201618772

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201618772 A

(43)公開日： 中華民國 105 (2016) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：104126105 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 08 月 11 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/4155 (2006.01)* *A61K31/416 (2006.01)*
A61K31/437 (2006.01) *A61K31/4468 (2006.01)*
A61K31/454 (2006.01) *A61K31/519 (2006.01)*
A61K31/675 (2006.01) *A61K39/395 (2006.01)*
A61K45/06 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2014/08/11 美國 62/035,795
2014/12/05 美國 62/088,240
2015/02/12 美國 62/115,497
2015/06/17 美國 62/181,160

(71)申請人：艾森塔製藥公司 (荷蘭) ACERTA PHARMA B. V. (NL)
荷蘭

(72)發明人：海姆第 阿曼 HAMDY, AHMED (US)；羅斯包姆 維尼 ROTHBAUM, WAYNE (US)；伊茲米 瑞奎爾 IZUMI, RAQUEL (US)；雷努提 布萊恩 LANNUTTI, BRIAN (US)；克維 陶德 COVEY, TODD (US)；爾理 羅傑 ULRICH, ROGER (US)；強森 德夫 JOHNSON, DAVE (US)；巴夫 帝爾 BARF, TJEERD (NL)；卡特恩 阿拉德 KAPTEIN, ALLARD (NL)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：83 項 圖式數：192 共 912 頁

(54)名稱

ＢＴＫ抑制劑、ＰＩ３Ｋ抑制劑、ＪＡＫ－２抑制劑及／或ＢＣＬ－２抑制劑之治療組合物

THERAPEUTIC COMBINATIONS OF A BTK INHIBITOR, A PI3K INHIBITOR, A JAK-2 INHIBITOR, AND/OR A BCL-2 INHIBITOR

(57)摘要

本發明敘述磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑(包括對 γ-與 δ-異型體具選擇性、與對 γ-與 δ-異型體(PI3K-γ,δ、PI3K-γ、與 PI3K-δ)皆具選擇性之 PI3K 抑制劑)、詹納斯激酶-2(JAK-2)抑制劑、布鹵頓氏(Bruton's)酪胺酸激酶(BTK)抑制劑及/或 B 細胞淋巴瘤-2(BCL-2)抑制劑之治療組合物。於一些實施體系中，本發明提供 PI3K-δ 抑制劑與 BTK 抑制劑、JAK-2 與 BTK 抑制劑、及 BCL-2 與 BTK 抑制劑之治療組合物。

Therapeutic combinations of a phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitor, including PI3K inhibitors selective for the γ- and δ-isoforms and selective for both γ- and δ-isoforms (PI3K-γ,δ, PI3K-γ, and PI3K-δ), a Janus kinase-2 (JAK-2) inhibitor, a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, and/or a B-cell lymphoma-2 (BCL-2) inhibitor are described. In some embodiments, the invention provides therapeutic combinations of a PI3K-δ inhibitor and a BTK inhibitor, a JAK-2 and a BTK inhibitor, and a BCL-2 and BTK inhibitor.

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】(中文/英文)

BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之治療組合物

Therapeutic combinations of a BTK inhibitor, a PI3K inhibitor, a JAK-2 inhibitor, and/or a BCL-2 inhibitor

與相關申請案之交互參考

[0001] 本案主張美國臨時申請案 No. 62/035,795（2014 年 8 月 11 日申請）、美國臨時申請案 No. 62/088,240（2014 年 12 月 5 日申請）、美國臨時申請案 No. 62/115,497（2015 年 2 月 12 日申請）、及美國臨時申請案 No. 62/181,160（2015 年 6 月 17 日申請）之利益，將彼等全部以整體引用方式併入本文。

【技術領域】

[0002] 本發明在此揭示布鹵頓氏(Bruton's)酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、B 細胞淋巴瘤-2（BCL-2）抑制劑、磷脂肌醇 3-激酶（PI3K）抑制劑、及／或詹納斯-2(Janus)激酶-2（JAK-2）抑制劑之治療組合物，及該治療組合物之用途。尤其，揭示 BCL-2 抑制劑及 BTK 抑制劑之組合物之用途。

【先前技術】

[0003] PI3K 激酶為細胞內脂質激酶之獨特及保守家族的成員，其使磷脂醯肌醇或磷脂肌醇上的 3'-OH 基團磷酸化。PI3K 激酶為關鍵的傳訊酵素，其傳遞來自細胞表面受體的信號至下游效應子。PI3K 家族包含 15 種具有不同的受質特異性、表現形式及調節模式的激酶。類別 I PI3K 激酶(p110α、p110β、p110δ 和 p110γ)通常係藉由酪胺酸激酶或 G-蛋白偶合受體而激活，以產生 PIP3，其接合下游效應子，諸如那些在 Akt/PDK1 路徑、mTOR、Tec 家族激酶和 Rho 家族 GTPase 中的效應子。

[0004] 已知 PI3K 傳訊路徑為人癌症中最高度突變的路徑之一。PI3K 傳訊亦為包括下列之疾病狀態中的關鍵因子：惡性血液病、非霍奇金(Hodgkin)淋巴瘤(諸如瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤)、過敏性接觸皮膚炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性腸病、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、多發性硬化症、氣喘、糖尿病併發症相關之病症和心血管系統之發炎性併發症，諸如急性冠狀症候群。PI3K 在癌症中的角色已於例如 Engleman, Nat. Rev. Cancer 2009, 9, 550-562 中討論。PI3K-δ 和 PI3K-γ 異型體優先表現在一般及惡性白血球中。

[0005] 類別 I PI3K 之 delta(δ)異型體(PI3K-δ)涉及哺乳動物免疫系統功能，諸如 T-細胞功能、B 細胞激活、肥大細胞激活、樹狀細胞功能和嗜中性粒細胞活性。由於其在免疫系統功能中的角色，使 PI3K-δ 亦涉及許多與非所

欲免疫反應有關的疾病，諸如過敏性反應、發炎性疾病、發炎調介之血管生成、類風濕性關節炎、自體免疫性疾病(諸如狼瘡)、氣喘、肺氣腫和其他呼吸性疾病。類別 I PI3K 之 gamma(γ)異型體(PI3K-γ)亦涉及免疫系統功能、在白血病傳訊中扮演一角色且與發炎、類風濕性關節炎和自體免疫性疾病(諸如狼瘡)有牽連。

[0006] PI3K 信號轉導路徑之下游調介體包括 Akt 和雷帕黴素(mTOR)之哺乳動物目標。Akt 的一個重要功能為經由 TSC2 之磷酸化及其他機制來提高 mTOR 之活性。mTOR 為與 PI3K 家族之脂質激酶有關的絲胺酸-酥胺酸激酶且與廣泛的生物過程範圍有牽連，包括細胞生長、細胞增生、細胞活動及生存。mTOR 路徑之失調已報導於各種類型的癌症中。

[0007] 鑑於上述情況，PI3K 抑制劑為藥物開發的首要目標，如在 J. E. Kurt 和 I. Ray-Coquard 之 AntiCancer Res. 2012, 32, 2463-70 中所述。已知許多 PI3K 抑制劑，包括下列者：PI3K-δ 抑制劑、PI3K-γ 抑制劑和 PI3K-δ,γ 抑制劑。

[0008] 布鹵頓氏酪胺酸激酶(BTK)為表現在 B 細胞及骨髓細胞中的 Tec 家族非受體蛋白激酶。已完全確立在傳訊路徑中的 BTK 功能係藉由在肥大細胞 B 上接合 B 細胞受體(BCR)與 FCER1 而激活。人的 BTK 之功能突變導致原發性免疫不全疾病，其係以祖-(pro-)與前-(pre-)B 細胞階段之間的阻斷而使 B 細胞發育不全為特徵。結果為幾乎

完全沒有 B 淋巴細胞，造成所有類別的血清免疫球蛋白明顯減少。該等發現支持 BTK 在調節自體免疫性疾病中的自體抗體產生之關鍵角色。

[0009] 以功能異常的 B 細胞扮演重要角色的其他疾病為 B 細胞惡性腫瘤。經報導以 BTK 調節 B 細胞增生及凋亡的角色指出 BTK 抑制劑在治療 B 細胞淋巴瘤之潛力。BTK 抑制劑因此已開發為潛在療法，如在 D'Cruz and Uckun, OncoTargets and Therapy 2013, 6, 161-176 中所述。

[0010] JAK-2 為一種酶，其為四個胞質的酪胺酸激酶所組成詹納斯(Janus)激酶族之成員，其亦包括 JAK-1、JAK-3 與 Tyk2 (酪胺酸激酶 2)。詹納斯激酶族轉導經細胞激素調介之訊號，作為 JAK-STAT 傳訊路徑之部分(其中 STAT 為之縮寫"訊號轉導子與轉錄活化子")，如述於 K. Ghoreschi, A. Laurence, J. J. O'Shea, Janus kinases in immune cell signaling. Immunol. Rev. 2009, 228, 273-287。JAK-STAT 路徑通常表現於白血球。詹納斯激酶族之酶為以細胞激素與生長因子受體傳訊所需的，該受體缺乏本身的激酶活性。JAK-2 為有關於傳訊過程中下列者之成員：類型 II 細胞激素受體族(例如干擾素受體)、GM-CSF 受體族(IL-3R、IL-5R 及 GM-CSF-R)、gp130 受體族(例如 IL-6R)、及單鏈受體(例如 Epo-R、Tpo-R、GH-R、PRL-R)，如述於美國專利申請公告案號 2012/0157500 者，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。JAK-2 傳訊

為由催乳素受體下游被活化。JAK-2 抑制劑係於發現骨髓增生性癌症中活化酪胺酸激酶突變(V617F 突變)後所發展的。JAK-2 抑制劑已發展為骨髓增生性腫瘤、真性多紅血球症、原發性血小板過多症及原發性骨髓纖維化之潛在治療劑，如被討論於 S. Verstovsek, Therapeutic potential of JAK2 inhibitors, Hematology (American Society of Hematology Education Book), 2009, 636-642 者。

[0011] B 細胞淋巴瘤-2 (BCL-2)為一族哺乳動物基因及其所製造蛋白質之原型，其決定線粒體的外部 膜透化作用，及其可為抗細胞凋亡的(例如 BCL-2 適當、BCL-xL 及 BCL-w)或促進細胞凋亡的(例如 BAX、BAD、BAK 及 BOK)。

[0012] BCL-2 族有由疏水性螺旋狀物，其被兩親性螺旋圍繞，構成之一般結構。BCL-2 為促進存活之蛋白質，其可分享最多四個，已知為 BH1、BH2、BH3 及 BH4，之高度經保護區域。這些區域形成在 BCL-2 族蛋白質之成員間，蛋白質-蛋白質交互作用部位之基礎。這些 BH 區域已知對功能為重要的，因為刪除這些區域影響細胞凋亡速率。在抗細胞凋亡的 BCL-2 蛋白質中，所有四個區域為經保護的。

[0013] BCL-2 族之作用部位大多數為在外部線粒體膜上。在線粒體內之促進細胞凋亡的因子(例如細胞色素 C)若有被釋放，其會活化凋亡蛋白酶，此為在一系列細胞凋亡中之關鍵蛋白質。視 BCL-2 蛋白質之功能而定，其一

且經活化，會促進這些因子之釋放(直接經由多區域，促進細胞凋亡的 BCL-2 蛋白質)，或保持其為被隔絕(經由抗細胞凋亡的 BCL-2 蛋白質之結合)在中線粒體中。

[0014] BCL-2 基因可連結至一些癌症，包括黑色素癌、乳癌、前列腺癌、及肺癌。 研究有示出 BCL-2 族蛋白質之過度表現可與腫瘤惡化、不良預後及對化學療法之抵抗性有關(Stauffer, Curr. Top. Med. Chem. 2007, 7, 961-965)。發展抑制 BCL-2 蛋白質之療法可證明於對抗癌症及其他增生性病症為有益的。

[0015] 經標靶之 BCL-2 療法，特定而言，對 BCL-2 族蛋白質(包括 BCL-2 及 BCL-xL)之蛋白質-蛋白質交互作用之拮抗作用，被視為藥物介入癌症中之極重要點。小分子 BCL-2 抑制劑正逐漸發展為新的抗癌藥劑，其能夠克服對細胞凋亡之抵抗性。此外，亦正努力針對於發展抗癌症藥物(其包括 BCL-2 抑制劑)之新的及更有效組合物。

[0016] 在許多實體腫瘤中，支持性微環境(其可補足大部分之腫瘤體)為使得腫瘤存活之動力。腫瘤微環境一般定義為複雜混合物，由以下組成：“細胞、可溶解性因子、傳訊分子、細胞外基質、及機制線索，其促進腫瘤轉化、支持腫瘤生長及侵犯、保護腫瘤免於宿主之免疫力、促進對治療之抵抗性、及提供合適的以供主要轉移至茁壯成長”，如敘述於 Swartz et al., Cancer Res., 2012, 72, 2473 者。雖然腫瘤表現應被 T 細胞識別之抗原，腫瘤被免疫系統清除為稀少的，因為微環境抑制免疫。亦證明以

例如化學療法對付腫瘤細胞不足以克服微環境之保護性效果。因此，將微環境之作用列入考慮以有效治療實體腫瘤之新方法，為迫切需要的。

[0017] 本發明包括出乎意料之外的發現，其為 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑、BTK 抑制劑及/或 BCL-2 抑制劑之組合物可有效治療一些類型癌症中任一者，例如白血病、淋巴瘤及實體腫瘤癌症。本發明更提供出乎意料之外的發現，其為 BCL-2 抑制劑與 BTK 抑制劑之組合物可有效治療一些類型癌症中任一者，例如白血病、淋巴瘤及實體腫瘤癌症。本發明亦提供出乎意料之外的發現，其為 PI3K 抑制劑與 BTK 抑制劑之組合物可有效治療一些類型癌症中任一者，例如白血病、淋巴瘤及實體腫瘤癌症。本發明亦提供出乎意料之外的發現，其為 JAK-2 抑制劑與 BTK 抑制劑之組合物有效治療一些類型癌症中任一者，例如白血病、淋巴瘤及實體腫瘤癌症。本發明更提供出乎意料之外的發現，其為 JAK-2 抑制劑、PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合物可有效治療一些類型癌症中任一者，例如白血病、淋巴瘤及實體腫瘤癌症。本發明之實施體系亦可用於發現及／或發展醫藥產品，以有效治療一些類型癌症中任一者，例如白血病、淋巴瘤及實體腫瘤癌症。

【發明內容】

[0018] 在一實施體系中，本發明提供布鹵頓氏酪胺酸

激酶(BTK)抑制劑、B 細胞淋巴瘤-2（BCL-2）抑制劑、磷脂肌醇 3-激酶（PI3K）抑制劑、及／或詹納斯激酶-2（JAK-2）抑制劑之組合物。

[0019] 在一實施體系中，本發明提供一組合物，包含選自 BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑和 JAK-2 抑制劑中之二或多種成分。此組合物通常為醫藥組合物。該等成分通常為醫藥上可接受者。該成分可為 BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑或 JAK-2 抑制劑，或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑或 JAK-2 抑制劑，或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥之實例在此被敘述。

[0020] 在一實施體系中，本發明提供一組合物，包含(1)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及(2)一成分，選自 BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑，或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組合物通常為醫藥組合物。

[0021] 在一實施體系中，本發明提供一組合物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及(2)一成分，選自 BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑，或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組合物通常為醫藥組合物。

[0022] 在一實施體系中，本發明提供一組合物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組合物通常為醫藥組合物。

[0023] 在一實施體系中，本發明提供一組合物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)磷脂肌醇 3-激酶（PI3K）抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組合物通常為醫藥組合物。

[0024] 在一實施體系中，本發明提供一組合物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組合物通常為醫藥組合物。

[0025] 在一實施體系中，本發明提供一組合物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)抗凝血劑或具有抗血小板活性之成分。此組合物通常為醫藥組合物。

[0026] 在一實施體系中，本發明提供一組合物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶（PI3K）抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之成分。此組合物通常為醫藥組合物。

[0027] 在一實施體系中，本發明提供一組合物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)PI3K-δ抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之成分。此組合物通常為醫藥組合物。

[0028] 在一實施體系中，本發明提供一組合物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)JAK-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組合物通常為醫藥組合物。

[0029] 在一實施體系中，本發明提供一組合物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上

可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)PI3K-δ抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組合物通常為醫藥組合物。

[0030] 在一實施體系中，本發明提供一組合物，包含(1)BTK-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(2)PI3K 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組合物通常為醫藥組合物。

[0031] 在一實施體系中，本發明提供一組合物，包含(1)BTK-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(2)JAK-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組合物通常為醫藥組合物。

[0032] 在一實施體系中，本發明提供一組成物，包含選自布鹵頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、B 細胞淋巴瘤-2（BCL-2）抑制劑、磷脂肌醇 3-激酶（PI3K）抑制劑、及詹納斯激酶（JAK-2）抑制劑中之二或多種成分。此組成物通常為醫藥組成物。該等成分通常為醫藥上可接受者。該成分可為 BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑或 JAK-2 抑制劑，或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑或 JAK-2 抑制劑，或其之醫藥上可接受之

鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥之實例在此被敘述。

[0033] 在一實施體系中，本發明提供一組成物，包含(1)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及(2)一成分，選自 BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑，或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0034] 在一實施體系中，本發明提供一組成物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及(2)一成分，選自 BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑，或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0035] 在一實施體系中，本發明提供一組成物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組物。

[0036] 在一實施體系中，本發明提供一組成物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)磷脂肌醇 3-激酶（PI3K）抑制劑或其之醫藥上可接受

之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0037] 在一實施體系中，本發明提供一組成物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0038] 在一實施體系中，本發明提供一組成物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)抗凝血劑或具有抗血小板活性之成分。此組成物通常為醫藥組成物。

[0039] 在一實施體系中，本發明提供一組成物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶（PI3K）抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之成分。此組成物通常為醫藥組成物。

[0040] 在一實施體系中，本發明提供一組成物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、

水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)PI3K-δ抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之成分。此組成物通常為醫藥組成物。

[0041] 在一實施體系中，本發明提供一組成物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)JAK-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0042] 在一實施體系中，本發明提供一組成物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)PI3K-δ抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0043] 在一實施體系中，本發明提供一組成物，包含(1)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(2)PI3K 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0044] 在一實施體系中，本發明提供一組成物，包含(1)BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(2)JAK-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成合物通常為醫藥組成物。

[0045] 在某些實施體系中，該抗凝血藥或抗血小板藥係選自群組中之化合物：醋硝香豆醇(acenocoumarol)、阿那格雷(anagrelide)、阿那格雷鹽酸鹽(anagrelide hydrochloride)、阿昔單抗(abciximab)、阿洛普令(aloxiprin)、抗凝血酶(antithrombin)、阿哌沙班(apixaban)、阿加曲班(argatroban)、阿斯匹靈(aspirin)、具有延長釋放性雙嘧達莫之阿斯匹靈(aspirin with extended-release dipyridamole)、貝前列素(beraprost)、貝曲西班(betrixaban)、比伐盧定(bivalirudin)、卡巴匹林钙(carbasalate calcium)、西洛他唑(cilostazol)、氯吡格雷(clopidogrel)、氯吡格雷硫酸氫鹽(clopidogrel bisulfate)、氯克羅孟(cloricromen)、達比加群酯(dabigatran etexilate)、達瑞沙班(darexaban)、達肝素(dalteparin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、去纖苷(defibrotide)、雙香豆素(dicumarol)、二苯乙醯茚二酮(diphenadione)、雙嘧達莫(dipyridamole)、地他唑(ditazole)、地西盧定(desirudin)、依度沙班(edoxaban)、依諾肝素(enoxaparin)、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、埃替巴肽(eptifibatide)、磺達肝睽(fondaparinux)、磺達肝睽鈉(fondaparinux sodium)、肝素

(heparin)、肝素鈉(heparin sodium)、肝素鈣(heparin calcium)、艾卓肝素(idraparinux)、艾卓肝素鈉(idraparinux sodium)、依洛前列素(iloprost)、吲哚布芬(indobufen)、來匹盧定(lepirudin)、低分子量肝素(low molecular weight heparin)、美拉加群(melagatran)、那屈肝素(nadroparin)、奧米沙班(otamixaban)、帕肝素(parnaparin)、苯茚二酮(phenindione)、苯丙香豆素(phenprocoumon)、普拉格雷腙(prasugrel)、匹可托安(picotamide)、前列環素(prostacyclin)、雷馬曲班(ramatroban)、瑞肝素(reviparin)、利伐沙班(rivaroxaban)、舒洛地特(sulodexide)、特魯曲班(terutroban)、特魯曲班鈉(terutroban sodium)、替格瑞洛(ticagrelor)、噻氯匹啶(ticlopidine)、噻氯匹啶鹽酸鹽(ticlopidine hydrochloride)、亭扎肝素(tinzaparin)、亭扎肝素鈉(tinzaparin sodium)、替羅非班(tirofiban)、替羅非班鹽酸鹽(tirofiban hydrochloride)、曲前列環素(treprostinil)、曲前列環素鈉(treprostinil sodium)、三氟醋鉀酸(triflusal)、沃拉帕沙(vorapaxar)、香豆素(warfarin)、香豆素鈉(warfarin sodium)、希美加群(ximelagatran)，其鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、及其組合物。

[0046] 在一實施體系中，本發明提供套組，其包含二或多種組成物、及可選擇存在之藥品說明書或標籤，其提供同時、分開或依序投予組成物之指示。每一組成物包含

至少一 BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑或 JAK-2 抑制劑，或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中二或多種組成物一起包含二或多種成分，選自 BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑，或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。每一組成物通常為醫藥組成物。

[0047] 在一實施體系中，本發明提供套組，其包含(1)一組成物，其包含 BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(2)一組成物，其包含 BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。這些組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開共同投予 BCL-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0048] 在一實施體系中，本發明提供套組，其包含(1)一組成物，其包含 BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)一組成物，其包含 BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)一組成物，其包含 PI3K 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。這些組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開共同投予 BCL-2 抑制劑、BTK 抑制劑和 PI3K 抑制劑。

[0049] 在一實施體系中，本發明提供套組，其包含

(1)一組成物，其包含 BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)一組成物，其包含 BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)一組成物，其包含 PI3K-δ 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。這些組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開共同投予 BCL-2 抑制劑、BTK 抑制劑、和抗凝血劑或具有抗血小板活性之成分。

[0050] 在一實施體系中，本發明提供套組，其包含(1)一組成物，其包含 BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)一組成物，其包含 BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)抗凝血劑或具有抗血小板活性之成分。這些組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開共同投予 BCL-2 抑制劑、BTK 抑制劑、和抗凝血劑或具有抗血小板活性之成分。

[0051] 在一實施體系中，本發明提供套組，其包含(1)一組成物，其包含 BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)一組成物，其包含 BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)一組成物，其包含 PI3K 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之成分。這些組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同

時或分開共同投予 PI3K-δ 抑制劑和抗凝血劑或具有抗血小板活性之成分。

[0052] 在一實施體系中，本發明提供套組，其包含(1)一組成物，其包含 BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)一組成物，其包含 BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)一組成物，其包含 PI3K-δ 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之成分。這些組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開共同投予 BCL-2 抑制劑、BTK 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑、和抗凝血劑或具有抗血小板活性之成分。

[0053] 在一實施體系中，本發明提供套組，其包含(1)一組成物，其包含 BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)一組成物，其包含 BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)一組成物，其包含 JAK-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。這些組成物通常為醫藥組成物。

[0054] 在一實施體系中，本發明提供套組，其包含(1)一組成物，其包含 BCL-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)一組成物，其包含 BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)一組成物，其包含

PI3K-δ 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)一組成物，其包含 JAK-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。這些組成物通常為醫藥組成物。

[0055] 在一實施體系中，本發明提供套組，其包含(1)一組成物，其包含 BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(2)一組成物，其包含 PI3K 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。這些組成物通常為醫藥組成物。

[0056] 在一實施體系中，本發明提供套組，其包含(1)一組成物，其包含 BTK 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(2)一組成物，其包含 JAK-2 抑制劑或其之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。這些組成物通常為醫藥組成物。

[0057] 在較佳實施體系中，此處所揭示之組合物、組成物及／或套組係用於治療癌症，例如白血病、淋巴瘤及或實體腫瘤癌症。在某些較佳實施體系中，此處所揭示之組合物、組成物及套組係用於治療癌症，其選自血液惡性疾病中之 B 細胞血液惡性疾病，且係選自慢性淋巴細胞白血病(CLL)、小型淋巴細胞白血病(SLL)、非霍奇金氏(Hodgkin's)淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、霍

奇金氏(Hodgkin's)淋巴瘤、B 細胞急性淋巴母細胞白血病(B-ALL)、伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia，WM)、伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、多發性骨髓或骨髓纖維瘤。

[0058] 在一些特定實施體系中，此處所揭示之組合物、組成物及套組係用於治療癌症，該癌症係選自由下列所組成之群組：膀胱癌、鱗狀上皮細胞瘤(其包括頭部和頸部癌症)、胰管腺瘤(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺瘤、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞瘤、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀上皮細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症（例如淋巴瘤及卡波西氏(Kaposi's)肉瘤）、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、食道癌、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓細胞白血病、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤、食道腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部與頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏(Hodgkin's)病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞瘤、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B 細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B 細胞

ALL、濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤及伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤。

[0059] 在其他特定實施體系中，此處所揭示之組合物、組成物及套組係用於治療實體腫瘤癌症，該癌症係選自由下列所組成之群組：膀胱癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、肛門癌、胰臟癌、鱗狀上皮細胞瘤(其包括頭部和頸部癌症)、腎細胞瘤、黑色素瘤、卵巢癌、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、腸胃道間質腫瘤、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉瘤、胃癌、口腔癌、口咽癌、胃癌、腎臟癌、肝癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、結腸癌及腦癌。

[0060] 在一些較佳實施體系中，此處所揭示之組合物、組成物及套組係用於治療實體腫瘤癌症，其中該活性成分之劑量為能有效抑制實體腫瘤癌症細胞與至少一腫瘤微環境之間的傳訊，該微環境係選自巨噬細胞、單核細胞、肥大細胞、輔助性 T 細胞、細胞毒性 T 細胞、調節性 T 細胞、自然殺手細胞、骨髓衍生抑制細胞、調節性 B 細胞、中性粒細胞、樹突細胞及纖維母細胞中。

[0061] 在一些較佳實施體系中，此處所揭示之組合物、組成物及套組係用於治療實體腫瘤癌症，其中該活性成分之劑量為，能使接受該治療之人體之免疫系統對於該實體腫瘤之辨認及排斥有增進。

[0062] 在一些較佳實施體系中，此處所揭示之組合

物、組成物及套組係用於治療癌症，其中該 BCL-2 抑制劑係於投予 BTK 抑制劑之前被投予。

[0063] 在一些較佳實施體系中，此處所揭示之組合物、組成物及套組係用於治療癌症，其中該 BCL-2 抑制劑係與 BTK 抑制劑同時投予。

[0064] 在一些較佳實施體系中，此處所揭示之組合物、組成物及套組係用於治療癌症，其中該 BCL-2 抑制劑係於投予 BTK 抑制劑之後被投予至個體。

[0065] 在一些較佳實施體系中，此處所揭示之組合物、組成物及／或套組係用於發現及／或發展用於醫療，例如治療癌症，之醫藥產品。該組合物、組成物及／或套組可被用作研究工具，以用於發現及／或發展用於醫療，例如治療高增生性疾病，例如癌症，之醫藥產品。

[0066] 在一些較佳實施體系中，本發明提供在個體中治療癌症，例如白血病、淋巴瘤及／或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之主哺乳動物投予本發明之組合物或組成物。

[0067] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 BCL-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0068] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 BCL-2 抑制劑、

JAK-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0069] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 PI3K-抑制劑、BCL-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0070] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 PI3K-γ抑制劑、BCL-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0071] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 PI3K-δ抑制劑、BCL-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0072] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 PI3K-γ、δ抑制劑、BCL-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0073] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑、BCL-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0074] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 PI3K-γ抑制劑、

JAK-2 抑制劑、BCL-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0075] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 PI3K-δ抑制劑、JAK-2 抑制劑、BCL-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0076] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 PI3K-γ、δ抑制劑、JAK-2 抑制劑、BCL-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0077] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 PI3K 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0078] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 PI3K-γ抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0079] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 PI3K-δ抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0080] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 PI3K-γ、δ抑制劑和

BTK 抑制劑。

[0081] 在一實施體系中，本發明提供在個體中治療白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量之 JAK-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

【圖式簡單說明】

[0082] 本發明的前述摘要以及下列詳細說明在連同所附圖形一起閱讀時將更加瞭解。

[0083] 圖 1 示出 TMD8 瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)細胞株對以式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝測試之 Btk 抑制劑〞)和式 IX 之 PI3K 抑制劑(〝測試之 PI3K 抑制劑〞)個別治療及以不同濃度的式 XVIII 和式 IX(〝Btki+PI3Ki〞)之組合治療的敏感性。在組合中的第一劑(BTK 抑制劑)之濃度及個別劑之濃度係 x 軸示出，而和 BTK 抑制劑組合而添加的 PI3K 抑制劑之濃度係以圖標示出。

[0084] 圖 2 示出 MINO 套細胞淋巴瘤細胞對以式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝測試之 Btk 抑制劑〞)和式 IX 之 PI3K 抑制劑(〝測試之 PI3K 抑制劑〞)個別處理及以不同濃度的式 XVIII 和式 IX(〝Btki+PI3Ki〞)之組合處理的敏感性。在組合中的第一劑(BTK 抑制劑)之濃度及個別劑之濃度係 x 軸示出，而和 BTK 抑制劑組合而添加的 PI3K 抑制劑之濃度係以圖標示出。

[0085] 圖 3 示出式 XVIII(〝測試之 Btki〞)和式 IX(〝測試之 PI3Ki〞)在原發性套細胞淋巴瘤細胞中的增生活性。將細胞的存活率百分比(〝存活率%〞，y 軸)相對於藥劑之濃度繪圖。單一藥劑 BTK(〝測試之 Btki〞)與 PI3K 抑制劑(〝PI3Ki〞)，係與式 XVIII(〝測試之 Btki〞)和式 IX(〝(10μM)測試之 PI3Ki〞、〝(1.0μM)測試之 PI3Ki〞、〝(0.1μM)測試之 PI3Ki〞、〝(0.01μM)測試之 PI3Ki〞)之四種組合物比較。

[0086] 圖 4 示出式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 IX 之 PI3K 抑制劑之組合物在原發性套細胞淋巴瘤細胞（來自不同之親代 MCL-1 至 MCL-5）中的交互作用指數。每一符號代表由 10μM 至 0.0001μM 之濃度。

[0087] 圖 5 示出當式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑組合時在特定細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Maver-1(B 細胞淋巴瘤，套細胞)、Jeko(B 細胞淋巴瘤，套細胞)、CCRF(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)和 SUP-B15(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 6、圖 7、圖 8 和圖 9 中。ED25、ED50、ED75 和 ED90 係指造成最大生物效應(增生)之 25%、50%、75%和 90%之有效劑量。

[0088] 圖 6 示出對測試之 Maver-1 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套細胞)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的

劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0089] 圖 7 示出對測試之 Jeko 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套細胞)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0090] 圖 8 示出對測試之 CCRF 細胞株(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0091] 圖 9 示出對測試之 SUP-B15 細胞株(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0092] 圖 10 示出當式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑組合時在特定細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Jeko(B 細胞淋巴瘤，套細胞)和 SU-DHL-4(瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤，ABC)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 11 和圖 12 中。

[0093] 圖 11 示出對測試之 Jeko 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套細胞)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0094] 圖 12 示出對測試之 SU-DHL-4 細胞株(瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤，ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0095] 圖 13 示出當式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑組合時在特定細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 CCRF(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)、SUP-B15(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)、JVM-2(前淋巴細胞白血病)、Ramos(伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤)和 Mino(套細胞淋巴瘤)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 14、圖 15、圖 16 和圖 17 中。對 Ramos(伯基特氏淋巴瘤)未示出劑量效應曲線，因為負斜率。

[0096] 圖 14 示出對測試之 CCRF 細胞株(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出

Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0097] 圖 15 示出對測試之 SUP-B15 細胞株(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0098] 圖 16 示出對測試之 JVM-2 細胞株(前淋巴細胞白血病)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0099] 圖 17 示出對測試之 Mino 細胞株(套細胞淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0100] 圖 18 示出當式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑組合時在特定細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Raji(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)、SU-DHL-1(瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤-激活之 B 細胞，DLBCL-ABC)和 Pfeiffer(濾泡性淋巴瘤)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 19、圖 20 和圖 21 中。

[0101] 圖 19 示出對測試之 Raji 細胞株(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式(IX)之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0102] 圖 20 示出對測試之 SU-DHL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0103] 圖 21 示出對測試之 Pfeiffer 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0104] 圖 22 示出當式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑組合時在特定細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Ly1(生殖中心 B 細胞，如瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤，DLBCL-GCB)、Ly7(DLBCL-GCB)、Ly19(DLBCL-GCB)、SU-DHL-2(激活之 B 細胞，如瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤，DLBCL-ABC)和 DOHH2(濾泡性淋巴瘤，FL)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 23、圖 24、圖 25 和圖 26 中，除了 Ly19 細胞株以外，未以其繪圖，因為負斜率。

[0105] 圖 23 示出對測試之 Ly1 細胞株(DLBCL-GCB)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0106] 圖 24 示出對測試之 Ly7 細胞株(DLBCL-GCB)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0107] 圖 25 示出對測試之 DOHH2 細胞株(FL)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0108] 圖 26 示出對測試之 SU-DHL-2 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0109] 圖 27 示出當式 XVIII 和式 IX 組合時在特定細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 U937(組織細胞性淋巴瘤及／或骨髓)、K562(白血病、骨髓及／或慢性骨髓性白血病)、Daudi(人伯基特氏淋巴瘤)和 SU-DHL-

6(DLBCL-GCB 及／或周圍 T-細胞淋巴瘤，PTCL)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 28、圖 29、圖 30 和圖 31 中。

[0110] 圖 28 示出對測試之 U937 細胞株(組織細胞性淋巴瘤及／或骨髓)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0111] 圖 29 示出對測試之 K562 細胞株(白血病、骨髓及／或慢性骨髓性白血病)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0112] 圖 30 示出對測試之 Daudi 細胞株(人伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0113] 圖 31 示出對測試之 SU-DHL-6 細胞株(DLBCL-GCB 及／或 PTCL)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式(IX)之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線

性單位。

[0114] 圖 32 示出當式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑組合時在特定細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 SU-DHL-6(DLBCL-GCB 或 PTCL)、TMD-8(DLBCL-ABC)、HBL-1(DLBCL-ABC)和 Rec-1(濾泡性淋巴瘤)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 34、圖 35、圖 36 和圖 37 中。

[0115] 圖 33 示出當式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑組合時在特定細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 SU-DHL-6(DLBCL-GCB 或 PTCL)、TMD-8(DLBCL-ABC)、HBL-1(DLBCL-ABC)和 Rec-1(濾泡性淋巴瘤)。顯示每個測試之組合的所有對應之 CI，如以 x 軸所列示。

[0116] 圖 34 示出對測試之 SU-DHL-6 細胞株(DLBCL-GCB 或 PTCL)細胞株使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0117] 圖 35 示出對測試之 TMD-8 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0118] 圖 36 示出對測試之 HBL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0119] 圖 37 示出對測試之 Rec-1 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑(〝Inh.3〞)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0120] 圖 38 示出式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑（魯索替尼(ruxolitinib)）組合時在特定細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Maver-1(B 細胞淋巴瘤，套細胞)、Jeko(B 細胞淋巴瘤，套細胞)、SUP-B15(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)、和 CCRF(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 39、圖 40、圖 41 和圖 42 中。

[0121] 圖 39 示出對測試之 Maver-1 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套細胞)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)（魯索替尼）所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0122] 圖 40 示出對測試之 Jeco 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套細胞)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0123] 圖 41 示出對測試之 SUP-B15 細胞株(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0124] 圖 42 示出對測試之 CCRF 細胞株(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0125] 圖 43 示出對在特定細胞株使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所觀察到的協同性。顯示出對原先示於圖 38 中之細胞株中之兩者的重複實驗，該兩者包括 SUP-B15 細胞株(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)與 CCRF 細胞株((B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白

血病)。

[0126] 圖 44 示出對在特定細胞株使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所觀察到的協同性。測試之細胞株包括 JVM-2(前淋巴細胞白血病)、Raji(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)、Ramos(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)和 Mino(套細胞淋巴瘤)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 45、圖 46、圖 47 和圖 48 中。

[0127] 圖 45 示出對測試之 JVM-2 細胞株(前淋巴細胞白血病)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0128] 圖 46 示出對測試之 Raji(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0129] 圖 47 示出對測試之 Ramos(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0130] 圖 48 示出對測試之 Mino 細胞株(套細胞淋巴瘤，套細胞使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0131] 圖 49 示出對在特定細胞株使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)所觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Pfeiffer(濾泡性淋巴瘤)和 SU-DHL-1(DLBCL-ABC)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 50 和圖 51 中。

[0132] 圖 50 示出對測試之 Pfeiffer 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0133] 圖 51 示出對測試之 SU-DHL-1 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0134] 圖 52 示出對在特定細胞株使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替

尼）所觀察到的協同性。測試之細胞株包括 DOHH2(濾泡性淋巴瘤）、SU-DHL-1(DLBCL-ABC)、Ly1(DLBCL-GBC)、Ly7(DLBCL-GBC)、和 Ly19(DLBCL-GBC)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 53、圖 54、圖 55 和圖 56 中，除了 Ly19 細胞株以外，未以其繪圖，因為負斜率。

[0135] 圖 53 示出對測試之 DOHH2(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼）所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0136] 圖 54 示出對測試之 SU-DHL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼）所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0137] 圖 55 示出對測試之 Ly1 細胞株(DLBCL-GBC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼）所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0138] 圖 56 示出對測試之 Ly7 細胞株(DLBCL-GBC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式

XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0139] 圖 57 示出對在特定細胞株使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)所觀察到的協同性。測試之細胞株包括 U937(組織細胞性淋巴瘤)、Daudi(人伯基特氏淋巴瘤)和 K562(白血病、骨髓及/或慢性骨髓性白血病)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 58、圖 59 和圖 60 中。

[0140] 圖 58 示出對測試之 U937 細胞株(組織細胞性淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0141] 圖 59 示出對測試之 Daudi 細胞株(人伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0142] 圖 60 示出對測試之 K562 細胞株(白血病、骨髓及/或慢性骨髓性白血病)Daudi 細胞株(人伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)

和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0143] 圖 61 示出對在特定細胞株使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)所觀察到的協同性。測試之細胞株包括 SU-DHL-6(DLBCL-GCB 或 PTCL)、TMD-8(DLBCL-ABC)、HBL-1(DLBCL-ABC)和 Rec-1(濾泡性淋巴瘤)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 62、圖 63、圖 64 和圖 65 中。

[0144] 圖 62 示出對測試之 SU-DHL-6 細胞株(DLBCL-GCB 或 PTCL)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0145] 圖 63 示出對測試之 TMD-8 細胞株(DLBCL-ABC)SU-DHL-6 使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0146] 圖 64 示出對測試之 HBL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲

得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0147] 圖 65 示出對測試之 Rec-1 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.2〞)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0148] 圖 66 示出對在特定細胞株使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 LIV(帕克提尼(pacritinib))之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)所觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Mino(套細胞淋巴瘤)、Maver-1(B 細胞淋巴瘤，套細胞)、Raji(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)、JVM-2(前淋巴細胞白血病)、Daudi(人伯基特氏淋巴瘤)、Rec-1(濾泡性淋巴瘤)、SUP-B15(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)、CCRF(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)和 SU-DHL-4(DLBCL-ABC)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 67、圖 68、圖 69、圖 70、圖 71、圖 72、圖 73、圖 74 和圖 75 中。

[0149] 圖 67 示出對測試之 Mino 細胞株(套細胞淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0150] 圖 68 示出對測試之 Maver-1 細胞株(B 細胞淋

巴瘤，套細胞)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0151] 圖 69 示出對測試之 Raji 細胞株(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0152] 圖 70 示出對測試之 JVM-2 細胞株(前淋巴細胞白血病)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0153] 圖 71 示出對測試之 Daudi 細胞株(人伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0154] 圖 72 示出對測試之 Rec-1 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0155] 圖 73 示出對測試之 SUP-B15 細胞株(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0156] 圖 74 示出對測試之 CCRF 細胞株(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0157] 圖 75 示出對測試之 SU-DHL-4 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0158] 圖 76 示出對在特定細胞株使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(帕克提尼)所觀察到的協同性。測試之細胞株包括 EB3(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)、CA46(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)、DB(B 細胞淋巴瘤，套細胞淋巴瘤)、Pfeiffer(濾泡性淋巴瘤)、DOHH2(濾泡性淋巴瘤)、Namalwa(B 細胞淋巴瘤，伯基特氏淋巴瘤)、JVM-13(B 細胞淋巴瘤，套細胞

淋巴瘤)、SU-DHL-1(DLBCL-ABC)和 SU-DHL-2(DLBCL-ABC)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 77、圖 78、圖 79、圖 80、圖 81、圖 82、圖 83、圖 84 和圖 85 中。

[0159] 圖 77 示出對測試之 EB3 細胞株(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0160] 圖 78 示出對測試之 CA46 細胞株(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0161] 圖 79 示出對測試之 DB 細胞株(B 淋巴細胞，套細胞淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0162] 圖 80 示出對測試之 Pfeiffer 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0163] 圖 81 示出對測試之 DOHH2 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0164] 圖 82 示出對測試之 Namalwa 細胞株(B 細胞淋巴瘤，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0165] 圖 83 示出對測試之 JVM-13 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套細胞淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0166] 圖 84 示出對測試之 SU-DHL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0167] 圖 85 示出對測試之 SU-DHL-2 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑

(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0168] 圖 86 示出對在特定細胞株使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(帕克提尼)所觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Jeco(B 細胞淋巴瘤，套細胞淋巴瘤)、TMD-8(DLBCL-ABC)、SU-DHL-6(DLBCL-GBC)、Ramos(人伯基特氏淋巴瘤)、HBL-1(DLBCL-GBC)、SU-DHL-10(DLBCL-GBC)、OCI-Ly7(DLBCL-ABC)和 OCI-Ly3(DLBCL-ABC)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 87、圖 88、圖 89、圖 90、圖 91、圖 92、圖 93 和圖 94 中。

[0169] 圖 87 示出對測試之 Jeco 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套細胞淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0170] 圖 88 示出對測試之 TMD-8 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0171] 圖 89 示出對測試之 SU-DHL-6 細胞株

(DLBCL-GBC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0172] 圖 90 示出對測試之 Ramos 細胞株(人伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0173] 圖 91 示出對測試之 HBL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0174] 圖 92 示出對測試之 SU-DHL-10 細胞株(DLBCL-GBC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0175] 圖 93 示出對測試之 OCI-Ly7 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0176] 圖 94 示出對測試之 OCI-Ly3 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(帕克提尼)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0177] 圖 95 示出對在特定細胞株使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(venetoclax(維尼托來))所觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Mino(套細胞淋巴瘤)、U937(組織細胞性淋巴瘤及／或骨髓)、JVM-13(細胞淋巴瘤，套細胞)和 K562 細胞株(白血病、骨髓及／或慢性骨髓性白血病)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 96、圖 97、圖 69 和圖 70 中。

[0178] 圖 96 示出對測試之 Mino 細胞株(套細胞淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0179] 圖 97 示出對測試之 U937 細胞株(組織細胞性淋巴瘤及／或骨髓)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0180] 圖 98 示出對測試之 JVM-13 細胞株（細胞淋巴瘤，套細胞）使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)（維尼托來）所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0181] 圖 99 示出對測試之 K562 細胞株(白血病、骨髓及／或慢性骨髓性白血病)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)（維尼托來）所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0182] 圖 100 示出對在特定細胞株使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑（維尼托來）所觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Rec-1(濾泡性淋巴瘤)、EB3(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)、CA46(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)、DB(B 細胞淋巴瘤，套細胞)、Namalwa(B 細胞淋巴瘤，伯基特氏淋巴瘤)、HBL-1(DLBCL-ABC)和 SU-DHL-10(DLBCL-GBC)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 101、圖 02、、圖 103、圖 104、圖 105、圖 106 和圖 107 中。

[0183] 圖 101 示出對測試之 Rec-1 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)（維尼托來）所獲

得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0184] 圖 102 示出對測試之 EB3 細胞株(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0185] 圖 103 示出對測試之 CA46 細胞株(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0186] 圖 104 示出對測試之 DB 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套細胞)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0187] 圖 105 示出對測試之 Namalwa 細胞株(B 細胞淋巴瘤，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸

(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0188] 圖 106 示出對測試之 HBL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0189] 圖 107 示出對測試之 SU-DHL-10 細胞株(DLBCL-GBC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0190] 圖 108 示出對在特定細胞株使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(維尼托來)所觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Maver-1(B 細胞淋巴瘤，套細胞)、SU-DHL-1(DLBCL-ABC)、Pfeiffer(濾泡性淋巴瘤)、SU-DHL-2(DLBCL-ABC)、TMD-8(DLBCL-ABC)、Raji(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)和 Jeco(B 細胞淋巴瘤，套細胞淋巴瘤)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 109、圖 110、圖 111、圖 112、圖 113、圖 114 和圖 115 中。

[0191] 圖 109 示出對測試之 Maver-1 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套細胞)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑

(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0192] 圖 110 示出對測試之 SU-DHL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0193] 圖 111 示出對測試之 Pfeiffer 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0194] 圖 112 示出對測試之 SU-DHL-2 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0195] 圖 113 示出對測試之 TMD-8 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲

得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0196] 圖 114 示出對測試之 Raji 細胞株(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0197] 圖 115 示出對測試之 Jeco 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套細胞淋巴瘤)使用組合給藥的式 XVIII 之 BTK 抑制劑(〝Inh.1〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0198] 圖 116 示出對在特定細胞株使用組合給藥的式 XX-A 之 BTK 抑制劑(依魯替尼，ibrutinib)(〝Inh.5〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)(維尼托來)所觀察到的協同性。測試之細胞株包括 TMD-8(DLBCL-ABC)、RI-1(NHL)、Mino(MCL)和 SU-DHL-6(DLBCL-GBC)。該等細胞株之劑量效應曲線係示於圖 117、圖 118、圖 119 和圖 120 中。

[0199] 圖 117 示出對測試之 TMD-8 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式 XX-A 之 BTK 抑制劑(依魯替尼)(〝Inh.5〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)

（維尼托來）所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0200] 圖 118 示出對測試之 RI-1 細胞株(NHL)使用組合給藥的式 XX-A 之 BTK 抑制劑（依魯替尼）(〝Inh.5〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)（維尼托來）所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0201] 圖 119 示出對測試之 Mino 細胞株(MCL)使用組合給藥的式 XX-A 之 BTK 抑制劑（依魯替尼）(〝Inh.5〞)和式 LXVI 之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)（維尼托來）所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0202] 圖 120 示出對測試之 SU-DHL-6 細胞株(DLBCL-GBC)使用組合給藥的式(XX-A)之 BTK 抑制劑（依魯替尼）(〝Inh.5〞)和式(LXVI)之 BCL-2 抑制劑(〝Inh.4〞)（維尼托來）所獲得的劑量效應曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0203] 圖 121 示出在正位胰臟癌模式中的腫瘤生長抑制。將 15 毫克式(XVIII)之 BTK 抑制劑／公斤、15 毫克式(IX)之 PI3K 抑制劑／公斤（其稱為“p110d”）、或兩種藥物之組合經口給予小鼠。顯示各測試之單一藥劑及組合

相對於載劑之統計 p-值(相對於零假設進行推定)。

[0204] 圖 122 示出經口給予 15 毫克式(XVIII)之 BTK 抑制劑／公斤、15 毫克式(IX)之 PI3K 抑制劑／公斤、或兩種抑制劑之組合對攜有胰臟腫瘤之小鼠中的骨髓腫瘤相關之巨噬細胞(TAMs)的效應。

[0205] 圖 123 示出經口給予 15 毫克式(XVIII)之 BTK 抑制劑／公斤、15 毫克式(IX)之 PI3K 抑制劑／公斤、或兩種抑制劑之組合對攜有胰臟腫瘤之小鼠中的骨髓衍生之抑制細胞(MDSCs)的效應。

[0206] 圖 124 示出經口給予 15 毫克式(XVIII)之 BTK 抑制劑／公斤、15 毫克式(IX)之 PI3K 抑制劑／公斤、或兩種抑制劑之組合對攜有胰臟腫瘤之小鼠中的調節性 T 細胞(Tregs)的效應。

[0207] 圖 125 示出在 ID8 同源正位卵巢癌模式中以載劑對兩個時間點之通量的效應，作為與圖 126 相比的對照組。

[0208] 圖 126 示出在 ID8 同源正位卵巢癌模式中以式(XVIII)之 BTK 抑制劑對兩個時間點之通量的效應，作為與圖 125 相比的對照組。

[0209] 圖 127 示出在攜有腫瘤之小鼠中以式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療的腫瘤反應與顯著減少的免疫抑制性腫瘤相關之淋巴細胞相互關聯，與對照組(載劑)相比。

[0210] 圖 128 示出以式(XVIII)之 BTK 抑制劑的治療減損在同源鼠科動物模式中的 ID8 卵巢癌生長，與對照組

(載劑)相比。

[0211] 圖 129 示出以式(XVIII)之 BTK 抑制劑的治療誘發在攜有腫瘤之小鼠中的腫瘤反應，其與顯著減少的 B 細胞總量相互關聯。

[0212] 圖 130 示出以式(XVIII)之 BTK 抑制劑的治療誘發在攜有腫瘤之小鼠中的腫瘤反應，其與顯著減少的 B 調節性細胞(Bregs)相互關聯。

[0213] 圖 131 示出以式(XVIII)之 BTK 抑制劑的治療誘發腫瘤反應，其與顯著減少的免疫抑制性腫瘤相關之 Tregs 相互關聯。

[0214] 圖 132 示出以式(XVIII)之 BTK 抑制劑的治療誘發腫瘤反應，其與增加的 $CD8^+$ T 細胞相互關聯。

[0215] 圖 133 示出載劑、式(XVIII)之 BTK 抑制劑、式(XVIII)之 BTK 抑制劑和吉西他濱(gemcitabine)(〝Gem〞)之組合物、及單獨的吉西他濱對腫瘤體積(以立方毫米測量)的效應。

[0216] 圖 134 示出以式(XVIII)之 BTK 抑制劑、式(XVIII)之 BTK 抑制劑和吉西他濱(〝Gem〞)之組合物、及單獨的吉西他濱對 $CD8^+$ T 細胞量的效應，該量係以表現 T 細胞受體(CD3)之細胞百分比示出。

[0217] 圖 135 示出以式(XVIII)之 BTK 抑制劑、式(XVIII)之 BTK 抑制劑和吉西他濱(〝Gem〞)之組合物、及單獨的吉西他濱對 $CD4^+$、$CD25^+$和 $FoxP3^+$ T 調節性細胞(〝Tregs〞)百分比的效應，該百分比係以表現 T 細胞受體

(CD3)之細胞百分比示出。

[0218] 圖 136 示出以式(XVIII)之 BTK 抑制劑、式(XVIII)之 BTK 抑制劑和吉西他濱(〝Gem〞)之組合物、及單獨的吉西他濱對 $CD11b^+$、$LY6C^{low}$、$F4/80^+$和 $Csf1r^+$腫瘤相關之巨噬細胞(〝TAMs〞)百分比的效應，該百分比係以表現 T 細胞受體(CD3)之細胞百分比示出。

[0219] 圖 137 示出以式(XVIII)之 BTK 抑制劑、式(XVIII)之 BTK 抑制劑和吉西他濱(〝Gem〞)之組合物、及單獨的吉西他濱對 $Gr1^+$與 $LY6C^{hi}$、$F4/80^+$和 $Csf1r^+$骨髓衍生之抑制細胞(〝MDSCs〞)百分比的效應，該百分比係以表現 T 細胞受體(CD3)之細胞百分比示出。

[0220] 圖 138 示出在沒有或有各種 BTK 抑制劑的存在下，以人血小板灌注之 VWF HA1 突變小鼠的經雷射傷害之小動脈中，最大的血栓尺寸之代表性顯微照片且進行比較。代表性顯微照片示出以比較經雷射傷害之小動脈中最大的血栓尺寸(以 1 μM 濃度顯示)。

[0221] 圖 139 示出在人源化小鼠雷射傷害模式中藉由使用濃度 1 μM 的三種 BTK 抑制劑的早期血栓動態之活體內分析所獲得的定量比較。

[0222] 圖 140 示出測試之 BTK 抑制劑對血栓形成的效應。所使用的條件為 N=4，每一藥物 3 隻小鼠；抗凝血藥<2000 μM^2。在以依魯替尼(ibrutinib)的研究中，以 560 毫克 QD 觀察到 48%之 MCL 出血情況及以 420 毫克 QD 觀察到 63%之毫升 L 出血情況，其中出血情況被定義為硬

膜下血腫、瘀斑、GI出血或血尿。

[0223] 圖 141 示出測試之 BTK 抑制劑的濃度對血栓形成的效應。

[0224] 圖 142 示出式(XVIII)(IC50=1.15 μM)和式(XX-A)(依魯替尼，IC50=O.13 μM)之 GPVI 血小板凝集研究的結果。

[0225] 圖 143 示出式(XVIII)和式(XX-A)(依魯替尼)之 GPVI 血小板凝集研究的結果。

[0226] 圖 144 示出在 KPC 胰臟癌模式中以單一活性醫藥成分式(XVIII)治療，所得之對腫瘤體積之效應。

[0227] 圖 145 示出在 KPC 胰臟癌模式中以式(XVIII)治療，所得之對腫瘤組織之分析結果，其顯示免疫抑制性 TAMs($CD11b^{+}LY6C^{low}F4/80^{+}$和 $Csf1r^{+0}$)被顯著降低。

[0228] 圖 146 示出腫瘤組織分析之結果，其示出在 KPC 胰臟癌症模式中以式(XVIII)治療，免疫抑制性 MDSCs ($Gr1^{+}Ly6CHi$)被顯著降低。

[0229] 圖 147 示出腫瘤組織分析之結果，其示出在 KPC 胰臟癌症模式中以式(XVIII)治療，免疫抑制性 Tregs ($CD4^{+}CD25^{+}FoxP3^{+}$)被顯著降低。

[0230] 圖 148 示出在 KPC 胰臟癌症模式中，免疫抑制性 TAMs、MDSCs 及 Tregs 之降低與 $CD8^{+}$細胞之顯著增加有關。

[0231] 圖 149 示出使用 BTK 抑制劑、與抗體相關之經 NK 細胞調介 INF-γ 釋放之活體外分析。為評估 NK 細

胞功能，經純化 NK 細胞被由健康周邊血液單核細胞分離，及以 0.1 或 1 μM 之依魯替尼或 1 μM 之式(XVIII)與經利妥昔(rituximab)塗覆(10 微克／毫升)之淋巴瘤細胞 DHL4、或經賀癌平(trastuzumab)塗覆(10 微克／毫升)之 HER2+乳癌細胞 HER18，一同培養 4 小時，及上收集清液，以與酶連結之免疫吸收分析法分析干擾素-γ (IFN-γ)。進行所有活體外實驗三次。標記物界定如下：*p=0.018，**p=0.002，***p=0.001。

[0232] 圖 150 示出使用 BTK 抑制劑、與抗體相關之經 NK 細胞調介脫顆粒作用之活體外分析。為評估 NK 細胞功能，經純化 NK 細胞被由健康周邊血液單核細胞分離，及以 0.1 或 1 μM 之依魯替尼或 1 μM 之式(XVIII)與經利妥昔(rituximab)塗覆(10 微克／毫升)之淋巴瘤細胞 DHL4、或經賀癌平(trastuzumab)塗覆(10 微克／毫升)之 HER2+乳癌細胞 HER18，一同培養 4 小時，及 NK 細胞被分離，以關於 CD107a 之流通流式細胞分析儀分析脫顆粒作用。進行所有活體外實驗三次。標記物界定如下：*p=0.01，**p=0.002，***p=0.003，****p=0.0005。

[0233] 圖 151 示出於使用 Raji 細胞株，依魯替尼拮抗與抗體相關之經 NK 細胞調介之胞毒性。作為腫瘤細胞之溶解百分比之 NK 細胞之胞毒性，於鉻釋放分析中分析，其中經純化 NK 細胞與經鉻標記之 Raji 細胞，於可變之利妥昔濃度、以 25：1 之恆定應子：標靶比例、及依魯替尼(1 μM)、式(II) (1 μM)、或其他可減除 ITK 之 BTK 抑

制劑 CGI-1746、inhibA (1 μM)及 BGB-3111 ("inhib B," 1 μM)，被培育 4 小時。進行所有活體外實驗三次。標記物界定如下：*p=0.001。

[0234] 圖 152 示出圖 151 於最高濃度之利妥昔("Ab") (10 微克／毫升)時之結果總結。

[0235] 圖 153 示出於初代 CLL 細胞中，依魯替尼拮抗與抗體相關之經 NK 細胞調介之胞毒性，如圖 151 中之 Raji 細胞。

[0236] 圖 154 示出式(XVIII)(經標記之"BTK 抑制劑")及依魯替尼之活體內效力。小鼠被管餵逐濃度漸增高之藥物及於一時間點(給藥後 3 小時)犧牲。以 IgM 刺激 BCR，及以流式細胞分析儀監測活化標記物 CD69 及 CD86 之表現，以測定 EC_{50}。結果示出式(XVIII) 比依魯替尼更有力於抑制活化標記物之表現。

[0237] 圖 155 示出於 CLL 中式(XVIII)(經標記之"BTK 抑制劑")之臨床研究結果，其被示出以與 Byrd, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369, 32-42 之圖 1A 中所報告依魯替尼之結果比較。結果示出相對於 BTK 抑制劑依魯替尼，式(XVIII)之 BTK 抑制劑導致完全無症狀的淋巴細胞計數(ALC)之更小之相對增高及更快之降低。與 BTK 抑制劑依魯替尼比較，以 BTK 抑制劑治療期間，最大直徑相乘的總和(SPD)亦更快速降低。

[0238] 圖 156 示出於 CLL 病人之整體反應數據，係以擴大之淋巴結節 SPD 與式(XVIII)之 BTK 抑制劑劑量之

函數示出。

[0239] 圖 157 示出經 BTK 抑制劑依魯替尼、或式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療之 CLL 病人，其無惡化存活率(PFS)之比較。依魯替尼數據為取自 Byrd, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369, 32-42。包括經式(XVIII)治療至少 8 天之 CLL 病人。

[0240] 圖 158 示出經 BTK 抑制劑依魯替尼、或式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療之 CLL 病人，處於風險中病人數目之比較。包括經式(XVIII)治療至少 8 天之 CLL 病人。

[0241] 圖 159 示出經 BTK 抑制劑依魯替尼、或式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療之顯出 17p 刪除之 CLL 病人，其無惡化存活率(PFS)之比較。依魯替尼數據為取自 Byrd, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369, 32-42。

[0242] 圖 160 示出經 BTK 抑制劑依魯替尼、或式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療之顯出 17p 刪除之 CLL 病人，處於風險中病人數目之比較。依魯替尼數據為取自 Byrd, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369, 32-42。包括經式(XVIII)治療至少 8 天之 CLL 病人。

[0243] 圖 161 示出於復發型／難治型 CLL 病人，以較低劑量式(XVIII)相對於依魯替尼之改進之 BTK 標靶佔有性。

[0244] 圖 162 示出骨髓衍生的抑制者細胞(MDSC)(單核細胞的)量於超過 28 天之%變化，相對於在循環 1，第

28 天(C1D28)之% ALC 變化，具有趨勢線。

[0245] 圖 163 示出(MDSC)(單核細胞的)量於超過 28 天之%變化，相對於在循環 2，第 28 天(C2D28)% ALC 變化，具有趨勢線。

[0246] 圖 164 示出自然殺手(NK)量於超過 28 天之%變化，相對於在循環 1，第 28 天(C1D28)之% ALC 變化，具有趨勢線。

[0247] 圖 165 示出自然殺手(NK)量於超過 28 天之%變化，相對於在循環 2，第 28 天(C2D28)之% ALC 變化，具有趨勢線。

[0248] 圖 166 將(MDSC)(單核細胞的)量之%變化及 NK 細胞量之%變化於超過 28 天，相對於% ALC 變化，與在循環 1，第 28 天(C1D28)，$CD4^+$ T 細胞、$CD8^+$ T 細胞、$CD4^+/CD8^+$ T 細胞比例、NK-T 細胞、$PD\text{-}1^+$ $CD4^+$ T 細胞及 $PD\text{-}1^+$ $CD8^+$ T 細胞，亦相對於% ALC 變化，作比較。

[0249] 圖 167 將 (MDSC)(單核細胞的)量之%變化及 NK 細胞量之%變化於超過 28 天，相對於% ALC 變化，與在循環 2，第 28 天(C2D28)，$CD4^+$ T 細胞、$CD8^+$ T 細胞、$CD4^+/CD8^+$ T 細胞比例、NK-T 細胞、$PD\text{-}1^+$ $CD4^+$ T 細胞及 $PD\text{-}1^+$ $CD8^+$ T 細胞，亦相對於% ALC 變化，作比較。

[0250] 圖 168 示出圖 155 數據之更新。

[0251] 圖 169 示出圖 161 數據之更新，及包括 BID 給

藥結果。

[0252] 圖 170 示出具有 17p 刪除之病人之 PFS。

[0253] 圖 171 示出橫跨具有 17p 刪除、及具有 11q 刪除而無 17p 刪除，之復發型/難治型病人的 PFS。

[0254] 圖 172 示出具有 11q 刪除及無 17p 刪除之病人的 PFS。

[0255] 圖 173 示出於復發型／難治型 CLL 病人中式(XVIII)之臨床研究經更新 SPD 結果。

[0256] 圖 174 示出以式(XVIII)治療 CLL 病人導致增高之細胞凋亡。

[0257] 圖 175 示出於經式(XVIII)治療之病人中觀察到 CXCL12 量之降低。

[0258] 圖 176 示出於經式(XVIII)治療之病人中觀察到 CCL2 量之降低。

[0259] 圖 177 示出對 MDSCs 之 BTK 抑制效果。

[0260] 圖 178 示出使用 KrasLA2 非小細胞肺癌(NSCLC)模式之給藥略圖。

[0261] 圖 179 示出於 KrasL2 NSCLC 模式，以微電腦化斷層攝影(microCT)分析之由基線之腫瘤體積變動。

[0262] 圖 180 示出於 KrasL2 NSCLC 模式中之 TAMs，及示出式(XVIII)引發腫瘤反應，其與免疫抑制性腫瘤相關之 TAMs 之顯著降低相關。

[0263] 圖 181 示出於 KrasL2 NSCLC 模式中之 MDSCs，及示出式(XVIII)引發腫瘤反應，其與免疫抑制

性腫瘤相關之 MDSCs 之顯著降低相關。

[0264] 圖 182 示出於 KrasL2 NSCLC 模式中之 Tregs，及示出式(XVIII)引發腫瘤反應，其與免疫抑制性腫瘤相關之 Tregs 之顯著降低相關。

[0265]圖 183 示出於 KrasL2 NSCLC 模式中之 $CD8^+$ T 細胞。

[0266] 圖 184 示出活體外於全血中，式(XVIII)、依魯替尼及 CC-292 於抑制經由 B 細胞受體之訊號的效力。

[0267] 圖 185 示出對於式(XVIII)及依魯替尼，活體外 EGF 受體磷酸化作用。

[0268] 圖 186 示出當式(XXVIII-R)之 BTK 抑制劑(ONO-4059)及式(XVI)之 PI3K-δ 抑制劑(艾代拉里斯(idelalisib))被組合時，於一些細胞株觀察到之協同性。所試驗細胞株包括 TMD-8 (DLBCL-ABC)、Mino (MCL)、RI-1 (NHL)、DOHH-2 (濾泡性淋巴瘤)及 SU-DHL-6 (DLBCL-GCB)。這些細胞株之劑量-效果曲線示於圖 187、圖 188、圖 189、圖 190 及圖 191。

[0269] 圖 187 示出使用組合給藥之式(XXVIII-R)BTK 抑制劑(ONO-4059) ("Inh.6")及式(XVI)PI3K-δ 抑制劑(艾代拉里斯)("Inh.7")，由所試驗 TMD-8 細胞株(DLBCL-ABC) 獲得之劑量-效果曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0270] 圖 188 示出使用組合給藥之式(XXVIII-R)BTK

抑制劑(ONO-4059) (“Inh.6”)及式(XVI)PI3K-δ 抑制劑(艾代拉里斯)(“Inh.7”)，由所試驗 Mino 細胞株(MCL)獲得之劑量-效果曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0271] 圖 189 示出使用組合給藥之式(XXVIII-R)BTK 抑制劑(ONO-4059) (“Inh.6”)及式(XVI)PI3K-δ 抑制劑(艾代拉里斯)(“Inh.7”)，由所試驗 RI-1 細胞株 (NHL)獲得之劑量-效果曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0272] 圖 190 示出使用組合給藥之式(XXVIII-R)BTK 抑制劑(ONO-4059) (“Inh.6”)及式(XVI)PI3K-δ 抑制劑(艾代拉里斯)(“Inh.7”)，由所試驗 DOHH-2 細胞株 (濾泡性淋巴瘤)獲得之劑量-效果曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0273] 圖 191 示出使用組合給藥之式(XXVIII-R)BTK 抑制劑(ONO-4059) (“Inh.6”)及式(XVI)PI3K-δ 抑制劑(艾代拉里斯)(“Inh.7”)，由所試驗 SU-DHL-6 細胞株(DLBCL-GCB)獲得之劑量-效果曲線。y 軸(〝效應〞)示出 Fa(受影響之分率)的單位及 x 軸(〝劑量〞)示出 μM 的線性單位。

[0274] 圖 192 示出腦穿透作用研究之結果，證明式(XVIII)穿過血腦障蔽之令人驚異的結果。

序列表之簡單說明

[0275] SEQ ID NO：1 為抗-CD20 單株抗體利妥昔(rituximab)之重鏈胺基酸序列。

[0276] SEQ ID NO：2 為抗-CD20 單株抗體利妥昔之輕鏈胺基酸序列。

[0277] SEQ ID NO：3 為抗-CD20 單株抗體奧比妥珠單抗(obinutuzumab)之重鏈胺基酸序列。

[0278] SEQ ID NO：4 為抗-CD20 單株抗體奧比妥珠單抗之輕鏈胺基酸序列。

[0279] SEQ ID NO：5 為抗-CD20 單株抗體奧法木單抗(ofatumumab)之可變重鏈胺基酸序列。

[0280] SEQ ID NO：6 為抗-CD20 單株抗體奧法木單抗之可變輕鏈胺基酸序列。

[0281] SEQ ID NO：7 為抗-CD20 單株抗體奧法木單抗重鏈胺基酸序列之 Fab 片段。

[0282] SEQ ID NO：8 為抗-CD20 單株抗體奧法木單抗輕鏈胺基酸序列之 Fab 片段。

[0283] SEQ ID NO：9 為抗-CD20 單株抗體維妥珠單抗(veltuzumab)之重鏈胺基酸序列。

[0284] SEQ ID NO：10 為抗-CD20 單株抗體維妥珠單抗之輕鏈胺基酸序列。

[0285] SEQ ID NO：11 為抗-CD20 單株抗體托西莫單抗(tositumomab)之重鏈胺基酸序列。

[0286] SEQ ID NO：12 為抗-CD20 單株抗體托西莫單

抗之輕鏈胺基酸序列。

[0287] SEQ ID NO：13為抗-CD20單株抗體替伊莫單抗(ibritumomab)之重鏈胺基酸序列。

[0288] SEQ ID NO：14為抗-CD20單株抗體替伊莫單抗之輕鏈胺基酸序列。

【實施方式】

本發明的詳細說明

[0289] 除非另有其他定義，否則在本文所使用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬技術領域者共同瞭解的相同意義。此處所提及之所有專利及公告案係以其全部內容被併入作為參考資料。亦在此提供與本發明之一些實施體系相關的諸定義。

[0290] 如本文所使用之術語〝共同投予〞及〝與...組合投予〞包含將二或更多種藥劑(諸如至少一種 BCL-2 抑制劑和至少一種 BTK 抑制劑)投予個體(諸如人或哺乳動物)，使得兩種藥劑及／或彼之代謝物在相同的時間存在於個體中。共同投予包括以分開的組合物同時投予、在不同的時間以分開的組合物投予、或以其中有兩種或多種藥劑存在的組合物投予。以分開的組合物同時投予及以其中有兩種藥劑存在的組合物投予較佳。

[0291] 術語〝有效量〞或〝治療有效量〞係指足以實現所欲應用(包括但不限於疾病治療)的如本文所述之化合物或化合物之組合的量。治療有效量取決於意欲應用(活

體外或活體內)或正治療的個體和疾病狀況(例如，個體的體重、年齡和性別)、疾病狀況的嚴重性，投予方式等等而改變，其可由一般熟習本技術領域者輕易地決定。該術語亦適用於在目標細胞中誘發特別反應的劑量(例如，減少血小板黏附和／或細胞遷移)。特定劑量係取決於所選擇之特別化合物、遵循之給藥方案，化合物是否與其他的化合物組合投予、給藥時程、欲投予之組織及其中載送化合物的物理輸送系統而改變。

[0292] 如本文所使用之術語〝治療效應〞包含治療性利益及／或預防性利益。預防性效應包括延遲或消除疾病或病況的出現，延遲或消除疾病或病況症候的發作，減緩，停止或逆轉疾病或病況的進展，或該等之任何組合。

[0293] 術語〝醫藥上可接受之鹽〞係指從本技術中已知的各種有機和無機相對離子所衍生之鹽。醫藥上可接受之酸加成鹽可以無機酸和有機酸形成。可由其衍生出鹽之無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。可由其衍生出鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸和水楊酸。醫藥上可接受之鹼加成鹽可以無機鹼和有機鹼形成。可由其衍生出鹽之無機鹼包括例如鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳和鋁。可由其衍生出鹽之有機鹼包括例如一級、二級和三級胺，經取代之胺(包括天然出現的經取代之胺)、環胺和鹼

性離子交換樹脂。特定的實例包括異丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺和乙醇胺。在選定的實施體系中，醫藥上可接受之鹼加成鹽係選自銨、鉀、鈉、鈣和鎂鹽。術語〝共晶體〞係指分子複合體，衍生自一些本技術中已知之共晶體前體。與鹽不同，共晶體通常不涉及共晶體與藥劑間之氫轉移，而是涉及共晶體前體與藥劑間在晶體構造中之分子間交互作用，例如氫鍵結、芳族環堆疊、或分散力。

[0294] 〝醫藥上可接受之載劑〞或〝醫藥上可接受之賦形劑〞意欲包括任何及所有的溶劑、分散介質、包膜、抗菌劑和抗真菌劑、等滲和吸收延遲劑、及惰性成分。適用於活性醫藥成分的此等醫藥上可接受之載劑或醫藥上可接受之賦形劑為本技術中所熟知。在與活性醫藥成分不相容的範圍內之任何習知的醫藥上可接受之載劑或醫藥上可接受之賦形劑除外，否則預期其在本發明的治療組合物中之用途。補充的活性醫藥成分(諸如其他藥劑)亦可併入所述之組合物及方法中。

[0295] 〝前藥〞意欲說明在生理條件下或藉由溶劑分解可轉化成本文所述之生物活性化合物的化合物。因此，術語〝前藥〞係指醫藥上可接受之生物活性化合物的前驅物。當投予個體時，前藥可能無活性，但是在活體內轉化成活性化合物，例如藉由水解。前藥化合物時常在哺乳動物生物體中提供溶解性、組織相容性或延遲釋放的優點(參見例如 Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985)

(Elsevier, Amsterdam))。術語〝前藥〞亦意欲包括任何經共價鍵結之載劑，當投予個體時，其於活體內釋放活性化合物。如本文所述之活性化合物的前藥可藉由修改存在於活性化合物中的官能基而製得，以此方式使修改物以慣例操作或於活體內分裂而得到活性母體化合物。前藥包括例如其中羥基、胺基或巯基與任何基團鍵結之化合物，當活性化合物的前藥投予哺乳動物個體時，該鍵結分裂而分別形成游離羥基、游離胺基或游離巯基。前藥的實例物包括但不限於醇之乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物、羧酸的各種酯衍生物、或在活性化合物中的胺官能基之乙醯胺、甲醯胺和苯甲醯胺衍生物。

[0296] 此處所用之術語〝彈頭〞或〝彈頭基〞係指一種存在於本明化合物上之官能基，其能共價鍵結至存在於標靶蛋白質之結合口袋中之胺基酸殘基（例如半胱胺酸、離胺酸、組胺酸、或其他能被共價修改之殘基），因而不可逆地抑制該蛋白質。

[0297] 術語〝活體內〞係指發生在個體體內的情況。

[0298] 術語〝活體外〞係指發生在個體體外的情況。活體外檢定法包含其中使用活或死細胞的以細胞為主之檢定法及亦可包含其中使用不完整細胞的無細胞檢定法。

[0299] 除非另有其他陳述，否則本文所描述之化學結構意欲包括僅有一或多個同位素富化之原子的存在而不同的化合物。例如，其中一或多個氫原子經氘或氚替代或其

中一或多個碳原子經 ^{13}C-或 ^{14}C-富化之碳替代的化合物係在本發明的範圍內。

[0300] 當本文使用範圍來說明例如物理或化學性質時，諸如分子量或化學式，則意欲包括在範圍及特定實施體系內的所有組合及子組合。當提及數字或數字範圍時，則術語〝約〞的使用意指所提及之數字或數字範圍為實驗可變性範圍內(或在統計實驗誤差範圍內)的近似值，且因此可改變數字或數字範圍。變量通常為從 0%至 10%，較佳為從 0%至 10%，更佳為從 0%至 5%之所述數字或數字範圍。術語〝包含(包含)〞(及相關術語，諸如〝包含(包含)〞或〝包含(包含)〞或〝具有(具有)〞或〝包括(包括)〞包含那些實施體系，諸如〝構成〞或〝基本上構成〞所述特性的物質、方法(方法)或方法(process)之任何組成的實施體系。

[0301] 〝烷基〞係指僅由碳及氫原子所組成，不含有不飽和，具有從 1 至 10 個碳原子的正規鏈或支鏈烴基團(亦即 C_1-C_{10} 烷基)。每當其於本文出現時，數字範圍(諸如〝1 至 10〞)係指在給定範圍內的每一整數，例如〝1 至 10 個碳原子〞意指烷基可由 1 個碳原子、2 個碳原子、3 個碳原子等等到至多且包括 10 個碳原子所組成，雖然定義亦意欲涵蓋其中沒有明確標定數字範圍而出現的術語〝烷基〞。典型的烷基包括但不以任何方式限制為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛

基、壬基和癸基。烷基部分可藉由單鍵連接至分子的其餘部分，諸如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(Pr)、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1、1-二甲基乙基(第三丁基)和 3-甲基己基。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則烷基隨意地經取代基中之一或多者取代，該取代基獨立為：雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0302] 〝烷基芳基〞係指-(烷基)芳基，其中芳基和烷基係如本文所揭示，且其隨意地經取代基中之一或多者取代，所述之該取代基分別適合於芳基和烷基。

[0303] 〝烷基雜芳基〞係指-(烷基)雜芳基，其中雜芳基和烷基係如本文所揭示，且其隨意地經取代基中之一或多者取代，所述之該取代基分別適合於芳基和烷基。

[0304] 〝烷基雜環烷基〞係指-(烷基)雜環基，其中烷基和雜環烷基係如本文所揭示，且其隨意地經取代基中之

一或多者取代，所述之該取代基分別適合於雜環烷基和烷基。

[0305] 〝烯烴〞部分係指由至少兩個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵所組成的基團，及〝炔烴〞部分係指由至少兩個碳原子及至少一個碳-碳參鍵所組成的基團。烷基部分(不論為飽和或不飽和)可為支鏈、正規鏈或環狀。

[0306] 〝烯基〞係指僅由碳及氫原子所組成，含有至少一個雙鍵，且具有從 2 至 10 個碳原子的正規鏈或支鏈烴基團(亦即 C_2-C_{10} 烯基)。每當其於本文出現時，數字範圍(諸如〝2 至 10〞)係指在給定範圍內的每一整數，例如〝2 至 10 個碳原子〞意指烯基可由 2 個碳原子、3 個碳原子等等到至多且包括 10 個碳原子所組成。烯基部分可藉由單鍵連接至分子的其餘部分，諸如乙烯基（亦即乙烯基(vinyl)），丙-1-烯基（亦即烯丙基），丁-1-烯基，戊-1-烯基和戊-1、4-二烯基。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則烯基隨意地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)

或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0307] 〝烯基-環烷基〞係指(烯基)環烷基，其中烯基和環烷基係如本文所揭示，且其隨意地經取代基中之一或多者取代，所述之該取代基分別適合於烯基和環烷基。

[0308] 〝炔基〞係指僅由碳及氫原子所組成，含有至少一個參鍵，具有從 2 至 10 個碳原子的正規鏈或支鏈烴基團(亦即 C_2-C_{10} 炔基)。每當其於本文出現時，數字範圍(諸如〝2 至 10〞)係指在給定範圍內的每一整數，例如〝2 至 10 個碳原子〞意指炔基可由 2 個碳原子、3 個碳原子等等到至多且包括 10 個碳原子所組成。炔基可藉由單鍵連接至分子的其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則炔基隨意地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳

基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0309] 〝炔基-環烷基〞係指-(炔基)環烷基，其中炔基和環烷基係如本文所揭示，且其隨意地經取代基中之一或多者取代，所述之該取代基分別適合於炔基和環烷基。

[0310] 〝甲醛〞係指-(C=O)H 基。

[0311] 〝羧基〞係指-(C=O)OH 基。

[0312] 〝氰基〞係指-CN 基。

[0313] 〝環烷基〞係指僅含有碳及氫，且可為飽和或部分不飽和的單環或多環基團。環烷基包括具有從 3 至 10 個環原子的基團(亦即 C_3-C_{10} 環烷基)。每當其於本文出現時，數字範圍(諸如〝3 至 10〞)係指在給定範圍內的每一整數，例如〝3 至 10 個碳原子〞意指環烷基可由 3 個碳原子及更多個到至多且包括 10 個碳原子所組成。環烷基的示出實例包括但不限於下列部分：環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、降莰基及類似者。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則環烷基隨意地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、

$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0314] 〝環烷基-烯基〞係指-(環烷基)烯基，其中環烷基和烯基係如本文所揭示，且其隨意地經取代基中之一或多者取代，所述之該取代基分別適合於環烷基和烯基。

[0315] 〝環烷基-雜環烷基〞係指-(環烷基)雜環烷基，其中環烷基和雜環烷基係如本文所揭示，且其隨意地經取代基中之一或多者取代，所述之該取代基分別適合於環烷基和雜環烷基。

[0316] 〝環烷基-雜芳基〞係指-(環烷基)雜芳基，其中環烷基和雜芳基係如本文所揭示，且其隨意地經取代基中之一或多者取代，所述之該取代基分別適合於環烷基和雜芳基。

[0317] 術語〝烷氧基〞係指基團-O-烷基，經由氧連接至母體結構的包括從 1 至 8 碳原子的正規鏈、支鏈或環狀構形及彼之組合。實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙氧基和環己氧基。〝低碳烷氧基〞係指含有 1 至 6 個碳原子的烷氧基。

[0318] 術語〝經取代之烷氧基〞係指其中烷基成分經取代之烷氧基(亦即-O-(經取代之烷基))。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則烷氧基的烷基部分隨意地經一

或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0319] 術語〝烷氧基羰基〞係指經由羰基碳連接的式(烷氧基)(C=O)-之基團，其中烷氧基具有指出的碳原子數目。因此，C_1-C_6 烷氧基羰基為經由其氧連接至羰基連結基的具有從 1 至 6 碳原子的烷氧基。〝低碳烷氧基羰基〞係指其中烷氧基為低碳烷氧基的烷氧基羰基。

[0320] 術語〝經取代之烷氧基羰基〞係指基團(經取代之烷基)-O-C(O)-，其中基團係經由羰基官能度連接至母體結構。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則烷氧基羰基的烷基部分隨意地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、

$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0321] 〝醯基〞係指基團(烷基)-C(O)-、(芳基)-C(O)-、(雜芳基)-C(O)-、(雜烷基)-C(O)-和(雜環烷基)-C(O)-，其中基團係經由羰基官能性連接至母體結構。若 R 基團為雜芳基或雜環烷基，則雜環或鏈原子貢獻鏈或環原子的總數目。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則醯基的烷基、芳基或雜芳基部分隨意地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0322] 〝醯氧基〞係指 R(C=O)O-基團，其中〝R〞為如本文所述之烷基、芳基、雜芳基、雜烷基或雜環烷基。若 R 基團為雜芳基或雜環烷基，則雜環或鏈原子貢獻鏈或環原子的總數目。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則醯氧基的〝R〞隨意地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0323] 〝胺基〞或〝胺〞係指 $-N(R^a)_2$ 基團，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，除非在說明書中另有其他具體的陳述。當 $-N(R^a)_2$ 基團具有除了氫以外的兩個 R^a 取代基時，該等取代基可與氮原子組合形成 4、5、6 或 7 員環。例如，$-N(R^a)_2$ 意欲包括但不限於 1-吡咯啶基和 4-味啉基。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則胺基隨意地經一或多個取代基

取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0324] 術語〝經取代之胺基〞亦指分別如上所述之基團$-NHR^d$及NR^dR^d的 N-氧化物。N-氧化物可藉由以例如過氧化氫或間-氯過氧苯甲酸處理對應之胺基而製得。

[0325] 〝醯胺〞或〝醯胺基〞係指具有式$-C(O)N(R)_2$或$-NHC(O)R$之化學部分，其中 R 係選自由下列所組成之群組：氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)和雜脂環基(經由環碳鍵結)，各者的部分本身可隨意地經取代。醯胺的$-N(R)_2$中之 R_2 可隨意地與其連接的氮一起形成 4、5、6 或 7 員環。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則醯胺基隨意地獨立經一或多個如本文所述用於烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基之取代基取代。醯胺可為連接至式(I)化合物的胺基酸或肽分子，從而形成前藥。製造此等醯胺的程序及特定基團(包括使用保護基)

為那些熟習本技術領域者所知且可於開創性來源中輕易地發現，諸如 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999。其之揭示內容全部在此被併入作為參考資料。

[0326] 〝芳族〞或〝芳基〞或〝Ar〞係指具有 6 至 10 個環原子的芳族基團(例如，C_6-C_{10} 芳族或 C_6-C_{10} 芳基)，其具有至少一個具有共軛 pi 電子系統的環，其為碳環(例如，苯基、茚基和萘基)。自經取代之苯衍生物所形成且具有自由價於環原子上的二價基團被命名為經取代之伸苯基。自藉由從具有自由價的碳原子移除一個氫原子而以〝-基(-基)〞為名字末端的單價多環烴基所衍生之二價基團係以〝亞基(-idene)〞加在對應之單價基團的名字中而命名，例如具有兩個連接點的萘基被稱為亞萘基。每當其於本文出現時，數字範圍(諸如〝6 至 10〞)係指在給定範圍內的每一整數，例如〝6 至 10 個環原子〞意指芳基可由 6 個環原子、7 個環原子等等到至多且包括 10 個環原子所組成。該術語包括單環狀或稠合環多環狀(亦即共享相鄰的環原子對之環)基團。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則芳基部分隨意地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、

$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0327] 〝芳烷基〞或〝芳基烷基〞係指(芳基)烷基-，其中芳基和烷基係如本文所揭示，且其隨意地經取代基中之一或多者取代，所述之該取代基分別適合於芳基和烷基。

[0328] 〝酯〞係指式-COOR 之化學基團，其中 R 係選自由下列所組成之群組：烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)和雜脂環基(經由環碳鍵結)。製造酯的程序及特定基團為那些熟習本技術領域者所知且可於開創性來源中輕易地發現，諸如 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999，其之揭示內容全部在此被併入作為參考資料。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則酯基團隨意地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、

$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0329] 〝氟烷基〞係指經一或多個如上文所定義之氟基團取代的如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、2、2、2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及類似者。氟烷基的烷基部分可隨意地經取代，如上文就烷基所定義。

[0330] 〝鹵基〞、〝鹵化物〞或另一選擇的〝鹵基〞意欲指為氟、氯、溴或碘。術語〝鹵烷基〞、〝鹵烯基〞、〝鹵炔基〞及〝鹵烷氧基〞包括經一或多個鹵基或經其組合取代之烷基、烯基、炔基及烷氧基結構。例如，術語〝氟烷基〞及〝氟烷氧基〞分別包括其中鹵基為氟的鹵烷基及鹵烷氧基。

[0331] 〝雜烷基〞、〝雜烯基〞及〝雜炔基〞係指隨意地經取代之烷基、烯基及炔基，且具有一或多個選自除了碳以外的原子之骨架鏈原子，例如氧、氮、硫、磷或彼之組合。可給定數字範圍，例如 C_1-C_4 雜烷基，其係指鏈總長度，其在此實例中為 4 個原子長度。雜烷基可經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫側氧基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、

$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0332] 〝雜烷基芳基〞係指-(雜烷基)芳基，其中雜烷基和芳基係如本文所揭示，且其隨意地經取代基中之一或多者取代，所述之該取代基分別適合於雜烷基和芳基。

[0333] 〝雜烷基雜芳基〞係指-(雜烷基)雜芳基，其中雜烷基和雜芳基係如本文所揭示，且其隨意地經取代基中之一或多者取代，所述之該取代基分別適合於雜烷基和雜芳基。

[0334] 〝雜烷基雜環烷基〞係指-(雜烷基)雜環烷基，其中雜烷基和雜環烷基係如本文所揭示，且其隨意地經取代基中之一或多者取代，所述之該取代基分一至別適合於雜烷基和雜環烷基。

[0335] 〝雜烷基環烷基〞係指-(雜烷基)環烷基，其中雜烷基和環烷基係如本文所揭示，且其隨意地經取代基中之一或多者取代，所述之該取代基分別適合於雜烷基和環烷基。

[0336] 〝雜芳基〞或〝雜芳族〞或〝HetAr〞係指 5 至 18 員芳族基團(例如，C_5-C_{13} 雜芳基)，其包括一或多個

選自氮、氧和硫的環雜原子且其可為單環、雙環、三環或四環的環系統。每當其於本文出現時，數字範圍(諸如〝5至18〞)係指在給定範圍內的每一整數，例如〝5至18個環原子〞意指雜芳基可由5個環原子、6個環原子等等到至多且包括18個環原子所組成。自藉由從具有自由價的原子移除一個氫原子而以〝-基(-基)〞為名字末端的單價雜芳基所衍生之二價基團係以〝亞基(-idene)〞加在對應之單價基團的名字中而命名，例如具有兩個連接點的吡啶基被稱為亞吡啶基。含正之〝雜芳族〞或〝雜芳基〞部分係指其中環的骨架原子中之至少一者為氮原子的芳族基團。多環狀雜芳基可經稠合或未經稠合。將雜芳基中的雜原子隨意地氧化。將一個或多個氮原子(若存在)隨意地四級化。雜芳基可經由環的任何原子連接至分子的其餘部分。雜芳基的實例包括但不限於氮呼基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二噁茂基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧庚環基、苯并[b][1,4] 噁吩基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二噁茂基、苯并二氧雜環己二烯基、苯并噁唑基、苯并吡喃基、苯并吡喃側氧基、苯并呋喃基、苯并呋喃側氧基、苯并呋咱基、苯并噻唑基、苯并噻吩基(苯并硫苯)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-α]吡啶基、咔唑基、噌啉基、環戊二烯并[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹唑啉

基、5,6-二氫苯并[h]噌啉基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚二烯并[1,2-c]嗒咿基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋咱基、呋喃側氧基、呋并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛二烯并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛二烯并[d]嗒咿基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛二烯并[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、二氫吲哚基、異二氫吲哚基、異喹啉基、吲呻基、異噁唑基、5,8-甲橋(methano)- 5,6,7,8-四氫喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶側氧基、噁二唑、2-酮氮呼基、噁唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、啡咿基、啡噻咿基、啡噁咿基、酞咿基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡咿基、嘧啶基、嗒咿基、吡咯基、喹唑啉基、喹噁啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]嗒咿基、噻唑基、噻二唑基、噻吡喃基、三唑基、四唑基、三咿基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和噻吩基(硫苯)(即噻吩基(噻吩基))。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則雜芳基部分隨意地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳

基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫側氧基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0337] 經取代之雜芳基亦包括經一或多個氧化物(-O-)取代基取代之環系統，諸如吡啶基 N-氧化物。

[0338] 〝雜芳基烷基〞係指具有連接至如本文所述之伸烷基部分的如本文所述之芳基部分的部分，其中經由伸烷基連接至分子的其餘部分。

[0339] 〝雜環烷基〞係指穩定的 3 至 18 員非芳族環基團，其包含 2 至 12 個碳原子及從 1 至 6 個選自氮、氧和硫的雜原子。每當其於本文出現時，數字範圍(諸如〝3 至 18〞)係指在給定範圍內的每一整數，例如〝3 至 18 個環原子〞意指雜環烷基可由 3 個環原子、4 個環原子等等到至多且包括 18 個環原子所組成。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則雜環烷基單環、雙環、三環或四環狀環系統，其可包括稠合或橋連環系統。可將雜環烷基中的雜原子隨意地氧化。將一個或多個氮原子(若存在)隨意地四級化。雜環烷基為部分飽和或完全飽和。雜環烷基可

經由環的任何原子連接至分子的其餘部分。此等雜環烷基的實例包括但不限於二氧戊環基、噻吩基[1、3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、味啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-酮哌啡基、2-酮哌啶基、2-酮吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶、哌啡基、4-哌啶側氧基、吡咯啶基、吡唑啶基、嗄啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫吡喃基、硫代味啉基、硫雜味啉基、1-側氧基-硫代味啉基和 1、1-二側氧基硫代味啉基。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則雜環烷基部分隨意地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫側氧基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tOR^a$(其中 t 為 1 或 2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中 t 為 1 或 2)或 $PO_3(R^a)_2$，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0340] 〝雜環烷基〞亦包括雙環狀環系統，其中一個非芳族環(通常具有 3 至 7 個環原子)含有除了 1 至 3 個獨立地選自氧、硫和氮的雜原子以及包含前述雜原子中之至

少一者的組合以外的至少 2 個碳原子；及其他的環(通常具有 3 至 7 個環原子)隨意地含有 1 至 3 個獨立地選自氧、硫和氮的雜原子，且不為芳族。

[0341] 〝異構物〞為具有相同的分子式之不同的化合物。〝立體異構物〞為僅原子於空間中之排列方式不同的異構物-亦即具有不同的立體化學構形。〝鏡像異構物〞為一對彼此不可重疊的鏡像之立體異構物。一對鏡像異構物以 1：1 的混合物為〝消旋性〞混合物。在適當處使用術語〝(±)〞標定消旋性混合物。〝非鏡像異構物〞為具有至少兩個不對稱原子但是彼此不為鏡像的立體異構物。絕對立體化學係根據 Cahn-Ingold-Prelog 之 R-S 系統明確指定。當化合物為純鏡像異構物時，則可以 R 或 S 明確指定在各手性碳的立體化學。絕對構形未知的經離析之化合物可取決於其在鈉 D 線波長下使平面偏振光旋轉(右旋或左旋)而標定(+)或(-)。本文所述之某些化合物含有一或多個不對稱中心且因此可造成鏡像異構物、非鏡像異構物及可以絕對立體化學的角度定義為(R)-或(S)-的其他立體異構物型式。本發明的化學實體、醫藥組合物及方法意謂著包括所有可能的此等異構物，包括消旋性混合物、光學純型式及中間混合物。光學活性(R)-及(S)-異構物可使用手性合成組元或手性試劑製備或使用習知的技術離析。當本文所述之化合物含有烯烴雙鍵或其他的幾何不對稱中心時且除非另有其他指定，則意欲使化合物包括 E 及 Z 幾何異構物二者。

[0342] 如本文所使用之〝鏡像異構物純度〞係指特定的鏡像異構物相對於其他鏡像異構物存在的相對量，以百分比表示。例如，若可能具有(R)-或(S)-異構物構形的化合物係以消旋性混合物存在，則鏡像異構物純度關於(R)-或(S)-異構物為約 50%。若該化合物具有一種異構物型式超越其他型式，例如 80%之(S)-及 20%之(R)-，則化合物的鏡像異構物純度關於(S)-異構物型式為 80%。化合物的鏡像異構物純度可以本技術中已知的許多方式測定，包括但不限於使用手性載體之層析術、偏振光旋轉之旋光測量、使用手性位移試劑之核磁共振光譜術(該試劑包括但不限於含有手性複合物的鑭系元素或 Pirkle 醇)、或使用手性化合物(諸如莫舍(Mosher)氏酸)的化合物衍化作用，接著以層析術或核磁共振光譜術。

[0343] 〝部分〞係指分子的特定區段或官能基。化學部分常為嵌入或附加至分子的經辨識之化學實體。

[0344] 〝硝基〞係指-NO_2基團。

[0345] 〝氧雜〞係指-O-基團。

[0346] 〝側氧基〞係指=O 基團。

[0347] 〝互變異構物〞為藉由互變異構化而相互轉化之結構上不同的異構物。〝互變異構化〞為異構化形式且包括質子轉移或質子位移互變異構化，其被視為是酸-鹼化學之子集。〝質子轉移互變異構化〞或〝質子位移互變異構化〞涉及經常以單鍵與相鄰雙鍵之互換的鍵級變化而伴隨之質子遷移。在互變異構化可行時(例如，在溶液

中)，可達成互變異構物之化學平衡。互變異構化的實例為酮-烯醇互變異構化。酮-烯醇互變異構化的特定實例為戊烷-2,4-二酮與 4-羥基戊-3-烯-2-酮互變異構物的相互轉化。互變異構化的另一實例為酚-酮互變異構化。酚-酮互變異構化的特定實例為吡啶-4-醇與吡啶-4(1H)-酮互變異構物的相互轉化。

[0348] 如本文所使用之術語〝鏡像異構性富化〞、〝鏡像異構性純〞及〝非消旋性〞係指其中一個鏡像異構物的重量百分比大於在消旋性組合物之對照混合物中的一個鏡像異構物之量(例如，大於以重量計 1：1)的組合物。例如，(S)-鏡像異構物之鏡像異構性富化製劑意指相對於(R)-鏡像異構物而具有大於 50 重量%(諸如至少 75 重量%，諸如至少 80 重量%)之(S)-鏡像異構物的化合物製劑。在一些實施體系中，富化可為實質上大於 80 重量%，提供〝實質上鏡像異構性富化〞、〝實質上鏡像異構性純〞或〝實質上非消旋性〞製劑，其係指相對於其他鏡像異構物而具有至少 85 重量%(諸如至少 90 重量%及諸如至少 95 重量%)之一個鏡像異構物的組合物製劑。如本文所使用之術語〝非鏡像異構性富化〞及〝非鏡像異構性純〞係指其中一個非鏡像異構物的重量百分比大於在非鏡像異構物之對照混合物中的一個非鏡像異構物之量的組合物。在一些實施體系中，富化可為實質上大於 80 重量%，提供〝實質上非鏡像異構性富化〞或〝實質上非鏡像異構性純〞製劑，其係指相對於其他非鏡像異構物而具有至少 85 重量

%(諸如至少 90 重量%及諸如至少 95 重量%)之一個非鏡像異構物的組合物製劑。

[0349]在較佳的實施體系中，鏡像異構物性富化組合物具有關於每單位質量的治療效用大於該組合物之消旋性混合物的效力。鏡像異構物可藉由那些熟習本技術領域者已知的方法而自混合物分離，該方法包括手性高壓液相層析術(HPLC)及手性鹽的形成和結晶；或較佳的鏡像異構物可藉由不對稱合成法而製得。參見例如 Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)；E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)；and E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds (Wiley-Interscience, New York, 1994)。

[0350] 〝脫離基或原子〞為在選定的反應條件自起始材料分裂的任何基團或原子，因此促進在特定位置上的反應。此等基團的實例包括鹵素原子和甲磺醯基氧基、對-硝基苯磺醯基氧基和甲苯磺醯基氧基，除非另有其他指定。

[0351] 〝保護基〞意欲指為選擇性阻斷在多官能性化合物中的一或多個反應性位置之基團，使得化學反應可選擇性地在另一未保護之反應性位置上進行，且接著保護基可在選擇性反應完成之後輕易地移除。各種保護基揭示於例如 T. H. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, New

York (1999)中。

[0352] 〝溶劑合物〞係指與醫藥上可接受之溶劑中的一或多個分子物理締結之化合物。

[0353] 〝經取代〞意指述及之基團可連接一或多個單獨且獨立地選自例如下列之附加部分：醯基、烷基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、碳水化合物、碳酸基團、雜芳基、雜環烷基、羥基、烷氧基、芳氧基、甦基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵基、羰基、酯、硫羰基、異氰酸基團、硫代氰酸基團、異硫代氰酸基團、硝基、側氧基、過鹵烷基和過氟烷基、磷酸基團、矽基、亞磺醯基基、磺醯基基、磺醯基胺基、亞碸基(sulfoxyl)、磺酸基團、尿素及胺基，包括經單和二取代之胺基及彼等經保護之衍生物。取代基本身可經取代，例如環烷基取代基本身可在其環碳中之一或多者上具有鹵化物取代基。

[0354] 〝硫烷基〞係指包括-S-(隨意地經取代之烷基)、-S-(隨意地經取代之芳基)、-S-(隨意地經取代之雜芳基)和-S-(隨意地經取代之雜環烷基)之基團。

[0355] 〝亞磺醯基〞係指包括-S(O)-H、-S(O)-(隨意地經取代之烷基)、-S(O)-(隨意地經取代之胺基)、-S(O)-(隨意地經取代之芳基)、-S(O)-(隨意地經取代之雜芳基)和-S(O)-(隨意地經取代之雜環烷基)之基團。

[0356] 〝磺醯基〞係指包括-S(O_2)-H、-S(O_2)-(隨意地經取代之烷基)、-S(O_2)-(隨意地經取代之胺基)、-S(O_2)-(隨意地經取代之芳基)、-S(O_2)-(隨意地經取代之雜芳基)

和-S(O_2)-(隨意地經取代之雜環烷基)之基團。

[0357] 〝磺醯基胺基(Sulfonamidyl)〞或〝磺醯基胺基(磺醯胺基)〞係指-S(=O)$_2$-NRR 基團，其中每個 R 係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)和雜脂環基(經由環碳鍵結)。在-S(=O)$_2$-NRR 之-NRR 中的 R 基團可與彼等連接的氮一起形成 4、5、6 或 7 員環。磺醯基胺基隨意地經分別就烷基、環烷基、芳基、雜芳基所述之取代基中之一或多者取代。

[0358] 〝亞碸基〞係指-S(=O)$_2$OH 基團。

[0359] 〝磺酸基團〞係指-S(=O)$_2$-OR 基團，其中 R 係選自由下列所組成之群組：氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)和雜脂環基(經由環碳鍵結)。磺酸基團隨意地在 R 上經分別就烷基、環烷基、芳基、雜芳基所述之取代基中之一或多者取代。

[0360] 〝螺烷基〞係意指伸烷基，其兩端皆連接至同一個碳原子，且係例示為 C_2-螺烷基、C_3-螺烷基、C_4-螺烷基、C_5-螺烷基、C_6-螺烷基、C_7-螺烷基、C_8 螺烷基、C_9-螺烷基及其類似物。此處所用之術語〝C_2-C_5 螺烷基〞係意指 C_2-螺烷基、C_3-螺烷基、C_4-螺烷基及 C_5-螺烷基。此處所用之術語〝C_2-螺烷基〞係意指伸乙-1,2-基，且其之兩端取代同一個 CH_2 部分之氫原子。術語〝C_3-螺烷基〞係意指伸丙-1,2-基，且其之兩端取代同一個 CH_2 部分之氫原子。術語〝C_4-螺烷基〞係意指伸丁-1,2-基，且其

之兩端取代同一個 CH_2 部分之氫原子。術語〝C_5-螺烷基〞係意指伸戊-1,2-基，且其之兩端取代同一個 CH_2 部分之氫原子。術語〝C_6-螺烷基〞係意指伸給己-1,2-基，且其之兩端取代同一個 CH_2 部分之氫原子。

[0361] 〝螺雜烷基〞係意指螺烷基，其具有一或兩個 CH_2 部分被獨立選自下列者取代：O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2 或 NH，且一或兩個 CH_2 部分不被取代或被 N 取代。

[0362] 〝螺雜烯基〞係意指螺烯基，其具有一或兩個 CH_2 部分被獨立選自下列者取代：O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2 或 NH，且一或兩個 CH_2 部分不被取代或被 N 取代，且亦意指螺烯基，其具有一或兩個 CH_2 部分被獨立選自下列者取代：O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2 或 NH，且一或兩個 CH_2 部分被 N 取代。

[0363] 〝螺環〞係意指在同一個碳原子上之兩個取代基與其所連接之碳原子一起形成環烷、雜環烷、環烯或雜環烯環。

[0364] 本發明化合物亦包括那些化合物的晶型及非晶型形式，包括例如化合物的多晶型物、假多晶型物、溶劑合物、水合物、非溶劑化多晶型物(包括無水物)、構形多晶型物和非晶型形式，以及彼等之混合物。〝晶型形式〞和〝多晶型物〞意欲包括化合物的所有晶型及非晶型形式，包括例如多晶型物、假多晶型物、溶劑合物、水合

物、非溶劑化多晶型物(包括無水物)、構形多晶型物和非晶型形式，以及彼等之混合物，除非提及特別的晶型及非晶型形式。

[0365] 為了避免懷疑，與本發明之特別方面、實施體系或實施例一同敘述之特別特徵（例如整數、特徵、數值、用途、疾病、分子式、化合物或基團），在此意欲被了解可適用於此處所述之任何其他方面、實施體系或實施例，除非與其不相容。因此這些特徵若適合可被與此處所定義之任何定義、申請專利範圍或實施體系一同被使用。本說明書（包括任何附隨之申請專利範圍、摘要及圖式）中揭示之所有特徵（包括任何），及／或所揭示任何方法之所有步驟，可被以任何組合方式組合，除非組合某些特徵及／或步驟互相排斥。本發明不被限制於任何前述實施體系之任何細節。本發明延伸至本說明書（包括任何附隨之申請專利範圍、摘要及圖式）中揭示之所有特徵的任何新穎一者或任何新穎組合，或所揭示任何方法之步驟的任何新穎一者或任何新穎組合。

化合物的共同投予

[0366] 本發明的一實施體系為組合物，包含二或多種選自布鹵頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、B 細胞淋巴瘤-2（BCL-2）抑制劑、磷脂肌醇 3-激酶（PI3K）抑制劑及詹納斯激酶-2（JAK-2）抑制劑中之成分。本發明的一實施體系為組成物，例如醫藥組成物，包含 PI3K 抑制劑、

BTK 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑。另一實施體系為組成物，例如醫藥組成物，包含 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑。另一實施體系為套組，含有調配入分開的醫藥組合物中之 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑，其係經調配用於共同投予。

[0367] 本發明的另一實施體系為治療個體的疾病或病況之方法，特別為個體的過度增生性病症，如白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症，該方法包含對需要該治療之個體共同投予治療有效量的 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合物。包含該組合物之醫藥組成物及套組二者皆用於治療此等疾病或病況。

[0368] 在一較佳實施體系中，實體腫瘤癌症係選自由下列所組成之群組：乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉癌和胃癌。

[0369] 在一較佳實施體系中，白血病係選自由下列所組成之群組：急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)和急性淋巴母細胞白血病(ALL)。

[0370] 在一較佳實施體系中，淋巴瘤為濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、B 細胞慢性淋巴母細胞白血病或伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤。

[0371] 在一較佳實施體系中，PI3K 抑制劑為 PI3K-γ 抑制劑。

[0372] 在一較佳實施體系中，PI3K 抑制劑為 PI3K-δ 抑制劑。

[0373] 在一較佳實施體系中，PI3K 抑制劑為 PI3K-γ,δ 抑制劑。

[0374] 在一較佳實施體系中，PI3K 抑制選擇性 PI3K 抑制劑。

[0375] 在一較佳實施體系中，PI3K 抑制劑、PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑或 PI3K-γ,δ 抑制劑與 BTK 抑制劑之組合物係經口、靜脈內、肌肉內、腹膜內、皮下或經皮方式投予。

[0376] 在特別佳的實施體系中，PI3K 抑制劑為 PI3K-δ 抑制劑。此 PI3K-δ 抑制劑更佳為式 VIII 化合物，甚至更佳為式 IX 化合物。

[0377] BTK 抑制劑較佳為式 XVII 化合物，甚至更佳為式 XVIII 化合物。

[0378] 在特定的實施體系中，PI3K 抑制劑為 PI3K-δ 抑制劑及 BTK 抑制劑為式 XVII 化合物，甚至更佳為式 XVIII 化合物。在特別佳的實施體系中，PI3K 抑制劑為式 IX 化合物及 BTK 抑制劑為式 XVIII 化合物。該等抑制劑中之一或二者亦可呈醫藥上可接受之鹽形式。

[0379] 在一實施體系中，PI3K 抑制劑，其較佳為 PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑及 PI3K-γ,δ 抑制劑，係呈醫藥上可接受之鹽、衍生物、前藥（例如酯或磷酸酯）或共晶體形式。

[0380] 在一實施體系中，BTK 抑制劑係呈醫藥上可接受之鹽、衍生物、前藥（例如酯或磷酸酯）或共晶體形式。

[0381] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑係呈醫藥上可接受之鹽、衍生物、前藥（例如酯或磷酸酯）或共晶體形式。

[0382] 該組合物可以本技術中已知的任何途徑投予。在一實施體系中，PI3K 抑制劑(其較佳地選自由下列所組成之群組：PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑和 PI3K-γ,δ 抑制劑)係在投予 BTK 抑制劑之前投予至個體。

[0383] 在一實施體系中，PI3K 抑制劑(其較佳地選自由下列所組成之群組：PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑和 PI3K-γ,δ 抑制劑)係與 BTK 抑制劑同時投予至個體。

[0384] 在一實施體系中，PI3K 抑制劑(其較佳地選自由下列所組成之群組：PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑和 PI3K-γ,δ 抑制劑)係在投予 BTK 抑制劑之後投予至個體。

[0385] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑係在投予 BTK 抑制劑之前投予至個體。

[0386] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑係與 BTK 抑制劑同時投予至個體。

[0387] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑係在投予 BTK 抑制劑之後投予至個體。

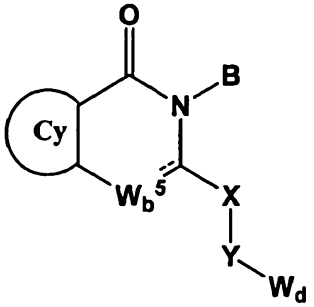
[0388] 在一實施體系中，BTK 抑制劑、JAK-2 抑制劑和 PI3K 抑制劑同時投予。

[0389] 在一實施體系中，該個體為哺乳類。在一實施體系中，該個體為人類。在一實施體系中，該個體為哺乳類，諸如犬科動物、貓科動物或馬科動物。

PI3K 抑制劑

[0390] 本發明之某些實施體系（例如組合物、組成物及／或套組）包含 PI3K 抑制劑。PI3K 抑制劑可為本技術中已知之任何 PI3K 抑制劑。特定言之，PI3K 抑制劑為下列段落中更詳細說明的 PI3K 抑制劑中之一。其較佳為選自由下列所組成之群組的 PI3K 抑制劑：PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑和 PI3K-γ,δ 抑制劑。在一個特定的實施體系中，其為 PI3K-δ 抑制劑。在較佳的實施體系中，其為式 IX 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

[0391] 在一較佳實施體系中，PI3K 抑制劑(其較佳地可選自由下列所組成之群組：PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑和 PI3K-γ,δ 抑制劑)為選自美國專利案號 8,193,182 和 8,569,323 及美國專利申請公告案號 2012/0184568 A1、2013/0344061 A1 和 2013/0267521 A1 中所揭示之結構的化合物。在一較佳實施體系中，PI3K 抑制劑、PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑或 PI3K-γ,δ 抑制劑為式(I)化合物：



式 (I)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

Cy 為經 R^3 取代 0 或 1 次及經 R^5 取代 0、1、2 或 3 次之芳基或雜芳基；

W_b^5 為 CR^8、CHR^8 或 N；

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

B 為氫、烷基、胺基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各者經 R^2 取代 0、1、2、3 或 4 次；

每個 R^2 獨立為烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯基胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸基團、尿素或碳酸基團；

X 為 $-(CH(R^9))_z-$；

Y 為 $-N(R^9)-C(=O)-$、$-C(=O)-N(R^9)-$、$-C(=O)-N(R^9)-(CHR^9)-$、$-N(R^9)-S(=O)-$、$-S(=O)-N(R^9)-$、$S(=O)_2-N(R^9)-$、$-N(R^9)-C(=O)-N(R^9)$ 或 $-N(R^9)S(=O)_2-$；

z 為 1、2、3 或 4 之整數；

R^3 為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、氟烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、亞磺醯基基、磺醯基基、亞碸、碸、磺醯基胺基、鹵基、氰基、芳基、雜芳基、羥基或硝基；

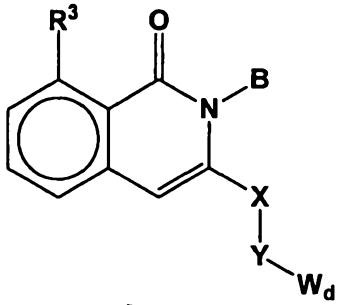
每個 R^5 獨立為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯基胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

每個 R^9 獨立為氫、烷基、環烷基、雜環基或雜烷基；或兩個相鄰出現的 R^9 與彼等連接的原子一起形成 4 至 7 員環；

W_d 為雜環基、芳基、環烷基或雜芳基，各者經一或多個 R^{10}、R^{11}、R^{12} 或 R^{13} 取代，且

R^{10}、R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 各自獨立為氫、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、雜環氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、磺醯基胺基、鹵基、氰基、羥基、硝基、磷酸基團、尿素、碳酸基團或 NR'R"，其中 R'和 R"與氮一起形成環狀部分。

[0392] 在一較佳實施體系中，PI3K 抑制劑、PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑或 PI3K-γ,δ 抑制劑為式(I-1)化合物：

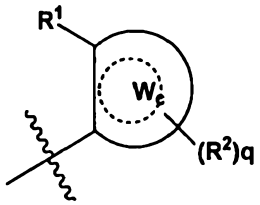


式 (I-1)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

B 為式(II)之部分：



式 (II) ；

W_c 為芳基、雜芳基、雜環烷基或環烷基；

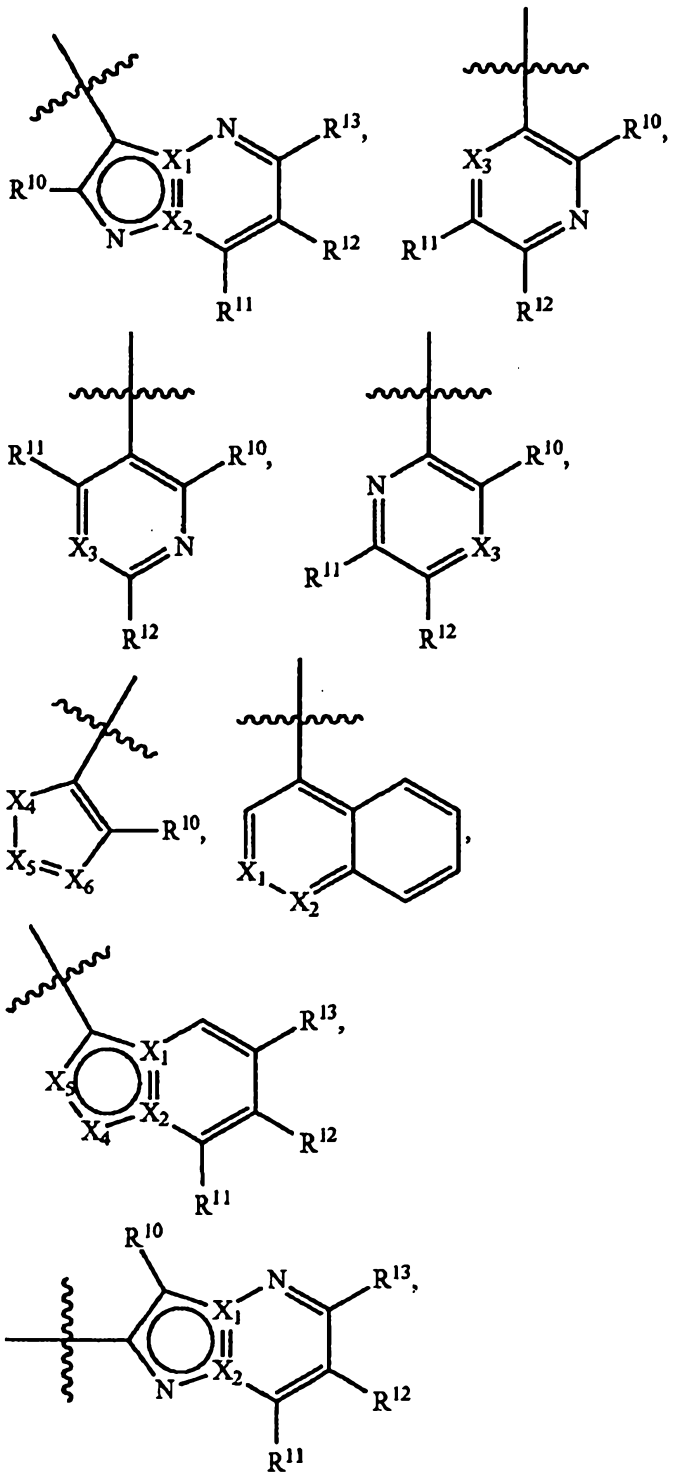
q 為 0、1、2、3 或 4 之整數；

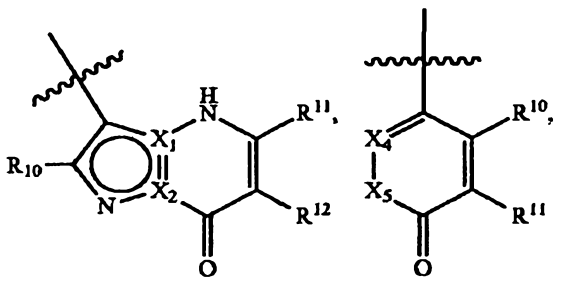
X 為鍵或 $-(CH(R^9))_z-$；

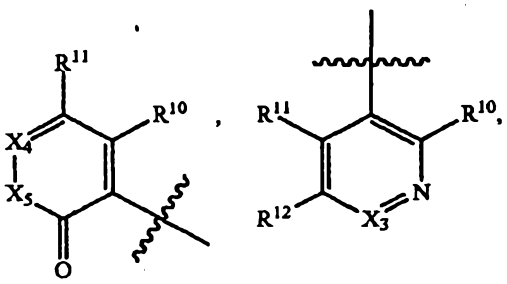
Y 為鍵、$-N(R^9)-$、$-O-$、$-S-$、$-S(=O)-$、$-S(=O)_2$、$-C(=O)-$、$-C(=O)(CHR^9)_z-$、$-N(R^9)-C(=O)-$、$-N(R^9)-C(=O)NH-$ 或 $-N(R^9)C(R^9)_2-$；

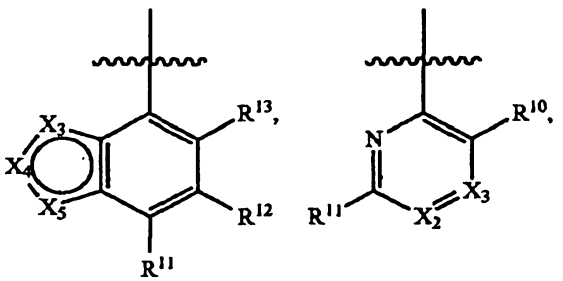
z 為 1、2、3 或 4 之整數；

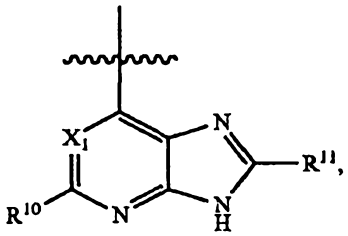
W_d 為：

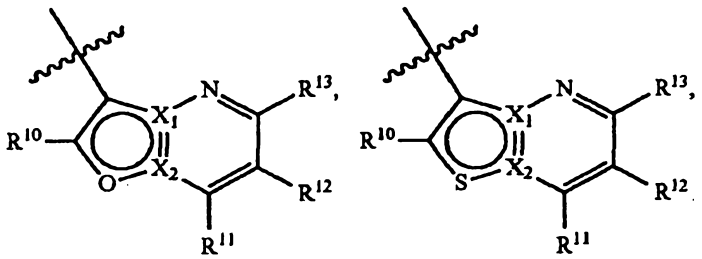


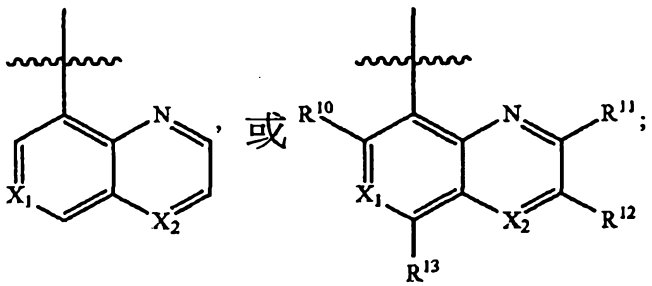












X_1、X_2和 X_3 各自獨立為 C、CR^{13}或 N；且 X_4、X_5和 X_6 各自獨立為 N、NH、CR^{13}、S 或 O；

R^1為氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯胺基、烷氧基羰基、磺醯基胺基、鹵基、氰基或硝基；

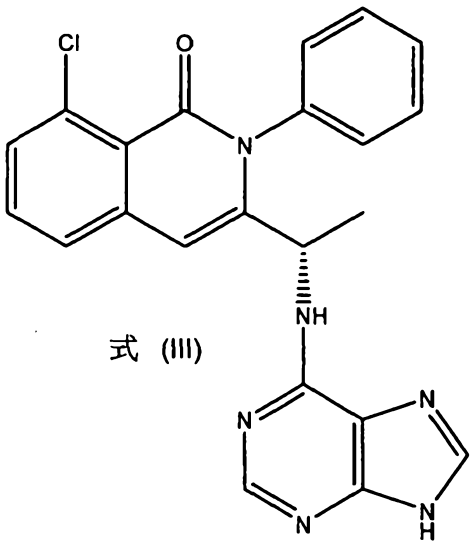
R^2為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、雜芳基烷基、烷氧基、胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、烷氧基羰基磺醯基胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

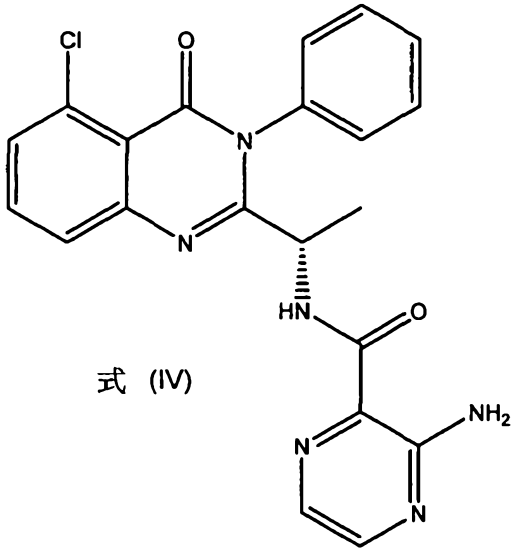
各情況的 R^9獨立為氫、烷基或雜環烷基；且

R^{10}、R^{11}、R^{12}和 R^{13}為如式(I)中所定義者。

[0393] 在一實施體系中，PI3K 抑制劑、PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑或 PI3K-γ,δ 抑制劑為式(III)或式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



式 (III)

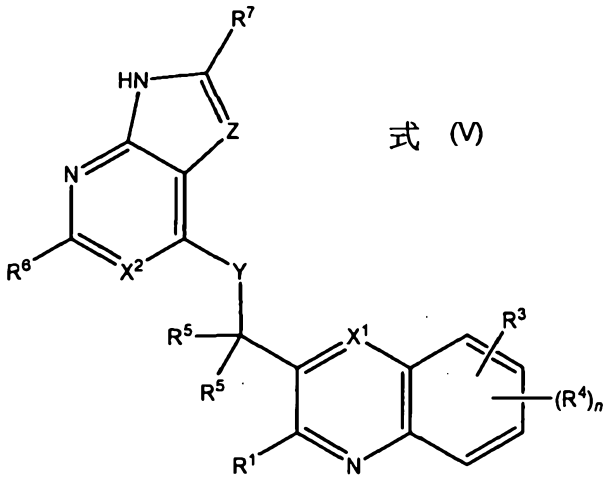


式 (IV)

[0394] 在一實施體系中，PI3K 抑制劑、PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑或 PI3K-γ,δ 抑制劑為(S)-3-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)乙基)-8-氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮或其醫藥上可接受之鹽。

[0395] 在一實施體系中，PI3K 抑制劑、PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑或 PI3K-γ,δ 抑制劑為(S)-3-胺基-N-1-(5-氯-4-側氧基-3-苯基-3、4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)吡咁-2-甲醯胺或其醫藥上可接受之鹽。

[0396] 在一實施體系中，PI3K 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑為選自美國專利案號 8,193,199 和 8,586,739 中所揭示之結構的化合物。在一實施體系中，PI3K 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑為式(V)化合物：



式 (V)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1 為 $C(R^9)$或 N；

X^2 為 $C(R^{10})$或 N；

Y 為 $N(R^{11})$、O 或 S；

Z 為 CR^8 或 N；

n 為 0、1、2 或 3；

R^1 為含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但僅含有不多於 1 個 O 或 S 原子的直接鍵結或經氧連結之飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子經 0、1 或 2 個側氧基或硫側氧基取代，其中該環經 0 或 1 個 R^2 取代基取代，且該環另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、C_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 鹵烷基、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基)和 C_{1-4} 鹵烷基；

R^2 係選自鹵基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、

-OC_{2-6}烷基 NR^aR^a、-OC_{2-6}烷基 OR^a、-SR^a、$OS(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=O)R^a$、-$N(R^a)C(=O)OR^a$、-$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、-$N(R^a)S(=O)_2R^a$、-$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、-$NR^aC_{2-6}$烷基 NR^aR^a和-NR^aC_{2-6}烷基 OR^a；或 R^2係選自 C_{1-6}烷基、苯基、苯甲基、雜芳基、雜環、-(C_{1-3}烷基)雜芳基、-(C_{1-3}烷基)雜環、-O(C_{1-3}烷基)雜芳基、-O(C_{1-3}烷基)雜環、-NR^a(C_{1-3}烷基)雜芳基、-NR^a(C_{1-3}烷基)雜環、-(C_{1-3}烷基)苯基、-O(C_{1-3}烷基)苯基和-NR^a(C_{1-3}烷基)苯基，全部該等基團皆經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：C_{1-4}鹵烷基、OC_{1-4}烷基、Br、Cl、F、I和 C_{1-4}烷基；

R^3係選自 H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)$S(=O)_2R^2$、-OC_{2-6}烷基 NR^aR^a、-OC_{2-6}烷基 OR^a、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=O)R^a$、-$N(R^a)C(=O)OR^a$、-$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、-$N(R^a)S(=O)_2R^a$、-$N(R^a)S(=O)_2NR^aNR^aR^a$、-$NR^aC_{2-6}$烷基 OR^a、C_{1-6}烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等 C_{1-6}烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、

1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：C_{1-6} 鹵烷基、OC_{1-6} 烷基、Br、Cl、F、I 和 C_{1-6} 烷基；

R^4 在各情況中獨立為鹵基、硝基、氰基、C_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 鹵烷基、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基)或 C_{1-4} 鹵烷基；

R^5 在各情況中獨立為 H、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷基，該等基團經 1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、OH、OC_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、OC_{1-4} 烷基、NH_2、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基)；或兩個 R^5 基團一起形成經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代之 C_{3-6} 螺烷基：鹵基、氰基、OH、OC_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、OC_{1-4} 烷基、NH_2、NHC_{1-4} 烷基和 $N(C_{1-4}$ 烷基$)C_{1-4}$ 烷基；

R^6 係選自 H、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 和 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$；

R^7 係選自 H、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 和 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$；

R^8 係選自 H、C_{1-6} 鹵烷基、Br、Cl、F、I、OR^a、NR^aR^a、C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、1、2 或 3

個選自下列之取代基取代：C_{1-6} 鹵烷基、OC_{1-6} 烷基、Br、Cl、F、I 和 C_{1-6} 烷基；

R^9 係選自 H、鹵基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a、$-NR^aC_{1-6}$ 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a、$-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a、$-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a；或 R^9 為含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但僅含有不多於 1 個 O 或 S 原子的飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中

該環的有效碳原子經 0、1 或 2 個側氧基或硫側氧基取代，其中該環經 0、1、2、3 或 4 個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$烷基 NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基 OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基 NR^aR^a 和 $-NR^aC_{2-6}$烷基 OR^a；

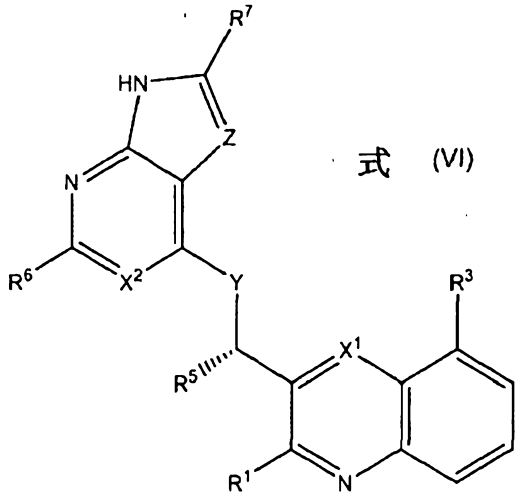
R^{10} 為 H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、氰基、硝基、CO_2R^a、$C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$ 或 $S(=O)_2NR^aR^a$；

R^{11} 為 H 或 C_{1-4}烷基；

R^a 在各情況中獨立為 H 或 R^b；且

R^b 在各情況中獨立為苯基、苯甲基或 C_{1-6}烷基，該等苯基、苯甲基和 C_{1-6}烷基經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、$-OC_{1-4}$烷基、$-NH_2$、$-NHC_{1-4}$烷基、$-N(C_{1-4}$烷基$)(C_{1-4}$烷基$)$。

[0397] 在另一實施體系中，PI3K 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑為式(VI)化合物：



式 (VI)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1 為 $C(R^9)$或 N；

X^2 為 $C(R^{10})$或 N；

Y 為 $N(R^{11})$、O 或 S；

Z 為 CR^8 或 N；

R^1 為含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但僅含有不多於 1 個 O 或 S 原子的直接鍵結或經氧連結之飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子經 0、1 或 2 個側氧基或硫側氧基取代，其中該環經 0 或 1 個 R^2 取代基取代，且該環另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、C_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 鹵烷基、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基)和 C_{1-4} 鹵烷基；

R^2 係選自鹵基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a、$-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$和$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$；或$R^2$係選自$C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基、雜環、$-(C_{1-3}$烷基)雜芳基、$-(C_{1-3}$烷基)雜環、$-O(C_{1-3}$烷基)雜芳基、$-O(C_{1-3}$烷基)雜環、$-NR^a(C_{1-3}$烷基)雜芳基、$-NR^a(C_{1-3}$烷基)雜環、$-(C_{1-3}$烷基)苯基、$-O(C_{1-3}$烷基)苯基和$-NR^a(C_{1-3}$烷基)苯基，全部該等基團皆經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-4}鹵烷基、OC_{1-4}烷基、Br、Cl、F、I和C_{1-4}烷基；

R^3係選自H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^2$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$、$C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等$C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-6}鹵烷基、OC_{1-6}烷基、Br、Cl、F、I和C_{1-6}烷基；

R^5 在各情況中獨立為 H、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷基，該等基團經 1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、OH、OC_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、OC_{1-4} 烷基、NH_2、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基)；或兩個 R^5 基團一起形成經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代之 C_{3-6} 螺烷基：鹵基、氰基、OH、OC_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、OC_{1-4} 烷基、NH_2、NHC_{1-4} 烷基和 $N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基)；

R^6 係選自 H、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 和 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$；

R^7 係選自 H、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 和 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$；

R^8 係選自 H、C_{1-6} 鹵烷基、Br、Cl、F、I、OR^a、NR^aR^a、C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：C_{1-6} 鹵烷基、OC_{1-6} 烷基、Br、Cl、F、I 和 C_{1-6} 烷基；

R^9 係選自 H、鹵基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、

-OC_{2-6}烷基 NR^aR^a、-OC_{2-6}烷基 OR^a、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=O)R^a$、-$N(R^a)C(=O)OR^a$、-$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、-$N(R^a)S(=O)_2R^a$、-$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、-$NR^aC_{2-6}$烷基 NR^aR^a、-NR^aC_{1-6}烷基 OR^a、C_{1-6}烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等 C_{1-6}烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^a$、-$C(=O)NR^aR^a$、-$C(=NR^a)NR^aR^a$、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、$OC(=O)NR^aR^a$、-$OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、-OC_{2-6}烷基 OR^a、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=O)R^a$、-$N(R^a)C(=O)OR^a$、-$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、-$N(R^a)S(=O)_2R^a$、-$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、-$NR^aC_{2-6}$烷基 NR^aR^a 和-NR^aC_{2-6}烷基 OR^a；或 R^9為含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但僅含有不多於 1 個 O 或 S 原子的飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子經 0、1 或 2 個側氧基或硫側氧基取代，其中該環經 0、1、2、3 或 4 個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^a$、-$C(=O)NR^aR^a$、

$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$烷基 OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基 NR^aR^a 和 $-NR^aC_{2-6}$烷基 OR^a；

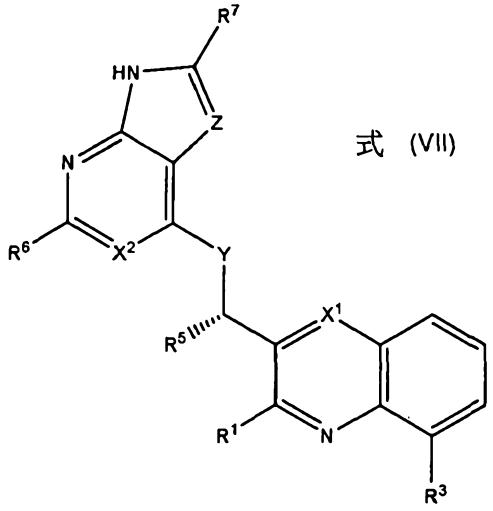
R^{10} 為 H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、氰基、硝基、CO_2R^a、$C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$ 或 $S(=O)_2NR^aR^a$；

R^{11} 為 H 或 C_{1-4}烷基；

R^a 在各情況中獨立為 H 或 R^b；且

R^b 在各情況中獨立為苯基、苯甲基或 C_{1-6}烷基，該等苯基、苯甲基和 C_{1-6}烷基經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、$-OC_{1-4}$烷基、$-NH_2$、$-NHC_{1-4}$烷基、$-N(C_{1-4}$烷基$)(C_{1-4}$烷基$)$。

[0398] 在另一實施體系中，PI3K 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑為式(VII)化合物：



式 (VII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1 為 $C(R^9)$或 N；

X^2 為 $C(R^{10})$或 N；

Y 為 $N(R^{11})$、O 或 S；

Z 為 CR^8 或 N；

R^1 為含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但僅含有不多於 1 個 O 或 S 原子的直接鍵結或經氧連結之飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子經 0、1 或 2 個側氧基或硫側氧基取代，其中該環經 0 或 1 個 R^2 取代基取代，且該環另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、C_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 鹵烷基、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基)和 C_{1-4} 鹵烷基；

R^2 係選自鹵基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a、$-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、

$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$和$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$；或$R^2$係選自$C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基、雜環、$-(C_{1-3}$烷基)雜芳基、$-(C_{1-3}$烷基)雜環、$-O(C_{1-3}$烷基)雜芳基、$-O(C_{1-3}$烷基)雜環、$-NR^a(C_{1-3}$烷基)雜芳基、$-NR^a(C_{1-3}$烷基)雜環、$-(C_{1-3}$烷基)苯基、$-O(C_{1-3}$烷基)苯基和$-NR^a(C_{1-3}$烷基)苯基，全部該等基團皆經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-4}鹵烷基、OC_{1-4}烷基、Br、Cl、F、I和C_{1-4}烷基；

R^3係選自H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^2$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基或^a、$C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等$C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：

C_{1-6}鹵烷基、OC_{1-6}烷基、Br、Cl、F、I和C_{1-6}烷基；

R^5在各情況中獨立為H、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基或C_{1-6}烷基，該等基團經1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、OH、OC_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、OC_{1-4}烷基、NH_2、NHC_{1-4}烷基、$N(C_{1-4}$烷基$)(C_{1-4}$烷基)；或兩個R^5基團一起形成經0、1、2或3個選自下列之取代基取代之C_{3-6}螺烷基：鹵基、氰基、OH、OC_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、OC_{1-4}烷基、NH_2、NHC_{1-4}烷基和$N(C_{1-4}$烷基$)(C_{1-4}$烷基)；

R^6係選自H、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$和$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$；

R^7係選自H、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$和$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$；

R^8係選自H、C_{1-6}鹵烷基、Br、Cl、F、I、OR^a、NR^aR^a、C_{1-6}烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等C_{1-6}烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-6}鹵烷基、OC_{1-6}烷基、Br、Cl、F、I和C_{1-6}烷基；

R^9係選自H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、

$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$、$C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等$C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^8$、$-OC(=O)R^8$、$OC(=O)NR^2R^8$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$和$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$；或$R^9$為含有0、1、2、3或4個選自N、O和S之原子但僅含有不多於1個O或S原子的飽和、部分飽和或不飽和5、6或7員單環狀環，其中該環的有效碳原子經0、1或2個側氧基或硫側氧基取代，其中該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}鹵烷

