



(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 I660948 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：106129919

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D239/95 (2006.01)**C07D471/04 (2006.01)****C07D487/04 (2006.01)****C07D495/04 (2006.01)****A61K31/517 (2006.01)****A61K31/519 (2006.01)****A61K45/06 (2006.01)****A61P31/18 (2006.01)****A61P31/20 (2006.01)****A61P35/00 (2006.01)**

(30)優先權：2016/09/02 美國

62/383,162

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：陳 喬治 CHIN, GREGORY (US)；麥克曼 理查 L MACKMAN, RICHARD L.
(GB)；密施 麥可 R MISH, MICHAEL R. (US)；贊布洛奇 傑夫 ZABLOCKI,
JEFF (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2012/156498A1

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：項 圖式數： 共頁

(54)名稱

類鐸受體調節劑化合物

TOLL LIKE RECEPTOR MODULATOR COMPOUNDS

(57)摘要

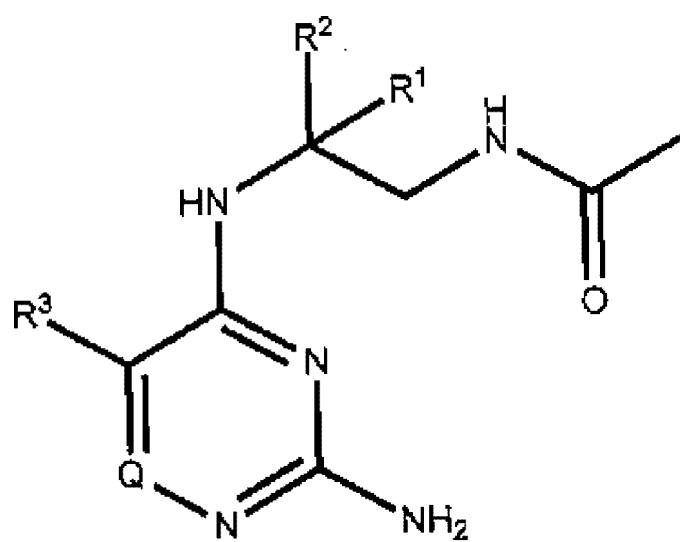
本申請案概言之係關於類鐸受體調節劑化合物及尤其調節類鐸受體(例如 TLR8)之醫藥組合物、
以及其製備及使用方法。

This application relates generally to toll like receptor modulator compounds and pharmaceutical compositions which, among other things, modulate toll-like receptors (e.g. TLR8), and methods of making and using them.

指定代表圖：



特徵化學式：



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

類鐸受體調節劑化合物

【英文發明名稱】

TOLL LIKE RECEPTOR MODULATOR COMPOUNDS

【技術領域】

本申請案概言之係關於類鐸受體調節劑化合物及尤其調節類鐸受體(例如TLR8)之醫藥組合物、以及其製備及使用方法。

【先前技術】

類鐸受體(TLR)家族在先天免疫之病原體識別及活化中起基本作用。類鐸受體8 (TLR8)主要由骨髓免疫細胞表現且此受體之活化會刺激寬的免疫反應。TLR8之激動劑活化骨髓樹突細胞、單核球源細胞及庫弗氏細胞(Kupffer cell)，其導致產生促發炎細胞介素及趨化介素，例如介白素-18 (IL-18)、介白素-12 (IL-12)、腫瘤壞死因子- α (TNF- α)及干擾素- γ (IFN- γ)。該等激動劑亦促進共刺激分子(例如CD8⁺細胞、主要組織相容性複合分子(MAIT、NK細胞)及趨化介素受體)之增加表現。

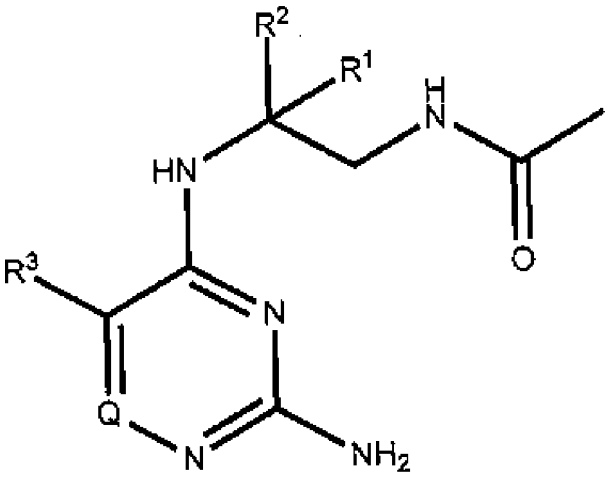
總之，該等先天及適應性免疫反應之活化誘導免疫反應，且在涉及自體免疫性、發炎、過敏、氣喘、移植物排斥、移植物抗宿主病(GvHD)、感染、癌症及免疫缺失之各種病況中提供治療益處。舉例而言，關於B型肝炎，TLR8對專業抗原呈遞細胞(pAPC)及其他肝內免疫細胞之活化與IL-12及促發炎細胞介素之誘導相關，預計其會加強HBV特異性T細胞反應、活化肝內NK細胞並驅動抗病毒免疫性之重構。參見(例如) Wille-Reece, U.等人 *J Exp Med* **203**, 1249-1258 (2006)；Peng, G.等人，

Science **309**, 1380-1384 (2005)；Jo, J. 等人， *PLoS Pathogens* **10**, e1004210 (2014)及 Watashi, K. 等人， *J Biol Chem* **288**, 31715-31727 (2013)。

鑒於治療多種疾病之潛能，仍需要類鐸受體(例如TLR8)之新穎調節劑。具有離靶傾向之降低潛能之TLR8之強效選擇性調節劑係尤其合意的。

【發明內容】

本發明提供式I化合物



式I

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

R^1 係-H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵代烷基；

R^2 係 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵代烷基；

R^3 係視情況經1個 R^X 取代之 C_{1-4} 烷氧基；

每一 R^X 獨立地係-OR^Y、視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；視情況經1至3個 R^Z 取代之苯基；或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6

員雜芳基；

R^Y 係 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至10員雜芳基；

Q係N、CH或 CR^4 ；

或 R^3 及 R^4 一起形成 C_{5-6} 環烷基；具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；苯基；或具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中：

C_{5-6} 環烷基及苯基各自獨立地視情況經1至3個 R^5 取代；

每一 R^5 獨立地係鹵素、-OH、-NH₂、-CN、視情況經1至3個 R^Z 取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-C(O)OH、-C(O) C_{1-4} 烷基、-C(O)OC C_{1-4} 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_{1-4} 烷基)、-C(O)N(C_{1-4} 烷基)₂、-N(H)C(O) C_{1-4} 烷基、-S(O)₂ C_{1-4} 烷基或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基；

5至6員雜芳基視情況經1至3個 R^6 取代；

每一 R^6 獨立地係鹵素、-OH、-NH₂、-CN、視情況經1個視情況經1至3個 R^Z 取代之苯基取代之 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-S(O)₂ C_{1-4} 烷基；視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；視情況經1至3個 R^Z 取代之苯基；或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基；

5至6員雜環基視情況經1至3個 R^7 取代

R^7 係鹵素、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或-C(O) R^8 ；

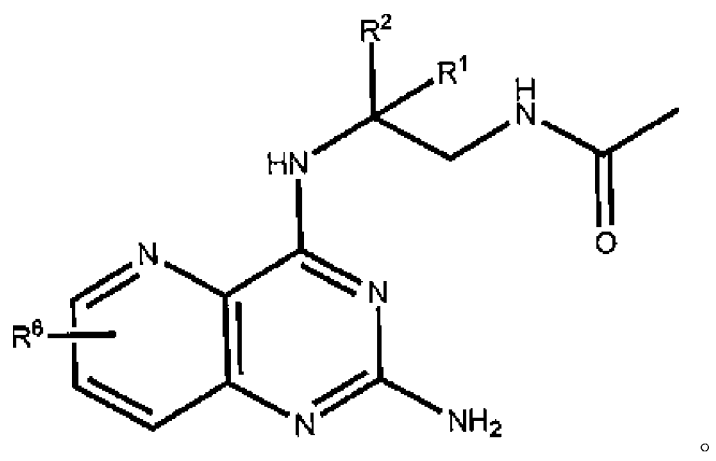
每一 R^8 獨立地係視情況經-CN或-NH₂取代之 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 鹵代烷基； C_{5-6} 環烷基、視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之

雜原子之5至6員雜環基；或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至10員雜芳基；

且

每一 R^Z 獨立地係- NH_2 、 C_{1-4} 烷基、鹵素、-CN、- OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基或- $C(O)NH_2$ ；

條件係式I並非



在某些實施例中，本發明提供包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。在某些實施例中，醫藥組合物包含一或多種額外治療劑。

在某些實施例中，提供調節TLR8之方法，其包含向個體(例如人類)投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，提供治療或預防對TLR8之調節有反應之疾病或病況的方法，其包含向有需要之個體(例如人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，治療或預防對TLR8之調節有反應之疾病或病況的方法包含投與一或多種額外治療劑。

在某些實施例中，提供治療或預防病毒感染之方法，其包含向有需要之個體(例如人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，提供治療或預防**B**型肝炎病毒感染之方法，其包含向有需要之個體(例如人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，治療或預防**B**型肝炎病毒感染之方法包含投與一或多種額外治療劑。在某些實施例中，個體係感染**B**型肝炎之人類。

在某些實施例中，提供治療或預防HIV感染之方法，其包含向有需要之個體(例如人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，治療或預防HIV感染之方法包含投與一或多種額外治療劑。在某些實施例中，個體係感染HIV (例如HIV-1)之人類。

在某些實施例中，提供治療過度增殖疾病(例如癌症)之方法，其包含向有需要之個體(例如人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，治療過度增殖疾病(例如癌症)之方法包含投與一或多種額外治療劑。在某些實施例中，個體係人類。

在某些實施例中，提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法中。

在某些實施例中，提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防對TLR8之調節有反應之疾病或病況。在某些實施例中，疾病或病況係病毒感染。

在某些實施例中，提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防**B**型肝炎。

在某些實施例中，提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療或預防對TLR8之調節有反應之疾病或病況的藥劑。

在某些實施例中，提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之用

途，其用於製造用於治療或預防B型肝炎之藥劑。

亦提供包含上述化合物或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之套組。亦提供包含上述化合物或其醫藥上可接受之鹽之單位劑量的製品。亦提供製備本發明化合物之方法。

【實施方式】

相關申請案交叉參考

本申請案主張於2016年9月2日提出申請之美國臨時申請案第62/383,162號之優先權益，其揭示內容之全部內容以引用方式併入。

利用以下理解進行以下說明，本發明被認為所主張標的物之例示，且並不意欲將隨附申請專利範圍限制於所闡釋之具體實施例。為了方便起見，提供貫穿本揭示內容使用之標題，且不應解釋為以任何方式限制申請專利範圍。在任何標題下闡釋之實施例可與在任何其他標題下闡釋之實施例組合。

I. 定義

除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與熟習此項技術者通常所理解之含義。在化學基團前面或末端之破折號係為指示與母體部分之附接點方便起見；化學基團可經繪示有或沒有一或多個破折號而不失去其常見含義。。諸如「C_{u-v}」或(C_u-C_v)等前綴指示以下基團具有u至v個碳原子，其中u及v係整數。舉例而言，「C₁₋₆烷基」指示烷基具有1至6個碳原子。

「烷基」係直鏈或具支鏈飽和單價烴。舉例而言，烷基可具有1至10個碳原子(即，(C₁₋₁₀)烷基)或1至8個碳原子(即，(C₁₋₈)烷基)或1至6個碳原子(即，(C₁₋₆烷基)或1至4個碳原子(即，(C₁₋₄)烷基)。烷基之實例包括(但

不限於)甲基(Me、 $-\text{CH}_3$)、乙基(Et、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-丙基(n-Pr、正丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-丙基(i-Pr、異丙基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1-丁基(n-Bu、正丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、異丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-丁基(s-Bu、第二丁基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、第三丁基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-戊基(正戊基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-己基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-己基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-己基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-甲基-2-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)及辛基($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$)。

如本文所用術語「鹵基」或「鹵素」係指氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)及碘(-I)。

如本文所用術語「鹵代烷基」係指如本文定義之烷基，其中烷基之一或多個氫原子獨立地由可相同或不同之鹵基取代基置換。舉例而言， C_{1-8} 鹵代烷基係其中 C_{1-8} 烷基之一或多個氫原子由鹵基取代基置換之 C_{1-8} 烷基。鹵代烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、氟氯甲基、二氟甲基、二氟氯甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基及五氟乙基。

如本文所用術語「芳基」係指單一全碳芳香族環或多重稠合全碳環

系統，其中至少一個環係芳香族。舉例而言，在某些實施例中，芳基具有6至20個碳原子、6至14個碳原子或6至12個碳原子。芳基包括苯基。芳基亦包括具有約9至20個碳原子之多重稠合環系統(例如，包含2、3或4個環之環系統)，其中至少一個環係芳香族且其中其他環可為芳香族或不為芳香族(即，碳環)。該等多重稠合環系統視情況多重稠合環系統之任一碳環部分上之經一或多個(例如，1、2或3個)側氧基取代。在由化合價要求允許時，多重稠合環系統之環可經由稠合、螺及橋接鍵彼此連接。亦應理解，在提及某一原子範圍之員芳基(例如，6至10員芳基)時，原子範圍係針對芳基之總環原子。舉例而言，6員芳基將包括苯基，且10員芳基將包括萘基及1, 2, 3, 4-四氫萘基。芳基之非限制性實例包括(但不限於)苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、蒽基及諸如此類。

如本文所用術語「雜芳基」係指環中具有至少一個除碳外之原子之單一芳香族環，其中原子選自由氧、氮及硫組成之群；「雜芳基」亦包括具有至少一個該芳香族環之多重稠合環系統，下文進一步闡述該等多重稠合環系統。因此，「雜芳基」包括約1至6個碳原子及約1至4個選自由氧、氮及硫組成之群之雜原子之單一芳香族環。硫及氮原子亦可以氧化形式存在，條件係環係芳香族。實例性雜芳基環系統包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、噁唑基或呋喃基。「雜芳基」亦包括多重稠合環系統(例如，包含2、3或4個環之環系統)，其中如上文定義之雜芳基與一或多個選自雜芳基(以形成例如1,8-萘啶基)、雜環(以形成例如1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基)、碳環(以形成例如5,6,7,8-四氫喹啉基)及芳基(以形成例如吲唑基)之環稠合以形成多重稠合環系統。因此，雜芳基(單一芳香族環或多重稠合環系統)在雜芳基環內具有約1至20個碳原子及約1至6個雜原子。該等多

重稠合環系統可視情況經稠環之碳環或雜環部分上之一或多個(例如，1、2、3或4個)側氧基取代。在由化合價要求允許時，多重稠合環系統之環可經由稠合、螺及橋接鍵彼此連接。應理解，多重稠合環系統之個別環可相對於彼此以任何次序連接。應理解，雜芳基或雜芳基多重稠合環系統之附接點可在雜芳基或雜芳基多重稠合環系統之任一適宜原子，包括碳原子及雜原子(例如，氮)。亦應理解，在提及某一原子範圍之員雜芳基(例如，5至10員雜芳基)時，原子範圍係針對雜芳基之總環原子且包括碳原子及雜原子。舉例而言，5員雜芳基將包括噻唑基，且10員雜芳基將包括喹啉基。實例性雜芳基包括(但不限於)吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲唑基、喹喏啉基、喹唑基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、硫茛基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基-4(3H)-酮、三唑基、4,5,6,7-四氫-1H-吲唑及3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙烷[3,4]環戊[1,2-c]吡唑。

術語「環烷基」係指具有3至20個環形碳原子(即， C_{3-20} 環烷基)、例如3至12個環形原子、例如3至10個環形原子之單一飽和或部分不飽和全碳環。術語「環烷基」亦包括多重稠合、飽和及部分不飽和全碳環系統(例如，包含2、3或4個碳環之環系統)。因此，環烷基包括多環碳環，例如二環碳環(例如，具有約6至12個環形碳原子之二環碳環，例如二環[3.1.0]己烷及二環[2.1.1]己烷)及多環碳環(例如具有至多約20個環形碳原子之三環及四環碳環)。在由化合價要求允許時，多重稠合環系統之環可經由稠合、螺及橋接鍵彼此連接。單環環烷基之非限制性實例包括環丙

基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基及1-環己-3-烯基。

如本文所用術語「雜環基」或「雜環」係指環中具有至少一個雜原子(即，至少一個選自氧、氮及硫之環形雜原子)之單一飽和或部分不飽和非芳香族環或非芳香族多重環系統。除非另外指明，否則雜環基具有5至約20個環形原子，例如3至12個環形原子，例如5至10個環形原子。因此，術語包括環中具有約1至6個環形碳原子及約1至3個選自由氧、氮及硫組成之群之環形雜原子的單一飽和或部分不飽和環(例如，3、4、5、6或7員環)。在由化合價要求允許時，多重稠環系統之環可經由稠合、螺及橋接鍵彼此連接。雜環包括(但不限於)氮雜環丁烷、氮丙啶、咪唑啶、嗎啉、環氧乙烷(環氧化物)、氧雜環丁烷、六氫吡嗪、六氫吡啶、吡啶、六氫吡啶、吡咯啶、吡咯啶酮、四氫呋喃、四氫噻吩、二氫吡啶、四氫吡啶、吡啶、N-溴吡咯啶、N-氯六氫吡啶及諸如此類。

如本文所用之「治療」(「**treatment**」或「**treating**」)係用於獲得有益或期望結果之方法。出於本發明之目的，有益或期望結果包括(但不限於)緩和症狀及/或減小症狀之程度及/或預防與疾病或病況相關之症狀惡化。在一個實施例中，「治療」(「**treatment**」或「**treating**」)包括以下中之一或多者：a) 抑制疾病或病況(例如，減少由疾病或病況產生之一或多種症狀，及/或減小疾病或病況之程度)；b) 減緩或阻止一或多種與疾病或病況相關之症狀之發生(例如，穩定疾病或病況、延遲疾病或病況之惡化或進展)；及c) 減輕疾病或病況，例如引起臨床症狀之消退、改善疾病狀態、延遲疾病進展、提高生活品質及/或延長存活。

「本發明化合物」包括本文揭示之化合物，例如本發明化合物包括

式(I)、(II)、(III)化合物及表1中列舉之化合物。本發明化合物亦包括式(I)、(II)、(III)化合物、實例1-14之化合物及表1中列舉之化合物。本發明化合物亦包括實例1-14之化合物。

如本文所用之「延遲」疾病或病況之發生意指推遲、妨礙、減緩、延緩、穩定及/或延遲疾病或病況之發生。端視病史及/或所治療之個體而定，此延遲可具有不同時間長度。如熟習此項技術者所明瞭，足夠或顯著延遲實際上可涵蓋預防，其中個體不發生疾病或病況。舉例而言，「延遲」發生AIDS之方法係在與不使用該方法相比時，在給定時間框內降低疾病發生之機率及/或在給定時間框內減小疾病之程度的方法。該等比較可基於臨床研究，使用統計上顯著數目之個體。舉例而言，可使用已知方法、例如確認個體之HIV⁺狀態及評價個體之T細胞計數或AIDS發生之其他適應症(例如極度疲勞、體重損失、持續性腹瀉、高熱、頸部、腋窩或腹股溝中腫脹淋巴結、或存在已知與AIDS相關之機會性病況(例如，通常在具有起作用之免疫系統之個體中不存在但在AIDS患者中發生的病況))來檢測AIDS之發生。發生亦可係指可能最初不可檢測之疾病進展且包括出現、復發及發作。

如本文所用之「預防」(「prevention」或「preventing」)係指保護抵抗疾病或病症發作使得疾病之臨床症狀不發生之方案。因此，「預防」係關於在個體中疾病之體徵可檢測之前向個體投與療法(例如，投與治療性物質)(例如，在個體中不存在可檢測傳染原(例如，病毒)下向個體投與治療性物質)。個體可為處於發生疾病或病症之風險之個體，例如具有一或多個已知與疾病或病症之發生或發作相關之風險因子的個體。因此，在某些實施例中，術語「預防HBV感染」係指向不具有可檢測之HBV感染

之個體投與抗HBV治療性物質。應理解，抗HBV預防性療法之個體可為處於感染HBV病毒之風險之個體。因此，在某些實施例中，術語「預防HIV感染」係指向不具有可檢測之HIV感染之個體投與抗HIV治療性物質。應理解，抗HIV預防性療法之個體可為處於感染HIV病毒之風險之個體。

如本文所用「處於風險」之個體係處於發生欲治療之病況之風險之個體。個體「處於風險」可具有或可不具有可檢測之疾病或病況，且在本文所述方法治療之前可展示或可不展示可檢測之疾病。「處於風險」表示個體具有一或多個所謂的風險因子，其係與發生疾病或病況相關之可測量參數且為業內所習知。具有一或多個該等風險因子之個體發生疾病或病況之概率高於無該等風險因子之個體。舉例而言，處於AIDS風險之個體係具有HIV之彼等。

如本文所用術語「治療有效量」或「有效量」係指有效引發期望生物或醫學反應之量，包括在投與個體用於治療疾病時足以實現疾病之該治療之化合物之量。有效量可端視化合物、疾病及其嚴重程度以及欲治療個體之年齡、體重等而變化。有效量可包括量之範圍。如業內所理解，有效量可為一或多個劑量，即，可能需要單一劑量或多個劑量以達成期望治療終點。可在投與一或多種治療劑之背景下考慮有效量，且若結合一或多種其他藥劑可達成或達成期望或有益之結果，則可認為單一藥劑係以有效量給予。由於化合物之合併作用(例如，相加或協同效應)，可視情況降低任何共投與之化合物之適宜劑量。

如本文所用，「激動劑」係刺激其結合配偶體(通常受體)之物質。刺激係在特定分析之背景下定義或可在文獻中自本文之論述明瞭，該論述比

較在如由熟習此項技術者瞭解之實質上類似情況下被接受為特定結合配偶體之「激動劑」或「拮抗劑」的因子或物質。刺激可關於由激動劑或部分激動劑與結合配偶體之相互作用誘導之特定效應或功能增加加以定義且可包括別位效應。

如本文所用，「拮抗劑」係抑制其結合配偶體(通常受體)之物質。抑制係在特定分析之背景下定義或可在文獻中自本文之論述明瞭，該論述比較在如由熟習此項技術者瞭解之實質上類似情況下被接受為特定結合配偶體之「激動劑」或「拮抗劑」的因子或物質。抑制可關於由拮抗劑與結合配偶體之相互作用誘導之特定效應或功能減小加以定義且可包括別位效應。

如本文所用，「部分激動劑」或「部分拮抗劑」係分別向其結合配偶體(其分別並不全部或完全激動或拮抗)提供刺激或抑制程度的物質。應認識到，刺激及因此抑制係針對欲定義為激動劑、拮抗劑或部分激動劑之任一物質或物質之類別固有地定義。

如本文所用之「固有活性」或「效能」係關於結合配偶體複合物之生物有效性之某一量度。關於受體藥理學，應定義固有活性或效能之背景將取決於結合配偶體(例如受體/配體)複合物之背景及關於特定生物結果之活性之考慮。舉例而言，在一些情況下，固有活性可端視涉及之特定第二傳訊者系統。其中該等上下文特異性評估相關，且其可如何在本發明上下文中相關將為熟習此項技術者明瞭。

「醫藥上可接受之賦形劑」包括(但不限於)已由美國食品藥品管理局(United States Food and Drug Administration)批准為可接受用於人類或家畜之任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染

料/著色劑、風味增強劑、表面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等滲劑、溶劑或乳化劑。

如本文所用，受體之調節包括受體之激動作用、部分激動作用、拮抗作用、部分拮抗作用或反向激動作用。

本文用於命名標的化合物之命名法闡釋於本文實例中及別處。

如本文所用，「共投與」包括在投與一或多種額外治療劑之單位劑量之前或之後投與本文揭示之化合物之單位劑量，例如在投與一或多種額外治療劑之數秒、數分鐘或數小時內投與本文揭示之化合物。舉例而言，在一些實施例中，首先投與本發明化合物之單位劑量，在數秒或數分鐘內接著投與一或多種額外治療劑之單位劑量。或者，在其他實施例中，首先投與一或多種額外治療劑之單位劑量，在數秒或數分鐘內接著投與本發明化合物之單位劑量。在一些實施例中，首先投與本發明化合物之單位劑量，在數小時(例如，1-12小時)之時段後接著投與一或多種額外治療劑之單位劑量。在其他實施例中，首先投與一或多種額外治療劑之單位劑量，在數小時(例如，1-12小時)之時段後接著投與本發明化合物之單位劑量。

亦提供本文所述化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構形式、多形體及前藥。「醫藥上可接受的」或「生理上可接受的」係指可用於製備適於獸醫或人類醫藥使用之醫藥組合物之化合物、鹽、組合物、劑型及其他材料。

本文所述化合物可製備及/或調配為醫藥上可接受之鹽。醫藥上可接受之鹽係具有游離鹼之期望藥理學活性之化合物之游離鹼形式的無毒鹽。該等鹽可源自無機或有機酸或鹼。舉例而言，可藉由使含有鹼性氮之化合物與無機或有機酸接觸將該化合物製備為為醫藥上可接受之鹽。醫藥上可

接受之鹽之非限制實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磺酸鹽、甲基磺酸鹽、丙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、羥乙酸鹽、酒石酸鹽及苦杏仁酸鹽。其他適宜醫藥上可接受之鹽之清單參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Williams及Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006。

本文揭示之化合物之「醫藥上可接受之鹽」的實例亦包括源自適當鹼(例如鹼金屬(例如, 鈉、鉀)、鹼土金屬(例如, 鎂)、銨及 NX_4^+ (其中X係 C_1 - C_4 烷基))之鹽。亦包括鹼加成鹽, 例如鈉或鉀鹽。

亦提供本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物或混合物, 其中附接至碳原子之1至n個氫原子可由氘原子或D置換, 其中n係分子中之氫原子數。如業內已知, 氘原子係氫原子之非放射性同位素。該等化合物在投與哺乳動物時可增加對代謝之抗性, 且因此可用於增加本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物或混合物之半衰期。參見(例如) Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)。該等化合物係藉由業內熟知之方式(例如藉由採用一或多個氫原子經氘置換之起始材料)來合成。

可納入所揭示化合物中之同位素之實例亦包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，例如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。經正電子發射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)取代可在正電子發射斷層掃描(PET)研究中用來檢查受質受體佔據情況。經同位素標記之式(I)化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者已知之習用技術來製備或可藉由與如下文所闡釋實例中所述之彼等類似之製程使用經適當同位素標記之試劑代替先前採用之未經標記試劑來製備。

本文揭示之實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，且因此可產生鏡像異構物、非鏡像異構物及其他立體異構形式，該等立體異構形式根據絕對立體化學可定義為(*R*)-或(*S*)-或對於胺基酸可定義為(*D*)-或(*L*)-。本發明意欲包括所有該等可能之異構物、以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(*R*)-及(*S*)-或(*D*)-及(*L*)-異構物可使用手性合成子或手性試劑來製備或使用習用技術(例如層析及分段結晶)來拆分。用於製備/分離個別鏡像異構物之習用技術包括自適宜光學純前體之手性合成或使用(例如)手性高壓液相層析(HPLC)之外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)之拆分。在本文所述化合物含有烯烴雙鍵或幾何不對稱性之其他中心時，且除非另外指明，否則化合物意欲包括*E*及*Z*幾何異構物二者。同樣，本發明亦意欲包括所有互變異構形式。在化合物以其手性形式代表時，應理解，實施例涵蓋但不限於富含特定非鏡像異構物或鏡像異構物之形式。在未指定但存在手性時，應理解，實施例係關於富含特定非鏡像異構物或鏡像異構物之形式；或該(等)化合物之外消旋或非外消旋混合物。如本文所用之「非外消旋混合物」係比率不為1:1之立體異

構物之混合物。

「立體異構物」係指由經相同鍵鍵結之相同原子構成但具有不可互換之不同三維結構之化合物。本發明涵蓋各種立體異構物及其混合物且包括「鏡像異構物」，其係指分子彼此為不可重疊鏡像之兩種立體異構物。

「互變異構物」係指自分子之一個原子至相同分子之另一原子之質子位移。本發明包括任何該等化合物之互變異構物。

「溶劑合物」係藉由溶劑與化合物之相互作用來形成。亦提供本文所述化合物之鹽之溶劑合物。亦提供本文所述化合物之水合物。

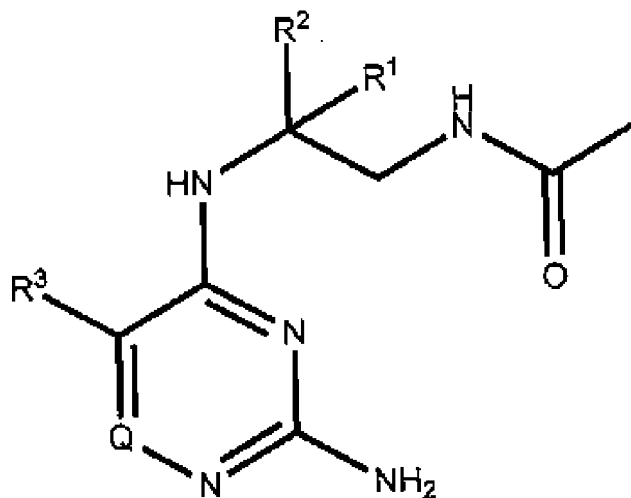
術語「前藥」在醫藥領域中定義為在投與人體後根據一些化學或酶路徑轉化成生物活性母體藥物之無生物活性之衍生物。

術語「組合抗反轉錄病毒療法」(「cART」)係指用於治療人類病毒感染(包括HIV感染)之抗反轉錄病毒醫藥之組合或「混合劑」。如本文所用術語「組合抗反轉錄病毒療法」及「cART」包括通常稱作高度活性抗反轉錄病毒療法(HAART)之組合及方案。HAART及cART組合及方案通常包括多種、經常兩種或更多種藥物，例如核苷反轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑(PI)、融合抑制劑、CCR5激動劑及/或整合酶抑制劑。

術語「潛在HIV儲存器」、「HIV潛在儲存器」、「HIV儲存器」、「潛在儲存器」及「潛在HIV感染」係指靜息CD4⁺ T淋巴球或其他細胞感染HIV但不主動產生HIV之病況。目前無活性HIV感染之細胞稱為「潛在感染之細胞」。抗反轉錄病毒療法(ART)可將血液中之HIV含量減少至不可檢測之程度，但HIV之潛在儲存器繼續存活。在潛在感染之細胞經重新活化時，細胞開始產生HIV (HIV複製)。

II. 化合物

本發明提供式I化合物



式I

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

R^1 係-H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵代烷基；

R^2 係 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵代烷基；

R^3 係視情況經1個 R^x 取代之 C_{1-4} 烷氧基；

每一 R^x 獨立地係- OR^y 、視情況經1至3個 R^z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；視情況經1至3個 R^z 取代之苯基；或視情況經1至3個 R^z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基；

R^y 係 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基或視情況經1至3個 R^z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至10員雜芳基；

Q 係N、CH或 CR^4 ；

或 R^3 及 R^4 一起形成 C_{5-6} 環烷基；具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；苯基；或具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至

6員雜芳基，其中：

C_{5-6} 環烷基及苯基各自獨立地視情況經1至3個 R^5 取代；

每一 R^5 獨立地係鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、視情況經1至3個 R^Z 取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(H)C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基；

5至6員雜芳基視情況經1至3個 R^6 取代；

每一 R^6 獨立地係鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、視情況經1個視情況經1至3個 R^Z 取代之苯基取代之 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基；視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；視情況經1至3個 R^Z 取代之苯基；或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基；

5至6員雜環基視情況經1至3個 R^7 取代

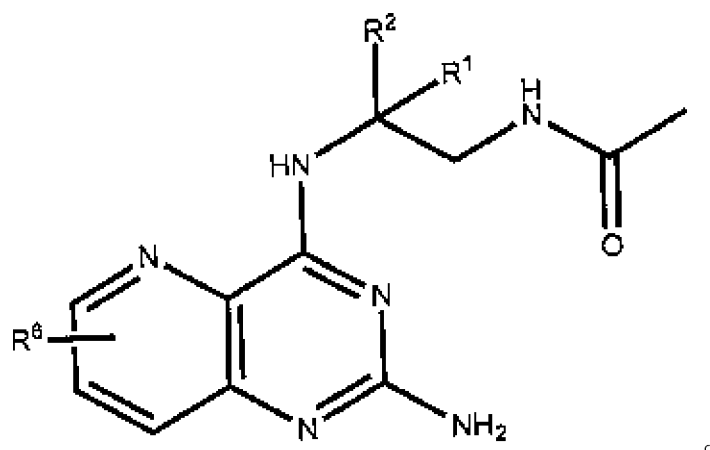
R^7 係鹵素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $-C(O)R^8$ ；

每一 R^8 獨立地係視情況經 $-CN$ 或 $-NH_2$ 取代之 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 鹵代烷基； C_{5-6} 環烷基、視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至10員雜芳基；

且

每一 R^Z 獨立地係 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基或 $-C(O)NH_2$ ；

條件係式I並非



在式(I)之某些實施例中，Q係N、CH或CR⁴。在式(I)之某些實施例中，Q係N。在式(I)之某些實施例中，Q係CH。在式(I)之某些實施例中，Q係CR⁴。在式(I)之某些實施例中，Q係CH或CR⁴。

在式(I)之某些實施例中，R¹係-H、C₁₋₄烷基或C₁₋₄鹵代烷基。在式(I)之某些實施例中，R¹係-H或C₁₋₄烷基。在式(I)之某些實施例中，R¹係甲基。在式(I)之某些實施例中，R¹係乙基。在式(I)之某些實施例中，R¹係丙基。在式(I)之某些實施例中，R¹係三氟甲基。

在式(I)之某些實施例中，R²係C₁₋₆烷基或C₁₋₆鹵代烷基。在式(I)之某些實施例中，R²係C₃₋₆烷基。在式(I)之某些實施例中，R²係甲基。在式(I)之某些實施例中，R²係乙基。在式(I)之某些實施例中，R²係丙基。在式(I)之某些實施例中，R²係丁基。在式(I)之某些實施例中，R²係戊基。在式(I)之某些實施例中，R²係己基。

在式(I)之某些實施例中，R¹係-H或C₁₋₄烷基；R²係C₃₋₆烷基；Q係CR⁴；R³及R⁴一起形成C₅₋₆環烷基；具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；苯基；或具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中：苯基視情況經1至3個鹵素取代；5至6員雜芳基視情況經1至3個R⁶取代；每一R⁶獨立地係鹵素、-OH、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基；且5至6員雜環基視情況經1至3個-C(O)C₁₋₄烷基取代。

在式(I)之某些實施例中， R^1 係-H或 C_{1-4} 烷基； R^2 係 C_{3-6} 烷基； R^3 及 R^4 一起形成 C_{5-6} 環烷基；具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；苯基；或具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中苯基視情況經1至3個鹵素取代；5至6員雜芳基視情況經1至3個 R^6 取代；每一 R^6 獨立地係鹵素、-OH、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；且5至6員雜環基視情況經1至3個-C(O) R^8 取代，其中每一 R^8 獨立地係視情況經-CN或-NH₂取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、環丙基、環丁基、四氫吡喃基、噻吩基，視情況經1至3個 C_{1-3} 烷基取代；噻唑基、咪唑基，視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代；噁唑基、異噁唑基，視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代；噻二唑基、苯基、吡嗪基或喹啉基。

在式(I)之某些實施例中， R^1 係-H或 C_{1-4} 烷基； R^2 係 C_{3-6} 烷基； R^3 及 R^4 一起形成 C_{5-6} 環烷基；具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；苯基；或具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中苯基視情況經1至3個鹵素取代；5至6員雜芳基視情況經1至3個 R^6 取代；每一 R^6 獨立地係鹵素、-OH、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；且5至6員雜環基視情況經1至3個-C(O) C_{1-4} 烷基取代。

在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 係視情況經1至3個 R^X 取代之 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^X 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 係視情況經1個 R^X 取代之 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^X 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 係視情況經1至3個 R^X 取代之 C_{1-2} 烷氧基，其中 R^X 定義於本申請案中。

在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^X 獨立地係-OR^Y、視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環

基；視情況經1至3個 R^Z 取代之苯基；或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中 R^Y 及 R^Z 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^X 獨立地係 OR^Y 、嗎啉基、苯基、吡啶基、吡唑基或噻吩基，其中每一嗎啉基、苯基、吡啶基、吡唑基及噻吩基獨立地視情況經 $-OCH_3$ 、 C_{1-3} 烷基、氯或氟取代；其中 R^Y 係 $-CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 或喹啉基，視情況經 $-OCH_3$ 、 C_{1-3} 烷基、氯或氟取代。

在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^Y 獨立地係 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至10員雜芳基，其中 R^Z 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^Y 獨立地係 $-CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 或喹啉基，視情況經 $-OCH_3$ 、 C_{1-3} 烷基、氯或氟取代。

在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成 C_{5-6} 環烷基；具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；苯基；或具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中 C_{5-6} 環烷基及苯基各自獨立地視情況經1至3個 R^5 取代；5至6員雜芳基視情況經1至3個 R^6 取代；5至6員雜環基視情況經1至3個 R^7 取代；其中 R^5 、 R^6 及 R^7 定義於本申請案中。

在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個 R^5 取代之 C_{5-6} 環烷基，其中 R^5 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成 C_{5-6} 環烷基。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成6員環烷基。

在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個 R^7 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基，其中

R^7 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^7 係- $C(O)R^8$ ，其中 R^8 係視情況經-CN或-NH₂取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₃鹵代烷基、環丙基、環丁基、四氫吡喃基、噻吩基，視情況經1至3個C₁₋₃烷基取代；噻唑基、咪唑基，視情況經1至3個C₁₋₂烷基取代；噁唑基、異噁唑基，視情況經1至3個C₁₋₂烷基取代；噻二唑基、苯基、吡嗪基或喹啉基。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^7 係- $C(O)C_{1-4}$ 烷基。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^7 係- $C(O)CH_3$ 。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經- $C(O)R^8$ 取代之四氫吡啶基，其中 R^8 係視情況經-CN或-NH₂取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₃鹵代烷基、環丙基、環丁基、四氫吡喃基、噻吩基，視情況經1至3個C₁₋₃烷基取代；噻唑基、咪唑基，視情況經1至3個C₁₋₂烷基取代；噁唑基、異噁唑基，視情況經1至3個C₁₋₂烷基取代；噻二唑基、苯基、吡嗪基或喹啉基。

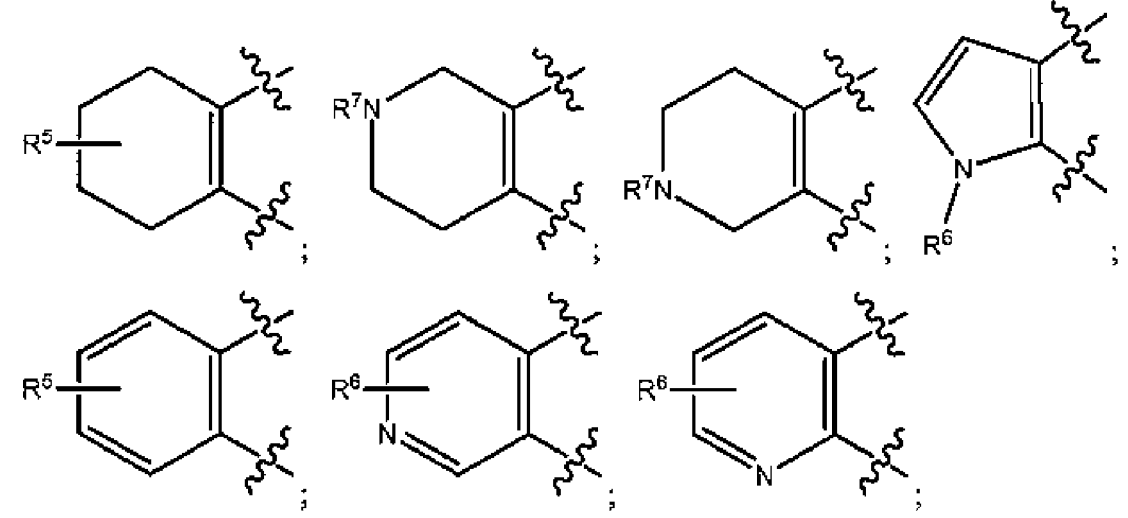
在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個 R^5 取代之苯基，其中 R^5 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成苯基。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經以下取代之苯基：1至3個氯、氟、溴、-CN、視情況經-OH取代之C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、- $C(O)C_{1-2}$ 烷基、- $C(O)OC_{1-2}$ 烷基或視情況經1至3個C₁₋₂烷基取代之吡唑基；或視情況經1至3個C₁₋₂烷基取代之咪唑基。

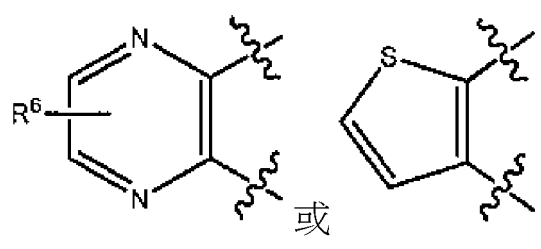
在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^5 獨立地係鹵素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₂鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、- $C(O)OH$ 、- $C(O)C_{1-4}$ 烷基、- $C(O)OC_{1-4}$ 烷基、- $C(O)NH_2$ 、- $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、- $C(O)N(C_{1-4}$ 烷基)₂、-N(H) $C(O)C_{1-4}$ 烷基、-S(O)₂C₁₋₄烷基。在式(I)、(II)或(III)之某

些實施例中，每一 R^5 獨立地係氯、氟、溴、 $-CN$ 、視情況經 $-OH$ 取代之 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 $-C(O)C_{1-2}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-2}$ 烷基或視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代之吡唑基；或視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代之咪唑基。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^5 獨立地係氯、氟、溴、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 或 $-C(O)OCH_3$ 。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^5 獨立地係氯、氟、溴、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 或 $-C(O)OCH_3$ 。

在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個 R^6 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中 R^6 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^6 獨立地係鹵素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^6 獨立地係鹵素、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代之吡嗪基、吡啶基或噻吩基。

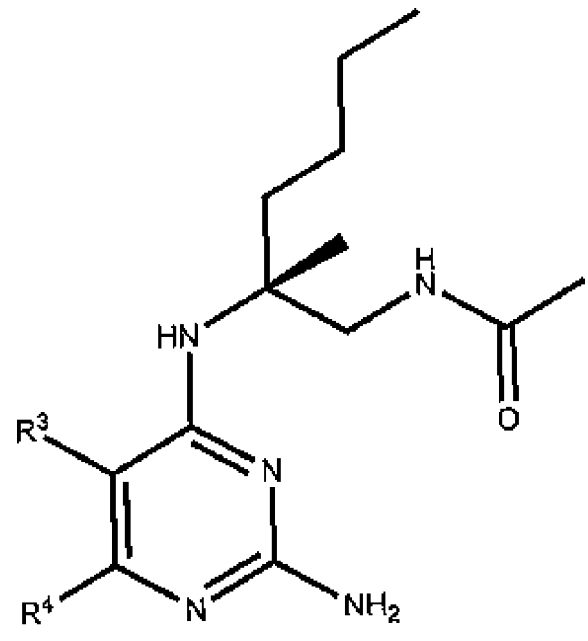
在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成：





