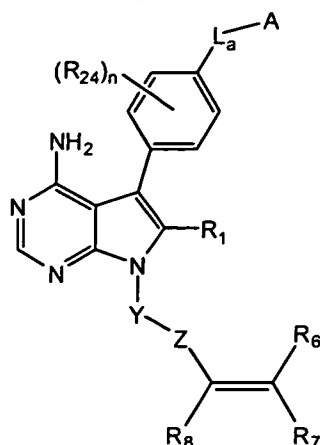
n為0至4；且

p為0至2；或

其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療發炎性疾病或病狀之方法，其包括向有需

要之患者投與治療有效量之式(III)化合物：



式(III)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{O}(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{S}(\text{R}_{21})$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})(\text{R}_{28})$ ；

L_a 係 $-\text{OC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{SC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

A 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係 H 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自 C_6 - C_{12} 伸芳基及 C_2 - C_7 伸雜環烷基之視情況經取代基團；

Z 係 $-C(=O)$ 或 $-N(R^a)C(=O)$ ，其中 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H、 $-CN$ 、鹵素或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H、 $-CN$ 、鹵素或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

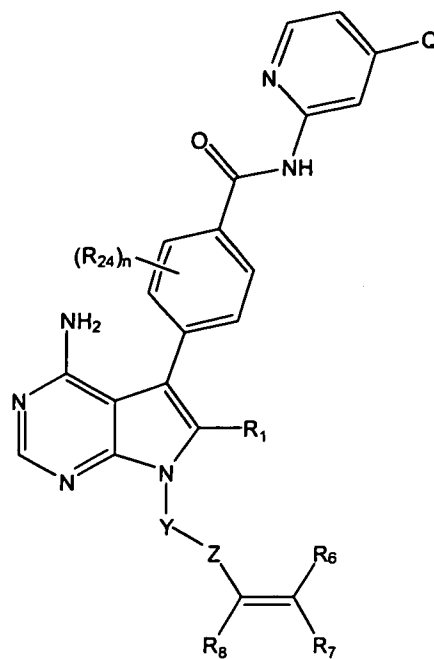
W係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；

每一 R_{27} 及 R_{28} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

或其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在另一態樣中係治療發炎性疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(IV)化合物：



式(IV)

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})(\text{R}_{28})$ ；

Q係經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基或 $-\text{CN}$ ；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係H、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自以下之視情況經取代基團： C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸雜烷基、 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_6 - C_{12} 伸芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_1 - C_6 伸烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基、 C_3 - C_8 伸環烷基、 C_2 - C_7 伸雜環烷基、稠合 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基及螺 C_3 - C_8 伸環烷基 C_2 - C_7 伸雜環烷基；

Z 係 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 為1或2，且 R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 係H或L-J-W；

R_7 及 R_8 獨立地係H或L-J-W；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵；

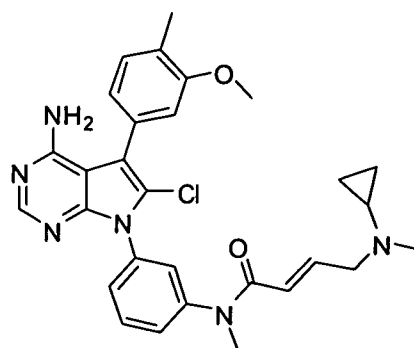
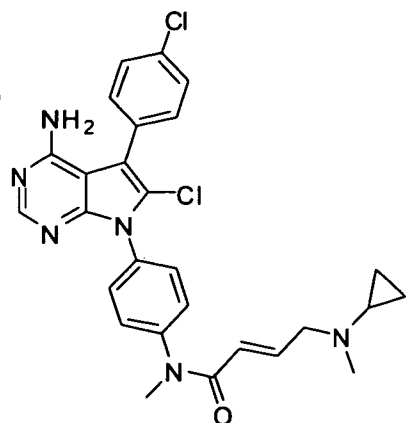
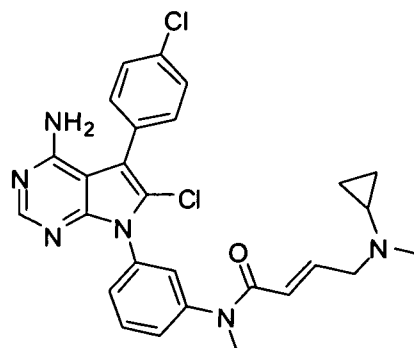
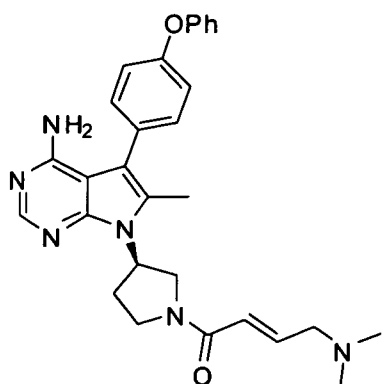
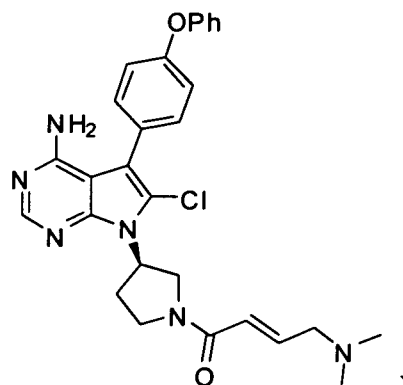
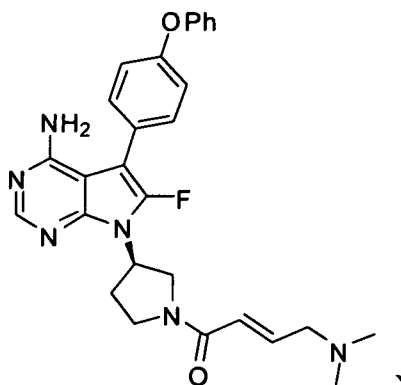
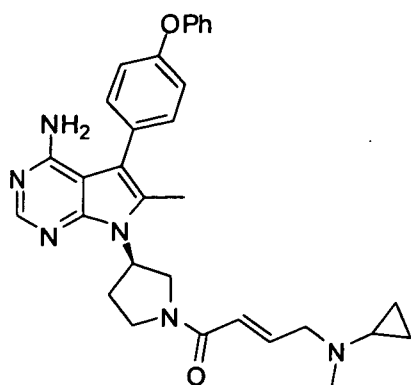
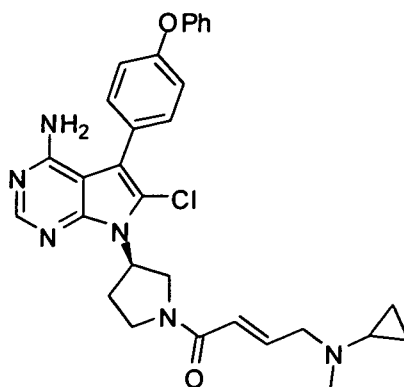
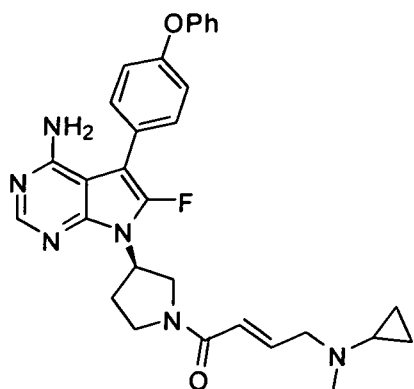
L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 伸環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 伸雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 伸雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 伸芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

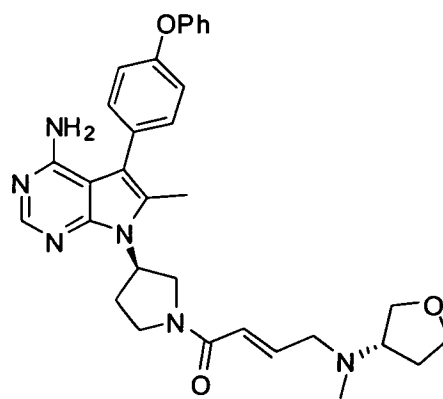
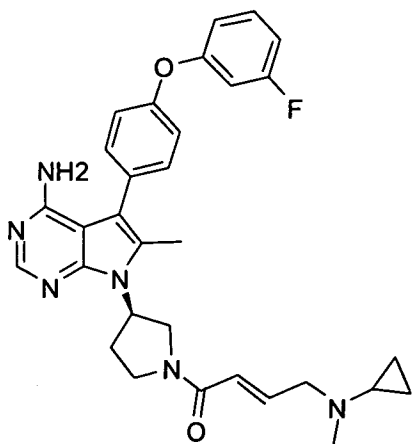
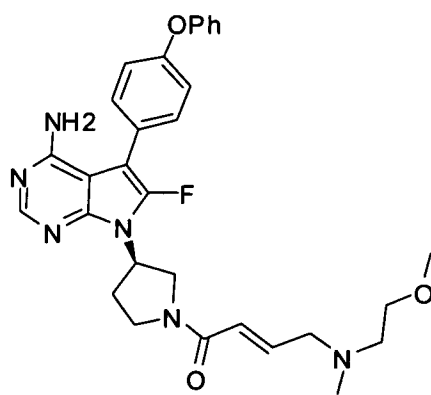
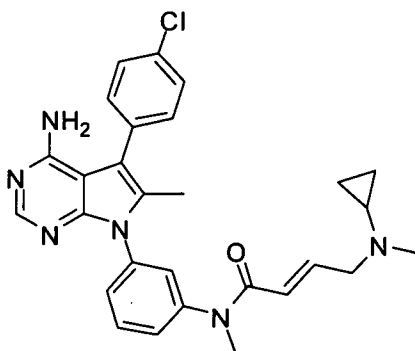
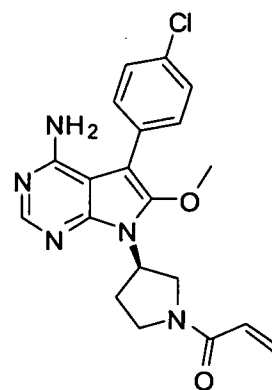
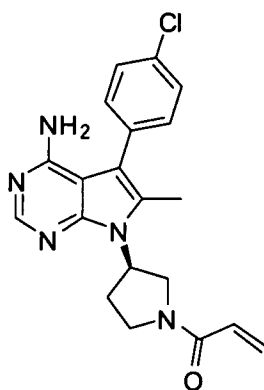
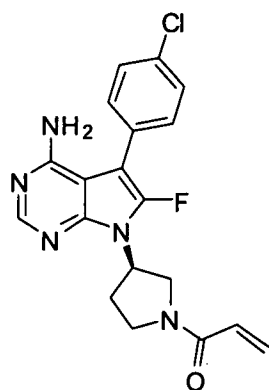
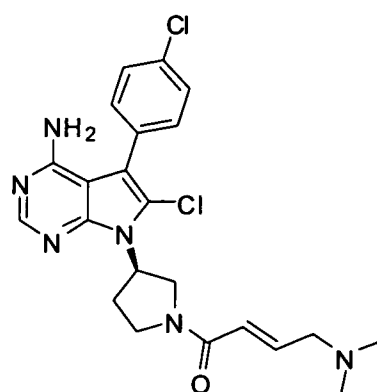
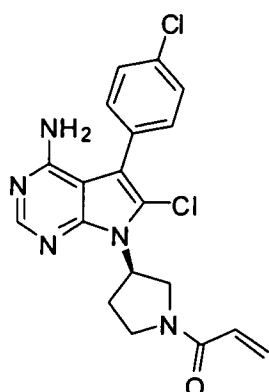
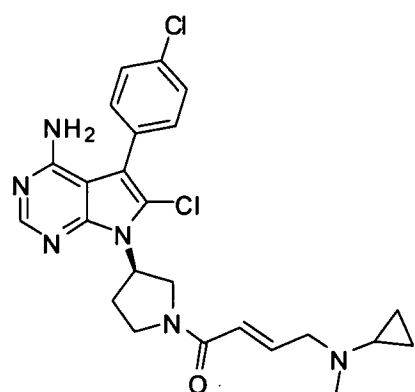
W係H或 $NR_{25}R_{26}$ ；且

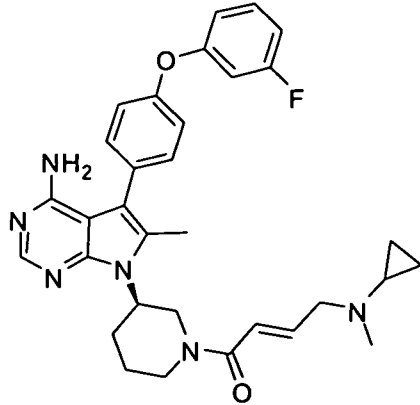
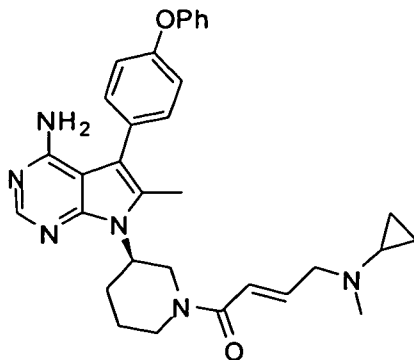
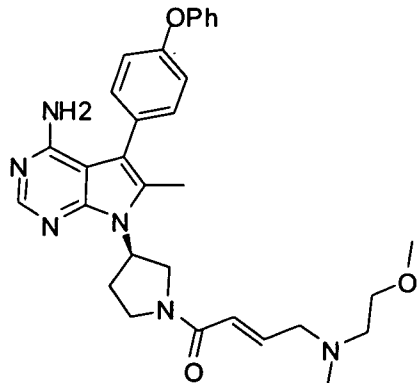
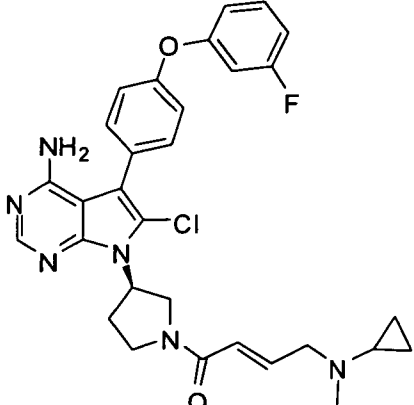
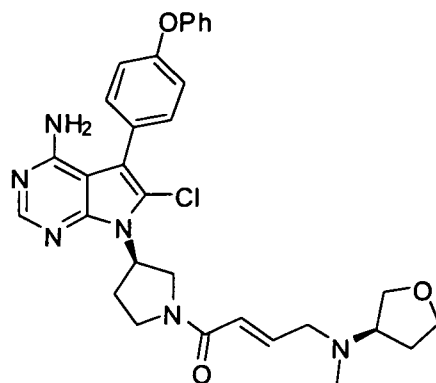
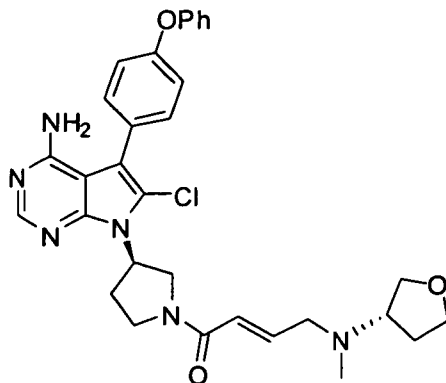
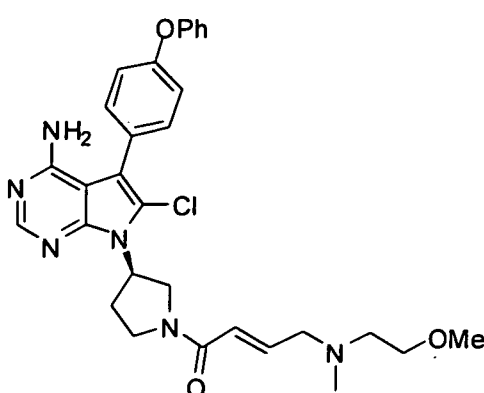
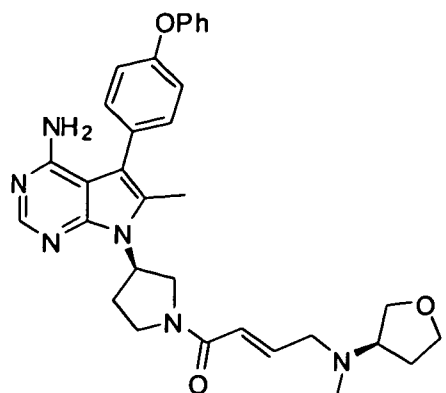
R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

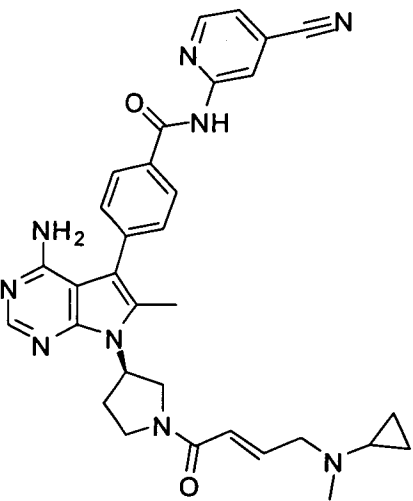
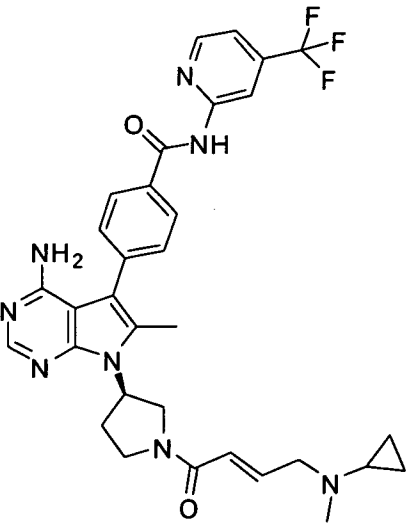
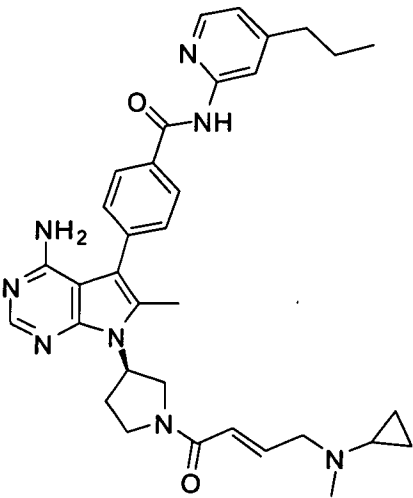
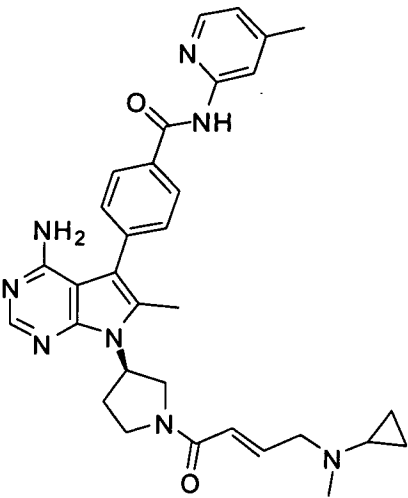
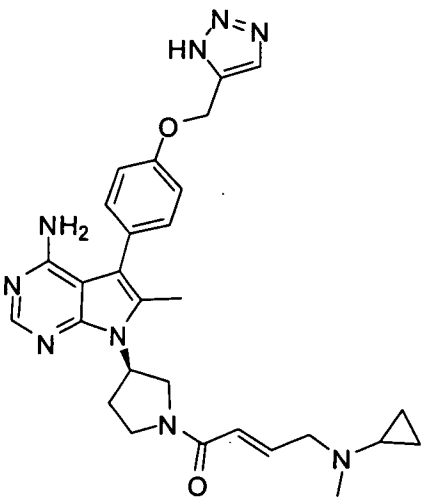
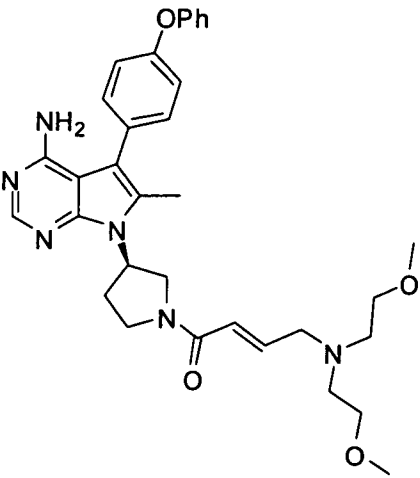
其醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

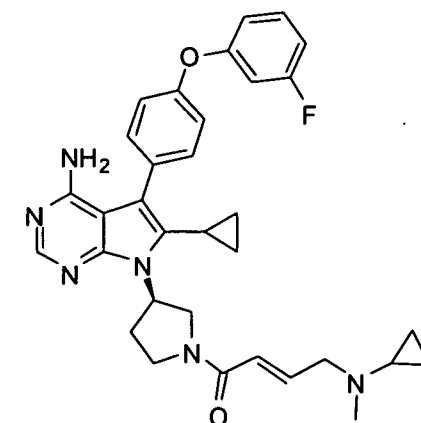
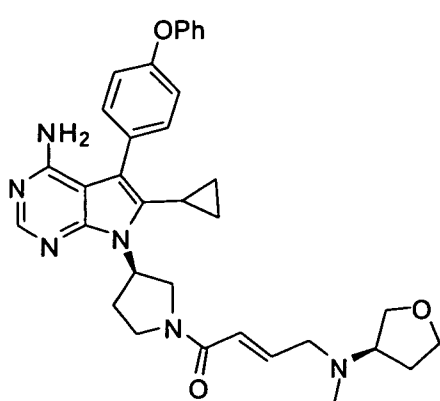
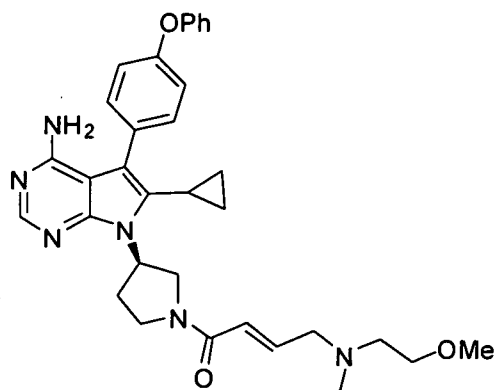
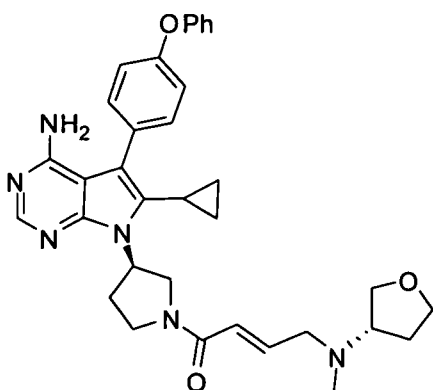
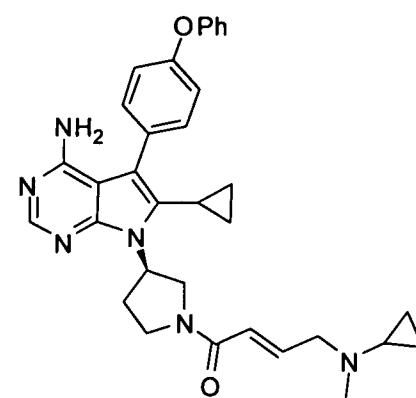
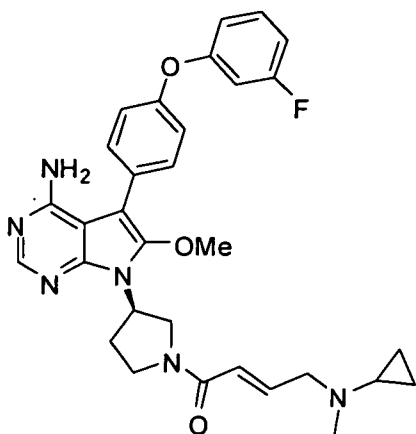
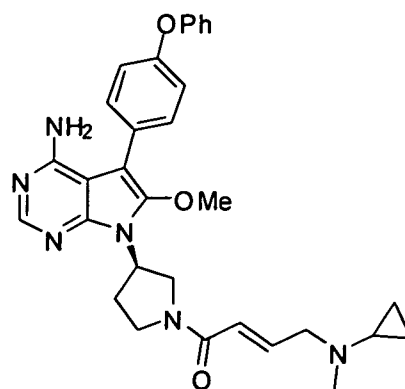
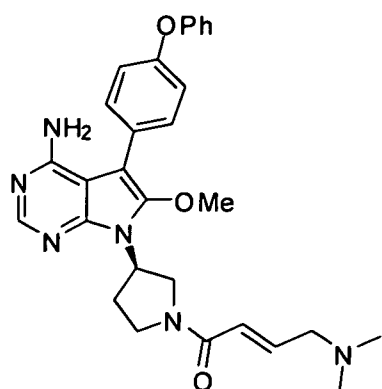
在另一態樣中係治療發炎性疾病或病狀之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之選自以下之化合物：

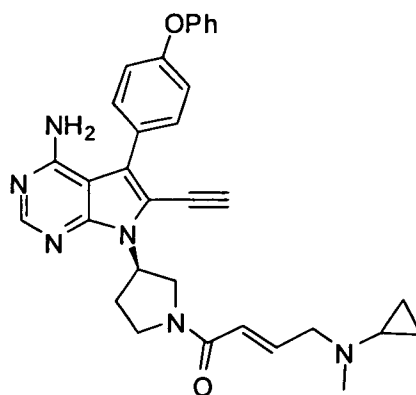
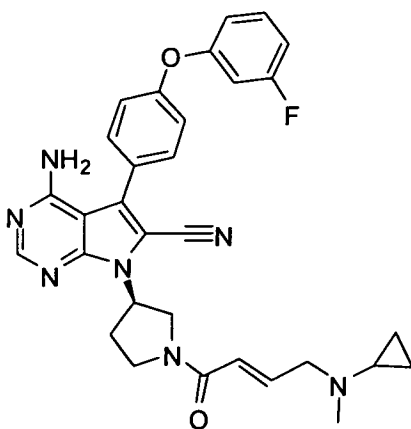
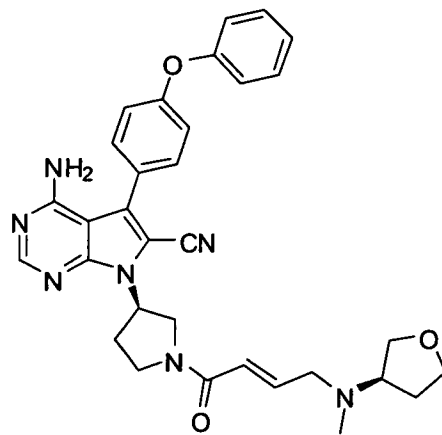
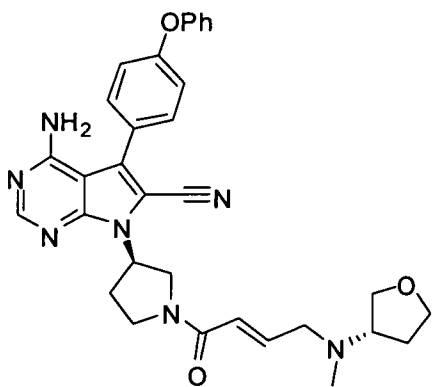
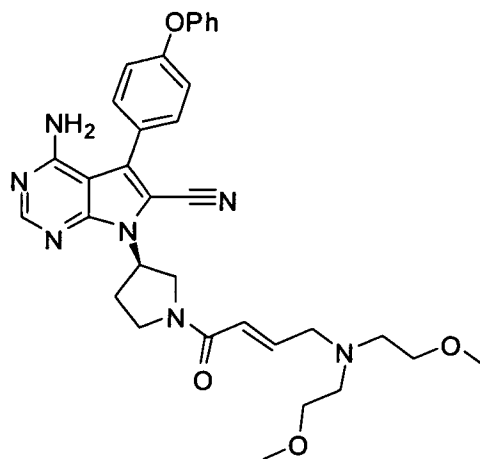
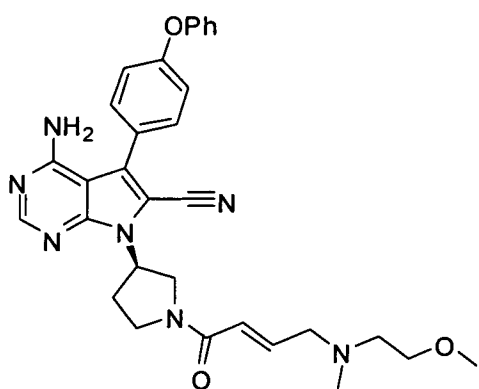
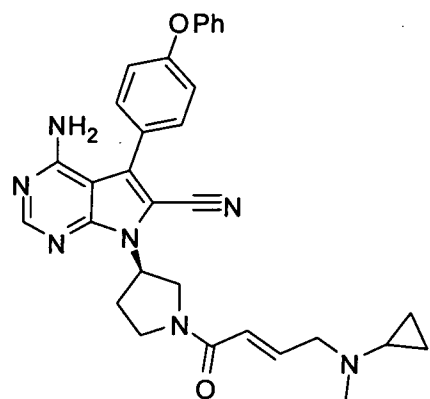
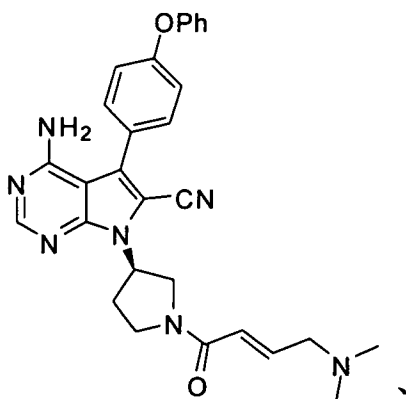
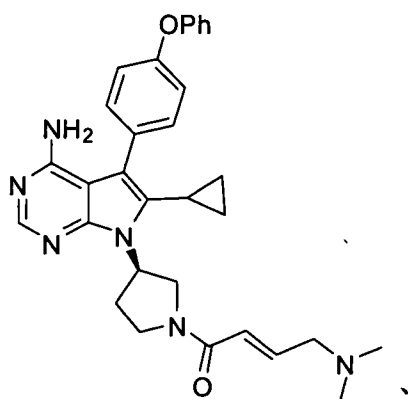


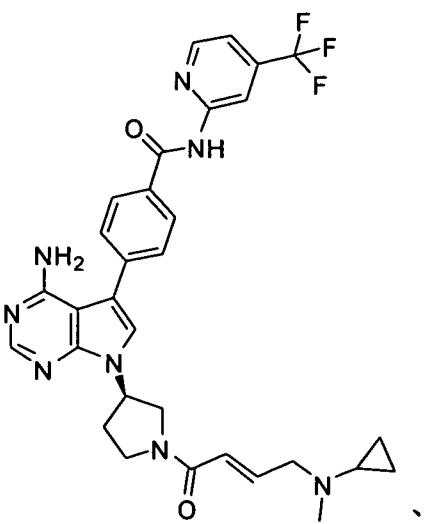
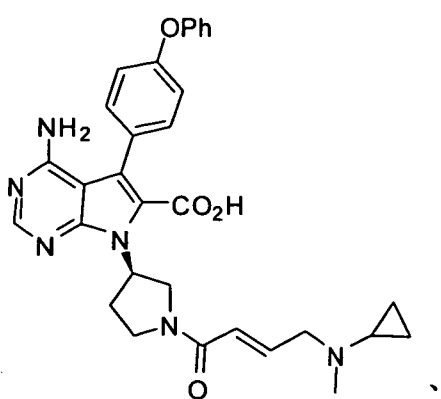
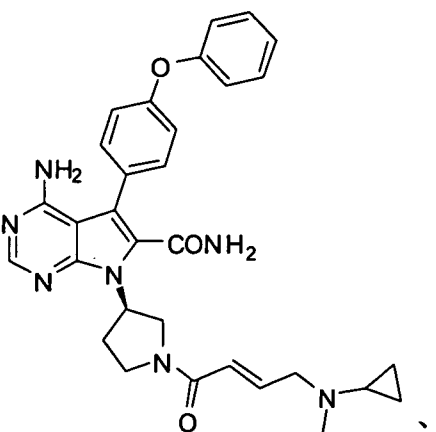
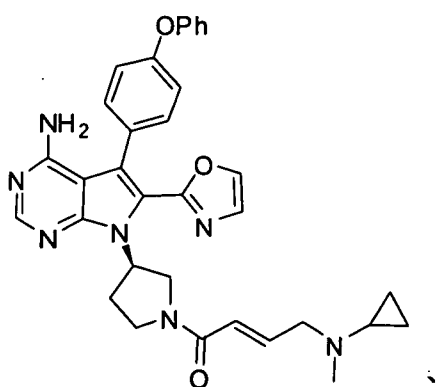
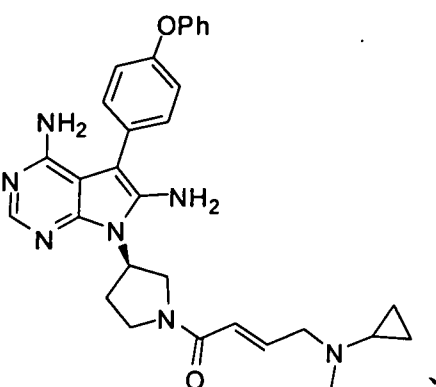
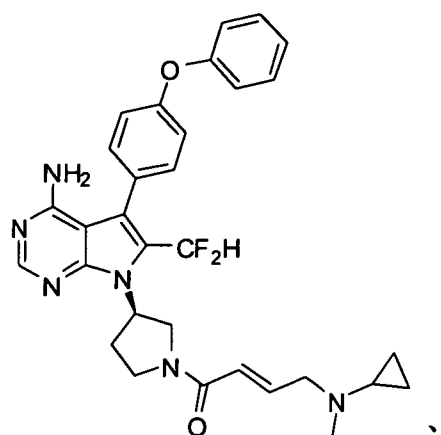
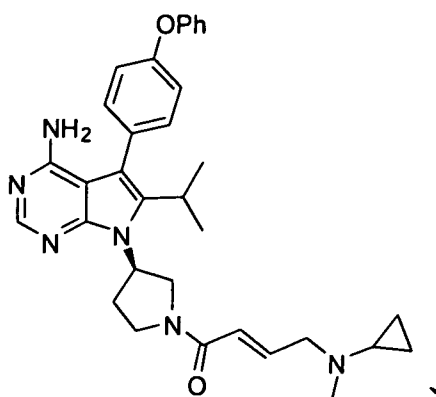
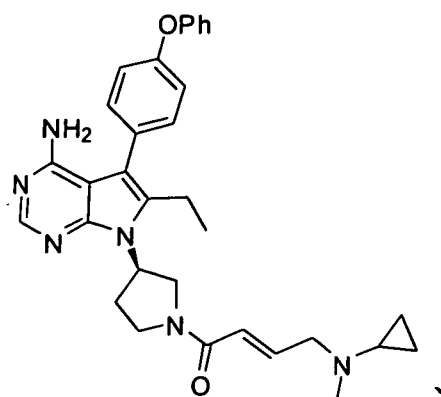


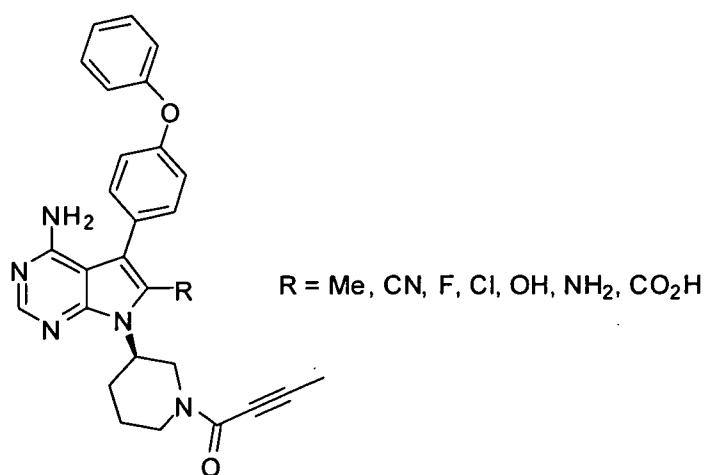


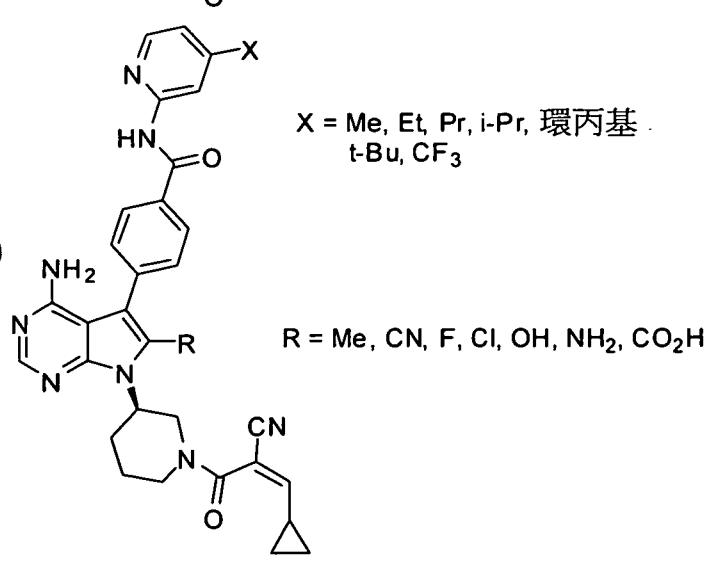
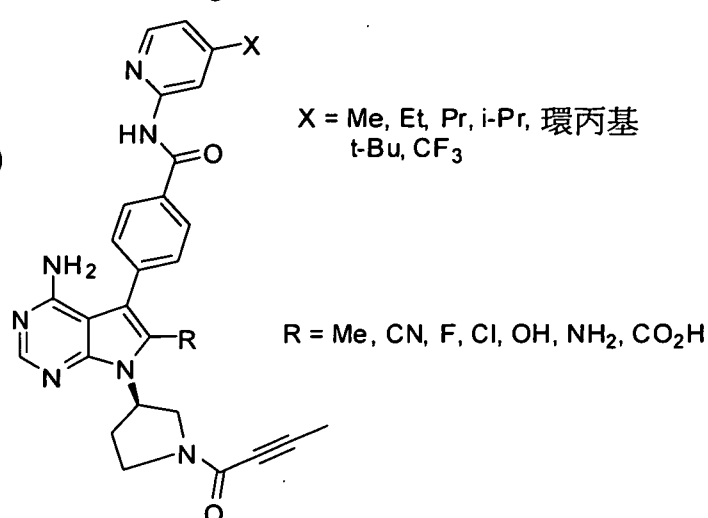
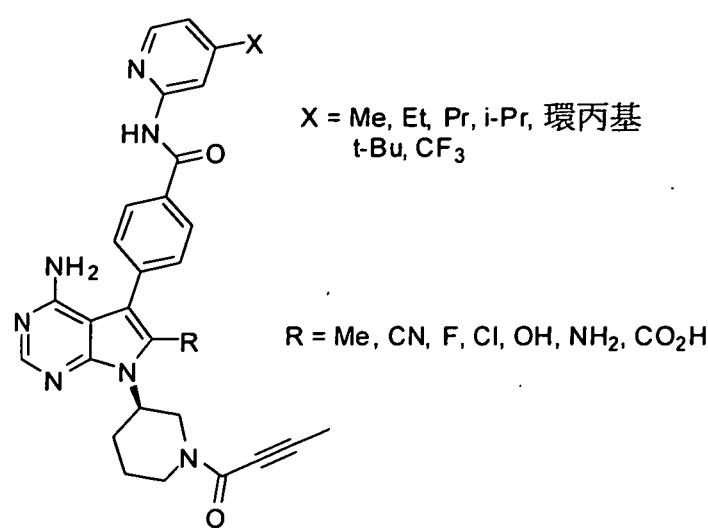




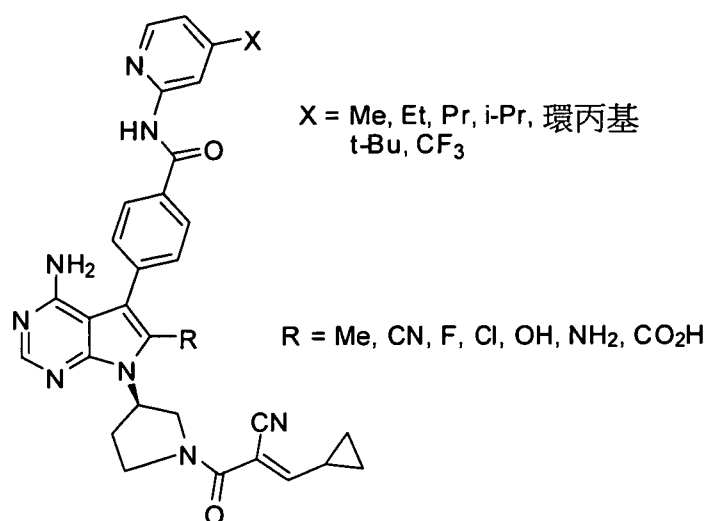








及



或其醫藥上可接受之溶劑合物、

醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物可逆地抑制Btk且在其他實施例中用於治療患有布魯頓氏酪胺酸激酶依賴性或布魯頓氏酪胺酸激酶介導之病狀或疾病(包含但不限於癌症、自體免疫疾病及其他發炎性疾病)之患者。

在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物不可逆地抑制Btk且在其他實施例中用於治療患有布魯頓氏酪胺酸激酶依賴性或布魯頓氏酪胺酸激酶介導之病狀或疾病(包含但不限於癌症、自體免疫疾病及其他發炎性疾病)之患者。

化合物之製備

可使用彼等熟習此項技術者已知之標準合成反應或使用業內已知方法來合成式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物。該等反應可以線性序列採用以提供化合物或其可用於合成隨後藉由業內已知方法連結之片段。

本文闡述抑制酪胺酸激酶(例如Btk)之活性之化合物及其製備製程。本文亦闡述該等化合物之醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥活性代謝物及醫藥上可接受之前藥。提供醫藥組合物，其包含至少一種該化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥活性代謝物或醫藥上可接受之前藥。

可合成用於合成本文所闡述之化合物之起始材料或可自商業來源(例如但不限於Aldrich Chemical公司(Milwaukee, Wisconsin)、Bachem (Torrance, California)或Sigma Chemical公司(St. Louis, Mo.))獲得。可使用彼等熟習此項技術者已知之技術及材料來合成本文所闡述之化合物及其他具有不同取代基之相關化合物, 如(例如)以下文獻中所闡述: March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第4版(Wiley 1992); Carey 及 Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第4版, 第A及B卷(Plenum 2000, 2001); Green及Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 第3版(Wiley 1999); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-17卷(John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, 第1-40卷(John Wiley and Sons, 1991);及Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers 公司, 1989)。(其全部內容皆以引用方式併入本文中)。其他合成本文所闡述之化合物之方法可參見國際專利公開案第WO 01/01982901號; Arnold等人, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10 (2000) 2167-2170; Burchat等人, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (2002) 1687-1690。製備如本文所揭示之化合物之一般方法可源自業內已知反應, 且可藉由使用適當試劑及條件修改該等反應(如熟習此項技術者所認識到)以用於引入在如本文所提供之式中發現之各種部分。

反應產物可使用習用技術進行分離並純化(若期望), 該等技術包含但不限於過濾、蒸餾、結晶、層析及諸如此類。該等材料可使用習用方式(包含物理常數及光譜數據)予以表徵。

本文所闡述之化合物可製成單一異構體或異構體混合物。

化合物之其他形式

本文所揭示之化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之結構。應理解，除非另外指明，否則在提及本文所闡述之化合物時，其意欲包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物以及屬於該等通式範圍內之所有具體化合物。

本文所闡述之化合物可擁有一或多個立體中心且每一中心可以R或S組態存在。本文所呈現之化合物包含所有非對映異構體、對映異構體及差向異構體形式以及其適當混合物。若期望，則可藉由業內已知方法(例如藉由對掌性層析管柱分離立體異構體)獲得立體異構體。

非對映異構體混合物可基於其物理化學差異藉由已知方法(例如藉由層析及/或分級結晶)分離成其個別非對映異構體。在一實施例中，可藉由對掌性層析管柱來分離對映異構體。在其他實施例中，可藉由以下方式來分離對映異構體：藉由與適當光學活性化合物(例如醇)進行反應將對映異構體混合物轉化成非對映異構體混合物，分離非對映異構體且將個別非對映異構體轉化(例如水解)成相應純對映異構體。所有該等異構體(包含非對映異構體、對映異構體及其混合物)皆視為本文所闡述之組合物之一部分。

本文所闡述方法及調配物包含使用本文所闡述化合物之N-氧化物、結晶形式(亦稱為多晶型物)或醫藥上可接受之鹽以及具有相同類型活性之該等化合物的活性代謝物。在一些情況下，化合物可以互變異構體形式存在。所有互變異構體皆包含於本文所呈現化合物之範圍內。此外，本文所闡述之化合物可以非溶劑合物形式以及與醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)之溶劑合物形式存在。本文所呈現化合物之溶劑合物形式亦視為本文所揭示之化合物。

式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之未氧化形式化合物可藉由還原劑(例如但不限於硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氫化

S

鋰、硼氫化鈉、三氯化磷、三溴化物或諸如此類)在0至80℃下於適宜惰性有機溶劑(例如但不限於乙腈、乙醇、二噁烷水溶液或諸如此類)中進行處理自式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中任一者之化合物的N氧化物製得。

在一些實施例中，本文所闡述化合物製備成前藥。「前藥」係指在活體內轉化成母體藥物之藥劑。通常使用前藥，此乃因在一些情況下，其較母體藥物更易於投與。其可(例如)具有經口投與之生物可用性，而母體沒有。前藥亦可較母體藥物在醫藥組合物中具有改良之溶解度。前藥之實例係(但不限於)本文所闡述之化合物，其以酯(「前藥」)形式投與以促進跨細胞膜傳送(其中水溶性對於流動性不利)但然後進入細胞後代謝水解成羧酸(活性實體)(其中水溶性係有益的)。前藥之另一實例可為與酸基團鍵結之短肽(聚胺基酸)，其中該肽經代謝而展現活性部分。在某些實施例中，在活體內投與後，前藥以化學方式轉化成化合物之生物、醫藥或治療活性形式。在某些實施例中，前藥係藉由一或多個步驟或過程以酶方式代謝成化合物之生物、醫藥或治療活性形式。對醫藥活性化合物進行改質以產生前藥，從而在活體內投與後重新產生活性化合物。前藥可經設計以改變藥物之代謝穩定性或轉運特性、掩蔽副效應或毒性、改良藥物味道或改變藥物之其他特性或性質。藉助活體內之藥效動力學過程及藥物代謝之知識，彼等熟習此項技術者在已知醫藥活性化合物後可設計化合物之前藥。(例如參見Nogady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, 第388-392頁; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press公司, San Diego, 第352-401頁, Saulnier等人(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第4卷, 第1985頁)。

本文所闡述化合物之前藥形式包含於申請專利範圍之範圍內，

其中前藥在活體內代謝而產生如本文所闡述之衍生物。在一些情形下，一些本文所闡述化合物可為另一衍生物或活性化合物之前藥。

通常使用前藥，此乃因在一些情況下，其較母體藥物更易於投與。其可(例如)具有經口投與之生物可用性，而母體沒有。前藥亦可較母體藥物在醫藥組合物中具有改良之溶解度。可將前藥設計為可逆藥物衍生物以用作改良劑來增強至位點特異性組織之藥物轉運。在一些實施例中，對前藥進行設計以增加有效水溶性。例如參見Fedorak等人，*Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995)；McLoed等人，*Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994)；Hochhaus等人，*Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992)；J. Larsen及H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987)；J. Larsen等人，*Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988)；Sinkula等人，*J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975)；T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S. Symposium Series Vol. 14；及Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987，其全部內容皆併入本文中。

式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中任一者之化合物之芳族環部分上之位點可易於發生各種代謝反應，由此在芳族環結構上納入適當取代基，例如(僅舉例而言)鹵素可減小、最小化或消除此代謝路徑。

本文所闡述之化合物包含同位素標記之化合物，除一或多個原子由原子量或質量數不同於自然界中常見原子量或質量數之原子置換外，該等化合物與本文所呈現各種式及結構中所列舉之化合物相同。可納入本發明化合物中之同位素之實例包含氫、碳、氮、氧、氟及氯之同位素，例如分別係²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl。某些同位素標記之本文所闡述化合物(例如納入諸如³H及³⁵S

^{14}C 等放射性同位素之化合物)可用於藥物及/或基質組織分佈分析中。另外，使用諸如氘(亦即 ^2H)等同位素進行取代因具有較大代謝穩定性而可提供某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需要量減少。

在額外或其他實施例中，本文所闡述之化合物在投與有需要之有機體後經代謝而產生代謝物，然後使用代謝物產生期望效應(包含期望治療效應)。

本文所闡述之化合物可以醫藥上可接受之鹽形式形成及/或使用。醫藥上可接受之鹽之類型包含但不限於：(1)酸加成鹽，藉由使游離鹼形式之化合物與以下醫藥上可接受之酸反應而形成：無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及諸如此類；或有機酸，例如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、羥乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、三氟乙酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、麩胺酸、羥基萘酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及諸如此類；(2)在存在於母體化合物中之酸性質子由金屬離子(例如鹼金屬離子(例如鋰、鈉、鉀)、鹼土金屬離子(例如鎂或鈣)或鋁離子)置換或與有機鹼配位時形成之鹽。可接受之有機鹼包含乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇、N-甲基葡糖胺及諸如此類。可接受之無機鹼包含氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉及諸如此類。

可使用各種方法來分析及鑑別醫藥上可接受之鹽之相應抗衡離子，該等方法包含但不限於離子交換層析、離子層析、毛細管電泳、感應偶合血漿、原子吸收光譜、質譜或其任一組合。

藉由使用下列技術中之至少一者來回收鹽：過濾、使用非溶劑沈澱隨後過濾、蒸發溶劑或(在水溶液之情形下)、凍乾。

應理解，所提及醫藥上可接受之鹽包含其溶劑加成形式或晶體形式，尤其係溶劑合物或多晶型物。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，且可在使用醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)進行結晶過程期間形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑係醇時形成醇化物。本文所闡述化合物之溶劑合物可在本文所闡述製程期間方便地製得或形成。此外，本文所提供之化合物可以非溶劑合物形式以及溶劑合物形式存在。通常，出於本文所提供之化合物及方法之目的，溶劑合物形式視為等同於非溶劑合物形式。

應理解，所提及鹽包含其溶劑加成形式或晶體形式，尤其係溶劑合物或多晶型物。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，且通常在使用醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)進行結晶過程期間形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑係醇時形成醇化物。多晶型物包含相同元素組成之化合物之不同晶體堆積排列。多晶型物通常具有不同X射線繞射圖案、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學及電學性質、穩定性及溶解性。諸如重結晶溶劑、結晶速率及儲存溫度等各種因素可使某單晶形式佔主導地位。

本文所闡述之化合物可呈多種形式，包含但不限於非晶型形式、研磨形式及奈米微粒形式。此外，本文所闡述之化合物包含結晶形式，亦稱為多晶型物。多晶型物包含相同元素組成之化合物之不同晶體堆積排列。多晶型物通常具有不同X射線繞射圖案、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學及電學性質、穩定性及溶解性。諸如重結晶溶劑、結晶速率及儲存溫度等各種因素可使某單晶形式佔主導地位。