基、氰基、硝基、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)N$R^a$$R^a$、-C(=N$R^a$)N$R^a$$R^a$、-O$R^a$、-OC(=O)$R^a$、-OC(=O)N$R^a$$R^a$、-OC(=O)N($R^a$)S(=O)$_2$$R^a$、-O$C_{2-6}$烷基 N$R^a$$R^a$、-O$C_{2-6}$烷基 O$R^a$、-S$R^a$、-S(=O)$R^a$、-S(=O)$_2$$R^a$、-S(=O)$_2NR^a$$R^a$、-S(=O)$_2$N($R^a$)C(=O)$R^a$、-S(=O)$_2$N($R^a$)C(=O)O$R^a$、-S(=O)$_2$N($R^a$)C(=O)N$R^a$$R^a$、-N$R^a$$R^a$、-N($R^a$)C(=O)$R^a$、-N($R^a$)C(=O)O$R^a$、-N($R^a$)C(=O)N$R^a$$R^a$、-N($R^a$)C(=N$R^a$)N$R^a$$R^a$、-N($R^a$)S(=O)$_2$$R^a$、-N($R^a$)S(=O)$_2NR^a$$R^a$、-N$R^a$$C_{2-6}$烷基 N$R^a$$R^a$ 和-N$R^a$$C_{2-6}$烷基 O$R^a$；

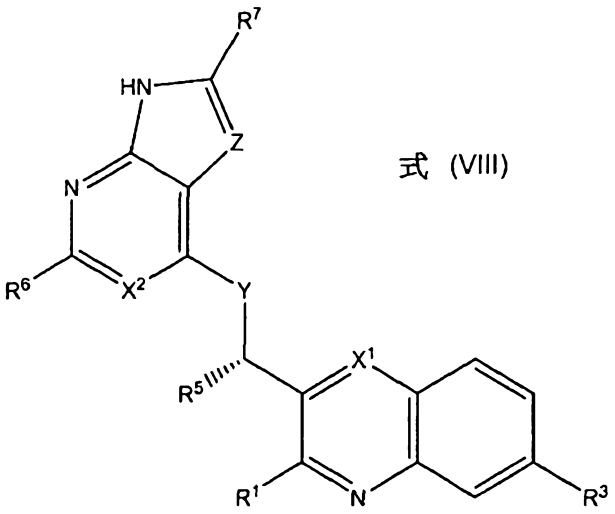
R^{10}為 H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、氰基、硝基、CO_2R^a、C(=O)N$R^a$$R^a$、-C(=N$R^a$)N$R^a$$R^a$、-S(=O)$_2$N($R^a$)C(=O)$R^a$、-S(=O)$_2$N($R^a$)C(=O)O$R^a$、-S(=O)$_2$N($R^a$)C(=O)N$R^a$$R^a$、-S(=O)$R^b$、-S(=O)$_2$$R^b$或 S(=O)$_2NR^a$$R^a$；

R^{11}為 H 或 C_{1-4}烷基；

R^a在各情況中獨立為 H 或 R^b；且

R^b在各情況中獨立為苯基、苯甲基或 C_{1-6}烷基，該等苯基、苯甲基和 C_{1-6}烷基經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、-OC_{1-4}烷基、-NH_2、-NHC_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)。

[0399] 在另一實施體系中，PI3K 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑為式(VIII)化合物：



式 (VIII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1 為 $C(R^9)$或 N；

X^2 為 $C(R^{10})$或 N；

Y 為 $N(R^{11})$、O 或 S；

Z 為 CR^8 或 N；

R^1 為含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但僅含有不多於 1 個 O 或 S 原子的直接鍵結或經氧連結之飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子經 0、1 或 2 個側氧基或硫側氧基取代，其中該環經 0 或 1 個 R^2 取代基取代，且該環另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、C_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 鹵烷基、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基)和 C_{1-4} 鹵烷基；

R^2 係選自鹵基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$和$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$；或$R^2$係選自$C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基、雜環、$-(C_{1-3}$烷基)雜芳基、$-(C_{1-3}$烷基)雜環、$-O(C_{1-3}$烷基)雜芳基、$-O(C_{1-3}$烷基)雜環、$-NR^a(C_{1-3}$烷基)雜芳基、$-NR^a(C_{1-3}$烷基)雜環、$-(C_{1-3}$烷基)苯基、$-O(C_{1-3}$烷基)苯基和$-NR^a(C_{1-3}$烷基)苯基，全部該等基團皆經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-4}鹵烷基、OC_{1-4}烷基、Br、Cl、F、I和C_{1-4}烷基；

R^3係選自H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^2$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aNR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$、$C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等$C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-6}鹵烷基、OC_{1-6}烷基、Br、Cl、F、I

和 C_{1-6} 烷基；

R^5 在各情況中獨立為 H、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷基，該等基團經 1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、OH、OC_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、OC_{1-4} 烷基、NH_2、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基)；或兩個 R^5 基團一起形成經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代之 C_{3-6} 螺烷基：鹵基、氰基、OH、OC_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、OC_{1-4} 烷基、NH_2、NHC_{1-4} 烷基和 $N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基)；

R^6 係選自 H、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 和 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$；

R^7 係選自 H、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 和 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$；

R^8 係選自 H、C_{1-6} 鹵烷基、Br、Cl、F、I、OR^a、NR^aR^a、C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：C_{1-6} 鹵烷基、OC_{1-6} 烷基、Br、Cl、F、I 和 C_{1-6} 烷基；

R^9係選自 H、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$烷基 NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基 OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基 NR^aR^a、$-NR^aC_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等 C_{1-6}烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、OC(=O)NR^aR^a、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$烷基 NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基 OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基 OR^a、$-NR^aC_{2-6}$烷基 OR^a；或 R^9為含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但僅含有不多於 1 個 O 或 S 原子的飽和、部分飽和

或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子經 0、1 或 2 個側氧基或硫側氧基取代，其中該環經 0、1、2、3 或 4 個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a、$-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 和 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a；

R^{10} 為 H、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、氰基、硝基、CO_2R^a、$C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$ 或 $S(=O)_2NR^aR^a$；

R^{11} 為 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^a 在各情況中獨立為 H 或 R^b；且

R^b 在各情況中獨立為苯基、苯甲基或 C_{1-6} 烷基，該等苯基、苯甲基和 C_{1-6} 烷基經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、$-OC_{1-4}$ 烷基、$-NH_2$、$-NHC_{1-4}$ 烷基、$-N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基$)$。

[0400] 關於式(V)化合物、式(VI)化合物、式(VII)化

合物和式(III)化合物之較佳實施體系為如下述。

[0401] 在較佳實施體系中，X^1 為 $C(R^9)$。在另一較佳實施體中，X^1 為 $C(R^9)$且 X^2 為 N。在另一較佳實施體系中，X^1 為 $C(R^9)$且 X^2 為 $C(R^{10})$。

[0402] 在另一實施體系中，聯同任何上述或下述實施體系，R^1 為經 0 或 1 個 R^2 取代基取代之苯基，且該苯基另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、C_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 鹵烷基、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基)和 C_{1-4} 鹵烷基。

[0403] 在另一實施體系中，聯同任何上述或下述實施體系，R^1 為苯基。

[0404] 在另一實施體系中，聯同任何上述或下述實施體系，R^1 為經 R^2 取代之苯基，且該苯基另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、C_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 鹵烷基、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基)和 C_{1-4} 鹵烷基。

[0405] 在另一實施體系中，在一特定實施體系中，R^1 係選自 2-甲基苯基、2-氯苯基、2-三氟甲基苯基、2-氟苯基和 2-甲氧基苯基。

[0406] 在一特定實施體系中，R^1 為苯氧基。

[0407] 在另一特定實施體系中，R^1 為含有 1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但僅含有不多於 1 個 O 或 S 原子的直接鍵結或經氧連結之飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環經 0 或 1 個 R^2 取代基取代，

且該環另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、C_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 鹵烷基、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基$)$和 C_{1-4} 鹵烷基。

[0408] 在另一實施體系中，聯同任何上述或下述實施體系，R^1 為含有 1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但僅含有不多於 1 個 O 或 S 原子的不飽和 5 或 6 員單環狀環，其中該環經 0 或 1 個 R^2 取代基取代，且該環另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、C_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 鹵烷基、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基$)$和 C_{1-4} 鹵烷基。

[0409] 在另一實施體系中，聯同任何上述或下述實施體系，R^1 為含有 1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但僅含有不多於 1 個 O 或 S 原子的不飽和 5 或 6 員單環狀環，其中該環經 0 或 1 個 R^2 取代基取代，且該環另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、C_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 鹵烷基、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$ 烷基$)(C_{1-4}$ 烷基$)$和 C_{1-4} 鹵烷基。

[0410] 在另一實施體系中，聯同任何上述或下述實施體系，R^1 為含有 1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子之不飽和 5 或 6 員單環狀環。

[0411] 在另一實施體系中，聯同任何上述或下述實施體系，R^1 係選自吡啶基和嘧啶基。

[0412] 在一個實施體系中，R^3 係選自鹵基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、

$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$、$-NR^a$、$C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等$C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-6}鹵烷基、OC_{1-6}烷基、Br、Cl、F、I和C_{1-6}烷基。

[0413] 在另一特定實施體系中，R^3為H。

[0414] 在另一特定實施體系中，R^3係選自F、Cl、C_{1-6}烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等C_{1-6}烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-6}鹵烷基、OC_{1-6}烷基、Br、Cl、F、I和C_{1-6}烷基。

[0415] 在一個進一步之實施體系中，R^5在各情況中獨立為H、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基其經1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、OH、OC_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、OC_{1-4}烷基、NH_2、NHC_{1-4}烷基、$N(C_{1-4}$烷基$)C_{1-4}$烷基；或兩個R^5基團一起形成C_{3-6}螺烷基，該C_{3-6}螺烷基經0、1、2或3個選自下

列之取代基取代：鹵基、氰基、OH、OC_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、OC_{1-4}烷基、NH_2、NHC_{1-4}烷基、$N(C_{1-4}$烷基$)(C_{1-4}$烷基$)$。

[0416] 在另一實施體系中，聯同任何上述或下述實施體系，R^5為H。

[0417] 在另一實施體系中，聯同任何上述或下述實施體系，一個R^5為S-甲基，另一個為H。

[0418] 在另一實施體系中，聯同任何上述或下述實施體系，至少一個R^5為鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{1-6}烷基其經1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、OH、OC_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、OC_{1-4}烷基、NH_2、NHC_{1-4}烷基、$N(C_{1-4}$烷基$)(C_{1-4}$烷基$)$。

[0419] 在一較佳的實施體系中，R^6為H。

[0420] 在一較佳的實施體系中，R^6為F、Cl、氰基或硝基。

[0421] 在一較佳的實施體系中，R^7為H。

[0422] 在一較佳的實施體系中，R^7為F、Cl、氰基或硝基。

[0423] 在一較佳的實施體系中，R^8係選自H、CF_3、C_{1-3}烷基、Br、Cl和F。

[0424] 在一較佳的實施體系中，R^8為H。

[0425] 在一較佳的實施體系中，R^8係選自CF_3、C_{1-3}烷基、Br、Cl和F。

[0426] 在一較佳的實施體系中，R^9為H。

[0427] 在一較佳的實施體系中，R^9 係選自鹵基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)N$R^a$$R^a$、-C(=N$R^a$)N$R^a$$R^a$、-O$R^a$、-OC(=O)$R^a$、-OC(=O)N$R^a$$R^a$、-OC(=O)N($R^a$)S(=O)$_2$$R^a$、-O$C_{2-6}$ 烷基 N$R^a$$R^a$、-O$C_{2-6}$ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2$$R^a$、-S(=O)$_2NR^a$$R^a$、-S(=O)$_2$N($R^a$)C(=O)$R^a$、-S(=O)$_2$N($R^a$)C(=O)O$R^a$、-S(=O)$_2$N($R^a$)C(=O)N$R^a$$R^a$、-N$R^a$$R^a$、-N($R^a$)C(=O)$R^a$、-N($R^a$)C(=O)O$R^a$、-N($R^a$)C(=O)N$R^a$$R^a$、-N($R^a$)C(=N$R^a$)N$R^a$$R^a$、-N($R^a$)S(=O)$_2$$R^a$、-N($R^a$)S(=O)$_2NR^a$$R^a$、-N$R^a$$C_{2-6}$ 烷基 N$R^a$$R^a$、-N$R^a$$C_{2-6}$ 烷基 OR^a、C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)N$R^a$$R^a$、-C(=N$R^a$)N$R^a$$R^a$、-O$R^a$、-OC(=O)$R^a$、-OC(=O)N$R^a$$R^a$、-OC(=O)N($R^a$)S(=O)$_2$$R^a$、-O$C_{2-6}$ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2$$R^a$、-S(=O)$_2NR^a$$R^a$、-S(=O)$_2$N($R^a$)C(=O)$R^a$、-S(=O)$_2$N($R^a$)C(=O)O$R^a$、-S(=O)$_2$N($R^a$)C(=O)N$R^a$$R^a$、-N$R^a$$R^a$、-N($R^a$)C(=O)$R^a$、-N($R^a$)C(=O)O$R^a$、-N($R^a$)C(=O)N$R^a$$R^a$、-N($R^a$)C(=N$R^a$)N$R^a$$R^a$、-N($R^a$)S(=O)$_2$$R^a$、-N($R^a$)S(=O)$_2NR^a$$R^a$、-N$R^a$$C_{2-6}$ 烷基 N$R^a$$R^a$、-N$R^a$$C_{2-6}$ 烷基 OR^a。

[0428] 在另一實施體系中，聯同任何上述或下述實施

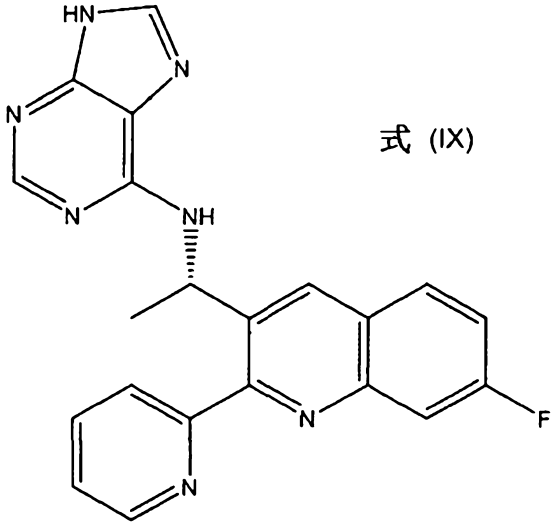
體系，R^9為含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但僅含有不多於 1 個 O 或 S 原子的飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子經 0、1 或 2 個側氧基或硫側氧基取代，其中環經 0、1、2、3 或 4 個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^a$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-OC_{2-6}$烷基 NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基 OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-N(R^a)C(=O)OR^a$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基 NR^aR^a和$-NR^aC_{2-6}$烷基 OR^a。

[0429] 在另一較佳的實施體系中，聯同任何上述或下述實施體系，R^{10}為 H。

[0430] 在另一較佳的實施體系中，聯同任何上述或下述實施體系，R^{10}為氰基、硝基、CO_2R^a、$C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$S(=O)R^b$、$S(=O)_2R^b$或 $S(=O)_2NR^aR^a$。

[0431] 在另一較佳的實施體系中，聯同任何上述或下述實施體系，R^{11}為 H。

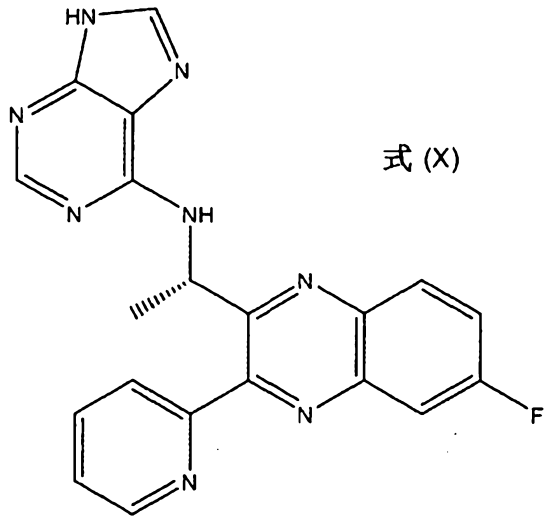
[0432] 在一較佳的實施體系中，PI3K 抑制劑為 PI3K-δ 抑制劑，其為式(IX)化合物：



式 (IX)

其為(S)-N-1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)-9H-嘌呤-6-胺或其醫藥上可接受之鹽。

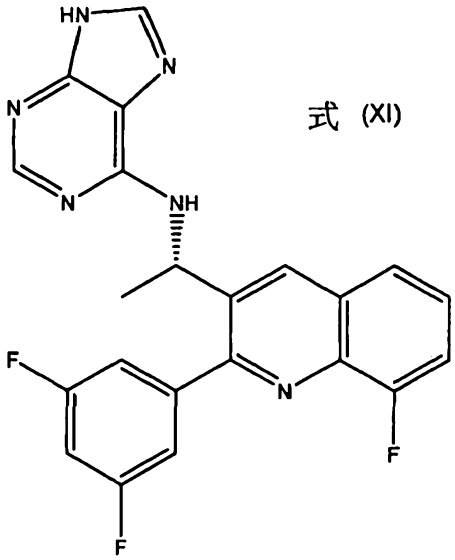
[0433] 在一較佳的實施體系中，PI3K 抑制劑為 PI3K-δ 抑制劑，其為式(X)化合物：



式 (X)

其為(S)-N-1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹喔啉-2-基)乙基)-9H-嘌呤-6-胺或其醫藥上可接受之鹽。

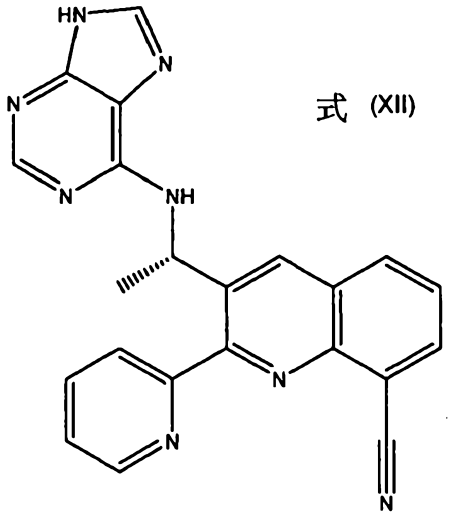
[0434] 在一較佳的實施體系中，PI3K 抑制劑為 PI3K-δ 抑制劑，其為式(XI)化合物：



式 (XI)

其為(S)-N-1-(2-(3,5-二氟苯基)-8-氟喹啉-3-基)乙基)-9H-嘌呤-6-胺或其醫藥上可接受之鹽。

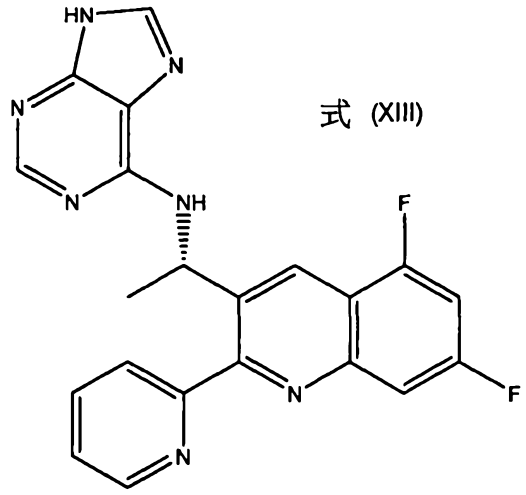
[0435] 在一較佳的實施體系中，PI3K 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑為式(XII)化合物：



式 (XII)

其為(S)-3-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)乙基)-2-(吡啶-2-基)喹啉-8-甲腈或其醫藥上可接受之鹽。

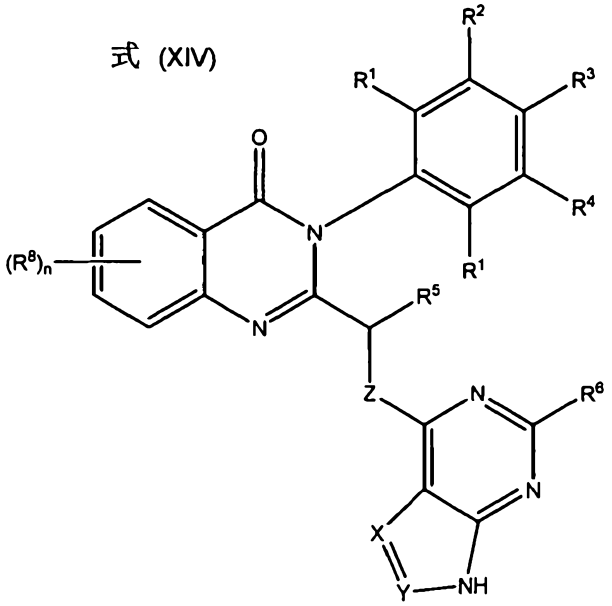
[0436] 在一較佳的實施體系中，PI3K 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑為式(XIII)化合物：



式 (XIII)

其為(S)-N-1-(5,7-二氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)-9H-嘌呤-6-胺或其醫藥上可接受之鹽。

[0437] 在一實施體系中，PI3K 抑制劑為選自美國專利案號 7,932,260 和 8,207,153 中所揭示之結構的化合物，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，PI3K 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑為式(XIV)化合物：



式 (XIV)

其中

X 和 Y 獨立為 N 或 CH；

Z 為正 R^7 或 O；

R^1 皆相同且為氫、鹵基或 C_{1-3} 烷基；

R^2 和 R^3 獨立為氫、鹵基或 C_{1-3} 烷基；

R^4 為氫、鹵基、OR^a、CN、C_{2-6} 炔基、$C(=O)R^a$、$C(=O)NR^aR^b$、C_{3-6} 雜環烷基、C_{1-3} 伸烷基 C_{3-6} 雜環烷基、OC_{1-3} 伸烷基 OR^a、OC_{1-3} 伸烷基 NR^aR^b、OC_{1-3} 伸烷基 C_{3-6} 環烷基、OC_{3-6} 雜環烷基、OC_{1-3} 伸烷基 C≡CH 或 OC_{1-3} 伸烷基 $C(=O)NR^aR^b$；

R^5 為 C_{1-3} 烷基、CH_2CF_3、苯基、$CH_2C{\equiv}CH$、C_{1-3} 伸烷基 OR^c、C_{1-4} 伸烷基 NR^aR^b 或 C_{1-4} 伸烷基 $NHC(=O)OR^a$；

R^6 為氫、鹵基或 NR^aR^b；

R^7 為氫，或 R^5 和 R^7 與彼等連接的原子一起形成 5 或 6 員飽和環；

R^8 為 C_{1-3} 烷基、鹵基、CF_3 或 CH_2C_{3-6} 雜環烷基；

n 為 0、1 或 2；

R^a 為氫、C_{1-4} 烷基或 $CH_2C_6H_5$；

R^b 為氫或 C_{1-3} 烷基；且

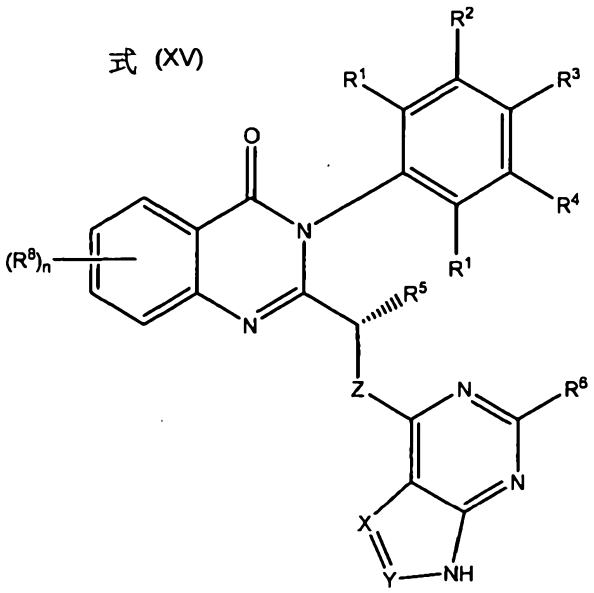
R^c 為氫、C_{1-3} 烷基或鹵基；

其中當 R^1 基團不為氫時，則 R^2 與 R^4 相同；

或其醫藥上可接受之鹽或前藥或溶劑合物(例如，水合物)。

[0438] 在一較佳的實施體系中，PI3K 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑為式(XIV)之鏡像異構物，如式(XV)中所示：

式 (XV)



其中 X、Y、Z、R^1 至 R^8、R^a、R^b、R^c 和 n 係如上文就式(XIV)所定義者。

[0439] 關於式(XIV)化合物和式(XV)化合物之實施體系為如下述。

[0440] 在相對於其他化合物而展現效力增加的各種實施體系中，R^8 為 C_{1-3} 烷基、F、Cl 或 CF_3。另一選擇地，在此等實施體系中，n 為 0(使得沒有 R^8 取代基)。在一些實施體系中，n 為 1、2、3 或 4。

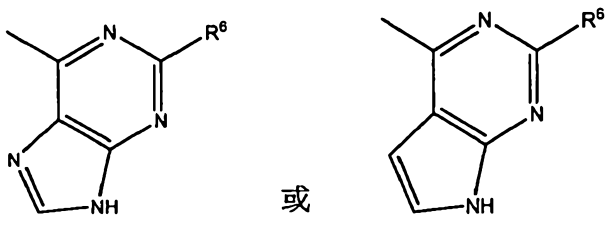
[0441] 在展現效力增加的其他實施體系中，X 和 Y 各自獨立為 N 或 CH。在展現效力增加的進一步實施體系中，X 為 N 且 Y 為 CH。另一選擇地，X 和 Y 二者亦可皆為 CH。在展現效力增加的進一步實施體系中，R^6 為氫、鹵基或 NH_2。

[0442] 當 R^1 相同時，則意外保存對抗 PI3K-δ 之效力。在結構式(XIV)和(XV)中，R^2 和 R^4 可能不同，其先決條件為 R^1 為 H。當 R^1 為 H 時，則意外允許在連接苯基環

取代基至喹唑啉環的鍵周圍自由旋轉，且有利於化合物不展現阻轉異構現象(亦即避免形成多種非鏡像異構物)。另一選擇地，R^2 和 R^4 可相同，使得有利於化合物不展現阻轉異構現象。

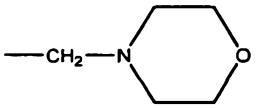
[0443] 如關於式(XIV)和式(XV)所使用之術語〝烷基〞被定義為含有指出的碳原子數目之正規鏈或支鏈烴基，例如甲基、乙基、及正規鏈與支鏈丙基和丁基。術語〝C_{1-3} 伸烷基〞和〝C_{1-4} 伸烷基〞被定義為含有指出的碳原子數目及比對應之烷基少一個氫的烴基。術語〝C_{2-6} 炔基〞被定義為含有指出的碳原子數目及碳-碳參鍵的烴基。術語〝C_{3-6} 環烷基〞被定義為含有指出的碳原子數目的環狀烴基。術語〝C_{2-6} 雜環烷基〞以類似於環烷基定義，除了環含有一或兩個選自由 O、NR^a 和 S 所組成之群組的雜原子以外。術語〝鹵基〞被定義為氟、溴、氯和碘。

[0444] 在一較佳的實施體系中，Z 為正 R^7，且含有 X 和 Y 的雙環狀環系統為：

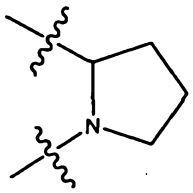


。

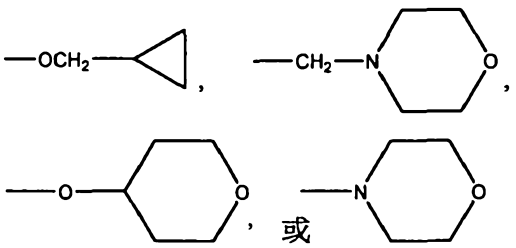
[0445] 在其他較佳的實施體系中，R^1 為氫、氟、氯、甲基或



且 R^2 為氫、甲基、氯或氟；R^3 為氫或氟；R^6 為 NH_2、氫或氟；R^7 為氫，或 R^5 和 R^7 一起形成



- R^8 為甲基、三氟甲基、氯或氟；R^4 為氫、氟、氯、OH、OCH_3、$OCH_2C{\equiv}CH$、$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$C(=O)CH_3$、$C{\equiv}CH$、CN、$C(=O)NH_2$、$OCH_2C(=O)NH_2$、$O(CH_2)_2OCH_3$、$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$、

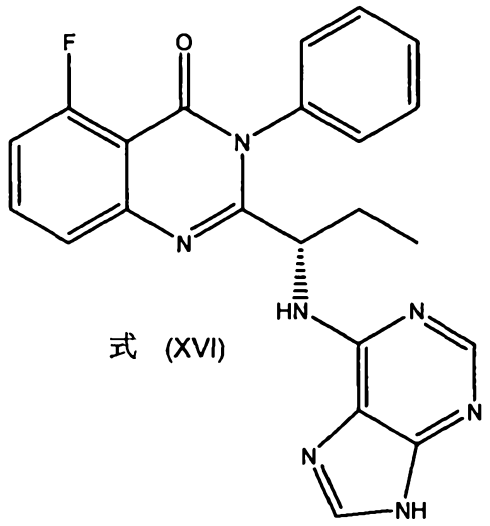


- 且 R^5 為甲基、乙基、丙基、苯基、CH_2OH、$CH_2OCH_2C_6H_5$、CH_2CF_3、$CH_2OC(CH_3)_3$、$CH_2C{\equiv}CH$、$(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$、$(CH_2)_3NH_2$、$(CH_2)_4NH_2$、$(CH_2)_3NHC(=O)OCH_2C_6H_5$ 或 $(CH_2)_4NHC(=O)OCH_2C_6H_5$；$R^c$ 為氫、甲基、氟或溴；且 n 為 0 或 1。R^6 較佳為氫。

[0446] 在展現此等效力增加的較佳實施態樣中，n 為 0 或 1；R^8(若 n 為 1)為 C_{1-3} 烷基、F、Cl 或 CF_3；R^6 為氫；X 為 N，且 Y 為 CH，或 X 和 Y 二者皆為 CH；Z 為 NH；R^1 皆相同且為氫、鹵基或 C_{1-3} 烷基；且 R^2 和 R^3 獨

立為氫、鹵基或 C_{1-3} 烷基。R^1、R^2 和 R^3 較佳為氫。

[0447] 在一較佳的實施體系中，PI3K 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑為艾代拉里斯(idelalisib)，亦稱為 GS-1101 或 CAL-101，其化學名為(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)丙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮，且化學結構為如式(XVI)所示：



式 (XVI)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0448] 在一實施體系中，PI3K 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑為 4(3H)-喹唑啉酮、5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基胺基)丙基] -5-氟-3-苯基-2-{(1S)-1-[(7H-嘌呤-6-基)胺基] 丙基}喹唑啉-4(3H)-酮)，或其醫藥上可接受之鹽。

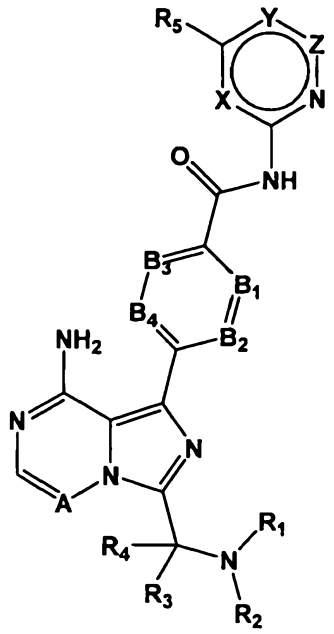
[0449] 在一實施體系中，PI3K-δ 抑制劑為 GS-9901。適合用在與 BTK 抑制劑之所述組合中的其他 PI3K 抑制劑亦包括但不限於那些在例如美國專利案號 8,193,182 及美國公開申請案號 2013/0267521、2013/0053362、2013/0029984、2013/0029982、2012/0184568 和

2012/0059000 中所述者。每一者之揭示內容全部在此被併入作為參考資料。

BTK 抑制劑

[0450] 本發明之某些實施體系（例如組成物、組合物及／或套組）包含 BTK 抑制劑。BTK 抑制劑可為本技術中已知的任何 BTK 抑制劑。特定言之，其為下列段落中更詳細說明的 BTK 抑制劑中之一。其較佳為式 XVII 化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一個特定的實施體系中，其為式 XVIII 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

[0451] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為式(XVII)化合物：



式 (XVII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中：

X 為 CH、N、O 或 S；

Y 為 $C(R_6)$、N、O 或 S；

Z 為 CH、N 或鍵；

A 為 CH 或 N；

B_1 為 N 或 $C(R_7)$；

B_2 為 N 或 $C(R_8)$；

B_3 為 N 或 $C(R_9)$；

B_4 為 N 或 $C(R_{10})$；

R_1 為 $R_{11}C(=O)$、$R_{12}S(=O)$、$R_{13}S(=O)_2$、或隨意地經 R_{14} 取代之(C_{1-6})烷基；

R_2 為 H、(C_{1-3})烷基或(C_{3-7})環烷基；

R_3 為 H、(C_{1-6})烷基或(C_{3-7})環烷基；或

R_2 和 R_3 與彼等連接的 N 和 C 原子一起形成隨意地經一或多個氟、羥基、(C_{1-3})烷基、(C_{1-3})烷氧基或側氧基取代之(C_{3-7})雜環烷基；

R_4 為 H 或(C_{1-3})烷基；

R_5 為 H、鹵基、氰基、(C_{1-4})烷基、(C_{1-3})烷氧基、(C_{3-6})環烷基、該等的任何烷基隨意地經一或多個鹵基取代；或

R_5 為(C_{6-10})芳基或(C_{2-6})雜環烷基；

R_6 為 H 或(C_{1-3})烷基；或

R_5 與 R_6 可一起形成(C_{3-7})環烯基或(C_{2-6})雜環烯基，各者隨意地經(C_{1-3})烷基或一或多個鹵基取代；

R_7 為 H、鹵基、CF_3、(C_{1-3})烷基或(C_{1-3})烷氧基；

R_8 為 H、鹵基、CF_3、(C_{1-3})烷基或(C_{1-3})烷氧基；或

R_7 和 R_8 與彼等連接的碳原子一起形成(C_{6-10})芳基或(C_{1-9})

雜芳基；

R_9為 H、鹵基、(C_{1-3})烷基或(C_{1-3})烷氧基；

R_{10}為 H、鹵基、(C_{1-3})烷基或(C_{1-3})烷氧基；

R_{11}獨立地選自由下列所組成之群組：(C_{1-6})烷基、(C_{2-6})烯基和(C_{2-6})炔基，其中每個烷基、烯基或炔基隨意地經一或多個選自下列之群組取代：羥基、(C_{1-4})烷基、(C_{3-7})環烷基、[(C_{1-4})烷基] 胺基、二[(C_{1-4})烷基] 胺基、(C_{1-3})烷氧基、(C_{3-7})環烷氧基、(C_{6-10})芳基和(C_{3-7})雜環烷基；或 R_{11}為(C_{1-3})烷基-C(O)-S-(C_{1-3})烷基；或

R_{11}為隨意地經一或多個選自由下列所組成之群組的取代基取代之(C_{1-5})雜芳基：鹵基或氰基；

R_{12}和 R_{13}獨立地選自由下列所組成之群組：(C_{2-6})烯基或(C_{2-6})炔基，二者隨意地經一或多個選自由下列所組成之群組的取代基取代：羥基、(C_{1-4})烷基、(C_{3-7})環烷基、[(C_{1-4})烷基] 胺基、二[(C_{1-4})烷基] 胺基、(C_{1-3})烷氧基、(C_{3-7})環烷氧基、(C_{6-10})芳基和(C_{3-7})雜環烷基；或為隨意地經一或多個選自由下列所組成之群組的取代基取代之(C_{1-5})雜芳基：鹵基和氰基；及

R_{14}獨立地選自由下列所組成之群組：鹵基、氰基、(C_{2-6})烯基和(C_{2-6})炔基，後二者隨意地經一或多個選自由下列所組成之群組的取代基取代：羥基、(C_{1-4})烷基、(C_{3-7})環烷基、(C_{1-4})烷基胺基、二[(C_{1-4})烷基] 胺基、(C_{1-3})烷氧基、(C_{3-7})環烷氧基、(C_{6-10})芳基、(C_{1-5})雜芳基和(C_{3-7})雜環烷基；

其先決條件為：

X、Y、Z中之0至2個原子可同時為雜原子；

當選自X、Y的一個原子為O或S，則Z為鍵且選自X、Y的其他原子不可為O或S；

當Z為C或N時，則Y為C(R_6)或N，且X為C或N；

B_1、B_2、B_3和B_4中之0至2個原子為N；

所使用之術語具有下列意義：

(C_{1-2})烷基意指具有1至2個碳原子的烷基，其為甲基或乙基，

(C_{1-3})烷基意指具有1至3個碳原子的支鏈或非支鏈烷基，其為甲基、乙基、丙基或異丙基；

(C_{1-4})烷基意指具有1至4個碳原子的支鏈或非支鏈烷基，其為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基和第三丁基，以(C_{1-3})烷基較佳；

(C_{1-5})烷基意指具有1至5個碳原子的支鏈或非支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基和異戊基，以(C_{1-4})烷基較佳。

(C_{1-6})烷基意指具有1至6個碳原子的支鏈或非支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、正戊基和正己基。以(C_{1-5})烷基較佳，以(C_{1-4})烷基最佳；

(C_{1-2})烷氧基意指具有1至2個碳原子的烷氧基，烷基部分具有與先前定義相同的意義；

(C_{1-3})烷氧基意指具有1至3個碳原子的烷氧基，烷基部分具有與先前定義相同的意義。以(C_{1-2})烷氧基較佳；

(C_{1-4})烷氧基意指具有 1 至 4 個碳原子的烷氧基，烷基部分具有與先前定義相同的意義。以(C_{1-3})烷氧基較佳，以(C_{1-2})烷氧基最佳；

(C_{2-4})烯基意指具有 2 至 4 個碳原子的支鏈或非支鏈烯基，諸如乙烯基、2-丙烯基、異丁烯基或 2-丁烯基；

(C_{2-6})烯基意指具有 2 至 6 個碳原子的支鏈或非支鏈烯基，諸如乙烯基、2-丁烯基和正戊烯基，以(C_{2-4})烯基最佳；

(C_{2-4})炔基意指具有 2 至 4 個碳原子的支鏈或非支鏈炔基，諸如乙炔基、2-丙炔基或 2-丁炔基；

(C_{2-6})炔基意指具有 2 至 6 個碳原子的支鏈或非支鏈炔基，諸如乙炔基、丙炔基、正丁炔基、正戊炔基、異戊炔基、異己炔基或正己炔基。以(C_{2-4})炔基較佳；(C_{3-6})環烷基意指具有 3 至 6 個碳原子的環烷基，其為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

(C_{3-7})環烷基意指具有 3 至 7 個碳原子的環烷基，其為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；

(C_{2-6})雜環烷基意指具有 2 至 6 個碳原子(較佳為 3 至 5 個碳原子)及一或兩個選自 N、O 及／或 S 之雜原子的雜環烷基，其可經由若可行的雜原子或碳原子連接；較佳的雜原子為 N 或 O；其亦較佳為哌啶、味啉、吡咯啶和哌咁；最佳的(C_{2-6})雜環烷基為吡咯啶；雜環烷基可經由若可行的雜原子連接；

(C_{3-7})雜環烷基意指具有 3 至 7 個碳原子(較佳為 3 至 5 個

碳原子)及一或兩個選自 N、O 及／或 S 之雜原子的雜環烷基。較佳的雜原子為 N 或 O；較佳的(C_{3-7})雜環烷基為氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、高哌啶基或味啉基；更佳的(C_{3-7})雜環烷基為哌啶、味啉和吡咯啶；且雜環烷基可經由若可行的雜原子連接；

(C_{3-7})環烷氧基意指經由環碳原子連接至外環氧原子之具有 3 至 7 個碳原子的環烷基，該環烷基具有與先前定義相同的意義；

(C_{6-10})芳基意指具有 6 至 10 個碳原子的芳族烴基，諸如苯基、萘基、四氫萘基或茚基；較佳的(C_{6-10})芳基為苯基；

(C_{1-5})雜芳基意指具有 1 至 5 個碳原子及 1 至 4 個選自 N、O 及／或 S 之雜原子的經取代或未經取代之芳族基團；(C_{1-5})雜芳基可隨意地經取代；較佳的(C_{1-5})雜芳基為四唑基、咪唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、三哄基、噻吩基或呋喃基，更佳的(C_{1-5})雜芳基為嘧啶基；

(C_{1-9})雜芳基意指具有 1 至 9 個碳原子及 1 至 4 個選自 N、O 及／或 S 之雜原子的經取代或未經取代之芳族基團；(C_{1-9})雜芳基可隨意地經取代；較佳的(C_{1-9})雜芳基為喹啉、異喹啉和吲哚；

[(C_{1-4})烷基]胺基意指經烷基單取代之胺基，該烷基含有 1 至 4 碳原子且具有與先前定義相同的意義；較佳的[(C_{1-4})烷基] 胺基為甲基胺基；

二[(C_{1-4})烷基]胺基意指經烷基二取代之胺基，每個烷基含

有 1 至 4 碳原子且具有與先前定義相同的意義；較佳的二[(C_{1-4})烷基] 胺基為二甲基胺基；

鹵基意指氟、氯、溴或碘；

(C_{1-3})烷基-C(O)-S-(C_{1-3})烷基意指烷基-羰基-硫-烷基，每個烷基具有 1 至 3 碳原子且具有與先前定義相同的意義；

(C_{3-7})環烯基意指具有 3 至 7 個碳原子(較佳為 5 至 7 個碳原子)的環烯基；較佳的(C_{3-7})環烯基為環戊烯基或環己烯基；以環己烯基最佳；

(C_{2-6})雜環烯基意指具有 2 至 6 個碳原子(較佳為 3 至 5 個碳原子)及 1 個選自 N、O 及／或 S 之雜原子的雜環烯基；較佳的(C_{2-6})雜環烯基為氧環己烯基和氮雜環己烯基。

在具有多官能基的上文定義中，連接點係在最後的基團上。

在取代基的定義中，當指出該取代基的〝所有烷基〞隨意地經取代時，則此亦包括烷氧基的烷基部分。

在式(XVII)之環中的圓圈指出該環為芳族。

取決於所形成的環而定，若氮出現於 X 或 Y 中，則該氮可攜有氫。

[0452] 在一較佳實施體系中，BTK 抑制劑為式(XVII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

X 為 CH 或 S；

Y 為 $C(R_6)$；

Z 為 CH 或鍵；

A 為 CH；

B_1 為 N 或 $C(R_7)$；

B_2 為 N 或 $C(R_8)$；

B_3 為 N 或 CH；

B_4 為 N 或 CH；

R_1 為 $R_{11}C(=O)$；

R_2 為 (C_{1-3})烷基；

R_3 為 (C_{1-3})烷基；或

R_2 和 R_3 與彼等連接的 N 和 C 原子一起形成一 (C_{3-7})雜環烷基環，選自由下列所組成之群組：氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基和味啉基，其隨意地經一或多個氟、羥基、(C_{1-3})烷基或 (C_{1-3})烷氧基取代；

R_4 為 H；

R_5 為 H、鹵基、氰基、(C_{1-4})烷基、(C_{1-3})烷氧基、(C_{3-6})環烷基、或烷基其隨意地經一或多個鹵基取代；

R_6 為 H 或 (C_{1-3})烷基；

R_7 為 H、鹵基或 (C_{1-3})烷氧基；

R_8 為 H 或 (C_{1-3})烷基；或

R_7 和 R_8 與彼等連接的碳原子一起形成 (C_{6-10})芳基或 (C_{1-9})雜芳基；

R_5 與 R_6 可一起形成 (C_{3-7})環烯基或 (C_{2-6})雜環烯基，各者隨意地經 (C_{1-3})烷基或一或多個鹵基取代；

R_{11} 獨立地選自由下列所組成之群組：(C_{2-6})烯基和 (C_{2-6})炔基，其中每個烯基或炔基隨意地經一或多個選自下列之

群組取代：羥基、(C_{1-4})烷基、(C_{3-7})環烷基、[(C_{1-4})烷基]胺基、二[(C_{1-4})烷基]胺基、(C_{1-3})烷氧基、(C_{3-7})環烷氧基、(C_{6-10})芳基和(C_{3-7})雜環烷基；

其先決條件為 B_1、B_2、B_3和 B_4中之 0 至 2 個原子為 N。

[0453] 在式(XVII)之一實施體系中，B_1為 $C(R_7)$；B_2為 $C(R_8)$；B_3為 $C(R_9)$；B_4為 $C(R_{10})$；R_7、R_9和 R_{10}各為 H；且 R_8為 H 或甲基。

[0454] 在式(XVII)之一實施體系中，含有 X、Y 和 Z 的環係選自由下列所組成之群組：吡啶基、嘧啶基、嗒哄基、三哄基、噻唑基、噁唑基和異噁唑基。

[0455] 在式(XVII)之一實施體系中，含有 X、Y 和 Z 的環係選自由下列所組成之群組：吡啶基、嘧啶基和嗒哄基。

[0456] 在式(XVII)之一實施體系中，含有 X、Y 和 Z 的環係選自由下列所組成之群組：吡啶基和嘧啶基。

[0457] 在式(XVII)之一實施體系中，含有 X、Y 和 Z 的環為吡啶基。

[0458] 在式(XVII)之一實施體系中，R_5係選自由下列所組成之群組：氫、氟、甲基、甲氧基和三氟甲基。

[0459] 在式(XVII)之一實施體系中，R_5為氫。

[0460] 在式(XVII)之一實施體系中，R_2與 R_3一起形成選自由下列所組成之群組的雜環烷基環：氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、高哌啶基和味啉基，該等隨意地經氟、羥基、(C_{1-3})烷基和(C_{1-3})烷氧基中之一或多者取

代。

[0461] 在式(XVII)之一實施體系中，R_2 與 R_3 一起形成選自由下列所組成之群組的雜環烷基環：氮雜環丁烷基、吡咯啶基和哌啶基。

[0462] 在式(XVII)之一實施體系中，R_2 與 R_3 一起形成吡咯啶基環。

[0463] 在式(XVII)之一實施體系中，R_1 獨立地選自由下列所組成之群組：(C_{1-6})烷基、(C_{2-6})烯基或(C_{2-6})炔基，各者隨意地經一或多個選自由下列所組成之群組的取代基取代：羥基、(C_{1-4})烷基、(C_{3-7})環烷基、[(C_{1-4})烷基]胺基、二[(C_{1-4})烷基]胺基、(C_{1-3})烷氧基、(C_{3-7})環烷氧基、(C_{6-10})芳基和(C_{3-7})雜環烷基。

[0464] 在式(XVII)之一實施體系中，B_1、B_2、B_3和 B_4 為 CH；X 為 N；Y 和 Z 為 CH；R_5 為 CH_3；A 為 N；R_2、R_3和 R_4 為 H；且 R_1 為 CO-CH_3。

[0465] 在式(XVII)之一實施體系中，B_1、B_2、B_3和 B_4 為 CH；X 和 Y 為 N；Z 為 CH；R_5 為 CH_3；A 為 N；R_2、R_3和 R_4 為 H；且 R_1 為 CO-CH_3。

[0466] 在式(XVII)之一實施體系中，B_1、B_2、B_3和 B_4 為 CH；X 和 Y 為 N；Z 為 CH；R_5 為 CH_3；A 為 CH；R_2 與 R_3 一起形成哌啶基環；R_4 為 H；且 R_1 為 CO-乙烯基。

[0467] 在式(XVII)之一實施體系中，B_1、B_2、B_3和 B_4 為 CH；X、Y 和 Z 為 CH；R_5 為 H；A 為 CH；R_2 與 R_3 一起形成吡咯啶基環；R_4 為 H；且 R_1 為 CO-丙炔基。

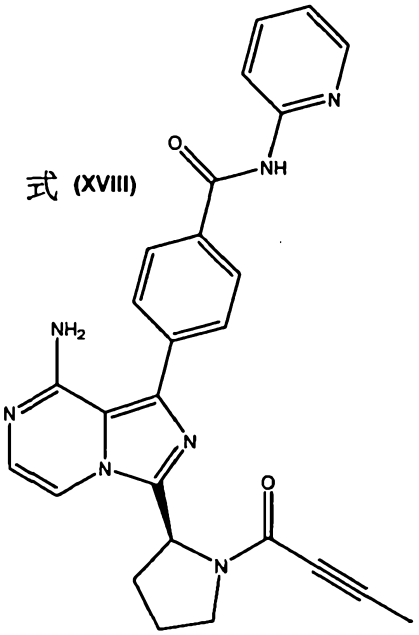
[0468] 在式(XVII)之一實施體系中，B_1、B_2、B_3和B_4為CH；X、Y和Z為CH；R_5為CH_3；A為CH；R_2與R_3一起形成哌啶基環；R_4為H；且R_1為CO-丙炔基。

[0469] 在式(XVII)之一實施體系中，B_1、B_2、B_3和B_4為CH；X和Y為N；Z為CH；R_5為H；A為CH；R_2與R_3一起形成味啉基環；R_4為H；且R_1為CO-乙烯基。

[0470] 在式(XVII)之一實施體系中，B_1、B_2、B_3和B_4為CH；X和Y為N；Z為CH；R_5為CH_3；A為CH；R_2與R_3一起形成味啉基環；R_4為H；且R_1為CO-丙炔基。

[0471] 在一較佳的實施體系中，BTK 抑制劑為式(XVIII)化合物：

式 (XVIII)

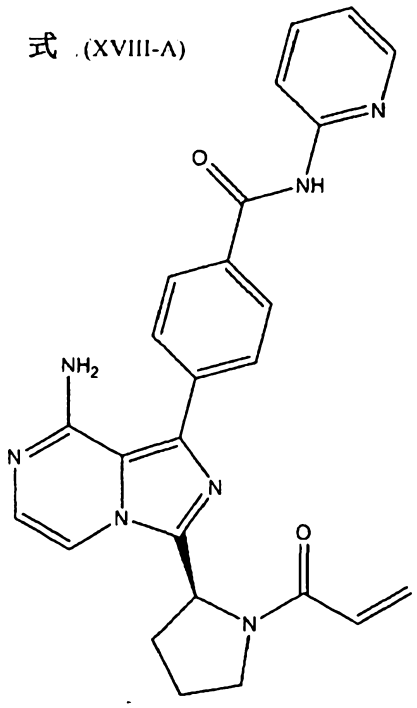


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物的製法說明於國際專利申請公告案號 WO 2013/010868 及美國專利公開申請案號 2014/0155385 A1 中。彼等之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0472] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為(S)-4-(8-胺基-3-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-α]吡啡-1-基)-N-吡啶-2-基)苯甲醯胺或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

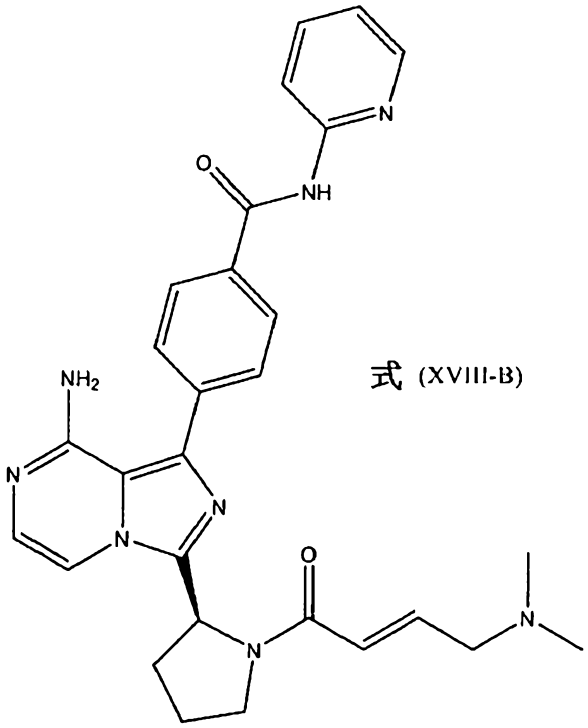
[0473] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為式(XVIII-A)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥：

式 (XVIII-A)



此化合物的製法說明於國際專利申請公告案號 WO 2013/010868 及美國專利公開申請案號 2014/0155385 A1 中。彼等之揭示內容在此被併入作為參考資料。

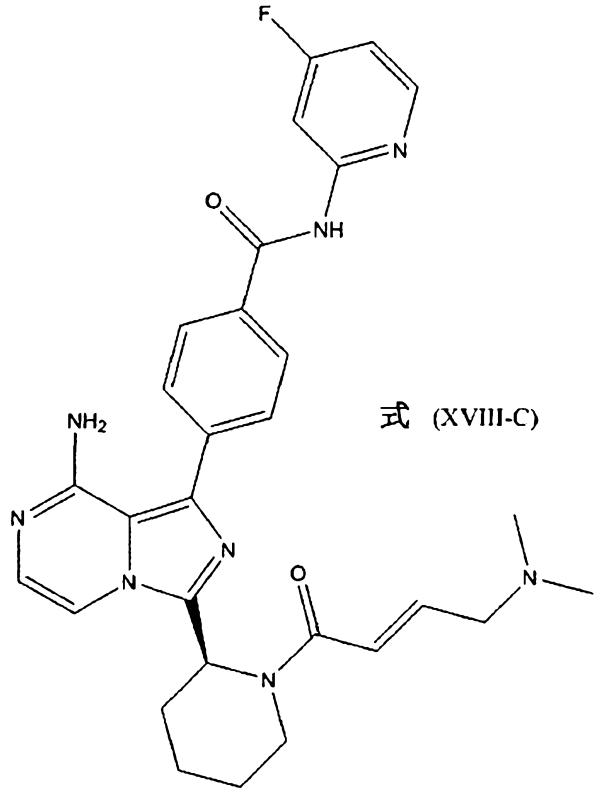
[0474] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為式(XVIII-B)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥：



式 (XVIII-B)

此化合物的製法說明於國際專利申請公告案號 WO 2013/010868 及美國專利公開申請案號 2014/0155385 A1 中。彼等之揭示內容在此被併入作為參考資料。

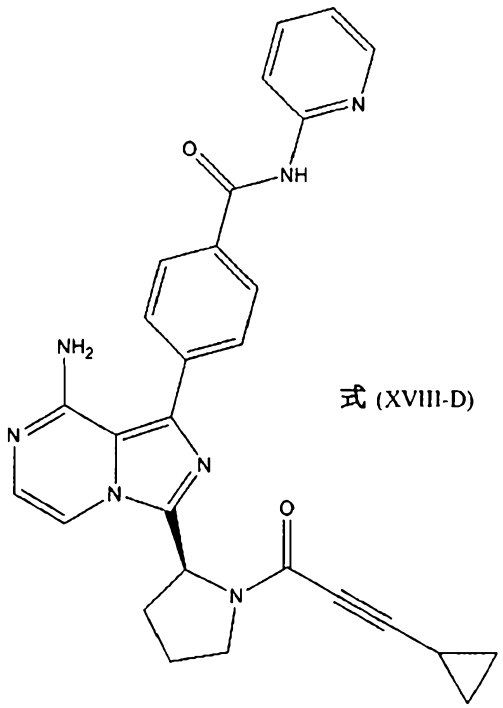
[0475] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為式(XVIII-C)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥：



式 (XVIII-C)

此化合物的製法說明於國際專利申請公告案號 WO 2013/010868 及美國專利公開申請案號 2014/0155385 A1 中。彼等之揭示內容在此被併入作為參考資料。

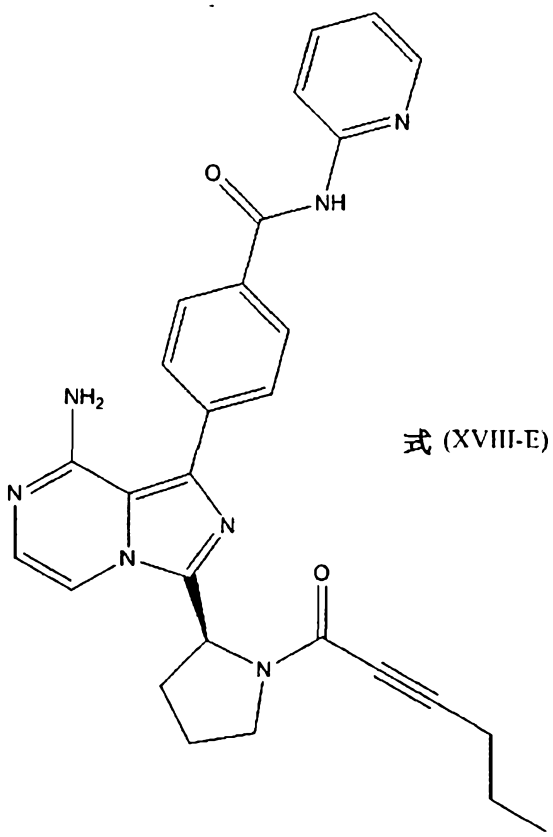
[0476] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為式(XVIII-D)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥：



式 (XVIII-D)

此化合物的製法說明於國際專利申請公告案號 WO 2013/010868 及美國專利公開申請案號 2014/0155385 A1 中。彼等之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0477] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為式(XVIII-E)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥：

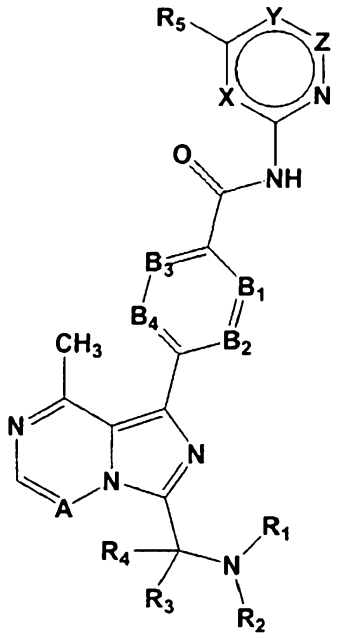


式 (XVIII-E)

此化合物的製法說明於國際專利申請公告案號 WO 2013/010868 及美國專利公開申請案號 2014/0155385 A1 中。彼等之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0478] 在其他實施體系中，BTK 抑制劑包括但不限於那些在國際專利申請公告案號 WO 2013/010868 及美國專利公開申請案號 2014/0155385 A1 中所述者。彼等之揭示內容在此特別被併入作為參考資料。

[0479] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為式(XIX)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥：



式 (XIX)

其中：

X 為 CH、N、O 或 S；

Y 為 $C(R_6)$、N、O 或 S；

Z 為 CH、N 或鍵；

A 為 CH 或 N；

B_1 為 N 或 $C(R_7)$；

B_2 為 N 或 $C(R_8)$；

B_3 為 N 或 $C(R_9)$；

B_4 為 N 或 $C(R_{10})$；

R_1 為 $R_{11}C(O)$、$R_{12}S(O)$、$R_{13}SO_2$ 或隨意地經 R_{14} 取代之 (C_{1-6})烷基；

R_2 為 H、(C_{1-3})烷基或(C_{3-7})環烷基；

R_3 為 H、(C_{1-6})烷基或(C_{3-7})環烷基；或

R_2 和 R_3 與彼等連接的 N 和 C 原子一起形成隨意地經一或多個氟、羥基、(C_{1-3})烷基、(C_{1-3})烷氧基或側氧基取代之 (C_{3-7})雜環烷基；

R_4 為 H 或(C_{1-3})烷基；

R_5 為 H、鹵基、氰基、(C_{1-4})烷基、(C_{1-3})烷氧基、(C_{3-6})環烷基；R_5 的所有烷基隨意地經一或多個鹵基取代；或 R_5 為(C_{6-10})芳基或(C_{2-6})雜環烷基；

R_6 為 H 或(C_{1-3})烷基；或 R_5 與 R_6 可一起形成(C_{3-7})環烯基或(C_{2-6})雜環烯基；各者隨意地經(C_{1-3})烷基或一或多個鹵基取代；

R_7 為 H、鹵基、CF_3、(C_{1-3})烷基或(C_{1-3})烷氧基；

R_8 為 H、鹵基、CF_3、(C_{1-3})烷基或(C_{1-3})烷氧基；或

R_7 和 R_8 與彼等連接的碳原子一起形成(C_{6-10})芳基或(C_{1-5})雜芳基；

R_9 為 H、鹵基、(C_{1-3})烷基或(C_{1-3})烷氧基；

R_{10} 為 H、鹵基、(C_{1-3})烷基或(C_{1-3})烷氧基；

R_{11} 獨立地選自由下列所組成之群組：(C_{1-6})烷基、(C_{2-6})烯基和(C_{2-6})炔基，每個烷基、烯基或炔基隨意地經一或多個選自下列之群組取代：羥基、(C_{1-4})烷基、(C_{3-7})環烷基、[(C_{1-4})烷基] 胺基、二[(C_{1-4})烷基] 胺基、(C_{1-3})烷氧基、(C_{3-7})環烷氧基、(C_{6-10})芳基或(C_{3-7})雜環烷基，或

R_{11} 為(C_{1-3})烷基-C(O)-S-(C_{1-3})烷基；或

R_{11} 為隨意地經一或多個選自下列之群組取代之(C_{1-5})雜芳基：鹵基或氰基；

R_{12} 和 R_{13} 獨立地選自由下列所組成之群組：(C_{2-6})烯基或(C_{2-6})炔基，二者隨意地經一或多個選自下列之群組取代：羥基、(C_{1-4})烷基、(C_{3-7})環烷基、[(C_{1-4})烷基] 胺

基、二[(C_{1-4})烷基]胺基、(C_{1-3})烷氧基、(C_{3-7})環烷氧基、(C_{6-10})芳基或(C_{3-7})雜環烷基；或

為隨意地經一或多個選自下列之群組取代之(C_{1-5})雜芳基：鹵基或氰基；

R_{14} 由下列所組成之群組：鹵基、氰基或(C_{2-6})烯基或(C_{2-6})炔基，後二者隨意地經一或多個選自下列之群組取代：羥基、(C_{1-4})烷基、(C_{3-7})環烷基、[(C_{1-4})烷基]胺基、二[(C_{1-4})烷基]胺基、(C_{1-3})烷氧基、(C_{3-7})環烷氧基、(C_{6-10})芳基、(C_{1-5})雜芳基或(C_{3-7})雜環烷基；

其先決條件為：

- X、Y、Z 中之 0 至 2 個原子可同時為雜原子；

- 當選自 X、Y 的一個原子為 O 或 S，則 Z 為鍵且選自 X、Y 的其他原子不可為 O 或 S；

- 當 Z 為 C 或 N 時，則 Y 為 C(R_6)或 N，且 X 為 C 或 N；

- B_1、B_2、B_3 和 B_4 中之 0 至 2 個原子為 N；

所使用之術語具有下列意義：

(C_{1-3})烷基意指具有 1 至 3 個碳原子的支鏈或非支鏈烷基，其為甲基、乙基、丙基或異丙基；

(C_{1-4})烷基意指具有 1 至 4 個碳原子的支鏈或非支鏈烷基，其為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基和第三丁基，以(C_{1-3})烷基較佳；

(C_{1-6})烷基意指具有 1 至 6 個碳原子的支鏈或非支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、

正戊基和正己基。以(C_{1-5})烷基較佳，以(C_{1-4})烷基最佳；

(C_{1-2})烷氧基意指具有 1 至 2 個碳原子的烷氧基，烷基部分具有與先前定義相同的意義；

(C_{1-3})烷氧基意指具有 1 至 3 個碳原子的烷氧基，烷基部分具有與先前定義相同的意義。以(C_{1-2})烷氧基較佳；

(C_{2-3})烯基意指具有 2 至 3 個碳原子的烯基，諸如乙烯基或 2-丙烯基；

(C_{2-4})烯基意指具有 2 至 4 個碳原子的支鏈或非支鏈烯基，諸如乙烯基、2-丙烯基、異丁烯基或 2-丁烯基；

(C_{2-6})烯基意指具有 2 至 6 個碳原子的支鏈或非支鏈烯基，諸如乙烯基、2-丁烯基和正戊烯基，以(C_{2-4})烯基較佳，且以(C_{2-3})烯基甚至更佳；

(C_{2-4})炔基意指具有 2 至 4 個碳原子的支鏈或非支鏈炔基，諸如乙炔基、2-丙炔基或 2-丁炔基；

(C_{2-3})炔基意指具有 2 至 3 個碳原子的炔基，諸如乙炔基或 2-丙炔基；

(C_{2-6})炔基意指具有 2 至 6 個碳原子的支鏈或非支鏈炔基，諸如乙炔基、丙炔基、正丁炔基、正戊炔基、異戊炔基、異己炔基或正己炔基。以(C_{2-4})炔基較佳，且以(C_{2-3})炔基更佳；

(C_{3-6})環烷基意指具有 3 至 6 個碳原子的環烷基，其為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

(C_{3-7})環烷基意指具有 3 至 7 個碳原子的環烷基，其為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；

(C_{2-6})雜環烷基意指具有 2 至 6 個碳原子(較佳為 3 至 5 個碳原子)及一或兩個選自 N、O 及／或 S 之雜原子的雜環烷基，其可經由若可行的雜原子或碳原子連接；較佳的雜原子為 N 或 O；較佳的基團為哌啶、味啉、吡咯啶和哌咁；最佳的(C_{2-6})雜環烷基為吡咯啶；且雜環烷基可經由若可行的雜原子連接；

(C_{3-7})雜環烷基意指具有 3 至 7 個碳原子(較佳為 3 至 5 個碳原子)及一或兩個選自 N、O 及／或 S 之雜原子的雜環烷基。較佳的雜原子為 N 或 O；較佳的(C_{3-7})雜環烷基為氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、高哌啶基或味啉基；更佳的(C_{3-7})雜環烷基為哌啶、味啉和吡咯啶；甚至更佳的是哌啶和吡咯啶；且雜環烷基可經由若可行的雜原子連接；

(C_{3-7})環烷氧基意指經由環碳原子連接至外環氧原子之具有 3 至 7 個碳原子的環烷基，該環烷基具有與先前定義相同的意義；

(C_{6-10})芳基意指具有 6 至 10 個碳原子的芳族烴基，諸如苯基、萘基、四氫萘基或茚基；較佳的(C_{6-10})芳基為苯基；

(C_{1-5})雜芳基意指具有 1 至 5 個碳原子及 1 至 4 個選自 N、O 及／或 S 之雜原子的經取代或未經取代之芳族基團；(C_{1-5})雜芳基可隨意地經取代；較佳的(C_{1-5})雜芳基為四唑基、咪唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、三咁基、噻吩基或呋喃基，且更佳的(C_{1-5})雜芳基為嘧啶基；

[(C_{1-4})烷基]胺基意指經烷基單取代之胺基，該烷基含有 1 至 4 碳原子且具有與先前定義相同的意義；較佳的[(C_{1-4})烷基] 胺基為甲基胺基；

二[(C_{1-4})烷基]胺基意指經烷基二取代之胺基，每個烷基含有 1 至 4 碳原子且具有與先前定義相同的意義；較佳的二[(C_{1-4})烷基] 胺基為二甲基胺基；

鹵基意指氟、氯、溴或碘；

(C_{1-3})烷基-C(O)-S-(C_{1-3})烷基意指烷基-羰基-硫-烷基，每個烷基具有 1 至 3 碳原子且與先前定義相同的意義；

(C_{3-7})環烯基意指具有 3 至 7 個碳原子(較佳為 5 至 7 個碳原子)的環烯基；較佳的(C_{3-7})環烯基為環戊烯基或環己烯基；且以環己烯基最佳；

(C_{2-6})雜環烯基意指具有 2 至 6 個碳原子(較佳為 3 至 5 個碳原子)及 1 個選自 N、O 及／或 S 之雜原子的雜環烯基；較佳的(C_{2-6})雜環烯基為氧環己烯基和氮雜環己烯基。

在具有多官能基的上文定義中，連接點係在最後的基團上。

在取代基的定義中，當指出該取代基的〝所有烷基〞隨意地經取代時，則此亦包括烷氧基的烷基部分。

在式(XIX)之環中的圓圈指出該環為芳族。

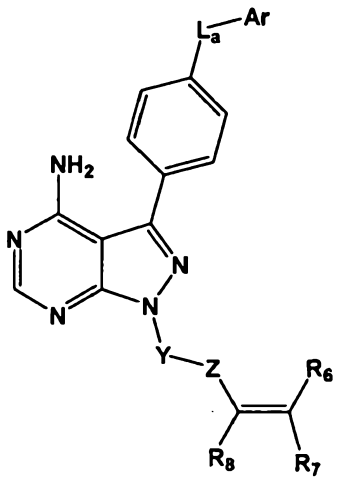
取決於所形成的環而定，若氮出現於 X 或 Y 中，則該氮可攜有氫。

[0480] 在一較佳實施體系中，本發明提供根據式

(XIX)之化合物，其中 B_1 為 $C(R_7)$；B_2 為 $C(R_8)$；B_3 為 $C(R_9)$，且 B_4 為 $C(R_{10})$。

[0481] 在其他實施體系中，BTK 抑制劑包括但不限於那些在國際專利申請公告案號 WO 2013/010868 及美國專利公開申請案號 2014/0155406 A1 中所述者。彼等之揭示內容在此特別被併入作為參考資料。

[0482] 在一性實施體系中，BTK 抑制劑為式(XX)化合物：



式 (XX)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

L_a 為 CH_2、O、NH 或 S；

Ar 為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

Y 為選自由下列者所組成之群組的隨意地經取代之基團：烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基；

Z 為 C(=O)、OC(=O)、NRC(=O)、C(=S)、$S(=O)_x$、

$OS(=O)_x$ 或 $NRS(=O)_x$，其中 x 為 1 或 2；

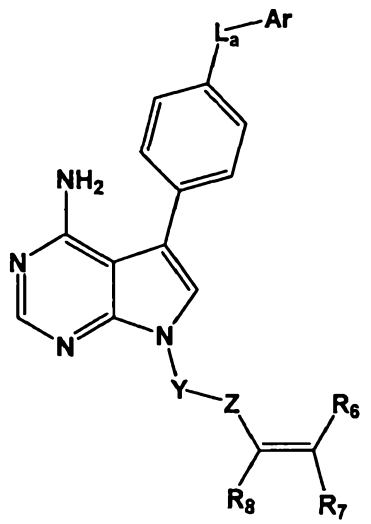
R^7 和 R_8 各自為 H；或 R_7 與 R_8 一起形成鍵；

R^6 為 H；及

R 為 H 或 C_1-C_6 烷基。

[0483] 在一較佳實施體系中，BTK 抑制劑為依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽。

[0484] 在一較佳實施體系中，BTK 抑制劑為式(XXI)化合物：

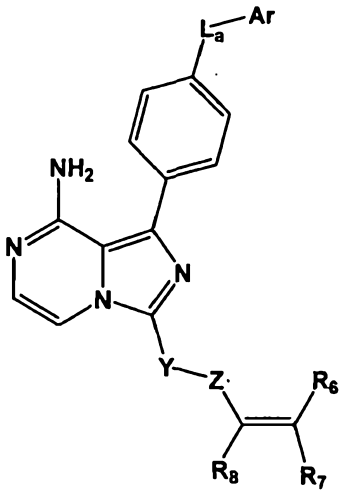


式 (XXI)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中 L_a、Ar、Y、R^6、R^7 和 R_8 為如關於式(XX)中所定義者。

[0485] 在一較佳實施體系中，BTK 抑制劑為式(XXII)化合物：

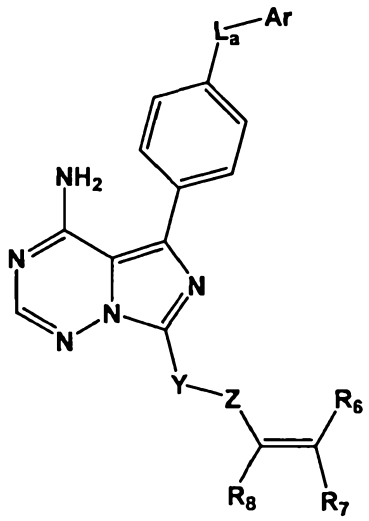


式 (XXII)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中 L_a、Ar、Y、R^6、R^7 和 R_8 為如關於式(XX)中所定義者。

[0486] 在一較佳實施體系中，BTK 抑制劑為式(XXIII)化合物：

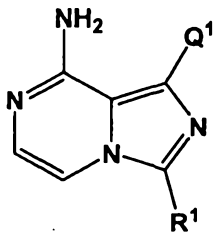


式 (XXIII)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中 L_a、Ar、Y、R^6、R^7 和 R_8 為如關於式(XX)中所定義者。

[0487] 在一較佳實施體系中，BTK 抑制劑為式(XXIV)化合物：



式 (XXIV)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

Q^1 為芳基 ^{1}、雜芳基 ^{1}、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，該等基團中之任一者隨意地經 1 至 5 個獨立的 G^1 取代基取代；

R^1 為烷基、環烷基、雙環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基或雜雙環烷基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的 G^{11} 取代基取代；

G^1 和 G^{41} 各自獨立為鹵基、側氧基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^2$、$-NR^2R^3(R^{3a})_{j1}$、$-C(O)R^2$、$-CO_2R^2$、$-CONR^2R^3$、$-NO_2$、$-CN$、$-S(O)_{j1}R^2$、$-SO_2NR^2R^3$、$NR^2(C=O)R^3$、$NR^2(C=O)OR^3$、$NR^2(C=O)NR^2R^3$、$NR^2S(O)_{j1}R^3$、$-(C=S)OR^2$、$-(C=O)SR^2$、$-NR^2(C=NR^3)NR^{2a}R^{3a}$、$-NR^2(C=NR^3)OR^{2a}$、$-NR^2(C=NR^3)SR^{3a}$、$-O(C=O)OR^2$、$-O(C=O)NR^2R^3$、$-O(C=O)SR^2$、$-S(C=O)OR^2$、$-S(C=O)NR^2R^3$、$C_{0-10}$ 烷基、C_{2-10} 烯基、C_{2-10} 炔基、C_{1-10} 烷氧基 C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 烯基、C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 炔基、C_{1-10} 烷硫基 C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 烯

基、C_{1-10}烷硫基 C_{2-10}炔基、環 C_{3-8}烷基、環 C_{3-8}烯基、環 C_{3-8}烷基 C_{1-10}烷基、環 C_{3-8}烯基 C_{1-10}烷基、環 C_{3-8}烷基 C_{2-10}烯基、環 C_{3-8}烯基 C_{2-10}烯基、環 C_{3-8}烷基 C_{2-10}炔基、環 C_{3-8}烯基 C_{2-10}炔基、雜環基-C_{0-10}烷基、雜環基-C_{2-10}烯基或雜環基-C_{2-10}炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、側氧基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{222}$、$-NR^{222}R^{333}(R^{333}a)_{j1a}$、$-C(O)R^{222}$、$-CO_2R^{222}$、$-CONR^{222}R^{333}$、$-NO_2$、$-CN$、$-S(O)_{j1a}R^{222}$、$-SO_2NR^{222}R^{333}$、$NR^{222}(C=O)R^{333}$、$NR^{222}(C=O)OR^{333}$、$NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$、$NR^{222}S(O)_{j1a}R^{333}$、$-(C=S)OR^{222}$、$-(C=O)SR^{222}$、$-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$、$-NR^{222}(C=NR^{333})OR^{222a}$、$-NR^{222}(C=NR^{333})SR^{333a}$、$-O(C=O)OR^{222}$、$-O(C=O)NR^{222}R^{333}$、$-O(C=O)SR^{222}$、$-S(C=O)OR^{222}$ 或 $-S(C=O)NR^{222}R^{333}$；或 $-(X^1)_n(Y^1)_m-R^4$；或芳基-C_{0-10}烷基、芳基-C_{2-10}烯基或芳基-C_{2-10}炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{222}$、$-NR^{222}R^{333}(R^{333a})_{j2a}$、$-C(O)R^{222}$、$-CO_2R^{222}$、$-CONR^{222}R^{333}$、$-NO_2$、$-CN$、$-S(O)_{j2a}R^{222}$、$-SO_2NR^{222}R^{333}$、$NR^{222}(C=O)R^{333}$、$NR^{222}(C=O)OR^{333}$、$NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$、$NR^{222}S(O)_{j2a}R^{333}$、$-(C=S)OR^{222}$、$-(C=O)SR^{222}$、$-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$、$-NR^{222}(C=NR^{333})OR^{222a}$、$-NR^{222}(C=NR^{333})SR^{333a}$、$-O(C=O)OR^{222}$、$-O(C=O)NR^{222}R^{333}$、$-O(C=O)SR^{222}$、$-S(C=O)OR^{222}$ 或

$-S(C=O)NR^{222}R^{333}$；或雜芳基-C_{0-10}烷基、雜芳基-C_{2-10}烯基或雜芳基-C_{2-10}炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{222}$、$-NR^{222}$、$R^{333}(R^{333a})_{j3a}$、$-C(O)R^{222}$、$-CO_2R^{222}$、$-CONR^{222}R^{333}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{j3a}R^{222}$、$-SO_2NR^{222}R^{333}$、$NR^{222}(C=O)R^{333}$、$NR^{222}(C=O)OR^{333}$、$NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$、$NR^{222}S(O)_{j3a}R^{333}$、$-(C=S)OR^{222}$、$-(C=O)SR^{222}$、$-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$、$-NR^{222}(C=NR^{333})OR^{222a}$、$-NR^{222}(C=NR^{333})SR^{333a}$、$-O(C=O)OR^{222}$、$-O(C=O)NR^{222}R^{333}$、$-O(C=O)SR^{222}$、$-S(C=O)OR^{222}$或$-S(C=O)NR^{222}R^{333}$；

G^{11}為鹵基、側氧基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{21}$、$-NR^{21}R^{31}(R^{3a1})_{j4}$、$-C(O)R^{21}$、$-CO_2R^{21}$、$-CONR^{21}R^{31}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{j4}R^{21}$、$-SO_2NR^{21}R^{31}$、$NR^{21}(C=O)R^{31}$、$NR^{21}(C=O)OR^{31}$、$NR^{21}(C=O)NR^{21}R^{31}$、$NR^{21S}(O)_{j4}R^{31}$、$-(C=S)OR^{21}$、$-(C=O)SR^{21}$、$-NR^{21}(C=NR^{31})NR^{2a1}R^{3a1}$、$-NR^{21}(C=NR^{31})OR^{2a1}$、$-NR^{21}(C=NR^{31})SR^{3a1}$、$-O(C=O)OR^{21}$、$-O(C=O)NR^{21}R^{31}$、$-O(C=O)SR^{21}$、$-S(C=O)OR^{21}$、$-S(C=O)NR^{21}R^{31}$、$-P(O)OR^{21}OR^{31}$、$C_{0-10}$烷基、$C_{2-10}$烯基、$C_{2-10}$炔基、$C_{1-10}$烷氧基$C_{1-10}$烷基、$C_{1-10}$烷氧基$C_{2-10}$烯基、$C_{1-10}$烷氧基$C_{2-10}$炔基、$C_{1-10}$烷硫基$C_{1-10}$烷基、$C_{1-10}$烷硫基$C_{2-10}$烯基、$C_{1-10}$烷硫基$C_{2-10}$炔基、環$C_{3-8}$烷基、環$C_{3-8}$烯基、環$C_{3-8}$烷基$C_{1-10}$烷基、環$C_{3-8}$烯基$C_{1-10}$烷基、環$C_{3-8}$烷基$C_{2-10}$烯基、環$C_{3-8}$烯

基 C_{2-10} 烯基、環 C_{3-8} 烷基 C_{2-10} 炔基、環 C_{3-8} 烯基 C_{2-10} 炔基、雜環基-C_{0-10} 烷基、雜環基-C_{2-10} 烯基或雜環基-C_{2-10} 炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、側氧基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{2221}$、$-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j4a}$、$-C(O)R^{2221}$、$-CO_2R^{2221}$、$-CONR^{2221}R^{3331}$、$-NO_2$、$-CN$、$-S(O)_{j4a}R^{2221}$、$-SO_2NR^{2221}R^{3331}$、$NR^{2221}(C=O)R^{3331}$、$NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$、$NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$、$NR^{2221S}(O)_{j4a}R^{3331}$、$-(C=S)OR^{2221}$、$-(C=O)SR^{2221}$、$-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$、$-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{222a1}$、$-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{333a1}$、$-O(C=O)OR^{2221}$、$-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$、$-O(C=O)SR^{2221}$、$-S(C=O)OR^{2221}$、$-P(O)OR^{2221}OR^{3331}$ 或 $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$；或芳基-C_{0-10} 烷基、芳基-C_{2-10} 烯基或芳基-C_{2-10} 炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{2221}$、$-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j5a}$、$-C(O)R^{2221}$、$-CO_2R^{2221}$、$-CONR^{2221}R^{3331}$、$-NO_2$、$-CN$、$-S(O)_{j5a}R^{2221}$、$-SO_2NR^{2221}R^{3331}$、$NR^{2221}(C=O)R^{3331}$、$NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$、$NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$、$NR^{2221S}(O)_{j5a}R^{3331}$、$-(C=S)OR^{2221}$、$-(C=O)SR^{2221}$、$-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$、$-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{222a1}$、$-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{333a1}$、$-O(C=O)OR^{2221}$、$-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$、$-O(C=O)SR^{2221}$、

$-S(C=O)OR^{2221}$、$-P(O)OR^{2221}R^{3331}$ 或 $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$；或雜芳基-C_{0-10} 烷基、雜芳基-C_{2-10} 烯基或雜芳基-C_{2-10} 炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{2221}$、$-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j6a}$、$-C(O)R^{2221}$、$-CO_2R^{2221}$、$-CONR^{2221}R^{3331}$、$-NO_2$、$-CN$、$-S(O)_{j6a}R^{2221}$、$-SO_2NR^{2221}R^{3331}$、$NR^{2221}(C=O)R^{3331}$、$NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$、$NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$、$NR^{2221S}(O)_{j6a}R^{3331}$、$-(C=S)OR^{2221}$、$-(C=O)SR^{2221}$、$-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$、$-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{222a1}$、$-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{333a1}$、$-O(C=O)OR^{2221}$、$-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$、$-O(C=O)SR^{2221}$、$-S(C=O)OR^{2221}$、$-P(O)OR^{2221}OR^{3331}$ 或 $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$；或 G^{11} 與其連接的碳一起形成經 R^5 和 G^{111} 取代之雙鍵；

R^2、R^{2a}、R^3、R^{3a}、R^{222}、R^{222a}、R^{333}、R^{333a}、R^{21}、R^{2a1}、R^{31}、R^{3a1}、R^{2221}、R^{222a1}、R^{3331} 和 R^{333a1} 各自獨立地等於 C_{0-10} 烷基、C_{2-10} 烯基、C_{2-10} 炔基、C_{1-10} 烷氧基 C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 烯基、C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 炔基、C_{1-10} 烷硫基 C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 烯基、C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 炔基、環 C_{3-8} 烷基、環 C_{3-8} 烯基、環 C_{3-8} 烷基 C_{1-10} 烷基、環 C_{3-8} 烯基 C_{1-10} 烷基、環 C_{3-8} 烷基 C_{2-10} 烯基、環 C_{3-8} 烯基 C_{2-10} 烯基、環 C_{3-8} 烷基 C_{2-10} 炔基、環 C_{3-8} 烯基 C_{2-10} 炔基、雜環基-C_{0-10} 烷基、雜環基-C_{2-10} 烯基或雜環

基-C_{2-10}炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個G^{111}取代基取代；或芳基-C_{0-10}烷基、芳基-C_{2-10}烯基或芳基-C_{2-10}炔基、雜芳基-C_{0-10}烷基、雜芳基-C_{2-10}烯基或雜芳基-C_{2-10}炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個G^{111}取代基取代；或在$-NR^2R^3(R^{3a})_{j1}$、或$-NR^{222}R^{333}(R^{333a})_{j1a}$、或$-NR^{222}R^{333}(R^{333a})_{j2a}$、或$-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j3a}$、或$-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j4a}$、或$-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j5a}$、或$-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j6a}$的例子中，$R^2$和$R^3$，或$R^{222}$和$R^{333}$，或$R^{2221}$和$R^{3331}$與彼等連接的氮原子一起形成3至10員飽和環、不飽和環、雜環狀飽和環或雜環狀不飽和環，其中該環隨意地經一或多個G^{111}取代基取代；

X^1和Y^1各自獨立為$-O-$、$-NR^7-$、$-S(O)_{j7}-$、$-CR^5R^6-$、$-N(C(O)OR^7)-$、$-N(C(O)R^7)-$、$-N(SO_2R^7)-$、$-CH_2O-$、$-CH_2S-$、$-CH_2N(R^7)-$、$-CH(NR^7)-$、$-CH_2N(C(O)R^7)-$、$-CH_2N(C(O)OR^7)-$、$-CH_2N(SO_2R^7)-$、$-CH(NHR^7)-$、$-CH(NHC(O)R^7)-$、$-CH(NHSO_2R^7)-$、$-CH(NHC(O)OR^7)-$、$-CH(OC(O)R^7)-$、$-CH(OC(O)NHR^7)-$、$-CH=CH-$、-C.ident.C-、$-C(=NOR^7)-$、$-C(O)-$、$-CH(OR^7)-$、$-C(O)N(R^7)-$、$-N(R^7)C(O)-$、$-N(R^7)S(O)-$、$-N(R^7)S(O)_2-$、$-OC(O)N(R^7)-$、$-N(R^7)C(O)N(R^7)-$、$-NR^7C(O)O-$、$-S(O)N(R^7)-$、$-S(O)_2N(R^7)-$、$-N(C(O)R^7)S(O)-$、$-N(C(O)R^7)S(O)_2-$、$-N(R^7)S(O)N(R^7)-$、$-N(R^7)S(O)_2N(R^7)-$、$-C(O)N(R^7)C(O)-$、$-S(O)N(R^7)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^7)C(O)-$

、-OS(O)N(R^7)-、-OS(O)$_2$N(R^7)-、-N(R^7)S(O)O-、
-N(R^7)S(O)$_2$O-、-N(R^7)S(O)C(O)-、-N(R^7)S(O)$_2$C(O)-、
-SON(C(O)R^7)-、-SO$_2$N(C(O)R^7)-、-N(R^7)SON(R^7)-、
-N(R^7)SO$_2$N(R^7)-、-C(O)O-、-N(R^7)P(OR^8)O-、
-N(R^7)P(OR^8)-、-N(R^7)P(O)(OR^8)O-、-N(R^7)P(O)(OR^8)-、
-N(C(O)R^7)P(OR^8)O-、-N(C(O)R^7)P(OR^8)-、
-N(C(O)R^7)P(O)(OR^8)O-、-N(C(O)R^7)P(OR^8)-、
-CH(R^7)S(O)-、-CH(R^7)S(O)$_2$-、-CH(R^7)N(C(O)OR^7)-、
-CH(R^7)N(C(O)R^7)-、-CH(R^7)N(SO$_2$$R^7$)-、-CH($R^7$)O-、
-CH(R^7)S-、-CH(R^7)N(R^7)-、-CH(R^7)N(C(O)R^7)-、
-CH(R^7)N(C(O)OR^7)-、-CH(R^7)N(SO$_2$$R^7$)-、
-CH(R^7)C(=NOR^7)-、-CH(R^7)C(O)-、-CH(R^7)CH(OR^7)-、
-CH(R^7)C(O)N(R^7)-、-CH(R^7)N(R^7)C(O)-、
-CH(R^7)N(R^7)S(O)-、-CH(R^7)N(R^7)S(O)$_2$-、
-CH(R^7)OC(O)N(R^7)-、-CH(R^7)N(R^7)C(O)N(R^7)-、
-CH(R^7)NR^7C(O)O-、-CH(R^7)S(O)N(R^7)-、
-CH(R^7)S(O)$_2$N(R^7)-、-CH(R^7)N(C(O)R^7)S(O)-、
-CH(R^7)N(C(O)R^7)S(O)-、-CH(R^7)N(R^7)S(O)N(R^7)-、
-CH(R^7)N(R^7)S(O)$_2$N(R^7)-、-CH(R^7)C(O)N(R^7)C(O)-、
-CH(R^7)S(O)N(R^7)C(O)-、-CH(R^7)S(O)$_2$N(R^7)C(O)-、
-CH(R^7)OS(O)N(R^7)-、-CH(R^7)OS(O)$_2$N(R^7)-、
-CH(R^7)N(R^7)S(O)O-、-CH(R^7)N(R^7)S(O)$_2$O-、
-CH(R^7)N(R^7)S(O)C(O)-、-CH(R^7)N(R^7)S(O)$_2$C(O)-、
-CH(R^7)SON(C(O)R^7)-、-CH(R^7)SO$_2$N(C(O)R^7)-、

$-CH(R^7)N(R^7)SON(R^7)-$、$-CH(R^7)N(R^7)SO_2N(R^7)-$、

$-CH(R^7)C(O)O-$、$-CH(R^7)N(R^7)P(OR^8)O-$、

$-CH(R^7)N(R^7)P(OR^8)-$、$-CH(R^7)N(R^7)P(O)(OR^8)O-$、

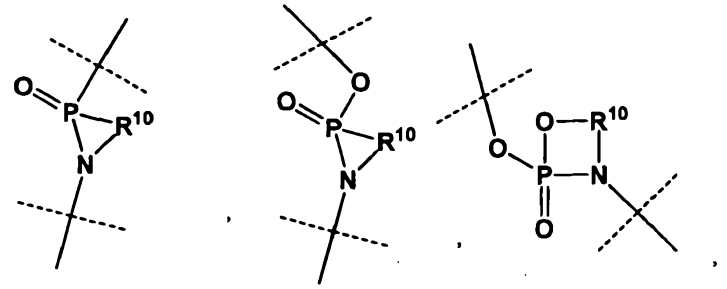
$-CH(R^7)N(R^7)P(O)(OR^8)-$、$-CH(R^7)N(C(O)R^7)P(OR^8)O-$、

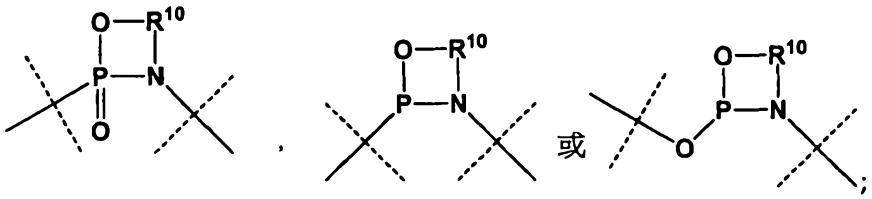
$-CH(R^7)N(C(O)R^7)P(OR^8)-$、

$-CH(R^7)N(C(O)R^7)P(O)(OR^8)O-$ 或

$-CH(R^7)N(C(O)R^7)P(OR^8)-$；

或 X^1 和 Y^1 各自獨立地以下列結構式中之一者代表：





R^{10} 與膦醯胺(phosphinamide)或磷醯胺(膦醯胺)一起為 5、6 或 7 員芳基、雜芳基或雜環基環系統；

R^5、R^6 和 G^{111} 各自獨立為 C_{0-10} 烷基、C_{2-10} 烯基、C_{2-10} 炔基、C_{1-10} 烷氧基 C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 烯基、C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 炔基、C_{1-10} 烷硫基 C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 烯基、C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 炔基、環 C_{3-8} 烷基、環 C_{3-8} 烯基、環 C_{3-8} 烷基 C_{1-10} 烷基、環 C_{3-8} 烯基 C_{1-10} 烷基、環 C_{3-8} 烷基 C_{2-10} 烯基、環 C_{3-8} 烯基 C_{2-10} 烯基、環 C_{3-8} 烷基

C_{2-10}炔基、環 C_{3-8}烯基 C_{2-10}炔基、雜環基-C_{0-10}烷基、雜環基-C_{2-10}烯基或雜環基-C_{2-10}炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{77}$、$-NR^{77}R^{87}$、$-C(O)R^{77}$、$-CO_2R^{77}$、$-CONR^{77}R^{87}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{j5a}R^{77}$、$-SO_2NR^{77}R^{87}$、$NR^{77}(C=O)R^{87}$、$NR^{77}(C=O)OR^{87}$、$NR^{77}(C=O)NR^{78}R^{87}$、$NR^{77}S(O)_{j5a}R^{87}$、$-(C=S)OR^{77}$、$-(C=O)SR^{77}$、$-NR^{77}(C=NR^{87})NR^{78}R^{88}$、$-NR^{77}(C=NR^{87})OR^{78}$、$-NR^{77}(C=NR^{87})SR^{78}$、$-O(C=O)OR^{77}$、$-O(C=O)NR^{77}R^{87}$、$-O(C=O)SR^{77}$、$-S(C=O)OR^{77}$、$-P(O)OR^{77}OR^{87}$或$-S(C=O)NR^{77}R^{87}$；或芳基-$C_{0-10}$烷基、芳基-$C_{2-10}$烯基或芳基-$C_{2-10}$炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{77}$、$-NR^{77}R^{87}$、$-C(O)R^{77}$、$-CO_2R^{77}$、$-CONR^{77}R^{87}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{j5a}R^{77}$、$-SO_2NR^{77}R^{87}$、$NR^{77}(C=O)R^{87}$、$NR^{77}(C=O)OR^{87}$、$NR^{77}(C=O)NR^{78}R^{87}$、$NR^{77}S(O)_{j5a}R^{87}$、$-(C=S)OR^{77}$、$-(C=O)SR^{77}$、$-NR^{77}(C=NR^{87})NR^{78}R^{88}$、$-NR^{77}(C=NR^{87})OR^{78}$、$-NR^{77}(C=NR^{87})SR^{78}$、$-O(C=O)OR^{77}$、$-O(C=O)NR^{77}R^{87}$、$-O(C=O)SR^{77}$、$-S(C=O)OR^{77}$、$-P(O)OR^{77}R^{87}$或$-S(C=O)NR^{77}R^{87}$；或雜芳基-$C_{0-10}$烷基、雜芳基-$C_{2-10}$烯基或雜芳基-$C_{2-10}$炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OR^{77}$、$-NR^{77}R^{87}$、$-C(O)R^{77}$、$-CO_2R^{77}$、$-CONR^{77}R^{87}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{j5a}R^{77}$、

$-SO_2NR^{77}R^{87}$、$NR^{77}(C=O)R^{87}$、$NR^{77}(C=O)OR^{87}$、$NR^{77}(C=O)NR^{78}R^{87}$、$NR^{77}S(O)_{j5a}R^{87}$、$-(C=S)OR^{77}$、$-(C=O)SR^{77}$、$-NR^{77}(C=NR^{87})NR^{78}R^{88}$、$-NR^{77}(C=NR^{87})OR^{78}$、$-NR^{77}(C=NR^{87})SR^{78}$、$-O(C=O)OR^{77}$、$-O(C=O)NR^{77}R^{87}$、$-O(C=O)SR^{77}$、$-S(C=O)OR^{77}$、$-P(O)OR^{77}OR^{87}$ 或 $-S(C=O)NR^{77}R^{87}$；或 R^5 和 R^6 與彼等連接的各個碳原子一起形成 3 至 10 員飽和或不飽和環，其中該環隨意地經 R^{69} 取代；或 R^5 和 R^6 與彼等連接的各個碳原子一起形成 3 至 10 員飽和或不飽和環狀環，其中該環隨意地經 R^{69} 取代；

R^7 和 R^8 各自獨立為 H、醯基、烷基、烯基、芳基、雜芳基、雜環基或環烷基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個 G^{111} 取代基取代；

R^4 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個 G^{41} 取代基取代；

R^{69} 等於為鹵基、$-OR^{78}$、-SH、$-NR^{78}R^{88}$、$-CO_2R^{78}$、$-CONR^{78}R^{88}$、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_{j8}R^{78}$、$-SO_2NR^{78}R^{88}$、C_{0-10} 烷基、C_{2-10} 烯基、C_{2-10} 炔基、C_{1-10} 烷氧基 C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 烯基、C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 炔基、C_{1-10} 烷硫基 C_{1-10} 烷基、C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 烯基、C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 炔基、環 C_{3-8} 烷基、環 C_{3-8} 烯基、環 C_{3-8} 烷基 C_{1-10} 烷基、環 C_{3-8} 烯基 C_{1-10} 烷基、環 C_{3-8} 烷基 C_{2-10} 烯基、環 C_{3-8} 烯基 C_{2-10} 烯基、環 C_{3-8} 烷基 C_{2-10} 炔基、環 C_{3-8} 烯基

C_{2-10} 炔基、雜環基-C_{0-10} 烷基、雜環基-C_{2-10} 烯基或雜環基-C_{2-10} 炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、$-OR^{778}$、$-SO_2NR^{778}R^{888}$ 或$-NR^{778}R^{888}$；或芳基-C_{0-10} 烷基、芳基-C_{2-10} 烯基或芳基-C_{2-10} 炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、$-OR^{778}$、C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 烯基、C_{2-10} 炔基、鹵基 C_{1-10} 烷基、鹵基 C_{2-10} 烯基、鹵基 C_{2-10} 炔基、-COOH、C_{1-4} 烷氧基羰基、$-CONR^{778}R^{888}$、$-SO_2NR^{778}R^{888}$ 或$-NR^{778}R^{888}$；或雜芳基-C_{0-10} 烷基、雜芳基-C_{2-10} 烯基或雜芳基-C_{2-10} 炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、$-OR^{778}$、C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 烯基、C_{2-10} 炔基、鹵基 C_{1-10} 烷基、鹵基 C_{2-10} 烯基、鹵基 C_{2-10} 炔基、-COOH、C_{1-4} 烷氧基羰基、$-CONR^{778}R^{888}$、$-SO_2NR^{778}R^{888}$ 或$-NR^{778}R^{888}$；或單(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、單(芳基)胺基 C_{1-6} 烷基、二(芳基)胺基 C_{1-6} 烷基或$-N(C_{1-6}$ 烷基$)-C_{1-6}$ 烷基-芳基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、$-OR^{778}$、C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 烯基、C_{2-10} 炔基、鹵基 C_{1-10} 烷基、鹵基 C_{2-10} 烯基、鹵基 C_{2-10} 炔基、-COOH、C_{1-4} 烷氧基羰基、$-CONR^{778}R^{888}SO_2NR^{778}R^{888}$ 或$-NR^{778}R^{888}$；或在$-NR^{78}R^{88}$ 的例子中，R^{78} 和 R^{88} 與彼等連接的氮原子一起形成 3 至 10 員飽和環、不飽和環、雜環飽和環或雜環不飽和環，其中

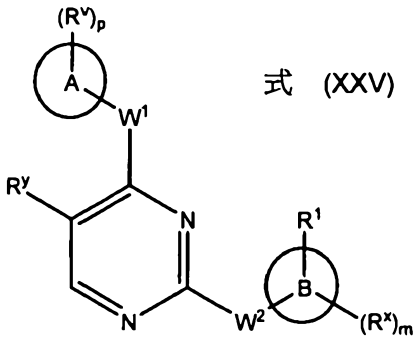
該環隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、羥基、硝基、C_{1-10}烷氧基、$-SO_2NR^{778}R^{888}$或$-NR^{778}R^{888}$；

R^{77}、R^{78}、R^{87}、R^{88}、R^{778}和R^{888}各自獨立為C_{0-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{1-10}烷氧基C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基C_{2-10}烯基、C_{1-10}烷氧基C_{2-10}炔基、C_{1-10}烷硫基C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷硫基C_{2-10}烯基、C_{1-10}烷硫基C_{2-10}炔基、環C_{3-8}烷基、環C_{3-8}烯基、環C_{3-8}烷基C_{1-10}烷基、環C_{3-8}烯基C_{1-10}烷基、環C_{3-8}烷基C_{2-10}烯基、環C_{3-8}烯基C_{2-10}烯基、環C_{3-8}烷基C_{2-10}炔基、環C_{3-8}烯基C_{2-10}炔基、雜環基-C_{0-10}烷基、雜環基-C_{2-10}烯基、雜環基-C_{2-10}炔基、C_{1-10}烷基羰基、C_{2-10}烯基羰基、C_{2-10}炔基羰基、C_{1-10}烷氧基羰基、C_{1-10}烷氧基羰基C_{1-10}烷基、單C_{1-6}烷基胺基羰基、二C_{1-6}烷基胺基羰基、單(芳基)胺基羰基、二(芳基)胺基羰基或C_{1-10}烷基(芳基)胺基羰基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、羥基、硝基、C_{1-10}烷氧基、$-SO_2N(C_{0-4}$烷基$)(C_{0-4}$烷基)或$-N(C_{0-4}$烷基$)(C_{0-4}$烷基)；或芳基-C_{0-10}烷基、芳基-C_{2-10}烯基或芳基-C_{2-10}炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、$-O(C_{0-4}$烷基)、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、鹵基C_{1-10}烷基、鹵基C_{2-10}烯基、鹵基C_{2-10}炔基、-COOH、C_{1-4}烷氧基羰基、$-CON(C_{0-4}$烷基$)(C_{0-10}$烷基)、$-SO_2N(C_{0-4}$烷基$)(C_{0-4}$烷基)或$-N(C_{0-4}$烷基$)(C_{0-4}$烷基)；或雜芳基-C_{0-10}

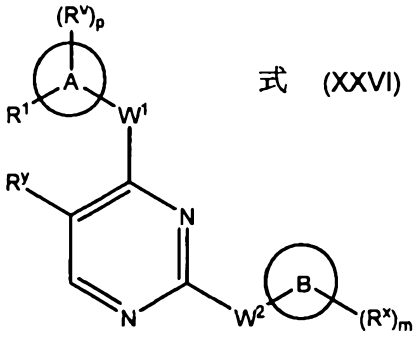
烷基、雜芳基-C_{2-10}烯基或雜芳基-C_{2-10}炔基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、-O(C_{0-4}烷基)、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、鹵基 C_{1-10}烷基、鹵基 C_{2-10}烯基、鹵基 C_{2-10}炔基、-COOH、C_{1-4}烷氧基羰基、-CON(C_{0-4}烷基)(C_{0-4}烷基)、-SO_2N(C_{0-4}烷基)(C_{0-4}烷基)或-N(C_{0-4}烷基)(C_{0-4}烷基)；或單(C_{1-6}烷基)胺基 C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基 C_{1-6}烷基、單(芳基)胺基 C_{1-6}烷基、二(芳基)胺基 C_{1-6}烷基或-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}烷基-芳基，該等基團中之任一者隨意地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、-O(C_{0-4}烷基)、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、鹵基 C_{1-10}烷基、鹵基 C_{2-10}烯基、鹵基 C_{2-10}炔基、-COOH、C_{1-4}烷氧基羰基、-CON(C_{0-4}烷基)(C_{0-4}烷基)、-SO_2N(C_{0-4}烷基)(C_{0-4}烷基)或-N(C_{0-4}烷基)(C_{0-4}烷基)；且

n、m、j1、j1a、j2a、j3a、j4、j4a、j5a、j6a、j7 和 j8 各自獨立地等於為 0、1 或 2。

[0488] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為選自美國專利案號 8,450,335 和 8,609,679，及美國專利申請公告案號 2010/0029610 A1、2012/0077832 A1、2013/0065879 A1、2013/0072469 A1 和 2013/0165462 A1 中所揭示之結構的化合物。在一實施體系中，BTK 抑制劑為式(XXV)或式(XXVI)化合物：



式 (XXV)



式 (XXVI)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

環 A 為選自下列之隨意地經取代之基團：苯基、3 至 7 員飽和或部分不飽和碳環狀環、8 至 10 員雙環狀飽和、部分不飽和或芳基環、具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 6 員單環狀雜芳基環、具有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 4 至 7 員飽和或部分不飽和雜環狀環、具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 7 至 10 員雙環飽和或部分不飽和雜環狀環、或具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 8 至 10 員雙環狀雜芳基環；

環 B 為選自下列之隨意地經取代之基團：苯基、3 至 7 員飽和或部分不飽和碳環狀環、8 至 10 員雙環狀飽和、部分不飽和或芳基環、具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 6 員單環雜狀芳基環、具有 1 至 3 個獨立

地選自氮、氧或硫的雜原子之 4 至 7 員飽和或部分不飽和雜環狀環、具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 7 至 10 員雙環飽和或部分不飽和雜環狀環、或具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 8 至 10 員雙環狀雜芳基環；

R^1 為彈頭基團(warhead 基團)；

R^y 為氫、鹵基、-CN、$-CF_3$、C_{1-4} 脂族、C_{1-4} 鹵脂族、-OR、-C(O)R 或 $-C(O)N(R)_2$；

每個 R 基團獨立為氫或選自下列之隨意地經取代之基團：C_{1-6} 脂族、苯基、具有 1 至 2 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 4 至 7 員雜環狀環、或具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 6 員單環狀雜芳基環；

W^1 和 W^2 各自獨立為共價鍵或二價 C_{1-3} 伸烷基鏈，其中 W^1 或 W^2 的一個亞甲基單元隨意地經 $-NR^2-$、$-N(R^2)C(O)-$、$-C(O)N(R^2)-$、$-N(R^2)SO_2-$、$-SO_2N(R^2)-$、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或 $-SO_2-$ 替代；

R^2 為氫、隨意地經取代之 C_{1-6} 脂族或-C(O)R，或：

R^2 和環 A 上的取代基與彼等的插入原子一起形成 4 至 6 員飽和、部分不飽和或芳族稠合環，或；

R^2 和 R^y 與彼等的插入原子一起形成 4 至 7 員部分不飽和或芳族稠合環；

m 和 p 獨立為 0-4；且

R^x 和 R^y 係獨立地選自-R、鹵基、-OR、$-O(CH_2)_qOR$、-CN、$-NO_2$、$-SO_2R$、$-SO_2N(R)_2$、-SOR、-C(O)R、

$-CO_2R$、$-C(O)N(R)_2$、$-NRC(O)R$、$-NRC(O)NR_2$、$-NRSO_2R$或$-N(R)_2$，其中 q 為 1-4；或：

當 R^x 和 R^1 並存於環 B 上時，則與彼等的插入原子一起形成具有 0 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 7 員飽和、部分不飽和或芳基環，其中該環經彈頭基團及 0 至 3 個獨立地選自下列之基團取代：側氧基、鹵基、-CN 或 C_{1-6} 脂族；或

當 R^v 和 R^1 並存於環 A 上時，則與彼等的插入原子一起形成具有 0 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 7 員飽和、部分不飽和或芳基環，其中該環經彈頭基團及 0 至 3 個獨立地選自下列之基團取代：側氧基、鹵基、-CN 或 C_{1-6} 脂族。

[0489] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為式(XXV)或式(XXVI)化合物，其中：

環 A 為選自下列之隨意地經取代之基團：苯基、3 至 7 員飽和或部分不飽和碳環狀環、8 至 10 員雙環狀飽和、部分不飽和或芳基環、具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 6 員單環狀雜芳基環、具有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 4 至 7 員飽和或部分不飽和雜環狀環、具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 7 至 10 員雙環飽和或部分不飽和雜環狀環、或具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 8 至 10 員雙環狀雜芳基環；

環 B 為選自下列之隨意地經取代之基團：苯基、3 至 7 員

飽和或部分不飽和碳環狀環、8 至 10 員雙環狀飽和、部分不飽和或芳基環、具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基環、具有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 4 至 7 員飽和或部分不飽和雜環狀環、具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 7 至 10 員雙環飽和或部分不飽和雜環狀環、或具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 8 至 10 員雙環狀雜芳基環；

R^1 為-L-Y，其中：

L 為共價鍵或二價 C_{1-8} 飽和或不飽和、正規鏈或支鏈烴基，其中 L 的 1、2 或 3 個亞甲基單元隨意地且獨立地經環伸丙基、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=正或-C(=N_2)-替代；

Y 為氫、隨意地經側氧基、鹵基或 CN 取代之 C_{1-6} 脂族、或具有 0 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 3 至 10 員單環或雙環狀飽和、部分不飽和或芳基環，且其中該環經 1 至 4 個獨立地選自下列之基團取代：-Q-Z、側氧基、NO_2、鹵基、CN 或 C_{1-6} 脂族，其中：

Q 為共價鍵或二價 C_{1-6} 飽和或不飽和、正規鏈或支鏈烴，其中 Q 的 1 或 2 個亞甲基單元隨意地且獨立地經 -NR-、-S-、-O-、-C(O)-、-SO-或-SO_2-替代；及

Z 為氫或隨意地經側氧基、鹵基或 CN 取代之 C_{1-6} 脂族；

R^y 為氫、鹵基、-CN、-CF_3、C_{1-4} 脂族、C_{1-4} 鹵基脂族、

-OR、-C(O)R 或-C(O)N(R)$_2$；

每個 R 基團獨立為氫或選自下列之隨意地經取代之基團：C_{1-6}脂族、苯基、具有 1 至 2 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 4 至 7 員雜環狀環、或具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 6 員單環狀雜芳基環；

W^1 和 W^2 各自獨立為共價鍵或二價 C_{1-3} 伸烷基鏈，其中 W^1 或 W^2 的一個亞甲基單元隨意地經-NR^2-、-$N(R^2)C(O)$-、-$C(O)N(R^2)$-、-$N(R^2)SO_2$-、-$SO_2N(R^2)$-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或-SO_2-替代；

R^2 為氫、隨意地經取代之 C_{1-6}脂族或-C(O)R，或：

R^2 和環 A 上的取代基與彼等的插入原子一起形成 4 至 6 員部分不飽和或芳族稠合環；或

R^2 和 R^y 與彼等的插入原子一起形成 4 至 6 員飽和、部分不飽和或芳族稠合環；

m 和 p 獨立為 0-4；且

R^x 和 R^v 係獨立地選自-R、鹵基、-OR、-$O(CH_2)_qOR$、-CN、-NO_2、-SO_2R、-$SO_2N(R)_2$、-SOR、-C(O)R、-CO_2R、-$C(O)N(R)_2$、-NRC(O)R、-$NRC(O)NR_2$、-$NRSO_2R$ 或-$N(R)_2$，或；

當 R^x 和 R^1 並存於環 B 上時，則與彼等的插入原子一起形成具有 0 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 7 員飽和、部分不飽和或芳基環，其中該環經彈頭基團及 0 至 3 個獨立地選自下列之基團取代：側氧基、鹵基、-CN 或 C_{1-6}脂族；或

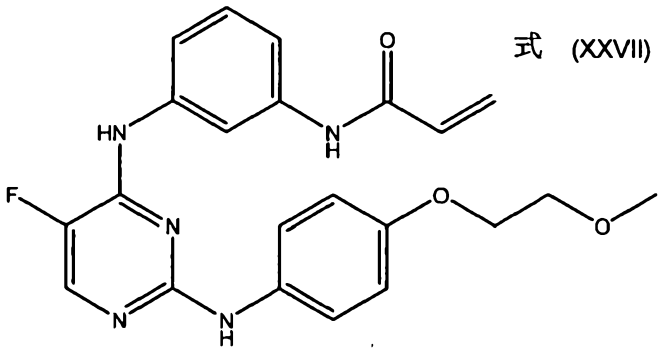
當 R^v 和 R^1 並存於環 A 上時，則與彼等的插入原子一起形成具有 0 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 7 員飽和、部分不飽和或芳基環，其中該環經彈頭基團及 0 至 3 個獨立地選自下列之基團取代：側氧基、鹵基、-CN 或 C_{1-6} 脂族。

如上文所概括定義，環 A 為選自下列之隨意地經取代之基團：苯基、3 至 7 員飽和或部分不飽和碳環狀環、8 至 10 員雙環飽和、部分不飽和或芳基環、具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 6 員單環狀雜芳基環、具有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 4 至 7 員飽和或部分不飽和雜環狀環、具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 7 至 10 員雙環飽和或部分不飽和雜環狀環、或具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 8 至 10 員雙環狀雜芳基環。在特定的實施體系中，環 A 為隨意地經取代之苯基。在一些實施體系中，環 A 為隨意地經取代之萘基環或具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之隨意地經取代之 8 至 10 員雜芳基環。在特定的其他實施體系中，環 A 為隨意地經取代之 3 至 7 員碳環狀環。在又其他實施體系中，環 A 為具有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之隨意地經取代之 4 至 7 員雜環狀環。

在一些實施體系中，環 A 經取代，如本文所定義。在一些實施體系中，環 A 經 1、2 或 3 個獨立地選自下列之群組取代：鹵基、R^o 或 $-(CH_2)_{0-4}OR^o$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^o$，其

中各 R° 為如本文中所定義者。在環 A 上的範例性取代基包括 Br、I、Cl、甲基、$-CF_3$、-C≡CH、$-OCH_2$苯基、$-OCH_2$(氟苯基)或$-OCH_2$吡啶基。

[0490] 在一較佳實施體系中，BTK 抑制劑為式(XXVII)化合物，亦稱為 CC-292（Celgene 公司）：



式 (XXVII)

或其醫藥上可接受之鹽。此化合物之製法說明於美國專利申請公告案號 2010/0029610 A1 的實施例 20 中。此化合物的苯磺酸鹽之製法說明於美國專利申請公告案號 2012/0077832 A1 中。

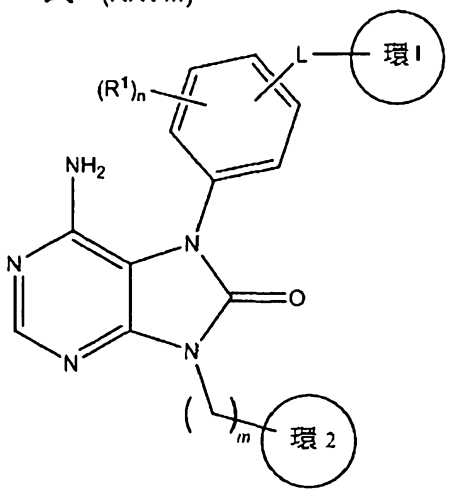
[0491] 在一較佳實施體系中，BTK 抑制劑為 N-3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙烯醯胺或其醫藥上可接受之鹽或其鹽酸鹽。此化合物之製法說明於美國專利申請公告案號 2012/0077832 A1 中。

[0492] 在一較佳實施體系中，BTK 抑制劑為(N-3-(5-氟-2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)丙烯醯胺)或其醫藥上可接受之鹽或其苯磺酸鹽。此化合物之製法說明於美國專利申請公告案號 2010/0029610 A1 的實施例 20 中。其苯磺酸鹽之製法說明於美國專利申請

公告案號 US 2012/0077832 A1 中。

[0493] 在一較佳實施體系中，BTK 抑制劑為式(XXVIII)化合物：

式 (XXVIII)



或其醫藥上可接受之鹽、水合物、共晶體或前藥，其中：

L 為(1)-O-，(2)-S-，(3)-SO-，(4)-SO_2-，(5)-NH-，(6)-C(O)-，(7)-CH_2O-，(8)-O-CH_2-，(9)-CH_2-，或(10)-CH(OH)-；

R^1 為(1)鹵素原子，(2)C_{1-4} 烷基，(3)C_{1-4} 烷氧基，(4)C_{1-4} 鹵烷基，或(5)C_{1-4} 鹵烷氧基；

環 1 為 4 至 7 員環狀基，其可經 1 至 5 個獨立選自下列之取代基取代：(1)鹵素原子，(2)C_{1-4} 烷基，(3)C_{1-4} 烷氧基，(4)腈，(5)C_{1-4} 鹵烷基，及(6)C_{1-4} 鹵烷氧基，其中當二或多個取代基係在環 1 上，這些取代基可與環 1 中與彼等連接的原子一起形成一 4 至 7 員環狀基；

環 2 為 4 至 7 員飽和雜環，其可經 1 至 3 個-K-R^2 取代；

K 為(1)鍵，(2)C_{1-4} 伸烷基，(3)-C(O)-，(4)-C(O)-CH_2-，(5)-CH_2-C(O)-，(6)-C(O)O-，或(7)-SO_2-(其中在左邊的鍵

係連接至環 2)；

R^2 為(1)C_{1-4} 烷基，(2)C_{2-4} 烯基，或(3)C_{2-4} 炔基，每一者可經 1 至 5 個獨立選自下列之取代基取代：(1)NR^3R^4，(2)鹵素原子，(3)$CONR^5R^6$，(4)CO_2R^7，及(5)OR^8；

R^3 與 R^4 各為(1)氫原子，或(2)C_{1-4} 烷基，其可經 OR^9 或 $CONR^{10}R^{11}$ 取代；R^3 與 R^4 可與彼等連接的氮原子一起形成一 4 至 7 員含氮之飽和雜環，其可經側氧基或羥基取代；

R^5 與 R^6 各自獨立為(1)氫原子，(2)C_{1-4} 烷基，或(3)苯基；

R^7 為(1)氫原子或(2)C_{1-4} 烷基；

R^8 為(1)氫原子，(2)C_{1-4} 烷基，(3)苯基，或(4)苯并三唑基；R^9 為(1)氫原子或(2)C_{1-4} 烷基；

R^{10} 與 R^{11} 各自獨立為(1)氫原子或(2)C_{1-4} 烷基；

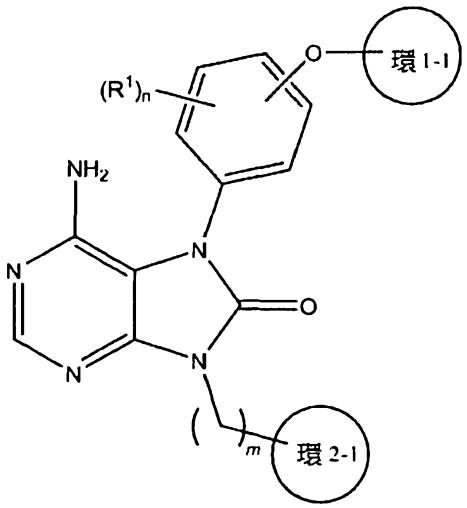
n 為 0 至 4 之整數；

m 為 0 至 2 之整數；及

當 n 為 2 或更大，諸 R^1 可為相同或彼此不同。

[0494] 在一較佳實施體系中，BTK 抑制劑為式(XXVIII-A)化合物：

式 (XXVIII-A)



或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、共晶體或前藥，其中：

R^1 為(1)鹵素原子，(2)C_{1-4} 烷基，(3)C_{1-4} 烷氧基，(4)C_{1-4} 鹵烷基，或(5)C_{1-4} 鹵烷氧基；

環 1 為苯、環己烷或吡啶環，每一者可經 1 至 5 個獨立選自下列之取代基取代：(1)鹵素原子，(2)C_{1-4} 烷基，(3)C_{1-4} 烷氧基，(4)腈，(5)CF_3；

環 2 為 4 至 7 員含氮之飽和雜環，其可經 1 至 3 個-K-R^2 取代；K 為(1)鍵，(2)C_{1-4} 伸烷基，(3)-C(O)-，(4) -C(O)-CH_2-，(5)-CH_2-C(O)-，(6)-C(O)O-，或(7)-SO_2-(其中在左邊的鍵係連接至環 2)；

R^2 為(1)C_{1-4} 烷基，(2)C_{2-4} 烯基，或(3)C_{2-4} 炔基，每一者可經 1 至 5 個獨立選自下列之取代基取代：(1)NR^3R^4，(2)鹵素原子，(3)$CONR^5R^6$，(4)CO_2R^7，及(5)OR^8；

R^3 與 R^4 各為(1)氫原子，或(2)C_{1-4} 烷基，其可經 OR^9 或 $CONR^{10}R^{11}$ 取代；R^3 與 R^4 可與彼等連接的氮原子一起形成一 4 至 7 員含氮之飽和雜環，其可經側氧基或羥基取

代；

R^5與R^6各自獨立為(1)氫原子，(2)C_{1-4}烷基，或(3)苯基；

R^7為(1)氫原子或(2)C_{1-4}烷基；

R^8為(1)氫原子，(2)C_{1-4}烷基，(3)苯基，或(4)苯并三唑基；R^9為(1)氫原子或(2)C_{1-4}烷基；

R^{10}與R^{11}各自獨立為(1)氫原子或(2)C_{1-4}烷基；

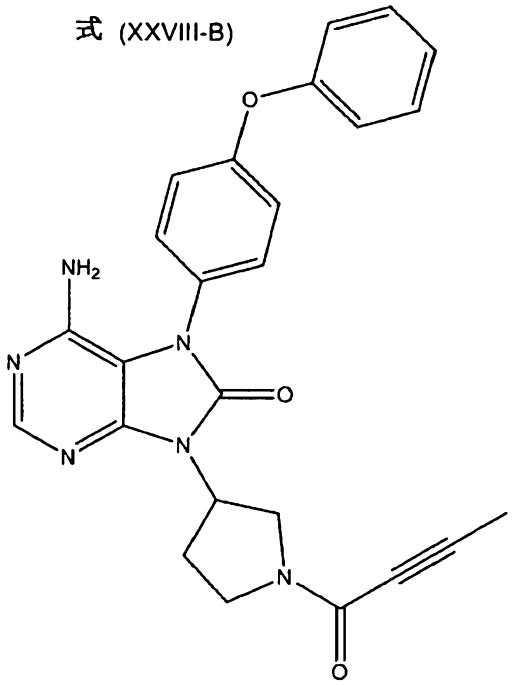
n為0至4之整數；

m為0至2之整數；及

當n為2或更大，諸R^1可為相同或彼此不同。

[0495] 在一較佳實施體系中，BTK抑制劑為式(XXVIII-B)化合物：

式 (XXVIII-B)

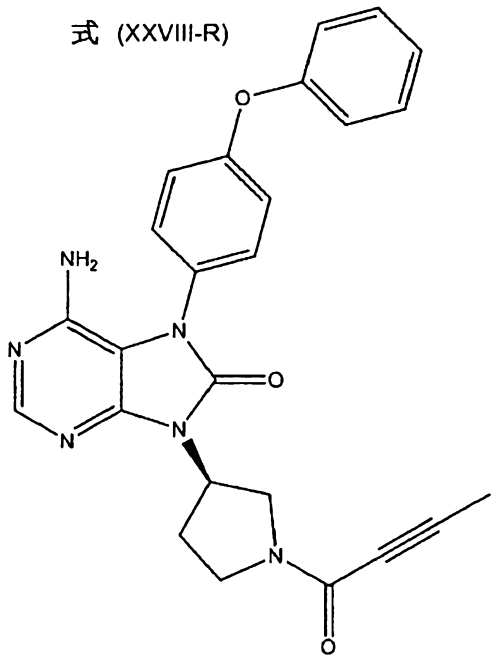


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於國際專利申請公告案號WO 2013/081016 A1中。在一實施體系中，BTK抑制劑為6-胺基-9-(1-(丁-2-醯基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-

二氫-8H-嘌呤-8-酮或其醫藥上可接受之鹽或其鹽酸鹽。在一實施體系中，BTK 抑制劑為 6-胺基-9-[(3S)-1-(2-丁醯基)-3-吡咯啶基] -7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0496]式(XXVIII-B)之 R-鏡像異構物亦稱為 ONO-4059，其式為(XXVIII-R)：

式 (XXVIII-R)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0497] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為 6-胺基-9-[(3R)-1-(2-丁醯基)-3-吡咯啶基] -7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0498] 式(XXVIII-R)之製法說明於國際專利申請公告案號 WO 2013/081016 A1 中。簡言之，式(XXVIII-R)之 BTK 抑制劑可由下述步驟製備。

[0499] 步驟 1：將二苄胺(10.2 克)於二氯甲烷(30 毫升)中之溶液，滴入在冰浴上之 4,6-二氯-5-硝基嘧啶(10 克)於二氯甲烷(70 毫升)中之溶液中。接著將三乙胺 (14.4 毫升)加入，攪拌此混合物 1 小時。將水加入此反應混合物中，以飽和氯化鈉水溶液洗有機層，再於無水硫酸鈉上乾燥。於降低之壓力下濃縮溶劑而得 N,N-二苄基-6-氯-5-硝基嘧啶-4-胺(19.2 克)。

[0500] 步驟 2： 將步驟 1 製備之化合物(19 克)與第三丁基(3R)-3-胺基吡咯啶-1-羧酸(10.5 克)溶解於二噁烷(58 毫升)中。將三乙胺(8.1 毫升)加入，於 50°C 攪拌此混合物 5 小時。將此反應混合物回至室溫，蒸餾掉溶劑，將水加入，再以乙酸乙酯混進行萃取。以飽和氯化鈉水溶液洗有機層，再於無水硫酸鈉上乾燥，及蒸餾掉溶劑。以矽膠管柱層析法純化殘留物而得(3R)-3-{[5-胺基-6-(二苄基胺)嘧啶-4-基]胺基}吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(27.0 克)。

[0501] 步驟 3：將步驟 2 製備之化合物(17.5 克)於乙酸乙酯(360 毫升)中之溶液，滴入在冰浴上之鋅(23.3 克)與氯化銨 3.0 M 水溶液(11.4 克)之混合物中，再立刻升溫至室溫。攪拌 2 小時後，將此反應混合物以矽藻土過濾，蒸餾掉溶劑，以矽膠管柱層析法純化殘留物而得(3R)-3-{[5-胺基-(二苄基胺)硝基嘧啶-4-基-胺}吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(12.4 克)。

[0502] 步驟 4：將步驟 3 製備之化合物(8.4 克)與 1,1'-羰基二咪唑(5.9 克)溶解於四氫呋喃(120 毫升)中，溶

液於 60°C 攪拌此混合物 15 小時。由反應混合物中蒸餾掉溶劑，將水加入，再以乙酸乙酯混進行萃取。以飽和氯化鈉水溶液洗有機層，於無水硫酸鈉上乾燥，及蒸餾掉溶劑。以矽膠管柱層析法純化殘留物而得(3R)-3-{[6-(二苄基胺)-8-側氧基-7,8-二氫-9H-嘌呤-9-基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(7.8 克)。

[0503] 步驟 5：將步驟 4 製備之化合物(7.8 克)溶解於甲醇(240 毫升)與乙酸乙酯(50 毫升)中，加入 20%Pearlman's 觸媒($Pd(OH)_2/C$)(8.0 克，100 重量%)，進行氫氣替換，再於 60°C 中攪拌 7.5 小時。將此反應混合物以矽藻土過濾，蒸餾掉溶劑，而得 (3R)-3-(6-胺基-8-側氧基-7,8-二氫-9H-嘌呤-9-基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(5.0 克)。

[0504] 步驟 6：於室溫中將對-苯氧基苯基硼酸(2.1 克)、乙酸銅(II)(1.48 克)、分子篩 4A(2.5 克)與吡啶(0.82 毫升)，加入步驟 5 製備之化合物(2.5 克)於二氯甲烷(200 毫升)中之懸浮液中，接著攪拌 21 小時。將此反應混合物以矽藻土過濾，以矽膠管柱層析法純化殘留物，而得(3R)-3-(6-胺基-8-側氧基-7-(4-苯氧基苯基-7,8-二氫-9H-嘌呤-9-基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.3 克)。

[0505] 步驟 7：於室溫中將 4 N HCl／二噁烷(13 毫升)加入步驟 6 製備之化合物(1.3 克，2.76 毫莫耳，1.0 當量)於甲醇(13 毫升)中之懸浮液中，接著攪拌此混合物 1 小時。蒸餾掉溶劑而得(3R)-6-胺基-9-吡咯啶-3-基-7-(4-苯

氧基苯基)-7,9-二氫 8H-嘌呤-8-酮二鹽酸鹽(1.5 克)。

[0506] 步驟 8：將 2-丁酸(34 毫克)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)(78 毫克)、1-羥基苯并三唑(HOBt)(62 毫克)與三乙胺(114 毫升)，加入步驟 7 製備之化合物(100 毫克)於二甲基甲醯胺(3 毫升)中之溶液中，接著於室溫中攪拌此混合物 3 小時。將水加入此反應混合物中，再以乙酸乙酯混進行萃取。以飽和碳酸鈉水溶液洗有機層，蒸餾掉溶劑。以薄層色層分析法(二氯甲烷：甲醇：28%銨水=90：10：1)純化殘留物而得 6-胺基-9-[(3R)-1-(2-丁醯基)-3-吡咯啶]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮(式(XXVIII-R))(75 毫克)。

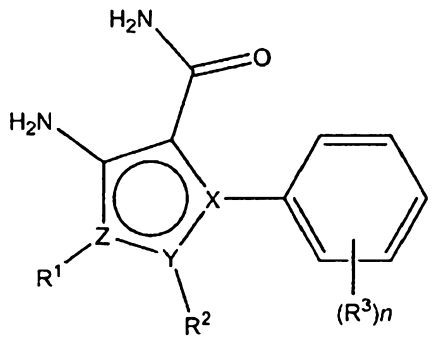
[0507] 式(XXVIII-R)化合物之鹽酸鹽可依下述方式製備：將 6-胺基-9-[(3R)-1-(2-丁醯基)-3-吡咯啶] -7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮(3.0 克)(其可依上述方式製備)置入一 300 毫升之三頸梨形燒瓶中，將乙酸乙酯(30 毫升)1-丙醇(4.5 毫升)加入，將外部溫度設為 70°C(內部溫度 61°C)。於確定步驟 8 製備之化合物已完全溶解後，加入 10%HCl／甲醇(3.5 毫升)，於確定晶體沈澱後，使晶體依下述順序熟化：外部溫度 70°C 為時 30 分鐘，外部溫度 60°C 為時 30 分鐘，外部溫度 50°C 為時 60 分鐘，外部溫度 40°C 為時 30 分鐘，室溫為時 30 分鐘，及冰浴為時 30 分鐘。將所得晶體過濾，以乙酸乙酯(6 毫升)洗，再於真空中 50°C 乾燥，而得白色晶體之 6-胺基-9-[(3R)-1-(2-丁醯基)-3-吡咯啶]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌

吟-8-酮鹽酸鹽(2.76 克)。

[0508] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為一化合物，選自揭示於美國專利公開申請案號 US 2014/0330015 A1 中之結構，彼之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0509] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為式(B)化合物：

式 (B)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥、或其鹽酸鹽，其中：

X-Y-Z 為 N-C-C 且 R^2 為存在，或為 C-N-N 且 R^2 不存在；

R^1 為 3 至 8 員含 N 之環，其中該 N 為不飽和，或與 R^4 為飽和；

R^2 為 H 或低碳烷基，特別是甲基、乙基、丙基或丁基；或 R^1 與 R^2 與彼等連接的原子一起形成 4 至 8 員環，較佳 5 至 6 員環，選自環烷基、飽和或不飽和雜環、芳基、及未經取代或經至少一個取代基 L-R^4 取代之雜芳基環；

R^3 在各情況中獨立為鹵基、烷基、S-烷基、CN 或

OR^5；

n 為 2、3 或 4，較佳 1 或 2；

L 為鍵、NH、雜烷基或雜環基；

R^4 為 COR'、CO_2R'或 SO_2R'，其中 R'為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基；

R^5 為 H 或未經取代或經取代之雜烷基、烷基、環烷基、飽和或不飽和雜環基、芳基、或雜芳基。

[0510] 在一些實施體系中，BTK 抑制劑為式 B 之以下特別實施體系中之一者：

X--Y--Z 為 C--N--N 且 R^2 為不存在；且 R^1 為 3 至 8 員、飽和含 N 之環，其在 N 經 R^4 取代；

X--Y--Z 為 N--C--C 且 R^2 為存在；R^1 為 3 至 8 員、飽和含 N 之環，其在 N 經 R^4 取代；且 R^2 為 H 或低烷基；

X--Y--Z 為 N--C--C 且 R^2 為存在；且 R^1 與 R^2 與彼等連接的原子一起形成 4 至 8 員環，選自環烷基、飽和或不飽和雜環、芳基、及未經取代或經至少一個取代基 L-R^4 取代之雜芳基環，其中較佳 R^1 與 R^2 之環為 5 至 6 員環，特別是二氫吡咯、四氫吡啶、四氫氮呼、苯基或吡啶；

X--Y--Z 為 N--C--C 且 R^2 為存在；且 R^1 與 R^2 與彼等連接的原子一起形成 5 至 6 員環，較佳為(a)經單一個取代基-L-R^4 取代之苯基，或(b)二氫吡咯或四氫吡啶，其在 N 經單一個-L-R^4 取代，其中 L 為鍵；

R^1 為哌啶或氮雜螺[3.3]庚烷，較佳在 N 經單一個 R^4 取代；

R^4 為 COR'或 SO_2R'，特別是其中 R'為經取代或未經取代之烯基，特別是經取代或未經取代之乙烯基；或

R^5 為經取代或未經取代之烷基或芳基，特別是經取代或未經取代之苯基或甲基，例如經環丙基取代之甲基，或經四丁基取代之苯基。

[0511] 在一些實施體系中，BTK 抑制劑為式 B 之以下特別實施體系中之一者：

R^1 為哌啶或氮雜螺[3.3] 庚烷，在 N 經 R^4 取代，其中 R^4 為 COR'或 SO_2R'，且 R'為經取代或未經取代之烯基，特別是經取代或未經取代之乙烯基；

R^3 為-OR^5，R^5 為苯基，且 n 為 1；

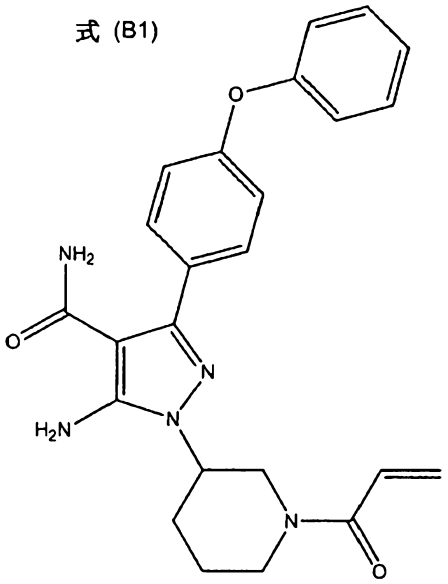
R^1 與 R^2 與彼等連接的原子一起形成 5 至 6 員環，較佳為(a)經單一個取代基-L-R^4 取代之苯基，或(b)二氫吡咯或四氫吡啶，其在 N 經單一個-L-R^4 取代，其中 L 為鍵；R^3 為-OR^5；n 為 1；R^4 為 COR'；R'為乙烯基；且 R^5 為苯基；且

