I712412

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I712412 B**

(45)公告日： 中華民國 109 (2020) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：108113520　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 04 月 18 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/4427(2006.01)*　*C07D401/04 (2006.01)*
C07D401/06 (2006.01)　*C07D401/12 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01)　*C07D487/10 (2006.01)*
C07D491/10 (2006.01)　*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/04/19　美國　62/763,115

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

(72)發明人：阿杜迪安那克斯　艾芬傑羅 AKTOUDIANAKIS, EVANGELOS (CA)；趙　艾索坡 CHO, AESOP (US)；杜　志敏 DU, ZHIMIN (CA)；葛羅　麥可 GRAUPE, MICHAEL (AT)；賴德　萊提斯庫瑪　譚克萊爾 LAD, LATESHKUMAR THAKORLAL (US)；瑪其歌　泰羅　保羅　A MACHICAO TELLO, PAULO A. (PE)；梅得利　強納森　W MEDLEY, JONATHAN W. (US)；曼托布　山姆爾　E METOBO, SAMUEL E. (US)；瑪哈傑　浦杉吉　庫瑪 MUKHERJEE, PRASENJIT KUMAR (US)；那杜珊比　戴文 NADUTHAMBI, DEVAN (IN)；帕克希爾　艾瑞克　Q PARKHILL, ERIC Q. (US)；飛利浦　巴頓　W PHILLIPS, BARTON W. (US)；西蒙諾維奇　史考特　普雷斯頓 SIMONOVICH, SCOTT PRESTON (US)；斯奎爾斯　尼爾　H SQUIRES, NEIL H. (CA)；王　培源 WANG, PEIYUAN (US)；瓦特金恩斯　威廉　J WATKINS, WILLIAM J. (GB)；許　潔 XU, JIE (US)；楊　堅城 YANG, KIN SHING (US)；茲斑豪斯　克里斯托弗　艾倫 ZIEBENHAUS, CHRISTOPHER ALLEN (CA)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO　2018/026971A1

Kiu-Chor Sham ETAL："Acid-induced formation of hydrogen-bonded double helix based on chiral polyphenyl-bridged bis(2,2′-bipyridine) ligands", RSC Advances,20140411,pages 14513-14526.

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：16 項　圖式數：0　共 454 頁

(54)名稱

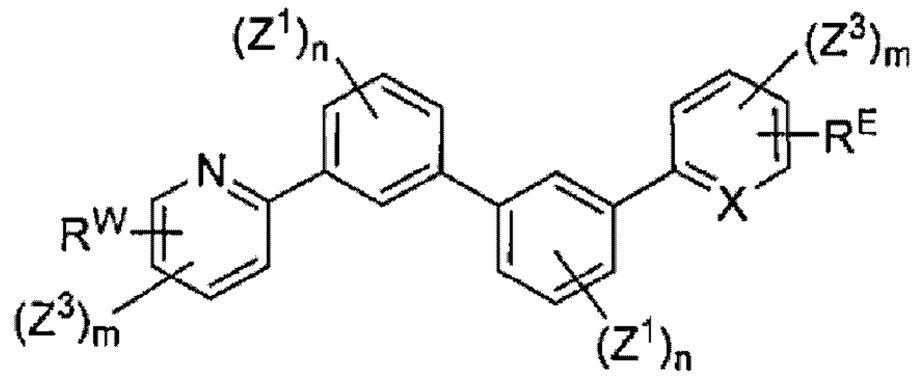
PD-1/PD-L1 抑制劑

(57)摘要

本發明揭示用於治療癌症之化合物，及該等化合物單獨使用或與額外藥劑組合使用的方法，及該等化合物的組合物。

Compounds and methods of using said compounds singly or in combination with additional agents and compositions of said compounds for the treatment of cancer are disclosed.

特徵化學式：



(I)

公告本

I712412

【發明摘要】

【中文發明名稱】

PD-1/PD-L1抑制劑

【英文發明名稱】

PD-1/PD-L1 INHIBITORS

【中文】

本發明揭示用於治療癌症之化合物，及該等化合物單獨使用或與額外藥劑組合使用的方法，及該等化合物的組合物。

【英文】

Compounds and methods of using said compounds singly or in combination with additional agents and compositions of said compounds for the treatment of cancer are disclosed.

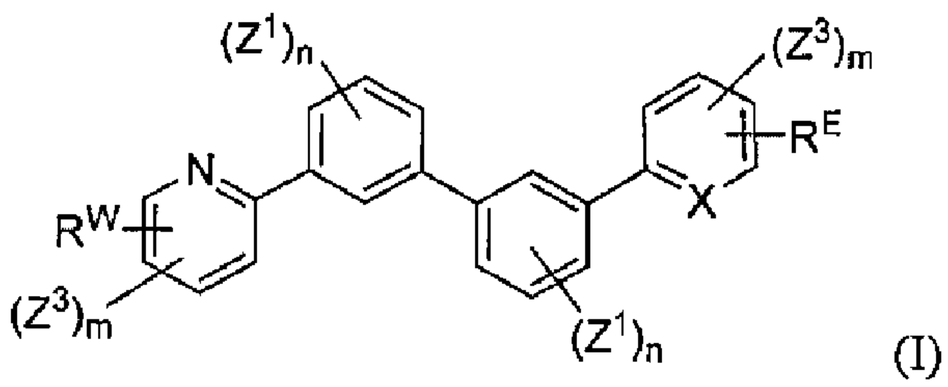
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

PD-1/PD-L1抑制劑

【英文發明名稱】

PD-1/PD-L1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】本發明大體上係關於可用作PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用之抑制劑的化合物。本文提供化合物、包含此類化合物之組合物及其使用方法。

【先前技術】

【0002】計劃性死亡蛋白-1 (CD279)係T細胞上的一種受體，經顯示，其在與其配體，即計劃性死亡-配體1(PD-L1、CD274、B7-H1)或PD-L2 (CD273、B7-DC)結合時可抑制來自T細胞受體之活化信號。當表現PD-1之T細胞接觸表現其配體之細胞時，響應於抗原刺激之功能活性，包括增生、細胞介素分泌及細胞毒性降低。PD-1/PD-配體相互作用在感染或腫瘤消退期間或在自身耐受性發展期間將下調免疫反應。慢性抗原刺激，諸如在腫瘤疾病或慢性感染期間發生之慢性抗原刺激使得T細胞較高水準表現PD-1且在針對慢性抗原之活性方面功能異常。此稱為「T細胞耗竭」。B細胞亦展示PD-1/PD-配體抑制作用及「耗竭」。

【0003】經顯示，使用抗PD-L1抗體阻斷PD-1/PD-L1連接可恢復並加強許多系統中之T細胞活化。晚期癌症患者將得益於使用抗PD-L1單株抗體之療法。腫瘤及慢性感染之臨床前動物模型已顯示，藉由單株抗體阻斷PD-1/PD-L1路徑可增強免疫反應且引起腫瘤排斥反應或控制感染。經

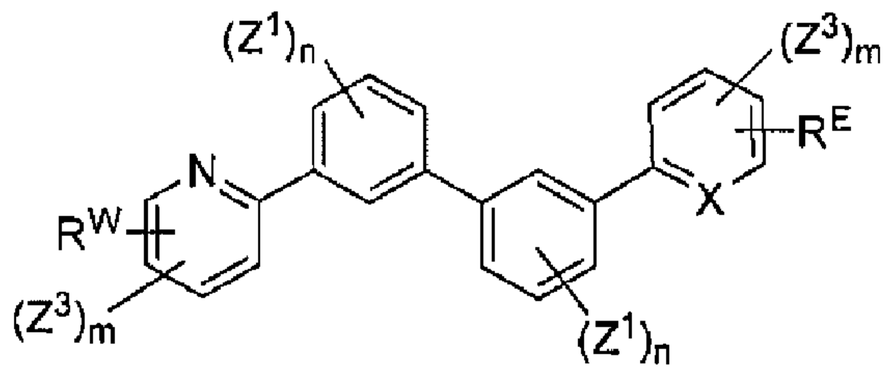
由PD-1/PD-L1阻斷實行之抗腫瘤免疫療法可加強針對多種組織學相異腫瘤之治療性免疫反應。

【0004】 在慢性感染系統中，干擾PD-1/PD-L1相互作用亦顯示出增強之T細胞活性。小鼠之慢性淋巴細胞性絨膜腦膜炎病毒感染亦展現藉由阻斷PD-L1引起病毒清除率提高及免疫恢復。感染HIV-1之人類化小鼠顯示CD4+ T細胞針對病毒血症之防護及病毒耗盡增強。經由抗PD-L1單株抗體阻斷PD-1/PD-L1可恢復針對來自HIV患者、HCV患者或HBV患者之T細胞的活體外抗原特異性功能性。

【0005】 因此，需要阻斷PD-1、PD-L1及/或PD-1/PD-L1相互作用之藥劑。阻斷或抑制PD-1、PD-L1及/或PD-1/PD-L1相互作用之小分子藥劑係特別合乎需要的。申請人已發現具有作為PD-1、PD-L1抑制劑或PD-1與PD-L1相互作用之抑制劑的活性且因此可用於治療患有癌症之患者的小分子化合物。

【發明內容】

【0006】 本發明提供一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其中：

X為CH、CZ^3或N；

各n獨立地為0、1、2、3或4；

各Z^1獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、-

$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基或-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

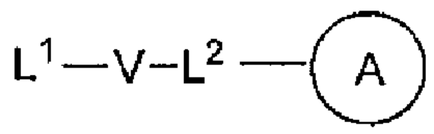
其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基及氰基；

各m獨立地為0、1或2；

各Z^3獨立地為鹵基、側氧基、-OR^a、N_3、NO_2、-CN、-NR^1R^2、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-NO_2、N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-O-C_{1-6}烷基CN、-$CONR^aR^b$、NR^aCOR^a、-$NR^aC(O)OR^a$、-$S(O)_2R^a$、-$NR^aS(O)_2R^b$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；

各R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-O-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^a-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-O-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-O-C_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-S-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a，或



；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

V獨立地選自由以下組成之群：一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

其中烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、NR^aR^b及-C_{3-8}環烷基取代；

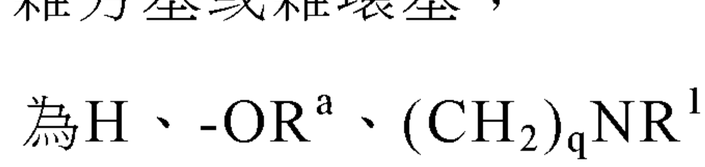
環A為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-NO_2、N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-O-C_{1-6}烷基CN、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^a、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^b$、-$NR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-O-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^a-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-S-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-$NR^1C(O)R^2$、-$S(O)_2R^a$、-$(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uNR^aN(R^a)NR^aR^b$、-$(CH_2)_uC(O)NR^1R^2$、-$S(O)_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aS(O)_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-

$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(NR^aR^b)(OR^a)$，或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、$-OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qS(O)_2R^e$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基及$-C_{1-6}$烷基雜環基CN；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基

雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C_{2-6}烯基C(O)OR^a、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$CONR^aS(O)_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-O-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^b$、-$NR^aC(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷　基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aS(O)_2R^b$、-C_{1-6}烷　　基$C(O)NR^aS(O)_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

各R^2獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環　烷　基　、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷　基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷　基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$CONR^aR^b$、C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷　基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷　基$S(O)_2NR^aR^b$、-$CONR^aS(O)_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、

硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：鹵基、側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、雜芳基、雜環基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$CONR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$及-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$；

各R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

各R^b獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個環原子組成之環，該等環原子為C、N、O或S；其中該環視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、$CONR^fR^g$、C_{1-6}烷基$CONR^fR^g$、-$S(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$、-$S(O)_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$、-$CONR^fS(O)_2R^g$及-NR^fCOR^g；

各R^c獨立地選自由以下組成之群：H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷

基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；且

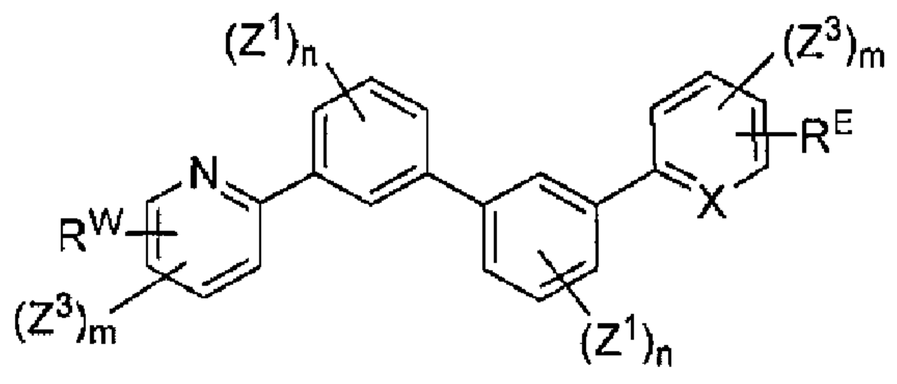
各R^d獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

各R^e獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-O-C_{3-8}環烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-O-雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷 基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷 基$C(O)NR^fR^g$、-$NHS(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$及-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$；

各R^f獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；且

各R^g獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基。

【0007】 在某些實施例中，提供一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其中：

X為CH、CZ^3或N；

各n獨立地為0、1、2、3或4；

各Z^1獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-S(O)_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$烷基、$-O-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基或$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基；

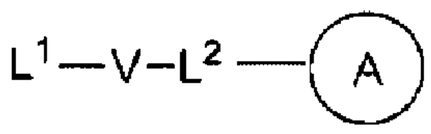
其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基及氰基；

各m獨立地為0、1或2；

各Z^3獨立地為鹵基、側氧基、$-OR^a$、N_3、NO_2、-CN、$-NR^1R^2$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、$-NO_2$、N_3、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-O-C_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、NR^aCOR^a、$-NR^aC(O)OR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；

各R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-O-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^a-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-O-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-O-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a，或



；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

V獨立地選自由以下組成之群：一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

其中烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、NR^aR^b及-C_{3-8}環烷基取代；

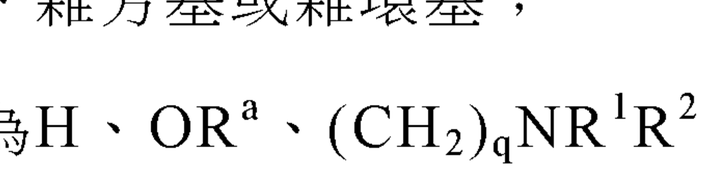
環A為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-NO_2、N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-O-C_{1-6}烷基CN、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^a、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^b$、-$NR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-O-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^a-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-S-C_{1-6}烷基NR^1R^2、$C(O)NR^1R^2$、-$S(O)_2R^a$、-$(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$S(O)_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aS(O)_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-

$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(NR^aR^b)(OR^a)$，或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基

雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C_{2-6}烯基C(O)OR^a、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$CONR^aS(O)_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aS(O)_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aS(O)_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

各R^2獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$CONR^aR^b$、C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$、-$CONR^aS(O)_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的基團

取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6} 烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$CONR^aR^b$、-C_{1-6}烷　基$CONR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷　基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$；

各R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

各R^b獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個環原子組成之環，該等環原子為C、N、O或S；其中該環視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷　基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷　基NR^fR^g、$CONR^fR^g$、C_{1-6}烷基$CONR^fR^g$、-$S(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$、-$S(O)_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$、-$CONR^fS(O)_2R^g$及-NR^fCOR^g；

各R^c獨立地選自由以下組成之群：H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}

烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；且

各R^d獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

各R^e獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-O-C_{3-8}環烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-O-雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基 、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷 基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷 基$C(O)NR^fR^g$、-$NHS(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$及-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$；

各R^f獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；且

R^g獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基。

【0008】 本文中亦提供表1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0009】 本發明提供一種抑制PD-1、PD-L1及/或PD-1/PD-L1相互作用之方法，其包含向有需要之患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0010】 本發明提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0011】 一個實施例提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體之用途，其用於治療患者的適於藉由抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用而治療的癌症或病況，該治療包含向有需要之該患者投與該式(I)化合物。

【0012】 在某些實施例中，提供一種用於治療癌症之方法，其中該癌症為胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌或結腸癌，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0013】 在某些實施例中，提供一種用於治療患者的適於藉由抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用而治療的癌症或病況的方法，該癌症或病況係選自胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌及結腸癌，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其進一步包含向有需要之患者投與至少一種額外抗癌劑或療法。在某些實施例中，該額外抗癌劑或療法選自針對有需要之患者之納武單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、化學療法、放射線療法及切除療法。

【0014】 在某些實施例中，提供一種用於治療HBV之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0015】 在某些實施例中，提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，以用於治療患者中之選自淋巴瘤、多發性骨髓瘤及白血病之癌症或病況。可治療之額外疾病或病況包括但不限於急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma；NHL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldestrom's macroglobulinemia；WM)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0016】 在某些實施例中，本發明提供與選自美羅華(rituxan)、小紅莓、吉西他濱、納武單抗、派立珠單抗及伊匹單抗之至少一種額外抗癌劑組合的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0017】 在某些實施例中，本發明提供與選自納武單抗、派立珠單抗、阿特珠單抗及伊匹單抗之至少一種額外檢查點抑制劑組合的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0018】 在某些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、

溶劑合物或互變異構體及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0019】 在某些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，及至少一種額外抗癌劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0020】 在某些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體、至少一種適用於治療HBV感染之額外治療劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0021】 在某些實施例中，本發明提供一種套組，其包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體；該化合物用於治療由PD-1、PD-L1活性或PD-1/PD-L1相互作用介導之癌症或疾病或病況的標籤及/或說明書。

【0022】 在某些實施例中，本發明提供一種套組，其包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體、至少一種額外抗癌劑、該化合物用於治療由PD-1、PD-L1活性或PD-1/PD-L1相互作用介導之疾病或病況的標籤及/或說明書。

【0023】 在某些實施例中，本發明提供製品，其包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；及容器。在某些實施例中，該容器可為小瓶、廣口瓶、安瓿、預裝載注射器或靜脈內袋。

【0024】 在某些實施例中，本發明提供用於療法中之式(I)化合物。

【0025】 在另一實施例中，本發明提供一種用於製造用於治療癌症之藥劑的式(I)化合物。

【實施方式】

【0026】本申請案主張2018年4月19日提交之美國臨時申請案第62/763,115號在35 U.S.C. § 119(e)下之權益，該申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0027】

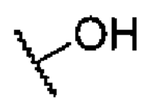
定義

如本發明中使用，除非另外明確指示或使用其之上下文另外指示，否則以下字語及片語一般意欲具有如下文所闡述之含義。

【0028】以下描述闡述例示性方法、參數及其類似者。然而，應認識到，此類描述並不意欲作為本發明之範疇的限制，而替代地提供為例示性實施例之描述。

【0029】如本說明書中所使用，以下字語、片語及符號一般意欲具有如下文所闡述之含義，但使用其之上下文另外指示之情況除外。

【0030】不在兩個字母或符號之間的短劃線(「-」)用以指示取代基之連附接點。舉例而言，$-C(O)NH_2$係經由碳原子附接。在化學基團之前端或末端處之短劃線為出於方便之目的；可在存在或不存在一或多個短劃線之情況下描繪化學基團而不丟失其普通含義。除非在化學上或在結構上需要，否則化學基團所書寫或命名之次序不指示或暗示方向性。

【0031】如下文所示之化學基團上的彎曲線，例如  指示附接點，亦即，其顯示基團藉由其連接至另一所描述基團之斷裂鍵。

【0032】前綴「C_{u-v}」指示以下基團具有u至v個碳原子。舉例而言，「C_{1-6}烷基」表明烷基具有1至6個碳原子。

【0033】本文中提及「約」某一值或參數包括(且描述)針對該值或

參數本身之實施例。在某些實施例中，術語「約」包括指示量± 10%。在其他實施例中，術語「約」包括指示量±5%。在某些其他實施例中，術語「約」包括指示量± 1%。此外，術語「約X」包括對「X」之描述。此外，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a)」及「該(the)」包括複數個參考物。因此，例如提及「化合物」包括複數種此類化合物且提及「分析」包括提及一或多種分析及熟習此項技術者已知之其等效物。

【0034】 術語「經取代」意謂指定原子或基團上之任何一或多個(例如，一至三個或一至五個)氫原子經除氫之外的一或多個(例如，一至三個或一至五個)取代基置換，其限制條件為不超過指定原子之正常價。一或多個(例如，一至三個或一至五個)取代基包括但不限於烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、胺基、醯胺基、甲脒基、芳基、疊氮基、胺甲醯基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、鹵基、鹵烷基、雜烷基、雜芳基、雜環烷基、羥基、肼基、亞胺基、側氧基、硝基、烷基亞磺醯基、磺酸、烷基磺醯基、硫代氰酸鹽、硫醇、硫酮或其組合。本文中不意欲包括藉由定義具有無限隨附之其他取代基之取代基(例如，具有經取代烷基之經取代芳基，該經取代烷基本身由經取代芳基取代，該經取代芳基進一步由經取代雜烷基取代等)得到的聚合物或類似不確定結構，無論該等取代基相同或不同。除非另外指出，否則本文中所描述之化合物中之連續置換之最大數目為三。舉例而言，用兩個其他經取代之芳基連續取代經取代芳基限於經(經(經取代之芳基)取代之芳基)取代之芳基。類似地，以上定義不意欲包括不容許之取代模式(例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個相鄰氧環原子之雜芳基)。此類不容許之取代模式為熟習此項技術者所熟知。當用以修飾化學基團時，術語「經取代」可描述本文中所定義之其他化學基團。舉

例而言，術語「經取代芳基」包括但不限於「烷基芳基」。除非另外規定，否則在基團描述為視情況經取代之情況下，該基團之任何取代基本身未經取代。

【0035】「經取代」基團亦包括其中單價取代基鍵結至經取代基團之單一原子(例如，形成分支)的實施例，且亦包括其中取代基可為鍵結至經取代基團之兩個相鄰原子之雙自由基橋基，籍此在經取代基團上形成稠環的實施例。

【0036】「烷基」係指非分支鏈或分支鏈飽和烴鏈。如本文中所使用，烷基具有1至20個碳原子(亦即，C_{1-20}烷基)、1至8個碳原子(亦即，C_{1-8}烷基)、1至6個碳原子(亦即，C_{1-6}烷基)或1至4個碳原子(亦即，C_{1-4}烷基)。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及3-甲基戊基。當具有特定碳數之烷基殘基藉由化學名稱命名或藉由分子式鑑別時，可涵蓋具有彼碳數之所有位置異構體；因此，例如，「丁基」包括正丁基(亦即，$-(CH_2)_3CH_3$)、第二丁基(亦即，$-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、異丁基(亦即，$-CH_2CH(CH_3)_2$)及第三丁基(亦即，$-C(CH_3)_3$)；且「丙基」包括正丙基(亦即，$-(CH_2)_2CH_3$)及異丙基(亦即，$-CH(CH_3)_2$)。

【0037】「烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至20個碳原子(亦即，C_{2-20}烯基)、2至8個碳原子(亦即，C_{2-8}烯基)、2至6個碳原子(亦即，C_{2-6}烯基)或2至4個碳原子(亦即，C_{2-4}烯基)之脂族基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

【0038】「炔基」係指含有至少一個碳-碳參鍵且具有2至20個碳原

子(亦即，C_{2-20}炔基)、2至8個碳原子(亦即，C_{2-8}炔基)、2至6個碳原子(亦即，C_{2-6}炔基)或2至4個碳原子(亦即，C_{2-4}炔基)之脂族基。術語「炔基」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之彼等基團。

【0039】「烷氧基」係指基團「烷基-O-」或「-O-烷基」。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。

【0040】「鹵烷氧基」係指如上文所定義之烷氧基，其中一或多個(例如，一至三個或一至五個)氫原子經鹵素置換。

【0041】「胺基」係指基團$-NR^yR^z$，其中R^y及R^z獨立地選自氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜環基或雜芳基；其中之各者均可視情況經取代。

【0042】「芳基」係指具有單環(例如，單環)或多環(例如，雙環或三環)，包括其中一或多個稠環完全或部分不飽和之稠環系統的單自由基或雙自由基芳族碳環基。如本文中所使用，芳基具有6至20個環碳原子(亦即，C_{6-20}芳基)、6至12個碳環原子(亦即，C_{6-12}芳基)或6至10個碳環原子(亦即，C_{6-10}芳基)。如本文中所使用之芳基之非限制性實例包括苯基、萘基、茀基、茚滿基、四氫茚滿基及蒽基。然而，芳基不以任何方式涵蓋下文所定義之雜芳基或與其重疊。若一或多個芳基與雜芳基環稠合，則所得環系統為雜芳基。單或雙自由基之分類指示芳基是否終止該鏈(單自由基)或處於鏈內(雙自由基)。以上定義不排除芳基上之額外取代基。舉例而言，如本文中所使用，「A-芳基-B」中之芳基為雙自由基，而「A-B-芳基」中之芳基為單自由基，但在各芳基上均可存在額外取代基。

【0043】術語「烷基亞磺醯基」係指基團-S(O)-烷基，其中烷基如

上文所定義且包括亦如上文所定義之視情況經取代之烷基。

【0044】 術語「烷基磺醯基」係指基團-$S(O)_2$-烷基，其中烷基如上文所定義且包括亦如上文所定義之視情況經取代之烷基。

【0045】 「環烷基」係指具有單環或多環之包括稠合、橋連及螺環系統之飽和或部分飽和環烷基。如本文中所使用，環烷基具有3至20個環碳原子(亦即，C_{3-20}環烷基)、3至12個環碳原子(亦即，C_{3-12}環烷基)、3至10個環碳原子(亦即，C_{3-10}環烷基)、3至8個環碳原子(亦即，C_{3-8}環烷基)或3至6個環碳原子(亦即，C_{3-6}環烷基)。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。如本文中所使用，術語「環烯基」係指具有至少一個雙鍵之非芳族碳環(部分飽和環烷基)基團。

【0046】 「氰基烷基」係指經氰基(CN)取代之烷基。

【0047】 「鹵素(halogen)」或「鹵基(halo)」包括氟基、氯基、溴基及碘基。

【0048】 術語「鹵烷基」係指具有烷基之指定碳原子的單自由基或雙自由基，其中一或多個(例如，一至三個或一至五個)氫原子已經鹵素取代。鹵烷基之實例包括-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-$CHFCH_2F$、-CF_2-、-CHF-及其類似基團。類似地，術語「鹵烷氧基」，例如，-O-C_{1-3}鹵烷基係指其中烷基之一或多個(例如，一至三個或一至五個)氫原子已經鹵素取代之烷氧基。鹵烷氧基之實例包括-OCH_2F、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OCH_2CF_3、-$OCHFCH_2F$及其類似基團。熟習此項技術者知道類似定義適用於上文之烯基及炔基類似物(例如，C_{2-4}鹵烯基、-O-C_{2-4}鹵炔基)。

【0049】 「雜烷基」係指係指其中碳原子(及任何相關聯之氫原子)中之一或多個(例如，一至三個或一至五個)各自獨立地經相同或不同雜原

子基團置換之烷基。術語「雜烷基」包括具有碳及雜原子之非分支鏈或分支鏈飽和鏈。舉例而言，1、2或3個碳原子可獨立地經相同或不同雜原子基團置換。雜原子基團包括但不限於-NR-、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-及其類似基團，其中R為H、烷基、芳基、環烷基、雜烷基、雜芳基或雜環烷基，其中之各者可視情況經取代。雜烷基之實例包括-OCH_3、-CH_2OCH_3、-SCH_3、-CH_2SCH_3、-$NRCH_3$及-CH_2NRCH_3，其中R為氫、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜烷基或雜芳基，其中之各者可視情況經取代。如本文中所使用，雜烷基包括1至10個碳原子、1至8個碳原子或1至4個碳原子；及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。

【0050】「雜芳基」係指其中一或多環雜原子獨立地選自氮、氧及硫之具有單環、多環或多個稠環的單自由基或雙自由基芳族基。該術語包括稠環系統，其中一或多個稠環完全或部分不飽和。如本文中所使用，雜芳基包括1至20個環碳原子(亦即，C_{1-20}雜芳基)、3至12個環碳原子(亦即，C_{3-12}雜芳基)或3至8個碳環原子(亦即，C_{3-8}雜芳基)；以及1至5個雜原子、1至4個雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子，該等環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。雜芳基之非限制性實例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、噠嗪基、苯并噻唑基、苯并二噁烷基、吲哚啉基及吡唑基。單或雙自由基之分類指示雜芳基是否終止該鏈(單自由基)或處於鏈內(雙自由基)。以上定義不排除雜芳基上之額外取代基。舉例而言，「A-雜芳基-B」中之雜芳基為雙自由基，而為「A-B-雜芳基」中之雜芳基單自由基，但在各雜芳基上均可存在額外取代基。雜芳基不涵蓋如上文所定義之芳基或與其重疊。

【0051】「雜環基」、「雜環」或「雜環的」係指具有獨立地選自

氮、氧及硫之一或多環雜原子的飽和或不飽和環烷基。雜環基可為單環或多環，其中多環可經稠合、橋連或螺接。如本文中所使用，雜環基具有2至20個環碳原子(亦即，C_{2-20}雜環基)、2至12個環碳原子(亦即，C_{2-12}雜環基)、2至10個環碳原子(亦即，C_{2-10}雜環基)、2至8個環碳原子(亦即，C_{2-8}雜環基)、3至12個環碳原子(亦即，C_{3-12}雜環基)、3至8個環碳原子(亦即，C_{3-8}雜環基)或3至6個環碳原子(亦即，C_{3-6}雜環基)；具有1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子，該等環雜原子獨立地選自氮、硫或氧。雜環基之實例包括吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、氧雜環丁基(oxetanyl)、二氧戊環基、氮雜環丁基及嗎啉基。如本文中所使用，術語「橋接雜環基」係指在雜環基之兩個非相鄰原子處與具有至少一個雜原子之一或多個(例如，1或2個)四員至五員環狀部分連接的四員至十員環狀部分，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文中所用，橋接雜環基包括雙環及三環類環系統。亦如本文中亦使用，術語「螺雜環基」係指其中三員至十員雜環基具有一或多個額外環之環系統，其中該一或多個額外環為三員至十員環烷基或三員至十員雜環基，其中該一或多個額外環之單個原子亦為三員至十員雜環基之原子。螺-雜環基之實例包括雙環及三環之環系統，諸如2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基及6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚基。

【0052】 術語「雜環基」、「雜環」或「雜環的」係指具有單環或多個縮合環且在該環內具有選自氮、硫、磷及/或氧之3至12個碳原子、1至6個雜原子或1至4個雜原子之單自由基或雙自由基飽和或不飽和基團。在該基團不終止分子之情況下，其為雙自由基且應如此解釋，亦即，亦被稱為伸雜環基(heterocyclylene/heterocyclene)。術語「雜環基」包括雜環烯基

(亦即，具有至少一個雙鍵之雜環基)、橋接雜環基、稠合雜環基及螺雜環基。雜環基可為單環或多環，其中多環可經稠合、橋連或螺接。含有至少一個雜原子之任何非芳族環均視為雜環基，與附接(亦即，可經由碳原子或雜原子鍵結)無關。此外，術語雜環基意欲涵蓋含有至少一個雜原子之任何非芳族環，該環可與芳基或雜芳基環稠合，無論與分子之其餘部分之連接如何。雜環基可含有一或多個側氧基及/或硫酮基。

【0053】「醯基」係指基團-C(=O)R，其中R為氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之各者可視情況經取代，如本文中所定義。醯基之實例包括甲醯基、乙醯基、環己羰基、環己基甲基-羰基及苯甲醯基。

【0054】術語「N-烷基化」意謂經單取代胺或經二取代胺基或經三取代胺基之一個氫原子經烷基取代。當烷基化在經三取代胺基上時，產生烷銨鹽，亦即，在氮原子上產生正電荷。N-烷基化常與環氮原子上之烷基取代相關聯。

【0055】術語「氰基」係指基團-CN。

【0056】術語「側氧基」係指基團=O。

【0057】術語「羧基」係指基團-C(O)-OH。

【0058】術語「酯」或「羧基酯」係指基團-C(O)OR，其中R為烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其可以視情況進一步經例如烷基、烷氧基、鹵素、CF_3、胺基、經取代胺基、氰基或-$S(O)_yR^z$取代，其中R^z為烷基、芳基或雜芳基，且y為0、1或2。

【0059】術語「經取代胺基」係指基團-NRR，其中各R獨立地為氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其中之各者均可視情況經取

代或如本文中所描述或例示之基團，或其中兩個R基團皆經連接以形成如本文中所描述或例示之雜環基(例如，嗎啉基)，其亦可視情況經取代。

【0060】 術語「醯胺基」係指基團-C(O)NRR，其中各R獨立地為氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其中之各者均可視情況經取代或如本文中所描述或例示之基團，或其中兩個R基團皆經接合以形成如本文中所描述或例示之雜環基(例如，嗎啉基)，其亦可視情況經取代。

【0061】 術語「亞碸」係指基團-S(O)R，其中R為烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之各者均可視情況經取代。

【0062】 術語「碸」係指基團-$S(O)_2R$，其中R為烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之各者均可視情況經取代。

【0063】 如本文中所使用，術語「烷基環烷基」、「烷基芳基」、「烷基雜芳基」及「烷基雜環基」意欲係指經由烷基部分結合於分子之其餘部分的環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其中術語「烷基」、「環烷基」、「芳基」、「雜芳基」及「雜環基」如本文中所定義。例示性烷基芳基包括苯甲基、苯乙基及其類似基團。

【0064】 術語「視情況選用之」或「視情況地」意謂隨後所描述之事件或狀況可能發生或可能不發生，且該描述包括其中該事件或狀況發生之例項及其中該事件或狀況不發生之例項。

【0065】 可使用某些常用替代性化學名稱。舉例而言，諸如二價「烷基」、二價「芳基」等之二價基團亦可分別被稱為「伸烷基(alkylene或alkylenyl)」、「伸芳基(arylene或arylenyl)」。此外，除非明確指示，否則當基團之組合在本文中被稱為一個部分(例如，芳烷基)時，最後提及之基團含有藉由其該部分附接至分子之其餘部分的原子。

【0066】 在一個基團由化學鍵表示之情況下，多個相鄰基團無論相同或不同，均在由化學鍵表示時構成單鍵。舉例而言，若L^1、V^1及L^2中之各者為一鍵，則基團「-L^1-V^1-L^2-」構成單鍵。

【0067】 在本文中將既定基團(部分)描述為與第二基團附接且附接位點不明確的情況下，該既定基團可附接於該既定基團之任何可用位點處或可附接至第二基團之任何可用位點。舉例而言，其中附接位點不明確的「經烷基取代之苯基」可具有附接至該苯基之任何可用位點的烷基之任何可用位點。在此方面，「可用位點」為基團之氫可經取代基置換的基團之位點。

【0068】 「異構體」為具有相同分子式之不同化合物。異構體包括立體異構體、對映異構體及非對映異構體。

【0069】 「立體異構體」為僅原子在空間中之排列方式不同的異構體。

【0070】 「對映異構體」為一對立體異構體，其彼此為不可重疊之鏡像。一對對映異構體之1:1混合物為「外消旋」混合物。術語「(±)」用以在適當時表示外消旋混合物。

【0071】 「非對映異構體」為具有至少兩個不對稱原子但彼此不為鏡像之立體異構體。

【0072】 本發明之化合物可具有一或多個不對稱中心且可以外消旋混合物形式或以個別對映異構體或非對映異構體形式產生。存在於任何具有既定式之既定化合物中的立體異構體之數目取決於所存在不對稱中心之數目(存在2^n種可能的立體異構體，其中n為不對稱中心之數目)。個別立體異構體可藉由在合成之某一適當階段解析中間產物之外消旋或非外消旋

混合物或藉由用習知手段解析化合物來獲得。個別立體異構體(包括個別對映異構體及非對映異構體)以及立體異構體之外消旋及非外消旋混合物涵蓋於本發明之範圍內，除非另外具體指示，否則其全部皆意欲由本說明書之結構描繪。

【0073】 絕對立體化學係根據Cahn Ingold Prelog R S系統指定。當化合物為純對映異構體時，各對掌性碳處之立體化學可由R或S指定。絕對組態未知的經解析化合物可視取決於其在鈉D線之波長下旋轉偏振光平面之方向(右旋或左旋)而指示為(+)或(-)。

【0074】 化合物中之一些以互變異構體之形式存在。互變異構體彼此處於平衡。舉例而言，含醯胺之化合物可與亞胺酸互變異構體平衡存在。無論顯示何種互變異構體且無論互變異構體之間的平衡性質如何，一般熟習此項技術者將化合物均理解為包含醯胺與亞胺酸互變異構體兩者。因此，含醯胺之化合物應理解為包括其亞胺酸互變異構體。同樣，含亞胺酸之化合物應理解為包括其醯胺互變異構體。

【0075】 術語「溶劑合物」係指藉由將式(I)化合物或如本文中所揭示之任何其他式之化合物與溶劑組合而形成的錯合物。

【0076】 術語「水合物」係指藉由將式(I)化合物或本文中所揭示之任何式之化合物與水組合而形成的錯合物。

【0077】 術語「前藥」係指式(I)化合物或本文中所揭示之式(I)的衍生物，其包括在活體內可轉化及/或可自分子其餘部分分裂以提供活性藥物的化學基團。式(I)化合物之前藥的醫藥學上可接受之鹽或其生物學上活性之代謝物亦在本發明之範圍內。

【0078】 本文中所給出之任何式或結構，包括式(I)或本文中所揭示

之任何式，均意欲表示化合物之未標記形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文中給出之式所描繪之結構，例外為一或多個(例如，一至三個或一至五個)原子經具有所選原子質量或質量數之同位素置換。可併入本發明之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如但不限於^{2}H (氘，D)、^{3}H (氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl及^{125}I。本發明之各種經同位素標記之化合物，例如其中併入有諸如^{3}H、^{13}C及^{14}C之放射性同位素的化合物在本發明之範圍內。此類經同位素標記之化合物可適用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或成像技術(諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析)或用於患者之治療。本發明之化合物的此類經同位素標記之類似物亦可適用於治療本文中所揭示之疾病，此係因為其可相對於相同化合物之形式提供改善之藥物動力學及/或藥效學特性。本文中化合物之此類同位素水平之形式或類似物處於本發明之範圍內。熟習此項技術者能夠遵循用於對化合物或化合物態樣進行同位素標記之程序製備及使用此類經同位素標記之形式以得到本文中所揭示之化合物的同位素或放射性標記類似物。

【0079】 給定化合物之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留給定化合物的生物學有效性及特性且在生物學上或其他方面並非不合需要的鹽。醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼製備。僅舉例而言，衍生自無機鹼之鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺，諸如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、經取代烷基胺、二(經取代烷基)胺、三(經取代烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、經取代烯基胺、二(經取代烯

基)胺、三(經取代烯基)胺、環烷基胺、二(環烷基)胺、三(環烷基)胺、經取代環烷基胺、經二取代環烷基胺、經三取代環烷基胺、環烯基胺、二(環烯基)胺、三(環烯基)胺、經取代環烯基胺、經二取代環烯基胺、經三取代環烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、雜芳基胺、二雜芳基胺、三雜芳基胺、雜環胺、二雜環胺、三雜環胺、混合二胺及三胺，其中胺上之取代基中之至少兩者不同且選自烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、雜芳基、雜環及其類似基團。亦包括其中兩個或三個取代基與胺基氮一起形成雜環或雜芳基之胺。胺具有通式結構$N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$，其中經單取代之胺中氮上之三個取代基($R^{30}$、$R^{31}$及$R^{32}$)中有兩個為氫，經二取代之胺中氮上之三個取代基($R^{30}$、$R^{31}$及$R^{32}$)中有一個為氫，而經三取代之胺中氮上之三個取代基(R^{30}、R^{31}及R^{32})均不為氫。R^{30}、R^{31}及R^{32}選自多種取代基，諸如氫、視情況經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環基及其類似基團。

【0080】 僅舉例而言，適合胺之特定實例包括異丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、N-烷基葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、嗎啉、N-乙基哌啶及類似基團。

【0081】 醫藥學上可接受之酸加成鹽可自無機酸及有機酸製備。衍生自無機酸之鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似者之鹽。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉

桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似物之鹽。

【0082】 如本文中所使用，「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等滲及吸收延遲劑及其類似物。此類介質及藥劑用於醫藥上活性物質之用途為此項技術中所熟知。除非任何習知介質或試劑與活性成分不相容，或除非本文中另外指示，否則涵蓋其在治療性組合物中之使用。亦可將補充活性成分併入至組合物中。

【0083】 術語「抗癌劑」為有效治療惡性或癌性疾病之任何藥物。有效性可意謂抑制、部分或完全緩解、延長壽命、改善生活品質或治癒。存在若干主要類別之抗癌藥物，包括如本文中所揭示或熟習此項技術者已知之化學組合物，例如，PD-1、PD-L1、PD-1/PD-L1相互作用抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、天然產物及激素。

【0084】 如本文中所使用之術語「額外抗癌劑」意謂除本文中所揭示之根據式(I)之化合物以外，第二、第三、第四、第五等抗癌劑之使用或組合。

【0085】 術語「抗癌療法」意謂任何目前已知的用於治療癌症之治療方法。

【0086】 術語「阻斷劑」或「檢查點抑制劑」為抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用之免疫腫瘤學藥劑之類別。

【0087】 術語「治療(treatment/treating)」意謂向患有或易患本文中所揭示之病況或疾病之個體(例如，人類)的根據本發明之化合物之任何投與，以用於以下目的：1)預防或保護免受疾病或病況，亦即，使臨床症狀不出現；2)抑制疾病或病況，亦即，遏制或抑制臨床消退症狀之發展；

或3)緩解疾病或病況，引起臨床症狀之消退。在某些實施例中，術語「治療(treatment/treating)」係指減輕疾病或病況或引起臨床症狀之消退。

【0088】 如本文中所使用，術語「預防」係指對有需要之患者之防治性治療。防治性治療可藉由向有罹患病痛之風險的個體提供適當劑量之治療劑，籍此實質上避免病痛發病來實現。基因突變之存在或具有突變之傾向性可能無法改變。然而，如本文中所使用之防治性治療(預防)有可能避免/改善患有由此類基因突變或傾向性產生之疾病的症狀或臨床後果。

【0089】 一般熟習此項技術者應理解，在人類醫學中，並非始終有可能區分「預防」與「抑制」，此係由於一或多個最終誘發事件可能為未知的、潛伏性的，或患者無法確定，直至在一或多個事件發生之後很久才能確定。因此，如本文中所使用，術語「防治」意欲作為「治療」之要素以涵蓋如本文中所定義之「預防」與「抑制」兩者。如本文中所使用之術語「保護」意謂包括「預防」。

【0090】 術語「患者」通常係指「哺乳動物」，其包括但不限於人類；猴；兔；小鼠；家畜，諸如犬及貓；農畜，諸如牛、馬或豬；及實驗室動物。在某些實施例中，術語患者係指需要如本文中所定義之治療的人類。

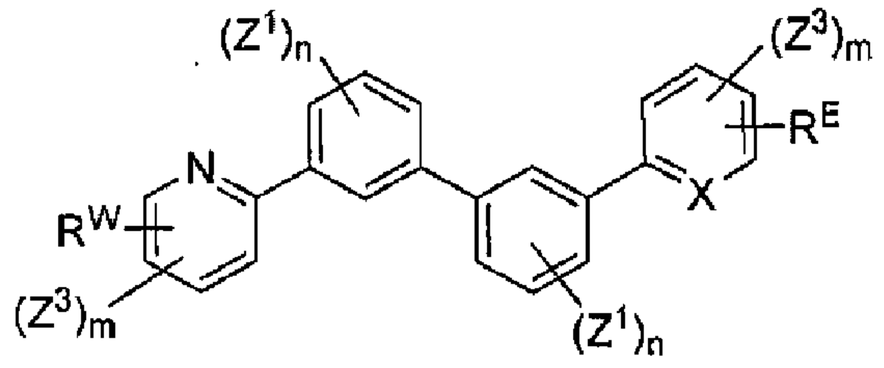
【0091】

化合物

本文中提供充當PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑及/或PD-1/PD-L1相互作用抑制劑之化合物，使用此類化合物之方法，及包含視情況與一或多種額外抗癌劑或療法組合之此類化合物的組合物。在本文中所論述的其中存在多於一個基團或變數之出現的所有實施例中，該基團或變數意欲獨立地

選自以下清單。進一步預期針對化合物之所有實施例均包括其任何醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物、前藥或互變異構體。

【0092】 在某些實施例中，提供一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其中：

X為CH、CZ^3或N；

各n獨立地為0、1、2、3或4；

各Z^1獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-S(O)_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$烷基、$-O-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基或$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基；

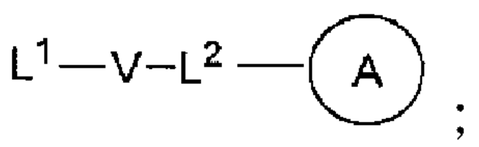
其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基及氰基；

各m獨立地為0、1或2；

各Z^3獨立地為鹵基、側氧基、$-OR^a$、N_3、NO_2、-CN、$-NR^1R^2$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、$-NO_2$、N_3、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-O-C_{1-6}$烷基CN、$-CONR^aR^b$、NR^aCOR^a、$-NR^aC(O)OR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；

各R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-O-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^a-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-O-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-O-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-S-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a，或



；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

V獨立地選自由以下組成之群：一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

其中烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、NR^aR^b及$-C_{3-8}$環烷基取代；

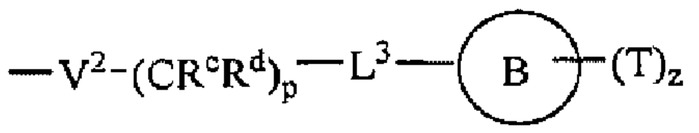
環A為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、$-NO_2$、N_3、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-O-C_{1-6}$烷基CN、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-S(O)_2R^a$、-

$S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、NR^aR^b或$-C_{3-8}$環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-O-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^a-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-S-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C(O)NR^1R^2$、$-NR^1C(O)R^2$、$-S(O)_2R^a$、$-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uNR^aN(R^a)NR^aR^b$、$-(CH_2)_uC(O)NR^1R^2$、$-S(O)_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aS(O)_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(NR^aR^b)(OR^a)$，或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、$-OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qS(O)_2R^e$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基及$-C_{1-6}$烷基雜環基CN；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-CONR^aS(O)_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：$-OR^a$、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、C_{3-8}環烷基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-O-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-NR^aC(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷　基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^b$、$-C_{1-6}$烷　　基$C(O)NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$及$-C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$；

各R^2獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-S(O)$_2R^a$、-C_{1-6}烷基S(O)$_2R^a$、-S(O)$_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基S(O)$_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aS(O)_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：鹵基、側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、雜芳基、雜環基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-S(O)$_2R^a$、-C_{1-6}烷基S(O)$_2R^a$、-S(O)$_2NR^aR^b$及-C_{1-6}烷基S(O)$_2NR^aR^b$；

各R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a或-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳

基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

各R^b獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個環原子組成之環，該等環原子為C、N、O或S；其中該環視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷 基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷 基NR^fR^g、$CONR^fR^g$、C_{1-6}烷基$CONR^fR^g$、-$S(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$、-$S(O)_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$、-$CONR^fS(O)_2R^g$及-NR^fCOR^g；

各R^c獨立地選自由以下組成之群：H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；且

各R^d獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

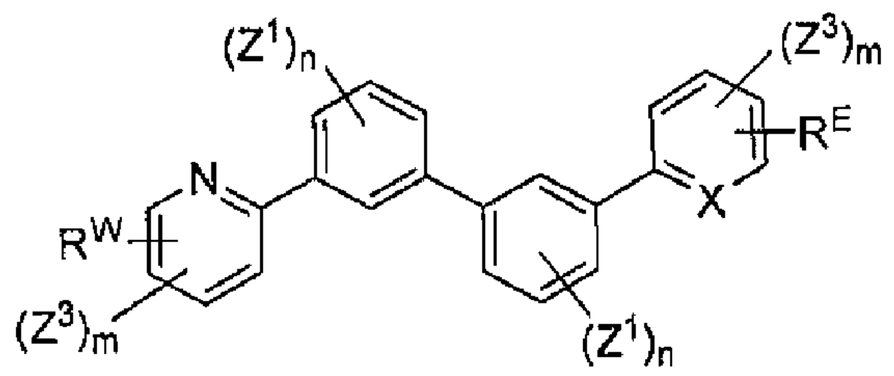
各R^e獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-O-C_{3-8}環烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-O-雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基 、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷 基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷 基$C(O)NR^fR^g$、-$NHS(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$及-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$；

各R^f獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳

基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；且

各R^g獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基。

【0093】 在某些實施例中，提供一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其中：

X為CH、CZ^3或N；

各n獨立地為0、1、2、3或4；

各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-N_3、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基或-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基及氰基；

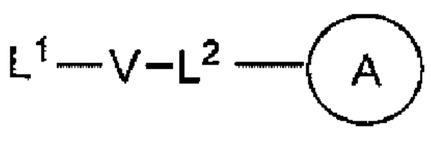
各m獨立地為0、1或2；

各Z^3獨立地為鹵基、側氧基、-OR^a、N_3、NO_2、-CN、-NR^1R^2、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}

烯基、-C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-NO_2、N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-O-C_{1-6}烷基CN、-$CONR^aR^b$、NR^aCOR^a、-$NR^aC(O)OR^a$、-$S(O)_2R^a$、-$NR^aS(O)_2R^b$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；

各R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-O-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^a-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-O-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-O-C_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-S-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a，或



；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

V獨立地選自由以下組成之群：一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

其中烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、NR^aR^b及-C_{3-8}環烷基取代；

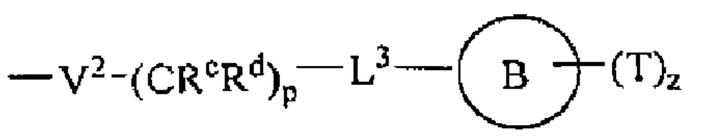
環A為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-NO_2、N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、

-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-O-C_{1-6}烷 基CN、-CONR^aR^b、-NR^aCOR^a、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷 基NR^1R^2、-O-C_{1-6}烷 基NR^1R^2、-C_{1-6}烷 基OC_{1-6}烷 基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷 基NR^1R^2、-C_{1-6}烷 基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷 基NR^1R^2、C(O)NR^1R^2、-$S(O)_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$S(O)_2NR^aC_{1-6}$烷 基NR^1R^2、-$NR^aS(O)_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(NR^aR^b)(OR^a)$，或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、C(O)NR^a、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、C(O)NR^a、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-CONR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：$-OR^a$、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、C_{3-8}環烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$及$-C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$；

各R^2獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基

雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$CONR^aR^b$、C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$、-$CONR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$CONR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$；

各R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

各R^b獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳

基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個環原子組成之環，該等環原子為C、N、O或S；其中該環視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷 基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷 基NR^fR^g、$CONR^fR^g$、C_{1-6}烷基$CONR^fR^g$、-$S(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$、-$S(O)_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$、-$CONR^fS(O)_2R^g$及-NR^fCOR^g；

各R^c獨立地選自由以下組成之群：H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；且

各R^d獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

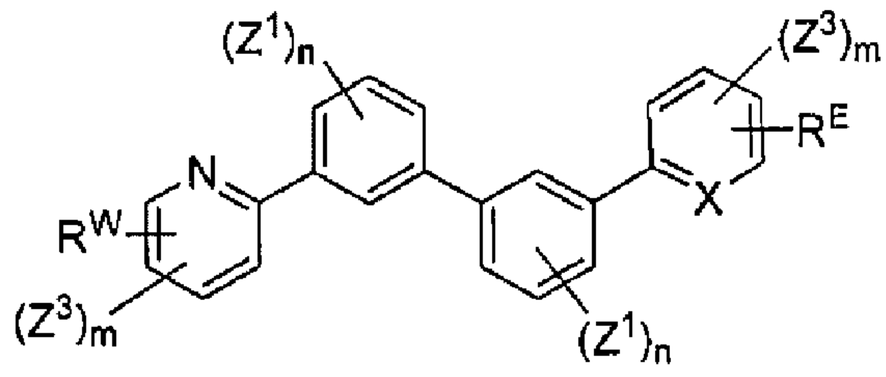
各R^e獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-O-C_{3-8}環烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-O-雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基 、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷 基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷 基$C(O)NR^fR^g$、-$NHS(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$及-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$；

各R^f獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；且

各R^g獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基。

【0094】 在某些實施例中，式(I)之每一例項中之各環獨立地為單環或非稠合雙環的(亦即，螺)。在某些實施例中，式(I)之每一例項中之各環為單環的。

【0095】 在某些實施例中，提供一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其中：

X為CH、CZ^3或N；

各n獨立地為0、1、2、3或4；

各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-N_3、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}鹵烷基、單環-C_{3-8}環烷基或單環-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基及氰基；

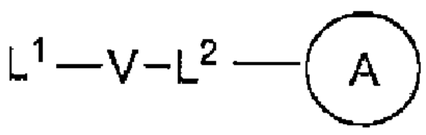
各m獨立地為0、1或2；

各Z^3獨立地為鹵基、側氧基、-OR^a、N_3、NO_2、-CN、-NR^1R^2、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-

$OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷 基 、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$烷基、單環$-C_{3-8}$環烷基、單環$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、單環芳基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、單環C_{3-8}環烷基或單環芳基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、$-NO_2$、N_3、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-O-C_{1-6}$烷 基CN、$-CONR^aR^b$、NR^aCOR^a、$-NR^aC(O)OR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及單環$-C_{3-8}$環烷基；

各R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-O-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷 基NR^1R^2、$-NR^a-C_{1-6}$烷 基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷 基$C(O)NR^1R^2$、$-O-C_{1-6}$烷 基$C(O)NR^1R^2$、$-O-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-S-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a，或



；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、$S(O)$或$S(O)_2$；

V獨立地選自由以下組成之群：一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、$S(O)$或$S(O)_2$；

其中烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、NR^aR^b及單環$-C_{3-8}$環烷基取代；

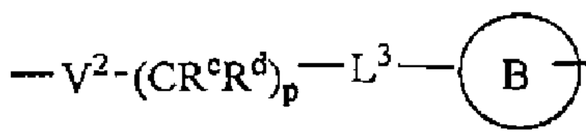
環A為單環環烷基、單環芳基、單環雜芳基或單環雜環基；

其中單環環烷基、單環芳基、單環雜芳基或單環雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、$-NO_2$、N_3、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$鹵

烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-O-C_{1-6}$烷基CN、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、單環C_{3-8}環烷基及單環C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、NR^aR^b及單環$-C_{3-8}$環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-O-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$C(O)NR^1R^2$、$-S(O)_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-S(O)_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-NR^aS(O)_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(NR^aR^b)(OR^a)$，或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

環B為單環環烷基、單環芳基、單環雜芳基、單環雜環基或螺環雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或

$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、單環環烷基、單環芳基、單環雜芳基、單環雜環基或螺環雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、單環$-C_{3-8}$環烷基及單環$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、單環$-C_{3-6}$環烷基、單環芳基、單環雜芳基、單環雜環基、單環$-C_{1-6}$烷基芳基、單環$-C_{1-6}$烷基雜芳基、單環$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-C_{2-6}$烯 基$C(O)OR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-CONR^aSO_2R^a$及單環C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、單環環烷基、單環芳基、單環雜芳基或單環雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：$-OR^a$、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、單環C_{3-8}環烷基、單環$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、$-C_{1-6}$烷 基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷 基$C(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$、-

C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

各R^2獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、單環-C_{3-6}環烷基、單環芳基、單環雜芳基、單環雜環基、單環-C_{1-6}烷基芳基、單環-C_{1-6}烷基雜芳基、單環-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、單環環烷基、單環芳基、單環雜芳基或單環雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷 基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷 基NR^aR^b、-$CONR^aR^b$、C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$、-$CONR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2在結合至相同原子時，可與其所附接之原子組合形成單環雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、C_{1-6}烷 基C(O)R^a、-C_{1-6}烷 基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷 基NR^aR^b、-$CONR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$；

各R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、單環-C_{3-6}環烷基、單環芳基、單環雜芳基、單環雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、單環-C_{1-6}烷基雜芳基、單環-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a或-C_{2-6}烯基

$C(O)OR^a$；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環芳基、單環雜芳基、單環雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基芳基、單環-C_{1-6}烷基雜芳基及單環-C_{1-6}烷基雜環基；

各R^b獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環芳基、單環雜芳基、單環雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基芳基、單環-C_{1-6}烷基雜芳基及單環-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b在結合至相同原子時，可組合在一起以形成由3-8個環原子組成之單環，該等環原子為C、N、O或S；其中該環視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、$CONR^fR^g$、C_{1-6}烷基$CONR^fR^g$、-$S(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$、-$S(O)_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$、-$CONR^fSO_2R^g$及-NR^fCOR^g；

各R^c獨立地選自由以下組成之群：H、OH、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環芳基、單環雜芳基、單環雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基芳基、單環-C_{1-6}烷基雜芳基及單環-C_{1-6}烷基雜環基；且

各R^d獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環芳基、單環雜芳基、單環雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基芳基、單環-C_{1-6}烷基雜芳基及單環-C_{1-6}烷基雜環基；

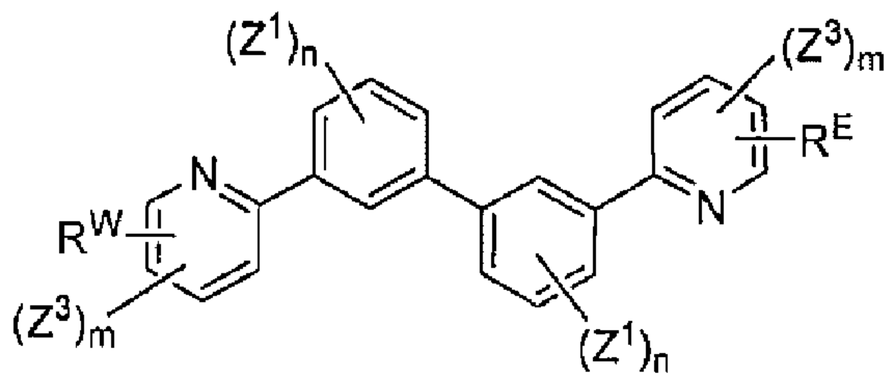
各R^e獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環芳基、單環雜芳基、單環雜環基、單環-O-C_{3-8}環烷

基、單環-O-芳基、單環-O-雜芳基、單環-O-雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基芳基、單環-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷　基$C(O)NR^fR^g$、-$NHS(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷　基$S(O)_2R^f$及-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$；

各R^f獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環芳基、單環雜芳基、單環雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基芳基、單環-C_{1-6}烷基雜芳基及單環-C_{1-6}烷基雜環基；且

各R^g獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環芳基、單環雜芳基、單環雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基芳基、單環-C_{1-6}烷基雜芳基及單環-C_{1-6}烷基雜環基。

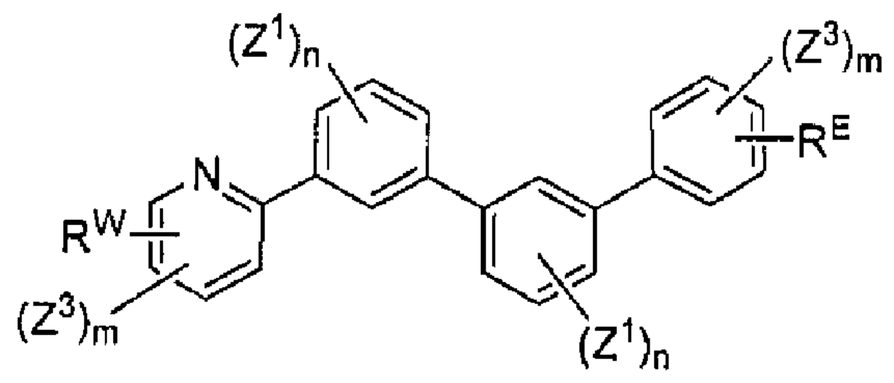
【0096】 亦提供式(Ia)化合物：



(Ia)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其中Z^1、Z^3、R^E、R^W、m及n中之各者如本文中所定義。

【0097】 亦提供式(Ib)化合物：



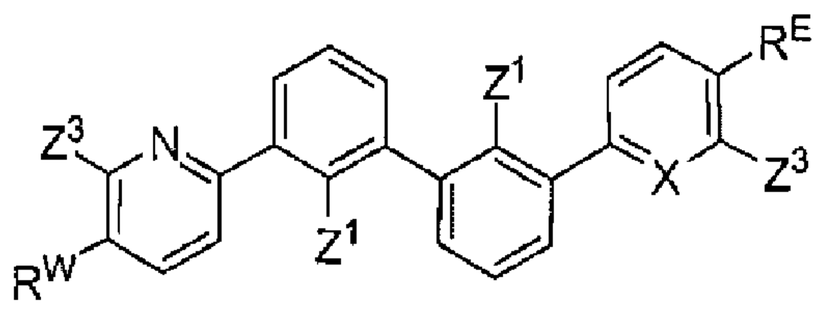
(Ib)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑

合物或互變異構體，其中Z^1、Z^3、R^E、R^W、m及n中之各者如本文中所定義。

【0098】 在某些實施例中，式(Ia)或式(Ib)之每一例項中之各環均獨立地為單環或非稠合雙環的(亦即，螺)。在某些實施例中，式(Ia)或式(Ib)之每一例項中之各環均為單環的。

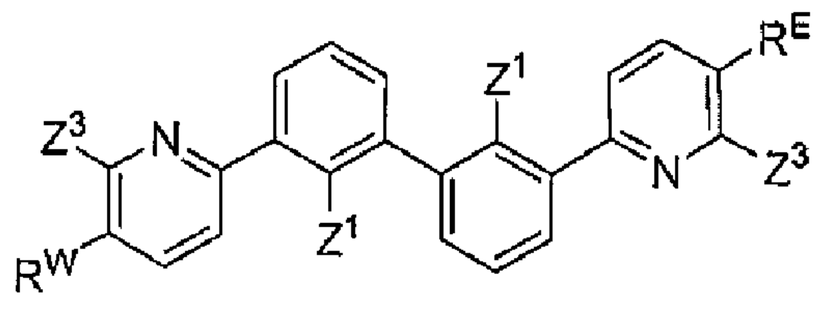
【0099】 亦提供式(II)化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其中X、Z^1、Z^3、R^E及R^W如本文中所定義。

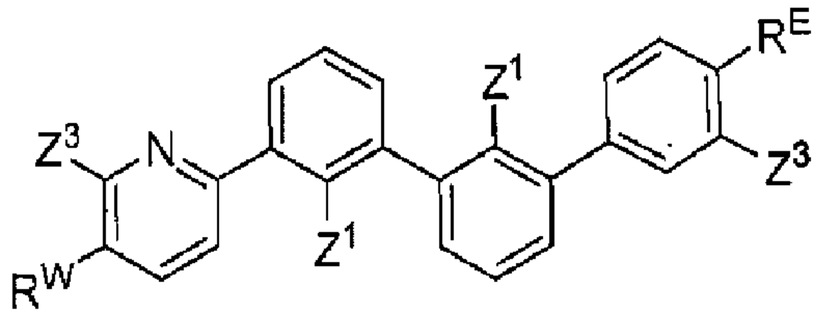
【0100】 亦提供式(IIa)化合物：



(IIa)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其中Z^1、Z^3、R^E及R^W如本文中所定義。

【0101】 亦提供式(IIb)化合物：



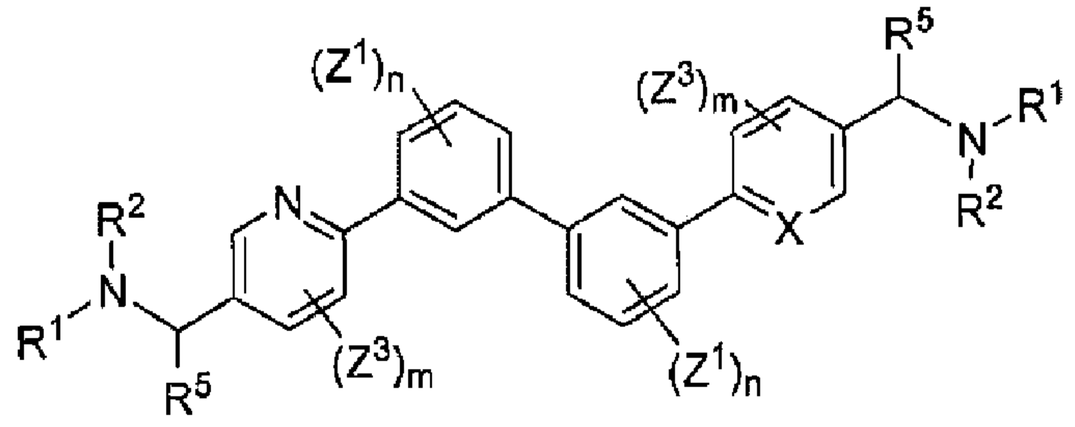
(IIb)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其中Z^1、Z^3、R^E及R^W如本文中所定義。

【0102】 在某些實施例中，式(II)、式(IIa)或式(IIb)之每一例項中

之各環均獨立地為單環或非稠合雙環的(亦即，螺)。在某些實施例中，式(II)、式(IIa)或式(IIb)之每一例項中之各環均為單環的。

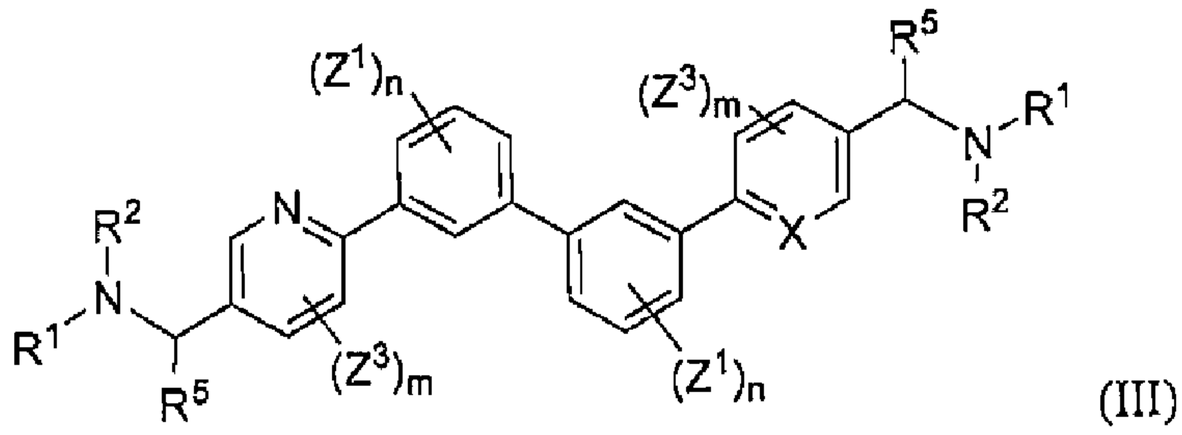
【0103】 本發明提供一種式(III)化合物：



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其中X、Z^1、Z^3、n、m、R^1及R^2如本文中所定義，且各R^5獨立地選自由以下組成之群：$-NR^aR^b$、鹵基、氰基、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基。

【0104】 本發明提供一種式(III)化合物：



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其中：

X為CH、CZ^3或N；

各Z^1獨立地為鹵基或$-C_{1-6}$烷基；

各n獨立地為0、1、2、3或4；

各Z^3獨立地為鹵基或$-O-C_{1-6}$烷基；

各m獨立地為0、1或2；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C_{2-6}烯基C(O)OR^a、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$CONR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-$CO(O)R^a$、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

各R^2獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、$C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$、-$CONR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$；

各R^5獨立地選自由以下組成之群：NR^aR^b、鹵基、氰基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

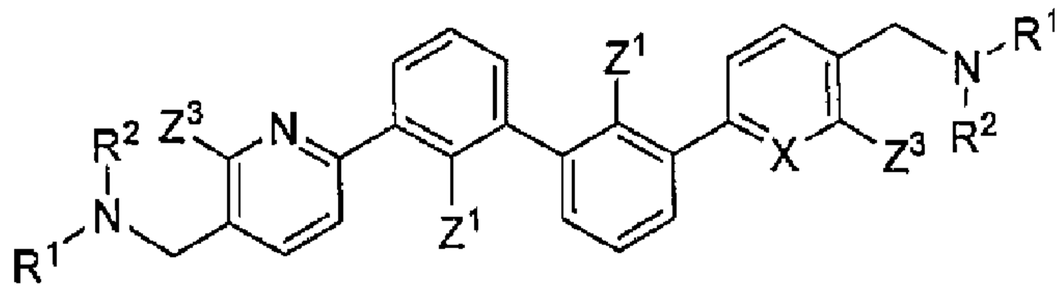
各R^b獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個環原子組成之環，該等環原子為C、N、O或S；其中該環視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$CO(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、$C(O)NR^fR^g$、C_{1-6}烷基$CONR^fR^g$、-$S(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$、-$S(O)_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$、-$CONR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

各R^f獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；且

各R^g獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基。

【0105】 本發明提供一種式(IIIa)化合物：



(IIIa)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其中：

X為CH、CZ^3或N；

各Z^1獨立地為鹵基或-C_{1-6}烷基；

各Z^3獨立地為鹵基或-O-C_{1-6}烷基；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C_{2-6}烯基C(O)OR^a、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$CONR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-$CO(O)R^a$、-C_{1-6}烷基

$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、$-C_{1-6}$烷　基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷　基$C(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2R^a$、$-C_{1-6}$烷　基$S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷　基$S(O)_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$、$-C_{1-6}$烷　基$C(O)NR^aSO_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$及$-C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$；

各R^2獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{2-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$及$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：$-OR^a$、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環　烷　基　、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷　基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷　基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、$-S(O)_2R^a$、$-C_{1-6}$烷　基$S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷　基$S(O)_2NR^aR^b$、$-CONR^aSO_2R^b$及$-NR^aC(O)R^b$；

或R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷　基$C(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2R^a$、$-C_{1-6}$烷　基$S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳

基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

各R^b獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個環原子組成之環，該等環原子為C、N、O或S；其中該環視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、$C(O)NR^fR^g$、C_{1-6}烷基$CONR^fR^g$、-$S(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$、-$S(O)_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$、-$CONR^fSO_2R^g$及-NR^fCOR^g；

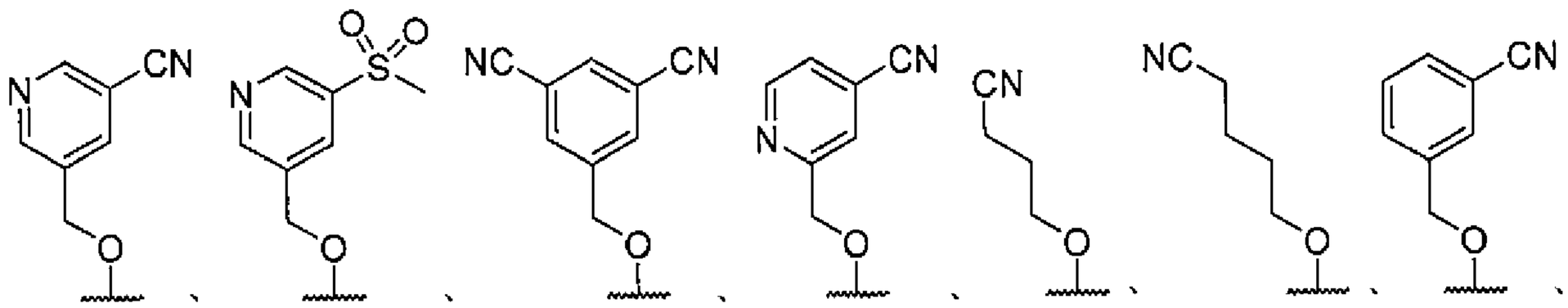
各R^f獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；且

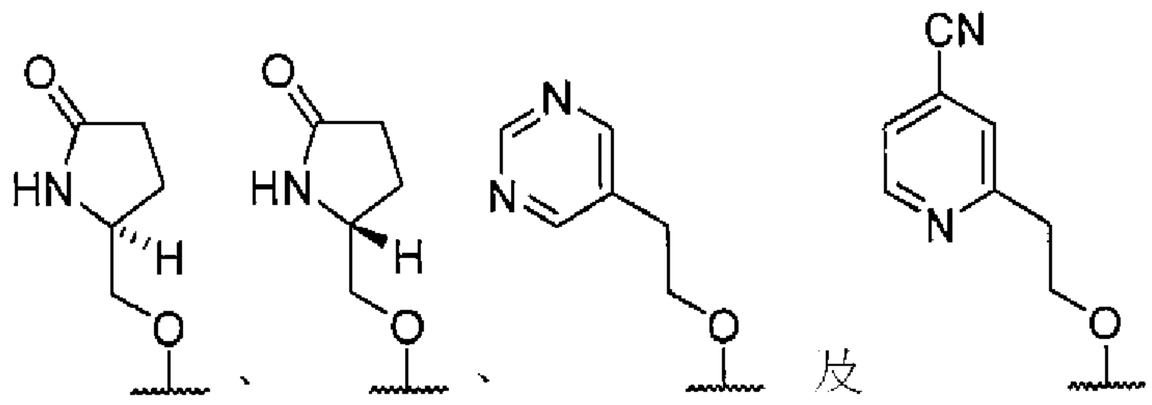
各R^g獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基。

【0106】在某些實施例中，各Z^3獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-OR^a、N_3、NO_2、-CN、-NR^aR^b、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基及-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基。

【0107】在某些實施例中，各Z^3獨立地選自由以下組成之群：

OH、鹵基、CN、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}鹵烷基、-$S(O)_2C_{1-6}$烷基、





。

【0108】在某些實施例中，各Z^3獨立地選自由以下組成之群：OH、鹵基、CN、SO_2R^a、-C_{1-6}烷基及-O-C_{1-6}烷基。

【0109】在某些實施例中，各Z^3獨立地選自由鹵基、-C_{1-6}烷基及-O-C_{1-6}烷基組成之群。

【0110】在另一實施例中，各Z^3獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}烷基OH及-O-C_{1-6}氰基烷基。

【0111】在另一個實施例中，各Z^3為甲氧基。

【0112】在某些實施例中，R^E及R^W獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-O-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^a-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-S-C_{1-6}烷基NR^1R^2、$C(O)NR^1R^2$、-$S(O)_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$S(O)_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-

$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(NR^aR^b)(OR^a)$；其中

各R^1獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-6}$環烷基、雜環基、$-C_{2-6}$烷基-OR^a或$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：$-OR^a$、-CN、鹵基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-3}$鹵烷基　、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷　基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷　基$C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$及$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$；

各R^2獨立地選自$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-6}$環烷基、雜環基、$-C_{2-6}$烷基-OR^a及$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：$-OR^a$、-CN、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-3}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

或R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有一個選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-C_{1-6}$烷　基　、$-OR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)R^a$、C_{1-6}烷　基$C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷　基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b及$-C(O)NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基；

各R^a獨立地為H或$-C_{1-6}$烷基；

各R^b獨立地為H或$-C_{1-6}$烷基；

各R^c獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基；

各R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；且

u為0、1、2或3。

【0113】在某些實施例中，R^E及R^W獨立地選自-C(O)NR^1R^2、-$S(O)_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$S(O)_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2及-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$；其中

各R^1獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a或-C_{1-6}烷基C(O)OR^a；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b及-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b；

各R^2獨立地選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基C(O)OR^a；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b及C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b；

或R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有一個選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C(O)R^a、C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-C(O)NR^aR^b；

各R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

各R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基；且

u為0、1、2或3。

【0114】在某些實施例中，R^E及R^W獨立地選自-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$及-$(CH_2)_uOP(O)(NR^aR^b)(OR^a)$；其中

各R^1獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

各R^2獨立地選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

或R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有一個選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-$C(O)NR^aR^b$；

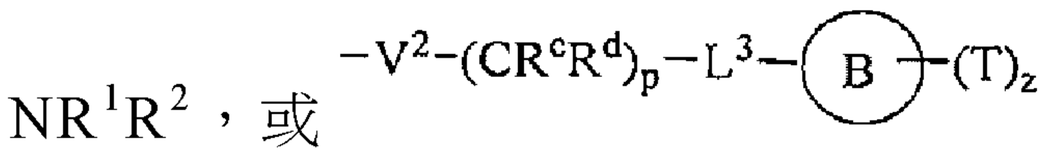
各R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

各R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

各R^c獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

各R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；且

u為0、1、2或3。

【0115】在某些實施例中，R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-O-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2，或  ；

其中

各V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

各R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_3-C_8環烷基；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

環B獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

各R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-O-C_{3-8}環烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-O-雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷 基$C(O)NR^fR^g$、-$NHS(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷 基$S(O)_2R^f$及-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；且

z為0、1或2；

且其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

各R^1獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

各R^2獨立地選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

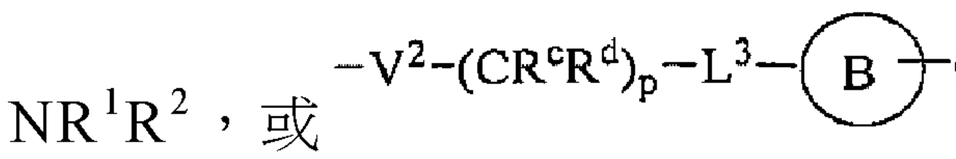
或R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有一個選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-$C(O)NR^aR^b$；

各R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

各R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

各R^f獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；且

各R^g獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基。

【0116】在某些實施例中，R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-O-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2，或  ；

其中

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2或3；

q獨立地為0、1、2或3；

z為0、1、2或3；

且其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

各R^1獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a或-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基　、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷　基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷　基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

各R^2獨立地選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

或R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有一個選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷　基　、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷　基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷　基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-$C(O)NR^aR^b$；

各R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

各R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

各R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基；

各R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_3-C_8環烷基；

各R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-O-C_{3-8}環烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-O-雜環基、-

C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷 基$C(O)NR^fR^g$、-$NHS(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷 基$S(O)_2R^f$及-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$；

各R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基；

各R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基。

【0117】在某些實施例中，R^E及R^W各自為$-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\text{(B)}-(T)_z$；

其中

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_3-C_8環烷基；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

各R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-O-C_{3-8}環烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-O-雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷 基$C(O)NR^fR^g$、-$NHS(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷 基$S(O)_2R^f$及-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$；

各R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基；

各R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基；

p獨立地為0、1、2或3；

q獨立地為0、1、2或3；

z為0、1、2或3；

且其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子。

【0118】 在某些實施例中，R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2或-O-C_{1-6}烷基NR^1R^2；

R^1獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a或-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

各R^2獨立地選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

或R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有1或2個獨立地選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧

基、-C_{1-6}烷基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-$C(O)NR^aR^b$；

各R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

各R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基。

【0119】在某些實施例中，R^E及R^W各自為-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2；

各R^1獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

各R^2獨立地選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；或

R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有1或2個獨立地選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-$C(O)NR^aR^b$；

R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；且

R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基。

【0120】 在某些實施例中，提供一種式(I)化合物，其中R^E及R^W各自為-O-C_{1-6}烷基NR^1R^2；

各R^1獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基 、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷 基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷 基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

各R^2獨立地選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；或

R^1與R^2組合形成雜環基，其視情況含有1或2個獨立地選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷 基 、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷 基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷 基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-$C(O)NR^aR^b$；

各R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；且

各R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基。

【0121】 在某些實施例中，R^E及R^W各自為-NR^1R^2；

各R^1選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-}

$_{6}$烷基C(O)OR^{a}；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^{a}、-CN、鹵基、-C$_{1-6}$烷基OR^{a}、-C$_{1-6}$氰基烷基、-C$_{1-3}$鹵烷基　、-C(O)R^{a}、-C$_{1-6}$烷　基C(O)R^{a}、-C(O)OR^{a}、-C$_{1-6}$烷　基C(O)OR^{a}、-C(O)NR^{a}R^{b}及-C$_{1-6}$烷基C(O)NR^{a}R^{b}；

各R^{2}選自-C$_{1-6}$烷基、-C$_{3-6}$環烷基、雜環基、-C$_{2-6}$烷基-OR^{a}及-C$_{1-6}$烷基C(O)OR^{a}；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^{a}、-CN、-C$_{1-6}$烷基OR^{a}、-C$_{1-6}$氰基烷基、-C$_{1-3}$鹵烷基、-C$_{3-8}$環烷基、-C$_{1-3}$烷基C$_{3-8}$環烷基、-C(O)R^{a}、-C$_{1-6}$烷基C(O)R^{a}、-C(O)OR^{a}、-C$_{1-6}$烷基C(O)OR^{a}、-C(O)NR^{a}R^{b}及C$_{1-6}$烷基C(O)NR^{a}R^{b}；

或R^{1}與R^{2}組合形成雜環基，其視情況含有一個選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C$_{1-6}$烷　基　、-OR^{a}、-C(O)OR^{a}、-C(O)R^{a}、-C$_{1-6}$烷　基C(O)R^{a}、-C$_{1-6}$烷　基C(O)OR^{a}、-NR^{a}R^{b}、-C$_{1-6}$烷基NR^{a}R^{b}及-C(O)NR^{a}R^{b}；

各R^{a}獨立地為H或-C$_{1-6}$烷基；且

各R^{b}獨立地為H或-C$_{1-6}$烷基。

【0122】在某些實施例中，R^{E}及R^{W}各自獨立地為-NR^{1}R^{2}、-C$_{1-6}$烷基NR^{1}R^{2}、-O-C$_{1-6}$烷 基NR^{1}R^{2}、-C$_{1-6}$烷 基OC$_{1-6}$烷 基NR^{1}R^{2}、-NR^{a}-C$_{1-6}$烷基NR^{1}R^{2}，

各R^{1}獨立地選自由以下組成之群：H、-C$_{1-8}$烷基、-C$_{2-6}$烯基、-C$_{2-6}$炔基、-C$_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C$_{1-6}$烷基芳基、-C$_{1-6}$烷基雜芳基、-C$_{1-6}$烷基雜環基、-C$_{1-6}$烷基C(O)OR^{a}、-C$_{2-6}$烯基C(O)OR^{a}、-

$S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-CONR^aS(O)_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：$-OR^a$、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、C_{3-8}環烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$及$-C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$；且

各R^2獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{2-6}$烷基$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$及$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：$-OR^a$、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-CONR^aR^b$、C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、$-S(O)_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2NR^aR^b$、$-CONR^aS(O)_2R^b$及$-NR^aC(O)R^b$。

【0123】在某些實施例中，R^E及R^W各自獨立地為$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-O-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^a-C_{1-6}$烷基NR^1R^2，

各R^1獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C_{2-6}烯基C(O)OR^a、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$CONR^aS(O)_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aS(O)_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aS(O)_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；且

各R^2為H。

【0124】在某些實施例中，R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-O-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2；

各R^1獨立地為-C_{1-6}烷基雜芳基或-C_{1-6}烷基雜環基；

其中各雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$、-

$C(O)NR^aS(O)_2R^b$、-C_{1-6}烷 基$C(O)NR^aS(O)_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷 基$NR^aC(O)R^b$；且

各R^2為H。

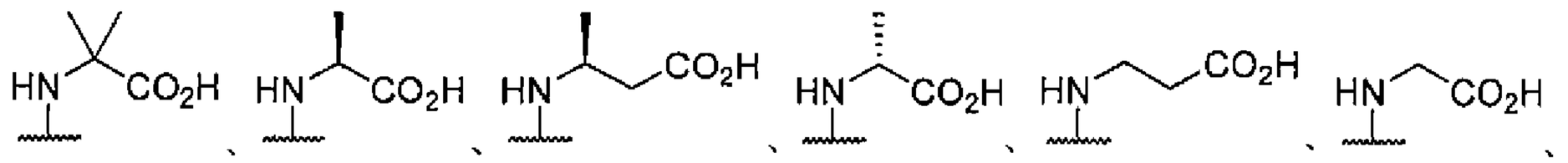
【0125】 在某些實施例中，R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-O-C_{1-6}烷 基NR^1R^2、-C_{1-6}烷 基OC_{1-6}烷 基NR^1R^2、-NR^a-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷 基$N^+R^1R^2R^3$、-S-C_{1-6}烷 基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-$S(O)_2R^a$、-$(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$S(O)_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aS(O)_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$；

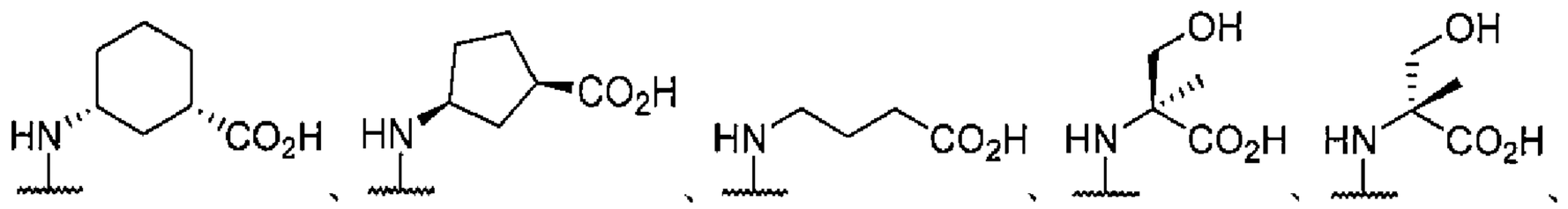
各R^1獨立地為-C_{1-6}烷基雜環基；

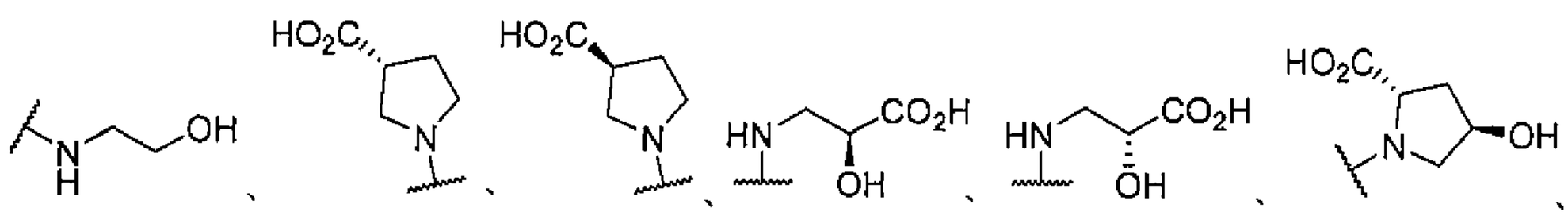
其中各雜環基為4,5-二氫-1H-咪唑、吡咯啶-2-酮、2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮、2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮、3,6-二氮二環[3.2.0]庚烷、5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷、7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷、吡咯啶、氮雜環丁烷、氮雜環丁-2-酮、哌啶、2,6-二氮螺[3.3]庚烷、2-亞胺基咪唑啶-4-酮、1,7-二氮螺[4.4]壬-2-酮、2,7-二氮螺[3.5]壬烷、1-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷、1-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷、1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷、2,5,7-三氮螺[3.4]辛-6-酮、1-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、2,5-二氮螺[3.4]辛烷、1,6-二氮螺[3.3]庚烷、5-氧雜-2,7-二氮螺[3.4]辛-6-酮、2,5-二氮螺[3.5]壬烷、1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸-2-酮、2-氮雜螺[4.4]壬-3-酮、2,7-二氮螺[4.4]壬烷、2,7-二氮螺[4.5]癸烷、2,6-二氮螺[3.4]辛-5-酮、2,6-二氮螺[3.4]辛烷、1,6-二氮螺[3.4]辛烷、2,6-二氮螺[3.5]壬烷、八氫-3H-吡咯 并[3,4-c]吡 啶-3-酮 、2,7-二 氮 螺[3.5]壬-1-酮 、1,7-二 氮 螺[3.5]壬-2-酮、哌嗪、1,9-二氮螺[5.5]十一烷-2-酮、2,6-二氮螺[3.4]辛-7-酮、2,7-二氮 螺[4.4]壬-3-酮 、2,7-二 氮 螺[4.5]癸-3-酮 、1,8-二 氮 螺[4.5]癸-2-酮 、

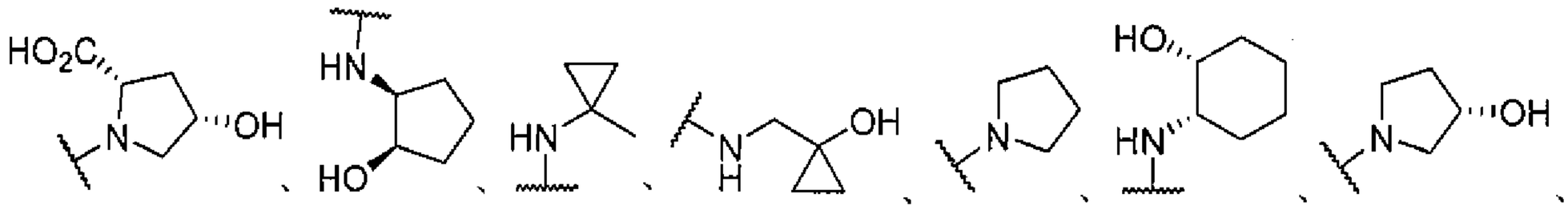
2,8-二氮螺[4.5]癸-3-酮、噁唑啶-2-酮、八氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酮、六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-2(1H)-酮、2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮、六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮、2,5,7-三氮螺[3.4]辛烷-6,8-二酮、哌啶-2-酮、吡啶-2(1H)-酮、嘧啶-4(3H)-酮、4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶或吡咯啶-2,5-二酮，其中各基團視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aS(O)_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aS(O)_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；且各R^2為H。

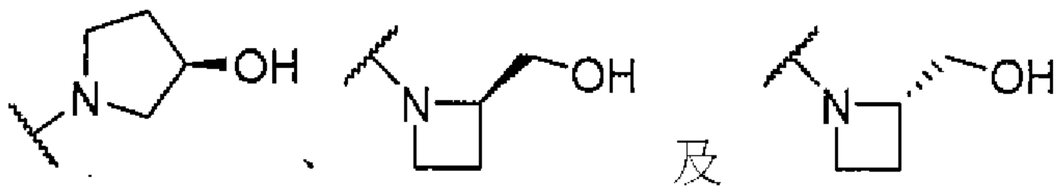
【0126】在某些實施例中，R^E及R^W各自獨立地選自：



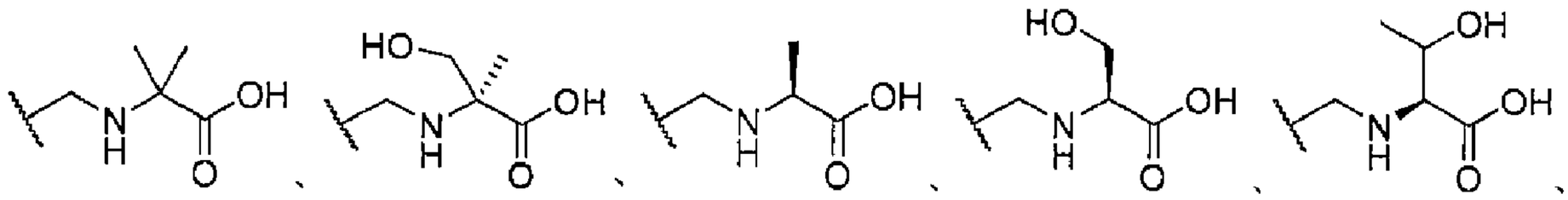


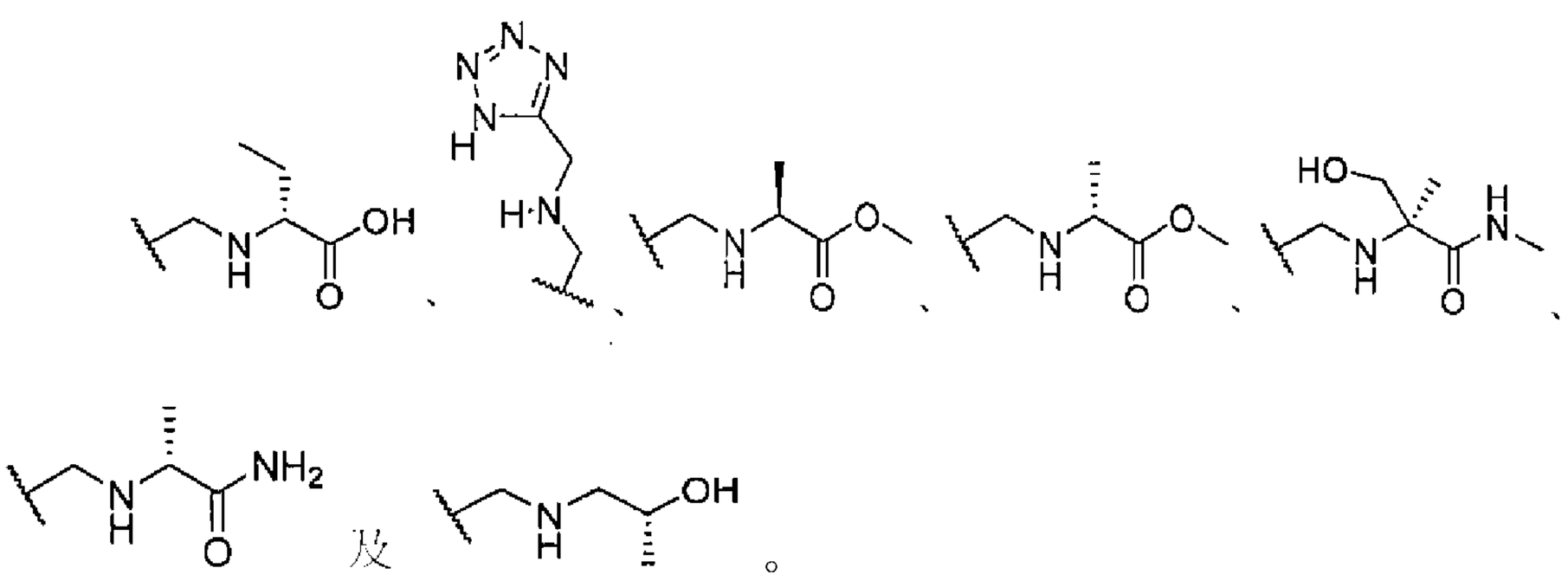




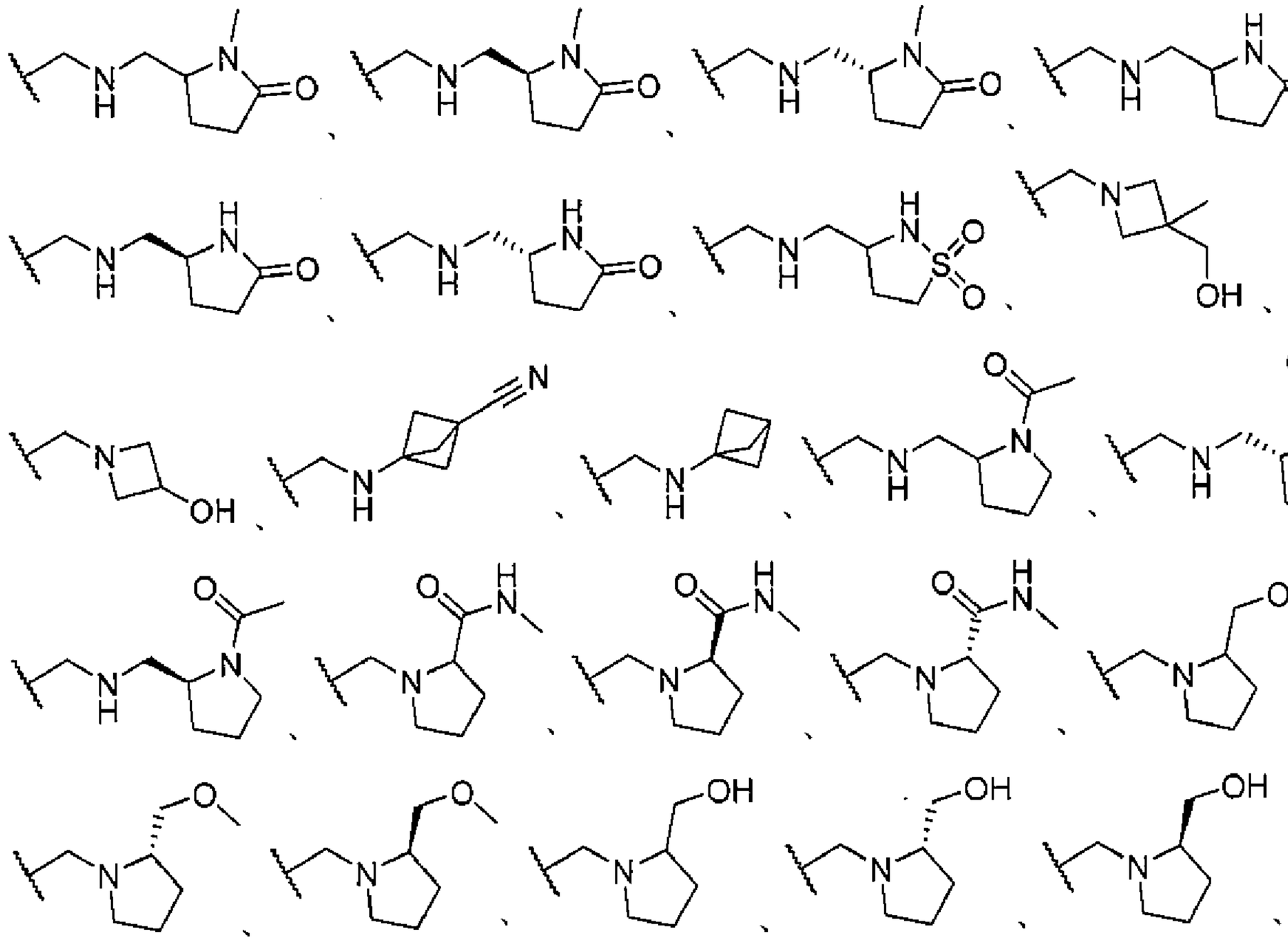


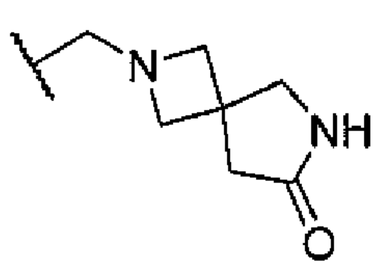
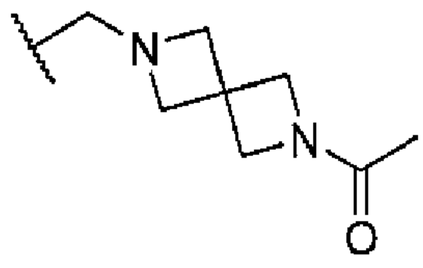
【0127】在某些實施例中，各R^W及R^E獨立地選自：



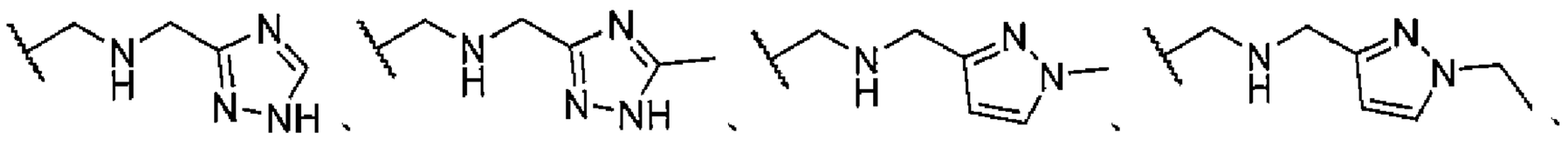
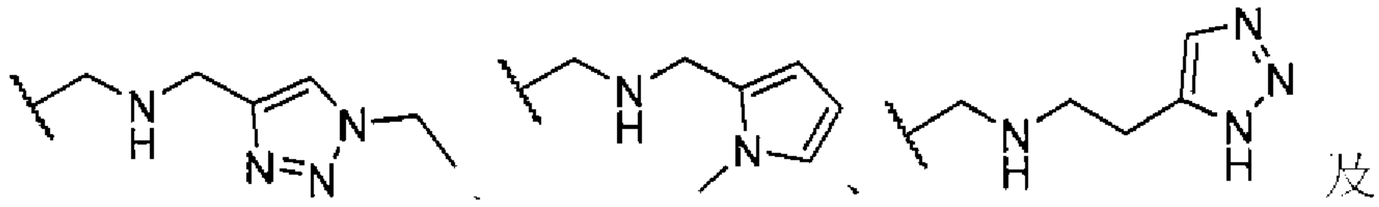
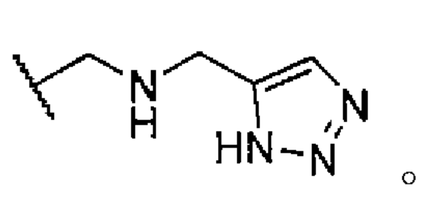


【0128】在某些實施例中，各R^W及R^E獨立地選自：




及

。

【0129】在某些實施例中，各R^W及R^E獨立地選自：



及

。

【0130】在某些實施例中，各Z^1獨立地為鹵基。在某些實施例中，各Z^1為氯基。

【0131】在某些實施例中，各Z^3獨立地為C_{1-6}烷氧基。在某些實施例中，各Z^3為甲氧基。

【0132】在某些實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。在某些實施例中，Z^1、Z^3、R^N、R^E或R^W中無一者為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0133】在某些實施例中，提供如表1中所示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0134】在某些實施例中，本文中所提供之化合物的分子量低於約850 g/mol、或低於約800 g/mol、或低於約750 g/mol、或低於約700 g/mol、或在約500至約850 g/mol之間、或在約500至約600 g/mol之間、或在約550至約650 g/mol之間、或在約600至約700 g/mol之間、或在約650至約750 g/mol之間、或在約700至約800 g/mol之間、或在約750至約850 g/mol之間。

【0135】 熟習此項技術者應知道，本文中所揭示之基團(例如，R^E)之每一個實施例可與其餘基團(例如，R^W、Z^1、Z^3等)中之各者的任何其他實施例組合以產生如本文中所揭示之完整式(I)化合物；其中之各者認為處於本發明之範圍內。

【0136】

調配物及方法

PD-1及其配位體PD-L1為在T細胞抑制及耗竭中起重要作用的單體I型跨膜蛋白。PD-L1係由兩個細胞外類免疫球蛋白(Ig)結構域構成，而PD-1係由單個細胞外類Ig結構域及細胞內尾構成。PD-1/PD-L1錯合物之晶體結構揭露，PD-1以1:1化學計算量結合至PD-L1以形成單體錯合物。此配置表示不同於其他共抑制受體/配位體相互作用(諸如CTLA-4/B7)之相異配位體結合模式及傳訊機制，其中寡聚在傳訊中起重要作用(參見例如，Schwartz等人 *Nature*, 2001；410(6828)；604-8)。PD-1與PD-L1嚙合以及TCR傳訊導致PD-1上細胞質結構域酪胺酸之磷酸化及含Src同源結構域2之酪胺酸磷酸酶(SHP-1及SHP-2)之募集。此等磷酸酶使TCR相關聯之蛋白質脫磷酸，從而導致下游傳訊之改變，包括阻斷磷酸肌醇3激酶(PI3K)及Akt激酶活化、破壞葡萄糖代謝以及抑制IL-2及IFN-γ分泌。

【0137】 開發用於癌症免疫療法之結合至PD-1或PD-L1的單株抗體已在患者中表明顯著反應率，尤其係對於黑素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)及膀胱癌患者而言。此等研究中之多者已顯示阻斷PD-1/PD-L1軸導致腫瘤位點處之T細胞細胞毒活性增強(參見例如，Wherry EJ. *Nat Immunol*, 2011；12(6)；492-9)。除癌症以外，此路徑之抑制亦已顯示控制或消除諸如HBV之慢性病毒感染的前景(參見例如，

Bengsch等 人 *J Hepatol*, 2014；61(6);1212-9；Fisicaro等 人 *Gastroenterology*, 2010；138(2), 682-93, 93 e1-4；Fisicaro等 人 *Gastroenterology*, 2012；143(6), 1576-85 e4)。

【0138】

方法

在某些實施例中，本發明提供一種式(I)或本文中所描述之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其適用作PD-1、PD-L1及/或PD-1/PD-L1相互作用之抑制劑。在某些實施例中，本文中所揭示之化合物藉由使PD-L1二聚或藉由誘發或穩定PD-L1二聚體形成來抑制PD-1/PD-L1相互作用。

【0139】 在某些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體、至少一種適用於治療HBV感染之額外治療劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0140】 在某些實施例中，提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其適用於治療患者的適於藉由抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用而治療的HBV感染或病況。

【0141】 在另一實施例中，本發明提供一種用於製造用於治療或消除HBV之藥劑的式(I)化合物。在急性感染期間消除HBV與功能性HBV特異性$CD8^+$ T細胞之出現相關聯。相比而言，慢性感染係藉由無法控制病毒感染之功能異常的HBV特異性$CD8^+$ T細胞之存在為標誌。可促成CHB中HBV特異性T細胞功能異常的機制包括由持久高病毒負荷及抗原含量所

致之抑制性T細胞受體(例如PD-1、CTLA-4及TIM-3)的上調。在所有抑制性免疫受體中，PD-1最常在HBV特異性T細胞上上調。另外，多項研究已證實，CHB患者中之大部分循環及肝內HBV特異性$CD8^+$ T細胞耗竭且表現高PD-1含量。值得注意的係，藉由在自CHB患者分離之PBMC中，用抗PD-L1抗體阻斷PD-1/PD-L1相互作用來使HBV特異性$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞在效應細胞激素產生之缺陷部分逆轉。與此等臨床前資料一致，在CHB個體中評價α-PD-1療法之臨床研究顯示，大部分個體中之HBsAg含量顯著降低，其包括二十名患者中之三名的HBsAg含量降低超過0.5 log_{10}且一名個體經歷功能性治癒(持續HBsAg消失及抗HBsAb出現)。綜合而言，此等發現表明，抑制PD-1/PD-L1軸可改善CHB患者中之T細胞功能且增加功能性治癒之速率。本文中揭示選擇性及強力PD-L1小分子抑制劑，其特異性地結合至PD-L1且藉由誘發PD-L1二聚來抑制PD-1/PD-L1相互作用。

【0142】 在某些實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者中之癌症的方法，其包含投與與一或多種選自納武單抗、派立珠單抗及阿特珠單抗之檢查點抑制劑組合的式(I)或本文中所描述之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0143】 在某些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)或本文中所描述之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體及醫藥學上可接受之載劑。

【0144】 在某些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)或本文中所描述之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異

構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體及至少一種額外抗癌劑及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0145】 本發明提供一種式(I)或本文中所描述之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其用於療法中。在另一實施例中，本發明提供一種式(I)或本文中所描述之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其用於製造用於治療癌症之藥劑。

【0146】 在某些實施例中，提供一種如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其適用於治療患者的適於藉由抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用而治療的癌症或病況。可用如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體治療的癌症包括胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌及結腸癌。

【0147】 在某些實施例中，提供一種如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其適用於治療患者的適於藉由抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用而治療的癌症或病況，該癌症或病況包括但不限於淋巴瘤、多發性骨髓瘤及白血病。可治療之額外疾病或病況包括但不限於急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病

(CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma；NHL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0148】 在某些實施例中，提供一種治療HBV之方法，其包含向有需要之患者投與投與如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0149】 「投與(administering/administration)」係指向患者遞送一或多種治療劑。在某些實施例中，投與為單一療法，其中如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體為向需要療法之患者投與的唯一活性成分。在另一實施例中，投與為共投與以使得兩種或更多種治療劑在治療時程期間一起遞送。在某些實施例中，兩兩種或更多種治療劑可共調配成單一劑型或「經組合劑量單位」，或分開調配且隨後組合成經組合劑量單位，如通常用於以單層或雙層錠劑或膠囊形式靜脈內投與或經口投與。

【0150】 在某些實施例中，以有效量，諸如每天約0.1 mg至約1000 mg之該化合物向有需要之人類患者投與如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。在某些實施例中，有效量為每天約0.1 mg至約200 mg。在某些實施例中，有效量為每天約1 mg至約100 mg。在其他實施例中，有效量為每天約1 mg、約3 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約18 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約60 mg、約80 mg或約100 mg。

【0151】在某些實施例中，以各藥劑之有效量向有需要之人類患者投與如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體及至少一種額外抗癌劑，獨立地每天每化合物或調配物約0.1 mg至約1000 mg。在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與額外化合物之組合治療的有效量獨立地為每天每化合物約0.1 mg至約200 mg。在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與額外化合物之組合治療的有效量獨立地為每天每化合物約1 mg至約100 mg。在其他實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與額外化合物之組合治療的有效量對於各組分而言為每天約1 mg、約3 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約18 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約60 mg、約80 mg、約100 mg、約200 mg或約500 mg。

【0152】在某些實施例中，一天一次投與如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體及/或如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與其他抗癌劑或其醫藥學上可接受之鹽的組合。在又另一實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體及/或額外抗癌劑或其醫藥學上可接受之鹽在第一天及每日或隔日或每週持續至多一個月以每化合物約10 mg至約500 mg之起始劑量

投與，隨後為如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體及/或一或多種額外抗癌劑或療法之常規方案。維持劑量對多組分藥物方案之各組分而言可為每日或每週1-500 mg。合格照護者或治療醫師知道對於具體患者或具體呈現病況之最佳給藥方案，且將為彼患者作出適當治療方案。因此，在另一實施例中，合格照護者能夠定製如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體及/或如本文中所揭示之額外藥劑的給藥方案以適合患者之具體需要。因此，應理解，鑒於相關情況，包括待治療之病況、所選投與途徑、投與之實際化合物(例如，鹽或游離鹼)及其相對活性、個別患者之年齡、體重及反應、患者之症狀的嚴重性及其類似情況，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體的量及實際上投與之額外藥劑的量將通常由醫師確定。

【0153】 共投與亦可包括投與組分藥物，例如，一或多種本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，及一或多種額外(例如，第二、第三、第四或第五)抗癌劑或其他治療劑。視各藥劑或組合之藥物動力學及/或藥物效應動力學特性而定，一或多種如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與一或多種額外抗癌劑或其他治療劑的此類組合可同時或依序(一者在另一者之後)在各投與之合理時間段(例如，約1分鐘至24小時)內投與。共投與亦可涉及用固定組合進行之治療，其中治療方案中之藥劑可在固定劑量或經組合劑量介質(例如，固體、液體或氣霧劑)中組合。在某些實施例中，套組

可用以投與藥物或藥物組分。

【0154】因此，本發明之一個實施例為治療適合於用PD-1、PD-L1抑制劑或PD-1/PD-L1相互作用抑制劑治療之疾病(例如，癌症)的方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之一或多種本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體及一或多種額外抗癌劑(包括例如經由套組)的調配物。應瞭解，合格照護者將投與或引導投與治療有效量之本發明之化合物或化合物組合中之任一者。

【0155】「靜脈內投與」為將物質直接投與靜脈中或「靜脈內」投與。與其他投與途徑相比，靜脈內(IV)途徑為在全身遞送流體及藥療之較快方式。輸注泵可允許對所遞送藥療之流動速率及總量的精確控制。然而，在其中流動速率之變化將不具有嚴重後果之情況下，或若泵不可獲得，則常常簡單地藉由將袋子置放在高於患者之水平面上方且使用夾具調節速率來使滴注流動。替代地，若患者需要高流動速率且IV進入裝置具有適應其之足夠大的直徑，則可使用快速輸注器。此為置放於流體袋周圍以迫使流體進入患者之可充氣臂帶或亦可加熱輸注之流體的類似電力裝置。當患者僅在某些時間需要藥療時，使用不需要額外流體之間歇性輸注。儘管可使用與靜脈內滴注(泵或重力滴注)相同之技術，但在已給予藥療之全部劑量之後，自IV進入裝置斷開管。一些藥療亦係藉由IV推送或推注給予，意謂將注射器連接至IV進入裝置且直接注射藥療(若該藥療可刺激靜脈或引起過快效應，則需緩慢)。一旦已將藥物注射至IV管之流體流中，必須存在一些構件以確保其自管流至患者。通常，此藉由使流體流正常流動且藉此攜帶藥物至血流中來實現；然而，在注射之後，有時使用第二流

體注射作為「沖洗體」以更快地將藥物推送至血流中。因此，在某些實施例中，本文中所描述之化合物或化合物之組合可藉由IV投與單獨或與藉由經口或非經腸途徑投與治療方案之某些組分組合來投與。

【0156】「經口投與」為其中物質經由口腔服用之投與途徑，且包括頰內、唇下及舌下投與，以及除非例如經由使藥療不與口腔黏膜中之任一者直接接觸之管進行，否則包括經腸投與及經由呼吸道投與。用於治療劑之經口投與的典型形式包括使用錠劑或膠囊。因此，在某些實施例中，本文中所描述之化合物或化合物之組合或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可藉由經口途徑單獨或與藉由IV或非經腸途徑投與治療方案之某些組分組合投與。

【0157】

醫藥調配物

如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可以醫藥調配物形式投與。除載劑以外，本發明涵蓋之醫藥調配物/組合物亦包含視情況與諸如例如伊匹單抗之額外藥劑或其醫藥學上可接受之鹽組合的如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，或如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體之組合。

【0158】本發明涵蓋之醫藥調配物/組合物亦可意欲用於藉由注射投與且包括水溶液、油懸浮液、乳液(使用芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油)以及酏劑、甘露糖醇、右旋糖或無菌水溶液，及類似醫藥媒劑。於生理食鹽水中之水溶液亦習知地用於注射。亦可採用乙醇、甘油、丙二醇、

液體聚乙二醇及其類似物(及其適合混合物)、環糊精衍生物及植物油。可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣劑在分散之液情況下藉由維持所需粒徑及/或藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。預防微生物之作用可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞及其類似物來實現。

【0159】 無菌可注射溶液係藉由以下製備：以所需量將組分化合物與如上文所列舉或視需要之各種其他成分一起併入適當溶劑中，隨後為過濾滅菌。一般而言，分散液係藉由將各種滅菌活性成分併入至含有基本分散介質及來自上文所列舉之彼等成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況下，較佳的製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其自其先前無菌過濾之活性成分溶液產生活性成分加任何額外所需成分之粉末。

【0160】 在製造包含視情況與適用於目的之額外藥劑/療法或其醫藥學上可接受之鹽組合的如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體的醫藥組合物中，活性成分通常係由賦形劑或載劑稀釋及/或用此類載劑包覆或與其混合，該載劑可呈膠囊、藥囊、紙張或其他容器形式。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為充當活性成分之媒劑、載劑或介質之固體、半固體或液體材料(如上所述)。因此，該等組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達20重量%之活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌封裝之散劑。

【0161】 適合的賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨

糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、無菌水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。

【0162】 可調配本發明之組合物以便在藉由採用此項技術中已知之程序投與患者之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。在某些實施例中，使用持續釋放調配物。用於經口投藥之控制釋放藥物遞送系統包括含有經聚合物包覆之儲集囊或藥物-聚合物基質調配物之滲透泵系統及溶解系統。

【0163】 某些組合物較佳調配為單位劑型形式。術語「單位劑量形式」或「經組合劑量單位」係指適用作用於人類個體及其他哺乳動物之單位劑量的物理離散單位，各單位含有視情況與經計算以產生所需效果之額外藥劑組合、與錠劑、膠囊、安瓿或小瓶中之適合醫藥賦形劑相關聯的預定量之活性材料(例如，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體)中之一或多者。然而，應瞭解，鑒於相關情況，包括待治療之病況、所選投與之途徑、投與之實際化合物及其相對活性、個別患者之年齡、重量及回應、患者之症狀的嚴重性及其類似情況，實際上投與之活性劑之量將由醫師確定。

【0164】 為了製備諸如錠劑之固體組合物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明之化合物之均勻混合物的固體預調配組合物。當將此等預調配組合物稱為均質組合物時，其意謂活性成分均勻分散

於整個組合物中，使得該組合物可容易地再分為同等有效的單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

【0165】 本發明之包含視情況與第二藥劑組合之如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體的錠劑或丸劑可經包覆或以其他方式混配以提供提供長期時間之優勢的劑型或免受胃之酸性條件影響。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量要素，後者呈前者上之包膜形式。在某些實施例中，內部劑量要素可包含如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，且外部劑量要素可包含第二或額外藥劑，或反之亦然。或者，經組合劑量單位可呈並排組態，如同在膠囊或錠劑中，其中該錠劑或膠囊之一部分或一半填充有如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體的調配物，而該錠劑或膠囊之另一部分或另一半包含額外藥劑。

【0166】 各種材料可用於此類腸溶層或腸溶包衣，此類材料包括多種聚合酸及聚合酸與此類材料(諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素)的混合物。一般熟習此項技術者知道用於製造本文中所揭示之調配物之劑量的技術及材料。

【0167】 「持續釋放調配物」或「延長釋放調配物」為經設計以在延長之時間段內將治療劑緩慢釋放至身體中的調配物，而「立即釋放調配物」為經設計以在縮短之時間段內將治療劑快速釋放至身體中的調配物。在一些情況下，立即釋放調配物可經包覆以使得治療劑僅在其達至體內所需標靶(例如，胃)時釋放。一般熟習此項技術者能夠在不進行過度實驗之

情況下開發出本發明所揭示之化合物的持續釋放調配物。因此，在某些實施例中，本文中所描述之化合物或化合物之組合可經由持續釋放調配物單獨或與藉由經口、IV或非經腸途徑投與治療方案之某些組分組合來遞送。

【0168】 凍乾調配物亦可用以單獨或與額外抗癌劑組合投與如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。熟習此項技術者知道如何製造及使用適合於凍乾之藥物物質的凍乾調配物。

【0169】 噴霧乾燥調配物亦可用以單獨或與額外抗癌劑組合投與如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。熟習此項技術者知道如何製造及使用適合於噴霧乾燥之藥物物質的噴霧乾燥調配物。亦可採用其他已知調配物技術以調配本文中所揭示之化合物或化合物之組合。

【0170】 在某些實施例中，說明書係關於醫藥組合物用於治療癌症，包括例如白血病或淋巴瘤之用途。在特定實施例中，該癌症為急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、難治性iNHL、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在某些實施例中，癌症為T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)或B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)。非霍奇金氏淋巴瘤涵蓋惰性B細胞疾病，其包括例如濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球

蛋白血症及邊緣區淋巴瘤；以及侵襲性淋巴瘤，其包括例如伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)及套細胞淋巴瘤(MCL)。在某些實施例中，癌症為惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)。

【0171】 在一種具體變化中，說明書係關於使用醫藥組合物用於治療自體免疫疾病。自體免疫疾病之特定實施例包括哮喘、類風濕性關節炎、多發性硬化症及狼瘡。

【0172】

製品

提供製品，其包含容器，其中含有如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。製品可為含有本發明中所提供之醫藥組合物的瓶子、小瓶、安瓿、單次使用拋棄式施用器或其類似物。容器可由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成，且在一個態樣中亦含有標籤，該標籤處於指示用於治療癌症或發炎性病況之使用說明的容器上或與其相關聯。

【0173】 應理解，活性成份可封裝於能夠提供合理化學及物理穩定性之任何材料(諸如鋁箔袋)中。

【0174】 亦提供醫藥組合物之單位劑型，該醫藥組合物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0175】 本發明中所提供之任何醫藥組合物均可用於製品中，如同具體且個別地列出每一個組合物以用於製品一般。

【0176】 亦提供一種套組，其包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體；該化合

物用於治療由PD-1、PD-L1活性或PD-1/PD-L1相互作用介導之疾病或病況之標籤及/或說明書。

【0177】 亦提供一種製品，其包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物；及容器。在某些實施例中，該容器可為小瓶、廣口瓶、安瓿、預裝載注射器或靜脈內袋。

【0178】 如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體或式(I)化合物與額外藥劑之組合的調配物可藉由將該等化合物或其鹽與在本文中共同地稱為賦形劑或載劑材料之一或多種無毒的醫藥學上可接受之媒劑、載劑及/或稀釋劑及/或佐劑摻合來實現。本發明之化合物可藉由任何適合途徑，較佳地以適於此類途徑之醫藥組合物形式且以治療有效劑量投與。用於本發明之化合物或化合物之組合可以含有習知醫藥賦形劑之劑型經口、經黏膜、非經腸，包括經血管內、靜脈內、腹膜內、皮下、肌肉內及鼻內遞送。

【0179】 在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與適用於治療癌症之額外藥劑的組合可以固定劑量或經組合劑量調配物形式調配於錠劑、膠囊或預混合IV溶液中。在另一實施例中，固定劑量組合包含如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體及額外抗癌劑。其他固定劑量調配物可包含預混合液體、懸浮液、酏劑、氣溶膠化噴霧劑或貼片呈遞。如本文中所使用之固定劑量或經組合劑量調配物與如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互

變異構體及至少一種額外藥劑之活性成分的同時共投與同義。

【0180】

組合療法

亦提供治療方法，其中將式(I)或本文中所描述之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與一或多種額外活性劑或療法組合給予至患者。本文中所描述之化合物可與一或多種額外治療劑一起使用或組合。一或多種治療劑包括但不限於抑制劑、促效劑、拮抗劑、配位體、調節劑、刺激劑、阻斷劑、基因、配位體、受體、蛋白質、因子之活化劑或抑制劑，諸如阿貝爾森鼠類白血病病毒致癌基因同系物1基因(Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1 gene；ABL，諸如ABL1)、乙醯基-CoA羧化酶(諸如ACC1/2)、經活化CDC激酶(ACK，諸如ACK1)、腺苷脫胺酶、腺苷受體(諸如A2B、A2a、A3)、腺苷酸環化酶、ADP核糖基環化酶-1、促腎上腺皮質激素受體(ACTH)、氣單胞菌溶素(Aerolysin)、AKT1基因、AlK-5蛋白激酶、鹼性磷酸酶、α 1腎上腺素受體、α 2腎上腺素受體、α-酮戊二酸去氫酶(KGDH)、胺基肽酶N、AMP經活化蛋白激酶、多形性淋巴瘤激酶(ALK，諸如ALK1)、雄激素受體、血管生成素蛋白(諸如配位體-1、配位體-2)、血管收縮素原(Angiotensinogen；AGT)基因、鼠類胸腺瘤病毒致癌基因同系物1 (AKT)蛋白激酶(諸如AKT1、AKT2、AKT3)、脂蛋白元A-I (APOA1)基因、細胞凋亡誘導因子、細胞凋亡蛋白質(諸如1、2)、細胞凋亡信號調節激酶(ASK，諸如ASK1)、精胺酸酶(I)、精胺酸脫亞胺酶、芳香酶、Asteroid同系物1 (ASTE1)基因、共濟失調毛細血管擴張症及Rad 3相關(ATR)絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶、極光(Aurora)蛋白激酶(諸如

1、2)、Axl酪胺酸激酶受體、含桿狀病毒IAP重複序列之5 (BIRC5)基因、基礎免疫球蛋白、B細胞淋巴瘤2 (BCL2)基因、Bcl2結合組分3、Bcl2蛋白質、BCL2L11基因、BCR (斷點群集區)蛋白質及基因、β-連環蛋白、B-淋巴細胞抗原CD19、B-淋巴細胞抗原CD20、B-淋巴細胞細胞黏著分子、B-淋巴細胞刺激劑配位體、骨形態發生蛋白質-10配位體、骨形態發生蛋白質-9配位體調節劑、Brachyury蛋白質、緩激肽受體(Bradykinin receptor)、B-Raf原癌基因(BRAF)、Brc-Abl酪胺酸激酶、溴結構域及外部結構域(BET)含溴結構域之蛋白質(諸如BRD2、BRD3、BRD4)、布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase；BTK)、鈣調蛋白、調鈣蛋白依賴性蛋白激酶(CaMK，諸如CAMKII)、癌症睪丸抗原2、癌症睪丸抗原NY-ESO-1、癌症/睪丸抗原1B (CTAG1)基因、大麻素受體(諸如CB1、CB2)、碳酸酐酶(Carbonic anhydrase)、酪蛋白激酶(CK，諸如CKI、CKII)、卡斯蛋白酶(諸如卡斯蛋白酶-3、卡斯蛋白酶-7、卡斯蛋白酶-9)、卡斯蛋白酶8細胞凋亡相關半胱胺酸肽酶CASP8-FADD類調控因子、卡斯蛋白酶募集結構域蛋白質-15、組織蛋白酶G、CCR5基因、CDK活化激酶(CAK)、核查點激酶(諸如CHK1、CHK2)、趨化激素(C-C基元)受體(諸如CCR2、CCR4、CCR5、CCR8)、趨化激素(C-X-C基元)受體(諸如CXCR4、CXCR1及CXCR2)、趨化激素CC21配位體、膽囊收縮素CCK2受體、絨膜促性腺激素、c-套組(酪胺酸-蛋白激酶套組或CD117)、緊密連接蛋白(諸如6、18)、分化群集(CD)，諸如CD4、CD27、CD29、CD30、CD33、CD37、CD40、CD40配位體受體、CD40配位體、CD40LG基因、CD44、CD45、CD47、CD49b、CD51、CD52、CD55、CD58、CD66e、CD70基因、CD74、CD79、CD79b、CD79B基因、

CD80、CD95、CD99、CD117、CD122、CDw123、CD134、CDw137、CD158a、CD158b1、CD158b2、CD223、CD276抗原；群集素(CLU)基因、群集素、c-Met (肝細胞生長因子受體(HGFR))、補體C3、結締組織生長因子、COP9信號體次單位5、CSF1 (群落刺激因子1受體)、CSF2基因、CTLA -4 (細胞毒性T-淋巴細胞蛋白質4)受體、週期素D1 (Cyclin D1)、週期素G1、週期素依賴性激酶(CDK，諸如CDK1、CDK1B、CDK2-9)、環氧化酶(Cyclooxygenase；諸如1、2)、CYP2B1基因、半胱胺酸棕櫚醯基轉移酶porcupine、細胞色素P450 11B2、細胞色素P450 17、細胞色素P450 17A1、細胞色素P450 2D6、細胞色素P450 3A4、細胞色素P450還原酶、細胞介素傳訊-1、細胞介素傳訊-3、細胞質異檸檬酸去氫酶、胞嘧啶脫胺酶、胞嘧啶DNA甲基轉移酶、細胞毒性T淋巴細胞蛋白-4、DDR2基因、德耳塔(Delta)類蛋白配位體(諸如3、4)、去氧核糖核酸酶、Dickkopf-1配位體、二氫葉酸還原酶(DHFR)、二氫嘧啶去氫酶、二肽基肽酶IV、盤狀結構域受體(DDR，諸如DDR1)、DNA結合蛋白(諸如HU-β)、DNA依賴性蛋白激酶、DNA旋轉酶、DNA甲基轉移酶、DNA聚合酶(諸如α)、DNA引物酶、dUTP焦磷酸酶、L-多巴色素互變異構酶、棘皮動物微管類蛋白質4、EGFR酪胺酸激酶受體、彈性蛋白酶、延長因子1 α 2、延長因子2、內皮素、核酸內切酶、分泌蛋白、內皮因子(Endoglin)、核酸內切酶、內質網素(Endoplasmin)、內皮唾酸蛋白(Endosialin)、內皮生長抑素、內皮素(諸如ET-A、ET-B)、zeste強化子同系物2 (EZH2)、艾普瑞林(Ephrin；EPH)酪胺酸激酶(諸如Epha3、Ephb4)、艾普瑞林B2配位體、表皮生長因子、表皮生長因子受體(EGFR)、表皮生長因子受體(EGFR)基因、後生因子(Epigen)、上皮細胞

黏著分子(EpCAM)、Erb-b2 (v-erb-b2禽成紅細胞性白血病病毒致癌基因同系物2)酪胺酸激酶受體、Erb-b3酪胺酸激酶受體、Erb-4酪胺酸激酶受體、E-選擇素、雌二醇17 β去氫酶(諸如α、β)、雌激素相關受體、真核轉譯始動因子5A (EIF5A)基因、核輸出蛋白1、胞外信號相關激酶(諸如1、2)、胞外信號調節激酶(ERK)、因子(諸如Xa、VIIa)、法尼醇(farnesoid)x受體(FXR)、Fas配位體、脂肪酸合成酶(FASN)、鐵蛋白、FGF-2配位體、FGF-5配位體、纖維母細胞生長因子(FGF，諸如FGF1、FGF2、FGF4)、纖維結合蛋白、Fms相關之酪胺酸激酶3 (Flt3)、FMS-類酪胺酸3配位體(FLT3L)、局部黏著斑激酶(FAK，諸如FAK2)、葉酸水解酶前驅體特異性膜抗原1 (FOLH1)、葉酸受體(諸如α)、葉酸鹽、葉酸鹽轉運體1、FYN酪胺酸激酶、成對鹼性胺基酸裂解酶(FURIN)、β-葡萄醣醛酸酶、半乳糖苷基轉移酶、半乳糖凝集素-3、神經節苷脂GD2、糖皮質激素、糖皮質激素誘發之TNFR相關蛋白GITR受體、麩胺酸羧肽酶II、麩醯胺酸酶、麩胱甘肽S-轉移酶P、肝糖合成酶激酶(GSK，諸如3-β)、磷脂肌醇蛋白聚醣3 (GPC3)、促性腺激素釋放激素(GNRH)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)受體、顆粒球群落刺激因子(GCSF)配位體、生長因子受體結合蛋白2 (GRB2)、Grp78 (78 kDa葡萄糖調節蛋白)鈣結合蛋白、分子伴隨蛋白groEL2基因、血紅素加氧酶1 (HO1)、熱衝擊蛋白質(諸如27、70、90 α、β)、熱衝擊蛋白質基因、熱穩定腸毒素受體、刺蝟蛋白(Hedgehog Protein)、肝素酶、肝細胞生長因子、HERV-H LTR關聯蛋白2、己醣激酶、組織胺H2受體、組蛋白甲基轉移酶(DOT1L)、組蛋白脫乙醯基酶(HDAC，諸如1、2、3、6、10、11)、組蛋白H1、組蛋白H3、HLA I級抗原(A-2 α)、HLA II級抗原、同源盒蛋白質NANOG、HSPB1基

因、人類白血球抗原(HLA)、人類乳頭狀瘤病毒(諸如E6、E7)蛋白質、玻糖醛酸、玻糖醛酸酶、低氧誘發因子-1 α (HIF1α)、印記母系表現之轉錄(H19)基因、有絲分裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1 (MAP4K1)、酪胺酸-蛋白激酶HCK、I-κ-B激酶(IKK，諸如IKKbe)、IL-1 α、IL-1 β、IL-12、IL-12基因、IL-15、IL-17、IL-2基因、IL-2受體α次單元、IL-2、IL-3受體、IL-4、IL-6、IL7、IL-8、免疫球蛋白(諸如G、G1、G2、K、M)、免疫球蛋白Fc受體、免疫球蛋白γ Fc受體(諸如I、III、IIIA)、吲哚胺2,3-雙加氧酶(IDO，諸如IDO1)、吲哚胺吡咯2,3-雙加氧酶1抑制劑、胰島素受體、類胰島素生長因子(諸如1、2)、整合素α-4/β-1、整合素α-4/β-7、整合素α-5/β-1、整合素α-V/β-3、整合素α-V/β-5、整合素α-V/β-6、細胞間黏著分子1 (ICAM-1)、干擾素(諸如α、α 2、β、γ)、不存在於黑素瘤中之干擾素誘發蛋白質2 (AIM2)、干擾素I型受體、介白素1配位體、介白素13受體α 2、介白素2配位體、介白素-1受體相關聯激酶4 (IRAK4)、介白素-2、介白素-29配位體、異檸檬酸去氫酶(諸如IDH1、IDH2)、Janus激酶(JAK，諸如JAK1、JAK2)、Jun N末端激酶、胰舒血管素相關肽酶3 (KLK3)基因、殺手細胞Ig類受體、激酶插入結構域受體(KDR)、驅動蛋白類蛋白質KIF11、Kirsten大鼠肉瘤病毒致癌基因同系物(KRAS)基因、吻素(KiSS-1)受體、KIT基因、v-kit Hardy-Zuckerman 4貓科肉瘤病毒致癌基因同系物(KIT)酪胺酸激酶、乳鐵傳遞蛋白、羊毛甾醇-14去甲基酶、LDL受體相關蛋白質-1、白三烯(Leukotriene) A4水解酶、李斯特菌溶胞素(Listeriolysin)、L-選擇素、黃體生成素受體(Luteinizing hormone receptor)、解離酶、淋巴細胞活化基因3蛋白(LAG-3)、淋巴細胞抗原75、淋巴細胞功能抗原-3受體、淋巴細胞特異性蛋白質酪胺酸激酶

(LCK)、淋巴細胞趨化因子(Lymphotactin)、Lyn (Lck/Yes新穎)酪胺酸激酶、離胺酸去甲基酶(諸如KDM1、KDM2、KDM4、KDM5、KDM6、A/B/C/D)、溶血磷脂酸(Lysophosphatidate)-1受體、溶酶體相關聯膜蛋白質家族(LAMP)基因、離胺醯氧化酶同系物2、離胺醯氧化酶蛋白質(LOX)、離胺醯氧化酶類蛋白質(LOXL，諸如LOXL2)、造血祖細胞激酶1 (HPK1)、肝細胞生長因子受體(MET)基因、巨噬細胞群落刺激因子(MCSF)配位體、巨噬細胞遷移抑制因子、MAGEC1基因、MAGEC2基因、穹窿體主蛋白(Major vault protein)、MAPK-活化之蛋白激酶(諸如MK2)、Mas-相關蛋白偶合受體、基質金屬蛋白酶(MMP，諸如MMP2、MMP9)、Mcl-1分化蛋白、Mdm2 p53-結合蛋白、Mdm4蛋白、黑色素-A(MART-1)黑素瘤抗原、黑素細胞蛋白質Pmel 17、黑素細胞刺激素(melanocyte stimulating hormone)配位體、黑色素瘤抗原家族A3(MAGEA3)基因、黑素瘤相關聯抗原(諸如1、2、3、6)、膜銅胺氧化酶、間皮素、MET酪胺酸激酶、代謝型麩胺酸受體1、金屬還原酶STEAP1 (前列腺六跨膜上皮抗原1)、轉移抑素(Metastin)、甲硫胺酸胺基肽酶-2、甲基轉移酶、粒線體3酮醯基CoA硫解酶、有絲分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、有絲分裂原活化蛋白激酶(MEK，諸如MEK1、MEK2)、mTOR (雷帕黴素(rapamycin；絲胺酸/蘇胺酸激酶)之機理目標、mTOR錯合物(諸如1、2)、黏蛋白(諸如1、5A、16)、mut T同系物(MTH，諸如MTH1)、Myc原癌基因蛋白質、骨髓細胞白血病1 (MCL1)基因、富含肉豆蔻醯化丙胺酸之蛋白激酶C受質(MARCKS)蛋白質、NAD ADP核糖基轉移酶、利尿肽受體C、神經細胞黏著分子1、神經激肽1 (NK1)受體、神經激肽受體、神經菌毛素2、NF κ B活化蛋白、NIMA-相關激酶9

(NEK9)、氧化氮合成酶、NK細胞受體、NK3受體、NKG2 A B活化NK受體、去甲腎上腺素轉運體、Notch (諸如Notch-2受體、Notch-3受體、Notch-4受體)、核紅細胞系2相關因子2、核因子 (NF) κ B、核仁素、核仁磷酸蛋白、核仁磷酸蛋白間變性淋巴瘤激酶(NPM-ALK)、2酮戊二酸去氫酶(oxoglutarate dehydrogenase)、2,5-寡腺苷酸化合成酶、O-甲基鳥嘌呤DNA甲基轉移酶、類鴉片受體(諸如德耳塔)、鳥胺酸去羧酶、乳清酸磷酸核糖轉移酶、孤兒細胞核激素受體NR4A1、骨鈣素(Osteocalcin)、破骨細胞分化因子、骨橋蛋白(Osteoponcin)、OX-40 (腫瘤壞死因子受體超家族成員4 TNFRSF4或CD134)受體、P3蛋白質、p38激酶、p38 MAP激酶、p53腫瘤抑制因子蛋白質、副甲狀腺激素配位體、過氧化體增殖物活化受體(PPAR，諸如α、δ、γ)、P-醣蛋白(諸如1)、磷酸酶及張力蛋白同系物(PTEN)、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)、磷酸肌醇3-激酶(PI3K，諸如α、δ、γ)、磷酸化酶激酶(PK)、PKN3基因、胎盤生長因子、血小板衍生之生長因子(PDGF，諸如α、β)、血小板衍生之生長因子(PDGF，諸如α、β)、多效性耐藥性轉運體、叢蛋白B1、PLK1基因、polo類激酶(PLK)、Polo類激酶1、聚ADP核糖聚合酶(PARP，諸如PARP1、2及3)、黑素瘤(PRAME)基因中優先表現之抗原、戊烯基結合蛋白(PrPB)、可能轉錄因子PML、孕酮受體、計劃性細胞死亡1 (PD-1)、計劃性細胞死亡配位體1抑制劑(PD-L1)、鞘脂激活蛋白前體(Prosaposin；PSAP)基因、前列腺素受體(EP4)、前列腺特異性抗原、前列腺酸性磷酸酶(Prostatic acid phosphatase)、蛋白酶體、蛋白質E7、蛋白質法呢基轉移酶、蛋白激酶(PK，諸如A、B、C)、蛋白質酪胺酸激酶、蛋白酪胺酸磷酸酶β、原癌基因絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶(PIM，諸如PIM-1、PIM-2、PIM-3)、P-選擇

素、嘌呤核苷磷酸化酶、嘌呤受體P2X配位體門控離子通道7 (P2X7)、丙酮酸去氫酶(PDH)、丙酮酸去氫酶激酶、丙酮酸激酶(PYK)、5-α-還原酶、Raf蛋白質激酶(諸如1、B)、RAF1基因、Ras基因、Ras GTP酶、RET基因、Ret酪胺酸激酶受體、視網膜母細胞瘤相關聯蛋白質、視黃酸受體(諸如γ)、類視黃素X受體、Rheb (於大腦中增濃之Ras同系物)GTP酶、ε (Ras同系物)相關蛋白激酶2、核糖核酸酶(ribonuclease)、核糖核苷酸還原酶(諸如M2次單元)、核糖體蛋白S6激酶、RNA聚合酶(諸如I、II)、Ron (Recepteur d'Origine Nantais)酪胺酸激酶、ROS1 (ROS原癌基因1、受體酪胺酸激酶)基因、Ros1酪胺酸激酶、Runt相關轉錄因子3、γ-分泌酶、S100鈣結合蛋白A9、Sarco內質網鈣ATP酶、半胱天冬酶之第二粒線體衍生之活化劑(SMAC)蛋白質、分泌之捲曲相關蛋白質-2 (Secreted frizzled related protein-2)、信號蛋白-4D (Semaphinor-4D)、絲胺酸蛋白酶、絲胺酸/蘇胺酸激酶(STK)、絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶(TBK，諸如TBK1)、信號轉導及轉錄(STAT，諸如STAT-1、STAT-3、STAT-5)、傳訊淋巴球性活化分子(SLAM)家族7、前列腺六跨膜上皮抗原(STEAP)基因、SL細胞介素配位體、平滑(SMO)受體、碘化鈉共轉運體、磷酸鈉共轉運體2B、生長抑素受體(諸如1、2、3、4、5)、刺蝟蛋白(Sonic hedgehog protein)、鳥嘌呤核苷交換因子(Son of sevenless；SOS)、特異性蛋白1 (Sp1)轉錄因子、鞘磷脂合成酶、神經鞘胺醇激酶(諸如1、2)、神經鞘胺醇-1-磷酸受體-1、脾酪胺酸激酶(SYK)、SRC基因、Src酪胺酸激酶、STAT3基因、甾類硫酸酯酶、干擾素基因之刺激劑(STING)受體、干擾素基因之刺激劑蛋白質、基質細胞衍生之因子1配位體、SUMO (小泛素類修飾因子)、超氧化歧化酶、存活素蛋白質、突觸蛋白(Synapsin) 3、

多配位體蛋白聚糖-1 (Syndecan-1)、突觸核蛋白(Synuclein) α、T細胞表面醣蛋白CD28、tank結合激酶(TBK)、TATA盒結合蛋白相關聯因子RNA聚合酶I次單元B (TAF1B)基因、T細胞CD3醣蛋白ζ鏈、T細胞分化抗原CD6、含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白結構域之蛋白質-3 (TIM-3)、T細胞表面醣蛋白CD8、Tec蛋白質酪胺酸激酶、Tek酪胺酸激酶受體、端粒酶、聚合酶逆轉錄酶(TERT)基因、肌腱蛋白、TGF β 2配位體、血小板生成素受體、胸苷激酶、胸苷磷酸化酶、胸苷酸合成酶、胸腺素(Thymosin；諸如α 1)、甲狀腺激素受體、甲狀腺刺激素受體、組織因子、TNF相關細胞凋亡誘發配位體、TNFR1相關聯死亡結構域蛋白、TNF相關細胞凋亡誘發配位體(TRAIL)受體、TNFSF11基因、TNFSF9基因、類鐸受體(TLR，諸如1-13)、拓樸異構酶(諸如I、II、III)、轉錄因子、轉移酶、運鐵蛋白、轉型生長因子(TGF，諸如β)激酶、轉型生長因子TGF-β受體激酶、轉麩氨醯胺酶(Transglutaminase)、易位相關蛋白、轉膜醣蛋白NMB、Trop-2鈣信號轉導蛋白、滋胚層醣蛋白(TPBG)基因、滋胚層醣蛋白、旋轉肌球素(Tropomyosin)受體激酶(Trk)受體(諸如TrkA、TrkB、TrkC)、色胺酸5-羥化酶、微管蛋白、腫瘤壞死因子(TNF，諸如α、β)、腫瘤壞死因子13C受體、腫瘤進展基因座2 (TPL2)、腫瘤蛋白53 (TP53)基因、腫瘤抑制劑候選物2 (TUSC2)基因、酪胺酸酶、酪胺酸羥化酶、酪胺酸激酶(TK)、酪胺酸激酶受體、具有免疫球蛋白類及EGF類結構域之酪胺酸激酶(TIE)受體、酪胺酸蛋白激酶ABL1抑制劑、泛素、泛素羧基水解酶同功酶L5、泛素硫酯酶-14、泛素共軛酶E2I (UBE2I、UBC9)、尿素酶(Urease)、尿激酶纖維蛋白溶酶原活化物、子宮球蛋白(Uteroglobin)、香草素VR1、血管細胞黏著蛋白質1、血管內皮生長因子受體(VEGFR)、T細胞活化之V結構

域Ig抑 制 劑(VISTA)、VEGF-1受 體 、VEGF-2受 體 、VEGF-3受 體 、VEGF-A、VEGF-B、波形蛋白(Vimentin)、維生素D3受體、原癌基因酪胺酸-蛋白激酶Yes、Wee-1蛋白激酶、威爾姆斯氏腫瘤抗原1、威爾姆斯氏腫瘤蛋白質、細胞凋亡之X連鎖抑制蛋白質(X-linked inhibitor of apoptosis protein)、鋅指蛋白轉錄因子或其任何組合。因此，在某些實施例中，一種治療癌症及/或疾病或症狀之方法包含向有需要之患者投與有效量之與額外藥劑(例如，第二、第三、第四或第五活性劑)組合的如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，其可適用於治療癌症、癌症附帶或與癌症共呈現之過敏性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病及/或急性發炎反應，該癌症及/或疾病或症狀共同存在或由癌症(例如，過敏性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病及/或急性發炎反應)加劇或由其觸發。用第二、第三、第四或第五活性劑治療可在用如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體治療之前、同時或之後。在某些實施例中，將如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與另一活性劑以單一劑型組合。可與如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、立體異構體溶劑合物或互變異構體組合使用的適合抗腫瘤或抗癌治療劑包括但不限於化學治療劑，例如絲裂黴素C、卡鉑、紫杉醇、順鉑、太平洋紫杉醇、依託泊苷、小紅莓或包含前述化學治療劑中之至少一者的組合。亦可單獨或與化學治療劑組合使用放射性治療抗腫瘤劑。

【0181】 如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體

異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可適用作化學敏感劑，且由此可適用於與其他化學治療藥物，尤其誘發細胞凋亡之藥物組合。因此，在某些實施例中，本發明提供一種用於增加癌細胞對化學療法之敏感性的方法，其包含以足以增加癌細胞對化學治療劑之敏感性的量向需要或經歷化學療法之患者投與化學治療劑以及如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0182】

抗癌組合療法

本文中所描述之化合物可與以下中之一或多者一起使用或組合：化學治療劑、抗癌劑、抗血管生成劑、抗纖維化劑、免疫治療劑、治療性抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質(諸如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗體-藥物共軛物(ADC)、放射性治療劑、抗腫瘤劑、抗增殖劑、溶瘤病毒、基因修飾劑或編輯劑(諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶或合成核酸酶、TALEN)、CAR (嵌合抗原受體) T細胞免疫治療劑、經工程改造之T細胞受體(TCR-T)或其任何組合。此等治療劑可呈化合物、抗體、多肽或聚核苷酸之形式。在某些實施例中，本申請案提供一種產品，其包含用於同時、單獨或依序用於療法中之呈經組合製劑形式的本文中所描述之化合物及額外治療劑。

【0183】 如本文中所用，術語「化學治療劑」或「化學治療」(或在用化學治療劑治療之情況下之「化學療法」)意欲涵蓋適用於治療癌症之任何非蛋白質(亦即，非肽)化合物。化學治療劑之實例包括但不限於：烷

基化劑，諸如噻替派及環磷醯胺(CYTOXAN®)；烷基磺酸酯，諸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯佐替派(benzodepa)、卡波醌(carboquone)、美妥替派(meturedepa)及烏瑞替派(uredepa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，其包括六甲蜜胺、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲蜜胺(trimemylolomelamine)；多聚乙醯，尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone)；喜樹鹼，包括合成類似物拓朴替康；苔蘚抑素、卡利斯他汀(callystatin)；CC-1065，包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物；念珠藻素(cryptophycin)，尤其念珠藻素1及念珠藻素8；海兔毒素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin)，包括合成類似物KW-2189及CBI-TMI；軟珊瑚醇(軟珊瑚醇)；5-氮胞苷；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如氯芥苯丁酸、萘氮芥(chlornaphazine)、環磷醯胺、葡磷醯胺、艾沃醯胺(evofosfamide)、苯達莫司汀(bendamustine)、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、二氯甲基二乙胺氧化物鹽氯化物、美法侖、新恩比興(novembichin)、膽甾醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)及尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀、氯脲黴素、福莫司汀(foremustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如，卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素γII及卡奇黴素φI1)、達內黴素(dynemicin) (包括達內黴素A)、雙膦酸鹽(諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)、埃斯培拉黴素(esperamicin))、新製癌菌

素發色團及相關色素蛋白烯二炔抗生素色素體、阿克拉黴素(aclacinomycins)、放線菌素、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博萊黴素、放線菌素C、卡拉比星(carabicin)、洋紅黴素(carrninomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycins)、放線菌素d、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓(包括嗎啉基-小紅莓、氰基-嗎啉基-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓及去氧小紅莓(deoxydoxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達比星、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素、培洛黴素(peplomycin)、泊非羅黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲菌素、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)及左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如黛莫蝶呤(demopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)及曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤及硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、雙去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱及氟尿苷；雄激素，諸如卡魯睾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸根(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)及睾內酯(testolactone)；抗腎上腺，諸如胺麩精、米托坦及曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑(諸如亞葉酸)；放射性治療劑(諸如鐳-223)；單端孢黴烯(trichothecenes)，尤其T-2毒素、弗納庫林A

(verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及胺癸叮(anguidine)；類紫杉醇，諸如太平洋紫杉醇(TAXOL®)、阿布拉生(abraxane)、多烯紫杉醇(docetaxel；TAXOTERE®)、卡巴利他索(cabazitaxel)、BIND-014、替司他賽(tesetaxel)；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑、NC-6004奈米鉑；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；赫布西爾(hestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；艾弗欣(elformthine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；磨菇多糖(lentinan)；甲醯四氫葉酸(leucovorin)；氯尼達明(lonidamine)；類美登素(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；丙脒腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；尼曲吖啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；氟嘧啶；醛葉酸(folinic acid)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；多醣-K(PSK)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；曲貝替定(trabectedin)、三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-特洛米安(tricUorotriemylamine)；胺基甲酸酯；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；甲托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside；「Ara-C」)；環磷醯胺；賽派塔(thiopeta)；苯丁酸氮芥；吉西他濱

(gemcitabine；GEMZAR®)；6-硫鳥嘌呤；甾基嘌呤；甲胺喋呤；長春鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(etoposide；VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼(vancristine)；長春瑞賓(vinorelbine；NAVELBINE®)；諾凡特龍(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；柔紅黴素(daunomycin)；胺基喋呤(aminopterin)；希羅達(xeoloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓樸異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DFMO)；類視黃素，諸如視黃酸；卡培他濱(capecitabine)；NUC-1031；FOLFIRI (氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸及伊立替康(irinotecan))；及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0184】本文中所描述之化合物可與一或多種額外治療劑一起使用或組合。治療劑可根據其作用機制分類為例如以下各組：

抗代謝物/抗癌劑，諸如嘧啶類似物氟尿苷、卡培他濱、阿糖胞苷、CPX-351 (脂質阿糖胞苷、道諾黴素(daunorubicin))及TAS-118；

嘌呤類似物、葉酸拮抗劑(諸如普拉曲沙(pralatrexate))及相關抑制劑；

抗增生/抗有絲分裂劑，其包括天然產物，諸如長春花生物鹼(vinca alkaloid)(長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine))及微管瓦解劑，諸如紫杉烷(太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇)、長春鹼(vinblastin)、諾考達唑(nocodazole)、埃博黴素(epothilone)、長春瑞賓(NAVELBINE®)，及表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins；依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide))；

DNA損傷劑，諸如放射菌素、安吖啶、白消安、卡鉑、苯丁酸氮芥、順鉑、環磷醯胺(CYTOXAN®)、放線菌素D、道諾黴素、小紅莓、表

柔比星、異環磷醯胺、美法侖、二氯甲二乙胺、絲裂黴素C、米托蒽醌、亞硝基脲、丙卡巴肼、紫杉醇、克癌易(Taxotere)、替尼泊苷、依託泊苷及三伸乙基硫代磷醯胺；

DNA低甲基化劑，諸如瓜達西汀(guadecitabine；SGI-110)、ASTX727；

抗生素，諸如放線菌素D、道諾黴素、小紅莓、伊達比星、蒽環黴素、米托蒽醌、博來黴素(bleomycins)、普卡黴素(plicamycin；光神黴素(mithramycin))；

酶類，諸如系統地代謝L-天冬醯胺且剝奪不具有合成其自身天冬醯胺之能力的細胞之L-天冬醯胺酶；

抗血小板劑；

靶向Bcl-2之DNAi寡核苷酸，諸如PNT2258；

活化或再活化潛伏人類免疫缺陷病毒(HIV)之藥劑，諸如帕比諾他(panobinostat)及羅米地辛(romidepsin)；

天冬醯胺酶刺激劑，諸如克立他酶(crisantaspase) (Erwinase®)及GRASPA (ERY-001、ERY-ASP)、聚乙二醇化卡拉斯酶(calaspargase pegol)；

泛Trk、ROS1及ALK抑制劑，諸如恩曲替尼(entrectinib)、TPX-0005；

多形性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑，諸如艾樂替尼(alectinib)、色瑞替尼(ceritinib)；

抗增生/抗有絲分裂烷基化劑，諸如氮芥環磷醯胺及類似物(美法侖、氯芥苯丁酸、六甲蜜胺及噻替派)、烷基亞硝基脲(卡莫司汀)及類似物、

鏈脲菌素及三氮烯(達卡巴嗪)；

抗增生/抗有絲分裂抗代謝物，諸如葉酸類似物(甲胺喋呤)；

鉑配位錯合物(順鉑、奧沙利鉑(oxiloplatinim)及卡鉑)、丙卡巴肼、羥脲、米托坦及胺麩精；

激素、激素類似物(雌激素、他莫昔芬(tamoxifen)、戈舍瑞林(goserelin)、比卡魯胺(bicalutamide)及尼魯米特(nilutamide))及芳香酶抑制劑(來曲唑(letrozole)及阿那曲唑(anastrozole))；

抗凝劑，諸如肝素、合成肝素鹽及其他凝血酶之抑制劑；

纖維蛋白溶解劑，諸如組織纖維蛋白溶酶原活化因子、鏈球菌激酶、尿激酶、阿司匹林(aspirin)、雙嘧達莫(dipyridamole)、噻氯匹定(ticlopidine)及克羅匹多(clopidogrel)；

抗遷移劑；

抗分泌劑(布瑞汀(breveldin))；

免疫抑制劑，諸如他克莫司(tacrolimus)、西羅莫司(sirolimus)、硫唑嘌呤及黴酚酸酯(mycophenolate)；

生長因子抑制劑，及血管內皮生長因子抑制劑；

纖維母細胞生長因子抑制劑，諸如FPA14；

抗VEGFR抗體，諸如IMC-3C5、GNR-011、塔尼比單抗(tanibirumab)；

抗VEGF/DDL4抗體，諸如ABT-165；

抗鈣黏素抗體，諸如HKT-288；

抗CD70抗體，諸如AMG-172；

抗含富白胺酸重複蛋白15 (LRRC15)抗體，諸如ABBV-085及

ARGX-110；

血管收縮素受體阻斷劑、氧化氮供體；

反義寡核苷酸，諸如AEG35156、IONIS-KRAS-2.5Rx、EZN-3042、RX-0201、IONIS-AR-2.5Rx、BP-100 (普瑞博森(prexigebersen))、IONIS-STAT3-2.5Rx；

DNA干擾寡核苷酸，諸如PNT2258、AZD-9150；

抗ANG-2抗體，諸如MEDI3617及LY3127804；

抗ANG-1/ANG-2抗體，諸如AMG-780；

抗MET/EGFR抗體，諸如LY3164530；

抗EGFR抗體，諸如ABT-414、AMG-595、萊西單抗(necitumumab)、ABBV-221、馬佛多坦德帕土西珠單抗(depatuxizumab mafodotin；ABT-414)、托木妥昔單抗(tomuzotuximab)、ABT-806、維必施(vectibix)、莫多西單抗(modotuximab)、RM-1929；

抗CSF1R抗體，諸如艾瑪圖單抗(emactuzumab)、LY3022855、AMG-820、FPA-008 (卡比拉單抗(cabiralizumab))；

抗CD40抗體，諸如RG7876、SEA-CD40、APX-005M、ABBV-428；

抗內皮因子抗體，諸如TRC105 (卡妥昔單抗(carotuximab))；

抗CD45抗體，諸如131I-BC8 (lomab-B)；

抗HER3抗體，諸如LJM716、GSK2849330；

抗HER2抗體，諸如馬爾吉土西單抗(margetuximab)、MEDI4276、BAT-8001；

抗HLA-DR抗體，諸如IMMU-114；

抗IL-3抗體，諸如JNJ-56022473；

抗OX40抗體，諸如MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562 (塔沃西單抗(tavolixizumab))、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368；

抗EphA3抗體，諸如KB-004；

抗CD20抗體，諸如奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、IGN-002；

抗CD20/CD3抗體，諸如RG7828；

抗CD37抗體，諸如AGS67E、奧特勒土珠單抗(otlertuzumab；TRU-016)；

抗ENPP3抗體，諸如AGS-16C3F；

抗FGFR-3抗體，諸如LY3076226、B-701；

抗FGFR-2抗體，諸如GAL-F2；

抗C5抗體，諸如ALXN-1210；

抗CD27抗體，諸如瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)；

抗TROP-2抗體，諸如IMMU-132；

抗NKG2a抗體，諸如莫納利珠單抗(monalizumab)；

抗VISTA抗體，諸如HMBD-002；

抗PVRIG抗體，諸如COM-701；

抗EpCAM抗體，諸如VB4-845；

抗BCMA抗體，諸如GSK-2857916；

抗CEA抗體，諸如RG-7813；

抗分化叢集3 (CD3)抗體，諸如MGD015；

抗葉酸受體α抗體，諸如IMGN853；

MCL-1抑制劑，諸如AMG-176、AMG-397、S-64315及AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037；

epha2抑制劑，諸如MM-310；

抗LAG-3抗體，諸如瑞拉單抗(relatlimab；ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767；

raf激酶/VEGFR抑制劑，諸如RAF-265；

多蜂房蛋白(EED)抑制劑，諸如MAK683；

抗纖維母細胞活化蛋白(FAP)/IL-2R抗體，諸如RG7461；

抗纖維母細胞活化蛋白(FAP)/TRAIL-R2抗體，諸如RG7386；

抗墨角藻糖基(fucosyl)-GM1抗體，諸如BMS-986012；

p38 MAP激酶抑制劑，諸如那力替尼(ralimetinib)；

PRMT1抑制劑，諸如MS203；

神經鞘胺醇激酶2 (SK2)抑制劑，諸如奧帕尼布(opaganib)；

FLT3-ITD抑制劑，諸如BCI-332；

細胞核紅細胞系2相關因子2刺激劑，諸如奧瑪韋隆(omaveloxolone；RTA-408)；

旋轉肌球素受體激酶(TRK)抑制劑，諸如LOXO-195、ONO-7579；

抗ICOS抗體，諸如JTX-2011、GSK3359609；

抗DR5 (TRAIL2)抗體，諸如DS-8273；

抗GD2抗體，諸如APN-301；

抗介白素-17 (IL-17)抗體，諸如CJM-112；

抗碳酸酐酶IX抗體，諸如TX-250；

抗CD38-衰減因子(attenukine)，諸如TAK573；

抗黏蛋白1抗體，諸如加迪珠單抗(gatipotuzumab)；

黏蛋白1抑制劑，諸如GO-203-2C；

MARCKS蛋白質抑制劑，諸如BIO-11006；

葉酸拮抗劑，諸如阿弗地林(arfolitixorin)；

半乳糖凝集素-3抑制劑，諸如GR-MD-02；

磷酸化P68抑制劑，諸如RX-5902；

CD95/TNF調節劑，諸如奧弗沃巴(ofranergene obadenovec)；

PI3K/Akt/mTOR抑制劑，諸如ABTL-0812；

泛PIM激酶抑制劑，諸如INCB-053914；

IL-12基因刺激劑，諸如EGEN-001、塔沃特德(tavokinogene telseplasmid)；

熱衝擊蛋白質HSP90抑制劑，諸如TAS-116、PEN-866；

VEGF/HGF拮抗劑，諸如MP-0250；

SYK酪胺酸激酶/FLT3酪胺酸激酶抑制劑，諸如TAK-659；

SYK酪胺酸激酶/JAK酪胺酸激酶抑制劑，諸如ASN-002；

FLT3酪胺酸激酶，諸如FF-10101；

FMS樣酪胺酸激酶-3配位體(FLT3L)，諸如CDX-301；

FLT3/MEK1抑制劑，諸如E-6201；

IL-24拮抗劑，諸如AD-IL24；

RIG-I促效劑，諸如RGT-100；

氣單胞菌溶素刺激劑，諸如托普欣(topsalysin)；

P-醣蛋白1抑制劑，諸如HM-30181A；

CSF-1拮抗劑，諸如ARRY-382、BLZ-945；

CCR8抑制劑，諸如I-309、SB-649701、HG-1013、RAP-310；

抗間皮素抗體，諸如SEL-403；

胸苷激酶刺激劑，諸如阿格維克(aglatimagene besadenovec)；

Polo類激酶1抑制劑，諸如PCM-075；

TLR-7促效劑，諸如TMX-101 (咪喹莫特)；

NEDD8抑制劑，諸如佩沃塔特(pevonedistat；MLN-4924)、TAS-4464；

多效性路徑調節劑，諸如阿多米德(avadomide；CC-122)；

FoxM1抑制劑，諸如硫鏈絲菌肽(thiostrepton)；

抗MUC1抗體，諸如Mab-AR-20.5；

抗CD38抗體，諸如伊薩土西單抗(isatuximab)、MOR-202；

UBA1抑制劑，諸如TAK-243；

Src酪胺酸激酶抑制劑，諸如VAL-201；

VDAC/HK抑制劑，諸如VDA-1102；

BRAF/PI3K抑制劑，諸如ASN-003；

Elf4a抑制劑，諸如羅西替布(rohinitib)、eFT226；

TP53基因刺激劑，諸如ad-p53；

PD-L1/EGFR抑制劑，諸如GNS-1480；

視黃酸受體α (RARα)抑制劑，諸如SY-1425；

SIRT3抑制劑，諸如YC8-02；

基質細胞衍生之因子1配位體抑制劑，諸如聚乙二醇化奧拉希德(olaptesed pegol；NOX-A12)；

IL-4受體調節劑，諸如MDNA-55；

精胺酸酶-I刺激劑，諸如佩拉酶(pegzilarginase)；

拓樸異構酶I抑制劑/低氧誘發因子-1 α抑制劑，諸如PEG-SN38 (聚乙二醇化非特坎(firtecan pegol))；

低氧誘發因子-1 α抑制劑，諸如PT-2977、PT-2385；

CD122促效劑，諸如NKTR-214；

p53腫瘤抑制蛋白刺激劑，諸如克維林(kevetrin)；

Mdm4/Mdm2 p53結合蛋白抑制劑，諸如ALRN-6924；

紡錘體驅動蛋白(kinesin spindle protein；KSP)抑制劑，諸如非那西布(filanesib；ARRY-520)；

CD80-fc融合蛋白抑制劑，諸如FPT-155；

多發性內分泌腺瘤蛋白及混合細胞系白血病(MLL)抑制劑，諸如KO-539；

肝x受體促效劑，諸如RGX-104；

IL-10促效劑，諸如AM-0010；

EGFR/ErbB-2抑制劑，諸如瓦尼替尼(varlitinib)；

VEGFR/PDGFR抑制劑，諸如沃羅拉尼(vorolanib)；

IRAK4抑制劑，諸如CA-4948；

抗TLR-2抗體，諸如OPN-305；

鈣調蛋白調節劑，諸如CBP-501；

糖皮質激素受體拮抗劑，諸如瑞拉蘭特(relacorilant；CORT-125134)；

第二粒線體衍生之半胱天冬酶活化物(SMAC)蛋白質抑制劑，諸如BI-891065；

乳鐵傳遞蛋白調節劑，諸如LTX-315；

Kit酪胺酸激酶/PDGF受體α拮抗劑，諸如DCC-2618；

KIT抑制劑，諸如PLX-9486；

核輸出蛋白1抑制劑，諸如艾塔尼西(eltanexor)；

EGFR/ErbB2/Ephb4抑制劑，諸如特伐替尼(tesevatinib)；

抗CD33抗體，諸如IMGN-779；

抗KMA抗體，諸如MDX-1097；

抗TIM-3抗體，諸如TSR-022、LY-3321367、MBG-453；

抗CD55抗體，諸如PAT-SC1；

抗PSMA抗體，諸如ATL-101；

抗CD100抗體，諸如VX-15；

抗EPHA3抗體，諸如菲巴珠單抗(fibatuzumab)；

抗Erbb抗體，諸如CDX-3379、HLX-02、塞里班土單抗(seribantumab)；

抗APRIL抗體，諸如BION-1301；

抗TIGIT抗體，諸如BMS-986207、RG-6058；

CHST15基因抑制劑，諸如STNM-01；

RAS抑制劑，諸如NEO-100；

生長抑素受體拮抗劑，諸如OPS-201；

CEBPA基因刺激劑，諸如MTL-501；

DKK3基因調節劑，諸如MTG-201；

p70s6k抑制劑，諸如MSC2363318A；

甲硫胺酸胺基肽酶2 (MetAP2)抑制劑，諸如M8891、APL-1202；

精胺酸N-甲基轉移酶5抑制劑，諸如GSK-3326595；

抗計劃性細胞死亡蛋白1 (抗PD-1)抗體，諸如納武單抗(OPDIVO®、BMS-936558、MDX-1106)、派立珠單抗(KEYTRUDA®、MK-3477、SCH-900475、拉立珠單抗(lambrolizumab)，CAS登記號1374853-91-4)、皮立珠單抗(pidilizumab)、PF-06801591、BGB-A317、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、MGA-012、BI-754091、REGN-2810 (測米匹單抗(cemiplimab))、AGEN-2034、JS-001、JNJ-63723283、傑諾珠單抗(genolimzumab；CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、BAT-1306，及抗計劃性死亡配位體1 (抗PD-L1)抗體，諸如BMS-936559、阿特珠單抗(MPDL3280A)、德瓦魯單抗(durvalumab；MEDI4736)、阿維魯單抗(avelumab)、CK-301 (MSB0010718C)、MEDI0680、CX-072、CBT-502、PDR-001 (斯帕塔利單抗(spartalizumab))、TSR-042 (多斯利單抗(dostarlimab))、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155、KN-035、IBI-308、FAZ-053及MDX1105-01)；

PD-L1/VISTA拮抗劑，諸如CA-170；

抗PD-L1/TGFβ抗體，諸如M7824；

抗運鐵蛋白抗體，諸如CX-2029；

抗IL-8 (介白素-8)抗體，諸如HuMax-Inflam；

ATM (共濟失調毛細管擴張)抑制劑，諸如AZD0156；

CHK1抑制劑，諸如GDC-0575、LY2606368 (普瑞替布(prexasertib))、SRA737、RG7741 (CHK1/2)；

CXCR4拮抗劑，諸如BL-8040、LY2510924、布利沙福(burixafor)

(TG-0054)、X4P-002、X4P-001-IO；

EXH2抑制劑，諸如GSK2816126；

HER2抑制劑，諸如來那替尼(neratinib)、圖卡替尼(tucatinib)(ONT-380)；

KDM1抑制劑，諸如ORY-1001、IMG-7289、INCB-59872、GSK-2879552；

CXCR2拮抗劑，諸如AZD-5069；

GM-CSF抗體，諸如朗齊魯單抗(lenzilumab)；

DNA依賴性蛋白激酶抑制劑，諸如MSC2490484A (尼瑟替布(nedisertib))、VX-984、AsiDNA (DT-01)；

蛋白激酶C (PKC)抑制劑，諸如LXS-196及索塔妥林(sotrastaurin)；

選擇性雌激素受體下調劑(SERD)，諸如氟維司群(fulvestrant；Faslodex®)、RG6046、RG6047、艾拉司群(elacestrant；RAD-1901)及AZD9496；

選擇性雌激素受體共價拮抗劑(SERCA)，諸如H3B-6545；

選擇性雄激素受體調節劑(SARM)，諸如GTX-024及達諾米德(darolutamide)；

轉型生長因子-β (TGF-β)激酶拮抗劑，諸如高倫替布(galunisertib)；

抗轉型生長因子-β (TGF-β)抗體，諸如LY3022859、NIS793及XOMA 089；

雙特異性抗體，諸如MM-141 (IGF-1/ErbB3)、MM-111 (Erb2/Erb3)、JNJ-64052781 (CD19/CD3)、PRS-343 (CD-137/HER2)、AFM26 (BCMA/CD16A)、JNJ-61186372 (EGFR/cMET)、AMG-211

(CEA/CD3)、RG7802 (CEA/CD3)、ERY-974 (CD3/GPC3)、範茨珠單抗(vancizumab；血管生成素/VEGF)、PF-06671008 (鈣黏素/CD3)、AFM-13 (CD16/CD30)、APVO436 (CD123/CD3)、弗圖珠單抗(flotetuzumab；CD123/CD3)、REGN-1979 (CD20/CD3)、MCLA-117 (CD3/CLEC12A)、MCLA-128 (HER2/HER3)、JNJ-0819、JNJ-7564 (CD3/血紅素)、AMG-757 (DLL3-CD3)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、AK-104 (CTLA-4/PD-1)、AMG-330 (CD33/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、BI-836880 (VEFG/ANG2)、JNJ-63709178 (CD123/CD3)、MGD-007 (CD3/gpA33)及MGD-009 (CD3/B7H3)；

突變型選擇性EGFR抑制劑，諸如PF-06747775、EGF816 (納紮替尼(nazartinib))、ASP8273、ACEA-0010及BI-1482694；

抗GITR (糖皮質激素誘發之腫瘤壞死因子受體相關蛋白質)抗體，諸如MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248及GWN-323；

抗δ類蛋白質配位體3 (DDL3)抗體，諸如特西諾瓦單抗(rovalpituzumab tesirine)；

抗群集素抗體，諸如AB-16B5；

抗艾普瑞林-A4 (EFNA4)抗體，諸如PF-06647263；

抗RANKL抗體，諸如地諾單抗(denosumab)；

抗間皮素抗體，諸如BMS-986148及抗MSLN-MMAE；

抗磷酸鈉共轉運蛋白2B (NaP2B)抗體，諸如立伐土珠單抗(lifastuzumab)；

抗c-Met抗體，諸如ABBV-399；

腺苷A2A受體拮抗劑，諸如CPI-444、AZD-4635、普雷迪南(preladenant)及PBF-509；

α-酮戊二酸去氫酶(KGDH)抑制劑，諸如CPI-613；

XPO1抑制劑，諸如西林俄(selinexor) (KPT-330)；

異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)抑制劑，諸如艾那尼布(enasidenib) (AG-221)；

IDH1抑制劑，諸如AG-120及AG-881 (IDH1及IDH2)、IDH-305及BAY-1436032；

介白素-3受體 (IL-3R)調節劑，諸如SL-401；

精胺酸脫亞胺酶刺激劑，諸如聚乙二醇精胺酸酶(ADI-PEG-20)；

抗體-藥物共軛物，諸如MLN0264 (抗GCC，抗鳥苷酸環化酶C)、T-DM1 (曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine)、Kadcycla)、米拉珠單抗(milatuzumab)-小紅莓(hCD74-DOX)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)、DCDT2980S、保納珠單抗維多汀(polatuzumab vedotin)、SGN-CD70A、SGN-CD19A、英妥珠單抗奧米欣(inotuzumab ozogamicin)、洛瓦土珠單抗美登素(lorvotuzumab mertansine)、SAR3419、尹薩珠單抗戈維特坎(isactuzumab govitecan)、因福土單抗維多汀(enfortumab vedotin；ASG-22ME)、ASG-15ME、DS-8201 (曲妥珠單抗德魯特坎(trastuzumab deruxtecan))、225Ac-林妥珠單抗(225Ac-lintuzumab)、U3-1402、177Lu-特特拉克斯坦-特圖瑪(177Lu-tetraxetan-tetuloma)、替索圖單抗維多汀(tisotumab vedotin)、阿內圖單抗拉夫坦辛(anetumab ravtansine)、CX-2009、SAR-566658、W-0101、保納珠單抗維多汀(polatuzumab vedotin)及ABBV-085；

緊密連接蛋白-18抑制劑，諸如克迪西單抗(claudiximab)；

β-連環蛋白抑制劑，諸如CWP-291；

抗CD73抗體，諸如MEDI-9447 (奧勒魯單抗(oleclumab))、CPX-006、IPH-53、BMS-986179及NZV-930；

CD73拮抗劑，諸如AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425及CB-708；

CD39/CD73拮抗劑，諸如PBF-1662；

趨化激素受體2 (CCR)抑制劑，諸如PF-04136309、CCX-872及BMS-813160 (CCR2/CCR5)；

胸苷酸合成酶抑制劑，諸如ONX-0801；

ALK/ROS1抑制劑，諸如勞拉替尼(lorlatinib)；

端粒酶抑制劑，諸如G007-LK；

Mdm2 p53-結合蛋白抑制劑，諸如CMG-097及HDM-201；

c-PIM抑制劑，諸如PIM447；

BRAF抑制劑，諸如達拉非尼(dabrafenib)、維羅非尼(vemurafenib)、恩拉菲尼(encorafenib) (LGX818)及PLX8394；

神經鞘胺醇激酶-2 (SK2)抑制劑，諸如Yeliva® (ABC294640)；

細胞週期抑制劑，諸如司美替尼(selumetinib；MEK1/2)，及沙帕他濱(sapacitabine)；

AKT抑制劑，諸如MK-2206、伊巴替布(ipatasertib)、阿弗替布(afuresertib)、AZD5363及ARQ-092、卡瓦替布(capivasertib)以及曲西立濱(triciribine)；

抗CTLA-4 (細胞毒性T淋巴細胞蛋白質-4)抑制劑，諸如曲美木單抗

(tremelimumab)、AGEN-1884及BMS-986218；

c-MET抑制劑，諸如AMG-337、薩沃替尼(savolitinib)、替萬替尼(tivantinib；ARQ-197)、卡普尼布(capmatinib)及特潑替尼(tepotinib)、ABT-700、AG213、AMG-208、JNJ-38877618 (OMO-1)、默萊替尼(merestinib)以及HQP-8361；

c-Met/VEGFR抑制劑，諸如BMS-817378及TAS-115；

c-Met/RON抑制劑，諸如BMS-777607；

BRAF/EGFR抑制劑，諸如BGB-283；

bcr/abl抑制劑，諸如瑞把替尼(rebastinib)、阿西尼布(asciminib)；

MNK1/MNK2抑制劑，諸如eFT-508；

mTOR抑制劑/細胞色素P450 3A4刺激劑，諸如TYME-88；

離胺酸特異性去甲基酶-1 (LSD1)抑制劑，諸如CC-90011；

泛RAF抑制劑，諸如LY3009120、LXH254及TAK-580；

Raf/MEK抑制劑，諸如RG7304；

CSF1R/KIT及FLT3抑制劑，諸如派西尼布(pexidartinib；PLX3397)；

激酶抑制劑，諸如凡德他尼(vandetanib)；

E選擇素拮抗劑，諸如GMI-1271；

分化誘導劑，諸如維甲酸(tretinoin)；

表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑，諸如奧希替尼(osimertinib；AZD-9291)；

拓樸異構酶抑制劑，諸如小紅莓、道諾黴素、放線菌素D、京尼平苷(eniposide)、表柔比星、依託泊苷、伊達比星、伊立替康、米托蒽醌、匹

蒽醌(pixantrone)、索布佐生(sobuzoxane)、拓朴替康、伊立替康、MM-398 (伊立替康脂質體)、沃薩洛辛(vosaroxin)及GPX-150、阿多比星(aldoxorubicin)、AR-67、瑪韋替尼(mavelertinib)、AST-2818、阿維替尼(avitinib；ACEA-0010)及伊洛福芬(irofulven；MGI-114)；

皮質類固醇，諸如可的松(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、氫化可的松(hydrocortisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、潑尼松(prednisone)及潑尼龍(prednisolone)；

生長因子信號轉導激酶抑制劑；

核苷類似物，諸如DFP-10917；

Axl抑制劑，諸如BGB-324 (貝西替尼(bemcentinib))及SLC-0211；

BET抑制劑，諸如INCB-054329、INCB057643、TEN-010、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、GSK525762 (莫尼西布(molibresib))、NHWD-870、ODM-207、GSK-2820151、GSK-1210151A、ZBC246、ZBC260、ZEN3694、FT-1101、RG-6146、CC-90010、米韋西布(mivebresib)、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610及GS-5829；

PARP抑制劑，諸如奧拉帕尼(olaparib)、如卡帕瑞(veliparib)、維利帕尼(veliparib)、他拉帕瑞(talazoparib)、ABT-767及BGB-290；

蛋白酶體抑制劑，諸如依薩佐米(ixazomib)、卡非佐米(carfilzomib)(Kyprolis®)、馬瑞佐米(marizomib)；

麩醯胺酸酶抑制劑，諸如CB-839；

疫苗，諸如肽疫苗TG-01 (RAS)、GALE-301、GALE-302、萊尼哌嗎-s (nelipepimut-s)、SurVaxM、DSP-7888、TPIV-200、PVX-410、

VXL-100、DPX-E7、ISA-101、6MHP、OSE-2101、加利哌嗎-S (galinpepimut-S)、SVN53-67/M57-KLH、IMU-131；細菌載體疫苗，諸如CRS-207/GVAX、阿利莫金非洛巴克(axalimogene filolisbac；ADXS11-001)；腺病毒載體疫苗，諸如那多拉金非拉維克(nadofaragene firadenovec)；自體Gp96疫苗；樹突狀細胞疫苗，諸如CVactm、斯塔賽爾-T (stapuldencel-T)、艾他賽爾-T (eltrapuldencel-T)、SL-701、BSK01TM、洛卡賽爾-T (rocapuldencel-T；AGS-003)、DCVAC、CVac^{tm}、斯塔賽爾-T、艾他賽爾-T、SL-701、BSK01^{TM}、ADXS31-142；溶瘤疫苗，諸如塔里穆尼拉赫韋克(talimogene laherparepvec)、派替莫金德瓦維克(pexastimogene devacirepvec)、GL-ONC1、MG1-MA3、細小病毒H-1、ProstAtak、恩那希瑞(enadenotucirev)、MG1MA3、ASN-002 (TG-1042)；治療性疫苗，諸如CVAC-301、CMP-001、PF-06753512、VBI-1901、TG-4010、ProscaVax^{TM}；腫瘤細胞疫苗，諸如Vigil® (IND-14205)、Oncoquest-L疫苗；減毒、重組型、血清型1脊髓灰白質炎病毒疫苗，諸如PVS-RIPO；阿達洛德西莫林(Adagloxad simolenin)；MEDI-0457；DPV-001，一種富含腫瘤衍生之噬小體之癌症疫苗；RNA疫苗，諸如CV-9209、LV-305；DNA疫苗，諸如MEDI-0457、MVI-816、INO-5401；表現p53之改良型安卡拉牛痘病毒(vaccinia virus Ankara)疫苗，諸如MVA-p53；DPX-Survivac；BriaVax^{TM}；GI-6301；GI-6207；及GI-4000；

抗DLL4 (δ樣配位體4)抗體，諸如登西珠單抗(demcizumab)；

STAT-3抑制劑，諸如那帕布新(napabucasin；BBI-608)；

ATP酶p97抑制劑，諸如CB-5083；

平滑(SMO)受體抑制劑，諸如Odomzo® (索尼德吉(sonidegib)，先前LDE-225)、LEQ506、維莫德吉(vismodegib；GDC-0449)、BMS-833923、格萊德吉(glasdegib；PF-04449913)、LY2940680及伊曲康唑(itraconazole)；

干擾素α配位體調節劑，諸如干擾素α-2b、干擾素α-2a生物類似物(Biogenomics)、羅派干擾素(ropeginterferon) α-2b (AOP-2014、P-1101、PEG IFN α-2B)、穆提非隆(Multiferon；阿法耐提(Alfanative)，維拉金(Viragen))、干擾素α 1b、羅擾素-A (Roferon-A)(坎非隆(Canferon)、Ro-25-3036)、干擾素α-2a後續生物製劑(拜斯度(Biosidus))(Inmutag、Inter 2A)、干擾素α-2b後繼生物製劑(Biosidus(拜斯度)-Bioferon(拜非隆)、Citopheron(斯托非隆)、Ganapar(嘎納帕)，Beijing Kawin Technology-卡非隆(Kaferon))、阿法菲酮(Alfaferone)、聚乙二醇化干擾素α-1b、聚乙二醇化干擾素α-2b後續生物製劑(Amega)、重組型人類干擾素α-1b、重組型人類干擾素α-2a、重組型人類干擾素α-2b、維托珠單抗(veltuzumab)-IFNα 2b結合物、Dynavax (SD-101)及干擾素α-n1 (霍莫非隆(Humoferon)、SM-10500、蘇米非隆(Sumiferon))；

干擾素γ配位體調節劑，諸如干擾素γ (OH-6000、奧格瑪100 (Ogamma 100))；

IL-6受體調節劑，諸如托西利單抗(tocilizumab)、司妥昔單抗(siltuximab)及AS-101 (CB-06-02、IVX-Q-101)；

端粒酶調節劑，諸如特托莫肽(tertomotide)(GV-1001、HR-2802、Riavax)及伊美司他(imetelstat)(GRN-163、JNJ-63935937)；

DNA甲基轉移酶抑制劑，諸如替莫唑胺(temozolomide；CCRG-

81045)、地西他濱(decitabine)、瓜達西汀(guadecitabine；S-110、SGI-110)、KRX-0402、RX-3117、RRx-001及阿紮胞苷(azacitidine)；

DNA旋轉酶抑制劑，諸如匹蒽醌(pixantrone)及索布佐生(sobuzoxane)；

Bcl-2家族蛋白質抑制劑，諸如ABT-263、維奈托克(venetoclax；ABT-199)、ABT-737及AT-101；

Notch抑制劑，諸如LY3039478 (克尼斯塔(crenigacestat))、他瑞妥單抗(tarextumab；抗Notch2/3)及BMS-906024；

抗肌肉抑制素抑制劑，諸如蘭多單抗(landogrozumab)；

玻尿酸酶刺激劑，諸如PEGPH-20；

Wnt路徑抑制劑，諸如SM-04755、PRI-724及WNT-974；

γ-分泌酶抑制劑，諸如PF-03084014、MK-0752及RO-4929097；

Grb-2 (生長因子受體結合蛋白質-2)抑制劑，諸如BP1001；

TRAIL路徑誘發化合物，諸如ONC201及ABBV-621；

局部黏著斑激酶抑制劑，諸如VS-4718、迪法替尼(defactinib)及GSK2256098；

刺蝟抑制劑，諸如薩瑞德吉(saridegib)、索尼蒂吉伯(sonidegib；LDE225)、格拉吉伯(glasdegib)及維莫德吉(vismodegib)；

極光激酶抑制劑，諸如阿立塞替(alisertib；MLN-8237)及AZD-2811、AMG-900、巴塞替尼(barasertib)以及ENMD-2076；

HSPB1調節劑(熱衝擊蛋白質27，HSP27)，諸如溴夫定(brivudine)及阿帕托森(apatorsen)；

ATR抑制劑，諸如BAY-937、AZD6738、AZD6783、VX-803、VX-

970 (貝佐替布(berzosertib))及VX-970；

mTOR抑制劑，諸如賽泮替布(sapanisertib)及維塞替布(vistusertib；AZD2014)及ME-344；

mTOR/PI3K抑制劑，諸如吉達昔布(gedatolisib)、GSK2141795、奧米昔布(omipalisib)及RG6114；

Hsp90抑制劑，諸如AUY922、奧那勒斯(onalespib；AT13387)、SNX-2112、SNX5422；

鼠類雙重微小(mdm2)癌基因抑制劑，諸如DS-3032b、RG7775、AMG-232、HDM201及伊達努素(idasanutlin；RG7388)；

CD137促效劑，諸如烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab；PF-05082566)；

STING促效劑，諸如ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291；

FGFR抑制劑，諸如FGF-401、INCB-054828、BAY-1163877、AZD4547、JNJ-42756493、LY2874455及Debio-1347；