，其中每一 R^5 、 R^6 或 R^7 視情況存在且如本文所定義。

在某些實施例中，式(I)化合物係式(II)化合物

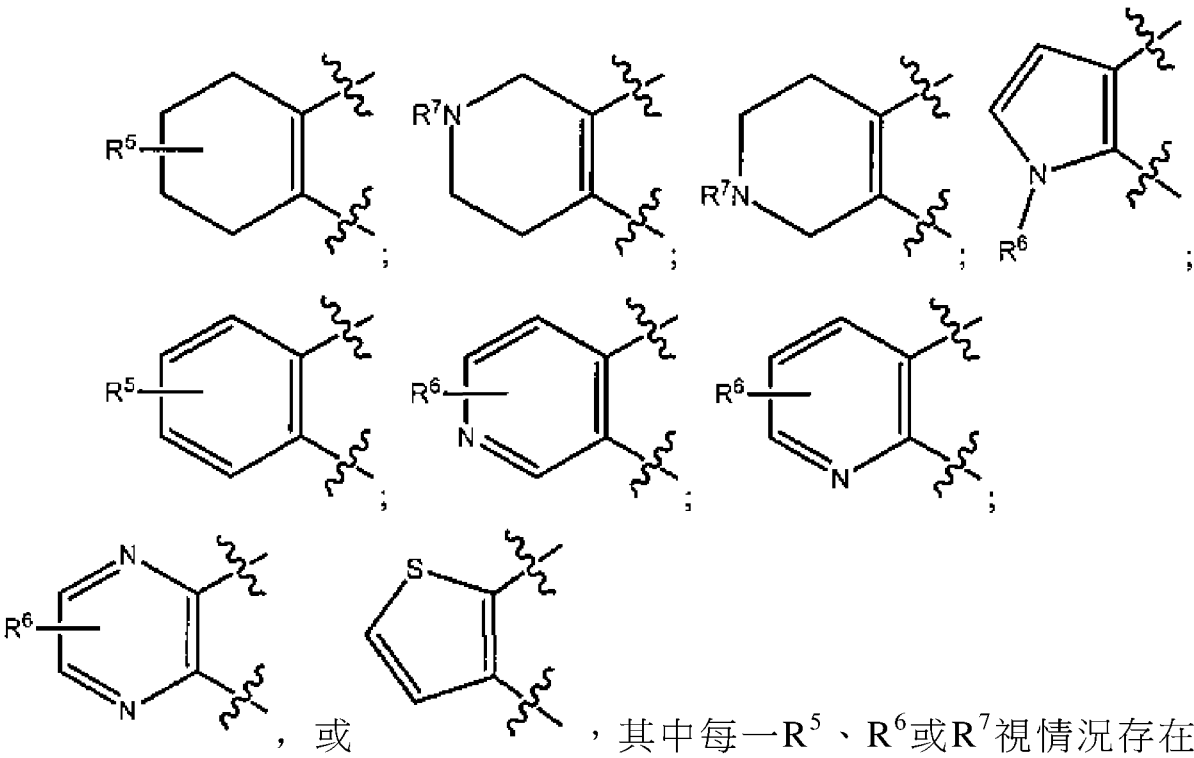


式II。

在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成6員環烷基。在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個 $C(O)C_{1-2}$ 烷基取代之四氫吡啶基。在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個氟取代之苯基。在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成吡嗪基、噻吩基或吡啶基。

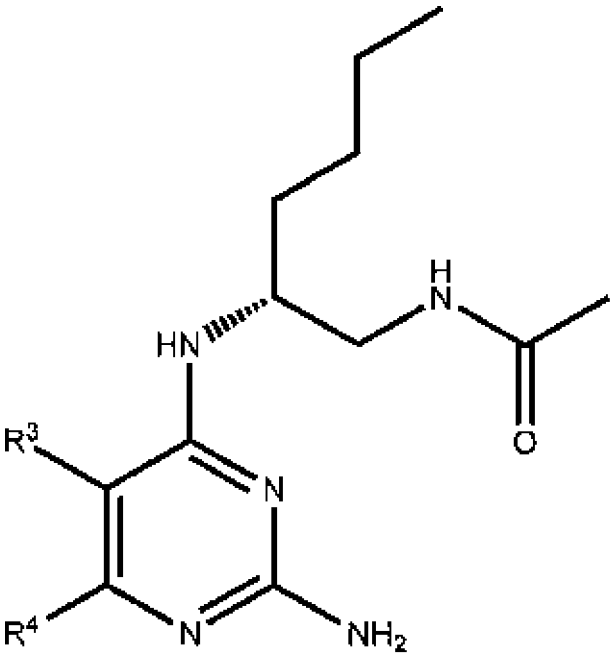
在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經以下取代之苯基：1至3個氯、氟、溴、 $-CN$ 、視情況經 $-OH$ 取代之 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 $-C(O)C_{1-2}$ 烷基或 $-C(O)OC_{1-2}$ 烷基。

在式(II)化合物之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成：



，其中每一 R^5 、 R^6 或 R^7 視情況存在且如本文所定義。

在式(I)化合物之某些實施例中，化合物係式(III)化合物



式(III)。

基團 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^X 、 R^Y 及 R^Z 係如針對上文式(I)定

義或如下文所定義、或其任一組合。因此，在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 係視情況經1至3個 R^X 取代之 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^X 定義於本申請案中。因此，在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 係視情況經1個 R^X 取代之 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^X 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 係視情況經1至3個 R^X 取代之 C_{1-2} 烷氧基，其中 R^X 定義於本申請案中。

在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^X 獨立地係 $-OR^Y$ 、視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；視情況經1至3個 R^Z 取代之苯基；或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中 R^Y 及 R^Z 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^X 獨立地係 OR^Y 、嗎啉基、苯基、吡啶基、吡唑基或噻吩基，其中每一嗎啉基、苯基、吡啶基、吡唑基及噻吩基獨立地視情況經 $-OCH_3$ 、 C_{1-3} 烷基、氯或氟取代；其中 R^Y 係 $-CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 或喹啉基，視情況經 $-OCH_3$ 、 C_{1-3} 烷基、氯或氟取代。

在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^Y 獨立地係 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至10員雜芳基，其中 R^Z 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，每一 R^Y 獨立地係 $-CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 或喹啉基，視情況經 $-OCH_3$ 、 C_{1-3} 烷基、氯或氟取代。

在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成 C_{5-6} 環烷基；具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；苯基；或具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中 C_{5-6} 環烷基及苯基各自獨立地視情況經1至3個 R^5 取代，5至6員雜芳基視情況經1至3個 R^6 取

代；5至6員雜環基視情況經1至3個 R^7 取代；其中 R^5 、 R^6 及 R^7 定義於本申請案中。

在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個 R^5 取代之 C_{5-6} 環烷基，其中 R^5 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成 C_{5-6} 環烷基。在式(I)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成6員環烷基。

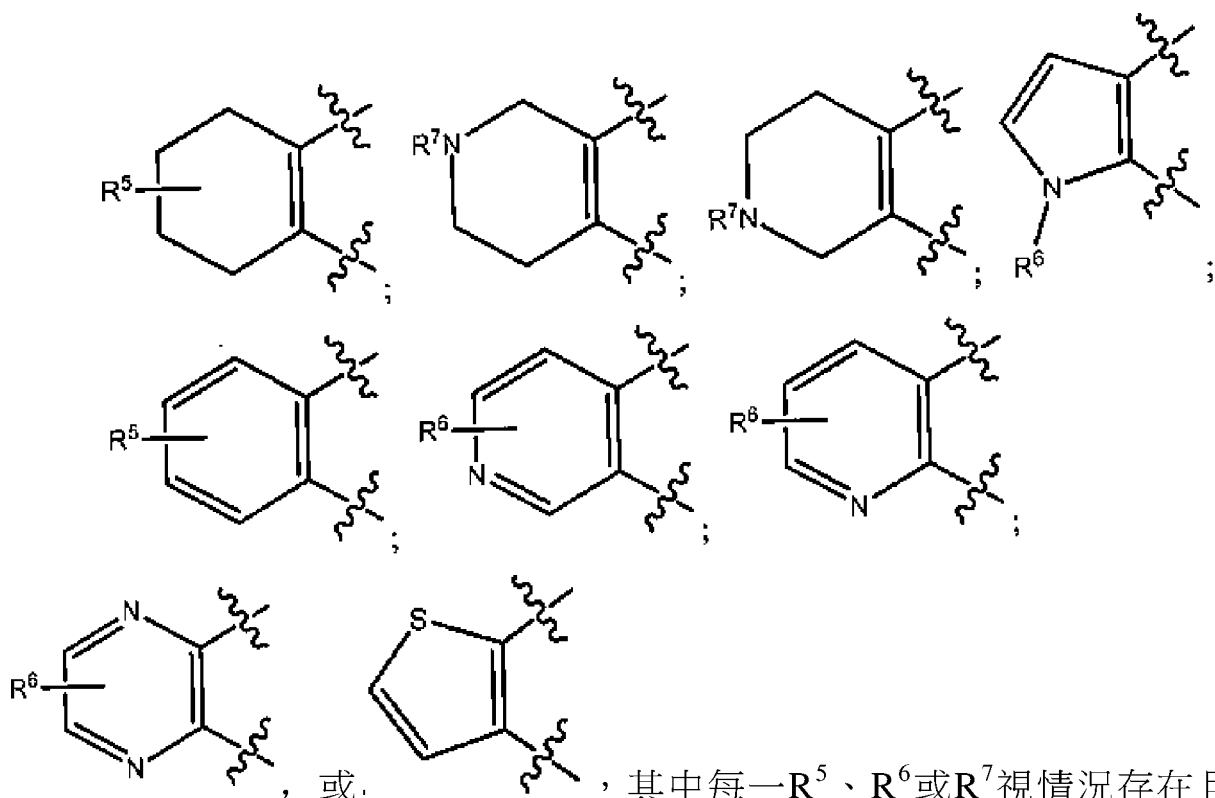
在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個 R^7 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基，其中 R^7 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個 $-C(O)R^8$ 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基，其中 R^8 係視情況經 $-CN$ 或 $-NH_2$ 取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、環丙基、環丁基、四氫吡喃基、噻吩基，視情況經1至3個 C_{1-3} 烷基取代；噻唑基、咪唑基，視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代；噁唑基、異噁唑基，視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代；噻二唑基、苯基、吡嗪基或喹啉基。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經 $-C(O)R^8$ 取代之四氫吡啶基，其中 R^8 係視情況經 $-CN$ 或 $-NH_2$ 取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、環丙基、環丁基、四氫吡喃基、噻吩基，視情況經1至3個 C_{1-3} 烷基取代；噻唑基、咪唑基，視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代；噁唑基、異噁唑基，視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代；噻二唑基、苯基、吡嗪基或喹啉基。

在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個 R^5 取代之苯基，其中 R^5 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成苯基。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中，

R^3 及 R^4 一起形成視情況經以下取代之苯基：1至3個氯、氟、溴、-CN、視情況經-OH取代之 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、-C(O) C_{1-2} 烷基、-C(O)OC $_{1-2}$ 烷基或視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代之吡唑基；或視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代之咪唑基。

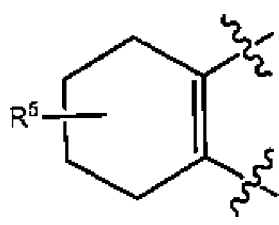
在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個 R^6 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中 R^6 定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基。在式(I)、(II)或(III)之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代之吡嗪基、吡啶基或噻吩基。

在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成：



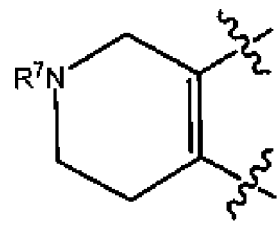
，其中每一 R^5 、 R^6 或 R^7 視情況存在且如本文所定義。

在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中， R^3 及 R^4 一起形成：



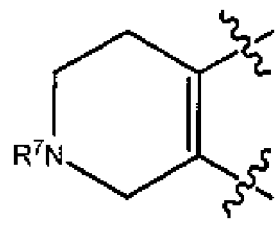
其中R⁵視情況存在且如本文所定義。

在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，R³及R⁴一起形成：



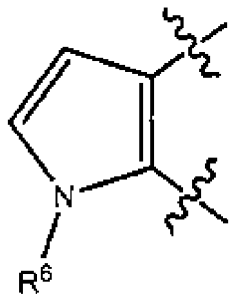
其中R⁷視情況存在且如本文所定義。

在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，R³及R⁴一起形成：



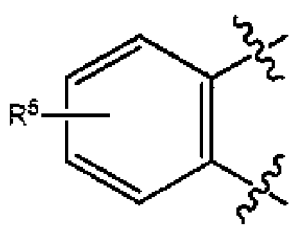
其中R⁷視情況存在且如本文所定義。

在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，R³及R⁴一起形成：



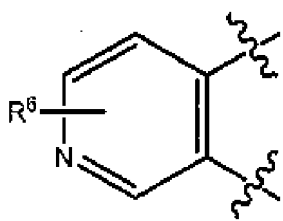
其中R⁶視情況存在且如本文所定義。

在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，R³及R⁴一起形成：



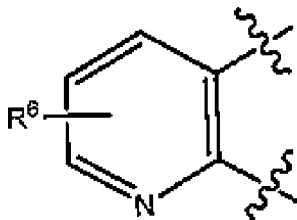
其中R⁵視情況存在且如本文所定義。

在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，R³及R⁴一起形成：



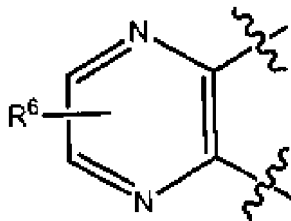
其中R⁶視情況存在且如本文所定義。

在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，R³及R⁴一起形成：



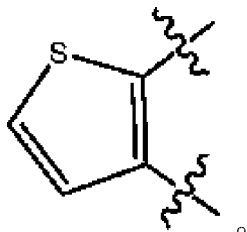
其中R⁶視情況存在且如本文所定義。

在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，R³及R⁴一起形成：



其中R⁶視情況存在且如本文所定義。

在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，R³及R⁴一起形成：



在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，每一R⁵獨立地係鹵素、-OH、-NH₂、-CN、視情況經1至3個R^Z取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)OH、-C(O)C₁₋₄烷基、-C(O)OC₁₋₄烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₄烷基)、-C(O)N(C₁₋₄烷基)₂、-N(H)C(O)C₁₋₄烷基、-S(O)₂C₁₋₄烷基或視情況經1至3個R^Z取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中R^Z定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，每一R⁵獨立地係氯、氟、溴、-CN、視情況經-OH取代之C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、-C(O)C₁₋₂烷基、-C(O)OC₁₋₂烷基或視情況經1至3

個C₁₋₂烷基取代之吡唑基；或視情況經1至3個C₁₋₂烷基取代之咪唑基。

在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，每一R⁶獨立地係鹵素、-OH、-NH₂、-CN、視情況經1個視情況經1至3個R^Z取代之苯基取代之C₁₋₄烷基；C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、-S(O)₂C₁₋₄烷基；視情況經1至3個R^Z取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；視情況經1至3個R^Z取代之苯基；或視情況經1至3個R^Z取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中R^Z定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，每一R⁶獨立地係C₁₋₂烷基。

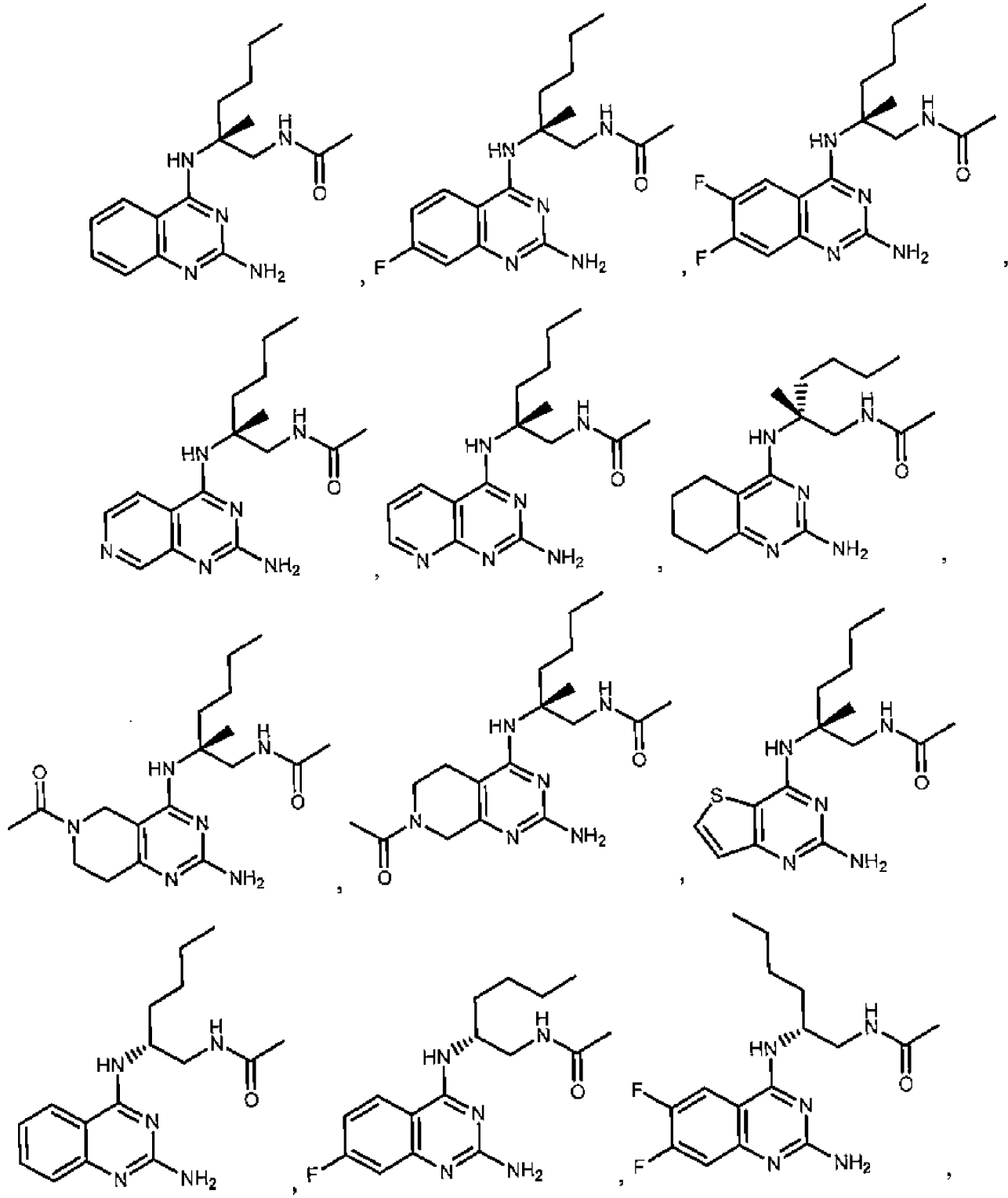
在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，每一R⁷獨立地係鹵素、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或-C(O)R⁸，其中R⁸定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，每一R⁷獨立地係-C(O)R⁸，其中R⁸係視情況經-CN或-NH₂取代之C₁₋₄烷基；C₁₋₃鹵代烷基、環丙基、環丁基、四氫吡喃基、噻吩基，視情況經1至3個C₁₋₃烷基取代；噻唑基、咪唑基，視情況經1至3個C₁₋₂烷基取代；噁唑基、異噁唑基，視情況經1至3個C₁₋₂烷基取代；噻二唑基、苯基、吡嗪基或喹啉基。

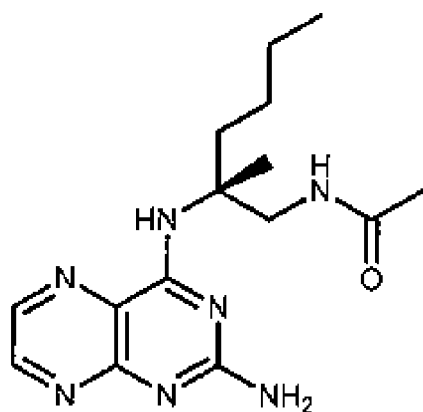
在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，每一R⁸獨立地係視情況經-CN或-NH₂取代之C₁₋₄烷基；C₁₋₄鹵代烷基；C₅₋₆環烷基、視情況經1至3個R^Z取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；或視情況經1至3個R^Z取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至10員雜芳基，其中R^Z定義於本申請案中。在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，每一R⁸獨立地係視情況經-CN或-NH₂取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₃鹵代烷基、環丙基、環丁基、四氫吡喃基、噻吩基，視情況經1至3個C₁₋₃烷基取代；噻唑基、咪唑基，視情況經1至3個C₁₋₂烷基取代；噁唑基、異噁唑

基，視情況經1至3個C₁₋₂烷基取代；噻二唑基、苯基、吡嗪基或喹啉基。

在式(I)、(II)或(III)化合物之某些實施例中，每一R^Z獨立地係-NH₂、C₁₋₄烷基、鹵素、-CN、-OC₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基或-C(O)NH₂。

在某些實施例中，式(I)化合物選自：

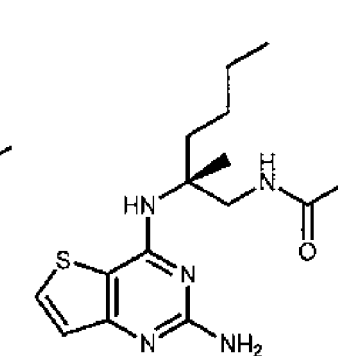
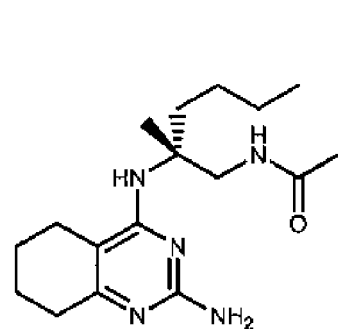
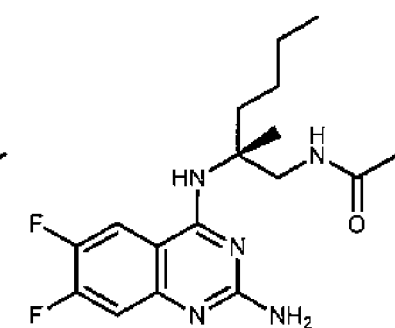


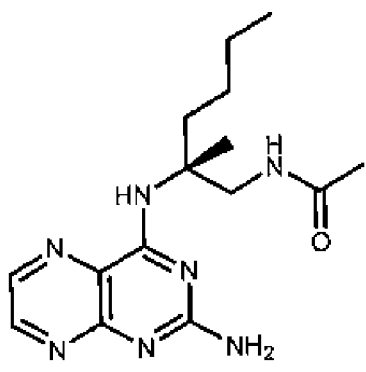


，或其醫藥上可接受

之鹽。

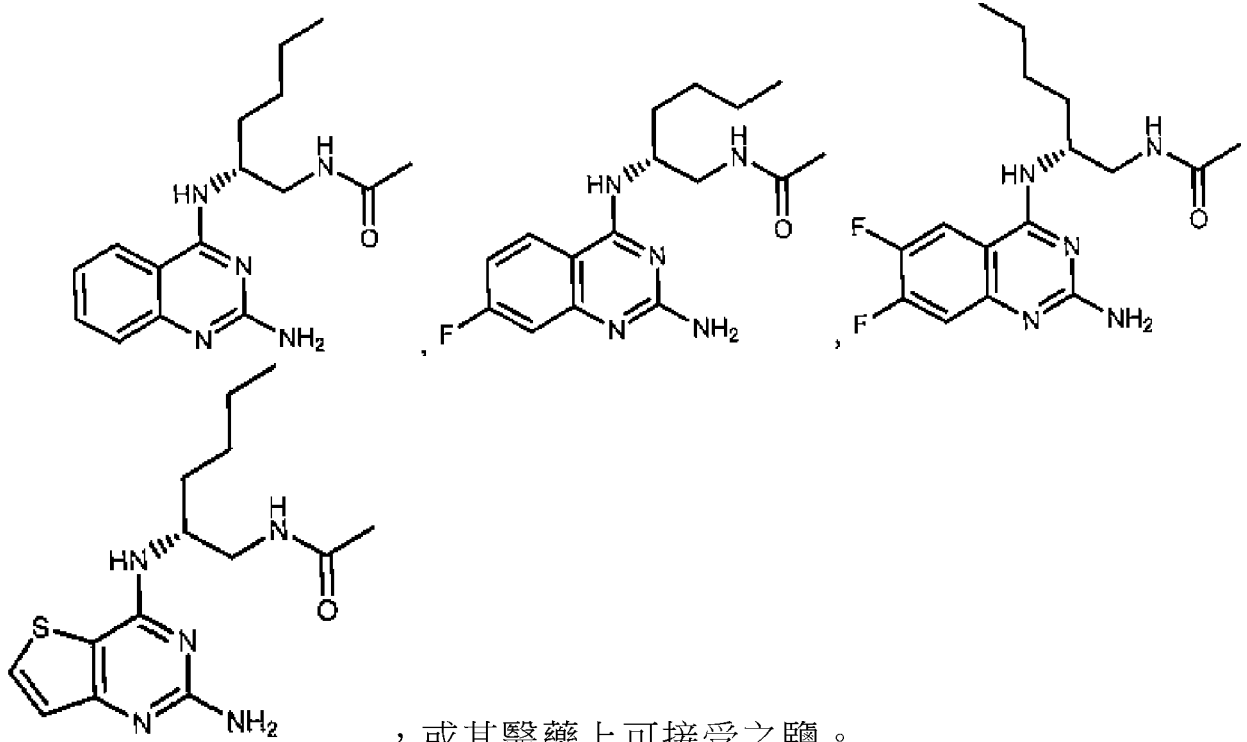
在某些實施例中，式(II)化合物選自：





或，或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，式(III)化合物選自：



或，或其醫藥上可接受之鹽。

如本文所用之「式(I)化合物」包括式(II)或(III)化合物。

III. 組合物

在某些實施例中，本發明提供包含本發明化合物(例如式(I)、(II)或(III)化合物)或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

在某些實施例中，醫藥組合物包含一或多種額外治療劑，如下文更完全闡述。

包含本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可利用

一或多種醫藥上可接受之賦形劑來製備，該等賦形劑可根據普通實踐來選擇。錠劑可含有賦形劑，包括助流劑、填充劑、黏合劑及諸如此類。水性組合物可以無菌形式製備，且在意欲藉由除經口投與外遞送時，通常可等滲。所有組合物皆可視情況含有賦形劑，例如Rowe等人，*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版，American Pharmacists Association, 2009中所述之彼等。賦形劑可包括抗壞血酸及其他抗氧化劑、螯合劑(例如EDTA)、碳水化合物(例如糊精)、羥基烷基纖維素、羥基烷基甲基纖維素、硬脂酸及諸如此類。在某些實施例中，提供呈固體劑型(包括固體經口劑型)形式之組合物。

組合物包括適於各種投與途徑(包括經口投與)之彼等。組合物可便捷地以單位劑型來呈遞且可藉由製藥業內熟知之任何方法來製備。該等方法包括使活性成分(例如，本發明化合物或其醫藥鹽)與一或多種醫藥上可接受之賦形劑締合之步驟。組合物可藉由使活性成分與液體賦形劑或精細固體賦形劑或二者均勻且充分結合，然後(若需要)使產物成形來製備。技術及調配物通常參見Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版，Lippincott Williams及Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006。

適於經口投與之本文所述組合物可以離散單元(單位劑型)(包括但不限於膠囊、扁囊劑或錠劑，各自含有預定量之活性成分)形式呈遞。在一個實施例中，醫藥組合物係錠劑。

本文揭示之醫藥組合物包含一或多種本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、以及醫藥上可接受之賦形劑及視情況其他治療劑。含有活性成分之醫藥組合物可呈適於預期投與方法之任何形式。在用於經口使用時，例如，可製備錠劑、糖錠劑、菱形錠劑、水性或油懸浮液、可分散粉

末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、糖漿或酞劑。意欲經口使用之組合物可根據用於製造醫藥組合物之業內已知之任何方法來製備，且該等組合物可含有一或多種賦形劑(包括甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑)以提供適口製劑。含有活性成分與適於製造錠劑之醫藥上可接受之無毒賦形劑的混合物之錠劑係可接受的。該等賦形劑可為(例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、乳糖一水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、聚維酮、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如玉蜀黍澱粉或海藻酸；黏合劑，例如纖維素、微晶纖維素、澱粉、明膠或阿拉伯樹膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可無包衣或可藉由包括微囊化之已知技術經包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收並藉此在較長時期中提供持續作用。。舉例而言，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯等延時材料可單獨或與蠟一起採用。

可與無活性成分組合以產生單一劑型之活性成分之量可隨預期治療個體及特定投與模式而變。舉例而言，在一些實施例中，用於經口投與人類之劑型可含有約1 mg至1000 mg與適當且便利之量之醫藥上可接受之賦形劑調配在一起之活性材料。在某些實施例中，醫藥上可接受之賦形劑自佔總組合物之約5%至約95%變化(重量: 重量)。

在某些實施例中，包含本發明化合物(例如式(I)、(II)或(III)化合物)或其醫藥上可接受之鹽之組合物在一種變化形式中不含影響活性成分代謝之速率之試劑。因此，應理解，在一個態樣中，包含本發明化合物之組合物不包含會影響(例如，減緩、妨礙或延緩)本發明化合物或與本發明化合物分開、依序或同時投與之任何其他活性成分之代謝的試劑。亦應理解，在一個態樣中，本文詳述之方法、套組、製品及諸如此類中之任一者不包

含會影響(例如，減緩、妨礙或延緩)本發明化合物或與本發明化合物分開、依序或同時投與之任何其他活性成分之代謝的試劑。

IV. 方法

本發明提供用於治療對類鐸受體(例如TLR8受體)之調節有反應之疾病或病況之方法。儘管不希望受限於任一理論，但據信本發明揭示之化合物可作為激動劑調節TLR8受體。如由熟習此項技術者應瞭解，TLR8之調節劑可在一定程度上調節其他類鐸受體(例如TLR7)。因此，在某些實施例中，本文揭示之化合物亦可調節TLR7至可量測之程度。在某些實施例中，將較TLR7調節TLR8至更高程度之彼等化合物視為TLR8之選擇性調節劑。量測每一化合物對TLR7及TLR8之各別調節之實例性方法闡述於本文提供之實例中。在某些實施例中，本文揭示之化合物係TLR8之選擇性調節劑。

在某些實施例中，提供調節TLR8之方法，其包含向個體(例如人類)投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，提供活體外調節TLR8之方法。

在某些實施例中，本發明提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用作研究工具，例如用於鑑別TLR8之調節劑。

在某些實施例中，本發明提供治療或預防有需要之個體(例如人類)之疾病或病況之方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，該等方法包含投與一或多種額外治療劑。用本發明化合物治療通常可刺激對所治療特定疾病或病況之免疫反應。本發明涵蓋之疾病或病況包括受類鐸受體(例如TLR8)之調節影響之彼等。在某些實施例中，提供治療或預防對TLR8之調節有反應之疾病或病況之方法，其包含

向人類投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。實例性疾病、病症及病況包括(但不限於)涉及自體免疫性、發炎、過敏、氣喘、移植植物排斥、移植植物抗宿主病(GvHD)、傳染病、癌症及免疫缺失之病況。

在某些實施例中，傳染病包括諸如A型肝炎、B型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、D型肝炎(HDV)、HIV、人類乳頭瘤病毒(HPV)、呼吸道融合病毒(RSV)、嚴重急性呼吸症候群(SARS)、流行性感冒、副流感、巨細胞病毒、登革熱、單純疱疹病毒-1、單純疱疹病毒-2、利什曼蟲感染及呼吸道融合病毒等疾病。在某些實施例中，傳染病包括諸如A型肝炎、B型肝炎(HBV)、D型肝炎(HDV)、HIV、人類乳頭瘤病毒(HPV)、呼吸道融合病毒(RSV)、嚴重急性呼吸症候群(SARS)、流行性感冒、副流感、巨細胞病毒、登革熱、單純疱疹病毒-1、單純疱疹病毒-2、利什曼蟲感染及呼吸道融合病毒等疾病。

在某些實施例中，提供治療或預防病毒感染之方法，其包含向個體(例如人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，該方法可用於誘導針對人類之病毒感染之多個表位之免疫反應。針對病毒感染之免疫反應之誘導可使用由熟習此項技術者已知用於確定是否發生免疫反應之任何技術來評價。本發明之檢測免疫反應之適宜方法尤其包括檢測個體血清中病毒負荷或抗原之減少、檢測IFN- γ 分泌肽特異性T細胞及檢測一或多種肝酶(例如丙胺酸轉移酶(ALT)及天冬胺酸鹽轉移酶(AST))之含量升高。在一個實施例中，檢測IFN- γ 分泌肽特異性T細胞係使用ELISPOT分析來完成。另一實施例包括減少與HBV感染相關之病毒負荷，包括如藉由PCR測試量測之減少。

在某些實施例中，本發明提供藉由向個體(例如人類)共投與疫苗、治

療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽來增強疫苗之效能之方法。在某些實施例中，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽可與疫苗共投與以藉由容許產生較高量之抗體或藉由容許較長持續時間保護加強免疫反應。在某些實施例中，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽可用作疫苗佐劑以用特定抗原增加對免疫之效能及反應。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與疫苗可影響疫苗之抗原呈遞至免疫系統之方式並增強疫苗之效能。

在某些實施例中，提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法中。在某些實施例中，提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防對**TLR8**之調節有反應之疾病或病況。在某些實施例中，疾病或病況係如本文闡述之病毒感染。

在某些實施例中，提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療或預防對**TLR8**之調節有反應之疾病或病況的藥劑。

在某些實施例中，本發明亦提供治療**B**型肝炎病毒感染之方法，其包含向感染**B**型肝炎病毒之個體(例如人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。通常，個體患有慢性**B**型肝炎感染，但治療急性感染**HBV**之人亦在本發明範疇內。

本發明亦提供治療**C**型肝炎病毒感染之方法，其包含向感染**C**型肝炎病毒之個體(例如人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。通常，個體患有慢性**C**型肝炎感染，但治療急性感染**HCV**之人亦在本發明範疇內。

根據本發明治療**HBV**或**HCV**通常可分別刺激針對感染**HBV**或**HCV**之

個體(例如人類)之HBV或HCV的免疫反應，且因此減少感染個體之HBV或HCV之病毒負荷。免疫反應之實例包括產生抗體(例如，IgG抗體)及/或產生細胞介素，例如干擾素，其調節免疫系統之活性。免疫系統反應可為新近誘導之反應或可為現存免疫反應之加強。具體而言，免疫系統反應可為針對一或多種HBV或HCV抗原之血清轉化。

如本文更完全闡述，可將本發明化合物與一或多種額外治療劑一起投與感染HBV或HCV之個體(例如人類)。額外治療劑可與本發明化合物同時或在投與本發明化合物之前或之後投與感染個體(例如人類)。舉例而言，在某些實施例中，在用於治療或預防HCV時，可投與本發明化合物與一或多種選自由以下組成之群之額外治療劑：干擾素、利巴韋林(ribavirin)或其類似物、HCV NS3蛋白酶抑制劑、HCV NS4蛋白酶抑制劑、HCV NS3/NS4蛋白酶抑制劑、 α -葡萄糖苷酶1抑制劑、肝保護劑、HCV NS5B聚合酶之核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B聚合酶之非核苷抑制劑、HCV NS5A抑制劑、TLR7激動劑、親環素抑制劑、HCV IRES抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HCV之其他藥物、或其混合物。下文更完全闡述具體實例。

此外，在某些實施例中，在用於治療或預防HBV時，可投與本發明化合物與一或多種選自由以下組成之群之額外治療劑：HBV DNA聚合酶抑制劑、類鐸受體7調節劑、類鐸受體8調節劑、類鐸受體7及8調節劑、類鐸受體3調節劑、干擾素 α 配體、HBsAg抑制劑、靶向HbcAg之化合物、親環素抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV預防性疫苗、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、反義寡核苷酸靶向病毒mRNA、短干擾RNA(siRNA)、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、

HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體)、胸腺素激動劑、細胞介素、核蛋白抑制劑(HBV核或衣殼蛋白抑制劑)、視黃酸可誘導基因1之刺激物、NOD2之刺激物、重組體胸腺素 α -1及B型肝炎病毒複製抑制劑及其組合。下文更完全闡述具體實例。

在某些實施例中，本發明提供改善與HBV感染或HCV感染相關之症狀之方法，其中該方法包含向感染B型肝炎病毒或C型肝炎病毒之個體(例如人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中治療有效量足以改善與HBV感染或HCV感染相關之症狀。該等症狀包括血液中存在HBV病毒粒子(或HCV病毒粒子)、肝發炎、黃疸、肌肉疼痛、虛弱及疲勞。

在某些實施例中，本發明提供降低個體(例如人類)之B型肝炎病毒感染或C型肝炎病毒感染之進展速率的方法，其中該方法包含向感染B型肝炎病毒或C型肝炎病毒之個體(例如人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中治療有效量足以降低B型肝炎病毒感染或C型肝炎病毒感染之進展速率。可藉由量測血液中HBV病毒粒子或HCV病毒粒子追尋感染之進展速率。

在某些實施例中，本發明提供減少與HBV感染或HCV感染相關之病毒負荷之方法，其中該方法包含向感染HBV或HCV之個體(例如人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中治療有效量足以減少個體之HBV病毒負荷或HCV病毒負荷。

在某些實施例中，本發明提供誘導或加強個體(例如人類)之針對B型肝炎病毒或C型肝炎病毒之免疫反應的方法，其中該方法包含向個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中在個體中誘導針

對**B**型肝炎病毒或**C**型肝炎病毒之新免疫反應或在個體中加強針對**B**型肝炎病毒或**C**型肝炎病毒之預先存在之免疫反應。可在個體中誘導關於**HBV**或**HCV**之血清轉化。免疫反應之實例包括產生抗體(例如**IgG**抗體分子)、及/或產生調節人類免疫系統之一或多種組分之活性之細胞介素分子。

在某些實施例中，可針對**HBV**或**HCV**之一或多種抗原誘導免疫反應。舉例而言，可針對**HBV**表面抗原(**HBsAg**)或針對小形式之**HBV**表面抗原(小的**S**抗原)或針對中等形式之**HBV**表面抗原(中等**S**抗原)或針對其組合誘導免疫反應。再次舉例而言，可針對**HBV**表面抗原(**HBsAg**)且亦針對其他**HBV**源抗原(例如核聚合酶或x-蛋白)誘導免疫反應。

針對**HCV**或**HBV**之免疫反應之誘導可使用由熟習此項技術者已知用於確定是否發生免疫反應之任何技術來評價。本發明之檢測免疫反應之適宜方法尤其包括例如藉由使用**PCR**分析量測個體血液中**HBV** DNA或**HCV** DNA之量、及/或藉由使用諸如**ELISA**等方法量測個體血液中抗**HBV**抗體或抗**HCV**抗體之量來檢測個體血清中病毒負荷之減少。

在某些實施例中，提供本發明化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防**HBV**感染。在某些實施例中，提供本發明化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防**HCV**感染。在某些實施例中，提供本發明化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽，其用於製造用於治療或預防**HBV**感染之藥劑。在某些實施例中，提供本發明化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽，其用於製造用於治療或預防**HCV**感染之藥劑。

在某些實施例中，本發明亦提供治療個體(例如，人類)之反轉錄病毒科病毒感染(例如，**HIV**病毒感染)之方法，其包含向個體投與本發明化合

物或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，本發明亦提供治療HIV感染(例如HIV-1感染)之方法，其包含向感染HIV病毒之個體(例如人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，有需要之個體係已感染HIV之人類。在某些實施例中，有需要之個體係已感染HIV但尚未發生AIDS之人類。在某些實施例中，有需要之個體係處於發生AIDS之風險之個體。在某些實施例中，有需要之個體係已感染HIV且已發生AIDS之人類。

在某些實施例中，提供治療或預防個體(例如，人類)之HIV病毒感染之方法，其包含向個體投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，提供個體(例如，人類)中抑制HIV病毒複製、治療AIDS或延遲AIDS發作之方法，其包含向個體投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，提供預防個體(例如，人類)之HIV感染之方法，其包含向個體投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，個體處於感染HIV病毒之風險，例如具有一或多個已知與感染HIV病毒相關之風險因子的個體。

在某些實施例中，提供治療個體(例如，人類)之HIV感染之方法，其包含向個體投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，提供治療個體(例如，人類)之HIV感染之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種選自由以下組成之群之額外治療劑的組合：HIV蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV

核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑及用於治療HIV之其他藥物及其組合。

在某些實施例中，向已藉由投與抗反轉錄病毒療法(包括「組合抗反轉錄病毒療法」或「cART」)抑制活性HIV基因表現之患者投與本發明化合物。

在某些實施例中，提供減少感染HIV之人類之潛在HIV儲存器的方法，該方法包含向人類投與醫藥上有效量之本發明化合物。在某些實施例中，該方法進一步包含投與一或多種抗HIV藥劑。在某些實施例中，該方法進一步包含投與抗反轉錄病毒療法(包括「組合抗反轉錄病毒療法」或「cART」)。在某些實施例中，藉由投與抗反轉錄病毒療法(包括「組合抗反轉錄病毒療法」或「cART」)抑制人類之活性HIV基因表現。

在某些實施例中，提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於HIV病毒感染(例如個體(例如，人類)中之HIV-1或HIV病毒(例如HIV-1)複製或AIDS或延遲AIDS發作)之醫學療法中。

在某些實施例中，提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於製造用於在個體(例如，人類)中治療HIV病毒感染或HIV病毒複製或AIDS或延遲AIDS發作的藥劑。一個實施例提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防性或治療性治療HIV感染或AIDS或用於治療性治療AIDS或延遲其發作。

在某些實施例中，提供本發明化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於個體(例如，人類)之HIV病毒感染之藥劑。在某些實施例中，提供本發明化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥上

可接受之鹽，其用於預防性或治療性治療HIV病毒感染。

在某些實施例中，在使用方法中，投與係針對需要治療之個體(例如，人類)。在某些實施例中，在使用方法中，投與係針對處於發生AIDS之風險之個體(例如，人類)。

本文提供本發明化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療個體(例如，人類)之HIV病毒感染或HIV病毒複製或AIDS或延遲AIDS發作之方法中。

本文亦提供本發明化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防有需要之個體之HIV之方法中。在某些實施例中，有需要之個體係已感染HIV之人類。在某些實施例中，有需要之個體係已感染HIV但尚未發生AIDS之人類。在某些實施例中，有需要之個體係處於發生AIDS之風險之個體。在某些實施例中，有需要之個體係已感染HIV且已發生AIDS之人類。

本文亦提供本發明化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療性治療AIDS或延遲其發作。

本文亦提供本發明化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防性或治療性治療HIV感染。

在某些實施例中，HIV感染係HIV-1感染。

另外，本揭示內容之化合物可用於治療癌症或腫瘤(包括發育不良，例如子宮發育不良)。該等疾病包括血液惡性病、口腔癌(例如唇癌、舌癌或咽癌)、消化器官(例如食管、胃、小腸、結腸、大腸或直腸)癌、腹膜癌、肝及膽道癌、胰臟癌、呼吸系統(例如喉或肺(小細胞及非小細胞))

癌、骨癌、結締組織癌、皮膚癌(例如，黑色素瘤)、乳癌、生殖器官(輸卵管、子宮、子宮頸、睪丸、卵巢或前列腺)癌、尿路(例如，膀胱或腎)癌、腦及內分泌腺(例如甲狀腺)癌。總之，採用本揭示內容之化合物以治療任何贅瘤，不僅包括血液惡性病，且亦包括所有種類之實體腫瘤。在某些實施例中，化合物用於治療選自卵巢癌、乳癌、頭頸癌、腎癌、膀胱癌、肝細胞癌及結腸直腸癌之癌症形式。