X--Y--Z 為 C--N--N 且 R^2 為不存在；R^1 為哌啶，在 N 經 R^4 取代；R^3 為-OR^5；n 為 1；R^4 為 COR'；且 R'為經取代或未經取代之烯基，特別是乙烯基；且 R^5 為經取代或未經取代之芳基，特別是苯基。

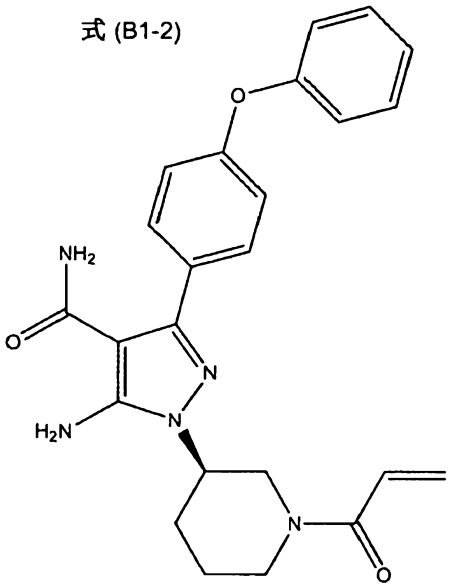
[0512] 在一較佳實施體系中，BTK 抑制劑為式(B1)、式(B1-2)或式(B1-3)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶

劑合物、水合物、共晶體或前藥，或其鹽酸鹽：

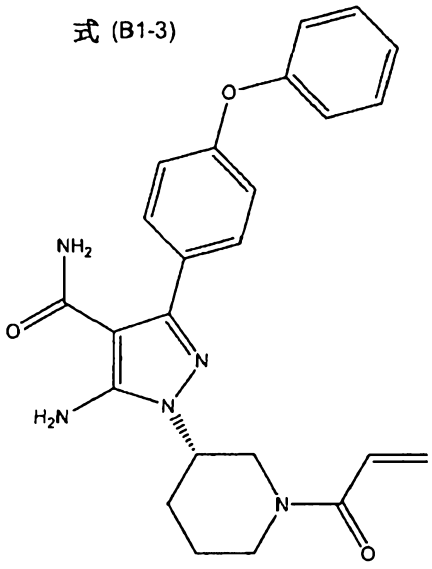
式 (B1)



式 (B1-2)



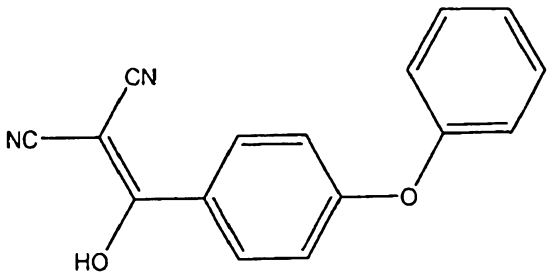
式 (B1-3)



式(B1-2)亦稱為 BGB-3111。這些化合物的製法說明於國際專利申請公告案號 WO 2014/173289 A1 及美國專利公開申請案號 US 2015/0005277 A1 中。

[0513] 簡言之，式(B1)BTK 抑制劑可依下述步驟製備。

[0514] 步驟 1：2-(羥基(4-苯氧基苯基)伸甲基)丙二腈之製備：

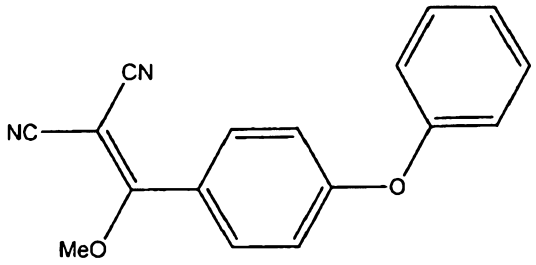


[0515] 將 4-苯氧基苯甲酸(300 克，1.4 莫耳)於 $SOCl_2$(1.2 升)中之溶液於 80°C 在 N_2 中攪拌 3 小時。將此混合物於真空中濃縮而得中間體(315 克)，其被用於下一步驟而無需進一步純化。

[0516] 將該中間體(315 克)在甲苯(800 毫升)中之溶液，於 0-5°C 逐滴加入丙二腈(89.5 克，1355 毫莫耳)與

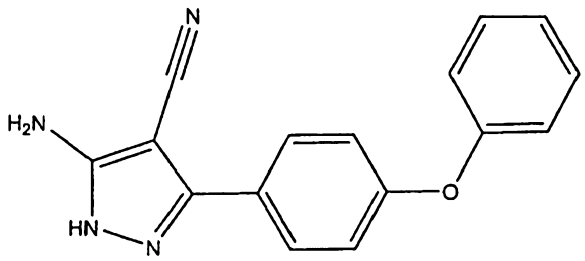
DIEA(350 克，2710 毫莫耳)在 THF(800 毫升)中之溶液為時 2 小時。將所得混合物加溫至室溫，攪拌 16 小時。反應以水(2.0 升)熄滅，再以 EA(2.0 升× 3)萃取。合併之有機層以 1000 毫升之 3 N HCl 水溶液及生理鹽水(2.0 升× 3)洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，及濃縮而得粗產物(330 克，93%)。

[0517] 步驟 2：2-(甲氧基(4-苯氧基苯基)伸甲基)丙二腈之製備：



[0518] 將 2-(羥基(4-苯氧基苯基)伸甲基)丙二腈(50 克，190.8 毫莫耳)於 $CH(OMe_3)$(500 毫升)中之溶液加熱至 75°C 為時 16 小時。再將所得混合物濃縮成殘留物，以 MeOH(50 毫升)洗，而得 25 克(47.5%)2-(甲氧基(4-苯氧基苯基)伸甲基)丙二腈，其為黃色固體。

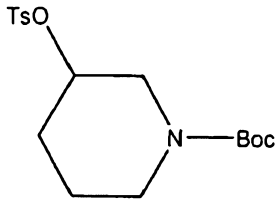
[0519] 步驟 3：5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-腈之製備：



[0520] 將聯氨水合物(20 毫升)加入 2-(甲氧基(4-苯氧基苯基)伸甲基)丙二腈(80 克，290 毫莫耳)在乙醇(200 毫升)中之溶液。此混合物在室溫中攪拌 16 小時，再濃縮而

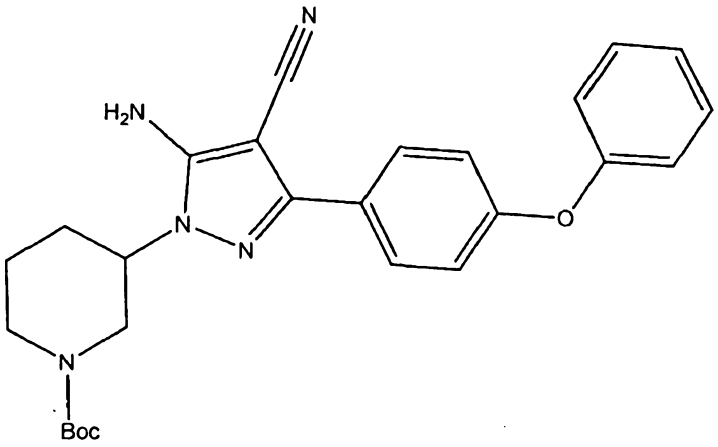
得粗產物，以 MeOH(30 毫升)洗而得 55 克(68.8%)之 5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-腈，其為類白色固體。

[0521] 步驟 4：3-(對甲苯磺醯基氧基)-1H-吡啶-1-羧酸第三丁酯之製備：



[0522] 將 TsCl(1.425 克，7.5 毫莫耳)加入 3-羥基吡啶-1-羧酸第三丁酯(1.05 克，5.0 毫莫耳)於吡啶(8 毫升)中之溶液。此混合物在室溫中在 N_2 中攪拌 2 天，將此混合物濃縮，在 100 毫升 EA 與 100 毫升 HCl(1N)水溶液間分開。有機層被由水層分隔出，以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(100 毫升× 2)及生理鹽水(100 毫升× 3)洗，於 Na_2SO_4 上乾燥。有機層經濃縮而得 1.1 克(60%)3-(對甲苯磺醯基氧基)-1H-吡啶-1-羧酸第三丁酯，其為無色油。

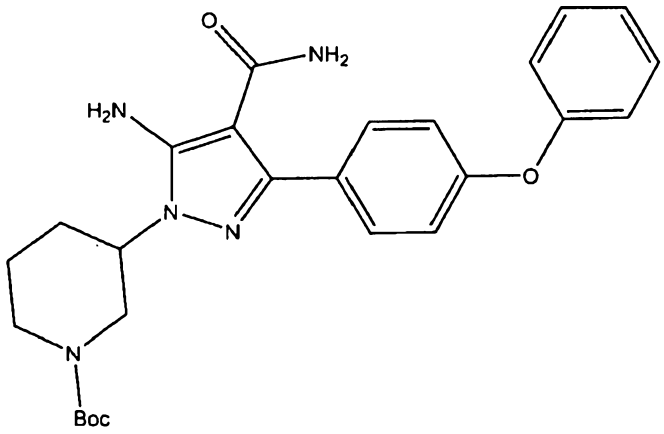
[0523] 步驟 5：3-(5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯之製備：



[0524] 將 Cs_2CO_3(650 毫克，2.0 毫莫耳)加入 3-(對甲

苯磺醯基氧基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(355 毫克，1.0 毫莫耳)與 5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-腈(276 毫克，1.0 毫莫耳)在 5 毫升 DMF 中之溶液。此混合物在室溫中攪拌 16 小時，75°C 中 3 小時，及 60°C 中 16 小時。此混合物經濃縮、以生理鹽水(100 毫升× 3)洗、再於 Na_2SO_4 上乾燥。該物質經濃縮、以矽膠管柱層析法純化(以石油醚/乙酸乙酯=3/1 洗提)，而得 60 毫克(13%)3-(5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯，其為黃色油。

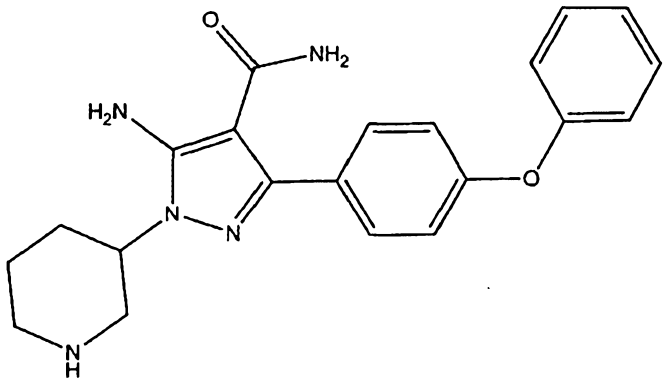
[0525] 步驟 6：3-(5-胺基-4-胺甲醯基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯之製備：



[0526] 將 NaOH(200 毫克，5 毫莫耳)於水(1 毫升)中之溶液及 H_2O_2(1 毫升)，加入 3-(5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(100 毫克，0.22 毫莫耳)於 DMSO(2 毫升)及乙醇(2 毫升)中之溶液。此混合物在 60°C 中攪拌 15 分鐘，經濃縮以除去 EtOH，然後加入 10 毫升水及 50 毫升乙酸乙酯。有機層被由水層分隔出，以生理鹽水(30 毫升× 3)洗，於 Na_2SO_4 上乾燥。

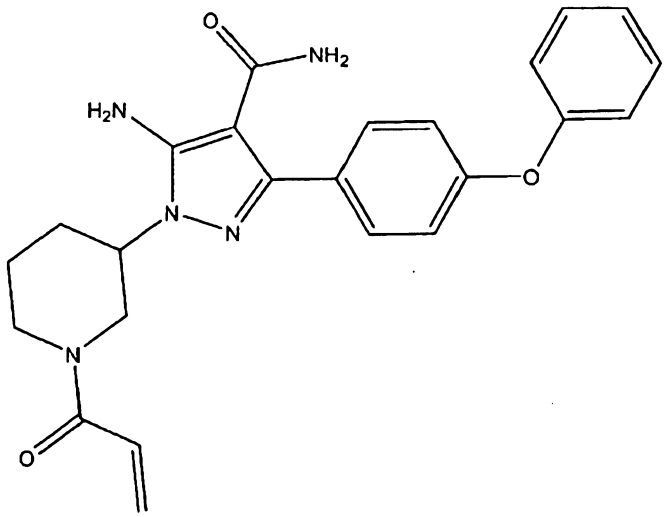
濃縮後將 50 毫克之殘留物直接用於下一步驟，其中 50 毫克之殘留物以預-TLC(以石油醚/乙酸乙酯=1/1 洗提)純化而得 12 毫克(30%)3-(5-胺基-4-胺甲醯基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯，其為白色固體。

[0527] 步驟 7：5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之製備：



[0528] 將濃 HCl(0.75 毫升)加入 3-(5-胺基-4-胺甲醯基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(50 毫克，0.11 毫莫耳)在乙酸乙酯(1 毫升)中之溶液。此混合物在室溫中攪拌 1 小時。接著加入飽和 $NaHCO_3$ 直到 pH> 7，接著加入乙酸乙酯(50 毫升)。有機層被由水層分隔出，以生理鹽水(50 毫升× 3)洗，於 Na_2SO_4 上乾燥。濃縮及以預-TLC(以二氯甲烷/MeOH/NH_3-H_2O=5/1/0.01 洗提)純化，而得 10 毫克(25%)5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺，其為白色固體。

[0529] 步驟 8：1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺之製備：



[0530] 將吡啶(27 毫克，0.34 毫莫耳)加入 5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(63 毫克，0.17 毫莫耳)在二氯甲烷(4 毫升)中之溶液。接著逐滴加入丙烯醯氯(12 毫克，0.17 毫莫耳)在二氯甲(1 毫升)中之溶液。在室溫中攪拌 4 小時，此混合物在 100 毫升二氯甲烷與 100 毫升生理鹽水間分開。有機層被由水層分隔出，以飽和生理鹽水(100 毫升× 3)洗，於 Na_2SO_4 上乾燥。濃縮及以預-TLC(以二氯甲烷/MeOH=10/1 洗提)純化，而得 4 毫克(5.5%)1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺，其為白色固體。

[0531] 由以上步驟提供之式(B1)之鏡像異構物，可由 5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-腈及 3-羥基哌啶-1-羧酸(S)-第三丁酯，使用與供式(B1-2)用之相似步驟(步驟 4 至 8)製備，或由 3-羥基哌啶-1-羧酸(R)-第三丁酯，使用與供式(B1-3)用之相似步驟(步驟 4 至 8)製備。於熟習此技術者認可之適合條件下，式(B1)之消旋混合物可由手性 HPLC、手性鹽之結晶、或上述其他方式而分離出，而得鏡像異構物純度之式(B1-2)及式(B1-3)。

[0532] 在一實施體系中，BTK 抑制劑為一化合物，選自揭示於美國專利公開申請案號 US 2015/0005277 A1 中之結構，彼之揭示內容在此被併入作為參考資料。

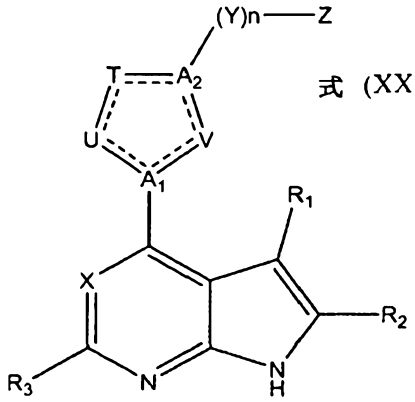
[0533] 適用於與 PI3K 抑制劑、PI3K-γ 抑制劑及/或 PI3K-δ 抑制劑形成所述組合物之 BTK 抑制劑亦包括，但不限於，述於例如國際專利申請公告案號 WO 2013/010868；WO 2012/158843；WO 2012/135944；WO 2012/135937；美國專利公開申請案號 2011/0177011；及美國專利案號 8,501,751；8,476,284；8,008,309；7,960,396；7,825,118；7,732,454；7,514,444；7,459,554；7,405,295；及 7,393,848，以上每一者之揭示內容在此被併入作為參考資料。

JAK-2 抑制劑

[0534] 本發明之一些實施體系(例如組合物、組成物及/或套組)包含 JAK 抑制劑，例如 JAK-2 抑制劑。在一些實施體系中，所述之組成物及方法包括 JAK 抑制劑，例如 JAK-2 抑制劑。在一些實施體系中，此處所提供之化合物對 JAK 抑制劑為選擇性的，因為在與彼等化合物與其他 JAK 受體，包括 JAK-3 受體，結合或交互作用時比較下，彼等化合物以顯著較低之濃度與 JAK-2 結合或交互作用。在一些實施體系中，彼等化合物以一結合常數與 JAK-3 受體結合，其為至少約 2 倍較高之濃度、約 3 倍較高之濃度、約 5 倍較高之濃度、約 10 倍較高之濃度、約

20 倍較高之濃度、約 30 倍較高之濃度、約 100 倍較高之濃度、約 200 倍較高之濃度、約 300 倍較高之濃度、或約 500 倍較高之濃度。

[0535] 在一較佳實施體系中，JAK-2 抑制劑為式(XXIX)化合物：



式 (XXIX)

包括其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

A^1 與 A^2 獨立地選自 C 與 N；

T、U 與 V 獨立地選自 O、S、N、CR^5 與 NR^6；

其中該由 A^1、A^2、U、T 與 V 形成之 5 員環為芳族；

X 為 N 或 CR^4；

Y 為 C_{1-8} 伸烷基、C_{2-8} 伸烯基、C_{2-8} 伸炔基、$(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{3-10} 環伸烷基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_p$-(伸芳基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{1-10} 雜環伸烷基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_p$-(雜伸芳基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$、

$(CR^{11}R^{12})_pOC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$、

$(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$、

$(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$、

$(CR^{11}R^{12})_pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$、

$(CR^{11}R^{12})_pS(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$、

$(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$、或

$(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$，其中該 C_{1-8} 伸烷基、C_{2-8} 伸烯基、C_{2-8} 伸炔基、環伸烷基、伸芳基、雜環伸烷基、或雜伸芳基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自 $-D^1-D^2-D^3-D^4$ 的取代基取代；

Z 為 H、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、$=C-R^i$、$=N-R^i$、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$C(=NOH)R^b$、$C(=NO(C_{1-6}$ 烷基$)R^b$ 或 $S(O)_2NR^cR^d$，其中該 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基隨意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、

$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$C(=NOH)R^b$、$C(=NO(C_{1-6}$ 烷基$)R^b$及 $S(O)_2NR^cR^d$；

其中當 Z 為 H 時，n 為 1；

或$-(Y)_n-Z$ 部分與 i)與該部分連接的 A^2，ii)T 或 V 之 R^5或 R^6，及 iii)T 或 V 之 R^5或 R^6所連接的 C 或 N 原子，一起形成 4 至 20 員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環，其與該由 A^1、A^2、U、T 與 V 形成之 5 員環稠合，其中該 4 至 20 員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環隨意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自$-(W)_m-Q$ 之取代基取代；

W 為 C_{1-8} 烯基、C_{2-8} 亞烯基、C_{2-8} 亞炔基、O、S、C(O)、$C(O)NR^{c'}$、C(O)O、OC(O)、$OC(O)NR^{c'}$、$NR^{c'}$、$NR^{c'}C(O)NR^d$、S(O)、$S(O)NR^{c'}$、$S(O)_2$ 或 $S(O)_2NR^{c'}$；

Q 為 H、鹵基、CN、NO_2、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-8}鹵烷基、鹵氫硫基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中該 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-8}鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基隨意地經 1、2、3 或 4 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^2、CN、NO_2、$OR^{a'}$、$SR^{a'}$、$C(O)R^{b'}$、$C(O)NR^{c'}R^{d'}$、$C(O)OR^{a'}$、$OC(O)R^{b'}$、$OC(O)NR^{c'}R^{d'}$、$NR^{c'}R^{d'}$、$NR^{c'}C(O)R^{b'}$、$NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}$、$NR^{c'}C(O)OR^{a'}$、$S(O)R^{b'}$、$S(O)NR^{c'}R^{d'}$、$S(O)_2R^{b'}$、

$NR^{c'}S(O)_2R^{b'}$及 $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$；

Cy^1與 Cy^2獨立選自下列：芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基，每一者隨意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、CN、NO_2、$OR^{a''}$、$SR^{a''}$、$C(O)R^{b''}$、$C(O)NR^{c''}R^{d''}$、$C(O)OR^{a''}$、$OC(O)R^{b''}OC(O)NR^{c''}R^{d''}$、$NR^{c''}R^{d''}$、$NR^{c''}C(O)R^{b''}$、$NR^{c''}C(O)OR^{a''}$、$NR^{c''}S(O)R^{b''}$、$NR^{c''}S(O)_2R^{b''}$、$S(O)R^{b''}$、$S(O)NR^{c''}R^{d''}$、$S(O)_2R^{b''}$及 $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$；

R^1、R^2、R^3及 R^4獨立選自下列：H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、鹵氫硫基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、NO_2、OR^7、SR^7、$C(O)R^8$、$C(O)NR^9R^{10}$、$C(O)OR^7OC(O)R^8$、$OC(O)NR^9R^{10}$、NR^9R^{10}、$NR^9C(O)R^8$、$NR^cC(O)OR^7$、$S(O)R^8$、$S(O)NR^9R^{10}$、$S(O)_2R^8$、$NR^9S(O)_2R^8$及 $S(O)_2NR^9R^{10}$；

R^5選自下列：H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、鹵氫硫基、CN、NO_2、OR^7、SR^7、$C(O)R^8$、$C(O)NR^9R^{10}$、$C(O)OR^7$、$OC(O)R^8$、$OC(O)NR^9R^{10}$、NR^9R^{10}、$NR^9C(O)R^8$、$NR^9C(O)OR^7$、$S(O)R^8$、$S(O)NR^9R^{10}$、$S(O)_2R^8$、$NR^9S(O)_2R^8$及 $S(O)_2NR^9R^{10}$；

R^6選自下列：H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、

C_{1-4} 鹵烷基、OR^7、$C(O)R^8$、$C(O)NR^9R^{10}$、$C(O)OR^7$、$S(O)R^8$、$S(O)NR^9R^{10}$、$S(O)_2R^8$ 及 $S(O)_2NR^9R^{10}$；

R^7 選自下列：H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基；

R^8 選自下列：H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基；

R^9 與 R^{10} 獨立地選自下列：H、C_{1-10} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷羰基、C_{1-6} 芳羰基、C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基；

或 R^9 與 R^{10} 與彼等連接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基；

R^{11} 與 R^{12} 獨立地選自 H 與 $-E^1-E^2-E^3-E^4$；

D^1 與 E^1 獨立地不存在或獨立地選自下列：C_{1-6} 伸烷基、C_{2-6} 伸烯基、C_{2-6} 伸炔基、伸芳基、環伸烷基、雜伸芳基及雜環伸烷基，其中每一 C_{1-6} 伸烷基、C_{2-6} 伸烯基、C_{2-6} 伸炔基、伸芳基、環伸烷基、雜伸芳基及雜環伸烷基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、N_3、SCN、OH、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-8} 烷氧烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、C_{1-6} 烷胺基及 C_{2-8} 二烷胺；

D^2 與 E^2 獨立地不存在或獨立地選自下列：C_{1-6} 伸烷基、C_{2-6} 伸烯基、C_{2-6} 伸炔基、$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_r$-O-$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_s$、$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_r$-S-$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_s$、$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_s$、-NR^e-$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_s$、$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_r$-CO-$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_s$、$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_r$-COO-$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_s$、
$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_r$-$CONR^e$-$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_s$、
$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_r$-SO-$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_s$、
$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_r$-SO_2-$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_s$、
$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_r$-$SONR^e$-$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_s$ 及
$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_r$-NR^eCONR^f-$(C_{1-6}$ 伸烷基$)_s$，其中每一 C_{1-6} 伸烷基、C_{2-6} 伸烯基及 C_{2-6} 伸炔基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、N_3、SCN、OH、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-8} 烷氧烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、C_{1-6} 烷胺基及 C_{2-8} 二烷胺；

D^3 與 E^3 獨立地不存在或獨立地選自下列：C_{1-6} 伸烷基、C_{2-6} 伸烯基、C_{2-6} 伸炔基、伸芳基、環伸烷基、雜伸芳基及雜環伸烷基，其中每一 C_{1-6} 伸烷基、C_{2-6} 伸烯基、C_{2-6} 伸炔基、伸芳基、環伸烷基、雜伸芳基及雜環伸烷基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、N_3、SCN、OH、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-8} 烷氧烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、C_{1-6} 烷胺基及 C_{2-8} 二烷胺；

D^4 與 E^4 獨立地不存在或獨立地選自下列：H、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫

硫基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$C(=NOH)R^b$、$C(=NO(C_{1-6}$ 烷基$)R^b$d 及 $S(O)_2NR^cR^d$，其中該 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基環隨意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$C(=NOH)R^b$、$C(=NO(C_{1-6}$ 烷基$))R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$；

R^a 選自下列：H、Cy^1、-(C_{1-6} 烷基)-Cy^1、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵氫硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^b 選自下列：H、Cy^1、-(C_{1-6} 烷基)-Cy^1、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基隨意地經 1、2 或 3 個獨

立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵氫硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

$R^{a'}$與$R^{a''}$獨立地選自下列：H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基隨意地經1、2或3個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵氫硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

$R^{b'}$與$R^{b''}$獨立地選自下列：H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基隨意地經1、2或3個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵氫硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^c與R^d獨立地選自下列：H、Cy^1、-(C_{1-6}烷基)-Cy^1、C_{1-10}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基，其中該C_{1-10}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基或

C_{2-6}炔基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：Cy^1、-(C_{1-6}烷基)-Cy^1、OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及鹵氫硫基；

或 R^c與 R^d與彼等連接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，其隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：Cy^1、-(C_{1-6}烷基)-Cy^1、OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及鹵氫硫基；

$R^{c'}$與 $R^{d'}$獨立地選自下列：H、C_{1-10}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C_{1-10}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵氫硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

或 $R^{c'}$與 $R^{d'}$與彼等連接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，其隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵氫硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

$R^{c''}$與 $R^{d''}$獨立地選自下列：H、C_{1-10}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，

其中該 C_{1-10} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵氫硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

或 $R^{c''}$與 $R^{d''}$與彼等連接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，其隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵氫硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^i為 H、CN、NO_2 或 C_{1-6} 烷基；

R^e與 R^f獨立地選自 H 與 C_{1-6} 烷基；

R^i為 H、CN 或 NO_2；

m 為 0 或 1；

n 為 0 或 1；

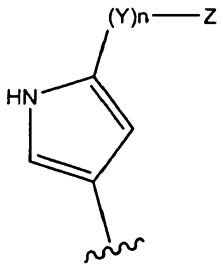
p 為 0、1、2、3、4、5 或 6；

q 為 0、1、2、3、4、5 或 6；

r 為 0 或 1；且

s 為 0 或 1。

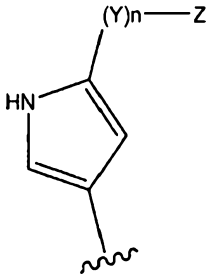
[0536] 在一些實施體系中，當 X 為 N，n 為 1，且由 A^1、A^2、U、T、與 $-(Y)_n-Z$ 形成之部分具有下式時：



則 Y 不為 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$。

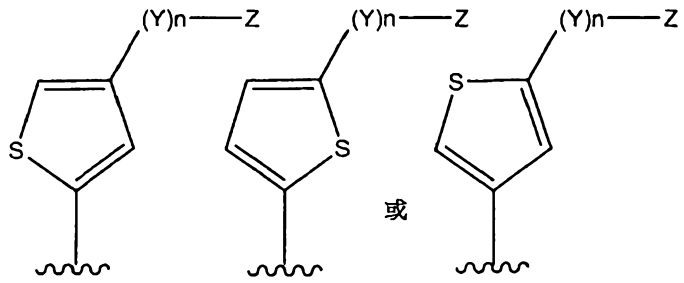
[0537] 在一些實施體系中，當 X 為 N 時，由 A^1、A^2、U、T 與 V 形成之 5 員環不為吡咯基。

[0538] 在一些實施體系中，當 X 為 CH，n 為 1，且由 A^1、A^2、U、T、V 與 $-(Y)_n-Z$ 形成之部分具有下式時：



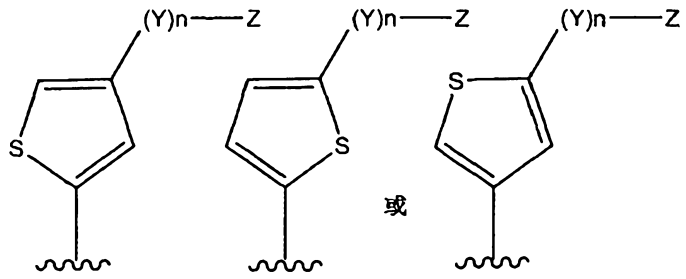
則 $-(Y)_n-Z$ 不為 COOH。

[0539] 在一些實施體系中，當 X 為 CH 或 C-鹵基，R^1、R^2 與 R^3 各為 H，n 為 1，且由 A^1、A^2、U、T、V 與 $-(Y)_n-Z$ 形成之部分具有下式時：



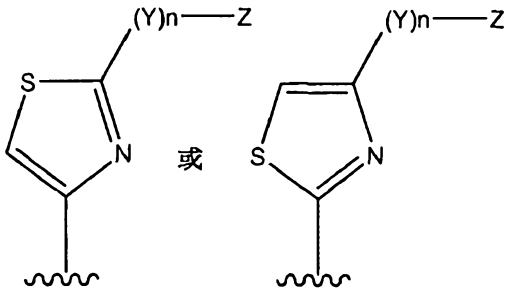
則 Y 不為 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 或 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$。

[0540] 在一些實施體系中，當 X 為 CH 或 C-鹵基，R^1、R^2 與 R^3 各為 H，n 為 0，且由 A^1、A^2、U、T、V 與 $-(Y)_n-Z$ 形成之部分具有下式時：



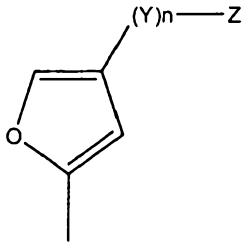
則 Z 不為 CN、鹵基或 C_{1-4} 烷基。

[0541] 在一些實施體系中，當 X 為 CH 或 C-鹵基，R^1、R^2 與 R^3 各為 H，n 為 1，且由 A^1、A^2、U、T、V 與 $-(Y)_n-Z$ 形成之部分具有下式時：



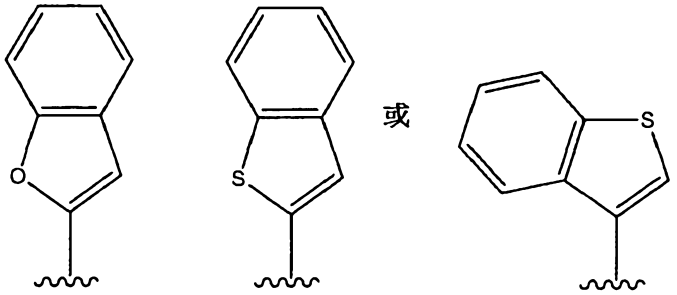
則 Y 不為 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 或 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$。

[0542] 在一些實施體系中，當 X 為 CH 或 C-鹵基，R^1、R^2 與 R^3 各為 H，n 為 1，且由 A^1、A^2、U、T、V 與 $-(Y)_n-Z$ 形成之部分具有下式：



則 Y 不為 $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$。

[0543] 在一些實施體系中，當 X 為 CH 或 C-鹵基，且 R^1、R^2 與 R^3 各為 H 時，則由 A^1、A^2、U、T、V 與 $-(Y)_n-Z$ 形成之部分不具有下式：



[0544] 在一些實施體系中：

Z 為 H、鹵基、CN、NO_2、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-8} 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中該 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基或、C_{2-8} 炔基、雜芳基或雜環烷基隨意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$；

Q 為 H、鹵基、CN、NO_2、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8}

炔基、C_{1-8} 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中該 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-8} 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基隨意地經 1、2、3、或 4 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^2、CN、NO_2、$OR^{a'}$、$SR^{a'}$、$C(O)R^{b'}$、$C(O)NR^{c'}R^{d'}$、$C(O)OR^{a'}$、$OC(O)R^{b'}$、$OC(O)NR^{c'}R^{d'}$、$NR^{c'}R^{d'}$、$NR^{c'}C(O)R^{b'}$、$NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}$、$NR^{c'}C(O)OR^{a'}$、$S(O)R^{b'}$、$S(O)NR^{c'}R^{d'}$、$S(O)_2R^{b'}$、$NR^{c'}S(O)_2R^{b'}$及 $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$；

Cy^1 與 Cy^2 獨立選自下列：芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基，每一者隨意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、CN、NO_2、$OR^{a''}$、$SR^{a''}$、$C(O)R^{b''}$、$C(O)NR^{c''}R^{d''}$、$C(O)OR^{a''}$、$OC(O)R^{b''}$、$OC(O)NR^{c''}R^{d''}$、$NR^{c''}R^{d''}$、$NR^{c''}C(O)R^{b''}$、$NR^{c''}C(O)OR^{a''}$、$NR^{c''}S(O)R^{b''}$、$NR^{c''}S(O)_2R^{b''}$、$S(O)R^{b''}$、$S(O)NR^{c''}R^{d''}$、$S(O)_2R^{b''}$及 $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$；

R^1、R^2、R^3 及 R^4 獨立選自下列：H、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、NO_2、OR^7、SR^7、$C(O)R^8$、$C(O)NR^9R^{10}$、$C(O)OR^7OC(O)R^8$、$OC(O)NR^9R^{10}$、NR^9R^{10}、$NR^9C(O)R^8$、$NR^cC(O)OR^7$、$S(O)R^8$、$S(O)NR^9R^{10}$、$S(O)_2R^8$、$NR^9S(O)_2R^8$及 $S(O)_2NR^9R^{10}$；

R^5 為 H、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4}

鹵烷基、鹵氫硫基、CN、NO_2、OR^7、SR^7、$C(O)R^8$、$C(O)NR^9R^{10}$、$C(O)OR^7$、$OC(O)R^8$、$OC(O)NR^9R^{10}$、NR^9R^{10}、$NR^9C(O)R^8$、$NR^9C(O)OR^7$、$S(O)R^8$、$S(O)NR^9R^{10}$、$S(O)_2R^8$、$NR^9S(O)_2R^8$或$S(O)_2NR^9R^{10}$；

R^6為H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、OR^7、$C(O)R^8$、$C(O)NR^9R^{10}$、$C(O)OR^7$、$S(O)R^8$、$S(O)NR^9R^{10}$、$S(O)_2R^8$或$S(O)_2NR^9R^1$；

R^7為H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基；

R^8為H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基；

R^9與R^{10}獨立地選自下列：H、C_{1-10}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷羰基、C_{1-6}芳羰基、C_{1-6}烷基磺醯基基、芳基磺醯基基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基；

或R^9與R^{10}與彼等連接的N原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基；

R^{11}與R^{12}獨立地選自H、鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基；

R^a、$R^{a'}$及$R^{a''}$獨立選自下列：H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷

基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^b、$R^{b'}$及 $R^{b''}$獨立選自下列：H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

R^c 與 R^d 獨立地選自下列：H、C_{1-10} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C_{1-10} 烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、

C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

或 R^c 與 R^d 與彼等連接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，其隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

$R^{c'}$與 $R^{d'}$獨立地選自下列：H、C_{1-10} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C_{1-10} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵氫硫基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

或 $R^{c'}$與 $R^{d'}$與彼等連接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，其隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基；

$R^{c''}$與 $R^{d''}$獨立地選自下列：H、C_{1-10} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，

其中該 C_{1-10} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷；

或 $R^{c''}$與 $R^{d''}$與彼等連接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，其隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基。

[0545] 在一些實施體系中，X 為 N。

[0546] 在一些實施體系中，X 為 CR^4。

[0547] 在一些實施體系中，A^1 為 C。

[0548] 在一些實施體系中，A^1 為 N。

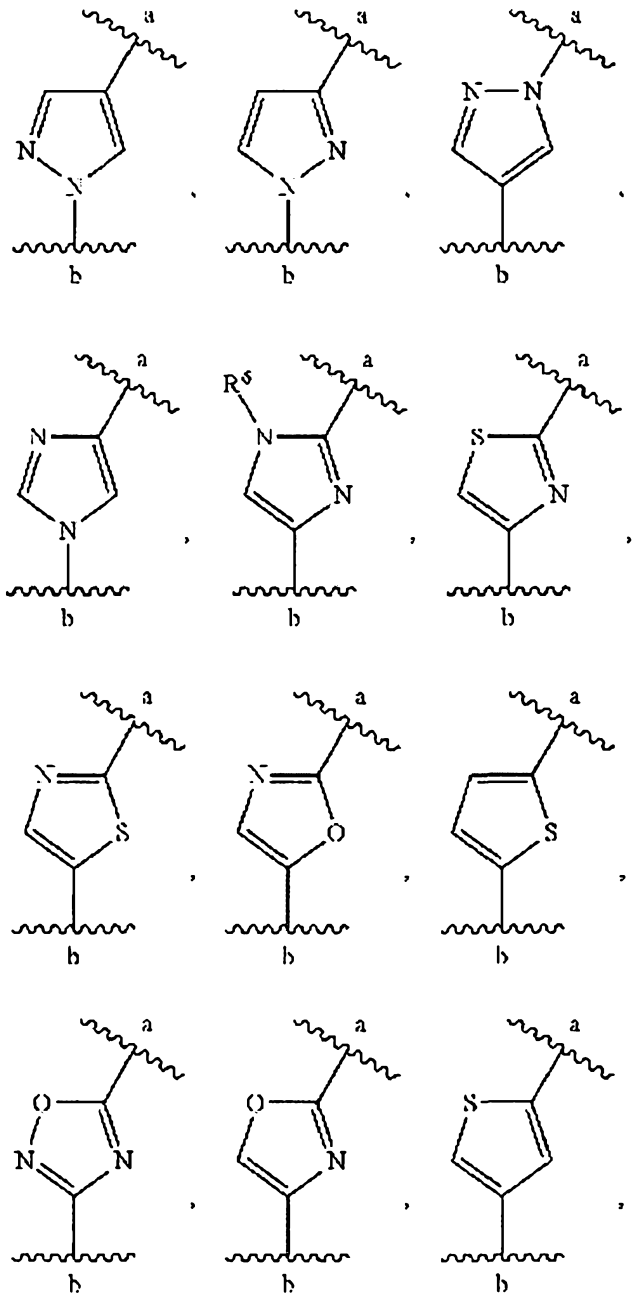
[0549] 在一些實施體系中，A^2 為 C。

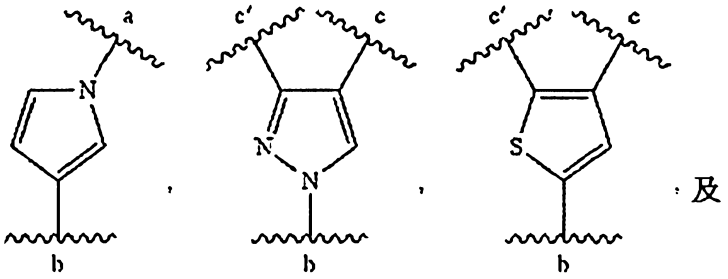
[0550] 在一些實施體系中，A^2 為 N。

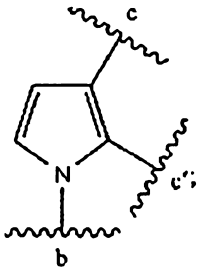
[0551] 在一些實施體系中，A^1、A^2、U、T 與 V 中至少一者為 N。

[0552] 在一些實施體系中，由 A^1、A^2、U、T 與 V 形成之 5 員環為吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基或噁二唑基。

[0553] 在一些實施體系中，由 A^1、A^2、U、T 與 V 形成之 5 員環為選自下列：



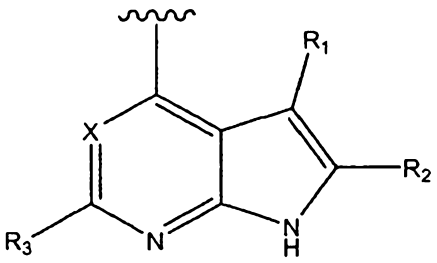




其中：

a 係指 $-(Y)_n-Z$ 部分之連接處；

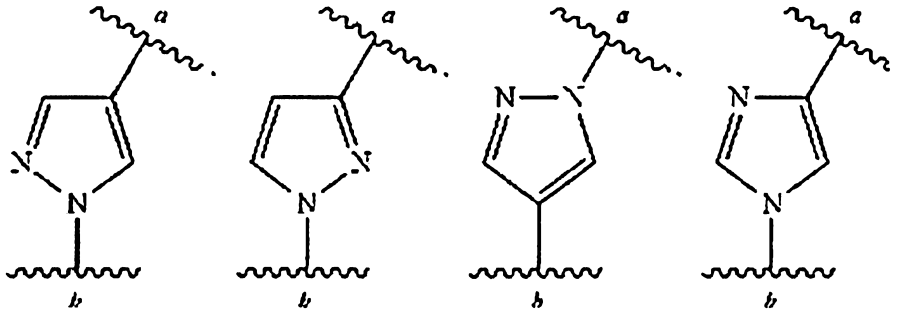
b 係指核心部分之連接處；

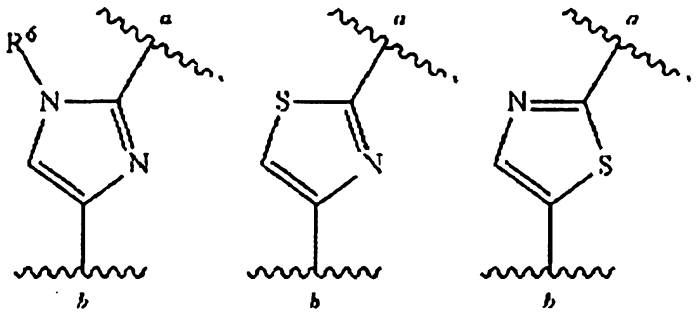


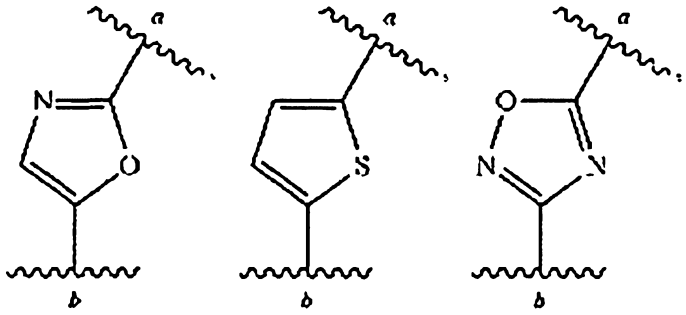
且

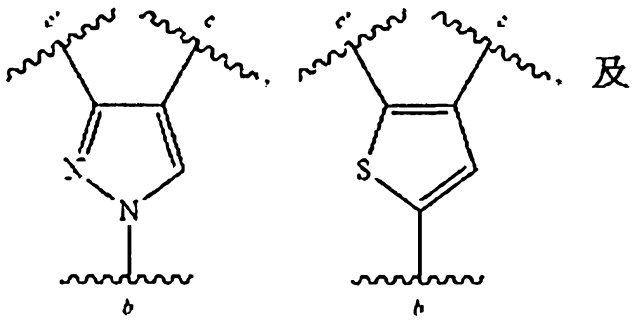
c 與 c'係指稠合之 4 至 20 員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環之兩個連接處。

[0554] 在一些實施體系中，由 A^1、A^2、U、T 與 V 形成之 5 員環為選自下列：

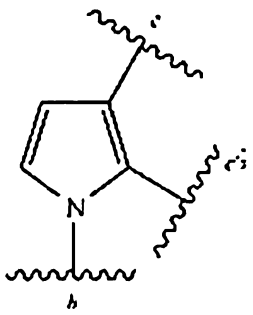








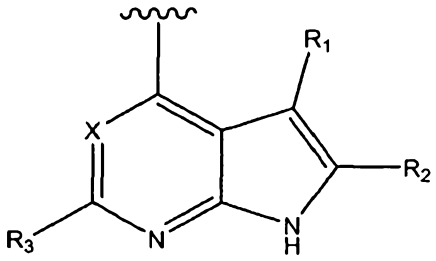
及



其中：

a 係指-$(Y)_n$-Z 部分之連接處；

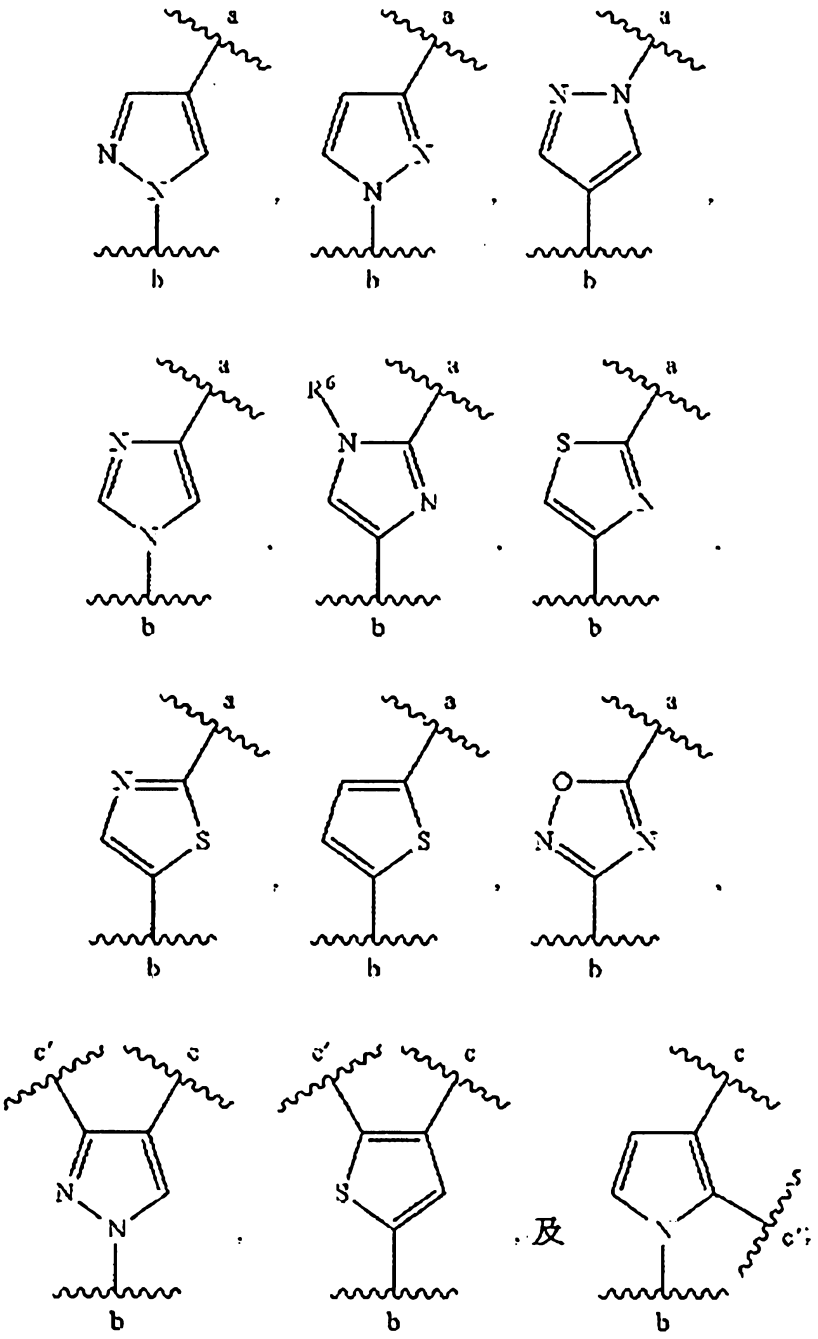
b 係指核心部分之連接處；



且

c 與 c'係指稠合之 4 至 20 員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環之兩個連接處。

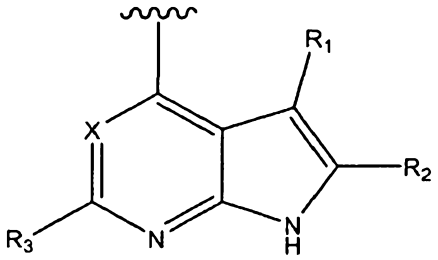
[0555] 在一些實施體系中，由 A^1、A^2、U、T 與 V 形成之 5 員環為選自下列：



其中：

a 係指 $-(Y)_n-Z$ 部分之連接處；

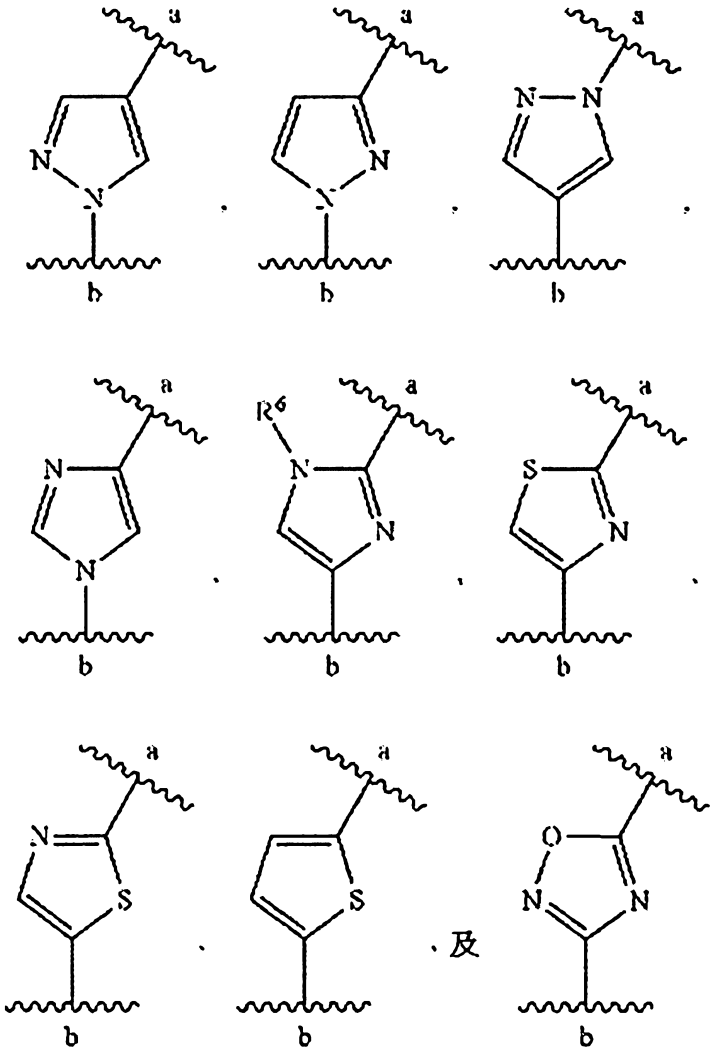
b 係指核心部分之連接處；



且

c與c'係指稠合之4至20員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環之兩個連接處。

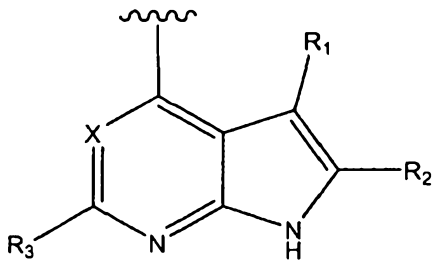
[0556] 在一些實施體系中，由A^1、A^2、U、T與V形成之5員環為選自下列：



其中：

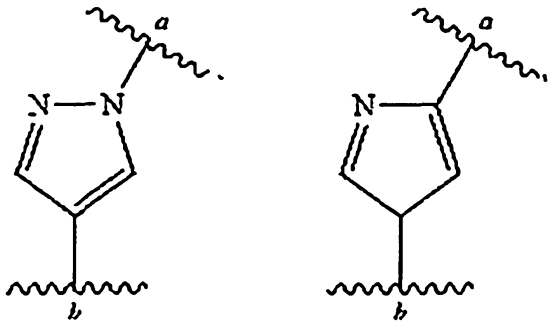
a 係指 -$(Y)_n$-Z 部分之連接處；

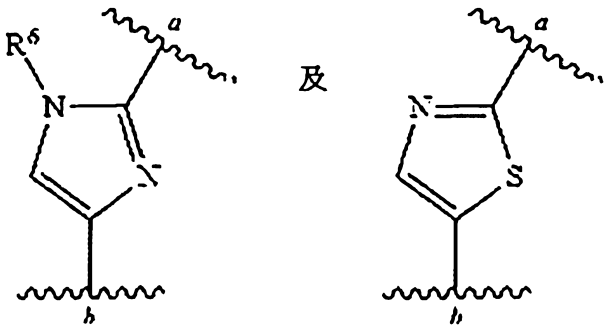
b 係指核心部分之連接處；



。

[0557] 在一些實施體系中，由 A^1、A^2、U、T 與 V 形成之 5 員環為選自下列：

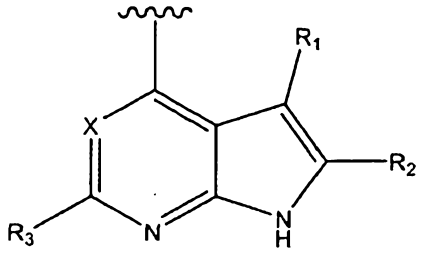




其中：

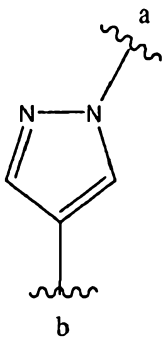
a 係指 -$(Y)_n$-Z 部分之連接處；

b 係指核心部分之連接處；



。

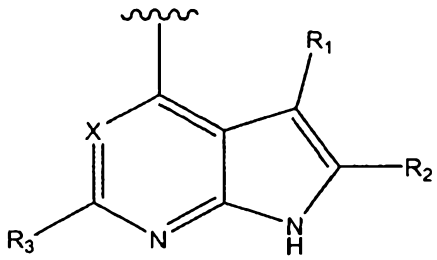
[0558] 在一些實施體系中，由 A^1、A^2、U、T 與 V 形成之 5 員環為選自下列：



其中：

a 係指 $-(Y)_n-Z$ 部分之連接處；

b 係指核心部分之連接處；



。

[0559] 在一些實施體系中，n 為 0。

[0560] 在一些實施體系中，n 為 1。

[0561] 在一些實施體系中，n 為 1 且 Y 為 C_{1-8} 伸烷基、C_{2-8} 伸烯基、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$，其中該 C_{1-8} 伸烷基或 C_{2-8} 伸烯基隨意地經 1、2 或 3 個鹵

基、OH、CN、胺基、C_{1-4}烷胺基或C_{2-8}二烷胺基取代。

[0562] 在一些實施體系中，n為1且Y為C_{1-8}伸烷基、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$，其中該$C_{1-8}$伸烷基隨意地經1、2或3個鹵基、OH、CN、胺基、C_{1-4}烷胺基或C_{2-8}二烷胺基取代。

[0563] 在一些實施體系中，n為1，且Y為C_{1-8}伸烷基，其隨意地經1、2或3個鹵基、OH、CN、胺基、C_{1-4}烷胺基或C_{2-8}二烷胺基取代。

[0564] 在一些實施體系中，n為1，且Y為伸乙基，其隨意地經1、2或3個鹵基、OH、CN、胺基、C_{1-4}烷胺基或C_{2-8}二烷胺基取代。

[0565] 在一些實施體系中，n為1，且Y為$(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_{q(}CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$或$(CR^{11}R^{12})_p C(O)O(CR^{11}R^{12})_q$。

[0566] 在一些實施體系中，Y為C_{1-8}伸烷基、C_{2-8}伸烯基、C_{2-8}伸炔基、$(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{3-10}環伸烷基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_p$-(伸芳基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{1-10}雜環伸烷基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_p$-(雜環伸芳基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$或$(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$，其中該$C_{1-8}$伸烷基、$C_{2-8}$伸烯基、$C_{2-8}$伸炔基、環伸烷基、伸芳基、雜環伸烷基或雜環伸芳基隨意地經1、2或3個獨立

選自-D^1-D^2-D^3-D^4之取代基取代。

[0567] 在一些實施體系中，Y 為 C_{1-8}伸烷基、C_{2-8}伸烯基、C_{2-8}伸炔基、

$(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{3-10}環伸烷基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、

$(CR^{11}R^{12})_p$-(伸芳基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、

$(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{1-10}雜環伸烷基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、

$(CR^{11}R^{12})_p$-(雜環伸芳基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、

$(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$ 或 $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$，其中該 C_{1-8}伸烷基、C_{2-8}伸烯基、C_{2-8}伸炔基、環伸烷基、伸芳基、雜環伸烷基或雜環伸芳基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自 D^4之取代基取代。

[0568] 在一些實施體系中，Y 為 C_{1-8}伸烷基、C_{2-8}伸烯基、C_{2-8}伸炔基或$(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{3-10}環伸烷基)-$(CR^{11}R^{12})_q$，其中該 C_{1-8}伸烷基、C_{2-8}伸烯基、C_{2-8}伸炔基或環伸烷基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自-D^1-D^2-D^3-D^4之取代基取代。

[0569] 在一些實施體系中，Y 為 C_{1-8}伸烷基、C_{2-8}伸烯基、C_{2-8}伸炔基或$(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{3-10}環伸烷基)-$(CR^{11}R^{12})_q$，其中該 C_{1-8}伸烷基、C_{2-8}伸烯基、C_{2-8}伸炔基或環伸烷基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自 D^4之取代基取代。

[0570] 在一些實施體系中，Y 為 C_{1-8}伸烷基、C_{2-8}伸烯基或 C_{2-8}伸炔基，其每一者隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自-D^1-D^2-D^3-D^4之取代基取代。

[0571] 在一些實施體系中，Y 為 C_{1-8} 伸烷基，其隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自 $-D^1-D^2-D^3-D^4$ 之取代基取代。

[0572] 在一些實施體系中，Y 為 C_{1-8} 伸烷基，其隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自 D^4 之取代基取代。

[0573] 在一些實施體系中，Y 為 C_{1-8} 伸烷基、C_{2-8} 伸烯基、C_{2-8} 伸炔基、$(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})C(O)(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pOC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pS(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 、$(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$ 或 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$，其中該 C_{1-8} 伸烷基、C_{2-8} 伸烯基、C_{2-8} 伸炔基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自鹵基、OH、CN、胺基、C_{1-4} 烷胺基及 C_{2-8} 二烷胺基之取代基取代。

[0574] 在一些實施體系中，Y 為 C_{1-8} 伸烷基、C_{2-8} 伸烯基、C_{2-8} 伸炔基、$(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{3-10} 環伸烷基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_p$-(伸芳基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{1-10} 雜環伸烷基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_p$-(雜環伸芳基)-$(CR^{11}R^{12})_q$、、$(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$、

$(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pOC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_{q(}CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})S(O)(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pS(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$、$(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$或$(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$，其中該 C_{1-8}伸烷基、C_{2-8}伸烯基、C_{2-8}伸炔基、環伸烷基、伸芳基、雜環伸烷基或雜環伸芳基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自鹵基、OH、CN、胺基、C_{1-4}烷胺基及C_{2-8}二烷胺基之取代基取代。

[0575] 在一些實施體系中，p 為 0。

[0576] 在一些實施體系中，p 為 1。

[0577] 在一些實施體系中，p 為 2。

[0578] 在一些實施體系中，q 為 0。

[0579] 在一些實施體系中，q 為 1。

[0580] 在一些實施體系中，q 為 2。

[0581] 在一些實施體系中，p 與 q 中之一者為 0，而 p 與 q 中之另一者為 1、2 或 3。

[0582] 在一些實施體系中，Z 為 H、鹵基、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰烷基、鹵氫硫基、C_{1-4}羥烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、

$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$C(=NOH)R^b$、$C(=NO(C_{1-6}$烷基$)R^b$或$S(O)_2NR^cR^d$，其中該C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基或C_{2-8}炔基隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$C(=NOH)R^b$、$C(=NO(C_{1-6}$烷基$))R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0583] 在一些實施體系中，Z為芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，每一者隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0584] 在一些實施體系中，Z為芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，每一者隨意地經1、2、3、4、5或6個獨

立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及 $S(O)_2NR^cR^d$。

[0585] 在一些實施體系中，Z 為芳基或雜芳基，每一者隨意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及 $S(O)_2NR^cR$。

[0586] 在一些實施體系中，Z 為芳基或雜芳基，每一者隨意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及

$S(O)_2NR^cR$。

[0587] 在一些實施體系中，Z 為苯基或 5 或 6 員雜芳基，每一者隨意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及 $S(O)_2NR^cR^d$。

[0588] 在一些實施體系中，Z 為苯基或 5 或 6 員雜芳基，每一者隨意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及 $S(O)_2NR^cR^d$。

[0589] 在一些實施體系中，Z 為苯基，其隨意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、

$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0590] 在一些實施體系中，Z為苯基，其隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0591] 在一些實施體系中，Z為環烷基或雜環烷基，其隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0592] 在一些實施體系中，Z為環烷基或雜環烷基，其隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基

取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0593] 在一些實施體系中，Z為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，其隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0594] 在一些實施體系中，Z為C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基或C_{2-8}炔基，每一者隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、

$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0595] 在一些實施體系中，Z為C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基或C_{2-8}炔基，每一者隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0596] 在一些實施體系中，Z為芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，每一者隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0597] 在一些實施體系中，Z為芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，每一者隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、

$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0598] 在一些實施體系中，Z為芳基或雜芳基，每一者隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0599] 在一些實施體系中，Z為芳基或雜芳基，每一者隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0600] 在一些實施體系中，Z為苯基或5或6員雜芳基，每一者隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、

$NR^cC(O)OR^aS(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0601] 在一些實施體系中，Z為苯基或5或6員雜芳基，每一者隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^aS(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0602] 在一些實施體系中，Z為苯基，其隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^aS(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0603] 在一些實施體系中，Z為苯基，其隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、

$NR^cC(O)OR^aS(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$ 、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及 $S(O)_2NR^cR^d$。

[0604] 在一些實施體系中，Z 為環烷基或雜環烷基，每一者隨意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$ 、$OC(O)NR^cR^d$ 、NR^cR^d 、$NR^cC(O)R^b$ 、$NR^cC(O)NR^cR^d$ 、$NR^cC(O)OR^a$ 、$S(O)R^b$ 、$S(O)NR^cR^d$ 、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及 $S(O)_2NR^cR^d$。

[0605] 在一些實施體系中，Z 為環烷基或雜環烷基，每一者隨意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$ 、NR^cR^d 、$NR^cC(O)R^b$ 、$NR^cC(O)NR^cR^d$ 、$NR^cC(O)OR^a$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及 $S(O)_2NR^cR^d$。

[0606] 在一些實施體系中，Z 為 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基，每一者隨意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基 、Cy^1 、CN 、NO_2 、OR^a 、SR^a 、$C(O)R^b$ 、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、

$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0607] 在一些實施體系中，Z為C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基或C_{2-8}炔基，每一者隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

[0608] 在一些實施體系中，Z為C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，每一者隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$及$S(O)_2R^b$。

[0609] 在一些實施體系中，Z為C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，每一者隨意地經1、2、3、4、5或6個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$及$S(O)_2R^b$。

[0610] 在一些實施體系中，Z為C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，每一

者隨意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$ 及 $S(O)_2R^b$。

[0611] 在一些實施體系中，Z 為 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，每一者隨意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$ 及 $S(O)_2R^b$。

[0612] 在一些實施體系中，Z 為經至少一個含有至少一個 CN 基之取代基所取代。

[0613] 在一些實施體系中，Z 為 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基 C_{2-8} 炔基芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，每一者隨意地經至少一個 CN 或 C_{1-4} 氰烷基取代，且隨意地經 1、2、3、4 或 5 個選自下列之額外取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$。

[0614] 在一些實施體系中，Z 為 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基 C_{2-8} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，每一者隨

意地經至少一個 CN 或 C_{1-4} 氰烷基取代，且隨意地經 1、2、3、4 或 5 個選自下列之額外取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$。

[0615] 在一些實施體系中，其中該 $-(Y)_n-Z$ 部分與 i)連接至該部分之 A^2、ii)T 或 V 之 R^5 或 R^6、及 iii)連接至該 T 或 V 之 R^5 或 R^6 之 C 或 N 原子，一同形成 4 至 20 員之芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環，其稠合至該由 A^1、A^2、U、T 與 V 所形成之 5 員環，其中該 4 至 20 員之芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環，隨意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自 $-(W)_m-Q$ 之取代基取代。

[0616] 在一些實施體系中，其中該 $-(Y)_n-Z$ 部分與 i)連接至該部分之 A^2、ii)T 或 V 之 R^5 或 R^6、及 iii)連接至該 T 或 V 之 R^5 或 R^6 之 C 或 N 原子，一同形成 4 至 8 員之芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環，其稠合至該由 A^1、A^2、U、T 與 V 所形成之 5 員環，其中該 4 至 8 員之芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環，隨意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自 $-(W)_m-Q$ 之取代基取代。

[0617] 在一些實施體系中，其中該 $-(Y)_n-Z$ 部分與 i)連接至該部分之 A^2、ii)T 或 V 之 R^5 或 R^6、及 iii)連接至該 T 或 V 之 R^5 或 R^6 之 C 或 N 原子，一同形成 6 員之芳

基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環，其稠合至該由 A^1、A^2、U、T 與 V 所形成之 5 員環，其中該 6 員之芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基環，隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-8} 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基之取代基取代，其中該芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基隨意地經 1、2 或 3 個 CN 取代。

[0618] 在一些實施體系中，Cy^1 與 Cy^2 獨立選自下列：芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基，每一者隨意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、CN、NO_2、$OR^{a''}$、$SR^{a''}$、$C(O)R^{b''}$、$C(O)NR^{c''}R^{d''}$、$C(O)OR^{a''}$、$OC(O)R^{b''}$、$OC(O)NR^{c''}R^{d''}$、$NR^{c''}R^{d''}$、$NR^{c''}C(O)R^{b''}$、$NR^{c''}C(O)OR^{a''}$、$S(O)R^{b''}$、$S(O)NR^{c''}R^{d''}$、$S(O)_2R^{b''}$及 $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$。

[0619] 在一些實施體系中，Cy^1 與 Cy^2 獨立選自下列：芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基，每一者隨意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、CN、NO_2、$OR^{a''}$、$SR^{a''}$、$C(O)R^{b''}$、$C(O)NR^{c''}R^{d''}$、$C(O)OR^{a''}$、$OC(O)R^{b''}$、$OC(O)NR^{c''}R^{d''}$、$NR^{c''}R^{d''}$、$NR^{c''}C(O)R^{b''}$、$NR^{c''}C(O)OR^{a''}$、$S(O)R^{b''}$、$S(O)NR^{c''}R^{d''}$、$S(O)_2R^{b''}$ 及 $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$。

[0620] 在一些實施體系中，Cy^1 與 Cy^2 獨立選自下

列：環烷基及雜環烷基，每一者隨意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、CN、NO_2、$OR^{a''}$、$SR^{a''}$、$C(O)R^{b''}$、$C(O)NR^{c''}R^{d''}$、$C(O)OR^{a''}$、$OC(O)R^{b''}$、$OC(O)NR^{c''}R^{d''}$、$NR^{c''}R^{d''}$、$NR^{c''}C(O)R^{b''}$、$NR^{c''}C(O)OR^{a''}$、$S(O)R^{b''}$、$S(O)NR^{c''}R^{d''}$、$S(O)_2R^{b''}$及 $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$。

[0621] 在一些實施體系中，Cy^1 與 Cy^2 獨立選自環烷基，其隨意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、CN、NO_2、$OR^{a''}$、$SR^{a''}$、$C(O)R^{b''}$、$C(O)NR^{c''}R^{d''}$、$C(O)OR^{a''}$、$OC(O)R^{b''}$、$OC(O)NR^{c''}R^{d''}$、$NR^{c''}R^{d''}$、$NR^{c''}C(O)R^{b''}$、$NR^{c''}C(O)OR^{a''}$、$S(O)R^{b''}$、$S(O)NR^{c''}R^{d''}$、$S(O)_2R^{b''}$及 $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$。

[0622] 在一些實施體系中，R^1、R^2、R^3 與 R^4 獨立選自下列：H、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、NO_2、OR^7、SR^7、$C(O)R^8$、$C(O)NR^9R^{10}$、$C(O)OR^7OC(O)R^8$、$OC(O)NR^9R^{10}$、NR^9R^{10}、$NR^9C(O)R^8$、$NR^cC(O)OR^7$、$S(O)R^8$、$S(O)NR^9R^{10}$、$S(O)_2R^8$、$NR^9S(O)_2R^8$ 及 $S(O)_2NR^9R^{10}$。

[0623] 在一些實施體系中，R^1、R^2、R^3 與 R^4 獨立選自下列：H、鹵基與 C_{1-4} 烷基。

[0624] 在一些實施體系中，R^1、R^2、R^3 與 R^4 各為 H。

[0625] 在一些實施體系中，R^1 為 H、鹵基或 C_{1-4} 烷基。

[0626] 在一些實施體系中，R^5 為 H、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、CN、NO_2、OR^7、SR^7、$C(O)R^8$、$C(O)NR^9R^{10}$、$C(O)OR^7$、$OC(O)R^8$、$OC(O)NR^9R^{10}$、NR^9R^{10}、$NR^9C(O)R^8$、$NR^cC(O)OR^7$、$S(O)R^8$、$S(O)NR^9R^{10}$、$S(O)_2R^8$、$NR^9S(O)_2R^8$ 或 $S(O)_2NR^9R^{10}$。

[0627] 在一些實施體系中，R^5 為 H、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、CN 或 NR^9R^{10}。

[0628] 在一些實施體系中，R^5 為 H、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、CN 或 NR^9R^{10}。

[0629] 在一些實施體系中，R^5 為 H。

[0630] 在一些實施體系中，R^6 為 H 或 C_{1-4} 烷基。

[0631] 在一些實施體系中，R^6 為 H。

[0632] 在一些實施體系中，R^{11} 與 R^{12} 獨立選自下列：H、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$C(=NOH)R^b$、$C(=NO(C_{1-6}$ 烷基$)R^bd$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$，其中該 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基環隨

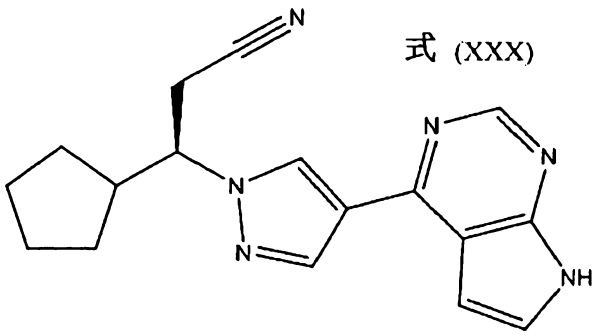
意地經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、Cy^1、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)NR^cR$、$NR^cC(O)OR^a$、$C(=NR^i)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$C(=NOH)R^b$、$C(=NO(C_{1-6}$ 烷基$))R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$。

[0633] 在一些實施體系中，R^{11} 與 R^{12} 獨立選自下列：H、鹵基、OH、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、鹵氫硫基、SCN、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基。

[0634] 在一些實施體系中，R^{11} 與 R^{12} 獨立選自下列：H、鹵基、OH、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 氰烷基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基。

[0635] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為魯索替尼(ruxolitinib)（可購自 Incyte 公司及 Novartis AG)。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為魯索替尼磷酸鹽（可購自 Incyte 公司及 Novart 為 AG)。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙腈。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-環

戊基丙腈之磷酸鹽。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為(3R)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑具有如式(XXX)所示之化學結構：



式 (XXX)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此化合物之製備敘述於美國專利案號 8,604,043、7,834,022、8,486,902、8,530,485、7,598,257、8,541,425 及 8,410,265，及美國專利申請公告案號 2010/0298355 A1、2008/0312258 A1、2011/0082159 A1、2011/0086810 A1、2013/0345157 A1、2014/0018374 A1、2014/0005210 A1、2011/0223210 A1、2011/0224157 A1、2007/0135461 A1、2010/0022522 A1、2013/0253193 A1、2013/0253191 A1、2013/0253190 A1、2010/0190981 A1、2013/0338134 A1、2008/0312259 A1、2014/0094477 A1 及 2014/0094476 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為一化合物，選自揭示於以下中之結構：美國專利案號 8,604,043、7,834,022、8,486,902、8,530,485、7,598,257、8,541,425 及 8,410,265、及美國專利申請公告案號 2010/0298355 A1、2008/0312258 A1、2011/0082159 A1、2011/0086810

A1、2013/0345157 A1、2014/0018374 A1、2014/0005210 A1、2011/0223210 A1、2011/0224157 A1、2007/0135461 A1、2010/0022522 A1、2013/0253193 A1、2013/0253191 A1、2013/0253190 A1、2010/0190981 A1、2013/0338134 A1、2008/0312259 A1、2014/0094477 A1 及 2014/0094476 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0636] 魯索替尼可依上述參考資中所述步驟製備，或依美國專利案號 7,598,257 之實施例 67 之步驟製備，其之揭示內容在此被特別併入作為參考資料。簡言之，其製備如下：

[0637] 步驟 1. (2E)-與(2Z)-3-環戊基丙烯腈。於 0°C、1.0 M 叔丁醇鉀在 THF(235 毫升)中之溶液中，逐滴加入氰甲基磷酸二乙酯(39.9 毫升，0.246 莫耳)在 TBF(300 毫升)中之溶液。移除冷浴、使反應加溫至室溫，接著再冷卻至 0°C，此時逐滴加入環戊基甲醛(22.0 克，0.224 莫耳)在 THF(60 毫升)中之溶液。移除冷浴、使反應加溫至周溫，接著攪拌 6,4 小時。此混合物在乙醚與水間分開，水相以 3 份水、接著 2 份乙酸乙酯萃取，所合併之萃取物以生理鹽水洗，接著於硫酸鈉上乾燥，再過濾及濃縮而得含有 24.4 克烯烴異構物之混合物，其被用於下一步驟而無需進一步純化(89%)。^{1}HNMR(400 MHz,CDCl3)：δ 6.69(dd,1H,反式烯烴), 6.37(t,1H,順式烯烴), 5.29(dd,1H,反式烯烴), 5.20(d,1H,順式烯烴), 3.07-2.95(m,1H,順式產物), 2.64-2.52(m,1H,順式產物), 1.98-

1.26(m,16H)。

[0638] 步驟 2. (3R)-與(3S)-3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈。於 4-(1H-吡唑-4-基)-7-[2-(三甲矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶(15.0 克，0.0476 莫耳)於 ACN(300 毫升)中之溶液中，加入 3-環戊基丙烯腈(15 克，0.12 莫耳)(其為順式與反式異構物之混合物)、接著加入 DBU(15 毫升，0.10 莫耳)。所得混合物於室溫中攪拌整夜。ACN 被蒸發。此混合物以乙酸乙酯稀釋，溶液再以 1.0 N HCl 洗，水相層以 3 份乙酸乙酯反萃取。所合併之有機萃取物以生理鹽水洗，接著於硫酸鈉上乾燥，再過濾及濃縮。粗產物以矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷之梯度)，而得黏性清澈漿，其被溶於乙醇，及被蒸發數次，以移除乙酸乙酯，而得 19.4 克之消旋加合物(93%)。鏡像異構物被以製備型 HPLC(OD-H 管柱，15%乙醇/己烷)分離，再分別用於下一步驟以產生其對應之最終產物。來自所每一個所分離之鏡像異構物之最終產物(見步驟 3)被發現為活性 JAK 抑制劑；但來自第二峰之最終產物，其將從製備型 HPLC 洗提出，係比其之鏡像異構物更具活性。產物可藉製備型 HPLC 或熟習此技術者所知之其他方式分離出，以用於以下之步驟 3。^{1}HNMR(300 MHz,CDCl3)：δ 8.85(s,1H), 8.32(s,2H), 7.39(d,1H), 6.80(d,1H), 5.68(s,2H), 4.26(dt,1H), 3.54(t,2H), 3.14(dd,1H), 2.95(dd,1H), 2.67-2.50(m,1H), 2.03-

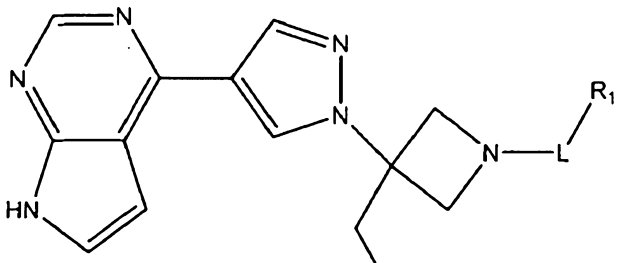
1.88(m,1H), 1.80-1.15(m,7H), 0.92(t,2H), -0.06(s,9H)；MS(ES)：437(M+1)。

[0639] 步驟 3. 於 3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲矽烷基)乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(6.5 克，0.015 莫耳，如以上分離得之 R 或 S 鏡像異構物)在 DCM(40 毫升)中之溶液中，加入 TFA(16 毫升)且攪拌 6 小時。於真空中移除溶劑及 TFA。將殘留物溶於 DCM，使用旋轉蒸發器額外濃縮兩次，以除去最多之 TFA。接著殘留物與乙二胺(4 毫升，0.06 莫耳)於甲醇(30 毫升)中攪拌整夜。於真空中移除溶劑，加入水，產物被萃取入 3 份乙酸乙酯中。所合併之萃取物以生理鹽水洗，於硫酸鈉上乾燥，傾析及濃縮而得粗產物，其再被經由快速管柱層析純化(以甲醇/DCM 之梯度洗提)。所得混合物以製備型 HPLC/MS(C18 以 ACN/H2O 含有 0.15%NH4OH 之梯度洗提)額外純化，而得產物(2.68 克，58%)。^{1}HNMR(400 MHz、D6-dmso)：δ 12.11(brs,1H), 8.80(s,1H), 8.67(s,1H), 8.37(s,1H), 7.60(d,1H), 6.98(d,1H), 4.53(dt,1H), 3.27(dd,1H), 3.19(dd,1H), 2.48-2.36(m,1H), 1.86-1.76(m,1H), 1.68-1.13(m,7H)；MS(ES)：307(M+1)。

[0640] 依照以上步驟或其它步驟製備之魯索替尼，可以其之游離鹼形式被用於此處所述之組成物及方法中。魯索替尼亦可以其之鹽形式被使用。例如，(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d] -嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙腈之晶狀磷酸鹽，可依美國專利案號 8,722,693 之實施例 2 之步

驟，製備製自游離鹼，其之揭示內容在此被特別併入作為參考資料。將(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-環戊基丙腈(153.5 毫克)與磷酸(56.6 毫克)，接著是異丙醇(IPA)(5.75 毫升)，加入試管中。所得混合物加熱至澄清，冷卻至室溫，再攪拌另 2 小時。以過濾收集`沈澱物，餅以 0.6 毫升冰 IPA 洗。餅於真空中乾燥至恆(171.7 毫克)。依 ^{1}HNMR 該磷酸鹽為 1：1 鹽，而晶度以 X-光粉末繞射(XRPD)證明。產物之差示掃瞄熱量計(DSC)產生約 198.7°C 之熔點峰。

[0641] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為式(XXXI)之合物：



式 (XXXI)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中：

L 為 SO_2 或 CO；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、苯基、5 或 6 員雜芳基、吲哚、NR^2R^3 或 OR^4，其中該烷基、環烷基、苯基或雜芳基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自 F、CN 及 C_{1-4} 烷基之取代基取代；

R^2 與 R^3 獨立選 H、C_{1-4} 烷基及苯基；且

R^4 為 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基。

在一些實施體系中，當 L 為 SO_2 時，則 R^1 不為 OR^4。

在一些實施體系中，當 L 為 SO_2 時，則 R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、苯基、5 或 6 員雜芳基或 NR^2R^3，其中該烷基、環烷基、苯基或雜芳基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自 F 與 C_{1-4} 烷基之取代基取代。

在一些實施體系中，當 L 為 CO 時，則 R^1 為 C_{3-7} 環烷基、苯基、5 或 6 員雜芳基、吲哚基、NR^2R^3 或 OR^4，其中該環烷基、苯基或雜芳基隨意地經 1、2 或 3 個獨立選自 CN 與 C_{1-4} 烷基之取代基取代。

在一些實施體系中，L 為 SO_2。

在一些實施體系中，L 為 CO。

在一些實施體系中，R^1 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、正戊基、第三丁基、2-甲基丙基-1-基或 1-甲基丙基-1-基，每一者隨意地經 1、2 或 3 個 F 取代。

在一些實施體系中，R^1 為 C_{1-4} 烷基。

在一些實施體系中，R^1 為乙基。

在一些實施體系中，R^1 為 C_{3-7} 環烷基，其隨意地經 C_{1-4} 烷基取代。

在一些實施體系中，R^1 為苯基，其隨意地經 F、甲基或 CN 取代。

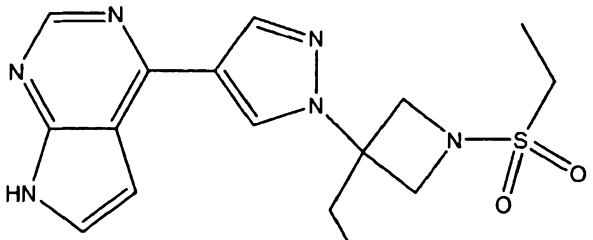
在一些實施體系中，R^1 為 5 員雜芳基，選自噻吩基、吡唑基、吡咯基、1、2、4-噁二唑及異噁唑，每一者隨意地經 C_{1-4} 烷基取代。

在一些實施體系中，R^1為吡啶基。

在一些實施體系中，R^1為 NR^2R^3 或 OR^4。

在一些實施體系中，L 為 SO_2 且 R^1 為 C_{1-6} 烷基。

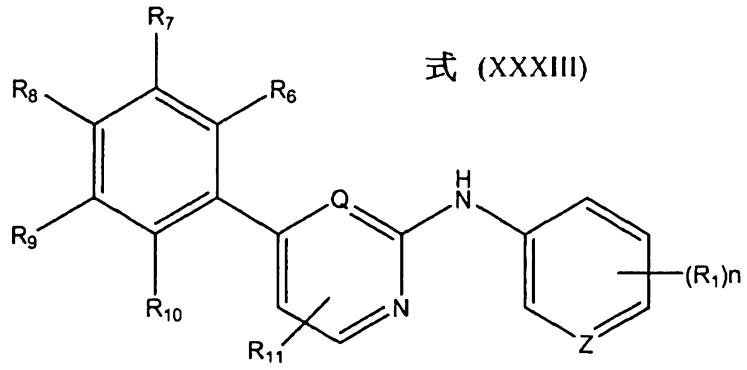
[0642] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為巴里西地(baricitinib)(可購自 Incyte 公司及 Eli Lilly & Co.)。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為 2-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(乙碸基)氮雜環丁烷-3-基)乙腈。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑具有如式(XXXII)所示之化學結構：



式 (XXXII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此化合物之製備敘述於美國專利案號 8,158,616 及 8,420,629；美國專利申請公告案號 2009/0233903 A1、2013/0225556 A1 及 2012/0077798 A1、及國際專利申請公告案號 WO 2014/0028756，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為一化合物，敘述於美國專利案號 8,158,616 及 8,420,629；美國專利申請公告案號 2009/0233903 A1、2013/0225556 A1 及 2012/0077798 A1；及國際專利申請公告案號 WO 2014/0028756，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0643] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(XXXIII)之化合物：



式 (XXXIII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中：

Q 與 Z 獨立選自 N 與 CR^1；n 為 1、2 或 3；

R^1 獨立選自氫、鹵素、R^2、OR^2、OH、R^4、OR^4、CN、CF_3、$(CH_2)_nN(R^2)_2$、NO_2、R^2R^4、SO_2R^4、$NR^2SO_2R^3$、COR^4、NR^2COR^3、CO_2H、CO_2R^2、NR^2COR^4、R^2CN、R^2CN、R^2OH、R^2OR^3 及 OR^5R^4；或兩個 R^1 取代基與彼等連接的碳一起形成不飽和 5 或 6 員環雜環基；

R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基，或經取代或未經取代之 C_{1-4} 伸烷基，其中最多 2 個碳原子可隨意地經 CO、、NR^Y、$C0NR^Y$、S、SO_2 或 O 代替；

R^3 為 R^2、C_{2-4} 烯基、或經取代或未經取代之芳基；

R^4 為 NH_2、NHR^2、$N(R')_2$、經取代或未經取代之味啉基、經取代或未經取代之硫代味啉基、經取代或未經取代之硫代味啉-1-氧化物、經取代或未經取代之硫代味啉-1、1-二氧化物、經取代或未經取代之哌啡基、經取代或未經

取代之哌啶基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡咯啶基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之四氫呋喃基、及經取代或未經取代之四氫吡喃基；

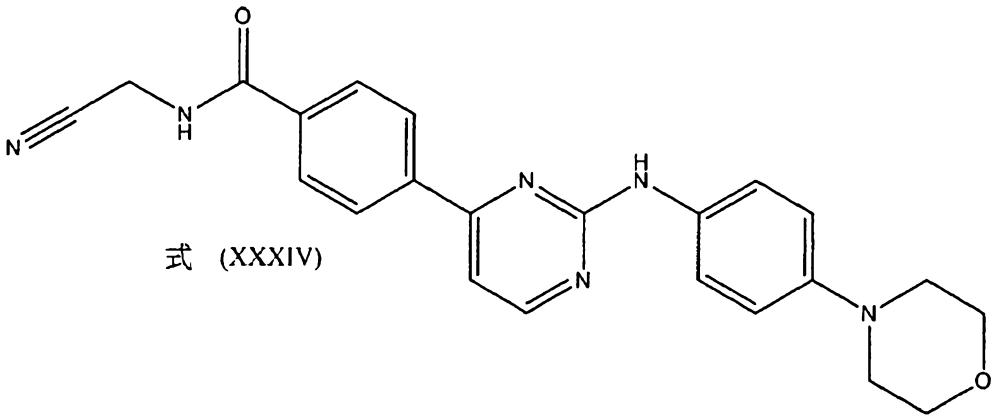
R^5為為經取代或未經取代之C_{1-4}伸烷基；

R^6-R^{10}獨立選自下列：H、R^XCN、鹵基、經取代或未經取代之C_M烷基、OR^1、CO_2R^1、$N(R')_2$、NO_2、$CON(R')_2$、$SO_2N(R^Y)_2$、$N(SO_2R^\wedge_2$、經取代或未經取代之哌啡基、$N(R^Y)SO_2R^2$及CF_3；R^x為為不存在或經取代或未經取代之C_{1-6}伸烷基，其中最多2個碳原子可隨意地經CO、NSO_2R^1、NR^Y、$CONR^Y$、S、SO_2或O代替；R^Y為H或經取代或未經取代之C_{1-4}烷基；且

R^{11}為為選自下列：H、鹵基、經取代或未經取代之C_{1-4}烷基、OR^2、CO_2R^2、CN、$CON(R')_2$及CF_3，

或其之鏡像異構物。

[0644] 在一較佳實施體系中，JAK-2抑制劑為莫美洛地(momelotinib)(Gilead Sciences)。莫美洛地亦稱為CYT-387。在一較佳實施體系中，JAK-2抑制劑為N-氰甲基)-4-(2-((4-味啉基苯基)胺基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺。在一較佳實施體系中，JAK-2抑制劑為為具有式(XXXIV)之化合物：

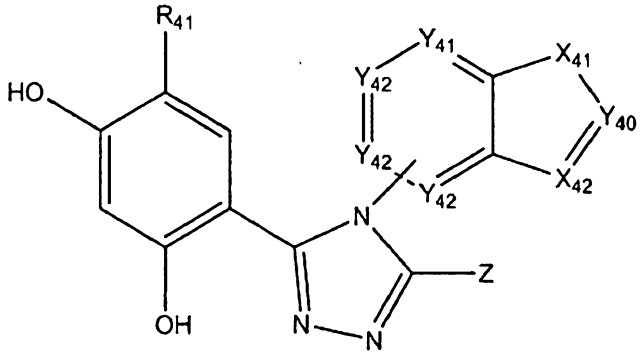


式 (XXXIV)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此化合物之製備敘述於美國專利案號8,486,941、及美國專利申請公告案號 2010/0197671 A1、2014/0005180 A1、2014/0011803 A1 及 2014/0073643 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為一化合物，選自揭示於以下中之化合物：美國專利案號 8,486,941 及美國專利申請公告案號 2010/0197671 A1、2014/0005180 A1、2014/0011803 A1 及 2014/0073643 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料 。

[0645] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(XXXV)之化合物：

式 (XXXV)



或其互變異構物、或其晶籠化合物、或其醫藥上可接

受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中：

X_{41} 為 O、S 或 NR_{42}；

X_{42} 為 CR_{44} 或 N；

Y_{40} 為 N 或 CR_{43}；

Y_{41} 為 N 或 CR_{45}；

Y_{42} 每次出現時獨立為 N、C 或 CR_{46}；

Z 為 OH、SH 或 NHR_7；

R_{41} 為-H、-OH、-SH、隨意地經取代之烷基、隨意地經取代之烯基、隨意地經取代之炔基、隨意地經取代之環烷基、隨意地經取代之環烯基、隨意地經取代之雜環基、隨意地經取代之芳基、隨意地經取代之雜芳基、隨意地經取代之芳烷基、隨意地經取代之雜芳烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基或環烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(_8)OR_7$、、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、

$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

R_{42}為-H、隨意地經取代之烷基、隨意地經取代之烯基、隨意地經取代之炔基、隨意地經取代之環烷基、隨意地經取代之環烯基、隨意地經取代之雜環基、隨意地經取代之芳基、隨意地經取代之雜芳基、隨意地經取代之芳烷基、隨意地經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧烷基、鹵烷基、雜烷基、$-C(O)R_7$、$-(CH_2)_mC(O)OR_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

R_{43}與R_{44}獨立為-H、-OH、隨意地經取代之烷基、隨意地經取代之烯基、隨意地經取代之炔基、隨意地經取代之環烷基、隨意地經取代之環烯基、隨意地經取代之雜環基、隨意地經取代之芳基、隨意地經取代之雜芳基、隨意地經取代之芳烷基、隨意地經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$，或R_{43}與R_{44}與彼等連接的碳原子一起形成隨意地經取代之環烯基、隨意地經取代之芳基、隨意地經取代之雜環基、或隨意地經取代之雜芳

基；

R_{45}為-H、-OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-NHR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCR_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$-$SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$-$OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(N_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$或$-NR_7C(N_8)NR_{10}R_{11}$；

R_{46}每次出現時為獨立選自下列：H、隨意地經取代之烷基、隨意地經取代之烯基、隨意地經取代之炔基、隨意地經取代之環烷基、隨意地經取代之環烯基、隨意地經取代之雜環基、隨意地經取代之芳基、隨意地經取代之雜芳基、隨意地經取代之芳烷基、隨意地經取代之雜芳烷

基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

R_7與R_8每次出現時為獨立選自下列：-H、隨意地經取代之烷基、隨意地經取代之烯基、隨意地經取代之炔基、隨意地經取代之環烷基、隨意地經取代之環烯基、隨意地經取代之雜環基、隨意地經取代之芳基、隨意地經取代之雜芳基、隨意地經取代之芳烷基、或隨意地經取代之雜芳烷基；

R_{10}與R_{11}每次出現時為獨立選自下列：-H、隨意地經取代之烷基、隨意地經取代之烯基、隨意地經取代之炔基、隨意地經取代之環烷基、隨意地經取代之環烯基、隨意地經取代之雜環基、隨意地經取代之芳基、隨意地經取代之雜芳基、隨意地經取代之芳烷基、或隨意地經取代之雜芳烷基；或R_{10}與R_{11}與彼等連接的氮原子一起形成隨意地經取代之雜環基或隨意地經取代之雜芳基；

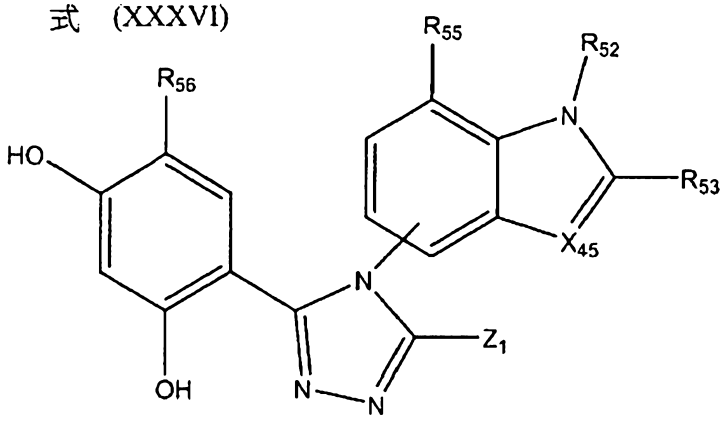
R_{26}每次出現時為低烷基；

p每次出現時獨立為1或2；且

m每次出現時獨立為1、2、3或4。

[0646] 在一實施體系中，JAK-2抑制劑為具有式(XXXVI)之化合物：

式 (XXXVI)



或其互變異構物、或其晶籠化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中：

X_{45} 為 CR_{54} 或 N；

Z_1 為 -OH 或 -SH；

R_{56} 為選自下列：-H、甲基、乙基、異丙基及環丙基；

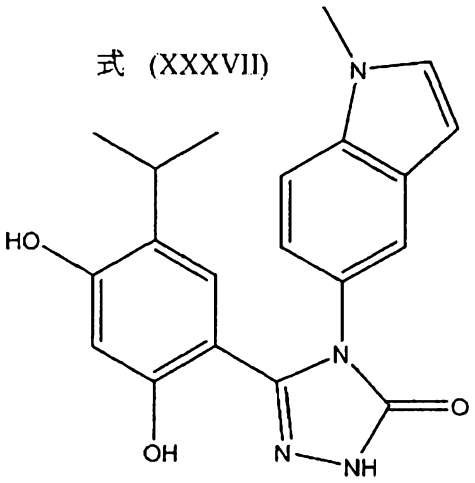
R_{52} 為選自下列：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、正戊基、正己基、$-(CH_2)_2OCH_3$、$-CH_2C(O)OH$ 及 $-C(O)N(CH_3)_2$；

R_{53} 與 R_{54} 為獨立選自下列：-H、甲基、乙基或異丙基；或 R_{53} 與 R_{54} 與彼等連接的碳原子一起形成苯基、環己烯基或環辛烯基環；且

R_{55} 為選自下列：-H、-OH、$-OCH_3$ 及 $-OCH_2CH_3$。

[0647] 在一較佳實施體系中，JAK-2 抑制劑為蓋尼特匹(ganetespib)。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為 5-(2,4-二羥基-5-異丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。在一較佳實施體系中，JAK-2 抑制劑具有如式(XXXVII)所示之化學結構：

式 (XXXVII)

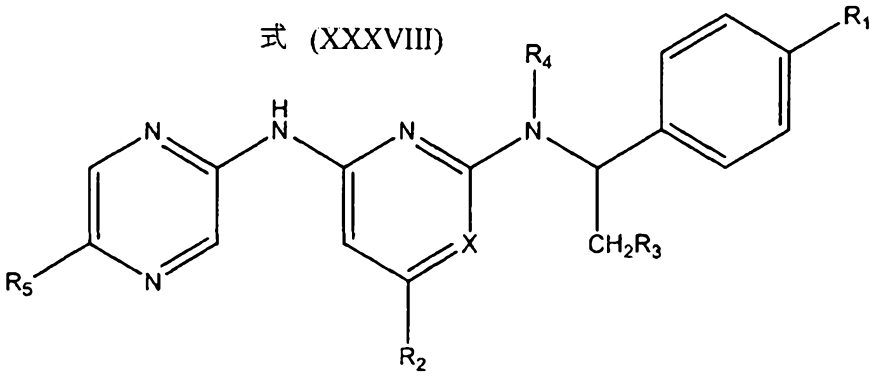


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此化合物之製備敘述於美國專利案號 7,825,148 及 8,628,752；美國專利申請公告案號 2006/0167070 A1、2014/0024030 A1、2014/0051665 A1、2014/0045908 A1、2012/0128665 A1、2013/0109045 A1 及 2014/0079636 A1、及國際專利申請公告案號 WO 2013/170182、WO 2013/028505、WO 2013/067162、WO 2013/173436、WO 2013/006864、WO 2012/162584、WO 2013/170159、WO 2013/067165、WO 2013/074594、WO 2012/162372、WO 2012/162293 及 WO 2012/155063，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為一化合物，敘述於美國專利案號 7,825,148 及 8,628,752；美國專利申請公告案號 2006/0167070 A1、2014/0024030 A1、2014/0051665 A1、2014/0045908 A1、2012/0128665 A1、2013/0109045 A1 及 2014/0079636 A1、國際專利申請公告案號 WO 2013/170182、WO 2013/028505、WO 2013/067162、WO 2013/173436、WO 2013/006864、WO 2012/162584、WO

2013/170159、WO 2013/067165、WO 2013/074594、WO 2012/162372、WO 2012/162293 及 WO 2012/155063，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(XXXVI)之化合物：

[0648] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(XXXVIII)之化合物：

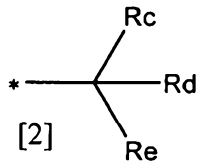
式 (XXXVIII)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中該化合物由以下之(I)或(II)所定義：

(I)：X 為 CH 或 N；R^1 為鹵基；

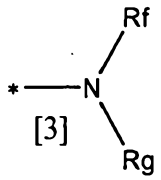
R^2 為：(1)H、(2)鹵基、(3)氰基、(4)由以下式[2] 表示之基團：



[2]

(其中* 指結合位置；且 R^C、R^D 與 R^E 為相同或不同，且各代表(a)H、或(b)烷基，其隨意地經羥基或烷氧基取代，或另一情形為 R^C、R^D 與 R^E 中之二者與臨接之 C 一起形成含 N 之飽和雜環基，而另一者為 H，該飽和雜環基隨意地經烷磺醯基基取代，

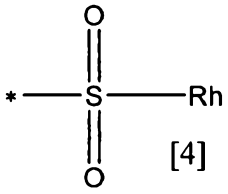
(5)由以下式式[3] 表示之基團：



[3]

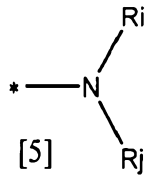
(其中* 具有與上述相同之定義；且 R^F 與 R^G 為相同或不同，且各代表(a)H、(b)烷基，其隨意地經 1 或 2 個選自下列之取代基取代：羥基、胺基、二烷胺基、飽和環狀胺基、烷羰胺基、烷磺醯基胺基、芳基、雜芳基，其隨意地經烷基、四氫呋喃基及取代，(c)烷羰基，(d)烷磺醯基基，(e)胺甲醯基，或(f)雜芳基，其隨意地經烷基取代，或另一情形為且 R^F 與 R^G 與臨接之 N 一起形成飽和環狀胺基，其隨意地經 1 或 2 個選自下列之取代基取代：

(a)鹵基、(b)氰基、(c)羥基、(d)烷基，其隨意地經 1 或 2 個選自下列之取代基取代：羥基、烷氧基、胺基、烷氧羰胺基、烷磺醯基胺基及烷羰胺基，(e)環烷基，(f)鹵烷基，(g)烷氧基，(h)側氧基，(i)由以下式式[4]表示之基團：



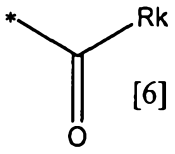
[4]

(其中* 具有與上述相同之定義；且 R^H 代表烷基或芳基)，(j)由以下式式[5] 表示之基團：



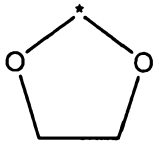
[5]

(其中* 具有與上述相同之定義；且 R^I 與 R^J 且為相同或不同，且各代表 H、烷基、烷羰基或烷磺醯基胺基)，(k)由以下式式[6]表示之基團：

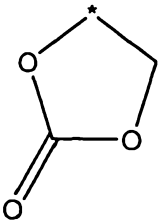


[6]

(其中* 具有與上述相同之定義；且 R^K 代表烷基、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、環烷基胺基、(環烷基)烷胺基、(羥烷基)胺基、(烷氧烷基)胺基、烷氧基、烷磺醯基基胺基、或飽和環狀胺基)，及(l)飽和環狀胺基，其隨意地經羥基取代；及飽和環狀胺基，其係經由 R^F、R^G 與臨接之 N 結合而形成，可與由以下式[7A]或[7B]表示之基團形成螺鍵聯：



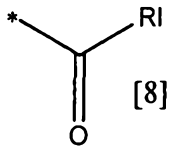
[7A]



[7B]

(其中具有與上述相同之定義)，

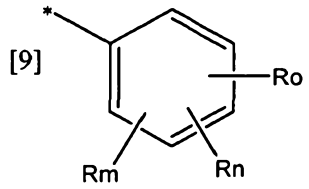
(6)由以下式[8] 表示之基團：



[8]

(其中* 具有與上述相同之定義；且 R^L 代表(a)烷基、(b)羥基、(c)烷氧基、(d)飽和環狀胺基，其隨意地經烷基或烷磺醯基基取代，或(e)胺基，其隨意地經 1 或 2 個選自下列之取代基取代：烷基、環烷基、(環烷基)烷基、芳烷基、鹵烷基、二烷胺基烷基、烷氧烷基及羥烷基)，

(7)由以下式[9]表示之基團：



[9]

(其中* 具有與上述相同之定義；且 R^M、R^N 與 R^O 為相同或不同，且各代表 H、鹵基、氰基、烷氧基、胺甲醯基、胺磺醯基基、單烷基胺基磺醯基基、或烷磺醯基基，或另一情形為 R^M、R^N 與 R^O 中之二者一起形成伸甲二氧基)，

(8)-OR^P(R^P 代表烷基，其隨意地經選自下列之取代基取代：羥基、二烷胺基、環烷基、烷氧基、四氫呋喃基及環烷基，或隨意地含 O 之飽和環狀基，隨意地經羥基取代)、或

(9)雜芳基，其隨意地經 1 或 2 個選自下列之取代基取代：氰基、鹵基、羥基、烷氧基、烷羰基、胺甲醯基、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、芳烷基、羥基羰基、及烷氧烷基；

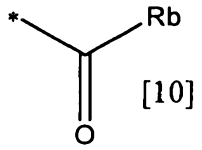
R^3 為 H 或羥基；

R^2 為 H 或烷基；且

R^5 為 H 或烷基；

(II)：X 為 $-CR^A$；

R^A 為由以下式[10] 表示之基團：



[10]

(其中* 具有與上述相同之定義；且 R^B 代表(a)胺基，其隨意地經 1 或 2 個選自下列之取代基取代：烷基、環烷基、(環烷基)烷基及烷氧烷基，(b)烷氧基，(c)羥基，或(d)飽和環狀胺基)；

R^1 為鹵基；

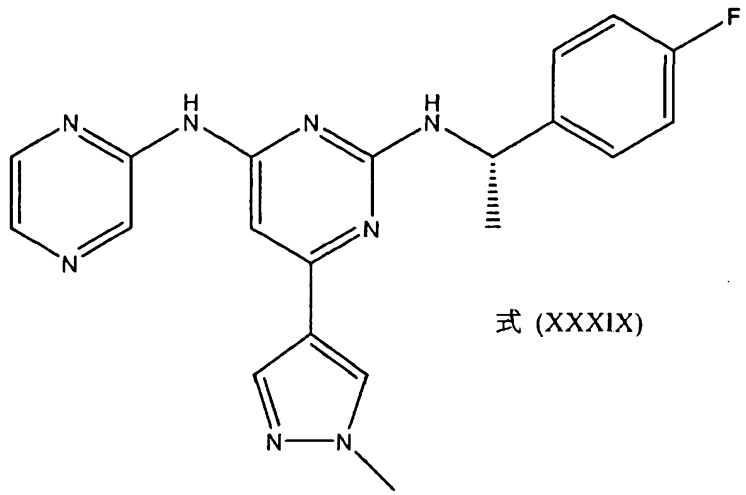
R^2 為 H；

R^3 為 E 或羥基；

R^4 為 H 或烷基；且

R^5 為 H 或烷基。

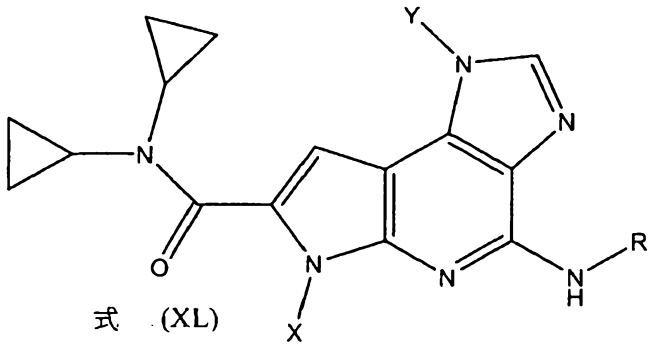
[0649] 在一較佳實施體系中，JAK-2 抑制劑為 NS-018。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為(S)-N^2-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N^4-(吡咁-2-基 yl)嘧啶-2,4-二胺。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑具有如式(XXXIX)所示之化學結構：



式 (XXXIX)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此化合物之製備敘述於美國專利案號 8,673,891 及 8,586,591；美國專利申請公告案 2011/0288065 A1 及 2013/0131082 A1、及國際專利申請公告案號 WO 2012/020787 及 WO 2012/020786，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為一化合物，敘述於美國專利案號 8,673,891 及 8,586,591；美國專利申請公告案號 2011/0288065 A1 及 2013/0131082 A1；及國際專利申請公告案號 WO 2012/020787 及 WO 2012/020786，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0650] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(XL)之化合物：



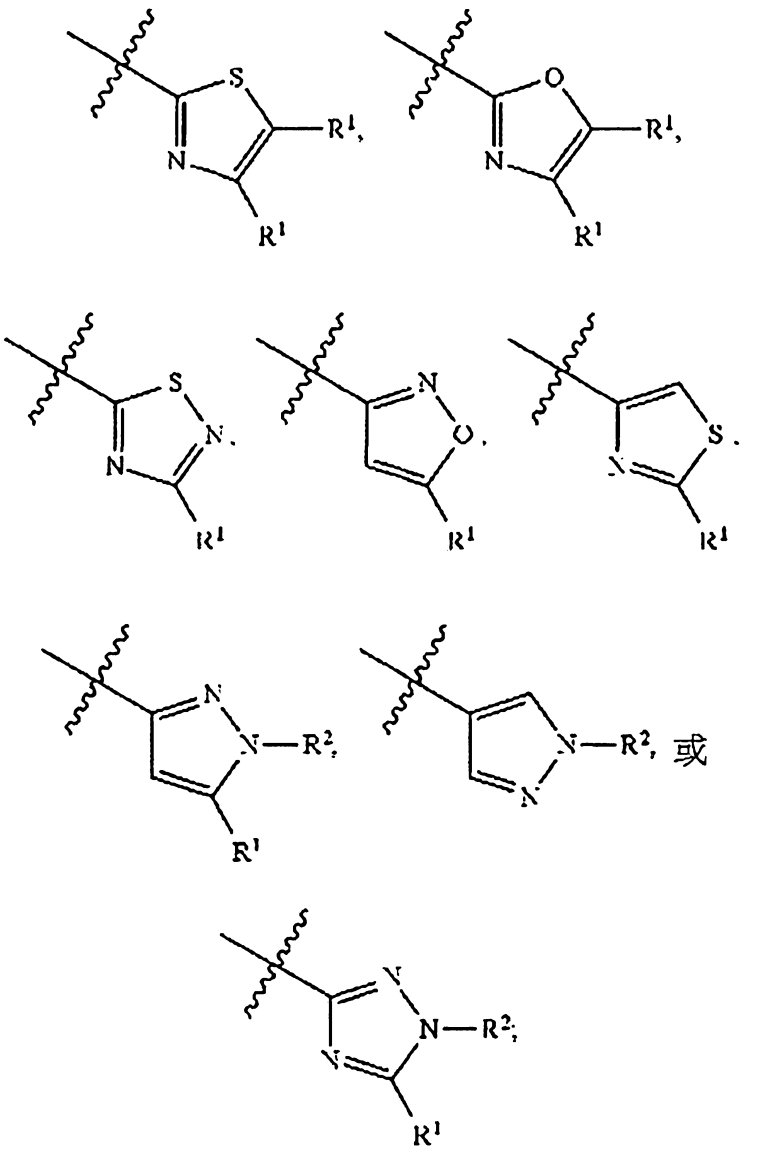
式 (XL)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中：

Y 為 C_{1-4} 烷基；

X 為 C_{1-4} 烷基；

R 為



其任何者被隨意地與 5 或 6 員碳環或雜環稠合，該雜環具有選自 NR^3 或 S 之雜原子，隨意地經 0 至 3 個 R^1 取代。

R^1 為 H、鹵基、CN、C_{1-6} 烷基(其經 0 至 3 個 R^c 取代)、CF_3、$CONR^aR^a$、NR^aR^a、$COOR^b$、SO_2-(C_{1-4})烷基、$C(O)R^d$、環烷基(其經 0 至 3 個 R^e 取代)、呋喃基、四氫吡喃基或吡啶基；

R^2 為不存在、H、C_{1-6} 烷基(其經 0 至 3 個 R^c 取代)、

C(O)O-(C_{1-4})烷基、SO_2-(C_{1-4})烷基、環烷基(其經 0 至 3 個 R^e 取代)或四氫吡喃基；

R^3 為不存在、H 或 C(O)O-(C_{1-4})烷基；

R^a 為 H、C_{1-6} 烷基(其經 0 至 3 個 R^e 取代)、C_{3-6} 環烷基(其經 0 至 3 個 R^e 取代)、四氫吡喃基或二氧四氫噻吩基；

R^b 為 H、C_{1-6} 烷基；

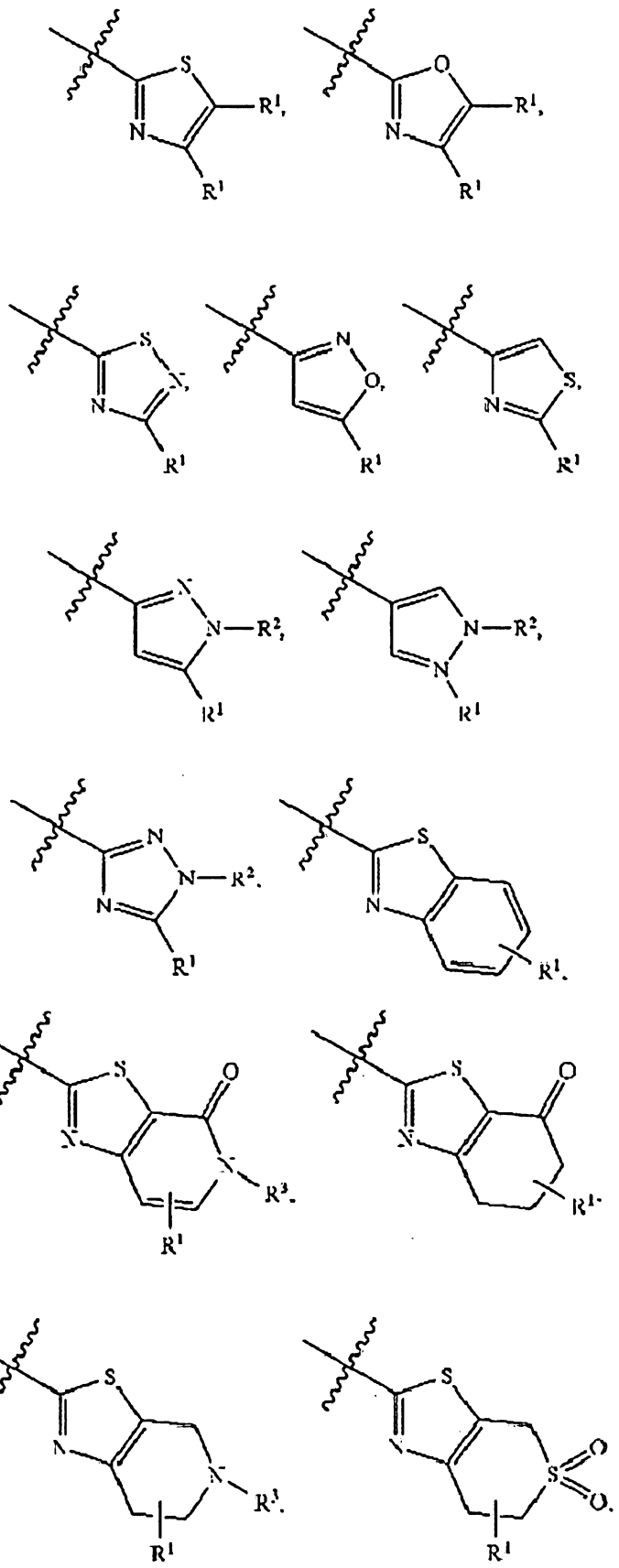
R^c 為 H、鹵基、CN、OH、O-(C_{1-4})烷基、O-(C_{1-4})烷基-O-(C_{1-4})烷基、NH_2、N(C_{1-4} 烷基)$_2$、C(O)N(C_{1-4} 烷基)$_2$、SO_2-(C_{1-4})烷基、或味啉基或哌咔基，其之任一者隨意地經 0 至 1 個 C_{1-4} 烷基取代；

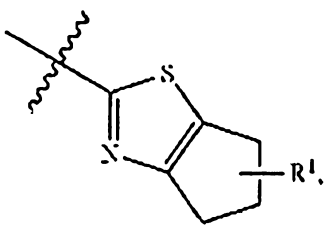
R^d 為 C_{1-6} 烷基，或氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、味啉基、哌咔基、二氧負離子基硫代味啉基或四氫吡喃基，其之任一者經 0 至 2 個 R^e 取代；且

R^e 為 H、鹵基、CN、C_{1-4} 烷基、OH、O-(C_{1-4})烷基、SO_2-(C_{1-4})烷基、NHC(O)-(C_{1-4})烷基、味啉基、OC(O)-(C_{1-4})烷基、C(O)N(C_{1-4} 烷基)$_2$、或 O-(C_{1-4})烷基-O-(C_{1-4})烷基。

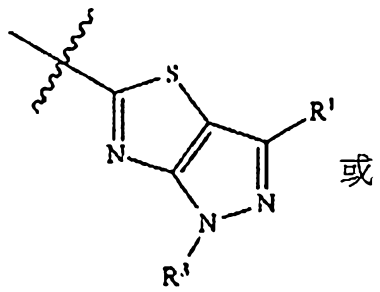
[0651] 在另一實施體系中為式(XL)之化合物，其中：

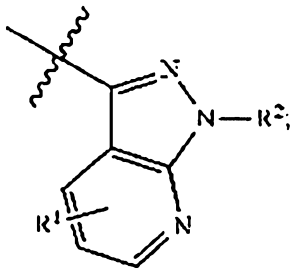
R 為：





或





其之任一者經 0 至 3 個 R^1 取代。

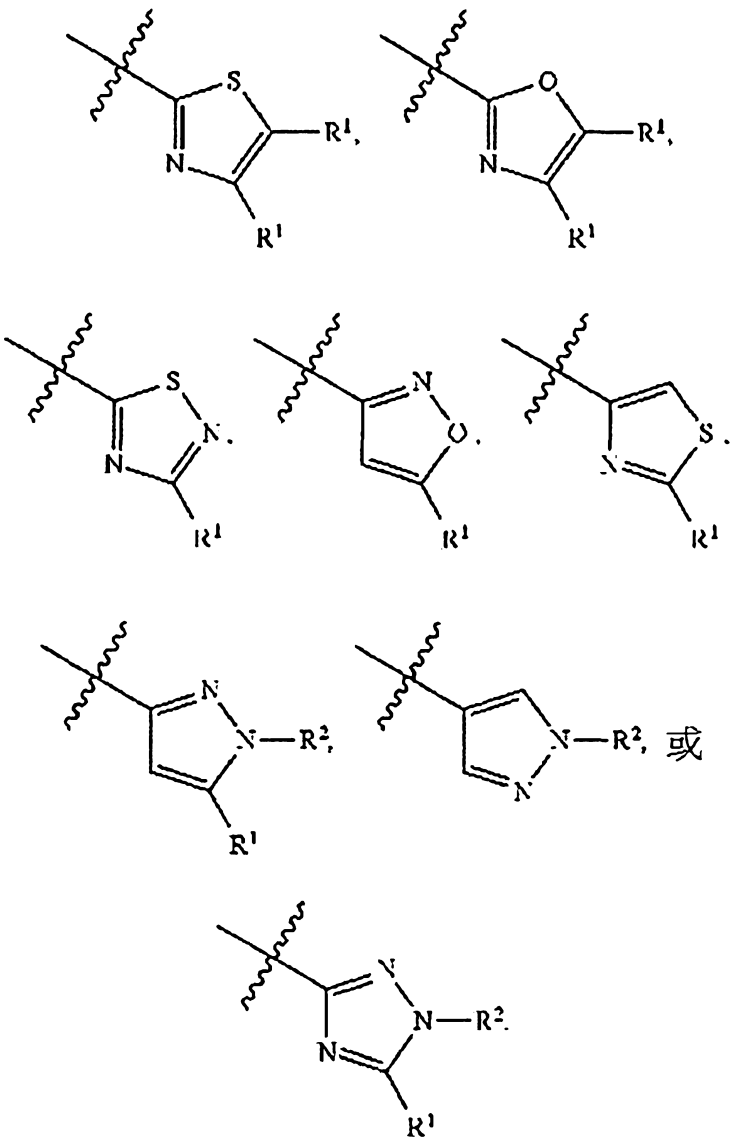
[0652] 在另一實施體系中為式(XL)之化合物，其中：

Y 為甲基；且

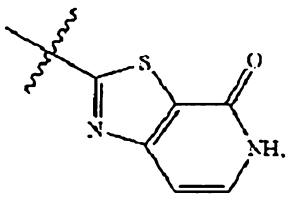
X 為乙基。

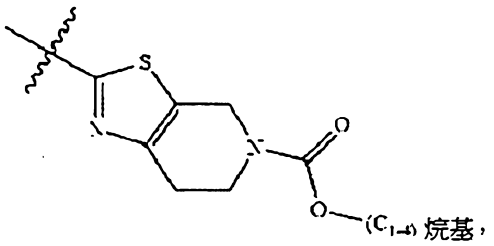
在另一實施體系中為式(XL)之化合物，其中：

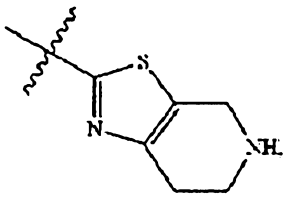
R 為：

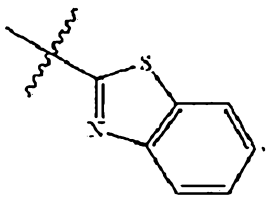


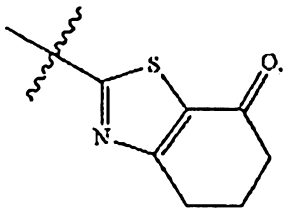
[0653] 在另一實施體系中為式(XL)之化合物，其中：R為：

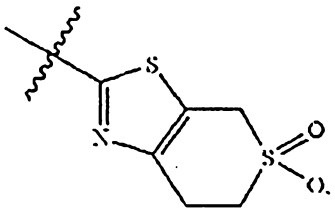


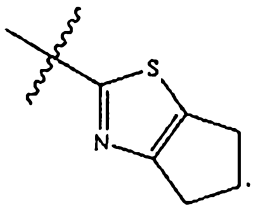


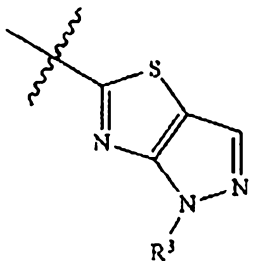




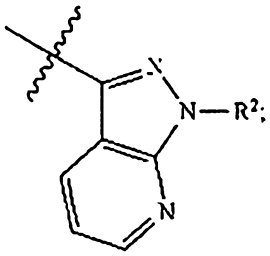








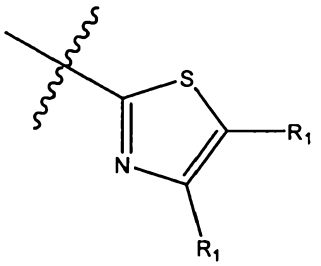
或



其之任一者經 0 至 2 個 R^1 取代。

[0654] 在另一實施體系中為式(XL)之化合物，其中：

R 為：



R^1 為 H、鹵基、CN、C_{1-6} 烷基(其經 0 至 3 個 R^c 取代)、CF_3、$CONR^aR^a$、$COOR^b$、SO_2-(C_{1-4})烷基、$C(O)R^d$、環烷基(其經 0 至 3 個 R^e 取代)或吡啶基；

R^a 為 H、C_{1-6} 烷基(其經 0 至 3 個 R^e 取代)、C_{3-6} 環烷基(其經 0 至 3 個 R^e 取代)四氫吡喃基或二氧四氫噻吩基；

R^b 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

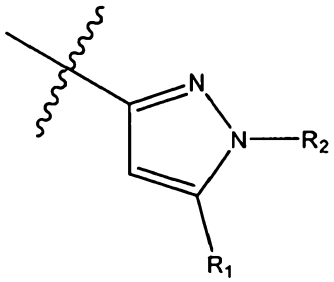
R^c 為 H、鹵基、OH、、O-(C_{1-4})烷基、SO_2-(C_{1-4})烷基或味啉基；

R^d 為 C_{1-6} 烷基、或氮雜環丁烷基、吡咯啶基、味啉基、哌啡基、或二氧負離子基硫代味啉基，其之任一者經 0 至 2 個 R^e 取代；

R^e H、鹵基、CN、OH、O-(C_{1-4})烷基、SO_2-(C_{1-4})烷基、NHC(O)-(C_{1-4})烷基、或味啉基。

[0655] 在另一實施體系中為式(XL)之化合物，其中：

R 為：



R^1 為 H、鹵基、C_{1-6} 烷基(其經 0-3 個 R^c 取代)、CF_3、$CONR^aR^a$、$COOR^b$、$C(O)R^d$、環烷基(其經 0-3 個 R^e 取代)或呋喃基；

R^2 為 H、C_{1-6} 烷基(其經 0-3 個 R^c 取代)、SO_2-(C_{1-4})烷基、環烷基(其經 0-3 個 R^e 取代)或四氫吡喃基；

R^a 為 H 或 C_{1-6} 烷基(其經 0-3 個 R^e 取代)；

R^b 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

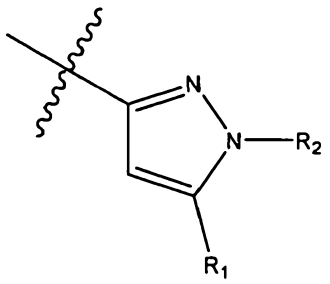
R^c 為 H、鹵基、CN、OH、O-(C_{1-4})烷基、O-(C_{1-4})烷基-O-(C_{1-4})烷基、NH_2、N(C_{1-4} 烷基)$_2$、C(O)N(C_{1-4} 烷基)$_2$、SO_2-(C_{1-4})烷基、或嗎啉基或哌嗪基，其之任一者隨意地經 0-1 個 C_{1-4} 烷基取代；

R^d 為 C_{1-6} 烷基、或嗎啉基、哌嗪基或二氧負離子基硫代嗎啉基(dioxidothiomorpholinyl)，其之任一者經 0-2 個 R^e 取代；且

R^e 為 H、C_{1-4} 烷基、CN、OH、NHC(O)-(C_{1-4})烷基或嗎啉基。

[0656] 在另一實施體系中為式(XL)之化合物，其中：

R 為：



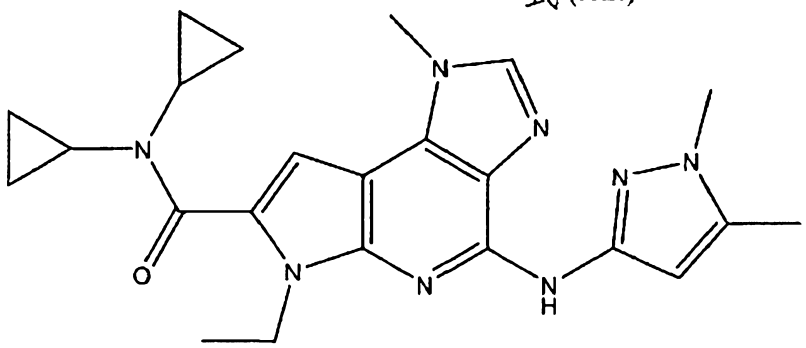
R^1 為 C_{1-6} 烷基(其經 0 至 3 個 R^c 取代)；且

R^2 為 C_{1-6} 烷基。

[0657] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為 BMS-

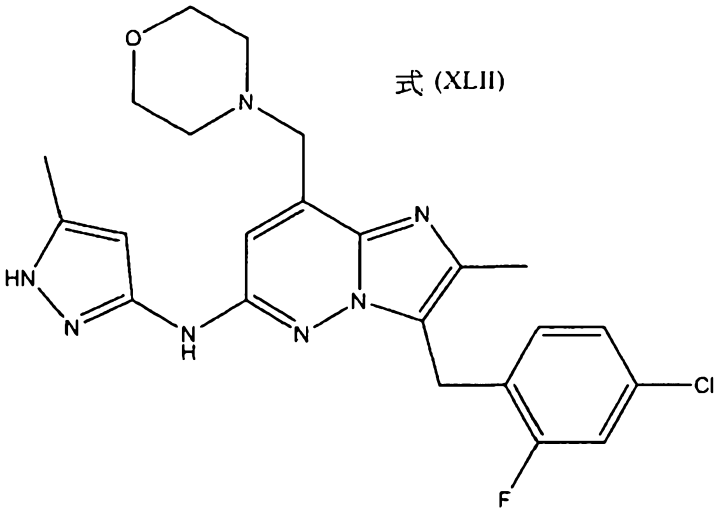
911543。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為 N,N-二環丙基-4-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-乙基-1-甲基-1,6-二氫咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺。在一實施系中，JAK-2 抑制劑具有如式(XLI)所示之化學結構：

式(XLI)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此化合物之製備敘述於美國專利案號 8,673,933 及 8,202,881，及美國專利申請公告案號 2013/0225551 A1 及 2011/0059943 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為一化合物，敘述於美國專利案號 8,673,933 及 8,202,881，及美國專利申請公告案號 2013/0225551 A1 及 2011/0059943 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

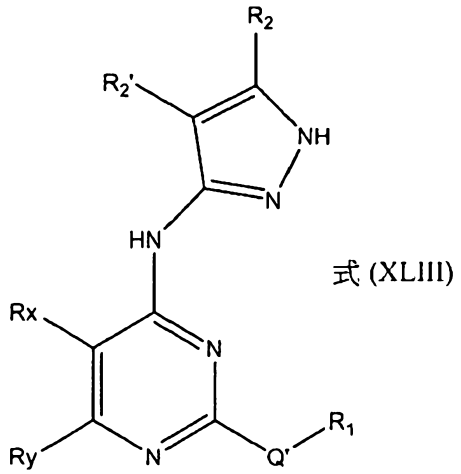
[0658] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為甘多地尼(gandotinib)。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為 3-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-N-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(味啉甲基)咪唑并[1、2-b]嗒呯-6-胺。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑具有如式(XLII)所示之化學結構：



式 (XLII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此化合物之製備敘述於美國專利案號 7,897,600 及 美國專利申請公告案號 2010/0152181 A1 及 2010/0286139 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為一化合物，敘述於美國專利案號 7,897,600，及美國專利申請公告案號 2010/0152181 A1 及 2010/0286139 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0659] 在一較佳實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(XLIII)之化合物：



式 (XLIII)

或其醫藥上可接受之衍生物鹽或前藥，其中：

R^x與R^y獨立選自-T-R^3與-L-Z-R^3；

Q'係選自-$CR^{6''}$=$CR^{6''}$-，且其中該-$CR^{6''}$=$CR^{6''}$-可為順式或反式雙鍵或其之混合物，

R^1為-T-(環 D)；

環 D 為 5 至 7 員單環或 8 至 10 員雙環，選自芳基、雜芳基、雜環基及碳環基，該芳基或雜芳基具有 1 至 4 個選自氮、氧與硫之環雜原子，其中環 D 之每一可取代環碳獨立經側氧基、-T-R^5或 V-Z-R^5取代，且環 D 之每一可取代環碳獨立經-R^4取代；

T 為價鍵或-($C(R^{6'})_2$)-A-；

A 為價鍵 C_1-C_3亞烷基鏈，其中該 C_{1-3}亞烷基鏈之亞甲基單元隨意地經-O-、-S-、-$N(R^4)$-、-CO-、-CONH-、-NHCO-、-SO_2-、-SO_2NH-、-$NHSO_2$-、-CO_2-、-OC(O)-、-OC(O)NH-或-$NHCO_2$- 代替；

Z 為 C_{1-4}亞烷基鏈；

L 選自-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-$N(R^6)SO_2$-$SO_2N(R^6)$-、-$N(R^6)$-、-CO-、-CO_2-、-$N(R^6)CO$-、-$N(R^6)C(O)O$-、-$N(R^6)CON(R^6)$-、-$N(R^6)SO_2N(R^6)$-、-$N(R^6)N(R^6)$-、-$C(O)N(R^6)$-、-$OC(O)N(R^6)$-、-$C(R^6)_2$-O-、-$C(R^6)_2$-、-$C(R^6)_2SO$-、-$C(R^6)_2SO_2$-、-$C(R^6)_2SO_2N(R^6)$-、-$C(R^6)_2N(R^6)$-、-$C(R^6)_2N(R^6)C(O)$-、-$C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$-、-$C(R^6)$=$NN(R^6)$-、-$C(R^6)$=N-O-、-$C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$-、-$C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$-及-$C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$-；

R^2 與 $R^{2'}$ 獨立選自-R 與-T-W-R^6，或 R^2 與 $R^{2'}$ 與其居間之原子一起形成 5 至 8 員稠合不飽和或部分不飽和環，其具有 0 至 3 個選自氮、氧與硫之環雜原子，其中該 R^2 與 $R^{2'}$ 形成之稠合環之每一可取代環碳獨立經鹵基、側氧基、-CN、-NO_2、R^7 或-V-R^6 取代，且該 R^2 與 $R^{2'}$ 形成之稠合環之每一可取代環氮獨立經-R^4 取代；

R^3 選自-R、鹵基、-OR、-C(=O)R、-CO_2R、-COCOR、-$COCH_2$COR、-NO_2、-CN、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-SR、-$N(R^4)_2$、-$CON(R^7)_2$、-$SO_2N(R^7)_2$、-OC(=O)R、-$N(R^7)$COR、-$N(R^7)CO_2$(C_{1-6} 脂族基)、-$N(R^4)N(R^4)_2$、-$C{=}NN(R^4)_2$、、-C=N-OR、-$N(R^7)CON(R^7)_2$、-$N(R^7)SO_2N(R^7)_2$、-$N(R^4)SO_2$R 及-OC(=O)$N(R)_2$；

每一 R 獨立為氫或隨意取代基，選自 C_{1-6} 脂族基、C_{6-10} 芳基、及具有 5 至 10 個環原子之雜芳基；

每一 R^4 獨立選自-R^7、-COR^7、-CO_2(隨意經取代之 C_{1-6} 脂族基)、-$CON(R^7)_2$ 及-SO_2R^7；

每一 R^5 獨立選自-R、鹵基、-OR、-C(=O)R、-CO_2R、-COCOR、-NO_2、-CN、、-S(O)R、-SO_2R、-SR、-$N(R^4)_2$、-$CON(R^4)_2$、-$SO_2N(R^4)_2$、-OC(=O)R、-$N(R^4)$COR、-$N(R^4)CO_2$(隨意經取代之 C_{1-6} 脂族基)、-$N(R^4)N(R^4)_2$、-$C{=}NN(R^4)_2$、-C=N-OR、-$N(R^4)CON(R^4)_2$、-$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$、-$N(R^4)SO_2$R 及-OC(=O)$N(R^4)_2$；

V 選自-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-$N(R^6)SO_2$-、

$-SO_2N(R^6)-$、$-N(R^6)-$、$-CO-$、$-CO_2-$、$-N(R^6)CO-$、$-N(R^6)C(O)O-$、$-N(R^6)CON(R^6)-$、$-N(R^6)SO_2N(R^6)-$、$-N(R^6)N(R^6)-$、$-C(O)N(R^6)-$、$-OC(O)N(R^6)-$、$-C(R^6)_2O-$、$-C(R^6)_2S-$、$-C(R^6)_2SO-$、$-C(R^6)_2SO_2-$、$-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$、$-C(R^6)_2N(R^6)-$、$-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$、$-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$、$-C(R^6)=NN(R^6)-$、$-C(R^6)=N-O-$、$-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$、$-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$及$-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$；

W選自$-C(R^6)_2O-$、$-C(R^6)_2S-$、$-C(R^6)_2SO-$、$-C(R^6)_2SO_2-$、$-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$、$-C(R^6)_2N(R^6)-$、$-CO-$、$-CO_2-$、$-C(R^6)OC(O)-$、$-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$、$-C(R^6)_2N(R^6)CO-$、$-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$、$-C(R^6)=NN(R^6)-$、$-C(R^6)=N-O-$、$-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$、$-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$、$-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$及$-CON(R^6)-$；

每一 R^6 獨立選自氫及隨意經取代之 C_{1-4} 脂族基，或相同氮原子上兩個 R^6 基可與該氮原子一起形成 3 至 6 員雜環或雜芳環；

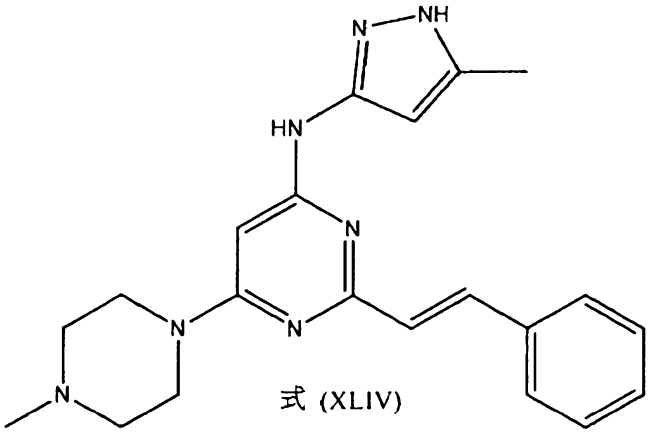
每一 $R^{6'}$ 獨立選自氫及隨意經取代之 C_{1-4} 脂族基，或相同碳原子上兩個 $R^{6'}$ 基可與該氮原子一起形成 3 至 8 員碳環；