脂肪酸合成酶(FASN)抑制劑，諸如TVB-2640；

抗KIR單株抗體，諸如利瑞路單抗(lirilumab；IPH-2102)及IPH-4102；

抗原CD19抑制劑，諸如MOR208、MEDI-551、AFM-11及因厄比利珠單抗(inebilizumab)；

CD44結合劑，諸如A6；

蛋白質磷酸酶2A (PP2A)抑制劑，諸如LB-100；

CYP17抑制劑，諸如西維諾尼(seviteronel；VT-464)、ASN-001、ODM-204、CFG920及乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)；

RXR促效劑，諸如IRX4204；

刺蝟/平滑(hh/Smo)拮抗劑，諸如塔拉吉伯(taladegib)及帕替吉伯(patidegib)；

補體C3調節劑，諸如因普拉姆PGG (Imprime PGG)；

IL-15促效劑，諸如ALT-803、NKTR-255及hetIL-15；

EZH2 (zeste強化子同源物2)抑制劑，諸如塔澤斯塔(tazemetostat)、CPI-1205、GSK-2816126；

溶瘤病毒，諸如派拉瑞普(pelareorep)、CG-0070、MV-NIS療法、HSV-1716、DS-1647、VCN-01、ONCOS-102、TBI-1401、塔沙圖瑞(tasadenoturev；DNX-2401)、沃西金阿米維克(vocimagene amiretrorepvec)、RP-1、CVA21、Celyvir、LOAd-703及OBP-301；

DOT1L (組蛋白甲基轉移酶)抑制劑，諸如皮諾斯塔(pinometostat；EPZ-5676)；

毒素，諸如霍亂毒素(Cholera toxin)、蓖麻毒素、綠膿桿菌外毒素(Pseudomonas exotoxin)、百日咳博德氏菌(Bordetella pertussis)腺苷酸環化酶毒素、白喉毒素及凋亡蛋白酶活化劑；

DNA質體，諸如BC-819；

PLK 1、2及3之PLK抑制劑，諸如沃納塞替(volasertib；PLK1)；

WEE1抑制劑，諸如AZD1775 (阿達替布(adavosertib))；

Rho激酶(ROCK)抑制劑，諸如AT13148及KD025；

ERK抑制劑，諸如GDC-0994、LY3214996及MK-8353；

IAP抑制劑，諸如ASTX660、debio-1143、比林納潘特(birinapant)、APG-1387及LCL-161；

RNA聚合酶抑制劑，諸如魯尼特丁(lurbinectedin；PM-1183)及CX-5461；

微管蛋白抑制劑，諸如PM-184、BAL-101553 (利沙布林(lisavanbulin))、OXI-4503、弗拉帕欣(fluorapacin；AC-0001)及普拉布林(plinabulin)；

類鐸受體4 (TL4)促效劑，諸如G100、GSK1795091及PEPA-10；

延長因子1 α 2抑制劑，諸如普替德新(plitidepsin)；

CD95抑制劑，諸如APG-101、APO-010及阿蘇賽普(asunercept)；

WT1抑制劑，諸如DSP-7888；

剪接因子3B亞單元1 (SF3B1)抑制劑，諸如H3B-8800；

PDGFR α/KIT突變特異性抑制劑，諸如BLU-285；

SHP-2抑制劑，諸如TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068及RMC-4630；或

類視黃素Z受體γ (RORγ)促效劑，諸如LYC-55716。

【0185】 可與如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體組合使用的其他化學治療藥物之實例包括拓樸異構酶I抑制劑(喜樹鹼(camptothesin)或拓朴替康)、拓樸異構酶II抑制劑(例如，柔紅黴素及依託泊苷)、烷基化劑(例如，環磷醯胺、美法侖及BCNU)、微管蛋白引導劑(例如，紫杉醇及長春鹼)及生物藥劑(例如，抗體(諸如抗CD20抗體、IDEC 8)、免疫毒素及細胞介素)。

【0186】 在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與Rituxan® (利妥昔單抗)及/或藉由選擇性地耗盡CD20+ B細胞來起作用之其他藥劑組合使用。

【0187】 本文中包括治療方法，其中如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與抗炎劑組合投與。抗炎劑包括但不限於NSAID、非特異性及COX-2特異性環氧酶酵素抑制劑、金化合物、皮質類固醇、甲胺喋呤、腫瘤壞死因子受體(TNF)受體拮抗劑、免疫抑制劑及甲胺喋呤。

【0188】 NSAID之實例包括但不限於布洛芬(ibuprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、萘普生(naproxen)及萘普生鈉、雙氯芬酸(diclofenac)、雙氯芬酸鈉與迷索前列醇(misoprostol)之組合、舒林酸(sulindac)、噁丙嗪(oxaprozin)、二氟尼柳(diflunisal)、吡羅昔康(piroxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、依託度酸(etodolac)、非諾洛芬鈣(fenoprofen calcium)、酮洛芬(ketoprofen)、萘丁美酮鈉(sodium nabumetone)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、托美丁鈉(tolmetin sodium)及羥氯喹(hydroxychloroquine)。NSAID之實例亦包括COX-2特異性抑制劑(亦即，抑制COX-2之IC_{50}比抑制COX-1之IC_{50}低至少50倍的化合物)，諸如塞內昔布(celecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、魯米昔布(lumiracoxib)、依他昔布(etoricoxib)及/或羅非考昔(rofecoxib)。

【0189】 在另一實施例中，抗炎劑為水楊酸鹽。水楊酸鹽包括但不限於乙醯水楊酸或阿司匹靈、水楊酸鈉及水楊酸膽鹼及水楊酸鎂。

【0190】 抗炎劑亦可為皮質類固醇。舉例而言，皮質類固醇可選自

皮質酮、地塞米松、甲潑尼龍、潑尼龍、潑尼龍磷酸鈉及潑尼松。

【0191】 在某些實施例中，抗炎治療劑為金化合物，諸如硫代蘋果酸金鈉或金諾芬(auranofin)。

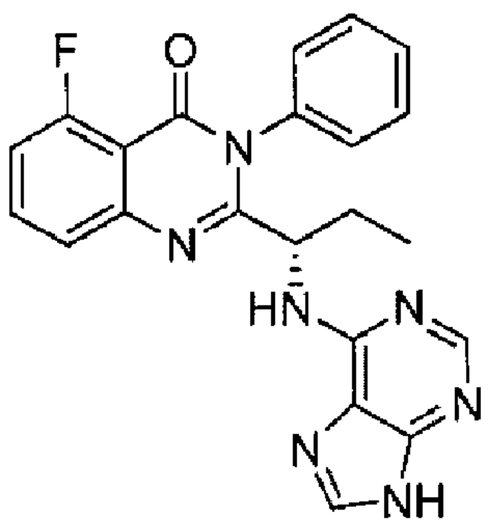
【0192】 在某些實施例中，抗炎劑為代謝抑制劑，諸如二氫葉酸還原酶抑制劑，諸如甲胺喋呤或二氫乳清酸脫氫酶抑制劑，諸如來氟米特(leflunomide)。

【0193】 在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與至少一種消炎化合物組合使用，該消炎化合物為抗C5單株抗體(諸如依庫珠單抗(eculizumab)或帕利珠單抗(pexelizumab))、TNF拮抗劑(諸如依那西普(entanercept))或英利昔單抗(其為抗TNFα單株抗體)。

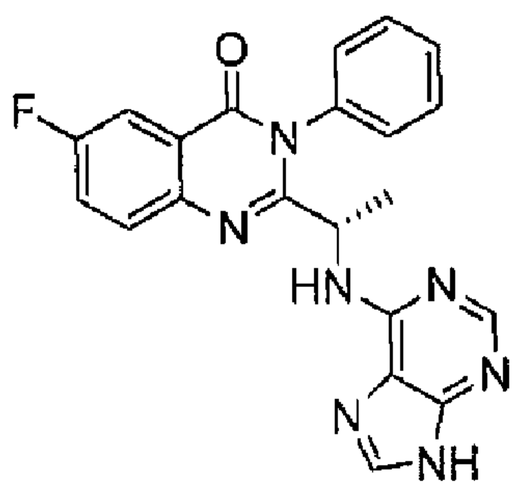
【0194】 在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與至少一種活性劑組合使用，該活性劑為免疫抑制劑化合物，諸如甲胺喋呤、來氟米特、環孢靈、他克莫司、硫唑嘌呤或黴酚酸嗎啉乙酯。

【0195】 在其他實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與一或多種磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑組合使用，該等抑制劑包括例如化合物A、B及C (其結構提供於下文中)或其醫藥學上可接受之鹽。

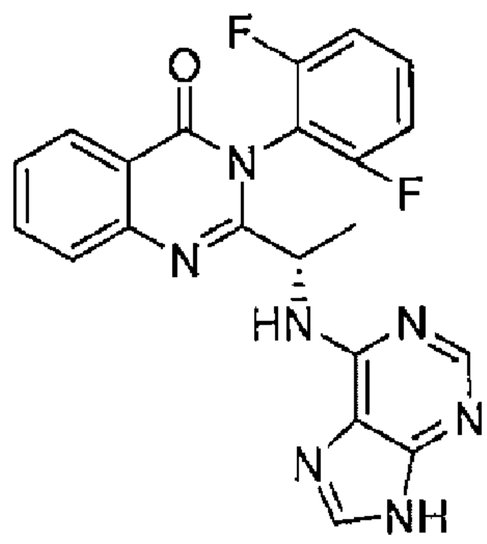
化合物A



化合物B



化合物C



【0196】化合物A、B及C揭示於WO2015/017460及WO2015/100217中。PI3K抑制劑包括PI3Kγ、PI3Kδ、PI3Kβ、PI3Kα及/或泛PI3K之抑制劑。PI3K抑制劑之額外實例包括但不限於ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY 10824391、BEZ235、布帕昔布(buparlisib) (BKM120)、BYL719 (艾培昔布(alpelisib))、CH5132799、考班昔布(copanlisib；BAY 80-6946)、杜維昔布(duvelisib)、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、艾德昔布(idelalisib；Zydelig®)、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、瑞戈替布(rigosertib)、RP5090、泰尼昔布(taselisib)、TG100115、TGR-1202(溫布昔布(umbralisib))、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147 (SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青黴素(wortmannin)、ZSTK474，以及WO 2005/113556 (ICOS)、WO 2013/052699 (Gilead Calistoga)、WO 2013/116562 (Gilead Calistoga)、WO 2014/100765 (Gilead Calistoga)、WO 2014/100767 (Gilead Calistoga)及WO 2014/201409 (Gilead Sciences)中所描述之化合物。PI3K抑制劑之其他實例包括但不限於GDC-0032、GDC-0077、INCB50465、RP6530及SRX3177。

【0197】在又另一實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可與脾酪胺酸激酶(SYK)抑制劑組合使用。SYK抑制劑之實例包括但不限於6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-(嗎啉基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺、BAY-61-3606、瑟杜替尼(cerdulatinib) (PRT-062607)、恩妥替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib；R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205 AA、R112、R343、塔馬替尼(tamatinib) (R406)以及美國專利8,450,321 (Gilead Connecticut)中所描述之彼等SYK抑制劑及U.S. 2015/0175616中所描述之彼等SYK抑制劑。

【0198】在又另一實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可與酪胺酸-激酶抑制劑(TKI)組合使用。TKI可靶向表皮生長因子受體(EGFR)及用於纖維母細胞生長因子(FGF)、血小板衍生之生長因子(PDGF)及血管內皮生長因子(VEGF)之受體。TKI之實例包括但不限於阿法替尼(afatinib)、ARQ-087、asp5878、AZD3759、AZD4547、伯舒替尼(bosutinib)、布加替尼(brigatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、西地尼布(cediranib)、克諾拉尼(crenolanib)、達可替尼(dacomitinib)、達沙替尼(dasatinib)、多韋替尼(dovitinib)、E-6201、厄達非替尼(erdafitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、吉特替尼(gilteritinib；ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼(icotinib)、伊馬替尼(imatinib)、KX2-391 (Src)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼(lestaurtinib)、米哚妥林(midostaurin)、尼達尼布(nintedanib)、ODM-203、奧希替尼(osimertinib；AZD-9291)、普納替尼(ponatinib)、波齊奧替尼

(poziotinib)、喹雜替尼(quizartinib)、拉多替尼(radotinib)、羅西替尼(rociletinib)、索凡替尼(sulfatinib；HMPL-012)、舒尼替尼(sunitinib)及TH-4000。在某些實施例中，TKI包括但不限於阿法替尼、ARQ-087 (德贊替尼(derazantinib))、asp5878、AZD3759、AZD4547、伯舒替尼、布加替尼、卡博替尼、西地尼布、克諾拉尼、達可替尼、達沙替尼、多韋替尼、E-6201、厄達替尼、厄洛替尼、吉非替尼、吉特替尼(ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼、伊馬替尼、KX2-391 (Src)、拉帕替尼、來他替尼、樂伐替尼(lenvatinib)、米哚妥林、尼達尼布、ODM-203、奧希替尼(AZD-9291)、普納替尼、波齊奧替尼、喹雜替尼、拉多替尼、羅西替尼、索凡替尼(HMPL-012)、舒尼替尼、替沃尼布(tivoanib)、TH-4000及MEDI-575 (抗PDGFR抗體)。

【0199】 在又其他實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與一或多種離胺醯氧化酶類2 (LOXL)抑制劑或結合至LOXL之物質組合使用，包括例如具有針對人類LOXL2之免疫球蛋白IgG4同型的人類化單株抗體(mAb)。LOXL抑制劑包括LOXL1、LOXL2、LOXL3、LOXL4及/或LOXL5之抑制劑。LOXL抑制劑之實例包括但不限於WO 2009/017833 (Arresto Biosciences)中所描述之抗體。LOXL2抑制劑之實例包括但不限於WO 2009/017833 (Arresto Biosciences)、WO 2009/035791 (Arresto Biosciences)及WO 2011/097513 (Gilead Biologics)中所描述之抗體。

【0200】 在又另一實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可與類鐸受體8 (TLR8)抑制劑組合使用。TLR8抑制劑之實例包括但不限

於E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫特(motolimod)、雷西莫特(resiquimod)、VTX-1463及VTX-763。

【0201】在又另一實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可與類鐸受體(TLR9)抑制劑組合使用。TLR9抑制劑之實例包括但不限於AST-008、IMO-2055、IMO-2125、勒菲妥莫特(lefitolimod)、利騰莫特(litenimod)、MGN-1601及PUL-042。

【0202】在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體適用於與BTK (布魯頓氏酪胺酸激酶)抑制劑組合治療癌症。此類BTK抑制劑之實例為美國專利7,405,295中所揭示之化合物。BTK抑制劑之額外實例包括但不限於(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib；ACP-196)、BGB-3111、HM71224、依魯替尼(ibrutinib)、M-2951 (伊沃替尼(evobrutinib))、替拉替尼(tirabrutinib；ONO-4059)、PRN-1008、斯比布魯替尼(spebrutinib；CC-292)及TAK-020。BTK抑制劑之其他實例包括但不限於CB988、M7583、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12及TAS-5315。

【0203】在某些實施例中，式(I)化合物適用於與BET抑制劑組合治療癌症。此類BET抑制劑之實例為WO2014/182929中所揭示之化合物，該文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0204】在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上

可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體適用於與TBK (Tank結合激酶)抑制劑組合治療癌症。此類TBK抑制劑之實例為WO2016/049211中所揭示之化合物。

【0205】 在某些實施例中，式(I)化合物適用於與MMP抑制劑組合治療癌症。例示性MMP抑制劑包括MMP1至10之抑制劑。MMP9抑制劑之額外實例包括但不限於馬立馬司他(marimastat；BB-2516)、西馬司他(cipemastat；Ro 32-3555)、GS-5745 (安德西單抗(andecaliximab))及WO 2012/027721 (Gilead Biologics)中所描述之彼等MMP9抑制劑。

【0206】 在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體適用於與OX40抑制劑組合治療癌症。此類OX40抑制劑之實例為U.S. 8,450,460中所揭示之化合物，該文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0207】 在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體適用於與JAK-1抑制劑組合治療癌症。此類JAK-1抑制劑之實例為WO2008/109943中所揭示之化合物。其他JAK抑制劑之實例包括但不限於AT9283、AZD1480、巴瑞替尼(baricitinib)、BMS-911543、非達替尼(fedratinib)、費戈替尼(filgotinib；GLPG0634)、甘多替尼(gandotinib；LY2784544)、INCB039110 (伊他替尼(itacitinib))、來他替尼、莫羅替尼(momelotinib；CYT0387)、NS-018、帕瑞替尼(pacritinib；SB1518)、皮非替尼(peficitinib；ASP015K)、蘆可替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)(先前稱為塔索替尼(tasocitinib))、INCB052793及XL019。

【0208】 在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體適用於與吲哚胺-吡咯-2,3-二加氧酶(IDO)抑制劑組合治療癌症。此類IDO抑制劑之實例為WO2016/186967中所揭示之化合物。在某些實施例中，式(I)化合物適用於與IDO1抑制劑組合治療癌症，該等IDO1抑制劑包括但不限於BLV-0801、艾帕斯塔(epacadostat)、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、因多莫得(indoximod)、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃并萘醌衍生物(SN-35837)、雷米諾他(resminostat)、SBLK-200802及shIDO-ST。IDO1抑制劑之其他實例包括但不限於BMS-986205、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916。

【0209】 在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體適用於與有絲分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制劑組合治療癌症。適用於與式(I)化合物組合治療之MEK抑制劑包括安卓健(antroquinonol)、畢尼替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib；GDC-0973、XL-518)、MT-144、司美替尼(selumetinib；AZD6244)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib；GSK1120212)、烏普替布(uprosertib)及曲美替尼(trametinib)。其他例示性MEK抑制劑包括PD-0325901、皮馬瑟替(pimasertib)、LTT462、AS703988、CC-90003及瑞法美替尼(refametinib)。

【0210】 在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體適用於與細胞凋亡信號調節激酶(ASK)抑制劑組合治療癌症。ASK抑制劑包

括但不限於WO 2011/008709 (Gilead Sciences)及WO 2013/112741 (Gilead Sciences)中所描述之彼等ASK抑制劑，包括例如西隆替布(selonsertib)。

【0211】在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可與分化叢集47 (CD47)抑制劑組合。CD47抑制劑之實例包括但不限於抗CD47 mAb (Vx-1004)、抗人類CD47 mAb (CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人類化抗CD47抗體(Hu5F9-G4)、NI-1701、NI-1801、RCT-1938及TTI-621。

【0212】在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可與週期素依賴性激酶(CDK)抑制劑組合。CDK抑制劑包括CDK 1、2、3、4、6及9之抑制劑，諸如阿貝力布(abemaciclib)、阿昔迪布(alvocidib；HMR-1275、夫拉平度(flavopiridol))、AT-7519、FLX-925、LEE001、帕泊昔布(palbociclib)、利伯西利(ribociclib)、瑞戈替布、西林奈索、UCN-01及TG-02。其他例示性CDK抑制劑包括戴那西里(dinaciclib)、愛博新(ibrance)、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米西西尼(milciclib)及曲拉西利(trilaciclib)。

【0213】在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可與盤狀結構域受體(DDR)抑制劑組合以用於治療癌症。DDR抑制劑包括DDR1及/或DDR2之抑制劑。DDR抑制劑之實例包括但不限於WO 2014/047624 (Gilead Sciences)、US 2009-0142345 (Takeda

Pharmaceutical)、US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals)、WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical)及WO 2013/034933 (Imperial Innovations)中所揭示之彼等DDR抑制劑。

【0214】在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可與組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑組合，該等組蛋白脫乙醯基酶抑制劑諸如美國專利8,575,353中所揭示之彼等抑制劑及其等效物。HDAC抑制劑之額外實例包括但不限於阿貝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林諾他(belinostat)、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CUDC-907 (非米斯他(fimepinostat))、恩替諾特(entinostat)、吉韋諾他(givinostat)、莫塞諾他(mocetinostat)、帕比諾他、普拉諾他(pracinostat)、奎西諾他(quisinostat；JNJ-26481585)、雷米諾他(resminostat)、瑞科諾他(ricolinostat)、SHP-141、丙戊酸(valproic acid；VAL-001)、伏立諾他(vorinostat)。HDAC抑制劑之其他實例包括但不限於替諾斯汀(tinostamustine)、雷米斯特(remetinostat)、恩替諾特。

【0215】在某些實施例中，式(I)化合物可與造血祖細胞激酶1 (HPK1)抑制劑組合。造血祖細胞激酶1 (HPK1)抑制劑之實例包括但不限於WO18183956、WO18183964、WO18167147及WO16090300中所描述之彼等HPK1抑制劑。

【0216】*抗激素劑*：「化學治療劑」之定義中亦包括抗激素劑，諸如用於調節或抑制激素對腫瘤之作用的抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、酶芳香酶之抑制劑、抗雄激素及以上中之任一者的醫藥學上

可接受之鹽、酸或衍生物。

【0217】抗雌激素及SERM之實例包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEX™)、雷諾昔芬、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene；FARESTON®)。

【0218】芳香酶抑制劑調節腎上腺中之雌激素產生。實例包括4(5)-咪唑、胺麩精、乙酸甲地孕酮(MEGACE®)、依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、伏羅唑(vorozole；RIVISOR®)、來曲唑(letrozole；FEMARA®)及阿那曲唑(anastrozole；ARIMIDEX®)。

【0219】抗雄激素之實例包括阿帕魯胺(apalutamide)、阿比特龍、恩雜魯胺(enzalutamide)、氟他胺(flutamide)、加利特隆(galeterone)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林、ODM-201、APC-100、ODM-204。

【0220】孕酮受體拮抗劑之實例包括奧那司酮。

【0221】*抗血管生成劑：*抗血管生成劑包括但不限於類視黃素酸及其衍生物、2-甲氧雌二醇、ANGIOSTATIN®、ENDOSTATIN®、瑞戈非尼(regorafenib)、尼庫拉布(necuparanib)、蘇拉明(suramin)、角鯊胺(squalamine)、金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、金屬蛋白酶-2之組織抑制劑、纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑-1、纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑-2、軟骨源性抑制劑、太平洋紫杉醇(白蛋白結合型太平洋紫杉醇)、血小板因子4、硫酸魚精蛋白(鯡精蛋白(clupeine))、硫酸化幾丁質衍生物(由雪蟹殼製備)、硫酸化多醣肽聚醣錯合物(sp-pg)、星形孢菌素(staurosporine)、

基質代謝調節劑(包括脯胺酸類似物，諸如l-氮雜環丁烷-2-甲酸(LACA)、順羥基脯胺酸、d,I-3,4-脫氫脯胺酸、硫脯胺酸)、α,α'-二吡啶基,β-胺基丙腈反丁烯二酸鹽、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-噁唑酮、甲胺喋呤、米托蒽醌、肝素、干擾素、2巨球蛋白-血清、金屬蛋白酶-3之雞抑制劑(ChIMP-3)、胰凝乳蛋白酶抑制劑(chymostatin)、β-環糊精十四硫酸酯、艾尼米欣(eponemycin)、菸黴素(fumagillin)、硫代蘋果酸金鈉、d-青黴胺、β-1-抗膠原酶-血清、α-2-抗纖維蛋白溶酶、比生群、氯苯紮利二鈉(lobenzarit disodium)、n-2-羧基苯基-4-氯胺基苯甲酸二鈉或「CCA」、沙立度胺(thalidomide)、血管生成抑制性類固醇、羧基胺基咪唑、金屬蛋白酶抑制劑諸如BB-94、S100A9抑制劑諸如他喹莫德(tasquinimod)。其他抗血管生成劑包括抗體，較佳針對此等血管生成生長因子之單株抗體：β-FGF、α-FGF、FGF-5、VEGF同功異型物、VEGF-C、HGF/SF及Ang-1/Ang-2。

【0222】 *抗纖維化劑：*抗纖維化劑包括但不限於諸如β-胺基丙腈(BAPN)之類化合物，以及關於離胺醯氧化酶抑制劑及其在治療與膠原蛋白異常沈積相關之疾病及病況中之用途的US 4965288及關於抑制LOX以治療各種病理性纖維化狀態之化合物的US 4997854中所揭示之化合物，該等申請案以引用之方式併入本文中。其他例示性抑制劑描述於與諸如2-異丁基-3-氟-烯丙胺、2-異丁基-3-氯-烯丙胺或2-異丁基-3-溴-烯丙胺之化合物相關的US 4943593中；US 5021456、US 5059714、US 5120764、US 5182297、與2-(1-萘基氧基甲基)-3-氟烯丙胺相關之US 5252608中；及US 2004-0248871中，該等申請案以引用之方式併入本文中。

【0223】 例示性抗纖維化劑亦包括與離胺醯氧化酶之活性位點之羰

基反應的一級胺，且更尤其在結合羰基之後生成共振穩定化產物的彼等一級胺，諸如以下一級胺：乙二胺、肼、苯肼及其衍生物；胺基脲及脲衍生物；胺基腈，諸如BAPN或2-硝基乙胺；不飽和或飽和鹵胺，諸如2-溴基-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺及對鹵基苯甲基胺；及硒基高半胱胺酸內酯。

【0224】 其他抗纖維化劑為滲透或不滲透細胞之銅螯合劑。例示性化合物包括阻斷源自藉由離胺醯氧化酶使離胺醯殘基及羥離胺醯殘基氧化去胺之醛衍生物的間接抑制劑。實例包括硫醇胺(尤其D-青黴胺)及其類似物，諸如2-胺基-5-巰基-5-甲基己酸、D-2-胺基-3-甲基-3-((2-乙醯胺基乙基)二硫基)丁酸、對-2-胺基-3-甲基-3-((2-胺基乙基二硫基)丁酸、4-((對-1-二甲基-2-胺基-2-羧基乙基)二硫基)丁烷硫酸鈉、2-乙醯胺基乙基-2-乙醯胺基乙硫醇磺酸鹽及4-巰基丁烷亞磺酸鈉三水合物。

【0225】 *免疫治療劑：*免疫治療劑包括且不限於適用於治療患者之治療性抗體。治療性抗體之一些實例包括阿巴伏單抗(abagovomab)、ABP-980、阿達木單抗(adecatumumab)、阿夫妥珠單抗(afutuzumab)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿妥莫單抗(altumomab)、阿瑪西單抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、巴維昔單抗(bavituximab)、貝妥莫單抗(bectumomab)、貝伐單抗(bevacizumab)、比伐珠單抗(bivatuzumab)、布林莫單抗(blinatumomab)、貝倫妥單抗(brentuximab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、CC49、西妥昔單抗(cetuximab)、西他妥珠單抗(citatuzumab)、西妥木單抗(cixutumumab)、克里伏妥珠單抗(clivatuzumab)、康納木單抗(conatumumab)、達西珠單抗

(dacetuzumab)、達洛圖單抗(dalotuzumab)、達雷木單抗(daratumumab)、地莫單抗(detumomab)、迪奴圖單抗(dinutuximab)、德珠單抗(drozitumab)、杜里妥單抗(duligotumab)、杜西吉妥單抗(dusigitumab)、依美昔單抗(ecromeximab)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、艾米貝珠單抗(emibetuzumab)、恩司昔單抗(ensituximab)、鄂托默單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、伐吐珠單抗(farletuzumab)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)、非吉單抗(figitumumab)、法蘭妥單抗(flanvotumab)、弗妥昔單抗(futuximab)、加尼圖單抗(ganitumab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、吉瑞昔單抗(girentuximab)、格雷巴妥木單抗(glembatumumab)、異貝莫單抗(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、伊姆加妥珠單抗(imgatuzumab)、因達西單抗(indatuximab)、伊諾妥珠單抗(inotuzumab)、英妥木單抗(intetumumab)、伊匹單抗(YERVOY®、MDX-010、BMS-734016及MDX-101)、伊妥木單抗(iratumumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、洛瓦妥珠單抗(lorvotuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、馬帕木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、明瑞莫單抗(minretumomab)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫昔妥莫單抗(moxetumomab)、那莫單抗(naptumomab)、納那妥單抗(narnatumab)、萊西單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾非單抗(nofetumomab)、OBI-833、奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧伐木單抗

(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、奧那組單抗(onartuzumab)、奧普珠單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕薩珠單抗(parsatuzumab)、帕蘇多托(pasudotox)、帕曲妥單抗(patritumab)、潘妥莫單抗(pemtumomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、平妥單抗(pintumomab)、普托木單抗(pritumumab)、拉克莫單抗(racotumomab)、拉德瑞單抗(radretumab)、雷莫蘆單抗(ramucirumab；Cyramza®)、利妥木單抗(rilotumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、羅妥木單抗(robatumumab)、沙馬立珠單抗(samalizumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、司妥昔單抗(siltuximab)、索利托單抗(solitomab)、辛圖珠單抗(simtuzumab)、他卡珠單抗(tacatuzumab)、他普莫單抗(taplitumomab)、泰納莫單抗(tenatumomab)、泰普洛單抗(teprotumumab)、替加珠單抗(tigatuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、土庫珠單抗(tucotuzumab)、烏妥昔單抗(ublituximab)、維托珠單抗(veltuzumab)、伏司妥珠單抗(vorsetuzumab)、伏妥莫單抗(votumumab)、紮魯姆單抗(zalutumumab)及3F8。利妥昔單抗可用於治療惰性B細胞癌症，其包括邊緣區淋巴瘤、WM、CLL及小淋巴細胞性淋巴瘤。利妥昔單抗與化學治療劑之組合尤其有效。

【0226】 例示性治療性抗體可進一步用放射性同位素粒子，諸如銦-111、釔-90 (90Y-克里伏妥珠單抗)或碘-131標記或與其組合。

【0227】 *癌症基因療法及細胞療法：*癌症基因療法及細胞療法包括將正常基因插入癌細胞中以置換突變或改變之基因；用於使突變基因沉默之基因修飾；直接殺滅癌細胞之基因方法；包括輸注經設計用於置換大部

分患者自身免疫系統以增強針對癌細胞之免疫反應的免疫細胞，或活化患者自身免疫系統(T細胞或自然殺手細胞)以殺滅癌細胞，或發現且殺滅癌細胞；用於改變細胞活性以進一步改變針對癌症之內源性免疫反應性的基因方法。

【0228】*基因編輯劑*：基因組編輯系統選自由以下組成之群：CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統及大範圍核酸酶系統。

【0229】*CAR-T細胞療法及TCR-T細胞療法*：將一群免疫效應細胞工程改造成表現嵌合抗原受體(CAR)，其中CAR包含腫瘤抗原結合結構域。免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。TCR-T細胞經工程改造成靶向腫瘤細胞表面上存在的腫瘤衍生肽。細胞可為自體或同種異體的。

【0230】在某些實施例中，CAR包含抗原結合結構域、跨膜結構域及胞內信號傳導結構域。在某些實施例中，細胞內結構域包含初級信號傳導域、共刺激結構域或初級信號傳導域及共刺激結構域兩者。在某些實施例中，一級信號傳導域包含一或多種選自由以下組成之群的蛋白質之功能信號傳導結構域：CD3ζ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、共同FcRγ (FCERIG)、FcRβ (FcεRlb)、CD79a、CD79b、FcγRIIa、DAP10及DAP12。

【0231】在某些實施例中，共刺激結構域包含一或多種選自由以下組成之群之蛋白質的功能結構域：CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、特異性結合CD83之配位體、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、CD160、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、

IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD1 ld、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1 la、LFA-1、ITGAM、CD1 lb、ITGAX、CD1 lc、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46及NKG2D。

【0232】在某些實施例中，跨膜結構域包含選自由以下組成之群之蛋白質的跨膜結構域：T細胞受體之α、β或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1 (CD1 la、CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、CD160、CD19、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7R u、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD1 ld、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1 la、LFA-1、ITGAM、CD1 lb、ITGAX、CD1 lc、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、

SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D及NKG2C。

【0233】在某些實施例中，抗原結合域結合腫瘤抗原。在某些實施例中，腫瘤抗原選自由以下組成之群：CD19；CD123；CD22；CD30；CD171；CS-1 (又稱為CD2子集1、CRACC、SLAMF7、CD319及19A24)；C型凝集素樣分子-1 (CLL-1或CLECLI)；CD33；表皮生長因子受體變異體III (EGFRvlll)；神經節苷脂G2 (GD2)；神經節苷脂GD3 (aNeuSAc(2-8)aNeuSAc(2-3)bDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer)；TNF受體家族成員B細胞成熟(BCMA)；Tn抗原((Tn Ag)或(GaINAcu-Ser/Thr))；前列腺特異性膜抗原(PSMA)；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (RORI)；Fms樣酪胺酸激酶3(FLT3)；腫瘤相關醣蛋白72 (TAG72)；CD38；CD44v6；癌胚抗原(CEA)；上皮細胞黏著分子(EPCAM)；B7H3 (CD276)；KIT (CD117)；介白素-13受體亞單元α-2 (IL-13Ra2或CD213A2)；間皮素；介白素11受體α (IL-11Ra)；前列腺幹細胞抗原(PSCA)；蛋白酶絲胺酸21(睾蛋白或PRSS21)；血管內皮生長因子受體2(VEGFR2)；路易(Lewis)(Y)抗原；CD24；血小板源性生長因子受體β (PDGFR-β)；階段特異性胚胎抗原-4 (SSEA-4)；CD20；δ樣3 (DLL3)；葉酸受體α；受體酪胺酸蛋白激酶、ERBB2 (Her2/neu)；細胞表面相關黏蛋白1 (MUC1)；表皮生長因子受體(EGFR)；神經細胞黏著分子(NCAM)；前列腺酶；前列腺酸性磷酸酶(PAP)；突變之延伸因子2 (ELF2M)；蝶素B2；纖維母細胞活化蛋白α(FAP)；類胰島素生長因子1受體(IGF-I受體)、碳酸酐酶IX (CAIX)；蛋白酶體(前體、巨蛋白因子(Macropain))亞單元，β型9

(LMP2)；醣蛋白100 (gp100)；由斷裂點簇集區(BCR)及Abelson鼠類白血病病毒癌基因同源物1 (Abl)組成之癌基因融合蛋白(bcr-abl)；酪胺酸酶；第A型蝶素受體2 (EphA2)；岩藻糖基GM1；唾液醯路易黏著分子(sLe)；神經節苷脂GM3 (aNeuSAc(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer)；轉麩醯胺酸酶5 (TGS5)；高分子量黑素瘤相關抗原(HMWMAA)；o-乙醯基-GD2神經節苷脂(OAcGD2)；葉酸受體β；腫瘤內皮標記物1(TEM1/CD248)；腫瘤內皮標記物7相關蛋白(TEM7R)；前列腺六跨膜上皮抗原I(STEAP1)；緊密連接蛋白6 (CLDN6)；促甲狀腺激素受體(TSHR)；G蛋白偶合受體第C類第5組成員D (GPRCSD)；染色體X開放閱讀框架61 (CXORF61)；CD97；CD179a；間變性淋巴瘤激酶(ALK)；聚唾液酸；胎盤特異性蛋白1 (PLAC1)；糖基神經醯胺(GloboH)之六醣部分；乳腺分化抗原(NY-BR-1)；尿溶蛋白2 (UPK2)；A型肝炎病毒細胞受體1 (HAVCR1)；腎上腺素受體β3 (ADRB3)；泛連接蛋白(pannexin) 3 (PANX3)；G蛋白偶合受體20 (GPR20)；淋巴細胞抗原6錯合物基因座K 9 (LY6K)；嗅覺受體51E2 (ORS IE2)；TCRγ交替閱讀框蛋白質(TARP)；威爾姆斯氏腫瘤蛋白(WT1)；癌症/睪丸抗原1 (NY-ESO-1)；癌症/睪丸抗原2 (LAGE-la)；黑素瘤相關抗原1 (MAGE-A1)；位於染色體12p上之ETS易位變異體基因6 (ETV6-AML)；精子蛋白質17 (SPA17)；X抗原家族成員1A (XAGE1)；血管生成素結合細胞表面受體2 (Tie 2)；黑素瘤癌症睪丸抗原-1 (MADCT-1)；黑素瘤癌症睪丸抗原-2 (MAD-CT-2)；Fos相關抗原1；腫瘤蛋白p53 (p53)；p53突變體；前列腺蛋白(prostein)；存活素；端粒酶；前列腺癌腫瘤抗原-1 (PCTA-1或半乳糖凝集素8)、T細胞識別之黑素瘤抗原1 (MelanA或MARTI)；大鼠肉瘤(Ras)突變體；人類端粒

酶逆轉錄酶(hTERT)；肉瘤易位斷裂點；黑素瘤細胞凋亡抑制劑(ML-IAP)；ERG(跨膜絲胺酸蛋白酶2 (TMPRSS2) ETS融合基因)；N-乙醯基葡糖胺基-轉移酶V (NA17)；成對框蛋白質Pax-3 (PAX3)；雄激素受體；細胞週期蛋白B1；v-myc禽類髓細胞瘤病毒癌基因神經母細胞瘤源性同源物(MYCN)；Ras同源物家族成員C (RhoC)；酪胺酸酶相關蛋白質2 (TRP-2)；細胞色素P450 1B1 (CYP IBI)；CCCTC結合因子(鋅指蛋白質)樣(BORIS或印記位點調節物兄弟(Brother of the Regulator of Imprinted Sites))、T細胞識別之鱗狀細胞癌抗原3 (SART3)；成對框蛋白質Pax-5 (PAX5)；前頂體素結合蛋白sp32 (OY-TES I)；淋巴細胞特異性蛋白質酪胺酸激酶(LCK)；A型激酶錨定蛋白質4 (AKAP-4)；滑膜肉瘤X斷裂點2 (SSX2)；晚期糖基化終產物受體(RAGE-I)；腎遍在蛋白1 (renal ubiquitous 1，RUI)；腎遍在蛋白2 (RU2)；豆莢蛋白(legumain)；人類乳頭狀瘤病毒E6 (HPV E6)；人類乳頭狀瘤病毒E7 (HPV E7)；腸羧基酯酶；突變之熱休克蛋白70-2 (mut hsp70-2)；CD79a；CD79b；CD72；白血球相關免疫球蛋白樣受體1 (LAIRI)；IgA Fc片段受體(FCAR或CD89)；白血球免疫球蛋白樣受體亞家族A成員2 (LILRA2)；CD300分子樣家族成員f (CD300LF)；C型凝集素結構域家族12成員A (CLEC12A)；骨髓基質細胞抗原2(BST2)；含EGF樣模組黏蛋白樣激素受體樣2 (EMR2)；淋巴細胞抗原75 (LY75)；磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3 (GPC3)；Fc受體樣5 (FCRL5)；以及免疫球蛋白λ樣多肽1 (IGLL1)。

【0234】在某些實施例中，腫瘤抗原選自CD150、5T4、ActRIIA、B7、BMCA、CA-125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、

CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-B纖維結合蛋白、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、GD2、GD3、HER1-HER2組合、HER2-HER3組合、HERV-K、HIV-1包膜醣蛋白gp120、HIV-1包膜醣蛋白gp41、HLA-DR、HM1.24、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11Rα、IL-13R-α2、IL-2、IL-22R-α、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1-細胞黏著分子、路易Y、Ll-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2C配位體、NKG2D配位體、NYESO-1、OEPHa2、PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-Rl(DR4)、路徑-R2(DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、G蛋白偶合受體、α胎蛋白(AFP)、血管生成因子、外源性同源結合分子(ExoCBM)、癌基因產物、抗葉酸受體、c-Met、癌胚抗原(CEA)、細胞週期蛋白(D 1)、蝶素B2、上皮腫瘤抗原、雌激素受體、胎兒乙醯膽鹼e受體、葉酸結合蛋白、gp100、B型肝炎表面抗原、κ鏈、κ輕鏈、kdr、λ鏈、活素(livin)、黑素瘤相關抗原、間皮素、小鼠雙微基因2同源物(MDM2)、黏蛋白16 (MUC16)、突變型p53、突變型ras、壞死抗原、癌胚抗原、ROR2、孕酮受體、前列腺特異性抗原、tEGFR、肌腱蛋白、P2-微球蛋白及Fc受體樣5 (FcRL5)。

【0235】細胞療法之非限制性實例包括艾普塞爾-L (Algenpantucel-L)、西普亮塞-T (Sipuleucel-T)、(BPX-501)瑞沃賽爾(rivogenlecleucel) US9089520、WO2016100236、AU-105、ACTR-087、活化之同種異體自

然殺手細胞CNDO-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835造血幹細胞、艾米亮塞-T (Imilecleucel-T)、巴塔賽爾-T (baltaleucel-T)、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、ET-190、CD19-ARTEMIS、ProHema、經FT-1050處理之骨髓幹細胞療法、CD4CARNK-92細胞、CryoStim、AlloStim、慢病毒轉導之huCART-meso細胞、CART-22細胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T細胞、自體4H11-28z/fIL-12/EFGRt T細胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGFbRII-NY-ESOc259T、Ad-RTS-IL-12、IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502、CMD-601、CMD-602及CSG-005。

【0236】 額外藥劑包括腫瘤靶向抗原為以下之彼等藥劑：

α-胎蛋白，諸如ET-1402及AFP-TCR；

炭疽毒素受體1，諸如抗TEM8 CAR T細胞療法；

B細胞成熟抗原(BCMA)，諸如bb-2121、UCART-BCMA、ET-140、KITE-585、MCM-998、LCAR-B38M、CART-BCMA、SEA-BCMA、BB212、UCART-BCMA、ET-140、P-BCMA-101及AUTO-2 (APRIL-CAR)；

抗CLL-1抗體，諸如KITE-796；

B7同系物6，諸如CAR-NKp30及CAR-B7H6；

B淋巴細胞抗原CD19，諸如TBI-1501、CTL-119 huCART-19 T細胞、JCAR-015 US7446190、JCAR-014、JCAR-017、(WO2016196388、WO2016033570、WO2015157386)、西卡思羅(axicabtagene ciloleucel；KTE-C19)、US7741465、US6319494、

UCART-19、EBV-CTL、T替沙津魯-T (tisagenlecleucel-T)(CTL019)、WO2012079000、WO2017049166、CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt表現性T細胞、CD19/4-1BBL武裝(armored)之CAR T細胞療法、C-CAR-011、CIK-CAR.CD19、CD19CAR-28-ζ T細胞、PCAR-019、MatchCART、DSCAR-01及IM19 CAR-T；

B淋巴細胞抗原CD20，諸如ATTCK-20；

B淋巴細胞細胞黏著，諸如UCART-22及JCAR-018 (WO2016090190)；

NY-ESO-1，諸如GSK-3377794及TBI-1301；

碳酸酐酶，諸如DC-Ad-GMCAIX；

半胱天冬酶9自殺基因，諸如CaspaCIDe DLI及BPX-501；

CCR5，諸如SB-728；

CDw123，諸如MB-102及UCART-123；

CD20m，諸如CBM-C20.1；

CD4，諸如ICG-122；

CD30，諸如CART30 (CBM-C30.1)；

CD33，諸如CIK-CAR.CD33；

CD38，諸如T-007、UCART-38；

CD40配位體，諸如BPX-201；

CEACAM蛋白質4調節劑，諸如MG7-CART；

Claudin 6，諸如CSG-002；

EBV靶，諸如CMD-003；

EGFR，諸如自體4H11-28z/fIL-12/EFGRt T細胞；

核酸內切酶，諸如PGN-514、PGN-201；

埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)特異性T淋巴細胞，諸如TT-10；

Erbb2，諸如CST-102、CIDeCAR；

神經節苷脂(GD2)，諸如4SCAR-GD2；

麩胺酸羧肽酶II，諸如CIK-CAR.PSMA、CART-PSMA-TGFßRDN及P-PSMA-101；

磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3 (GPC3)，諸如TT-16及GLYCAR；

血紅蛋白，諸如PGN-236；

肝細胞生長因子受體，諸如抗cMet RNA CAR T；

人乳頭狀瘤病毒E7蛋白質，諸如KITE-439；

免疫球蛋白γFc受體III，諸如ACTR087；

IL-12，諸如DC-RTS-IL-12；

IL-12促效劑/黏蛋白16，諸如JCAR-020；

IL-13α2，諸如MB-101；

IL-2，諸如CST-101；

K-RasGTP酶，諸如抗KRAS G12V mTCR細胞療法；

神經細胞黏著分子L1 L1CAM (CD171)，諸如JCAR-023；

潛伏性膜蛋白1/潛伏性膜蛋白2，諸如Ad5f35-LMPd1-2轉導之自體樹突狀細胞；

黑素瘤相關聯抗原10，諸如MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR；

黑素瘤相關聯抗原3/黑素瘤相關聯抗原6 (MAGE A3/A6)，諸如KITE-718；

間皮素，諸如CSG-MESO及TC-210；

NKG2D，諸如NKR-2；

Ntrkr1酪胺酸激酶受體，諸如JCAR-024；

T細胞受體，諸如BPX-701及IMCgp100；

T淋巴細胞，諸如TT-12；

腫瘤浸潤性淋巴細胞，諸如LN-144及LN-145；

威爾姆斯氏腫瘤蛋白，諸如JTCR-016及WT1-CTL；

【0237】

個體

所提供之治療方法中之任一者可用於治療已診斷患有或懷疑患有癌症之個體(例如，人類)。如本文中所使用，個體係指哺乳動物，其包括例如人類。

【0238】 在某些實施例中，個體可為展現與癌症或過度增生性疾病相關之一或多種症狀之人類。在某些實施例中，個體可為展現一或多種與癌症相關之症狀的人類。在某些實施例中，個體處於癌症早期。在其他實施例中，個體處於癌症晚期。

【0239】 在某些實施例中，個體可為有顯現癌症或過度增生性疾病風險或基因上或以其他方式傾向於(例如，風險因子)顯現癌症或過度增生性疾病且已經診斷或尚未經診斷之人類。如本文中所使用，「有風險之」個體為有顯現癌症之風險的個體。在進行本文中所描述之治療方法之前，個體可能患有或可能未患有可偵測疾病，且可能顯示或可能未顯示可偵測疾病。有風險之個體可具有一或多種所謂的風險因子，該等風險因子為與本文中所描述之癌症之發展相關的可量測之參數。具有一或多種此等風險因子的個體比不具有此等風險因子的個體具有較高的患上癌症之概率。此

等風險因子可包括例如年齡、性別、種族、飲食、先前疾病之病史、前驅疾病之存在、基因(例如，遺傳)因素及環境曝露。在某些實施例中，有癌症風險之個體包括例如親戚已經歷該疾病之個體及風險藉由基因或生物化學標記物之分析確定之個體。

【0240】 此外，個體可為經歷一或多種標準療法，諸如化學療法、放射線療法、免疫療法、手術或其組合之人類。因此，一或多種激酶抑制劑可在化學療法、放射線療法、免疫療法、手術或其組合之投藥之前、投藥期間或投藥之後投與。

【0241】 在某些實施例中，個體可為滿足以下條件之人類：(i)實質上難以用至少一種化學療法治療來治療，或(ii)在化學療法治療後復發，或(i)及(ii)兩者。在一些實施例中，個體難以用至少兩種、至少三種或至少四種化學療法治療(包括標準或實驗化學療法)治療。

【0242】 如本文中所使用，「治療有效量」意思指足以調節特定路徑且由此治療罹患適應症之個體(諸如人類)，或足以緩解該適應症之現有症狀的量。治療有效量之確定在熟習此項技術者之能力範圍內，尤其鑒於本文中所提供之詳細揭示內容。在某些實施例中，治療有效量之JAK抑制劑，諸如化合物A或蘆可替尼或其醫藥學上可接受之鹽，及治療有效量之PI3K抑制劑，諸如化合物B、化合物C、化合物D或化合物E及其醫藥學上可接受之鹽可以(i)減少病變細胞之數目；(ii)減小腫瘤尺寸；(iii)抑制、延遲、在一定程度上減慢且較佳停止周邊器官中病變細胞之浸潤；(iv)抑制(例如在一定程度上減慢且較佳停止)腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)預防或延遲腫瘤之發生及/或復發；及/或(vii)在一定程度上減輕與癌症或骨髓增生疾病相關之一或多種症狀。在其他實施例中，治療有效量之化合

物B或化合物C及治療有效量之奧濱尤妥珠單抗可以(i)減少癌細胞之數目；(ii)減小腫瘤尺寸；(iii)抑制、延遲、在一定程度上減慢且較佳停止周邊器官中癌細胞之浸潤；(iv)抑制(例如在一定程度上減慢且較佳停止)腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)預防或延遲腫瘤之發生及/或復發；及/或(vii)在一定程度上減輕與癌症有關之一或多種症狀。在各種實施例中，該量足以改善、緩和、減少及/或延遲癌症之一或多種症狀。

【0243】 在某些實施例中，癌症為伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、難治性iNHL、多發性骨髓瘤(MM)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴細胞性白血病(ALL)、B細胞ALL、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)或邊緣區淋巴瘤(MZL)。在某些實施例中，癌症為微小殘留病(MRD)。在其他實施例中，癌症為選自霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)及難治性iNHL。在某一實施例中，癌症為惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)。在某一實施例中，癌症為難治性iNHL。在某些實施例中，癌症為慢性淋巴細胞性白血病(CLL)。在其他實施例中，癌症為彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0244】 在某些實施例中，癌症為選自由以下組成之群之實體腫瘤：胰臟癌；膀胱癌；結腸直腸癌；乳癌，包括轉移性乳癌；前列腺癌，包括雄激素依賴性及非雄激素依賴性前列腺癌；腎臟癌或腎癌，包括例如

轉移性腎細胞癌；肝細胞癌；肺癌，包括例如非小細胞肺癌(NSCLC)、細支氣管肺泡癌(BAC)及肺腺癌；卵巢癌，包括例如進行性上皮或原發性腹膜癌；子宮頸癌；胃癌；食道癌；頭頸癌，包括例如頭頸部鱗狀細胞癌；黑素瘤；神經內分泌癌症，包括轉移性神經內分泌腫瘤；腦瘤，包括例如神經膠質瘤、多形性寡樹突狀神經膠質瘤、成年多形性膠質母細胞瘤及成年多形性星形細胞瘤；骨癌；及軟組織肉瘤、肝癌瘤、直腸癌、陰莖癌、外陰癌、甲狀腺癌、唾液腺癌、子宮內膜或子宮癌、肝細胞瘤、肝細胞癌、肝癌、胃部癌症或胃癌(包括胃腸癌)、腹膜癌症、肺鱗癌、胃食道癌、膽道癌、膽囊癌、結腸直腸/闌尾癌、鱗狀細胞癌(例如，上皮鱗狀細胞癌)。

【0245】 所提供之治療方法中之任一者可用於治療各種階段之癌症。舉例而言，癌症階段包括但不限於早期、晚期、局部晚期、緩解期、難治性、在緩解之後復發的及進行性癌症。

【0246】 *淋巴瘤或白血病組合療法：*一些化化學療法劑適用於治療淋巴瘤或白血病。此等藥劑包括阿地白介素(aldesleukin)、阿昔迪布(alvocidib)、三水合阿米福汀(amifostine)、胺基喜樹鹼、抗新普拉通(antineoplaston) A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、Bcl-2家族蛋白質抑制劑ABT-263、β阿立辛(beta alethine)、BMS-345541、硼替佐米(VELCADE®)、硼替佐米(VELCADE®、PS-341)、苔蘚蟲素1、白消安、坎帕斯(campath)-1H、卡鉑、卡非佐米(Kyprolis®)、卡莫司汀、乙酸卡泊芬淨(caspofungin acetate)、CC-5103、苯丁酸氮芥、CHOP(環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松)、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、薑黃素、CVP(環磷醯胺、長春新

鹼及潑尼松)、環磷醯胺、環孢黴素、阿糖胞苷、地尼白介素(denileukin diftitox)、地塞米松、多西他賽、海兔毒素10、小紅莓、鹽酸小紅莓、DT-PACE(地塞米松、沙立度胺、順鉑、小紅莓、環磷醯胺及依託泊苷)、恩紮妥林(enzastaurin)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、依託泊苷、依維莫司(everolimus)(RAD001)、FCM(氟達拉賓、環磷醯胺及米托蒽醌)、FCR(氟達拉賓、環磷醯胺及利妥昔單抗)、非瑞替尼(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)、夫拉平度(flavopiridol)、氟達拉賓、FR(氟達拉賓及利妥昔單抗)、格爾德黴素(geldanamycin)(17-AAG)、hyperCVAD(超分割環磷醯胺、長春新鹼、小紅莓、地塞米松、甲胺喋呤及阿糖胞苷)、ICE(異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)、異環磷醯胺、鹽酸伊立替康、干擾素α-2b、伊沙匹隆(ixabepilone)、來那度胺(REVLIMID®、CC-5013)、淋巴激素活化之殺手細胞、MCP(米托蒽醌、苯丁酸氮芥及潑尼龍)、美法侖、美司鈉(mesna)、甲胺喋呤、鹽酸米托蒽醌、莫特沙芬釓(motexafin gadolinium)、黴酚酸嗎啉乙酯、奈拉濱(nelarabine)、奧巴克拉(obatoclax；GX15-070)、奧利默森(oblimersen)、乙酸奧曲肽(octreotide acetate)、ω-3脂肪酸、Omr-IgG-am (WNIG、Omrix)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕泊昔布(PD0332991)、派非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇化脂質體鹽酸小紅莓、派瑞弗辛(perifosin)、潑尼龍、潑尼松、重組flt3配位體、重組人血小板生成素、重組干擾素α、重組介白素-11、重組介白素-12、利妥昔單抗、R-CHOP (利妥昔單抗及CHOP)、R-CVP(利妥昔單抗及CVP)、R-FCM(利妥昔單抗及FCM)、R-ICE(利妥昔單抗及ICE)及R-MCP(利妥昔單抗及MCP)、R-羅斯維汀(roscovitine；塞利昔布(seliciclib)、CYC202)、沙格司亭(sargramostim)、檸檬酸西地那非

(sildenafil citrate)、辛伐他汀(simvastatin)、西羅莫司、苯乙烯基碸、他克莫司、坦螺旋黴素(tanespimycin)、坦羅莫司(temsirolimus；CCl-779)、沙立度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼(tipifarnib)、長春新鹼、硫酸長春新鹼、長春瑞賓酒石酸氫鹽、SAHA(辛二醯苯胺異羥肟酸，或辛二醯、醯苯胺及異羥肟酸)、維羅非尼(Zelboraf®)、維奈托克(ABT-199)。

【0247】 一種改良方法為放射免疫療法，其中單株抗體與放射性同位素粒子，諸如銦-111、釔-90及碘-131組合。組合療法之實例包括但不限於碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)、釔-90布突默單抗泰澤坦(ibritumomab tiuxetan；ZEVALIN®)及BEXXAR®與CHOP。

【0248】 上述療法可補充有幹細胞移植或治療或與其組合。治療性程序包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、幹細胞輸注、在幹細胞支持下之骨髓消融、經活體外處理之周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60 γ射線療法、博萊黴素、習知手術、輻射療法及非清髓性同種異體造血幹細胞移植。

【0249】 *非霍奇金氏淋巴瘤組合療法：*非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，尤其起源於B細胞之非霍奇金氏淋巴瘤的治療包括使用單株抗體、標準化學治療方法(例如CHOP、CVP、FCM、MCP及類似方法)、放射免疫療法及其組合，尤其是抗體療法與化學療法之整合。

【0250】 用於NHL/B細胞癌症之治療的未共軛的單株抗體之實例包括利妥昔單抗、阿侖單抗、人類或人類化抗CD20抗體、盧米西單抗(lumiliximab)、抗TNF相關細胞凋亡誘導配位體(抗TRAIL)、貝伐珠單

抗、加利昔單抗、依帕珠單抗、SGN-40及抗CD74。

【0251】 用於NHL/B細胞癌症之治療的實驗抗體藥劑之實例包括：奧伐木單抗、ha20、PRO131921、阿侖單抗、加利昔單抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠單抗、盧米西單抗、阿泊珠單抗(apolizumab)、米拉珠單抗及貝伐單抗。

【0252】 用於NHL/B細胞癌症之化學療法的標準方案之實例包括：CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP、R-FCM、R-CVP及R-MCP。

【0253】 用於NHL/B細胞癌症之放射免疫療法之實例包括釔-90布突默單抗泰澤坦(ibritumomab tiuxetan)(ZEVALIN®)及碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)。

【0254】 *套細胞淋巴瘤組合療法：*套細胞淋巴瘤(MCL)之治療性治療包括組合化學療法諸如CHOP、hyperCVAD及FCM。此等方案亦可補充有單株抗體利妥昔單抗以形成組合療法R-CHOP、hyperCVAD-R及R-FCM。上述療法中之任一者可與幹細胞移植或ICE組合以治療MCL。

【0255】 治療MCL之替代性方法為免疫療法。一種免疫療法使用如利妥昔單抗之單株抗體。另一種方法使用癌症疫苗，諸如GTOP-99，其係基於個別患者之腫瘤之基因組成。

【0256】 用於治療MCL之經改良之方法為放射免疫療法，其中將單株抗體與放射性同位素粒子組合，諸如碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)及釔-90布突默單抗泰澤坦(ZEVALIN®)。在另一實例中，BEXXAR®用於與CHOP依序治療。

【0257】 用於治療MCL之其他方法包括與高劑量化學療法偶合之自體幹細胞移植、投與諸如硼替佐米(VELCADE®或PS-341)之蛋白酶體抑

制劑或投與諸如沙力度胺之抗血管生成劑，尤其與利妥昔單抗組合。

【0258】另一治療方法為投與導致Bcl-2蛋白降解且增加癌細胞對化學療法之敏感性的藥物，諸如奧利默森，與其他化學治療劑組合。

【0259】其他治療方法包括投與mTOR抑制劑，其可引起細胞生長之抑制及甚至細胞死亡。非限制性實例為西羅莫司、坦羅莫司(TORISEL®，CCI-779)、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309（必米力絲(bimiralisib))、沃塔力絲(voxtalisib)、GSK-2126458以及坦羅莫司組合RITUXAN®、VELCADE®或其他化學治療劑。

【0260】已揭示用於MCL之其他近期療法。此類實例包括夫拉平度、帕泊昔布(PD0332991)、R-羅斯維汀(塞利希布，CYC202)、苯乙烯基碸、奧巴克拉(GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL死亡受體DR4及DR5抗體、坦羅莫司(TORISEL®，CCl-779)、依維莫司(RAD001)、BMS-345541、薑黃素、SAHA、沙力度胺、來那度胺(REVLIMID®，CC-5013)及格爾德黴素(17-AAG)。

【0261】*瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症組合療法：*用於治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)之治療劑包括阿地白介素、阿侖單抗、阿昔迪布、三水合阿米福汀、胺基喜樹鹼、抗新普拉通A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、自體人腫瘤源性HSPPC-96、Bcl-2家族蛋白質抑制劑ABT-263、β阿立辛、硼替佐米(VELCADE®)、苔蘚蟲素1、白消安、坎帕斯-1H、卡鉑、卡莫司汀、乙酸卡泊芬淨、CC-5103、順鉑、氯法拉濱、環磷醯胺、環孢黴素、阿糖胞苷、地尼白介素、地塞米松、多西他賽、海兔毒素10、鹽酸小紅莓、DT-PACE、恩紮妥林、阿法依泊汀、依帕珠單抗(hLL2-抗CD22人類化抗體)、依託泊苷、依維莫司、

非瑞替尼、非格司亭、氟達拉賓、異環磷醯胺、銦-111單株抗體MN-14、碘-131托西莫單抗、鹽酸伊立替康、伊沙匹隆、淋巴激素活化之殺傷細胞、美法侖、美司鈉、甲胺喋呤、鹽酸米托蒽醌、單株抗體CD19(諸如替沙津魯-T、CART-19、CTL-019)、單株抗體CD20、莫特沙芬釓、黴酚酸嗎啉乙酯、奈拉濱、奧利默森、乙酸奧曲肽、ω-3脂肪酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、派非格司亭、聚乙二醇化脂質體鹽酸小紅莓、噴司他丁、哌立福新(perifosine)、潑尼松、重組flt3配位體、重組人血小板生成素、重組干擾素α、重組介白素-11、重組介白素-12、利妥昔單抗、沙格司亭、檸檬酸西地那非(VIAGRA®)、辛伐他汀、西羅莫司、他克莫司、坦螺旋黴素、沙立度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼、托西莫單抗、維托珠單抗、硫酸長春新鹼、長春瑞賓酒石酸氫鹽、伏立諾他、WT1 126-134肽疫苗、WT-1模擬肽疫苗、釔-90替伊莫單抗、釔-90人類化依帕珠單抗及其任何組合。

【0262】 用以治療WM之治療性程序之實例包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、幹細胞輸注、在幹細胞支持下之骨髓消融、經活體外處理之周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60 γ射線療法、博萊黴素、習知手術、輻射療法及非清髓性同種異體造血幹細胞移植。

【0263】 *彌漫性大B細胞淋巴瘤組合療法：*用於治療彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之治療劑包括環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、潑尼松、抗CD20單株抗體、依託泊苷、博萊黴素、所列用於WM之許多藥劑，及其任何組合，諸如ICE及R-ICE。

【0264】 *慢性淋巴細胞性白血病組合療法：*用以治療慢性淋巴細胞性白血病(CLL)之治療劑之實例包括苯丁酸氮芥、環磷醯胺、氟達拉賓、噴司他汀、克拉屈濱、小紅莓、長春新鹼、潑尼松、潑尼龍、阿侖單抗、所列用於WM之許多藥劑，及組合化學療法及化學免疫療法，包括以下常用組合方案：CVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR及FR。

【0265】 *骨髓纖維化組合療法：*骨髓纖維化抑制劑包括但不限於刺蝟抑制劑、組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑及酪胺酸激酶抑制劑。刺蝟抑制劑之非限制性實例係薩瑞德吉及維莫德吉。HDAC抑制劑之實例包括但不限於普拉諾他及帕比諾他。酪胺酸激酶抑制劑之非限制性實例係來他替尼、伯舒替尼、伊馬替尼、吉爾替尼、拉多替尼及卡博替尼。

【0266】 *過度增生性病症組合療法：*可使用吉西他濱、白蛋白結合型太平洋紫杉醇及吉西他濱/白蛋白結合型太平洋紫杉醇與JAK抑制劑及/或PI3Kδ抑制劑一起治療過度增生性病症。

【0267】 *膀胱癌組合療法：*用以治療膀胱癌之治療劑包括阿特珠單抗、卡鉑、順鉑、多西他賽、小紅莓、氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他濱、伊多米德(idosfamide)、干擾素α-2b、甲胺喋呤、絲裂黴素、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、太平洋紫杉醇、培美曲塞(pemetrexed)、噻替派、長春鹼及其任何組合。

【0268】 *乳癌組合療法：*用以治療乳癌之治療劑包括白蛋白結合型太平洋紫杉醇、阿那曲唑、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西他賽、小紅莓、表柔比星、依維莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟維司群、吉西他濱、伊沙匹隆、拉帕替尼、來曲唑、甲胺喋呤、米托蒽醌、太平洋紫杉醇、聚乙二醇化小紅莓脂質體、帕妥珠單抗、他莫昔芬、托瑞米芬、曲

妥珠單抗、長春瑞賓及其任何組合。

【0269】*三陰性乳癌組合療法：*用於治療三陰性乳癌之治療劑包括環磷醯胺、多西他賽、小紅莓、表柔比星、氟尿嘧啶、太平洋紫杉醇及其組合。

【0270】*結腸直腸癌組合療法：*用以治療結腸直腸癌之治療劑包括貝伐單抗、卡培他濱、西妥昔單抗、氟尿嘧啶、伊立替康、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑、帕尼單抗、ziv-阿柏西普(ziv-aflibercept)及其任何組合。

【0271】*去勢抗性前列腺癌組合療法：*用以治療去勢抗性前列腺癌之治療劑包括阿比特龍、卡巴他賽、多西他賽、恩雜魯胺、潑尼松、西普亮塞-T及其任何組合。

【0272】*食道及食道胃連接部癌症組合療法：*用以治療食道及食道胃連接部癌症之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多西他賽、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗及其任何組合。

【0273】*胃癌組合療法：*用以治療胃癌之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多西他賽、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲醯四氫葉酸、絲裂黴素、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗及其任何組合。

【0274】*頭頸癌組合療法：*用以治療頭頸癌之治療劑包括阿法替尼、博萊黴素、卡培他濱、卡鉑、西妥昔單抗、順鉑、多西他賽、氟尿嘧啶、吉西他濱、羥基脲、甲胺喋呤、納武單抗、太平洋紫杉醇、派立珠單抗、長春瑞賓及其任何組合。

【0275】*肝膽癌組合療法：*用以治療肝膽癌之治療劑包括卡培他

濱、順鉑、氟嘧啶、5-氟尿嘧啶、吉米他賓(gemecitabine)、奧沙利鉑、索拉非尼及其任何組合。

【0276】*肝細胞癌組合療法：*用以治療肝細胞癌之治療劑包括卡培他濱、小紅莓、吉西他濱、索拉非尼及其任何組合。

【0277】非小細胞肺癌組合療法：用以治療非小細胞肺癌(NSCLC)之治療劑包括阿法替尼、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、艾樂替尼、貝伐單抗、貝伐單抗、卡博替尼、卡鉑、順鉑、克卓替尼(crizotinib)、達拉非尼、多西他賽、厄洛替尼、依託泊苷、吉西他濱、納武單抗、太平洋紫杉醇、派立珠單抗、培美曲塞、雷莫蘆單抗、曲美替尼、曲妥珠單抗、凡德他尼、維羅非尼、長春鹼、長春瑞賓及其任何組合。

【0278】*小細胞肺癌組合療法：*用以治療小細胞肺癌(SCLC)之治療劑包括苯達莫司汀、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西他賽、小紅莓、依託泊苷、吉西他濱、伊匹單抗、伊立替康、納武單抗、太平洋紫杉醇、替莫唑胺、拓朴替康、長春新鹼、長春瑞賓及其任何組合。

【0279】*黑素瘤組合療法：*用以治療黑素瘤癌症之治療劑包括白蛋白結合型太平洋紫杉醇、卡鉑、順鉑、克瑞替尼(cobiemtinib)、達拉非尼、達拉巴嗪(dacrabazine)、IL-2、伊馬替尼、干擾素α-2b、伊匹單抗、亞硝基脲、納武單抗、太平洋紫杉醇、派立珠單抗、皮利木單抗(pilimumab)、替莫唑胺、曲美替尼、維羅非尼、長春鹼及其任何組合。

【0280】*卵巢癌組合療法：*用以治療卵巢癌之治療劑包括5-氟尿嘧啶、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、貝伐單抗、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西他賽、小紅莓、依託泊苷、依西美坦、吉西巴賓(gemcibabine)、異環磷醯胺、伊立替康、來曲唑、乙酸亮

丙立德(leuprolide acetate)、脂質體小紅莓、乙酸甲地孕酮、美法侖、奧拉帕尼、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕佐洋尼(Pazopanib)、培美曲塞、他莫昔芬、拓朴替康、長春瑞賓及其任何組合。

【0281】*胰臟癌組合療法：*用以治療胰臟癌之治療劑包括5-氟尿嘧啶、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、卡培他濱、順鉑、多西他賽、厄洛替尼、氟嘧啶、吉西他濱、伊立替康、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇及其任何組合。

【0282】*腎細胞癌組合療法：*用以治療腎細胞癌之治療劑包括阿西替尼(axitinib)、貝伐單抗、卡博替尼、厄洛替尼、依維莫司、樂瓦替尼(levantinib)、納武單抗、帕佐洋尼、索拉非尼、舒尼替尼、坦羅莫司及其任何組合。

【0283】在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體適用於與治療各別癌症之標準照護療法組合治療癌症。熟習此項技術者知道截至給定日期時在特定癌症療法領域中或針對給定癌症之標準治療。

【0284】本申請案之某些實施例包括或使用一或多種額外治療劑。一或多種額外治療劑可為適用於治療癌症、炎症、自體免疫疾病及/或相關病況之藥劑。該一或多種額外治療劑可為化學治療劑、抗血管生成劑、抗纖維化劑、抗炎劑、免疫調節劑、免疫治療劑、治療性抗體、放射性治療劑、抗腫瘤劑、抗癌劑、抗增生劑或其任何組合。在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可與以下一起使用或組合：化學治療劑、抗血管生成劑、抗纖維化劑、抗炎劑、免疫調節劑、免疫治療劑、治療性

抗體、放射性治療劑、抗贅生劑或抗癌劑、抗增生劑或其任何組合。

【0285】 在某些實施例中，視情況與本文中所描述之額外抗癌劑組合的如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可與抗腫瘤劑或抗癌劑、抗纖維化劑、抗消炎劑或免疫調節劑一起使用或組合。

【0286】 在某些實施例中，提供包含醫藥組合物之套組，該醫藥組合物包含式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽，或式(I)化合物及至少一種額外抗癌劑或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。在某些實施例中，該套組包含有關用於治療癌症或發炎性病況之說明書。在某些實施例中，該套組中之說明書係針對醫藥組合物用於治療癌症之用途，該癌症選自胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS癌症、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌及結腸癌。

【0287】 本申請案亦提供用於治療正經歷一或多種標準療法之個體的方法，該等標準療法諸如化學療法、放射線療法、免疫療法、手術或其組合，該方法包含向該個體投與或共投與式(I)化合物。因此，本文中所揭示之一或多種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可在投與化學療法、放射線療法、免疫療法、手術或其組合之前、期間或之後投與。

【0288】 在某些實施例中，該個體可為(i)實質上難以用至少一種化學療法治療來治療或(ii)在化學療法治療後復發或滿足(i)及(ii)兩者之人類。在一些實施例中，個體難以用至少兩種、至少三種或至少四種化學療

法治療(包括標準或實驗化學療法)治療。

【0289】 在某些實施例中，該個體難以用選自以下之至少一種、至少兩種、至少三種或至少四種化學療法治療(包括標準或實驗化學療法)來治療：氟達拉濱、利妥昔單抗、歐比托珠單抗、烷基化劑、阿侖單抗及其他化學療法治療，諸如CHOP (環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、潑尼松)；R-CHOP (利妥昔單抗-CHOP)；hyperCVAD (超分割環磷醯胺、長春新鹼、小紅莓、地塞米松、甲胺喋呤、阿糖胞苷)；R-hyperCVAD (利妥昔單抗-hyperCVAD)；FCM (氟達拉濱、環磷醯胺、米托蒽醌)；R-FCM (利妥昔單抗、氟達拉濱、環磷醯胺、米托蒽醌)；硼替佐米及利妥昔單抗；替西羅莫司及利妥昔單抗；替西羅莫司及Velcade®；碘-131托西莫單抗(Bexxar®)及CHOP；CVP (環磷醯胺、長春新鹼、潑尼松)；R-CVP (利妥昔單抗-CVP)；ICE(異環磷醯胺、卡鉑、依託泊苷)；R-ICE (利妥昔單抗-ICE)；FCR (氟達拉濱、環磷醯胺、利妥昔單抗)；FR (氟達拉濱、利妥昔單抗)；以及D.T. PACE (地塞米松、沙立度胺、順鉑、Adriamycin®、環磷醯胺、依託泊苷)。

【0290】 化學療法治療之其他實例(包括標準或實驗化學療法)如下所述。此外，某些淋巴瘤之治療綜述於Cheson, B.D., Leonard, J.P., 「Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma」 *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), 第613-626頁；以及Wierda, W.G., 「Current and Investigational Therapies for Patients with CLL」 *Hematology* 2006, 第285-294頁 中 。Morton, L.M.等 人 「Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001」 *Blood* 2006, 107(1), 第265至276頁剖析了在美國的淋巴瘤

發病率模式。

【0291】 治療淋巴瘤或白血病之免疫治療劑的實例包括但不限於利妥昔單抗(諸如美羅華)、阿侖單抗(諸如坎帕斯、麻布坎帕斯(MabCampath))、抗CD19抗體、抗CD20抗體、抗MN-14抗體、抗TRAIL、抗TRAIL DR4及DR5抗體、抗CD74抗體、阿泊珠單抗、貝伐單抗、CHIR-12.12、依帕珠單抗 (hLL2-抗CD22人類化抗體)、加利昔單抗、ha20、替伊莫單抗、盧米西單抗、米拉珠單抗、奧伐木單抗、PRO131921、SGN-40、WT-1模擬肽疫苗、WT1 126-134肽疫苗、托西莫單抗、自體人腫瘤源性HSPPC-96及維托珠單抗。額外免疫治療劑包括基於個別患者腫瘤之基因組成使用癌症疫苗，諸如淋巴瘤疫苗實例為GTOP-99 (MyVax®)。

【0292】 用於治療淋巴瘤或白血病之化學治療劑之實例包括阿地白介素、阿昔迪布、抗新普拉通AS2-1、抗新普拉通A10、抗胸腺細胞球蛋白、三水合阿米福汀、胺基喜樹鹼、三氧化二砷、β阿立辛、Bcl-2家族蛋白質抑制劑ABT-263、BMS-345541、硼替佐米(Velcade®)、苔蘚蟲素1、白消安、卡鉑、坎帕斯-1H、CC-5103、卡莫司汀、乙酸卡泊芬淨、氯法拉濱、順鉑、克拉屈濱(利斯汀(Leustarin))、苯丁酸氮芥(瘤可寧(Leukeran))、薑黃素、環孢黴素、環磷醯胺(科洛仙(Cyloxan)、癌得星(Endoxan)、癌得仙(Endoxana)、科洛斯汀(Cyclostin))、阿糖胞苷、地尼白介素、地塞米松、DT PACE、多西他賽、海兔毒素10、小紅莓(Adriamycin®、阿德巴斯亭(Adriblastine))、鹽酸小紅莓、恩紮妥林、阿法依泊汀、依託泊苷、依維莫司(RAD001)、非瑞替尼、非格司亭、美法侖、美司鈉、夫拉平度、氟達拉賓(氟達拉(Fludara))、格爾德黴素(17-

AAG)、異環磷醯胺、鹽酸伊立替康、伊沙匹隆、來那度胺(Revlimid®、CC-5013)、淋巴激素活化之殺傷細胞、美法侖、甲胺喋呤、鹽酸米托蒽醌、莫特沙芬釩、黴酚酸嗎啉乙酯、奈拉濱、奧利默森(根納三思(Genasense))、奧巴克拉(GX15-070)、奧利默森、乙酸奧曲肽、ω-3脂肪酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、PD0332991、聚乙二醇化鹽酸小紅莓脂質體、派非格司亭、噴司他汀(尼噴提(Nipent))、哌立福新、潑尼龍、潑尼松、R-羅斯維汀(塞利昔布、CYC202)、重組干擾素α、重組介白素-12、重組介白素-11、重組flt3配位體、重組人血小板生成素、利妥昔單抗、沙格司亭、檸檬酸西地那非、辛伐他汀、西羅莫司、苯乙烯基碸、他克莫司、坦螺旋黴素、坦羅莫司(CCl-779)、沙立度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼、Velcade® (硼替佐米或PS-341)、長春新鹼(安可平(Oncovin))、硫酸長春新鹼、長春瑞賓酒石酸氫鹽、伏立諾他(SAHA)、伏立諾他及FR(氟達拉賓、利妥昔單抗)、CHOP (環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、潑尼松)、CVP (環磷醯胺、長春新鹼及潑尼松)、FCM (氟達拉賓、環磷醯胺、米托蒽醌)、FCR (氟達拉賓、環磷醯胺、利妥昔單抗)、hyperCVAD (超分割環磷醯胺、長春新鹼、小紅莓、地塞米松、甲胺喋呤、阿糖胞苷)、ICE(異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)、MCP (米托蒽醌、苯丁酸氮芥及潑尼龍)、R-CHOP (利妥昔單抗加CHOP)、R-CVP (利妥昔單抗加CVP)、R-FCM (利妥昔單抗加FCM)、R-ICE (利妥昔單抗-ICE)及R-MCP (利妥昔單抗-MCP)。

【0293】 在某些實施例中，癌症為黑素瘤。適合與本文中所描述之化合物組合使用的藥劑包括但不限於達卡巴嗪 (DTIC)，視情況以及其他化學療法藥物諸如卡莫司汀(BCNU)及順鉑；「達特茅斯方案(Dartmouth

regimen)」，其由DTIC、BCNU、順鉑及他莫昔芬組成；順鉑、長春鹼及DTIC、替莫唑胺或YERVOY™之組合。本文中所揭示之化合物亦可與免疫療法藥物，包括細胞介素諸如干擾素α、介白素2及腫瘤壞死因子(TNF)組合用於黑素瘤治療。

【0294】 此處所描述之化合物亦可與疫苗療法組合用於治療黑素瘤。抗黑素瘤疫苗在一些方面類似於用於預防由病毒造成之疾病(諸如脊髓灰質炎、麻疹及腮腺炎)的抗病毒疫苗。可向患者中注射削弱的黑素瘤細胞或黑素瘤細胞之部分(稱為抗原)以刺激身體免疫系統來破壞黑素瘤細胞。

【0295】 限制於臂部或腿部之黑素瘤亦可使用例如高溫隔離肢體灌注技術，用包括一或多種本文中所描述之化合物在內的多種藥劑之組合進行治療。此治療方案使所涉及肢體之循環與身體其餘部分暫時隔離，且向供給該肢體之動脈中注射高劑量之化學療法，因此在不使內臟暴露於此等劑量中(否則其可能引起嚴重副作用)的情況下向腫瘤區域提供高劑量。通常使流體升溫至102°F至104°F。美法侖為最常用於此化學療法程序中之藥物。此可與稱為腫瘤壞死因子(TNF)之另一藥劑一起且視情況與如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體組合給予。

【0296】 治療性治療可補充有具有幹細胞移植或治療之任何前述療法或與其組合。經修改方法之一個實例為放射免疫療法，其中單株抗體與放射性同位素粒子，諸如銦111、釔Y 90、碘I-131組合。組合療法之實例包括但不限於碘-131托西莫單抗(Bexxar®)、釔-90布突默單抗泰澤坦(ibritumomab tiuxetan) (Zevalin®)及Bexxar®與CHOP。

【0297】 適用於與用式(I)化合物進行之治療組合的其他治療性程序包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、幹細胞輸注、幹細胞支持下之骨髓消融、經活體外處理之周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶法技術、藥理學研究、低LET鈷-60 γ射線療法、博萊黴素(bleomycin)、習知手術、放射療法及非清髓性同種異體造血幹細胞移植。

【0298】 在某些實施例中，本申請案提供醫藥組合物，其包含與MMP9結合蛋白及/或一或多種額外治療劑組合的如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑。在某些實施例中，醫藥組合物包含MMP9結合蛋白、一或多種額外治療劑、及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。在某些實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物及抗MMP9抗體AB0045。

【0299】 在某些實施例中，醫藥組合物包含如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體、抗MMP9抗體AB0045、至少一種本身為免疫調節劑之額外治療劑及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑。在某些其他實施例中，醫藥組合物包含抗MMP9抗體AB0045、至少一種本身為抗炎劑之額外治療劑、及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑。在某些其他實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物、抗MMP9抗體AB0045、至少一種本身為抗贅生劑或抗癌劑之額外治療劑、及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑。在某些實施例中，適用於與如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構

體組合治療的MMP9化合物包括但不限於馬立馬司他(BB-2516)、西馬司他(Ro 32-3555)及WO 2012/027721 (Gilead Biologics)中所描述之彼等化合物。

【0300】 在某些實施例中，一或多種額外治療劑為免疫調節劑，例如，免疫刺激劑或免疫遏制劑。在某些其他實施例中，免疫調節劑為能夠改變免疫檢查點之功能的藥劑，該等免疫檢查點包括CTLA-4、LAG-3、B7-H3、B7-H4、Tim3、BTLA、KIR、A2aR、CD200及/或PD-1路徑。在其他實施例中，免疫調節劑為免疫檢查點調節劑。例示性免疫檢查點調節劑包括抗CTLA-4抗體(例如，例如伊匹單抗)、抗LAG-3抗體、抗B7-H3抗體、抗B7-H4抗體、抗Tim3抗體、抗BTLA抗體、抗KIR抗體、抗A2aR抗體、抗CD200抗體、抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗CD28抗體、抗CD80抗體或抗CD86抗體、抗B7RP1抗體、抗B7-H3抗體、抗HVEM抗體、抗CD137抗體或抗CD137L抗體、抗OX40抗體或抗OX40L抗體、抗CD40抗體或抗CD40L抗體、抗GAL9抗體、抗IL-10抗體及A2aR藥物。對於某些此類免疫路徑基因產物，涵蓋使用此類基因產物之拮抗劑或促效劑，以及此類基因產物之小分子調節劑。在某些實施例中，免疫調節劑係抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體。在某些實施例中，免疫調節劑包括能夠改變介體在細胞介素介導之信號傳導路徑中之功能的藥劑。

【0301】 在某些實施例中，該一或多種額外療法或抗癌劑為癌症基因療法或細胞療法。癌症基因療法及細胞療法包括將正常基因插入癌細胞中以置換突變或改變之基因；用於使突變基因沉默之基因修飾；用於直接殺滅癌細胞之基因方法；包括輸注經設計用於置換大部分患者自身免疫系統以增強針對癌細胞之免疫反應的免疫細胞，或活化患者自身免疫系統(T

細胞或自然殺手細胞)以殺滅癌細胞，或發現且殺滅癌細胞；用於改變細胞活性以進一步改變針對癌症之內源性免疫反應性的基因方法。非限制實例係艾普塞爾-L (2種胰臟細胞株)、西普亮塞-T、基因p53之SGT-53脂質體奈米級遞送(scL)；T細胞療法，諸如CD19 CAR-T替沙津魯-T (CTL019) WO2012079000、WO2017049166、西卡思羅(KTE-C19) US7741465、US6319494、JCAR-015 US7446190、JCAR-014、JCAR-020、JCAR-024、JCAR-023、JTCR-016、JCAR-018 WO2016090190、JCAR-017、(WO2016196388、WO2016033570、WO2015157386)、BPX-501 US9089520、WO2016100236、AU-105、UCART-22、ACTR-087、P-BCMA-101；活化之同種異體自然殺手細胞CNDO-109-AANK、FATE-NK100、LFU-835造血幹細胞。

【0302】 在某些實施例中，一或多種額外治療劑為免疫檢查點抑制劑。腫瘤藉由利用稱為T細胞耗竭之機制來破壞免疫系統，該T細胞耗竭係由長期暴露於抗原引起且以抑制性受體上調為特徵。此等抑制性受體充當免疫檢查點以便防止不受控制之免疫反應。

【0303】 PD-1及共抑制性受體，諸如細胞毒性T淋巴球抗原4 (CTLA-4)、B及T淋巴球衰減因子(BTLA；CD272)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白結構域-3 (Tim-3)、淋巴球活化基因-3 (Lag-3；CD223)及其他常常稱為檢查點調控子。其充當分子決定子以基於細胞外資訊影響細胞週期進程及其他胞內傳訊過程是否應繼續進行。

【0304】 除經由T細胞受體(TCR)之特異性抗原識別以外，T細胞活化亦係經由在由共刺激受體提供之正信號與負信號之平衡來調節。此等表面蛋白質通常為TNF受體或B7超家族之成員。針對活化共刺激分子之促

效抗體及針對陰性共刺激分子之阻斷抗體可增強T細胞刺激以促進腫瘤破壞。

【0305】 55-kD1型跨膜蛋白計劃性細胞死亡蛋白質1 (PD-1或CD279)為T細胞共刺激受體之CD28家族的成員，該家族包括免疫球蛋白超家族成員CD28、CTLA-4、誘導型共刺激子(ICOS)及BTLA。PD-1在活化T細胞及B細胞上高度表現。亦可在記憶T細胞亞群上偵測到可變表現量之PD-1表現。已鑑別出對PD-1具有特異性之兩種配位體：計劃性死亡配位體1 (PD-L1，又稱為B7-H1或CD274)及PD-L2 (又稱為B7-DC或CD273)。已顯示PD-L1及PD-L2在與小鼠及人類系統中之PD-1結合後下調T細胞活化(Okazaki等人, *Int. Immunol.*, 2007；19：813-824)。PD-1與其在抗原呈現細胞(APC)及樹突狀細胞(DC)上表現之配位體PD-L1及PD-L2之相互作用傳輸負調控性刺激以下調活化之T細胞免疫反應。阻斷PD-1將抑制此負信號且放大T細胞反應。許多研究指示，癌症微環境操縱PD-L1/PD-1傳訊路徑，且PD-L1表現之誘導與針對癌症之免疫反應之抑制相關聯，由此允許癌症進展及癌轉移。由於若干原因，PD-L1/PD-1傳訊路徑為癌症免疫逃避之主要機制。此路徑參與周邊中所見活化T效應細胞之免疫反應的負調控。PD-L1在癌症微環境中上調，而PD-1亦在活化之腫瘤浸潤性T細胞中上調，由此可能增強惡性抑制循環。此路徑亦複雜地參與經由雙向信號傳導之先天性及適應性免疫調節。此等因素使PD-1/PD-L1錯合物成為中心點，癌症可經由該錯合物操控免疫反應且促進其自身進展。

【0306】 待在臨床試驗中測試之第一免疫檢查點抑制劑為伊匹單抗(Yervoy，Bristol-Myers Squibb)，其為CTLA-4 mAb。CTLA-4屬於受體

之免疫球蛋白超家族，其亦包括PD-1、BTLA、TIM-3及T細胞活化之V域免疫球蛋白遏制因子(VISTA)。抗CTLA-4 mAb為強大檢查點抑制劑，其自原初細胞與經歷抗原處理之細胞兩者移除「破壞」。

【0307】 療法增強CD8+ T細胞之抗腫瘤功能，增加CD8+ T細胞與Foxp3+ T調控細胞之比率，且抑制T調控細胞之遏制功能。已鑑別出TIM-3為由耗竭之CD8+ T細胞表現的另一重要抑制性受體。在小鼠癌症模型中，已顯示大部分功能異常之腫瘤浸潤性CD8+ T細胞實際上共表現PD-1及LAG-3。LAG-3為另一新近鑑別之抑制性受體，其用以限制效應子T細胞功能並加強T調控細胞之抑制性活性。最近已揭露，PD-1及LAG-3在小鼠體內由腫瘤浸潤性T細胞充分共表現，且PD-1及LAG-3之經組合阻斷在小鼠癌症模型中引起強效協同性抗腫瘤免疫反應。

【0308】 因此，在某些實施例中，本發明提供與一或多種額外免疫檢查點抑制劑組合之本文中所揭示之式(I)之免疫檢查點抑制劑的用途。在某些實施例中，本發明提供與一或多種額外免疫檢查點抑制劑及抗MMP9抗體或其抗原結合片段組合之本文中所揭示之式(I)之免疫檢查點抑制劑的用途，其用於治療或預防癌症。在某些實施例中，免疫檢查點抑制劑可為抗PD-1及/或抗PD-L1抗體或抗PD-1/PD-L1相互作用抑制劑。在某些實施例中，抗PD-L1抗體可為B7-H1抗體、BMS 936559抗體、MPDL3280A (阿特珠單抗)抗體、MEDI-4736抗體、MSB0010718C抗體或其組合。根據另一實施例，抗PD-1抗體可為納武單抗抗體、派立珠單抗抗體、皮立珠單抗抗體或其組合。

【0309】 此外，PD-1亦可由AMP-224靶向，該AMP-224為PD-L2-IgG重組融合蛋白。免疫反應中抑制性路徑之額外拮抗劑包括IMP321，其

為可溶性LAG-3 Ig融合蛋白及MHC II類促效劑，用以增加針對腫瘤之免疫反應。利瑞路單抗為針對KIR受體之拮抗劑，且BMS 986016為LAG3之拮抗劑。TIM-3-半乳糖凝集素-9路徑為另一抑制性檢查點路徑，且亦為檢查點抑制的有前景之靶。RX518靶向且活化糖皮質激素誘發之腫瘤壞死因子受體(GITR)，該受體為在多種類型免疫細胞之表面上表現的TNF受體超家族之成員，該等免疫細胞包括調節性T細胞、效應T細胞、B細胞、自然殺手(NK)及經活化樹突狀細胞。因此。在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體可與IMP321、利瑞路單抗及/或BMS 986016組合使用。

【0310】 可用於本文中所描述之組合物及方法中的抗PD-1抗體包括但不限於：全人類lgG4 抗PD-1單株抗體納武單抗/MDX-1106/BMS-936558/ONO1152；人類化lgG1單株抗體皮立珠單抗(MDV9300/CT-011)；人類化單株IgG4抗體派立珠單抗(MK-3475/派立珠單抗/拉立珠單抗)；德瓦魯單抗(MEDI-4736)及阿特珠單抗。可用於本文中所描述之組合物及方法中的抗PD-L1抗體包括但不限)：阿維魯單抗；全人類IgG4抗體BMS-936559；人類單株抗體阿特珠單抗(MPDL3280A/RG-7446)；MEDI4736；MSB0010718C及MDX1105-01。

【0311】 在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與抗PD1抗體納武單抗、派立珠單抗及/或皮立珠單抗組合投與至有需要之患者。在某些實施例中，可與式(I)化合物一起用於組合治療的抗PD-L1抗體為BMS-936559、阿特珠單抗或阿維魯單抗。在某些實施例中，免疫調

節劑抑制免疫檢查點路徑。在另一實施例中，免疫檢查點路徑選自CTLA-4、LAG-3、B7-H3、B7-H4、Tim3、BTLA、KIR、A2aR、CD200及PD-1。可與式(I)化合物組合用於本文中所描述之組合物及方法中的額外抗體包括分別揭示於美國專利第8,008,449號及第7,943,743號中之抗PD-1抗體及抗PD-L1抗體。

【0312】 在某些實施例中，一或多種額外治療劑為抗炎劑。在某些其他實施例中，抗炎劑為腫瘤壞死因子α (TNF-α)抑制劑。如本文中所使用，術語「TNF α」、「TNF-α」及「TNFα」可互換。TNF-α為主要由巨噬細胞且亦由多種其他細胞類型分泌之促炎性細胞介素，該等其他細胞類型包括淋巴細胞、肥大細胞、內皮細胞、心肌細胞、脂肪組織、纖維母細胞及神經元組織。TNF-α亦稱為血清中之內毒素誘發之因子、惡病質素及分化誘發因子。腫瘤壞死因子(TNF)家族包括TNF α、TNF β、CD40配位體(CD40L)、Fas配位體(FasL)、TNF相關細胞凋亡誘導配位體(TRAIL)及LIGHT (與淋巴毒素同源，展現誘導性表現，且與HSV醣蛋白D競爭HVEM，該HVEM係由T淋巴細胞表現之受體)、參與其他生理學過程、系統炎症、腫瘤溶解、細胞凋亡及急性期反應起始之一些最重要的細胞介素。

【0313】 當與本文中所揭示之化合物組合使用時，上述治療劑可以例如在所參考手冊，例如醫師桌面參考(Physicians Desk Reference)中所指示之彼等量或以合格照護者，亦即一般熟習此項技術者已知之量使用。在本發明之方法中，此類其他治療劑可在投與如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體之前、同時或之後投與。某些其他治療劑可在適合組合於單一調

配物或套組中時組合於此類調配物或套組中。舉例而言，錠劑、膠囊或液體調配物可與其他錠劑、膠囊或液體調配物組合為一種固定或組合劑量調配物或方案。其他組合可分開地、同時地或以其他方式給予。

【0314】

用於HBV之組合療法

在某些實施例中，提供一種用於治療或預防患有HBV感染或有患HBV感染風險之人類之感染的方法，其包含向該人類投與治療有效量的本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，與治療有效量的一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一至三種或一至四種)額外治療劑之組合。在某些實施例中，提供一種用於治療患有HBV感染或有患HBV感染風險之人類之感染的方法，其包含向該人類投與治療有效量的如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，與治療有效量的一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一至三種或一至四種)額外治療劑之組合。

【0315】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療HBV感染之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量的如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體，與治療有效量的一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一至三種或一至四種)適於治療HBV感染之額外治療劑的組合。

【0316】 在某些實施例中，如本文中所揭示之或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體係與一

種、兩種、三種、四種或多於四種額外治療劑組合。在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體係與兩種額外治療劑組合。在其他實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體係與三種額外治療劑組合。在其他實施例中，如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體係與四種額外治療劑組合。該一種、兩種、三種、四種或四種以上額外治療劑可為選自相同類別之治療劑的不同治療劑，及/或其可選自不同類別之治療劑。

【0317】

投與HBV組合療法

在某些實施例中，當將如本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體與一或多種如上文所描述之額外治療劑組合時，該組合物之組分係以同時或依序方案投與。當依序投與時，該組合可以兩次或超過兩次投與形式投與。

【0318】 共投與本文中所揭示化合物與一或多種額外治療劑一般係指同時或依序投與本文中所揭示化合物及一或多種額外治療劑，使得治療有效量之各藥劑存在於患者體內。

【0319】 共投與包括在投與單位劑量之一或多種其他治療劑之前或之後投與單位劑量之本文中所揭示之化合物。本文中所揭示化合物可在投與一或多種額外治療劑之數秒、數分鐘或數小時內投與。舉例而言，在某

些實施例中，首先投與單位劑量的本文中所揭示之化合物，隨後在數秒或數分鐘內投與單位劑量之一或多種額外治療劑。替代地在其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種額外治療劑，隨後在數秒或數分鐘內投與單位劑量之本文中所揭示之化合物。在某些實施例中，首先投與單位劑量之本文中所揭示之化合物，隨後在數小時(例如，1-12小時)之時段後，投與單位劑量之一或多種額外治療劑。在其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種額外治療劑，隨後在數小時(例如，1-12小時)之時段後，投與單位劑量之本文中所揭示之化合物。

【0320】 在某些實施例中，本文中所揭示化合物與一或多種其他治療劑以單一劑型組合用於向患者同時投與，例如呈用於口服投藥之固體劑型形式。

【0321】 在某些實施例中，將式(I)化合物調配為錠劑形式，其可視情況含有一或多種可用於治療B型肝炎病毒(HBV)之其他化合物。在某些實施例中，該錠劑可含有用於治療B型肝炎病毒(HBV)之另一活性成分。

【0322】 在某些實施例中，此類錠劑適用於每天一次給藥。

【0323】 本文中所描述之化合物可與以下一或多種一起使用或組合：化學治療劑、免疫調節劑、免疫治療劑、治療性抗體、治療性疫苗、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質(諸如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗體-藥物偶聯物(ADC)、基因修飾劑或基因編輯劑(諸如CRISPR Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸內切酶、合成核酸酶、TALEN)、細胞療法諸如CAR-T (嵌合抗原受體T細胞)及TCR-T (工程改造之T細胞受體)藥劑或其任何組合。

【0324】 在上述實施例中，該額外治療劑可為抗HBV藥劑。舉例而

言，額外治療劑可選自由以下組成之群：B型肝炎病毒(HBV)組合藥物、用於治療HBV之其他藥物、3-雙加氧酶(IDO)抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、脂蛋白元A1調節劑、精胺酸酶抑制劑、B及T淋巴球衰減因子抑制劑、布魯東氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase；BTK)抑制劑、CCR2趨化激素拮抗劑、CD137抑制劑、CD160抑制劑、CD305抑制劑、CD4促效劑及調節劑、靶向HBcAg之化合物、靶向B型肝炎核心抗原(HBcAg)之化合物、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、親環蛋白抑制劑、細胞介素、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、核酸內切酶調節劑、表觀遺傳修飾劑、法尼醇X受體促效劑、基因修飾劑或編輯劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV抗體、HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV複製抑制劑、HBV RNA酶抑制劑、HBV疫苗、HBV病毒進入抑制劑、HBx抑制劑、B型肝炎大包膜蛋白調節劑、B型肝炎大包膜蛋白刺激劑、B型肝炎結構蛋白調節劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或組裝抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、B型肝炎病毒複製抑制劑、肝炎病毒結構蛋白抑制劑、HIV-1逆轉錄酶抑制劑、玻尿酸酶抑制劑、IAPs抑制劑、IL-2促效劑、IL-7促效劑、免疫球蛋白促效劑、免疫球蛋白G調節劑、免疫調節劑、吲哚胺-2、核糖核苷酸還原酶抑制劑、干擾素促效劑、干擾素α1配位體、干擾素α2配位體、干擾素α5配位體調節劑、干擾素α配位體、干擾素α配位體調節劑、干擾素α受體配位體、干擾素β配位體、干擾素配位體、干擾素受體調節劑、介白素-2配位體、ipi4抑制劑、離胺酸脫甲基酶抑制劑、組蛋白脫甲基酶抑制劑、KDM5抑制劑、KDM1抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、淋巴球活化基因3抑制劑、淋巴毒素β

受體活化劑、微RNA (miRNA)基因治療劑、Axl調節劑、B7-H3調節劑、B7-H4調節劑、CD160調節劑、CD161調節劑、CD27調節劑、CD47調節劑、CD70調節劑、GITR調節劑、HEVEM調節劑、ICOS調節劑、Mer調節劑、NKG2A調節劑、NKG2D調節劑、OX40調節劑、SIRPα調節劑、TIGIT調節劑、Tim-4調節劑、Tyro調節劑、牛磺膽酸鈉共輸送多肽(NTCP)抑制劑、自然殺手細胞受體2B4抑制劑、NOD2基因刺激劑、核蛋白抑制劑、核蛋白調節劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PEG-干擾素λ、肽基脯胺醯異構酶抑制劑、磷脂醯肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、重組清除劑受體A (SRA)蛋白質、重組胸腺素α-1、視黃酸誘導型基因1刺激劑、逆轉錄酶抑制劑、核糖核酸酶抑制劑、RNA DNA聚合酶抑制劑、短干擾RNA (siRNA)、短合成髮夾RNA(sshRNA)、SLC10A1基因抑制劑、SMAC模擬物、Src酪胺酸激酶抑制劑、干擾素基因刺激劑(STING)促效劑、NOD1刺激劑、T細胞表面糖蛋白CD28抑制劑、T細胞表面糖蛋白CD8調節劑、胸腺素促效劑、胸腺素α1配位體、Tim-3抑制劑、TLR-3促效劑、TLR-7促效劑、TLR-9促效劑、TLR9基因刺激劑、類鐸受體(TLR)調節劑、病毒核糖核苷酸還原酶抑制劑、鋅指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)及其組合。

【0325】 在某些實施例中，本文提供一種用於治療有需要患者之B型肝炎病毒(HBV)之方法，其包含投與有效量的本文中所描述之化合物與有效量的一或多種抗HCV劑，諸如NS5A抑制劑、NS5B抑制劑、NS3抑制劑或其組合的組合。

【0326】 在某些實施例中，提供一種治療有需要人類之B型肝炎病毒(HBV)感染的方法，其包含向該患者投與有效量之本文中所描述之化合物與有效量之NS5A抑制劑的組合。在某些實施例中，NS5A抑制劑係利

帕斯韋(ledipasvir)或維帕他韋(velpatasvir)。在某些實施例中，提供一種治療有需要人類之B型肝炎病毒(HBV)感染的方法，其包含向該患者投與有效量之本文中所描述之化合物與有效量之NS5B抑制劑的組合。在某些實施例中，NS5B抑制劑係索非布韋(sofosbuvir)或梅利他濱(mericitabine)。在某些實施例中，提供一種治療有需要人類之B型肝炎病毒(HBV)感染的方法，其包含向該患者投與有效量之本文中所描述之化合物與有效量之NS3抑制劑的組合。在某些實施例中，NS3抑制劑係沃西拉韋(voxilaprevir)。

【0327】 在某些實施例中，向患者投與有效量之本文中所描述之化合物與有效量的有效量之NS5A抑制劑及有效量之NS5B抑制劑的組合。在某些實施例中，NS5A抑制劑係利帕斯韋且NS5B抑制劑係索非布韋。在某些實施例中，向患者投與有效量之本文中所描述之化合物與有效量之固定劑量的NS5A抑制劑及NS5B抑制劑組合之組合。在某些實施例中，向患者投與有效量之化合物與有效量之固定劑量的利帕斯韋及索非布韋組合(例如，利帕斯韋90 mg/索非布韋400 mg)之組合。在某些實施例中，向患者投與有效量之本文中所描述之化合物與有效量之Harvoni®的組合。在某些實施例中，向患者投與有效量之本文中所描述之化合物與有效量之固定劑量的維帕他韋及索非布韋組合(例如，維帕他韋100 mg/索非布韋400 mg)的組合。在某些實施例中，向患者投與有效量之本文中所描述之化合物與有效量之Epclusa®的組合。

【0328】 在某些實施例中，向患者投與有效量之本文中所描述之化合物與有效量的有效量之NS5A抑制劑及有效量之NS5B抑制劑，以及視情況NS3抑制劑的組合。在某些實施例中，向患者投與有效量之本文中所

描述之化合物與有效量之索非布韋、維帕他韋及沃西拉韋(例如，索非布韋400 mg/維帕他韋100 mg/沃西拉韋100 mg)的組合。在某些實施例中，向患者投與有效量之本文中所描述之化合物與有效量之Vosevi®的組合。

【0329】 在某些實施例中，式(I)化合物調配為錠劑，其可視情況含有一或多種可用於治療HBV之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有用於治療HBV之另一活性成分，諸如3-雙加氧酶(IDO)抑制劑、脂蛋白元A1調節劑、精胺酸酶抑制劑、B及T淋巴球衰減因子抑制劑、布魯東氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、CCR2趨化激素拮抗劑、CD137抑制劑、CD160抑制劑、CD305抑制劑、CD4促效劑及調節劑、靶向HBcAg之化合物、靶向B型肝炎核心抗原(HBcAg)之化合物、核心蛋白變構調節劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、親環蛋白抑制劑、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、核酸內切酶調節劑、表觀遺傳修飾劑、法尼醇X受體促效劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV複製抑制劑、HBV RNA酶抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、HBx抑制劑、B型肝炎大包膜蛋白調節劑、B型肝炎大包膜蛋白刺激劑、B型肝炎結構蛋白調節劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或組裝抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、B型肝炎病毒複製抑制劑、肝炎病毒結構蛋白抑制劑、HIV-1逆轉錄酶抑制劑、玻尿酸酶抑制劑、IAPs抑制劑、IL-2促效劑、IL-7促效劑、免疫調節劑、吲哚胺-2、核糖核苷酸還原酶抑制劑、介白素-2配位體、ipi4抑制劑、離胺酸脫甲基酶抑制劑、組蛋白脫甲基酶抑制劑、KDM5抑制劑、KDM1抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、淋巴球活化基因3抑制劑、淋巴毒素β受體活化劑、Ax1調節

劑、B7-H3調節劑、B7-H4調節劑、CD160調節劑、CD161調節劑、CD27調節劑、CD47調節劑、CD70調節劑、GITR調節劑、HEVEM調節劑、ICOS調節劑、Mer調節劑、NKG2A調節劑、NKG2D調節劑、OX40調節劑、SIRPα調節劑、TIGIT調節劑、Tim-4調節劑、Tyro調節劑、牛磺膽酸鈉共輸送多肽(NTCP)抑制劑、自然殺手細胞受體2B4抑制劑、NOD2基因刺激劑、核蛋白抑制劑、核蛋白調節劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、肽基脯胺醯異構酶抑制劑、磷脂醯肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、逆轉錄酶抑制劑、核糖核酸酶抑制劑、RNA DNA聚合酶抑制劑、SLC10A1基因抑制劑、SMAC模擬物、Src酪胺酸激酶抑制劑、干擾素基因刺激劑(STING)促效劑、NOD1刺激劑、T細胞表面糖蛋白CD28抑制劑、T細胞表面糖蛋白CD8調節劑、胸腺素促效劑、胸腺素α1配位體、Tim-3抑制劑、TLR-3促效劑、TLR-7促效劑、TLR-9促效劑、TLR9基因刺激劑、類鐸受體(TLR)調節劑、病毒核糖核苷酸還原酶抑制劑及其組合。

【0330】 在某些實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或多於四種選自以下之額外治療劑組合：HBV組合藥物、HBV疫苗、HBV DNA聚合酶抑制劑、免疫調節劑、鐸樣受體(TLR)調節劑、干擾素α受體配位體、玻尿酸酶抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (ipi4)抑制劑、親環蛋白抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)及ddRNAi、核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、HBV E抗原抑制劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、法尼酯X受體促效劑、HBV抗體、CCR2趨化激素拮抗劑、胸腺素促效劑、細

胞介素、核蛋白調節劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、NOD2刺激劑、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、吲哚胺-2,3-雙加氧酶(IDO)路徑抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、重組胸腺素α-1、布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、KDM抑制劑、HBV複製抑制劑、精胺酸酶抑制劑及其他HBV藥物。

【0331】

HBV組合藥物

用於治療HBV之組合藥物的實例包括TRUVADA® (反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)及恩曲他賓(emtricitabine))；ABX-203、拉米夫定(lamivudine)及PEG-IFN-α；ABX-203阿德福韋(adefovir)及PEG-IFNα；以及INO-1800 (INO-9112及RG7944)。

【0332】

其他HBV藥物

用於治療HBV之其他藥物的實例包括α-羥基苯酚酮、胺多索韋(amdoxovir)、β-羥基胞嘧啶核苷、AL-034、CCC-0975、艾夫他濱(elvucitabine)、依澤替米貝(ezetimibe)、環孢黴素A、龍膽苦苷(gentiopicrin/gentiopicroside)、JNJ-56136379、硝唑尼特(nitazoxanide)、比林潘特(birinapant)、NJK14047、NOV-205 (莫里克桑(molixan)，BAM-205)、奧格泰(Oligotide)、米沃替酯(mivotilate)、非隆(feron)、GST-HG-131、左旋咪唑(levamisole)、卡舒寧(Ka Shu Ning)、阿洛非隆(alloferon)、WS-007、Y-101 (替芬泰(Ti Fen Tai))、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齊墩果酸(oleanolic acid)、

HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、赫普巴納(Hepbarna)、IBPB-006IA、和普印芬(Hepuyinfen)、DasKloster 0014-01、ISA-204、將安泰(Jiangantai) (肝西康(Ganxikang))、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、胡黃連苷(picroside)、DasKloster-0039、和普蘭太(hepulantai)、IMB-2613、TCM-800B、還原型麩胱甘肽 、RO-6864018、RG-7834、UB-551及ZH-2N，以及US20150210682 (Roche)、US 2016/0122344 (Roche)、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A (Roche)、WO16128335A1 (Roche)、WO16120186A1 (Roche)、US2016237090A (Roche)、WO16107833A1 (Roche)、WO16107832A1 (Roche)、US2016176899A (Roche)、WO16102438A1 (Roche)、WO2016012470A1 (Roche)、US2016220586A (Roche)及US2015031687A (Roche)中所揭示之化合物。

【0333】

HBV疫苗

HBV疫苗包括預防性及治療性疫苗。HBV預防性疫苗之實例包括Vaxelis、Hexaxim、Heplisav、Mosquirix、DTwP-HBV疫苗 、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101；LBVW-0101)、DTwP-Hepb-Hib-IPV疫苗 、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、B型肝炎預防性疫苗(Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、ENGERIX B®、重組B型肝炎疫苗(肌肉內，Kangtai Biological Products)、重組B型肝炎疫苗(漢遜多形酵母(Hansenual polymorpha yeast)，肌肉內，Hualan Biological Engineering)、重組B型

肝炎表面抗原疫苗、Bimmugen、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、HBAI-20、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBV疫苗、DTP-HBV疫苗、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hib疫苗、Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTwP-HepB-Hib、DNA-001、Shan5、Shan6、rhHBsAG疫苗、HBI五價疫苗、LBVD、Infanrix HeXa及DTaP-rHB-Hib疫苗。

【0334】HBV治療性疫苗之實例包括HBsAG-HBIG錯合物、ARB-1598、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB (靜脈內)、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、肽疫苗(εPA-44)、Hepatrol-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2、TG-1050、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原疫苗、Mega-CD40L佐劑化疫苗、HepB-v、RG7944 (INO-1800)、基於重組型VLP之治療性疫苗(HBV感染，VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910、AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050及Lm HBV。

【0335】

HBV DNA聚合酶抑制劑

HBV DNA聚合酶抑制劑之實例包括阿德福韋(adefovir) (HEPSERA®)、安卓西他賓(EMTRIVA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate) (VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺

(tenofovir alafenamide)、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二特戊醯氧甲酯(tenofovir dipivoxil)、反丁烯二酸替諾福韋二特戊醯氧甲酯、替諾福韋十八烷氧基乙酯、CMX-157、拜斯福韋(besifovir)、恩替卡韋(entecavir) (BARACLUDE®)、順丁烯二酸恩替卡韋、替比夫定(telbivudine) (TYZEKA®)、帕拉德福韋(pradefovir)、克來夫定(clevudine)、利巴韋林(ribavirin)、拉米夫定(EPIVIR-HBV®)、疊氮膦(phosphazide)、泛昔洛韋(famciclovir)、弗索林(fusolin)、美他卡韋(metacavir)、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天冬胺酸替諾福韋二吡呋酯、乳清酸替諾福韋二吡呋酯及HS-10234。

【0336】

免疫調節劑

免疫調節劑之實例包括瑞他立德(rintatolimod)、鹽酸艾咪朵爾(imidol hydrochloride)、ingaron、dermaVir、羥氯喹(plaquenil)(羥氯奎寧(hydroxychloroquine))、普留淨(proleukin)、羥基脲、黴酚酸嗎啉乙酯(MPA)及其酯衍生物黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil，MMF)、WF-10、利巴韋林、IL-12、INO-9112、聚合物聚伸乙基亞胺(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、RO-7011785、RO-6871765、AIC-649及IR-103。

【0337】

類鐸受體(TLR)調節劑

TLR調節劑包括TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、

TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12及TLR13之調節劑。TLR3調節劑之實例包括瑞他立德、聚ICLC、RIBOXXON®、阿伯辛(Apoxxim)、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475、GS-9688及ND-1.1。

【0338】 TLR7調節劑之實例包括GS-9620、GSK-2245035、咪喹莫特(imiquimod)、雷西莫特、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、RG-7854，及US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)及US20090047249 (Gilead Sciences)中所揭示之化合物。

【0339】 TLR8調節劑之實例包括莫托莫特(motolimod)、雷西莫特(resiquimod)、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463及以下專利中所揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)。

【0340】 TLR9調節劑之實例包括BB-001、BB-006、CYT-003、

IMO-2055、IMO-2125、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿　托　莫　特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、利福莫特(leftolimod) (MGN-1703)、利騰莫特(litenimod)及CYT-003-QbG10。

【0341】

干擾素α受體配位體

干擾素α受體配位體之實例包括干擾素α-2b (INTRON A®)、聚乙二醇化干擾素α-2a (PEGASYS®)、聚乙二醇化干擾素α-1b、干擾素α 1b (HAPGEN®)、Veldona、Infradure、Roferon-A、YPEG-干　擾　素α-2a (YPEG-rhIFNα-2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron (干擾素γ)、rSIFN-co (重組高效複合干擾素)、Ypeg干擾素α-2b (YPEG-rhIFNα-2b)、MOR-22、peg干 擾 素α-2b (PEG-INTRON®)、Bioferon、Novaferon、Inmutag (Inferon)、MULTIFERON®、干擾素α-n1 (HUMOFERON®)、干擾素β-1a (AVONEX®)、Shaferon、干擾素α-2b (Axxo)、Alfaferone、干 擾 素α-2b (BioGeneric Pharma)、干 擾 素-α 2 (CJ)、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-A、BLAUFERON-B、Intermax α、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B PDferon-B、干 擾 素α-2b (IFN，Laboratorios Bioprofarma)、α干　擾　素2b、Kalferon、Pegnano、Feronsure、PegiHep、干 擾 素α 2b (Zydus-Cadila)、干 擾 素α 2a、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、干擾素α-2b (Amega)、干擾素α-2b (Virchow)、ropeg干擾素α-2b、rHSA-IFN α-2a (重組人血清白蛋白干擾素α 2a融合蛋白)、rHSA-IFN α 2b、重組人類干擾素α-(1b、2a、2b)、peg干擾素α-2b (Amega)、peg干擾素α-2a、Reaferon-EC、Proquiferon、

Uniferon、Urifron、干擾素α-2b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、Layfferon、上生雷泰(Shang Sheng Lei Tai)、INTEFEN、SINOGEN、福康泰(Fukangtai)、Pegstat、rHSA-IFN α-2b、SFR-9216及Interapo (Interapa)。

【0342】

玻尿酸酶抑制劑

玻尿酸酶抑制劑之實例包括阿斯君默(astodrimer)。

【0343】

B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑

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

【0344】 HBsAg分泌抑制劑之實例包括BM601。

【0345】

細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (ipi4)抑制劑

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

【0346】

親環蛋白抑制劑

親環蛋白抑制劑之實例包括CPI-431-32、EDP-494、OCB-030、SCY-635、NVP-015、NVP-018、NVP-019、STG-175， 及US8513184

(Gilead Sciences)、US20140030221 (Gilead Sciences)、US20130344030 (Gilead Sciences)及US20130344029 (Gilead Sciences)中所揭示之化合物。

【0347】

HBV病毒進入抑制劑

HBV病毒進入抑制劑之實例包括米魯德西B (Myrcludex B)。

【0348】

靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸

靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸之實例包括ISIS-HBVRx、IONIS-HBVRx、IONIS-GSK6-LRx、GSK-3389404、RG-6004。

【0349】

短干擾RNA (siRNA)及ddRNAi

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

【0350】 DNA引導之RNA干擾(ddRNAi)之實例包括BB-HB-331。

【0351】

核酸內切酶調節劑

核酸內切酶調節劑之實例包括PGN-514。

【0352】

核糖核苷酸還原酶抑制劑

核糖核苷酸還原酶抑制劑之實例包括曲美多斯(Trimidox)。

【0353】

HBV E抗原抑制劑

HBV E抗原抑制劑之實例包括漢黃芩素(wogonin)。

【0354】

共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑

cccDNA抑制劑之實例包括BSBI-25及CHR-101。

【0355】

法尼醇X受體促效劑

法尼酯X受體促效劑之實例諸如EYP-001。

【0356】

HBV抗體

靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體之實例包括GC-1102、XTL-17、XTL-19、KN-003、IV Hepabulin SN及全人類單株抗體療法(B型肝炎病毒感染，Humabs BioMed)。包括單株抗體及多株抗體之HBV抗體之實例包括Zutectra、上生甘迪(Shang Sheng Gan Di)、Uman Big (B型肝炎超免疫)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、igantibe、Niuliva、CT-P24、B型肝炎免疫球蛋白(靜脈內，pH4，HBV感染，Shanghai RAAS Blood Products)及Fovepta (BT-088)。全人類單株抗體諸如HBC-34。

【0357】

CCR2趨化激素拮抗劑

CCR2趨化激素拮抗劑之實例包括丙帕鍺(propagermanium)。

【0358】

胸腺素促效劑

胸腺素促效劑之實例包括胸腺法新(Thymalfasin)、重組胸腺素α 1

(GeneScience)。

【0359】

細胞介素

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

【0360】

核蛋白調節劑

核蛋白調節劑可為HBV核心或衣殼蛋白抑制劑。核蛋白調節劑之實例包括AB-423、AT-130、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、BAY 41-4109、甲磺酸莫非賽定(morphothiadine mesilate)、JNJ-379、RG-7907、ABI-H0731、ABI-H2158及DVR-23。

【0361】衣殼抑制劑之實例包括以下專利中所揭示之化合物：US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、US20140343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、US20130267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057 (Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288

(Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)。

【0362】

視黃酸誘導性基因1刺激劑

視黃酸誘導型基因1刺激劑之實例包括SB-9200、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198及ORI-7170、RGT-100。

【0363】

NOD2刺激劑

NOD2刺激劑之實例包括SB-9200。

【0364】

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

PI3K抑制劑之實例包括艾德昔布(idelalisib)、ACP-319、AZD-8186、AZD-8835、布帕昔布(buparlisib)、CDZ-173、CLR-457、皮克昔布(pictilisib)、來那替尼(neratinib)、瑞戈替布(rigosertib)、瑞戈替布鈉、EN-3342、TGR-1202、艾培昔布(alpelisib)、杜維昔布(duvelisib)、IPI-549、UCB-5857、泰尼昔布(taselisib)、XL-765、吉達昔布(gedatolisib)、ME-401、VS-5584、考班昔布(copanlisib)、乳清酸CAI、哌立福新(perifosine)、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、帕努昔布(panulisib)、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-40093、皮拉昔布(pilaralisib)、BAY-1082439、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、索諾昔布(sonolisib)、LY-3023414、SAR-260301、TAK-117、HMPL-689、特納昔布(tenalisib)、

沃塔昔布(voxtalisib)及CLR-1401。

【0365】

吲哚胺-2,3-二加氧酶(IDO)路徑抑制劑

IDO抑制劑之實例包括艾帕斯塔(INCB24360)、雷米諾他(4SC-201)、因多莫得、F-001287、SN-35837、NLG-919、GDC-0919、GBV-1028、GBV-1012、NKTR-218， 以 及US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)及WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.)中所揭示之化合物。

【0366】

PD-1抑制劑

PD-1抑制劑之實例包括納武單抗、派立珠單抗、皮立珠單抗、BGB-108、SHR-1210、PDR-001、PF-06801591、IBI-308、GB-226、STI-1110及mDX-400。

【0367】

PD-L1抑制劑

PD-L1抑制劑之實例包括阿特珠單抗、艾維路單抗、AMP-224、MEDI-0680、RG-7446、GX-P2、德瓦魯單抗、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014、CX-072及BMS-936559。

【0368】 在一特定實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與諸如以下專利中所揭示之彼等化合物的化合物組合：WO2018026971、US20180044329、US20180044305、

US20180044304、US20180044303、US20180044350、

US20180057455、US20180057486、US20180045142、

WO20180044963、WO2018044783、WO2018009505、

WO20180044329、WO2017066227、WO2017087777、

US20170145025、WO2017079669、WO2017070089、US2017107216、

WO2017222976、US20170262253、WO2017205464、

US20170320875、WO2017192961、WO2017112730、

US20170174679、WO2017106634、WO2017202744、

WO2017202275、WO2017202273、WO2017202274、WO2017202276、

WO2017180769、WO2017118762、WO2016041511、WO2016039749、

WO2016142835、WO2016142852、WO2016142886、WO2016142894及

WO2016142833。

【0369】

重組胸腺素α-1

重組胸腺素α-1之實例包括NL-004及聚乙二醇化胸腺素α-1。

【0370】

布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑

BTK抑制劑之實例包括ABBV-105、阿卡拉布魯替尼(acalabrutinib)(ACP-196)、ARQ-531、BMS-986142、達沙替尼、依魯替尼、GDC-0853、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、ML-319、MSC-2364447、RDX-022、X-022、AC-058、RG-7845、斯比布魯替尼、TAS-5315、TP-0158、TP-4207、HM-71224、KBP-7536、M-2951、TAK-020、AC-0025及 在US20140330015 (Ono Pharmaceutical)、

US20130079327 (Ono Pharmaceutical)及US20130217880 (Ono Pharmaceutical)中所揭示之化合物。

【0371】

KDM抑制劑

KDM5抑制劑之實例包括以下中揭示之化合物：WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)及US20140371214 (Epitherapeutics)、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708 (Quanticel)。

【0372】 KDM1抑制劑之實例包括US9186337B2 (Oryzon Genomics)中所揭示之化合物，及GSK-2879552、RG-6016、ORY-2001。

【0373】

HBV複製抑制劑

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

【0374】

精胺酸酶抑制劑

精胺酸酶抑制劑之實例包括CB-1158、C-201及雷米諾他。

【0375】

基因療法及細胞療法

基因療法及細胞療法包括用於使基因沉默之基因修飾；用於直接殺滅感染細胞之基因方法；經設計以將患者之大部分自身免疫系統替換以增強對感染細胞之免疫反應或使患者之自身免疫系統活化以殺死感染細胞或尋找且殺死感染細胞之免疫細胞輸注；用於修飾細胞活性以進一步改變針對感染之內源性免疫反應之基因方法。

【0376】

基因編輯劑

基因組編輯系統選自由以下組成之群：CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統及大範圍核酸酶系統；例如經由靶向裂解進行cccDNA消除及改變B型肝炎病毒(HBV)病毒基因中之一或多者。改變(例如，基因剔除及/或阻斷基因表現) PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P或SP基因係指(1)降低或消除PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P或SP基因表現；(2)干擾前核心蛋白(Precore)、核心蛋白(Core)、X蛋白質、長表面蛋白質、中表面蛋白質、S蛋白質(亦稱為HBs抗原及HBsAg)、聚合酶蛋白質及/或B型肝炎剪接蛋白質功能(HBe、HBc、HBx、PreS1、PreS2、S、Pol及/或HBSP)； 或(3)減少或消除HBe、HBc、HBx、LHBs、MHBs、SHBs、Pol及/或HBSP蛋白質之細胞內、血清及/或腦實質內含量。PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P及/或SP基因中之一或多者的基因表現阻斷係藉由靶向在HBV cccDNA及/或整合式HBV DNA內之基因來執行。

【0377】

CAR-T細胞療法

免疫效應細胞群體經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)，其中

CAR包含HBV抗原結合結構域。免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。在某些實施例中，T細胞為CD4+、CD8+ T細胞或其組合。細胞可為自體或同種異體的。

【0378】

TCR-T細胞療法

T細胞表現HBV特異性T細胞受體。TCR-T細胞經工程改造以靶向經病毒感染細胞之表面上呈現的HBV衍生肽。

【0379】 T細胞表現HBV表面抗原(HBsAg)特異性TCR。

【0380】 TCR-T療法針對治療HBV，諸如LTCR-H2-1。

【0381】

HBV組合療法

在一特定實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與一種、二種、三種或四種選自由以下組成之群的額外治療劑組合：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)。在一特定實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自由以下組成之群的第一額外治療劑組合：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)。在某些實施例中，提供醫藥組合物，其包含本文中所揭示化合

物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種或一至三種或一至四種)額外治療劑及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組合。

【0382】

HBV DNA聚合酶抑制劑組合療法

在一特定實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與HBV DNA聚合酶抑制劑組合。在另一具體實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與HBV DNA聚合酶抑制劑及至少一種選自由以下組成之群的額外治療劑組合：免疫調節劑、TLR調節劑、干擾素α受體配位體、玻尿酸酶抑制劑、重組IL-7、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、靶向HBcAg之化合物、親環蛋白抑制劑、HBV疫苗、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、siRNA、miRNA基因治療劑、核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、重組SRA蛋白、src激酶抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、sshRNA、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍　生物或TCR樣抗體)、CCR2趨化激素拮抗劑、胸腺素促效劑、細胞介素、核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、NOD2刺激劑、NOD1刺激劑、精胺酸酶抑制劑、STING促效劑、PI3K抑制劑、淋巴毒素β受體活化劑、自然殺手細胞受體2B4抑制劑、淋巴球活化基因3抑制劑、CD160抑制劑、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑、CD137抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G

成員1抑制劑、TIM-3抑制劑、B及T淋巴球衰減因子抑制劑、CD305抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PEG-干擾素λ、重組胸腺素α-1、BTK抑制劑、TIGIT調節劑、CD47調節劑、SIRPα調節劑、ICOS調節劑、CD27調節劑、CD70調節劑、OX40調節劑、表觀遺傳修飾劑、NKG2D調節劑、Tim-4調節劑、B7-H4調節劑、B7-H3調節劑、NKG2A調節劑、GITR調節劑、CD160調節劑、HEVEM調節劑、CD161調節劑、Axl調節劑、Mer調節劑、Tyro調節劑、基因修飾劑或編輯劑(諸如CRISPR (包括CRISPR Cas9)、鋅指核酸酶或合成核酸酶(TALEN))、IAPs抑制劑、SMAC模擬物、KDM5抑制劑、IDO抑制劑及B型肝炎病毒複製抑制劑。

【0383】 在另一具體實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與以下組合：HBV DNA聚合酶抑制劑；一或兩種選自由以下組成之群的額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑；及一或兩種選自由以下組成之群的額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0384】 在另一具體實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學

上可接受之鹽係與HBV DNA聚合酶抑制劑及至少一種選自由以下組成之群的第二額外治療劑組合：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體)以及雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑。

【0385】 在另一具體實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與HBV DNA聚合酶抑制劑及至少一種選自由以下組成之群的第二額外治療劑組合：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白抑制劑)。

【0386】

HBV藥物組合療法

在一特定實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；及至少一種選自由以下組成之群的第二額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、干擾素α受體配位體、

玻尿酸酶抑制劑、重組IL-7、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、靶向HBcAg之化合物、親環蛋白抑制劑、HBV疫苗、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、siRNA、miRNA基因治療劑、核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、重組SRA蛋白、src激酶抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、sshRNA、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物及TCR樣抗體)、CCR2趨化激素拮抗劑、胸腺素促效劑、細胞介素、核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、NOD2刺激劑、NOD1刺激劑、IDO抑制劑、重組胸腺素α-1、精胺酸酶抑制劑、STING促效劑、PI3K抑制劑、淋巴毒素β受體活化劑、自然殺手細胞受體2B4抑制劑、淋巴球活化基因3抑制劑、CD160抑制劑、ipi4抑制劑、CD137抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、TIM-3抑制劑、B及T淋巴細胞衰減因子抑制劑、表觀遺傳修飾劑、CD305抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PEG-干擾素λ、BTK抑制劑、TIGIT調節劑、CD47調節劑、SIRPα調節劑、ICOS調節劑、CD27調節劑、CD70調節劑、OX40調節劑、NKG2D調節劑、Tim-4調節劑、B7-H4調節劑、B7-H3調節劑、NKG2A調節劑、GITR調節劑、CD160調節劑、HEVEM調節劑、CD161調節劑、Axl調節劑、Mer調節劑、Tyro調節劑、基因修飾劑或編輯劑(諸如CRISPR (包括CRISPR Cas9)、鋅指核酸酶或合成核酸酶(TALEN))、IAPs抑制劑、SMAC模擬物、KDM5抑制劑及B型肝炎病毒複製抑制劑。

【0387】在一特定實施例中，本文中所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿丹弗(HEPSERA®)、反丁烯二酸田諾弗地索普西(VIREAD®)、田諾弗艾拉酚胺、田諾弗、田諾弗地索普西、反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺、半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺、因提弗(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；及至少一選自由以下組成之群的第二額外治療劑：peg干擾素α-2b (PEG-INTRON®)、MULTIFERON®、干擾素α 1b (HAPGEN®)、干擾素α-2b(INTRON A®)、聚乙二醇化干擾素α-2a (PEGASYS®)、干擾素α-n1 (HUMOFERON®)、利巴韋林、干擾素β-1a (AVONEX®)、Bioferon、Ingaron、Inmutag (Inferon)、Algeron、Roferon-A、Oligotide、Zutectra、Shaferon、干擾素α-2b (AXXO)、阿法菲酮、干擾素α-2b (BioGeneric Pharma)、Feron、干擾素-α 2(CJ)、BEVAC、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-B、BLAUFERON-A、Intermax α、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B、干擾素α-2b (IFN,Laboratorios Bioprofarma)、α干擾素2b、Kalferon、Pegnano、Feronsure、PegiHep、干擾素α 2b(Zydus-Cadila)、Optipeg A、Realfa2B、Reliferon、干擾素α-2b (Amega)、干擾素α-2b (Virchow)、peg干擾素α-2b (Amega)、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干擾素α-2b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、MOR-22、介白素-2 (IL-2，Immunex)、重組人介白素-2 (Shenzhen Neptunus)、Layfferon、卡舒寧、上生雷泰、INTEFEN、SINOGEN、福康泰、Alloferon及西莫介白素。

【0388】在一特定實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上

可接受之鹽係與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；及至少一種選自由以下組成之群的第二額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑。

【0389】在一特定實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；及至少一種選自由以下組成之群的第二額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0390】在一特定實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上

可接受之鹽係與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；一種、兩種或三種選自由以下組成之群的額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍 生 物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑；及一或兩種選自由以下組成之群的額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0391】 在一特定實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；一種或兩種選自由以下組成之群的額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、

HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體)以及雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質(諸 如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑；及一種或兩種選自由以下組成之群的額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0392】 在一特定實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；以及一種、二種、三種或四種選自由以下組成之群的額外治療劑：免疫調節劑、TLR7調節劑、TLR8調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體)以及雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質(諸 如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑、NOD2刺激

劑、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0393】 在一特定實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與以下組合：化合物，諸如以下中所揭示之化合物：美國公開案第2010/0143301號(Gilead Sciences)、美國公開案第2011/0098248號(Gilead Sciences)、美國公開案第2009/0047249號(Gilead Sciences)、美國專利第8722054號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0045849號(Janssen)、美國公開案第2014/0073642號(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、美國公開案第2014/0350031號(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、美國公開案第2008/0234251號(Array Biopharma)、美國公開案第2008/0306050號(Array Biopharma)、美國公開案第2010/0029585號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2011/0092485號(Ventirx Pharma)、US2011/0118235 (Ventirx Pharma)、美國公開案第2012/0082658號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2012/0219615號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0066432號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0088085號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0275167號(Novira Therapeutics)、美國公開案第2013/0251673號(Novira Therapeutics)、美國專利第8513184號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0030221號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344030號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344029號(Gilead Sciences)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira

Therapeutics)、美國公開案第2014/0343032號(Roche)、WO2014037480(Roche)、美國公開案第2013/0267517號(Roche)、WO2014131847(Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744(Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652(Novira)、US20150259324 (Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129(Roche)、US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.)、美國公開案第2014/0330015號(Ono Pharmaceutical)、美國公開案第2013/0079327號(Ono Pharmaceutical)、美國公開案第2013/0217880號(Ono pharmaceutical)、WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)及US20140371214 (Epitherapeutics)、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808(Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708(Quanticel)、US9186337B2 (Oryzon Genomics)；及用於治療B型肝炎病毒(HBV)之其他藥物；及其組合。

【0394】 在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物(例如，任何式I化合物)可以任何式(I)化合物之劑量(例如，10 mg至1000 mg之化合物)與一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一至三種或一至四種)額外治療劑組合。

【0395】 在某些實施例中，本文中所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與5-30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide fumarate)、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)或替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)組合。在某些實施例中，本文中所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與5-10；5-15；5-20；5-25；25-30；20-30；15-30；或10-30 mg反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺、半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺或田諾弗艾拉酚胺組合。在某些實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與10 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺組合。在某些實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與25 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺組合。如本文中所揭示之化合物(例如，式I化合物)可以任何劑量之化合物(例如，50 mg至500 mg化合物)與本文中所提供之藥劑組合，如同具體且個別地列出各劑量組合一樣。

【0396】 在某些實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與100-400 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與100 mg至150 mg；100 mg至200 mg；100 mg至250 mg；100 mg至300 mg；100 mg至350 mg；150

mg至200 mg；150 mg至250 mg；150 mg至300 mg；150 mg至350 mg；150 mg至400 mg；200 mg至250 mg；200 mg至300 mg；200 mg至350 mg；200 mg至400 mg；250 mg至350 mg；250 mg至400 mg；350 mg至400或300 mg至400 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與300 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與250 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與150 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。如本文中所揭示之化合物(例如，式I化合物)可以任何劑量之化合物(例如，50 mg至500 mg化合物)與本文中所提供之藥劑組合，如同具體且個別地列出各劑量組合一樣。

【0397】 在某些實施例中，提供套組，其包含本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一種或兩種或一至三種或一至四種)額外治療劑之組合。

【0398】 本發明中所提供之任何醫藥組合物均可用於套組中，如同具體且個別地列出每一組合物以用於套組中一般。

【0399】

合成

本發明之化合物可使用本文中所揭示之方法及鑒於本文中之揭示內容及此項技術中熟知之方法將顯而易見之其常規修改來製備。除本文中之

教示內容之外，亦可使用習知且熟知之合成方法。典型式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，例如具有由式(I)或其他式中之一或多者描述之結構的化合物或本文中所揭示之化合物的合成可如以下實例中所描述來實現。

【0400】

通用合成

根據本發明之化合物的典型實施例可使用通用反應流程及/或下文所描述之實例來合成。鑒於本文中之描述將顯而易知，可藉由用具有類似結構之其他材料取代起始材料來改變通用流程，從而產生對應不同的產物。隨後為合成描述，用於提供可如何改變起始材料來提供對應產物之數個實例。起始材料通常係自商業來源獲得或使用作為本發明實施例的用於合成化合物之公開方法來合成，檢查待合成化合物之結構將提供每一取代基之屬性。鑒於本文中之實例，最終產物之鑑別一般將使得必需起始材料之鑑別藉由簡單檢查方法而變得顯而易見。本文中之反應流程中所使用的基團標記(例如，R^1、R^a、R^b)僅出於說明之目的，且除非另外說明，否則其名稱或功能不必匹配別處用於描述式(I)化合物或其態樣或片段之標記。

【0401】

合成反應參數

本發明之化合物可使用例如以下通用方法及程序來由可容易獲得之起始材料製備。應瞭解，除非另外規定，否則在給定典型或較佳方法條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)情況下，亦可使用其他方法條件。最優反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變化，但此類條件可由熟習此項技術者藉由常規最優化程序確定。

【0402】 此外，如熟習此項技術者將顯而易知，可能必需習知保護基來防止某些官能基經歷非所需反應。適用於各種官能基之保護基以及適用於保護特定官能基及使特定官能基脫保護之條件在此項技術中已為熟知的。舉例而言，諸多保護基描述於T. W. Greene及G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley, New York及其所引用之文獻中。

【0403】 此外，本發明之化合物可含有一或多個對掌性中心。因此，必要時，此類化合物可製備或分離為純立體異構體，亦即，製備或分離為個別對映異構體或非對映異構體，或製備或分離為立體異構體增濃混合物。除非另外指示，否則所有此類立體異構體(及增濃混合物)均包括於本發明之範疇內。純立體異構體(或增濃混合物)可使用例如此項技術中熟知之光學活性起始材料或立體選擇性試劑來製備。替代地，此類化合物之外消旋混合物可使用例如對掌性管柱層析法、對掌性解析劑及其類似物來分離。

【0404】 用於以下反應之起始材料為一般已知化合物或可藉由已知程序或其顯而易知的改良製備。舉例而言，許多起始材料購自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)。其他起始材料可藉由描述於標準參考文本中之程序或其明顯修改來製備，該等標準參考文本諸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-15卷(John Wiley及Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷及增刊(埃塞維爾科學出版社(Elsevier Science Publishers), 1989) organic Reactions, 第1-40卷(John Wiley及Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley及Sons, 第5

版, 2001)，及Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

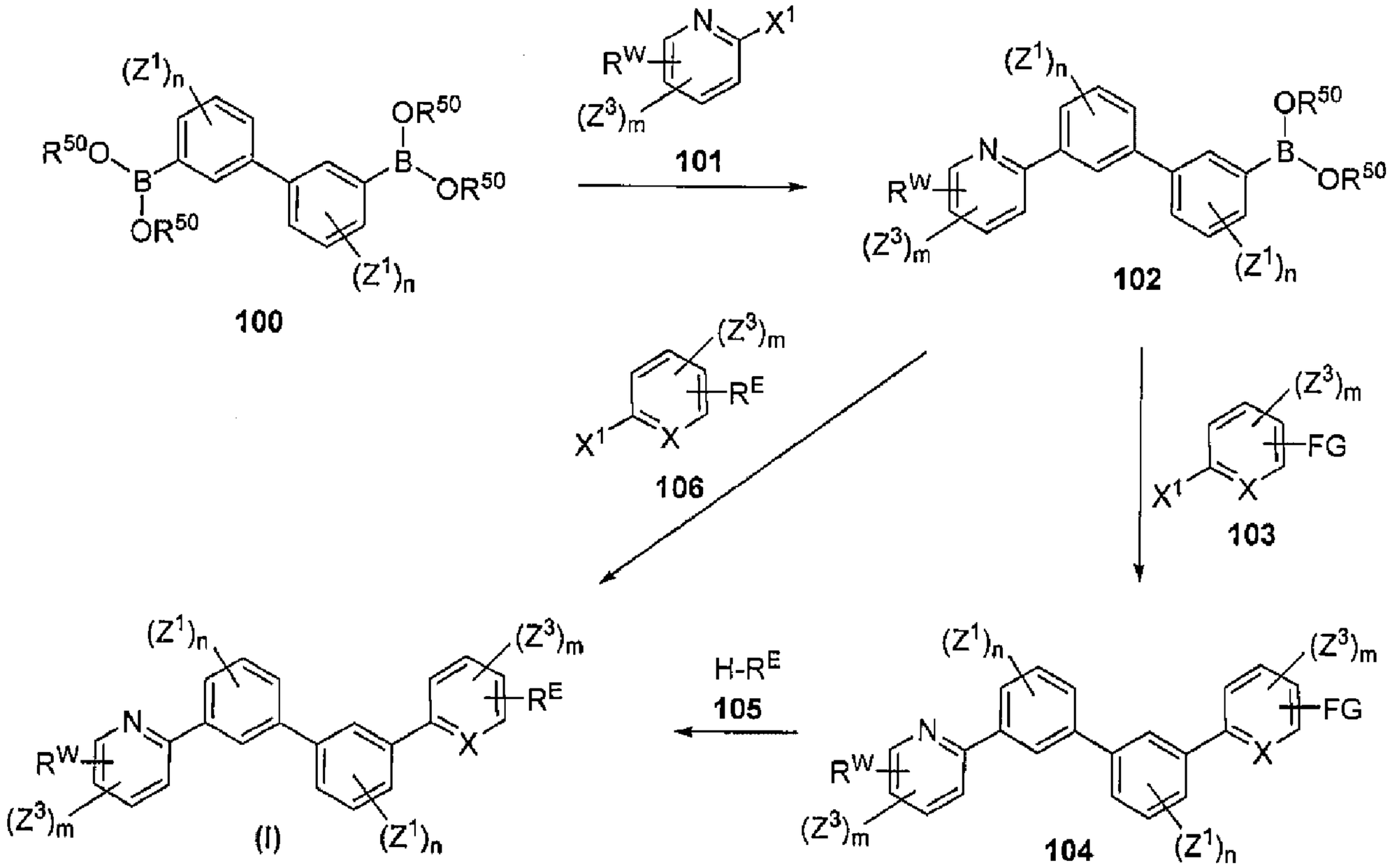
【0405】 術語「溶劑」、「惰性有機溶劑」或「惰性溶劑」係指在與其一起描述之反應條件下為惰性的溶劑(包括例如苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃(「THF」)、二甲基甲醯胺(「DMF」)、氯仿、二氯甲烷(methylene chloride/dichloromethane)、乙醚、甲醇、吡啶及其類似物)。除非相反地說明，否則本發明反應中所使用之溶劑為惰性有機溶劑，且反應在惰性氣體、較佳地氮氣下進行。

【0406】 術語「適量」意謂添加足以達成所陳述之功能之數量，例如使溶液達到所需體積(亦即，100%)。

【0407】 如本文中所提供之化合物可根據下文所提供之通用流程合成。在以下流程中，應瞭解，其中所顯示之化合物中之各者可視需要在任何步驟中具有保護基。標準保護基剛好在熟習此項技術者之範圍內。

【0408】 流程1顯示用於合成式(I)化合物之例示性合成途徑。在流程1中，Q、R^E、R^W、Z^1、Z^3、n、m如本文中所定義，各R^{50}獨立地為C_{1-6}烷基或兩個R^{50}連同其所附接之原子一起形成環，X為鹵基，且各FG獨立地為能夠與化合物**105**形成共價鍵之官能基。

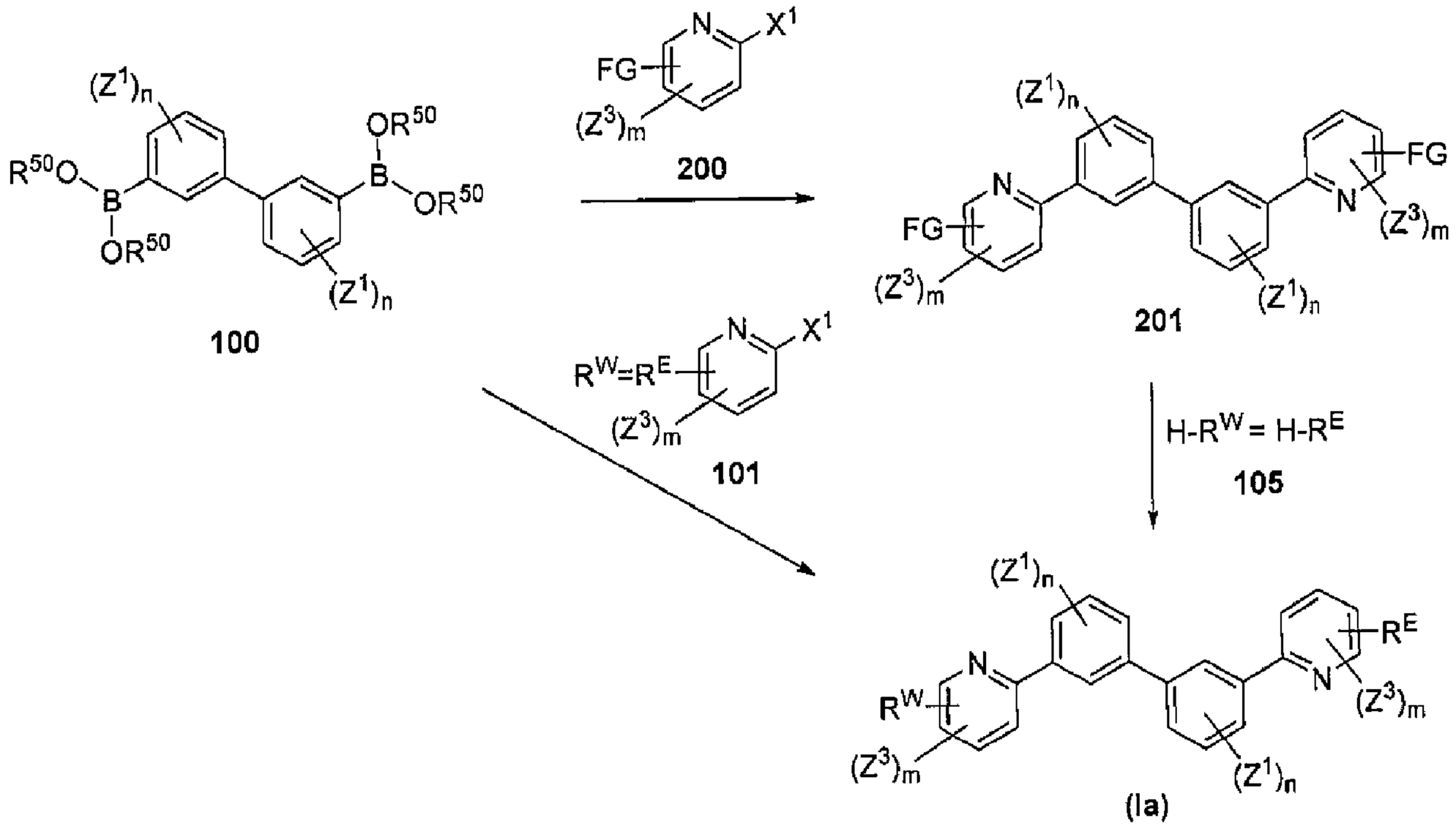
流程1



【0409】 在流程1中，在惰性氛圍下，化合物**100**與化合物**101**在標準經金屬催化之偶合條件(例如，使用鈀(0)催化劑)下於適合溶劑(例如，DMF)中偶合以提供化合物**102**。接著，藉由使化合物**102**與經適當取代之化合物**106**在標準經金屬催化之偶合條件下接觸以提供式(I)化合物。替代地使化合物**102**與化合物**103**在標準經金屬催化之偶合條件下接觸以提供化合物**104**。接著，使化合物**104**與化合物**105**在適合於提供式(I)化合物之條件下反應。例示性條件包括但不限於還原性胺化(FG為醛且化合物**105**包含一級或二級胺)。

【0410】 如本文中所提供之對稱化合物，諸如式(Ia)之彼等化合物可根據以下流程2合成。在流程2中，Q、R^E、R^W、Z^1、Z^2、n、m如本文中所定義，各R^{50}獨立地為C_{1-6}烷基或兩個R^{50}連同其所附接之原子一起形成環，X為鹵基，且FG為能夠與化合物**105**形成共價鍵之官能基。

流程2



【0411】 在流程2中，式(Ia)之對稱化合物可藉由在惰性氛圍下，使化合物**100**與至少兩倍過量的經適當取代之化合物**101**在標準經金屬催化之偶合條件(例如，使用鈀(0)催化劑)下於適合溶劑(例如，DMF)中偶合來提供。替代地，使化合物**100**與化合物**200**在標準經金屬催化之偶合條件下接觸以提供化合物**201**。接著，使化合物**201**與化合物**105**在適合於提供式(Ia)之化合物的條件下反應。例示性條件包括但不限於還原性胺化(FG為醛且化合物**105**包含一級或二級胺)。

【0412】 用於本文中所提供之方法中的經適合取代之化合物**100**、**101**、**103**、**106**及**105**可以購自商業來源或藉由已知方法合成。任何中間或最終產物(例如，式(I))之各種異構體的解析可視需要使用標準對掌性分離/解析條件(例如，層析法、結晶等)執行。

【0413】

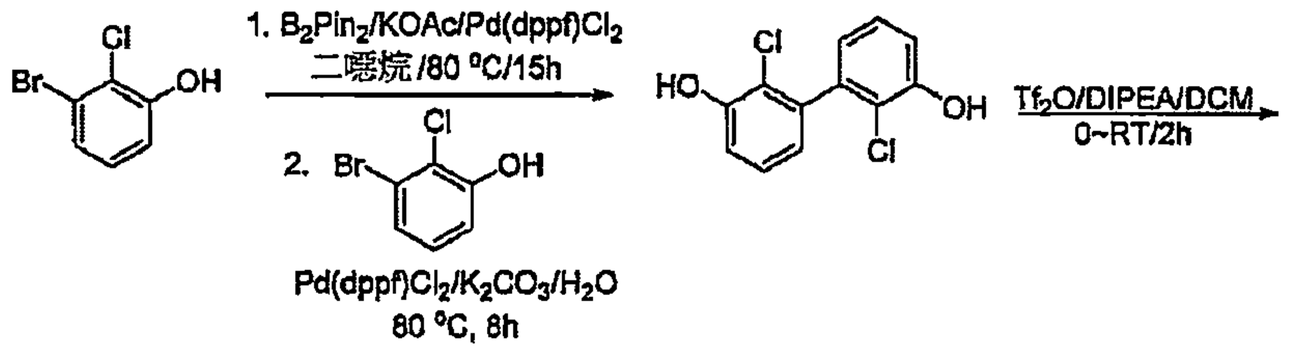
實例

使用IUPAC命名定則或使用ChemBioDraw Ultra第14.0版對化合物進行命名。結構係使用ChemBioDraw繪製。

【0414】 當不特定描述起始材料之製造時，該化合物為已知的或可以類似於此項技術中已知之方法的方式或如實例中所揭示來加以製備。熟習此項技術者應瞭解，本文中所描述之合成方法僅為用於製備本文中所描述之化合物之方法的代表，且可使用其他已知方法及本文中所描述之方法的變化形式。各種實例中所描述之方法或特徵可組合或以各種方式調試以提供製造本文中所描述之化合物的額外方式。

【0415】

中間產物1：2,2'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷



將3-溴-2-氯苯酚(73.5 g，0.355 mol，1.0當量)、B_2Pin_2 (98 g，0.391 mol，1.1當量)、KOAc (96.7 g，0.987 mol，2.78當量)及$Pd(dppf)Cl_2$-DCM (25.97 g，35.5 mmol，0.1當量)懸浮於二噁烷(1.2 L)中，在氮氣正壓下在80℃下攪拌15 h。使所得混合物冷卻至環境溫度且過濾。用二噁烷(500 mL)洗滌濾餅。合併濾液。

【0416】 向上文所製備之濾液中添加3-溴-2-氯苯酚(73.5 g，0.355

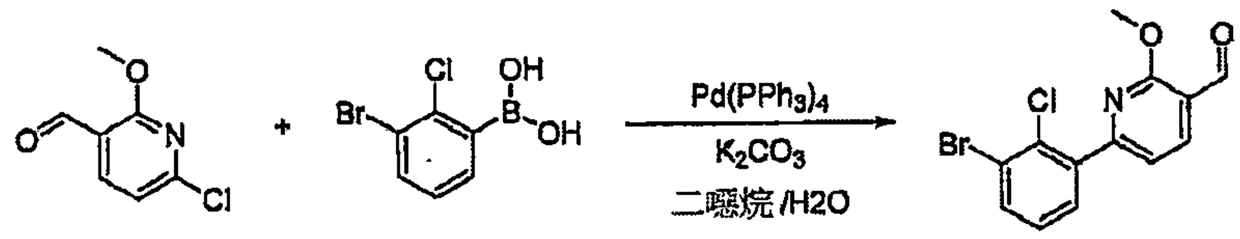
mol，1.0當 量)、K_2CO_3 (122 g，0.888 mol，2.5當 量)及Pd(dppf)Cl_2-DCM (8.8 g，10.65 mmol，0.03當量)。將反應物在氮氣正壓下在80℃下攪拌8小時。使所得混合物冷卻至環境溫度且過濾。用二噁烷(500 mL)洗滌濾餅。合併且濃縮濾液。用乙酸乙酯(2 L)溶解殘餘物。溶液經水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析法(PE:EA = 5:1)純化粗物質以得到2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二醇。

【0417】 在0℃ 下 ， 向2,2'-二 氯-[1,1'-聯 苯]-3,3'-二 醇(63.8 g，0.251 mol，1.0 eq)及DIPEA (121.5 g，0.944 mol，3.76 eq)於DCM (2 L)中之溶液中緩慢逐滴添加Tf_2O (166 g，0.590 mol，2.35 eq)。接著使反應物升溫至室溫，且攪拌2小時。反應溶液之pH大於7。添加水(2 L)。分離各層，且有機相經$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析法用PE/DCM/EtOAc (1:1:0 - 1:1:0.2)溶離來純化粗物質以得到雙(三氟甲磺酸)2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二酯。

【0418】 將雙(三氟甲磺酸)2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二酯(150 g，0.289 mol，1.0當 量)、Bin_2Pin_2 (180 g，0.722 mol，2.5當 量)、KOAc (113 g，1.156 mol，4.0當 量)及Pd(dppf)Cl_2-DCM (31.72 g，0.0434 mol，0.15當量)於二噁烷(1.5 L)中之混合物在氮氣正壓下在80℃下攪拌15 h。使所得混合物冷卻至環境溫度。添加DCM (1.5 L)，且將混合物在室溫下攪拌15 min。過濾混合物，且用DCM (500 mL)洗滌濾餅。合併且濃縮濾液。藉由矽膠層析法(PE:EA，10:1 - 5:1)純化粗物質以得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 1.34 (s, 24H)。

【0419】

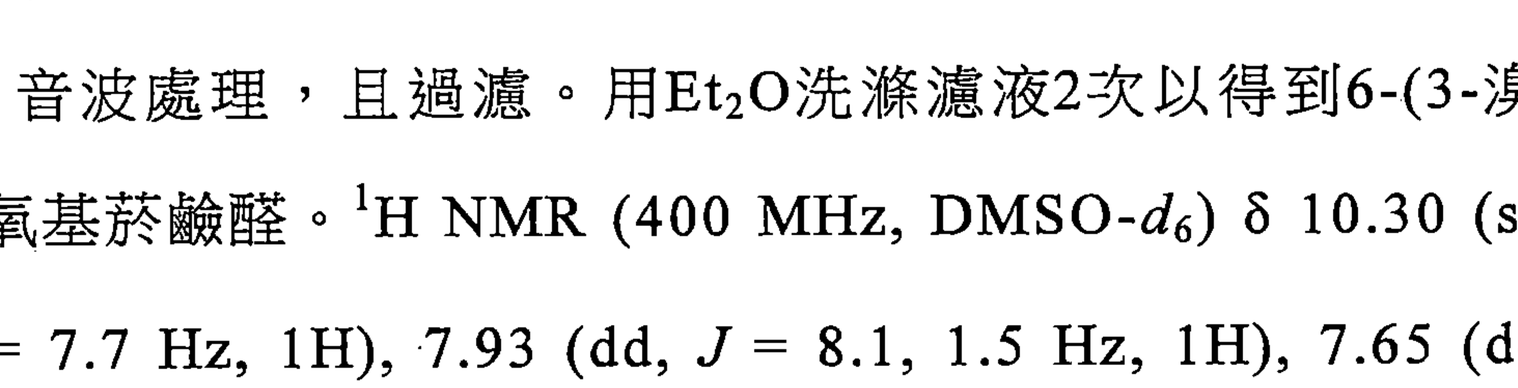
中間產物2：6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛



將6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(1.2 g，7.01 mmol)、(3-溴-2-氯苯基)酮酸(1.5 g，6.38 mmol)、碳酸鉀(1.76 g，12.75 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(0.37 g，0.32 mmol)懸浮於30 mL之二噁烷與水之10:1混合物中。混合物經氬氣鼓泡10分鐘，且在95℃加熱板中加熱3小時。使溶液冷卻至室溫，且用二氯甲烷(100 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)稀釋。分離有機層，且用二氯甲烷(50 mL)萃取水層1次。經合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且經由管柱層析法使用二氯甲烷溶離劑來純化(乾式負載，若不使用DCM，則出現溶解度問題)。濃縮含有產物之溶離份以產生混雜有未反應之6-氯-2-甲氧基菸鹼醛的粗黃色固體。壓碎該黃色固體，且用Et_2O稀釋，音波處理，且過濾。用Et_2O洗滌濾液2次以得到6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 2H), 4.04 (s, 3H)。

【0420】

中間產物3：6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-2-甲氧基菸鹼醛

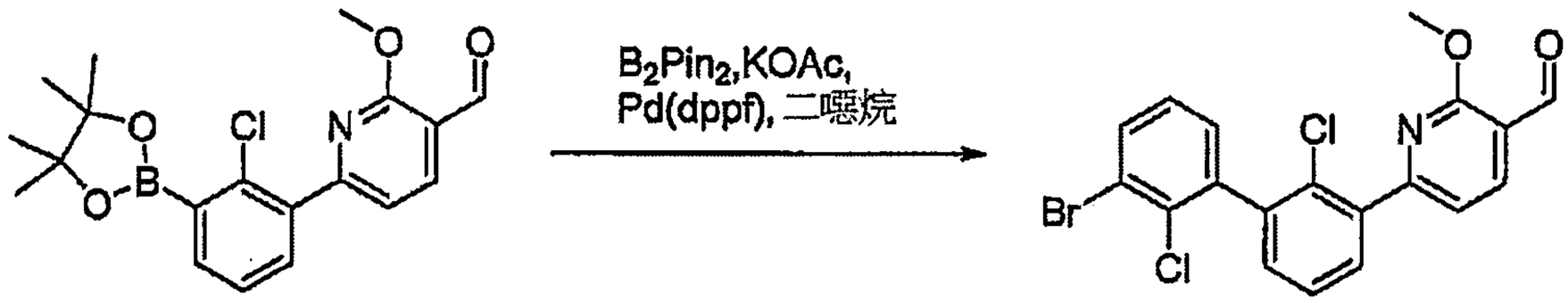


將6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(720 mg，2.2 mmol)、雙(頻哪

醇根基)二硼烷(615.85 mg，2.43 mmol)、乙酸鉀(605.85 mg，6.17 mmol)以及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(182.27 mg，0.22 mmol)懸浮於20 mL之二噁烷中。所得懸浮液經氬氣鼓泡5 min。密封反應物，且在95℃下攪拌6 h。反應物經EtOAc稀釋，且經由矽藻土柱塞過濾。濃縮濾液，且藉由矽膠層析法用溶離EtOAc (0-10%)/己烷來純化以得到6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-2-甲氧基菸鹼醛。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.61 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

【0421】

中間產物4：6-(3'-溴基-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛

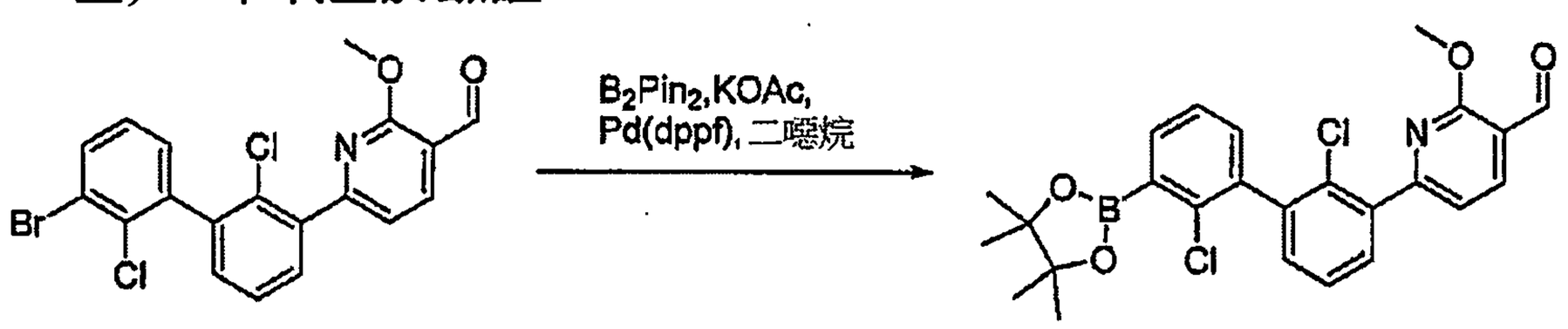


將6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(400 mg，1.07 mmol)、碳酸鉀(354.57 mg，2.57 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(88.5 mg，0.11 mmol)及1,3-二溴-2-氯苯 (578.84 mg，2.14 mmol)懸浮於10 mL之二噁烷:水之9:1混合物中。所得懸浮液經氬氣鼓泡10分鐘，密封，且在95℃下攪拌4 h。冷卻懸浮液且用EtOAc稀釋。用水及鹽水洗滌有機層。經合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且藉由矽膠層析法用己烷/EtOAc (0-10%)溶離來純化。收集溶離份以得到6-(3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.7 Hz,

1H), 7.88 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.29 (m, 4H), 4.07 (s, 3H)。

【0422】

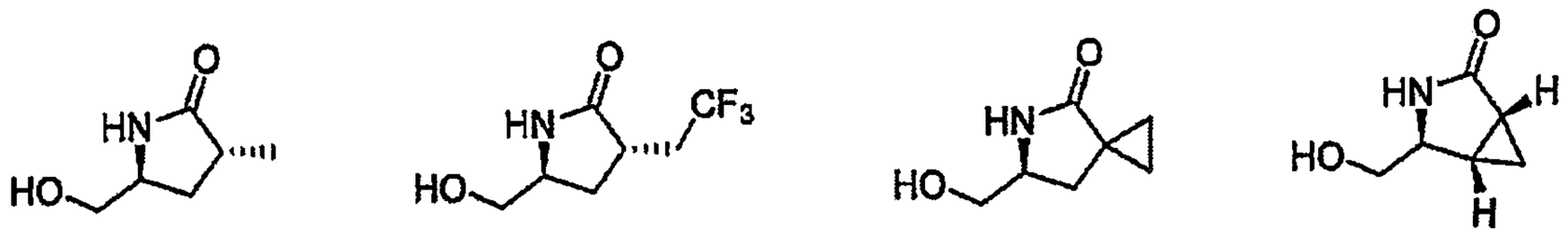
中間產物5：6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛

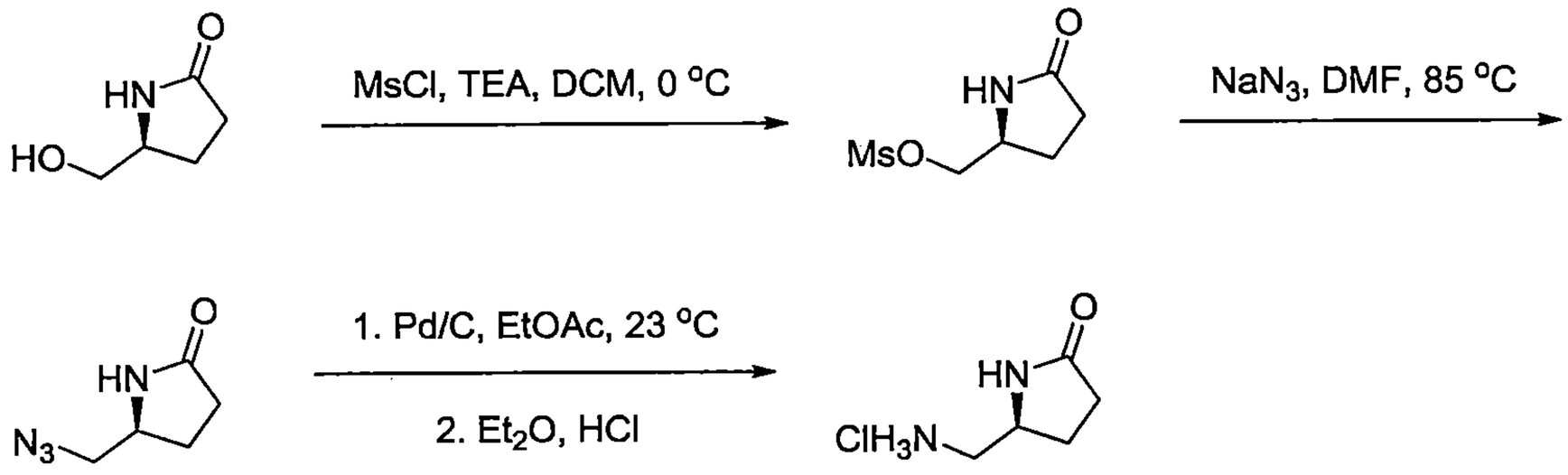


將6-(3'-溴基-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(200 mg，0.46 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(127.81 mg，0.5 mmol)、乙酸鉀(125.73 mg，1.28 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(37.83 mg，0.05 mmol)懸浮於5 mL之二噁烷中。所得懸浮液經氬氣鼓泡5 min。密封反應物，且在95℃下攪拌4 h。反應物經EtOAc稀釋，且經由矽藻土柱塞過濾。濃縮濾液，且藉由矽膠層析用EtOAc (0-10%)/己烷溶離來純化，得到6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 15.5, 7.2, 1.9 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 1.33 (s, 12H)。

【0423】

中間產物6：內醯胺中間產物

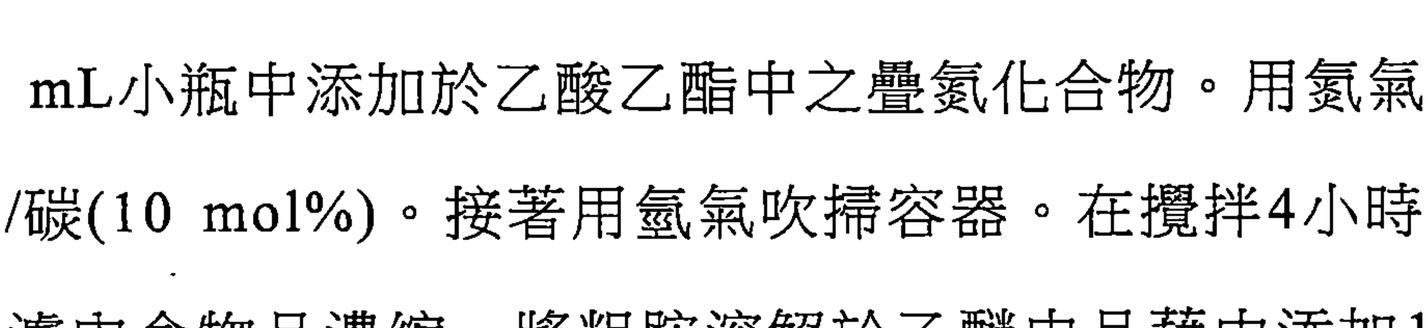




在室溫下向可如PCT國際申請案WO 2015/150995中所獲得之適當醇(以上)中添加三乙胺(2.0當量)及二氯甲烷(0.1 M)。將混合物冷卻至0℃，且逐滴添加甲磺醯氯(1.1當量)。在0℃下攪拌混合物1小時，隨後用水淬滅。分離有機層且用鹽水洗滌一次，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物。在室溫下將甲磺酸酯溶解於二甲基甲醯胺(0.5 M)中，且添加疊氮化鈉(5.0當量)。加熱混合物至85℃隔夜。冷卻至室溫後，混合物經乙酸乙酯及水稀釋。接著用鹽水洗滌有機層一次，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。疊氮化合物不經進一步純化即使用。在室溫下，向經烘箱乾燥之40 mL小瓶中添加於乙酸乙酯中之疊氮化合物。用氮氣吹掃容器，且添加鈀/碳(10 mol%)。接著用氫氣吹掃容器。在攪拌4小時之後，經由矽藻土過濾內含物且濃縮。將粗胺溶解於乙醚中且藉由添加1.0當量之於二噁烷中之HCl來沈澱。藉由過濾分離固體HCl鹽。

【0424】

中間產物7：6-氯-3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶



在0℃下向醛(3.5 g，20.4 mmol)於60 mL DCM中之溶液中逐滴添加

乙二胺(1.50 mL，22.44 mmol)。將溶液在0℃下攪拌30分鐘，接著一次性添加N-溴丁二醯亞胺(3.99 g，22.44 mmol)，且攪拌反應混合物16小時，同時逐漸升溫至環境溫度。將反應物溶解於DCM中，且與1:1硫代硫酸鈉飽和溶液及碳酸鈉飽和溶液一起劇烈攪拌15 min。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮以得到6-氯-3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶。

【0425】

通用還原性胺化程序：

程序A -用DMF/TEA；$NaBH(OAc)_3$進行還原性胺化

將醛(1當量)懸浮於DMF (0.025 M)中，且向此懸浮液中添加(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸(6當量)，隨後添加三乙胺(6當量)，且將反應物在室溫下攪拌90分鐘。向此反應物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(6當量)，且再攪拌反應物4小時。此時，向反應物中逐滴緩慢添加TFA，直至溶液變透明為止。用2 mL水稀釋反應物，過濾，且藉由逆相HPLC (於乙腈/水中之0.1%三氟乙酸)來純化，從而在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

【0426】

程序B -用DMF/NaOH水溶液；$NaBH(OAc)_3$進行還原性胺化

向(S)-4-胺基-3-羥基丁酸於1 N NaOH (10當量)中之溶液中添加醛(1當量)於DMF (0.014 M)中之溶液。在2 h之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(10當量)。在30 min之後，反應完成且添加TFA。藉由過濾移除固體，且用MeOH清洗。在減壓下移除有機相，且使粗物質經受藉由逆相HPLC (於乙腈/水中之0.1%三氟乙酸)的純化，從而在凍乾後得到呈雙三氟乙酸

鹽形式之化合物。

【0427】

程序C -用DMF/AcOH；$NaCNBH_3$ + $NaBH(OAc)_3$進行還原性胺化

在室溫下向醛(1當量)及(S)-3-胺基丁酸(15當量) 於DMF/AcOH之6:1混合物(0.02 M)中的攪拌混合物中依序添加氰基硼氫化鈉(9當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(9當量)。在15 min之後，添加三氟乙酸，直至溶液變透明為止。藉由逆相HPLC (於乙腈/水中之0.1%三氟乙酸)來純化所得混合物，從而在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

【0428】

程序D -用DMSO/AcOH；$NaBH(OAc)_3$進行還原性胺化

在室溫下向醛(1當量)及(1R,2R)-2-胺基環戊烷-1-甲酸(15當量)於DMSO/AcOH之5:1混合物(0.008 M)中的攪拌混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(9當量)。在1 h之後，添加TFA，直至溶液變透明為止。藉由逆相HPLC (於乙腈/水中之0.1%三氟乙酸)來純化所得均質混合物，從而在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

【0429】

程序E -用MeOH/AcOH；2-甲基吡啶硼烷進行還原性胺化

在室溫下將醛A (1當量)懸浮於MeOH/AcOH之10:1混合物(0.01 M)中，且向此懸浮液中添加(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸(3當量)。在氬氣下將混合物在室溫下攪拌1小時。在室溫下向此溶液中添加2-甲基吡啶硼烷(3當量)，且再攪拌反應物2小時。此時，向反應混合物中逐滴添加TFA，直至溶液變透明為止。過濾反應物，且藉由逆相HPLC (於乙腈/水中之0.1%三氟乙酸)來純化，從而在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

【0430】

程序F -用DMF/MeOH/AcOH；2-甲基吡啶硼烷進行還原性胺化

在室溫下將醛(1當量)懸浮於DMF/MeOH/AcOH之6:3:1混合物(0.01 M)中，且向此懸浮液中添加(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸(10當量)。在氬氣下將混合物在室溫下攪拌1小時。在室溫下向此溶液中添加2-甲基吡啶硼烷(10當量)，且再攪拌反應物2小時。此時，向反應混合物中逐滴添加TFA，直至溶液變透明為止。過濾反應物，且藉由逆相HPLC (於乙腈/水中之0.1%三氟乙酸)來純化，從而在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

【0431】

程序G -用DCM/EtOH/KOH；$Na(OAc)_3BH$進行還原性胺化

向含醛之DCM (0.05 M)中添加經音波預處理的KOH (10當量)及(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸(10當量)於EtOH中之0.1 M溶液。將反應物在室溫下攪拌1小時，隨後添加$Na(OAc)_3BH$ (10當量)及AcOH (10當量)。混濁反應物經音波處理1分鐘，且在室溫下攪拌2 h。添加1 M HCl以使反應淬滅，直至溶液透明為止。在真空中濃縮溶液，用MeCN/H_2O/DMF之混合物(1:1:1)稀釋，且藉由逆相HPLC (於乙腈/水中之0.1%三氟乙酸)來純化，從而在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

【0432】

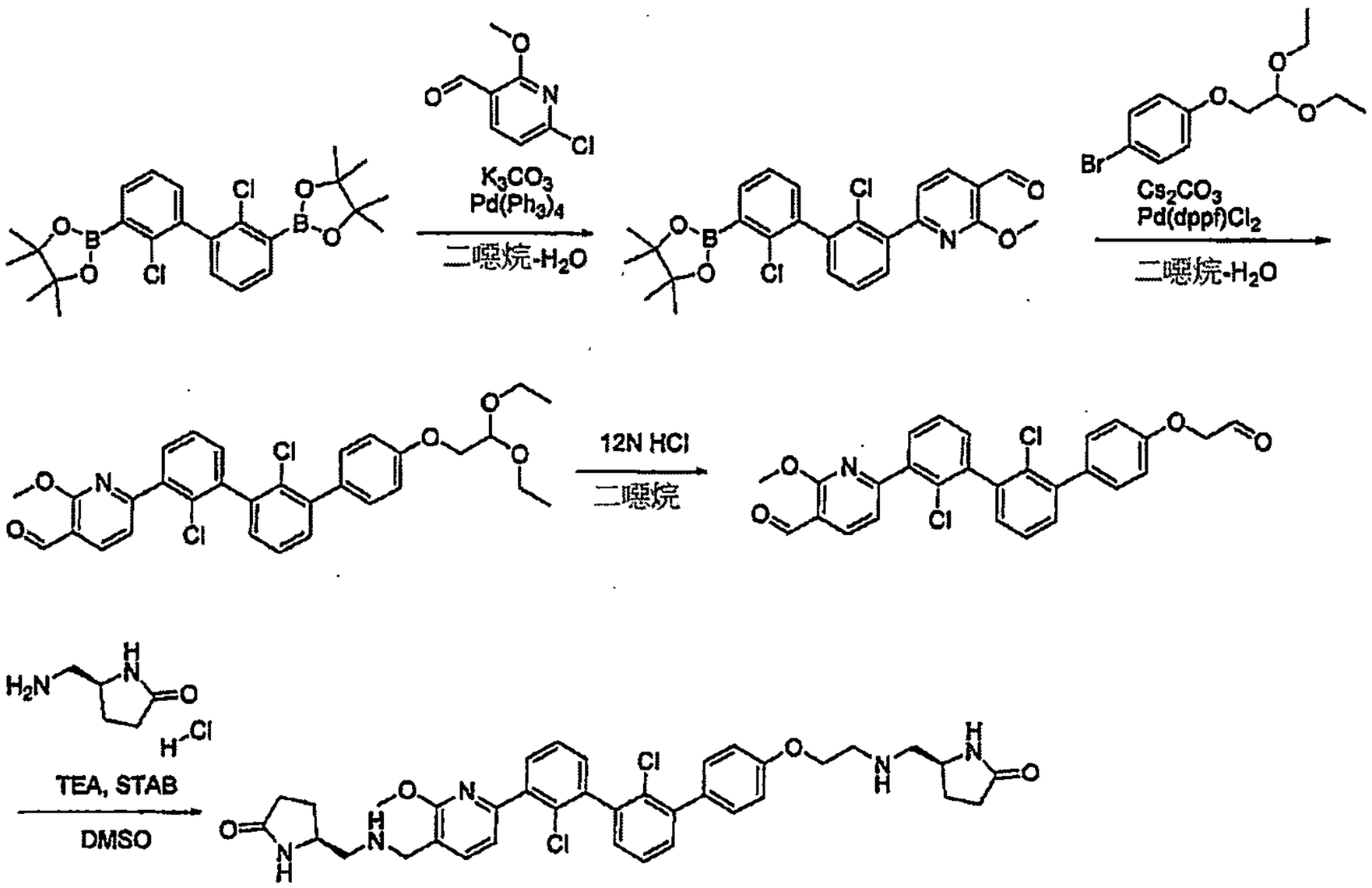
程序H -用DCM/DMF/DIPEA；$Na(OAc)_3BH$進行還原性胺化

將二醛6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (50 mg，1當量)放入小瓶中且溶解於DCM (1.5 mL)中。在另一小瓶中將(2S,4R)-4-羥基哌啶-2-甲酸(125 mg，10當

量)溶解於DMF (3 mL)與DIPEA(0.15 mL，10當量)之混合物中。將此等兩種溶液混合在一起且音波處理5 min，且使其在室溫下攪拌1 h。立即向充分攪拌之混合物中添加$Na(OAc)_3BH$，且音波處理5 min以使所有物質進入溶液中，且使其攪拌隔夜。在減壓下濃縮溶液。用$MeCN/H_2O$之混合物(2:1，含0.1% TFA)稀釋粗產物，藉由過濾移除固體，且藉由逆相HPLC(於乙腈/水中之0.1%三氟乙酸)來純化，從而得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

【0433】

程序1：(S)-5-(((2-((2',2''-二氯-3''-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基))氧基)乙基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



在圓底燒瓶中，將2,2'-(2,2'二氯-[1,1'-聯苯]]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(8.3 g，17.60 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(1.00 g，6.00 mmol)、碳酸鉀(2.4 g，17.60 mmol)四(三苯基膦)鈀(0) (1.68

g，1.0 mmol)溶解於1,4-二噁烷(100.0 mL)及水(10.00 mL)之混合物中。使溶液脫氣且在氮氣下在95℃下攪拌3小時。LCMS顯示起始材料之消耗且單偶合產物之大部分形成。使溶液冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。有機層經鹽水洗滌，且經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除揮發物且經由管柱層析法純化粗物質以得到6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。

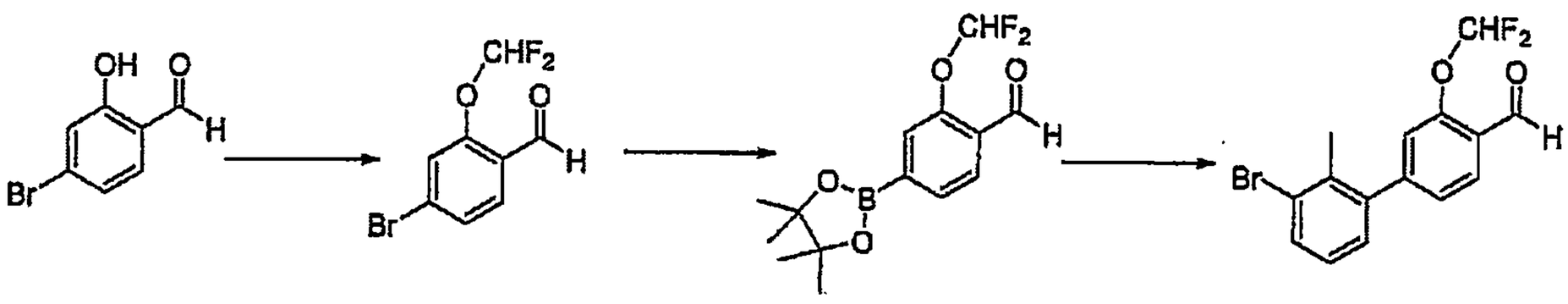
【0434】 在圓底燒瓶中，將6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(180 mg，0.372 mmol)、1-溴-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯(161 mg，0.558 mmol)、碳酸銫(363 mg，1.1 mmol)及鈀dppf氯化物(30 mg，0.036 mmol)溶解於1,4-二噁烷(10.0 mL)及水(1.00 mL)之混合物中。使溶液脫氣且在氮氣下在90℃下攪拌隔夜。LCMS顯示起始材料之消耗及所需產物之形成。使溶液冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。有機層經鹽水洗滌，且經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除揮發物且經由管柱層析法純化粗物質，以得到6-(2,2'-二氯-4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(180 mg)。

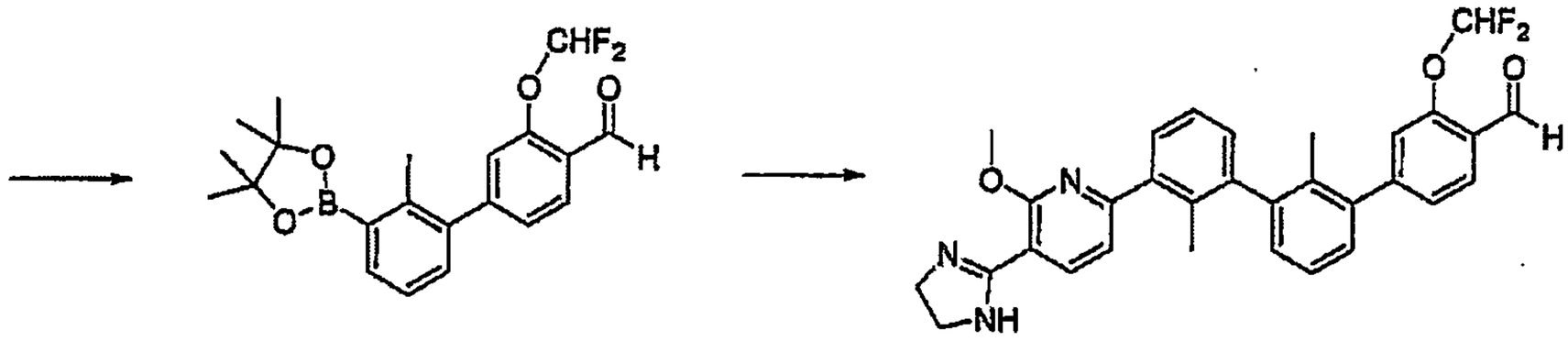
【0435】 在圓底燒瓶中，將6-(2,2'-二氯-4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(180 mg，0.318 mmol)溶解於1,4-二噁烷(5.00 mL)中。向此溶液中添加經濃縮之HCl (0.265 mL)且在室溫下攪拌混合物2小時。溶液經DCM稀釋且經飽和碳酸氫鹽溶液洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，且在減壓下移除揮發物。粗物質經由管柱層析法純化以得到6-(2,2'-二氯-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。

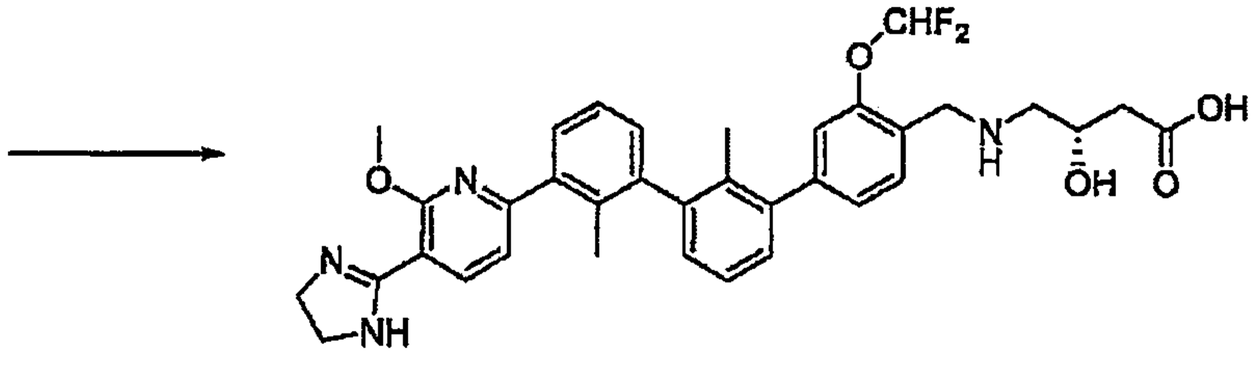
【0436】 在圓底燒瓶中，將(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶酮-2-酮鹽酸鹽(122 mg，0.812 mmol)溶解於3.00 mL之DMSO中。一次性添加三乙胺(0.117 mL)且在室溫下攪拌混合物5分鐘。添加6-(2,2'-二氯-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(50 mg，0.102 mmol)且在35℃下攪拌溶液30分鐘。此時，一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(172 mg，0.812 mmol)。在35℃下攪拌溶液2小時。LCMS顯示所需產物之形成。添加幾滴TFA以淬滅溶液。將粗物質注射至Gilson且藉由逆相層析法純化以提供呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-5-(((2-((2',2''-二氯-3''-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基))氧基)乙基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 6H), 7.33 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 4H), 4.11 (d, J = 16.9 Hz, 5H), 3.59 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.43 (q, J = 11.8, 11.3 Hz, 6H), 2.01 - 1.90 (m, 2H)。$M+H^+$= 688.25。

【0437】

程序2：(S)-4-(((3-(二氟甲氧基)-3''-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸







在0℃，向於MeCN (60 mL)中之4-溴-2-羥基苯甲醛(1.0 g，5.0 mmol)中添加氫氧化鉀(2.8 g，50 mmol)於水(20 mL)中之水溶液，且接著在0℃下添加膦酸(溴二氟甲基)二乙酯(2.1 g，8.0 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，且接著在室溫下攪拌16 h。將反應混合物倒入水(100 mL)中。用乙酸乙酯萃取水層。有機層經水洗滌且接著經鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱層析法(25% EtOAc/己烷)純化粗產物，從而得到所需化合物。$[M+H]^+$ 251.9。

【0438】用氬氣吹掃4-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲醛(350 mg，1.4 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼喃) (430 mg，1.7 mmol)、於二噁烷(3 mL)中之乙酸鉀(230 mg，2.8 mmol)之混合物持續10 min。添加添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷(80 mg，0.1 mmol)之錯合物。在100℃下攪拌所得混合物1 h。在冷卻之後，

將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。獲取且濃縮乙酸乙酯層。藉由Combiflash (30% EtOAc/己烷)純化殘餘物，從而得到所需產物。