可使用各種技術(包含但不限於熱分析、x射線繞射、光譜、蒸氣

吸收及顯微術)來篩選及表徵醫藥上可接受之鹽、多晶型物及/或溶劑合物。熱分析方法著眼於熱化學降解或熱物理過程(包含但不限於多晶型轉變)，且使用該等方法來分析多晶型形式之間之關係，測定重量損失，探尋玻璃轉變溫度，或用於賦形劑相容性研究。該等方法包含但不限於差示掃描熱量測定(DSC)、調製式差示掃描熱量測定(MDSC)、熱重分析(TGA)及熱重及紅外分析(TG/IR)。X射線繞射方法包含但不限於單晶及粉末繞射儀及同步輻射源。所使用各種光譜技術包含但不限於拉曼(Raman)、FTIR、UVIS及NMR (液態及固態)。各種顯微術技術包含但不限於偏振光顯微術、掃描電子顯微術(SEM)聯用能量色散X射線分析(EDX)、環境掃描電子顯微術聯用EDX(在氣體或水蒸氣氣氛中)、紅外顯微術及拉曼顯微術。

在本說明書通篇中，熟習此項技術者可選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

醫藥組合物/調配物

醫藥組合物可以習用方式使用一或多種生理學可接受之載劑加以調配，該等載劑包含促進將活性化合物處理成可在醫藥上使用之製劑之賦形劑及助劑。合適調配物端視所選投與途徑而定。若適宜且如業內所理解，可使用熟知技術、載劑及賦形劑中之任一者。本文所闡述醫藥組合物之匯總可參見(例如) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing公司，1995)；Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing 公司，Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A. 及 Lachman, L.編輯，*Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*，第7版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)，其全部內容皆以引用方式併入本文中。

本文所用之醫藥組合物係指本文所闡述化合物(例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物)與其他化學組份(例如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑)之混合物。醫藥組合物促進化合物至有機體之投與。在本文所提供治療方法或用途之實踐中，將存於醫藥組合物中之治療有效量之本文所闡述化合物投與患有擬治療疾病、病症或病狀之哺乳動物。較佳地，哺乳動物係人類。治療有效量可端視疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、所用化合物之效力及其他因素而廣泛變化。化合物可單獨或與一或多種治療劑組合以組份混合物形式使用。

在某些實施例中，組合物亦可包含一或多種pH調節劑或緩衝劑，包含酸，例如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼，例如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉及叁-羥甲基胺基甲烷；及緩衝劑，例如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。以將組合物之pH維持在可接受範圍內所需之量包含該等酸、鹼及緩衝劑。

在其他實施例中，組合物亦可包含使組合物之滲透壓在可接受範圍內所需之量之一或多種鹽。該等鹽包含彼等具有鈉、鉀或銨陽離子及氯、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子者；適宜鹽包含氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

本文所用之術語「醫藥組合」意指自混合或組合一種以上活性成份產生之產品，且包含活性成份之固定及非固定組合。術語「固定組合」意指將活性成份(例如本文所闡述化合物)與輔助藥劑二者以單一實體或劑量之形式同時投與患者。術語「非固定組合」意指將活性成份(例如本文所闡述化合物)與輔助藥劑作為單獨實體同時、並行或依序且無具體間隔時間限制地投與患者，其中該投與可在患者體內提

供兩種化合物之有效濃度。後者亦適用於混合劑療法，例如投與三種或更多種活性成份。

本文所闡述之醫藥調配物可藉由多種投與途徑投與個體，包含但不限於經口、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌內)、鼻內、經頰、局部、經直腸或經皮投與途徑。本文所闡述之醫藥調配物包含但不限於水性液體分散液、自乳化分散液、固體溶液、脂質體分散液、氣溶膠、固體劑型、粉劑、立即釋放調配物、受控釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、延遲釋放調配物、緩釋調配物、脈衝式釋放調配物、多微粒調配物及立即釋放與受控釋放混合調配物。

包含本文所闡述化合物之醫藥組合物可以習用方式製造，例如(僅舉例而言)藉助習用混合、溶解、製粒、製糖衣藥丸、研碎、乳化、囊封、包封或壓縮製程。

醫藥組合物包含至少一種本文所闡述之化合物(例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物)作為活性成份，其呈游離酸或游離鹼形式或呈醫藥上可接受之鹽形式。此外，本文所闡述之方法及醫藥組合物包含使用N-氧化物、結晶形式(亦稱為多晶型物)以及具有相同類型活性之該等化合物之活性代謝物。在一些情況下，化合物可以互變異構體形式存在。所有互變異構體皆包含於本文所呈現化合物之範圍內。另外，本文所闡述之化合物可以非溶劑合物形式以及與醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)之溶劑合物形式存在。本文所呈現化合物之溶劑合物形式亦視為本文所揭示之化合物。

「消泡劑」減少了在可導致水性分散液凝集、在製成膜中產生氣泡之處理或通常損害處理期間之起泡。實例性消泡劑包含矽乳液或去水山梨醇倍半油酸酯。

「抗氧化劑」包含(例如)丁基化羥基甲苯(BHT)、抗壞血酸鈉、抗壞血酸、偏亞硫酸氫鈉及生育酚。在某些實施例中，抗氧化劑視需

要增強化學穩定性。

在某些實施例中，本文所提供之組合物亦可包含一或多種防腐劑以抑制微生物活性。適宜防腐劑包含含汞物質，例如硼酸苯汞及硫柳汞；穩定二氧化氯；及四級銨化合物，例如苄索氯銨(benzalkonium chloride)、十六烷基三甲基溴化銨及氯化十六烷基吡啶。

本文所闡述之調配物可受益於抗氧化劑、金屬螯合劑、含有硫醇之化合物及其他一般穩定劑。該等穩定劑之實例包含但不限於：(a)約0.5%至約2% w/v之甘油、(b)約0.1%至約1% w/v之甲硫胺酸、(c)約0.1%至約2% w/v之單硫代甘油、(d)約1 mM至約10 mM之EDTA、(e)約0.01%至約2% w/v之抗壞血酸、(f) 0.003%至約0.02% w/v之聚山梨醇酯80、(g) 0.001%至約0.05% w/v之聚山梨醇酯20、(h)精胺酸、(i)肝素、(j)硫酸右旋糖酐、(k)環糊精、(l)多硫酸戊聚糖酯及其他類肝素、(m)二價陽離子(例如鎂及鋅)或(n)其組合。

「黏合劑」賦予黏合品質且包含(例如)海藻酸及其鹽；纖維素衍生物，例如羧甲基纖維素、甲基纖維素(例如Methocel[®])、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素(例如Klucel[®])、乙基纖維素(例如Ethocel[®])及微晶纖維素(例如Avicel[®])；微晶右旋糖；直鏈澱粉；矽酸鎂鋁；多糖酸；膨潤土；明膠；聚乙烷基吡咯啉酮/乙酸乙酯共聚物；交聚維酮；聚維酮(povidone)；澱粉；預膠凝澱粉；黃蓍膠；糊精；糖，例如蔗糖(例如Dipac[®])、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇(例如Xylitab[®])及乳糖；天然或合成膠，例如阿拉伯膠、黃蓍膠、印度膠(ghatti gum)、依沙貝果殼膠黏劑(mucilage of isapol husk)；聚乙烷基吡咯啉酮(例如Polyvidone[®] CL、Kollidon[®] CL、Polyplasdone[®] XL-10)；落葉松阿拉伯半乳聚糖；Veegum[®]；聚乙二醇；蠟；海藻酸鈉；及諸如此類。

「載劑」或「載劑材料」包含任一常用於醫藥中之賦形劑且應

基於與本文所揭示化合物(例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物)之相容性及期望劑型之釋放特徵性質進行選擇。實例性載劑材料包含(例如)黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、表面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、潤濕劑、稀釋劑及諸如此類。

「醫藥上相容之載劑材料」可包含但不限於阿拉伯膠、明膠、膠質二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糊精、甘油、矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)、膽固醇、膽固醇酯、酪蛋白酸鈉、大豆卵磷脂、牛磺膽酸、磷脂醯膽鹼、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸二鉀、纖維素及纖維素偶聯物、糖硬脂醯乳酸、角叉菜膠、單甘油酯、二甘油酯、預膠凝澱粉及諸如此類。例如參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing公司，1995)；Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing公司，Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A.及Lachman, L.編輯，*Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*，第7版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

「分散劑」及/或「黏度調變劑」包含經由液體介質或製粒方法或摻和方法來控制藥物之擴散及均質性之材料。在一些實施例中，該等試劑亦促進塗覆或侵蝕基質之有效性。實例性擴散促進劑/分散劑包含(例如)親水性聚合物、電解質、Tween[®] 60或80、PEG、聚乙烯基吡咯啉酮(PVP；在商業上稱為Plasdone[®])及基於碳水化合物之分散劑(例如羥丙基纖維素(例如HPC、HPC-SL及HPC-L)、羥丙基甲基纖維素(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M及HPMC K100M)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、非結晶纖維素、矽酸鎂鋁、三乙醇胺、聚乙烯醇

(PVA)、乙烯基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、含有環氧乙烷及甲醛之4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物(亦稱為泰洛沙泊(tyloxapol))、泊洛沙姆(poloxamer)(例如Pluronic F68[®]、F88[®]及F108[®]，其係環氧乙烷及環氧丙烷之嵌段共聚物)及保麗視明(poloxamine)(例如Tetronic 908[®]，亦稱為保麗視明908[®]，其係衍生自環氧丙烷及環氧乙烷至乙二胺之順序加成之四官能嵌段共聚物(BASF公司，Parsippany, N.J.)))、聚乙烯基吡咯啉酮K12、聚乙烯基吡咯啉酮K17、聚乙烯基吡咯啉酮K25或聚乙烯基吡咯啉酮K30、聚乙烯基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物(S-630)、聚乙二醇(舉例而言，聚乙二醇可具有約300至約6000或約3350至約4000或約7000至約5400之分子量)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚山梨醇酯-80、海藻酸鈉、膠(例如黃蓍膠及阿拉伯膠、瓜爾膠)、黃素(包含黃原膠)、糖、纖維質(例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉)、聚山梨醇酯-80、海藻酸鈉、聚乙氧基化山梨醇酐單月桂酸酯、聚乙氧基化山梨醇酐單月桂酸酯、聚維酮、卡波姆(carbomer)、聚乙烯醇(PVA)、海藻酸鹽、殼聚糖及其組合。亦可使用增塑劑(例如纖維素或三乙基纖維素)作為分散劑。尤其可用於脂質體分散液及自乳化分散液中之分散劑係二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼、來自蛋之天然磷脂醯膽鹼、來自蛋之天然磷脂醯甘油、膽固醇及肉豆蔻酸異丙基酯。

一或多種侵蝕促進劑與一或多種擴散促進劑之組合亦可用於本發明組合物中。

術語「稀釋劑」係指用於在遞送之前稀釋所關注化合物之化合物。稀釋劑亦可用於穩定化合物，此乃因其可提供更穩定環境。業內利用溶於緩衝溶液中之鹽(其亦可控制或維持pH)作為稀釋劑，包含但不限於磷酸鹽緩衝鹽水溶液。在某些實施例中，稀釋劑增加組合物之容積以促進壓縮或使均質摻合物產生足夠容積從而用於膠囊填充。該

等化合物包含(例如)乳糖、澱粉、甘露醇、山梨醇、右旋糖、微晶纖維素(例如Avicel®)、磷酸氫鈣、二水合磷酸二鈣、磷酸三鈣、磷酸鈣、無水乳糖、噴霧乾燥乳糖、預膠凝澱粉、可壓縮糖(例如Di-Pac® (Amstar))、甘露醇、羥丙基甲基纖維素、乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素、基於蔗糖之稀釋劑、精製細砂糖(confectioner's sugar)、單水合硫酸二氫鈣、二水合硫酸鈣、三水合乳酸鈣、右旋糖類、經水解穀類固體、直鏈澱粉、粉末狀纖維素、碳酸鈣、甘油、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、肌醇、膨潤土及諸如此類。

術語「崩解物」包含在與胃腸液接觸時劑型之溶液及分散液。

「崩解劑或崩解劑」促進物質之分解或崩解。崩解劑之實例包含澱粉(例如天然澱粉，例如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；預膠凝澱粉，例如National 1551或Amijel®；或澱粉羥乙酸鈉，例如Promogel®或Explotab®)、纖維素(例如木質產品、甲基結晶纖維素(例如Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、Ming Tia®及Solka-Floc®)、甲基纖維素、交聯羧甲纖維素或交聯纖維素(例如交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol®)、交聯羧甲基纖維素(cross-linked carboxymethylcellulose)或交聯羧甲纖維素(cross-linked croscarmellose)))、交聯澱粉(例如澱粉羥乙酸鈉)、交聯聚合物(例如交聚維酮、交聯聚乙烯基吡咯啉酮)、海藻酸鹽(例如海藻酸或海藻酸之鹽，例如海藻酸鈉)、黏土(例如Veegum® HV (矽酸鎂鋁))、膠(例如瓊脂、瓜爾膠、刺槐豆膠、刺梧桐樹膠、果膠或黃蓍膠)、澱粉羥乙酸鈉、膨潤土、天然海綿、表面活性劑、樹脂(例如陽離子交換樹脂)、柑橘果肉、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鈉與澱粉之組合及諸如此類。

「藥物吸收」或「吸收」通常係指藥物自藥物投與位點移動穿過障壁進入血管或作用位點中之過程，例如藥物自胃腸道移動至門靜

脈或淋巴系統中。

「腸溶包衣」係在胃中保持實質上完整但在小腸或結腸中溶解且釋放藥物之物質。通常，腸溶包衣包括防止在低pH胃環境中釋放但在較高pH下(通常pH為6至7)離子化且由此在小腸或結腸中充分溶解以釋放其中之活性劑之聚合材料。

「侵蝕促進劑」包含控制特定材料在胃腸液中之侵蝕之材料。彼等熟習此項技術者通常已知侵蝕促進劑。實例性侵蝕促進劑包含(例如)親水性聚合物、電解質、蛋白質、肽及胺基酸。

「填充劑」包含諸如以下化合物：乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉末、右旋糖、右旋糖類、右旋糖酐、澱粉、預膠凝澱粉、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨醇、氯化鈉、聚乙二醇及諸如此類。

可用於本文所闡述調配物中之「矯味劑」及/或「甜味劑」包含(例如)阿拉伯膠糖漿、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame K)、阿力甜(alitame)、八角、蘋果、阿斯巴甜(aspartame)、香蕉、巴伐利亞奶霜(Bavarian cream)、漿果、黑醋栗、奶油糖果、檸檬酸鈣、樟腦、焦糖、櫻桃、櫻桃奶霜、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑桔、柑桔飲料、柑桔奶霜、棉花糖、可可、可樂、冷櫻桃、冷柑桔、甜精(cyclamate)、克拉瑪特(cylamate)、右旋糖、尤加利、丁香酚、果糖、水果飲料、生薑、甘草酸酯、甘草(glycyrrhiza、licorice)糖漿、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、異麥芽糖醇、檸檬、萊姆、檸檬奶霜、甘草酸單鉍(MagnaSweet®)、麥芽醇、甘露醇、槭樹、藥蜀錦葵、薄荷醇、薄荷奶霜、混合漿果、新橙皮苷DC、紐甜、柳橙、梨、桃、薄荷、薄荷奶霜、Prosweet®粉末、樹莓、根汁汽水、蘭姆酒、糖精、黃樟腦、山梨醇、荷蘭薄荷、荷蘭薄荷奶霜、草莓、草莓奶霜、甜葉菊、蔗糖素、蔗糖、糖精鈉、糖精、阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame

S

potassium)、甘露醇、塔林甜味劑(talin)、賽利醇代糖(sylitol)、蔗糖素、山梨醇、瑞士奶霜(Swiss cream)、塔格糖(tagatose)、紅橘、噤嗎甜(thaumatin)、什錦蜜餞糖果、香草、胡桃、西瓜、野生櫻桃、冬青油、木糖醇或該等矯味成份之任一組合(例如八角-薄荷醇、櫻桃-八角、肉桂-柳橙、櫻桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-檸檬、檸檬-萊姆、檸檬-薄荷、薄荷醇-尤加利、柳橙-奶霜、香草-薄荷)及其混合物。

「潤滑劑」及「滑動劑」係防止、減小或抑制材料之黏著或摩擦之化合物。實例性潤滑劑包含(例如)硬脂酸、氫氧化鈣、滑石粉、硬脂基富馬酸鈉、烴(例如礦物油或氫化植物油，例如氫化大豆油(Sterotex[®])、高級脂肪酸及其鹼金屬及鹼土金屬鹽(例如鋁、鈣、鎂、鋅鹽)、硬脂酸、硬脂酸鈉、甘油、滑石粉、蠟、Stearowet[®]、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇(例如PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇(例如Carbowax[™])、油酸鈉、苯甲酸鈉、山箭酸甘油基酯、聚乙二醇、月桂基硫酸鎂或月桂基硫酸鈉、膠質二氧化矽(例如Syloid[™]、Cab-O-Sil[®])、澱粉(例如玉米澱粉)、聚矽氧油、表面活性劑及諸如此類。

「可量測血清濃度」或「可量測血漿濃度」闡述在投與之後吸收至血流中之血清或血漿濃度，通常以mg、μg或ng治療劑/ml、dl或l血清形式量測。如本文中所使用，可量測血漿濃度通常以ng/ml或μg/ml形式量測。

「藥效動力學」係指決定相對於作用位點處之藥物濃度所觀察之生物反應之因素。

「藥物動力學」係指決定作用位點處之適當藥物濃度之達成及維持之因素。

「增塑劑」係用於軟化微囊封材料或膜包衣以使其具有較小脆性之化合物。適宜增塑劑包含(例如)聚乙二醇(例如PEG 300、PEG

400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350及PEG 800)、硬脂酸、丙二醇、油酸、三乙基纖維素及三醋汀。在一些實施例中，增塑劑亦可用作分散劑或潤濕劑。

「增溶劑」包含諸如以下化合物：三醋汀、檸檬酸三乙基酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉、維他命E TPGS、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、N-羥乙基吡咯啉酮、聚乙基吡咯啉酮、羥丙基甲基纖維素、羥丙基環糊精、乙醇、正丁醇、異丙基醇、膽固醇、膽汁鹽、聚乙二醇200-600、糖原質、乙二醇單乙醚(transcutol)、丙二醇及二甲基異山梨糖醇及諸如此類。

「穩定劑」包含諸如以下化合物：任一抗氧化劑、緩衝劑、酸、防腐劑及諸如此類。

如本文所用之「穩態」係所投與藥物量等於在一個投藥間隔內消除之藥物量從而得到平穩狀態或恆定血漿藥物暴露時。

「懸浮劑」包含諸如以下化合物：聚乙基吡咯啉酮(例如聚乙基吡咯啉酮K12、聚乙基吡咯啉酮K17、聚乙基吡咯啉酮K25或聚乙基吡咯啉酮K30)、乙基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、聚乙二醇(舉例而言，聚乙二醇可具有約300至約6000或約3350至約4000或約7000至約5400之分子量)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乙酸硬脂酸羥甲基纖維素、聚山梨醇酯-80、羥乙基纖維素、海藻酸鈉、膠(例如黃蓍膠及阿拉伯膠、瓜爾膠)、黃素(包含黃原膠)、糖、纖維質(例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素)、聚山梨醇酯-80、海藻酸鈉、聚乙氧基化山梨醇酐單月桂酸酯、聚乙氧基化山梨醇酐單月桂酸酯、聚維酮及諸如此類。

「表面活性劑」包含諸如以下化合物：月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉、Tween 60或80、三醋汀、維他命E TPGS、山梨醇酐單油酸酯、

聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、膽汁鹽、單硬脂酸甘油基酯、環氧乙烷及環氧丙烷之共聚物(例如Pluronic® (BASF))及諸如此類。一些其他表面活性劑包含聚氧乙烯脂肪酸甘油酯及植物油(例如聚氧乙烯(60)氫化蓖麻油)及聚氧乙烯烷基醚及烷基苯基醚(例如辛苯昔醇10、辛苯昔醇40)。在一些實施例中，可包含表面活性劑以增強物理穩定性或用於其他目的。

「黏度增強劑」包含(例如)甲基纖維素、黃原膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸鹽、阿拉伯膠、殼聚糖及其組合。

「潤濕劑」包含諸如以下化合物：油酸、單硬脂酸甘油基酯、山梨醇酐單油酸酯、山梨醇酐單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、多庫酯鈉、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉、三醋汀、Tween 80、維他命 E TPGS、鉍鹽及諸如此類。

劑型

本文所闡述之組合物可經調配用於經由任一習用方式(包含但不限於經口、非經腸(例如靜脈內、皮下或肌內)、經頰、鼻內、直腸或經皮投與途徑)投與個體。如本文中所使用，術語「個體」用於意指動物、較佳地哺乳動物，包含人類或非人類。術語患者及個體可互換使用。

另外，可將本文所闡述之醫藥組合物(其包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物)調配成任一適宜劑型，包含但不限於水性口服分散液、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液及諸如此類、為便於擬治療患者經口攝入，固體口服劑型、氣溶膠、受控釋放調配物、速溶調配物、泡騰調配物、凍乾調配物、錠劑、粉

劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝式釋放調配物、多微粒調配物及混合立即釋放與受控釋放調配物。

經口使用之醫藥製劑可藉由以下方式獲得：將一或多種固體賦形劑與一或多種本文所闡述之化合物混合，視情況碾磨所得混合物，且若期望在添加適宜助劑之後處理粒子混合物以獲得錠劑或糖衣藥丸核心。適宜賦形劑包含(例如)填充劑，例如糖，包含乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑，例如玉米澱粉、小麥澱粉、水稻澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他填充劑，例如聚乙烷基吡咯啉酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。若期望，則可添加崩解劑，例如交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烷基吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽(例如海藻酸鈉)。

糖衣藥丸核心具有適宜包衣。出於此目的，可使用濃糖溶液，其可視情況含有阿拉伯樹膠、滑石粉、聚乙烷基吡咯啉酮、聚羧乙烯凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適宜有機溶劑或溶劑混合物。亦可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣藥丸包衣中以供識別或描述不同活性化合物劑量組合。

可經口使用之醫藥製劑包含由明膠製得之推合式(push-fit)膠囊以及由明膠及增塑劑(例如甘油或山梨醇)製得之軟密封膠囊。推合式膠囊可含有活性成份與填充劑(例如乳糖)、黏合劑(例如澱粉)及/或潤滑劑(例如滑石粉或硬脂酸鎂)及視情況穩定劑之混合物。在軟質膠囊中，可將活性化合物溶解或懸浮於適宜液體(例如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇)中。此外，可添加穩定劑。所有用於經口投與之調配物皆應具有適於該投與之劑量。

在一些實施例中，本文所揭示之固體劑形可呈以下形式：錠劑(包含懸浮錠劑、速溶錠劑、咀嚼崩解錠劑、快速崩解錠劑、泡騰錠

劑或小膠囊)、丸劑、粉劑(包含無菌包裝粉劑、可分散粉劑或泡騰粉劑)、膠囊(包含軟質膠囊或硬質膠囊二者，例如自動物源明膠或植物源HPMC製得之膠囊或「分散型膠囊(sprinkle capsule)」)、固體分散液、固體溶液、生物可蝕解劑型、受控釋放調配物、脈衝式釋放劑型、多微粒劑型、沈澱物、粒子或氣溶膠。在其他實施例中，醫藥調配物呈粉劑形式。在其他實施例中，醫藥調配物呈錠劑形式，包含但不限於速溶錠劑。另外，本文所闡述之醫藥調配物可以單一膠囊或多膠囊劑型來投與。在一些實施例中，醫藥調配物係以兩個或三個或四個膠囊或錠劑形式來投與。

在一些實施例中，固體劑型(例如錠劑、泡騰錠劑及膠囊)係藉由混合式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物與一或多種醫藥賦形劑以形成體摻和組合物來製得。在提及該等體摻和組合物呈均質形式時，其意指式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之顆粒均勻分散於整個組合物內，從而組合物可易於再分成等效單位劑型(例如錠劑、丸劑及膠囊)。個別單位劑量亦可包含膜包衣，其在經口攝入後或在與稀釋劑接觸後發生崩解。該等調配物可藉由習用藥理學技術製得。

習用藥理學技術包含(例如)以下方法之組合：(1)乾燥混合物，(2)直接壓縮，(3)研磨，(4)乾燥或非水性製粒，(5)濕式製粒，或(6)熔融。例如參見Lachman等人，*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986)。其他方法包含(例如)噴霧乾燥、盤塗覆、熔融製粒、製粒、流化床噴霧乾燥或塗覆(例如沃斯特塗覆(wurster coating))、切向塗覆、頂部噴霧、製錠、擠出及諸如此類。

本文所闡述之醫藥固體劑型可包含本文所闡述之化合物及一或多種醫藥上可接受之添加劑，例如相容載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、矯味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色

劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、增塑劑、穩定劑、滲透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或一或多種其組合。在其他態樣中，使用標準塗覆程序(例如彼等闡述於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第20版(2000)中者)，在式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之調配物周圍提供膜包衣。在一實施例中，塗覆式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之一些或所有顆粒。在另一實施例中，微囊封式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之一些或所有顆粒。在再一實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之顆粒未微囊封且無包衣。

適用於本文所闡述固體劑型之載劑包含但不限於阿拉伯膠、明膠、膠質二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糊精、甘油、矽酸鎂、酪蛋白酸鈉、大豆卵磷脂、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸氫二鉀、硬脂醯乳酸鈉、角叉菜膠、單甘油酯、二甘油酯、預膠凝澱粉、羥丙基甲基纖維素、乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素、蔗糖、微晶纖維素、乳糖、甘露醇及諸如此類。

適用於本文所闡述固體劑型之填充劑包含但不限於乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉末、右旋糖、右旋糖類、右旋糖酐、澱粉、預膠凝澱粉、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨醇、氯化鈉、聚乙二醇及諸如此類。

為自固體劑型基質儘可能有效地釋放式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物，通常在調配物中使用崩解劑，尤其在使用黏合劑壓縮劑型時。在水分吸收至劑型中時，崩解劑幫助藉由膨脹或毛細管作用來破裂劑型基質。適用於本文所闡述固體劑型之崩

解劑包含但不限於澱粉(例如天然澱粉，例如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；預膠凝澱粉，例如National 1551或Amijel[®]；或澱粉羥乙酸鈉，例如Promogel[®]或Explotab[®])、纖維素(例如木質產品、甲基結晶纖維素(例如Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]及Solka-Floc[®])、甲基纖維素、交聯羧甲纖維素或交聯纖維素(例如交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol[®])、交聯羧甲基纖維素(cross-linked carboxymethylcellulose)或交聯羧甲纖維素(cross-linked croscarmellose)))、交聯澱粉(例如澱粉羥乙酸鈉)、交聯聚合物(例如交聚維酮、交聯聚乙烯基吡咯啉酮)、海藻酸鹽(例如海藻酸或海藻酸之鹽，例如海藻酸鈉)、黏土(例如Veegum[®] HV (矽酸鎂鋁))、膠(例如瓊脂、瓜爾膠、刺槐豆膠、刺梧桐樹膠、果膠或黃蓍膠)、澱粉羥乙酸鈉、膨潤土、天然海綿、表面活性劑、樹脂(例如陽離子交換樹脂)、柑橘果肉、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鈉與澱粉之組合及諸如此類。

黏合劑賦予固體口服劑型調配物黏著性：對於粉末填充膠囊調配物而言，其有助於可填充至軟殼或硬殼膠囊中之栓塞形成，且對於錠劑調配物而言，其確保在壓製之後錠劑保持完整且幫助確保在壓製或填充步驟之前之摻和均勻性。適用於本文所闡述固體劑型之用作黏合劑之材料包含但不限於羧甲基纖維素、甲基纖維素(例如Methocel[®])、羥丙基甲基纖維素(例如Hypromellose USP Pharmacop-603)、乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素(Aqoate HS-LF及HS)、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素(例如Klucel[®])、乙基纖維素(例如Ethocel[®])及微晶纖維素(例如Avicel[®])、微晶右旋糖、直鏈澱粉、矽酸鎂鋁、多糖酸、膨潤土、明膠、聚乙烯基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物、交聯聚維酮、聚維酮、澱粉、預膠凝澱粉、黃蓍膠、糊精、糖(例如蔗糖(例

如Dipac[®])、葡萄糖、右旋糖、糖蜜)、甘露醇、山梨醇、木糖醇(例如Xylitab[®])、乳糖、天然或合成膠(例如阿拉伯膠、黃蓍膠、印度膠)、依沙貝果殼膠黏劑、澱粉、聚乙烷基吡咯啉酮(例如Povidone[®] CL、Kollidon[®] CL、Polyplasdone[®] XL-10及Povidone[®] K-12)、落葉松阿拉伯半乳聚糖、Veegum[®]、聚乙二醇、蠟、海藻酸鈉及諸如此類。

一般而言，在粉末填充之明膠膠囊調配物中使用20-70%之黏合劑含量。錠劑調配物中之黏合劑使用量隨以下因素而變化：直接壓縮、濕式製粒、輥壓實或其他本身可用作適當黏合劑之賦形劑(例如填充劑)之使用。熟習此項技術之調配者可確定用於調配物之黏合劑含量，但錠劑調配物中之黏合劑使用量通常為至多70%。

適用於本文所闡述固體劑型之潤滑劑或滑動劑包含但不限於硬脂酸、氫氧化鈣、滑石粉、玉米澱粉、硬脂基富馬酸鈉、鹼金屬及鹼土金屬鹽(例如鋁、鈣、鎂、鋅鹽)、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、蠟、Stearowet[®]、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇(例如Carbowax™、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000)、丙二醇、油酸鈉、山萘酸甘油基酯、硬脂酸棕櫚酸甘油基酯、苯甲酸甘油基酯、月桂基硫酸鎂或月桂基硫酸鈉及諸如此類。

適用於本文所闡述固體劑型之稀釋劑包含但不限於糖(包含乳糖、蔗糖及右旋糖)、多糖(包含右旋糖類及麥芽糊精)、多元醇(包含甘露醇、木糖醇及山梨醇)、環糊精及諸如此類。

術語「非水溶性稀釋劑」代表通常用於調配藥物之化合物，例如磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改質澱粉及微晶纖維素及微纖維素(例如具有約0.45 g/cm³之密度，例如Avicel、粉末狀纖維素)及滑石粉。

適用於本文所闡述固體劑型之潤濕劑包含(例如)油酸、單硬脂酸甘油基酯、山梨醇酐單油酸酯、山梨醇酐單月桂酸酯、三乙醇胺油酸

酯、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、四級銨化合物(例如Polyquat 10[®])、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂、多庫酯鈉、三醋汀、維他命E TPGS及諸如此類。

適用於本文所闡述固體劑型之表面活性劑包含(例如)月桂基硫酸鈉、山梨醇酐單油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、膽汁鹽、單硬脂酸甘油基酯、環氧乙烷及環氧丙烷之共聚物(例如Pluronic[®] (BASF))及諸如此類。

適用於本文所闡述固體劑型之懸浮劑包含但不限於聚乙烷基吡咯啉酮(例如聚乙烷基吡咯啉酮K12、聚乙烷基吡咯啉酮K17、聚乙烷基吡咯啉酮K25或聚乙烷基吡咯啉酮K30)、聚乙二醇(舉例而言，聚乙二醇之分子量可為約300至約6000或約3350至約4000或約7000至約5400)、乙烷基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基-丙基甲基纖維素、聚山梨醇酯-80、羥乙基纖維素、海藻酸鈉、膠(例如黃蓍膠及阿拉伯膠、瓜爾膠、黃素(包括黃原膠))、糖、纖維質(例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素)、聚山梨醇酯-80、海藻酸鈉、聚乙氧基化山梨醇酐單月桂酸酯、聚乙氧基化山梨醇酐單月桂酸酯、聚維酮及諸如此類。

適用於本文所闡述固體劑型之抗氧化劑包含(例如)丁基化羥基甲苯(BHT)、抗壞血酸鈉及生育酚。

應瞭解，本文所闡述固體劑型中所使用之添加劑之間存在明顯重疊。因此，上文所列示添加劑應僅例示性而非限制性地視為可包含於本文所闡述固體劑型中之類型的添加劑。該等添加劑之量可易於由熟習此項技術者根據期望特定性質來確定。

在其他實施例中，將醫藥調配物之一或多個層增塑。例示性地，增塑劑通常係高沸點固體或液體。所添加適宜增塑劑可佔塗覆組

合物之約0.01重量%至約50重量% (w/w)。增塑劑包含但不限於鄰苯二甲酸二乙基酯、檸檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙醯化甘油酯、三醋汀、聚丙二醇、聚乙二醇、檸檬酸三乙基酯、癸二酸二丁基酯、硬脂酸、油脂劑、硬脂酸鹽及蓖麻油。

壓製錠劑係藉由壓實上述調配物之體摻合物製得之固體劑型。在各種實施例中，經設計溶於口腔中之壓縮錠劑包含一或多種矯味劑。在其他實施例中，壓縮錠劑可在最終壓縮錠劑周圍包含膜。在一些實施例中，膜包衣可使式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之一者之化合物自調配物延遲釋放。在其他實施例中，膜包衣有助於患者依從性(例如Opadry[®]包衣或糖包衣)。包含Opadry[®]之膜包衣通常佔錠劑重量之約1%至約3%。在其他實施例中，壓縮錠劑包含一或多種賦形劑。

可(例如)藉由將上述式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之體摻和調配物置於膠囊內側來製備膠囊。在一些實施例中，將調配物(非水性懸浮液及溶液)置於軟質明膠膠囊中。在其他實施例中，將調配物置於標準明膠膠囊或非明膠膠囊(例如包括HPMC之膠囊)中。在其他實施例中，將調配物置於分散型膠囊中，其中可將膠囊整顆吞嚥或可在進餐之前打開膠囊並將內容物撒在食物上。在一些實施例中，將治療劑量分成多個(例如兩個、三個或四個)膠囊。在一些實施例中，以膠囊形式遞送調配物之整個劑量。

在各種實施例中，將式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物顆粒及一或多種賦形劑乾燥摻和並壓縮成具有足以提供以下醫藥組合物之硬度的物質(例如錠劑)：在經口投與之後，該醫藥組合物在小於約30分鐘、小於約35分鐘、小於約40分鐘、小於約45分鐘、小於約50分鐘、小於約55分鐘或小於約60分鐘內實質上崩解，由此使調配物釋放至胃腸液中。

在另一態樣中，劑型可包含微囊封調配物。在一些實施例中，在微囊封材料中存在一或多種其他相容材料。實例性材料包含但不限於pH調節劑、侵蝕促進劑、消泡劑、抗氧化劑、矯味劑及諸如以下載劑材料：黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、表面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、潤濕劑及稀釋劑。

可用於本文所闡述微囊封之材料包含與式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物相容的材料，其足以使式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物與其他不相容賦形劑分離。與式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中任一者之化合物相容之材料係彼等在活體內延遲式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中任一者之化合物的釋放者。

可用於延遲包含本文所闡述化合物之調配物之釋放之實例性微囊封材料包含但不限於羥丙基纖維素醚(HPC)(例如Klucel[®]或Nisso HPC)、低取代羥丙基纖維素醚(L-HPC)、羥丙基甲基纖維素醚(HPMC)(例如Seppifilm-LC、Pharmacoat[®]、Metolose SR、Methocel[®]-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824及Benecel MP843)、甲基纖維素聚合物(例如Methocel[®]-A、乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素、Aqoat(HF-LS、HF-LG、HF-MS)及Metolose[®])、乙基纖維素(EC)及其混合物(例如E461、Ethocel[®]、Aqualon[®]-EC、Surelease[®])、聚乙烯醇(PVA)(例如Opadry AMB)、羥乙基纖維素(例如Natrosol[®])、羧甲基纖維素及羧甲基纖維素鹽(CMC)(例如Aqualon[®]-CMC)、聚乙烯醇及聚乙二醇共聚物(例如Kollicoat IR[®])、單甘油酯(Myverol)、三甘油酯(KLX)、聚乙二醇、改質食物澱粉、丙烯酸系聚合物及丙烯酸系聚合物與纖維素醚之混合物(例如Eudragit[®] EPO、Eudragit[®] L30D-55、Eudragit[®] FS 30D、Eudragit[®] L100-55、Eudragit[®] L100、Eudragit[®] S100、Eudragit[®] RD100、Eudragit[®] E100、Eudragit[®] L12.5、

Eudragit® S12.5、Eudragit® NE30D及Eudragit® NE 40D)、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、塞佩費穆(sepifilm)(例如HPMC與硬脂酸之混合物)、環糊精及該等材料之混合物。

在其他實施例中，將增塑劑(例如聚乙二醇(例如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350及PEG 800)、硬脂酸、丙二醇、油酸及三醋汀)納入微囊封材料中。在其他實施例中，可用於延遲醫藥組合物之釋放之微囊封材料係來自USP或National Formulary (NF)。在其他實施例中，微囊封材料係Klucel。在其他實施例中，微囊封材料係methocel。

經微囊封之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物可藉由熟習此項技術者已知的方法進行調配。該等已知方法包含(例如)噴霧乾燥過程、旋轉圓盤溶劑過程、熱熔化過程、噴霧冷卻方法、流化床、靜電沈積、離心擠出、旋轉懸浮分離、在液-氣或固-氣界面處聚合、壓力擠出或噴霧溶劑萃取浴。除該等技術外，亦可使用若干化學技術，例如複合物凝聚、溶劑蒸發、聚合物-聚合物不相容性、液體介質中之界面聚合、原位聚合、液中乾燥及在液體介質中去溶劑化。另外，亦可使用其他方法，例如輥壓實、擠出/滾圓、凝聚或奈米顆粒塗覆。

在一實施例中，在調配成上述形式中之一者之前，將式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之顆粒微囊封。在另一實施例中，在進一步藉由使用標準塗覆程序(例如彼等闡述於*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第20版(2000)中者)進行調配之前塗覆一些或大部分顆粒。

在其他實施例中，使用一或多個層增塑(塗覆)式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之固體劑型調配物。例示性地，增塑劑通常係高沸點固體或液體。所添加適宜增塑劑可佔塗覆組合物

之約0.01重量%至約50重量% (w/w)。增塑劑包含但不限於鄰苯二甲酸二乙基酯、檸檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙醯化甘油酯、三醋汀、聚丙二醇、聚乙二醇、檸檬酸三乙基酯、癸二酸二丁基酯、硬脂酸、油脂劑、硬脂酸鹽及蓖麻油。

在其他實施例中，本文所闡述包含含有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之調配物的粉劑可經調配以包含一或多種醫藥賦形劑及矯味劑。可(例如)藉由混合調配物及可選醫藥賦形劑以形成體摻和組合物來製備此一粉劑。其他實施例亦包含懸浮劑及/或潤濕劑。將此體摻合物均勻地再分成單位劑量包裝或多劑量包裝單位。

在其他實施例中，亦根據本揭示內容來製備沸騰粉末。泡騰鹽用於將醫藥分散於水中以用於經口投與。沸騰鹽係含有存於乾燥混合物(通常由碳酸氫鈉、檸檬酸及/或酒石酸構成)中之醫學藥劑之粒子或粗粉末。在將本文所闡述組合物之鹽添加至水中時，酸及鹼發生反應以釋放二氧化碳氣體，由此引起「沸騰」。沸騰鹽之實例包含(例如)下列成份：碳酸氫鈉或碳酸氫鈉及碳酸鈉之混合物、檸檬酸及/或酒石酸。釋放二氧化碳之任一酸-鹼組合皆可用於代替碳酸氫鈉及檸檬酸與酒石酸之組合，只要其成份適用於醫藥應用且得到約6.0或更高之pH。

在其他實施例中，本文所闡述之調配物係固體分散液。業內已知產生該等固體分散液之方法且包含但不限於(例如)美國專利第4,343,789號、第5,340,591號、第5,456,923號、第5,700,485號、第5,723,269號及美國公開申請案2004/0013734，每一案件以引用方式明確併入本文中。在其他實施例中，本文所闡述之調配物係固體溶液。固體溶液納入與活性劑一起之物質及其他賦形劑，從而加熱混合物會溶解藥物且然後冷卻所得組合物以提供固體摻合物，可將固體摻合物

進一步調配或直接添加至膠囊中或壓縮成錠劑。業內已知產生該等固體溶液之方法且包含但不限於(例如)美國專利第4,151,273號、第5,281,420號及第6,083,518號，每一案件以引用方式明確併入本文中。

可進一步調配包含本文所闡述調配物(其包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物)之醫藥固體口服劑型以受控釋放式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物。受控釋放係指根據期望特徵在延長時間段內式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物自納入其之劑型的釋放。受控釋放特徵包含(例如)持續釋放、延長釋放、脈衝式釋放及延遲釋放之特徵。與直接釋放組合物相反，受控釋放組合物可根據預定特徵經延長時間段向個體遞送藥劑。與習用快速釋放劑型相比，該等釋放速率可在延長時間段內提供治療有效量之藥劑且由此提供較長藥理反應時段，同時使副效應最小化。該等較長反應時段提供使用相應短效直接釋放製劑不可達成之許多固有益處。

在一些實施例中，可將本文所闡述固體劑型調配成腸溶包衣延遲釋放口服劑型，亦即，如本文所闡述醫藥組合物之口服劑型，其利用腸溶包衣來影響在胃腸道之小腸中之釋放。腸溶包衣劑型可為壓製或模製或擠出錠劑/含有粒子、粉劑、沈澱物、珠粒或活性成份及/或其他組合物組份之顆粒(其本身經包衣或無包衣)之模製物(經包衣或無包衣)。腸溶包衣口服劑型亦可為含有固體載劑或組合物之沈澱物、珠粒或粒子(其本身經包衣或無包衣)之膠囊(經包衣或無包衣)。

本文所用之術語「延遲釋放」係指經遞送以便可在遠於並無延遲釋放改變下所達成之釋放位置之腸道中某一大致預測位置處達成釋放。在一些實施例中，延遲釋放方法係包衣。對任何包衣所施加厚度應足以使在低於約5之pH下腸溶包衣在胃腸液中不溶解，但在約5及

以上之pH下溶解。預計可使用任一展現pH依賴性溶解度特徵之陰離子型聚合物作為本文所闡述方法及組合物中之腸溶包衣以遞送至下胃腸道。在一些實施例中，本文所闡述之聚合物係陰離子型羧酸聚合物。在其他實施例中，聚合物及其相容混合物及其一些性質包含但不限於：

蟲膠，亦稱為經純化蟲漆，其係自昆蟲之樹脂性分泌物獲得之精製產物。此包衣溶於pH >7之介質中；

丙烯酸系聚合物。丙烯酸系聚合物之性能(主要係其在生物流體中之溶解度)可基於取代之程度及類型而有所變化。適宜丙烯酸系聚合物之實例包含甲基丙烯酸共聚物及鉍-甲基丙烯酸酯共聚物。Eudragit系列E、L、S、RL、RS及NE (Rohm Pharma)可以存於有機溶劑中之溶液、水性分散液或乾粉形式獲得。Eudragit系列RL、NE及RS於胃腸道中不溶解，但可滲透且主要用於結腸靶向。Eudragit系列E於胃中溶解。Eudragit系列L、L-30D及S不溶於胃中且溶於腸中；

纖維素衍生物。適宜纖維素衍生物之實例係：乙基纖維素、纖維素之部分乙酸酯與鄰苯二甲酸酐之反應混合物。性能可基於取代之程度及類型而有所變化。乙酸鄰苯二甲酸纖維素(CAP)在pH >6下溶解。Aquateric (FMC)係水性基系統且係顆粒<1 μm之噴霧乾燥CAP假乳膠。Aquateric中之其他組份可包含pluronics、Tweens及乙醯化單甘油酯。其他適宜纖維素衍生物包含：乙酸偏苯三酸纖維素(Eastman)、甲基纖維素(Pharmacoat, Methocel)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、琥珀酸羥丙基甲基纖維素(HPMCS)及乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素(例如AQOAT (Shin Etsu))。性能可基於取代之程度及類型而有所變化。舉例而言，HPMCP (例如HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F等級)較為適宜。性能可基於取代之程度及類型而有所變化。舉例而言，適宜等級之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素包含但不限

於AS-LG (LF) (其在pH 5下溶解)、AS-MG (MF) (其在pH 5.5下溶解) 及AS-HG (HF) (其在較高pH下溶解)。該等聚合物以粒子形式或水性分散液之精細粉末形式提供；

聚乙酸鄰苯二甲酸乙烯基酯(PVAP)。PVAP在pH >5下溶解，且其對水蒸氣及胃液之滲透性極小。

在一些實施例中，包衣可且通常確實含有增塑劑及可能其他在業內熟知之包衣賦形劑(例如著色劑、滑石粉及/或硬脂酸鎂)。適宜增塑劑包含檸檬酸三乙基酯(Citroflex 2)、三醋汀(三乙酸甘油基酯)、乙醯檸檬酸三乙基酯(Citroflex A2)、Carbowax 400 (聚乙二醇400)、鄰苯二甲酸二乙基酯、檸檬酸三丁基酯、乙醯化單甘油酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇及鄰苯二甲酸二丁基酯。特定而言，陰離子型羧酸丙烯酸系聚合物通常含有10-25重量%之增塑劑，尤其係鄰苯二甲酸二丁基酯、聚乙二醇、檸檬酸三乙基酯及三醋汀。採用習用塗覆技術(例如噴霧或盤塗覆)來施加包衣。包衣厚度應足以確保口服劑型在到達腸道中之期望局部遞送位點之前保持完整。

除增塑劑外，可向包衣中添加著色劑、防黏劑、表面活性劑、消泡劑、潤滑劑(例如巴西棕櫚蠟或PEG)以溶解或分散塗覆材料及良塗覆性能及經塗覆產物。

在其他實施例中，使用脈衝式劑型遞送本文所闡述之調配物。脈衝式劑型能夠在受控滯後時間之後之預定時間點時或在特定位點處提供一或多個直接釋放脈衝。可使用業內已知之各種脈衝式調配物來投與包含本文所闡述調配物(其包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物)之脈衝式劑型。舉例而言，該等調配物包含但不限於彼等闡述於美國專利第5,011,692號、第5,017,381號、第5,229,135號及第5,840,329號中者，每一專利以引用方式明確併入本文中。適用於本發明調配物之其他脈衝式釋放劑型包含但不限於(例

如)闡述於美國專利第4,871,549號、第5,260,068號、第5,260,069號、第5,508,040號、第5,567,441號及第5,837,284號中者，所有專利皆以引用方式明確併入本文中。在一實施例中，受控釋放劑型係脈衝式釋放固體口服劑型，其包含至少兩組各自含有本文所闡述調配物之顆粒(亦即多微粒)。在由哺乳動物攝入後，第一組顆粒提供式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物之實質上直接劑量。第一組顆粒可無包衣或包含包衣及/或密封劑。第二組顆粒包含經塗覆顆粒，其包含約2重量%至約75重量%、約2.5重量%至約70重量%或約40重量%至約70重量%之該調配物中式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中任一者之化合物之總劑量與一或多種黏合劑的混合物。包衣以足以在攝入之後且在釋放第二劑量之前延遲約2小時至約7小時之量包含醫藥上可接受之成份。適宜包衣包含一或多種可以不同方式降解之包衣，例如(僅舉例而言)單獨或與纖維素衍生物(例如乙基纖維素)摻和之pH敏感性包衣(腸溶包衣)，例如丙烯酸樹脂(例如Eudragit® EPO、Eudragit® L30D-55、Eudragit® FS 30D、Eudragit® L100-55、Eudragit® L100、Eudragit® S100、Eudragit® RD100、Eudragit® E100、Eudragit® L12.5、Eudragit® S12.5及Eudragit® NE30D、Eudragit® NE 40D®)；或非腸溶包衣，其具有可變厚度以提供包含任一式(I)化合物之調配物之不同釋放。

許多其他類型之受控釋放系統已為彼等熟習此項技術者所習知且適用於本文所闡述之調配物。該等遞送系統之實例包含(例如)基於聚合物之系統(例如聚乳酸及聚羥乙酸、聚酐及聚己酸內酯)、多孔基質、基於非聚合物之脂質系統(包含固醇，例如膽固醇、膽固醇酯及脂肪酸；或中性脂肪，例如單甘油酯、二甘油酯及三甘油酯)、水凝膠釋放系統、矽橡膠系統、基於胎之系統、蠟包衣、可生物蝕解劑型、使用習用黏合劑之壓縮錠劑及諸如此類。例如參見Lieberman等

人，*Pharmaceutical Dosage Forms*，第2版，第1卷，第209-214頁(1990)；Singh等人，*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*，第2版，第751-753頁(2002)；美國專利第4,327,725號、第4,624,848號、第4,968,509號、第5,461,140號、第5,456,923號、第5,516,527號、第5,622,721號、第5,686,105號、第5,700,410號、第5,977,175號、第6,465,014號及第6,932,983號，每一文獻以引用方式明確併入本文中。

在一些實施例中，提供包含本文所闡述式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中任一者之化合物之顆粒及至少一種分散劑或懸浮劑之醫藥調配物，其用於經口投與個體。該等調配物可為用於懸浮之粉劑及/或粒子，且在與水混合時獲得實質上均勻之懸浮液。

用於經口投與之液體調配物劑型可為選自包含但不限於以下之群之水性懸浮液：醫藥上可接受之水性口服分散液、乳液、溶液、酏劑、凝膠及糖漿。例如參見Singh等人，*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*，第2版，第754-757頁(2002)。除式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中任一者之化合物之顆粒外，液體劑型亦包含添加劑，例如：(a)崩解劑；(b)分散劑；(c)潤濕劑；(d)至少一種防腐劑，(e)黏度增強劑，(f)至少一種甜味劑，及(g)至少一種矯味劑。在一些實施例中，水性分散液可進一步包含結晶抑制劑。

本文所闡述之水性懸浮液及分散液保持如USP Pharmacists' Pharmacopeia (2005版，第905章)中所定義之均質狀態達至少4小時。應藉由與測定整個組合物之均質性一致之採樣方法來測定均質性。在一實施例中，可藉由持續物理攪動少於1分鐘來將水性懸浮液再懸浮於均質懸浮液中。在另一實施例中，可藉由持續物理攪動少於45秒來將水性懸浮液再懸浮於均質懸浮液中。在又一實施例中，可藉由持續物理攪動少於30秒來將水性懸浮液再懸浮於均質懸浮液中。在再一實

施例中，無需攪動來維持均質水性分散液。

用於水性懸浮液及分散液中之崩解劑之實例包含但不限於澱粉(例如天然澱粉，例如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；預膠凝澱粉，例如National 1551或Amijel[®]；或澱粉羥乙酸鈉，例如Promogel[®]或Explotab[®])、纖維素(例如木質產品、甲基結晶纖維素(例如Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]及Solka-Floc[®])、甲基纖維素、交聯羧甲纖維素或交聯纖維素(例如交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol[®])、交聯羧甲纖維素(cross-linked carboxymethylcellulose)或交聯羧甲纖維素(cross-linked croscarmellose)))、交聯澱粉(例如澱粉羥乙酸鈉)、交聯聚合物(例如交聚維酮、交聯聚乙烷基吡咯啉酮)、海藻酸鹽(例如海藻酸或海藻酸之鹽，例如海藻酸鈉)、黏土(例如Veegum[®] HV (矽酸鎂鋁))、膠(例如瓊脂、瓜爾膠、刺槐豆膠、刺梧桐樹膠、果膠或黃蓍膠)、澱粉羥乙酸鈉、膨潤土、天然海綿、表面活性劑、樹脂(例如陽離子交換樹脂)、柑橘果肉、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鈉與澱粉之組合及諸如此類。

在一些實施例中，業內已知適用於本文所闡述之水性懸浮液及分散液之分散劑且包含(例如)親水性聚合物、電解質、Tween[®] 60或80、PEG、聚乙烷基吡咯啉酮(PVP；在商業上稱為Plasdone[®])及基於碳水化合物之分散劑(例如羥丙基纖維素及羥丙基纖維素醚(例如HPC、HPC-SL及HPC-L)、羥丙基甲基纖維素及羥丙基甲基纖維素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M及HPMC K100M)、羧甲纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素、非結晶纖維素、矽酸鎂鋁、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、乙烷基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物(Plasdone[®]，例如S-630)、含有環氧乙烷及甲醛之4-(1,1,3,3-四甲基丁