每一 $R^{6''}$ 獨立選自氫、C_{1-4} 脂族基、鹵基、隨意經取代之芳基、及隨意經取代之雜芳基，或相鄰碳原子上兩個 R^6 可一起形成 5 至 7 員碳環；且

每一 R^7 獨立選自氫及隨意經取代之 C_{1-6} 脂族基，或

相同氮上兩個 R^7 可與該氮原子一起形成 5 至 8 員雜環或雜芳環。

[0660] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為 ENMD-2076。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為(E)-N-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(4-甲基哌啡-1-基)-2-苯乙烯基嘧啶-4-胺。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑具有式(XLIV)所示化學結構：

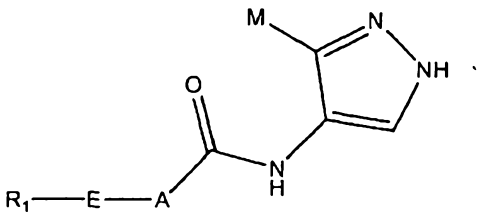


式 (XLIV)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此化合物之製備敘述於美國專利案號 8,153,630；7,563,787 及 8,114,870，及美國專利申請公告案號 2008/0200485 A1、2007/0142368 A1、2009/0264422 A1、2011/0318393 A1 及 2009/0029992 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為一化合物，選自揭示於以下中之化合物：美國專利案號 8,153,630、7,563,787 及 8,114,870，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0661] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式

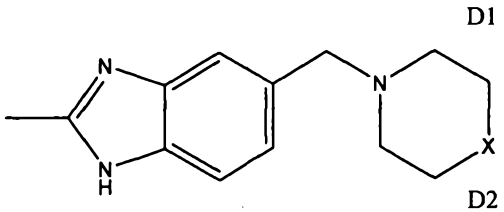
(XLV)之化合物：



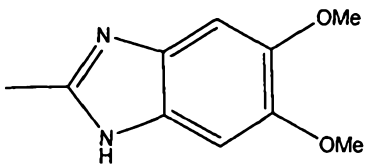
式 (XLV)

或其鹽、溶劑合物、互變異構物、N-氧化物，

其中 M 為選自基團 D1 與基團 D2：



D1



D2

且其中：

(A)當 M 為基團 D1：

X 為選自 O、NH 及 NCH_3；

A 為選自一鍵及基團 NR_2 其中 R_2 為氫或甲基；

E 為為選一鍵、CH_2、CH(CN)及 $C(CH_3)_2$；

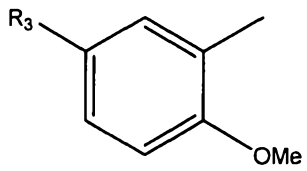
R_1 為選自：

(i)具有 3 至 5 環員之環烷基，隨意地經羥基、氟、胺基、甲基胺基、甲基或乙基取代；

(ii)具有 4 至 6 環員、含有 1 或 2 雜原子環員之飽和雜環基，該雜原子為選自 O、N、S 及 SO_2，該雜環基隨意地經(C_{1-4})烷基、胺基或羥基取代；但排除未經取代 4-味啉基、未經取代四氫吡喃-4-基、未經取代 2-吡咯啶基、

及未經取代及 1-經取代哌啶-4-基；

(iii)下式之 2,5-經取代苯基：



其中(a)當 X 為 NH 或 N-CH_3，R_3 為為選自氯及氰基；

及(b)當 X 為 O 時，R_3 為 CN；

(iv)基團 $CR_6R_7R_8$，其中 R_6 及 R_7 各為選自氫及甲基，及 R_8 為選自氫、甲基、(C_{1-4})烷磺醯基基甲基、羥甲基及氰基；

(v)嗒咿-4-基，隨意地經一或兩個選自甲基、乙基、甲氧基及乙氧基之取代基取代；

(vi)經取代咪唑并噻唑基，其中取代基為選自甲基、乙基、胺基、氟、氯、胺基及甲基胺基；及

(vii)隨意地經取代之 1,3-二氫-異吲哚-2-基，或隨意地經代之 2、3-二氫-吲哚-1-基，其中隨意之取代基在各情形中為選自鹵基、氰基、胺基、C_{1-4} 單及二烷基胺基、$CONH_2$ 或 CONH-(C_{1-4})烷基、C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，其中該 C_{1-4} 烷基 C_{1-4} 烷氧基隨意地經羥基、甲氧基或胺基取代；

(viii)3-吡啶基，隨意地經一或兩個選自羥基、鹵基、氰基、胺基、C_{1-4} 單及二烷基胺基、$CONH_2$ 或 CONH-C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代，其中該 C_{1-4}

烷基及 C_{1-4} 烷氧基隨意地經羥基、甲氧基或胺基取代，但排除化合物 2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-羧酸[3-(5-味啉-4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基]-醯胺及 2,6-二甲氧基-N-[3-(5-味啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基]-菸鹼醯胺；

(ix)硫代味啉或其 S-氧化物或 S,S-二氧化物，隨意地經一或兩個取代基取代，取代基為選自鹵基、氰基、胺基、C_{1-4} 單及二烷基胺基、$CONH_2$ 或 $CONH-C_{1-4}$ 烷基、C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，其中該 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基隨意地經羥基、甲氧基或胺基取代；及

當 E-A 為 NR_2，R_1 為額外為選自：

(x)2-氟苯、3-氟苯、4-氟苯、2,4-二氟苯、3,4-二氟苯、2,5-二氟苯、3,5-二氟苯、2,4,6-三氟苯、2-甲氧基苯、5-氯-2-甲氧基苯、環己基、未經取代 4-四氫吡喃基及第三丁基；

(xi)基團 $NR_{10}R_{11}$，其中 R_{10} 及 R_{11} 各為 C_{1-4} 烷基或 R_{10} 與 R_{11} 鍵結以使 $NR_{10}R_{11}$ 形成 4 至 6 環員之飽和雜環基，隨意地含有選自 O、N、S 及 SO_2 之第二雜原子環員，該雜環基隨意地經 C_{1-4} 烷基、胺基或羥基取代；

(xii)吡啶酮，隨意地經一或兩個取代基取代，取代基為選自羥基、鹵基、氰基、胺基、C_{1-4} 單及二烷基胺基、$CONH_2$ 或 $CONH-C_{1-4}$ 烷基、C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，其中該 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基隨意地經羥基、甲氧基或胺基取代

當 E-A 為 $C(CH_3)_2NR_2$ 或 CH_2-NR_2，R_1 為額外選自：

(xiii)未經取代 2-呋喃基及 2,6-二氟苯；及

當 E-A 為 $C(CH3)_2NR_2$，R_1 為額外選自：

(xiv)未經取代苯基；及

當 E 為 CH_2，R_1 為額外選自：

(xv)未經取代四氫吡喃-4-基；及

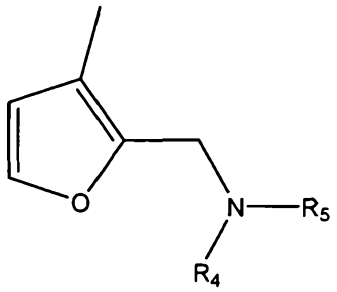
(B)當 M 為基團 D2：

A 為為選自一鍵及基團 NR_2，其中 R_2 為氫或甲基；

E 為為選自一鍵、CH_2、CH(CN)及 $C(CH_3)_2$；

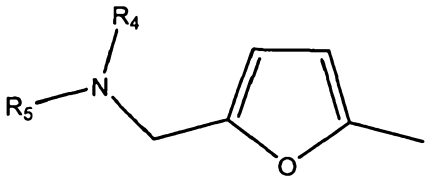
R_1 為選自：

(xvi)下式之 2-經取代 3-呋喃基：



其中 R_4 與 R_5 為相同或不同且為選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R_4 與 R_5 鍵結以使 $NR_{10}R_{11}$ 形成 5 或 6 環員之飽和雜環基，隨意地含有選自 O、N、NH、NMe、S 及 SO_2 之第二雜原子環員，該雜環基隨意地經羥基、氟、胺基、甲基胺基、甲基或乙基取代；

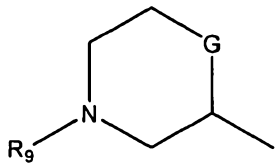
(xvii)下式之 5-經取代 2-呋喃基：



其中 R_4 與 R_5 為相同或不同且為選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R_4 與 R_5 鍵結以使 $NR_{10}R_{11}$ 形成 5 或 6 環員之飽和雜環基，隨意地含有選自 O、N、NH、NMe、S 及 SO_2 之第二雜原子環員，該雜環基隨意地經羥基、氟、胺基、甲基胺基、甲基或乙基取代；

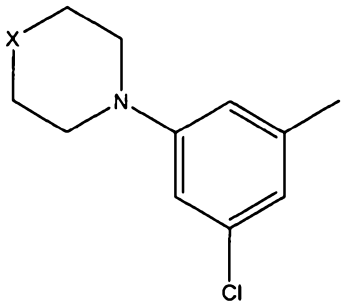
唯必須該化合物不為 5-哌啶-1-基甲基-呋喃-2-羧酸[3-(5,6-二甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基]-醯胺；

(xviii)下式之基團：



其中 R_9 為氫、甲基、乙基或異丙基；G 為 CH、O、S、SO、SO_2 或 NH，及該基團為隨意地經一、二或三個取代基取代，取代基為選自 C_{1-4} 烴基、羥基、C_{1-4} 烴氧基、氟、胺基、單及二-C_{1-4} 烷基胺基，及其中該 C_{1-4} 羥基及 C_{1-4} 烴氧基各隨意地經羥基、氟、胺基、單或二 C_{1-4} 烷基胺基取代；及

(xix)下式之經 3,5-二取代之基團：



其中 X 為選自 O、NH 及 NCH_3；及

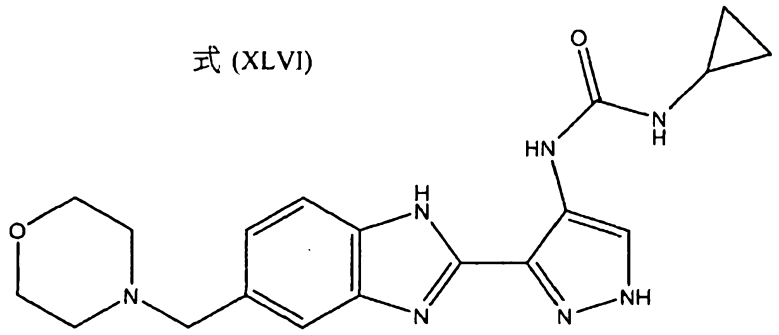
(C)當 M 為基團 D1：

及 X 為 O；A 為基團 NR_2，其中 R_2 為氫；E 為一鍵；及 R_1 為 2,6-二氟苯；則式(XLV)化合物為酸加成鹽，選自鹽類，其由選自以下之酸形成：乙酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、抗壞血酸(例如 L-抗壞血酸)、天門冬胺酸(例如 L-天門冬胺酸)、苯磺酸、苯甲酸、樟腦酸(例如(+)樟腦酸)、癸酸、辛酸、碳酸、檸檬酸、環己烷胺磺酸、月桂酸、十二烷基磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、葡萄糖醛酸(例如 D-葡萄糖醛酸)、穀氨酸(例如 L-穀氨酸)、α-酮戊二酸、乙醇酸、馬尿酸、鹽酸、羥乙基磺酸、異丁酸、乳酸(例如(+)-L-乳酸及(±)-DL-乳酸)、乳糖醛酸、月桂基磺酸、馬來酸、蘋果酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、甲基磺酸、半乳糖二酸、萘磺酸(例如萘-2-磺酸)、萘-1,5-二磺酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、帕莫酸、磷酸、丙酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸(例如(+)-L-酒石酸、硫氰酸、甲苯磺酸(例如對甲苯磺酸)、戊酸及萘甲酸。

[0662] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為 AT-9283。

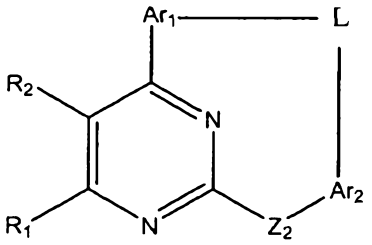
在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為 1-環丙基-3-(3-(5-(味啉甲基)-1H-苯并[d] 咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)脲。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑具有如式(XLVI)所示之化學結構：

式 (XLVI)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此化合物之製備敘述於美國專利案號 8,399,442 及及 7,977,477，及美國專利申請公告案號 2010/0004232 A1、2014/0010892 A1、2011/0224203 A1 及 2007/0135477，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為一化合物，敘述於美國專利案號 8,399,442 及 7,977,477 ，及美國專利申請公告案號 2010/0004232 A1、2014/0010892 A1、2011/0224203 A1 及 2007/0135477，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0663] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(XLVII)之化合物：



式 (XLVII)

其中：

R^1 與 R^2 各獨立選自下列：H、鹵基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵基烯基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、雜芳基雜烷基、芳基雜烷基、羥基、羥烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烯氧基、炔氧基、環烷氧基、雜環烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、苯氧基、苄氧基、雜芳氧基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、醯基胺基、芳基胺基、磺醯基胺基、亞磺醯基胺基、-COOH、$-COR^3$、$-COOR^3$、$-CONHR^3$、$-NHCOR^3$、$-NHCOOR^3$、$-NHCONHR^3$、烷氧羰基、烷基胺羰基、磺醯基基、烷磺醯基基、烷基亞磺醯基基、芳磺醯基基、芳基亞磺醯基基、胺基磺醯基基、$-SR^3$、$R^4S(O)R^6-$、$R^4S(O)_2R^6-$、$R^4C(O)N(R^5)R^6-$、$R^4SO_2N(R^5)R^6-$、$R^4N(R^5)C(O)R^6-$、$R^4N(R^5)SO_2R^6-$、$R^4N(R^5)C(O)N(R^5)R^6-$及醯基，每一者可隨意地經取代；

每一 R^3、R^4 及 R^5 獨立選自下列：H、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基

及醯基，每一者可隨意地經取代；

每一 R^6 獨立選自下列：一鍵、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基及醯基，每一者可隨意地經取代；

Z^2 獨立選自下列：一鍵、O、S、-N(R^7)-、-N(R^7)C_{1-2}烷基-及-C_{1-2}烷基 N(R^7)-；

每一 R^7 獨立選自下列：H、烷基、烯基炔基、鹵烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基及醯基，每一者可隨意地經取代；

Ar^1 與 Ar^2 各獨立選自下列：芳基及雜芳基、每一者可隨意地經取代；

L 為下式基團：

-X^1-Y-X^2-

其中 X^1 連接至 Ar^1，而 X^2 連接至 Ar^2，及其中 X^1、X^2 及 Y 經選擇以使基團 L 在正規鏈上有 5 至 15 個原子，

X^1 與 X^2 各獨立為在正規鏈上有至少一個氧原子之雜烷基，

Y 為式-CR^a=CR^b-之基團，或隨意地經取代之環烷基，

其中 R^a 與 R^b 各獨立選自下列：H、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基

及 醯基、每一者可隨意地經取代，或

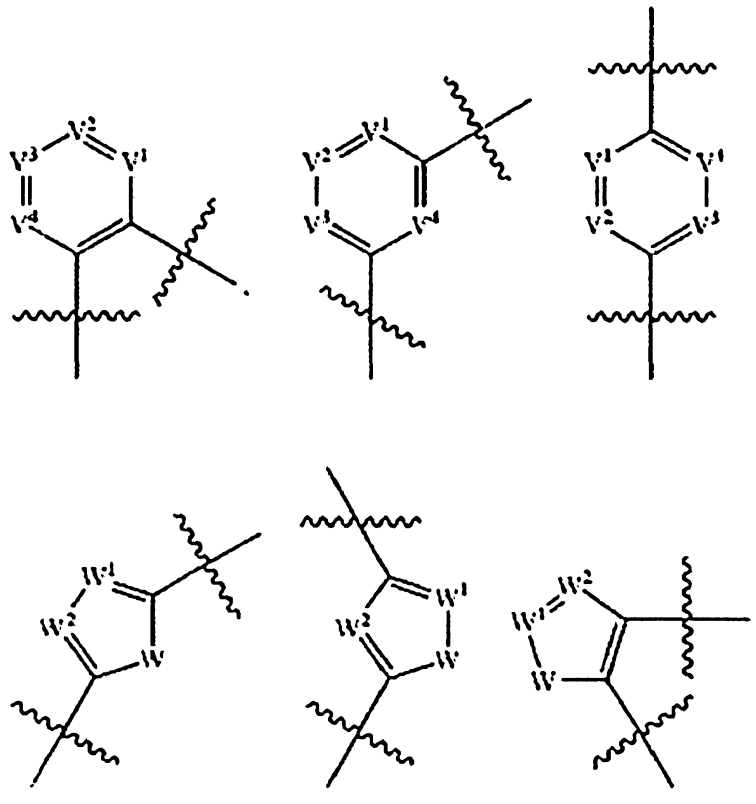
R^a 與 R^b 可連接，以使其與其連接之碳原子一起形成環烯基或環雜烯基；

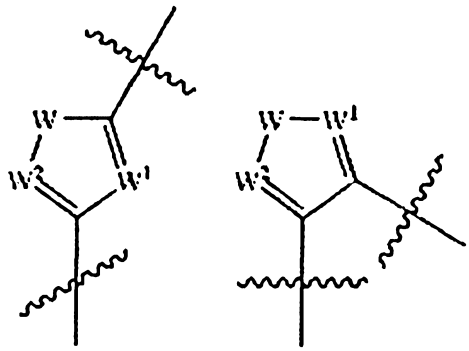
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，或其之 N 氧化物。

在一些實施體系中，Z^2 選自下列：一鍵、$-N(R^7)-$、及-S-。在一特定實施體系中，Z^2 為$-N(R^7)-$。在另一特定實施體系中，Z^2 為-N(H)-。

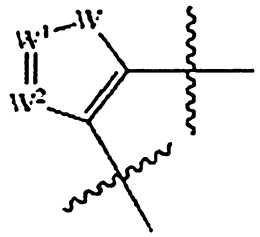
Ar^1 與 Ar^2 各獨立選自下列：芳基及雜芳基，及可為單環、雙、環或多環部分。在一些實施體系中，每一 Ar^1 與 Ar^2 為單環或雙環部分。在一些實施體系中，每一 Ar^1 與 Ar^2 為單環部分。

[0664] 在一實施體系中，Ar^1 選自下列：





及



其中 V^1、V^2、V^3 與 V^4 各獨立選自下列：N 及 $C(R^{10})$；

W 為選自下列：O、S 及 NR^{10}；

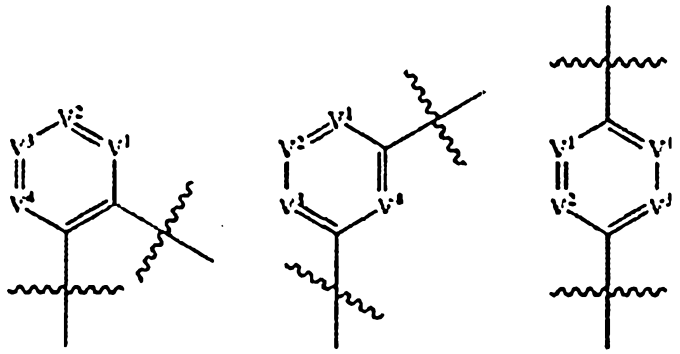
W^1 與 W^2 各獨立選自下列：N 及 CR^{10}；

其中各 R^{10} 獨立選自下列：H、鹵基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵基烯基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、雜芳基雜烷基、芳基雜烷基、羥基、羥烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烯氧基、炔氧基、環烷氧基、雜環烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、苯氧基、苄氧基、雜芳氧基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、醯基胺基、芳基胺基、磺醯基胺基、亞磺醯基胺基、-COOH、$-COR^3$、$-COOR^3$、$-CONHR^3$、$-NHCOR^3$、$-NHCOOR^3$、$-NHCONHR^3$、烷氧羰基、烷基胺羰基、磺醯基基、烷磺醯基基、烷基亞磺醯基基、芳磺醯基基、芳基

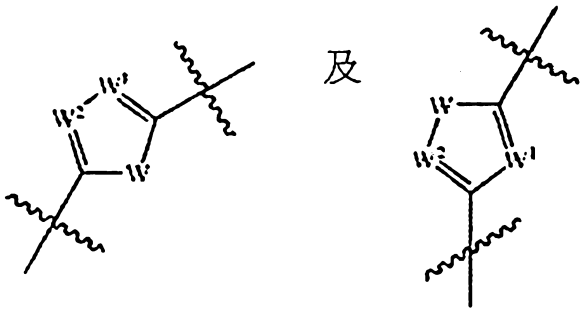
亞磺醯基基、胺基磺醯基基、-SR^3、$R^4S(O)R^6$-、$R^4S(O)_2R^6$-、$R^4C(O)N(R^5)R^6$-、$R^4SO_2N(R^5)R^6$-、$R^4N(R^5)C(O)R^6$-、$R^4N(R^5)SO_2R^6$-、$R^4N(R^5)C(O)N(R^5)R^6$-及醯基，每一者可隨意地經取代，

其中 R^3、R^4、R^5 及 R^6 為如上定義。

[0665] 在一些實施體系中，Ar^1 選自下列：

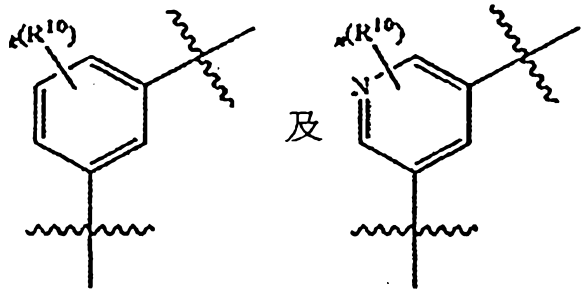


及



其中 V^1、V^2、V^3、V^4、W、W^1、W^2、R^3、R^4、R^5 及 R^6 為如上定義。

在一些實施體系中，Ar^1 選自下列：



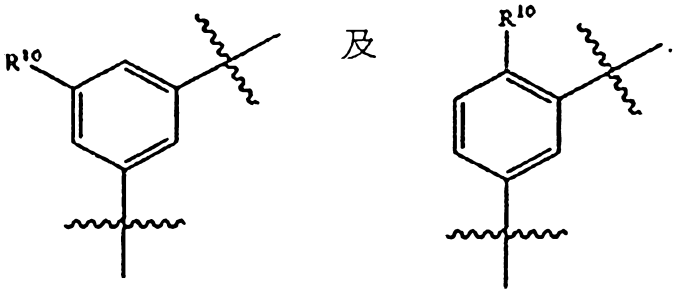
及

其中各 R^{10} 獨立為如上定義。

k 為選自下列之整數：0、1、2、3 及 4；且

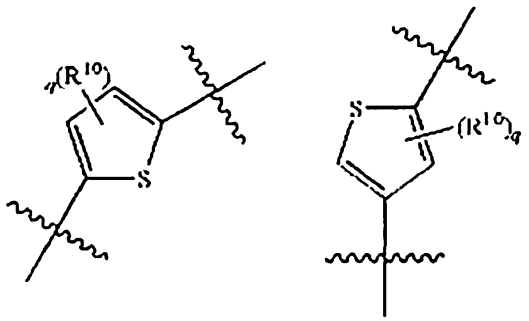
n 為選自 0、1 及 2 之整數。

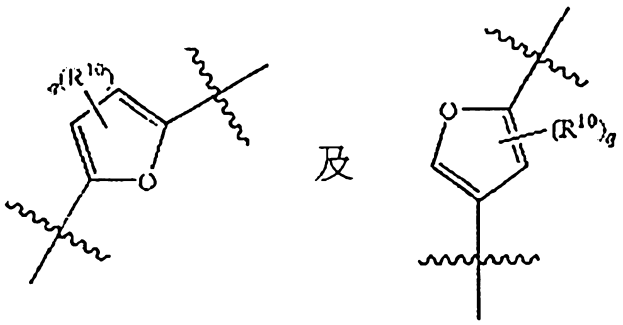
在另一實施體系中，Ar^1 為選自下列：



其中 R^{10} 為如上定義。

[0666] 在一些實施體系中 Ar^1 為選自下列：

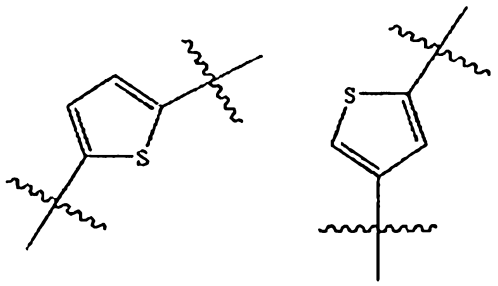


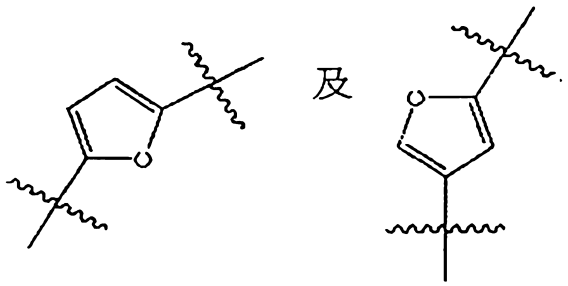


其中各 R^{10} 獨立為如上定義，且

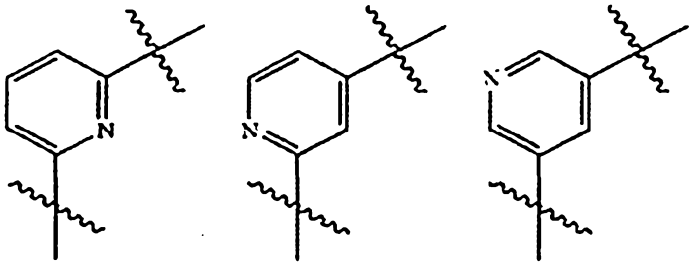
q 為選自 0、1 及 2 之整數。

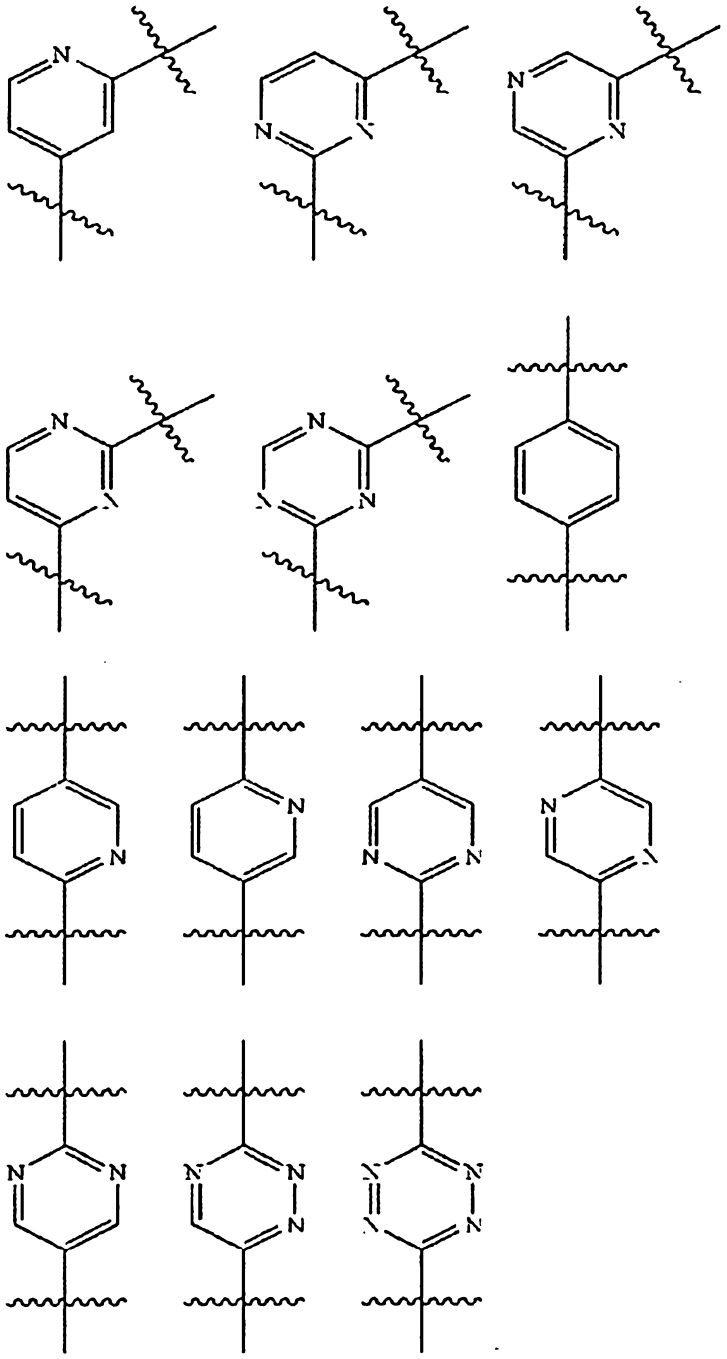
[0667] 在一些實施體系中，Ar^1 為選自下列：



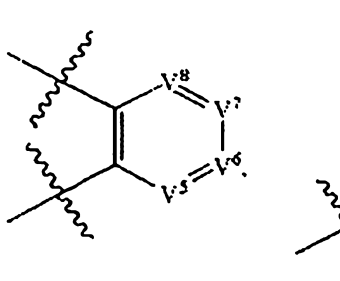


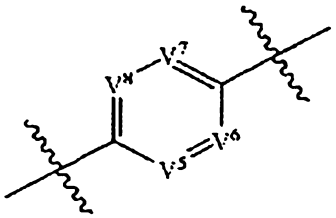
[0668] 在一些實施體系中，Ar^1 為選自下列：





[0669] 在一些實施體系中，Ar^2選自下列：

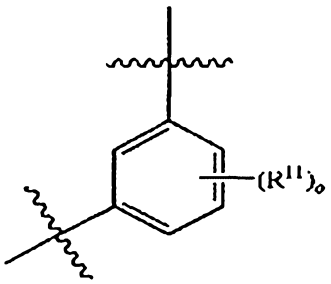
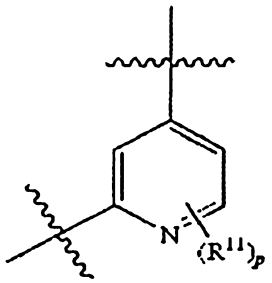

及



其中 V^5、V^6、V^7 及 V^8 獨立選自 N 及 $C(R^{11})$；

其中各 R^{11} 獨立選自下列：H、鹵基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵基烯基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳烷基、雜芳基烷基、芳烯基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、雜芳基雜烷基、芳基雜烷基、羥基、羥烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烯氧基、炔氧基、環烷氧基、雜環烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、苯氧基、苄氧基、雜芳氧基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、醯基胺基、芳基胺基、醯基胺基、芳基胺基、磺醯基胺基、亞磺醯基胺基、-COOH、$-COR^3$、$-COOR^3$、$-CONHR^3$、$-NHCOR^3$、$-NHCOOR^3$、$-NHCONHR^3$、烷氧羰基、烷基胺羰基、磺醯基基、烷磺醯基基、烷基亞磺醯基基、芳磺醯基基、芳基亞磺醯基基、胺基磺醯基基、$-SR^3$、$R^4S(O)R^6-$、$R^4S(O)_2R^6-$、$R^4C(O)N(R^5)R^6-$、$R^4SO_2N(R^5)R^6-$、$R^4N(R^5)C(O)R^6-$、$R^4N(R^5)SO_2R^6-$、$R^4N(R^5)C(O)N(R^5)R^6-$及醯基，每一者可隨意地經取代。

[0670] 在一些實施體系中，Ar^2 選自下列：

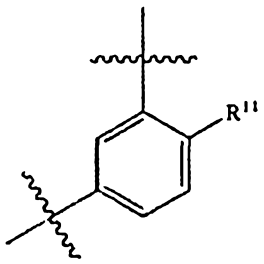
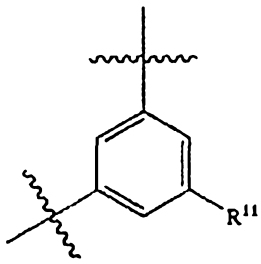

及


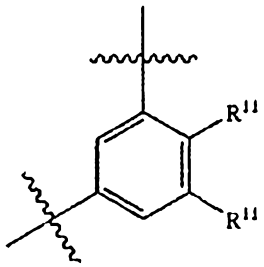
其中各 R^{11} 獨立為如上定義，

o 為選自下列 0、1、2、3 及 4 之整數；且

p 為選自下列 0、1、2 及 3 之整數。

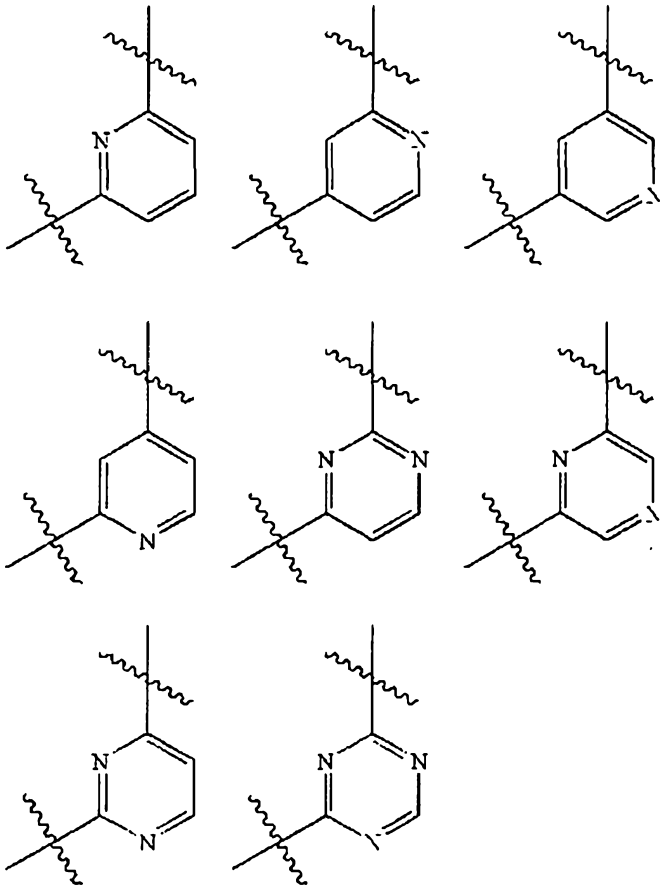
[0671] 在一些實施體系中，Ar^2 選自下列：



及

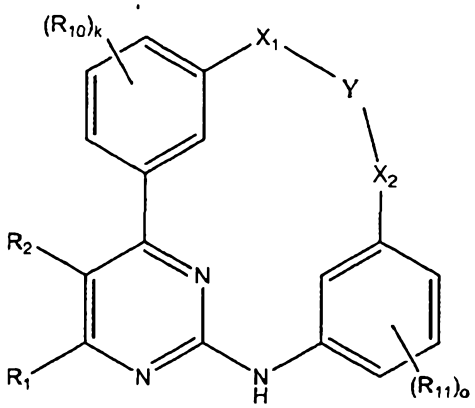


其中各 R^{11} 獨立為如上定義。

[0672] 在另一些實施體系中，Ar^2 選自下列：



[0673] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(XLVIII)之化合物：

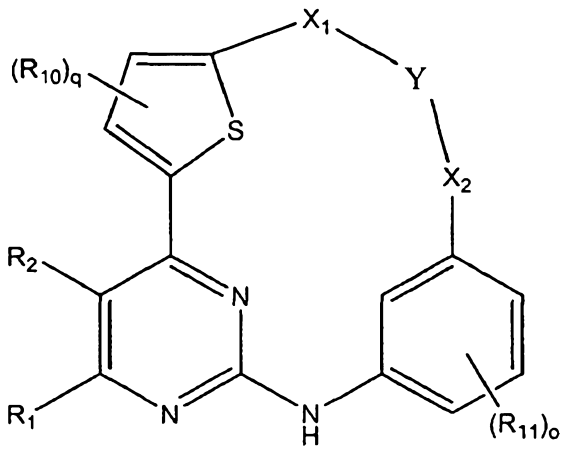


式 (XLVIII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥

其中 R^1、R^2、R^{10}、R^{11}、X^1、X^2、Y、k 及 o 為如上定義。

[0674] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(XLIX)之化合物：

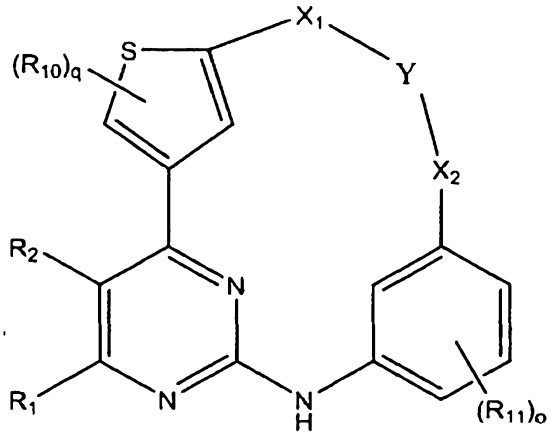


式 (XLIX)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，

其中 R^1、R^2、R^{10}、R^{11}、X^1、X^2、Y、q 及 o 為如上定義。

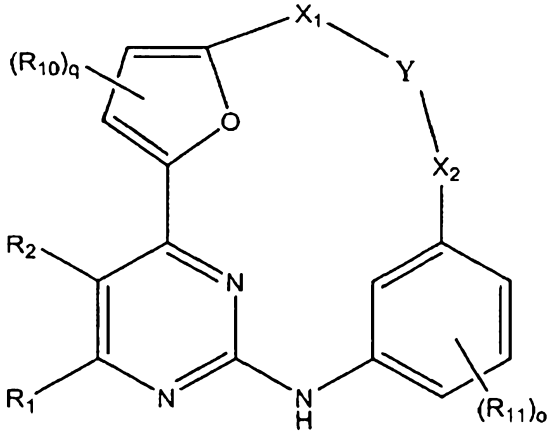
[0675] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(L)之化合物：



式 (L)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中 R^1、R^2、R^{10}、R^{11}、X^1、X^2、Y、q 及 o 為如上定義。

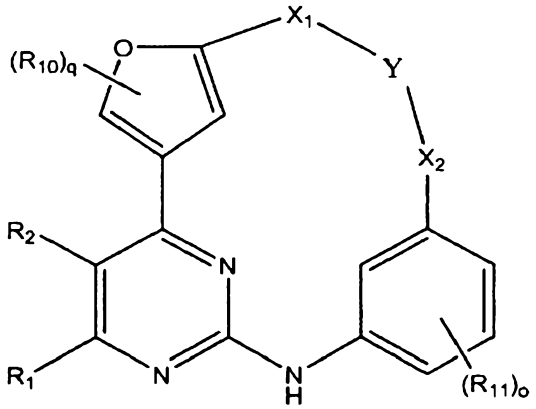
[0676] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(LI)之化合物：



式 (LI)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中 R^1、R^2、R^{10}、R^{11}、X^1、X^2、Y、q 及 o 為如上定義。

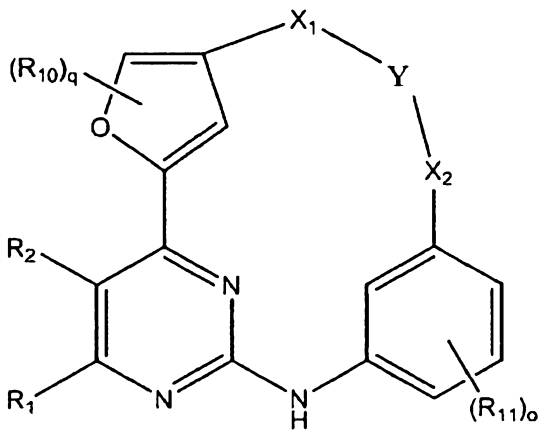
[0677] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(LII)之化合物：



式 (LII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中 R^1、R^2、R^{10}、R^{11}、X^1、X^2、Y、q 及 o 為如上定義。

[0678] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(LIII)之化合物：



式 (LIII)

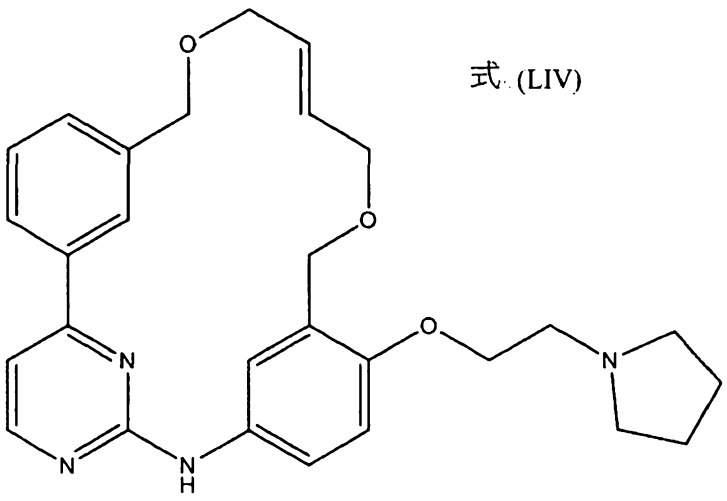
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中 R^1、R^2、R^{10}、R^{11}、X^1、X^2、Y、q 及 o 為如上定義。

[0679] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為具有式(XLVII)-(LIII)之化合物，X^1、X^2 及 Y 被選擇以使在正規鏈上有 5 至 15 個原子。在一實施體系中，X^1、X^2 與 Y 為被選擇以使在正規鏈上有 6 至 15 個原子。在一特定實施體系中，X^1、X^2 與 Y 為被選擇以使在正規鏈上有 7 個原子。在另一特定實施體系中、X^1、X^2 與 Y 為被選擇以使在正規鏈上有 8 個原子。

[0680] 在一實施體系中，當 JAK-2 抑制劑為具有式(XLVII)-(LIII)之化合物時，X^1 與 X^2 各獨立為在正規鏈上至少一個氧原子之雜烷基。在一些實施體系中 X^1 選自下列：(a)-O(C_{1-5})烷基-、(b)-(C_{1-5})基 O-、及(c)-(C_{1-5})烷基 O(C_{1-5})烷基。在一些實施體系中 X^1 選自下列：(a)-OCH_2-(b)-CH_2O-、(c)-OCH_2CH_2-、(d)-CH_2CH_2O-、(e)-CH_2OCH_2-及(f)-$CH_2CH_2OCH_2$-。一實施體系中 X^1 為-OCH_2-。在另一特定實施體系中 X^1 為CH_2O-。在另一特定實施體系中 X^1 為-OCH_2CH_2-。在另一特定實施體系中 X^1 為-CH_2CH_2O-。在另一特定實施體系中 X^1 為-CH_2OCH_2-。在另一特定實施體系中 X^1 為$CH_2CH_2OCH_2$-。在一些實施體系中 X^2 選自下列：(a)-O(C_{1-5})烷基-、(b)-(C_{1-5})烷基 O-及(c)-(C_{1-5})烷基 O(C_{1-5})烷基。在一些實施體系中 X^2 選自下

列：(a)-OCH_2-(b)-CH_2O-、(c)-OCH_2CH_2-、(d)-CH_2CH_2O-、(e)-CH_2OCH_2-,及(f)-$CH_2CH_2OCH_2$-。在一特定實施體系中，X^2 為-OCH_2-。在另一特定實施體系中，X^1 為-CH_2O-。在另一特定實施體系中 X^2 為-OCH_2CH_2-。在另一特定實施體系中 X^2 為-CH_2CH_2O-。在另一特定實施體系中 X^2 為 -CH_2OCH_2-。在另一特定實施體系中 X^2 為 -$CH_2CH_2OCH_2$-。

[0681] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為帕克提尼(pacritinib)。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為(E)-4^4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-6,11-二氧雜-3-氮雜-2(4,2)-嘧啶并-1,4(1,3)-二苯并環十二烷-8-烯。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑具有如式(LIV)所示之化學結構：



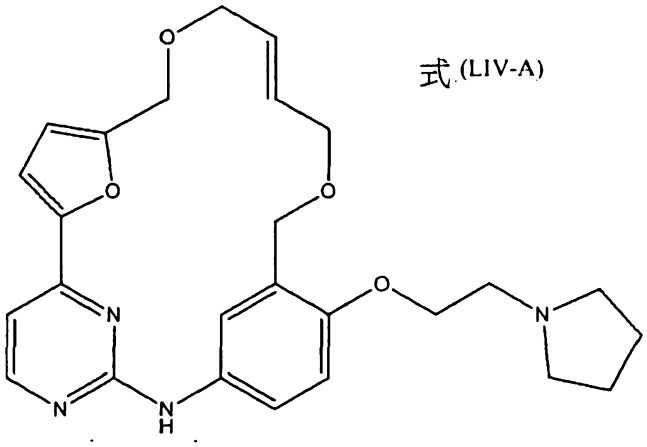
式 (LIV)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此化合物之製備敘述於美國專利案號 8,143,255、8,153,632 及 8,415,338，及美國專利申請公告案 2009/0258886 A1、2012/0142680 A1、2012/0196855 A1 及 2013/0172338 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考

資料。此 JAK-2 抑制劑之製備及性質為一般熟習本技術領域者所知者，及例如敘述於 Hart et al., SB1518, a novel macrocyclic pyrimidine-based JAK2 inhibitor for the treatment of myeloid and lymphoid malignancies, Leukemia 2011, 25, 1751-1759；Hart et al., Pacritinib (SB1518), a JAK2/FLT3 inhibitor for the treatment of acute myeloid leukemia, Blood Cancer J., 2011, 1(11), e44；William et al. Discovery of the macrocycle 11-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetracyclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)] heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-decaene (SB1518), a potent Janus kinase 2/fms-like tyrosine kinase-3 (JAK2/FLT3) inhibitor for the treatment of myelofibrosis and lymphoma. J. Med. Chem. 2011, 54, 4638-4658；Poulsen et al. Structure-based design of oxygen-linked macrocyclic kinase inhibitors：discovery of SB1518 and SB1578, potent inhibitors of Janus kinase 2 (JAK2) and Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3). J. Comput. Aided Mol. Des. 2012, 26, 437-450。

[0682] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑選自以下結構：敘述於美國專利案號 8,143,255、8,153,632、及 8,415,338，及美國專利申請公告案 2009/0258886 A1、2012/0142680 A1、2012/0196855 A1 及 2013/0172338 A1 者，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0683] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為(E)-4^4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-6,11-二氧雜-3-氮雜-2(4,2)-嘧啶并-1(2,5)-呋喃并-4(1,3)-苯并環十二烷-8-烯。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為(9E)-15-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-7,12,25-三氧雜-19,21,24-三氧雜-四環[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]二十六碳-1(24),2,4,9,14(26),15,17,20,22-九烯。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑具有如式(LIV-A)所示之化學結構：



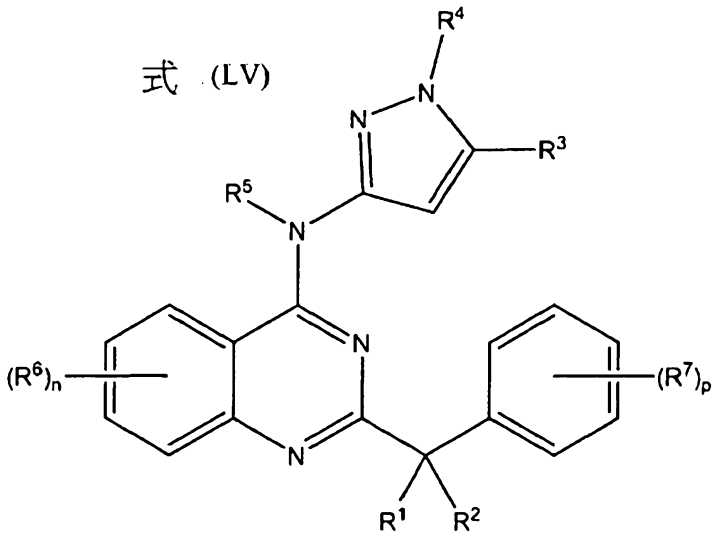
式(LIV-A)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此 JAK-2 抑制劑之製備及性質為一般熟習本技術領域者所知者，及例如敘述於 Madan et al., SB1578, a novel inhibitor of JAK2, FLT3, and c-Fms for the treatment of rheumatoid arthritis, J. Immunol. 2012, 189, 4123-4134 及 William et al., Discovery of the macrocycle(9E)-15-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetracyclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)] hexacosa-1(24),2,4,9,14(26),15,17,20,22-nonaene(SB1578), a potent inhibitor of janus kinase 2/fms-like tyrosine

kinase-3(JAK2/FLT3)for the treatment of rheumatoid arthritis. J. Med. Chem. 2012, 55, 2623-2640。

[0684] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為化合物，選自以下結構：敘述於美國專利案號 8,349,851 及美國專利申請公告 2010/0317659 A1、2013/0245014、2013/0296363 A1 者，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為式(LV)化合物：

式 (LV)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中

R^1 與 R^2 選自如下之(i)、(ii)、(iii)、(iv)及(v)如下之：

(i)R^1 與 R^2 一起形成=O、=S、=NR^9 或=$CR^{10}R^{11}$；

(ii)R^1 與 R^2 皆為-OR^8，或 R^1 與 R^2、與其連接的碳原子一起形成二氧雜環烷基；

(iii)R^1 為氫或鹵基；及 R^2 為鹵基；及

(iv)R^1 為烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基，其中該

烷基、烯基、炔基、環烷基及芳基為隨意地經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、烷基、$-R^xOR^w$、$-R^xS(O)_qR^v$、$-R^xNR^yR^z$及$-C(O)OR^w$；及R^2為鹵基或$-OR^8$；及

(v)R^1為鹵基、鄰氘、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、或$-S(O)_qR^{15}$；及R^2為氫、鄰氘、烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基及芳基隨意地經一或多個選自鹵基、氰基、烷基、$-R^xOR^w$、$-R^xS(O)_qR^v$及$-R^xNR^yR^z$之取代基取代；

R^3為氫、鹵基、烷基、氰基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、羥基或烷氧基；

R^4及R^5各獨立為氫或烷基；

各R^6獨立選自鹵基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、環烷基、$-R^xOR^{18}$、$-R^xNR^{19}R^{20}$及$-R^xS(O)_qR^v$；

各R^7獨立為鹵基、烷基、鹵烷基或$-R^xOR^w$；

R^8為烷基、烯基或炔基；

R^9為氫、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基或胺基；

R^{10}為氫或烷基；

R^{11}為氫、烷基、鹵烷基或$-C(O)OR^8$；

R^{12}為選自氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、$-C(O)R^v$、$-C(O)OR^w$及$-C(O)NR^yR^z$，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基為各 隨意地經

一或多個獨立選自鹵基、側氧基、烷基、羥基、烷氧基、胺基及烷硫基之取代基取代；

R^{13}及R^{14}為選自如下：

(i)R^{13}為氫或烷基；及R^{14}為選自氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、烷氧基、$-C(O)R^{v}$、$-C(O)OR^{w}$、$-C(O)NR^{y}R^{z}$及$-S(O)_qR^{v}$，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基為各隨意地經一或多個獨立選自鹵基、側氧基、烷基、羥基、烷氧基、胺基及烷硫基之取代基取代；或

(ii)R^{13}及R^{14}與其連接的氮原子一起形成雜環基或雜芳基，其中該雜環基或雜芳基為隨意地經一或多個獨立選自鹵基、烷基、羥基、烷氧基、胺基及烷硫基之取代基取代，及其中該雜環基亦隨意地經側氧基取代；

R^{15}為烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、$-C(O)NR^{y}R^{z}$或$-NR^{y}R^{z}$，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基為各隨意地經一或多個獨立選自鹵基、側氧基、烷基、羥基、烷氧基、胺基及烷硫基之取代基取代；

R^{18}為氫、烷基、鹵烷基、羥基(C_{2-6})烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、

芳烷基、雜芳基或雜芳基烷基；其中 R^{18} 隨意地經 1 至 3 個基團 Q^1 取代，各 Q^1 獨立選自烷基、羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷氧基磺醯基基、羥基羰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵基芳基及胺基；

R^{19} 及 R^{20} 為選自如下：

(i)R^{19} 及 R^{20} 各獨立為氫或烷基；或

(ii)R^{19} 及 R^{20} 與其連接的氮原子一起形成雜環基或雜芳基，該雜環基或雜芳基隨意地經 1 至 2 個各獨立選自鹵基、烷基、鹵烷基、羥基及烷氧基之取代基取代；

各 R^x 獨立為伸烷基或一直接鍵；

R^v 為氫、烷基、烯基或炔基；

R^w 獨立為氫、烷基、烯基、炔基或鹵烷基；

R^y 及 R^z 為選自如下：

(i)R^y 及 R^z 各獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基或鹵烷基；

(ii)R^y 及 R^z、與其連接的氮原子一起形成雜環基或雜芳基，該雜環基或雜芳基隨意地經 1 至 2 個各獨立選自鹵基、烷基、鹵烷基、羥基及烷氧基之取代基取代；

n 為 0-4；

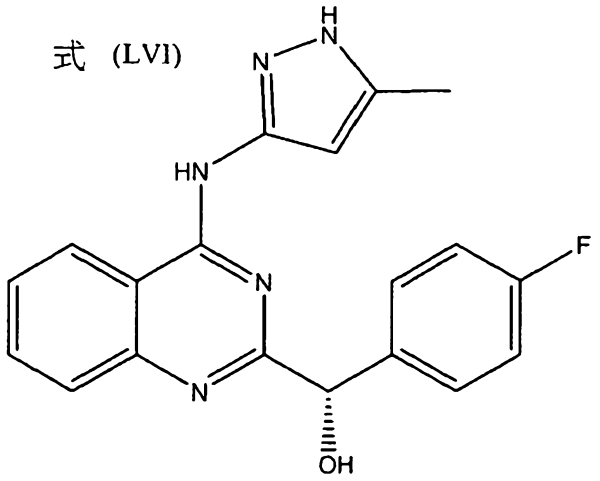
p 為 0-5；及

各 q 獨立為 0、1 或 2。

[0685] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為 AC-410(可購自 Ambit Biosciences)。在一實施體系中，JAK-2 抑制

劑為(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑具有如式(LVI)所示之化學結構：

式 (LVI)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。消旋的(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉喹唑啉-2-基)甲醇鹽酸鹽為之製備敘述於美國專利案號 8,349,851 之實施 3 及 12，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。一般熟習本技術領域者所知之其他製備方法亦可被使用。該式(LVI)之製備亦敘述於下文。

[0686] (4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮之製備藉以下二步驟(A 及 B)所達成。步驟 A：於 4-氯喹唑啉-2-羧酸乙酯(0.6 克，2.53 毫莫耳)在 THF(6 毫升)於-40°C 之溶液中，逐滴加入 4-氟苯基溴化鎂於 THF 中之 1 M 溶液(3 毫升, 3.0 毫莫耳, 1.2 當量)。此混合物於-40 °C 攪拌 4 小時。反應以加入 0.5 N HCl 溶液(5 毫升)被熄滅，及此混合物以 EtOAc(2×10 毫升)萃取。組合之有機層以生理鹽水洗，及於 $MgSO_4$ 上乾燥。

粗產物於矽膠管柱上被純化，使用 EtOAc-己烷混合物作為洗提液。獲得(4-氯喹唑啉-2-基)(4-氟苯基)甲酮，為淺黃固體(440 毫克，60%)。^{1}HNMR(300 MHz, DMSO-d6)δ 7.45-740(m, 2H), 8.07-8.03(m, 1H), 8.17-8.13(m, 2H), 8.23(m, 2H), 8.42(d, 1H)；LC-MS(ESI)m/z 287$(M+H)^+$。步驟 B：在(4-氯喹唑啉-2-基)(4-氟苯基)甲酮(84 毫克，0.30 毫莫耳)於 DMF(3 毫升)之溶液中，加入於室溫之 DIEA(0.103 毫升，0.6 毫莫耳)及 5-甲基-1H-吡唑-3-胺(88 毫克，0.9 毫莫耳。反應混合物於 40°C 被加熱整夜。反應藉加入水而熄滅，及該黃色沈澱物經過濾及水洗而收集。粗產物經矽膠層析法，以 DCM/MeOH 洗提被純化，而得(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮(30 毫克，29%)。^{1}HNMR(300 MHz, DMSO-d6)δ 2.19(s, 3H), 6.54(s, 1H), 7.40(m, 2H), 7.68(t, 1H), 7.9-7.7(m, 2H), 8.08(m, 2H), 8.74(d, 1H), 10.66(s, 1H), 12.20(s, 1H)；LC-MS(ESI)m/z 348$(M+H)^+$。

[0687] 於 4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮(60 毫克，0.172 毫莫耳)在 1：1 MeOH/THF(10 毫升)於 0°C 之溶液中，加入 $NaBH_4$(64 毫克，1.69 毫莫耳)。反應混合物於 0°C 攪拌 1.5 小時。反應混合物藉加入數滴丙酮而熄滅及濃縮至乾。粗固體於 HPLC 上被純化而得(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇(18 毫克，30%)；^{1}HNMR(300 MHz, DMSO-d6)δ 2.25(s, 3H), 5.67(s, 1H), 5.83(bs, 1H), 6.40(bs,

1H), 7.13(m, 2H), 7.55-7.53(m, 3H), 7.79(s, 2H), 8.57(bs, 1H), 10.43(s, 1H), 12.12(bs, 1H) ; LC-MS(ESI)m/z 350$(M+H)^-$。

[0688] (4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇(2.3 克)在 30%MeOH/DCM(60 毫升)於 0°C 之懸浮液中，逐滴加入 4M HCl/1,4-二噁烷(10 毫升)。所有固體物質溶解後，此混合物於降低之壓力下濃縮，及於殘留物中加入 30%CH_3CN/H_2O(80 毫升)，及混合物經音波振盪處理直到固體物質溶解。混合物被冷凍及凍整夜而得(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇鹽酸鹽(100%)。^{1}HNMR(300 MHz, DMSO-d6)δ 2.25(s, 3H), 6.02(s, 1H), 6.20(s, 1H), 7.27(t, 2H), 7.60(qt, 2H), 7.80(t, 1H), 8.08(t, 1H), 8.23(d, 1H), 8.83(d, 1H), 12.16(s, 1H), 14.51(b, 1H) ; LC-MS(ESI)m/z 350$(M+H)^+$。式 LVI,(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇，可得自此製備法，經由手性液體層析分離此鏡像異構物，或經由離析鏡像異構物之其他已知技術，例如述於：Eliel et al., Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience, New York, 1994。

[0689] 於另一實施體系中，JAK-2 抑制劑為(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇，其為亦此技術領域中已知為活性之 JAK-2 抑制劑。在一實施體系中，此 JAK-2 抑制劑為消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇，其亦為此技術領域

中已知為活性之 JAK-2 抑制劑。

[0690] 在一些較佳實施體系中，具有式(LV)或(LVI)之 JAK-2 抑制劑可經由熟習本技術領域者已知之任何方法被製備、分離、或獲得，包括，但不限於，由適合之光學活性前驅體之合成，由非手性起始物質之不對稱的合成，或消旋或鏡像異構性混合物之離析，例如手性層析法、再結晶、離析、非鏡像異構性鹽之形成、或衍生化成為非鏡像異構性加合物接著分離。

[0691] 在一實施體系中，此處提供用於製備式(LVI)化合物之方法，包含以手性層析法解析消旋(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。在一些實施體系中，使用手性管柱分離該兩個各別鏡像異構物，其中該靜相為塗有手性選擇劑之矽膠，例如三-(3,5-二甲基苯基)胺甲醯基纖維素。

[0692] 在另一實施體系中，此處提供為用於製備式(LVI)化合物之方法，包含步驟為將非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮，其為如上述或熟習本技術領域者已知之其他方法製備，在手性觸媒存在下以氫還原。非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮可以“型 A”或“型 B”非手性還原系統還原成主要一單一鏡像異構性產物，其中型 A 及型 B 彼此不同係只在於具有相反手性之手性輔助劑。在一些實施體系中，手性觸媒為[(S)-P-Phos $RuCl_2$(S)-DAIPEN]。

[0693] 在一些實施體系中，非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮在有手性觸媒存在下之還原反應，為在作為溶劑之異丙基醇中進行。在一些實施體系中，非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮在有手性觸媒存在下之還原反應，為在作為溶劑之異丙基醇及水之混合物中進行。在一些實施體系中，異丙基醇及水為以 1：1、8：1 或 9：1 之比例被使用。在一實施體系中，DMSO 在反應中作為共溶劑使用。在一實施體系中，DMSO 為以 10、20 或 30%，基於異丙基醇及水混合物之總量使用。在一些實施體系中，異丙基醇、DMSO 及水為以 1：1：1、4：4：0.5、8：1：1、47：47：6、41：58：1、44：50：6、或 18：79：3 之比例被使用。在一些實施體系中，異丙基醇、DMSO 及水為以 41：58：1 之比例被使用。在一些實施體系中，異丙基醇及 DMSO 為以 1：1 之比例被使用。在一些實施體系中，還原反應之進行為在有鹼存在下，例如氫氧化鉀，第三丁氧化鉀及其他。在一些實施體系中，鹼為以 2-15 莫耳%被使用，在一實施體系中，為 2 莫耳%、5 莫耳%、10 莫耳%、12.5 莫耳%或 15 莫耳%。在一些實施體系中，還原反應於 40-80°C 之溫度進行，在一實施體系中，為 40°C、50°C、60°C、70°C 或 80°C。在一些實施體系中還原反應於 70°C 之溫度進行。在一些實施體系中，還原反應於 4 巴至 30 巴之壓力進行，在一實施體系中，4、5、10、15、20、25 或 30 巴。在一些實施體系

中，還原反應於 4 巴之壓力進行。在一些實施體系中，反應中之觸媒負載為 100/1、250/1、500/1、1000/1、2000/1、3000/1、4000/1、5000/1、7000/1、10,0000/1 或 20,000/1。在一些實施體系中，反應中之觸媒負載為 2000/1 或 4000/1。

[0694] 在另一實施體系中，此處提供為用於製備式(LVI)化合物之方法，其包含以酮還原酶(例如醇脫氫酶)還原非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮之步驟。見 Moore et al., Acc. Chem. Res. 2007, 40, 1412-1419；Daussmann et al., Engineering in Life Sciences 2006, 6, 125-129；Schlummer et al., Specialty Chemicals Magazine 2008, 28, 48-49；Osswald et al., Chimica Oggi 2007, 25(Suppl.), 16-18；及 Kambourakis et al., PharmaChem 2006, 5(9), 2-5。

[0695] 在另一實施體系，此處提供為用於製備式(LVI)化合物之方法，包含在有手性觸媒存在下，以還原劑(例如硼烷或硼氫化物試劑)還原非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮之步驟。在一些實施體系中，還原劑為硼烷或硼氫化物試劑。在一些實施體系中，手性觸媒為手性噁唑硼烷。見 Cory et al., Tetrahedron Letters 1996, 37, 5675；及 Cho, Chem. Soc. Rev. 2009, 38, 443。

[0696] 在另一實施體系中，此處提供為用於製備式(LVI)化合物之方法，包含經由不對稱的氫矽化還原非手

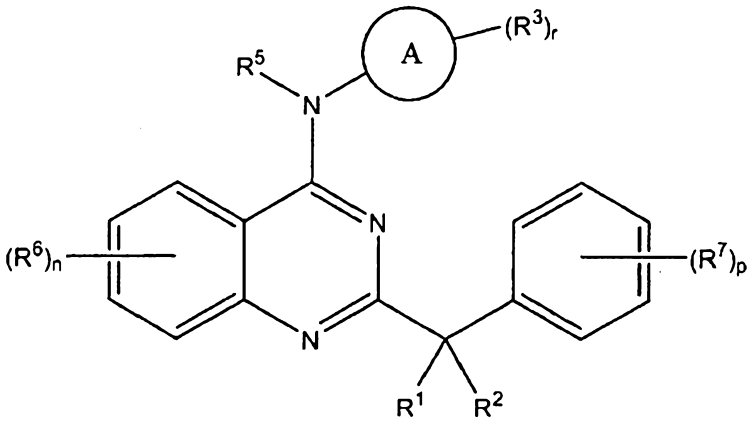
性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮之步驟，如敘述於美國專利公開申請案號2008/0269490者，其之全部揭示內容在此特別被併入作為參考資料。

[0697] 在另一實施體系中，此處提供用於製備式 化合物之方法(LVI)，包含經由以銥錯合物催化之轉移氫化反應，還原非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮之步驟，如敘述於 Malacea et al., Coordination Chemistry Reviews 2010, 254, 729-752 者。

[0698] 此處提供使用於合成式 LVI 化合物之起始物質為市面上購得，或可為經由熟習本技術領域者已知之方法製備。例如，非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮可依照敘述於美國專利案號8,349,851，公告於 2013 年 1 月 8 日、及 8,703,943，公告於 2014 年 4 月 22 日，之方法製備。此二案之全部揭示內容在此併入作為參考資料。

[0699] 在一些實施體系中，敘述於 PCT 專利申請公告案號 2012/030914，公告於 2012 年 3 月 8 日，中之組成物及方法包括一或多個 JAK-2 抑制劑，其之全部揭示內容在此被併入作為參考資料。在一些實施體系中，JAK-2 抑制劑具有式(LV-A)之結構：

式 (LV-A)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中

A 為非吡唑基之唑基；

R^1 及 R^2 為選自如下之(i),(ii),(iii),(iv)及(v)：

(i)R^1 及 R^2 一起形成=O、=S、=NR^9 或=$CR^{10}R^n$；

(ii)R^1 及 R^2 皆為-OR^8，或 R^1 及 R^2 與其連接的碳原子一起形成環烷基或雜環基，其中該環烷基為經 1 至 4 個選自鹵基、鄰氘、烷基、鹵烷基、-OR、-$N(R)_2$、及-$S(O)_qR$ 之取代基取代，及其中該雜環基包含一至二個雜原子，其中各雜原子獨立選自 O、NR^{24}、S、S(O)及 $S(O)_2$；

(iii)R^1 為氫或鹵基；及 R^2 為鹵基；

(iv)R^1 為烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基及芳基各隨意地經 1 至 4 個選自鹵基、鄰氘、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、氰基、=O、=NOR^{21}、-R^xOR^{21}、-$R^XN(R^{22})_2$、-$R^xS(O)_qR^{23}$、-$C(O)R^{21}$、-$C(O)OR^{21}$ 及-$C(O)N(R^{22})_2$ 之取代基取代；及

(v)R^1 為鹵基鄰氘、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、或-$S(O)_qR^{15}$；

及 R^2 為氫、鄰氘、烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基，其中該烷基、烯基、炔基、烷基及芳基各隨意地經 1 至 4 個選自鹵基、氰基、烷基、$-R^xOR^w$ $-R^xS(O)_qR^v$ 及 $-R^xNR^yR^z$ 之取代基取代；

R^3 為氫、鄰氘、鹵基、烷基、氰基、鹵烷基、鄰氘烷基、環烷基、環烷基烷基、羥基或烷氧基；

R^5 為氫或烷基；各 R^6 獨立選自鹵基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、環烷基、$-R^xOR^{18}$、$-R^XNR^{19}R^{20}$、及 $-R^xS(O)_qR^v$；

各 R^7 獨立為鹵基、烷基、鹵烷基或 $-R^xOR^w$；

R 為烷基、烯基或炔基；

R^9 為氫、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基或胺基；

R^{10} 為氫或烷基；

R^{11} 為氫、烷基、鹵烷基或 $-C(O)OR^8$；

R^{12} 為選自氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、$-C(O)R^v$、$-C(O)OR^w$ 及 $-C(O)NR^yR^z$，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基各隨意地經一或多個，在一實施體系中 1 至 4 個，在一實施體系中，1 至 3 個，在一實施體系中，1、2 或 3 個，取代基取代，取代基為獨立選自鹵基、側氧基、烷基、羥基、烷氧基、胺基及烷基硫；

R^{13} 及 R^{14} 選自下列：

(i)R^{13} 為氫或烷基；及 R^{14} 為選自氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、烷氧基、$-C(O)R^{v}$、$-C(O)OR^{w}$、$-C(O)NR^{y}R^{z}$ 及 $-S(O)_qR^{v}$，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基各隨意地經一或多個，在一實施體系中，1 至 4 個，在一實施體系中，1 至 3 個，在一實施體系中，1、2 或 3 個，取代基取代，取代基為獨立選自鹵基、側氧基、烷基、羥基、烷氧基、胺基及烷基硫；或

(ii)R^{13} 及 R^{14} 與其連接的氮原子一起形成雜環基或雜芳基，其中該雜環基或雜芳基為經一或多個，在一實施體系中，1 至 4 個,在一實施體系中，1 至 3 個，在一實施體系中，1、2 或 3 個，取代基取代，取代基獨立為選自鹵基、烷基、羥基、烷氧基、胺基及烷基硫，及其中該雜環基為隨意地經取代側氧基；R^{15} 為烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、$-C(O)NR^{y}R^{z}$ 或 $-NR^{y}R^{z}$，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基各隨意地經一或多個，在一實施體系中，1 至 4 個，在一實施體系中，1 至 3 個，在一實施體系中，1、2 或 3 個，取代基取代，取代基為獨立選自鹵基、側氧基、烷基、羥基、烷氧基、胺基及烷基硫；

R^{18} 為氫、烷基、鹵烷基、羥烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳基烷基；其中 R^{18} 為隨意地經取代 1 至 3 個基團 Q^1，各 Q^1 獨立為選自烷基、羥基、鹵基、側氧基、鹵烷基、烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基磺醯基、羧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵基芳基及胺基；

R^{19} 及 R^{20} 選自下列：

(i)R^{19} 及 R^{20} 各獨立為氫或烷基；或

(ii)R^{19} 及 R^{20} 與其連接的氮原子一起形成雜環基或雜芳基，其各隨意地經 1 至 2 個各獨立選自鹵基、側氧基、烷基、鹵烷基、羥基及烷氧基之基團取代；

R^{21} 為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基或環烷基；

各 R^{22} 獨立為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基或環烷基；或兩個 R^{22} 與其連接的氮原子一起形成雜環基，其隨意地經側氧基取代；

R^{23} 為烷基、烯基、炔基或鹵烷基；

R^{24} 為氫或烷基；

各 R^x 獨立為伸烷基或一直接鍵；

R^v 為氫、烷基、烯基或炔基；

R^w 獨立為氫、烷基、烯基、炔基或鹵烷基；

R^y 及 R^z 選自下列：

(i)R^y 及 R^z 各獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基或鹵烷基；或

(ii)R^y及R^z與其連接的氮原子一起形成雜環基或雜芳基，其隨意地經1至2個各獨立選自鹵基、烷基、鹵烷基、羥基及烷氧基之基團取代；

n為0-4；

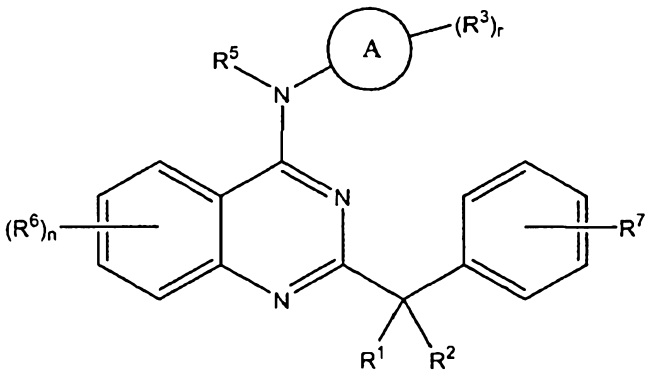
p為0-5；

各q獨立為0、1或2；及

r為1-3。

[0700] 在一些實施體系中，式(LV-A)JAK-2抑制劑具有如式(LV-B)之結構：

式(LV-B)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中

A為咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、或三唑基；

R^3為氫、烷基、鹵烷基或環烷基；

各R^6獨立選自鹵基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、環烷基、$-R^xOR^{18}$、$-R^XNR^{19}R^{20}$、及$-R^xS(O)_qR^v$；

R^7為鹵基；

R^{18} 為氫、烷基、鹵烷基、羥烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳基烷基；其中 R^{18} 為隨意地經 1 至 3 個 Q^1 之基團取代，各 Q^1 獨立為選自烷基、羥基、鹵基、側氧基、鹵烷基、烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基磺醯基、羧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵基芳基及胺基；

R^{19} 及 R^{20} 選自下列：

(i)R^{19} 及 R^{20} 各獨立為氫或烷基；或

(ii)R^{19} 及 R^{20} 與其連接的氮原子一起形成雜環基或雜芳基，其各隨意地經 1 至 2 個各獨立選自鹵基、側氧基、烷基、鹵烷基、羥基及烷氧基之基團取代；

各 R^x 獨立為伸烷基或一直接鍵；

R^v 為氫、烷基、烯基或炔基；

R^y 及 R^z 選自下列：

(i)R^y 及 R^z 各獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基或鹵烷基；或

(ii)R^y 及 R^z 與其連接的氮原子一起形成雜環基或雜芳基，其隨意地經 1 至 2 個各獨立選自鹵基、烷基、鹵烷基、羥基及烷氧基之基團取代；

n 為 0-3；

各 q 獨立為 0、1 或 2；及

r 為 1-3。

[0701] 在一些較佳實施體系中，式(LV-A)或(LV-B)之

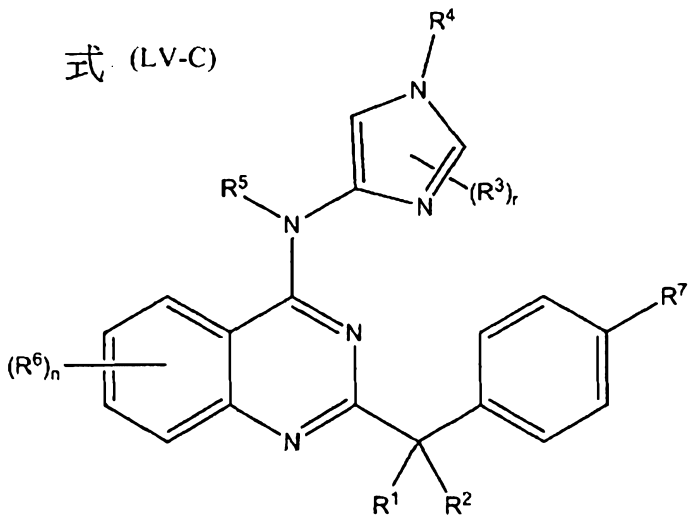
JAK-2 抑制劑之 R^3 為氫或烷基。

[0702] 在一些較佳實施體系中，式(LV-A)或(LV-B)之 JAK-2 抑制劑中 A 為咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、或三唑基。

[0703] 在一些較佳實施體系中，式(LV-A)或(LV-B)之 JAK-2 抑制劑中，R^7 為氟。

[0704] 在一些較佳實施體系中，式(LV-A)之 JAK-2 抑制劑具有如結構式(LV-C)：

式 (LV-C)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中

R^1 及 R^2 選自下列：

(i)R^1 及 R^2 一起形成=O；

(ii)R^1 及 R^2 與其連接的碳原子一起形成二氧雜環烷基或環烷基，其中該環烷基為經 1 至 4 個選自下列之取代基取代：鹵基、鄰氘、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、氰基、=O、及羥基；

(iii)R^1為氫或鹵基；及 R^2為鹵基；

(iv)R^1為烷基、及 R^2為氫、烷基、鹵基、羥基或烷氧基；或

(v)R^1為鹵基、羥基或烷氧基；及 R^2為氫或烷基；

R^3為氫、烷基或環烷基，

R^4為氫或烷基；

R^5為氫或烷基；

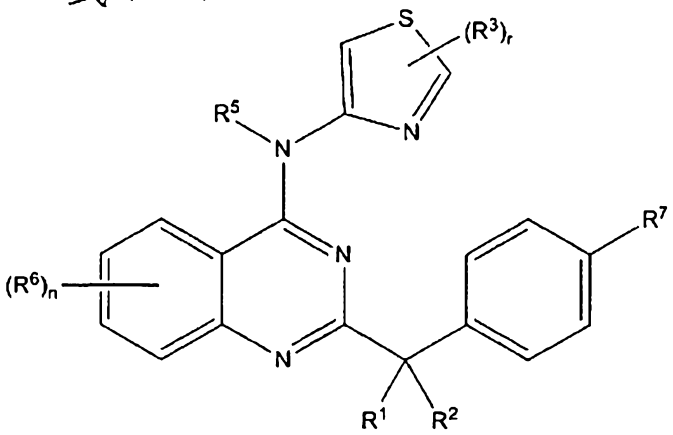
R^7為鹵基；及

n為 0-3。

[0705] 在一些較佳實施體系中，在式(LV-C)之 JAK-2 抑制劑中，n為 0。

[0706] 在一些較佳實施體系中，式(LV-A)之 JAK-2 抑制劑具有如式(LV-D)之結構：

式 (LV-D)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中

R^1及 R^2選自下列：

(i)R^1及 R^2一起形成=O；

(ii)R^1及R^2與其連接的碳原子一起形成二氧雜環烷基或環烷基，其中該環烷基為經1至4個選自下列之取代基取代：鹵基、鄰氘、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、氰基、=O、及羥基；

(iii)R^1為氫或鹵基；及R^2為鹵基；

(iv)R^1為烷基，及R^2為氫、烷基、鹵基、羥基或烷氧基；或

(v)R^1為鹵基、羥基或烷氧基；及R^2為氫或烷基；R^3為氫、烷基或環烷基、

R^5為氫或烷基；

R^7為鹵基；及

n為0-3。

[0707] 在一些較佳實施體系中，式(LV-D)之JAK-2抑制劑中n為0。

[0708] 在一些較佳實施體系中，式(LV-D)之JAK-2抑制劑為選自下列：

(4-氟苯基)(4-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇；(4-((1H-咪唑-4-基)胺基)喹唑啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇；

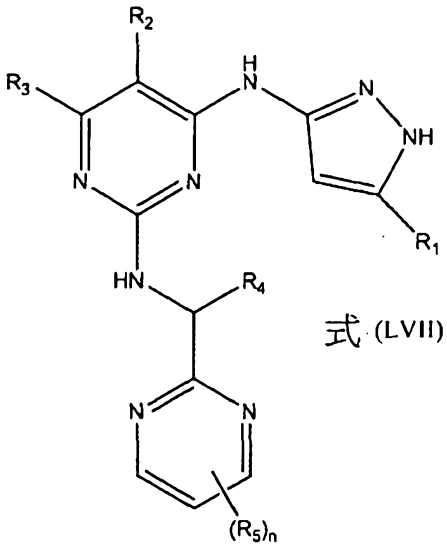
(4-氟苯基)(4-(噻唑-4-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇；

(4-氟苯基)(4-((5-甲基噻唑-2-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇；及2-(二氟(4-氟苯基)甲基)-N-1-甲基-1H-咪唑-4-基)喹唑啉-4-胺，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶

體、或前藥。

[0709] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為式(LVII)化合物：



式 (LVII)

包括其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中：

R^1 選自氫、羥基、胺基、氫硫基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、3-5 員碳環基或 3-5 員雜環基；其中 R^1 可隨意地在碳上經一或多個 R^6 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^7 之基團取代；

R^2 及 R^3 獨立為選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$-胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺甲

醯基、C_{1-6}烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2)、C_{1-6}烷氧基羰基、N-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺磺醯基、(C_{1-6}烷基)$_2$N-$S(O)_2$-NH-、(C_{1-6}烷基)NH-$S(O)_2$-NH-、NH_2-$S(O)_2$-NH-、(C_{1-6}烷基)$_2$N-$S(O)_2$-N(C_{1-6}烷基)-、(C_{1-6}烷基)NH-$S(O)_2$-N(C_{1-6}烷基)-、NH_2-$S(O)_2$-N(C_{1-6}烷基)-、N-(C_{1-6}烷基)-N-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、碳環基-R^{19}-或雜環基-R^{21}；其中 R^2 及 R^3 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個 R^8 取代；及其中若該雜環基-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^9 之基團取代；

R^4 選自氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺甲醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、碳環基或雜環基；其中 R^4 可隨意地在碳上經一或多個 R^{10} 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意 經選自 R^{11} 之基團取代；

R^5 選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}烷醯氧基、N-(C_{1-6}烷基)胺基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺基、C_{1-6}烷醯基胺基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺甲醯基、C_{1-6}烷基$S(O)_a$((其中 a 為 0 至 2))、C_{1-6}烷氧基羰基、N-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^5 可隨意地在碳上經一或多 R^{12} 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意

地經選自 R^{13} 之基團取代；

n=0、1、2 或 3；其中該 R^5 之值可相同或不同；

R^6、R^8、R^{10} 及 R^{12} 獨立為選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺甲醯基、C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2))、C_{1-6} 烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺磺醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^6、R^8、R^{10} 及 R^{12} 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個 R^{14} 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^{15} 之基團取代；

R^7、R^9、R^{11}、R^{13} 及 R^{15} 獨立為選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷氧基羰基、胺甲醯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、苄基、苄氧基羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；其中 R^7、R^9、R^{11}、R^{13} 及 R^{15} 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個 R^{16} 取代；

R^{14} 及 R^{16} 獨立為選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺甲

醯基、C_{1-6}烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2)、C_{1-6}烷氧基羰基、N-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^{14} 及 R^{16} 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個 R^{17} 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^{18} 之基團取代；

R^{17} 選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、N-甲基-N-正乙基胺基、乙醯基胺基、正甲基胺甲醯基、正乙基胺甲醯基、N,N-二甲基胺甲醯基、N,N-二乙基胺甲醯基、N-甲基-N-正乙基胺甲醯基、甲基硫、乙基硫、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、正甲基胺磺醯基、正乙基胺磺醯基、N,N-二甲基胺磺醯基、N,N-二乙基胺磺醯基或 N-甲基-N-正乙基胺磺醯基；及

R^{19} 及 R^{21} 獨立為選自一直接鍵、-O-、$-N(R^{22})-$、$-C(O)-$、$-N(R^{23})C(O)-$、$-C(O)N(R^{24})-$、$-S(O)_s-$、$-SO_2N(R^{25})-$或$-N(R^{26})SO_2-$；其中 R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25} 及 R^{26} 獨立為選自氫或 C_{1-6}烷基，及 s 為 0-2；

R^{18} 選自 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、苄基、苄氧基羰基、苯甲醯基

及苯基磺醯基；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

在另一方面，本發明提供式(LVII)化合物，其中：R^1為選自氫、羥基、胺基、氫硫基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯氧基、N-(C_{1-6}烷基)胺基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺基、C_{1-6}烷醯基胺基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、3-5員碳環基或3-5-員雜環基；其中R^1可隨意地在碳上經一或多個R^6取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自R^7之基團取代；

R^2及R^3獨立為選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}烷醯氧基、N-(C_{1-6}烷基)胺基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺基、C_{1-6}烷醯基胺基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺甲醯基、C_{1-6}烷基$S(O)_a$(其中a為0至2)、C_{1-6}烷氧基羰基、N-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、碳環基-R^{19}-或雜環基-R^{21}-；其中R^2及R^3彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個R^8取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自R^9之基團取代；

R^4選自氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺甲醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、碳環基或雜

環基；其中 R^4 可隨意地在碳上經一或多個 R^{10} 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^{11} 之基團取代；

R^5 選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺甲醯基、C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2)、C_{1-6} 烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺磺醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^5 可隨意地在碳上經一或多個 R^2 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^{13} 之基團取代；

n=0、1、2 或 3；其中該 R^5 之值可相同或不同；

R^6、R^8、R^{10} 及 R^1 獨立為選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺甲醯基、C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2)、C_{1-6} 烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺磺醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^6、R^8、R^{10} 及 R^{12} 彼此獨立為可 隨意地在碳上經一或多個 R^{14} 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選

自 R^{15} 之基團取代；

R^7、R^9、R^{11}、R^{13} 及 R^{15} 獨立為選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷氧基羰基、胺甲醯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基 N,N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、苄基、苄氧基羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；其中 R^7、R^9、R^{11}、R^{13} 及 R^{15} 彼此獨立為可隨意地在碳上經由一或多個 R^{16} 取代；

R^{14} 及 R^{16} 獨立為選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺甲醯基、C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2)、C_{1-6} 烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺磺醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^{14} 及 R^{16} 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個 R^{17} 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^{18} 之基團取代；

R^{17} 選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、N-甲基-N-正乙基胺基、乙醯基胺基、正甲基胺甲醯基、正乙基胺甲醯基、N,N-二甲基胺甲醯基、N,N-二乙基胺甲醯基、N-甲基

-N-正乙基胺甲醯基、甲基硫、乙基硫、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、正甲基胺磺醯基、正乙基胺磺醯基、N,N-二甲基胺磺醯基、N,N-二乙基胺磺醯基或 N-甲基-N-正乙基胺磺醯基；及

R^{19}及 R^{21}獨立為選自-O-、-N(R^{22})-、-C(O)-、-N(R^{23})C(O)-、-C(O)N(R^{24})-、-S(O)$_s$-、-SO_2N(R^{25})-或-N(R^{26})SO_2-；其中 R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}及 R^{26}獨立選自氫或 C_{1-6}烷基及 s 為 0-2；

R^{18}選自 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、苄基、苄氧基羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

在另一方面，本發明提供式(LVII)化合物，其中：R^1選自氫、羥基、胺基、氫硫基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯氧基、N-(C_{1-6}烷基)胺基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺基、C_{1-6}烷醯基胺基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、3-5 員碳環基或 3-5 員雜環基；其中 R^1可隨意地在碳上經一或多個 R^6取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^7之基團取代；

R^2及 R^3獨立為選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6}烷基、

C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}烷醯氧基、N-(C_{1-6}烷基)胺基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺基、C_{1-6}烷醯基胺基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺甲醯基、C_{1-6}烷基$S(O)_a$(其中a為0至2)、C_{1-6}烷氧基羰基、N-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺磺醯基、N-(C_{1-6}烷基)-N-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、碳環基-R^{19}-或雜環基-R^{21}-；其中R^2及R^3彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個R^8取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自R^9之基團取代；

R^4選自氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺甲醯基、C_{1-6}烷氧基羰基碳環基或雜環基；其中R^4可隨意地在碳上經一或多個R^{10}取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自R^{11}之基團取代；

R^5選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}烷醯氧基、N-(C_{1-6}烷基)胺基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺基、C_{1-6}烷醯基胺基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺甲醯基、C_{1-6}烷基$S(O)_a$(其中a為0至2)、C_{1-6}烷氧基羰基、N-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中R^5可隨意地在碳上經一或多個R^{12}取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨

意地經選自 R^{13} 之基團取代；

n=0、1、2 或 3；其中該 R^5 之值可相同或不同；

R^6、R^8、R^{10} 及 R^{12} 獨立為選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺甲醯基、C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2)、C_{1-6} 烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺磺醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^6、R^8、R^{10} 及 R^{12} 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個 R^{14} 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^{15} 之基團取代；

R^7、R^9、R^{11}、R^{13} 及 R^{15} 獨立為選自(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷醯基、(C_{1-6})烷基磺醯基、(C_{1-6})烷氧基羰基、胺甲醯基、N-((C_{1-6})烷基)胺甲醯基、N,N-((C_{1-6})烷基)胺甲醯基、苄基、苄氧基羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；其中 R^7、R^9、R^{11}、R^{13} 及 R^{15} 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個 R^{16} 取代；

R^{14} 及 R^{16} 獨立為選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、(C_{1-6})烷基、(C_{2-6})烯基、(C_{2-6})炔基、(C_{1-6})烷氧基、(C_{1-6})烷醯基、(C_{1-6})烷醯氧基、N-((C_{1-6})烷基)胺基、N,N-((C_{1-6})烷基)$_2$ 胺基、(C_{1-6})烷醯基胺基、N-((C_{1-6})烷基)胺甲醯基、N,N-

$((C_{1-6})$烷基$)_2$胺甲醯基、(C_{1-6})烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2)、(C_{1-6})烷氧基羰基、N-$((C_{1-6})$烷基)胺磺醯基、N,N-$((C_{1-6})$烷基$)_2$胺磺醯基、(C_{1-6})烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^{14} 及 R^{16} 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個取代 R^{17}；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自之基團取代 R^{18}；

R^{17} 為選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、N-甲基-N-正乙基胺基、乙醯基胺基、正甲基胺甲醯基、正乙基胺甲醯基、N,N-二甲基胺甲醯基、N,N-二乙基胺甲醯基、N-甲基-N-正乙基胺甲醯基、甲基硫、乙基硫、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、正甲基胺磺醯基、正乙基胺磺醯基、N,N-二甲基胺磺醯基、N,N-二乙基胺磺醯基或 N-甲基-N-正乙基胺磺醯基；及

R^{19} 及 R^{21} 獨立為選自一直接鍵、-O-、$-N(R^{22})-$、$-C(O)-$、$-N(R^{23})C(O)-$、$-C(O)N(R^{24})-$、$-S(O)_s-$、$-SO_2N(R^{25})-$或$-N(R^{26})SO_2-$；其中 R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25} 及 R^{26} 獨立為選自氫或(C_{1-6})烷基及 s 為 0-2；

R^{18} 為選自(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷醯基、(C_{1-6})烷基磺醯基、(C_{1-6})烷氧基羰基、胺甲醯基、N-$((C_{1-6})$烷基)胺甲醯基、N,N-$((C_{1-6})$烷基)胺甲醯基、苄基、苄氧基羰基、苯甲

醯基及苯基磺醯基；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

包含於式(LVII)中可變基團之特別值為述。若適合，這些值可與此處或之後定義之任何定義、申請專利範圍或實施體系一使同被用。

R^1 為選自(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷氧基、3-5-員碳環基、及 N,N-$((C_{1-6})$烷基$)_2$ 胺基，其中 R^1 可隨意地在碳上經一或多個 R^6 取代；及其中 R^6 為鹵基，

R^1 為(C_{1-6})烷氧基或 3-5 員碳環基。

R^1 為選自(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷氧基或 3-5-員碳環基。

R^1 為(C_{1-6})烷基或(C_{1-6})烷氧基。

R^1 為 3-5 員碳環基。.

R^1 為 N,N$((C_{1-6})$烷基$)_2$ 胺基。

R^1 為(C_{1-6})烷基。

R^1 為(C_{1-4})烷基。

R^1 為(C_{1-6})烷氧基。

R^1 為選自甲基、甲氧基、三氟乙氧基、異丙氧基、環丙基、及 N,N-二甲基胺基；

R^1 為異丙氧基或環丙基。

R^1 為甲基、甲氧基、異丙氧基或環丙基。

R^1 為選自甲基、甲氧基、異丙氧基、N,N-二甲基胺基、及環丙基。

R^1 為異丙氧基。

R^1為甲基。

R^1為乙基。

R^1為選自甲基、乙基、丙基、及丁基。

R^1為選自(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基、及環丙基。

R^1為甲氧基。

R^1為環丙基。

R^1為 N,N-二甲基胺基。

R^2為選自氫、鹵基硝基、及(C_{1-6})烷基，其中 R^2可隨意地在碳上經一或多個 R^8取代；及其中 R^8為鹵基。

R^2為選自氫、氯、氟、溴、硝基、及三氟甲基。

R^2為鹵基。

R^2 為(C_{1-6})烷基，其中 R^2 可隨意地在碳上經一或多個 R^8取代；及其中 R^8為鹵基。

R^2 及 R^3 獨立為選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、(C_{1-6})烷基、(C_{2-6})烯基、(C_{2-6})炔基、(C_{1-6})烷氧基、(C_{1-6})烷醯基、(C_{1-6})烷醯氧基、N-$((C_{1-6})$烷基$)$胺基、N,N-$((C_{1-6})$烷基$)_2$ 胺基、(C_{1-6})烷醯基胺基、N-$((C_{1-6})$烷基$)$胺甲醯基、N,N-$((C_{1-6})$烷基$)_2$ 胺甲醯基、(C_{1-6})烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2)、(C_{1-6})烷氧基羰基、N-$((C_{1-6})$烷基$)$胺磺醯基、N,N-$((C_{1-6})$烷基$)_2$ 胺磺醯基、(C_{1-6})烷基磺醯基胺基、碳環基-R^{19}-或雜環基-R^{21}-；其中 R^2及 R^3 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個 R^8 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^9之基團取代。

R^2 及 R^3 獨立為選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、(C_{1-6})烷基、(C_{2-6})烯基、(C_{2-6})炔基、(C_{1-6})烷氧基、(C_{1-6})烷醯基、(C_{1-6})烷醯氧基、N-$((C_{1-6})$烷基)胺基、N,N-$((C_{1-6})$烷基$)_2$ 胺基、(C_{1-6})烷醯基胺基、N-$((C_{1-6})$烷基)胺甲醯基、N,N-$((C_{1-6})$烷基$)_2$ 胺甲醯基、(C_{1-6})烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2)、(C_{1-6})烷氧基羰基、N-$((C_{1-6})$烷基)胺磺醯基、N,N-$((C_{1-6})$烷基$)_2$ 胺磺醯基、N-$((C_{1-6})$烷基)-N-$((C_{1-6})$烷基磺醯基)胺基、(C_{1-6})烷基磺醯基胺基、碳環基-R^{19}-或雜環基-R^{21}-；其中 R^2 及 R^3 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個 R^8 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^9 之基團取代。

R^2 及 R^3 為獨立選自氫、鹵基、N-$((C_{1-6})$烷基)-N-$((C_{1-6})$烷基磺醯基)胺基、或雜環基-R^{21}-；其中 R^{21} 為一直接鍵。

R^2 及 R^3 獨立為選自氫及鹵基。

R^2 及 R^3 獨立為選自氫及氯。

R^2 及 R^3 獨立為選自氫、氟、氯、溴、N-甲基-N-甲磺醯基胺基及味啉。

R^2 為鹵基及 R^3 為氫。

R^2 為氯及 R^3 為氫。

R^2 為氯或氟及 R^3 為氫。R^3 為選自氫、鹵基、氰基、N-$((C_{1-6})$烷基)-N-$((C_{1-6})$烷基磺醯基)胺基、(C_{1-6})烷基、$((C_{1-6})$烷基$)_2$N-S$(O)_2$-N$((C_{1-6})$烷基)-、及雜環基-R^{21}，其中

R^3 可隨意地在碳上經一或多個 R^8 取代；其中 R^8 為鹵基；及其中 R^{21} 為一鍵。

R^3 為氫。

R^3 為鹵基。

R^3 為選自 N-((C_{1-6})烷基)-N-((C_{1-6})烷基磺醯基)胺基及((C_{1-6})烷基)$_2$N-S(O)$_2$-N((C_{1-6})烷基)-。

R^3 為選自雜環基-R^{21}-，其中 R^3 可隨意地在碳上經一或多個 R^5 取代；其中 R^5 為鹵基；及其中 R^{21} 為一鍵。

R^3 為選自氫、氯、氰基、三氟甲基、$(CH_3)_2N$-S(O)$_2$-N(CH_3)-、N-甲基-N-甲磺醯基胺基、及味啉。

R^3 為$(CH_3)_2N$-S(O)$_2$-N(CH_3)-。

R^3 為 N-甲基-N-甲磺醯基胺基，

R^3 為味啉。

R^4 為(C_{1-6})烷基。

R^4 為甲基。

R^5 為鹵基。

R^5 為氟。

n=1。

R^{19} 及 R^{21} 獨立為選自-O-、-N(R^{22})-、-C(O)-、-N(1^{23})C(O)-、-C(O)N(R^{24})-、-S(O)$_s$-、-SO$_2$N(R^{25})-或-N(R^{26})SO$_2$-；其中 R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25} 及 R^{26} 獨立為選自氫或(C_{1-6})烷基及 s 為 0-2。

因此在本發明另一方面中提供式(LVII)化合物(如本文

中上述者)，其中：

R^1為選自(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷氧基或3-5員碳環基；

R^1及R^3獨立為選自氫、鹵基、

N-((C_{1-6})烷基)-N-((C_{1-6})烷基磺醯基)胺基、

或雜環基-R^{21}-；

R^4為(C_{1-6})烷基；

R^5為鹵基；

n=1；

R^{21}為一直接鍵；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

因此在本發明之另一方面中提供式(LVII)化合物(如本文中上述者)，其中：

R^1為(C_{1-6})烷氧基；

R^2及R^3獨立為選自氫及鹵基；

R^4為(C_{1-6})烷基；

R^5為鹵基；

n=1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

因此在本發明中另一方面中提供式(LVII)之化合物(如本文中上述者)，其中：

R^1為甲基、甲氧基、異丙氧基或環丙基；

R^2及R^3獨立為選自氫、氟、氯、溴、N-甲基-N-甲磺

醯基胺基及味啉；

R^4為甲基；

R^5為氟；及

n=1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

因此在本發明中另一方面中提供式(LVII)之化合物(如本文中上述者)，其中：

R^1為選自(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷氧基、3-5-員碳環基、及 N,N-$((C_{1-6})$烷基$)_2$胺基，其中 R^1可隨意地在碳上經一或多個 R^6取代；

R^2為選自氫、鹵基、硝基、及(C_{1-6})烷基，其中 R^2可隨意地在碳上經一或多個 R^8取代；

R^3為選自氫、鹵基、氰基、N-$((C_{1-6})$烷基$)$-N-$((C_{1-6})$烷基磺醯基$)$胺基、(C_{1-6})烷基、$((C_{1-6})$烷基$)_2$N-S$(O)_2$-N$((C_{1-6})$烷基$)$-、及雜環基-R^{21}-，其中 R^3可隨意地在碳上經一或多個 R^8取代；

R^4為(C_{1-6})烷基；

R^5為鹵基；

R^6為鹵基；

R^8為鹵基；

R^{21}為一鍵；及

n=1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶

體、或前藥。

因此在本發明中另一方面中提供式之化合物(LVII)(如本文中上述者)其中：

R^1為選自甲基、甲氧基、三氟乙氧基、異丙氧基、環丙基、及 N,N-二甲基胺基；

R^2為選自氫、氯、氟、溴、硝基、及三氟甲基；

R^3為選自氫、氯、氰基、三氟甲基、$(CH_3)_2N\text{-}S(O)_2\text{-}N(CH_3)\text{-}$、N-甲基-N-甲磺醯基胺基、及味啉；

R^4為甲基；

R^5為氟；及

n 為 1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

因此在本發明中另一方面中提供式(LVII)之化合物(如本文中上述者)，其中：

R^1為選自$(C_{1\text{-}6})$烷氧基，其中 R^1 可隨意地在碳上經一或多個 R^6取代；

R^2為選自氫及鹵基；

R^3為選自氫、鹵基、及雜環基-R^{21}-；

R^4為$(C_{1\text{-}6})$烷基；

R^5為鹵基；

R^6為鹵基；

R^{21}為一鍵；

n為1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

因此在本發明中另一方面中提供式(LVII)之化合物(如本文中上述者)，其中：

R^1為選自(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基、及環丙基；

R^2為選自氫、鹵基、硝基、及(C_{1-6})烷基，其中R^2可隨意地在碳上經一或多個R^8取代；

R^3為選自氫、鹵基、氰基、N-$((C_{1-6})$烷基)-N-$((C_{1-6})$烷基磺醯基)胺基、(C_{1-6})烷基、$((C_{1-6})$烷基$)_2$N-$S(O)_2$-N$((C_{1-6})$烷基)-、及雜環基-R^{21}-，其中R^3可隨意地在碳上經一或多個R^8取代；

R^4為(C_{1-6})烷基；

R^5為鹵基；

R^6為鹵基；

R^8為鹵基；

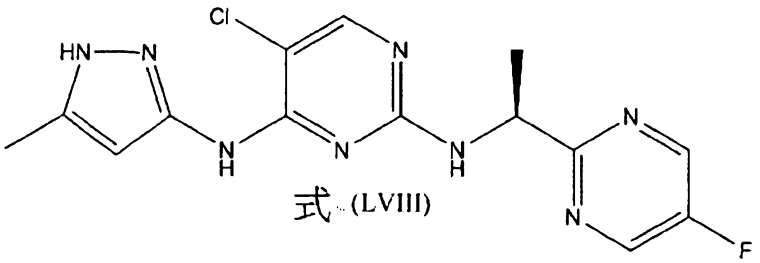
R^{21}為一鍵；及

n=1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0710] 在一較佳實施體系中，JAK-2抑制劑為AZD-1480。在一較佳實施體系中，JAK-2抑制劑為(S)-5-氯-N^2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺。在一較佳實施體系中，JAK-2抑制劑具有示於

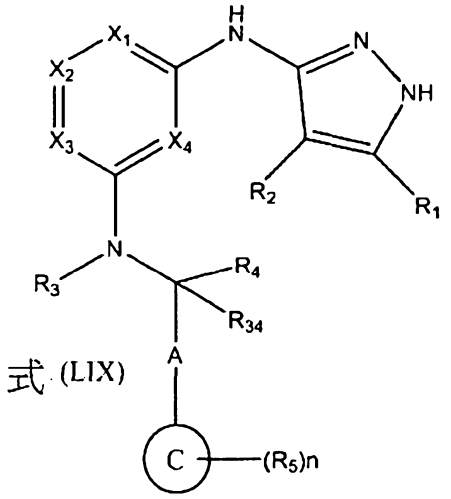
式(LVIII)之化學結構：



式 (LVIII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此化合物之製備敘述於美國專利案號 8,088,784 及美國專利申請公告案號 2008/0287475 A1、2010/0160325 A1、及 2012/0071480 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為選自化合物，敘述於美國專利案號 8,088,784 及美國專利申請公告案號 2008/0287475 A1、2010/0160325 A1、及，2012/0071480 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0711] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為式(LIX)之化合物：



式 (LIX)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶

體、或前藥，其中：

R^1 及 R^2 獨立選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$-胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$-胺甲醯基、C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2)、C_{1-6} 烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N、N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺磺醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^1 及 R^2 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個 R^6 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^7 之基團取代；

X^1、X^2、X^3 及 X^4 之一者為=N-，其他三者獨立選自 $=CR^8$-、$=CR^9$-及 $=CR^{10}$-；

R^3 為氫或隨意地經取代 C_{1-6} 烷基；其中該選擇性之取代基為選自一或多個 R^{11}；

R^4 及 R^{34} 獨立為選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺甲醯基、C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2)、C_{1-6} 烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、

N,N-(C_{1-6}烷基)$_2$胺磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^4 及 R^{34} 可獨立為隨意地在碳上經一或多個 R^{12} 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^{13} 之基團取代；

A 為一直接鍵或 C_{1-2}伸烷基；其中該 C_{1-2}伸烷基可隨意地經一或多個 R^{14} 取代；

環 C 為碳環基或雜環基；其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^{15} 之基團取代；

R^5 為選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺甲醯基、C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2)、C_{1-6}烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺磺醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基-R^{37}-或雜環基-R^{38}-；其中 R^5 可隨意地在碳上經一或多個 R^{16} 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^{17} 之基團取代；

n 為 0、1、2 或 3；其中該 R^5 之值可相同或不同；

R^8、R^9 及 R^{10} 獨立為選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、

N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺甲醯基、C_{1-6} 烷基 S(O)$_a$(其中 a 為 0 至 2)、C_{1-6} 烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺磺醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基-R^{25}-或雜環基-R^{26}-；其中 R^8、R^9 及 R^{10} 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個 R^{18} 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^{19} 之基團取代；

R^6、R^{11}、R^{12}、R^{14}、R^{16} 及 R^{18} 獨立為選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺甲醯基、C_{1-6} 烷基 S(O)$_a$(其中 a 為 0 至 2)、C_{1-6}烷氧基羰基、N-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺磺醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基-R^{27}-或雜環基-R^{28}-；其中 R^6、R^{11}、R^{12}、R^{14}、R^{16} 及 R^{18} 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個取代 R^{20}；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^{21} 之基團取代；

R^7、R^{13}、R^{15}、R^{17}、R^{19} 及 R^{21} 獨立為選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷氧基羰基、胺甲醯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、苄基、苄氧基羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；其中 R^7、R^{13}、R^{15}、R^{17}、R^{19} 及 R^{21} 彼此獨立為可 隨意地經在

碳上經一或多個 R^{22} 取代；

R^{20} 及 R^{22} 獨立為選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷醯氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺基、C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺甲醯基、C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$(其中 a 為 0 至 2)、C_{1-6} 烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 胺磺醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、C_{1-6} 烷基磺醯基-N-(C_{1-6} 烷基)胺基、碳環基-R^{35}-或雜環基-R^{36}-；其中 R^{20} 及 R^{22} 彼此獨立為可隨意地在碳上經一或多個 R^{23} 取代；及其中若該雜環基包含-NH-部分，該氮可隨意地經選自 R^{24} 之基團取代；

R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{35}、R^{36}、R^{37} 及 R^{38} 獨立為選自一直接鍵、-O-、-N(R^{29})-、-C(O)-、-N(R^{30})C(O)-、-C(O)N(R^{31})-、-$S(O)_s$-、-NH=CH-、-SO_2N(R^{32})-或-N(R^{33})SO_2-；其中 R^{29}、R^{30}、R^{31}、R^{32} 及 R^{33} 獨立為選自氫或 C_{1-6} 烷基及 s 為 0-2；

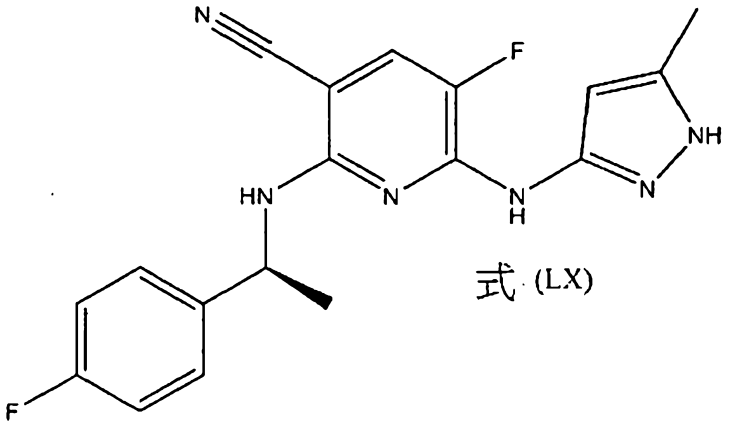
R^{23} 為選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、N-甲基-N-正乙基胺基、乙醯基胺基、正甲基胺甲醯基、正乙基胺甲醯基、N,N-二甲基胺甲醯基、N,N-二乙基胺甲醯基、N-甲

基-N-正乙基胺甲醯基、甲基硫、乙基硫、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、正甲基胺磺醯基、正乙基胺磺醯基、N,N-二甲基胺磺醯基、N,N-二乙基胺磺醯基、N-甲基-N-正乙基胺磺醯基或苯基；及

R^{24} 選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷氧基羰基、胺甲醯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、苄基、苄氧基羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0712] 在一較佳實施體系中，JAK-2 抑制劑為(S)-5-氟-2-((1-(4-氟苯基)乙基)胺基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)菸鹼腈。在一較佳實施體系中，JAK-2 抑制劑具有示於式(LX)之化學結構：

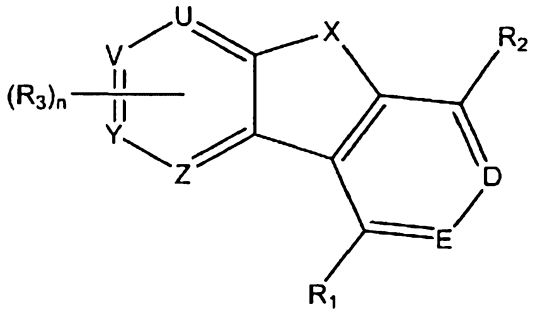


式 (LX)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此化合物之製備敘述於美國專利案號 8,324,252 及美國專利申請公告案號 2008/0139561 A1 及 2013/0090358 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資

料。在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為選自化合物，敘述於美國專利案號 8,324,252 及美國專利申請公告案號 2008/0139561 A1 及 2013/0090358 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0713] 在一實施體系中，JAK-2 抑制劑為式(LXII)之化合物：



式 (LXII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中：

D 為 CH 或 N；

E 為 CH 或 N；

X 為 CH_2、NR_4、O 或 S；

U 為 CH 或 N；

V 為 CH 或 N；

Y 為 CH 或 N；

Z 為 CH 或 N；

R_1 為 NR_5R_6、$CR5R_6R_7$、SR_5 或 OR_5；

R_2 為 $(C=O)OH$、$(C=O)NH_2$、$(C=O)NHR_4$ 或雜環基；

R_3 為

(a)氫；

(b)C_{1-6}烷基，其為隨意地經鹵基、羥基、胺基、苯基、雜環基、C_{1-6}烷基或R_{10}取代；

(c)C_{2-6}烯基、其為隨意地經鹵基、羥基、胺基、苯基、雜環基、C_{1-6}烷基或R_4取代；

(d)C_{3-10}環烷基、其為隨意地經C_{1-6}烷基、OR_4、NR_8R_4、苯基(其為隨意地經C_{1-6}烷基、OR_4或NR_8R_4取代)、鹵基、R_{10}或雜環基取代；

(e)-$(CO)R_8$；

(f)-(CO)-NR_8R_9；

(g)C4-10雜環基，其為隨意地經在碳或雜原子上經C_{1-6}烷基、鹵基、R_{10}、OR_4、NR_8R_4、苯基(其為隨意地經C_{1-6}烷基、OR_4或NR_8R_4取代)、-$(CO)R_8$或-(CO)-NR_8R_9取代；

(h)OR_4；

(i)NR_8R_4；

(j)鹵基；

(k)芳基，其為隨意地經一或多個選自C_{1-6}烷基(其為隨意地經1至3個鹵基取代)、鹵基或R_{10}之基團取代；

(l)雜芳基，其為隨意地經一或多個選自C_{1-6}烷基(其為隨意地經1至3個鹵基取代)、鹵基或R_{10}之基團取代；

(m)O-芳基，其為隨意地經一或多個選自C_{1-6}烷基、鹵基或R_{10}之基團取代；

(n)O-C1-6烷基，其為隨意地經C_{1-6}烷基、鹵基或R_{10}取代；或

(o)L-A-R_{10}；

R_4為

(a)氫；

(b)C_{1-6}烷基，其為隨意地經鹵基、羥基、胺基、芳基或雜環基取代；

(c)C_{3-10}環烷基，其為隨意地經 C_{1-6}烷基、OR_{11}、NR_8R_{11}、苯基(其為隨意地經 C_{1-6}烷基、OR_{11}或 NR_8R_{11}取代)、雜環基、芳基或雜芳基取代；

(d)-(CO)R_8；

(e)-(CO)-NR_8R_9；

(f)C_{4-10}雜環基，其為隨意地在碳或雜原子上經 C_{1-6}烷基、OR_{11}、NR_8R_{11}、苯基(其為隨意地經 C_{1-6}烷基、OR_{11}或 NR_8R_{11}取代)、雜環基、-(CO)R_8或-(CO)-NR_8R_9取代；

(g)OR_{11}；

(h)NR_8R_{11}；

(i)芳基，其為隨意地經一至五個鹵基或 R_{10}取代；

(j)雜芳基(其中該雜芳基具有 5 或 6 員，其中 1、2、3 或 4 個原子為選自 N、S 及 O 之雜原子)，其為隨意地經一至五個鹵基或 R_{10}取代；

R_5為

(a)氫；

(b)C_{1-8}烷基，其為隨意地經鹵基、羥基、胺基、芳基、環烷基或雜環基取代；

(c)C_{3-10}環烷基，其為隨意地經 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基)芳基、(C_{1-6} 烷基)OR_9、OR_4、NR_8R_4、苯基(其為隨意地經 C_{1-6}烷基、OR_4、NR_8R_4、雜環基、-$(CO)R_8$或-(CO)-NR_8R_9取代)取代；

(d)-$(CO)R_8$；

(e)-(CO)-NR_8R_9；

(f)C_{1-6}烷基$(C=O)NR_8CR_9(C=O)NR_8R_9$；

(g)C_{4-10}雜環基其為隨意地在碳或雜原子上經 1 至 3 個選自 C_{1-6}烷基、鹵基、OR_4、NR_8R_4、-$(CO)R_8$、(CO)-NR_8R_9 或苯基(其為隨意地經 C_{1-6} 烷基、OR_4、NR_8R_4、雜環基、-$(CO)R_8$ 或-(CO)-NR_8R_9 取代)之取代基取代；

R_6為

(a)氫；

(b)C_{1-8} 烷基，其為隨意地經鹵基、羥基、胺基、芳基、環烷基或雜環基取代；

(c)C_{3-10}環烷基，其為隨意地經 C_{1-6}烷基、(C_{1-6}烷基)芳基、(C_{1-6} 烷基)OR_9、OR_4、NR_8R_4、苯基(其為隨意地經 C_{1-6}烷基、OR_4、NR_8R_4、雜環基、-$(CO)R_8$或-(CO)-NR_8R_9取代)取代；

(d)-$(CO)R_8$；

(e)-(CO)-NR_8R_9；

(f)C_{1-6}烷基$(C=O)NR_8CR_9(C=O)NR_8R_9$；

(g)C_{4-10}雜環基其為隨意地經在碳或雜原子上經 1 至 3

個選自 C_{1-6}烷基、鹵基、OR_4、NR_8R_4、$-(CO)R_8$、$(CO)-NR_8R_9$ 或苯基(其為隨意地經 C_{1-6} 烷基、OR_4、NR_8R_4、雜環基、$-(CO)R_8$ 或$-(CO)-NR_8R_9$ 取代)之取代基取代；

R_7為

(a)氫；

(b)C_{1-6} 烷基，其為隨意地經取代鹵基、羥基、胺基、苯基或雜環基；

(c)C_{3-10} 環烷基，其為隨意地經 C_{1-6} 烷基、OR_4、NR_8R_4、苯基(其為隨意地經 C_{1-6} 烷基、OR_4、NR_8R_4、雜環基、$-(CO)R_8$或$-(CO)-NR_8R_9$取代)取代；

(d)C_{4-10} 雜環基，其為隨意地在碳或雜原子上經 C_{1-6} 烷基、OR_4、NR_8R_4 或苯基(其為隨意地經 C_{1-6} 烷基、OR_4、NR_8R_4、雜環基、$-(CO)R_8$ 或$-(CO)-NR_8R_9$ 取代)取代；

或 R_5及 R_6可與介於其間之原子一起形成三至十員雜環或雜芳基環，其為隨意地經 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基)芳基、(C_{1-6} 烯基)芳基、(C_{1-6} 烷基)OR_9、OR_4、NR_8R_4、苯基(其為隨意地經 C_{1-6}烷基、OR_4、NR_8R_4、雜環基、$-(CO)R_8$或$-(CO)-NR_8R_9$)、$-(CO)R_8$；$-(CO)-NR_8R_9$、或雜環基取代取代；

R_8為氫或 C_{1-6} 烷基、$-(CO)R_{11}$、$-(CO)N(R_{11})_2$；

R_9為氫或 C_{1-6} 烷基；

R_{10}為：

(a)氫；

(b)CO_2R_{11}；

(c)$C(O)R_{11}$；

(d)NHR_{11}；

(e)$NR_{11}R_{12}$；

(f)$NHS(O)_2R_{11}$；

(g)$NHC(O)R_{11}$；

(h)$NHC(O)OR_{11}$；

(i)$NH\text{-}C{=}(NH)NH_2$；

(j)$NHC(O)NH_2$；

(k)$NHC(O)NHR_{11}$；

(l)$NHC(O)NR_{11}R_{12}$；

(m)NC3-6 環烷基；

(n)$C(O)NHR_{11}$；

(o)$C(O)NR_{11}R_{12}$；

(p)SO_2NHR_{11}；

(q)$SO_2NHC(O)R_{12}$；或

(r)SO_2R_{11}；

R_{11}為選自下列：

(a)氫，

(b)$C_{3\text{-}6}$環烷基，其為隨意地經芳基、雜芳基或一至五個鹵基取代；

(c)$C_{1\text{-}6}$烷基，其為隨意地經芳基、雜芳基、或一至五個鹵基取代；

(d)芳基，其為隨意地經一至五個鹵基取代；

(e)雜芳基(其中該雜芳基具有 5 或 6 員，其中 1、2、3 或 4 個原子為選自 N、S 及 O 之雜原子)，其為隨意地經一至五個鹵基取代；

R_{12} 為選自下列：

(a)氫，

(b)C_{1-6} 烷基，其為隨意地經芳基、雜芳基或一至五個鹵基取代；

(c)C_{3-6} 環烷基，其為隨意地經芳基、雜芳基或一至五個鹵基取代；

(d)芳基，其為隨意地經一至五個鹵基取代；

(e)雜芳基(其中該雜芳基具有 5 或 6 員，其中 1、2、3 或 4 個原子為選自 N、S 及 O 之雜原子)，其為隨意地經一至五個鹵基取代；

A 為不存在或為選自下列：芳基或雜芳基(其中該雜芳基為有 5 或 6 個原子之單環狀環、或有 9 或 10 個原子之雙環狀環，其中 1、2、3 或 4 個原子為選自 N、S 及 O 之雜原子)，其中該芳基或雜芳基為隨意地經一或多個選自鹵基、(C_{1-3})烷基、$-C(O)OH$、CF_3、$-SO_2(C_{1-3})$烷基、$SO_2N(C_{1-3})$烷基、$SO_2NHC(O)-(C_{1-3})$烷基或 $N(CH_3)_2$ 之取代基取代；

L 為不存在或為選自下列：$-(CH_2)_k-W-$、$-Z-(CH_2)_k-$、$-C\equiv C-$、$-C_{1-6}$ 烷基-、$-C_{3-6}$ 環烷基-及$-C_{2-5}$ 烯烴，其中該烯烴為隨意地經一或多個選自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 環烷基之基團

取代；

W 為選自下列：O、NH、NC_{1-6}烷基及 $S(O)_m$，惟必須當 W 為 O、$S(O)_m$、NH 或 NC_{1-6}烷基且同時 A 為不存在時，則 R_{10} 為 CO_2R_{11}、COR_{11}、$CONHR_{11}$ 或 $CONR_{11}R_{12}$；

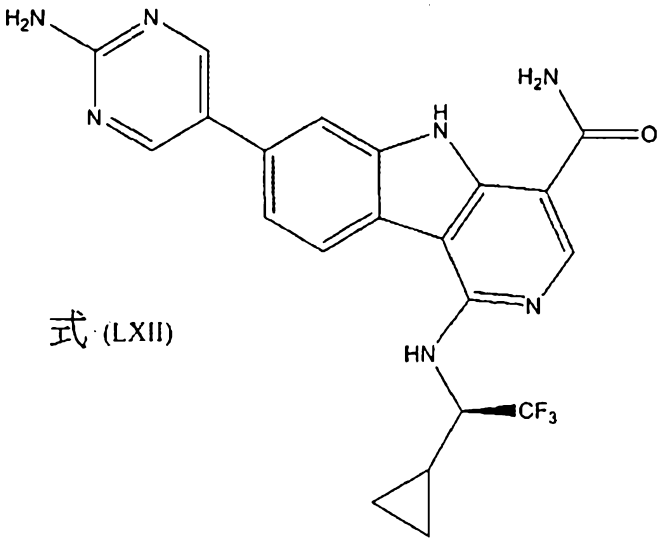
k=0、1、2、3、4 或 5；

m=0、1 或 2；

n=0、1、2 或 3；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或其前藥，或其立體異構物。

[0714] 在一較佳實施體系中，JAK-2 抑制劑為((R)-7-(2-胺基嘧啶-5-基)-1-((1-環丙基-2,2,2-三氟乙基)胺基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-4-甲醯胺，其亦稱為 7-(2-胺基嘧啶-5-基)-1-{[(1R)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙基]胺基}-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-4-甲醯胺。在一較佳實施體系中，JAK-2 抑制劑具有示於式(LXII)之化學結構：



式 (LXII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶

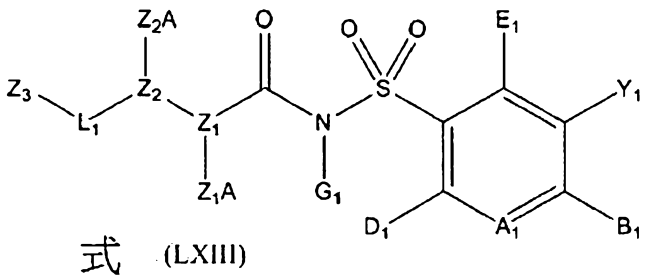
體、或前藥。此化合物之製備為熟習此技術之人士所已知者，及敘述於 J. Lim, et al., Discovery of 1-amino-5H-pyrido[4,3-b] indol-4-carboxamide inhibitors of Janus kinase-2 (JAK2) for the treatment of myeloproliferative disorders, J. Med. Chem. 2011, 54, 7334-7349。

[0715] 在所選擇之實施體系中，JAK-2 抑制劑為化合物，選自揭示於美國專利案號 U.S. 8,518,964 或美國專利申請公告案號 2010/0048551 A1JAK-2 之抑制劑，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

BCL-2 抑制劑

[0716] 本發明之一些實施體系(例如組合物、組成物及/或套組)包含 BCL-2 抑制劑。BCL-2 抑制劑可為此技術領域中已知的任何 BCL-2 抑制劑。尤其，其為於下文更詳述之 BCL-2 抑制劑中之一者。較佳其為式(LXVI)之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

[0717] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXIII)之化合物：



式 (LXIII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A^1 為 N 或 C(A^2)；

A^2 為 H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$；

B^1 為 H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$；

D^1 為 H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$；

E^1 為 H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$；及

Y^1 為 H、CN、NO_2、C(O)OH、F、Cl、Br、I、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、R^{17}、OR^{17}、$C(O)R^{17}$、$C(O)OR^{17}$、SR^{17}、SO_2R^{17}、NH_2、NHR^{17}、$N(R^{17})_2$、$NHC(O)R^{17}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{17}$、$C(O)N(R^{17})_2$、$NHS(O)R^{17}$或 $NHSO_2R^{17}$；或

E^1 及 Y^1 一起與彼等連接之原子為苯、伸萘基、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；及

A^2、B^1、及 D^1 獨立為選自 H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或 $C(O)OR^{1A}$；或

Y^1 及 B^1 一起與彼等連接之原子為苯、伸萘基、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；及

A^2、D^1、及 E^1 獨立為選自 H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、

$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$；或

A^2 及 B^1 一起與彼等連接之原子為苯、伸萘基、雜芳烴環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；及

D^1、E^1、及 Y^1 獨立為選自 H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、

OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

A^2及D^1一起與彼等連接之原子為苯、伸萘基、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；及

B^1、E^1、及Y^1獨立為選自H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

G^1為H或C(O)OR；

R為烷基；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為環烷基、環烯基或環炔基；

R^2為苯基，其為未稠合或與R^{2A}稠合；R^{2A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^3為雜芳基，其為未稠合或與R^{3A}稠合；R^{3A}為苯、

雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^4 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其之每一者為未稠合或與 R^{4A} 稠合；R^{4A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^5 為烷基、烯基或炔基，其之每一者為未經取代或經一或兩個或三個獨立選自下列之取代基取代：R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$C(O)N(R^7)_2$、$NHC(O)R^7$、$NR^7C(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、$SO_2N(R^7)_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$、OH、(O)、C(O)OH、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br 或 I；

R^6 為 C_2-C_5-螺烷基，其之每一者為未經取代或經選自下列之取代基取代：OH、(O)、N_3、CN、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br、I、NH_2、$NH(CH_3)$或 $N(CH_3)_2$；

R^{6A} 及 R^{6B} 獨立為所選之烷基，或一起與彼等連接之 N 為 R^{6C}；

R^{6C} 為氮丙啶-1-基、吖丁啶-1-基、吡咯烷-1-基或哌啶-1-基，各具有一 CH_2 部分未被代替或被 O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、-S、S(O)、SO_2 或 NH 代替；

R^7 為 R^8、R^9、R^{10} 或 R^{11}；

R^8 為苯基，其為未稠合或與 R^{8A} 稠合；R^{8A} 為苯、雜

芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^9 為雜芳基，其為未稠合或與 R^{9A} 稠合；R^{9A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{10} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其之每一者為未稠合或與 R^{10A} 稠合；R^{10A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{11} 為烷基、烯基或炔基，其之每一者為未經取代或經一或兩個或三個獨立選自下列之取代基取代：R^{12}、OR^{12}、SR^{12}、$S(O)R^{12}$、SO_2R^{12}、$C(O)R^{12}$、$CO(O)R^{12}$、$OC(O)R^{12}$、$OC(O)OR^{12}$、NH_2、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$NHC(O)R^{12}$、$NR^{12}C(O)R^{12}$、$NHS(O)_2R^{12}$、$NR^{12}S(O)_2R^{12}$、$NHC(O)OR^{12}$、$NR^{12}C(O)OR^{12}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{12}$、$NHC(O)N(R^{12})_2$、$NR^{12}C(O)NHR^{12}$、$NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{12}$、$C(O)NHSO_2R^{12}$、$C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{12}、$SO_2N(R^{12})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{12}$、$C(N)N(R^{12})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br 或 I；

R^{12} 為 R^{13}、R^{14}；R^{15} 或 R^{16}；

R^{13} 為苯基，其為未稠合或與 R^{13A} 稠合；R^{13A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{14} 為雜芳基，其為未稠合或與 R^{14A} 稠合；R^{14A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{15} 為環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴，其之每一者為未稠合或與 R^{15A} 稠合；R^{15A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{16} 為烷基、烯基或炔基；

R^{17} 為 R^{18}、R^{19}、R^{20} 或 R^{21}；

R^{18} 為苯基，其為未稠合或與 R^{18A} 稠合；R^{18A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{19} 為雜芳基，其為未稠合或與 R^{19A} 稠合；R^{19A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{20} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其之每一者為未稠合或與 R^{20A} 稠合；R^{20A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{21} 為烷基、烯基或炔基，其之每一者為未經取代或經一或兩個或三個獨立選自下列之取代基取代：R^{22}、OR^{22}、SR^{22}、$S(O)R^{22}$、SO_2R^{22}、$C(O)R^{22}$、$CO(O)R^{22}$、$OC(O)R^{22}$、$OC(O)OR^{22}$、NH_2、NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$NHC(O)R^{22}$、$NR^{22}C(O)R^{22}$、$NHS(O)_2R^{22}$、$NR^{22}S(O)_2R^{22}$、$NHC(O)OR^{22}$、$NR^{22}C(O)OR^{22}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{22}$、$NHC(O)N(R^{22})_2$、$NR^{22}C(O)NHR^{22}$、$NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{22}$、$C(O)NHSO_2R^{22}$、$C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{22}、$SO_2N(R^{22})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{22}$、$C(N)N(R^{22})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、

CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br 或 I；

R^{22} 為 R^{23}、R^{24} 或 R^{25}；

R^{23} 為苯基，其為未稠合或與 R^{23A} 稠合；R^{23A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{24} 為雜芳烴，其為未稠合或與 R^{24A} 稠合；R^{24A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{25} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其之每一者為未稠合或與 R^{25A} 稠合；R^{25A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

Z^1 為 R^{26} 或 R^{27}；

Z^2 為 R^{28}、R^{29} 或 R^{30}；

Z^{1A} 及 Z^{2A} 皆為不存在或一起形成 CH_2、CH_2CH_2 或 Z^{12A}；

Z^{12A} 為 C_2-C_6-伸烷基，具有一或兩個 CH_2 部分被下列者代替：NH、$N(CH_3)$、S、S(O)或 SO_2；

L^1 為 R^{37}、OR^{37}、SR^{37}、$S(O)R^{37}$、SO_2R^{37}、$C(O)R^{37}$、$CO(O)R^{37}$、$OC(O)R^{37}$、$OC(O)OR^{37}$、NHR^{37}、C(O)NH、$C(O)NR^{37}$、$C(O)NHOR^{37}$、$C(O)NHSO_2R^{37}$、SO_2NH、SO_2NHR^{37}、C(N)NH、$C(N)NHR^{37}$；

R^{26} 為伸苯基，其為未稠合或與 R^{26A} 稠合；R^{26A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{27} 為雜伸芳基，其為未稠合或與 R^{27A} 稠合；R^{27A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{28} 為伸苯基，其為未稠合或與 R^{28A} 稠合；R^{28A} 為

苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{29} 為雜伸芳基，其為未稠合或與 R^{29A} 稠合；R^{29A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{30} 為環伸烷基、環伸烯基、雜環伸烷基或雜環伸烯基，其之每一者為未稠合或與 R^{30A} 稠合；R^{30A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{37} 為一鍵或 R^{37A}；

R^{37A} 為伸烷基、伸烯基、或伸炔基，其之每一者為未經取代或經一或兩個或三個獨立選自下列者取代：R^{37B}、OR^{37B}、SR^{37B}、$S(O)R^{37B}$、SO_2R^{37B}、$C(O)R^{37B}$、$CO(O)R^{37B}$、$OC(O)R^{37B}$、$OC(O)OR^{37B}$、NH_2、NHR^{37B}、$N(R^{37B})_2$、$NHC(O)R^{37B}$、$NR^{37B}C(O)R^{37B}$、$NHS(O)_2R^{37B}$、$NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$、$NHC(O)OR^{37B}$、$NR^{37B}C(O)OR^{37B}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{37B}$、$NHC(O)N(R^{37B})_2$、$NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$、$NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{37B}$、$C(O)N(R^{37B})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{37B}$、$C(O)NHSO_2R^{37B}$、$C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{37B}、$SO_2N(R^{37B})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{37B}$、$C(N)N(R^{37B})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br及I取代基；

R^{37B} 為烷基、烯基、炔基、或 R^{37C}；

R^{37C} 為苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基、或雜環烯基；

Z^3 為 R^{38}、R^{39} 或 R^{40}；

R^{38} 為苯基，其為未稠合或與 R^{38A} 稠合；R^{38A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{39} 為雜芳基，其為未稠合或與 R^{39A} 稠合；R^{39A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{40} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其之每一者為未稠合或與 R^{40A} 稠合；R^{40A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

其中該 R^{26} 及 R^{27} 代表之部分經取代(亦即，若 Z^{1A} 及 Z^{2A} 為不存在)或再經取代(亦即，若 Z^{1A} 及 Z^{2A} 為存在)，係經選自下列者取代：R^{41}、OR^{41}、SR^{41}、$S(O)R^{41}$、SO_2R^{41}、$C(O)R^{41}$、$CO(O)R^{41}$、$OC(O)R^{41}$、$OC(O)OR^{41}$、NHR^{41}、$N(R^{41})_2$、$NHC(O)R^{41}$、$NR^{41}C(O)R^{41}NHS(O)_2R^{41}$、$NR^{41}S(O)_2R^{41}$、$NHC(O)OR^{41}$、$NR^{41}C(O)OR^{41}$、$NHC(O)NHR^{41}$、$NHC(O)N(R^{41})_2$、$NR^{41}C(O)NHR^{41}$、$NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$、$C(O)NHR^{41}$、$C(O)N(R^{41})_2$、$C(O)NHOR^{41}$、$C(O)NHSO_2R^{41}$、$C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$、$SO_2NHR^{41}$、$SO_2N(R^{41})_2$、$C(N)NHR^{41}$、或 $C(N)N(R^{41})_2$；

R^{41} 為雜芳基，其為與 R^{43A} 稠合；R^{43A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；其為未稠合或與苯、雜芳烴或 R^{43B} 稠合；R^{43B} 為環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

其中該由 E^1 及 Y^1 一起、Y^1 及 B^1 一起、A^2 及 B^1 一起、及 A^2 及 D^1 一起代表之環部分、R^{1A}、R^2、R^{2A}、R^3、

R^{3A}、R^{4}、R^{4A}、R^{6}、R^{6C}、R^{8}、R^{8A}、R^{9}、R^{9A}、R^{10}、R^{10A}、R^{13}、R^{13A}、R^{14}、R^{14A}、R^{15}、R^{15A}、R^{18}、R^{18A}、R^{19}、R^{19A}、R^{20}、R^{20A}、R^{23}、R^{23A}、R^{24}、R^{24A}、R^{25}、R^{25A}、R^{26}、R^{26A}、R^{27}、R^{27A}、R^{28}、R^{28A}、R^{29}、R^{29A}、R^{30}、R^{30A}、R^{37B}、R^{38}、R^{38A}、R^{39}、R^{39A}、R^{40}、及 R^{40A} 獨立為未取代、更未經取代、或經一或兩個或三個或四個或五個獨立選自下列者取代或再取代：R^{57A}、R^{57}、OR^{57}、SR^{57}、$S(O)R^{57}$、SO_2R^{57}、$C(O)R^{57}$、$CO(O)R^{57}$、$OC(O)R^{57}$、$OC(O)OR^{57}$、NH_2、NHR^{57}、$N(R^{57})_2$、$NHC(O)R^{57}$、$NR^{57}C(O)R^{57}$、$NHS(O)_2R^{57}$、$NR^{57}S(O)_2R^{57}$、$NHC(O)OR^{57}$、$NR^{57}C(O)OR^{57}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{57}$、$NHC(O)N(R^{57})_2$、$NR^{57}C(O)NHR^{57}$、$NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{57}$、$C(O)N(R^{57})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{57}$、$C(O)NHSO_2R^{57}$、$C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{57}、$SO_2N(R^{57})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{57}$、$C(N)N(R^{57})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br 或 I；

R^{57A} 為螺烷基或螺雜烷基；

R^{57} 為 R^{58}、R^{59}、R^{60} 或 R^{61}；

R^{58} 為苯基，其為未稠合或與 R^{58A} 稠合；R^{58A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{59} 為雜芳基，其為未稠合或與 R^{59A} 稠合；R^{59A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{60} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其之每一者為未稠合或與 R^{60A} 稠合；R^{60A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{61} 為烷基、烯基或炔基，其之每一者為未經取代或經一或兩個或三個獨立選自下列之取代基取代：R^{62}、OR^{62}、SR^{62}、$S(O)R^{62}$、SO_2R^{62}、$C(O)R^{62}$、$CO(O)R^{62}$、$OC(O)R^{62}$、$OC(O)OR^{62}$、NH_2、NHR^{62}、$N(R^{62})_2$、$NHC(O)R^{62}$、$NR^{62}C(O)R^{62}$、$NHS(O)_2R^{62}$、$NR^{62}S(O)_2R^{62}$、$NHC(O)OR^{62}$、$NR^{62}C(O)OR^{62}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{62}$、$NHC(O)N(R^{62})_2$、$NR^{62}C(O)NHR^{62}$、$NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{62}$、$C(O)N(R^{62})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{62}$、$C(O)NHSO_2R^{62}$、$C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{62}、$SO_2N(R^{62})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{62}$、$C(N)N(R^{62})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br 或 I；