【0439】 用氬氣吹掃2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醛(117 mg，0.39 mmol)、1,3-二溴-2-甲苯(390 mg，1.56 mmol)、2 N碳酸鉀(0.4 mL)及DMF (2 mL)之混合物，添加[雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷(40 mg，0.05 mmol)之錯合物。在100℃下攪拌所得混合物0.5 h。在冷卻之後，將混合物分配於乙酸乙酯與於水中之3% LiCl之間。獲取且濃縮乙酸乙酯層。藉由Combiflash (30% EtOAc/己烷)純化殘餘物，從而得到所需產物。$[M+H]^+$ 340.9。

【0440】 用氬氣吹掃3'-溴基-3-(二氟甲氧基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲醛(101 mg，0.30 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼喃) (102 mg，0.40 mmol)、於二噁烷(2 mL)中之乙酸鉀(78 mg，0.80 mmol)之混合物持續10 min。添加添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷(40 mg，0.05 mmol)之錯合物。在100℃下攪拌所得混合物1 h。在冷卻之後，將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。獲取且濃縮乙酸乙酯層。藉由Combiflash (20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，從而得到所需產物。$[M+H]^+$ 389.0。

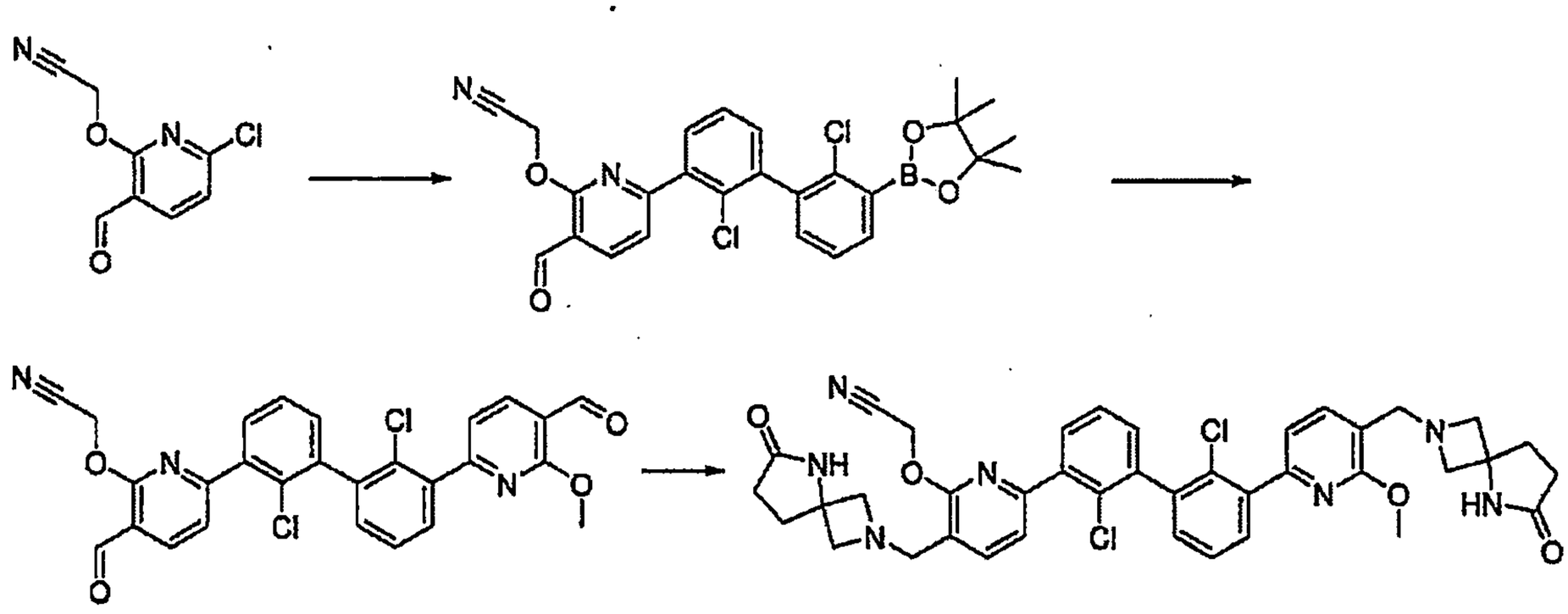
【0441】 用氬氣吹掃3-(二氟甲氧基)-2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲醛(25 mg，0.064 mmol)、6-(3-溴-2-甲基苯基)-3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶(35 mg，0.10 mmol)、2 N碳酸鉀(0.064 mL)及DMF (1 mL)之混合物，且添加[雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷(16 mg，0.02 mmol)之錯合物。在100℃下攪拌所得混合物0.5 h。在冷卻之後，將混合物分配於乙酸乙酯與

於水中之3% LiCl之間。獲取且濃縮乙酸乙酯層。藉由Combiflash (35% EtOAc/二氯甲烷)純化殘餘物，從而得到所需產物3-(二氟甲氧基)-3''-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲醛。$[M+H]^+$ 528.3。

【0442】 藉由遵循以下還原性胺化程序G來製備標題化合物，從而得到所需產物(S)-4-(((3-(二氟甲氧基)-3''-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。$[M+H]^+$ 631.3。

【0443】

程序3：2-((6-(2,2'-二氯-3'-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮螺[3.4]辛-2-基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((6-側氧基-2,5-二氮螺[3.4]辛-2-基)甲基)吡啶-2-基)氧基)乙腈



將2,2'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃) (500 mg，1.03 mmol)、2-((6-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)乙腈(311 mg，1.56 mmol)、碳酸鉀(581 mg，4.2 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (182 mg，0.158 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之溶液在85℃下加熱4 h。使反應混合物冷卻至室溫，且用乙酸乙酯稀釋，用硫酸鎂乾

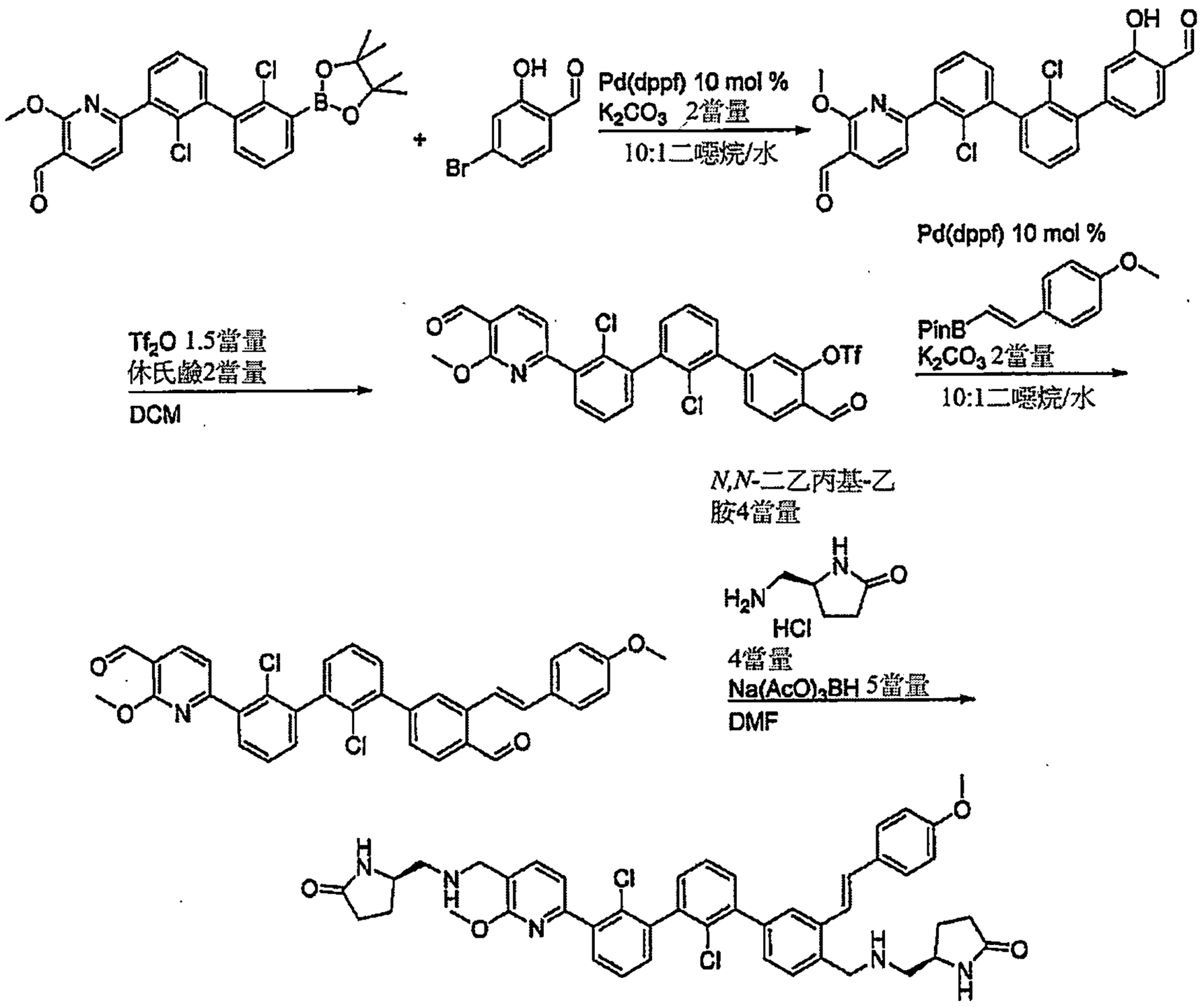
燥且經由矽藻土過濾。藉由ISCO矽膠層析法純化得到2-((6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)乙腈。

【0444】 溶解於1,4-二噁烷(6 mL)中之6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(62 mg，0.36 mmol)及2-((6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)乙腈(130 mg，0.26 mmol)經溶解於水中之四(三苯基膦)鈀(0) (18 mg，0.016 mmol)及碳酸鉀(70 mg，0.51 mmol)處理。將反應混合物於微波中在110℃下加熱1 h。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾液且藉由ISCO矽膠層析純化以得到2-((6-(2,2'-二氯-3'-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)乙腈。

【0445】 以與顯示於程序6中相同之方式，使用2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮鹽酸鹽自2-((6-(2,2'-二氯-3'-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)乙腈製備標題化合物。

【0446】

程序4：(S)-5-((((6-(2,2'-二氯-3''-((E)-4-甲氧基苯乙烯基)-4''-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



向裝配有攪拌棒之40 mL反應小瓶中饋入6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(1 g)、4-溴-2-羥基苯甲醛(0.4698 g)、Pd(dppf) (0.042 g)及碳酸鉀(0.571 g)。接著藉由注射器添加DriSolv 1,4-二噁烷(5 mL)及蒸餾水(0.5 mL)，且藉由在混合的同時使氬氣鼓泡5 min來使混合物脫氣。接著用隔膜蓋密封反應小瓶，且使用加熱塊將反應物加熱至85℃，藉由LC/MS監測反應。在起始材料完全消耗後，添加飽和NaCl水溶液，且用乙酸乙酯萃取反應混合物三次。收集有機層，移除揮發物，且藉由矽膠管柱層析法來純化粗混合物。LCMS m/z 410.00 M+1。

【0447】 向配備有攪拌棒之50 mL圓底燒瓶中饋入6-(2,2'-二氯-4''-甲醯基-3''-羥基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(0.721 g)、

N,N-二異丙基乙胺(0.52 mL)、二氯甲烷(15 mL)，置放於氬氣氛圍下且用冰水浴冷卻至0℃。在混合的同時，藉由注射器逐滴添加三氟甲磺酸酐(0.38 mL)且使其混合1 h。接著用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應且用乙酸乙酯萃取三次。收集有機層，移除揮發物，且藉由矽膠管柱層析法來純化粗混合物。所需產物以約18% EtOAc/己烷之54%產率溶離。LCMS m/z 610.000 M+1。

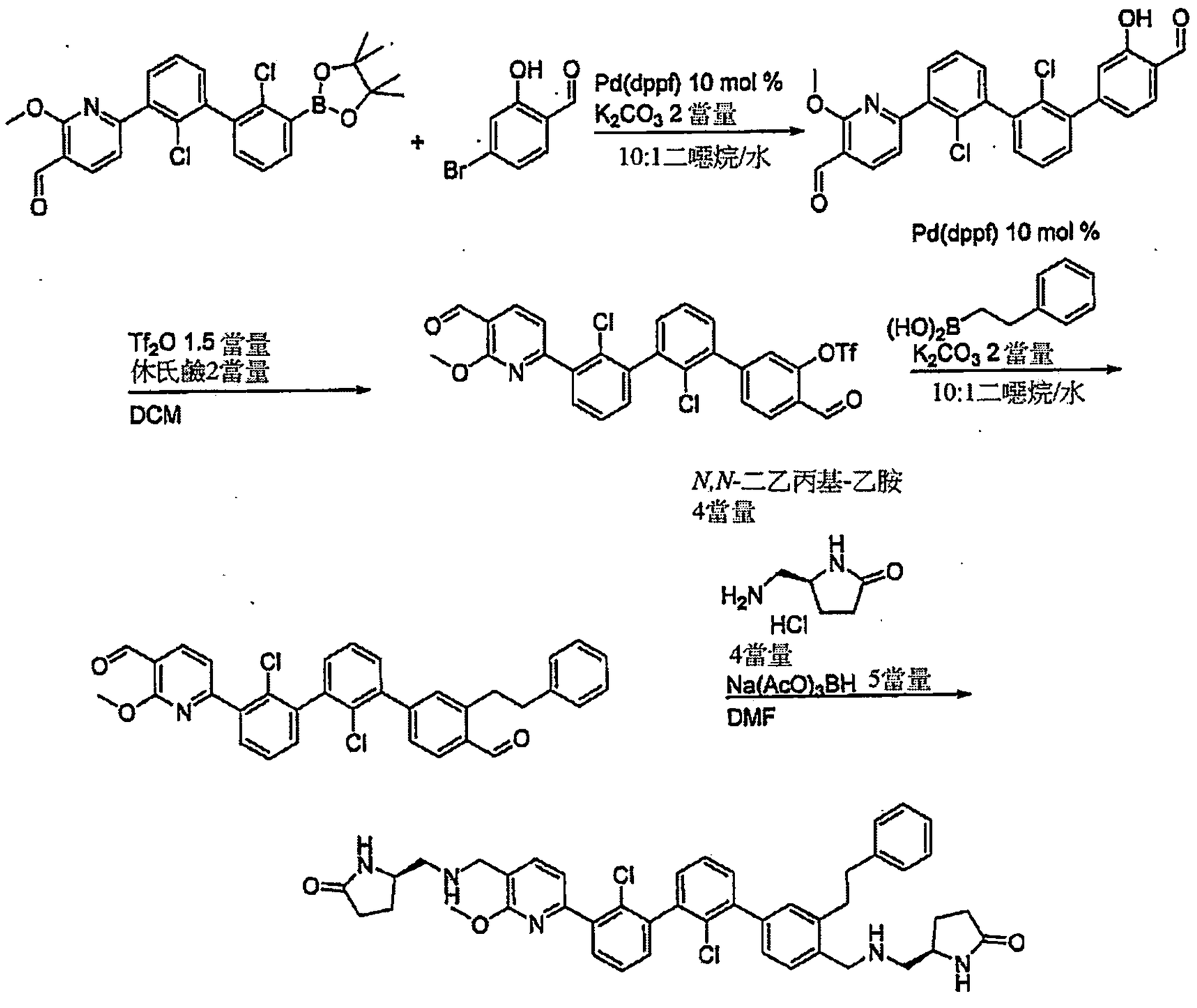
【0448】 向裝配有攪拌棒之40 mL反應小瓶中饋入2',2''-二氯-4-甲醯基-3''-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基三氟甲烷磺酸鹽(0.041 g)、(E)-2-(4-甲氧基苯乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(0.018 g)、Pd-DPPF (0.005 g)、碳酸鉀(0.019 g)且置放於氬氣氛圍下。藉由注射器添加DriSolv 1,4-二噁烷(1 mL)及蒸餾水(0.1 mL)，藉由在混合的同時使氬氣鼓泡5 min來使混合物脫氣。用隔膜蓋密封反應小瓶，且使用加熱塊將混合物加熱至85℃，藉由LC/MS監測反應。在起始材料完全消耗後，以與初始反應體積相等之體積向反應混合物中添加NaCl飽和水溶液。用乙酸乙酯萃取所得混合物三次，收集有機層，在真空中移除揮發物，且藉由矽膠管柱層析法來純化。

【0449】 向裝配有攪拌棒之20 mL反應小瓶中饋入(E)-6-(2,2'-二氯-4''-甲醯基-3''-(4-甲氧基苯乙烯基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(0.040 g)、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(0.051 g)、三乙胺(0.038 mL)及二甲基甲醯胺(1 mL)，且使其混合0.5 h。接著添加三乙醯氧基-硼氫化鈉(0.143 g)，且使反應物混合隔夜。次日，反應物經三氟乙酸(0.077 mL)淬滅，過濾，用1:4溶液DMF/水稀釋且藉由HPLC純化以得到(S)-5-((((6-(2,2'-二氯-3''-((E)-4-甲氧基苯乙烯基)-4''-(((((S)-5-側氧基

吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.69 - 7.55 (m, 4H), 7.55 - 7.43 (m, 4H), 7.43 - 7.32 (m, 4H), 7.16 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 4.53 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.47 - 2.26 (m, 5H), 1.88 (tdd, J = 12.7, 5.9, 3.5 Hz, 2H)。ES/MS m/z：790.200 M+1。

【0450】

程序5：(S)-5-((((2',2''-二氯-3''-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-3-苯乙基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



如上文所描述合成2',2''-二氯-4-甲醯基-3''-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-

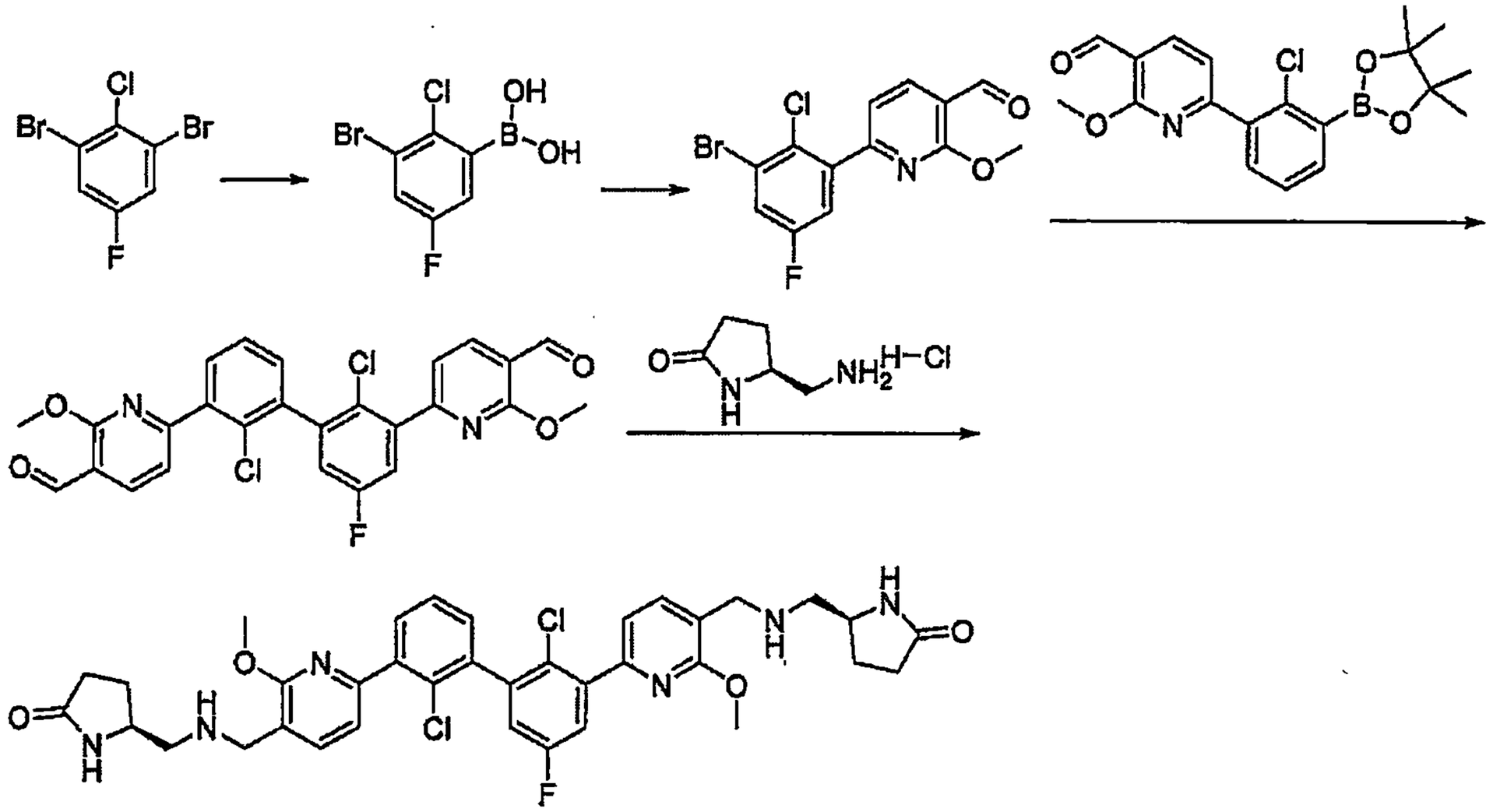
2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基三氟甲烷磺酸鹽。

【0451】 向裝配有攪拌棒之40 mL反應小瓶中饋入2',2''-二氯-4-甲醯基-3''-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基三氟甲烷磺酸鹽(0.040 g)、苯乙基硼酸(0.015 g)、Pd-DPPF (0.005 g)、碳酸鉀(0.018 g)且置放於氬氣氛圍下。藉由注射器添加DriSolv 1,4-二噁烷(1 mL)及蒸餾水(0.1 mL)，藉由在混合的同時使氬氣鼓泡5 min來使混合物脫氣。用隔膜蓋密封反應小瓶，且使用加熱塊將混合物加熱至85℃，藉由LC/MS監測反應。在起始材料完全消耗後，以與初始反應體積相等之體積向反應混合物中添加NaCl飽和水溶液。用乙酸乙酯萃取所得混合物三次，收集有機層，在真空中移除揮發物，且藉由矽膠管柱層析法來純化。

【0452】 向裝配有攪拌棒之20 mL反應小瓶中饋入6-(2,2'-二氯-4''-甲醯基-3''-苯乙基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(0.020 g)、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(0.027 g)、三乙胺(0.02 mL)及二甲基甲醯胺(1 mL)，且使其混合0.5 h。接著添加三乙醯氧基-硼氫化鈉(0.075 g)，且使反應物混合隔夜。次日，反應物經三氟乙酸(0.041 mL)淬滅，過濾，用1:4溶液DMF/水稀釋且藉由HPLC純化以得到(R)-5-((((2',2''-二氯-3''-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-3-苯乙基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.13 (m, 12H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 4.33 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.20 - 3.94 (m, 6H), 3.10 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.49 - 2.26 (m, 4H), 1.98 - 1.83 (m, 2H)。ES/MS m/z：784.333 M+1。

【0453】

程序6：(5S,5'S)-5,5'-(((((2,2'-二氯-5-氟基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)



溶解於甲苯(4 mL)及2-甲基四氫呋喃(1 mL)中之1,3-二溴-2-氯-5-氟苯(400 mg，1.39 mmol)經硼酸三異丙基酯(390 μL，1.69 mmol)處理。在乾冰/丙酮浴中將混合物冷卻至78℃且接著緩慢逐滴添加正丁基鋰(2.5 M/己烷，680 μL，1.70 mmol)。將混合物維持在78℃下持續1 h，且接著使其緩慢升溫至室溫。在攪拌1 h之後，藉由添加1 N HCl溶液淬滅反應混合物，用乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾過物且藉由ISCO矽膠層析法純化以得到(3-溴基-2-氯-5-氟苯基)硼酸。

【0454】 溶解於1,4-二噁烷(3 mL)中之6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(36 mg，0.21 mmol)及(3-溴-2-氯-5-氟苯基)硼酸(46 mg，0.18 mmol)經溶解

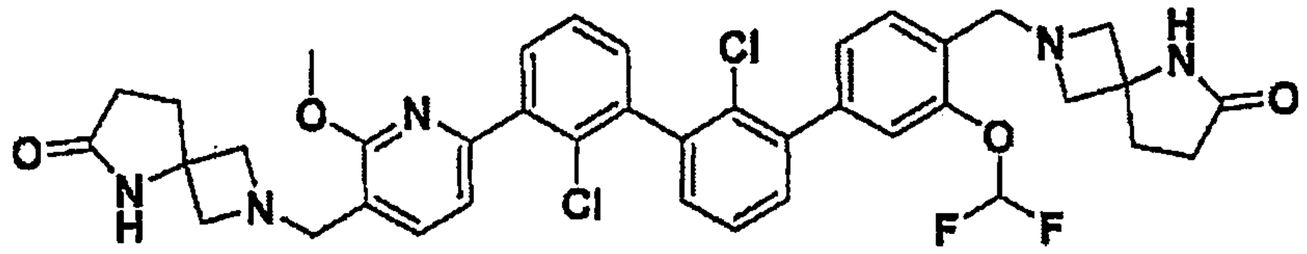
於水中之四(三苯基膦)鈀(0) (14 mg，0.012 mmol)及碳酸鉀(50 mg，0.36 mmol)處理。將反應混合物於微波中在110℃下加熱30 min。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾過物且藉由ISCO矽膠層析法純化以得到6-(3-溴-2-氯-5-氟苯基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【0455】 溶解於2-甲基四氫呋喃(3 mL)中之6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(43 mg，0.12 mmol)及6-(3-溴-2-氯-5-氟苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(40 mg，0.12 mmol))經[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (11 mg，0.01 mmol)及碳酸鈉(130 μL，0.26 mmol，2 M水溶液)處理。將反應混合物於微波中在110℃下加熱30 min。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾過物且藉由ISCO矽膠層析法純化以得到6,6'-(2,2'-二氯-5-氟基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基菸鹼醛)。

【0456】 將(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶酮鹽酸鹽(46 mg，0.31 mmol)首先溶解於二甲亞碸(3 mL)及乙酸(0.5 mL)中。在攪拌10 min之後，接著緩慢逐滴添加溶解於二甲亞碸(1 mL)中之6,6'-(2,2'-二氯-5-氟基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基菸鹼醛) (15 mg，0.03 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(65 mg，0.31 mmol)。在1 h之後，藉由添加300 μL三氟乙酸來使反應淬滅。於反相HPLC上之純化提供(5S,5'S)-5,5'-(((((2,2'-二氯-5-氟基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)。

【0457】

程序7：2-((2',2''-二氯-3-(二氟甲氧基)-3''-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮螺[3.4]辛-2-基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)-2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮



將4-溴-2-羥基苯甲醛(1.00 g，5 mmol)之溶液溶解於25 mL MeCN及25 mL H_2O中且冷卻至25℃。添加KOH (12.41 g，99 mmol)及膦酸(溴二氟甲基)二乙酯(2.66 g，10 mmol)且反應物在30 min內升溫至室溫。將反應物分配於EtOAc與鹽水之間。有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由ISCO矽膠層析法(Hex:EtOAc)純化殘餘物提供4-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲醛。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.33 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.3, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 1.9, 1.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 72.1 Hz, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ -82.41 (d, J = 72.2 Hz)。

【0458】 將4-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲醛(264 mg，1.053 mmol)、2,2'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃) (200 mg，0.421 mmol)、K_2CO_3 (232 mg，1.68 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (73 mg，0.06 mmol)於4 mL二噁烷及1 mL水中之溶液在85℃下加熱3 h。使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，經Mg_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由ISCO矽膠層析法純化得到2',2''-二氯-3-(二氟甲氧基)-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲醛。LCMS-ESI+ (m/z)：$C_{26}H_{24}BCl_2F_2O_4$ [M+H]+計算值：519.10；實驗

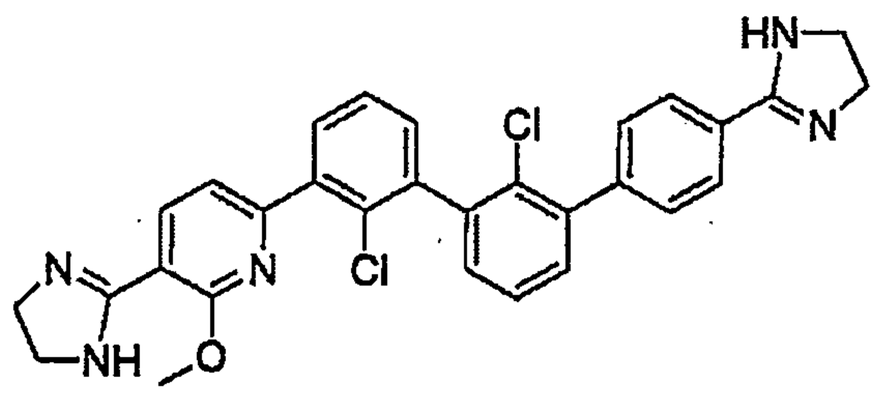
值：518.91。

【0459】 將2',2''-二氯-3-(二氟甲氧基)-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲醛(218 mg，0.42 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(108 mg，0.63 mmol)、K_2CO_3 (232 mg，1.68 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (73 mg，0.06 mmol)於4 mL二噁烷及1 mL水中之溶液在下85℃加熱3 h。使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，經Mg_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由ISCO矽膠層析法純化提供6-(2,2'-二氯-3''-(二氟甲氧基)-4''-甲醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。LCMS-ESI+ (m/z)：$C_{27}H_{18}Cl_2F_2NO_4$ [M+H]+計算值：528.05；實驗值：528.17。

【0460】 使用標準還原性胺化條件D提供2-((2',2''-二氯-3-(二氟甲氧基)-3''-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮螺[3.4]辛-2-基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)-2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮。LCMS-ESI+ (m/z)：$C_{39}H_{38}Cl_2F_2N_5O_4$ [M+H]+計算值：748.22；實驗值：748.15。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d) d 10.10 (s 2H), 8.20 (s, 3H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 4H), 7.59 - 7.34 (m, 6H), 4.47 (s, 2H), 4.43 - 4.37 (m, 2H), 4.30 (s, 4H), 4.22 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 2.30 (d, J = 12.1 Hz, 4H), 2.19 (t, J = 7.8 Hz, 4H)。

【0461】

程序8：6-(2,2'-二氯-4''-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶

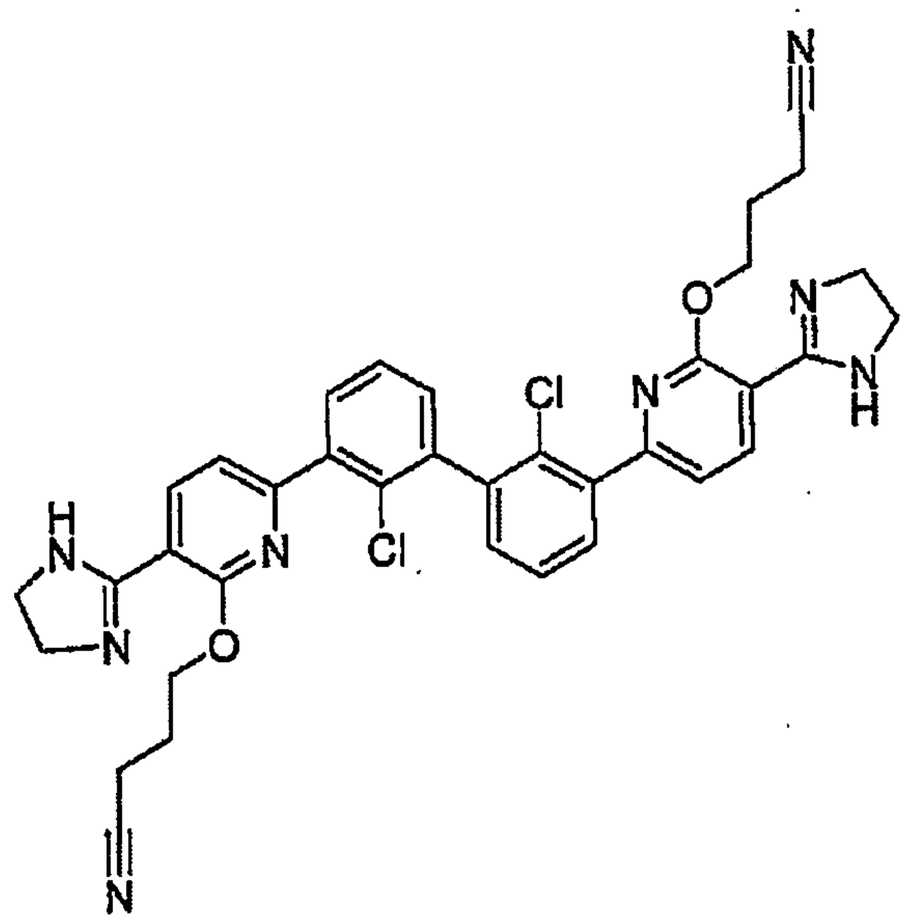


將6-(3'-溴基-2，2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(53 mg，0.12 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲醛(70 mg，0.30 mmol)、K_2CO_3 (50 mg，0.36 mmol)及Pd-dppf (9 mg，0.01 mmol)於2 mL二噁烷及0.3 mL水中之溶液在下85℃加熱3 h。使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，經Mg_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由ISCO矽膠層析法純化得到呈褐色固體形式之6-(2,2'-二氯-4''-甲醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。LCMS-ESI+ (m/z)：$C_{26}H_{18}C_{12}NO_3$ [M+H]+計算值：462.06；實驗值：562.30。

【0462】 將6-(2,2'-二氯-4''-甲醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(56 mg，0.12 mmol)及乙二胺(18 μL，0.266 mmol)於2 mL DCM中之溶液冷卻至0℃且用NBS (27 mg，0.266 mmol)處理。使反應物升溫至室溫且攪拌16 h。用DCM稀釋反應物且用碳酸鈉及硫代硫酸鈉洗滌有機物。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由RP-HPLC純化得到6-(2,2'-二氯-4''-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶。LCMS-ESI+ (m/z)：$C_{30}H_{26}C_{12}N_5O$ [M+H]+計算值：542.42；實驗值：542.29。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.58 (s, 2H), 10.21 (s, 2H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 - 7.65 (m, 3H), 7.65 - 7.44 (m, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.03 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 3.99 (s, 4H)。

【0463】

程序9：4,4'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)吡啶-6，2-二基))雙(氧基))二丁腈

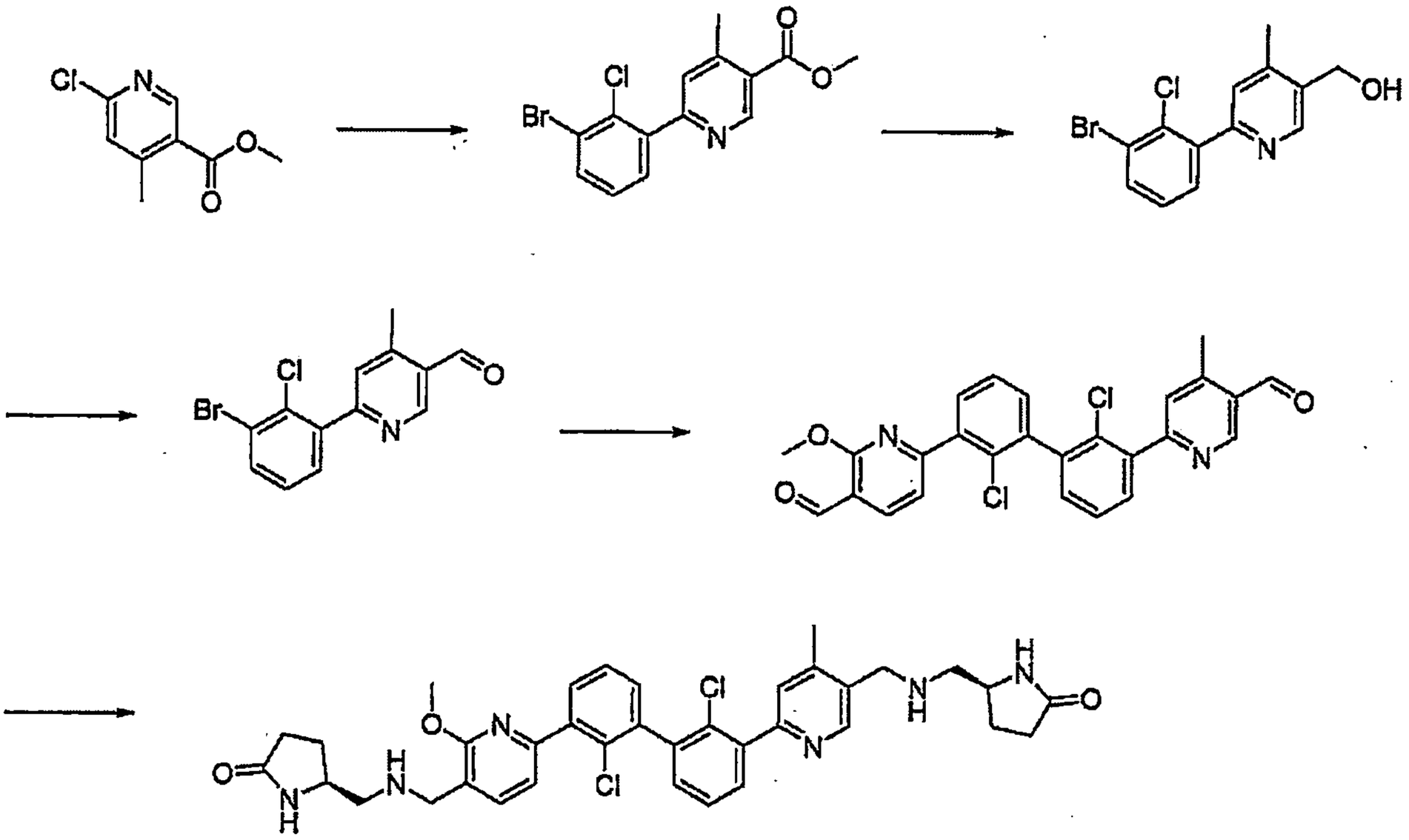


將4-(5-溴-2-甲醯基苯氧基)丁腈(158 mg，0.59 mmol)及乙二胺(43 μL，0.65 mmol)於8 mL DCM中之溶液在0℃下攪拌30 min。添加NBS (115 mg，0.65 mmol)且使反應物升溫至室溫且攪拌3 h。反應物經EtOAc稀釋且經1 M硫代硫酸鈉與1 M Na_2CO_3之1:1混合物洗滌。有機層經Mg_2SO_4乾燥，過濾且濃縮以提供4-(5-溴-2-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)苯氧基)丁腈。如下文反應中所使用之粗物質。LCMS-ESI+ (m/z)：$C_{13}H_{15}BrN_3O$ [M+H]+計算值：308.03；實驗值：308.15。

【0464】將於3 mL二噁烷及0.3 mL水中之2,2'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷) (50 mg，0.105 mmol)、4-(5-溴-2-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)苯氧基)丁腈(73 mg，0.237 mmol)、K_2CO_3 (36 mg，0.26 mmol)及Pd-dppf (8 mg，0.01 mmol)在85℃下加熱16 h。使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，經Mg_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由RP-HPLC層析純化得到4,4'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)吡啶二基))雙(氧基))二丁腈。LCMS-ESI+ (m/z)：$C_{36}H_{33}Cl_2N_8O_2$ [M+H]+計算值：678.2；實驗值：678.3。

【0465】

程序10：(S)-5-((((6-(2,2'-二氯-3'-(4-甲基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



溶解於1,4-二噁烷(6 mL)中之6-氯-4-甲基菸鹼酸甲酯(150 mg，0.81 mmol)及(3-溴-2-氯苯基)硼酸(228 mg，0.97 mmol)經溶解於水中之四(三苯基膦)鈀(0) (57 mg，0.05 mmol)及碳酸鉀(224 mg，1.62 mmol)處理。將反應混合物於微波中在110℃下加熱1 h。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾過物且藉由ISCO矽膠層析法純化以得到6-(3-溴-2-氯苯基)-4-甲基菸鹼酸甲酯。

【0466】 使溶解於乙醚(6 mL)中之6-(3-溴-2-氯苯基)-4-甲基菸鹼酸甲酯(177 mg，0.52 mmol)冷卻至0℃，且接著用氫化鋰鋁(25 mg，0.66 mmol)處理。使反應混合物緩慢升溫至室溫，且攪拌4 d。使反應混合物

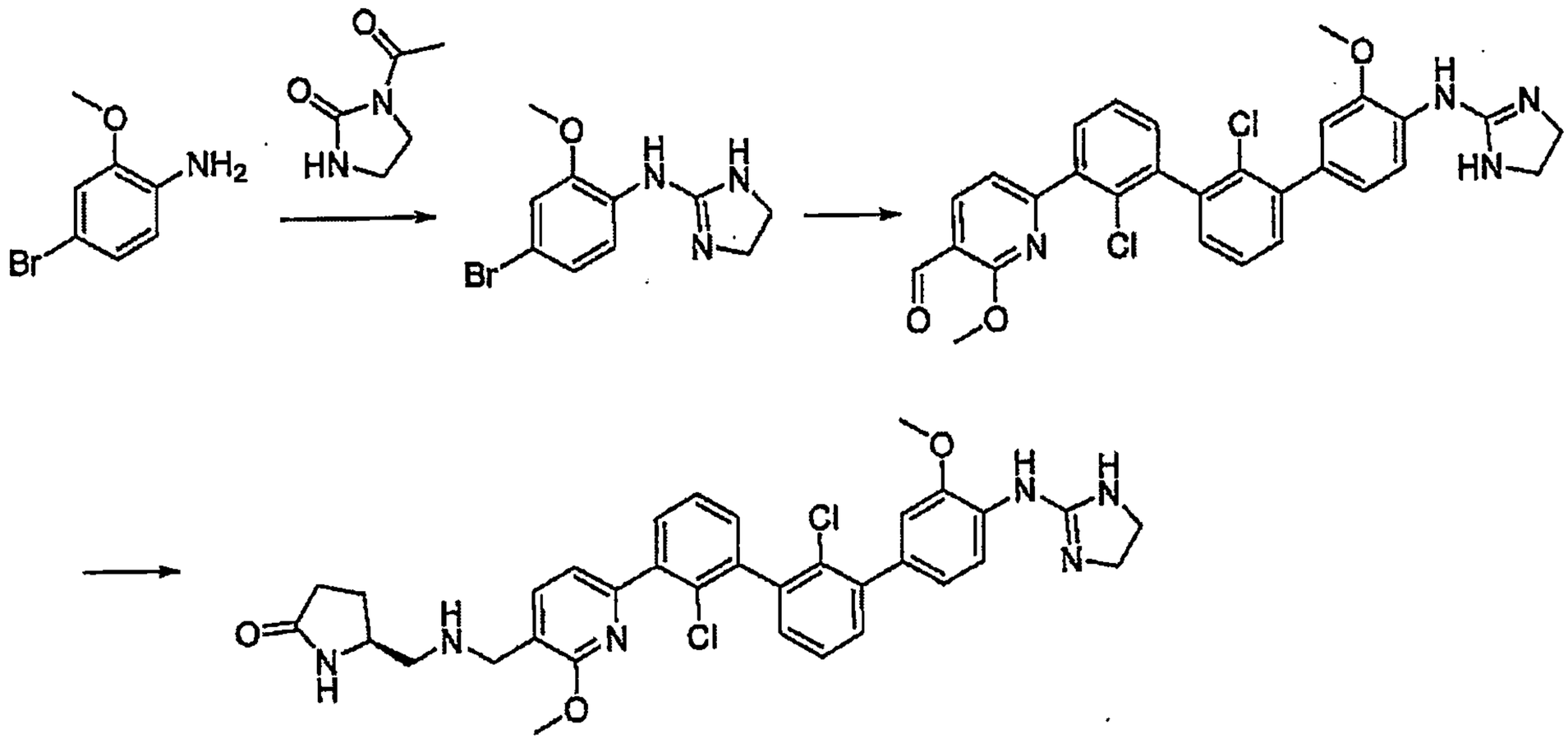
再次冷卻至0℃且藉由緩慢添加十水合硫酸鈉(850 mg，2.64 mmol)淬滅。過濾反應混合物且用醚洗滌。濃縮濾過物以得到(6-(3-溴-2-氯苯基)-4-甲基吡啶-3-基)甲醇。

【0467】 溶解於二氯甲烷(3 mL)中之(6-(3-溴-2-氯苯基)-4-甲基吡啶-3-基)甲 醇(60 mg，0.19 mmol)經 戴 斯-馬 丁 高 碘 烷(Dess-Martin periodinane；86 mg，0.20 mmol)處理。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，藉由添加飽和硫代硫酸鈉溶液來淬滅且接著濃縮。殘餘物經乙酸乙酯稀釋且經水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾過物且藉由ISCO矽膠層析法純化以得到6-(3-溴-2-氯苯基)-4-甲基菸鹼醛。

【0468】 以與如程序6中所示類似之方式自6-(3-溴-2-氯苯基)-4-甲基菸鹼醛獲得標題化合物。

【0469】

程序11：(S)-5-((((6-(2,2'-二氯-4''-((4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)胺基)-3''-甲氧基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



將4-溴-2-甲氧基苯胺(500 mg，1.0當量)及N-乙醯基咪唑啶-2-酮(1.3當量)溶解於$POCl_3$ (5 mL)中且回流18小時。在冷卻至室溫之後，在真空中移除剩餘$POCl_3$。將殘餘物溶解於EtOAc中且接著在0℃下緩慢添加至飽和碳酸氫鈉之攪拌溶液中。維持攪拌1小時且使兩相混合物升溫至室溫。分離有機層且用1 x 10 mL EtOAc萃取水層。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。使粗物質經受管柱層析法(0% - 10% MeOH/DCM + 0.1% NEt_3)以得到N-(4-溴-2-甲氧基苯基)-4,5-二氫-1H-咪唑-2-胺。

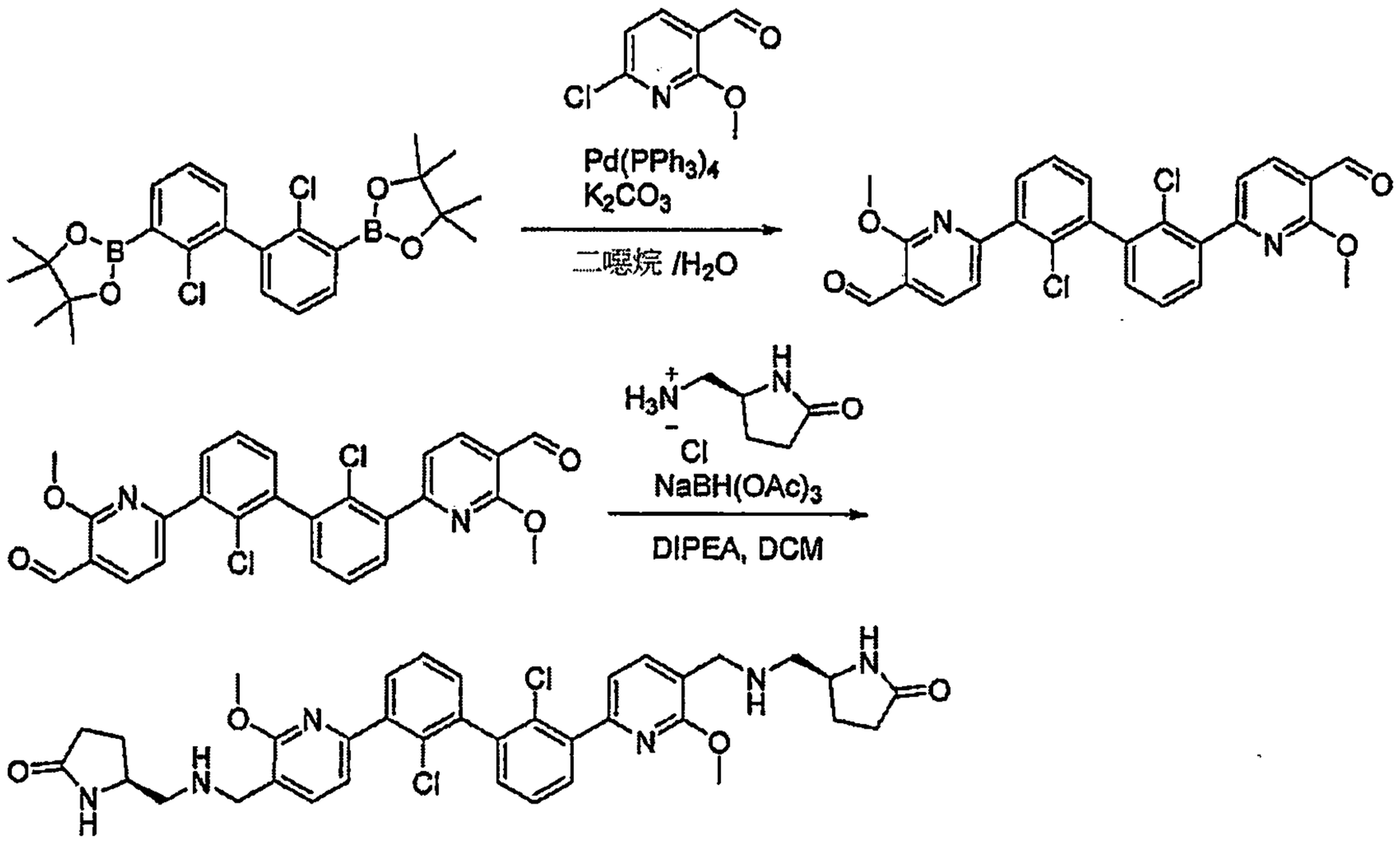
【0470】 將N-(4-溴-2-甲氧基苯基)-4,5-二氫-1H-咪唑-2-胺(27 mg，1.2當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.1當量)、K_2CO_3 (2.0當量)及6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(40 mg，1.0當量)置放於小瓶中。向小瓶中裝入攪拌棒且密封。經由注射器添加二噁烷(1 mL)及水(0.25 mL)。接著使小瓶經受4個抽空循環，隨後用氬氣回填。接著將反應容器加熱至90℃持續2小時。LC/MS指示頻哪醇硼酸酯之完全消耗。接著用水(3 mL)稀釋反應混合物，且用3 x 5 mL EtOAc萃取。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。使粗物質經受管柱層析法(0% - 10% MeOH/DCM + 0.1% NEt_3)以得到6-(2,2'-二氯-4''-((4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)胺基)-3''-甲氧基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【0471】 向裝有6-(2,2'-二氯-4''-((4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)胺基)-3''-甲氧基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(20 mg，1.0當量)、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(3.0當量)及三乙胺(3.0當量)之小瓶中添加0.75 mL之DMF。向此漿液中添加氰基硼氫化鈉(5.0當量)。在根據

LC/MS之起始材料完全消耗後，用5:1 DMF/水溶液將反應混合物稀釋至4 mL之總體積。藉由逆相HPLC純化得到呈雙TFA鹽形式之標題化合物。

【0472】

程序12：(5S,5'S)-5,5'-(((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮



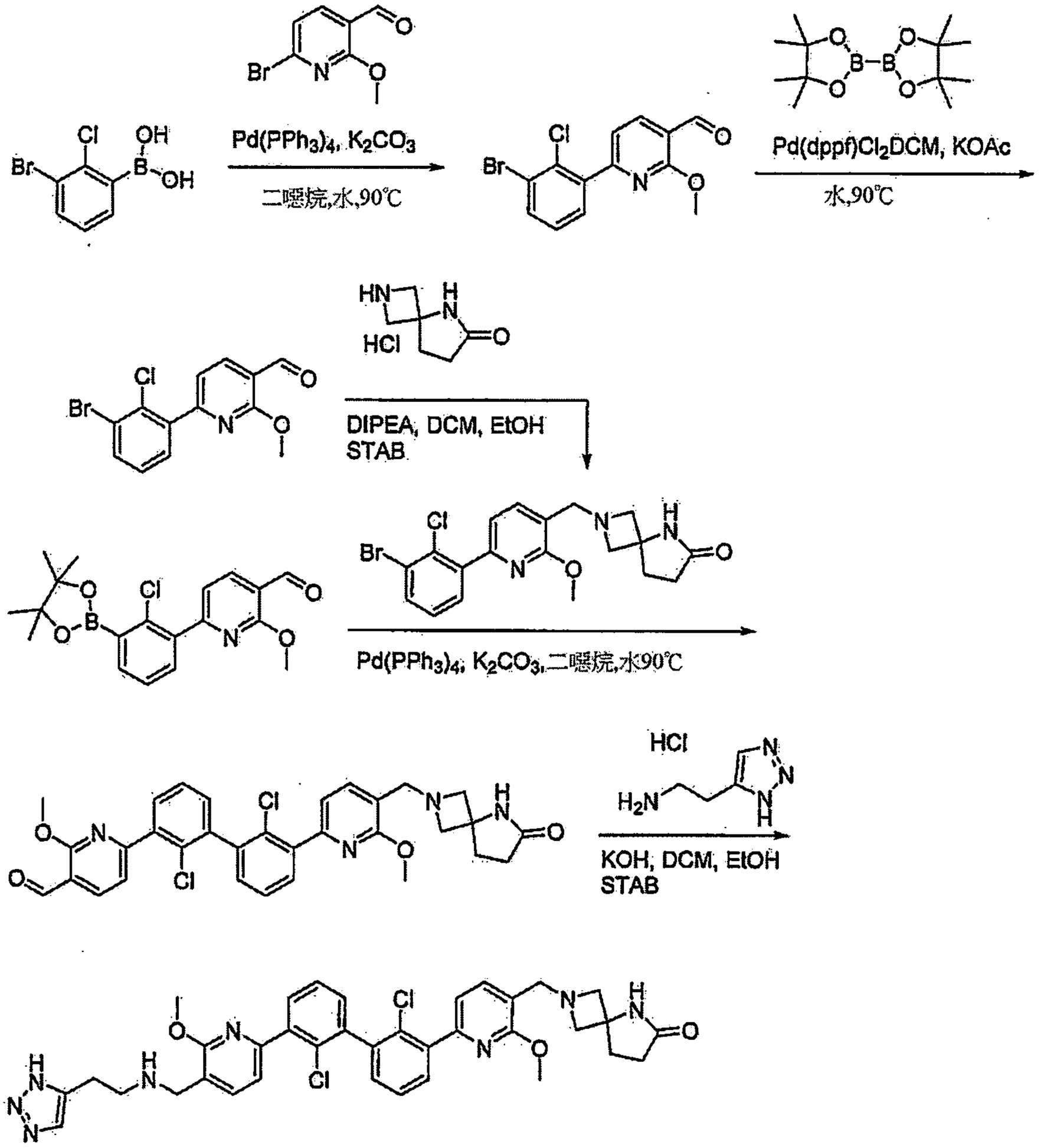
將2,2'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷) (300 mg，0.63 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(270 mg，1.6 mmol)、K_2CO_3 (350 mg，2.5 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (110 mg，0.10 mmol)懸浮於11 mL之二噁烷:水之10:1混合物中。混合物經氬氣鼓泡5分鐘，且密封反應物且將其加熱至95℃持續6 h。使冷卻反應物至室溫，用EtOAc稀釋，且用鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且經由管柱層析法純化以得到6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基菸鹼醛)。

【0473】 將6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基菸鹼醛) (15 mg，0.03 mmol)、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(45 mg，

0.30 mmol)及二異丙基乙基胺(20 mg，0.15 mmol)懸浮於二氯甲烷中。將所得混合物在室溫下攪拌0.5 h，隨後添加$NaBH(OAc)_3$ (96 mg，0.45 mmol)。攪拌反應物4 h且用TFA、水及DMF淬滅。在攪拌15分鐘之後，濃縮反應物且藉由製備型HPLC純化以得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 4H), 4.10 (s, 6H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 4H), 2.50 - 2.27 (m, 6H), 1.99 - 1.82 (m, 2H)。ES/MS (m/z, $M+H^+$)：689.49。

【0474】

程序13：2-((6-(3'-(5-(((2-(1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2，2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮



將(3-溴-2-氯苯基)硼酸(2.44 g，10.4 mmol)、6-溴-2-甲氧基菸鹼醛(2.46 g，11.4 mmol)、碳酸鉀(2.86 g，20.7 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(1.20 g，1.04 mmol)與1,4-二噁烷(20 mL)及水(2 mL)組合且用氬氣脫氣2 min。在90℃下加熱反應物1小時。反應物經氯甲烷(50 mL)稀釋且經飽和碳酸氫鈉(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，且在減壓下移除溶劑。使所得殘餘物經受急驟層析法(0-50%乙酸乙酯/1:1己烷/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，從而得到6-(3-溴-

2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【0475】將6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(1.00 g，3.1 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.16 g，4.6 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷(380 mg，0.46 mmol)之錯合物及乙酸鉀(601 mg，6.12 mmol)溶解於1,4-二噁烷(20 ml)中且用氬氣脫氣2 min。在90℃下加熱反應物1小時。反應物經二氯甲烷(50 mL)稀釋且經飽和碳酸氫鈉(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，且在減壓下移除溶劑。使殘餘物經受急驟層析法(0-20%乙酸乙酯/1:1己烷/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，從而得到6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【0476】將6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(585 mg，1.79 mmol)、2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮鹽酸鹽(582 mg，358 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(624 L，3.58 mmol)於二氯甲烷(7 mL)及乙醇(7 mL)中之溶液攪拌10分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(389 mg，1.84 mmol)及乙酸(0.1 mL)。在18小時之後，反應物經乙酸乙酯(20 mL)稀釋且經飽和碳酸氫鈉(2 x 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，且在減壓下移除溶劑。使殘餘物經受急驟層析法(0%-20% 甲醇/二氯甲烷)。合併溶離份，且在減壓下移除溶劑，從而得到2-((6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮。

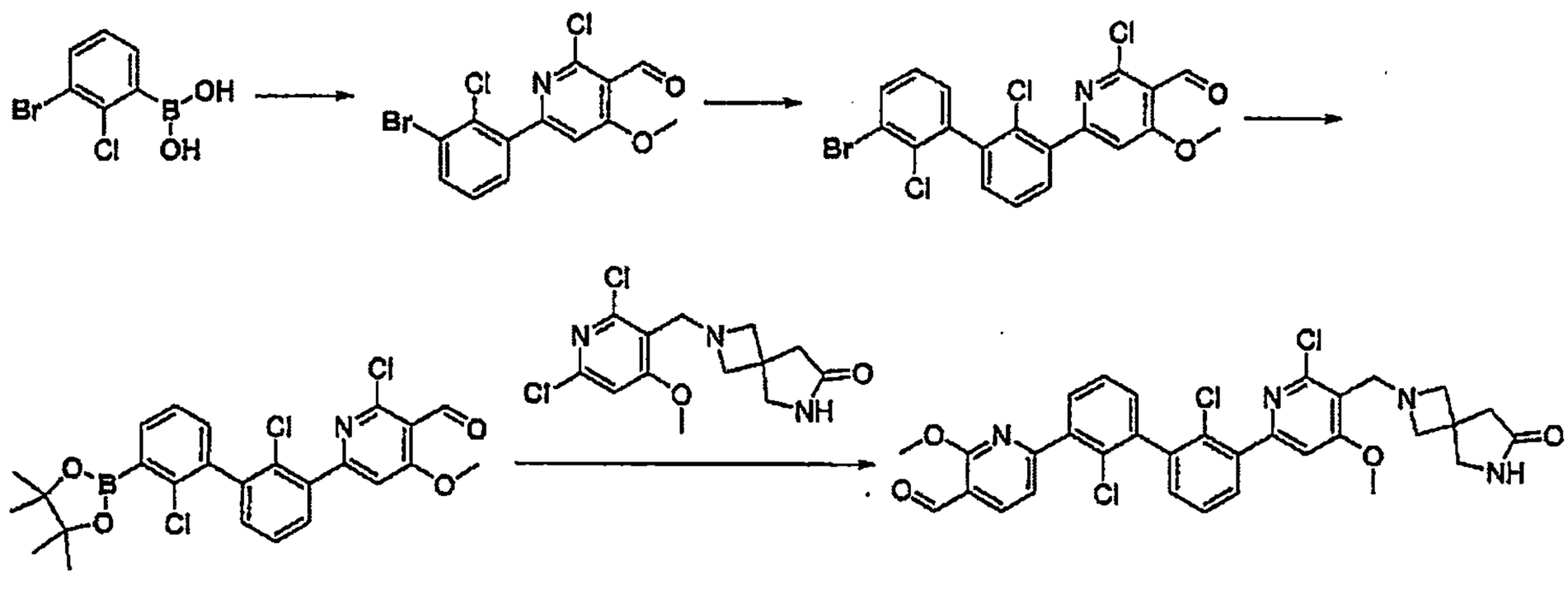
【0477】將6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(568 mg，1.52 mmol)、2-((6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮(717 mg，1.64 mmol)、碳酸鉀(420 mg，3.04 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (176 mg，0.152 mmol)溶解

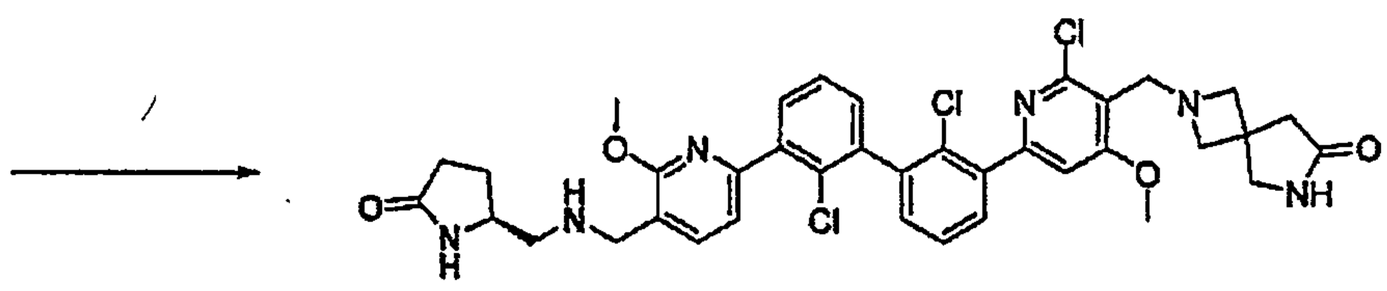
於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)及水(2 mL)中。溶液經氬氣脫氣2 min。在100℃下加熱反應物3 h。反應物經乙酸乙酯(75 mL)稀釋且經水(50 mL)、5%氯化鋰(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，且在減壓下移除溶劑。使殘餘物經受急驟層析法(0%-100% (20%甲醇/乙酸乙酯)/己烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，從而得到6-(2,2'-二氯-3'-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮螺[3.4]辛-2-基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【0478】 將6-(2,2'-二氯-3'-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮螺[3.4]辛-2-基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(20 mg，0.033 mmol)、2-(1H-1,2,3-三唑-5-基)乙-1-胺鹽酸鹽(24.6 mg，0.166 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(29 μL，0.166 mmol)於二氯甲烷(2 ml)及乙醇(2 ml)中之溶液攪拌10分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(70 mg，0.33 mmol)及乙酸(1滴)。在16小時之後，在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於甲醇(1 mL)、水(0.75 mL)、三氟乙酸(0.1 mL)中。使溶液經受製備型HPLC (20-100%於水中之0.1%三氟乙酸及於乙腈中之0.1%三氟乙酸)。合併清潔溶離份且使其經受凍乾，從而得到呈雙三氟乙酸鹽形式之2-((6-(3'-(5-(((2-(1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2，2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮。

【0479】

程序14：(S)-2-((2-氯-6-(2,2'-二氯-3'-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-4-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮螺[3.4]辛-7-酮





向(3-溴-2-氯苯基)硼酸(6 g，25.5 mmol)及2,6-二氯-二甲氧基菸鹼醛(7.16 g，33.15 mmol)、K_2CO_3 (7.05g，51.01 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (2.95g，2.55 mmol)中添加二噁烷(100 mL)及水(10 mL)。混合物經Ar脫氣2 min。在100℃下攪拌反應物6 h。使反應物冷卻至室溫，用DCM (150 mL)稀釋且用鹽水(50 mL)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，且在減壓下移除溶劑。藉由急驟層析法(0-100% EtOAc/Hex)純化粗殘餘物。合併含有純產物之溶離份且在減壓下移除溶劑，從而得到6-(3-溴-2-氯苯基)-2-氯-4-甲氧基菸鹼醛。MS (m/z) 326.2 $(M+H)^+$。

【0480】 向6-(3-溴-2-氯苯基)-2-氯-4-甲氧基菸鹼醛(1.5 g，4.59 mmol)及(3-溴-2-氯苯基)硼酸(1.62 g，6.89 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.187 g，0.23 mmol)之混合物中添加二噁烷(30 mL)、K_2CO_3於水(5 mL)中之溶液，用Ar脫氣，在100℃下攪拌4 h。使反應物冷卻至室溫，且添加額外6-(3-溴-2-氯苯基)-2-氯-4-甲氧基菸鹼醛(1 g)、$Pd(dppf)Cl_2$ (120 mg)，用Ar沖洗，且在100℃下繼續攪拌隔夜。反應混合物經EtOAc稀釋，經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌且濃縮。藉由急驟層析法(0-100%

EtOAc/Hex)純化粗殘餘物。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，從而得到6-(3'-溴基-2，2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-氯-4-甲氧基菸鹼醛。MS (m/z) 469.7 $(M+H)^+$。

【0481】 至6-(3'-溴基-2，2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-氯-4-甲氧基菸鹼醛(1.5 g，3.43 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(1.37 g，5.49 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0.28 g，0.34 mmol)之混合物中添加二噁烷(30 mL)，用Ar沖洗，向此混合物中添加K_2OAc (1.01 g，10.29 mmol)。將此混合物加熱至90℃隔夜。使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌且濃縮。藉由急驟管柱層析法，使用0-100% DCM/Hex來純化粗產物以得到2-氯-6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-4-甲氧基菸鹼醛。MS (m/z) 518.0 $(M+H)^+$。

【0482】 將2,6-二氯-4-甲氧基菸鹼醛(200 mg，0.97 mmol)及2,6-二氮螺[3.4]辛-7-酮鹽酸鹽(196 mg，1.55 mmol)懸浮於DMF (3 mL)、DCM (3 mL)、DIPE (0.85 mL，4.85 mmol)中且攪拌1小時。向充分攪拌之混合物中添加$NaBH(OAc)_3$ (1.02 g，4.85 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑。將粗產物溶解於2% MeOH/DCM中，過濾以移除無機固體。濃縮溶劑，乾燥以得到2-((2,6-二氯-4-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮螺[3.4]辛-7-酮。將粗產物用於下一步驟。MS (m/z) 316.1.1 $(M+H)^+$。

【0483】 向50 mL小瓶中之2-氯-6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-4-甲氧基菸鹼醛(500 mg，1.03 mmol)、2-((2,6-二氯-4-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮螺[3.4]辛-7-酮

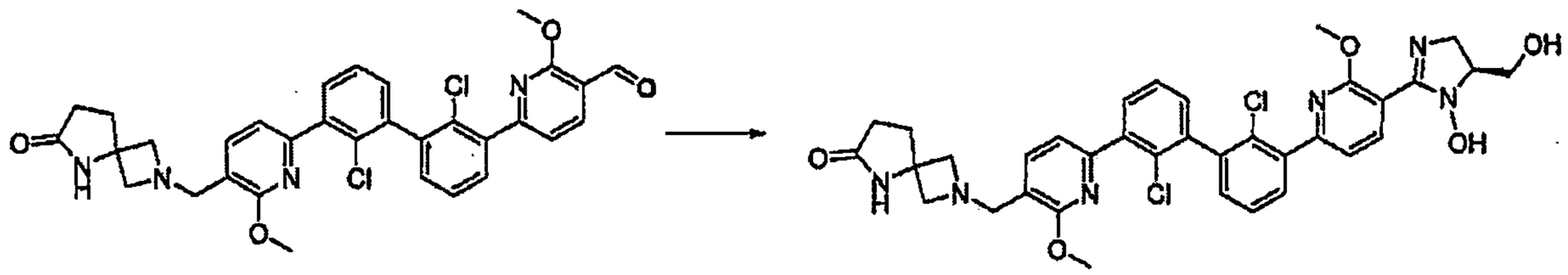
(979 mg，3.09 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (119 mg，0.1 mmol)之混合物中添加二噁烷(8 mL)，隨後添加K_2CO_3水溶液(1 mL)。小瓶經Ar沖洗且在100℃下加熱2 h。反應混合物經EtOAc稀釋且經由矽藻土墊過濾。移除溶劑，乾燥以得到6-(2,2'-二氯-3'-(6-氯-4-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮螺[3.4]辛-2-基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛且用於下一步驟。MS (m/z) 637.0 $(M+H)^+$。

【0484】 將6-(2,2'-二氯-3'-(6-氯-4-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮螺[3.4]辛-2-基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(30 mg，0.047 mmol)及(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(21.2 mg，0.14 mmol)懸浮於DMF (2 mL)、DCM (2 mL)、DIPEA (30 mg，0.23 mmol)中且攪拌1 h。向此混合物中添加$NNaBH(OAc)_3$ (50 mg，0.23 mmol)，且在室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑，藉由HPLC純化粗產物以得到(S)-2-((2-氯-6-(2,2'-二氯-3'-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-4-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮螺[3.4]辛-7-酮。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 11.2, 7.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.41 (s, 4H), 4.34 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 6.3 Hz, 8H), 3.71 (s, 2H), 3.25 (dd, J = 6.2, 4.1 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 3H), 1.99 - 1.82 (m, 1H)。MS (m/z) 735.0 $(M+H)^+$。

【0485】

程序15：(S)-2-((6-(2,2'-二氯-3'-(5-(1-羥基-5-(羥甲基)-4,5-二氫-1H-咪

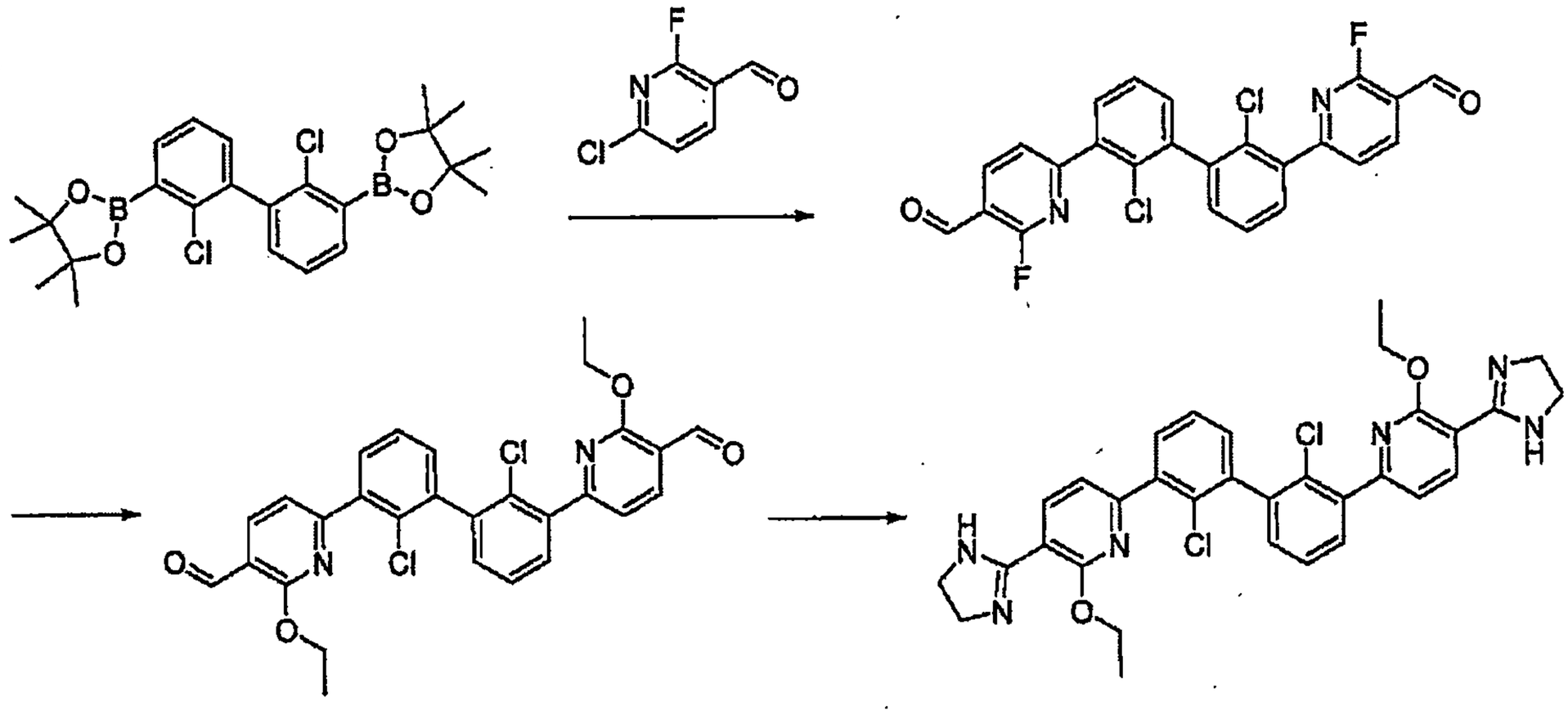
唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮



將6-(2,2'-二氯-3'-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮螺[3.4]辛-2-基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(25 mg，0.41 mmol)溶解於CH_2Cl_2 (3 mL)中，且添加(S)-2,3-二胺基丙-1-醇二-鹽酸鹽(11.2 mg，0.12 mmol)。在室溫下攪拌混合物40 min。向充分攪拌之混合物中添加NBS (22.1 mg，0.12 mmol)，且攪拌30分鐘。反應物經MeOH (1 mL)淬滅，濃縮至乾燥。藉由HPLC純化粗產物以得到(S)-2-((6-(2,2'-二氯-3'-(5-(1-羥基-5-(羥甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮。MS (m/z) 688.3 $(M+H)^+$。

【0486】

程序16：6,6'-(2,2'-二氨-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-乙氧基吡啶)



將2,2'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷) (500 mg，1.05 mmol)、6-氯-2-氟菸鹼醛(369 mg，2.31 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (42.9 mg，0.05 mmol)添加至50 mL小瓶中。向此混合物中添加二噁烷(8 mL)，隨後添加K_2CO_3水溶液(1.5 mL)且用Ar沖洗。在80℃攪拌反應物隔夜。使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌且濃縮。藉由急驟管柱層析法，使用0-100%乙酸乙酯/己烷純化粗產物以得到6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-氟菸鹼醛)。MS (m/z) 469.2 $(M+H)^+$。

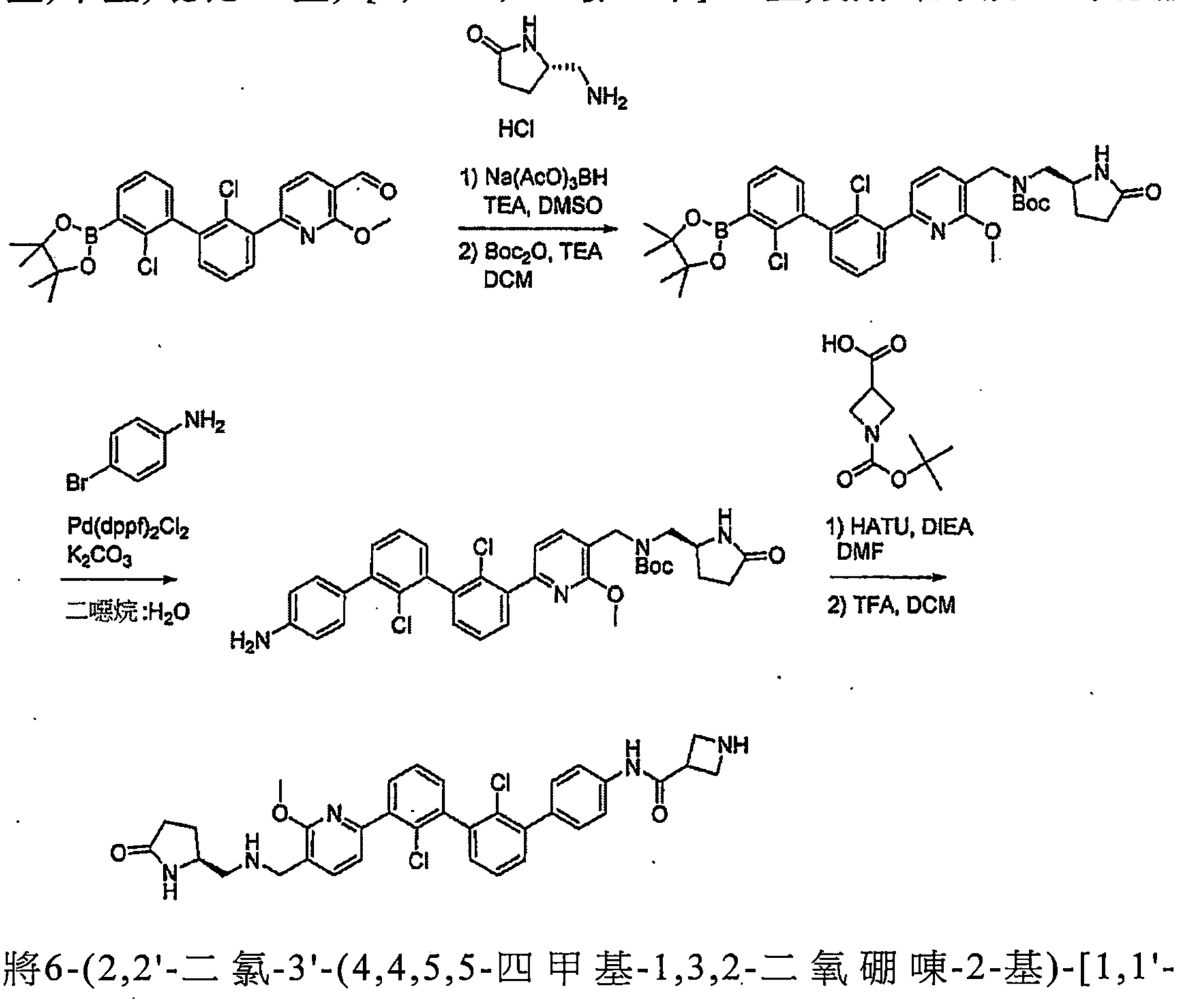
【0487】 向6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-氟菸鹼醛) (30 mg，0.064 mmol)、KOH (35.8 mg，0.63 mmol)之混合物中添加EtOH (2 mL)，隨後添加DCM (1 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。藉由逐滴添加2 N HCl淬滅反應物以在室溫下將pH維持於約6。在減壓下移除有機溶劑，且水溶液經DCM (25 mL x 2)萃取且經硫酸鈉乾燥。將溶劑濃縮至乾燥且將粗產物用於下一步驟。MS (m/z) 521.2 $(M+H)^+$。

【0488】 向6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-乙氧基菸鹼醛(30 mg，0.57 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加乙二胺(20.75

mg，0.34 mmol)。在室溫下攪拌混合物40分鐘。向充分攪拌之混合物中添加NBS (30.72 mg，0.17 mmol)，且攪拌30分鐘。反應物經MeOH (1 mL)淬滅，濃縮至乾燥。藉由HPLC純化粗產物以得到6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-乙氧基吡啶)。MS (m/z) 601.2 $(M+H)^+$。

【0489】

程序17：(S)-N-(2',2''-二氯-3''-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



將6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(1 g，2.07 mmol)及(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(373.26 mg，2.48 mmol)溶解於15 mL DMSO中。將三乙胺(403.02 μL，2.89 mmol)添加至反應物中且攪拌30分鐘。將三乙醯氧基

硼氫化鈉(2188.66 mg，10.33 mmol)添加至反應物中。在16小時之後，反應混合物經DCM稀釋且經飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，且接著濃縮。將殘餘物溶解於10 mL DCM中。將二碳酸二第三丁酯(542.13 mg，2.48 mmol)及三乙胺(346.22 μL，2.48 mmol)添加至溶液中。在16 h之後，藉由逆相層析法純化反應物以得到(S)-((6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯。m/z 511.9 (M + 23)。

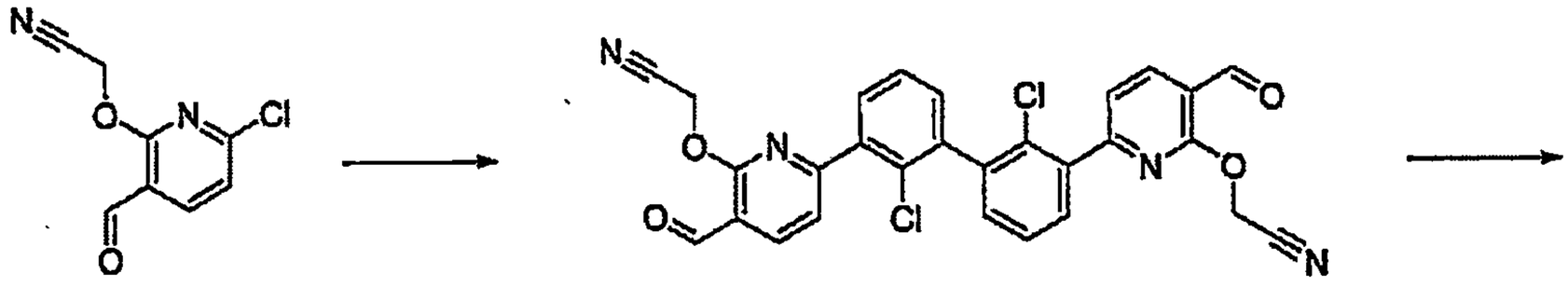
【0490】 將於10 mL 1:1:1 IPA:tol:水中之(S)-((6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(750 mg，1.1 mmol)、4-溴苯胺(0.23 g，1.3 mmol)、二氯1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II) (0.08 g，0.11 mmol)及碳酸鉀(0.09 g，0.66 mmol)在100℃加熱16 h。藉由管柱層析法用溶離甲醇:DCM純化反應物以以得到第三丁基(S)-((6-(4''-胺基-2，2'-二氯-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸酯。m/z = 647.1 (M+1)。

【0491】 將(S)-((6-(4''-胺基-2,2'-二氯-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(20 mg，0.028 mol)、Boc-氮雜環丁烷-3-甲酸(7 mg，0.034 mmol)、HATU (13.01 mg，0.03 mmol)及休氏鹼(Hunig's base；7.41 μL，0.043 mmol)在1 mL DMF中攪拌。在1小時之後，藉由逆相層析法純化反應物。將產物溶解於10 mL DCM中且添加0.5 mL TFA。在1小時之後，濃縮反應物以得到呈TFA鹽形式之(S)-N-(2',2''-二氯-3''-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氮雜

環丁烷-3-甲醯胺。m/z 630.2 (M+1)。

【0492】

程序18：2,2'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(3-((6-側氧基-2,5-二氮螺[3.4]辛-2-基)甲基)吡啶-6，2-二基))雙(氧基))二乙腈



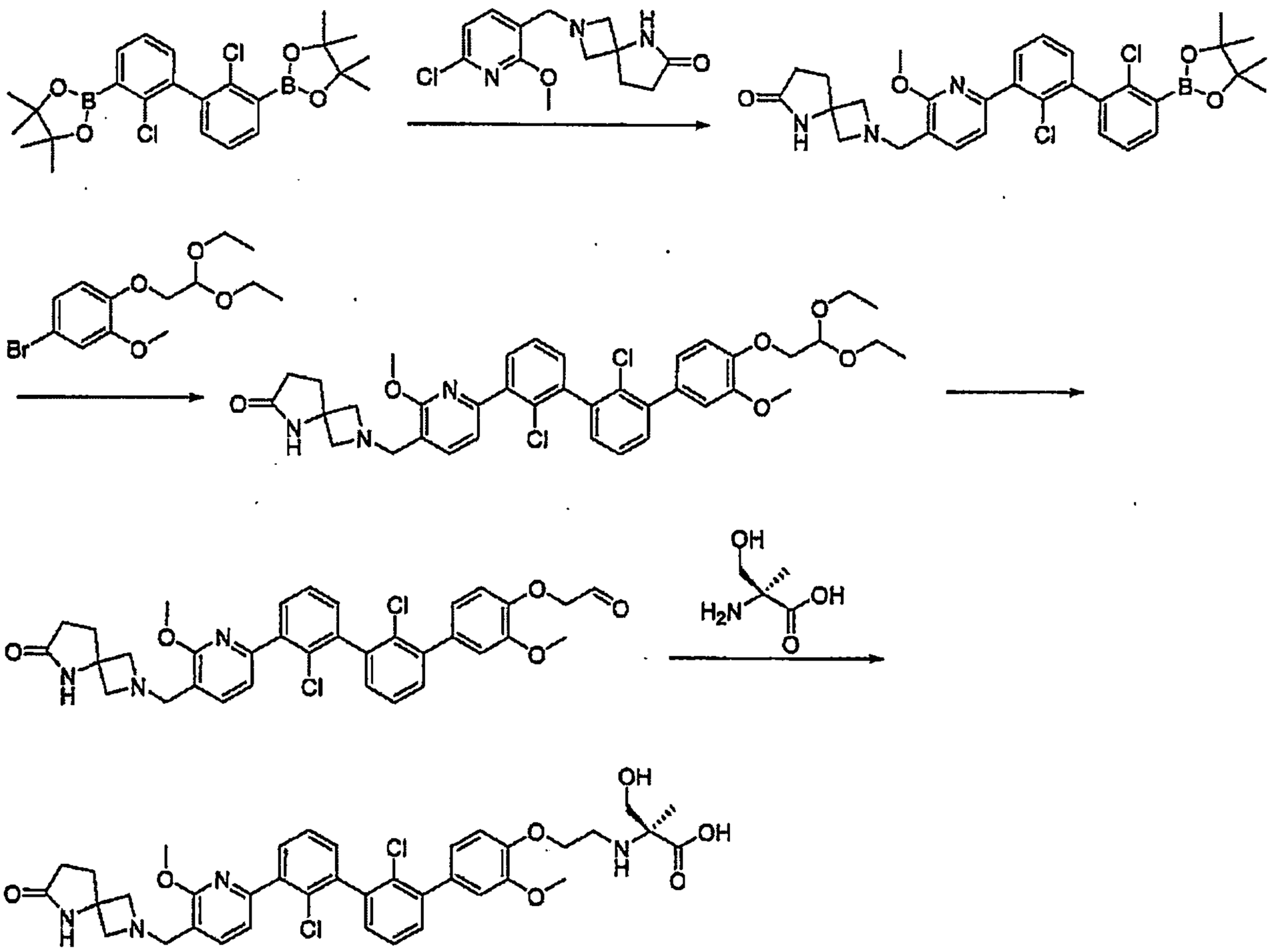
將2,2'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃) (500 mg，1.03 mmol)、2-((6-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)乙腈(311 mg，1.56 mmol)、碳酸鉀(581 mg，4.2 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (182 mg，0.158 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之溶液在85℃下加熱4 h。使反應混合物冷卻至室溫，且用乙酸乙酯稀釋，用硫酸鎂乾燥且經由矽藻土過濾。藉由ISCO矽膠層析法純化提供2,2'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(3-甲醯基吡啶-6，2-二基))雙(氧基))二乙腈。

【0493】 以與顯示於程序6中相同之方式，使用2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮鹽酸鹽自2,2'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(3-甲醯基吡啶-6，2-二基))雙(氧基))二乙腈製備標題化合物。

【0494】

程序19：(S)-2-((2-((2',2''-二氯-3-甲氧基-3''-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮螺[3.4]辛-2-基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基))氧基)

乙基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



將2,2'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷) (202 mg，0.42 mmol)及2-((6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮(281 mg，0.35 mmol)懸浮於1,4-二噁烷(1 mL)及H_2O (0.15 mL)中，添加碳酸鉀(64 mg，0.46 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (82 mg，0.07 mmol)。在86℃下加熱混合物。在3小時之後，LCMS顯示幾乎完全轉化。混合物經由矽藻土短墊過濾，用EtOAc洗滌。將濾液分配於EtOAc與鹽水之間。在真空中濃縮有機層。藉由矽膠層析法使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物以得到2-((6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮。

【0495】 將2-((6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮(89 mg，0.15 mmol)及4-溴-1-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲氧基苯(40 mg，0.13 mmol)懸浮於1,4-二噁烷(1 mL)及H_2O (0.15 mL)中，添加碳酸鉀(24 mg，0.17 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (29 mg，0.025 mmol)。在85℃下加熱混合物隔夜。在45 min之後，LCMS顯示幾乎完全轉化。混合物經由矽藻土短墊過濾，用EtOAc洗滌。將濾液分配於EtOAc與鹽水之間。在真空中濃縮有機層。藉由矽膠層析法，使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物以得到2-((6-(2,2'-二氯-4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-3''-甲氧基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮。

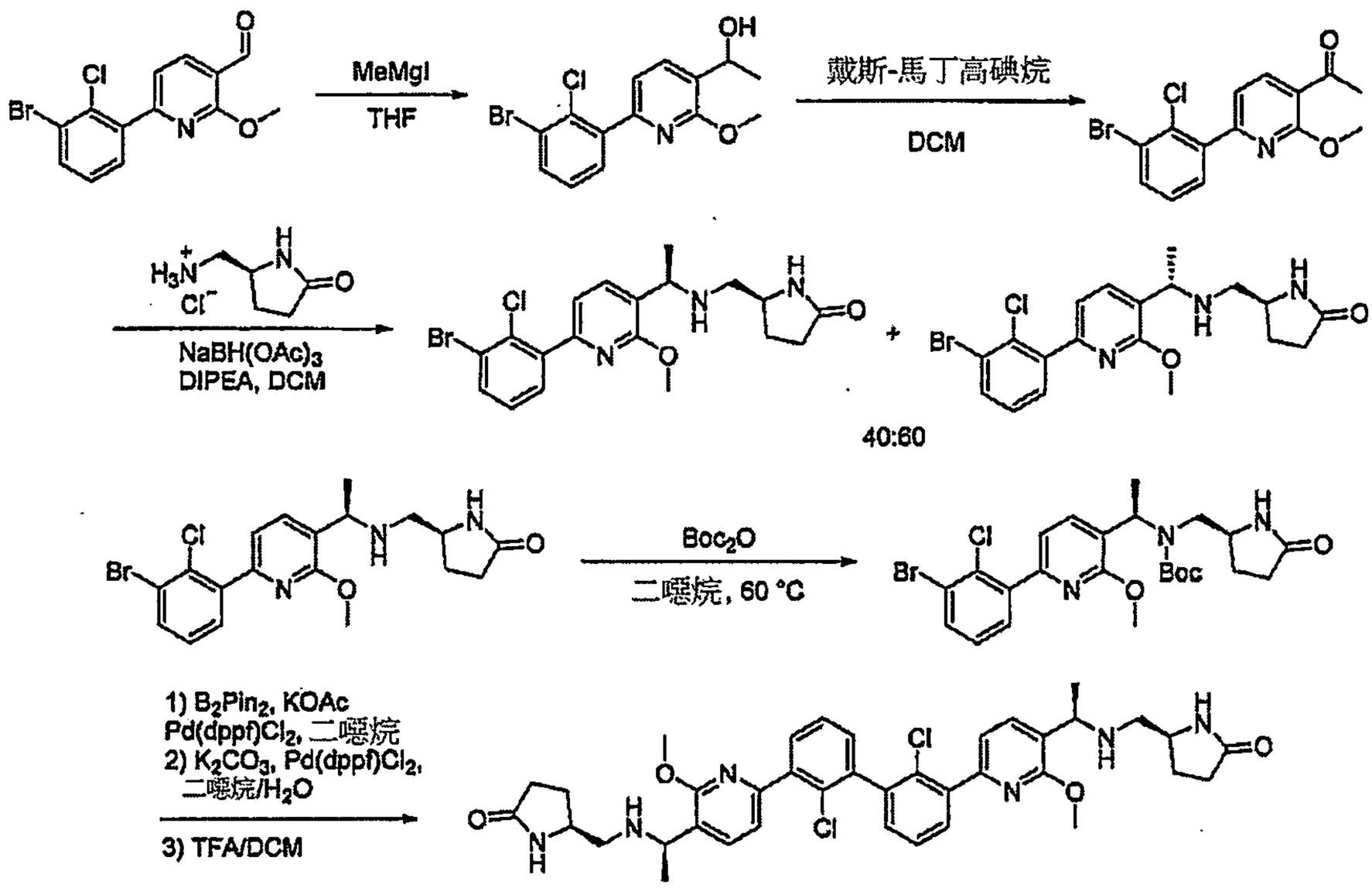
【0496】 將2-((6-(2,2'-二氯-4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-3''-甲氧基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮螺[3.4]辛-6-酮(55 mg，0.078 mmol)溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中，向澄清溶液中添加0.2 mL (濃水溶液) HCl。在室溫下保持混合物攪拌。LCMS顯示在室溫下5分鐘之後完全轉化。將$NaHCO_3$飽和水溶液及EtOAc添加至混合物中。在真空中濃縮有機層以得到將用於下一步驟中之粗2-((2',2''-二氯-3-甲氧基-3''-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮螺[3.4]辛-2-基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氧基)乙醛。

【0497】 根據通用還原性胺化程序G來合成(S)-2-((2-((2',2''-二氯-3-甲氧基-3''-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮螺[3.4]辛-2-基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基))氧基)乙基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸。$C_{38}H_{41}Cl_2N_4O_7$ [M+H]+計算值：735.24；實驗值：735.119。^1H NMR

(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.29 (m, 6H), 7.21 - 7.01 (m, 3H), 4.47 (d, J = 41.3 Hz, 8H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 2.61 - 2.35 (m, 4H), 1.61 (s, 3H)。

【0498】

程序20：(5S,5'S)-5,5'-((((1R,1'R)-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(乙烷-1,1-二基))雙(氮二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)



將6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(2.0 g，6.1 mmol)溶解於50 mL之THF中且冷卻至-78℃。逐滴添加3 M MeMgI於THF中之溶液(2 mL，6.0 mmol)。在攪拌30分鐘之後，用AcOH (1 mL)淬滅反應物，且升溫至室溫。反應物經EtOAc稀釋，且經$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。管柱層析法提供1-(6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-醇。

【0499】 將1-(6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-醇(1.5 g，4.4 mmol)溶解於二氯甲烷(40 mL)中。一次性添加戴斯-馬丁高碘烷(2.3 g，5.2 mmol)。添加水(0.08 mL，4.4 mmol)，且在室溫下攪拌反應物1小時。反應物經2 M NaOH淬滅，且經二氯甲烷萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。管柱層析法提供1-(6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮。

【0500】 將1-(6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(1.2 g，3.5 mmol)、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(700 mg，4.7 mmol)及二異丙基乙基胺(520 mg，4.0 mmol)懸浮於25 mL二氯甲烷中。在室溫下所得混合物攪拌0.5 h，隨後添加$NaBH(OAc)_3$ (2.2 g，11 mmol)及AcOH (0.21 g，0.35 mmol)。在室溫下攪拌反應物16 h及用二氯甲烷稀釋。有機層經$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。管柱層析法提供(5S)-5-(((1-(6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮作為非對映異構體之6:4混合物(如藉由來自受Boc保護之胺之甲基信號的NMR所測定)，其係藉由SFC AD-H使用25% MeOH-DEA分離。

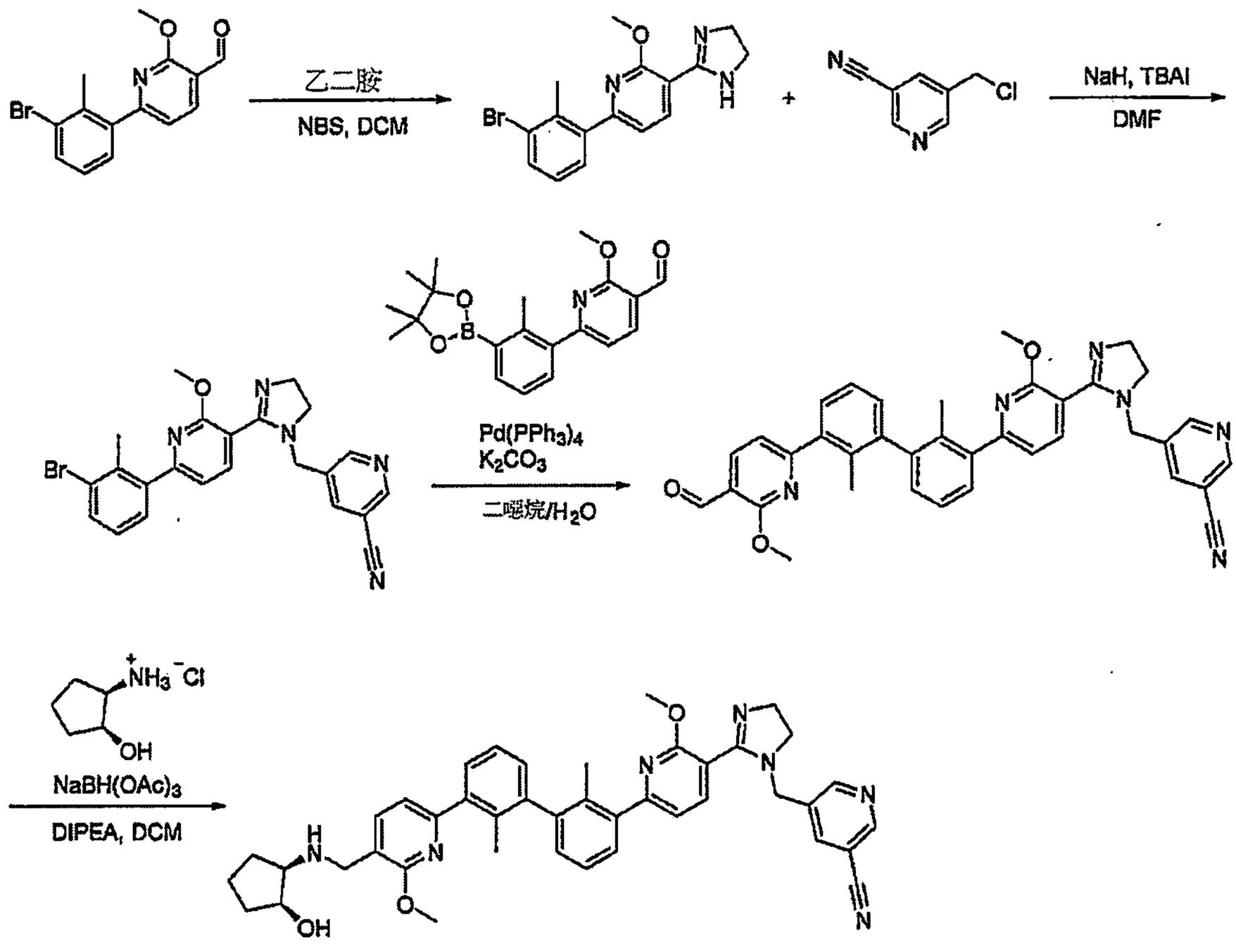
【0501】 將(S)-5-((((R)-1-(6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮(140 mg，0.32 mmol)及二碳酸二第三丁酯(87 mg，0.4 mmol)溶解於二噁烷中且加熱至60℃持續16 h。濃縮反應物且藉由管柱層析法純化以得到((R)-1-(6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯。

【0502】 將((R)-1-(6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(70 mg，0.13

mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(36 mg，0.14 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (15 mg，0.01 mmol)及KOAc (38 mg，0.39 mmol)懸浮於2 mL之二噁烷中。混合物經氬氣鼓泡5 min，密封，且加熱至95℃持續4 h。冷卻後，混合物經EtOAc稀釋且經由矽藻土墊過濾。濃縮濾過物，且添加K_2CO_3 (54 mg，0.39 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (15 mg，0.02 mmol)及((R)-1-(6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(70 mg，0.13 mmol)及2 mL之二噁烷:水之10:1混合物。懸浮液經氬氣鼓泡5 min，且在95℃下加熱持續6 h。使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。將粗材料溶解於5 mL之1:3 TFA：DCM混合物中且在室溫下攪拌2小時。添加DMF及水，且濃縮反應物，且藉由製備型HPLC純化以得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 4.72 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 6H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.25 (dd, J = 12.5, 5.6 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 12.6, 7.4 Hz, 2H), 2.55 - 2.26 (m, 6H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。ES/MS (m/z, $M+H^+$)：717.23。

【0503】

程序21：5-((2-(6-(3'-(5-((((1R,2S)-2-羥基環戊基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2，2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二氫-1H-咪唑-1-基)甲基)菸鹼腈



將6-(3-溴-2-甲基苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(250 mg，0.82 mmol)溶解於10 mL之DCM中。添加乙二胺(98 mg，1.6 mmol)，且在室溫下攪拌1 h。一次性添加N-溴丁二醯亞胺(220 mg，1.2 mmol)，且在室溫下攪拌6 h。濃縮反應物，且藉由管柱層析法，使用於DCM中之MeOH (10-20%)純化以得到6-(3-溴-2-甲基苯基)-3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶。

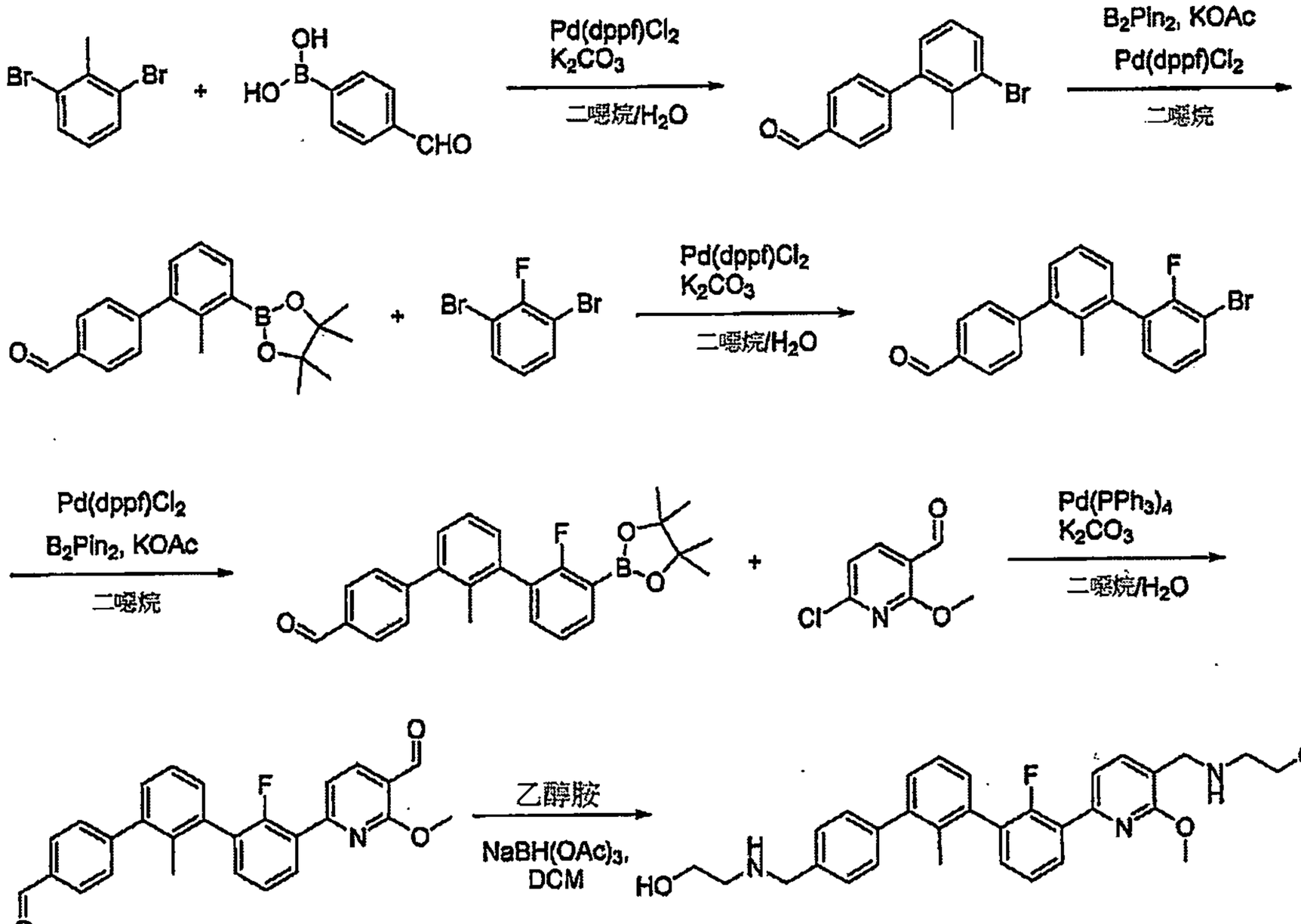
【0504】 將6-(3-溴-2-甲基苯基)-3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶(100 mg，0.28 mmol)溶解於1 mL之DMF中。逐份添加60% NaH (16 mg，0.4 mmol)且在室溫下攪拌反應物1 h，隨後添加5-(氯甲基)菸鹼腈(88 mg，0.58 mmol)及碘化四丁銨(50 mg，0.14 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液2 h且接著用NH_4Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層經鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥。管柱層析法提供5-((2-(6-(3-溴-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二氫-1H-咪唑-1-基)甲基)菸鹼腈。

【0505】 將5-((2-(6-(3-溴-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二氫-1H-咪唑-1-基)甲基)菸鹼腈(12 mg，0.025 mmol)、2-甲氧基-6-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)菸鹼醛(18 mg，0.05 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (3 mg，0.003 mmol)及碳酸鉀(11 mg，0.08 mmol)懸浮於1 mL之二噁烷:水之10:1混合物中。懸浮液經氬氣鼓泡5 min，且在95℃下加熱持續4 h。使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮以得到直接用於下一步驟之粗5-((2-(6-(3'-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)-2，2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二氫-1H-咪唑-1-基)甲基)菸鹼腈。

【0506】 將粗5-((2-(6-(3'-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)-2，2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二氫-1H-咪唑-1-基)甲基)菸鹼腈(18 mg，0.025 mmol)、二異丙基乙胺(13 mg，0.1 mmol)及(1S,2R)-2-胺基環戊-1-醇鹽酸鹽(18 mg，0.13 mmol)懸浮於二氯甲烷中。將所得混合物在室溫下攪拌0.5 h，隨後添加$NaBH(OAc)_3$ (44 mg，0.2 mmol)。攪拌反應物4 h且用TFA、水及DMF淬滅。在攪拌15分鐘之後，濃縮反應物且藉由製備型HPLC純化以得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 7.26 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.38 (td, J = 4.6, 2.2 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 13.3 Hz, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 7H), 2.06 - 1.58 (m, 5H)。ES/MS (m/z, $M+H^+$)：694.71。

【0507】

程序22：2-(((2''-氟基-3''-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2'-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)胺基)乙-1-醇



。

將1,3-二溴-2-甲苯(6.67 g，26.7 mmol)、4-甲醯基苯基)硼酸(2.0 g，13.3 mmol)、碳酸鉀(3.68 g，26.68 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.54 g，0.67 mmol)懸浮於33 mL之二噁烷:水之10:1混合物中。混合物經氬氣鼓泡5分鐘，且密封反應物且將其加熱至95℃持續6 h。使冷卻反應物至室溫，用EtOAc稀釋，且用鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且經由管柱層析法純化以得到3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲醛。

【0508】 將3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲醛(1.4 g，5.1 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(1.42 g，5.6 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (420 mg，0.5 mmol)及KOAc (1.5 g，15.3 mmol)懸浮於20 mL之二噁烷中。混合物經

氬氣鼓泡5 min，密封，且加熱至95℃持續4 h。冷卻後，混合物經EtOAc稀釋且經由矽藻土墊過濾。塔純化提供2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲醛

【0509】 將2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲醛(60 mg，0.19 mmol)、1,3-二溴-2-氟苯(94 mg，0.37 mmol)、碳酸鉀(77 mg，0.56 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (20 mg，0.03 mmol)懸浮於2 mL之二噁:水之10:1混合物中。混合物經氬氣鼓泡5分鐘，且密封反應物且將其加熱至95℃持續6 h。使冷卻反應物至室溫，用EtOAc稀釋，且用鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且經由管柱層析法純化以得到3''-溴-2''-氟基-2'-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲醛。

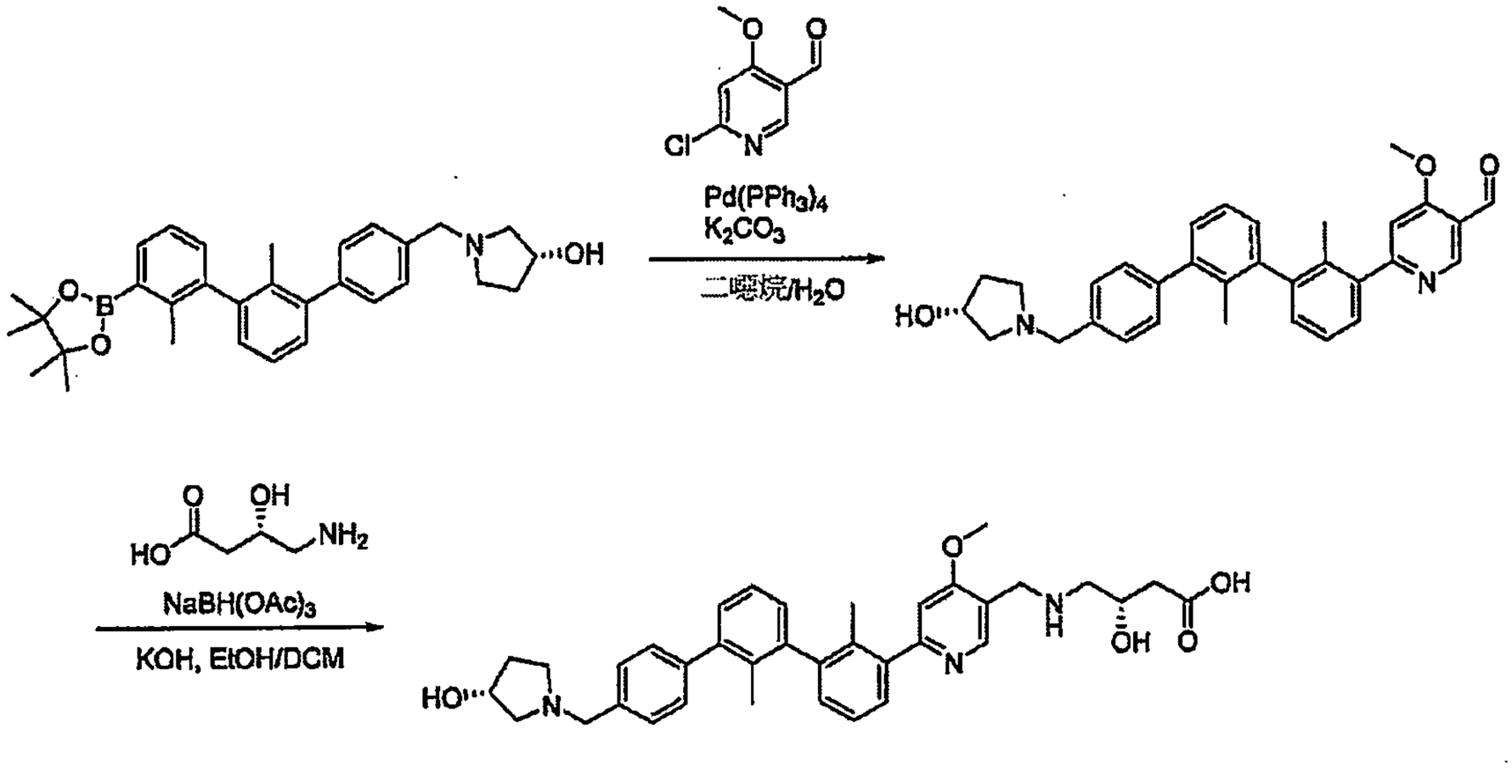
【0510】 將3''-溴-2''-氟基-2'-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲醛(60 mg，0.16 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(49 mg，0.19 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (16 mg,0.02 mmol)及KOAc (38 mg,0.39 mmol)懸浮於2 mL之二噁烷中。混合物經氬氣鼓泡5 min，密封，且加熱至95℃持續4 h。冷卻後，混合物經EtOAc稀釋且經由矽藻土墊過濾。濃縮濾液，且添加K_2CO_3 (67 mg，0.49 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (15 mg，0.01 mmol)及6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(56 mg，0.3 mmol)及2 mL之二噁烷:水之10:1混合物。懸浮液經氬氣鼓泡5 min，且在95℃下加熱持續6 h。使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，且濃縮以得到直接用於下一步驟中之粗6-(2-氟-4''-甲醯基-2'-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【0511】 將粗6-(2-氟-4''-甲醯基-2'-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-

2-甲氧基菸鹼醛(50 mg，0.12 mmol)及乙醇胺(61 mg，1 mmol)懸浮於二氯甲烷中。將所得混合物在室溫下攪拌0.5 h，隨後添加$NaBH(OAc)_3$(220 mg，1 mmol)。攪拌反應物4 h且用TFA、水及DMF淬滅。在攪拌15分鐘之後，濃縮反應物且藉由製備型HPLC純化以得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 3H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 4.30 (s, 4H), 4.14 (s, 3H), 3.89 - 3.76 (m, 4H), 3.23 - 3.13 (m, 4H), 2.05 (s, 3H)。ES/MS (m/z, $M+H^+$)：516.18。

【0512】

程序23：(S)-3-羥基-4-(((6-(4''-(R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2，2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-4-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丁酸



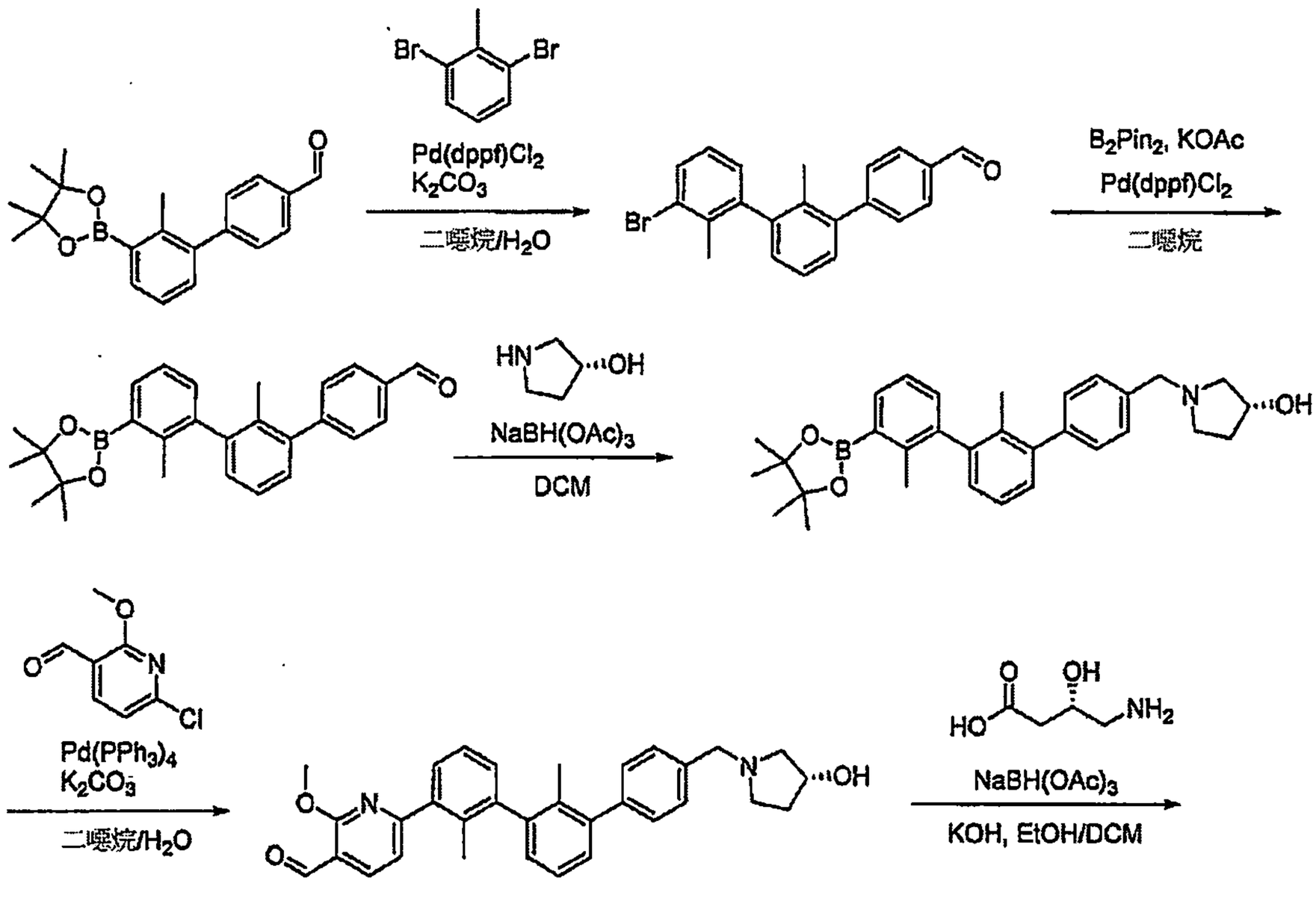
將(R)-1-((2',2''-二甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)吡咯啶-3-醇(20 mg，0.04 mmol)、6-氯-4-甲氧基菸鹼醛(9.2 mg，0.05 mmol)、碳酸鉀(17 mg，0.12 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (5 mg，0.004 mmol)懸浮於1 mL之二噁烷:水之10:1混合物

中。懸浮液經氬氣鼓泡5 min，且在95℃下加熱持續4 h。使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮以得到直接用於下一步驟中之粗(R)-6-(4''-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2，2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-4-甲氧基菸鹼醛。

【0513】 向(S)-4-胺基-3-羥基丁酸(39 mg，0.33 mmol)及KOH (19 mg，0.33 mmol)於EtOH (2 mL)中之預混合溶液中添加粗(R)-6-(4''-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2，2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(20 mg，0.04 mmol)於DCM (1mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液1 h，隨後添加$NaBH(OAc)_3$ (92 mg，0.42 mmol)。攪拌反應物2 h且用TFA、水及DMF淬滅。在攪拌15分鐘之後，濃縮反應物且藉由製備型HPLC純化以得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 4H), 7.41 (dd, J = 6.2, 2.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.29 (m, 6H), 4.24 (s, 3H), 3.84 - 3.41 (m, 2H), 3.36 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 - 2.00 (m, 5H), 1.96 (s, 3H)。ES/MS (m/z, $M+H^+$)：596.46。

【0514】

程序24：(S)-3-羥基-4-(((6-(4''-(R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2，2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丁酸



將2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烯-2-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲醛(1.0 g，3.1 mmol)、1,3-二溴-2-甲基苯(1.55 g，6.21 mmol)、碳酸鉀(1.3 g，9.3 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (180 mg，0.22 mmol)懸浮於22 mL之二噁烷:水之10:1混合物中。混合物經氬氣鼓泡5分鐘，且密封反應物且將其加熱至95℃持續6 h。使冷卻反應物至室溫，用EtOAc稀釋，且用鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且經由管柱層析法純化以得到3''-溴-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲醛。

【0515】 將3''-溴-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲醛(0.72 g，1.97 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(0.55 g，2.17 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.16 g，0.2 mmol)及KOAc (0.58 g，5.91 mmol)懸浮於15 mL之二噁烷中。混合物經氬氣鼓泡5 min，密封，且加熱至95℃持續4 h。冷卻後，混

合物經EtOAc稀釋且經由矽藻土墊過濾。塔純化提供2',2''-二甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲醛。

【0516】 將2',2''-二甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲醛(250 mg，0.61 mmol)及(R)-吡咯啶基-3-醇(79.23 mg，0.91 mmol)懸浮於15 mL二氯甲烷中。將所得混合物在室溫下攪拌0.5 h，隨後添加$NaBH(OAc)_3$ (192 mg，0.91 mmol)。在室溫下攪拌反應物4 h及用二氯甲烷稀釋。有機層經$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。有機層經Na2SO4乾燥且濃縮。管柱層析法提供(R)-1-((2',2''-二甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)吡咯啶-3-醇。

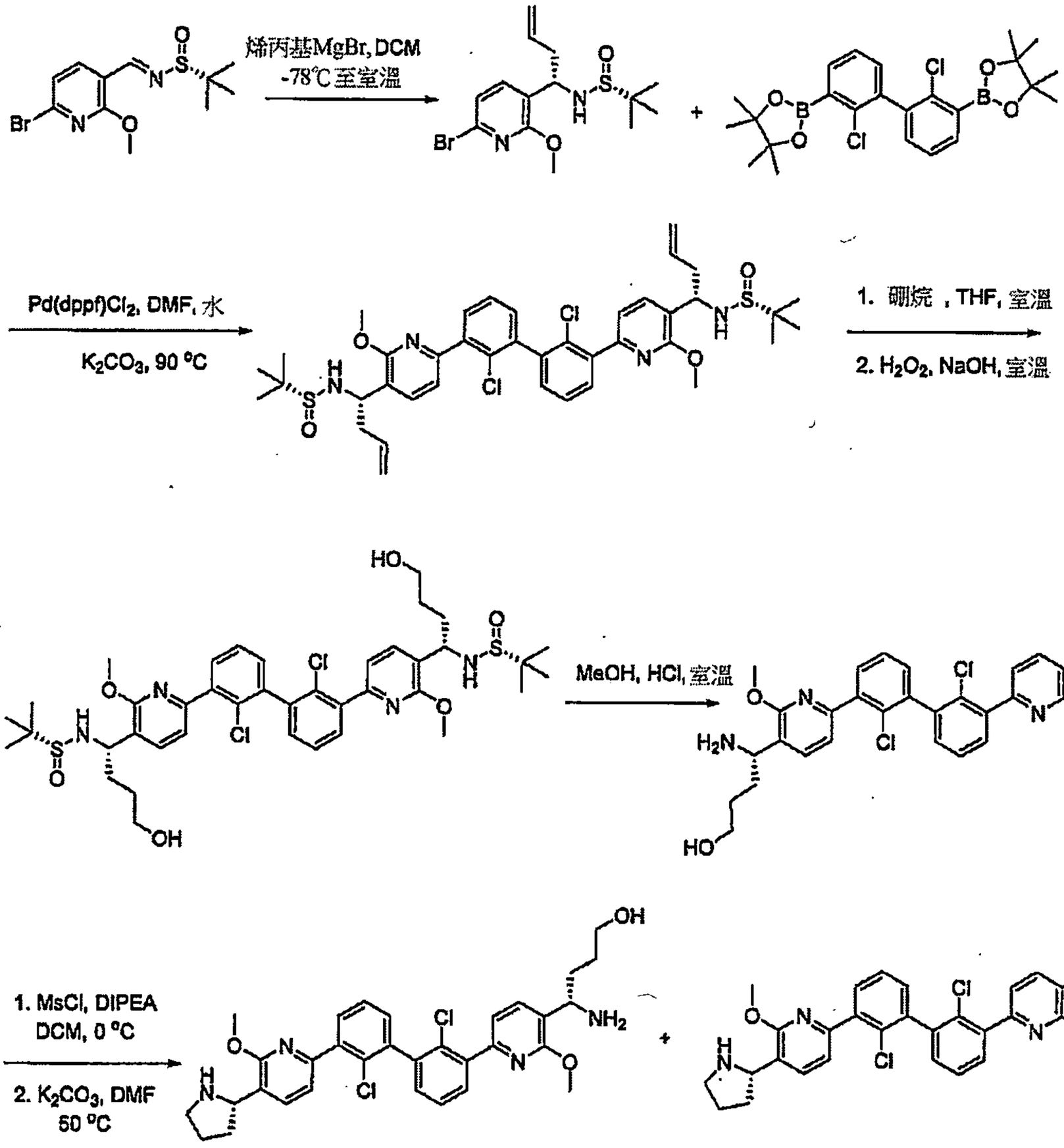
【0517】 將(R)-1-((2',2''-二甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)吡咯啶-3-醇(25 mg，0.05 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(11.5 mg，0.07 mmol)、碳酸鉀(21 mg，0.16 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (6 mg，0.01 mmol)懸浮於1 mL之二噁烷:水之10:1混合物中。懸浮液經氬氣鼓泡5 min，且在95℃下加熱持續4 h。使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮以得到直接用於下一步驟中之粗(R)-6-(4''-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2，2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【0518】 向(S)-4-胺基-3-羥基丁酸(49 mg，0.41 mmol)及KOH (23 mg，0.41 mmol)於EtOH (2 mL)中之預混合溶液中添加粗(R)-6-(4''-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2，2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(25 mg，0.05 mmol)於DCM (1mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得

溶液1 h，隨後添加$NaBH(OAc)_3$ (88 mg，0.41 mmol)。攪拌反應物2 h且用TFA、水及DMF淬滅。在攪拌15分鐘之後，濃縮反應物且藉由製備型HPLC純化以得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.27 - 7.10 (m, 4H), 4.68 - 4.21 (m, 6H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.43 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.49 - 1.98 (m, 5H), 1.95 (s, 3H)。ES/MS (m/z, $M+H^+$)：596.32。

【0519】

程序25：(S)-4-胺基-4-(6-(2,2'-二氯-3'-(6-甲氧基-5-((S)-吡咯啶-2-基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-1-醇及6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基-3-((S)-吡咯啶-2-基)吡啶)



在室溫下向經烘箱乾燥之40 mL小瓶中添加(R,E)-N-((6-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及二氯甲烷(0.1 M)。將混合物冷卻至-78℃，且逐滴添加烯丙基溴化鎂(1 M於四氫呋喃中，1.6當量)。使混合物緩慢升溫至室溫且用氯化銨水溶液淬滅，用水洗滌一次，且用鹽水洗滌一次。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法使用己烷/乙酸乙酯梯度純化殘餘物以產生(R)-N-((S)-1-(6-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。

【0520】 向經烘箱乾燥之40 mL小瓶中添加(R)-N-((S)-1-(6-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.1當量)、2,2'-

(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃)、碳酸鉀(3.0 當量)、Pd(dppf)Cl_2 (10 mol %)、二甲基甲醯胺(0.2 M)及水(10 vol %)。小瓶之內含物經氮氣吹掃30秒，接著加熱至90℃持續45分鐘。冷卻至室溫後，混合物經乙酸乙酯稀釋且經由矽藻土過濾。濾液經水洗滌一次且經鹽水洗滌一次，隨後經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法用甲醇/二氯甲烷梯度純化殘餘物，產生(R,R)-N,N'-((1S,1'S)-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(丁-3-烯-1,1-二基))雙(2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)。

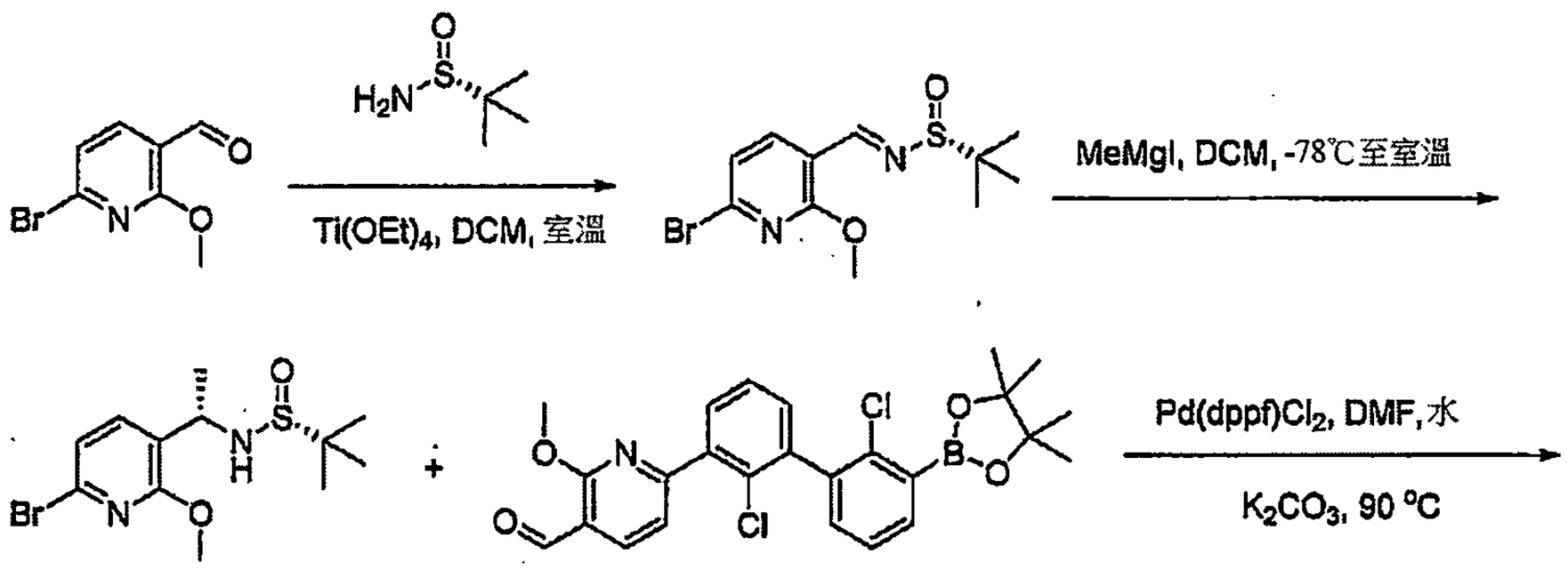
【0521】 在室溫下向40 mL小瓶中添加於THF(0.2 M)中之(R,R)-N,N'-((1S,1'S)-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(丁-3-烯-1,1-二基))雙(2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)及甲硼烷(1 M於THF中，3.0當量)。攪拌混合物5小時，隨後添加過氧化氫(30 wt%於水中，10當量)及氫氧化鈉(1.0 M於水中，3.0當量)。在室溫下攪拌混合物隔夜，隨後用乙酸乙酯及水稀釋。用鹽水洗滌有機層一次，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生(R,R)-N,N'-((1S,1'S)-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(4-羥基丁烷-1,1-二基))雙(2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)。

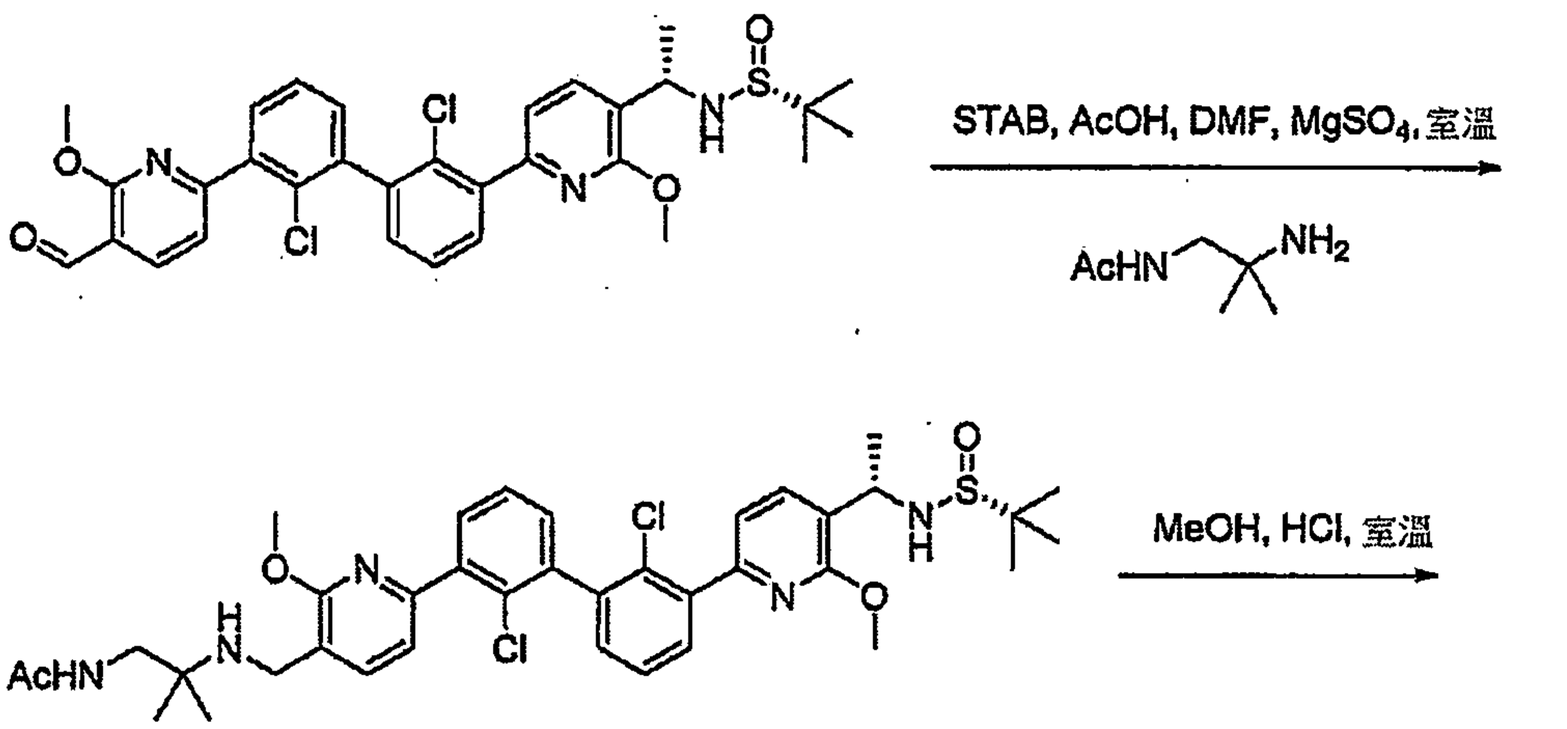
【0522】 向經烘箱乾燥之20 mL小瓶中添加(R,R)-N,N'-((1S,1'S)-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(4-羥基丁烷-1,1-二基))雙(2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)、甲醇及於二噁烷中之4 M HCl (2.0當量)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後濃縮且藉由HPLC純化以產生(4S,4'S)-4,4'-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(4-胺基丁-1-醇)。

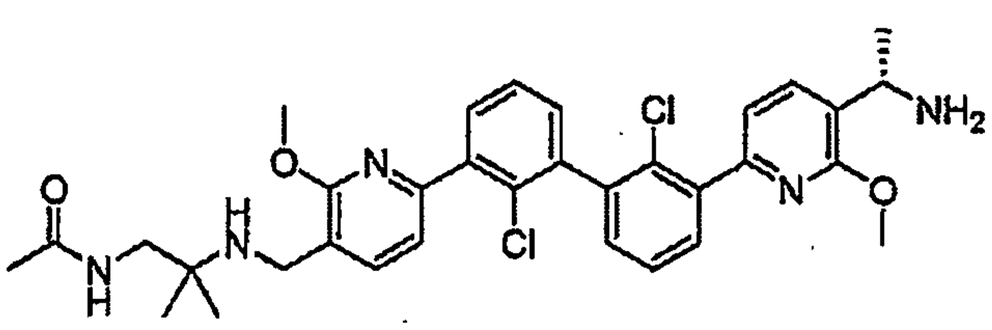
【0523】 在0℃下向經烘箱乾燥之40 mL小瓶中添加(4S,4'S)-4,4'-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(4-胺基丁-1-醇)、N,N-二異丙基乙胺(3.0當量)、二氯甲烷(0.2 M)及甲磺醯氯(2.0當量)。在此溫度下攪拌混合物3小時，隨後濃縮。將殘餘物懸浮於乙醚中且經由矽藻土過濾。濃縮濾液，接著溶解於DMF (0.01 M)中。接著向溶液中添加碳酸鉀(3當量)，且將混合物加熱至50℃隔夜。接著使混合物冷卻至室溫且藉由HPLC純化以產生(S)-4-胺基-4-(6-(2,2'-二氯-3'-(6-甲氧基-5-((S)-吡咯啶-2-基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-1-醇及6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基-3-((S)-吡咯啶-2-基)吡啶)。

【0524】

程序26：(S)-N-(2-(((6-(3'-(5-(1-胺基乙基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2，2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-甲基丙基)乙醯胺







在室溫下向經烘箱乾燥之40 mL小瓶中添加6-溴-2-甲氧基菸鹼醛、二氯甲烷(0.5 M)及(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)。接著向小瓶中添加四乙氧基鈦(2.0當量)。攪拌混合物隔夜，隨後用碳酸氫鈉溶液稀釋。小瓶之內含物經由矽藻土過濾，且濾液經水洗滌一次且經鹽水洗滌一次。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法使用己烷/乙酸乙酯梯度純化殘餘物以產生(R,E)-N-((6-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。

【0525】 在室溫下向經烘箱乾燥之40 mL小瓶中添加(R,E)-N-((6-溴

-2-甲氧基吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及二氯甲烷(0.1 M)。使混合物冷卻至-78℃，且逐滴添加甲基碘化鎂(1 M於四氫呋喃中，1.6當量)。使混合物緩慢升溫至室溫且用氯化銨水溶液淬滅，用水洗滌一次，且用鹽水洗滌一次。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法使用己烷/乙酸乙酯梯度純化殘餘物以產生(R)-N-((S)-1-(6-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。

【0526】 向經烘箱乾燥之40 mL小瓶中添加(R)-N-((S)-1-(6-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺、6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(1.0當量)、碳酸鉀(2.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (10 mol %)、二甲基甲醯胺(0.2 M)及水(10 vol %)。小瓶之內含物經氮氣鼓泡30秒，接著加熱至90℃持續45分鐘。冷卻至室溫後，混合物經乙酸乙酯稀釋且經由矽藻土過濾。濾液經水洗滌一次且經鹽水洗滌一次，隨後經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法用甲醇/二氯甲烷梯度純化殘餘物以產生(R)-N-((S)-1-(6-(2,2'-二氯-3'-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。

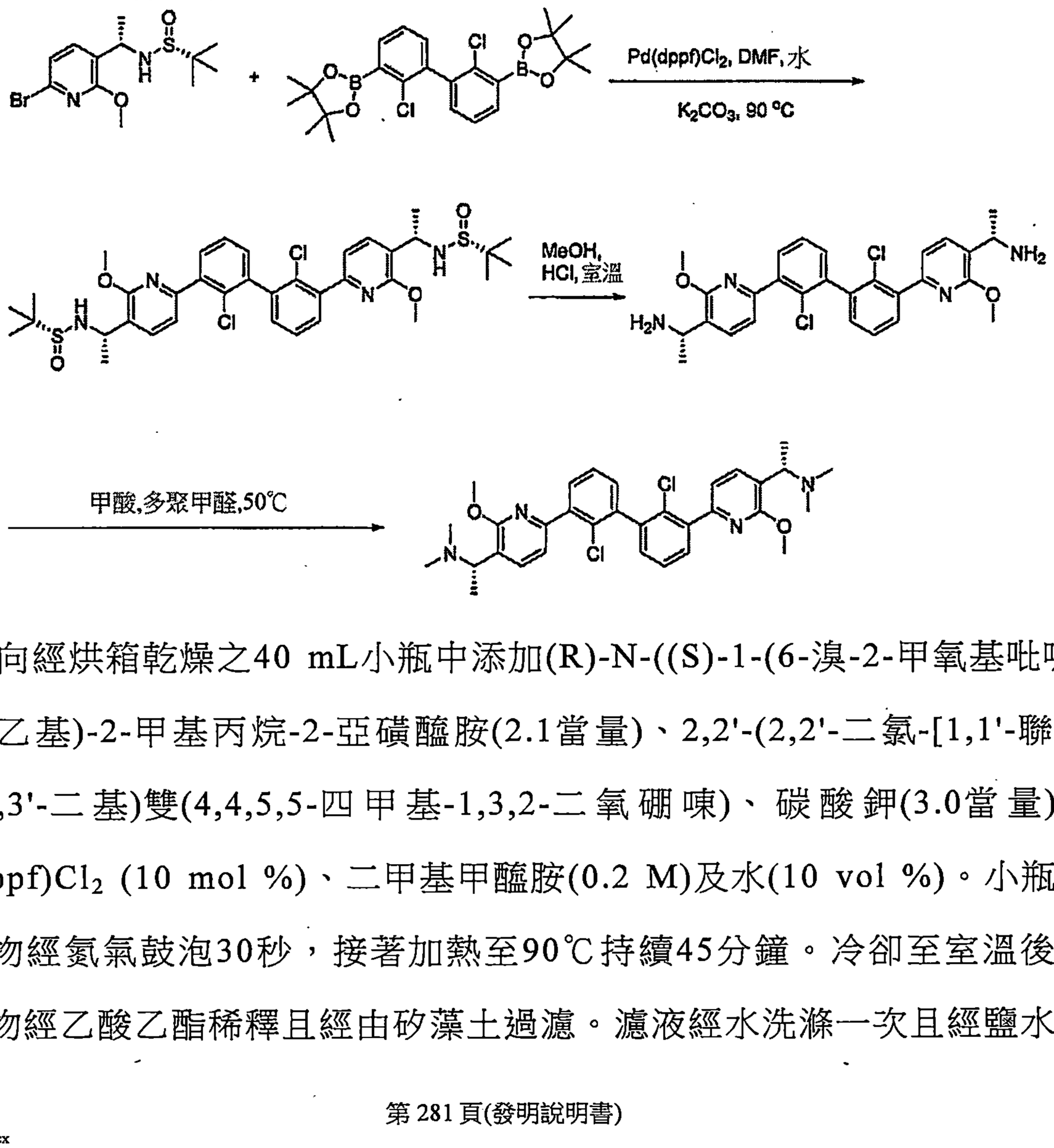
【0527】 使N-(2-胺基-2-甲基丙基)乙醯胺(3當量)與(R)-N-((S)-1-(6-(2,2'-二氯-3'-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺反應，遵循還原性胺化程序C以產生N-(2-(((6-(3'-(5-((S)-1-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)乙基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2，2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-甲基丙基)乙醯胺。

【0528】 向經烘箱乾燥之20 mL小瓶中添加N-(2-(((6-(3'-(5-((S)-1-

(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)乙基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2，2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-甲基丙基)乙醯胺、甲醇及於二噁烷中之4 M HCl (2.0當量)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後濃縮且藉由HPLC純化以產生(S)-N-(2-(((6-(3'-(5-(1-胺基乙基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2，2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-甲基丙基)乙醯胺。

【0529】

程序27：(1S,1'S)-1,1'-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(N, N-二甲基乙-1-胺)



向經烘箱乾燥之40 mL小瓶中添加(R)-N-((S)-1-(6-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.1當量)、2,2'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷)、碳酸鉀(3.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (10 mol %)、二甲基甲醯胺(0.2 M)及水(10 vol %)。小瓶之內含物經氮氣鼓泡30秒，接著加熱至90℃持續45分鐘。冷卻至室溫後，混合物經乙酸乙酯稀釋且經由矽藻土過濾。濾液經水洗滌一次且經鹽水洗

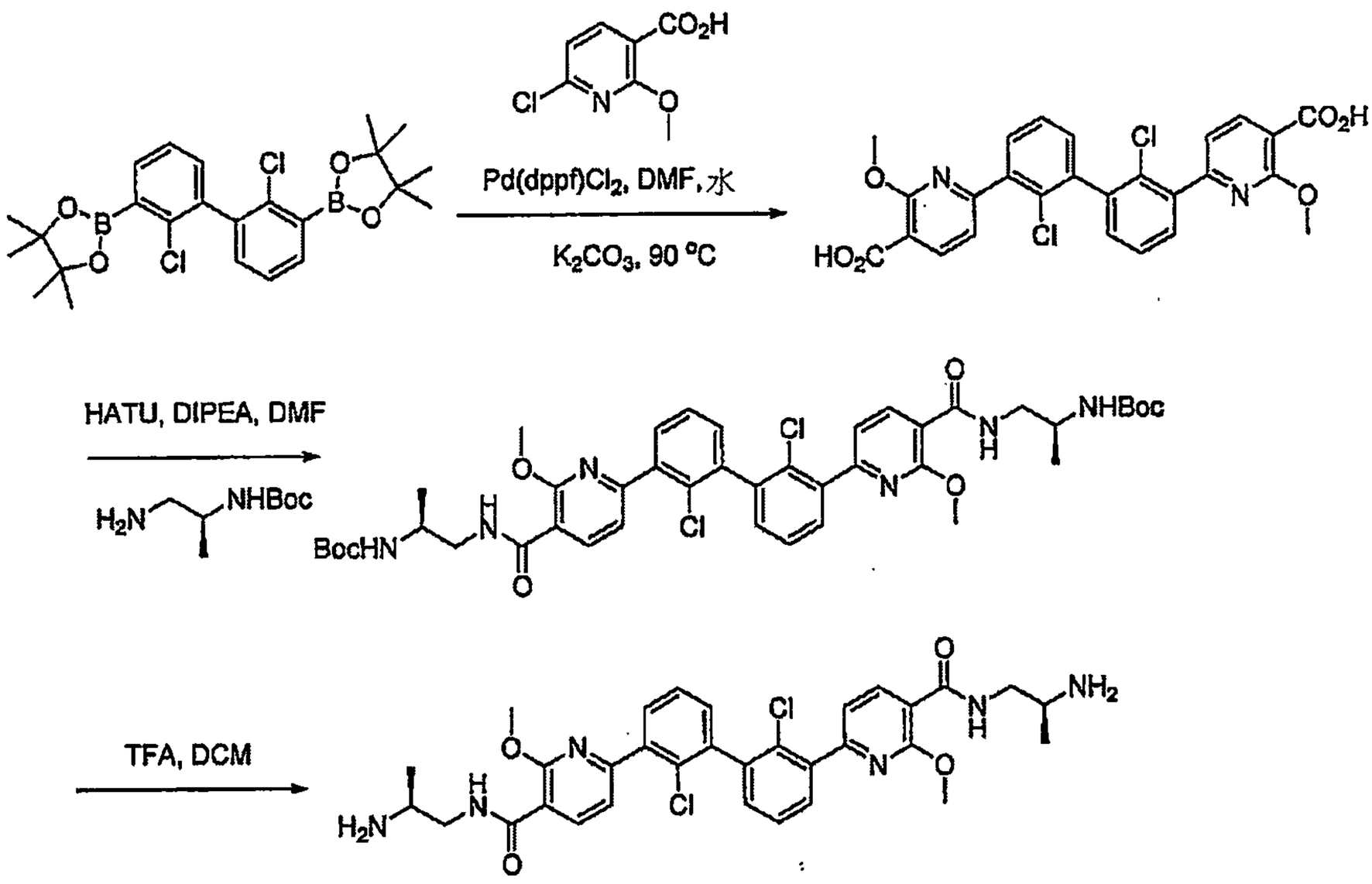
滌一次，隨後經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法用甲醇/二氯甲烷梯度純化殘餘物以產生(R,R)-N,N'-((1S,1'S)-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(乙烷-1,1-二基))雙(2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)。

【0530】 向經烘箱乾燥之20 mL小瓶中添加(R,R)-N,N'-((1S,1'S)-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(乙烷-1,1-二基))雙(2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)、甲醇及於二噁烷中之4 M HCl (2.0當量)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後濃縮且藉由HPLC純化以產生(1S,1'S)-1,1'-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(乙-1-胺)。

【0531】 向40 mL小瓶中添加(1S,1'S)-1,1'-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(乙-1-胺)、多聚甲醛(10當量)及甲酸(0.1 M)。在50℃下加熱混合物隔夜，接著冷卻至室溫。藉由HPLC純化混合物以得到(1S,1'S)-1,1'-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(N, N-二甲基乙-1-胺)。

【0532】

程序28：6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(N-((S)-2-氨丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺)



向經烘箱乾燥之40 mL小瓶中添加6-氯-2-甲氧基菸鹼酸(2.1當量)、2,2'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷)、碳酸鉀(3.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (10 mol %)、二甲基甲醯胺(0.2M)及水(10 vol %)。小瓶之內含物經氮氣鼓泡30秒，接著加熱至90℃持續45分鐘。在冷卻至室溫之後，藉由HPLC純化混合物以產生6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基菸鹼酸酸)。

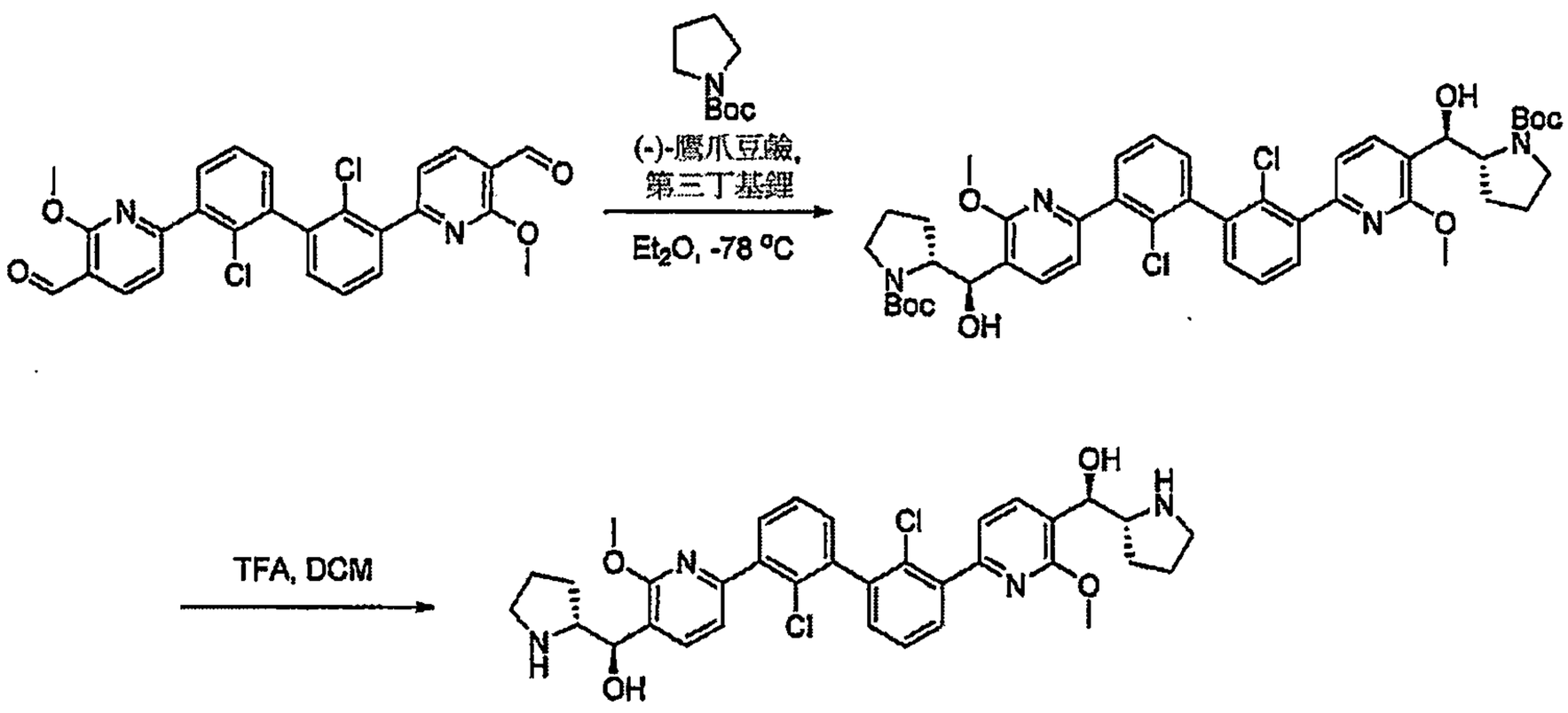
【0533】 在室溫下向經烘箱乾燥之20 mL小瓶中添加6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基菸鹼酸)、HATU (2.1當量)、N,N-二異丙基乙胺(3.0當量)及(S)-(1-胺基丙-2-胺基)胺基甲酸第三丁酯(2.1當量)。在攪拌30分鐘之後，直接藉由矽膠層析法純化混合物以產生((2S,2'S)-((6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基菸鹼醯基))雙(氮二基))雙(丙烷-1,2-二基))二胺基甲酸二第三丁酯。

【0534】 在室溫下向經烘箱乾燥之40 mL小瓶中添加((2S,2'S)-((6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基菸鹼醯基))雙(氮二基))

雙(丙烷-1,2-二基))二胺基甲酸二第三丁酯、三氟乙酸(10當量)及二氯甲烷(0.5 M)。攪拌30分鐘之後，濃縮混合物且藉由HPLC純化以產生6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(N-((S)-2-氨丙基)-2-甲氧基菸鹼醯胺)。

【0535】

程序29：(1R,1'R)-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(((R)-吡咯啶-2-基)甲醇)

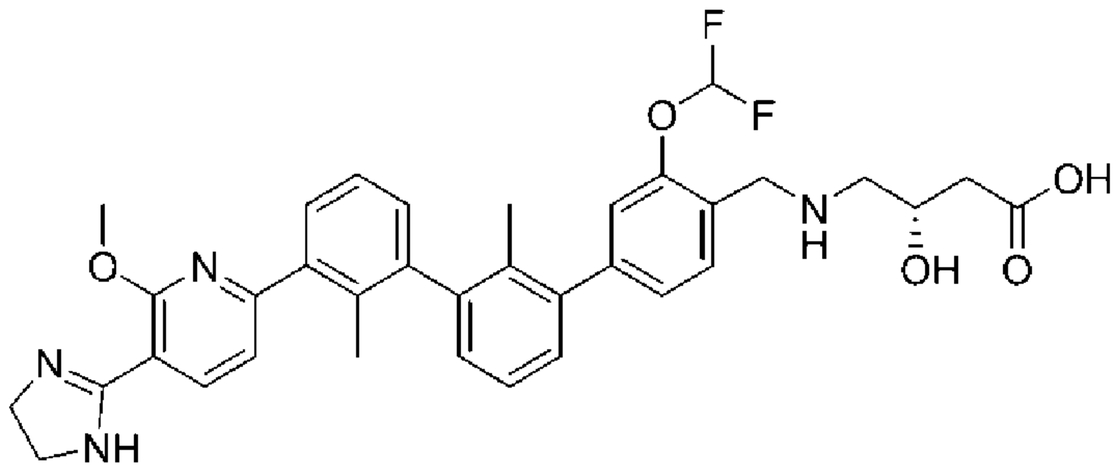
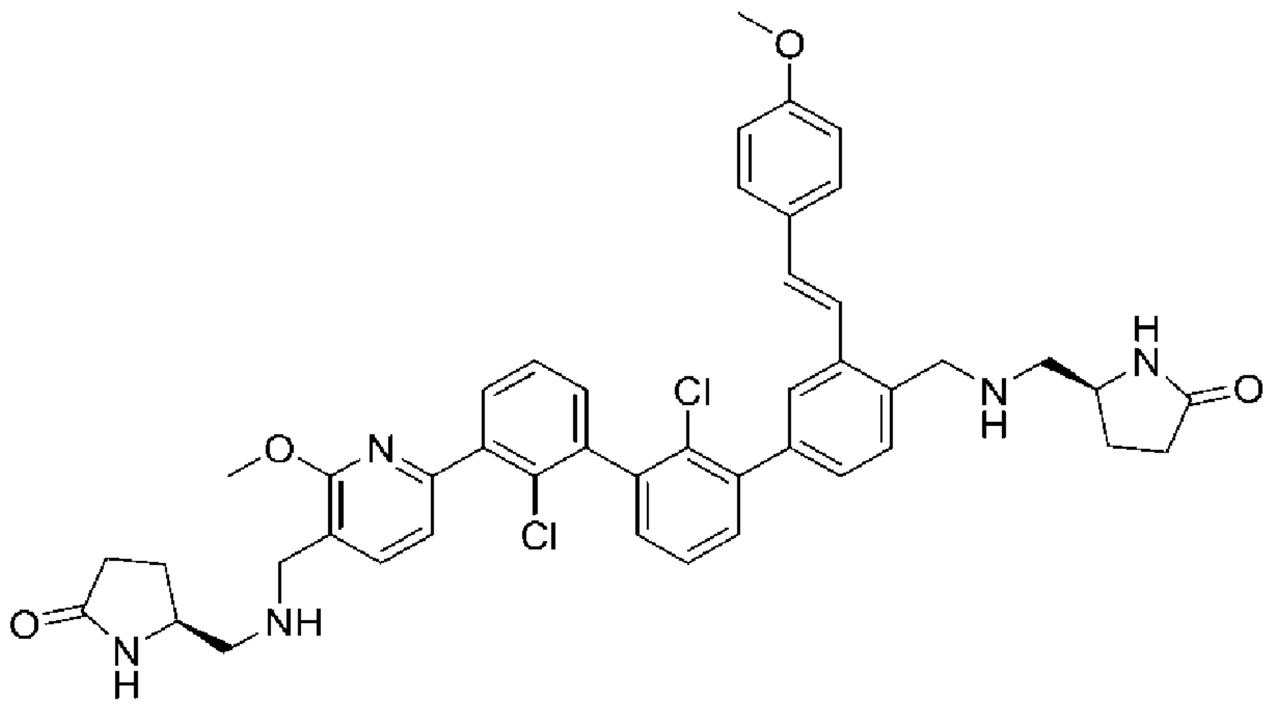
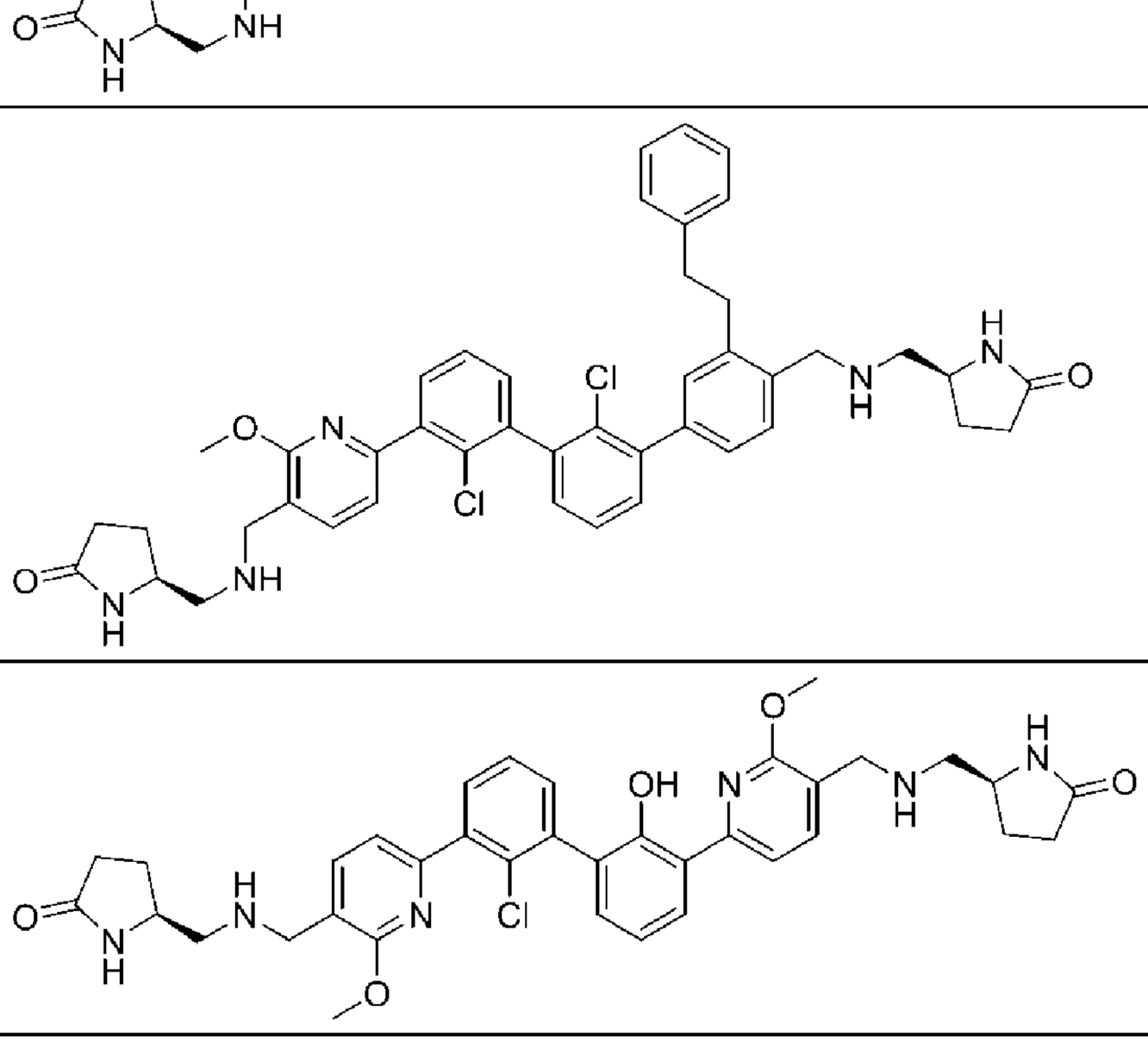


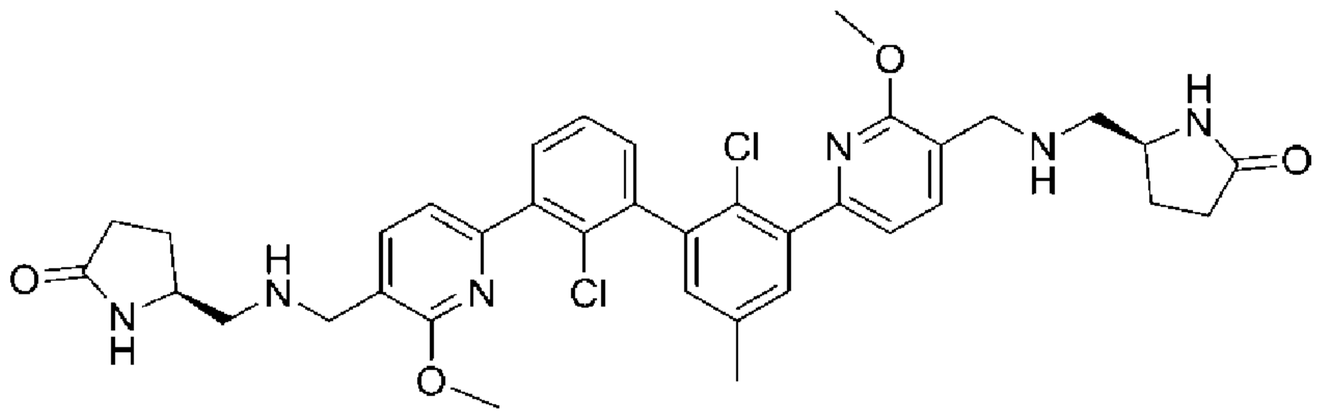
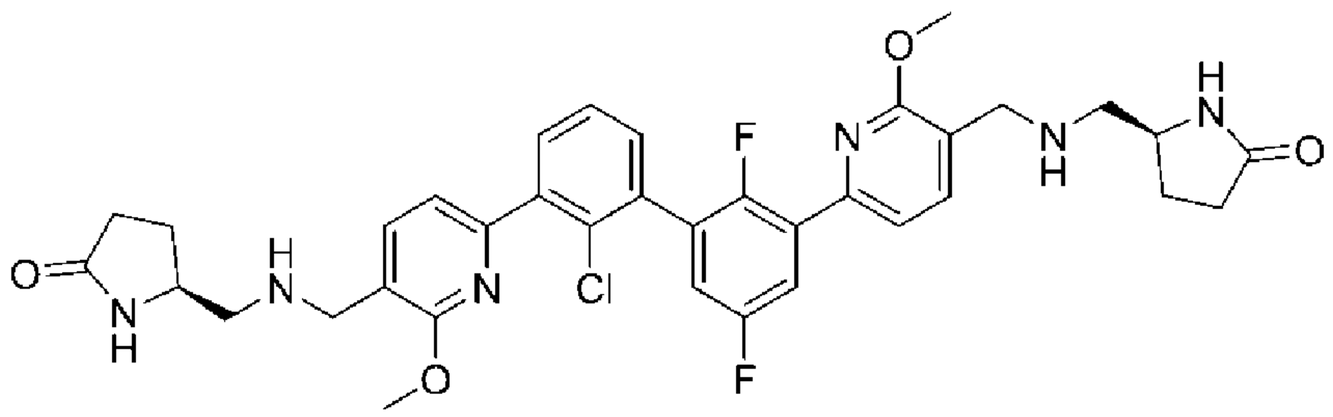
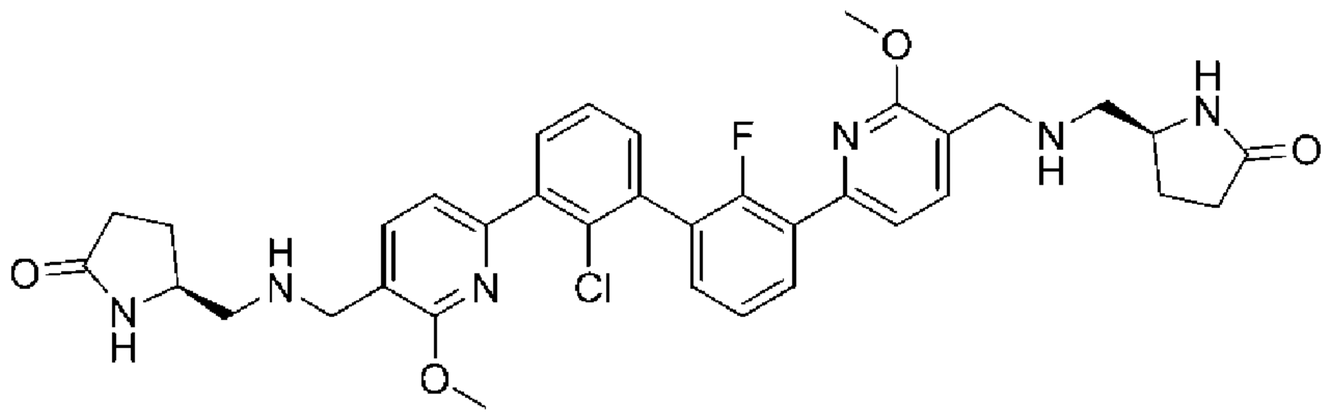
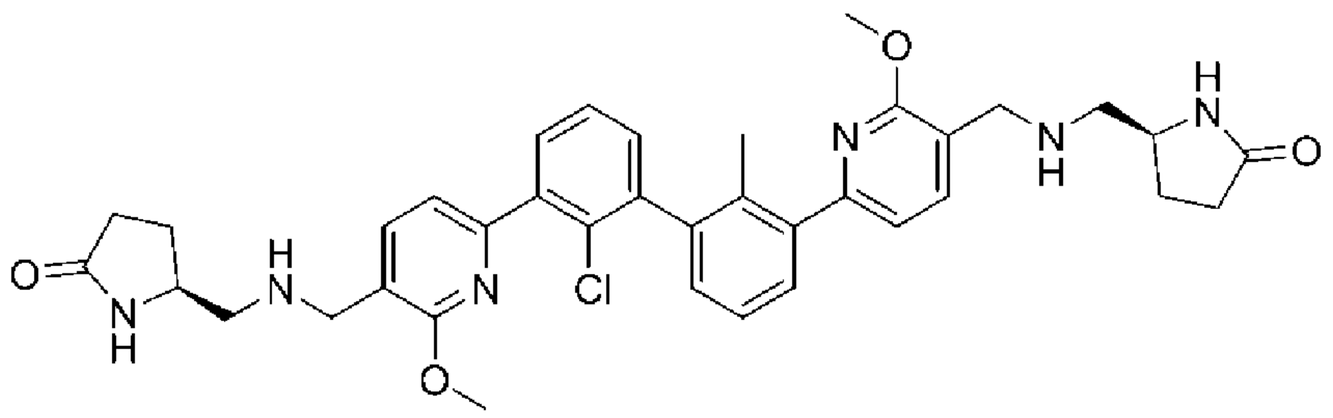
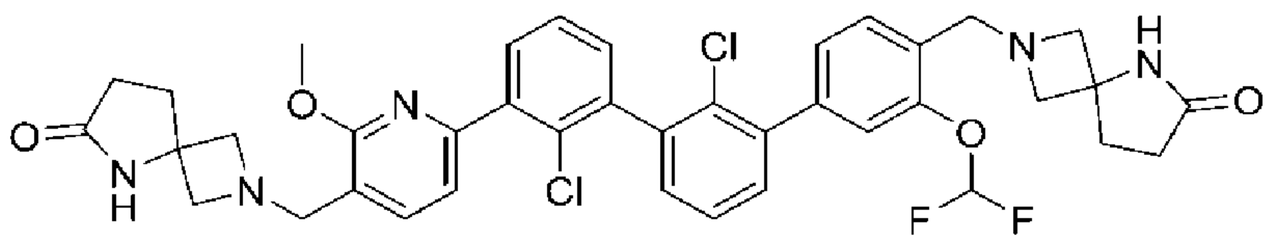
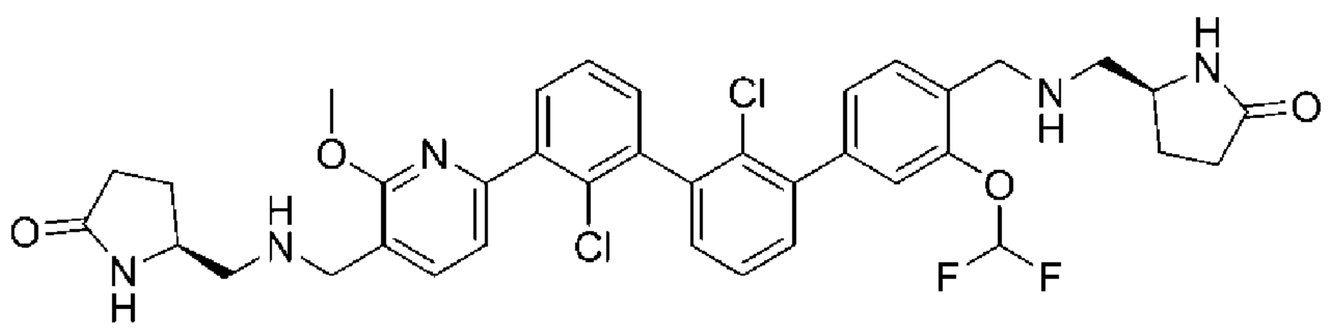
在-78℃下向經烘箱乾燥之20 mL小瓶中添加吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2.0當量)、乙醚(0.1 M)及(-)-鷹爪豆鹼(4.5當量)。以逐滴方式向混合物中添加第三丁基鋰(1.4 M於戊烷中，2.1當量)。在攪拌15分鐘之後，添加6,6'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基菸鹼醛)於二氯甲烷中之溶液。在攪拌1小時之後，混合物經飽和氯化銨溶液(水溶液)淬滅且經乙酸乙酯及水稀釋。用鹽水洗滌有機層一次，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生2,2'-((1R,1'R)-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(羥基亞甲基))(2R,2'R)-雙(吡咯啶-1-羧酸二第三丁酯)。

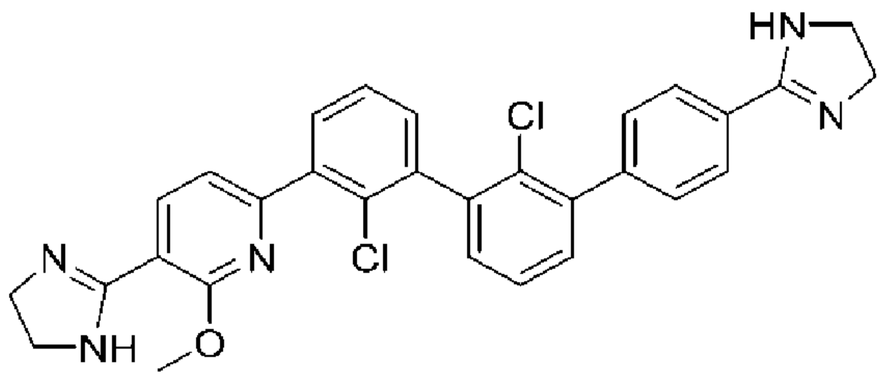
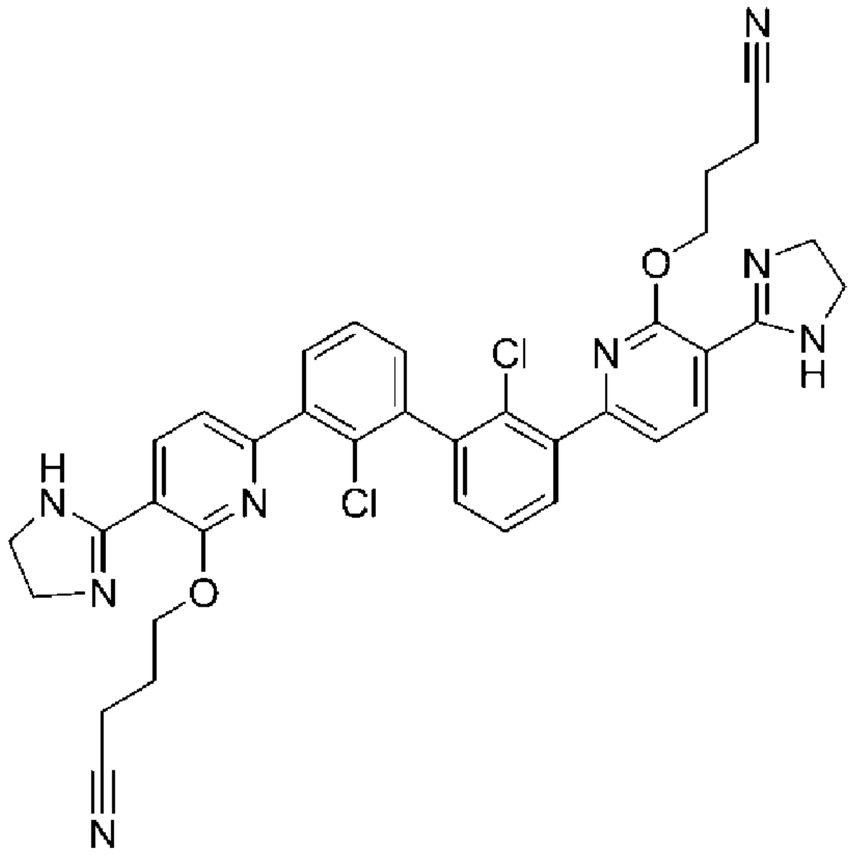
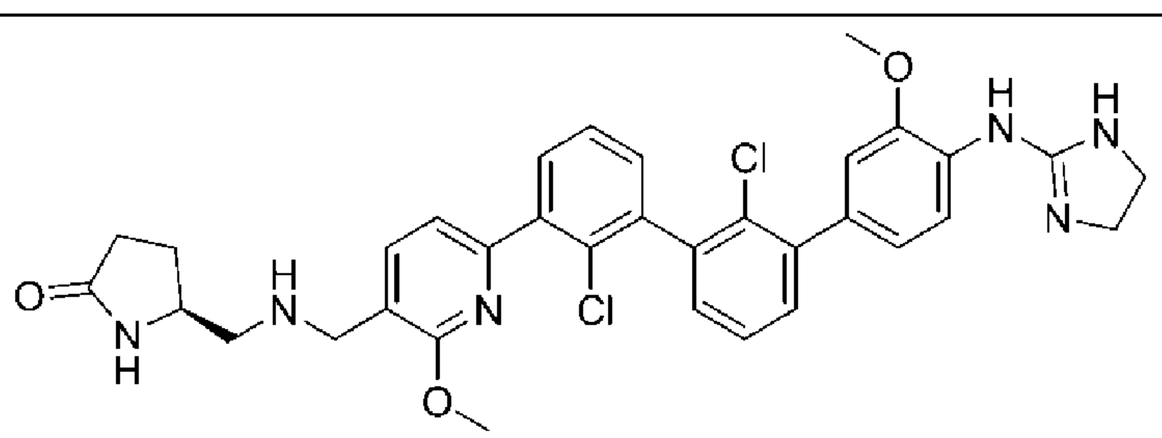
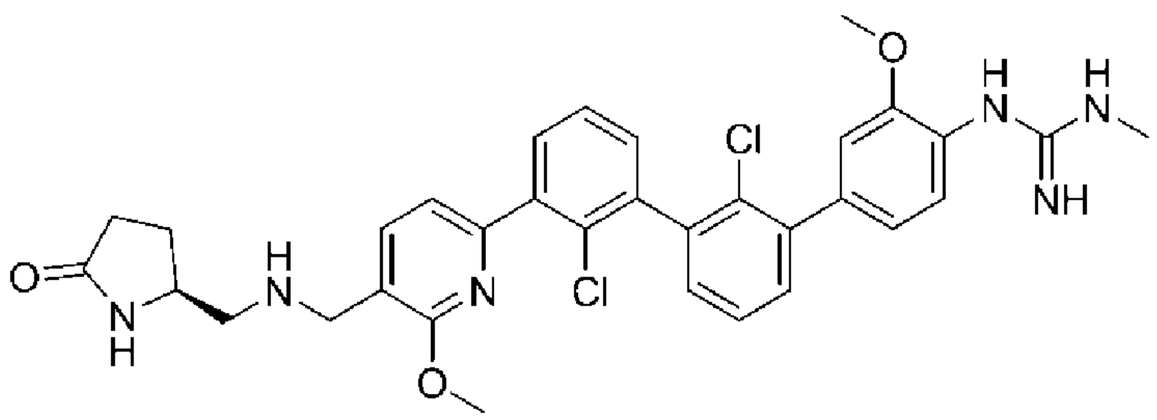
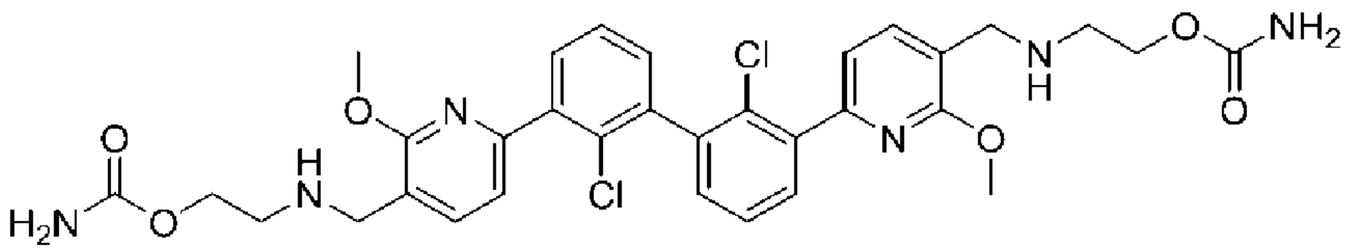
【0536】 在室溫下向經烘箱乾燥之40 mL小瓶中添加2,2'-((1R,1'R)-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(羥基亞甲基))(2R,2'R)-雙(吡咯啶-1-羧酸二第三丁酯)、三氟乙酸(10當量)及二氯甲烷(0.5 M)。在攪拌30分鐘之後，濃縮混合物且藉由HPLC純化以產生(1R,1'R)-((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(((R)-吡咯啶-2-基)甲醇)。