基)-苯酚聚合物(亦稱為泰洛沙泊)、泊洛沙姆(例如Pluronic F68[®]、F88[®]及F108[®]，其係環氧乙烷及環氧丙烷之嵌段共聚物)及保麗視明(例如Tetronic 908[®]，亦稱為保麗視明908[®]，其係衍生自環氧丙烷及環氧乙烷至乙二胺之順序加成之四官能嵌段共聚物(BASF公司，Parsippany, N.J.)))。在其他實施例中，分散劑係選自並不包括下列試劑中之一者之群：親水性聚合物、電解質、Tween[®] 60或80、PEG、聚乙炔基吡咯啉酮(PVP)、羥丙基纖維素及羥丙基纖維素醚(例如HPC、HPC-SL及HPC-L)、羥丙基甲基纖維素及羥丙基甲基纖維素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M及Pharmacoat[®] USP 2910 (Shin-Etsu))、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素、非結晶纖維素、矽酸鎂鋁、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、含有環氧乙烷及甲醛之4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物、泊洛沙姆(例如Pluronic F68[®]、F88[®]及F108[®]，其係環氧乙烷及環氧丙烷之嵌段共聚物)及保麗視明(例如Tetronic 908[®]，亦稱為保麗視明908[®])。

業內已知適用於本文所闡述懸浮液及分散液之潤濕劑且包含但不限於十六烷醇、甘油單硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯(例如市售Tweens[®]，例如Tween 20[®]及Tween 80[®](ICI Specialty Chemicals))及聚乙二醇(例如Carbowaxs 3350[®]及1450[®]及Carbopol 934[®](Union Carbide))、油酸、單硬脂酸甘油基酯、山梨醇酐單油酸酯、山梨醇酐單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉、三醋汀、維他命E TPGS、牛黃膽酸鈉、西甲矽油、磷脂醯膽鹼及諸如此類。

適用於本文所闡述水性懸浮液或分散液之防腐劑包含(例如)山梨酸鉀、對羥基苯甲酸酯(例如對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙

酯)、苯甲酸及其鹽、對羥基苯甲酸之其他酯(例如對羥基苯甲酸丁酯)、醇(例如乙醇或苄醇)、酚系化合物(例如苯酚)、四級化合物(例如苄索氯銨)。向該劑型中納入足以抑制微生物生長之濃度的本文所用防腐劑。

適用於本文所闡述水性懸浮液或分散液之黏度增強劑包含但不限於甲基纖維素、黃原膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、Plasdon® S-630、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸鹽、阿拉伯膠、殼聚糖及其組合。黏度增強劑之濃度將取決於所選藥劑及期望黏度。

適用於本文所闡述水性懸浮液或分散液之甜味劑之實例包含(例如)阿拉伯膠糖漿、乙醯舒范K、阿力甜、八角、蘋果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亞奶油、漿果、黑穗狀醋栗、奶油糖果、檸檬酸鈣、樟腦、焦糖、櫻桃、櫻桃奶霜、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑桔、柑桔飲料、柑桔奶霜、棉花糖、可可果、可樂、冷櫻桃、冷柑桔、甜精、克拉瑪特、右旋糖、尤加利、丁香酚、果糖、水果飲料、生薑、甘草酸酯、甘草(glycyrrhiza、licorice)糖漿、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、異麥芽糖醇、檸檬、萊姆、檸檬奶霜、甘草酸單銨(MagnaSweet®)、麥芽醇、甘露醇、槭樹、藥蜀錦葵、薄荷醇、薄荷奶霜、混合漿果、新橙皮苷DC、紐甜、柳橙、梨、桃、薄荷、薄荷奶霜、Prosweet®粉末、樹莓、根汁汽水、蘭姆酒、糖精、黃樟腦、山梨醇、荷蘭薄荷、荷蘭薄荷奶霜、草莓、草莓奶霜、甜葉菊、蔗糖素、蔗糖、糖精鈉、糖精、阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀、甘露醇、塔林甜味劑、蔗糖素、山梨醇、瑞士奶霜、塔格糖、紅橘、嗦嗎甜、什錦蜜餞糖果、香草、胡桃、西瓜、野生櫻桃、冬青油、木糖醇或該等矯味成份之任一組合(例如八角-薄荷醇、櫻桃-八角、肉桂-柳橙、櫻桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-檸檬、檸檬-萊姆、檸檬-薄荷、薄荷醇-尤加利、柳橙-奶

霜、香草-薄荷)及其混合物。在一實施例中，水性液體分散液可以介於約0.001%至約1.0%之水性分散液體積之間之濃度包括甜味劑或矯味劑。在另一實施例中，水性液體分散液可以介於約0.005%至約0.5%之水性分散液體積之間之濃度包括甜味劑或矯味劑。在又一實施例中，水性液體分散液可以介於約0.01%至約1.0%之水性分散液體積之間之濃度包括甜味劑或矯味劑。

除上文所列示添加劑外，液體調配物亦可包括業內常用之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑。實例性乳化劑係乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯(「EA」)、苧醇、苯甲酸苧基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉、膽固醇、膽固醇酯、牛磺膽酸、磷脂醯膽鹼、油(例如棉籽油、花生油、玉米胚油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇、山梨醇酐之脂肪酸酯或該等物質之混合物及諸如此類。

在一些實施例中，本文所闡述之醫藥調配物係自乳化藥物遞送系統(SED DS)。乳液係一個不可混溶相在另一相中之分散液，通常呈液滴形式。通常，乳液係藉由劇烈機械分散來產生。SED DS與乳液或微乳液相反，其在添加至過量水中時不經任何外部機械分散或攪動即自發形成乳液。SED DS之優點在於只需輕柔混合即可使液滴分佈於整個溶液中。另外，可在即將投與之前添加水或水相，從而確保不穩定或疏水活性成份之穩定性。因此，SED DS為經口及非經腸遞送疏水活性成份提供有效遞送系統。SED DS可改良疏水活性成份之生物可用性。業內已知產生自乳化劑型之方法且包含但不限於(例如)闡述於美國專利第5,858,401號、第6,667,048號及第6,960,563號中者，每一專利以引用方式明確併入本文中。

應瞭解，在本文所闡述水性分散液或懸浮液中使用之上文所列示添加劑間之間存在重疊，此乃因給定添加劑通常因不同熟習此項技

術者具有不同分類，或常用於若干不同功能中之任一者。因此，上文所列示添加劑應僅例示性而非限制性地視為可包含於本文所闡述調配物中之類型的添加劑。該等添加劑之量可易於由熟習此項技術者根據期望特定性質來確定。

鼻內調配物

鼻內調配物已為業內所習知且闡述於(例如)美國專利第4,476,116號、第5,116,817號及第6,391,452號中，每一者皆以引用方式明確併入本文中。採用苧醇或其他適宜防腐劑、氟碳化物及/或業內已知之其他增溶劑或分散劑，將包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中任一者之化合物且根據業內熟知之該等及其他技術製備之調配物製備為存於鹽水中的溶液。例如參見Ansel, H. C.等人，Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第6版(1995)。較佳地，使用適宜非毒性醫藥上可接受之成份製備該等組合物及調配物。該等成份已為彼等熟習製備經鼻劑型者所習知且一些該等成份可參見REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY，第21版，2005 (業內之標準參考文獻)。適宜載劑之選擇高度取決於期望經鼻劑型(例如溶液、懸浮液、軟膏或凝膠)之確切性質。除活性成份外，經鼻劑型通常含有大量水。亦可存在微量其他成份，例如pH調節劑、乳化劑或分散劑、防腐劑、表面活性劑、膠凝劑或緩衝劑及其他穩定劑及增溶劑。經鼻劑型應與鼻分泌物等滲。

對於藉由吸入投與而言，本文所闡述式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物可呈氣溶膠、霧劑或粉劑形式。本文所闡述之醫藥組合物便利地以自加壓包或噴霧器呈遞之氣溶膠噴霧劑形式來遞送，其中使用適宜推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適宜氣體。在加壓氣溶膠之情形下，劑量單位可藉由提供閥門以遞送計量量來確定。用於吸入器或吹

入器中之諸如(僅舉例而言)明膠等膠囊及藥筒可調配為含有本文所闡述化合物與適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)之粉劑混合物。

經頰調配物

可使用業內已知之各種調配物來投與包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物的經頰調配物。舉例而言，該等調配物包含但不限於闡述於美國專利第4,229,447號、第4,596,795號、第4,755,386號及第5,739,136號中者，每一專利以引用方式明確併入本文中。此外，本文所闡述之經頰劑型可另外包含可生物蝕解(可水解)聚合載劑，其亦用於將劑型黏著製頰黏膜上。經頰劑型經製作以在預定時間段內逐漸侵蝕，其中基本上將式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物遞送至各處。如彼等熟習此項技術者所瞭解，經頰藥物遞送避免了經口藥物投與所遇到之缺點，例如吸收緩慢、活性劑由胃腸道中存在之流體降解及/或肝中之首過失活。就可生物蝕解(可水解)聚合載劑而言，應瞭解，實際上可使用任一該載劑，只要並不危害期望藥物釋放特徵，且載劑與式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物及可存在於經頰劑量單位中之任一其他組份相容。通常，聚合載劑包括黏著至頰黏膜之濕表面上之親水性(水溶性及水可溶脹性)聚合物。可用於本文中之聚合載劑之實例包含丙烯酸聚合物及共聚物，例如彼等稱為「卡波姆」者(Carbopol[®]，其可自B.F. Goodrich獲得且係一種該聚合物)。亦可納入本文所闡述經頰劑型中之其他組份包含但不限於崩解劑、稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、矯味劑、著色劑、防腐劑及諸如此類。對於經口腔或舌下投與而言，組合物可採用以習用方式調配之錠劑、菱形錠劑或凝膠形式。

經皮調配物

可使用業內已闡述之各種裝置來投與本文所闡述之經皮調配

物。舉例而言，該等裝置包含但不限於闡述於以下中者：美國專利第3,598,122號、第3,598,123號、第3,710,795號、第3,731,683號、第3,742,951號、第3,814,097號、第3,921,636號、第3,972,995號、第3,993,072號、第3,993,073號、第3,996,934號、第4,031,894號、第4,060,084號、第4,069,307號、第4,077,407號、第4,201,211號、第4,230,105號、第4,292,299號、第4,292,303號、第5,336,168號、第5,665,378號、第5,837,280號、第5,869,090號、第6,923,983號、第6,929,801號及第6,946,144號，每一專利之全部內容以引用方式明確併入本文中。

本文所闡述之經皮劑型可納入業內習用之某些醫藥上可接受之賦形劑。在一實施例中，本文所闡述之經皮調配物包含至少三種組份：(1)任一式(I)化合物之調配物；(2)滲透增強劑；及(3)水性佐劑。此外，經皮調配物可包含其他組份，例如但不限於膠凝劑、奶霜及軟膏基質及諸如此類。在一些實施例中，經皮調配物可進一步包含織造或非織造背襯材料以增強吸收並防止經皮調配物自皮膚去除。在其他實施例中，本文所闡述之經皮調配物可維持飽和或超飽和狀態以促進擴散至皮膚中。

適於經皮投與本文所闡述化合物之調配物可採用經皮遞送裝置及經皮遞送貼劑且可為溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中之親脂乳液或經緩衝水溶液。該等貼劑可經構造用於連續、脈衝或按需遞送醫藥劑。另外，本文所闡述化合物之經皮遞送可藉助離子導入貼劑及諸如此類來達成。另外，經皮貼劑可受控遞送式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中之任一者之化合物。可藉由使用速率控制性膜或藉由將化合物捕集於聚合物基質或凝膠中來減緩吸收速率。相反地，可使用吸收增強劑來增加吸收。吸收增強劑或載劑可包含醫藥上可接受之可吸收溶劑以有助於通過皮膚。舉例而言，經皮裝置呈繃帶形式，

該繃帶包括背襯部件、含有該化合物(視情況帶有載劑)之儲存器、視情況用於以受控且預定速率長時間將該化合物遞送至宿主皮膚之速率控制障壁以及將該裝置固定至皮膚之構件。

可注射調配物

包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中任一者之化合物且適於肌內、皮下或靜脈內注射之調配物可包含生理學可接受之無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液及用於重構成無菌可注射溶液或分散液的無菌粉末。適宜水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包含水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、克列莫佛(cremophor)及諸如此類)、其適宜混合物、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯(例如油酸乙酯)。可藉由(例如)以下方式來維持合適流動性：使用諸如卵磷脂等包衣，在分散液之情形下維持所需粒徑，及使用表面活性劑。適於皮下注射之調配物亦可含有添加劑，例如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。可藉由各種抗細菌及抗真菌試劑(例如對羥基苯甲酸、氯丁醇、苯酚、山梨酸及諸如此類)來確保預防微生物生長。亦可期望其包含等滲劑，例如糖、氯化鈉及諸如此類。可藉由使用延遲吸收之試劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)來達成可注射醫藥形式之延長吸收。

對於靜脈內注射而言，可將本文所闡述之化合物調配於水溶液、較佳地生理上相容之緩衝劑(例如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理鹽水緩衝劑)中。對於經黏膜投與而言，在調配物中使用適用於擬透過障壁之滲透劑。業內通常已知該等滲透劑。對於其他非經腸注射而言，適當調配物可包含水性或非水性溶液，較佳地具有生理上相容之緩衝劑或賦形劑。業內通常已知該等賦形劑。

非經腸注射可涉及濃注或連續輸注。用於注射之調配物可以單

位劑型存在，例如存於安瓿(ampoule)或存於多劑量容器中，同時添加有防腐劑。本文所闡述之醫藥組合物可呈適於以存於油性或水性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳液形式非經腸注射的形式，且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑等調配劑。供非經腸投與之醫藥調配物包含呈水溶性形式之活性化合物的水溶液。另外，該等活性化合物之懸浮液可製備成適當之油性注射懸浮液。適宜親脂溶劑或媒劑包含脂肪油(例如芝麻油)或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或三甘油酯)或脂質體。水性注射懸浮液可含有能增加該懸浮液黏度之物質，例如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或右旋糖酐。視情況，該懸浮液亦可含有適宜穩定劑或增加該等化合物之溶解性的試劑，從而能夠製得高濃度溶液。另一選擇為，活性成份可呈粉劑形式，從而在使用之前使用適宜媒劑(例如無菌無熱原水)構造。

其他調配物

在某些實施例中，可採用用於醫藥化合物之遞送系統，例如脂質體及乳液。在某些實施例中，本文所提供之組合物亦可包含黏膜黏著聚合物，其選自(例如)羧甲基纖維素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸鈉及右旋糖酐。

在一些實施例中，本文所闡述之化合物可局部投與且可調配成各種可局部投與之組合物，例如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、加藥棒、香膏、奶霜或軟膏。該等醫藥化合物可含有增溶劑、穩定劑、滲透增強劑、緩衝劑及防腐劑。

本文所闡述之化合物亦可調配於直腸組合物中，例如灌腸劑、直腸凝膠、直腸發泡體、直腸氣溶膠、栓劑、膠狀栓劑或滯留灌腸劑，其含有習用栓劑基質(例如可可脂或其他甘油酯)以及合成聚合物(例如聚乙烷基吡咯啉酮、PEG及諸如此類)。在栓劑形式之組合物

中，低熔點蠟(例如但不限於脂肪酸甘油酯之混合物)以及視情況可可脂首先熔化。

投藥方法及治療方案之實例

本文所闡述之化合物可用於製備醫藥，該等醫藥用於抑制Btk或其同源物，或用於治療至少部分地受益於Btk或其同源物之抑制之疾病或病狀。此外，治療需要治療之個體之本文所闡述任一疾病或病狀之方法涉及向該個體以治療有效量投與醫藥組合物，該等醫藥組合物含有至少一種式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之N-氧化物、醫藥活性代謝物、醫藥上可接受之前藥或醫藥上可接受之溶劑合物。

可投與含有本文所闡述化合物之組合物以供預防性及/或治療性治療。在治療性應用中，以足以治癒或至少部分阻止疾病或病狀之症狀的量向已患有該疾病或病狀之患者投與組合物。對於此用途有效之量取決於疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應及治療醫師之判斷。熟習此項技術者熟知藉由常規實驗(包含但不限於劑量遞增臨床試驗)來確定該等治療有效量。

在預防性應用中，將含有本文所闡述化合物之組合物投與易感染特定疾病、病症或病狀或另外具有特定疾病、病症或病狀風險之患者。此一量定義為「預防有效量或劑量」。在此用途中，確切量亦取決於患者之健康狀況、體重及諸如此類。熟習此項技術者熟知藉由常規實驗(例如劑量遞增臨床試驗)來確定該等預防有效量。在用於患者時，對於此用途有效之量將取決於疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應及治療醫師之判斷。

在患者病狀未改良之情形下，可遵醫囑長期(亦即延長時間段，包含貫穿患者生命之持續時間)投與化合物，從而改善或以其他方式

控制或限制患者疾病或病狀之症狀。

在患者狀況確實改良之情形下，可遵醫囑繼續給予化合物；另一選擇為，可將所投與藥物劑量暫時減小或暫時中止一定時間段(亦即「藥物假期」)。藥物假期之長度可在2天與1年之間有所變化，包含(僅舉例而言)2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。藥物假期期間之劑量減小可為10%-100%，包含(僅舉例而言)10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

在患者病狀得以改良後，視需要投與維持劑量。隨後，可根據症狀變化將投與劑量或投與頻率或二者減小至可保持疾病、病症或病狀改良之程度。然而，在產生任一症狀復發後，患者可能需要長期間歇治療。

對應於此一量之給定藥劑之量端視諸如以下因素而有所變化：特定化合物、疾病或病狀及其嚴重程度、需要治療之個體或宿主之特徵(例如體重)，但在常規上可根據關於病例之特定情況以業內已知方式來確定，該等特定情況包含(例如)所投與具體藥劑、投與途徑、所治療病狀及所治療個體或宿主。然而，一般而言，成人治療所用劑量通常在0.02 mg/天至5000 mg/天或1 mg/天至1500 mg/天之範圍內。期望劑量可便利地以單一劑量或以同時(或在短時間內)或以適當間隔(例如每天兩次、三次、四次或更多次分劑量)投與之分開劑量來呈現。

本文所闡述之醫藥組合物可呈適於單一投與確切劑量之單位劑型。在單位劑型中，將調配物分成含有適當量之一或多種化合物之單位劑量。單位劑量可呈含有分散量調配物之包裝形式。非限制性實例係包裝錠劑或膠囊及存於小瓶或安瓿中之粉劑。水性懸浮液組合物可

包裝於單一劑量不可反覆開合之容器中。另一選擇為，可使用多劑量可反覆開合容器，在此情形下通常在組合物中包含防腐劑。僅舉例而言，非經腸注射用調配物可與所添加防腐劑一起以單位劑型(其包含但不限於安瓿)或多劑量容器呈現。

由於個體治療方案中之變量數量較多，因此前述範圍僅為建議性，且很少顯著偏移該等推薦值。該等劑量可端視多個變量而變化，該等變量並不限於所用化合物之活性、所治療之疾病或病狀、投與模式、個別個體之需要、所治療疾病或病狀之嚴重程度及從業醫師之判斷。

可藉由標準醫藥程序在細胞培養物或實驗動物中測定該等治療方案之毒性及治療效能，包含但不限於測定LD₅₀(導致50%群體死亡之劑量)及ED₅₀(在50%群體中達成治療有效之劑量)。毒性與治療效應間之劑量比係治療指數，且可將其表示為LD₅₀與ED₅₀之比率。展現高治療指數之化合物較佳。自細胞培養分析及動物研究所獲得之數據可用於調配用於人類之劑量範圍。該等化合物之劑量較佳地位於具有最小毒性之循環濃度(包含ED₅₀)之範圍內。該劑量可視所用劑型及所用投與途徑在此範圍內有所變化。

組合治療

本文所闡述之可逆或不可逆Btk抑制劑組合物亦可與其他熟知治療試劑(選擇其係由於其用於擬治療病狀之治療價值)組合使用。一般而言，本文所闡述之組合物及(在採用組合療法之實施例中)其他藥劑並非必須以同一醫藥組合物投與，且可因不同物理及化學特性而必須藉由不同途徑投與。在可行情況下，同一醫藥組合物中投與模式及投與可取性之確定在熟練臨床醫師之知識範圍內。可根據業內已知之確立方案進行初始投與，且然後基於所觀察效應可由熟練臨床醫師來修改劑量、投與模式及投與時間。

在某些情況下，可適於投與至少一種本文所闡述之可逆或不可逆Btk抑制劑化合物與另一治療劑之組合。僅舉例而言，若患者在接受本文所闡述之一種可逆或不可逆Btk抑制劑化合物後經歷之一種副效應係噁心，則可適當投與抗噁心劑與初始治療劑之組合。或者，僅舉例而言，可藉由投與佐劑來增強本文所闡述一種化合物之治療有效性(亦即佐劑本身可具有極小治療益處，但與另一治療劑組合則會增強對患者之總體治療益處)。或者，僅舉例而言，可藉由投與本文所闡述一種化合物與亦具有治療益處之另一治療劑(其亦包含治療方案)來增加患者經歷之益處。在任一情形下，不論所治療之疾病、病症或病狀如何，患者經歷之總體益處可僅為兩種治療劑之加和，或患者可經歷協同益處。

所用化合物之特定選擇取決於主治醫師之診斷及其對於患者基本狀況及適當治療方案之判斷。端視疾病、病症或病狀之性質、患者基本狀況及所用化合物之實際選擇，可並行(例如同時、基本上同時或在同一治療方案內)或依序投與化合物。在評估所治療疾病及患者基本狀況之後，熟練醫師熟知投與順序及在治療方案期間每一治療劑之投與重複次數之確定。

彼等熟習此項技術者已知，在將藥物用於治療組合中時，治療有效劑量可有所變化。以實驗方式測定用於組合治療方案之藥物及其他藥劑之治療有效劑量之方法闡述於文獻中。舉例而言，文獻中已廣泛闡述使用節拍式投藥，亦即以較低劑量較頻繁投與以使毒性副效應最小化。組合治療進一步包含在不同時間開始及停止以助於患者臨床照管之週期性治療。

對於本文所闡述之組合療法而言，共投與化合物之劑量當然端視所用輔助藥物之類型、所用具體藥物、所治療疾病或病狀等而有所變化。此外，在與一或多種生物活性劑共投與時，本文所提供之化合

物可與生物活性劑同時或依序投與。若依序投與，則主治醫師將決定投與蛋白質與生物活性劑之組合之適當順序。

在任一情形下，多種治療劑(一種係本文所闡述式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物)可以任一順序或甚至同時投與。若同時投與，則可以單一、統一形式或多種形式(僅舉例而言作為單一丸劑或作為兩個單獨丸劑)提供多種治療劑。一種治療劑可以多個劑量給予，或兩種治療劑皆可以多個劑量給予。若並不同時投與，則多個劑量之間之時間可自大於零週至小於四週有所變化。此外，組合方法、組合物及調配物並不限於使用僅兩種藥劑；亦設想使用多種治療組合。

應理解，治療、預防或改善尋求減輕之病狀之劑量方案可根據多種因素予以調整。該等因素包含個體所患有之病症以及個體之年齡、體重、性別、飲食及醫療狀況。因此，實際採用之劑量方案可在寬範圍內有所變化且由此可偏離本文所闡述之劑量方案。

構成本文所揭示組合療法之醫藥藥劑可為組合劑型或呈意欲實質上同時投與之單獨劑型。亦可依序投與構成組合療法之醫藥藥劑，其中藉由需要兩步驟投與之方案投與任一治療化合物。兩步驟投與方案可需要依序投與活性劑或間隔性投與單獨活性劑。端視每一醫藥藥劑之性質(例如醫藥藥劑之效力、溶解度、生物可用性、血漿半衰期及動力學特徵)，多個投與步驟之間之時間段可介於數分鐘至若干小時之間。靶分子濃度之晝夜節律變化亦可決定最佳劑量間隔。

此外，本文所闡述之化合物亦可與可對患者提供加合或協同益處之程序組合使用。僅舉例而言，預計患者在本文所闡述之方法中會獲得治療及/或預防益處，其中將本發明所揭示化合物之醫藥組合物及/或與其他治療劑之組合與基因測試組合以確定個體是否為已知與某些疾病或病狀相關之突變基團的攜帶者。

可在發生疾病或病狀之前、期間或之後投與本文所闡述之化合物及組合療法，且投與含有化合物之組合物之時間可有所變化。因此，舉例而言，可以預防方式使用該等化合物，且可連續投與有發生病狀或疾病傾向之個體以防止疾病或病狀發作。可在症狀發作期間或在症狀發作後儘可能快地向個體投與該等化合物及組合物。化合物投與可在症狀發作之最初48小時內、症狀發作之最初6小時內或症狀發作之3小時內開始。可經由任一實際途徑來達成初始投與，例如靜脈內注射、濃注、經5分鐘至約5小時輸注、丸劑、膠囊、經皮貼劑、經頰遞送及諸如此類或其組合。應在檢測到或懷疑疾病或病狀發作之後儘可能快地投與化合物，且持續治療疾病所需之時間長度，例如約1個月至約3個月。治療時間長度可針對每一個體而有所變化，且可使用已知準則確定時間長度。舉例而言，可將化合物或含有該化合物之調配物投與至少2週、約1個月至約5年或約1個月至約3年。

與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合使用之實例性治療劑

在個體患有自體免疫疾病、發炎性疾病或過敏疾病或具有患有自體免疫疾病、發炎性疾病或過敏疾病之風險之情形下，可逆或不可逆Btk抑制劑化合物可與下列治療劑中之一或多者以任一組合一起使用：免疫阻抑劑(例如他羅利姆(tacrolimus)、環孢素(cyclosporin)、雷帕黴素(rapamicin)、胺甲蝶呤、環磷醯胺(cyclophosphamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巯嘌呤(mercaptopurine)、麥考酚酯(mycophenolate)或FTY720)、糖皮質激素(例如潑尼松(prednisone)、乙酸可的松(cortisone acetate)、強的松龍(prednisolone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龍(triamcinolone)、倍氯米松(beclometasone)、乙酸氟氫可的松(fludrocortisone acetate)、乙酸去氧皮質酮(deoxycorticosterone acetate)、醛固酮(aldosterone))、非類固醇

抗發炎性藥物(例如水楊酸酯、芳基鏈烷酸、2-芳基丙酸、N-芳基鄰胺基苯甲酸、昔康(oxicam)、昔布(coxib)或磺苯胺(sulphonanilide))、環氧合酶-2-特異性抑制劑(例如伐地考昔(valdecoxib)、塞來考昔(celecoxib)或羅非考昔(rofecoxib))、來氟米特(leflunomide)、硫化葡萄糖金(gold thioglucose)、金硫蘋果酸鹽(gold thiomalate)、金諾芬(aurofin)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、羥氯喹(hydroxychloroquine)、米諾環素(minocycline)、TNF- α 結合蛋白(例如英利昔單抗(infliximab)、依那西普(etanercept)或阿達木單抗(adalimumab))、阿巴他塞(abatacept)、阿那白滯素(anakinra)、干擾素- β 、干擾素- γ 、介白素-2、過敏疫苗、抗組胺劑、抗白三烯素、 β -激動劑、茶鹼或抗膽鹼藥。

在個體患有B細胞增殖性病症(例如漿細胞性骨髓瘤)或具有患有該病症之風險之情形下，可使用可逆或不可逆Btk抑制劑化合物與一或多種其他抗癌劑之任一組合來治療個體。在一些實施例中，抗癌劑中之一或多者係促細胞凋亡劑。抗癌劑之實例包含但不限於以下中之任一者：棉子酚(gossyphol)、根納反義(genasense)、多酚E、氯氟新(Chlorofusin)、全反式視黃酸(ATRA)、苔蘚抑素(bryostatin)、與腫瘤壞死因子相關之細胞凋亡誘導配體(TRAIL)、5-氮雜-2'-去氧胞苷、全反式視黃酸、多柔比星、長春新鹼(vincristine)、依託泊苷(etoposide)、吉西他濱(gemcitabine)、伊馬替尼(Gleevec®)、格爾德黴素(geldanamycin)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、波生坦(bortezomib)、曲司佐單抗(trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412或PD184352、TaxolTM(亦稱為「紫杉醇(paclitaxel)」，其係藉由增強且穩定微管形成而發揮作用之熟知抗癌藥)及TaxolTM類似物(例如TaxotereTM)。亦已展示，具有基本紫杉烷骨架作為共同結構特徵之化合物能夠因穩定化微管使細

胞停滯在G2-M期，且可用於與本文所闡述之化合物組合治療癌症。

與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合使用之抗癌劑之其他實例包含促分裂原活化蛋白激酶信號傳導之抑制劑，例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素或LY294002；Syk抑制劑；mTOR抑制劑；及抗體(例如利妥西單抗(rituxan))。

可與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合採用之其他抗癌劑包含亞德裏亞黴素(Adriamycin)、更生黴素(Dactinomycin)、博來黴素(Bleomycin)、長春鹼(Vinblastine)、順鉑、阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；阿考達唑鹽酸鹽(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；六甲蜜胺(altretamine)；安波黴素(ambomycin)；雙氫胺蒽醌乙酸鹽(ametantrene acetate)；胺格魯米特(aminoglutethimide)；安吡啶(amsacrine)；阿納托司唑(anastrozole)；安醯黴素(anthracycline)；天門冬醯胺酶；曲林菌素(asperlin)；阿紮胞苷(azacitidine)；氮替派(azetepa)；固氮黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苄替派(benzodepa)；白卡羅他邁(bicalutamide)；比生群鹽酸鹽(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；硫酸博來黴素(bleomycin sulfate)；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹立明(bropiramine)；白消安；放線菌素C(cactinomycin)；卡魯甾酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑(carboplatin)；卡莫司汀(carmustine)；卡柔比星鹽酸鹽(carubicin hydrochloride)；卡折來新(carzelesin)；西地芬戈(cedefingol)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅裏黴素(cirolemycin)；克拉屈濱；甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷(cytarabine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；鹽酸柔紅黴素(daunorubicin

hydrochloride)；地西他濱(decitabine)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地
 紮哌寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮哌寧(dezaguanine mesylate)；地吡
 醌(diaziquone)；多柔比星；多柔比星鹽酸鹽(doxorubicin
 hydrochloride)；屈洛昔芬(droloxifene)；檸檬酸屈洛昔芬(droloxifene
 citrate)；丙酸甲雄烷酮(dromostanolone propionate)；偶氮黴素
 (duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；依氟烏胺酸鹽酸鹽(eflornithine
 hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；苯環丙
 炔酯(enpromate)；雙環氧哌啶(epipropidine)；表柔比星鹽酸鹽
 (epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；依索比星鹽酸鹽
 (esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀(estrामustine)；雌莫司汀磷酸鈉
 (estrामustine phosphate sodium)；依他硝唑(etanidazole)；依託泊苷；
 磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)；氯苯乙嘧胺(etoprine)；法羅唑啉
 鹽酸鹽(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維a胺
 (fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱(fludarabine
 phosphate)；氟尿嘧啶(flurouracil)；氟環胞苷(flurocitabine)；磷喹酮
 (fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱；吉西他濱鹽
 酸鹽(gemcitabine hydrochloride)；羥基脲；伊達比星鹽酸鹽
 (idarubicin hydrochloride)；異環磷醯胺(ifosfamide)；依莫佛新
 (iimofosine)；介白素II(包含重組介白素II或rIL2)；干擾素α-2a；干擾
 素α-2b；干擾素-α-n1；干擾素α-n3；干擾素β-1a；干擾素γ-1b；異丙
 鉑(iproplatin)；依立替康鹽酸鹽(irinotecan hydrochloride)；乙酸蘭瑞
 肽(lanreotide acetate)；來曲唑(letrozole)；乙酸亮丙立得(leuprolide
 acetate)；利阿唑鹽酸鹽(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉
 (lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；洛索蔥醌鹽酸鹽
 (losoxantrone hydrochloride)；馬丙考(masoprocol)；美登素
 (maytansine)；氮芥鹽酸鹽(mechlorethamine hydrochloride)；乙酸甲地

孕酮(megestrol acetate)；乙酸美侖孕酮(melengestrol acetate)；美法
 侖；美諾立爾(menogaril)；巯基嘌呤；胺甲蝶呤；胺甲蝶呤鈉；氯苯
 胺啶(metoprime)；美妥替哌(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米
 托卡星(mitocarcin)；絲裂紅素(mitocromin)；絲裂吉菌素
 (mitogillin)；絲裂馬菌素(mitomalcin)；絲裂黴素(mitomycin)；絲裂
 帕菌素(mitosper)；米托坦(mitotane)；米托蒽醌鹽酸鹽(mitoxantrone
 hydrochloride)；黴酚酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；
 諾拉黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；
 培加帕酶(pegaspargase)；佩利黴素(peliomycin)；溴新斯的明
 (pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；過磷醯胺
 (perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；吡羅
 蒽醌鹽酸鹽(piroxantrone hydrochloride)；光輝黴素(plicamycin)；普
 洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素
 (porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；丙卡巴肼鹽酸鹽
 (procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；嘌呤黴素鹽酸鹽
 (puromycin hydrochloride)；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；異戊烯腺苷
 (riboprime)；洛太米特(roglitimide)；沙芬戈(safingol)；沙芬戈鹽酸鹽
 (safingol hydrochloride)；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；
 磷乙醯天門冬胺酸鈉(sparfosate sodium)；司帕索黴素(sparsomycin)；
 螺旋銻鹽酸鹽(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀
 (spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈脲黴素
 (streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替可加
 蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；替洛蒽醌鹽酸鹽
 (teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷
 (teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睪內酯(testolactone)；硫咪嘌呤
 (thiamiprine)；硫鳥嘌呤；噻替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；

替拉紫明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；乙酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；三甲曲沙(trimetrexate)；葡糖醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate)；曲普瑞林(triptorelin)；妥布氯唑鹽酸鹽(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(uracilmustard)；尿烷亞胺(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛(vindesine sulfate)；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸環氧長春鹼(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞濱(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏氯唑(vorozole)；折尼拉汀(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；佐柔比星鹽酸鹽(zorubicin hydrochloride)。

可與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合採用之其他抗癌劑包含：20-epi-1、2,5-二羥基維他命D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿柔比星；醯基富烯(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新；阿地白介素；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺；胺莫司汀(ambamustine)；阿米多(amidox)；胺磷汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺柔比星(amrubicin)；安吡啶；阿那格雷(anagrelide)；阿納托司唑；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G、安雷利克斯(antarelix)；抗背部化形態發生蛋白-1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)；抗雄激素物質，前列腺癌；抗雌激素藥；抗瘤酮(antineoplaston)；反義寡核苷酸；胺基乙酸艾菲地可寧(aphidicolin glycinate)；細胞凋亡基因調變劑；細胞凋亡調控劑；脫嘌呤核酸(apurinic acid)；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；阿蘇拉尼(asulacrine)；阿他美坦

(atamestane)；阿曲氮芥(atrimustine)；海洋環肽1 (axinastatin 1)；海洋環肽2；海洋環肽3；阿紫司瓊(azasetron)；阿紫毒素(azatoxin)；重氮酪胺酸(azatyrosine)；漿果赤黴素III衍生物；巴拉醇(balanol)；巴馬司他；BCR/ABL拮抗劑；苯并氯辛(benzochlorin)；苯甲醯基星狀孢子素(benzoylstauroporine)； β 內醯胺衍生物； β -丙胺醯基-半胱胺-二硫化物(β -alethine)；貝塔克拉黴素B (betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；鹼性成纖維細胞生長因子抑制劑(bFGF inhibitor)；白卡羅他邁(bicalutamide)；比生群(bisantrene)；雙氮丙啶基精胺；雙奈法德(bisnafide)；比斯他西A (bistratene A)；比折來新；布瑞福特(breflate)；溴匹立明；布多替鈦(budotitane)；丁硫胺酸硫酸亞胺；卡泊三醇(calcipotriol)；卡弗他丁C (calphostin C)；喜樹鹼(camptothecin)衍生物；金絲雀痘IL-2 (canarypox IL-2)；卡培他濱(capecitabine)；甲醯胺-胺基-三唑；羧基醯胺基三唑；CaRest M3；CARN 700；衍生自軟骨之抑制劑；卡折來新；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；澳栗精胺(castanospermine)；天蠶抗菌肽B (cecropin B)；西曲瑞克(cetrorelix)；氯侖(chlorlins)；氯喹噁啉磺醯胺(chloroquinoxaline sulfonamide)；西卡前列素(cicaprost)；順式卟啉(cis-porphyrin)；克拉屈濱；氯底酚胺(clomifene)類似物；克黴唑(clotrimazole)；克裏黴素A (collismycin A)；克裏黴素B (collismycin B)；考布他丁A4 (combretastatin A4)；考布他汀類似物；科納基尼(conagenin)；克拉貝司丁816 (crambescidin 816)；克立那托(crisnatol)；克利特非辛8 (cryptophycin 8)；克利特非辛A衍生物；庫拉辛A (curacin A)；環戊蒽醌(cyclopentantraquinone)；環普拉他(cycloplatam)；西潑黴素(cypemycin)；阿糖胞苷十八烷基磷酸鈉(cytarabine ocfosfate)；溶細胞因子；磷酸己烷雌酚(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；地西他濱；脫氫膜海鞘素B (dehydrodidemnin B)；

地洛瑞林(deslorelin)；地塞米松；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吡醌(diaziquone)；代代寧B (didemnin B)；地多克斯(didox)；二乙基去甲精胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮雜胞苷；9-多喜黴素(9-dioxamycin)；二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)；二十二烷醇(docosanol)；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；屈洛昔芬(droloxifene)；屈大麻酚(dronabinol)；多卡米星SA (duocarmycin SA)；依布硒啉(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決可單抗(edrecolomab)；依氟鳥胺酸(eflornithine)；欖烯(elemene)；乙嘧替氟(emitofur)；表柔比星(epirubicin)；依立雄胺(epristeride)；雌莫司汀類似物；雌激素激動劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑(etanidazole)；磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)；依西美坦(exemestane)；法屈唑(fadrozole)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維a胺(fenretinide)；非格司亭；非那雄胺(finasteride)；夫拉平度(flavopiridol)；氟卓斯汀(flezelastine)；普拉睾酮(flusterone)；氟達拉濱；鹽酸氟多若辛(fluorodaunorubicin)；福酚美克(forfenimex)；福美司坦(formestane)；福司曲星(fostriecin)；福莫司汀(fotemustine)；釷特薩卟啉(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎂；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他濱；谷胱甘肽抑制劑；西磺非(hepsulfam)；神經生長因子；六亞甲基二乙醯胺；金絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；伊達比星(idarubicin)；碘昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；依莫佛新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑并吡啶酮(imidazoacridone)；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激劑肽；胰島素樣生長因數-1受體抑制劑；干擾素激動劑；干擾素；介白素；碘苄胍(iobenguane)；碘阿黴素(iododoxorubicin)；4-甘薯苦醇；伊羅普拉

(iroplact)；伊索格拉定(irsogladine)；異苯嘎唑(isobengazole)；軟海綿素B (isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；葉克立得(jasplakinolide)；卡哈立得F (kahalalide F)；片螺素-N三乙酸酯；蘭瑞肽(lanreotide)；雷納黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸蘑菇多糖(lentinan sulfate)；樂普他丁(leptolstatin)；來曲唑(letrozole)；白血病抑制因子；白細胞 α 干擾素；亮丙立得(leuprolide)+雌激素+孕酮(progesterone)；亮丙瑞林(leuprorelin)；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑(liarozole)；直鏈多胺類似物；親脂性二糖肽；親脂性鉑化合物；利索裏胺7 (lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯蚓磷脂(lombricine)；洛美曲索(lometrexol)；氯尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌(losoxantrone)；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；鐳特薩卜啉(lutetium texaphyrin)；利索茶鹼(lysofylline)；溶菌肽；美坦新(maitansine)；曼諾他丁A (mannostatin A)；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocol)；乳腺絲胺酸蛋白酶抑制物(maspin)；基質溶解因子抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾；美巴龍(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；蛋胺酸酶；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；不匹配雙鏈RNA；米托胍脲(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托萘胺(mitonafile)；米托托新(mitotoxin)成纖維細胞生長因子-皂草素；米托蔥醌(mitoxantrone)；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；單株抗體；人絨毛膜促性腺激素；單磷醯脂A+分枝桿菌(mycobacterium)細胞壁sk；莫哌達醇(mopidamol)；多重抗藥性基因抑制劑；基於多瘤抑制基因1之療法；甘露莫司汀(mustard)抗癌劑；印度洋海綿B (mycaperoxide B)；分枝桿菌細胞壁提取物；美拉普龍(myriaporone)；N-乙醯基地那林

(N-acetyldinaline)；N-經取代苯醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格替普(nagrestip)；納洛酮(naloxone)+噴他佐辛(pentazocine)；納帕維(napavin)；萘萸二醇(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性肽鏈內切酶；尼魯米特(nilutamide)；尼薩黴素(nisamycin)；一氧化氮調變劑；氮氧化物抗氧化劑；尼圖侖(nitrullyn)；O6-苄基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧克西農(okicenone)；寡核苷酸；奧那斯酮(onapristone)；奧坦西隆(ondansetron)；奧拉辛(oracin)；口服細胞因子誘導劑；奧馬鉑；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；奧沙黴素(oxaunomycin)；帕洛胺(palauamine)；帕米托左新(palmitoylrhizoxin)；帕米膦酸(pamidronic acid)；人參三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；帕拉沙星(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培加帕酶；培得星(peldesine)；木聚硫鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴托他丁(pentostatin)；噴曲唑(pentozole)；潘氟隆(perflubron)；過磷醯胺；紫蘇子醇；苯阿諾黴素(phenazinomycin)；苯乙酸鹽；磷酸酶抑制劑；溶鏈菌素(picibanil)；毛果芸香鹼鹽酸鹽(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；普斯婷A(placetin A)；普斯婷B；纖維溶酶原活化劑抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；吡吩姆鈉；泊非黴素；潑尼松；丙基雙吡啶酮；前列腺素J2(prostaglandin J2)；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白質A之免疫調變劑；蛋白質激酶C抑制劑；微藻；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紅紫素；吡唑啉吡啶；吡醇羥乙酯化血紅蛋白聚氧乙烯結合物；raf拮抗劑；雷替曲塞(raltitrexed)；雷莫司瓊(ramosetron)；ras法呢基蛋白質轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；去甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated)；銻Re 186依替

膦酸鹽(etidronate)；根黴素(rhizoxin)；核酶；RII維甲醯胺(RII retinamide)；洛太米特；羅希吐鹼(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；如格吉農 B1 (rubiginone B1)；如波西(ruboxyl)；沙芬戈；薩托平(saintopin)；SarCNU；沙克非托 A (sarcophytol A)；沙格莫丁(sargramostim)；Sdi 1模擬物；司莫司汀；衰老細胞衍生的抑制劑1；正義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調變劑；單鏈抗原結合蛋白質；西佐非蘭(sizofiran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉(borocaptate)；苯乙酸鈉；索啞醇(solverol)；生長調節素結合蛋白；索納明(sonermin)；磷乙天門冬胺酸(sparfosic acid)；斯皮卡黴素 D (spicamycin D)；螺莫司汀；脾臟五肽(splenopentin)；海綿抑制素1 (海綿抑制素 1)；角鯊胺；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯皮醯胺(stipiamide)；基質降解酶抑制劑；蘇非諾辛(sulfinosine)；強效血管活性腸肽拮抗劑；蘇拉地他(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；合成糖胺聚糖；他莫司汀(tallimustine)；他莫昔芬甲碘化物(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他佐羅汀(tazarotene)；替可加蘭鈉；替加氟；特魯拉吡喃鎘鹽(tellurapyrylium)；端粒末端轉移酶抑制劑；替莫泊芬；替莫唑胺(temozolomide)；替尼泊苷；四氯癸烷氧化物(tetrachlorodecaoxide)；四唑胺(tetrazomine)；噻布拉亭(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬物；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生成素受體激動劑；胸腺曲南(thymotrinan)；促甲狀腺激素；乙基錫初紫紅素(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紫明(tirapazamine)；環戊二烯鈦二氯化物；陶普森亭(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維甲酸(tretinoin)；三乙醯尿苷；曲西立濱(triciribine)；三甲曲沙；曲普瑞林；托吡西隆(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺

酸激酶抑制劑；酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；衍生自泌尿生殖竇之生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽；伐若啉B (variolin B)；載體系統；紅血球基因療法；維拉雷瑣(velaresol)；藜蘆胺(veramine)；維丁(verdins)；維替泊芬；長春瑞濱(vinorelbine)；維克薩汀(vinxaltine)；維他辛(vitaxin)；伏氯唑；紮諾特隆(zanoterone)；折尼拉汀；亞苾維c (zilascorb)；及淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。

可與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合採用之其他抗癌劑包含烷基化劑、抗代謝物、天然產物或激素，例如，氮芥(nitrogen mustard)(例如氮芥(mechlorethamine)、環磷醯胺、苯丁酸氮芥等)、磺酸烷基酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀等)或三氮烯(胺烯咪胺(decarbazine))。抗代謝物之實例包含但不限於葉酸類似物(例如胺甲蝶呤)或嘧啶類似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁)。

可與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合使用之天然產物之實例包含但不限於長春花生物鹼(例如長春鹼、長春新鹼)、表鬼臼毒素(例如依託泊苷)、抗生素(例如柔紅黴素、多柔比星、博來黴素)、酶(例如L-天門冬醯胺酶)或生物反應調節劑(例如干擾素 α)。

可與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合採用之烷基化劑之實例包含但不限於氮芥(nitrogen mustard)(例如氮芥(mechloroethamine)、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖等)、乙烯亞胺及甲基蜜胺(methylmelamine)(例如六甲蜜胺、噻替派)、磺酸烷基酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、鏈脲黴素等)或三氮烯(胺烯咪胺等)。抗代謝物之實例包含但不限於葉酸類似物(例如胺甲蝶呤)或嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁)。

可與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合使用之激素及拮抗劑之實例包含但不限於腎上腺皮質類固醇(例如強的松)、黃體酮(例如己酸羥孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate))、雌激素(例如二乙基己烯雌酚(diethylstilbestrol)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol))、抗雌激素藥(例如他莫昔芬(tamoxifen))、雄激素(例如丙酸睪酮(testosterone propionate)、氟甲睪酮(fluxymesterone))、抗雄激素物質(例如氟他胺(flutamide))、促性腺激素釋放激素類似物(例如亮丙立得)。可用於用以治療或預防癌症之本文所闡述方法及組合物中之其他藥劑包含鉑配位錯合物(例如順鉑、卡鉑)、蒽二酮(例如米托蒽醌)、經取代脲(例如羥基脲)、甲胍衍生物(例如丙卡巴胍(procarbazine))、腎上腺皮質阻抑劑(例如米托坦、胺格魯米特)。

藉由因穩定化微管使細胞停滯在G2-M期來發揮作用且可與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合使用之抗癌劑之實例包含但不限於下列市售藥物及研發中藥物：厄布洛啞(亦稱為R-55104)、多拉司他汀10 (Dolastatin 10) (亦稱為DLS-10及NSC-376128)、羥乙磺酸米伏布林(mivobulin isethionate) (亦稱為CI-980)、長春新鹼、NSC-639829、盤形德莫利得(Discodermolide) (亦稱為NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott, 亦稱為E-7010)、阿托裏廳(Altorhyrtin) (例如阿托裏廳A及阿托裏廳C)、海綿抑制素(例如海綿抑制素1、海綿抑制素2、海綿抑制素3、海綿抑制素4、海綿抑制素5、海綿抑制素6、海綿抑制素7、海綿抑制素8及海綿抑制素9)、西馬多丁鹽酸鹽(Cemadotin hydrochloride) (亦稱為LU-103793及NSC-D-669356)、埃坡黴素(Epothilone)(例如埃坡黴素A、埃坡黴素B、埃坡黴素C (亦稱為去氧埃坡黴素A或dEpoA)、埃坡黴素D (亦KOS-862、dEpoB及去氧埃坡黴素B)、埃坡黴素E、埃坡黴素F、埃坡黴素B N氧化物、埃坡黴素A N

氧化物、16-蛋雜-埃坡黴素B、21-胺基埃坡黴素B (亦稱為BMS-310705)、21-羥基埃坡黴素D (亦稱為去氧埃坡黴素F及dEpoF)、26-氟埃坡黴素)、奧裏斯他汀(auristatin) PE (亦稱為NSC-654663)、索利多丁(Soblidotin) (亦稱為TZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia, 亦稱為LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia, 亦稱為LS-477-P)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-112378 (Aventis)、硫酸長春新鹼、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa, 亦稱為WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF, 亦稱為ILX-651及LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、克利特非辛52 (Cryptophycin 52) (亦稱為LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto, 亦稱為AVE-8063A及CS-39.HCI)、AC-7700 (Ajinomoto, 亦稱為AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCI及RPR-258062A)、維替米得 (Vitilevuamide)、土布立新A (Tubulysin A)、卡納德索(Canadensol)、矢車菊黃素(Centaureidin) (亦稱為NSC-106969)、T-138067 (Tularik, 亦稱為T-67、TL-138067及TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute, 亦稱為DDE-261及WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、昂柯西丁A1 (Oncocidin A1) (亦稱為BTO-956及DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、非監利德B (Fijianolide B)、勞碼利德(Laulimalide)、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute, 亦稱為SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, 亦稱為MF-569)、那可丁(Narcosine) (亦稱為NSC-5366)、納司卡濱(Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、哈密特林

(Hemiasterlin)、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, 亦稱為MF-191)、TMPN (Arizona State University)、乙醯基丙酮酸二茂鈳 (Vanadocene acetylacetonate)、T-138026 (Tularik)、孟沙醇 (Monsatrol)、依那斯納 (Inanocine) (亦稱為NSC-698666)、3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik, 亦稱為T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、艾榴素 (Eleutherobin) (例如去甲基艾榴素 (Desmethyleleutherobin)、去乙醯基艾榴素 (Desaetyeleutherobin)、異艾榴素A (Isoeleutherobin A)及Z-艾榴素)、卡利貝昔 (Caribaeoside)、卡利貝林 (Caribaeolin)、海利軟骨膠B (Halichondrin B)、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、地左米德A (Diazonamide A)、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、根薯酮內酯A (Taccalonolide A)、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、地奧他丁 (Diozostatin)、(-)-苯丙胺酸 ((-)-Phenylahistin) (亦稱為NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、米西維因B (Myoseverin B)、D-43411 (Zentaris, 亦稱為D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (亦稱為SPA-110, 三氟乙酸鹽) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、瑞威他丁磷酸鈉 (Resverastatin phosphate sodium)、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes)及SSR-250411 (Sanofi)。

在個體患有血栓栓塞性病徵(例如中風)或具有患血栓栓塞性病徵(例如中風)之風險之情形下, 該個體可使用可逆或不可逆Btk抑制劑化合物與一或多種其他抗血栓栓塞劑之任一組合來治療。抗血栓栓塞劑之實例包含但不限於下列藥劑中之任一者: 血栓溶解劑(例如阿替普酶(alteplase)、阿尼普酶(anistreplase)、鏈激酶(streptokinase)、尿激酶(urokinase)或組織纖維蛋白溶酶原活化劑)、肝素、亭紮肝素

(tinzaparin)、華法林(warfarin)、達比加群(dabigatran)(例如達比加群酯(dabigatran etexilate))、因子Xa抑制劑(例如磺達肝素(fondaparinux)、德帕肝素(draparinux)、瑞伐克班(rivaroxaban)、DX-9065a、奧他克班(otamixaban)、LY517717或YM150)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、CS-747(普拉格雷(prasugrel)、LY640315)、希美加群(ximelagatran)或BIBR 1048。

套組/製造物件

為用於本文所闡述之治療應用，本文亦闡述套組及製造物件。該等套組可包含載劑、包裝或間隔化成可容納一或多個容器(例如小瓶、管及諸如此類)之容器，各容器包含一個欲用於本文所闡述方法之單獨元件。適宜容器包含(例如)瓶子、小瓶、注射器及試管。容器可自諸如玻璃或塑膠等各種材料形成。