R^{62} 為 R^{63}、R^{64}、R^{65} 或 R^{66}；

R^{63} 為苯基，其為未稠合或與 R^{63A} 稠合；R^{63A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{64} 為雜芳基，其為未稠合或與 R^{64A} 稠合；R^{64A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{65} 為環烷基、環烯基、雜環烷基、或雜環烯基，其之每一者為未稠合或與 R^{65A} 稠合；R^{65A} 為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{66} 為烷基、烯基或炔基，其之每一者為未經取代或經一或兩個或三個獨立選自下列之取代基取代：R^{67}、OR^{67}、SR^{67}、$S(O)R^{67}$、SO_2R^{67}、$C(O)R^{67}$、$CO(O)R^{67}$、$OC(O)R^{67}$、$OC(O)OR^{67}$、NH_2、NHR^{67}、$N(R^{67})_2$、$NHC(O)R^{67}$、$NR^{67}C(O)R^{67}$、$NHS(O)_2R^{67}$、$NR^{67}S(O)_2R^{67}$、$NHC(O)OR^{67}$、$NR^{67}C(O)OR^{67}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{67}$、$NHC(O)N(R^{67})_2$、$NR^{67}C(O)NHR^{67}$、$NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{67}$、$C(O)N(R^{67})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{67}$、$C(O)NHSO_2R^{67}$、$C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{67}、$SO_2N(R^{67})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{67}$、$C(N)N(R^{67})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br 或 I 取代基；

R^{67} 為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中該由 R^{57A}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{63}、R^{64}、R^{65}、及 R^{67} 代表之環部分經為未經取代或經一或兩個或三個或四個獨立選自下列之取代基取代：R^{68}、OR^{68}、SR^{68}、$S(O)R^{68}$、SO_2R^{68}、$C(O)R^{68}$、$CO(O)R^{68}$、$OC(O)R^{68}$、$OC(O)OR^{68}$、NH_2、NHR^{68}、$N(R^{68})_2$、$NHC(O)R^{68}$、$NR^{68}C(O)R^{68}$、$NHS(O)_2R^{68}$、$NR^{68}S(O)_2R^{68}$、$NHC(O)OR^{68}$、$NR^{68}C(O)OR^{68}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{68}$、$NHC(O)N(R^{68})_2$、$NR^{68}C(O)NHR^{68}$、$NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{68}$、$C(O)N(R^{68})_2$、

$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{68}$、$C(O)NHSO_2R^{68}$、$C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{68}、$SO_2N(R^{68})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{68}$、$C(N)N(R^{68})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I；

R^{68}為R^{69}、R^{70}、R^{71}或R^{72}；

R^{69}為苯基，其為未稠合或與R^{69A}稠合；R^{69A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{70}為雜芳基，其為未稠合或與R^{70A}稠合；R^{70A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{71}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其之每一者為未稠合或與R^{71A}稠合；R^{71A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{72}為烷基、烯基或炔基，其之每一者為未經取代或經一或兩個或三個獨立選自下列之取代基取代：R^{73}、OR^{73}、SR^{73}、$S(O)R^{73}$、SO_2R^{73}、$C(O)R^{73}$、$CO(O)R^{73}$、$OC(O)R^{73}$、$OC(O)OR^{73}$、NH_2、NHR^{73}、$N(R^{73})_2$、$NHC(O)R^{73}$、$NR^{73}C(O)R^{73}$、$NHS(O)_2R^{73}$、$NR^{73}S(O)_2R^{73}$、$NHC(O)OR^{73}$、$NR^{73}C(O)OR^{73}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{73}$、$NHC(O)N(R^{73})_2$、$NR^{73}C(O)NHR^{73}$、$NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{73}$、$C(O)N(R^{73})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{73}$、$C(O)NHSO_2R^{73}$、$C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{73}、$SO_2N(R^{73})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{73}$、$C(N)N(R^{73})_2$、

CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br 或 I；

R^{73} 為烷基、烯基、烯基、苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；及

其中該由 R^{69}、R^{70}、及 R^{71} 代表之部分為未經取代或經一或兩個或三或四個獨立選自以下之取代基取代：NH_2、$C(O)NH_2$、C(O)NHOH、SO_2NH_2、CF_3、CF_2CF_3、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br 或 I。

[0718] 另一實施體系關於式(LXIII)之化合物，其中 A^1 為 N 或 $C(A^2)$；A^2 為 H，及 G^1 為 H。

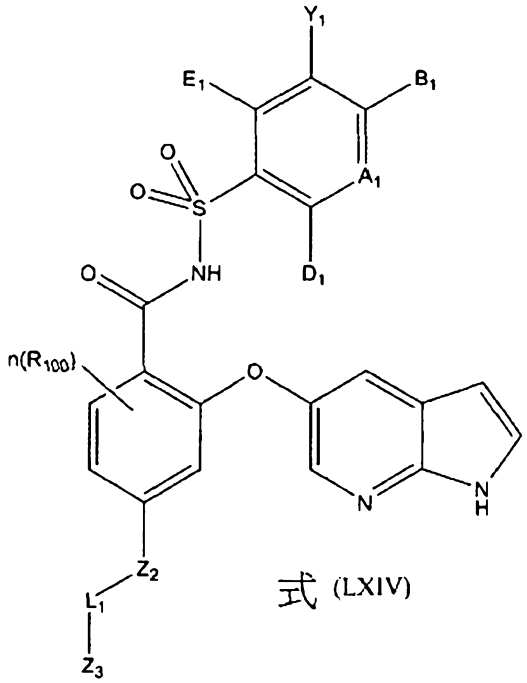
[0719] 另一實施體系關於式(LXIII)之化合物，其中 A^1 為 N 或 $C(A^2)$；A^2 為 H；G^1 為 H，及 B^1 為 NHR^1。

[0720] 另一實施體系關於式(LXIII)之化合物，其中 A^1 為 N 或 $C(A^2)$；A^2 為 H；G^1 為 H，B^1 為 NHR^1；及 D^1 為 H。

[0721] 另一實施體系關於式(LXIII)之化合物，其中 A^1 為 N 或 $C(A^2)$；A^2 為 H；G^1 為 H, B^1 為 NHR^1；D^1 為 H；及 E^1 為 H。

[0722] 另一實施體系關於式(LXIII)之化合物，其中 A^1 為 N 或 $C(A^2)$；A^2 為 H；G^1 為 H, B^1 為 NHR^1；D^1 為 H；E^1 為 H；及 Y^1 為 NO_2。

[0723] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXIV)之化合物：



式 (LXIV)

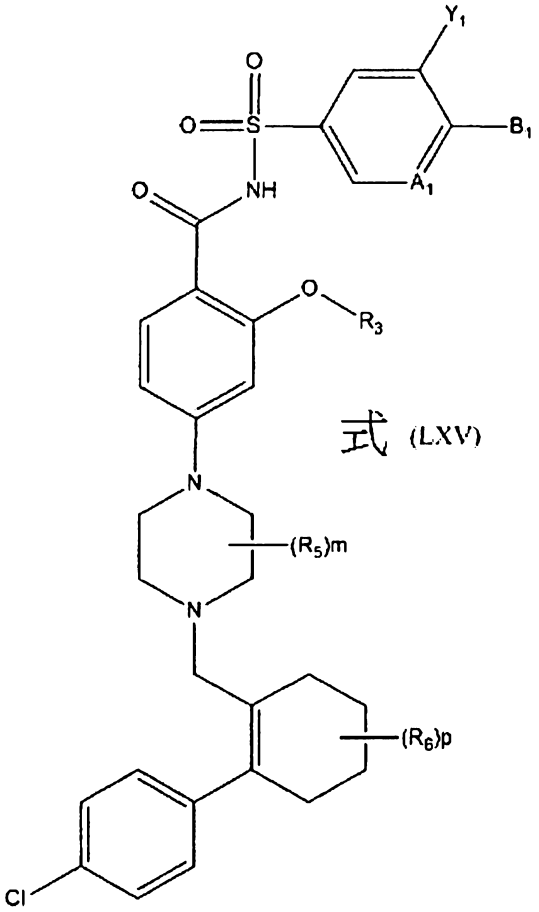
或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^{100}為與所述在R^{26}上之取代基相同；

n為0、1、2或3；

A1，B^1、D^1、E^1、Y^1、Z^2、L^1及Z^3為如關於式(LXIII)所定義者。

[0724] 在一實施體系中，BCL-2抑制劑為式(LXV)之化合物：



式 (LXV)

包括其醫藥上可接受之鹽形式或前藥，其中：

A^1 為 N 或 CH；

B^1 為 OR^1 或 NHR^1；

Y^1 為 CN、NO_2、CF_3、F 或 Cl；

R^1 為 $(CH_2)_nR^2$；

R^2 為環烷基或雜環基；其中該雜環基及環烷基為隨意地經一或多個獨立選自 R^4、OR^4、OH 或 CN 者取代；

R^3 為雜芳基；其中該雜芳基為隨意地經一或多個獨立為選自 NH_2、Cl、或 F 者取代；

R^4 為烷基、環烷基、雜環基、或螺雜環基；其中該烷基為隨意地經一或多個 F 取代；

R^5 為氫或氘；

各 R^6 獨立選自 CH_3、螺環丙基及 OH；

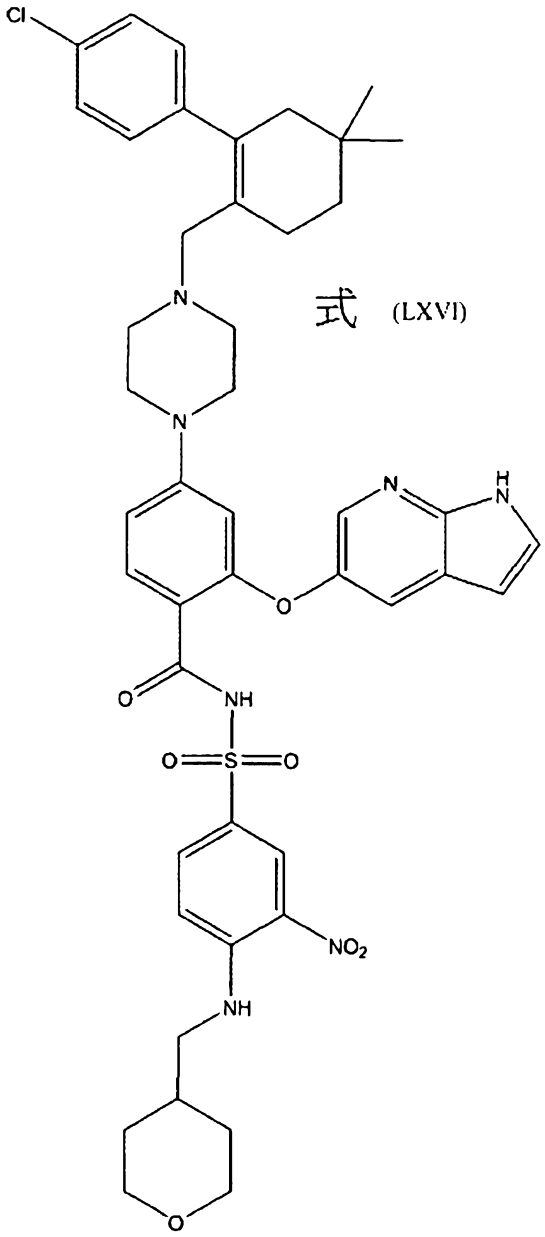
m 為 0、1、2、3、4、5 或 6；

n 為 0 或 1；及

p 為 0、1、或 2。

[0725] 用於製造選擇性 BCL-2 抑制劑，例如式(LXV)所涵括者及可被用於本發明方法中者，為敘述於美國專利案號 8,546,399、8,586,754、8,563,735 及 8,557,983，及美國專利申請公告案號 2010/0305122 A1、2010/0298321 A1、2010/0152183 A1、2010/0298323 A1、及 2010/0160322 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0726] 在一較佳實施體系中，BCL-2 抑制劑為維尼托來(可購自 AbbVie, Inc.)。在一較佳實施體系中，BCL-2 抑制劑為 ABT-199。在一較佳實施體系中，BCL-2 抑制劑為 2-((1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4'-氯-5,5-二甲基-3,4,5,6-四氫-[1,1'-聯苯基] -2-基)甲基)哌啡-1-基)-N-((3-硝基-4-(((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺。在一較佳實施體系中，BCL-2 抑制劑具有示於式(LXVI)之化學結構：



式 (LXVI)

或其醫藥上可接受之鹽。式(LXVI)之另一化學名為 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啡-1-基)-N-{3-硝基-4-[(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧)苯甲醯胺。維尼托來對癌症之功效為熟習此技術之人士所已知者，及例如為敘述於：Souers, et al., Nat Med. 2013, 19, 202-208。

[0727] 維尼托來之製備為敘述於美國專利案號 8,722,657、8,580,794、8,546,399、8,557,983、及

8,338,466，及美國專利申請公告案號 2012/0129853、2012/0157470、2012/0277210、2012/0108590、2011/0124628、2013/0267514、2010/0305122、2012/0190688、2013/0267534、2014/0094471、2014/0113910、2010/0298323、2014/0088106、2010/0184766、及 2013/0184278，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。例如，適用於本發明之維尼托來(式(LXVI))可經由下述步驟製備。

[0728] 化合物 A，3-硝基-4-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基胺基)苯磺醯胺基可如下述被製備。4-氟-3-硝基苯磺醯胺基(2.18 克)、1-(四氫吡喃-4-基)甲基胺(1.14 克)及三乙基胺(1 克)於四氫呋喃(30 毫升)中之混合物被攪拌整夜，以濃 HCl 中和及濃縮。殘留物被懸浮於乙酸乙酯，及收集沈澱物，以水洗及乾燥以得化合物 A。

[0729] 化合物 B，4,4-二甲基-2-(三氟甲基磺醯氧基)環己-1-烯羧甲酯可如下述被製備。於己烷洗過之 NaH(17 克)於二氯甲烷(700 毫升)之懸浮液中於 0°C 逐滴加入 5,5-二甲基-2-甲氧基羰基環六酮(38.5 克)。攪拌 30 分鐘後，該混合物被冷卻至-78°C，及加入三氟乙酸酐(40 毫升)。反應混合物加溫至室溫及攪拌 24 小時。有機層以生理鹽水洗、乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮而得產物(化合物 B)。

[0730] 化合物 C，2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯羧甲酯可如下述被製備。於 2：1 二甲氧基乙烷/甲醇(600

毫升)中之化合物 B(62.15 克)、4-氯苯基硼酸(32.24 克)、CsF(64 克)及四(三苯基膦)鈀(0)(2 克)被加熱至 70°C24 小時。該混合物被濃縮。將醚(4×200 毫升)加入及過濾該混合物。濃縮該組合之醚溶液而得產物(化合物 C)。

[0731] 化合物 D，(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲醇可如下述被製備。$LiBH_4$(13 克)、化合物 C(53.8 克)及醚(400 毫升)之混合物中，緩慢經由注射器加入甲醇(25 毫升)。於室溫攪拌該混合物 24 小時。以 1N HCI 及以冰冷卻以熄滅反應。該混合物以水稀釋及以醚(3x100 毫升)萃取。萃取物被乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮。粗產物在矽膠上以 0-30%乙酸乙酯/己烷層析而得產物(化合物 D)。

[0732] 化合物 E，4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啡-1-羧酸第三丁酯可如下述被製備。於 0 °C 經由注射器將甲磺醯基氯(7.5 毫升)加入化合物 D(29.3 克)及三乙基胺(30 毫升)在 CH_2Cl_2(500 毫升)中，及攪拌該混合物 1 分鐘。加入 N-第三丁氧基羰基哌啡(25 克)，及於室溫攪拌該混合物 24 小時。該懸浮液以生理鹽水洗、乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮。粗產物在矽膠上以 10-20%乙酸乙酯/己烷層析而得產物(化合物 E)。

[0733] 化合物 F，1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啡可如下述被製備。於二氯甲烷(15 毫升)及三氟乙酸(15 毫升)中之化合物 E(200 毫克)及三乙基矽烷(1 毫升)被攪拌 1 小時。該混合物被濃縮、於乙酸乙酯中被吸收、以 NaH_2PO_4 及生理鹽水洗兩次，及乾燥(Na_2SO_4)、

過濾及濃縮而得產物(化合物 F)。

[0734] 化合物 G，5-溴-1-(三異丙基矽基-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶可如下述被製備。將 1 M 六甲基乙矽疊氮化鋰於四氫呋喃(86 毫升)者加入 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶(15.4 克)於四氫呋喃(250 毫升)之混合物中，及 10 分鐘後加入 TIPS-Cl(三異丙基氯矽烷)(18.2 毫升)。該混合物於室溫攪拌 24 小時。以醚稀釋反應，及以水洗兩次所得溶液。萃取物被乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮。粗產物在矽膠上以 10%乙酸乙酯/己烷層析而得產物(化合物 G)。

[0735] 化合物 H，1-(三異丙基矽基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-醇可如下述被製備。於-78°C 將 5M BuLi(30.3 毫升)加入化合物 G(24.3 克)於四氫呋喃(500 毫升)中之混合物。2 分鐘後加入硼酸三甲酯(11.5 毫升)，及使該混合物加溫至室溫超過 1 小時。於反應中倒入水，以乙酸乙酯萃取三次，及以生理鹽水洗及濃縮該組合之萃取物。粗產物被於於四氫呋喃(200 毫升)於 0°C 吸收，及加入 1M NaOH(69 毫升)，接著加入 30%H_2O_2(8.43 毫升)，及攪拌此溶液 1 小時。加入 $Na_2S_2O_3$(10 克)，及以濃 HCl 及固體 NaH_2PO_4 調整 pH 至 4-5。溶液以乙酸乙酯被萃取兩次，及該組合之萃取物以生理鹽水洗、乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮。粗產物在矽膠上以 5-25%乙酸乙酯/己烷層析。

[0736] 化合物 I，2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧)-4-氟苯甲酸甲酯可如下述被製備。化合物 H(8.5 克)、2,4-二氟苯甲酸甲酯(7.05 克)及 K_3PO_4(9.32 克)於二甘醇二甲

醚(40 毫升)中之混合物於 115°C 攪拌 24 小時。反應被冷卻，以醚(600 毫升)稀釋，及以水及生理鹽水洗兩次，及濃縮。粗產物在矽膠上以 2-50%乙酸乙酯/己烷層析而得產物(化合物 I)。

[0737] 化合物 J，2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啡-1-基)苯甲酸甲酯可如下述被製備。化合物 I(1.55 克)、化合物 F(2.42 克)及 HK_2PO_4(1.42 克)於二甲基亞碸(20 毫升)中之混合物於 135°C 攪拌 24 小時。反應被冷卻，以醚(400 毫升)稀釋，及以 3×1M NaOH 及生理鹽水洗，及濃縮。粗產物在矽膠上以 10-50%乙酸乙酯/己烷層析而得產物(化合物 J)。

[0738] 化合物 K，2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啡-1-基)苯甲酸可如下述被製備。化合物 J(200 毫克)於二噁烷(10 毫升)及 1M NaOH(6 毫升)中於 50°C 攪拌 24 小時。反應被冷卻，加入 NaH_2PO_4 溶液，及以乙酸乙酯萃取三次。組合之知萃取物以生理鹽水洗及濃縮而得純產物。

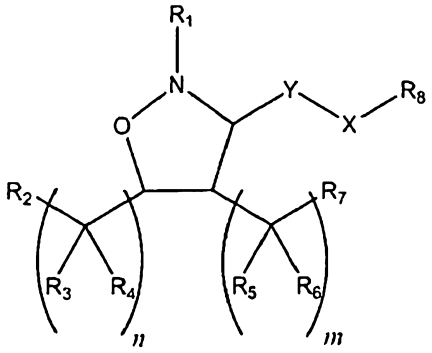
[0739] 化合物 L，維尼托來(4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啡-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧)苯甲醯胺)之游離鹼可如下述被製備。化合物 K(3.39 克)、於 CH_2Cl_2(40 毫升)中之化合物 A(1.87 克)、1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽

(2.39 克)及 4-二甲基胺基吡啶(1.09 克)被攪拌 24 小時。反應被冷卻及在矽膠上以 25-100%乙酸乙酯/己烷、接著具有 1%乙酸之 10%甲醇/乙酸乙酯層析，而得固體產物(1.62 克，32%)。^{1}HNMR(300 MHz, 二甲亞碸-d6)11.65(br s, 1H), 8.55(br s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.89(dd, 1H), 7.51(m, 3H), 7.33(d, 2H), 7.08(m, 1H), 7.04(d, 2H), 6.68(dd, 1H), 6.39(d, 1H), 6.19(d, 1H), 3.84(m, 1H), 3.30(m, 4H), 3.07(m, 4H), 2.73(m, 2H), 2.18(m, 6H), 1.95(m, 2H), 1.61(dd, 2H), 1.38(m, 2H), 1.24(m, 4H), 0.92(s, 6H)。

[0740] 關於維尼托來，為了方便使用術語“游離鹼”來指維尼托，以與其之任何鹽區別，因為已知嚴格言之母化合物於中性條件中為兩性離子的，故其不會總是作為真正鹼。維尼托來之晶形及鹽敘述於美國專利案號 8,722,657。在一較佳實施體系中，BCL-2 抑制劑包括維尼托來呈“化合物 1 游離鹼無水物 PXRD 圖形 A”之無水結晶形，如敘述於美國專利案號 8,722,657 者，其在此被併入作為參考資料。以下步驟可被使用以製備此無水結晶形。於周溫維尼托來游離鹼化合物 1 游離鹼固體被懸浮於乙酸乙酯以到達其溶解度。於平衡後，於周溫分離出固體以得乙酸乙酯溶劑合物，其具有之粉末 X 光粉末繞射(PXRD)圖形係反射於 5.8, 7.1, 9.5, 9.9, 10.6, 11.6, 13.1, 13.8, 14.8, 16.0, 17.9, 20.2, 21.2, 23.2, 24.4,及 26.4 °2θ。游離鹼乙酸乙酯溶劑合物可於周圍條件乾燥以得無水結晶形維尼托來，其中於周圍條件乾燥包括放置固體 物質於室溫

及曝於空氣整夜。無水結晶形維尼托來之特徵為 PXRD 圖形反射於 6.3, 7.1, 9.0, 9.5, 12.5, 14.5, 14.7, 15.9, 16.9, 及 18.9 °2θ。

[0741] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXVII)之化合物：



式 (LXVII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或水合物，

其中

Y 為-C(R_9)$_2$-、-C(O)-、-C(S)-或-C(=NR_{10})-；

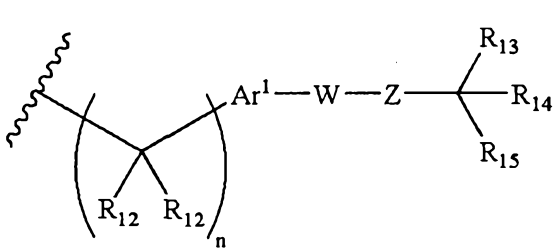
X 為-N(R_{11})-、隨意地經取代苯基基團、或一鍵；

X′ 每次出現時獨立為 O、N(R_{10})、或 S；

m 為 0、1、2、3、4、5、或 6；

n 每次出現時獨立為 0、1、2、3、4、5、或 6；

R_1 為烷基、芳烷基、雜芳烷基，具有式 1a：



1a

其中

R_{12} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、雜芳基、或

芳烷基；其中任何兩種情形之 R_{12} 可經由共價鍵連接；

Ar^1 為有 6-14 個環原子之單環或雙環基芳基；或有 5-14 個環原子之單環或雙環基雜芳基，其之 1、2 或 3 個環原子獨立為 S、O 或 N；

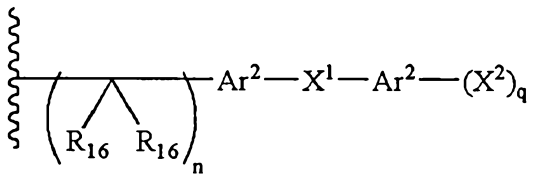
W 為一鍵；或雙價烷基、烯基、或炔基鏈；

Z 為一鍵、$-(C(R_{12})_2)_n-$、或 $-X'(C(R_{12})_2)_n-$；

R_{13} 及 R_{14} 獨立為 H、烷基、芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、或 $-A^1-A^2-A^3$；或 R_{13} 及 R_{14} 一起形成單環或多環狀環；或 R_{13} 及 R_{14} 與 R_{15} 一起形成環烯基環、芳族環、或雜芳族環；

R_{15} 為鹵基、羥基、烷氧基、芳基、芳氧基、醯氧基、$-N(R_{10})_2$、醯基胺基、芳烷基、硝基、醯基硫、胺甲醯基、羧基、腈基、$-COR_{10}$、$-CO_2R_{10}$、$-N(R_{10})CO_2R_{10}$、$-OC(O)N(R_{10})_2$、$-N(R_{10})SO_2R_{19}$、$-N(R_{10})C(X')N(R_{19})_2$、$-N(R_{10})(C(R_9)_2)_nA^1-A^2-A^3$、$-(C(R_9)_2)_n$ 鹵基、或 $-CH_2O-$雜環基；或 R_{15} 與 R_{13} 及 R_{14} 一起形成環烯基環、芳族環、或雜芳族環；或 R_1 或 R_{15} 各獨為式 1b：

1b



R_{16} 每次出現時獨立為 H、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳烷基、鹵基、羥基、烷氧基、芳氧基、醯氧基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、醯基胺基、芳烷基胺基、硝基、醯基硫、胺甲醯基、羧基、腈基、$-COR_{10}$、

$-CO_2R_{10}$、$-N(R_{10})CO_2R_{10}$、$-OC(O)N(R_{10})_2$、$-N(R_{10})SO_2R_{10}$、或$-N(R_{10})C(X')N(R_{10})_2$；其中任何兩種情形之$R_{16}$可經由共價鍵連接兒而形成環；

Ar^2每次出現時獨立為有6-14個環原子之單環或雙環基芳基；或有5-14個環原子之單環或雙環基雜芳基、其之1、2或3個環原子獨立為S、O或N；

X^1每次出現時獨立為一鍵、O、S、S(O)、$S(O)_2$、$S(O)_3$、胺基、烷基胺基二基團、烷氧基二基團、烷基二基團、烯基二基團、炔基二基團、醯胺基、羰基、$-N(R_{10})CO_2-$、$-OC(O)N(R_{10})-$、或$-N(R_{10})C(X')N(R_{10})-$；

X^2每次出現時獨立為H、鹵基、羥基、烷氧基、芳氧基、醯氧基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、醯基胺基、芳烷基胺基、硝基、醯基硫、胺甲醯基、羧基、腈基、$-COR_{10}$、$-CO_2R_{10}$、$-N(R_{10})CO_2R_{10}$、$-OC(O)N(R_{10})_2$、$-N(R_{10})SO_2R_{10}$、$-N(R_{10})C(X')N(R_{10})_2$、或$-CH_2O-$雜環基；及

q每次出現時獨立為1、2、3、4、或5；

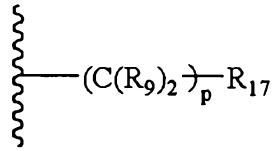
R_2及R_7獨立為H、羥基、烷基、烷氧基、胺基、烷基胺基、或醯基胺基；或R_2及R_7一起形成-OC(O)O-鍵結、$-N(R_{10})C(O)N(R_{10})-$鍵結、或包含1至6個碳原子及0、1、或2個氮、氧、或硫原子之隨意地經取代共價鍵結，以形成5-8員環；或R_7對R_8為一鍵；

R_3及R_6每次出現時獨立為H、羥基、或烷基；

R_4及R_5每次出現時獨立為獨立為H或烷基；

R_8 為 H、支鏈或非支鏈烷基或烯基、環烷基、雜環烷基、雙環烷基、對 R_7 為一鍵、經芳烷基基團取代之雜環烷基、或具有式 1c：

1c



其中

p 為 0、1、2、3、4、5、或 6；及

R_{17} 為芳基、環烷基、環烯基、雜環基、烷氧基、雜芳基、$-OR_{18}$、$-SR_{18}$、$-N(R_{18})_2$、$-N(R_{10})CO_2$-烷基、$-CO_2R_{10}$、$-C(O)N(R_{10})$芳基、或包含 8-14 個碳原子之多環狀環；其中 R_{18} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、醯基、$-A^1-A^2-A^3$、或 $-CR_9=CR_9(C(R_9)_2)_nCR_9=C(R_9)_2$；或兩個 R_{18} 一起形成環；

R^9 每次出現時獨立為 H 或烷基；

R_{10} 及 R_{11} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、環烷基、芳烷基、雜芳基、或雜芳烷基；

R_{19} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、環烷基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、或 $-A^1-A^2-A^3$；

A^1 及 A^3 各每次出現時獨立為烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、或雜芳烷基；

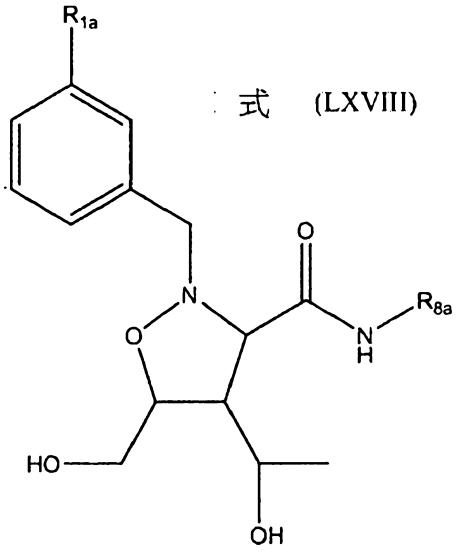
A^2 每次出現時獨立為 O、$N(R_{10})$、S、或一鍵；及

於化合物任何代表 1 之立體中心立體之化學構形為 R、S、或這些構形之混合物。

[0742] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_8 或 R_{8a} 為：

[0743] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)，其中 Y 為-C(O)-、X 為-N(R_{11})-、R_2 及 R_7 為羥基、R_6 為甲基、乙基、或丙基、及 R_3、R_4、及 R_5 為 H。

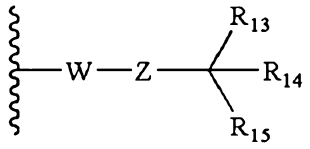
[0744] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)，其中該化合物具有式(LXVIII)：



式 (LXVIII)

其中

R_{1a} 具有式 1e：



1e

其中

W 為一鍵；或雙價烷基、烯基、或炔基鏈；

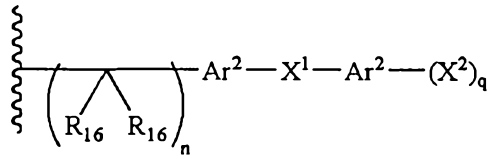
Z 為一鍵、-($C(R_{12})_2$)$_n$-、或-O($C(R_{12})_2$)$_n$-；

R_{13} 及 R_{14} 獨立為 H、烷基、芳基、環烷基、雜環烷

基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、或-A^1-A^2-A^3；或 R_{13} 及 R_{14} 一起形成單環或多環狀環；或 R_{13} 及 R_{14} 與 R_{15} 一起形成環烯基環、芳族環、或雜芳族環；

R_{15} 為鹵基、羥基、烷氧基、芳基、芳氧基、醯氧基、-$N(R_{10})_2$、醯基胺基、芳烷基、硝基、醯基硫、胺甲醯基、羧基、腈基、-COR_{10}、-CO_2R_{10}、-$N(R_{10})CO_2R_{10}$、-$OC(O)N(R_{10})_2$、-$N(R_{10})SO_2R_{19}$、-$N(R_{10})C(O)N(R_{19})_2$、-$N(R_{10})(C(R_9)_2)_nA^1$-A^2-A^3、-$(C(R_9)_2)_n$ 鹵基、或-CH_2O-雜環基；或 R_{15} 與 R_{13} 及 R_{14} 一起形成環烯基環、芳族環、或雜芳族環；或具有式 1f：

1f



R_{16} 每次出現時獨立為 H、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳烷基、鹵基、羥基、烷氧基、芳氧基、醯氧基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、醯基胺基、芳烷基胺基、硝基、醯基硫、胺甲醯基、羧基、腈基、-COR_{10}、-CO_2R_{10}、-$N(R_{10})CO_2R_{10}$、-$OC(O)N(R_{10})_2$、-$N(R_{10})SO_2R_{10}$、或-$N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$；其中任何兩種情形之 R_{16} 可經由共價鍵連接以形成環；

Ar^2 每次出現時獨立為單環或雙環基芳基有 6-14 個環原子；或單環或雙環基雜芳基有 5-14 個環原子，其之 1、2 或 3 個環原子獨立為 S、O 或 N；

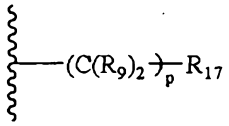
X^1 為一鍵、O、S、S(O)、$S(O)_2$、$S(O)_3$、胺基、烷基

胺基二基團、烷氧基二基團、烷基二基團、烯基二基團、炔基二基團、醯胺基、羰基、$-N(R_{10})CO_2R_{10}$、$-OC(O)N(R_{10})_2$、或$-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$；

X^2每次出現時獨立為H、鹵基、羥基、烷氧基、芳氧基、醯氧基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、醯基胺基、芳烷基胺基、硝基、醯基硫、胺甲醯基、羧基、腈基、$-COR_{10}$、$-CO_2R_{10}$、$-N(R_{10})CO_2R_{10}$、$-C(O)N(R_{10})_2$、$-N(R_{10})SO_2R_{10}$、$-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$、或$-CH_2O-$雜環基；及

q為1、2、3、4、或5；及

R_{8a}為H、支鏈或非支鏈烷基或烯基、環烷基、雜環烷基、雙環烷基、至R_7之一鍵、經芳烷基基團取代之雜環烷基、或具有式1g：



1g

其中

p為0、1、2、3、4、5、或6；及

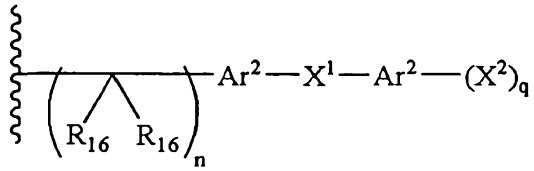
R_{17}為芳基、環烷基、環烯基、雜環基、烷氧基、雜芳基、$-OR_{18}$、$-SR_{18}$、$-N(R_{18})_2$、$-N(R_{10})CO_2-$烷基、$-CO_2R_{10}$、$-C(O)N(R_{10})$芳基、或多環狀環包含8-14個碳原子；其中R_{18}每次出現時獨立為H、烷基、芳基、芳烷基、醯基、$-A^1-A^2-A^3$、或$-CR_9=CR_9(C(R_9)_2)_nCR_9=C(R_9)_2$；或兩個$R_{18}$一起形成環。

在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中

R_{13}及R_{14}獨立為H、烷基、或芳基；或R_{13}及R_{14}一起形成單環或多環狀環；或R_{13}及R_{14}與R_{15}一起形成環烯基環或雜芳族環；

R_{15}為鹵基、羥基、烷氧基、芳基、芳氧基、醯氧基、-$N(R_{10})_2$、醯基胺基、芳烷基、-$N(R_{10})SO_2R_{19}$、或-$N(R_{10})C(O)N(R_{19})_2$；或R_{15}與R_{13}及R_{14}一起形成環烯基環或雜芳族環；或具有式1f：

1f



其中

R_{16}為H；

Ar^2每次出現時獨立為有6-14個環原子之單環基芳基；或有5-14個環原子之單環基雜芳基，其之1、2或3個環原子獨立為S、O或N；

X^1為一鍵；

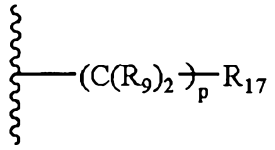
X^2每次出現時獨立為H、鹵基、羥基、或烷氧基；及

q為1或2。

在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)，其中

R_8為雙環烷基、經芳烷基基團取代之雜環烷基、或具有式1g：

lg



其中

p 為 0、1、2、3、4、5、或 6；及

R_{17} 為芳基、環烷基、環烯基、雜環基、烷氧基、雜芳基、$-OR_{18}$、$-SR_{18}$、$-N(R_{18})_2$、或包含 8-14 個碳原子之多環狀環；其中 R_{18} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、芳烷基、醯基、或 $-A^1-A^2-A^3$。

[0745] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 W 為炔基鏈及 Z 為一鍵。

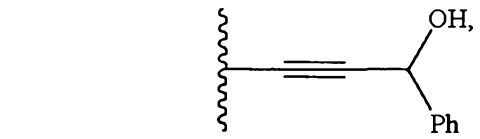
[0746] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_{13} 及 R_{14} 為 H 及 R_{15} 為醯基胺基。

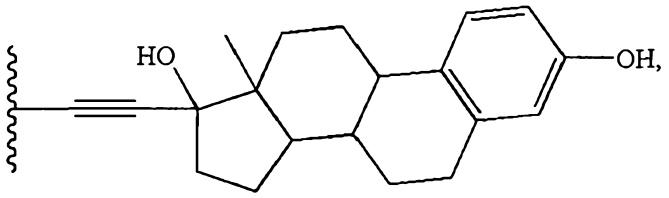
[0747] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_{13} 及 R_{14} 一起形成環己基環及 R_{15} 為胺基基團。

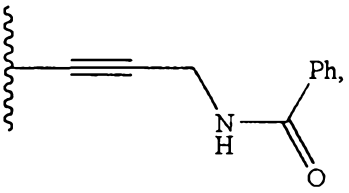
[0748] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_8 及/或 R_{8a} 為雙環烷基。

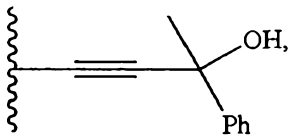
[0749] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_8 及/或 R_{8a} 具有式 1g 及 R_{17} 為 $N(CH_3)Ph$。

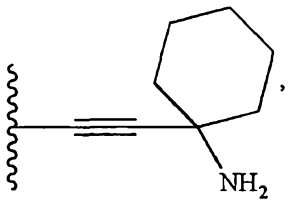
[0750] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIII)，其中 R_{1a} 為：

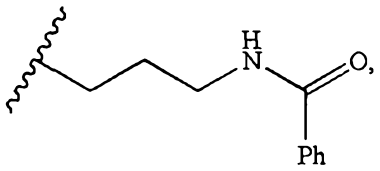


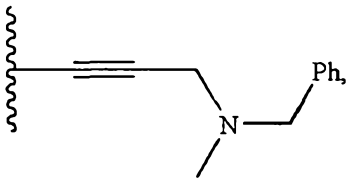


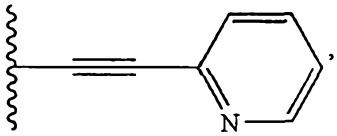




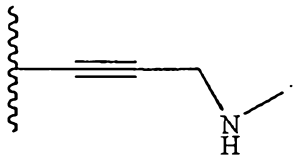




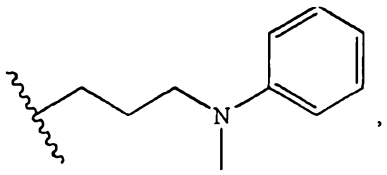


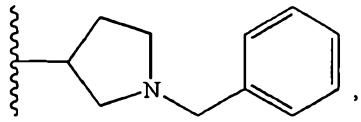


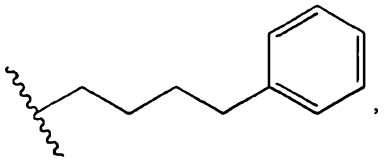
或

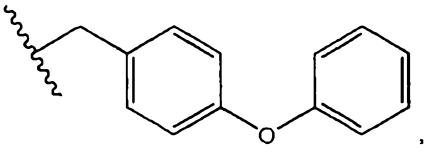


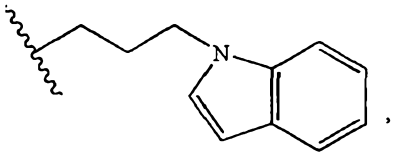
[0751] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_8 或 R_{8a} 為：



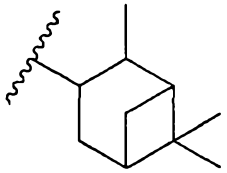




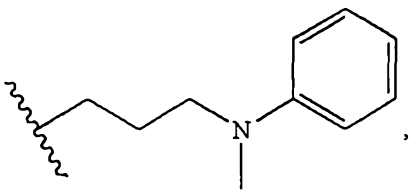




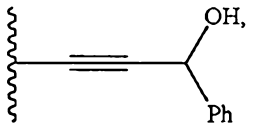
或

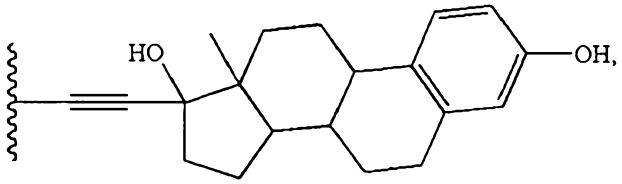


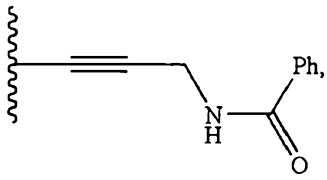
[0752] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_8 或 R_{8a} 為

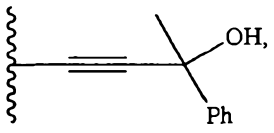


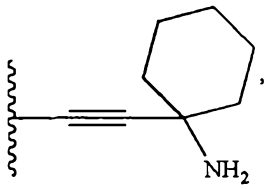
及 R_1 具有式 1a，及式 1a 之 -W-Z-$CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為：

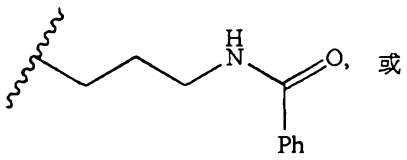


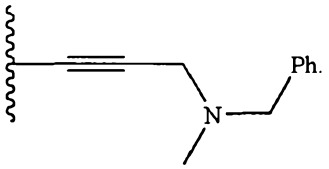




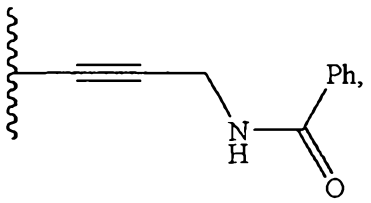




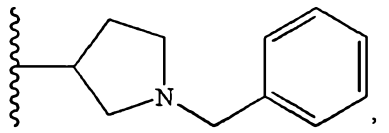


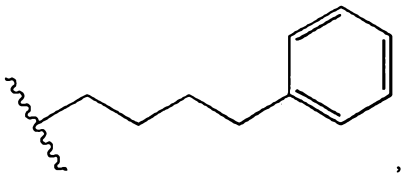


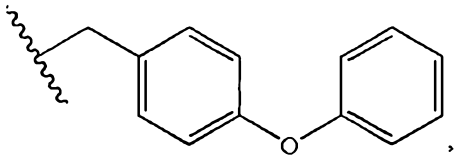
[0753] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 -W-Z-$CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為

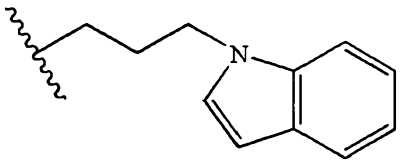


R_8 或 R_{8a} 為：

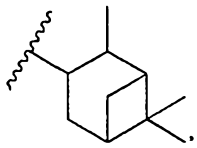




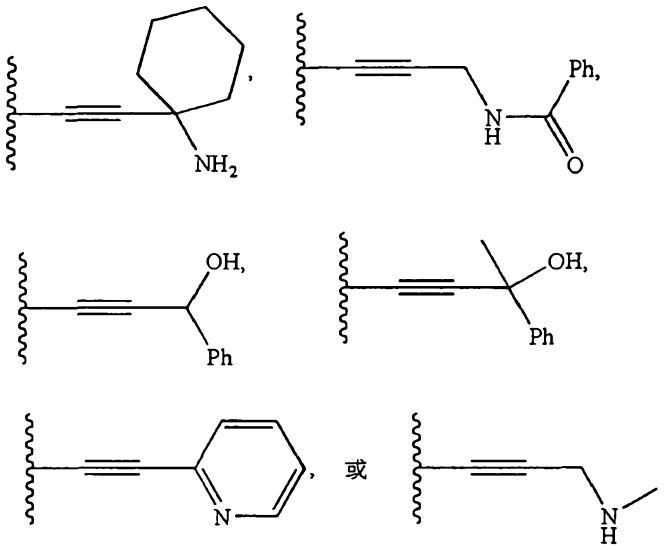




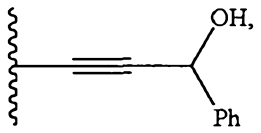
[0754] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_8 或 R_{8a} 為



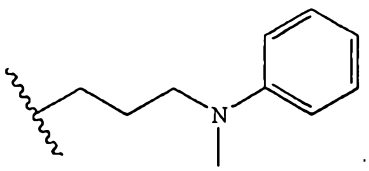
及 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 -W-Z-$CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為：



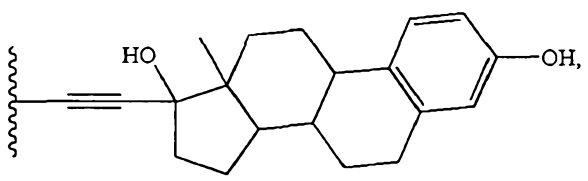
[0755] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 -W-Z-$CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為



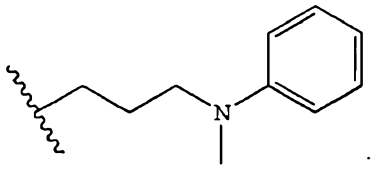
及 R_8 或 R_{8a} 為



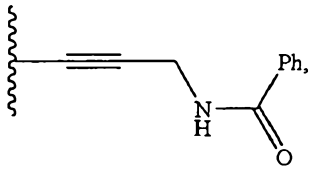
[0756] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 -W-Z-$CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為



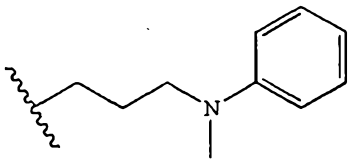
及 R_8 或 R_{8a} 為



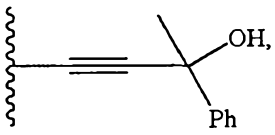
[0757] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 $-W-Z-CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為



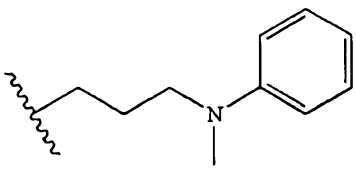
及 R_8 或 R_{8a} 為



[0758] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 $-W-Z-CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為

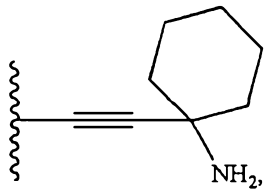


及 R_8 或 R_{8a} 為

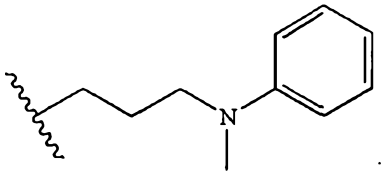


[0759] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之

-W-Z-$CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為

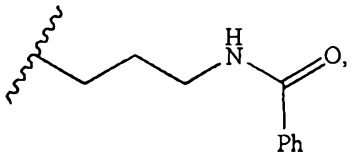


及 R_8 或 R_{8a} 為

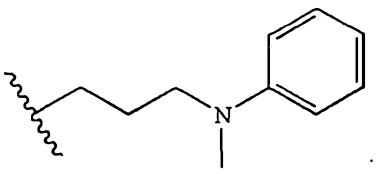


[0760] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之

-W-Z-$CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為

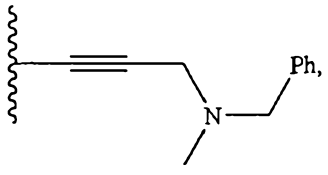


及 R_8 或 R_{8a} 為

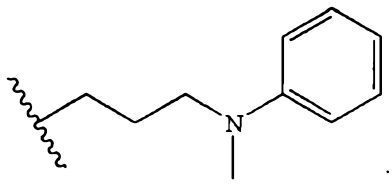


[0761] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之

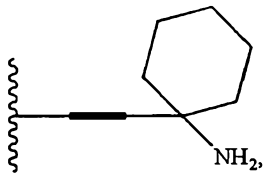
-W-Z-$CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為



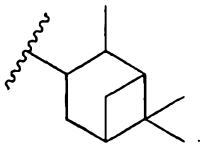
及 R_8 或 R_{8a} 為



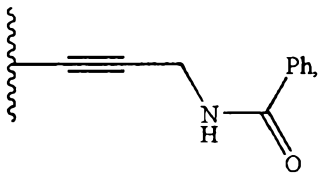
[0762] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 -W-Z-$CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為



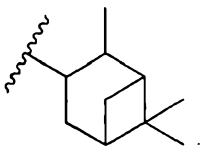
及 R_8 或 R_{8a} 為



[0763] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 -W-Z-$CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為

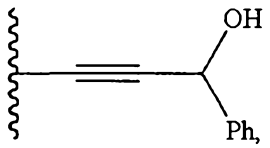


及 R_8 或 R_{8a} 為

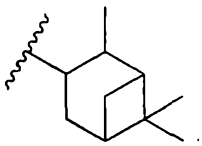


[0764] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或

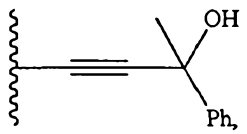
式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 $-W-Z-CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為



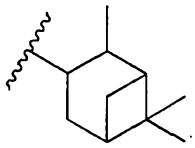
及 R_8 或 R_{8a} 為



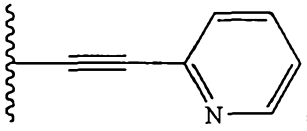
[0765] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 $-W-Z-CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為



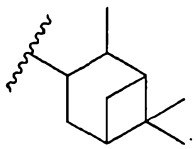
及 R_8 或 R_{8a} 為



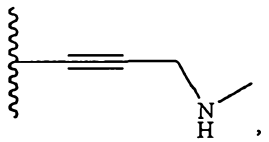
[0766] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 $-W-Z-CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為



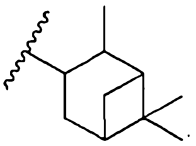
及 R_8 或 R_{8a} 為



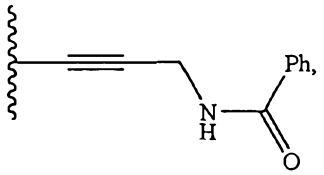
[0767] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 $-W-Z-CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為



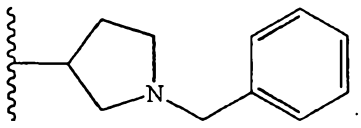
及 R_8 或 R_{8a} 為



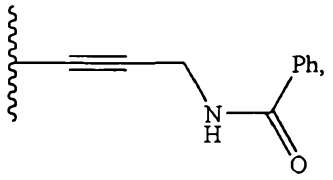
[0768] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 $-W-Z-CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為



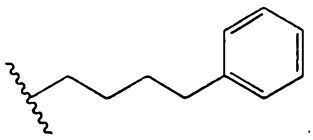
及 R_8 或 R_{8a} 為



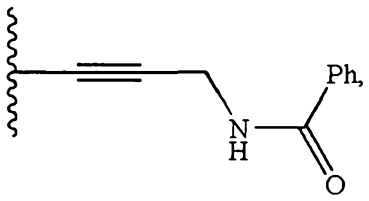
[0769] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 $-W-Z-CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為



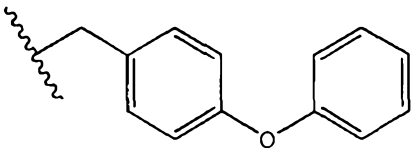
及 R_8 或 R_{8a} 為



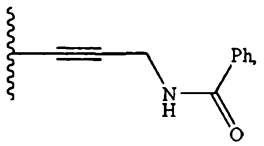
[0770] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 $-W-Z-CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為



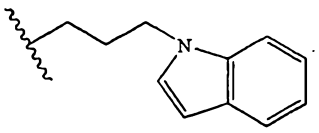
及 R_8 或 R_{8a} 為



[0771] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVII)或式(LXVIII)，其中 R_1 具有式 1a 及式 1a 之 $-W-Z-CR_{13}R_{14}R_{15}$ 為或 R_{1a} 為

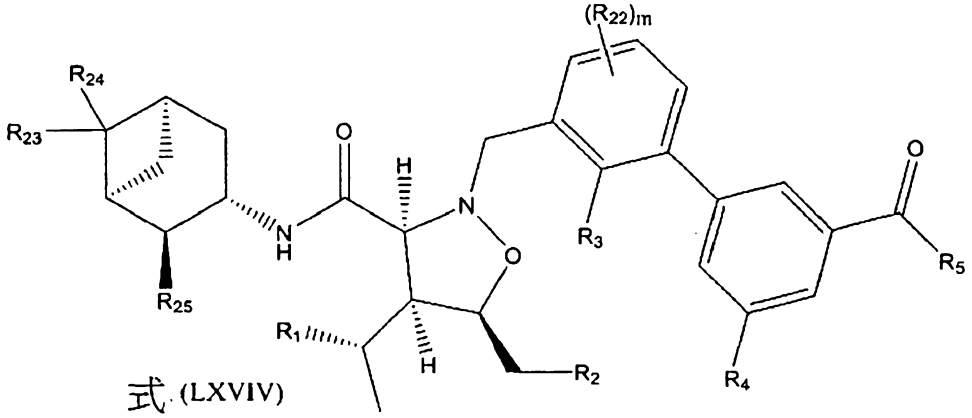


及 R_8 或 R_{8a} 為



[0772] 一般而言，式(LXVII)或式(LXVIII)之化合物可經由說明於美國專利案號 7,851,637 及美國專利公開申請案號 2006/0025460 A1 之方法製備，其敘述一般反應流程或其修改物，使用即可取得之起始物質、試劑、習知合成步驟或其已知變異體，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0773] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXVIV)之化合物：



式 (LXVIV)

或其醫藥上可接受之鹽；

其中每次獨立出現時

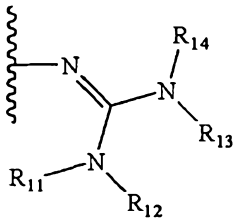
m 為 0、1、2 或 3；

n、o、及 p 為每次出現時獨立為 1、2、3、4、或 5；

R_1 為 -OH、$-OC(O)R_6$、$-OC(O)N(R_6)(R_7)$、或 $-N(R_6)(R_7)$；

R_2 為 -OH、$-N(R_8)(R_9)$、$-N(R)C(O)N(R_8)(R_9)$、或 $-N(R)C(O)R_{10}$；或具有式 1b；

1b



R_3 為烷基、鹵基、烷氧基、(環烷基)烷氧基、芳烷氧基、或-$O(CH_2)_2$-$N(R_{15})(R_{16})$；

R_4 為烷基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、硝基、胺基、醯基、醯胺基、醯基胺基、胺基烷基、醯基胺基烷基、醯基胺基烷基胺基、磺醯基胺基烷基胺基、羧酸酯、或-N=$C(N(R)_2)_2$；

R_5 為-OH 或-$N(R_{17})(R_{18})$；

R_6 及 R_7 每次出現時獨立為 H、烷基、芳烷基、雜芳烷基、或-$[C(R_{15})(R_{16})]_n$-R_{19}；

R_8 及 R_9 每次出現時獨立為 H、烷基、芳烷基、或雜芳烷基；

R_{10} 為烷基、鹵烷基、或-$[C(R_{15})(R_{16})]_o$-COOR；

R、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、及 R_{16} 為每次出現時獨立為 H 或烷基；

R_{17} 及 R_{18} 為每次出現時獨立為 H、烷基、芳烷基、雜芳烷基、烷氧基、或-$[C(R_{19})(R_{20})]_p$-R_{21}；

R_{19} 及 R_{20} 每次出現時獨立為 H、羥基、烷基、烷氧基、胺基、胺基烷基、醯基胺基、磺醯基胺基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、或雜芳烷基；

R_{21} 每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、雜芳基、雜環基、雜環基烷基、烷氧基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、烷基磺醯胺基、芳基磺醯胺基、胺基、醯胺基、或羧基；

R_{22} 每次出現時獨立為鹵基或烷基；

R_{23} 為選自下列：烷基、羥烷基、烷氧基烷基、醯氧基烷基、及鹵烷基；

R_{24} 為選自下列：烷基、羥烷基、烷氧基烷基、醯氧基烷基、及鹵烷基；及

R_{25} 為選自下列：烷基、羥烷基、烷氧基烷基、醯氧基烷基、及鹵烷基。

[0774] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_1 為選自下列：-OH、-OC(O)Me、$-OC(O)(CH_2)_2Ph$、$-OC(O)CH_2CHMe_2$、-OC(O)NHMe、$-OC(O)NMe_2$、$-OC(O)NHCH_2$(4-(OH)-Ph)、-OC(O)NHPh、$-OC(O)NHCH_2Ph$、$-OC(O)NH(CH_2)_4Ph$、$-OC(O)NH(CH_2)_2Ph$、$-OC(O)NH(CH_2)_2Me$、$-OC(O)NH(CH_2)_2NMe_2$、$-OC(O)NH(CH_2)_2NHC(O)Me$、$-OC(O)NH(CH_2)_2CHMe_2$、-NHMe、$-NH(CH_2)_2Ph$、-NHC(O)Me、及$-NH(CH_2)_2NMe_2$。

[0775] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_1 為-OH。

[0776] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_2 為-OH、-OC(O)Me、

$-OCH_2CO_2H$、$-OCH_2CO_2Et$、$-N_3$、$-N=C(NMe_2)_2$、$-NH_2$、$-NMe_2$、$-NHC(O)Me$、$-NHC(O)CF_3$、$-NHC(O)Ph$、$-NHC(O)NHPh$、$-NHC(O)CH_2CH_2CO_2H$、$-NHC(O)CH_2CH_2CO_2Me$、$-NHCH_2Ph$、$-NHCH_2$(4-吡啶基)、$-NHCH_2$(2-吡啶基)、$-NHCH_2$(4-(CO_2H)Ph)、$-NHCH_2$(3-(CO_2H)Ph)、$-NHEt$、$-NHCHMe_2$、$-NHCH_2CHMe_2$、$-N(CH_2CHMe_2)_2$、$-NHCH_2$(環丙基)、7 或$-NHC(O)CH_2CH_2NMe_2$。

[0777] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_2 為-OH 或$-NH_2$。

[0778] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_2 為$-NH_2$。

[0779] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_2 為-OH。

[0780] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_3 為-OMe、-OEt、$-OCH_2$(環丙基)、F、$-O(CH_2)_2NMe_2$、$-O(CH_2)_2$(4-味啉)、$-OCH_2$(4-(MeO)Ph)、或$-OCH_2$(2-吡啶基)。

[0781] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_3 為-OMe。

[0782] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_4 為$-NMe_2$、$-NEt_2$、$-NHEt$、$-NHCH_2CHMe_2$、$-N(Me)CH_2CHMe_2$、$-N(Me)CH_2CH_2NHC(O)Me$、$-N(Me)CH_2CH_2NHS(O)_2Me$、

$-N(Me)CH_2CH_2NHS(O)_2CF_3$、$-NHCH_2CH_2NMe_2$、$-NHCH_2CH_2NMeCH_2CH_2Cl$、$-NHCH_2CH_2OH$、$-N(Me)CH_2CH_2OH$、$-N(CH_2CH_2OH)_2$、$-N(Me)CH_2CO_2H$、$-N(Me)CH_2C(O)NH_2$、$-N(Me)CH_2C(O)NHMe$、$-N(Me)CH_2C(O)NMe_2$、$-NHC(O)Me$、$-NHC(O)CHMe_2$、1-吡咯啶基、1-哌啶基、4-味啉、(R)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啶基、(S)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啶基、(R)-2-($C(O)NMe_2$)-1-吡咯啶基、(S)-2-($C(O)NMe_2$)-1-吡咯啶基、$-NH_2$、$-NO_2$、Br、Cl、F、$-C(O)Me$、$-C(O)NMe_2$、$-C(O)NH_2$、$-CO_2H$、-CHO、$-CH_2OH$、$-CH(Me)OH$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHMe$、$-CH_2NMe_2$、$-CH_2NHC(O)Me$、$-CF_3$、或第三丁基。

[0783] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_4 為胺基。

[0784] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_4 為$-NMe_2$、$-N(Me)CH_2CH_2OH$、$-N(Me)CH_2C(O)NMe_2$、$-N(Me)CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啶基、或(R)-2-($C(O)NMe_2$)-1-吡咯啶基。

[0785] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_4 為$-NMe_2$。

[0786] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_{22} 為選自下列：F、Cl、及第三丁基；及 m 為 0 或 1。

[0787] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及

任何伴隨之定義，其中 R_{22} 為 F；及 m 為 0 或 1。

[0788] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_{22} 為選自下列：F、Cl、及第三丁基；及 m 為 1。

[0789] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_{22} 為 F；及 m 為 1。

[0790] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_{23} 為選自下列：甲基、羥基甲基、烷氧基甲基、醯氧基甲基、及鹵基甲基。

[0791] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_{24} 為選自下列：甲基、羥基甲基、烷氧基甲基、醯氧基甲基、及鹵基甲基。

[0792] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_{23} 為甲基。

[0793] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_{24} 為甲基。

[0794] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_{23} 為甲基；及 R_{24} 為甲基。

[0795] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_{25} 為選自下列：甲基、羥基甲基、烷氧基甲基、醯氧基甲基、及鹵基甲基。

[0796] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_{25} 為甲基。

[0797] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及

任何伴隨之定義，其中 R_{23} 為甲基；R_{24} 為甲基；及 R_{25} 為甲基。

[0798] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_1 為-OH；及 R_2 為-OH 或-NH_2。

[0799] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_1 為-OH；R_2 為-OH 或-NH_2；及 R_3 為-OMe。

[0800] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_1 為-OH；R_2 為-OH 或-NH_2；R_3 為-OMe；及 R_4 為胺基。

[0801] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_1 為-OH；R_2 為-OH 或-NH_2；R_3 為-OMe；及 R_4 為-NMe_2、-N(Me)CH_2CH_2OH、-N(Me)$CH_2C(O)NMe_2$、-N(Me)$CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啶基、或(R)-2-(C(O)NMe_2)-1-吡咯啶基。

[0802] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_1 為-OH；R_2 為-OH 或-NH_2；R_3 為-OMe；及 R_4 為-NMe_2。

[0803] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_1 為-OH；R_2 為-OH 或-NH_2；R_{23} 為甲基；R_{24} 為甲基；及 R_{25} 為甲基。

[0804] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_1 為-OH；R_2 為-OH 或-NH_2；R_3 為-OMe；R_{23} 為甲基；R_{24} 為甲基；及 R_{25} 為甲基。

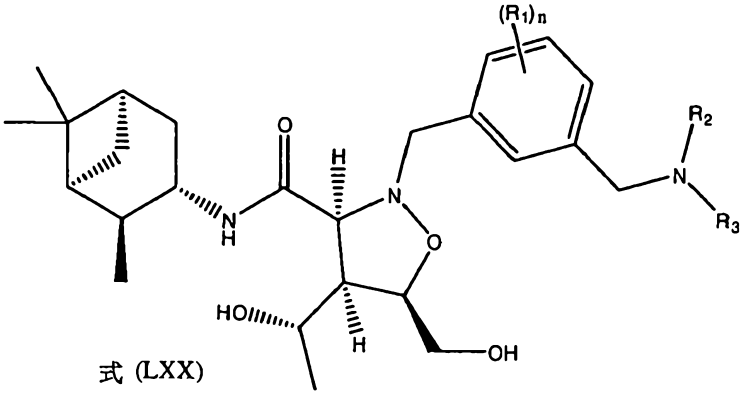
[0805] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_1 為-OH；R_2 為-OH 或-NH_2；R_3 為-OMe；R_4 為胺基；R_{23} 為甲基；R_{24} 為甲基；及 R_{25} 為甲基。

[0806] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_1 為-OH；R_2 為-OH 或-NH_2；R_3 為-OMe；R_4 為-NMe_2、-N(Me)CH_2CH_2OH、-N(Me)$CH_2C(O)NMe_2$、-N(Me)$CH_2C(O)NHMe$、(R)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啶基、或(R)-2-(C(O)NMe_2)-1-吡咯啶基；R_{23} 為甲基；R_{24} 為甲基；及 R_{25} 為甲基。

[0807] 在一些實施體系中，本發明提供式(LXVIV)及任何伴隨之定義，其中 R_1 為-OH；R_2 為-OH 或-NH_2；R_3 為-OMe；R_4 為-NMe_2；R_{23} 為甲基；R_{24} 為甲基；及 R_{25} 為甲基。

[0808] 一般而言，式(LXVIV)化合物可經由說明於美國專利案號 7,928,244、8,178,690 及 8,609,706、及美國專利申請公告案號 2008/0114167 A1、2011/0213145 A1、及 2013/0131063 A1 之方法製備，其敘述一般反應流程或其修改物、使用即可取得之起始物、試劑、習知合成步驟或其已知變異體，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0809] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXX)之化合物：



式 (LXX)

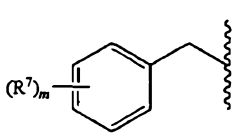
或其醫藥上可接受之鹽；

其中每次出現時獨立為；

n 為 0、1、2、3 或 4；

R^1 每次出現時獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳烷基、鹵基、羥基、烷氧基、芳氧基、醯氧基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、醯基胺基、芳烷基胺基、硝基、醯基硫、胺甲醯基、羧基、腈基、$-COR^5$、$-CO_2R^5$、$-N(R^5)CO_2R^6$、$-OC(O)N(R^5)(R^6)$、$-N(R^5)SO_2R^6$、或$-N(R^5)C(O)N(R^5)(R^6)$；

R^2 及 R^3 每次出現時獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳烷基、或$-[C(R^5)(R^6)]_p-R^4$；其中 p 為由 0 至 5 之整數，或具有式 1a：



1a

其中

m 為 0、1、2、3、4 或 5；

R^7 於每次出現時獨立為 H、烷基、芳基、烯基、鹵基、羥

基、烷氧基、烯氧基、芳氧基、醯氧基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、醯基胺基、芳烷基胺基、硝基、醯基硫、胺甲醯基、羧基、腈基、$-OSO_3R^5$、$-SO_2R^5$、$-S(O)R^5$、$-SR^5$、$-PO_2OR^5$、$-OPO_2OR^5$、$-COR^5$、$-CO_2R^5$、$-OCH_2CO_2R^5$、或$-OCH_2C(O)N(R^5)(R^6)$；或出現兩次之 R^7 可一起形成有 5-8 個環原子之單環狀環，其之一、二、或三個原子獨立為 S、O、或 N；

R^4 為鹵基、羥基、烷氧基、芳氧基、醯氧基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、醯基胺基、芳烷基胺基、硝基、醯基硫、胺甲醯基、羧基、腈基、$-OSO_3R^5$、$-SO_2R^5$、$-S(O)R^5$、$-PO_2OR^5$、$-OPO_2OR^5$、$-COR^5$、$-CO_2R^5$、$-N(R^5)CO_2R^6$、$-OC(O)N(R^5)(R^6)$、$-N(R^5)SO_2R^6$、或$-N(R^5)C(O)N(R^5)(R^6)$；及

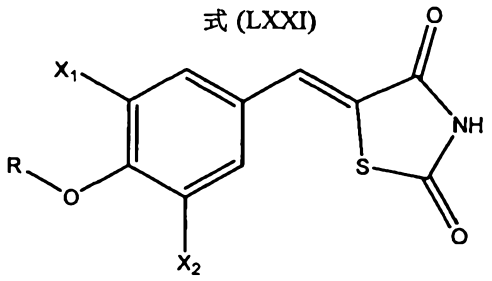
各 R^5 及 R^6 每次出現時獨立為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、或雜芳烷基；或 R^5 及 R^6 一起形成有 4-8 個環原子之單環狀環，其之一、二、或三個環原子獨立為 S、O、或 N。

[0810] 式(LXX)化合物可經由說明於美國專利案號 7,842,815 及 8,461,191、及美國專利申請公告案號 2008/0306127、2007/0161690 及 2011/0160259 之方法製備，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。美國專利案號 7,842,815 及 8,461,191 及美國專利申請公告案號 2008/0306127、2007/0161690、及 2011/0160259 敘述一般反應流程或其修改物，使用即可取得之起始物質、試劑、

習知合成步驟或其已知變異體，其可用於備製式(LXX)化合物。

[0811] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXXI)之化合物：

式 (LXXI)



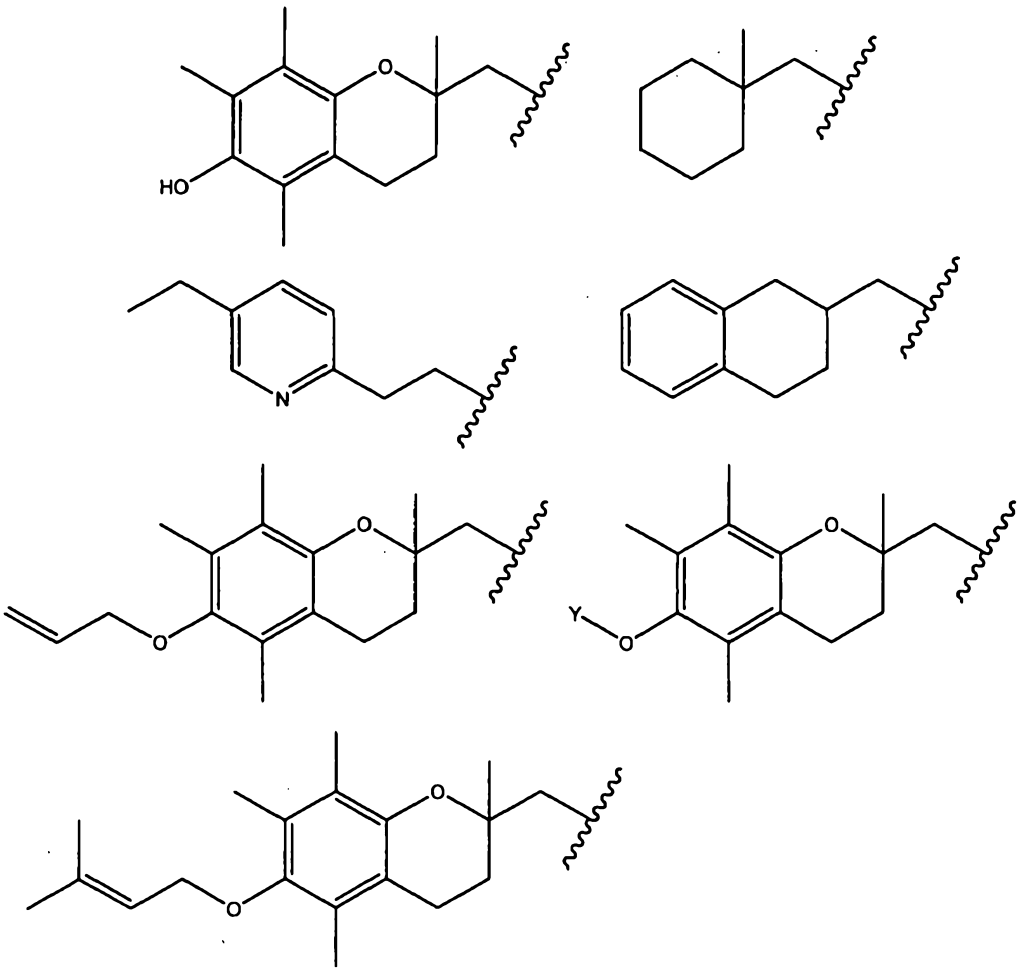
或其醫藥上可接受之鹽；

其中 R 為選自芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、烷基芳基、及其組合物；及其中 R 可於一或多個可取代之位置羥基或烷基取代基經取代；

其中 X_1 為選自下列：H、烷基、烷氧基、鹵基、硝基、鹵烷基芳基、鹵基芳基、烷基芳基、及其組合物；及，

其中 X_2 為選自下列：H、烷基、烷氧基、鹵基、及其組合物。

[0812] 在一些式(LXXI)之實施體系中，R 為選自下列：

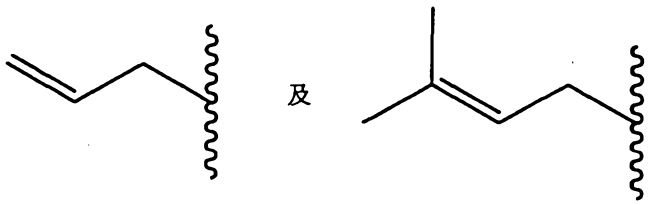


其中 Y 為選自下列：直鏈烯基、支鏈烯基、及其組合物。

[0813] 在一些式(LXXI)之實施體系中，X_1 為選自 H、Br、CH_3、OCH_3、OCH_2CH_3、NO_2、及 Cl，及 X_2 為選自 H、CH_3、OCH_3、及 Br。

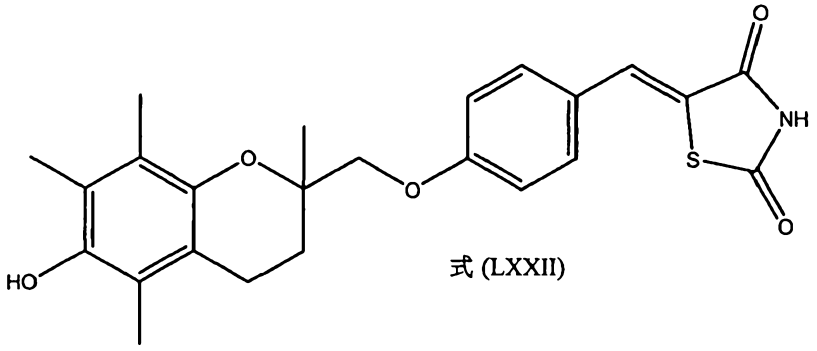
[0814] 在一些式(LXXI)之實施體系中，X_1 為選自下列：H、甲基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、硝基、三氟甲基苯基、氟苯基、及乙基苯基；及 X_2 為選自下列：H、甲基、甲氧基、及溴。

[0815] 在一些式之實施體系中(LXXI)，Y 為選自：



[0816] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXXI)之化合物，製備成用於口服(亦即錠劑、膠囊、懸浮液或液體)、注射、經靜脈、經肌肉、經皮下、經腹膜、或非經腸道投予或類似者，如敘述於美國專利案號 7,714,005 及 8,309,582 及美國專利申請公告案號 2006/0252801 A1 及 2010/0168184 A1 者，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0817] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式之化合物(LXXII)：



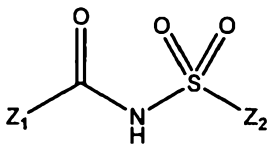
式 (LXXII)

或其醫藥上可接受之鹽。

[0818] 式(LXXII)化合物之製備，係以三氟乙酸 處理碳酸第三丁基酯 2-{4-[2,4-二側氧基噻唑烷-(5Z)-亞基甲基] 苯氧基甲基}-2,5,7,8-四甲基唏烷-6-基酯，其為曲格列酮(troglitazone)經由已知方法修改之結果。例如，見 Colin C., Salamone S., Grillier-Vuissoz I., Boisbrun M., Kuntz S., Lecomte J., Chapleur Y., Flament S.(2010) New

troglitazone derivatives devoid of PPARc agonist activity display an increased antiproliferative effect in both hormonedependenta and hormone-independent breast cancer cell lines, Breast Cancer Res. Treat 124：101-110；Boschi D., Tron G.C., Lazzarato L. et al.(2006)NO-donor phenols：a new class of products endowed with antioxidant and vasodilator properties. J. Med. Chem. 49：2886-2897；及，Huang J.W., Shiau C.W., Yang J. et al.(2006) Development of smallmolecule cyclin D1-ablative agents. J. Med. Chem. 49：4684-4689。

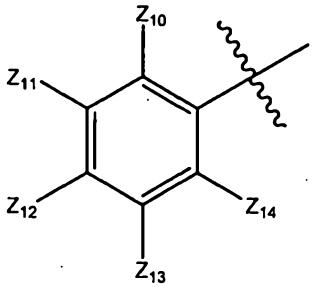
[0819] 一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXXIII)之化合物：



式 (LXXIII)

或其醫藥上可接受之鹽。

[0820] 在一實施體系中，Z_1 為選自下列：烴基、經取代烴基、雜芳基、雜環、芳基、經取代芳基、及



其中 Z_{10}、Z_{11}、Z_{12}、Z_{13}、及 Z_{14} 獨立為氫、羥基、經保護羥基、鹵基、烴基、經取代烴基、雜環、雜芳基、烷氧

基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、芳基烷氧基(雜環)烷氧基、三鹵基烷氧基、胺基、醯胺基、硝基或氰基，或 Z_{10}、Z_{11}、Z_{12}、Z_{13}、及 Z_{14} 中之兩個一起與其連接之碳原子形成稠合碳環狀(例如萘基)或雜環狀環。

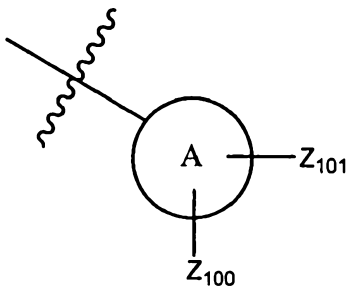
[0821] 在一實施體系中，Z_{10}、Z_{11}、Z_{12}、Z_{13}、及 Z_{14} 獨立為氫、烴基、經取代烴基、胺基、烷氧基、硝基、或三鹵基甲氧基。

[0822] 在一實施體系中，Z_1 為經取代或未經取代呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、嘌呤基、三唑基、或噻唑基。

[0823] 在一實施體系中，Z_1 為經取代或未經取代味啉、吡喃、四氫吡喃、哌啡基、哌啶基、四氫吡啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、1,4-二氮雜環庚基、或氮呼基。

[0824] 在一實施體系中，Z_1 為 $-(CH_2)_x-Z_{102}$ 其中 Z_{102} 為氫、烴基、經取代烴基、羥基、經保護羥基、雜芳基、雜環、胺基、醯胺基、烷氧基、芳氧基、氰基、硝基、硫醇基、或縮醛、縮酮、酯、醚、或硫醚，及 x 為 1、2、或 3。

[0825] 在一實施體系中，Z_1 為

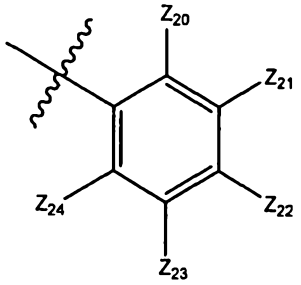


其中 A 為苯基或五或六員芳族碳環狀或雜環狀環，其中

1 至 3 個碳原子可被選自 N、O、或 S 之雜原子代替，及其中 A 為經環碳原子或環雜原子經 Z_{100} 及 Z_{101} 取代，及 Z_{100} 及 Z_{101} 獨立為氫、烴基、經取代烴基、雜芳基、雜環、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、雜環(烷氧基)、或鹵基。

[0826] 在一實施體系中，Z_2 為經取代或未經取代烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、或芳烷基。

[0827] 在一實施體系中，Z_2 為選自下列：烴基、經取代烴基、雜芳基、或雜環、及



其中 Z_{20}、Z_{21}、Z_{22}、Z_{23}、及 Z_{24} 獨立為氫、鹵基、烴基、經取代烴基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、硝基、氰基、胺基、或醯胺基，或 Z_{20}、Z_{21}、Z_{22}、Z_{23}、及 Z_{24} 之兩個一起與其連接之碳原子形成稠合碳環狀或雜環狀環。

[0828] 在一實施體系中，Z_{20}、Z_{21}、Z_{22}、Z_{23}、及 Z_{24} 獨立為烷基、經取代烷基、胺基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、或芳氧基。

[0829] 在一實施體系中，Z_2 為苯基、經取代苯基、萘基、或經取代萘基。

[0830] 在一實施體系中，Z_2 為 $-(CH_2)_x-Z_{200}$，其中

Z_{200} 為氫、烴基、經取代烴基、羥基、經保護 羥基、雜芳基、雜環、胺基、醯胺基、烷氧基、芳氧基、氰基、硝基、硫醇基、或縮醛、縮酮、酯、醚、或硫醚，及 x 為 1、2、或 3。

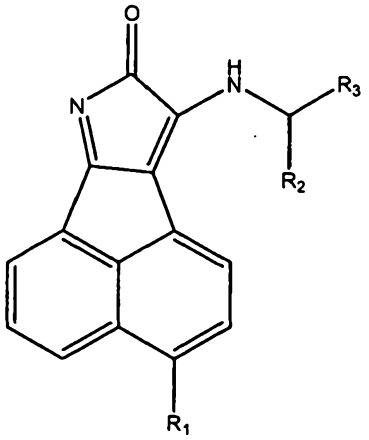
[0831] 在一實施體系中，Z_2 為 $-(CH_2)_x-Z_{200}$，其中 x 為 1、2、或 3，及 Z_{200} 為 $-N(Z_{201})(Z_{202})$，其中 Z_{201} 及 Z_{202} 獨立為氫、烷基、經取代烷基、芳基、經取代芳基、或 Z_{201} 及 Z_{202} 與其連接的氮原子一起形成經取代或未經取代脂環族、雙環基、芳基、雜芳基、或雜環基部分。

[0832] 在一實施體系中，其中 Z_2 為經取代或未經取代呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、嘌呤基、三唑基、或噻唑基。

[0833] 在一實施體系中，Z_2 為經取代或未經取代味啉、吡喃、四氫吡喃、哌啡基、哌啶基、四氫吡啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、1,4-二氮雜環庚基、或氮呼基。

[0834] 此化合物之製備敘述於美國專利公開申請案號 2013/0203709 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0835] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXXIV)之化合物：



式 (LXXIV)

其中 R^1 為選自 H、硫味啉基或 XR^4；

R^2 為選自 $(CH_2)_nZ$ 或 $(CH_2)_nPh$-(o,m,p)Z；Z 為選自 NO_2、Ph、CF_3、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、未經取代直鏈或分枝 C_{1-8} 烷基、及直鏈或分枝 C_{1-8} 烷基，其為經鹵基、胺基、羥基、酯或羧基取代；

R^3 為選自 $(CH_2)_nW$，W 為選自 H、CN、NO_2、NH_z、COOH、CHO、OH 或 SO_3H；

R^4 為選自 $(CH_2)_nY$、噻吩甲醯基、四氫吡喃、四氫噻哌喃及 $(CH_2)_nPh$-(o,m,p)Y；Y 為選自直鏈或分枝 C_{1-8} 烷基，其中該直鏈或分枝 C_{1-8} 烷基可為未經取代直鏈或經鹵基、胺基、羥基、酯或羧基取代；

X 為選自 O、S、胺基、羰基、酯、醯胺或磺醯胺；及

n 為 0 至 4。

[0836] 在一實施體系中，Z 為選自直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，其中該直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基可為未經取代或經取代。

[0837] 在一實施體系中，R^2 為選自 $(CH_2)_nPh$-(o,m,p)Z，其中 Z 為選自直鏈或分枝 C_{1-3} 烷基，其可為未經取代或經取代。

[0838] 在一實施體系中，W為選自H、NH_2或OH。

[0839] 在一實施體系中，X為選自O或S。

[0840] 在一實施體系中，R^4為選自$Ph-(CH_2)_nY$，其中Y為選自Ph、CF_3、OCH_3、SCH_3、NH_2、Br、異丙基、異丁基或第二丁基。

[0841] 在一些實施體系中，式(LXXIV)化合物為選自：

9-(丁基胺基)-8H-苊并[1,2-b]吡咯-8-酮；

9-(己基胺基)-8H-苊并[1,2-b]吡咯-8-酮；

9-(3-苯基丙基胺基)-8H-苊并[1,2-b]吡咯-8-酮；

3-乙氧基-9-(3-苯基丙基胺基)-8H-苊并[1,2-b]吡咯-8-酮；

3-苯甲醯基-9-(丁基胺基)-8H-苊并[1,2-b]吡咯-8-酮；

9-(丁基(甲基)胺基)-8H-苊并[1,2-b]吡咯-8-酮；

3-(4-溴苯基硫)-9-(丁基胺基)-8H-苊并[1,2-b]吡咯-8-酮；

3-(4-溴苯基硫)-9-(3-苯基丙基胺基)-8H-苊并[1,2-b]吡咯-8-酮；

9-(丁基胺基)-3-硫味啉-8H-苊并[1,2-b]吡咯-8-酮；

9-(3-苯基丙基胺基)-3-硫味啉-8H-苊并[1,2-b]吡咯-8-酮；

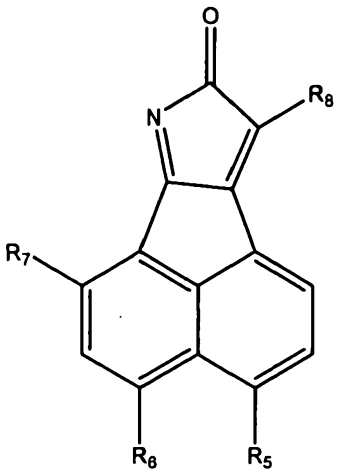
9-(丁基胺基)-3-(4-異丙基苯氧基)-8H-苊并[1,2-b]吡咯-8-酮；

3-(4-異丙基苯氧基)-9-(3-苯基丙基胺基)-8H-苊并[1,2-b]吡咯-8-酮；

或其醫藥上可接受之鹽。

[0842] 在一實施體系中，BCL-2抑制劑為式(LXXV)

之化合物：



式(LXXV)

其中 R^5、R^6及 R^7各獨立為選自 XR^9或 H；

R^8為選自 CN、COOH、$COOR^{10}$或 $CONHR^{10}$；

X 為選自 O、羰基、酯、醯胺或磺醯胺；

其中 R^9為選自$(CH_2)_nY$ 或$(CH_2)_nPh$-(o,m,p)Y；Y 為選自未經取代直鏈或分枝 C_{2-8} 烷基及直鏈或分枝 C_{1-8} 烷基，其為經鹵基、胺基、羥基、酯或羧基取代；

其中 R^{10}為選自未經取代直鏈或分枝 C_{1-6}烷基，其為經鹵基、胺基、羥基、酯、羧基或$(CH_2)_nPh$-(o,m,p)Z 取代；Z 為選自 CH_3、C_2H_5、NO_2、Ph、F、Cl、Br、CF_3、OCH_3、SCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$；

X 為 S；

其中 R^9 為選自$(CH_2)_nPh$-(o,m,p)Y；Y 為選自直鏈或分枝 C_{2-8}烷基及直鏈或分枝 C_{1-8}烷基，其為經鹵基、胺基、羥基、酯或羧基取代；

其中 R^{10}為選自未經取代直鏈或分枝 C_{1-6}烷基及直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，其為經鹵基、胺基、羥基、酯、羧基或

$(CH_2)_nPh$-(o,m,p)Z 取代；Z 為選自 CH_3、C_2H_5、NO_2、Ph、F、Cl、Br、CF_3、OCH_3、SCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$；n 為 0 至 4。

在一實施體系中，R^5 及 R^6 各獨立為選自 XR^9 或 H。

在一實施體系中，R^8 為 CN。

在一實施體系中，R^9 為選自 $(CH_2)_nPh$-(o,m,p)Y。

在一實施體系中，X 為選自 O 或 S；Y 為選自直鏈或分枝 C_{3-5} 烷基。

在一實施體系中，Y 為選自異丙基、異丁基或第二丁基。

在一些實施體系中，式(LXXV)化合物為選自：

3-(4-第二丁基苯氧基)-8-側氧基-8H-苊并[1,2-b]吡咯-9-甲腈；

4-(4-第二丁基苯氧基)-8-側氧基-8H-苊并[1,2-b]吡咯-9-甲腈；

3-(4-異丁基苯氧基)-8-側氧基-8H-苊并[1,2-b]吡咯-9-甲腈；

4-(4-異丁基苯氧基)-8-側氧基-8H-苊并[1,2-b]吡咯-9-甲腈；

3-(4-異丙基苯氧基)-8-側氧基-8H-苊并[1,2-b]吡咯-9-甲腈；

3-(4-異丁基苯基硫)-8-側氧基-8H-苊并[1,2-b]吡咯-9-甲腈；

4-(4-異丁基苯基硫)-8-側氧基-8H-苊并[1,2-b]吡咯-9-甲

腈；

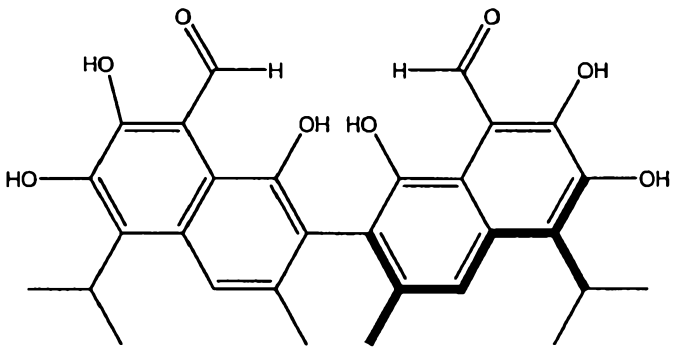
3-(4-異丙基苯基硫)-8-側氧基-8H-茚并[1,2-b]吡咯-9-甲腈；

3-(4-第二丁基苯基硫)-8-側氧基-8H-茚并[1,2-b]吡咯-9-甲腈；

或其醫藥上可接受之鹽。

[0843] 式(LXXIV)及式(LXXV)化合物之製備為敘述於美國專利案號 8,614,333 及美國專利公開申請案號 2013/0123492 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0844] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為(R)-1,1',6,6',7,7'-六羥基-5,5'-二異丙基-3,3'-二甲基-[2,2'-聯伸萘基]-8,8'-二甲醛，其化學結構示於式(LXXVI)：



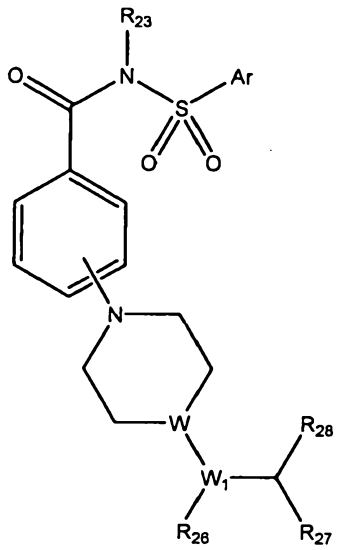
式 (LXXVI)

或其醫藥上可接受鹽、鏡像異構物、代謝物、衍生物、及希夫鹼(Schiff's base)。式(LXXVI)化合物之其他名稱包括：(-)-棉子酚及 AT-101。此化合物之製備為敘述於下列之至少一者：美國專利案號 7,696,372、7,342,046、7,432,300、及 7,557,251，及美國專利申請公告案號

2003/0008924 A1、2007/0293585 A1、2009/0082445 A1、2005/0234135 A1、2009/0088590 A1、及2008/0021110 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0845] 意欲用作 BCL-2 抑制劑之其他適合之棉子酚化合物包括，但不限於：(±)-棉子酚；(-)-棉子酚；(+)-棉子酚；(±)-棉子酚酮；(-)-棉子酚酮；(+)-棉子酚酮；(±)-棉子酚乙酸；(-)-棉子酚乙酸；(+)-棉子酚乙酸；(±)-乙基棉子酚；(-)-乙基棉子酚；(+)-乙基棉子酚；(±)-半棉子酚酮；(-)-半棉子酚酮；(+)-半棉子酚酮；(±)-棉子酚之希夫鹼；(-)-棉子酚之希夫鹼；(+)-棉子酚之希夫鹼；(±)-棉子酚酮之希夫鹼；(-)-棉子酚酮之希夫鹼；(+)-棉子酚酮之希夫鹼；(±)-棉子酚乙酸之希夫鹼；(-)-棉子酚乙酸之希夫鹼；(+)-棉子酚乙酸之希夫鹼；(±)-乙基棉子酚之希夫鹼；(-)-乙基棉子酚之希夫鹼；(+)-乙基棉子酚之希夫鹼；(±)-半棉子酚酮之希夫鹼；(-)-半棉子酚酮之希夫鹼；及(+)-半棉子酚酮之希夫鹼，及類似物。

[0846] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式之化合物(LXXVII)：



式 (LXXVII)

或其幾何異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、消旋物、醫藥上可接受之鹽、前藥及溶劑合物，其中

W 為 N 或 CH；

Ar 為芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基；

R_{23} 為選自氫、醯基、脂族基及經取代脂族基；W 為 N 或 CH；

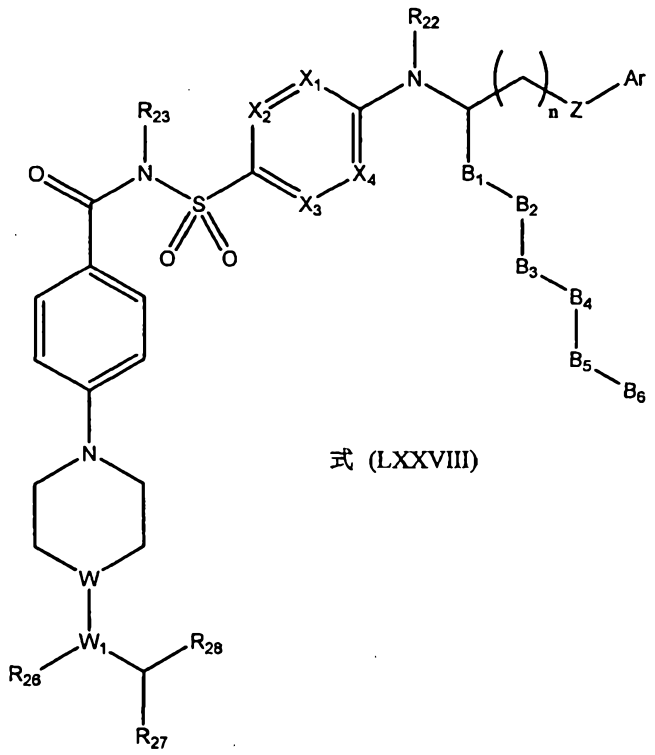
W_1 為不存在、N 或 CH；

R_{26} 為氫、烷基、芳基、烷基羰基、或芳基羰基；

R_{27} 為芳基、經取代芳基、雜芳基、或經取代雜芳基；及

R_{28} 為氫、側氧基、芳基、經取代芳基、雜芳基、或經取代雜芳基。

[0847] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXXVIII)之化合物：



式 (LXXVIII)

或其幾何異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、消旋物、醫藥上可接受之鹽、前藥及溶劑合物；

其中 X_1-X_4 獨立為 N 或 CR_{25}，其中 R_{25} 獨立選自氫、羥基、胺基、鹵基、經取代或未經取代烷氧基、經取代或未經取代烷基胺基、經取代或未經取代二烷基胺基、CF_3、CN、NO_2、N_3、磺醯基、醯基、脂族基、及經取代脂族基；

R_{22} 為氫、醯基、脂族基或經取代脂族基；

n 為 1-5；

B_1 為不存在、$N(R_8)$、CO、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環或芳基；

B_2 為不存在、O、S、SO、SO_2、$N(R_8)$或 CO；

B_3 為不存在、O、S、SO、SO_2、$N(R_8)$、CO、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環、芳基、或雜

芳基；

B_4 為不存在、O、S、SO、SO_2、$N(R_8)$、CO、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環、芳基、或雜芳基；

B_5 為不存在、O、S、SO、SO_2、$N(R_8)$、CO、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環、芳基、或雜芳基；

B_6 為不存在、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、環烷基、經取代環烷基、雜環、經取代雜環、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基；

R_8 獨立為氫、醯基、脂族基或經取代脂族基；

Ar 為芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基；

R_{23} 為選自氫、醯基、脂族基及經取代脂族基；W 為 N 或 CH；

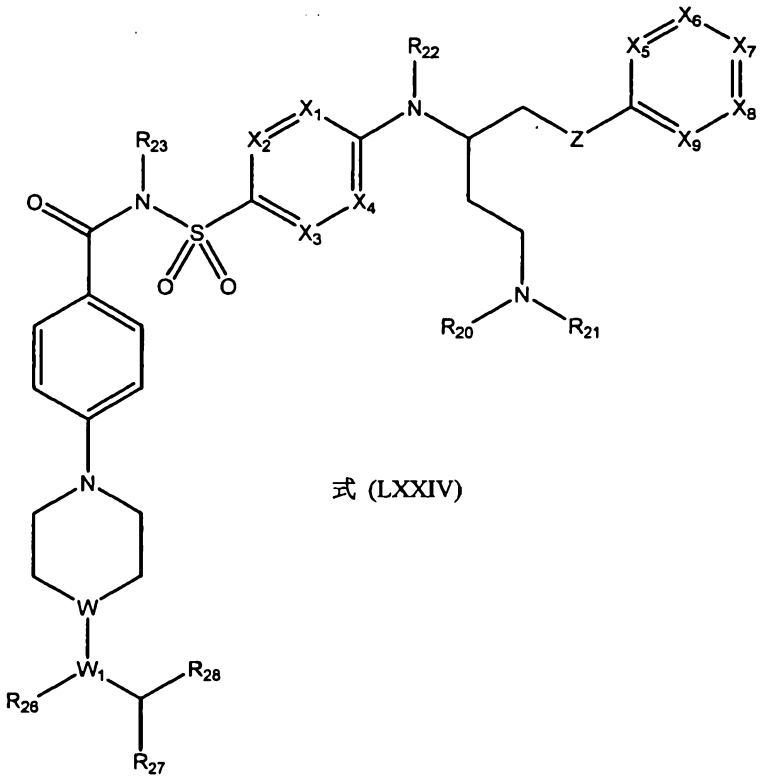
W_1 為不存在、N 或 CH；Z 為 S；

R_{26} 為氫、烷基、芳基、烷基羰基、或芳基羰基；

R_{27} 為芳基、經取代芳基、雜芳基、或經取代雜芳基；及

R_{28} 為氫、側氧基、芳基、經取代芳基、雜芳基、或經取代雜芳基。

[0848] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXXIV)之化合物：



式 (LXXIV)

或其幾何異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、消旋物、醫藥上可接受之鹽、前藥及溶劑合物；

其中 X_1-X_9 獨立為 N 或 CR_{25}，其中 R_{25} 獨立選自氫、羥基、胺基、鹵基、經取代或未經取代烷氧基、經取代或未經取代烷基胺基、經取代或未經取代二烷基胺基、CF_3、CN、NO_2、N_3、磺醯基、醯基、脂族基、及經取代脂族基；

R_{20} 及 R_{21} 各獨立為選自氫、醯基、脂族基及經取代脂族基；另一情形為、R_{20} 及 R_{21} 可與其連接之原子一起形成雜環或經取代雜環；

R_{22} 及 R_{23} 各獨立為選自氫、醯基、脂族基及經取代脂族基；

R_{26} 為氫、烷基、芳基、烷基羰基、或芳基羰基；

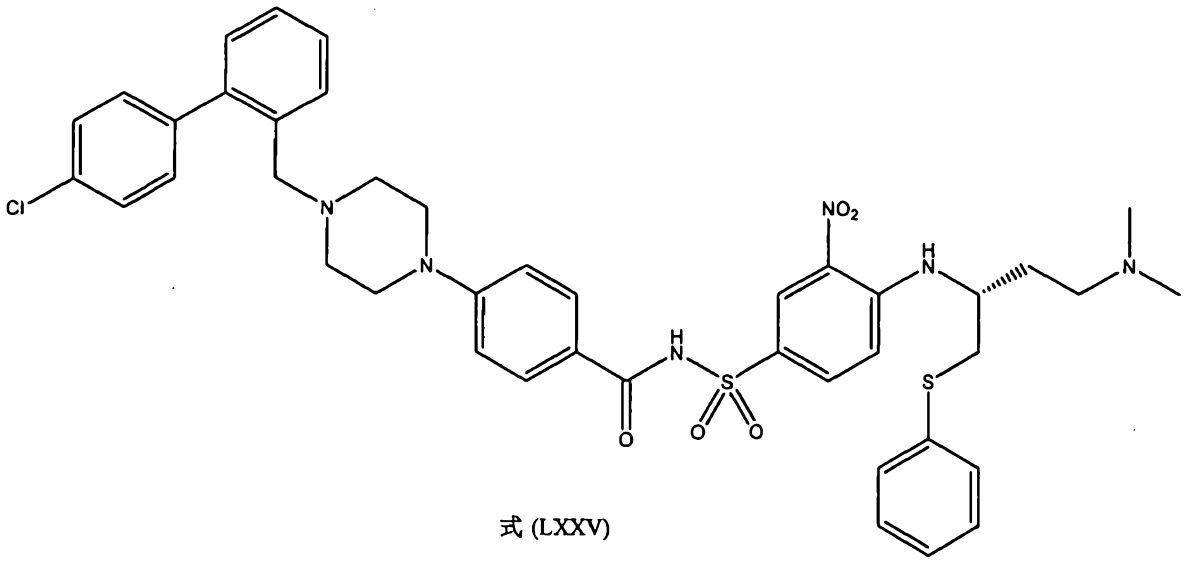
R_{27}為芳基、經取代芳基、雜芳基、或經取代雜芳基；

R_{28}為氫、側氧基、芳基、經取代芳基、雜芳基、或經取代雜芳基；

W為N或CH；W_1為不存在、N或CH；及Z為S。

[0849] 式(LXXVII)至式(LXXIV)化合物之製備為敘述於國際專利申請公告案號WO 2009/036035 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0850] 在一實施體系中，BCL-2抑制劑為(R)-4-(4-((4'-氯-[1,1'-聯苯基]-2-基)甲基)哌啡-1-基)-N-(4-((4-(二甲基胺基)-1-(苯基硫)丁烷2-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺，其化學結構示於式(LXXV)：

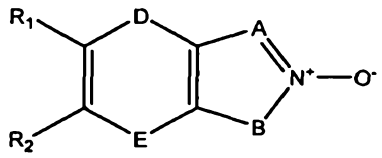


式(LXXV)

或其幾何異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、消旋物、醫藥上可接受之鹽、前藥及溶劑合物。式(LXXV)化合物之另一名稱包括ABT-737。此化合物之製備為敘述於美國專利案號7,973,161、8,354,404及8,686,136；及美國專利申請公告案號2007/0072860 A1(例如實施例2)；2011/0144112 A1、2011/0256129 A1、及

2013/0190488 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0851] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXXVI)之化合物：



式 (LXXVI)

或其鹽、溶劑合物、或生理學上功能性衍生物；

其中 A 為 N 或 $C(R^4)$；B 為 $N(R^5)$、$C(R^6R^7)$、$C(R^8)$、$C(=NR^{15})$、O、S、或 C(=O)；

R^1 及 R^2 獨立為氫、烷基、經取代烷基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代芳基烷基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳基烷基、經取代雜芳基烷基、雜烷基或經取代雜烷基，或另一情形為 R^1 及 R^2 與其鍵結之原子一起形成芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷基、環雜烷基、經取代環雜烷基、雜芳基或經取代雜芳基環；

D 及 E 獨立為 O、C(=O)、C(=S)、$C(=NR^3)$或 $S(O)_2$；

R^3 為氫、烷基或經取代烷基；

R^4 為氫、烷基、經取代烷基、醯基、經取代醯基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代芳基烷基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳基烷基、經取代雜芳基烷基、雜烷基、經取代雜烷基、$-N=NR^9$、$-C(O)NR^9R^{10}$或$-S(O)_2NR^9R^{10}$；

R^5 為氫、胺基、經取代胺基、烷基、經取代烷基、醯基、經取代醯基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代芳基

烷基、芳氧基、經取代芳氧基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳基烷基、經取代雜芳基烷基、雜烷基、經取代雜烷基、$-C(O)NR^{11}R^{12}$或$-S(O)_2NR^{11}R^{12}$；

R^6、R^7及R^{15}獨立為氫、烷基、經取代烷基、醯基、經取代醯基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代芳基烷基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳基烷基、經取代雜芳基烷基、雜烷基、經取代雜烷基、$-C(O)NR^{13}R^{14}$或$-S(O)_2NR^{13}R^{14}$；

R^8為烷基二基、經取代烷基二基、雜烷基二基或經取代雜烷基二基；及

R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}獨立為氫、烷基、經取代烷基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代芳基烷基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳基烷基、經取代雜芳基烷基、雜烷基或經取代雜烷基或另一情形為，R^9及R^{10}與其鍵結之原子一起形成環雜烷基或經取代環雜烷基環。

在一式(LXXVI)之實施體系中，D及E為C(=O)。

在一式(LXXVI)之實施體系中，A為N及B為$N(R^5)$。

在一式(LXXVI)之實施體系中，D及E為C(=O)，A為N及B為$N(R^5)$。

在一式(LXXVI)之實施體系中，R^5為胺基、經取代胺基、烷基或經取代烷基。

在一式(LXXVI)之實施體系中，R^1及R^2與其鍵結之原子一起形成芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷

基、雜芳基或經取代雜芳基環。

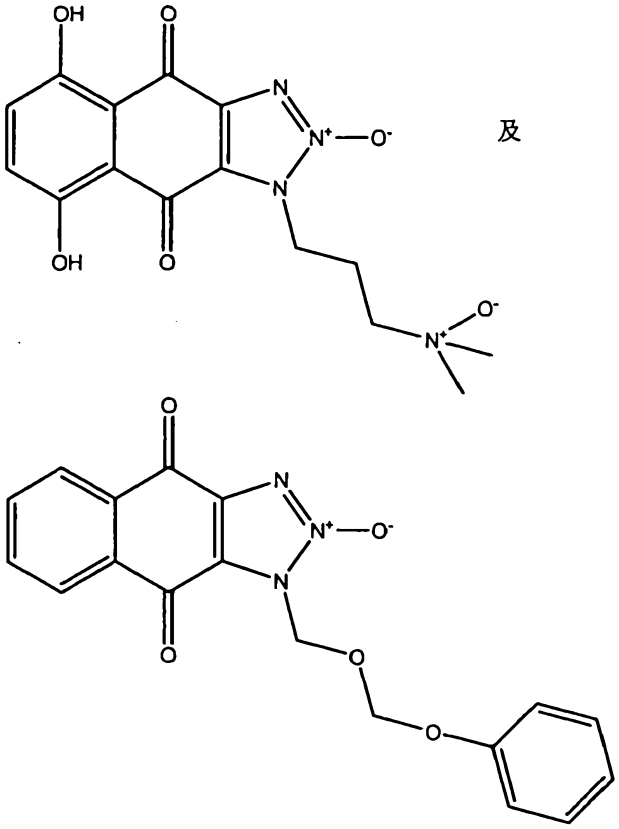
在一式(LXXVI)之實施體系中，R^1 及 R^2 與其鍵結之原子一起形成噻吩基、經取代噻吩基、呋喃基、經取代呋喃基、吡啶基、經取代吡啶基、嘧啶基、經取代嘧啶基、噼唑基、經取代噼唑基、苯基或經取代苯基環。

在一式(LXXVI)之實施體系中，R^1 及 R^2 與其鍵結之原子一起形成噻吩基、經取代噻吩基、呋喃基、經取代呋喃基、吡啶苯基或經取代苯基環。

在一式(LXXVI)之實施體系中，A 為 CR^4 及 B 為 NR^5。

在一式(LXXVI)之實施體系中，D 及 E 為 C(=O)，A 為 CR^4 及 B 為 NR^5。

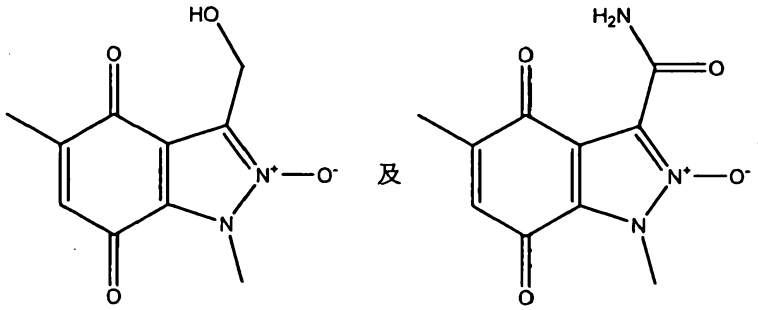
在特定式(LXXVI)之實施體系中，化合物可具有以下結構：



及

或其鹽、溶劑合物、或生理學上功能性衍生物。

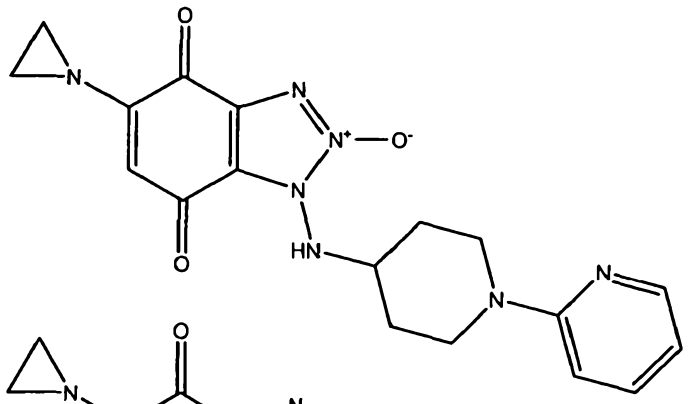
在特定式(LXXVI)之實施體系中，化合物可具有以下結構：



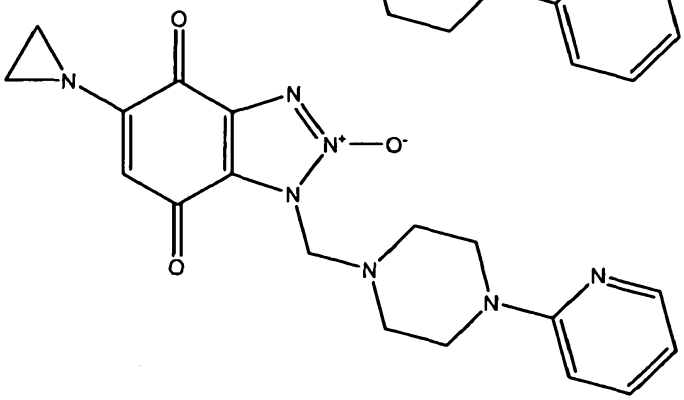
及

或其鹽、溶劑合物或生理學上功能性衍生物。

在特定式(LXXVI)之實施體系中，化合物可具有以下結構：

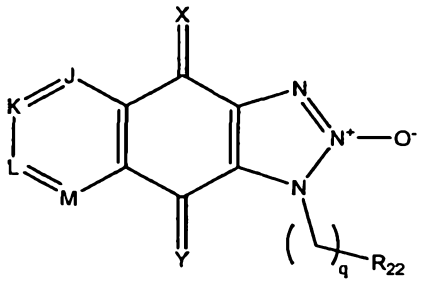


及



或其鹽、溶劑合物、或生理學上功能性衍生物。

[0852] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXXVII)之化合物：



式 (LXXVII)

或其鹽、溶劑合物、或生理學上功能性衍生物；

其中：q 為 0、1、2、3、4 或 5；

X 及 Y 獨立為 O、S、或 NR^{21}；

J、K、L 及 M 獨立為 CR^{25} 或 N.

R^{21} 為氫、烷基或經取代烷基；

R^{22} 為鹵基、氫、烷基、經取代烷基、環雜烷基、經取代環雜烷基、$-OC(O)R^{23}$、$-NR^{23}R^{24}$、$-N(R^{23})C(O)R^{24}$、雜烷

基、經取代雜烷基、芳基、經取代芳基、-C(O)NR^{23}R^{24}、-S(O)$_2$NR^{23}R^{24}、雜芳氧基或經取代雜芳氧基；

R^{23}及R^{24}獨立為氫、烷基、經取代烷基、環雜烷基、經取代環雜烷基、雜烷基、經取代雜烷基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代芳基烷基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳基烷基、或經取代雜芳基烷基，或另一情形為R^{23}及R^{24}與其鍵結之原子一起形成環雜烷基或經取代環雜烷基環；

R^{25}為鹵基、氰基、硝基、OR^{26}、S(O)$_t$R^{26}、CO$_2$R^{26}、CONR^{26}R^{27}或NR^{26}R^{27}、烷基、經取代烷基、雜烷基或經取代雜烷基，其中t為0、1、或2；及

各R^{26}及R^{27}獨立為氫、烷基、經取代烷基、環雜烷基、經取代環雜烷基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代芳基烷基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳基烷基、經取代雜芳基烷基、雜烷基或經取代雜烷基或另一情形為、R^{26}及R^{27}與其鍵結之原子一起形成環雜烷基或經取代環雜烷基環。

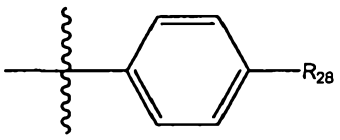
在一式(LXXVII)之實施體系中，q為0，X及Y為O，及R^{22}為胺基、經取代胺基、雜芳氧基、或經取代雜芳氧基。

在一式(LXXVII)之實施體系中，q為1，X及Y為(O)，及R^{22}為氫、胺基、經取代胺基、雜烷基、經取代雜烷基、芳基、經取代芳基、環雜烷基或經取代環雜烷基。

在一式(LXXVII)之實施體系中，其中q為1，R^{22}為

苯基或經取代苯基。

在一式(LXXVII)之實施體系中，其中 q 為 1，R^{22} 為



其中 R^{28} 為環雜烷基、經取代環雜烷基、雜芳基、經取代雜芳基、苯基或經取代苯基。

在一式(LXXVII)之實施體系中，其中 q 為 1，R^{22} 為胺基或經取代胺基。

在一式(LXXVII)之實施體系中，q 為 2 及 R^{22} 為胺基、經取代胺基、烷基、經取代烷基、芳基、經取代芳基、環雜烷基經取代環雜烷基-$OC(O)R^{23}$ 或 -$C(O)NR^{23}R^{24}$。

在一式(LXXVII)之實施體系中，其中 q 為 2，R^{22} 為苯基或經取代苯基。於特定實例中，經取代苯基包含一或多個選自下列之取代基：苯基、經取代苯基、雜芳基、經取代雜芳基、環烷基、經取代環烷基、環雜烷基、及經取代環雜烷基。

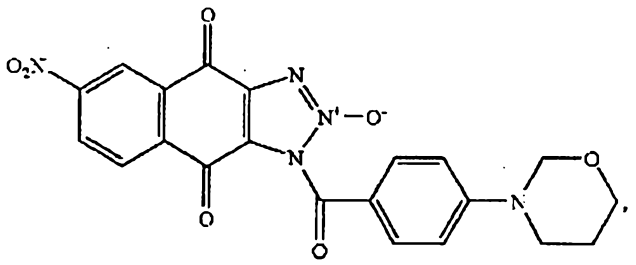
在一式(LXXVII)之實施體系中，其中 q 為 2，R^{22} 為 $C(O)NR^{23}R^{24}$，及 R^{23} 及 R^{24}、與其鍵結之原子一起形成環雜烷基或經取代環雜烷基環。於特定實例中，經取代環雜烷基包含一或多個選自下列之取代基：苯基、經取代苯基、雜芳基、經取代雜芳基、環烷基、經取代環烷基、環雜烷基、及經取代環雜烷基。

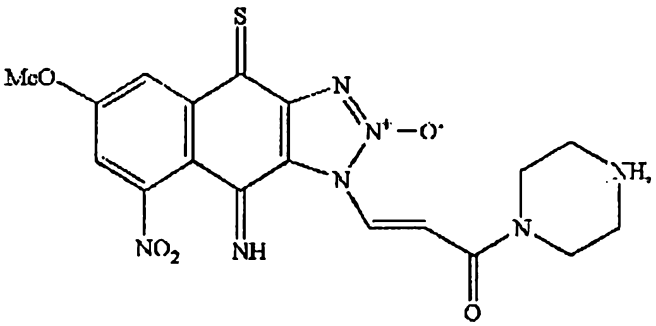
在一式(LXXVII)之實施體系中，q 為 3，及 R^{22} 為

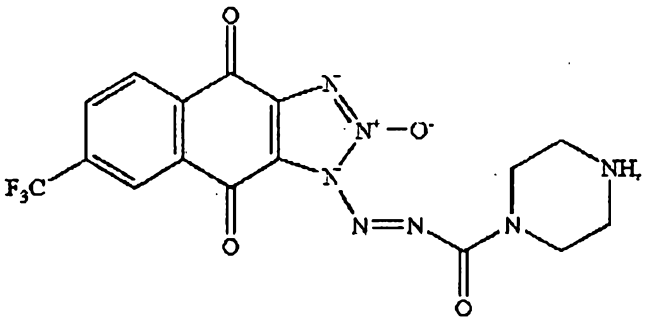
$-OC(O)R^{23}$、$-NR^{23}R^{24}$、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、環雜烷基或經取代環雜烷基。

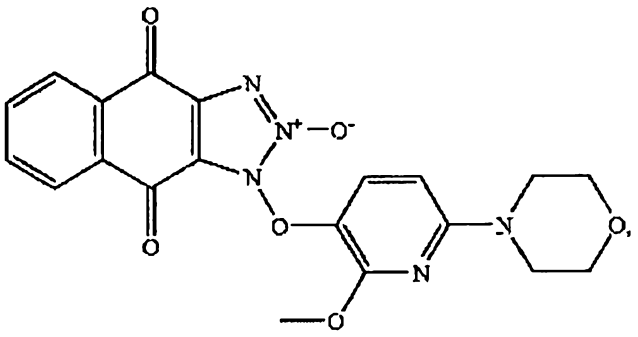
在一式(LXXVII)之實施體系中，其中 q 為 3，R^{22} 為經取代環雜烷基，其包含選自下列之取代基：芳基、經取代芳基、烷基、經取代烷基、芳基烷基、經取代芳基烷基、環烷基二基、經取代環烷二基、環雜烷基二基、經取代環雜烷二基、及羥基。