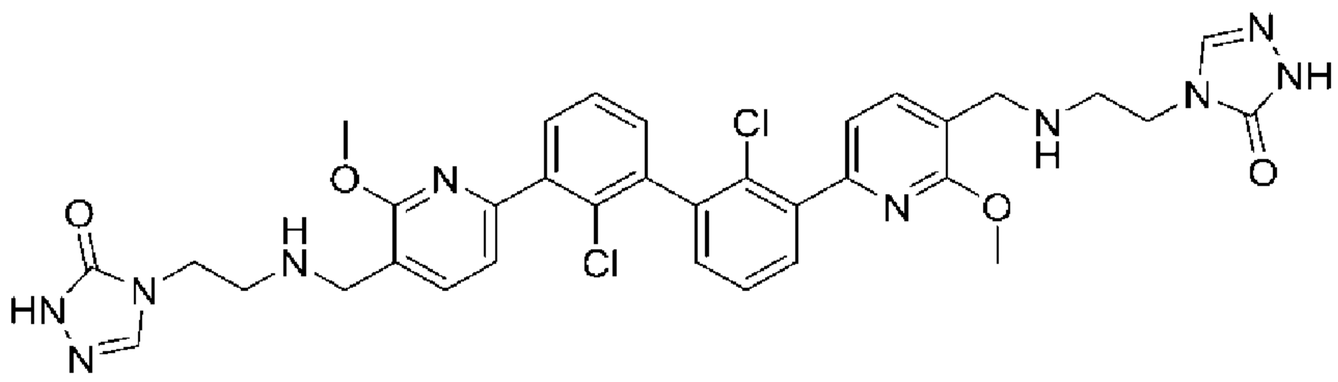
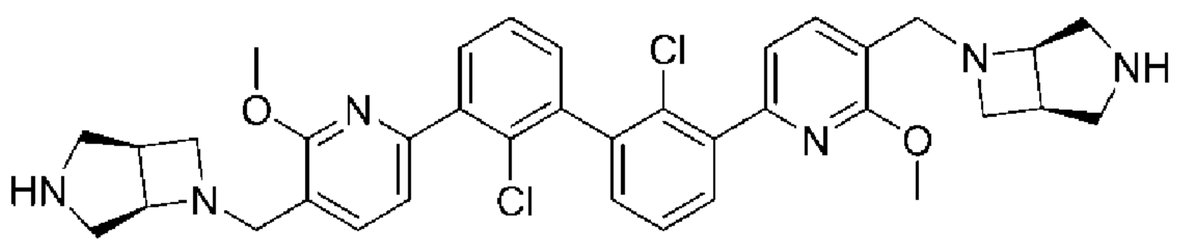
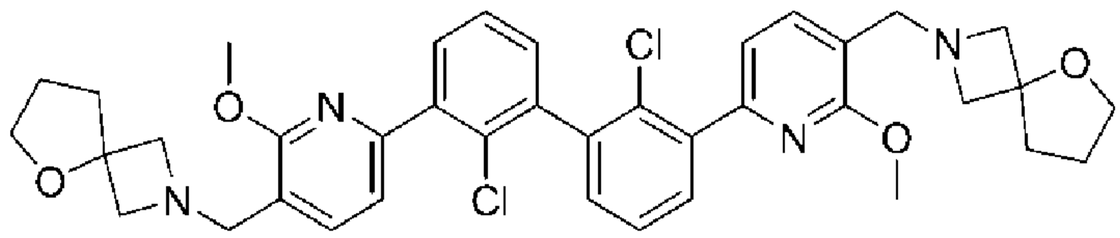
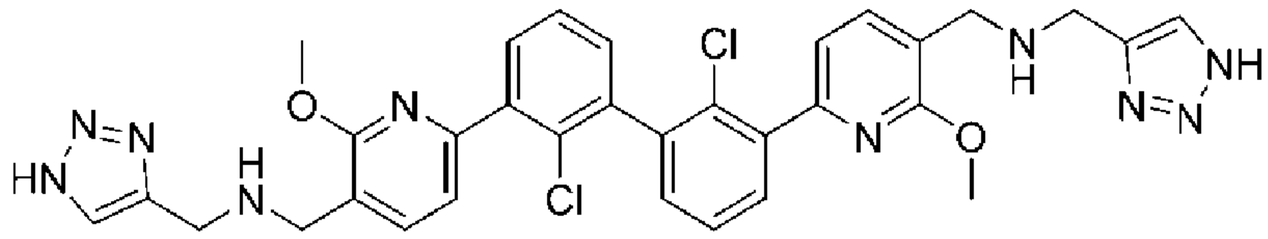
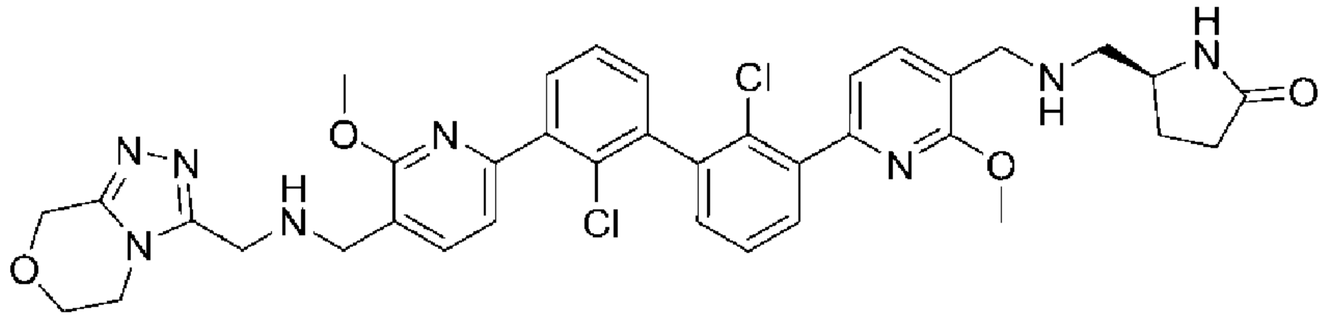
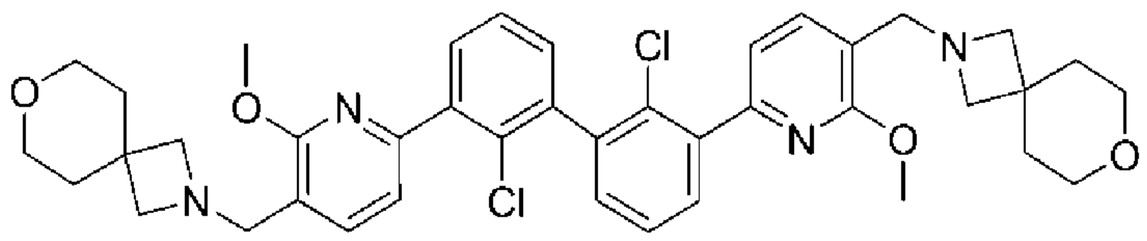
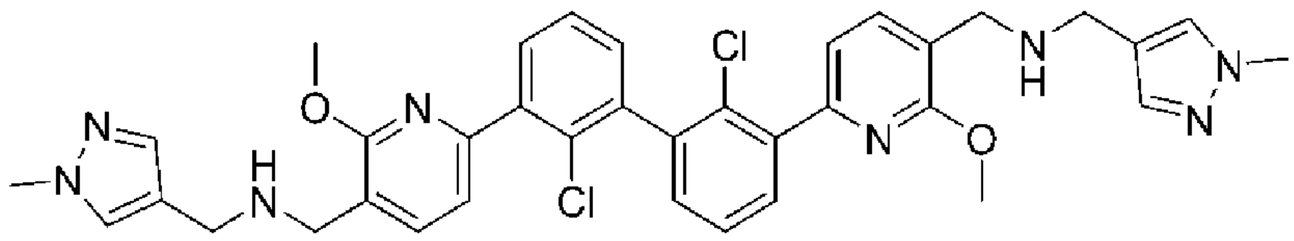
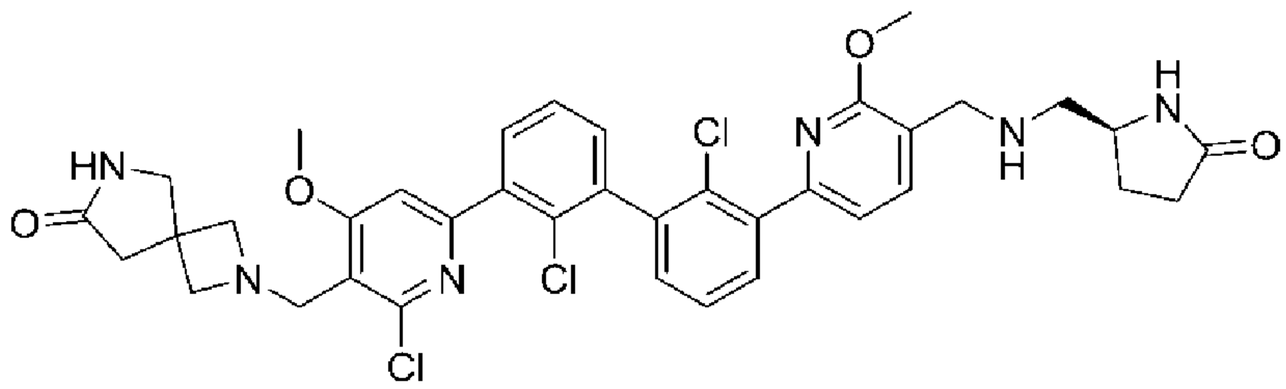
【0537】 以下化合物係根據本文中所描述之程序(且在下表1中程序所指示)按需要使用適當起始材料及適當保護基化學物質來製備。

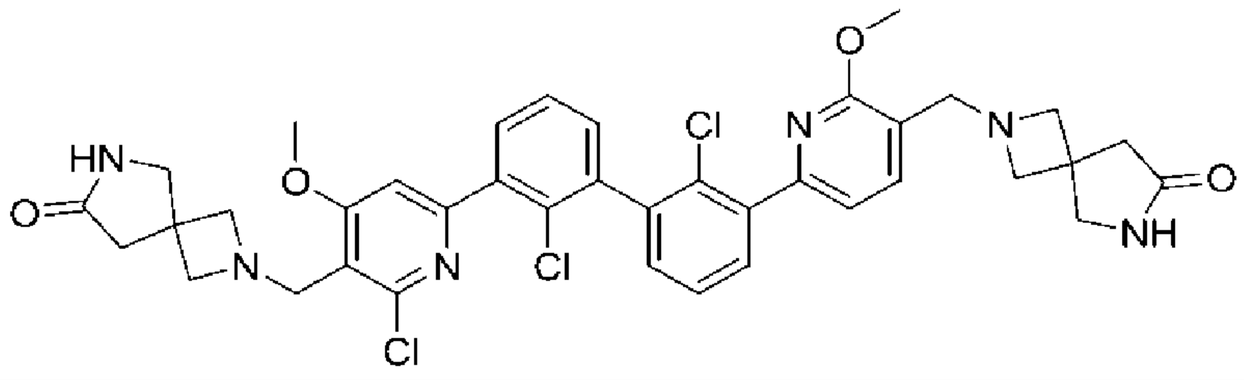
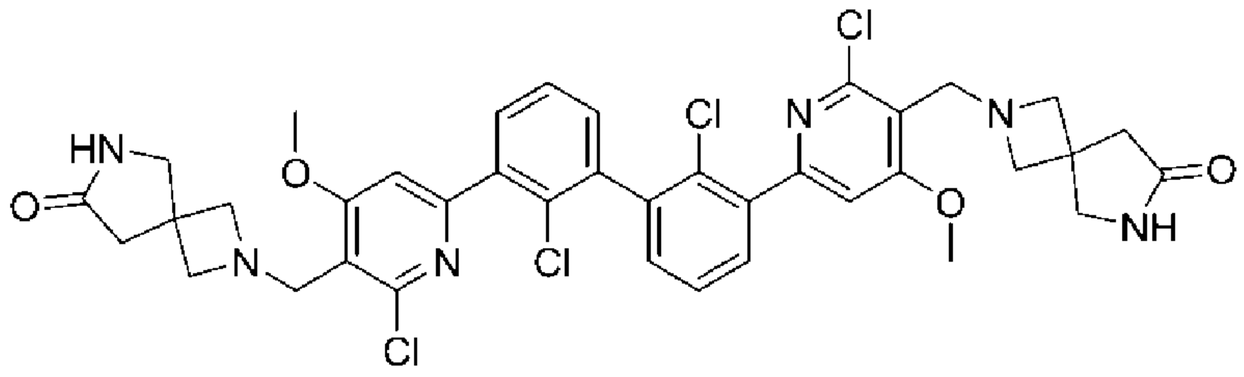
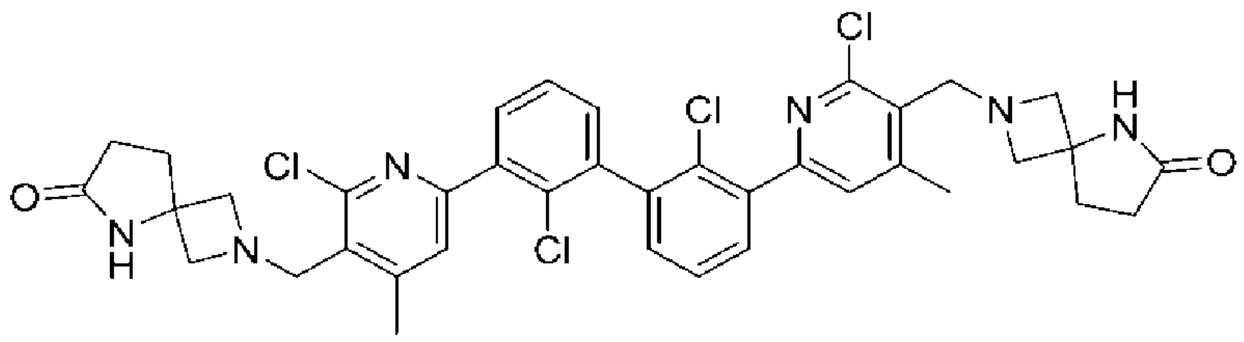
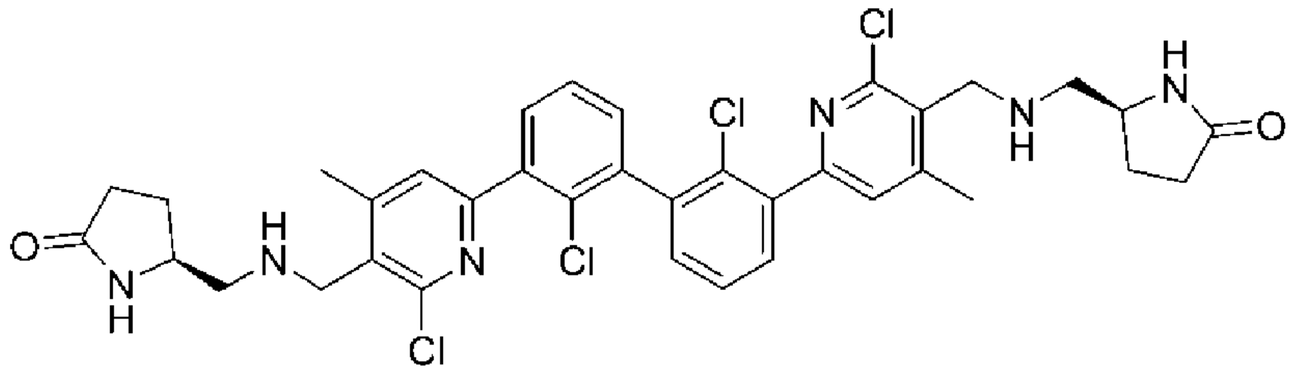
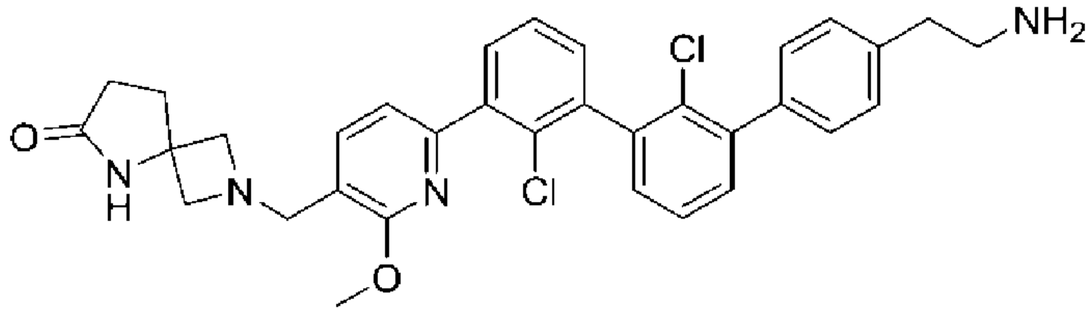
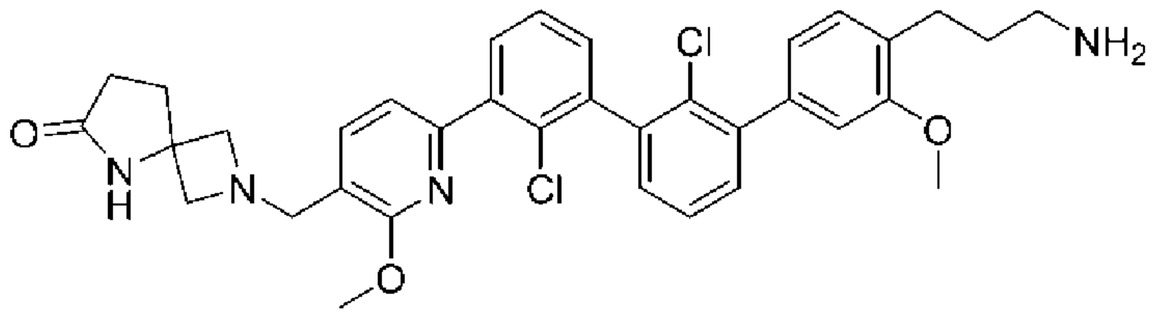
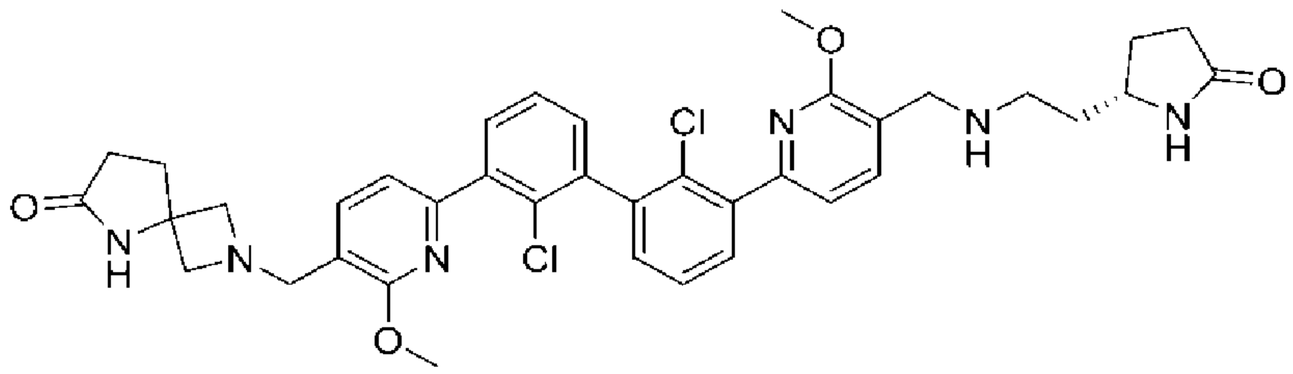
表1

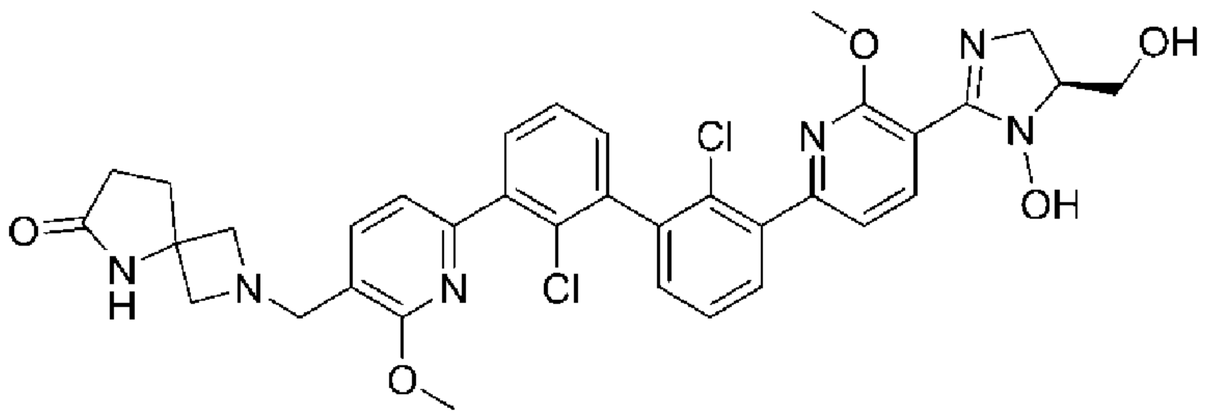
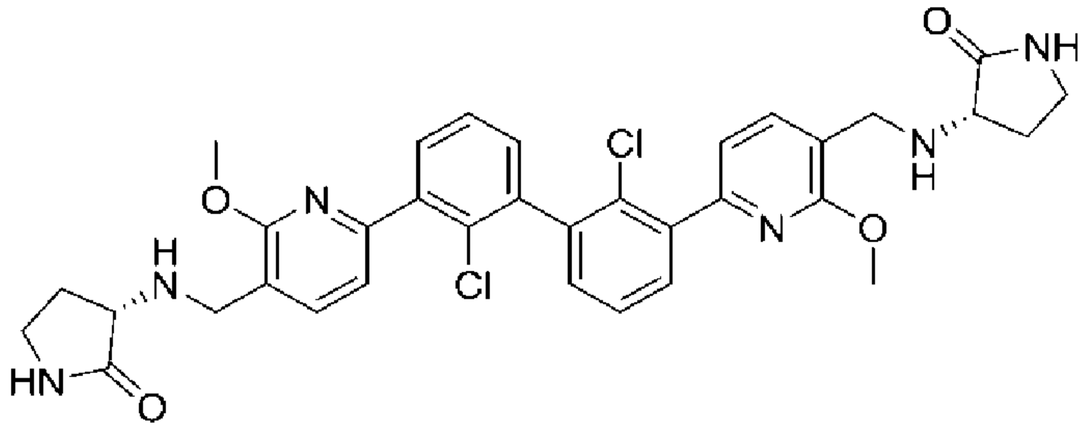
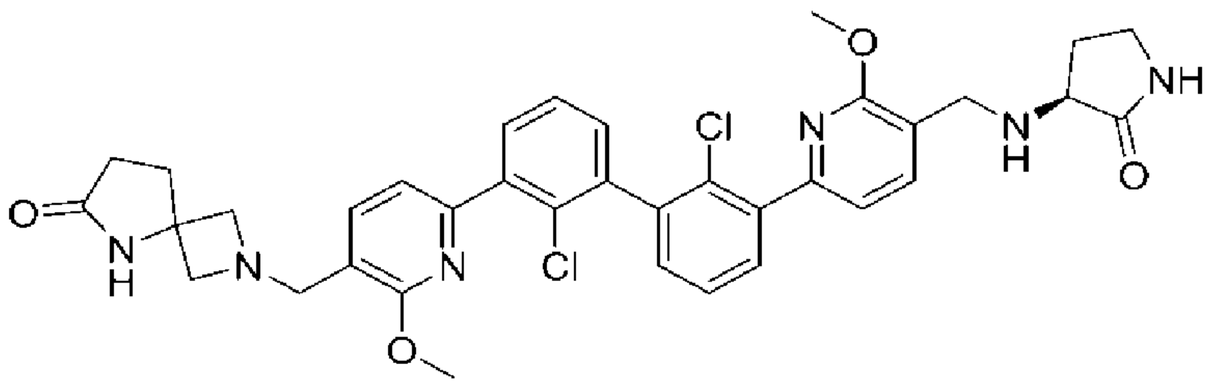
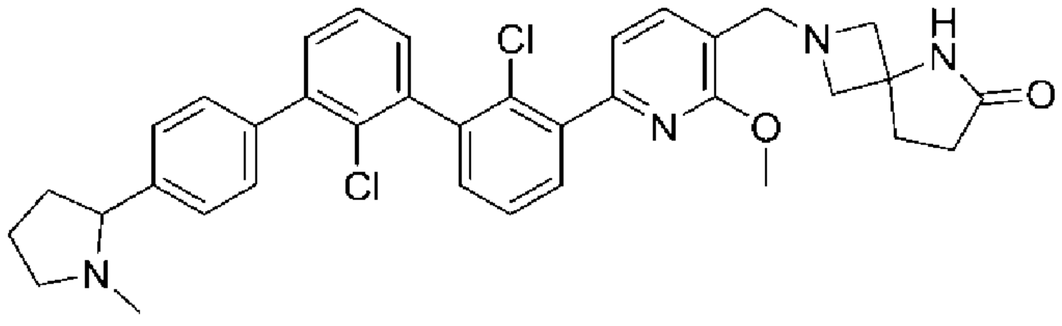
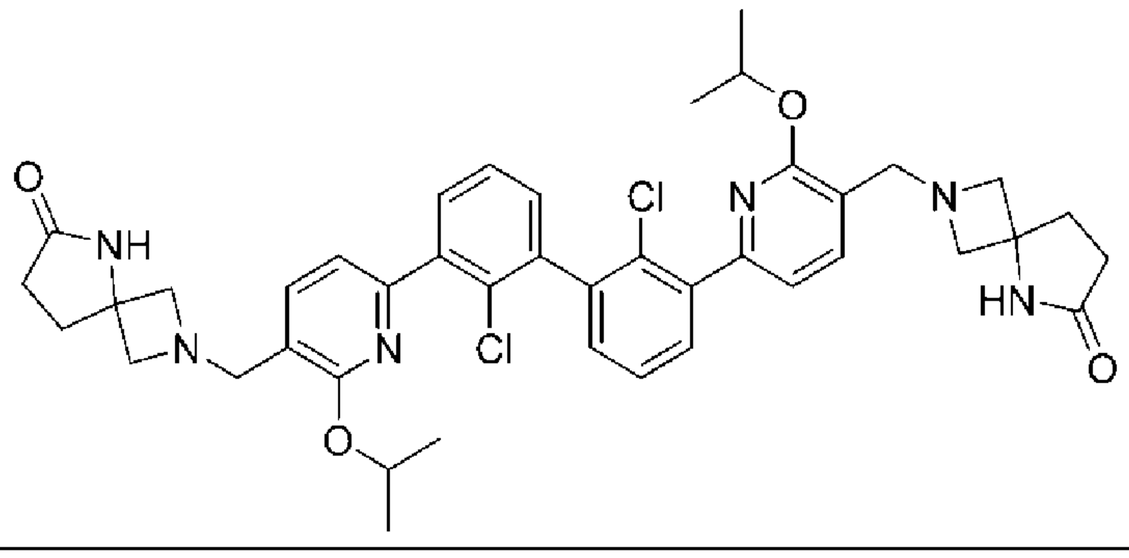
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
1		631.3	2
2		790.2	4
3		784.2	5
4		671.2	6

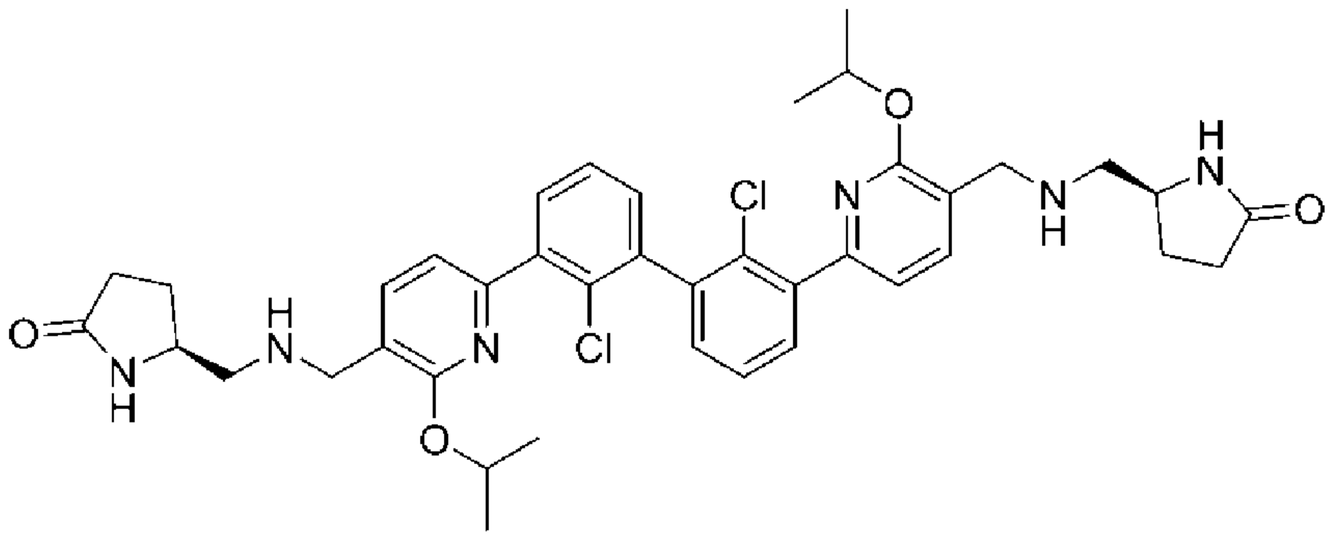
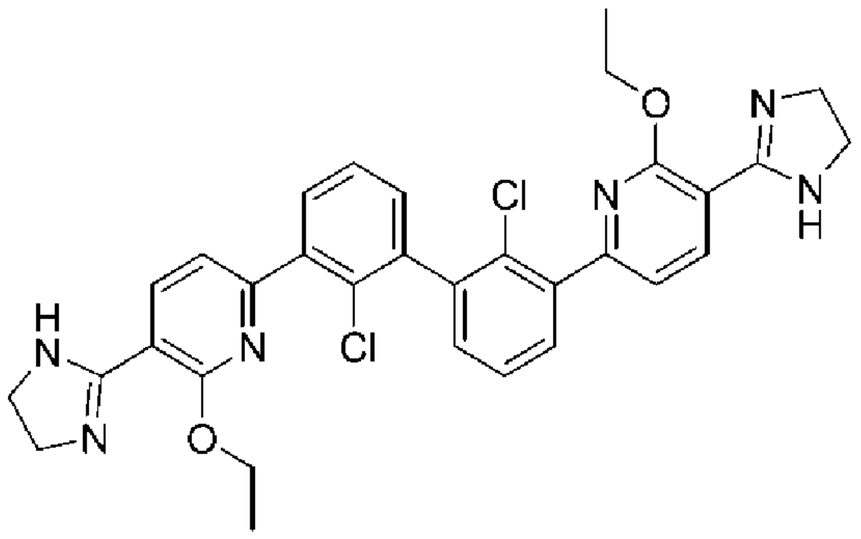
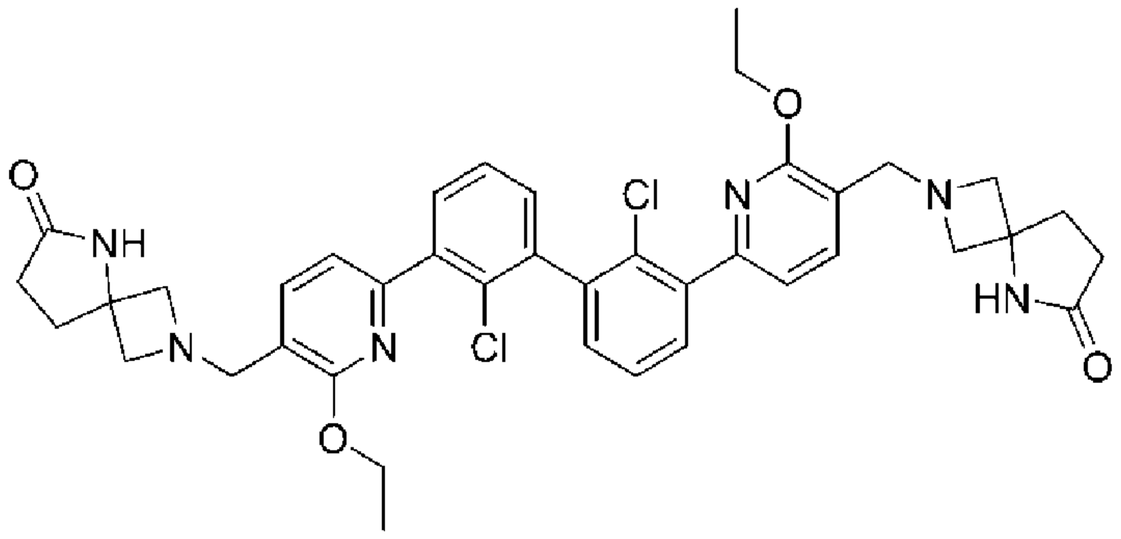
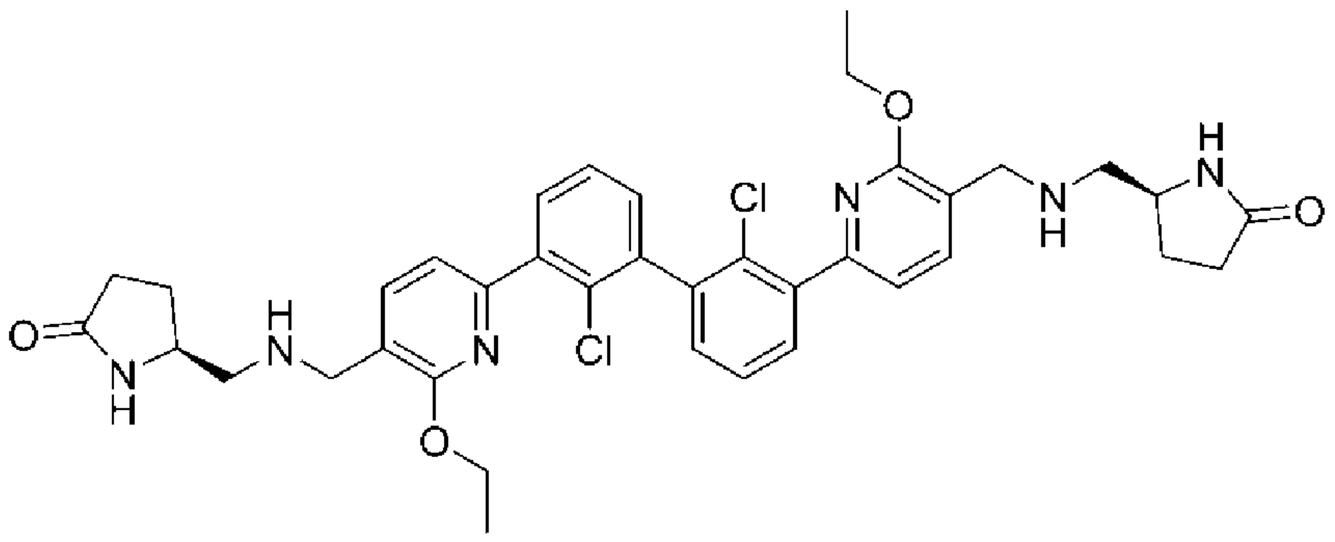
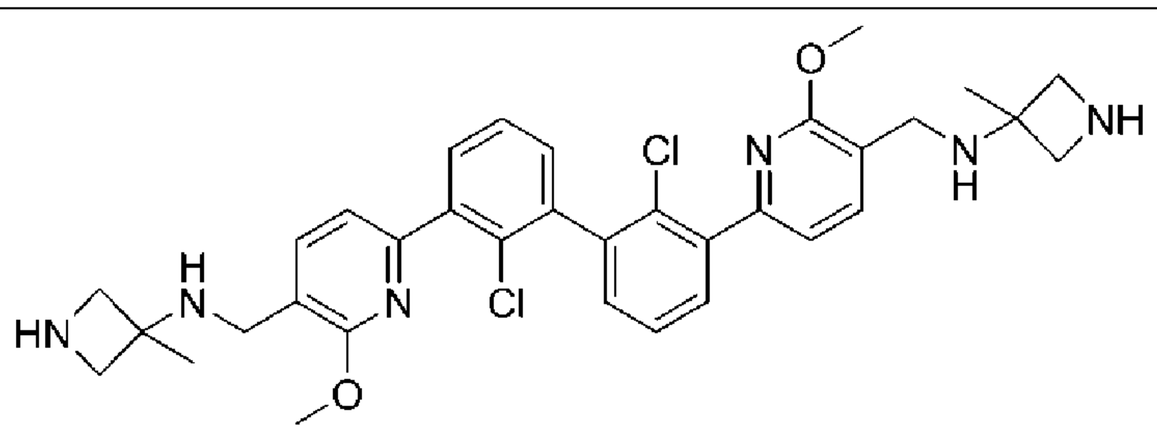
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
5		727.3	6
6		691.3	6
7		672.957	6
8		669.3	6
9		748.07	7
10		724.06	7

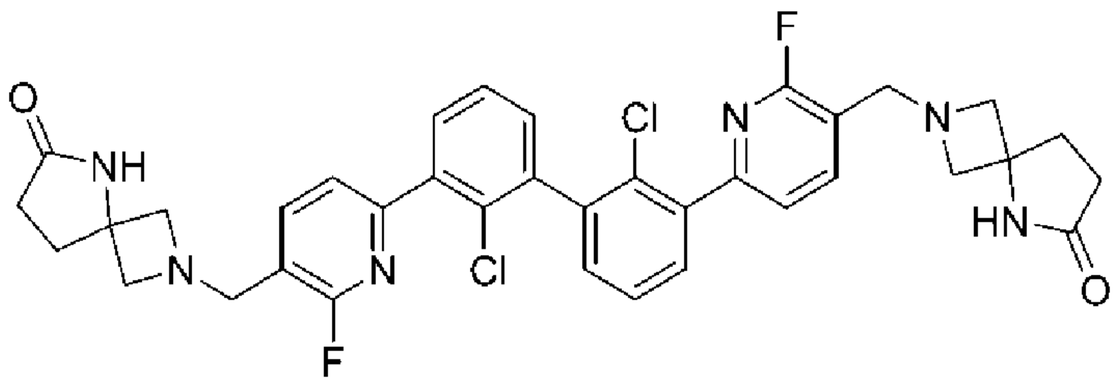
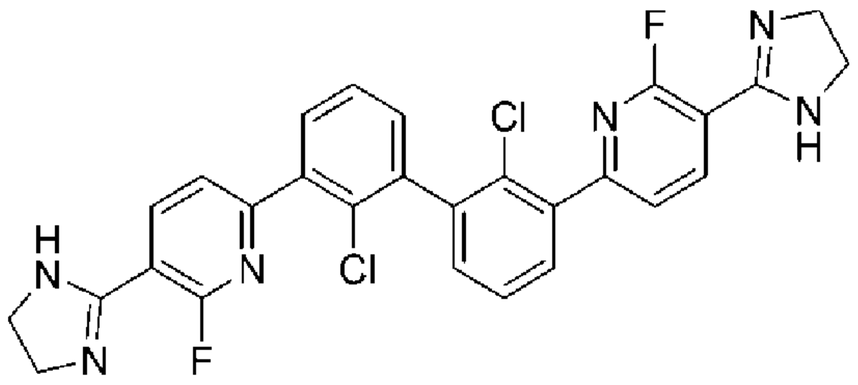
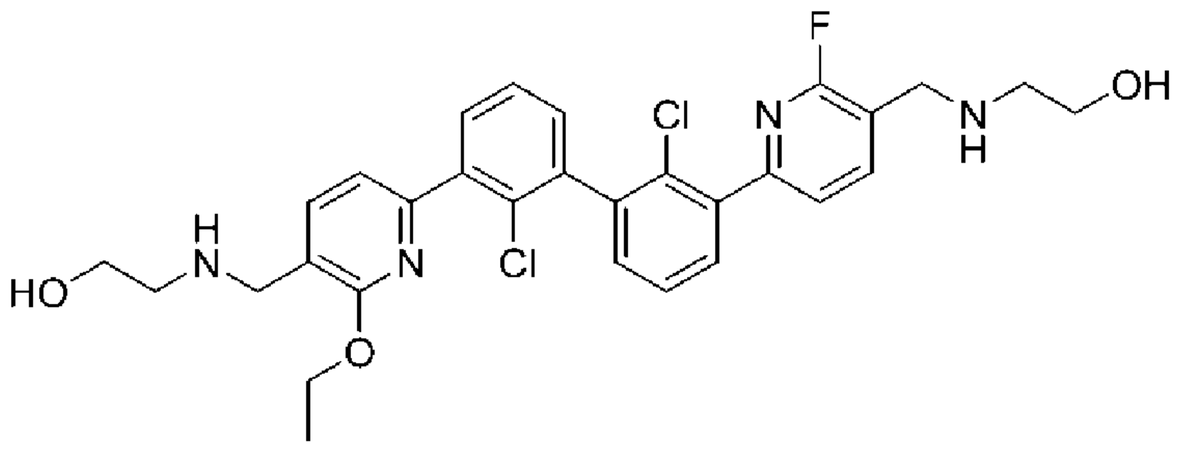
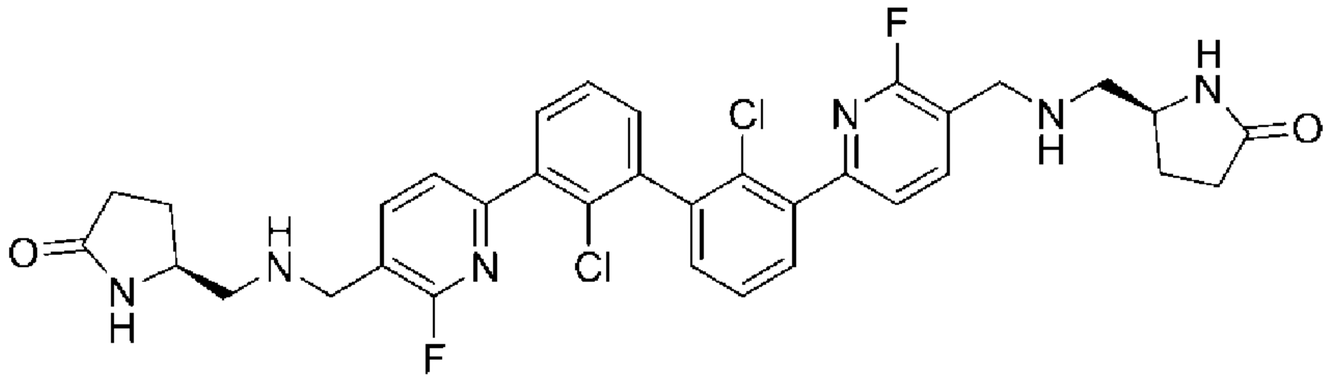
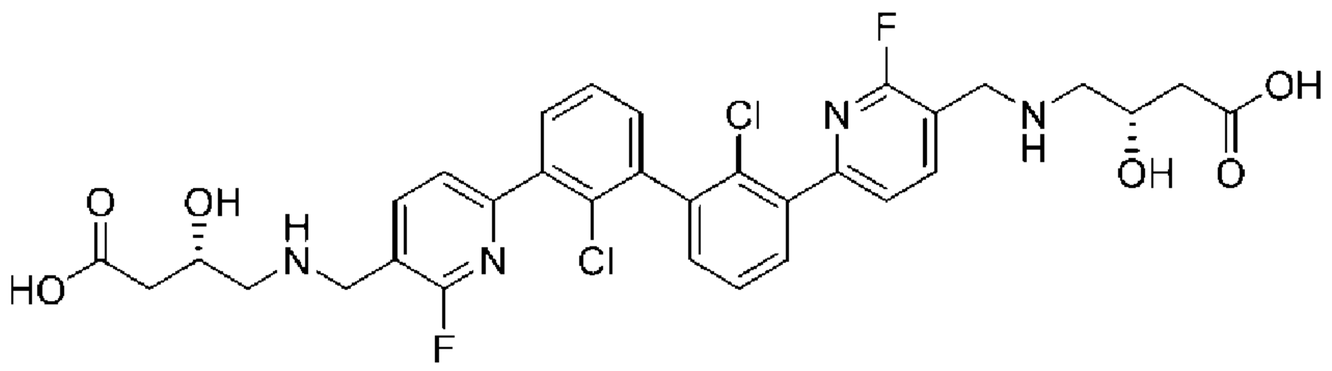
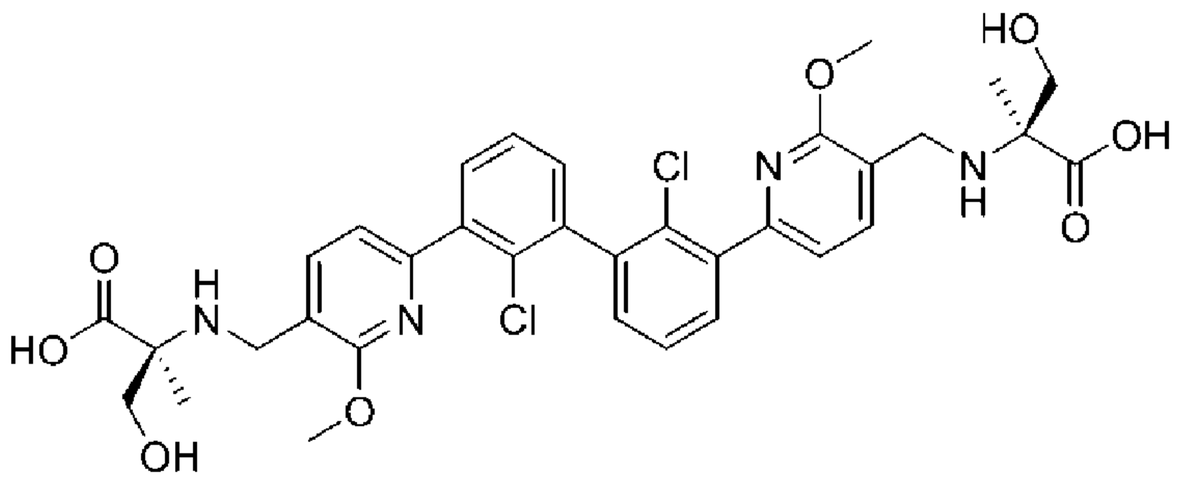
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
11		542.29	8
12		679.28	9
13		645.2	11
14		633.2	11
15		669.1	12

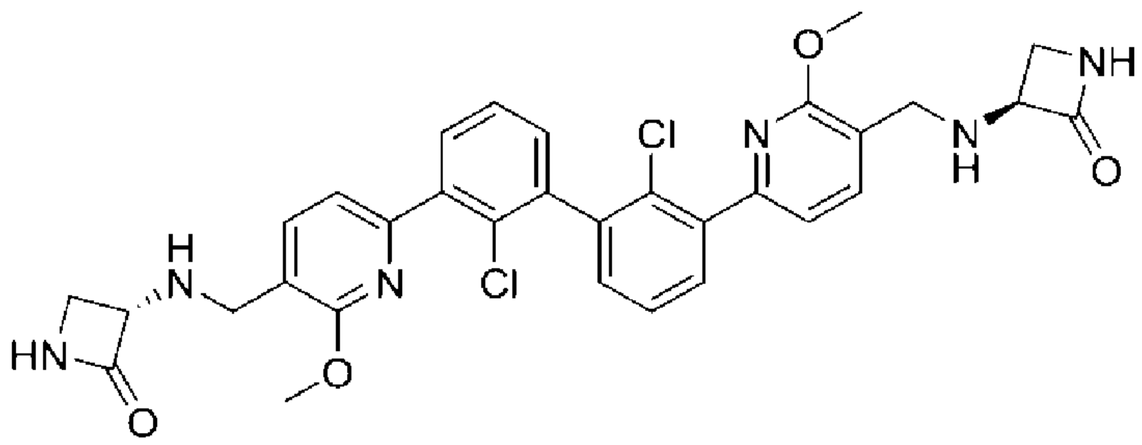
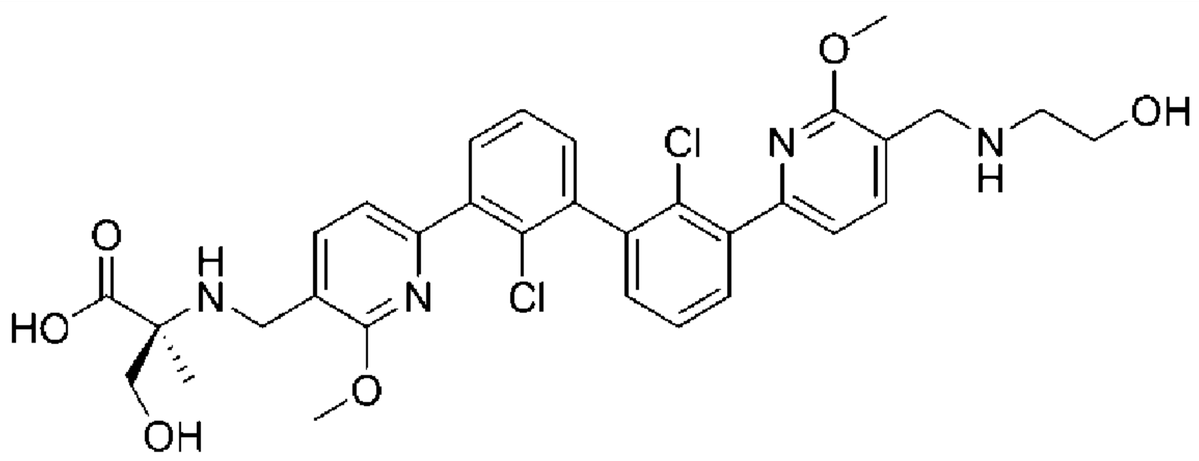
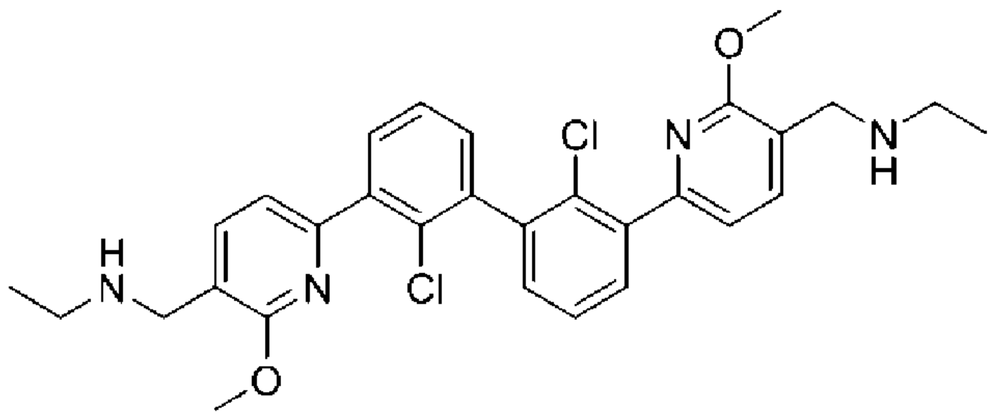
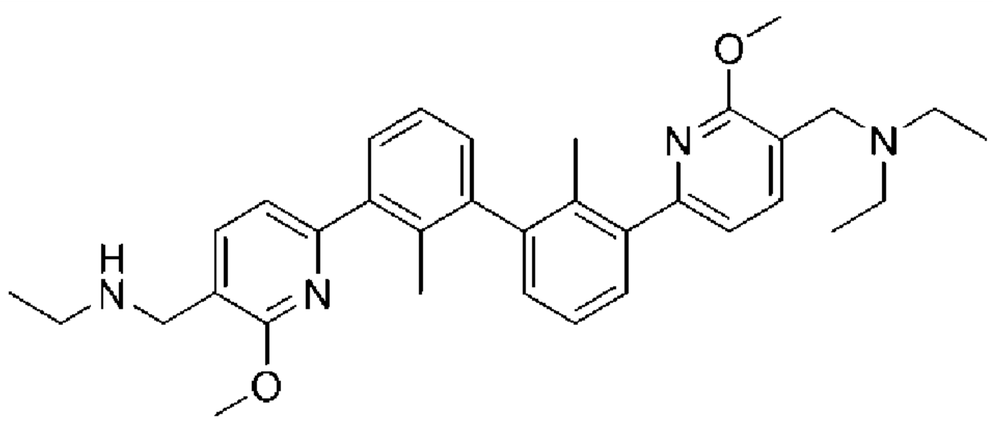
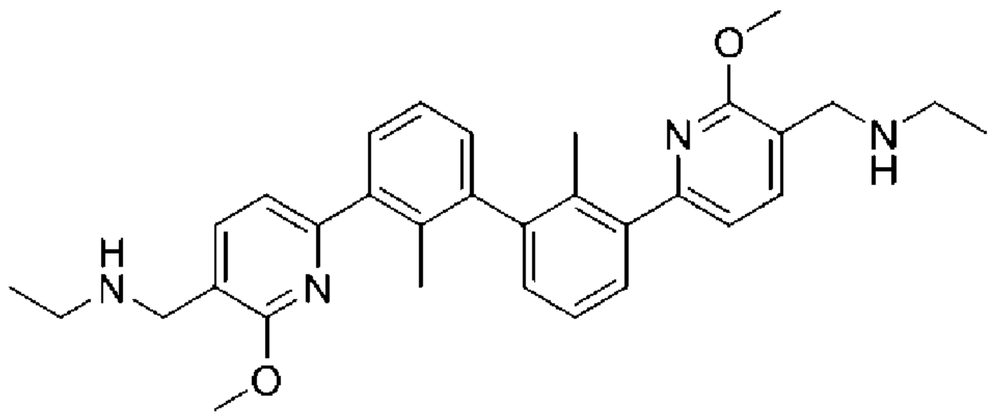
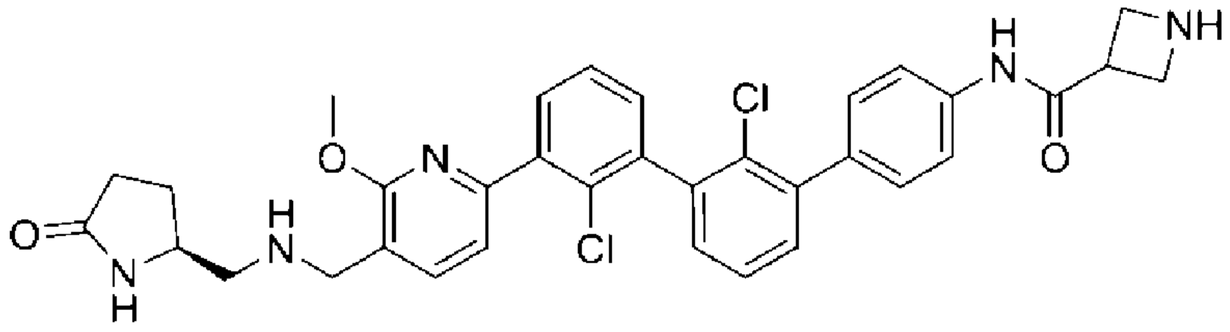
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
16		717.1	12
17		657.2	12
18		687.3	12
19		657.2	12
20		729.2	13
21		715.2	12
22		683.2	12
23		737	14

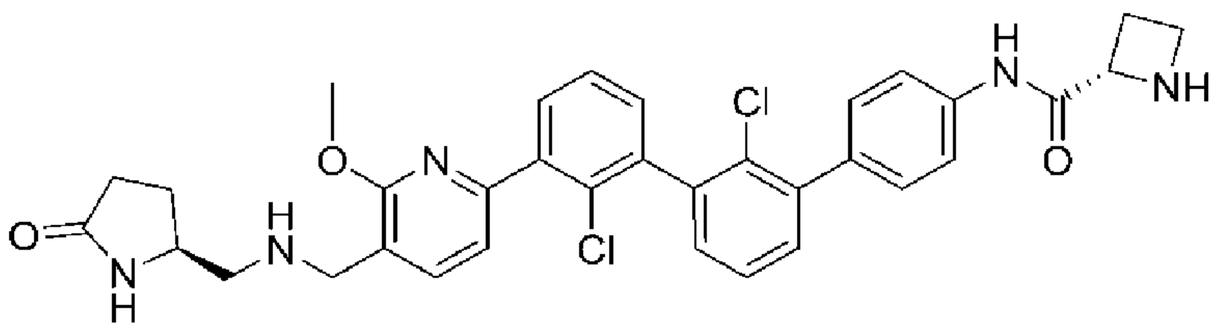
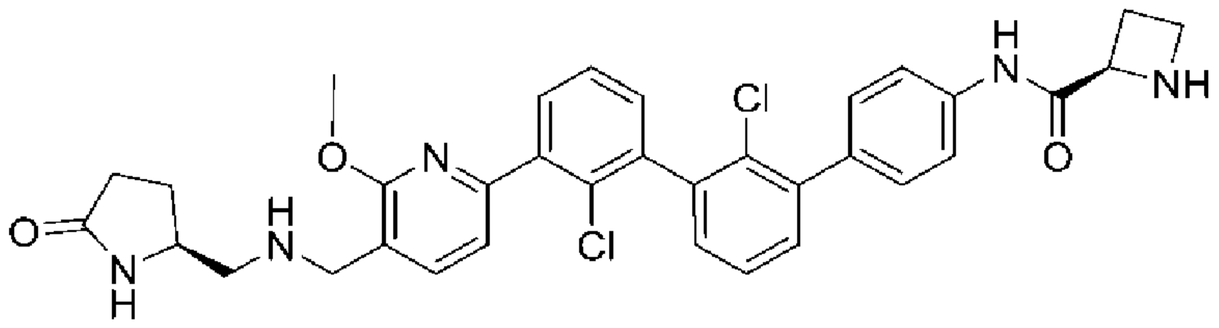
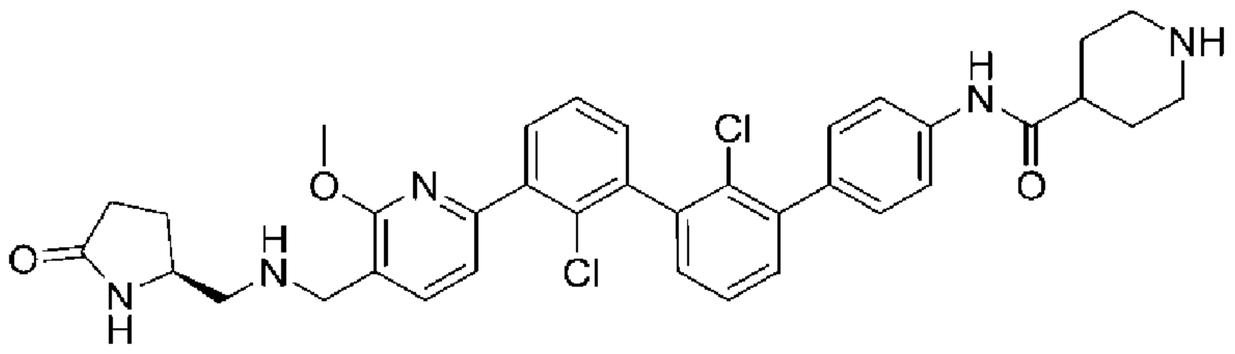
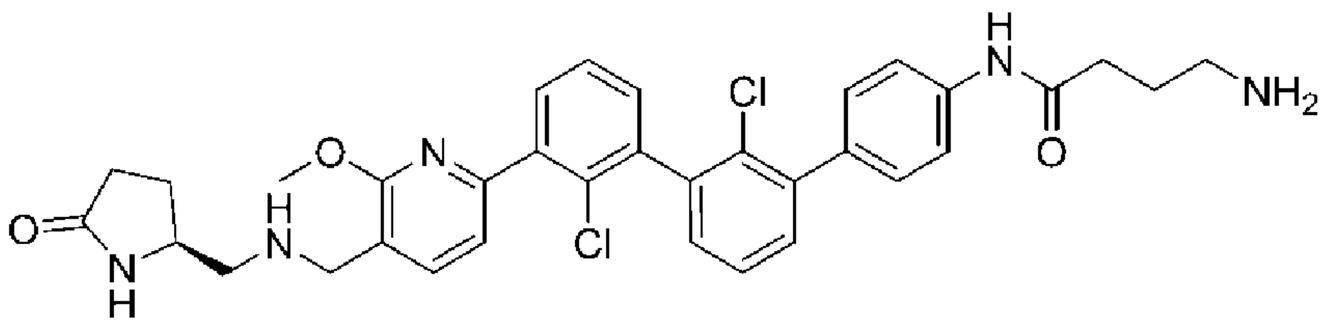
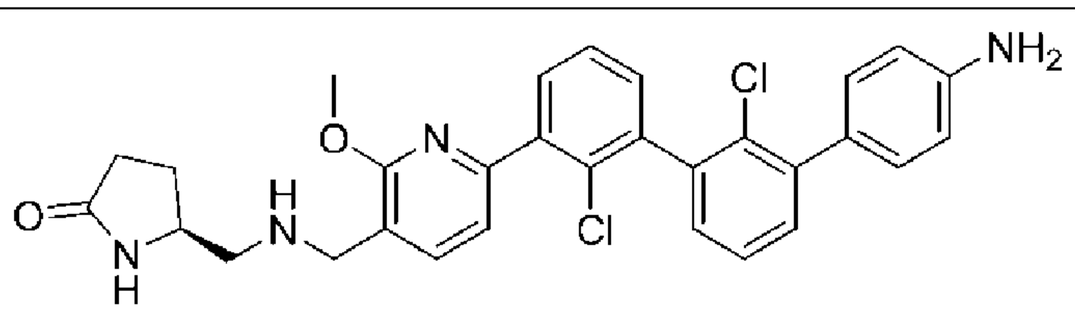
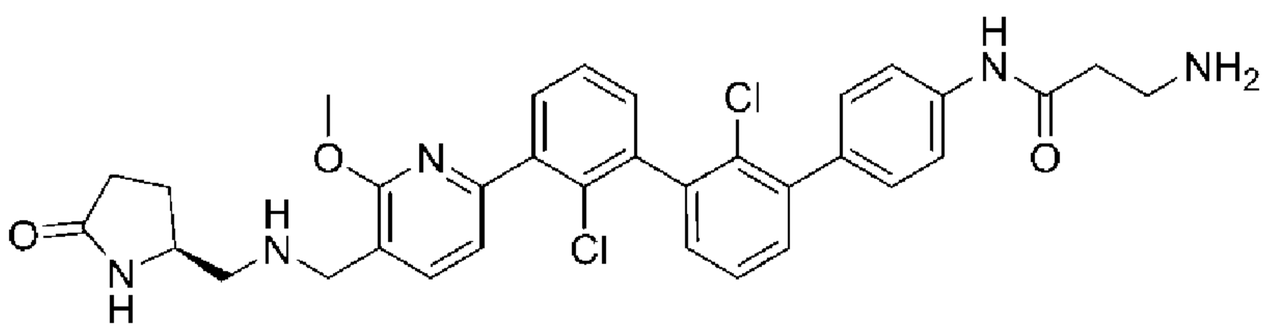
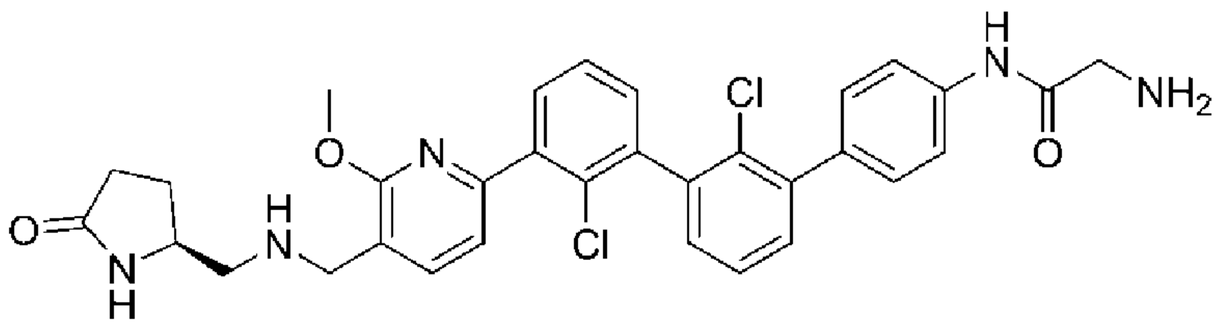
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
24		749	14
25		782.9	12
26		749.6	12
27		724.8	12
28		587.2	1
29		631.1	1
30		715.1	13

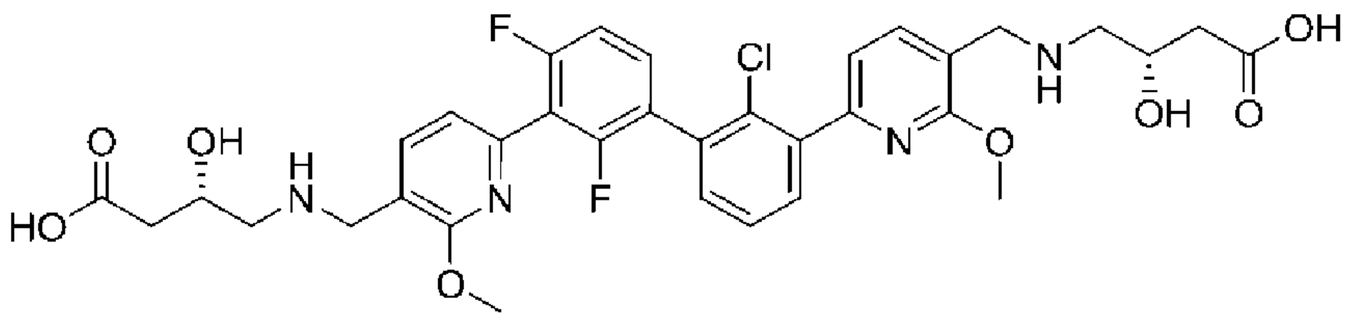
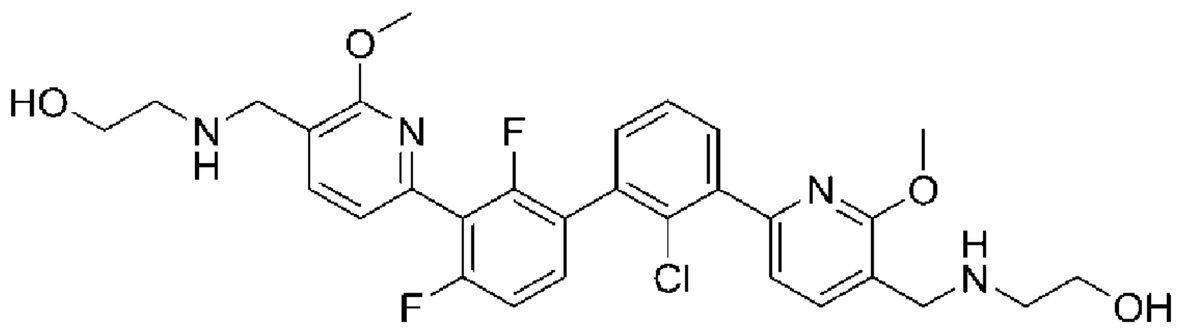
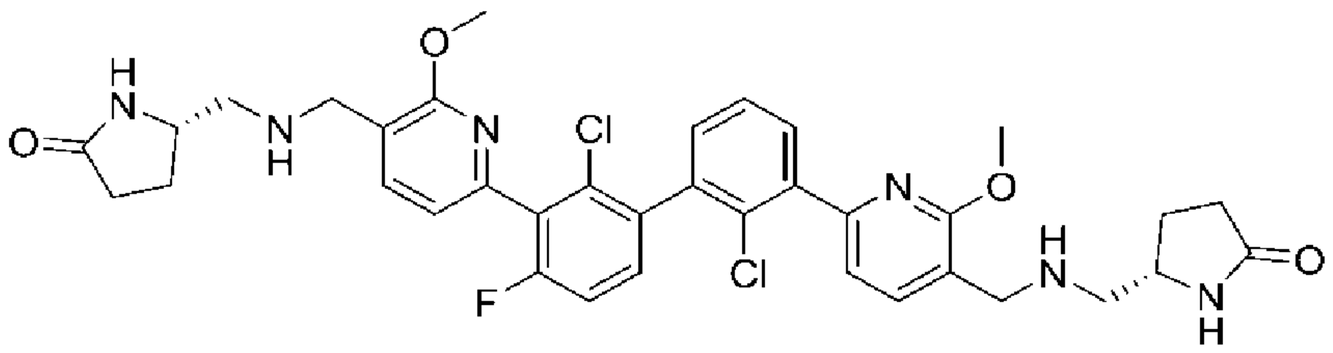
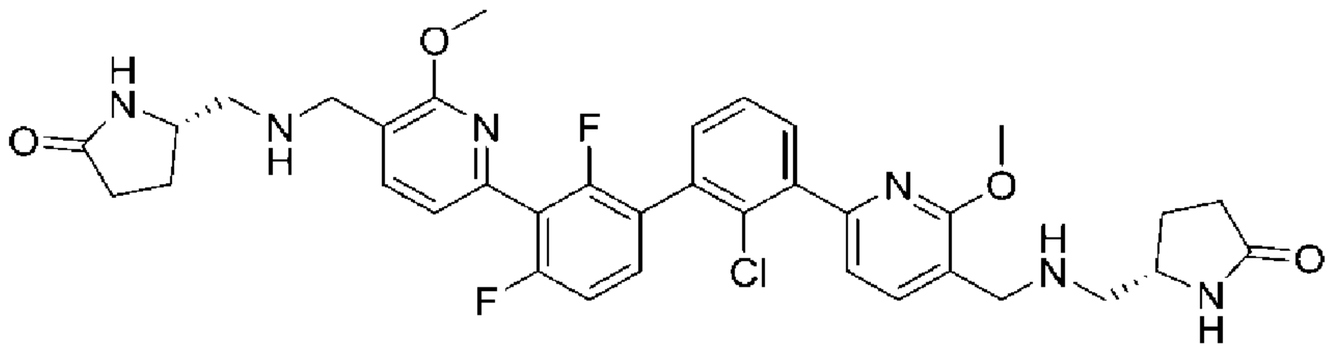
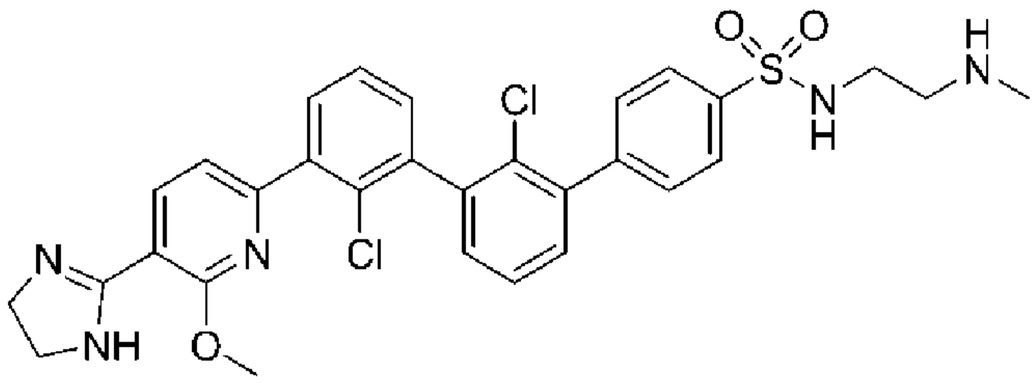
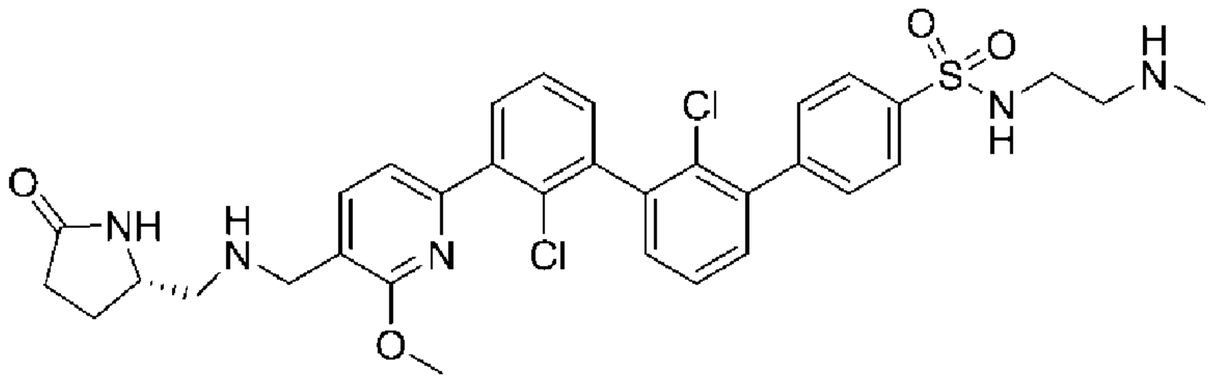
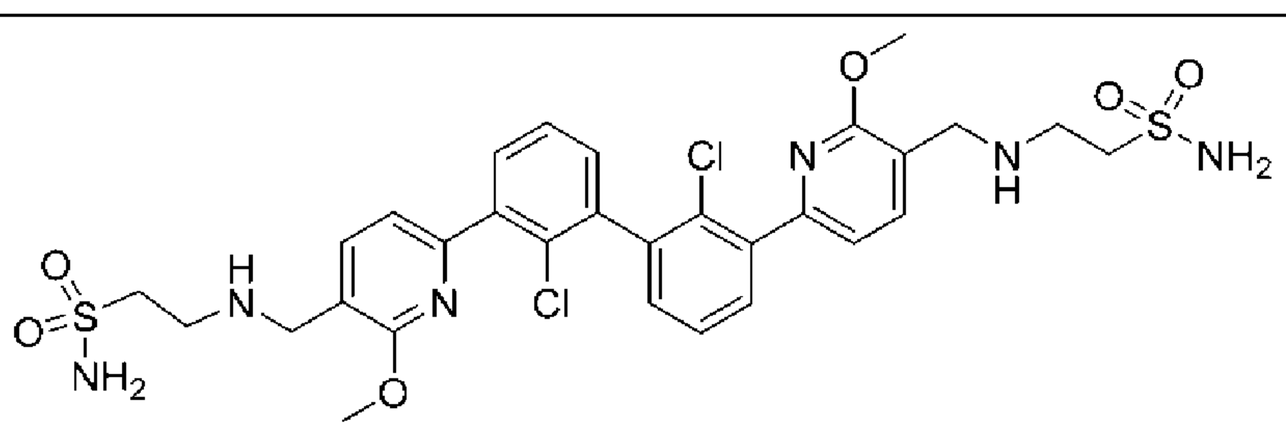
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
31		687.3	15
32		661	12
33		687	13
34		627.2	1
35		769.1	12

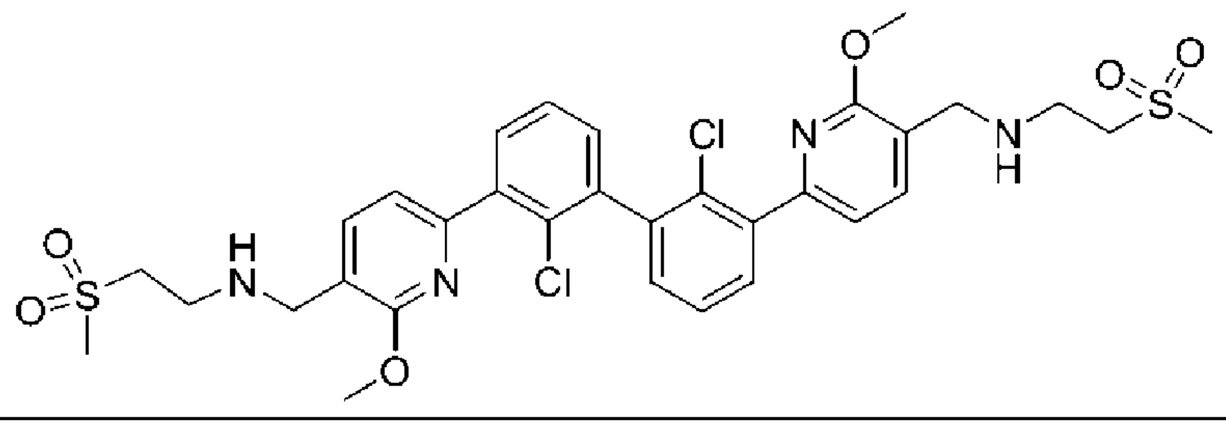
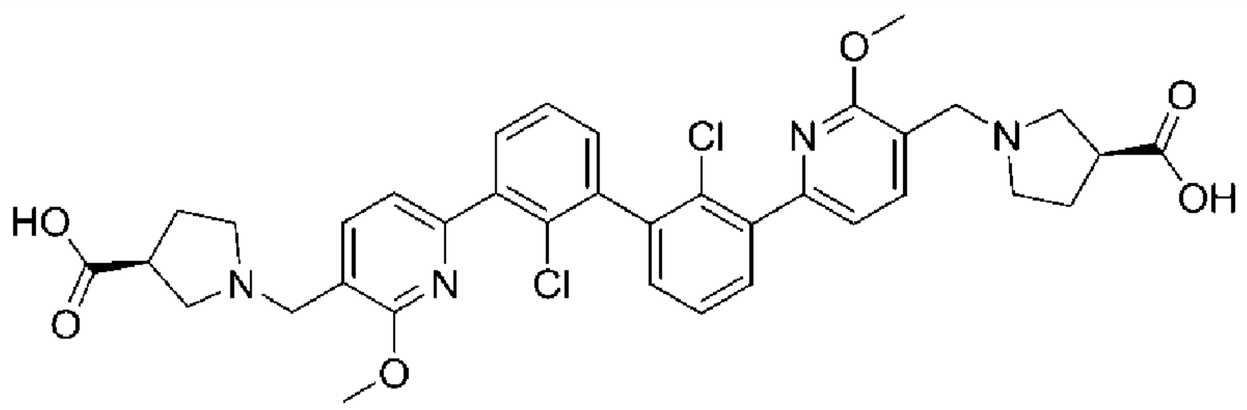
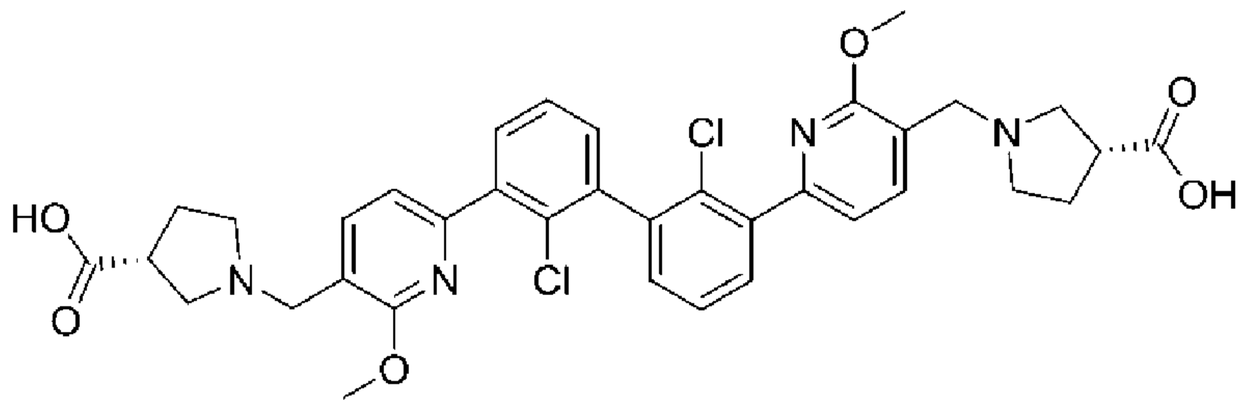
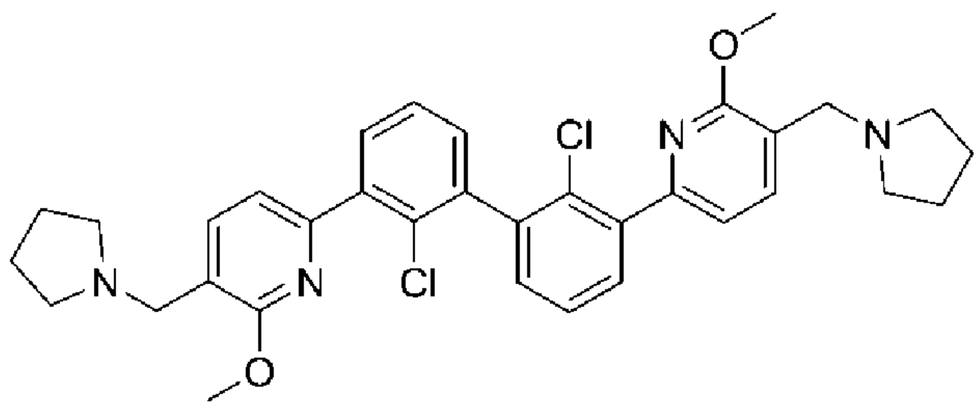
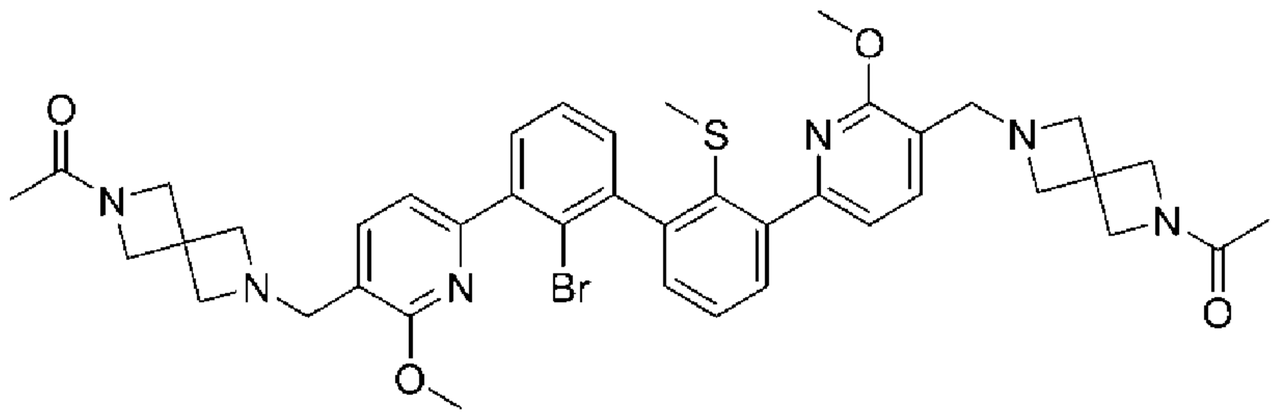
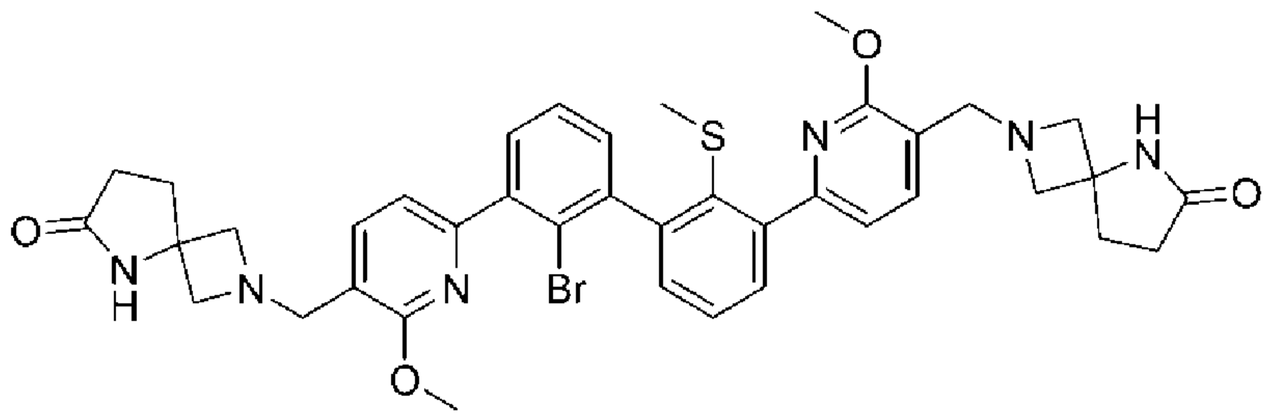
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
36		745.2	12
37		601.2	16
38		741.1	12
39		717.1	12
40		633.2	12

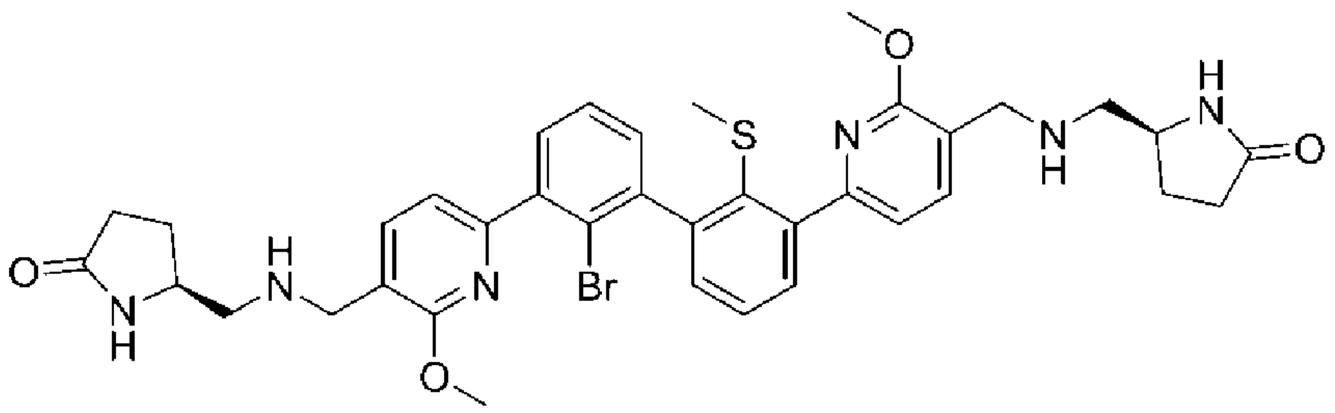
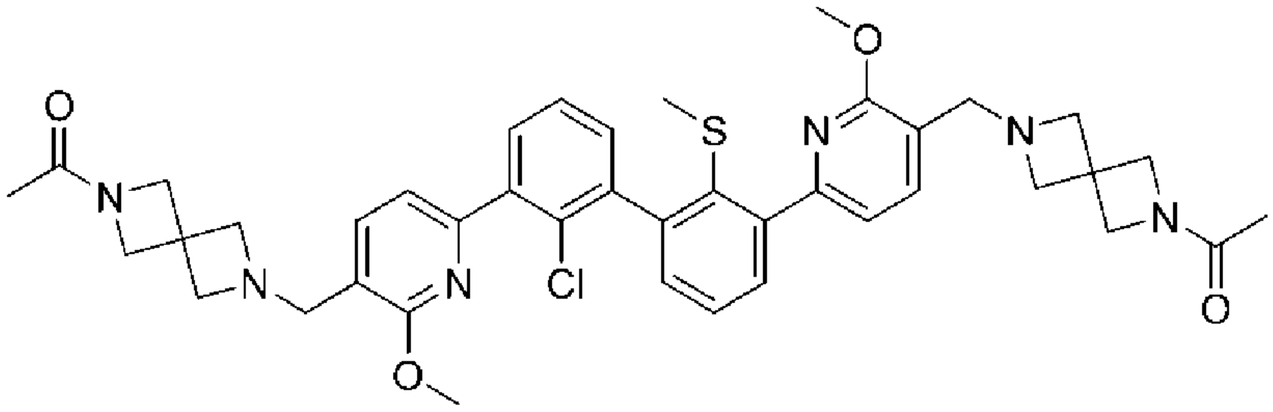
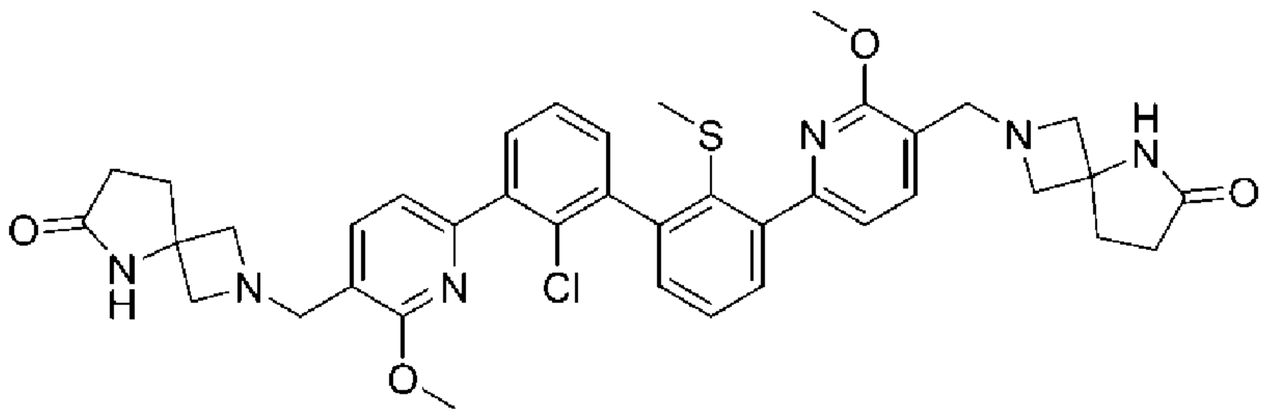
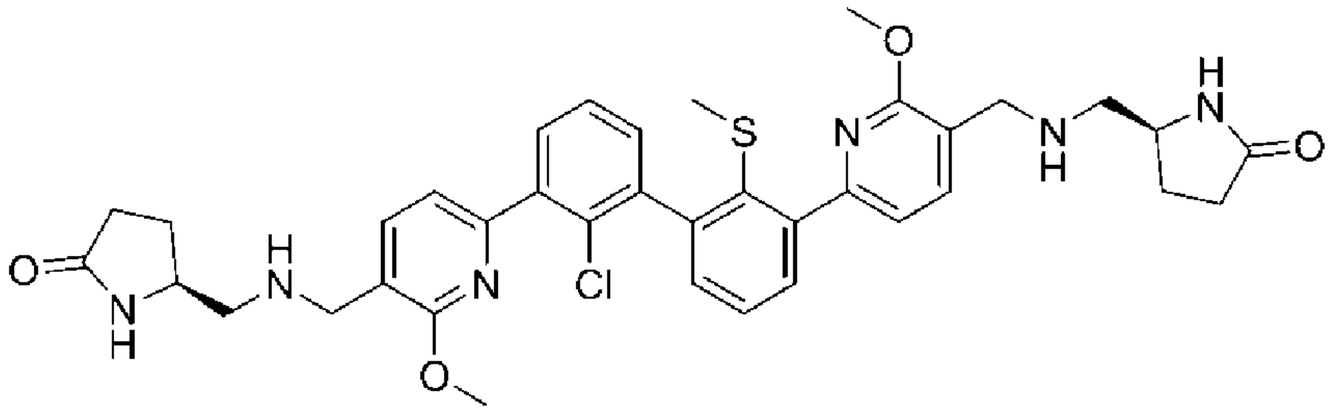
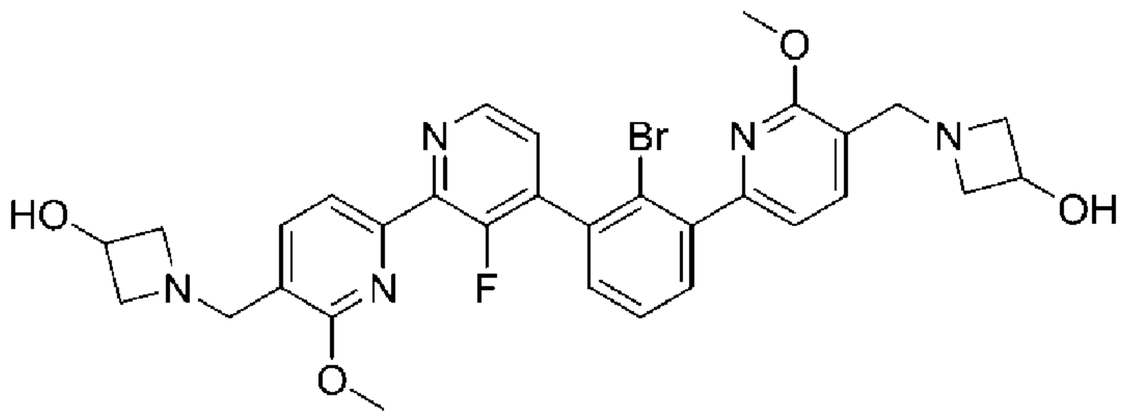
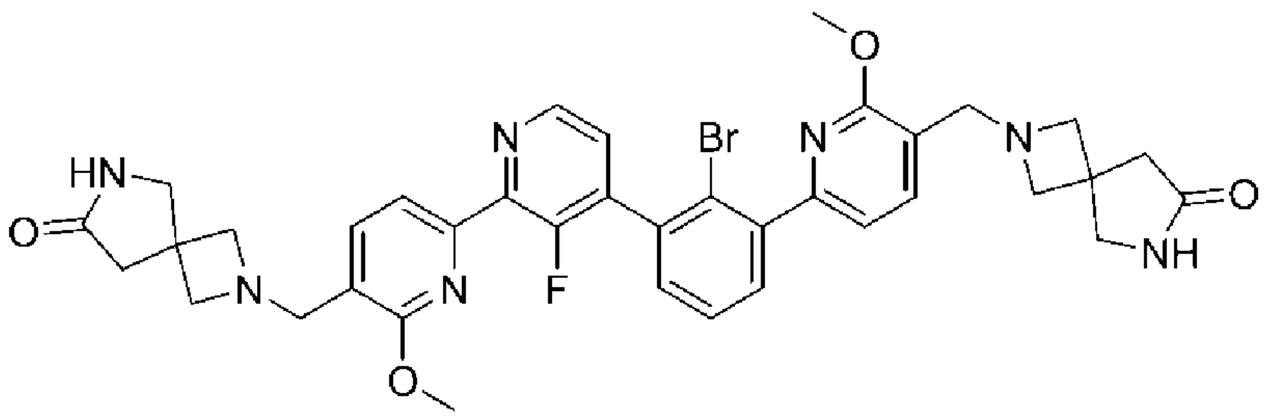
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
41		689.2	12
42		549.3	16
43		585	12
44		665.2	12
45		675	12
46		699.1	12

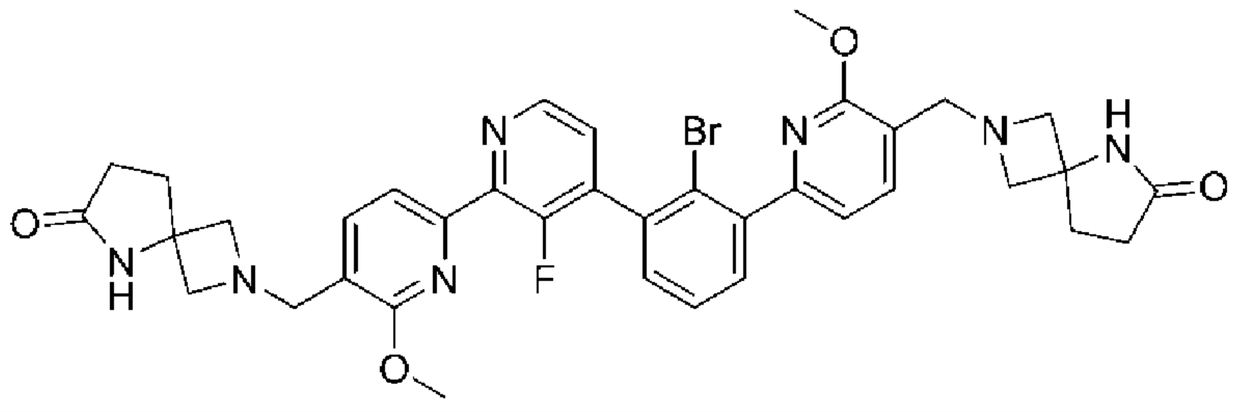
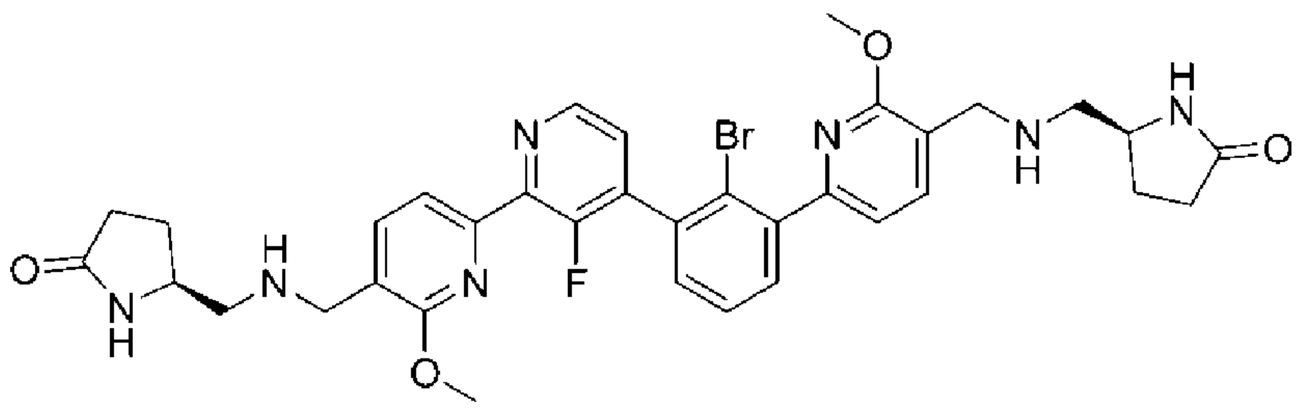
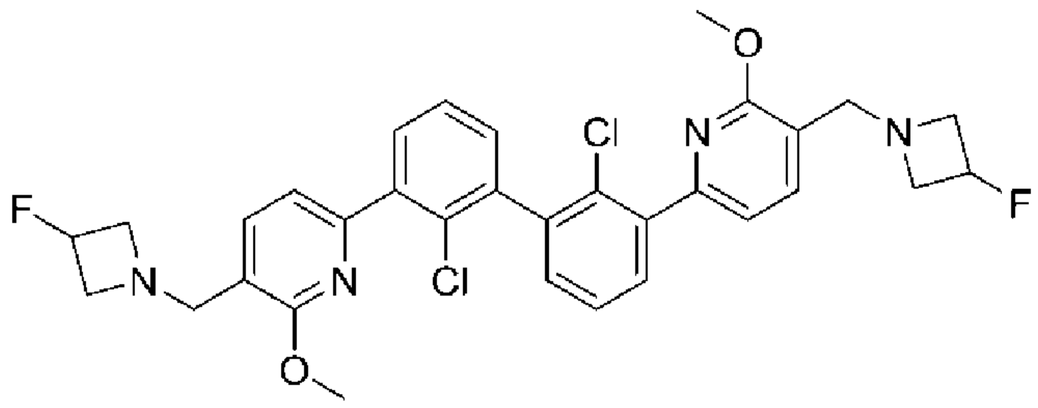
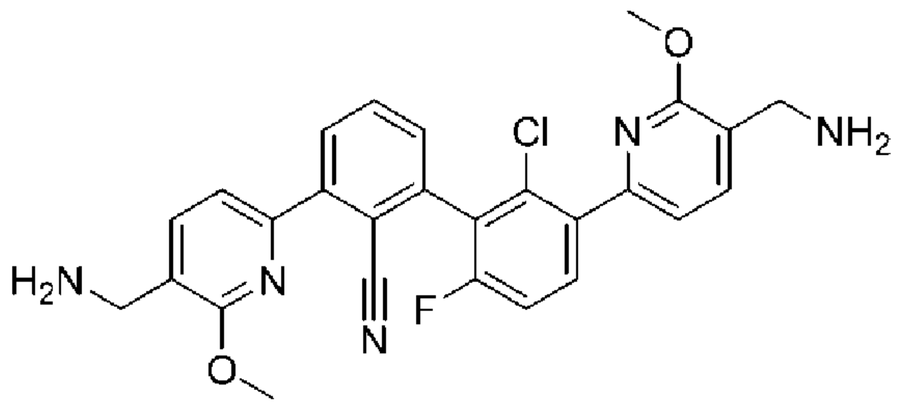
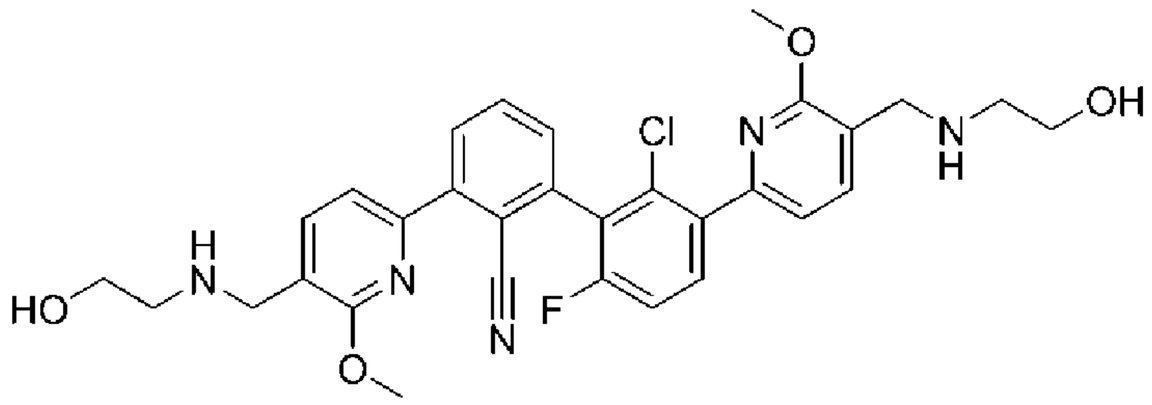
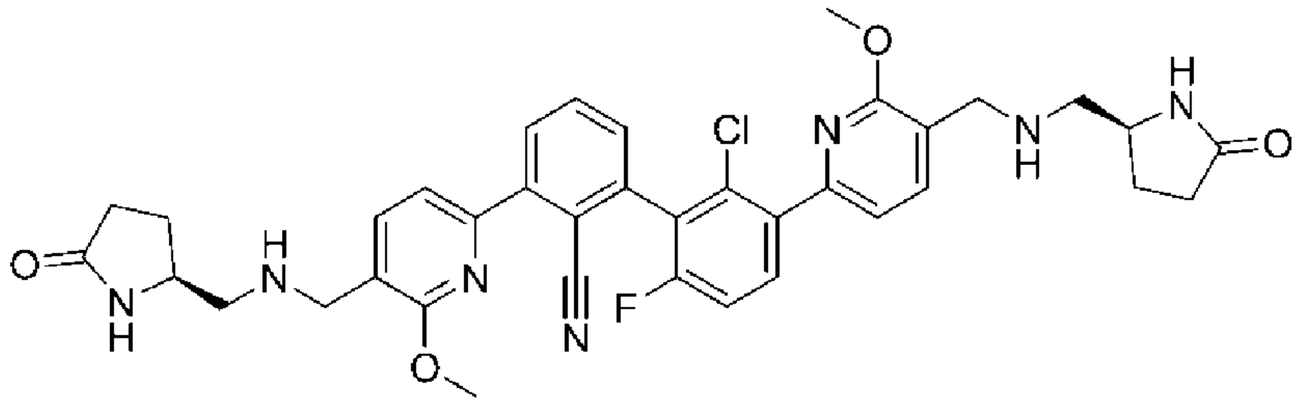
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
47		632.9	12
48		641.1	13
49		551	12
50		539.1	12 (副產物)
51		510.9	12
52		630.2	17

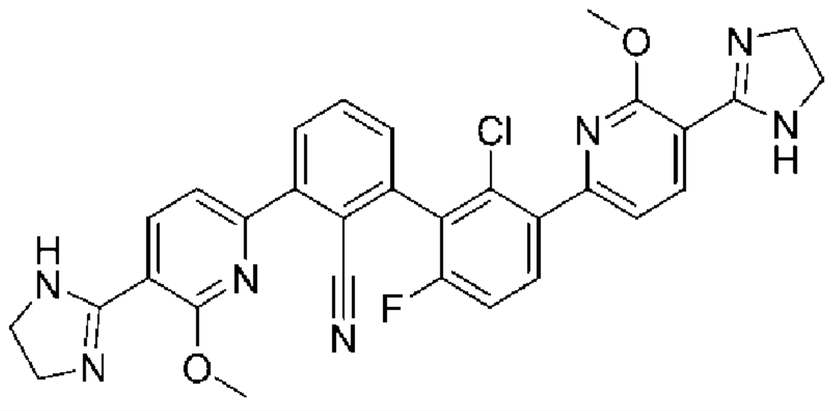
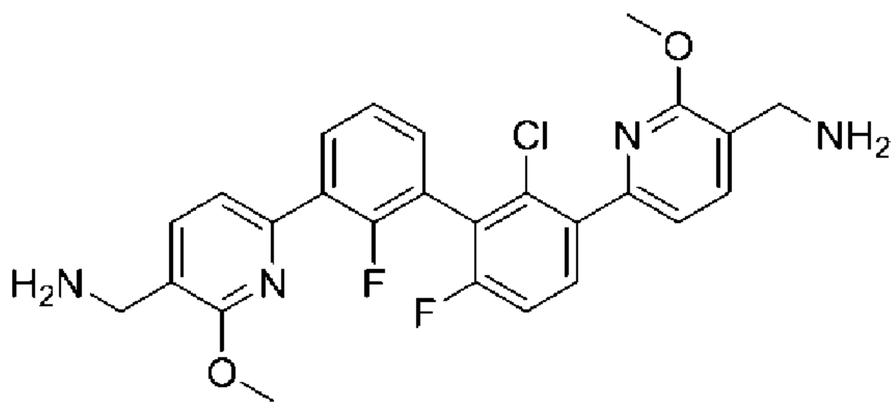
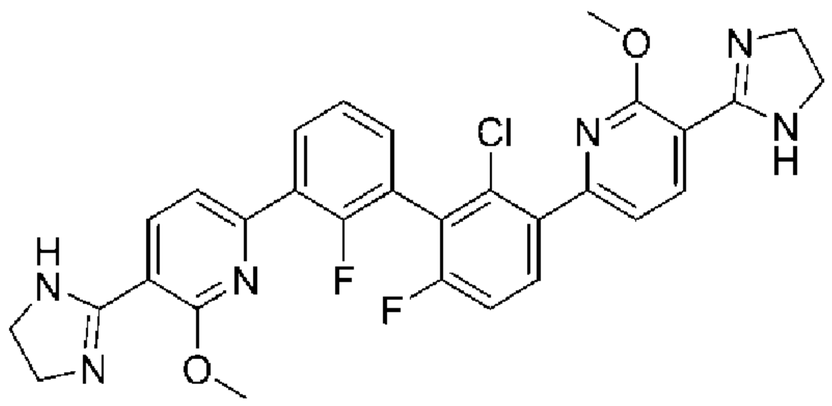
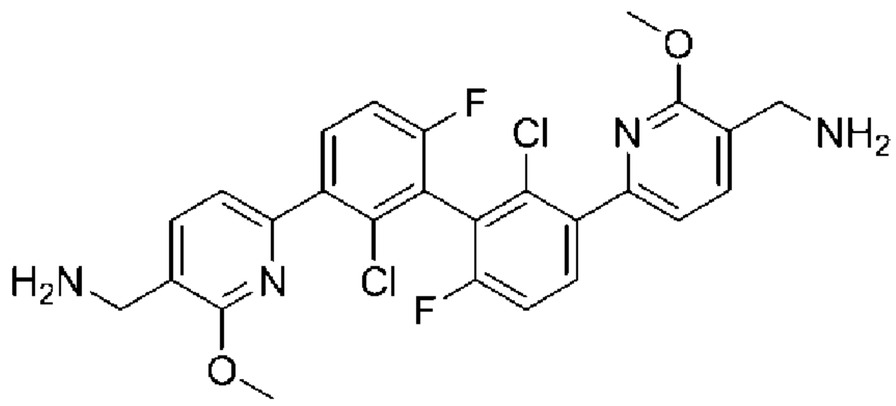
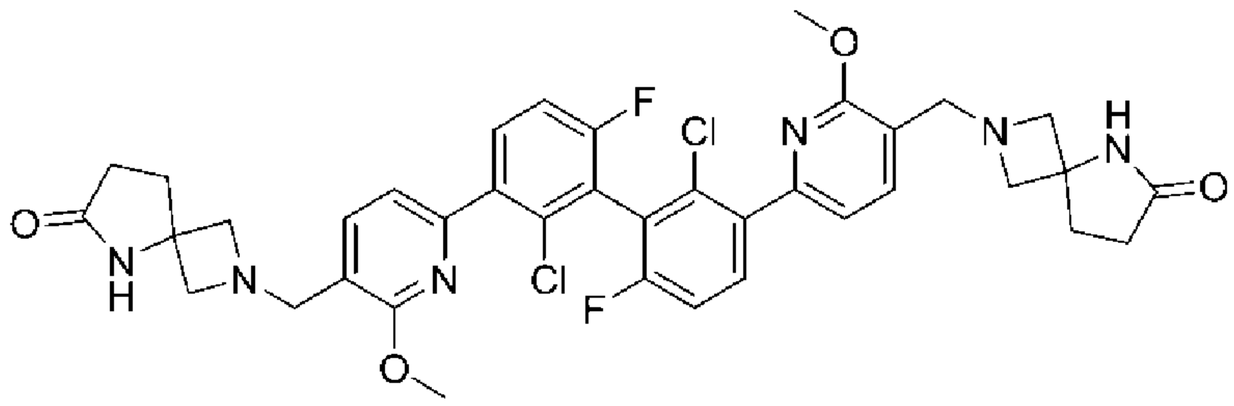
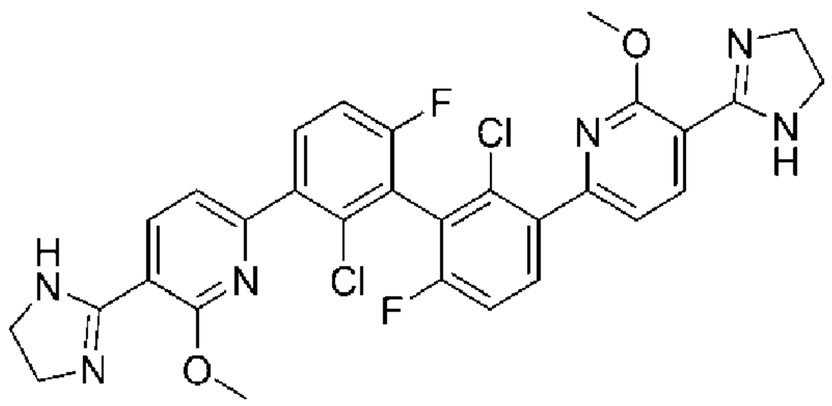
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
53		630.2	17
54		630.2	17
55		658.2	17
56		632.2	17
57		547.1	17
58		618.1	17
59		604	17

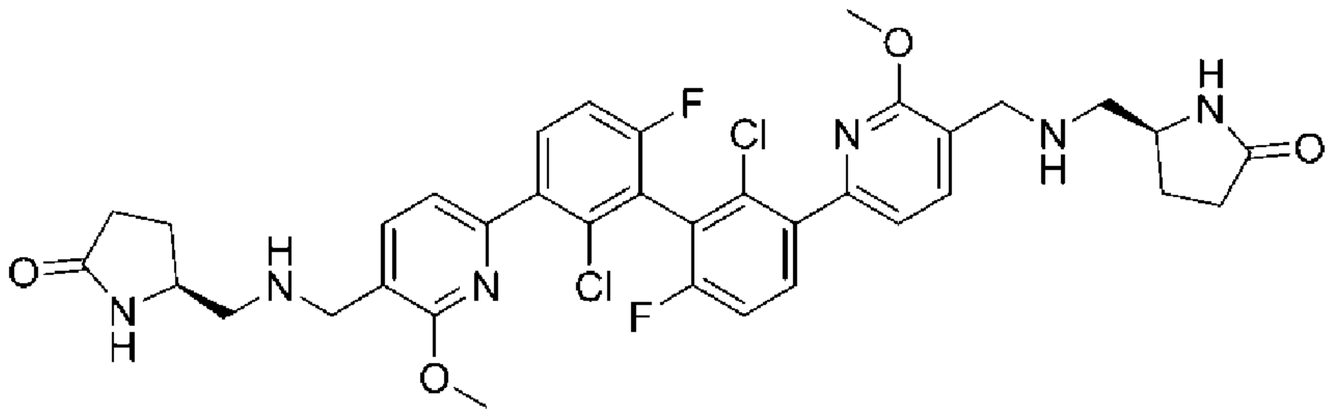
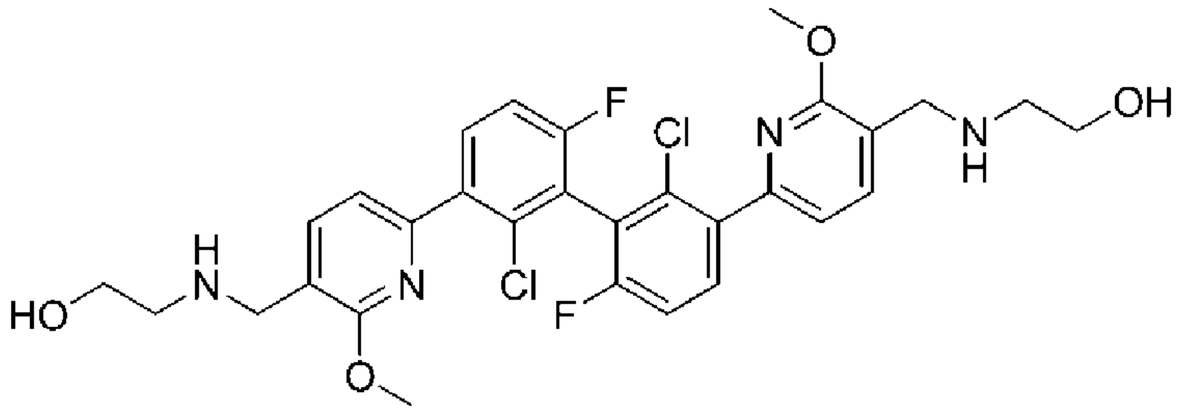
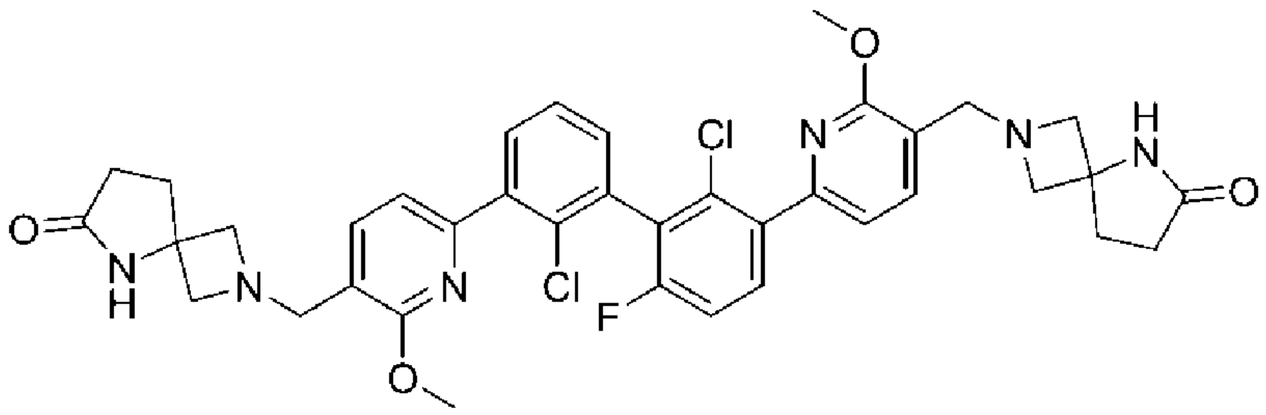
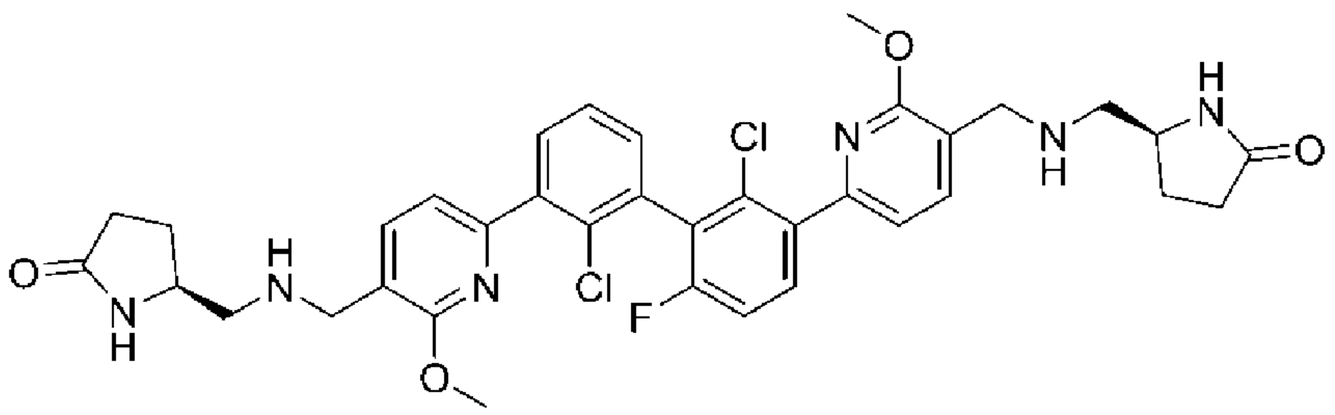
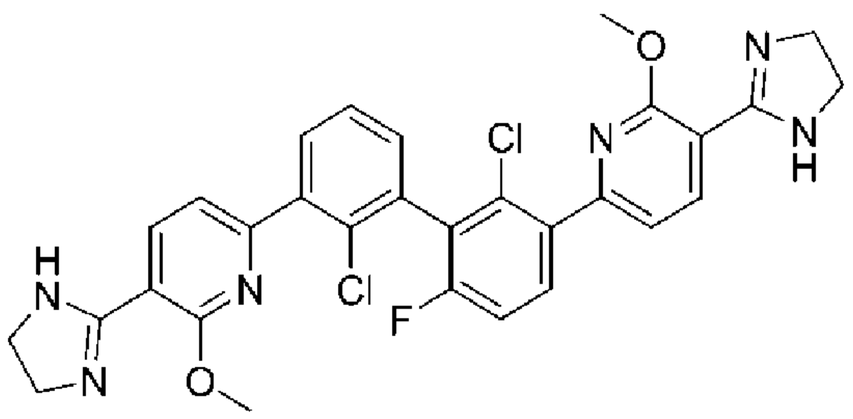
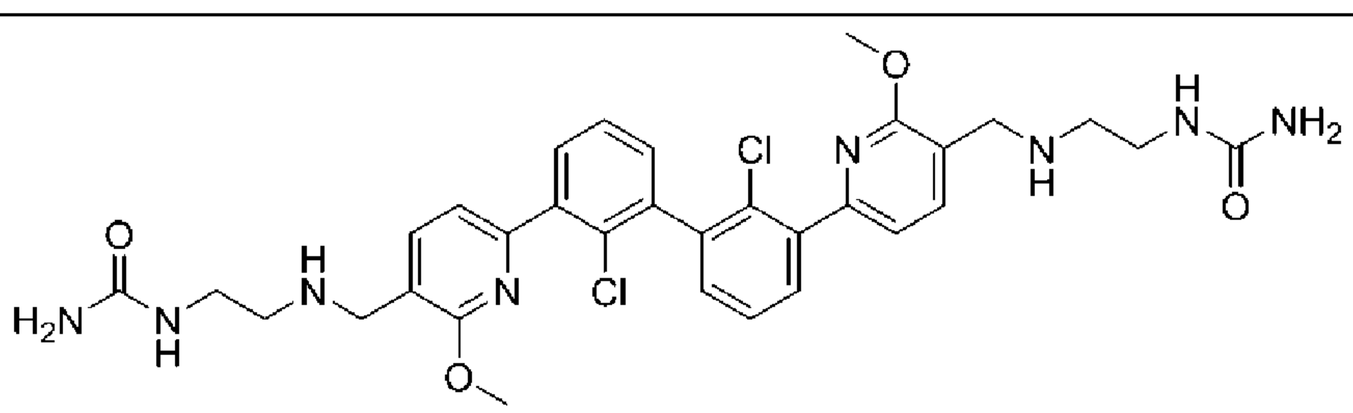
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
60		701	6
61		585	6
62		729	6
63		691.1	6
64		610.9	1
65		668.9	1
66		709.7	12

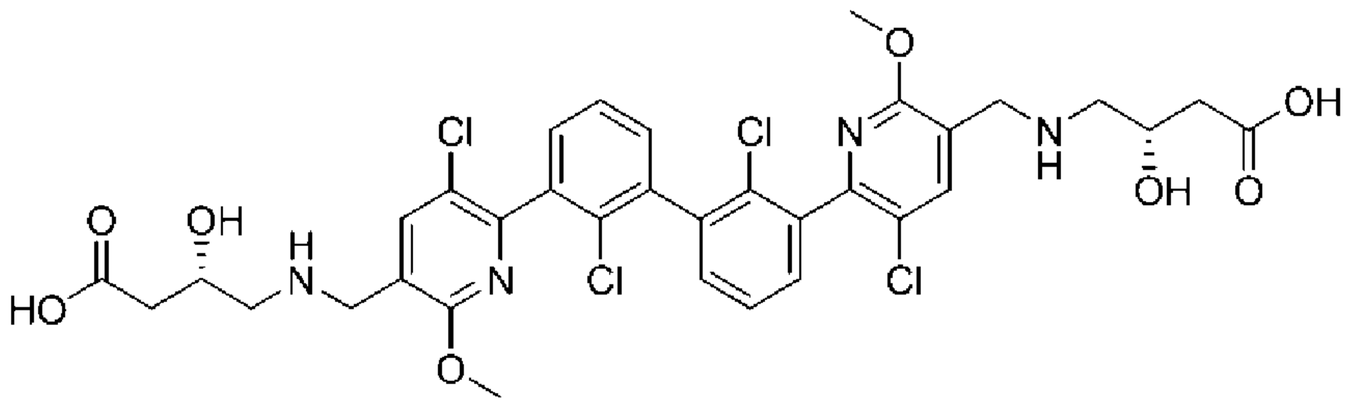
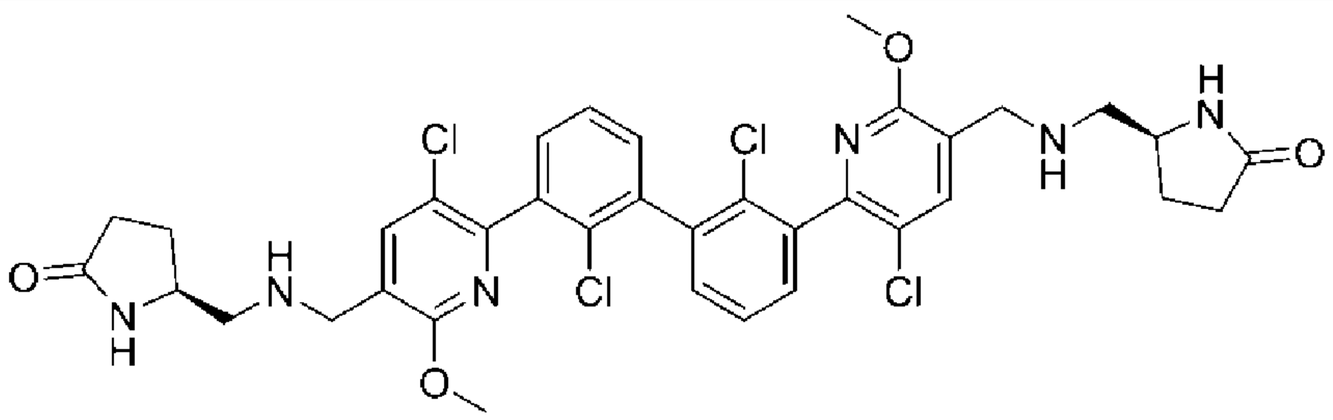
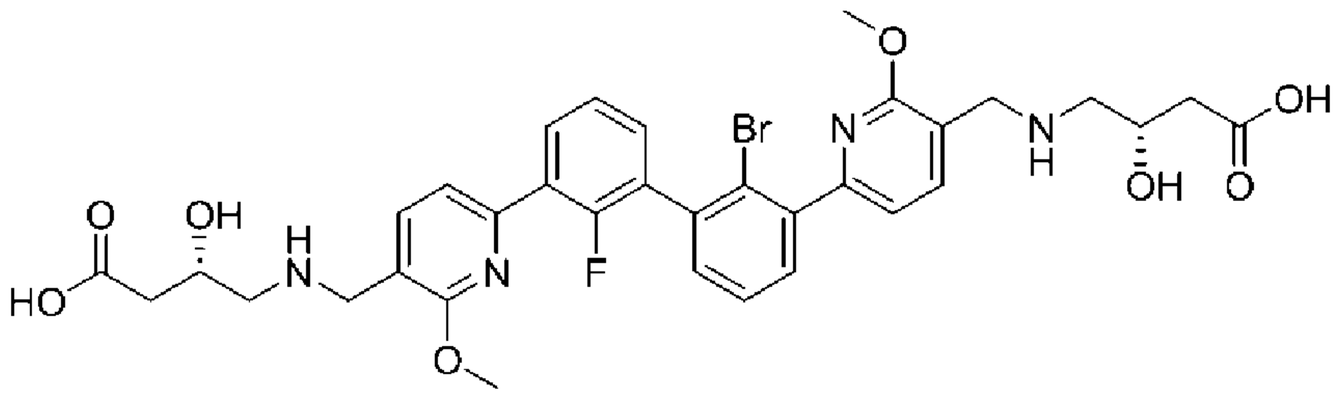
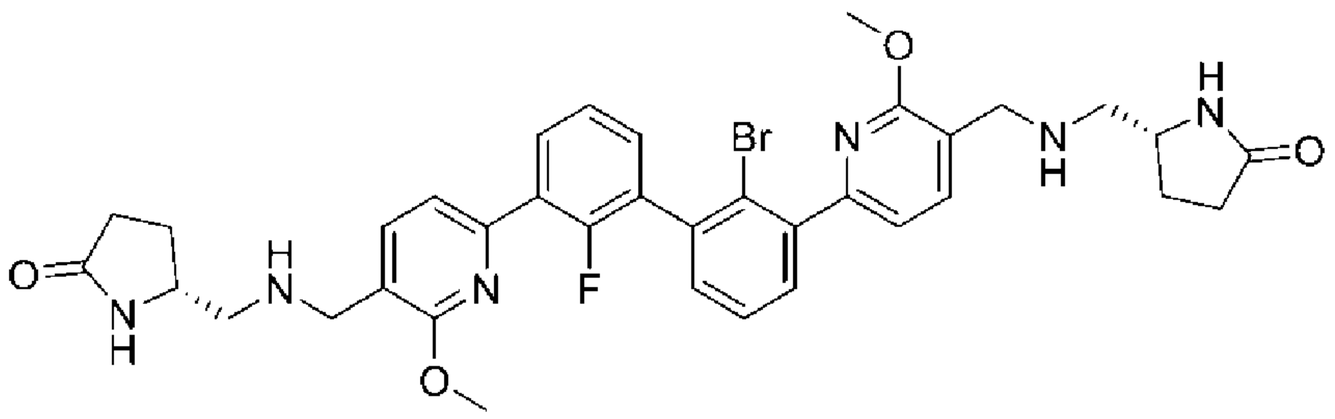
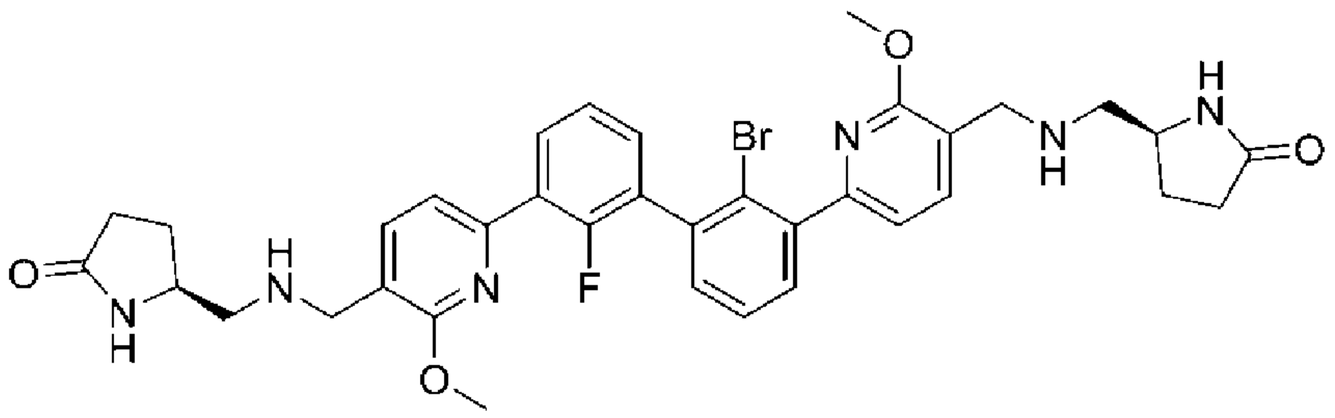
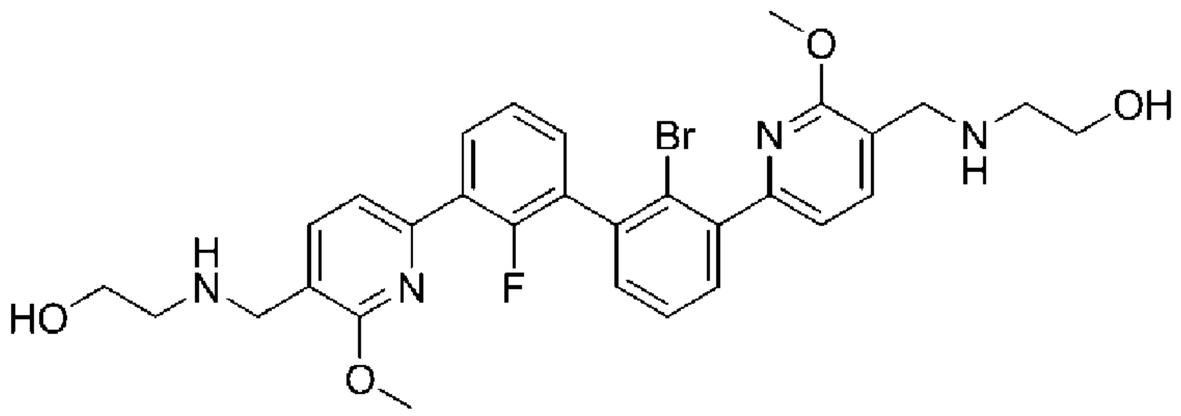
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
67		707.4	12
68		691.4	12
69		691.6	12
70		603.6	12
71		797.1	6
72		769.1	6

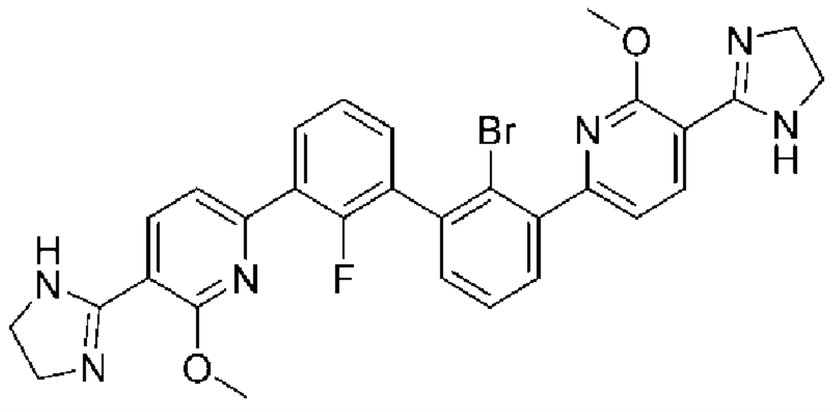
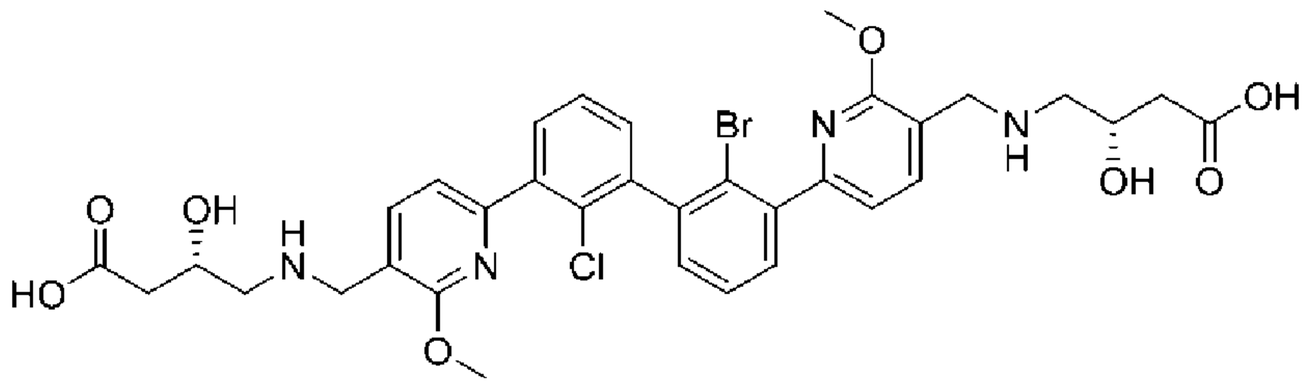
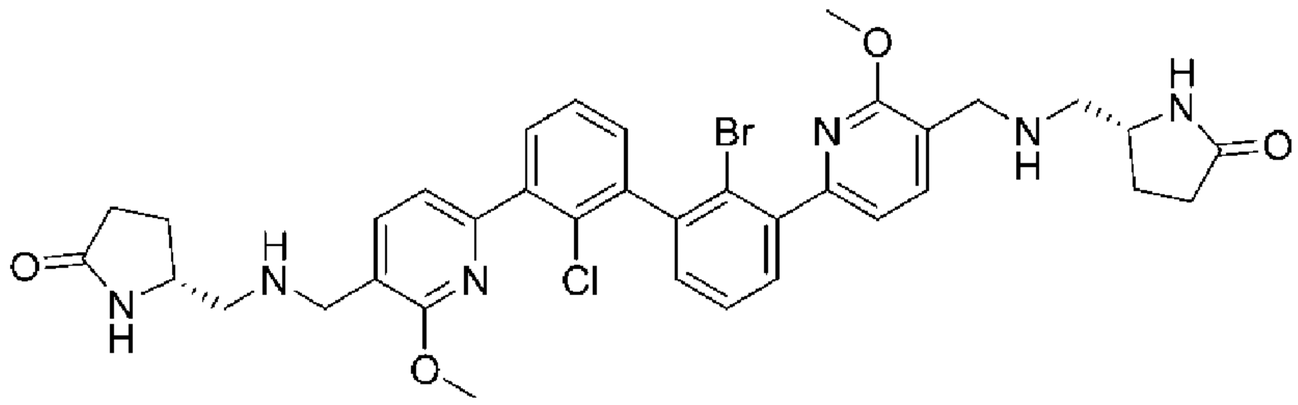
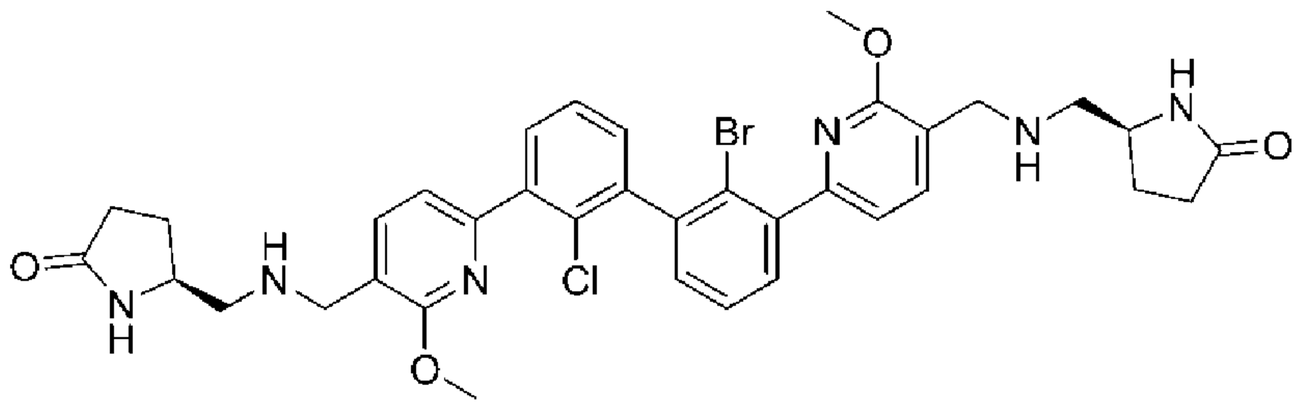
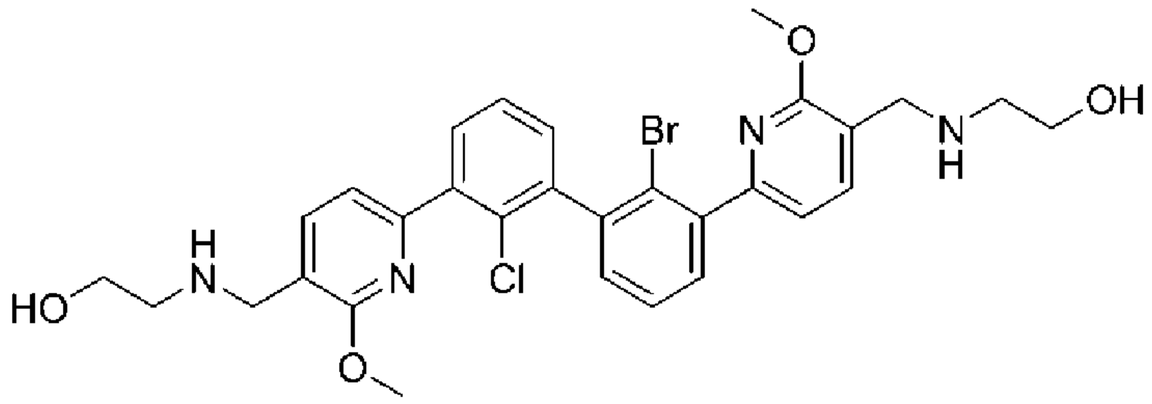
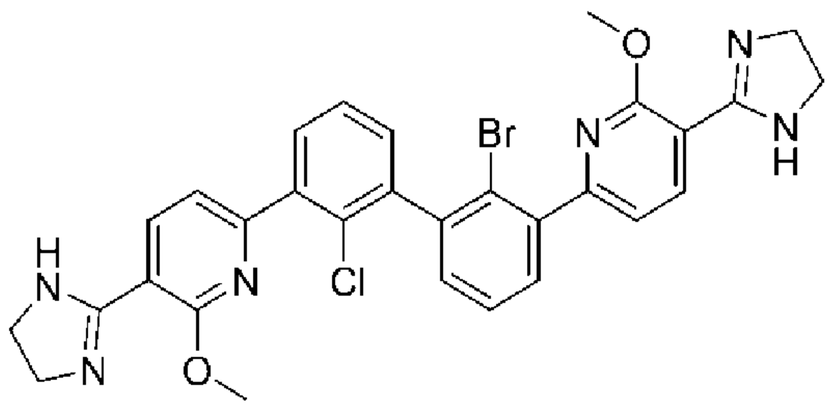
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
73		745.1	6
74		753.3	6
75		725.2	6
76		701.2	6
77		636.3	6
78		742.4	6

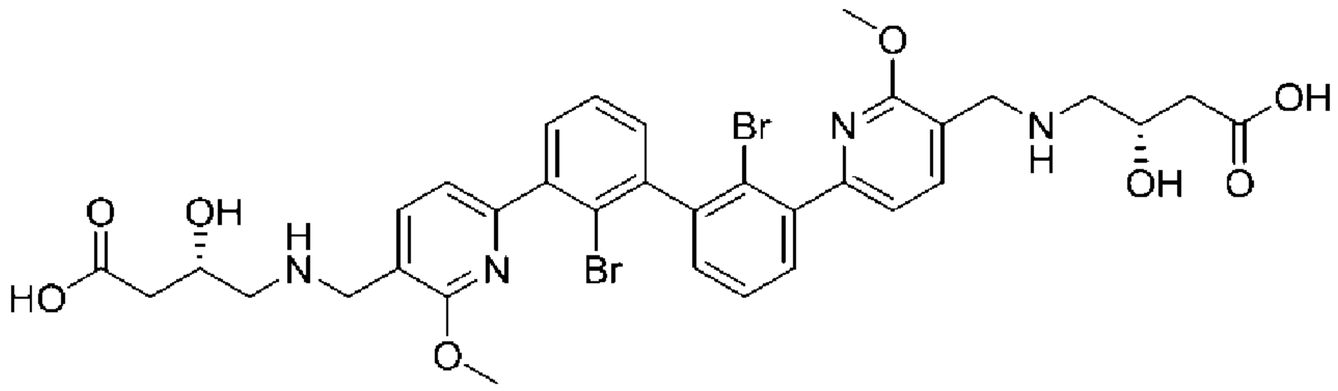
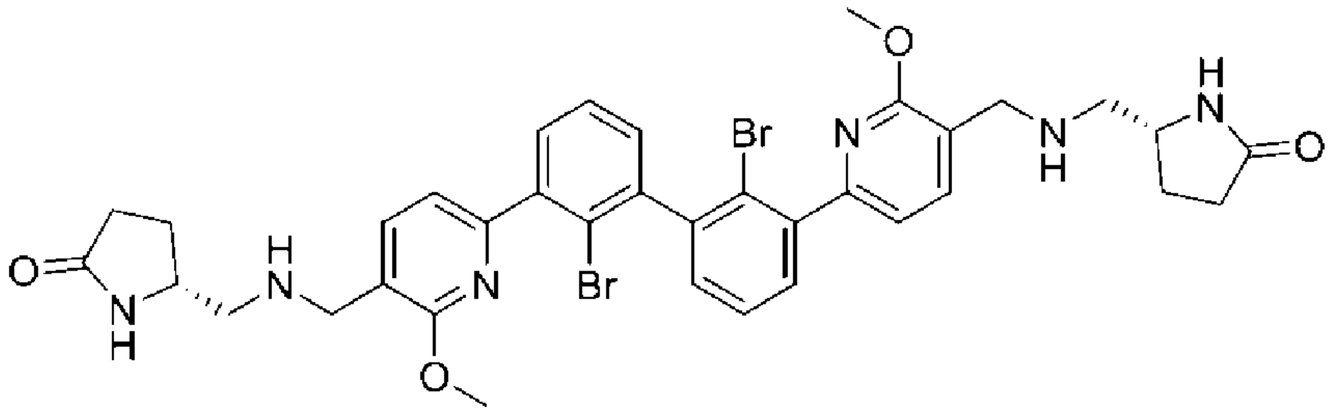
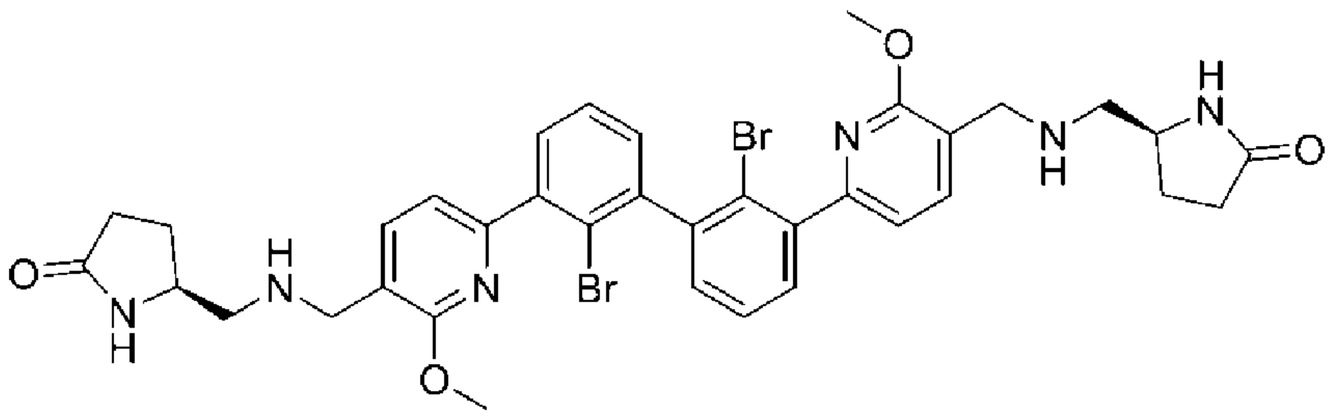
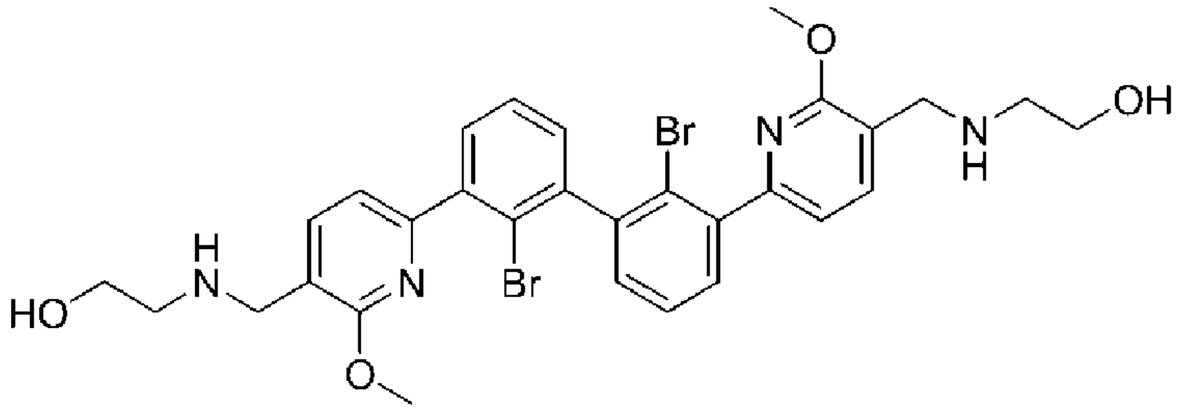
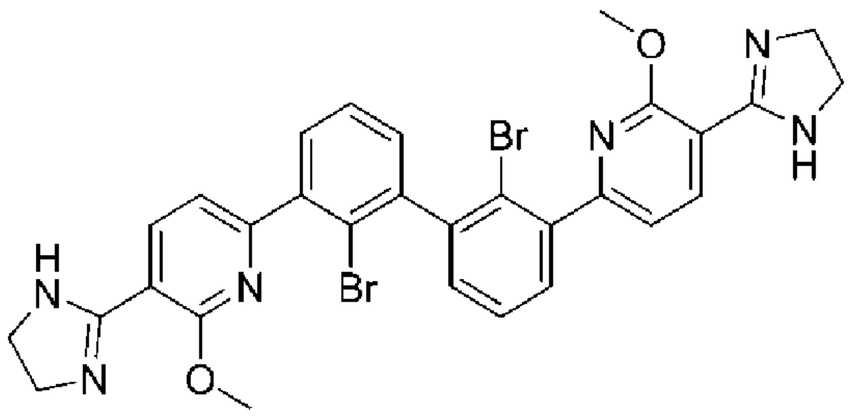
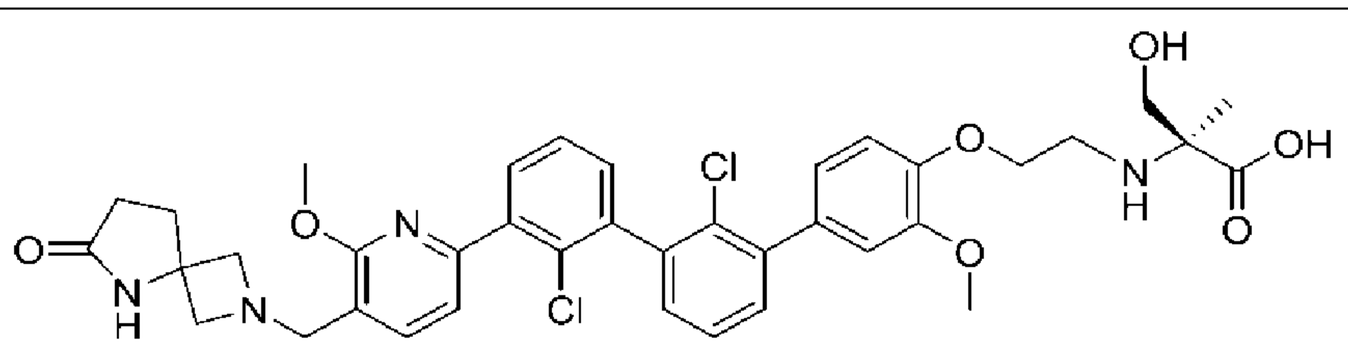
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
79		742.4	6
80		718.2	6
81		611.2	12
82		504.2	6
83		592.2	6
84		698.3	6

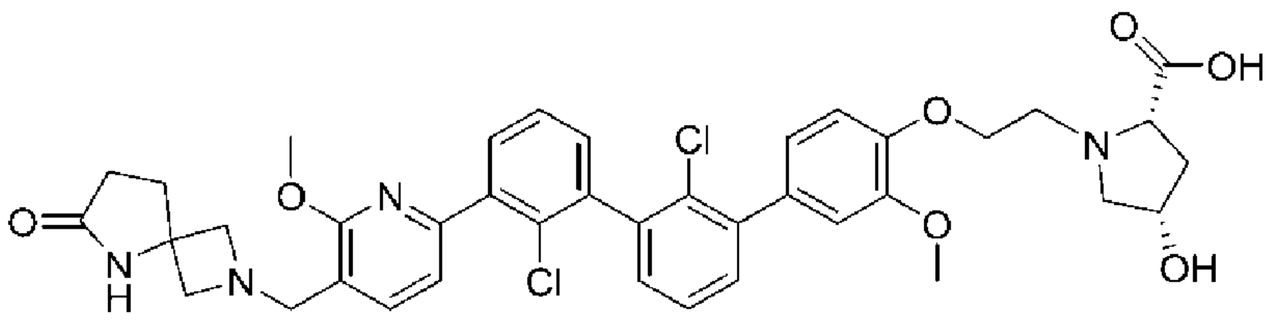
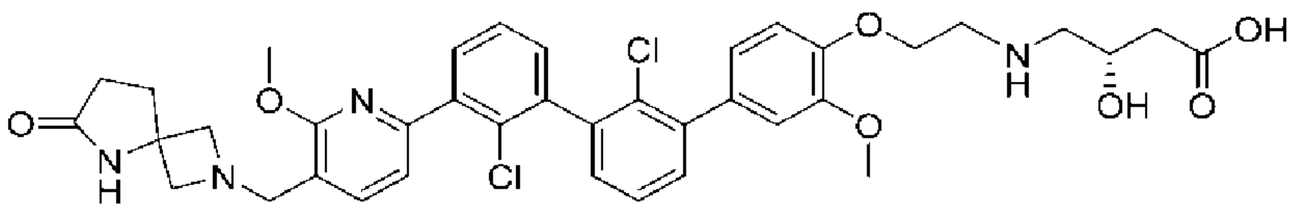
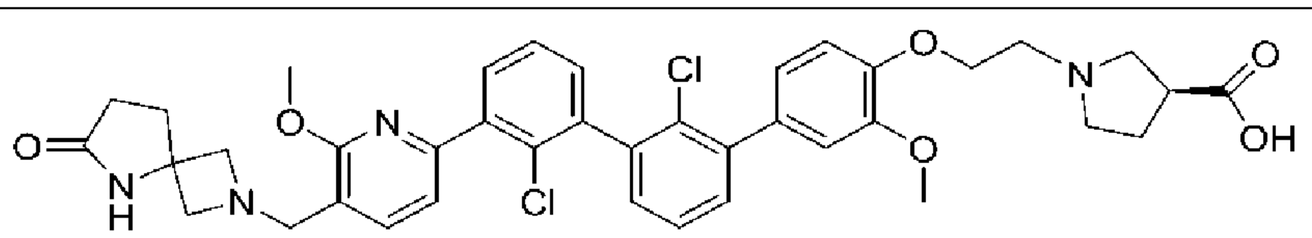
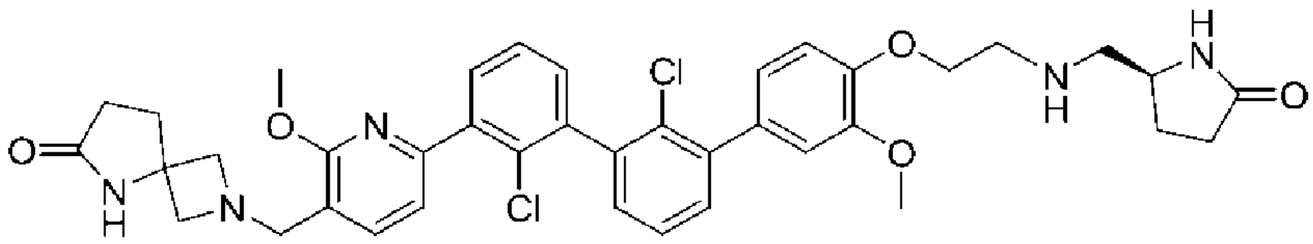
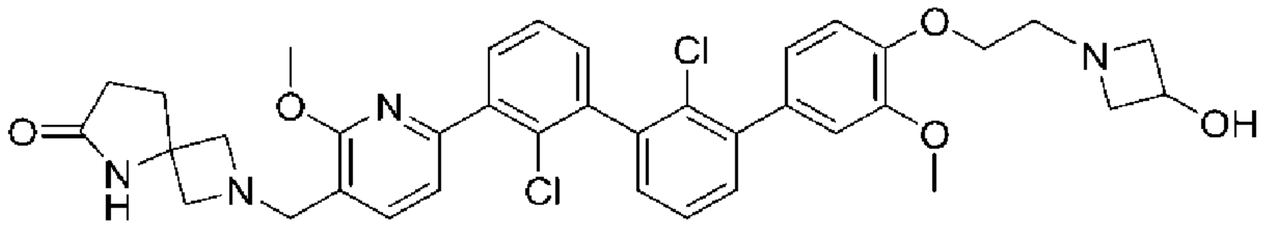
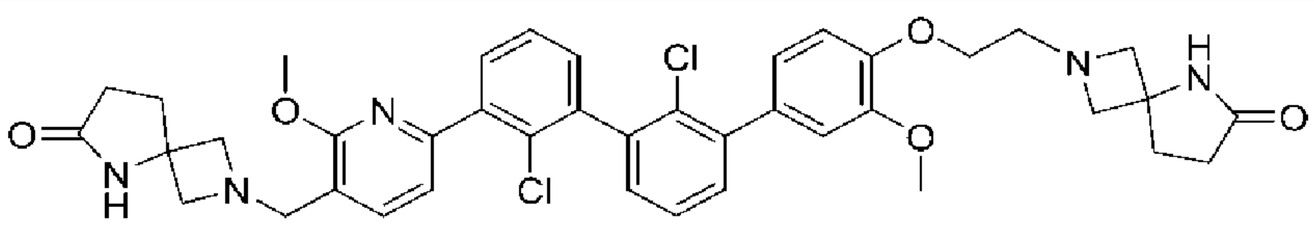
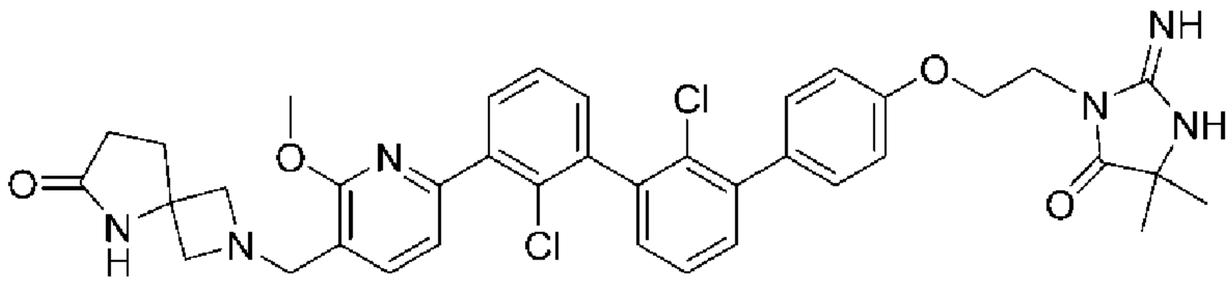
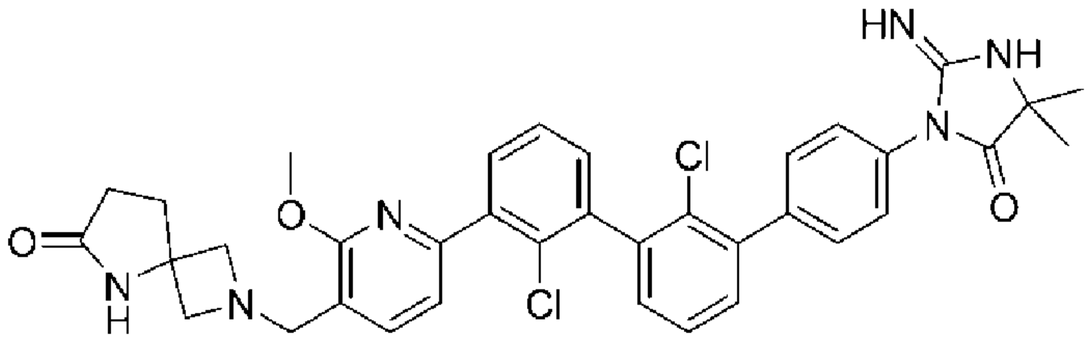
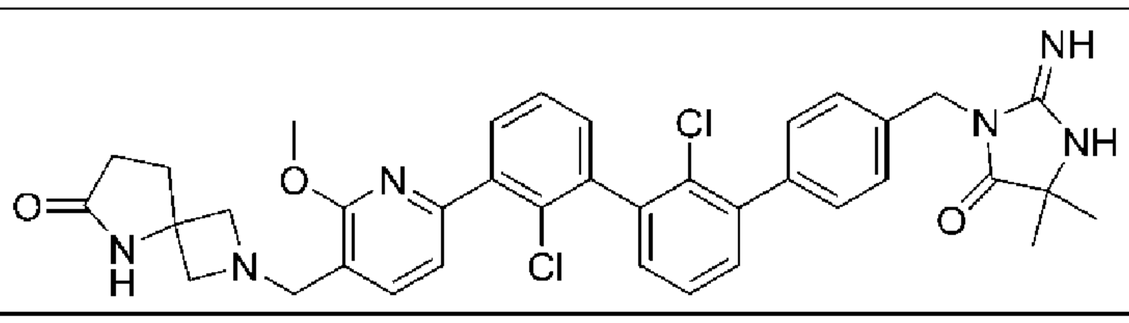
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
85		582.3	6
86		497.1	6
87		575.5	6
88		531.1	6
89		749.4	6
90		609.3	6

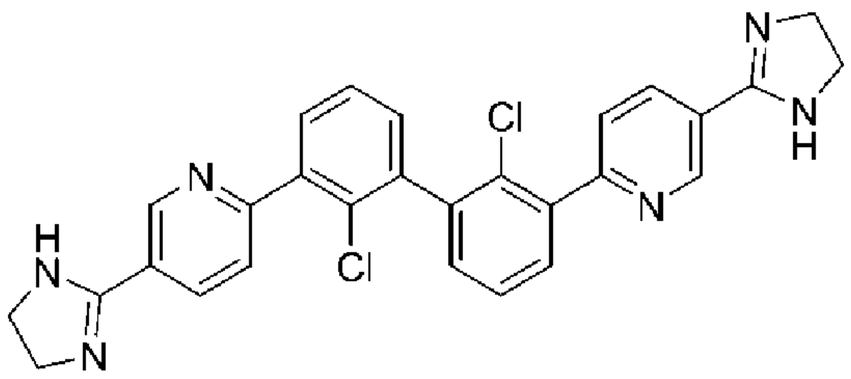
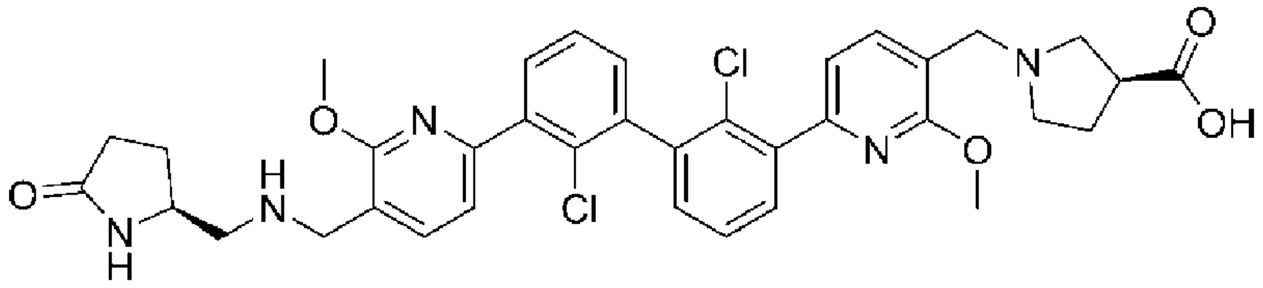
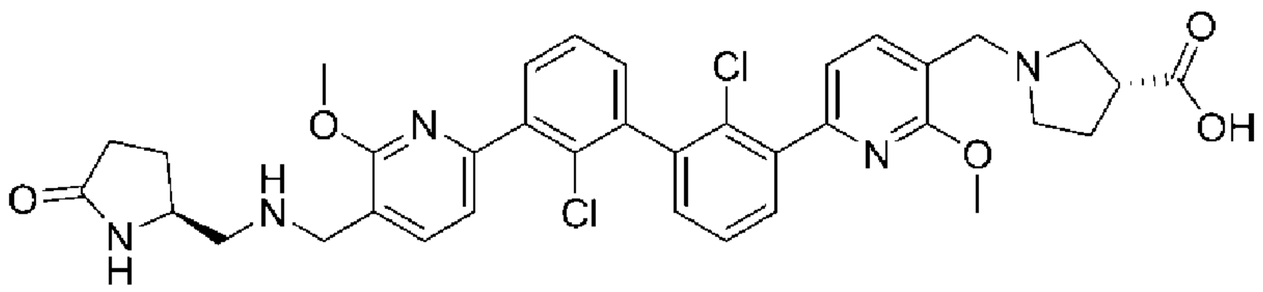
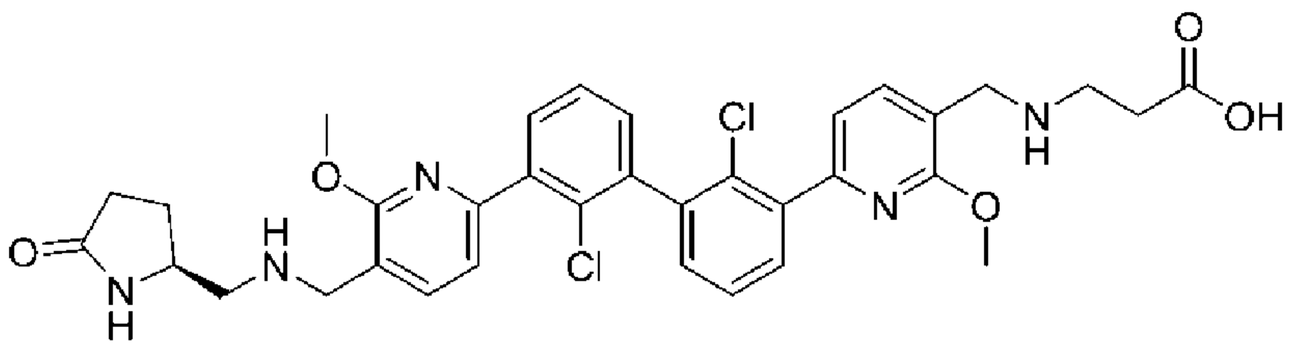
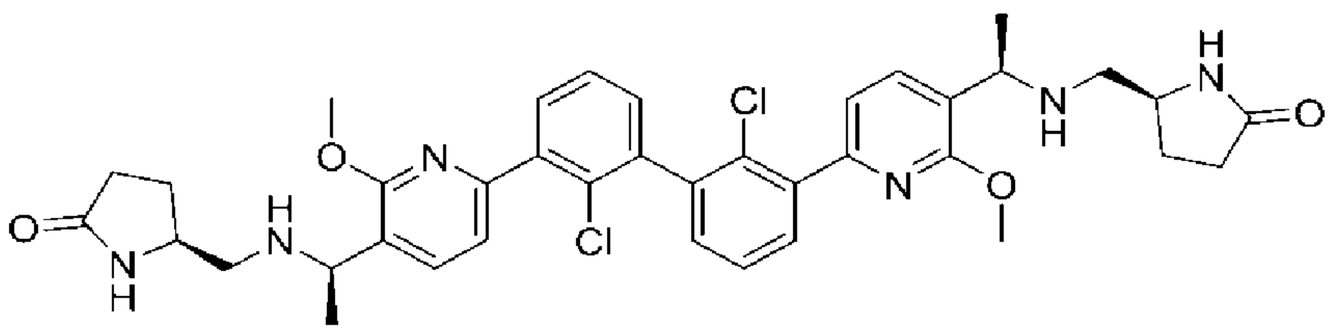
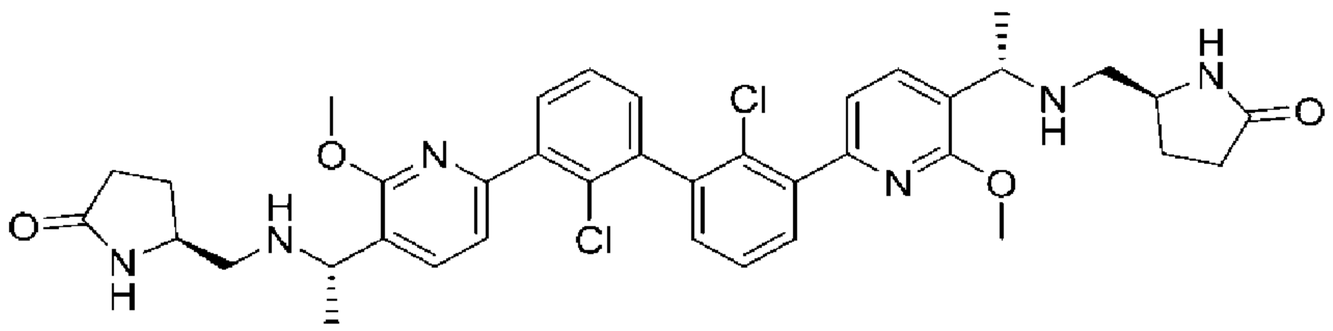
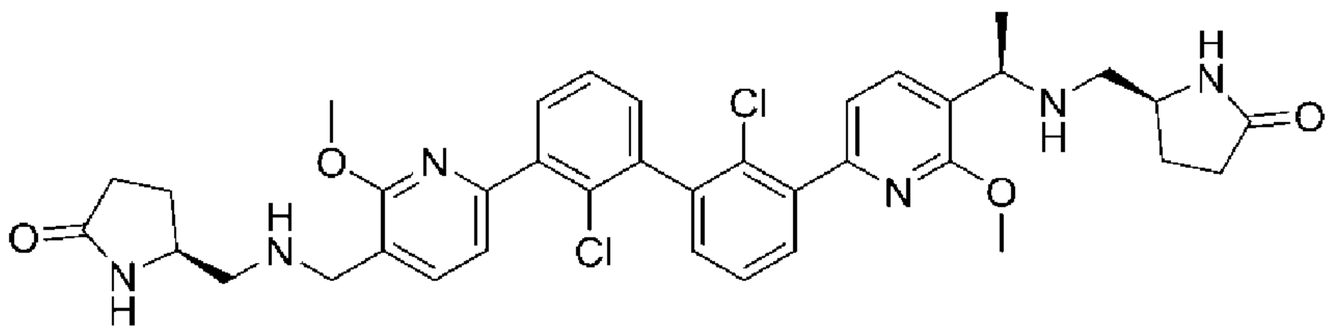
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
91		725.3	6
92		619.2	6
93		731.4	6
94		707.2	6
95		591.4	6
96		667.2	12

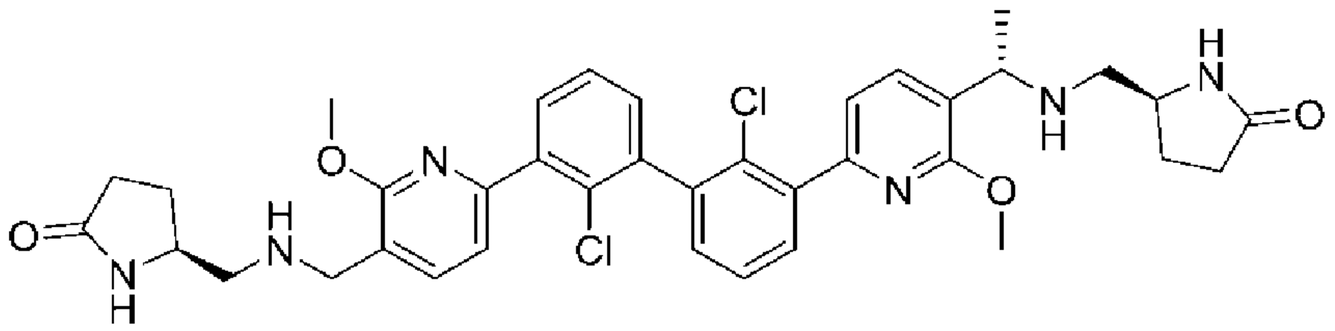
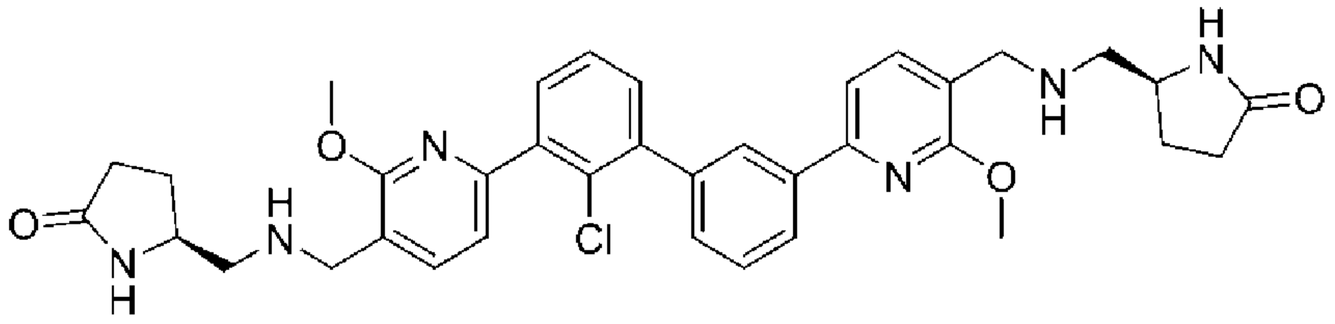
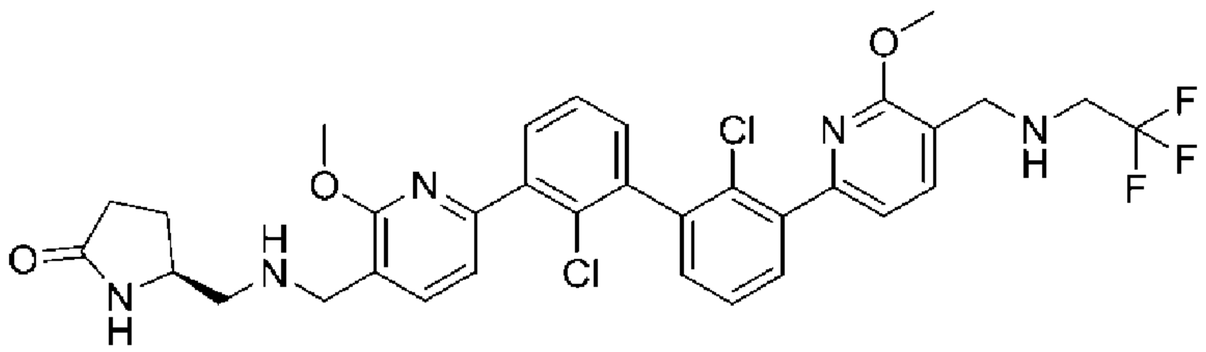
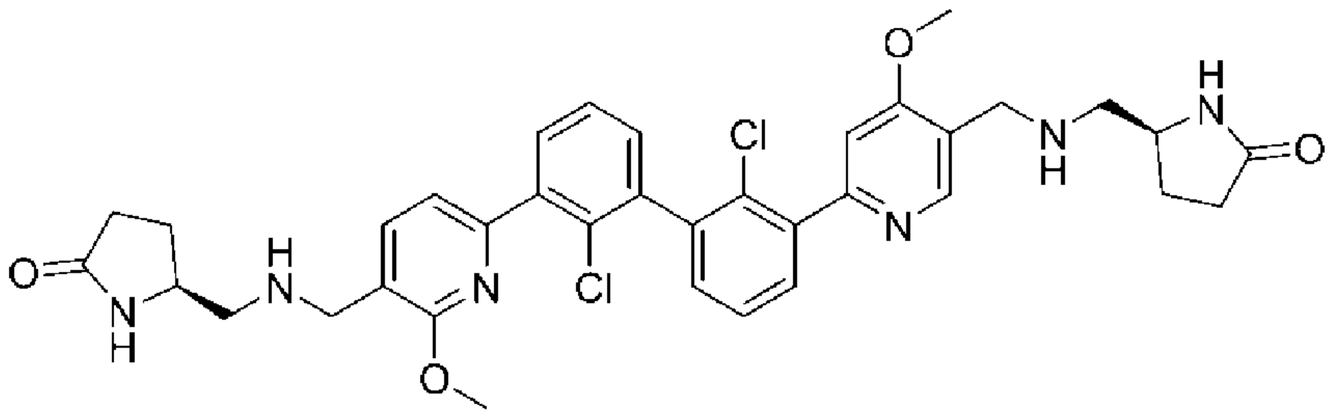
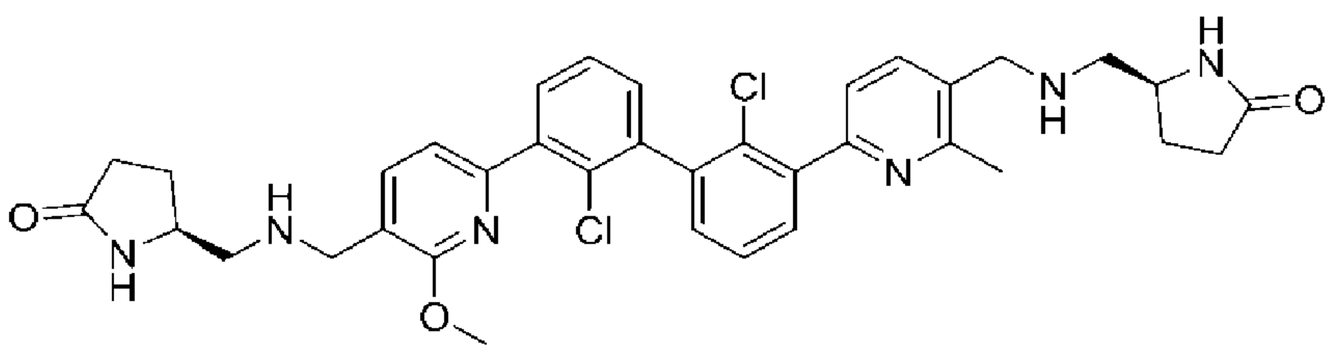
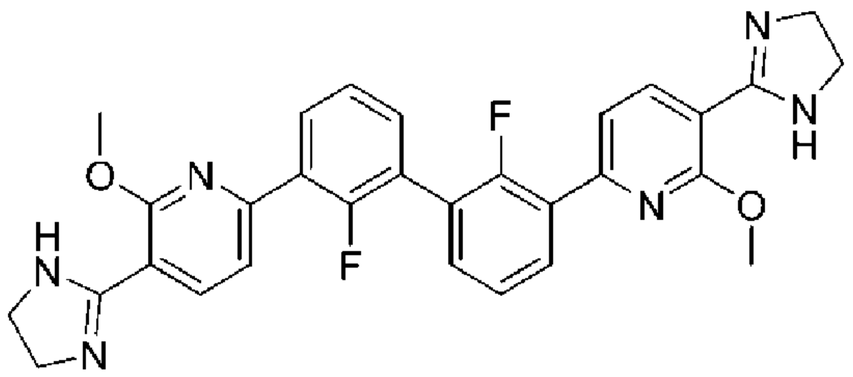
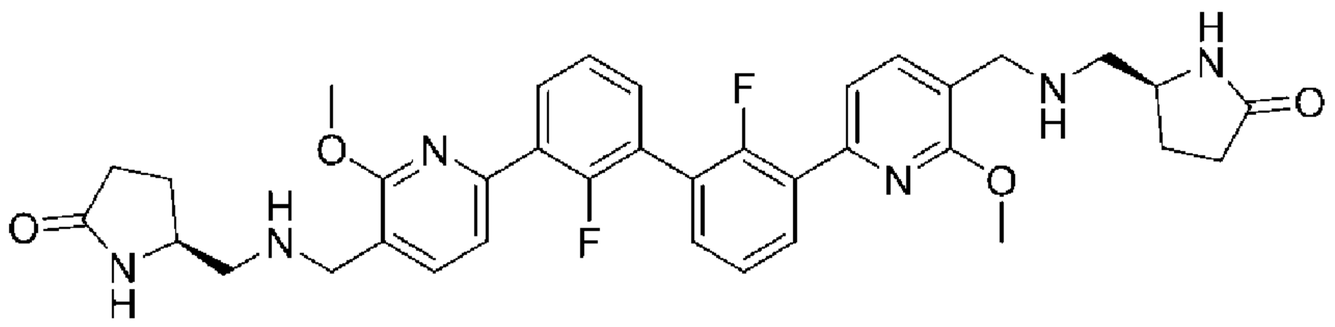
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
97		767.2	12
98		757.2	12
99		727.2	6
100		717.2	6
101		717.2	6
102		611.1	6

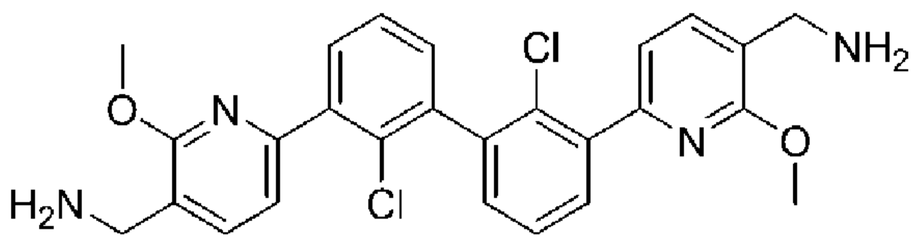
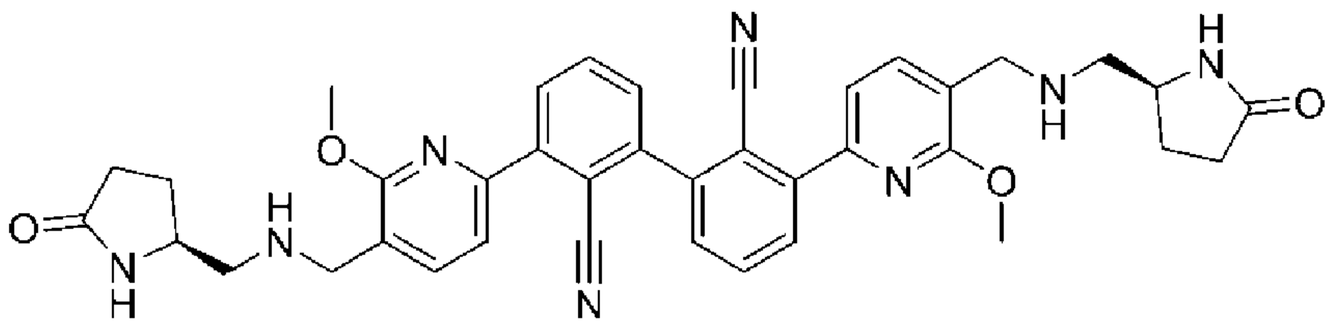
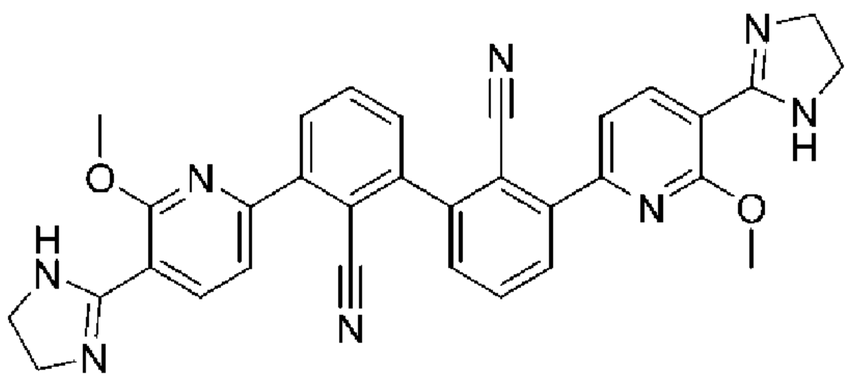
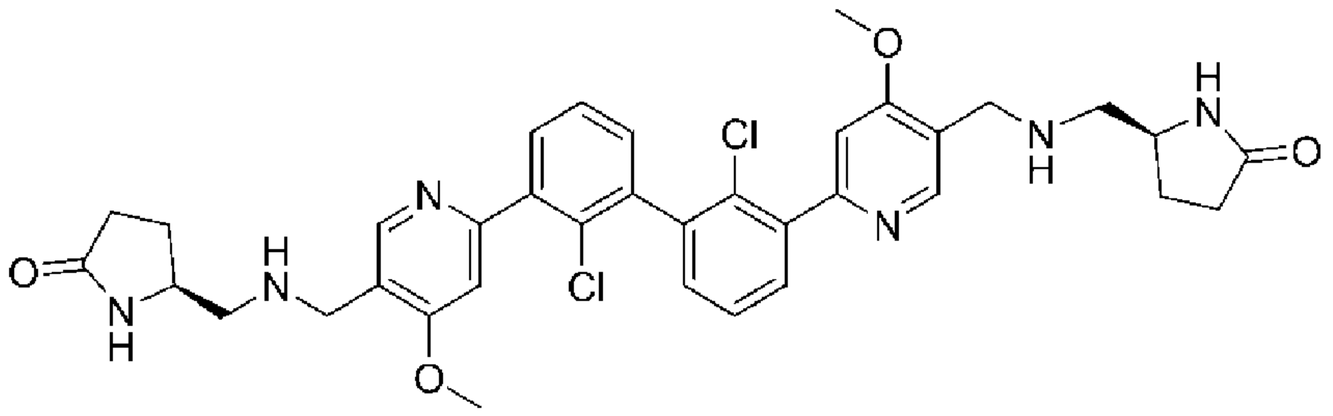
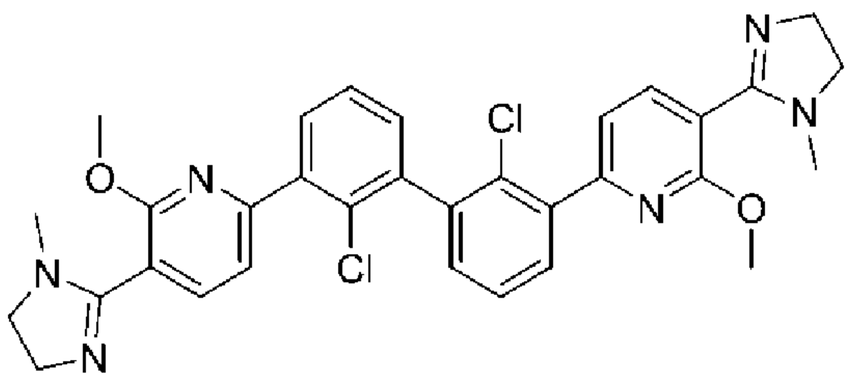
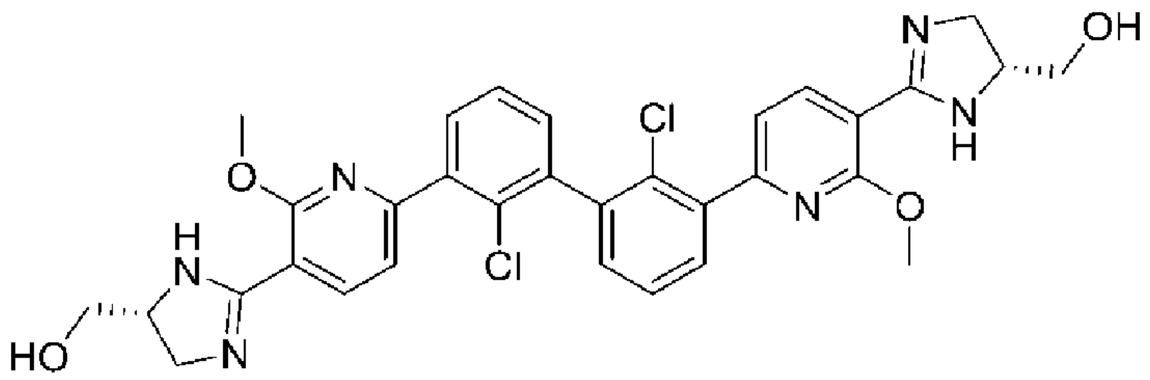
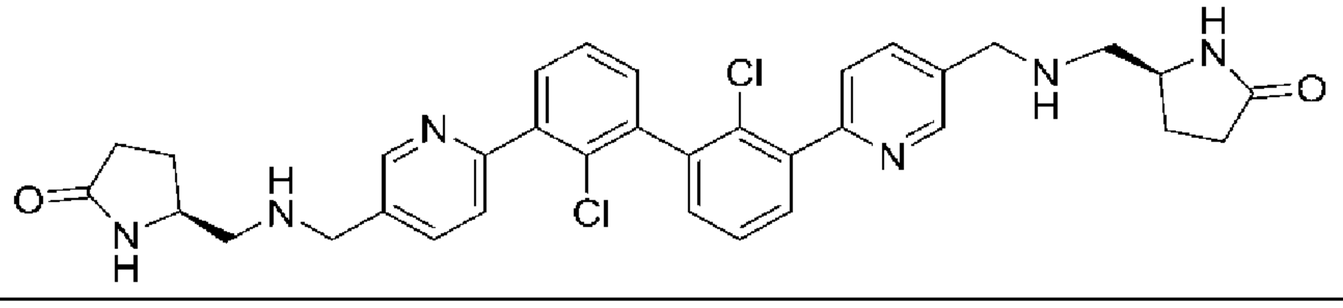
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
103		601.3	6
104		743.2	6
105		733.1	6
106		733.2	6
107		627.1	6
108		617.4	6