血液惡性病廣泛地定義為血球及/或其祖細胞之增殖性病變，其中該等細胞以不受控方式增殖。在解剖學上，將血液惡性病分成兩個主要組：淋巴瘤 - 主要但不排他地淋巴結中之淋巴樣細胞之惡性腫塊，及白血病 - 通常源自淋巴或骨髓細胞且主要影響骨髓及外周血之贅瘤。可將淋巴瘤細分成霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)及非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma, NHL)。後一組包含若干不同實體，其可在臨床上區分(例如攻擊性淋巴瘤、無痛淋巴瘤)、在組織學上區分(例如濾泡性淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤)或基於惡性細胞之起源區分(例如B淋巴球、T淋巴球)。白血病及有關惡性病包括急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)及慢性淋巴球性白血病(CLL)。其他血液惡性病包括漿細胞惡液質，包括多發性骨髓瘤及骨髓發育不良症候群。

在某些實施例中，本發明化合物可用於治療B細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞樣淋巴瘤、輸卵管癌、頭頸癌、卵巢癌及腹膜癌。

在某些實施例中，本發明化合物可用於治療肝細胞癌、胃癌及/或結腸直腸癌。在某些實施例中，本發明化合物可用於治療前列腺癌、乳癌及/或卵巢癌。在某些實施例中，本發明化合物可用於治療復發性或轉移性

鱗狀細胞癌。

在某些實施例中，提供治療過度增殖疾病之方法，其包含向有需要之個體(例如人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，過度增殖疾病係癌症。在某些實施例中，癌症係實體腫瘤。在某些實施例中，癌症選自卵巢癌、乳癌、頭頸癌、腎癌、膀胱癌、肝細胞癌及結腸直腸癌。在某些實施例中，癌症係淋巴瘤。在某些實施例中，癌症係霍奇金氏淋巴瘤。在某些實施例中，癌症係非霍奇金氏淋巴瘤。在某些實施例中，癌症係B細胞淋巴瘤。在某些實施例中，癌症選自B細胞淋巴瘤；輸卵管癌、頭頸癌、卵巢癌及腹膜癌。在某些實施例中，該方法進一步包含投與一或多種額外治療劑，如本文更完全闡述。

在某些實施例中，癌症係前列腺癌、乳癌、卵巢癌、肝細胞癌、胃癌、結腸直腸癌及/或復發性或轉移性鱗狀細胞癌。在某些實施例中，癌症係前列腺癌、乳癌及/或卵巢癌。在某些實施例中，癌症係肝細胞癌、胃癌及/或結腸直腸癌。在某些實施例中，癌症係復發性或轉移性鱗狀細胞癌。

在一些實施例中，在使用方法中，投與係針對需要治療之個體(例如，人類)。

疾病、病症或病況之額外實例包括牛皮癬、全身性紅斑狼瘡及過敏性鼻炎。

在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療個體(例如，人類)之過度增殖疾病(例如癌症)之方法中。

本文亦提供本發明化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療過度增殖疾病(例如癌症)之藥劑。

V. 投與

一或多種本發明化合物(在本文中亦稱為活性成分)可藉由適於欲治療之病況之任何途徑來投與。適宜途徑包括經口、直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經皮、經陰道及非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內、真皮內、鞘內及硬膜外)及諸如此類。應瞭解，較佳途徑可隨(例如)接受者之病況而變。本文揭示之某些化合物之優點在於其可口服生物利用且可經口投用。

本發明化合物(例如式(I)化合物)可根據有效投用方案投與個體達期望時間段或持續時間，例如至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月或至少約12個月或更長時間。在一種形式中，化合物係以每日或間歇時間表投與達個體生命之持續時間。

可在治療過程中基於投與醫師之判斷進行調節本發明化合物之劑量或投用頻率。

化合物可以有效量投與個體(例如，人類)。在某些實施例中，每日一次投與化合物。

在某些實施例中，提供治療或預防人類之疾病或病況之方法，其包含向人類投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一種至三種或一種至四種)額外治療劑的組合。由於TLR8之調節劑可用於治療各種疾病或病況，故額外治療劑之特定屬性將端視所治療之特定疾病或病況而定。

式(I)、(II)或(III)化合物可藉由任何有用之途徑及方式、例如藉由經口或非經腸(例如，靜脈內)投與來投與。式(I)、(II)或(III)化合物之治療

有效量係約0.00001 mg/kg體重/天至約10 mg/kg體重/天，例如約0.0001 mg/kg體重/天至約10 mg/kg體重/天或例如約0.001 mg/kg體重/天至約1 mg/kg體重/天或例如約0.01 mg/kg體重/天至約1 mg/kg體重/天或例如約0.05 mg/kg體重/天至約0.5 mg/kg體重/天或例如每天約0.3 μ g至約30 mg或例如每天約30 μ g至約300 μ g。

本發明化合物可與一或多種額外治療劑以本發明化合物之任一劑量(例如，1 mg至1000 mg化合物)組合。式(I)、(II)或(III)化合物之治療有效量係約0.01 mg/劑量至約1000 mg/劑量，例如約0.01 mg/劑量至約100 mg/劑量或例如約0.1 mg/劑量至約100 mg/劑量或例如約1 mg/劑量至約100 mg/劑量或例如約1 mg/劑量至約10 mg/劑量。式(I)、(II)或(III)化合物之其他治療有效量係約1 mg/劑量或約2 mg/劑量、3 mg/劑量、4 mg/劑量、5 mg/劑量、6 mg/劑量、7 mg/劑量、8 mg/劑量、9 mg/劑量、10 mg/劑量、15 mg/劑量、20 mg/劑量、25 mg/劑量、30 mg/劑量、35 mg/劑量、40 mg/劑量、45 mg/劑量、50 mg/劑量、55 mg/劑量、60 mg/劑量、65 mg/劑量、70 mg/劑量、75 mg/劑量、80 mg/劑量、85 mg/劑量、90 mg/劑量、95 mg/劑量或約100 mg/劑量。式(I)、(II)或(III)化合物之其他治療有效量係約100 mg/劑量或約125 mg/劑量、150 mg/劑量、175 mg/劑量、200 mg/劑量、225 mg/劑量、250 mg/劑量、275 mg/劑量、300 mg/劑量、350 mg/劑量、400 mg/劑量、450 mg/劑量或約500 mg/劑量。單一劑量可每小時、每日或每週投與。舉例而言，單一劑量可每1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時、12小時、16小時投與一次或每24小時投與一次。單一劑量亦可每1天、2天、3天、4天、5天、6天投與一次或每7天投與一次。單一劑量亦可每1週、2週、3週投與一次或每4

週投與一次。在某些實施例中，單一劑量可每週投與一次。單一劑量亦可每月投與一次。

式(I)、(II)或(III)化合物之劑量之頻率可由個別患者之需要確定，且可為(例如)每天一次、或每天兩次或更多次。只要治療HBV或HCV感染需要，即繼續投與化合物。舉例而言，可將化合物I投與感染HBV或HCV之人類達20天至180天之時段，例如20天至90天之時段，例如30天至60天之時段。

投與可為間歇的，其中幾天或更多天之時段期間患者接受式(I)、(II)或(III)化合物之每日劑量，之後幾天或更多天之時段期間患者不接受化合物之每日劑量。舉例而言，患者可每隔一天或每週三次接受化合物之劑量。再次舉例而言，患者可每天接受化合物之劑量達1至14天之時段，之後7至21天之時段，在此期間患者不接受化合物之劑量，之後隨後時段(例如，1至14天)，在此期間患者再次接受化合物之每日劑量。可視治療患者臨床所需重複投與化合物、之後不投與化合物之交替時段。

在一個實施例中，提供包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一種至三種或一種至四種)額外治療劑之組合及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

在一個實施例中，提供包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一種至三種或一種至四種)額外治療劑之組合的套組。

在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑組合。在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與兩種額外治療劑組合。在其他實施例中，

將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與三種額外治療劑組合。在其他實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與四種額外治療劑組合。一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑可為選自同一種類之治療劑之不同治療劑，及/或其可選自不同種類之治療劑。

在某些實施例中，在將本發明化合物與一或多種如本文所述額外治療劑組合時，組合物之組分係以同時或依序方案投與。在依序投與時，該組合可以兩次或更多次投與來投與。

在某些實施例中，將本發明化合物與一或多種額外治療劑組合以單式劑型同時投與患者，例如以固體劑型用於經口投與。

在某些實施例中，投與本發明化合物與一或多種額外治療劑。本發明化合物與一或多種額外治療劑之共投與通常係指同時或依序投與本發明化合物及一或多種額外治療劑，使得治療有效量之本文揭示之化合物及一或多種額外治療劑二者皆存在於患者體內。

共投與包括在投與一或多種額外治療劑之單位劑量之前或之後投與本文揭示之化合物之單位劑量，例如在投與一或多種額外治療劑之數秒、數分鐘或數小時內投與本文揭示之化合物。舉例而言，在一些實施例中，首先投與本發明化合物之單位劑量，在數秒或數分鐘內，之後投與一或多種額外治療劑之單位劑量。或者，在其他實施例中，首先投與一或多種額外治療劑之單位劑量，在數秒或數分鐘內，之後投與本發明化合物之單位劑量。在一些實施例中，首先投與本發明化合物之單位劑量，在數小時(例如，1-12小時)之時段後，之後投與一或多種額外治療劑之單位劑量。在其他實施例中，首先投與一或多種額外治療劑之單位劑量，在數小時(例如，1-12小時)之時段後，之後投與本發明化合物之單位劑量。

VI. 用於HBV之組合療法

在某些實施例中，提供治療或預防患有感染或處於患有感染之風險之人類之HBV感染的方法，其包含向人類投與治療有效量之本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一種至三種或一種至四種)額外治療劑的組合。在一個實施例中，提供治療患有感染或處於患有感染之風險之人類之HBV感染的方法，其包含向人類投與治療有效量之本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一種至三種或一種至四種)額外治療劑的組合。

在某些實施例中，本發明提供治療HBV感染之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一種至三種或一種至四種)適於治療HBV感染之額外治療劑的組合。

在某些實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與兩種額外治療劑組合。在其他實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與三種額外治療劑組合。在其他實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與四種額外治療劑組合。一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑可為選自同一種類之治療劑之不同治療劑，及/或其可選自不同種類之治療劑。

HBV組合療法之投與

在某些實施例中，在將本文揭示之化合物與一或多種如上文所述額外治療劑組合時，組合物之組分係以同時或依序方案投與。在依序投與

時，該組合可以兩次或更多次投與來投與。

本文揭示之化合物與一或多種額外治療劑之共投與通常係指同時或依序投與本文揭示之化合物及一或多種額外治療劑，使得患者體內存在治療有效量之每一藥劑。

共投與包括在投與一或多種額外治療劑之單位劑量之前或之後投與本文揭示之化合物之單位劑量。本文揭示之化合物可在投與一或多種額外治療劑之數秒、數分鐘或數小時內投與。舉例而言，在一些實施例中，首先投與本文揭示之化合物之單位劑量，在數秒或數分鐘內，之後投與一或多種額外治療劑之單位劑量。或者，在其他實施例中，首先投與一或多種額外治療劑之單位劑量，在數秒或數分鐘內，之後投與本文揭示之化合物之單位劑量。在一些實施例中，首先投與本文揭示化合物之單位劑量，在數小時(例如，1-12小時)之時段後，之後投與一或多種額外治療劑之單位劑量。在其他實施例中，首先投與一或多種額外治療劑之單位劑量，在數小時(例如，1-12小時)之時段後，之後投與本文揭示之化合物之單位劑量。

在某些實施例中，將本文揭示之化合物與一或多種額外治療劑組合以單式劑型同時投與患者，例如以固體劑型用於經口投與。

在某些實施例中，將式(I)化合物調配為錠劑，其可視情況含有一或多種其他可用於治療HBV之化合物。在某些實施例中，錠劑可含有用於治療HBV之另一活性成分。

在某些實施例中，該等錠劑適於每日一次投用。

HBV組合療法

在上述實施例中，額外治療劑可為抗HBV劑。舉例而言，額外治療

劑可選自由以下組成之群：HBV組合藥物、用於治療HBV之其他藥物、3-雙加氧酶(IDO)抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、載脂蛋白A1調節劑、精胺酸酶抑制劑、B-及T-淋巴球減弱劑抑制劑、布魯頓酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制劑、CCR2趨化介素拮抗劑、CD137抑制劑、CD160抑制劑、CD305抑制劑、CD4激動劑及調節劑、靶向HBcAg之化合物、靶向B型肝炎核抗原(HBcAg)之化合物、共價閉合之環狀DNA (cccDNA)抑制劑、親環素抑制劑、細胞介素、細胞毒性T-淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、內核酸酶調節劑、後生修飾劑、類法呢醇(Farnesoid) X受體激動劑、基因修飾劑或編輯劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或裝配抑制劑、HBV抗體、HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV複製抑制劑、HBV RNase抑制劑、HBV疫苗、HBV病毒進入抑制劑、HBx抑制劑、B型肝炎大套膜蛋白調節劑、B型肝炎大套膜蛋白刺激物、B型肝炎結構蛋白調節劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或裝配抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、B型肝炎病毒複製抑制劑、肝炎病毒結構蛋白抑制劑、HIV-1反轉錄酶抑制劑、玻尿酸酶抑制劑、IAP抑制劑、IL-2激動劑、IL-7激動劑、免疫球蛋白激動劑、免疫球蛋白G調節劑、免疫調節劑、吲哚胺-2、核糖核苷酸還原酶之抑制劑、干擾素激動劑、干擾素 α 1配體、干擾素 α 2配體、干擾素 α 5配體調節劑、干擾素 α 配體、干擾素 α 配體調節劑、干擾素 α 受體配體、干擾素 β 配體、干擾素配體、干擾素受體調節劑、介白素-2配體、ipi4抑制劑、離胺酸去甲基酶抑制劑、組織蛋白去甲基酶抑制劑、KDM5抑制劑、KDM1抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、淋巴球-活化基因3抑制劑、淋巴毒素 β 受體活化劑、微小RNA

(miRNA)基因療法試劑、Axl之調節劑、B7-H3之調節劑、B7-H4之調節劑、CD160之調節劑、CD161之調節劑、CD27之調節劑、CD47之調節劑、CD70之調節劑、GITR之調節劑、HEVEM之調節劑、ICOS之調節劑、Mer之調節劑、NKG2A之調節劑、NKG2D之調節劑、OX40之調節劑、SIRP α 之調節劑、TIGIT之調節劑、Tim-4之調節劑、Tyro之調節劑、Na⁺-牛磺膽酸鹽共轉運多肽(NTCP)抑制劑、天然殺手細胞受體2B4抑制劑、NOD2基因刺激物、核蛋白抑制劑、核蛋白調節劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PEG-干擾素 λ 、肽基脯胺醯基異構酶抑制劑、磷脂酰肌醇-3激酶(P13K)抑制劑、重組體清除劑受體A (SRA)蛋白、重組體胸腺素 α -1、視黃酸可誘導基因1刺激物、反轉錄酶抑制劑、核糖核酸酶抑制劑、RNA DNA聚合酶抑制劑、短干擾RNA (siRNA)、短合成髮夾RNA (sshRNA)、SLC10A1基因抑制劑、SMAC模擬物、Src酪胺酸激酶抑制劑、干擾素基因(STING)激動劑之刺激物、NOD1之刺激物、T細胞表面醣蛋白CD28抑制劑、T-細胞表面醣蛋白CD8調節劑、胸腺素激動劑、胸腺素 α 1配體、Tim-3抑制劑、TLR3激動劑、TLR7激動劑、TLR9激動劑、TLR9基因刺激物、類鐸受體(TLR)調節劑、病毒核糖核苷酸還原酶抑制劑、鋅指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)、及其組合。

在某些實施例中，將式(I)化合物調配為錠劑，其可視情況含有一或多種其他可用於治療HBV之化合物。在某些實施例中，錠劑可含有用於治療HBV之另一活性成分，例如3-雙加氧酶(IDO)抑制劑、載脂蛋白A1調節劑、精胺酸酶抑制劑、B-及T-淋巴球減弱劑抑制劑、布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、CCR2趨化介素拮抗劑、CD137抑制劑、CD160抑制劑、CD305抑制劑、CD4激動劑及調節劑、靶向HBcAg之化合物、靶向B型肝炎

炎核抗原(HBcAg)之化合物、核心蛋白別位調節劑、共價閉合之環狀DNA(cccDNA)抑制劑、親環素抑制劑、細胞毒性T-淋巴球相關蛋白4(ipi4)抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、內核酸酶調節劑、後生修飾劑、類法呢醇X受體激動劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或裝配抑制劑、HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV複製抑制劑、HBV RNase抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、HBx抑制劑、B型肝炎大套膜蛋白調節劑、B型肝炎大套膜蛋白刺激物、B型肝炎結構蛋白調節劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或裝配抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、B型肝炎病毒複製抑制劑、肝炎病毒結構蛋白抑制劑、HIV-1反轉錄酶抑制劑、玻尿酸酶抑制劑、IAP抑制劑、IL-2激動劑、IL-7激動劑、免疫調節劑、吡啶胺-2抑制劑、核糖核苷酸還原酶之抑制劑、介白素-2配體、ipi4抑制劑、離胺酸去甲基酶抑制劑、組織蛋白去甲基酶抑制劑、KDM1抑制劑、KDM5抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、淋巴球-活化基因3抑制劑、淋巴毒素β受體活化劑、Ax1之調節劑、B7-H3之調節劑、B7-H4之調節劑、CD160之調節劑、CD161之調節劑、CD27之調節劑、CD47之調節劑、CD70之調節劑、GITR之調節劑、HEVEM之調節劑、ICOS之調節劑、Mer之調節劑、NKG2A之調節劑、NKG2D之調節劑、OX40之調節劑、SIRPα之調節劑、TIGIT之調節劑、Tim-4之調節劑、Tyro之調節劑、Na⁺-牛磺膽酸鹽共轉運多肽(NTCP)抑制劑、天然殺手細胞受體2B4抑制劑、NOD2基因刺激物、核蛋白抑制劑、核蛋白調節劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、肽基脯胺醯基異構酶抑制劑、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、視黃酸可誘導基因1刺激物、反轉錄酶抑制劑、核糖核酸酶抑制劑、RNA DNA聚合酶抑制劑、SLC10A1

基因抑制劑、SMAC模擬物、Src酪胺酸激酶抑制劑、干擾素基因(STING)激動劑之刺激物、NOD1之刺激物、T細胞表面醣蛋白CD28抑制劑、T-細胞表面醣蛋白CD8調節劑、胸腺素激動劑、胸腺素 α 1配體、Tim-3抑制劑、TLR3激動劑、TLR7激動劑、TLR9激動劑、TLR9基因刺激物、類鐸受體(TLR)調節劑、病毒核糖核苷酸還原酶抑制劑、及其組合。

在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種選自以下之額外治療劑組合：HBV組合藥物、HBV疫苗、HBV DNA聚合酶抑制劑、免疫調節劑類鐸受體(TLR)調節劑、干擾素 α 受體配體、玻尿酸酶抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、細胞毒性T-淋巴球相關蛋白4 (ip14)抑制劑、親環素抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)及ddRNAi內核酸酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、HBV E抗原抑制劑、共價閉合之環狀DNA (cccDNA)抑制劑、類法呢醇X受體激動劑、HBV抗體、CCR2趨化介素拮抗劑、胸腺素激動劑、細胞介素、核蛋白調節劑、視黃酸可誘導基因1刺激物、NOD2刺激物、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、吲哚胺-2、3-雙加氧酶(IDO)路徑抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、重組體胸腺素 α -1、布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、KDM抑制劑、HBV複製抑制劑、精胺酸酶抑制劑及其他HBV藥物。

HBV組合藥物

用於治療HBV之組合藥物之實例包括TRUVADA[®] (富馬酸泰諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)及恩曲他濱(emtricitabine))；ABX-203、拉米夫定(lamivudine)及PEG-IFN- α ；ABX-203阿德福韋

(adefovir)及PEG-IFN α ；及INO-1800 (INO-9112及RG7944)。

其他HBV藥物

用於治療HBV之其他藥物之實例包括 α -羥基托酚酮(alpha-hydroxytropolone)、胺多索韋(amdoxovir)、 β -羥基胞嘧啶核苷、CCC-0975、艾夫他濱(elvucitabine)、依折麥布(ezetimibe)、環孢素A、龍膽苦苷(gentiopicrosin, gentiopicroside)、JNJ-56136379、硝唑尼特(nitazoxanide)、比利納盤(birinapant)、NOV-205 (莫利西安(molixan), BAM-205)、奧利戈泰(oligotide)、米伏替酯(mivotilate)、複能(feron)、GST-HG-131、左旋咪唑、Ka Shu Ning、奧樂複能(alloferon)、WS-007、Y-101 (Ti Fen Tai)、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齊墩果酸、HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、海巴納(Hepbarna)、IBPB-006IA、海普因芬(Hepuyinfen)、DasKloster 0014-01、ISA-204、Jiangantai (Ganxikang)、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、胡黃連苦苷(picroside)、DasKloster-0039、海普蘭泰(hepulantai)、IMB-2613、TCM-800B、還原麩胱甘肽、RO-6864018、RG-7834、UB-551、及ZH-2N及以下中揭示之化合物：US20150210682、(Roche)、US 2016/0122344 (Roche)、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A (Roche)、WO16128335A1 (Roche)、WO16120186A1 (Roche)、US2016237090A (Roche)、WO16107833A1 (Roche)、WO16107832A1 (Roche)、US2016176899A (Roche)、WO16102438A1 (Roche)、WO16012470A1 (Roche)、US2016220586A (Roche)及US2015031687A (Roche)。

HBV疫苗

HBV疫苗包括預防性及治療性疫苗。HBV預防性疫苗之實例包括瓦可裡斯(Vaxelis)、海可西姆(Hexaxim)、海利薩(Heplisav)、莫斯喏瑞(Mosquirix)、DTwP-HBV疫苗、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101 ; LBVW-0101)、DTwP-Hepb-Hib-IPV疫苗、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、特川貝(Tetrabhay)、B型肝炎預防性疫苗(Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、**ENERIX B[®]**、重組體B型肝炎疫苗(肌肉，Kangtai Biological Products)、重組體B型肝炎疫苗(多形漢遜酵母(Hansensual polymorpha yeast)，肌肉，Hualan Biological Engineering)、重組體B型肝炎表面抗原疫苗、拜木真(Bimmugen)、由福拉瓦(Euforavac)、由曲瓦(Eutravac)、anrix-DTaP-IPV-Hep B、HBAI-20、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib、Comvac 4、台瑞斯(Twinrix)、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、可瓦科斯(Comvax)、DTP-Hib-HBV疫苗、DTP-HBV疫苗、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hib疫苗、拜來(Bilive)、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、海蘇林(Hebsulin)、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、芬德瑞科斯(Fendrix)、DTwP-HepB-Hib、DNA-001、Shan6、rhHBsAG疫苗及DTaP-rHB-Hib疫苗。

HBV治療性疫苗之實例包括HBsAG-HBIG複合物、ARB-1598、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB (靜脈內)、ABX-203、特川貝、GX-110E、GS-4774、肽疫苗(ϵ PA-44)、Hepatrol-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-

1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2、TG-1050、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原疫苗、Mega-CD40L輔助疫苗、HepB-v、RG7944 (INO-1800)、基於重組體VLP之治療性疫苗(HBV感染，VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910、AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050及Lm HBV。

HBV DNA聚合酶抑制劑

HBV DNA聚合酶抑制劑之實例包括阿德福韋(adefovir)(HEPSERA[®])、恩曲他濱(EMTRIVA[®])、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯(VIREAD[®])、泰諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋二吡呋酯、延胡索酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋十八烷基氧基乙基酯、CMX-157、倍斯福韋(besifovir)、恩替卡韋(entecavir)(BARACLUDE[®])、馬來酸恩替卡韋、替比夫定(telbivudine)(TYZEKA[®])、帕拉德福韋(pradefovir)、克來夫定(clevudine)、利巴韋林、拉米夫定(EPIVIR-HBV[®])、疊氮磷、泛昔洛韋(famciclovir)、福色林(fusolin)、美他卡韋(metacavir)、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天冬胺酸泰諾福韋二吡呋酯、乳清酸泰諾福韋二吡呋酯及HS-10234。

免疫調節劑

免疫調節劑之實例包括林他莫德(rintatolimod)、鹽酸艾米朵爾(imidol hydrochloride)、英加侖(ingaron)、德馬韋(dermaVir)、氯奎寧(plaquenil)(羥基氯喹)、普留淨(proleukin)、羥基脲、嗎替麥考酚酯(mycophenolate mofetil, MPA)及其酯衍生物嗎替麥考酚酯(MMF)、WF-

10、利巴韋林、IL-12、INO-9112、聚合物聚乙亞胺(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、RO-7011785、RO-6871765及IR-103。

類鐸受體(TLR)調節劑

TLR調節劑包括TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12及TLR13之調節劑。TLR3調節劑之實例包括林他莫德、聚-ICLC、RIBOXXON[®]、阿普西姆(Apoxsim)、RIBOXXIM[®]、IPH-33、MCT-465、MCT-475及ND-1.1。

TLR7調節劑之實例包括GS-9620、GSK-2245035、咪喹莫特(imiquimod)、雷西莫特(resiquimod)、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、及以下中揭示之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)及US20090047249 (Gilead Sciences)。

TLR8調節劑之實例包括莫特莫德(motolimod)、雷西莫特、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463、及以下中揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx

Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics) 及 US20130251673 (Novira Therapeutics)。

TLR9調節劑之實例包括BB-001、BB-006、CYT-003、IMO-2055、IMO-2125、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫德(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、來托莫德(leftolimod) (MGN-1703)、利尼莫德(litenimod)及CYT-003-QbG10。

干擾素 α 受體配體

干擾素 α 受體配體之實例包括干擾素 α -2b (INTRON A[®])、聚乙二醇化干擾素 α -2a (PEGASYS[®])、聚乙二醇化干擾素 α -1b、干擾素 α 1b (HAPGEN[®])、韋德納(Veldona)、因法杜(Infradure)、羅擾素-A (Roferon-A)、YPEG-干擾素 α -2a (YPEG-rhIFN α -2a)、P-1101、阿格隆(Algeron)、阿羅納(Arona)、英加侖(干擾素 γ)、rSIFN-co (重組體超化合物干擾素)、Y聚乙二醇干擾素 α -2b (YPEG-rhIFN α -2b)、MOR-22、聚乙二醇干擾素 α -2b (PEG-INTRON[®])、拜複能(Bioferon)、樂複能(Novaferon)、因木他(Inmutag) (因複能(Inferon))、MULTIFERON[®]、干擾素 α -n1(HUMOFERON[®])、干擾素 β -1a (AVONEX[®])、沙複能(Shaferon)、干擾素 α -2b (Axxo)、阿法複能(Alfaferone)、干擾素 α -2b (BioGeneric Pharma)、干擾素- α 2 (CJ)、拉複南(Laferonum)、VIPEG、BLAUFERON-A、BLAUFERON-B、Intermax Alpha、瑞地能(Realdiron)、蘭斯伸(Lanstion)、派加複能(Pegaferon)、PDferon-B、PDferon-B、干擾素 α -2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma)、 α 干擾素 α 2b、卡複能(Kalferon)、派格納(Pegnano)、法能舒(Feronsure)、

PegiHep、干擾素 α 2b (Zydus-Cadila)、干擾素 α 2a、Optipeg A、Realfa 2B、樂力複能(Reliferon)、干擾素 α -2b (Amega)、干擾素 α -2b (Virchow)、羅聚乙二醇干擾素(ropeginterferon) α -2b、rHSA-IFN α -2a (重組體人類血清白蛋白干擾素 α 2a融合蛋白)、rHSA-IFN α 2b、重組體人類干擾素 α -(1b, 2a, 2b)、聚乙二醇干擾素 α -2b (Amega)、聚乙二醇干擾素 α -2a、瑞複能-EC (Reaferon-EC)、比奎複能(Proquiferon)、尤尼複能(Uniferon)、烏力複能(Urifron)、干擾素 α -2b (Changchun Institute of Biological Products)、安特複能(Anterferon)、山複能(Shanferon)、類複能(Layfferon)、上生雷泰(Shang Sheng Lei Tai)、因特芬(INTEFEN)、賽諾金(SINOGEN)、扶康肽(Fukangtai)、派格司他(Pegstat)、rHSA-IFN α -2b及因特拉泊(Interapo) (Interapa)。

玻尿酸酶抑制劑

玻尿酸酶抑制劑之實例包括阿特聚姆(astodrimer)。

B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑

HBsAg抑制劑之實例包括 HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031及REP-006、及REP-9AC1。

HBsAg分泌抑制劑之實例包括BM601。

細胞毒性T-淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑

細胞毒性T-淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑之實例包括AGEN-2041、AGEN-1884、伊匹單抗(ipilumimab)、貝拉西普(belatacept)、PSI-001、PRS-010、Probody mAbs、曲美目單抗(tremelimumab)及JHL-1155。

親環素抑制劑

親環素抑制劑之實例包括CPI-431-32、EDP-494、OCB-030、SCY-635、NVP-015、NVP-018、NVP-019、STG-175、及以下中揭示之化合物：US8513184 (Gilead Sciences)、US20140030221 (Gilead Sciences)、US20130344030 (Gilead Sciences) 及 US20130344029 (Gilead Sciences)。

HBV病毒進入抑制劑

HBV病毒進入抑制劑之實例包括Myrcludex B。

靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸

靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸之實例包括ISIS-HBVR_x、IONIS-HBVR_x、IONIS-GSK6-LR_x、GSK-3389404。

短干擾RNA (siRNA) 及ddRNAi.

siRNA之實例包括TKM-HBV (TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、HepB-nRNA、及ARC-520、ARC-521、ARB-1740、ARB-1467。

DNA定向RNA干擾(ddRNAi)之實例包括BB-HB-331。

內核酸酶調節劑

內核酸酶調節劑之實例包括PGN-514。

核糖核苷酸還原酶抑制劑

核糖核苷酸還原酶之抑制劑之實例包括曲咪道克斯(Trimidox)。

HBV E 抗原抑制劑

HBVE抗原抑制劑之實例包括沃貢寧(wogonin)。

共價閉合之環形DNA (cccDNA) 抑制劑

cccDNA抑制劑之實例包括BSBI-25及CHR-101。

類法呢醇X受體激動劑

類法呢醇x受體激動劑之實例，例如EYP-001。

HBV抗體

靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體之實例包括GC-1102、XTL-17、XTL-19、KN-003、IV Hepabulin SN及完全人類單株抗體療法(B型肝炎病毒感染，Humabs BioMed)。

HBV抗體(包括單株抗體及多株抗體)之實例包括Zutectra、Shang Sheng Gan Di、Uman Big (Hepatitis B Hyperimmune)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、艾加泰博(igantibe)、Niuliva、CT-P24、B型肝炎免疫球蛋白(靜脈內，pH4，HBV感染，Shanghai RAAS Blood Products)及Fovepta (BT-088)。

完全人類單株抗體，例如HBC-34。

CCR2趨化介素拮抗劑

CCR2趨化介素拮抗劑之實例包括丙帕鎇(propagermanium)。

胸腺素激動劑

胸腺素激動劑之實例包括胸腺法新、重組體胸腺素 α 1 (GeneScience)

細胞介素

細胞介素之實例包括重組體IL-7、CYT-107、介白素-2 (IL-2，Immunex)、重組體人類介白素-2 (Shenzhen Neptunus)、IL-15、IL-21、IL-24及西莫介白素(celmoleukin)。

核蛋白調節劑

核蛋白調節劑可為HBV核或衣殼蛋白抑制劑。核蛋白調節劑之實例

包括AT-130、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、BAY 41-4109、甲磺酸莫非賽定(morphothiadine mesilate)、JNJ-379及DVR-23。衣殼裝配抑制劑，例如AB-423。

衣殼抑制劑之實例包括以下中揭示之化合物：US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、US20140343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、US20130267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324 (Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)。

視黃酸可誘導基因1 刺激物

視黃酸可誘導基因1之刺激物之實例包括SB-9200、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198及ORI-7170、RGT-100。

NOD2 刺激物

NOD2之刺激物之實例包括SB-9200。

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

PI3K抑制劑之實例包括艾代拉裡斯(idelalisib)、ACP-319、AZD-

8186、AZD-8835、布帕裡斯(buparlisib)、CDZ-173、CLR-457、匹替裡斯(pictilisib)、來那替尼(neratinib)、瑞格色替(rigosertib)、瑞格色替鈉、EN-3342、TGR-1202、艾匹裡斯(alpelisib)、杜維裡斯(duvelisib)、IPI-549、UCB-5857、他賽裡斯(taselisib)、XL-765、戈達托裡斯(gedatolisib)、ME-401、VS-5584、庫盤尼西(copanlisib)、乳清酸CAI、哌立福辛(perifosine)、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、帕紐裡斯(panulisib)、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-40093、匹拉裡斯(pilaralisib)、BAY-1082439、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、搜那裡斯(sonolisib)、LY-3023414、SAR-260301、TAK-117、HMPL-689、特納裡斯(tenalisib)、瓦他利昔(voxtalisib)及CLR-1401。

吲哚胺-2,3-雙加氧酶(IDO)路徑抑制劑

IDO抑制劑之實例包括依帕卡司他(epacadostat) (INCB24360)、來司敏司他(resminostat) (4SC-201)、吲哚西莫(indoximod)、F-001287、SN-35837、NLG-919、GDC-0919、GBV-1028、GBV-1012、NKTR-218、及以下中揭示之化合物：US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)及WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.)。

PD-1抑制劑

PD-1抑制劑之實例包括尼沃魯單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、匹利珠單抗(pidilizumab)、BGB-108、SHR-1210、PDR-001、PF-06801591、IBI-308、GB-226、STI-1110及mDX-400。

PD-L1 抑制劑

PD-L1 抑制劑之實例包括阿替珠單抗 (atezolizumab)、阿維魯單抗 (avelumab)、AMP-224、MEDI-0680、RG-7446、GX-P2、德瓦魯單抗 (durvalumab)、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014、CX-072 及 BMS-936559。

重組體胸腺素 α -1

重組體胸腺素 α -1 之實例包括 NL-004 及聚乙二醇化胸腺素 α -1。

布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑

BTK 抑制劑之實例包括 ABBV-105、阿卡拉替尼 (acalabrutinib) (ACP-196)、ARQ-531、BMS-986142、達沙替尼 (dasatinib)、依魯替尼 (ibrutinib)、GDC-0853、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、ML-319、MSC-2364447、RDX-022、X-022、AC-058、RG-7845、斯派魯替尼 (spebrutinib)、TAS-5315、TP-0158、TP-4207、HM-71224、KBP-7536、M-2951、TAK-020、AC-0025、及以下中揭示之化合物：US20140330015 (Ono Pharmaceutical)、US20130079327 (Ono Pharmaceutical) 及 US20130217880 (Ono Pharmaceutical)。

KDM 抑制劑

KDM5 抑制劑之實例包括以下中揭示之化合物：WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitheraapeutics) 及 US20140371214 (Epitheraapeutics)、US20160102096 (Epitheraapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808

(Quanticel) 、 US20140275084 (Quanticel) 、 WO2014164708 (Quanticel) 。

KDM1抑制劑之實例包括US9186337B2 (Oryzon Genomics)中揭示之化合物、及GSK-2879552、RG-6016、ORY-2001。

HBV複製抑制劑

B型肝炎病毒複製抑制劑之實例包括異噻氟定(isothiafludine)、IQP-HBV、RM-5038及新加泰(Xingantie)。

精胺酸酶抑制劑

精胺酸酶抑制劑之實例包括CB-1158、C-201及來司敏司他。

HBV組合療法

在特定實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種或四種選自由以下組成之群之額外治療劑組合：阿德福韋(HEPSERA®)、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)。在特定實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與選自由以下組成之群之第一額外治療劑組合：阿德福韋(HEPSERA®)、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)。在一個實施例中，提供包含本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種或一種至三種或一種至四種)額外治療劑的

組合及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物。

HBV DNA聚合酶抑制劑組合療法

在具體實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與HBV DNA聚合酶抑制劑組合。在另一具體實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與HBV DNA聚合酶抑制劑及至少一種選自由以下組成之群之額外治療劑組合：免疫調節劑、TLR調節劑、干擾素 α 受體配體、玻尿酸酶抑制劑、重組體IL-7、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或裝配抑制劑、靶向HBcAg之化合物、親環素抑制劑、HBV疫苗、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、siRNA、miRNA基因療法試劑、內核酸酶調節劑、核糖核苷酸還原酶之抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、重組體SRA蛋白、src激酶抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、sshRNA、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白(例如DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物或TCR樣抗體))、CCR2趨化介素拮抗劑、胸腺素激動劑、細胞介素、核蛋白調節劑(HBV核或衣殼蛋白調節劑)、視黃酸可誘導基因1之刺激物、RIG-I樣受體之刺激物、NOD2之刺激物、NOD1之刺激物、精胺酸酶抑制劑、STING激動劑、PI3K抑制劑、淋巴毒素 β 受體活化劑、天然殺手細胞受體2B4抑制劑、淋巴球-活化基因3抑制劑、CD160抑制劑、細胞毒性T-淋巴球相關蛋白4 (ip14)抑制劑、CD137抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、TIM-3抑制劑、B-及T-淋巴球減弱劑抑制劑、CD305抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PEG-干擾素 λ 、重組體胸腺素 α -1、BTK抑制劑、TIGIT之調節劑、CD47之調節劑、SIRP α 之調節

劑、ICOS之調節劑、CD27之調節劑、CD70之調節劑、OX40之調節劑、後生修飾劑s、NKG2D之調節劑、Tim-4之調節劑、B7-H4之調節劑、B7-H3之調節劑、NKG2A之調節劑、GITR之調節劑、CD160之調節劑、HEVEM之調節劑、CD161之調節劑、Axl之調節劑、Mer之調節劑、Tyro之調節劑、基因修飾劑或編輯劑(例如CRISPR (包括CRISPR Cas9)、鋅指核酸酶或合成核酸酶(TALEN))、IAP抑制劑、SMAC模擬物、KDM5抑制劑、IDO抑制劑及B型肝炎病毒複製抑制劑。

在另一具體實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下組合：HBV DNA聚合酶抑制劑；一種或兩種選自由以下組成之群之額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或裝配抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白(例如DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物或TCR樣抗體))、親環素抑制劑、視黃酸可誘導基因1之刺激物、RIG-I樣受體之刺激物、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2之刺激物；及一種或兩種選自由以下組成之群之額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法試劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核或衣殼蛋白調節劑)。

在另一具體實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與HBV DNA聚合酶抑制劑及選自由以下組成之群之至少第二額外治療劑組合：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制

劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法試劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核或衣殼蛋白抑制劑)。

HBV藥物組合療法

在特定實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群之第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA[®])、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯(VIREAD[®])、泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE[®])、替比夫定(TYZEKA[®])或拉米夫定(EPIVIR-HBV[®])；及選自由以下組成之群之至少第二額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、干擾素 α 受體配體、玻尿酸酶抑制劑、重組體IL-7、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或裝配抑制劑、靶向HBcAg之化合物、親環素抑制劑、HBV疫苗、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、siRNA、miRNA基因療法試劑、內核酶調節劑、核糖核苷酸還原酶之抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、重組體SRA蛋白、src激酶抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、sshRNA、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白(例如DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物及TCR樣抗體))、CCR2趨化介素拮抗劑、胸腺素激動劑、細胞介素、核蛋白調節劑(HBV核或衣殼蛋白調節劑)、視黃酸可誘導基因1之刺激物、RIG-I樣受體之刺激物、NOD2之刺激物、NOD1之刺激物、IDO抑制劑、重組體胸腺素 α -1、精胺酶抑制劑、STING激動劑、PI3K抑制劑、淋巴毒素 β 受體活化劑、天然

殺手細胞受體2B4抑制劑、淋巴球-活化基因3抑制劑、CD160抑制劑、ipi4抑制劑、CD137抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、TIM-3抑制劑、B-及T-淋巴球減弱劑抑制劑、後生修飾劑、CD305抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PEG-干擾素 λ 、BTK抑制劑、TIGIT之調節劑、CD47之調節劑、SIRP α 之調節劑、ICOS之調節劑、CD27之調節劑、CD70之調節劑、OX40之調節劑、NKG2D之調節劑、Tim-4之調節劑、B7-H4之調節劑、B7-H3之調節劑、NKG2A之調節劑、GITR之調節劑、CD160之調節劑、HEVEM之調節劑、CD161之調節劑、Ax1之調節劑、Mer之調節劑、Tyro之調節劑、基因修飾劑或編輯劑(例如CRISPR (包括CRISPR Cas9)、鋅指核酸酶或合成核酸酶(TALEN))、IAP抑制劑、SMAC模擬物、KDM5抑制劑及B型肝炎病毒複製抑制劑。

在特定實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群之第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA[®])、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯(VIREAD[®])、泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE[®])、替比夫定(TYZEKA[®])或拉米夫定(EPIVIR-HBV[®])；及選自由以下組成之群之至少第二額外治療劑：聚乙二醇干擾素 α -2b (PEG-INTRON[®])、MULTIFERON[®]、干擾素 α 1b (HAPGEN[®])、干擾素 α -2b (INTRON A[®])、聚乙二醇化干擾素 α -2a (PEGASYS[®])、干擾素 α -n1 (HUMOFERON[®])、利巴韋林、干擾素 β -1a (AVONEX[®])、拜複能、英加侖、因木他(因複能)、阿格隆、羅擾素-A、奧利戈泰、Zutectra、沙複能、干擾素 α -2b (AXXO)、阿法複能、干擾素 α -2b (BioGeneric Pharma)、複能、干擾素- α 2 (CJ)、BEVAC、拉複南、

VIPEG、BLAUFERON-B、BLAUFERON-A、Intermax Alpha、瑞地能、蘭斯伸、派加複能、PDferon-B、干擾素 α -2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma)、 α 干擾素a 2b、卡複能、派格納、法能舒、PegiHep、干擾素 α 2b (Zydus-Cadila)、Optipeg A、Realfa 2B、樂力複能、干擾素 α -2b (Amega)、干擾素 α -2b (Virchow)、聚乙二醇干擾素 α -2b (Amega)、瑞複能-EC、比奎複能、尤尼複能、烏力複能、干擾素 α -2b (Changchun Institute of Biological Products)、安特複能、山複能、MOR-22、介白素-2 (IL-2, Immunex)、重組體人類介白素-2 (Shenzhen Neptunus)、類複能、Ka Shu Ning、上生雷泰、因特芬、賽諾金、扶康肽、奧樂複能及西莫介白素。

在特定實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群之第一額外治療劑：阿德福韋 (HEPSERA[®])、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 (VIREAD[®])、泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋 (BARACLUDE[®])、替比夫定 (TYZEKA[®]) 或拉米夫定 (EPIVIR-HBV[®])；及選自由以下組成之群之至少第二額外治療劑：HBV 病毒進入抑制劑、NTCP 抑制劑、HBx 抑制劑、cccDNA 抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法試劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑 (HBV核或衣殼蛋白調節劑)。

在特定實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群之第一額外治療劑：阿德福韋 (HEPSERA[®])、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 (VIREAD[®])、泰諾福韋艾拉酚