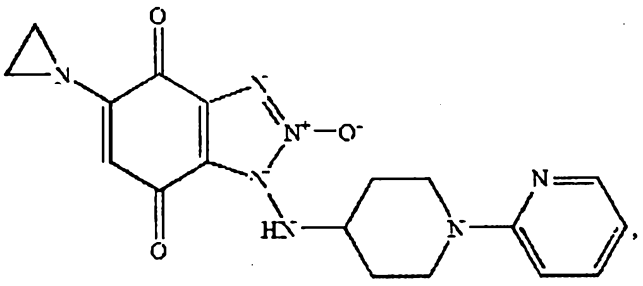
在特定式(LXXVII)之實施體系中，化合物可具有以下結構：

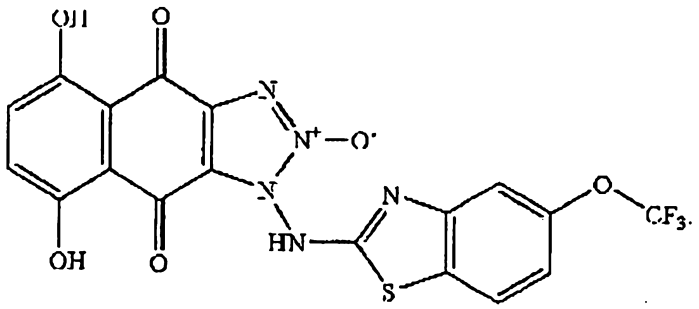


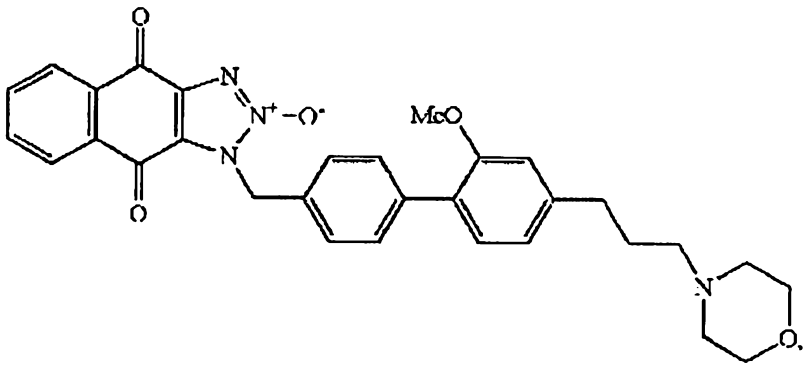


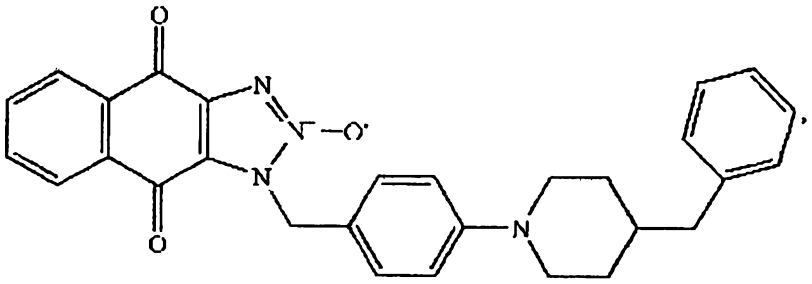


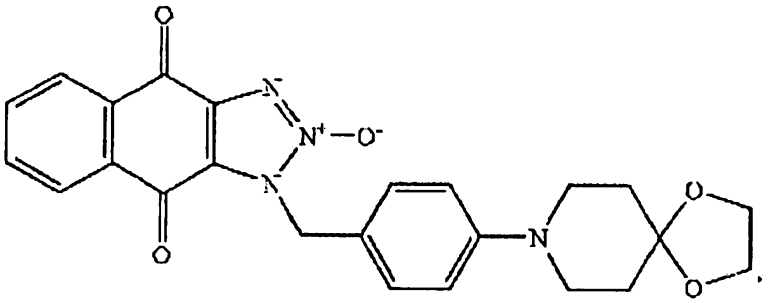


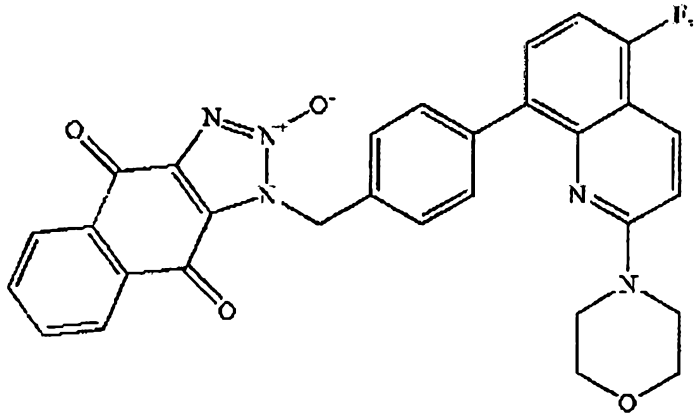


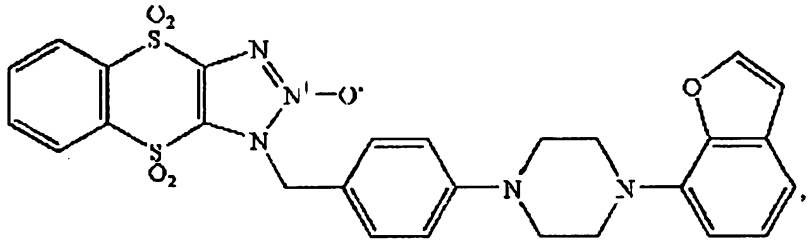


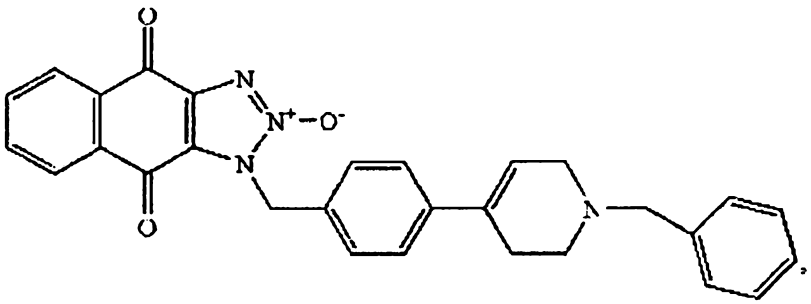


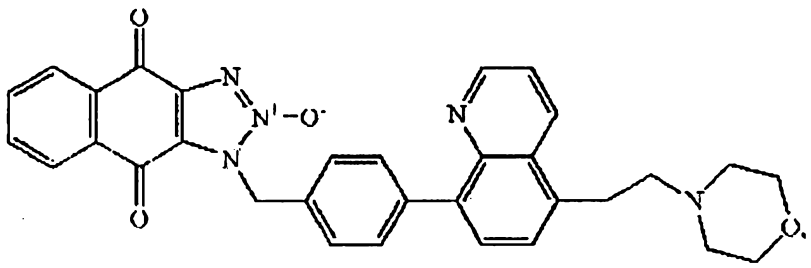


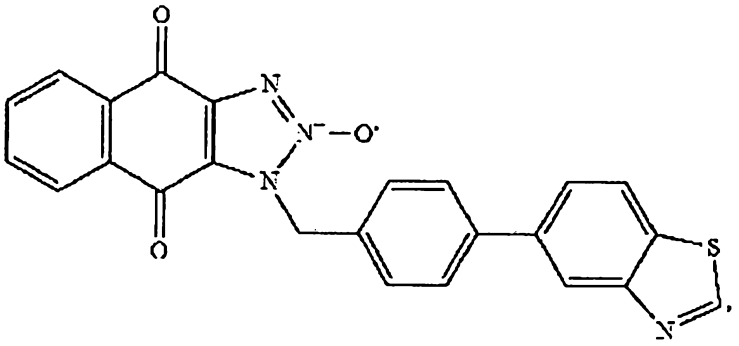


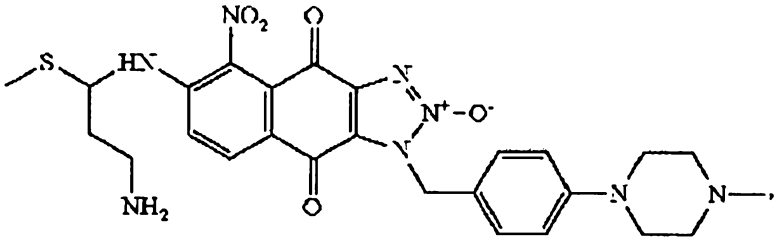


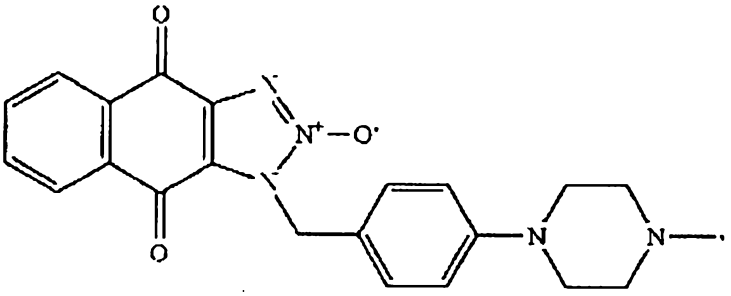


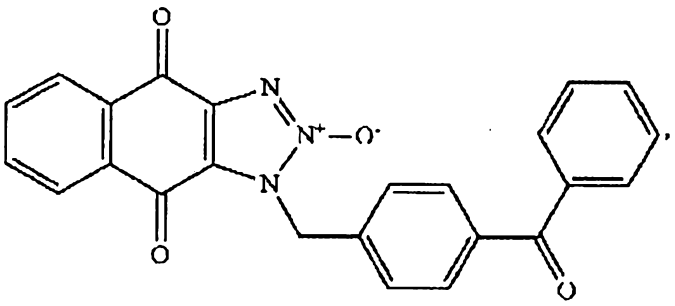


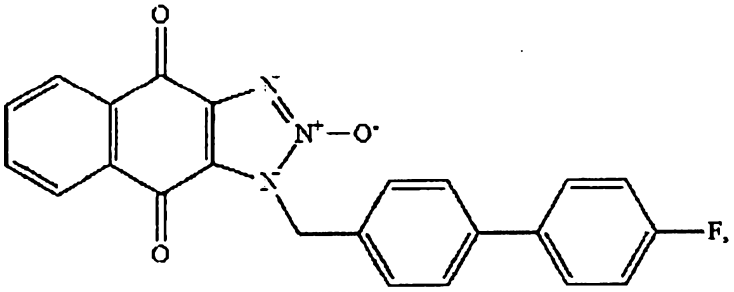


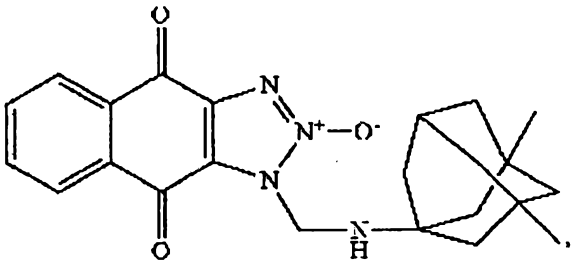


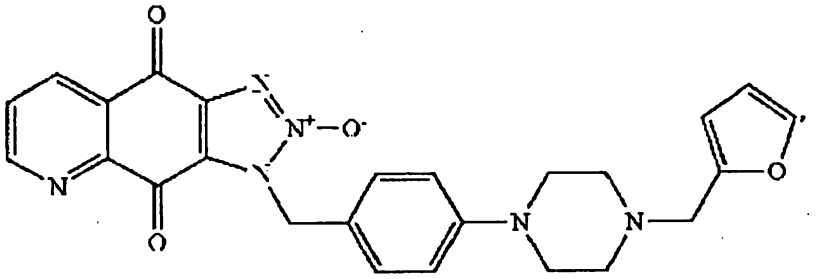


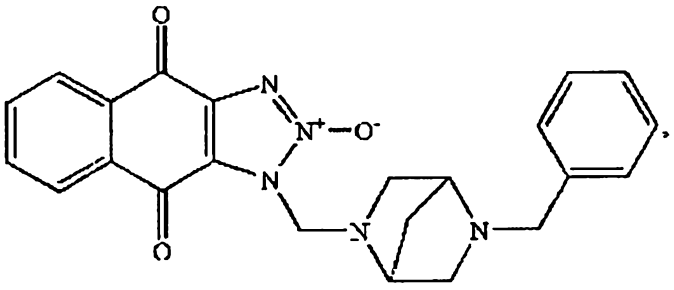


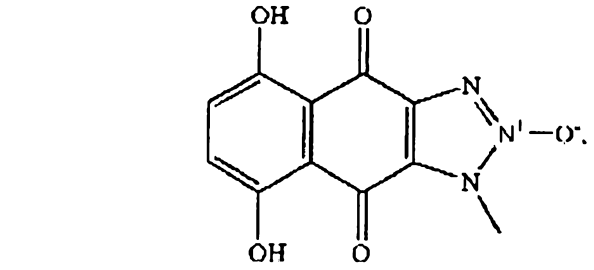


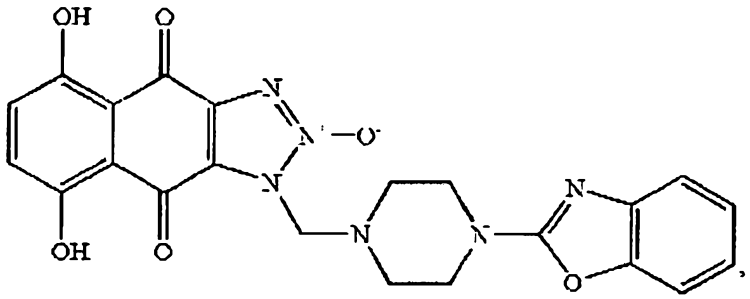


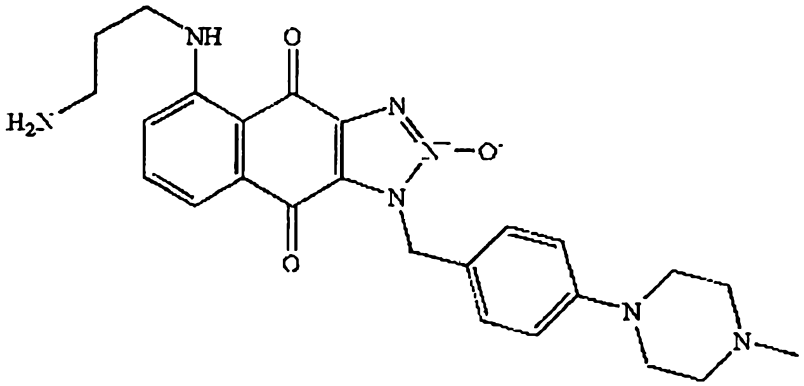


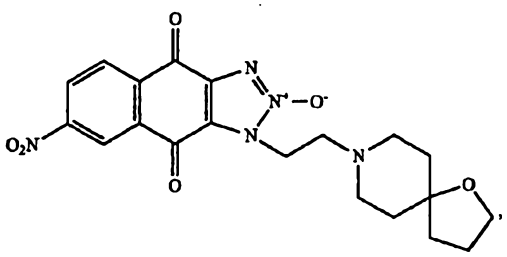


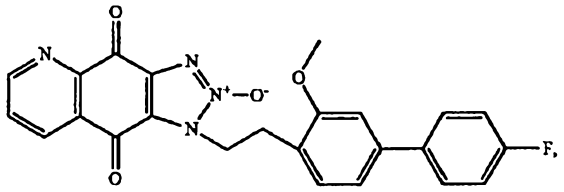


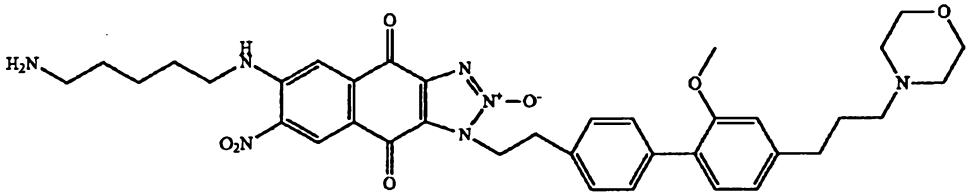


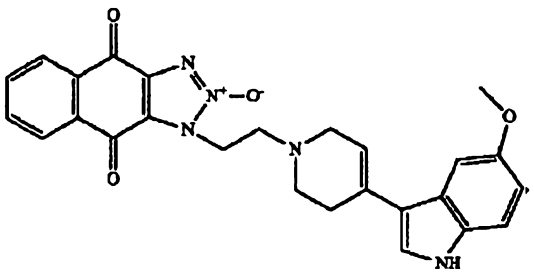


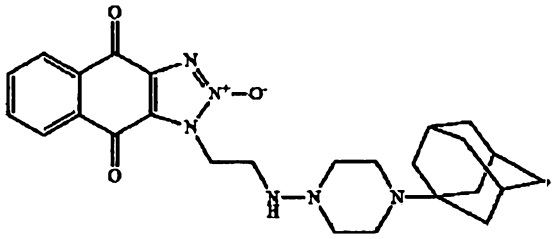


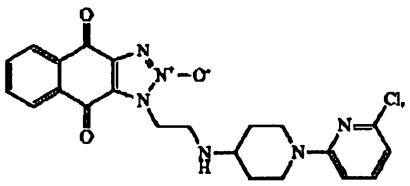


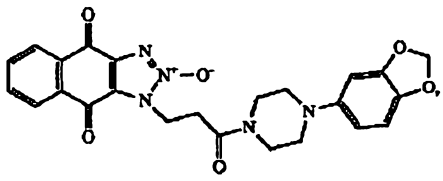


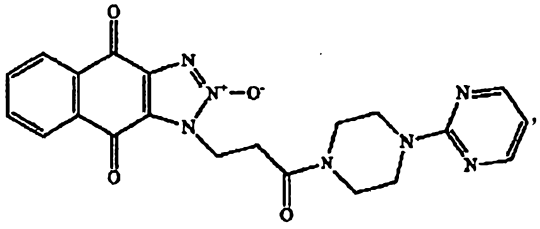


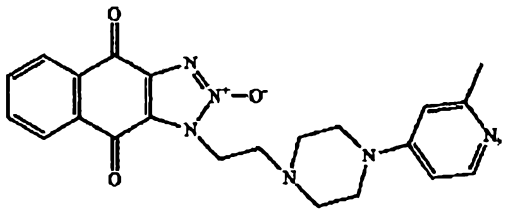


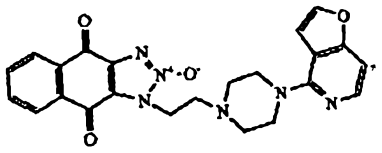


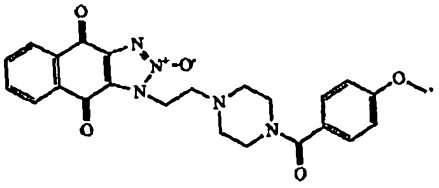


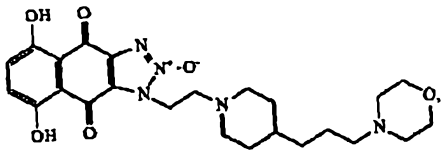


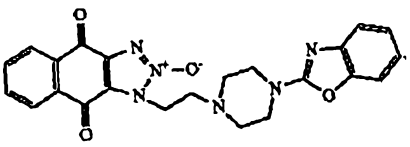


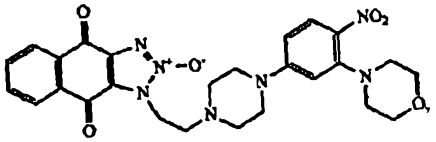


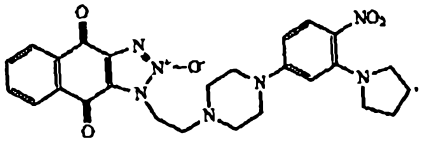


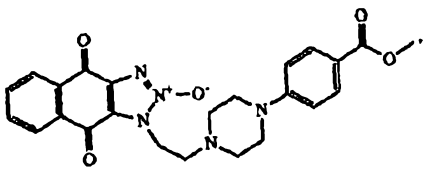


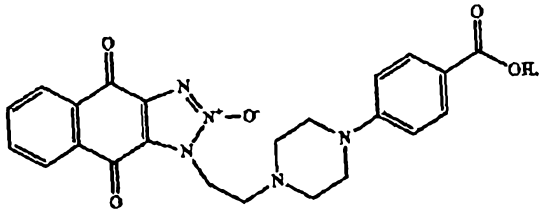


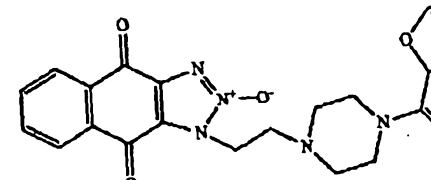


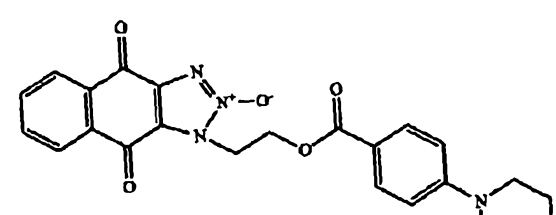


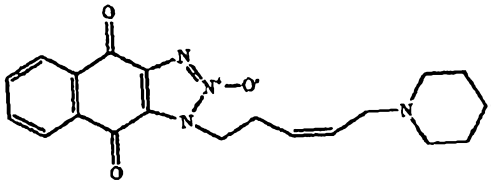


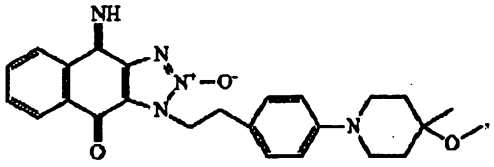


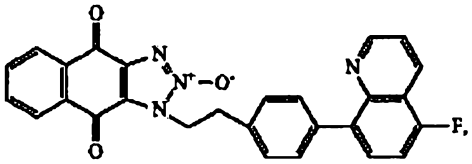


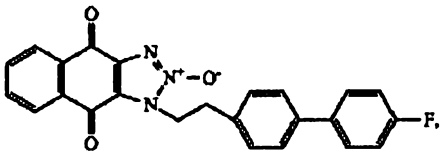


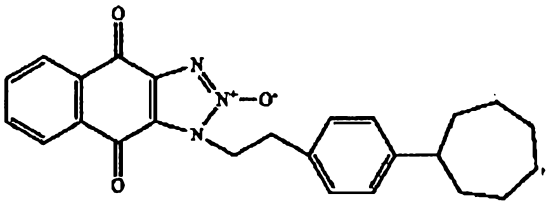


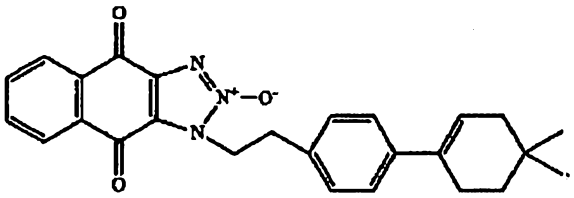


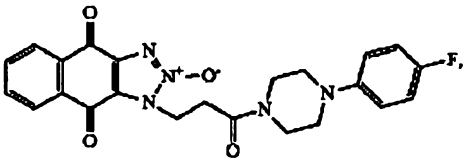


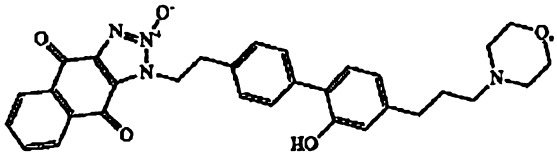


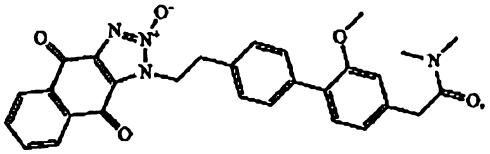


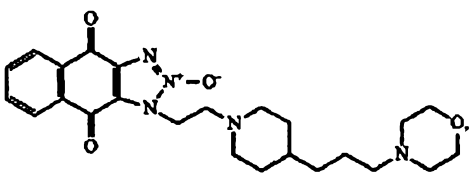


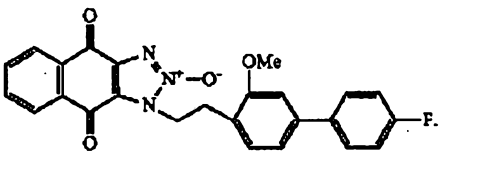


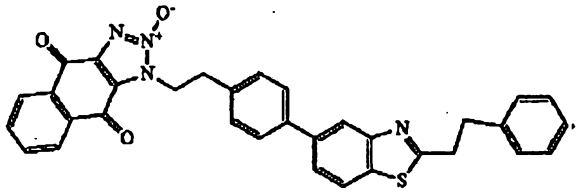


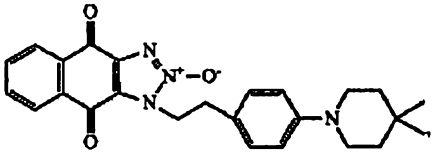


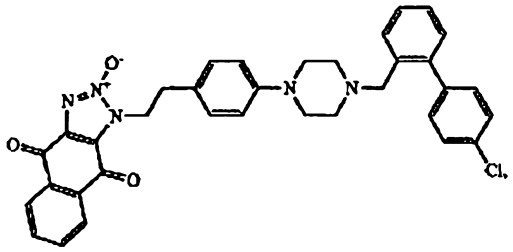


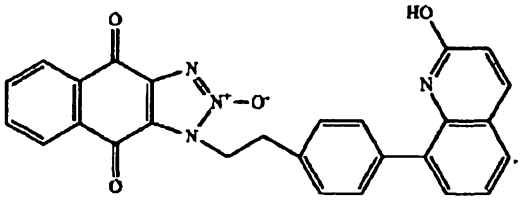


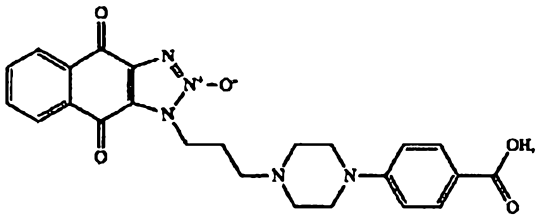


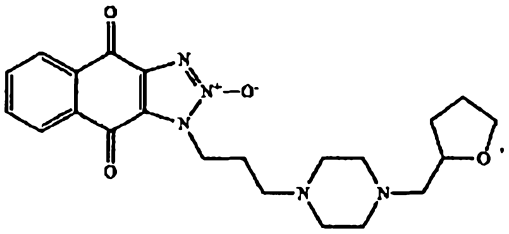


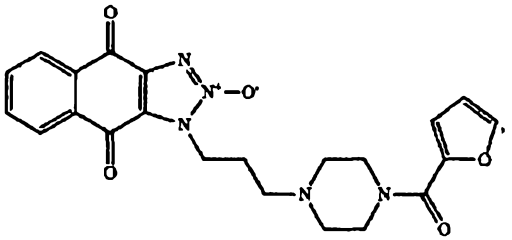


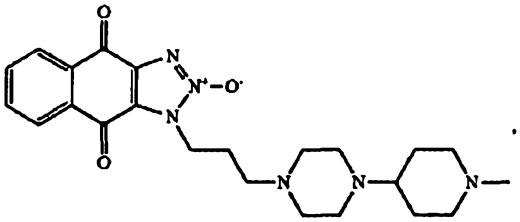


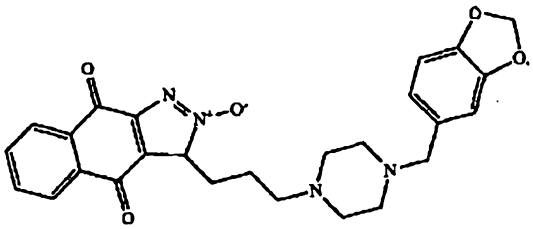


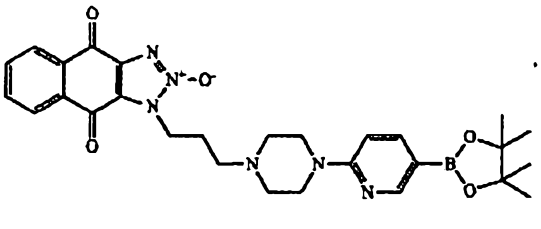


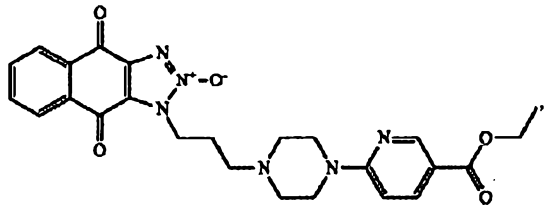


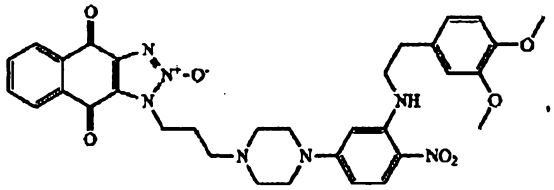


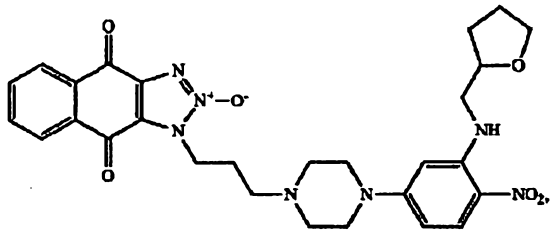


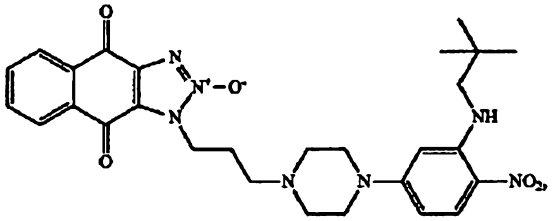


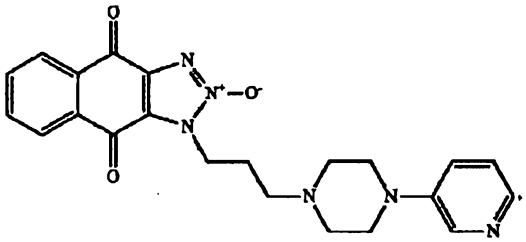


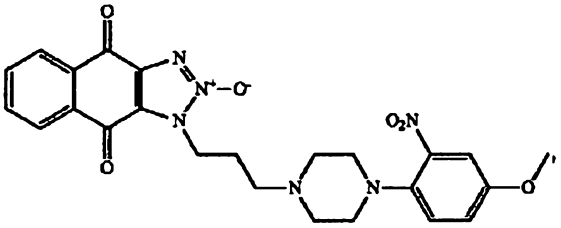


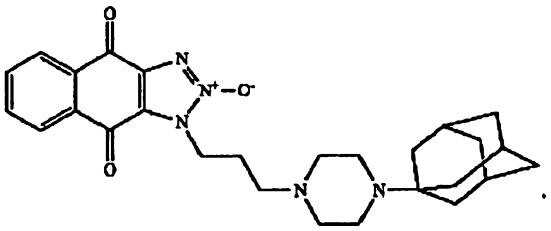


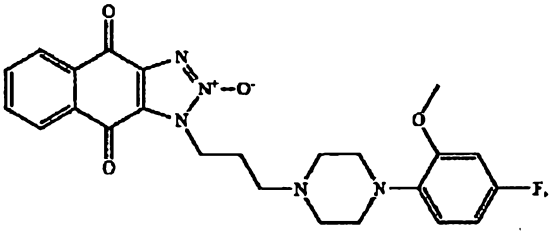


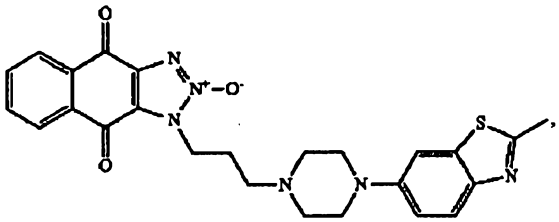


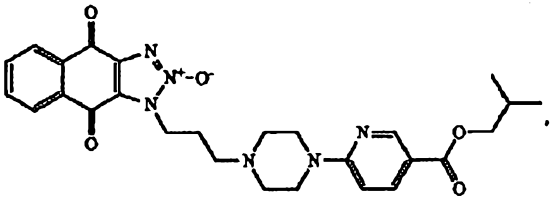


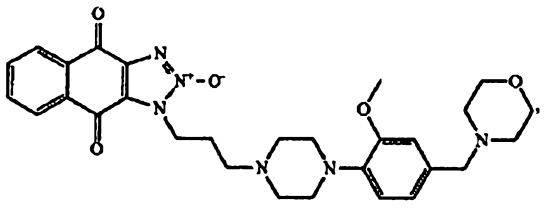


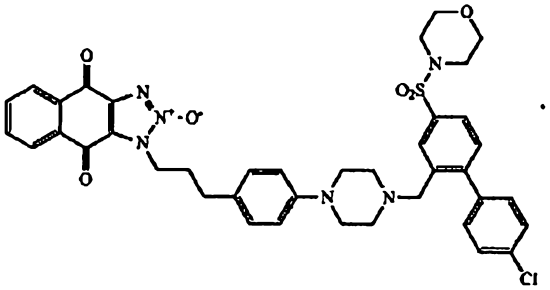


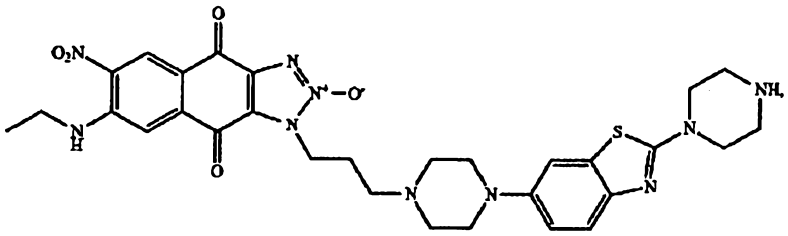


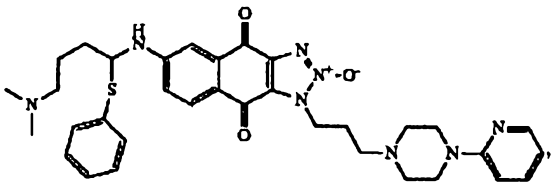


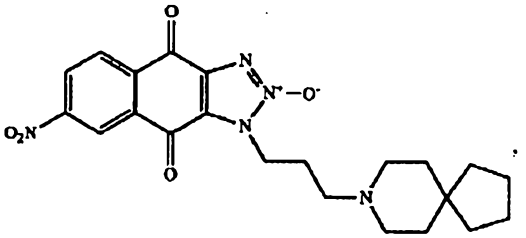


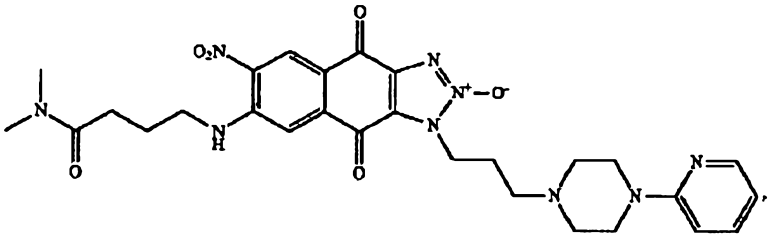


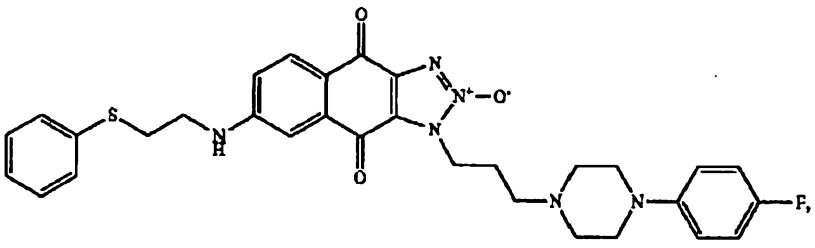


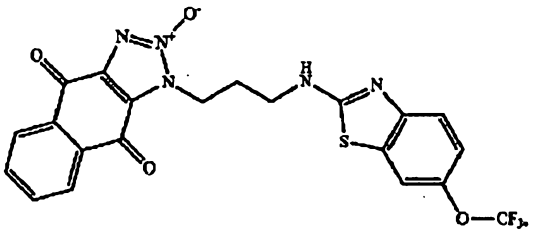


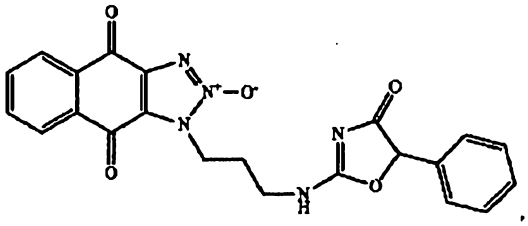


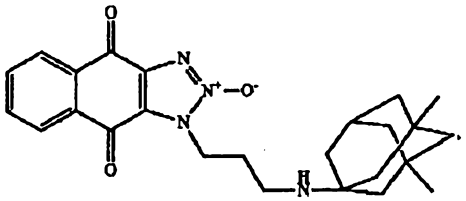


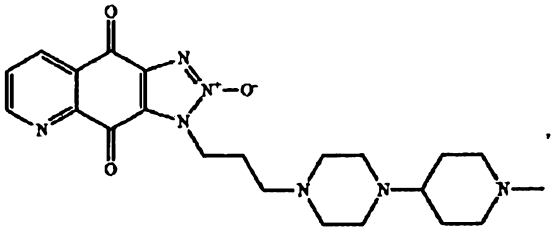


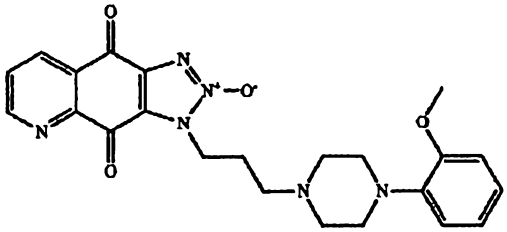


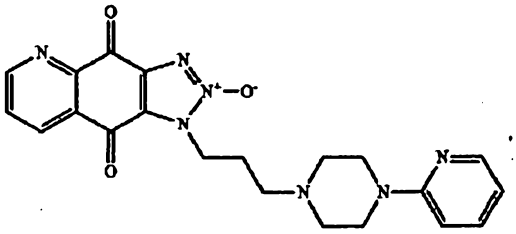


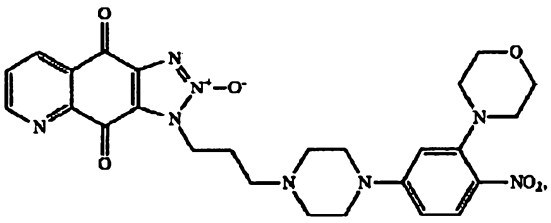


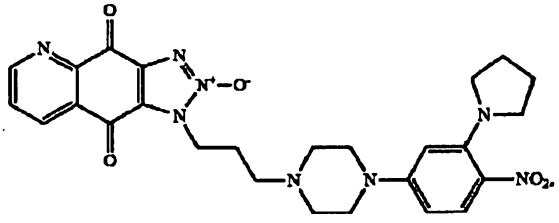


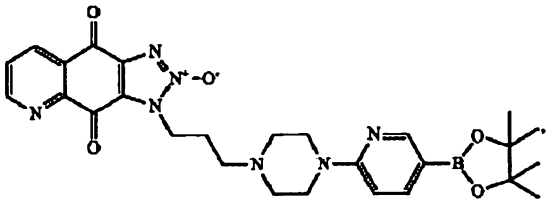


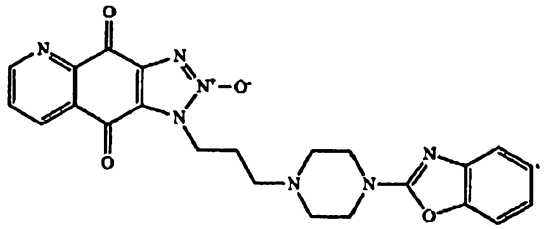


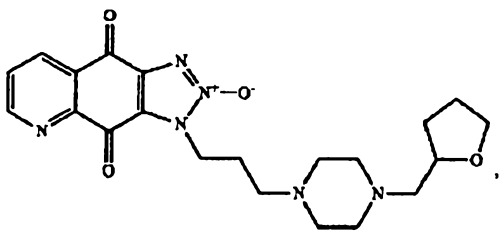


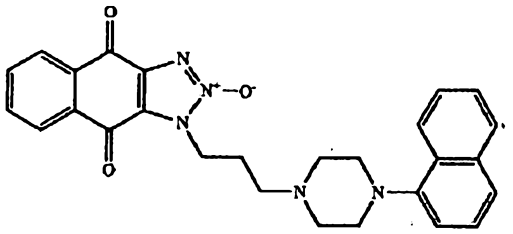


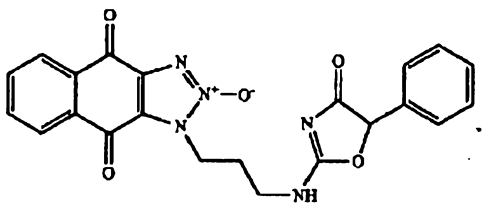


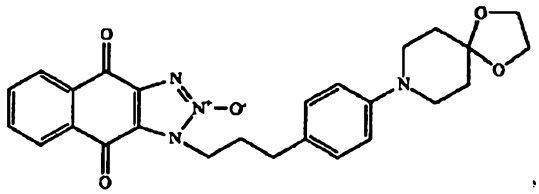


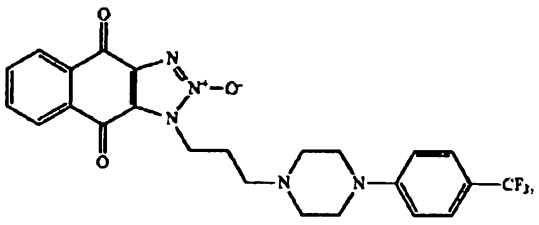


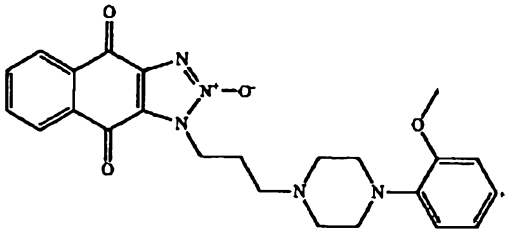


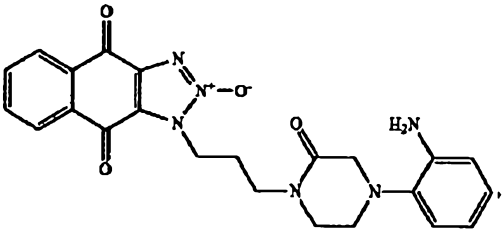


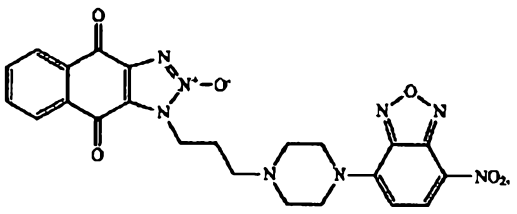


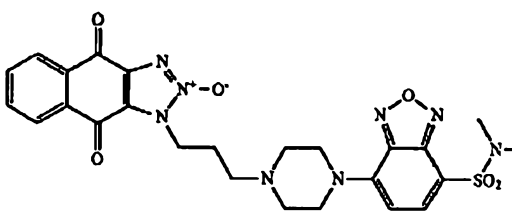


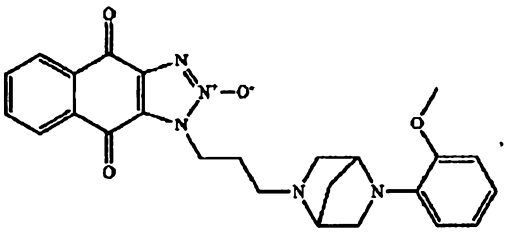


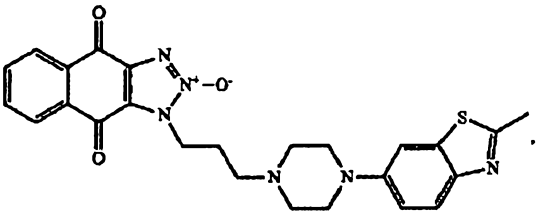


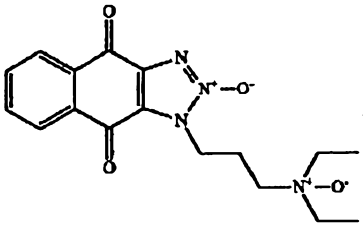


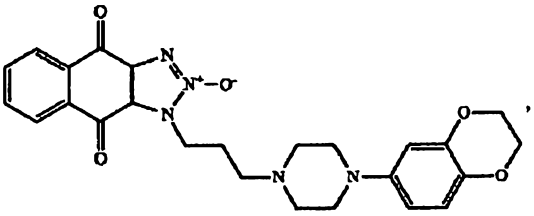


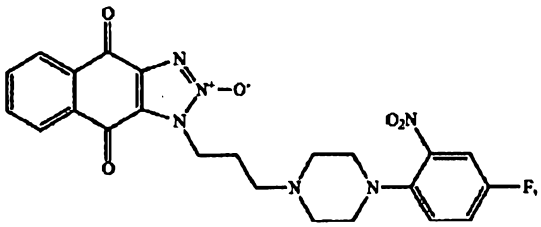


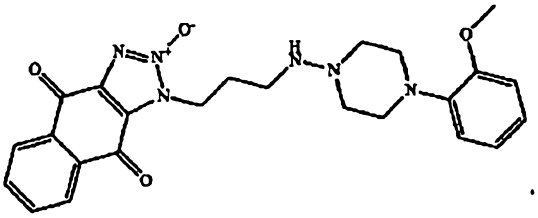


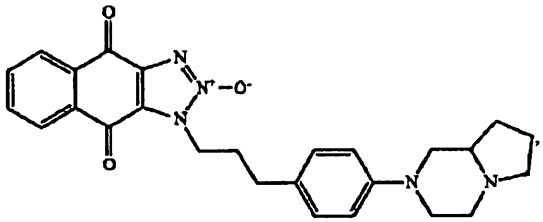


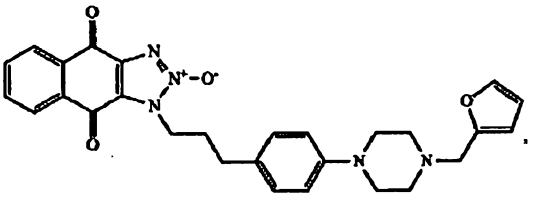


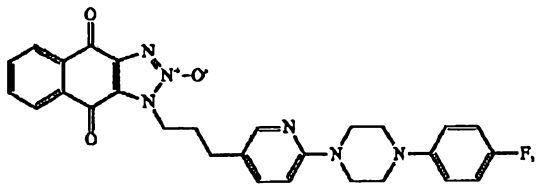


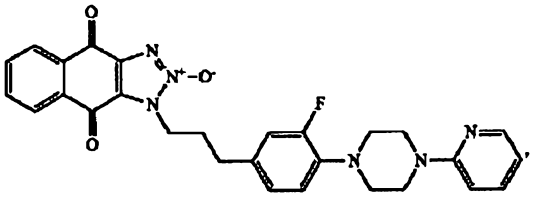


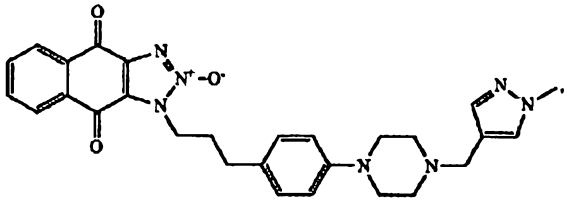


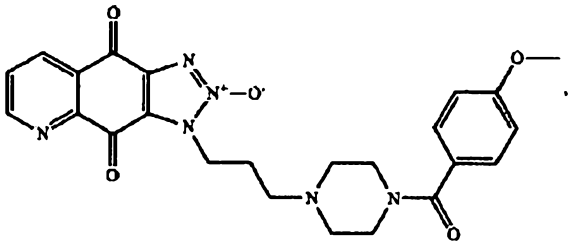


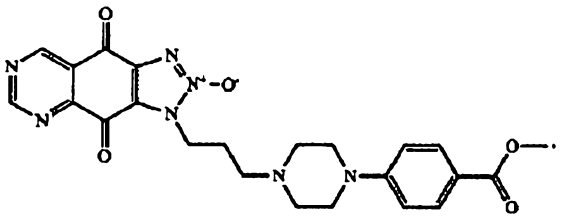


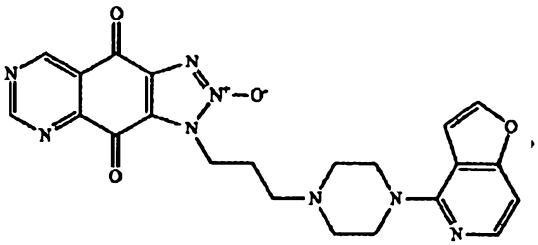


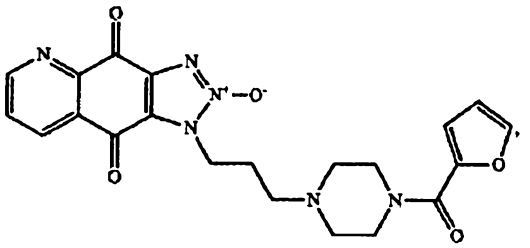


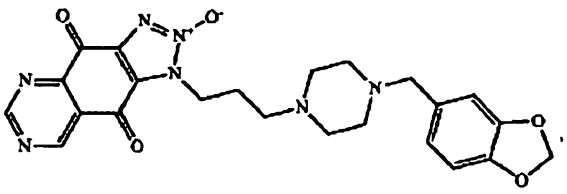


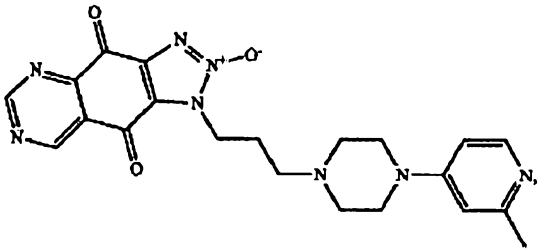


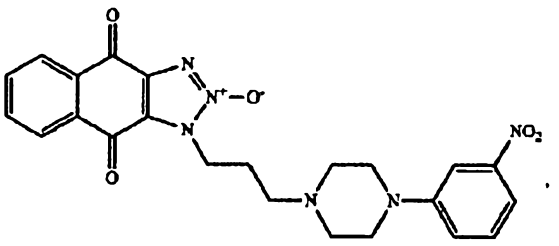


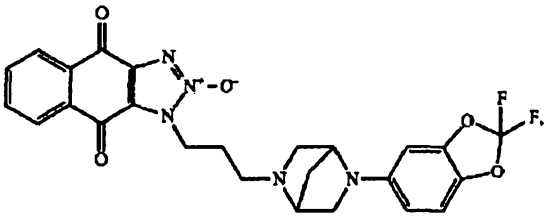


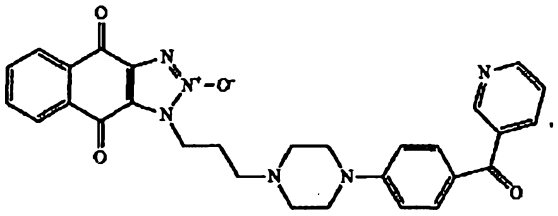


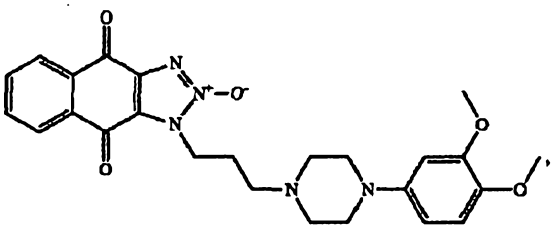


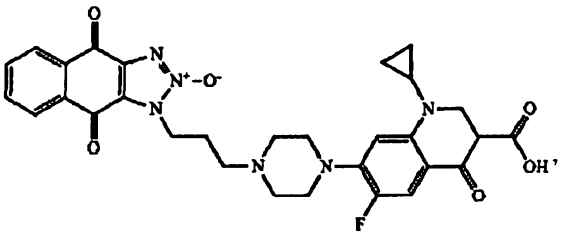


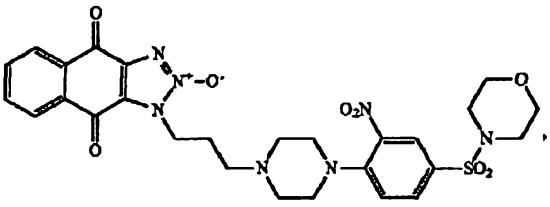


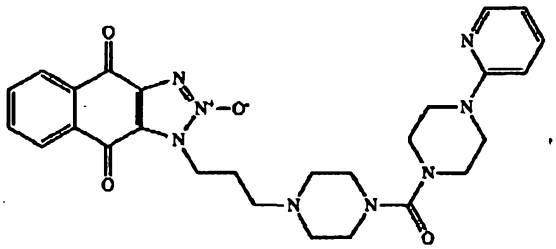


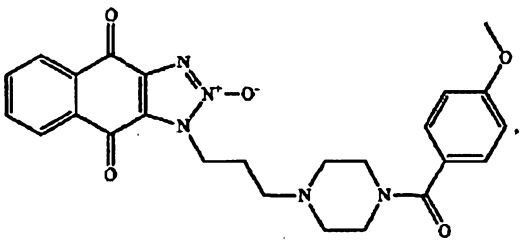


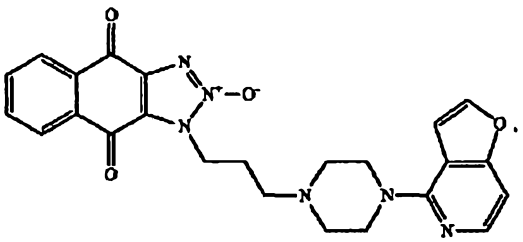


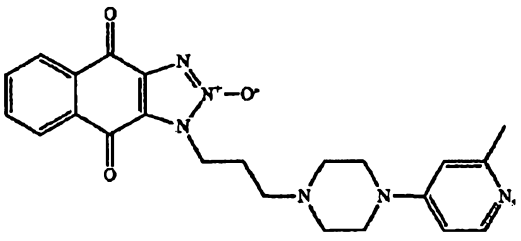


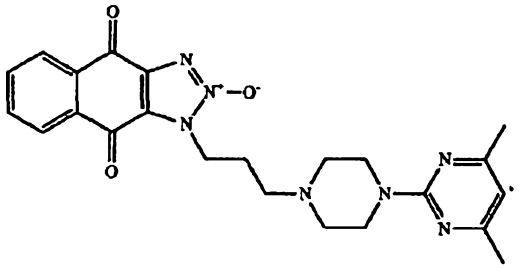


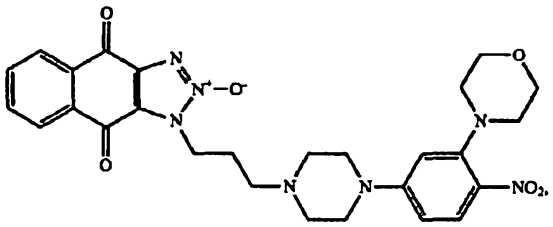


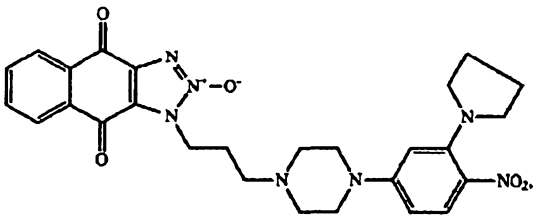


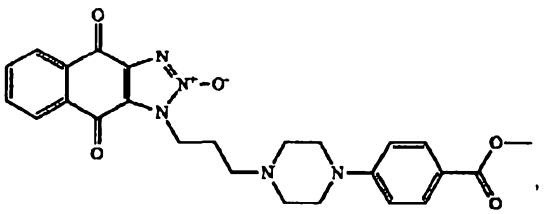


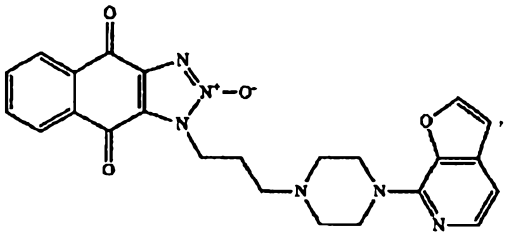


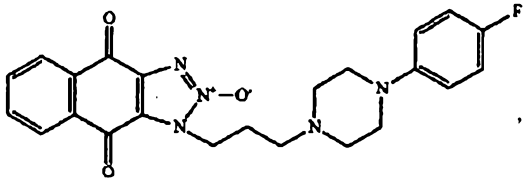


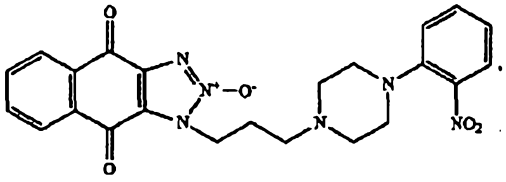


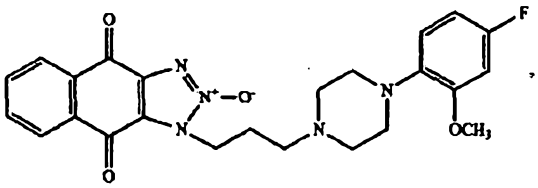


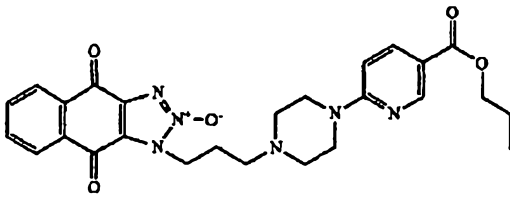


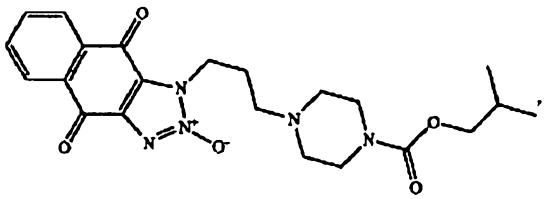


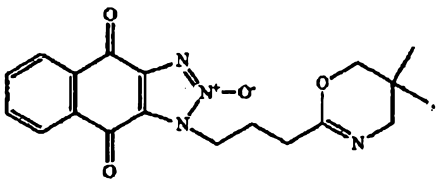


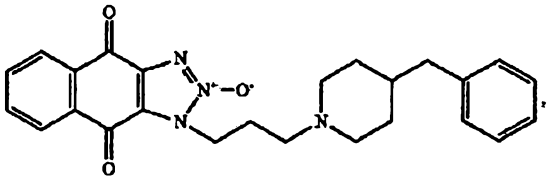


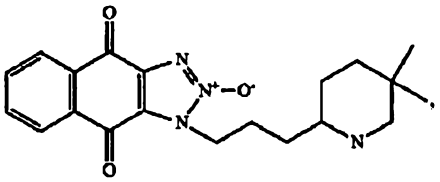


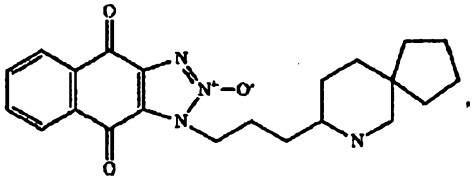


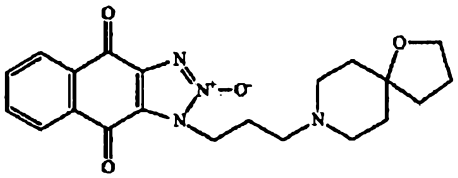


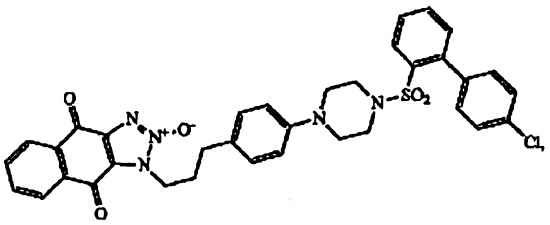


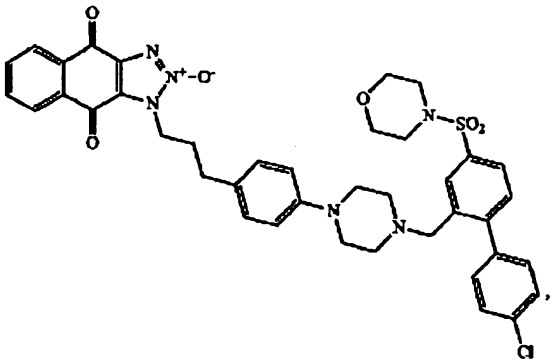


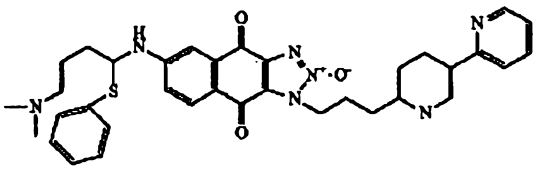


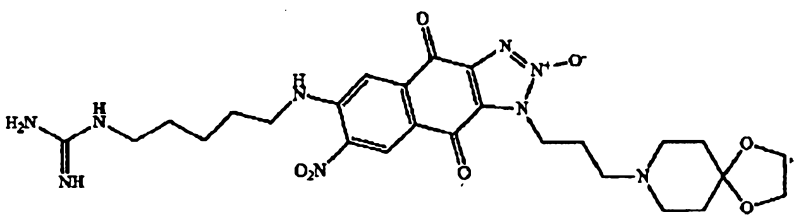


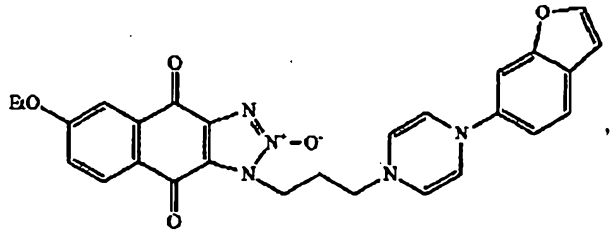


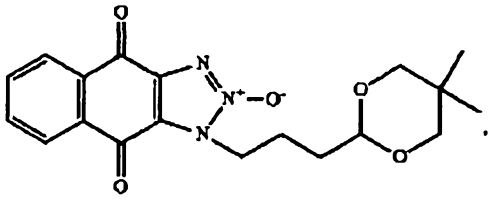


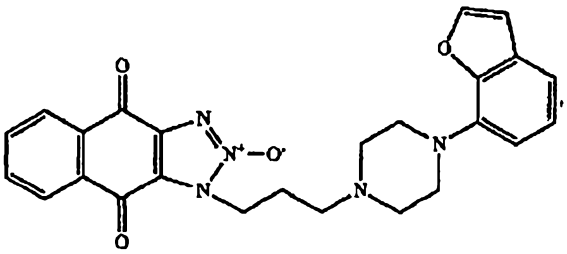


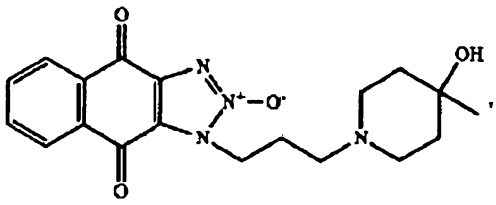


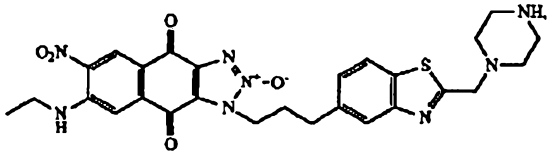


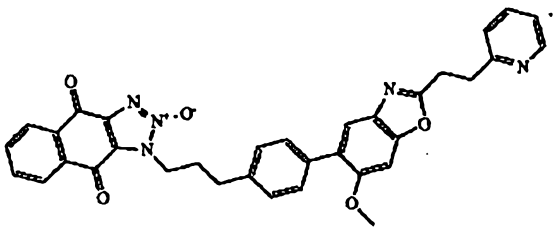


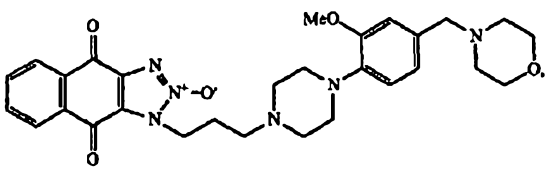


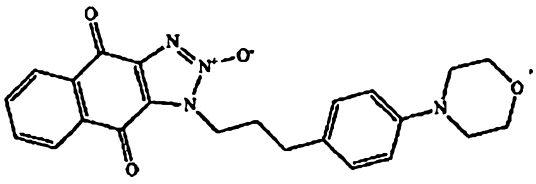


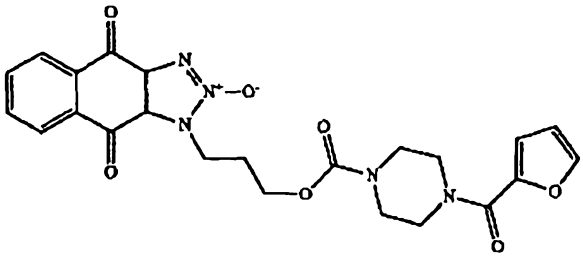






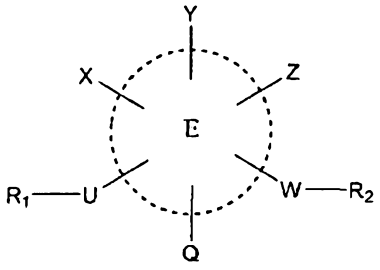






[0853] 式(LXXVI)及式(LXXVII)化合物之製備為敘述於美國專利案號 8,618,110 及美國專利公開申請案號 2010/0267671 A1，揭示內容其在此被併入作為參考資料。

[0854] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXXVIII)之化合物：



式(LXXVIII)

或其醫藥上可接受鹽或前藥，其中：

E 為苯基或雜芳族基團；

X、Y、及 Z 獨立為 H、OH、羧酸、醯胺、磺酸、磺醯胺基、亞磺酸、亞磺醯胺、醛、磷酸、膦醯胺、烷基、烷氧基、或芳基，或 X 及 Y 或 Y 及 Z 之一者形成雜環狀環，及 X、Y、及 Z 之至少一者為 OH、羧酸、醯胺、磺酸、磺醯胺基、亞磺酸、亞磺醯胺、醛、磷酸、或膦醯胺；

U 及 W 獨立為 CO、SO、SO_2、$(CH_2)_n$、S、NH、NHCO、P、PO、或 PO_2；

n 為 0 或 1；

Q 為 H、烷基、烯基、炔基、或鹵基；或

Q 與 U 及／或 W 形成環；

R_1 及 R_2 獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、部分飽和雜環、雜環；NR_3R_4、OR_3、SR_3、或 $CR_3R_4R_5$，其之任何一者可隨意地經取代；及

R_3-R_5 獨立為烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環或形成環，其之任何一者可隨意地經取代。

在一實施體系中，X、Y、及Z之至少一者為OH。

可用之烷基基團包括直鏈或支鏈 C_{1-8} 烷基基團，特別是 甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、第二丁基、3-戊基、金剛烷基、降莰基、及3-己基基團。

可用之烯基基團包括直鏈或支鏈 C_{2-18} 烷基基團，特別是乙烯基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、及己烯基。

可用之炔基基團為 C_{2-18} 炔基基團，特別是乙炔基、丙炔基、丁炔基、及2-丁炔基基團。

可用之環烷基基團為 C_{3-8} 環烷基。典型環烷基基團包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

可用之芳基基團包括 C_{6-14} 芳基，特別是苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、薁基、聯苯基、伸聯苯基、及芴基基團。

可用之雜芳基基團包括噻吩基、苯并[b]噻吩基、萘并[2,3-b]噻吩基、噻蒽基、呋喃基、吡喃基、異苯并呋喃基、唍烯基、吩𠯿基、吩𠯿基、2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啡基、嘧啶基、噠啡基、吲唑基、異吲哚基 3H-吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、異喹啉基、喹啉基、酞啡基、萘啶基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、呫唑基、β-咔啉基、菲啶基、吖啶基、𠰁啶基、鄰二氮菲基、吩啡基、異噻唑基、啡噻啡基、異噁唑基、呋呫基、啡噁啡基、1,4-二氫喹唑啉基-2,3-二酮、7-胺基異香豆素、吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮、

1,2-苯并異異噚唑-3-基、苯并咪唑基、2-氧代吲哚基基及2-氧代苯并咪唑基。其中該雜芳基基團在環上包含氮原子，該氮原子可呈 N-氧化物，例如吡啶基 N-氧化物、哌啡基 N-氧化物、嘧啶基 N-氧化物、及類似物。

選擇性之取代基包括一或多個烷基；鹵基；鹵烷基；環烷基；芳基(其隨意地經一或多個低烷基、低烷氧基、伸甲基二氧基、鹵基、鹵烷基、胺基磺醯基、芳基、或雜芳基基團取代)；芳氧基(其隨意地經一或多個低烷基、低烷氧基、伸甲基二氧基、鹵基、鹵烷基、胺基磺醯基、芳基、或雜芳基基團取代)；芳烷基；雜芳基(其隨意地經一或多個低烷基、低烷氧基、伸甲基二氧基、鹵基、鹵烷基、胺基磺醯基、芳基、或雜芳基基團取代)；雜芳氧基(其隨意地經一或多個低烷基、低烷氧基、伸甲基二氧基、鹵基、鹵烷基、胺基磺醯基、芳基、或雜芳基基團取代)；烷氧基；烷基硫；芳基硫；醯胺基；胺基；胺基磺醯基；磺醯胺基；芳基磺醯基(其隨意地經一或多個低烷基、低烷氧基、伸甲基二氧基、鹵基、鹵烷基、胺基磺醯基、芳基、或雜芳基基團取代)；醯氧基；芳基醯氧基(其隨意地經一或多個低烷基、低烷氧基、伸甲基二氧基、鹵基、鹵烷基、胺基磺醯基、芳基、或雜芳基基團取代)；二苯基氧膦基氧基(其隨意地經一或多個低烷基、低烷氧基、伸甲基二氧基、鹵基、鹵烷基、胺基磺醯基、芳基、或雜芳基基團取代)；雜環(其隨意地經取代一或多個低烷基、低烷氧基、伸甲基二氧基、鹵基、鹵烷基、胺基磺醯

基、芳基、雜芳基、胺基酸經取代磺醯基、或胺基酸衍生物(其經磺醯基基團及低烷基及其芳烷基酯取代)；雜環烷氧基(其隨意地經一或多個低烷基、低烷氧基、伸甲基二氧基、鹵基、鹵烷基、胺基磺醯基、芳基、或雜芳基基團取代)；部分不飽和雜環烷基(其隨意地經一或多個低烷基、低烷氧基、伸甲基二氧基、鹵基、鹵烷基、胺基磺醯基、芳基、或雜芳基基團取代)；或部分不飽和雜環烷氧基(其隨意地經一或多個低烷基、低烷氧基、伸甲基二氧基、鹵基、鹵烷基、胺基磺醯基、芳基、或雜芳基基團取代)。

可用之胺基酸殘留物包括衍生自 D 及 L 丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、甲硫胺酸、甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、酪胺酸、天門冬醯胺、麩醯胺、天門冬胺酸、麩胺酸、賴胺酸、精胺酸、及組胺酸者。胺基酸衍生物包括醯胺衍生物。

可用之飽和或部分飽和碳環狀基團為如以上所定義之環烷基基團，以及環烯基基團，例如環戊烯基、環庚烯基及環辛烯基。

可用之鹵基或鹵基基團包括氟、氯、溴及碘。

可用之烷基芳基及烷基雜芳基包括任何上述 C_{1-18} 烷基，其經任何上述 C_{6-14} 芳基基團或雜芳基基團取代。可用之值包括苄基、苯烯基及萘基甲基。

可用之鹵烷基基團包括 C_{1-10} 烷基基團，其經一或多

個氟、氯、溴或碘原子取代，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1-二氟乙基、氯甲基、氯氟甲基及三氯甲基基團。

可用之烷氧基基團包括經上述 C_{1-10} 烷基基團之一者取代之氧。

可用之烷基硫基團包括經上述 C_{1-10} 烷基基團之一者取代之硫。亦包括這些烷基硫之亞碸及碸。

可用之醯胺基基團包括羰基醯胺基(亦即，羰基鍵結至胺基基團)，以及連接至胺基氮之任何隨意地經取代 C_{1-6} 醯基(烷醯基)，例如乙醯胺基、鹵基乙醯胺基，例如三氟乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基、戊醯胺基、己醯胺基以及芳基-經取代 C_{2-6} 經取代醯基基團。

可用之醯氧基基團為連接至氧基(-O-)之任何 C_{1-6} 醯基(烷醯基)，例如甲醯氧基、乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、戊醯氧基、己醯氧基及類似物。

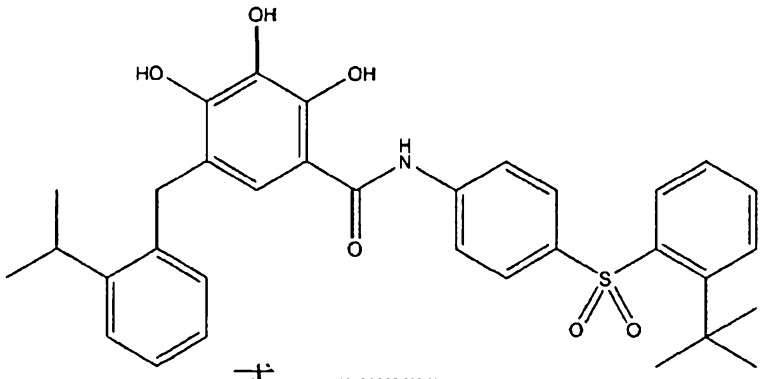
可用之芳基醯氧基基團包括在任何上述醯氧基基團上經芳基取代者，例如 2,6-二氯苯甲醯氧基、2,6-二氟苯甲醯氧基及 2,6-二-(三氟甲基)-苯甲醯氧基基團。

可用之胺基基團包括-NH_2、-NHR_{11}、及-$NR_{11}R_{12}$，其中 R_{11} 及 R_{12} 為烷基、胺基烷基、隨意地經取代芳基、隨意地經取代芳基烷基、或環烷基基團如以上所定義者，或其中 R_{11} 及 R_{12} 形成 C_5-C_6 雜環狀環，例如哌啶基、吡咯啶基、哌咁基、或味啉基，其在氮上隨意地經雜芳基或醯基取代。

可用之飽和或部分飽和雜環基基團包括四氫呋喃基、吡喃基、哌啶基、哌咁基、吡咯啶基、咪唑啶基、咪唑基、吲哚啉基、異吲哚啉基、喔啶基、味啉基、異唍烷基、唍烷基、吡唑啶基、吡唑基、特窗醯基(tetronoyl)、特窗醯基(tetramoyl)、或四氫異喹啉基。

某些式(LXXVIII)化合物可呈立體異構物，包括光學異構物，存在。本發明提供所有立體異構物及該些立體異構物之消旋混合物，以及各別鏡像異構物，其可依照熟習本技術領域者已廣知之方法被分離。

[0855] 在一較佳實施體系中，BCL-2 抑制劑為 TW-37，其具有化學名為 N-4-((2-(第三丁基)苯基)磺醯基)苯基)-2,3,4-三羥基-5-(2-異丙基苄基)苯甲醯胺，其化學結構示於式(LXXVIV)：

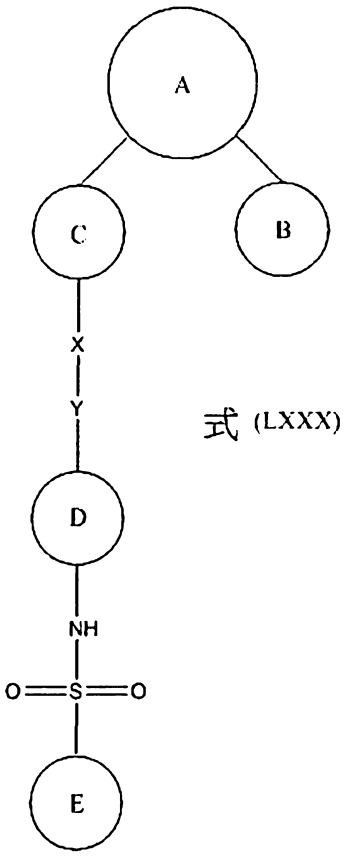


式 (LXXVIV)

或其醫藥上可接受之鹽。此化合物之製備敘述於美國專利案號 8,557,812 及美國專利公開申請案號 2006/0084647 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0856] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXXX)

之化合物：



式 (LXXX)

或其醫藥上可接受之鹽、水合物或溶劑合物；

其中 A 為不存在、隨意地經取代苯基、或隨意地經取代五或六員芳族環，其中 1 至 4 個碳原子各別地被氮、氧、或硫代替；

B、C、D、及 E 各別地為隨意地經取代苯基隨意地經取代五或六員芳族環，其中 1 至 4 個碳原子各別地被氮、氧、或硫代替；

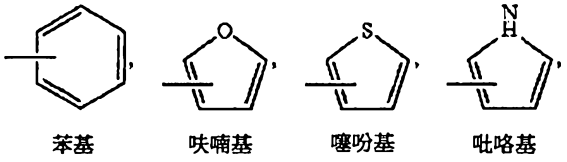
X 及 Y 獨立為不存在、O、S、CO、SO_2、SO、PO_3H、NR'、BR'、PR'、POR'、伸烷基、環伸烷基、伸烯基、環伸烯基、伸炔基、或伸芳基；或

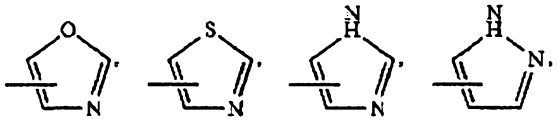
X 及 Y 可為一起形成 5-7 員環，或 X 及 Y 可為 $Z\text{-}(CH_2)_{1\text{-}3}\text{-}E$，其中 Z 及 Z'獨立為 O、S、NR'、CO、SO、

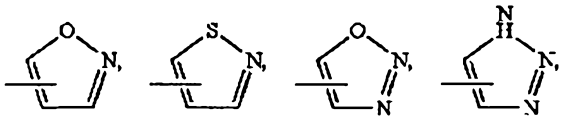
SO_2、PO_3H、PR'、或 POR；及

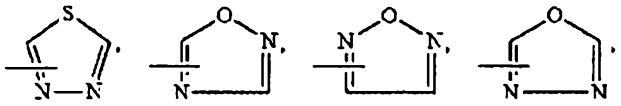
R'為 H、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、芳基、雜芳基、或雜環烷基。

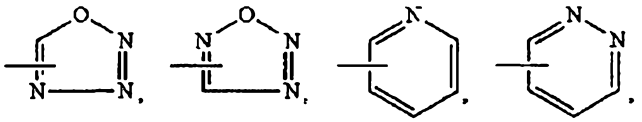
環 A、B、C、D、及 E 之實例包括，但不限於：

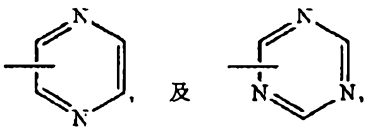

苯基　呋喃基　噻吩基　吡咯基


噁唑基　噻唑基　咪唑基　吡唑基

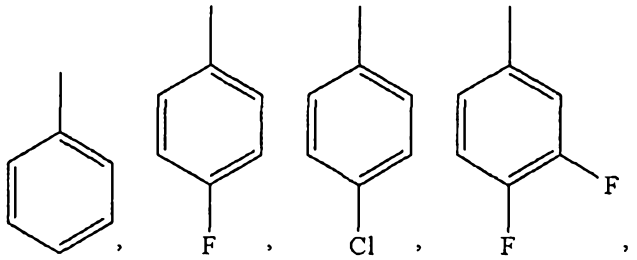

異噁唑基　異噻唑基　1,2,3-噁二唑基　1,2,3-三唑基

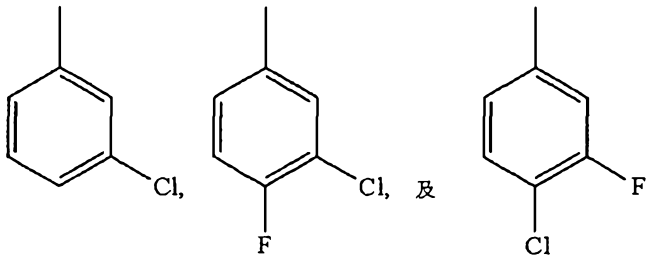

1,3,4-噻二唑基　1,2,4-噁二唑基　1,2,5-噁二唑基　1,3,4-噁二唑基


1,2,3,4-噁三唑基　1,2,3,5-噁三唑基　吡啶基　嗒咔基

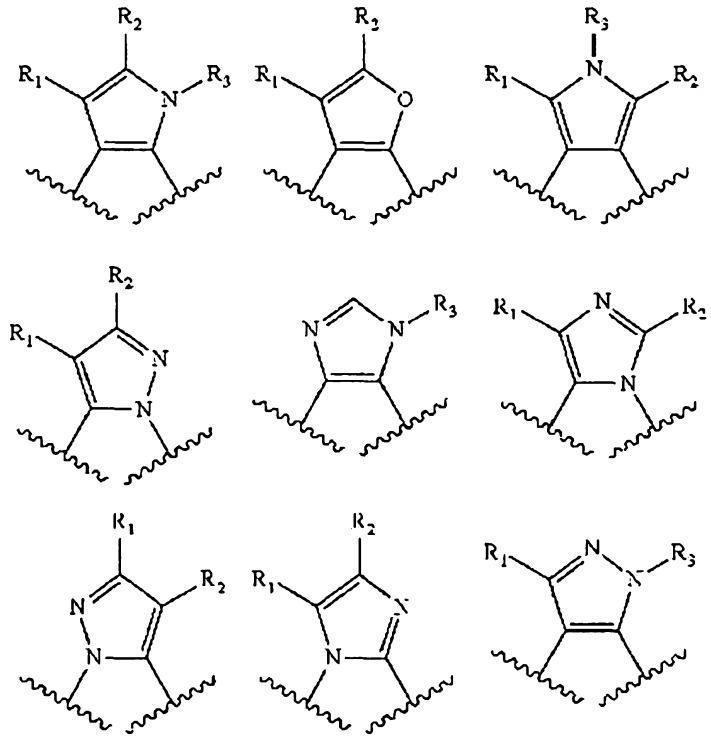

嗒咔基　及　1,3,5-三咔基

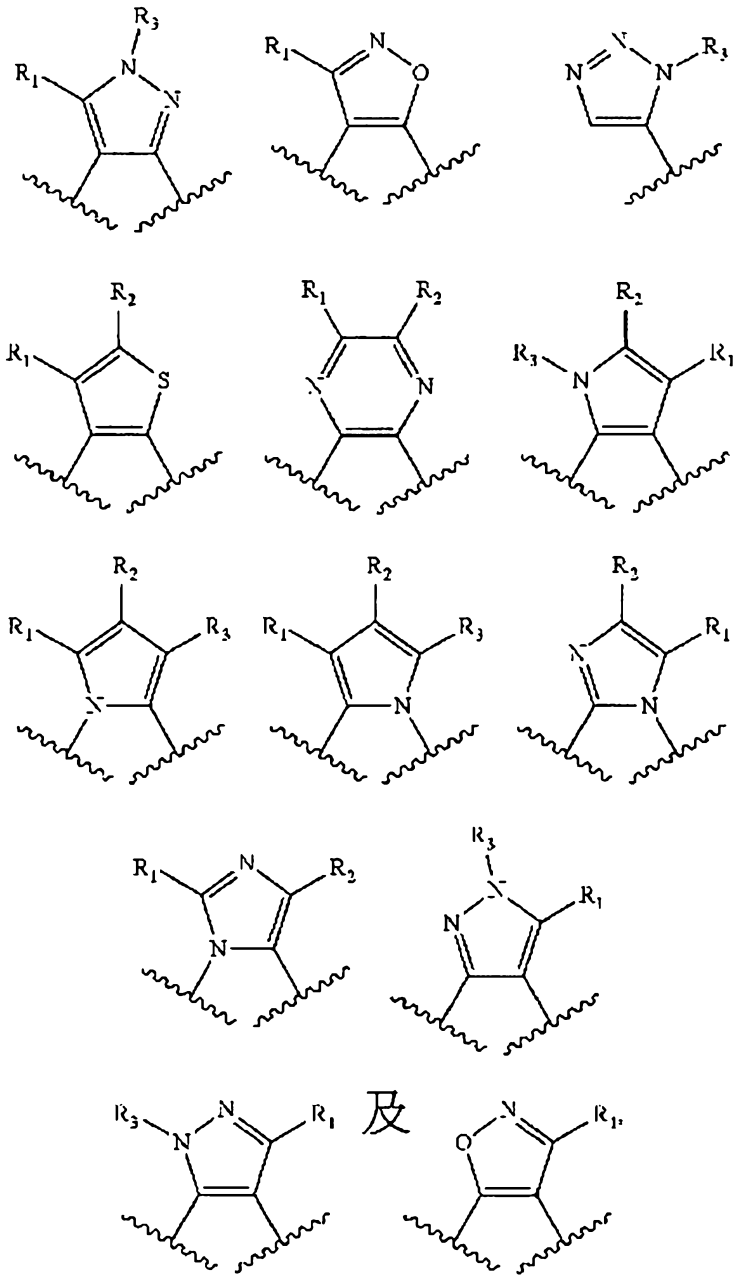
環 B 之特定非限制性實例包括：





結構式(LXXX)化合物之環 A 亦為苯基或五或六員芳族環，其中 1 至 4 個，及較佳 1 至 3 個，碳原子獨立為被氮、氧、或硫代替。在一些較佳實施體系中，環 A 為選自下列：





及

其中 R_1 及 R_2 獨立為選自下列：H、CN、NO_2、鹵基、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環烷基、OR'、SR'、NR'R"、COR'、CO_2R'、OCOR'、CONR'R"、$CONR'SO_2R"$、NR'COR"、NR'CONR"R'"、NR'C=SNR"R'"、$NR'SO_2R"$、SO_2R'、及 $SO_2NR'R"$；

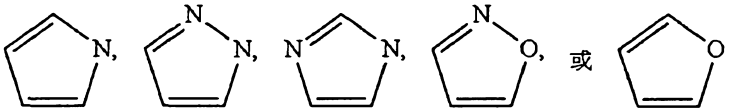
R_3 為選自下列：H、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環烷基、OR'、NR'R"、CO_2R'、

COR'、CONR'R"、$CONR'SO_2R"$、C_{1-3}伸烷基$CH(OH)CH_2OH$、SO_2R'、及$SO_2NR'R"$；

R'、R"及R'"獨立為H、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、芳基、雜芳基、C_{1-3}伸烷基雜環烷基、或雜環烷基；

R'及R"、或R"及R'"可與其結合至之原子一起形成3至7員環。

在一些較佳實施體系中，該環A為



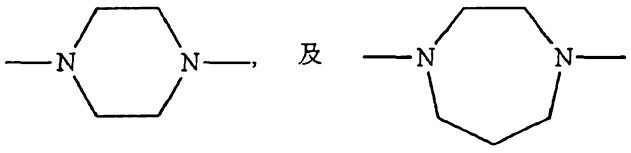
在其他較佳實施體系中，該環A之非芳族氮原子為經下列取代：C_{1-6}烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、或正丁基；環烷基，例如環丙基；$-(CH_2)_{1-3}N(CH_3)_2$、或$-(CH_2)_{1-3}CH(OH)CH_2OH$。

在另一較佳實施體系中，該環A之非芳族氮原子及該環A之臨接之碳一起形成五或六員環。

在一些較佳實施體系中，C環為苯基，隨意地經一或兩個選自鹵基及C_{1-3}烷基之取代基取代。特定實施體系包括苯基環，其經一或兩個氟、溴、氯、或甲基取代。

在其他較佳實施體系中，部分-X-Y-為選自下列：

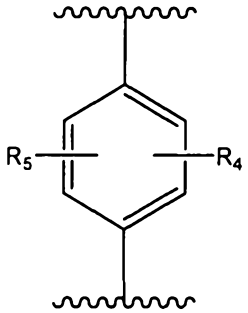
$-C\equiv C-$、$-CH_2CH_2-$、$-NHCH_2CH_2NH-$、$-OCH_2CH_2-O-$、



。

在另一較佳實施體系中，D環為苯基，其未經取代或

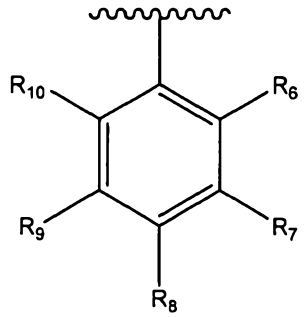
經取代。特定實施體系包括具有以下結構之苯基環：



其中 R_4 及 R_5 獨立為選自下列：H、CN、NO_2、鹵基、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環烷基、OR′、SR′、NR′R″、CO_2R'、OCOR′、CONR′R″、$CONR'SO_2R''$、NR′COR″、NR′CONR″R‴、NR′C=SNR″R‴、$NR'SO_2R''$、SO_2R'、及 $SO_2NR'R''$。所有其他環及 R 基團為如上所定義。

較佳 R_4 或 R_5 基團為鹵基，例如氟基。

在另一較佳施體系中，E 環為苯基，較佳包含一至五個，及更佳一或兩個取代基。特定實施體系包括具有以下結構之苯基環：

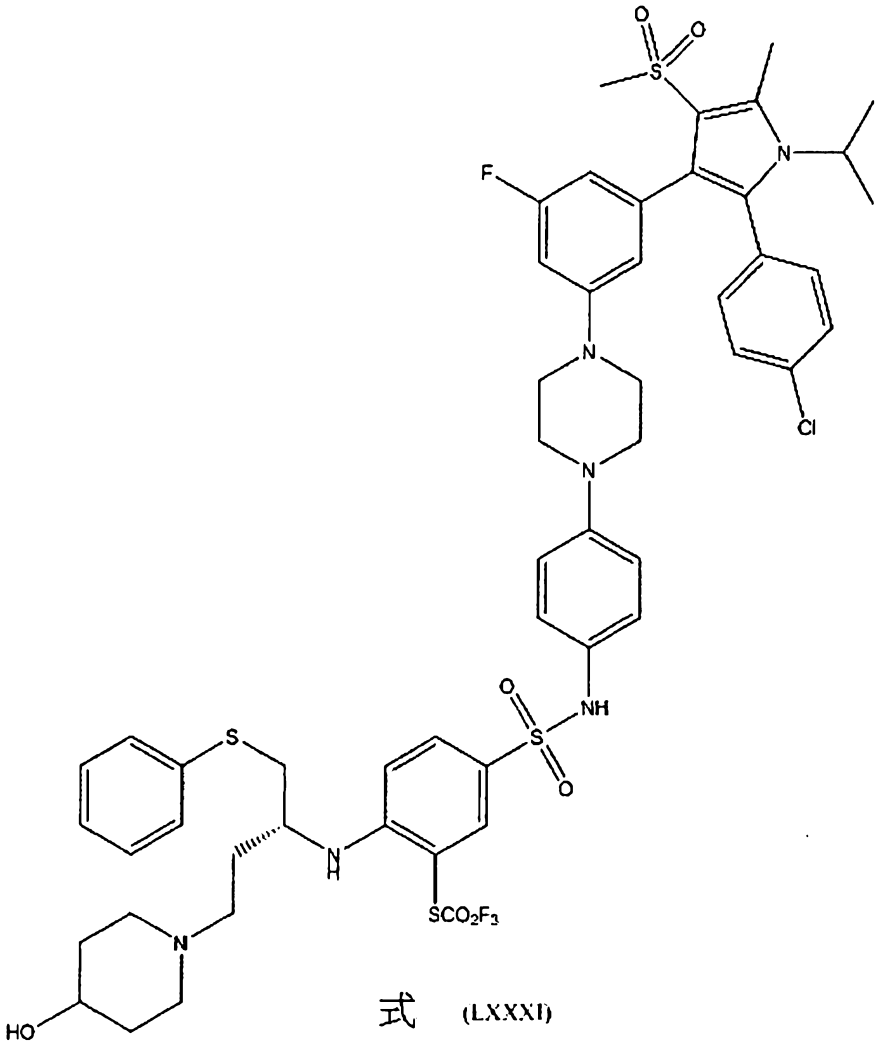


其中 R_6、R_7、R_8、R_9 及 R_{10} 獨立為選自下列：H、CN、NO_2、鹵基、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環烷基、OR′、SR′、NR′R″、CO_2R'、OCOR′、CONR′R″、$CONR'SO_2R''$、NR′COR″、NR′CONR″R‴、NR′C=SNR″R‴、$NR'SO_2R''$、SO_2R'、及

$SO_2NR'R''$。所有其他環及 R 基團為如上所定義。

此外，式(LXXX)化合物之鹽、水合物及溶劑合物亦包括於本發明中。本發明更包括式(LXXX)化合物之所有可能立體異構物及幾何異構物。本發明包括消旋化合物及光學活性異構物。當意欲式(LXXX)之化合物為單一鏡像異構物，其可被經由離析最終產物，或由異構純的起始物質或使用非手性輔助劑經由立體特異性的合成法而得，例如見 Z. Ma et al., Tetahedron：Asymmetry, 8(6), pages 883-888(1997)。離析最終產物、中間體或起始物質可經由此技術領域中已知的任何適合之方法達成。此外，當其中式(LXXX)化合物之互變異構物為可能時，本發明意欲包括化合物之所有互變異構形。

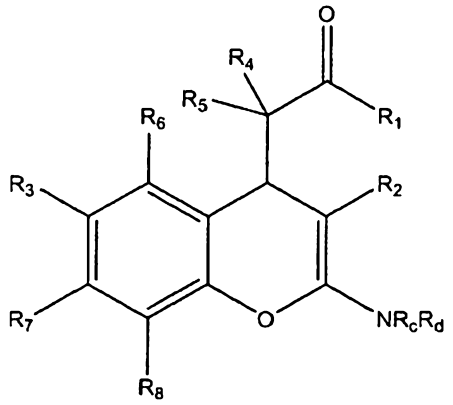
[0857] 在一較佳實施體系中，BCL-2 抑制劑為 BM-1197，其具有化學名為(R)-S-(5-(N-4-(4-(3-(2-(4-氯苯基)-1-異丙基-5-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-3-基)-5-氟苯基)哌啡-1-基)苯基)胺磺醯基)-2-((4-(4-羥基哌啶-1-基)-1-(苯基硫)丁烷 2-基)胺基)苯基)三氟-14-氧烷硫代甲酸酯，其化學結構示於式(LXXXI)：



式 (LXXXI)

或其醫藥上可接受之鹽。此化合物之製備敘述於美國專利案號 8,691,184 及美國專利公開申請案號 2012/0189539 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0858] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXXXII)之化合物：



式 (LXXXII)

其中 R_1 為$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基或 NR_aR_b；

R_2 為氰基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基羰基或$\text{-}C(O)NR_eR_f$；

R_3、R_6、R_7 及 R_8 各獨立為氫、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳基$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基羰基；

R_c 及 R_d 獨立為氫、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷醯基或芳基羰基；或 R_c 及 R_d 與其連接之氮一起形成吡咯啶基、哌啶、哌咔基、或味啉環；

R_e 及 R_f 獨立為氫或$(C_1\text{-}C_6)$烷基；或 R_e 及 R_f 與其連接之氮一起形成吡咯啶、哌啶、哌咔、或味啉環；

R_4 及 R_5 各為氫；或 R_4 為$(C_1\text{-}C_6)$烷基及 R_5 為氰基；

R_a 及 R_b 獨立為氫或$(C_1\text{-}C_6)$烷基；或 R_a 及 R_b 與其連接之氮一起形成吡咯啶、哌啶、哌咔、或味啉環；

其中 R_3、R_6、R_7 或 R_8 之任何芳基或雜芳基為隨意地經一或多個(例如 1、2、3、或 4 個)獨立選自下列之基團取代：鹵基、羥基、氰基、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷醯基、芳氧基、NR_gR_h、苄氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基羰基、及$(C_1\text{-}C_6)$烷醯氧基；及

各 R_g 及 R_h 獨立為氫或(C_1-C_6)烷基；或 R_g 及 R_h 與其連接之氮一起形成吡咯、哌啶、哌呾、或味啉環；

或其鹽。

特定言之，(C_1-C_6)烷基可為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、戊基、3-戊基、或己基；(C_1-C_6)烷氧基可為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、3-戊氧基、或己氧基；(C_1-C_6)烷氧基羰基可為甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基、或己氧基羰基；(C_1-C_6)烷醯氧基可為甲醯氧基、乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、異丁醯氧基、戊醯氧基、或己醯氧基；及芳基可為苯基、茚基、或萘基。

R_1 之一特定值為(C_1-C_6)烷氧基。

R_1 之一特定值為 NR_aR_b。

R_1 之一特定值為乙氧基或異丙氧基。

R_1 之一特定值為乙氧基。

R_1 之一特定值為哌啶基。

R_1 之一特定值為味啉基。

R_1 之一特定值為哌呾基。

R_1 之一特定值為二乙基胺基。

R_2 之一特定值為氰基。

R_2 之一特定值為(C_1-C_6)烷氧基羰基。

R_2 之一特定值為乙氧基羰基、異丙氧基羰基、或氰基。

R_2之一特定值為乙氧基羰基。

R_3之一特定值為氫。

R_3之一特定值為鹵基。

R_3之一特定值為溴。

R_3之一特定值為$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

R_3之一特定值為芳基，其為隨意地經一或多個(例如1、2、3、或4個)獨立選自下列之基團取代：鹵基、羥基、氰基、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷醯基、芳氧基、NR_gR_h、苄氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基羰基、及$(C_1\text{-}C_6)$烷醯氧基。

R_3之一特定值為芳基，其為隨意地經一或多個(例如1、2、3、或4個)獨立選自下列之基團取代：鹵基、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基羰基、及$(C_1\text{-}C_6)$烷醯氧基。

R_3之一特定值為苯基，其為隨意地經一或多個(例如1、2、3、或4個)$(C_1\text{-}C_6)$烷基基團取代。

R_3之一特定值為氫、溴、丙基、苯基、4-第三丁基苯基、3-甲氧基、5-羥基苯基、3,5-二羥基苯基、或3,5-二甲氧基苯基。

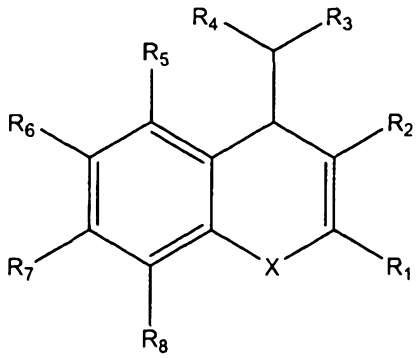
R_3之一特定值為氫、溴、丙基、苯基、或4-第三丁基苯基。

R_4及R_5之一特定值各為氫。

R_4之一特定值為$(C_1\text{-}C_6)$烷基及R_5為氰基

[0859] 在一實施體系中，BCL-2抑制劑為式

(LXXXIII)之化合物：



式 (LXXXIII)

其中：

X為選自下列：CH_2；$CHOCH_3$；NH；NCH_3；O；及S；

R_1為選自下列：OH；NH_2；CHO；$COCH_3$；COOH；$N(C_{1-3}$烷基$)_2$；$NH(C_{1-3}$烷基$)$；$OCOCH_3$；$OCOCH_2CH_3$；$NHCOCH_3$；$NHNHCOCH_3$；$NHNHCONH_2$；$N(C_{1-3}$烷基$)_2$；$NH(C_{1-3}$烷基$)$；及五及六員雜環狀環，較佳之雜環狀環為選自下列：噠啶基、噠吲基、味啉基、嘧啶基、吡咯基、吡咯基及咪唑基；

R_2為選自下列：C_{1-3}烷基；C_{1-3}烷氧基；OH；NH_2；CHO；$COCH_3$；$OCOCH_3$；$OCOCH_2CH_3$；COOH；$COOCH_3$；$COOCH_2CH_3$；$COOCH_2CH_2CH_3$；

R_3為選自下列：C_{1-3}烷基；C_{1-3}烷氧基；CN；CH_2CN；CH_2NO_2；CHO；$COCH_3$；COOH；$OCOCH_3$；$OCOCH_2CH_3$；$NHCOCH_3$；$NHNHCOCH_3$；$NHNHCONH_2$；$CH=CH_2$；$CH_2CH=CH_2$；CH_2CHO；及五及六員雜環狀環，較佳之雜環狀環為選自下列：噠啶基、噠吲基、味啉基、嘧啶基、吡咯基、吡咯啶基及咪唑基；

R_4為選自下列：C_{1-3}烷基；C_{1-3}烷氧基；CN；CH_2CN；

CH_2NO_2；CHO；$COCH_3$；$COCH_3$；COOH；$COOCH_3$；$COOCH_2CH_3$；$COOCH_2CH_2CH_3$；$OCOCH_3$；$OCOCH_2CH_3$；

R_5為選自下列：氫、CH_3；OCH_3；OH：NH_2；Br；Cl；及F；及

R_6、R_7及R_8為選自下列：氫、CH_3；CH_2CH_3；CF_3；NH_2；OH；OCH_3；CN；NO_2；Cl；Br；F；COOH；及$COOCH_3$；惟必須基團R_6、R_7或R_8之至少一者必須為Cl、Br或F，當該基團之餘者為氫；

當該化合物包括至少一NH_2或COOH取代基時，或為其醫藥上可接受之鹽。

較佳式(LXXXIII)為如下述：

R_1：NH_2；$N(C_{1-3}$烷基$)_2$；及$NH(C_{1-3})$烷基；哌啶基；哌咔基；味啉基；嘧啶基；吡咯基；吡咯啶基；及咪唑基；

R_2：$COCH_3$；$OCOCH_3$；$OCOCH_2CH_3$；COOH；$COOCH_3$；$COOCH_2CH_3$；及$COOCH_2CH_2CH_3$；

R_3：CN；CH_2CN；CH_2NO_2；$CH=CH_2$；$CH_2CH=CH_2$；及CH_2CHO；

R_4：$COCH_3$；$OCOCH_3$；$OCOCH_2CH_3$；COOH；$COOCH_3$；$COOCH_2CH_3$；及$COOCH_2CH_2CH_3$；

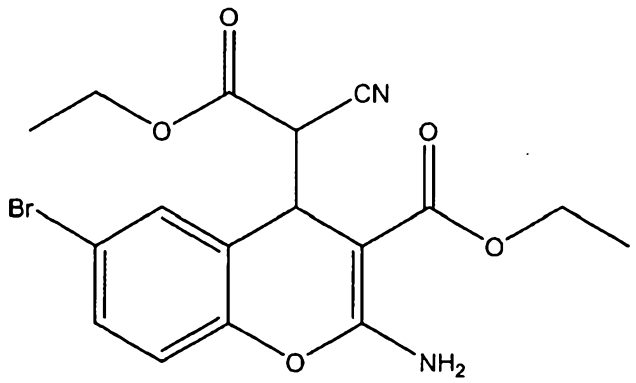
R_5：氫、Br；Cl；及F；

R_6、R_7及R_8：NH_2；OH；OCH_3；CN；NO_2；Cl；Br及F。

當R_6、R_7或R_8為Br、Cl或OCH_3，較佳之取代位置

為 R_6 及 R_8。

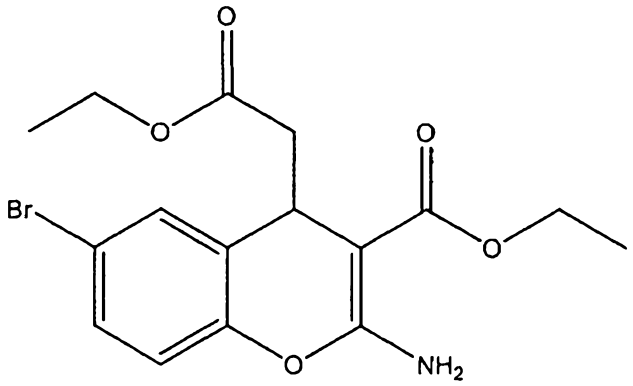
[0860] 在一較佳實施體系中，BCL-2 抑制劑為 HA 14-1，其具有化學名為 2-胺基-6-溴-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4H-吡烯-3-羧酸乙酯，其化學結構示於式(LXXXIV)：



式 (LXXXIV)

或其醫藥上可接受之鹽。此化合物之製備敘述於美國專利案號 8,394,794 及 6,492,389 及美國專利公開申請案號 2010/0197686 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0861] 在一較佳實施體系中，BCL-2 抑制劑為化合物，具有化學名 2-胺基-6-溴-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4H-吡烯-3-羧酸乙酯，其化學結構示於式(LXXXV)：

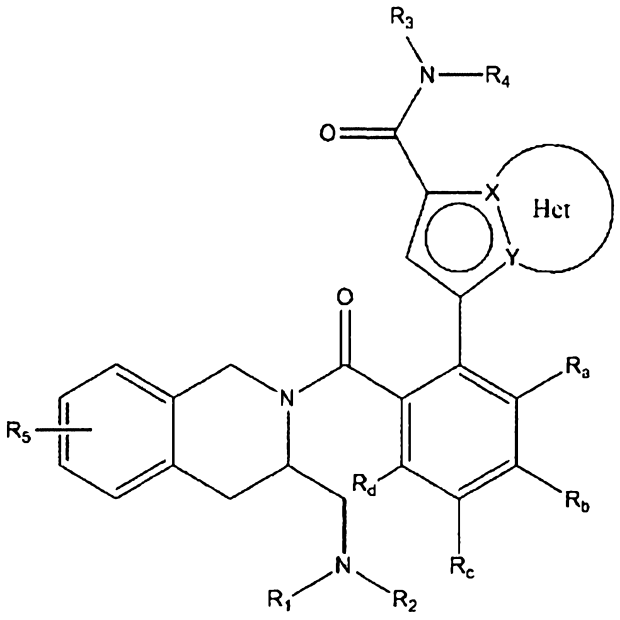


式 (LXXXV)

或其醫藥上可接受之鹽。此化合物之製備敘述於美國專利

案號 8,394,794 及美國專利公開申請案號 2010/0197686 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

[0862] 在一實施體系中，BCL-2 抑制劑為式(LXXXVI)之化合物：



式 (LXXXVI)

或其醫藥上可接受之鹽；

其中，

X 及 Y 代表碳原子或氮原子，其中 X 及 Y 不可同時代表相同原子；

Het 代表 5、6、或 7 員環、芳族或非芳族，及可包含，除了由 X 或 Y 代表之氮以外，1 至 3 個選自氧、硫及氮之雜原子，其中該氮可經基團 R 取代，R 代表氫原子、直鏈或分枝(C_1-C_6)烷基基團，

R_1 及 R_2 各獨立為氫或(C_1-C_6)烷基，或 R_1 及 R_2 一起與帶有彼等之氮原子形成 4 至 7 員雜環烷基，其除了氮原子以外可包含另一雜原子，選自氧、硫及 NR，其中 R 具有與

如上述相同定義；

R_3代表直鏈或分枝$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳基或雜芳基；

R_4代表芳基、環烷基或$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

R_5代表氫或鹵基原子；

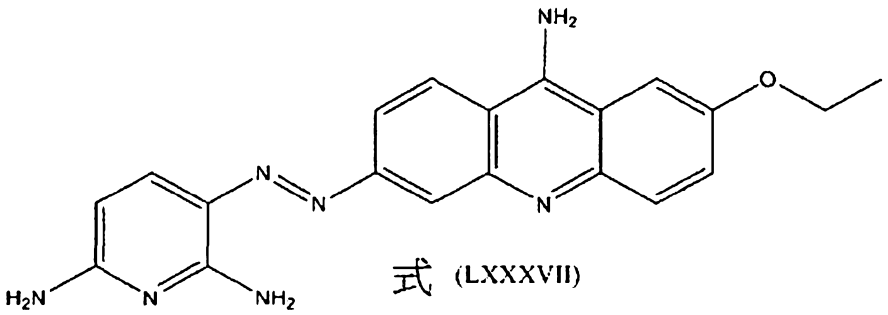
R_a、R_b、R_c及R_d為彼此獨立為氫原子、鹵基原子、直鏈或分枝$(C_1\text{-}C_6)$烷基基團、直鏈或分枝$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基基團、羥基基團、直鏈或分枝$(C_1\text{-}C_6)$多鹵烷基基團、或三氟甲氧基基團、或各對(R_a, R_b)、(R_b, R_c)或(R_c, R_d)之一者之取代基與帶有彼等之碳原子一起形成5至7員環，其可包含1至3個選自氧、硫及氮之雜原子，其中該氮可經R基團取代，R代表氫原子、直鏈或分枝$(C_1\text{-}C_6)$烷基，其中該環之一或多個碳原子可被氘化；

其中"芳基"意指苯基、萘基、茚基或聯苯基；"雜芳基"意指任何5至10員單或雙環基，具有至少一芳族部分及包含1至3個選自氧、硫或氮之雜原子；"雜環烷基"指任何包含非芳族基團之單或雙環4-10員環，其可包含1至3個選自氧、氮或硫之雜原子；

其中烷基、雜芳基、芳基及雜環烷基如所定義者，可經1至3個選自下列之基團取代：直鏈或分枝$(C_1\text{-}C_6)$烷基、螺$(C_3\text{-}C_6)$、烷氧基、羥基、硝基、氰基、-COOR'、NR'R"、$(C_1\text{-}C_6)$多鹵烷基、三氟甲氧基、或鹵基，惟必須R'及R"彼此獨立代表氫原子或直鏈或分枝$(C_1\text{-}C_6)$烷基，其鏡像異構物及非鏡像異構物，及其酸成或鹼以形成其醫藥上可接受之鹽。

式(LXXXVI)化合物之製備敘述於國際專利申請公告案號 WO 2013/110890 A1，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。

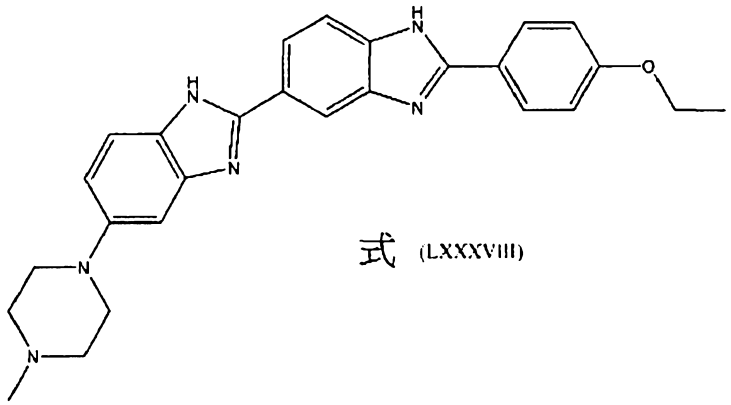
[0863] 在一較佳實施體系中，BCL-2 抑制劑為 BXI-61(NSC-354961)，其具有化學名為(E)-3-((9-胺基-7-乙氧基吖啶-3-基)二氮烯基)吡啶-2,6-二胺，其化學結構示於式(LXXXVII)：



式 (LXXXVII)

或其醫藥上可接受之鹽。

[0864] 在一較佳實施體系中，BCL-2 抑制劑為 BXI-72(NSC-334072)，其具有化學名為 2'-(4-乙氧基苯基)-5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H,1'H-2,5'-聯苯并[d] 咪唑，其化學結構示於式(LXXXVIII)：

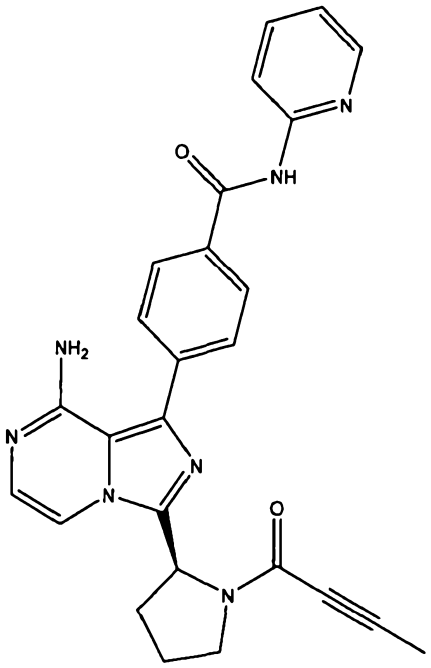


式 (LXXXVIII)

或其醫藥上可接受之鹽。

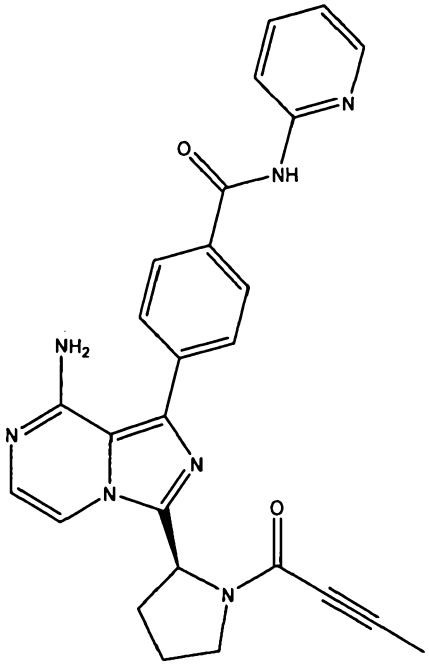
[0865] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合

物、水合物、共晶體、或前藥；及(2)具有以下結構之BTK抑制劑：



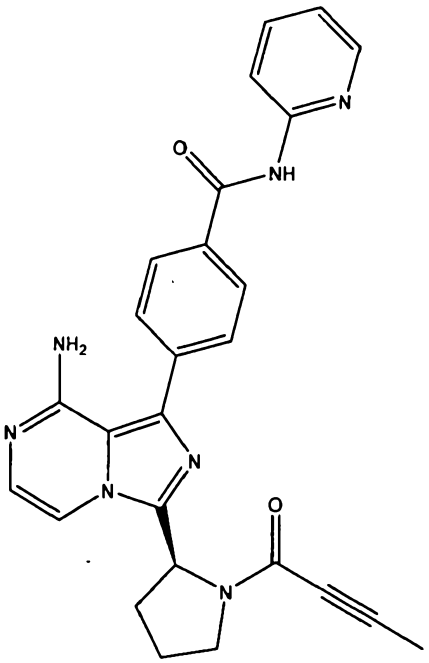
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0866] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)具有以下結構之 BTK 抑制劑：



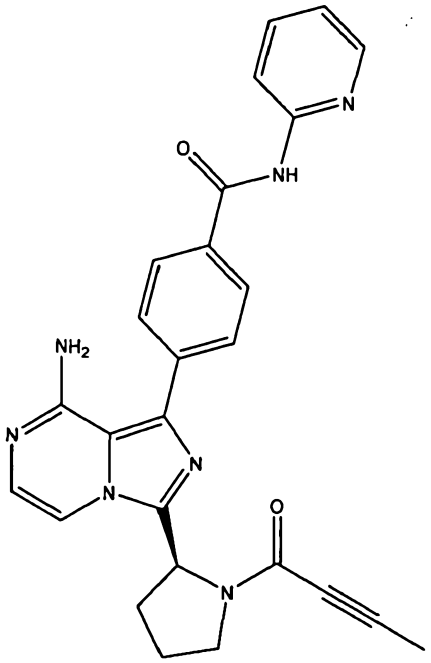
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0867] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)具有以下結構之 BTK 抑制劑：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥及此相同 PI3K-δ抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0868] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)具有以下結構之 BTK 抑制劑：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥及此相同抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。

[0869] 本發明提供組合物，包含二或三個成分，選自 BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑、及 JAK-2 抑制劑。

[0870] 本發明提供組成物，其包含二或三個成分，選自 BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑、及 JAK-2 抑制劑。

[0871] 本發明提供套組，其包含二或三個組成物及可選擇存在之藥品說明書或標籤，其提供同時、分開或依序投予組成物之指示，其中每一組成物包含下列中至少一

者：BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑或 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及其中該二或三個組成物一起包含二或三個選自下列中之成分：BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0872] 用於本發明之實施體系中之較佳化合物，其為 BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑、及 JAK-2 抑制劑，被於此處詳細敘述。一些較佳化合物包括式(XVIII)、式(IX)、式(LXVI)(維尼托來)、式(XXX)(魯索替尼)、及式(LIV)(帕克提尼)。

[0873] 在一實施體系中提供組合物、組成物及／或套組，如此處所述者，包含 BTK 抑制劑及 BCL-2 抑制劑，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及 BCL-2 抑制劑為式(LXVI)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。在一實施體系中，該組合物、組成物及／或套組為用於治療癌症，如此處所述者，例如用於治療白血病、淋巴瘤及／或實體腫瘤癌症。

[0874] 在一實施體系中提供組合物、組成物及／或套組，如此處所述者，包含 BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑及 PI3K 抑制，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及 BCL-2 抑制劑為式(LXVI)之化合物或其醫藥上可

接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及該PI3K 抑制劑為式(IX)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。在一實施體系中，該組合物、組成物及／或套組為用於治療癌症，如此處所述者，例如用於治療白血病、淋巴瘤及／或實體腫瘤癌症。

[0875] 在一實施體系中提供組合物、組成物及／或套組，如此處所述者，包含 BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑及JAK-2 抑制劑，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，BCL-2 抑制劑為式(LXVI)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及 JAK-2 抑制劑為式(XXX)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。在一實施體系中，該組合物、組成物及／或套組為用於治療癌症，如此處所述者，例如用於治療白血病、淋巴瘤及／或實體腫瘤癌症。

[0876] 在一實施體系中提供組合物、組成物及／或套組，如此處所述者，包含 BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑及JAK-2 抑制劑，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，BCL-2 抑制劑為式(LXVI)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及 JAK-2 抑制劑為式(LIV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。在一實施體系中，該組合物、組成物及／或套組為用於治療癌症，如此處所述

者，例如用於治療白血病、淋巴瘤及／或實體腫瘤癌症。

[0877] 在一實施體系中提供組合物、組成物及／或套組，如此處所述者，包含 BTK 抑制劑及 PI3K 抑制劑，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及該 PI3K 抑制劑為式(IX)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。在一實施體系中，該組合物、組成物及／或套組為用於治療癌症，如此處所述者，例如用於治療白血病、淋巴瘤及／或實體腫瘤癌症。

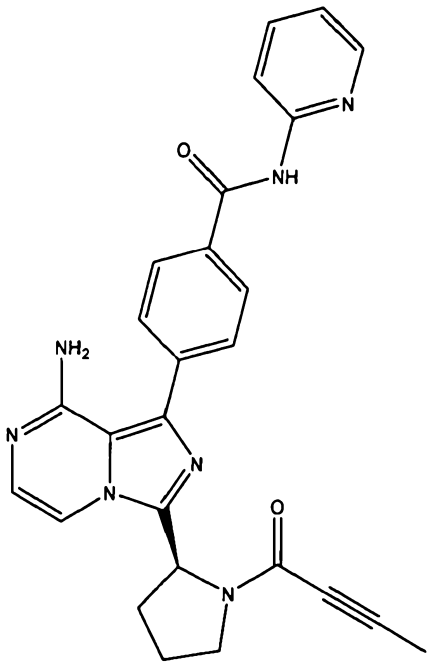
[0878] 在一實施體系中提供組合物、組成物及／或套組，如此處所述者，包含 BTK 抑制劑及 JAK-2 抑制劑，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及 JAK-2 抑制劑為式(XXX)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。在一實施體系中，該組合物、組成物及／或套組為用於治療癌症，如此處所述者，例如用於治療白血病、淋巴瘤及／或實體腫瘤癌症。

[0879] 在一實施體系中提供組合物、組成物及／或套組，如此處所述者，包含 BTK 抑制劑及 JAK-2 抑制劑，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及 JAK-2 抑制劑為式(LIV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。在一實施體系中，該組合物、組成物及／或套組為用於治療癌症，如此處所述

者，例如用於治療白血病、淋巴瘤及／或實體腫瘤癌症。

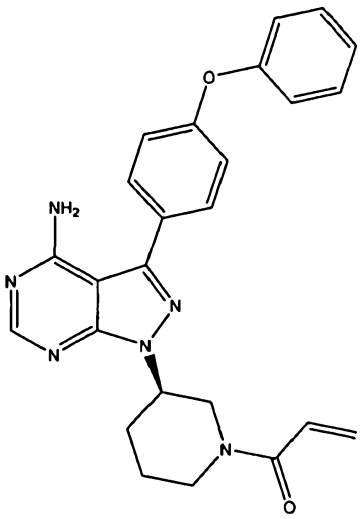
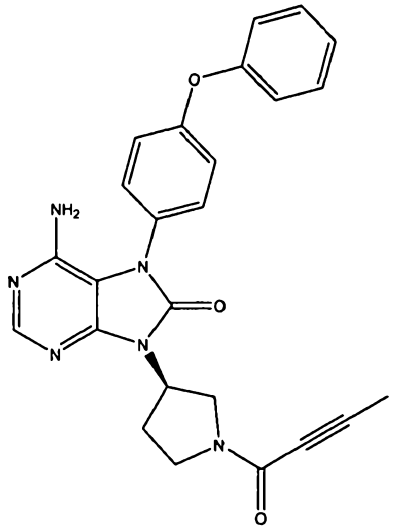
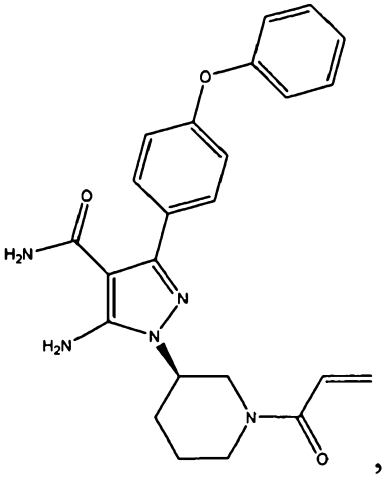
[0880] 此處揭示之該組合物、組成物及／或套組可用於治療癌症，例如用於治療白血病、淋巴瘤及／或實體腫瘤癌症。此處揭示之該組合物、組成物及／或套組可用作例如研究工具、用於發現及／或發展醫產物以用於治療一些型態癌症中之任何者，例如白血病、淋巴瘤及實體腫瘤癌症。在一較佳實施體系中，實體腫瘤癌症為選自下列：乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉癌和胃癌。在一實施體系中，白血病為選自下列：急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)和急性淋巴母細胞白血病(ALL)。在一較佳實施體系中，淋巴瘤為濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、B 細胞慢性淋巴母細胞白血病或伯基特氏淋巴瘤。

[0881] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑，具有以下結構：



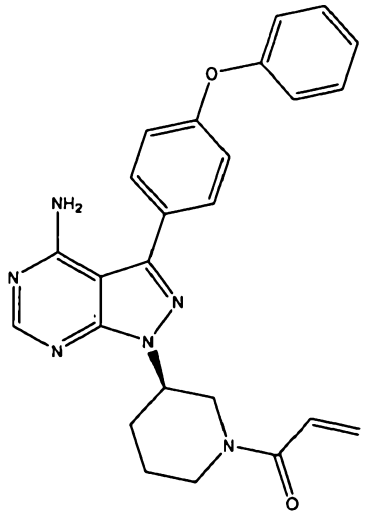
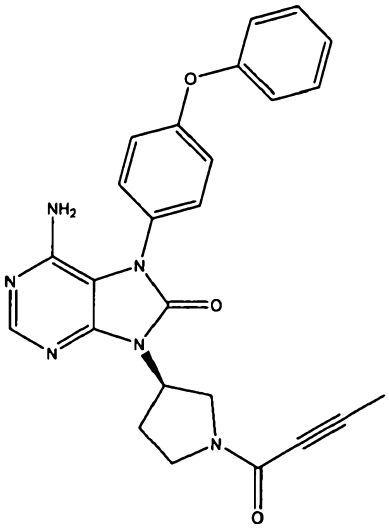
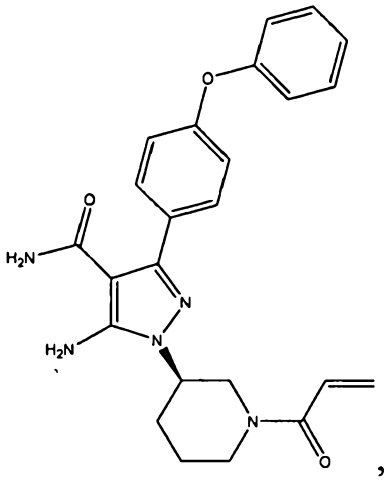
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥及此相同抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。

[0882] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(2)BTK 抑制劑，選自下列之依魯替尼(ibrutinib)：


,

,

,

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

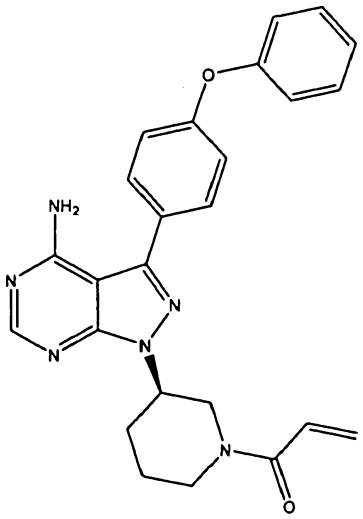
[0883] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑，選自下列之依魯替尼：


,

,

,

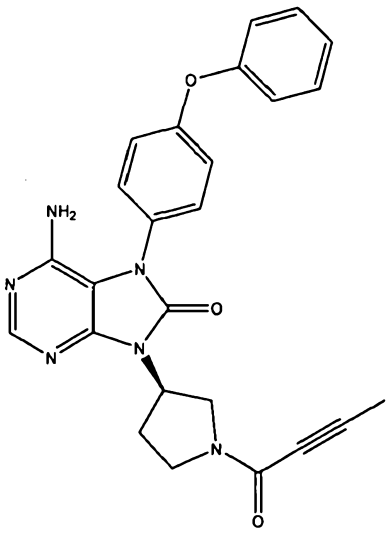
及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0884] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合

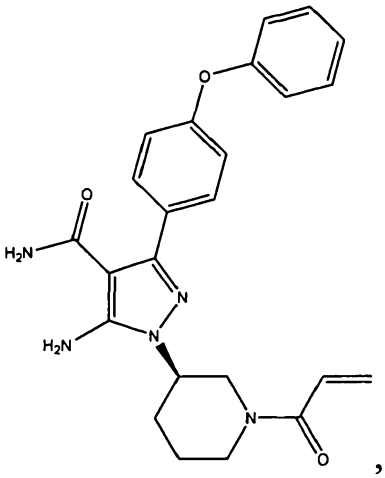
物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑，選自下列之依魯替尼：



，



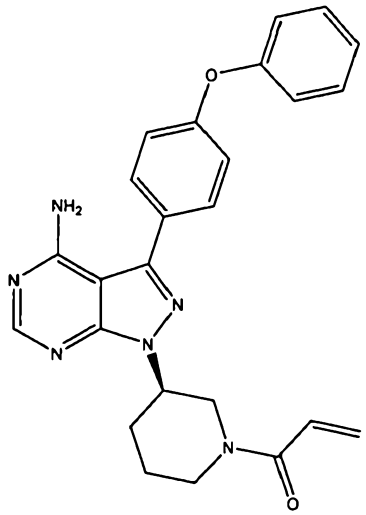
，



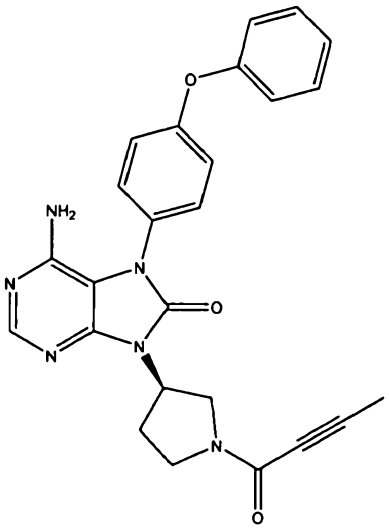
，

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，相同 PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

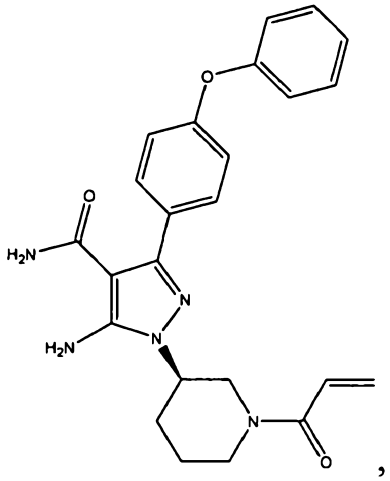
[0885] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑，選自下列之依魯替尼：



，



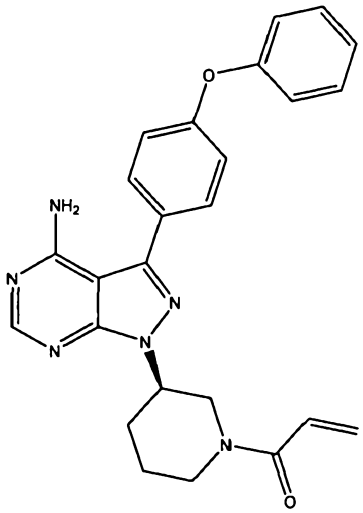
，



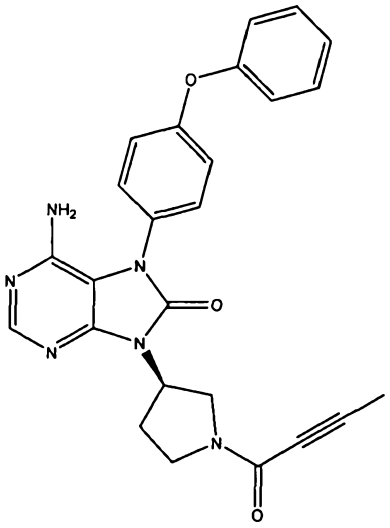
，

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。

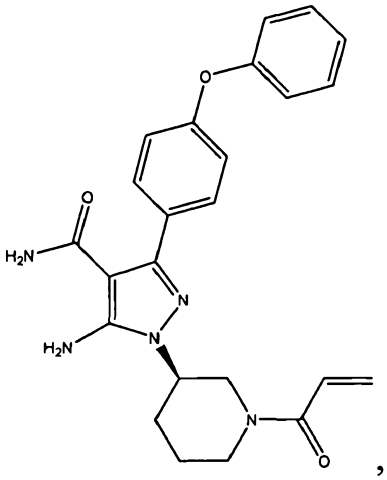
[0886] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑，選自下列之依魯替尼：



，



，

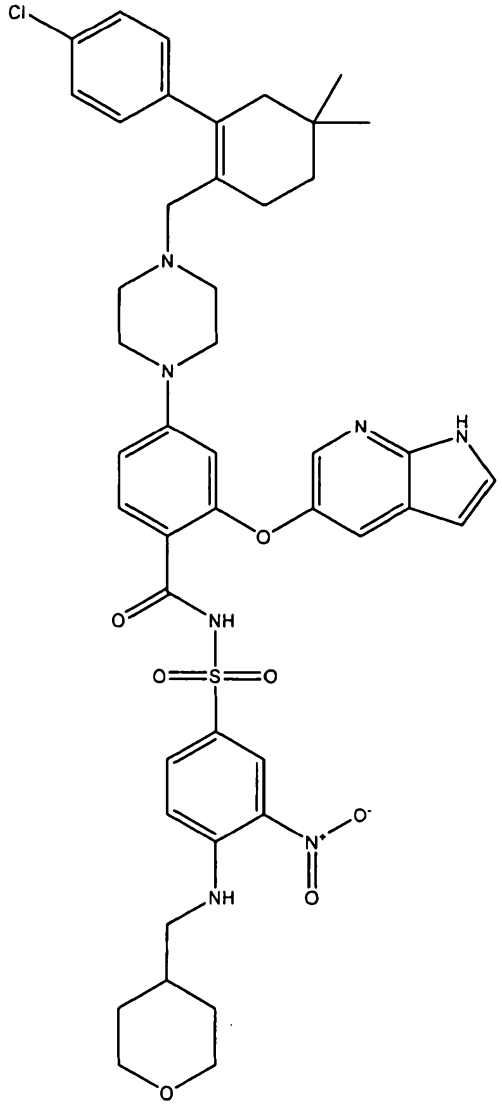


，

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水

合物、共晶體、或前藥，及此相同 PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥及此相同抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。

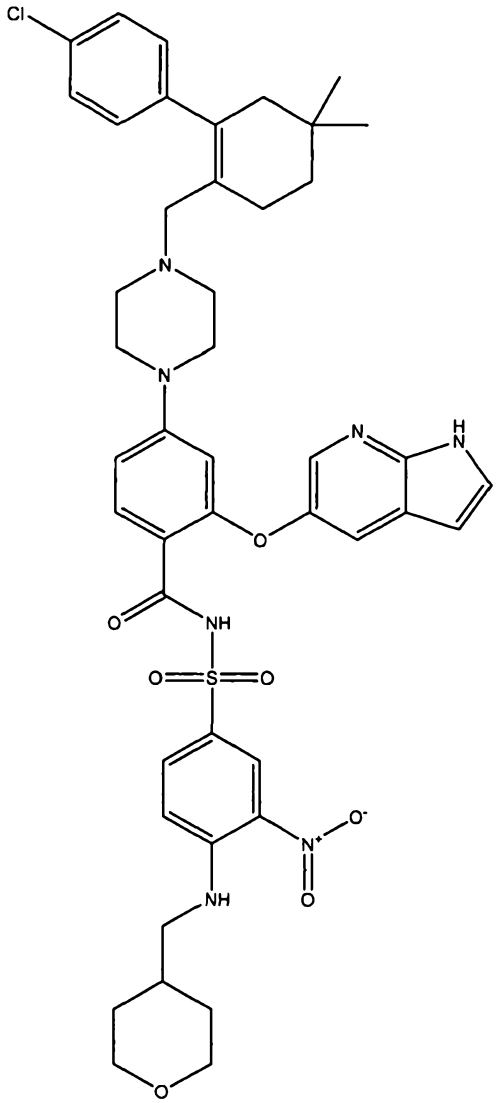
[0887] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)具有以下結構之 BCL-2 抑制劑：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

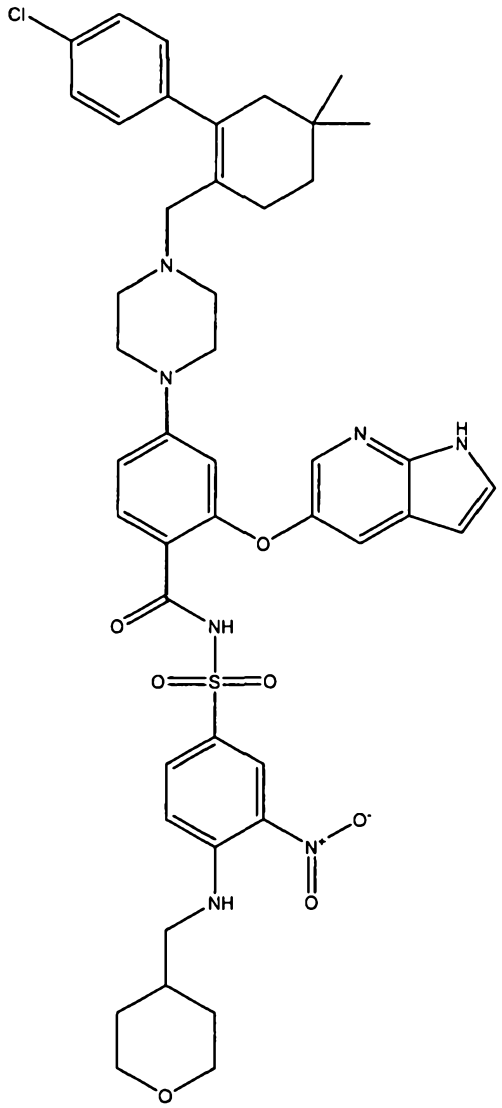
[0888] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其

包含(1)具有以下結構之 BCL-2 抑制劑：



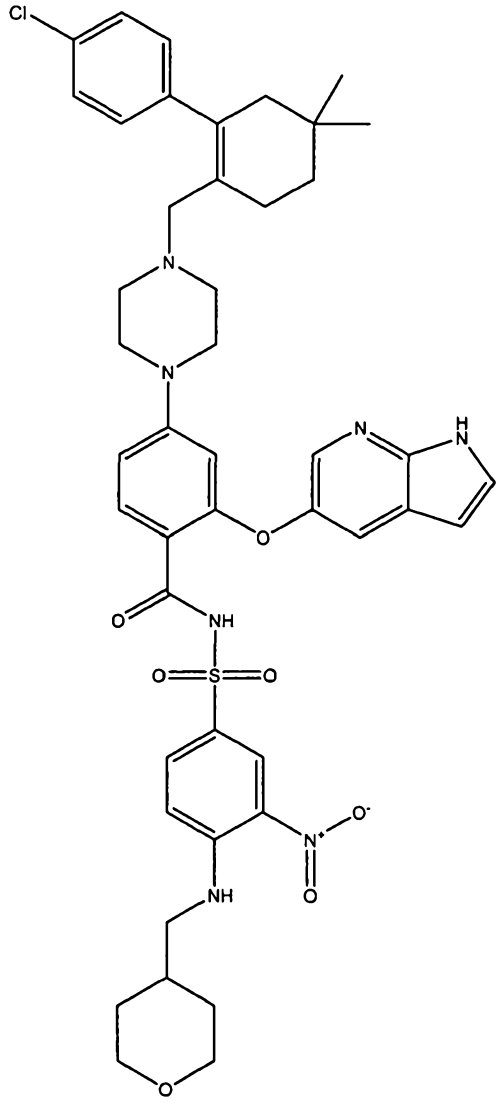
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(2)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0889] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)具有以下結構之 BCL-2 抑制劑：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

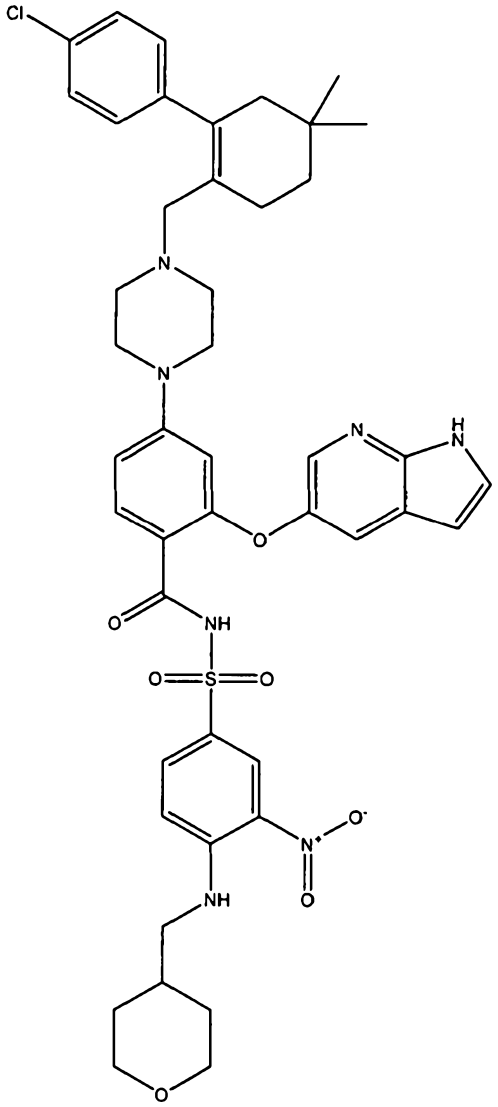
[0890] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)具有以下結構之 BCL-2 抑制劑：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同抗凝血劑或具有抗血小板

活性之醫藥成分。

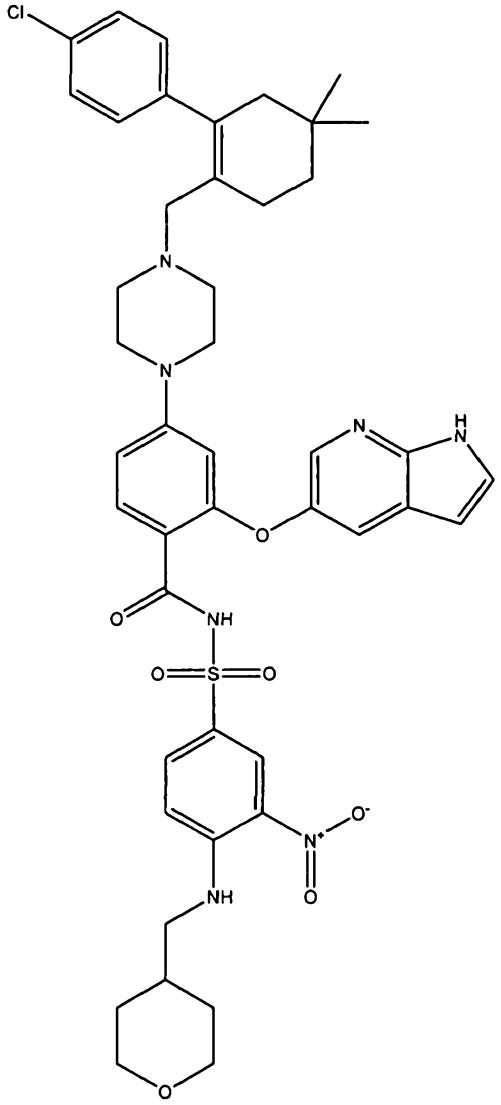
[0891] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)具有以下結構之 BCL-2 抑制劑：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合

物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。

[0892] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)具有以下結構之 BCL-2 抑制劑：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ 抑制劑或其

醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。

[0893] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑，其較佳為維尼托來，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)BCL-2 抑制劑，其較佳為維尼托來，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0894] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑，其較佳為維尼托來，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)BCL-2 抑制劑，其較佳為維尼托來，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0895] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑，其較佳為維尼托來，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)BCL-2 抑制劑，其較佳為維尼托來，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0896] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑，其較佳為維尼托來，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)BCL-2 抑制劑，其較佳為維尼托來，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。

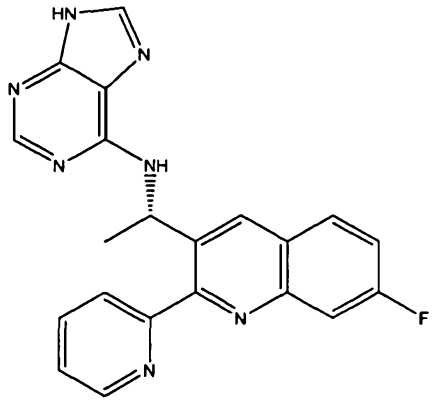
[0897] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其

包含(1)BCL-2 抑制劑，其較佳為維尼托來，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑，具有式之結構(XVIII)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)BCL-2 抑制劑，其較佳為維尼托來，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑，具有結構，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。

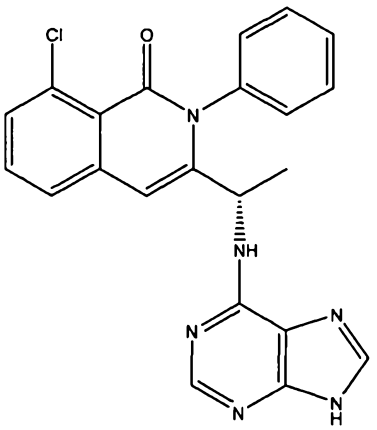
[0898] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑，其較佳為維尼托來，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，包含(1)BCL-2 抑制劑，其較佳為維尼托來，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及

(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。

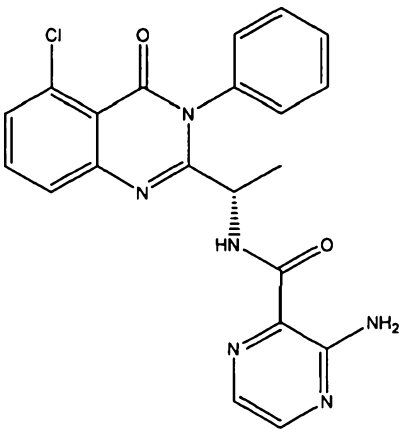
[0899] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)選自下列之 PI3K-δ 抑制劑：



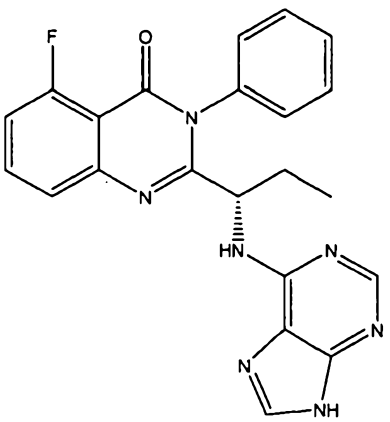
,



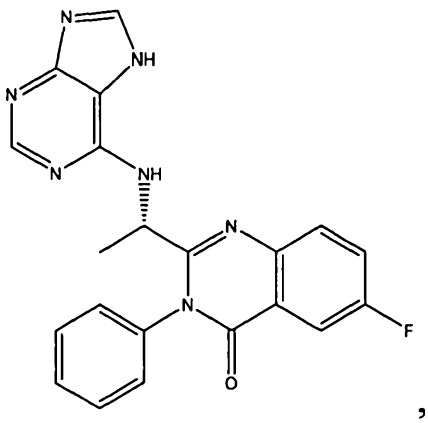
,



,



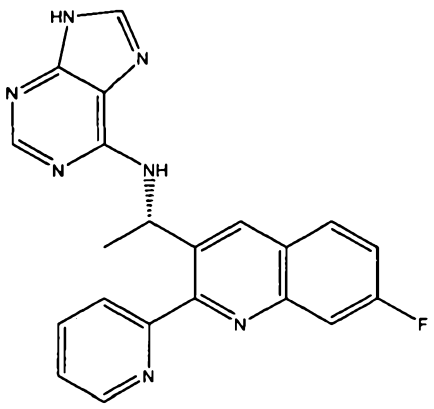
,



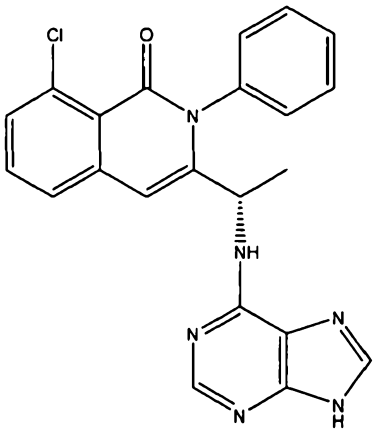
,

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

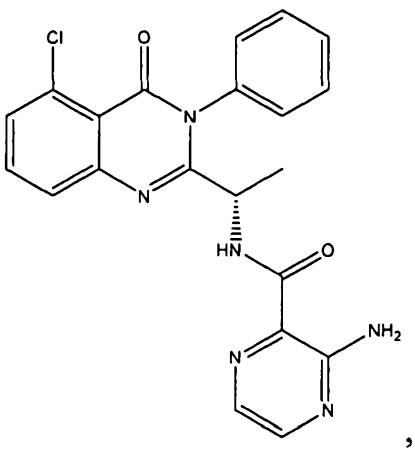
[0900] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)選自下列之 PI3K 抑制劑：



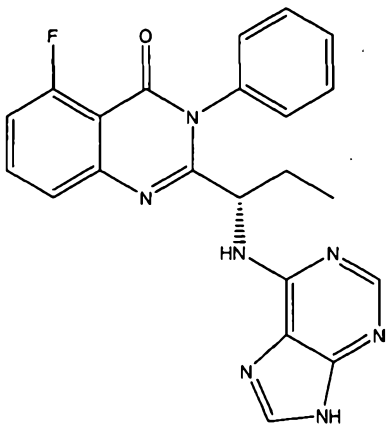
，



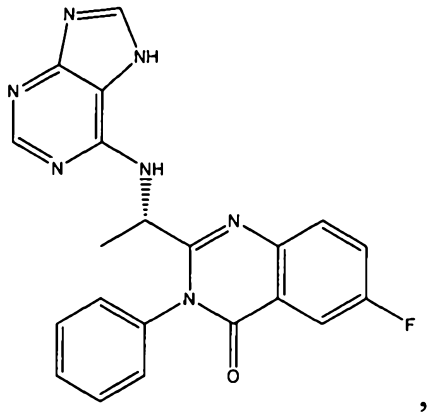
，



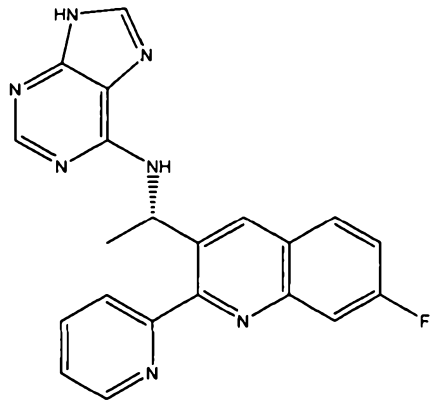
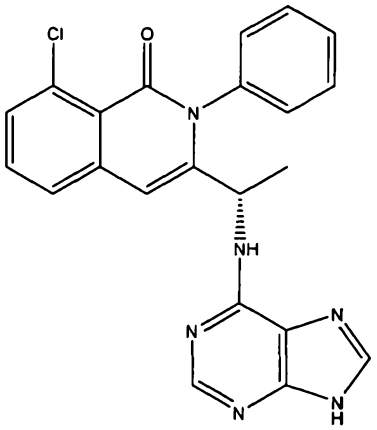
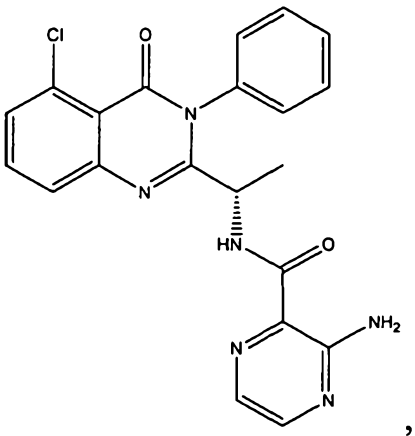
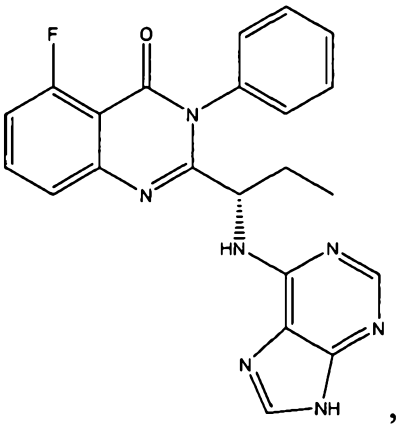
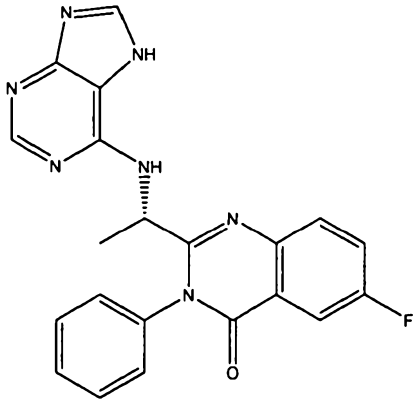
，艾代拉里斯：