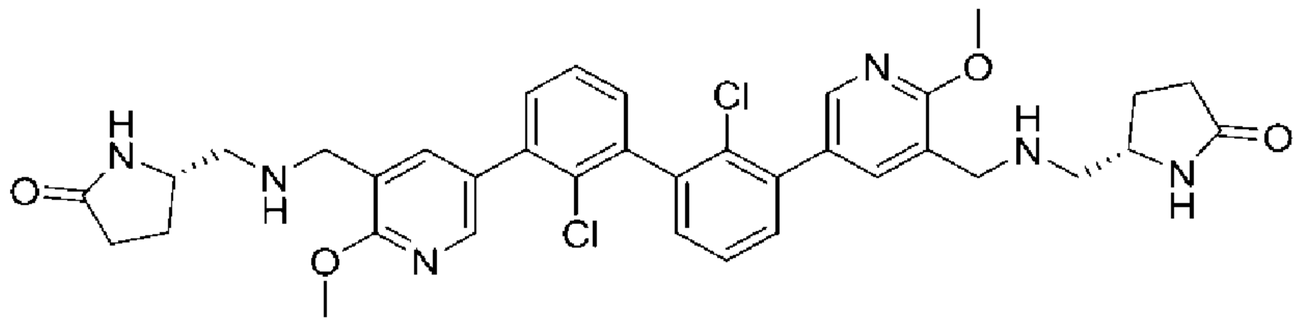
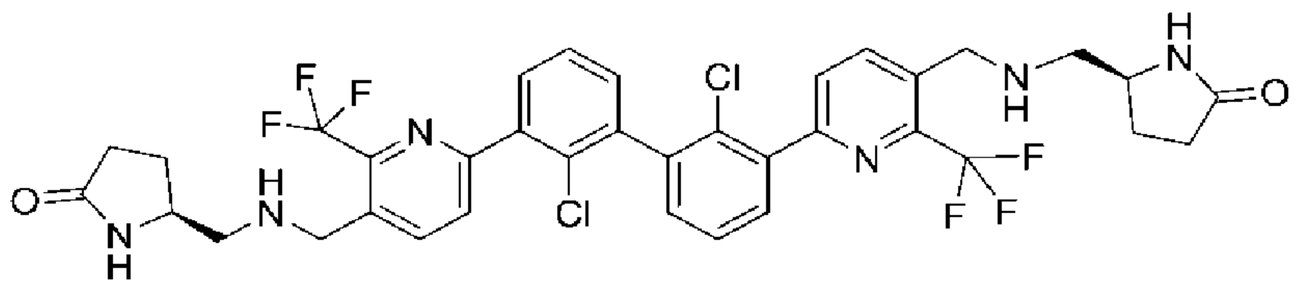
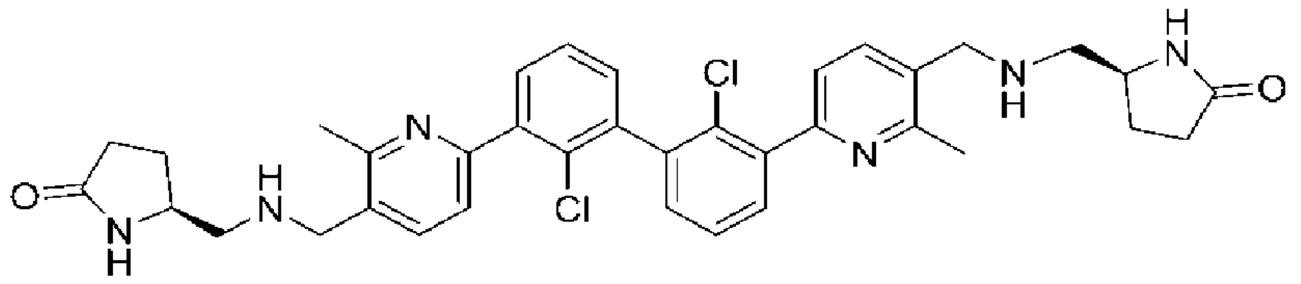
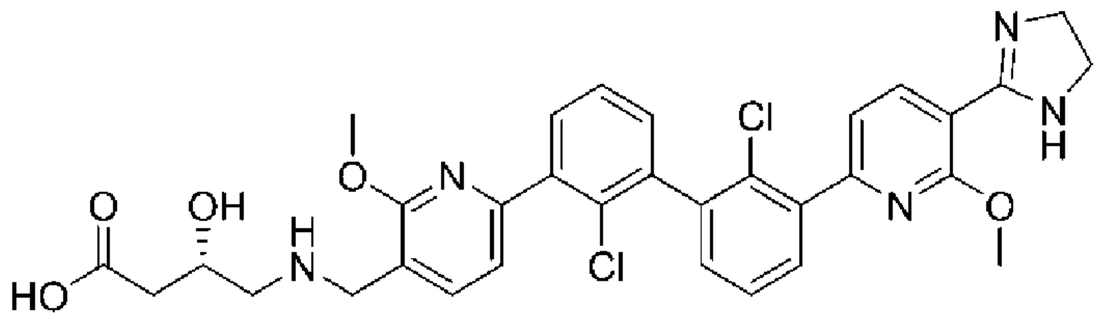
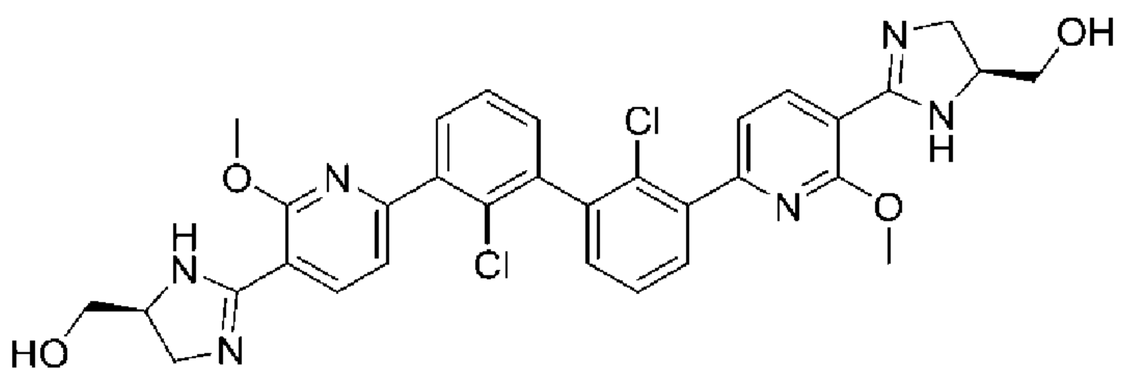
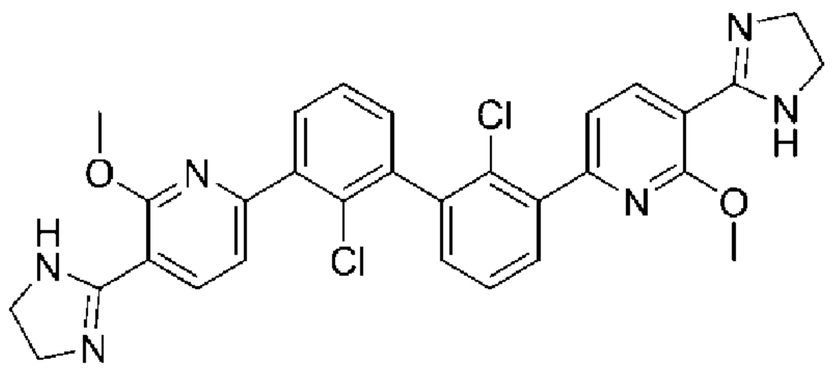
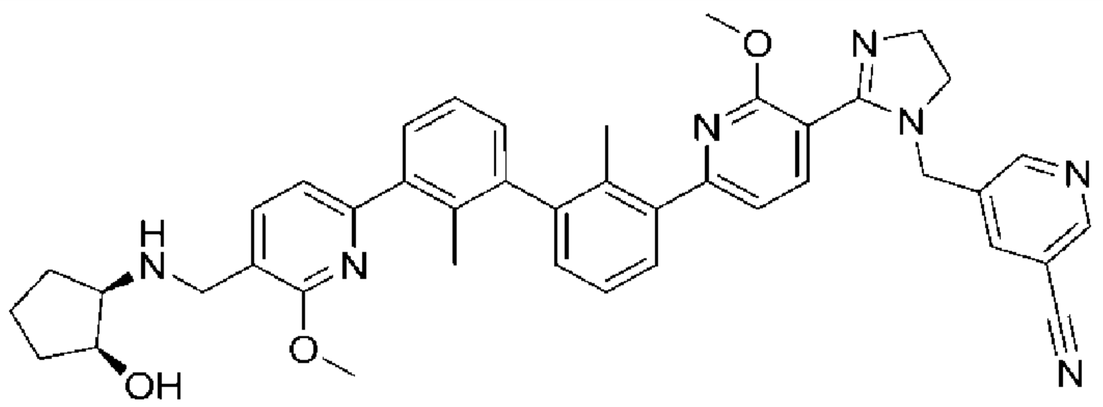
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
109		787.1	12
110		777.1	12
111		777.1	12
112		671.1	12
113		832.3	12
114		735.119	19

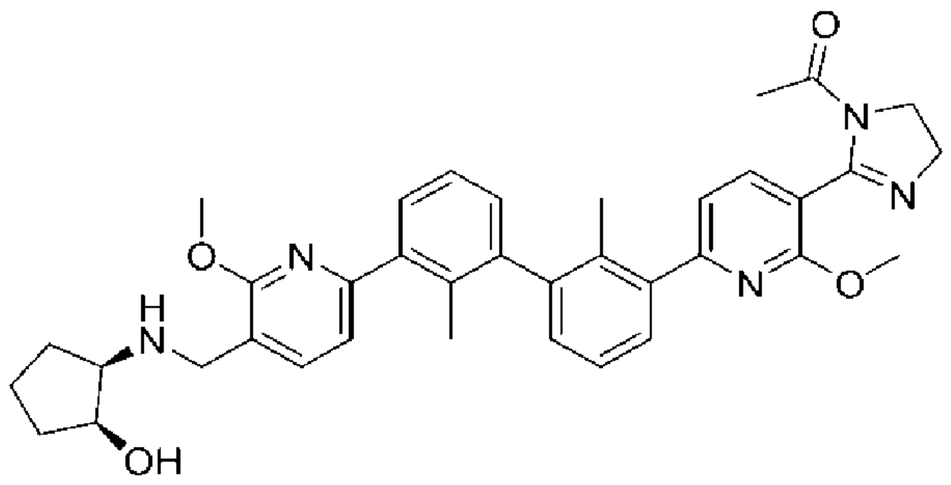
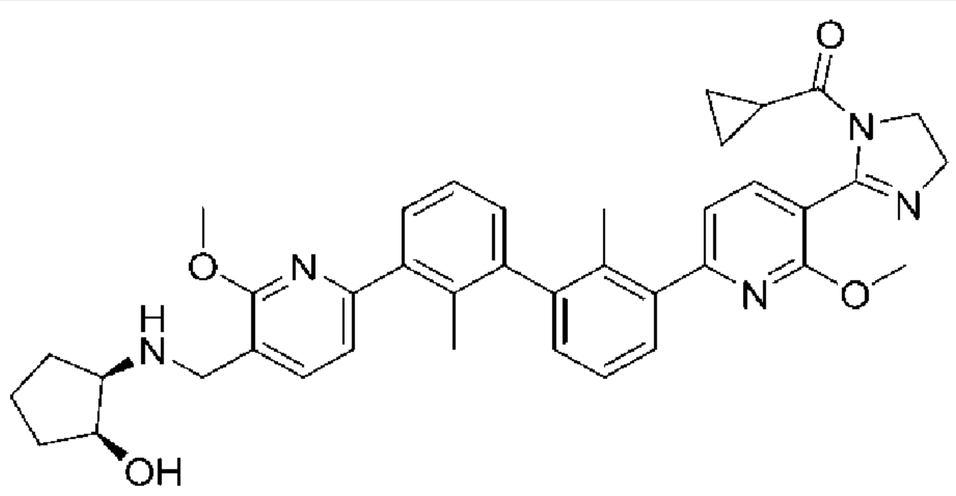
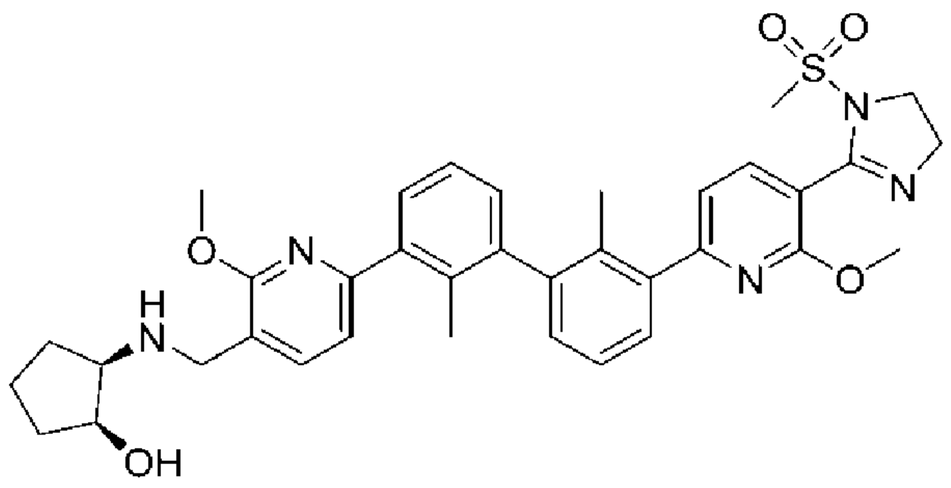
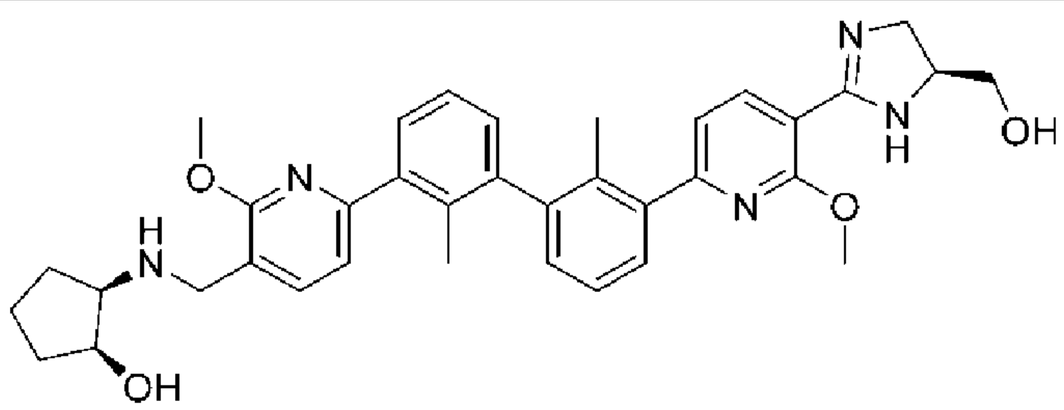
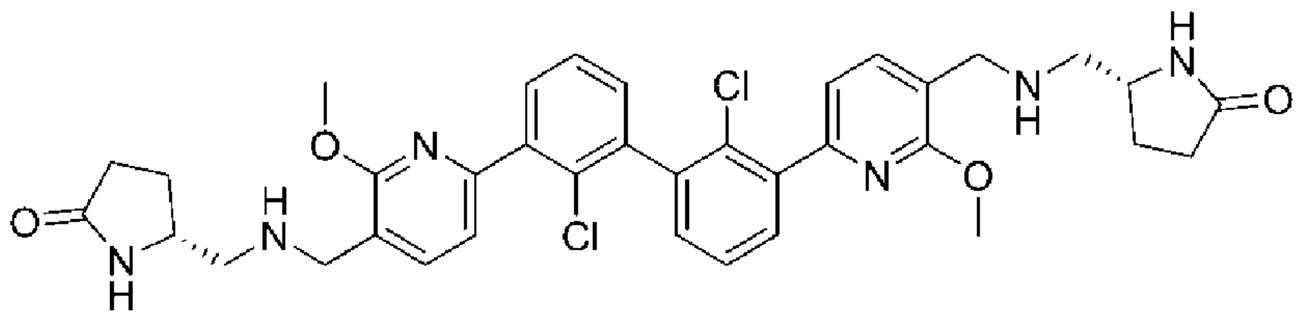
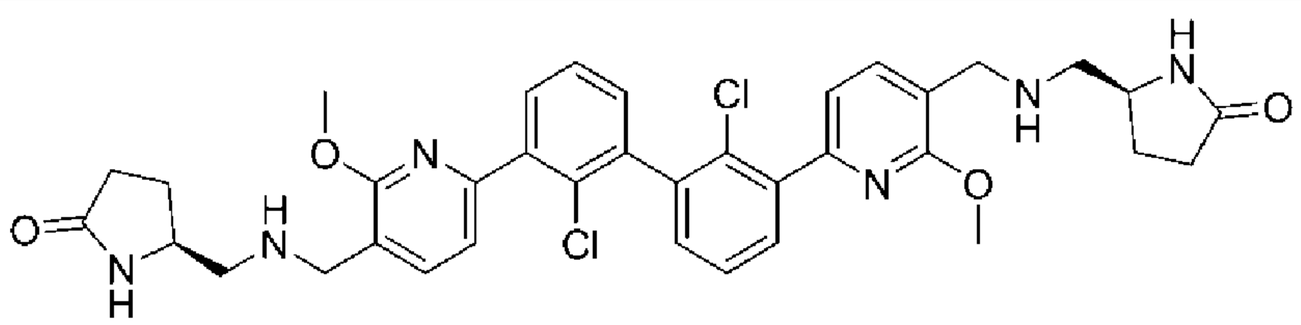
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
115		747.128	19
116		735.18	19
117		731.185	19
118		730.117	19
119		689.145	19
120		742.108	19
121		713.082	19
122		669.107	18
123		683.153	18

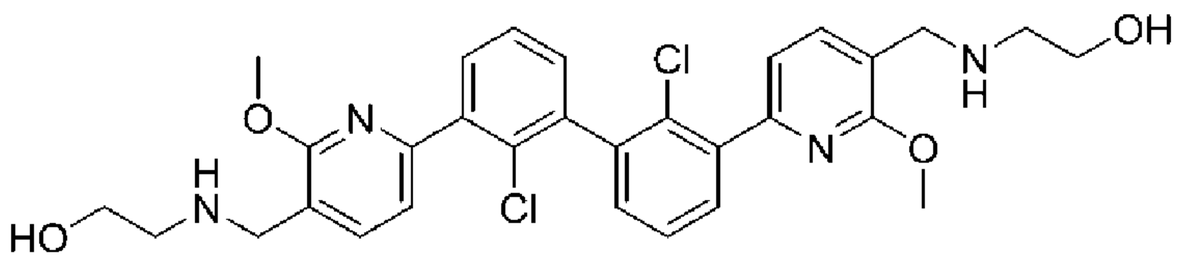
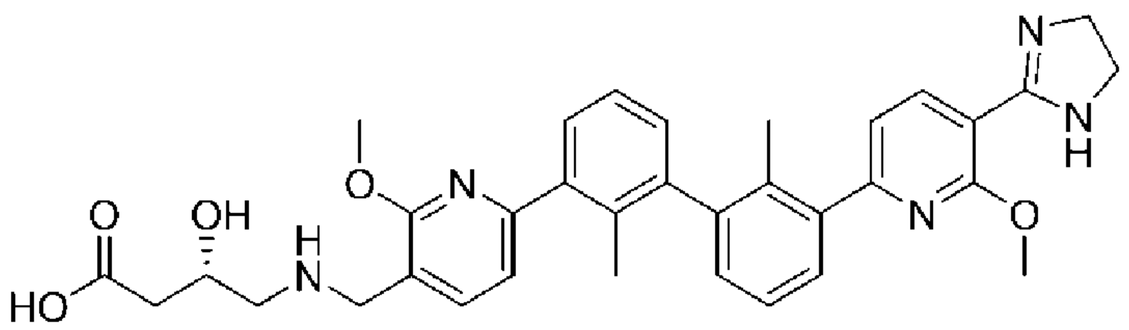
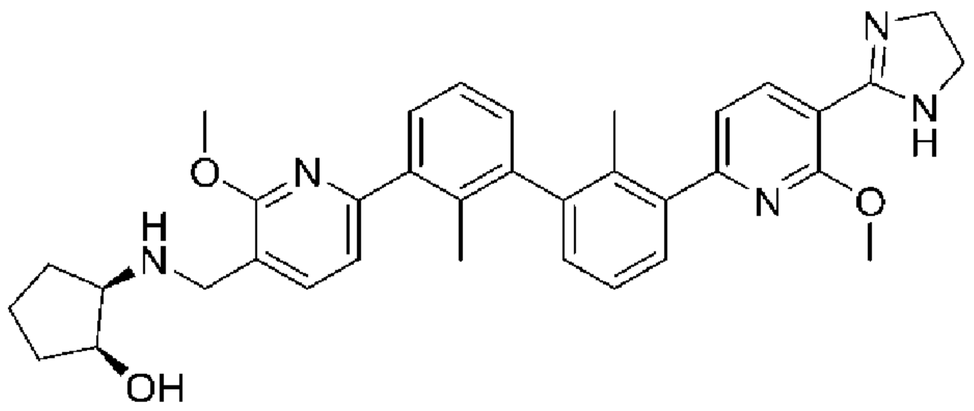
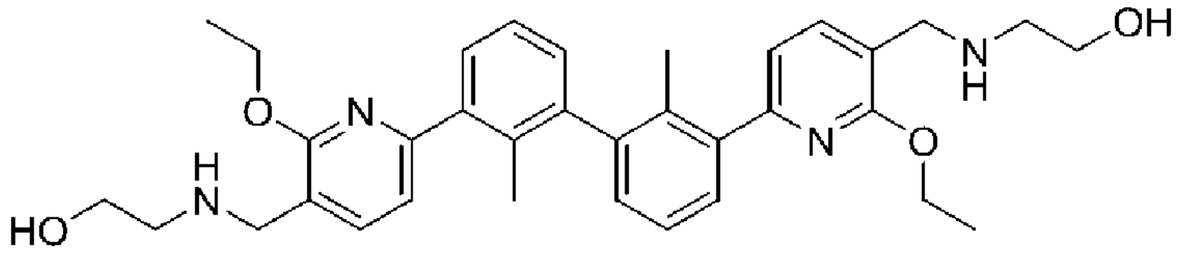
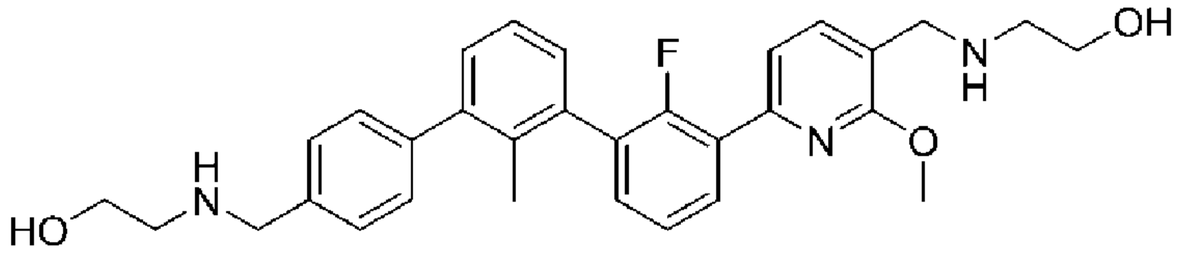
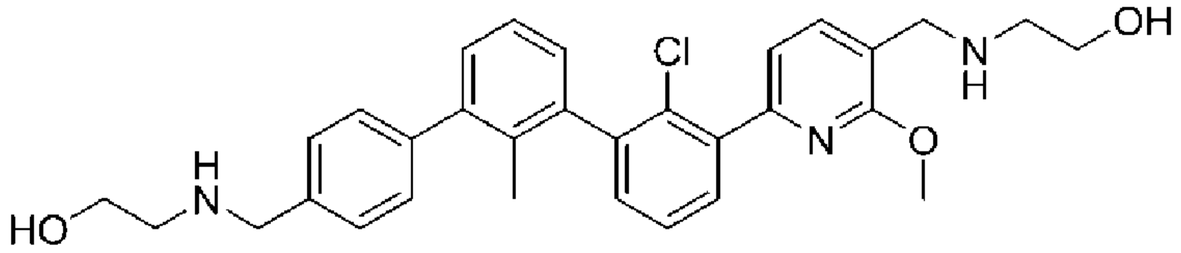
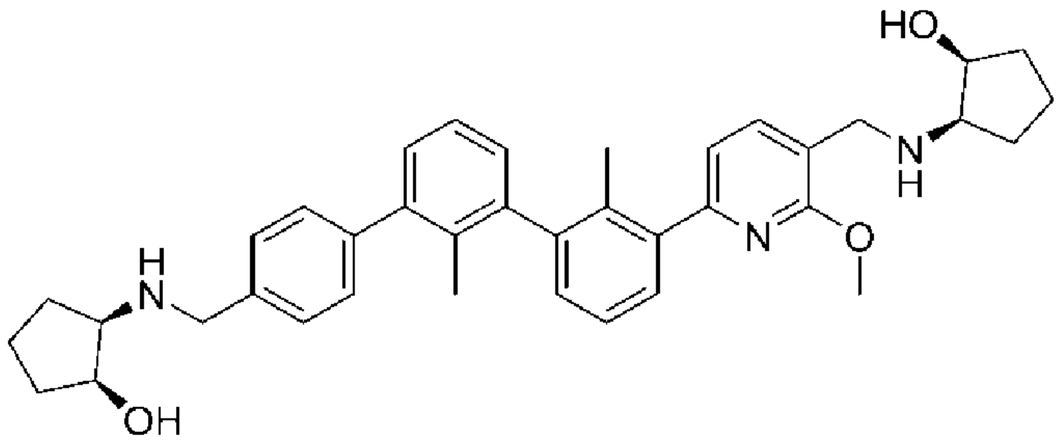
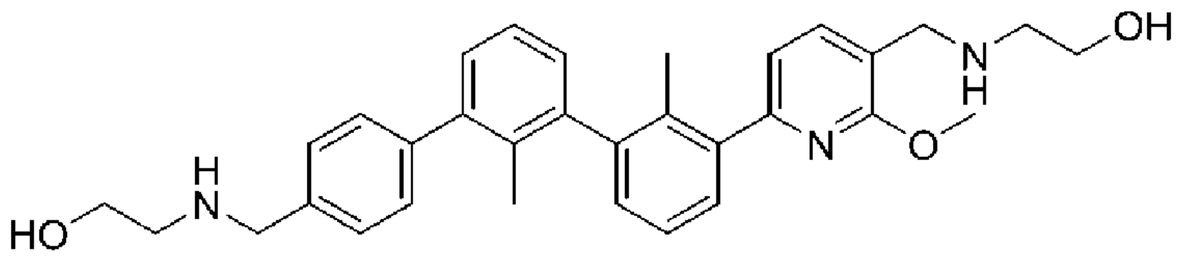
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
124		513.359	12
125		690.2	13
126		690.2	13
127		664.2	13
128		717.23	20
129		717.26	20
130		703.26	20

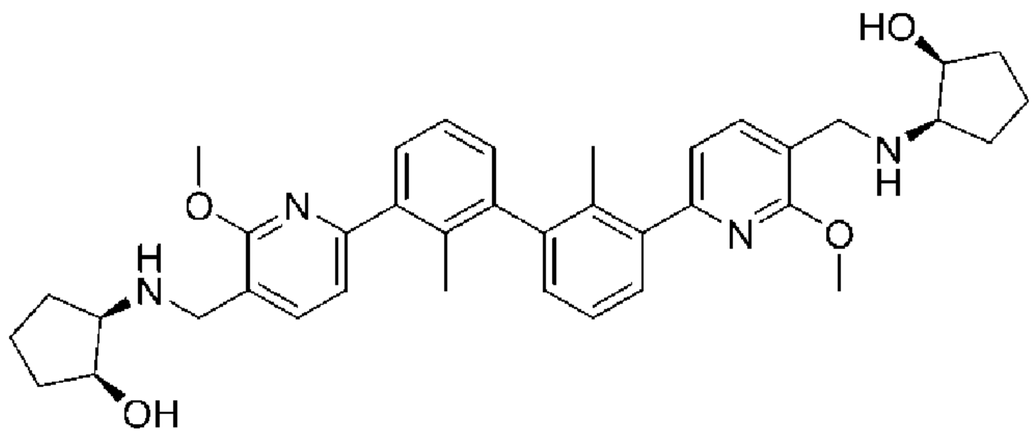
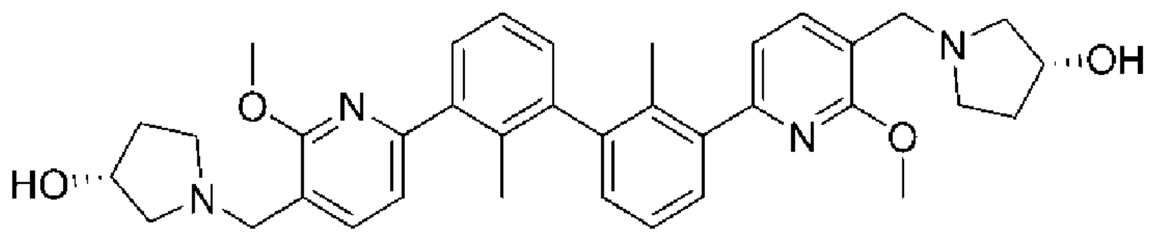
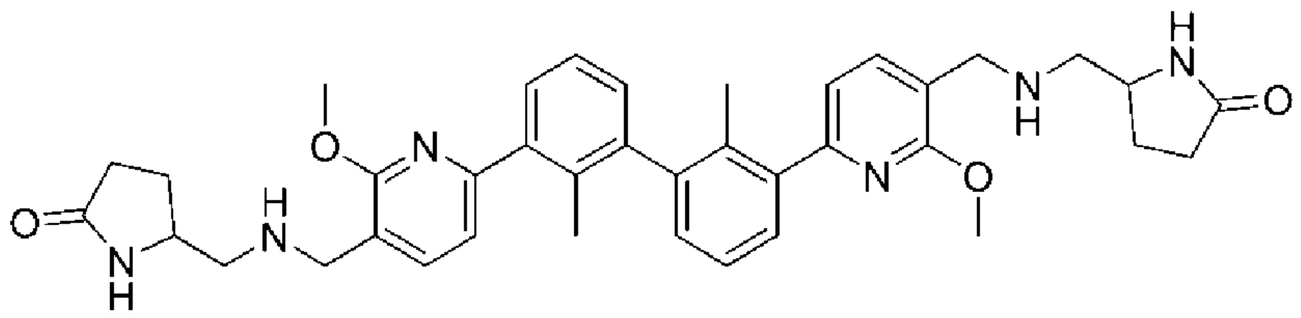
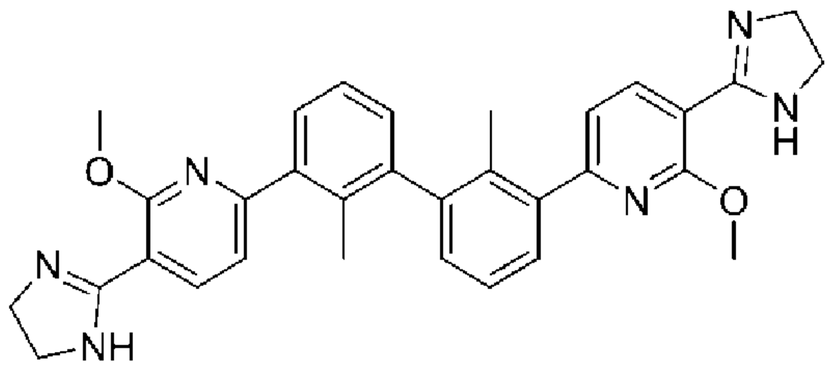
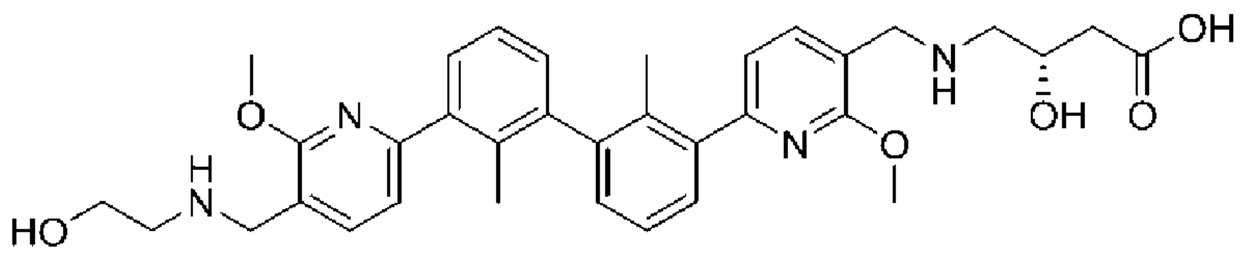
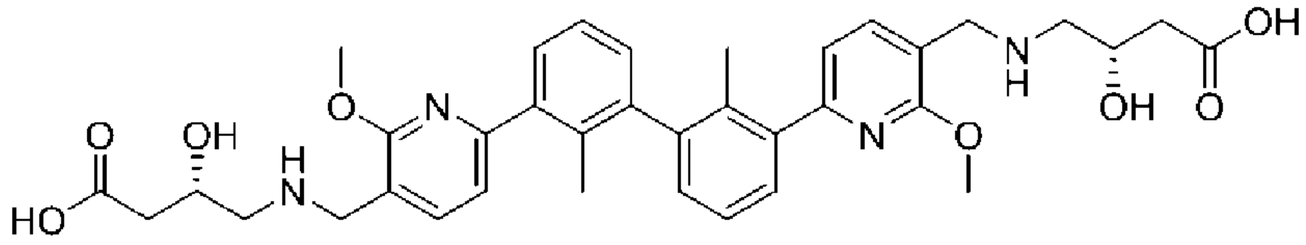
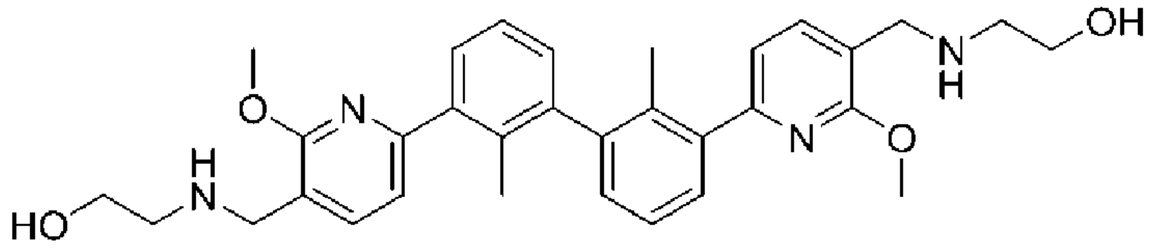
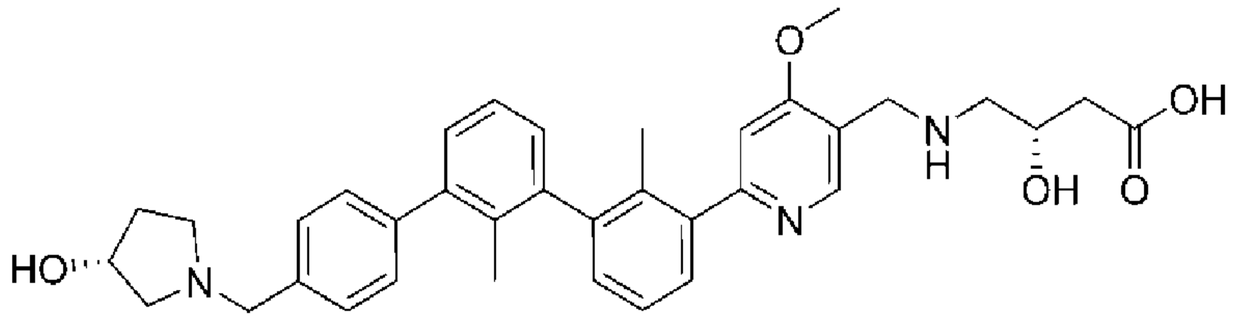
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
131		703.25	20
132		655.3	6
133		674.0	13
134		689.76	10
135		673.74	10
136		641.57	12
137		657.63	12

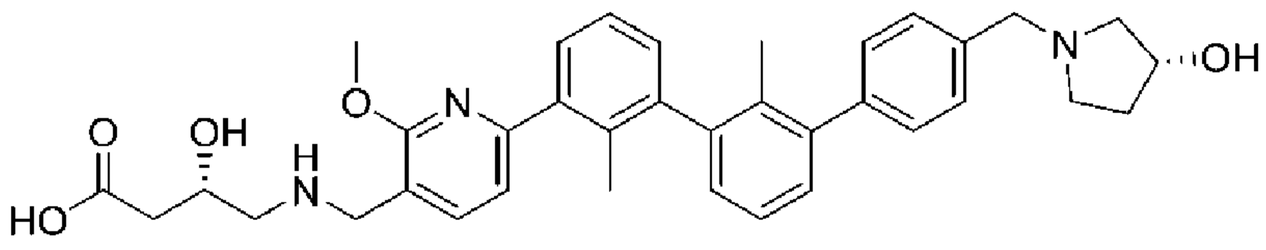
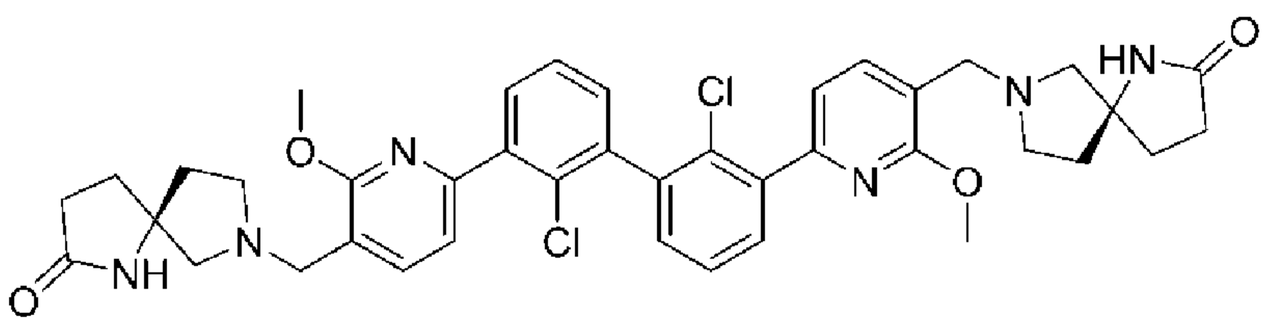
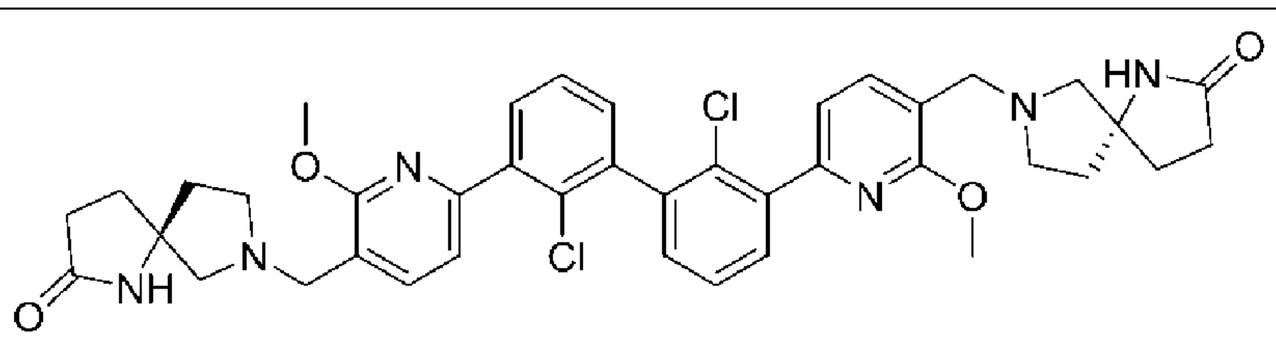
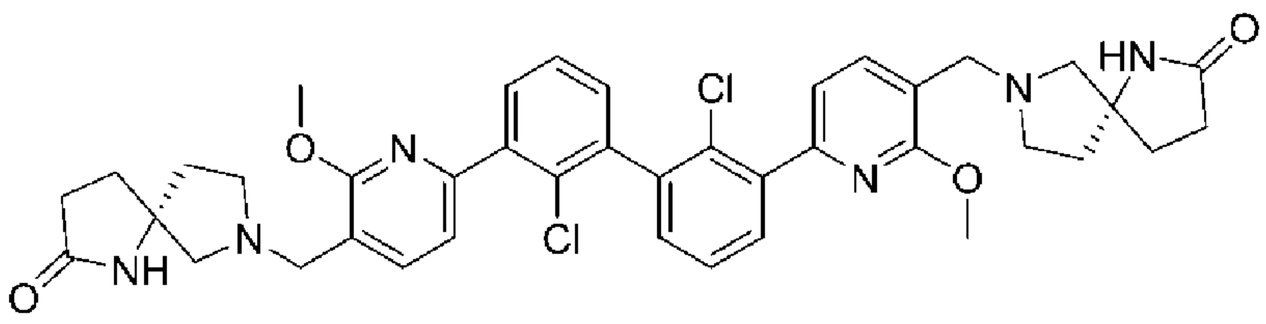
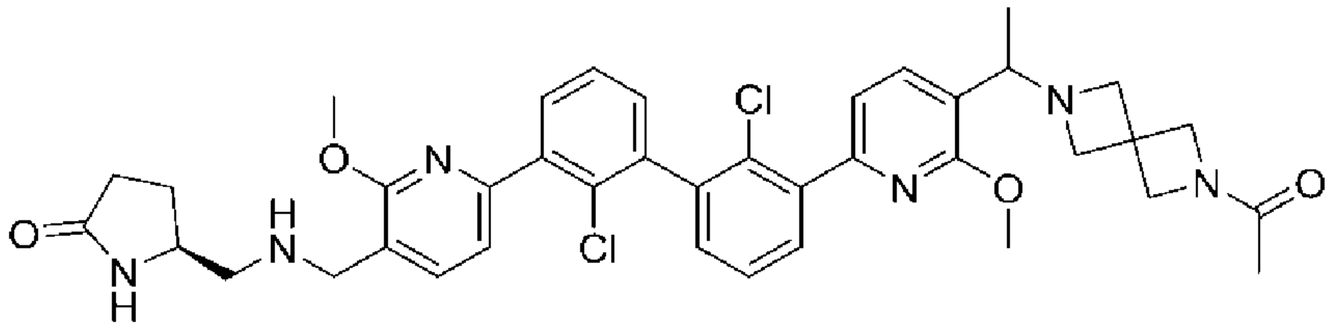
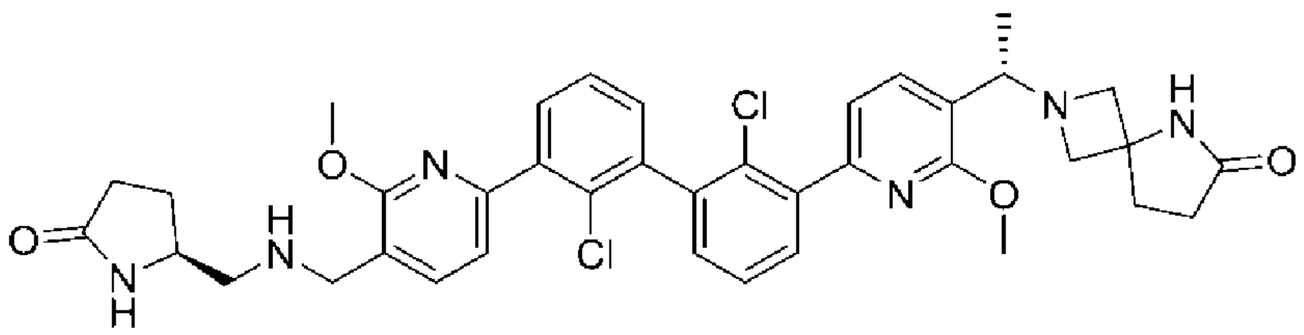
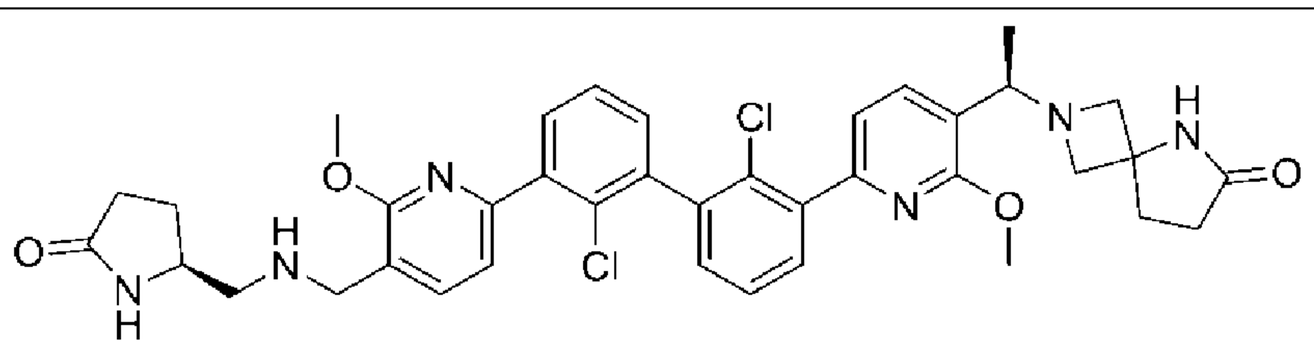
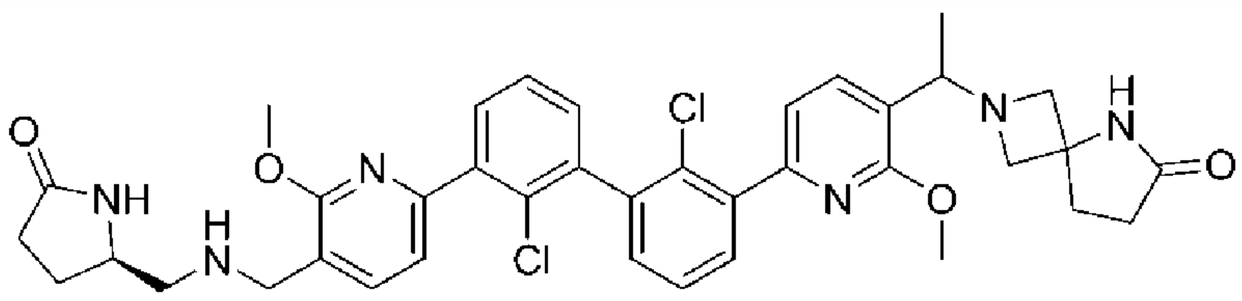
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
138		495.11	12
139		671.88	12
140		555.57	12
141		689.74	12
142		601.52	12
143		633.53	12
144		629.77	12

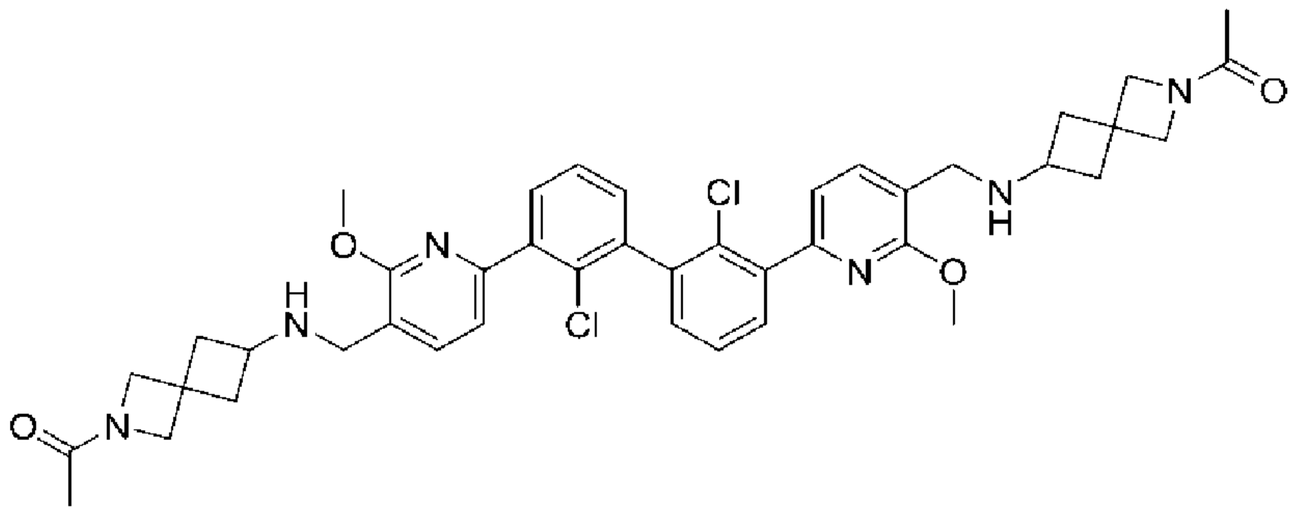
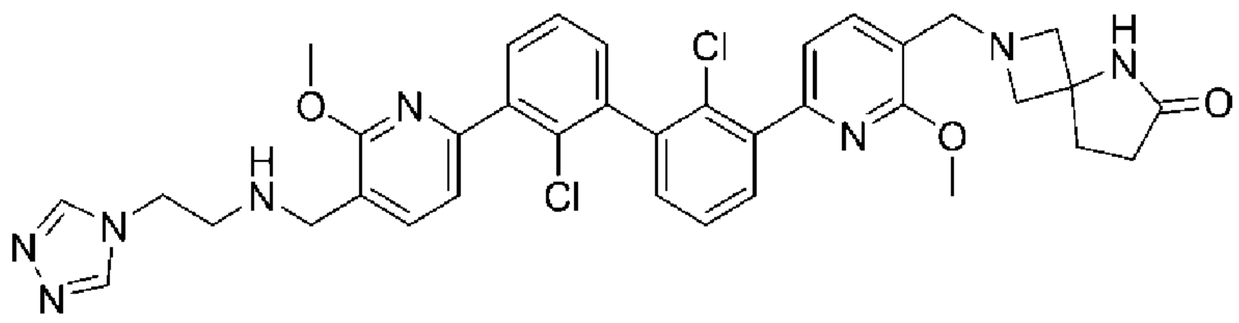
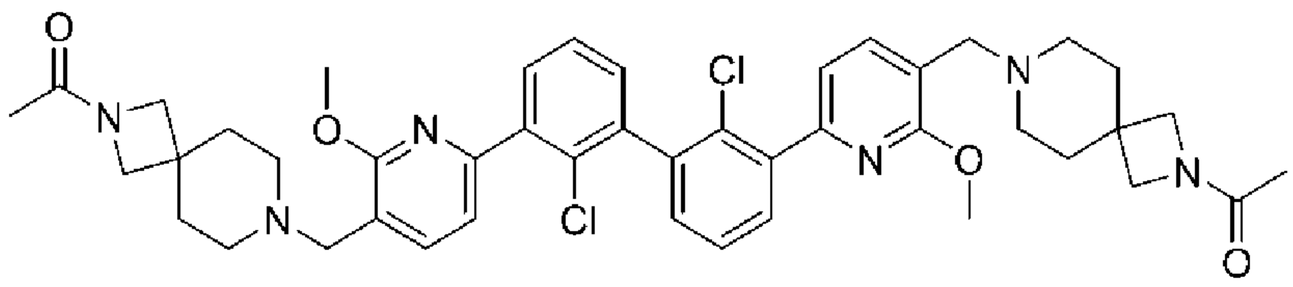
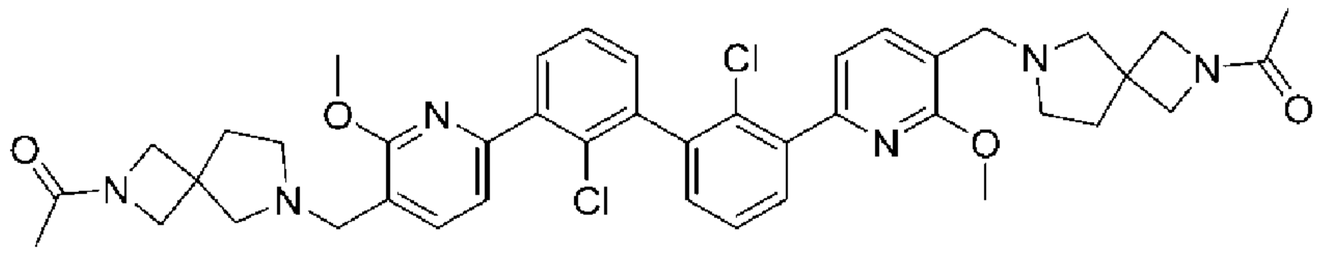
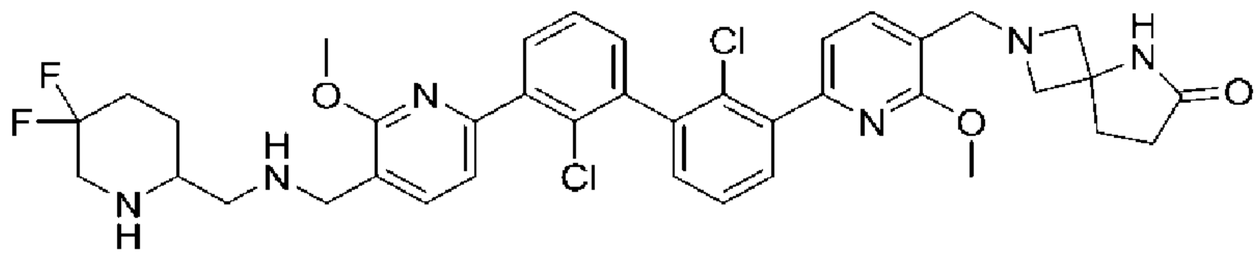
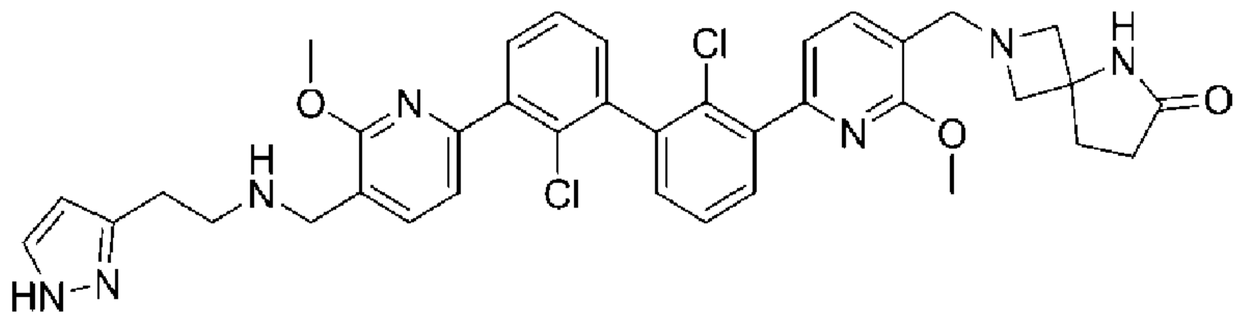
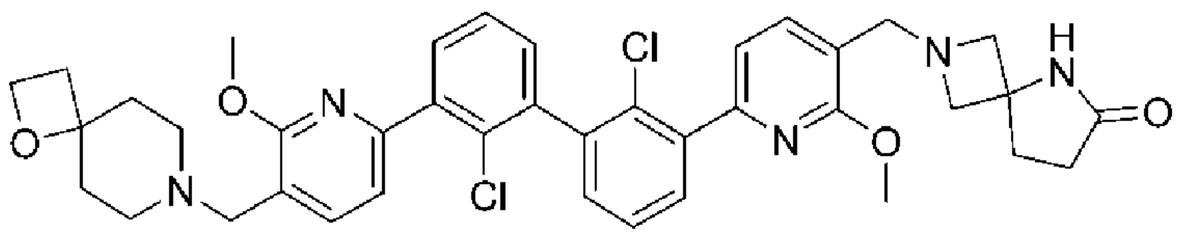
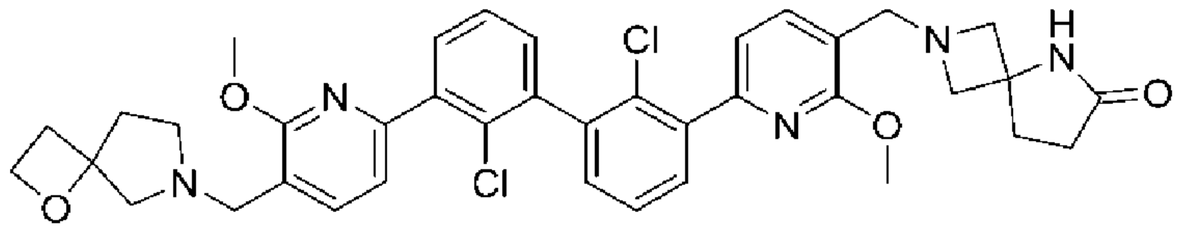
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
145		689.86	12
146		766.27	12
147		657.87	12
148		636.36	13
149		633.52	12
150		573.56	12
151		694.71	21

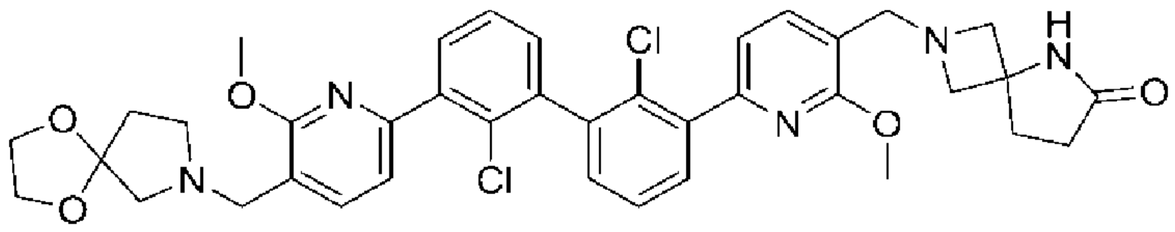
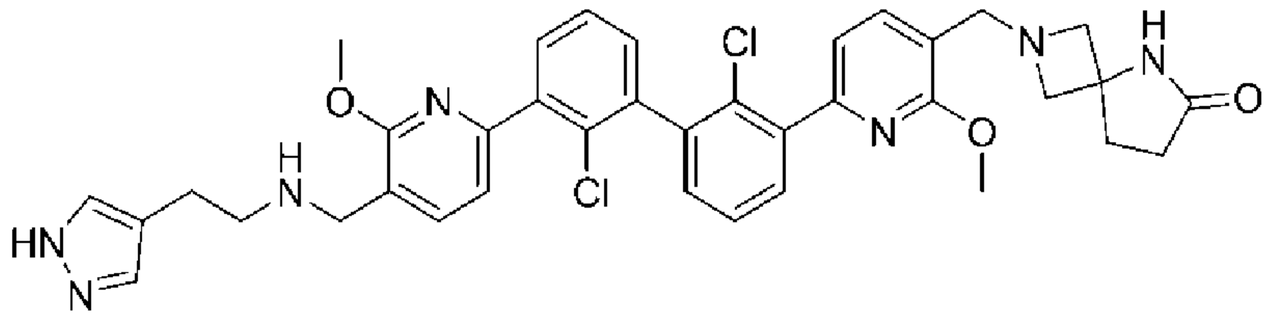
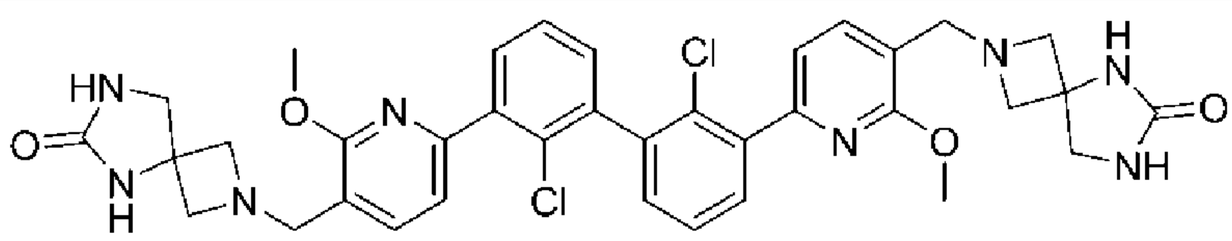
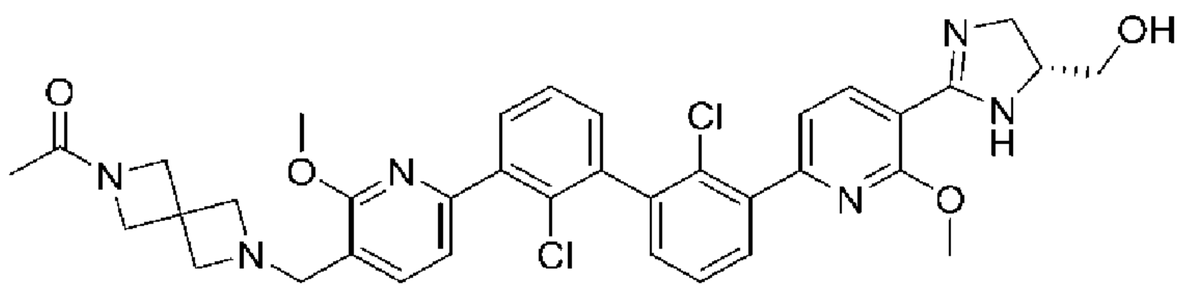
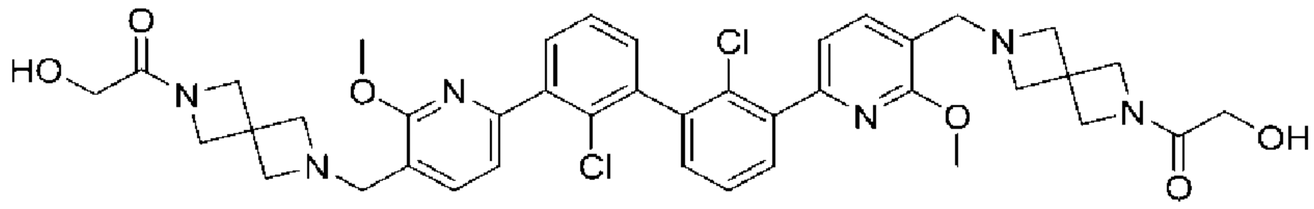
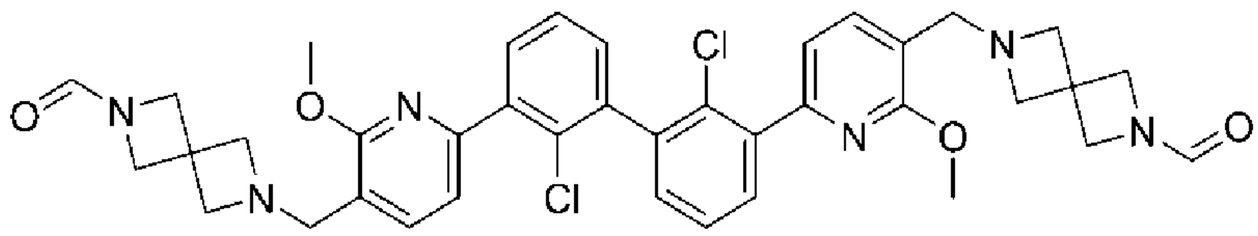
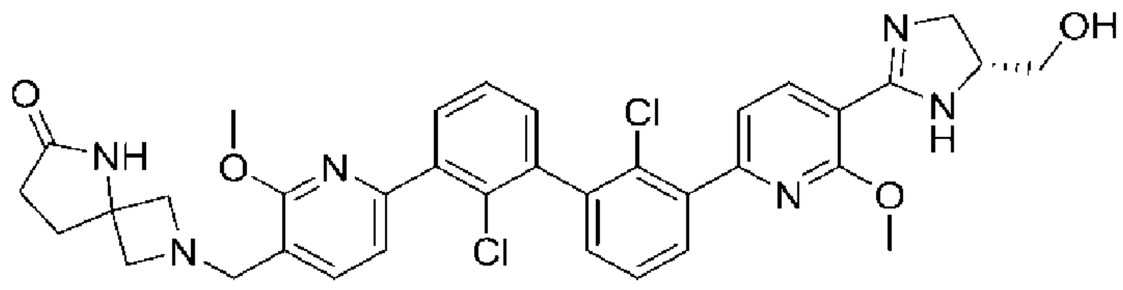
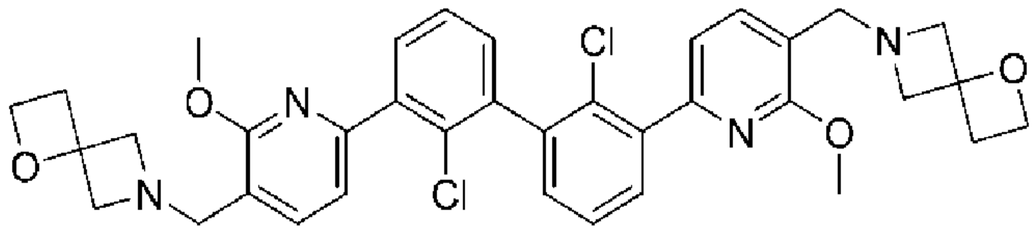
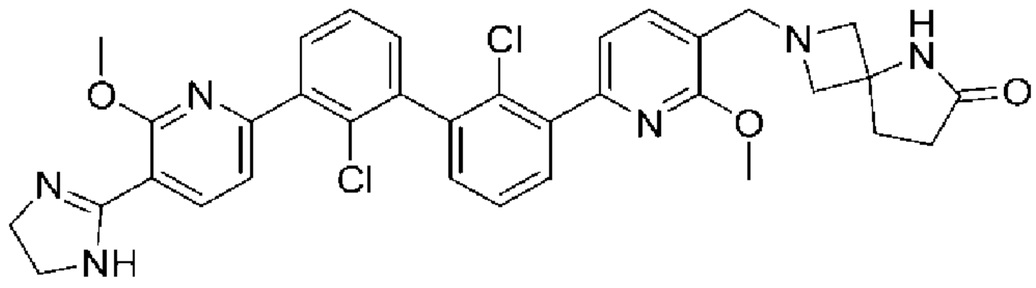
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
152		620.33	21
153		646.38	21
154		656.28	21
155		608.49	21
156		689.48	12
157		689.49	12

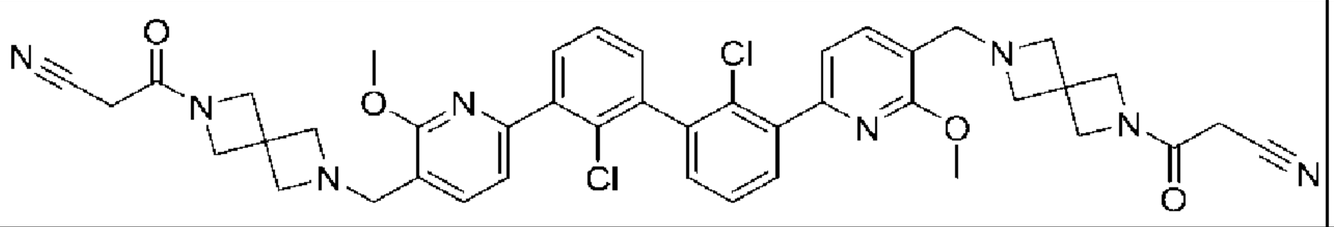
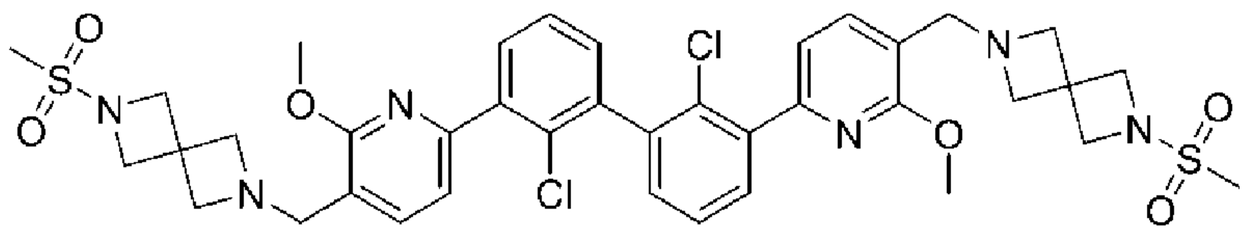
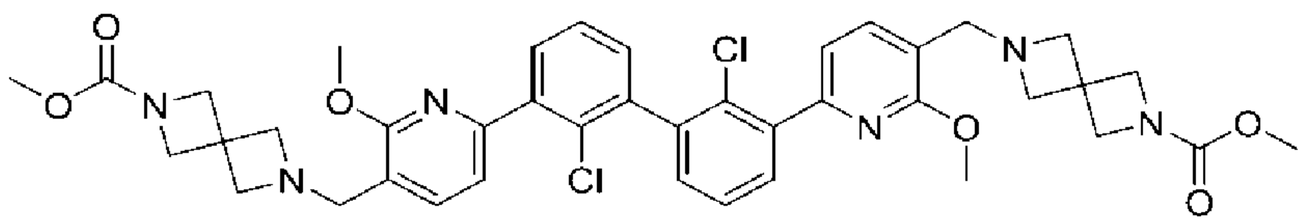
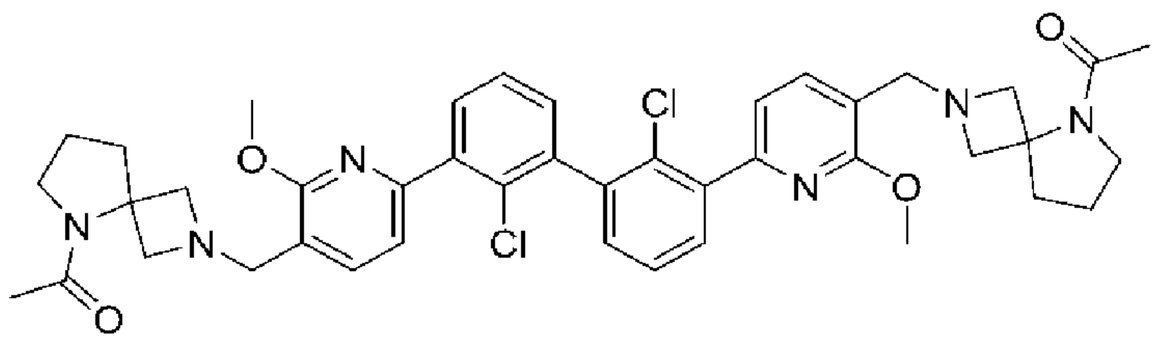
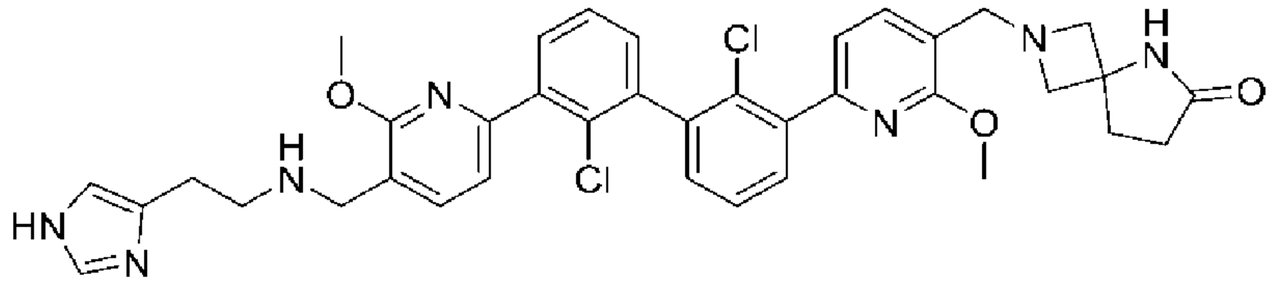
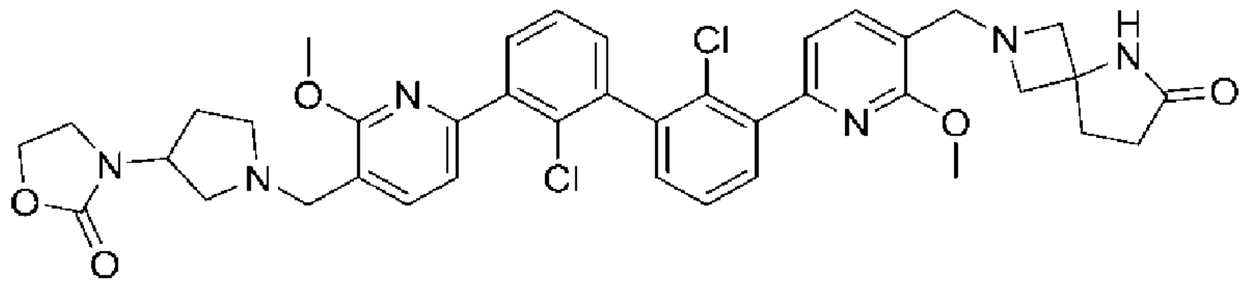
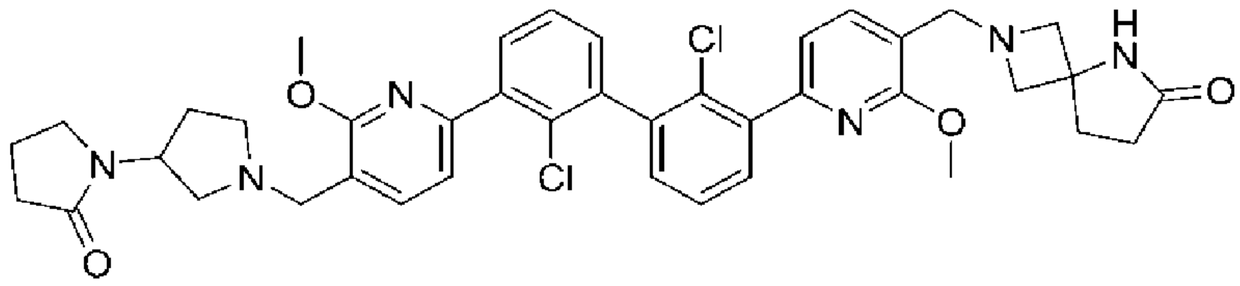
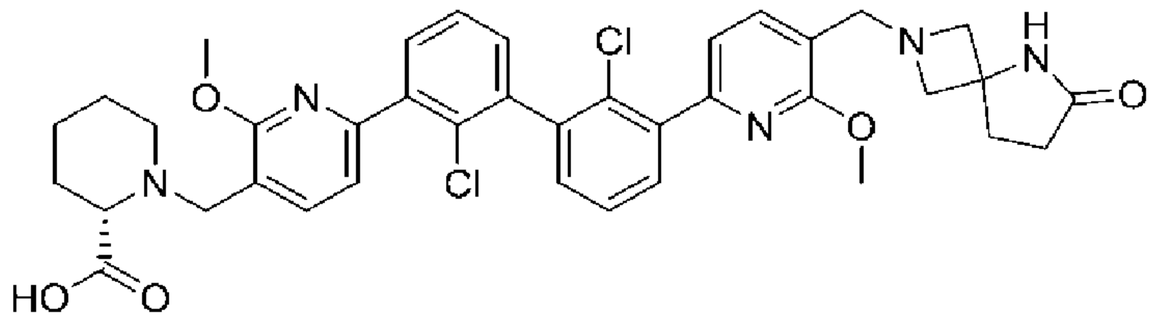
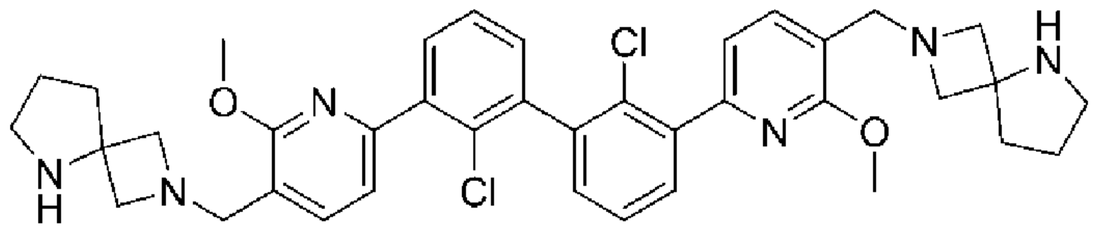
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
158		583.17	12
159		596.41	13
160		578.47	13
161		571.2	12
162		516.18	22
163		532.21	22
164		592.34	10
165		512.21	10

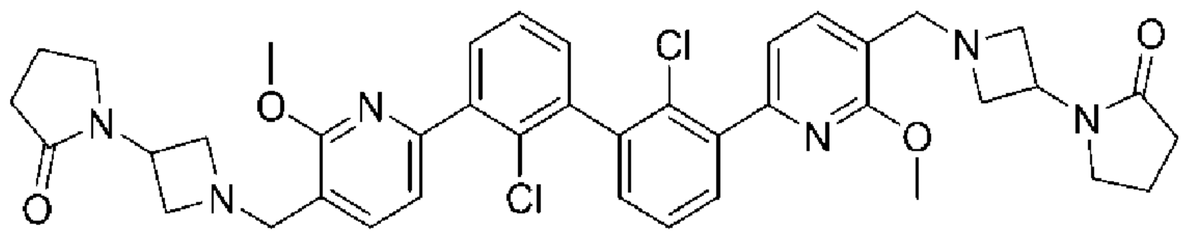
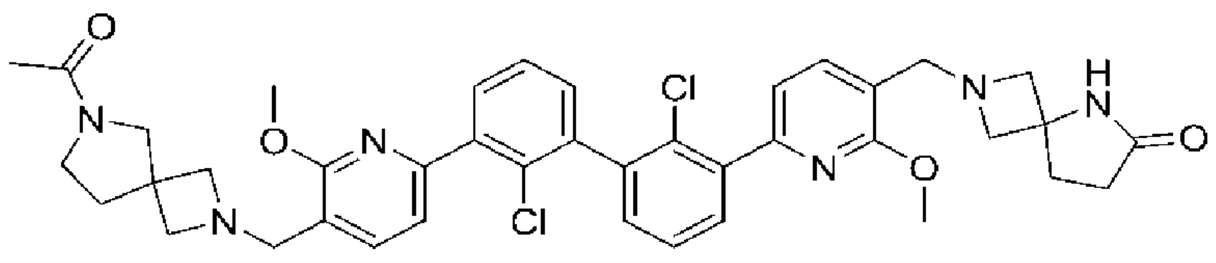
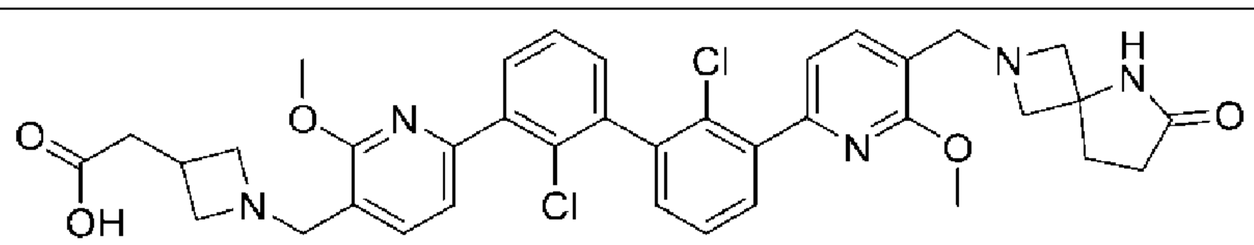
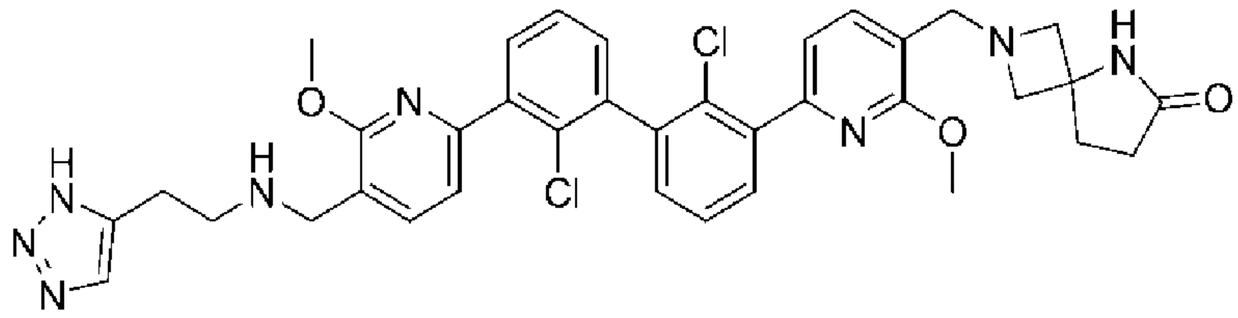
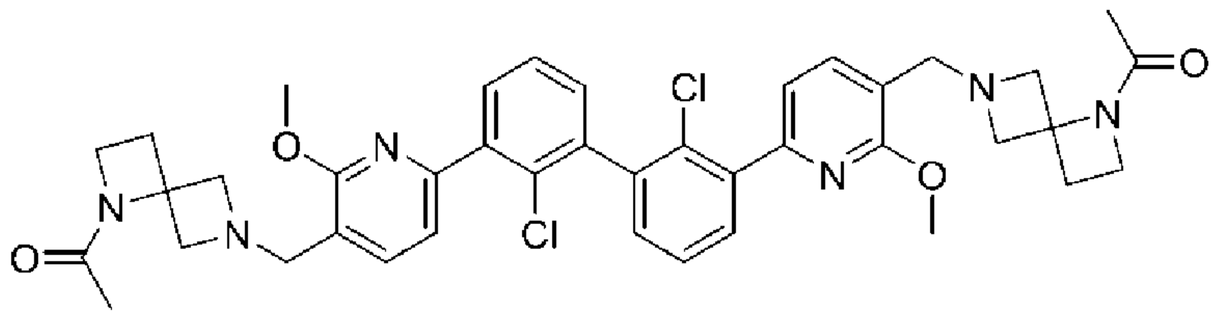
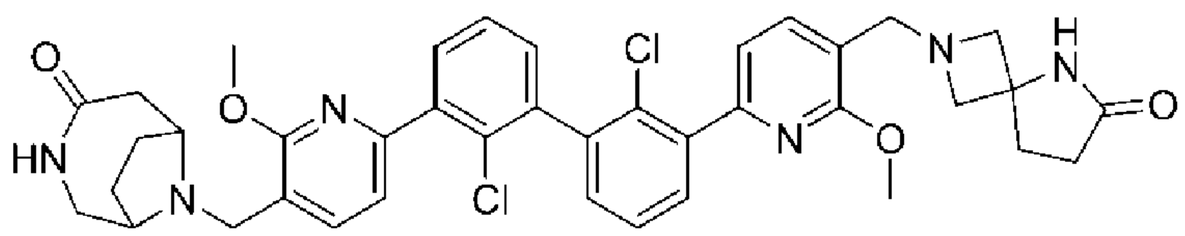
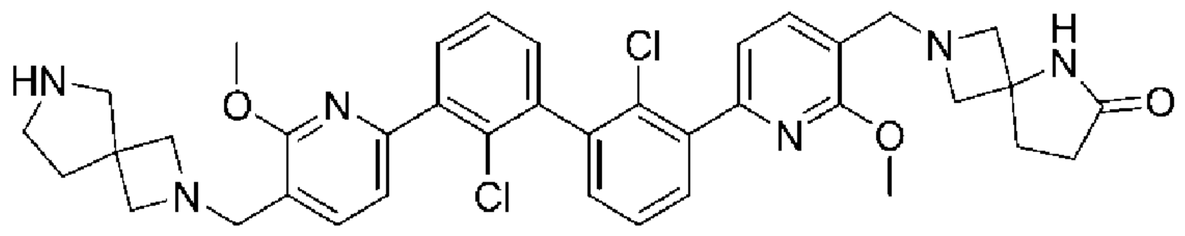
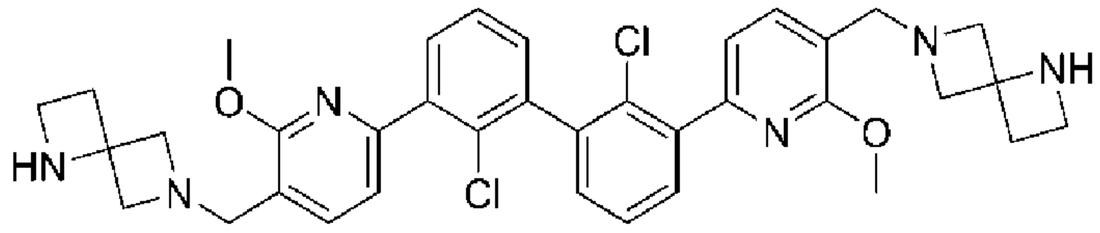
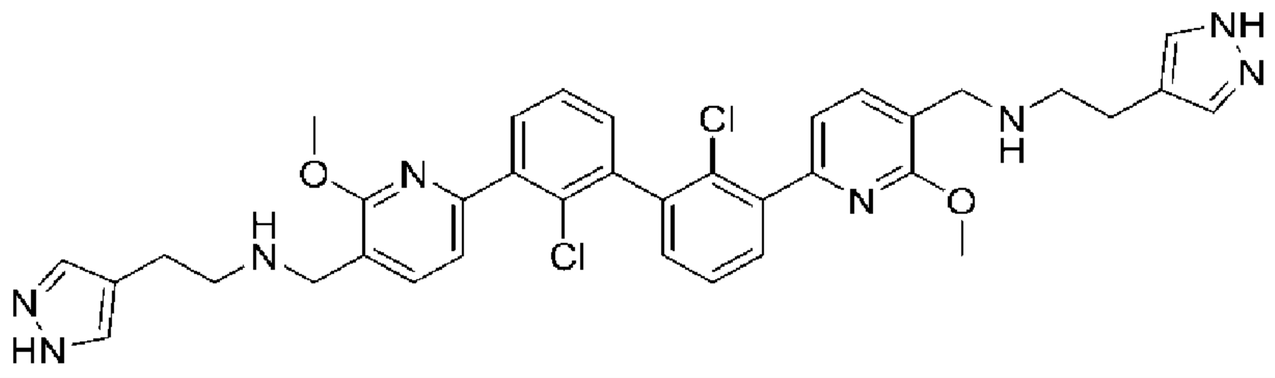
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
166		623.31	12
167		595.31	12
168		649.43	12
169		533.55	12
170		601.21	13
171		659.31	12
172		543.20	12
173		596.46	23

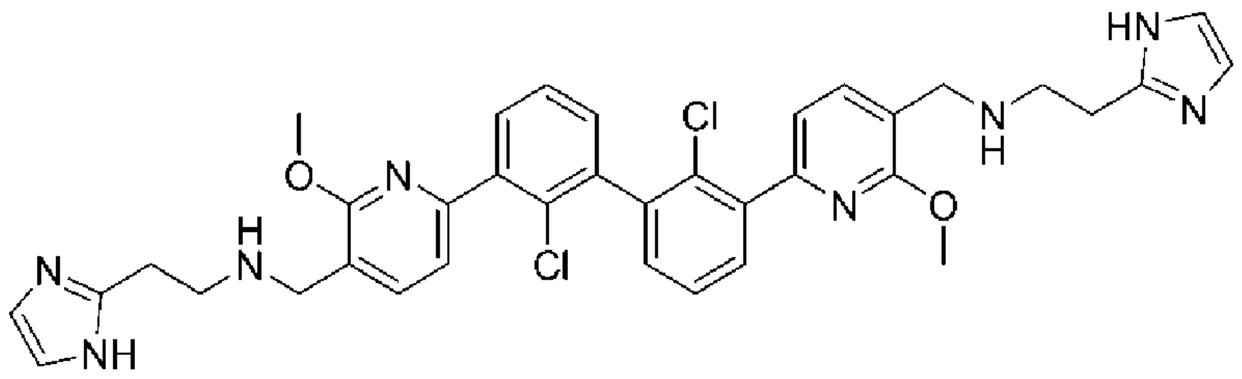
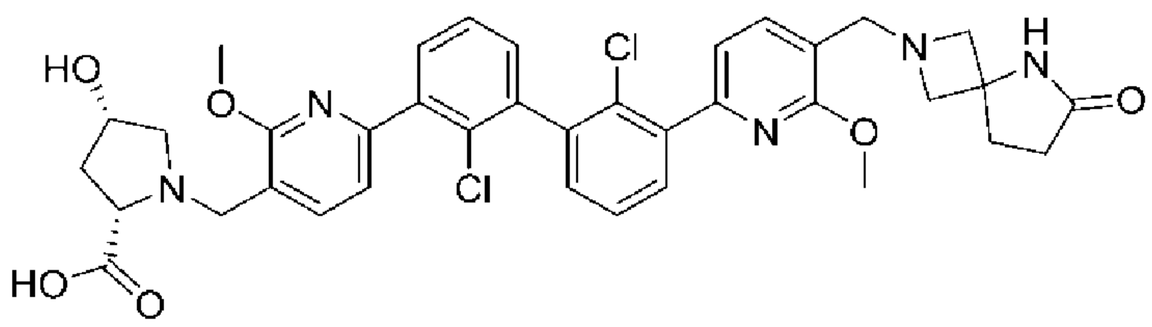
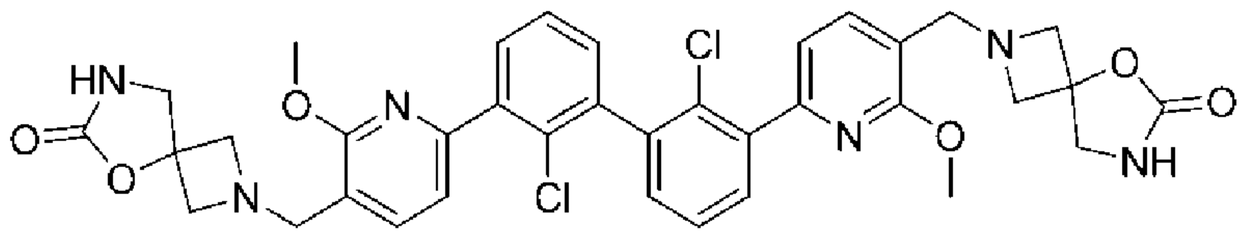
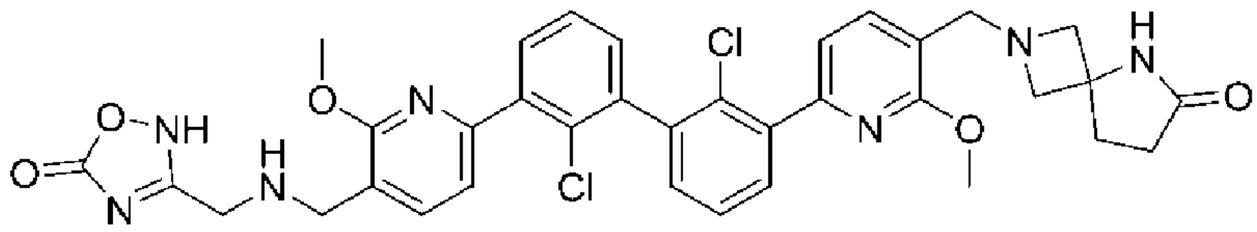
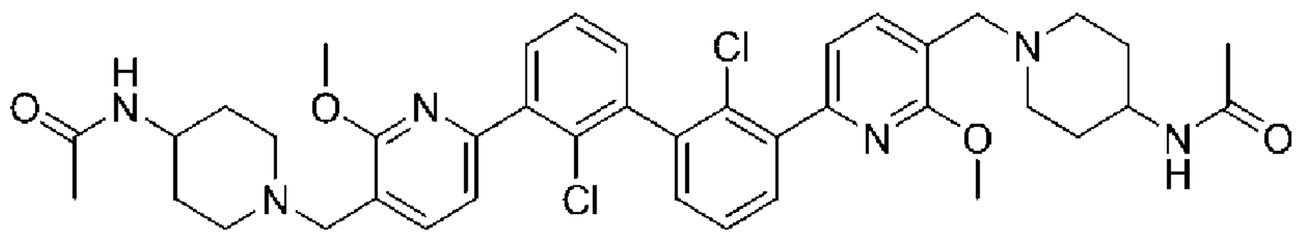
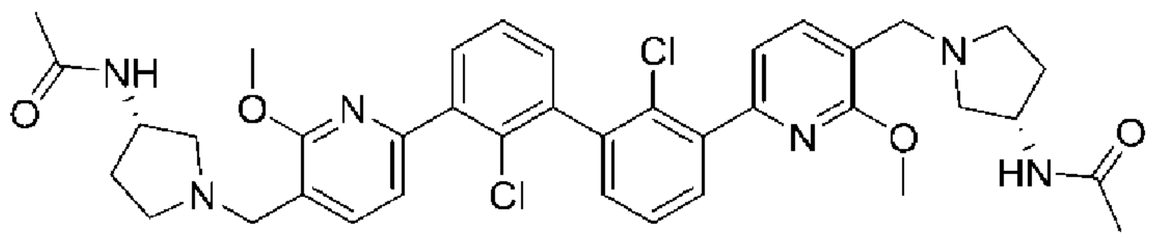
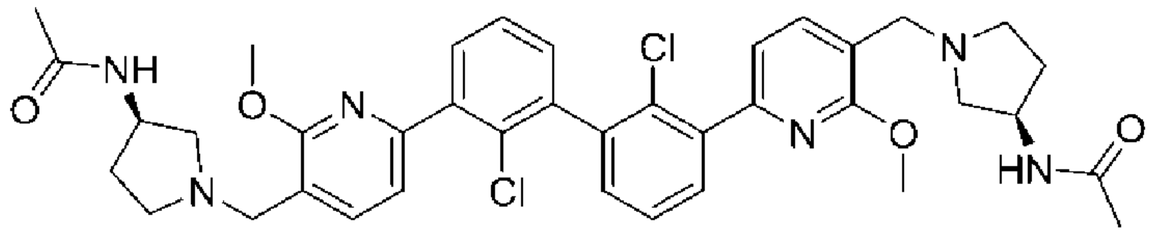
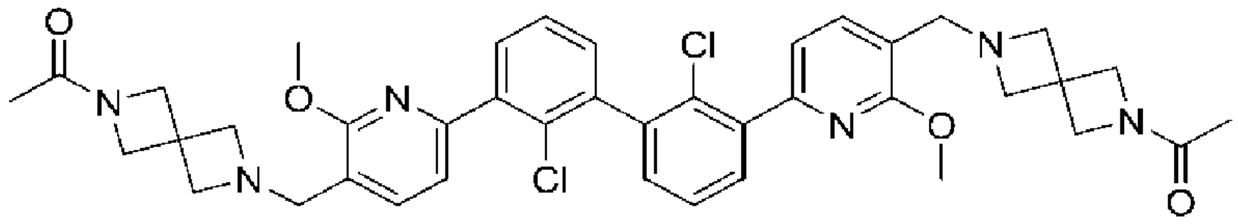
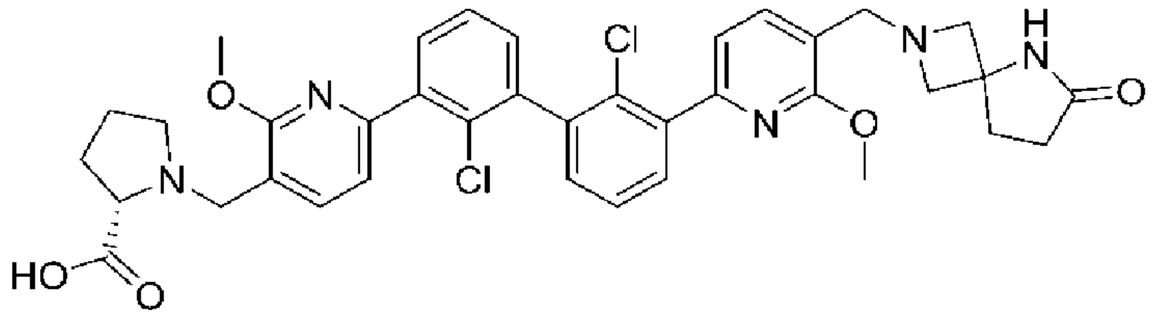
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
174		596.32	24
175		741.12	12
176		741.15	12
177		741.18	12
178		729.09	20
179		715.24	20
180		715.16	20
181		715.24	20

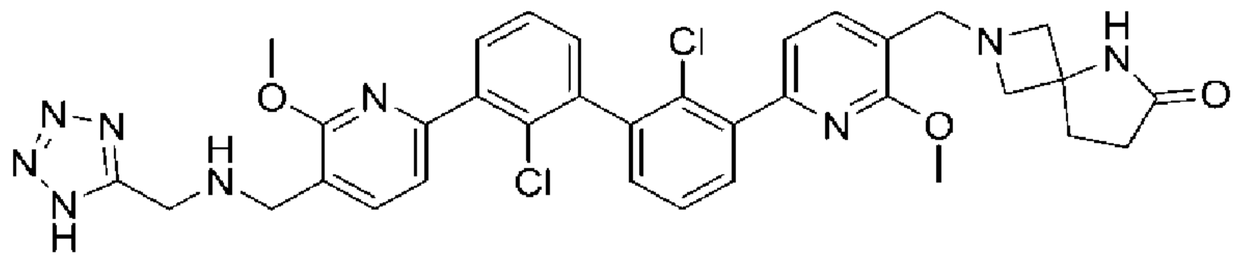
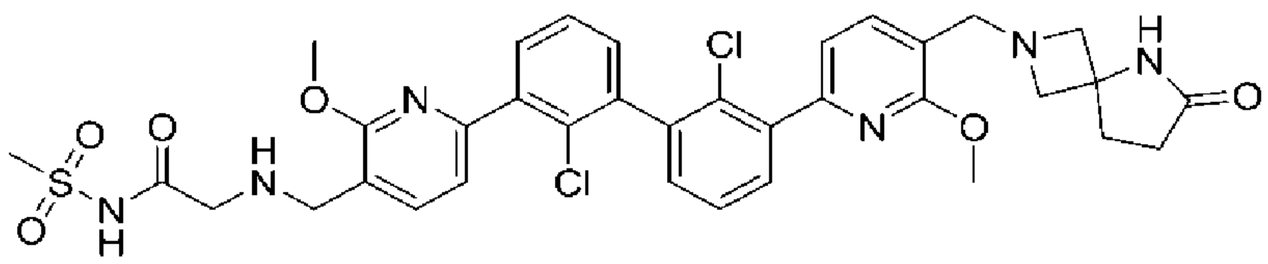
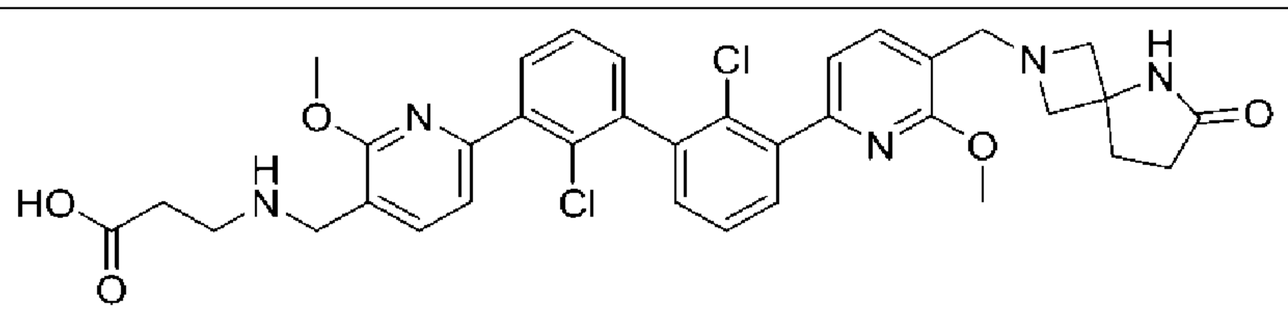
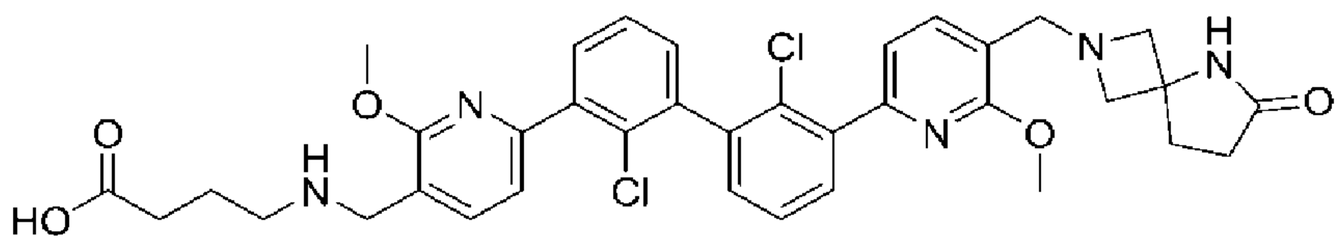
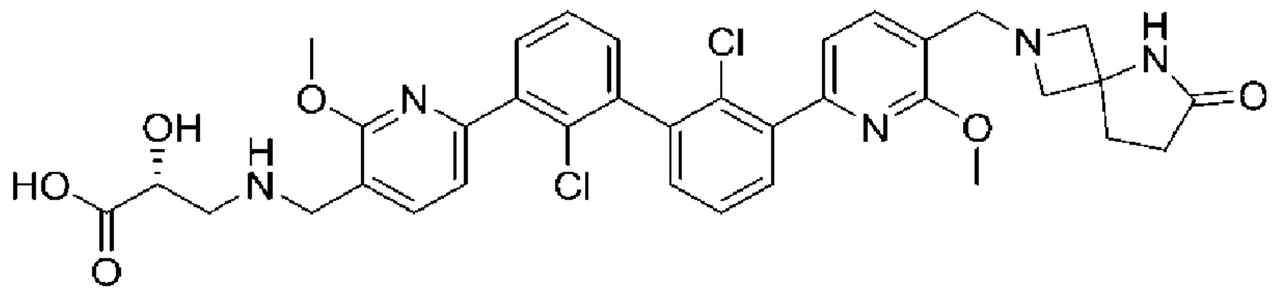
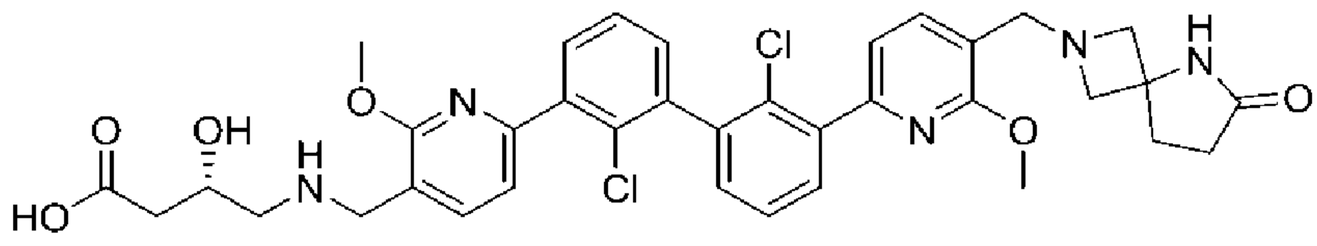
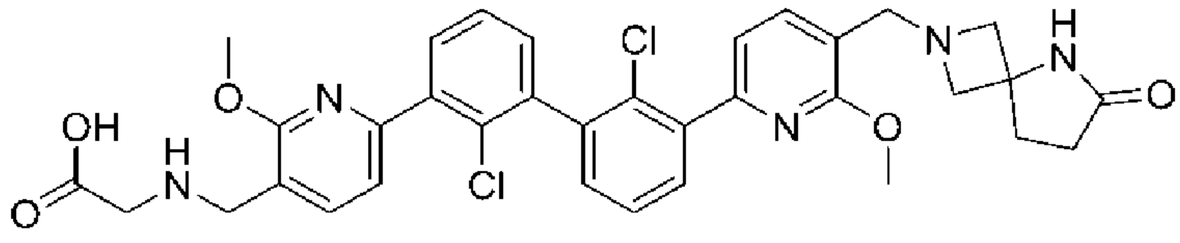
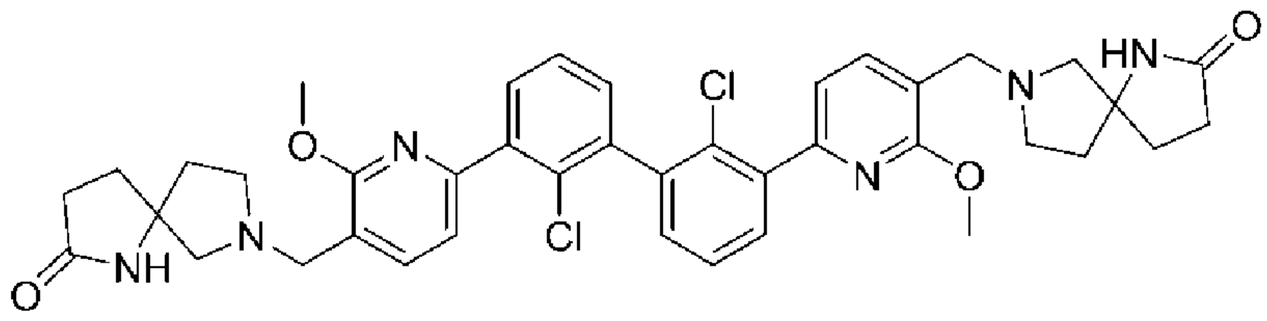
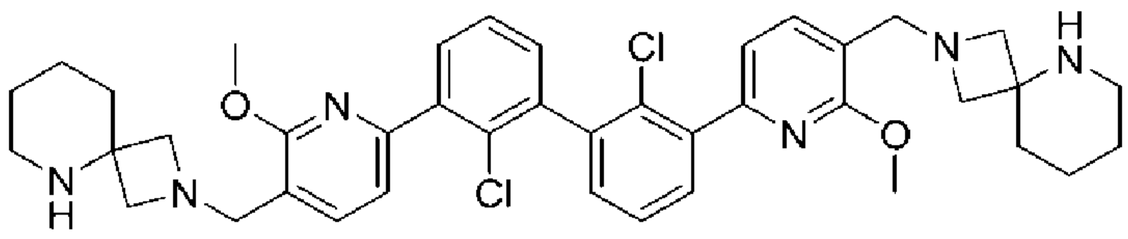
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
182		769.24	12
183		699.31	13
184		797.27	12
185		769.23	12
186		737.09	13
187		698.17	13
188		714.21	13
189		700.16	13

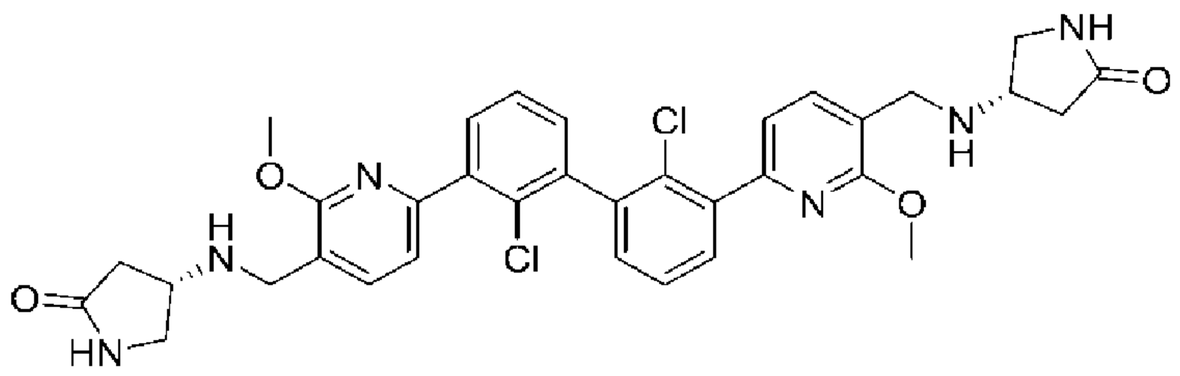
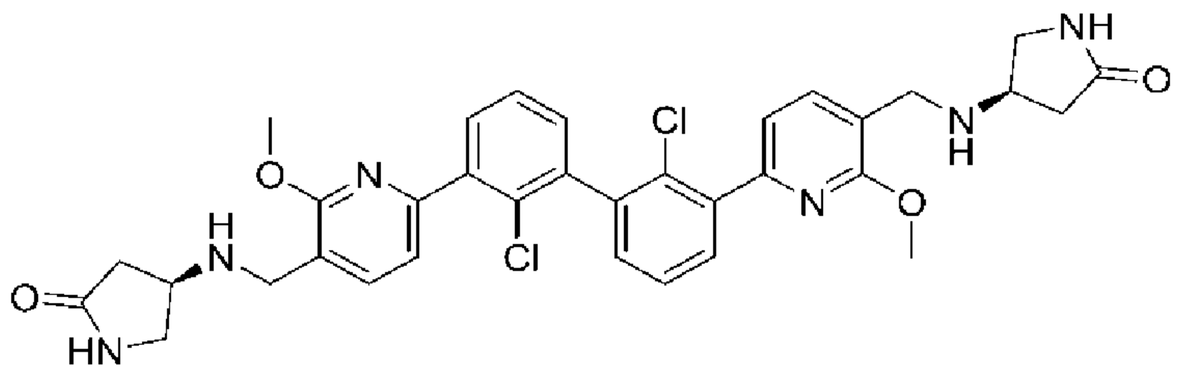
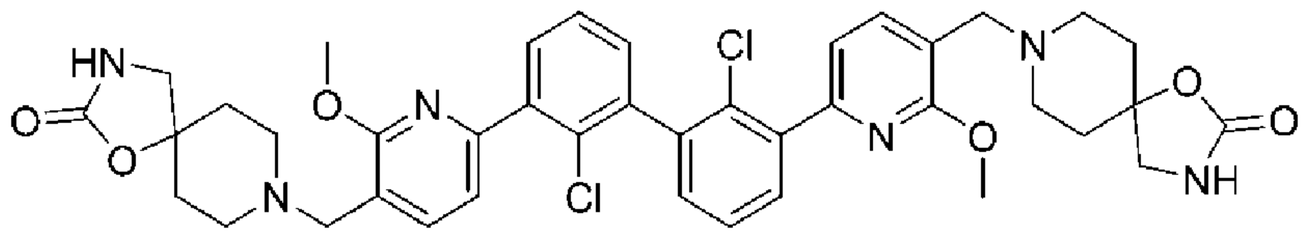
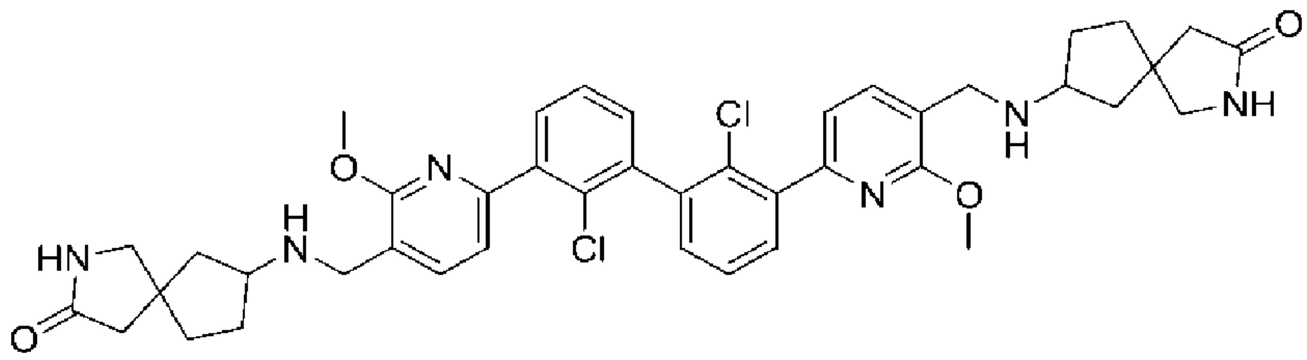
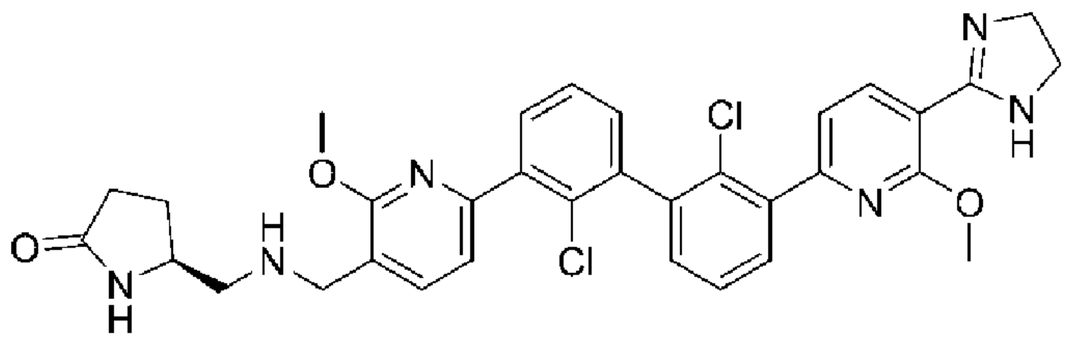
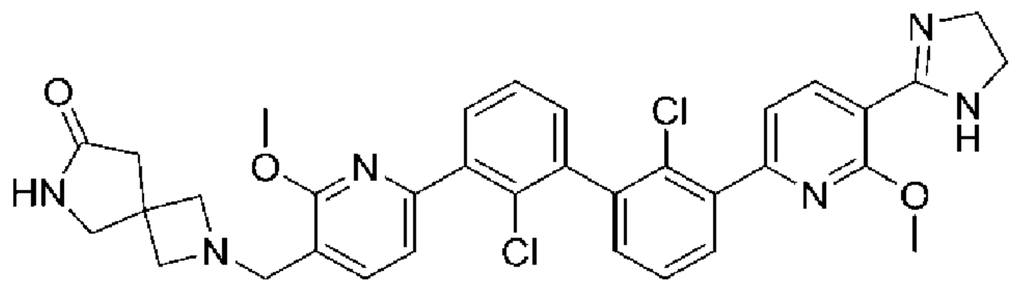
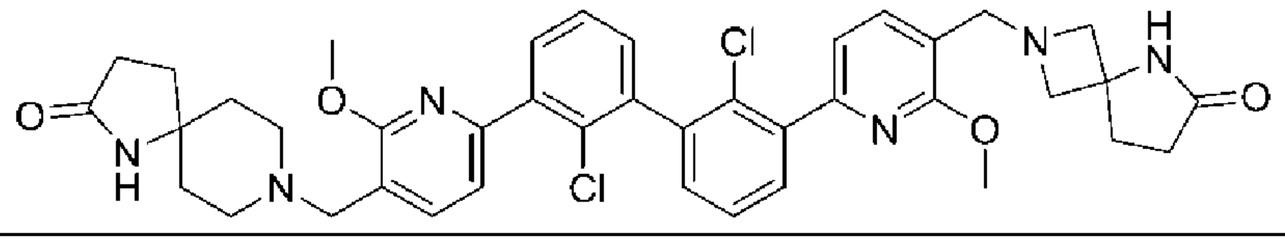
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
190		716.18	13
191		698.09	13
192		715.1	13
193		687.31	13
194		773.17	12
195		713.15	12
196		673.49	13
197		659.15	12
198		643.2	13

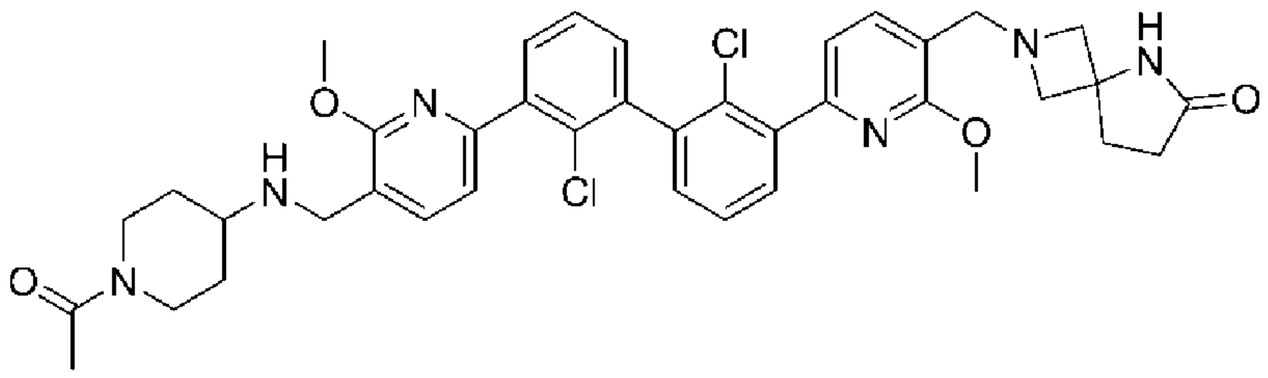
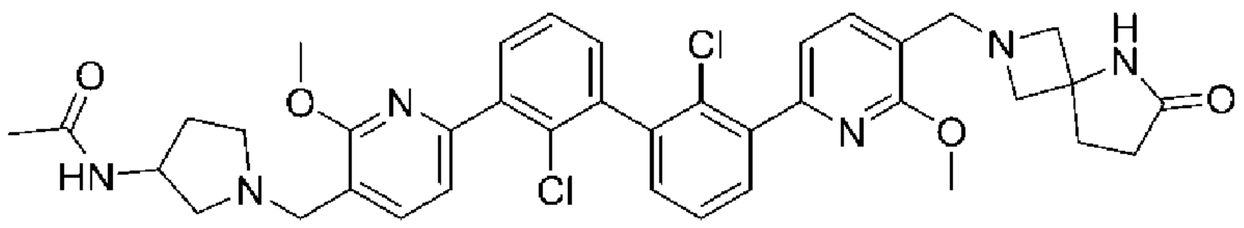
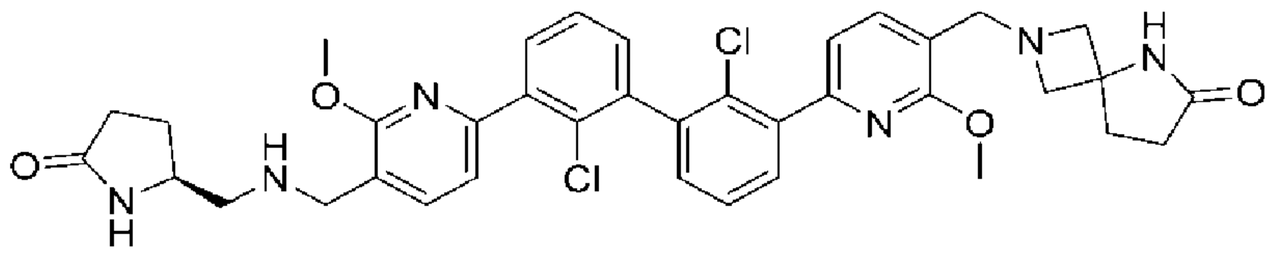
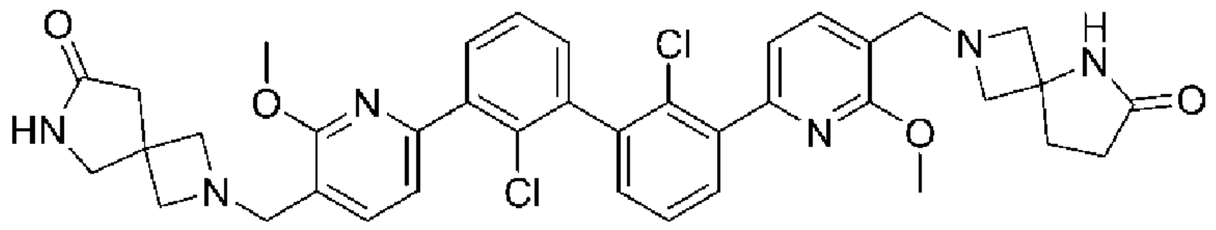
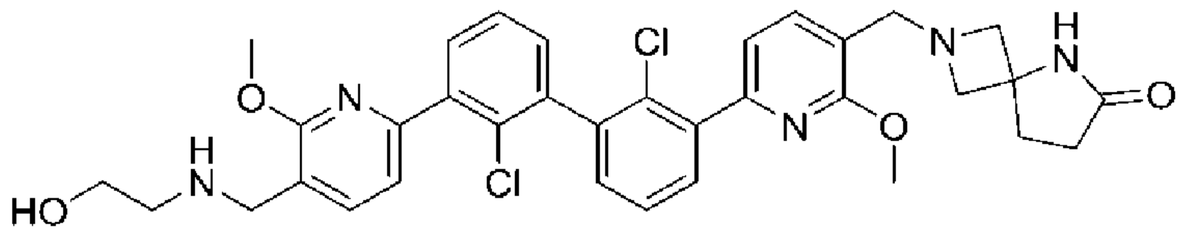
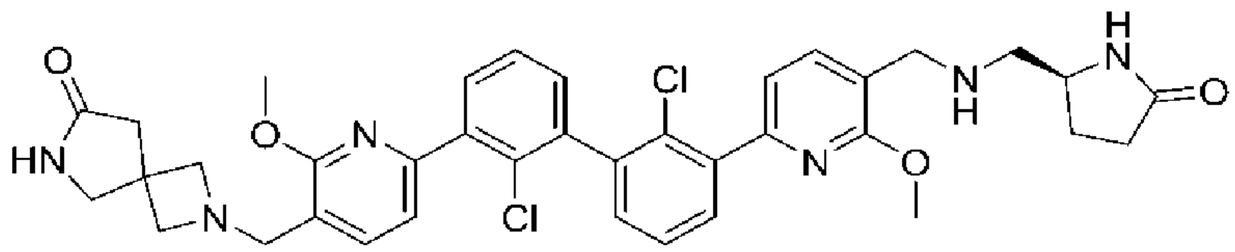
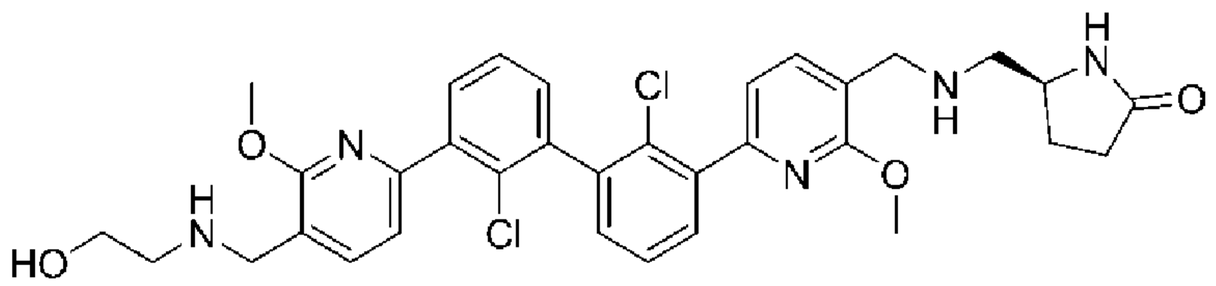
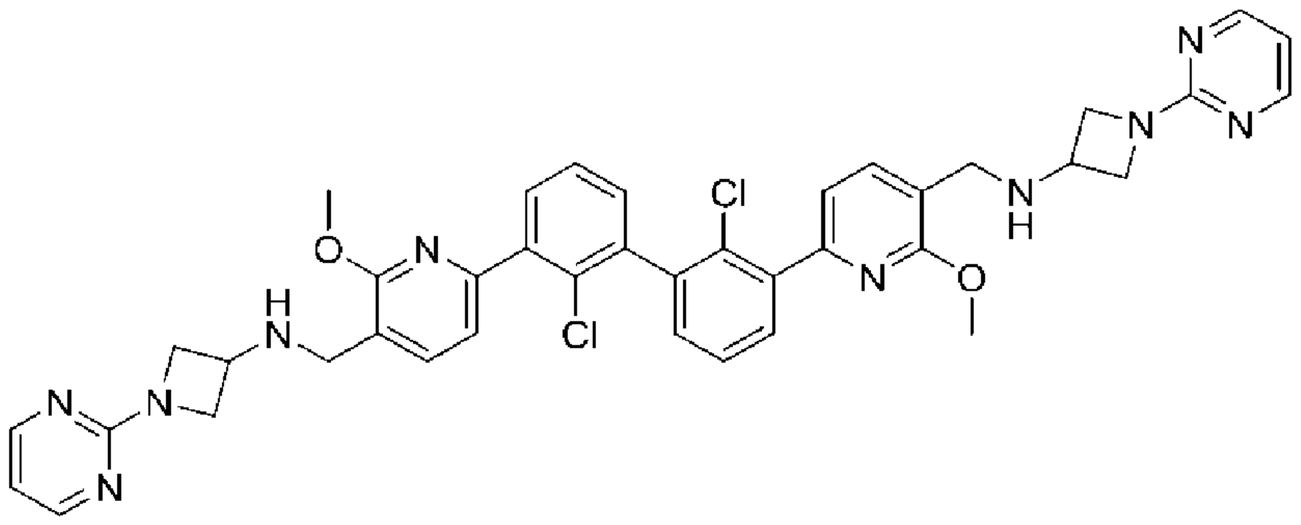
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
199		791.05	12
200		812.98	12
201		773.1	12
202		769.23	12
203		698.14	13
204		743.14	13
205		741.16	13
206		716.12	13
207		685.17	12

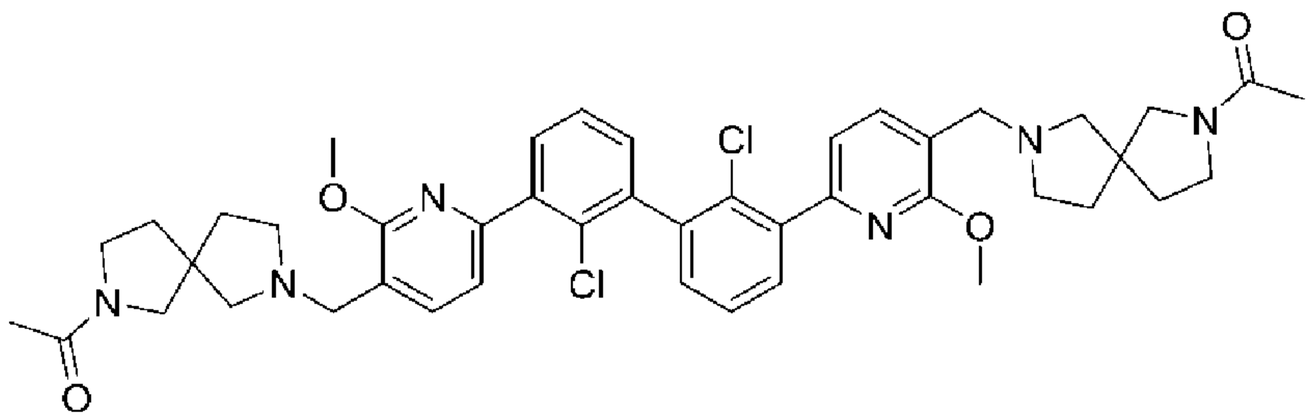
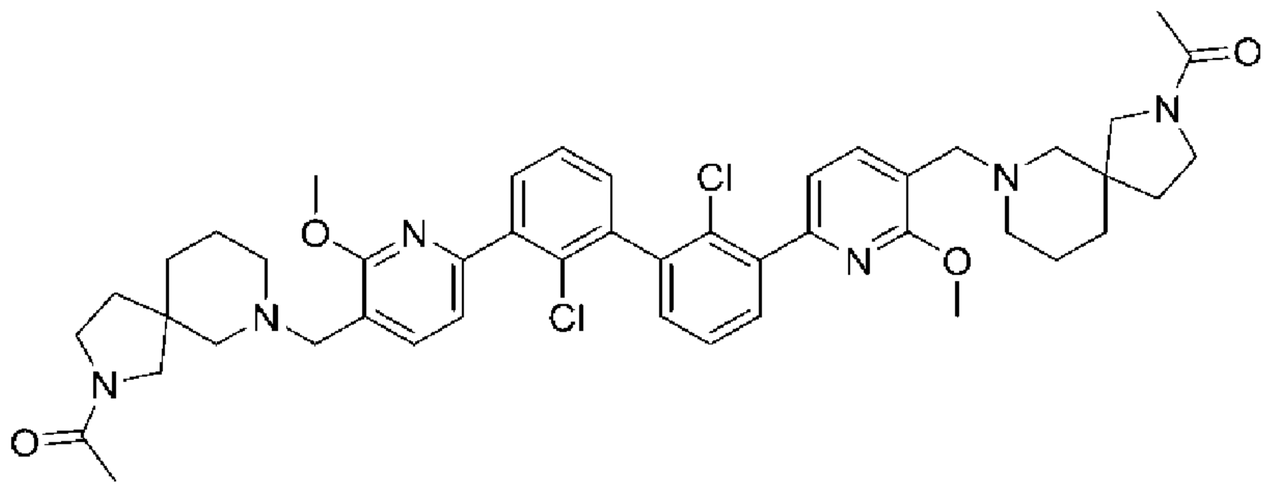
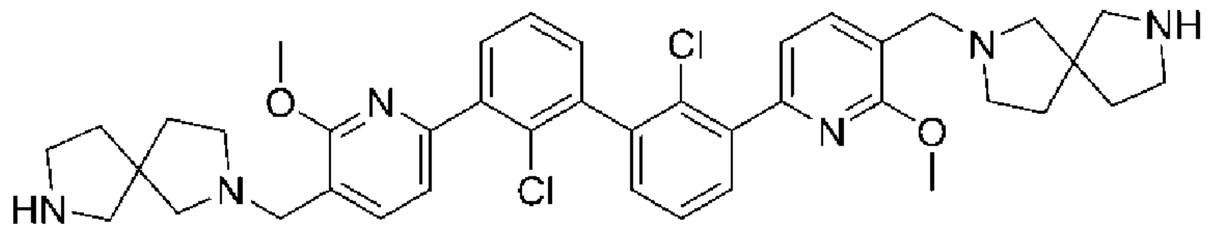
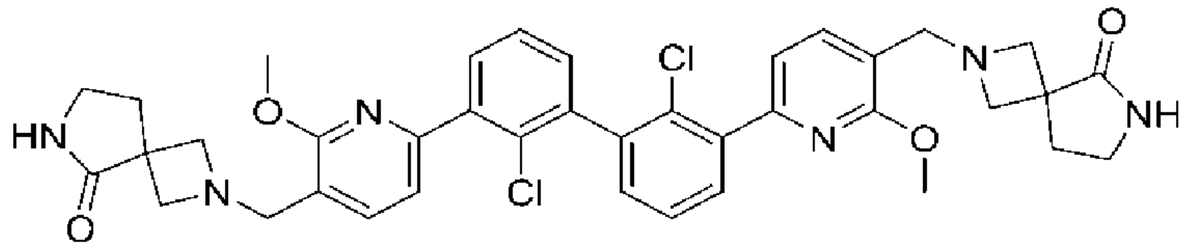
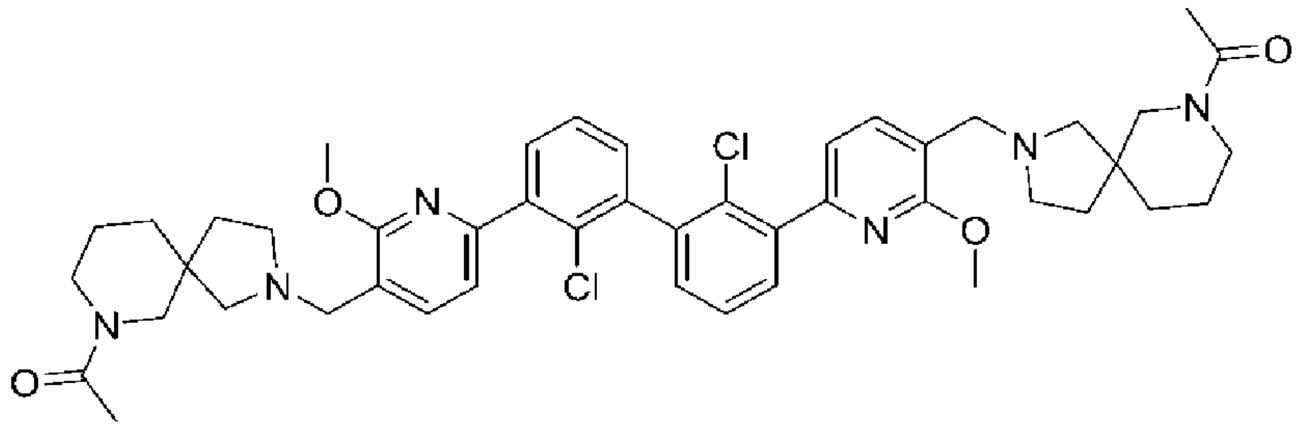
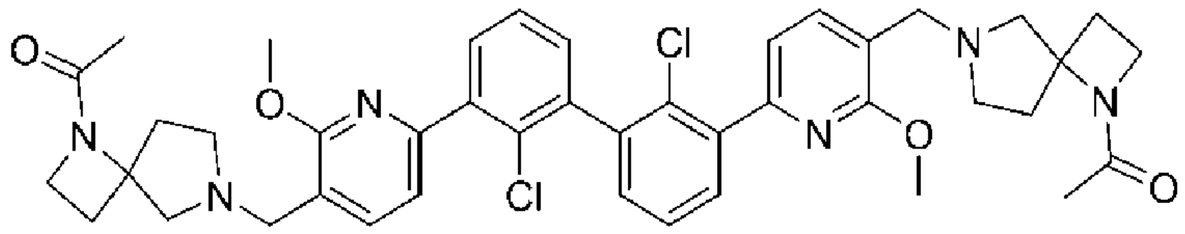
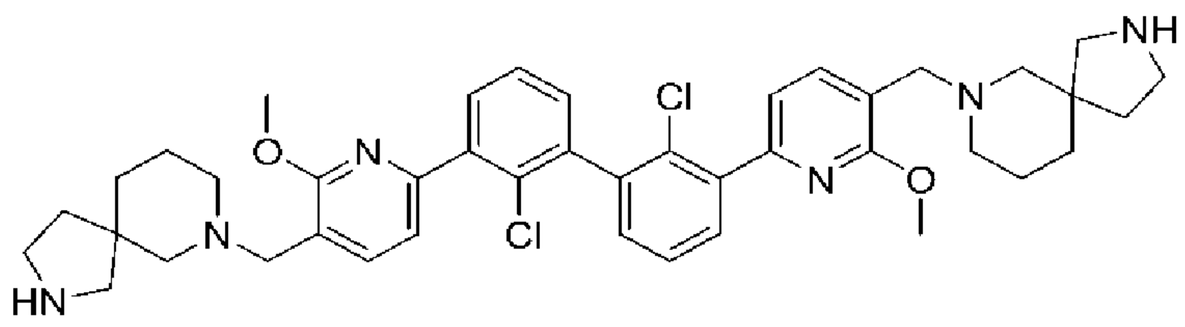
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
208		741.16	12
209		741.12	13
210		702.11	13
211		699.11	13
212		741.29	12
213		727.11	13
214		699.25	13
215		657.1	12
216		683.15	12

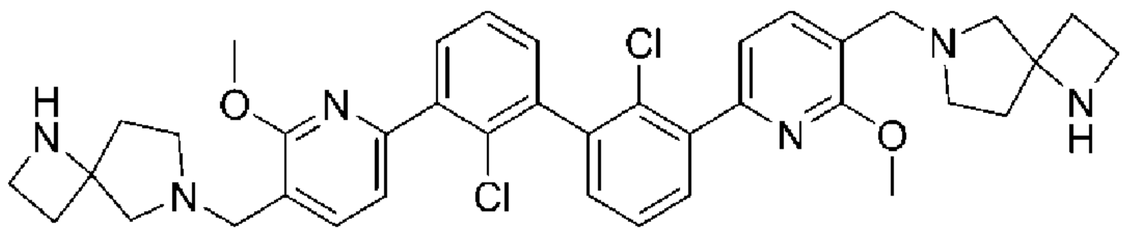
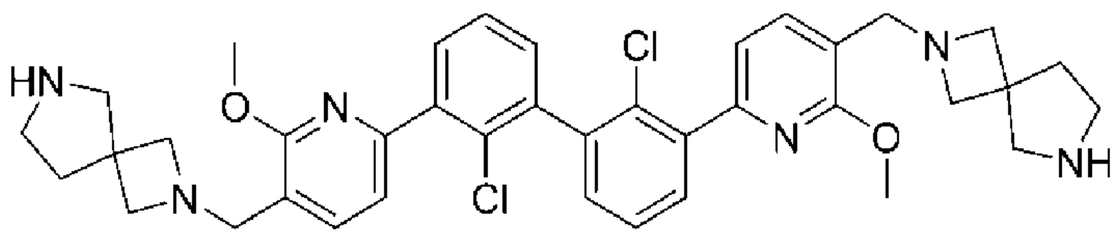
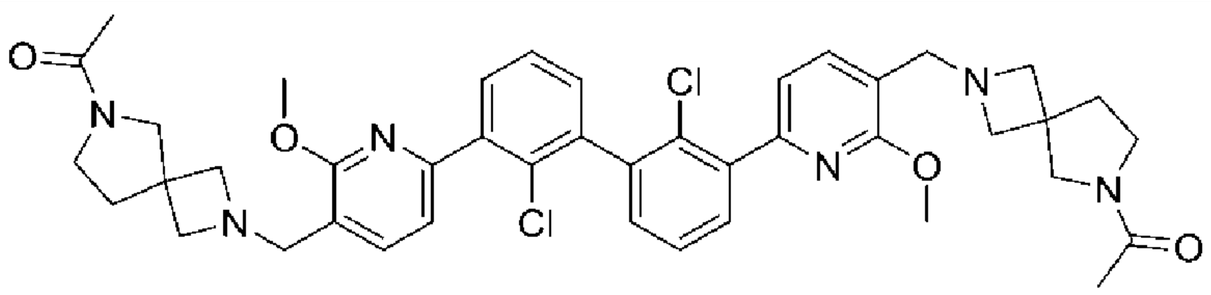
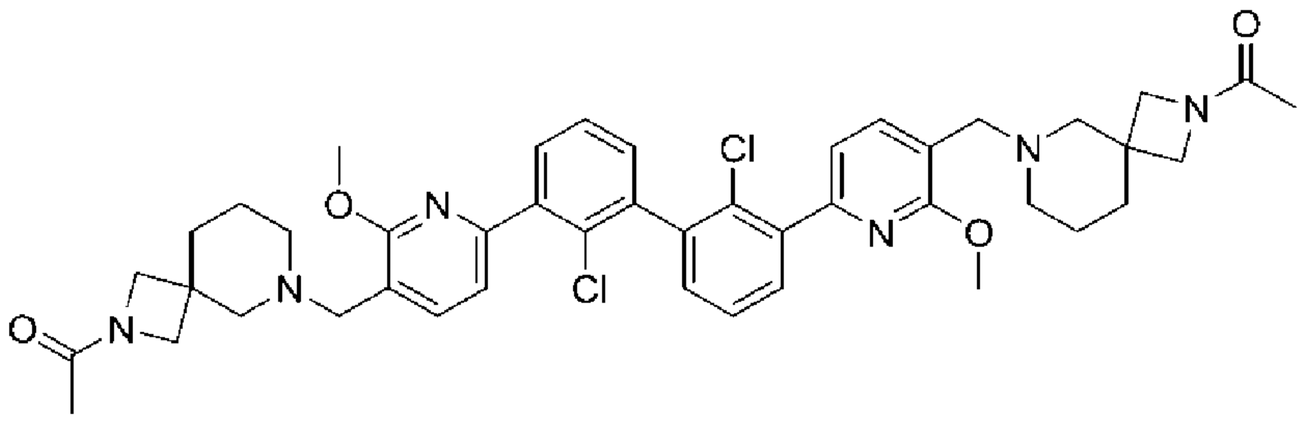
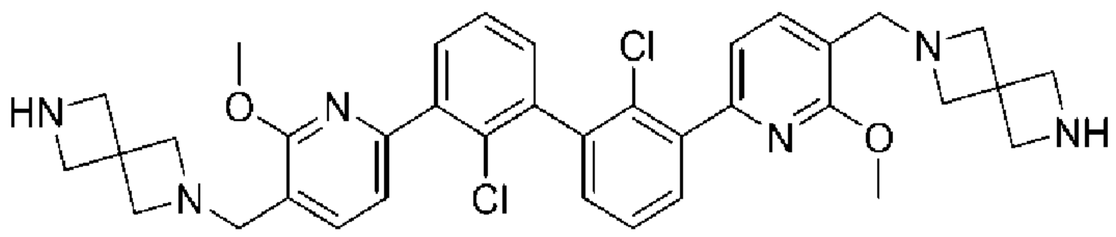
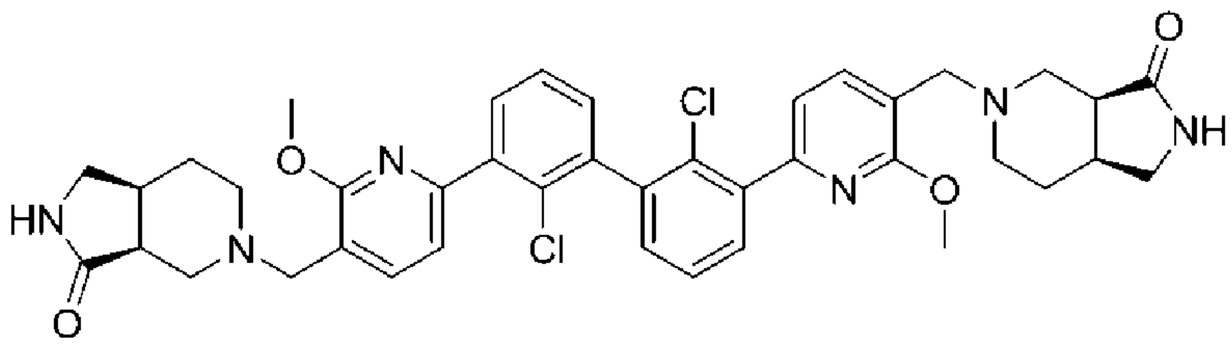
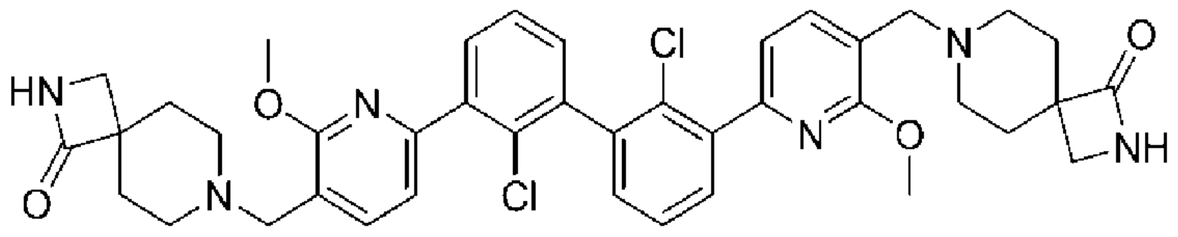
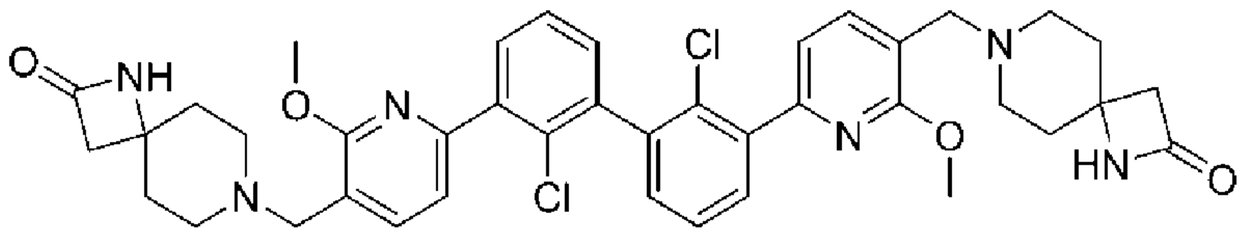
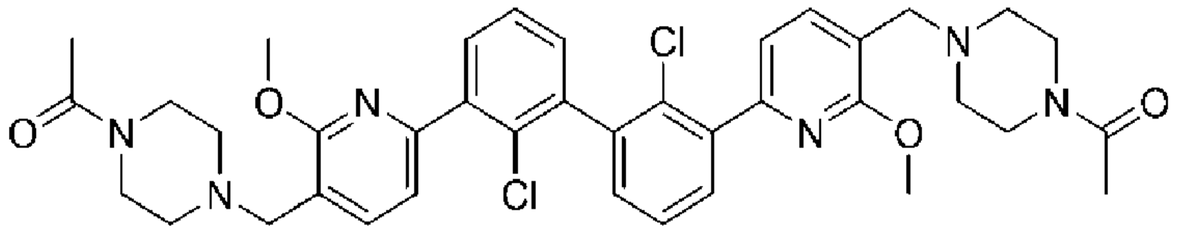
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
217		683.19	12
218		718.16	13
219		717.11	12
220		702.02	13
221		745.22	12
222		717.2	12
223		717.15	12
224		741.15	12
225		702.16	13

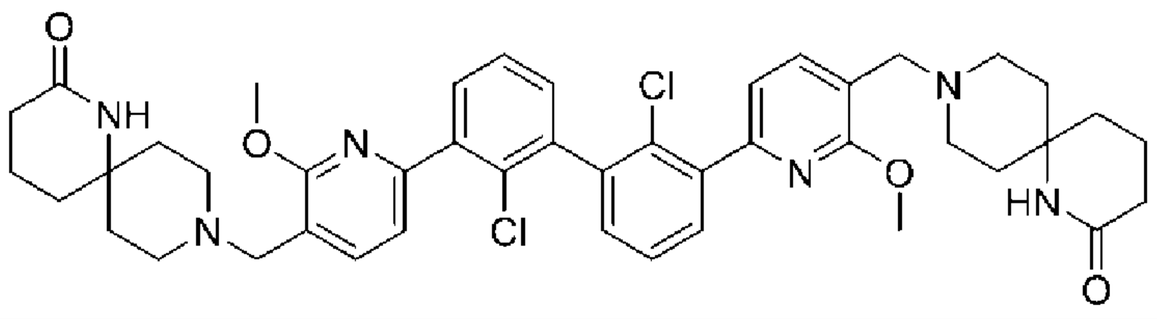
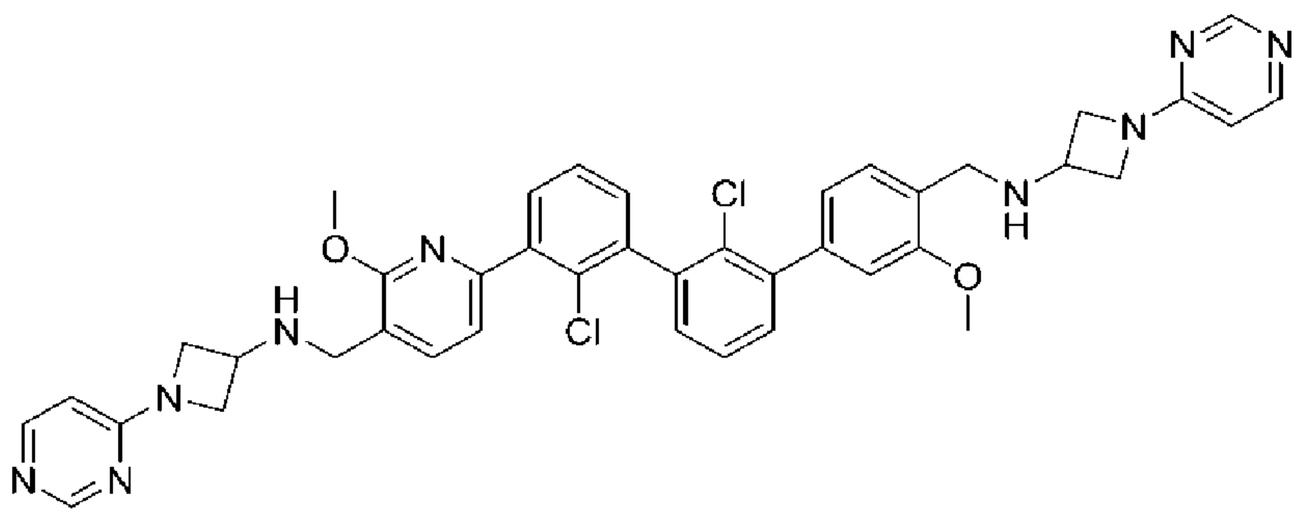
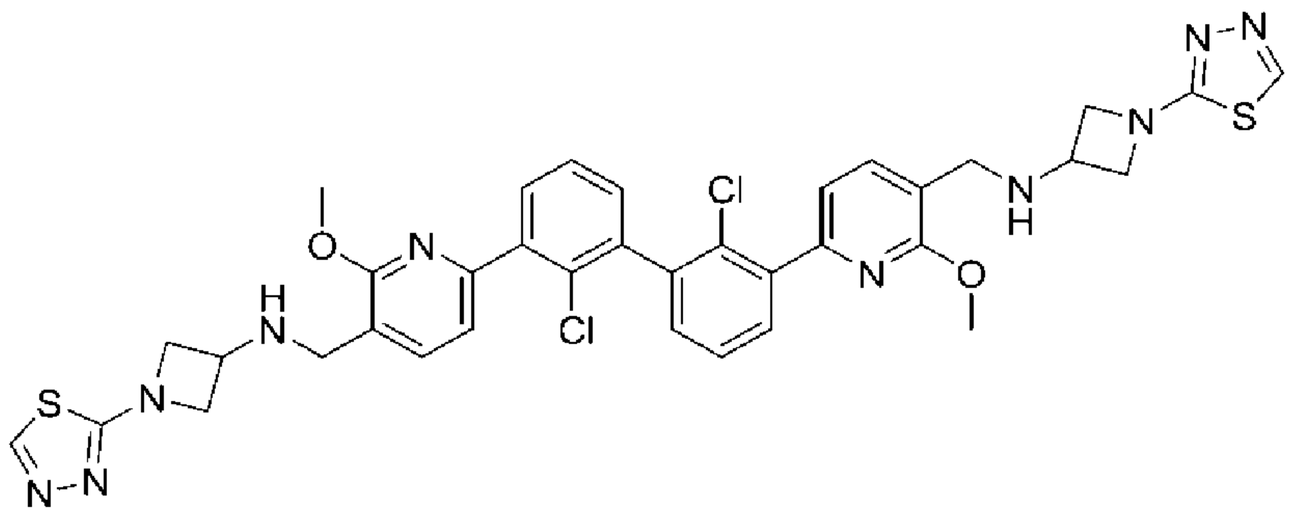
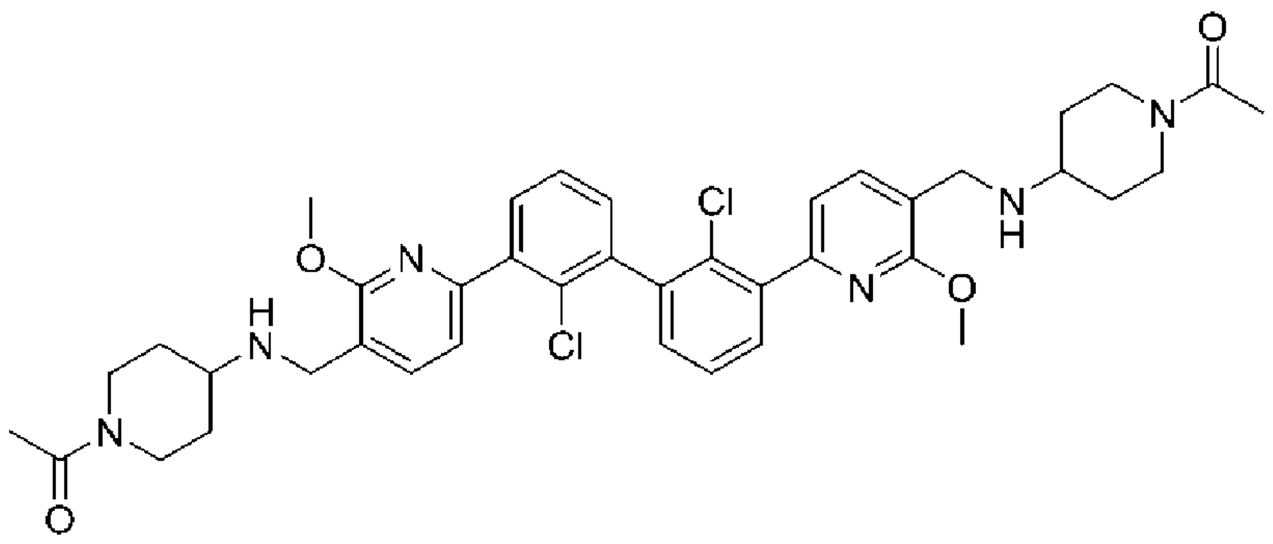
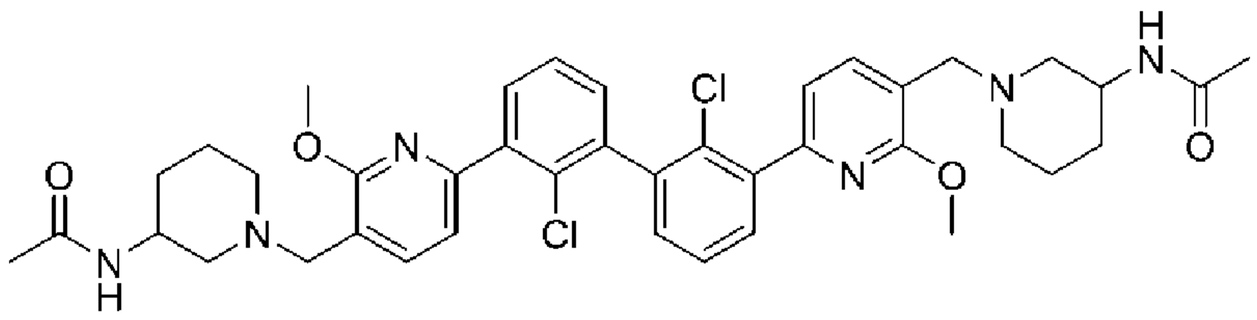
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
226		686.22	13
227		739.18	13
228		676.05	13
229		690.07	13
230		692.05	13
231		706.04	13
232		662.06	13
233		741.18	12
234		713.18	12

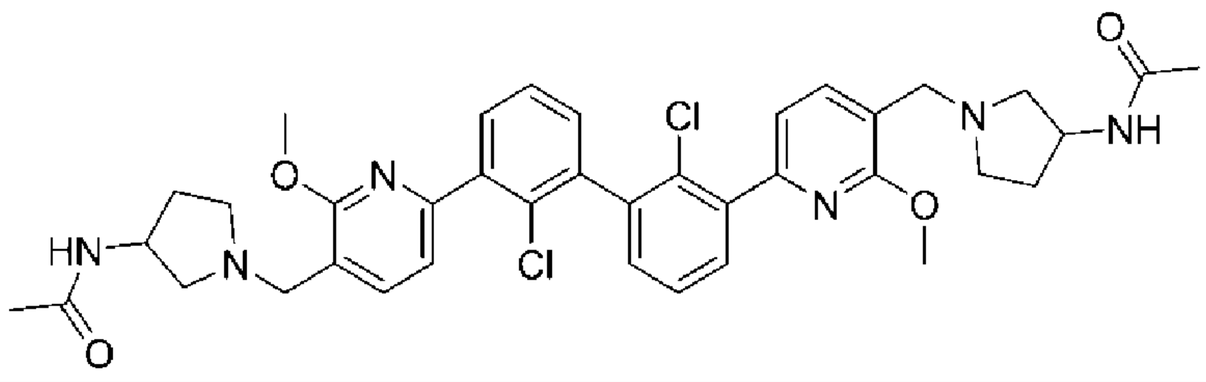
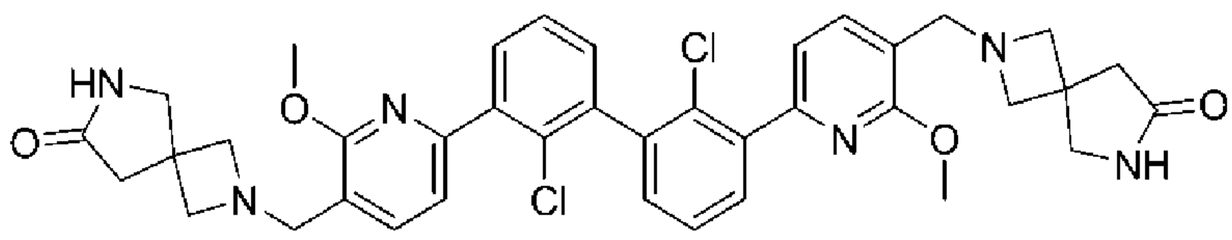
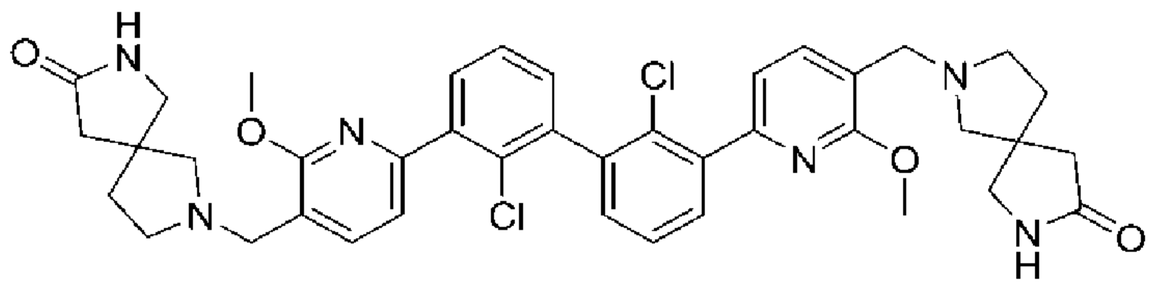
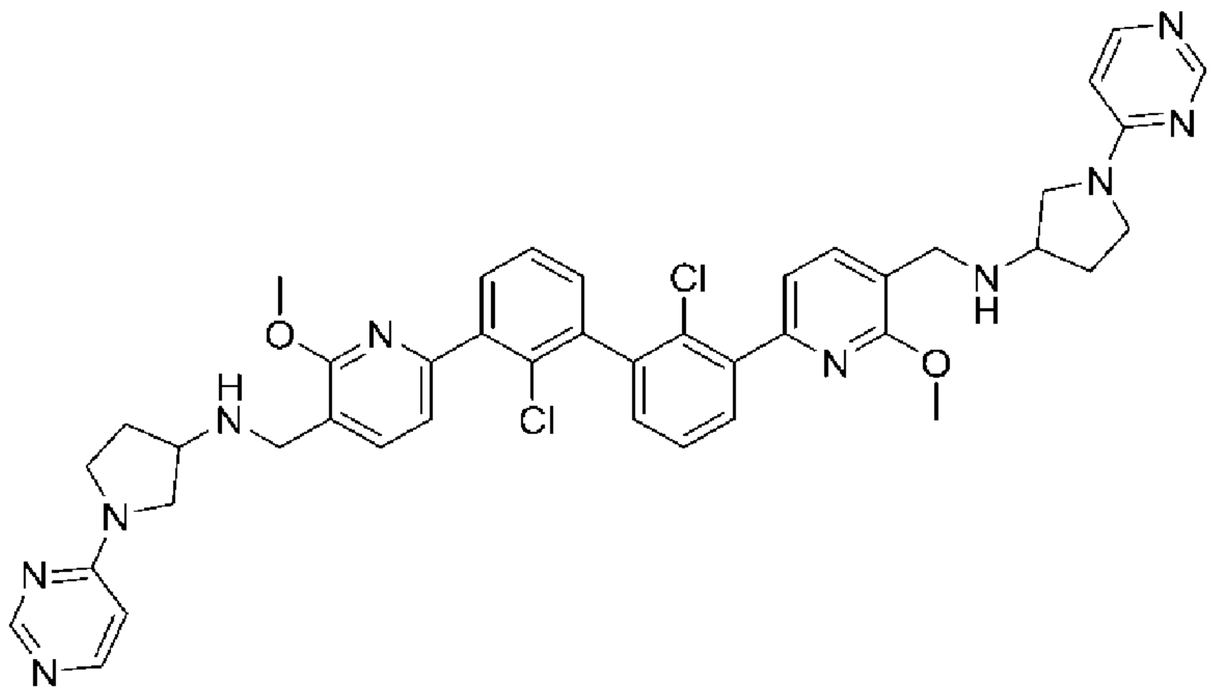
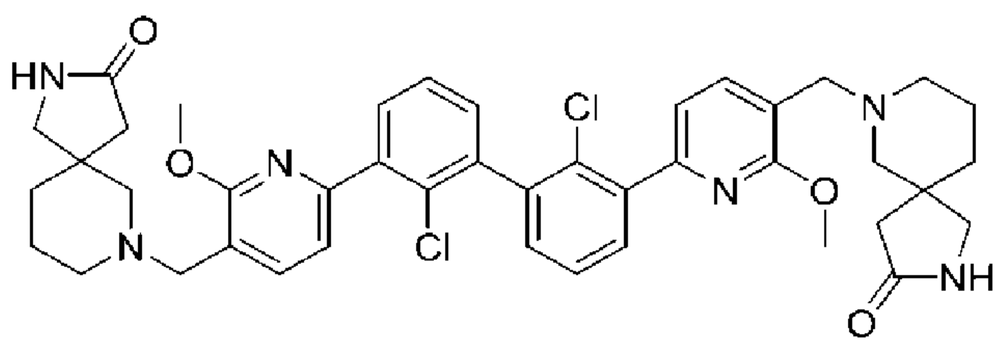
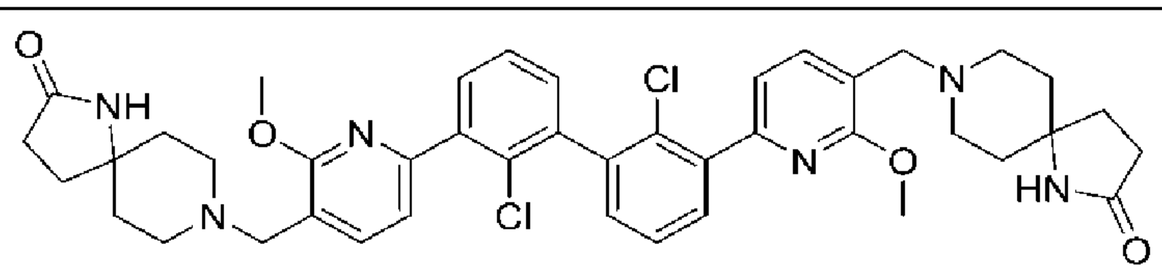
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
235		661.03	12
236		660.97	12
237		773.09	12
238		769.2	12
239		631.36	13
240		643.33	13
241		741.2	13

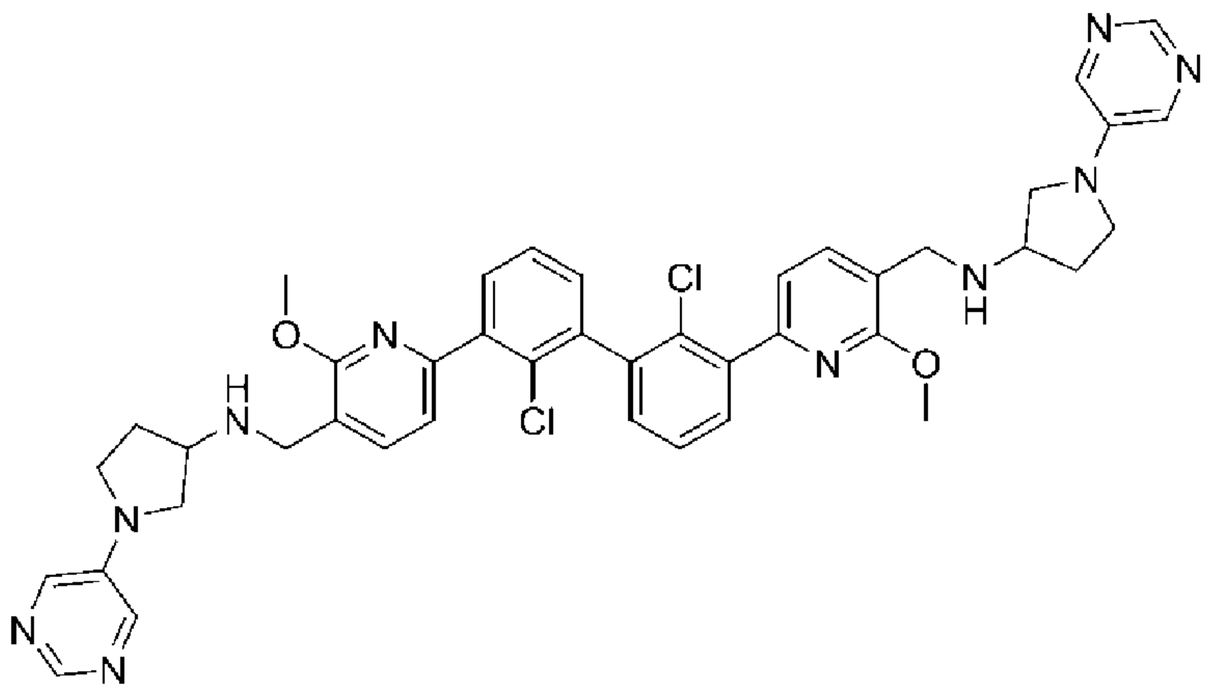
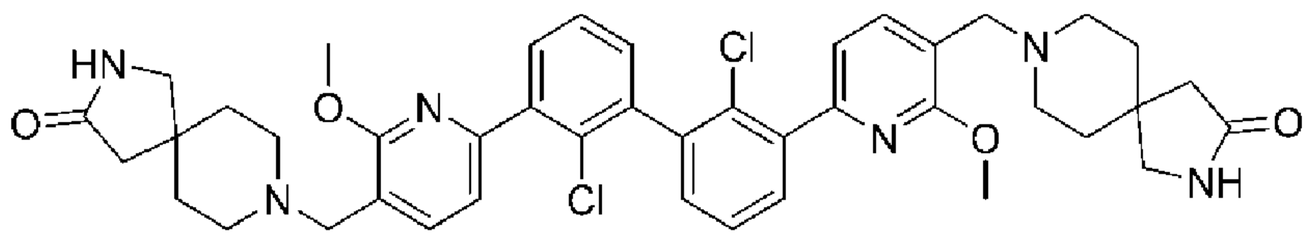
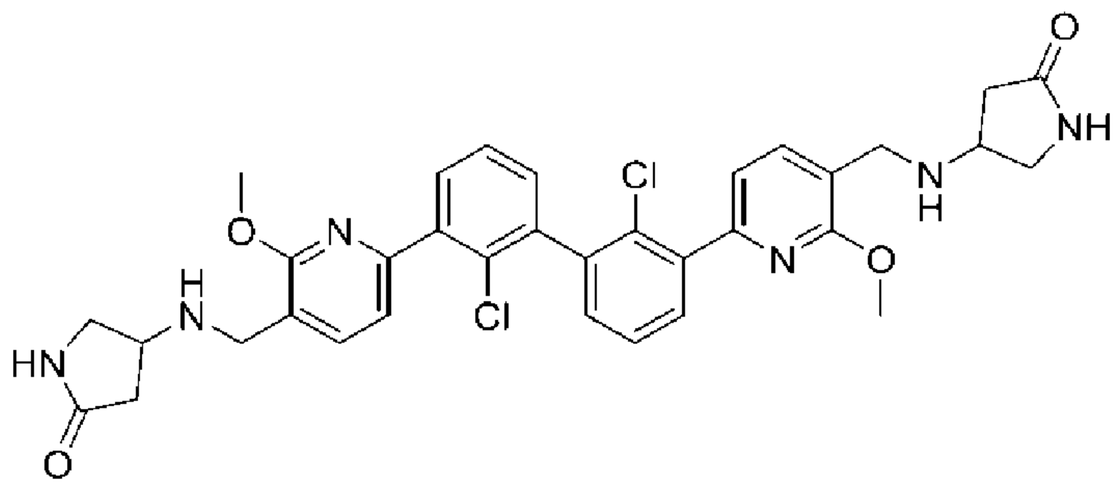
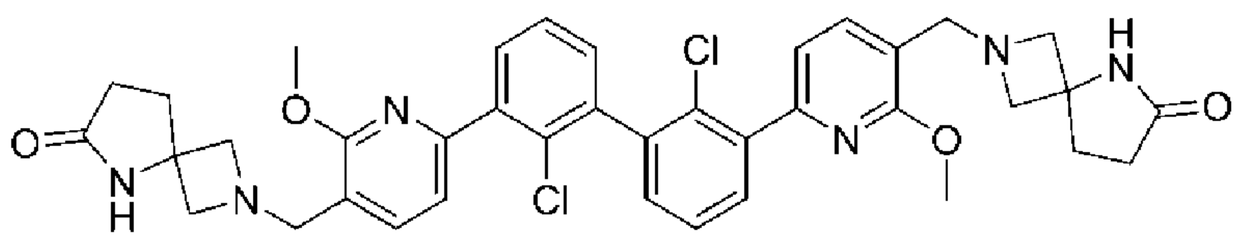
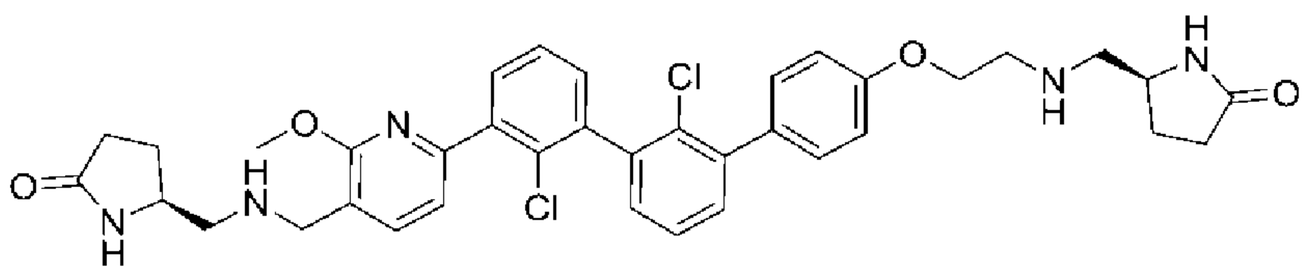
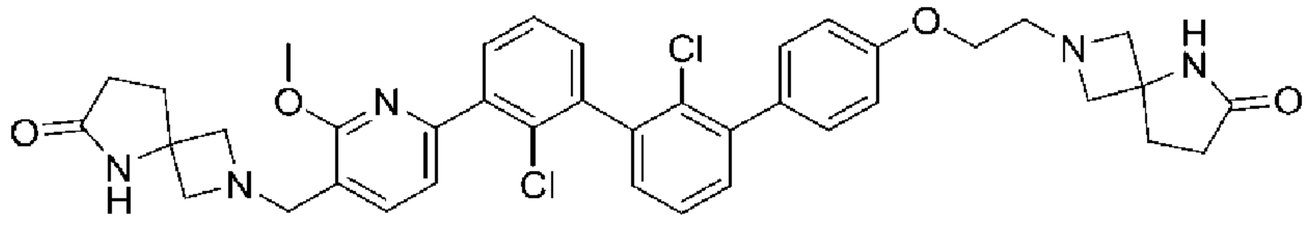
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
242		729.17	13
243		715.23	13
244		701.06	13
245		713.11	13
246		648.1	13
247		701.18	13
248		636.1	13
249		761.07	12

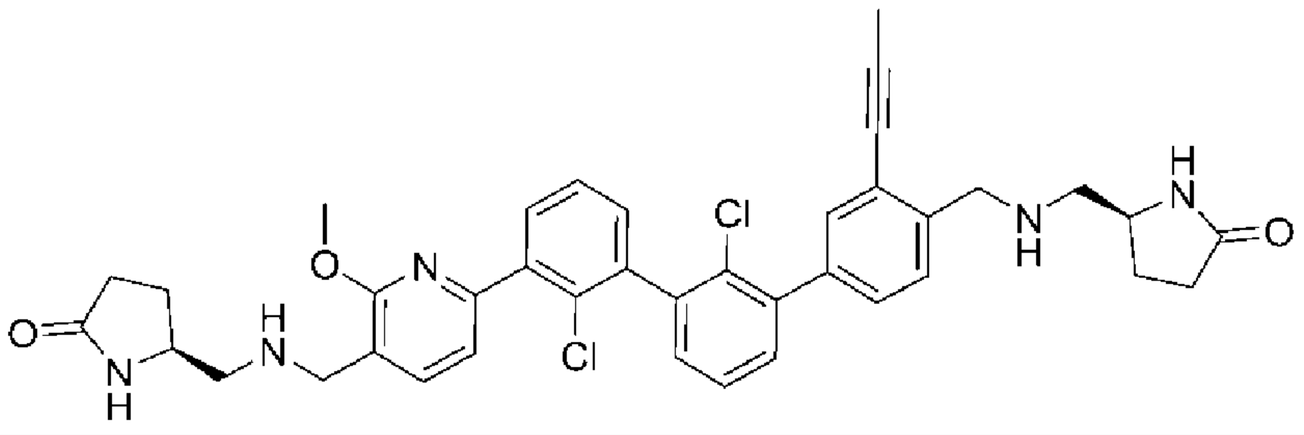
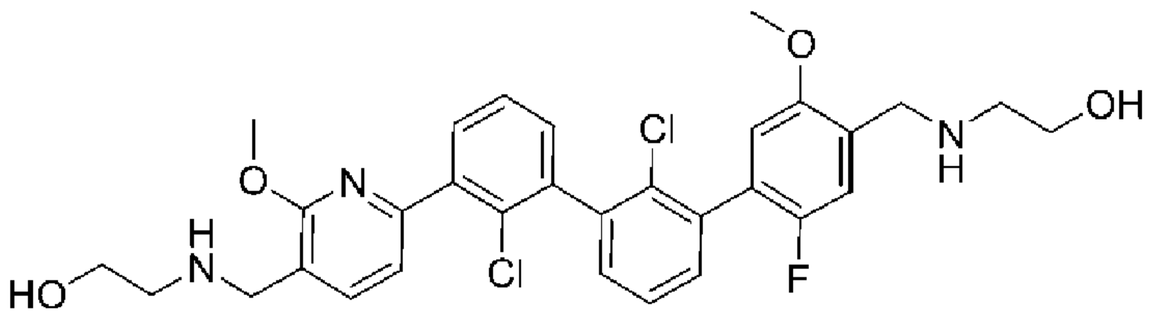
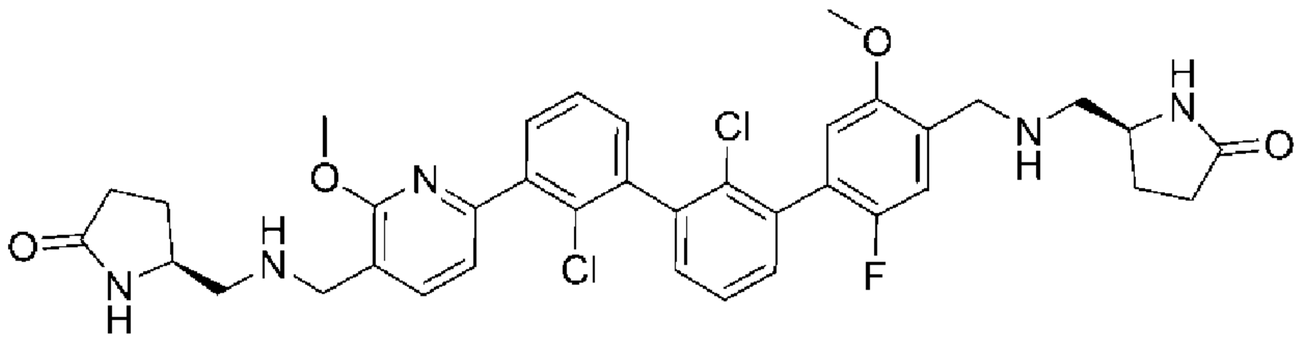
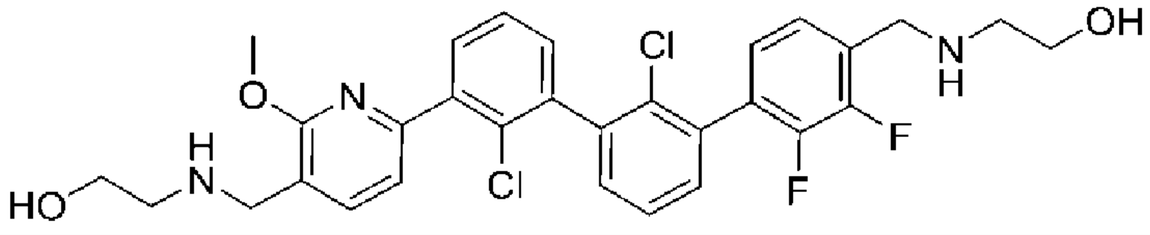
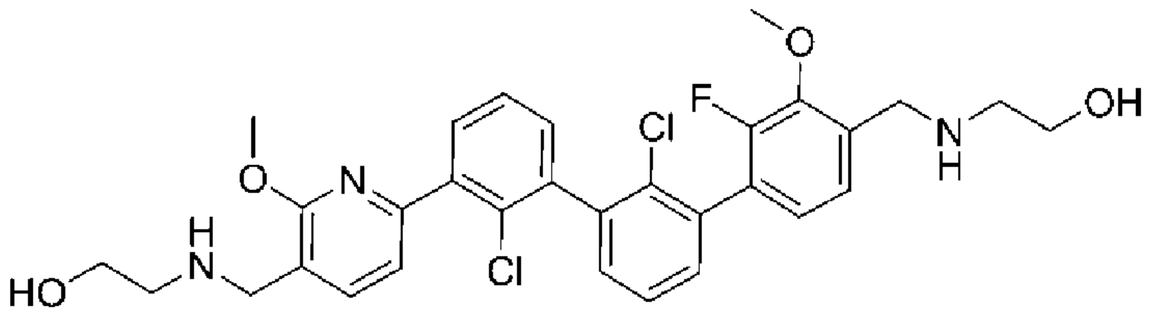
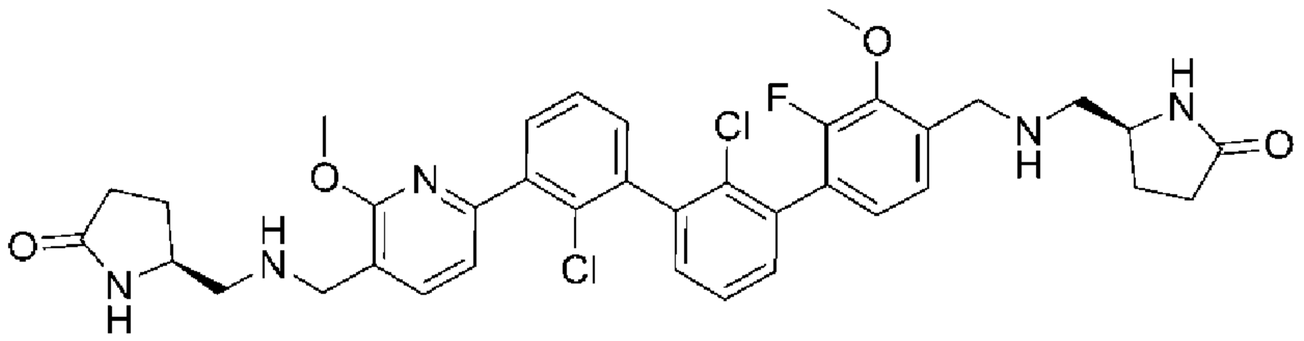
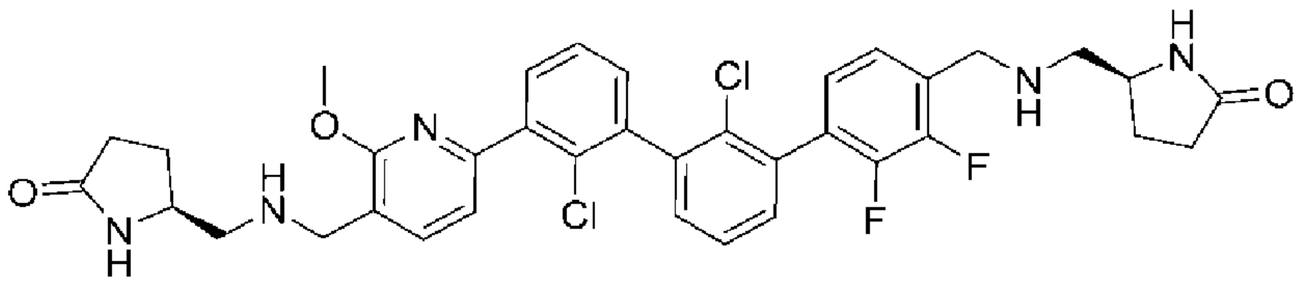
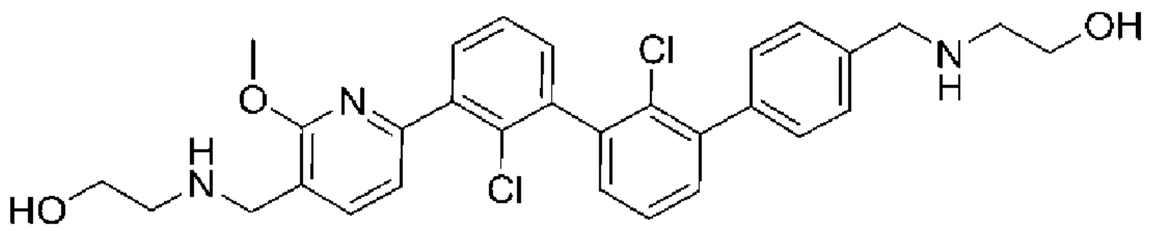
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
250		797.24	12
251		825.2	12
252		713.21	12
253		713.2	12
254		825.35	12
255		769.19	12
256		741.34	12