胺、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE[®])、替比夫定(TYZEKA[®])或拉米夫定(EPIVIR-HBV[®])；一種、兩種或三種選自由以下組成之群之額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或裝配抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白(例如DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物或TCR樣抗體))、親環素抑制劑、視黃酸可誘導基因1之刺激物、RIG-I樣受體之刺激物、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2之刺激物；及一種或兩種選自由以下組成之群之額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法試劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核或衣殼蛋白調節劑)。

在特定實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群之第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA[®])、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯(VIREAD[®])、泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE[®])、替比夫定(TYZEKA[®])或拉米夫定(EPIVIR-HBV[®])；一種或兩種選自由以下組成之群之額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或裝配抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白(例如DARTs[®]、

DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物或TCR樣抗體))、親環素抑制劑、視黃酸可誘導基因1之刺激物、RIG-I樣受體之刺激物、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2之刺激物；及一種或兩種選自由以下組成之群之額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法試劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核或衣殼蛋白調節劑)。

在特定實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群之第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA[®])、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯(VIREAD[®])、泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE[®])、替比夫定(TYZEKA[®])或拉米夫定(EPIVIR-HBV[®])；及一種、兩種、三種或四種選自由以下組成之群之額外治療劑：免疫調節劑、TLR7調節劑、TLR8調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或裝配抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白(例如DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物或TCR樣抗體))、親環素抑制劑、視黃酸可誘導基因1之刺激物、RIG-I樣受體之刺激物、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑、NOD2之刺激物、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、siRNA、miRNA基因療法試劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核或衣殼蛋白調節劑)。

劑)。

在特定實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與諸如以下等化合物組合：以下中揭示之彼等：美國公開案第2010/0143301號(Gilead Sciences)、美國公開案第2011/0098248號(Gilead Sciences)、美國公開案第2009/0047249號(Gilead Sciences)、美國專利第8722054號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0045849號(Janssen)、美國公開案第 2014/0073642 號 (Janssen) 、 WO2014/056953 (Janssen) 、 WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、美國公開案第2014/0350031號(Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、美國公開案第2008/0234251號(Array Biopharma)、美國公開案第2008/0306050號(Array Biopharma)、美國公開案第2010/0029585號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2011/0092485號(Ventirx Pharma)、US2011/0118235(Ventirx Pharma)、美國公開案第2012/0082658號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2012/0219615號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0066432號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0088085號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0275167號(Novira Therapeutics)、美國公開案第2013/0251673號(Novira Therapeutics)、美國專利第8513184號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0030221號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344030號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344029號(Gilead Sciences)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、美國公開案第2014/0343032號(Roche)、WO2014037480 (Roche)、美國公開案第2013/0267517號(Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176

(Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324 (Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)、US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.)、美國公開案第2014/0330015號(Ono Pharmaceutical)、美國公開案第2013/0079327號(Ono Pharmaceutical)、美國公開案第2013/0217880號(Ono Pharmaceutical)、WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitheraapeutics)及US20140371214 (Epitheraapeutics)、US20160102096 (Epitheraapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708 (Quanticel)、US9186337B2 (Oryzon Genomics)、及用於治療HBV之其他藥物、及其組合。

在某些實施例中，可將如本文揭示之化合物(例如，任何式I化合物)與一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一種至三種

或一種至四種)額外治療劑以任一劑量量之式I化合物(例如，10 mg至1000 mg化合物)組合。

在某些實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與5 mg至30 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與5 mg至10 mg、5 mg至15 mg、5 mg至20 mg、5 mg至25 mg、25 mg至30 mg、20 mg至30 mg、15 mg至30 mg、或10 mg至30 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與10 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與25 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺組合。可將如本文揭示之化合物(例如，式I化合物)與本文提供之藥劑以任一劑量量之化合物(例如，50 mg至500 mg化合物)組合，如同明確且個別地列舉劑量之每一組合一般。

在某些實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與100 mg至400 mg富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與100 mg至150 mg、100 mg至200 mg、100 mg至250 mg、100 mg至300 mg、100 mg至350 mg、150 mg至200 mg、150 mg至250 mg、150 mg至300 mg、150 mg至350 mg、150 mg至400 mg、200 mg至250 mg、200 mg至300 mg、200 mg至350 mg、200 mg至400 mg、250 mg至350 mg、250 mg至400 mg、350 mg至400 mg或300 mg至400 mg富

馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與300 mg富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與250 mg富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與150 mg富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯組合。可將如本文揭示之化合物(例如，式I化合物)與本文提供之藥劑以任一劑量量之化合物(例如，50 mg至500 mg化合物)組合，如同明確且個別地列舉劑量之每一組合一般。

在一個實施例中，提供包含本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種或一種至三種或一種至四種)額外治療劑之組合的套組。

VII. 用於HCV之組合療法

在某些實施例中，提供治療或預防患有感染或處於患有感染之風險之人類之HCV感染的方法，其包含向人類投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、一種或兩種或一種至三種)額外治療劑的組合。在一個實施例中，提供治療患有感染或處於患有感染之風險之人類之HCV感染的方法，其包含向人類投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、一種或兩種或一種至三種)額外治療劑的組合。

在某些實施例中，本發明提供治療HCV感染之方法，其包含向有需

要之患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種適於治療HCV感染之額外治療劑的組合。

在上述實施例中，額外治療劑可為抗HCV劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑選自由以下組成之群：干擾素、利巴韋林或其類似物、HCV NS3蛋白酶抑制劑、HCV NS4蛋白酶抑制劑、HCV NS3/NS4蛋白酶抑制劑、 α -葡萄糖苷酶1抑制劑、肝保護劑、HCV NS5B聚合酶之核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B聚合酶之非核苷抑制劑、HCV NS5A抑制劑、TLR7激動劑、親環素抑制劑、HCV IRES抑制劑、及藥物動力學增強劑、諸如US2010/0310512、US2013/0102525及WO2013/185093中揭示之彼等化合物等化合物或其組合。

在某些實施例中，將本發明化合物(例如，式(I)化合物)調配為錠劑，其可視情況含有一或多種可用於治療HCV之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有用於治療HCV之另一活性成分，例如干擾素、利巴韋林或其類似物、HCV NS3蛋白酶抑制劑、HCV NS4蛋白酶抑制劑、HCV NS3/NS4蛋白酶抑制劑、 α -葡萄糖苷酶1抑制劑、肝保護劑、HCV NS5B聚合酶之核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B聚合酶之非核苷抑制劑、HCV NS5A抑制劑、TLR7激動劑、親環素抑制劑、HCV IRES抑制劑及藥物動力學增強劑、或其組合。

在某些實施例中，該等錠劑適於每日一次投用。

在某些實施例中，額外治療劑選自以下中之一或多者：

(1) 選自由以下組成之群之干擾素：聚乙二醇化rIFN- α 2b (PEG-Intron)、聚乙二醇化rIFN- α 2a (Pegasys)、rIFN- α 2b (Intron A)、rIFN- α 2a (羅擾素-A)、干擾素 α (MOR-22、OPC-18、阿法複能、阿納替瓦

(Alfanative)、馬替非隆(Multiferon)、蘇巴林(subalin)、干擾素 α con-1 (幹複津(Infergen))、干擾素 α -n1 (惠福仁(Wellferon))、干擾素 α -n3 (奧複能(Alferon))、干擾素- β (Avonex、DL-8234)、干擾素- ω (ω DUROS、Biomed 510)、白蛋白干擾素 α -2b (奧布複能(Albuferon))、IFN α XL、BLX-883 (樂特隆(Locteron))、DA-3021、醣基化干擾素 α -2b (AVI-005)、PEG-幹複津、聚乙二醇化干擾素 λ (聚乙二醇化IL-29)或柏勒洛封(belerofof)、IFN α -2b XL、rIFN- α 2a、共有IFN α 、幹複津、瑞比夫(rebif)、聚乙二醇化IFN- β 、口服干擾素 α 、複能、瑞複能、intermax α 、r-IFN- β 及幹複津 + 阿替木(actimmune)利巴韋林及利巴韋林類似物，例如瑞貝特(rebetol)、可佩格(copegus)、VX-497及維拉米定(viramidine) (塔利韋林(taribavirin))；

(2) 選自由以下組成之群之利巴韋林及其類似物：利巴韋林(瑞貝特、可佩格)及塔利韋林(維拉米定)；

(3) 選自由以下組成之群之NS5A抑制劑：化合物A.1 (下文所述)、化合物A.2 (下文所述)、化合物A.3 (下文所述)、ABT-267、化合物A.4 (下文所述)、JNJ-47910382、達卡他韋(BMS-790052)、ABT-267、薩馬他韋(Samatasvir)、MK-8742、MK-8404、EDP-239、IDX-719、PPI-668、GSK-2336805、ACH-3102、A-831、A-689、AZD-2836 (A-831)、AZD-7295 (A-689)及BMS-790052；

(4) 選自由以下組成之群之NS5B聚合酶抑制劑：索非布韋(sofosbuvir) (GS-7977)、化合物A.5 (下文所述)、化合物A.6 (下文所述)、ABT-333、化合物A.7 (下文所述)、ABT-072、化合物A.8 (下文所述)、替格布韋(GS-9190)、GS-9669、TMC647055、ABT-333、ABT-

072、塞曲布韋(etrovir) (ANA-598)、IDX-21437、非利布韋(filibuvir) (PF-868554)、VX-222、IDX-375、IDX-184、IDX-102、BI-207127、伐洛他濱(valopicitabine) (NM-283)、PSI-6130 (R1656)、PSI-7851、BCX-4678、奈斯布韋(nesbuvir) (HCV-796)、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、GSK625433、XTL-2125、VCH-916、JTK-652、MK-3281、VBY-708、A848837、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、BMS-791325、BILB-1941、AL-335、AL-516及ACH-3422；

(5) 選自由以下組成之群之蛋白酶(NS3、NS3-NS4)抑制劑：化合物A.9、化合物A.10、化合物A.11、ABT-450、化合物A.12 (下文所述)、西美瑞韋(simeprevir) (TMC-435)、博賽瑞韋(boceprevir) (SCH-503034)、那拉匹韋(narlaprevir) (SCH-900518)、伐尼匹韋(vaniprevir) (MK-7009)、MK-5172、丹諾普韋(danoprevir) (ITMN-191)、索弗匹韋(sovaprevir) (ACH-1625)、尼塞普韋(neceprevir) (ACH-2684)、特拉匹韋(VX-950)、VX-813、VX-500、法達普韋(faldaprevir) (BI-201335)、阿舒瑞韋(asunaprevir) (BMS-650032)、BMS-605339、VBY-376、PHX-1766、YH5531、BILN-2065及BILN-2061；

(6) 選自由以下組成之群之 α -葡萄糖苷酶1抑制劑：西戈斯韋(celgosivir) (MX-3253)、米格列醇(Miglitol)及UT-231B；

(7) 選自由以下組成之群之肝保護劑：恩利卡生(emericasan) (IDN-6556)、ME-3738、GS-9450 (LB-84451)、西利比林(silibilin)及MitoQ；

(8) 選自由以下組成之群之TLR7激動劑：咪喹莫特、852A、GS-9524、ANA-773、ANA-975、AZD-8848 (DSP-3025)及SM-360320；

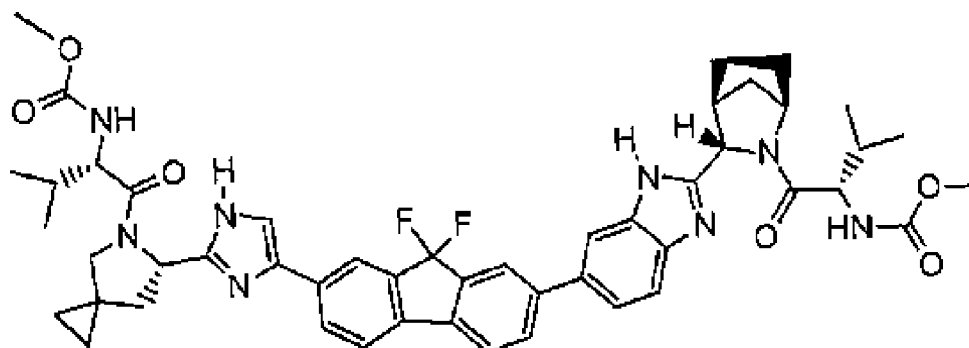
(9) 選自由以下組成之群之親環素抑制劑：DEBIO-025、SCY-635及NIM811；

(10) 選自由以下組成之群之HCV IRES抑制劑：MCI-067；

(11) 選自由以下組成之群之藥物動力學增強劑：BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、GS-9350、GS-9585及羅紅黴素(roxythromycin)；及

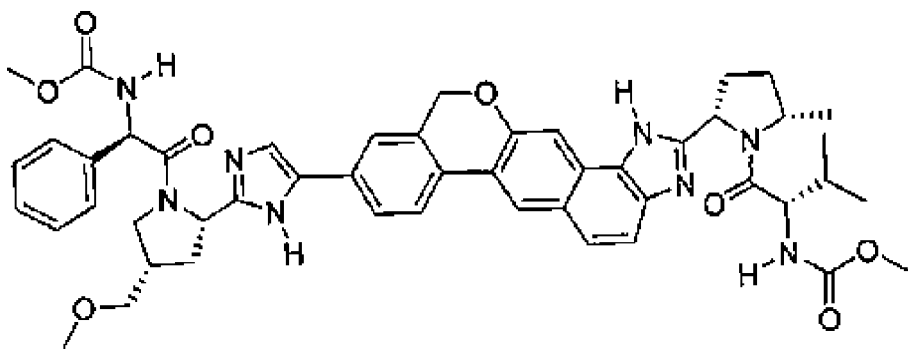
(12) 選自由以下組成之群之其他抗HCV劑：胸腺素 α 1 (日達仙(Zadaxin))、硝唑尼特(艾力尼亞(Alinea)、NTZ)、BIVN-401 (韋羅司他(virostat))、PYN-17 (奧替瑞斯(altirex))、KPE02003002、阿替隆(actilon) (CPG-10101)、GS-9525、KRN-7000、西瓦賽、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA 971、NOV-205、他瓦新(tarvacin)、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、BMS-791325、巴維昔單抗(Bavituximab)、MDX-1106 (ONO-4538)、奧穀法奈(Oglufanide)、VX-497 (美泊地布(merimepodib)) NIM811、苯并咪唑衍生物、苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物及苯丙胺酸衍生物。

化合物A.1係HCV NS5A蛋白之抑制劑且由以下化學結構表示：

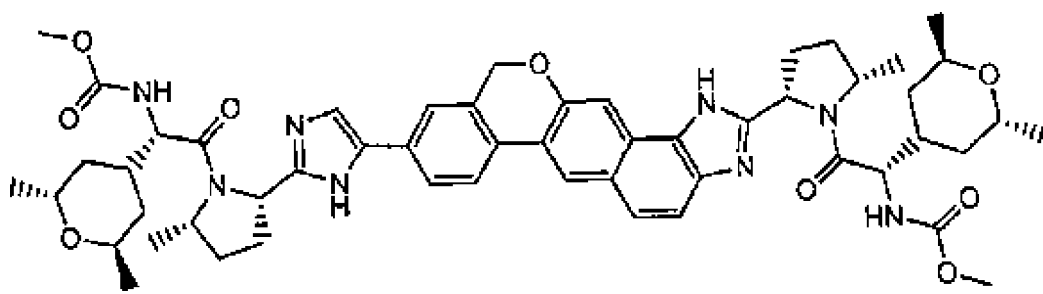


(參見例如美國申請公開案第20100310512 A1號)。

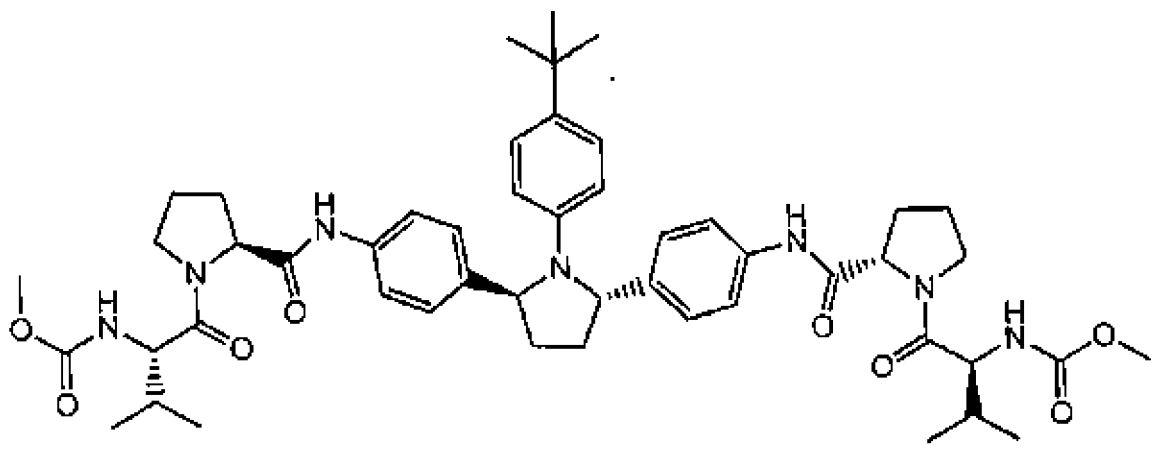
化合物A.2係NS5A抑制劑且由以下化學結構表示：



化合物A.3係NS5A抑制劑且由以下化學結構表示：

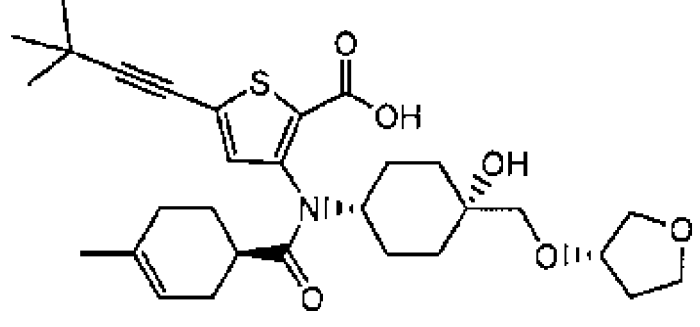


化合物A.4係NS5A抑制劑且由以下化學結構表示：



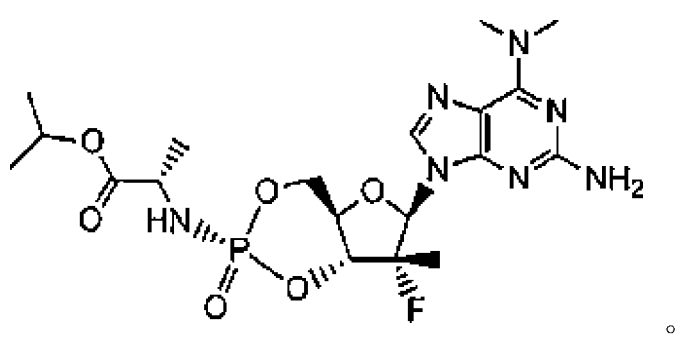
(參見美國申請公開案第2013/0102525號及其中之參考文獻)。

化合物A.5係NS5B Thumb II聚合酶抑制劑且由以下化學結構表示：

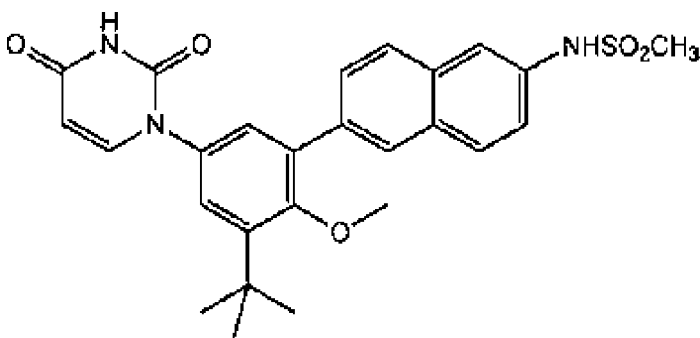


化合物A.6係經設計以抑制由HCV NS5B聚合酶之病毒RNA複製的核
第 86 頁(發明說明書)

苷酸抑制劑前藥，且由以下化學結構表示：

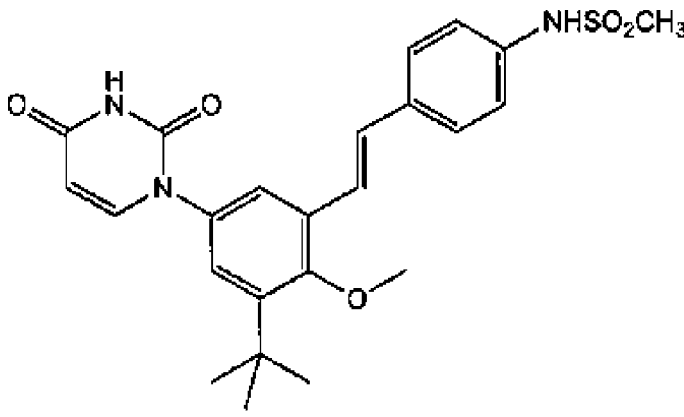


化合物A.7係HCV聚合酶抑制劑且由以下結構表示：



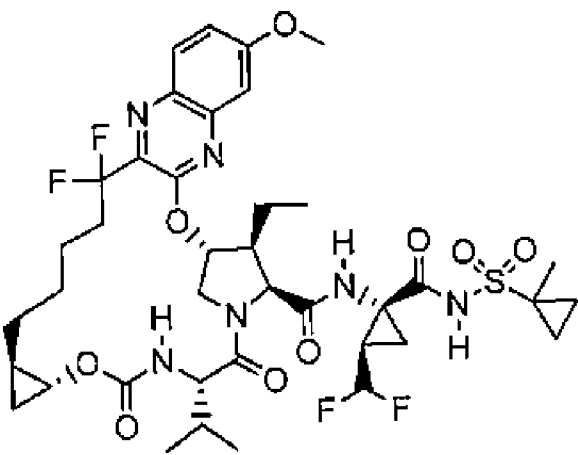
(參見美國申請公開案第2013/0102525號及其中之參考文獻)。

化合物A.8係HCV聚合酶抑制劑且由以下結構表示：

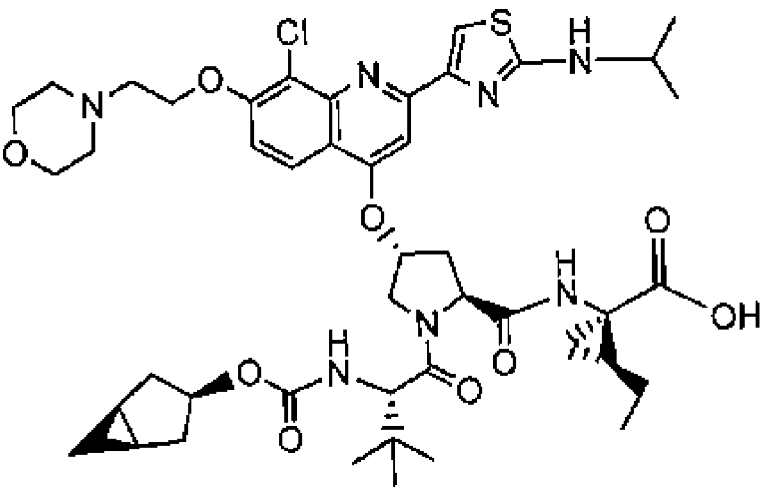


(參見美國申請公開案第2013/0102525號及其中之參考文獻)。

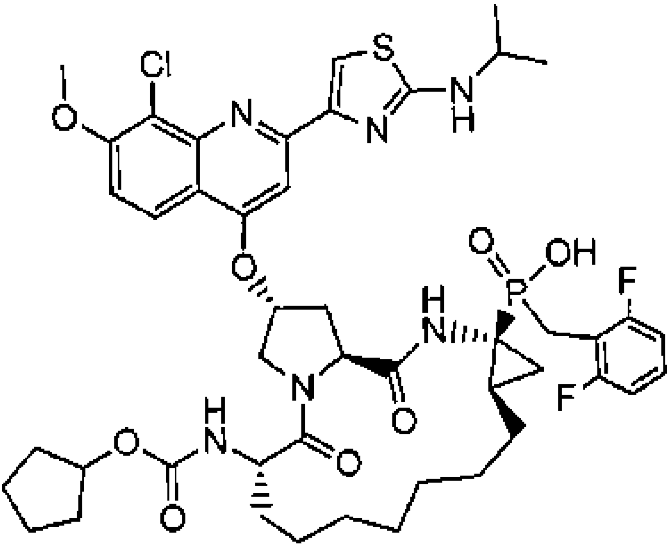
化合物A.9係HCV蛋白酶抑制劑且由以下化學結構表示：



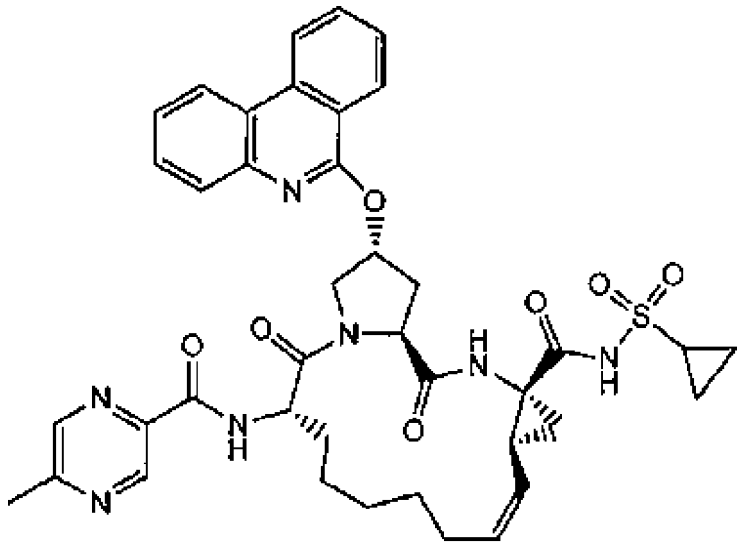
化合物A.10係HCV蛋白酶抑制劑且由以下化學結構表示：



化合物A.11係HCV蛋白酶抑制劑且由以下化學結構表示：

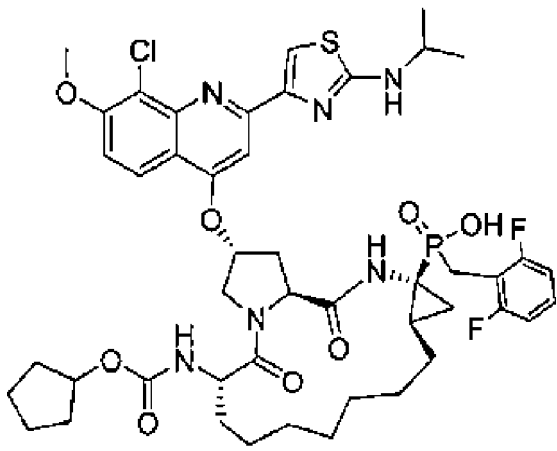
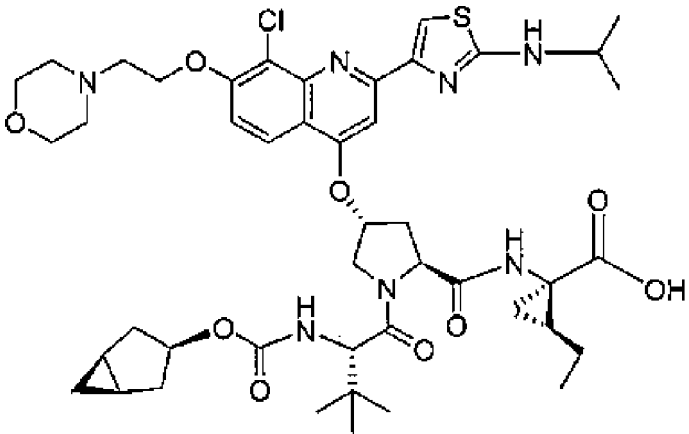
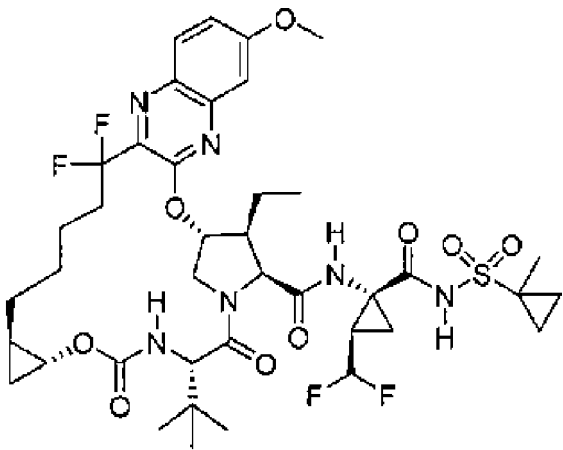


化合物A.12係HCV蛋白酶抑制劑且由以下化學結構表示：



(參見美國申請公開案第2013/0102525號及其中之參考文獻)。

在一個實施例中，與如本文所述醫藥組合物組合使用之額外治療劑係HCV NS3蛋白酶抑制劑。非限制性實例包括以下：



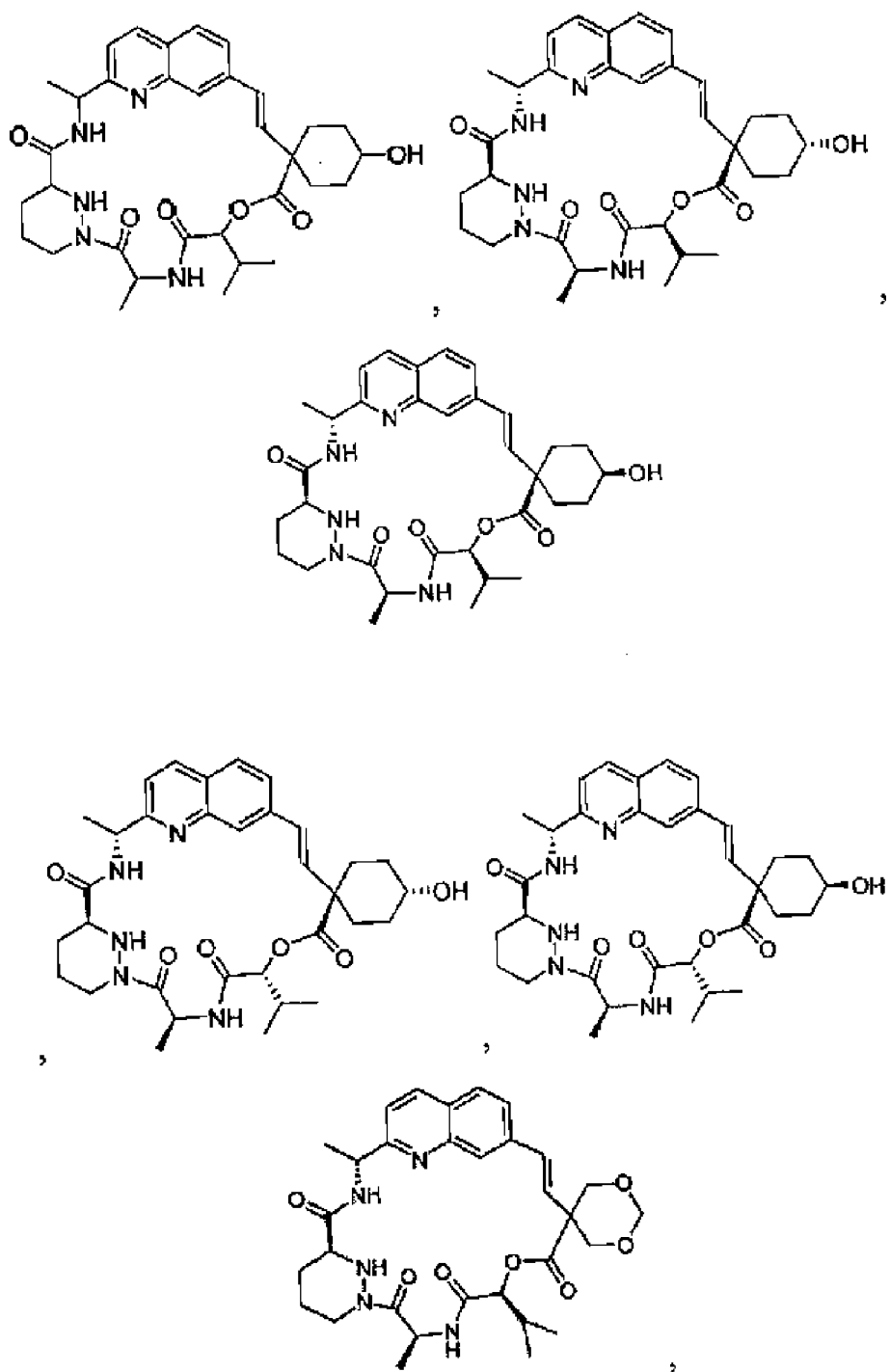
及

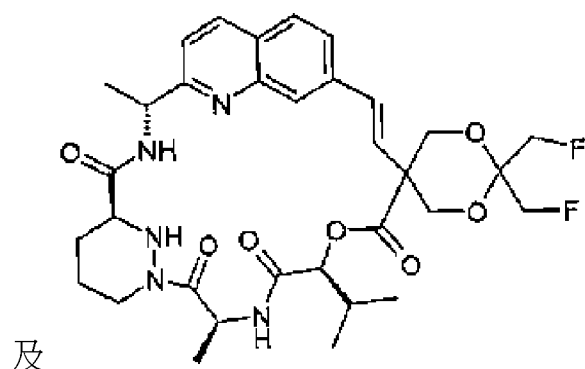
。

在另一實施例中，與如本文所述醫藥組合物組合使用之額外治療劑

係親環素抑制劑，包括(例如) WO2013/185093中揭示之親環素抑制劑。

除上文列舉之彼等外，非限制性實例包括以下：





及其立體異構物及立體異構物之混合物。

在具體實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與HCV NS5B聚合酶抑制劑組合。在具體實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與HCV NS5B聚合酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑組合。在另一具體實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與HCV NS5B聚合酶抑制劑、HCV NS3蛋白酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑組合。在另一具體實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與HCV NS5B聚合酶抑制劑、HCV NS4蛋白酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑組合。在另一具體實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與HCV NS5B聚合酶抑制劑、HCV NS3/NS4蛋白酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑組合。在另一具體實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與HCV NS3蛋白酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑組合。在另一具體實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與HCV NS4蛋白酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑組合。在另一具體實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與HCV NS3/NS4蛋白酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑組合。在另一具體實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與HCV NS3蛋白酶抑制劑、藥物動力學增強劑及HCV NS5A抑制劑組合。在另一具體實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與HCV NS4蛋白酶抑制劑、藥物動力學增強劑及HCV NS5A抑制劑組合。在另一具體實施例中，將本發明

化合物或其醫藥上可接受之鹽與HCV NS3/NS4蛋白酶抑制劑、藥物動力學增強劑及HCV NS5A抑制劑組合。

在特定實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種選自以下之額外治療劑組合：西美瑞韋、MK-8742、MK-8408、MK-5172、ABT-450、ABT-267、ABT-333、索非布韋、索非布韋 + 雷迪帕韋(ledipasvir)、索非布韋 + GS-5816、索非布韋 + GS-9857 + 雷迪帕韋、ABT-450 + ABT-267 + 利托那韋(ritonavir)、ABT-450 + ABT-267 + 利巴韋林 + 利托那韋、ABT-450 + ABT-267 + 利巴韋林 + ABT-333 + 利托那韋、ABT-530 + ABT-493、MK-8742 + MK-5172、MK-8408 + MK-3682 + MK-5172、MK-8742 + MK-3682 + MK-5172、達卡他韋、干擾素、聚乙二醇化干擾素、利巴韋林、薩馬他韋、MK-3682、ACH-3422、AL-335、IDX-21437、IDX-21459、替格布韋、塞曲布韋、伐洛他濱、博賽瑞韋、那拉匹韋、伐尼匹韋、丹諾普韋、索弗匹韋、尼塞普韋、特拉匹韋、法達普韋、阿舒瑞韋、雷迪帕韋、GS-5816、GS-9857、ACH-3102、ACH-3422 + ACH-3102、ACH-3422 + 索弗匹韋 + ACH-3102、阿舒瑞韋、阿舒瑞韋 + 達卡他韋、AL-516及維屈普韋(vedroprevir)。

在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與西美瑞韋。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與MK-8742或MK-8408。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與MK-5172。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與ABT-450、ABT-267或ABT-333。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與維凱來特(Viekirat)

(ABT-450、ABT-267及利托那韋之組合)。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與達卡他韋。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與索非布韋。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與哈瓦尼(Harvoni) (索非布韋 + 雷迪帕韋)。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與索非布韋及GS-5816。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與索非布韋 + GS-9857 + 雷迪帕韋。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與ABT-450 + ABT-267 + 利巴韋林 + 利托那韋。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與ABT-450 + ABT-267 + 利巴韋林 + ABT-333 + 利托那韋。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與ABT-530 + ABT-493。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與MK-8408 + MK-3682 + MK-5172。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與MK-8742 + MK-5172。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與MK-3682。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與ACH-3422。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與AL-335。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與ACH-3422 + ACH-3102。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與ACH-3422 + 索非匹韋 + ACH-3102。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與GS-5816。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與GS-9857。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與IDX-21459。在某些實施例中，共

投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與博賽瑞韋。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與雷迪帕韋。在某些實施例中，共投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與AL-516。

在各種方法中，化合物A.1係以介於約10 mg/天至約200 mg/天範圍內之量投與。舉例而言，化合物A.1之量可為約30 mg/天、約45 mg/天、約60 mg/天、約90 mg/天、約120 mg/天、約135 mg/天、約150 mg/天、約180 mg/天。在一些方法中，化合物A.1係以約90 mg/天投與。在各種方法中，化合物A.2係以介於約50 mg/天至約800 mg/天範圍內之量投與。舉例而言，化合物A.2之量可為約100 mg/天、約200 mg/天或約400 mg/天。在一些方法中，化合物A.3之量係約10 mg/天至約200 mg/天。舉例而言，化合物A.3之量可為約25 mg/天、約50 mg/天、約75 mg/天或約100 mg/天。

在各種方法中，索非布韋係以介於約10 mg/天至約1000 mg/天範圍內之量投與。舉例而言，索非布韋之量可為約100 mg/天、約200 mg/天、約300 mg/天、約400 mg/天、約500 mg/天、約600 mg/天、約700 mg/天、約800 mg/天。在一些方法中，索非布韋係以約400 mg/天投與。

本文亦提供本發明化合物(例如，式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽及一或多種用於治療HCV之額外治療劑，其用於治療或預防HCV之方法中。

本文亦提供本發明化合物(例如，式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防HCV之方法中，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種用於治療HCV之額外治療劑同時、分開或依序投與。

VIII. 用於HIV之組合療法

在某些實施例中，提供治療或預防患有感染或處於患有感染之風險之人類之HIV感染的方法，其包含向人類投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、一種或兩種或一種至三種)額外治療劑的組合。在一個實施例中，提供治療患有感染或處於患有感染之風險之人類之HIV感染的方法，其包含向人類投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、一種或兩種或一種至三種)額外治療劑的組合。

在某些實施例中，本發明提供治療HIV感染之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種適於治療HIV感染之額外治療劑的組合。在某些實施例中，一或多種額外治療劑包括(例如)一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一種至三種或一種至四種額外治療劑。

在上述實施例中，額外治療劑可為抗HIV劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑(例如，CCR5抑制劑、gp41抑制劑(即，融合抑制劑)及CD4附著抑制劑)、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、HIV疫苗、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑(例如，組織蛋白去乙醯酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑、蛋白激酶C (PKC)活化劑及BRD4抑制劑)、靶向HIV衣殼之化合物(「衣殼抑制劑」；例如，衣殼聚合抑制劑或衣殼破壞化合物、HIV核衣殼p7 (NCp7)抑制劑、HIV p24衣殼蛋白抑制劑)、藥物

動力學增強劑、基於免疫之療法(例如，Pd-1調節劑、Pd-L1調節劑、類鐸受體調節劑、IL-15激動劑)、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白(例如，DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)(包括靶向HIV gp120或gp41之彼等)、用於HIV之組合藥物、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、HIV-1病毒傳染性因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整聯蛋白拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、後週期蛋白調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕捉非整聯蛋白1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑前蛋白轉化酶PC9刺激物、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶啟動複合物抑制劑、PI3K抑制劑、諸如以下中揭示之彼等之化合物：WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、US20140221380 (Japan Tobacco)、US20140221378 (Japan Tobacco)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2012/003497 (Gilead Sciences)、WO2014/100323 (Gilead Sciences)、WO2012/145728 (Gilead

Sciences)、WO2013/159064 (Gilead Sciences) 及 WO 2012/003498 (Gilead Sciences)及WO 2013/006792 (Pharma Resources)、及用於治療HIV之其他藥物、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑進一步選自Vif二聚化拮抗劑及HIV基因療法。

在某些實施例中，額外治療劑選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑、及其組合。

在某些實施例中，將本發明化合物調配為錠劑，其可視情況含有一或多種其他可用於治療HIV之化合物。在某些實施例中，錠劑可含有用於治療HIV之另一活性成分，例如HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑、及其組合。

在某些實施例中，該等錠劑適於每日一次投用。

在某些實施例中，額外治療劑選自以下中之一或多者：

(1) 選自由以下組成之群之組合藥物：ATRIPLA® (依法韋侖(efavirenz)+富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 +恩曲他濱)、COMPLERA® (EVIPLERA®、利匹韋林+富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 +恩曲他濱)、STRIBILD® (埃替格韋(elvitegravir)+科比司他+富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 +恩曲他濱)、德羅格韋(dolutegravir) + 硫酸阿巴卡韋 +拉米夫定、TRIUMEQ® (德羅格韋 + 阿巴卡韋 + 拉米夫定)、拉米夫定 + 奈韋拉平(nevirapine) + 齊多夫定(zidovudine)、德羅格韋+利匹韋林、硫酸阿紮那

韋 + 科比司他、達如那韋(darunavir) + 科比司他、依法韋侖 + 拉米夫定 + 富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺 + 恩曲他濱 + 科比司他 + 埃替格韋、Vacc-4x + 羅米地辛(romidepsin)、達如那韋 + 半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺 + 恩曲他濱 + 科比司他、APH-0812、雷特格韋(raltegravir) + 拉米夫定、KALETRA® (ALUVIA®、洛匹那韋(lopinavir)+利托那韋)、硫酸阿紮那韋 + 利托那韋、COMBIVIR® (齊多夫定+拉米夫定、AZT+3TC)、EPZICOM® (Livexa®、硫酸阿巴卡韋 + 拉米夫定、ABC+3TC)、TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋+齊多夫定+拉米夫定、ABC+AZT+3TC)、TRUVADA® (富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 + 恩曲他濱、TDF+FTC)、泰諾福韋 + 拉米夫定及拉米夫定 + 富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、以及選自以下之組合藥物：德羅格韋+利匹韋林鹽酸鹽、阿紮那韋 + 科比司他、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺 + 恩曲他濱、泰諾福韋艾拉酚胺 + 恩曲他濱、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺 + 恩曲他濱 + 利匹韋林、泰諾福韋艾拉酚胺 + 恩曲他濱 + 利匹韋林、多拉韋林(doravirine) + 拉米夫定 + 富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、多拉韋林 + 拉米夫定 + 泰諾福韋二吡呋酯；

(2) 選自由以下組成之群之 HIV 蛋白酶抑制劑：胺普那韋(amprenavir)、阿紮那韋、呋山那韋(fosamprenavir)、呋山那韋鈣、茚地那韋(indinavir)、硫酸茚地那韋、洛匹那韋、利托那韋、奈芬那韋(nelfinavir)、甲磺酸奈芬那韋、沙奎那韋(saquinavir)、甲磺酸沙奎那韋、替拉那韋(tipranavir)、貝卡那韋(brecanavir)、達如那韋(darunavir)、DG-17、TMB-657 (PPL-100)及TMC-310911；