，

阿卡利斯巴(acalisib)：  ，及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。

[0901] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)選自下列之 PI3K-δ 抑制劑：

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同BCL-2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同BTK抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同PI3K-δ抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同抗凝血劑或具有抗血

小板活性之醫藥成分。

[0902] 在一實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分，其中該抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分為選自下列之化合物：醋硝香豆醇(acenocoumarol)、阿那格雷(anagrelide)、阿那格雷鹽酸鹽(anagrelide hydrochloride)、阿昔單抗(abciximab)、阿洛普令(aloxiprin)、抗凝血酶(antithrombin)、阿哌沙班(apixaban)、阿加曲班(argatroban)、阿斯匹靈(aspirin)、具有延長釋放性雙嘧達莫之阿斯匹靈(aspirin with extended-release dipyridamole)、貝前列素(beraprost)、貝曲西班(betrixaban)、比伐盧定(bivalirudin)、卡巴匹林钙(carbasalate calcium)、西洛他唑(cilostazol)、氯吡格雷(clopidogrel)、氯吡格雷硫酸氫鹽(clopidogrel bisulfate)、氯克羅孟(cloricromen)、達比加群酯(dabigatran etexilate)、達瑞沙班(darexaban)、達肝素(dalteparin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、去纖苷(defibrotide)、雙香豆素(dicumarol)、二苯乙醯茚二酮(diphenadione)、雙嘧達莫(dipyridamole)、地他唑(ditazole)、地西盧定(desirudin)、依度沙班(edoxaban)、依諾肝素(enoxaparin)、依諾肝素鈉

(enoxaparin sodium)、埃替巴肽(eptifibatide)、磺達肝睽(fondaparinux)、磺達肝睽鈉(fondaparinux sodium)、肝素(heparin)、肝素鈉(heparin sodium)、肝素鈣(heparin calcium)、艾卓肝素(idraparinux)、艾卓肝素鈉(idraparinux sodium)、依洛前列素(iloprost)、吲哚布芬(indobufen)、來匹盧定(lepirudin)、低分子量肝素(low molecular weight heparin)、美拉加群(melagatran)、那屈肝素(nadroparin)、奧米沙班(otamixaban)、帕肝素(parnaparin)、苯茚二酮(phenindione)、苯丙香豆素(phenprocoumon)、普拉格雷腽(prasugrel)、匹可托安(picotamide)、前列環素(prostacyclin)、雷馬曲班(ramatroban)、瑞肝素(reviparin)、利伐沙班(rivaroxaban)、舒洛地特(sulodexide)、特魯曲班(terutroban)、特魯曲班鈉(terutroban sodium)、替格瑞洛(ticagrelor)、噻氯匹啶(ticlopidine)、噻氯匹啶鹽酸鹽(ticlopidine hydrochloride)、亭扎肝素(tinzaparin)、亭扎肝素鈉(tinzaparin sodium)、替羅非班(tirofiban)、替羅非班鹽酸鹽(tirofiban hydrochloride)、曲前列環素(treprostinil)、曲前列環素鈉(treprostinil sodium)、三氟醋鉚酸(triflusal)、沃拉帕沙(vorapaxar)、香豆素(warfarin)、香豆素鈉(warfarin sodium)、希美加群(ximelagatran)，其鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、及其組合物。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑

合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同 PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及此相同抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。

[0903] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0904] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)BCL-2 抑

制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0905] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0906] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；

(3)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分；及(4)JAK-2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

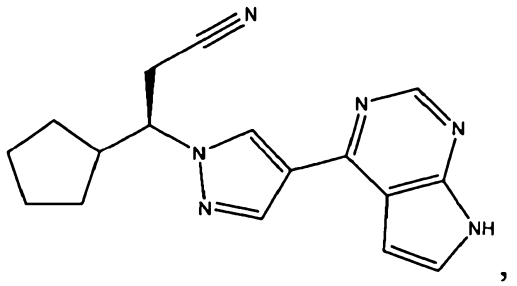
[0907] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶

體、或前藥。

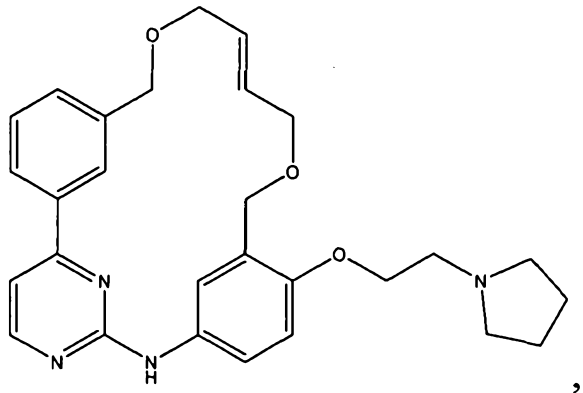
[0908] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0909] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑，其為選自下列：

魯索替尼(ruxolitinib)：



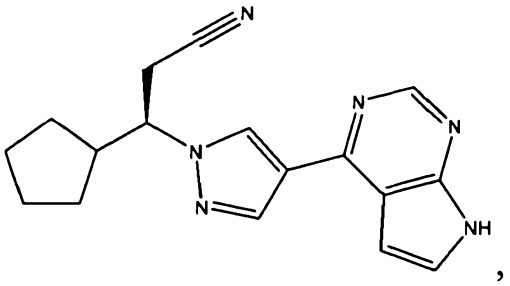
帕克提尼(pacritinib)：



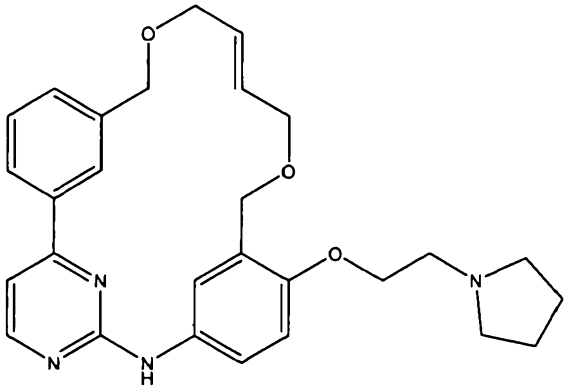
及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)此相同 JAK-2 抑制劑及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0910] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑，其為選自下列：

魯索替尼：



帕克提尼：

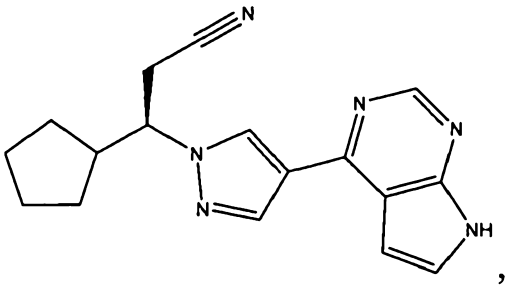


及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)此相同 PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)此相同 JAK-2 抑制劑及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0911] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑，其為選自下

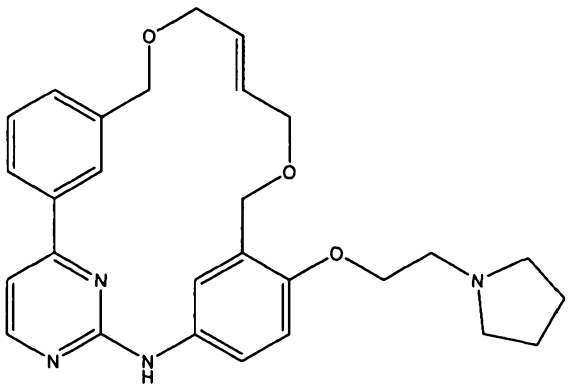
列：

魯索替尼：



，

帕克提尼：



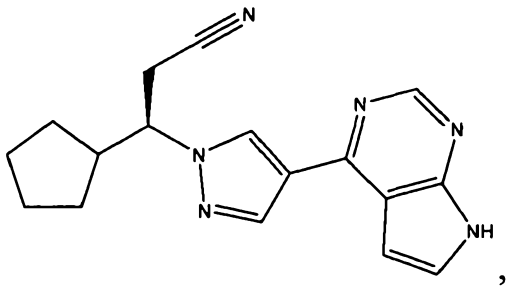
，

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)此相同 PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)此相同 JAK-2 抑制劑及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0912] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；

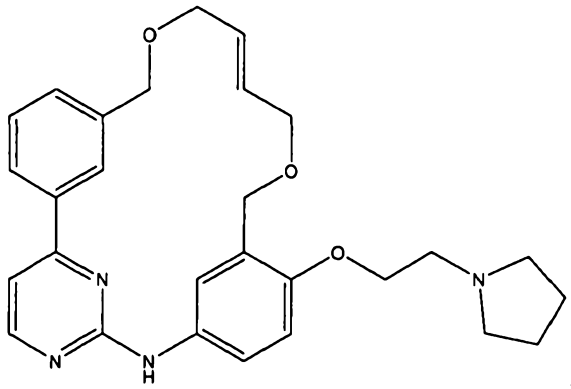
(3)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分；及(4)JAK-2抑制劑，其為選自下列：

魯索替尼：



，

帕克提尼：



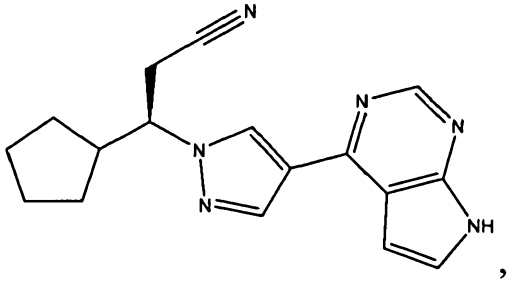
，

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)此相同抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分；及(4)此相同 JAK-2 抑制劑及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0913] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及

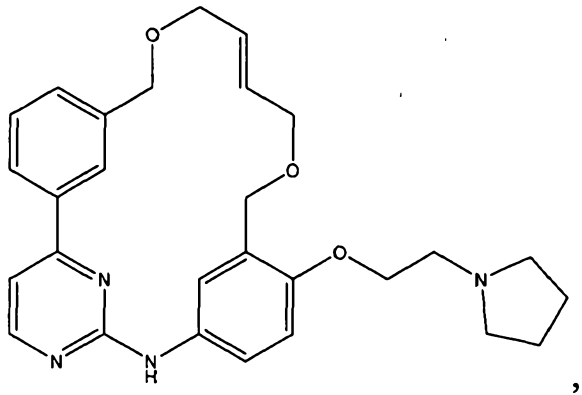
(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分；及(5)JAK-2 抑制劑，其為選自下列：

魯索替尼：



，

帕克提尼：



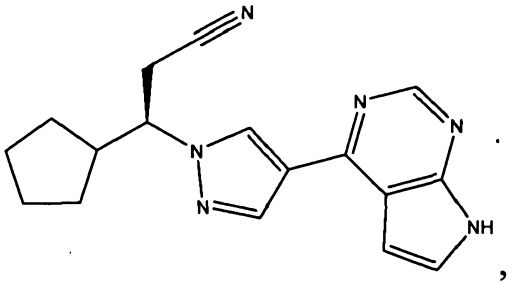
，

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)此相同 PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(4)此相同抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分；及(5)此相同 JAK-2 抑制劑及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0914] 在一較佳實施體系中，本發明提供組成物，其

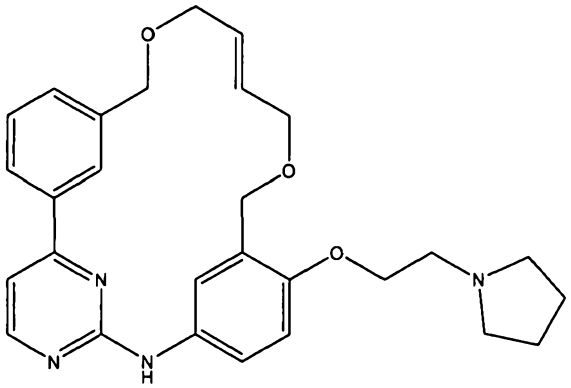
包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(3)PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及(4)抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分；及(5)JAK-2 抑制劑，其為選自下列：

魯索替尼：



，

帕克提尼：



，

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。亦提供一套組，其包含(1)此相同 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(2)此相同 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(3)此相同 PI3K-δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；(4)此相同抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分；及(5)此相同 JAK-2

抑制劑及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0915] 在選定的實施體系中，本發明提供用於治療實體腫瘤癌症、淋巴瘤及白血病之醫藥組成物。

[0916] 本發明亦提供實施體系，其中組合物、組成物及套組可用於發現及／或發展用於治療實體腫瘤癌症、淋巴瘤及白血病之醫藥產品。

[0917] 醫藥組合物通常經調配以提供治療有效量的作為活性成分之 PI3K 抑制劑(其包括 PI3K-γ 或 PI3K-δ 抑制劑)、JAK-2 抑制劑、BTK 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑或彼等之醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物或水合物之組合。在必要時，醫藥組合物含有醫藥上可接受之鹽及／或其配位複合物及一或多種醫藥上可接受之賦形劑、載劑(包括惰性固體稀釋劑和填充劑)、稀釋劑(包括無菌水溶液和各種有機溶劑)、滲透促進劑、增溶劑及佐劑。

[0918] 醫藥組成物係以 PI3K 抑制劑(包括 PI3K-γ 或 PI3K-δ 抑制劑)和 BTK 抑制劑之組合投予。在必要時，可將其他劑混合至製劑中或可將兩種組份調配成分開或同時組合使用的製劑。

[0919] 在選定的實施體系中，提供於本發明的醫藥組成物中之每個 PI3K、JAK-2、BTK 及 BCL-2 抑制劑的濃度獨立為小於例如 100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、

4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或 0.0001%w/w、w/v 或 v/v 之每個 BTK 或 PI3K 抑制劑。

[0920] 在選定的實施體系中，提供於本發明的醫藥組成物中之每個 PI3K、JAK-2、BTK 及 BCL-2 抑制劑的濃度獨立為大於 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、

0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v之每個BTK或PI3K抑制劑。

[0921] 在選定的實施體系中，本發明的每個PI3K、JAK-2 BTK及BCL-2抑制劑的濃度獨立在以下的範圍內：從約0.0001%至約50%、約0.001%至約40%、約0.01%至約30%、約0.02%至約29%、約0.03%至約28%、約0.04%至約27%、約0.05%至約26%、約0.06%至約25%、約0.07%至約24%、約0.08%至約23%、約0.09%至約22%、約0.1%至約21%、約0.2%至約20%、約0.3%至約19%、約0.4%至約18%、約0.5%至約17%、約0.6%至約16%、約0.7%至約15%、約0.8%至約14%、約0.9%至約12%或約1%至約10%w/w、w/v或v/v之每個BTK或PI3K抑制劑。

[0922] 在選定的實施體系中，本發明的每個PI3K、JAK-2、BTK及BCL-2抑制劑之濃度獨立在以下的範圍內：從約0.001%至約10%、約0.01%至約5%、約0.02%至約4.5%、約0.03%至約4%、約0.04%至約3.5%、約0.05%至約3%、約0.06%至約2.5%、約0.07%至約2%、約0.08%至約1.5%、約0.09%至約1%、約0.1%至約0.9%w/w、w/v或v/v之每個BTK或PI3K抑制劑。

[0923] 在選定的實施體系中，本發明的每個PI3K、JAK-2、BTK及BCL-2抑制劑之量獨立為等於或少於10

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

[0924] 在選定的實施體系中，本發明的每個 PI3K、JAK-2、BTK 及 BCL-2 抑制劑之量獨立為大於 0.0001 克、0.0002 克、0.0003 克、0.0004 克、0.0005 克、0.0006 克、0.0007 克、0.0008 克、0.0009 克、0.001 克、0.0015 克、0.002 克、0.0025 克、0.003 克、0.0035 克、0.004 克、0.0045 克、0.005 克、0.0055 克、0.006 克、0.0065 克、0.007 克、0.0075 克、0.008 克、0.0085 克、0.009 克、0.0095 克、0.01 克、0.015 克、0.02 克、0.025 克、0.03 克、0.035 克、0.04 克、0.045 克、0.05 克、0.055 克、0.06 克、0.065 克、0.07 克、0.075 克、0.08 克、0.085 克、0.09 克、0.095 克、0.1 克、0.15 克、0.2 克、0.25 克、0.3 克、0.35 克、0.4 克、0.45 克、0.5 克、0.55 克、0.6 克、0.65 克、0.7 克、0.75 克、0.8 克、0.85 克、

0.9 克、0.95 克、1 克、1.5 克、2 克、2.5 克、3 克、3.5、4 克、4.5 克、5 克、5.5 克、6 克、6.5 克、7 克、7.5 克、8 克、8.5 克、9 克、9.5 克或 10 克。

[0925] 根據本發明的每個 PI3K、JAK-2、BTK 及 BCL-2 抑制劑係以寬廣的劑量範圍生效。例如，在成人的治療中，劑量範圍獨立以每天從 0.01 至 1000 毫克，從 0.5 至 100 毫克，從 1 至 50 毫克，且以每天從 5 至 40 毫克為可使用的劑量實例。確切的劑量將取決於投予途徑，其中投予之化合物的形式，欲治療的個體性別和年齡、欲治療的個體體重及主治醫師的偏好和經驗。

[0926] 下文所述為非限制的範例性醫藥組成物及彼之製備方法。

[0927] 在選定的實施體系中，本發明提供用於經口投予之醫藥組成物，其含有選自 PI3K、JAK-2、BTK 及 BCL-2 抑制劑之二或更多個活性成分之組合物，及適合於經口投予之醫藥賦形劑。

[0928] 在選定的實施體系中，本發明提供用於經口投予之固體醫藥組成物，包含：(i)組合之有效量的 PI3K、JAK-2、BTK 及／或 BCL-2 抑制劑，及(ii)適合於經口投予之醫藥賦形劑。在選定的實施體系中，組成物更包含(iii)有效量的第四化合物。

[0929] 在選定的實施體系中，醫藥組成物可為適合於經口投予之液體醫藥組成物。適合於經口投予之本發明的醫藥組成物可呈離散的劑型(諸如膠囊、扁囊劑或錠劑)，

或呈液體或氣霧噴霧劑，各含有預定量的呈粉末或在顆粒、在水性或非水性液體中的溶液或懸浮液、水包油型乳液、油包水型液體乳液中的活性成分，用於重建之粉末、用於口服之粉末、瓶(包括在瓶中粉末或液體)、口中溶解性膜、菱形錠、糊、管、膠及包。此等劑型可以藥學方法中之任一者製備，但是所有的方法皆包括使活性成分與構成一或多種必要成分的載劑締結之步驟。組成物通常藉由將活性成分與液體載劑或細碎的固體載劑或二者均勻且緊密地摻合及接著若必要時將產物定形成所欲外觀而製得。例如，錠劑可藉由隨意地與一或多種輔助成分壓縮或模塑而製得。壓縮之錠劑可藉由將與賦形劑(諸如但不限於黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑及／或表面活性劑或分散劑)隨意地混合之自由流動形式的活性成分(諸如粉末或顆粒)在適合的機器中壓縮而製得。模塑之錠劑可藉由將以惰性稀釋劑濕潤的粉末狀化合物在適合的機器中模塑而製成。

[0930] 本發明另外包含無水醫藥組成物及劑型，因為水可促成一些化合物降解。例如，在醫藥技術中可添加水(例如，5%)作為模擬長期貯存的手段，以便於測定特徵，諸如貯存壽命或調配物隨時間的穩定性。本發明的無水醫藥組成物及劑型可使用無水或含低水分之成分及低水分或低濕度條件製備。若預期在製造、包裝及／或貯存期間與水分及／或濕度有實質的接觸，則可將含有乳糖之本發明的無水醫藥組成物及劑型製成無水的。可製備無水醫藥組成物且貯存，使得維持其無水本性。據此，無水組合物可

使用已知防止暴露於水的材料包裝，使得組合物可內含在適合的調配套組中。適合的包裝實例包括但不限於密封式箔、塑膠或類似物、單位劑量容器、泡殼包裝和條帶包裝。

[0931] 每個 PI3K、JAK-2、BTK 及 BCL-2 抑制劑活性成分可根據習知的醫藥化合技術組合在與醫藥載劑之緊密的摻合物中。載劑可取決於所欲投予之製劑形式而採用各種廣泛的形式。在製備口服劑型之組合物時，可使用常見的醫藥介質中之任一者作為載劑，諸如在口服液體製劑(諸如懸浮液、溶液和酏劑)或氣霧劑的例子中之水、二醇、油、醇、調味劑、保存劑、著色劑及類似者；或在口服固體製劑的例子中可使用諸如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑和崩解劑之載劑，在一些實施體系中不使用乳糖。關於固體口服製劑，例如適合的載劑包括粉末、膠囊和錠劑。若必要時，可將錠劑以標準的水性或非水性技術包膜。

[0932] 適合用於醫藥組成物及劑型的黏合劑包括但不限於玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠、天然和合成膠(諸如阿拉伯膠)、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、粉末狀黃蓍膠、瓜爾膠、纖維素和其衍生物(例如，乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素、預膠凝化澱粉、羥丙基甲基纖維素、微晶纖維素及彼之混合物。

[0933] 適合用於本文所揭示的醫藥組成物及劑型之填

充劑的實例包括但不限於滑石、碳酸鈣(例如，顆粒或粉末)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、聚萄糖酸鹽(dextrate)、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預凝膠化澱粉及彼之混合物。

[0934] 崩解劑可用於本發明的組成物中，以提供錠劑在暴露於水性環境時崩解。太多的崩解劑可能造成錠劑在瓶中崩解。太少的崩解劑可能不足以發生崩解，因此改變從劑型釋放活性成分的速率及程度。因此，既不太少也不太多至不利地改變活性成分釋放的足夠量之崩解劑可用於形成本文所揭示之化合物的劑型。所使用之崩解劑量可基於調配物類型及投予模式而改變，且可由那些一般熟習本技術領域者輕易的識別。約 0.5 至約 15 重量%之崩解劑或約 1 至約 5 重量%之崩解劑可用於醫藥組成物中。可用於形成本發明的醫藥組成物及劑型之崩解劑包括但不限於瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、波拉克林(polacrilin)鉀、澱粉乙醇酸鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、其他澱粉、預凝膠化澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻素、其他纖維素、樹膠或彼之混合物。

[0935] 可用於形成本發明的醫藥組成物及劑型之潤滑劑包括但不限於硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如，花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆

油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂或彼之混合物。額外的潤滑劑包括例如矽膠、合成二氧化矽之凝結氣霧劑或彼之混合物。潤滑劑可以少於醫藥組合物的約 1 重量%之量隨意地添加。

[0936] 當希望以水性懸浮液及／或酏劑經口投予時，則可將其中必需的活性成分與各種增甜劑或調味劑、著色物質或染料、及若希望的乳化劑及／或懸浮劑與稀釋劑(諸如水、乙醇、丙二醇、甘油及彼之各種組合)一起組合。

[0937] 錠劑可以不包膜或以已知的技術包膜，以延遲在胃腸道中崩解及吸收，且從而提供經較長時期的持續作用。例如，可使用時間延遲材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。經口使用的調配物亦可呈現為硬明膠膠囊，其中將活性成分與惰性固體稀釋劑混合，例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土，或為軟明膠膠囊，其中將活性成分與水或油介質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

[0938] 可用於形成本發明的醫藥組成物及劑型之界面活性劑包括但不限於親水性界面活性劑、親脂性界面活性劑及彼之混合物。亦即可使用親水性界面活性劑之混合物，可使用親脂性界面活性劑之混合物，或可使用至少一種親水性界面活性劑與至少一種親脂性界面活性劑之混合物。

[0939] 適合的親水性界面活性劑通常可能具有至少 10 之 HLB 值，而適合的親脂性界面活性劑通常可能具有

約 10 或少於約 10 之 HLB 值。用於使非離子兩性化合物的相對親水性及疏水性特徵化的實驗參數為親水性-親脂性平衡(〝HLB〞值)。具有較低的 HLB 值之界面活性劑更親脂性或疏水性且在油中具有更大的溶解性，而具有較高的 HLB 值之界面活性劑更親水性且在水溶液中具有更大的溶解性。親水性界面活性劑通常被認為是那些具有 HLB 值大於約 10 之化合物，以及 HLB 尺度通常不適用的陰離子、陽離子或兩性離子化合物。同樣地，親脂性(亦即疏水性)界面活性劑為具有 HLB 值等於或少於約 10 之化合物。然而，界面活性劑之 HLB 值僅為通常被用於能夠調配工業、醫藥及化妝品乳液的粗略指南。

[0940] 親水性界面活性劑可為離子性或非離子性。適合的離子性界面活性劑包括但不限於烷基銨鹽；梭鏈孢酸鹽；胺基酸、寡肽和多肽之脂肪酸衍生物；胺基酸、寡肽和多肽之甘油酯衍生物卵磷脂和氫化卵磷脂、溶血卵磷脂和氫化溶血卵磷脂、磷脂和其衍生物、溶血磷脂和其衍生物、肉鹼脂肪酸酯鹽、烷基硫酸酯之鹽、脂肪酸鹽、多庫酸鈉(sodium docusate)、醯基乳酸酯(acylactylate)、單酸和二酸甘油酯之單和二乙醯化酒石酸酯、琥珀醯化單酸和二酸甘油酯、單酸和二酸甘油酯之檸檬酸酯、及彼之混合物。

[0941] 在前述之群組範圍內，離子性界面活性劑包括(以實例方式說明)：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂和彼之衍生物、肉鹼脂肪酸酯鹽、烷基硫酸酯之鹽、脂

肪酸鹽、多庫酸鈉、醯基乳酸酯、單酸和二酸甘油酯之單和二乙醯化酒石酸酯、琥珀醯化單酸和二酸甘油酯、及彼之混合物。

[0942] 離子性界面活性劑可為下列者之離子化形式：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯甘油、磷脂酸、磷脂醯絲胺酸、溶血磷脂醯膽鹼、溶血磷脂醯乙醇胺、溶血磷脂醯甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂醯絲胺酸、PEG-磷脂醯乙醇胺、PVP-磷脂醯乙醇胺、脂肪酸乳醯酯、2-乳酸硬脂醯酯、硬脂醯乳酸鈉、琥珀醯化單酸甘油酯、單酸/二酸甘油酯之單/二乙醯化酒石酸酯、單酸/二酸甘油酯之檸檬酸酯、膽醯肌胺酸(cholylsarcosine)、己酸酯、辛酸酯、癸酸酯、月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、油酸酯、蓖麻油酸酯、亞麻油酸酯、次亞麻油酸酯、硬脂酸酯、月桂基硫酸酯、十四烷基硫酸酯、多庫酸酯、月桂醯肉鹼、棕櫚醯肉鹼、肉豆寇醯肉鹼、及彼之鹽和混合物。

[0943] 親水性非離子性界面活性劑可包括但不限於烷基葡糖苷、烷基麥芽糖苷、烷基硫代葡糖苷、月桂基聚乙二醇甘油酯、聚環氧烷烷基醚(諸如聚乙二醇烷基醚)、聚環氧烷烷基酚(諸如聚乙二醇烷基酚)、聚環氧烷烷基酚脂肪酸酯(諸如聚乙二醇脂肪酸單酯和聚乙二醇脂肪酸二酯)；聚乙二醇甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、聚環氧烷山梨糖醇酐脂肪酸酯(諸如聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯)；多元醇與至少一種由下列所組成之群組的成員之親

水性轉酯化產物：甘油酯、植物油、氫化植物油、脂肪酸和固醇；聚環氧乙烷固醇、其衍生物和類似物；聚氧乙基化維生素和其衍生物；聚環氧乙烷-聚環氧丙烷嵌段共聚物和其混合物；聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯；及多元醇與至少一種由下列所組成之群組的成員之親水性轉酯化產物：三酸甘油酯、植物油和氫化植物油。多元醇可為甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨醇、丙二醇、季戊四醇或醣。

[0944] 其他的親水性非離子性界面活性劑包括(非限制)PEG-10 月桂酸酯、PEG-12 月桂酸酯、PEG-20 月桂酸酯、PEG-32 月桂酸酯、PEG-32 二月桂酸酯、PEG-12 油酸酯、PEG-15 油酸酯、PEG-20 油酸酯、PEG-20 二油酸酯、PEG-32 油酸酯、PEG-200 油酸酯、PEG-400 油酸酯、PEG-15 硬脂酸酯、PEG-32 二硬脂酸酯、PEG-40 硬脂酸酯、PEG-100 硬脂酸酯、PEG-20 二月桂酸酯、PEG-25 三油酸甘油酯、PEG-32 二油酸酯、PEG-20 月桂酸甘油酯、PEG-30 月桂酸甘油酯、PEG-20 硬脂酸甘油酯、PEG-20 油酸甘油酯、PEG-30 油酸甘油酯、PEG-30 月桂酸甘油酯、PEG-40 月桂酸甘油酯、PEG-40 棕櫚仁油、PEG-50 氫化篦麻油、PEG-40 篦麻油、PEG-35 篦麻油、PEG-60 篦麻油、PEG-40 氫化篦麻油、PEG-60 氫化篦麻油、PEG-60 玉米油、PEG-6 癸酸/辛酸甘油酯、PEG-8 癸酸/辛酸甘油酯、聚甘油-10 月桂酸酯、PEG-30 膽固醇、PEG-25 植物固醇、PEG-30 大豆固醇、PEG-20 三油酸酯、PEG-40

山梨糖醇酐油酸酯、PEG-80 山梨糖醇酐月桂酸酯、聚山梨酸酯 20、聚山梨酸酯 80、POE-9 月桂醚、POE-23 月桂醚、POE-10 油醚、POE-20 油醚、POE-20 硬脂醚、生育酚 PEG-100 琥珀酸酯、PEG-24 膽固醇、聚甘油-10 油酸酯、Tween 40、Tween 60、蔗糖單硬脂酸酯、蔗糖單月桂酸酯、蔗糖單棕櫚酸酯、PEG 10-100 壬酚系列、PEG 15-100 辛酚系列、及泊洛沙姆(poloxamer)。

[0945] 適合的親脂性界面活性劑包括(僅以實例方式說明)：脂肪醇、甘油脂肪酸酯、乙醯化甘油脂肪酸酯、低級醇脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯、固醇和固醇衍生物、聚氧乙基化固醇和固醇衍生物、聚乙二醇烷基醚、糖酯、糖醚、單酸和二酸甘油酯之乳酸衍生物；多元醇與至少一種由下列所組成之群組的成員之疏水性轉酯化產物：甘油酯、植物油、氫化植物油、脂肪酸和固醇；油溶性維生素/維生素衍生物；及彼之混合物。在此群組範圍內較佳的親脂性界面活性劑包括甘油脂肪酸酯、聚丙二醇脂肪酸酯及彼之混合物，或為多元醇與至少一種由下列所組成之群組的成員之疏水性轉酯化產物：植物油、氫化植物油和三酸甘油酯。

[0946] 在一實施體系中，組成物可包括增溶劑，以確保本發明化合物良好的溶解及／或溶離。這可對非經口使用之組成物(例如，用於注射之組合物)尤其重要。亦可添加增溶劑以增加親水性藥物及／或其他組份(諸如界面活

性劑)的溶解性或維持組成物成為穩定或均勻的溶液或分散液。

[0947] 適合的增溶劑實例包括但不限於下列：醇和多元醇，諸如乙醇、異丙醇、丁醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇和其異構體、甘油、季戊四醇、山梨醇、甘露醇、二乙二醇單乙醚(transcutol)、異山梨醇二甲醚(dimethyl isosorbide)、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇；羥丙基甲基纖維素和其他的纖維素衍生物、環糊精和環糊精衍生物；具有平均分子量約 200 至約 6000 的聚乙二醇醚(諸如四氫糠醇 PEG 醚(四氫呋喃聚乙二醇醚(glycofurol))或甲氧基 PEG)；醯胺和其他的含氮化合物，諸如 2-吡咯啶酮、2-哌啶酮、ε-己內醯胺、正烷基吡咯啶酮、正羥烷基吡咯啶酮、正烷基哌啶酮、正烷基己內醯胺、二甲基乙醯胺和聚乙烯基吡咯啶酮；酯，諸如丙酸乙酯、檸檬酸三丁酯、乙醯基檸檬酸三乙酯、乙醯基檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三乙酸甘油酯(triacetin)、丙二醇單乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、ε-己內酯和其異構物、δ-戊內酯和其異構物、β-丁內酯和其異構物；及本技術中已知的其他增溶劑，諸如二甲基乙醯胺、異山梨醇二甲醚、正甲基吡咯啶酮、辛酸單甘油酯(monooctanoin)、二乙二醇單乙醚和水。

[0948] 亦可使用增溶劑的混合物。實例包括但不限於三乙酸甘油酯、檸檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙醯胺、正甲基吡咯啶酮、正羥乙基吡咯啶酮、聚乙

烯基吡咯啶酮、羥丙基甲基纖維素、羥丙基環糊精、乙醇、聚乙二醇 200-100、四氫呋喃聚乙二醇醚、二乙二醇單乙醚、丙二醇和異山梨醇二甲醚。特別佳的增溶劑包括山梨醇、甘油、三乙酸甘油酯、乙醇、PEG-400、四氫呋喃聚乙二醇醚和丙二醇。

[0949] 未特別限制可包括的增溶劑量。示出之增溶劑量可受限於生物可接受之量，其可由熟習本技術領域者輕易地決定。在一些情況下，可能有利的是包括遠超過生物可接受之量的增溶劑量，例如使藥物濃度達到最大，在提供病患組合物之前使用習知技術(諸如蒸餾或蒸發)移除過量增溶劑。因此，若有增溶劑的存在，則其重量比可以藥物與其他賦形劑之組合重量為基準計為 10 重量%、25 重量%、50 重量%、100 重量%或至多約 200 重量%。若必要時，亦可使用非常少量的增溶劑，諸如 5 重量%、2 重量%、1 重量%或甚至更少。增溶劑通常可以約 1 重量%至約 100 重量%，更通常為約 5 重量%至約 25 重量%之量存在。

[0950] 組合物可另外包括一或多種醫藥上可接受之添加劑及賦形劑。此等添加劑及賦形劑包括(非制限)防黏劑、消泡劑、緩衝劑、聚合物、抗氧化劑、防腐劑、螯合劑、黏度調節劑、張力劑、調味劑、著色劑、氣味劑、乳白劑、懸浮劑、黏合劑、填充劑、增塑劑、潤滑劑及彼之混合物。

[0951] 另外，可將酸或鹼併入組合物中，以促進加

工、增強穩定性或出於其他原因。醫藥上可接受之鹼的實例包括胺基酸、胺基酸酯、氫氧化銨、氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸氫鈉、氫氧化鋁、碳酸鈣、氫氧化鎂、矽酸鎂鋁、合成矽酸鋁、合成水方解石、氫氧化鎂鋁、二異丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三異丙醇胺、三甲胺、參(羥甲基)胺基甲烷(TRIS)及類似者。亦適合的鹼為醫藥上可接受之酸的鹽，該酸為諸如乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、烷磺酸、胺基酸、抗壞血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、檸檬酸、脂肪酸、甲酸、反丁烯二酸、葡糖酸、氫醌磺酸(hydroquinosulfonic acid)、異抗壞血酸、乳酸、順丁烯二酸、草酸、對-溴苯基磺酸、丙酸、對-甲苯磺酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、鞣酸、酒石酸、硫代乙醇酸、甲苯磺酸、尿酸及類似者。亦可使用多質子酸之鹽，諸如磷酸鈉、磷酸氫二鈉和磷酸二氫鈉。當鹼為鹽時，則陽離子可為任何適宜且醫藥上可接受之陽離子，諸如銨、鹼金屬和鹼土金屬。實例可包括但不限於鈉、鉀、鋰、鎂、鈣和銨。

[0952] 適合的酸為醫藥上可接受之有機酸或無機酸。適合的無機酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸及類似者。適合的有機酸之實例包括乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、烷磺酸、胺基酸、抗壞血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、檸檬酸、脂肪酸、甲酸、反丁烯二酸、葡糖酸、氫醌磺酸、異抗壞血酸、乳酸、順丁烯二酸、甲烷磺酸、草酸、對-溴苯基磺酸、丙

酸、對-甲苯磺酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、鞣酸、酒石酸、硫代乙醇酸、甲苯磺酸和尿酸。

用於注射之醫藥組成物

[0953] 在選定的實施體系中，本發明提供用於注射之醫藥組成物，其含有選自 PI3K、JAK-2、BTK 和 BCL-2 抑制劑中二或更多活性成分之組合及適合於注射之醫藥賦形劑。在組成物中的藥劑之組份及量係如本文所述。

[0954] 可併入用於注射投予之本發明組成物中的形式包括水性或油性懸浮液或乳液(具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油)，以及酏劑，甘露醇，右旋糖或無菌水溶液，及類似的醫藥載劑。

[0955]鹽水溶液亦習知用於注射。亦可使用乙醇、甘油、丙二醇和液體聚乙二醇(及適合的彼等混合物)、環糊精衍生物及植物油。適當的流動性可藉由例如在分散液的例子中使用維持所需粒度之塗佈劑(諸如卵磷脂)及藉由使用界面活性劑而維持。防止微生物的作用可藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑而達成，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸和硫柳汞。

[0956] 無菌可注射溶液係藉由將必需量的 PI3K、JAK-2、BTK 和 BCL-2 抑制劑中二或更多活性成分之組合與如上文列舉之各種其他成分一起併入適當的溶劑中，在需要時接著進行過濾滅菌而製得。分散液通常係藉由將各種經滅菌之活性成分併入含有基底分散介質及來自那些上

文列舉之所需其他成分的無菌載劑中而製得。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的例子中，某些希望的製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其得到活性成分加上來自先前其經無菌過濾之溶液的任何額外所欲成分的粉末。

用於局部遞輸之醫藥組成物

[0957] 在一些實施體系中，本發明提供用於經皮遞輸之醫藥組成物，其含有 PI3K、JAK-2、BTK 和 BCL-2 抑制劑中二或更多活性成分之組合及適合於經皮遞輸之醫藥賦形劑。

[0958] 將本發明的組成物調配成適合於局部投予的固體、半固體或液體形式之製劑，諸如凝膠、水溶性膠凍、乳膏、洗劑、懸浮液、泡沫劑、散劑、漿液、軟膏、溶液、油、糊劑、栓劑、噴霧、乳液、食生理鹽水溶液、以二甲基亞碸(DMSO)為基底之溶液。具有較高密度之載劑通常能夠提供區域長期暴露於活性成分。相反地，溶液調配物可提供活性成分更即時暴露於所選擇之區域。

[0959] 醫藥組成物亦可包含適合的固體或凝膠相載劑或賦形劑，其為使治療性分子得以增加穿透過皮膚之角質層滲透性障壁或幫助治療性分子遞輸之化合物。那些在局部調配技術中受過培訓者已知有許多該等穿透增強分子。該等載劑及賦形劑的實例包括但不限於保濕劑(例如，尿素)、二醇(例如，丙二醇)、醇(例如，乙醇)、脂肪酸(例如，油酸)、界面活性劑(例如，肉豆蔻酸異丙酯和月桂基

硫酸鈉)、吡咯啶酮、單月桂酸甘油酯、亞碸、萜(例如，薄荷腦)、胺、醯胺、烷烴、烷醇、水、碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠和聚合物(諸如聚乙二醇)。

[0960] 用於本發明的方法中之另一範例性調配物係使用經皮遞輸裝置(〝貼片〞)。可使用此等經皮貼片與或不與另一劑提供連續或不連續輸注之量受控制的 PI3K、JAK-2、BTK 和 BCL-2 抑制劑之組合。

[0961] 用於遞輸醫藥劑之經皮貼片的建構及使用為本技術中所熟知。參見例如美國專利案號 5,023,252、4,992,445 和 5,001,139。此等貼片經建構用於連續、脈衝式或按需要遞輸醫藥劑。

其他的醫藥組合物

[0962] 醫藥組成物亦可自本文所述之組成物及一或多種適合於舌下，頰內，直腸，骨質內，眼內，鼻內，硬膜外或脊柱內投予的醫藥上可接受之賦形劑製得。此等醫藥組合物之製備為本技術中所熟知。參見例如 Anderson, et al. eds. Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition,, McGraw-Hill, 2002；及 Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Thnird Edition, Churchill Livingston, N.Y., 1990。其每一者之全部內容在此被併入作為參考資料。

[0963] PI3K、BCL-2、JAK-2 和 BTK 抑制劑中二或更

多活性成分之組合，或該等化合物之醫藥組成物的投予可以任何能使化合物遞輸至作用位置之方法達成。該等方法包括經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸途徑(包括靜脈內、動脈內、皮下、肌肉內、血管內、腹膜內或輸注)、局部(例如，經皮施用)、經直腸投予、由導管或支架經由局部遞輸，或經過吸入。化合物之組合亦可經脂肪內或鞘內投予。

[0964] 本發明組合物亦可經由經浸漬或經塗佈之裝置遞輸，諸如支架，例如或插入動脈之圓筒狀聚合物。此種投予方法可例如幫助預防或改善在手術(諸如氣囊血管成形術(balloon angioplasty))之後的再狹窄。不受理論的束縛，本發明化合物可減緩或抑制動脈壁中的平滑肌細胞促成再狹窄的遷移及增生。本發明化合物可例如藉由自支架撐桿、支架移植物、移植物或支架蓋或套的局部遞輸而投予。在一些實施體系中，將本發明化合物與基質摻合。此種基質可為聚合物基質且可用於使化合物與支架結合。適合於此用途的聚合物基質包括例如以內酯為主之聚酯或共聚酯，諸如聚交酯、聚己內酯乙交酯、聚原酸酯、聚酸酐、聚胺基酸、多醣、聚磷腈、聚(醚-酯)共聚物(例如，PEO-PLLA)、聚二甲基矽氧烷、聚(乙烯-乙酸乙烯酯)、以丙烯酸為主之聚合物或共聚物(例如，聚甲基丙烯酸羥乙基甲酯、聚乙烯基吡咯啶酮)、氟化聚合物(諸如聚四氟乙烯)及纖維素酯。適合的基質不可降解或可隨時間降解，以釋放化合物或化合物類。PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或

BTK 抑制劑之組合可藉由各種方法施加於支架表面，諸如浸塗/旋塗、噴塗、浸塗及／或刷塗。可施加在溶劑中的化合物且可容許溶劑蒸發，因此在支架上形成化合物層。另一選擇地，可將化合物配置於支架或移植物之個體內，例如在微通道或微孔內。當植入時，化合物自支架個體擴散出來而接觸動脈壁。此等支架可藉由將經製造而含有此等微孔或微通道之支架浸入在適合的溶劑中之本發明化合物的溶液中，隨後將溶劑蒸發而製得。支架表面上的過量藥物可經由額外簡略的溶劑清洗而移除。在又其他的實施體系中，本發明化合物可共價連結至支架或移植物。可使用活體內降解的共價連結基，導致本發明化合物的釋放。可就此目的使用任何生物不穩定性鍵聯，諸如酯、醯胺或酸酐鍵聯。PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑之組合可另外自血管成形術期間所使用之氣囊經血管內投予。亦可經由心包或經由外膜施予本發明調配物來進行 PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑之組合的血管外投予，以降低再狹窄。

[0965] 範例性非經腸投予形式包括在無菌水溶液中的活性化合物之溶液或懸浮液，例如丙二醇或右旋糖水溶液。若必要時，可將此等劑型適當地緩衝。

[0966] 本發明亦提供套組。套組包括在適合的包裝中之單獨或組合的每個 PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑及可包括使用指示、臨床研究論述和副作用列示之書面資料。此等套組亦可包括資訊，諸如科學文獻參考書

目、包裝插頁資料、臨床試驗結果及／或該等資訊之摘要及類似者，該資訊指示或確立組合物之活性及／或優勢，及／或說明給藥、投予、副作用、藥物交互作用或對保健提供者有用的其他資訊。該資訊可建基於各種研究的結果，例如使用涉及活體內模式的實驗動物之研究及建基於人臨床試驗之研究。套組可能另外含有另一藥劑。在選定的實施體系中，PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑及藥劑係以分開的組合物提供在套組內個別的容器中。在選定的實施體系中，PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑及藥劑係以單一組合物提供在套組中的容器內。適合的包裝及額外的使用物品(例如，用於液體製劑之量杯、使暴露於空氣減至最低的箔包裝紙及類似者)為本技術中已知且可納入套組中。可將本文所述之套組提供、銷售及／或推廣給保健提供者，包括醫師、護士、藥劑師、配藥人員及類似者。在選定的實施體系中，套組亦可直接銷售給消費者。

劑量及給藥制度

[0967] 投予 PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑之組合之量視所治療之哺乳類、病症或狀況之嚴重度、投予速率、化合物處置及開立處方之醫師的小心程度而定。然而，有效劑量係在約 0.001 至約 100 毫克，每天每公斤體重的範圍內，例如在單一或分開之劑量中約 1 至約 35 毫克/公斤/天。對於一位 70 公斤之人，其量會為約

0.05 至 7 毫克/公斤/天，例如約 0.05 至約 2.5 毫克/公斤/天。在一些例子中，低於上述範圍之下限的劑量水準可為已足夠，至於在其他例子中可使用較大劑量而不導致任何有害之副作用，例如將較大劑量分割成一些小劑量以供整天內之投予。

[0968] 在選定的實施體系中，PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑之組合係以單一劑量投予。通常此投予係以注射方式- 例如靜脈內注射，以便快速引入藥劑。然而，在適當時可使用其他的途徑。PI3K 和 BTK 抑制劑之組合的單一劑量亦可用於治療急性病況。

[0969] 在選定的實施體系中，PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑之組合係以多次劑量投予。給藥可能以約每天一次、兩次、三次、四次、五次、六次或超過六次。給藥可能以約每月一次、每兩週一次、每週一次或每隔天一次。在其他的實施體系中，PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑之組合的投予係以約每天一次至約每天 6 次。在另一實施體系中，PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑之組合連續投予不超過約 7 天。在又另一實施體系中，連續投予超過約 6 天、10 天、14 天、28 天、兩個月、六個月或一年。只要有必要，在一些例子中達成且維持連續給藥。

[0970] 只要有必要，本發明的藥劑可連續投予。在選定的實施體系中，PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑之組合投予超過 1、2、3、4、5、6、7、14 或 28 天。

在一些實施體系中，PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑之組合投予不超過 28、14、7、6、5、4、3、2 或 1 天。在選定的實施體系中，PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑之組合係以持續為基準的長期投予，例如用於慢性效應的治療。

[0971] PI3K、BCL-2、JAK-2 和／或 BTK 抑制劑之組合的有效量可藉由具有類似效用的經接受之藥劑投予模式中之任一者以單次或多次劑量投予，包括直腸、頰內、鼻內和經皮途徑，藉由動脈內注射，經靜脈內、腹膜內、非經腸、肌肉內、皮下、經口、局部，或作為吸入劑。

治療方法

[0972] 在選定的實施體系中，本發明提供治療哺乳動物的過度增生性病症之方法，其包含對該哺乳動物投予治療有效量的 BCL-2 抑制劑及 BTK 抑制劑，或 BTK 抑制劑或 BCL-2 抑制劑的醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、溶劑合物或水合物。在選定的實施體系中，本發明提供治療哺乳動物的過度增生性病症之方法，其包含對該哺乳動物投予治療有效量的 BCL-2 抑制劑、BTK 抑制劑及 PI3K 抑制劑(或 PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑或 PI3K-γ,δ 抑制劑)，或 PI3K 抑制劑、BCL-2 抑制劑及 BTK 抑制劑的醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、溶劑合物或水合物。在選定的實施體系中，本發明提供治療哺乳動物的過度增生性病症之方法，其包含對該哺乳動物投予治療有效量的 BCL-2

抑制劑、BTK 抑制劑、JAK-2 抑制劑及 PI3K 抑制劑(或 PI3K-γ 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑或 PI3K-γ,δ 抑制劑)，或 PI3K 抑制劑、BCL-2 抑制劑、JAK-2 抑制劑及 BTK 抑制劑的醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、溶劑合物或水合物。

[0973] 在選定的實施體系中，本發明提供治療哺乳動物的過度增生性病症之方法，其包含對該哺乳動物投予 PI3K 抑制劑(包括 PI3K-γ 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑)、JAK-2 抑制劑、BTK 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合，該病症選自下列：膀胱癌、鱗狀上皮細胞瘤(其包括頭部和頸部癌症)、胰管腺瘤(PDA)、胰臟癌、結腸瘤、乳腺瘤、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞瘤、肺瘤、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀上皮細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、食道癌、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓細胞白血病、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞瘤、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞瘤、小細胞肺癌、第 IV 期黑

色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B 細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B 細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤。

[0974] 在選定的實施體系中，本發明提供治療哺乳動物的發炎性、免疫性或自體免疫性病症之方法，其包含對該哺乳動物投予治療有效量的 PI3K 抑制劑(包括 PI3K-γ 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑)、JAK-2 抑制劑、BTK 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合。在選定的實施體系中，本發明提供以 PI3K 抑制劑(包括 PI3K-γ 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑)、JAK-2 抑制劑、BTK 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合治療疾病之方法，該疾病選自下列：腫瘤血管新生、慢性發炎性疾病、類風濕性關節炎、動脈粥樣硬化症、發炎性腸病、皮膚疾病(諸如牛皮癬、濕疹和硬皮病)、糖尿病、糖尿病性視網膜病變、早產兒視網膜病變、年齡相關性黃斑變性、血管瘤、神經膠質瘤和黑素瘤，潰瘍性結腸炎、異位性皮炎、囊炎(pouchitis)、椎關節炎、葡萄膜炎、白塞(Behcet)氏病、風濕性多發性肌痛症、巨細胞動脈炎、結節病、川崎(Kawasaki)病、幼年自發性關節炎、化膿性汗腺炎(hidratenitis suppurativa)、休林倫氏症候群、牛皮癬性關節炎、幼年類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、克隆(Crohn)氏病、狼瘡和狼瘡腎炎。

[0975] 在選定的實施體系中，本發明提供以包括 PI3K 抑制劑(包括 PI3K-γ 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑)、JAK-2 抑制劑、BTK 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組成物治療

例如過度增生性病症之方法，該病症包括，但不限於，癌症，例如急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、肺癌、鱗狀上皮細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、膀胱癌、胃癌、胰臟癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、CNS、PNS、AIDS-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)或病毒誘發之癌症。在一些實施體系中，本發明提供醫藥組成物，係用於治療非癌性過度增生性病症，諸如下列之良性增生：皮膚(例如，牛皮癬)、再狹窄或攝護腺(例如，良性攝護腺肥大(BPH))。在一些實施體系中，本發明提供治療過度增生性病症之方法，該增生性病症選自下列：骨髓增生性腫瘤、慢性骨髓性白血病、慢性中性粒細胞白血病、真性多紅血球症、原發性骨髓纖維化、原發性血小板過多症、慢性嗜伊紅性白血病、肥大細胞增生症及骨髓發育不良症候群。在一些實施體系中，本發明提供治療膠質瘤之方法，該膠質瘤選自下列：原纖維性星形細胞瘤、多形性成膠質細胞瘤、毛狀星細胞瘤、細胞瘤、多形性黃色瘤型星形細胞瘤、腦室管膜下巨細胞星狀瘤、多形性膠質母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、室管膜瘤、亞室管膜瘤、脈絡叢腫瘤、脈絡叢乳頭狀瘤、腦室脈絡叢癌、寡樹突星狀膠質細胞瘤、大腦神經膠質瘤及神經膠質肉瘤。在一些實施體系中，本發明提供治療癌症之方法，該癌症選自下列：原發

性中樞神經系統淋巴瘤、網狀細胞肉瘤、彌漫性組織細胞性淋巴瘤及小神經膠質細胞瘤。

[0976] 在選定的實施體系中，本發明提供以包括 PI3K 抑制劑(包括 PI3K-γ 抑制劑或 PI3K-δ 抑制劑)、JAK-2 抑制劑、BTK 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合物的組成物治療實體腫瘤癌症之方法，其中該劑量為能有效抑制實體腫瘤癌症細胞與至少一微環境之間的傳訊，該微環境係選自巨噬細胞、單核細胞、肥大細胞、輔助性 T 細胞、細胞毒性 T 細胞、調節性 T 細胞、自然殺手細胞、骨髓衍生抑制細胞、調節性 B 細胞、中性粒細胞、樹突細胞及纖維母細胞中。在選定的實施體系中，本發明提供以使用包括 BTK 抑制、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑、及／或 BCL-2 抑制劑之組合物治療癌症之方法，該癌症選自下列：胰臟癌、乳癌、黑色素瘤、卵巢癌、肺癌、頭部和頸部癌症及結腸直腸癌，其中該劑量為能有效抑制實體腫瘤癌症細胞與至少一微環境之間的傳訊，該微環境係選自巨噬細胞、單核細胞、肥大細胞、輔助性 T 細胞、細胞毒性 T 細胞、調節性 T 細胞、自然殺手細胞、骨髓衍生抑制細胞、調節性 B 細胞、中性粒細胞、樹突細胞及纖維母細胞中。在一實施體系中，本發明提供以使用 BTK 抑制及吉西他濱(gemcitabine)，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，之組合物治療癌症之方法，該癌症選自下列：胰臟癌、乳癌、卵巢癌、黑色素瘤、肺癌、頭與頸部癌和結腸直腸癌症，其中 BTK 抑制劑為式

(XVIII)化合物。此處所述的化合物及化合物組合物於治療、預防及／或治療所述疾病或病症之功效可被試驗，係使用此技術領域中已知的多種模式。例如，用於測定治療胰臟癌功效之模式敘述於 Herreros-Villanueva, et al. World J. Gastroenterol. 2012, 18, 1286-1294。用於測定治療乳癌症功效之模式敘述於例如 Fantozzi, Breast Cancer Res. 2006, 8, 212。用於測定治療卵巢癌功效之模式敘述於例如 Mullany, et al., Endocrinology 2012, 153, 1585-92；及 Fong, et al., J. Ovarian Res. 2009, 2, 12。用於測定治療黑色素瘤功效之模式敘述於例如 Damsky, et al., Pigment Cell & Melanoma Res. 2010, 23, 853-859。用於測定治療肺癌功效之模式敘述於例如 Meuwissen, et al., Genes & Development, 2005, 19, 643-664。用於測定治療肺癌之功效之模式敘述於例如 Kim, Clin. Expelopment. Otorhinolaryngol. 2009, 2, 55-60；及 Sano, Head Neck Oncol. 2009, 1, 32。用於測定治療大腸直腸癌功效之模式包括 CT26 模式敘述於以下實施例中。

[0977] 此處所述的化合物及化合物組合物於治療、預防及／或治療其他指出之疾病或病症之功效，亦可使用此技術領域中已知的多種模式來試驗。治療、預防及／或治療氣喘之功效可被使用卵引發之氣喘模式評估敘述，模式為例如敘述於Lee, et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2006, 118, 403-9。治療、預防及／或治療關節炎(例如類風濕性關節炎或乾癬性關節炎)之功效可被使用自體免疫動物模

式評估，例如，敘述於Williams, et al., Chem. Biol. 2010, 17, 123-34，WO 2009/088986，WO 2009/088880，及WO 2011/008302。治療、預防及／或治療乾癬之功效可被使用基因轉移的或擊倒之小鼠模式評估，其具有在表皮、維管結構或免疫細胞中之經標靶之突變，小鼠模式來自自發性突變，及免疫乏缺之小鼠模式，其具有人類皮膚或免疫細胞之異種移植，其全被敘述於例如Boehncke, et al., Clinics於Dermatology, 2007, 25, 596-605。治療、預防及／或治療纖維化或纖維變性狀態之功效可被使用腎纖維化之單側輸尿管梗阻模式評估，其為敘述於例如Chevalier, et al., Kidney International 2009, 75, 1145-1152；博來黴素(bleomycin)引發之肺纖維化模式敘述於例如 Moore et al., Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 2008, 294, L152-L160；許多肝／膽纖維化模式敘述於例如，Chuang, et al., Clin. Liver Dis. 2008, 12, 333-347及Omenetti, et al., Laboratory Investigation, 2007, 87, 499-514(膽管結紮模式)；或一些脊髓纖維變性小鼠模式之任何者，例如敘述於Varicchio, et al., Expert Rev. Hematol. 2009, 2, 315-334。治療、預防及／或治療硬皮症之功效可被評估，係使用經重複局部注射博來黴素引發之小鼠模式，敘述於例如Yamamoto et al., J. Invest. Dermatol. 1999, 112, 456-462。治療、預防及／或治療皮肌炎之功效可被使用肌炎小鼠模式評估，其經以兔肌球蛋白免疫引發，敘述於例如Phyanagi, et al., Arthritis & Rheumatism, 2009, 60(10),

3118-3127。治療、預防及／或治療狼瘡之功效可被使用多種動物模式評估，敘述於例如Ghoreishi, et al., Lupus, 2009, 19, 1029-1035；Ohl et al., J. Biomed. & Biotechnol., Article ID 432595(2011)；Xia, et al., Rheumatology, 2011, 50, 2187-2196；Pau, et al., PLoS ONE, 2012, 7(5), e36761；Mustafa, et al., Toxicology, 2011, 90, 156-168；Ichikawa, et al., Arthritis & Rheumatism, 2012, 62(2), 493-503；Rankin, et al., J. Immunology, 2012, 188, 1656-1667。治療、預防及／或治療修格連氏(Sjögren's)症候群之功效可被使用多種小鼠模式評估，敘述於例如Chiorini, et al., J. Autoimmunity, 2009, 33, 190-196。

治療對出血情況敏感之病人之方法

[0978] 在選定的實施體系中，本發明提供對出血情況敏感之人類治療癌症之方法方法，包含投予治療上有效劑量之 BTK 抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，的步驟。在一較佳實施體系中，本發明提供對出血情況敏感之人類治療癌症之方法方法，包含投予治療上有效劑量之 BTK 抑制劑的步驟，其中 BTK 抑制劑為式(XVIII)，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0979] 在一實施體系中，本發明提供對出血情況敏感

之人類治療癌症之方法方法，包含投予治療上有效劑量之BTK抑制劑(中BTK抑制劑為式(XVIII)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥)及BCL-2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，的步驟，更包含投予治療上有效劑量之抗凝血劑或抗血小板活性醫藥成分的步驟。

[0980] 在選定的實施體系中，本發明提供對出血情況敏感之人類治療癌症之方法方法，包含投予治療上有效劑量之BTK抑制劑的步驟，其中BTK抑制劑為式(XVIII)，及其中癌症為選自下列：膀胱癌、鱗狀上皮細胞瘤(其包括頭部和頸部癌症)、胰管腺瘤(PDA)、胰臟癌、結腸瘤、乳腺瘤、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞瘤、肺瘤、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀上皮細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、食道癌、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓細胞白血病、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C型肝炎病毒感染、肝細胞瘤、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏

淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞瘤、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B 細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B 細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤。

[0981] 在選定的實施體系中，本發明提供對經血小板調介之血栓症敏感之人類治療癌症之方法方法，包含投予治療上有效劑量之 BTK 抑制劑的步驟，其中 BTK 抑制劑為式(XVIII)，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，及 BCL-2 抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0982] 在選定的實施體系中，BTK 抑制劑及抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分被依序投予。在選定的實施體系中，BTK 抑制劑及抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分被伴隨地投予。在選定的實施體系中，BTK 抑制劑在抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分之前被投予。在選定的實施體系中，BTK 抑制劑在抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分之後被投予。在選定的實施體系中，BCL-2 抑制劑為與 BTK 抑制劑及抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分同時或不同時地共同投予。

[0983] 用於本發明方法之選定的抗血小板及對抗凝血具活性之醫藥成分包括但不限於環氧合酶抑制劑(例如阿斯匹靈)、腺苷二磷酸(ADP)受體抑制劑(例如氯吡格雷及噻氯匹啶)、磷酸二酯酶抑制劑(例如西洛他唑、糖蛋白 IIb／IIIa 抑制劑(例如阿昔單抗、埃替巴肽及替羅非班)、

腺苷再吸收抑制劑(例如雙嘧達莫)及乙醯水楊酸(阿斯匹靈)。在其他實施體系中，用於本發明方法中對抗血小板具活性之醫藥成分之實例包括阿那格雷(anagrelide)、阿斯匹靈／延長釋放性雙嘧達莫(aspirin/extended-release dipyridamole)、西洛他唑(cilostazol)、氯吡格雷(clopidogrel)、雙嘧達莫(dipyridamole)、普拉格雷腊(prasugrel)、替格瑞洛(ticagrelor)、噻氯匹啶(ticlopidine)、沃拉帕沙(vorapaxar)、替羅非班鹽酸鹽(tirofiban HCl)、埃替巴肽(eptifibatide)、阿昔單抗(abciximab)、阿加曲班(argatroban)、比伐盧定(bivalirudin)、達肝素(dalteparin)、地西盧定(desirudin)、依諾肝素(enoxaparin)、磺達肝暌(fondaparinux)、肝素(heparin)、來匹盧定(lepirudin)、阿哌沙班(apixaban)、達比加群甲磺酸酯(dabigatran etexilate mesylate)、利伐沙班(rivaroxaban)、及香豆素(warfarin)。

[0984] 在一實施體系中，本發明提供治療癌症之方法，包含之步驟為使需要彼之人類口服布鹵頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑(其中 BTK 抑制劑為(S)-4-(8-胺基-3-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-α] 吡啡-1-基)-N-吡啶-2-基)苯甲醯胺或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥)及 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，更包含投予治療上有效劑量之抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分的步驟，其中抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分

為選自下列：醋硝香豆醇(acenocoumarol)、阿那格雷(anagrelide)、阿那格雷鹽酸鹽(anagrelide hydrochloride)、阿昔單抗(abciximab)、阿洛普令(aloxiprin)、抗凝血酶(抗 thrombin)、阿哌沙班(apixaban)、阿加曲班(argatroban)、阿斯匹靈(aspirin)、具有延長釋放性雙嘧達莫之阿斯匹靈(aspirin 具有extended-release dipyridamole)、貝前列素(beraprost)、貝曲西班(betrixaban)、比伐盧定(bivalirudin)、卡巴匹林钙(carbasalate calcium)、西洛他唑(cilostazol)、氯吡格雷(clopidogrel)、氯吡格雷硫酸氫鹽(clopidogrel bisulfate)、氯克羅孟(cloricromen)、達比加群酯(dabigatran etexilate)、達瑞沙班(darexaban)、達肝素(dalteparin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、去纖苷(defibrotide)、雙香豆素(dicumarol)、二苯乙醯茚二酮(diphenadione)、雙嘧達莫(dipyridamole)、地他唑(ditazole)、地西盧定(desirudin)、依度沙班(edoxaban)、依諾肝素(enoxaparin)、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、埃替巴肽(eptifibatide)、磺達肝暌(fondaparinux)、磺達肝暌鈉(fondaparinux sodium)、肝素(heparin)、肝素鈉(heparin sodium)、肝素鈣(heparin calcium)、艾卓肝素(idraparinux)、艾卓肝素鈉(idraparinux sodium)、依洛前列素(iloprost)、吲哚布芬(indobufen)、來匹盧定(lepirudin)、低分子量肝素(low molecular weight heparin)、美拉加群(melagatran)、那屈肝素(nadroparin)、奧米沙班(otamixaban)、帕肝素

(parnaparin)、苯茚二酮(phenindione)、苯丙香豆素(phenprocoumon)、普拉格雷腙(prasugrel)、匹可托安(picotamide)、前列環素(prostacyclin)、雷馬曲班(ramatroban)、瑞肝素(reviparin)、利伐沙班(rivaroxaban)、舒洛地特(sulodexide)、特魯曲班(terutroban)、特魯曲班鈉(terutroban sodium)、替格瑞洛(ticagrelor)、噻氯匹啶(ticlopidine)、噻氯匹啶鹽酸鹽(ticlopidine hydrochloride)、亭扎肝素(tinzaparin)、亭扎肝素鈉(tinzaparin sodium)、替羅非班(tirofiban)、替羅非班鹽酸鹽(tirofiban hydrochloride)、曲前列環素(treprostinil)、曲前列環素鈉(treprostinil sodium)、三氟醋鉀酸(triflusal)、沃拉帕沙(vorapaxar)、香豆素(warfarin)、香豆素鈉(warfarin sodium)、希美加群(ximelagatran)、其鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、及其組合物。

[0985] 在選定的實施體系中，本發明提供對經血小板調介之血栓症敏感之人類治療癌症之方法，包含投予治療上有效劑量之 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥的步驟。在一較佳實施體系中，本發明提供對經血小板調介之血栓症敏感之人類治療癌症之方法，包含投予治療上有效劑量之 BTK 抑制劑的步驟，其中 BTK 抑制劑為式(XVIII)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。在一較佳實施體系中，本發明提供對經血小板調介之血栓症敏感之人

類治療癌症之方法，包含投予治療上有效劑量之 BTK 抑制劑的步驟，其中 BTK 抑制劑為式(XVIII)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，更包含投予治療上有效劑量之抗凝血劑或抗血小板劑的步驟。

[0986] 在選定的實施體系中，本發明提供對有血栓症病史之人類治療癌症之方法，包含投予治療上有效劑量之 BTK 抑制劑的步驟，其中 BTK 抑制劑為式(XVIII)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，更包含投予治療上有效劑量之抗凝血劑或抗血小板劑的步驟，其中該抗凝血劑或抗血小板劑為選自下列：氯吡格雷、普拉格雷腦、替格瑞洛、噻氯匹啶、香豆素、醋硝香豆醇、雙香豆素、苯丙香豆素、肝素、低分子量肝素、磺達肝睽及艾卓肝素。

[0987] 在選定的實施體系中，本發明提供對經血小板調介之血栓症敏感之人類治療癌症之方法，包含投予治療上有效劑量之 BTK 抑制劑的步驟，其中 BTK 抑制劑為式(XVIII)，及其中癌症為選自下列：膀胱癌、鱗狀上皮細胞瘤(其包括頭部和頸部癌症)、胰管腺瘤(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺瘤、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞瘤、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀上皮細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道

癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症（例如淋巴瘤及卡波西氏(Kaposi's)肉瘤）、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、食道癌、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓細胞白血病、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤、食道腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部與頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏(Hodgkin's)病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞瘤、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B 細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B 細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤及伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤。

[0988] 在選定的實施體系中，本發明提供對經血小板調介之血栓症敏感之人類治療癌症之方法，包含投予治療上有效劑量之 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥的步驟。在選定的實施體系中，本發明提供對經血小板調介之血栓症敏感之人類治療癌症之方法，對有血栓症病史之人類治療癌症之方法，包含投予治療上有效劑量之 BTK 抑制劑的步驟，其中 BTK 抑制劑為式(XVIII) 化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

[0989] 在選定的實施體系中，BTK 抑制劑及該抗凝血劑或抗血小板劑被依序投予。在選定的實施體系中，BTK

抑制劑及該抗凝血劑或抗血小板劑被伴隨地投予。在選定的實施體系中，BTK 抑制劑在該抗凝血劑或抗血小板劑之前投予。在選定的實施體系中，BTK 抑制劑在該抗凝血劑或抗血小板劑之後投予。

[0990] 用於本發明方法之較佳抗血小板及抗凝血劑包括但不限於環氧合酶抑制劑(例如阿斯匹靈)、腺苷二磷酸(ADP)受體抑制劑(例如氯吡格雷及噻氯匹啶)、磷酸二酯酶抑制劑(例如西洛他唑(cilostazol))、糖蛋白 IIb／IIIa 抑制劑(例如阿昔單抗(abciximab)、埃替巴肽(eptifibatide)及替羅非班(tirofiban))，腺苷再吸收再吸收抑制劑(例如雙嘧達莫(dipyridamole))、及乙醯水楊酸(阿斯匹靈)。在其他實施體系中，用於本發明方法之抗血小板劑之實例包括阿那格雷(anagrelide)、阿斯匹靈／延長釋放性雙嘧達莫、西洛他唑、氯吡格雷、雙嘧達莫、普拉格雷腙(prasugrel), 替格瑞洛(ticagrelor)、噻氯匹啶(ticlopidine)、沃拉帕沙(vorapaxar)、替羅非班 HC、埃替巴肽、阿昔單抗(abciximab)、阿加曲班(argatroban)、比伐盧定(bivalirudin)、達肝素(dalteparin)、地西盧定(desirudin), 依諾肝素(enoxaparin)、磺達肝喏(fondaparinux)、肝素(heparin)、來匹盧定(lepirudin)、阿哌沙班(apixaban), 達比加群酯(dabigatran etexilate mesylate)、利伐沙班(rivaroxaban)及香豆素(warfarin)。

BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑與抗-CD20 抗體之組合物

[0991] 本發明之 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合物亦可與免疫治療性抗體共同安全地投予，該抗體為例如抗-CD20 抗體利妥昔、奧比妥珠單抗(obinutuzumab)、奧法木單抗、維妥珠單抗(veltuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)及替伊莫單抗(ibritumomab)，及或其抗原結合性片段、衍生物、共軛物、變異體及經放射性同位素標記之複合物，其可能為單獨給予或與已知化療活性醫藥成分，例如此處所述者共同給予。CD20 抗原(亦稱為人類 B 淋巴細胞-經限制之分化抗原，Bp35 或 B1)被發現在正常"前驅 B"及成熟 B 淋巴細胞表面上，包括惡性 B 淋巴細胞。Nadler, et al., J. Clin. Invest. 1981, 67, 134-40；Stashenko, et al., J. Immunol. 1980, 139, 3260-85。CD20 抗原為糖基化的完整膜蛋白，其分子量約 35 kD。Tedder, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988, 85, 208-12。CD20 亦表現在大多數 B 細胞非霍奇金氏(non-Hodgkin's)淋巴瘤細胞上，但是未被發現在造血幹細胞、原始 B 細胞、正常血漿細胞或其他正常組織上。抗-CD20 抗體現今被使用於許多血液學惡化症，包括慢性的 NHL、侵襲性 NHL 及 CLL/SLL 之治療。Lim, et. al., Haematologica 2010, 95, 135-43；Beers, et. al., Sem. Hematol. 2010, 47, 107-14；及 Klein, et al., mAbs 2013, 5, 22-33。

[0992] 在一實施體系中，本發明提供治療人類之惡性血液疾病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予至該人類式

(XVIII) BTK 抑制劑或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及更包含投予抗-CD20 抗體之步驟，其中抗-CD20 抗體為單株抗體或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物。在一實施體系中，抗-CD20 抗體為選自嵌合的抗體、人類化抗體及人類抗體或其抗原結合性片段、衍生物、共軛物、變異體或放射性標記的複合物。在一實施體系中，本發明提供治療人類惡性血液疾病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予至該人類式(XVIII) BTK 抑制劑或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及更包含投予抗-CD20 抗體之步驟，其中該抗-CD20 抗體為抗-CD20 單株抗體或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物，及其中抗-CD20 抗體專一結合至人類 CD20，具有之 K_D 為選自下列：1×10^{-7} M 或更低、5×10^{-8} M 或更低、1×10^{-8} M 或更低及 5×10^{-9} M 或更低。抗-CD20 單株抗體被分類為型 I 或型 II，如同敘述於 Klein, et al., mAbs 2013, 5, 22-33 中者。型 I 抗-CD20 單株抗體之特徵為結合至類 I 抗原決定基、CD20 局限至脂筏、與配對物高度相關的胞毒性、完全結合能力、弱的同型群聚及中度細胞死亡引發。型 II 抗-CD20 單株抗體之特徵為結合至類 I 抗原決定基、CD20 局限至脂筏之缺乏、與配對物低度相關的胞毒性、一半結合能力、弱的同型群聚及強度細胞死亡引發。型 I 及型 II 抗-CD20 單株抗體皆顯出抗體相關的胞毒

性(ADCC)及因此可與此處所述的 BTK 抑制劑一同使用。型 I 抗-CD20 單株抗體包括但不限於利妥昔、奧瑞珠單抗(ocrelizumab)及奧法木單抗。型 II 抗-CD20 單株抗體包括但不限於奧比妥珠單抗及托西莫單抗。

[0993] 在一實施體系中，本發明提供治療人類惡性血液疾病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予至該人類式(XVIII) BTK抑制劑或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及更包含投予抗-CD20抗體之步驟，其中抗-CD20抗體為單株抗體或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物。在一實施體系中，本發明提供治療人類惡性血液疾病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予至該人類式(XVIII) BTK抑制劑或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及更包含投予抗-CD20抗體之步驟，其中抗-CD20抗體為抗-CD20單株抗體或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物，及其中抗-CD20抗體專一結合至人類CD20，具有之KD為選自下列：1×10^{-7} M或更低、5×10^{-8} M或更低、1×10^{-8} M或更低及5×10^{-9} M或更低。

[0994] 在一實施體系中，本發明提供治療人類惡性血液疾病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予至該人類式(XVIII) BTK 抑制劑或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及更包含投予型 I 抗-CD20 抗體或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異

體或經放射性同位素標記之複合物之步驟。在一實施體系中，本發明提供治療人類惡性血液疾病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予至該人類式(XVIII) BTK 抑制劑之步驟或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物，及更包含投予型 II 抗-CD20 抗體之步驟或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物。在一實施體系中，本發明提供治療人類惡性血液疾病或實體腫瘤癌症之方法，包含之步驟為投予至該人類式(XVIII) BTK 抑制劑或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物，及 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物，及更包含投予型 I 抗-CD20 抗體或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物之步驟。在一實施體系中，本發明提供治療人類惡性血液疾病或實體腫瘤癌症之方法，包含之步驟為投予至該人類式(XVIII) BTK 抑制劑或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物，及 BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物，及更包含投予型 II 抗-CD20 抗體或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物之步驟。

[0995] 在選定的實施體系中，本發明 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合物及抗-CD20 單株抗體被依序投予。在選定

的實施體系中，本發明 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合物及抗-CD20 單株抗體被附隨地投予。在選定的實施體系中，本發明 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合物在抗-CD20 單株抗體之前投予。在選定的實施體系中，本發明 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合物在抗凝血劑或抗血小板活性醫藥成分之後投予。在選定的實施體系中，本發明 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合物及抗-CD20 單株抗體被於相同時間區內投予，及 BTK 抑制劑抗-CD20 單株抗體完全投予之後持續投予。

[0996] 在一實施體系中，抗-CD20單株抗體為利妥昔(rituximab)或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物。利妥昔為嵌合的鼠科動物-人類單株抗體針對於CD20，及其結構包含IgG1 kappa免疫球蛋白，其包含鼠科動物輕及重鏈可變區序列及人類恆定區序列。利妥昔由451個胺基酸之兩個重鏈及213個胺基酸之兩個輕鏈組成。用於利妥昔重鏈之胺基酸序列述於SEQ ID NO：1。用於利妥昔輕鏈之胺基酸序列述於SEQ ID NO：2。利妥昔為市售的，及其性質及用於癌症及其他疾病之用途更詳細敘述於Rastetter, et al., Ann. Rev. Med. 2004, 55, 477-503，及在Plosker與Figgett,

Drugs, 2003, 63, 803-43。在一實施體系中，抗-CD20單株抗體為抗-CD20生物相似性單株抗體，被一或多個藥物管理當局證明關於利妥昔。在一實施體系中，抗-CD20單株抗體具有與SEQ ID NO：1相似度高於90%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20單株抗體具有與SEQ ID NO：2相似度高於90%之輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20單株抗體具有與SEQ ID NO：1相似度高於95%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20單株抗體具有與SEQ ID NO：2相似度高於95%之輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20單株抗體具有與SEQ ID NO：1相似度高於98%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20單株抗體具有與SEQ ID NO：2相似度高於98%之輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20單株抗體具有與SEQ ID NO：1相似度高於99%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20單株抗體具有與SEQ ID NO：2相似度高於99%之輕鏈序列。

[0997] 在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體為奧比妥珠單抗或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物。奧比妥珠單抗為亦稱為奧法木單抗(afutuzumab)或 GA-101。奧比妥珠單抗為人類化單株抗體針對於 CD20。用於奧比妥珠單抗重鏈之胺基酸序列為述於 SEQ ID NO：3。用於奧比妥珠單抗輕鏈之胺基酸序列為述於 SEQ ID NO：4。奧比妥珠單抗為市售的，及其性質及用於癌症及其他疾病之用途更詳細敘述於 Robak, Curr. Opin. Investig. Drugs 2009, 10, 588-96。在一

實施體系中，抗-CD20 單株抗體為抗-CD20 生物相似性單株抗體被一或多個藥物管理當局證明關於奧比妥珠單抗。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：3 相似度高於 90%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體與 SEQ ID NO：4 相似度高於 90%之輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：3 相似度高於 95%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：4 相似度高於 95%之輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：3 相似度高於 98%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：4 相似度高於 98%之輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：3 相似度高於 99%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：4 相似度高於 99%之輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體奧比妥珠單抗免疫球蛋白 G1，抗-(人類 B-淋巴細胞抗原 CD20(膜跨越 4 域、亞家族 A、成員 1，B-淋巴細胞表面抗原 B1，Leu-16 或 Bp35))，人類化小鼠單株奧比妥珠單抗 des-CH3107-K-γ1 重鏈(222-219')-二硫化物與人類化小鼠單株奧比妥珠單抗 κ 輕鏈二聚物(228-228"：231- 231")-雙二硫化物抗體。

[0998] 在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體為奧法木單抗或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物。奧法木單抗為敘述於

Cheson, J. Clin. Oncol. 2010, 28, 3525-30。奧法木單抗之Fab片段之晶體結構已報告於 Proteib Data Bank reference 3GIZ 及於 Du, et al., Mol. Immunol. 2009, 46, 2419-2423。奧法木單抗為市售的，及其製備、性質及用於癌症及其他疾病之用途更詳細敘述於美國專利案號 8,529,202 B2，其之揭示內容在此被併入作為參考資料。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體為抗-CD20 生物相似性單株抗體，被一或多個藥物管理當局證明關於奧法木單抗。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：5 相似度高於 90%之可變重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：6 相似度高於 90%之可變輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：5 相似度高於 95%之可變重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：6 相似度高於 95%之可變輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：5 相似度高於 98%之可變重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：6 相似度高於 98%之可變輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：5 相似度高於 99%之可變重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：6 相似度高於 99%之可變輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：7 相似度高於 90%之 Fab片段重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：

8 相似度高於 90%之 Fab 片段輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：7 相似度高於 95%之 Fab 片段重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：8 相似度高於 95%之 Fab 片段輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：7 相似度高於 98%之 Fab 片段重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：8 相似度高於 98%之 Fab 片段輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：7 相似度高於 99%之 Fab 片段重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：8 相似度高於 99%之 Fab 片段輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體奧法木單抗為免疫球蛋白 G1，抗-(人類 B-淋巴細胞抗原 CD20(膜跨越 4 域、亞家族 A、成員 1，B-淋巴細胞表面抗原 B1，Leu-16 或 Bp35))；人類單株奧法木單抗-CD20γ1 重鏈(225-214')-二硫化物與人類單株奧法木單抗-CD20κ 輕鏈二聚物(231-231"：234-234")-雙二硫化物抗體。

[0999] 在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體為維妥珠單抗或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物。維妥珠單抗為亦稱為 hA20。維妥珠單抗為敘述於 Goldenberg, et al., Leuk. Lymphoma 2010, 51, 747-55。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體為抗-CD20 生物相似性單株抗體，被一或多個藥物管理當局證明關於維妥珠單抗。在一實施體系中，抗-

CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：9 相似度高於 90%之可變重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：10 相似度高於 90%之可變輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：9 相似度高於 95%之可變重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：10 相似度高於 95%之可變輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：9 相似度高於 98%之可變重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：10 相似度高於 98%之可變輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：9 相似度高於 99%之可變重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：10 相似度高於 99%之可變輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體奧法木單抗為免疫球蛋白 G1，抗-(人類 B-淋巴細胞抗原 CD20(膜跨越 4 域、亞家族 A、成員 1，Leu-16, Bp35))；[218-精胺酸,360-穀胺酸,362-甲硫胺酸] 人類化小鼠單株 hA20 γ1 重鏈(224-213')-二硫化物與人類化小鼠單株 hA20 κ 輕鏈(230-230"：233-233")-雙二硫化物二聚物。

[1000] 在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體為托西莫單抗或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體為 ^{131}I-標記托西莫單抗。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體為抗-CD20 生物相似性單株抗體，被一或

多個藥物管理當局證明關於托西莫單抗。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：11 相似度高於 90%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體與 SEQ ID NO：12 相似度高於 90%之輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：11 相似度高於 95%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：12 相似度高於 95%之輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：11 相似度高於 98%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：12 相似度高於 98%之輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：11 相似度高於 99%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：12 相似度高於 99%之輕鏈序列。

[1001] 在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體為替伊莫單抗(ibritumomab)或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物。用於治療之替伊莫單抗之活性形式為替伊莫單抗條西旦(tiuxetan)。當與替伊莫單抗一同使用時，螯合劑條西旦(二伸乙基三胺五乙酸)與放射性同位素，例如 ^{90}Y 或 ^{111}In 複合。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體為替伊莫單抗條西旦，或其經放射性同位素標記之複合物。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體為抗-CD20 生物相似性單株抗體，被一或多個藥物管理當局證明關於替伊莫單抗及／或替伊莫單抗

條西旦。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：13 相似度高於 90%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體與 SEQ ID NO：14 相似度高於 90%之輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：13 相似度高於 95%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：14 相似度高於 95%之輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：13 相似度高於 98%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：14 相似度高於 98%之輕鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：13 相似度高於 99%之重鏈序列。在一實施體系中，抗-CD20 單株抗體具有與 SEQ ID NO：14 似度高於 99%之輕鏈序列重鏈序列。

[1002] 在一實施體系中，抗-CD20 抗體選自下列：奧比妥珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、及替伊莫單抗、及／或其抗原結合性片段、衍生物、共軛物、變異體及經放射性同位素標記之複合物，為以選自下列之劑量經由注入投予至主體：約 10 毫克、約 20 毫克、約 25 毫克、約 50 毫克、約 75 毫克、100 毫克、約 200 毫克、約 300 毫克、約 400 毫克、約 500 毫克、約 600 毫克、約 700 毫克、約 800 毫克、約 900 毫克、約 1000 毫克、約 1100 毫克、約 1200 毫克、約 1300 毫克、約 1400 毫克、約 1500 毫克、約 1600 毫克、約 1700 毫克、約

1800 毫克、約 1900 毫克、及約 2000 毫克。在一實施體系中，抗-CD20 抗體為每週投予。在一實施體系中，抗-CD20 抗體為每兩週投予。在一實施體系中，抗-CD20 抗體為每三週投予。在一實施體系中，抗-CD20 抗體為每個月投予。在一實施體系中，抗-CD20 抗體為以一較低起始劑量投予，其當以每個月投予之隨後間隔區間投予，劑量為逐步升高。例如，第一次注入可投遞 300 毫克抗-CD20 抗體，及隨後之每週劑量可投遞 2,000 毫克抗-CD20 抗體歷時八週，接著每個月劑量為 2,000 毫克抗-CD20 抗體。在任何先前實施體系中，本發明實施體系之 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合物可能為每天投予、一天兩次、或於如上述之不同間隔區間，以如上述之劑量。

[1003] 在一實施體系中，本發明提供包含一組成物之套組，該組成物包含本發明之 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合物，及包含選自下列之抗-CD20 抗體之組成物：利妥昔、奧比妥珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗及替伊莫單抗、或其抗原結合性片段、衍生物、共軛體、變異體或經放射性同位素標記之複合物，用於治療 CLL 或 SLL、血液學的惡化、B 細胞惡化、或此處所述的任何其他疾病。組成物一般皆為醫藥組成物。套組為用於抗-CD20 抗體及 BTK 抑制劑之同時或分開地共同投予，用於治療 CLL 或 SLL、血液學的惡化、B 細胞惡化、或此

處所述的任何其他疾病。

[1004] 先前提及之抗-CD20 抗體序列總結於以下表1。

表 1. 抗-CD20 抗體序列

標識符	序列(一字母之胺基酸符號)	
SEQ ID NO:1 利妥昔重鏈	QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWVKQT PGRGLEWIGA IYPGNGDTSY NQKFKGKATL TADKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCARST YYGGDWYFNV WGAGTTVTVS AASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K	60 120 180 240 300 360 420 451
SEQ ID NO:2 利妥昔輕鏈	QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSSVS YIHWFQQKPG SSPKPWIYAT SNLASGVPVR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW TSNPPTFGGG TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC	60 120 180 213
SEQ ID NO:3 奧比妥珠單抗重鏈	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR IFPGDGDTDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK	60 120 180 240 300 360 420 449
SEQ ID NO:4 奧比妥珠單抗輕鏈	DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSLL HSNGITYLYW YLQKPGQSPQ LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCAQNLELP YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC	60 120 180 219
SEQ ID NO:5 奧法木單抗可變重鏈	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFN DYAMHWVRQA PGKGLEWVST ISWNSGSIGY ADSVKGRFTI SRDNAKKSLY LQMNSLRAED TALYYCAKDI QYGNYYYGMD VWGQGTTVTV SS	60 120 122
SEQ ID NO:6 奧法木單抗可變輕鏈	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPITFGQ GTRLEIK	60 107
SEQ ID NO:7 奧法木單抗 Fab 片段重鏈	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFN DYAMHWVRQA PGKGLEWVST ISWNSGSIGY ADSVKGRFTI SRDNAKKSLY LQMNSLRAED TALYYCAKDI QYGNYYYGMD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV FPLAPGSSKS TSGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EP	60 120 180 222
SEQ ID NO:8 奧法木單抗 Fab 片段輕鏈	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPITFGQ GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN R	60 120 180 211
SEQ ID NO:9 維妥珠單抗重鏈	QVQLQQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT SYNMHWVKQA PGQGLEWIGA IYPGMGDTSY NQKFKGKATL TADESTNTAY MELSSLRSED TAFYYCARST YYGGDWYFDV WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K	60 120 180 240 300 360 420 451
SEQ ID NO:10 維妥珠單抗輕鏈	DIQLTQSPSS LSASVGDRVT MTCRASSSVS YIHWFQQKPG KAPKPWIYAT SNLASGVPVR FSGSGSGTDY TFTISSLQPE DIATYYCQQW TSNPPTFGGG TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC	60 120 180 213
SEQ ID NO:11 托西莫單抗重鏈	QAYLQQSGAE LVRPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWVKQT PRQGLEWIGA IYPGNGDTSY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYFCARVV YYSNSYWYFD VWGTGTTVTV SGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKAEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK	60 120 180 240 300 360 420 447
SEQ ID NO:12 托西莫單抗輕鏈	QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSSVS YMHWYQQKPG SSPKPWIYAP SNLASGVPAR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW SFNPPTFGAG TKLELKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR	60 120 180 210

標識符	序列(一字母之胺基酸符號)	
SEQ ID NO:13 替伊莫單抗重鏈	QAYLQQSGAE LVRPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWVKQT PRQGLEWIGA IYPGNGDTSY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYFCARVV YYSNSYWYFD VWGTGTTVTV SAPSVYPLAP VCGDTTGSSV TLGCLVKGYF PEPVTLTWNS GSLSSGVHTF PAVLQSDLYT LSSSVTVTSS TWPSQSITCN VAHPASSTKV DKKIEPRGPT IKPCPPCKCP APNLLGGPSV FIFPPKIKDV LMISLSPIVT CVVVDVSEDD PDVQISWFVN NVEVHTAQTQ THREDYNSTL RVVSALPIQH QDWMSGKEFK CKVNNKDLPA PIERTISKPK GSVRAPQVYV LPPPEEEMTK KQVTLTCMVT DFMPEDIYVE WTNNGKTELN YKNTEPVLDS DGSYFMYSKL RVEKKNWVER NSYSCSVVHE GLHNHHTTKS FSR	60 120 180 240 300 360 420 443
SEQ ID NO:14 替伊莫單抗輕鏈	QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSSVS YMHWYQQKPG SSPKPWIYAP SNLASGVPAR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW SFNPPTFGAG TKLELKRADA APTVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFN	60 120 180 209

BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑與化療活性醫藥成分之組合物

[1005] BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之組合物亦可與化療活性醫藥成分，例如吉西他濱及白蛋白結合型紫杉醇(奈米微粒劑型紫杉醇(nab-paclitaxel))安全地共同投予。在一實施體系中，本發明提供治療人類惡性血液疾病或實體腫瘤癌症之方法包含投予至該人類 BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之步驟，及更包含投予治療上有效量之吉西他濱或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟。在一實施體系中，本發明提供治療人類惡性血液疾病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予至該人類式(XVIII) BTK 抑制劑或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及更包含投予治療上有效量之吉西他濱或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟。在一實施體系中，於以上任何實施體系中之實體腫瘤癌症為胰臟癌。

[1006] 在一實施體系中，本發明提供治療人類惡性血液疾病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予至該人類 BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之步驟，及更包含投予治療上有效量之奈米微粒劑型紫杉醇之步驟。在一實施體系中，本發明提供治療人類惡性血液疾病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予至該人類式(XVIII) BTK 抑制劑或其醫藥上可接受的鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及更包含投予治療上有效量之奈米微粒劑型紫杉醇之步驟。在一實施體系中，於以上任何實施體系中之實體腫瘤癌症為胰臟癌。

實施例

[1007] 現在經由以下實施例敘述此處所包括之實施體系。提供這些實施例之目的是為了說明，且此處所包括之揭示內容不應被認為只限於這些實施例，但應被認為包括任何及所有變化，其因為此處提供之揭示結果而成為明顯的。

實施例 1-BTK 抑制劑與 PI3K-δ 抑制劑之協同性組合物

[1008] 在 96-槽孔盤中以單獨的各個藥物及六個範圍從 0.01 nM 至 10 μM 之等莫耳濃度的 BTK 抑制劑(式 XVIII)和 PI3K-δ 抑制劑(式 IX)重複處理三次。接著將塗覆之細胞在 37℃與 5% CO_2 下於 HS-5 調介之介質中培養。在培養 72 小時之後，使用(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-

5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四唑鎓鹽) (MTS)檢定法(Cell Titer 96, Promega)測定細胞存活率。使用存活率數據產生單獨的各個藥物及組合的各個樣品之細胞存活率曲線。式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑之組合在給定之等莫耳濃度下的潛在協同性係使用中值效應模式測定，如在 Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships：the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul. 1984；22：27-55 中所述。統計模型係使用利用中值效應模式的 R 程式(script)運作，如 Lee 等人之 J. Biopharm. Stat. 2007, 17(3), 461-80 中所述。使用 R 程式的 1、小於 1 及大於 1 之值分別定義相加性交互作用、協同性及拮抗性。Lee 等人之方法計算各個數據點的 95%之信賴區間。關於被視為協同性的各個存活率曲線，數據點必須具有小於 1 之交互作用指數且信賴區間上限亦必須小於 1。為了總結及證明集體協同結果，以原始病患樣品產生交互作用點墨。

[1009] 利用類似的方法研究瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL) (TMD8)及 MCL(MINO)細胞株。將細胞在 96-槽孔盤中以單獨的各個藥物及六個範圍從 0.003 nM 至 1.0 μM(關於 TMD8)或 0.03 nM 至 10 μM(關於 MINO)之等莫耳濃度的式 XVIII 之 BTK 抑制劑和式 IX 之 PI3K-δ 抑制劑重複處理三次。接著將塗覆之細胞在 37℃與 5% CO_2 下於標準調理之介質加上 FBS 中培養。在培養 72 小時之後，

使用 MTS 檢定法(Cell Titer 96、Promega)測定細胞存活率。使用存活率數據產生單獨的各個藥物及組合的各個樣品之細胞存活率曲線。將此實施例中所述之實驗的結果顯示於圖 1、圖 2、圖 3 和圖 4 中。

實施例 2-BTK 抑制劑和 PI3K-δ 抑制劑之協同性組合物

[1010] 進行組合實驗以測定藥物組合物之協同性、相加性或拮抗性表現，其係使用確定藥物組合物之組合指數的 Chou/Talalay 方法／演算法。關於協同性評估的實驗設計之資訊說明於例如 Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships：the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv. Enzyme Regul. 1984, 22, 27-55，及更概括說明於例如：Greco, W. R., Bravo, G., Parsons, J. C。研究係使用式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K-δ 抑制劑進行。先在各種細胞株中測定單一藥劑活性，且接著考慮到單一藥劑 EC50 而使用等莫耳比建立組合指數。關於未顯現單一藥劑活性的個別藥劑，使用在固定濃度的等莫耳比建立組合指數。以使用 Cell TiterGlo 的 72 小時增生檢定法(剩餘細胞的 ATP 含量)之讀數測定與未處理之細胞相比的受影響之細胞分率(Fa=受影響之分率=(1-((細胞+抑制劑)-背景信號)／((細胞+DMSO)-背景信號))。

[1011] 所獲得的組合指數係根據表 2 排序。

表 2. 組合指數(CI) 排序方式

CI 範圍	說明
<0.1	非常強的協同作用
0.1-0.3	強的協同作用
0.3-0.7	協同作用
0.7-0.85	中度的協同作用
0.85-0.9	輕度的協同作用
0.9-1.1	近似於相加作用
1.1-1.2	輕度的拮抗作用
1.2-1.45	中度的拮抗作用
1.45-3.3	拮抗作用
3.3-10	強的拮抗作用
>10	非常強的拮抗作用

[1012] 關於式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K-δ 抑制劑之細胞株研究的詳細結果提供於圖 5 至圖 37 中。細胞株研究的結果總結於表 3 中。

表 3. BTK 抑制劑與 PI3K-δ 抑制劑之組合物之結果總結 (S=協同性，A=相加性，X=無作用)

細胞株	適應症	ED25	ED50	ED75	ED90
Raji	伯基特氏	S	S	S	S
Ramos	伯基特氏	X	X	X	X
Daudi	伯基特氏	S	S	S	S
Mino	MCL	S	S	S	S
Pfeiffer	iNHL	S	S	S	S
DOHH	iNHL	S	S	S	S
REC-1	iNHL	S	S	A	A
U937	骨髓	S	S	S	S
K562	CML	X	X	X	X
SU-DHL-1	ABC	S	A	X	X
SU-DHL-2	ABC	S	S	S	S
HBL-1	ABC	S	S	S	S
TMD8	ABC	S	S	S	S
LY19	GCB	X	X	X	X
LY7	GCB	S	S	S	S
LY1	GCB	X	X	X	X
SU-DHL-6	GCB	S	S	S	S
SupB15	B-ALL	S	S	S	S
CCRF	B-ALL	S	A/S	X	X

實施例 3-BTK 抑制劑與 JAK-2 抑制劑魯索替尼之協同性組合物

[1013] 進行組合實驗以測定藥物組合物之協同性、相加性或拮抗性表現，其係使用如上述實施例 2 中的方法。研究係使用式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(XXX)之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)進行。

[1014] BTK 抑制劑和式(XXX) JAK-2 抑制劑(魯索替尼)之細胞株研究的詳細結果提供於示於圖 38 至圖 65。細胞株研究的結果總結於表 4 中。

表 4. BTK 抑制劑與 JAK-2 抑制劑之組合物之結果總結(S=協同性，A=相加性，X=無作用)

細胞株	適應症	ED25	ED50	ED75	ED90
Raji	伯基特氏	S	S	S	S
Ramos	伯基特氏	S	S	S	S
Daudi	伯基特氏	S	S	S	S
Mino	MCL	S	S	S	S
Pfeiffer	iNHL	S	S	S	S
DOHH	iNHL	S	S	S	S
REC-1	iNHL	S	S	S	S
JVM-2	CLL like	S	S	S	X
U937	骨髓	X	X	X	X
K562	CML	X	X	X	X
SU-DHL-1	ABC	S	S	S	S
SU-DHL-2	ABC	S	S	S	X
HBL-1	ABC	S	S	S	S
TMD8	ABC	S	S	S	S
LY19	GCB	X	X	X	X
LY7	GCB	X	X	X	X
LY1	GCB	X	X	X	X
SU-DHL-6	GCB	S	S	X	X
SupB15	B-ALL	X	X	X	X
CCRF	B-ALL	X	X	A	A

實施例 4-BTK 抑制劑和 JAK-2 抑制劑帕克提尼之協同性組合物

[1015] 進行組合實驗以測定藥物組合物之協同性、相加性或拮抗性表現，其係使用確定藥物組合物之組合指數的方法，如上述實施例 2 中者。研究係使用式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(LIV)之 JAK-2 抑制劑(帕克提尼)進行。

[1016] BTK 抑制劑和式(LIV) JAK-2 抑制劑(帕克提尼)之細胞株研究的詳細結果提供於示於圖 66 至圖 94。細胞株研究的結果總結於表 6 中。

表 6. BTK 抑制劑與式 LIV(帕克提尼) JAK-2 抑制劑之組合物之結果總結(S=協同性，A=相加性，X=無作用)

細胞株	適應症	ED25	ED50	ED75	ED90
Mino	MCL	S	S	S	S
JVM-2	前淋巴細胞白血病	S	S	S	S
Maver-1	B-ALL, MCL	S	S	S	S
Raji	B-ALL, 伯基特氏	S	S	S	S
Daudi	伯基特氏	S	S	S	S
Rec-1	FL	X	S	S	S
CCRF	B-ALL	S	S	S	S
Sup-B15	B-ALL	S	S	A	A
SU-DHL-4	DLBCL-ABC	S	S	S	S
EB3	B-ALL, 伯基特氏	S	S	S	S
CA46	B-ALL, 伯基特氏	S	S	S	S
Pfeiffer	FL	S	S	S	S
DB	B-ALL, MCL	S	S	S	S
DOHH2	FL	S	S	S	S
Namalwa	B-ALL, 伯基特氏	S	S	S	S
JVM-13	B-ALL, MCL	S	S	S	S
SU-DHL-1	DLBCL-ABC	S	S	S	S
SU-DHL-2	DLBCL-ABC	S	S	S	X
Ramos	Burkitt's	S	S	S	S
SU-DHL-6	DLBCL-GCB	S	S	S	A
TMD-8	DLBCL-ABC	X	X	S	S
SU-DHL-10	DLBCL-GCB	S	S	S	S
HBL-1	DLBCL-ABC	S	S	S	X
OCI-Ly3	DLBCL-ABC	S	S	S	S
OCI-Ly7	DLBCL-ABC	S	S	S	S
Jeko	B-ALL, MCL	S	S	S	S

實施例 5-BCL-2 抑制劑與式(XVIII) BTK 抑制劑之協同性組合物

[1017] 進行組合實驗以測定藥物組合物之協同性、相加性或拮抗性表現，其係使用上述實施例 2 中的方法。研究係使用式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(LXVI)之 BCL-2 抑制劑(維尼托來)進行。

[1018] BTK 抑制劑和式(XVIII) BCL-2 抑制劑(魯索替尼)之細胞株研究的詳細結果提供於示於圖 95 至圖 115。

細胞株研究的結果總結於表 5 中。

表 5. BTK 抑制劑與 BCL-2 抑制劑之組合物之結果總結(S=協同性，A=相加性，X=無作用)

細胞株	適應症	ED25	ED50	ED75	ED90
Mino	MCL	A	S	S	S
U937	骨髓	S	S	S	S
JVM-13	大腦皮質	S	S	S	S
K562	CML	X	X	X	X
REC-1	iNHL	X	S	S	S
EB3	伯基特氏	X	S	S	S
CA46	伯基特氏	X	X	X	X
DB	DLBCL	X	A	A	A
Namalwa	伯基特氏	X	S	S	S
HBL-1	ABC	X	S	S	S
SU-DHL-10	GCB	X	A	S	S
Maver-1	大腦皮質	S	S	S	S
SU-DHL-1	ABC	X	S	S	S
Pfeiffer	iNHL	X	S	S	X
SU-DHL-2	ABC	X	X	X	X
TMD-8	ABC	S	S	A	X
Raji	伯基特氏	X	X	X	X
Jeko	大腦皮質	S	S	S	S

實施例 6-BTK 抑制劑和 BCL-2 抑制劑依魯替尼之協同性組合物

[1019] 進行組合實驗以測定藥物組合物之協同性、相加性或拮抗性表現，其係使用如上述實施例 2 中的方法。研究係使用式(XX-A)之 BTK 抑制劑和式(LXVI)之 JAK-2 抑制劑(維尼托來)進行。以 MTS(CellTiter 96 AQueous, Promega) 再測定增生。進行培育 96 小時。

[1020] 式(XX-A) BTK 抑制劑(依魯替尼)和式(LXVI) BCL-2 抑制劑(維尼托來)之細胞株研究的詳細結果提供於示於圖 116 至圖 120。細胞株研究的結果總結於表 6 中。

表 6. BTK 抑制劑與 BCL-2 抑制劑之組合物之結果總結(S=協同性，A=相加性，X=無作用)

細胞株	適應症	ED25	ED50	ED75	ED90
TMD-8	DLBCL-ABC	S	S	S	S
RI-1	NHL	A	A	A	S
Mino	MCL	A	S	S	S
SU-DHL-6	DLBCL-GCB 及/或 PTCL	A	S	S	S

實施例 7-在原位胰臟癌症模式中對實體腫瘤微環境之 BTK 抑制效果

[1021] 使用原位胰臟癌模式經由治療實體腫瘤微環境，調查式(XVIII) BTK 抑制劑與式(IX) PI3K-δ 抑制劑之組合物之治療功效。小鼠經口給藥 15 毫克／公斤式(XVIII)、15 毫克／公斤式(IX)、或 15 毫克／公斤該二藥物之組合物。

[1022] 衍生自 KrasG12D；Trp53R172H；Pdx1-Cre(KPC) 小鼠之細胞株於 35 個通道後被原位移植入胰腺頭。基於細胞株所產生處之小鼠背景，1×10^6 細胞被注入 C57BL／6 小鼠。整個實驗中隨意提供動物食物及水，且其受到 12 小時暗／亮循環。依照美國公共健康局之"實驗動物飼養管理及使用指南"(IACUC) 進行動物分析。無痛致死之後，切出胰臟腫瘤、秤重及製備單一細胞懸浮液以用於流式細胞分析儀分析。

[1023] 實驗結果示於圖 121，其證明於原位胰臟癌症模式中抑制腫瘤生長。示出每一試驗之單一藥劑及組合物

對載劑之統計學 p 值(對零假設之推定)。結果顯出在胰臟癌模式中所有三種治療提供統計上顯著降低之腫瘤體積。

[1024] 關於治療腫瘤微環境之實驗額外結果示於圖 122 至圖 124。圖 122 示出於帶有胰臟腫瘤之小鼠口服給藥 15 毫克／公斤式(XVIII) BTK 抑制劑、15 毫克／公斤式(IX)PI3K 抑制劑、或該二藥物組合物對骨髓腫瘤相關巨噬細胞(TAMs)之效果。圖 123 證明於帶有胰臟腫瘤之小鼠口服給藥 15 毫克／公斤式(XVIII) BTK 抑制劑、15 毫克／公斤式(IX) PI3K 抑制劑、或該二抑制劑組合物對骨髓衍生之抑制者細胞(MDSCs)之效果。圖 124 證明於帶有胰臟腫瘤之小鼠口服給藥 15 毫克／公斤式(XVIII) BTK 抑制劑、15 毫克／公斤式(IX)PI3K 抑制劑、或該二抑制劑之組合物對調節性 T 細胞(Tregs)之效果。示於圖 122 至圖 124 之結果證明於帶有胰臟腫瘤之小鼠中，式(XVIII) BTK 抑制劑及式(XVIII) BTK 抑制劑與式(IX)PI3K 抑制劑之組合物降低與免疫抑制腫瘤相關的骨髓細胞及 Tregs。整體地，侵襲性原位 PDA 模式中，以式(XVIII)之 BTK 抑制作用、或式(XVIII)與式(IX)之組合物，顯著降低腫瘤負擔、減少不成熟骨髓的滲透、降低與腫瘤相關巨噬細胞之數目、及降低免疫抑制性 Tregs 之數目，證明對腫瘤微環境之強效果。

實施例 8-在卵巢傷癌模式中對實體腫瘤微環境之 BTK 抑

制效果

[1025] 使用 ID8 同源的原位卵巢癌鼠科動物模式經由治療實體腫瘤微環境，調查式(XVIII) BTK 抑制劑之治療功效。人類卵巢癌模式，包括 ID8 同源的原位卵巢癌模式及其他動物模式，被敘述於 Fong 與 Kakar, J. Ovarian Res. 2009, 2, 12；Greenaway et al., Gynecol. Oncol. 2008, 108, 385-94；Urzua et al., Tumour Biol. 2005, 26, 236-44；Janat-Amsbury et al., Anticancer Res. 2006, 26, 3223-28；Janat-Amsbury et al., Anticancer Res. 2006, 26, 2785-89。動物經載劑或式(XVIII)，15 毫克／公斤／BID 經口給予而處理。分析結果示於圖 125、圖 126、圖 127、圖 128、圖 129、圖 130、圖 131 及圖 132。

[1026] 圖 125 及圖 126 證明於 ID8 同源的鼠科動物模式中式(XVIII) BTK 抑制劑減少 ID8 卵巢癌生長。圖 127 顯出於帶有腫瘤之小鼠中對以式(XVIII) BTK 抑制劑治療之腫瘤反應，與顯著降低免疫抑制性腫瘤相關淋巴細胞相關。圖 128 顯出於同源的鼠科動物模式中，以式(XVIII) BTK 抑制劑治療減少 ID8 卵巢癌生長(經由降低腫瘤體積)。圖 129 及圖 130 顯出於帶有腫瘤小鼠中，以式(XVIII) BTK 抑制劑治療所引發腫瘤反應，與顯著降低免疫抑制性 B 細胞相關。圖 131 及圖 132 顯出以式(XVIII) BTK 抑制劑治療所引發腫瘤反應，與顯著降低免疫抑制腫瘤相關 Tregs 及增加 $CD8^+$ T 細胞相關。

[1027]示於圖 125 至圖 132 之結果證明，用以預測用

於治療人類卵巢癌之功效的模式中，式(XVIII) BTK 抑制劑於調節腫瘤微環境有令人驚異的功效。

實施例 9-對實體腫瘤微環境經由調節腫瘤滲透性 MDSCs 及 TAMs 之 BTK 抑制效果

[1028] 使用式(XVIII) BTK 抑制劑及／或吉西他濱("Gem") 進行分析，以觀察經由調節腫瘤滲透性 MDSCs 及 TAMs 在腫瘤負擔之潛在降低。此分析中，KPC 衍生之小鼠胰臟癌細胞(KrasG12D；Trp53R172H；Pdx1-Cre) 被注入胰腺。動物經處理以(1)載劑；(2)式(XVIII)，15 毫克／公斤／BID 經口給予；(3)吉西他濱 15 毫克／公斤靜脈內(IV)投予，三次注射為每 4 天一次；或(4)式(XVIII)，15 毫克／公斤／BID 經口給予，與吉西他濱一同，15 毫克／公斤 IV 投予，三次注射為每 4 天一次。

[1029] 來自腫瘤樣本之單一細胞懸浮液。小鼠腫瘤組織被收集及貯存於 PBS／0.1%大豆胰蛋白酶抑制劑，於酶解分離之前。樣本被以剪刀切碎，及小鼠組織轉移入包含 1.0 毫克／毫升膠原蛋白酶 IV (Gibco)、0.1%大豆胰蛋白酶抑制劑及 50U／毫升 DNase (Roche)之 DMEM，及於 37℃培育 30 分同時恆定攪拌，而人類組織被於 2.0 毫克／毫升膠原蛋白酶 IV、1.0 毫克／毫升透明質酸酶、0.1%大豆胰蛋白酶抑制劑，及 50U／毫升 DNase 中分解 45 分鐘。著色之前懸浮液經由 100 微米過濾器過濾及以 FACS 緩衝劑(PBS／0.5% BSA／2.0 毫米 EDTA)洗。總共兩百萬

個細胞被以指出之抗體著色。分別以 BD Perm 緩衝劑 III (BD Biosciences)及 eBioscience Fix/Perm 透化後，達成細胞內偵測 FoxP3。表面著色後，在 BD Fortessa 上取得樣本，及使用 FlowJo (Treestar)軟體分析。

[1030] 在圖 133 中，示出治療後降低腫瘤尺寸。對特別細胞亞群之效果示於如圖 134、圖 135、圖 136 及圖 137 中之流式細胞分析儀數據。

[1031]示於圖 133 至圖 137 之結果證明，經由調節腫瘤滲透性 MDSCs 及 TAMs 降低腫瘤負擔，其經由使用式(XVIII)抑制而 BTK 影響 Treg 及 $CD8^+$T 細胞量。

實施例 10-BTK 抑制劑對血栓症之效果

[1032] 臨床分析已示出經由抑制 BTK 而標靶 BCR 通訊路徑，產生顯著臨床益處(Byrd, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369(1), 32-42, Wang, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369(6), 507-16)。然而，在這些分析中，最高 50%之經依魯替尼治療之病人被報告有出血。大多數出血情形為等級 1-2(自發性瘀傷或瘀斑)，但是有 5%之病人於創傷後為等級 3 或較高。這些結果反映於用於依魯替尼之處方資訊，其中任何等級之出血情形，包括瘀傷及瘀斑，被報告於約一半經依魯替尼治療之病人中(IMBRUVICA 藥品仿單及處方資訊，修正於 2014 年 7 月，美國食品及藥品管理署)。

[1033] BCR 通訊系列之構成的或異常的活化意味許多

B 細胞惡化之增殖及維持。BTK 之小分子抑制劑，在此系列早期之蛋白質及專一表現於 B 細胞中，已出現為新一類之標靶藥劑。有一些 BTK 抑制劑，包括式 XXVII(CC-292)及式(XX-A) (PCI-32765，依魯替尼)，於臨床發展中。重要地，早期臨床試驗已發現依魯替尼對慢性淋巴性白血病(CLL)及套細胞淋巴瘤(MCL)特別具活性，此暗示此類抑制劑於多種型癌症中可扮演重要角色(Aalipour 及 Advani, Br. J. Haematol. 2013, 163, 436-43)。然而，其效果不限於白血病或淋巴瘤，因為血小板亦依賴 Tec 激酶族成員及 Tec，以供在對多種形成血栓的刺激之反應而致之訊號轉導(Oda, et al., Blood 2000, 95(5), 1663-70；Atkinson, et al. Bood 2003, 102(10), 3592-99)。事實上，在人類血小板中膠原蛋白受體糖蛋白 VI(GPVI) 下游調節磷脂酶 Cγ2(PLCγ2)，Tec 及 BTK 皆為重要角色。此外，BTK 為於激發血小板凝血酵素受體時被活化及進行酪胺酸磷酸化，其需要確保 αIIbβ3 整合素及 PI3K 活性(Laffargue, et al., FEBS Lett. 1999, 443(1), 66-70)。其亦與於血管處 GPIbα 相關的血栓穩定性有牽連(Liu, et al., Blood 2006, 108(8), 2596-603)。因此，BTK 及 Tec 被包括於一些方法，其對支持穩定止血栓之形成為重要的，該形成對於預防因血管傷害所致顯著血液損失為重要的。因此，經由利用在敘述於 Chen, et al. Nat. Biotechnol. 2008, 26(1), 114-19 之 VWF HA1 小鼠模式內之活體內人類血栓形成，評估式(XVIII) BTK 抑制劑及依魯替尼對人類經血

小板調介之血栓症之效果。

[1034] 已於先前說明在小鼠中投予麻醉，插入靜脈和動脈導管，螢光標記及投予人血小板(5×10^8／毫升)，且以手術準備提睪肌(Chen 等人之 Nat Biotechnol. 2008, 26(1), 114-19)。使用通過 Zeiss Axiotech vario 顯微鏡的 20x 水浸式 Olympus 物鏡(LUMPlanFl，0.5 數值孔徑(NA))施加之脈衝式氮染料雷射(440 奈米，Photonic Instruments)進行對小動脈(~40-65 毫米直徑)血管壁的傷害。人血小板與壁交互作用係藉由使用配備有 Yokogawa CSU-22 旋轉盤共焦掃描儀、iXON EM 相機及分別偵測經 BCECF 標記和經玫瑰紅標記之血小板的 488 奈米和 561 奈米雷射線之螢光顯微鏡(Revolution XD，Andor Technology)得以看見。血栓形成程度係在傷害之後 2 分鐘評定且測定覆蓋面積(平方微米) (Image IQ，Andor Technology)。關於式(XVIII)、式(XXVII) (CC-292)和式(XX-A) (依魯替尼)抑制研究，BTK 抑制劑係在投予前 30 分鐘添加至純化之人血小板中。

[1035] BTK 抑制劑：式(XVIII)、式(XXVII) (CC-292)和式(XX-A) (依魯替尼)的活體內凝血效應係在 VWF HA1 小鼠模式中利用活體內人血栓形成而以人血小板調介之血栓形成進行評估，其已於先前說明(Chen 等人之 Nat Biotechnol. 2008, 26(1), 114-19)。將純化之人血小板以各種濃度的 BTK 抑制劑(0.1 μM、0.5 μM 或 1 μM)或 DMSO 預培育且接著投予至 VWF HA1 小鼠，繼而經雷射誘發血

栓形成。以 BTK 抑制劑處理之人血小板經螢光標記且經由插入股動脈的導管連續灌注。使用雙通道共焦活體內顯微鏡即時監控彼等反應經雷射誘發之傷害的表現(Furie 及 Furie, J. Clin. Invest. 2005, 115(12), 2255-62)。在誘發小動脈傷害時，未處理之血小板快速形成具有 6,450±292 平方毫米(平均±s.e.m.)之平均血栓尺寸的血栓，如圖 138 和圖 139 中所示。同樣地，經式(XVIII) (1 μM)處理之血小板形成具有 5733±393 平方毫米(平均±s.e.m.)之平均血栓尺寸的略小但是沒有顯著不同的血栓。相反地，以 1 μM 之式 XX-A(依魯替尼)預處理之血小板發生戲劇性縮減的血栓尺寸：2600±246 平方毫米(平均±s.e.m.)，與對照組相比而得到最大約 61%之血栓尺寸縮減(P>0.001) (圖 138 和 140)。以 500 nM 之式(XVIII)或依魯替尼預處理之血小板獲得類似的結果：分別為 5946±283 平方毫米和 2710±325 平方毫米之血栓尺寸。該等初步結果可對比較依魯替尼與奧法木單抗(ofatumumab)的第 III 期 RESONATE™研究中所報導與不良事件發生率有關的 44%之出血提供一些物理背景及解釋。以式 XXVII(CC-292)所獲得的結果類似於以式 XX-A(依魯替尼)的結果，如圖 138、139 和 140 中所示。BTK 抑制劑濃度的效應顯示於圖 141 中。該等結果證明式(XVIII)之 BTK 抑制劑的驚人優勢，其不干擾血栓形成，而式 XXVII(CC-292)和式 XX-A(依魯替尼)之 BTK 抑制劑干擾血栓形成。

[1036] 此研究的目的為評估在 BTK 抑制劑存在下的

活體內血栓形成。新穎抗血小板藥的活體內測試需要形成生物記號。吾等係藉由利用支持人但是不支持小鼠血小板調介之血栓形成的基因改造之小鼠血管性血友病因子(von Willebrand factor) (VWFR1326H)模式來評估式(XVIII)、式 XXVII(CC-292)和式 XX-A(依魯替尼)對血栓形成的效應。該等結果顯示式(XVIII)對人血小板調介之血栓形成沒有顯著的效應，而式 XX-A(依魯替尼)能夠限制此過程，與對照組相比而得到最大 61%之血栓尺寸縮減。式 XXVII(CC-292)顯示類似於式 XX-A(依魯替尼)的結果。以依魯替尼在生理相關濃度下顯示縮減血栓形成的該等結果可對等級≥3 之出血事件(例如，硬膜下血腫、胃腸道出血、血尿和術後出血)提供一些物理背景，經報導≤6%之以式 XX-A(依魯替尼)治療之病患。

[1037] 測量式(XVIII)和式 XX-A(依魯替尼)之 GPVI 血小板凝集。自未治療之人獲得血液，且以離心純化富含蛋白質之血漿的血小板。將細胞在 pH 7.4 的含有 145 毫莫耳 NaCl／公升、10 毫莫耳 HEPES／公升、0.5 毫莫耳 Na_2HPO_4／公升、5 毫莫耳 KCl／公升、2 毫莫耳 $MgCl_2$／公升、1 毫莫耳 $CaCl_2$／公升和 0.1%之葡萄糖的緩衝液中再懸浮至 350,000／微升之最終濃度。在實驗當天製備 Convulxin(CVX)GPVI 之儲備溶液且在誘發凝集之前 5 分鐘(37℃，1200 rpm)添加至血小板懸浮液中。凝集係以 Chronolog Lumi-凝集計(型號 540 VS；Chronolog, Havertown, PA)評定且允許在添加激動劑之後繼續進行 6

分鐘。結果係以自基準線起最大的透光率變化百分比報導，使用血小板緩衝液作為參考物。將結果顯示於圖 142 中。

[1038] 在圖 143 中顯示在 BTK 抑制劑投予 6 位健康的個體之前及之後 15 分鐘經 CVX-誘發(250 毫微克／毫升)之人血小板凝集的結果。

[1039] 在圖 142 和圖 143 中所描述之結果指出式 XX-A 之 BTK 抑制劑(依魯替尼)顯著地抑制 GPVI 血小板凝集，而式(XVIII)之 BTK 抑制劑不然，進一步例證後者化合物驚人的利益。

實施例 11-BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑和 PI3K 抑制劑之組合物在犬科淋巴瘤中的研究

[1040] 犬科 B 細胞淋巴瘤係以具有高增生等級之大的未分化性、中心母細胞性或免疫母細胞性淋巴細胞、顯著的周圍淋巴結及侵襲性臨床過程為特徵的病理學實體存在。雖然一些狗最初對潑尼松(prednisone)有反應，但是大部分的犬科淋巴瘤進步很快且必須以組合療法治療，包括環磷醯胺、長春新鹼，阿黴素(doxorubicin)和潑尼松(CHOP)，或其他的胞毒劑。在彼等之組織病理學特性、臨床過程及在最初治療之後的高復發率中，犬科 B 細胞淋巴瘤類似於人的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)。因此，將犬科 B 細胞淋巴瘤對實驗治療的反應視為提供在 DLBCL 中的治療候選者之概念驗證。

[1041] 在此實驗中，將具有新診出或復發／難治的 B 細胞淋巴瘤登記於式(XVIII)之 BTK 抑制劑(〝隊伍(Arm)1〞)或式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K-δ 抑制劑(〝隊伍 2〞)的獸醫臨床試驗。完成隊伍 1 的登記且持續隊伍 2 的登記。以經治療之隊伍 2 個體的約 1/3 之初步結果顯示以式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K-δ 抑制劑之組合治療在侵襲性淋巴瘤中可具有以比單獨的式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療更大的效力。

[1042] 將隊伍 1 中的 21 隻狗以每天一次 2.5 毫克／公斤至每天兩次 20 毫克／公斤之劑量的式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療。容許個體內劑量遞增。在 11 隻狗中有 6 隻以每天一次 2.5 或 5 毫克／公斤開始遞增且以每天兩次 10 毫克／公斤之劑量完成研究。在所有劑量的同伴中，8 隻狗具有>20%之目標病變縮小率；最好的腫瘤反應為兩隻狗中的目標病變總和減少 45-49%之間。未在隊伍 1 中觀察到完全反應(〝CR〞，每一位評估者判斷疾病的所有跡象皆消失；且沒有新的病變出現，Vali, et al., Vet. Comp. Oncol. 2010, 8, 28-37)。

[1043] 在研究的組合階段(隊伍 2)中，將 10 隻狗基於每天兩次的時間表以 10 毫克式(XVIII)之 BTK 抑制劑／公斤和 2.5 或 3.5 毫克式(IX)之 PI3K-δ 抑制劑／公斤治療。其中 7 隻狗具有>20%之目標病變縮小率，此提供組合物之生物活性之證據；其中 4 隻狗達到 PR。最好的腫瘤反應為目標病變總和減少 58-65%之間，10 隻狗中有一隻持

續觀察到 CR。在 10 隻狗中有 7 隻在治療過程期間持續加大了最初減少的目標病變總和。將結果的總結呈示於表 8 中。

表 8. 犬科淋巴瘤研究結果的總結分析

反應度量	式(XVIII)及式(IX)	式(XVIII) 單一療法
≥20%之降低總和 LD[a]	7/10 (70%)	8/21 (38%)
≥30% (PR)之降低總和 LD[a]	4/10 (40%)	6/21 (28.6%)
由調查者評估的 CR	1/10 (10%)	0/21 (0%)
研究的平均時間	23 天	24 天
達到最佳反應的平均時間	18 天	7 天

[a]LD，最長直徑，至多 5 個標靶病變的總和。

[1044] 該等數據示意在自然出現 B 細胞淋巴瘤的作伴狗中以式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K-δ 抑制劑之組合物治療可提供增加之生物活性(腫瘤縮小且穩定疾病)且有可能導致比以單獨的式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療更加大的反應。生物反應的較高速率及延長的反應時間(達到最好反應的平均時間)，及在此高侵襲性疾病中觀察到的 CR，可為式(XVIII)和式(IX)在此高侵襲性疾病中的協同性之證據。

實施例 12-在 KPC 胰臟癌模式中對實體腫瘤微環境之 BTK 抑制效果

[1045] 因 BTK 抑制作用有能力影響 TAMs 及 MDSCs，被在具有後階段胰臟癌之小鼠(KPC 小鼠) (因致

癌基因 KRAS 及 p53 之基因修改及胰臟分化促進子 PDX-1 而引發之結果)中，評估式(XVIII)之單一活性醫藥成分。KPC 小鼠模式再現許多人類疾病之分子、組織病理學的、及臨床特徵(Westphalen 及 Olive, Cancer J. 2012, 18, 502-510)。於此模式中亦評估與吉西他濱之組合治療。小鼠於確認在胰腺有自發性出現≥100 mm^3 之腫瘤後(以高解析度超音波分析)被加入。小鼠經下列處理：(1)載劑(N=6)；或(2)式(XVIII)，15 毫克／公斤 BID 經口給予(N=6)。

[1046] 如圖 144 所示，以式(XVIII)單一活性醫藥成分治療實質上減緩胰臟癌生長及增高動物存活率。使用載劑者，給藥前腫瘤體積平均為 152 mm^3，而於 第 28 天平均為 525 mm^3。在經式(XVIII)處理之群中，給藥前腫瘤體積平均為 165 mm^3，而於第 28 天平均為 272 mm^3，此指出顯著之改進。使用載劑者於第 14 天存活率為 5/6 動物，及於第 28 天為 0/6 動物。使用式(XVIII)者於第 14 天存活率為 6/6 動物，及於第 28 天為 5/6 動物。

[1047] 腫瘤組織分析示出，以式(XVIII)治療顯著降低免疫抑制性 TAMs($CD11b^+Ly6ClowF4/80^+Csf1r^+$)、MDSCs($Gr1^+Ly6CHi$) 及 Tregs($CD4^+CD25^+FoxP3^+$) (圖 145、圖 146 及圖 147)。如預期的，這些免疫抑制性細胞亞群之降低與 $CD8^+$細胞之顯著增加相關(圖 148)。

實施例 13-BTK 抑制劑對抗體相關的 NK 細胞調介之胞毒性的效果

[1048] 利妥昔-組合化療為當今在照護 $CD20^+$ B 細胞惡化之標準。先前分析有調查及測定出依魯替尼拮抗與利妥昔抗體相關的細胞調介之胞毒性(ADCC)，其經 NK 細胞調介。此可能由於依魯替尼之二級不可逆結合至由間白素-2 引發之酪胺酸激酶(ITK)，其為經 FcR 刺激之 NK 細胞功能，包括鈣流通、顆粒釋放及整體 ADCC，所需要的，Kohrt, et al., Blood 2014, 123, 1957-60。

[1049] 於此實施例評估在來自健康自願者及 CLL 病人之初代 NK 細胞中，式(XVIII)及依魯替尼對 NK 細胞功能之效果。與經抗體塗覆之標靶細胞共同培養之 NK 細胞的活化，被依魯替尼強烈抑制。與對照組培養物比較下，在分別經 0.1 及 1.0 μM 依魯替尼處理之培養物中，IFN-γ之分泌被降低 48%(p=0.018)及 72%(p=0.002)，及 NK 細胞脫顆粒作用被顯著降低(p=0.002)。以 1 μM 式(XVIII)處理，其為臨床上相關的濃度，則不抑制 IFN-γ 或 NK 細胞脫顆粒作用。在來自健康自願者之 NK 細胞中，以及分析來自標靶自身 CLL 細胞的 CLL 病人之 NK 細胞，評估經利妥昔調介之 ADCC。在此二情況中，以 1 μM 式(XVIII)之處理不抑制 ADCC。相反地，加入依魯替尼至 ADCC 分析強烈抑制標靶細胞之經利妥昔調介之胞毒性，且觀察到於任何利妥昔濃度無天然胞毒性之增加。此結果指出利妥昔與式(XVIII)之組合物提供在治療 CLL 上未預期到之益處。

[1050] BTK 為在 Tec 激酶家族中之非受體酶，其在造

血起源之細胞中表現，包括 B 細胞、骨髓細胞、肥大細胞及血小板，其中其調節多種細胞過程，包括增生、分化、細胞凋亡及細胞移動。Khan, Immunol Res. 2001, 23, 147-56；Mohamed, et al., Immunol Rev. 2009, 228, 58-73；Bradshaw, Cell Signal 2010, 22, 1175-84。人類中 BTK 之功能零突變導致遺傳疾病，X 連結之丙球蛋白缺乏貧血症，其之特徵為缺乏成熟周邊 B 細胞。Vihinen, et al., Front Biosci. 2000, 5, D917-28。相反地，BTK 活化與一些 B 細胞惡化之病因有關。Herman, et al., Blood 2011, 117, 6287-96；Kil, et al., Am. J. Blood Res. 2013, 3, 71-83；Tai, et al., Blood 2012, 120, 1877-87；Buggy，及 Elias, Int. Rev. Immunol. 2012, 31, 119-32(錯字勘誤表於：Int. Rev. Immunol. 2012, 31, 428)。此外，與 BTK 相關的於腫瘤周圍發炎基質之肥大細胞及其他免疫細胞之活化，已被證明能維持淋巴與實體腫瘤維持所需要之複雜微環境。Soucek, et al., Neoplasia 2011, 13, 1093-100；Ponader, et al., Blood 2012, 119, 1182-89；de Rooij, et al. Blood 2012, 119, 2590-94。這些發現之綜合暗示抑制 BTK 可提供用於治療 B 細胞瘤、其他血液學的惡化與實體腫瘤之吸引人之策略。

[1051]依魯替尼(PCI-32765, IMBRUVICA)為最優異治療性 BTK 抑制劑。此經口投遞之小分子藥物被 Pharmacyclics, Inc.發展，用於治療 B 細胞惡化。如上述，於具有經重度處理之慢性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、

套細胞淋巴瘤(MCL)及 CLL 之病人中，在大多數病人中依魯替尼示出實質抗腫瘤活性，引發對淋巴結病及脾腫大的持久復原。Advani, et al., J. Clin. Oncol. 2013, 31, 88-94；Byrd, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369, 32-42；Wang, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369, 507-16；O'Brien, et al., Blood 2012, 119, 1182-89。CLL 中之變化形式為顯著的。以依魯替尼抑制 BTK 導致惡性 CLL 細胞快速及實質由組織處流通進入周邊血液，此敘述於 J. A. Woyach, et al., Blood 2014, 123, 1810-17；此效果與 CLL 對保護性基質細胞之降低之附著性符合。Ponader, et al., Blood 2012, 119, 1182-89；de Rooij, et al., Blood 2012, 119, 2590-94。依魯替尼一般為可被良好耐受的。於與總 BTK 佔有性有關之劑量時，無鑑別到劑量限制性毒性，且主體發現該藥物在延長至>2.5 年之時間區內為可容受的。

[1052] 因為與間白素-2 可引發之酪胺酸激酶(ITK)間之同系性，最近已證實依魯替尼不可逆地結合至 ITK。Dubovsky, et al., Blood 2013, 122, 2539-2549。於經 Fc 受體(FcR)刺激之 NK 細胞中之 ITK 表現導致 增高之鈣流通、顆粒釋放及胞毒性。Khurana, et al., J. Immunol. 2007, 178, 3575-3582。由於利妥昔為淋巴瘤治療之主角，其作用機制包括 ADCC，以及直接引發細胞凋亡及與補充相關的胞毒性及 FcR 刺激為 ADCC 之必要條件，吾人使用 $CD20^+$細胞株及具有慢性淋巴性白血病(CLL)病人之自身樣本，經由分析 NK 細胞 IFN-γ 分泌、經由 $CD107a^-$ 流

通之脫顆粒作用、及經由鉻釋放之胞毒性，調查依魯替尼或式(XVIII) (缺乏 ITK 抑制作用)是否影響利妥昔之活體外抗淋巴瘤活性。

[1053] 如下示，式(XVIII)為比依魯替尼更具選擇性之抑制劑。尤其，與依魯替尼相反，式(XVIII)非為 Itk 激酶之有力抑制劑(見表 8)。Itk 激酶為經 FcR 刺激之 NK 細胞功能，包括鈣流通、顆粒釋放及整體 ADCC 所需要的。因為抗-CD20 抗體如利妥昔為醫護藥物之標準，其常為用於治療 CD20+ B 細胞惡化之組合物方案之部分，在活體外評估依魯替尼或式(XVIII)拮抗 ADCC 之潛力。吾人假設 BTK 抑制劑，式(XVIII)，其不具有對抗 Itk 之活性，可保存 NK 細胞功能及因此協同而非拮抗經利妥昔調介之 ADCC。使用淋巴瘤細胞株以及自身的 CLL 腫瘤細胞，分析與利妥昔相關的經 NK-細胞調介之胞毒性。

[1054]細胞培養條件為如下。細胞株 Raji 及 DHL-4 保持於 37℃於濕潤之培育器中之 PMI 1630 中，經牛胎血清、L-穀胺醯胺、2-巰基乙醇及青黴素-鏈黴素補充。HER18 細胞保持於 DEM 中，補充有牛胎血清與青黴素-鏈黴素。分析之前使用胰蛋白酶-EDTA 收取 HER18 細胞、以包含 5%血清之經磷酸鹽緩衝劑之食鹽水洗(PBS)、及計數存活細胞。為了培養初代標靶細胞，來自 CLL 病人之周邊血液受到密度離心以得周邊血液單核細胞(PBMC)。細胞製劑被洗及然後使用磁性珠(MACS, Miltenyi Biotech)以受到 $CD5^+CD19^+$ CLL 細胞之陽性選擇。選擇後細胞製

劑馬上被使用。來自 CLL 病人及健康自願者之 NK 細胞，被來自收集於檸檬酸鈉抗凝血劑管之周邊血液加料，接著受到密度離心。進行使用以 MACS 分離法之陰性選擇以移除非 NK 細胞。剛分離之 NK 細胞被洗三次、計算及接著立刻用於 ADCC 分析。

[1055]細胞激素分泌之測定如下。與利妥昔及賀癌平(trastuzumab)相關的經 NK-細胞調介之脫顆粒作用及細胞激素釋放，係使用淋巴瘤及 HER2+乳癌細胞株(分別為 DHL-4 及 HER18)分析。標靶細胞於包含 10 微克／毫升利妥昔(DHL-4)或賀癌平(HER18)及試驗物體(0.1 或 1 μM 依魯替尼，1 μM 式(XVIII)，或 DMSO 載劑對照組)之平底盤中培養。來自健康捐予者之 NK 細胞如上述被加料，然後加至標靶細胞及於 37℃培育 4 小時。進行來自捐予者之 NK 細胞之三次培養。培育後收取上清液、短暫離心、及接著使用與酶結合之免疫吸收分析(ELISA) (R&D 系統，Minneapolis, MN, USA)分析干擾素-γ。

[1056]細胞溶解酶的顆粒之釋放測定如下。如上述，來自健康捐予者之 NK 細胞被加料及在有標靶細胞、單株抗體及試驗物體存在下培養。4 小時後，收取培養物及細胞被製成球狀、洗、及接著著色以用於流式細胞分析儀之評估。經由流式細胞分析儀以 CD107a 之外表性評估脫顆粒作用，CD107a 為一種蛋白質，一般存在於細胞溶解酶顆粒之內部小葉上，及在 NK 細胞(CD3-CD16$^+$淋巴細胞 s)上閘控。經由與陰性對照組(同型對照組、未著色細胞／

FMO)比較以定量 CD107a 陽性 NK 細胞之百分比。對照組培養物(NK 細胞於無標靶下被培養，或 NK 與標靶細胞在無適當單株抗體存在下之共同培養物)亦被評估；所有實驗進行三次。