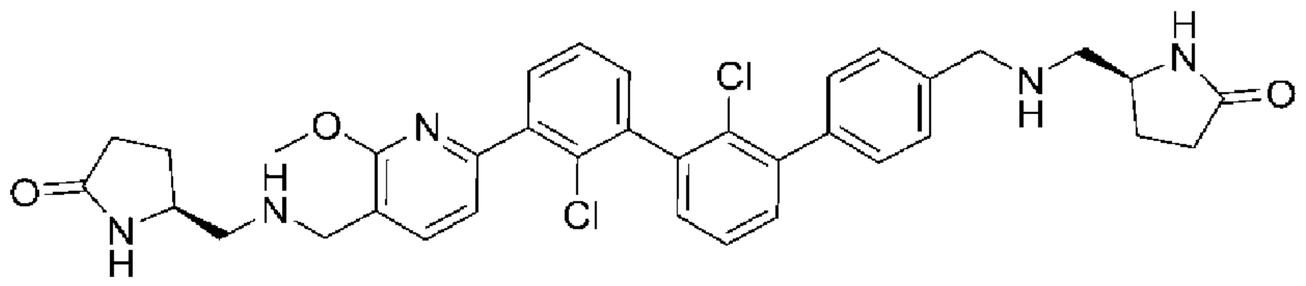
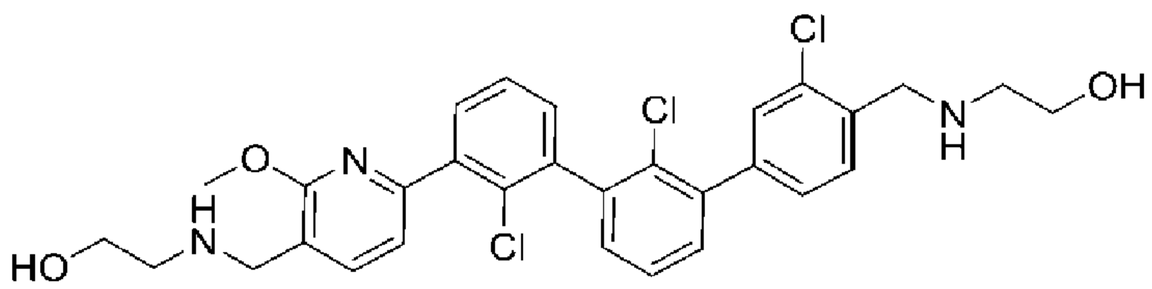
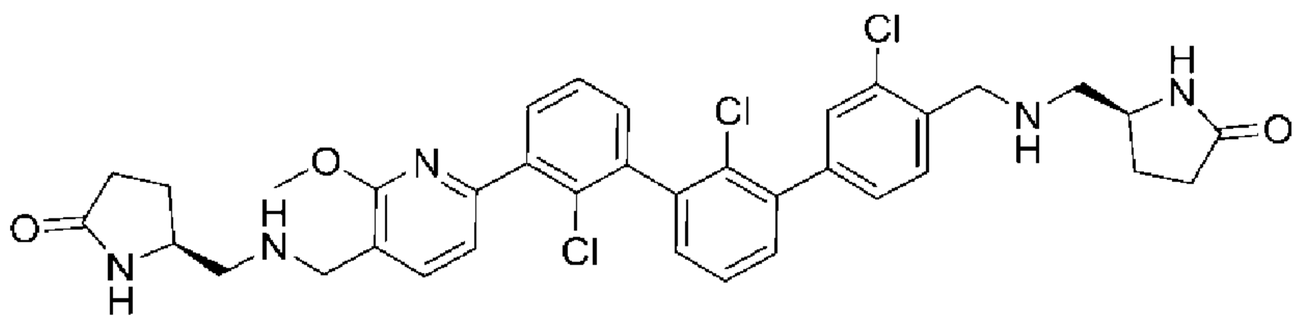
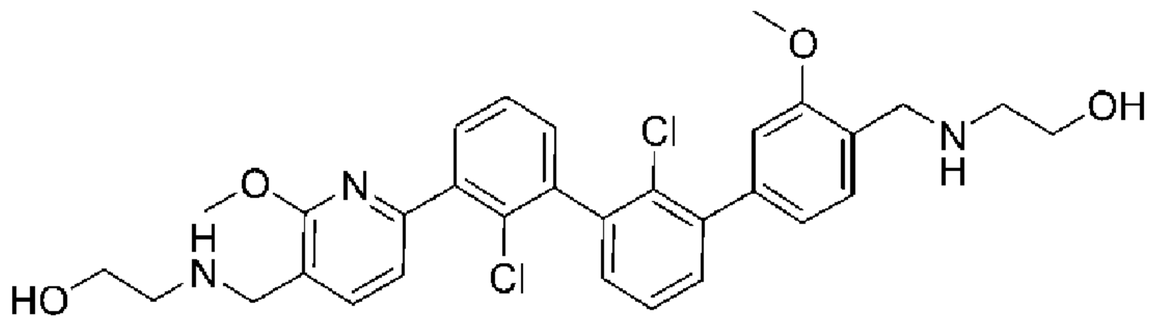
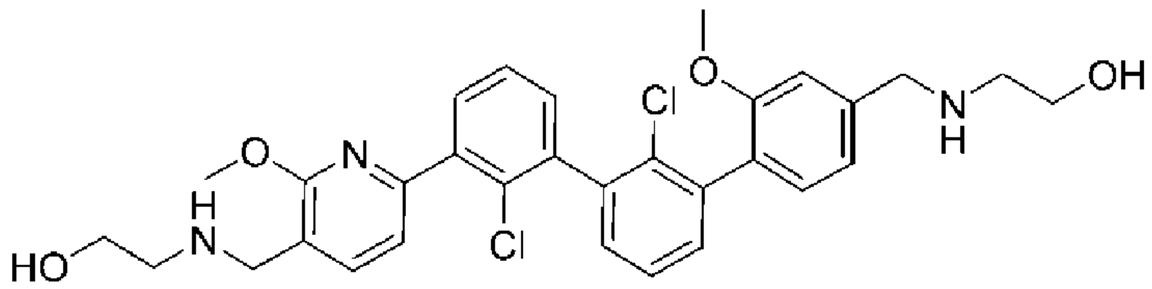
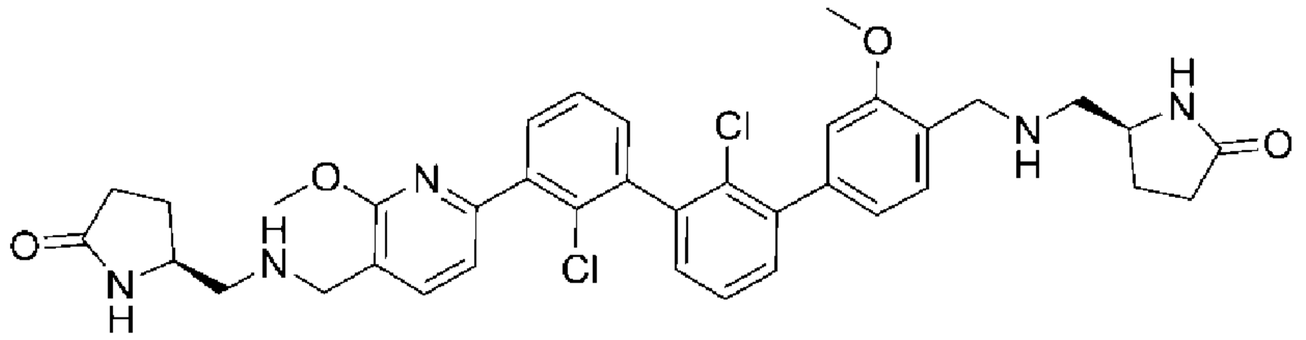
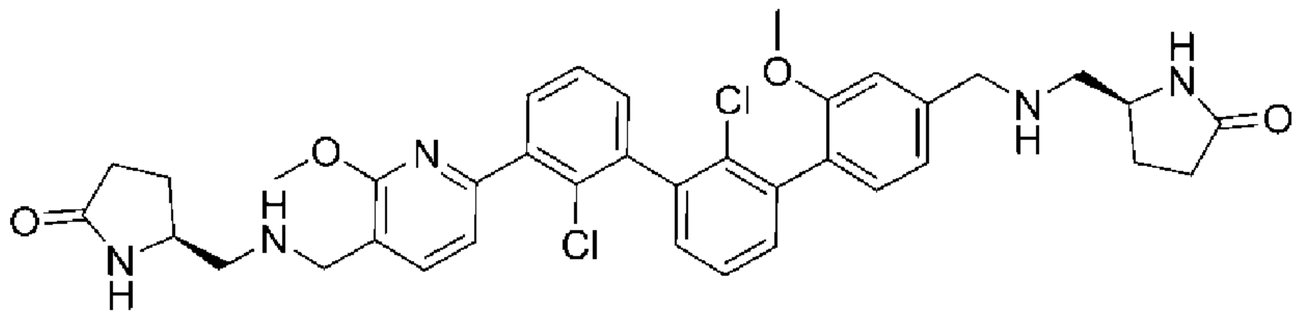
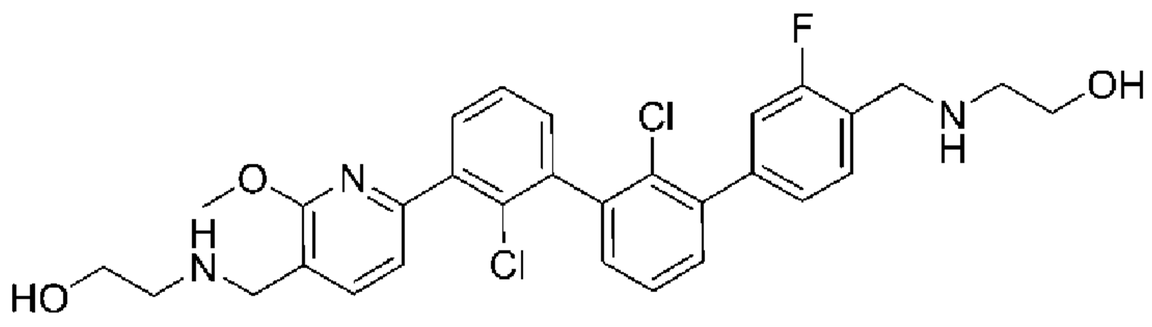
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
257		685.12	12
258		685.28	12
259		769.24	12
260		797.26	12
261		657.14	12
262		741.24	12
263		741.21	12
264		741.18	12
265		717.17	12

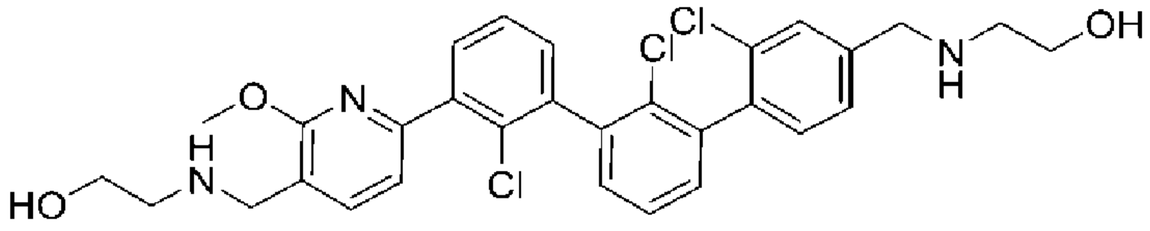
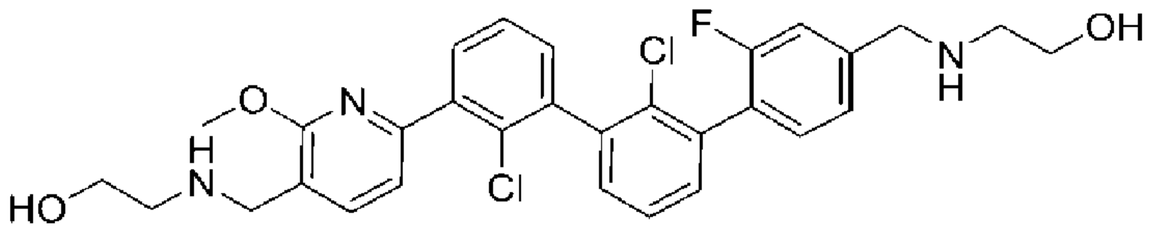
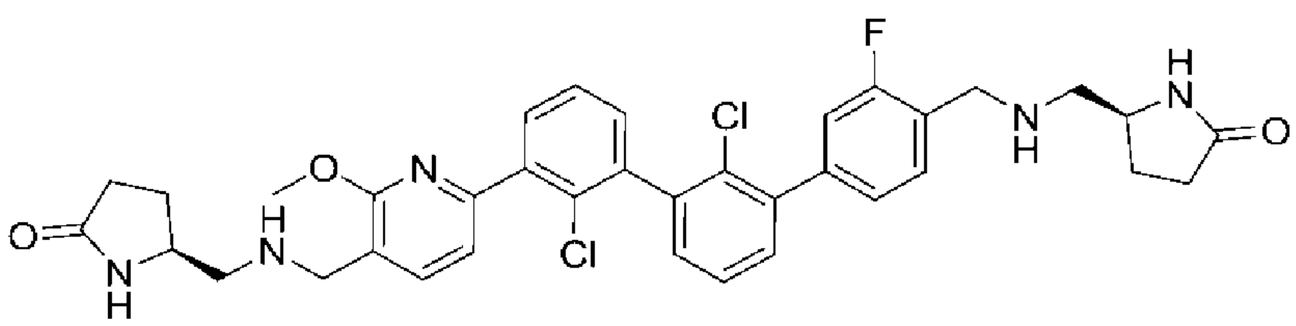
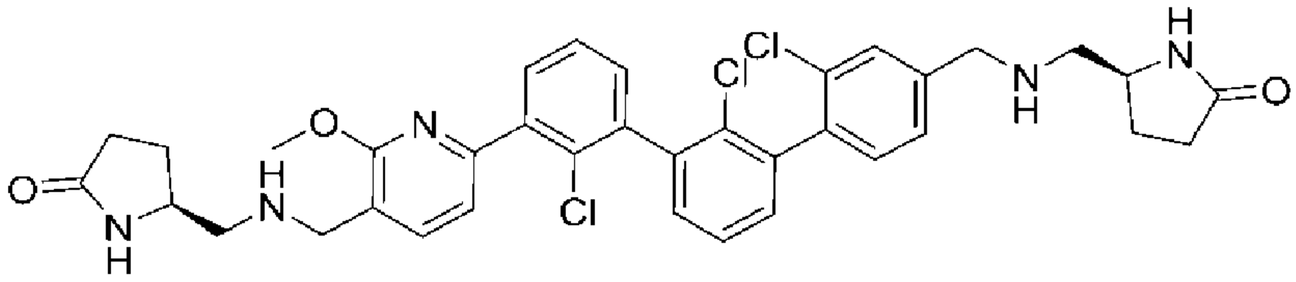
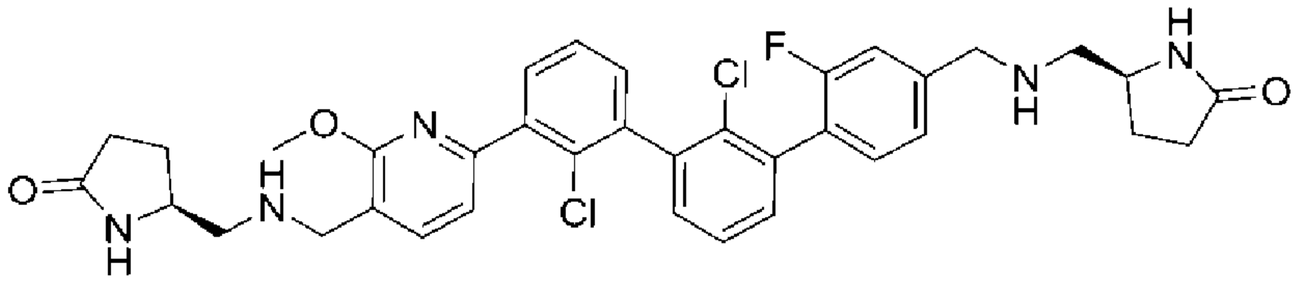
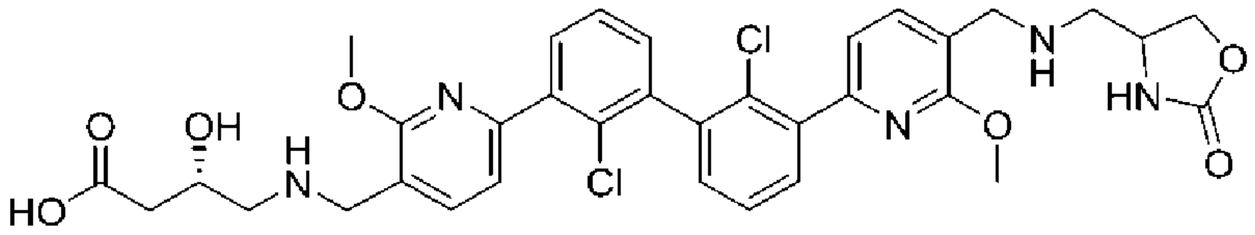
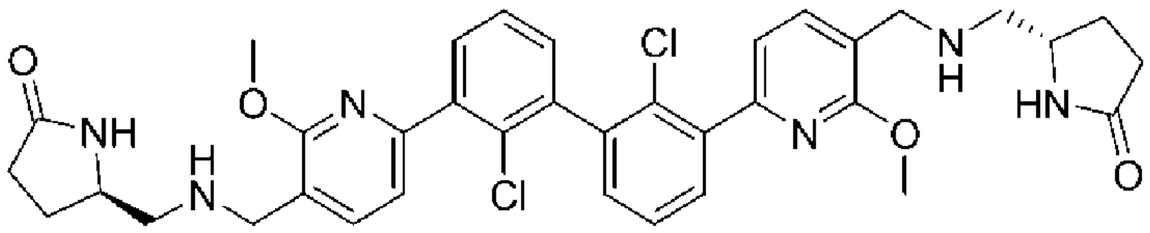
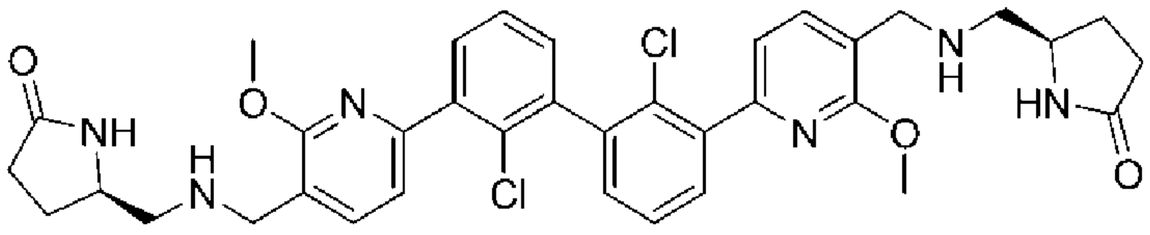
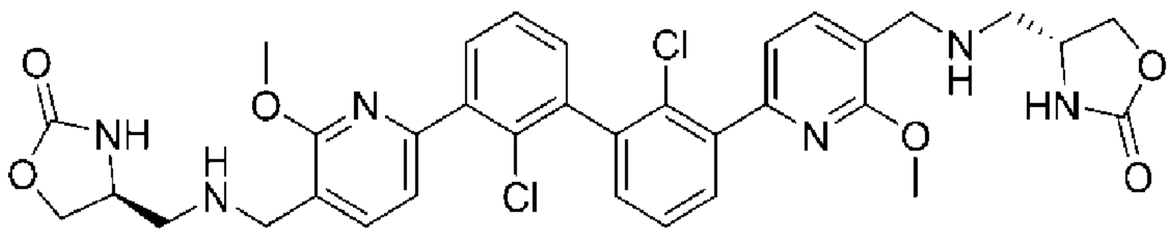
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
266		797.31	12
267		761.18	12
268		773.1	12
269		745.23	12
270		745.27	12

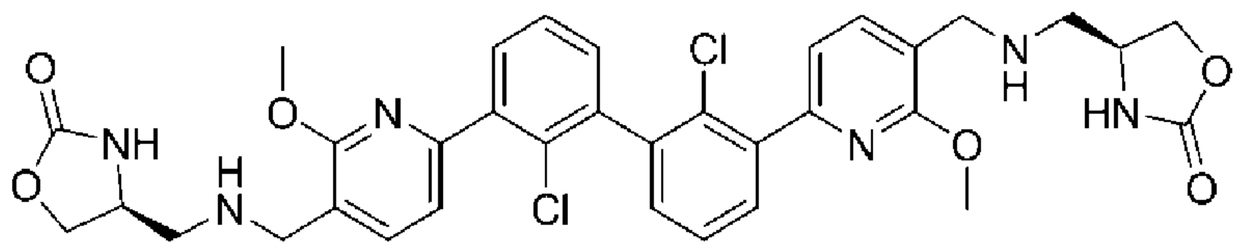
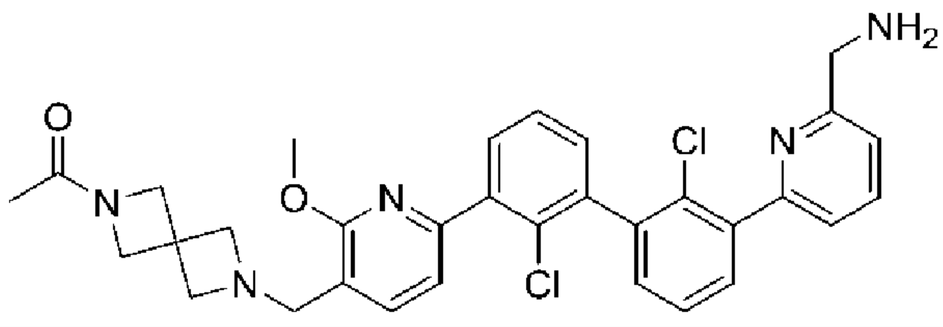
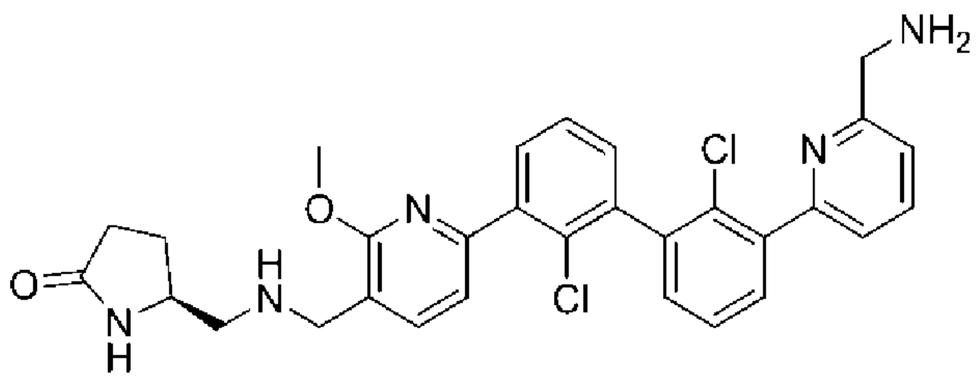
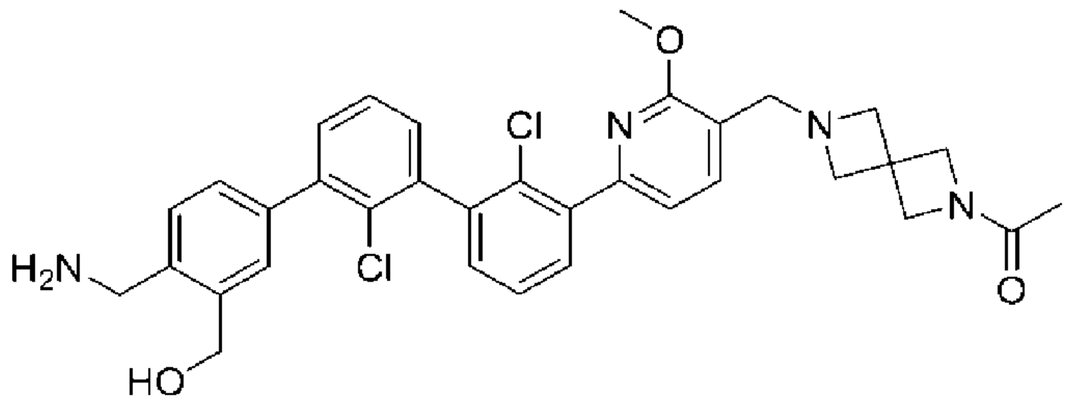
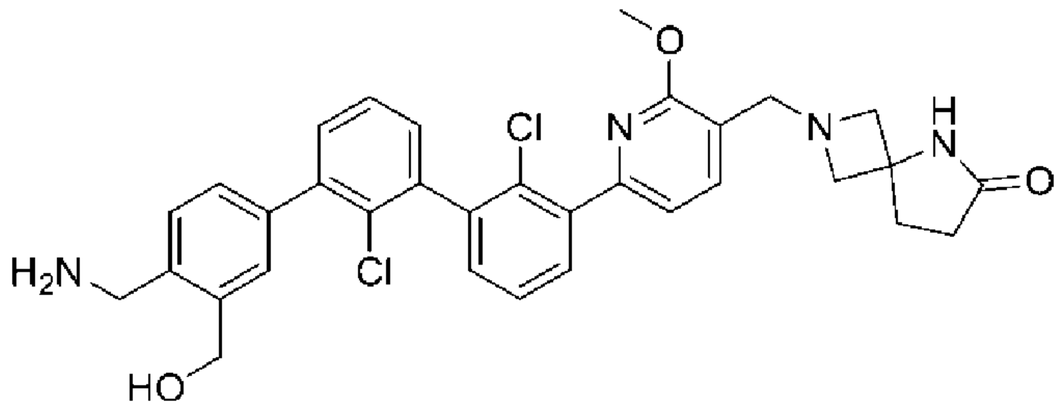
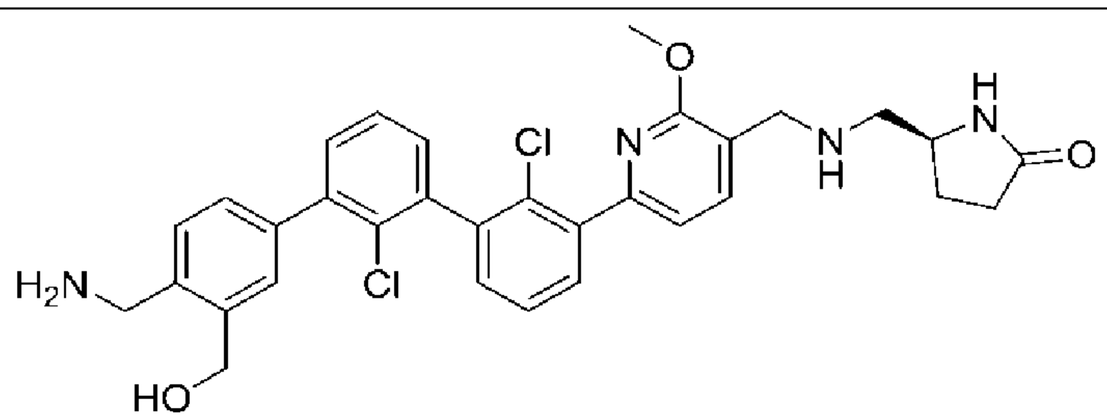
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
271		717.19	12
272		713.31	12
273		741.22	12
274		789.22	12
275		769.26	12
276		769.28	12

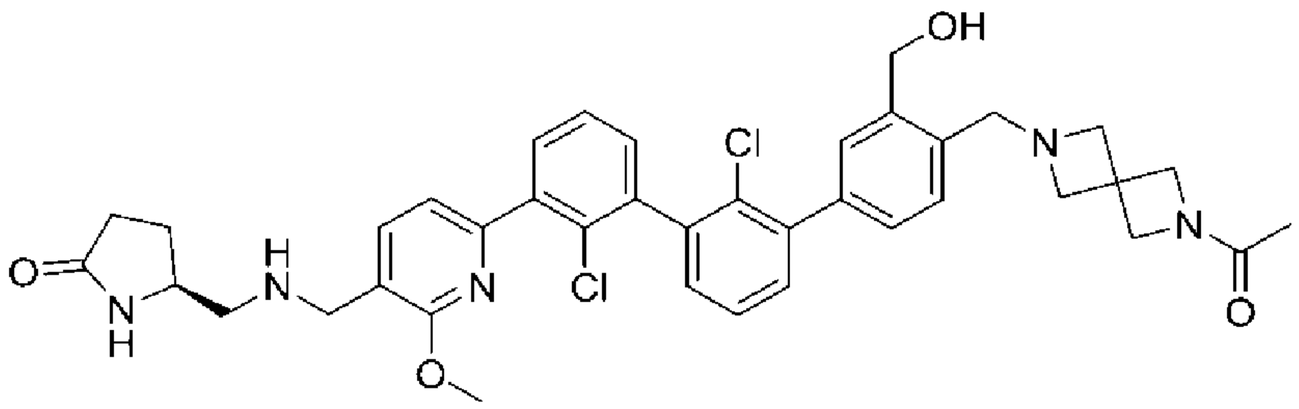
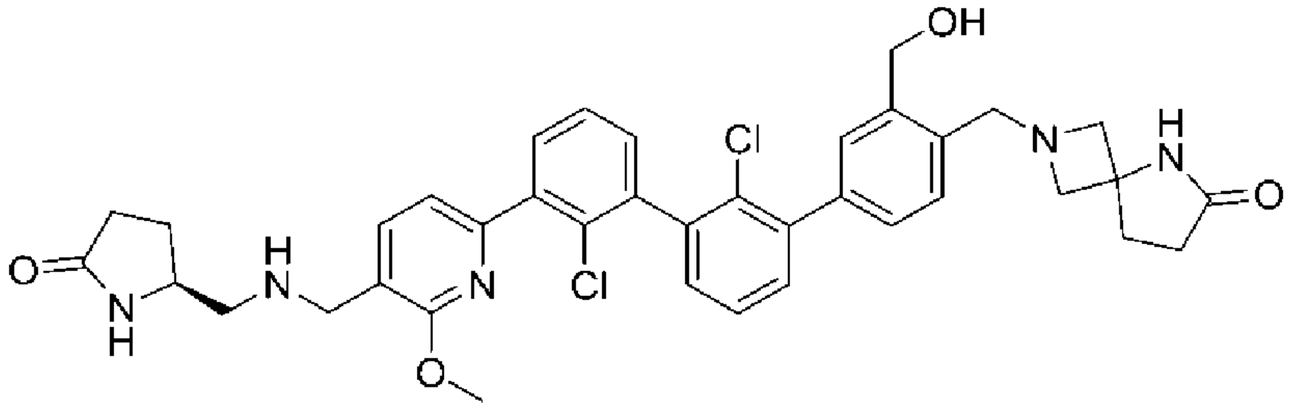
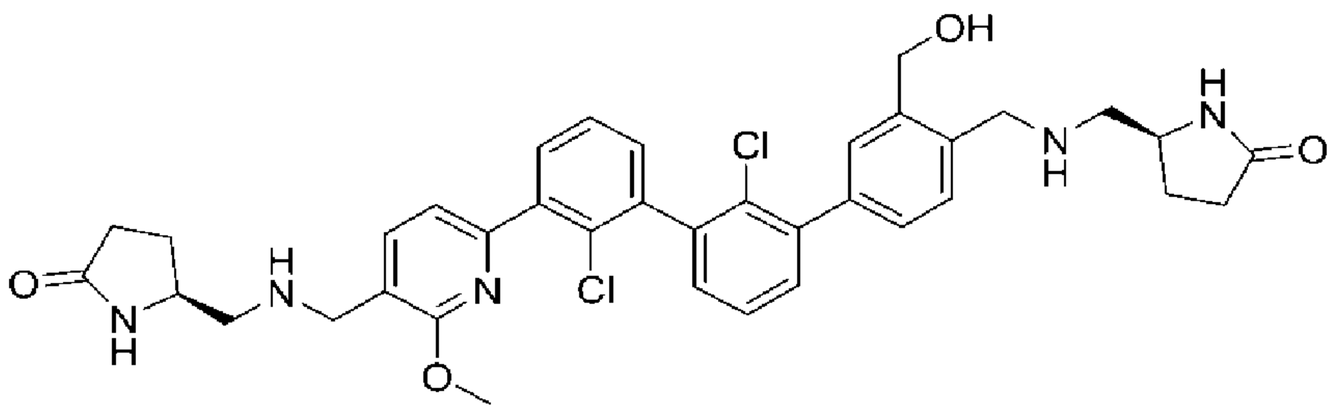
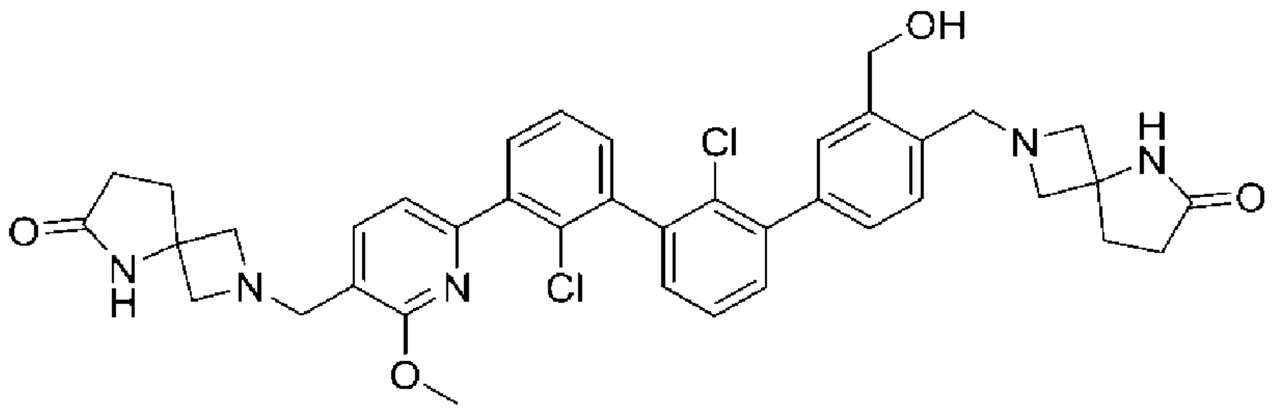
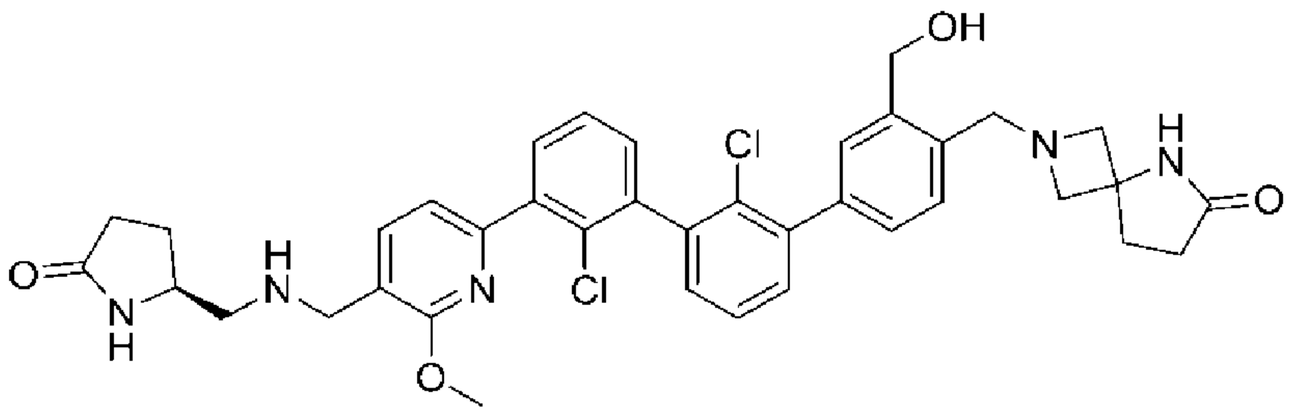
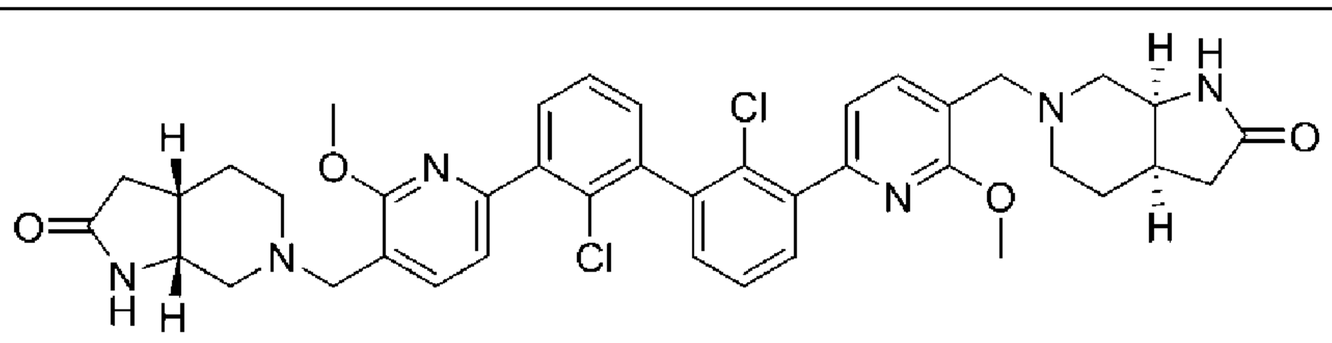
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
277		789.18	12
278		769.15	12
279		661.09	12
280		713.19	12
281		688.25	I
282		712.25	I

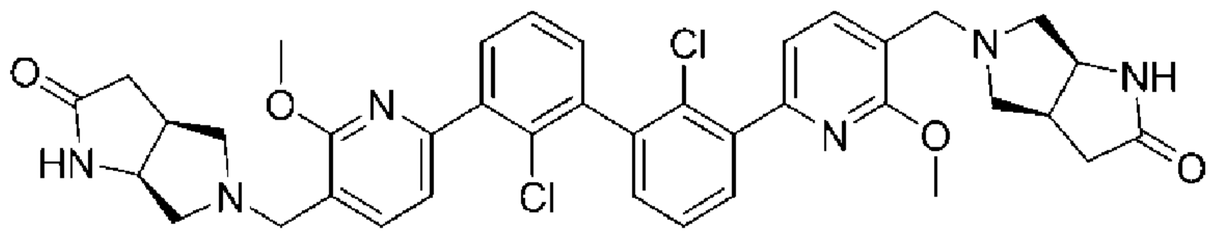
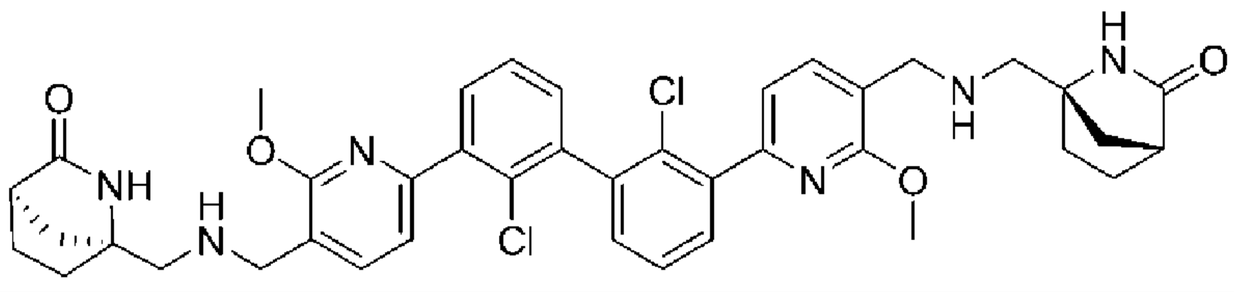
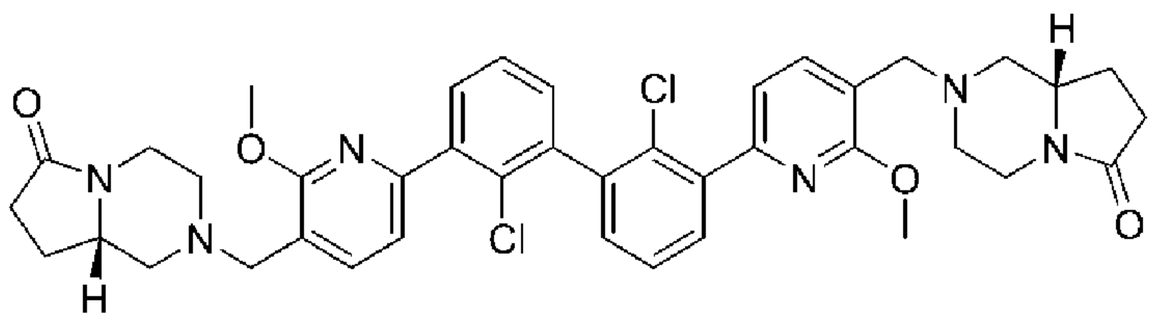
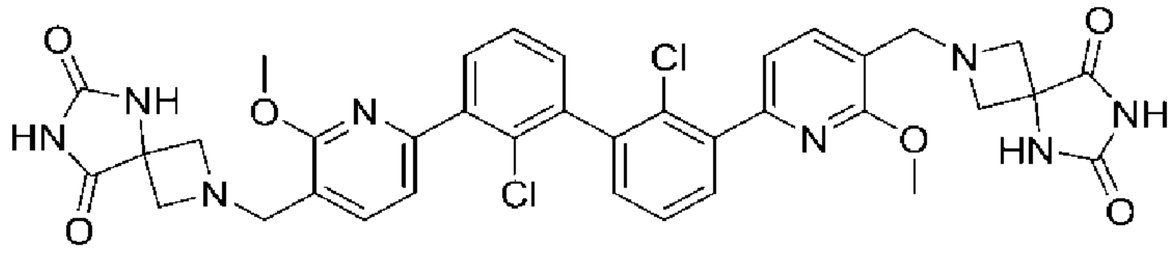
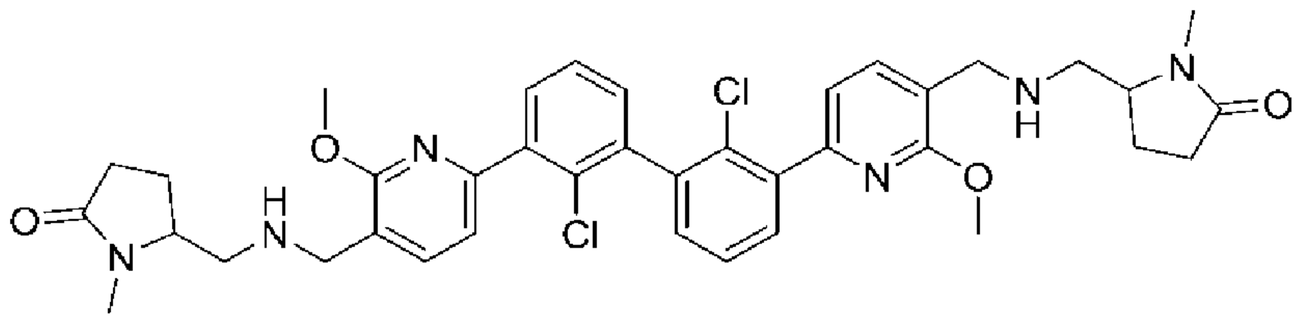
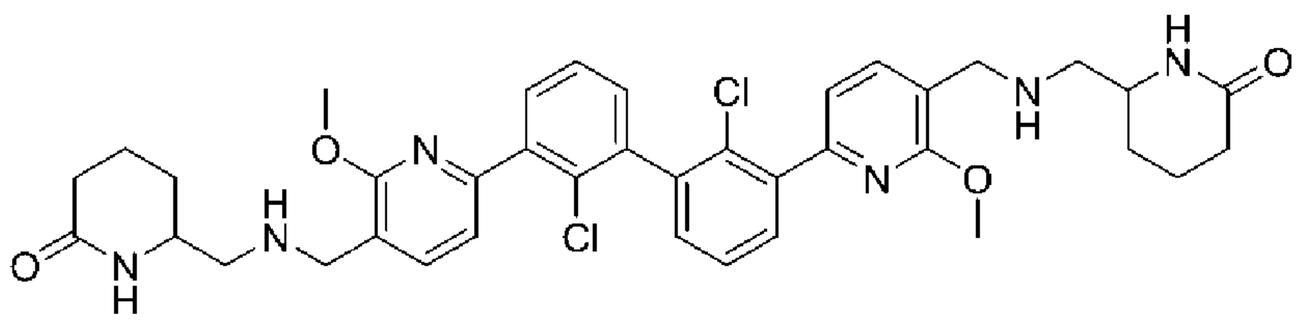
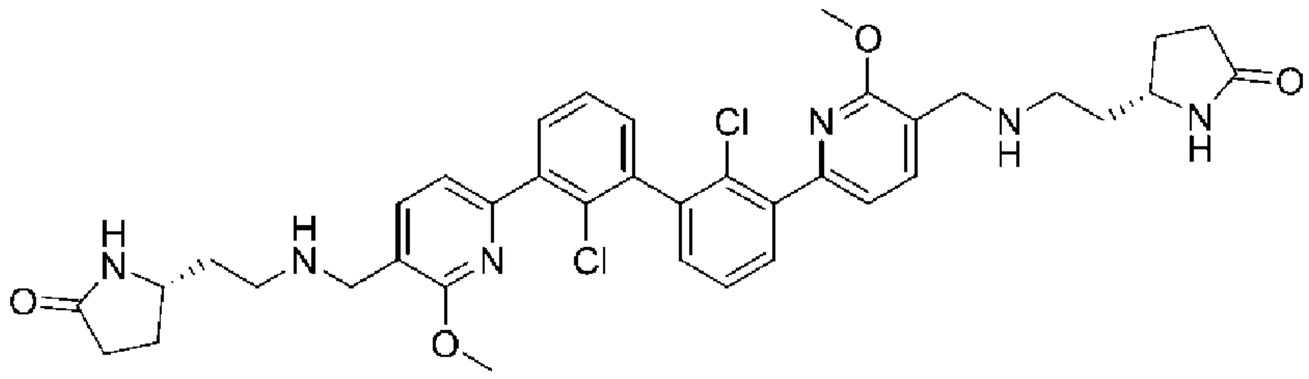
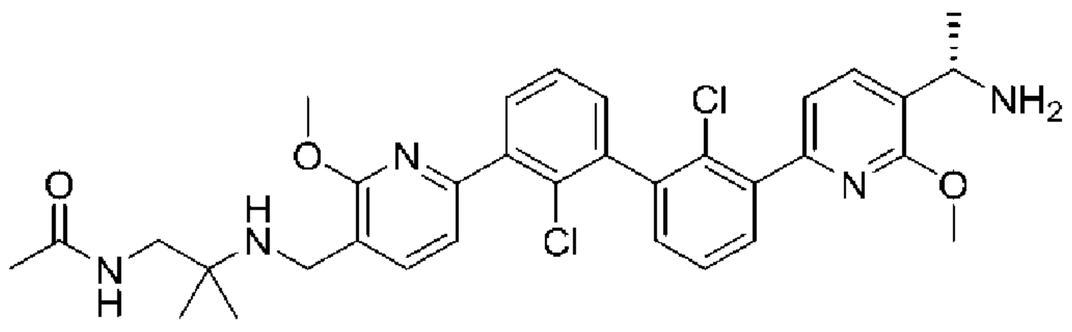
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
283		696.25	1
284		600.18	10
285		706.24	10
286		588.16	10
287		600.18	10
288		706.24	10
289		694.22	10
290		552.18	10

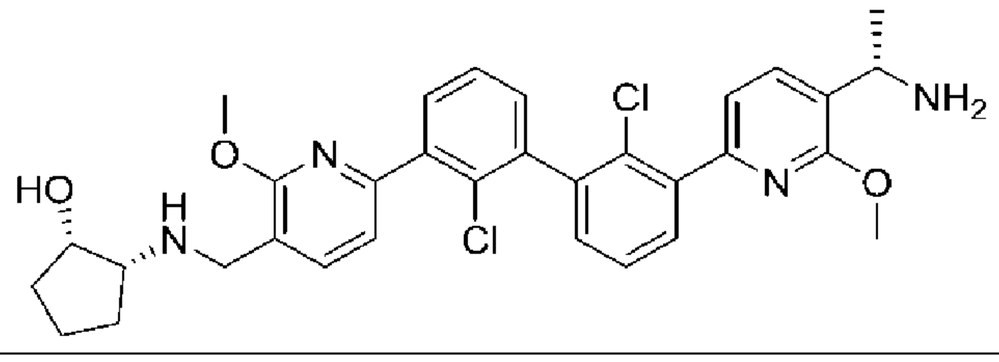
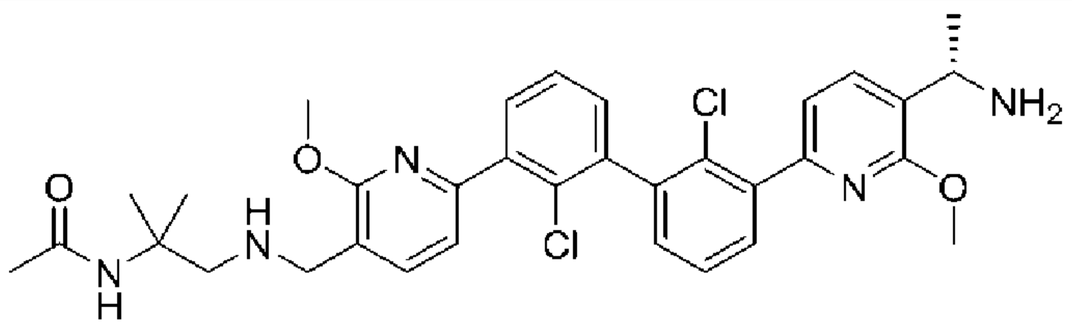
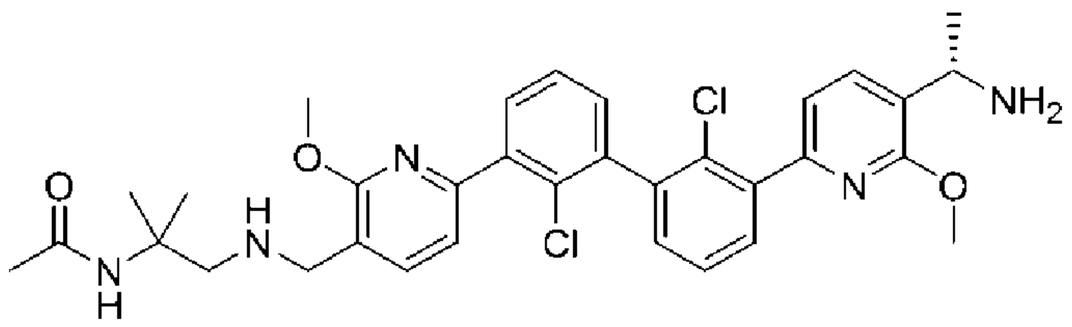
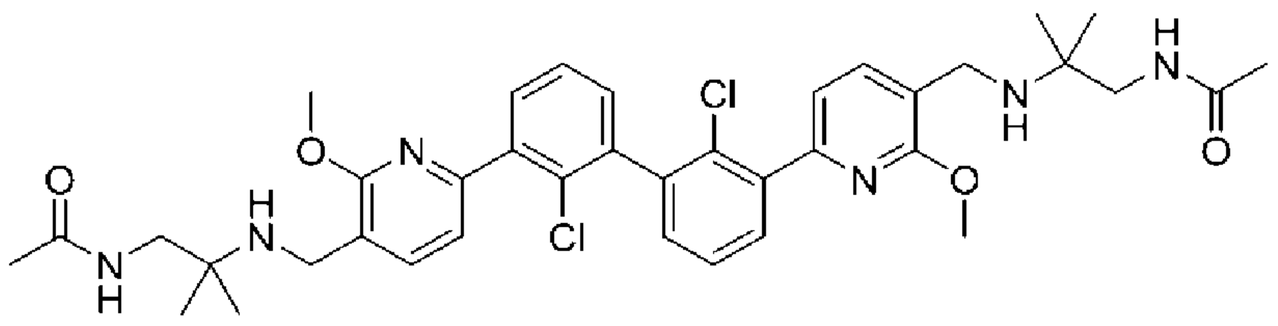
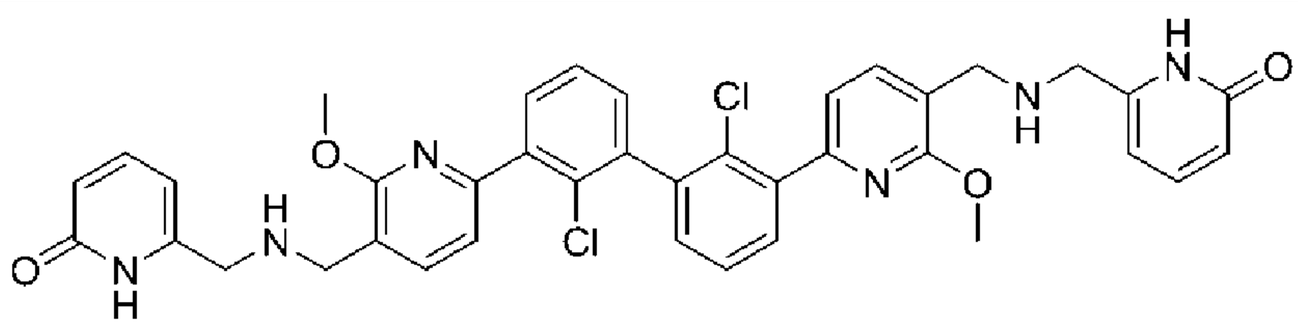
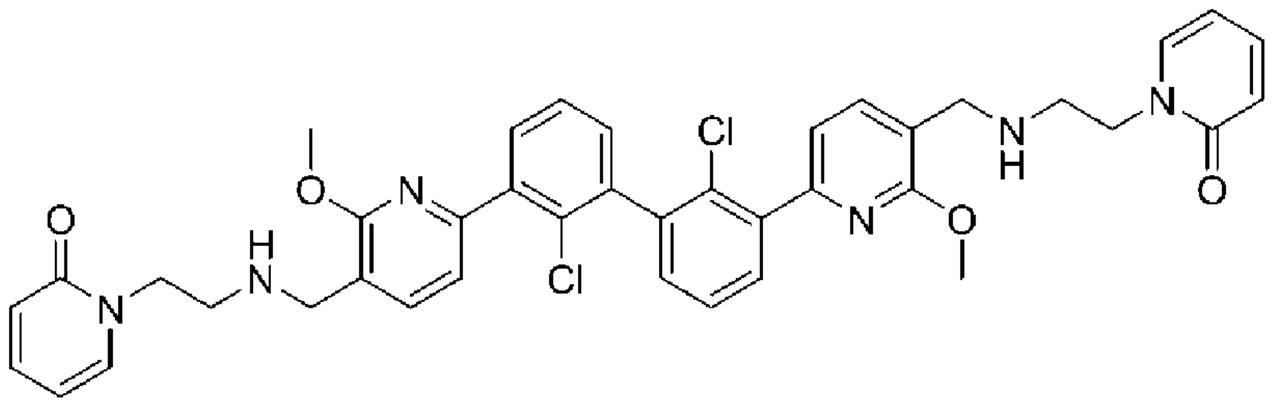
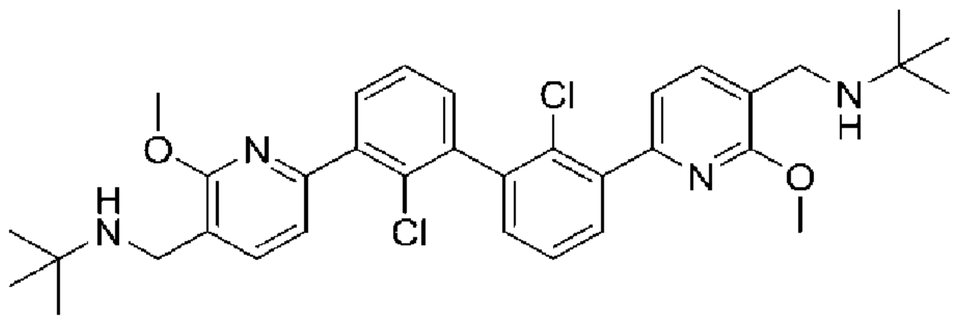
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
291		658.24	10
292		586.14	10
293		692.2	10
294		582.19	10
295		582.19	10
296		688.25	10
297		688.25	10
298		570.17	10

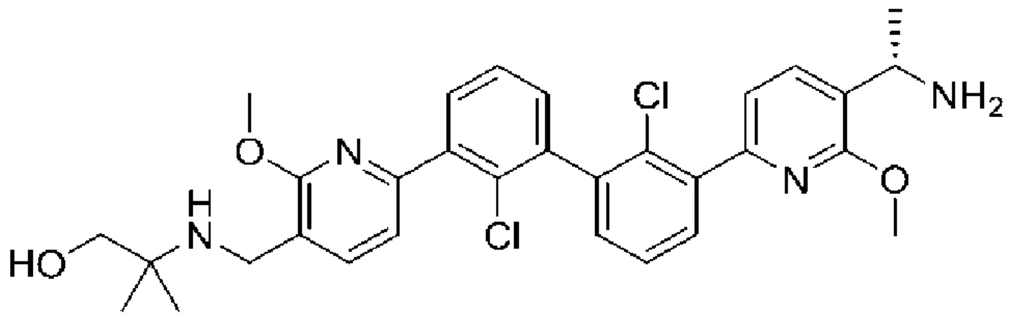
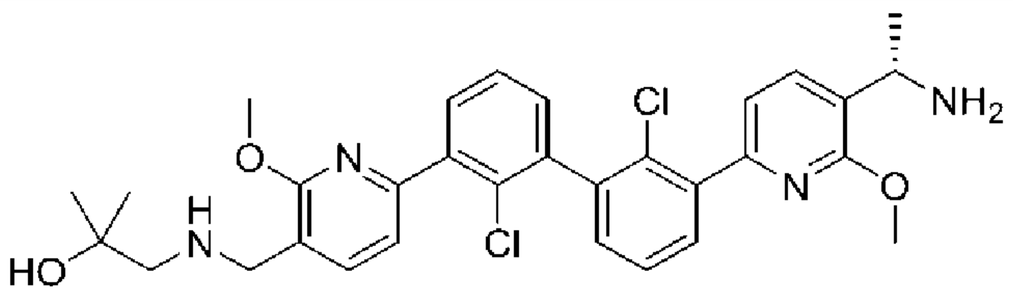
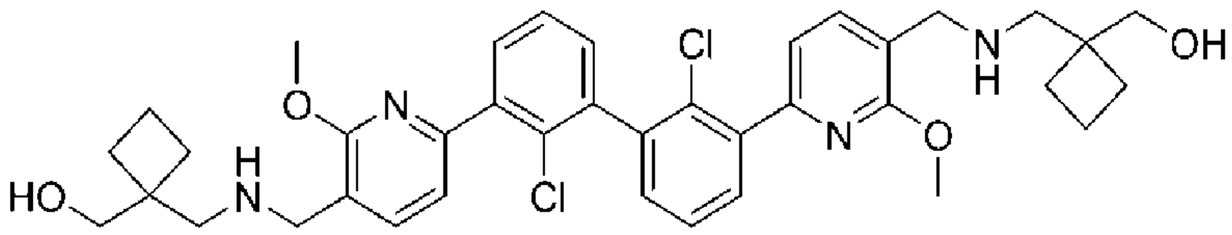
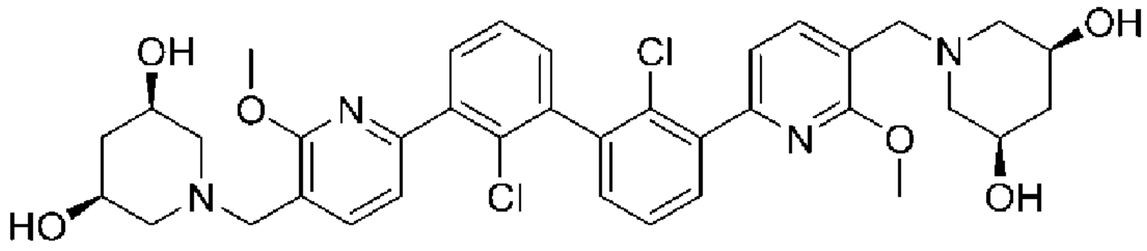
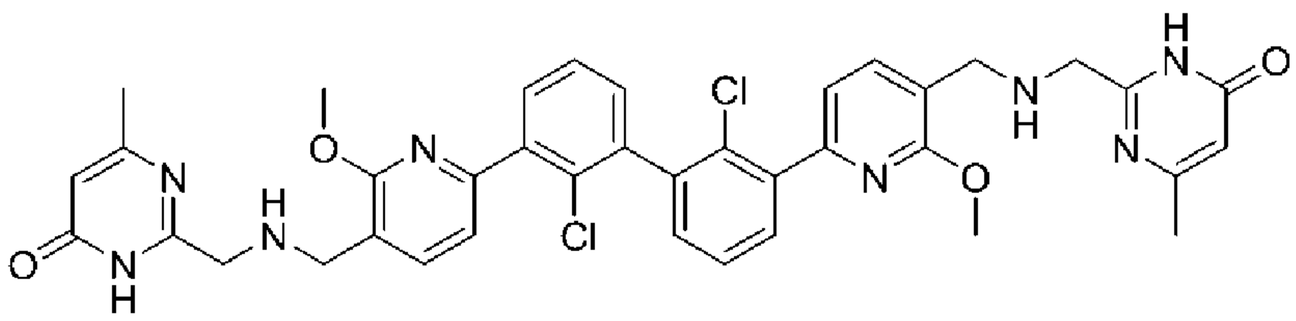
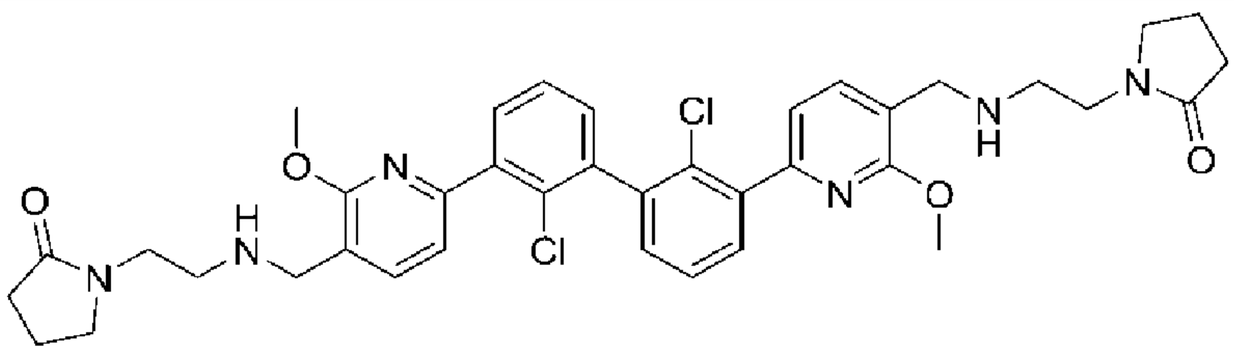
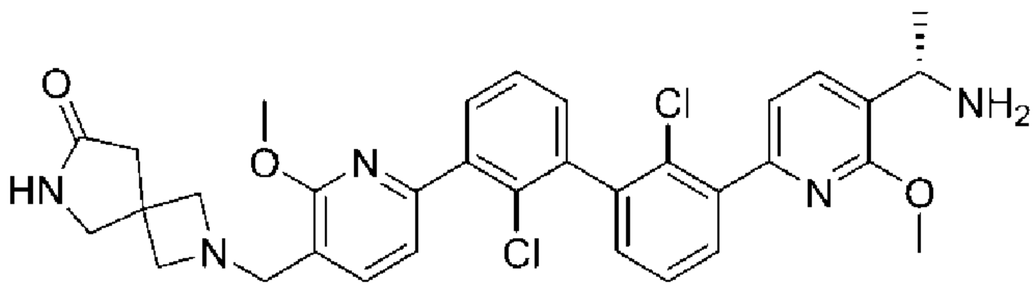
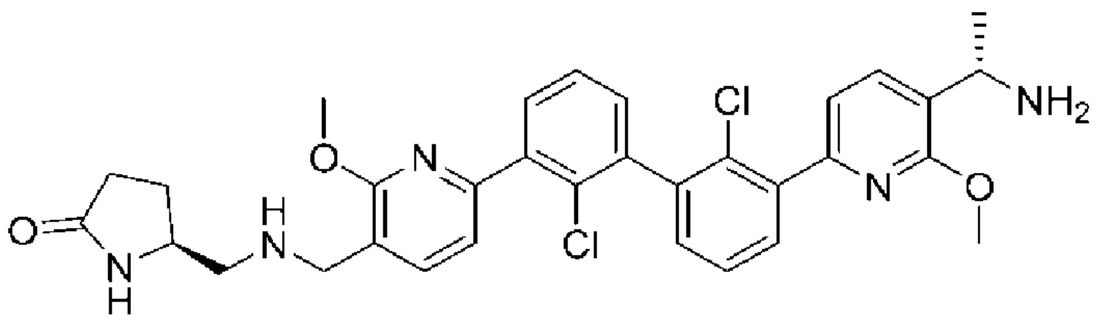
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
299		586.14	10
300		570.17	10
301		676.23	10
302		692.2	10
303		676.23	10
304		696.02	13
305		689.06	13
306		689.14	12
307		693.01	13

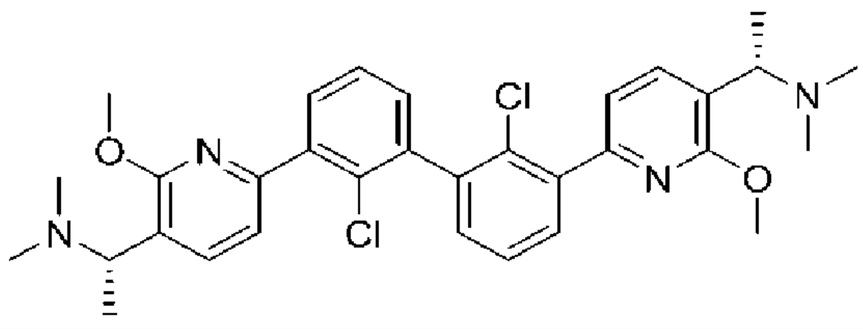
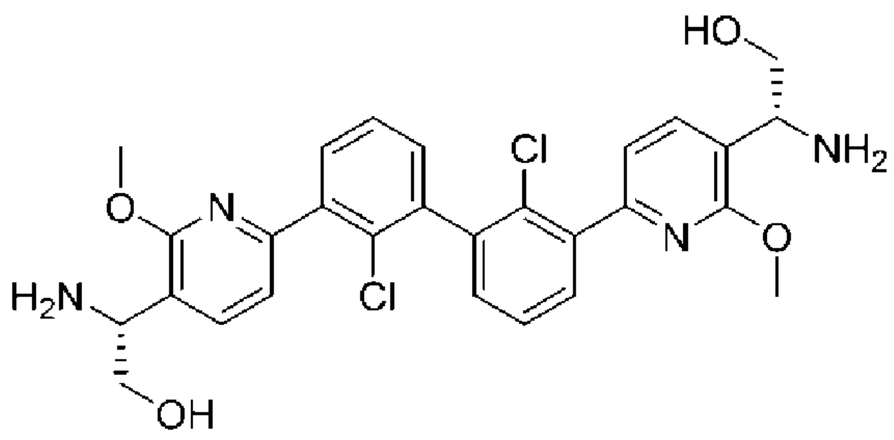
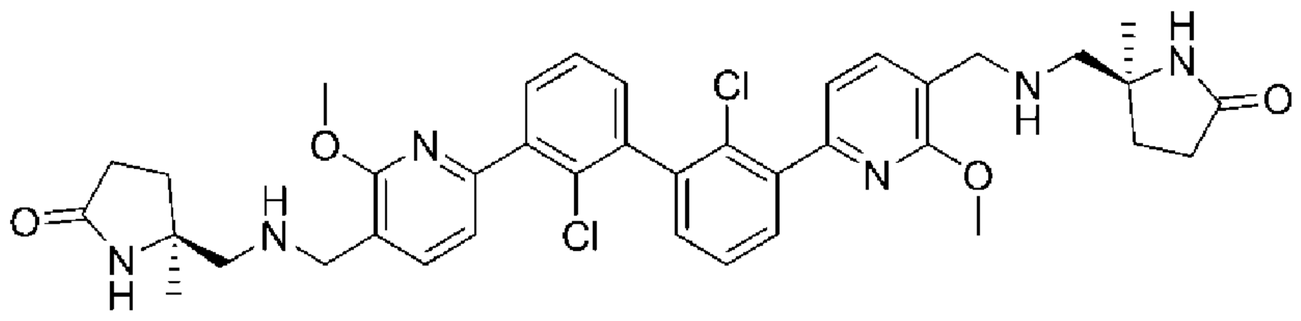
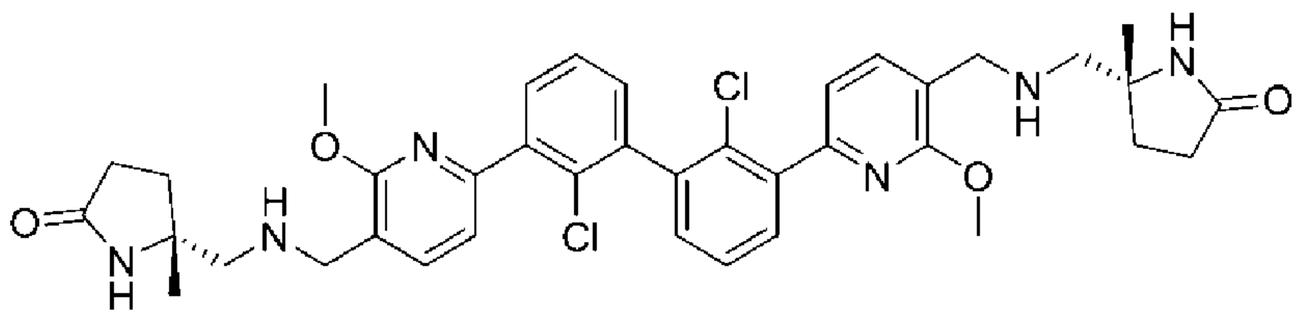
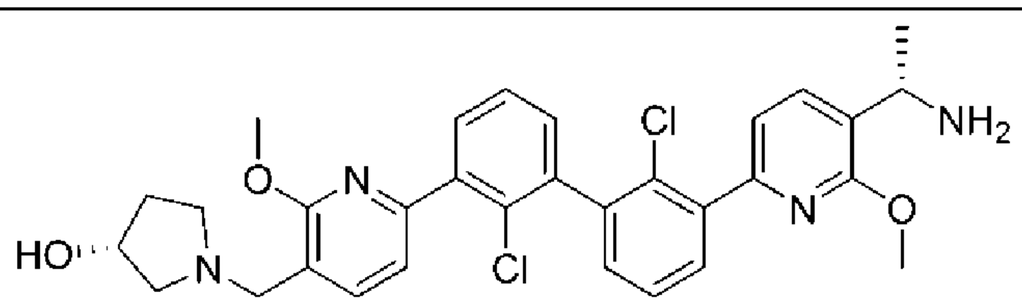
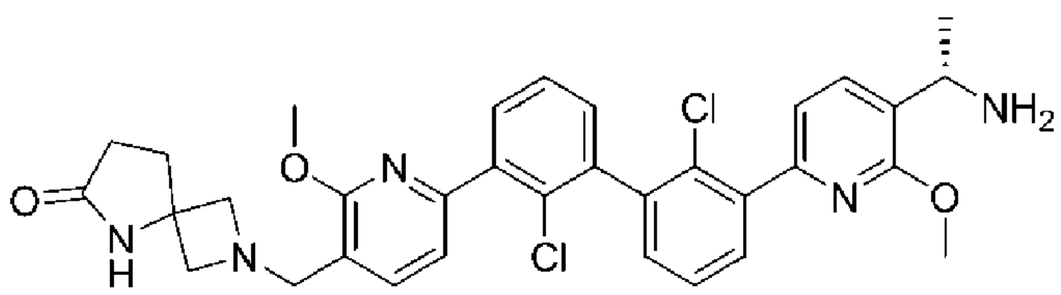
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
308		693.01	12
309		588.11	1
310		562.09	1
311		617.11	1
312		603.1	1
313		591.01	1

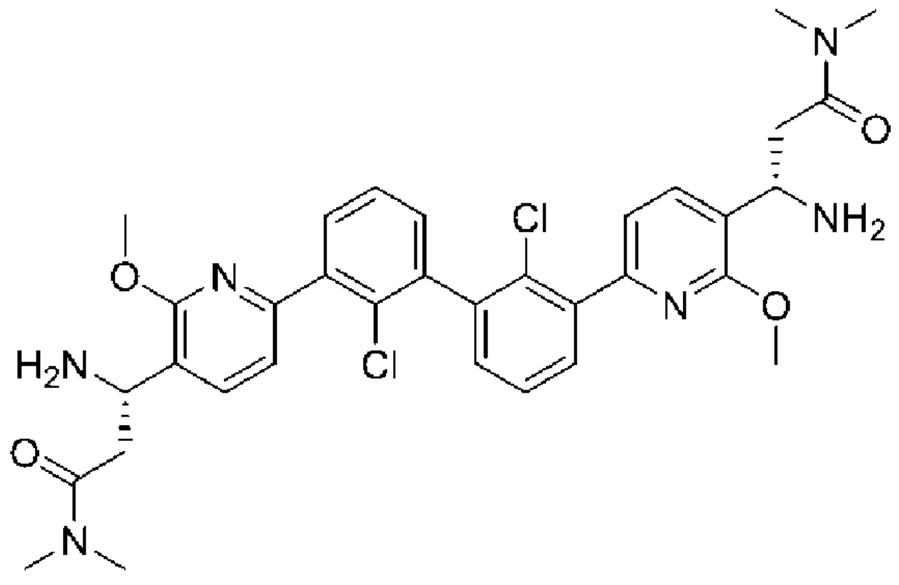
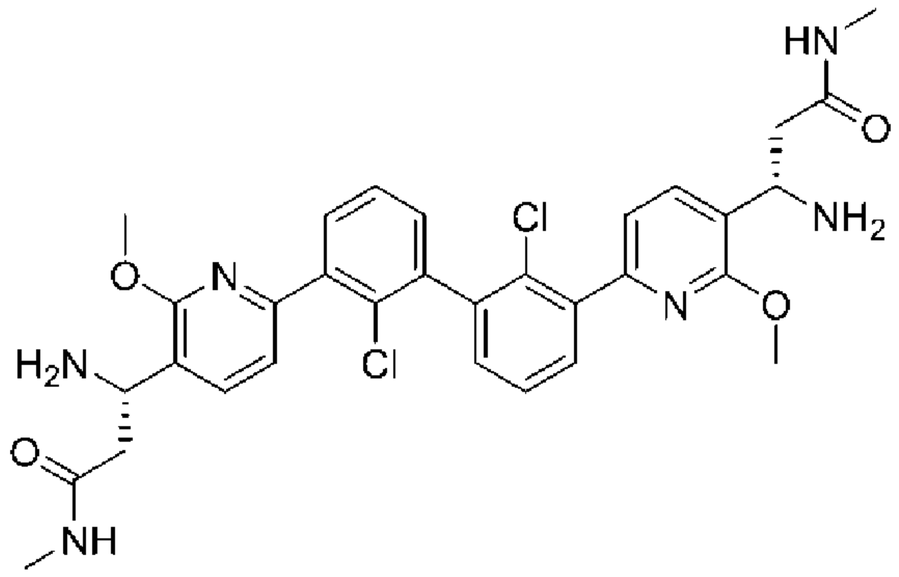
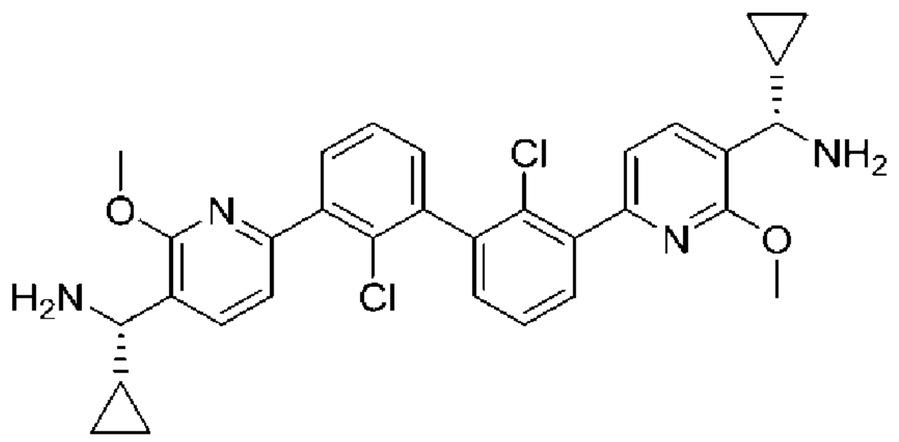
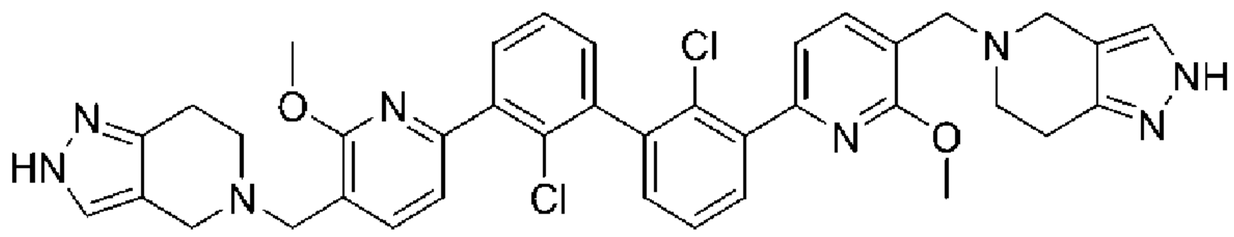
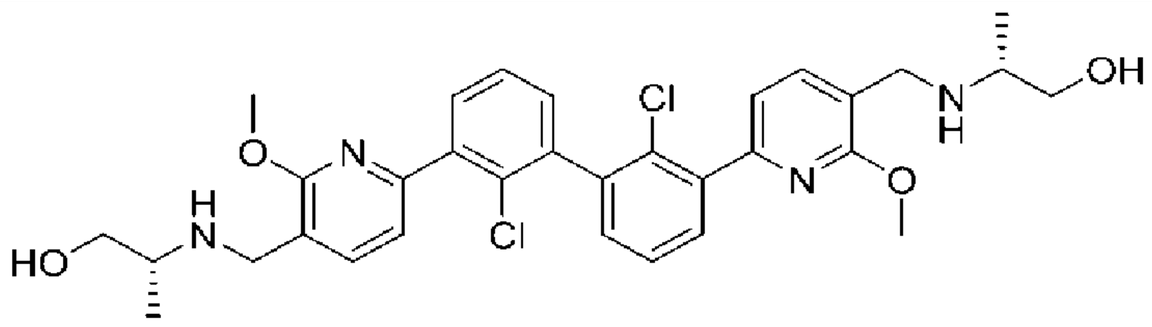
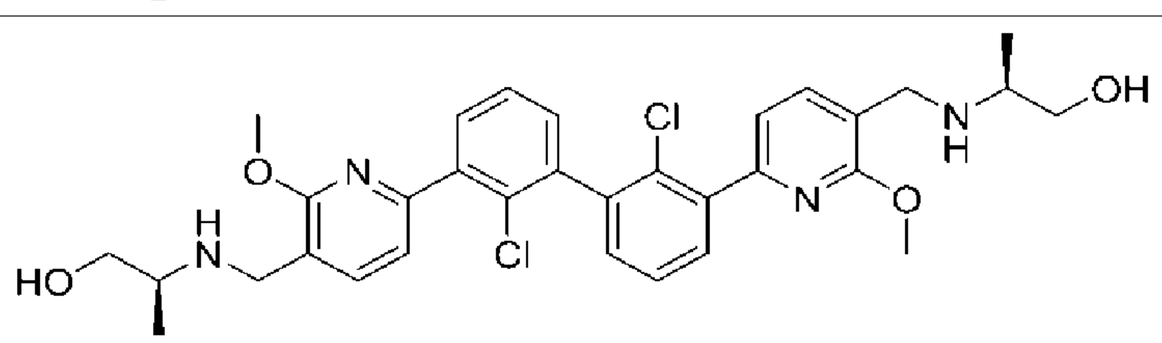
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
314		714.23	1
315		700.23	1
316		688.18	10
317		712.1	10
318		700.09	1
319		741.16	12

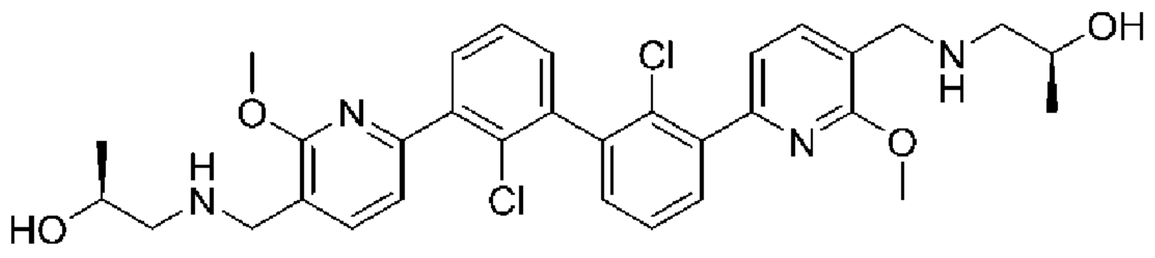
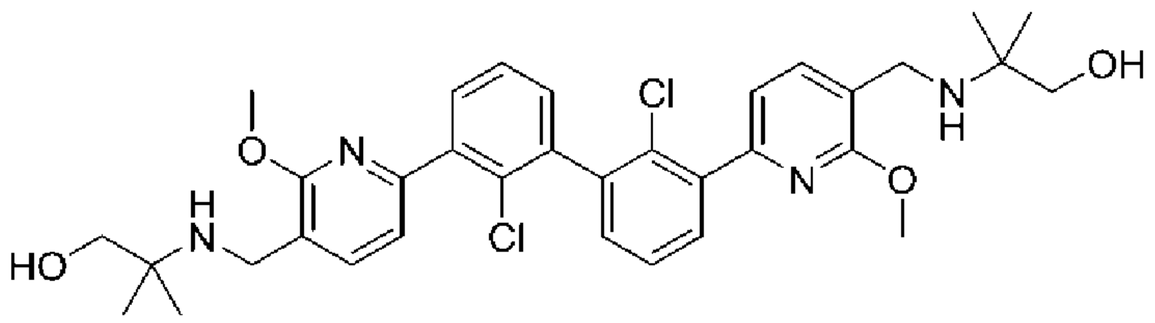
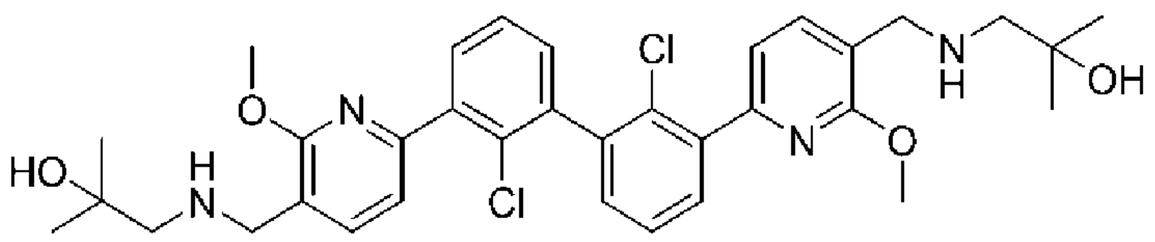
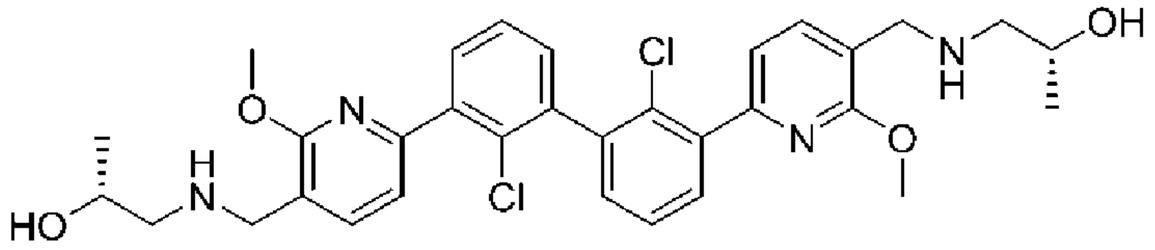
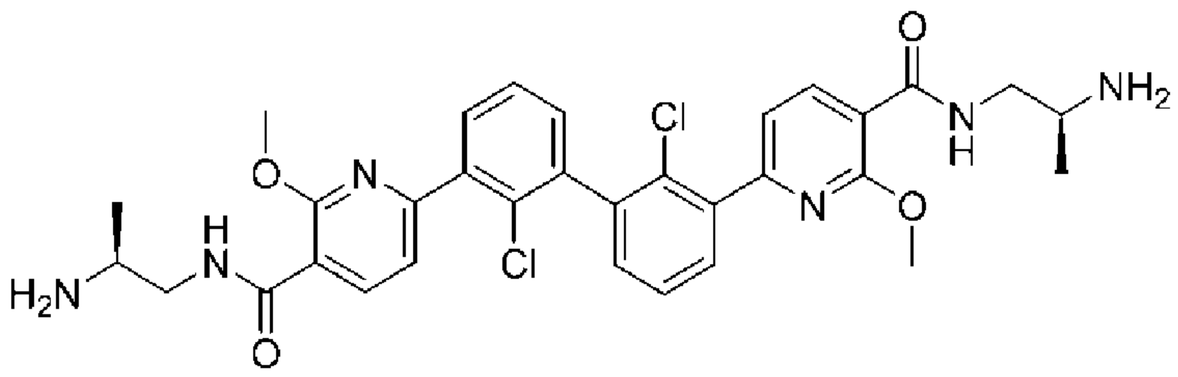
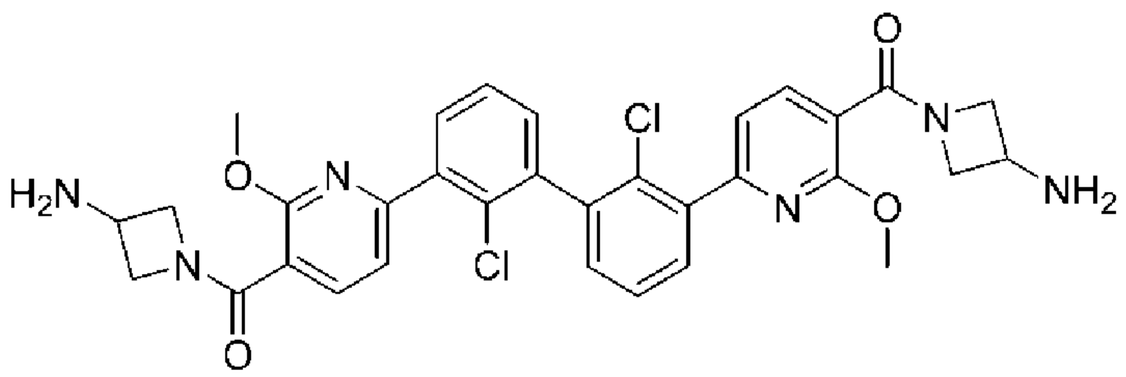
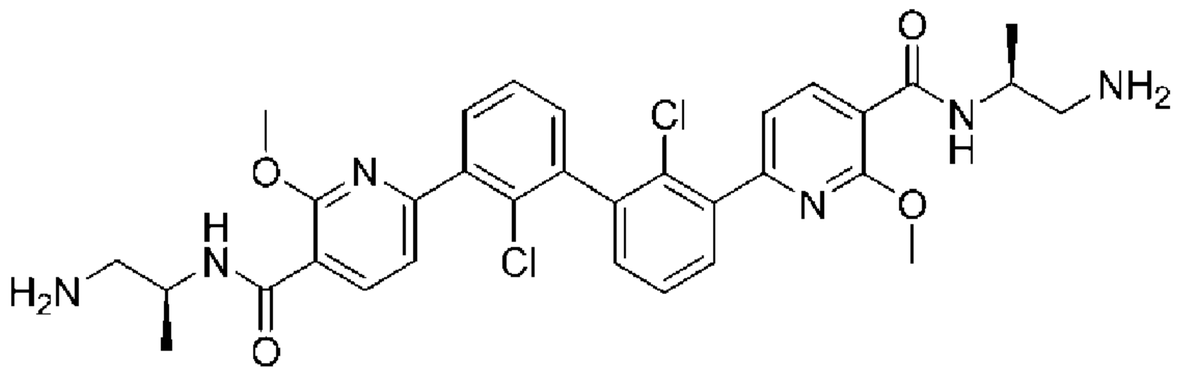
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
320		713.1	12
321		741.15	12
322		741.1	12
323		743	12
324		717.1	12
325		717.19	12
326		717.18	12
327		622.2	26

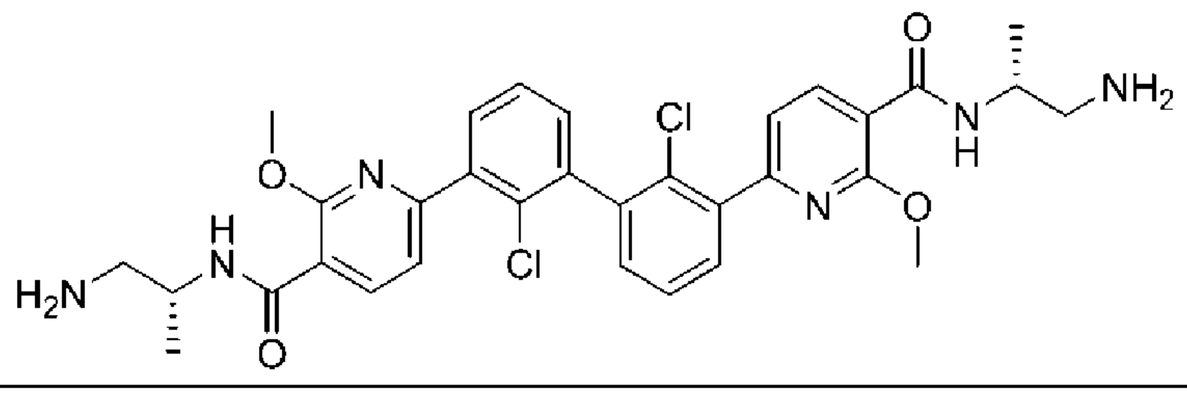
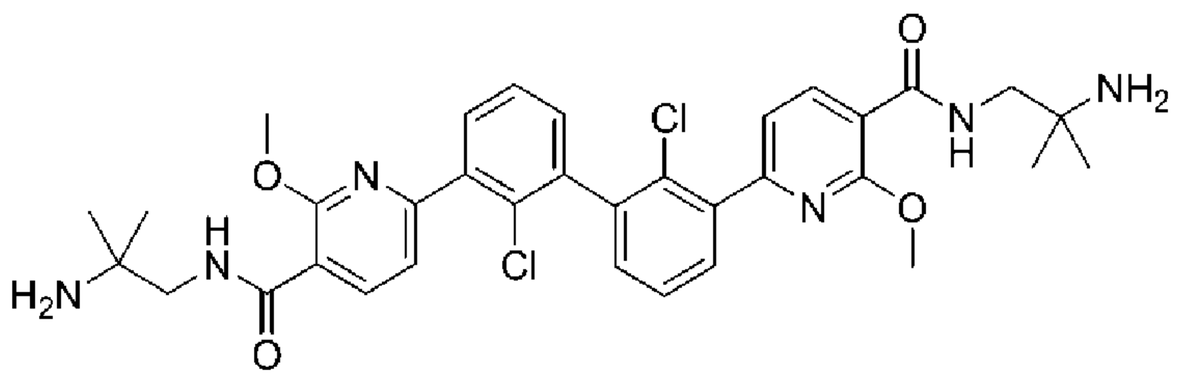
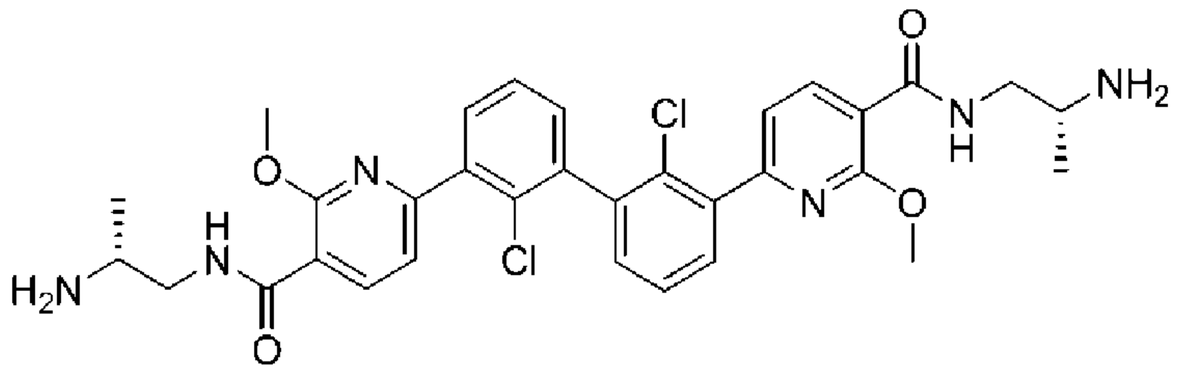
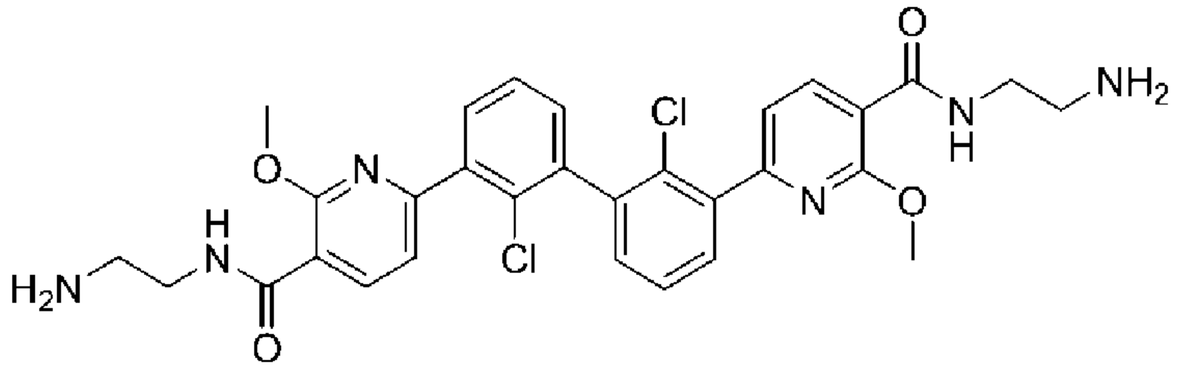
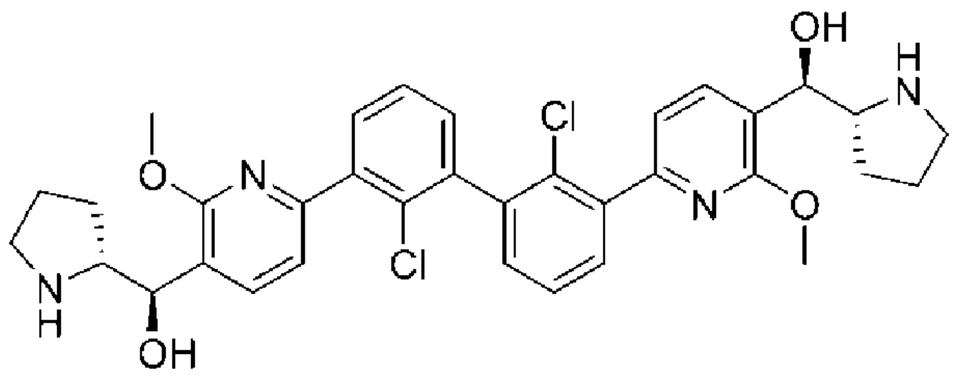
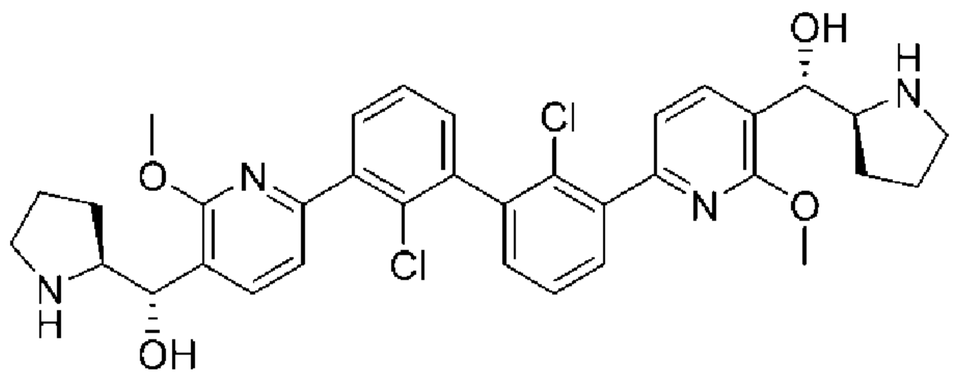
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
328		593.2	26
329		622.2	26
330		721.3	12
331		721.3	12
332		709.2	12
333		737.2	12
334		607.3	12

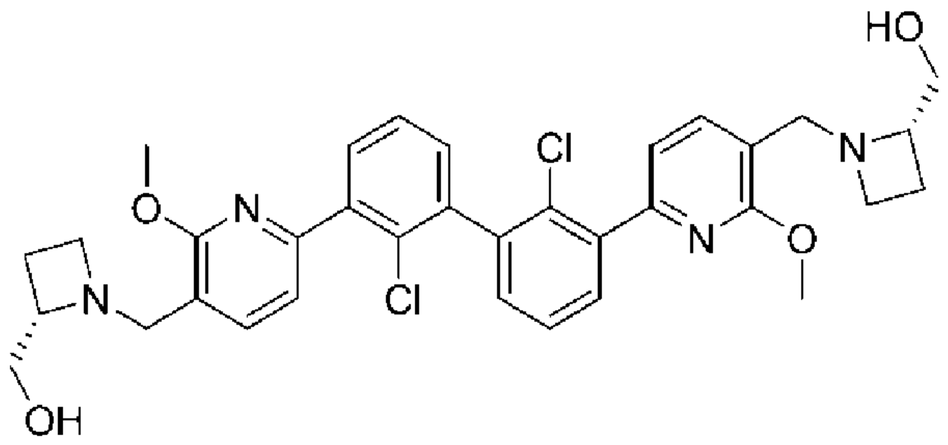
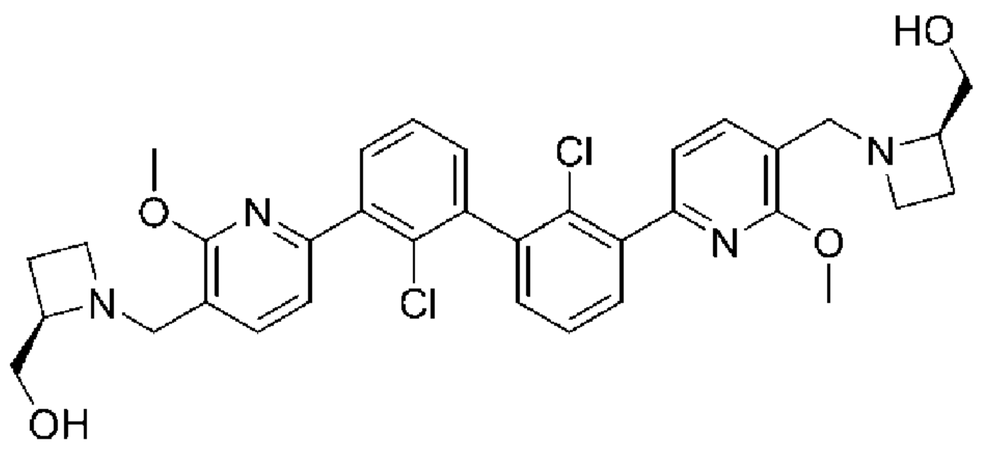
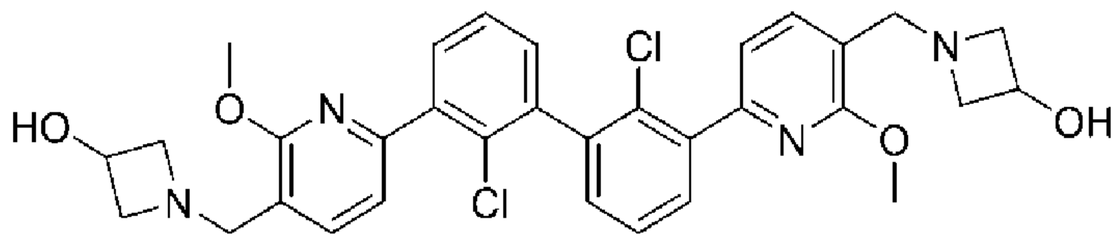
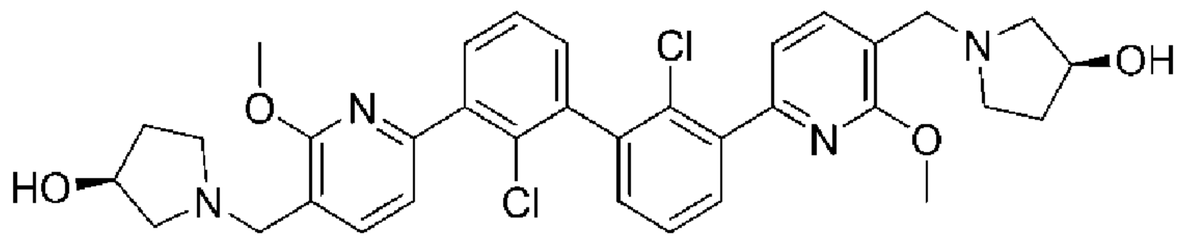
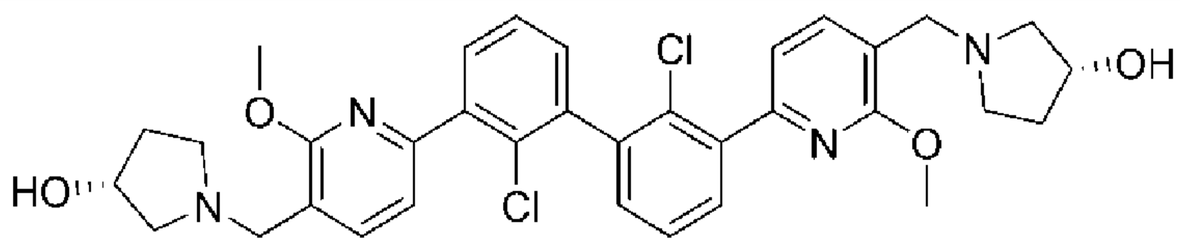
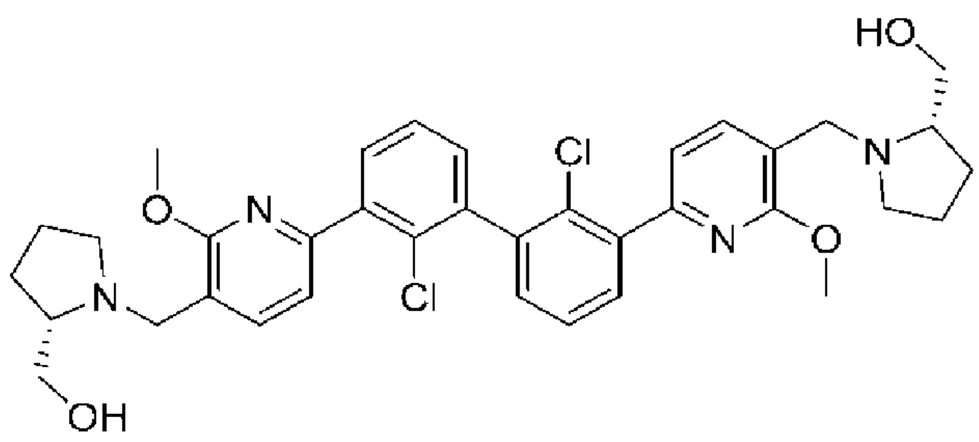
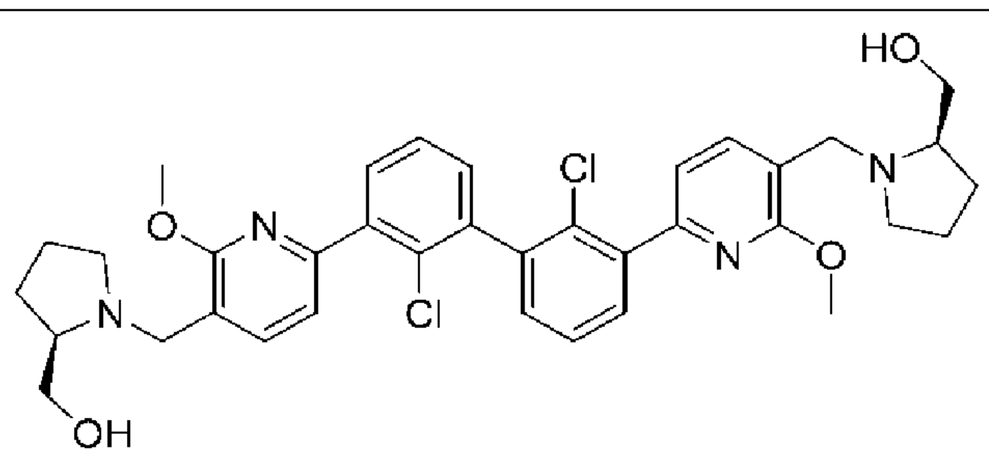
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
335		581.2	26
336		581.2	26
337		691.3	12
338		695.2	12
339		739.2	12
340		717.3	12
341		618.2	26
342		606.2	26

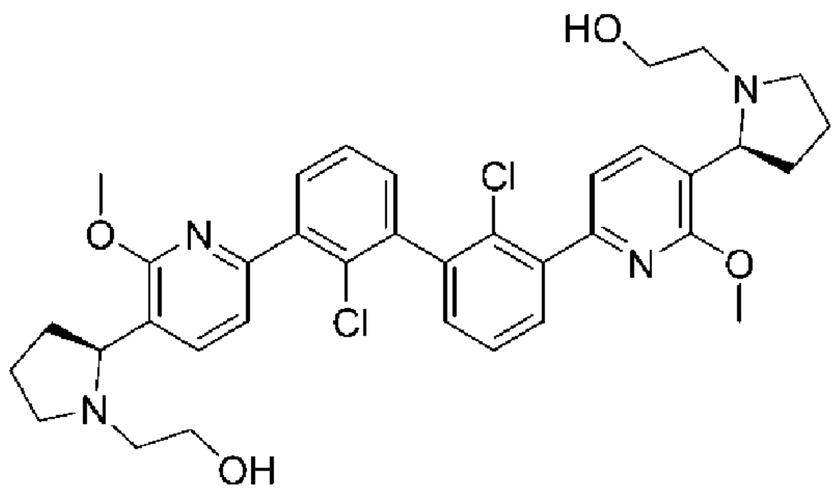
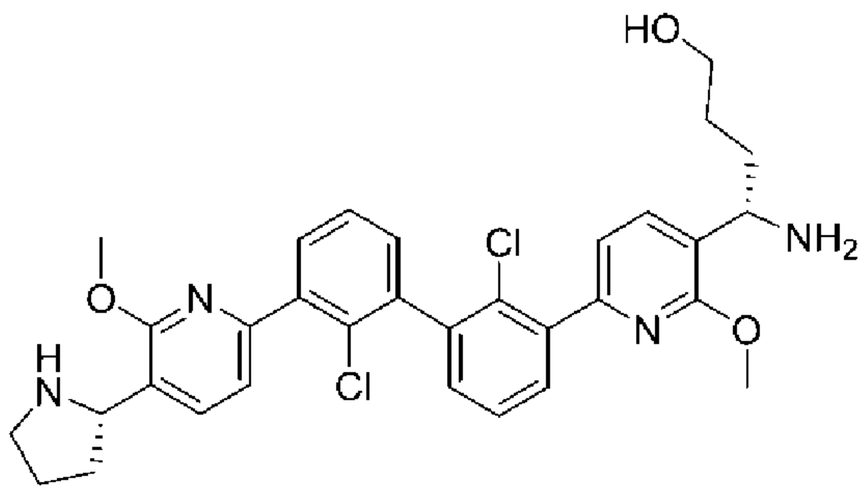
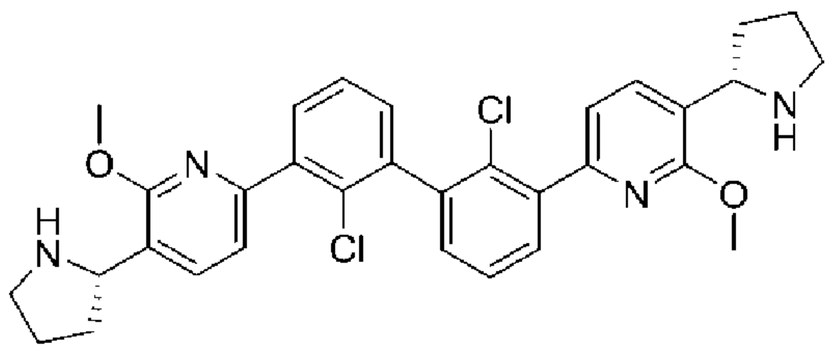
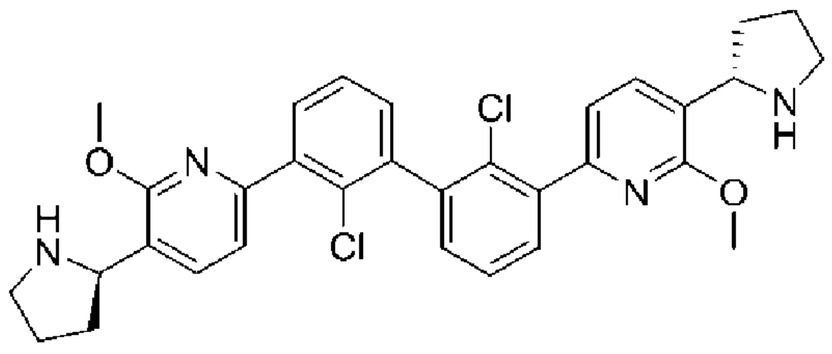
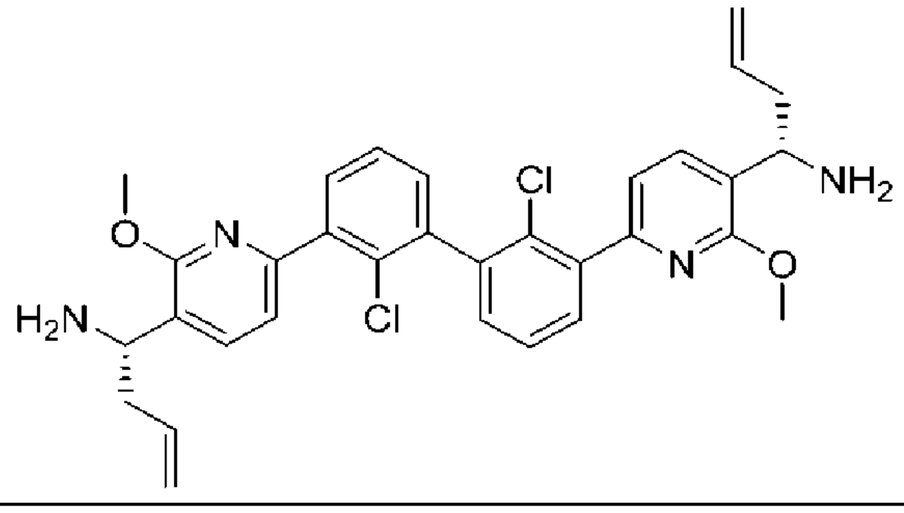
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
343		579.2	27
344		555.2	27
345		717.3	12
346		717.3	12
347		579.2	26
348		618.2	26

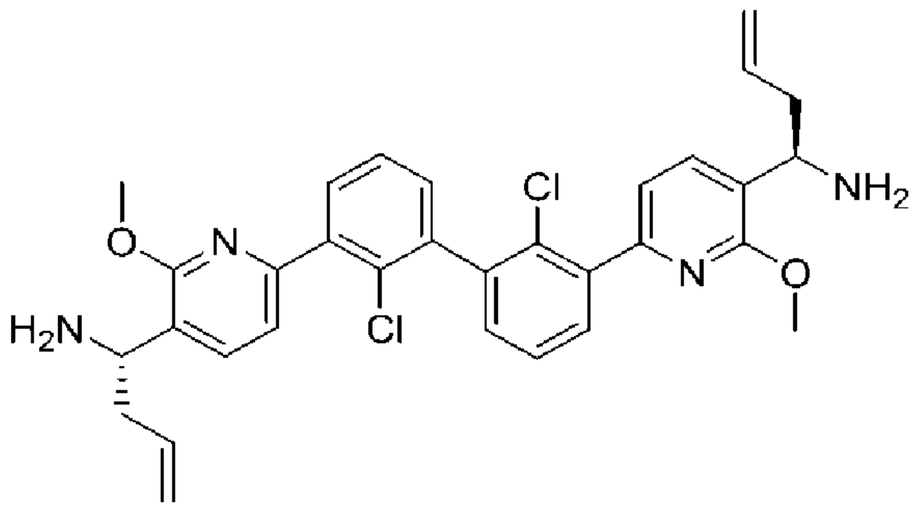
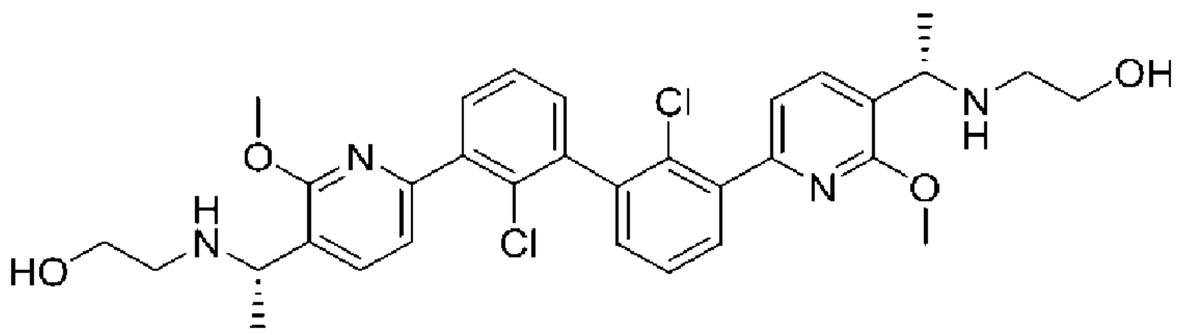
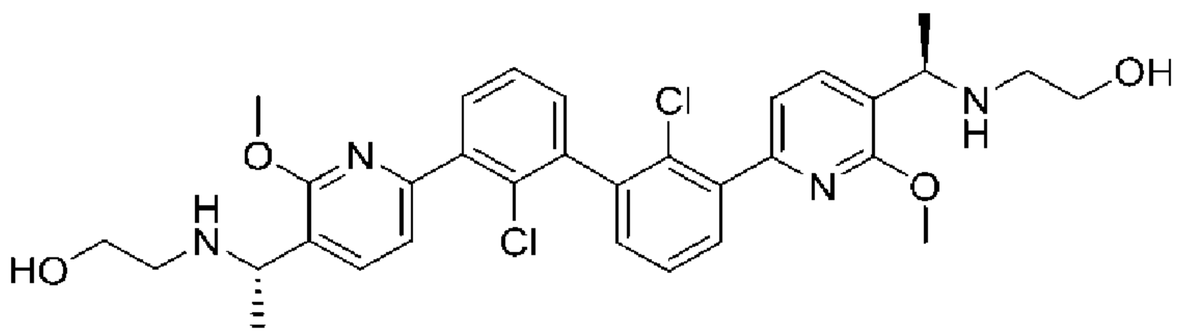
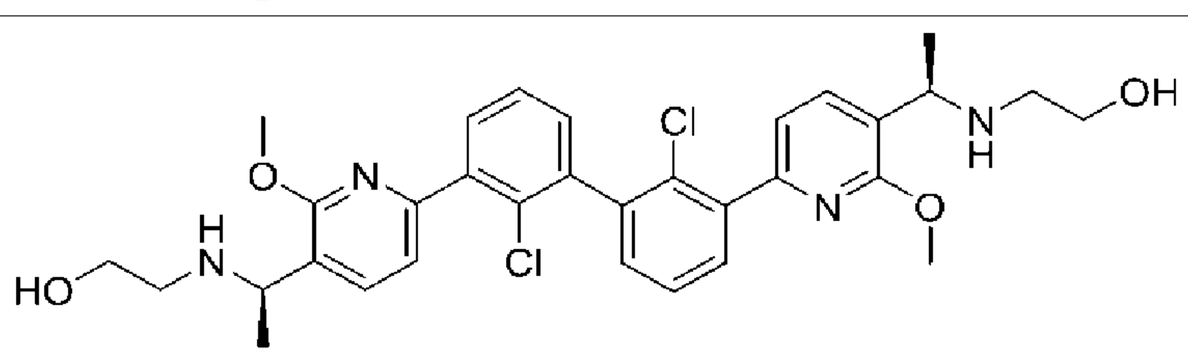
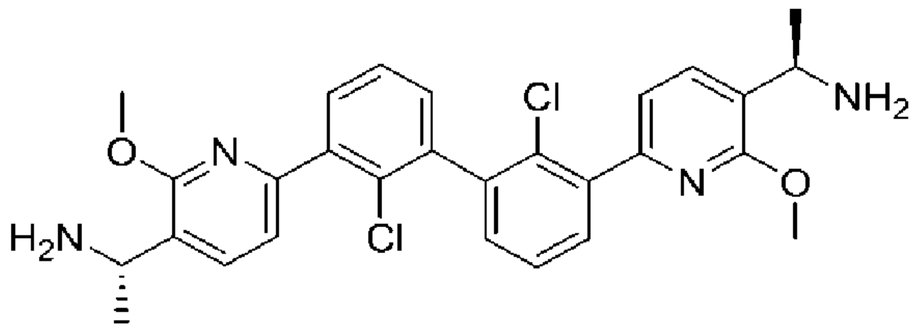
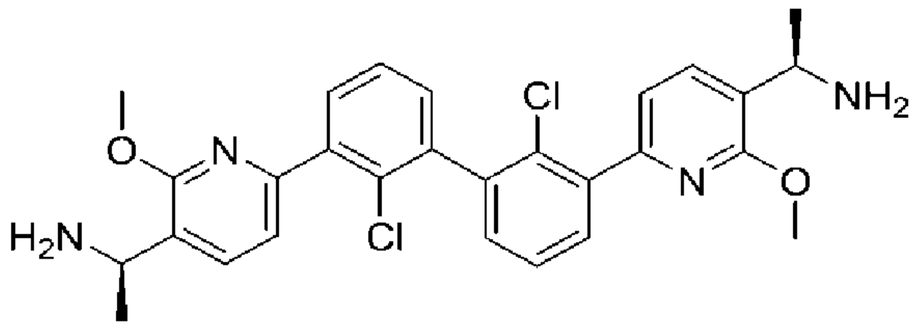
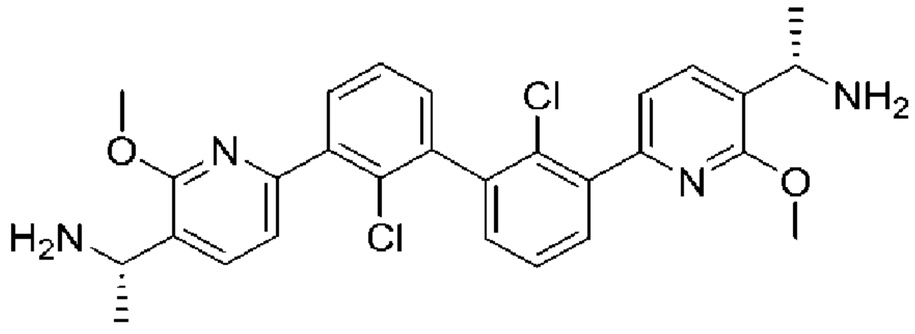
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
349		665.2	27
350		637.2	27
351		575.2	27
352		707.2	12
353		611.2	12
354		611.2	12

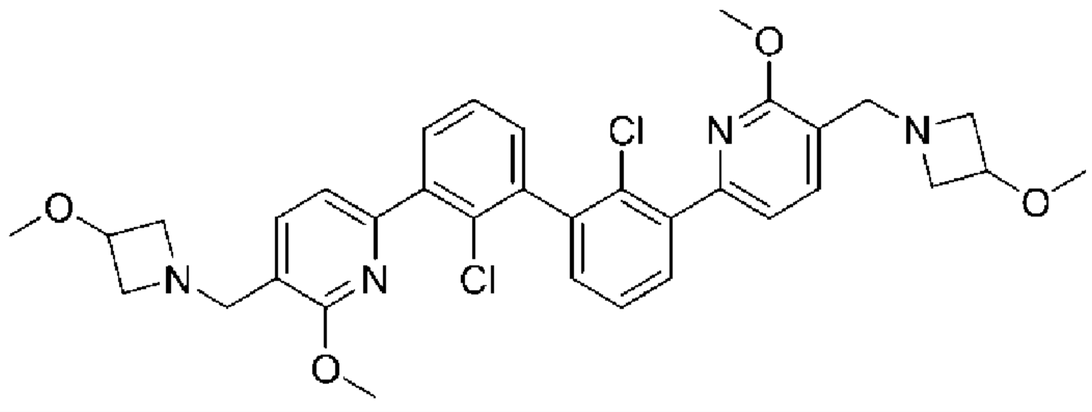
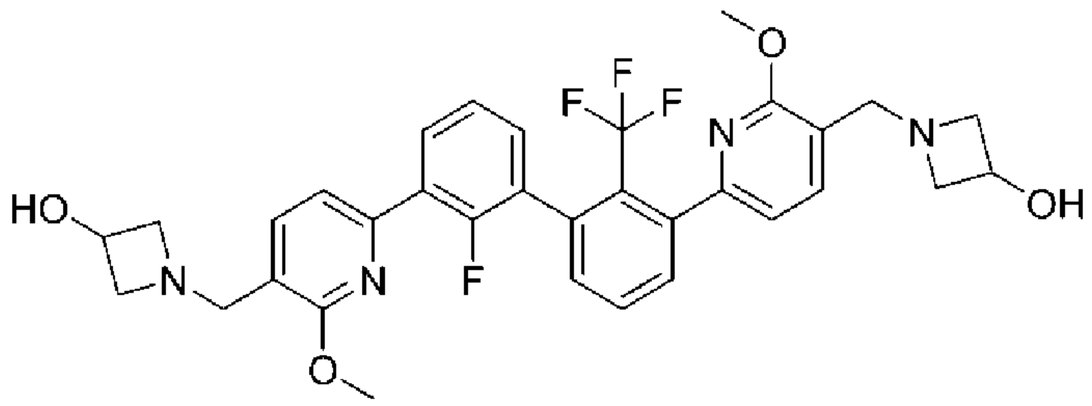
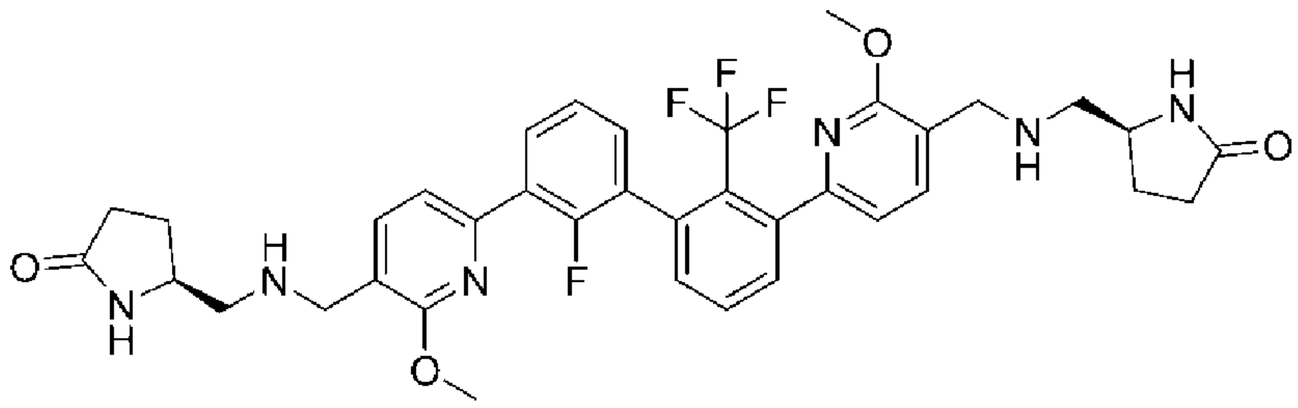
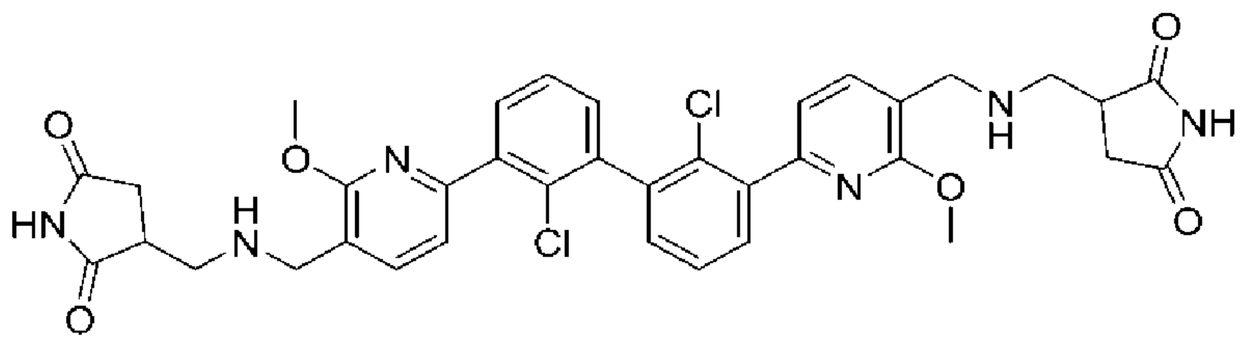
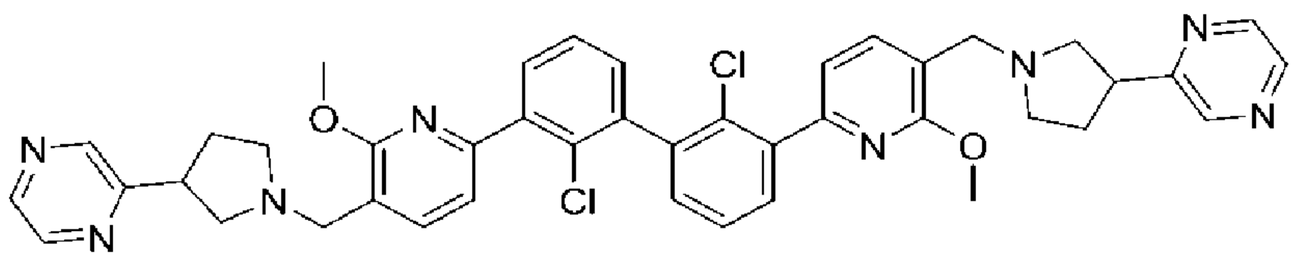
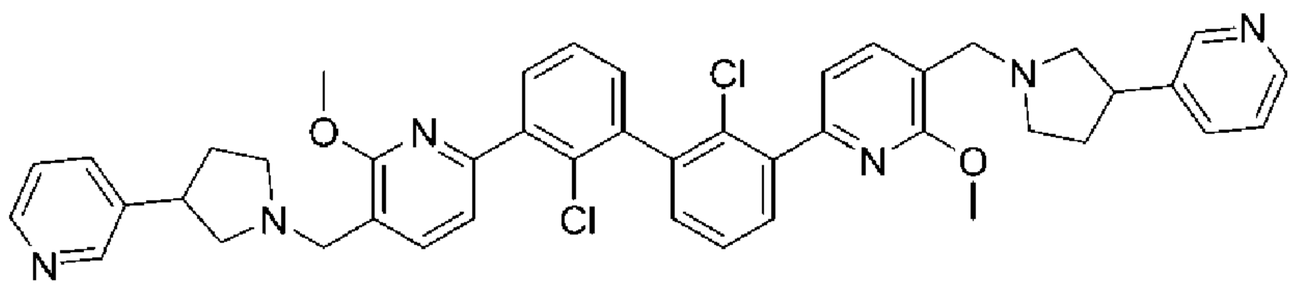
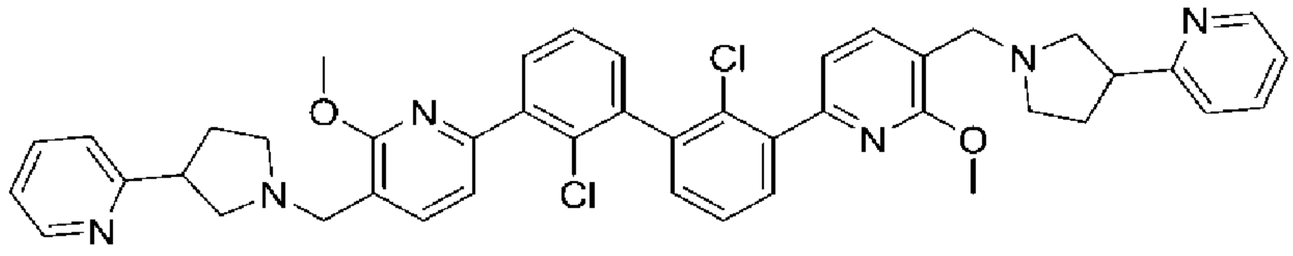
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
355		611.2	12
356		639.2	12
357		639.2	12
358		611.2	12
359		637.2	28
360		633.2	28
361		637.2	28

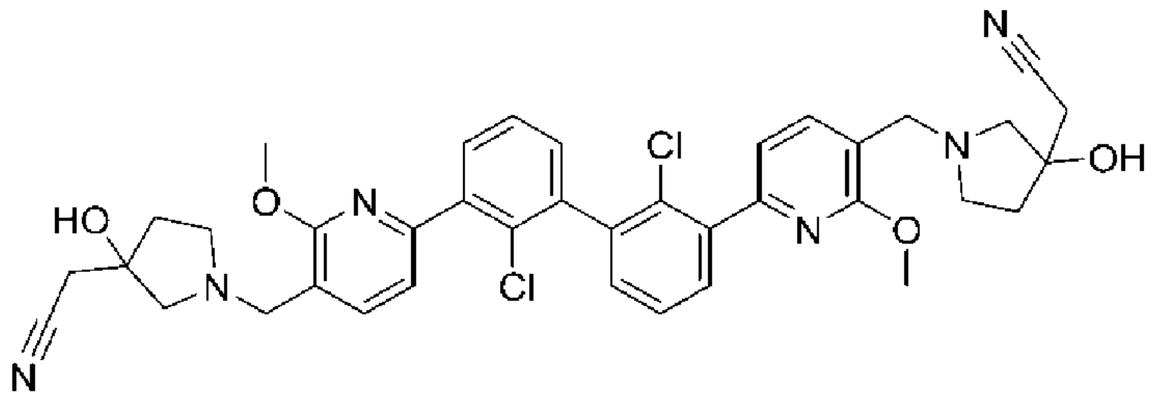
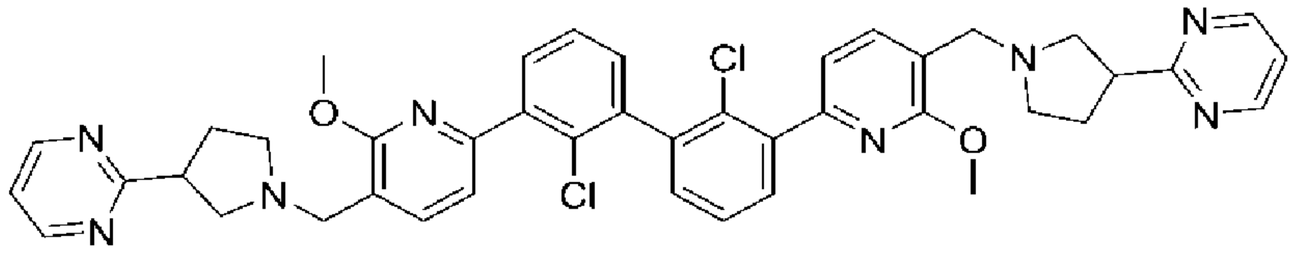
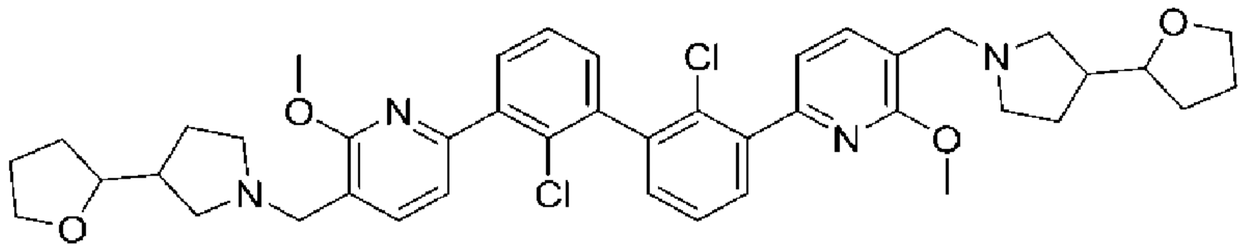
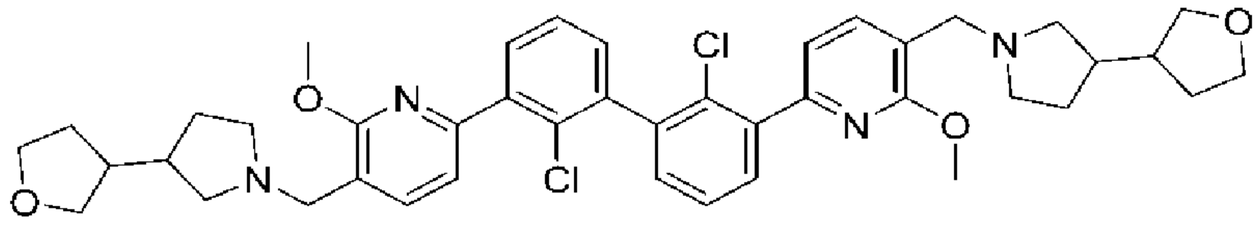
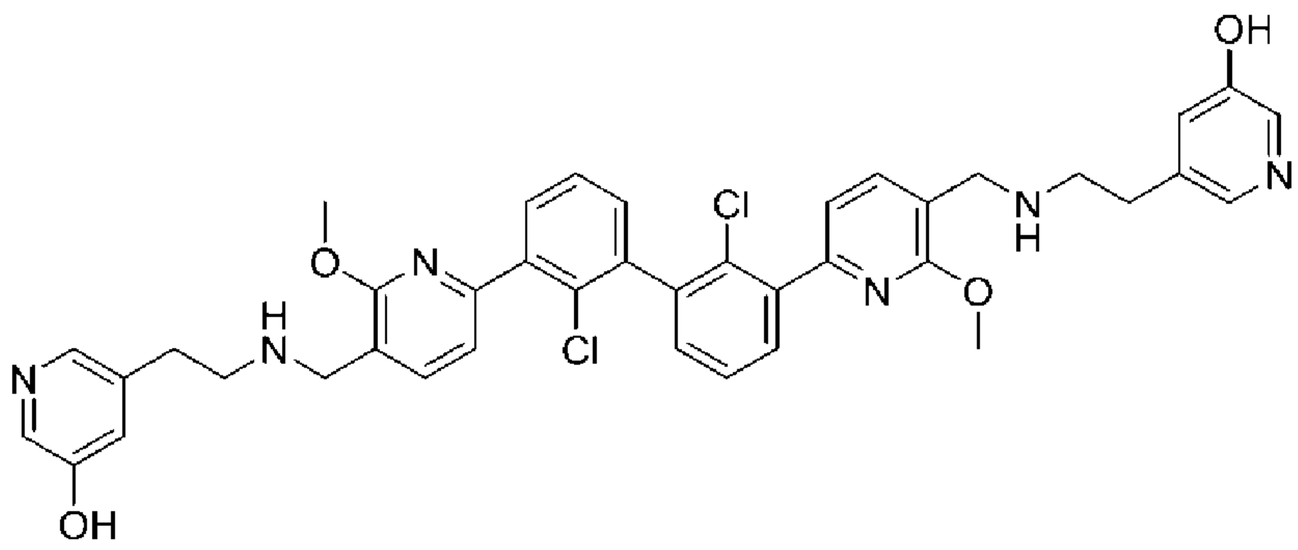
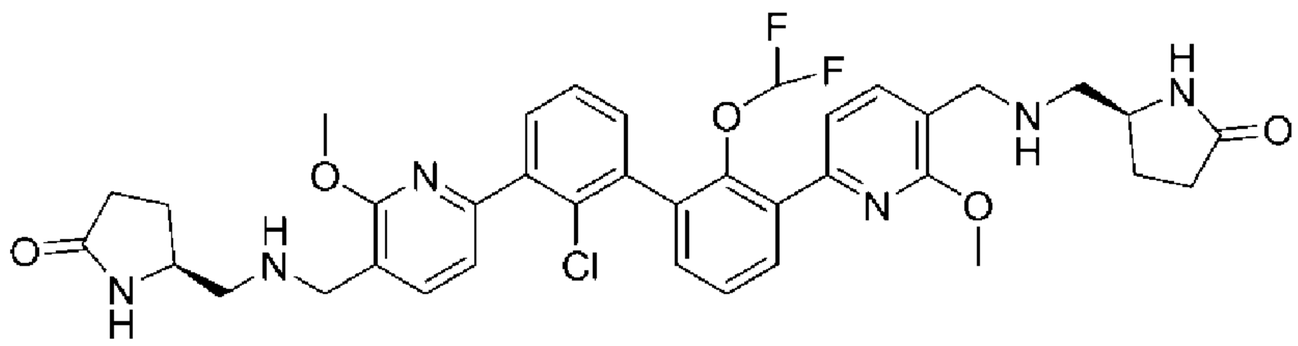
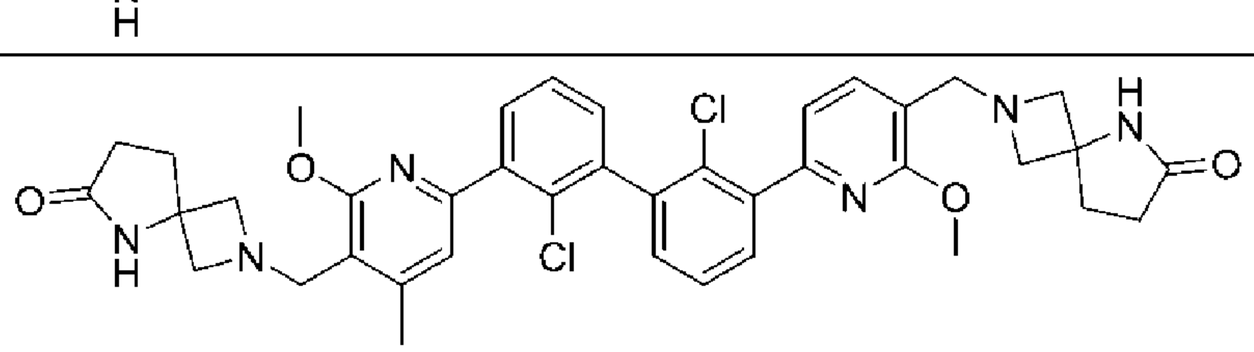
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
362		637.2	28
363		665.2	28
364		637.2	28
365		609.2	28
366		635.2	29
367		635.2	29

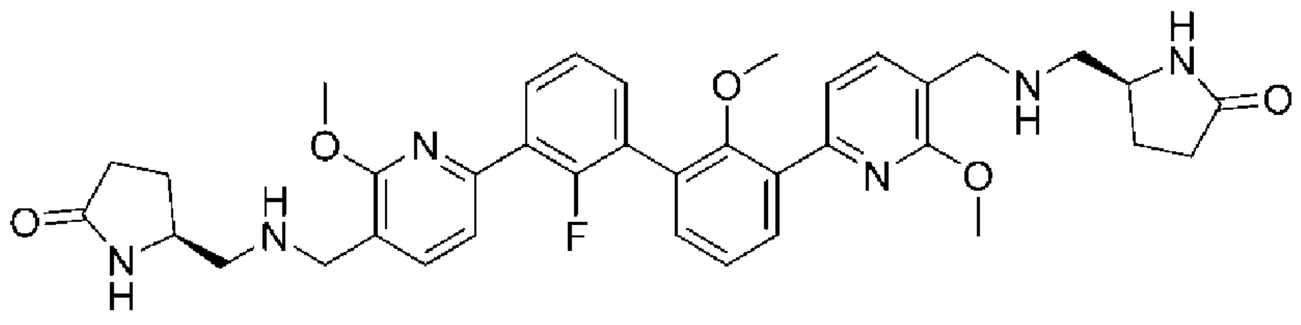
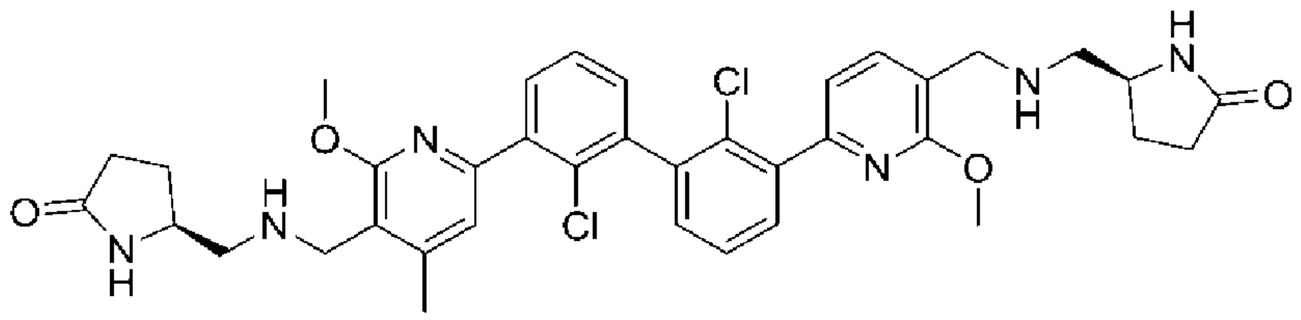
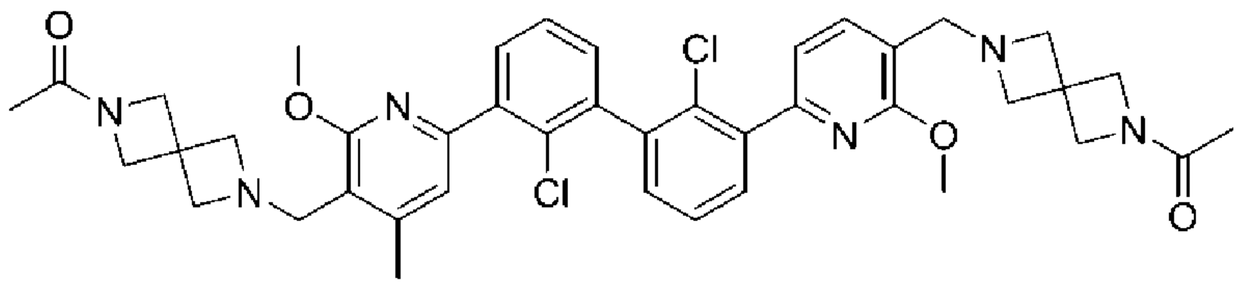
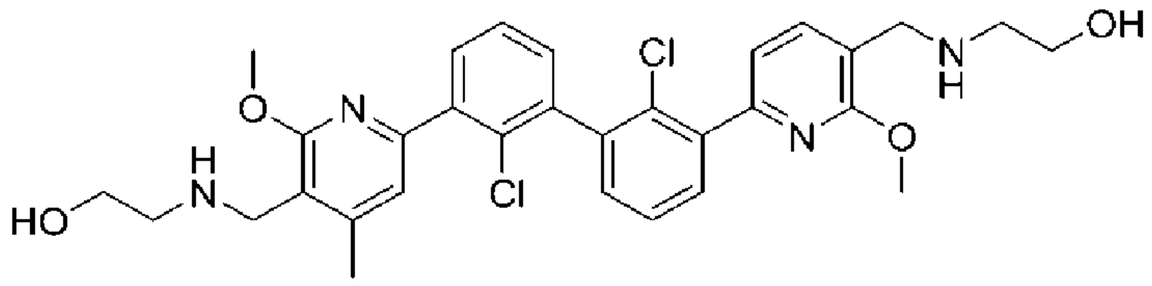
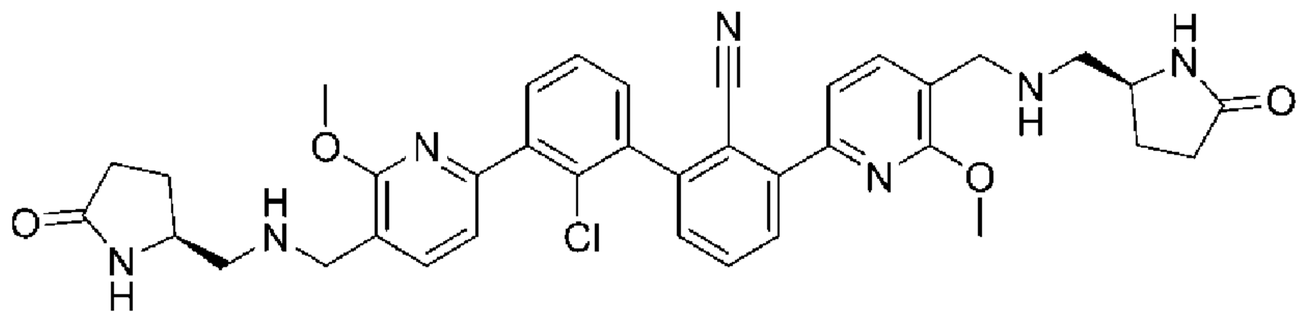
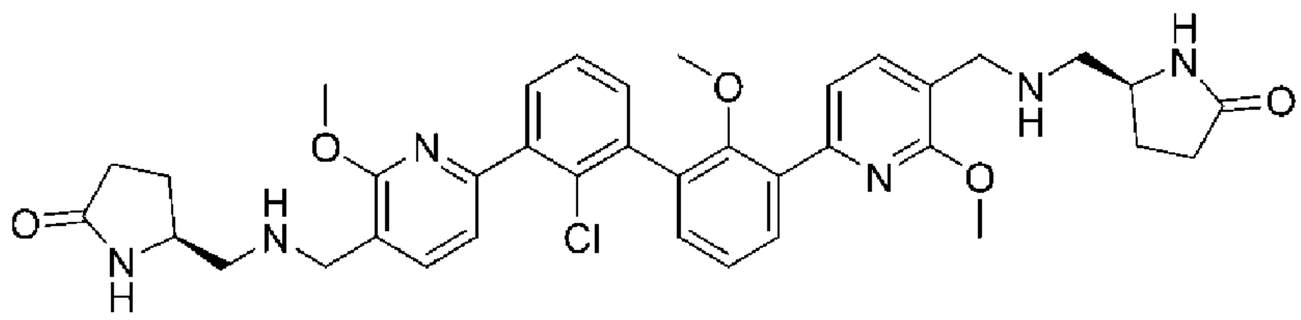
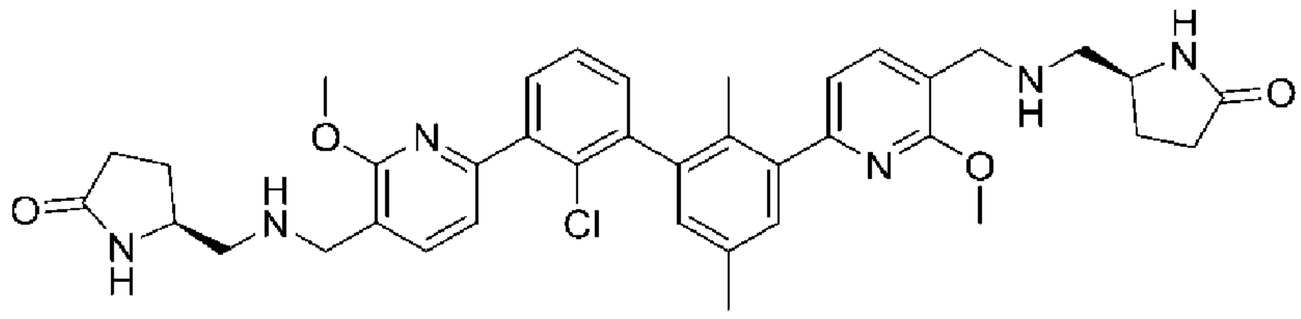
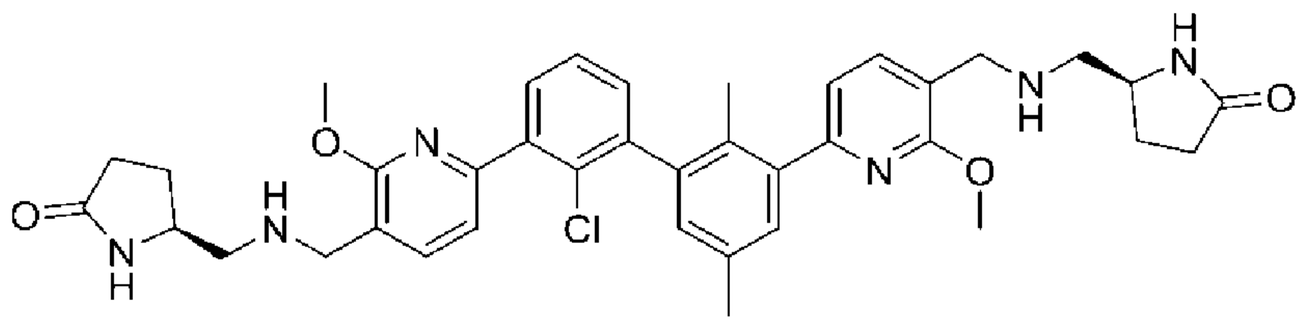
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
368		635.2	12
369		635.2	12
370		607.2	12
371		635.2	12
372		635.2	12
373		663.2	12
374		663.2	12

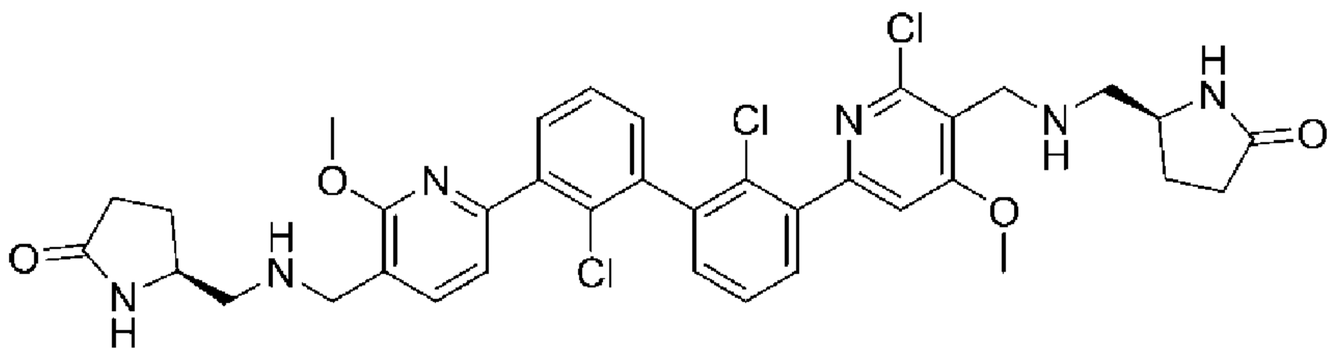
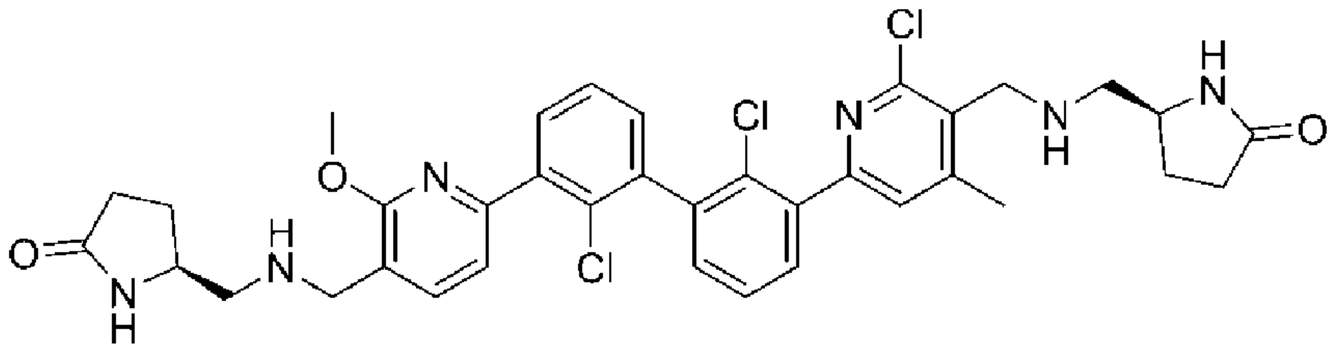
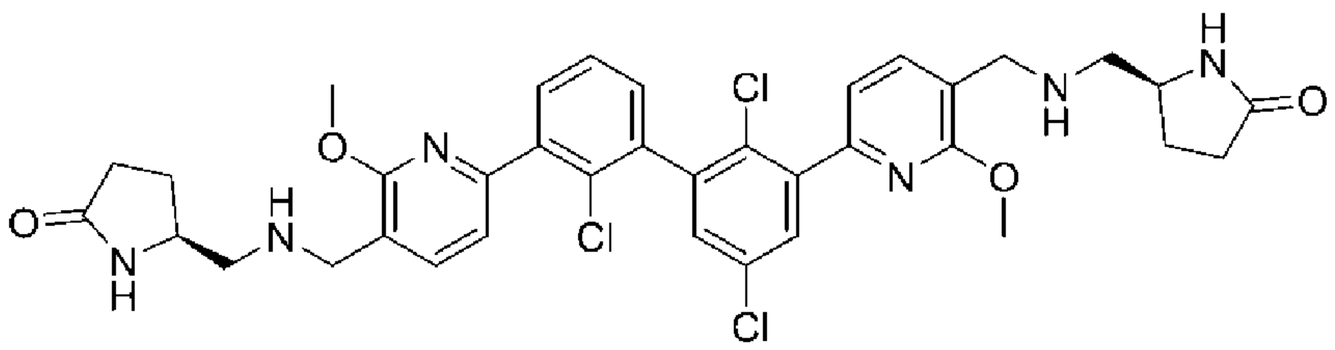
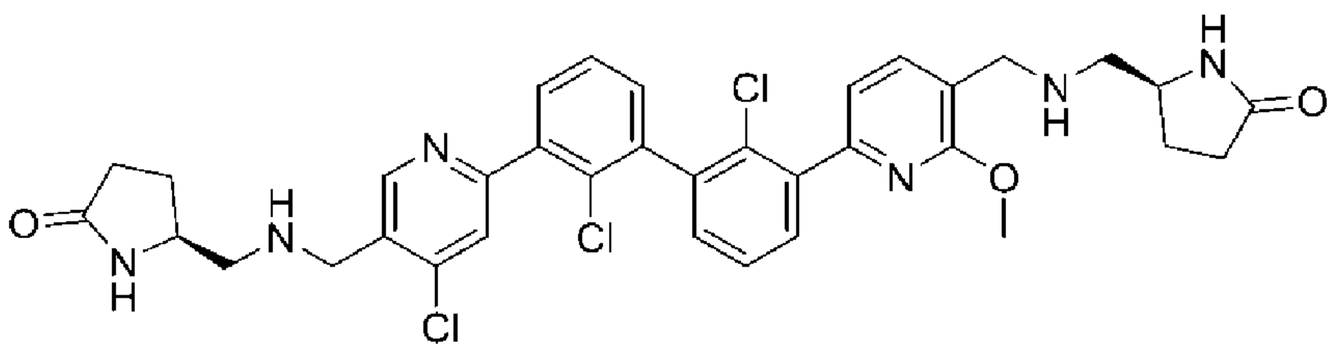
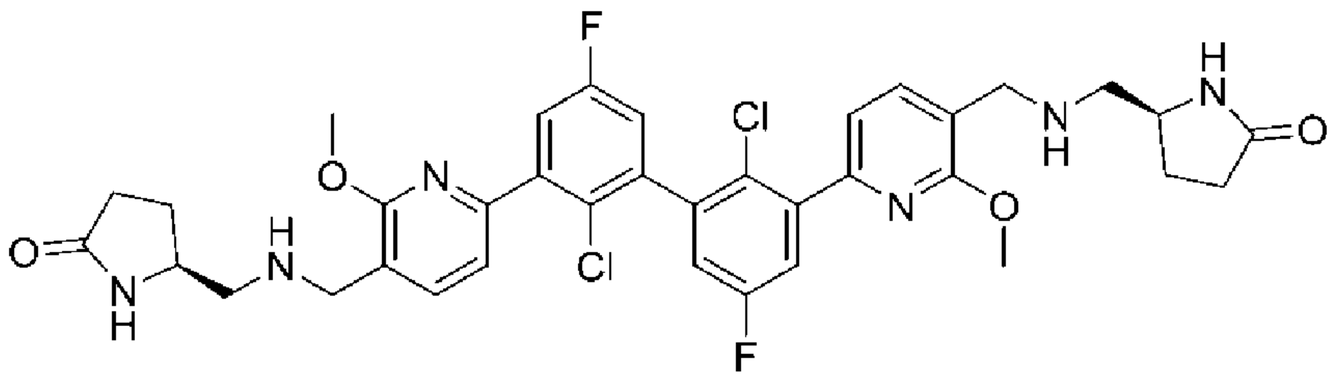
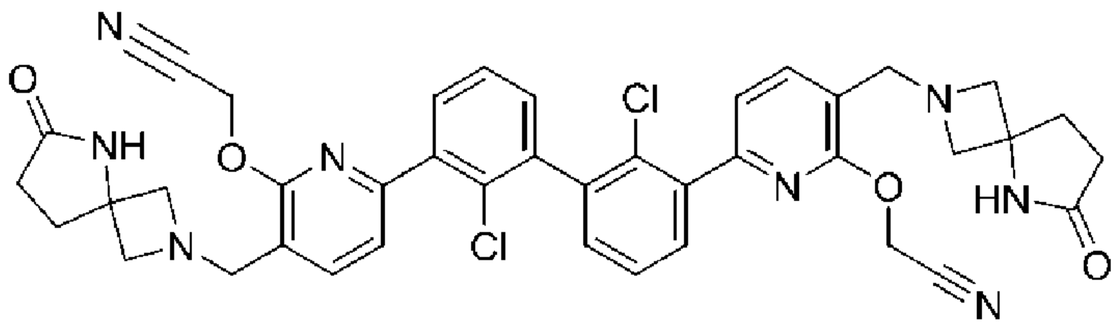
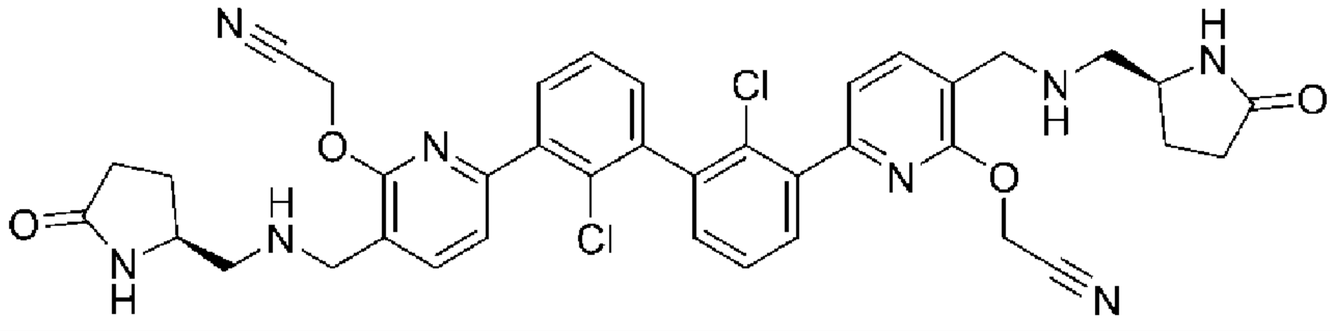
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
375		663.2	12
376		593.2	25
377		575.2	25
378		575.2	25
379		575.2	27

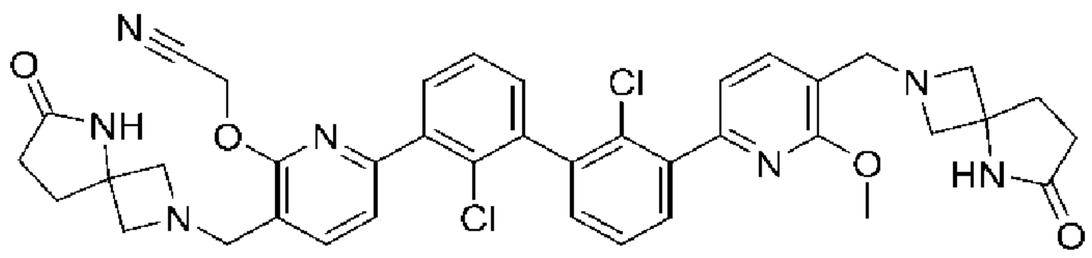
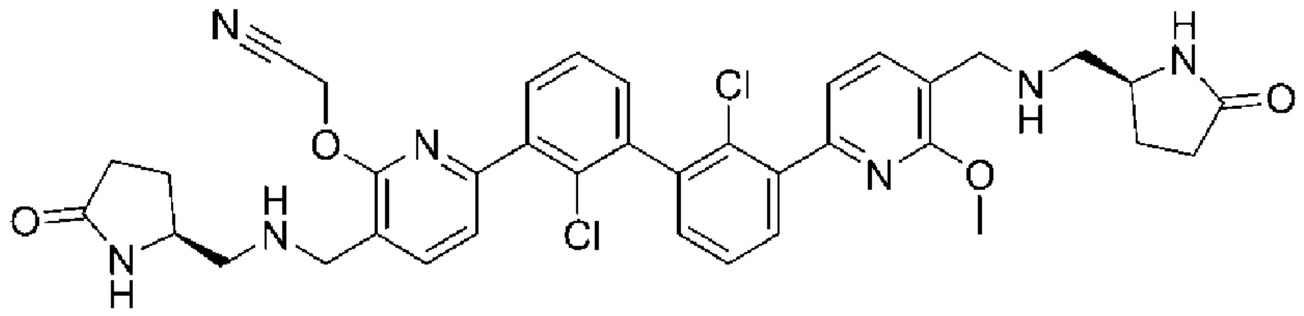
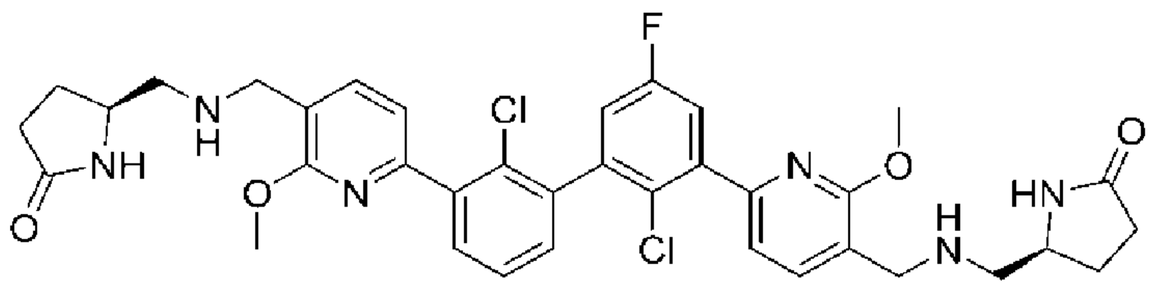
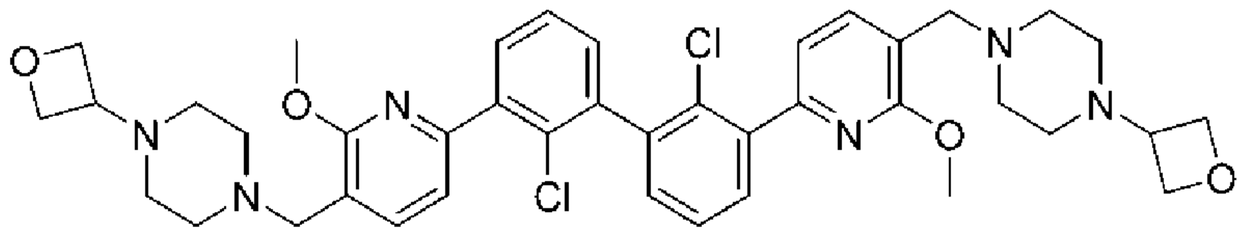
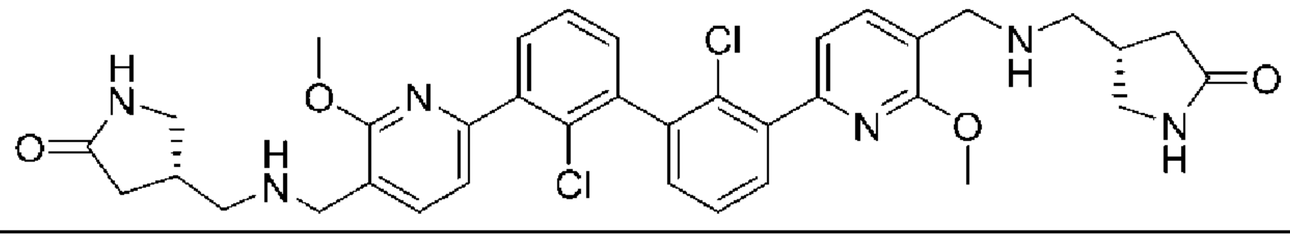
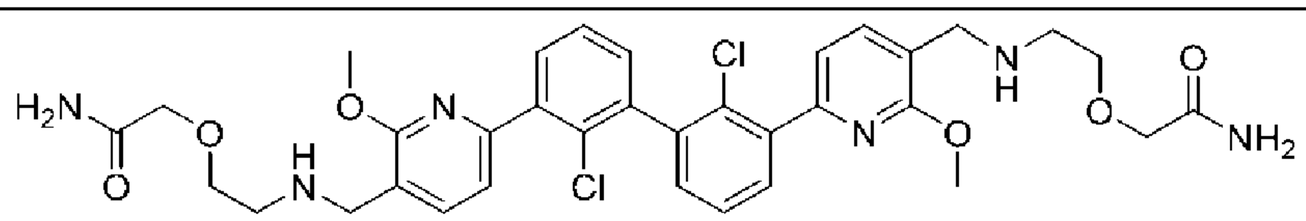
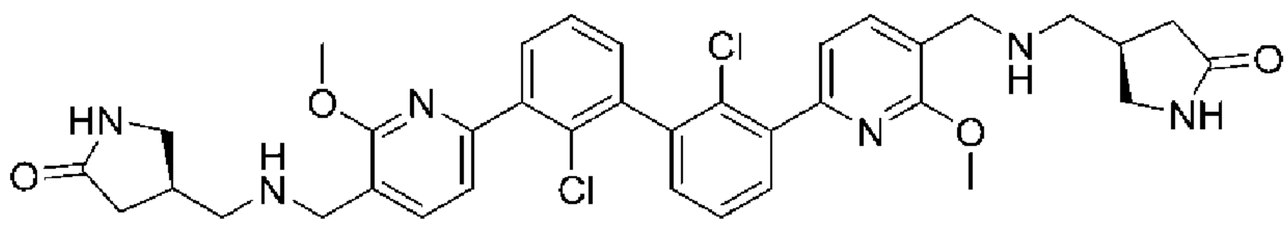
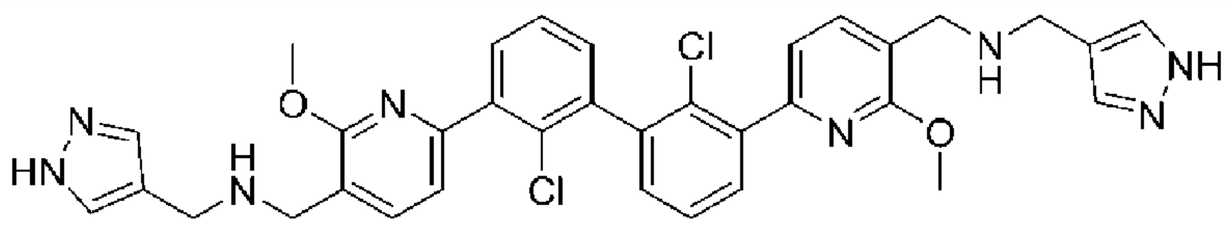
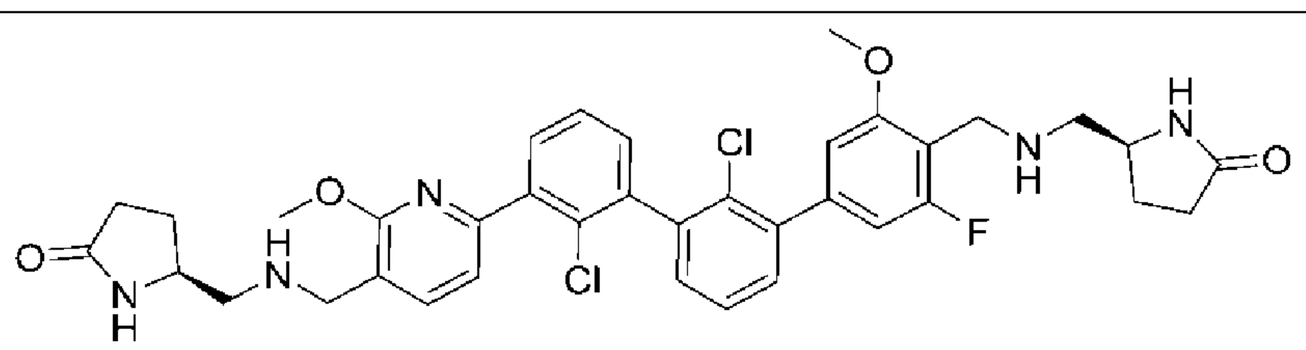
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
380		575.2	27
381		611.2	27
382		611.2	27
383		611.2	27
384		523.2	27
385		523.2	27
386		523.2	27

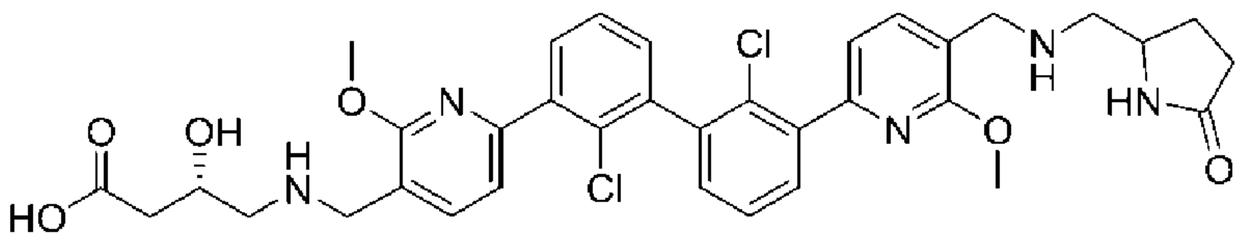
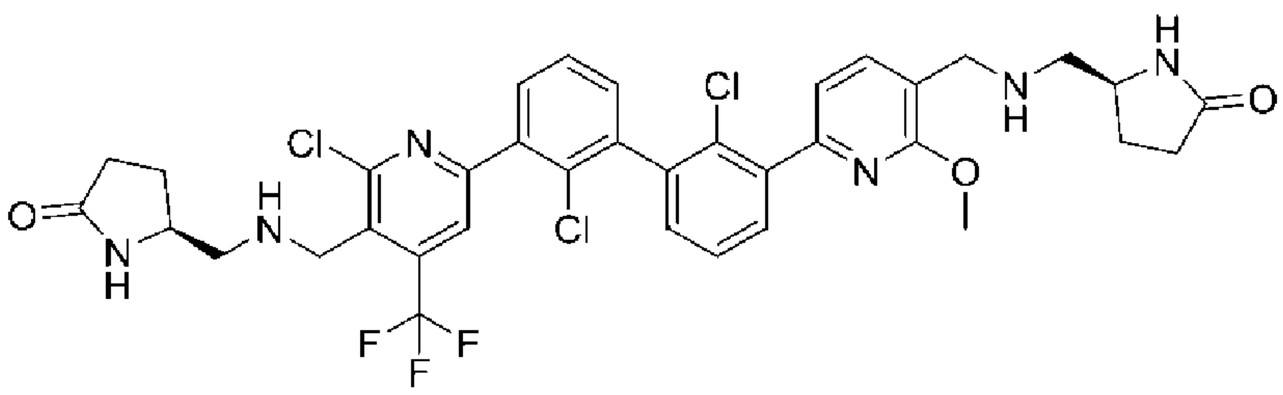
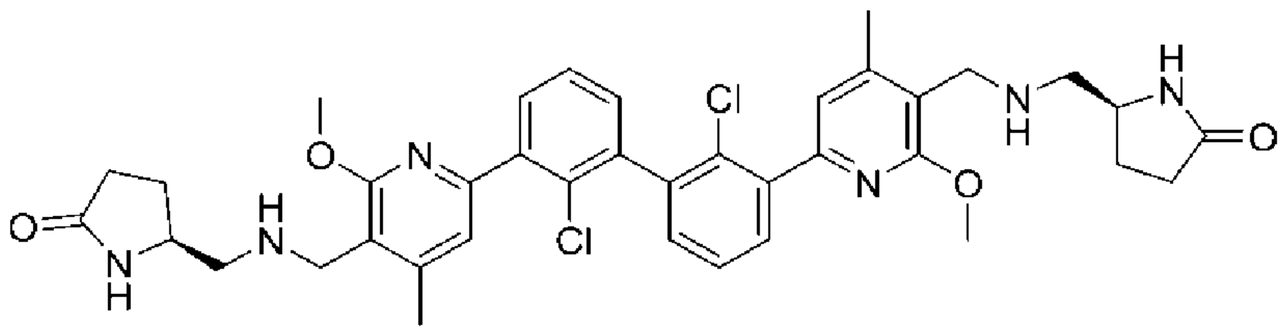
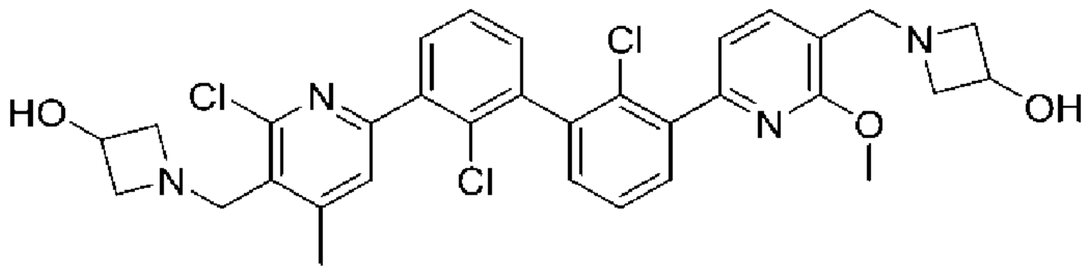
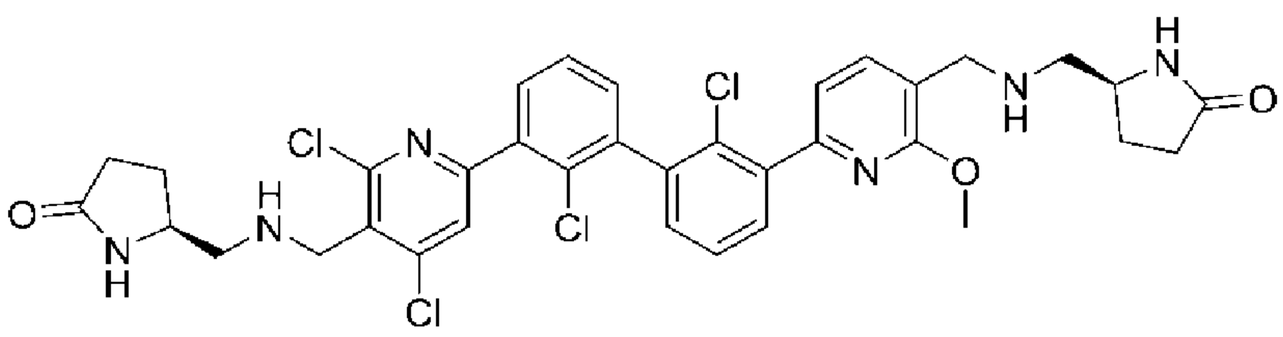
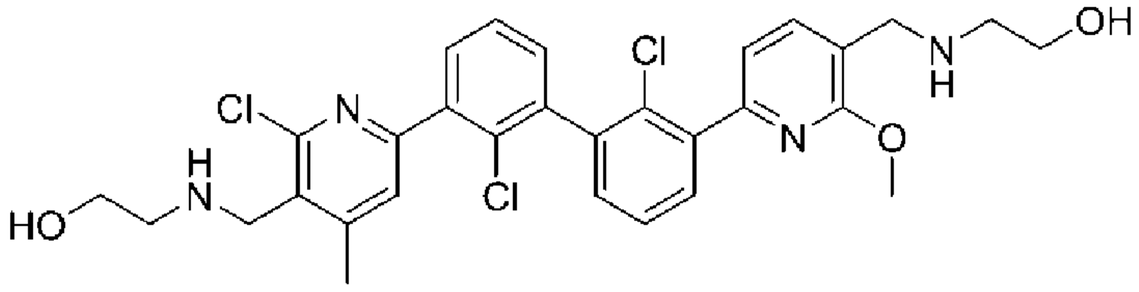
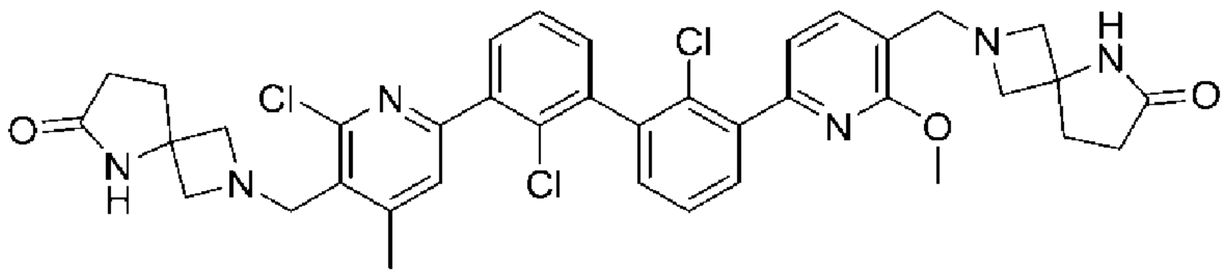
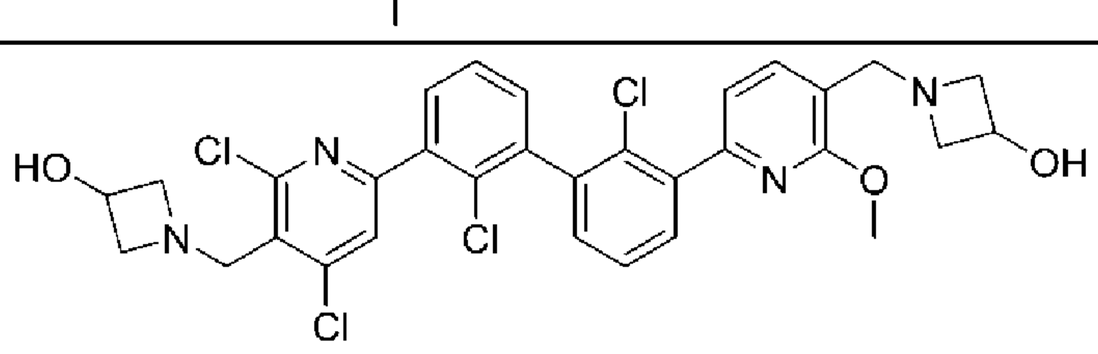
編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
387		635.208	12
388		625.153	6
389		729.474 (M+Na$^+$)	6
390		716.9	12
391		759.1	12
392		757.2	12
393		757.2	12

編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
394		713.1	12
395		759.1	12
396		743.2	12
397		743.2	12
398		737.1	12
399		721.1	6
400		727.0	10

編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
401		669.2	6
402		703.1	10
403		755.1	10
404		597.0	10
405		680.2	6
406		685.0	6
407		683.0	6
408		673.0	10

編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
409		723.1	10
410		709.0	10
411		725.0	6
412		695.1	10
413		725.0	6
414		763.2	18
415		741.1	18

編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
416		738.1	3
417		715.1	3
418		707.0	6
419		745.1	12
420		689.2	
421		697.2	
422		689.3	
423		655.2	
424		707.18	

編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)	程序
425		694.1	
426		763.0	
427		719.1	
428		627.0	
429		729.9	
430		600.9	
431		731.1	
432		647.0	