本文所提供之製造物件含有包裝材料。用於包裝醫藥產品之包裝材料已為彼等熟習此項技術者所熟知。例如參加美國專利第5,323,907號、第5,052,558號及第5,033,252號。醫藥包裝材料之實例包含但不限於泡罩包裝、瓶子、管、吸入器、幫浦、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子及適任一用於所選調配物及預期投與及治療模式之包裝材料。涵蓋本文所提供化合物及組合物之多種調配物以用於廣泛治療任一受益於Btk抑制或Btk係症狀或病因之介質或引發因素之疾病、病症或病狀。

舉例而言，容器可包含一或多種本文所闡述之化合物，視情況存於組合物中或與本文所揭示之另一藥劑組合。容器視情況具有無菌入口孔(舉例而言，容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞子之小瓶)。該等套組視情況包括化合物及與其在本文所闡述方法中之使用有關之鑑別說明或標記或說明書。

套組通常可包含一或多個額外容器，各容器具有一或多種自商

業及使用者角度考慮使用本文所闡述之化合物所期望之各種材料(例如視情況呈濃縮形式之試劑及/或裝置)。該等材料之非限制性實例包含但不限於緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器、載劑、包裝、容器、小瓶及/或管、列示含量及/或使用說明之標記及帶有使用說明之包裝插頁。通常亦包含一套說明書。

標記可位於容器上或伴隨容器提供。在形成標記之字母、數字或其他符號黏貼、模製或蝕刻至容器本身上時，標記可位於容器上；在容納容器之貯藏器或輸送器內亦含有標記時(例如作為包裝插頁)，標記伴隨容器提供。標記可用於指示擬用於特定治療應用之內容物。標記亦可指示內容物在(例如)本文所闡述方法中之使用。

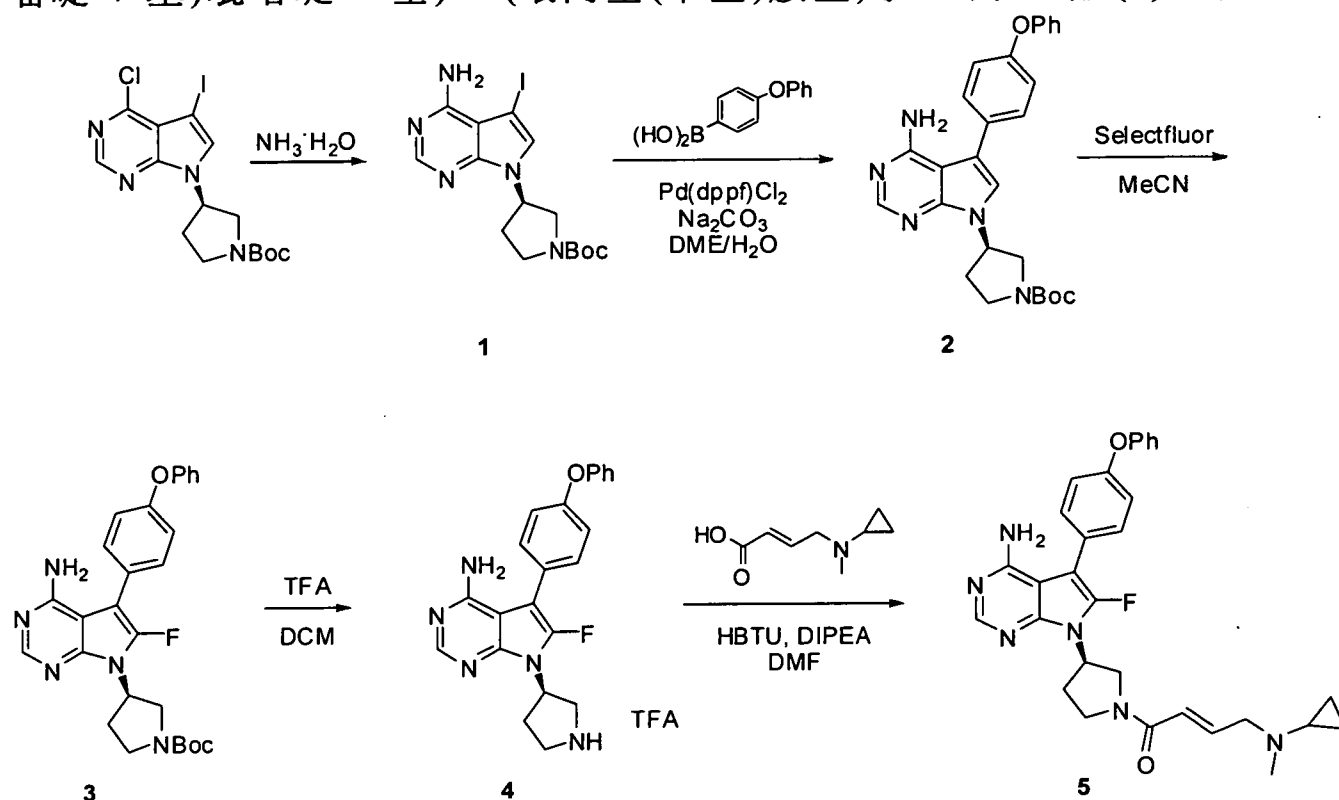
在某些實施例中，醫藥組合物可呈現於包裝或分配器裝置中，該包裝或分配器裝置可含有一或多個含有本文所提供化合物之單位劑型。包裝可含有(例如)金屬或塑料箔，例如泡罩包裝。包裝或分配器裝置可帶有投與說明書。包裝或分配器亦可在容器上帶有管控藥物製造、使用或銷售之政府機構所規定形式之注意事項，該注意事項反映該機構對用於人類或獸醫投與之藥物形式之批准。舉例而言，該注意事項可為美國食品藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)對於處方藥物批准之標記或批准之產品插頁。亦可製備含有調配於相容醫藥載劑中之本文所提供化合物之組合物，將其置於適當容器中，並進行標記以用於治療指示病狀。

實例

下列具體且非限制性實例應解釋為僅具有闡釋性，且並不以任何方式限制本揭示內容。無需贅述，據信，熟習此項技術者可基於本文之說明最大程度地利用本揭示內容。本文所引用之所有出版物之全部內容皆以引用方式併入本文中。在提及URL或其他此類識別符或位址之情形下，應理解，該等識別符可改變且網際網路上之特定資訊可

來來往往，但可藉由搜尋網際網路來發現等效資訊。對其之引用證實了該資訊之可用性及公眾傳播。

實例1：(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(5)之合成



將密封管中存於二噁烷(9 mL)中之(R)-3-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.11 mmol)及 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 mL)之溶液在MW反應器中加熱至120℃保持50 min。在真空中去除溶劑，使用水洗滌固體並在真空中乾燥以得到白色固體形式之粗製(R)-3-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(1) (476 mg, 定量)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 430.1。

將存於DME (35.0 mL)及 H_2O (15.0 mL)中之(R)-3-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(1) (2.0 g, 4.66 mmol)、4-苯氧基苯基硼酸(1.3 g, 6.06 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (190 mg, 0.23 mmol)及 Na_2CO_3 (1.9 g, 14.0 mmol)之混合物在90℃及 N_2 氣氛下加熱過夜。在冷卻至室溫之後，使用水(50.0 mL)及DCM (50.0 mL)稀釋

反應混合物。分離各層且使用DCM (25 mL × 1)萃取水相。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮以獲得粗產物，藉由管柱層析(矽膠，存於石油醚(「PE」)與DCM (1:1)中之0 - 80%乙酸乙酯)純化粗產物以提供黃色固體形式之(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**2**) (1.3 g，產率為60%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 472.1。

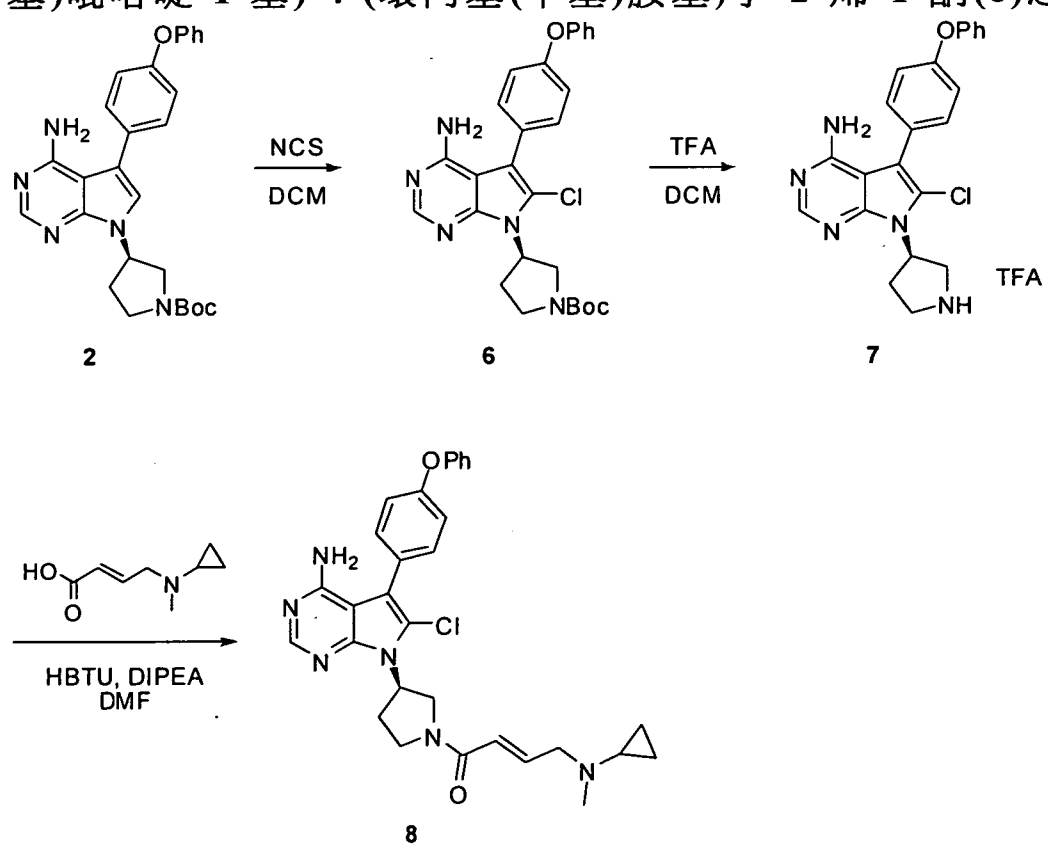
使用冰浴將存於MeCN (30.0 mL)中之(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**2**) (1.0 g, 2.1 mmol)之懸浮液冷卻至0°C。將Selectfluor (1.5 g, 4.2 mmol)一次性添加至反應混合物中。在添加之後，去除冰-水浴，且在室溫下繼續攪拌1 hr。隨後將反應混合物分配於水(30 mL)與DCM (50 mL)之間。分離各層且使用DCM (10 mL × 3)萃取水相。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮以獲得粗產物，藉由管柱層析(矽膠，存於DCM中之0至50%乙酸乙酯)純化粗產物以提供黃色固體形式之(*R*)-3-(4-胺基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**3**) (175 mg，產率為17%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 490.1。

向存於DCM (5.0 mL)中之(*R*)-3-(4-胺基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**3**) (85 mg, 0.17 mmol)之溶液中添加TFA (1.0 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1 hr，然後將其濃縮至乾燥。引入DCM且再次濃縮溶液以進一步蒸發過量TFA。獲得淺黃色油狀物形式之(*R*)-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺TFA鹽(**4**) (定量產率)，其未經純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 390.0。

向存於DMF (4.0 mL)中之(*R*)-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺TFA鹽(**4**) (0.17 mmol)之溶液中添加

DIPEA (67 mg, 0.52 mmol)、(E)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸HCl鹽 (58 mg, 0.35 mmol)及HBTU (67 mg, 0.17 mmol)。將反應液在室溫下攪拌1 hr且在真空中去除溶劑。藉由管柱層析(矽膠，存於DCM中之0 - 20% MeOH)且然後藉由製備型HPLC純化(RP, C18, 存於水中之10-95%乙腈(0.2% NH₃·H₂O))純化殘餘物以提供白色固體形式之(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(5) (35 mg，產率為39%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 527.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.49 -7.34 (m, 4H), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.13 -7.05 (m, 4H), 7.05 - 6.81 (m, 1H), 6.76 - 6.62 (m, 1H), 6.10 (br, 2H), 5.45 - 5.25 (m, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 1H), 3.99 -3.79 (m, 2H), 3.82 -3.60 (m, 1H), 3.53 -3.39 (m, 1H), 3.29 -3.17(m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 - 2.26 (m, 1H), 0.89 - 0.33 (m, 4H)。

實例2：(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(8)之合成

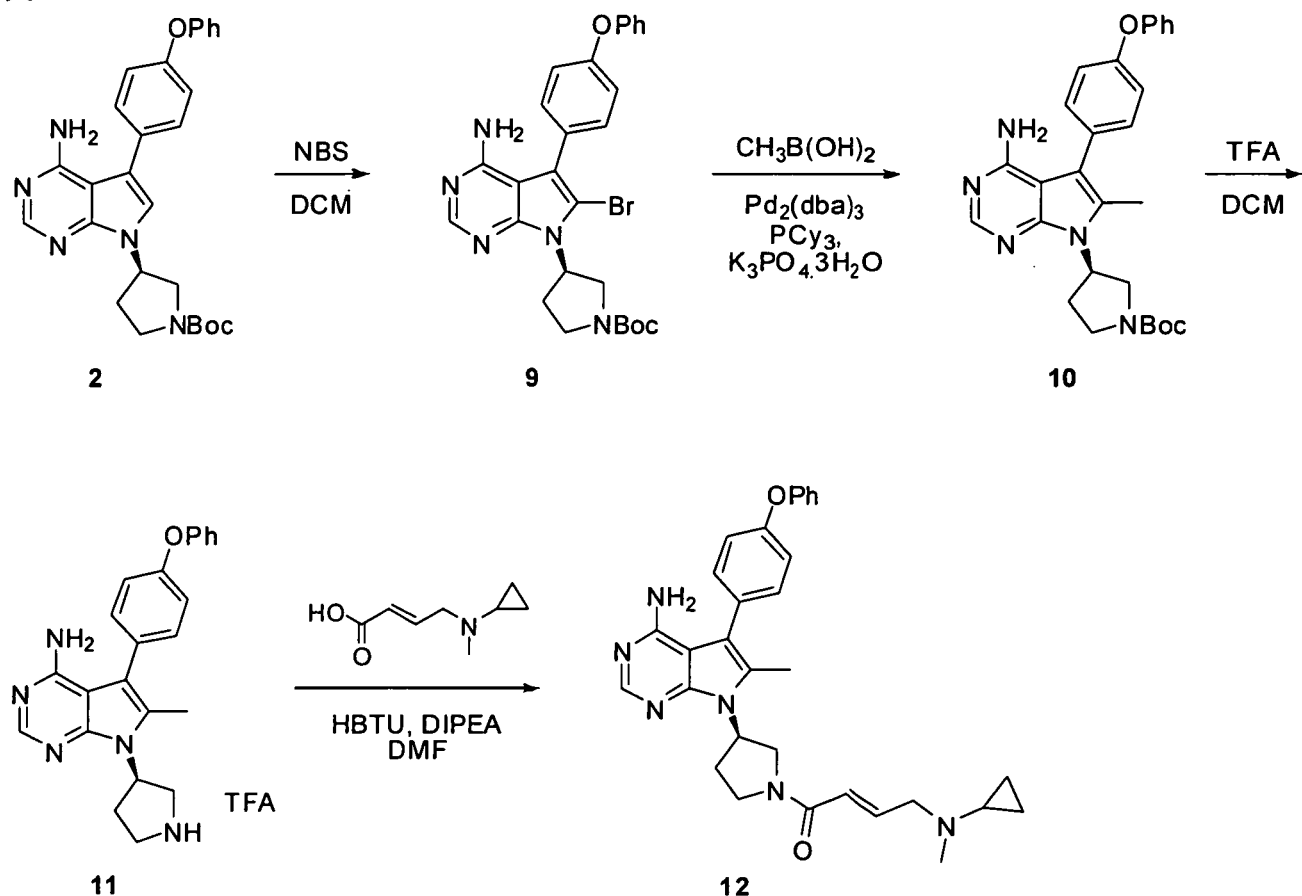


向存於DCM (10.0 mL)中之(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**2**) (350 mg, 0.74 mmol)之溶液中添加NCS (198 mg, 1.48 mmol)。將混合物在室溫下攪拌6 hr之後，將反應溶液分配於DCM (20.0 mL)與水(20.0 mL)之間。分離各層且使用鹽水洗滌有機相，藉由Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮以獲得粗產物，藉由管柱層析(矽膠，存於石油醚及DCM之混合物(1:1)中之0 -50%乙酸乙酯)純化粗產物以提供黃色油狀物形式之(*R*)-3-(4-胺基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**6**) (150 mg，產率為40%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 506.1/508.1。

遵循如實例1中所闡述之類似程序，自(*R*)-3-(4-胺基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**6**) (75 mg, 0.15 mmol)獲得黃色油狀物形式之(*R*)-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺TFA鹽(**7**) (定量產率)。LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 405.0/407.0。

遵循如實例1中所闡述之類似程序，自(*R*)-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺TFA鹽(**7**)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**8**) (35 mg，產率為44%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 543.1/545.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.18 (t, *J* = 9.1, 1H), 7.11 (dd, *J* = 12.0, 5.1 Hz, 4H), 6.77 - 6.59 (m, 1H), 6.37 (dd, *J* = 33.5, 15.1 Hz, 1H), 5.49 - 5.28 (m, 1H), 4.40 - 3.91 (m, 2H), 3.97 - 3.73 (m, 2H), 3.79 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 2.76 - 2.95 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 0.45 - 0.36 (m, 2H), 0.34 - 0.18 (m, 2H)。

實例3：(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(12)之合成



向存於DCM (10.0 mL)中之(R)-3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(2) (330 mg, 0.70 mmol)之溶液中添加NBS (124 mg, 0.70 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌30 min之後，將反應溶液分配於DCM (20.0 mL)與水(20.0 mL)之間。分離各層且使用鹽水洗滌有機相，藉由 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮以獲得褐色固體形式之產物(R)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(9) (375 mg，產率為98%)。LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 550.1/552.1。

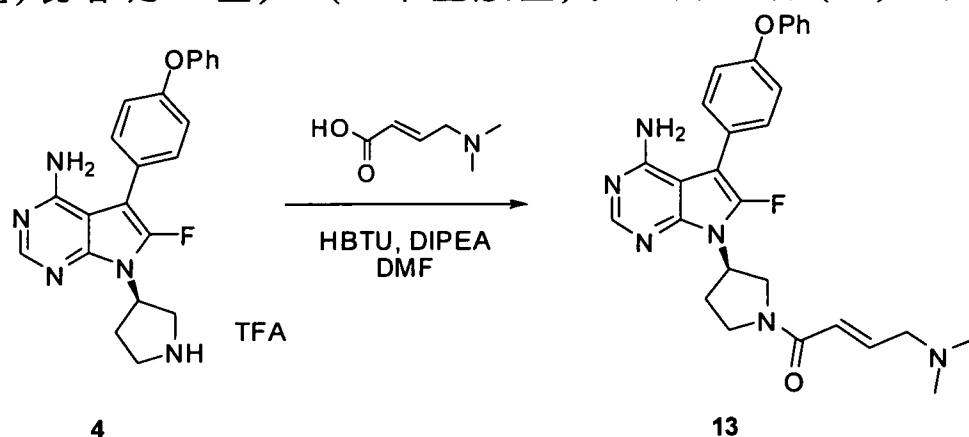
將存於甲苯(10.0 mL)中之(R)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(9) (375 mg, 0.70 mmol)、甲基硼酸(417 mg, 6.96 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (64 mg, 0.07

mmol)、三環己基磷(PCy₃) (39 mg, 0.14 mmol)及K₃PO₄·3H₂O (556 mg, 2.09 mmol)之混合物密封於微波管中。使用N₂吹掃反應液，然後在120℃下藉由微波加熱30 min。引入另一部分之甲基酮酸(417 mg, 6.96 mmol)且再繼續反應30 min。在冷卻至室溫之後，將反應混合物分配於DCM與水之間。分離各層。使用DCM萃取水相。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮以得到粗產物，藉由管柱層析(矽膠，存於石油醚及DCM之混合物(1:1)中之50%乙酸乙酯)純化粗產物以提供黃色油狀物形式之(*R*)-3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**10**) (286 mg，產率為70%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 486.3。

遵循如實例1中所闡述之類似程序，自(*R*)-3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**10**) (143 mg, 0.29 mmol)獲得黃色油狀物形式之(*R*)-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺TFA鹽(**11**) (定量產率)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 386.2。

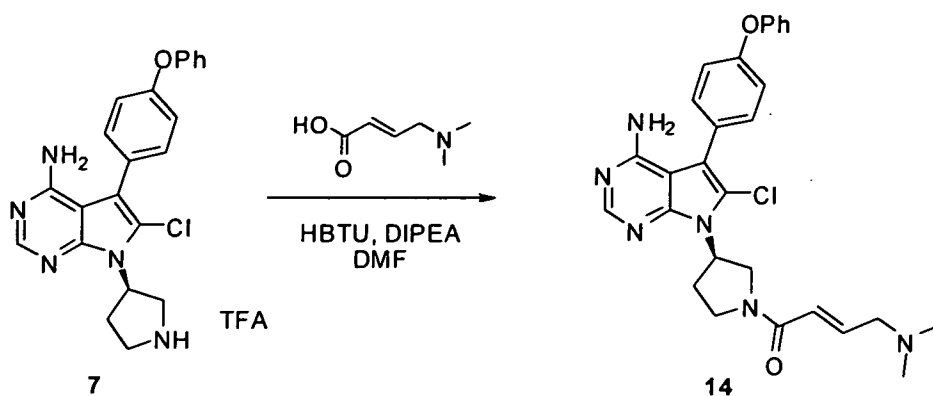
遵循如實例1中所闡述之類似程序，自(*R*)-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺TFA鹽(**11**) (0.29 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**12**) (35 mg，產率為23%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 523.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 3.7 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 6.81 - 6.62 (m, 2H), 6.37 (br, 2H), 5.33 - 5.02 (m, 1H), 4.31 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.16 - 3.75 (m, 3H), 3.72 - 3.39 (m, 1H), 3.08 - 2.90 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 2.33 (m, 6H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 1.11 - 0.89 (m, 2H), 0.85 - 0.67 (m, 2H)。

實例4：(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基))-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮(**13**)-之合成



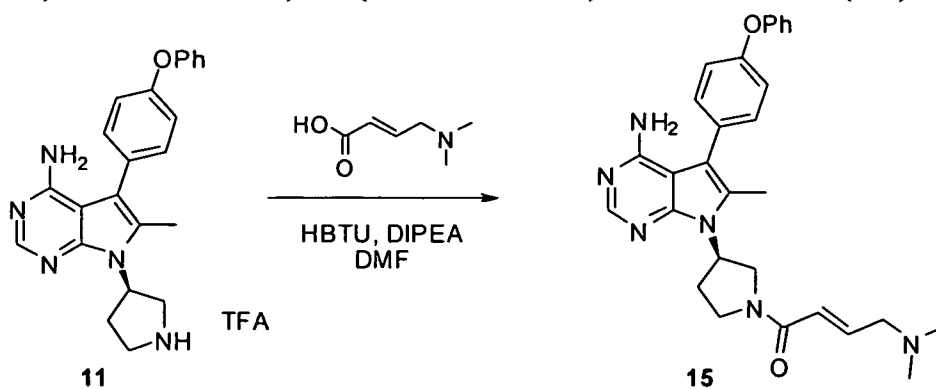
向存於DMF (4.0 mL)中之(*R*)-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺TFA鹽(**4**) (0.17 mmol)之溶液中添加DIPEA (67 mg, 0.52 mmol)、(*E*)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸、HCl鹽 (111 mg, 0.35 mmol)及HBTU (67 mg, 0.17 mmol)。在將反應液在室溫下攪拌1 hr之後，在真空中蒸發溶劑。藉由管柱層析(矽膠，存於DCM中之0 - 20% MeOH)純化所得殘餘物，隨後實施製備型HPLC純化以提供白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基))-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮(**13**) (30 mg，產率為35%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 501.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.51 -7.30 (m, 4H), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.14 -7.01 (m, 4H), 6.64 (td, *J* = 13.6, 6.3 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 31.3, 15.4 Hz, 1H), 6.08 (br, 2H), 5.44 -5.24 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 1H), 3.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.79 -3.61 (m, 1H), 3.53 -3.41 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 20.5, 6.4 Hz, 2H), 2.72 - 2.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

實例5：(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基))-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮(**14**)-之合成



遵循如實例1中所闡述之類似程序，自(*R*)-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺TFA鹽(**7**) (0.15 mmol) 獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮(**14**) (35 mg，產率為46%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M/M*+2) 517.1/519.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42 - 8.22 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 4H), 7.19 (t, , *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 4H), 6.74 - 6.53 (m, 1H), 6.51 - 6.29 (m, 1H), 5.53 - 5.24 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.12 - 3.94 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

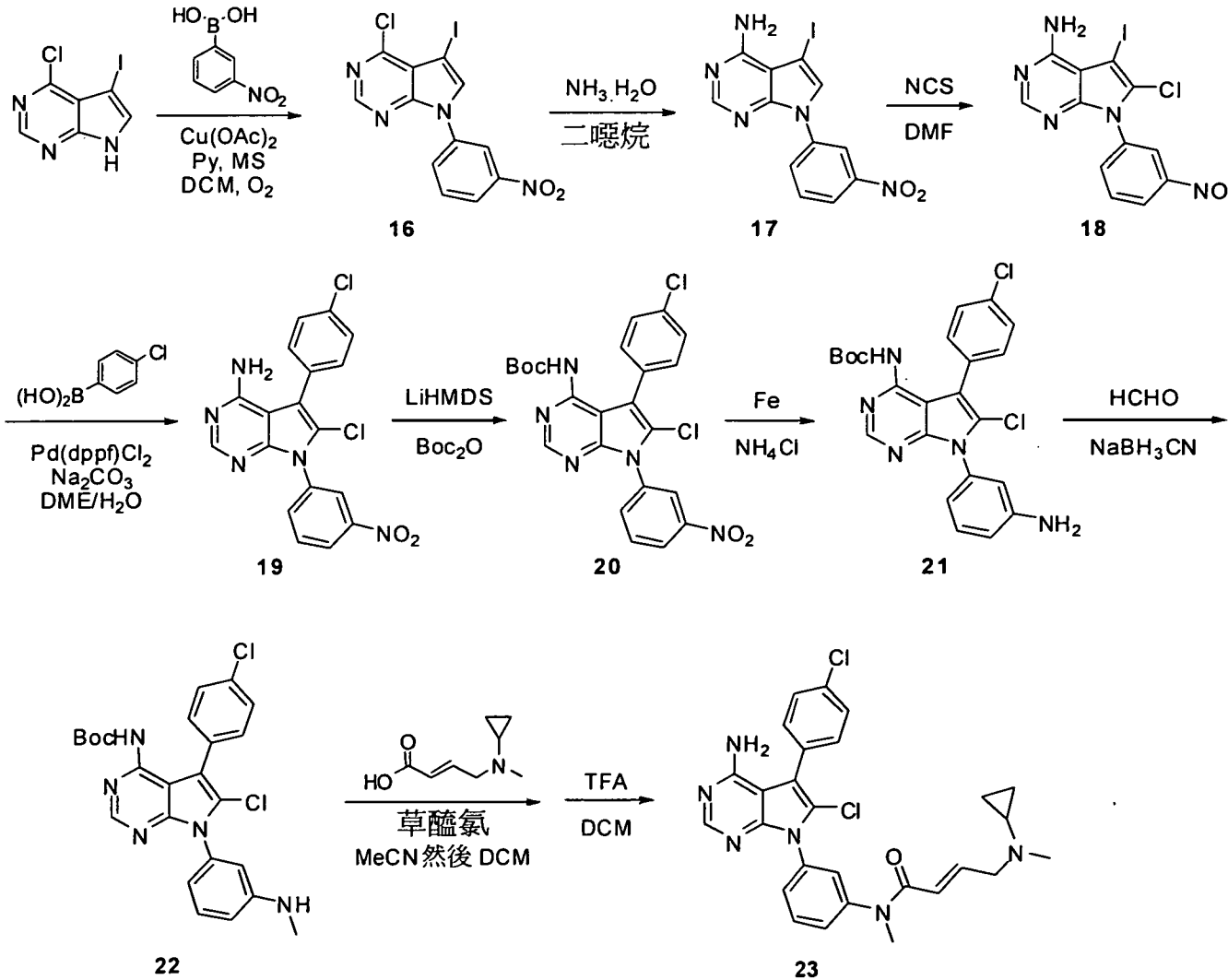
實例6：(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮(**15**)之合成



遵循如實例1中所闡述之類似程序，自(*R*)-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺TFA鹽(**11**) (0.30

mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮(**15**) (40 mg, 產率為27%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 497.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 2H) (HCOOH), 8.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.5, 3.9 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 4H), 6.71 - 6.58 (m, 1H), 6.44 (dd, *J* = 36.9, 15.1 Hz, 1H), 5.81 (br, 1H), 5.21 - 4.97 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.69 - 3.36 (m, 1H), 3.15 (dd, *J* = 24.0, 6.2 Hz, 2H), 3.08 - 2.89 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 2.23 (d, *J* = 16.7 Hz, 6H)。

實例 7：(E)-N-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)苯基)-4-(環丙基(甲基)胺基)-*N*-甲基丁-2-烯醯胺(23**)之合成**



使用O₂吹掃存於無水DCM (150 mL)中之4-氯-5-碘-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶(5.6 g, 20.0 mmol)、3-硝基苯基酮酸(5.0 g, 30.0 mmol)、Cu(OAc)₂ (3.6 g, 20.0 mmol)、吡啶(9.5 g, 120.0 mmol)及4 Å MS (10.0 g)之混合物，然後在室溫下攪拌5天。經由矽藻土墊過濾反應混合物且使用DCM充分洗滌濾餅。濃縮濾液並藉由管柱層析(矽膠，存於PE中之0-50% DCM (在15 min內)及然後存於PE & DCM混合物(1:1)中之0-20%乙酸乙酯)純化以提供白色固體形式之4-氯-5-碘-7-(3-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶(**16**) (6.6 g，產率為82%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 399.9/400.9。

將存於二噁烷(80 mL)及NH₃·H₂O (40 mL)中之4-氯-5-碘-7-(3-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶(**16**) (4.0 g, 10.0 mmol)之懸浮液密封於反應器皿中並加熱至120°C保持1 hr。在冷卻至室溫之後，在減壓下濃縮反應混合物以提供黃色固體形式之5-碘-7-(3-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**17**) (定量產率)，該產物直接用於下一步驟。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 381.6。

向存於DMF (30 mL)中之5-碘-7-(3-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**17**) (1.6 g, 4.2 mmol)之懸浮液中添加NCS (840 mg, 6.3 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。引入另一部分之NCS (560 mg, 4.2 mmol)。在繼續攪拌8 hr之後，使用水(100 mL)終止反應。藉由過濾收集所得白色沈澱物以提供黃色固體形式之6-氯-5-碘-7-(3-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**18**) (1.7 g，產率為91%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 414.6/416.6。

使用N₂吹掃存於DME (30 mL)及H₂O (15 mL)中之6-氯-5-碘-7-(3-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**18**) (1.4 g, 3.4 mmol)、4-氯苯基酮酸(696 mg, 4.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (140 mg, 0.17 mmol)及Na₂CO₃ (1.1 g, 10.3 mmol)之混合物，然後加熱至90°C過夜。在冷卻

至室溫之後，使用H₂O (50 mL)終止反應。使用含有25% *i*-PrOH之DCM (50 mL × 3)萃取所得混合物。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，存於PE & DCM混合物(1:1)中之0 -50% EA且然後存於DCM中之0 -5% MeOH)純化粗產物以提供黃色固體形式之6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(3-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**19**) (1.3 g，產率為91%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 399.9/401.9。

使用N₂吹掃存於無水THF (20 mL)中之6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(3-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**19**) (460 mg, 1.15 mmol)之懸浮液，然後冷卻至-30℃。逐滴添加LiHMDS (2.9 mL, 1 M，存於THF中，2.87 mmol)且所得混合物逐漸變為暗紅色。在-30℃下繼續攪拌30 min，然後逐滴添加Boc₂O (375 mg, 1.72 mmol)。在-30℃下再過30 min之後，將反應液緩慢升溫至室溫並使用飽和NH₄Cl溶液(20 mL)驟冷，並使用EA (20 mL × 3)萃取。合併有機相，使用鹽水洗滌，藉由Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，使用存於PE & DCM混合物(1:1)中之0 - 40% EA)純化粗產物以提供黃色固體形式之6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(3-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(**20**) (350 mg，產率為61%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 499.3/501.3。

使用N₂吹掃存於THF (30 mL)、H₂O (15 mL)及EtOH (3 mL)之混合物中之6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(3-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸酯(**20**) (1.3 g, 2.6 mmol)、鐵粉(2.9 g, 52.1 mmol)及NH₄Cl (1.4 g, 26.0 mmol)之懸浮液，然後加熱至 50℃保持8 hr。然後將反應液冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。使用DCM充分洗滌濾餅。使用H₂O、鹽水洗滌濾液，藉由Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，使用存於PE & DCM混合物(1:1)中之0 -50% EA且然後存於DCM

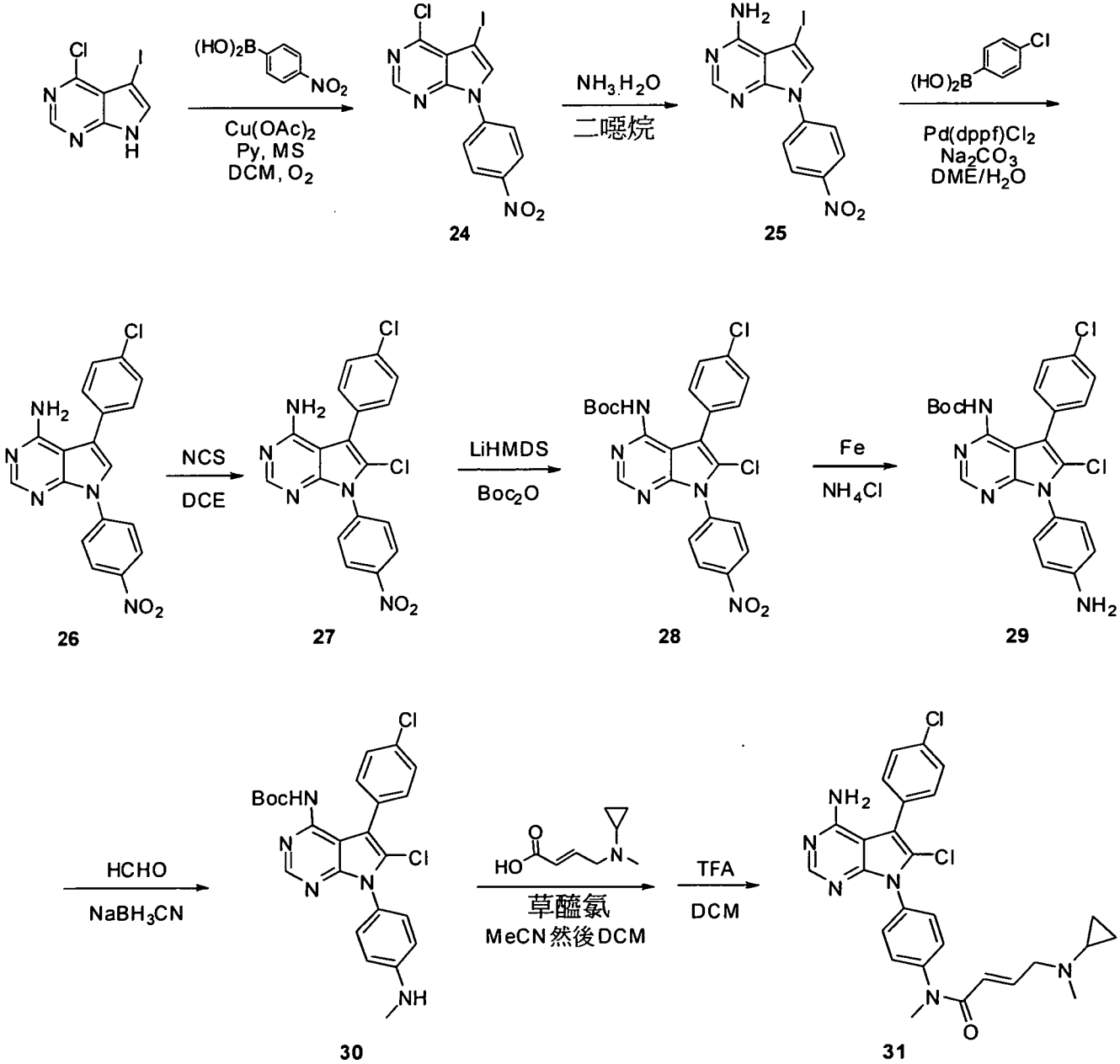
中之0 - 10% MeOH)純化粗產物以提供黃色固體形式之7-(3-胺基苯基)-6-氯-5-(4-氯苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯 (**21**) (421 mg, 產率為35%)。LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 468.6/470.6。

將存於無水THF (5.0 mL)中之7-(3-胺基苯基)-6-氯-5-(4-氯苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(**21**) (421 mg, 0.89 mmol)、HCHO水溶液(109 mg, 1.34 mmol)及4Å MS (3.0 g)之混合物在室溫下攪拌過夜。添加NaBH₃CN (56 mg, 0.89 mmol)並在室溫下攪拌1 hr, 然後使用飽和NaHCO₃溶液(10.0 mL)終止反應, 並使用DCM (20.0 mL × 2)萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相, 藉由Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由管柱層析(矽膠, 存於PE中之0 - 40% EA)純化粗產物以提供黃色固體形式之6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(3-(甲基胺基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(**22**) (82 mg, 產率為19%)。LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 483.1/485.8。

將存於無水MeCN (5.0 mL)中之(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸(110 mg, 0.34 mmol)之懸浮液冷卻至0°C。分別添加草醯氯(0.5 mL, 0.69 mmol)及一滴DMF。將所得混合物在0°C下攪拌2 hr。在懸浮液逐漸變為透明溶液之後, 在減壓下(低於35°C)去除溶劑。添加無水DCM (5.0 mL)並蒸發以去除過量草醯氯。將溶於無水DCM (5.0 mL)中之新生成醯氯逐滴添加至6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(3-(甲基胺基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(**22**) (81 mg, 0.18 mmol)之溶液中。在將所得混合物在室溫下攪拌1 hr之後, 引入TFA (2.0 mL)。繼續攪拌30min, 然後最終使用MeOH (1.0 mL)驟冷。在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC (RP, C18, 存於水中之10 - 95%乙腈(0.2% NH₃·H₂O))純化殘餘物以提供白色固體形式之(*E*)-*N*-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)苯基)-4-(環丙基(甲基)

胺基)-*N*-甲基丁-2-烯醯胺(**23**) (34 mg, 產率為39%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 521.2/523.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53-7.43 (m, 5H), 6.75-6.63 (m, 1H), 6.24 (br, 1H), 6.09-5.96 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 1H), 0.38-0.26 (m, 2H), 0.25-0.15 (m, 2H)。

實例8：(E)-*N*-(4-(4-胺基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)苯基)-4-(環丙基(甲基)胺基)-*N*-甲基丁-2-烯醯胺(**31**)之合成



遵循如實例7中所闡述之類似程序，自4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基

d]嘧啶(5.1 g, 18.4 mmol)獲得黃色固體形式之4-氯-5-碘-7-(4-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶(**24**) (2.7 g, 產率為37%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*/*M*+2) 399.9/400.9。

遵循如實例7中所闡述之類似程序，自4-氯-5-碘-7-(4-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶(**30**) (800 mg, 2.0 mmol)獲得黃色固體形式之5-碘-7-(4-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**25**) (690 mg, 產率為91%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 381.6。

遵循如實例7中所闡述之類似程序，自5-碘-7-(4-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**25**) (690 mg, 1.8 mmol)獲得黃色固體形式之5-(4-氯苯基)-7-(4-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**26**) (527 g, 產率為79%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*/*M*+2) 366.0/368.0。

將存於DCE (95.0 mL)中之5-(4-氯苯基)-7-(4-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**26**) (527 mg, 1.4 mmol)及NCS (289 mg, 2.2 mmol)之懸浮液加熱至回流保持2 hr。然後將反應液冷卻至室溫，然後使用H₂O (10.0 mL)驟冷。分離各層。使用DCM (15.0 mL × 2)萃取水相。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由Na₂SO₄乾燥並濃縮以提供紅色固體形式之6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(4-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**27**) (550 mg, 產率為95%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*/*M*+2) 399.9/401.9。

遵循如實例7中所闡述之類似程序，自6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(4-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**27**) (1.1 g, 2.8 mmol)獲得黃色固體形式之6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(4-硝基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(**28**) (638 mg, 產率為46%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*/*M*+2) 500.4/501.6。

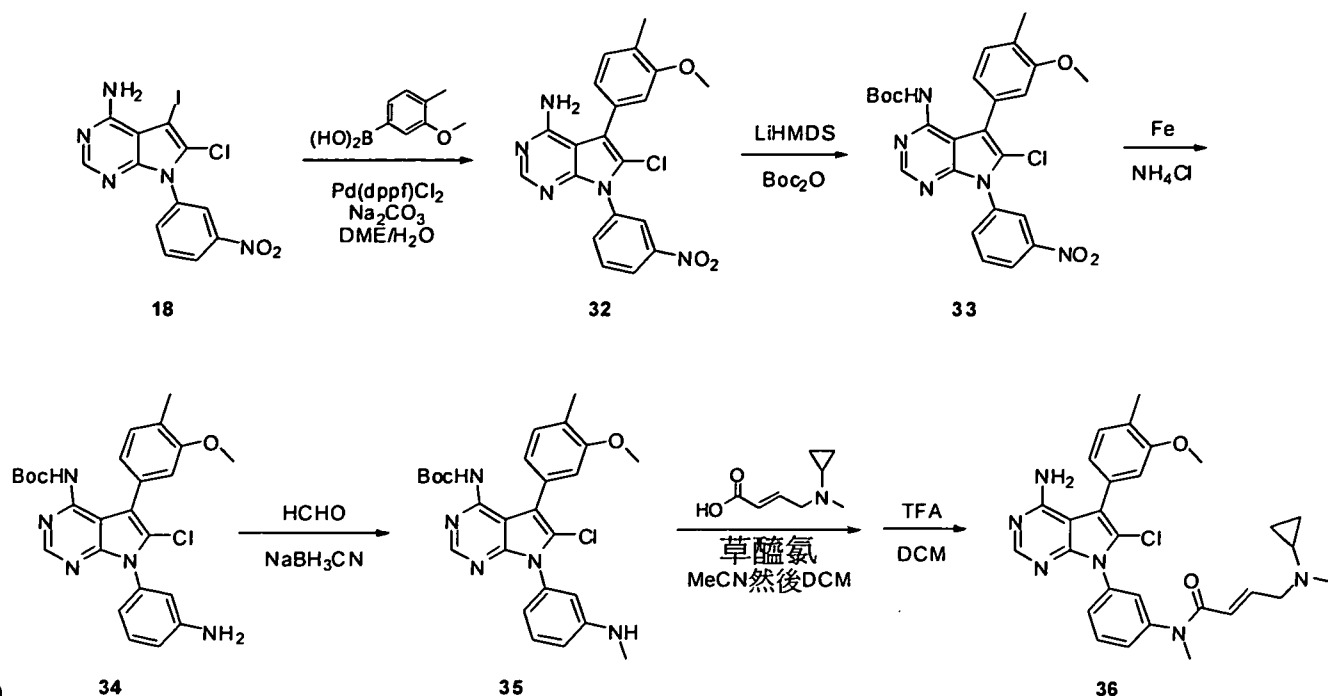
遵循如實例7中所闡述之類似程序，自6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(4-硝

基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(**28**) (638 mg, 1.3 mmol)獲得黃色固體形式之7-(4-胺基苯基)-6-氯-5-(4-氯苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(**29**) (229 mg, 產率為38%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M/M*+2) 470.0/472.0。

遵循如實例7中所闡述之類似程序，自7-(4-胺基苯基)-6-氯-5-(4-氯苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(**29**) (229 mg, 0.49 mmol)獲得黃色固體形式之6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(4-(甲基胺基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(**30**) (49 mg, 產率為21%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M/M*+2) 484.0/485.9。

遵循如實例7中所闡述之類似程序，自6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(4-(甲基胺基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(**30**) (49 mg, 0.10 mmol)獲得白色固體形式之(*E*)-*N*-(4-(4-胺基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)苯基)-4-(環丙基(甲基)胺基)-*N*-甲基丁-2-烯醯胺(**31**) (10.0 mg, 產率為19%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M/M*+2) 521.0/523.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.70-7.36 (m, 8H), 6.69 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.43-6.06 (m, 2H), 6.01-5.88 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.13 (d, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.70 – 1.54 (m, 1H), 0.40-0.30 (m, 2H), 0.24-0.11 (m, 2H)。

實例9：(*E*)-*N*-(3-(4-胺基-6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)苯基)-4-(環丙基(甲基)胺基)-*N*-甲基丁-2-烯醯胺(**36**)之合成



遵循如實例7中所闡述之類似程序，自6-氯-5-碘-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**18**) (1.6 g, 3.9 mmol)獲得白色固體形式之6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**32**) (1.2 g, 產率為76%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2)。

遵循如實例7中所闡述之類似程序，自6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**32**) (1.2 g, 2.9 mmol)獲得黃色固體形式之6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(**33**) (1.0 g, 產率為70%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 510.0/512.0。

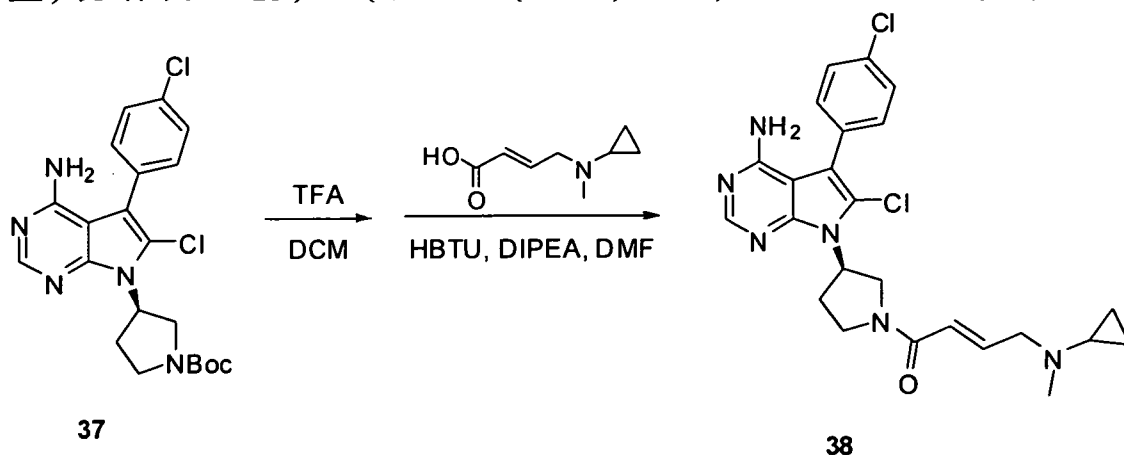
遵循如實例7中所闡述之類似程序，自6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(**33**) (1.0 g, 2.1 mmol)獲得黃色固體形式之7-(3-胺基苯基)-6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(**34**) (420 mg, 43%產率為)。LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 479.9/499.9。

遵循如實例7中所闡述之類似程序，自7-(3-胺基苯基)-6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯

(34) (420 mg, 0.88 mmol)獲得黃色固體形式之6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7-(3-(甲基胺基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(35) (70 mg, 產率為16%)。LC-MS (ESI): m/z ($M/M+2$) 494.0/495.9。

遵循如實例7中所闡述之類似程序，自6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7-(3-(甲基胺基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(35) (70 mg, 0.14 mmol)獲得黃色固體形式之(*E*)-*N*-(3-(4-胺基-6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)苯基)-4-(環丙基(甲基)胺基)-*N*-甲基丁-2-烯醯胺(36) (38 mg, 產率為51%)。LC-MS (ESI): m/z ($M/M+2$) 531.1/533.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54-7.40 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.73-6.63 (m, 1H), 6.09-5.97 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.11 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.23 (d, $J = 14.6$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.63-1.50 (m, 1H), 0.38-0.27 (m, 2H), 0.24-0.14 (m, 2H)。

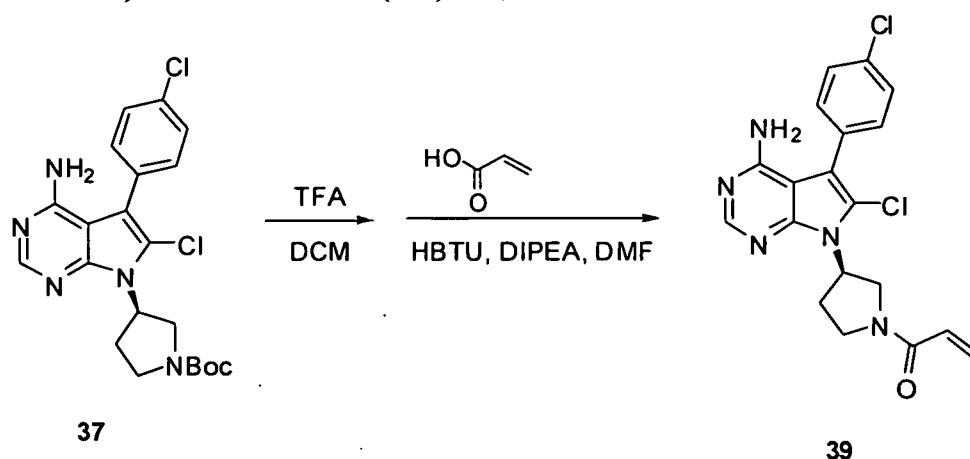
實例10：(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(38)之合成



向存於DCM (4.0 mL)中之(*R*)-3-(4-胺基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(37) (根據實例1及2中

所闡述之程序使用4-氯苯基硼酸製得) (70 mg, 0.16 mmol)之溶液中添加TFA (1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1 hr，然後在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物溶於DMF (3 mL)及DIPEA (0.08 mL, 0.49 mmol)中，分別添加(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸(100 mg, 0.31 mmol)、HBTU (60.4 mg, 0.16 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌30 min。蒸發溶劑。藉由製備型HPLC (RP, C18, 存於水中之10 - 95% 乙腈(0.2% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$))直接純化粗產物以提供白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**38**) (6.0 mg, 產率為7.9%)。LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 486.4/488.4。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17-8.12 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 6.77-6.60 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.10 (br, 1H), 5.49-5.28 (m, 1H), 4.24 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.17-3.93 (m, 1H), 3.91-3.75 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 1H), 3.05-2.59 (m, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.20 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 1.82-1.46 (m, 1H), 0.48-0.36 (m, 2H), 0.32-0.18 (m, 2H)。