[1057] ADCC 分析進行如下。簡言之，標靶細胞(Raji 或初代 CLL) 在與 NK 細胞共同培養之前，於 37℃以 100 μCi ^{51}Cr 培育 4 小時以被標記。細胞被洗、計數、及然後以三次依 25：1 之效應物：標靶(E：T)比例，被加入製備之 96-孔盤，其包含經處理 NK 細胞。利妥昔(Genentech)以 0.1、1.0 或 10 微克／毫升之濃度被加至 ADCC 孔槽，分析物被短暫混合及接著離心以收集孔槽底部之細胞。於無包含利妥昔之孔槽內分析 NK 細胞天然胞毒性之效果。培養物於 37℃培育 4 小時，及接著離心。收取上清液及以液相閃爍計數測量 ^{51}Cr 釋放。進行所有實驗三次。

[1058]依魯替尼以與劑量相關的方式抑制利妥昔引發之 NK 細胞細胞激素分泌(0.1 及 1 μM) (圖 149：分別為 48% p=0.018；72% p=0.002)。於 1 μM，式(XVIII)不顯著抑制細胞激素分泌(圖 150：3.5%)。相似地，式(XVIII)無抑制劑效果對經利妥昔刺激之 NK 細胞脫顆粒作用(<2%)，而依魯替尼降低~50%的脫顆粒作用(p=0.24，圖 150)。式(XVIII)無抑制劑效果，而依魯替尼於 1μM 分別預防~92%之經賀癌平刺激之 NK 細胞細胞激素釋放及及~84%之脫顆粒作用(圖 149 及圖 150：***p=0.004，**p=0.002)。

[1059] 在 Raji 細胞樣本中，取自活體的 NK 細胞對抗自身腫瘤細胞之活性不加入 1 μM 之式(XVIII) 被抑制，且觀察到於恆定 E：T 比例之增高濃度之利妥昔有增高之細胞溶解作用(圖 151)。在初代 CLL 樣本中，取自活體的 NK 細胞對抗自身腫瘤細胞之活性不因加入 1 μM 式(XVIII)被抑制，及觀察到以恆定 E：T 比例，隨著增高之利妥昔濃度有增高之細胞溶解作用(圖 152)。相反地，加入 1 μM 依魯替尼完全抑制 ADCC，於任何利妥昔濃度時有低於 10%之細胞溶解作用，及在與無利妥昔之培養物比較下，在有利妥昔存在下無增加細胞溶解作用。於此分析中式(XVIII)與依魯替尼之差異極顯著(p=0.001)。A plot 顯示式(XVIII)與依魯替尼於 10 μM 之間差異的圖示於圖 153。

[1060] 於使用健康捐予者 NK 細胞之 ADCC 分析中，經利妥昔塗覆之 Raji 細胞的與抗體相關的細胞溶解，不因加入 1 μM 式(XVIII)被抑制(圖 153)。於這些實驗中，以 0.1 及 1 微克／毫升加入利妥昔刺激 5 至 8 倍細胞溶解作用之增加，在與無利妥昔存在下之低(<20%)天然胞毒性比較下。如先前所報告，加入 1 μM 依魯替尼強烈抑制標靶細胞之與抗體相關的細胞溶解，於所有利妥昔濃度下有低於 20%之細胞溶解作用，及於較高利妥昔濃度下無 ADCC 之增加。

[1061]依魯替尼作為單一治療及與利妥昔組合為臨床有效的，雖然於活體外及活體內鼠科動物模式中，由於依

魯替尼之二級不可逆結合至 ITK，有 ADCC 抑制作用。臨床前期，不抑制 NK 細胞功能之治療劑，包括式(XVIII)，之功效為比依魯替尼較優。需要臨床調查以測定此發現對接受利妥昔之病人的衝擊，因為這些結果提供支持式(XVIII)在與依魯替尼比較下，較佳之作為與抗體(其以 ADCC 作為作用機制)組合使用之活性醫藥成分之未預期性質。式(XVIII)於與抗-CD20 抗體之組合治療中之改進性能可被預期延伸至其與 PI3K 抑制劑及 PD-1／PD-L1 抑制劑於血液學的惡與實體腫瘤上之組合使用，因為這些組合物亦因 NK 細胞功能之抑制被降低而獲益。

實施例 14-BTK 抑制劑之臨床前期特性

[1062] BTK 抑制劑依魯替尼((1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮)為第一代 BTK 抑制劑。於臨床試驗上於具有血液學的惡化之主體作為單一治療，依魯替尼於劑量至 840 毫克(最高試驗劑量)一般可良好地耐受。Advani, et al., J. Clin. Oncol. 2013, 31, 88-94；Byrd, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369, 32-42；Wang, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369, 507-16。於試驗劑量範圍內無明顯之最大容受劑量(MTD)。再者，主體一般發現於時間區延長至>2 年，藥物為可容受的。無主體具有腫瘤細胞溶解症候群。無與依魯替尼治療相關的明顯骨髓抑制形式。無發現循環 $CD4^+$ T 細胞或血清免疫球蛋白之與藥物相關之降低。與

分析藥物有明顯關係之不良事件包括腹瀉及發疹。

[1063] 於具有經重度預治療之非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)之主體，依魯替尼於大多數主體示出實質抗腫瘤活性，引發淋巴結病及脾腫大之持久復原。觀察到與疾病相關之貧血及血栓血細胞減少之改進。於具有 CLL 之主體之變化形式為顯著的。單一活性醫藥成分依魯替尼導致快速及實質的淋巴結尺寸降低，其伴隨有惡性部位再分佈入周邊血液。觀察到完全無症狀的淋巴細胞計數(ALC)增加，其為在最先數個月治療期間之最大值，一般於之後降低，但是可於一些主體中持續，可於已中斷及再開始藥物治療之主體中被重複看到。

[1064] 共同地，這些依魯替尼之數據支持選擇性 BTK 抑制之潛在益處，於治療有復發之淋巴癌之主體。然而，雖然高度有效於抑制 BTK，依魯替尼亦示出對抗其他激酶之活體外活性，該激酶具有位於與 BTK 中 Cys481 相同位置之半胱胺酸，該藥物共價結合至彼。例如，依魯替尼抑制表皮生長因子受體(EGFR)，其可能導致與依魯替尼相關之腹瀉及發疹。此外，其為細胞色素 P450(CYP)酶 3A4/5 及 2D6 之受質，其增加藥物-藥物交互作用之可能性。這些傾向 支持另一些 BTK 抑制劑用於治療淋巴癌之發展。

[1065] 第二代式(XVIII) BTK 抑制劑之臨床前期選擇性及效力特性與第一代 BTK 抑制劑依魯替尼比較。於表 8 中，示出 kinome 篩選(進行 Life Technologies 或基於文獻數據)，其比較這些化合物。

表 8. 用於 BTK 抑制劑(IC_{50}, nM)之 Kinome 篩選

3F-Cys 激酶	式(XVIII)	依魯替尼 (式(XX-A))
Btk	3.1	0.5
Tec	29	78
Bmx	39	0.80
Itk	>1000	10.7
Txk	291	2.0
EGFR	>1000	5.6
ErbB2	912	9.4
ErbB4	13.2	2.7
Blk	>1000	0.5
JAK-3	>1000	16.1

[1066]示於表 8 之結果得自 10 點生物化學分析，產生自 10 點濃度曲線。式(XVIII) BTK 抑制劑顯出對 BTK 更高得多之選擇性，在與非依魯替尼之其他激酶比較下。

[1067] BTK 抑制劑式(XVIII)及依魯替尼之活體內效力結果之比較示於圖 154。CD86 及 CD69 為細胞表面蛋白質，其為 BCR 活化標記物。為了獲得活體內效力結果，小鼠以增高之藥物濃度被管餵，及於一時間點(給藥後 3 小時)犧牲。以 IgM 刺激 BCR，及以流式細胞分析儀監測活化標記物 CD69 及 CD86 之表現以測定 EC_{50} 值。

[1068] 以式(XVIII)之活體外及活體內安全藥理學分析證明有利的非臨床安全數據曲線。當於結合分析以 10 μM 篩選，其評估與 80 個已知之藥理學標靶，例如 G-蛋白-偶合受體、核受體、蛋白酶及離子通道，之交互作用，式(XVIII) 顯出只對抗 A3 之顯著活性。腺苷受體；後續之劑量-反應實驗指出 2.7μM 之 IC_{50}，暗示脫靶效應

之低臨床風險。10 μM 之式(XVIII)示出於 A431 人類表皮樣癌細胞株無抑制活體外 EGFR 磷酸化，而依魯替尼有 66 nM 之 IC_{50}。式(XVIII) 對人類 er-à-go-go-相關之基因(hERG)通道活性之活體外效果，於活體外使用以 hERG 穩定轉染之人類胚胎腎臟細胞調查。式(XVIII)於 10 μM 抑制 25%之 hERG 通道活性，暗示式(XVIII)會引發臨床 QT 延長之低臨床風險，如此分析所預測的。式(XVIII)在藥理學安全性之標準活體內 Good Laboratory Practices(GLP)分析中為被良好耐受的。於劑量高至 300 毫克／公斤(最高劑量)，於大鼠中之功能性觀察電池顯示出，於任何劑量對神經行為的效應或體溫度無反效果。於劑量高至 300 毫克／公斤(最高劑量)之於大鼠之呼吸功能分析，亦示出無與治療相關之反效果。於清醒之遙測雄性小獵犬之心血管功能分析中，於劑量高至 30 毫克／公斤(最高劑量)之單一劑量式(XVIII)，於體溫、心血管或心電圖的(ECG) (包括 QT 間隔區間)參數不引發有意義變化。結果暗示式(XVIII) 對重要器官系統不可能導致嚴重脫標效果或反效果。

[1069] 亦評估式(XVIII)之藥物-藥物交互作用潛力。評估因被 CYPs 催化而致母藥損失之活體外實驗指出，式(XVIII)被 CYP3A4 代謝。使用以 ^{14}C-標記之式(XVIII)培育之小鼠、大鼠、狗、兔、猴及人類肝細胞之活體外代謝作用分析，示出兩個經單一氧化之代謝物及穀胱甘肽共軛物。無鑑別出獨特之人類代謝物。在大鼠、狗及猴之血

漿、膽汁、及尿之代謝作用的初步評估示出氧化、穀胱甘肽結合、及水解之代謝過程。示出在活體外式(XVIII)結合至穀胱甘肽但不耗盡穀胱甘肽。非臨床 CYP 交互作用分析數據指出，式(XVIII)非常不可能經由改變藥物之代謝作用導致臨床藥物-藥物交互作用，該藥物為 CYP 酶之受質。

實施例 15-BTK 抑制劑於白血病／淋巴瘤及對骨髓及淋巴微環境之效果的臨床研究

[1070] 臨床分析示出，經由抑制 BTK 以標靶 BCR 通訊路徑，於具有非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)之病人產生顯著臨床益處。第二代 BTK 抑制劑，式(XVIII)，達到顯著口服生物可利用性及效力，及具有利的臨床前期特性，如以上所述。此分析之目的為評估第二代式(XVIII) BTK 抑制劑於治療具有慢性淋巴性白血病(CLL)及小淋巴性淋巴瘤(SLL)之主體上之安全及功效。

[1071] 此分析之設計及進行被對下列事項之了解支持：具有淋巴癌之主體的歷史及目前療法；對第一代 BTK 抑制劑，依魯替尼，於具有血液癌症之主體中之活性及安全之知識；及關於式(XVIII)之可取非臨床資訊。收集之數據支持以下結論。BTK 表現於淋巴瘤之生物學為重要角色，其代表嚴重及威脅生命的病症，有持續之未達成的醫學需求。基於觀察到化合物選擇性廢除 BTK 活性及於淋巴癌之非臨床模式顯出活性，式(XVIII)作為這些病症之潛

在治療的臨床評估有合理科學論點。第一代 BTK 抑制劑依魯替尼於這些疾病為具臨床活性之臨床記錄，支持這些數據。依魯替尼臨床數據及式(XVIII)非臨床安全藥理學及毒物學分析，支持於具有 B 細胞惡化之主體試驗式(XVIII)之安全性。

[1072] 臨床研究之初級目標為如下：(1)於具有 CLL／SLL 之主體建立安全及經口投予式(XVIII)之 MTD；(2)測定經口投予式(XVIII)之藥物代謝動力學(PK)及鑑別其主要的代謝物；及(3)測量藥物效力學(PD)參數，包括 BTK 之藥物佔有性、標靶酶、及對 B 細胞功能之生物標記物之效果。

[1073] 臨床研究之第二目標為於式(XVIII)治療之病人評估腫瘤反應。

[1074] 此分析為多中心、開放式、非隨機化、依序的群、劑量升高分析。評估以下之服藥群：

群 1：100 毫克／天為期 28 天(=1 個循環)

群 2：175 毫克／天為期 8 天(=1 個循環)

群 3：250 毫克／天為期 28 天(=1 個循環)

群 4：350 毫克／天為期 28 天(=1 個循環)

群 5：450 毫克／天為期 8 天(=1 個循環)

群 6：以毫克／天為單位之量為期 28 天，需被測定(=1 個循環)

[1075] 每一群將被依序加入，每群具有 6 主體。若在循環 1 期間於群中觀察到≤1 之劑量限制性毒性(DLT)，繼

續進行升高至下一群。若參加入群的 6 主體中有 4 個完成循環 1 而無經歷 DLT，主體可參加下一群，而存留之 2 主體完成評估。若在循環 1 期間觀察到≥2 之 DLT，於該劑量及較高之給藥將暫停，及將如同先前之群建立 MTD。MTD 定義為大型每天劑量，於彼有少於 33%之主體在循環 1 期間經歷 DLT。劑量 升高將停止，當 MTD 被達到或於完全 BTK 佔有性以上 3 劑量，無論何者先發生。完全 BTK 佔有性定義為於 24 小時給藥後式(XVIII)>80%之活性處佔有性(群中所有主體之平均)。若升高至群 6 為必要的，基於來自群 1 至 5 之綜合數據將劑測定量，其包括安全、功效及 PK/PD 結果。用於群 6 之劑量將不超過 900 毫克／天。

[1076] 以式(XVIII) 治療可持續>28 天直到疾病進展或發生與藥物相關之不可接受的毒性。具有疾病進展之主體將由分析中退出。中斷分析藥物之所有主體於最給藥分析藥物之 30(±7)天後，將有安全性後續拜訪，除非其於該時間範圍內已開始其他癌症治療。於篩選、及於循環 2、循環 4 及循環 12 之終點、及於調查者之小心之下，進行放射性腫瘤分析。完全反應(CR)之證明需要骨髓分析及放射性腫瘤分析。對於留在分析>11 個月之主體，於循環 12 必要的骨髓吸出及活組織檢查為所需要的，同時以放射性腫瘤分析。

[1077] 於篩選時所有主體將作標準血液學、化學及尿分析安全調查。此分析亦包括胰臟功能分析(血清澱粉酶

及血清脂酶)，由於在 28 天之 GLP 大鼠毒性分析中之胰臟調查結果。一旦開始給藥，所有主體將被評估安全性，係在首先 4 週中每週一次、循環 2 中為隔週、及之後期每個月一次。血液樣本將在治療第一週期間收集以用於 PK/PD 分析。ECGs 將於篩選時，及於循環 1 之第 1-2、8、15、22、28 天，循環 2 之第 15 及 28 天，及之後至循環 6 之每個月進行。ECG 用於篩選只進行三次。之後進行單一 ECG 試驗除非需要重複 ECG 試驗。

[1078] 劑量限制性毒性定義為任何以下情形(若不關於疾病進展)：(1)任何等級≥3 之非血液學的毒性(除了禿頭症之外)持續，雖然接受單一程序之標準門診病人症狀治療(例如對單一治療劑量之 Imodium®有反應之等級 3 腹瀉會被考慮為 DLT)；(2)經校正 QT 間隔區間(QTc)之等級≥3 之延長，以中央 ECG 實驗室通讀測定；(3)於中斷無生長因子之治療後延續>7 天，或於中斷有生長因子之治療後延續>5 天，之等級 4 之嗜中性白血球低下(完全嗜中性的計數[ANC] <500／微升) (亦即，等級 4 嗜中性白血球低下不延續一段如所規定之時間，則將不被考慮為 DLT)，(4)中斷治療後延續>7 天之等級 4 血栓血細胞減少(血小板計數<20,000／微升)或需要輸血(亦即，等級 4 血栓血細胞減少不延續一段如所規定之時間，則將不被考慮為 DLT)，及(5)由於毒性為期>連續 7 天之給藥延遲。

[1079] 用於分析之功效參數包括整體反應速率、反應時間及無惡化存活期(PFS)。用於分析之安全性參數包括

DLT 及 MTD、頻率、嚴重度、及於不良事件(AE)之歸因(基於用於非血液學 AE 之不良事件通用術語標準(CTCAE v4.03)。Hallek, et al., Blood 2008, 111, 5446-5456。

[1080] 分析之時程為如下，下述中所有之天意指所給定之天，或由給定之天+/-2 天。在循環 1 期間於第 1、8、15、22 及 28 天，在循環 2 期間於第 15 及 28 天，在循環 3 至 24 期間於第 28 天，及於後續(最後給藥之後)時，於篩選時進行體格檢查，包括生命徵象及重量。篩選性體格檢查包括，於最小程度，主體之一般外觀、身高(只篩選)及重量，及檢查皮膚、眼睛、耳朵、鼻、猴、心、腹、四肢、肌肉骨骼系統、淋巴系統及神經系統。針對症狀之理學檢查於其後進行。主體以坐姿休息後分析生命徵象(血壓、脈搏、呼吸速率及溫度)。在循環 1 期間於第 1、2、8、15、22 及 28 天，在循環 2 期間於第 15 及 28 天，在循環 3 至 24 期間於第 28 天，及於後續時，於篩選時分析美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)狀態，使用公告之 ECOG 性能狀態指示，其敘述於 Oken, et al., Am. J. Clin. Oncol. 1982, 5, 649-655。在循環 1 期間於第 1、2、8、15、22 及 28 天，在循環 2 期間於第 15 及 28 天，在循環 3 至 24 期間於第 28 天，及於後續時，於篩選時進行 ECG 試驗。於篩選時將進行三次 12-導程 ECG 試驗(分開≥1 分鐘)。為了合格，3 次 ECG 之經計算 QTc 平均必須 <480 ms。於循環 1 之第 1 天及循環 1 之第 8 天，於給藥前及於給藥後 1、2、4 及 6 小時時，進行單一 ECG。於循環 1 之第二天，於給藥前進行單一 ECG。於循環 1 之第 15 天、第

22 天及第 28 天，於給藥後進行單一 ECG。循環 2 開始為每次拜訪時進行單一 ECG。與分析相關之 ECG 之前，主體須於仰臥姿勢及休息至少 10 分鐘。兩個連續的機器讀的 QTc 高於基線>500 ms 或>60 ms 者需要中央 ECG 判讀。在循環 1 期間於第 1、8、15、22 及 28 天，在循環 2 期間於第 15 及 28 天，在循環 3 至 24 期間於第 28 天，及於後續時，於篩選時進行血液學分析，包括完全血液計數具有差別及血小板及網狀紅血球計數。在循環 1 期間於第 1、8、15、22 及 28 天，在循環 2 期間於第 15 及 28 天，在循環 3 至 24 期間於第 28 天，及於後續時，於篩選時進行血清化學分析。血清化學包括白蛋白、鹼性磷酸酶、ALT、AST、重碳酸鹽、血液尿素氮(BUN)、鈣、氯化物、肌酸酐、葡萄糖、乳酸脫氫酶(LDH)、鎂、磷酸鹽、鉀、鈉、總膽紅素、總蛋白及尿酸。於循環 2 之第 28 天，及於之後每 6 個月直到最後給藥，於篩選時進行細胞計數及血清免疫球蛋白，及包括 T/B/NK/單核細胞細胞計數(CD3,、CD4、CD8、CD14、CD19、CD19、CD16/56，及若需要之其他者)及血清免疫球蛋白(IgG, IgM, IgA，及總免疫球蛋白)。於循環 12 進行骨髓抽吸。在期間於循環 1 第 1、2 及 8 天及於後續，抽取藥物效力學樣本。於第 1 及 8 天，給藥前及給藥後 4 小時(±10 分鐘)，藥物效力學樣本被抽取，及於第二天，給藥前藥物效力學樣本被抽取。在循環 1 期間於第 1、8、15、22 及 28 天，藥物代謝動力學樣本被抽取。於循環 1 第 1 天，給藥前藥，及於給藥後 0.5、1、2、4、6 及 24 小時(第二天於給藥前)，藥物代謝動力學樣

本被抽取。循環 1 第 8 天給藥前，及於給藥後 0.5、1、2、4 及 6 小時，樣本被抽取。於循環 1 第 15、22 及 28 天，給藥前，PK 樣本被抽取，及第二 PK 樣本必須在獲得 ECG 前(最高 10 分鐘前)被抽取，其為給藥後 2 小時。在第一次給藥前 30 天內進行治療前放射性腫瘤分析。胸、腹及骨盆之電腦斷層攝影(CT)掃瞄(具有對比，除非反向指出)為所需要的。此外，具有 SLL 之主體必須進行正子放射斷層攝影(PET)或 PET/CT。於循環 2(-7 天)、循環 4(-7 天)及循環 12(-7 天)之終點，放射性腫瘤分析為必要的。否則，放射性腫瘤分析於調查者之小心之下進行。於具有 CLL 之主體，胸、腹及骨盆之 CT(具有對比，除非有反向指出)掃瞄為需要的。此外，於具有 SLL 之主體，PET/CT 為需要的。用以證實完全反應(CR)，骨髓及放射性分析皆為需要的。腫瘤反應之臨床分析須於循環 6 之終點及之後每 3 個月進行。於篩選時測量分子標記物，及包括分裂期間細胞遺傳學、經刺激之染色體組型、IgHV 突變狀態、Zap-70 甲基化、及 beta-2 微球蛋白量。於篩選時進行尿分析，及包括 pH、酮類、比重、膽紅素、蛋白質、血液及葡萄糖。其他分析，包括經知情同意、合格性、病史及懷孕試驗，於篩選時進行。

[1081] 基於最近用於 CLL 之基準，如 Hallek, et al., Blood 2008, 111, 5446-56 中所述者，及用於 SLL 者，如 Cheson, et al., J. Clin. Oncol. 2007, 25, 579-586 中所述者，調查者定出主體對治療之反應速率。用於 CLL 之反應分析條件總結於表 9。

表 9. 用於 CLL 之反應分析條件。縮寫：ANC=完全嗜中性的計數；CR=完全緩解；CRi=具有不完全血液計數回復之 CR；PR=部分緩解

反應	周邊血液	骨髓(若進行)	結節、肝及脾臟 [a]
CR	淋巴細胞<4 x 10^9/公升 ANC>1.5x 10^9/公升 [b] 血小板>100 x 10^9/公升 [b] 血紅蛋白>11.0 g/dL (輸血)[b]	正常細胞的 <30%淋巴細胞 無 B 淋巴小結	正常(例如無淋巴結節>1.5 公分)
CRi	淋巴細胞<4 x 10^9/公升 持續的貧血、 血栓血細胞減少、或與藥物毒性相關之嗜中性白血球低下	細胞減少的 <30%淋巴細胞	正常(例如無淋巴結節>1.5 公分)
PR	淋巴細胞≥50% 由基線降低 ANC>1.5 x 10^9/公升 或 血小板>100 x 10^9/公升 或 高於基線 [b之] 50% 改進 或 血紅蛋白>11.0 g/dL 或高於基線(未輸血)[b]之50%改進	未分析	於淋巴結病 [c] ≥50%之降低 及／或於脾臟或肝擴大

a. 用於此評估，腹、骨盆及胸之電腦斷層攝影(CT)掃瞄為需要的

b. 無需要外源的生長因子

c. 於≤6 個淋巴結節之總和產物，或在治療前偵測之擴大之淋巴結節的最大直徑，及在任何淋巴結節或新擴大之淋巴結節無增加

[1082] 用於 SLL 之反應分析條件總結於表 10。

表 10. 用於 SLL 之反應分析條件。縮寫：CR=完全緩解，CT=電腦斷層攝影，FDG=[^{18}F]氟代脫氧葡萄糖，PET=正子放射斷層攝影，PR=部分緩解，SD=病況穩定，SPD=直徑相乘之總和

反應	定義	結節硬塊	脾臟，肝	骨髓
CR	疾病之所有證據消失	(a)治療前 FDG-avid 或 PET 陽性；若 PET 陰性，容許之任何尺寸硬塊 (b)可變之 FDG-avid 或 PET 陰性；於 CT 復原至正常尺寸	無可觸知的，小結節消失	於篩選時若出現滲透物，在重複活組織檢查時清除滲透物；若依形態學為不確定的，免疫組織化學應為陰性
PR	可測量之疾病之復原及無新部位	最高 6 個最大主要硬塊之 SPD 有≥50%之降低；其他結節之尺寸無增加 (a)治療前 FDG-avid 或 PET 陽性；於先前包括之處為≥1 PET 陽性 (b)可變之 FDG-avid 或 PET 陰性；在 CT 為復原的	小結節之 SPD 有≥50%之降低(單一小結節於最大橫徑)；於肝或脾臟尺寸無增加	治療前若為陽性，為無關的；細胞型須被規定
SD	無法進行 CR/PR 或病況惡化	(a) 治療前 FDG-avid 或 PET 陽性；於疾病之先前部位為 PET 陽性，及在 CT 或 PET 無新部位 (b)可變之 FDG avid 或 PET 陰性；在 CT 於先前損害無尺寸變化		

[1083]分析之 PK 參數如下。式(XVIII)之血漿 PK 及代

謝物之特徵為使用非模室數據分析。以下 PK 參數，只要可能，被由式(XVIII)之血漿濃度計算：

$AUC_{(0-t)}$：由時間 0 至時間 t，使用線性梯形總和計算於血漿濃度-時間曲線下之面積，其中 t 為後可測量之濃度(Ct)之時間。

$AUC_{(0-24)}$：由 0 至 24 小時，使用線性梯形總和計算於血漿濃度-時間曲線下之面積，

$AUC_{(0-\infty)}$：由 0 至無限，使用式：$AUC_{(0-\infty)}=AUC_{(0-t)}+Ct/\lambda z$，計算於血漿濃度-時間曲線下之面積，其中 λz 為明顯之末端排除速率常數，

C_{max}：觀察到之最大血漿濃度，

T_{max}：最大血漿濃度之時間(無插補而得的)，

$t_{½}$：末端排除半衰期(只要可能)，

λ_z：末端排除速率恆定(只要可能)，

Cl/F：口服清除率。

[1084]分析之 PD 參數如下。式(XVIII) BTK 之佔有性於周邊血液單核細胞(PBMCs)測量，藉助於經生物素標記之式(XVIII)模擬式探頭。亦將評估式(XVIII)對 B 細胞功能之生物標記物之效果。

[1085] 用於分析之統計學分析為如下。無進行假設之正式統計學試驗。若適當使用敘述性統計學(包括平均、標準偏差、及用於連續變數之中間值、及用於不連續變數之比率) 以總結數據。

[1086] 以下定義用於安全及功效分析組：安全分析

組：接受≥1 劑量分析藥物之所有加入主體；實際治療(PP)分析組：接受≥1 劑量分析藥物之所有加入主體，及治療之後具有≥1 腫瘤反應分析。安全分析組將用於評估此分析中之安全參數。PP 分析組將被分析以供用於此分析中之功效參數。

[1087] 對遺失之數據不進行數值之插補，除了用於不良事件之遺失或部分起始及終點日期外，且將依照預指定的、保守的插補法則插補伴隨的治療。無達到後續之主體(或中輟)將被包括於統計學分析至其最後評估之點。

[1088] 進行安全終點分析如下。安全總結將包括呈表及列舉形式之總結。頻率(數目及百分比)之治療後不良事件將被報告於每一治療群，依照法規行動用醫學辭典(MedDRA)系統器官分類(System Organ Class) 及較佳術語(Preferred Term)。總結亦將被以不良事件之嚴重度及與分析藥物之關係呈現。包含計數及百分比之實驗室轉換表將被依治療的任務、實驗室參數及時間製備。對每一實驗室參數將製備總結表。將產生實驗室參數對時間之變化的圖。生命徵象、ECGs 及理學檢查將被列表及總結出。

[1089] 額外分析包括主體統計特徵、基線特性、順從性及同時治療之總結。伴隨的治療將依照世界衛生組織(WHO)藥物字典被編碼及列表。

[1090] 功效參數之分析進行如下。對於 PP 分析組，將計算整體反應速率之點估算。亦將衍生相對應 95%信賴區間。整體反應持續時間之測量，為從符合 CR 或

PR(無論何者先被記錄)測量條件之時間，直到客觀記錄到病況再發生或惡化之最先日期(以惡化病況作參考，為從治療開始之最小測量記錄)。將使用 Kaplan-Meier 方法至估算無事件之曲線及相對應分位數(包括中間值)。無惡化存活期為測量從第一次投予分析藥物之時間直到客觀記錄到病況再發生或惡化之最先日期(以惡化病況作參考，為從治療開始之最小測量記錄)。將使用 Kaplan-Meier 方法至估算無事件之曲線及相對應分位數(包括中間值)。

[1091]分析方案為依序之群升高。每一群由六個主體組成。分析之樣本大小為 24 至 36 個主體，視劑量升高至隨後之群而定。群 1(N=6) 由式(XVIII)，100 毫克 QD 為期 28 天組成。群 2(N=6)由式(XVIII)，175 毫克 QD 為期 28 天組成。群 3(N=6)由式(XVIII)，250 毫克 QD 為期 28 天組成。群 4(N=6)由式(XVIII)，350 毫克 QD 為期 28 天組成。群 5(N=6)由式(XVIII)，450 毫克 QD 為期 28 天組成。群 6(N=6)由式(XVIII)，於將被測定 QD 之劑量為期 28 天組成。將基於群 1 至 5 之安全及功效測定用於群 6 之劑量，且將不超過 900 毫克／天。升高將終止於 MTD 群或高於 BTK 佔有性三階，無論何者先被觀察到。分析之另一部分將嘗試 100 毫克 BID 給藥。以口服式(XVIII)之治療可持續高於 28 天，直到發生疾病進展或不可接受的藥物相關性毒性。

[1092] 用於分析之涵包括條件如下：(1)男人及女人 ≥18 歲，具有被證實診斷之 CLL／SLL，其在 CLL／SLL

之≥2 次先前治療後有復發或仍難治；然而，具有 17p 刪除之主體若在 CLL／SLL 之一次先前治療後有復發或仍難治，為合格的；(2)體重≥60 公斤，(3) ≤2 之 ECOG 性能狀態；(4) 若具有性活性及能夠懷孕，同意在分析期間及最後投服分析藥物後 30 天內避孕；(5)願意及能參與此分析協定計畫之所有需要的評估及步驟，包括無困難地吞膠囊；或(6)能了解分析之目的及風險，及提供經簽名及標日期之知情同意及授權書，以供使用經保護健康資訊(依照國家及區域主體隱私法規)。

[1093] 用於臨床研究之式(XVIII)之劑型及濃度為，使用標準醫藥等級賦形劑(微晶纖維素)製備硬膠囊，及每者包含 25 毫克之式(XVIII)。膠囊顏色為瑞典橘。投予途徑為口服(per os，或 PO)。給藥方案為空胃時一天一次或一天兩次,依群而定義(定義為給藥前 2 小時及 30 分鐘後無食物)。

[1094]參加臨床研究之病人之基線特性示於表 11。

表 11. 復發型／難治型 CLL 基線特性

特徵	CLL(N=44)
病人統計特徵	
年齡(歲)，中間值(範圍)	62(45-84)
性別，男(%)	33(75)
治療前，中間值(範圍), n	3(1-10)
治療前≥3，n(%)	26(59)
臨床細節	
ECOG 性能狀態 ≥1(%)	28(63)
Rai 階段 III/IV	16(36)
巨大腫瘤≥5 公分，n(%)	15(34)
於基線血細胞減少	33(75)
產生細胞的狀態	
染色體 11q22.3 刪除(Del 11q)，n(%)	18(41)
染色體 17p13.1(Del 17p)，n(%)	19(34)
IgV_H狀態(未突變的)，n(%)	28(64)

[1095] 於復發型／難治型 CLL 病人之臨床研究結果總結於表 12。

表 12. 式(XVIII)於復發型／難治型 CLL 之活性(PR=部分反應；PR+L=具有淋巴細胞增多症之部分反應；SD=病況穩定；PD=病況惡化)

n (%)	全部群 (N=31)†	100 毫克 QD (N=8)	175 毫克 QD (N=8)	250 毫克 QD (N=7)	100 毫克 BID (N=3)	400 毫克 QD (N=5)
PR	22 (71)	7 (88)	5 (63)	5 (71)	3 (100)	2 (40)
PR+L	7 (23)	0 (0)	3 (37)	2 (29)	0 (0)	2 (40)
SD	2 (6)	1 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20)
PD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中間值(範圍)循環						
	7.3 (3.0-10.8)	10.0 (9.0-10.8)	8.6 (3.0-8.8)	7.0 (7.0-7.3)	5.2 (4.7-5.5)	5.0 (4.8-5.5)

[1096] 圖 155 示出於式(XVIII)之臨床研究中，ALC

及 SPD 從基線之中值%變化，係與 Byrd, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369, 32-42 之圖 1A 中所報告依魯替尼之結果作比較而畫出。結果顯出式(XVIII)導致比相對應以依魯替尼之治療，更快速之 CLL 病人之反應。此效果被例如於 SPD 之中值%變化所證明，其達到此分析以式(XVIII)於 7 個月之治療時，與使用依魯替尼 18 個月比較下相同之狀態。於不同群(亦即依劑量及給藥方案)觀察到之 SPD 之%變化示於圖 156，且於所有情況皆顯出顯著反應。

[1097] 圖 157 示出來自式(XVIII)之臨床 CLL 分析之 Kaplan-Meier 曲線，其示 PFS。使用 Log-Rank (Mantle-Cox)試驗進行存活曲線之比較，其 0.0206 之 p 值指出存活曲線為不同的。於風險之病人數目示於圖 158。圖 157 及圖 158 皆示出與 Byrd, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369, 32-42 所報告依魯替尼之比較結果下，使用式(XVIII)之結果。與以依魯替尼治療之病人比較下，於以式(XVIII)治療之 CLL 病人觀察到改進之存活率及降低之風險。

[1098] 基於圖 155 至圖 158 所示數據及比較，以式(XVIII)之 CLL 分析示出式(XVIII)之功效令人驚異地優於依魯替尼。

[1099] 於依魯替尼之文獻分析，增高之疾病進展與具有高風險細胞遺傳上損害之病人相關 (17p13.1 刪除或 11q22.3 刪除)，如 Byrd, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369, 32-4 之圖 3A 所示，其示出依魯替尼 PFS，包括因基因異常所致之 PFS 惡化。17p 及 11q 刪除為 CLL 之經確認高

風險特性，及 17p 刪除為最高風險。在圖 159 中示出，與 Byrd, et al., N. Engl. J. Med. 2013, 369, 32-42PFS 中對依魯替尼之結果比較下，式(XVIII)於具有 17p 刪除之病人中所致之 PFS。得到 0.0696 之 p 值。在圖中 160，比較於 17p 刪除之風險的病人數目。對於式(XVIII)迄今無 17p 病人已有進展。

[1100] 於復發型／難治型 CLL 臨床研究觀察到之不良事件示於表 13。無觀察到 DLT。未達到 MTD。無觀察到與治療相關之嚴重不良事件(SAE)。不需要預防性抗病毒劑或抗生素。

表 13. 於式(XVIII)對復發型／難治型 CLL 臨床研究中所報告之與治療相關之不良事件(於≥5%之病人中所報告的)

不良事件(與治療相關)，n(%)	等級	全部(N=44)
頭痛	1/2	7(16)
增加之瘀傷趨向	1	6(14)
腹瀉	1	4(9)
瘀斑	1	3(7)

[1101] 因此式(XVIII)之臨床研究示出在與依魯替尼治療比較下，其他出乎意料之外的較優結果。於此分析觀察到缺乏淋巴細胞增多症。再者，只觀察到等級 1 AE，且這些 AE 可歸因於式(XVIII)之高 BTK 選擇性。

[1102] 對復發型／難治型 CLL 病人測量 BTK 標靶佔有性，結果示於圖 161。對於 200 毫克 QD 給藥之式(XVIII) BTK 抑制劑，觀察到約 94%-99%BTK 佔有性，亦

觀察到具有較優之 24 小時覆蓋及較少之病人間可變異性。對於 420 毫克及 840 毫克 QD 之 BTK 抑制劑依魯替尼，觀察到 80%-90% BTK 佔有性，具有較多之病人間可變異性及經限制之佔有性。這些結果指出，於 CLL 病人，式(XVIII) BTK 抑制劑比依魯替尼達到較優之 BTK 佔有性。

[1103] 亦評估式(XVIII)對細胞亞群百分比之效果，使用周邊血液之流式細胞分析儀分析法，結果示於圖 162、圖 163、圖 164、圖 165、圖 166 及圖 167。樣本 PBMC 樣本來自 CLL 病人，其於投予式(XVIII)之前(給藥前)及之後 28 天時抽取，係被比較關於細胞亞群之潛在變化。PBMCs 以共軛至螢光標記物(螢光物質)之單株抗體著色，以經由流式細胞分析儀鑑別細胞亞群。使用染料 7-胺基放線菌素 D(7-AAD)從分析中排除不具生命力之細胞。為了產生百分比變化之度量標準，採用以下步驟。首先，以分級的流式細胞分析儀閘控界定每一細胞亞群。然後，對每一細胞亞群計算頻率變化(於第 1 天與及第 28 天之間)。MDSC 亞群被測量為所有骨髓細胞之%。T 細胞亞群被測量為所有 $CD3^+$細胞之%，及 NK 細胞被測量為所有活的 $CD45^+$細胞之%。在圖 162 及圖 163 中，示出相對於循環 1 第 28 天(C1D28)及於循環 2 第 28 天(C2D28)之% ALC 變化，經過 28 天 MDSC(單單核細胞的)量之%變化的結果。一循環為 28 天。觀察到一趨向為，其中具有降低之 ALC%之病人，具有上升之 MDSC(單單核細胞的)%。此可

包括有快速消退之淋巴細胞增多症及無起始淋巴細胞增多症之病人。此提供以式(XVIII)治療會發動 MDSCs 及因此影響在骨髓及淋巴結節之 CLL 腫瘤微環境之證據，其為較優功效之出乎意料之外的顯示。在圖 164 及圖 165 中，結果示出相對於在 C1D28 或 C2D28 測量之%ALC 變化，經過 28 天於 NK 細胞量之%變化，及觀察到相似趨向，其中具有降低之 ALC%之病人，具有上升之 NK 細胞%。此可包括有快速消退之淋巴細胞增多症及無起始淋巴細胞增多症之病人。於多種群觀察到在圖 162 至圖 165 中之效果，係於包括 100 毫克 BID、200 毫克 QD 及 400 毫克 QD 之劑量。在圖 166 及圖 167 中，相對於在 C1D28 或 C2D28 測量之%ALC 變化，對 NK 細胞及 MDSC 細胞之效果與一些其他標記物比較。這些其他標記物包括 CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞、CD4+/CD8+ T 細胞比例、NK-T 細胞、PD-1+ CD4+ T 細胞、及 PD-1+ CD8+ T 細胞。觀察到對 NK 細胞及 MDSC 細胞之效果比對這些其他標記物之任何者更明顯得多。

[1104] 這些結果暗示投予式(XVIII)之後，CLL 微環境進行變化，其中於具有下降 ALC 計數之病人之周邊血液中，NK 細胞及單單核細胞的 MDSC 亞群有頻率增加，此為 CLL 之重要臨床參數。NK 細胞增加可反映對抗 B-CLL 之細胞溶解活性整體上升，導致 ALC%下降。於血液 MDSC%之增加可能為由於這些來自淋巴結節、脾臟及骨髓(其為 CLL 增生之所有可能部位)之細胞之運動。於 CLL

增生中心之較少 MDSC 可能導致降低的免疫抑制微環境，導致對抗腫瘤細胞調介之免疫性增加、降低之腫瘤增生、及最終於循環中較低之 ALC%。

[1105] 來自 CLL 分析之最新臨床結果示於圖 168 至圖 173。圖 168 顯出示於圖 155 之數據之更新。圖 169 顯出示於圖 161 之數據之更新，及包括 BID 給藥結果。式(XVIII)200 毫克 QD 給藥導致 94%-99% BTK 佔有性、24 小時覆蓋、及較少之病人間可變異性。依魯替尼 420 毫克及 840 毫克 QD 給藥導致 80%-90% BTK 佔有性、較多之病人間可變異性及經限制之佔有性。式(XVIII)100 毫克 BID 給藥導致 97%-99% BTK 佔有性、完全 BTK 覆蓋、及較少之病人間可變異性。對於具有 11p 刪除及 17q 刪除之病人，PFS 示於圖中 170、圖 171 及圖 172。最新之 SPD 結果示於圖 173。

[1106] 以式(XVIII)治療 CLL 病人亦導致增高之細胞凋亡，如圖 174 所示。細胞凋亡性 B-CLL 以流式細胞分析儀界定為具有分開之 $PARP^+$、$Caspase\ 3^+$、$CD19^+$及 $CD5^+$表型。試驗之 82%具有高於 25%之基線變化。CLL 病人之治療亦示出式(XVIII)降低與 MDSC 歸回及駐留有關之血漿趨化素。於經式(XVIII)治療之病人觀察到 CXCL12 及 CCL2 量之顯著降低，分別如圖 175 及圖 176 所示。

[1107] 整體地，式(XVIII)顯出對第一代 BTK 抑制劑，例如依魯替尼，或對與 PI3K-δ 抑制劑，例如艾代拉

里斯，之單一治療，有較優功效。式(XVIII)比依魯替尼具有較佳標靶佔有性及較佳藥物代謝動力學及代謝參數，導致改進的 B 細胞細胞凋亡。再者，非如以依魯替尼及 PI3K-δ 抑制劑之治療，以式(XVIII)治療不影響 NK 細胞功能。最後，以式(XVIII)治療經由排除來自骨髓及淋巴之 MDSC 細胞及降低其數目，導致 CLL 腫瘤微環境效果。

實施例 16-BTK 抑制劑與奧比妥珠單抗(GA-101)之組合物於白血病／淋巴瘤之臨床研究

[1108] 此分析之初級目標為(1)於 12 個月時，於具有復發或難治之 CLL 病人，測定對式(XVIII)與奧比妥珠單抗之組合物之整體反應速率(ORR)，(2) 12 個月時，於具有未接受過治療的 CLL 之病人，測定對式(XVIII)與奧比妥珠單抗之組合物之 ORR，及(3)建立式(XVIII)與奧比妥珠單抗之組合物之安全及可行性。

[1109] 此分析之第二目標為：(1)測定於依此方案具有於先前未經治療及復發之及難治之 CLL，之完全反應(CR)速率及 MRD-陰性 CR 速率；(2)測定依此方案之無惡化存活期(PFS)、至下次治療之時間(TTNT)、及整體存活率(OS)；(3)進行依此方案加入此試驗之病人之基線分析，包括螢光原位雜合(FISH)、刺激染色體組型、Zap-70 甲基化、及 IgV_H 突變的狀態，及敘述於依此方案治療之病人這些生物標記物與 ORR 或 PFS 之關係；(4)測定經口投予式(XVIII)之藥物代謝動力學(PK)；(5)於以式(XVIII)治療

之第 8 及 29 天測量藥物效力學(PD)參數，包括 BTK 之藥物佔有性、miR 變化及基因表現；(6)測定於活體內式(XVIII)對 NK 細胞及 T 細胞功能之影響；(7)經由於規則後續間隔區間以基線及縱向評估 BTK 及 PLCG2 之轉變，及經由以全外顯子定序性診斷復樣本，評估抗性之連續發展；(8)測定式(XVIII)對 CLL 病人情緒壓力及生命品質之影響於；及(9)測定對式(XVIII)之心理及行為反應的軌跡，及對治療之反應之共變異。

[1110] CLL 為成人白血病之最盛行形式，及具有可變臨床病程，其中許多病人有許多年不需要治療且與年齡相符之對照組有相等存活率。其他病人儘管有適當治療，仍顯出侵襲性疾病及有不良預後。Byrd, et al., Chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2004, 163-183。雖然具有早期疾病之病人已被證明以早期治療有存活率之優點，大多數病人因開始症狀或血細胞減少，最終將需要對其疾病之治療，及儘管對早期疾病有相當長之預期壽命，CLL 仍為無法治癒之疾病。病人被診斷為具有或進展至後階段疾病者有平均 18 個月至 3 年之存活期。不幸地，這些具有後階段疾病之病人以已知之治療亦為難治的。

[1111] CLL 之治療於先前數十年已顯著進展。雖然以前使用烷化劑治療，無規試驗已證明使用氟達拉濱(fludarabine)、及以氟達拉濱與環磷醯胺為主之組合物，有較高反應速率及較長無惡化之存活期(PFS)。O'Brien, et

al., Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 1995, 85, 307-18；Rai, et al., Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 1750-57；Johnson, et al., Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. Lancet 1996, 347, 1432-38；Leporrier, et al., Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. Blood 2001, 98, 2319-25；Catovsky, et al., Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial)：A randomised controlled trial. Lancet 2007, 370, 230-239；Eichhorst, et al., Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of 較年輕 patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006, 107, 885-91。於同時，嵌合的抗-CD20 單株抗體利妥昔被導入以用於治療 CLL。於高劑量或具有強劑量之治療，單一劑利妥昔證明有功效；然而，完全反應及延長之豁非常稀少。O'Brien, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. J.

Clin. Oncol. 2001, 19, 2165-70；Byrd, et al., Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. Clin. Oncol. 2001, 19, 2153-64。將其與習知胞毒性劑，例如氟達拉濱或氟達拉濱及環磷醯胺組合，已改進利妥昔之功效，其已產生高 CR 率及延長之無惡化存活期(PFS)，在與歷史性對照組比較下。德國 CLL 分析組報告之大型無規臨床試驗的確示出，於具有未經治療之 CLL 病人，加入利妥昔至氟達拉濱及環磷醯胺之抗體治療，在延長之 PFS 及 OS 方面具有益處。Hallek, et al., Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia：a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010, 376, 1164-74。此於治療之鼓舞性進展及吾人對疾病之了解導致顯著改進的反應速率及 PFS。然而，顯著改進於整體存活(OS)及完全治癒仍為難以實現的目標。

[1112] 雖然基於氟達拉濱之化學免疫治療為用於較年輕病人之標準，用於較年長病人之治療為較未定義者。於先前概述之大型階段 2 及 3 試驗，中間值年齡一般於 60 歲早期，而診斷具有 CLL 之病人平均年齡為 72，其這些結果是否可一般化至整個 CLL 人口為存疑的。事實上，於較年長病人調查初代 CLL 治療之無規階段 3 試驗證明，於 >65 歲之病人，氟達拉濱為不優於氯恩巴錫

(chlorambucil)。Eichhorst, et al., First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood 2009, 114, 3382-91。此發現被 Alliance for Clinical Trials in Oncology 進行之前線試驗之大型追溯分析證實，其再證明於較老病人氟達拉濱不優於氯恩巴錫，但是亦示出無論何年齡，加入利妥昔至化療為有益的。Woyach, et al., Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia：Results of sequential cancer and leukemia group B studies. J. Clin. Oncol. 2013, 31, 440-7。兩個分析已評估利妥昔與氯恩巴錫之組合物，示出此組合物為安全及中度有效。Hillmen, et al., rituximab plus chlorambucil in patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL)：Final response analysis of an open-label Phase II Study, ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2010, 116, 697；Foa, et al., A Phase II study of chlorambucil plus rituximab followed by maintenance versus observation in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia：Results of the first interim analysis, ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2010, 116, 2462。

[1113] 最近型 II 經糖基化工程之 CD20 單株抗體奧比

妥珠單抗被導入。於作為單一治療之先前經治療 CLL 之階段 1 試驗，此抗體具有 62%反應速率，包括 1 MRD-陰性完全反應，暗示於 CLL 此抗體單獨可能比利妥昔更具活性。Morschhauser, et al., Phase I study of R05072759 (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia, ASH Annual Meeting Abstracts. Blood, 2009, 114, 884。德國 CLL 分析組(GCLLSG)最近完成之關於利妥昔與氯恩巴錫、或奧比妥珠單抗與氯恩巴錫，相對於氯恩巴錫單獨，於具有未經治療 CLL 及顯著合併症之病人，之階段 3 試驗。於此人口，奧比妥珠單抗與氯恩巴錫(但非利妥昔與氯恩巴錫)比氯恩巴錫單獨，有改進之 OS (危險率 0.41，p=0.002)，及奧比妥珠單抗與氯恩巴錫比利妥昔與及氯恩巴錫，有改進之 PFS(中間值 PFS 26.7 個月對 14.9 個月，p<0.001)。Goede, et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions, N. Engl. J. Med. 2014, 370, 1101-10。基於這些有利的數據，奧比妥珠單抗與氯恩巴錫之組合物被 FDA 准許可用於 CLL 病人之前線治療。

[1114] 許多較年長病人亦經苯達莫司汀(bendamustine)加利妥昔(BR)之組合物治療。雖然 BR 未直接與氯恩巴錫及利妥昔比較，最近階段 2 試驗之結果示出 88%之 ORR，無中間事件之存活期為 33.9 個月，及於 27 個月 90.5%之 OS。Fischer, et al., Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated

patients with chronic lymphocytic leukemia：A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J. Clin. Oncol. 2012, 30, 3209-16。這些結果適用於>70 歲之病人，及有利地相當於所公告關於氯恩巴錫與利妥昔之結果。雖然依此方案之結果顯出比歷史性對照組有改進，結果卻不與於經化學免疫治療之較年輕病人觀察到之結果一樣好。因此，用於較年長病人之最佳治療仍為臨床試驗中未被達成的。

[1115] 此外，大多數病人最終復發其疾病及通常以現存之藥劑為難治的。於組合化學免疫治療後復發之病人，對隨後之標準治療有不良結果。雖然這些病之選擇人包括阿來組單抗(alemtuzumab)、苯達莫司汀、高劑量皮質類固醇、奧法木單抗，以組合物為主之方法，這些治療無一者產生超過於第一線化學免疫治療觀察到之持久的緩解。Keating, et al., Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine：results of a large international study. Blood 2002, 99, 3554-61；Bergmann, et al., Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia：results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. Haematologica 2005, 90, 1357-64；Thornton PD, Matutes E, Bosanquet AG, et al. High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities. Ann. Hematology 2003, 82, 759-

65；Coiffier, et al., Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia：A phase 1-2 study. Blood 2008, 111, 1094-1100；Tsimberidou, et al., Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J. Clin. Oncol. 2008, 26, 196-203。包括阿來組單抗及高劑量類固醇之一些這些治療亦與顯著毒性及持續著色免疫抑制有關。Lozanski G, Heerema NA, Flinn 1W, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. Blood 2004, 103, 3278-81；Osuji, et al., The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. Haematologica 2005, 90, 1435-36；Thornton, et al., High dose methyl prednisolone in refractory chronic lymphocytic leukaemia. Leuk. Lymphoma 1999, 34, 167-70；Bowen, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. Leuk Lymphoma 2007, 48, 2412-17；Castro, et al., Rituximab in combination with high-dose

methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2008, 22, 2048-53。

[1116] 在進行的階段 Ib/2 分析中，於具有復發或難治之 CLL 之病人，BTK 抑制劑依魯替尼被證明有活性。於具有復發或難治之 CLL 及可測量之淋巴結病之病人，淋巴結縮小>50%之比率為 89%。於 4 個月之中值後續，由於非症狀的淋巴細胞增多症，ORR 為 48%，及於接受 420 毫克劑量之病人，對於 26 個月之較長後續，則改進至 71%，有額外 20%之具有之病人達到對淋巴細胞增多症(PR-L)之部分反應。Byrd, et al., Activity and tolerability of the Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor PCI-32765 in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL)：Interim results of a phase Ib/II study. J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Abstracts, 2011, 29, Abstract 6508；Byrd, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med. 2013, 369, 32-42。此淋巴細胞增多症可能相關於由於歸回訊號或化學引誘物(其與一般淋巴細胞循環動力學相關)之破壞，來自淋巴結、脾臟及骨髓微環境之 B 細胞釋放。使用依魯替尼之淋巴細胞增多症，於實際上所有病人中，開始治療 1-2 週被看到，於首先 2-3 個循環達到高階，及隨著時間消除。淋巴細胞增多症之持續時間不顯出與最後反應之深度或反應持續時間相

關。Woyach, et al., Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. Blood 2014, 123, 1810-7。對依魯替尼之反應，與高風險基因組特徵(包括 IgV_H 突變的狀態及 del(17p13.1))獨立無關地發生。對此藥物之反應一樣為持久的，對於這些復發及難治之病人，有預估 26 個月 PFS 之 76%及 83%之 OS。此分析亦包括一群 31 個先前未經治療之病人。經由 16.6 個月之後續，ORR 為 71%，有額外 10%之病人持續的淋巴細胞增多症；預估 22 個月 PFS 為 96%。此藥劑於未曾治療的疾病現今為階段 3 試驗，且現今被 FDA 准許用於治療復發之 CLL。這些依魯替尼之數據支持在 CLL 選擇性 BTK 抑制之潛在益處。然而，雖然依魯替尼於抑制 BTK 具有高效力，亦示出對抗其他(例如表皮生長因子受體)激酶之活體外活性，其可能導致與依魯替尼相關之腹瀉及發疹。Honigberg, et al., The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010, 107, 13075-13080。此外，其為細胞色素 P450(CYP)酶 3A4/5a 之受質，其增加藥物-藥物交互作用之可能性。最後，在依魯替尼可見到之 ITK 之抑制，具有取消 NK 細胞 ADCC 之潛力，其使得與單株抗體之組合物較無功效。Kohrt, et al., Ibrutinib antagonizes rituximab-dependent

NK cell-mediated cytotoxicity. Blood 2014, 123, 1957-60。這些傾向支持發展另一些 BTK 抑制劑以用於治療淋巴癌。

[1117] 於此階段 1B 分析，兩個群(復發型／難治型及未曾治療的)將被評估，其之加入人群有稍微變動。首先，具有 R/R CLL 之 6 個主體將參加群 1。已評估安全性之後，R/R 群將擴大至 26 個主體，及於群 2 可開始加入 6 個未曾治療的主體。對群 2 已建立安全性之後，接著群將擴大至 19 個主體。

[1118]從循環 1 第 1 天開始，將一天兩次(100 毫克 BID)投予式(XVIII)直到疾病進展。奧比妥珠單抗將於循環 2 第 1 天開始以標準給藥形式給藥。於循環 2 第 1 天病人將接受 100 毫克 IV。於循環 2 第二天，病人將接受 900 毫克。於循環 2 第 8 及 15 天，病人將接受 1000 毫克 IV。於循環 3 至 7，於每一循環之第 1 天病人將接受 1000 毫克。對於以劑量-1 治療之病人，將於第 1 天給藥 100 毫克，及於循環 2 第二天給藥 650 毫克。於循環 2 第 8 及 15 天，病人將接受 750 克 IV，及在循環 3 至 7 期間，於每一循環之第 1 天病人將接受 750 毫克。若在由計畫定義之新循環之第 1 天之日期之前及之後，對於循環開始一個 <24 小時(1 個工作天)之窗，為可接受的。

[1119] 用於病人合格性之包括條件之如下：(1)依“IWCLL 2008 criteria”，診斷具有中級或高風險 CLL(或變異體免疫表現型)、SLL 或 B-PLL 之病人，其有：(a)群

1：先前接受對其疾病至少一種治療；(b)群 2：>65 歲、先前未經治療疾病，或低於 65 歲且拒絕或化學不適合免疫治療；(2)於群 1 之病人可已先依魯替尼接受(或另一種 BTK 抑制劑)，只要不連續是為了非因"在治療中"疾病惡化之原因；(3)所有病人必須符合用於需要治療之活性疾病的以下條件之一：(a)由貧血或血栓血細胞減少(不歸因於自身免疫性溶血性貧血或血栓血細胞減少)之發展或惡化證實之骨髓衰竭之證據；(b)大的(肋骨緣下方，>6 公分)、進展性或症狀性的脾腫大；(c)大的結節(>10 公分)、進展性或症狀性的淋巴結病；(d)結構性症狀，其包括以下之任何者：6 個月內 10%或更多之無心的重量損失，顯著疲勞限制了活性，發燒>100.5 度 F 為期 2 週或更久而無感染之證據，盜汗>1 個月而無感染之證據；(4)以電腦斷層攝影(CT)可測量之結節疾病。可測量之結節 疾病定義為於一部位有>1 個淋巴結有>1.5 公分之最長直徑；(5)具有 Richter's 症候群歷史之病人為合格的，若現在只有 CLL 之證據，而於骨髓有<10%大型細胞；(6)主體必須有充分器官功能，定義為肌酸酐為比正常上限(ULN)小 2.5 倍，ALT 與 AST <3.0×ULN，及膽紅素<2.5×ULN；(7)血小板>50×10^9／公升，於具有包括 CLL 之骨髓的主體，>30×10^9／公升；(8) ANC>750／mm^3，於具有包括 CLL 之骨髓的主體，ANC>500／mm^3；(9)主體必須有<2 之 ECOG 性能狀態；(10)主體必須無二級癌症，其會導致<2 年之預期壽命，或會混淆此分析中之毒性分析；(11)主體必須

>18 歲；(12)主體必須提供知情同意書。同意書之經簽名影本將保留於病人之圖表中；(13)主體必須能夠接受門診病人治療及後續於機構治療；(14)主體必須在第一分析劑量之前已完成所有 CLL 治療>4 週。減輕性類固醇可被允許，但是必須在治療起始之前，以相當於每天<20 毫克潑尼松(prednisone)之劑量使用至少 1 週；(15)主體能夠生殖，且有能夠生殖之伴侶之男性主體，必須同意在分析期間病程及完成最後治療後 2 個月之內，使用有效避孕方法。有懷孕可能之女性必須在第一分析給藥 3 天內有陰性 β-hCG 懷孕試驗結果。已做絕育手術、或年齡高於>45 歲且已無經歷月經>2 年之女性病人，可豁免β-hCG 懷孕試驗；(16)主體必須能夠吞整個膠囊。

[1120] 用於病人合格性之排除條件為如下：(1)對於群 1，先前用於 CLL 之治療。允許用類固醇或利妥昔治療 CLL 之自體免疫併發症，然而，若利妥昔為最近投予的，CD20 必須已回到 10%之 CLL 細胞。以相當於每天<20 毫克潑尼松之劑量，的減輕性類固醇為可接受的；(2)任何威脅生命的疾病、醫療狀態或器官機能不良，其依調查者之意見為會危害病人之安全、干擾式(XVIII)之吸收或代謝作用、或使分析結果處於不適當之風險；(3)正懷孕或授乳之女性主體；(4)具有活性心血管疾病主體未被經醫療控制，或過去 6 個月有心肌梗塞，或 QTc>480 ms；(5)吸收不良症候群、顯著影響腸胃功能之疾病、或切除胃或小腸、或胃繞道、潰瘍性大腸炎、症狀性發炎腸疾病、或部

分或完全腸阻塞；(6)持續來自先前抗癌症治療，包括射線療法，之等級 2 毒性(非為禿頭症)；(7)分析藥物之第一次給藥之前 4 週內有大手術；(8)出血素質(例如血友病、von Willebrand 氏病)之歷史；(9)未控制之自身免疫性溶血性貧血或特發性血小板減少紫斑症；(10)分析藥物之第一次給藥前 6 個月內，有中風或顱內出血之歷史；(11)分析藥物之第一次給藥 28 天內，需要或接受使用香豆素或相當之維生素 K 拮抗劑(例如苯丙香豆素)之抗凝血作用；(12)需要以長效質子泵抑制劑(例如奧美拉唑(omeprazole)、艾索美拉唑(esomeprazole)、蘭索拉唑(lansoprazole)、右蘭索拉唑(dexlansoprazole)、雷貝拉唑(rabeprazole)或潘多拉唑(pantoprazole))治療；(13)具有活性感染、需要 IV 抗生素／抗病毒治療之主體對於進入分析為不合格的，直到消除感染。接受預防性抗生素或抗病毒劑之病人為可接受的；(14)主體具有藥物引發性之歷史或其正在進行；(15)主體具有人類免疫缺乏病毒(HIV)、或經 C 型肝炎病毒(HCV)或 B 型肝炎病毒(HBV)活性感染、或任何未控制之活性全身感染；(16)主體已知有 B 型肝炎感染，或為 B 型肝炎 B 核心抗體或表面抗原陽性的。接受預防性 WIG 之病人可有假陽性肝炎血清學。接受 WIG 且有陽性肝炎血清學之病人，必須有陰性 B 型肝炎 DNA 才能合格；(17)主體具有物質濫用或其他醫療或精神病學的狀態，其依調查者之意見為會混淆分析、中斷或影響病人之耐受或完成分析之能力；(18)主體無法同時參加另一

個治療臨床試驗；(19)開始分析藥物之 1 個月內，主體已接受活的病毒接種。

[1121] 於此分析中，式(XVIII)被投予 100 毫克 BID，而第二次給藥為第一次 11-13 小時之後。奧比妥珠單抗作為絕對(平坦)劑量，被以 IV 注入投予。奧比妥珠單抗被於單一天投予，除了當病人於連續兩天(分開給藥)接受其第一次之奧比妥珠單抗給藥之外，其中給藥係於循環 2：於第 1 天 100 毫克、及於第二天 900 毫克。對於以劑量-1 (750 毫克奧比妥珠單抗)治療之病人，100 毫克將於第 1 天給予、及 650 毫克於第二天給予。於當式(XVIII)及奧比妥珠單抗皆被給予之天，分析治療投予之次序將為式(XVIII)，接著至少 1 小時後為奧比妥珠單抗。完整給藥時程示於表 14。

表 14. 在 6 個治療循環(每一者有 28 天之持續時間)期間奧比妥珠單之給藥

治療循環之天數		奧比妥珠單抗之劑量	注入率 (在先前注入期間，不存在注入反應／過敏反應)
循環 2 (負載劑量)	第 1 天	100 毫克	以 25 毫克／小時投予超過 4 小時。不增大注入率。
	第二天	900 毫克	以 50 毫克／小時投予。 注入率可以每 30 分鐘 50 毫克／小時之增加量，逐步升高至 400 毫克／小時之最大率。
	第 8 天	1000 毫克	注入率可以 100 毫克／小時開始，及以每 30 分鐘 100 毫克／小時之增加量，升高至最大 400 毫克／小時。
	第 15 天	1000 毫克	
循環 3-7	第 1 天	1000 毫克	

[1122]抗-CD20 抗體有已知之安全數據曲線，其包括與注入相關之反應(IRR)。抗-CD20 抗體，及尤其奧比妥珠單抗，可導致嚴重及威脅生命的注入反應。注入反應之後遺症包括由抗體治療之病人不連續，導致未達最佳標準的功效或增高之醫療資源利用，例如 因血壓過低之住院治療或延長抗體注入時間。於復發型／難治型 CLL 病人之奧比妥珠單抗起始分析(Cartron, et al., Blood 2014, 124, 2196)，所有病人(n=13)於階段 1 部分經歷 IRR(15%等級 3，無等級 4，及 100%病人經歷所有等級 AE)，而血壓過低及發熱為最普遍症狀。於階段 2 部分之分析，95%之病人發展出 IRR，有 60%之病人發展出血壓過低症狀；其中 25%有等級 3 反應。於先前未經治療之病人之奧比妥珠單抗與氯恩巴錫的關鍵試驗，69%發展出與注入相關之反應，其中 21%為等級 3-4。

[1123] 於具有復發型／難治型或未經治療 CLL／SLL／PLL 之病人，使用式(XVIII)與奧比妥珠單抗之組合物，進行敘述於此實施例之階段 1b 分析之結果如下。於此分析，6 個病人迄今已經式(XVIII)與奧比妥珠單抗之組合物治療。病人首先以式(XVIII)單獨治療測試一個月，接著於循環 2 之第 1 天給予病人奧比妥珠單抗。迄今，41 劑之奧比妥珠單抗已被投予至 6 個病人。以奧比妥珠單抗治療之前即刻之淋巴細胞計數範圍為 8 至 213×10^9／公升。無嚴重或等級 3-4 IRR 之病例被報告。奧比妥珠單抗只在 2

個病人上分別暫時帶來寒顫及關節痛／腳步蹣跚，且此二人能完成所計畫之注射。額外 3 個病人於注入之 24 小時內有不良事件，全部為等級 1(術語：臉發紅、心悸於一個病人，發疹、及焦躁不安及頭痛)。結果，使用式(XVIII)一個月者之嚴重或等級 3-4 IRR 有實質降低，其可潛導致組合物之較高功效以及較佳可耐受性，導致醫療資源利用之減少。

實施例 17-於實體腫瘤微環境對 MDSCs 之 BTK 抑制效果

[1124] 使用分子探針分析以計算總 BTK 之不可逆佔有性百分比。MDSCs 係純化自帶有腫瘤之 PDA 小鼠(如先前所述)，其被給予 15 毫克／公斤 BID 之式(XVIII)。於第 8 天給藥後 4 小時(N=5)，對粒細胞的及單單核細胞的 MDSC 小室觀察到完全 BTK 佔有性。結果示於圖 177。

實施例 18-於非小細胞肺癌(NSCLC)模式對實體腫瘤微環境之 BTK 抑制效果

[1125] 使用示於圖 178 之治療略圖，研究 NSCLC (KrasLA2)之基因腫瘤模式，其作為用於肺癌之模式。此模式被設計為使得在 G12D 突變 Kras 之單一細胞，有被自發性染色體內的重組所觸發之，遠離其自身促進子之分散的表現。Johnson, et al. Nature 2001, 410, 1111-16。雖然突變 Kras 蛋白被表現於所有組織之一些細胞，腫瘤發展只於肺以高外顯率被看見。經式(XVIII)治療(以 15 毫克

／公斤之劑量)之小鼠相對於載劑示出腫瘤體積之顯著降低(圖 179)，及較少之整體腫瘤。對 TAMs(圖 180)、MDSCs(圖 181)、Tregs(圖 182)、及 CD8+細胞(圖 183)之效果與先前證明之實體腫瘤微環境之抑制一致。

實施例 19-BTK 抑制劑之額外臨床前期特性

[1126] 亦分析式(XVIII)、依魯替尼及 CC-292 於全血抑制經由 B 細胞受體訊號之活體外效力。來自四個健康捐予者之血液以於一濃度範圍之所示化合物培育 2 小時，及接著以抗-人類 IgD [10 微克／毫升]刺激 18 小時。以流式細胞分析儀測量在遮沒的 CD19+ B 細胞上之 CD69(與 CD86，數據未示出)之平均螢光強度(MFI)。常態化 MFI 值以致 100%代表於刺激細胞而無抑制劑之 CD69 量，而 0%代表未受刺激／無藥物狀態。結果示於圖 184。對式(XVIII)、依魯替尼及 CC-292 之所得 EC_{50} 值分別為 8.2 nM (95%信賴區間：6.5-10.3)、6.1 nM (95%信賴區間：5.2-7.2)及 121 nM (95%信賴區間：94-155)。

[1127] 亦對式(XVIII)及依魯替尼測定活體外 EGF 受體磷酸化作用。以 EGF(100 毫微克／毫升)刺激 5 分鐘以至引發 EGFR 磷酸化(p-EGFR)之前，表皮樣癌 A431 細胞以給藥滴定法之式(XVIII)或依魯替尼培育 2 小時。細胞以 1.6%多聚甲醛固定，及以 90% MeOH 滲透。以 p-EGFR (Y1069) 進行磷酸化流式細胞分析法。常態化 MFI 值以致 100%於刺激細胞而無抑制劑之 p-EGFR 量，而 0%代表

未受刺激／無藥物狀態。結果示於圖 185。測定 EGF 引發之 p-EGFR 抑制作用，對 10 μM 式(XVIII)為 7%，而依魯替尼有 66 nM 之 EC_{50}。使用依魯替尼之對 EGF 引發之 p-EGFR 更有力的抑制，可能與增高之副作用，包括腹瀉及發疹，有關。

實施例 20-BTK 抑制劑與 PI3K-δ 抑制劑之協同組合物

[1128] 亦使用如上述於實施例 2 之方法，進行對式(XXVIII-R) (ONO-4059)之 BTK 抑制劑、與式(XVI) (艾代拉里斯(idelalisib))之 PI3K-δ 抑制劑之分析。以 MTS (CellTiter 96 AQueous, Promega)再測定增生。對式(XXVIII-R)之 BTK 抑制劑、與式(XVI)之 PI3K-δ 抑制劑之額外細胞株分析詳細結果示於圖 186 至圖 191。這些組合分析之結果總結於表 16。

表 16. BTK 抑制劑與 PI3K-δ 抑制劑之組合物之結果總結(S=協同，A=相加性，X=無作用)

細胞株	適應症	ED25	ED50	ED75	ED90
TMD-8	DLBCL-ABC	A	S	S	S
Mino	MCL	S	S	S	S
RI-1	NHL	A/X	S	S	S
DOHH-2	FL	A	A	A	S
SU-DHL-6	DLBCL-GCB	X	X	A	S

[1129] 於代表一些臨床上顯著之 B 細胞惡化的細胞株中，觀察到 BTK 抑制劑式(XXVIII-R)與 PI3K-δ 抑制劑式(XVI)之組合物之協同效果。

實施例 21-於大鼠中 BTK 抑制劑之血腦障蔽穿透作用

[1130] 由於在血腦障蔽(BBB)流出泵，包括 P-糖蛋白，之活性，P-糖蛋白受質可有相當低之腦曝露。於使用經放射標記之式(XVIII)生物分佈分析，於腦觀察到低相對濃度(3%至 4%之血漿濃度)。進行初步腦 PK 實驗以評估式(XVIII)經過血腦障蔽之潛力，結果示於圖 192。每組四隻 Sprague-Dawley 大鼠經管餵 5 或 30 毫克／公斤／天之式(XVIII)之處理，且於第 1、3 及 5 天於給藥 30 分鐘(C_{max} 之大約時間)後收集組織。於每一取樣日犧牲兩個經載劑治療之大鼠以供比較。收集腦脊髓液(CSF)；及在收集及反復凍融之前，以肝素化生理鹽水沖洗腦，以用於式(XVIII)之分析。於這些基質中使用專用於 CSF 及腦組織之生物分析方法以測量式(XVIII)濃度。結果(圖 192)示低但是可偵測量之式(XVIII)於腦及 CSF 樣本。由於在 Caco-2 細胞之活體外分析觀察到之流出比例，式(XVIII)之穿透入腦為令人驚訝的。然而，式(XVIII)於經沖洗腦之比例在與相符合之血漿濃度比較下，示出腦萃取物有~3-4%之所觀察到之血漿濃度，與來自生物分佈分析之結果一致。於來自以 5 及 30 毫克／公斤／天治療之大鼠之乾淨 CSF 樣本，所觀察之比例為血漿濃度之 1-2%。結果指出式(XVIII)可穿透 BBB，及因為式(XVIII)之共價結合與低的 BTK 再合成速率，所致之於腦腫瘤細胞及於實體腫瘤微環境之細胞，的高量 BTK 佔有性，此為治療癌症，例如膠

質細胞瘤，所需的。

[1131] 雖然本發明之較佳實施體系於此處被示出及敘述，這些實施體系係只被作為實施例而提供，並不意欲用來限制本發明之範圍。於實施本發明時，可使用本發明中所述實施體系之各種改變體。

序列表

<110> 艾森塔製藥公司

<120> BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及/或 BCL-2 抑制劑之治療組合物

<130> 055112-5012-TW

<140> 104126105
<141> 2015-08-11

<150> 62/035,795
<151> 2014-08-11

<150> 62/088,240
<151> 2014-12-05

<150> 62/115,497
<151> 2015-02-12

<150> 62/181,160
<151> 2015-06-17

<160> 14

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 451
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體利妥昔(rituximab)之重鏈胺基酸序列

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

```
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 2
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體利妥昔之輕鏈胺基酸序列

<400> 2

```
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
            20                  25                  30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 3
<211> 449
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體奧比妥珠(obinutuzumab)單抗之重鏈胺基酸序列

<400> 3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 4
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體奧比妥珠單抗之輕鏈胺基酸序列

<400> 4

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 5
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體奧法木(ofatumumab)單抗之可變重鏈胺基酸序列

<400> 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體奧法木單抗之可變輕鏈胺基酸序列

<400> 6

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 7
<211> 222
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體奧法木單抗重鏈胺基酸序列之 Fab 片段

<400> 7

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

<210> 8
<211> 211
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體奧法木單抗胺基酸序列之 Fab 片段

<400> 8

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg
210

<210> 9
<211> 451
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體維妥珠(veltuzumab)單抗之重鏈胺基酸序列

<400> 9

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Met Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

```
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 10
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體維妥珠單抗之輕鏈胺基酸序列

<400> 10

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
            20                  25                  30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80

Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 11
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體托西莫(tositumomab)單抗之重鏈胺基酸序列

<400> 11

Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 12
<211> 210
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體托西莫單抗之輕鏈胺基酸序列

<400> 12

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg
210

<210> 13
<211> 443
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體替伊莫(ibritumomab)單抗之重鏈胺基酸序列

<400> 13

Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

```
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
            100                 105                 110

Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
            180                 185                 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
                245                 250                 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
            260                 265                 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
        275                 280                 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
```

290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
355 360 365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
435 440

<210> 14
<211> 209
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗-CD20 單株抗體替伊莫單抗之輕鏈胺基酸序列

<400> 14

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn

201618772

發明摘要

※申請案號：104126105

※申請日：104年08月11日　　※IPC分類：A61K 31/4155、31/416、31/437、31/4468 (2006.01)
31/454、31/519、31/675 (2006.01)
A61K 39/395、45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及／或 BCL-2 抑制劑之治療組合物

Therapeutic combinations of a BTK inhibitor, a PI3K inhibitor, a JAK-2 inhibitor, and/or a BCL-2 inhibitor

【中文】

本發明敘述磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑(包括對 γ-與 δ-異型體具選擇性、與對 γ-與 δ-異型體(PI3K-γ,δ、PI3K-γ、與 PI3K-δ)皆具選擇性之 PI3K 抑制劑)、詹納斯激酶-2 (JAK-2)抑制劑、布鹵頓氏(Bruton's)酪胺酸激酶(BTK)抑制劑及／或 B 細胞淋巴瘤-2 (BCL-2)抑制劑之治療組合物。於一些實施體系中，本發明提供 PI3K-δ 抑制劑與 BTK 抑制劑、JAK-2 與 BTK 抑制劑、及 BCL-2 與 BTK 抑制劑之治療組合物。

【英文】

Therapeutic combinations of a phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitor, including PI3K inhibitors selective for the γ- and δ-isoforms and selective for both γ- and δ-isoforms (PI3K-γ,δ, PI3K-γ, and PI3K-δ), a Janus kinase-2 (JAK-2) inhibitor, a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, and/or a B-cell lymphoma-2 (BCL-2) inhibitor are described. In some embodiments, the invention provides therapeutic combinations of a PI3K-δ inhibitor and a BTK inhibitor, a JAK-2 and a BTK inhibitor, and a BCL-2 and BTK inhibitor.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

申請專利範圍

1. 一種(1) B 細胞淋巴瘤 2(BCL-2)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥與(2)布鹵頓氏(Bruton's)酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥於製造一或多種用以治療在需要彼之哺乳類中之癌症的組成物之用途，其中該治療包含共同投予該一或多種組成物至該哺乳類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該治療進一步包含投予磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥之步驟。

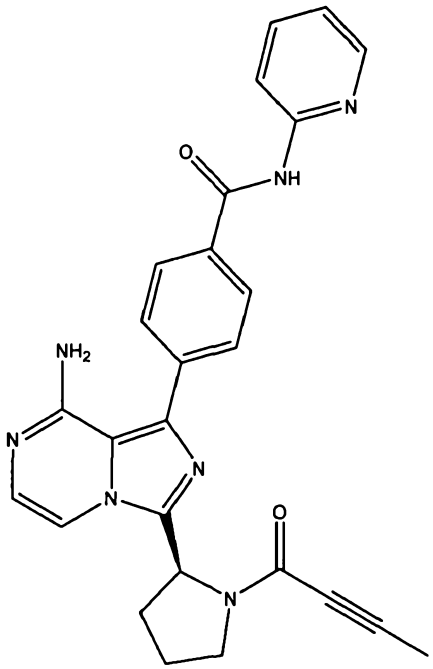
3. 如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該 PI3K 抑制劑為 PI3K-δ 抑制劑。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該 BCL-2 抑制劑為在投予 BTK 抑制劑之前被投予。

5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該 BCL-2 抑制劑為與 BTK 抑制劑被同時投予。

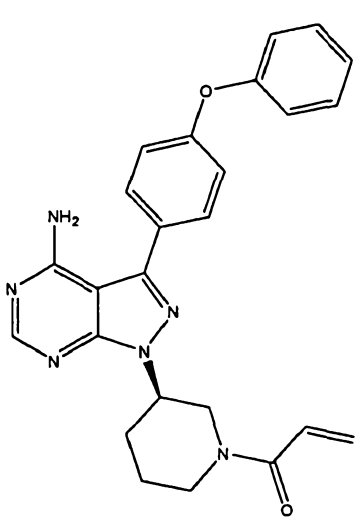
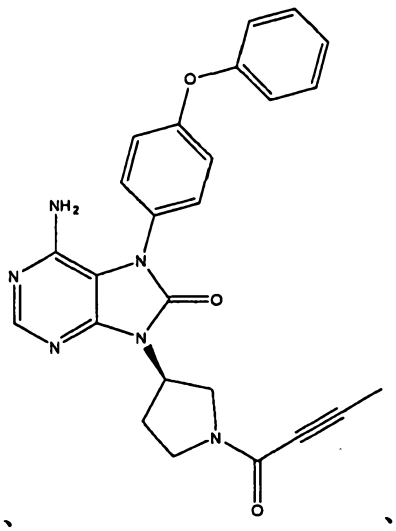
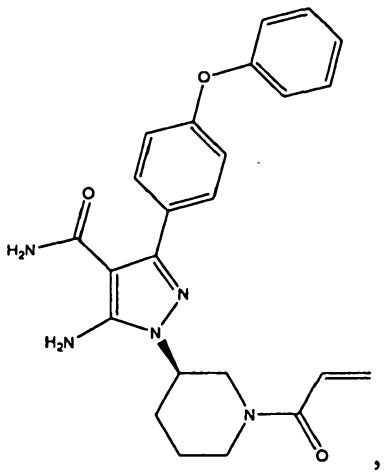
6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該 BCL-2 抑制劑為在投予 BTK 抑制劑之後被投予至主體。

7. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該 BTK 抑制劑為：



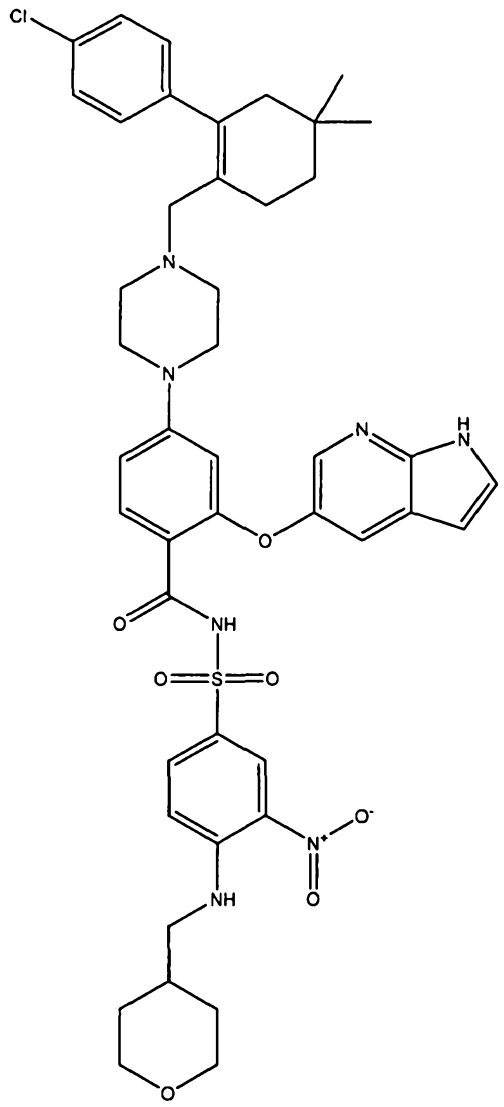
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

8. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該 BTK 抑制劑係選自下列組成之群組：


、

、

，

及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

9. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該 BCL-2 抑制劑為：



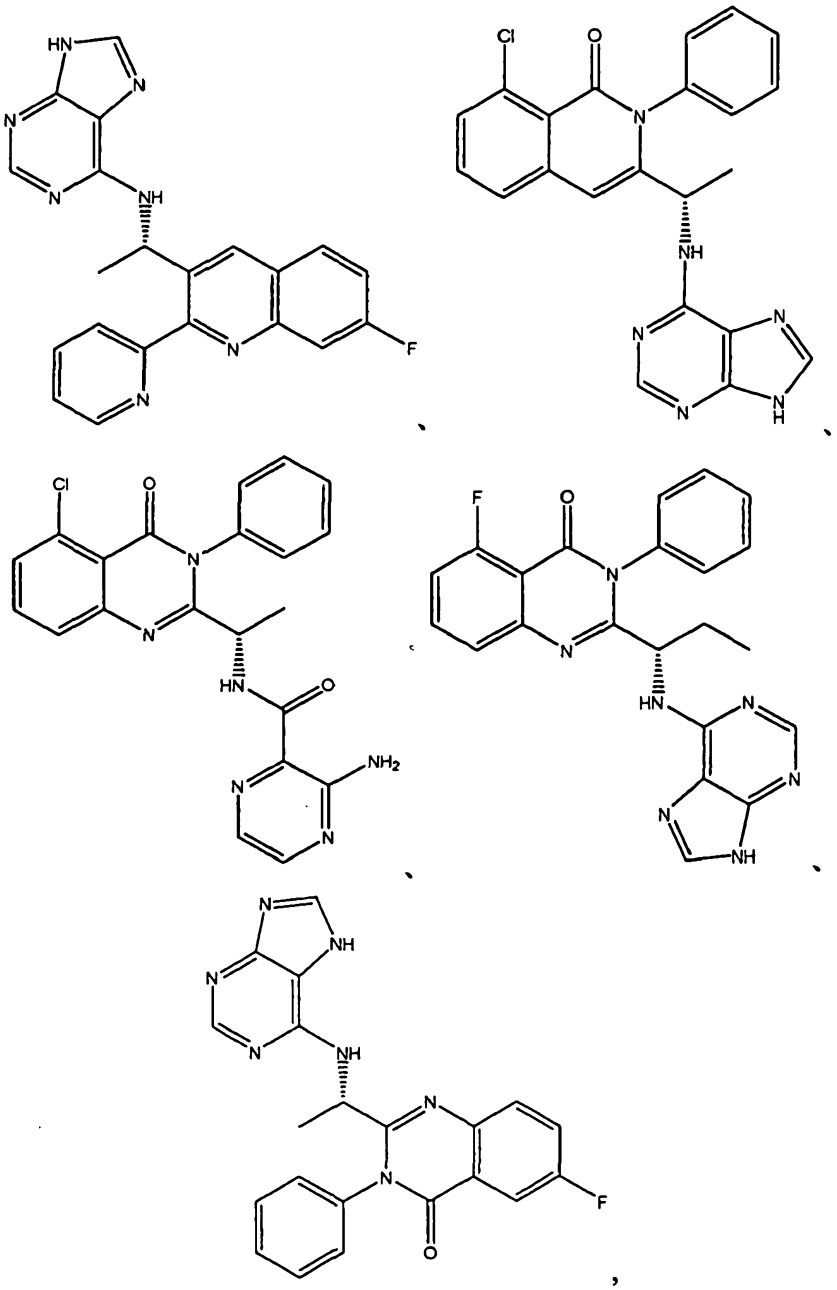
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

10. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之用途，其中該 PI3K 抑制劑為在投予 BTK 抑制劑之前被投予。

11. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之用途，其中該 PI3K 抑制劑為與 BTK 抑制劑被同時投予。

12. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之用途，其中該 PI3K 抑制劑為在投予 BTK 抑制劑之後被投予至主體。

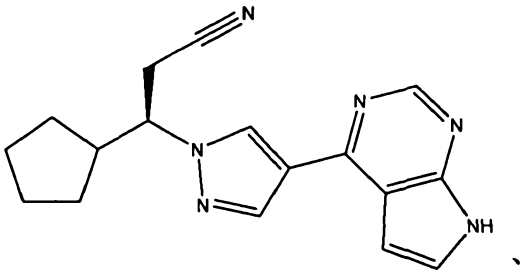
13. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之用途，其中該 PI3K 抑制劑係選自下列組成之群組：



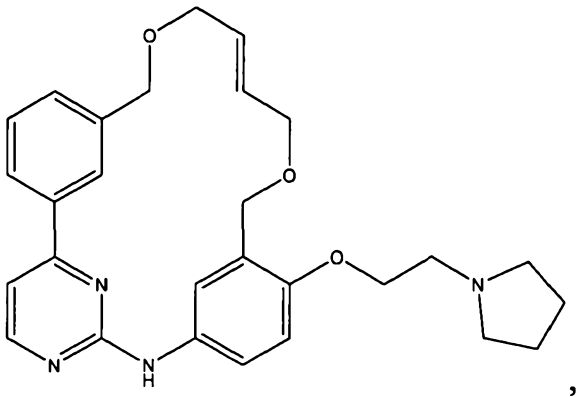
及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

14. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該治療進一步包含將包含治療有效量之 JAK-2 抑制劑之組成物共同投予至需要彼之哺乳類的步驟。

15. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該 JAK-2 抑制劑係選自下列組成之群組：



、



，

及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

16. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該治療進一步包含投予治療有效量之抗-CD20 抗體之步驟，該抗體係選自下列組成之群組：利妥昔(rituximab)、奧比妥珠單抗(obinutuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、維妥珠單抗(veltuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、替伊莫單抗(ibritumomab)及其片段、衍生物、共軛物、變異體、經放射性同位素標記之複合物及生物相似物。

17. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該癌症為 B 細胞血液惡性疾病，其係選自下列組成之群組：慢性淋巴細胞白血病(CLL)、小型淋巴細胞白血病(SLL)、非霍奇金氏(Hodgkin's)淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、霍奇金氏(Hodgkin's)淋巴瘤、B 細胞急性淋巴

母細胞白血病(B-ALL)、伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia, WM)、伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、多發性骨髓或骨髓纖維瘤(myelofibrosis)。

18. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該癌症為實體腫瘤癌症，且其中該實體腫瘤癌症係選自下列組成之群組：膀胱癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、肛門癌、胰臟癌、鱗狀上皮細胞瘤(其包括頭部和頸部癌症)、腎細胞瘤、黑色素瘤、卵巢癌、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、腸胃道間質腫瘤、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉瘤、胃癌、口腔癌、口咽癌、胃癌、腎臟癌、肝癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、結腸癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤及腦癌。

19. 如申請專利範圍第 18 項之用途，其中該治療進一步包含投予治療有效劑量之吉西他濱(gemcitabine)之步驟。

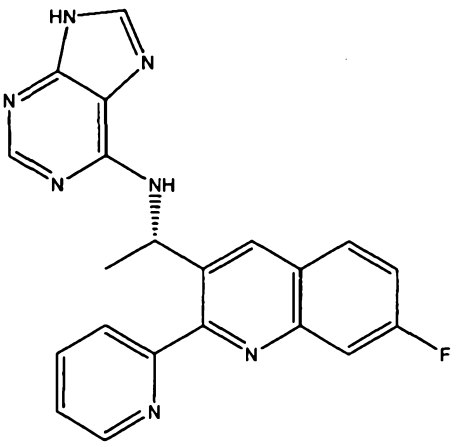
20. 如申請專利範圍第 18 項之用途，其中該治療進一步包含投予治療有效劑量之白蛋白結合型紫杉醇(albumin-bound paclitaxel)之步驟。

21. 一種(1) B 細胞淋巴瘤 2 (BCL-2)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥與(2)布鹵頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥於製造用以治療

在人類中之實體腫瘤癌症的組成物之用途，其中該治療包含投予該組成物至需要彼之哺乳類，其中該劑量為可有效抑制實體腫瘤癌症細胞與至少一腫瘤微環境之間的傳訊，該腫瘤微環境係選自下列組成之群組：巨噬細胞、單核細胞、肥大細胞、輔助性 T 細胞、細胞毒性 T 細胞、調節性 T 細胞、自然殺手細胞、骨髓衍生抑制細胞、調節性 B 細胞、中性粒細胞、樹突細胞及纖維母細胞。

22. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該治療進一步包含投予治療有效量之磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥之步驟。

23. 如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該 PI3K 抑制劑為：



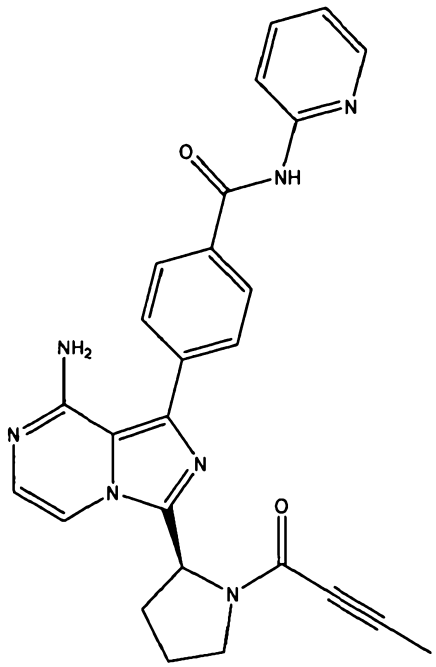
或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、共晶體、或前藥。

24. 如申請專利範圍第 21 至 23 項中任一項之用途，其中該實體腫瘤癌症係選自下列組成之群組：膀胱癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、肛門癌、胰臟癌、鱗狀上皮細胞瘤(其包括頭部和頸部癌症)、腎細胞瘤、黑色素瘤、卵巢

癌、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、腸胃道間質腫瘤、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉瘤、胃癌、口腔癌、口咽癌、胃癌、腎臟癌、肝癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、結腸癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤及腦癌。

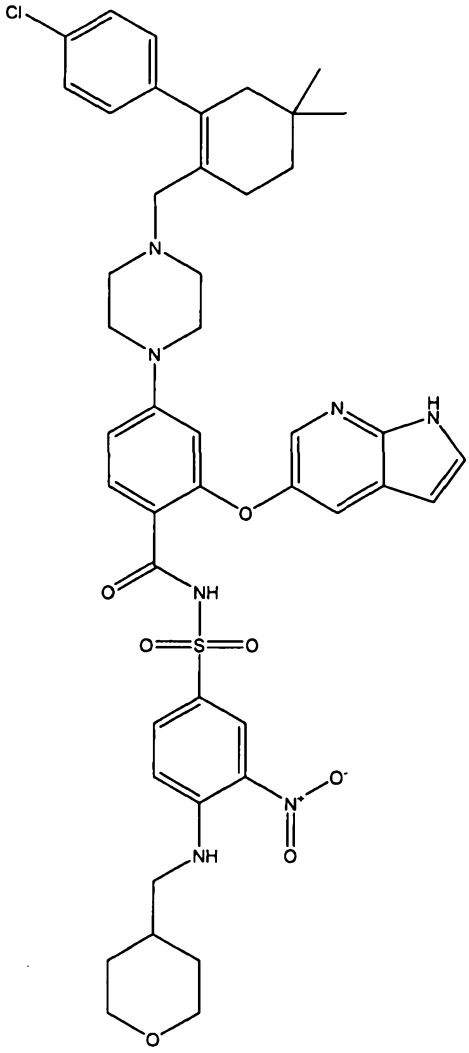
25. 如申請專利範圍第 21 至 23 項中任一項之用途，其中該劑量為能有效使該人類之免疫系統對於該實體腫瘤之辨認及排斥有增進。

26. 如申請專利範圍第 21 至 23 項中任一項之用途，其中該 BTK 抑制劑為：



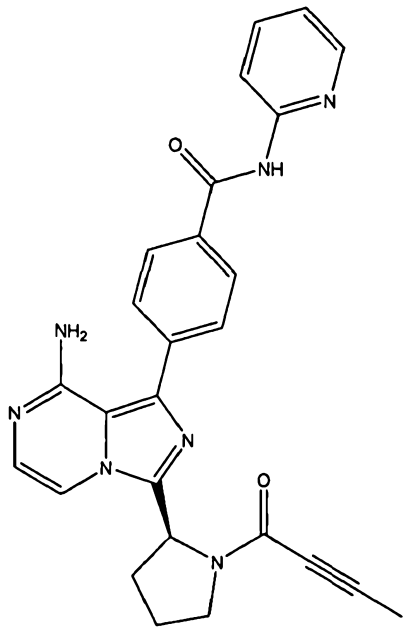
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

27. 如申請專利範圍第 21 至 23 項中任一項之用途，其中該 BCL-2 抑制劑為：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

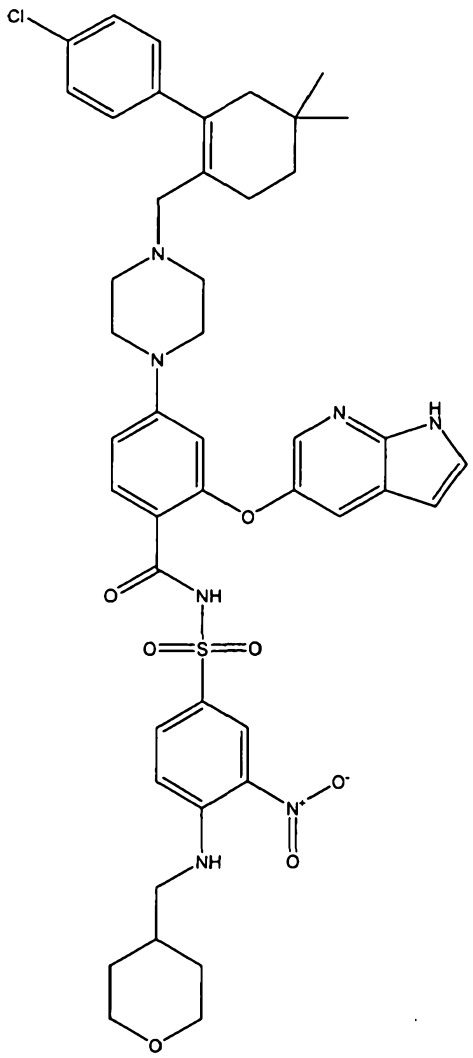
28. 一種 BTK 抑制劑與 B 細胞淋巴瘤 2 (BCL-2)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、共晶體或前藥於製造用以治療在對出血情況敏感之人類中之癌症的組成物之用途，其中該治療包含投予治療有效劑量之 BTK 抑制劑與 B 細胞淋巴瘤 2 (BCL-2)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、共晶體或前藥之步驟，其中該 BTK 抑制劑為：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

29. 如申請專利範圍第 28 項之用途，其中該出血情況係選自下列組成之群組：硬膜下血腫、胃腸道出血、血尿、術後出血、瘀傷及瘀斑。

30. 如申請專利範圍第 28 或 29 項之用途，其中該 BCL-2 抑制劑為：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

31. 如申請專利範圍第 28 或 29 項之用途，其中該治療進一步包含投予治療有效劑量之抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分之步驟。

32. 如申請專利範圍第 31 項之用途，其中該抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分係選自下列組成之群組：醋硝香豆醇(acenocoumarol)、阿那格雷(anagrelide)、阿那格雷鹽酸鹽(anagrelide hydrochloride)、阿昔單抗(abciximab)、阿洛普令(aloxiprin)、抗凝血酶(antithrombin)、阿哌沙班(apixaban)、阿加曲班

(argatroban)、阿斯匹靈(aspirin)、具有延長釋放性雙嘧達莫之阿斯匹靈(aspirin with extended-release dipyridamole)、貝前列素(beraprost)、貝曲西班(betrixaban)、比伐盧定(bivalirudin)、卡巴匹林鈣(carbasalate calcium)、西洛他唑(cilostazol)、氯吡格雷(clopidogrel)、氯吡格雷硫酸氫鹽(clopidogrel bisulfate)、氯克羅孟(cloricromen)、達比加群酯(dabigatran etexilate)、達瑞沙班(darexaban)、達肝素(dalteparin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、去纖苷(defibrotide)、雙香豆素(dicumarol)、二苯乙醯茚二酮(diphenadione)、雙嘧達莫(dipyridamole)、地他唑(ditazole)、地西盧定(desirudin)、依度沙斑(edoxaban)、依諾肝素(enoxaparin)、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、埃替巴肽(eptifibatide)、磺達肝暌(fondaparinux)、磺達肝暌鈉(fondaparinux sodium)、肝素(heparin)、肝素鈉(heparin sodium)、肝素鈣(heparin calcium)、艾卓肝素(idraparinux)、艾卓肝素鈉(idraparinux sodium)、依洛前列素(iloprost)、吲哚布芬(indobufen)、來匹盧定(lepirudin)、低分子量肝素(low molecular weight heparin)、美拉加群(melagatran)、那屈肝素(nadroparin)、奧米沙班(otamixaban)、帕肝素(parnaparin)、苯茚二酮(phenindione)、苯丙香豆素(phenprocoumon)、普拉格雷腽(prasugrel)、匹可托安(picotamide)、前列環素(prostacyclin)、雷馬曲班(ramatroban)、瑞肝素(reviparin)、利伐沙班

(rivaroxaban)、舒洛地特(sulodexide)、特魯曲班(terutroban)、特魯曲班鈉(terutroban sodium)、替格瑞洛(ticagrelor)、噻氯匹啶(ticlopidine)、噻氯匹啶鹽酸鹽(ticlopidine hydrochloride)、亭扎肝素(tinzaparin)、亭扎肝素鈉(tinzaparin sodium)、替羅非班(tirofiban)、替羅非班鹽酸鹽(tirofiban hydrochloride)、曲前列環素(treprostinil)、曲前列環素鈉(treprostinil sodium)、三氟醋鉀酸(triflusal)、沃拉帕沙(vorapaxar)、香豆素(warfarin)、香豆素鈉(warfarin sodium)、希美加群(ximelagatran)，其鹽、其溶劑合物、其水合物及其組合物。

33. 如申請專利範圍第28或29項之用途，其中該癌症係選自下列組成之群組：膀胱癌、鱗狀上皮細胞瘤(其包括頭部和頸部癌症)、胰管腺瘤(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺瘤、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞瘤、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀上皮細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌(gastric cancer、stomach cancer)、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)相關之癌症（例如淋巴瘤及卡波西氏(Kaposi's)肉瘤）、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、食道癌、血液贅瘤、非小細

胞肺癌、慢性骨髓細胞白血病、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤、食道腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部與頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏(Hodgkin's)病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞瘤、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B 細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B 細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤及伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤。

34. 一種用於治療癌症之組成物，其包含治療有效量之(1) B 細胞淋巴瘤 2(BCL-2)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，與(2)布鹵頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

35. 如申請專利範圍第 34 項之組成物，進一步包含治療有效量之磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

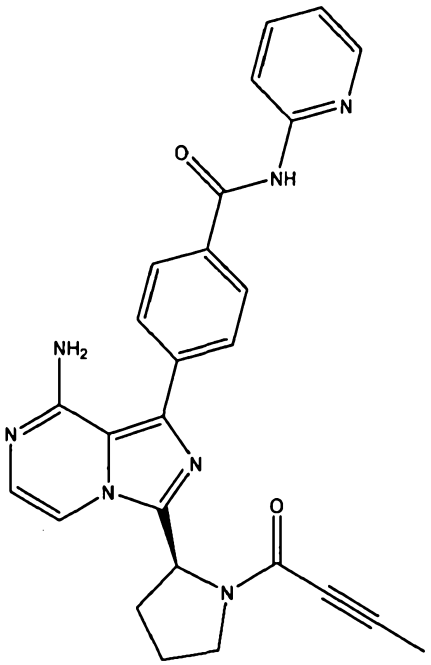
36. 如申請專利範圍第 35 項之組成物，其中該 PI3K 抑制劑為 PI3K-δ 抑制劑。

37. 如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該 BCL-2 抑制劑為在投予 BTK 抑制劑之前被投予。

38. 如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該 BCL-2 抑制劑為與 BTK 抑制劑被同時投予。

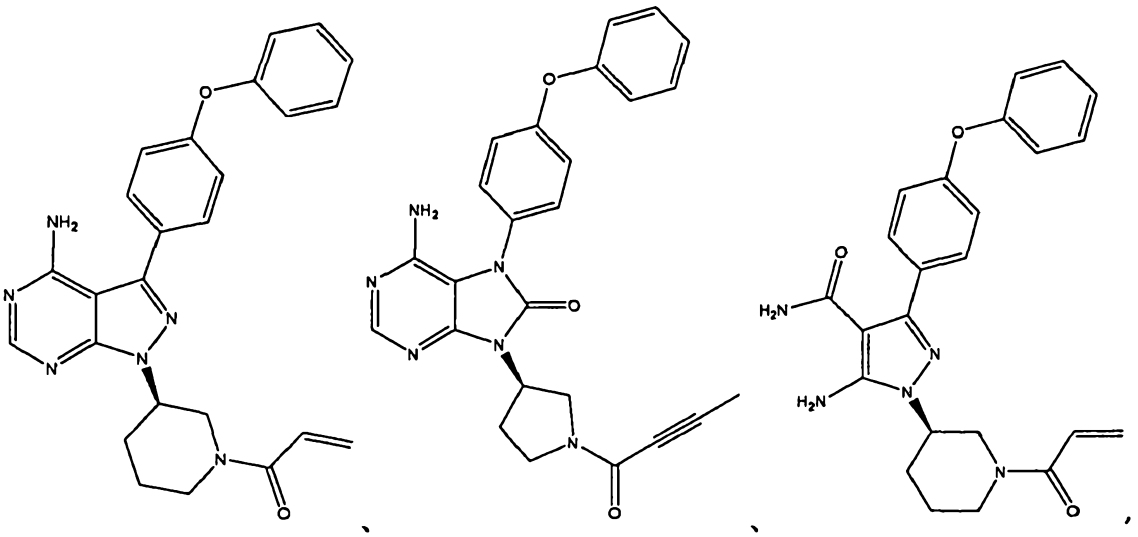
39. 如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該 BCL-2 抑制劑為在投予 BTK 抑制劑之後被投予。

40. 如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該 BTK 抑制劑為：



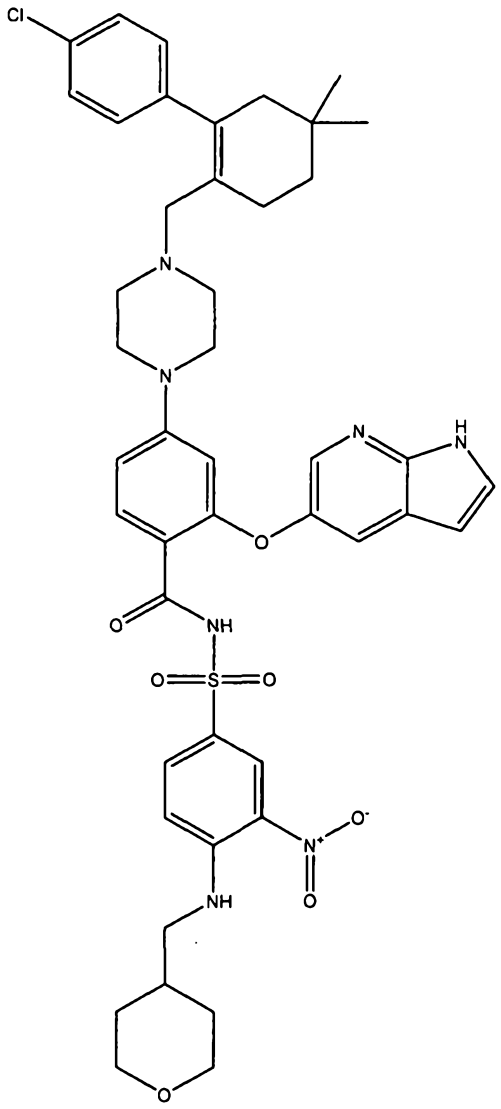
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

41. 如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該 BTK 抑制劑係選自下列之依魯替尼(ibrutinib)組成之群組：



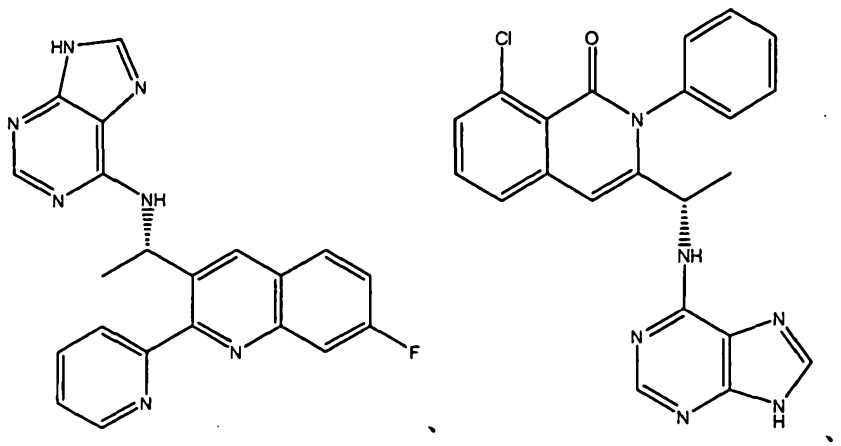
及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

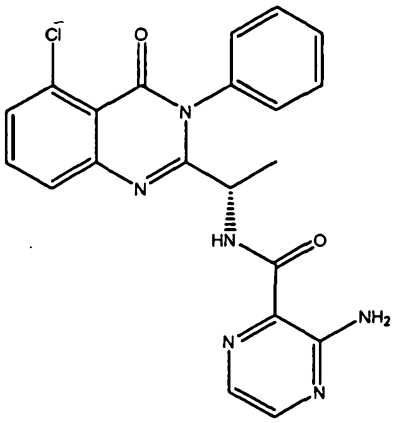
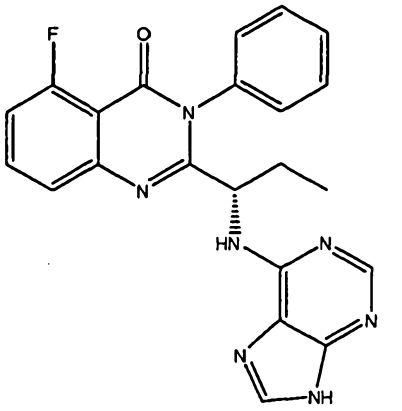
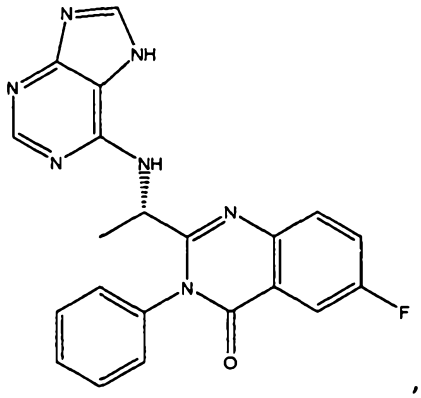
42. 如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該 BCL-2 抑制劑為：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

43. 如申請專利範圍第 35 或 36 項之組成物，其中該 PI3K 抑制劑係選自下列組成之群組：

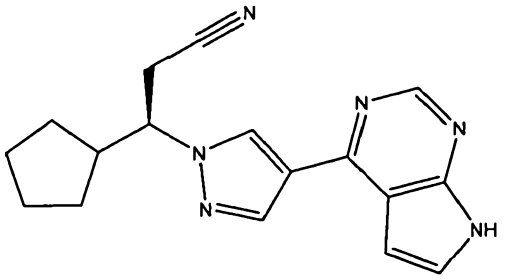


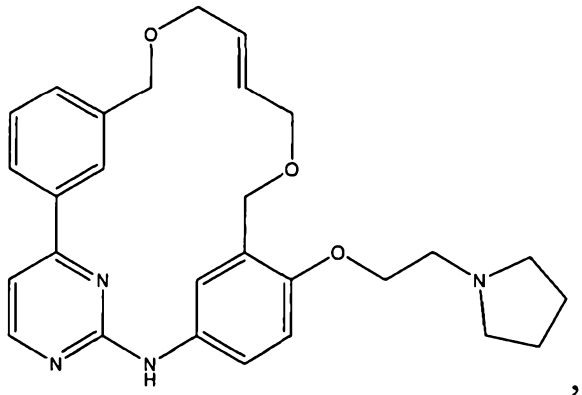




及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

44. 如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，進一步包含治療有效量之 JAK-2 抑制劑。

45. 如申請專利範圍第 44 項之組成物，其中該 JAK-2 抑制劑係選自下列組成之群組：





，

及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

46. 如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，進一步包含治療有效量之抗-CD20 抗體，其係選自下列組成之群組利妥昔(rituximab)、奧比妥珠單抗(obinutuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、維妥珠單抗(veltuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、替伊莫單抗(ibritumomab)及其片段、衍生物、共軛物、變異體、經放射性同位素標記之複合物及生物相似物。

47. 如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，進一步包含治療有效量之吉西他濱。

48. 如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，進一步包含治療有效量之白蛋白結合型紫杉醇。

49. 如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該癌症為 B 細胞血液惡性疾病，其係選自下列組成之群組：慢性淋巴細胞白血病(CLL)、小型淋巴細胞白血病(SLL)、非霍奇金氏(Hodgkin's)淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、霍奇金氏(Hodgkin's)淋巴瘤、B 細胞急性

淋巴母細胞白血病(B-ALL)、伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia, WM)、伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、多發性骨髓或骨髓纖維瘤。

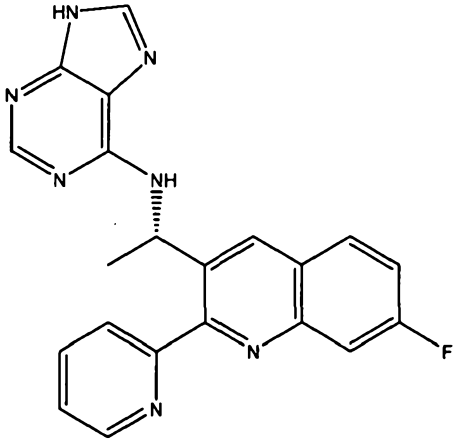
50. 如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該癌症為實體腫瘤癌症，且其中該實體腫瘤癌症係選自下列組成之群組：膀胱癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、肛門癌、胰臟癌、鱗狀上皮細胞瘤(其包括頭部和頸部癌症)、腎細胞瘤、黑色素瘤、卵巢癌、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、腸胃道間質腫瘤、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉瘤、胃癌、口腔癌、口咽癌、胃癌、腎臟癌、肝癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、結腸癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤及腦癌。

51. 一種用於治療實體腫瘤癌症之組成物，其包含(1) B 細胞淋巴瘤 2 (BCL-2)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，與(2)布鹵頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中(1)與(2)各以可有效抑制實體腫瘤癌症細胞與至少一腫瘤微環境之間的傳訊之劑量被提供，該腫瘤微環境係選自下列組成之群組：巨噬細胞、單核細胞、肥大細胞、輔助性 T 細胞、細胞毒性 T 細胞、調節性 T 細胞、自然殺手細胞、骨髓衍生抑制細胞、調節性 B 細胞、中性粒細胞、樹突細胞及纖維母細

胞。

52. 如申請專利範圍第 51 項之組成物，進一步包含治療有效量之磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

53. 如申請專利範圍第 52 項之組成物，其中該 PI3K 抑制劑為：



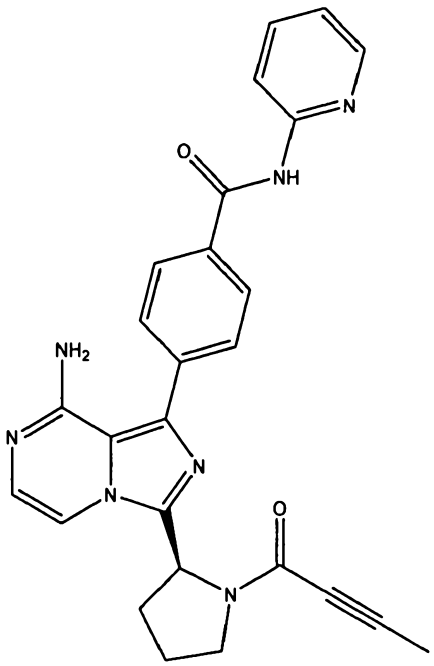
或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、共晶體或前藥。

54. 如申請專利範圍第 51 至 53 項中任一項之組成物，其中該實體腫瘤癌症係選自下列組成之群組：膀胱癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、肛門癌、胰臟癌、鱗狀上皮細胞瘤(其包括頭部和頸部癌症)、腎細胞瘤、黑色素瘤、卵巢癌、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、腸胃道間質腫瘤、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉瘤、胃癌、口腔癌、口咽癌、胃癌、腎臟癌、肝癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、結腸癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤及腦癌。

55. 如申請專利範圍第 51 至 53 項中任一項之組成

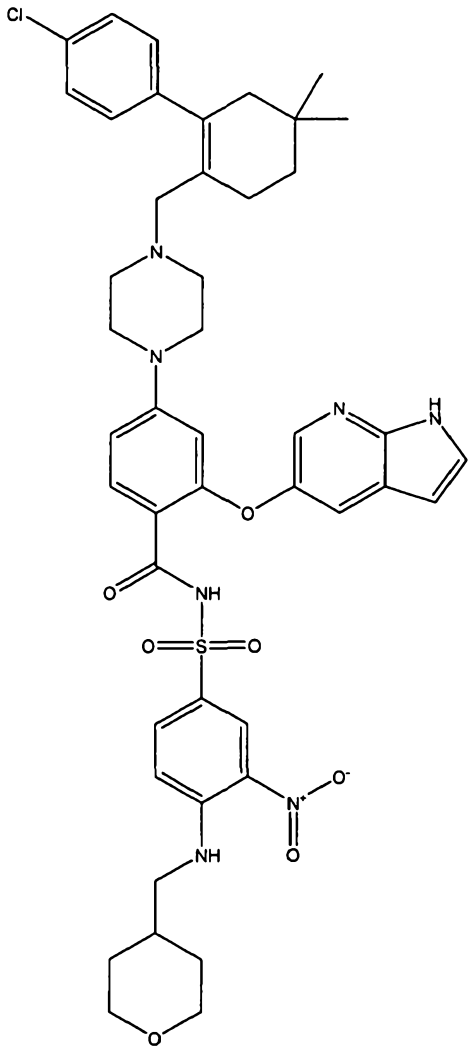
物，其中該 BCL-2 抑制劑之劑量與 BTK 抑制劑之劑量為能有效使免疫系統對於該實體腫瘤之辨認及排斥有增進。

56. 如申請專利範圍第 51 至 53 項中任一項之組成物，其中該 BTK 抑制劑為：



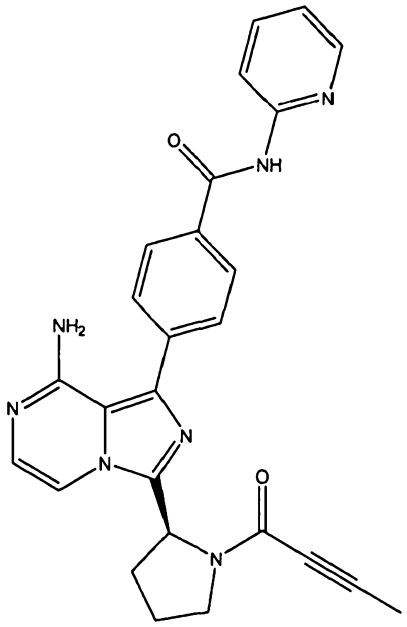
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

57. 如申請專利範圍第 51 至 53 項中任一項之組成物，其中該 BCL-2 抑制劑為：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

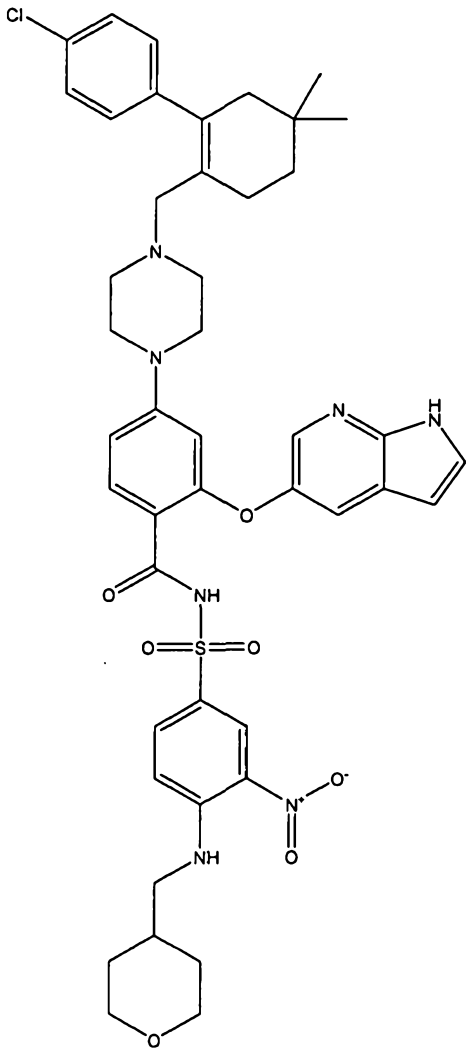
58. 一種用於治療在對出血情況敏感之人類中之癌症之組成物，包含治療有效劑量之 BTK 抑制劑與 B 細胞淋巴瘤 2 (BCL-2)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，其中該 BTK 抑制劑為：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

59. 如申請專利範圍第 58 項之組成物，其中該出血情況係選自下列組成之群組：硬膜下血腫、胃腸道出血、血尿、術後出血、瘀傷及瘀斑。

60. 如申請專利範圍第 58 或 59 項之組成物，其中該 BCL-2 抑制劑為：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

61. 如申請專利範圍第 58 或 59 項之組成物，進一步包含治療有效劑量之抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。

62. 如申請專利範圍第 61 項之組成物，其中該抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分係選自下列組成之群組：醋硝香豆醇(acenocoumarol)、阿那格雷(anagrelide)、阿那格雷鹽酸鹽(anagrelide hydrochloride)、阿昔單抗(abciximab)、阿洛普令(aloxiprin)、抗凝血酶(antithrombin)、阿哌沙班(apixaban)、阿加曲班

(argatroban)、阿斯匹靈(aspirin)、具有延長釋放性雙嘧達莫之阿斯匹靈(aspirin with extended-release dipyridamole)、貝前列素(beraprost)、貝曲西班(betrixaban)、比伐盧定(bivalirudin)、卡巴匹林钙(carbasalate calcium)、西洛他唑(cilostazol)、氯吡格雷(clopidogrel)、氯吡格雷硫酸氫鹽(clopidogrel bisulfate)、氯克羅孟(cloricromen)、達比加群酯(dabigatran etexilate)、達瑞沙班(darexaban)、達肝素(dalteparin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、去纖苷(defibrotide)、雙香豆素(dicumarol)、二苯乙醯茚二酮(diphenadione)、雙嘧達莫(dipyridamole)、地他唑(ditazole)、地西盧定(desirudin)、依度沙斑(edoxaban)、依諾肝素(enoxaparin)、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、埃替巴肽(eptifibatide)、磺達肝暌(fondaparinux)、磺達肝暌鈉(fondaparinux sodium)、肝素(heparin)、肝素鈉(heparin sodium)、肝素鈣(heparin calcium)、艾卓肝素(idraparinux)、艾卓肝素鈉(idraparinux sodium)、依洛前列素(iloprost)、吲哚布芬(indobufen)、來匹盧定(lepirudin)、低分子量肝素(low molecular weight heparin)、美拉加群(melagatran)、那屈肝素(nadroparin)、奧米沙班(otamixaban)、帕肝素(parnaparin)、苯茚二酮(phenindione)、苯丙香豆素(phenprocoumon)、普拉格雷腽(prasugrel)、匹可托安(picotamide)、前列環素(prostacyclin)、雷馬曲班(ramatroban)、瑞肝素(reviparin)、利伐沙班

(rivaroxaban)、舒洛地特(sulodexide)、特魯曲班(terutroban)、特魯曲班鈉(terutroban sodium)、替格瑞洛(ticagrelor)、噻氯匹啶(ticlopidine)、噻氯匹啶鹽酸鹽(ticlopidine hydrochloride)、亭扎肝素(tinzaparin)、亭扎肝素鈉(tinzaparin sodium)、替羅非班(tirofiban)、替羅非班鹽酸鹽(tirofiban hydrochloride)、曲前列環素(treprostinil)、曲前列環素鈉(treprostinil sodium)、三氟醋鉀酸(triflusal)、沃拉帕沙(vorapaxar)、香豆素(warfarin)、香豆素鈉(warfarin sodium)、希美加群(ximelagatran)，其鹽、其溶劑合物、其水合物及其組合物。

63. 如申請專利範圍第58或59項之組成物，其中該癌症係選自下列組成之群組：膀胱癌、鱗狀上皮細胞瘤(其包括頭部和頸部癌症)、胰管腺瘤(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺瘤、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞瘤、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀上皮細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)相關之癌症（例如淋巴瘤及卡波西氏(Kaposi's)肉瘤）、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓細胞白血

病、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤、食道腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部與頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏(Hodgkin's)病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞瘤、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B 細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B 細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤及伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤。

64. 一種組合物(例如醫藥組合物)，其包含二或更多種選自下列之成分：布鹵頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、B 細胞淋巴瘤-2 (BCL-2)抑制劑、磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑(例如 PI3K-δ抑制劑、PI3K-γ抑制劑與 PI3K-γ,δ抑制劑)、與詹納斯(Janus)激酶-2 (JAK-2)抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

65. 如申請專利範圍第 64 項之組合物，其為組成物(例如醫藥組成物)之形式，包含二或更多種選自下列之成分：BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑(例如選自 PI3K-δ抑制劑、PI3K-γ抑制劑與 PI3K-γ,δ抑制劑之 PI3K 抑制劑)、與 JAK-2 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

66. 如申請專利範圍第 64 項之組合物，其為套組之形式，其包含二或多種組成物(例如二或多種醫藥組成物)、及可選擇存在之藥品說明書或標籤，其提供同時、

分開或依序投予組成物之指示，其中：

(1) 每一組成物包含至少一選自下列之成分：BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；與

(2) 該二或多種組成物一起包含二或多種選自下列之成分：BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

67. 如申請專利範圍第 64 至 66 項中任一項之組合物，包含(1)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，與(2)選自下列之成分：BCL-2 抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

68. 如申請專利範圍第 64 至 66 項中任一項之組合物，其包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，與(2)選自下列之成分：BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

69. 如申請專利範圍第 64 至 66 項中任一項之組合物，包含(1)BCL-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；與(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

70. 如申請專利範圍第 69 項之組合物，進一步包含(3)PI3K 抑制劑(例如選自 PI3K-δ抑制劑、PI3K-γ抑制劑與 PI3K-γ,δ抑制劑之 PI3K 抑制劑) 或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

71. 如申請專利範圍第 69 或 70 項中任一項之組合物，進一步包含抗凝血劑或具有抗血小板活性之醫藥成分。

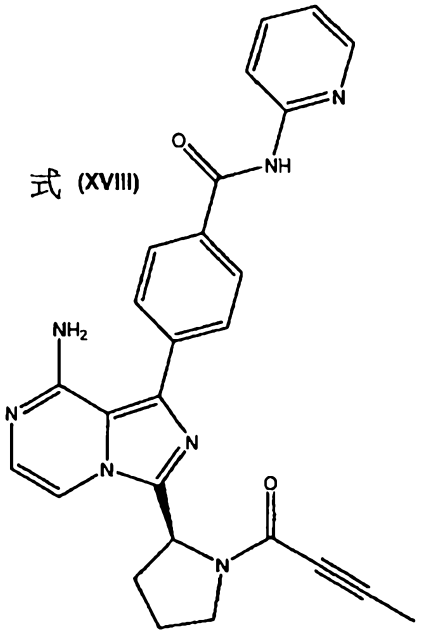
72. 如申請專利範圍第 69 至 71 項中任一項之組合物，進一步包含 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

73. 如申請專利範圍第 64 至 66 項中任一項之組合物，包含(1)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；與(2)PI3K 抑制劑(例如 PI3K-δ抑制劑、PI3K-γ抑制劑與 PI3K-γ,δ抑制劑)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

74. 如申請專利範圍第 64 至 66 項中任一項之組合物，包含(1)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；與(2)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

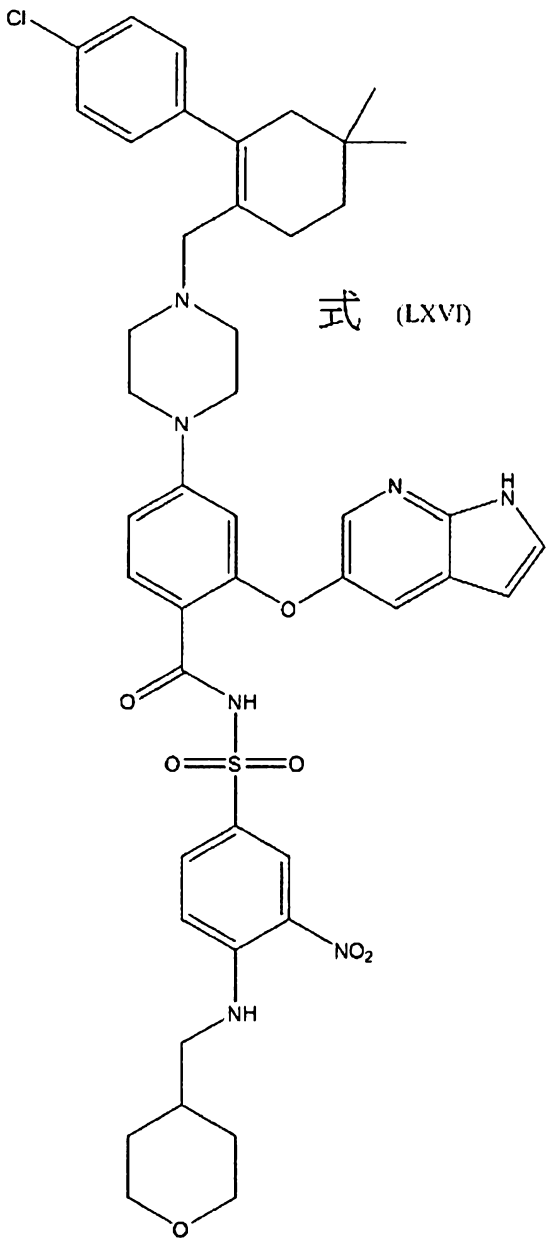
75. 如申請專利範圍第 64 至 66 項中任一項之組合物，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物：

式 (XVIII)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

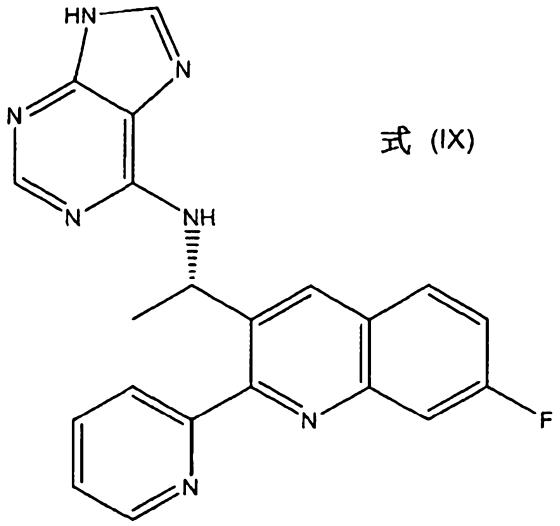
76. 如申請專利範圍第 64 至 66 項中任一項之組合物，其中該 BCL-2 抑制劑為式(LXVI)之化合物：



式 (LXVI)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

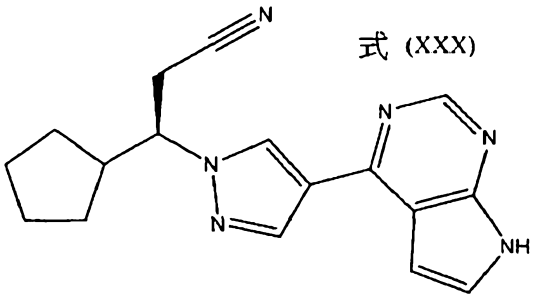
77. 如申請專利範圍第 64 至 66 項中任一項之組合物，其中該 PI3K 抑制劑為式(IX)之化合物：



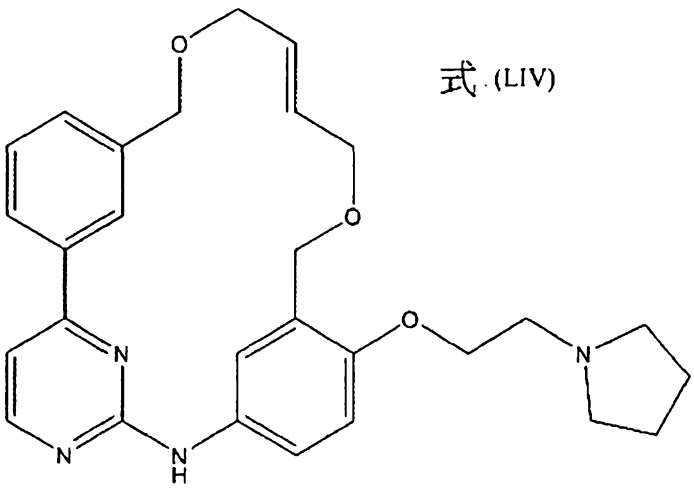
式 (IX)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

78. 如先前申請專利範圍中任一項之組合物，其中該JAK-2抑制劑為式(XXX)之化合物或式(LIV)之化合物



式 (XXX)



式 (LIV)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

79. 如申請專利範圍第 64 至 66 項中任一項之組合物，係選自：

(1) BTK 抑制劑與 BCL-2 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，且該 BCL-2 抑制劑為式(LXVI)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；

(2) BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑與 PI3K 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，該 BCL-2 抑制劑為式(LXVI)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，且該 PI3K 抑制劑為式(IX)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；

(3) BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑與 JAK-2 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，該 BCL-2 抑制劑為式(LXVI)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，且該 JAK-2 抑制劑為式(XXX)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；

(4) BTK 抑制劑、BCL-2 抑制劑與 JAK-2 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，該 BCL-2 抑制劑為式(LXVI)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，且該 JAK-2 抑制劑為式(LIV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；

(5) BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，且該 PI3K 抑制劑為式(IX)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；

(6) BTK 抑制劑與 JAK-2 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，且該 JAK-2 抑制劑為式(XXX)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥；及

(7) BTK 抑制劑與 JAK-2 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑為式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥，且該 JAK-2 抑制劑為式(LIV)之化合物或其

醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、或前藥。

80. 如申請專利範圍第 64 至 66 項中任一項之組合物，係用於治療高增生性疾病，例如癌症。

81. 如申請專利範圍第 64 至 66 項中任一項之組合物，係用於治療選自下列組成之群組之癌症：膀胱癌、鱗狀上皮細胞瘤(其包括頭部和頸部癌症)、胰管腺瘤(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺瘤、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞瘤、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀上皮細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)相關之癌症（例如淋巴瘤及卡波西氏(Kaposi's)肉瘤）、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓細胞白血病、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤、食道腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部與頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏(Hodgkin's)病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞瘤、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B 細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B 細胞 ALL、濾泡性淋巴

瘤、套細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤及伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤。

82. 如申請專利範圍第 64 至 66 項中任一項之組合物，係用於治療：

(1) 實體腫瘤癌症，選自下列組成之群組：乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉癌和胃癌；

(2) 白血病，選自下列組成之群組：急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)和急性淋巴母細胞白血病(ALL)；及／或

(3) 淋巴瘤，選自下列組成之群組：濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、B 細胞慢性淋巴母細胞白血病或伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤。

83. 一種如申請專利範圍第 64 至 66 項中任一項之組合物在作為研究工具以發現及／或發展醫藥產品上之用途。

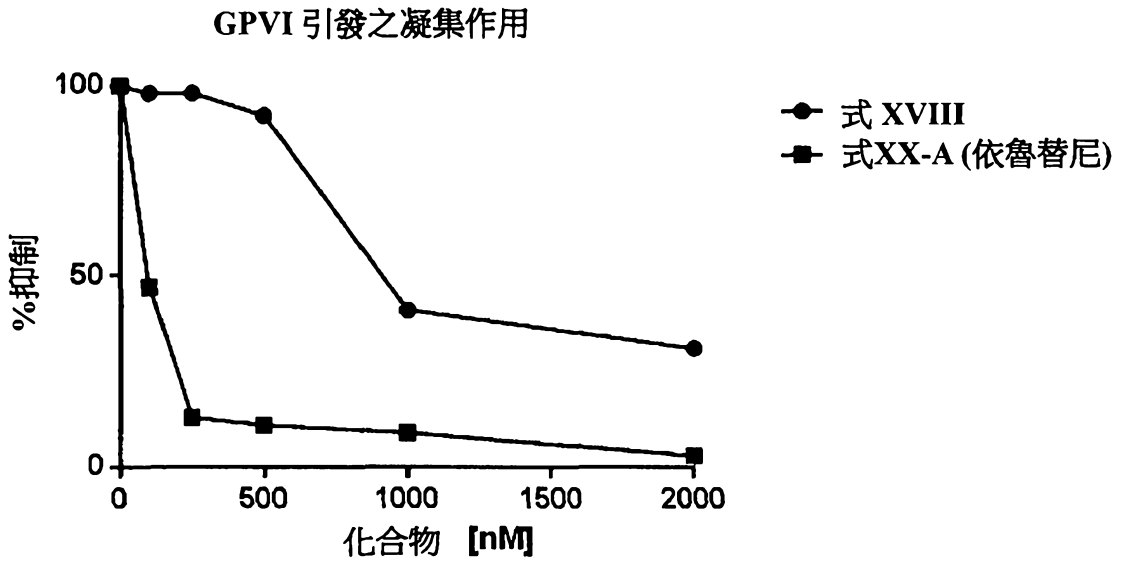

GPVI 引發之凝集作用
100
50
0
%抑制
0
500
1000
1500
2000
化合物 [nM]
式 XVIII
式XX-A (依魯替尼)

圖 143