【0538】 所選化合物之NMR資料顯示於下表2中。

表2

編號	NMR
2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.69 - 7.55 (m, 4H), 7.55 - 7.43 (m, 4H), 7.43 - 7.32 (m, 4H), 7.16 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 4.53 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.47 - 2.26 (m, 5H), 1.88 (tdd, J = 12.7, 5.9, 3.5 Hz, 2H)。
3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.13 (m, 12H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 4.33 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.20 - 3.94 (m, 6H), 3.10 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.49 - 2.26 (m, 4H), 1.98 - 1.83 (m, 2H)。
4	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.08 - 7.97 (m, 3H), 7.89 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.8 Hz, 4H), 4.19 - 4.00 (m, 8H), 3.29 - 3.26 (m, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.58 - 2.24 (m, 6H), 2.04 - 1.83 (m, 1H)。
5	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (dd, J = 7.6, 4.4 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 2.1 Hz, 4H), 4.09 (s, 8H), 3.26 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.49 - 2.32 (m, 9H), 1.92 (dtd, J = 9.1, 6.7, 3.1 Hz, 2H)。
6	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.00 - 7.84 (m, 3H), 7.73 - 7.48 (m, 4H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 4H), 4.17 (s, 3H), 4.14 - 4.02 (m, 5H), 3.28 - 3.17 (m, 3H), 2.51 - 2.30 (m, 6H), 2.01 - 1.83 (m, 2H)。
7	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 - 8.15 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 10.3, 7.5 Hz, 2H), 7.72 - 7.35 (m, 7H), 4.37 (dd, J = 4.9, 2.7 Hz, 4H), 4.18 (s, 3H), 4.11 (M, J = 16.0 Hz, 5H), 3.31 - 3.23 (m, 4H), 2.43 (M, J = 9.6 Hz, 6H), 1.94 (dt, J = 8.8, 4.5 Hz, 2H)。
8	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 7.6, 2.0 Hz, 3H), 7.24 (dd, J = 17.8, 7.5 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 3.0 Hz, 4H), 4.10 (d, J = 11.4 Hz, 8H), 3.29 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.50 - 2.35 (m, 5H), 2.17 (s, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 2H)。
9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 2H), 8.20 (s, 2H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.59 - 7.34 (m, 8H), 4.47 (s, 3H), 4.43 - 4.37 (m, 2H), 4.30 (s, 6H), 4.22 (s, 4H), 3.96 (s, 5H), 2.39 (s, 1H), 2.30 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H)。
10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.61 - 7.31 (m, 10H), 4.26 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 2H)。
11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 2H), 10.21 (s, 2H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.81 - 7.65 (m, 3H), 7.65 - 7.44 (m, 6H), 4.07 - 3.93 (m, 8H).
12	7.81 - 7.65 (m, 3H), 7.65 - 7.44 (m, 5H), 4.07 - 3.93 (m, 8H), 4.05 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 1.92 (m, 2H)。

編號	NMR
14	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.37 (td, J = 15.5, 15.0, 7.7 Hz, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.50 - 2.29 (m, 3H), 2.01 - 1.81 (m, 1H)。
15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (broad s, 4H)；7.92 (d, 2H)；7.67 (dd, 2H)；7.56 (t, 2H)；7.48 (dd, 2H)；7.36 (d, 2H)；6.65 (s, 4H)；4.27 - 4.18 (m, 8H)；3.96 (s, 6H)；3.30 - 3.20 (m, 4H)。
16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (broad s, 4H)；11.83 (s, 2H)；9.06 (broad s, 4H)；7.96 (d, 2H)；7.90 (s, 2H)；7.10 (dd, 2H)；7.57 (t, 2H)；7.49 (dd, 2H)；7.39 (d, 2H)；4.25 (broad t, 4H)；3.99 (s, 6H)；3.97 (t, 4H)；3.30 - 3.20 (m, 4H)。
19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (broad s, 4H)；8.39 (very broad s, 2H)；7.99 (d, 2H)；7.69 (dd, 2H)；7.57 (t, 2H)；7.42 (dd, 2H)；7.38 (d, 2H)；4.41 (broad s, 2H)；4.24 (broad s, 2H)；3.96 (s, 6H)。
22	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.83 (d, 2H)；7.79 (s, 2H)；7.64 (dd, 2H)；7.51 (t, 2H)；7.39 (dd, 2H)；7.32 (d, 2H)；4.90 (broad s, 2H)；4.05 (s, 2H)；3.91 (s, 6H)。
23	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 11.2, 7.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.41 (s, 4H), 4.34 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 6.3 Hz, 8H), 3.71 (s, 2H), 3.25 (dd, J = 6.2, 4.1 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 3H), 1.99 - 1.82 (m, 1H)。
27	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.65 (s, 2H), 7.59 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.08 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 4H), 2.63 (s, 6H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 6H), 2.01 - 1.88 (m, 2H)。
30	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.08 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 3.26 - 3.07 (m, 2H), 2.49 (q, J = 6.9, 5.8 Hz, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 5H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.79 (dddd, J = 12.5, 9.3, 6.9, 5.0 Hz, 1H)。
39	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.56 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.34 (d, J = 2.6 Hz, 4H), 4.06 (qd, J = 7.0, 6.3, 4.5 Hz, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 3H), 2.51 - 2.25 (m, 6H), 2.00 - 1.79 (m, 2H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。
40	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 4H), 4.33 (d, J = 10.9 Hz, 4H), 4.20 - 4.09 (m, 4H), 4.06 (d, J = 4.3 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。
49	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.08 (s, 6H), 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 6H)。
63	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (dd, J = 13.2, 7.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 3H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.7 Hz, 4H), 4.10 (d, J = 8.1 Hz, 8H), 3.29 (dd, J = 6.2, 4.4 Hz, 4H), 2.52 - 2.29 (m, 6H), 2.09 - 1.83 (m, 2H)。

編號	NMR
68	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 4.49 (s, 4H), 4.09 (s, 6H), 3.79 (d, J = 87.9 Hz, 4H), 3.47 (d, J = 33.9 Hz, 7H), 2.46 (s, 2H), 2.36 (s, 2H)。
69	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 4.49 (s, 4H), 4.09 (s, 6H), 3.68 (d, J = 31.7 Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.35 (s, 2H)。
70	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 4.44 (s, 4H), 4.09 (s, 6H), 3.60 - 3.53 (m, 4H), 3.26 (dd, J = 11.6, 6.9 Hz, 4H), 2.22 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 2.12 - 2.01 (m, 4H)。
80	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 4H), 4.12 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.33 - 3.19 (m, 4H), 2.50 - 2.28 (m, 6H), 2.00 - 1.83 (m, 2H)。
84	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 4H), 4.18 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.11 - 3.94 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 4H), 2.49 - 2.23 (m, 6H), 1.98 - 1.82 (m, 2H)。
93	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.78 - 7.09 (m, 7H), 4.57 - 4.25 (m, 12H), 4.10 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.48 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 2.44 - 2.33 (m, 4H)。
95	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.34 (m, 7H), 4.19 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.12 - 4.09 (m, 8H)。
99	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.50 - 7.35 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 4H)。
100	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 4H), 4.16 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 4H), 2.49 - 2.29 (m, 6H), 1.98 - 1.86 (m, 2H)。
101	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 4.16 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 2.49 - 2.30 (m, 6H), 1.97 - 1.83 (m, 2H)。
102	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (q, J = 4.1, 3.2 Hz, 3H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.88 - 3.79 (m, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 4H)。
104	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.31 (s, 4H), 4.09 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 4H)。
105	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 2.50 - 2.31 (m, 6H), 1.91 (dtd, J = 12.6, 6.7, 6.1, 3.7 Hz, 2H)。

編號	NMR
106	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.51 (td, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 2.6 Hz, 4H), 4.10 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.34 - 3.16 (m, 4H), 2.57 - 2.28 (m, 6H), 2.00 - 1.83 (m, 2H)。
107	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.09 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.89 - 3.81 (m, 4H), 3.20 (t, J = 5.3 Hz, 4H)。
108	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.31 - 8.23 (m, 2H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.66 - 7.35 (m, 7H), 4.18 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 4.10 (s, 8H)。
109	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 4H), 7.36 (dd, J = 5.8, 3.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 4.31 (s, 4H), 4.09 (s, 6H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 4H)。
110	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 4H), 7.37 (dd, J = 5.0, 4.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 4H), 4.10 (s, 6H), 4.05 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.26 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 4H), 2.48 - 2.28 (m, 6H), 1.91 (dtd, J = 12.5, 6.8, 6.0, 3.7 Hz, 2H)。
111	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 4H), 7.37 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 4.10 (s, 6H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 4H), 2.48 - 2.31 (m, 6H), 2.00 - 1.82 (m, 2H)。
114	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.29 (m, 6H), 7.21 - 7.01 (m, 3H), 4.47 (d, J = 41.3 Hz, 8H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 2.61 - 2.35 (m, 4H), 1.61 (s, 3H)。
116	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.29 (m, 6H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.63 - 4.28 (m, 9H), 4.12 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.60 - 3.37 (m, 3H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 2.67 - 2.32 (m, 6H)。
118	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.28 (m, 6H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.30 (m, 8H), 4.16-4.05 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.47 (dq, J = 17.4, 9.6 Hz, 8H)。
125	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (td, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 2H), 4.15 - 3.98 (m, 7H), 3.91 - 3.34 (m, 5H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.66 - 2.13 (m, 5H), 2.01 - 1.78 (m, 1H)。
126	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.51 (td, J = 7.7, 0.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.15 - 4.02 (m, 7H), 3.94 - 3.33 (m, 5H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.66 - 2.14 (m, 5H), 1.97 - 1.85 (m, 1H)。
127	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (td, J = 7.6, 0.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 4H), 4.10 (s, 6H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.34 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.80 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 1H)。

編號	NMR
132	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.32 - 8.05 (m, 2H), 7.97 - 7.81 (m, 2H), 7.75 - 7.47 (m, 6H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.25 (m, 4H), 4.25 - 3.95 (m, 8H), 3.31 - 3.21 (m, 4H), 2.55 - 2.21 (m, 6H), 2.06 - 1.78 (m, 2H)。
134	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.49 (m, 6H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.23 - 4.04 (m, 8H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.54 - 2.30 (m, 6H), 2.00 - 1.87 (m, 2H)。
135	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.62 - 7.46 (m, 4H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.19 - 4.01 (m, 5H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.54 - 2.26 (m, 6H), 2.04 - 1.84 (m, 2H)。
138	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 4.11 (s, 6H)。
139	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.47 - 4.27 (m, 4H), 4.21 (s, 6H), 4.14 - 3.99 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 4H), 2.54 - 2.29 (m, 6H), 2.03 - 1.84 (m, 2H)。
143	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.65 - 7.51 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.49 (ddt, J = 11.3, 7.5, 3.9 Hz, 2H), 4.27 - 4.04 (m, 8H), 3.97 (dd, J = 11.7, 7.3 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 11.8, 3.7 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 11.8, 4.2 Hz, 2H)。
148	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.11 (s, 4H), 4.09 (s, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 12.8, 9.7 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H)。
149	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.49 (ddt, J = 11.4, 7.6, 3.9 Hz, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 8H), 3.98 (dd, J = 11.6, 7.4 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 11.8, 3.7 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 11.8, 4.2 Hz, 2H)。
150	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 4.18 (s, 6H), 4.11 (s, 8H)。
157	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 4H), 4.10 (s, 6H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 4H), 2.50 - 2.27 (m, 6H), 1.99 - 1.82 (m, 2H)。
175	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 4.53 (s, 4H), 4.13 (s, 6H), 3.75 (m, 4H), 3.54 (s, 4H), 2.46 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.35 (s, 8H)。
176	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 4.53 (s, 4H), 4.13 (s, 6H), 3.75 (m, 4H), 3.54 (s, 4H), 2.46 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.35 (s, 8H)。
177	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 4.53 (s, 4H), 4.13 (s, 6H), 3.75 (m, 4H), 3.54 (s, 4H), 2.46 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.35 (s, 8H)。

編號	NMR
182	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.19 (s, 4H), 4.12 (s, 6H), 4.07 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.84 (p, J = 8.1 Hz, 2H), 2.71 (q, J = 2.0, 11.6 Hz, 4H), 2.46 (t, J = 10.2 Hz, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。
183	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.70 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.49 - 4.39 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H)。
184	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 4.41 (s, 4H), 4.12 (m, 8H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.64 - 3.45 (m, 4H), 3.18 (t, J = 12.2 Hz, 4H), 2.32 - 2.15 (m, 4H), 2.11 - 1.95 (m, 4H), 1.92 (s, 4H), 1.90 (s, 3H)。
185	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 4H), 4.56 - 4.43 (m, 4H), 4.42 - 4.25 (m, 3H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 6H), 4.08 (s, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.79 - 3.52 (m, 4H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.68 - 2.49 (m, 3H), 2.48 - 2.29 (m, 3H), 1.89 (s, 6H)。
187	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.12 (s, 6H), 3.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H)。
189	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 4.52 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.41 (m, 4H), 4.12 (s, 6H), 3.94 (m, 1H), 3.71 (d, J = 29.5 Hz, 2H), 3.44 m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.53 (m, 3H), 2.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.28 (m, 1H)。
191	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.49 - 4.36 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H)。
193	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43 (s, 7H), 4.24 - 4.13 (m, 6H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (dd, J = 11.7, 7.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.8, 4.0 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H)。
194	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.47 (s, 5H), 4.43 (d, J = 6.5 Hz, 9H), 4.24 (d, J = 18.6 Hz, 5H), 4.12 (s, 6H), 4.08 (s, 4H)。
195	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (s, 2H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.47 (s, 7H), 4.46 - 4.38 (m, 15H), 4.24 (s, 4H), 4.12 (s, 6H)。

編號	NMR
196	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 3H), 4.47 - 4.36 (m, 4H), 4.25 - 4.16 (m, 4H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (dd, J = 11.7, 7.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.8, 3.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 2H)。
197	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.60 - 4.45 (m, 13H), 4.41 (s, 3H), 4.11 (s, 6H), 2.99 (m, 4H)。
198	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.39 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 4.18 (s, 3H), 4.10 (s, 4H), 4.08 (s, 3H), 2.49 (q, J = 6.5, 5.1 Hz, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 2H)。
199	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.44 (s, 5H), 4.40 (s, 10H), 4.21 (s, 5H), 4.08 (s, 6H), 3.55 (s, 4H)。
200	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 4.43 - 4.36 (m, 8H), 4.21 - 4.10 (m, 8H), 4.09 (s, 6H), 2.91 (s, 6H)。
203	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.90 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 14.1, 6.4 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.12 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 3.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H)。
204	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 12.6, 7.6 Hz, 4H), 4.52 (s, 4H), 4.45 (s, 1H), 4.42 (s, 5H), 4.40 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.53 s, 2H), 2.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.31 (s, 1H)。
205	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (s, 2H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.64 - 4.47 (m, 3H), 4.47 - 4.32 (m, 5H), 4.15 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 3H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.33 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 2H)。
206	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 10.7, 7.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 4H), 4.64 - 4.49 (m, 4H), 4.49 - 4.34 (m, 4H), 4.12 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.02 - 1.73 (m, 4H), 1.73 - 1.56 (m, 1H)。
208	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.81 - 4.62 (m, 1H), 4.60 (s, 6H), 4.42 (s, 4H), 4.12 (s, 6H), 3.60 (t, J = 7.1 Hz, 5H), 2.47 (t, J = 8.1 Hz, 5H), 2.13 (p, J = 7.6 Hz, 5H)。

編號	NMR
209	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 4H), 4.60 - 4.49 (m, 4H), 4.49 - 4.38 (m, 3H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 4.12 (s, 6H), 3.82 (s, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 3H)。
210	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 4H), 4.60 - 4.50 (m, 3H), 4.41 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.12 (s, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.09 (dq, J = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 17.5, 8.6 Hz, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 3H), 2.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H)。
211	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (dt, J = 7.9, 2.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.41 (d, J = 9.1 Hz, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.12 (s, 4H), 3.50 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H)。
219	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.61 (s, 8H), 4.58 (s,42H), 4.12 (s, 6H), 3.90 (s, 4H)。
222	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.58 - 4.44 (m, 4H), 4.44 - 4.26 (m, 2H), 4.13 (s, 6H), 4.03 - 3.63 (m, 3H), 3.63 - 3.46 (m, 3H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 1H), 2.52 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.07 (m, 3H), 1.99 (s, 6H)。
223	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 4H), 4.46 - 4.26 (m, 2H), 4.14 (s, 6H), 3.98 - 3.62 (m, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 3H), 2.71 - 2.54 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.28 - 2.05 (m, 2H), 1.99 (s, 5H)。
224	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.47 (s, 5H), 4.43 (m, 10H), 4.19 (m, J = 19.8 Hz, 5H), 4.12 (s, 6H), 1.87 (s, 6H)。
225	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.47 (m, 4H), 4.46 - 4.35 (m, 3H), 4.31 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 2.1 Hz, 6H), 3.70 (s, 1H), 3.40 (s, 0H), 2.60 (s, 1H), 2.52 (m, 3H), 2.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.32 - 2.15 (m, 2H), 2.04 (d, J = 17.7 Hz, 0H)。
228	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 6H), 3.37 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H)。
229	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.48 - 4.34 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.12 (s, 6H), 3.20 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (q, J = 7.3 Hz, 2H)。

編號	NMR
230	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (ddd, J = 17.8, 7.2, 5.0 Hz, 4H), 4.53 (q, J = 4.0 Hz, 3H), 4.49 - 4.39 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.12 (s, 6H), 3.50 (dd, J = 12.8, 4.2 Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 2.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H)。
231	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 4.40 (d, J = 11.6 Hz, 6H), 4.35 (s, 2H), 4.12 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 3.35 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.60 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H)。
232	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.1 Hz, 6H), 3.93 (s, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H)。
233	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 4.53 (s, 4H), 4.13 (s, 6H), 3.75 (m, 4H), 3.54 (s, 4H), 2.46 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.35 (s, 8H)。
235	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.26 (dq, J = 8.2, 4.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 6H), 3.90 (dd, J = 11.7, 7.6 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 11.7, 3.9 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.8, 8.8 Hz, 2H), 2.59 (dd, J = 17.8, 4.7 Hz, 2H)。
236	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.25 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 6H), 3.90 (dd, J = 11.7, 7.6 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 11.6, 3.9 Hz, 2H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.59 (dd, J = 17.8, 4.7 Hz, 2H)。
238	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 4.48 (s, 4H), 4.13 (s, 6H), 3.60 (m, 6H), 3.45 (s, 8H), 2.30 (d, J = 14.6 Hz, 4H), 2.09 (t, J = 14.8 Hz, 4H)。
239	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.55 - 2.32 (m, 3H), 2.03 - 1.84 (m, 1H)。
240	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.21 (s, 3H), 4.13 (s, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.77 (s, 2H)。
241	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 13.3, 7.6 Hz, 4H), 4.51 (s, 2H), 4.48 - 4.33 (m, 6H), 4.12 (s, 6H), 3.58 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.44 (q, J = 11.4, 8.0 Hz, 6H), 2.20 (s, 1H), 2.03 (d, J = 13.0 Hz, 6H)。
242	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48 - 4.37 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.12 (m, 7H), 3.52 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 15.3 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.31 (s, 1H)。

編號	NMR
243	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 4.41 (q, J = 11.7, 11.2 Hz, 5H), 4.13 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.85 (d, J = 32.4 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.98 (m, 3H)。
244	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.48 - 4.31 (m, 5H), 4.13 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.00 - 1.87 (m, 1H)。
245	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 5.8 Hz, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.50 - 4.24 (m, 7H), 4.12 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 3.72 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H)。
246	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 11.5, 7.8 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.12 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 3.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H)。
247	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.45 - 4.26 (m, 5H), 4.13 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.28 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.52 - 2.34 (m, 3H), 1.93 (t, J = 6.5 Hz, 1H)。
248	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.13 (m, 6H), 4.08 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.29 (dd, J = 6.1, 4.0 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.52 - 2.38 (m, 3H), 1.95 (m, 1H)。
250	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (td, J = 8.1, 7.6, 1.7 Hz, 4H), 4.56 - 4.50 (m, 4H), 4.13 (s, 6H), 3.83 - 3.70 (m, 3H), 3.70 - 3.60 (m, 7H), 3.60 - 3.38 (m, 10H), 3.42 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.36 - 2.18 (m, 4H), 2.18 - 1.97 (m, 6H)。
251	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 4H), 4.44 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 4.12 (d, J = 3.0 Hz, 6H), 3.78 - 3.38 (m, 7H), 3.22 - 3.00 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.99 (s, 10H), 1.87 (s, 7H), 1.62 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。
252	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 4H), 4.51 (s, 4H), 4.12 (s, 6H), 3.59 (s, 12H), 3.53 - 3.36 (m, 4H), 2.23 (s, 8H)。
253	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.62 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.35 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 4.27 (d, J = 11.1 Hz, 5H), 4.11 (s, 6H), 3.37 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 6.8 Hz, 4H)。
258	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.53 (s, 4H), 4.43 (d, J = 10.9 Hz, 4H), 4.34 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.64 (s, 4H), 3.39 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.45 (t, J = 7.4 Hz, 4H)。

編號	NMR
259	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 3.0 Hz, 4H), 4.29 (d, J = 27.8 Hz, 8H), 4.11 (d, J = 1.5 Hz, 6H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.61 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 6H)。
261	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.45 (s, 8H), 4.43 (s, 4H), 4.32 (s, 8H), 4.07 (s, 6H)。
262	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 4H), 4.36 (s, 4H), 4.09 (s, 6H), 3.65 (m, 2H), 3.60 - 3.43 (m, 4H), 2.99 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 15.8 Hz, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.35 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 2.06 (s, 2H)。
263	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (s, 2H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 4H), 4.41 (d, J = 12.0 Hz, 4H), 4.09 (s, 6H), 3.72 - 3.45 (m, 6H), 3.17-3.35 (m, 6H), 2.31 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。
264	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 4H), 4.40 (s, 4H), 4.09 (s, 6H), 3.62 (m, 4H), 3.28 - 3.08 (m, 4H), 2.86 (d, J = 17.3 Hz, 4H), 2.18 (s, 2H), 2.09 (s, 6H)。
266	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 4H), 4.41 (s, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.64 - 3.37 (m, 7H), 2.33 (s, 4H), 2.07 (s, 4H), 2.02 - 1.70 (m, 13H)。
269	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 5H), 5.51 (s, 7H), 4.71 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.12 (m, 8H), 3.55 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.8 Hz, 3H), 2.72 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 15.4 Hz, 4H), 2.16 (s, 6H), 1.68 (tt, J = 12.1, 6.1 Hz, 2H), 1.56 (qd, J = 13.0, 12.5, 5.3 Hz, 2H)。
271	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 12.1 Hz, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (s, 6H), 3.80 (t, J = 44.2 Hz, 3H), 3.53 (d, J = 22.1 Hz, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.98 (s, 6H)。
272	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.35 (s, 8H), 4.11 (s, 6H), 3.72 (s, 4H), 2.77 (s, 4H)。
273	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 4H), 4.53 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 4.13 (s, 6H), 3.83 - 3.66 (m, 4H), 3.64 - 3.38 (m, 8H), 2.73 - 2.48 (m, 3H), 2.48 - 2.30 (m, 4H), 2.31 - 2.09 (m, 2H)。
276	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 4.43 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 4.12 (s, 6H), 3.58 (s, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 1.97 (m, 10H)。
278	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 4.43 (s, 4H), 4.12 (s, 6H), 3.54 (t, J = 14.5 Hz, 5H), 3.44 (s, 2H), 3.25 (s, 5H), 2.46 (s, 2H), 2.29 (s, 2H), 2.07 (t, J = 16.7 Hz, 4H), 1.91 (t, J = 14.0 Hz, 4H)。

編號	NMR
279	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.26 (tt, J = 8.4, 4.3 Hz, 2H), 4.13 (s, 6H), 3.90 (dd, J = 11.7, 7.6 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 11.7, 3.9 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.8, 8.8 Hz, 2H), 2.59 (dd, J = 17.8, 4.7 Hz, 2H)。
280	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.53 (s, 4H), 4.48 - 4.38 (m, 8H), 4.12 (s, 6H), 2.52 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 4H)。
281	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 6H), 7.33 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 4H), 4.11 (d, J = 16.9 Hz, 5H), 3.59 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.43 (q, J = 11.8, 11.3 Hz, 7H), 2.01 - 1.90 (m, 2H)。
283	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 6H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 4.36 (t, J = 4.6 Hz, 5H), 4.13 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.25 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.49 - 2.35 (m, 7H), 1.93 (q, J = 7.3, 6.5 Hz, 3H)。
284	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.51 - 7.29 (m, 5H), 7.11 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 4.12 (s, 3H), 3.97 (s, 4H), 3.87 (q, J = 4.5 Hz, 4H), 3.22 (dt, J = 10.1, 5.1 Hz, 4H)。
285	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 8.3, 6.5 Hz, 2H), 7.51 - 7.32 (m, 5H), 7.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 3.0 Hz, 4H), 4.11 (d, J = 16.8 Hz, 5H), 3.98 (s, 3H), 3.28 (ddd, J = 9.4, 6.0, 3.6 Hz, 4H), 2.42 (q, J = 11.6, 11.0 Hz, 6H), 1.94 (ddt, J = 11.1, 7.7, 3.8 Hz, 2H)。
288	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 5H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 12.4, 2.9 Hz, 4H), 4.13 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 4.08 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.28 (q, J = 5.6, 5.0 Hz, 4H), 2.58 - 2.32 (m, 6H), 1.95 (d, J = 10.9 Hz, 2H)。
289	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.30 (m, 8H), 4.49 (s, 2H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 3.29 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 2.53 - 2.34 (m, 6H), 2.05 - 1.89 (m, 2H)。
290	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 5H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 4.34 (s, 4H), 4.12 (s, 3H), 3.87 (q, J = 5.8 Hz, 4H), 3.22 (dt, J = 10.1, 5.2 Hz, 4H)。
291	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 5H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 4H), 4.15 - 4.00 (m, 5H), 3.28 (q, J = 6.8, 6.0 Hz, 4H), 2.43 (tt, J = 16.8, 8.5 Hz, 6H), 1.94 (t, J = 8.4 Hz, 2H)。
294	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.35 (m, 7H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.12 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (q, J = 5.4 Hz, 4H), 3.23 - 3.13 (m, 4H)。

編號	NMR
296	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 4.13 (s, 5H), 4.01 (s, 3H), 3.27 (ddd, J = 13.2, 6.2, 3.7 Hz, 4H), 2.50 - 2.32 (m, 6H), 1.94 (dt, J = 12.7, 5.9 Hz, 2H)。
301	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.50 - 7.34 (m, 6H), 4.45 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.37 (s, 4H), 2.44 (t, J = 9.4 Hz, 6H), 1.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H)。
303	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.5, 4.3 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 10.0, 6.3 Hz, 6H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 4.12 (s, 3H), 4.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.48 - 2.38 (m, 6H), 1.98 - 1.91 (m, 2H)。
304	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (td, J = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.40 (ddd, J = 7.6, 1.7, 0.9 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 2H), 5.10 - 4.96 (m, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 4H), 4.09 (d, J = 3.9 Hz, 6H), 3.79 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.37 - 3.37-3.27 (m, 3H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H)。
305	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 2.7 Hz, 4H), 4.13 - 4.07 (m, 6H), 3.28 - 3.17 (m, 4H), 2.50 - 2.28 (m, 6H), 1.99 - 1.84 (m, 2H)。
306	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 4.09 (s, 6H), 4.06 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 6.2, 4.2 Hz, 4H), 2.49 - 2.28 (m, 6H), 2.00 - 1.86 (m, 2H)。
307	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.08 - 4.95 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.79 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 3.38 - 3.31 (m, 2H)。
308	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.10 - 4.97 (m, 2H), 4.36 (d, J = 2.6 Hz, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.79 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 4H), 3.33 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 2H)。
309	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 3H), 7.59 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.24 (m, 3H), 4.44 (s, 4H), 4.41 (d, J = 2.2 Hz, 4H), 4.36 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 1.84 (s, 3H)。
310	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 - 7.85 (m, 2H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.37 - 3.19 (m, 4H), 2.50 - 2.28 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 2H)。
311	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 4H), 7.45 - 7.32 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.42 (d, J = 16.3 Hz, 4H), 4.29 (s, 2H), 4.08 (s, 5H), 3.37 - 3.28 (m, 4H), 1.84 (s, 3H)。

編號	NMR
312	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 4H), 7.46 - 7.32 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 2.49 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H)。
313	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.59 - 7.32 (m, 6H), 4.81 (s, 4H), 4.55 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 3H), 2.49 - 2.29 (m, 4H), 1.99 - 1.85 (m, 2H)。
314	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.60 - 7.45 (m, 4H), 7.49 - 7.31 (m, 4H), 4.85 (s, 2H), 4.50 - 4.36 (m, 10H), 4.16 (s, 3H), 4.08 (s, 4H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.49 - 2.27 (m, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.84 (s, 3H)。
315	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.45 (m, 4H), 7.49 - 7.31 (m, 4H), 4.85 (s, 2H), 4.48 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.40 (dt, J = 18.6, 8.5 Hz, 6H), 4.16 - 3.97 (m, 4H), 3.31 - 3.18 (m, 2H), 2.50 (q, J = 6.3, 4.7 Hz, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 5H), 1.97 - 1.83 (m, 1H)。
316	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 4H), 7.60 - 7.44 (m, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 4.50 - 4.37 (m, 4H), 4.40 - 4.28 (m,2H), 4.10 (s, 4H), 3.31 - 3.19 (m, 4H), 2.51 - 2.28 (m, 6H), 1.99 - 1.81 (m, 2H)。
317	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 4H), 7.45 - 7.33 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.38 (q, J = 11.5 Hz, 8H), 4.08 (s, 3H), 2.50 (s, 4H), 2.47 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.39 (ddt, J = 8.5, 7.3, 2.2 Hz, 4H)。
318	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 4H), 7.45 - 7.32 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.45 - 4.28 (m, 6H), 4.09 (s, 3H), 4.05 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 4H), 1.97 - 1.85 (m, 1H)。
319	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 4.41 (s, 4H), 4.09 (s, 6H), 4.04 (s, 2H), 3.41 (s, 8H), 3.17 (s, 2H), 2.62 (s, 4H), 2.08 (d, J = 14.8 Hz, 4H), 1.82 (s, 2H)。
320	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 4H), 4.48 (s, 4H), 4.09 (s, 6H), 3.58 (s, 6H), 2.73 (dd, J = 18.0, 10.3 Hz, 2H), 2.29 (dd, J = 17.9, 2.9 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 16.4 Hz, 4H), 0.09 (d, J = 2.2 Hz, 2H)。
321	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 4.45 - 4.32 (m, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.54 (s, 4H), 2.79 (dd, J = 4.0, 1.9 Hz, 2H), 2.21 - 2.00 (m, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 4H), 1.76 - 1.55 (m, 4H), 1.31 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H)。
322	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.10 (s, 6H), 3.96 (s, 2H), 3.71 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.21 - 2.94 (m, 6H), 2.55 - 2.41 (m, 4H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H)。
323	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 4.84 (s, 8H), 4.46 (d, J = 12.0 Hz, 4H), 4.09 (s, 6H)。

編號	NMR
324	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 4.44 - 4.31 (m, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.57 - 2.43 (m, 2H), 2.44 - 2.26 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 2H)。
325	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 4H), 4.41 - 4.28 (m, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.84 (dq, J = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 3.26 (dd, J = 5.9, 1.3 Hz, 4H), 2.43 - 2.24 (m, 4H), 2.09 - 1.88 (m, 4H), 1.79 (s, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 1H), 1.62 (dddd, J = 13.0, 10.0, 8.2, 2.9 Hz, 2H)。
326	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.49 (m, 4H), 7.49 - 7.34 (m, 4H), 6.94 (dd, J = 32.0, 7.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 3.83 - 3.66 (m, 2H), 3.20 (td, J = 11.2, 6.3 Hz, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.46 - 2.27 (m, 4H), 1.98 (dq, J = 11.9, 6.0 Hz, 4H), 1.91 - 1.65 (m, 4H)。
327	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.50 (td, J = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.66 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.08 (d, J = 1.3 Hz, 6H), 3.48 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (s, 6H)。
328	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.6, 2.1 Hz, 2H), 7.50 (td, J = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 2H), 4.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.36 (m, 1H), 4.28 (q, J = 13.3 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 0.7 Hz, 6H), 3.48 (td, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.79 (m, 5H), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。
329	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.51 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.09 (d, J = 5.7 Hz, 6H), 1.96 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 11.4 Hz, 7H), 1.23 (s, 1H)。
331	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.32 (s, 4H), 4.09 (s, 4H), 2.04 (s, 6H), 1.45 (s, 12H)。
333	HPLC滯留時間 = 4.53分鐘。
335	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.08 (d, J = 1.1 Hz, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 1.67 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.41 (s, 6H)。
336	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.51 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 3.00 (s, 2H), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H)。
337	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.26 (s, 4H), 4.07 (s, 6H), 3.80 (s, 4H), 2.03 - 1.87 (m, 12H)。
340	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.34 (s, 4H), 4.12 (s, 6H), 3.68 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 3.55 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.45 (t, J = 8.1 Hz, 4H), 2.19 - 2.07 (m, 4H), 1.23 (dt, J = 24.3, 7.1 Hz, 4H)。

編號	NMR
341	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 18.7, 7.6 Hz, 4H), 4.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 3.71 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。
342	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 4H), 4.69 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 7.0 Hz, 7H), 3.28 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 3H), 1.94 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。
344	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 4H), 4.58 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 6H), 3.96 - 3.88 (m, 4H)。
345	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 4H), 4.37 (s, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.22 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 2.54 - 2.36 (m, 5H), 2.19 - 1.99 (m, 5H), 1.38 (s, 6H)。
346	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 4H), 4.37 (s, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.22 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 2.54 - 2.36 (m, 5H), 2.19 - 1.99 (m, 5H), 1.38 (s, 6H)。
347	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (td, J = 9.0, 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (td, J = 7.7, 3.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 4.69 - 4.37 (m, 6H), 4.09 (d, J = 3.8 Hz, 6H), 3.52 (d, J = 54.8 Hz, 4H), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。
348	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.51 (td, J = 7.6, 2.5 Hz, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 4H), 4.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (d, J = 10.7 Hz, 4H), 4.08 (d, J = 0.8 Hz, 6H), 2.49 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。
353	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.34 (s, 4H), 4.12 (s, 6H), 3.77 - 3.59 (m, 4H), 1.90 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。
354	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.34 (s, 4H), 4.12 (s, 6H), 3.77 - 3.59 (m, 4H), 1.90 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。
355	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.12 (s, 7H), 3.74 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。
356	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.23 (s, 4H), 4.08 (s, 6H), 3.65 (s, 4H), 1.42 (s, 12H)。
357	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.09 (s, 6H), 3.02 (s, 4H), 1.30 (s, 12H)。

編號	NMR
358	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.12 (s, 7H), 3.74 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。
368	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 7.17 (dd, *J* = 16.1, 7.6 Hz, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 3H), 5.34 (d, *J* = 24.0 Hz, 4H), 4.57 - 4.40 (m, 3H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.64 - 3.48 (m, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 2.14 (s, 6H)。
370	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.44 (d, *J* = 26.4 Hz, 8H), 4.07 (s, 10H)。
371	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 4H), 4.61 - 4.43 (m, 6H), 4.09 (s, 6H), 3.77 - 3.39 (m, 7H), 2.43 (s, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.04 (s, 2H)。
372	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d$_4$) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 4H), 4.61 - 4.43 (m, 6H), 4.09 (s, 6H), 3.77 - 3.39 (m, 7H), 2.43 (s, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.04 (s, 2H)。
373	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 4H), 4.71 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 6H), 3.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 4H), 3.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.26 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 2H), 2.15 (dd, *J* = 13.0, 7.8 Hz, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 4H)。
377	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.81 - 4.67 (m, 5H), 4.10 (s, 6H), 3.50 - 3.41 (m, 4H), 2.47 - 2.30 (m, 6H)。
384	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d$_4$) δ 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 6H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。
386	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d$_4$) δ 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 6H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。
390	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d$_4$) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 1.4 Hz, 4H), 4.11 (s, 6H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.38 (ddt, J = 12.5, 9.0, 6.9 Hz, 4H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 2H)。
391	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d$_4$) δ 8.66 (s, 2H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 4.66 - 4.50 (m, 4H), 4.10 (s, 6H), 4.02 - 3.43 (m, 10H), 2.65 (d, J = 56.9 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 63.3 Hz, 2H)。
392	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d$_4$) δ 8.77 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.69 (dd, J = 5.5, 1.4 Hz, 2H), 8.38 (dt, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.86 (ddd, J = 8.1, 5.4, 0.8 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 4H), 4.64 - 4.48 (m, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.95 (d, J = 30.2 Hz, 4H), 3.76 (s, 6H), 2.67 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H)。

編號	NMR
393	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (ddd, J = 5.0, 1.8, 0.9 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.85 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 8H), 4.59 (s, 4H), 4.13 (s, 6H), 3.91 (s, 4H), 3.75 (s, 8H), 2.64 (s, 2H), 2.24 (s, 4H)。
394	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 4H), 4.64 - 4.40 (m, 4H), 4.09 (s, 6H), 3.90 - 3.37 (m, 8H), 2.95 (s, 4H), 2.28 (s, 4H)。
395	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.79 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 6H), 4.59 (d, J = 11.1 Hz, 4H), 4.12 (d, J = 8.8 Hz, 6H), 3.98 (s, 2H), 3.90 - 3.66 (m, 4H), 3.59 - 3.42 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.55 (d, J = 32.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 2H)。
396	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (dd, J = 7.6, 4.2 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 4.45 (s, 4H), 4.09 (s, 6H), 3.96 - 3.83 (m, 4H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 2H), 3.53 - 3.32 (m, 2H), 3.13 (dt, J = 20.2, 10.3 Hz, 2H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 2.53 (dt, J = 25.2, 8.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.22 - 1.89 (m, 8H), 1.65 - 1.41 (m, 2H)。
397	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (ddd, J = 12.2, 7.6, 1.4 Hz, 4H), 4.45 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 4.09 (d, J = 1.2 Hz, 6H), 3.93 - 3.78 (m, 4H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.59 (dq, J = 27.9, 10.4 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.99 (dt, J = 19.9, 10.1 Hz, 2H), 2.55 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 21.2 Hz, 4H), 2.08 (dtd, J = 12.1, 7.4, 4.6 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 21.6 Hz, 2H), 1.83 - 1.52 (m, 4H)。
398	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.91 - 7.85 (m, 4H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.34 (s, 4H), 4.08 (s, 6H), 3.47 (dd, J = 9.0, 6.7 Hz, 4H), 3.24 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 4H)。
399	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.67 (s, 2H), 7.96 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 6.6, 4.6, 2.1 Hz, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 5H), 7.52 (ddd, J = 7.3, 5.2, 1.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.00 (d, J = 2.6 Hz, 4H), 3.88 (s, 4H), 3.23 - 3.00 (m, 6H), 2.20 (td, J = 12.2, 8.6 Hz, 7H), 1.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。
400	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.66 (ddd, J = 10.6, 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.54 (td, J = 7.6, 3.9 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.40 (d, J = 10.4 Hz, 7H), 4.11 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.54 (d, J = 12.0 Hz, 4H), 2.46 - 2.36 (m, 3H)。
401	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 8H), 4.23 (s, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.11 (d, J = 30.3 Hz, 4H), 2.28 - 2.14 (m, 4H), 1.87 - 1.75 (m, 2H)。
402	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.59 (s, 2H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 7.6, 4.1 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.23 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 3.97 (d, J = 8.3 Hz, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (m, 8H), 1.82 (m, 3H)。

編號	NMR
403	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 2H), 9.71 (s, 2H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.67 (ddd, J = 15.8, 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.6, 4.1 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.41 (t, J = 5.8 Hz, 5H), 4.31 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 4.24 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.98 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.47 (s, 3H), 1.74 (d, J = 2.0 Hz, 5H)。
404	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.59 (s, 2H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 7.6, 4.1 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.23 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 3.97 (d, J = 8.3 Hz, 6H), 3.72 (dt, J = 11.5, 5.3 Hz, 4H), 3.10 (dt, J = 21.6, 5.5 Hz, 5H), 2.46 (s, 3H)。
405	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 15.0, 7.3, 1.3 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 1.97 - 1.85 (m, 2H)。
406	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 2H), 8.69 (s, 2H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 13.9, 6.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.91 (q, J = 7.6, 6.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.13 (d, J = 28.7 Hz, 4H), 2.28 - 2.11 (m, 5H), 1.81 (q, J = 8.9, 8.3 Hz, 2H)。
407	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.67 (s, 2H), 7.96 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 - 7.52 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 10.9, 7.3 Hz, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.98 (d, J = 11.1 Hz, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.12 (d, J = 27.9 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.27 - 2.12 (m, 5H), 2.07 (s, 3H), 1.80 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。
408	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 25.7 Hz, 2H), 8.74 (s, 3H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.5 Hz, 4H), 7.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 4.24 (s, 3H), 3.92 (q, J = 6.9, 6.5 Hz, 3H), 3.17 (t, J = 30.0 Hz, 5H), 2.29 - 2.15 (m, 6H), 1.82 (t, J = 8.5 Hz, 2H)。
409	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 2H), 8.76 (s, 2H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 6.8, 3.6 Hz, 3H), 7.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 23.2 Hz, 5H), 2.29 - 2.13 (m, 6H), 1.87 - 1.76 (m, 2H)。
410	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 37.6 Hz, 3H), 8.70 (s, 3H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.22 (dd, J = 12.9, 7.6 Hz, 5H), 1.89 - 1.76 (m, 2H)。
411	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.68 (s, 2H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.13 (d, J = 29.1 Hz, 4H), 2.26 - 2.12 (m, 5H), 1.80 (d, J = 6.1 Hz, 2H)。
412	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 18.7, 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.27 - 2.11 (m, 5H), 1.78 (d, J = 14.5 Hz, 2H)。

編號	NMR
413	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 16.2 Hz, 3H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 6.53 (s, 3H), 4.24 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.20 (d, J = 7.4 Hz, 7H)。
414	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 2H), 8.24 (s, 2H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.63 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 7.55 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 5.33 (s, 4H), 4.61 - 4.20 (m, 11H), 2.34 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 2.23 (t, J = 7.8 Hz, 4H)。
415	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 2H), 8.76 (s, 2H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.32 (s, 3H), 4.28 (s, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (d, J = 30.6 Hz, 4H), 2.29 - 2.12 (m, 6H), 1.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。
416	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (d, J = 39.2 Hz, 2H), 8.24 (s, 2H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 11.6, 7.5 Hz, 3H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.46 (d, J = 17.3 Hz, 4H), 4.41 - 4.18 (m, 8H), 2.34 (q, J = 8.0, 7.5 Hz, 4H), 2.29 - 2.18 (m, 4H)。
417	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.10 (s, 1H), 6.65 (d, J = 42.6 Hz, 8H), 6.38 (d, J = 27.4 Hz, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.49 - 3.08 (m, 8H), 1.63 (s, 6H), 1.14 (s, 3H)。
418	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 3H), 8.66 (s, 3H), 7.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 7.53 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.00 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.13 (d, J = 30.3 Hz, 6H), 2.20 (q, J = 11.8 Hz, 6H), 1.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。
419	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 2H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.60 (s, 4H), 4.48 (s, 5H), 3.98 (s, 6H), 2.97 (s, 8H), 2.34 (s, 5H), 2.08 (m, 5H)。

【0539】

生物實例1：

PD-1/PD-L1及CTLA/CD80生化蛋白質-蛋白質相互作用分析

在生化蛋白質-蛋白質相互作用分析中測試化合物以確定其是否能特異性阻斷PD-1/PD-L1或CTLA/CD80之胞外結構域之間的相互作用。使用基於珠粒之放大發光鄰近均質分析(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay，ALPHA)平台量測蛋白質對之結合。各蛋白質對之結合引起供體與受體珠粒接近，使得ALPHA信號增加。用測試化合物破壞蛋白質-蛋白質相互作用導致ALPHA信號減弱。分析係在25 mM Hepes (pH 7.4)、150 mM NaCl、3.4 mM EDTA、0.005% Tween 20及0.01%

BSA中執行。該分析中之最終蛋白質濃度為0.3 nM (加有His標籤之PD-L1)、2.5 nM (生物素化之Fc-PD-1)、1 nM (加有His標籤之CTLA4)及1 nM (生物素化之CD80)。在25℃下持續60分鐘之分析反應時間之後，藉由添加20 μg/mL ALPHA分析受體珠粒(經抗His塗佈)及20 μg/mL ALPHA分析供體珠粒(經抗生蛋白鏈菌素塗佈)來量測結合。自劑量反應曲線與四參數公式之擬合計算IC_{50}值。代表性資料顯示於下表3中。

表3

編號	IC_{50} PDL1-PD1
1	0.0640
2	6.343
3	10.467
4	0.595
5	0.447
6	0.37
7	0.1
8	0.363
9	0.263
10	0.806
11	0.146
12	0.0640
13	0.391
14	0.57
15	0.374
16	0.465
17	3.678
18	2.8
19	1.613
20	0.205
21	0.784
22	0.752
23	0.18
24	0.118
25	0.384
26	4.116
27	0.258
28	2.054
29	2.164
30	0.163
31	0.203
32	1.183
33	0.597
34	0.872
35	9.133
36	4.029
37	0.0640
38	1.06
39	0.339
40	1.156
41	0.855
42	0.278
43	0.343
44	0.507
45	1.981
46	0.388
47	0.54
48	0.614
49	0.408
50	5.558
51	0.577
52	0.549
53	0.27
54	1.7
55	1.742
56	1.108
57	1.675
58	2.213
59	2.32

編號	IC_{50} PDL1-PD1
60	0.604
61	1.44
62	0.719
63	0.919
64	0.407
65	0.495
66	2.299
67	0.919
68	0.108
69	0.137
70	0.241
71	0.43
72	0.15
73	1.17
74	0.135
75	0.289
76	0.127
77	3.169
78	8.184
79	3.262
80	2.162
81	8.808
82	2.152
83	1.218
84	0.227
85	0.156
86	1.364
87	0.192
88	1.485
89	2.342
90	0.614
91	2.959
92	4.488
93	0.592
94	0.862
95	0.0940
96	0.593
97	9.824
98	9.573
99	0.179
100	0.266
101	0.326
102	1.006
103	0.431
104	0.0900
105	0.107
106	0.0790
107	0.197
108	0.201
109	0.196
110	0.328
111	0.22
112	0.134
113	0.0640
114	0.0880
115	0.0840
116	0.0670
117	0.0700
118	0.439

編號	IC_{50} PDL1-PD1
119	0.567
120	0.16
121	4.989
122	2.245
123	7.514
124	0.839
125	0.0640
126	0.0920
127	0.0870
128	4.211
129	1.456
130	0.277
131	0.489
132	0.568
133	3.786
134	0.0710
135	0.183
136	0.929
137	1.961
138	0.557
139	0.207
140	0.26
141	0.291
142	0.172
143	0.0640
144	0.755
145	1.139
146	2.858
147	0.952
148	0.0640
149	0.0640
150	0.0640
151	1.196
152	1.313
153	1.392
154	1.865
155	0.725
156	0.304
157	0.145
158	0.234
159	0.14
160	0.495
161	3.393
162	2.802
163	1.417
164	7.949
165	1.333
166	8.274
167	0.857
168	1.516
169	0.161
170	0.858
171	1.115
172	0.896
173	1.472
174	0.421
175	0.364
176	0.238
177	0.15

編號	IC_{50} PDL1-PD1
178	0.359
179	0.403
180	1.033
181	0.48
182	0.152
183	0.282
184	0.239
185	0.182
186	6.188
187	2.157
188	0.448
189	0.304
190	2.835
191	0.559
192	0.513
193	0.13
194	0.0910
195	0.0930
196	0.0640
197	0.736
198	0.151
199	0.709
200	0.208
201	0.605
202	0.239
203	0.398
204	0.286
205	0.177
206	0.0640
207	1.769
208	0.14
209	0.259
210	0.272
211	0.419
212	0.239
213	0.142
214	0.231
215	0.791
216	1.201
217	5.473
218	0.0640
219	0.653
220	0.546
221	0.347
222	0.182
223	0.164
224	0.227
225	0.0650
226	0.273
227	0.162
228	0.136
229	0.0740
230	0.268
231	0.176
232	0.121
233	0.204
234	7.949
235	0.318
236	0.231

編號	IC_{50} PDL1-PD1
237	1.665
238	0.279
239	0.0640
240	0.0750
241	0.319
242	0.39
243	0.28
244	0.0950
245	0.223
246	0.166
247	0.115
248	0.131
249	3.973
250	0.283
251	1.396
252	3.852
253	0.235
254	0.647
255	0.245
256	10.175
257	1.033
258	0.339
259	0.111
260	2.738
261	2.271
262	0.65
263	0.619
264	0.798
265	1.395
266	0.568
267	1.003
268	3.275
269	0.0670
270	1.259
271	0.398
272	0.172
273	0.433
274	2.573
275	5.867
276	0.165
277	3.447
278	0.39
279	0.301
280	0.223
281	0.827
282	0.109
283	0.36
284	0.803
285	0.389
286	0.278
287	0.292
288	0.562
289	0.281
290	0.713
291	0.523
292	1.047
293	0.973
294	0.382
295	0.918
296	0.205
297	0.7
298	0.359
299	0.574
300	0.379
301	0.14
302	2.169
303	0.287
304	0.11
305	0.118
306	0.0860
307	0.526
308	0.52
309	0.608
310	0.574
311	0.368
312	0.715
313	0.649
314	0.362
315	0.462
316	0.499
317	0.129
318	0.107
319	0.533
320	0.322
321	0.52
322	1.915
323	1.278
324	0.661
325	0.761
326	0.379
327	0.305
328	0.266
329	0.0640
330	0.395
331	0.35
332	1.524
333	0.342
334	0.521
335	0.346
336	0.362
337	4.939
338	0.829
339	3.236
340	0.173
341	0.682
342	0.218
343	0.456
344	0.95
345	0.323
346	0.289
347	0.365
348	0.142
349	0.701
350	0.639
351	4.235
352	2.509
353	0.354
354	0.225
355	0.747
356	0.146
357	0.273
358	0.297
359	1.005
360	7.673
361	1.342
362	6.303
363	1.119
364	1.118
365	1.293
366	8.563
367	8.935
368	0.287
369	0.608
370	0.305
371	0.357
372	0.142
373	0.166
374	0.281
375	0.947
376	0.985
377	0.626
378	2.191
379	9.865
380	7.69
381	0.374
382	5.807
383	2.566
384	1.149
385	2.837
386	0.185
387	0.857
388	2.909
389	3.271
390	0.487
391	1.837
392	7.899
393	7.659
394	0.797
395	0.922
396	1.452
397	0.906
398	3.092
399	0.63
400	0.162
401	0.255
402	0.108
403	0.198
404	0.474
405	0.242
406	0.154
407	0.91
408	0.323
409	0.0640
410	0.335
411	0.194
412	0.865
413	0.387
414	0.664
415	0.298
416	0.132
417	0.0640
418	0.126
419	0.774
420	0.283
421	0.228
422	0.064
423	0.841
424	0.242
425	0.064
426	0.191
427	0.173
428	0.29
429	0.221
430	0.153
431	0.444
432	0.131

【0540】上文資料顯示，本發明之化合物大體上有效地阻斷PD-1/PD-L1相互作用。

【0541】

PD-1/PD-L1 NFAT報導體分析：

在功能性共培養報導體分析(functional co-culture reporter assay)中測試化合物，其中藉由PD-1與PD-L1之嚙合來抑制TCR介導之NFAT活性。阻斷PD-1/PD-L1相互作用損害PD-1介導之TCR信號傳導減弱，且顯著地增加NFAT介導之螢光素酶轉錄。首先接種表現表面結合之抗CD3抗體及PD-L1的CHO細胞(人工抗原呈現細胞，aAPC-PD-L1)隔夜。在RPMI分析培養基(含2% FBS之RPMI 1640)中稀釋過度表現PD-1且在NFAT控制下表現螢光素酶構築體之Jurkat細胞，將其與化合物混合，且立即接種於aAPC-PD-L1單層上。接著，在37℃下培育共培養物6小時。藉由添加ONE-Glo試劑並用盤讀取器量測發光來評估螢光素酶活性。自劑量-反應曲線與四參數公式之擬合計算EC_{50}值(表4)。

【0542】

PD-L1/PD-L1二聚化生化蛋白質-蛋白質相互作用分析：

在生化蛋白質-蛋白質相互作用分析中測試化合物以確定其是否能使PD-L1之胞外結構域特異性二聚化。使用基於珠粒之擴增發光鄰近均質分析(ALPHA)平台來量測蛋白質(加有His標籤之PD-L1及加有FLAG標籤之PD-L1)的二聚化。化合物誘導之PD-L1二聚化引起供體及受體珠粒接近，導致ALPHA信號增加。分析係在25 mM Hepes (pH 7.4)、150 mM NaCl、3.4 mM EDTA、0.005% Tween 20及0.01% BSA中執行。該分析中之最終蛋白質濃度係0.5 nM (His標記之PD-L1)及0.5 nM (FLAG標記之

PD-L1)。在25℃下持續2小時之分析反應時間之後，添加20 μg/mL (最終分析濃度) ALPHA分析受體珠粒(經抗His塗佈)，並在25℃下培育60分鐘。在與40 μg/mL (最終分析濃度) ALPHA分析供體珠粒(經抗FLAG塗佈)一起培育最終60分鐘後，量測結合。自劑量-反應曲線與四參數公式之擬合計算AC_{50}值(表4)。

表4

編號	AC_{50} PDL1 二聚體	EC_{50} NFAT 螢光素酶
1	104.39	345
2	10000	1675
3	6730.9	1338
4	336.99	991
5	323.43	305
6	417.99	193
7	161.78	52
8	372.66	109
9	515.34	110
10	388.87	136
11	79.792	772
12	38.013	407
13	244.8	256
14	332	229
15	280.36	96
16	425.75	207
17	2109.3	50000
18	1623.6	314
19	1048.1	178
20	690.54	334
21	406.91	397
22	226.05	194
23	259.42	75
24	260.83	79
25	10000	50000
26	10000	50000
27	2456.8	130
28	505.38	50000
29	364.21	2860
30	238.32	97
31	2420.4	381
32	1241.9	50000
33	615.28	156
34	275.96	50000
35	10000	3422
36	1018.3	615
37	17.279	50000
38	465.36	356
39	156.68	112
40	225.03	172
41	4831.1	50000
42	2650.4	50000
43	642.64	1890
44	1677.6	473
45	4910.5	9293
46	1735.1	1212
47	2443.8	50000
48	1869.1	620
49	462.51	195
50	7122.6	50000
51	1582.3	447
52	629.34	50000
53	1512.5	3496
54	706.7	2057
55	544.99	50000
56	403.3	50000
57	4938.8	1073

編號	AC_{50} PDL1 二聚體	EC_{50} NFAT 螢光素酶
58	486.82	50000
59	617.52	1145
60	2241.2	356
61	1352.3	318
62	562.34	279
63	865.62	206
64	10000	50000
65	271.46	618
66	2581.9	355
67	1373.4	136
68	648.32	168
69	957.6	215
70	233.06	138
71	756.4	50000
72	461.56	50000
73	470.41	493
74	608.73	467
75	439.53	1371
76	170.68	111
77	10000	50000
78	10000	50000
79	10000	50000
80	6759.8	206
81	10000	198
82	1872.7	359
83	3267.4	423
84	557	234
85	148.07	895
86	391.98	336
87	70.586	843
88	548.82	358
89	1377.2	4046
90	408.33	813
91	2107.7	985
92	4723.7	3157
93	948.77	181
94	856.53	443
95	59.235	169
96	544.59	421
97	10000	50000
98	10000	50000
99	440.28	89
100	290.39	105
101	146.74	59
102	575.24	202
103	44.711	1014
104	428.19	85
105	128.18	54
106	72.815	42
107	206.19	34
108	40.104	158
109	555.57	119
110	193.77	127
111	124.7	59
112	311.88	34
113	10.613	114
114	177.2	342

編號	AC_{50} PDL1 二聚體	EC_{50} NFAT 螢光素酶
115	225.16	151
116	156.7	162
117	174.83	1520
118	174.76	171
119	243.87	448
120	126.45	425
121	10000	50000
122	10000	50000
123	10000	50000
124	10000	50000
125	143.81	113
126	188.39	92
127	210.45	160
128	2861.7	3982
129	1251.9	485
130	552.65	388
131	448.37	260
132	178.62	128
133	10000	586
134	127.36	75
135	267.86	225
136	281.6	1365
137	885.61	590
138	185.9	63
139	1180.9	243
140	960.97	222
141	627.97	771
142	1218.7	1212
143	39.251	76
144	4135.3	2702
145	1055.7	5501
146	2240.5	980
147	2179.7	584
148	69.626	56
149	41.259	87
150	26.088	61
151	815.68	662
152	1858.2	3415
153	10000	1727
154	3443.5	3455
155	362.19	149
156	235.1	155
157	137.11	71
158	206.98	54
159	262.94	492
160	195.96	733
161	1312.5	50000
162	474.9	50000
163	451.79	50000
164	812.45	2964
165	483.45	50000
166	1655.6	579
167	860.33	429
168	828.27	405
169	96.903	50000
170	1930.8	861
171	2613.4	1297

編號	AC_{50} PDL1 二聚體	EC_{50} NFAT 螢光素酶
172	1449.2	220
173	10000	5848
174	1668.1	1811
175	560.12	169
176	257.26	100
177	264.89	77
178	551.73	480
179	642.36	1081
180	693.27	180
181	463.04	579
182	335.78	42
183	421.17	86
184	722.56	145
185	581.4	107
186	760.12	704
187	446.89	118
188	837.58	267
189	574.47	131
190	10000	374
191	301.93	73
192	636.43	35
193	98.216	41
194	465.69	38
195	408.78	67
196	123.87	81
197	652.81	200
198	83.065	87
199	320.51	58
200	1259.5	149
201	584.77	266
202	412.26	50000
203	139.95	86
204	369.93	209
205	346.4	193
206	307.53	115
207	140.87	313
208	280.25	250
209	336.38	185
210	410.07	184
211	328.44	77
212	479.49	50000
213	617.09	88
214	248.19	280
215	177.39	277
216	396.22	255
217	305.32	429
218	421.23	216
219	10000	142
220	900.88	482
221	1078.8	288
222	525.44	174
223	406.15	151
224	255.53	35
225	201.46	76
226	389.44	368
227	237.88	276
228	224.98	112

編號	AC_{50} PDL1 二聚體	EC_{50} NFAT 螢光素酶
229	233.73	96
230	218.18	113
231	259.83	188
232	227.45	138
233	246.42	117
234	231.96	307
235	431.33	150
236	461.57	160
237	1308.2	317
238	216.16	101
239	39.389	42
240	58.983	69
241	373.78	115
242	322.05	106
243	286.26	96
244	165.22	52
245	231.38	47
246	270.24	56
247	127.57	46
248	128.57	49
249	10000	198
250	374.31	158
251	10000	93
252	213.94	188
253	355.73	87
254	441.92	308
255	463.5	459
256	385.15	50000
257	133.79	50000
258	188.96	206
259	191.11	85
260	10000	262
261	193.18	115
262	1050.6	188
263	1077.3	167
264	877.23	222
265	5980.1	255
266	419.81	218
267	2646.8	333
268	10000	405
269	405.27	60
270	1372.5	324
271	363.12	110
272	204.29	36
273	342.42	156
274	9884.1	377
275	10000	370
276	564.44	108
277	10000	570
278	587.2	216
279	668.21	202
280	233.3	44
281	267.32	185
282	143.81	798
283	133.72	92
284	310.48	153
285	172.09	123

編號	AC_{50} PDL1 二聚體	EC_{50} NFAT 螢光素酶
286	476.95	483
287	517.15	270
288	621.28	216
289	1389.2	116
290	195.28	473
291	153.54	92
292	292.44	345
293	831.97	392
294	153.44	148
295	699.21	1388
296	78.956	52
297	366.06	288
298	305.08	378
299	403.87	1768
300	251.3	673
301	232.29	148
302	771.15	5699
303	174.21	234
304	335.47	110
305	132.6	67
306	128.63	34
307	1474.2	214
308	759.72	170
309	2554.6	50000
310	535.38	1296
311	474.2	264
312	562.16	85
313	370.33	250
314	193.6	215
315	250.51	162
316	221.23	231
317	229.49	50000
318	153.55	212
319	1732.4	157
320	1726.1	98
321	903.89	241
322	10000	50000
323	10000	50000
324	963.16	308
325	316.81	287
326	222.51	163
327	670.61	113
328	293.26	157
329	406.22	57
330	1276.1	368
331	1882.2	179
332	1152.2	1388
333	635.32	121
334	1156.3	349
335	486.29	167
336	417.82	107
337	389.79	248
338	2439.3	312
339	2473.7	50000
340	482.8	77
341	244.55	75
342	137.33	39

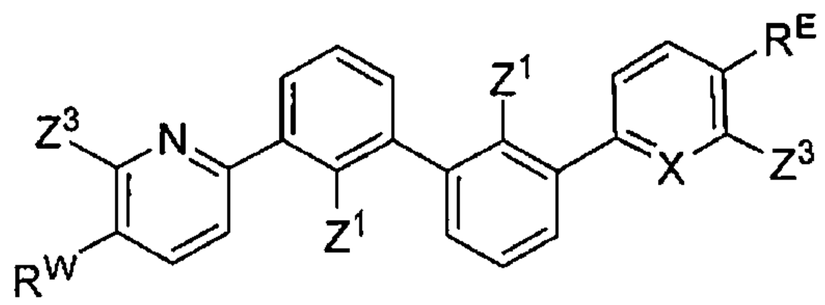
編號	AC_{50} PDL1 二聚體	EC_{50} NFAT 螢光素酶
343	9624.6	50000
344	411.18	95
345	677.4	244
346	582.84	164
347	307.31	189
348	169.2	79
349	1517.5	543
350	2151.9	421
351	639.55	518
352	10000	386
353	262.38	65
354	299.72	96
355	283.71	132
356	353.86	49
357	249.42	72
358	166.82	60
359	351.01	50000
360	10000	50000
361	418.29	50000
362	10000	50000
363	524.19	50000
364	350.56	50000
365	299.87	50000
366	10000	50000
367	10000	50000
368	399.37	130
369	519.95	582
370	213.96	76
371	279.45	117
372	189.95	56
373	278.74	145
374	297.18	1425
375	668.87	469
376	823.12	1391
377	429.96	233
378	1187.5	1449
379	916.49	942
380	10000	1724
381	451.82	91
382	7481.9	1283
383	1898.1	50000
384	529.71	222
385	1312.9	1660
386	119.7	55
387	888.17	277
388	10000	50000
389	4566.8	6638
390	529.57	219
391	502.52	371
392	10000	418
393	7645	575
394	939.56	355
395	522.64	311
396	459.71	287
397	407.59	433
398	250.71	239
399	145.85	204

編號	AC_{50} PDL1 二聚體	EC_{50} NFAT 螢光素酶
400	220.13	53
401	487.54	162
402	90.152	30
403	268.07	64
404	230.68	96
405	310.24	125
406	205.84	106
407	852.24	1407
408	570.16	244
409	169.76	53
410	425.26	118
411	368.01	192
412	2731.8	577
413	588.83	172
414	460.22	226
415	177.38	139
416	257.37	33
417	103.25	67
418	136.57	53
419	1370	276

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(II)

其中：

X為CH、CZ^3或N；

各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-SR^a、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-N_3、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基或-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

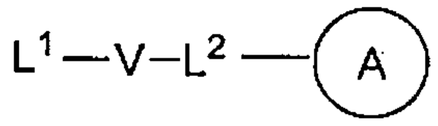
其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基及氰基；

各Z^3獨立地為鹵基、側氧基、-OR^a、N_3、NO_2、-CN、-NR^1R^2、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、C_{6-20}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-NO_2、N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-O-C_{1-6}烷基

CN、-CONR^{a}R^b、NR^{a}COR^a、-NR^{a}C(O)OR^a、-S(O)$_2$R^a、-NR^{a}S(O)$_2$R^b、-S(O)$_2$NR^{a}R^b、-NR^{a}S(O)$_2$NR^{a}R^b、-C(O)NR^{a}S(O)$_2$NR^{a}R^{b}及-C$_{3-8}$環烷基；

各R^{N}獨立地為-C$_{1-6}$烷基NR^{1}R^2、-O-C$_{1-6}$烷基NR^{1}R^2、-C$_{1-6}$烷基OC$_{1-6}$烷基NR^{1}R^2、-NR^a-C$_{1-6}$烷基NR^{1}R^2、-C$_{1-6}$烷基C(O)NR^{1}R^2、-O-C$_{1-6}$烷基C(O)NR^{1}R^2、-O-C$_{1-6}$烷基C(O)OR^1、-S-C$_{1-6}$烷基NR^{1}R^2、-C$_{1-6}$烷基OR^a，或



；

其中

L^{1}獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或S(O)$_2$；

V獨立地選自由以下組成之群：一鍵、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基及C$_{2-6}$炔基；

L^{2}獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或S(O)$_2$；

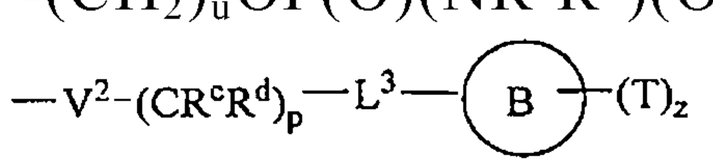
其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、NR^{a}R^{b}及-C$_{3-8}$環烷基取代；

環A為C$_{3-8}$環烷基、C$_{6-20}$芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C$_{3-12}$雜芳基或具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C$_{3-12}$雜環基；

其中該環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-NO$_2$、N$_3$、-OR^a、鹵基、氰基、-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$鹵烷基、-C$_{2-6}$烯基、-C$_{2-6}$炔基、-O-C$_{1-6}$鹵烷基、NR^{a}R^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-O-C$_{1-6}$烷基CN、-CONR^{a}R^b、-NR^{a}COR^a、-NR^{a}C(O)OR^a、-NR^{a}C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)OR^b、-S(O)$_2$R^a、-S(O)$_2$NR^{a}R^b、-NR^{a}S(O)$_2$R^b、-NR^{a}S(O)$_2$NR^{a}R^b、-C(O)NR^{a}S(O)$_2$NR^{a}R^b、C$_{3-8}$環烷基及C$_{1-6}$烷基C$_{3-8}$環烷基；

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、NR^aR^b及-C_{3-8}環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-O-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^a-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-S-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-$NR^1C(O)R^2$、-$S(O)_2R^a$、-$(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uNR^aN(R^a)NR^aR^b$、-$(CH_2)_uC(O)NR^1R^2$、-$S(O)_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aS(O)_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(NR^aR^b)(OR^a)$，或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

環B為C_{3-8}環烷基、C_{6-20}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基或具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基；

T獨立地為H、-OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qS(O)_2R^e$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基及$-C_{1-6}$烷基雜環基CN，其中該雜環基具有3至12個環碳原子且具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$環烷基、$-C_{6-20}$芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、$-C_{1-6}$烷基C_{6-20}芳基、$-C_{1-6}$烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、$-C_{1-6}$烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-CONR^aS(O)_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：$-OR^a$、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、C_{3-8}環烷基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-}$

$_6$烷基C(O)R^a、-O-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、-$NR^aC(O)OR^b$、-$NR^aC(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷 基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷 基C(O)NR^aR^b、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷 基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aS(O)_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aS(O)_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

各R^2獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、-C_{6-20}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、-C_{1-6}烷基C_{6-20}芳基、-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$CONR^aR^b$、C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$、-$CONR^aS(O)_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1與R^2組合形成C_{3-12}雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：鹵基、側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及

硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$CONR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$及-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$；

各R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、-C_{6-20}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、-C_{1-6}烷基C_{6-20}芳基、-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{6-20}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{6-20}芳基、-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基及-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基；

各R^b獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{6-20}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{6-20}芳基、-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基及-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3至8個環原子組成之環，該等環原子為C、N、O或S；其中該環視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：$-OR^f$、-CN、鹵基、$-C_{1-6}$烷基OR^f、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^f$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^f$、$-C(O)OR^f$、$-C_{1-6}$烷 基$C(O)OR^f$、$-NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷 基NR^fR^g、$CONR^fR^g$、C_{1-6}烷基$CONR^fR^g$、$-S(O)_2R^f$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2R^f$、$-S(O)_2NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2NR^fR^g$、$-CONR^fS(O)_2R^g$及$-NR^fCOR^g$；

各R^c獨立地選自由以下組成之群：H、OH、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{6-20}$芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{6-20}芳基、$-C_{1-6}$烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基及$-C_{1-6}$烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基；且

各R^d獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_3-C_8$環烷基、$-C_{6-20}$芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基及$-C_{1-6}$烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基；

各R^e獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-6}$烷基、$-O-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{6-20}$芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、$-O-C_{3-8}$環烷基、$-O-C_{6-20}$芳基、-O-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原

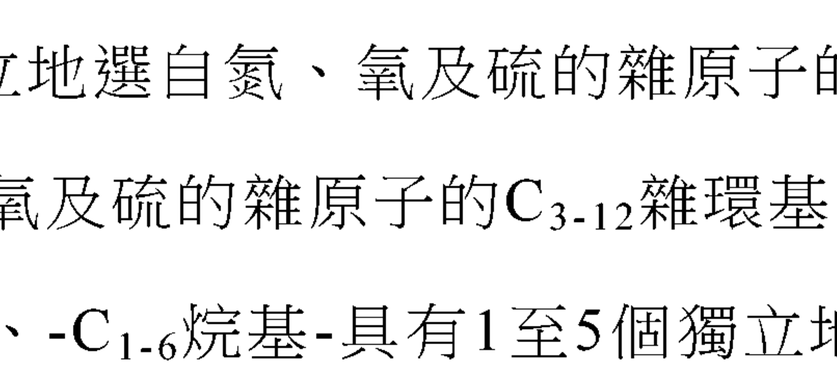
子的C_{3-12}雜芳基、-O-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{6-20}芳基、-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHS(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$及-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$；

各R^f獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{6-20}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{6-20}芳基、-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基及-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基；且

各R^g獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{6-20}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{6-20}芳基、-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基及-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基。

【第2項】

一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(II)

其中：

X為CH、CZ^3或N；

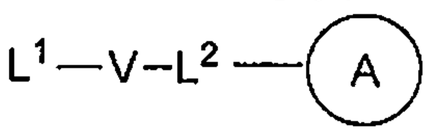
各Z^1獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-S(O)_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$烷基、$-O-C_{1-6}$鹵烷基、單環$-C_{3-8}$環烷基或單環$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基及氰基；

各Z^3獨立地為鹵基、側氧基、$-OR^a$、N_3、NO_2、-CN、$-NR^1R^2$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$烷基、單環$-C_{3-8}$環烷基、單環$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、單環C_{6-12}芳基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、單環C_{3-8}環烷基或單環芳基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、$-NO_2$、N_3、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-O-C_{1-6}$烷基CN、$-CONR^aR^b$、NR^aCOR^a、$-NR^aC(O)OR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$及單環$-C_{3-8}$環烷基；

各R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-O-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^a-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-O-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-O-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-S-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a，或



；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

V獨立地選自由以下組成之群：一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)或$S(O)_2$；

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、NR^aR^b及單環-C_{3-8}環烷基取代；

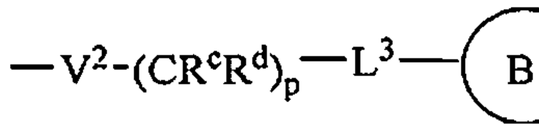
環A為單環C_{3-8}環烷基、單環C_{6-12}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜芳基或具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜環基；

其中該單環環烷基、單環芳基、單環雜芳基或單環雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-NO_2、N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-O-C_{1-6}烷　　基CN、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^a、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^b$、-$NR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$、單環C_{3-8}環烷基及單環C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、NR^aR^b及單環-C_{3-8}環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-O-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、$C(O)NR^1R^2$、-$S(O)_2R^a$、-$(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$、-$S(O)_2NR^aC_{1-6}$烷基

NR^1R^2、$-NR^aS(O)_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(NR^aR^b)(OR^a)$，或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、S(O)、$S(O)_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$S(O)_2NR^1$或$NR^aS(O)_2$；

環B為單環C_{3-8}環烷基、單環C_{6-12}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜環基或具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的螺環C_{3-12}雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之該烷基、單環環烷基、單環芳基、單環雜芳基、單環雜環基或螺環雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、單環$-C_{3-8}$環烷基及單環$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、單環$-C_{3-6}$環烷基、單環C_{6-12}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜環基、單環$-C_{1-6}$烷基C_{6-12}芳基、單環$-C_{1-6}$烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、單環$-C_{1-6}$烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-CONR^aS(O)_2R^a$及單環C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、單環環烷基、單環芳基、單環雜芳基或單環雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：$-OR^a$、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、單環C_{3-8}環烷基、單環$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$S(O)_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$及$-C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$；

各R^2獨立地選自由以下組成之群：H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、單環$-C_{3-6}$環烷基、單環C_{6-12}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧

及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜環基、單環-C_{1-6}烷基C_{6-12}芳基、單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、單環環烷基、單環芳基、單環雜芳基或單環雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、單環C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$CONR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aS(O)_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2在結合至相同原子時，可與其所附接之原子組合形成單環C_{3-12}雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$CONR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$CONR^aR^b$、-$S(O)_2R^a$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^aR^b$；

各R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、單環-C_{3-6}環烷基、單環C_{6-12}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜環基、-C_{1-6}烷

基C_{6-12}芳基、單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環C_{6-12}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基C_{6-12}芳基、單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基及單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基；

各R^b獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環C_{6-12}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基C_{6-12}芳基、單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基及單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基；

或R^a及R^b在結合至相同原子時，可組合在一起以形成由3-8個環原子組成之單環，該等環原子為C、N、O或S；其中該環視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、$CONR^fR^g$、C_{1-6}烷基$CONR^fR^g$、-$S(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$、-$S(O)_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$、-$CONR^fS(O)_2R^g$及-

NR^fCOR^g；

各R^c獨立地選自由以下組成之群：H、OH、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環C_{6-12}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基C_{6-12}芳基、單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基及單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基；且

各R^d獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環C_{6-12}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基C_{6-12}芳基、單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基及單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基；

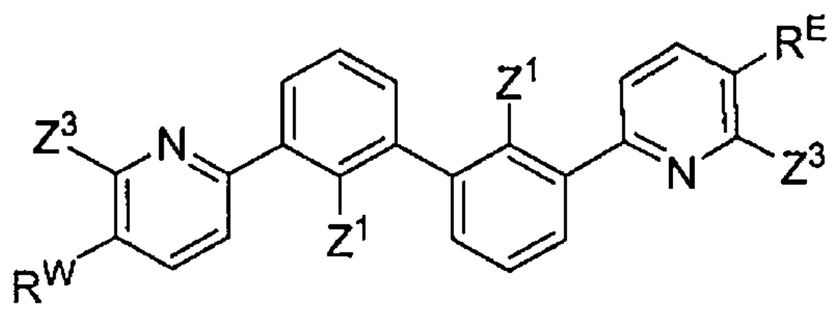
各R^e獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環C_{6-12}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜環基、單環-O-C_{3-8}環烷基、單環-O-C_{6-12}芳基、單環-O-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、單環-O-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基C_{6-12}芳基、單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基、$-NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、$-NHS(O)_2R^f$、-C_{1-6}烷基$S(O)_2R^f$及-C_{1-6}烷基$S(O)_2NR^fR^g$；

各R^f獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環C_{6-12}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基C_{6-12}芳基、單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基及單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基；且

各R^g獨立地選自由以下組成之群：H、-C_{1-6}烷基、單環-C_{3-8}環烷基、單環C_{6-12}芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環雜原子的C_{3-12}雜芳基、具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的單環C_{3-12}雜環基、單環-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、單環-C_{1-6}烷基C_{6-12}芳基、單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜芳基及單環-C_{1-6}烷基-具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的C_{3-12}雜環基。

【第3項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式(IIa)結構：

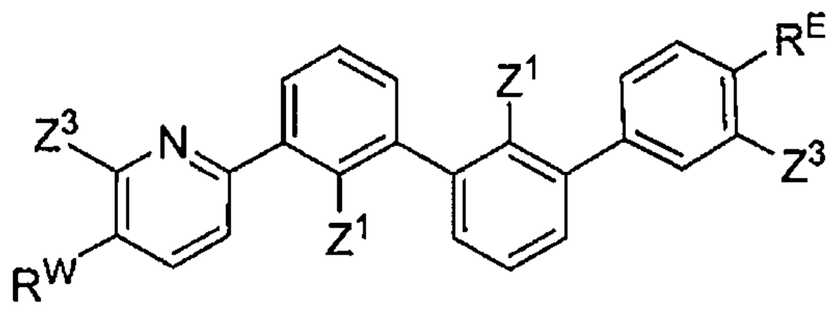


(IIa)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式(IIb)結構：

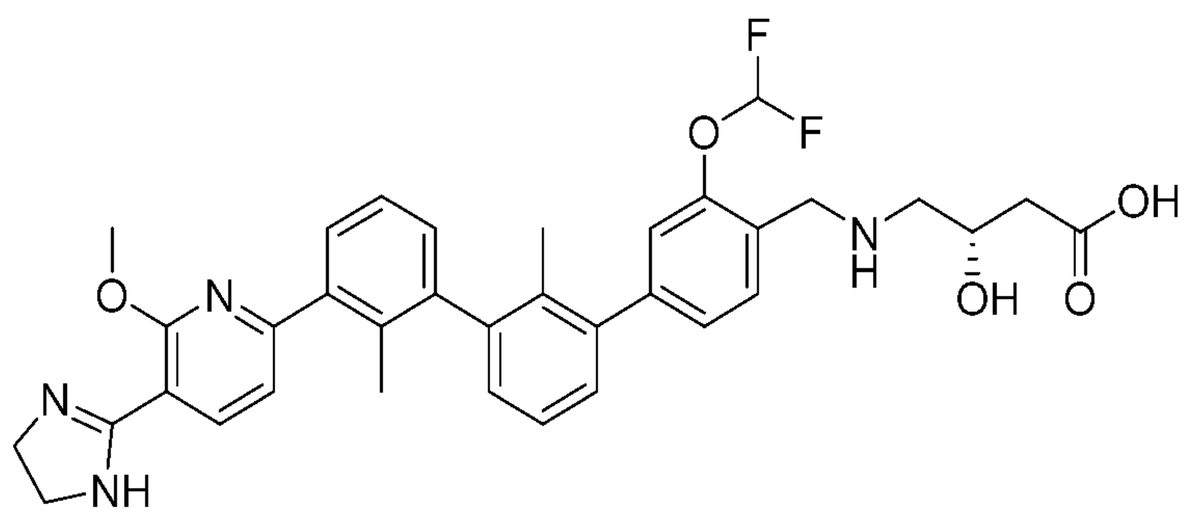
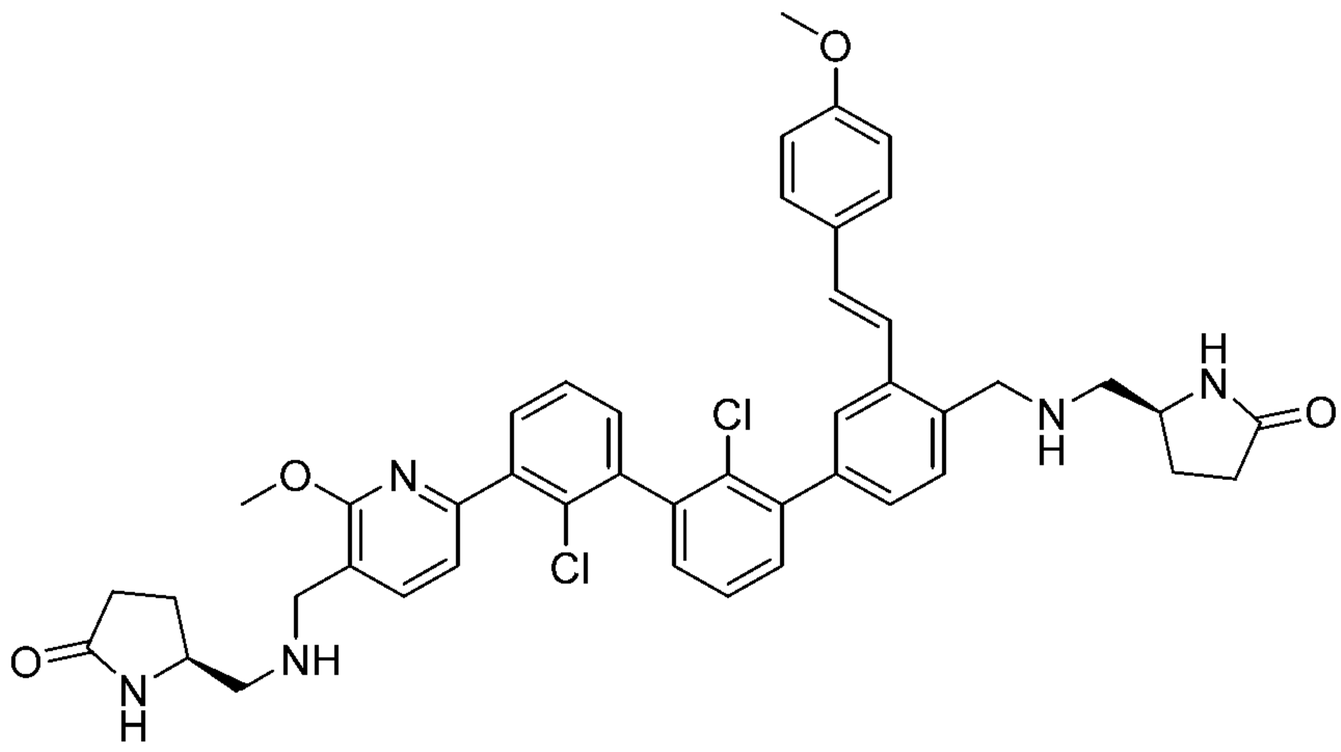
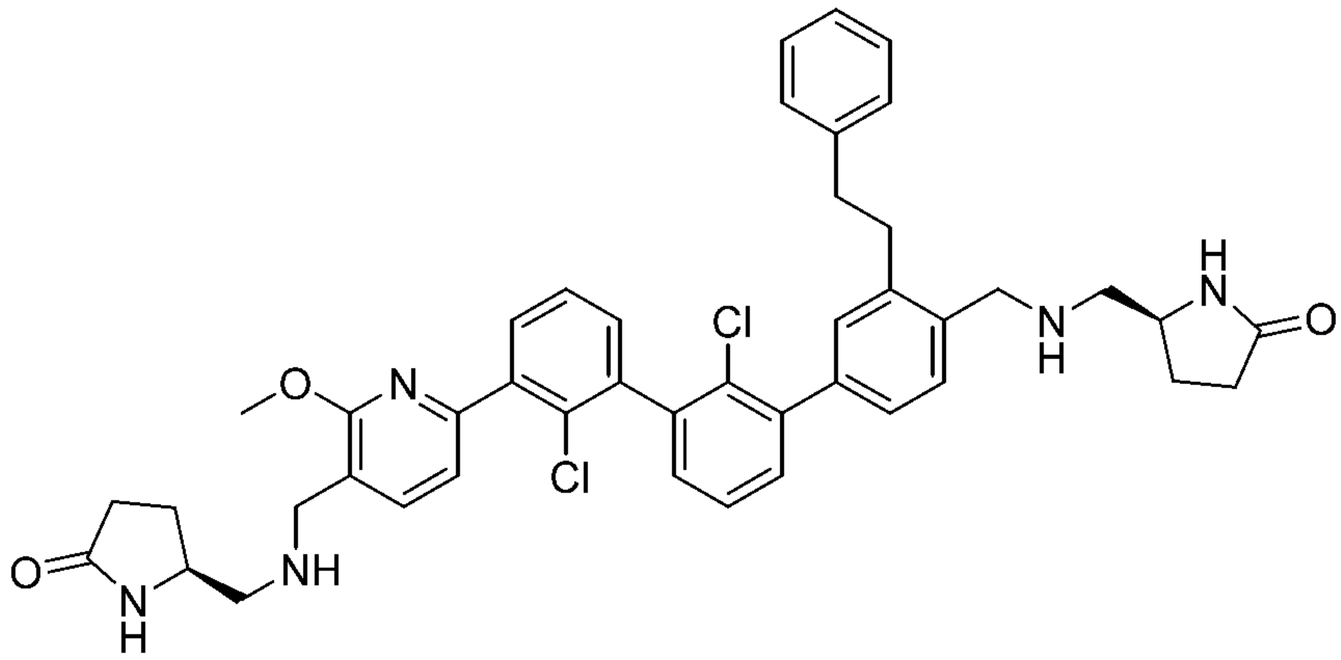
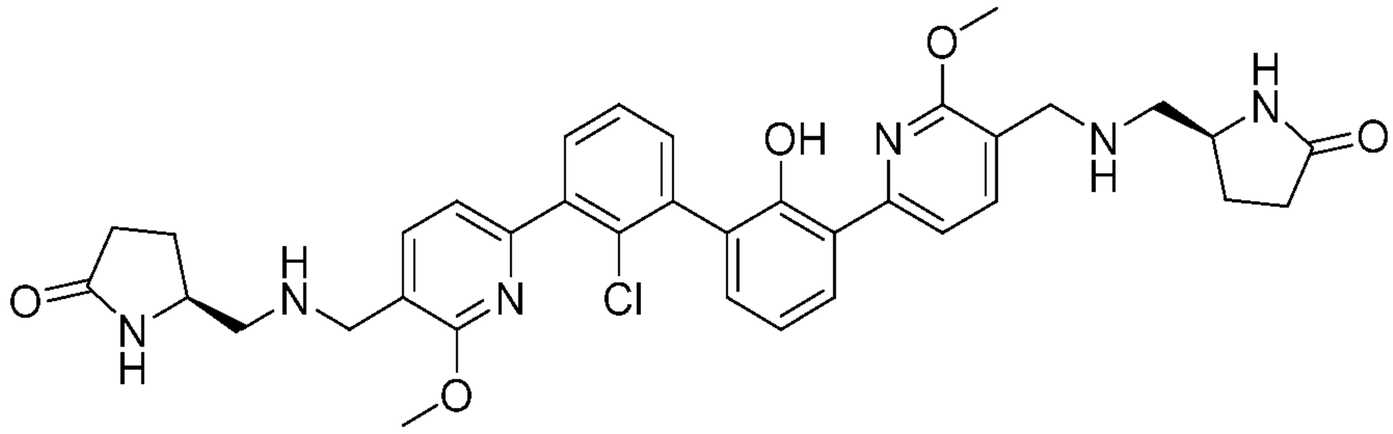


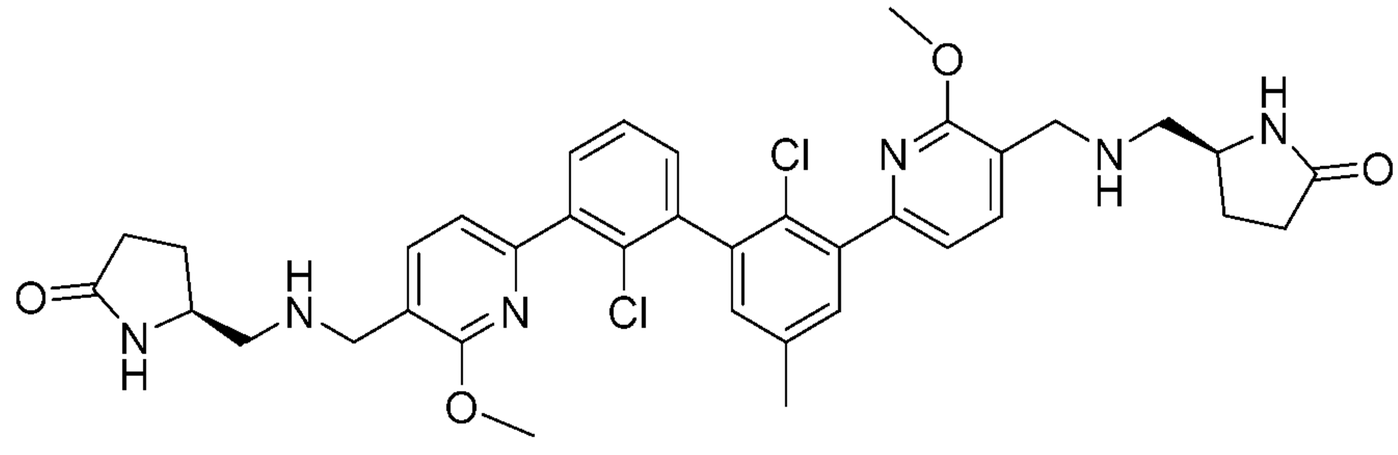
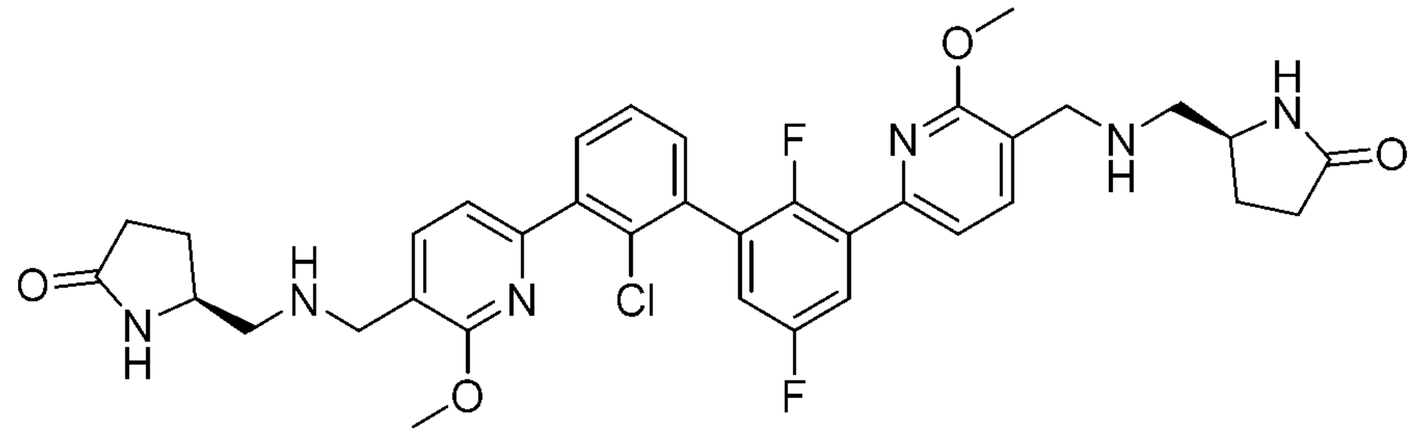
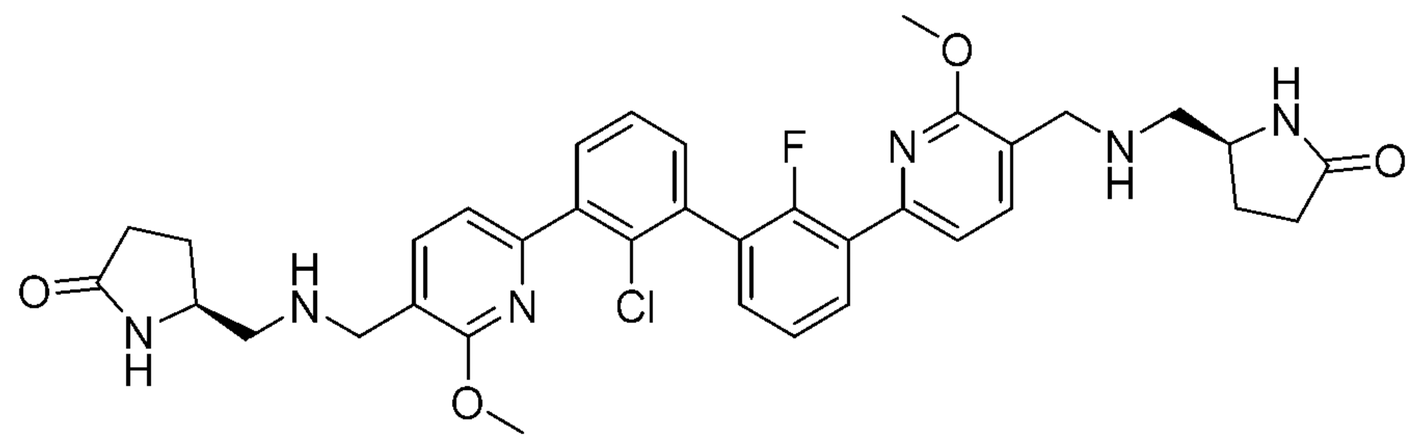
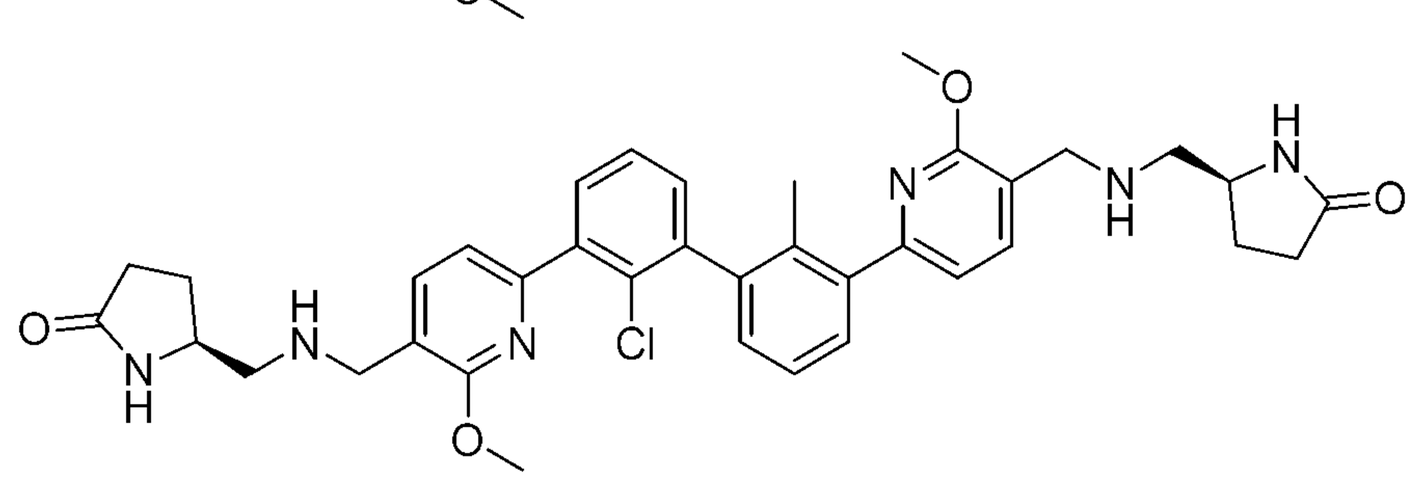
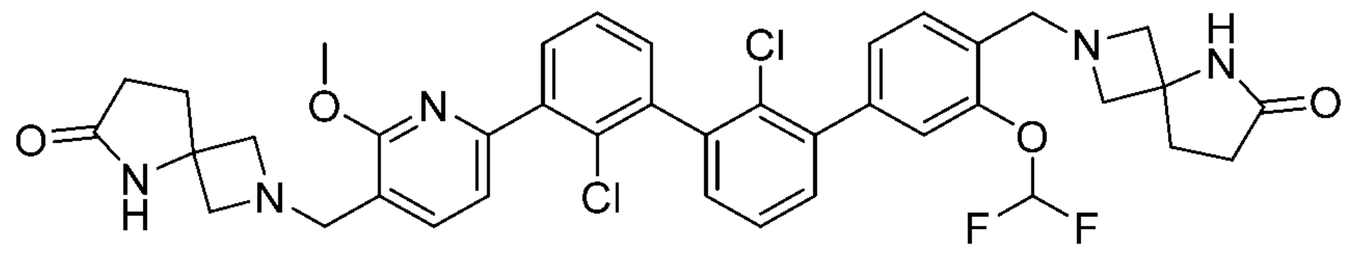
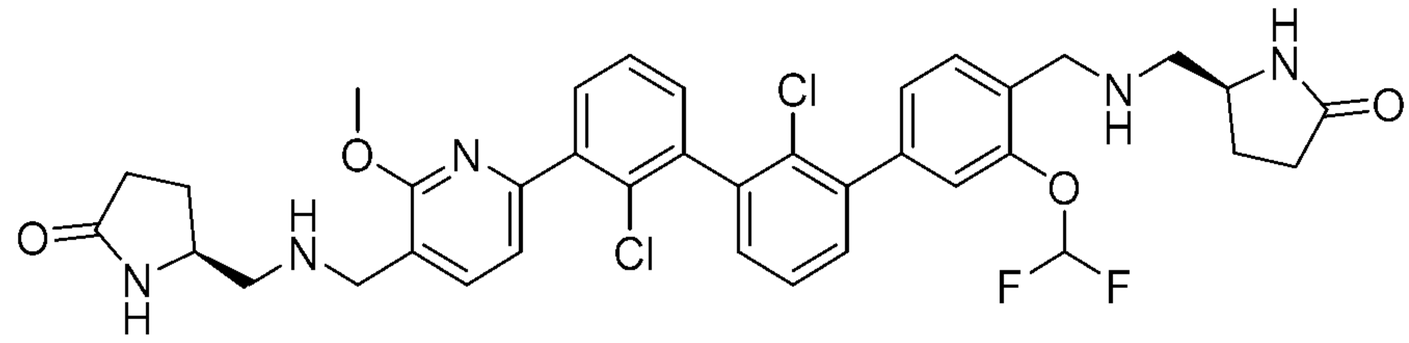
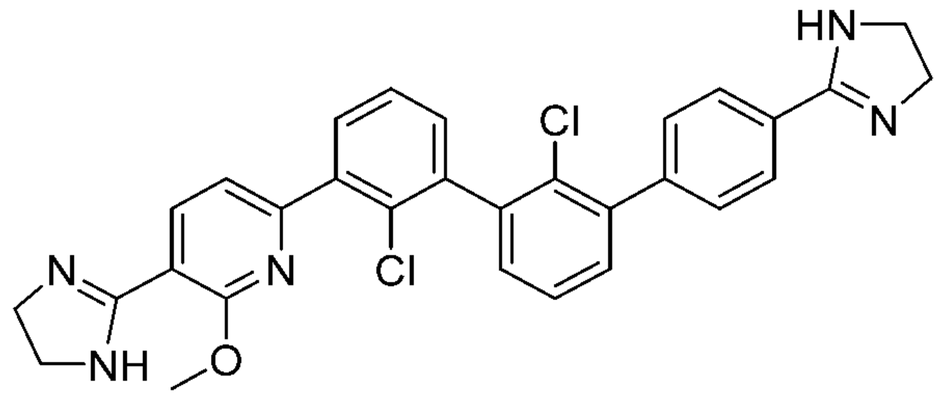
(IIb)

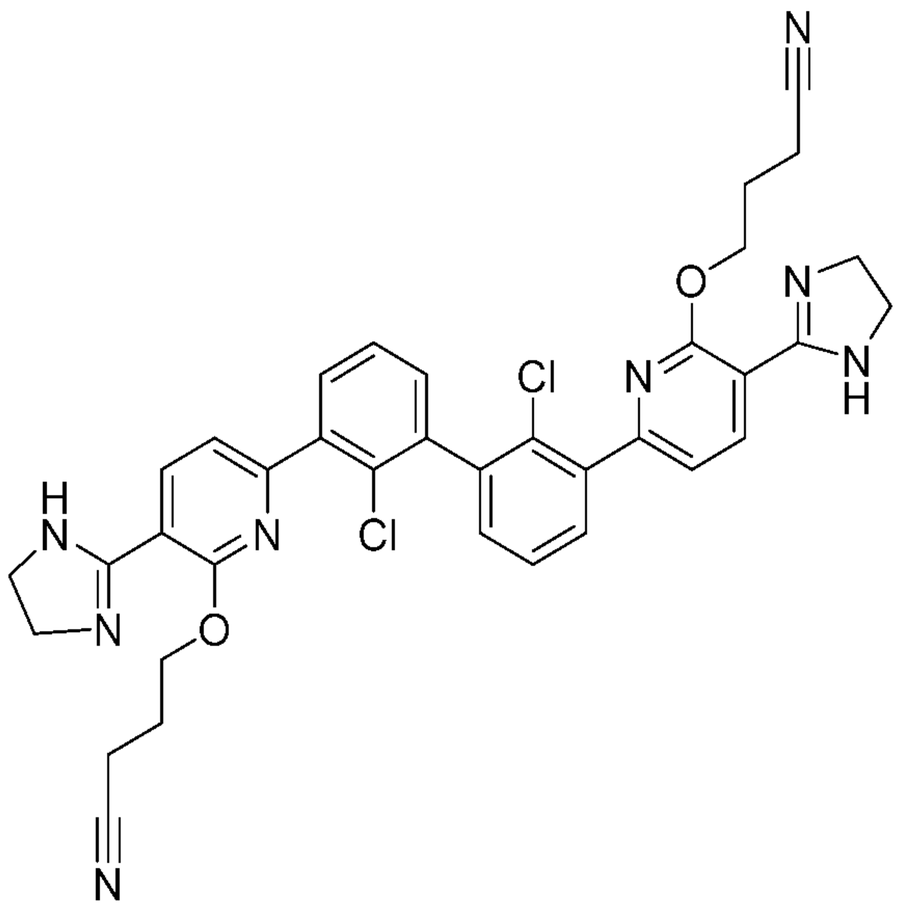
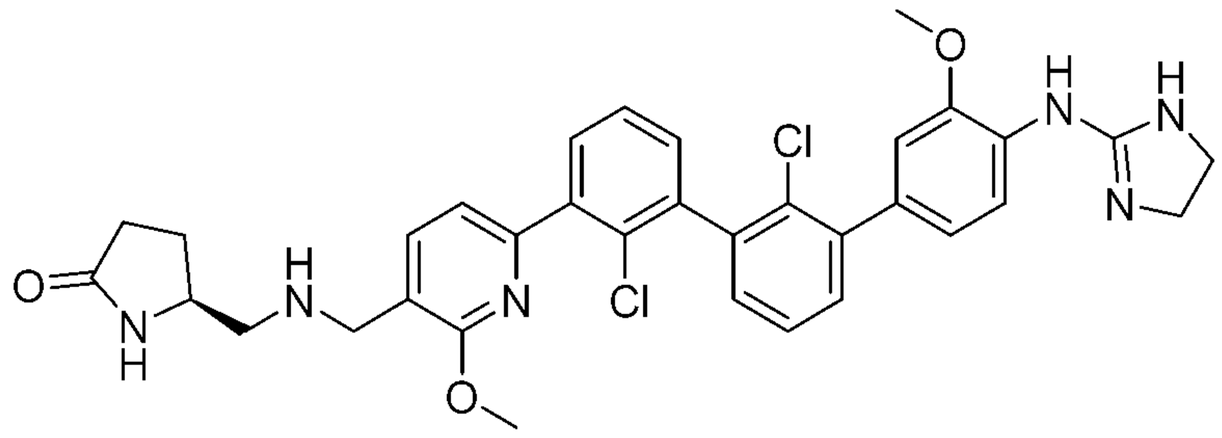
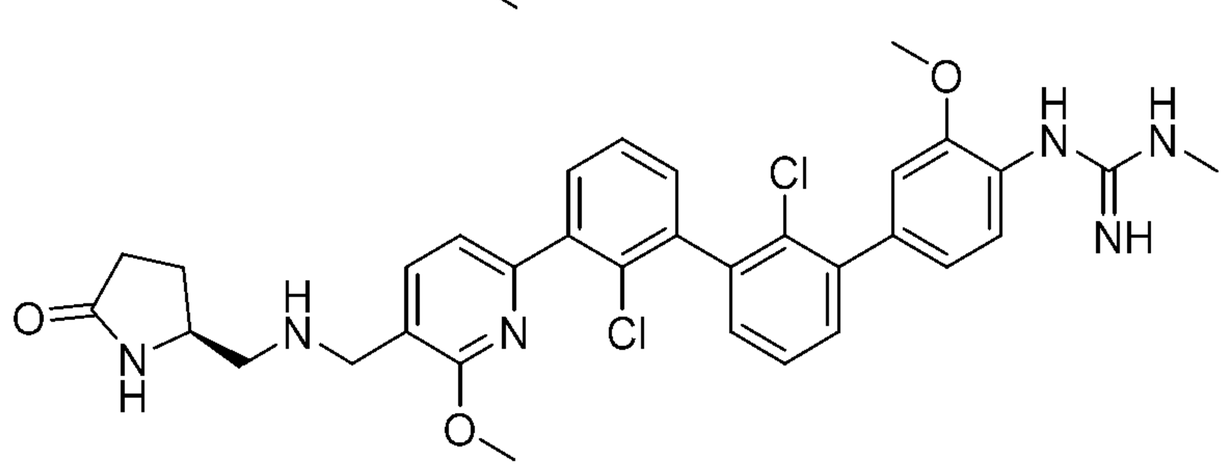
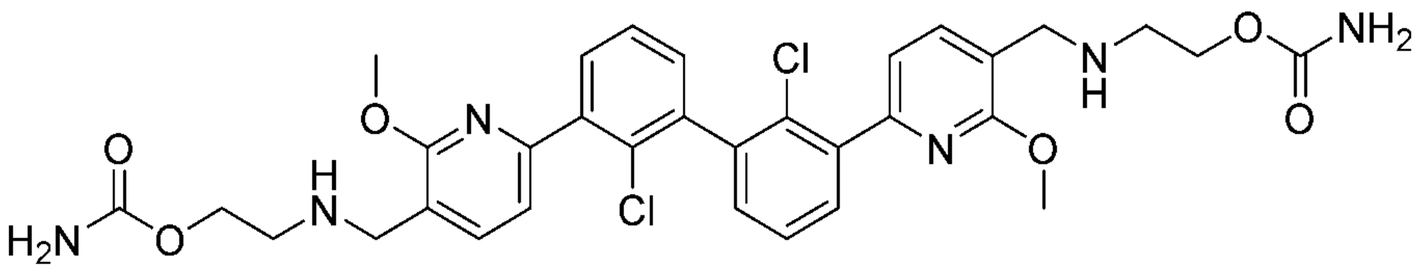
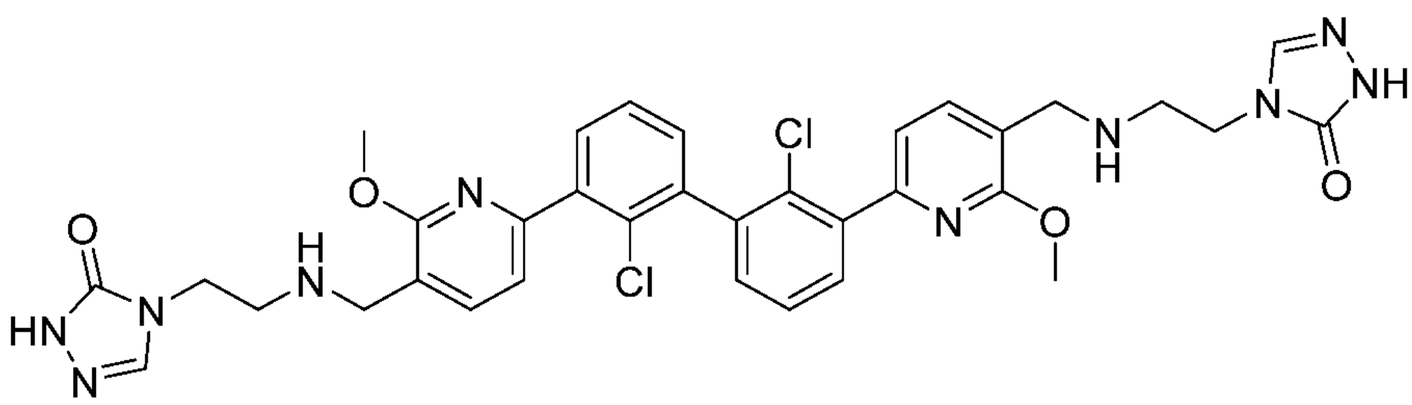
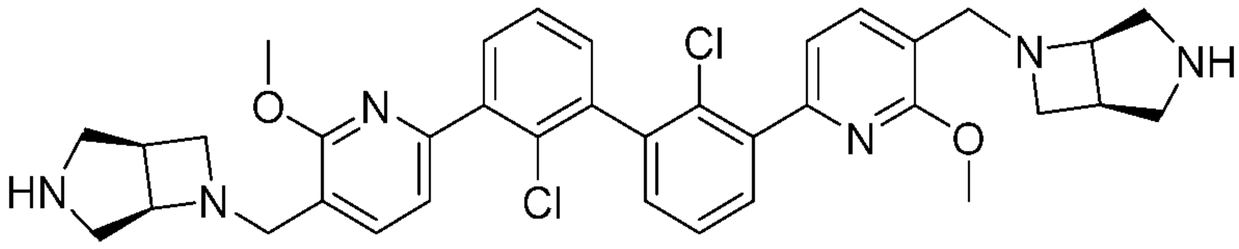
或其醫藥學上可接受之鹽。

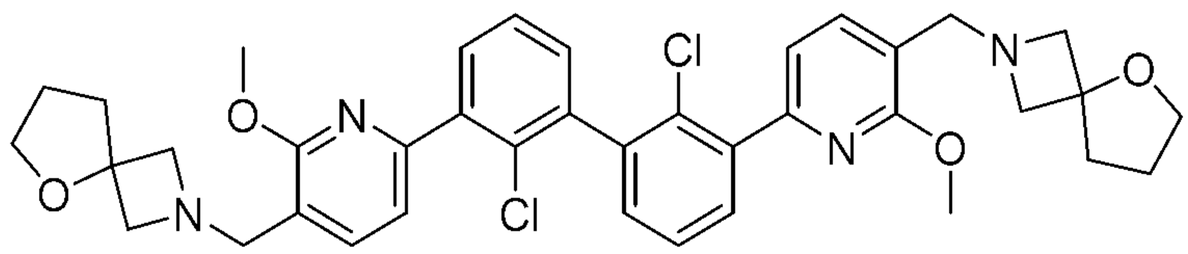
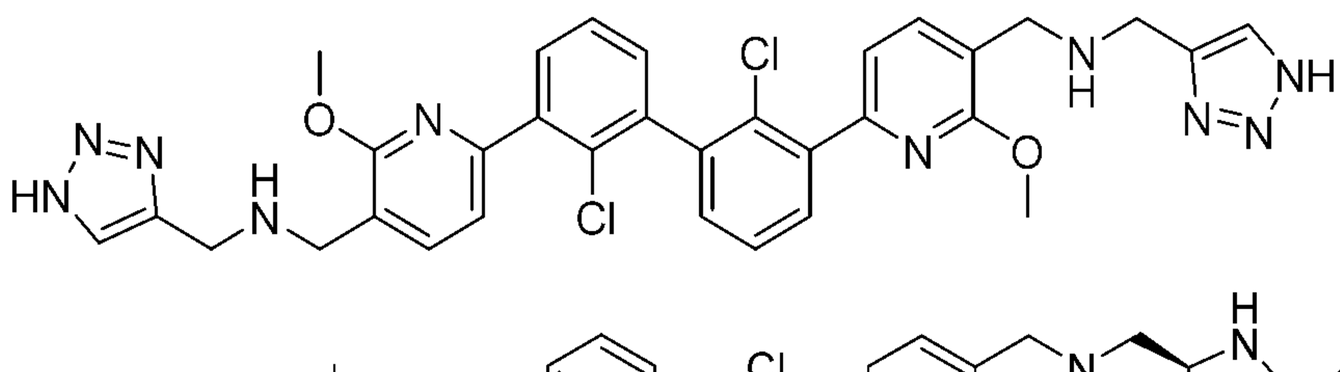
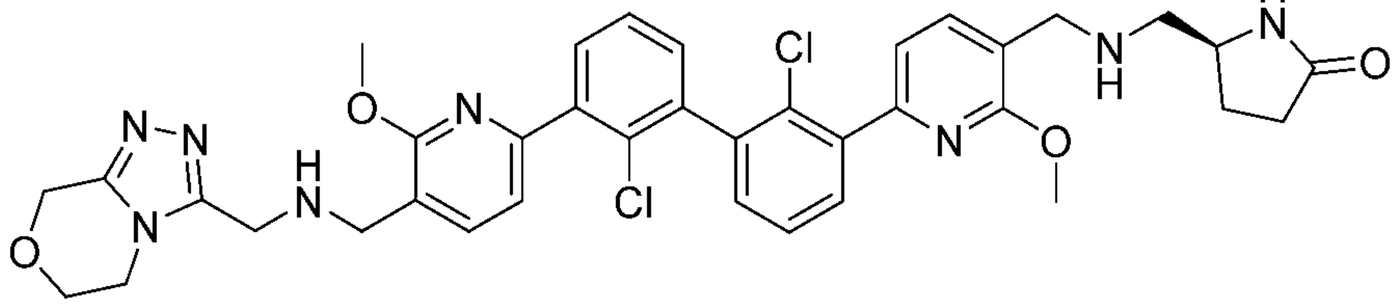
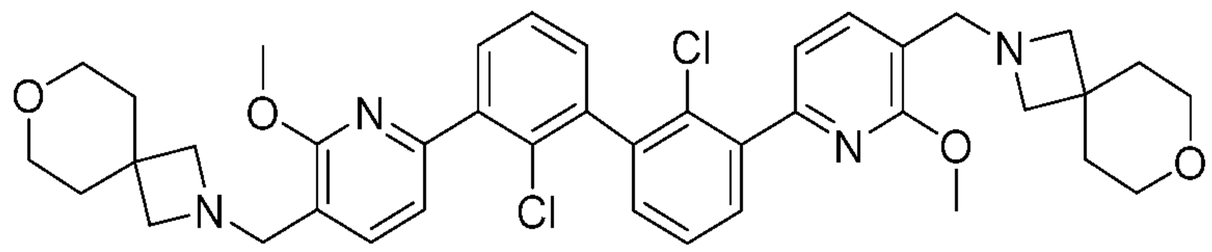
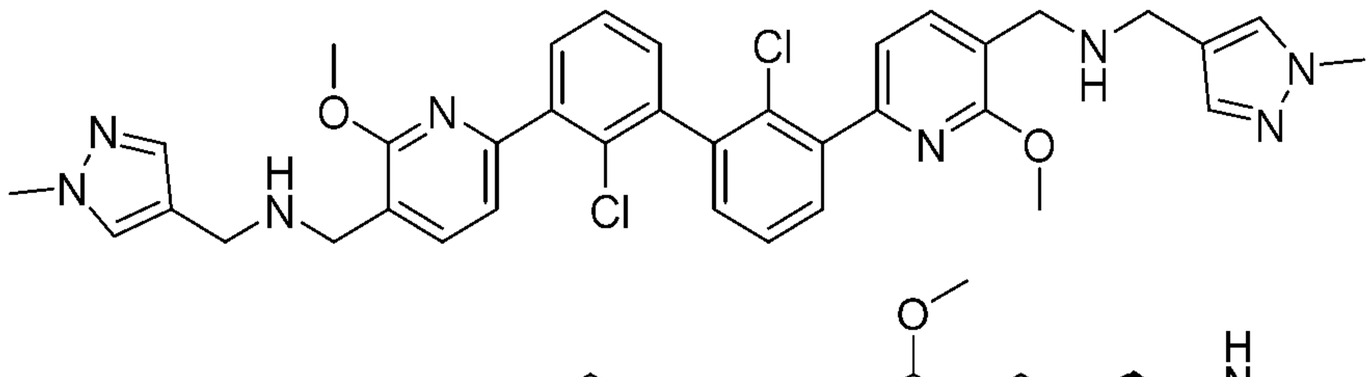
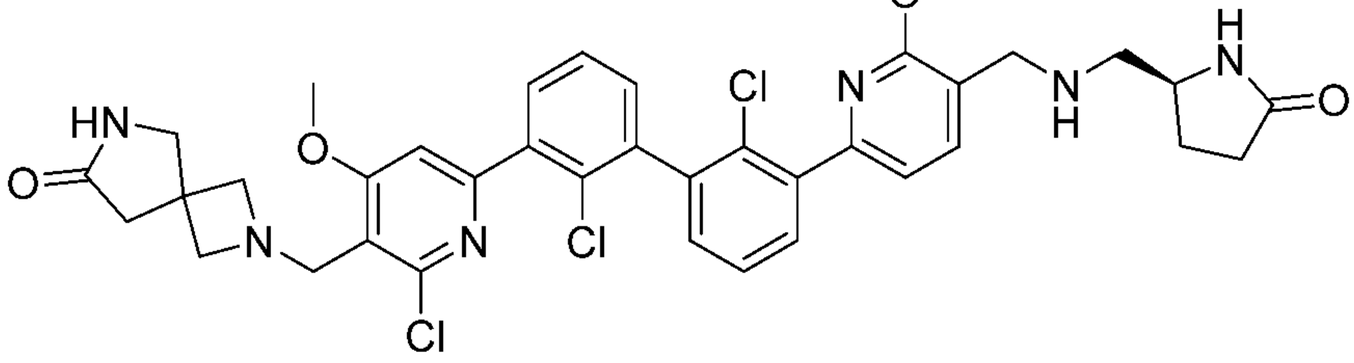
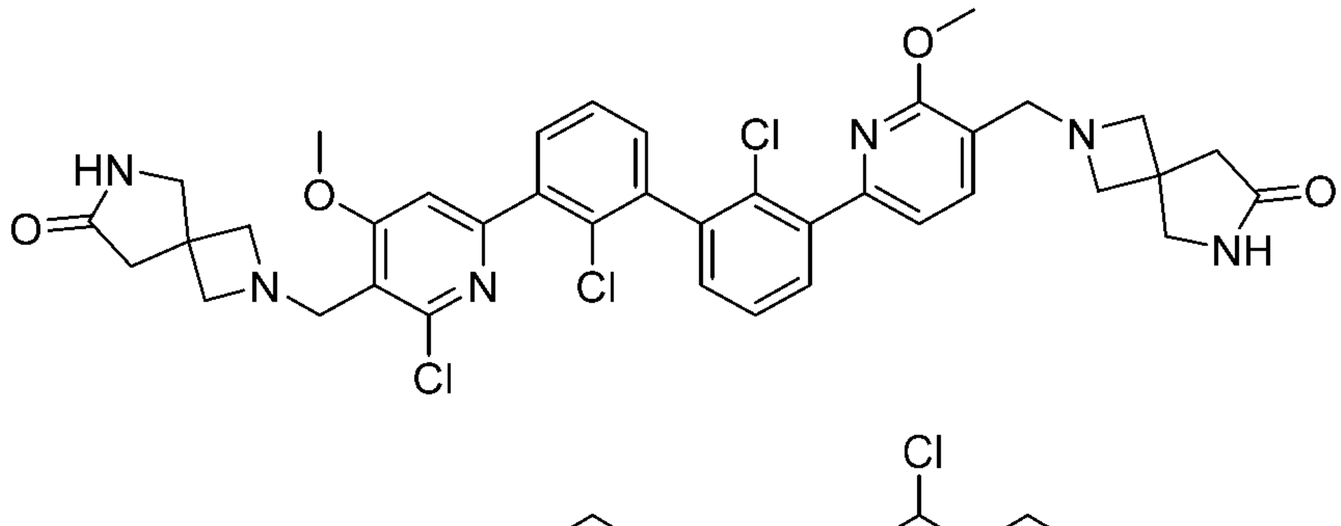
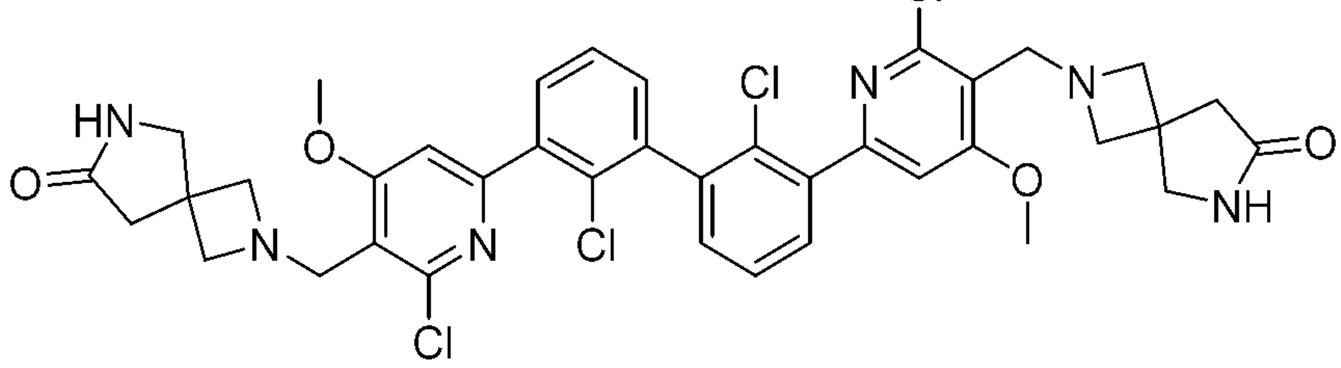
【第5項】

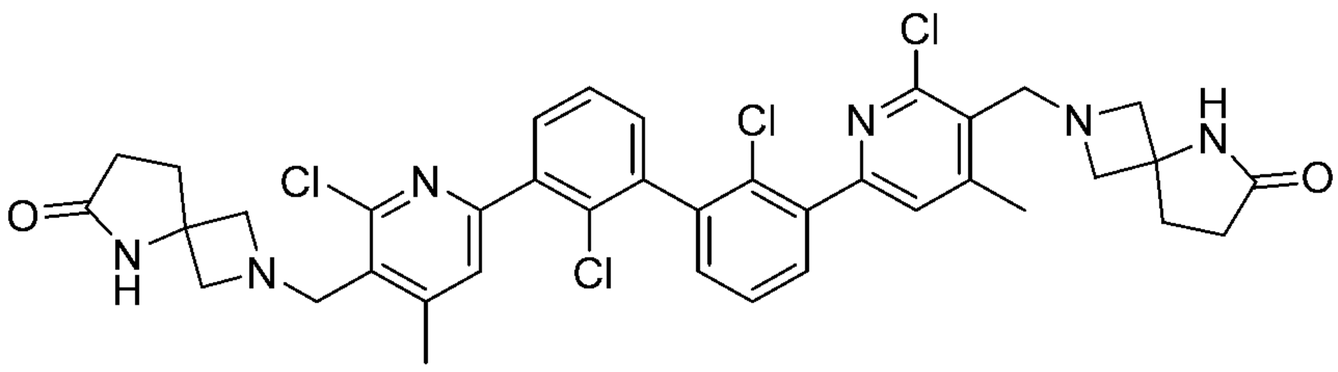
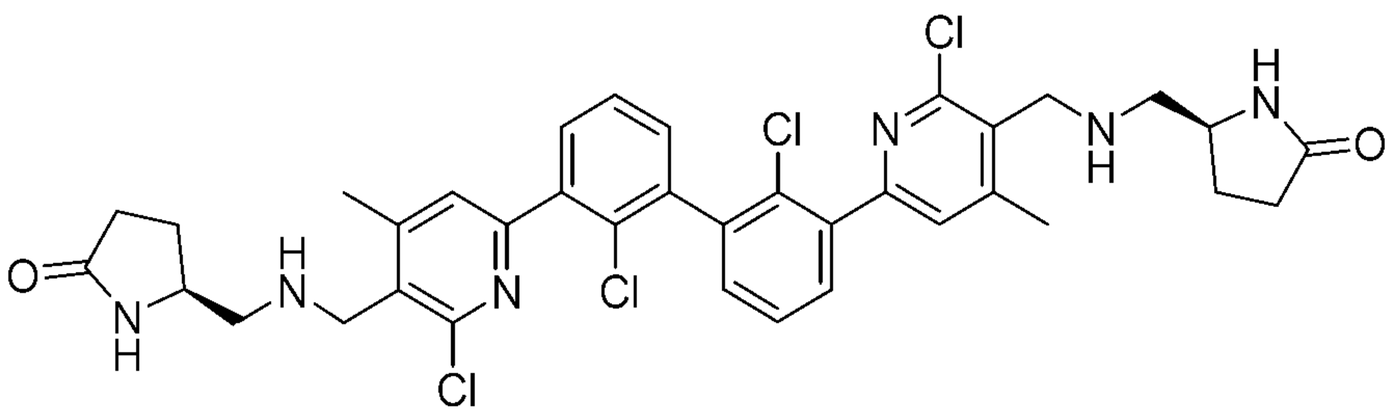
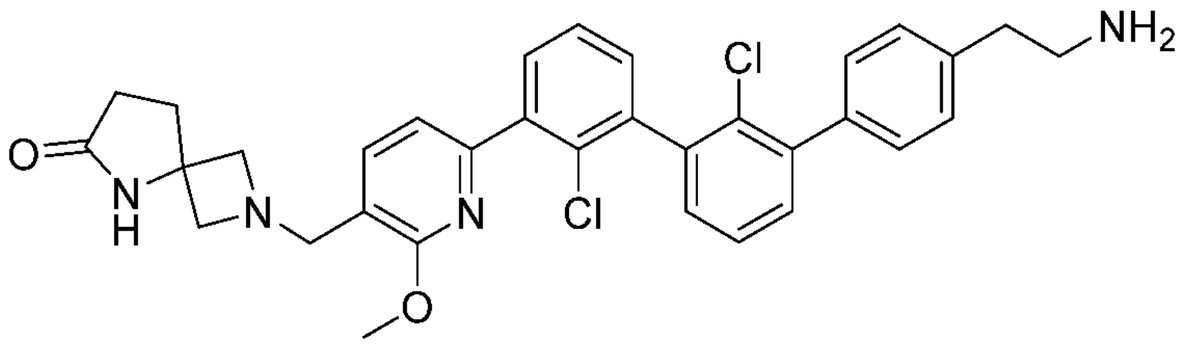
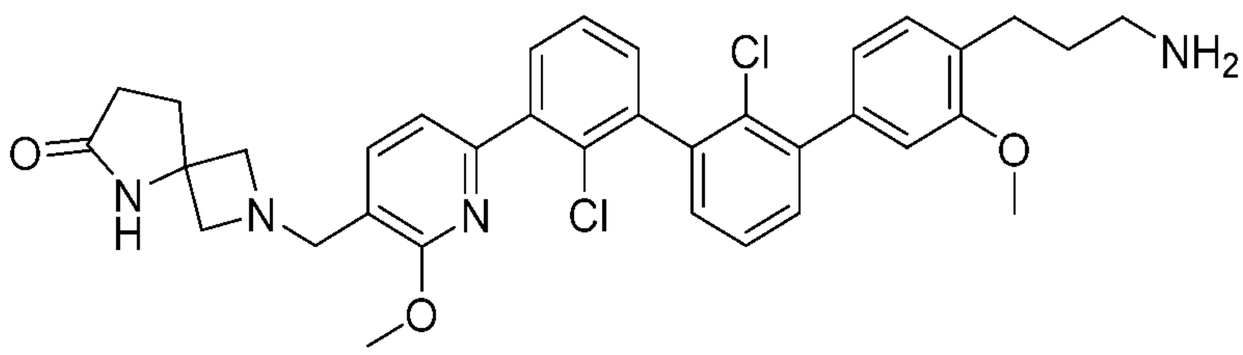
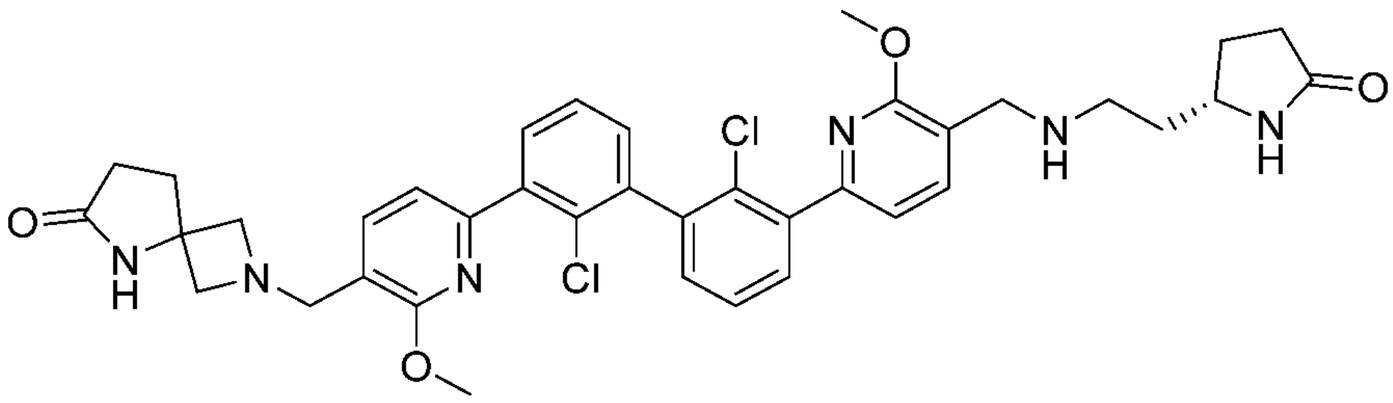
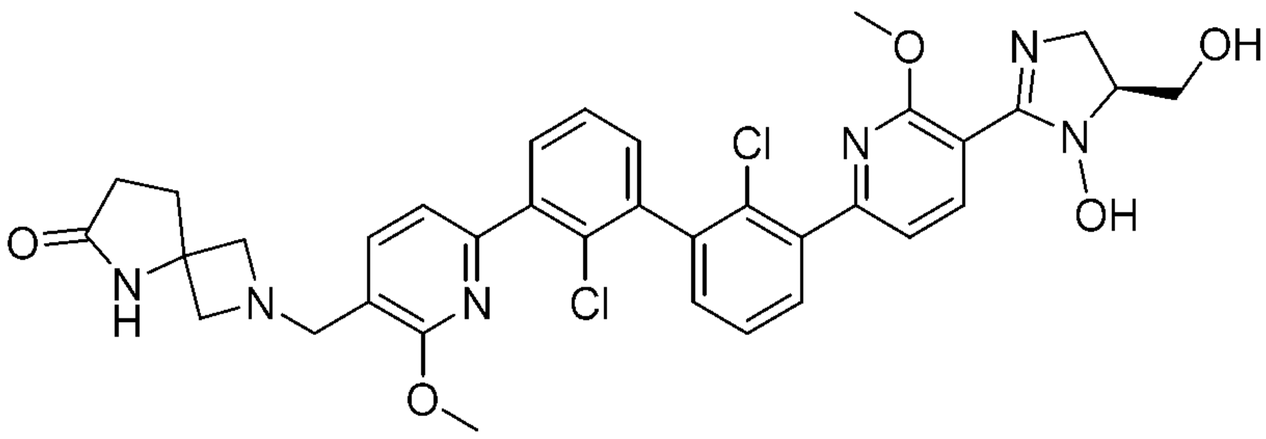
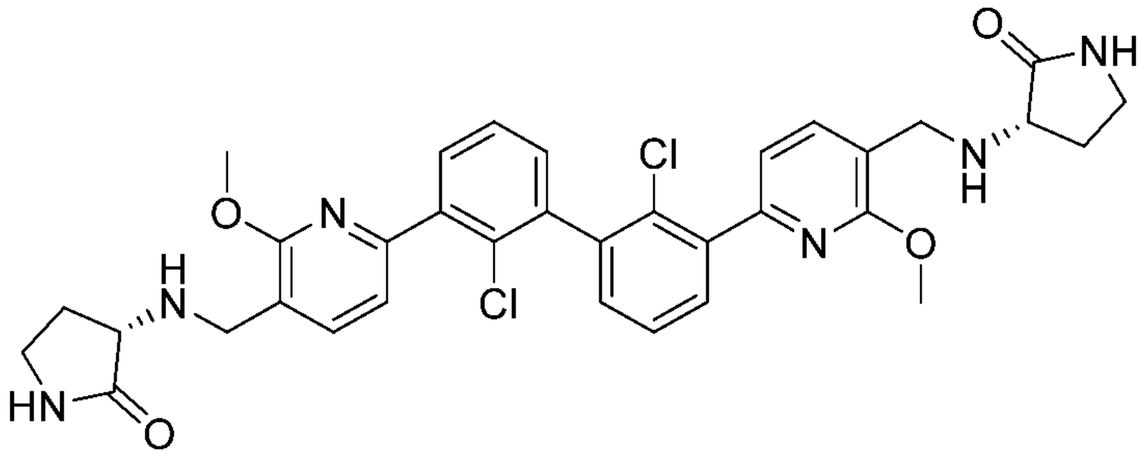
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其選自以下：

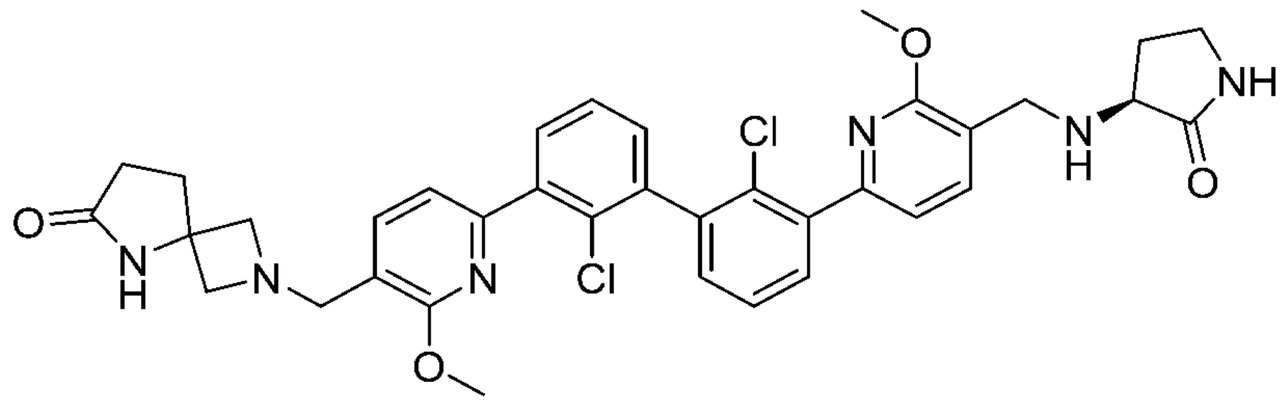
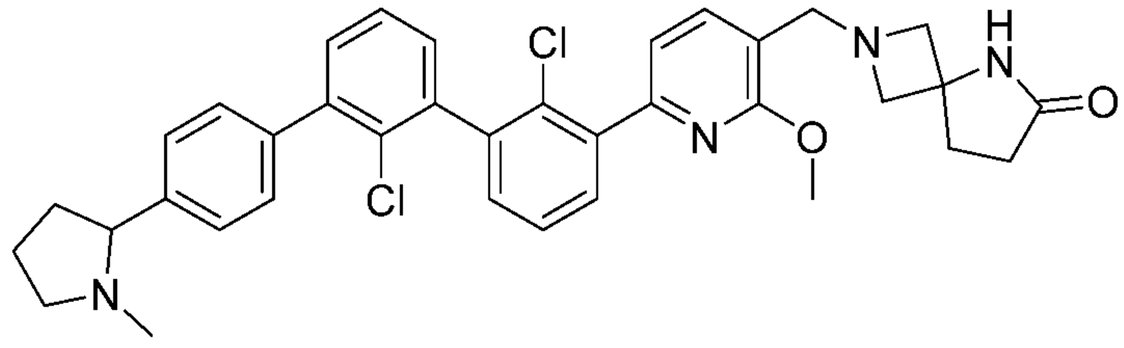
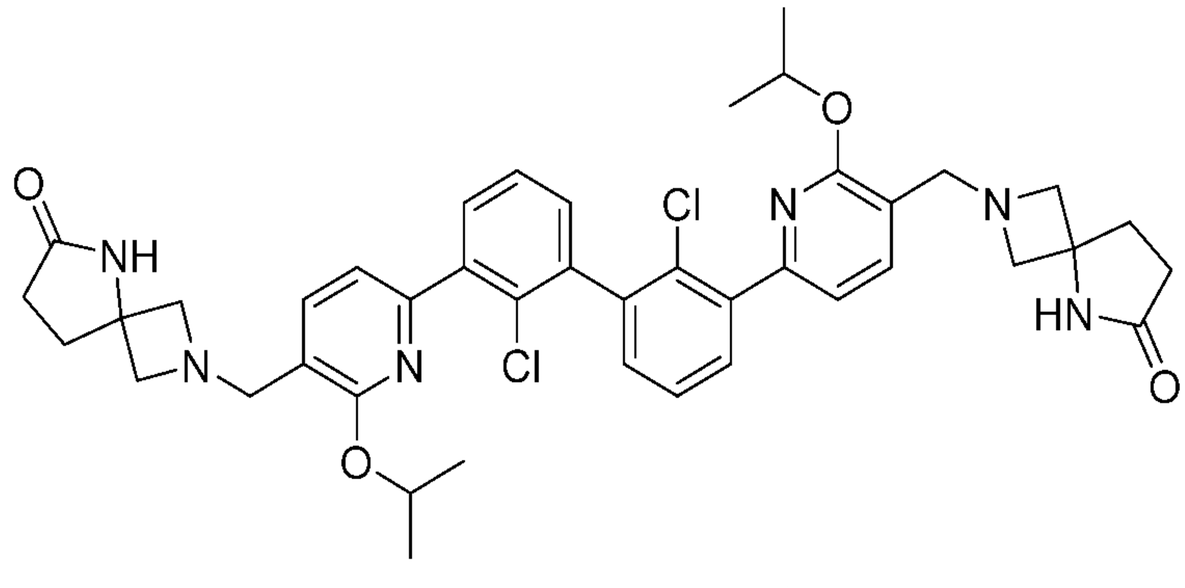
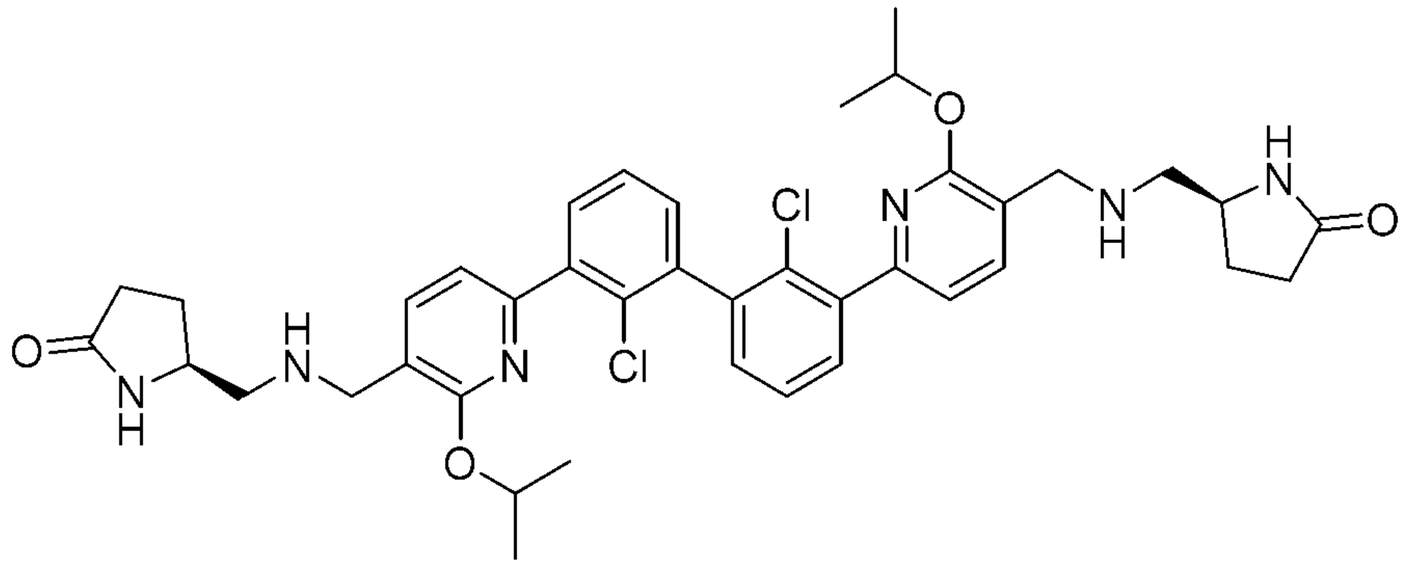
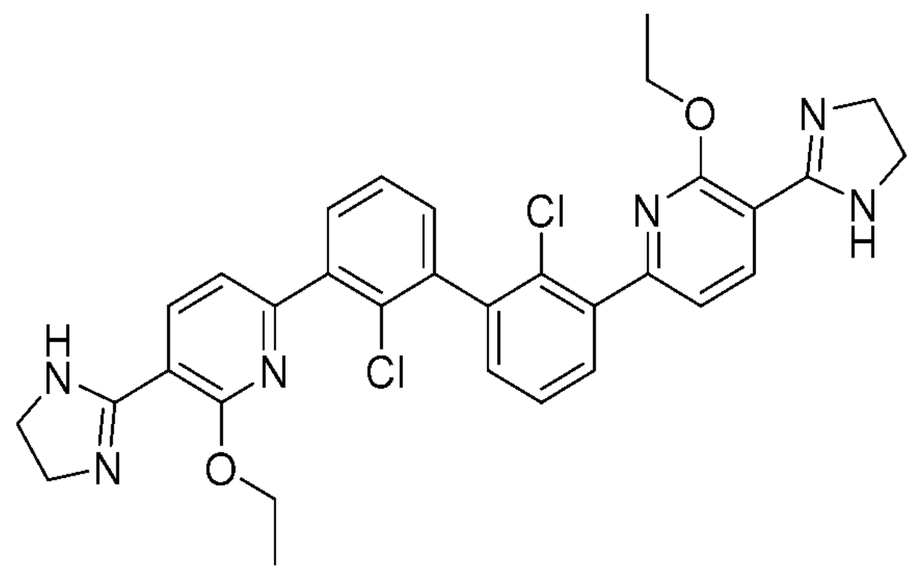
編號	結構
1	
2	
3	
4	

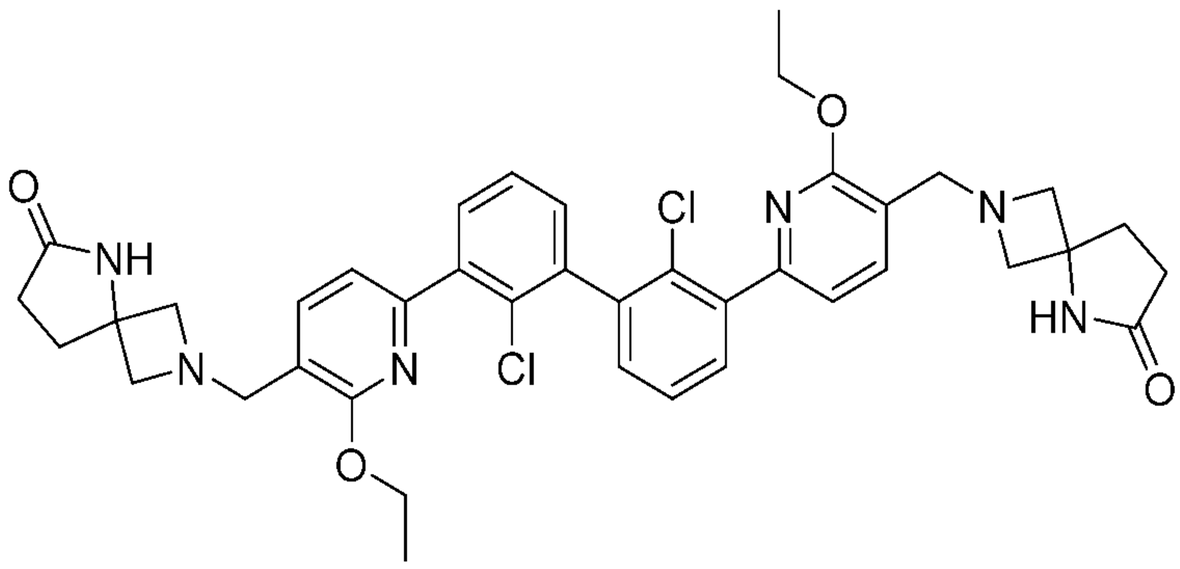
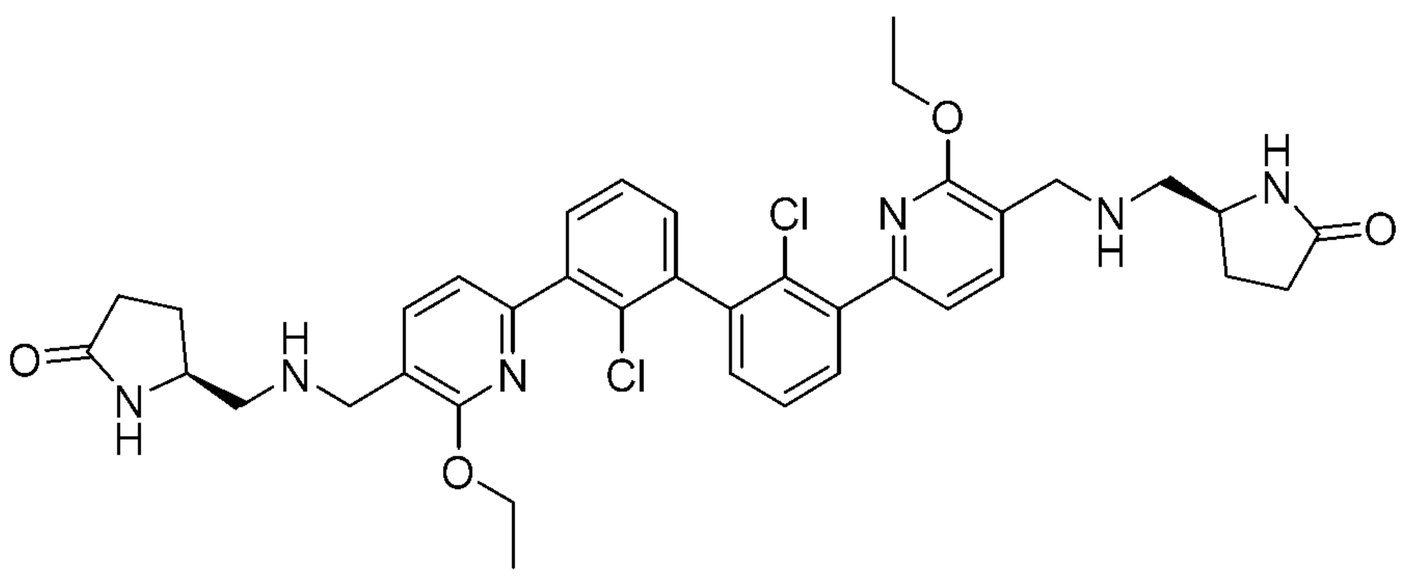
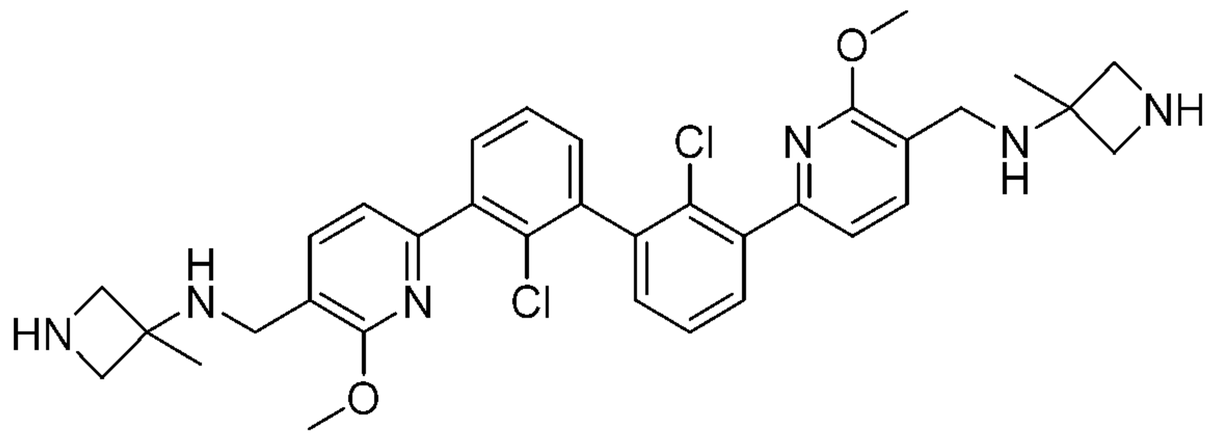
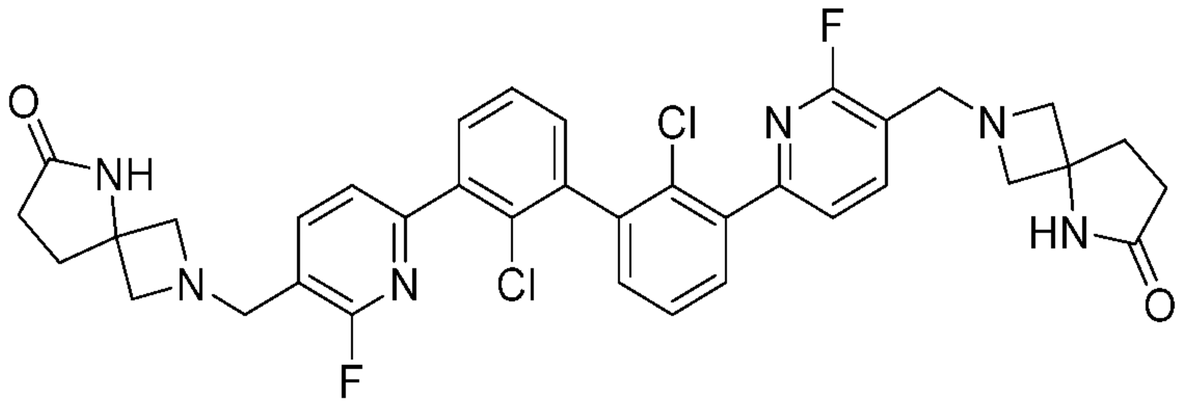
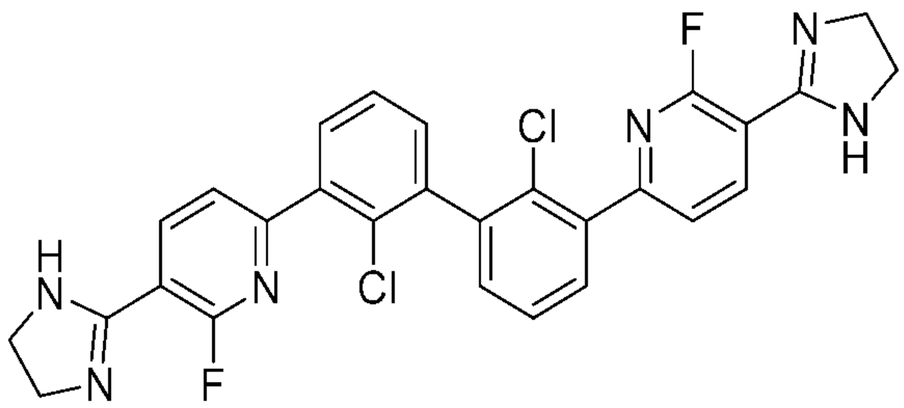
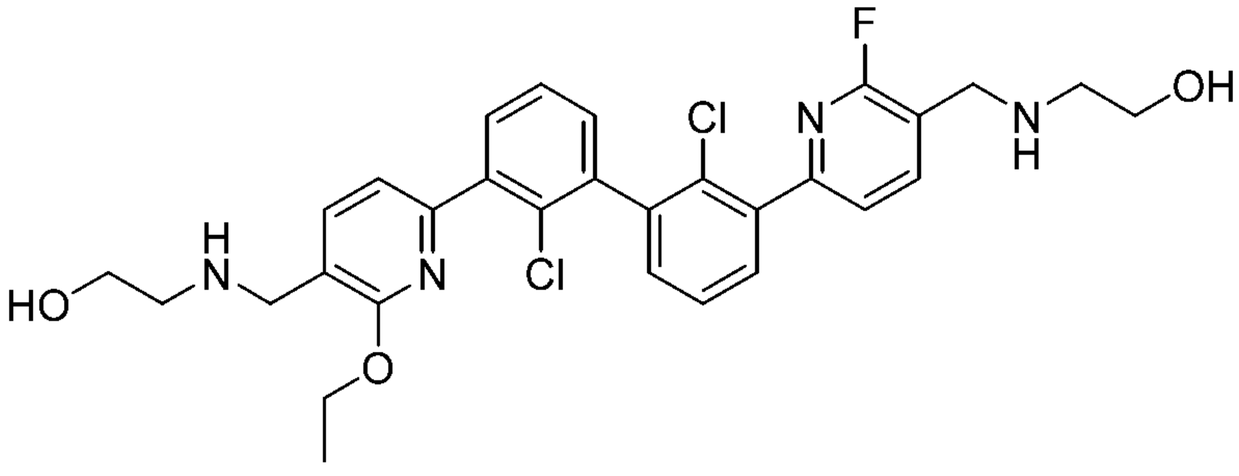
編號	結構
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

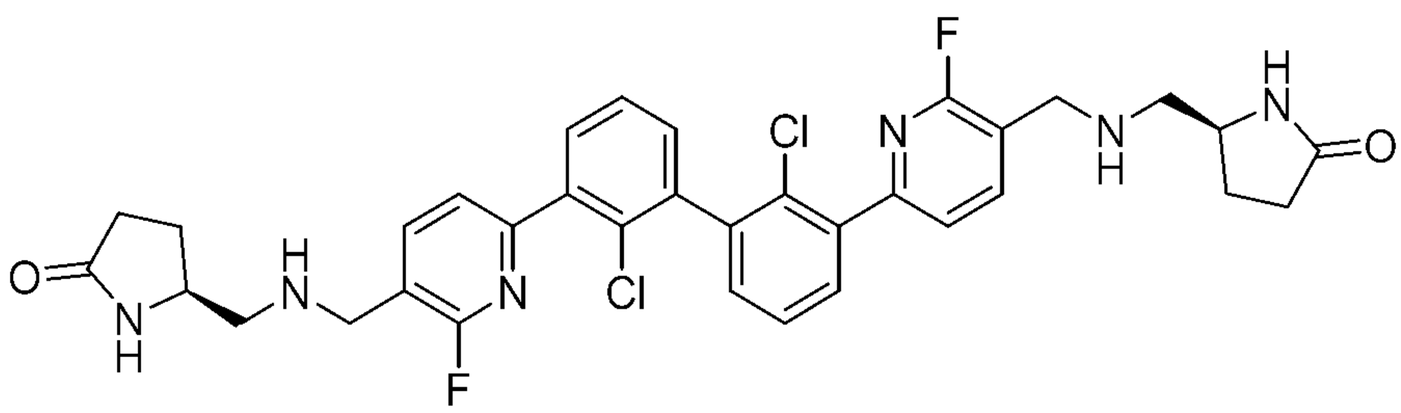
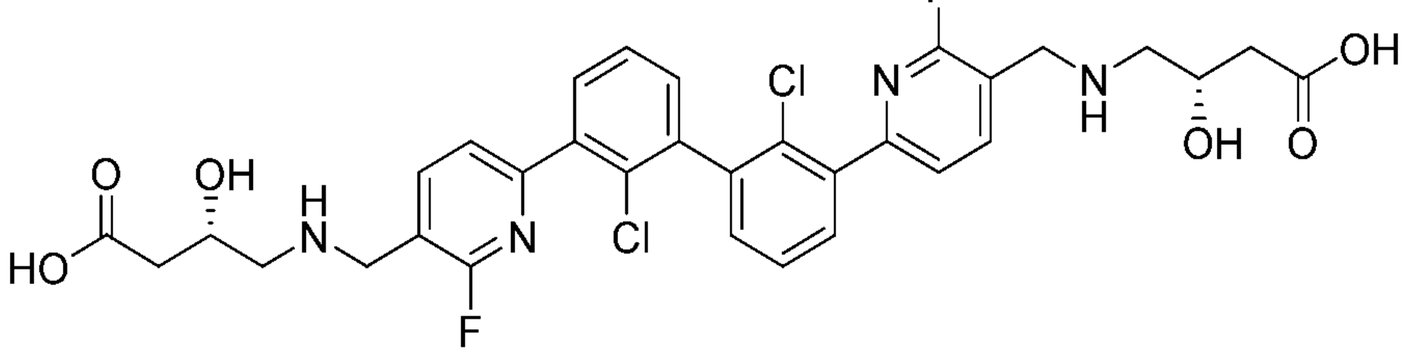
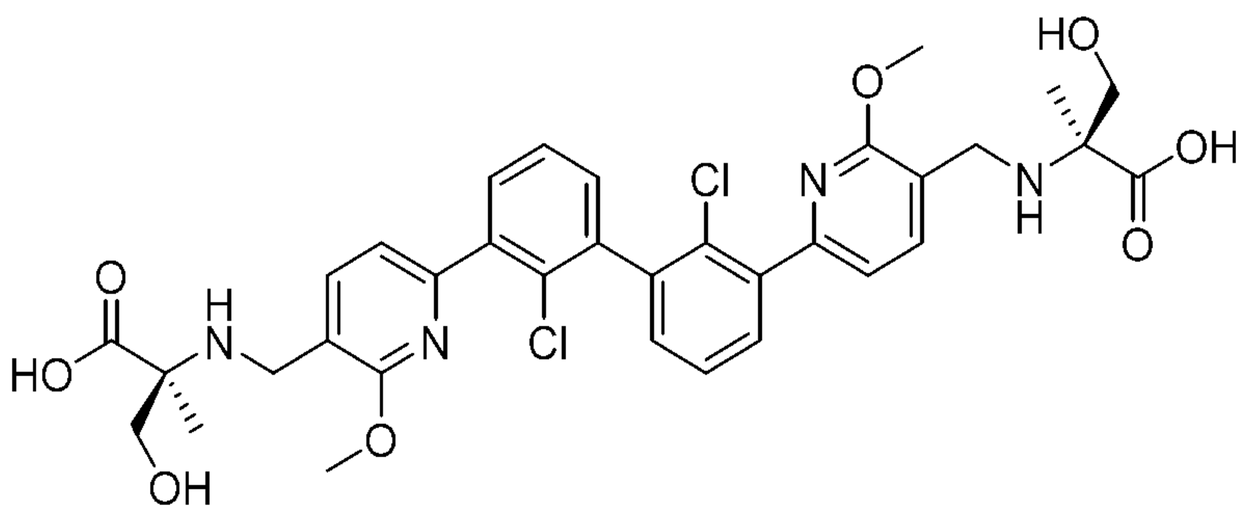
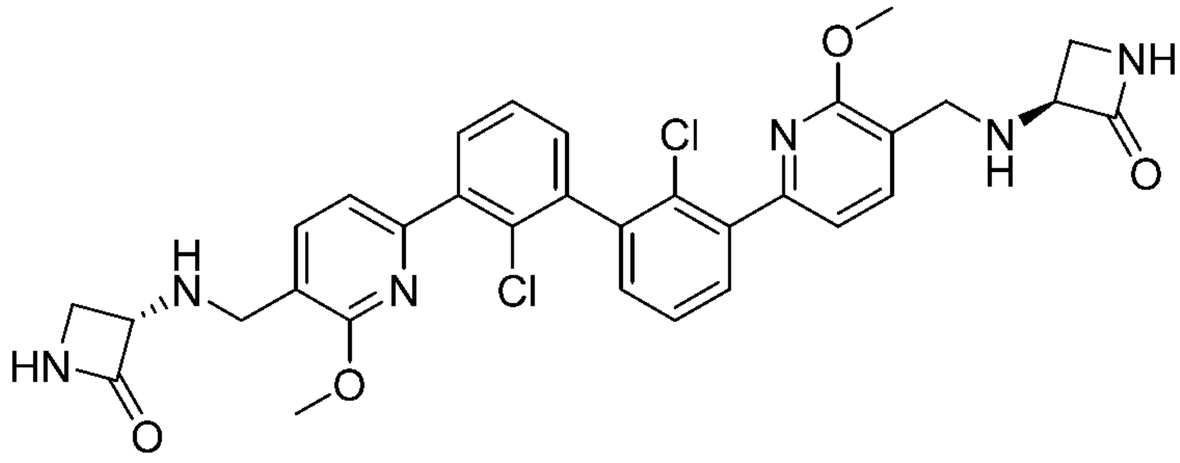
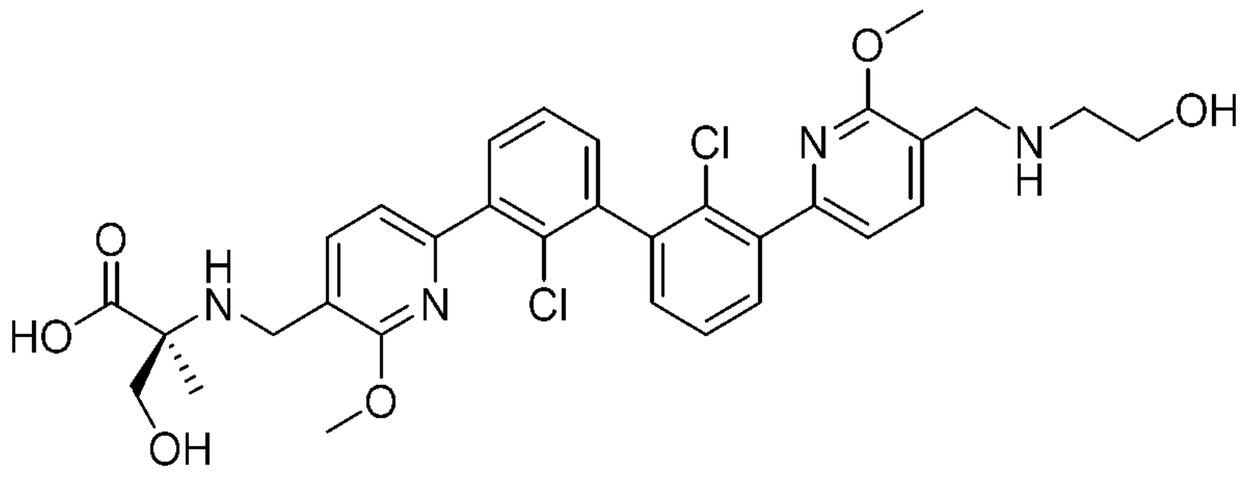
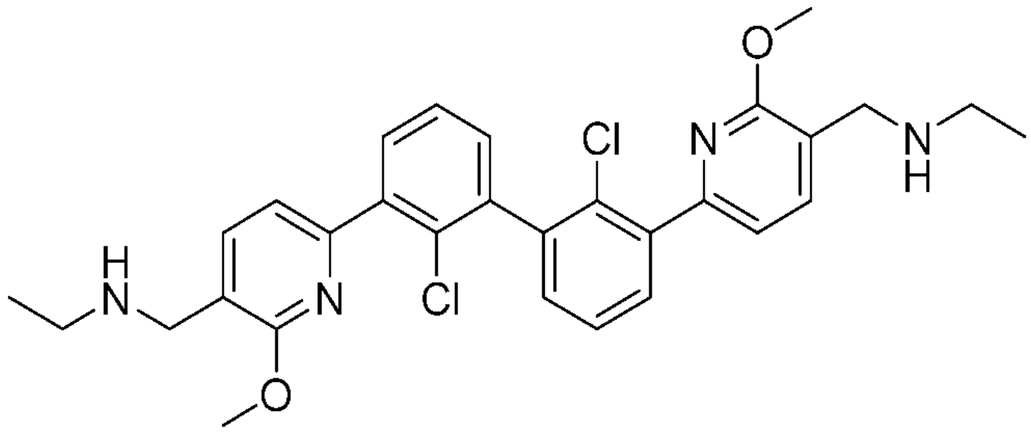
編號	結構
12	
13	
14	
15	
16	
17	

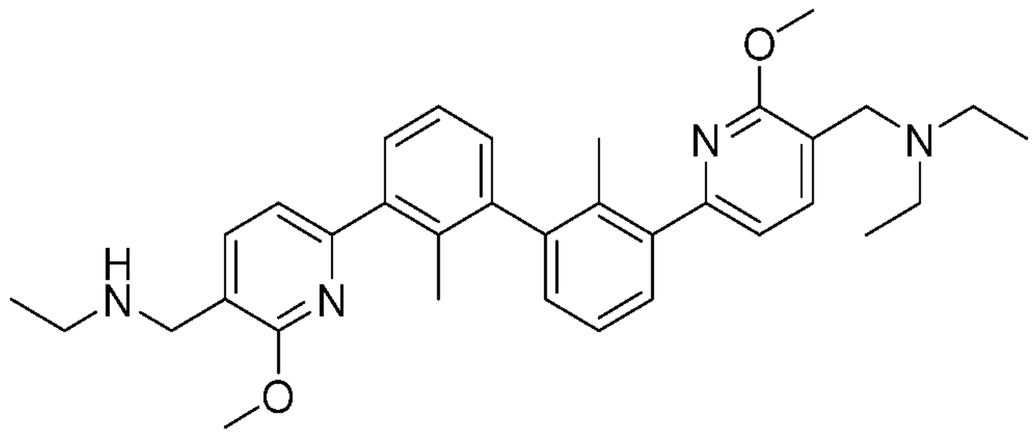
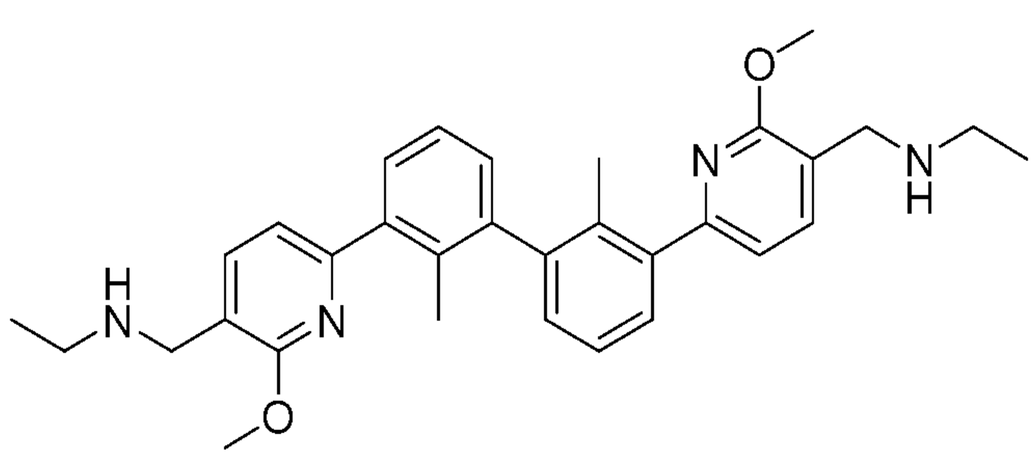
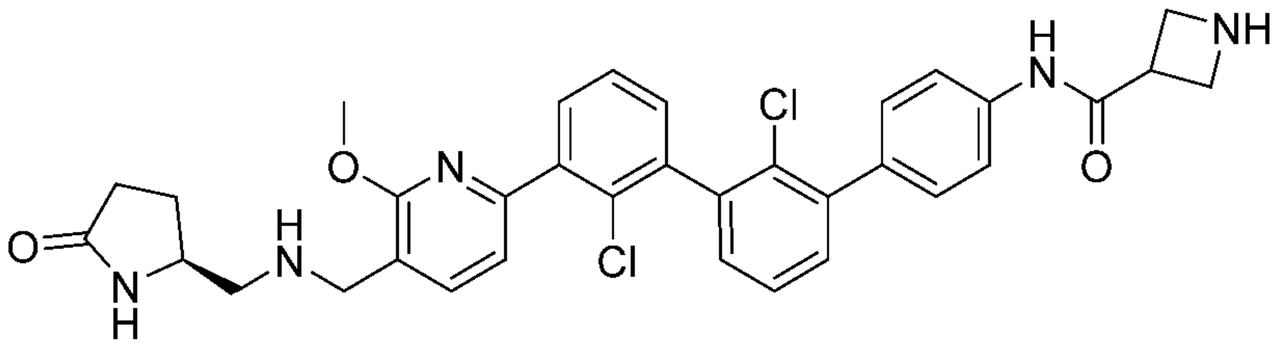
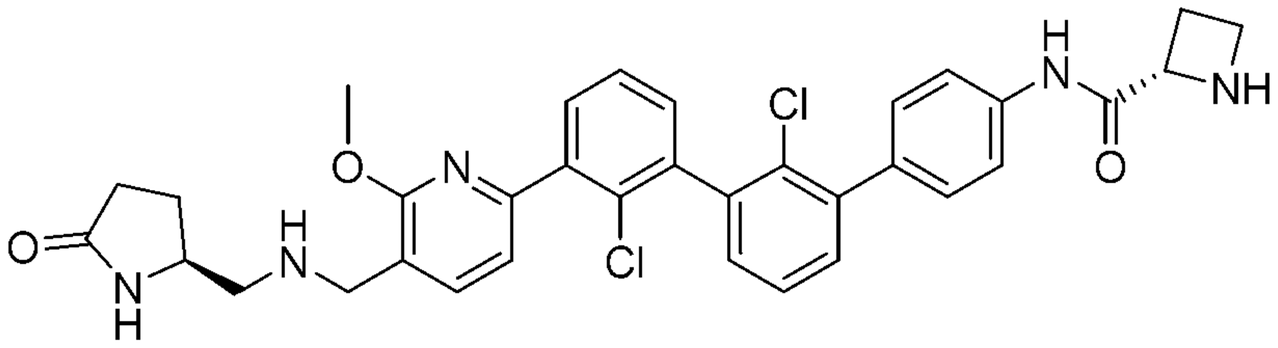
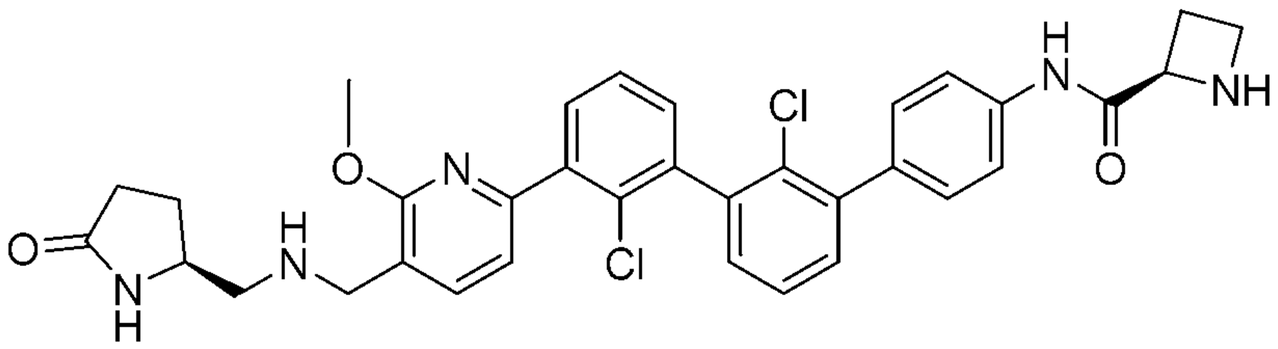
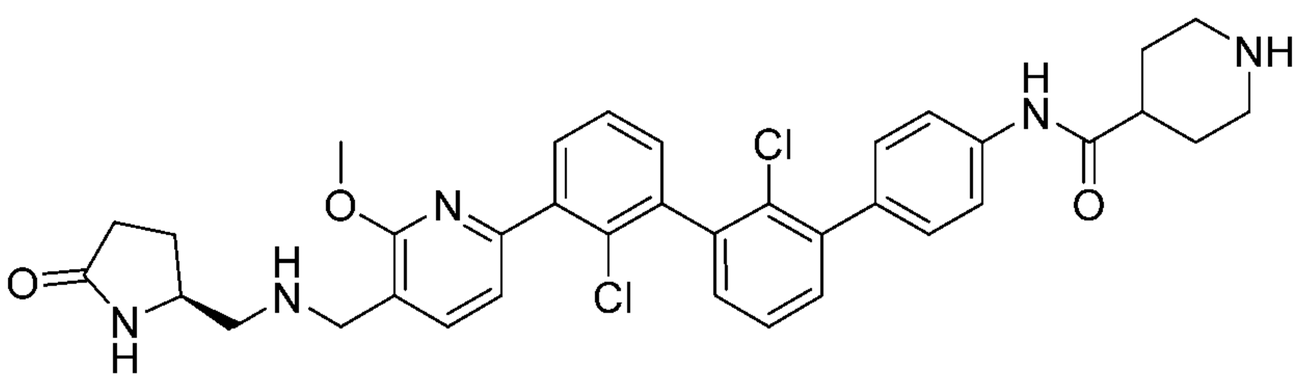
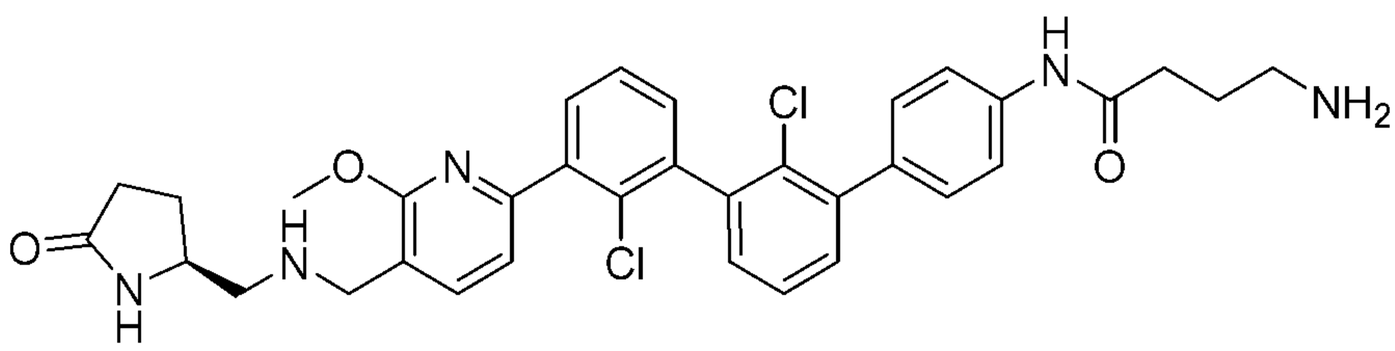
編號	結構
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

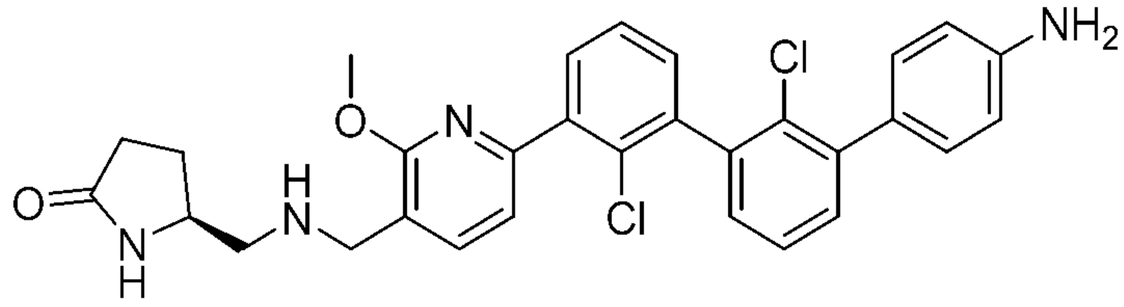
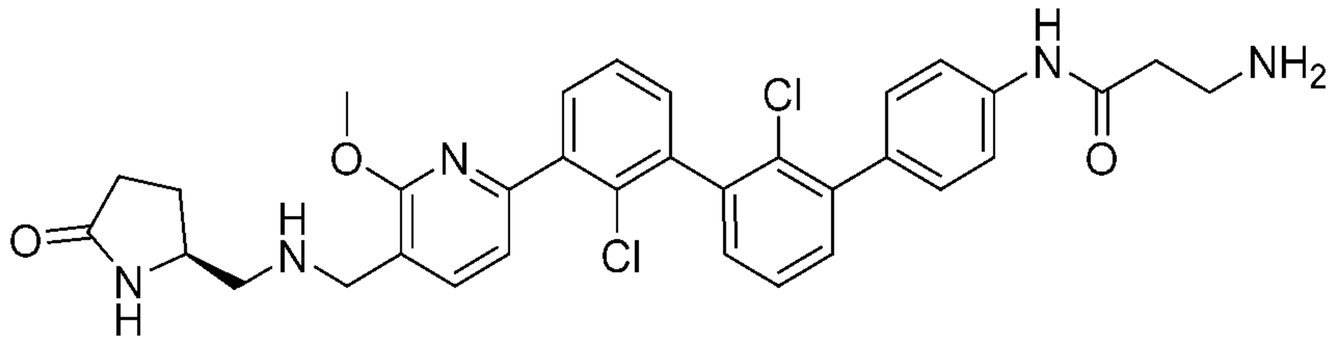
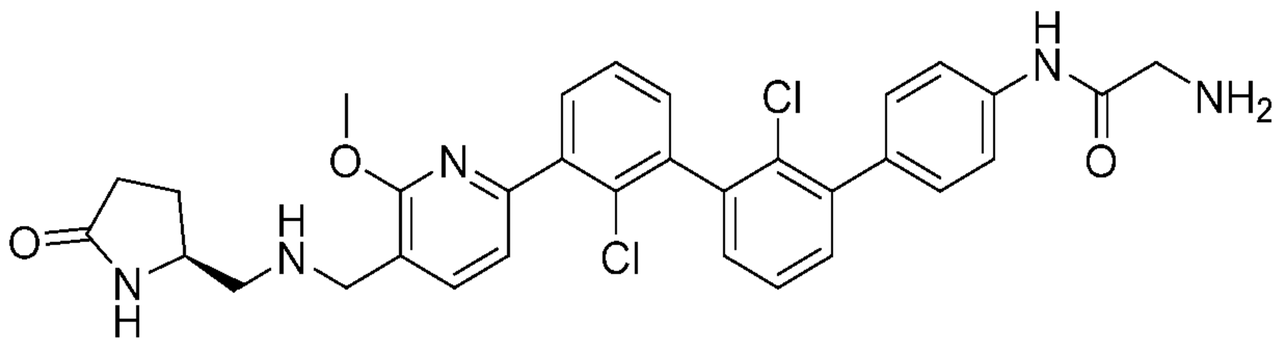
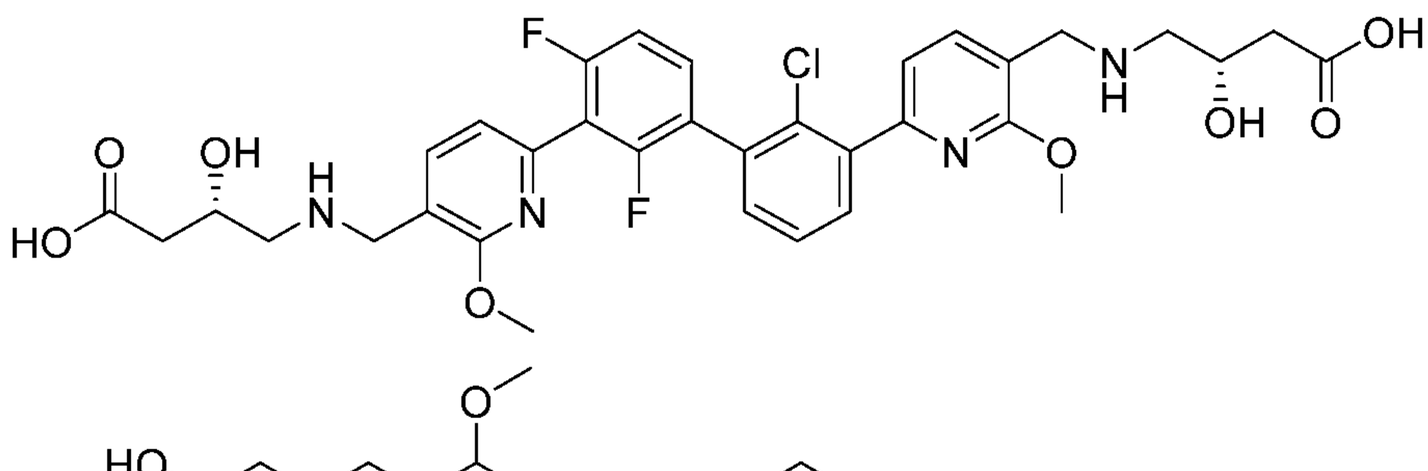
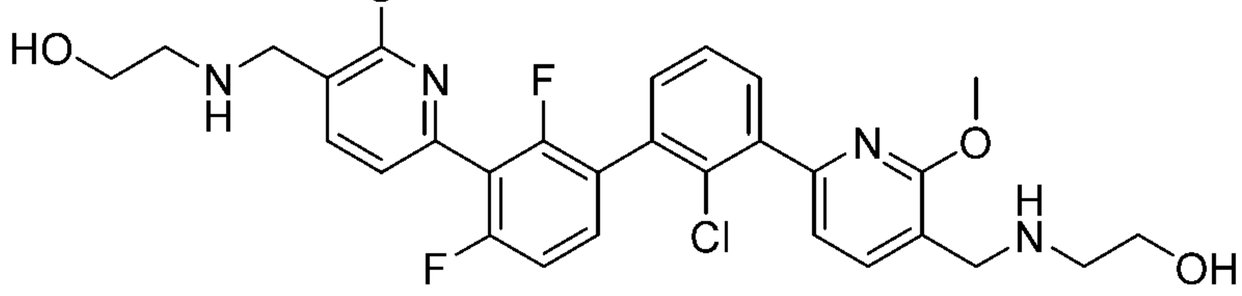
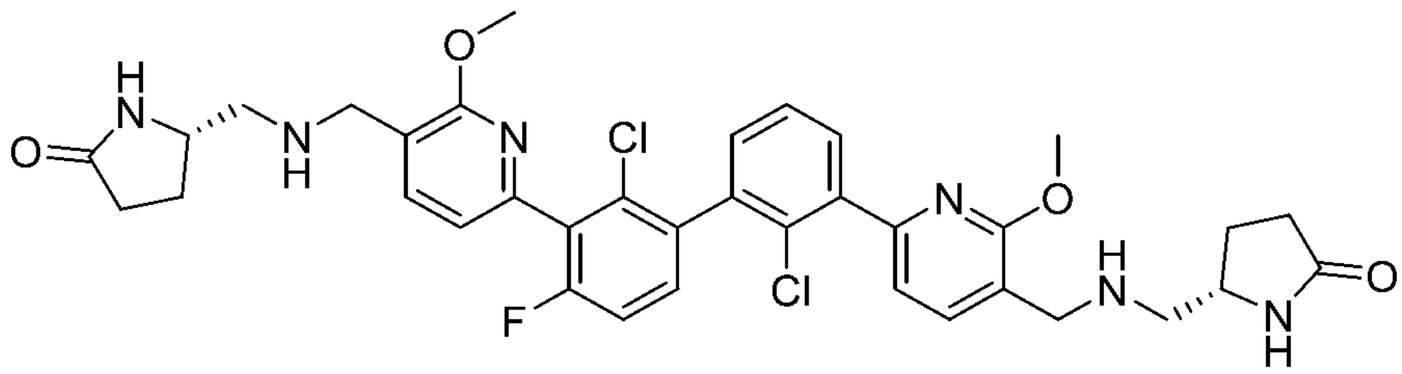
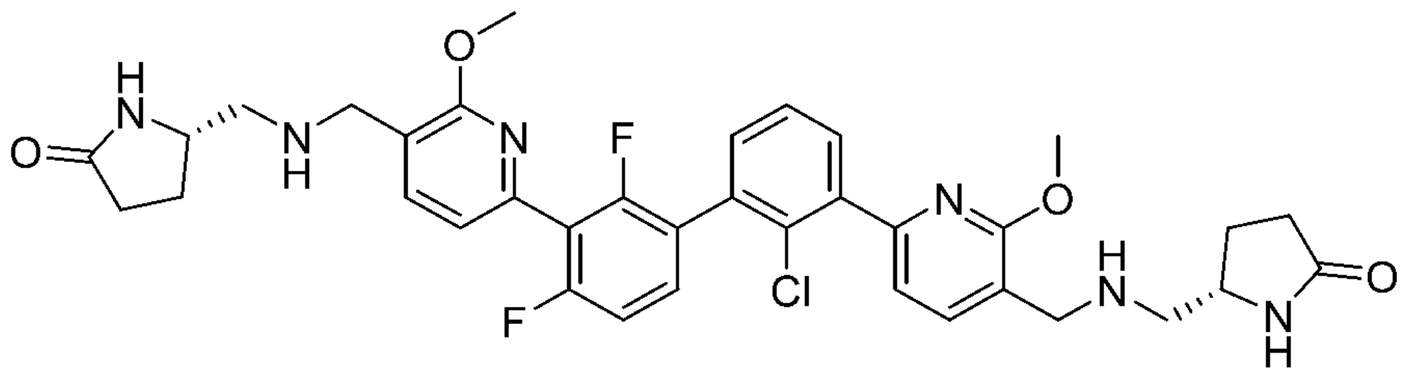
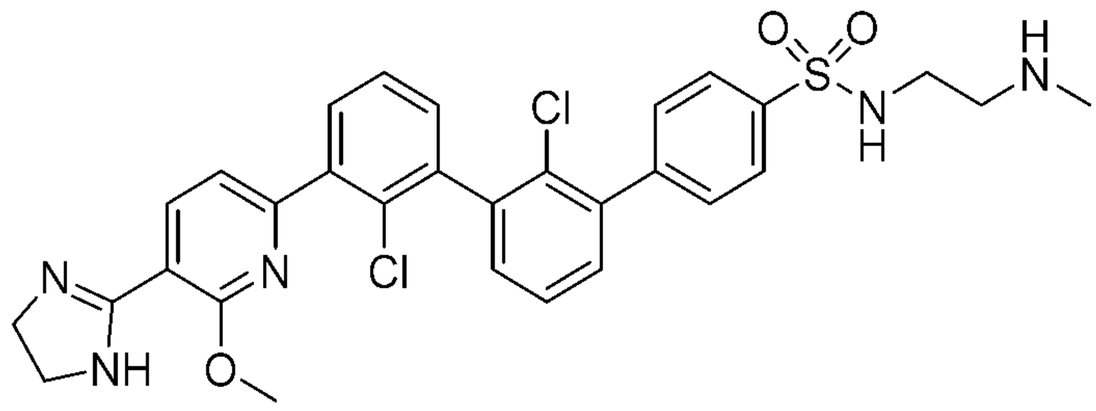
編號	結構
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