(3) 選自由以下組成之群之反轉錄酶之 HIV 非核苷或非核苷酸抑制劑：地拉韋定(delavirdine)、甲磺酸地拉韋定、奈韋拉平、依曲韋林

(etravirine)、達匹維林(dapivirine)、多拉韋林、利匹韋林、依法韋侖、KM-023、VM-1500、香菇多醣及AIC-292；

(4) 選自由以下組成之群之反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑：VIDEX®及VIDEX® EC (去羥肌苷，ddI)、齊多夫定、恩曲他濱、去羥肌苷、司他夫定(stavudine)、紮昔他濱(zalcitabine)、拉米夫定、森薩夫定(censavudine)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、胺多索韋、艾夫他濱、阿洛夫定(alovudine)、疊氮膦、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、阿普瑞西他濱(apricitabine)、胺多索韋、KP-1461、磷夫定酯(fosaltivudine tidoxil)、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、阿德福韋、阿德福韋二吡呋酯及福替那韋(festonavir)；

(5) 選自由以下組成之群之HIV整合酶抑制劑：薑黃素(curcumin)、薑黃素之衍生物、菊苣酸、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸之衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙基酯、咖啡酸苯乙基酯之衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑、酪胺酸磷酸化抑制劑之衍生物、槲皮素、槲皮素之衍生物、雷特格韋、埃替格韋、德羅格韋及卡博特韋(cabotegravir)、以及選自JTK-351之HIV整合酶抑制劑；

(6) 選自由以下組成之群之HIV非催化位點或別位整合酶抑制劑(NCINI)：CX-05168、CX-05045及CX-14442；

(7) 選自由以下組成之群之HIV gp41 抑制劑：恩夫韋肽(enfuvirtide)、西夫韋肽(sifuvirtide)及艾博衛泰(albuvirtide)；

(8) 選自由以下組成之群之HIV進入抑制劑：賽尼克韋羅

(cenicriviroc)；

(9) 選自由以下組成之群之 HIV gp120 抑制劑：Radha-108 (Receptol)及BMS-663068；

(10) 選自由以下組成之群之CCR5抑制劑：普拉韋羅(aplaviroc)、維克韋羅(vicriviroc)、馬拉維洛(maraviroc)、賽尼克韋羅、PRO-140、阿達他韋 (Adaptavir) (RAP-101)、TBR-220 (TAK-220)、尼非韋羅 (nifeviroc) (TD-0232)、TD-0680及vMIP (Haimipu)；

(11) 選自由以下組成之群之CD4附著抑制劑：伊巴珠單抗 (ibalizumab)；

(12) 選自由以下組成之群之CXCR4抑制劑：普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、vMIP及Haimipu；

(13) 選自由以下組成之群之藥物動力學增強劑：科比司他及利托那韋；

(14) 選自由以下組成之群之基於免疫之療法：德馬Vir、介白素-7、氯奎寧(羥基氯喹)、普留淨(阿地介白素(aldesleukin)，IL-2)、干擾素 α 、干擾素 α -2b、干擾素 α -n3、聚乙二醇化干擾素 α 、干擾素 γ 、羥基脲、嗎替麥考酚酯(MPA)及其酯衍生物嗎替麥考酚酯(MMF)、WF-10、利巴韋林、IL-2、IL-12、聚合物聚乙亞胺(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、類鐸受體調節劑(TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12及TLR13)、林他莫德及IR-103；

(15) 選自由以下組成之群之HIV疫苗：肽疫苗、重組體亞單位蛋白疫苗、活的載體疫苗、DNA疫苗、類病毒顆粒疫苗(假病毒粒子疫苗)、

CD4 源肽疫苗、疫苗組合、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、PEP-6409、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分化體DNA重組體腺病毒-5 (rAd5)、Pennvax-G、VRC-HIV MAB060-00-AB、AVX-101、Tat Oyi疫苗、AVX-201、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、含有聚-ICLC佐劑之疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、AGS-004、gp140[δ]V2.TV1+ MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、Ad35-GRIN/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、Vichrepol、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、ThV-01、TUTI-16、VGX-3300、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、TL-01、SAV-001、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、ETV-01及DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、以及選自單體gp120 HIV-1亞型C疫苗(Novartis)、HIV-TriMix-mRNA、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401及rcAd26.MOS1.HIV-Env之HIV疫苗；

(16) HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白(例如 DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)，包括BMS-936559、TMB-360及選自由以下組成之群之靶向HIV gp120或gp41之彼等：巴維昔單抗、UB-421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117、PGT145、PGT121、MDX010 (伊匹單抗)、VRC01、A32、7B2、10E8及VRC07、以及HIV抗體(例如

VRC-07-523)；

(17) 選自由以下組成之群之潛伏逆轉劑：組織蛋白去乙醯酶抑制劑，例如羅米地辛、伏立諾他(vorinostat)、帕比司他(panobinostat)；蛋白酶體抑制劑，例如萬科(Velcade)；蛋白激酶C (PKC)活化劑，例如吲哚內醯胺、蔓生素(prostratin)、巨大戟二萜醇B及DAG-內酯、離子黴素、GSK-343、PMA、SAHA、BRD4抑制劑、IL-15、JQ1、雙硫侖(disulfiram)及兩性黴素B；

(18) 選自由以下組成之群之HIV核衣殼p7 (NCp7)抑制劑：偶氮二甲醯胺；

(19) 選自由以下組成之群之HIV成熟抑制劑：BMS-955176及GSK-2838232；

(20) 選自由以下組成之群之PI3K抑制劑：艾代拉裡斯、AZD-8186、布帕裡斯、CLR-457、匹替裡斯、來那替尼、瑞格色替、瑞格色替鈉、EN-3342、TGR-1202、艾匹裡斯、杜維裡斯、UCB-5857、他賽裡斯、XL-765、戈達托裡斯、VS-5584、庫盤尼西、乳清酸CAI、哌立福辛、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、帕紐裡斯、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-040093、匹拉裡斯、BAY-1082439、甲磺酸普喹替尼、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、搜那裡斯、LY-3023414、SAR-260301及CLR-1401；

(21) 以下中揭示之化合物：WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157 (Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489

(University of Pennsylvania) 、 US20140221380 (Japan Tobacco) 、 US20140221378 (Japan Tobacco) 、 WO 2013/006792 (Pharma Resources) 、 WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim) 、 WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim) 、 WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim) 、 WO 2013/159064 (Gilead Sciences) 、 WO 2012/145728 (Gilead Sciences) 、 WO2012/003497 (Gilead Sciences) 、 WO2014/100323 (Gilead Sciences) 、 WO2012/145728 (Gilead Sciences) 、 WO2013/159064 (Gilead Sciences) 及 WO 2012/003498 (Gilead Sciences) ； 及

(22) 選自由以下組成之群之用於治療HIV之其他藥物： BanLec 、 MK-8507 、 AG-1105 、 TR-452 、 MK-8591 、 REP 9 、 CYT-107 、 阿拉泊韋(alisporivir) 、 NOV-205 、 IND-02 、 麥特可法林(metenkefalin) 、 PGN-007 、 醋孟南(Acemannan) 、 加木恩(Gamimune) 、 普拉司汀 、 1,5-二咖啡醯奎寧酸 、 BIT-225 、 RPI-MN 、 VSSP 、 Hlviral 、 IMO-3100 、 SB-728-T 、 RPI-MN 、 VIR-576 、 HGTV-43 、 MK-1376 、 rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ 、 MazF基因療法 、 BlockAide 、 ABX-464 、 SCY-635 、 那曲酮(naltrexone)及PA-1050040 (PA-040) ； 及選自以下之用於治療HIV之其他藥物： AAV-eCD4-Ig 基因療法 、 TEV-90110 、 TEV-90112 、 TEV-90111 、 TEV-90113 、 去鐵酮(deferiprone)及HS-10234 。

在某些實施例中，額外治療劑係以下中揭示之化合物： US 2014-0221356 (Gilead Sciences, Inc.) ， 例如(2R,5S,13aR)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺 、 (2S,5R,13aS)-N-(2,4-二氟苄基)-8-

經基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺、(1S,4R,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-經基-6,8-二側氧基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲醯胺、(1R,4S,12aR)-7-經基-6,8-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲醯胺、(2R,5S,13aR)-8-經基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺及(1R,4S,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-經基-6,8-二側氧基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲醯胺，US2015-0018298 (Gilead Sciences, Inc.)及US2015-0018359 (Gilead Sciences, Inc.)。

在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑組合。在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與兩種額外治療劑組合。在其他實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與三種額外治療劑組合。在其他實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與四種額外治療劑組合。一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑可為選自同一種類之治療劑之不同治療劑，及/或其可選自不同種類之治療劑。

在具體實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑及反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑組合。在另一具體實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另一實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與反轉錄酶之HIV核苷或核苷

酸抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在額外實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種選自以下之額外治療劑組合：反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、整合酶抑制及藥物動力學增強劑。在另一實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與兩種反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑組合。

在特定實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種選自以下之額外治療劑組合：Triumeq® (德羅格韋+阿巴卡韋 +拉米夫定)、德羅格韋 + 硫酸阿巴卡韋 + 拉米夫定、雷特格韋、Truvada® (富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 + 恩曲他濱、TDF+FTC)、馬拉維洛、恩夫韋肽、Epzicom® (Livexa®、硫酸阿巴卡韋 +拉米夫定、ABC+3TC)、Trizivir® (硫酸阿巴卡韋+齊多夫定+拉米夫定、ABC+AZT+3TC)、阿德福韋、阿德福韋二吡呋酯、Stribild® (埃替格韋+科比司他+富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 +恩曲他濱)、利匹韋林、鹽酸利匹韋林、Complera® (Eviplera®、利匹韋林+富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 +恩曲他濱)、科比司他、Atripla® (依法韋侖+富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 + 恩曲他濱)、阿紮那韋、硫酸阿紮那韋、德羅格韋、埃替格韋、Aluvia® (Kaletra®、洛匹那韋+利托那韋)、利托那韋、恩曲他濱、硫酸阿紮那韋 + 利托那韋、達如那韋、拉米夫定、普拉司汀、呋山那韋、呋山那韋鈣、依法韋侖、Combivir® (齊多夫定+拉米夫定、AZT+3TC)、依曲韋林、奈芬那韋、甲磺酸奈芬那韋、干擾素、去羥肌苷、司他夫定、茚地那韋、硫酸茚地那韋、泰諾福韋 + 拉米夫定、齊多夫定、奈韋拉平、沙奎那韋、

甲磺酸沙奎那韋、阿地介白素、紮昔他濱、替拉那韋、胺普那韋、地拉韋定、甲磺酸地拉韋定、Radha-108 (Receptol)、Hlviral、拉米夫定 + 富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、依法韋侖 + 拉米夫定 + 富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、疊氮磷、拉米夫定 + 奈韋拉平 + 齊多夫定、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺。在某些實施例中，一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑進一步選自雷特格韋 + 拉米夫定、硫酸阿紮那韋 + 科比司他、阿紮那韋 + 科比司他、達如那韋 + 科比司他、達如那韋 + 科比司他、硫酸阿紮那韋 + 科比司他、阿紮那韋 + 科比司他。

在特定實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種選自以下之額外治療劑組合：Triumeq® (德羅格韋+阿巴卡韋 +拉米夫定)、德羅格韋 + 硫酸阿巴卡韋 + 拉米夫定、雷特格韋、Truvada® (富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 + 恩曲他濱、TDF+FTC)、馬拉維洛、恩夫韋肽、Epzicom® (Livexa®、硫酸阿巴卡韋 +拉米夫定、ABC+3TC)、Trizivir® (硫酸阿巴卡韋+齊多夫定+拉米夫定、ABC+AZT+3TC)、阿德福韋、阿德福韋二吡呋酯、Stribild® (埃替格韋+科比司他+富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 +恩曲他濱)、利匹韋林、鹽酸利匹韋林、Complera® (Eviplera®、利匹韋林+富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 +恩曲他濱)、科比司他、Atripla® (依法韋侖+富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 + 恩曲他濱)、阿紮那韋、硫酸阿紮那韋、德羅格韋、埃替格韋、Aluvia® (Kaletra®、洛匹那韋+利托那韋)、利托那韋、恩曲他濱、硫酸阿紮那韋 + 利托那韋、達如那韋、拉米夫定、普拉司汀、呋山那韋、呋山那韋鈣、依法韋侖、Combivir® (齊多夫定+拉米夫定、AZT+3TC)、依曲韋林、奈

芬那韋、甲磺酸奈芬那韋、干擾素、去羥肌苷、司他夫定、茚地那韋、硫酸茚地那韋、泰諾福韋 + 拉米夫定、齊多夫定、奈韋拉平、沙奎那韋、甲磺酸沙奎那韋、阿地介白素、紮昔他濱、替拉那韋、胺普那韋、地拉韋定、甲磺酸地拉韋定、Radha-108 (Receptol)、Hlviral、拉米夫定 + 富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、依法韋侖 + 拉米夫定 + 富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、疊氮磷、拉米夫定 + 奈韋拉平 + 齊多夫定、(2R,5S,13aR)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺、(2S,5R,13aS)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺、(1S,4R,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-羥基-6,8-二側氧基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲醯胺、(1R,4S,12aR)-7-羥基-6,8-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲醯胺、(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺、及(1R,4S,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-羥基-6,8-二側氧基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲醯胺、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺。

在特定實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺或半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺

組合。

在特定實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺或半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組合。

在特定實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群之第一額外治療劑：硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺；及選自由以下組成之群之第二額外治療劑：恩曲他濱及拉米夫定。

在特定實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與選自由泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，其中第二額外治療劑係恩曲他濱。

在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與5 mg至30 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與5 mg至10 mg、5 mg至15 mg、5 mg至20 mg、5 mg至25 mg、25 mg至30 mg、20 mg至30 mg、15 mg至30 mg、或10 mg至30 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與10 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與25 mg富馬酸泰諾福韋艾

拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。可將本發明化合物(例如，式(I)化合物)與本文提供之藥劑以任一劑量量之化合物(例如，1 mg至500 mg化合物)組合，如同明確且個別地列舉劑量之每一組合一般。

在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與200 mg至400 mg富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與200 mg至250 mg、200 mg至300 mg、200 mg至350 mg、250 mg至350 mg、250 mg至400 mg、350 mg至400 mg、300 mg至400 mg、或250 mg至400 mg富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與300 mg富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱組合。可將本發明化合物(例如，式(I)化合物)與本文提供之藥劑以任一劑量量之化合物(例如，50 mg至500 mg化合物)組合，如同明確且個別地列舉劑量之每一組合一般。可將本發明化合物(例如，式(I)化合物)與本文提供之藥劑以任一劑量量之化合物(例如，約1 mg至約150 mg化合物)組合，如同明確且個別地列舉劑量之每一組合一般。

在某些實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下組合：(2R,5S,13aR)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺、(2S,5R,13aS)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧

氮呋-10-甲醯胺、(1S,4R,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-羥基-6,8-二側氧基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲醯胺、(1R,4S,12aR)-7-羥基-6,8-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲醯胺、(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺或(1R,4S,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-羥基-6,8-二側氧基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲醯胺。

本文亦提供本發明化合物(例如，式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽及一或多種用於治療HIV之額外治療劑，其用於治療或預防HIV之方法中。

本文亦提供本發明化合物(例如，式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防HIV之方法中，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種用於治療HIV之額外治療劑同時、分開或依序投與。

在某些實施例中，提供治療人類之過度增殖病症(例如癌症)之方法，其包含向人類投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、一種或兩種或一種至三種)額外治療劑的組合。在一個實施例中，提供治療人類之過度增殖病症(例如癌症)之方法，其包含向人類投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、一種或兩種或一種至三種)額外治療劑的組合。

IX. 用於癌症之組合療法

在某些實施例中，本發明提供治療過度增殖病症(例如癌症)之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種適於治療過度增殖病症(例如癌症)之額外治療劑的組合。

在上述實施例中，額外治療劑可為抗癌劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑選自由以下組成之群：化學治療劑、免疫治療劑、放射治療劑、抗瘤劑、抗激素劑、抗血管生成劑、抗纖維變性劑、治療性抗體、酪胺酸激酶抑制劑、JAK抑制劑、Hedgehog抑制劑、HDAC抑制劑、盤狀結構域受體(DDR)抑制劑、MMP9抑制劑、LOXL抑制劑、ASK1抑制劑、PI3K抑制劑、BTK抑制劑、SYK抑制劑、mTOR抑制劑、AKT抑制劑、促分裂原或細胞外調控激酶(MEK)抑制劑、Raf激酶(rafk)阻斷劑、CDK抑制劑、JNK抑制劑、MAPK抑制劑、Raf抑制劑、ROCK抑制劑、Tie2抑制劑、肌醇信號傳導抑制劑、磷脂酶C阻斷劑、抗CD19抗體、抗CD20抗體、抗MN-14抗體、抗TRAIL DR4及DR5抗體、抗CD74抗體、基於個別患者之腫瘤之基因構成之癌症疫苗、IDH1抑制劑、BRD4抑制劑、TPL2抑制劑；A2B抑制劑；TBK1抑制劑；IKK抑制劑；BCR抑制劑、抑制RAS/RAF/ERK路徑之藥劑、蛋白激酶C (PKC)調節劑、生長因子受體(例如表皮生長因子受體(EGFr)、血小板源生長因子受體(PDGFr)、erbB2、erbB4、ret、血管內皮生長因子受體(VEGFr)、具有免疫球蛋白樣及表皮生長因子同源性結構域(TIE-2)之酪胺酸激酶、胰島素生長因子-I (IGFI)受體、巨噬細胞群落刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、纖維母細胞生長因子(FGF)受體、Trk受體(TrkA、TrkB及TrkC)、ephrin (eph)受體及RET原癌基因)之調節劑、酪胺酸激酶(包括cSrc、

Lck、Fyn、Yes、cAbl、FAK (黏著斑激酶)及Bcr-Abl)之調節劑、PKB家族激酶之調節劑、TGF β 受體激酶之調節劑、Ras致癌基因之抑制劑(包括法尼基轉移酶、香葉基-香葉基轉移酶及CAAX蛋白酶之抑制劑)、反義寡核苷酸、核酶、Bcl-2家族蛋白抑制劑、蛋白酶體抑制劑、熱休克蛋白HSP90抑制劑、組合藥物及免疫療法、及用於治療過度增殖病症(例如癌症)之其他藥物、及其組合。

在某些實施例中，將本發明化合物調配為錠劑，其可視情況含有一或多種其他可用於治療癌症之化合物。在某些實施例中，錠劑可含有用於治療癌症之另一活性成分、例如化學治療劑、免疫治療劑、放射治療劑、抗癌劑、抗纖維變性劑、抗激素劑、抗血管生成劑、酪胺酸激酶抑制劑、JAK抑制劑、Hedgehog抑制劑、HDAC抑制劑、盤狀結構域受體(DDR)抑制劑、MMP9抑制劑、LOXL抑制劑、ASK1抑制劑、PI3K抑制劑、BTK抑制劑、SYK抑制劑、mTOR抑制劑、AKT抑制劑、促分裂原或細胞外調控激酶(MEK)抑制劑、Raf激酶(rafk)阻斷劑、CDK抑制劑、JNK抑制劑、MAPK抑制劑、Raf抑制劑、ROCK抑制劑、Tie2抑制劑、肌醇信號傳導抑制劑、磷脂酶C阻斷劑、IDH1抑制劑、BRD4抑制劑、TPL2抑制劑；A2B抑制劑；TBK1抑制劑；IKK抑制劑；BCR抑制劑、抑制RAS/RAF/ERK路徑之藥劑、蛋白激酶C (PKC)調節劑、生長因子受體(例如表皮生長因子受體(EGFr)、血小板源生長因子受體(PDGFr)、erbB2、erbB4、ret、血管內皮生長因子受體(VEGFr)、具有免疫球蛋白樣及表皮生長因子同源性結構域(TIE-2)之酪胺酸激酶、胰島素生長因子-I (IGFI)受體、巨噬細胞群落刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、纖維母細胞生長因子(FGF)受體、Trk受體(TrkA、TrkB及TrkC)、ephrin (eph)受體及

RET原癌基因)之調節劑、酪胺酸激酶(包括cSrc、Lck、Fyn、Yes、cAbl、FAK(黏著斑激酶)及Bcr-Abl)之調節劑、PKB家族激酶之調節劑、TGF β 受體激酶之調節劑、Ras致癌基因之抑制劑(包括法尼基轉移酶、香葉基-香葉基轉移酶及CAAX蛋白酶之抑制劑)、反義寡核苷酸、核酶、Bcl-2家族蛋白抑制劑、蛋白酶體抑制劑、熱休克蛋白HSP90抑制劑、組合藥物及免疫療法、及用於治療過度增殖病症(例如癌症)之其他藥物、及其組合。

在某些實施例中，該等錠劑適於每日一次投用。在某些實施例中，額外治療劑選自以下中之一或多者：

(1) 選自由以下組成之群之化學治療劑：抗代謝物/抗癌劑，例如嘧啶類似物(氟尿苷(floxuridine)、卡培他濱(capecitabine)及阿糖胞苷(cytarabine))；嘌呤類似物、葉酸鹽拮抗劑及相關抑制劑、抗增殖/抗有絲分裂劑(包括天然產物，例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)(長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine))及微管，例如紫杉烷(taxane)(太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel))、長春鹼、諾考達唑(nocodazole)、埃博黴素(epothilone)及溫諾平(navelbine)、表鬼臼毒素(依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide))；DNA損害劑(放線菌素(actinomycin)、安吖啶(amsacrine)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、癌得星(Cytosan)、放線菌素D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、異環磷醯胺(iphosphamide)、美法倫(melphalan)、氮芥(merchlorethamine)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、

亞硝基脲(nitrosourea)、丙卡巴肼(procarbazine)、紫杉醇(taxol)、剋癌易(taxotere)、替尼泊苷、依託泊苷、三伸乙基硫代磷醯胺)；抗生素，如放線菌素D (dactinomycin, actinomycin D)、道諾黴素、多柔比星(阿德力黴素(adriamycin))、伊達比星(idarubicin)、蔥環、米托蔥醌、博來黴素(bleomycin)、普卡黴素(plicamycin) (光輝黴素(mithramycin))及絲裂黴素；酶(L-天冬醯胺酶，其系統性代謝L-天冬醯胺並剝奪不具有合成其自身天冬醯胺之能力之細胞)；抗血小板劑；抗增殖/抗有絲分裂烷基化劑，例如氮芥環磷醯胺及類似物、美法侖、氮芥苯丁酸)、及(六甲基三聚氰胺及噻替派(thiotepa))、烷基亞硝基脲(BCNU)及類似物、鏈脲黴素(streptozocin)、三氮烯-達卡巴嗪(trazenes-dacarbazine, DTIC)；抗增殖/抗有絲分裂抗代謝物，例如葉酸類似物(胺甲喋呤(methotrexate))；鉑配位錯合物(順鉑、奧沙利鉑、卡鉑)、丙卡巴肼、羥基脲、米托坦(mitotane)、胺魯米特(aminoglutethimide)；激素、激素類似物(雌激素、他莫昔芬(tamoxifen)、戈舍瑞林(goserelin)、比卡魯胺(bicalutamide)、尼魯米特(nilutamide))及芳香酶抑制劑(來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole))；抗凝劑(肝素、合成肝素鹽及其他凝血酶抑制劑)；纖維蛋白溶解劑(例如組織纖維蛋白溶酶原活化劑、鏈球菌激酶及尿激酶)、阿斯匹林(aspirin)、雙嘧達莫(dipyridamole)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)；抗遷移劑；抗分泌劑(佈雷非德菌素(breveldin))；免疫抑制他克莫司(tacrolimus)、西羅莫司硫唑嘌呤(sirolimus azathioprine)、麥考酚酯(mycophenolate)；化合物(TNP-470、金雀異黃酮(genistein))及生長因子抑制劑(血管內皮生長因子抑制劑、纖維母細胞生長因子抑制劑)；血管收縮肽受體阻斷劑、一氧化氮供

體；反義寡核苷酸；細胞週期抑制劑及分化誘導物(維甲酸(tretinoin))；抑制劑、拓撲異構酶抑制劑(多柔比星(阿德力黴素)、道諾黴素、放線菌素D、依託泊苷、泛艾黴素、伊達比星、伊立替康(irinotecan)及米托蒽醌、托泊替康(topotecan)、伊立替康)、皮質類固醇(可體松(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、氫化可體松(hydrocortisone)、甲基普賴松濃(methylprednisolone)、普賴松及普賴蘇濃)；生長因子信號轉導激酶抑制劑；功能障礙誘導物、毒素(例如霍亂毒素、蓖麻毒蛋白、假單胞菌屬外毒素、百日咳博德氏菌腺苷酸環化酶毒素或白喉毒素、及半胱天冬酶活化劑)、染色質、烷基化劑(例如噻替派及環磷醯胺(癌得星、愛得星(Endoxan)、愛得仙(Endoxana)、賽樂司汀(Cyclostin))、磺酸烷基酯(例如白消安、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan))；氮丙啶，例如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)及烏瑞替派(uredopa)；伸乙亞胺及甲基蜜胺，包括六甲蜜胺(alfretamine)、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基蜜胺；番荔枝內酯(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(camptothecin) (包括合成類似物托泊替康)；苔蘚蟲素(bryostatin)；卡利斯他汀(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻素(cryptophycin) (具體而言念珠藻素1及念珠藻素8)；尾海兔素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin) (包括合成類似物、KW-2189及CBI-TMI)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素(spongistatin)；氮芥，例如氮芥苯丁酸、萘氮芥、氯磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、甲基二氯乙基胺、甲基二

氯乙基胺氧化物鹽酸鹽、美法侖、新氮芥(novembichin)、膽甾醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(foremustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，例如烯二炔抗生素(例如，卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ II及卡奇黴素phiII，參見例如Agnew、Chem. Intl. Ed. Engl、33:183-186 (1994)；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；雙膦酸鹽，例如氯膦酸(clodronate)；埃斯波黴素(esperamicin)；以及新制癌菌素(neocarzinostatin)發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素生色團)、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸、博來黴素、放線菌素c、卡拉黴素(carabycin)、洋紅黴素(carrninomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素D、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(包括嗎啉基-多柔比星、氰基嗎啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星、聚乙二醇化脂質體多柔比星及去氧多柔比星)、泛艾黴素、依索比星(esorubicin)、伊達比星、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(例如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，例如胺甲喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，例如德莫喋呤(demopterin)、胺甲喋

呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，例如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，例如安西他濱(ancitabine)、阿紫胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷；雄激素，例如卡普甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，例如胺魯米特、米托坦、曲洛司坦；葉酸補充劑，例如亞葉酸(frolinic acid)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶；黑斯特氮芥(hestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elformthine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃博黴素；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；香菇多醣(lentinan)；甲醯四氫葉酸(leucovorin)；氯尼達明(lonidamine)；類美登素(maytansinoid)，例如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醯；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他汀(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醯(losoxantrone)；氟嘧啶；醛葉酸；鬼臼酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼；PSK(r)；雷佐生(razoxane)；利索新(rhizoxin)；西左非蘭(sizofiran)；鍺螺旋胺(spirogermanium)；替奴佐酸(tenuazonic acid)；三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(尤其T-2毒素、疣孢菌素

A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；胺基甲酸酯；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加賽特辛(gacytosine)；阿糖胞苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；類紫杉醇、太平洋紫杉醇(紫杉醇)及多西他賽(剋癌易)；氮芥苯丁酸；吉西他濱(gemcitabine) (健擇(Gemzar))；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；胺甲嘌呤；鉑類似物，例如順鉑及卡鉑；鉑；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；長春瑞濱(vinorelbine) (溫諾平(Navelbine))；能滅瘤；替尼泊苷；依達曲沙；道諾黴素；胺嘌呤；截瘤達(xeoloda)；伊班膦酸鹽；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視色素，例如視黃酸；卡培他濱及FOLFIRI (氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸及伊立替康)；

(2) 選自由以下組成之群之抗激素劑：抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括(例如)他莫昔芬 (包括諾瓦得士(Nolvadex))、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、可莫昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene)；酶芳香酶之抑制劑，其調控腎上腺中之雌激素產生，例如，4(5)-咪唑、胺魯米特、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、依西美坦(exemestane)、福美坦(formestane)、法曲唑(fadrozole)、伏氯唑(vorozole)、來曲唑(letrozole)及阿那曲唑(anastrozole)；及抗雄激素劑，例如氟他胺(flutamide)、尼魯米特、比卡魯胺、柳培林(leuprolide)及戈舍瑞林；

(3) 選自由以下組成之群之抗血管生成劑：類視色素酸及其衍生物、

2-甲氧基雌二醇、血管抑素、內皮抑素、舒拉明(suramin)、角鯊胺(squalamine)、金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、金屬蛋白酶-2之組織抑制劑、纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-1、纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-2、軟骨源抑制劑、太平洋紫杉醇(白蛋白結合型紫杉醇)、血小板因子4、硫酸魚精蛋白(鯡精蛋白)、硫酸化幾丁質衍生物(自雪花蟹外殼製備)、硫酸化多醣肽聚醣複合物(sp-pg)、星狀孢菌素、基質代謝調節劑，包括(例如)脯胺酸類似物((1-氮雜環丁烷-2-甲酸(LACA)、順羥脯胺酸、d,I-3,4-脫氫脯胺酸、硫脯胺酸、.α.-二吡啶基、β-胺基丙腈富馬酸鹽、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-噁唑酮；胺甲喋呤、米托蒽醌、肝素、干擾素、2巨球蛋白-血清、chimp-3、糜蛋白酶抑制素、β-環糊精十四硫酸鹽、依匹黴素(eponemycin)；煙麴黴素(fumagillin)、硫代蘋果酸金鈉、d-青黴胺(CDPT)、β-1-抗膠原酶-血清、α-2-抗纖維蛋白溶酶、比生群、氯苯紫利二鈉(lobenzarit disodium)、n-2-羧基苯基-4-氯鄰胺基苯甲酸二鈉或「CCA」、沙利竇邁(thalidomide)；血管生成抑制類固醇、羧基胺基咪唑(cargboxynaminolmidazole)；金屬蛋白酶抑制劑，例如BB94、抗體、較佳針對以下該等血管生成生長因子之單株抗體：β-FGF、α-FGF、FGF-5、VEGF同種型、VEGF-C、HGF/SF、Ang-1/Ang-2及以下中揭示之化合物：Ferrara N. 及 Alitalo, K. 「Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors」 (1999) Nature Medicine 5:1359-1364；

(4) 選自由以下組成之群之抗纖維變性劑：β-胺基丙腈(BAPN)、與離胺醯氧化酶之活性位點之羰基反應之一級胺，且更具體而言在與羰基結合後產生藉由共振穩定之產物之彼等，例如以下一級胺：仲乙基胺、肼、

苯基胍及其衍生物；胺基脲及脲衍生物；胺基腓，例如 β -胺基丙腓(BAPN)或2-硝基乙胺；不飽和或飽和鹵代胺，例如2-溴-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺及對-鹵代苄基胺、銅螯合劑、間接抑制劑，例如阻斷源自離胺醯基及羥基離胺醯基殘基由離胺醯氧化酶之氧化脫胺之醛衍生物的化合物，例如硫醇胺，具體而言D-青黴胺或其類似物，例如2-胺基-5-巰基-5-甲基己酸、D-2-胺基-3-甲基-3-((2-乙醯胺基乙基)二硫基)丁酸、對-2-胺基-3-甲基-3-((2-胺基乙基)二硫基)丁酸、4-((對-1-二甲基-2-胺基-2-羧基乙基)二硫基)丁烷硫酸鈉、2-乙醯胺基乙基-2-乙醯胺基乙烷硫醇硫酸鹽、4-巰基丁烷亞硫酸鈉三水合物、以下中揭示之化合物：美國專利第4,965,288號、美國專利第4,997,854號、美國專利第4,943,593號、美國專利第5,021,456號；美國專利第5,505,714號；美國專利第5,120,764號；美國專利第5,182,297號；美國專利第5,252,608號及美國專利申請案第2004/0248871號；

(5) 選自由以下組成之群之治療性抗體：阿巴伏單抗(abagovomab)、阿德木單抗(adecatumumab)、阿福圖珠單抗(afutuzumab)、阿倫單抗(alemtuzumab)、阿托珠單抗(altumomab)、阿麥妥昔單抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、巴維昔單抗、貝妥莫單抗(bectumomab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、比伐單抗(bivatuzumab)、布利莫單抗(blinatumomab)、貝倫妥單抗(brentuximab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡妥索單抗(catumaxomab)、西妥昔單抗(cetuximab)、西他珠單抗(citatumumab)、西妥木單抗(cixutumumab)、克立瓦妥珠單抗(clivatuzumab)、可那木單抗(conatumumab)、達雷木單抗(daratumumab)、卓齊妥單抗(droxitumab)、

度利戈妥單抗(duligotumab)、杜昔妥單抗(dusigitumab)、地莫單抗(detumomab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、達洛珠單抗(dalotuzumab)、依美昔單抗(ecromeximab)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、恩司昔單抗(ensituximab)、厄馬索單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、法勒珠單抗(farietuzumab)、芬克拉妥珠單抗(ficlatuzumab)、芬妥木單抗(figitumumab)、弗蘭托單抗(flanvotumab)、弗妥昔單抗(futuximab)、蓋尼塔單抗(ganitumab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、吉瑞妥昔單抗(girentuximab)、格萊木單抗(glembatumumab)、替伊莫單抗(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、英加妥珠單抗(imgatuzumab)、英達妥昔單抗(indatuximab)、伊珠單抗(inotuzumab)、英妥木單抗(intetumumab)、伊匹單抗、伊妥木單抗(iratumumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、洛伏珠單抗(lorvotuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、馬帕木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、明瑞莫單抗(minretumomab)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫妥莫單抗(moxetumomab)、納那妥單抗(narnatumab)、那莫單抗(naptumomab)、奈昔木單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、若莫單抗(nofetumomabn)、奧卡妥珠單抗(ocaratuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧拉妥單抗(olaratumab)、昂妥珠單抗(onartuzumab)、莫奧珠單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕圖珠單抗(parsatuzumab)、帕圖單抗(patritumab)、帕圖莫單抗(pemtumomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、平妥單抗

(pintumomab)、普托木單抗(pritumumab)、拉妥木單抗(racotumomab)、拉圖單抗(radretumab)、利妥木單抗(rilotumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、羅妥木單抗(robatumumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、司妥昔單抗(siltuximab)、司妥佐單抗(simtuzumab)、索利圖單抗(solitomab)、他妥珠單抗(tacatuzumab)、他妥莫單抗(taplitumomab)、替妥莫單抗(tenatumomab)、替普莫單抗(teprotumumab)、替加珠單抗(tigatuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、托卡珠單抗(tucotuzumab)、烏妥昔單抗(ublrituximab)、維妥珠單抗(veltuzumab)、沃妥珠單抗(vorsetuzumab)、沃圖莫單抗(votumumab)、紫魯木單抗(zalutumumab)、阿倫單抗(alemtuzumab)、維妥珠單抗(veltuzumab)、阿泊珠單抗(apolizumab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、托西莫單抗、加利昔單抗(galiximab)、替伊莫單抗(ibritumomab)、魯昔單抗(lumiliximab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、奧妥珠單抗(obinutuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、CC49及3F8，其中抗體可進一步經放射性同位素粒子(例如銻In 111、釔Y 90、碘I-131)標記或與其組合。

(6) 選自由以下組成之群之JAK抑制劑：魯索替尼(ruxolitinib)、非曲替尼(fedratinib)、托法替尼(tofacitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、來他替尼(lestaurtinib)、帕克替尼(pacritinib)、莫羅替尼(momelotinib)、XL019、AZD1480、INCB039110、LY2784544、BMS911543及NS018；

(7) 選自由以下組成之群之Hedgehog抑制劑：薩瑞德吉(saridegib)；

(8) 選自由以下組成之群之組織蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑：帕新司他(pracinostat)、羅米地辛、伏立諾他及帕比司他；

(9) 選自由以下組成之群之酪胺酸激酶抑制劑：來他替尼、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)及舒尼替尼(sunitinib)；

(10) 選自由以下組成之群之盤狀結構域受體(DDR)抑制劑：以下中揭示之抑制劑：US2009/0142345、US2011/0287011、WO2013/027802、WO2013/034933及美國臨時申請案第61/705,044號；

(11) 選自由以下組成之群之MMP9抑制劑：馬立馬司他(marimastat)(BB-2516)、西馬司他(cipemastat)(Ro 32-3555)及WO2012/027721中所述之抑制劑；

(12) 選自由以下組成之群之LOXL抑制劑：WO2009/017833中所述之抗體、WO2009/017833、WO2009/035791及WO/2011/097513中所述之抗體；

(13) 選自由以下組成之群之ASK1抑制劑：WO2011/008709及WO/2013/112741中所述之化合物；

(14) 選自由以下組成之群之PI3K抑制劑：美國專利第7,932,260號、美國臨時申請案第61/543,176號、第61/581,528號、第61/745,429號、第61/745,437號及第61/835,333號中所述之化合物、PI3K II、TGR-1202、AMG-319、GSK2269557、X-339、X-414、RP5090、KAR4141、XL499、OXY111A、杜維裡斯、IPI-443、GSK2636771、BAY 10824391、TGX221、RG-7666、CUDC-907、PQR-309、DS-7423、帕紐裡斯、AZD-8186、CLR-457、匹替裡斯、來那替尼、瑞格色替、瑞格色替鈉、EN-3342、UCB-5857、他賽裡斯、INCB-040093、匹拉裡斯、

BAY-1082439、甲磺酸普喹替尼、XL-765、戈達托裡斯、VS-5584、庫盤尼西、乳清酸CAI、艾匹裡斯、布帕裡斯、BAY 80-6946、BYL719、PX-866、RG7604、MLN1117、WX-037、AEZS-129、PA799、ZSTK474、RP-6530、AS252424、LY294002、TG100115、LY294002、BEZ235、XL147 (SAR245408)、SAR-245409、GDC-0941、BKM120、CH5132799、XL756、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、搜那裡斯、GDC-0980、CLR-1401、哌立福辛及渥曼青黴素(wortmannin)；

(15) 選自由以下組成之群之BTK抑制劑：依魯替尼、HM71224、ONO-4059及CC-292；

(16) 選自由以下組成之群之SYK抑制劑：拓馬替尼(tamatinib) (R406)、福他替尼(fostamatinib) (R788)、PRT062607、BAY-61-3606、NVP-QAB 205 AA、R112、R343及美國專利第8,450,321號中所述之化合物；

(17) 選自由以下組成之群之mTOR抑制劑：替西羅莫司、依維莫司、雷達羅莫司(ridaforolimus)、地伏莫司、OSI-027、AZD2014、CC-223、RAD001、LY294002、BEZ235、雷帕黴素、Ku-0063794及PP242；

(18) 選自由以下組成之群之AKT抑制劑：哌立福辛、MK-2206、GDC-0068及GSK795；

(19) 選自由以下組成之群之MEK抑制劑：曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib)、MEK162、PD-325901、PD-035901、AZD6244及CI-1040；

(20) 選自由以下組成之群之CDK抑制劑：AT-7519、阿伏昔地(alvocidib)、帕博西尼(palbociclib)及SNS-032；

(21) 選自由以下組成之群之JNK抑制劑：CC-401；

(22) 選自由以下組成之群之MAPK抑制劑：VX-702、SB203580及SB202190；

(23) 選自由以下組成之群之Raf抑制劑：PLX4720；

(24) 選自由以下組成之群之ROCK抑制劑：Rho-15；

(25) 選自由以下組成之群之Tie2抑制劑：AMG-Tie2-1；

(26) 肌醇信號傳導抑制劑，例如以下中所述之磷脂酶C阻斷劑及肌醇類似物：Powis, G.及Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman及David Kerr, CRC press 1994, London；

(27) 選自由以下組成之群之Bcl-2家族蛋白抑制劑：ABT-263、ABT-199及ABT-737；

(28) 選自由以下組成之群之IKK抑制劑：BMS-345541；

(29) 選自由以下組成之群之蛋白酶體抑制劑：硼替佐米(bortezomib)；

(30) 選自由以下組成之群之蛋白激酶C (PKC)抑制劑：苔蘚蟲素1及恩紮妥林(enzastaurin)；

(31) 選自由以下組成之群之熱休克蛋白HSP90抑制劑：格爾德黴素(Geldanamycin)；

(32) 選自由以下組成之群之組合藥物：FR (氟達拉濱、利妥昔單抗)、FCR (氟達拉濱、環磷醯胺、利妥昔單抗)、R-CHOP (利妥昔單抗加

CHOP)、R-CVP (利妥昔單抗加CVP)、R-FCM (利妥昔單抗加FCM)、R-ICE (利妥昔單抗-ICE)、CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、普賴松)、CVP (環磷醯胺、長春新鹼及普賴松)、FCM (氟達拉濱、環磷醯胺、米托蒽醌)、hyperCVAD (多分次環磷醯胺、長春新鹼、多柔比星、地塞米松、胺甲喋呤、阿糖胞苷)、ICE (異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)、MCP (米托蒽醌、氮芥苯丁酸及普賴蘇濃)及R MCP (R MCP)；及

(33) 選自由以下組成之群之用於治療癌症之其他藥物：阿地介白素、阿伏昔地、CHIR-12.12、ha20、替烏坦(tiuxetan)、PRO131921、SGN-40、WT-1類似肽疫苗、WT1 126-134肽疫苗、自體人類腫瘤源HSPPC-96、GTOP-99 (MyVax®)、抗瘤酮AS2-1、抗瘤酮A10、抗胸腺細胞球蛋白、 β 阿立辛(beta alethine)、三氧化砷、阿米福汀(amifostine)、胺基喜樹鹼(aminocamptothecin)、雷利竇邁(lenalidomide)、卡泊芬淨(caspofungin)、氯法拉濱(clofarabine)、伊沙匹隆(ixabepilone)、克拉屈濱(cladribine)、氮芥苯丁酸、薑黃素、長春瑞濱、替吡法尼(tipifarnib)、坦螺旋黴素(tanespimycin)、檸檬酸西地那非(sildenafil citrate)、地尼白介素2 (denileukin diftitox)、斯伐他汀(simvastatin)、阿法依伯汀(epoetin alfa)、芬維A鉍(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)、美司鈉(mesna)、米托蒽醌(mitoxantrone)、雷利竇邁、氟達拉濱、嗎替麥考酚酯、奈拉濱(nelarabine)、奧曲肽(octreotide)、奧沙利鉑、聚乙二醇非格司亭、重組體介白素-12、重組體介白素-11、重組體flt3配體、重組體人類促血小板生成素、沙格司亭(sargramostim)、淋巴介質活化之殺手細胞、 ω -3脂肪酸、重組體干擾素 α 、治療性同種異體淋巴球及環孢素類似物。