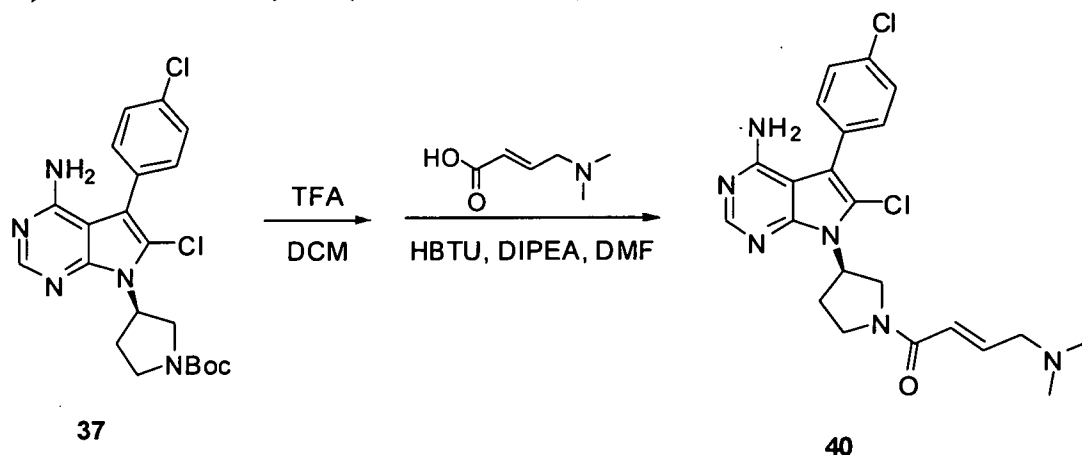
實例11：(*R*)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(**39**)之合成



遵循如實例10中所闡述之類似程序，自(*R*)-3-(4-胺基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**37**)

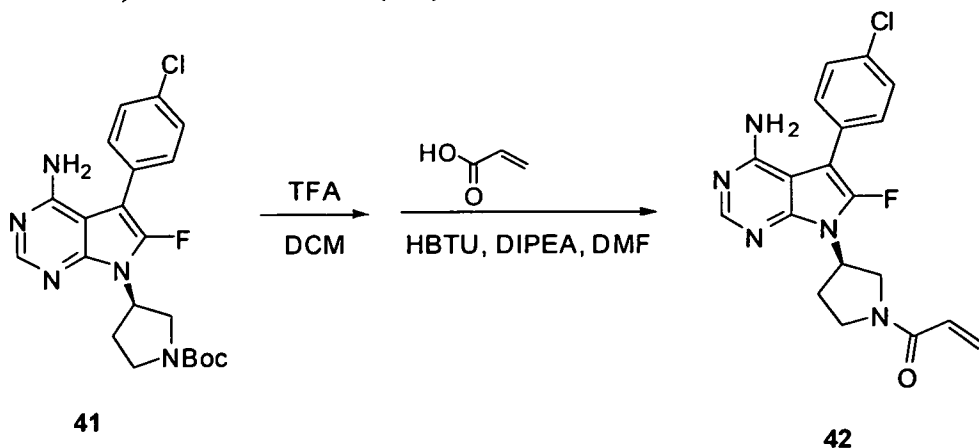
(70 mg, 0.14 mmol)製備(R)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(39)。

實例 12：(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮(40)之合成



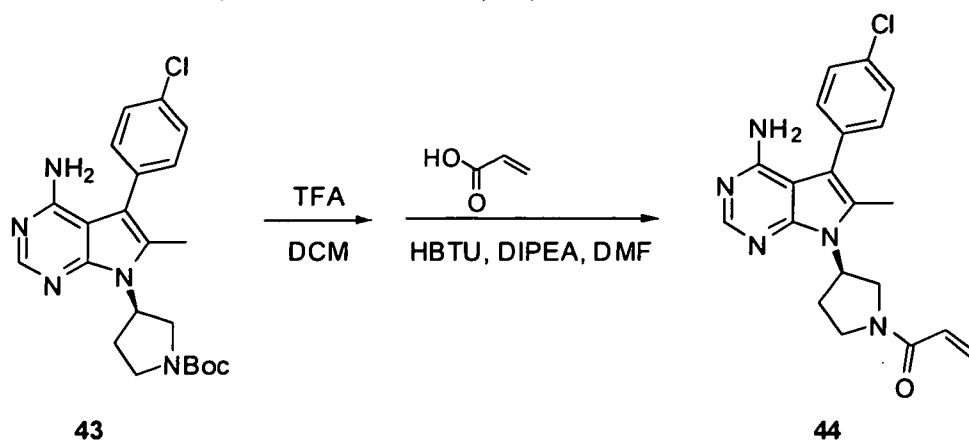
遵循如實例10中所闡述之類似程序，自(R)-3-(4-胺基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(37) (70 mg, 0.14 mmol)製備(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮(40)。

實例 13：(R)-1-(3-(4-胺基-5-(4-氯苯基)-6-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(42)之合成



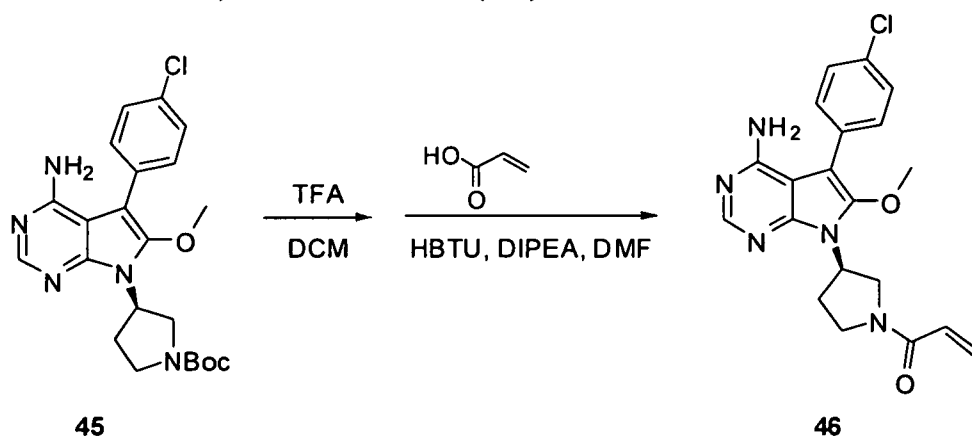
以與實例1及7中所闡述類似之方式，自中間體41製備(R)-1-(3-(4-胺基-5-(4-氯苯基)-6-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(42)。

實例 14：(R)-1-(3-(4-胺基-5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(44)之合成



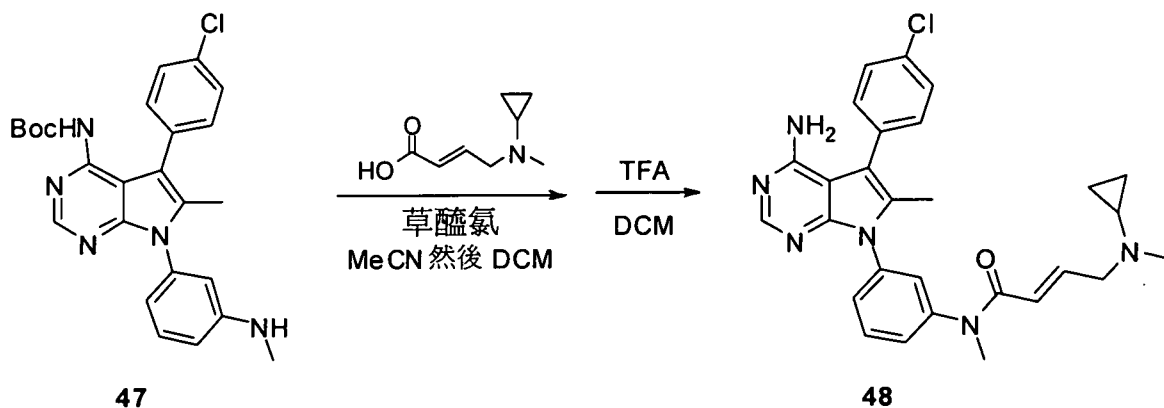
以與實例3及7中所闡述類似之方式，自中間體**43**製備(R)-1-(3-(4-胺基-5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(44)。

實例 15：(R)-1-(3-(4-胺基-5-(4-氯苯基)-6-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(46)之合成



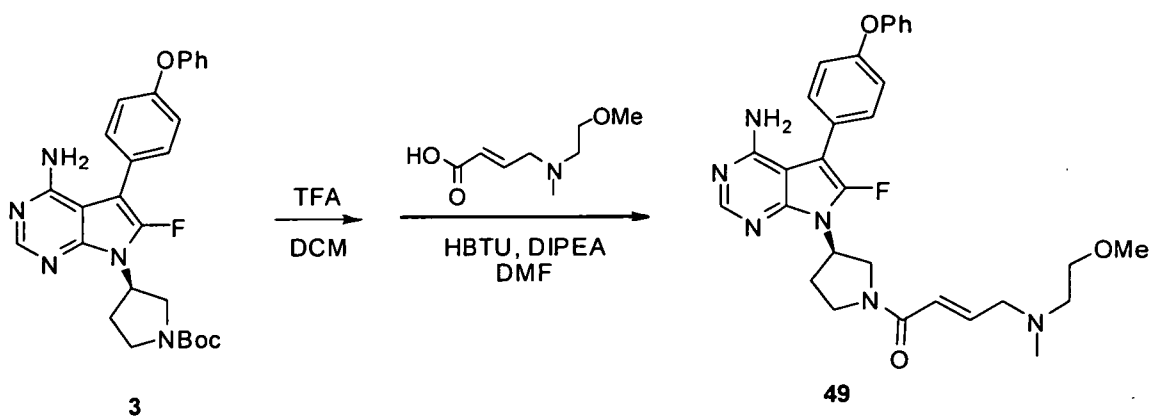
以與實例7及10中所闡述類似之方式，自中間體**45**製備(R)-1-(3-(4-胺基-5-(4-氯苯基)-6-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(46)。

實例 16：(E)-N-(3-(4-胺基-5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-(環丙基(甲基)胺基)-N-甲基丁-2-烯醯胺(48)之合成



以與實例3及7中所闡述類似之方式，自中間體**47**製備(E)-N-(3-(4-胺基-5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-(環丙基(甲基)胺基)-N-甲基丁-2-烯醯胺(**48**)。

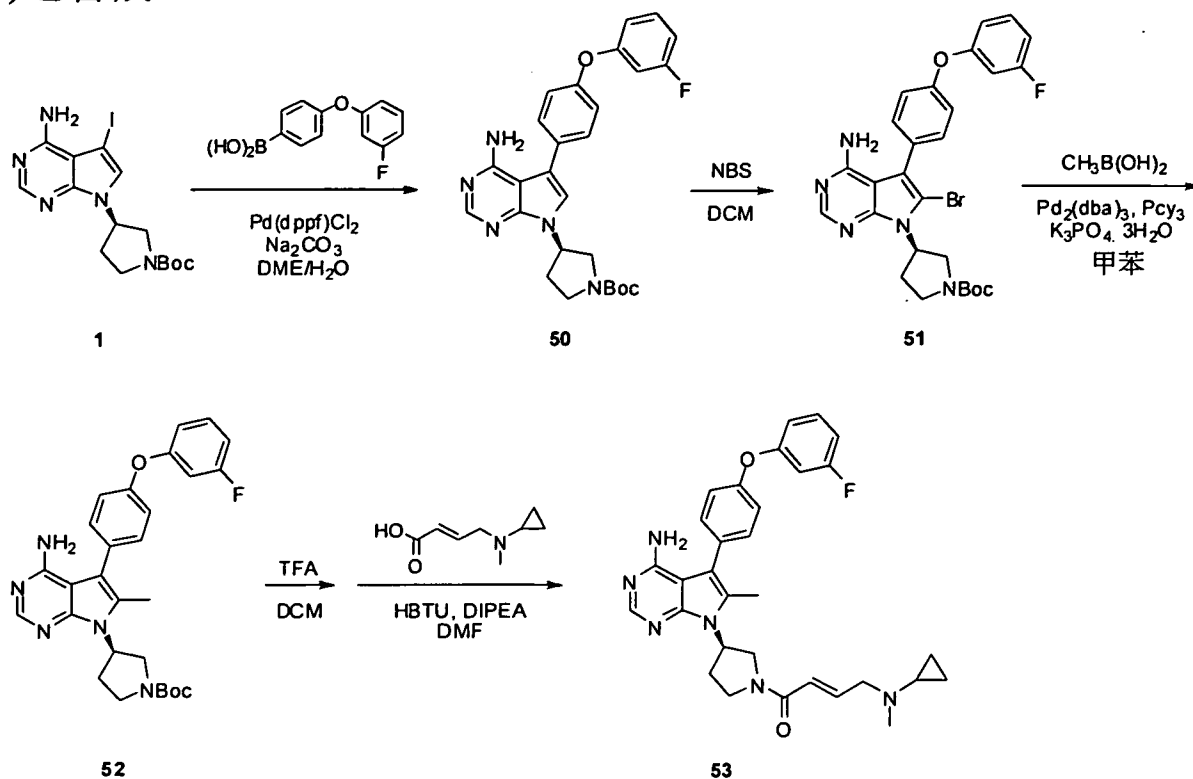
實例17：(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**49**)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自中間體**3**製備(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**49**)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 545.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.56-7.34 (m, 4H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 4H), 6.68-6.58 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.16-5.99 (m, 1H), 5.47-5.25 (m, 1H), 4.17-3.99 (m, 1H), 3.96-3.63 (m, 2H), 3.58-3.35 (m, 3H), 3.19 (d, $J = 21.0$ Hz, 3H), 3.17-3.03 (m, 2H), 2.73-2.56 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.43-2.27

(m, 1H), 2.17 (d, $J = 14.4$ Hz, 3H)。

實例18： (*R,E*)-1-(3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮 (**53**)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自中間體**1** (500 mg, 1.16 mmol) 及4-(3-氟苯氧基)苯基硼酸(348 mg, 1.51 mmol)獲得(*R*)- 3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**50**) (428 mg，產率為75%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 490.1。

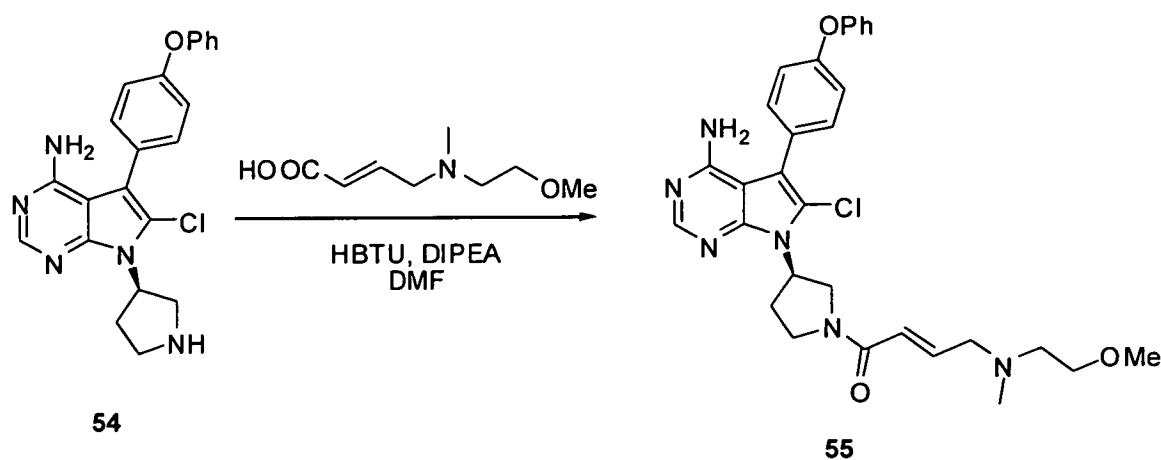
以與實例3中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**50**) (428 mg, 0.87 mmol)獲得(*R*)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**51**) (497 mg，定量產率)。LC-MS (ESI): m/z ($M/M+2$) 569.1/571.1。

以與實例3中所闡述類似之方式，自(*R*)- 3-(4-胺基-6-溴-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基

酯(**51**) (497 mg, 0.87 mmol)及甲基酞酸(523 mg, 8.7 mmol)獲得(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**52**) (210 mg, 產率為48%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 503.8。

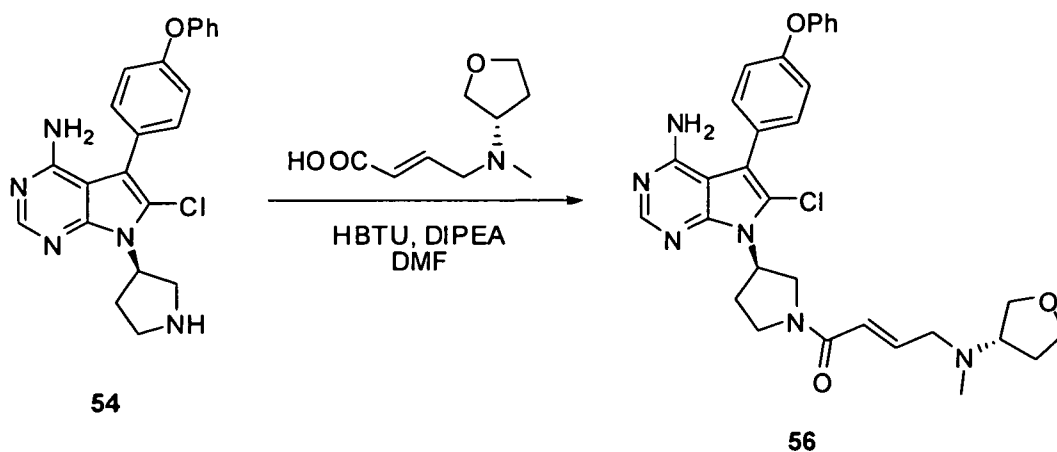
以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**52**) (210 mg, 0.42 mmol)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸(267 mg, 0.83 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**53**) (60 mg, 產率為27%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 541.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 15.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 2H), 7.05-6.85 (m, 3H), 6.74-6.59 (m, 1H), 6.37 (dd, $J = 37.9, 15.1$ Hz, 1H), 5.83 (br, 2H), 5.18-4.99 (m, 1H), 4.33-4.06 (m, 1H), 4.05-3.72 (m, 2H), 3.69-3.33 (m, 1H), 3.25 (dd, $J = 23.2, 6.4$ Hz, 2H), 3.09-2.93 (m, 1H), 2.31 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H), 2.27-2.17 (m, 4H), 1.75-1.62 (m, 1H), 0.45-0.35 (m, 2H), 0.35-0.23 (m, 2H)。

實例19：(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**55**)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**54**) (187 mg, 0.46 mmol)及(*E*)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(116 mg, 0.55 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**55**) (32 mg, 產率為12%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M/M*+2) 560.1/562.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 4H), 7.23 – 7.05 (m, 5H), 6.70 – 6.55 (m, 1H), 6.41 (dd, *J* = 32.4, 15.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.48 – 5.27 (m, 1H), 4.31 – 3.91 (m, 2H), 3.91 – 3.75 (m, 1H), 3.72 – 3.33 (m, 3H), 3.20 (d, *J* = 24.6 Hz, 3H), 3.16 – 3.07 (m, 2H), 3.02 – 2.83 (m, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.35 – 2.21 (m, 1H), 2.17 (d, *J* = 16.7 Hz, 3H)。

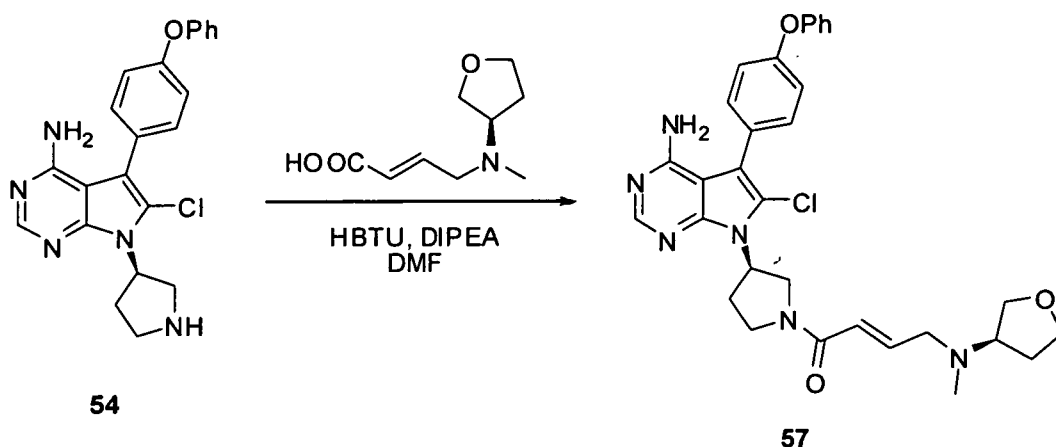
實例20：(*E*)-1-((*R*)-3-(4-胺基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基((*S*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**56**)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(187 mg, 0.46 mmol)及(*S,E*)-4-(甲基(四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(122 mg, 0.55 mmol)獲得白色固體形式之(*E*)-1-((*R*)-3-(4-胺基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡

咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基((*S*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**56**) (68 mg, 產率為26%)。LC-MS (ESI): m/z ($M/M+2$) 572.1/574.0。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 4H), 7.22 – 7.06 (m, 5H), 6.71 – 6.59 (m, 1H), 6.41 (dd, $J = 32.3, 15.4$ Hz, 1H), 5.47 – 5.28 (m, 1H), 4.31 – 3.34 (m, 8H), 3.17 – 2.87 (m, 4H), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 2.11 (d, $J = 16.1$ Hz, 3H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 1H)。

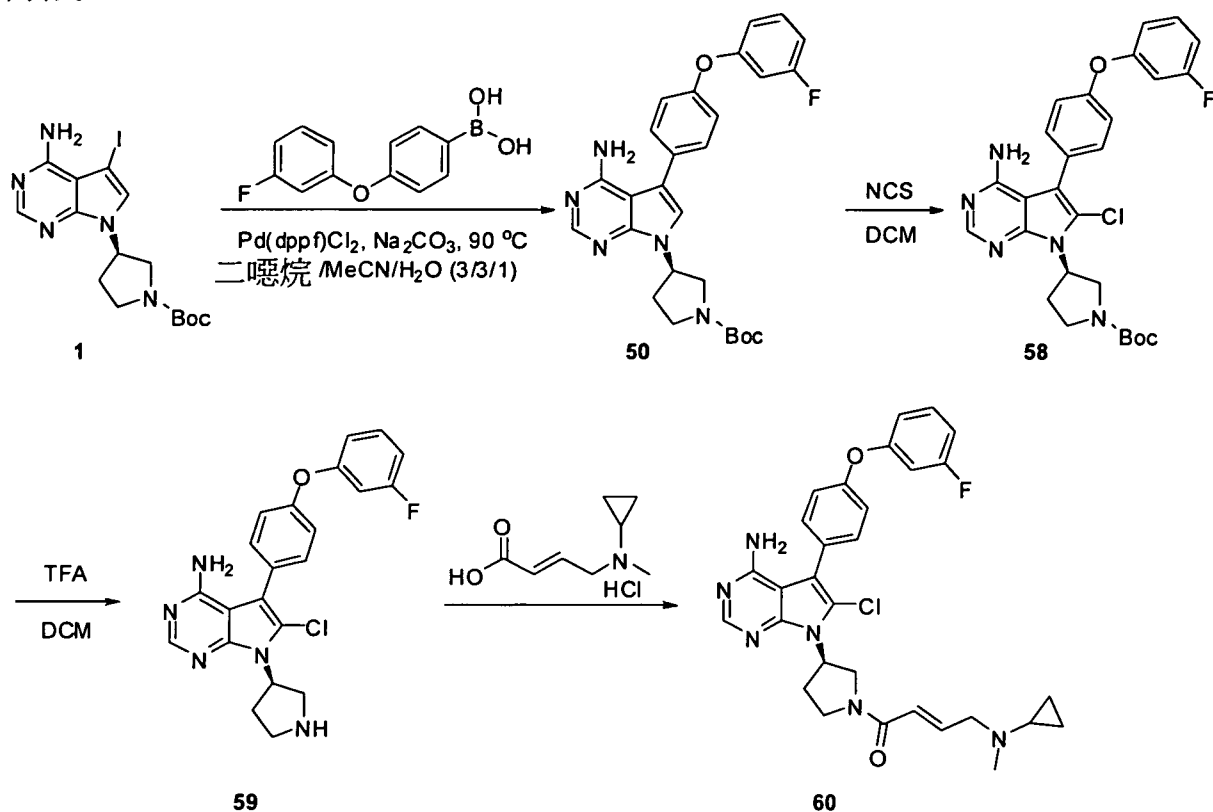
實例21：(*E*)-1-((*R*)-3-(4-胺基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基((*R*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**57**)之合成



以與實例2中所闡述類似之方式，自(*R*)-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**54**) (187 mg, 0.46 mmol)及(*R,E*)-4-(甲基(四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(122 mg, 0.55 mmol)獲得白色固體形式之(*E*)-1-((*R*)-3-(4-胺基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基((*R*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**57**) (30 mg, 產率為11%)。LC-MS (ESI): m/z ($M/M+2$) 572.1/574.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 4H), 7.25 – 7.04 (m, 5H), 6.74 – 6.58 (m, 1H), 6.41 (dd, $J = 32.3, 15.1$ Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.50 – 5.25 (m, 1H),

4.29 – 3.94 (m, 2H), 3.89 – 3.41 (m, 6H), 3.25 – 2.79 (m, 4H), 2.41 – 2.18 (m, 1H), 2.11 (d, $J = 15.6$ Hz, 3H), 2.02 – 1.84 (m, 1H), 1.82 – 1.61 (m, 1H)。

實例22：(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(60)之合成



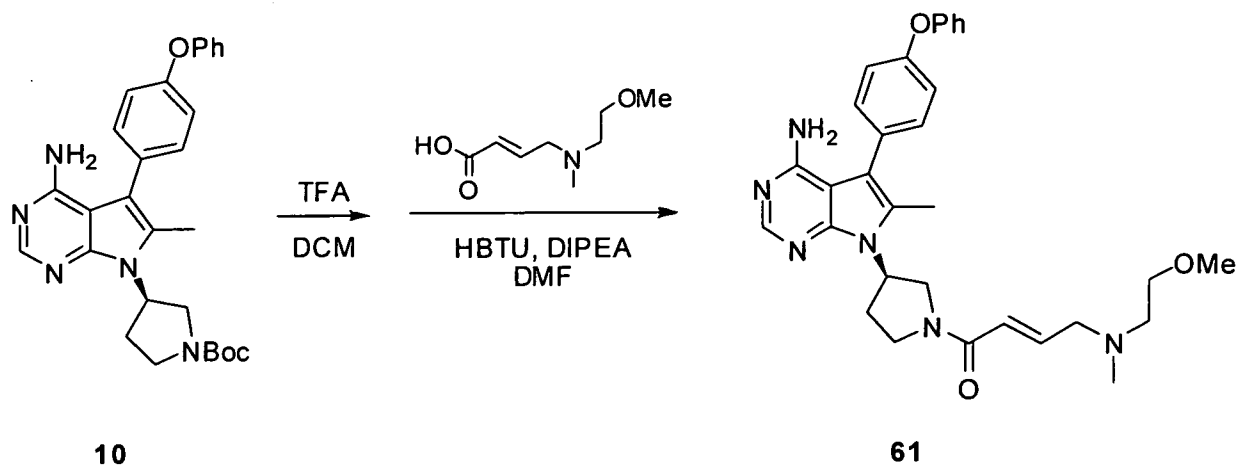
以與實例1中所闡述類似之方式，自(R)-3-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(1) (800 mg, 1.9 mmol) 及4-(3-氟苯氧基)苯基硼酸(400 mg, 1.7 mmol)獲得淺黃色固體形式之(R)-3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(50) (604 mg, 66%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 490.2。

以與實例2中所闡述類似之方式，自(R)-3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(50) (200 mg, 0.41 mmol)及NCS (55 mg, 0.41 mmol)獲得淺黃色固體形式之

(*R*)-3-(4-胺基-6-氯-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**58**) (131 mg, 61%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M/M*+2) 524.1/526.1。

以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-氯-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**58**) (130 mg, 0.25 mmol)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸(160 mg, 0.5 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-氯-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**60**) (65 mg, 61%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M/M*+2) 561.2/563.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.08 – 6.90 (m, 3H), 6.71 – 6.63 (m, 1H), 6.44 – 6.30 (m, 1H), 5.47 – 5.27 (m, 1H), 4.27 – 3.40 (m, 4H), 3.24 (dd, *J* = 22.9, 6.4 Hz, 2H), 3.00 – 2.83 (m, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 16.1 Hz, 3H), 1.74 – 1.60 (m, 1H), 0.44 – 0.35 (m, 2H), 0.33 – 0.24 (m, 2H)。

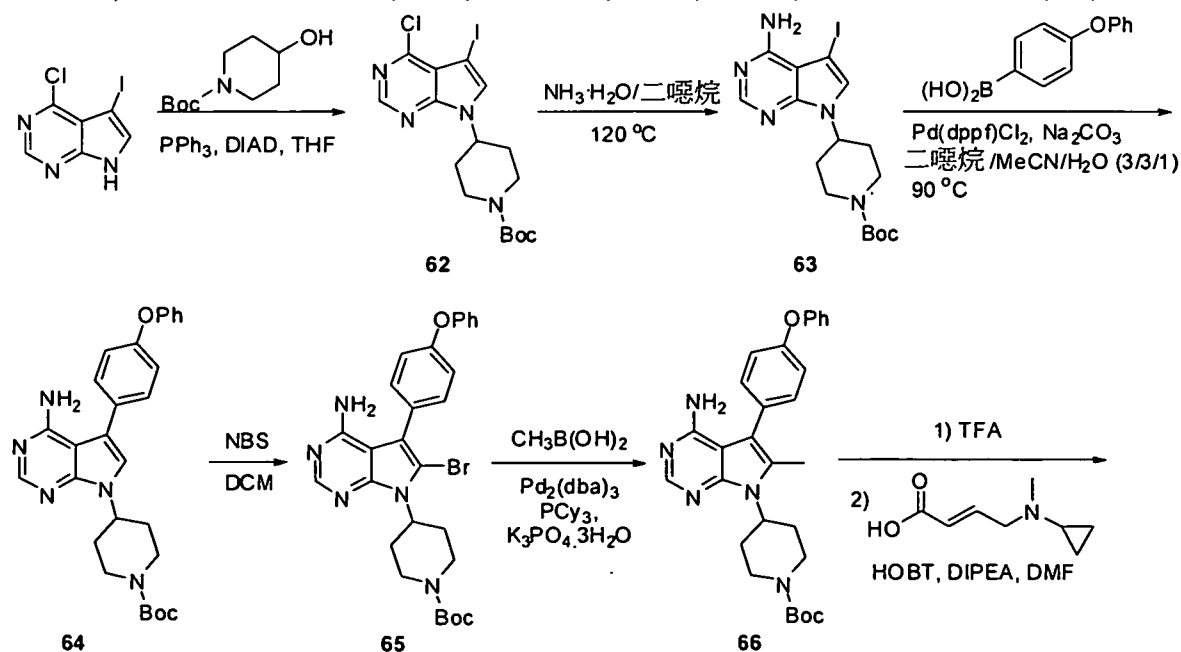
實例23：(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**61**)之合成



以與實例3中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯

氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**10**) (244 mg, 0.50 mmol)及(*E*)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯酸 (414 mg, 1.0 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**61**) (70 mg, 產率為25%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 541.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.5, 4.6 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 4H), 6.71-6.56 (m, 1H), 6.41 (dd, *J* = 36.3, 15.2 Hz, 1H), 5.78 (br, 2H), 5.18-5.01 (m, 1H), 4.36-4.07 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.89-3.76 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 3H), 3.20 (d, *J* = 26.5 Hz, 4H), 3.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 2.17 (d, *J* = 18.1 Hz, 3H)。

實例24：(*E*)-1-(4-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**67**)之合成





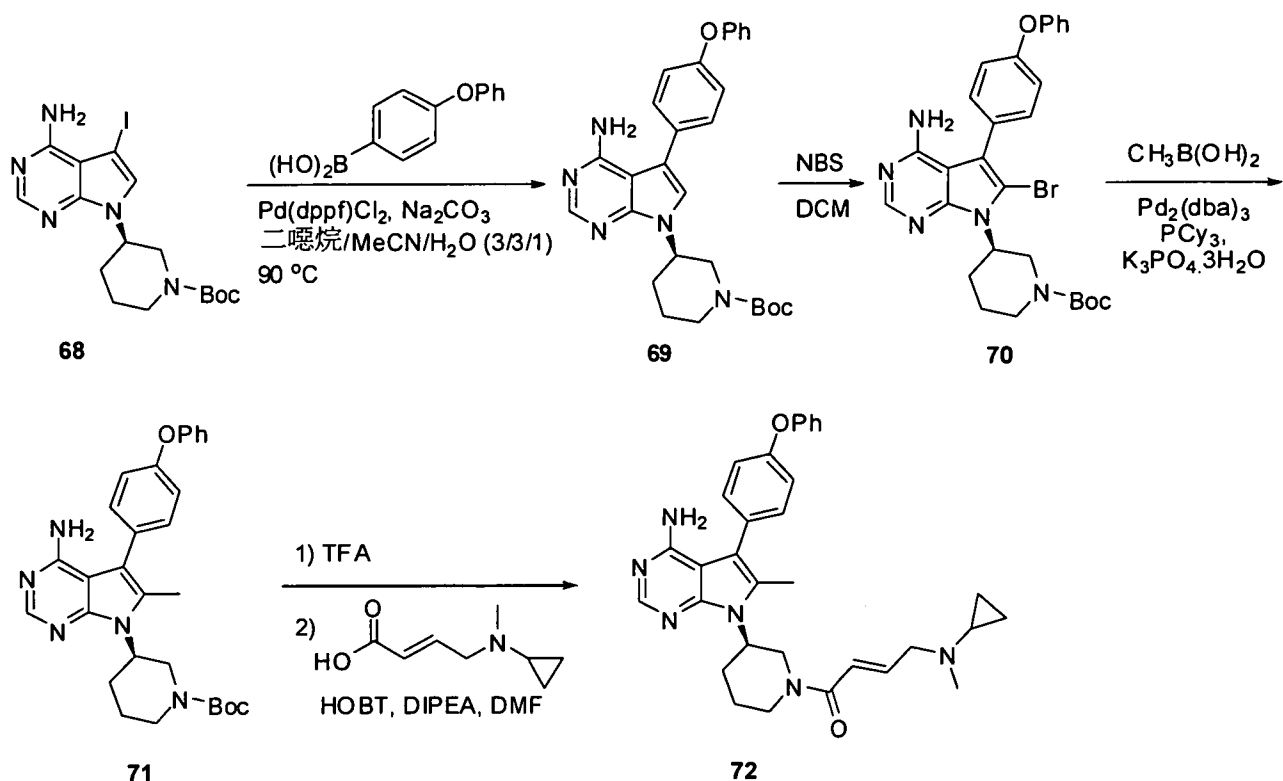
以與實例3中所闡述類似之方式，自4-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基))-

7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**64**) (215 mg, 0.44 mmol)及NBS (118 mg, 0.66 mmol)獲得黃色油狀物形式之4-(4-胺基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**65**) (142 mg, 57%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 564.1/566.1。

以與實例3中所闡述類似之方式，自4-(4-胺基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**65**) (140 mg, 0.25 mmol)及甲基酮酸(123 mg, 2 mmol)獲得黃色油狀物形式之4-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**66**) (90 mg, 70%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 518.1。

以與實例1中所闡述類似之方式，自4-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**66**) (90 mg, 0.17 mmol)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(62 mg, 0.19 mmol)獲得白色固體形式之(*E*)-1-(4-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**67**) (25 mg, 27%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 537.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (s, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 4H), 7.21 – 7.00 (m, 5H), 6.67 (s, 2H), 5.73 (br, 2H), 4.67 – 4.43 (m, 2H), 4.29 – 4.12 (m, 1H), 3.28 – 3.09 (m, 3H), 2.78 – 2.57 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 0.45 – 0.39 (m, 2H), 0.33 – 0.27 (m, 2H)。

實例25：(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**72**)之合成



以與實例24中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-5-碘-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**68**) (300 mg, 0.67 mmol)及4-苯氧基苯基硼酸(172 mg, 0.8 mmol)獲得淺黃色油狀物形式之(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**69**) (300 mg, 92%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 486.4。

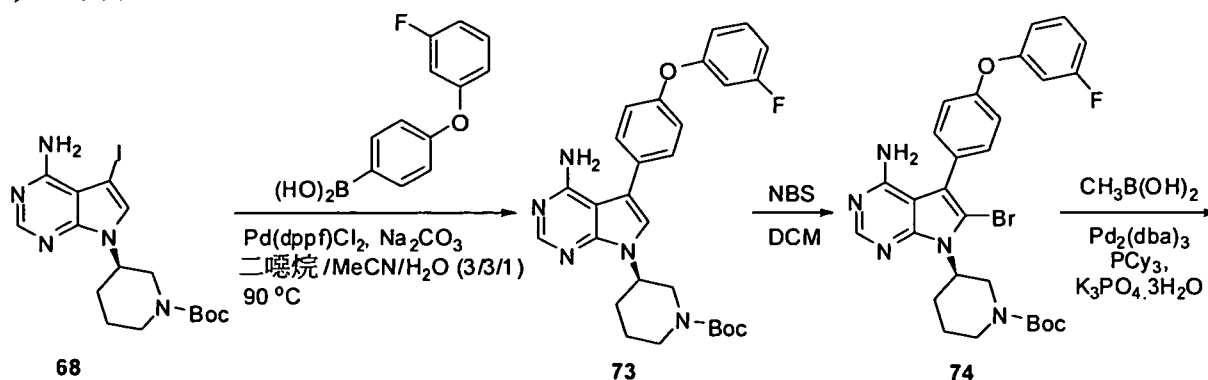
以與實例24中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**69**) (300 mg, 0.62 mmol)及NBS (165 mg, 0.93 mmol)獲得黃色油狀物形式之(*R*)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**70**) (280 mg, 80%)。LC-MS (ESI): m/z ($M/M+2$) 564.4/566.4。

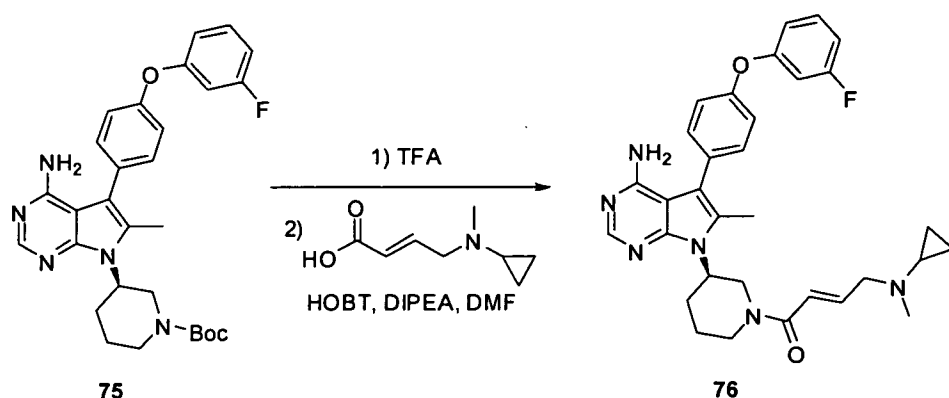
以與實例24中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**70**) (280 mg, 0.5 mmol)及甲基硼酸(148 mg, 2.5 mmol)獲得黃色油狀

物形式之(*R*)-3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**71**) (235 mg, 94%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 500.2。

以與實例24中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**71**) (100 mg, 0.2 mmol)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(80 mg, 0.25 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**72**) (40 mg, 37%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 537.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 7.49 – 7.28 (m, 4H), 7.25 – 7.02 (m, 5H), 6.65 (s, 2H), 5.80 (br, 2H), 4.56 – 4.45 (m, 1H), 4.33 – 3.60 (m, 3H), 3.25 (d, $J = 18.9$ Hz, 2H), 3.17 – 2.57 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (d, $J = 19.9$ Hz, 3H), 2.03 – 1.79 (m, 2H), 1.73 – 1.48 (m, 2H), 0.47 – 0.35 (m, 2H), 0.33 – 0.22 (m, 2H)。

實例26：(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**76**)之合成





以與實例22中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-5-碘-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**68**) (270 mg, 0.61 mmol)及4-(3-氟苯氧基)苯基酮酸(212 mg, 0.9 mmol)獲得淺黃色油狀物形式之(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**73**) (180 mg, 92%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 504.4。

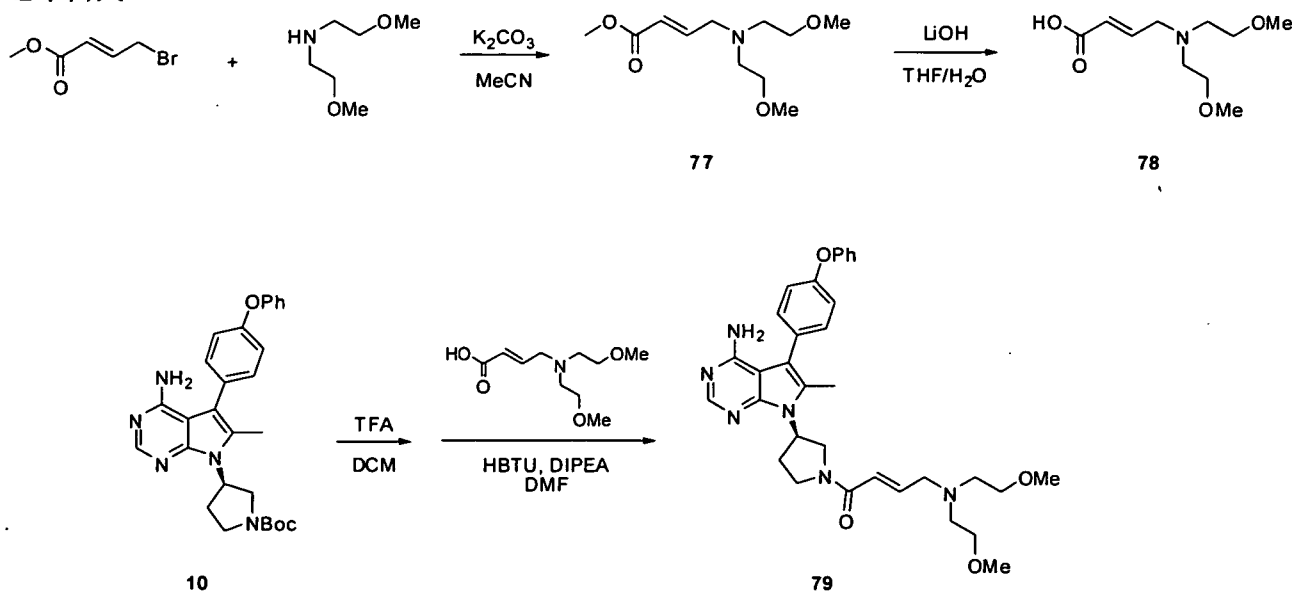
以與實例3中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**73**) (180 mg, 0.36 mmol)及NBS (96 mg, 0.54 mmol)獲得黃色油狀物形式之(*R*)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**74**) (120 mg, 57%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*/*M*+2) 582.1/584.1。

以與實例3中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**74**) (120 mg, 0.2 mmol)及甲基酮酸(123 mg, 2 mmol)獲得黃色油狀物形式之(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**75**) (60 mg, 58%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 518.1。

以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

基酯(75) (60 mg, 0.12 mmol)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(34 mg, 0.11 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(76) (25 mg, 37%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 555.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 18.7, 10.9$ Hz, 3H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.04 – 6.88 (m, 3H), 6.76 – 6.52 (m, 2H), 5.95 – 5.60 (br, 2H), 4.59 – 3.58 (m, 4H), 3.28 – 2.55 (m, 4H), 2.37 – 2.06 (m, 6H), 1.96 – 1.49 (m, 4H), 0.46 – 0.19 (m, 4H)。

實例27：(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啶-1-基)-4-(雙(2-甲氧基乙基)胺基)丁-2-烯-1-酮(79)之合成



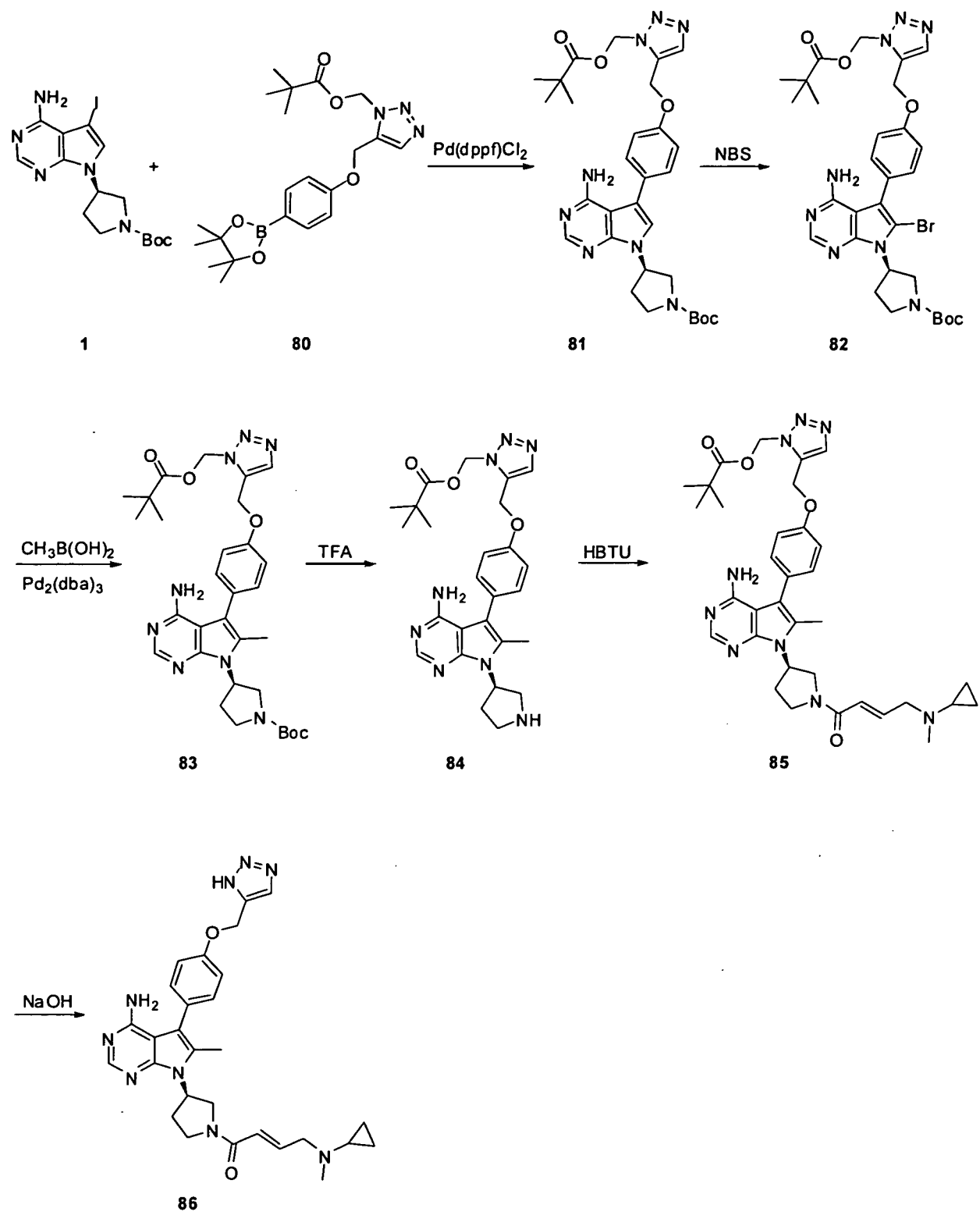
使用冰浴將存於無水 MeCN (100 mL)中之雙(2-甲氧基乙基)胺(8.1mL, 56 mmol)及 K_2CO_3 (15.5 g, 112 mmol)之懸浮液冷卻至 0°C 。將存於無水 MeCN (20 mL)中之(*E*)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(15.6 mL, 56 mmol)之溶液逐滴添加至反應混合物中。在添加之後，將所得混合物升溫至室溫並攪拌2 hr。然後過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由急驟層析(矽膠，存於DCM中之0 - 10% MeOH)純化殘餘物以提供黃色油狀

物形式之(*E*)-4-(雙(2-甲氧基乙基)胺基)丁-2-烯酸甲酯(**77**) (10.0 g, 產率為78%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 232.1。

使用存於THF (100 mL)及H₂O (50 mL)中之LiOH (5.4 g, 130 mmol)水解(*E*)-4-(雙(2-甲氧基乙基)胺基)丁-2-烯酸甲酯(**77**) (10.0 g, 43 mmol)以得到黃色油狀物形式之(*E*)-4-(雙(2-甲氧基乙基)胺基)丁-2-烯酸(**78**) (定量產率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 218.1。

以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**10**) (110 mg, 0.23 mmol)及(*E*)-4-(雙(2-甲氧基乙基)胺基)丁-2-烯酸(**78**) (154 mg, 0.45 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(雙(2-甲氧基乙基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**79**) (45 mg, 產率為34%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 585.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.6 Hz, 4H), 6.76 – 6.57 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 34.3, 15.2 Hz, 1H), 5.79 (br, 1H), 5.23 – 4.95 (m, 1H), 4.41 – 3.53 (m, 3H), 3.42 – 3.29 (m, 6H), 3.29 – 3.19 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.09 – 2.93 (m, 1H), 2.60 (dt, J = 19.3, 5.9 Hz, 4H), 2.36 – 2.18 (m, 4H)。

實例28：(*R,E*)-1-(3-(5-(4-((1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-4-胺基-6-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**86**)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自(R)-3-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(1) (866 mg, 2.01 mmol) 及新戊酸(5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼唞-2-基)苯氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲酯(80) (896 mg, 2.11 mmol)製備(R)-3-(4-胺基-5-(4-((1-(新戊醯氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7H-吡咯并

[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**81**) (1.023 g, 86%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 591.0。

向存於DCM (20 mL)中之(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-((1-(新戊醯氧基甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**81**) (506 mg, 0.856 mmol)之冷卻溶液中添加NBS (167 mg, 0.942 mmol)。將所得混合物在0°C下攪拌2 hr。使用水終止反應並使用DCM (20 mL × 2)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層。在真空下去除溶劑並藉由急驟層析(矽膠，存於DCM中之0 - 15% MeOH (含有0.5% TEA))純化殘餘物以提供(*R*)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-((1-(新戊醯氧基甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**82**) (344 mg, 60%)。LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 668.8/670.8

向存於甲苯(10 mL)中之(*R*)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-((1-(新戊醯氧基甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**82**) (344 mg, 0.51 mmol)之溶液中添加甲基醯酸(306 mg, 5.1 mmol)、Pd₂(dba)₃ (23.3 mg, 0.0255 mmol)、PCy₃ (14.3 mg, 0.051 mmol)及K₃PO₄·3H₂O (407 mg, 1.53 mmol)。使用N₂將所得混合物吹掃三次，然後加熱至120°C過夜。在真空下去除溶劑並藉由急驟層析(矽膠，存於DCM中之0 - 15% MeOH (使用0.5% TEA))純化殘餘物以提供(*R*)-3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-((1-(新戊醯氧基甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**83**) (188 mg, 61%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 605.0。

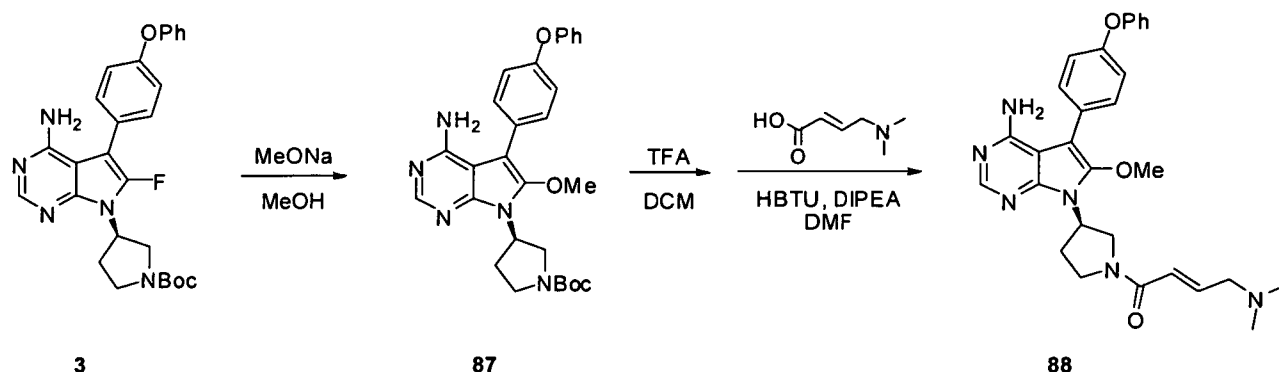
藉由以與實例1中所闡述類似之方式使用TFA處理(*R*)-3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-((1-(新戊醯氧基甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**83**) (188 mg,

0.31 mmol)來製備(*R*)-新戊酸(5-((4-(4-胺基-6-甲基-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)甲酯(**84**) (121 mg, 定量產率)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 505.0。

以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-((1-(新戊醯氧基甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**84**) (27 mg, 0.054 mmol)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸HCl鹽(17 mg, 0.059 mmol)製備(*R,E*)-新戊酸(5-((4-(4-胺基-7-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-6-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)甲酯(**85**) (33 mg, 94%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 642.0。

在室溫下，向存於MeOH/H₂O (1 mL/1 mL)中之(*R,E*)-新戊酸(5-((4-(4-胺基-7-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-6-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)甲酯(**85**) (33 mg, 0.051 mmol)之溶液中添加1 N NaOH (0.1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌0.5 hr。在使用HCl酸化至pH=7之後，藉由製備型HPLC純化所得混合物以提供白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(5-(4-((1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-4-胺基-6-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**86**) (12 mg, 32%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 528.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 8.06 – 7.99 (m, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.72 – 6.63 (m, 1H), 6.37 (dd, $J = 37.5, 15.1$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.15 – 5.00 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.61-3.38 (m, 1H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 3.07 – 2.95 (m, 1H), 2.32 – 2.17 (m, $J = 22.6, 10.3$ Hz, 7H), 1.75 – 1.61 (m, 1H), 0.46 – 0.35 (m, 2H), 0.34 – 0.24 (m, 2H)。

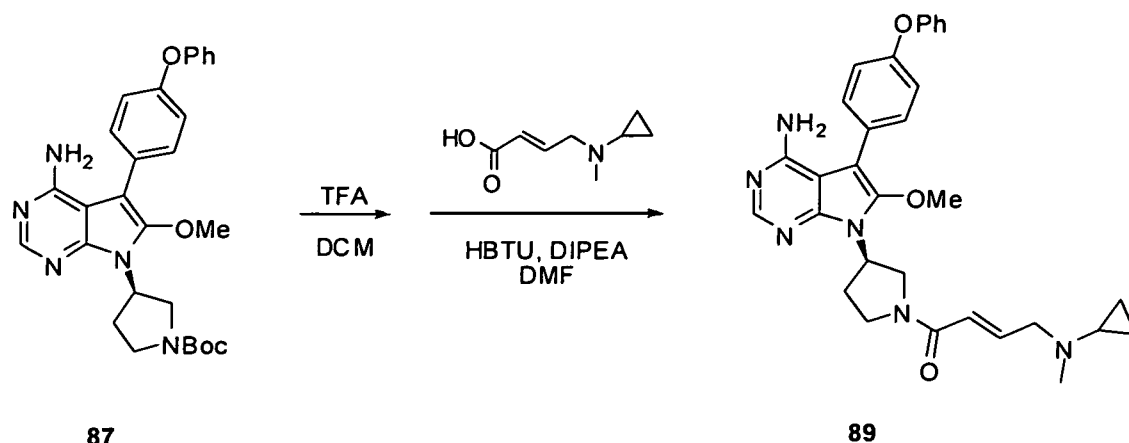
實例29：(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并

[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮(88)之合成

向存於MeOH中之(*R*)-3-(4-氨基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**3**) (250 mg, 0.51 mmol)之溶液中添加MeONa。將所得混合物在N₂下加熱至回流過夜。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物且將殘餘物分配於DCM與水之間。分離各層。使用鹽水洗滌有機相，藉由Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮以得到黃色固體形式之(*R*)-3-(4-氨基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**87**) (230 mg，產率為90%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 502.1。

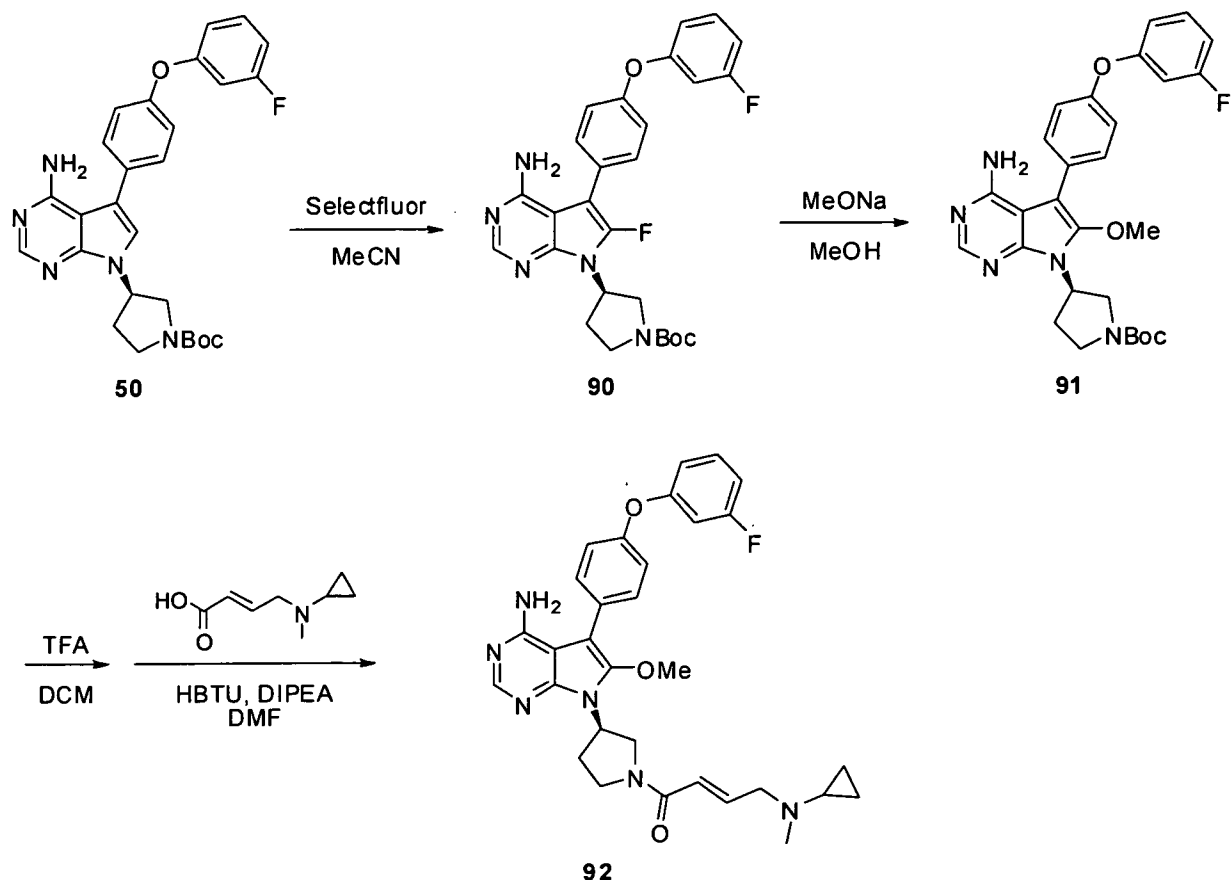
以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-氨基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**87**) (120 mg, 0.24 mmol)及(*E*)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(81 mg, 0.48 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-氨基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮(**88**) (35 mg，產率為28%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 513.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.19- 7.06 (m, 5H), 6.70-6.56 (m, 1H), 6.46-6.29(m, 1H), 5.75 (br, 2H), 5.33-5.11 (m, 1H), 4.17 -3.74 (m, 3H), 3.67-3.38 (m, 4H), 3.01 (dd, *J* = 21.2, 6.0 Hz, 2H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

實例 30：(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(89)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自(R)-3-(4-胺基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(87) (123 mg, 0.25 mmol)及(E)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸(156 mg, 0.49 mmol)獲得白色固體形式之(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(89) (42 mg，產率為17%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 539.2。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 4H), 7.27 – 7.09 (m, 5H), 6.72 (dt, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 31.0, 15.2 Hz, 1H), 5.79 (br, 2H), 5.39 – 5.12 (m, 1H), 4.22 – 3.79 (m, 3H), 3.74 – 3.43 (m, 4H), 3.34 – 3.24 (m, 2H), 2.94 – 2.73 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 4H), 1.82 – 1.66 (m, 1H), 0.50 – 0.42 (m, 2H), 0.38 – 0.31 (m, 2H)。

實例31：(R,E)-1-(3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(92)之合成



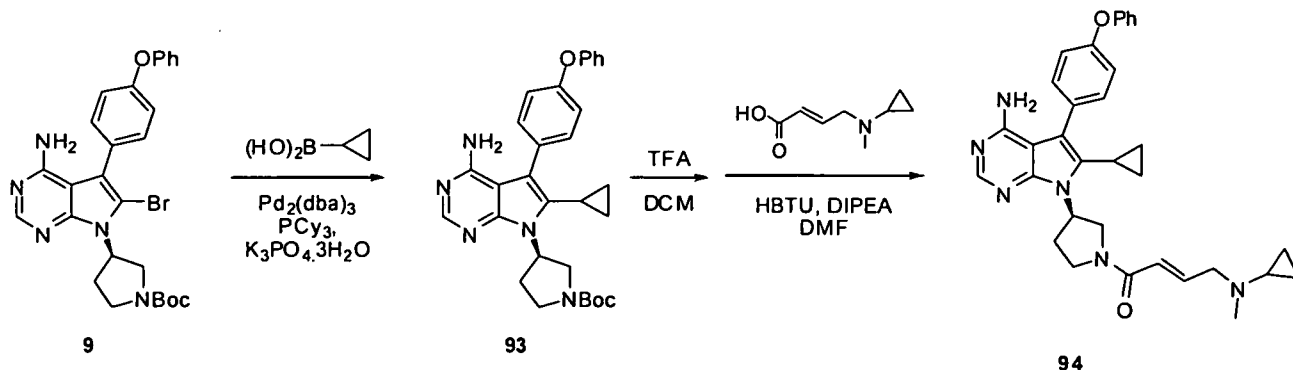
以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**50**) (450 mg, 0.92 mmol)獲得黃色油狀物形式之(*R*)-3-(4-胺基-6-氟-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**90**) (100 mg, 產率為21%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 509.1。

以與實例29中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-氟-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**90**) (100 mg, 0.20 mmol)獲得無色油狀物形式之(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲氧基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**91**) (130 mg, 產率為100%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 519.3。

以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲氧基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**91**) (130 mg, 0.26 mmol)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸

(164 mg, 0.51 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲氧基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**92**) (21 mg, 產率為15%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 557.0。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.57 – 7.35 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.05 – 6.89 (m, 3H), 6.76 – 6.60 (m, 1H), 6.37 (dd, $J = 31.6, 15.3$ Hz, 1H), 5.82 (br, 1H), 5.32 – 5.12 (m, 1H), 4.24 – 3.72 (m, 3H), 3.65 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 2.90 – 2.65 (m, 1H), 2.34 – 2.17 (m, 4H), 1.77 – 1.59 (m, 1H), 0.46 – 0.35 (m, 2H), 0.34 – 0.22 (m, 2H)。

實例32：(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**94**)之合成

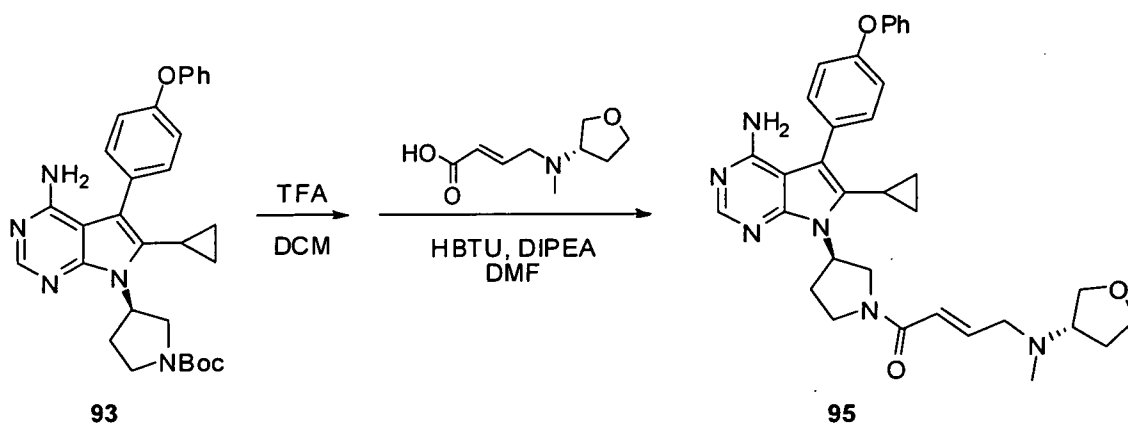


以與實例3中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**9**) (17.5 g, 32 mmol)及環丙基硼酸(13.7 g, 159 mmol)獲得黃色固體形式之(*R*)-3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**93**) (10.8 g, 產率為66%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 512.1。

以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-

苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(93) (1.4 g, 2.8 mmol)獲得黃色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(94) (700 mg, 產率為55%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 549.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.30 (m, 4H), 7.26 – 6.97 (m, 5H), 6.76 – 6.62 (m, 1H), 6.43 (dd, *J* = 35.7, 16.2 Hz, 1H), 5.84 (br, 1H), 5.59 – 5.33 (m, 1H), 4.42 – 3.50 (m, 4H), 3.33 – 3.22 (m, 2H), 3.17 – 2.98 (m, 1H), 2.44 – 2.11 (m, 4H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.86 – 1.64 (m, 1H), 0.88 – 0.75 (m, 2H), 0.66 – 0.26 (m, 4H), 0.26 – 0.14 (m, 2H)。

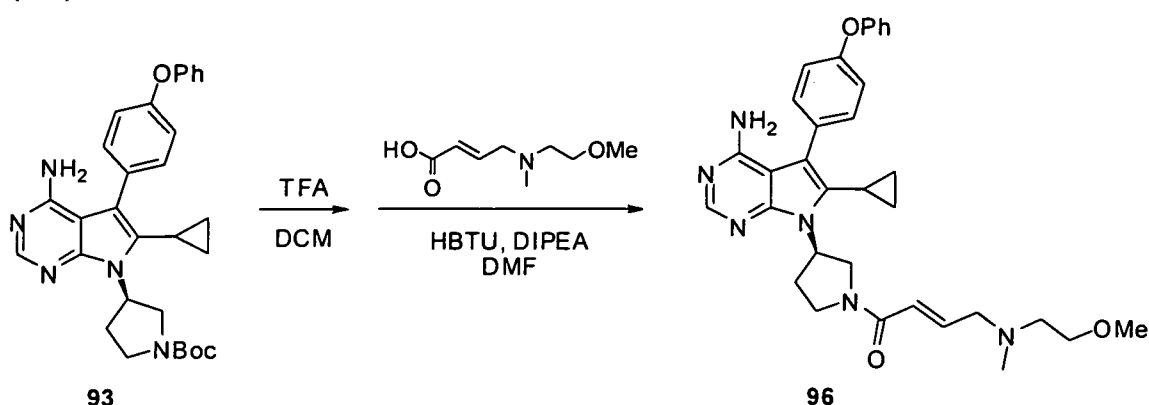
實例33：(*E*)-1-((*R*)-3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基((*S*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯-1-酮(95)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(93) (125 mg, 0.25 mmol)及(*S,E*)-4-(甲基((*S*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯酸(91 mg, 0.48 mmol)獲得白色固體形式之(*E*)-1-((*R*)-3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基((*S*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯-1-酮(95) (80 mg, 產率為28%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 579.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d,

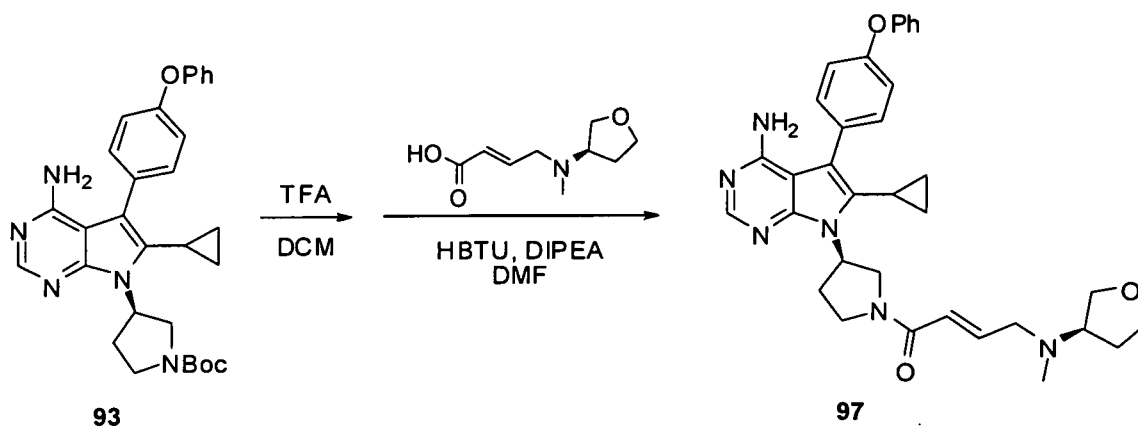
$J = 8.3$ Hz, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 4H), 7.20 – 7.00 (m, 5H), 6.74 – 6.59 (m, 1H), 6.41 (dd, $J = 33.8, 15.2$ Hz, 1H), 5.82 (br, 1H), 5.54 – 5.33 (m, 1H), 4.43 – 3.36 (m, 8H), 3.23 – 2.99 (m, 4H), 2.38 – 2.17 (m, 1H), 2.11 (d, $J = 18.0$ Hz, 3H), 2.03 – 1.85 (m, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 1H), 0.86 – 0.73 (m, 2H), 0.29 – 0.13 (m, 2H)。

實例 34：(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**96**)之合成



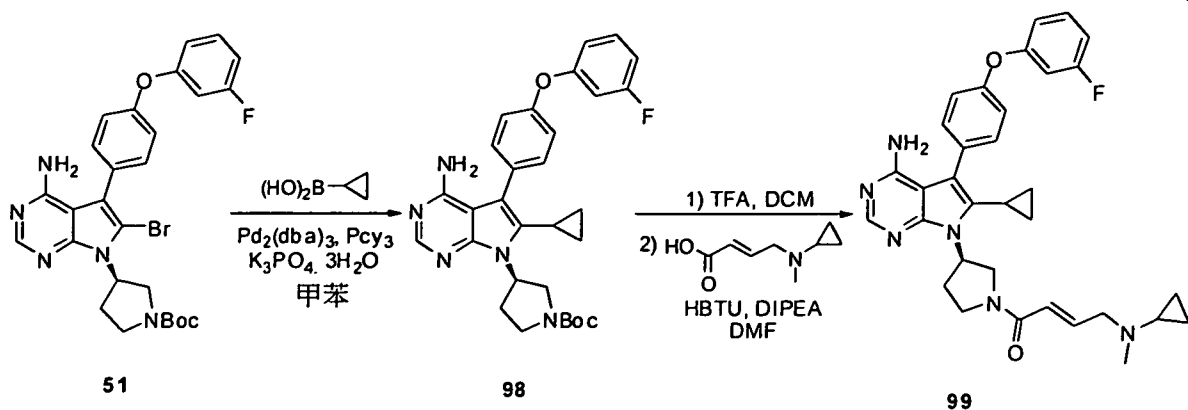
以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**93**) (125 mg, 0.24 mmol)及(*E*)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(85 mg, 0.48 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**96**) (18 mg，產率為12%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 567.2。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 8.11 – 7.99 (m, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 4H), 7.20 – 7.00 (m, 5H), 6.73 – 6.33 (m, 1H), 5.85 (br, 1H), 5.61 – 5.36 (m, 1H), 4.47 – 3.55 (m, 4H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 3.26 – 3.08 (m, 5H), 3.03 – 2.89 (m, 3H), 2.46 – 2.43 (m, 1H), 2.17 (d, $J = 18.7$ Hz, 3H), 2.04 – 1.83 (m, 1H), 1.03 – 0.64 (m, 2H), 0.35 – 0.05 (m, 2H)。

實例35：(E)-1-((R)-3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯-1-酮(97)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自(R)-3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(93) (100 mg, 0.19 mmol)及(R,E)-4-(甲基(四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯酸(72 mg, 0.39 mmol)獲得白色固體形式之(E)-1-((R)-3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯-1-酮(97) (40 mg，產率為35%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 579.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 – 7.50 (m, 4H), 7.37 – 7.20 (m, 5H), 6.93 – 6.74 (m, 1H), 6.59 (dd, $J = 33.5, 15.1$ Hz, 1H), 6.00 (br, 1H), 5.72 – 5.49 (m, 1H), 4.55 – 3.19 (m, 11H), 2.52 – 2.37 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 17.5$ Hz, 3H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.03 – 0.93 (m, 2H), 0.43 – 0.33 (m, 2H)。

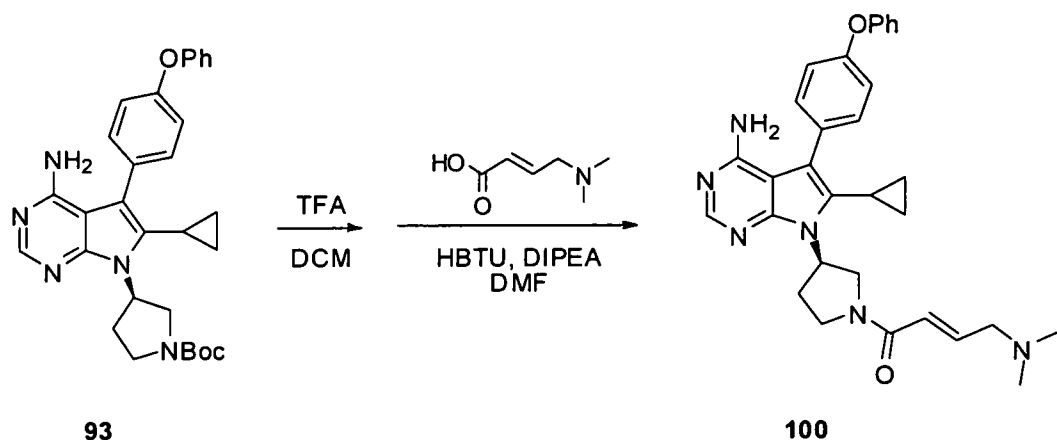
實例36：(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(99)之合成



以與實例32中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**51**) (200 mg, 0.35 mmol)及環丙基硼酸(150 mg, 1.75 mmol)獲得黃色固體形式之(*R*)-3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**98**) (130 mg, 產率為70%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 531.1。

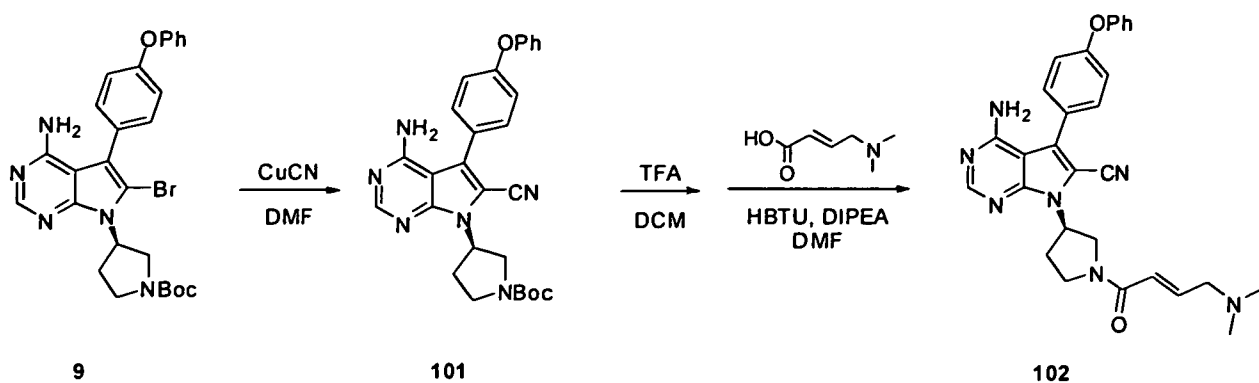
以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**98**) (130 mg, 0.25 mmol)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸(157 mg, 0.49 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**99**) (63 mg, 產率為45%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 568.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.33 (m, 3H), 7.15 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 2H), 7.02 – 6.88 (m, 3H), 6.76 – 6.61 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 35.2, 15.2 Hz, 1H), 5.83 (br, 1H), 5.55 – 5.35 (m, 1H), 4.43 – 3.32 (m, 4H), 3.25 (dd, *J* = 24.1, 6.6 Hz, 2H), 3.16 – 2.99 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 4H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 0.84 – 0.77 (m, 2H), 0.45 – 0.37 (m, 2H), 0.34 – 0.27 (m, 2H), 0.23 – 0.16 (m, 2H)。

實例 37：(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮(100)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自(R)-3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(93) (260 mg, 0.51 mmol)及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸(169 mg, 1.02 mmol)獲得白色固體形式之(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-環丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮(100) (60 mg，產率為22%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 523.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 4H), 7.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 6.70-6.59 (m, 1H), 6.40 (dd, $J = 34.8, 15.1$ Hz, 1H), 5.81 (br, 1H), 5.55-5.35 (m, 1H), 4.45-3.38 (m, 4H), 3.15-3.01 (m, 3H), 2.38-2.22 (m, 1H), 2.15 (d, $J = 17.7$ Hz, 6H), 1.99-1.92 (m, 1H), 0.89-0.73 (m, 2H), 0.27-0.18 (m, 2H)。

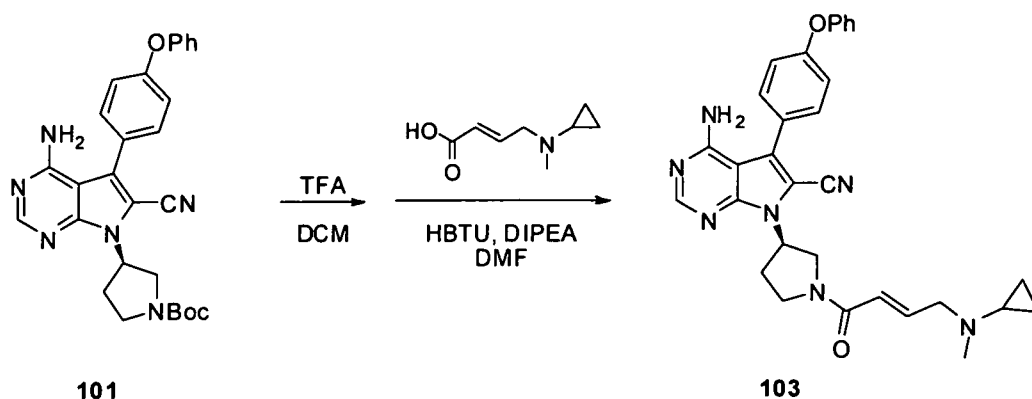
實例 38：(R,E)-4-胺基-7-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(102)之合成



使用 N_2 將存於DMF (10 mL)中之(R)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**9**) (200 mg, 0.36 mmol)及CuCN (110 mg, 1.08 mmol)之溶液吹掃三次。將所得混合物在160℃下攪拌過夜。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物以獲得粗產物，藉由急驟層析(矽膠，存於石油醚中之0 - 100%乙酸乙酯)純化粗產物以提供黃色固體形式之(R)-3-(4-胺基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**101**) (117 mg，產率為65%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 497.1。

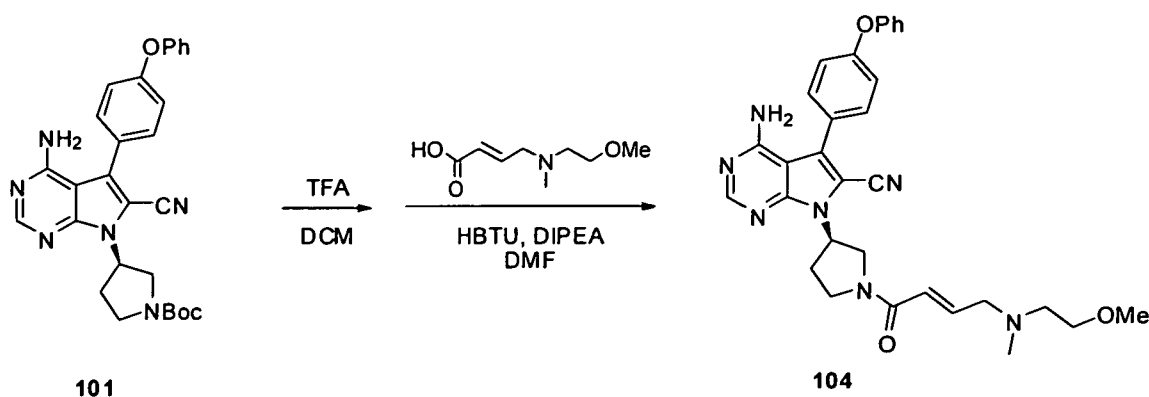
以與實例1中所闡述類似之方式，自(R)-3-(4-胺基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**101**)獲得白色固體形式之(R,E)-4-胺基-7-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(**102**) (47 mg，產率為39%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 508.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 19.7, 8.0 Hz, 5H), 6.73-6.53 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 33.3, 15.2 Hz, 1H), 5.54-5.35 (m, 1H), 4.28-3.39 (m, 4H), 3.03 (dd, J = 20.0, 5.9 Hz, 2H), 2.87-2.60 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 1H), 2.14 (d, J = 14.2 Hz, 6H)。

實例39：(R,E)-4-胺基-7-(1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(**103**)之合成



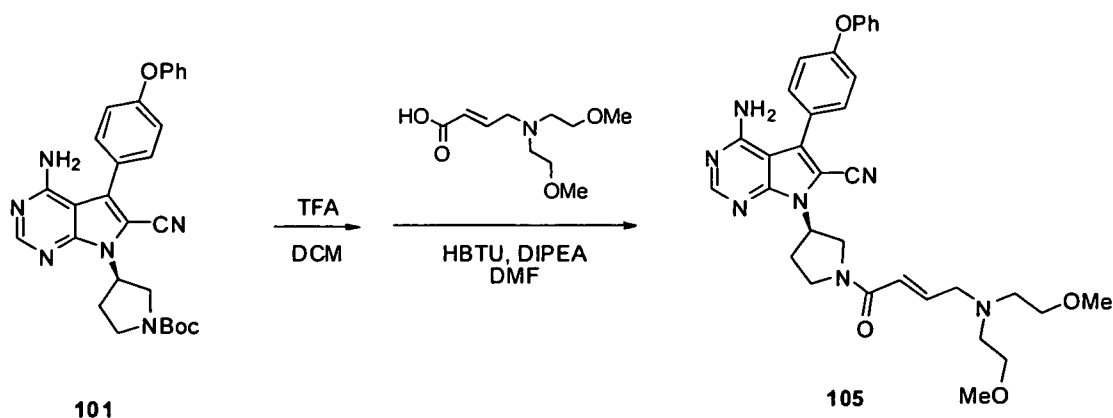
以與實例1中所闡述類似之方式，自(R)-3-(4-胺基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**101**) (100 mg, 0.20 mmol)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸(129 mg, 0.40 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-4-胺基-7-(1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲腈(**103**) (25 mg，產率為23%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 534.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.28 – 6.98 (m, 5H), 6.74 – 6.60 (m, 1H), 6.44 – 6.27 (m, 1H), 5.54 – 5.31 (m, 1H), 4.20 – 3.34 (m, 4H), 3.28 – 3.16 (m, 2H), 2.85 – 2.61 (m, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 14.1 Hz, 3H), 1.75 – 1.60 (m, 1H), 0.46 – 0.34 (m, 2H), 0.34 – 0.20 (m, 2H)。

實例40：(*R,E*)-4-胺基-7-(1-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲腈(**104**)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**101**) (200 mg, 0.4 mmol)及(*E*)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯酸(274 mg, 0.8 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-4-胺基-7-(1-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲腈(**104**) (103 mg, 產率為46%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.23 – 7.12 (m, 5H), 6.76 – 6.54 (m, 1H), 6.40 (dd, $J = 32.7, 15.1$ Hz, 1H), 5.55 – 5.30 (m, 1H), 4.22 – 3.44 (m, 4H), 3.39 (dt, $J = 15.5, 5.8$ Hz, 2H), 3.25 – 3.09 (m, 5H), 2.88 – 2.68 (m, 1H), 2.52 – 2.34 (m, 3H), 2.17 (d, $J = 14.7$ Hz, 3H)。

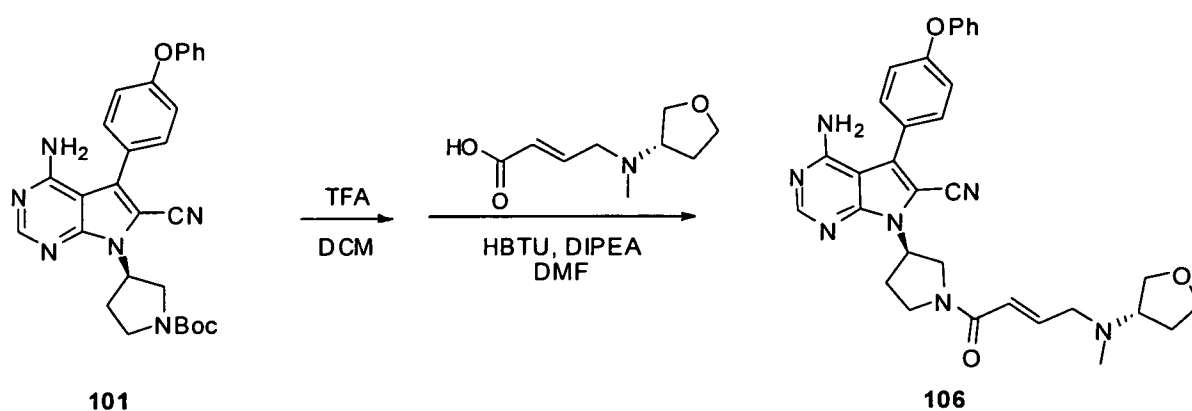
實例41：(*R,E*)-4-胺基-7-(1-(4-(雙(2-甲氧基乙基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲腈(**105**)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**101**) (200 mg, 0.4 mmol)及(*E*)-4-(雙(2-甲氧基乙基)胺基)丁-2-烯酸獲得白色固體形式之(*R,E*)-4-胺基-7-(1-(4-(雙(2-甲氧基乙基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲腈(**105**) (86 mg, 產率為36%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 596.3。 ¹H NMR (400

MHz, DMSO) δ 8.26 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.5, 3.9$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.24 – 7.09 (m, 5H), 6.77 – 6.55 (m, 1H), 6.43 (dd, $J = 31.6, 15.2$ Hz, 1H), 5.61 – 5.23 (m, 1H), 4.23 – 3.42 (m, 4H), 3.36 (dt, $J = 16.7, 5.9$ Hz, 4H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.89 – 2.69 (m, 1H), 2.60 (dt, $J = 15.4, 6.0$ Hz, 4H), 2.39 (s, 1H)。

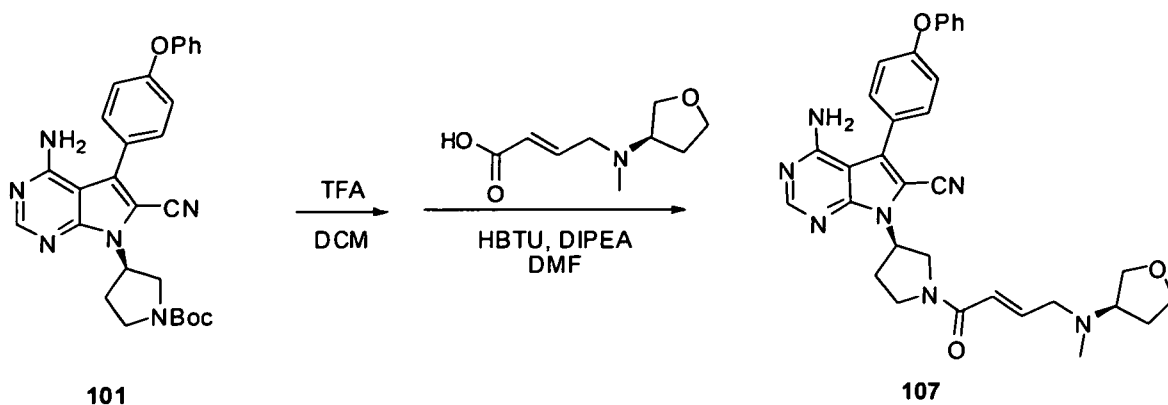
實例 42：4-胺基-7-((*R*)-1-((*E*)-4-(甲基((*S*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲腈(**106**)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**101**) (200 mg, 0.4 mmol)及(*S,E*)-4-(甲基(四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯酸(93 mg, 0.5 mmol)獲得白色固體形式之4-胺基-7-((*R*)-1-((*E*)-4-(甲基((*S*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲腈(**106**) (80 mg，產率為36%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 564.4。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 5H), 6.70 – 6.60 (m, 1H), 6.39 (dd, $J = 32.9, 15.0$ Hz, 1H), 5.52 – 5.31 (m, 1H), 4.18 – 3.74 (m, 4H), 3.73 – 3.43 (m, 4H), 3.22 – 2.96 (m, 3H), 2.86 – 2.63 (m, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 1H), 2.11 (d, $J = 14.1$ Hz, 3H),

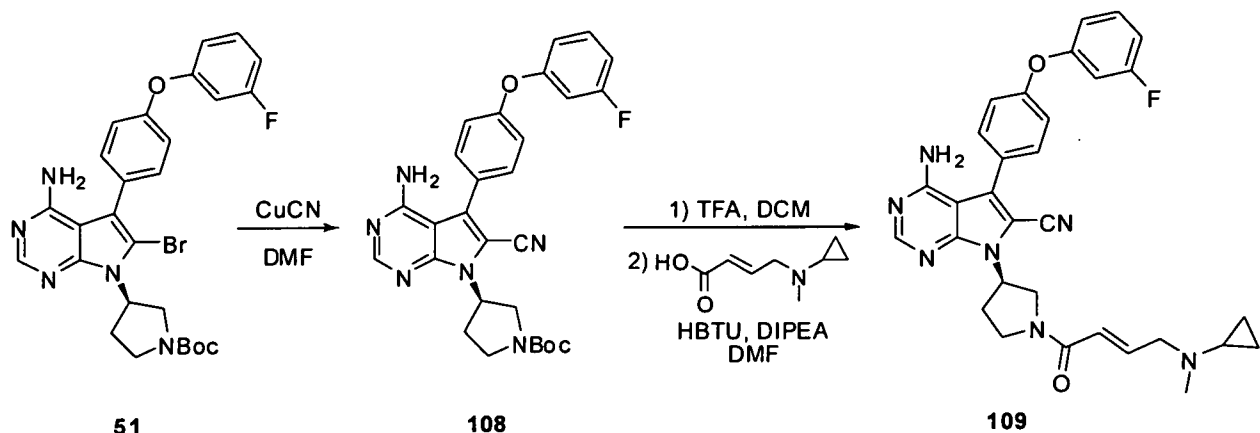
2.00 – 1.85 (m, 1H), 1.81 – 1.58 (m, 1H)。

實例 43： 4-胺基-7-((*R*)-1-((*E*)-4-(甲基((*R*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲腈 (**107**)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**101**) (200 mg, 0.4 mmol)及(*R,E*)-4-(甲基(四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯酸(93 mg, 0.5 mmol)獲得白色固體形式之4-胺基-7-((*R*)-1-((*E*)-4-(甲基((*R*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲腈(**107**) (39 mg，產率為17%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 564.4。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 – 8.26 (m, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.28 – 7.03 (m, 5H), 6.70 – 6.60 (m, 1H), 6.39 (dd, $J = 32.9, 15.1$ Hz, 1H), 5.50 – 5.33 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.04 – 3.53 (m, 6H), 3.17 – 3.02 (m, 3H), 2.84 – 2.63 (m, 1H), 2.46 – 2.24 (m, 1H), 2.11 (d, $J = 13.6$ Hz, 3H), 2.01 – 1.85 (m, 1H), 1.80 – 1.58 (m, 1H)。

實例 44： (*R,E*)-4-胺基-7-(1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲腈(**109**)之合成

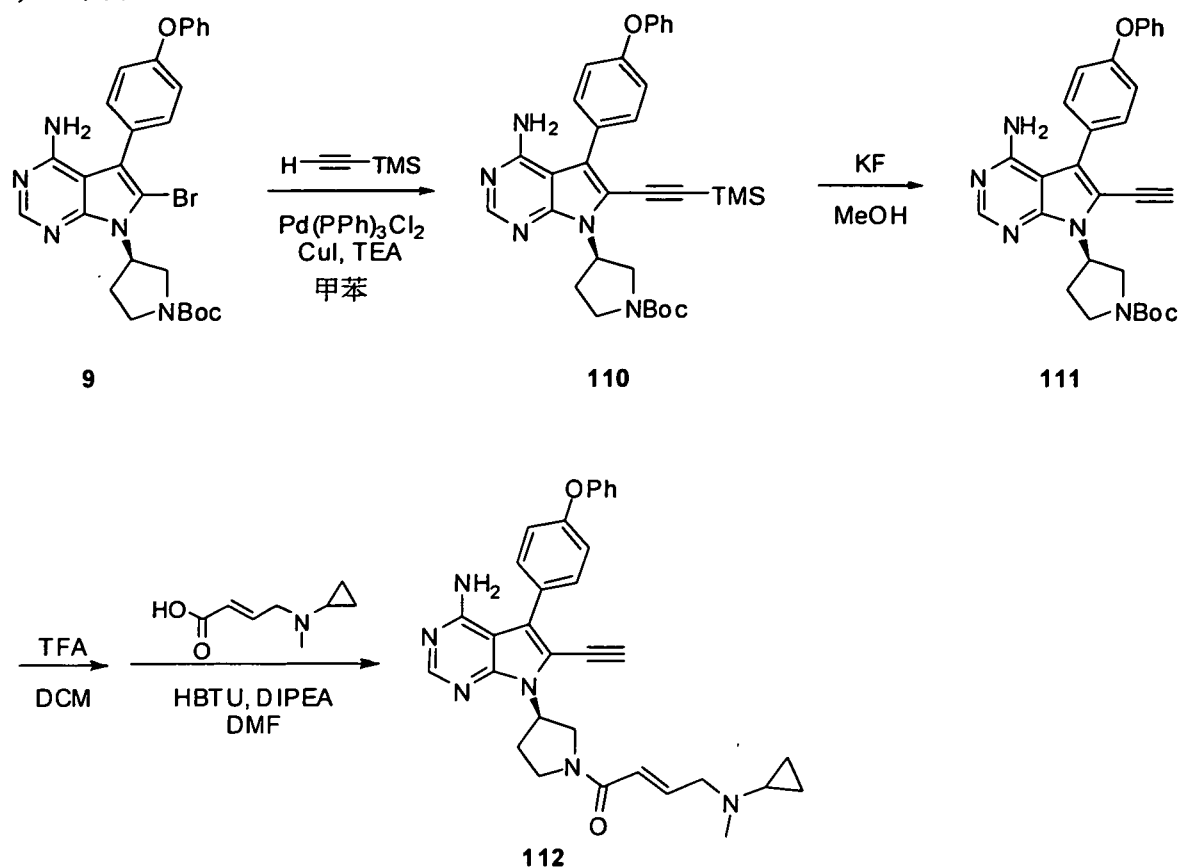


以與實例38中所闡述類似之方式，自(R)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**51**) (500 mg, 0.88 mmol)獲得黃色油狀物形式之(R)- 3-(4-胺基-6-氰基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**108**) (150 mg，產率為33%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 516.1。

以與實例1中所闡述類似之方式，自(R)-3-(4-胺基-6-氰基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**108**) (150 mg, 0.29 mmol)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸 (186 mg, 0.58 mmol)獲得白色固體形式之(*E*)-4-胺基-7-(1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲腈(**109**) (68 mg，產率為42%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 552.7。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 2H), 7.11 – 6.93 (m, 3H), 6.76 – 6.59 (m, 1H), 6.36 (dd, *J* = 34.4, 15.1 Hz, 1H), 5.60 – 5.29 (m, 1H), 4.23 – 3.38 (m, 4H), 3.24 (dd, *J* = 20.5, 6.3 Hz, 2H), 2.89 – 2.66 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 14.0 Hz, 3H), 1.76 – 1.60 (m, 1H), 0.46 – 0.35 (m, 2H), 0.34 – 0.23 (m, 2H)。

實例45：(R,*E*)-1-(3-(4-胺基-6-乙炔基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并

[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮
(112)之合成

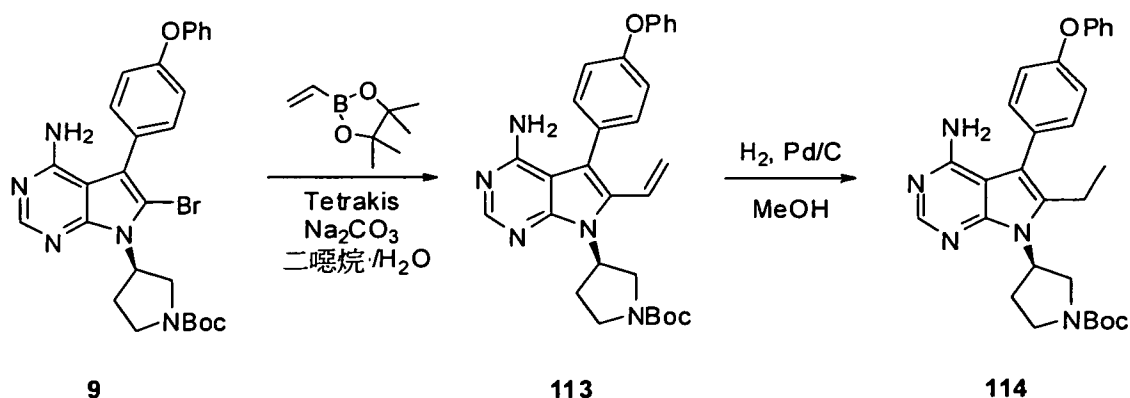


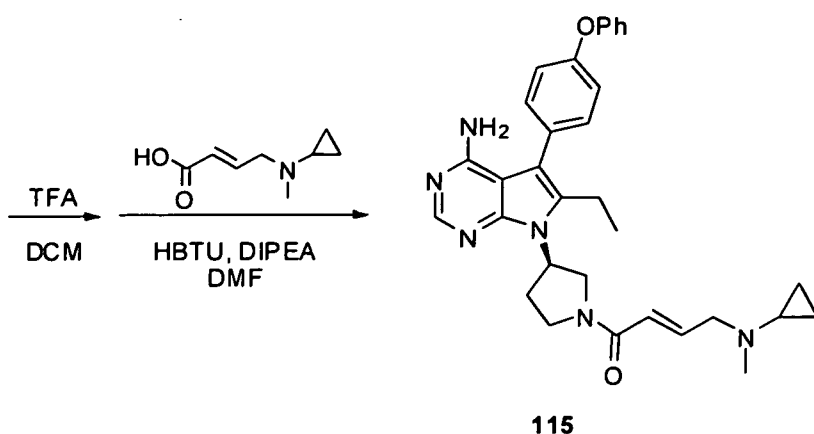
將存於甲苯(5 mL)中之(*R*)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**9**) (200 mg, 0.36 mmol)、乙炔基三甲基矽烷(184 mg, 1.87 mmol)、Pd(PPh)₃Cl₂ (26 mg, 0.036 mmol)、CuI (17 mg, 0.087 mmol)及TEA (0.26 mL, 1.87 mmol)之混合物密封於微波小瓶中並使用N₂吹掃三次。將所得混合物在80℃下加熱2 hr，然後使用EA (20 mL)及水(20 mL)稀釋。分離各層。使用鹽水洗滌有機相，藉由Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮以得到粗產物，藉由急驟層析(矽膠，存於PE中之0 - 100% EA)純化粗產物以提供(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**110**)。然後將產物溶於MeOH (5 mL)中且向溶液中添加KF。將所得混合物在室溫下攪拌30 min且然後在真空中濃縮。使用DCM (10 mL)及水(10 mL)稀釋殘餘物。分離各

層。使用鹽水洗滌有機相，藉由 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮以提供黃色油狀物形式之(R)-3-(4-胺基-6-乙炔基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**111**) (70 mg，產率為39%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 496.1。

以與實例1中所闡述類似之方式，自(R)-3-(4-胺基-6-乙炔基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**111**) (115 mg, 0.23 mmol)及(E)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸(148 mg, 0.46 mmol)獲得白色固體形式之(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-乙炔基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**112**) (28 mg，產率為23%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 533.6。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.54 – 7.36 (m, 4H), 7.24 – 7.05 (m, 5H), 6.75 – 6.60 (m, 1H), 6.37 (dd, $J = 28.0, 15.2$ Hz, 1H), 5.63 – 5.29 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.26 – 3.40 (m, 4H), 3.29 – 3.18 (m, 2H), 3.04 – 2.77 (m, 1H), 2.38 – 2.17 (m, 4H), 1.87 – 1.54 (m, 1H), 0.51 – 0.36 (m, 2H), 0.34 – 0.19 (m, 2H)。

實例46：(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-乙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**115**)之合成





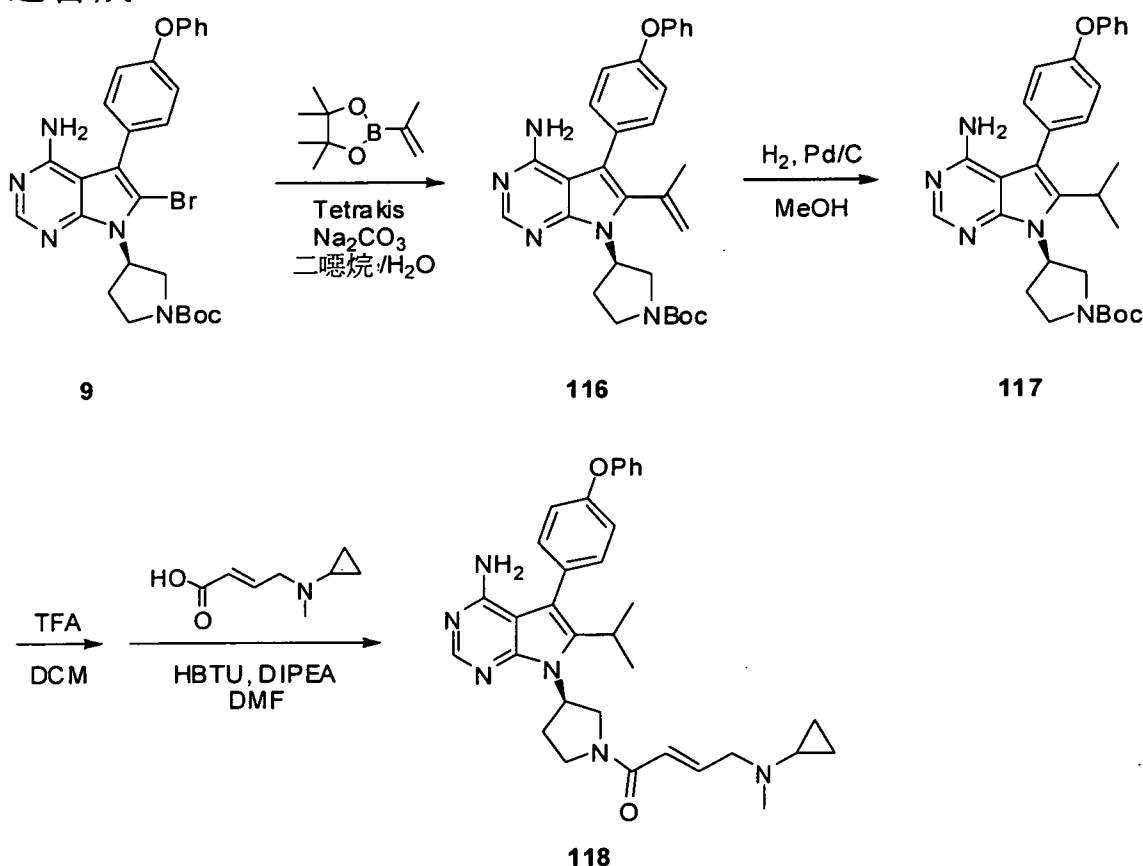
以與實例47中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**9**) (300 mg, 0.54 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼啉(252 mg, 1.62 mmol)獲得(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-6-乙烯基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**113**) (254 mg, 產率為94%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 497.6。