在特定實施例中，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種選自以下之額外治療劑組合：依魯替尼、阿地介白素、阿伏昔地、抗瘤酮AS2-1、抗瘤酮A10、抗胸腺細胞球蛋白、阿米福汀三水合物、胺基喜樹鹼、三氧化砷、 β 阿立辛、ABT-263、ABT-199、ABT-737、BMS-345541、硼替佐米、苔蘚蟲素1、白消安、卡鉑、坎帕斯-1H、CC-5103、卡莫司汀、乙酸卡泊芬淨、氯法拉濱、順鉑、克拉屈濱(瘤他林(Leustarin))、氮芥苯丁酸(瘤克寧(Leukeran))、薑黃素、環孢素、環磷醯胺(癌得星、愛得星、愛得仙、賽樂司汀)、地尼白介素2、地塞米松、DT PACE、多西他賽、尾海兔素10、多柔比星(Adriamycin®, Adriblastine)、鹽酸多柔比星、恩紮妥林、阿法依伯汀、依託泊苷、依維莫司(RAD001)、芬維A鉍、非格司亭、美法侖、美司鈉、夫拉平度(flavopiridol)、氟達拉濱(福達樂(Fludara))、格爾德黴素(17 AAG)、異環磷醯胺、鹽酸伊立替康、伊沙匹隆、雷利竇邁(Revlimid®)、淋巴介質活化之殺手細胞、美法侖、胺甲喋呤、米托蒽醌鹽酸鹽、莫特沙芬釐(motexafin gadolinium)、嗎替麥考酚酯、奈拉濱、奧利默森奧巴克拉(oblimersen Obatoclax)、奧利默森、乙酸奧曲肽、 ω -3脂肪酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、PD0332991、聚乙二醇化脂質體鹽酸多柔比星、聚乙二醇非格司亭、噴司他丁(尼噴提)、哌立福辛、普賴蘇濃、普賴松、色利西利(selicilib)、重組體干擾素 α 、重組體介白素-12、重組體介白素-11、重組體flt3配體、重組體人類促血小板生成素、利妥昔單抗、沙格司亭、檸檬酸西地那非、斯伐他汀、西羅莫司、苯乙炔基砒、他克莫司、坦螺旋黴素、替西羅莫司、沙利竇邁、治療性同種異體淋巴球、噻替派、替吡法尼、長春新鹼、硫酸長春新鹼、二酒石酸長春瑞濱、

伏立諾他(SAHA)、伏立諾他、FR (氟達拉濱、利妥昔單抗)、CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、普賴松)、CVP (環磷醯胺、長春新鹼及普賴松)、FCM (氟達拉濱、環磷醯胺、米托蒽醌)、FCR (氟達拉濱、環磷醯胺、利妥昔單抗)、hyperCVAD (多分次環磷醯胺、長春新鹼、多柔比星、地塞米松、胺甲喋呤、阿糖胞苷)、ICE (異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)、MCP (米托蒽醌、氮芥苯丁酸及普賴蘇濃)、R-CHOP (利妥昔單抗加CHOP)、R-CVP (利妥昔單抗加CVP)、R-FCM (利妥昔單抗加FCM)、R-ICE (利妥昔單抗-ICE)及R MCP (R MCP)。

可使用所提供之任何治療方法治療各個階段之癌症。舉例而言，癌症階段包括(但不限於)早期、晚期、局部晚期、緩解、難治、緩解後復發及進展。

另外，個體可為經歷一或多種標準療法(例如化學療法、放射療法、免疫療法、手術、或其組合)之人類。因此，一或多種抗癌劑可在投與化學療法、放射療法、免疫療法、手術或其組合之前、期間或之後投與。

治療性治療可補充有具有幹細胞移植或治療之上文提及之療法或與其組合。經修飾方法之一個實例係放射性免疫療法，其中將單株抗體與放射性同位素粒子(例如銨In 111、釔Y 90、碘I-131)組合。組合療法之實例包括(但不限於)碘-131 托西莫單抗(Bexxar®)、釔-90 替伊莫單抗(Zevalin®)、Bexxar®與CHOP。

其他治療程序包括末梢血幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身輻照、輸注幹細胞、具有幹細胞支持之骨髓消融、經活體外處理之末梢血幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、藥理學研究、低-LET鈷-60 γ 射線療法、博來黴

素、習用手術、輻射療法及非骨髓根除性同種異體造血幹細胞移植。

本文亦提供本發明化合物(例如，式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽及一或多種用於治療癌症之額外治療劑，其用於治療癌症之方法中。

本文亦提供本發明化合物(例如，式(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療癌症之方法中，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種用於治療癌症之額外治療劑同時、分開或依序投與。

X. 套組

本發明提供包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之套組。套組可進一步包含使用說明書，例如，用於調節類鐸受體(例如TLR8)，例如用於治療疾病、病症或病況。在某些實施例中，用途係針對治療HIV、HBV或HCV感染。在某些實施例中，用途係針對治療HBV感染。使用說明書通常係書面說明書，但含有說明書之電子儲存媒體(例如，磁碟或光碟)亦可接受。

本發明亦提供包含一或多個容器之醫藥套組，該等容器包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。視情況，該(等)容器可附帶有監管醫藥物之製造、使用或銷售之政府機構所規定形式之公告，該公告顯示該機構已批准用於人類投與之製造、使用或銷售。可將每一組分(若存在一種以上組分)包裝於單獨容器中或可將一些組分合併在一個容器中，若交叉反應性及儲放壽命允許。套組可為單位劑型、體包裝(例如，多劑量包裝)或亞單位劑量。套組亦可包括化合物之多個單位劑量及使用說明書且可以足以及在藥房(例如，醫院藥房及從事複方之藥房)中儲存及使用之量包裝。

XI. 化合物製備

亦提供包含適宜包裝中之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之單

位劑型的製品，其用於本文所述方法中。適宜包裝為業內所知且包括(例如)小瓶、容器、安瓿、瓶、罐、撓性包裝及諸如此類。製品可經進一步滅菌及/或密封。

實施例亦係關於可用於製備標的化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法及中間體。

可獲得提供可用於合成所揭示化合物之通常已知化學合成方案及條件的許多一般參考文獻(參見(例如) Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第 7 版, Wiley-Interscience, 2013)。

如本文所闡述之化合物可藉由業內已知之任一方式來純化，包括層析方式，例如高效液相層析(HPLC)、製備型薄層層析、急速管柱層析及離子交換層析。可使用任一適宜固定相，包括正相及反相以及離子樹脂。最通常，經由矽膠及/或氧化鋁層析純化所揭示化合物。參見(例如) *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 第2版, L. R. Snyder及J. J. Kirkland 編輯, John Wiley and Sons, 1979 ; 及 *Thin Layer Chromatography*, E. Stahl (編輯), Springer-Verlag, New York, 1969。

在用於標的化合物之任一製程期間，可能需要及/或期望保護任一相關分子上之敏感或反應性基團。此可藉助習用保護基團達成，如(例如) T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「*Protective Groups in Organic Synthesis*,」第4版, Wiley, New York 2006中所述。保護基團可使用業內已知之方法在便利後續階段移除。

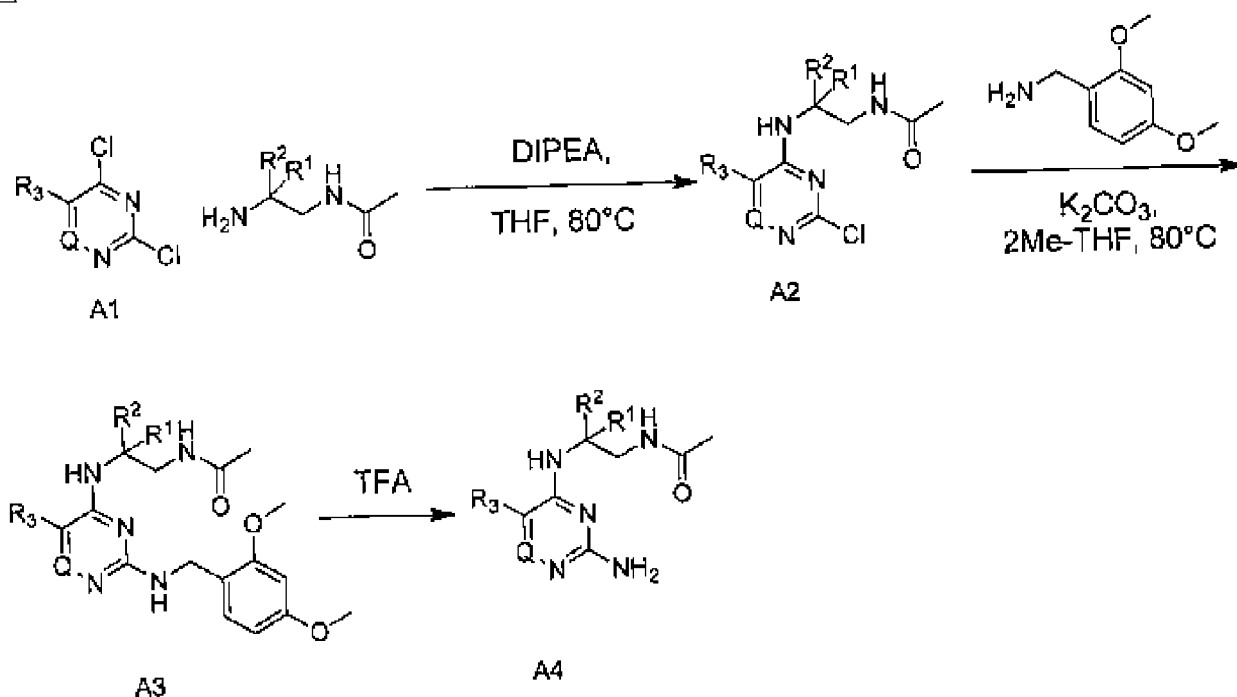
XII. 實例

可用於實施例之方法中之實例性化學實體現將參照本文其一般製備

及隨附特定實例之闡釋性合成方案加以闡述。熟習此項技術者將認識到，為獲得本文的各種化合物，可適宜地選擇起始材料，以使最終所需取代基將經由在具或不具有適當保護的反應方案攜載以產生所需產物。另一選擇為，可能必須或期望採用可經由反應方案攜載且在適當時經期望取代基替代之適宜基團來替代最終期望取代基。此外，熟習此項技術者將認識到，以下方案中所示之轉化可以與特定側基之官能性相容的任何順序實施。一般方案中所繪示之每一反應較佳皆係在約0°C至所用有機溶劑之回流溫度之溫度下運行。除非另有說明，否則變量如上文參考式(I)或(J)所定義。

本發明化合物之代表性合成闡述於以下方案及隨後特定實例中。

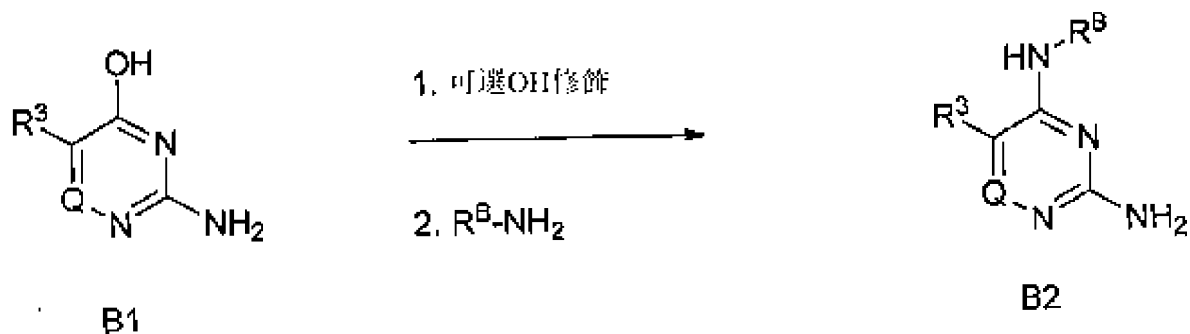
方案1顯示實施例之化合物之代表性合成。方法與眾多種官能基相容。



在方案1中，於約80°C下將適宜溶劑(例如四氫呋喃)中之式A1化合物(其中 R^3 及 Q 係如本文所定義或係 R^3 及 Q 之經適宜保護之衍生物)及 (R) - N -(2-胺基-2-甲基己基)乙醯胺用 N,N -二異丙基乙胺處理以形成式A2化合

物。將2-甲基-四氫呋喃中之式**A2**化合物用碳酸鉀、之後2,4-二甲氧基苄基胺處理，以形成式**A3**化合物。隨後將溶劑(例如二氯甲烷)中之式**A3**化合物用三氟乙酸處理以形成式**A4**化合物。

方案2顯示實施例之化合物之代表性合成。方法與眾多種官能基相容。



在適宜反應條件下將式**B1**化合物(其中Q及R³係如本文所定義或係Q之經適宜保護之衍生物)轉化成式**B2**化合物。舉例而言，在適宜條件下使式**B1**化合物與氯甲脒鹽酸鹽接觸以提供**B2**。可在與R^B-NH₂接觸之前(例如)藉由引入任何適宜脫離基(例如甲苯磺醯基)進一步修飾經基。此外，可經由使用適宜試劑(例如POCl₃)將-OH基團轉化成氯基團且使其進一步與R^B-NH₂接觸。或者，可在適宜偶合劑(例如，BOP試劑)存在下在適宜條件下將R^B-NH₂直接偶合至**B2**。

式**A1**或**B1**之具體實施例可參見本文中之本申請案及另外以下參考文獻，例如 WO2012/156498、WO2012/136834、WO2014/056953、WO2014/076221、WO2015/014815、WO2014/128189、WO2013/117615及WO2014/023813。對應於A1或其類似物(包括在式I之變量外之化合物)之中間體可根據彼等參考文獻來製備且用於製備本發明化合物。

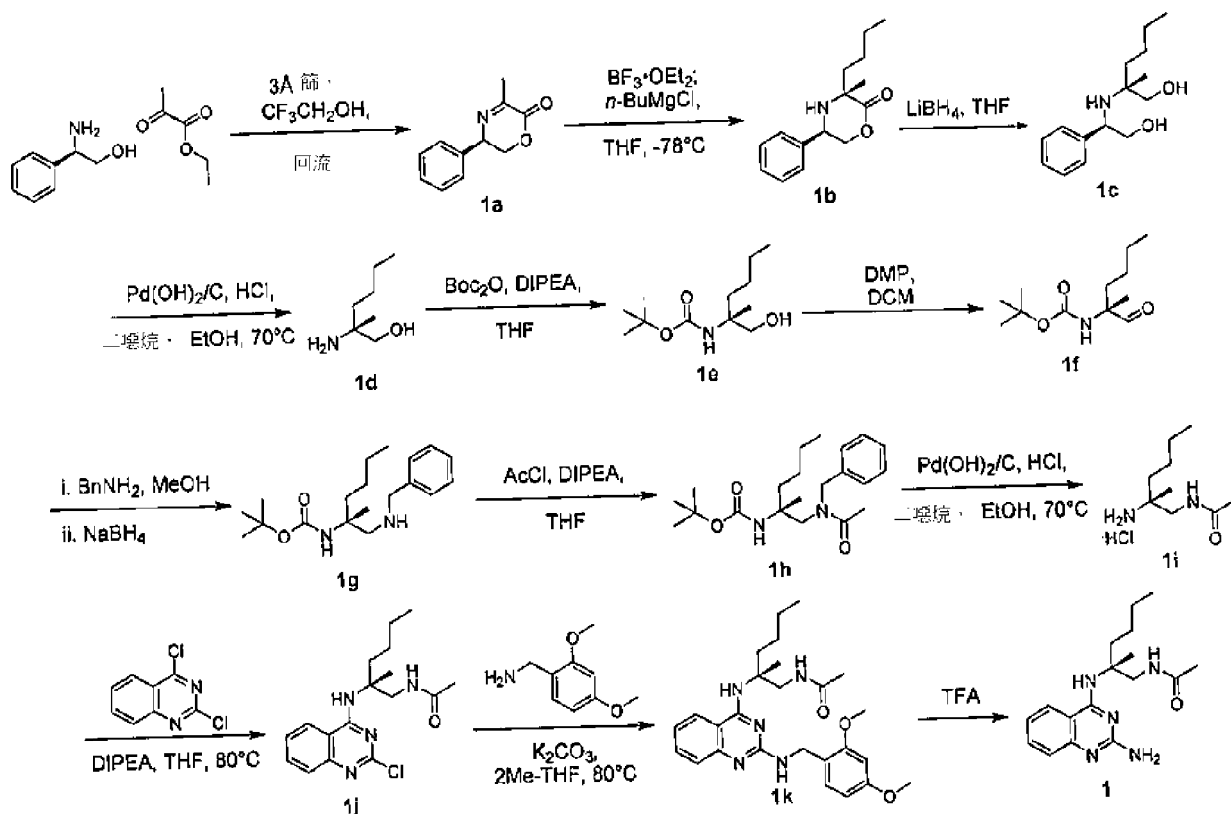
除非另有說明，否則通常根據業內熟知且如在整個本說明書中所引用並討論之各種一般及更具體參考文獻中所述之習用方法實施本發明實施例之方法及技術。參見(例如) Loudon, *Organic Chemistry*, 第5版, New York: Oxford University Press, 2009 ; Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第7版, Wiley-Interscience, 2013。

本文提供之實例闡述本文揭示之化合物之合成以及用於製備該等化合物之中間體。應理解，本文所述個別步驟可經組合。亦應理解，化合物之分開批料可經合併且隨後用於下一合成步驟。

在實例之以下說明中，闡述具體實施例。充分詳細地闡述此等實施例以使熟習此項技術者能夠實踐本發明之某些實施例。可利用其他實施例且可在不背離本揭示內容之範圍的情況下做出其他改變。因此，以下說明並不意欲限制本發明之範圍。

本發明方法通常提供特定鏡像異構物或非鏡像異構物作為期望產物，但在所有情形下皆未測定鏡像異構物或非鏡像異構物之立體化學。在未測定鏡像異構物或非鏡像異構物中之特定立體中心之立體化學時，即使化合物可實質上鏡像異構或非鏡像異構純，所繪示化合物亦不顯示該具體立體中心之任何立體化學。

實例1



(R)-3-甲基-5-苯基-5,6-二氫-2H-1,4-噁嗪-2-酮(1a)之合成. 向(R)-(-)-2-苯基甘胺醇(23.6 g, 172 mmol, 由Sigma-Aldrich供應, 99% ee)及分子篩(86 g)於2,2,2-三氟乙醇(500 mL)中之混合物中添加丙酮酸乙酯(19.2 mL, 172 mmol, 由Sigma Aldrich供應)並將混合物加熱回流。24 h後, 將反應物冷卻至rt, 經由矽藻土過濾, 用EtOAc洗滌並在真空中濃縮。使殘餘物經受配備有ELSD之矽膠層析, 用己烷-EtOAc溶析, 以提供**1a**。利用LC/MS方法A之C₁₁H₁₂NO₂之LC/MS (ESI)計算值: *m/z* 190.08, 實測值: 189.92 [M+H]⁺; *t_R* = 0.88 min。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 4.85 (ddd, *J* = 10.9, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 11.6, 10.9 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)。

(3R,5R)-3-丁基-3-甲基-5-苯基嗎啉-2-酮(1b)之合成. 於-78°C下在氬下經30 min向THF (500 mL)中之化合物**1a** (14.84 g, 78.43 mmol)中添加

三氟化硼合二乙醚(20.5 mL, 161.11 mmol)。90 min後，經30 min添加正丁基氯化鎂溶液(83.0 mL, 166 mmol, 2.0 M於THF中)。2 h後，將反應升溫至rt並用飽和NH₄Cl_(aq) (300 mL)淬滅。將混合物用水(200 mL)稀釋並用EtOAc (300 mL × 3)萃取。將有機萃取物用水(500 mL × 3)、鹽水(300 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於DCM (150 mL)中，加熱，並藉由過濾去除不溶物質。在真空中濃縮濾液並使殘餘物經受矽膠層析，用己烷-EtOAc溶析，以提供化合物**1b**。利用LC/MS方法A之C₁₅H₂₂NO₂之LC/MS (ESI)計算值：*m/z* 248.16，實測值：248.02 [M+H]⁺；*t_R* = 1.07 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.51 - 7.28 (m, 5H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 4.27 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 13.8, 11.4, 4.7 Hz, 1H), 1.74 (td, *J* = 12.2, 11.2, 4.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.43 - 1.20 (m, 4H), 0.99 - 0.85 (m, 3H)。

(*R*)-2-(((*R*)-2-羥基-1-苯基乙基)胺基)-2-甲基己-1-醇(1c)之合成。於0 °C下向THF (100 mL)中之化合物**1b** (14.01 g, 56.64 mmol)中添加LiBH₄溶液(57 mL, 114 mmol, 2.0 M於THF中)並將反應升溫至rt。2 h後，將混合物冷卻至0 °C並用水(500 mL)淬滅。分離混合物並用EtOAc (300 mL × 3)萃取水層。將合併之有機物用水(500 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮，以提供**1c**。利用LC/MS方法A之C₁₅H₂₆NO₂之LC/MS (ESI)計算值：*m/z* 252.19，實測值：252.05 [M+H]⁺；*t_R* = 0.68 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.33 - 7.22 (m, 5H), 3.85 (dd, *J* = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.5, 4.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 10.5, 9.4 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 1.23 - 1.00 (m, 4H), 0.96 (s,

1H), 0.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

(R)-2-胺基-2-甲基己-1-醇(1d)之合成. 向化合物**1c** (14.24 g, 56.65 mmol)及20%碳載Pd(OH)₂ (2.85 g)於EtOH (210 mL)中之混合物中添加HCl溶液(21.5 mL, 86.0 mmol, 4 M於二噁烷中)。將所得混合物用H₂氣體吹掃且隨後在H₂氣氛下在70°C下攪拌。10 h後，將反應混合物冷卻至rt，經由矽藻土過濾，用EtOH (50 mL)沖洗，並在真空中濃縮。將殘餘物與甲苯(50 mL × 1)共蒸發以提供HCl鹽形式之化合物**1d**。利用LC/MS方法A之C₇H₁₈NO之LC/MS (ESI)計算值： m/z 132.13，實測值：131.90 [M+H]⁺； $t_R = 0.42$ min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 3.54 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.65 (ddd, $J = 14.0, 11.0, 5.8$ Hz, 1H), 1.57 (dt, $J = 13.8, 5.4$ Hz, 1H), 1.44 - 1.26 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

(R)-(1-羥基-2-甲基己-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(1e)之合成. 向**1d** (1 g, 7.6 mmol)於THF (35 mL)中之溶液中添加飽和NaHCO_{3(aq)} (35 mL)，之後添加二碳酸二第三丁基酯(3.33 g, 15.24 mmol)。24 h後，在真空中去除有機溶劑。將所得漿液用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (100 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，用己烷-EtOAc溶析，以提供**1e**。利用LC/MS方法A之C₁₂H₂₅NO₃之LC/MS (ESI)計算值： m/z 232.18，實測值：231.61 [M+H]⁺； $t_R = 1.09$ min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.64 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.37 - 1.27 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

(R)-(2-甲基-1-側氧基己-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(1f)之合成. 向**1e**

(2.1 g, 9.0 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷 (Dess-Martin periodinane) (5.7 g, 14 mmol)。2 h後，用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq})$ (75 mL)淬滅反應。分離混合物並用DCM (100 mL)萃取水層。將合併之有機物用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，用己烷-EtOAc溶析，以提供**1f**。利用LC/MS方法A之 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 之LC/MS (ESI)計算值： m/z 231.17，實測值：173.75 $[\text{M}+\text{H}-(t\text{-Bu})]^+$ ； $t_R = 1.18$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.36 (s, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.34 - 1.26 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

(R)-(1-(苄基胺基)-2-甲基己-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(1g)之合成. 向**1f** (1.9 g, 8.4 mmol)於無水MeOH (50 mL)中之溶液中添加苄基胺(1.0 mL, 8.35 mmol)。18 h後，逐份添加硼氫化鈉(500 mg, 13 mmol)。60分鐘後，在真空中濃縮混合物。將所得殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用1M $\text{NaOH}(\text{aq})$ (50 mL)、10%羅謝爾鹽(Rochelle's salt)水溶液(50 mL，由Sigma-Aldrich供應之固體)及鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮，從而得到**1g**。利用LC/MS方法A之 $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ 之LC/MS (ESI)計算值： m/z 321.25，實測值：321.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $t_R = 0.94$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.35 - 7.31 (m, 5H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.33 - 1.26 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 - 1.17 (m, 1H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(R)-(1-(N-苄基乙醯胺基)-2-甲基己-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(1h)之合成. 向**1g** (2.2 g, 6.9 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加 N,N -二異丙基乙胺(2.4 mL, 14 mmol)，之後添加乙醯氯(0.75 mL, 11 mmol)。60分鐘

後，將混合物用EtOAc (150 mL)稀釋，用飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ (100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，用己烷-EtOAc溶析，以提供**1h**。利用LC/MS方法A之 $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ 之LC/MS (ESI)計算值： m/z 363.26，實測值：362.82 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $t_R = 1.32$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 4.64 (dd, $J = 17.4, 8.1$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.34 - 1.22 (m, 7H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

(R)-N-(2-胺基-2-甲基己基)乙醯胺(1i)之合成. 向經Ar吹掃之**1h** (2.0 g, 5.4 mmol)於EtOH (55 mL)及HCl溶液(2 mL, 4 M於二噁烷中)中之溶液中添加碳上之氫氧化鈣(2.0 g, 20 wt%)。將混合物用 H_2 吹掃並加熱至70 °C。24 h後，將反應混合物經由矽藻土過濾，用EtOAc沖洗，並在真空中濃縮，從而得到呈HCl鹽形式之**1i**。利用LC/MS方法A之 $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 之LC/MS (ESI)計算值： m/z 173.16，實測值：172.92 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $t_R = 0.50$ min。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 3.34 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 0.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

(R)-N-(2-((2-氯喹啉-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(1j)之合成. 向**1i** (202 mg, 0.97 mmol)及2,4-二氯喹啉(500 mg, 0.97 mmol，由AstaTech, Inc.供應)於THF (4 mL)中之溶液中添加 N,N -二異丙基乙胺(0.67 mL, 3.87 mmol)。於75 °C下攪拌22 h後，將反應冷卻至rt，用EtOAc (10 mL)稀釋，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，用己烷-EtOAc

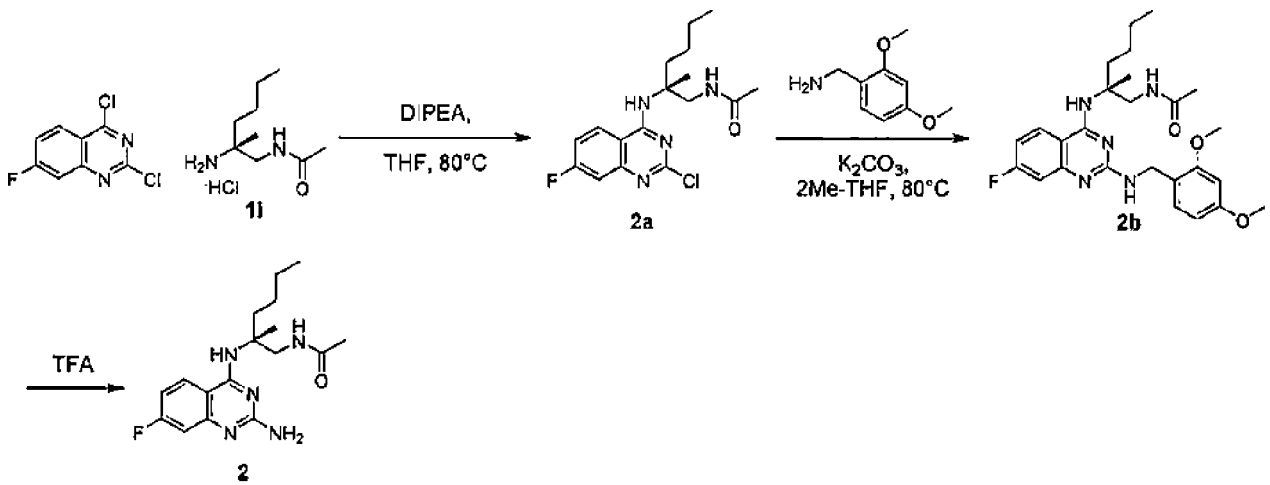
溶析，以提供呈異構物之混合物形式之 **1j**。利用 LC/MS 方法 A 之 $C_{17}H_{23}ClN_4O$ 之 LC/MS (ESI) 計算值： m/z 335.15，實測值：335.20 $[M+H]^+$ ； $t_R = 1.08$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.27 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 4H), 7.48 (ddt, $J = 8.4, 5.3, 2.6$ Hz, 3H), 6.59 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.83 (dd, $J = 14.0, 5.0$ Hz, 2H), 3.69 (dd, $J = 14.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 14.5, 6.1$ Hz, 1H), 2.25 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.13 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 4.6$ Hz, 5H), 1.39 (s, 4H), 1.36 - 1.27 (m, 10H), 0.88 (td, $J = 7.2, 6.8, 2.8$ Hz, 9H)。

(R)-N-(2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)喹啉-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(1k)之合成。向 **1j** (40.6 mg, 0.12 mmol) 於 2-MeTHF (2 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (34.5 mg, 0.24 mmol)，之後添加 2,4-二甲氧基苄基胺 (0.04 mL, 0.24 mmol，由 Sigma-Aldrich 供應)。於 80°C 下攪拌 18 h 後，將反應冷卻至 rt，用 EtOAc (10 mL) 稀釋，用水 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC (Gemini 10u C18 110A, Axia；25% 水性乙腈 - 70% 水性乙腈，經 20 min. 梯度) 純化殘餘物，以提供呈 TFA 鹽形式之 **1k**。利用 LC/MS 方法 A 之 $C_{26}H_{35}N_5O_3$ 之 LC/MS (ESI) 計算值： m/z 466.27，實測值：466.39 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.99$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 3.76 (d, J

= 2.2 Hz, 3H), 3.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.79 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.21 - 1.06 (m, 4H), 0.83 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, 氯仿-*d*) δ -76.19。

(*R*)-*N*-(2-((2-氨基喹唑啉-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(1)之合成.
向DCM (1 mL)中之**1k** (3.3 mg, 0.01 mmol)中添加TFA (1.5 mL)。4 h 後，將反應混合物在真空中濃縮並與MeOH (3 × 20 mL)共蒸發。將殘餘物懸浮於MeOH中並過濾。在真空中濃縮溶液，從而得到呈其TFA鹽形式之**1**。利用LC/MS 方法 A 之 C₁₇H₂₅N₅O 之 LC/MS (ESI) 計算值： m/z 316.21，實測值：316.22 [M+H]⁺； t_R = 0.76 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.57 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.18 - 8.01 (m, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 20.7, 9.8, 4.6 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 14.3, 5.8 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.36 - 1.31 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, 甲醇-*d*₄) δ -77.51。

實例2



(*R*)-*N*-(2-((2-氯-7-氟喹唑啉-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(2a)之合

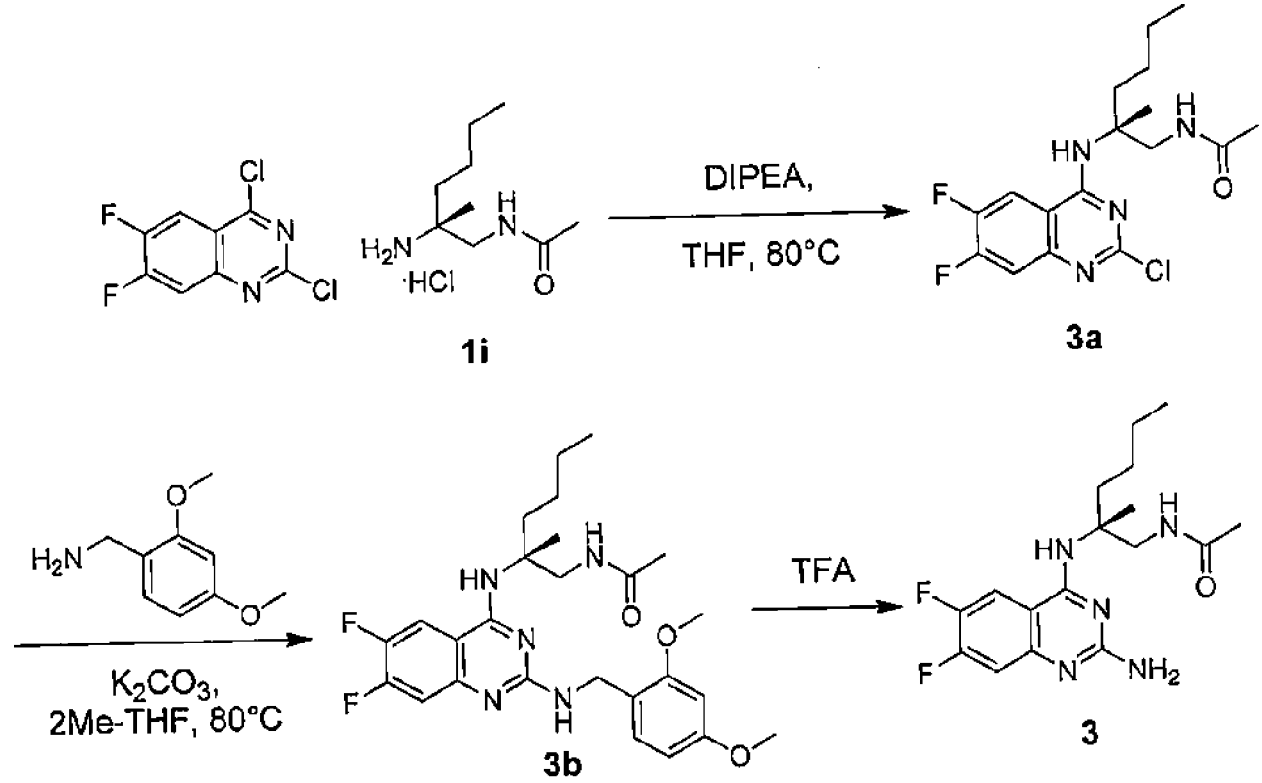
成. 向 **1i** (80.8 mg, 0.39 mmol) 及 2,4-二氯-7-氟喹啉 (84.8 mg, 0.39 mmol, 由 AstaTech, Inc. 供應) 於 THF (1.6 mL) 中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.27 mL, 1.55 mmol)。於 75°C 下攪拌 18 h 後, 將反應冷卻至 rt, 用 EtOAc (10 mL) 稀釋, 用水 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析, 用己烷-EtOAc 溶析, 以提供 **2a**。利用 LC/MS 方法 A 之 C₁₇H₂₂ClFN₄O 之 LC/MS (ESI) 計算值: m/z 353.15, 實測值: 353.17 [M+H]⁺; t_R = 1.36 min。

(R)-N-(2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-7-氟喹啉-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(2b)之合成. 向 **2a** (64 mg, 0.18 mmol) 於 2-MeTHF (2 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (52.7 mg, 0.36 mmol), 之後添加 2,4-二甲氧基苄基胺 (0.06 mL, 0.36 mmol)。於 80°C 下攪拌 4 天後, 將反應冷卻至 rt, 用 EtOAc (10 mL) 稀釋, 用水 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析, 用己烷-EtOAc 溶析, 以提供 **2b**。利用 LC/MS 方法 A 之 C₂₆H₃₄FN₅O₃ 之 LC/MS (ESI) 計算值: m/z 484.27, 實測值: 484.19 [M+H]⁺; t_R = 1.29 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.59 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.80 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 14.1, 6.4 Hz, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.25 - 1.17 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, 氯仿-*d*) δ -108.10。

(R)-N-(2-((2-胺基-7-氟喹啉-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(2)之合成. 向 **2b** (36.5 mg, 0.08 mmol) 中添加 TFA (3 mL)。90 min 後, 將反應

混合物在真空中濃縮並與MeOH (3 × 20 mL)共蒸發。將殘餘物懸浮於MeOH中並過濾。在真空中濃縮溶液，從而得到呈其TFA鹽形式之**2**。利用LC/MS方法A之C₁₇H₂₄FN₅O之LC/MS (ESI)計算值：*m/z* 334.20，實測值：334.19 [M+H]⁺；*t_R* = 0.99 min。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.77 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.37 - 1.26 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例3



(*R*)-*N*-(2-((2-氯-6,7-二氟喹啉-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(**3a**)之合成. 向**1i** (80.8 mg, 0.39 mmol)及2,4-二氯-6,7-二氟喹啉(90.1 mg, 0.39 mmol, 由Matrix Scientific供應)於THF (1.6 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.27 mL, 0.15 mmol)。於75°C下攪拌18 h後，將反應

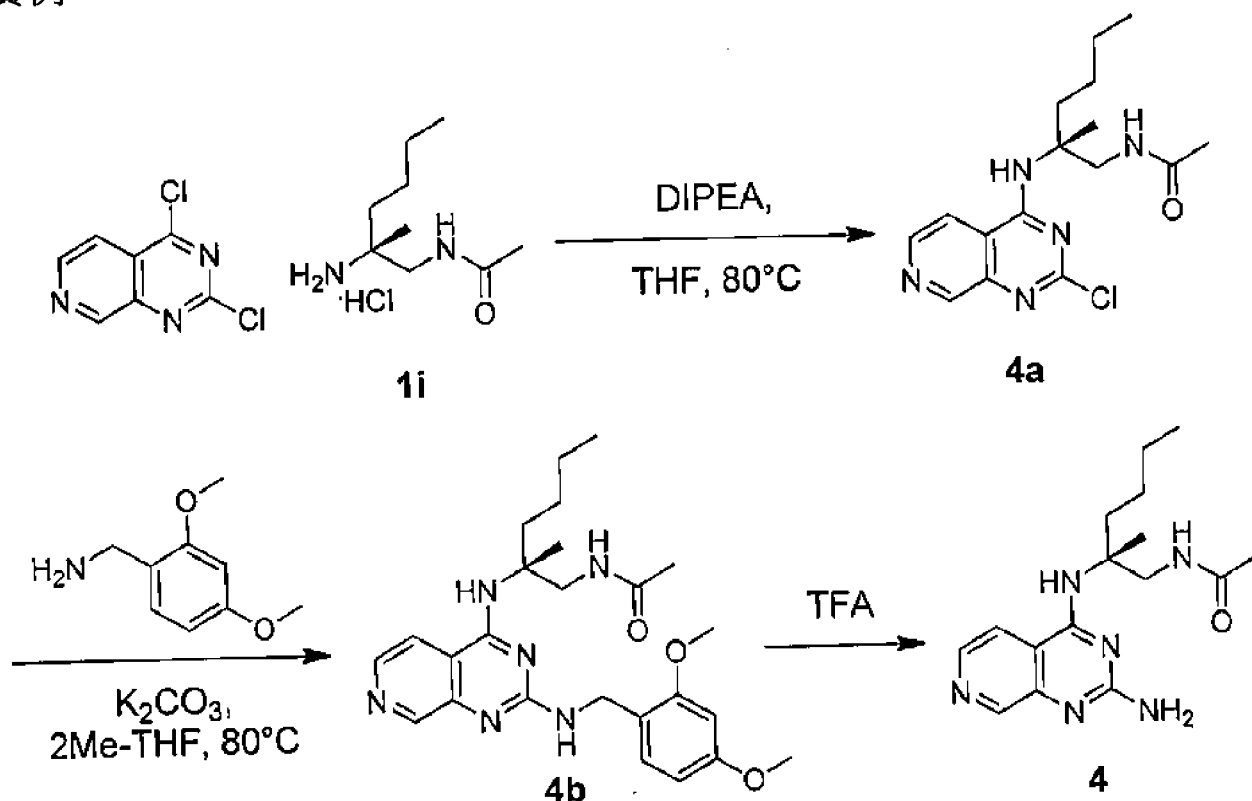
冷卻至rt，用EtOAc (10 mL)稀釋，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，用己烷-EtOAc溶析，以提供**3a**。利用LC/MS方法A之C₁₇H₂₁ClF₂N₄O之LC/MS (ESI)計算值： m/z 371.14，實測值：371.12 [M+H]⁺； t_R = 1.51 min。

(R)-N-(2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6,7-二氟喹啉-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(3b)之合成. 向**3a** (78.9 mg, 0.21 mmol)於2-MeTHF (2 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(61.5 mg, 0.43 mmol)，之後添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.06 mL, 0.43 mmol)。於80°C下攪拌4天後，將反應冷卻至rt，用EtOAc (10 mL)稀釋，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，用己烷-EtOAc溶析，以提供**3b**。利用LC/MS方法A之C₂₆H₃₃F₂N₅O₃之LC/MS (ESI)計算值： m/z 502.26，實測值：502.25 [M+H]⁺； t_R = 1.32 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.44 (dd, J = 10.9, 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 14.2, 6.4 Hz, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.27 - 1.19 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.4 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, 氯仿-*d*) δ -131.08, -144.04。

(R)-N-(2-((2-胺基-6,7-二氟喹啉-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(3)之合成. 向**3b** (32.9 mg, 0.07 mmol)中添加TFA (3 mL)。1 h後，將反應混合物在真空中濃縮並與MeOH (3 × 20 mL)共蒸發。將殘餘物懸浮於MeOH中並過濾。在真空中濃縮溶液，從而得到呈其TFA鹽形式之**3**。利

用LC/MS方法A之 $C_{17}H_{23}F_2N_5O$ 之LC/MS (ESI)計算值： m/z 352.19，實測值：352.17 $[M+H]^+$ ； $t_R = 1.03$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.70 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 11.0, 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 10.6, 6.9$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.17 (ddd, $J = 13.8, 9.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.06 (dd, $J = 10.7, 5.3$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.35 - 1.27 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, 甲醇- d_4) δ -77.84, -127.42 - -129.14 (m), -141.96 (ddd, $J = 21.6, 10.9, 6.8$ Hz)。

實例4



(*R*)-*N*-(2-((2-氯吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺 (**4a**)之合成. 向 **1i** (80.8 mg, 0.39 mmol) 及 2,4-二氯吡啶并[3,4-*d*]嘧啶 (78.1 mg, 0.39 mmol, 由AstaTech, Inc.供應) 於THF (1.6 mL) 中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.27 mL, 1.5 mmol)。於75°C 下攪拌18 h後，將反

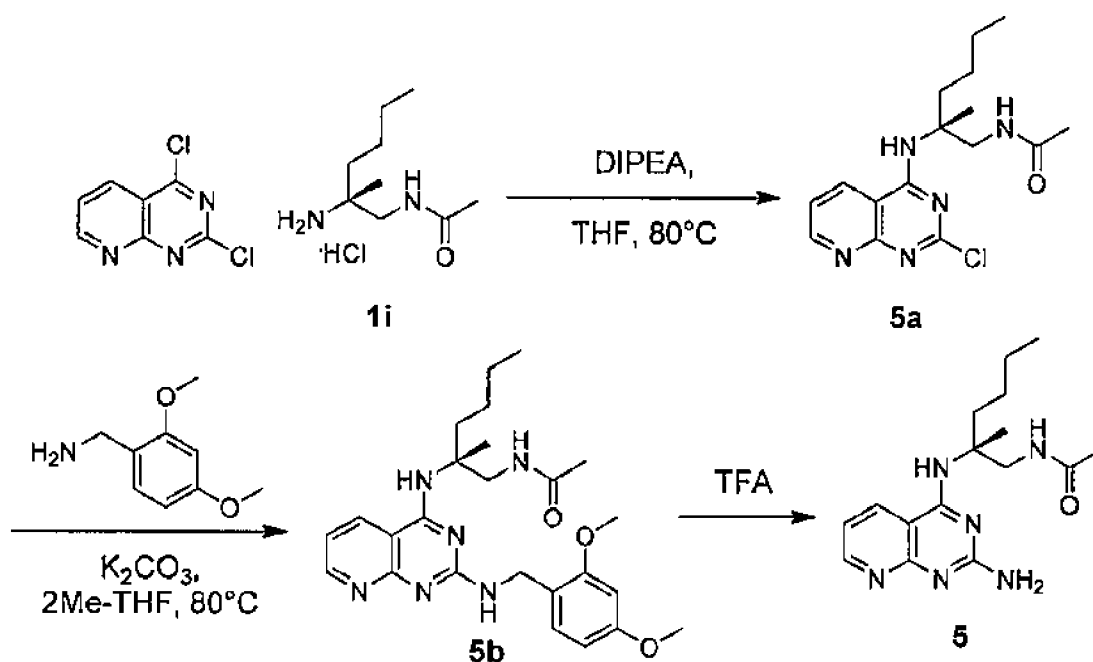
應冷卻至rt，用EtOAc (10 mL)稀釋，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，用己烷-EtOAc溶析，以提供**4a**。利用LC/MS方法A之C₁₆H₂₂ClN₅O之LC/MS (ESI)計算值： m/z 336.15，實測值：336.12 [M+H]⁺； t_R = 1.14 min。

(R)-N-(2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(4b)之合成。向**4a** (43.7 mg, 0.13 mmol)於2-MeTHF (2 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(36.3 mg, 0.26 mmol)，之後添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.04 mL, 0.26 mmol)。於80°C下攪拌18 h後，將反應冷卻至rt，用EtOAc (10 mL)稀釋，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，用己烷-EtOAc溶析，以提供**4b**。利用LC/MS方法A之C₂₅H₃₄N₆O₃之LC/MS (ESI)計算值： m/z 467.27，實測值：467.21 [M+H]⁺； t_R = 1.11 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.80 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 14.5, 6.3 Hz, 1H), 2.13 (t, J = 14.2 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.23 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

(R)-N-(2-((2-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(4)之合成。向**4b** (16.8 mg, 0.04 mmol)中添加TFA (3 mL)。24 h後，將反應混合物在真空中濃縮並與MeOH (3 × 20 mL)共蒸發。將殘餘物懸浮於MeOH中並過濾。在真空中濃縮溶液，從而得到呈其TFA鹽形式之**4**。利

用LC/MS方法A之 $C_{16}H_{24}N_6O$ 之LC/MS (ESI)計算值： m/z 317.20，實測值：317.17 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.85$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 9.17 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.38 - 1.31 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, 甲醇- d_4) δ -77.93。

實例5



(*R*)-*N*-(2-((2-氯吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺 (5a)之合成. 向1i (106 mg, 0.50 mmol)及2,4-二氯吡啶并[2,3-*d*]嘧啶(100 mg, 0.50 mmol，由Combi-Blocks供應)於THF (2 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.35 mL, 2.0 mmol)。於80°C下攪拌2 h後，將反應冷卻至rt，用EtOAc (15 mL)稀釋，用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，用己烷-EtOAc溶析，以提供5a。利用LC/MS方法A之 $C_{16}H_{22}ClN_5O$ 之LC/MS

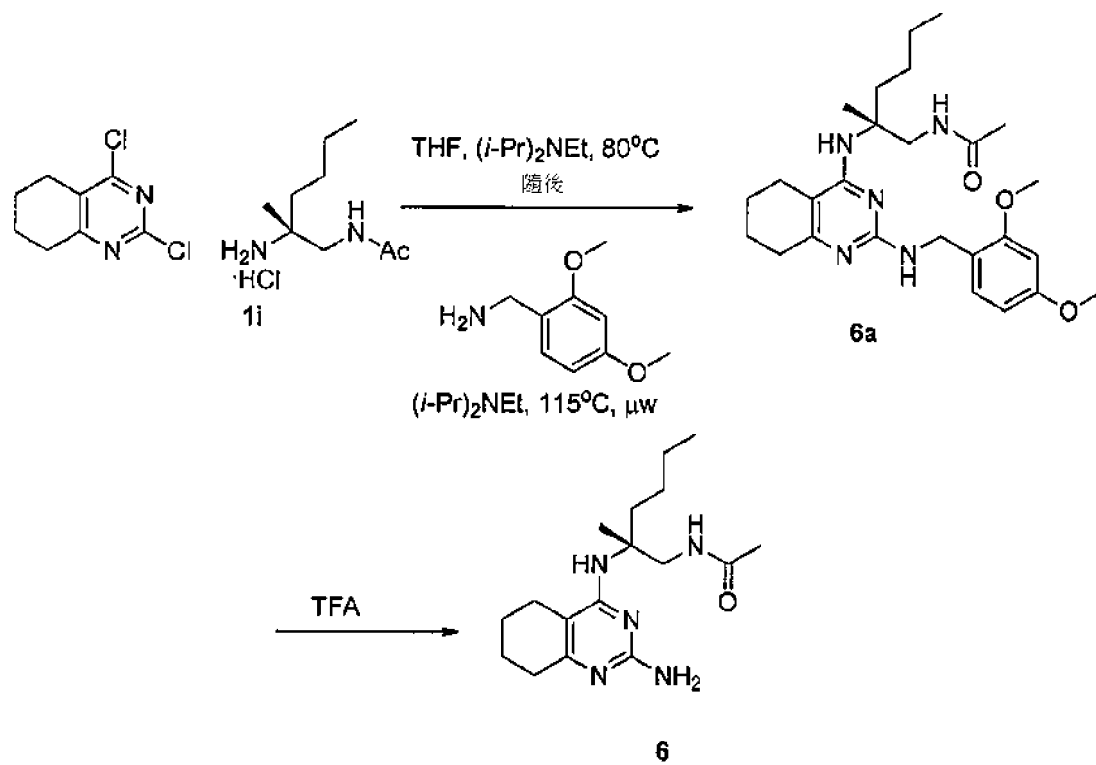
(ESI)計算值： m/z 336.15，實測值：336.21 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.94$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.96 (dd, $J = 4.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 14.5, 6.7$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 14.5, 6.3$ Hz, 1H), 2.36 (td, $J = 13.4, 12.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (td, $J = 13.8, 12.8, 3.9$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.41 - 1.22 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(*R*)-*N*-(2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(5b)之合成. 向**5a** (128.5 mg, 0.38 mmol)於2-MeTHF (2.5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(107 mg, 0.77 mmol)，之後添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.12 mL, 0.77 mmol)。於80°C下攪拌18 h後，將反應冷卻至rt，用EtOAc (15 mL)稀釋，用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，用己烷-EtOAc溶析，以提供**5b**。利用LC/MS方法A之C₂₅H₃₄N₆O₃之LC/MS (ESI)計算值： m/z 467.27，實測值：467.40 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.90$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.1, 4.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.76 - 4.48 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.15 (dd, $J = 14.3, 6.1$ Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.17 (s, 4H), 0.83 (s, 3H)。

(*R*)-*N*-(2-(2-胺基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(5)之合成. 向**5b** (168.5 mg, 0.36 mmol)中添加TFA (3 mL)。24 h後，將

反應混合物在真空中濃縮並與MeOH (3 × 20 mL)共蒸發。將殘餘物懸浮於MeOH中並過濾。在真空中濃縮溶液，從而得到呈其TFA鹽形式之**5**。利用LC/MS方法A之C₁₆H₂₄N₆O之LC/MS (ESI)計算值：*m/z* 317.20，實測值：317.24 [M+H]⁺；*t_R* = 0.64 min。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 9.05 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 14.3, 5.3 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 2.23 - 2.04 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.39 - 1.28 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (377 MHz, 甲醇-*d*₄) δ -77.93。

實例6



(*R*)-*N*-(2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-5,6,7,8-四氫喹啉-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(**6a**)之合成.

將2,4-二氯-5,6,7,8-四氫喹啉(由Astatech, Inc.供應) (100 mg, 0.49 mmol)於THF (10 mL)中之溶液用**1i** (200 mg, 0.95 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.25 mL, 1.15 mmol)處理。將混合物在回流下攪拌12h後，添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.38 mL, 2.5 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.13 mL, 0.75 mmol)，並將混合物在微波反應器中加熱至115°C並保持2h。此時之後，將反應冷卻至rt，用EtOAc (100 mL)稀釋，用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。使所得殘餘物經受矽膠急速層析，用己烷中之0-100% EtOAc溶析，以提供**6a**。LCMS (*m/z*): 470.21 [M+H]⁺。

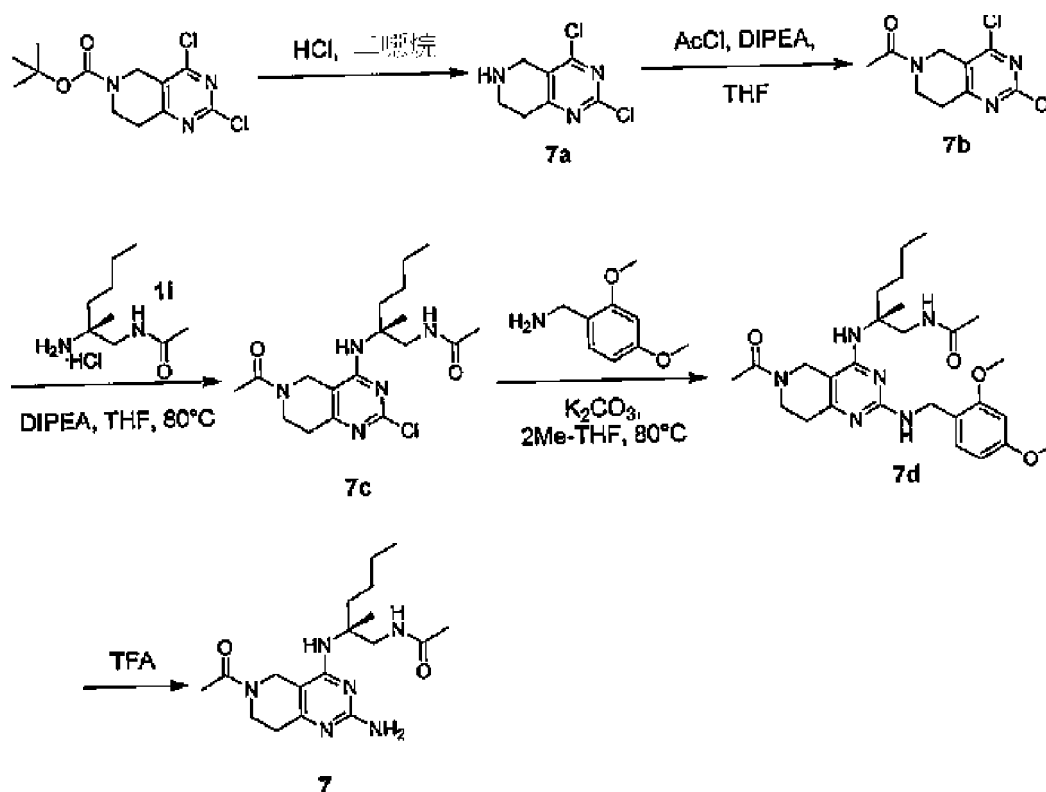
(*R*)-*N*-(2-((2-胺基-5,6,7,8-四氫喹啉-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(6)之合成. 將**6a** (60 mg, 0.133 mmol)溶解於TFA (3 mL)中。60分鐘後，在真空中濃縮混合物。將殘餘物吸收於MeOH中，過濾並在真空中濃縮，以產生呈其TFA鹽形式之標題化合物**6**。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) 8.65 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 4.68 - 4.55 (m, 4H), 3.59 (dd, *J* = 13.9, 4.3 Hz, 4H), 3.34 - 3.23 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.39 (ddd, *J* = 7.7, 5.1, 2.4 Hz, 4H), 0.91 (ddt, *J* = 8.3, 4.7, 3.0 Hz, 3H)。

¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77.7。

LC/MS 320.15 [M+H]⁺; *t*_R = 0.91 min. (LC/MS HPLC方法A)。

實例7



2,4-二氯-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(7a)之合成. 向2,4-二氯-7,8-二氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-6(5*H*)-甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.64 mmol, 由AstaTech, Inc.供應)於DCM (10 mL)中之溶液中添加HCl溶液(1 mL, 4.0 mmol, 4 M於二噁烷中)。3天後, 在真空中濃縮反應, 從而得到呈HCl鹽形式之**7a**。利用LC/MS方法A之C₇H₇Cl₂N₃之LC/MS (ESI)計算值: *m/z* 204.00, 實測值: 204.00 [M+H]⁺; *t_R* = 0.25 min。

1-(2,4-二氯-7,8-二氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-6(5*H*)-基)乙-1-酮(7b)之合成. 向THF (20 mL)中之**7a** (401.9 mg, 1.64 mmol)中添加三乙胺(0.55 mL, 3.95 mmol), 之後添加乙酐氯(0.15 mL, 2.11 mmol)。60 min後, 在真空中濃縮混合物。將殘餘物用EtOAc (30 mL)稀釋並用飽和NaHCO_{3(aq)} (30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。將合併之水性層用EtOAc (50 mL)萃取。將合併之有機物經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮, 從而得到**7b**, 利用LC/MS方法A之C₉H₉Cl₂N₃O之LC/MS (ESI)計算值: *m/z*

246.01，實測值：246.14 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.68$ min。

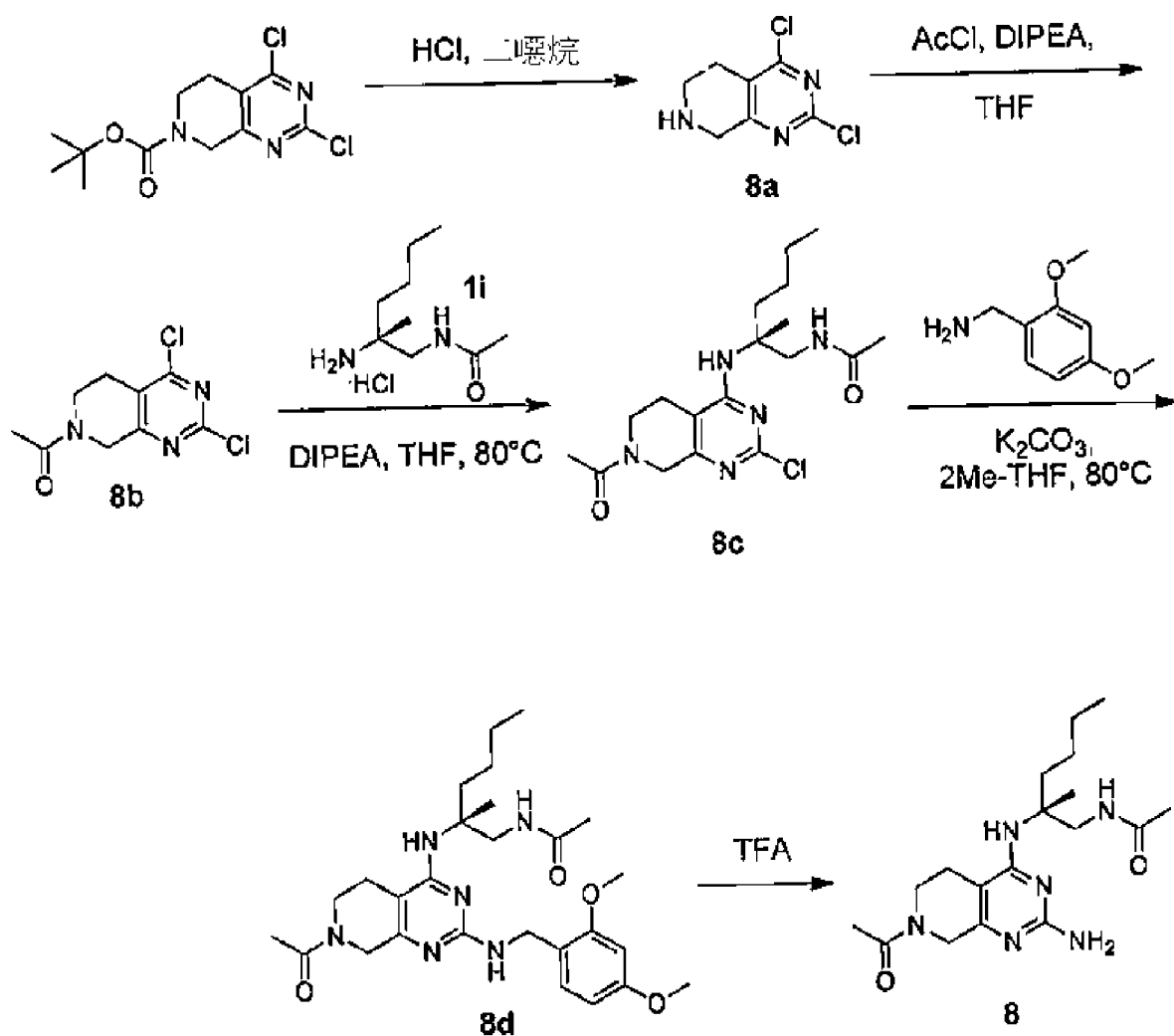
(R)-N-(2-((6-乙醯基-2-氯-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(7c)之合成. 向**7b** (420.7 mg, 1.64 mmol)及**1i** (363.9 mg, 1.64 mmol)於NMP (6.5 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.60 mL, 3.29 mmol)。於150℃下攪拌18 h後，將反應冷卻至rt，用EtOAc (30 mL)稀釋並用水(30 mL)洗滌。用EtOAc (30 mL)萃取水性層。將合併之有機物用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，用EtOAc-MeOH溶析，以提供呈產物之混合物形式之**7c**。利用LC/MS方法A之C₁₈H₂₈ClN₅O₂之LC/MS (ESI)計算值： m/z 382.19，實測值：382.29 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.88$ min。

(R)-N-(2-((6-乙醯基-2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(7d)之合成. 在密封容器向**7c** (418.1 mg, 1.10 mmol)於2-MeTHF (10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀 (303.9 mg, 2.19 mmol)，之後添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.82 mL, 5.47 mmol)。於150℃下攪拌18 h後，將反應冷卻至rt，用EtOAc (20 mL)稀釋並用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌。將合併之水性層用EtOAc (50 mL)萃取。將合併之有機物經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (Gemini 10u C18 110A，Axia；25%水性乙腈 - 45%水性乙腈，經12 min.梯度)純化殘餘物，以提供呈TFA鹽形式之**7d**。利用LC/MS方法A之C₂₇H₄₀N₆O₄之LC/MS (ESI)計算值： m/z 513.31，實測值：513.46 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.88$ min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.12 (dt, $J = 70.2, 5.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 168.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz,

1H), 6.46 - 6.40 (m, 1H), 6.37 (dt, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.16 (dt, $J = 72.4, 6.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (dt, $J = 21.6, 6.8$ Hz, 3H), 2.97 (ddd, $J = 38.6, 14.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.82 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 34.6$ Hz, 3H), 2.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 11.7$ Hz, 3H), 1.21 - 0.98 (m, 4H), 0.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, 氯仿-*d*) δ -76.33。

(*R*)-*N*-(2-((6-乙醯基-2-胺基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(7)之合成. 向**7d** (53.6 mg, 0.11 mmol)中添加TFA (3 mL)。3 h後，將反應混合物在真空中濃縮並與MeOH (3 × 20 mL)共蒸發。將殘餘物懸浮於MeOH中並過濾。在真空中濃縮溶液，從而得到呈其TFA鹽形式之**7**。利用LC/MS方法A之C₁₈H₃₀N₆O₂之LC/MS (ESI)計算值： m/z 363.24，實測值：363.36 [M+H]⁺； $t_R = 0.65$ min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.53 (d, $J = 154.6$ Hz, 1H), 4.41 - 4.20 (m, 2H), 4.02 - 3.60 (m, 5H), 3.20 (dd, $J = 31.3, 14.2$ Hz, 1H), 2.70 (dt, $J = 47.8, 5.9$ Hz, 2H), 2.22 (d, $J = 18.5$ Hz, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 15.4$ Hz, 3H), 1.38 - 1.15 (m, 4H), 0.91 (td, $J = 7.1, 3.3$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, 甲醇-*d*₄) δ -77.86。

實例8



2,4-二氯-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶(8a)之合成. 向2,4-二氯-5,6-二氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-7(8*H*)-甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.64 mmol, 由AstaTech, Inc.供應)於DCM (10 mL)中之溶液中添加HCl溶液(2 mL, 8.0 mmol, 4 M於二噁烷中)。18 h後, 在真空中濃縮反應, 從而得到呈HCl鹽形式之**8a**。利用LC/MS方法A之C₇H₇Cl₂N₃之LC/MS (ESI)計算值: *m/z* 204.00, 實測值: 204.00 [M+H]⁺; t_R = 0.38 min。

1-(2,4-二氯-5,8-二氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-7(6*H*)-基)乙-1-酮(8b)之合成. 向THF (20 mL)中之**8a**中添加三乙胺(0.55 mL, 3.95 mmol)，之後添加乙醯氯(0.14 mL, 1.97 mmol)。60 min後，在真空中濃縮混合物。將殘餘

物用EtOAc (30 mL)稀釋並用飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ (30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。將合併之水性層用EtOAc (50 mL)萃取。將合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，從而得到**8b**。利用LC/MS方法A之 $\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ 之LC/MS (ESI)計算值： m/z 246.01，實測值：246.76 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $t_R = 0.74$ min。

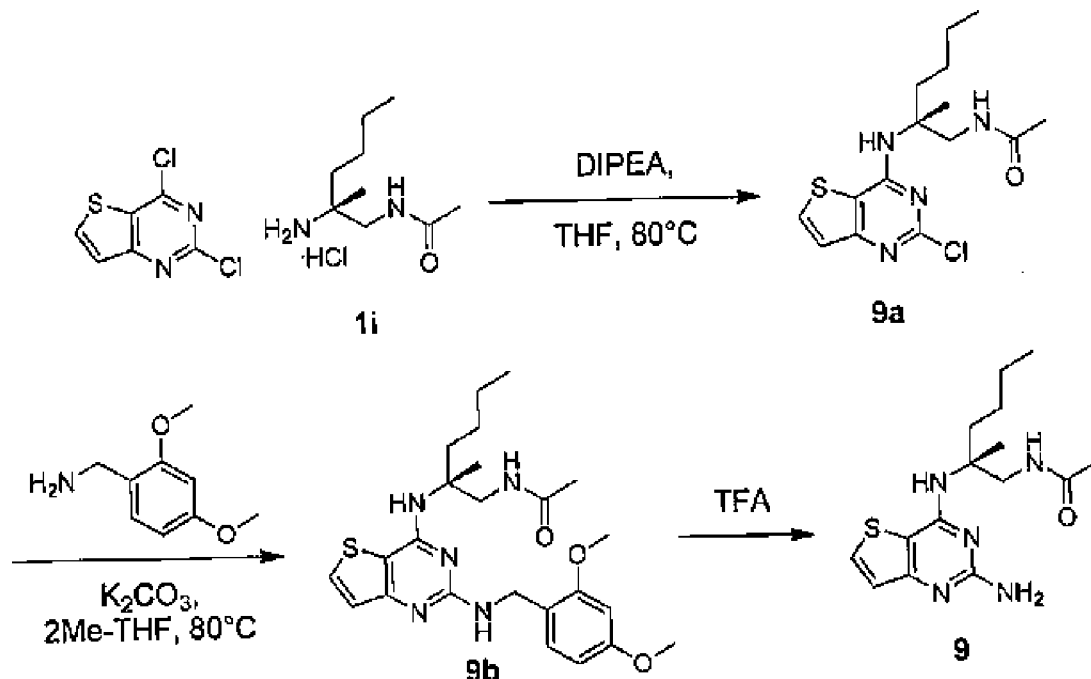
(R)-N-(2-((7-乙醯基-2-氯-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(8c)之合成. 向**8b** (550.1 mg, 1.64 mmol)及**1i** (360.4 mg, 1.64 mmol)於NMP (6.5 mL)中之溶液中添加 N,N -二異丙基乙胺(0.60 mL, 3.29 mmol)。於150°C下攪拌18 h後，將反應冷卻至rt，用EtOAc (30 mL)稀釋並用水(30 mL)洗滌。用EtOAc (30 mL)萃取水性層。將合併之有機物用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，用EtOAc-MeOH溶析，以提供呈產物之混合物形式之**8c**。利用LC/MS方法A之 $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 之LC/MS (ESI)計算值： m/z 382.19，實測值：382.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $t_R = 0.88$ min。

(R)-N-(2-((7-乙醯基-2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(8d)之合成. 在密封容器向**8c** (173.9 mg, 0.46 mmol)於2-MeTHF (4.5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀 (131.7 mg, 0.91 mmol)，之後添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.35 mL, 2.28 mmol)。於150°C下攪拌18 h後，將反應冷卻至rt，用EtOAc (30 mL)稀釋，用水(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (Gemini 10u C18 110A，Axia；25%水性乙腈 - 45%水性乙腈，經15 min.梯度)純化殘餘物，以提供呈TFA鹽形式之

8d。利用LC/MS方法A之 $C_{27}H_{40}N_6O_4$ 之LC/MS (ESI)計算值： m/z 513.31，實測值：513.41 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.89$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.93 - 7.68 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 39.2$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 4.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 12.8, 7.0$ Hz, 4H), 3.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 3.78 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.07 (dd, $J = 14.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.47 - 2.29 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (d, $J = 16.1$ Hz, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.32 - 1.16 (m, 4H), 0.87 (td, $J = 7.0, 3.7$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, 氯仿- d) δ -76.44。

(R)-N-(2-((7-乙醯基-2-胺基-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4- d]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(8)之合成。向**8d** (65.5 mg, 0.13 mmol)中添加TFA (3 mL)。3 h後，將反應混合物在真空中濃縮並與MeOH (3 $\times$ 20 mL)共蒸發。將殘餘物懸浮於MeOH中並過濾。在真空中濃縮溶液，從而得到呈其TFA鹽形式之**7**。利用LC/MS方法A之 $C_{18}H_{30}N_6O_2$ 之LC/MS (ESI)計算值： m/z 363.33，實測值：363.36 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.65$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.55 (d, $J = 23.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.93 - 3.70 (m, 5H), 3.18 (dd, $J = 14.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.41 (dt, $J = 38.3, 6.0$ Hz, 2H), 2.19 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.01 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 1.41 - 1.15 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, 甲醇- d_4) δ -77.91。

實例9



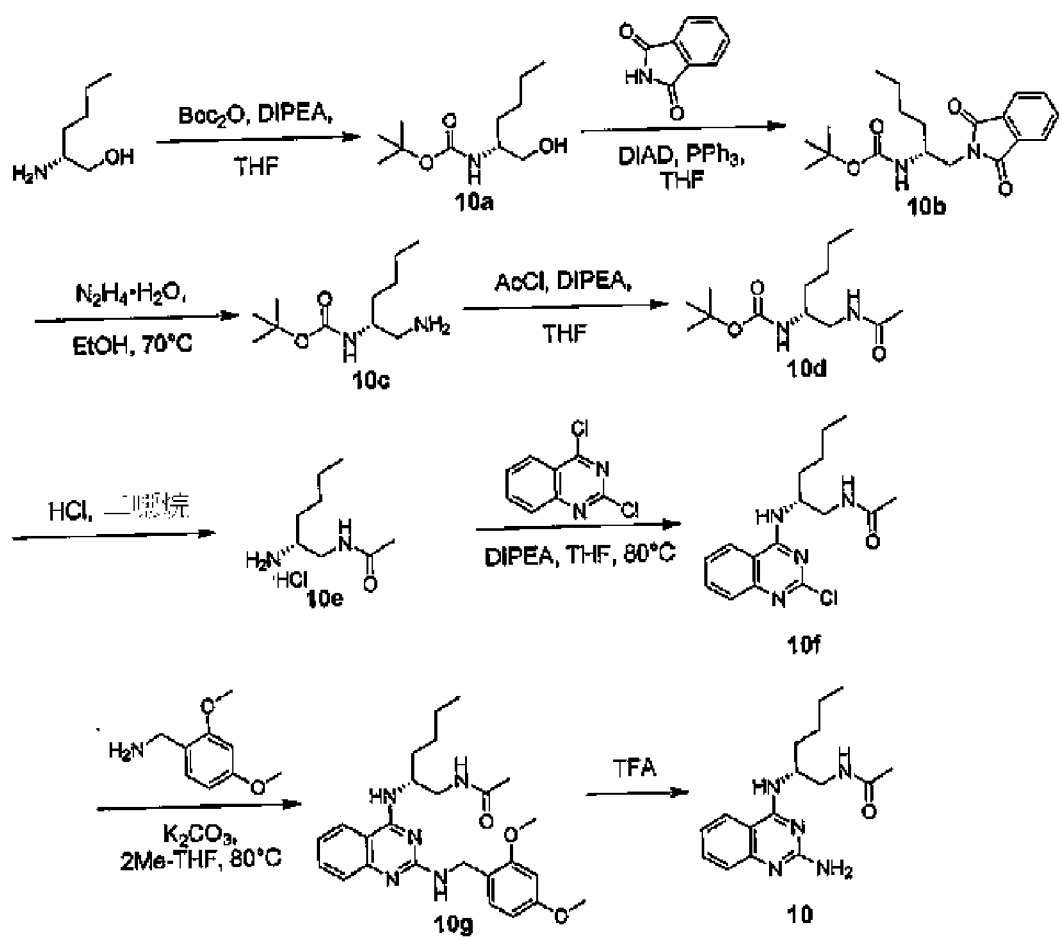
(R)-N-(2-((2-氯噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)己基)乙醯胺(9a)之合成. 向 **1i** (204 mg, 0.98 mmol) 及 2,4-二氯噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 (200 mg, 0.975 mmol, 由 Synthonix 供應) 於 2,4-二噁烷 (4 mL) 中之溶液中添加 Na_2CO_3 (420 mg, 3.90 mmol)。於 85°C 下攪拌 3 天後，將反應冷卻至 rt，用 EtOAc (20 mL) 稀釋，用水 (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，用己烷-EtOAc 溶析，以提供 **9a**。利用 LC/MS 方法 A 之 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{OS}$ 之 LC/MS (ESI) 計算值： m/z 341.11，實測值：341.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $t_R = 1.26$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.71 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.84 (dd, $J = 13.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 13.9, 4.8$ Hz, 1H), 1.88 (td, $J = 13.1, 11.6, 3.2$ Hz, 1H), 1.66 (td, $J = 14.2, 12.3, 4.4$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (tt, $J = 6.2, 3.3$ Hz, 4H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

(R)-N-(2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)己基)乙醯胺(9b)之合成.

基)己基)乙醯胺(**9b**)之合成. 向**9a** (188.7 mg, 0.55 mmol)於2-MeTHF (4 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(158 mg, 0.11 mmol), 之後添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.17 mL, 1.11 mmol)。於85°C下攪拌18 h後, 將反應冷卻至rt, 用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析, 用己烷-EtOAc溶析, 以提供**9b**。利用LC/MS方法A之C₂₄H₃₃N₅O₃S之LC/MS (ESI)計算值: m/z 472.23, 實測值: 472.23 [M+H]⁺; t_R = 1.23 min。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 5.9, 1.5 Hz, 4H), 3.88 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 14.1, 5.8 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.78 (dq, J = 15.1, 8.6, 7.8 Hz, 1H), 1.35 (s, 4H), 1.34 - 1.25 (m, 7H), 0.94 - 0.86 (m, 3H)。

(*R*)-*N*-(2-((2-胺基噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)己基)乙醯胺(**9**)之合成. 向**9b** (12.9 mg, 0.03 mmol)中添加TFA (3 mL)。2 h後, 將反應混合物在真空中濃縮並與MeOH (3 × 20 mL)共蒸發。將殘餘物懸浮於MeOH中並過濾。在真空中濃縮溶液, 從而得到呈其TFA鹽形式之**9**。利用LC/MS方法A之C₁₅H₂₃N₅OS之LC/MS (ESI)計算值: m/z 322.16, 實測值: 322.16 [M+H]⁺; t_R = 0.92 min。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (377 MHz, 甲醇-*d*₄) δ -77.85。

實例10



(R)-(1-羟基己-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(18a)之合成. 向(R)-正白胺醇(4.0 g, 34.1 mmol, 由Astatech Inc.供應)於DCM (150 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁基酯(14.9 g, 68.3 mmol), 之後添加*N,N*-二異丙基乙胺(6.0 mL, 34.1 mmol)。於 40°C 下攪拌18 h後, 將反應冷卻至環境溫度, 用水(75 mL)及鹽水(75 mL)洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析, 該矽膠層析配備有用己烷-EtOAc溶析之ELSD, 以提供 **10a**。利用LC/MS方法A之 $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ 之LC/MS (ESI)計算值: m/z 218.17, 實測值: 217.70 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.93$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.59 (s, 1H), 3.67 (dd, $J = 10.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.53 (dd, $J = 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 4H), 0.97 - 0.83 (m, 3H)。

(R)-(1-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)己-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(10b)之合成. 向**10a** (7.10 g, 32.1 mmol)於THF (33 mL)中之溶液中添加三苯基膦(10.5 g, 42.5 mmol), 之後添加酞醯亞胺(6.3 g, 42.5 mmol)及偶氮二甲酸二異丙基酯(8.4 mL, 42.5 mmol)。於環境溫度下攪拌18 h後, 將反應用EtOAc (75 mL)稀釋, 用水(75 mL)及鹽水(100 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 隨後過濾並在真空中濃縮。隨後將殘餘物與醚一起研磨並過濾並在真空中濃縮若干次。使殘餘物經受矽膠層析, 用己烷-EtOAc溶析, 以提供**10b**。利用LC/MS方法A之C₁₉H₂₆N₂O₄之LC/MS (ESI)計算值: m/z 347.19, 實測值: 346.37 [M+H]⁺; t_R = 1.01 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.84 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 5.3, 3.0 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.79 - 3.53 (m, 2H), 1.64 - 1.27 (m, 6H), 1.22 (s, 9H), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

(R)-(1-胺基己-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(10c)之合成. 向**10b** (1.21 g, 3.49 mmol)於EtOH (35 mL)中之溶液中添加一水合肼(0.34 mL, 6.98 mmol)。於80°C下攪拌18 h後, 將反應冷卻至環境溫度, 用醚(50 mL)稀釋, 過濾, 用醚(30 mL)沖洗, 並在真空中濃縮, 以產生**10c**。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.52 (s, 1H), 2.78 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.40 - 1.27 (m, J = 3.7 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 6.3 Hz, 3H)。

(R)-(1-乙醯胺基己-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(10d)之合成. 向**10c** (0.68 g, 3.15 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.88 mL, 6.31 mmol), 之後添加乙醯氯(0.337 mL, 4.72 mmol)。於環境

溫度下攪拌1 h後，將反應用EtOAc (120 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液 (150 mL)及鹽水(75 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾並在真空中濃縮，從而得到粗製**10d**。利用LC/MS方法A之C₁₃H₂₆N₂O₃之LC/MS (ESI) 計算值： m/z 259.19，實測值：258.81 [M+H]⁺； t_R = 0.90 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.72 - 3.50 (m, 1H), 3.30 - 3.09 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.34 - 1.09 (m, 6H), 0.83 (t, J = 6.8, 6.1 Hz, 3H)。

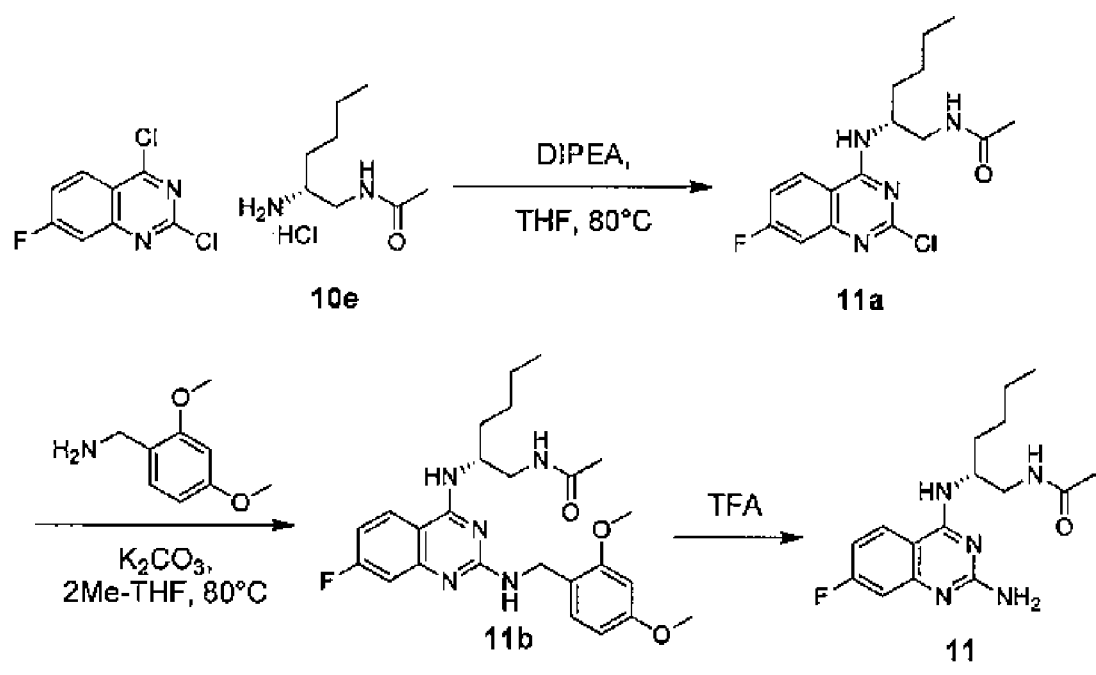
(R)-N-(2-胺基己基)乙醯胺(10e)之合成. 向**10d** (813 mg, 3.15 mmol) 於DCM (6 mL)中之溶液中添加HCl溶液(3.2 mL, 4 M於二噁烷中)。於環境溫度下攪拌18 h後，在真空中濃縮溶液，從而得到呈HCL鹽形式之粗製**10e**。利用LC/MS方法A之C₈H₁₈N₂O之LC/MS (ESI) 計算值： m/z 159.14，實測值：159.98 [M+H]⁺； t_R = 0.49 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.80 - 1.61 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 4H), 0.96 - 0.82 (m, 3H)。

(R)-N-(2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)喹啉-4-基)胺基)己基)乙醯胺(10g)之合成. 向2,4-二氯喹啉(100 mg, 0.502 mmol)及**10e** (107.6 mg, 0.502 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.18 mL, 1.0 mmol)。於75°C下攪拌18 h後，添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.17 mL, 1.1 mmol)，之後添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.20 mL, 1.1 mmol)。將反應在微波反應器中於125°C下加熱30 min，將溶液用EtOAc (60 mL)稀釋，用水(50 mL)及鹽水(60 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，在己烷-EtOAc、之後EtOAc-MeOH中溶析，以提供呈異構混合物形式之**10g**。利用LC/MS方法A之C₂₅H₃₃N₅O₃之LC/MS

(ESI)計算值： m/z 452.26，實測值：452.37 $[M+H]^+$ ； t_R = 1.01 min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.41 - 4.13 (m, 1H), 3.84 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.77 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.66 - 3.51 (m, 1H), 3.37 (dt, J = 15.0, 4.2 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 29.2, 2.2 Hz, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 2H), 0.90 (dt, J = 29.0, 7.1 Hz, 3H)。

(*R*)-*N*-(2-((2-胺基喹啉-4-基)胺基)己基)乙醯胺(10)之合成. 向**10g** (67.3 mg, 0.15 mmol)中添加TFA (3 mL)。90 min後，將反應混合物在真空中濃縮並與MeOH (3 $\times$ 20 mL)共蒸發。藉由製備型HPLC (Gemini 10u C18 110A, Axia；20%水性乙腈 - 40%水性乙腈，經10 min.梯度)純化殘餘物，從而得到呈其TFA鹽形式之**10**。利用LC/MS方法A之 $C_{16}H_{23}N_5O$ 之LC/MS (ESI)計算值： m/z 302.19，實測值：302.24 $[M+H]^+$ ； t_R = 0.64 min。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.03 (dt, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (ddt, J = 8.4, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (tdd, J = 7.2, 2.4, 1.2 Hz, 2H), 4.23 (tt, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 13.6, 8.4 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.63 (ddt, J = 14.0, 9.3, 4.8 Hz, 1H), 1.51 (dtd, J = 13.8, 9.3, 4.1 Hz, 1H), 1.46 - 1.28 (m, 4H), 0.93 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, 甲醇- d_4) δ -77.86。

實例11

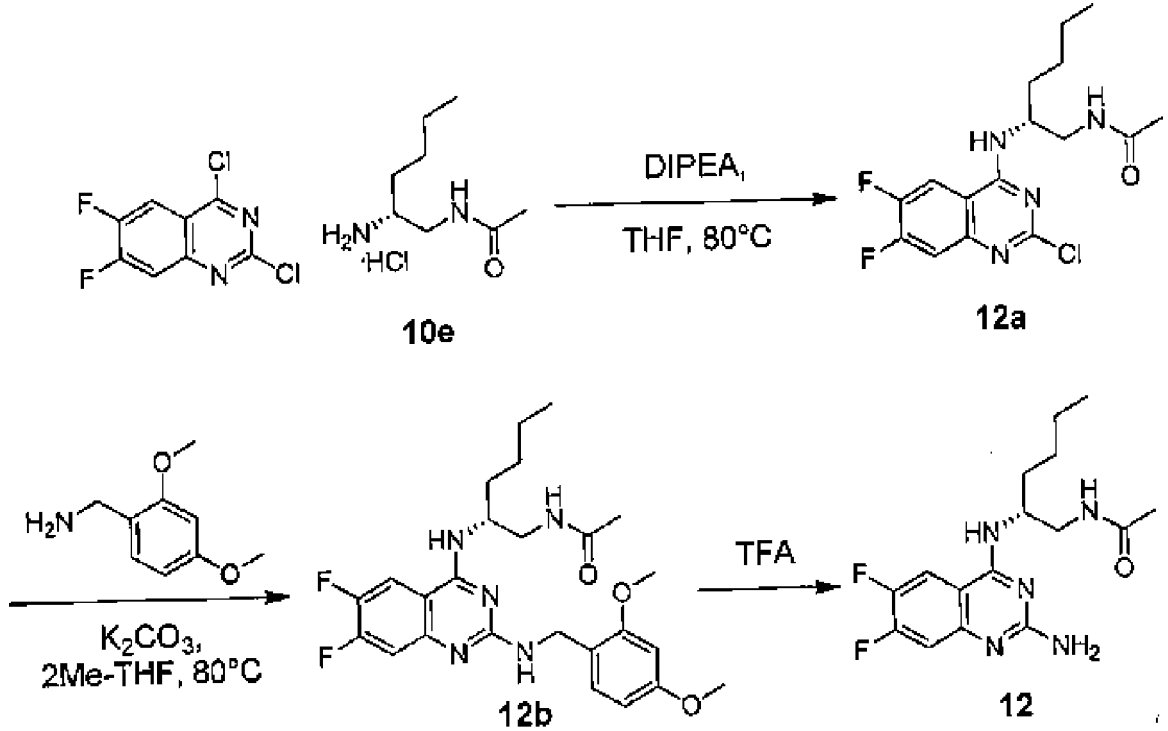


(*R*)-*N*-(2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-7-氟喹啉-4-基)胺基)己基)乙醯胺(**11b**)之合成. 向2,4-二氯-7-氟喹啉(100 mg, 0.46 mmol)及**10e** (90 mg, 0.46 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺 (0.32 mL, 1.8 mmol)。於75°C下攪拌18 h後，添加2,4-二甲氧基苄基胺 (0.21 mL, 1.4 mmol)，之後添加*N,N*-二異丙基乙胺 (0.25 mL, 1.4 mmol)。將反應在微波反應器中於125°C下加熱30 min，用EtOAc (70 mL)稀釋，用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，在己烷-EtOAc、之後EtOAc-MeOH中溶析，以提供**11b** (利用LC/MS方法A之C₂₅H₃₂FN₅O₃之LC/MS (ESI)計算值：*m/z* 470.25，實測值：470.34 [M+H]⁺；*t_R* = 0.99 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.55 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.64 -