以與實例47中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-6-乙烯基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**113**) (254 mg, 0.51 mmol)與10% Pd/C (250 mg)獲得褐色油狀物形式之(*R*)-3-(4-胺基-6-乙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**114**) (192 mg, 產率為75%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 499.6。

以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-乙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**114**) (192 mg, 0.38 mmol)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸(246 mg, 0.77 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-乙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**115**) (60 mg, 產率為29%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 537.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 (t, J

= 8.0 Hz, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 3.2$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 4H), 6.75-6.59 (m, 1H), 6.38 (dd, $J = 34.9, 15.1$ Hz, 1H), 5.76 (br, 1H), 5.14-4.93 (m, 1H), 4.44-3.36 (m, 4H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.19-2.94 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.34-2.11 (m, 5H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.19-1.12 (m, 3H), 0.47-0.37 (m, 2H), 0.33-0.23 (m, 2H)。

實例 47： (*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-異丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮 (118)之合成



使用 N_2 吹掃存於二噁烷(3.0 mL)中之(*R*)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**9**) (150 mg, 0.27 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼啉(136 mg, 0.81 mmol)、tetrakis (31 mg, 0.027 mmol)及 Na_2CO_3 (0.40 mL, 2M水溶液)之混合物，然後在 80°C 下加熱過夜。在冷卻至室溫之後，在減壓下濃縮反應混合物以得到粗產物，藉由管柱層析(矽膠，

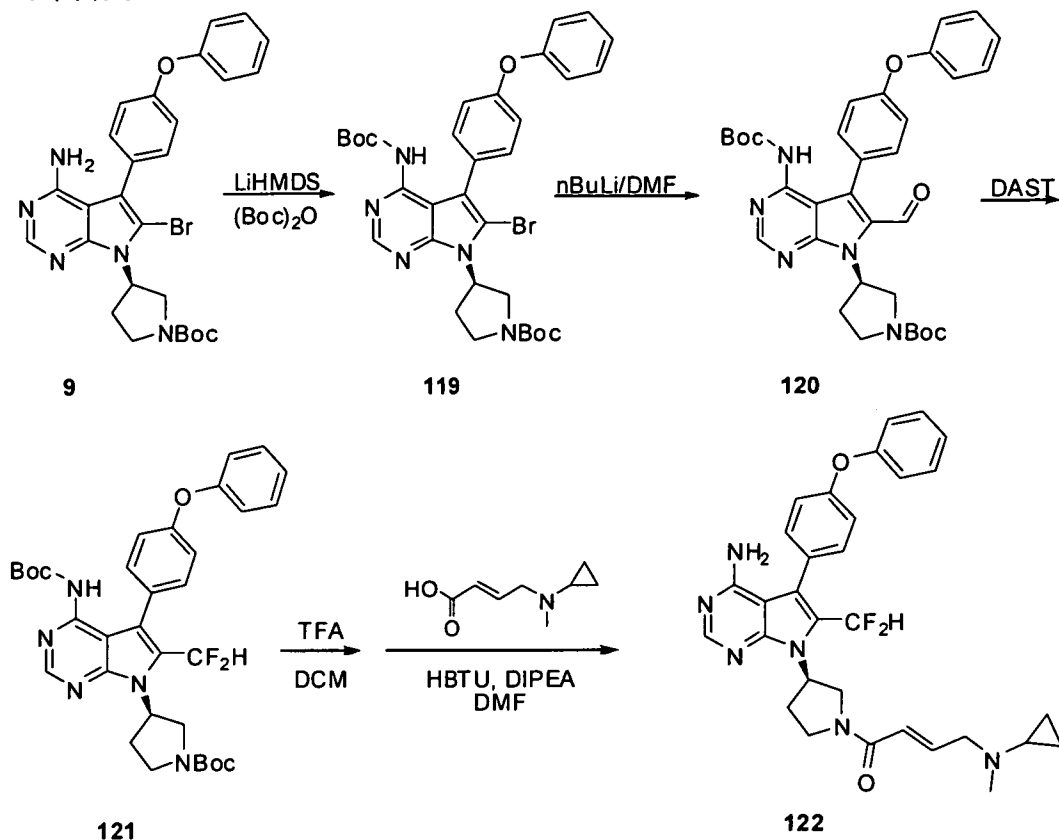
存於石油醚中之0 - 70%乙酸乙酯)純化粗產物以提供褐色固體形式之(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-6-(丙-1-烯-2-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**116**) (118 mg, 產率為85%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 512.1。

使用H₂吹掃(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-6-(丙-1-烯-2-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**116**) (218 mg, 0.43 mmol)及10% Pd/C (200 mg)之混合物, 然後在65°C下加熱過夜。藉由LCMS來監測反應直至所有起始材料皆轉化成產物為止。在冷卻至室溫之後, 經由矽藻土墊過濾反應混合物並在減壓下濃縮以提供黃色固體形式之(*R*)-3-(4-胺基-6-異丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**117**)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 514.1。

以與實例1中所闡述類似之方式, 自(*R*)-3-(4-胺基-6-異丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**117**) (94 mg, 0.18 mmol)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸(115 mg, 0.36 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-異丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**118**) (35 mg, 產率為35%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 551.5。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.82-6.57 (m, 1H), 6.38 (dd, $J = 30.4, 15.3$ Hz, 1H), 5.28-5.09 (m, 1H), 4.46-3.39 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 3H), 2.31-2.11 (m, 5H), 1.77-1.61 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 6H), 0.47-0.36 (m, 2H), 0.34-0.26 (m, 2H)。

實例48: (*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-(二氟甲基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮

(122)之合成



以與實例7中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-胺基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**9**) (3 g, 5.45 mmol)獲得淺黃色固體形式之(*R*)-3-(6-溴-4-(第三丁氧基羰基胺基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**119**) (2.7 g, 77%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 649.9/652.2。

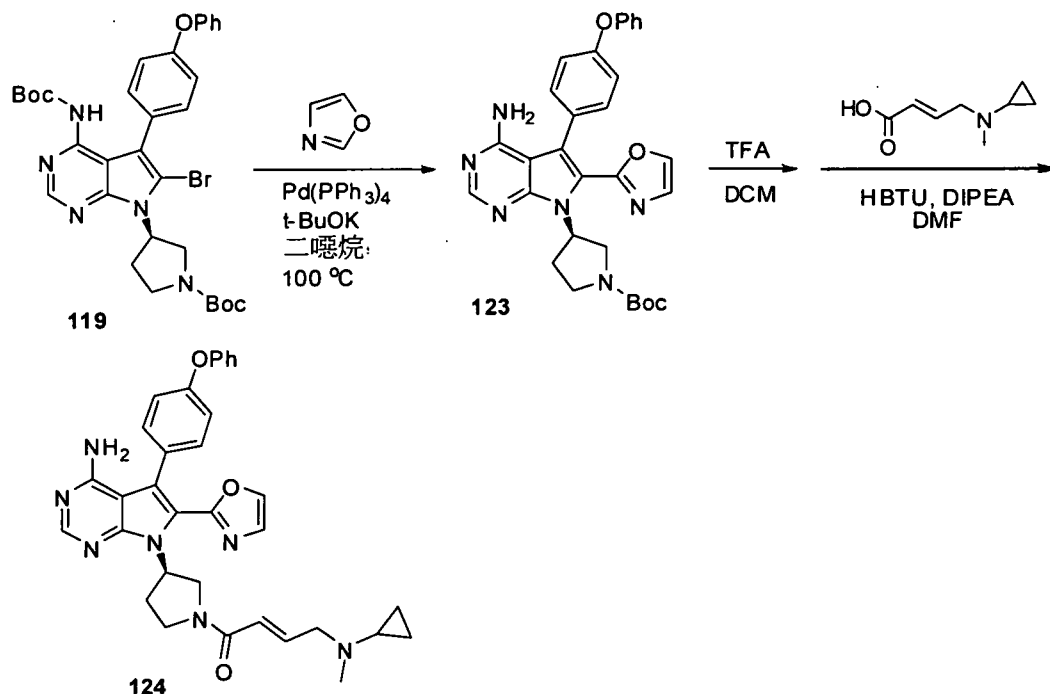
在-78℃及N₂氣氛下，向存於THF (20 mL)中之(*R*)-3-(6-溴-4-(第三丁氧基羰基胺基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**119**) (1.57 g, 2.41 mmol)之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (3 mL, 7.23 mmol, 2.5 M, 存於THF中)。將所得混合物在-78℃下攪拌1 hr，然後引入DMF (264 mg, 3.62 mmol)。在-78℃下再繼續攪拌1 hr。使用飽和NH₄Cl終止反應，然後使用EA (30 mL × 3)萃取。使用鹽水洗滌合併之有機層且藉由Na₂SO₄乾燥。在真空下去除溶劑且藉

由急驟層析(矽膠，存於PE中之0 - 50% EA)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(*R*)-3-(4-(第三丁氧基羰基胺基)-6-甲醯基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**120**) (118 mg, 8%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 600.0。

在0°C及N₂氣氛下，向存於DCM (2 mL)中之(*R*)-3-(4-(第三丁氧基羰基胺基)-6-甲醯基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**120**) (161 mg, 0.27 mmol)之溶液中添加DAST (87 mg, 0.54 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜，然後使用(飽和)NaHCO₃水溶液驟冷。使用DCM (10 mL × 3)萃取混合物。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由急驟層析(矽膠，存於PE中之0 - 50% EA)純化殘餘物以提供無色油狀物形式之(*R*)-3-(4-(第三丁氧基羰基胺基)-6-(二氟甲基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**121**) (160 mg, 96%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 622.0。

以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-(第三丁氧基羰基胺基)-6-(二氟甲基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**121**)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸HCl鹽(98 mg, 0.30 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-(二氟甲基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**122**) (22 mg, 13%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 559.0。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 4H), 7.23 – 7.07 (m, 5H), 7.04 – 6.74 (m, 1H), 6.72 – 6.62 (m, 1H), 6.37 (dd, 1H), 5.31 – 5.13 (m, 1H), 4.40 – 3.38 (m, 4H), 3.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.17 – 2.98 (m, 1H), 2.38 – 2.15 (m, 4H), 1.76 – 1.61 (m, 1H), 0.40 (dd, J = 13.5, 5.5 Hz, 2H), 0.30 (dd, J = 13.7, 2.9 Hz, 2H)。

實例49：(R,E)-1-(3-(4-胺基-6-(噁唑-2-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(124)之合成

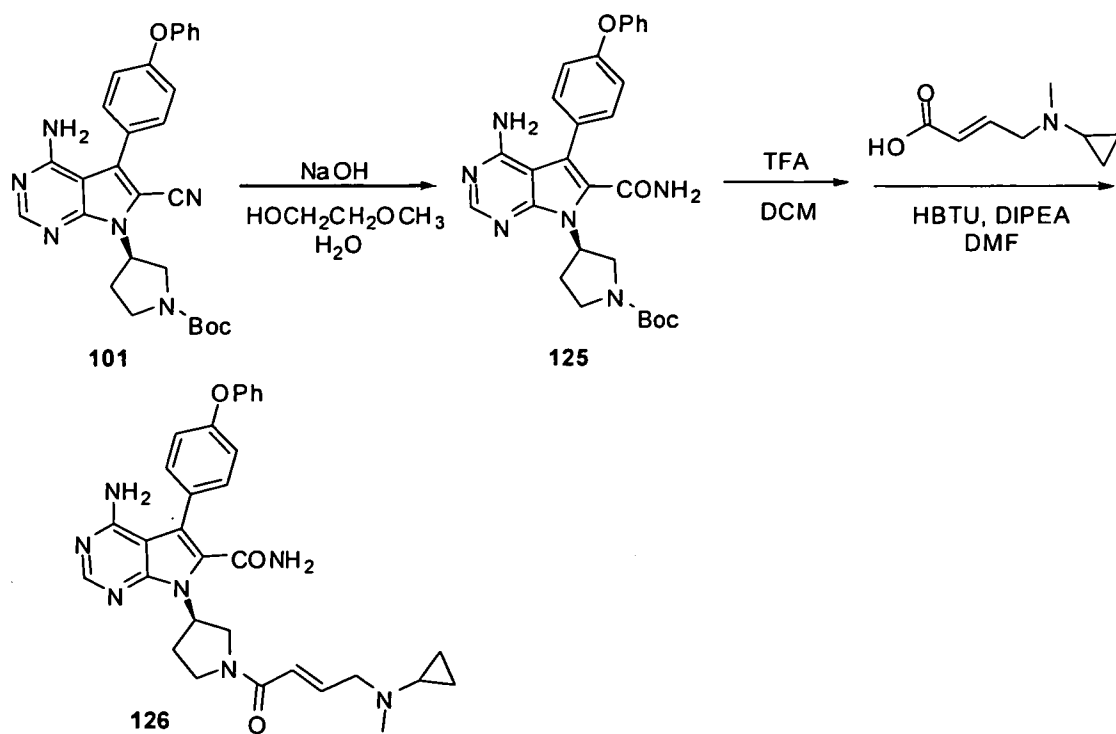


向存於二噁烷(4 mL)中之(R)-3-(6-溴-4-(第三丁氧基羰基胺基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(119) (100 mg, 0.15 mmol)、噁唑(52 mg, 0.75 mmol)、*t*-BuOK (35 mg, 0.3 mmol)之懸浮液中添加tetrakis (36 mg, 0.03 mmol)。使用N₂ (2 ×)吹掃所得混合物，然後在N₂氣氛下加熱至100°C保持30 hr。將混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。藉由急驟層析(矽膠，存於PE中之0 - 50% EA)純化殘餘物以提供白色固體形式之(R)-3-(4-胺基-6-(噁唑-2-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(123) (30 mg，產率為42%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 539.1。

以與實例1中所闡述類似之方式，自(R)-3-(4-胺基-6-(噁唑-2-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(123) (30 mg, 0.056 mmol)及(E)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸(18

mg, 0.056 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-(噁唑-2-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**124**) (12 mg, 38%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 576.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.22 – 7.08 (m, 3H), 7.03 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 2H), 6.69 – 6.63 (m, 1H), 6.41 (br, 2H), 5.80 – 5.66 (m, 1H), 4.37 – 3.56 (m, 4H), 3.19 – 2.90 (m, 2H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 1.82 – 1.45 (m, 1H), 0.96 – 0.25 (m, 4H)。

實例50：(*R,E*)-4-胺基-7-(1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲醯胺(**126**)之合成

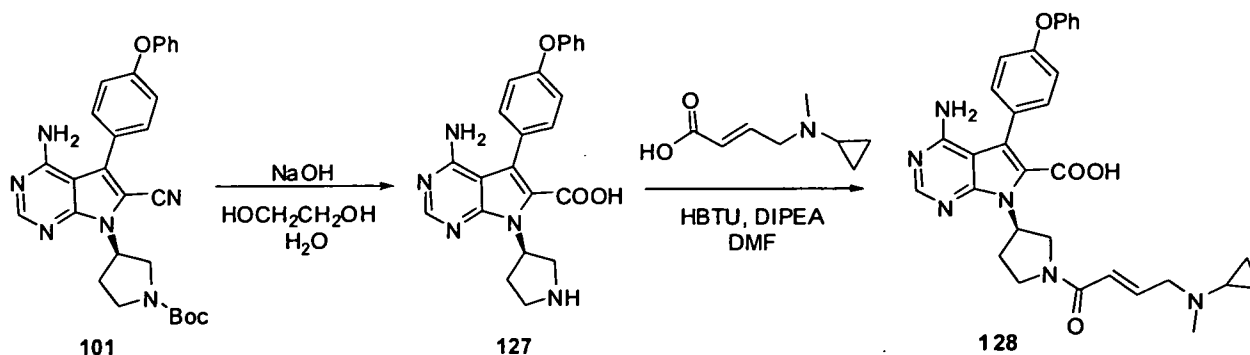


將存於2-甲氧基乙醇/H₂O (8 mL / 2 mL)中之(*R*)-3-(4-胺基-6-氟基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**101**) (290 mg, 0.58 mmol)及NaOH (290 mg, 7 mmol)之混合物密封於微波管中。使用N₂ (3 ×)吹掃反應混合物並在125°C下於微波反

應器中加熱45 min。在冷卻至室溫之後，使用水稀釋反應液，且過濾所得固體，使用水洗滌，在真空下乾燥。獲得褐色固體形式之(*R*)-3-(4-氨基-6-胺甲醯基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**125**) (300 mg, 定量)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 515.0。

以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-3-(4-氨基-6-胺甲醯基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**125**)獲得白色固體形式之(*R,E*)-4-氨基-7-(1-(4-(環丙基(甲基)氨基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲醯胺(**126**) (24 mg, 產率為18%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 552.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (HCOOH), 8.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 21.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 4H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 4H), 6.72 – 6.58 (m, 1H), 6.35 (dd, *J* = 31.5, 15.0 Hz, 1H), 5.36 – 5.09 (m, 1H), 4.33 – 3.57 (m, 4H), 3.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.10 – 2.87 (m, 2H), 2.22 (d, *J* = 15.3 Hz, 3H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 0.45 – 0.35 (m, 2H), 0.34 – 0.25 (m, 2H)。

實例51：(*R,E*)-4-氨基-7-(1-(4-(環丙基(甲基)氨基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸(**128**)之合成

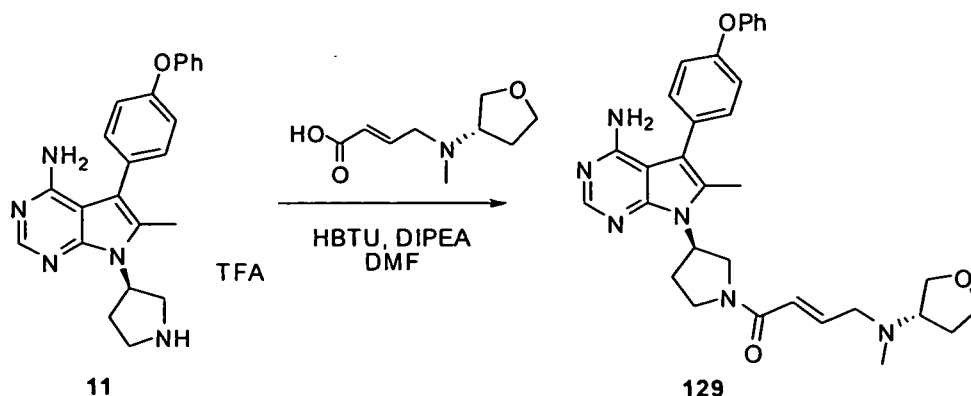


向存於乙二醇/ H_2O (20 mL / 5 mL)中之(*R*)-3-(4-氨基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**101**) (2.0 g, 4.0 mmol)之混合物添加NaOH (1.0 g, 25 mmol)。使用 N_2

(2 ×)吹掃反應混合物，然後在150℃下加熱過夜。在冷卻至室溫之後，使用冰-水稀釋反應液，藉由緩慢添加濃HCl中和至pH 7。使用DCM洗滌水層，在真空下濃縮。藉由製備型HPLC (RP, C18, 存於水中之10 - 95%乙腈(0.2% HCOOH))純化一部分殘餘物以得到白色固體形式之(*R*)-4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸(**127**) (60 mg, 4%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 416.0。

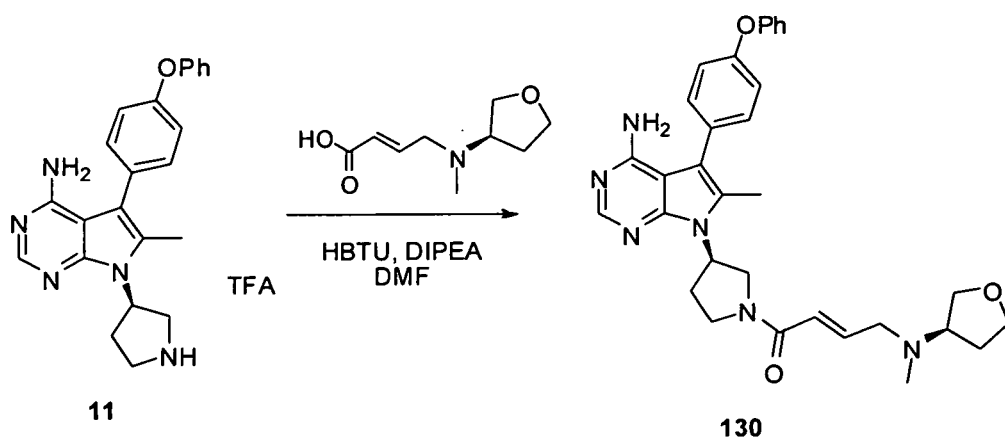
以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸(**127**) (60 mg, 0.14 mmol)及(*E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(55 mg, 0.28 mmol)獲得白色固體形式之(*R,E*)-4-胺基-7-(1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸(**128**) (13 mg, 產率為16%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 553.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 4H), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 6.73 – 6.59 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 31.0, 15.4 Hz, 1H), 5.92 – 5.72 (m, 1H), 4.37 – 3.57 (m, 4H), 3.26 – 3.22 (m, 2H), 3.14 – 2.89 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 16.8 Hz, 3H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 0.45 – 0.39 (m, 2H), 0.34 – 0.28 (m, 2H)。

實例52：(*E*)-1-((*R*)-3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基((*S*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**129**)之合成



以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺TFA鹽(**11**) (300 mg, 0.78 mmol)及(*S,E*)-4-(甲基(四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(207 mg, 0.94 mmol)獲得白色固體形式之(*E*)-1-((*R*)-3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基((*S*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**129**) (24 mg, 產率為7%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 553.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.04 (m, 5H), 6.71 – 6.59 (m, 1H), 6.41 (dd, $J = 36.0, 15.1$ Hz, 1H), 5.99 – 5.55 (m, 2H), 5.19 – 4.98 (m, 1H), 4.38 – 4.06 (m, 1H), 4.06 – 3.90 (m, 1H), 3.90 – 3.34 (m, 6H), 3.26 – 2.87 (m, 5H), 2.30 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 2.11 (d, $J = 17.3$ Hz, 3H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.80 – 1.63 (m, 1H)。

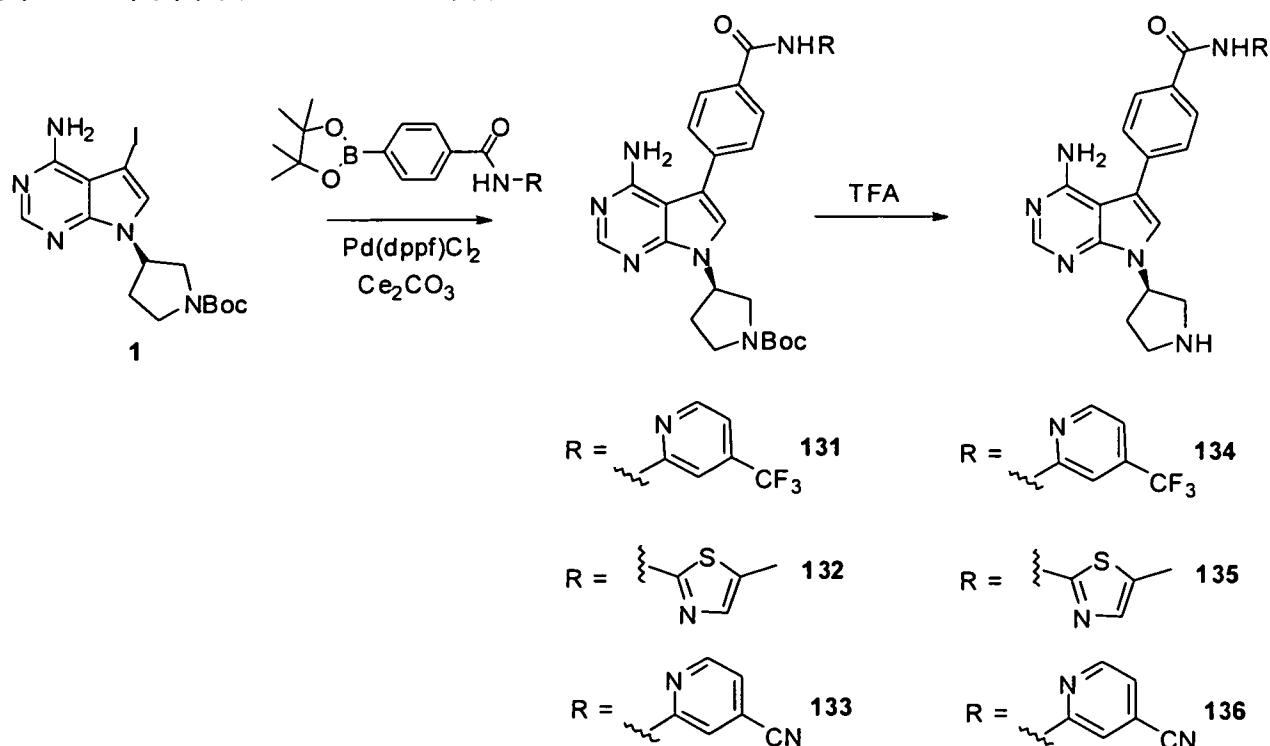
實例53：(*E*)-1-((*R*)-3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基((*R*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**130**)之合成

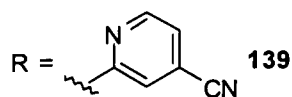
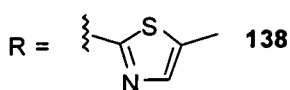
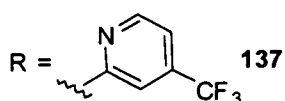
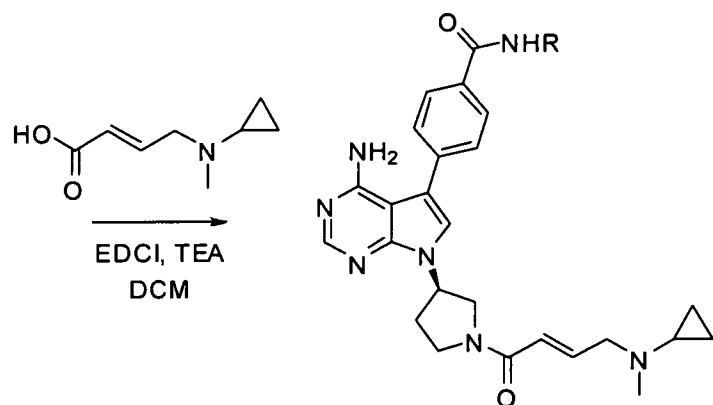


以與實例1中所闡述類似之方式，自(*R*)-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺TFA鹽(**11**) (168 mg,

0.44 mmol)及(*R,E*)-4-(甲基(四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(116 mg, 0.52 mmol)獲得白色固體形式之(*E*)-1-((*R*)-3-(4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(甲基(*R*)-四氫呋喃-3-基)胺基)丁-2-烯-1-酮(**130**) (22 mg, 產率為9%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 553.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.20 – 7.04 (m, 5H), 6.71 – 6.60 (m, 1H), 6.41 (dd, $J = 35.9, 15.2$ Hz, 1H), 6.06 – 5.53 (m, 2H), 5.16 – 4.99 (m, 1H), 4.35 – 4.05 (m, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.88 – 3.53 (m, 5H), 3.52 – 3.31 (m, 2H), 3.28 – 2.94 (m, 5H), 2.30 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 2.11 (d, $J = 16.8$ Hz, 3H), 2.00 – 1.83 (m, 1H), 1.81 – 1.62 (m, 1H)。

實例54：化合物137-139之合成





向存於二噁烷(8.0 mL)及水(0.3 mL)中之**1** (0.42 g, 0.97 mmol)、
 酞酸酯(0.58 g, 13.5 mmol)、 Ce_2CO_3 (0.945 g, 2.91 mmol)之懸浮液中
 添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.14 g, 0.19 mmol)。使用 N_2 (3 ×)吹掃所得混合物，
 然後在 N_2 氣氛下加熱至90-100°C 保持4 h。將混合物冷卻至室溫分離
 有機層且使用EA (20 mL × 2)萃取水層。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機
 相並在真空中濃縮。藉由急驟層析使用矽膠(乙酸乙酯)純化殘餘物以
 得到0.23 g淺灰色固體**131**。

將化合物**131** (0.2 g, 0.352 mmol)溶於TFA (100 mL)中。將混合物
 在室溫下攪拌過夜，然後在減壓下去除溶劑。將殘餘物溶於EA (200
 mL)中，使用 NaHCO_3 飽和水溶液調節pH至> 7並使用EA (50 mL × 3)
 萃取。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機相並在真空中濃縮。藉由急驟層析
 使用矽膠(存於DCM中之5%> MeOH (含有0.3%> Et_3N))純化殘餘物以
 獲得0.10 g白色固體形式之**134**。

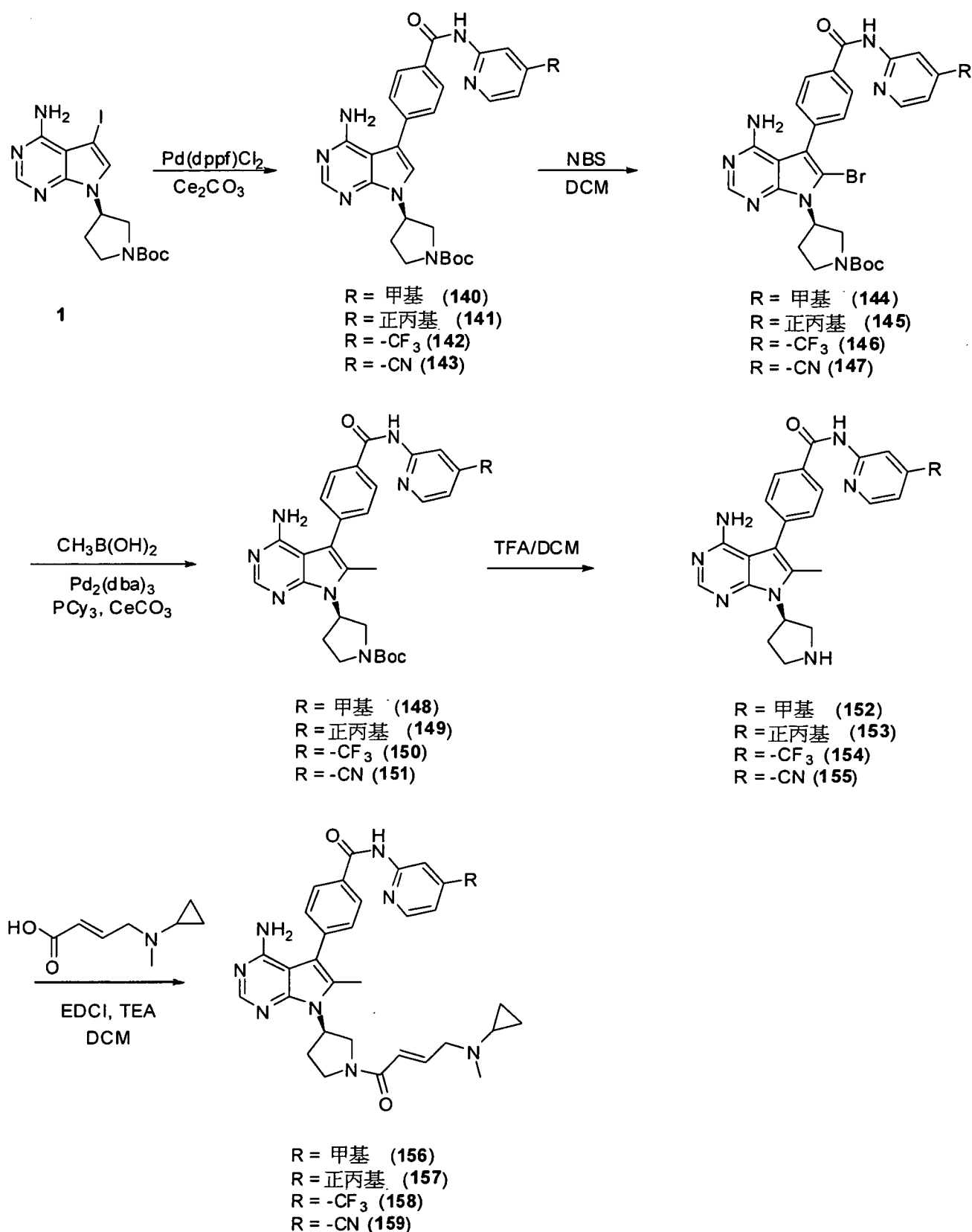
向存於DCM中之**134** (0.10 g, 0.21 mmol)、(E)-4-(環丙基(甲基)胺

基)丁-2-烯酸HCl鹽(82 mg, 0.428 mmol)及三乙胺(86.5 mg, 0.856 mmol)之溶液中添加EDCI (0.130 g, 0.535 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4 h。分離有機層，且使用EA (80 mL × 4)萃取水層。使用鹽水洗滌合併之有機相並藉由Na₂SO₄乾燥。在真空中去除溶劑且藉由急驟層析使用矽膠(15:1至10:1 DCM/MeOH)預純化殘餘物以得到65.0 mg淺黃色固體形式之137。MS (ESI) m/e (M+H): 605.4。HNMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.78 (s,1H), 8.71 (s,1H), 8.50 (d, 1H), 8.35 (s,1H),8.04 (d,2H), 7.63 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.06-6.97 (m, 1 H), 6.51-6.37 (dd, 1H), 5.58-5.50 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.23 - 3.77 (m, 4 H), 3.42 (dd, 2 H), 2.63-2.40 (m, 2H), 2.40 (d, 3 H), 1.90 (m, 1H), 0.55 (m, 4 H)。HPLC : 99.6%。

以類似方式製備化合物138。MS (ESI) m/e (M+H): 562.4。HNMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.31 (d,1H), 8.09 (d,2H), 7.61 (d, 2H), 7.06 (d,1H),7.03 (m,1H), 6.95 (s,1H), 6.28 (dd, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.37 (d, 2H), 4.23 - 3.77 (m, 4 H), 3.35 (dd, 2 H), 2.63-2.40 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (d, 3 H), 1.77 (m, 1H), 0.49 (m, 4 H)。HPLC : 99.6%。

以類似方式製備化合物139。MS (ESI) m/e (M+H): 557.4。HNMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.84 (s,1H), 8.72 (s,1H), 8.48 (d, 1H), 8.33 (s,1H),8.03 (d,2H), 7.62 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.06-6.97 (m, 1 H), 6.48 (dd, 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 5.36 (d, 1H), 4.23 - 3.72 (m, 4 H), 3.42 (m, 2 H), 2.63-2.38 (m, 2H), 2.50 (d, 3 H), 1.90 (m, 1H), 0.8-0.6 (m, 4 H)。HPLC : 99.8%。

實例55：156-159之合成



將存於二噁烷(12.0 mL)及H₂O(0.30 mL)中之1 (0.6 g, 1.4 mmol)、
 酞酸(0.95 g, 2.8 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (190 mg, 0.23 mmol)及Ce₂CO₃
 (1.36 g, 4.2 mmol)之混合物在90℃及N₂氣氛下加熱過夜。在冷卻至室
 溫之後，使用水(50.0 mL)及DCM (50.0 mL)稀釋反應混合物。分離各

層且使用DCM (25 mL × 1)萃取水相。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮以獲得粗產物，藉由管柱層析(矽膠，存於石油醚與DCM (1:1)中之0 - 80%乙酸乙酯)純化粗產物以提供黃色固體形式之**140** (0.62 g，產率為86.2%)。

向存於DCM (40.0 mL)中之**140** (1.0 g, 1.94 mmol)之溶液中添加NBS (381 mg, 2.14 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌30 min之後，將反應溶液分配於DCM (20.0 mL)與水(20.0 mL)之間。分離各層且使用鹽水洗滌有機相，藉由Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮以獲得褐色固體形式之**144** (1.01 g，產率為87.9%)。

將存於甲苯(10.0 mL)中之**144** (1.0 g, 1.68 mmol)、甲基酮酸(1.25 g, 20.0 mmol)、Pd₂(dba)₃ (308 mg, 0.33 mmol)、三環己基膦(PCy₃) (177mg, 0.50 mmol)及Ce₂CO₃ (1.65 g, 0.50 mmol)之混合物密封於微波管中。使用N₂吹掃反應液，然後在120°C下藉由微波加熱30 min。引入另一部分之甲基酮酸(1.25 g, 20.0 mmol)且再繼續反應30 min。在冷卻至室溫之後，將反應混合物分配於DCM與水之間。分離各層。使用DCM萃取水相。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮以得到粗產物，藉由管柱層析(矽膠，存於石油醚及DCM之混合物(1:1)中之50%乙酸乙酯)純化粗產物以提供黃色油狀物形式之**148** (400 mg，產率為45.0%)。

將化合物**148** (0.4 g, 0.75 mmol)溶於TFA (100 mL)中。將混合物在室溫下攪拌過夜，然後在減壓下去除溶劑。將殘餘物溶於EA (200 mL)中，使用NaHCO₃飽和水溶液調節pH至> 7並使用EA (50 mL × 3)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機相並在真空中濃縮。藉由急驟層析使用矽膠(存於DCM中之5%> MeOH (含有0.3%> Et₃N))純化殘餘物以獲得0.366 g白色固體形式之**152**。

向存於DCM中之**152** (0.35 g, 0.81 mmol)、4-(環丙基-甲基-胺基)-

丁-2-烯酸鹽酸鹽(313 mg, 1.636 mmol)及三乙胺(0.45 mg, 3.72 mmol)之溶液中添加EDCI (0.39 g, 2.05 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4 h。分離有機層，且使用EA (80 mL × 4)萃取水層。使用鹽水洗滌合併之有機相並藉由Na₂SO₄乾燥。在真空中去除溶劑且藉由急驟層析使用矽膠(15:1至10:1 DCM/MeOH)預純化殘餘物以得到110.0 mg淺黃色固體形式之**156**。MS (ESI) m/e (M+H): 565.5。HNMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.77 (s,1H), 8.25 (s,1H), 8.18(d, 1H), 8.15 (d,1H), 8.04 (d,2H), 7.50 (d, 2H), 7.06-6.92 (m, 1 H), 6.91 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.12-4.94 (m, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.54 - 3.55(m, 4 H), 3.33 (dd, 2 H), 3.25 (m,1H), 2.42 (s,3H), 2.38 (s,3H), 2.35 (d, 3 H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 0.48 (m, 4 H)。HPLC : 99.9%。

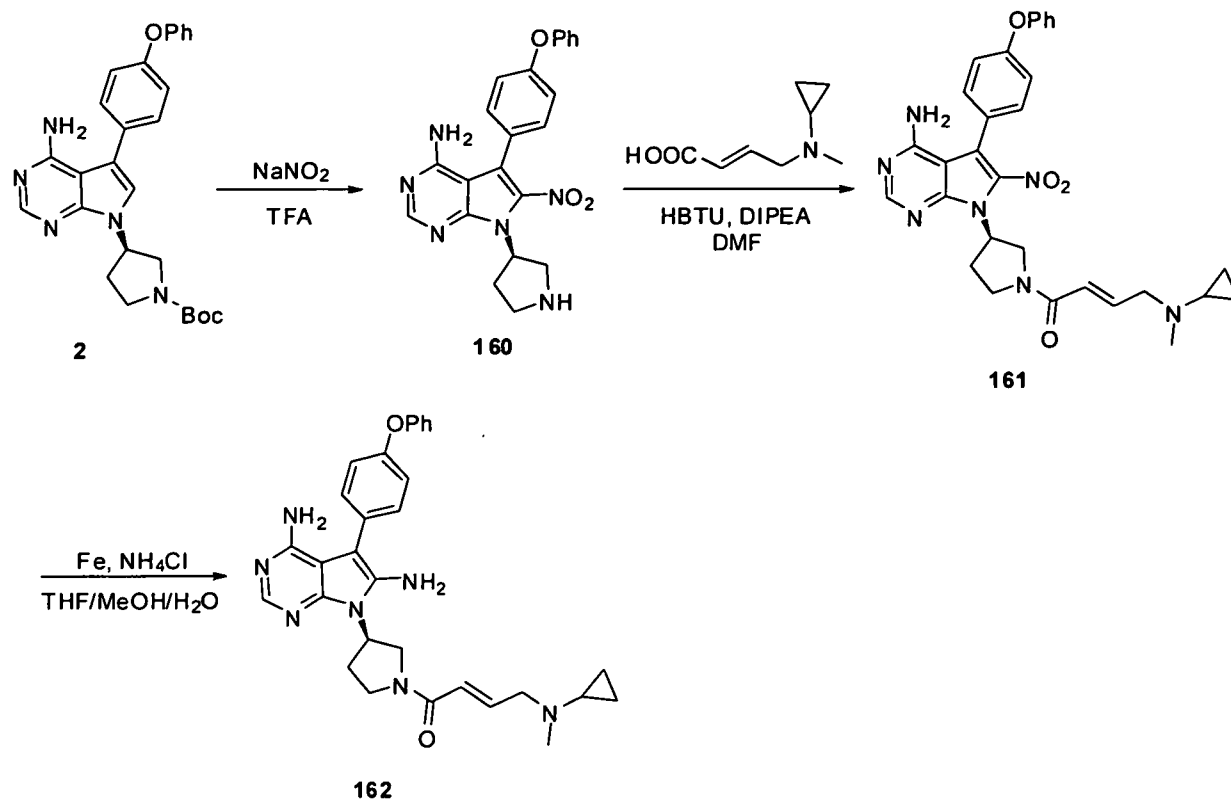
以類似方式製備化合物**157**。MS (ESI) m/e (M+H): 593.5。HNMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.88 (s,1H), 8.27 (s,1H), 8.18(d, 1H), 8.15 (s,1H), 8.04 (d,2H), 7.50 (d, 2H), 7.06-6.95 (m, 1 H), 6.92 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.12-4.94 (m, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.54 - 3.55(m, 4 H), 3.33 (dd, 2 H), 3.25 (m,1H), 2.66 (t,2H), 2.39 (d,3H), 2.37 (s,3H), 2.34-2.22 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.72 (m,2H),0.98 (t, 3H), 0.48 (m, 4 H)。HPLC : 99.9%。

以類似方式製備化合物**158**。MS (ESI) m/e (M+H): 619.4。HNMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.81 (s,1H), 8.71 (s,1H), 8.50 (d, 1H), 8.25 (d,1H), 8.06 (d,2H), 7.55 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.05-6.97 (m, 1 H), 6.50 (dd, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.60 - 3.15(m, 6 H), 2.42 (d,3H), 2.39 (d,3H), 2.34-2.20 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 0.55 (m, 4 H)。HPLC : 100%。

以類似方式製備化合物**159**。MS (ESI) m/e (M+H): 576.5。HNMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.95 (d,1H), 8.74 (s,1H), 8.48 (d, 1H), 8.20 (d,1H), 8.04 (d,2H), 7.50 (d, 2H), 7.06-6.92 (m, 1 H), 6.91 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.12-4.94 (m, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.54 - 3.55(m, 4 H), 3.33 (dd, 2 H), 3.25 (m,1H), 2.42 (s,3H), 2.38 (s,3H), 2.35 (d, 3 H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 0.48 (m, 4 H)。HPLC : 99.9%。

8.06 (d,2H), 7.55 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.05-6.97 (m, 1 H), 6.31 (dd, 1H), 5.12-4.96 (m, 3H), 4.57 - 3.55(m, 6 H), 3.33 (m,2H), 3.25 (m,1H), 2.42-2.22(m,8H), 1.74 (m, 1H), 0.46 (m, 4 H) 。 HPLC : 93.3% 。

實例56： *(R,E)*-4-(環丙基(甲基)胺基)-1-(3-(4,6-二胺基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮(**162**)之合成



使用TFA (6 mL)處理(*R*)-3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(**2**) (400 mg, 0.85 mmol) 。將所得混合物在室溫下攪拌30 min 。然後添加NaNO₂ (41 mg, 0.59 mmol) 。在繼續攪拌1 hr之後，在真空下濃縮反應液。添加DCM (10 mL × 2)並濃縮以去除殘餘TFA，從而提供黃色油狀物形式之(*R*)-6-硝基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(**160**) (353 mg，定量產率)，該產物未經純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 417.2 。

以與實例1中所闡述類似之方式，自存於DMF (5 mL)中之(*R*)-6-硝基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯啉-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

(160) (353 mg, 0.85 mmol)獲得黃色固體形式之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-硝基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(161) (227 mg, 產率為48%)。藉由管柱層析(矽膠, 存於二氯甲烷中之0 - 5%甲醇)純化殘餘物以得到產物。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 553.9。

向存於THF/MeOH/H₂O (4 mL/2 mL/1 mL)中之(*R,E*)-1-(3-(4-胺基-6-硝基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(160) (227 mg, 0.41 mmol)之攪拌溶液中添加鐵粉(92 mg, 1.64 mmol)及NH₄Cl (89 mg, 1.64 mmol)。將所得混合物在50℃及N₂下加熱1 hr, 且然後經由矽藻土墊過濾。直接載入濾液並藉由製備型HPLC (RP, C18, 存於水中之10 - 95%乙腈(0.1% HCOOH))純化以得到白色固體形式之(*R,E*)-4-(環丙基(甲基)胺基)-1-(3-(4,6-二胺基-5-(4-苯氧基苯基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮(162) (12 mg, 產率為6%)。LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 524.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 6.74 - 6.57 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 31.6, 15.5 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.25 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 5.17 - 4.96 (m, 1H), 4.35 - 3.45 (m, 4H), 3.29 - 3.20 (m, 3H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 15.3 Hz, 3H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 0.47 - 0.34 (m, 2H), 0.34 - 0.22 (m, 2H)。

實例57a: Btk活體外抑制活性(方法A)

如下文所闡述, 在細胞激酶分析及BCR誘導鈣通量之細胞功能分析中測定本文所揭示化合物之Btk IC₅₀。

使用時間解析螢光共振能量轉移(TR-FRET)方法來測定Btk激酶活性。以50 μL之反應體積使用96孔分析板來量測。將激酶、抑制

劑、ATP (在激酶之 K_m 下) 及 $1 \mu\text{M}$ 肽受質 (生物素-AVLESEEEELYSSARQ-NH₂) 在由 20 mM Tris、 50 mM NaCl、 MgCl_2 ($5\text{--}25 \text{ mM}$ ，取決於激酶)、 MnCl_2 ($0\text{--}10 \text{ mM}$)、 1 mM DTT、 0.1 mM EDTA、 0.01% 牛血清白蛋白、 0.005% Tween-20 及 10% DMSO 構成之反應緩衝液中，於 pH 7.4 下培育一小時。藉由添加 1.2 當量存於 $25 \mu\text{L}$ $1 \times$ Lance 緩衝液 (Perkin-Elmer) 中之 EDTA (相當於二價陽離子) 來終止反應。添加 $25 \mu\text{L}$ 體積存於 $1 \times$ Lance 緩衝液中之鏈黴抗生物素-APC (Perkin-Elmer) 及 Eu 標記 p-Tyr100 抗體 (Perkin-Elmer) 至分別得到 100 nM 及 2.5 nM 之最終濃度，且將混合物培育一小時。在多模式板讀數儀上以 330 nm 之激發波長 (λ_{ex}) 及 615 nm 與 665 nm 之檢測波長 (λ_{em}) 量測 TR-FRET 信號。藉由 665 nm 下螢光對 615 nm 下螢光之比率來測定活性。對於每一化合物而言，在各種化合物濃度下量測酶活性。在不存在抑制劑下，以一式六份實施陰性對照反應，且使用兩種無酶對照來測定基線螢光量。使用程式 BatchK_i (app) (Kuzmic 等人 (2000), *Anal. Biochem.* 286:45-50) 來獲得抑制常數 K_i 。根據以下方程式來獲得 IC_{50} ：

$$\text{IC}_{50} = \{K_i(\text{app}) / (1 + [\text{ATP}] / K_m^{\text{ATP}})\} + [\text{E}]_{\text{總計}} / 2 ;$$

對於所有激酶而言， $[\text{ATP}] = K_m^{\text{ATP}}$ ， $[\text{Btk}]_{\text{總計}} = 0.5 \text{ nM}$ 且 $[\text{Lck}]_{\text{總計}} = 6 \text{ nM}$ 。

實例 57b：Btk 活體外抑制活性 (方法 B)

在活體外使用電泳遷移率移位分析法來量測激酶活性。將激酶反應液以 $25 \mu\text{L}$ 之總體積混合於 384 孔板中。反應液包括：BTK 酶 (1 nM ，來自桿狀病毒 Sf21 昆蟲細胞系統之 N 末端加 His6 標籤、重組、全長、人類 BTK 純化形式)、抑制劑、ATP ($16 \mu\text{M}$ ，激酶之表觀 K_m)、螢光標記之肽受質 ($1 \mu\text{M}$ ，FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂)，其存於由 100 mM pH 7.5 HEPES、 5 mM MgCl_2 、 1 mM DTT、 0.1% 牛血清白

蛋白、0.01% Triton X-100及1% DMSO構成之反應緩衝液中。將反應液培育一小時且藉由添加4 μ L終止緩衝液(100 mM pH7.5 HEPES、0.01% Triton X-100、30 mM EDTA)來終止。使用12通道LabChip® 3000微流體檢測儀器(Caliper Life Sciences)來分析終止反應。肽之酶磷酸化使得淨電荷發生變化，從而能夠利用電泳法分離產物與受質肽。隨著受質及產物肽發生分離，觀察到兩個螢光峰。以受質與產物峰之相對螢光強度變化作為量測參數，其反映了酶活性。在存在抑制劑下，產物與受質之間之比率會改變：產物信號降低，而受質信號增加。

以積和比(PSR): $P/(S+P)$ 形式測定每一試樣中之活性，其中P係產物肽之峰高且S係受質肽之峰高。對於每一化合物而言，在不同濃度(12種化合物濃度，其間隔3 $\times$ 稀釋間隔)下量測酶活性。將陰性對照試樣(0%抑制，在不存在抑制劑下)及陽性對照試樣(100%抑制，在存在20 mM EDTA下)一式四份進行混合且用於計算每一抑制劑在每一濃度下之抑制%值。使用下列方程式來測定抑制百分比(P_{inh})：

$$P_{inh} = (PSR_{0\%} - PSR_{inh}) / (PSR_{0\%} - PSR_{100\%}) * 100$$
，其中 PSR_{inh} 係在存在抑制劑下之積和比， $PSR_{0\%}$ 係在不存在抑制劑下之平均積和比且 $PSR_{100\%}$ 係100%抑制對照試樣中之平均積和比；

藉由使用XLfit 4軟體對抑制曲線(P_{inh} 對抑制劑濃度)實施4參數S形劑量-反應模型擬合來測定抑制劑之IC50值。

實例57c：Btk活體外抑制活性(方法C)

自昆蟲細胞以含有N末端6X-His標籤之全長構築體形式純化人類Btk激酶(基因庫登錄編號：NP_000052)。使用放射量測過濾結合分析來測定Btk激酶活性。以低 μ L反應體積在384孔分析板中實施量測。將BTK酶(在反應中最終係8 nM)、抑制劑(以所需劑量) 0.2 mg/mL肽受質(聚Glu-Tyr，4:1比率)在由20 mM Hepes (pH 7.5)、10 mM $MgCl_2$ 、1

mM EGTA、0.02% Brij35、0.02 mg/ml BSA、0.1 mM Na₃VO₄、2 mM DTT、1% DMSO構成之反應緩衝液中培育15 min.，隨後添加1 μM ATP以開始分析。在室溫下實施激酶反應120 min.。藉由將反應試樣點樣於P81陽離型交換紙(Whatman)上來停止反應。藉由在0.75%磷酸中充分洗滌過濾器來去除未結合磷酸鹽。在減去源於含有惰性酶之對照反應(經由添加飽和EDTA)之背景，將所測試每一化合物劑量之激酶活性數據表示為測試試樣中之剩餘激酶活性相對於媒劑(二甲基亞碸)反應液之百分比。使用Prism (GraphPad軟體)獲得IC₅₀值及曲線擬合。