1.52 (m, 1H), 1.40 - 1.29 (m, 4H), 0.94 - 0.84 (m, 3H)。

(*R*)-*N*-(2-((2-胺基-7-氟喹啉-4-基)胺基)己基)乙醯胺(**11**)之合成。
向**11b** (73.7 mg, 0.16 mmol)中添加TFA (3 mL)。90 min後，將反應混合物在真空中濃縮並與MeOH (3 × 20 mL)共蒸發。藉由製備型HPLC (Gemini 11u C18 110A，Axia；20%水性乙腈 - 40%水性乙腈，經10 min.梯度)純化殘餘物，從而得到呈其TFA鹽形式之**11**。利用LC/MS方法A之C₁₆H₂₂FN₅O之LC/MS (ESI)計算值：*m/z* 320.18，實測值：320.28 [M+H]⁺；*t_R* = 0.70 min。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.10 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 18.6, 9.1, 2.5 Hz, 2H), 4.22 (dq, *J* = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 13.4, 8.3 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.45 - 1.29 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (377 MHz, 甲醇-*d*₄) δ -77.85, -103.53 -104.38 (m)。

實例12



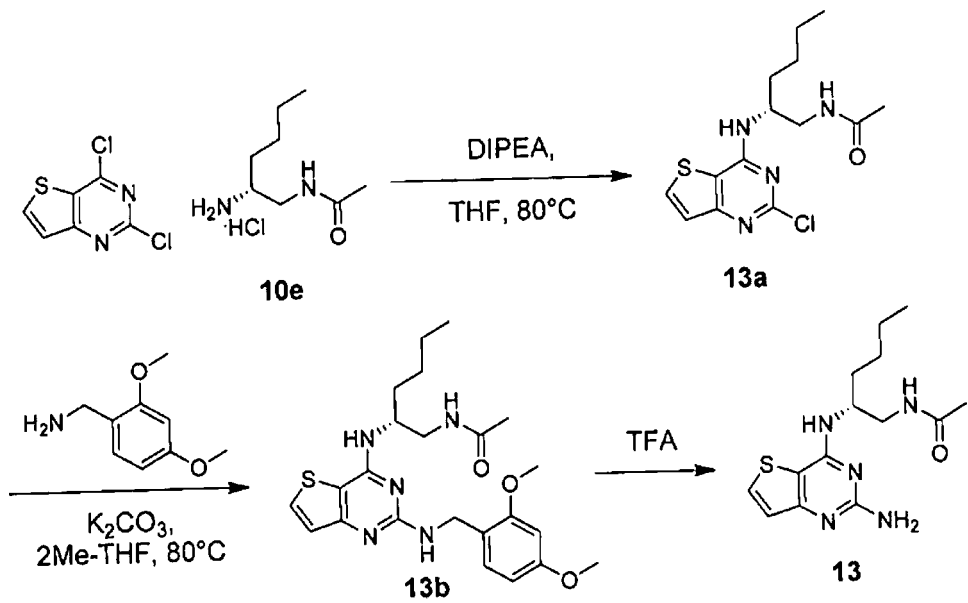
(*R*)-*N*-(2-((2-氯-6,7-二氟喹啉-4-基)胺基)己基)乙醯胺(**12a**)之合成. 向2,4-二氯-6,7-二氟喹啉(1.00 g, 0.43 mmol)及**10e** (91 mg, 0.47 mmol)於THF (2.4 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.15 mL, 0.85 mmol)。於環境溫度下攪拌18 h後，將溶液用EtOAc (75 mL)稀釋，用水(50 mL)及鹽水(60 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮，以提供粗製**12a**。利用LC/MS方法A之C₁₆H₁₉ClF₂N₄O之LC/MS (ESI)計算值： m/z 357.12，實測值：357.23 [M+H]⁺； t_R = 1.09 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.46 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 15.2, 8.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 1H), 3.66 (dt, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J = 14.4, 5.1, 3.1 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.74 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 1.59 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 4H), 0.86 - 0.77 (m, 3H)。

(*R*)-*N*-(2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6,7-二氟喹啉-4-基)胺基)己基)乙醯胺(**12b**)之合成. 向**12a** (152 mg, 0.43 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.19 mL, 1.28 mmol)，之後添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.22 mL, 1.28 mmol)。將反應在微波反應器中於140°C下加熱1 h，將溶液用己烷-EtOAc (1:3, 75 mL)稀釋，用水(2 × 50 mL)及鹽水(75 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，在己烷-EtOAc、之後EtOAc-MeOH中溶析，以提供**12b**。利用LC/MS方法A之C₂₅H₃₁F₂N₅O₃之LC/MS (ESI)計算值： m/z 488.24，實測值：488.33 [M+H]⁺； t_R = 1.16 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.45 (dt, J = 10.8, 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 6.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 5.9, 3.0 Hz, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.56 -

3.45 (m, 1H), 3.33 (dt, $J = 14.0, 4.1$ Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

(*R*)-*N*-(2-((2-胺基-6,7-二氟喹啉-4-基)胺基)己基)乙醯胺(**12**)之合成. 向**12b** (26.0 mg, 0.05 mmol)中添加TFA (3 mL)。90 min後，將反應混合物在真空中濃縮並與MeOH (3 × 20 mL)共蒸發。將殘餘物懸浮於MeOH中並過濾。在真空中濃縮溶液，從而得到呈其TFA鹽形式之**12**。利用LC/MS方法A之 $C_{16}H_{21}F_2N_5O$ 之LC/MS (ESI)計算值： m/z 338.17，實測值：338.30 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.74$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.21 (dd, $J = 10.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 10.6, 6.8$ Hz, 1H), 4.66 (qd, $J = 7.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 13.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.70 (pd, $J = 7.8, 6.9, 3.2$ Hz, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 4H), 0.99 - 0.85 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, 甲醇- d_4) δ -77.76, -126.95 - -128.53 (m), -142.19 (ddd, $J = 21.6, 11.0, 7.0$ Hz)。

實例13

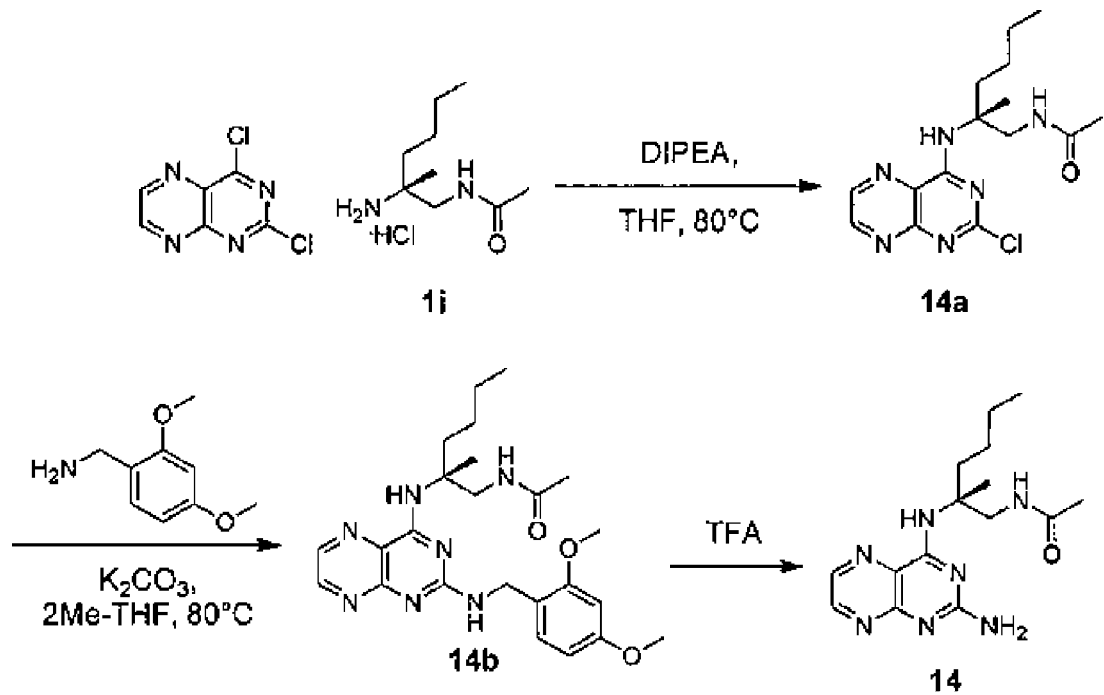


(*R*)-*N*-(2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)己基)乙醯胺(**13b**)之合成. 向2,4-二氯噻吩并[3,2-*d*]嘧啶(100 mg, 0.49 mmol)及**10a** (77 mg, 0.49 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.340 mL, 1.951 mmol)。於80°C下攪拌18 h後，添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.293 mL, 1.951 mmol)，之後添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.255 mL, 1.45 mmol)。將反應在微波反應器中於155°C下加熱2 h，用EtOAc (60 mL)稀釋並用水(60 mL)洗滌。將水性層用EtOAc (50 mL)萃取，且將合併之有機層用鹽水(60 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析，在己烷-EtOAc、之後EtOAc-MeOH中溶析，以提供呈異構混合物形式之**13b**。利用LC/MS方法A之C₂₃H₃₁N₅O₃S之LC/MS (ESI)計算值： m/z 458.22，實測值：458.30 [M+H]⁺； t_R = 0.93 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 5.4, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.46 (m, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.65 - 1.43 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 4H), 0.94 - 0.84 (m, 3H)。

(*R*)-*N*-(2-((2-胺基噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)己基)乙醯胺(**13**)之合成. 向**13b** (46.4 mg, 0.10 mmol)中添加TFA (3 mL)。90 min後，將反應混合物在真空中濃縮並與MeOH (3 × 20 mL)共蒸發。藉由製備型HPLC (Gemini 10u C18 110A, Axia；20%水性乙腈 - 40%水性乙腈，經10 min.梯度)純化殘餘物，從而得到呈其TFA鹽形式之**13**。利用LC/MS方法A之C₁₄H₂₁N₅OS之LC/MS (ESI)計算值： m/z 308.15，實測值：308.20 [M+H]⁺； t_R = 0.65 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.07 (d, J = 5.4

Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.17 (ddt, $J = 9.5, 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 13.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 13.5, 7.7$ Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.60 (ddd, $J = 13.8, 9.3, 4.5$ Hz, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 1H), 1.44 - 1.27 (m, 5H), 0.92 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, 甲醇- d_4) δ -77.89。

實例14



(*R*)-*N*-(2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)蝶啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(14b)之合成. 向1i (100 mg, 0.58 mmol)及2,4-二氯蝶啶(96 mg, 0.58 mmol, 由AstaTech, Inc.供應)於THF (2.5 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.25 mL, 1.9 mmol)。將混合物在微波反應器中於100°C下加熱30 min。隨後向混合物中添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.15 mL, 0.96 mmol)並在微波反應器中於120°C下加熱30 min。將反應用EtOAc (15 mL)稀釋, 用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 隨後過濾並在真空中濃縮。使殘餘物經受矽膠層析, 用己烷-EtOAc、之後EtOAc-

MeOH 溶析，以提供 **14b**。利用 LC/MS 方法 A 之 $C_{24}H_{33}N_7O_3$ 之 LC/MS (ESI) 計算值： m/z 468.26，實測值：468.35 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.96$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.75 - 8.25 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 83.8, 8.2$ Hz, 1H), 7.08 - 6.86 (m, 1H), 6.52 - 6.29 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 26.6$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 1.95 (d, $J = 24.8$ Hz, 3H), 1.63 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.34 - 1.16 (m, 5H), 0.90 - 0.81 (m, 3H)。

(R)-N-(2-((2-胺基蝶啶-4-基)胺基)-2-甲基己基)乙醯胺(14)之合成。
向 **14b** (52.2 mg, 0.11 mmol) 中添加 TFA (3 mL)。5 h 後，將反應混合物在真空中濃縮並與 MeOH (3 × 20 mL) 共蒸發。將殘餘物懸浮於 MeOH 中並過濾。在真空中濃縮溶液，以提供其 TFA 鹽。利用 LC/MS 方法 A 之 $C_{15}H_{23}N_7O$ 之 LC/MS (ESI) 計算值： m/z 318.20，實測值：318.45 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.67$ min。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 8.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (td, $J = 8.4, 6.9, 4.8$ Hz, 4H), 0.96 - 0.87 (m, 3H)。

HPLC 方法

LC/MS HPLC 之方法(方法A)：使用 Thermo Scientific LCQ LC/MS 系統生成 HPLC LC/MS 層析圖，該系統用 Kinetex 2.6u C18 100 A, 5×30 mm HPLC 管柱溶析，使用 2% 水性乙腈 - 98% 水性乙腈與 0.1% 甲酸改質劑之 1.85 分鐘梯度溶析。

LC/MS HPLC 之方法(方法B)：使用 Thermo Scientific LCQ LC/MS 系統生成 HPLC LC/MS 層析圖，該系統用 Kinetex 2.6u C18 100 A, 5×30

mm HPLC管柱溶析，使用2%水性乙腈 - 98%水性乙腈與0.1%甲酸改質劑之2.85分鐘梯度溶析。

細胞及試劑

自健康供體分離之冷凍保藏之人類PBMC係自StemCell Technologies (Vancouver, Canada)購得。所用細胞培養基係具有L-麩醯胺酸之RPMI (Mediatech, Manassas, VA)，其補充有10%胎牛血清(Hyclone, GE Healthcare, Logan, UT)及青黴素-鏈黴素(Mediatech)。人類TNF α 、IL12p40及IFN α 2a 384孔分析捕獲板、標準品、緩衝液及處理試劑係自MesoScale Discovery Technologies (MSD ; Rockville, MD)獲得。

將冷凍保藏之人類PBMC (1×10^8 個細胞/ml)於37°C下解凍並再懸浮於25 mL溫細胞培養基中。將細胞以200Xg (Beckman Avanti J-E)粒化5 min並再懸浮於20 mL新鮮培養基中。使用Cellometer (Nexcelcom Bioscience)對細胞進行計數，調節至 2×10^6 個細胞，並在設定於37°C、5%CO₂下之培育器中培育2小時以自冷凍保藏回收。將化合物以半對數梯級連續稀釋於DMSO中以產生10點劑量範圍。使用配備有384孔頭Bravo之吸量管(Agilent)，將0.4 μ L化合物轉移至含有30 μ L細胞培養基之384孔黑色、清潔底板(Greiner Bio-One, Germany)之每一孔。隨後使用MicroFlow多通道分配器(Biotek)將回收之PBMC以50 μ L/孔(100k個細胞/孔)分配至分析板中。最終DMSO濃度係0.5%。使用DMSO作為陰性對照。將板於37°C下培育24小時。藉由以200Xg離心(Beckman Avanti J-E) 5 min粒化分析板中之PBMC。

使用Biomek FX 384孔移液台(Beckman)，將來自分析板之條件化培

養基(CCM)轉移至專門用於每一細胞介素之MSD捕獲板。對於IFN α 及IL12-p40檢測，向每一捕獲板中分別直接添加25 μ L及20 μ L CCM。對於TNF α 檢測，將CCM在新鮮培養基中1:9稀釋，並使用20 μ L稀釋之CCM。使用每一細胞介素之連續稀釋之校正標準品以生成標準曲線並確立分析線性。將板密封並於4 $^{\circ}$ C下在設定於200rpm下之板振盪器(Titer Plate)中培育過夜。次日，將對每一細胞介素具有特異性之抗體在MSD稀釋劑100抗體稀釋緩衝液中1:50稀釋。將經稀釋之抗體以10 μ L /孔添加至相應捕獲板，並於RT下在振盪器中培育1-2 hr。使用Biotek Multiflow板洗滌器用PBST緩衝液(3X，60 μ l/孔)洗滌板。經由Biomek FX儀器添加在去離子水中稀釋至2X之MSD讀取緩衝液且以35 μ L/孔添加。立刻在MSD6000讀數器中對板進行讀數。在每一分析板中將數據正規化至陽性及陰性對照。AC₅₀值代表基於正規化活化百分比之半數最大效應之化合物濃度且藉由非線性回歸使用Pipeline Pilot軟體(Accelrys, San Diego, CA)計算。

細胞介素概況分析之結果報告於表1中。

實例編號	TNF α AC ₅₀ (nM)	IL12p40 AC ₅₀ (nM)	IFN α AC ₅₀ (nM)
1	62.95	52.19	>50000
2	40.87	8.83	>50000
3	811.93	703.37	>50000
4	110.35	131.73	>50000
5	542.65	363.52	>50000
6	10177	9580.7	>50000
7	2496	2323.2	>50000
8	4612.3	3628	>50000
9	1100	854.68	>50000
10	1674	1315	>50000

11	561	433	>50000
12	10192	11998	>50000
13	9519	8288	>50000
14	1914	1896	>50000

本發明提供各種實施例及技術之參考。然而，應理解，可進行許多變化及修改，同時仍在本發明之精神及範疇內。



I660948

【發明摘要】

【中文發明名稱】

類鐸受體調節劑化合物

【英文發明名稱】

TOLL LIKE RECEPTOR MODULATOR COMPOUNDS

【中文】

本申請案概言之係關於類鐸受體調節劑化合物及尤其調節類鐸受體(例如TLR8)之醫藥組合物、以及其製備及使用方法。

【英文】

This application relates generally to toll like receptor modulator compounds and pharmaceutical compositions which, among other things, modulate toll-like receptors (e.g. TLR8), and methods of making and using them.

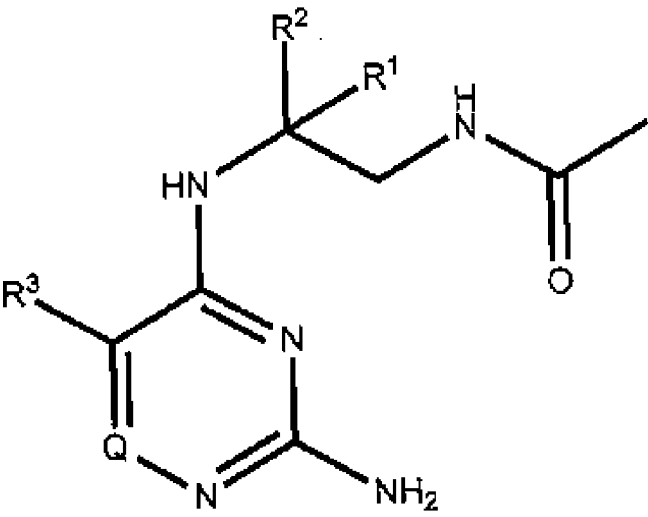
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

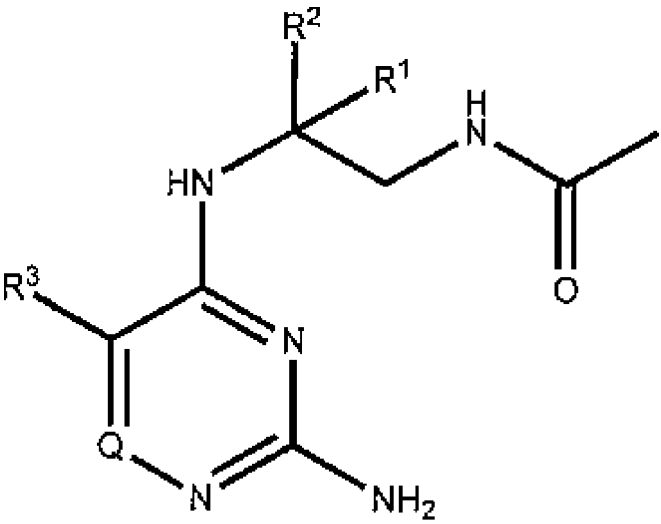


式I

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式I化合物，



式I

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

R¹係-H、C₁₋₄烷基或C₁₋₄鹵代烷基；

R²係C₁₋₆烷基或C₁₋₆鹵代烷基；

Q係CR⁴；

R³及R⁴一起形成C₅₋₆環烷基；具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；苯基；或具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中：

C₅₋₆環烷基及苯基各自獨立地視情況經1至3個R⁵取代；

每一R⁵獨立地係鹵素、-OH、-NH₂、-CN、視情況經1至3個R^Z取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)OH、-C(O)C₁₋₄烷基、-

$C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 、 $-N(H)C(O)C_{1-4} \text{烷基}$ 、 $-S(O)_2C_{1-4} \text{烷基}$ 或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基；

5至6員雜芳基視情況經1至3個 R^6 取代；

每一 R^6 獨立地係鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、視情況經1個視情況經1至3個 R^Z 取代之苯基取代之 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(O)_2C_{1-4} \text{烷基}$ ；視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；視情況經1至3個 R^Z 取代之苯基；或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基；

5至6員雜環基視情況經1至3個 R^7 取代；

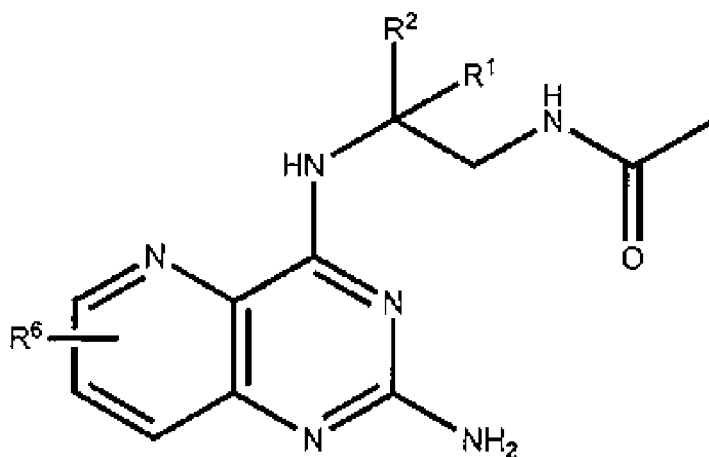
R^7 係鹵素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $-C(O)R^8$ ；

每一 R^8 獨立地係視情況經 $-CN$ 或 $-NH_2$ 取代之 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 鹵代烷基； C_{5-6} 環烷基、視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；或視情況經1至3個 R^Z 取代之具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至10員雜芳基；

且

每一 R^Z 獨立地係 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OC_{1-4} \text{烷基}$ 、 C_{1-4} 鹵代烷基或 $-C(O)NH_2$ ；

條件係式I並非



【第2項】

如請求項1之化合物，其中 R^1 係-H或 C_{1-4} 烷基。

【第3項】

如請求項2之化合物，其中 R^1 係甲基。

【第4項】

如請求項1之化合物，其中 R^2 係 C_{3-6} 烷基。

【第5項】

如請求項1之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成6員環烷基。

【第6項】

如請求項1之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成視情況經以下取代之苯基：1至3個氯、氟、溴、-CN、視情況經-OH取代之 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、-C(O) C_{1-2} 烷基、-C(O)OC C_{1-2} 烷基、視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代之吡唑基；或視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代之咪唑基。

【第7項】

如請求項1之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代之吡嗪基、吡啶基或噻吩基。

【第8項】

如請求項1之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成視情況經 $-C(O)R^8$ 取代之四氫吡啶基，其中 R^8 係視情況經 $-CN$ 或 $-NH_2$ 取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、環丙基、環丁基、四氫吡喃基、噻吩基，視情況經1至3個 C_{1-3} 烷基取代；噻唑基、咪唑基，視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代；噁唑基、異噁唑基，視情況經1至3個 C_{1-2} 烷基取代；噻二唑基、苯基、吡嗪基或喹啉基。

【第9項】

如請求項1之化合物，其中：

R^1 係 $-H$ 或 C_{1-4} 烷基；

R^2 係 C_{3-6} 烷基；

R^3 及 R^4 一起形成 C_{5-6} 環烷基；具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜環基；苯基；或具有1至3個選自氧、氮及硫之雜原子之5至6員雜芳基，其中：

苯基視情況經1至3個鹵素取代；

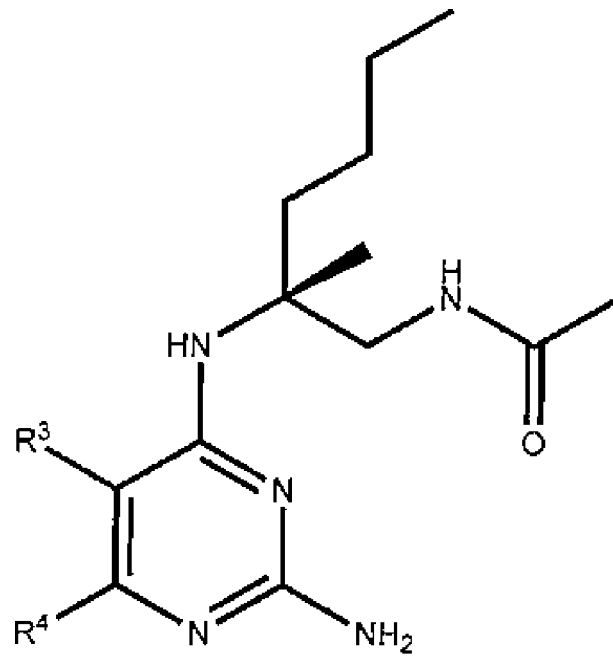
5至6員雜芳基視情況經1至3個 R^6 取代；

每一 R^6 獨立地係鹵素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；且

5至6員雜環基視情況經1至3個 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基取代。

【第10項】

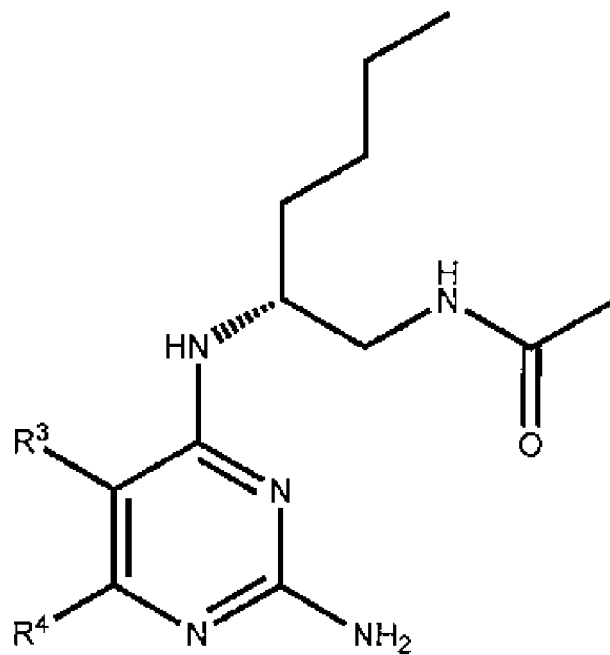
如請求項1之化合物，其中式I由式II表示



式II

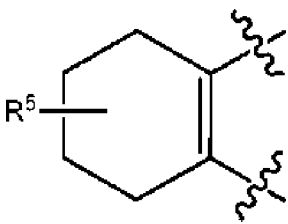
【第11項】

如請求項1之化合物，其中式I由式III表示



式III

【第12項】



如請求項1之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成，其中 R^5 視情況存在。

【第13項】

如請求項9之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個C(O)C₁₋₂烷基取代之四氫吡啶基。

【第14項】

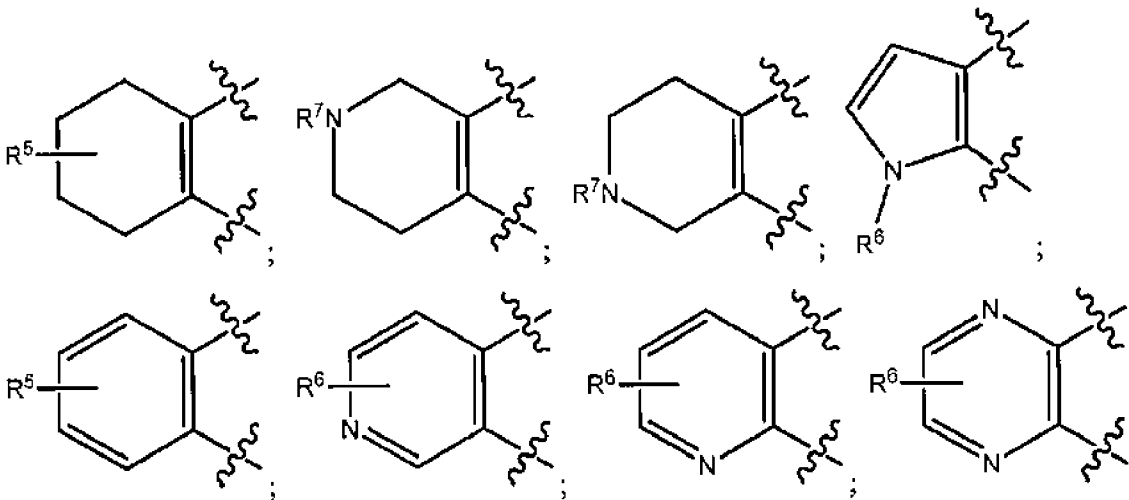
如請求項9之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成視情況經1至3個氟取代之苯基。

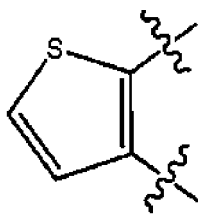
【第15項】

如請求項9之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成吡嗪基、噻吩基或吡啶基。

【第16項】

如請求項1之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成：

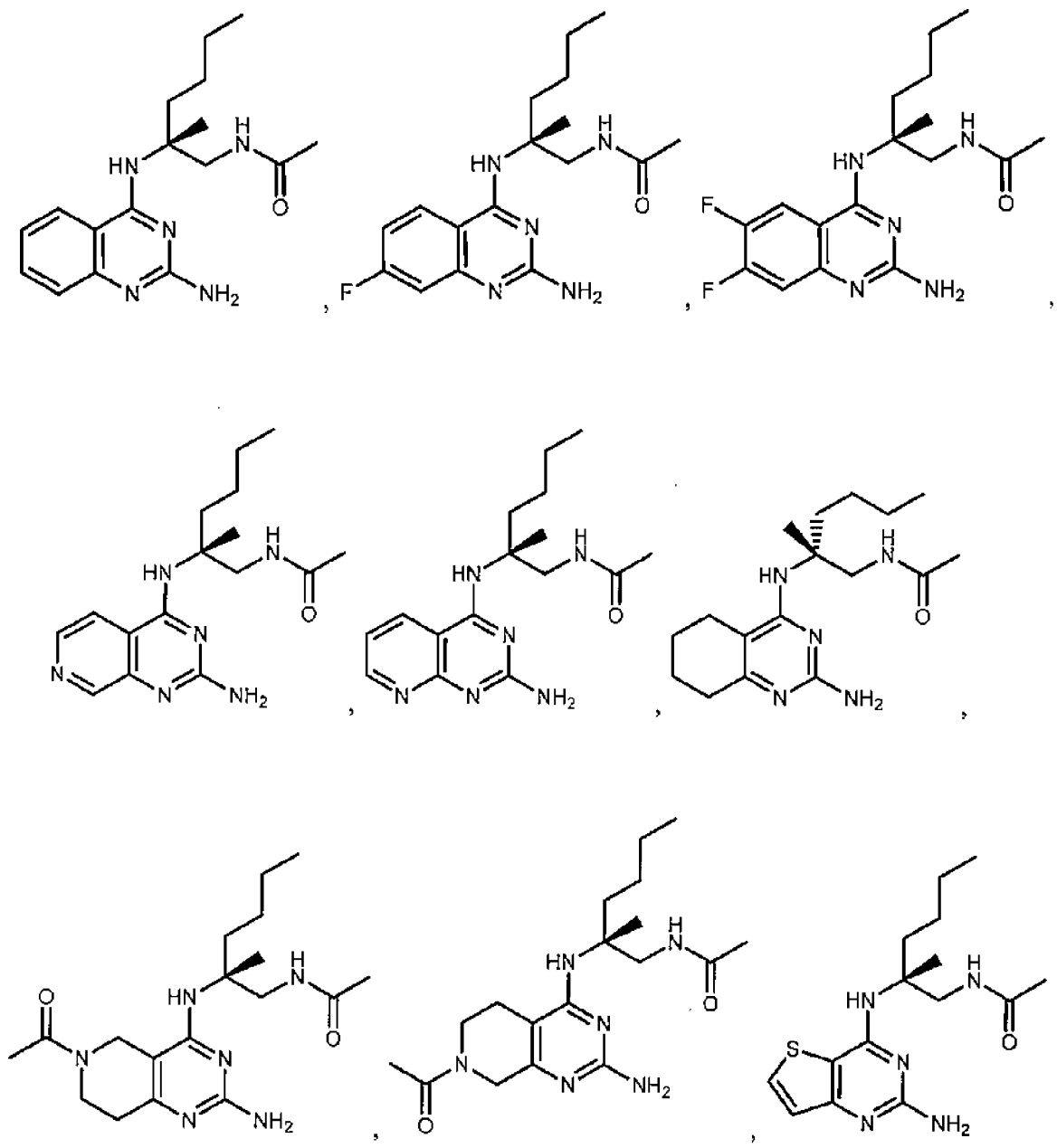


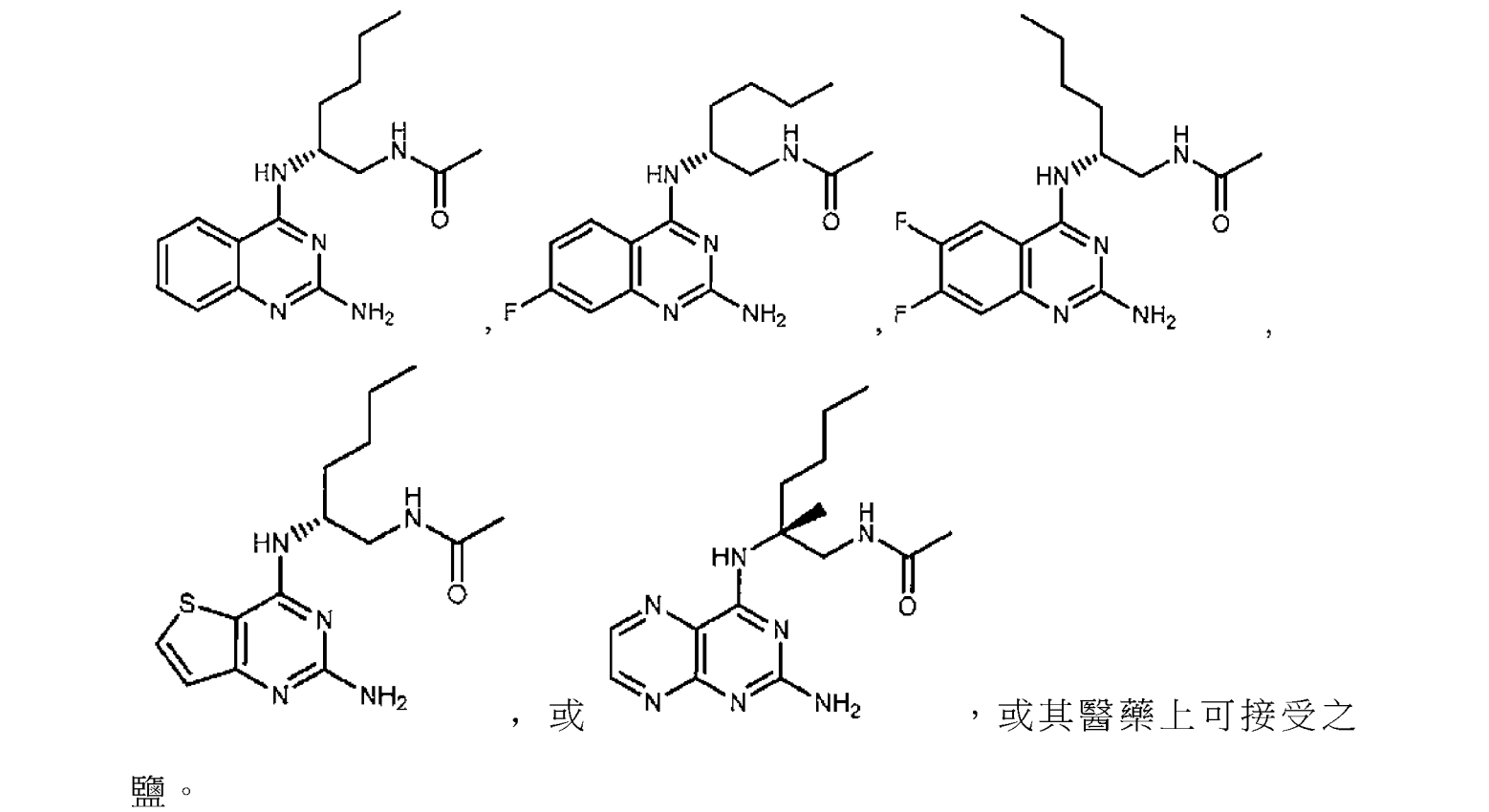


或，其中每一R⁵、R⁶及R⁷視情況存在。

【第17項】

如請求項1之化合物，其選自





【第18項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【第19項】

如請求項18之醫藥組合物，其進一步包含一或多種額外治療劑。

【第20項】

如請求項19之醫藥組合物，其中一或多種額外試劑選自由以下組成之群：HBV DNA聚合酶抑制劑、類鐸受體(toll-like receptor)7調節劑、類鐸受體8調節劑、類鐸受體7及8調節劑、類鐸受體3調節劑、干擾素α配體、HBsAg抑制劑、靶向HbcAg之化合物、親環素抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV預防性疫苗、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之

HBV抗體在內的HBV抗體、胸腺素激動劑、細胞介素、核蛋白抑制劑(HBV核或衣殼蛋白抑制劑)、視黃酸可誘導基因1之刺激物、NOD2之刺激物、重組體胸腺素 α -1及B型肝炎病毒複製抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或裝配抑制劑、IDO抑制劑及其組合。

【第21項】

如請求項19或20之醫藥組合物，其中一或多種額外治療劑選自由以下組成之群：恩替卡韋(entecavir)、阿德福韋(adefovir)、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、泰諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、泰諾福韋(tenofovir)、泰諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide fumarate)、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)、替比夫定(telbivudine)及拉米夫定(lamivudine)。

【第22項】

如請求項19之組合物，其中一或多種額外治療劑選自HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑及其組合。

【第23項】

一種如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於調節TLR8之藥劑。

【第24項】

一種如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療或預防對TLR8之調節有反應之疾病或病況的藥

劑。

【第25項】

如請求項23或24之用途，其中該藥劑進一步包含一或多種額外治療劑或欲與該一或多種額外治療劑一起投與。

【第26項】

一種如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療或預防病毒感染之藥劑。

【第27項】

一種如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療或預防B型肝炎病毒感染之藥劑。

【第28項】

如請求項27之用途，其中該藥劑進一步包含一或多種額外治療劑或欲與該一或多種額外治療劑一起投與。

【第29項】

如請求項27之用途，其中該藥劑進一步包含一種、兩種、三種或四種選自由以下組成之群之額外治療劑或欲與該一種、兩種、三種或四種額外治療劑一起投與：HBV DNA聚合酶抑制劑、類鐸受體7調節劑、類鐸受體8調節劑、類鐸受體7及8調節劑、類鐸受體3調節劑、干擾素 α 配體、HBsAg抑制劑、靶向HbcAg之化合物、親環素抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV預防性疫苗、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體在內之HBV抗體、胸腺素激動劑、細胞介素、核蛋白抑制劑

(HBV核或衣殼蛋白抑制劑)、視黃酸可誘導基因1之刺激物、NOD2之刺激物、重組體胸腺素 α -1及B型肝炎病毒複製抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或裝配抑制劑、IDO抑制劑及其組合。

【第30項】

如請求項27至29中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含一種、兩種、三種或四種選自以下之額外治療劑或欲與該一種、兩種、三種或四種額外治療劑一起投與：阿德福韋(HEPSERA®)、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)。

【第31項】

一種如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療或預防HIV感染之藥劑。

【第32項】

如請求項31之用途，其中該藥劑進一步包含一或多種額外治療劑或欲與該一或多種額外治療劑一起投與。

【第33項】

如請求項31之用途，其中該藥劑進一步包含一種、兩種、三種或四種選自由以下組成之群之額外治療劑或欲與該一種、兩種、三種或四種額外治療劑一起投與：HIV蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑及用於治療或預防HIV之其他藥物、及其組合。

【第34項】

如請求項31至33中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含一種、兩種、三種或四種選自以下之額外治療劑或欲與該一種、兩種、三種或四種額外治療劑一起投與：Triumeq®（德羅格韋(dolutegravir) +阿巴卡韋(abacavir) +拉米夫定)、德羅格韋 + 硫酸阿巴卡韋 + 拉米夫定、雷特格韋(raltegravir)、Truvada®（富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 + 恩曲他濱(emtricitabine)、TDF+FTC）、馬拉維洛(maraviroc)、恩夫韋肽(enfuvirtide)、Epzicom® (Livexa®、硫酸阿巴卡韋 + 拉米夫定、ABC+3TC)、Trizivir®（硫酸阿巴卡韋+齊多夫定(zidovudine)+拉米夫定、ABC+AZT+3TC)、阿德福韋、阿德福韋二吡呋酯、Stribild®（埃替格韋(elvitegravir) + 科比司他(cobicistat) + 富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 + 恩曲他濱)、利匹韋林(rilpivirine)、鹽酸利匹韋林、Complera® (Eviplera®、利匹韋林+富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 + 恩曲他濱)、科比司他、Atripla®（依法韋侖(efavirenz) + 富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 + 恩曲他濱)、阿紮那韋(atazanavir)、硫酸阿紮那韋、德羅格韋、埃替格韋、Aluvia® (Kaletra®、洛匹那韋(lopinavir) + 利托那韋(ritonavir))、利托那韋、恩曲他濱、硫酸阿紮那韋 + 利托那韋、達如那韋(darunavir)、拉米夫定、普拉司汀(Prolastin)、呋山那韋(fosamprenavir)、呋山那韋鈣、依法韋侖、Combivir®（齊多夫定+拉米夫定、AZT+3TC）、依曲韋林(etravirine)、奈芬那韋(nelfinavir)、甲磺酸奈芬那韋、干擾素、去羥肌苷、司他夫定(stavudine)、茚地那韋(indinavir)、硫酸茚地那韋、泰諾福韋 + 拉米夫定、齊多夫定、奈韋拉平、沙奎那韋、甲磺酸沙奎那韋、阿地介白素、紮昔他濱(zalcitabine)、替拉那韋(tipranavir)、胺普那韋

(amprenavir)、地拉韋定(delavirdine)、甲磺酸地拉韋定、Radha-108 (Receptol)、Hlviral、拉米夫定 + 富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、依法韋侖 + 拉米夫定 + 富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、疊氮磷、拉米夫定 + 奈韋拉平 + 齊多夫定、(2R,5S,13aR)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺、(2S,5R,13aS)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羥基-7,9-二側氧基-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺、(1S,4R,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-羥基-6,8-二側氧基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲醯胺、(1R,4S,12aR)-7-羥基-6,8-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲醯胺、(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-亞甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮呋-10-甲醯胺、及(1R,4S,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-羥基-6,8-二側氧基-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氫-1,4-亞甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲醯胺、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺。

【第35項】

一種如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療過度增殖疾病之藥劑。

【第36項】

如請求項35之用途，其中該藥劑進一步包含一或多種額外治療劑或欲與該一或多種額外治療劑一起投與。

【第37項】

如請求項35或36之用途，其中該過度增殖疾病係癌症。

【第38項】

如請求項37之用途，其中該癌症係前列腺癌、乳癌、卵巢癌、肝細胞癌、胃癌、結腸直腸癌或復發性或轉移性鱗狀細胞癌。

【第39項】

一種套組，其包含如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【第40項】

一種製品，其包含如請求項1至17中任一項之化合物之單位劑量。

【第41項】

如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法。

【第42項】

如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防人類之HBV感染。

【第43項】

一種如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於活體外調節類鐸受體。

【第44項】

如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用於活體外調節類鐸受體。

【第45項】

如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防人

類之HIV感染。

【第46項】

如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療人類之過度增殖疾病。

【第47項】

如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療人類之癌症。