實例58：激酶組之抑制

使用實例17a、17b及17c中所概述方法中之一者來測定激酶組之抑制程度。

化合物	BTK IC50	EGFR IC50	LCK IC50
5	A	C	A
8	A	C	A
12	A	C	A
13	A	C	A
14	A	C	A
15	A	C	A
23	A	C	C
31	A	--	--
36	A	C	C
38	A	--	C
39	A	A	B
40	A	B	B
42	A	A	B
44	A	A	B

46	A	A	B
48	A	--	--
49	A	--	--
53	A	--	--
55	A	--	--
56	A	--	--
57	A	--	--
60	A	--	--
61	A	--	--
67	A	--	--
72	A	--	--
76	A	--	--
79	A	--	--
86	A	--	--
88	A	--	--
89	A	--	--
92	A	--	--
94	A	--	--
95	A	--	--
96	A	--	--
97	A	--	--
99	B	--	--
100	A	--	--
102	A	--	--
103	A	--	--
104	A	--	--
105	A	--	--
106	A	--	--
107	A	--	--
109	A	--	--

112	A	--	--
115	B	--	--
118	B	--	--
122	A	--	--
124	A	--	--
126	A	--	--
128	A	--	--
129	A	--	--
130	A	--	--
137	A	--	--
138	A	--	--
139	A	--	--
156	A	--	--
157	A	--	--
158	A	--	--
159	A	--	--
162	A	--	--

IC₅₀ : A <100 nM ; 100 nM ≤ B ≤ 1 μM ; 1 μM < C ≤ 10 μM ; D >10 μM ; -- =無數據

實例19：醫藥組合物

出於闡釋性目的，使用式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物來呈現下文所闡述之組合物。

實例：非經腸組合物

為製備適於藉由注射投與之非經腸醫藥組合物，將100 mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物之水溶性鹽溶於DMSO中且然後與10 mL 0.9%無菌鹽水混合。將混合物納入適於藉由注射投與之劑量單位形式中。

實例：口服組合物

為製備用於經口遞送之醫藥組合物，將100 mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物與750 mg澱粉混合。將混合物納入適於經口投與之用於(例如)硬質明膠膠囊之口服劑量單位中。

實例：舌下(硬質菱形錠劑)組合物

為製備經頰遞送之醫藥組合物(例如硬質菱形錠劑)，將100 mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物與420 mg糖粉混合，該糖粉混合有1.6 mL淡玉米糖漿(light corn syrup)、2.4 mL蒸餾水及0.42 mL薄荷提取物。將混合物輕輕摻和並傾倒至模具中以形成適於頰部投與之菱形錠劑。

實例：吸入組合物

為製備用於吸入遞送之醫藥組合物，將20 mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物與50 mg無水檸檬酸及100 mL 0.9%氯化鈉溶液混合。將混合物納入適於吸入投與之吸入遞送單元(例如霧化器)中。

實例：直腸凝膠組合物

為製備用於直腸遞送之醫藥組合物，將100 mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物與2.5 g甲基纖維素(1500 mPa)、100 mg對羥基苯甲酸甲酯、5 g甘油及100 mL純化水混合。然後將所得凝膠混合物納入適於直腸投與之直腸遞送單元(例如注射器)中。

實例：局部凝膠組合物

為製備醫藥局部凝膠組合物，將100 mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物與1.75 g羥丙基纖維素、10 mL丙二醇、10 mL肉豆蔻酸異丙酯及100 mL純化醇(USP)混合。然後將所得凝膠混合物納入適於局部投與之容器(例如管)中。

實例：眼部溶液組合物

為製備醫藥眼部溶液組合物，將100 mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II) 5

(III)或(IV)之化合物與存於100 mL純化水中之0.9 g NaCl混合並使用0.2微米過濾器進行過濾。然後將所得等滲溶液納入適於經眼投與之眼部遞送單元(例如滴眼劑容器)中。

實例：式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)化合物在復發性B細胞淋巴瘤患者中之安全及最大耐受劑量之臨床試驗

此研究之目的在於測定式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)化合物在復發性B細胞淋巴瘤患者中之安全及最大耐受劑量。

納入標準

- 女性及男性之年齡大於或等於18歲。在兒童群體中並無此藥物之經歷。

- 體重大於或等於40 kg。

- 復發性表面免疫球蛋白陽性B細胞非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL) (根據WHO分類, 包含小淋巴細胞性淋巴瘤/慢性淋巴細胞性白血病(SLL/CLL))及淋巴質漿細胞淋巴瘤(包含沃爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM))。

- 可量測疾病(對於NHL二維疾病而言, 在至少一個維度上直徑大於或等於2 cm; 對於CLL而言, 大於或等於5000個白血病細胞/mm³; 且對於WM而言, 存在最小IgM含量大於或等於1000 mg/dL之免疫球蛋白M副蛋白且骨髓由淋巴質漿細胞浸潤)。(Bullet)

- 已在大於或等於1個先前淋巴瘤治療中失敗且並無可用標準療法。對於自體幹細胞移植, 彌漫性大B細胞淋巴瘤患者已失敗、拒絕或不適用。

- 美國東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)體能狀態於或等於1。

- 能夠易於吞嚥口服膠囊。

- 情願且能夠簽署書面知情同意。

排除標準

- 除CLL患者外，多於4個先前全身性療法(並不計入維持性利妥昔單抗(rituximab))。引起自體骨髓移植之補救療法/處理方案可視為一種方案。

- 先前異基因骨髓移植。
- 在研究藥物投藥第一天之前4週內進行免疫療法、化學療法、放射療法或實驗療法。
- 在研究藥物投藥第一天之前4週內進行大手術。
- 淋巴瘤侵犯中樞神經系統。
- 在研究藥物投藥第一天之前4週內發生活動性機會性感染或對機會性感染進行治療。

- 吸收不良史。
- 實驗室異常：
- 肌酸酐 > 慣例正常值上限(ULN)的1.5倍
- 總膽紅素 > 慣例ULN的1.5倍(除非因所記載之吉爾伯特氏症候群(Gilbert's syndrome)而升高)

- 天門冬胺酸胺基轉移酶(AST)或丙胺酸胺基轉移酶(ALT) > 慣例ULN的2.5倍)

- 血小板計數 < 75,000/微升(除非患者患有CLL及骨髓侵犯，前提係其並無輸血依賴性)

- 絕對嗜中性粒細胞數計數(ANC) < 1500/微升(除非患者患有CLL及骨髓侵犯)

- 血紅蛋白(Hgb) < 8.0 g/dL。
- 不受控性疾病，包含但不限於：持續性或活動性感染、症狀性充血性心臟衰竭(紐約心臟協會(New York Heart Association) III或IV類心臟衰竭)、不穩定型心絞痛、心律不整及與研究需求之依從性受

限之精神病疾病。

- 已知延長QTc間隔或在開始治療7天內可與尖端扭轉型室性心動過速(Torsades de Pointes)有關之風險因子或醫藥應用。

- QTc延長(定義為QTc $\geq$ 450 msec)或其他顯著ECG異常，包含第2度AV阻斷類型II、第3程度AV阻斷或心博徐緩(心室率小於50次搏動/min)。若篩選心電圖(ECG)之QTc $\geq$ 450 msec，則ECG可代替集中式心臟評估。

- 在過去6個月內具有以下疾病史：心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群(包含不穩定型心絞痛)、冠狀動脈成形術及/或支架。

- 已知人類免疫缺陷病毒(HIV)感染。

- B型肝炎sAg或陽性C型肝炎。

- 其他或精神病疾病或器官功能障礙，其自研究者之角度考慮會危害患者安全或干擾研究藥劑安全之評估。

- 懷孕或哺乳期女性(育齡女性患者在第一天藥物投藥14天內必須具有陰性血清懷孕測試，或(若為陽性)由超音波排除之懷孕測試)。

- 在研究過程期間不願使用適當避孕保護之育齡女性或性行為活躍男性。

- < 2年前之先前癌症史，皮膚之基底細胞或鱗狀細胞癌、原位子宮頸癌或其他原位癌除外。

研究設計

- 在NCI招募15名患有預定DLBCL ABC亞型淋巴瘤之患者。患者在35天內每天一次不間斷地接受560 mg固定劑量之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物(4×140 -mg膠囊)。每一循環為35天。在每一循環之間並無休息期。

- 在連續投藥小組及ABC DLBCL小組中，35天循環可不間斷地持續進行直至疾病進展不再治療可耐受或研究者不再認為治療可耐受

爲止。

主要結果量測

- 確立經口投與之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物在復發性B細胞淋巴瘤患者中之安全及最大耐受劑量(MTD)。
- 測定經口投與之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)或(IV)之化合物之PK。

次要結果量測

- 評估腫瘤反應

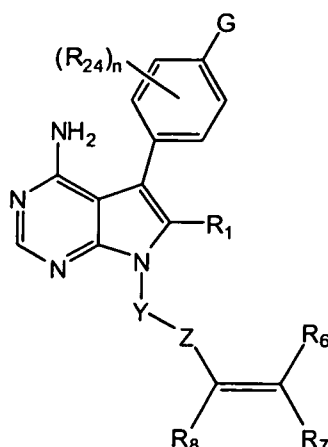
應理解，本文所闡述實例及實施例僅爲例示性目的，且基於其之各種修改或變化應爲熟習此項技術者所瞭解且欲包含於本申請案之精神與範圍內及隨附申請專利範圍之範疇內。出於所有目的，本文所引用之所有出版物、專利及專利申請案之全部內容皆以引用方式併入本文中。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種化合物，其具有式(I)結構：



式(I)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

G 係經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 或 $\text{L}_a\text{-A}$ ；

L_a 係鍵、 $-\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、

SCH₂、-CH₂S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂-或-S(O)₂N(R₂₁)-；

A係經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一R₂₄獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一R₂₁及R₂₂獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

每一R₂₃各自獨立地係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

n為0至4；

Y係選自以下之視情況經取代基團：C₁-C₆伸烷基、C₁-C₆伸雜烷基、C₆-C₁₂伸芳基、C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₆-C₁₂伸芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₁₂伸雜芳基、C₁-C₆伸烷基C₃-C₈伸環烷基、C₁-C₆伸烷基C₂-C₇伸雜環烷基、C₃-C₈伸環烷基、C₂-C₇伸雜環烷基、稠合C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基及螺C₃-C₈伸環烷基C₂-C₇伸雜環烷基；

Z係-C(=O)、-N(R^a)C(=O)、-S(=O)_x或-N(R^a)S(=O)_x，其中x為

1或2，且R^a係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₆係H、-CN、鹵素或L-J-W；

R₇及R₈獨立地係H、-CN、鹵素或L-J-W；或R₇及R₈一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

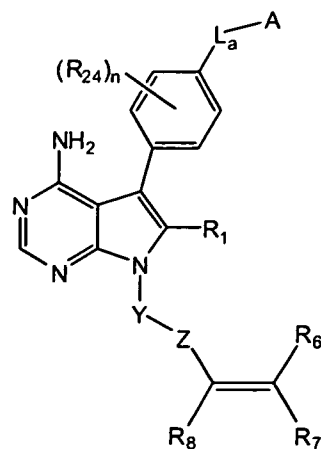
R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；或

其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中G係L_a-A。
3. 如請求項2之化合物，其中L_a係-O-；且A係苯基。
4. 如請求項3之化合物，其中Y係C₂-C₇伸雜環烷基。
5. 如請求項4之化合物，其中Z係-C(=O)。
6. 如請求項5之化合物，其中R₆及R₈係H；且R₇係H或L-J-W。
7. 如請求項6之化合物，其中R₇係L-J-W；L係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基；且J係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基

或經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基。

8. 如請求項7之化合物，其中L係鍵；J係-CH₂-；且W係NR₂₅R₂₆。
9. 如請求項8之化合物，其中R₂₅係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；且R₂₆係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基。
10. 如請求項9之化合物，其中R₂₅及R₂₆各自係CH₃；或其中R₂₅係CH₃且R₂₆係環丙基。
11. 如請求項1至10中任一項之化合物，其中n為0。
12. 如請求項1至10中任一項之化合物，其中R₁係-F、-Cl、-CH₃或-OCH₃。
13. 如請求項1之化合物，其中G係L_a-A且L_a係-O-。
14. 如請求項1之化合物，其中G係L_a-A且L_a係-C(O)N(H)-。
15. 如請求項1之化合物，其中A係經取代或未經取代之苯基。
16. 如請求項1之化合物，其中A係經取代或未經取代之雜芳基。
17. 如請求項1之化合物，其中Y係C₂-C₇伸雜環烷基且Z係-C(=O)。
18. 如請求項1之化合物，其中Y係苯基。
19. 如請求項18之化合物，其中Z係-N(R^a)C(=O)且R^a係H或C₁-C₆烷基。
20. 如請求項13至19中任一項之化合物，其中R₁係-F、-Cl、-CN、-CH₃或-OCH₃。
21. 如請求項13至19中任一項之化合物，其中n為0。
22. 一種化合物，其具有式(III)結構：



式(III)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{O}(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{S}(\text{R}_{21})$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})(\text{R}_{28})$ ；

L_a 係 $-\text{OC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{SC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

A 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係 H 、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或

經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

每一R₂₃獨立地係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

n為0至4；

Y係選自C₆-C₁₂伸芳基及C₂-C₇伸雜環烷基之視情況經取代基團；

Z係-C(=O)或-N(R^a)C(=O)，其中R^a係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；

R₆係H、-CN、鹵素或L-J-W；

R₇及R₈獨立地係H、-CN、鹵素或L-J-W；或R₇及R₈一起形成鍵；

L及J各自獨立地係鍵、經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈伸環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆伸雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇伸雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂伸芳基、經取代或未經取代之C₃-C₁₂伸雜芳基、-CO-、-O-或-S-；

W係H或NR₂₅R₂₆；且

R₂₅及R₂₆各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基；

每一R₂₇及R₂₈各自獨立地係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；或

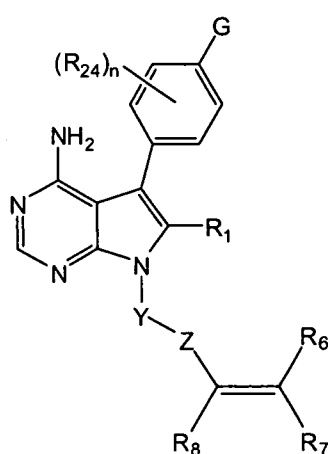
其醫藥上可接受之鹽。

23. 如請求項22之化合物，其中L_a係-OCH₂-、-C(O)NH-或-O-。

24. 如請求項23之化合物，其中A係經取代或未經取代之芳基。

25. 如請求項24之化合物，其中該芳基經鹵素取代。
26. 如請求項25之化合物，其中該鹵素係氟。
27. 如請求項23之化合物，其中A係經取代或未經取代之雜芳基。
28. 如請求項27之化合物，其中該雜芳基係經取代或未經取代之吡啶基或經取代或未經取代之噻唑基。
29. 如請求項27之化合物，其中該雜芳基係經C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、環丙基、C₁-C₆鹵代烷基或-CN取代之吡啶基。
30. 如請求項29之化合物，其中該吡啶基經甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基或-CF₃取代。
31. 如請求項27之化合物，其中該雜芳基係經C₁-C₆烷基或-CN取代之噻唑基。
32. 如請求項22之化合物，其中Y係視情況經取代之C₂-C₇伸雜環烷基。
33. 如請求項32之化合物，其中Y係視情況經取代之吡咯啉或視情況經取代之六氫吡啶。
34. 如請求項22之化合物，其中Z係C(=O)。
35. 如請求項22之化合物，其中R₆及R₈係H；且R₇係H或L-J-W。
36. 如請求項35之化合物，其中R₇係L-J-W，L係經取代或未經取代之C₁-C₆伸烷基，且J係鍵。
37. 如請求項36之化合物，其中L係-CH₂-；且W係NR₂₅R₂₆。
38. 如請求項37之化合物，其中R₂₅係H、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基；且R₂₆係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之C₆-C₁₂芳基或經取代或未經取代之C₃-C₁₂雜芳基。

39. 如請求項38之化合物，其中 R_{25} 及 R_{26} 各自係 CH_3 ；或其中 R_{25} 係 CH_3 且 R_{26} 係環丙基；或其中 R_{25} 及 R_{26} 各自係甲氧基乙基；或其中 R_{25} 係 CH_3 且 R_{26} 係甲氧基乙基；或其中 R_{25} 係 CH_3 且 R_{26} 係四氫呋喃基。
40. 如請求項22之化合物，其中 R_7 及 R_8 一起形成鍵。
41. 如請求項40之化合物，其中 R_6 係甲基。
42. 如請求項22至41中任一項之化合物，其中 n 為0。
43. 一種化合物，其具有式(III)結構：



式(III)；

其中：

R_1 係鹵素、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_6 雜烷基、苯基、雜芳基、 C_3-C_8 環烷基或 $-C(O)NH_2$ ；

G 為 $-C(O)NH-A$ 或 $-O-A$ ；

A 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

每一 R_{24} 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、

OC(=O)R_{23} 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N(R}_{21}\text{)(R}_{22}\text{)}$ 、 $-\text{C(=O)N(R}_{21}\text{)(R}_{22}\text{)}$ 、 $-\text{N(R}_{21}\text{)C(=O)R}_{23}$ 、 $\text{N(R}_{21}\text{)C(=O)OR}_{22}$ 、 $\text{N(R}_{21}\text{)C(=O)N(R}_{21}\text{)(R}_{22}\text{)}$ 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之環烷基；

每一 R_{21} 及 R_{22} 獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

每一 R_{23} 獨立地係經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

n 為0至4；

Y 係選自 C_6 - C_{12} 伸芳基及 C_2 - C_7 伸雜環烷基之視情況經取代基團；

Z 係 $-\text{C(=O)}$ 或 $-\text{N(R}^a\text{)C(=O)}$ ；

R^a 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基；

R_6 及 R_8 係H；

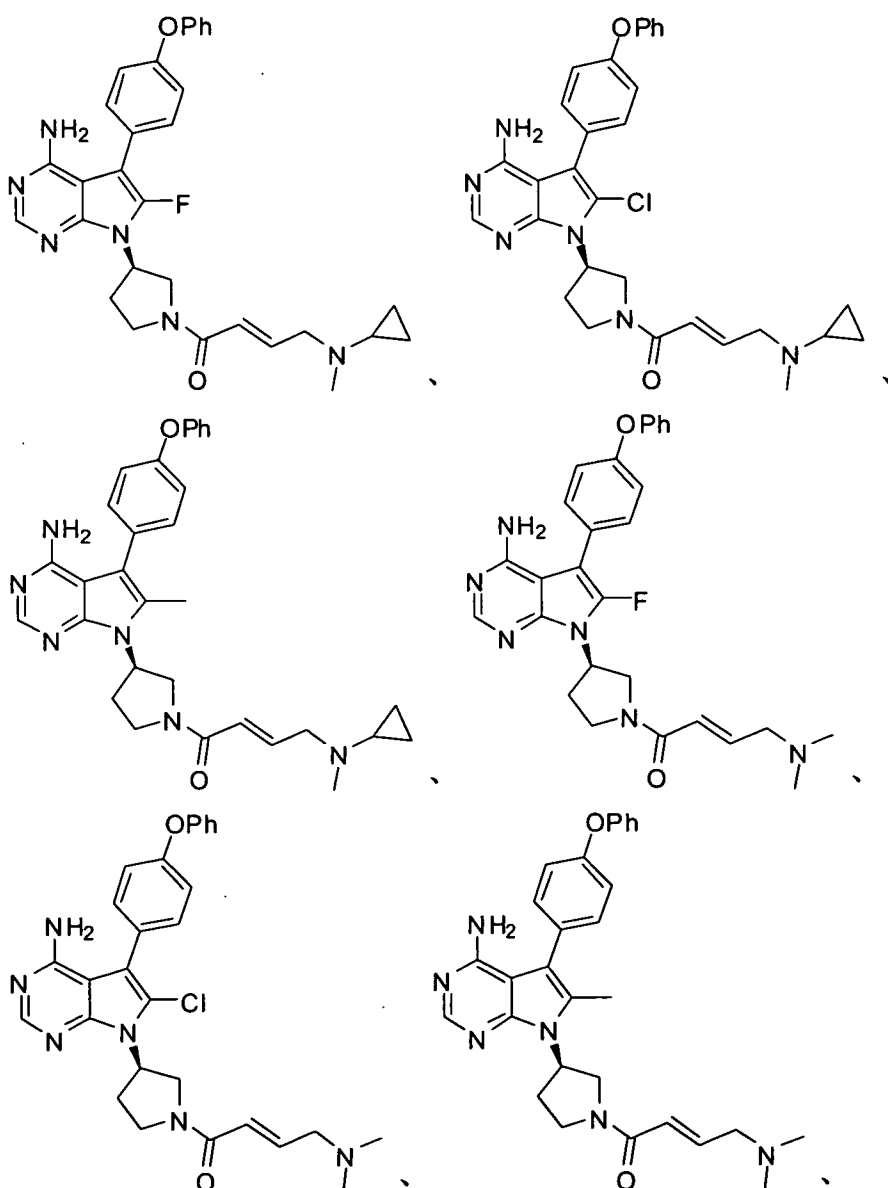
R_7 係 $-\text{CH}_2\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；且

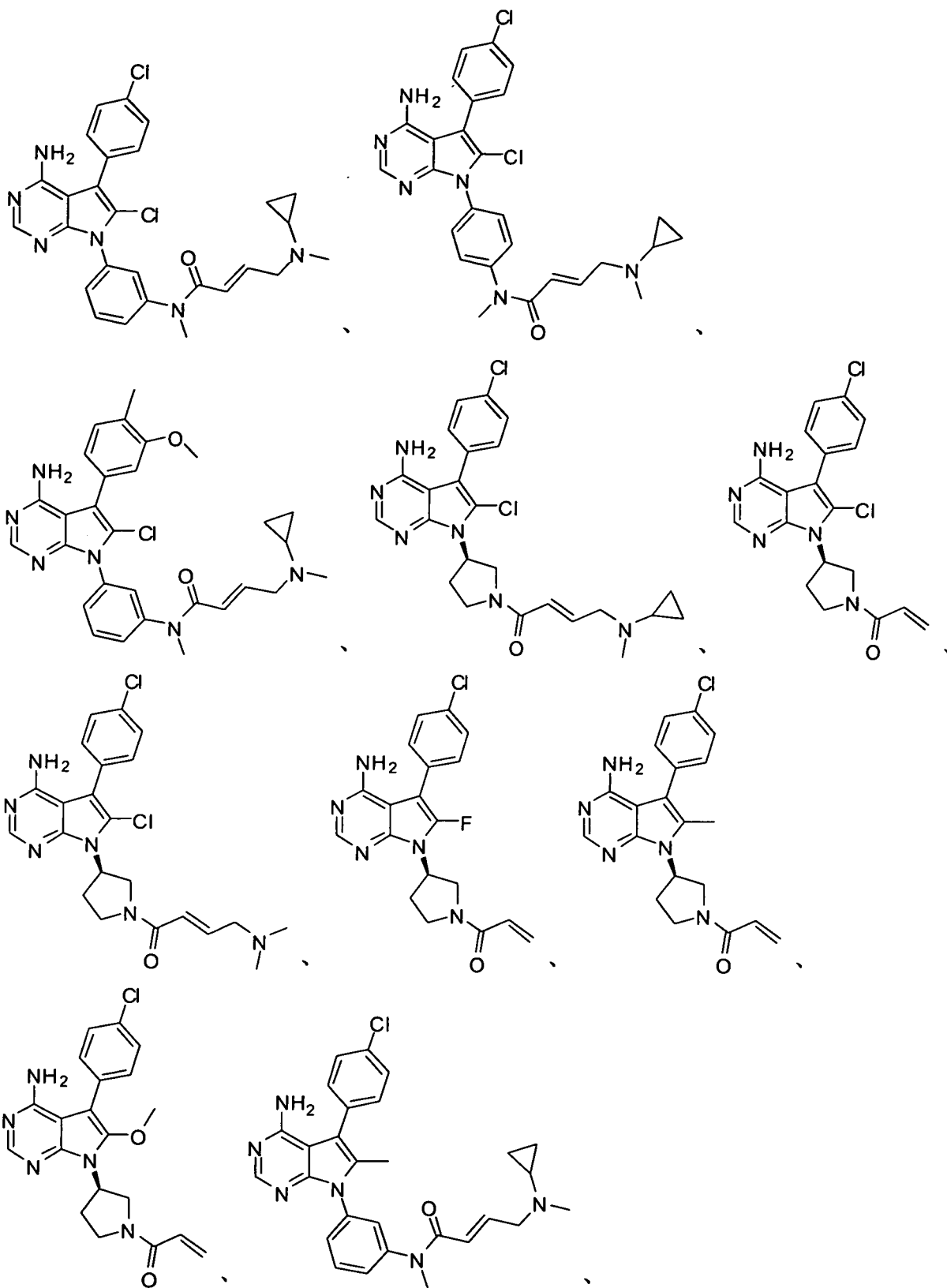
R_{25} 及 R_{26} 各自獨立地係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{12} 芳基或經取代或未經取代之 C_3 - C_{12} 雜芳基；或

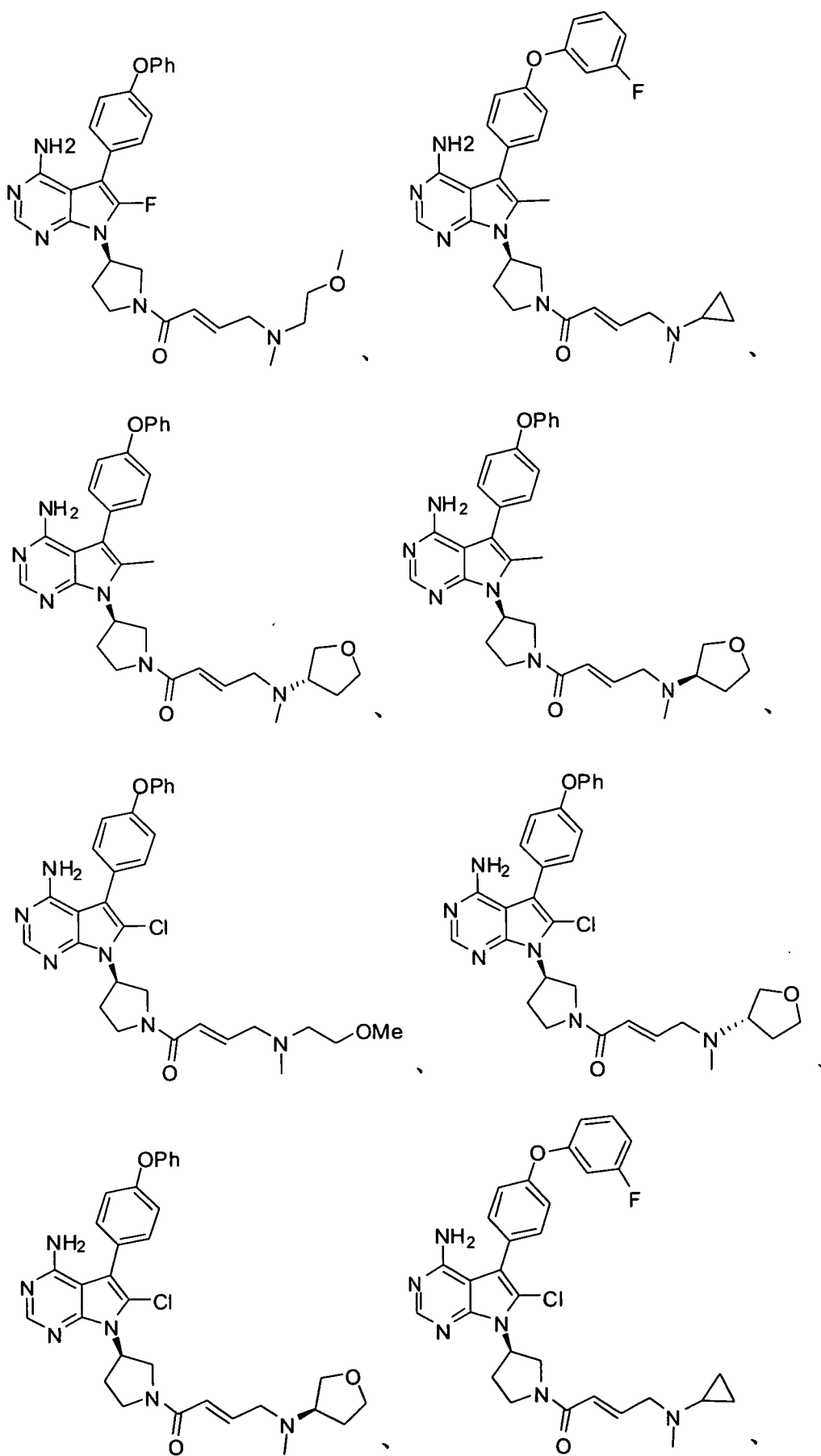
其醫藥上可接受之鹽。

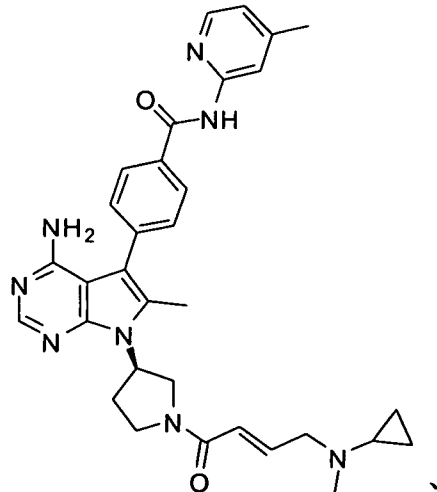
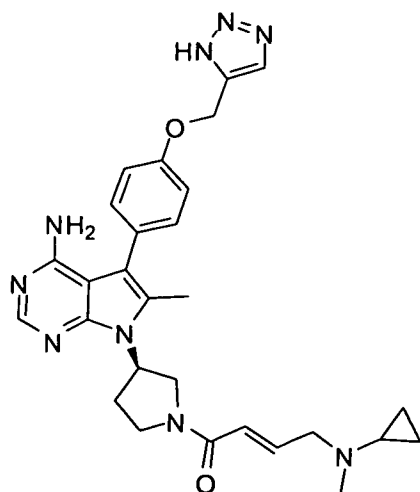
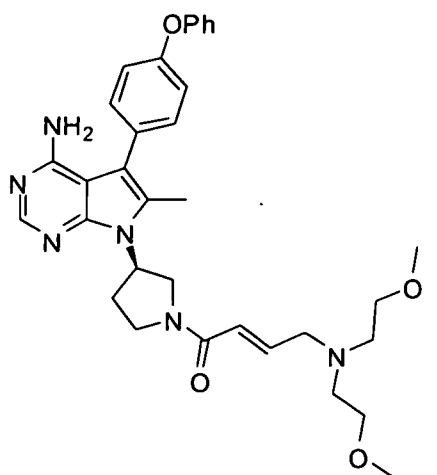
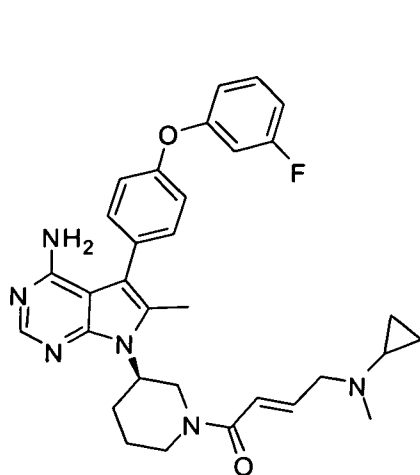
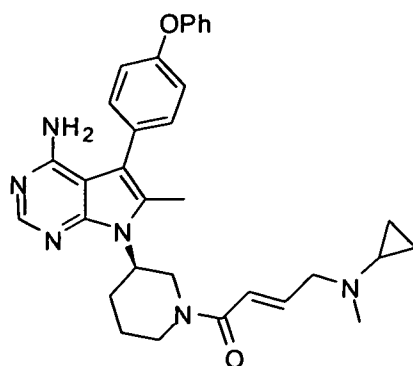
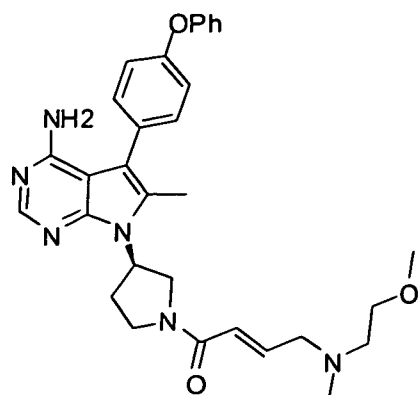
44. 如請求項43之化合物，其中A係經取代或未經取代之苯基。
45. 如請求項43之化合物，其中A係經取代或未經取代之雜芳基。
46. 如請求項43之化合物，其中Y係 C_2 - C_7 伸雜環烷基且Z為 $-\text{C(=O)}$ 。
47. 如請求項43之化合物，其中Y係苯基。

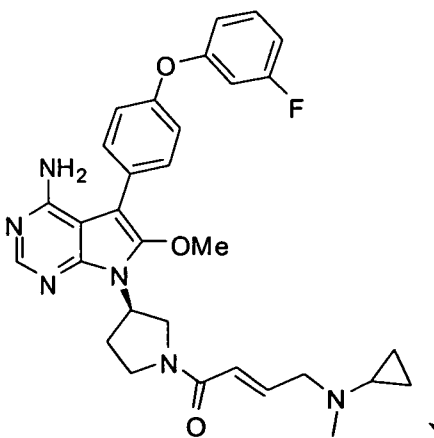
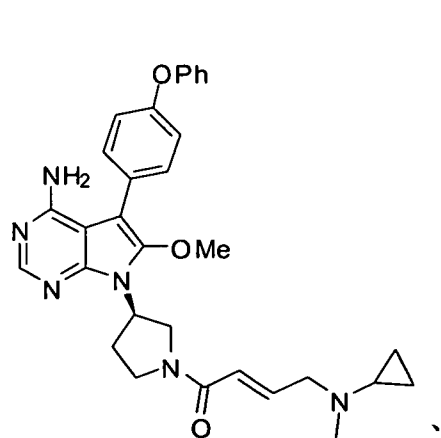
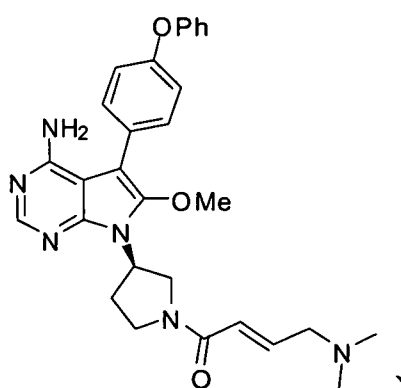
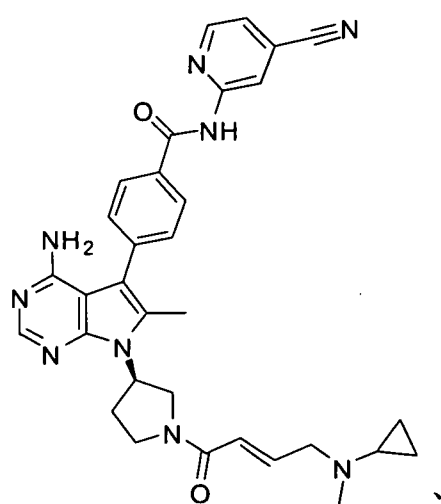
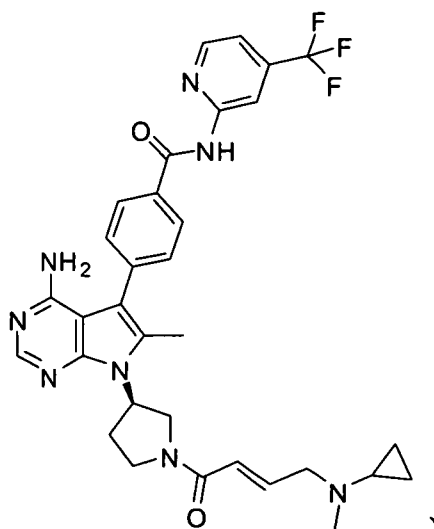
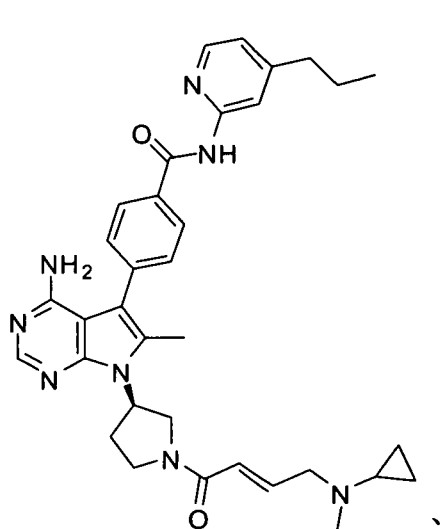
48. 如請求項47之化合物，其中Z係-N(R^a)C(=O)且R^a係H或C₁-C₆烷基。
49. 如請求項43至47中任一項之化合物，其中R₁係-F、-Cl、-CN、-CH₃或-OCH₃。
50. 如請求項43至47中任一項之化合物，其中n為0。
51. 一種化合物，其係選自：

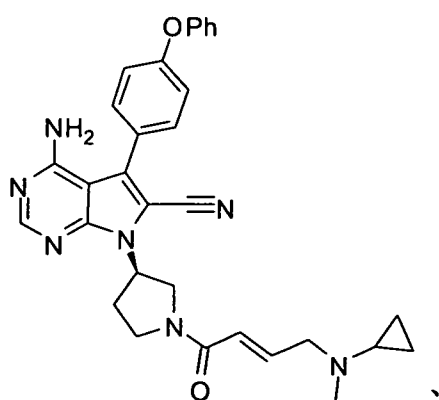
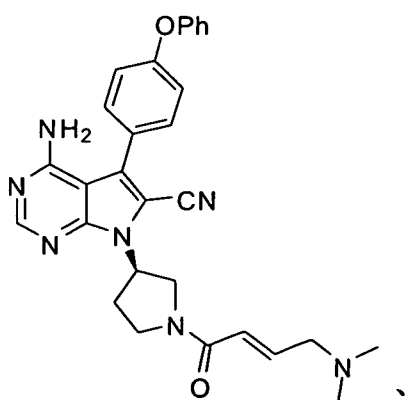
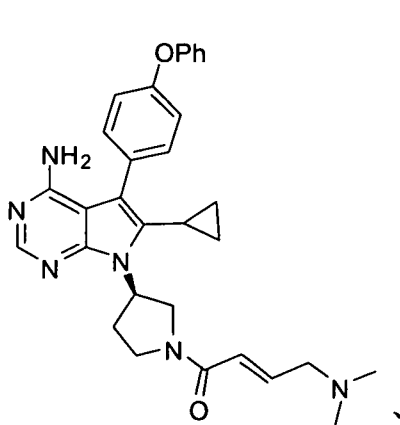
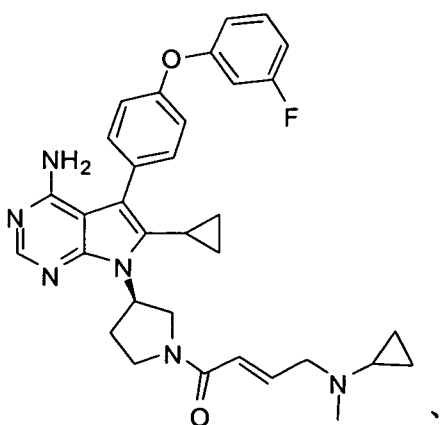
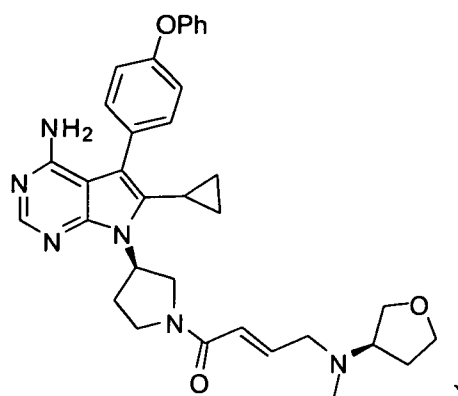
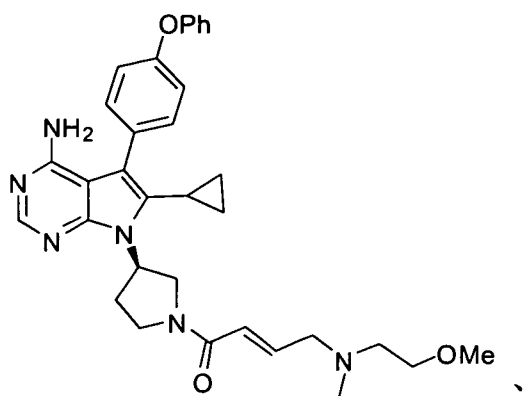
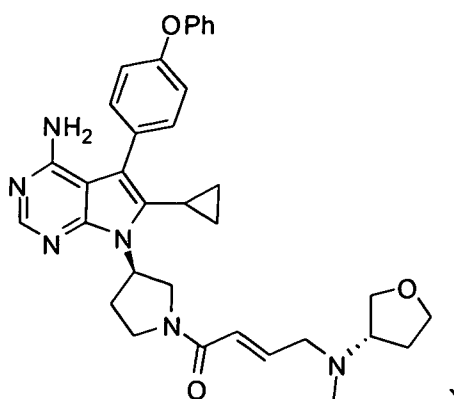
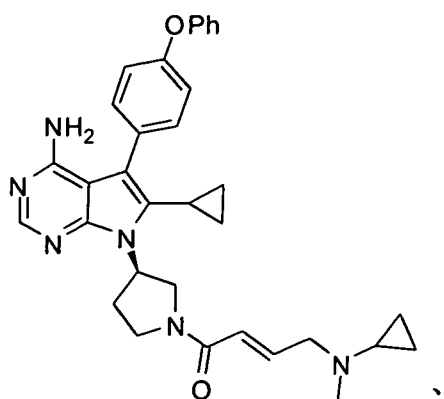


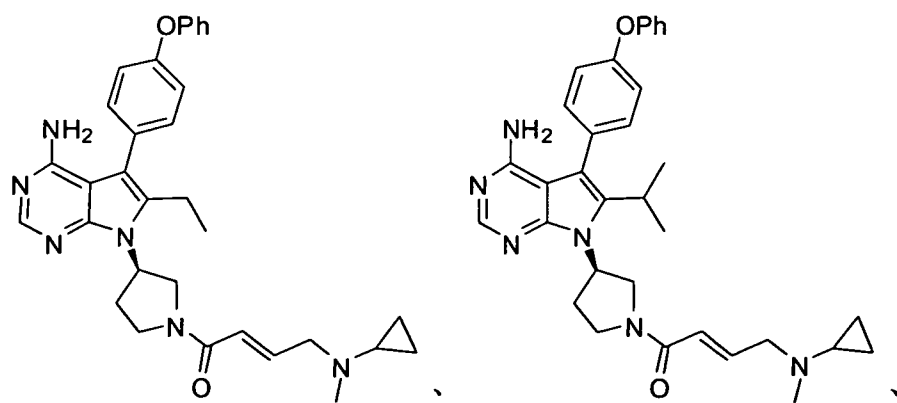
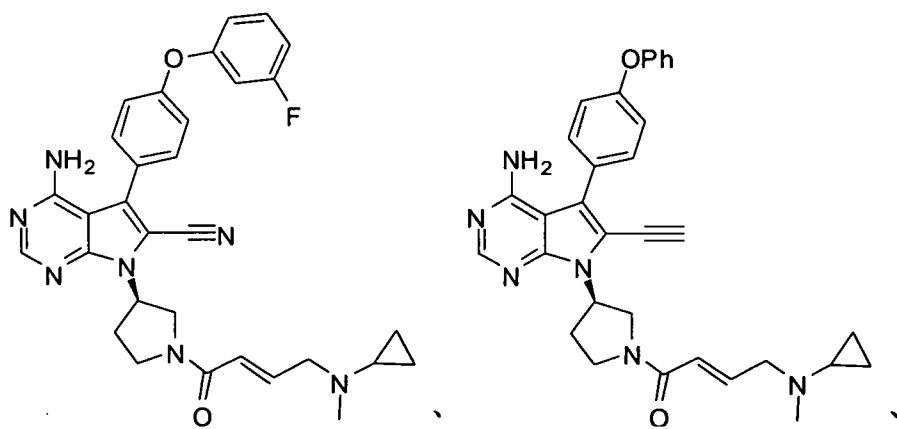
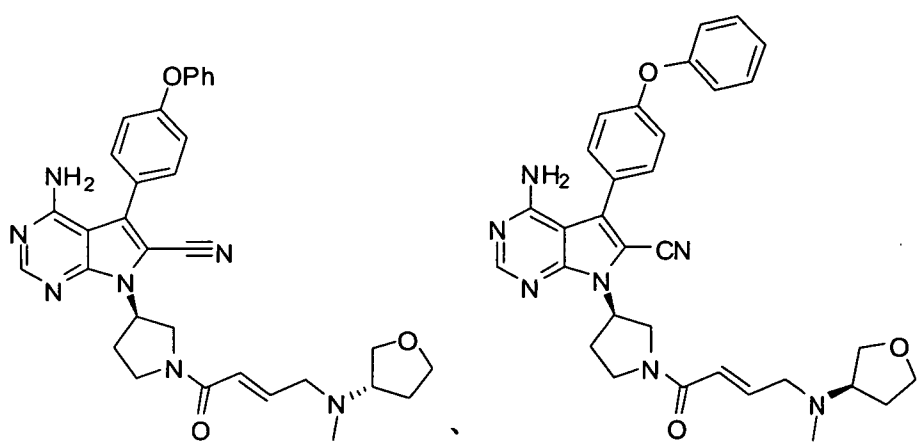
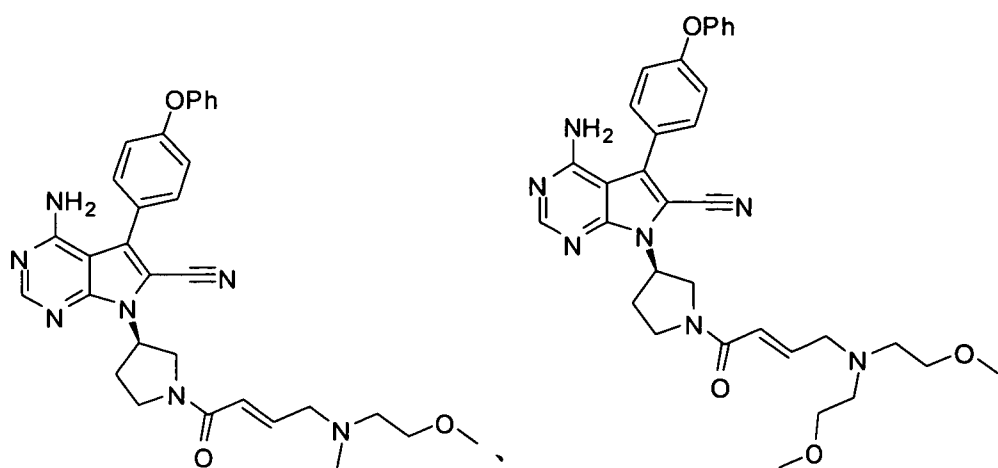


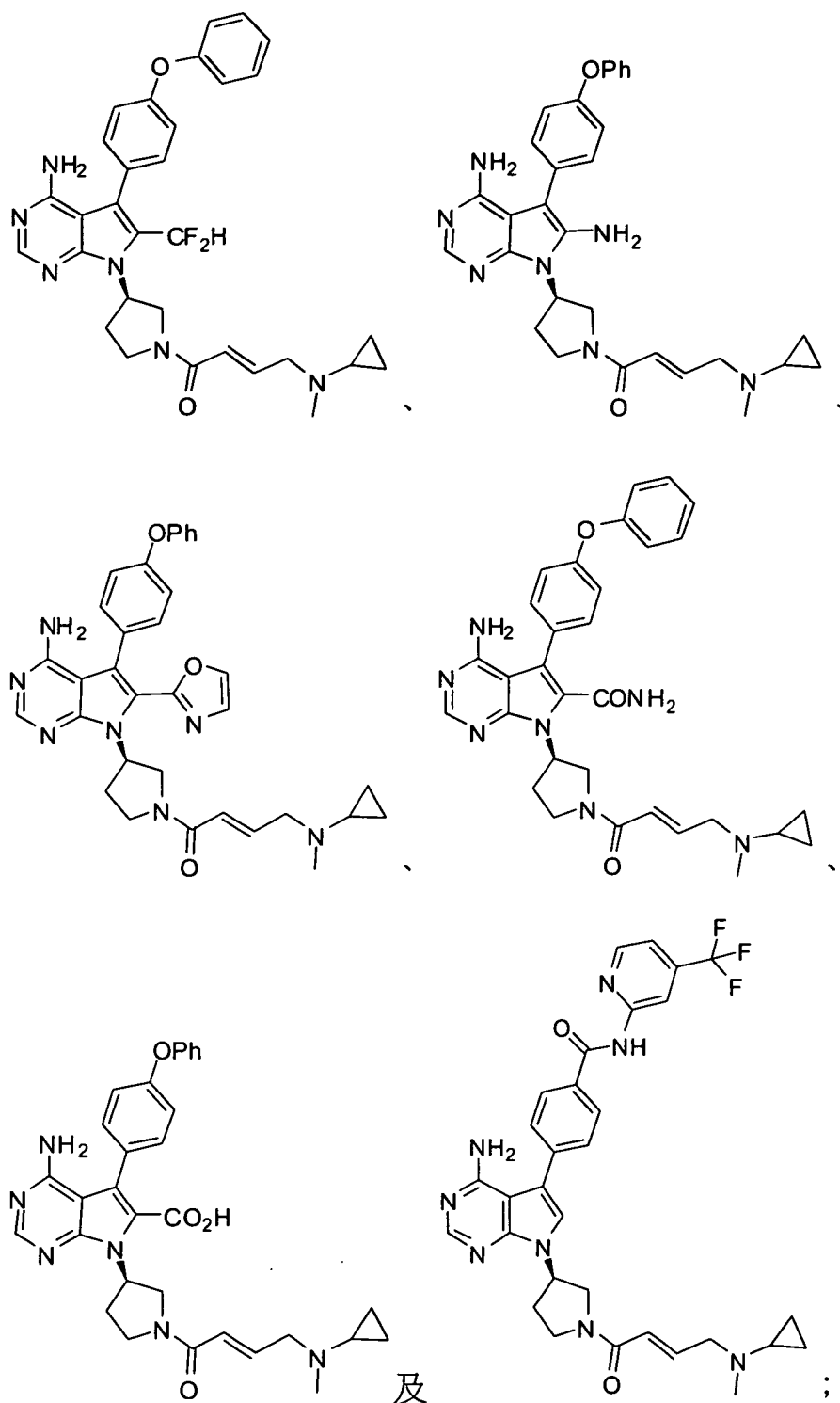












52. 一種醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之賦形劑及如請求項1至51中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
53. 如請求項52之醫藥組合物，其經調配以用於選自經口投與、非經腸投與、經頰投與、經鼻投與、局部投與或直腸投與之投藥

途徑。

54. 如請求項1之化合物，其用於治療自體免疫疾病或病狀。
55. 如請求項54之化合物，其中該自體免疫疾病係選自類風濕性關節炎或狼瘡。
56. 如請求項1之化合物，其用於治療異種免疫疾病或病狀。
57. 如請求項1之化合物，其用於治療發炎性疾病或病狀。