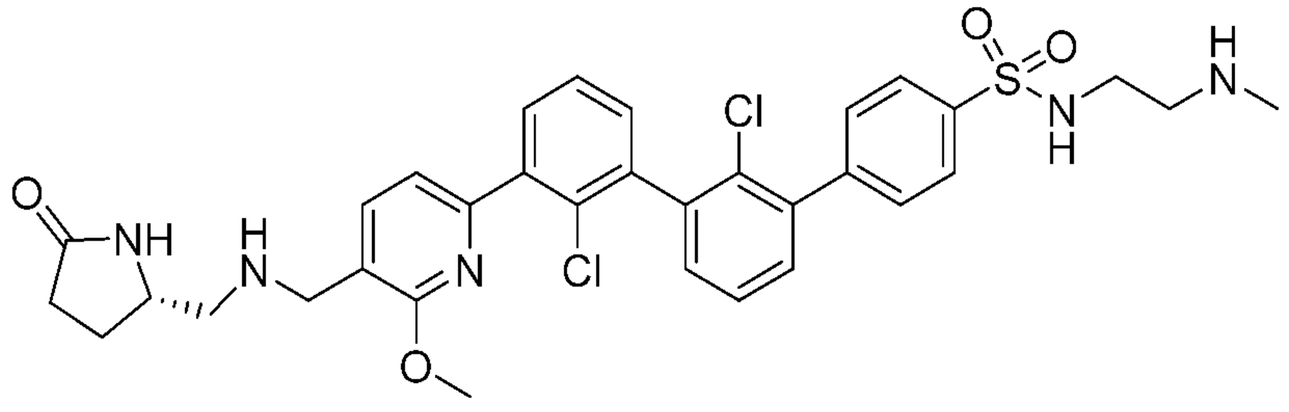
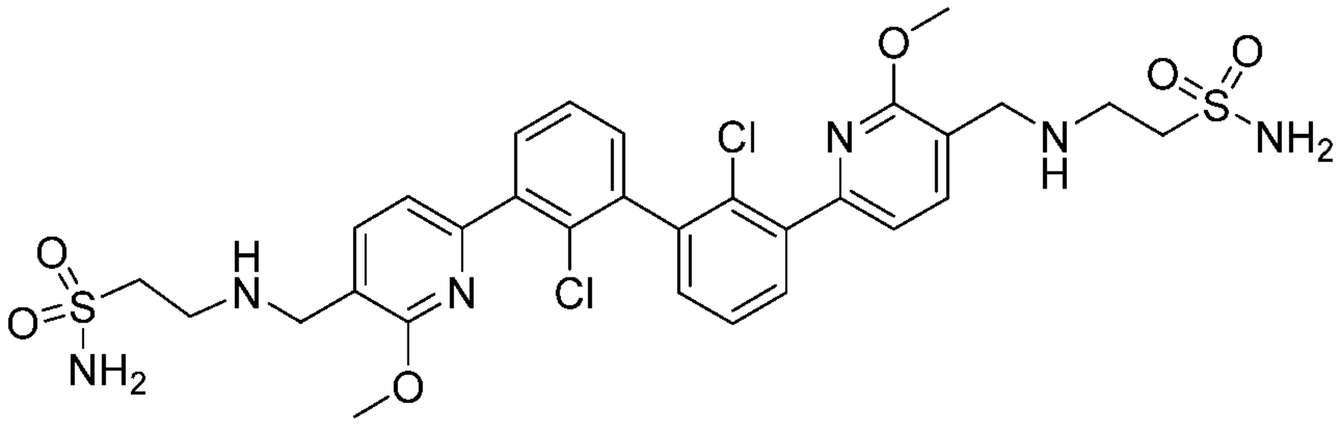
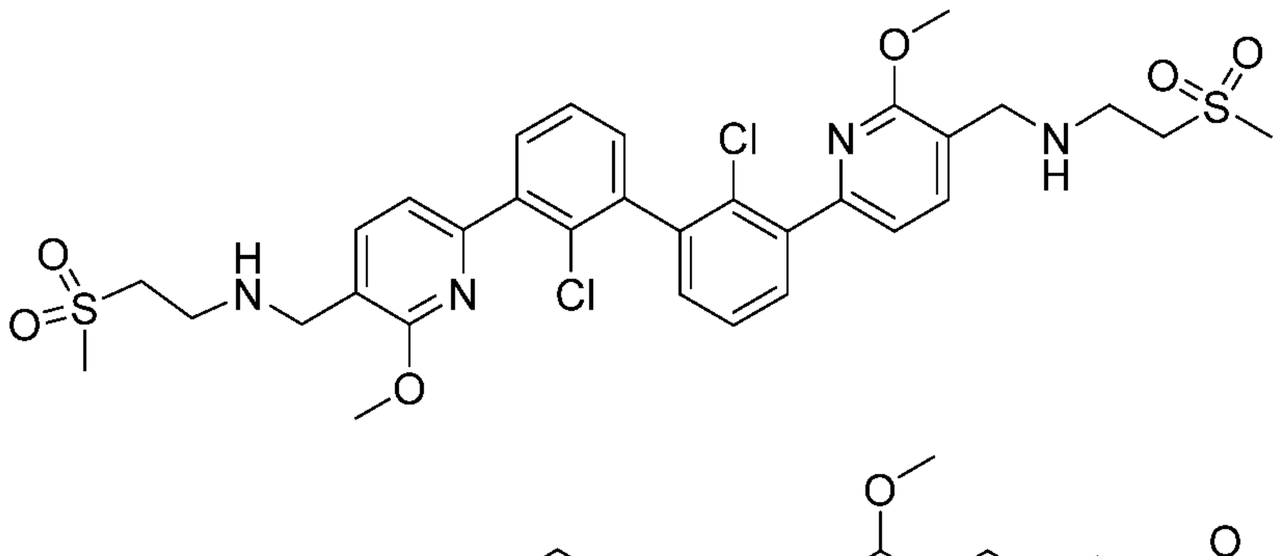
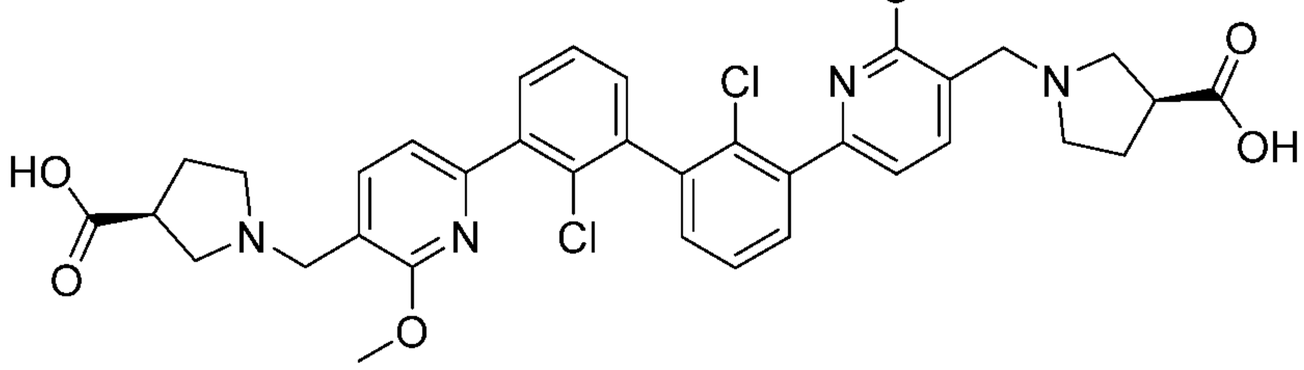
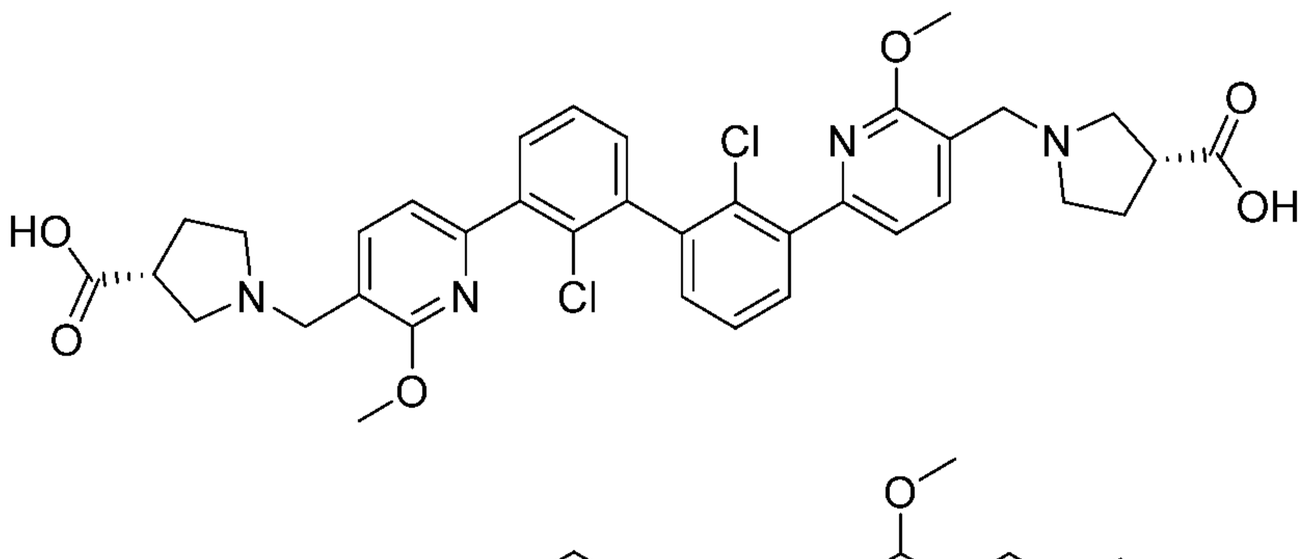
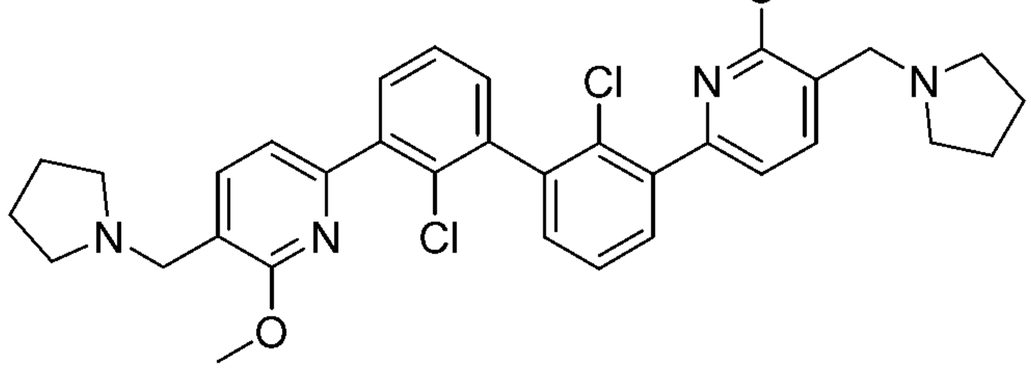
編號	結構
33	
34	
35	
36	
37	

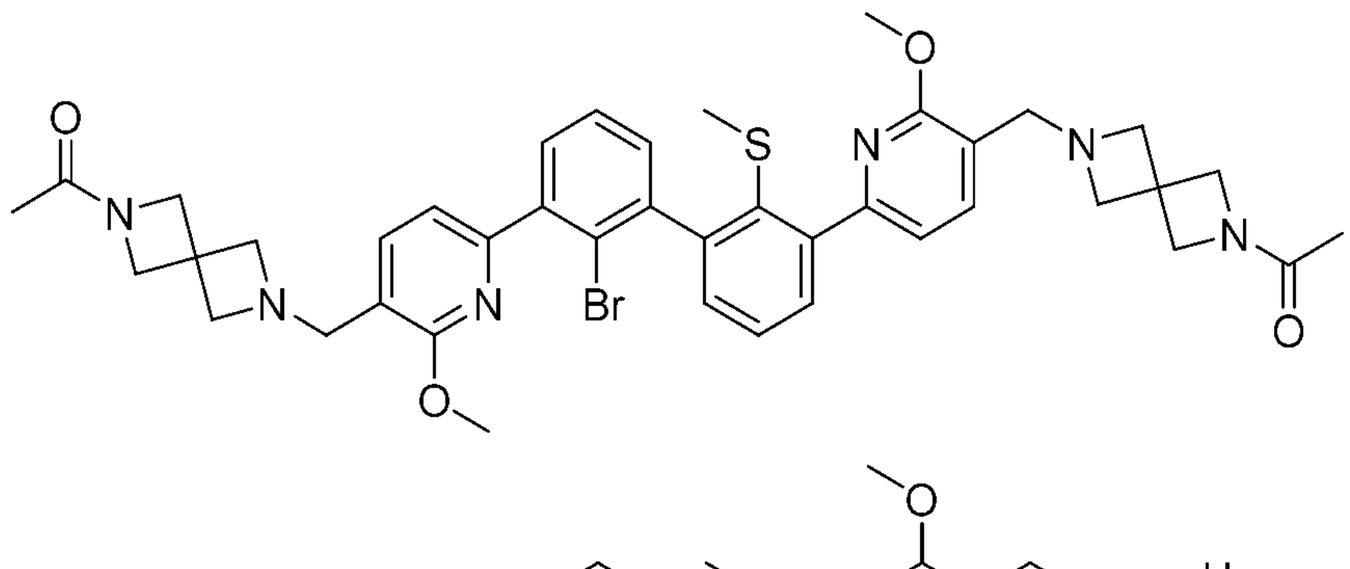
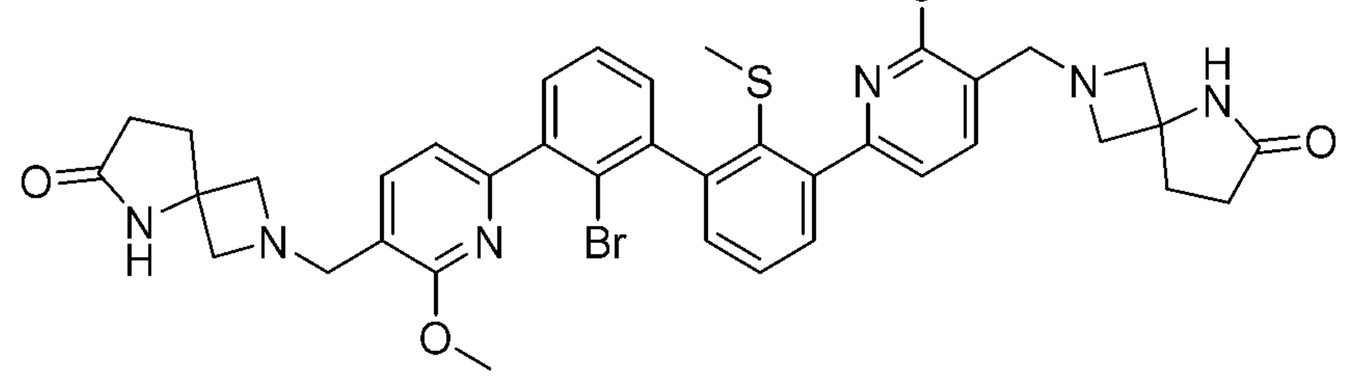
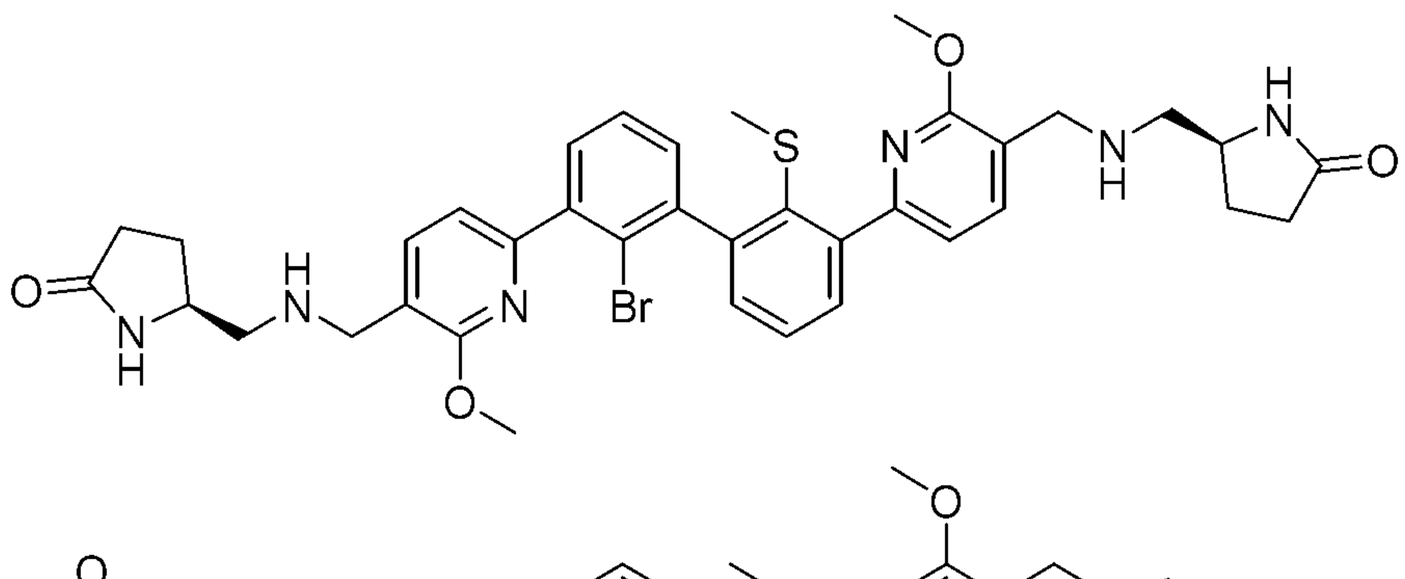
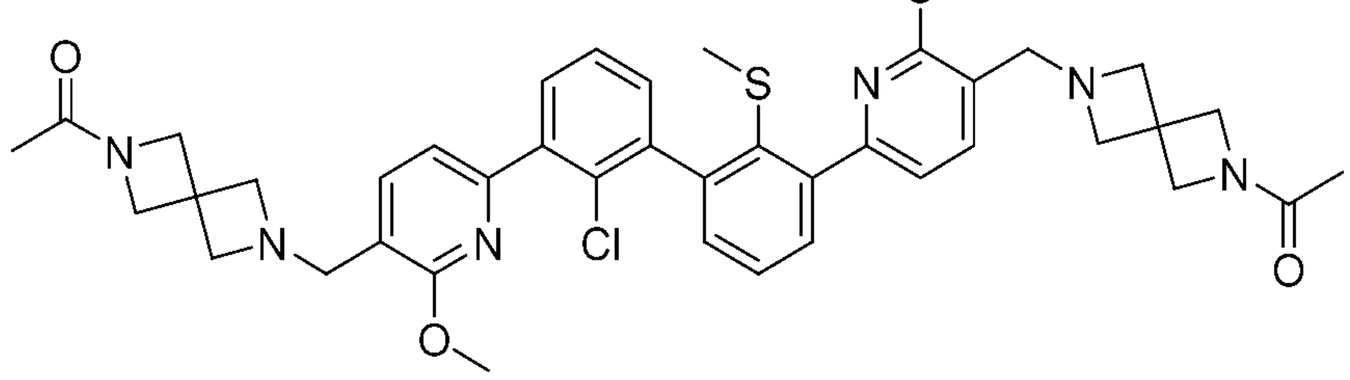
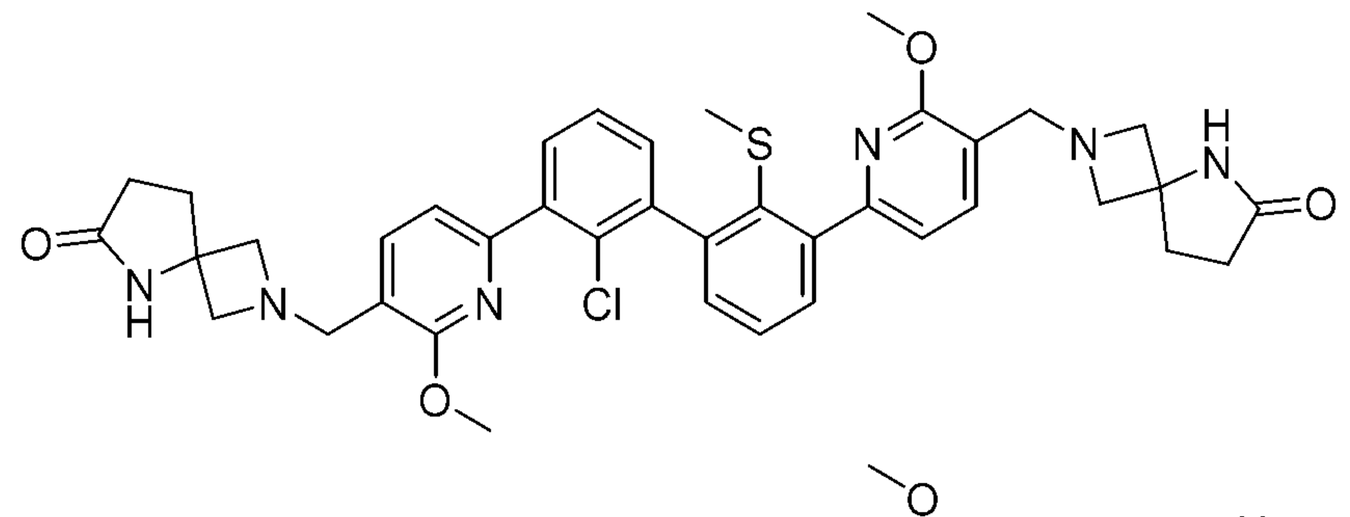
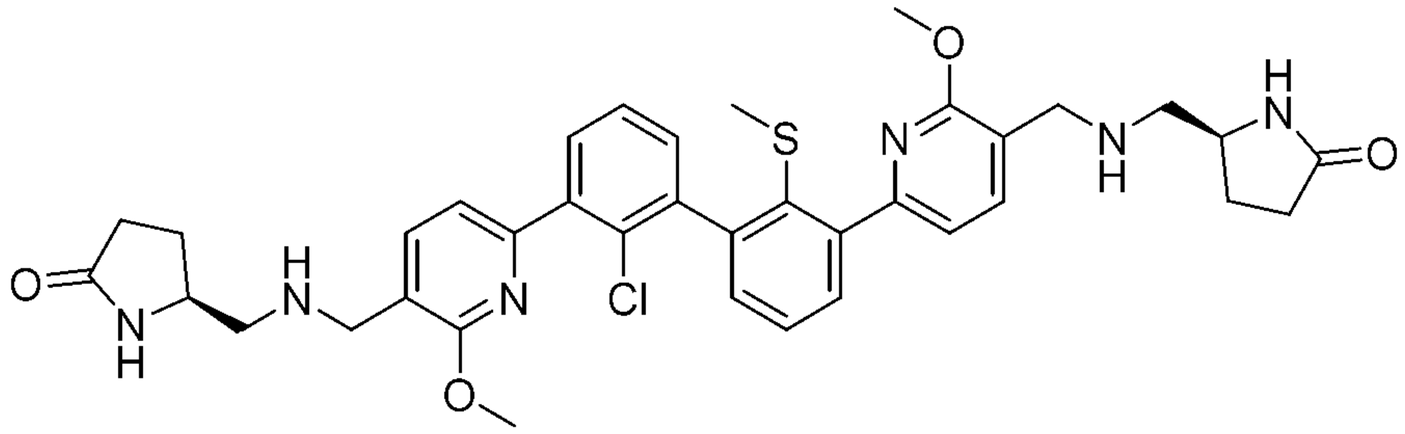
編號	結構
38	
39	
40	
41	
42	
43	

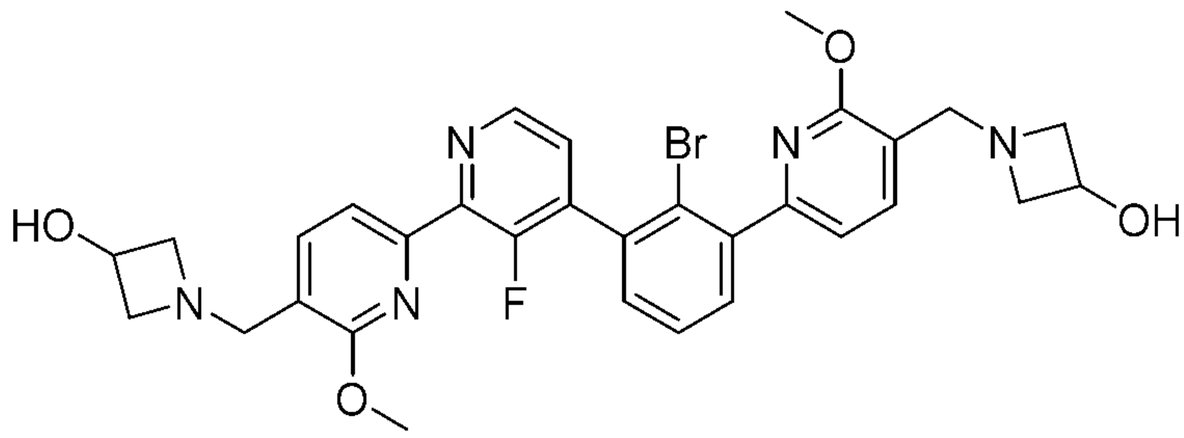
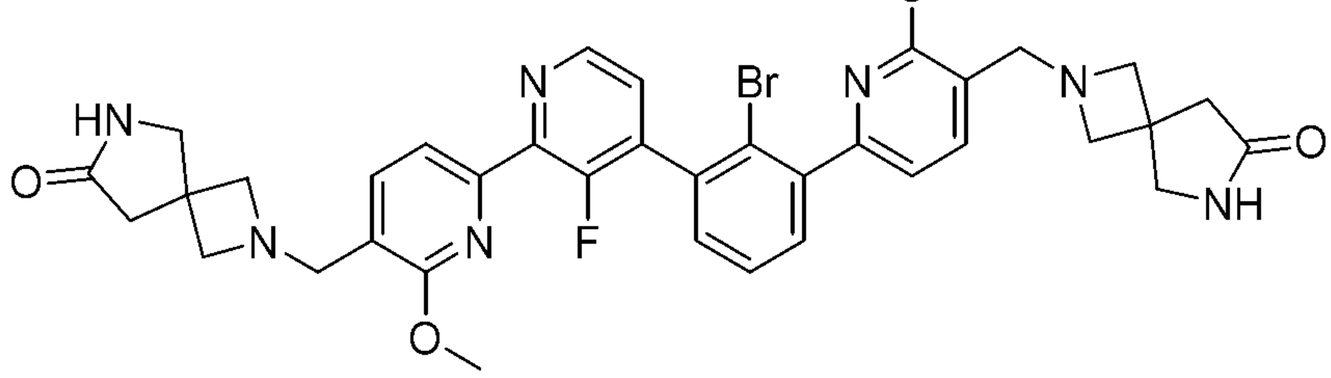
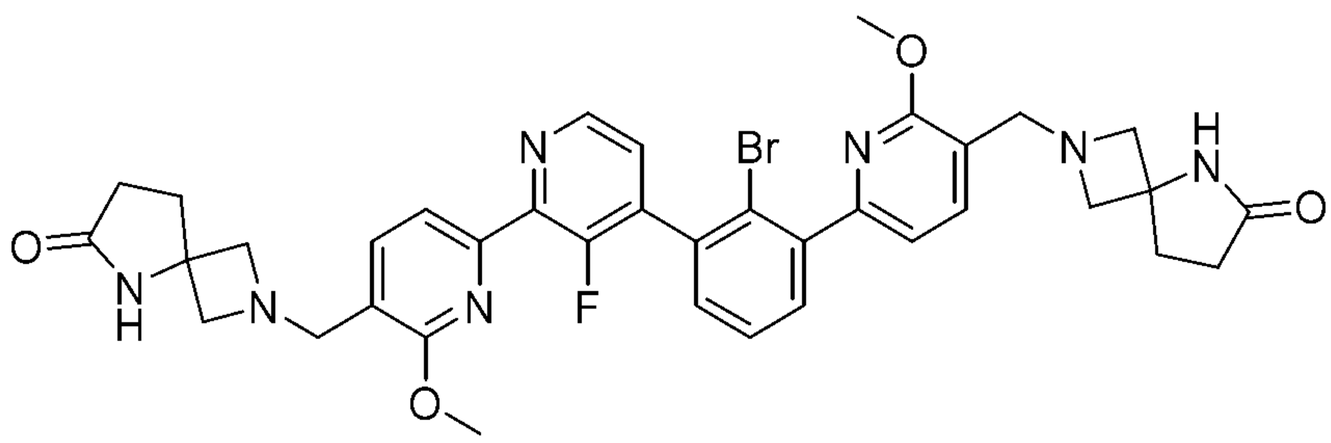
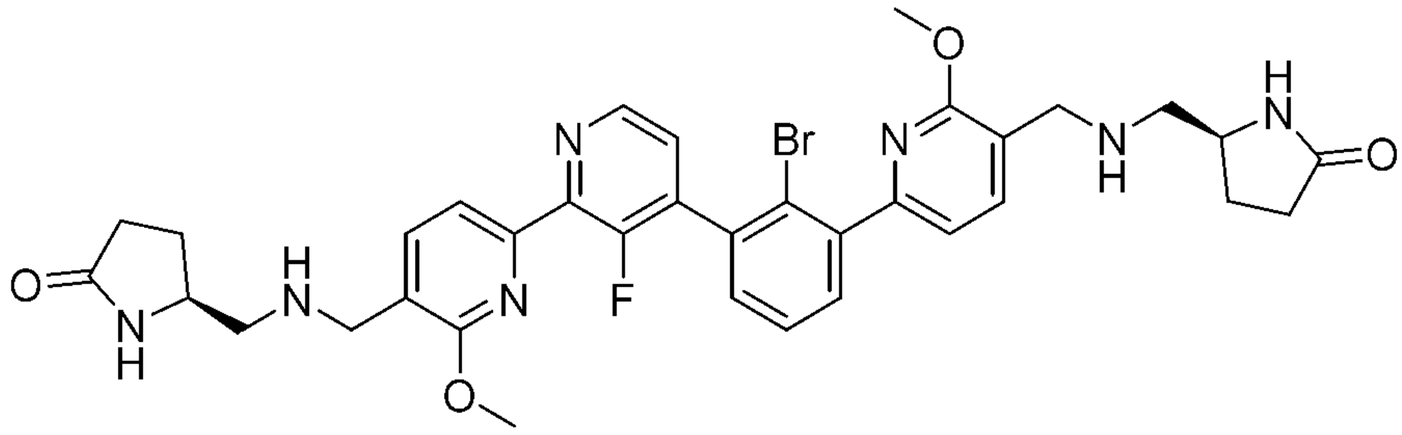
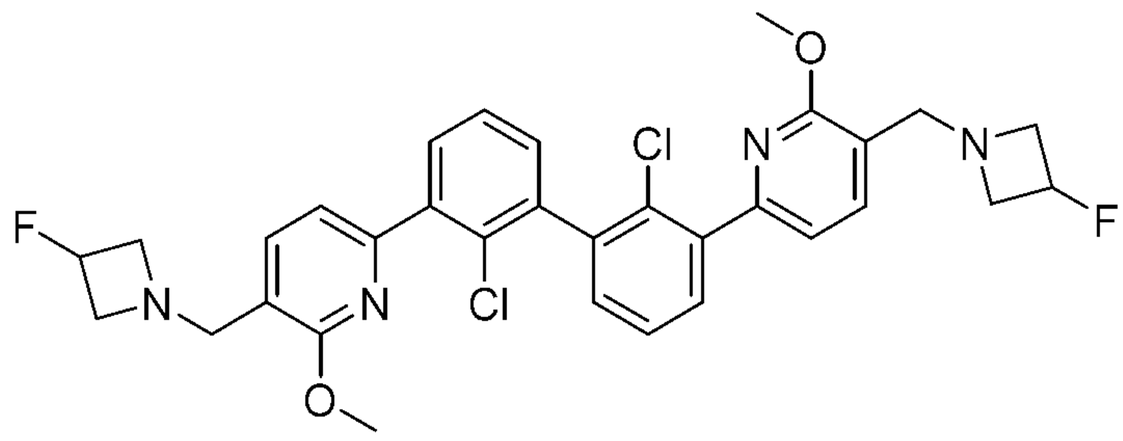
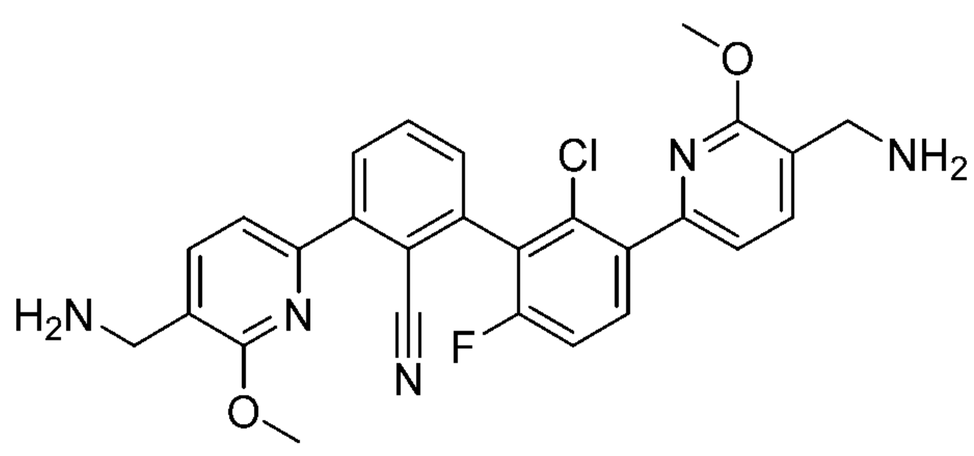
編號	結構
44	
45	
46	
47	
48	
49	

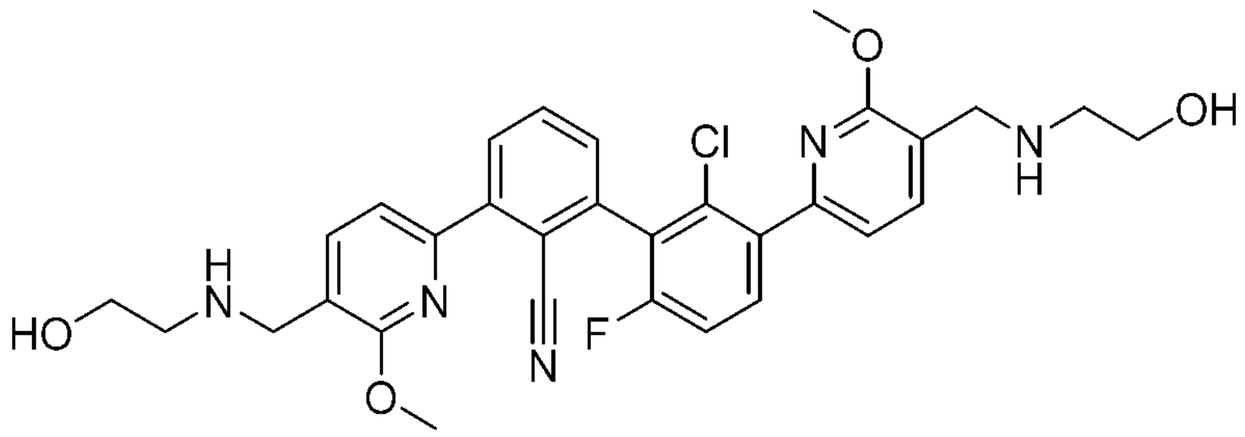
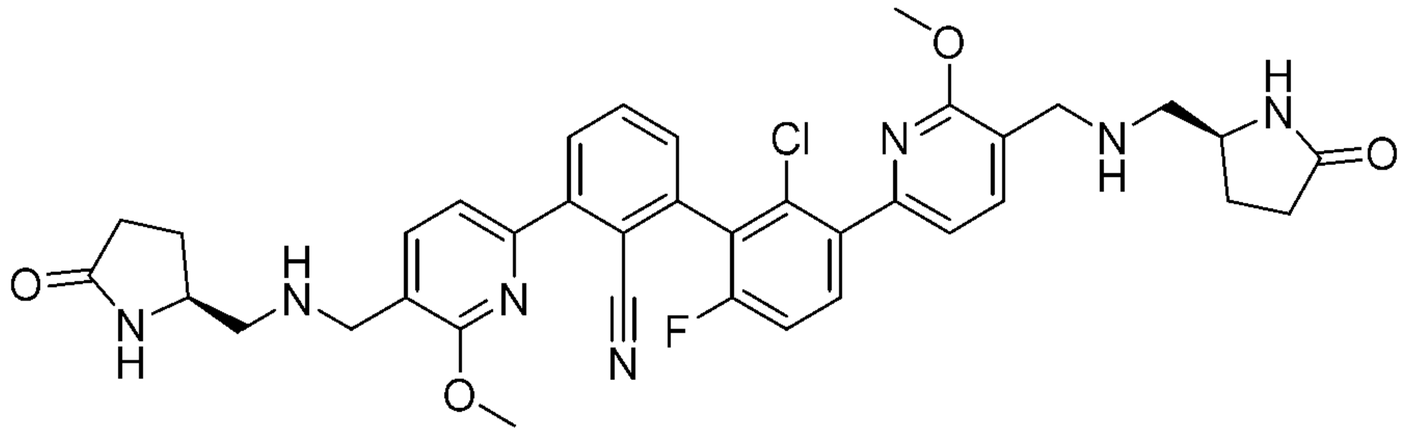
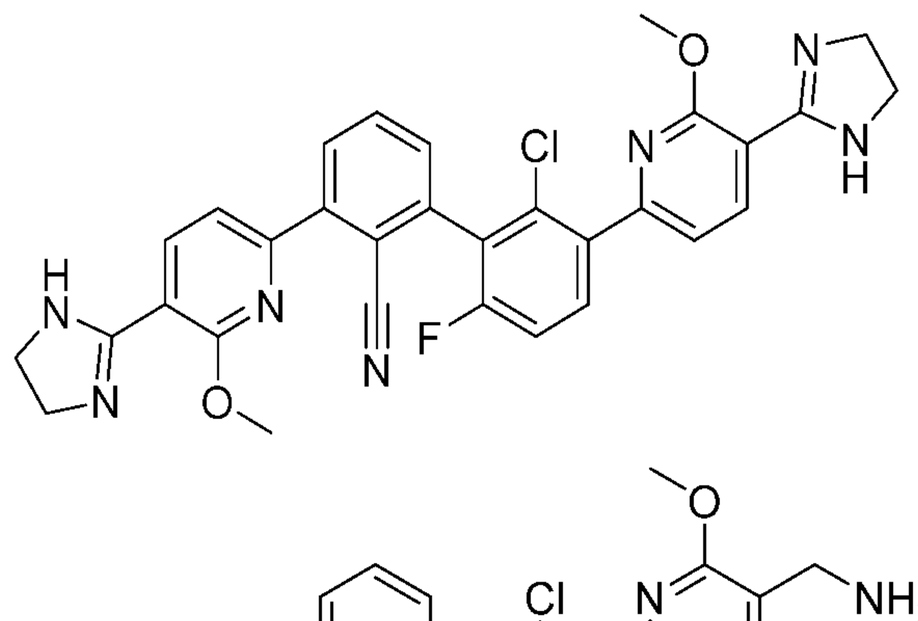
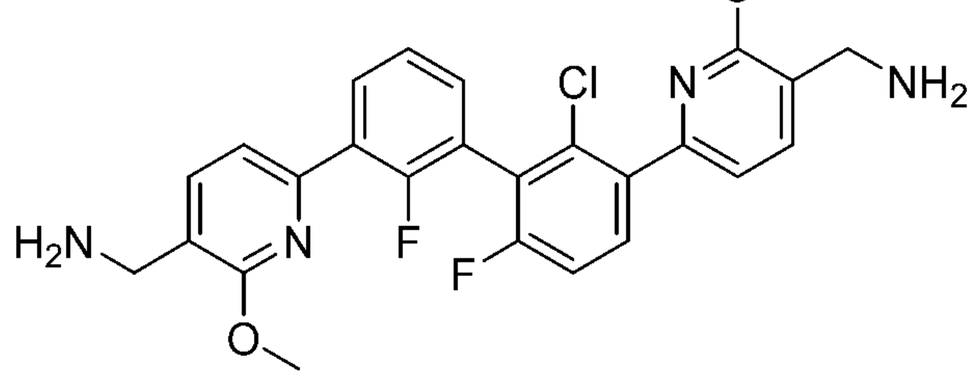
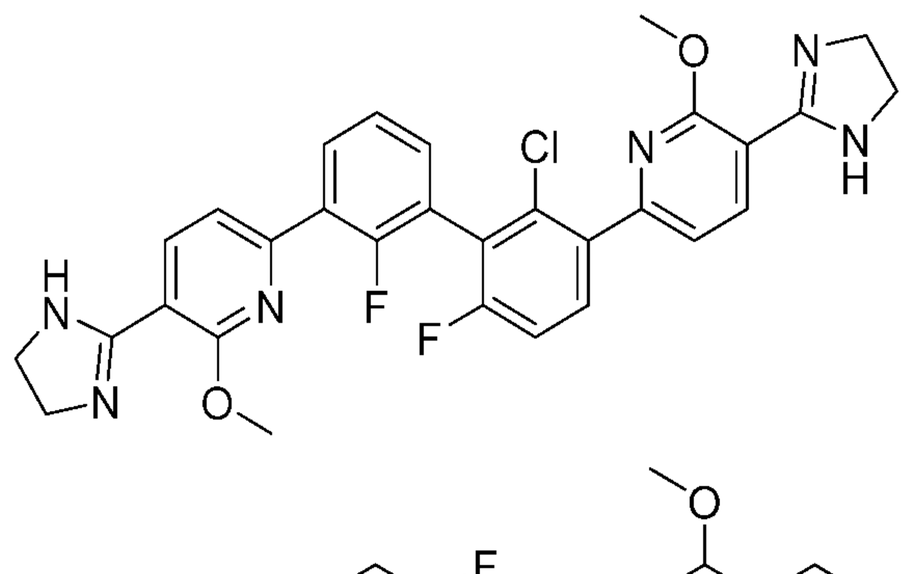
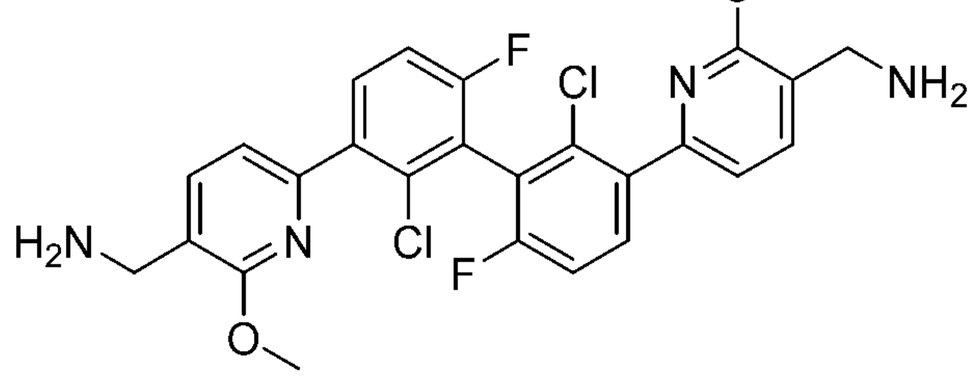
編號	結構
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

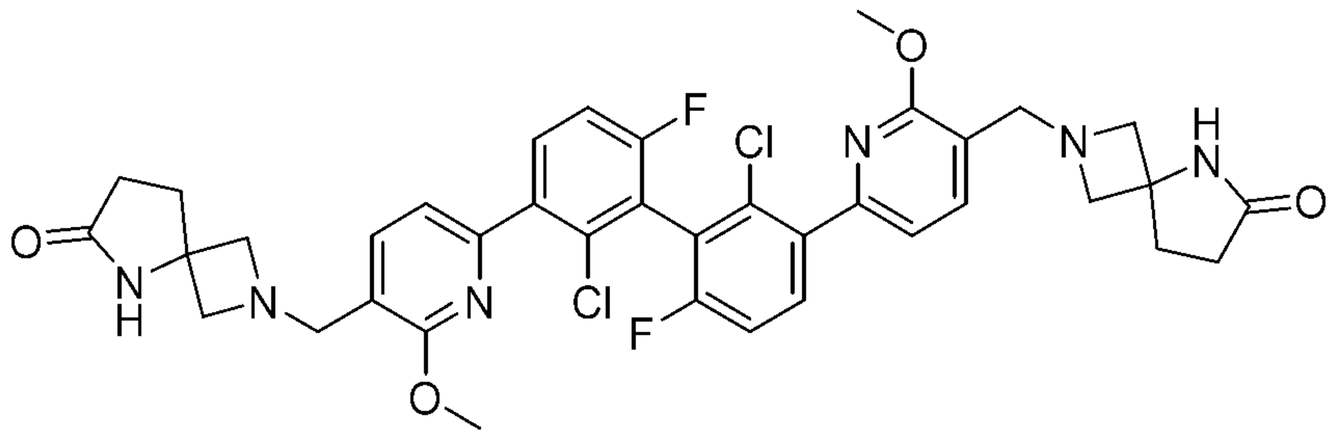
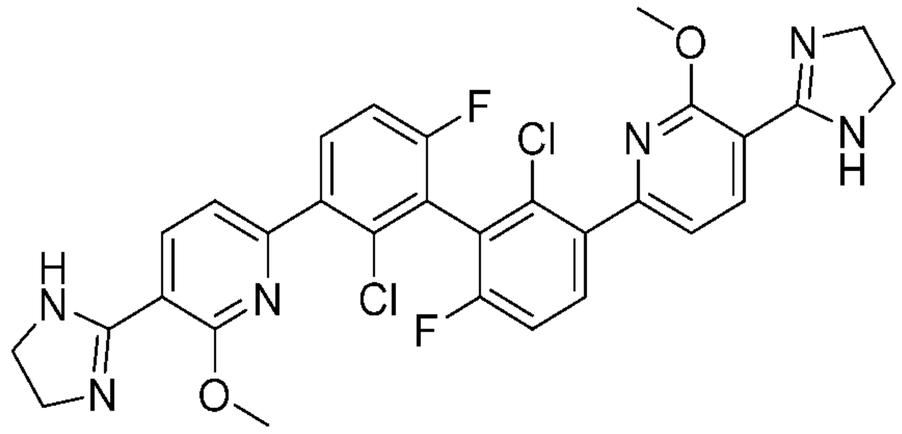
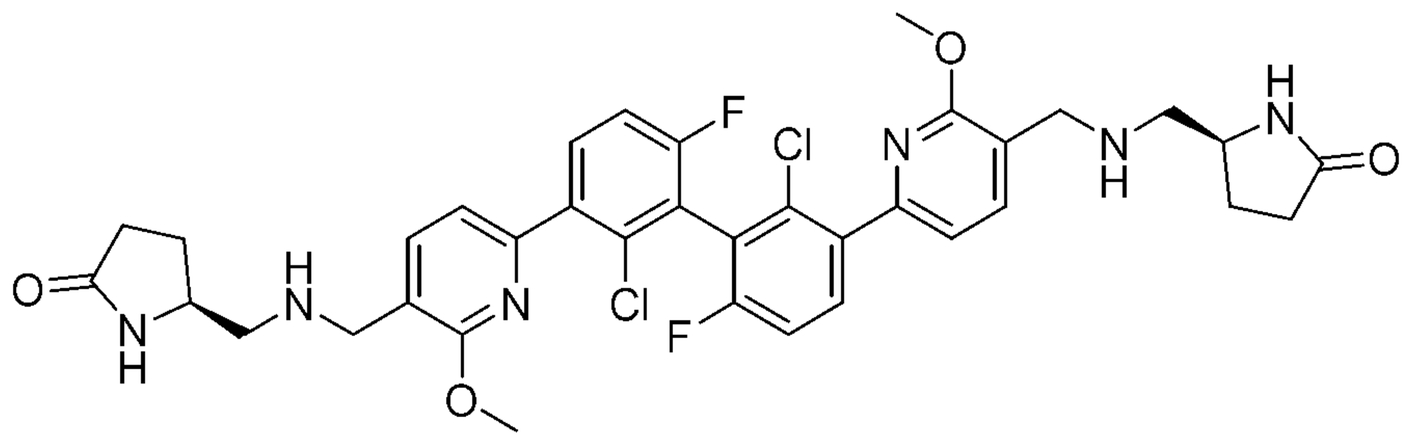
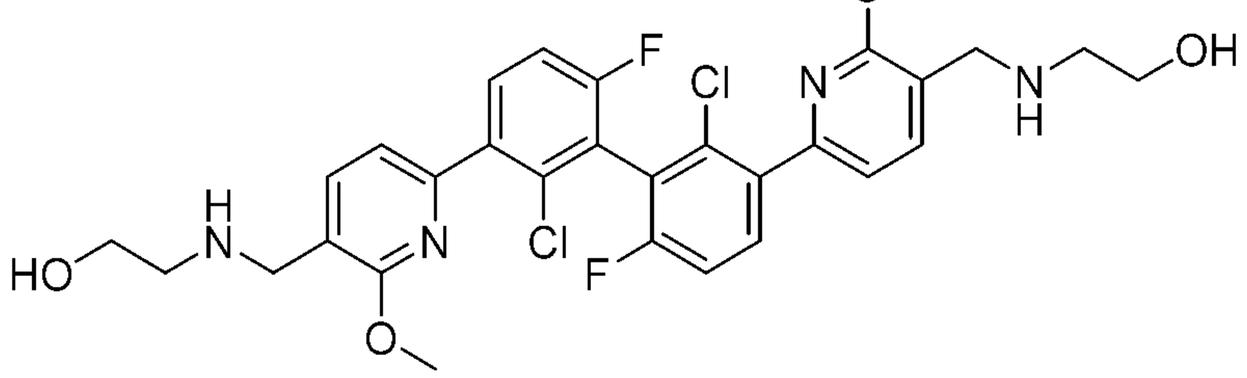
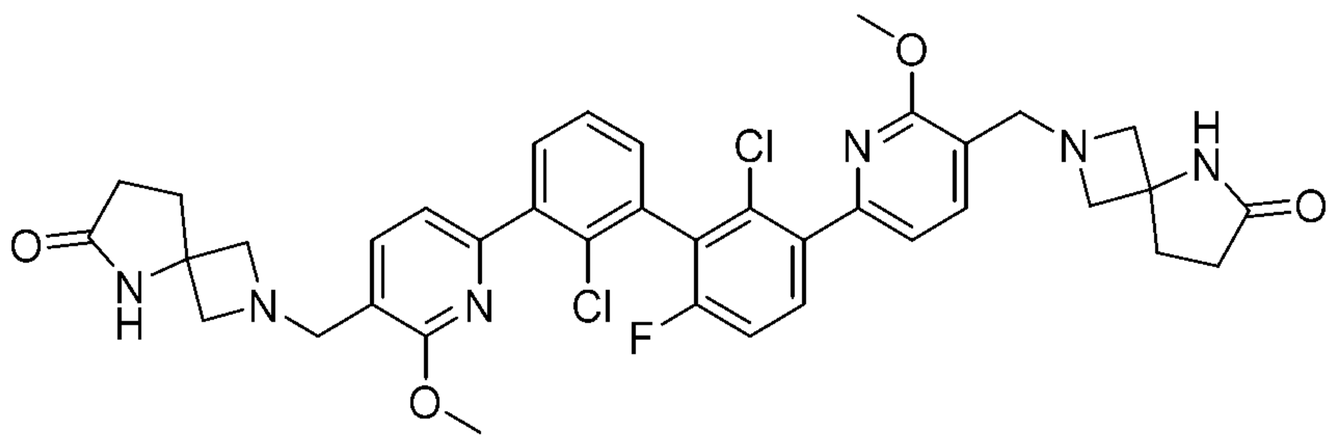
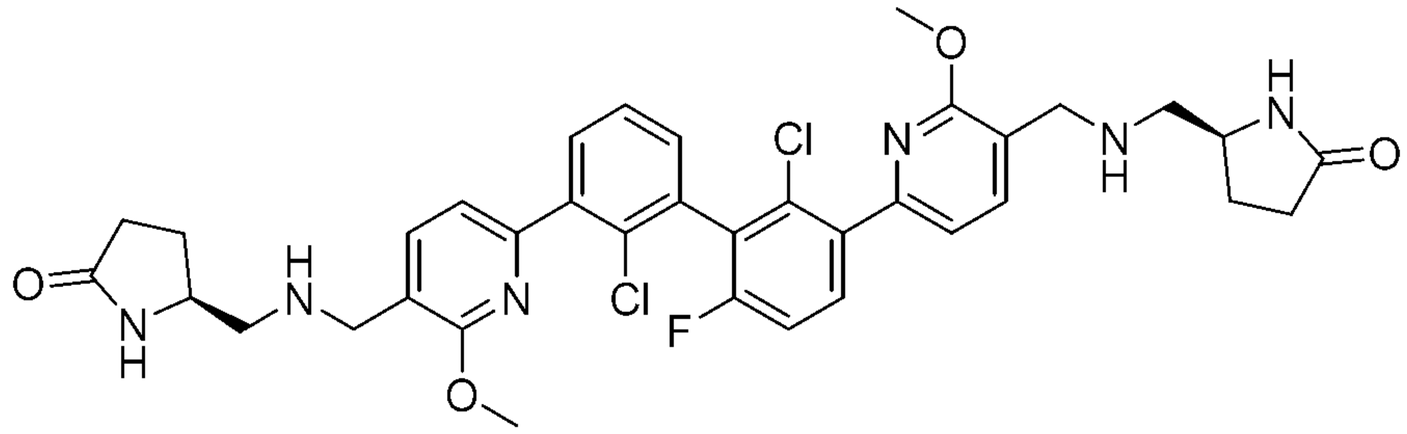
編號	結構
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

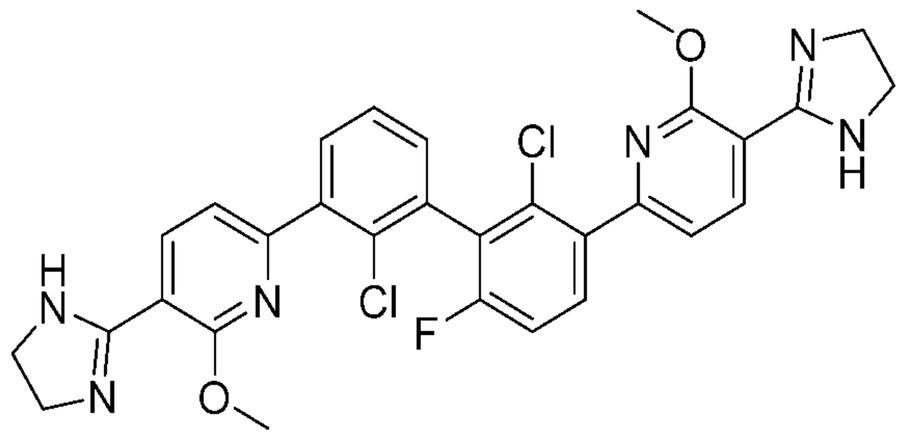
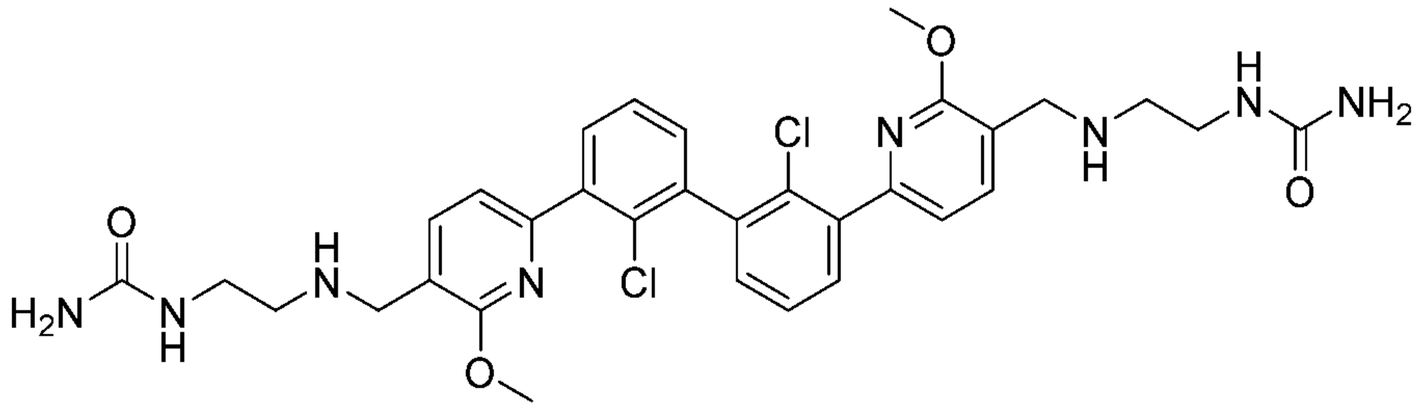
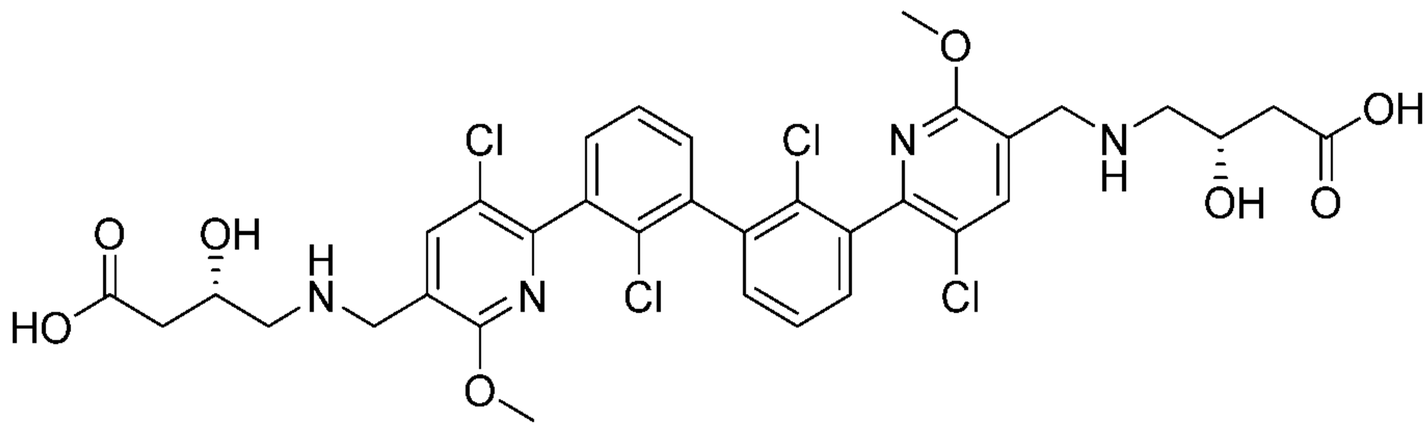
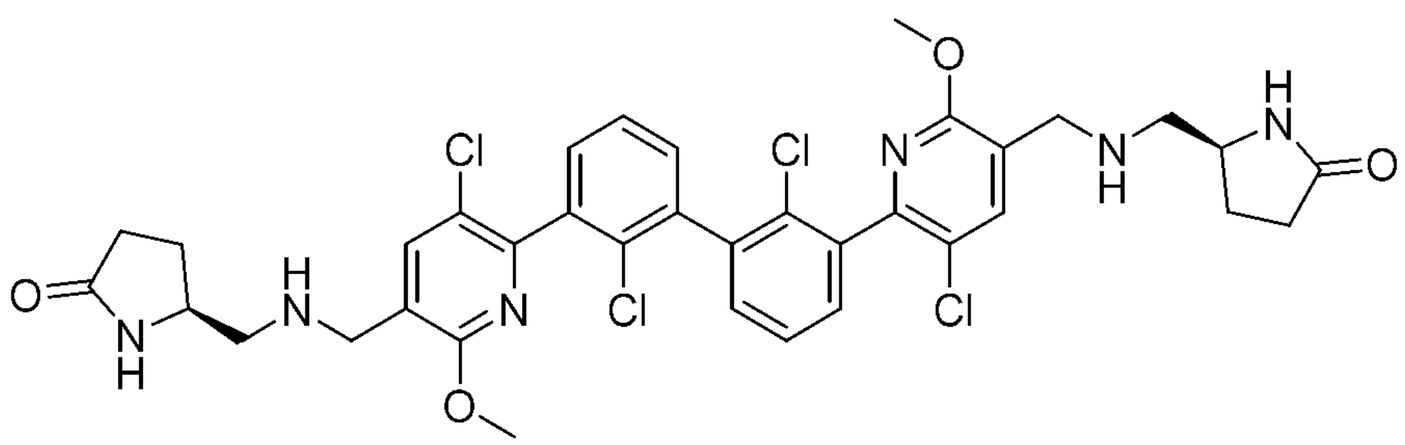
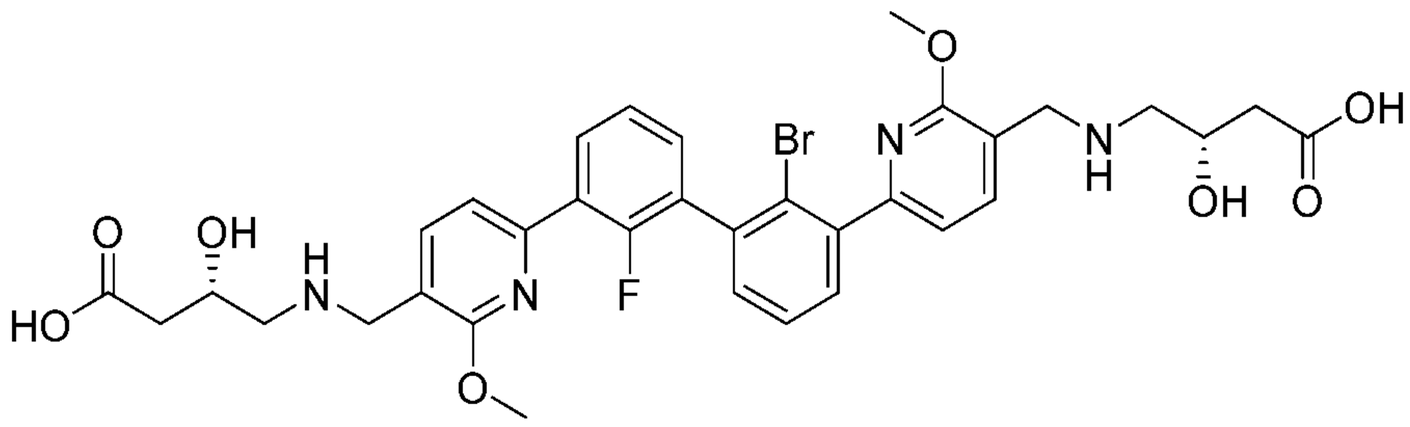
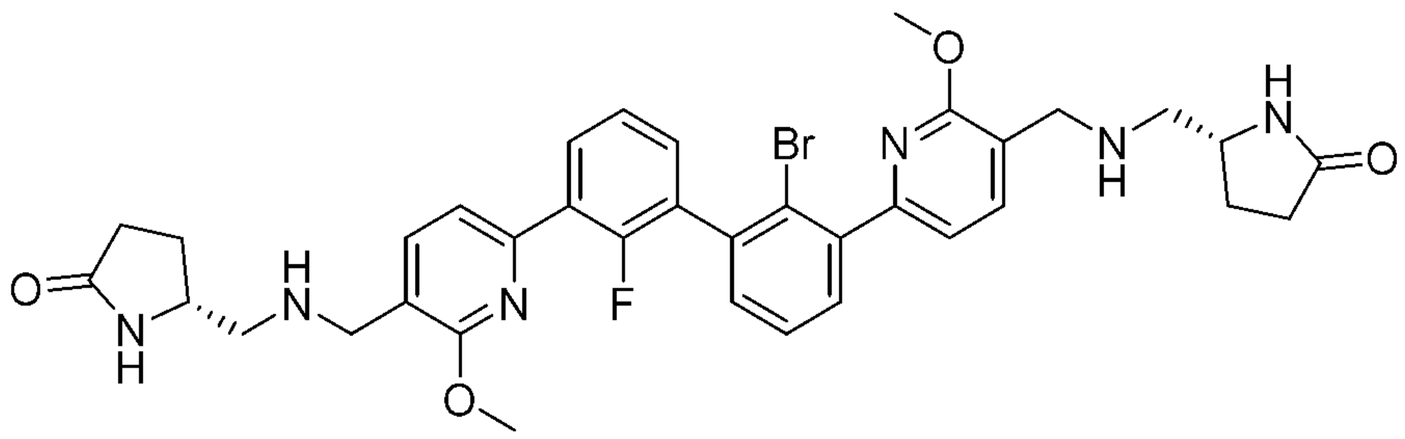
編號	結構
65	
66	
67	
68	
69	
70	

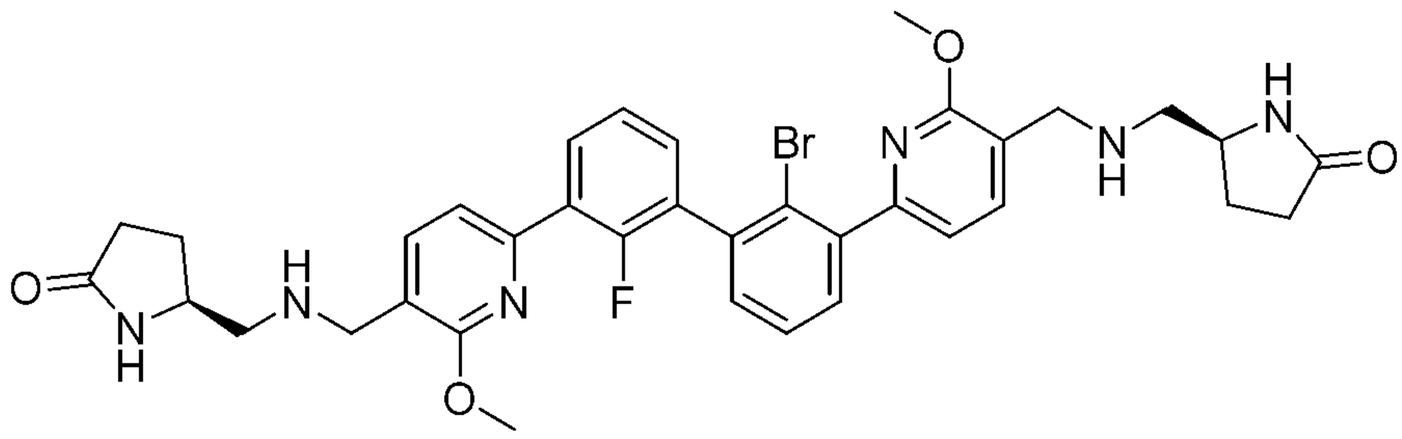
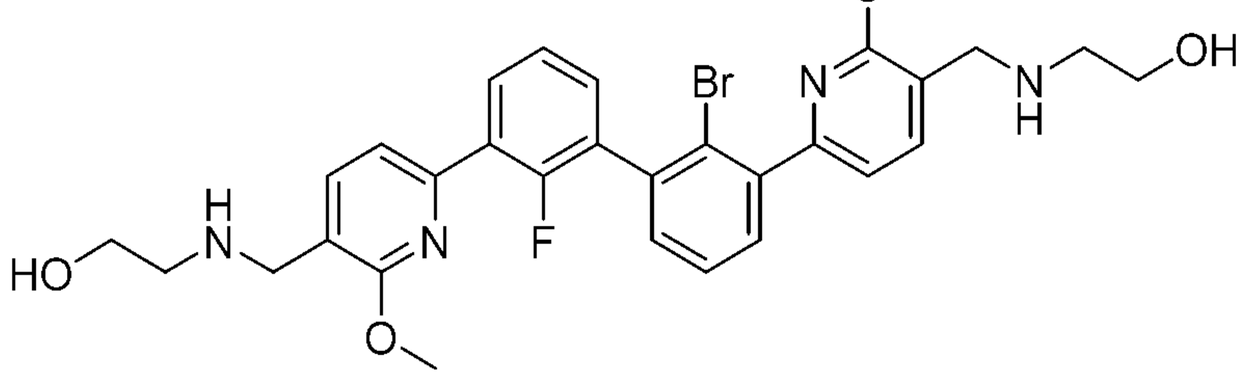
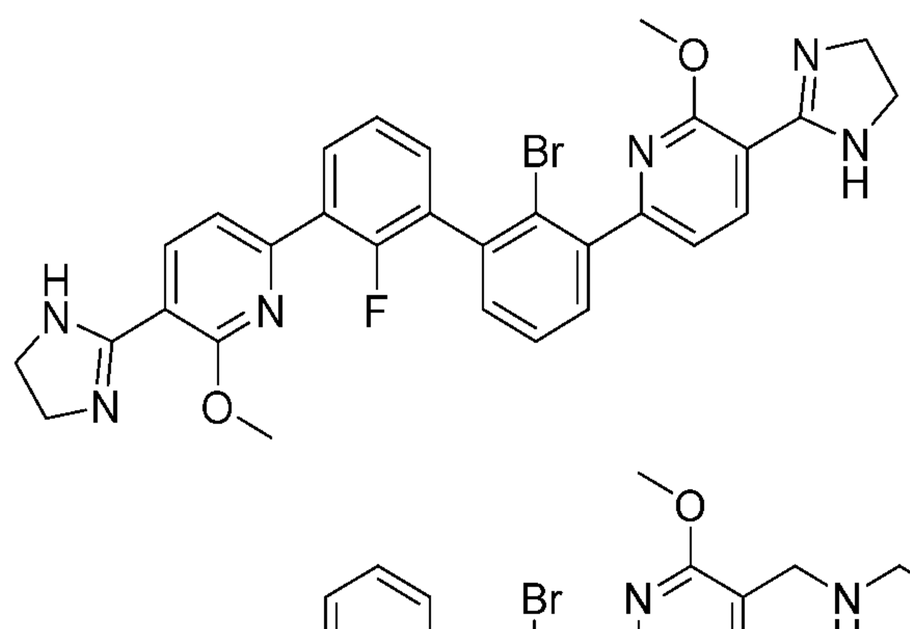
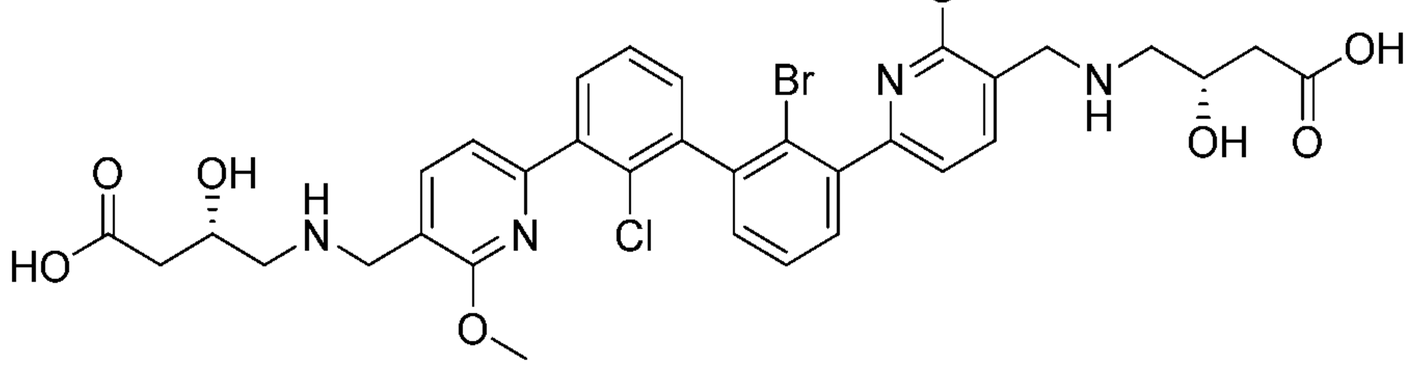
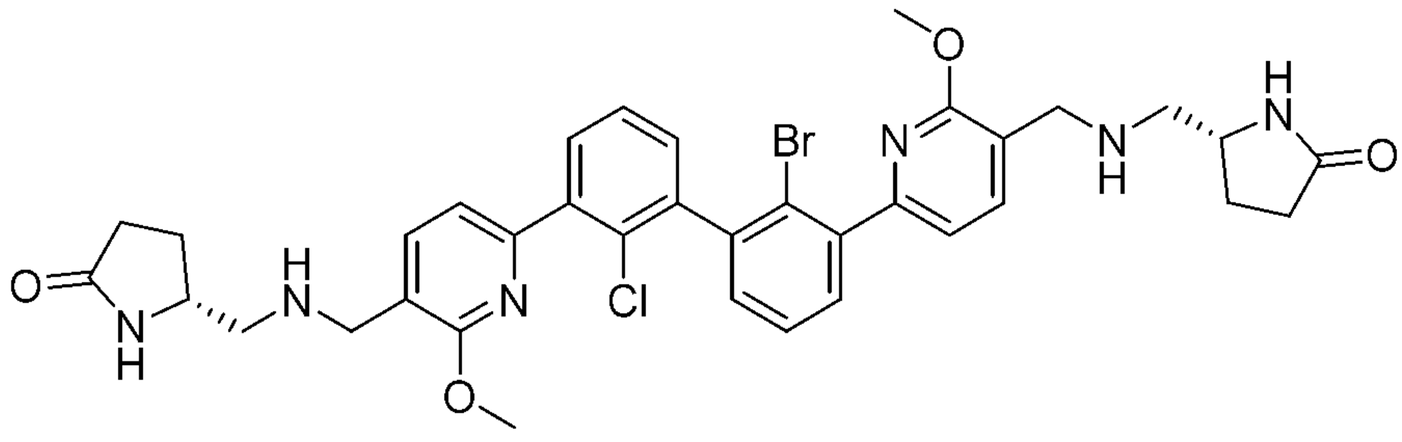
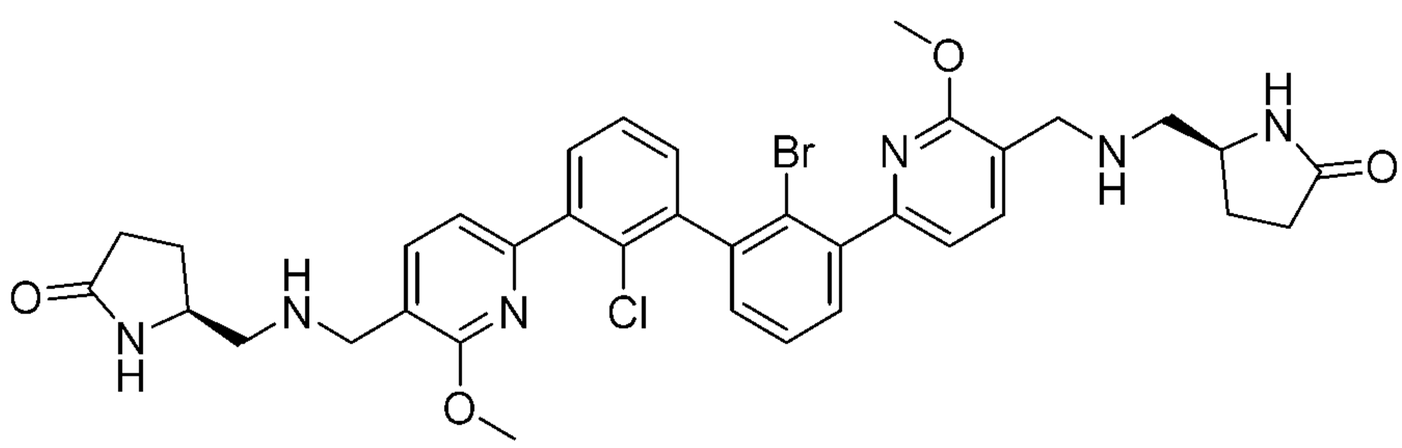
編號	結構
71	
72	
73	
74	
75	
76	

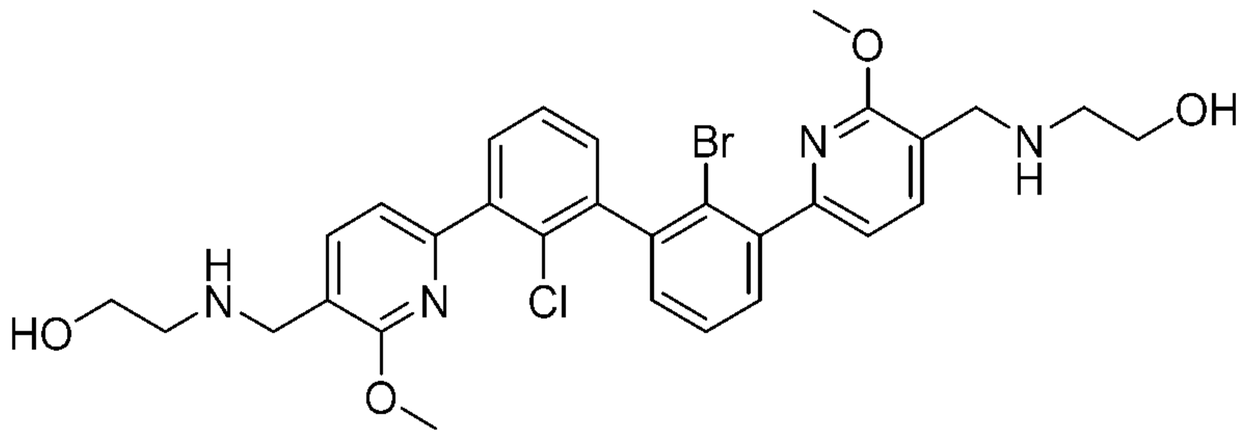
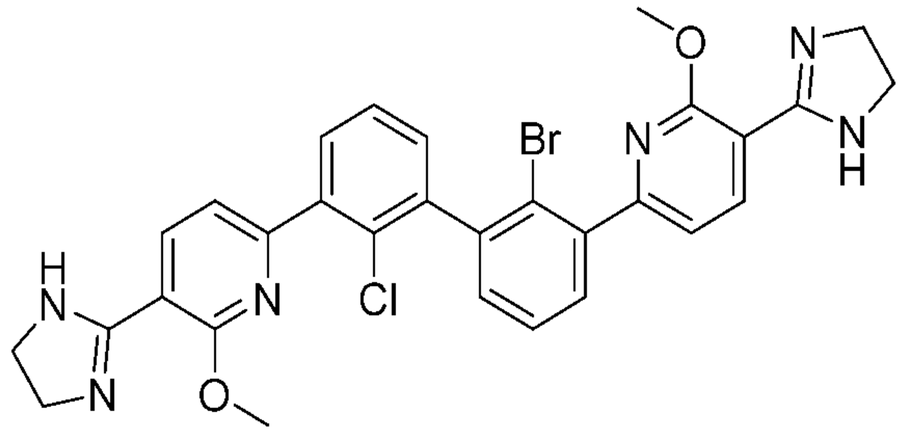
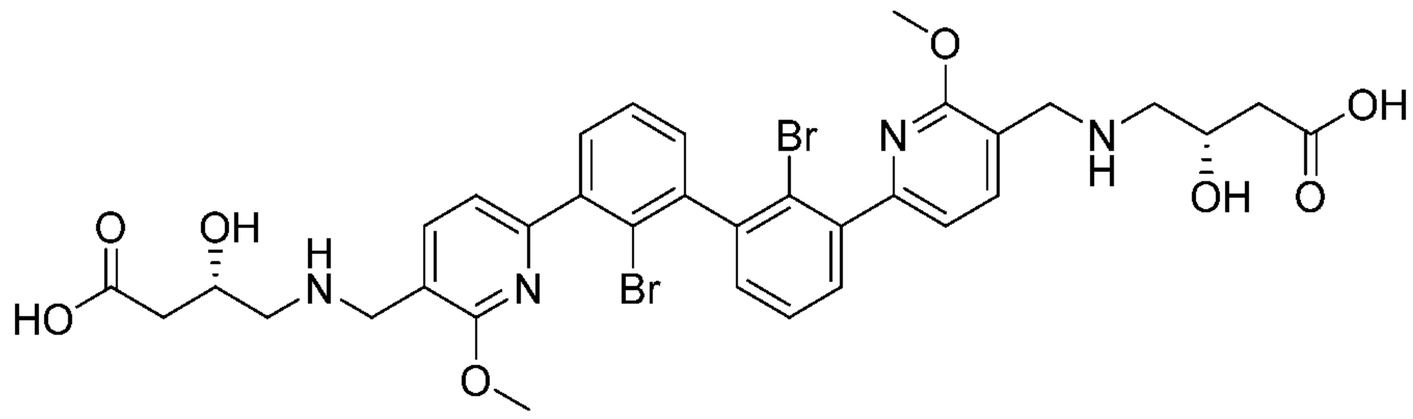
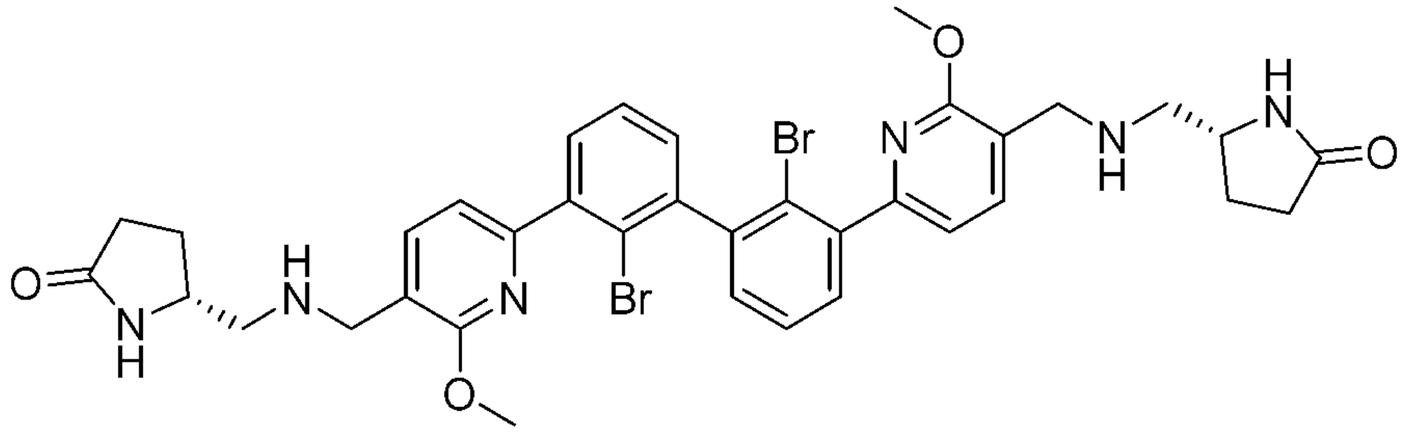
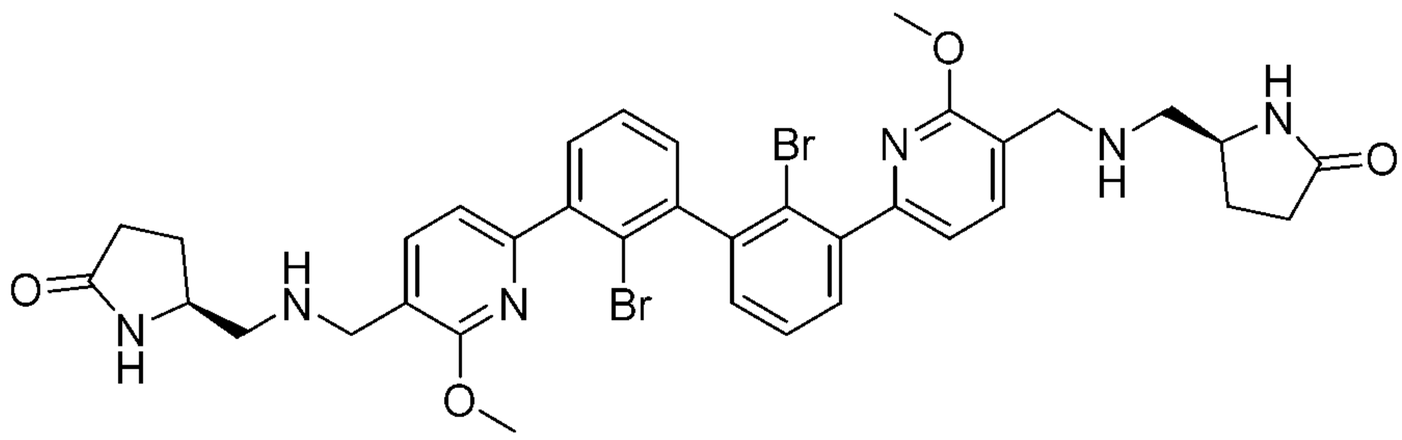
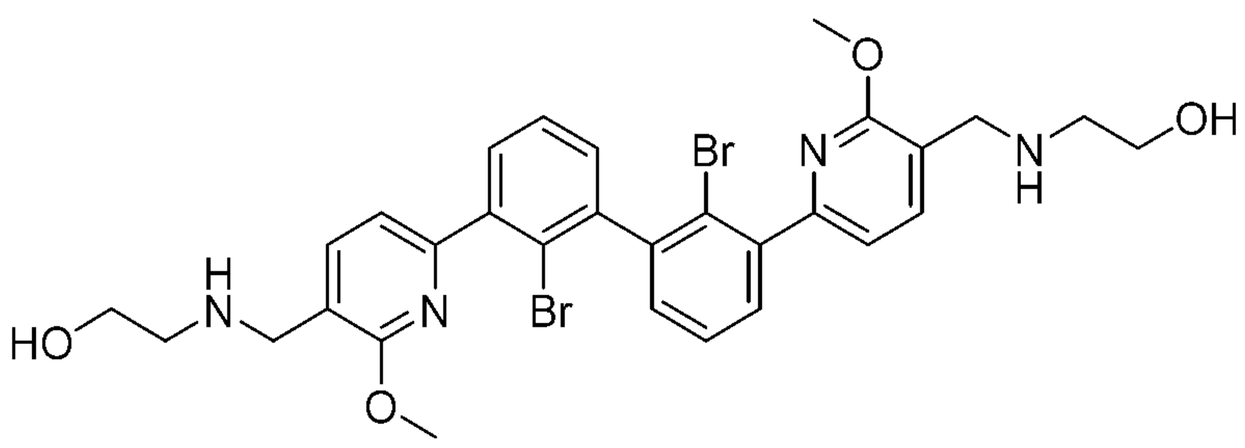
編號	結構
77	
78	
79	
80	
81	
82	

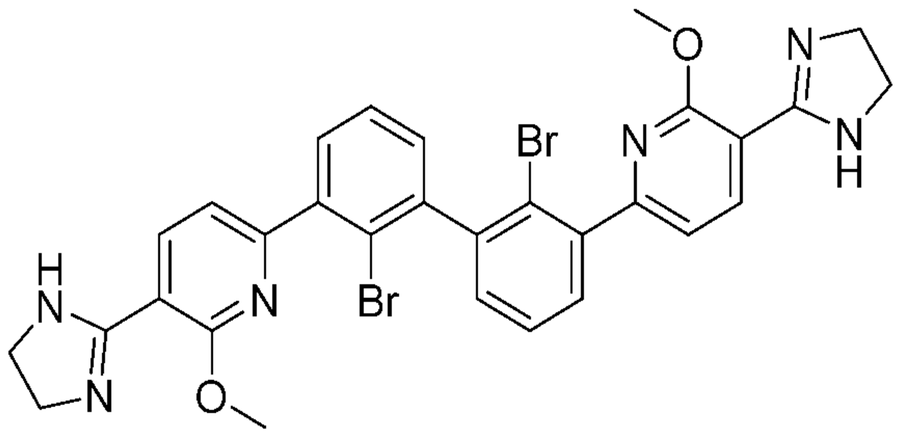
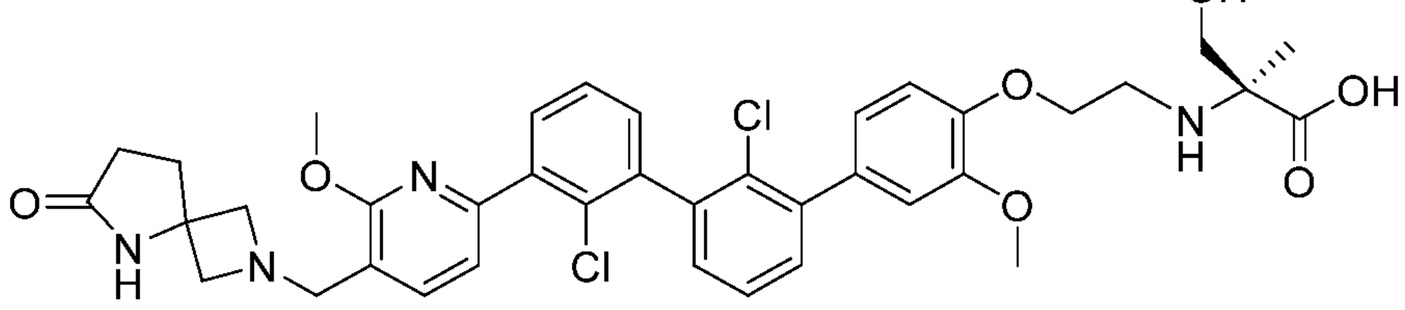
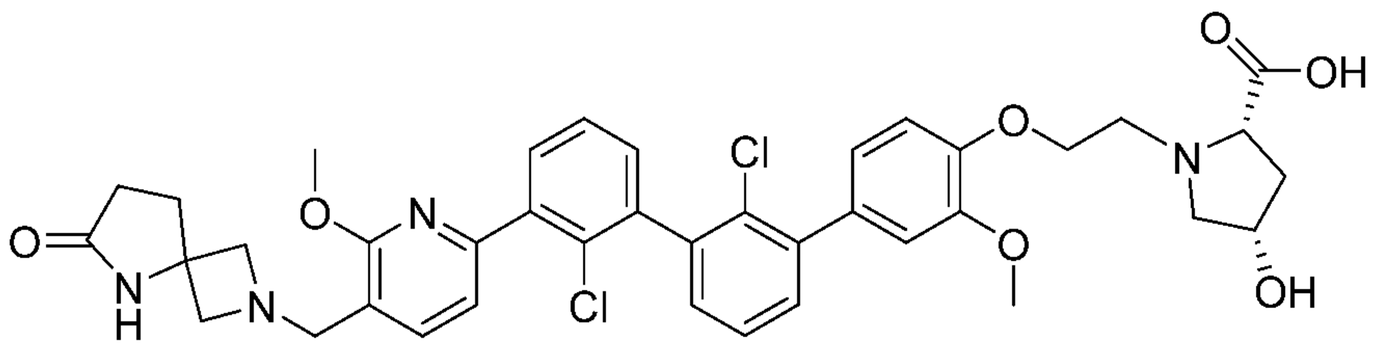
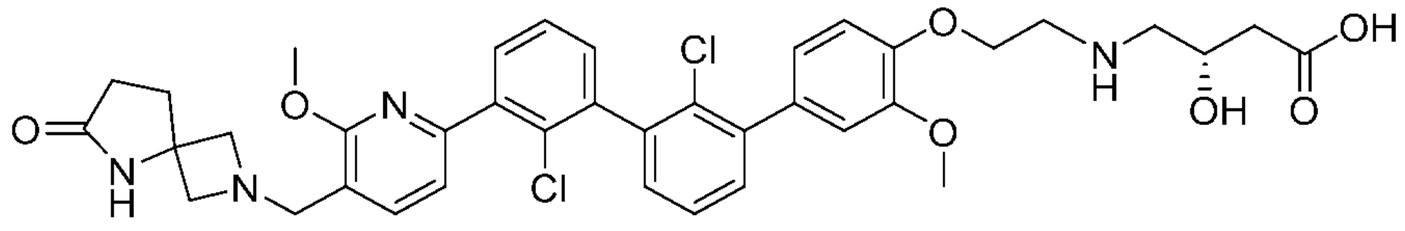
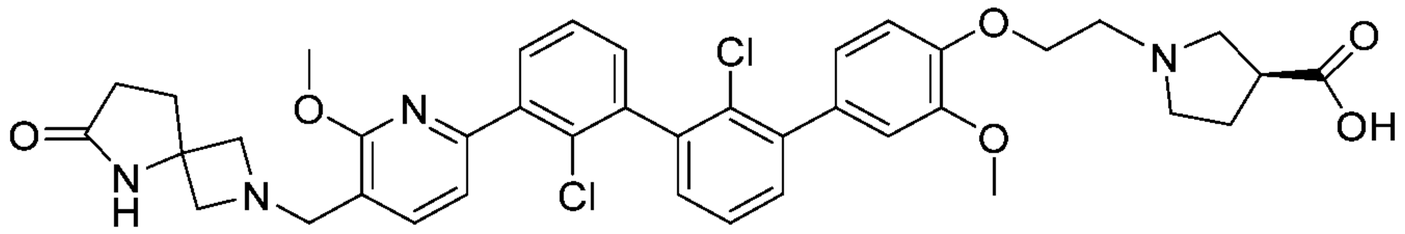
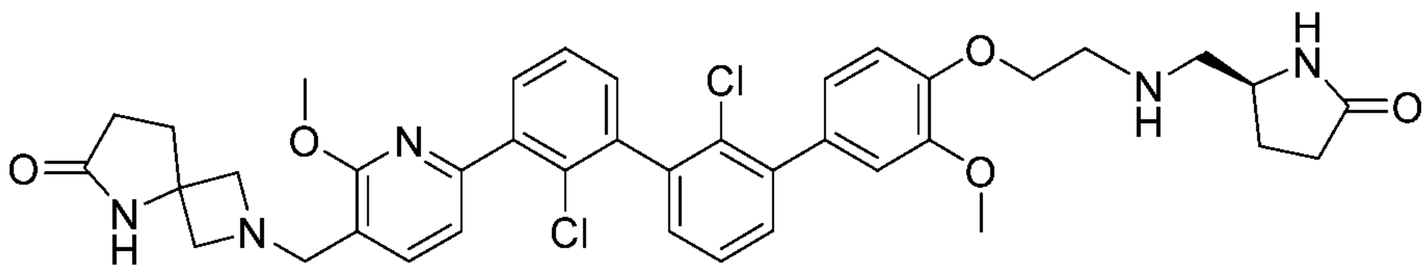
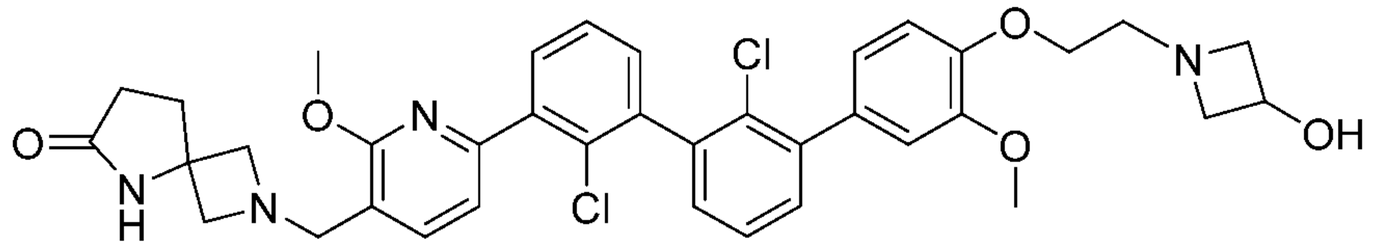
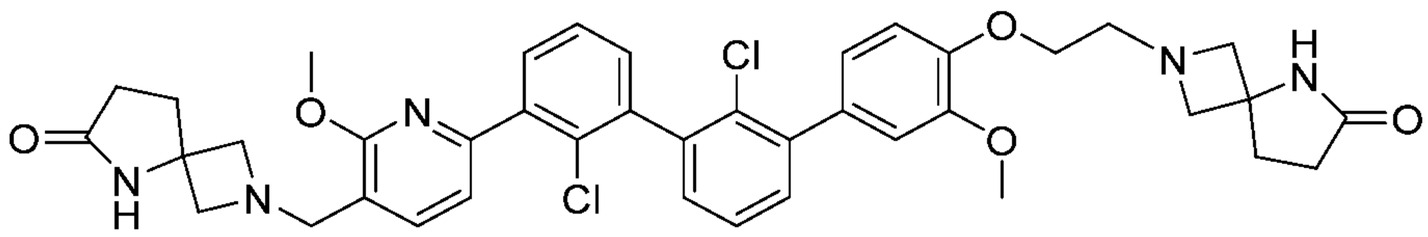
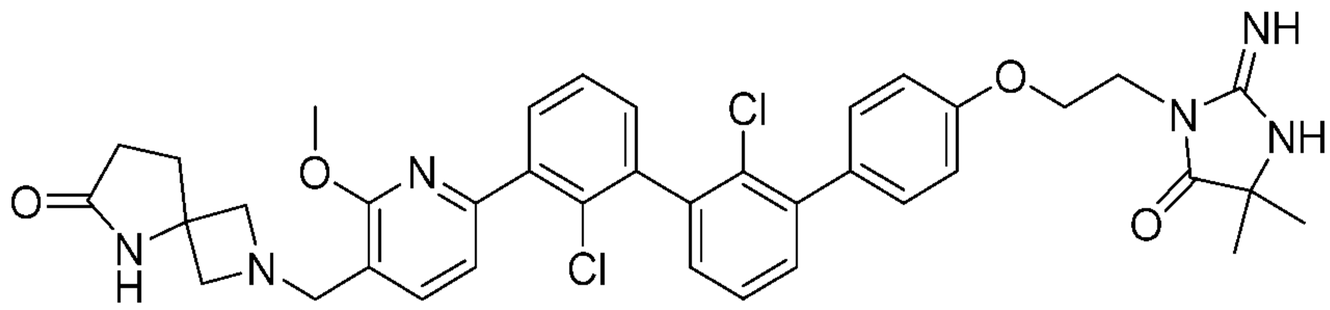
編號	結構
83	
84	
85	
86	
87	
88	

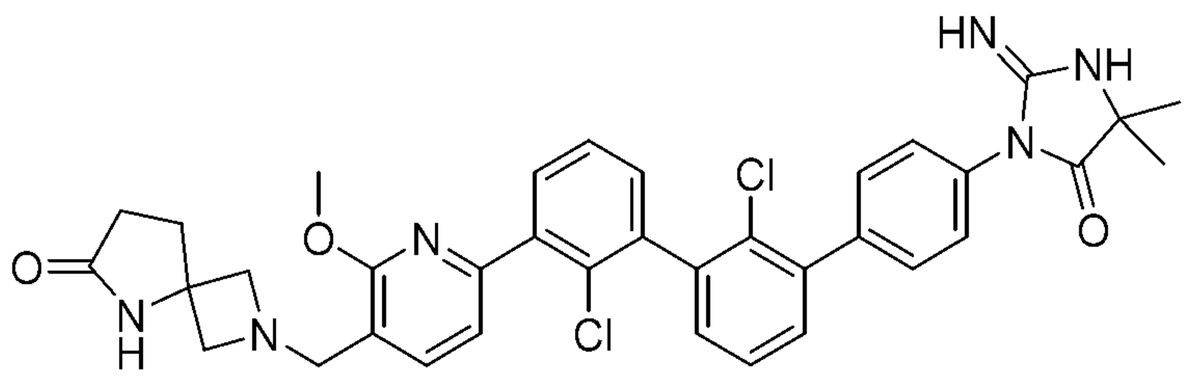
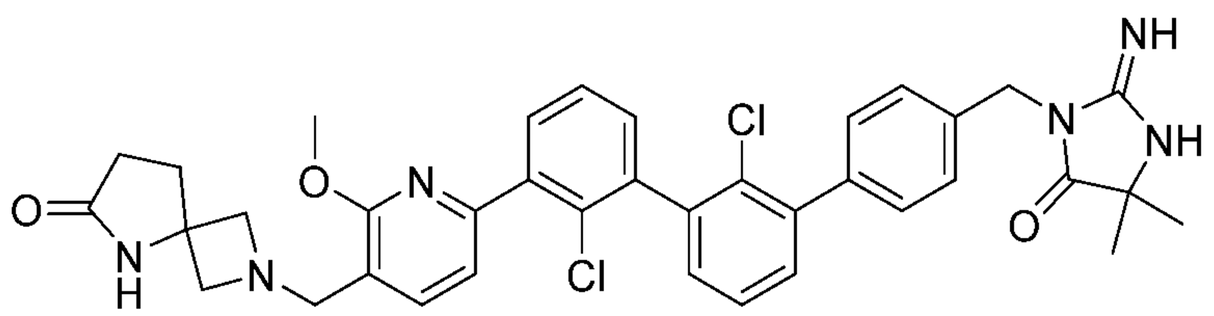
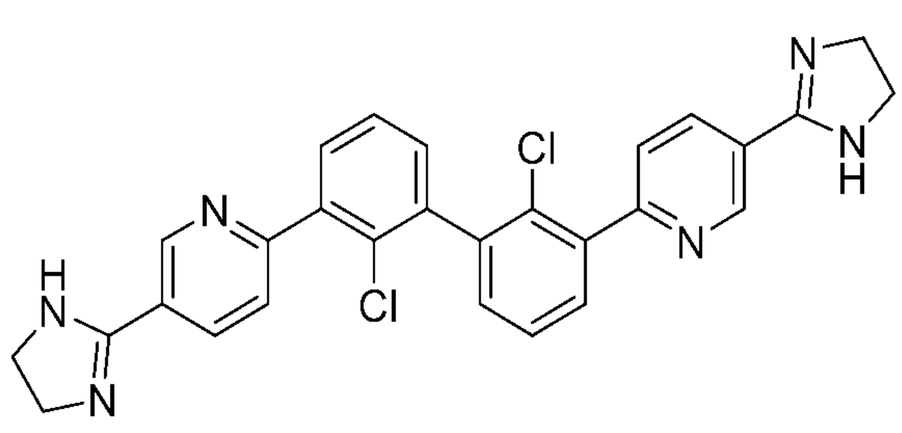
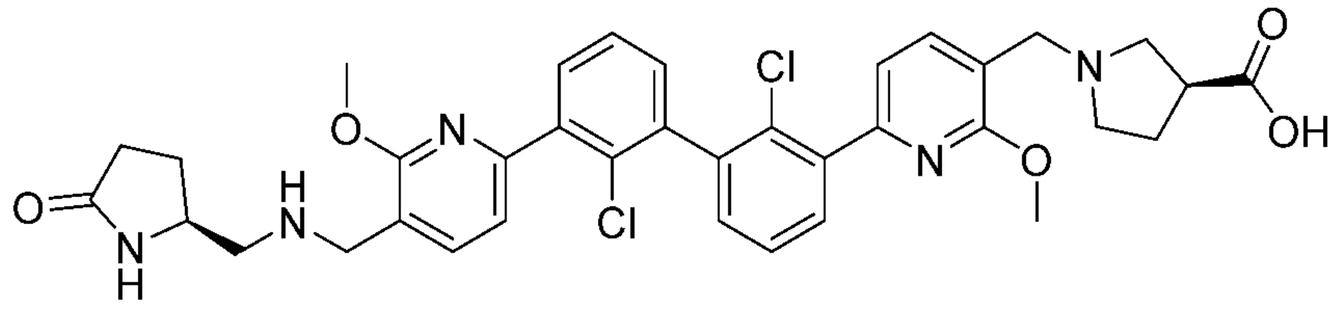
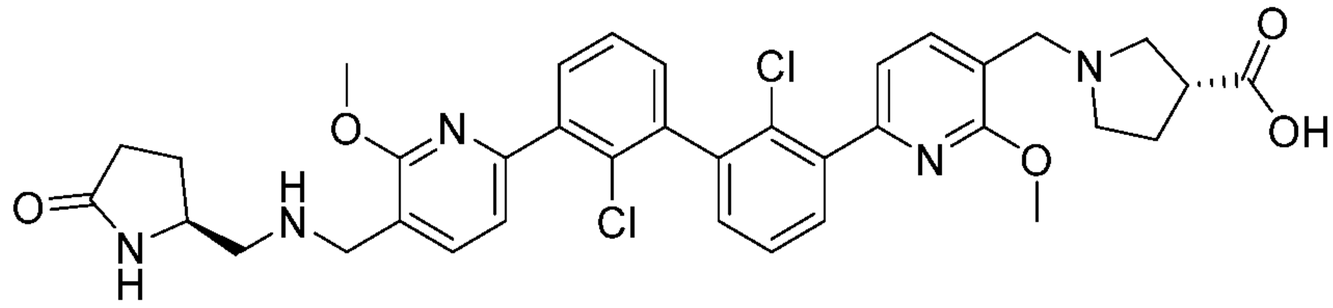
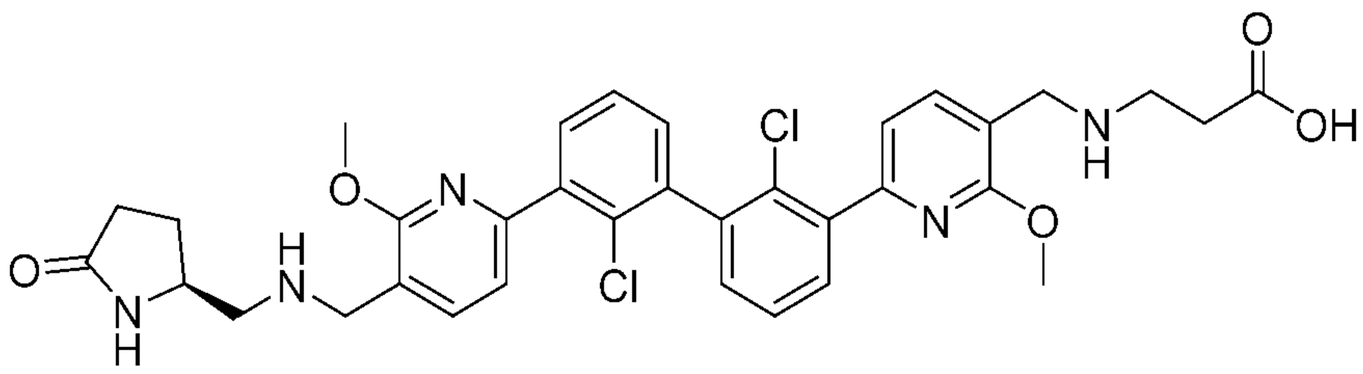
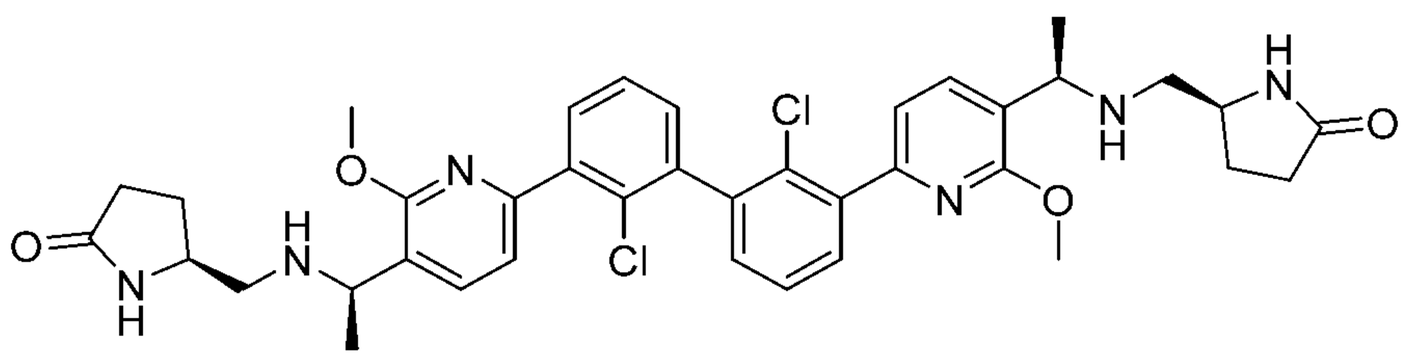
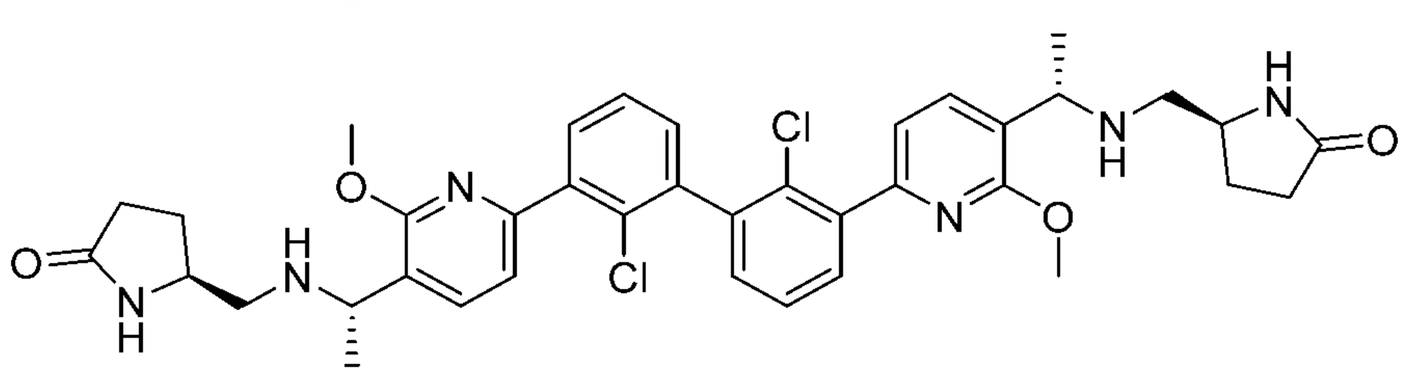
編號	結構
89	
90	
91	
92	
93	
94	

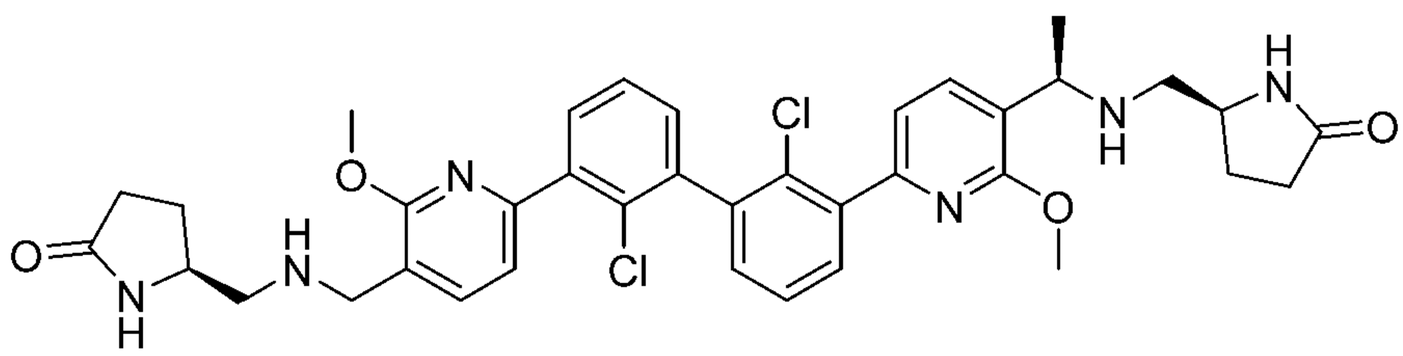
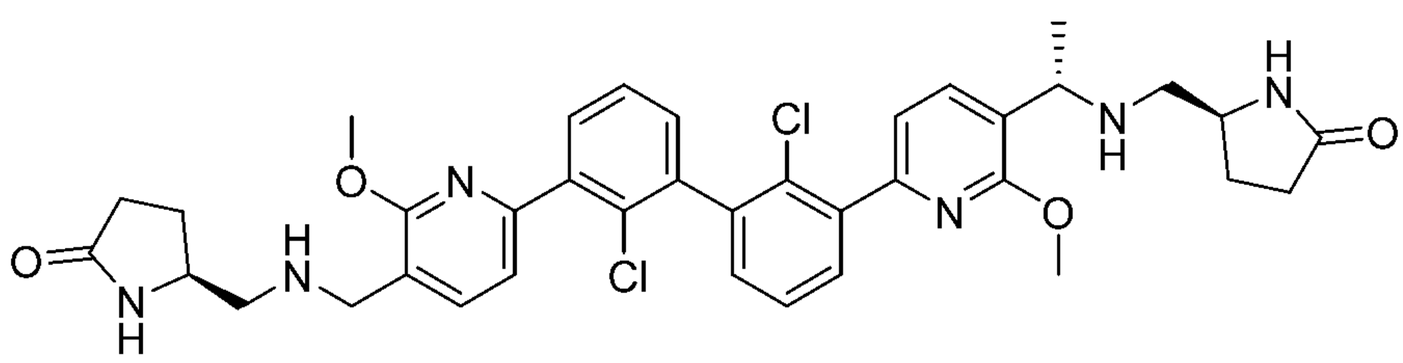
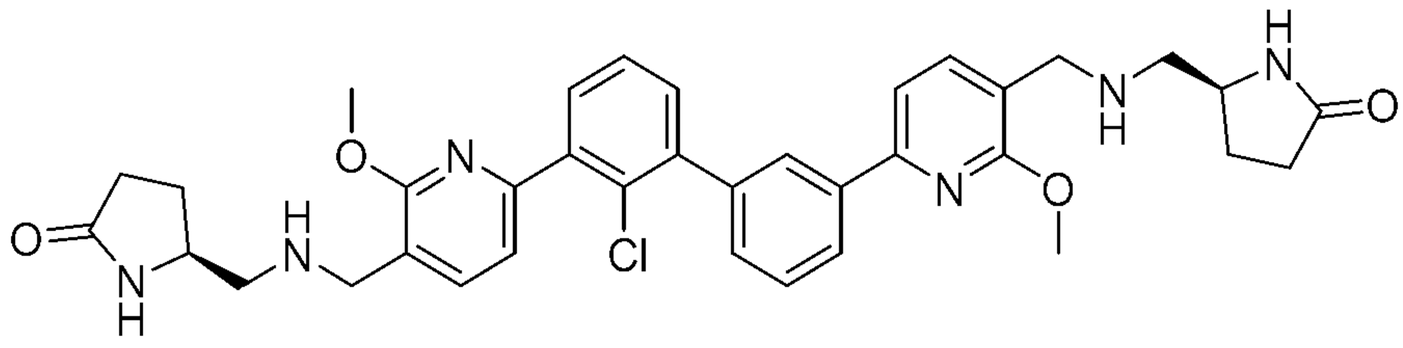
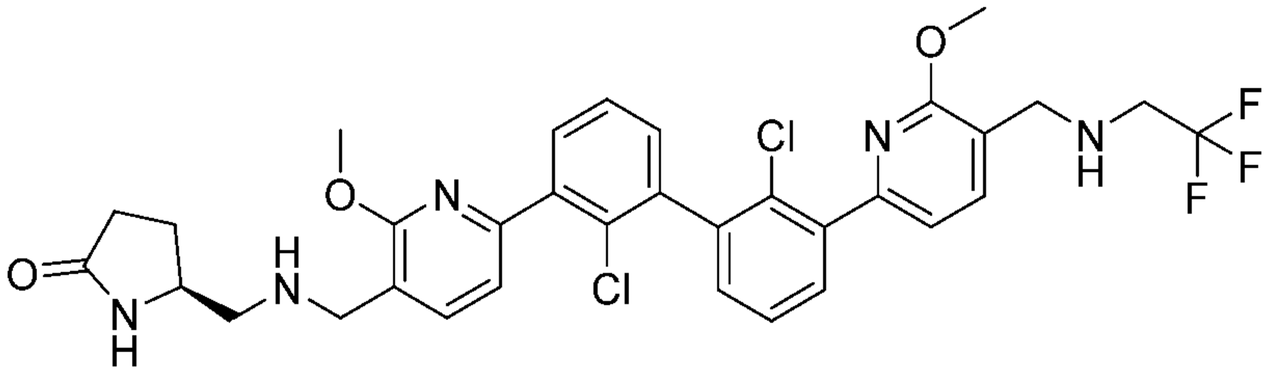
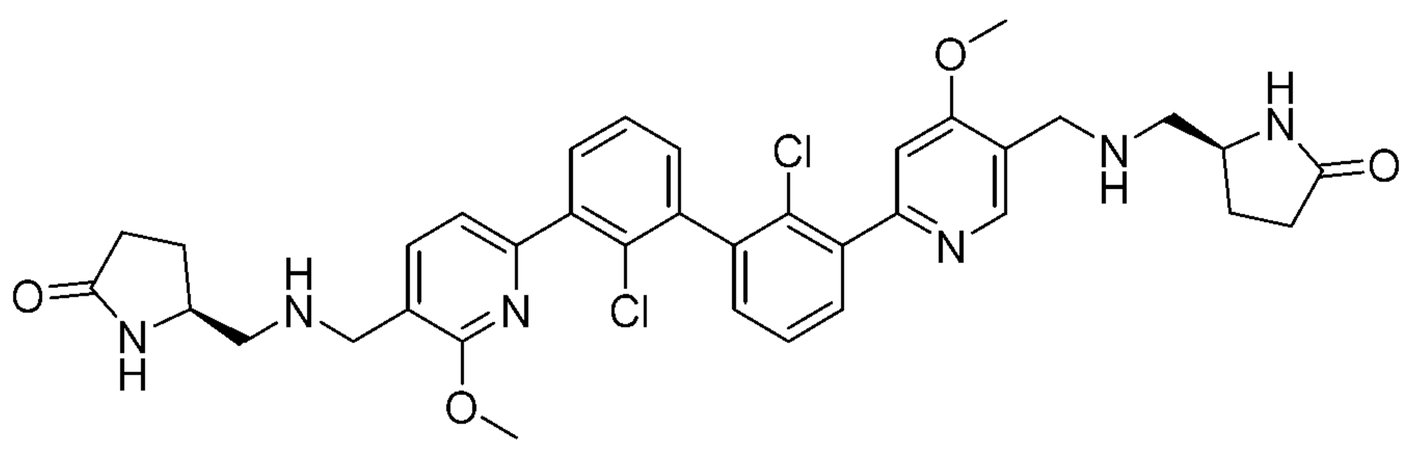
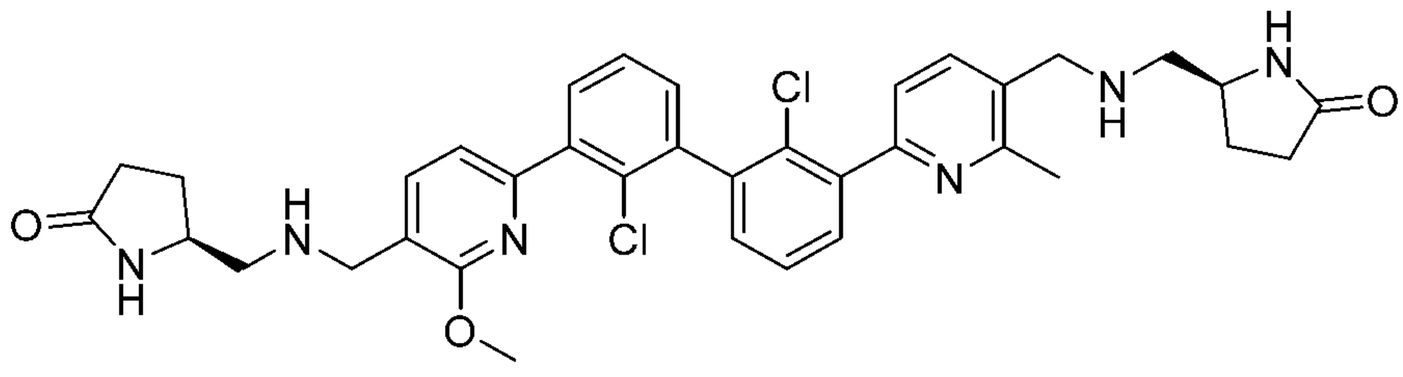
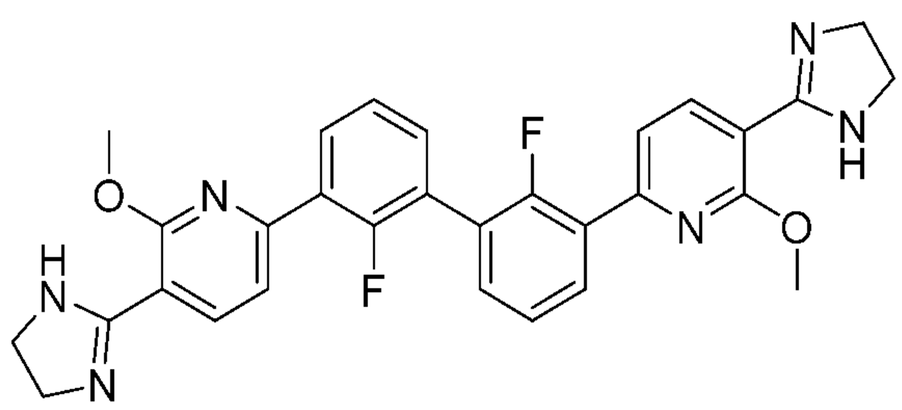
編號	結構
95	
96	
97	
98	
99	
100	

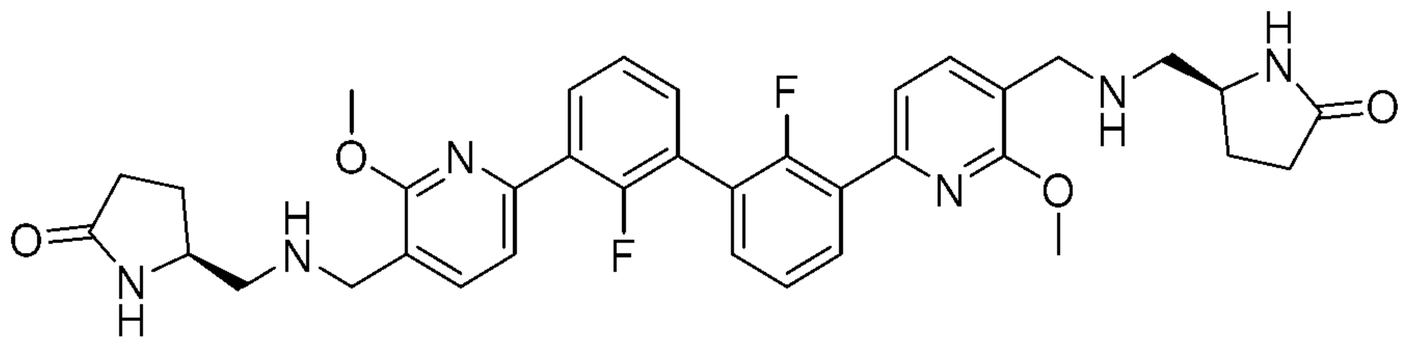
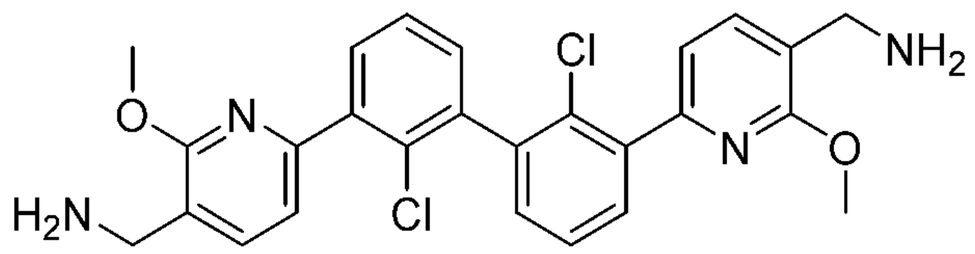
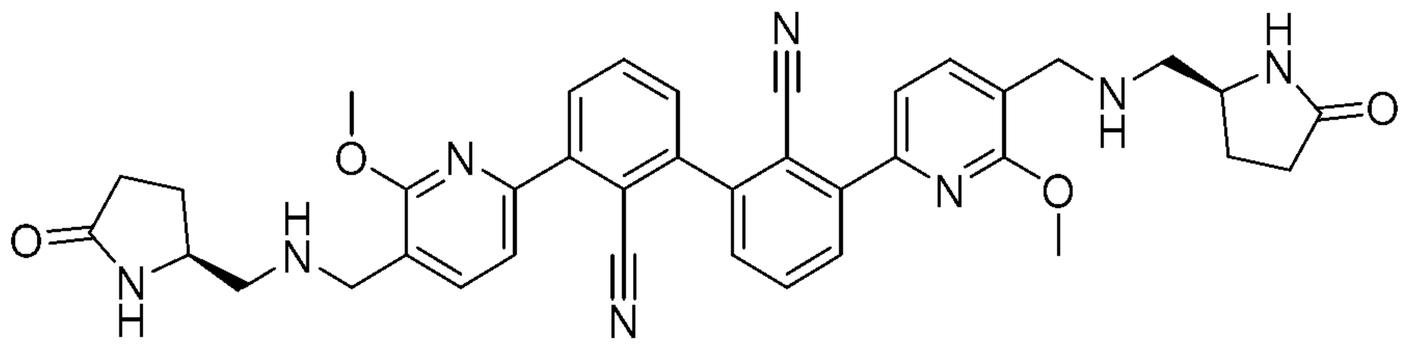
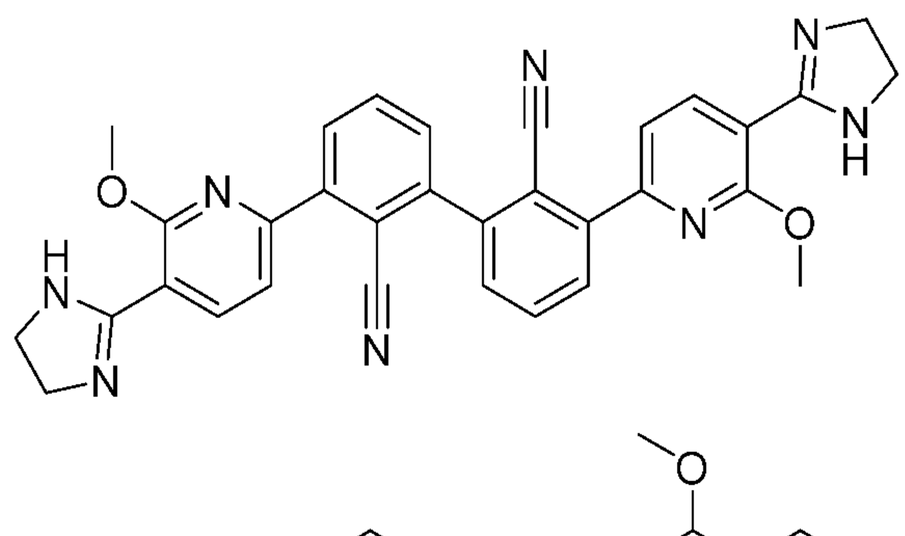
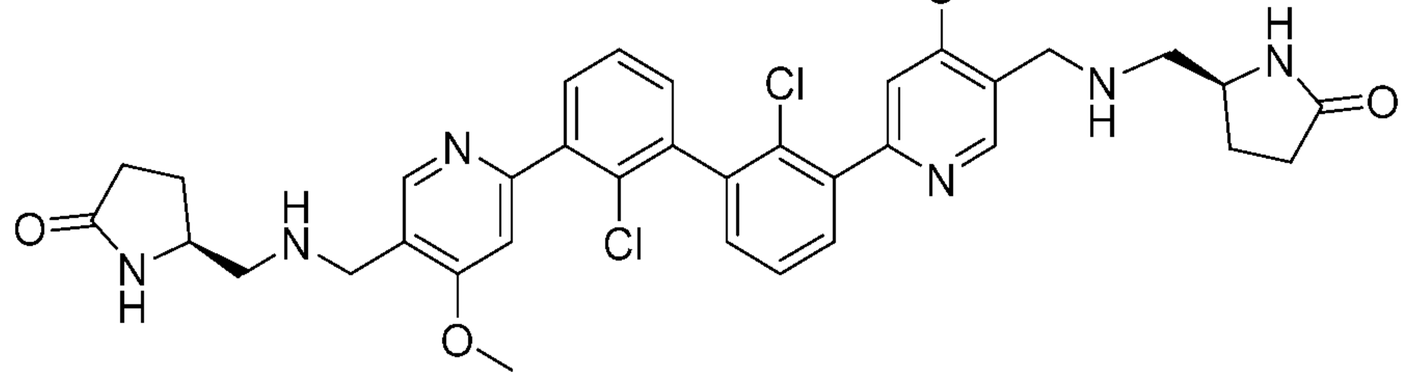
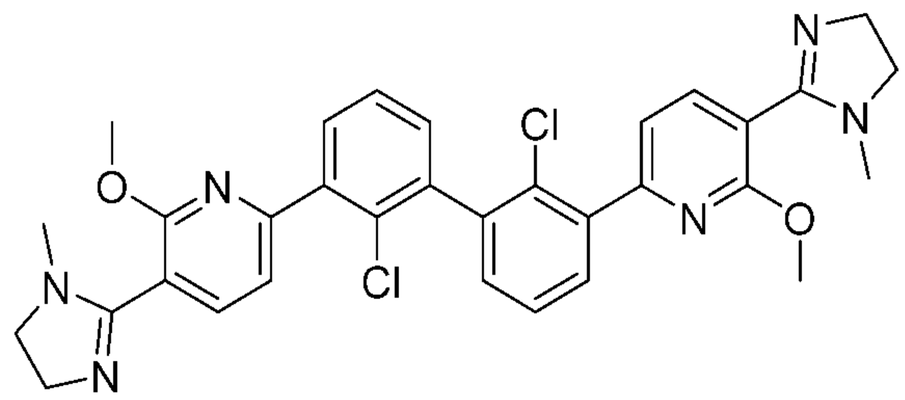
編號	結構
101	
102	
103	
104	
105	
106	

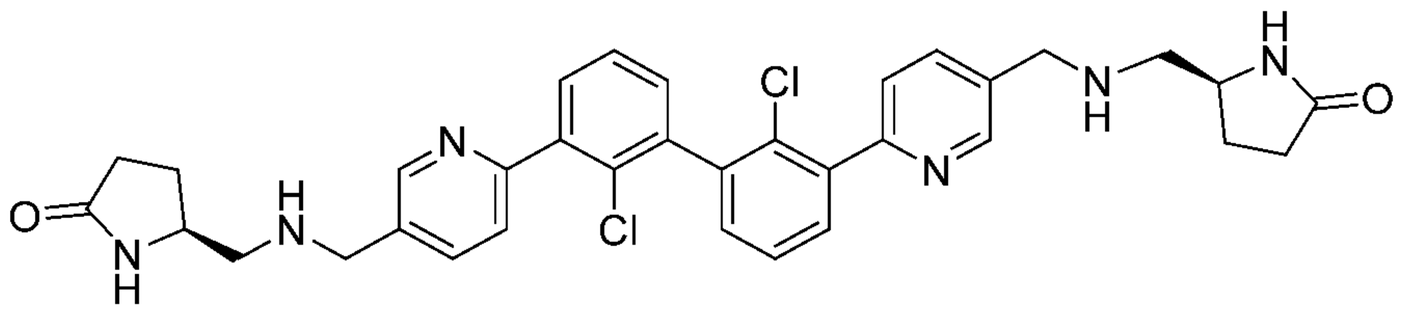
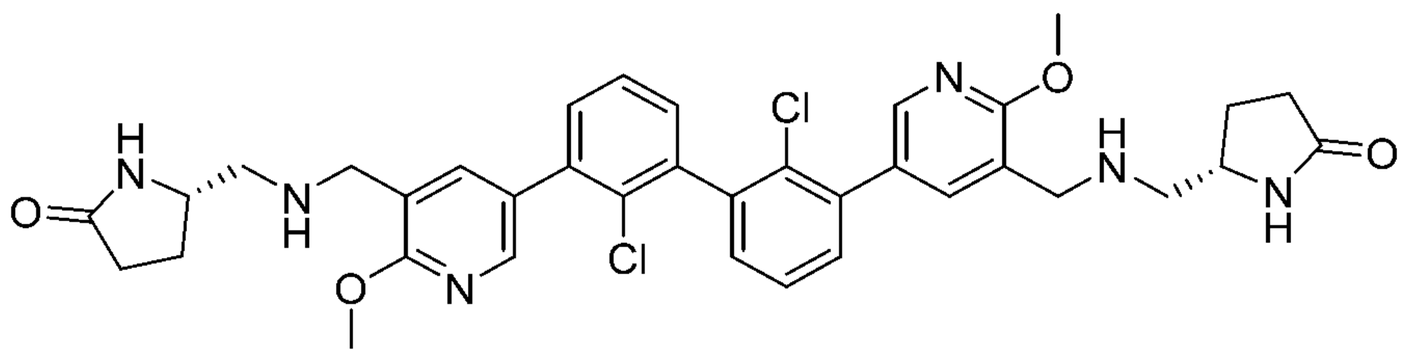
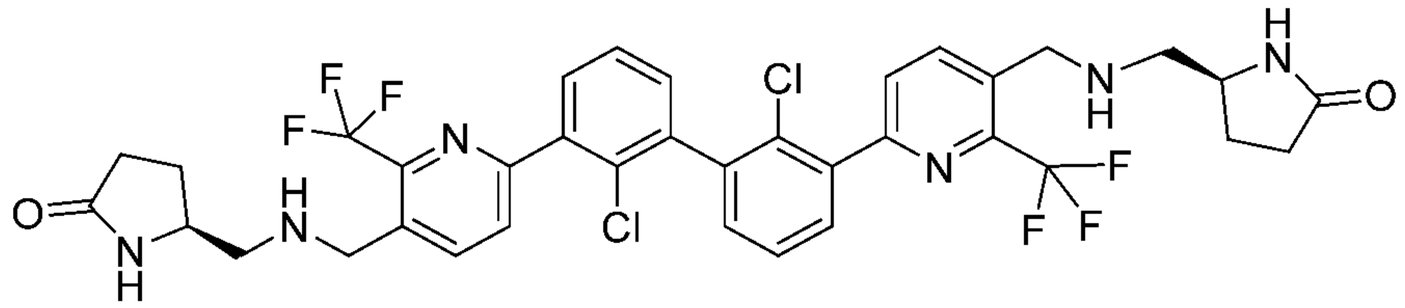
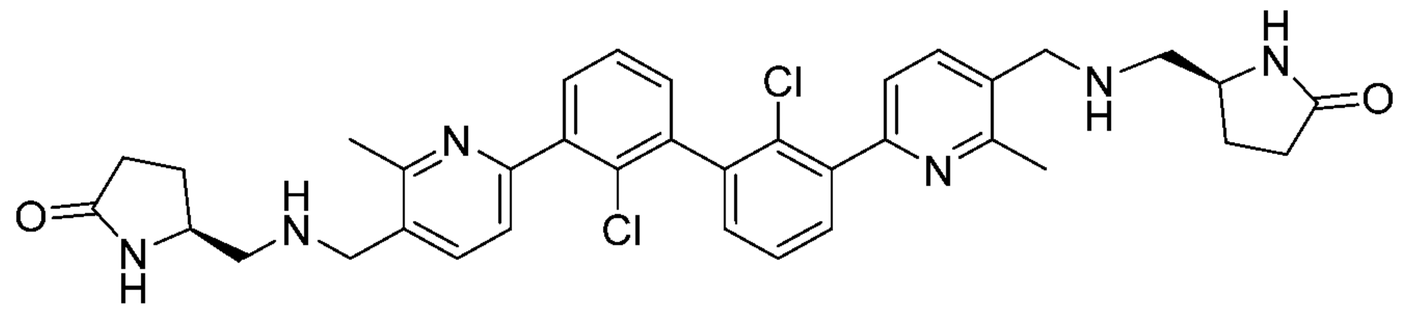
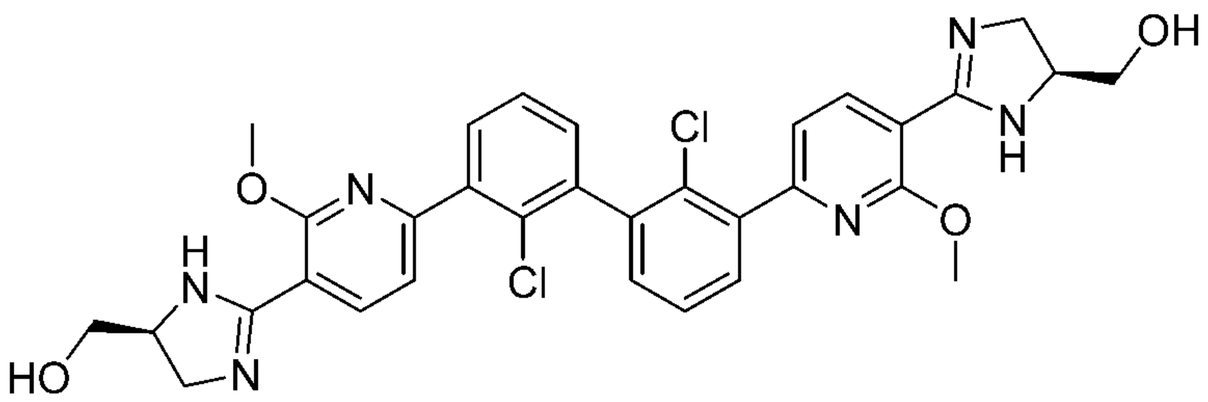
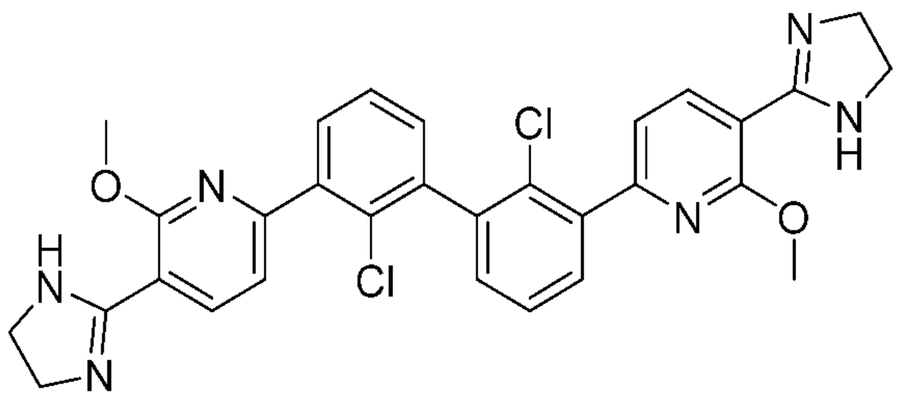
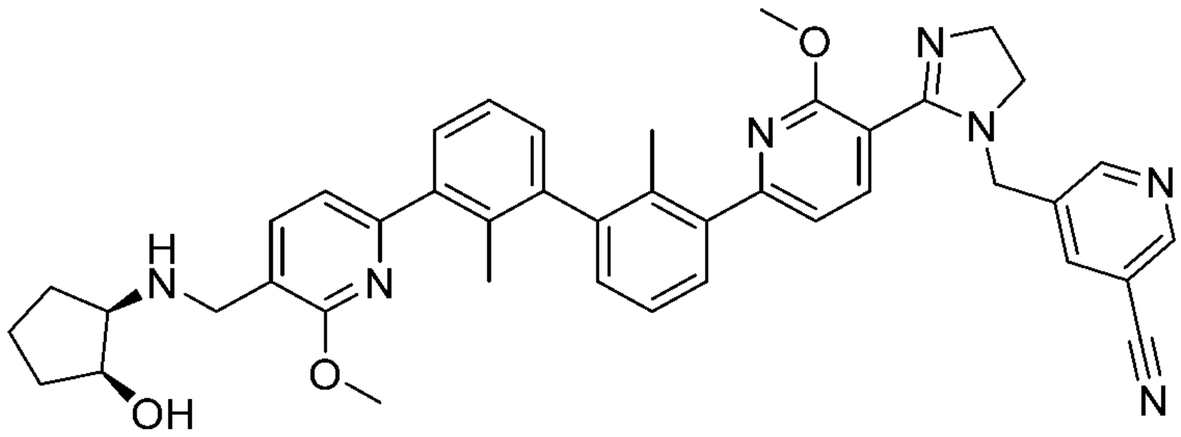
編號	結構
107	
108	
109	
110	
111	
112	

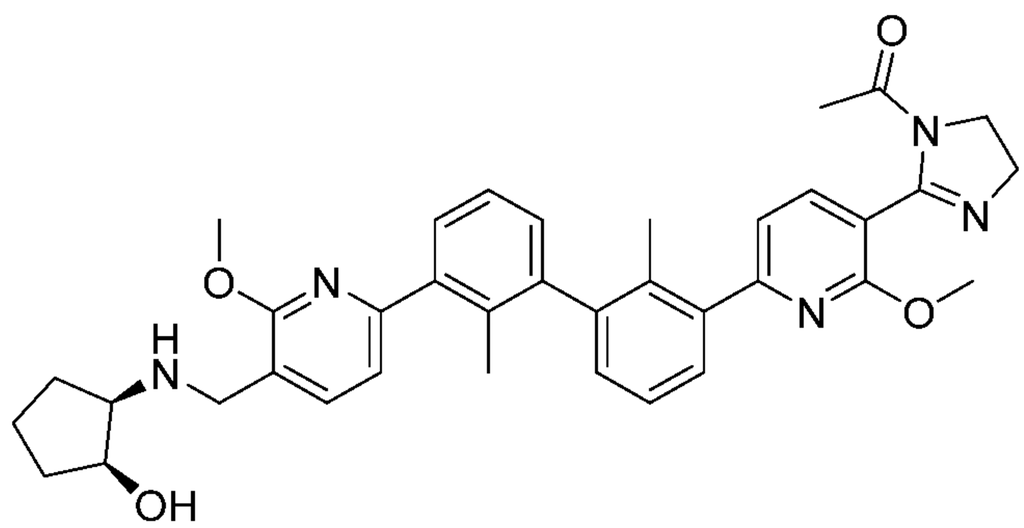
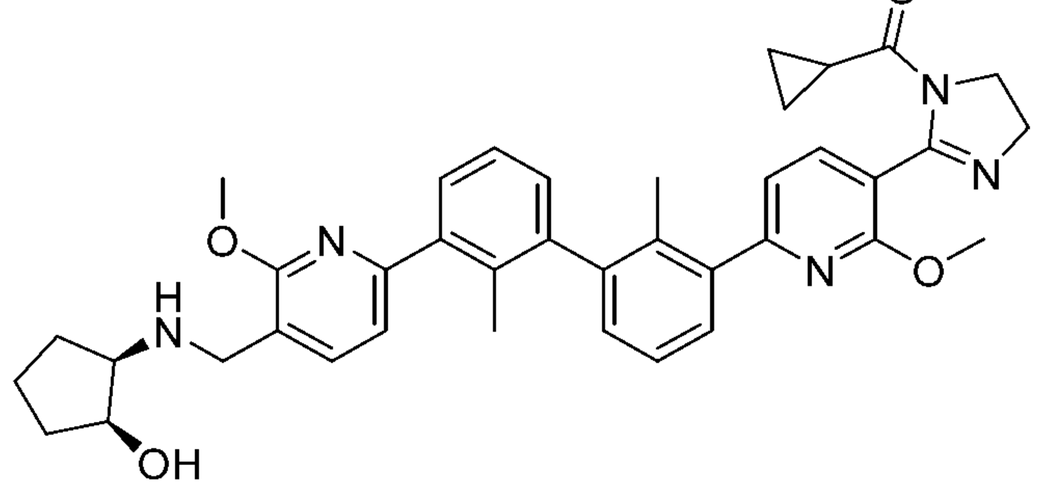
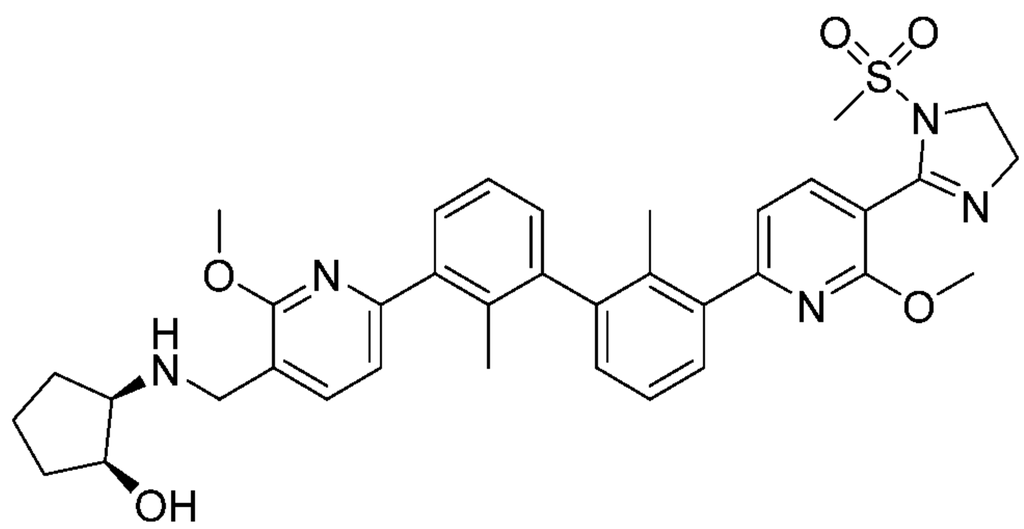
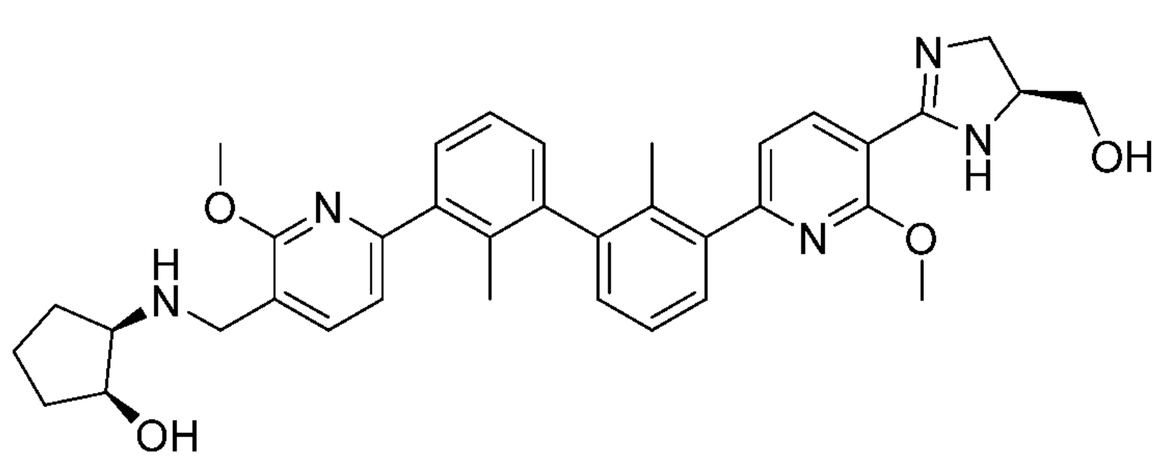
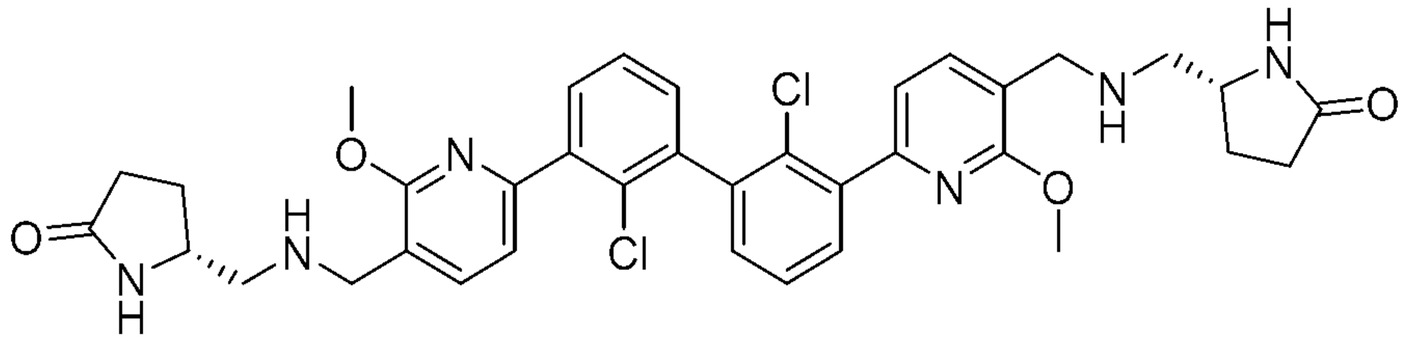
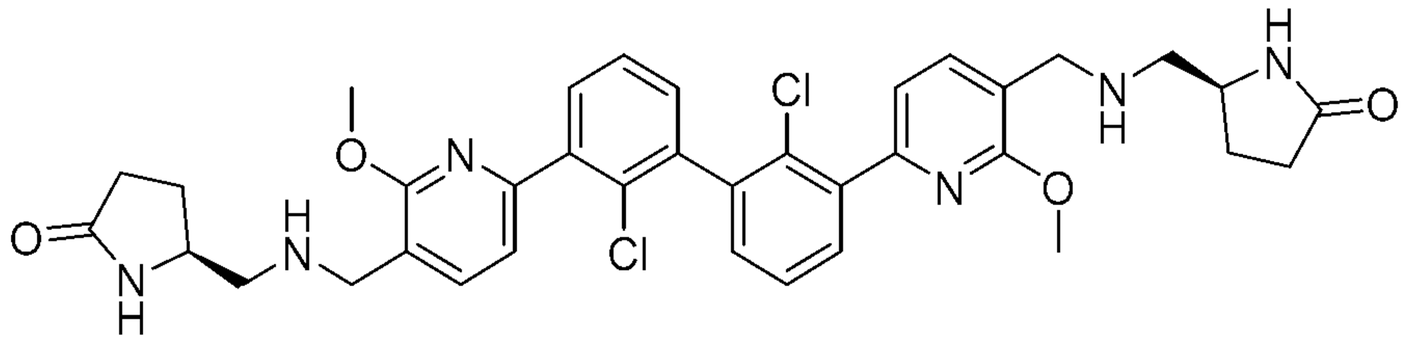
編號	結構
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

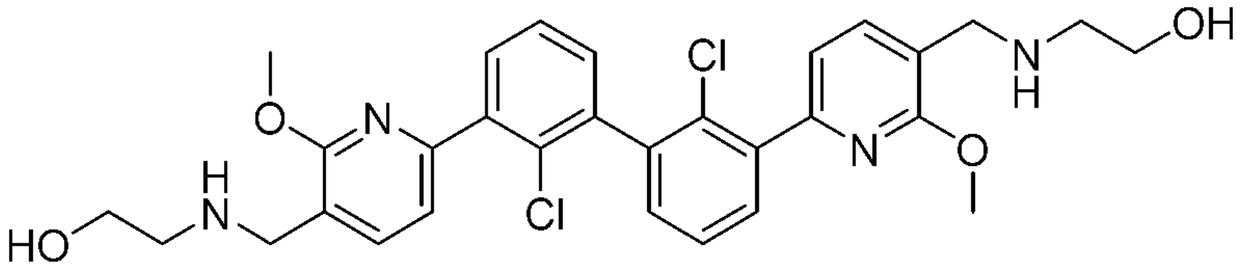
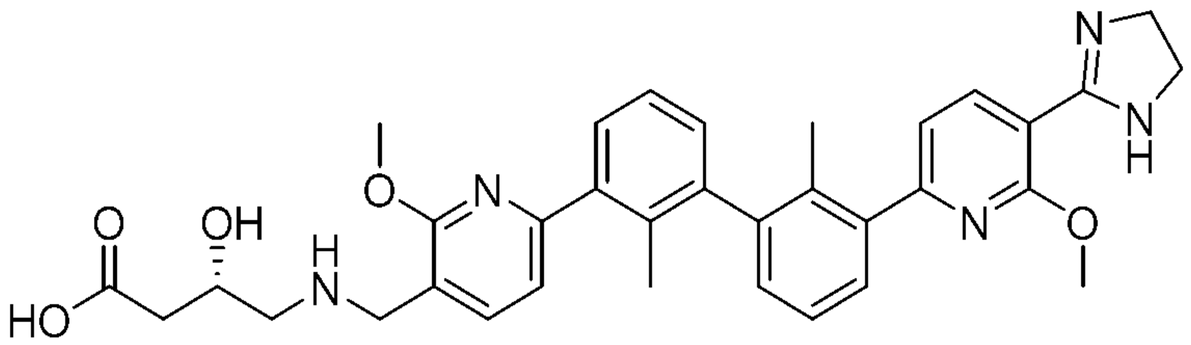
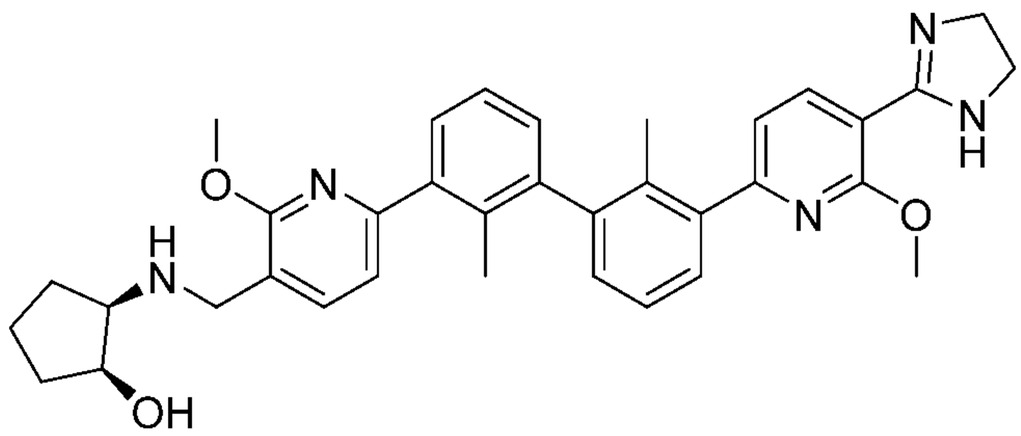
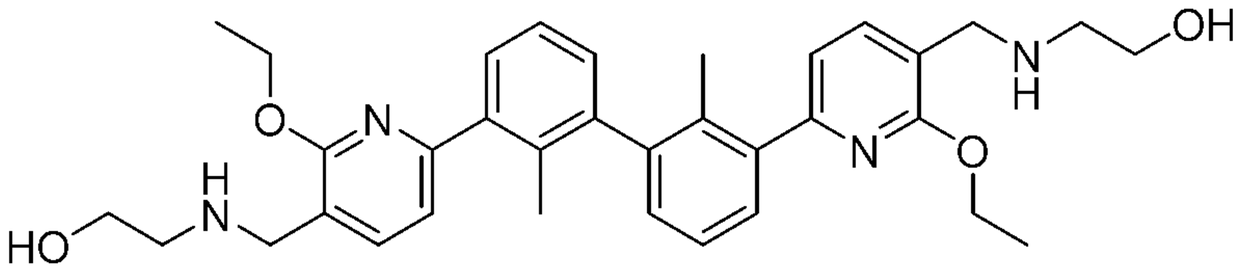
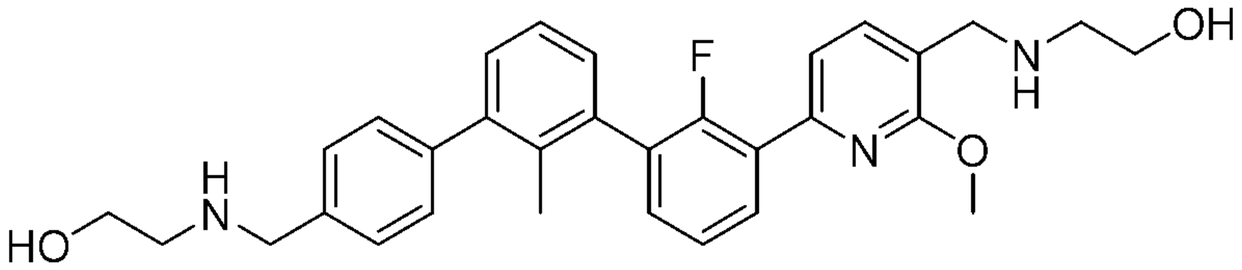
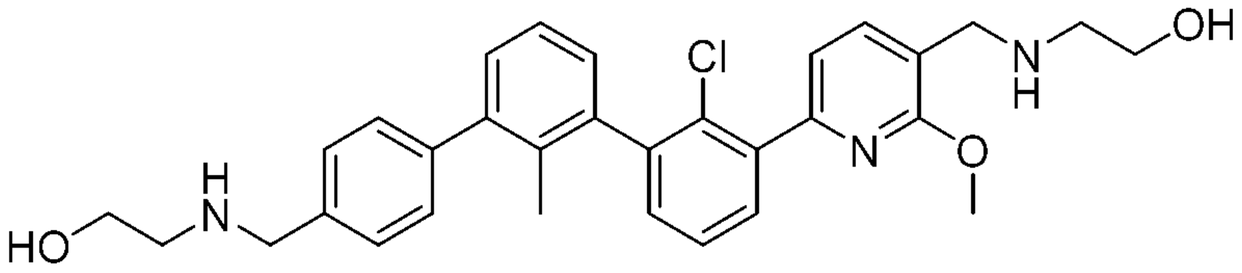
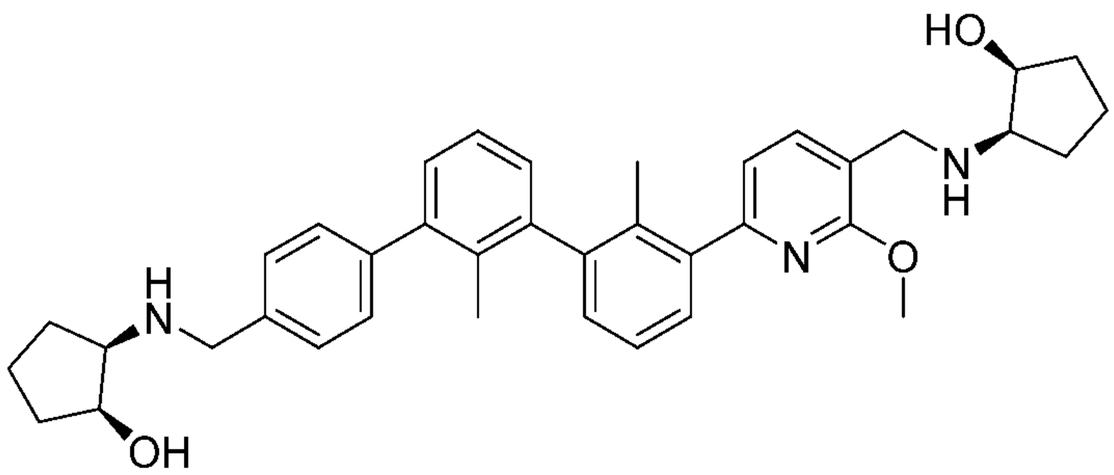
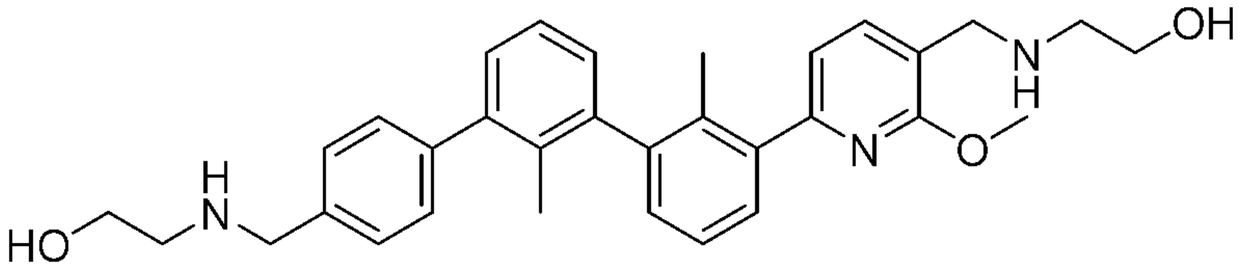
編號	結構
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

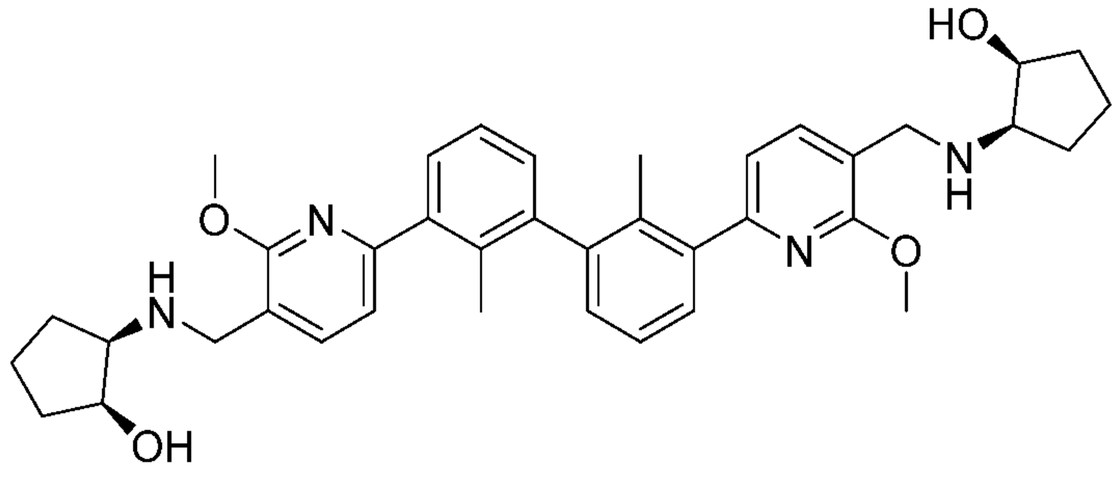
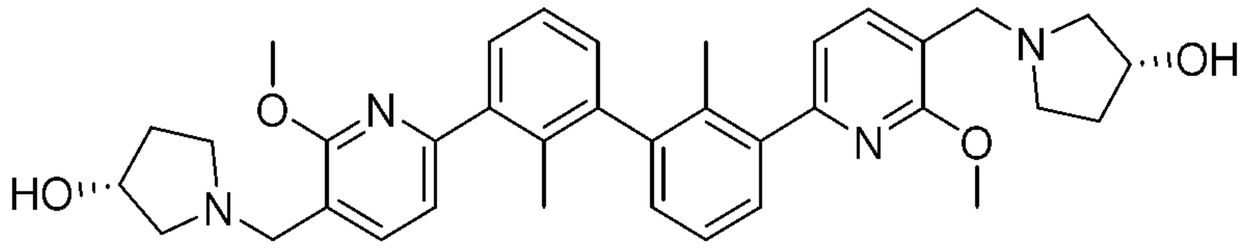
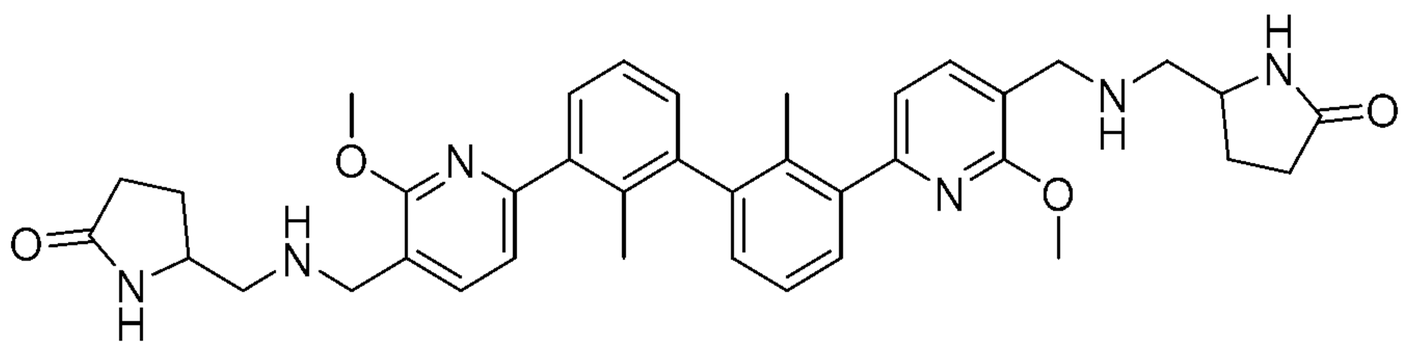
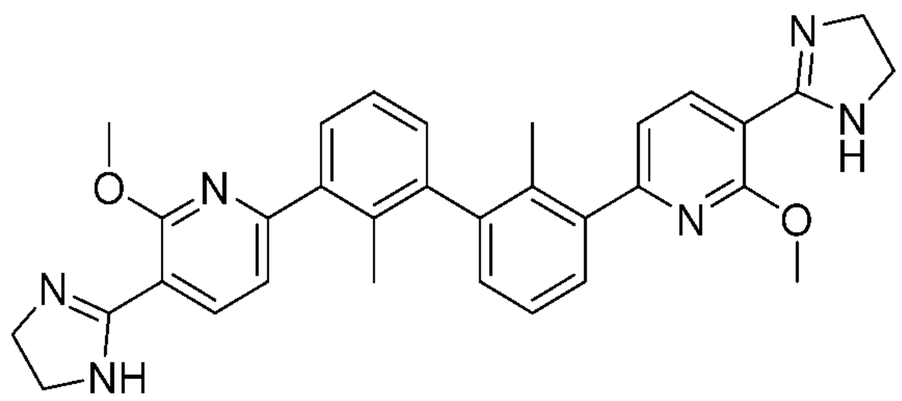
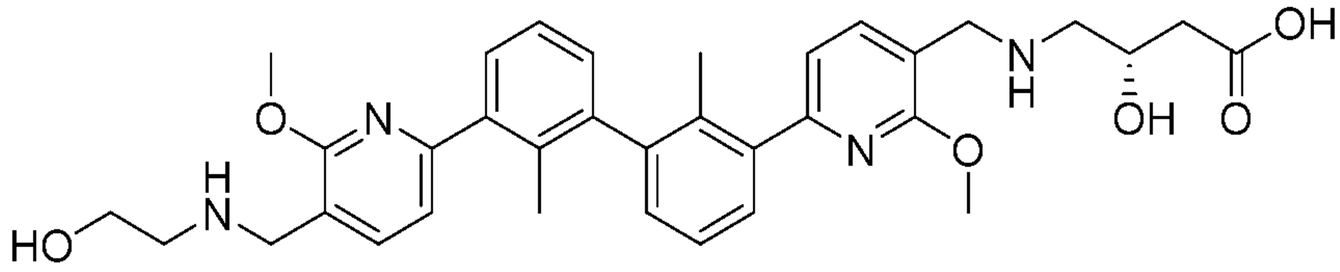
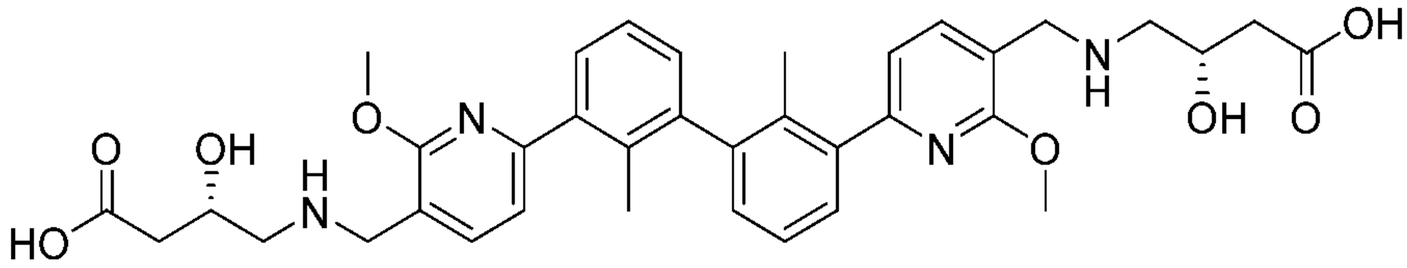
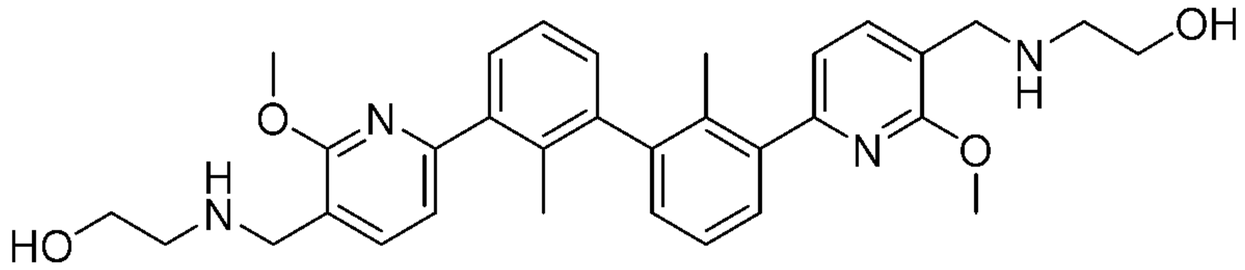
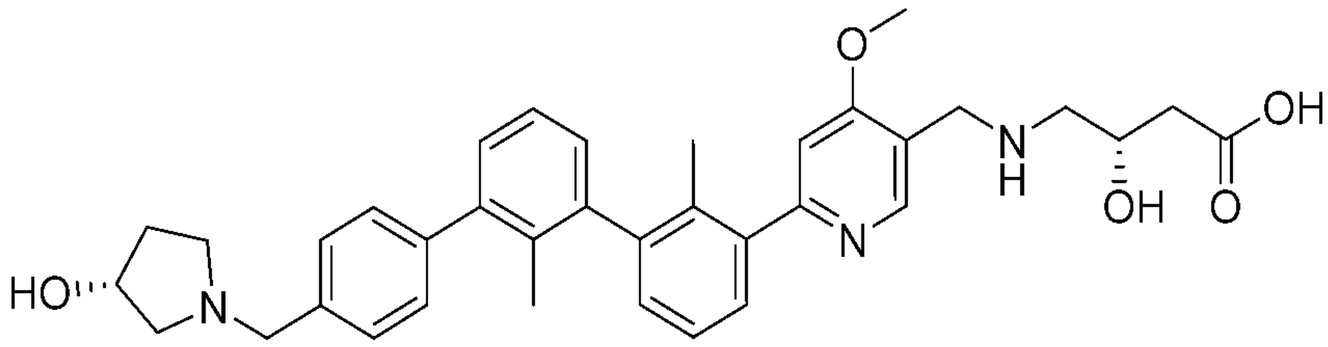
編號	結構
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

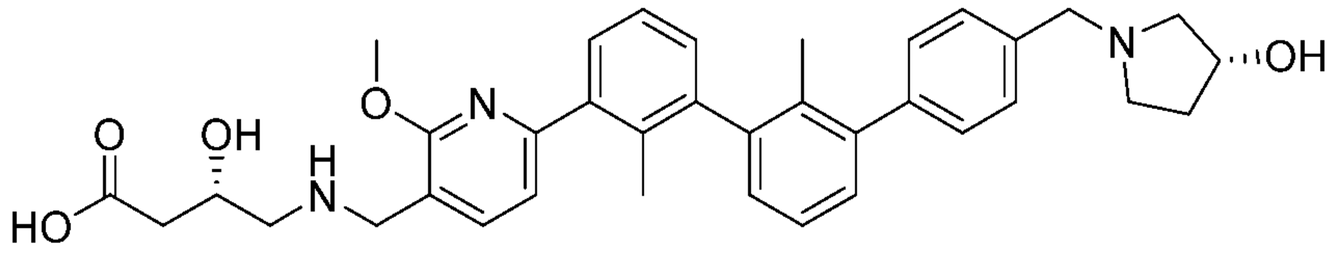
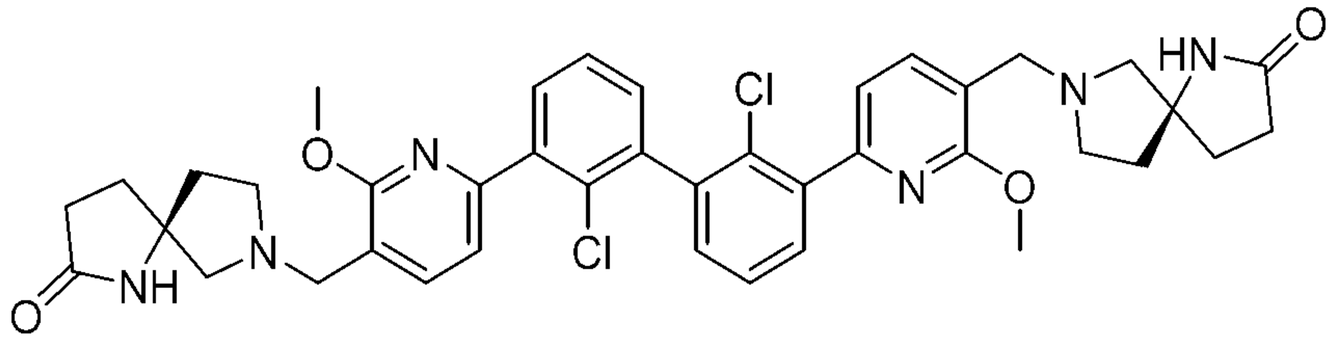
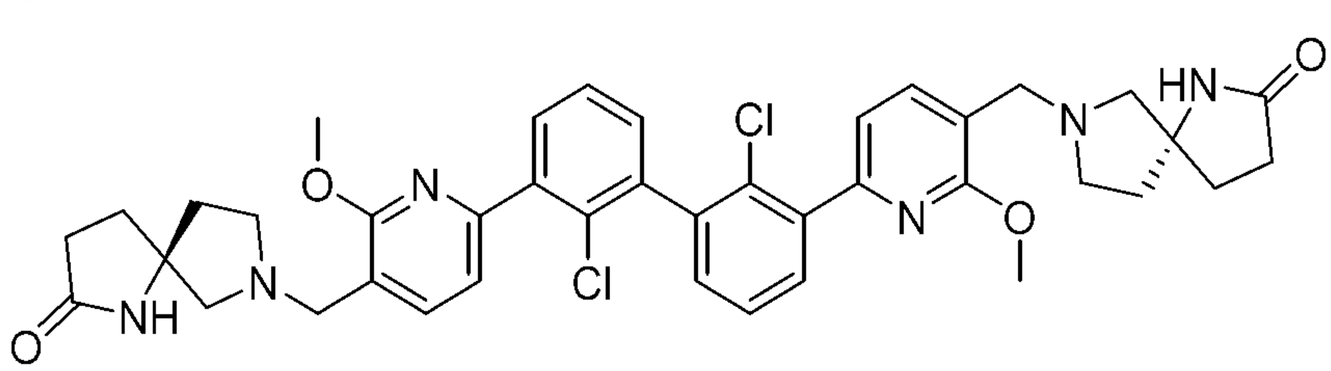
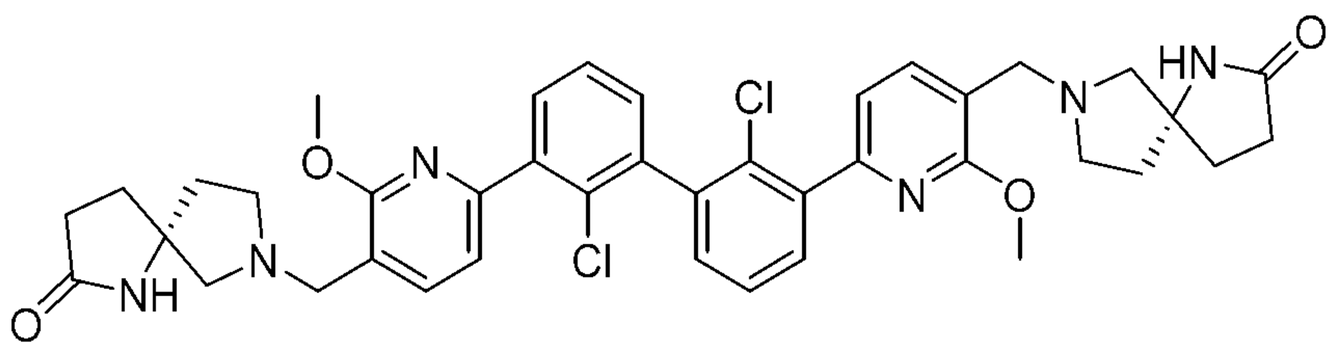
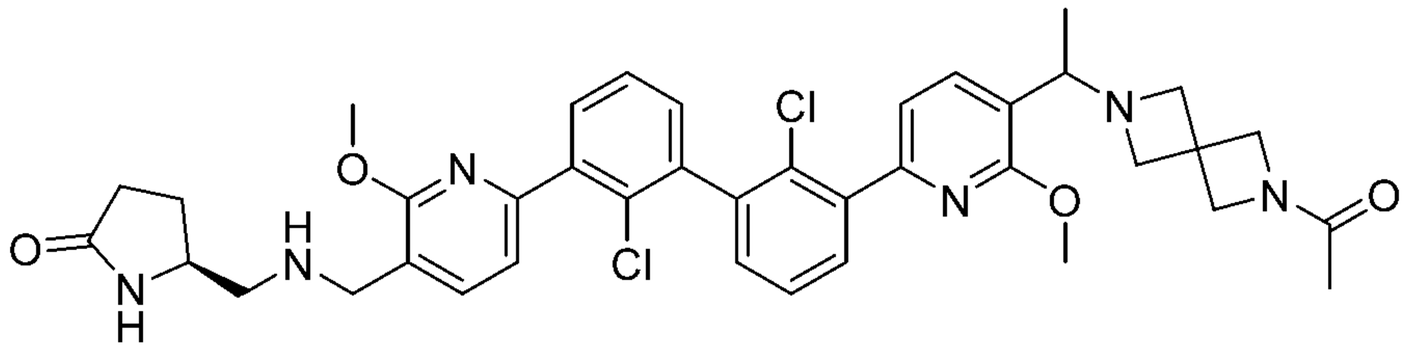
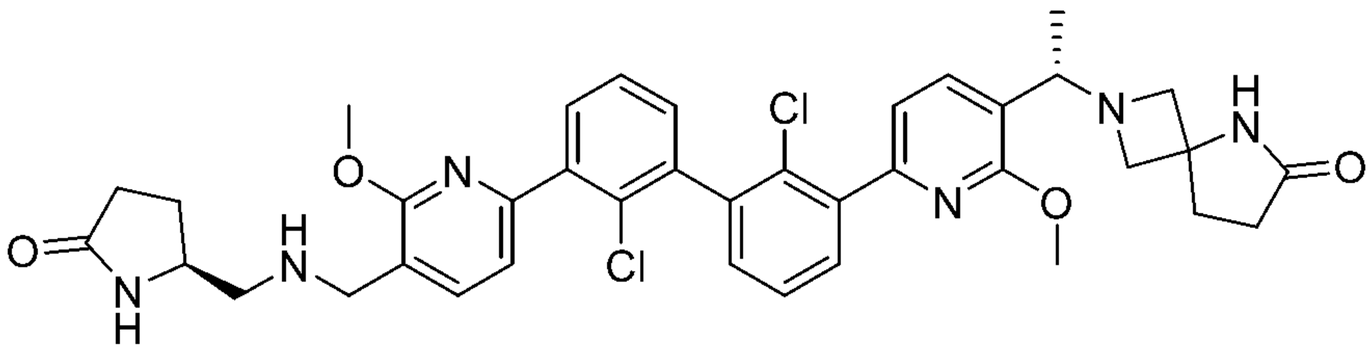
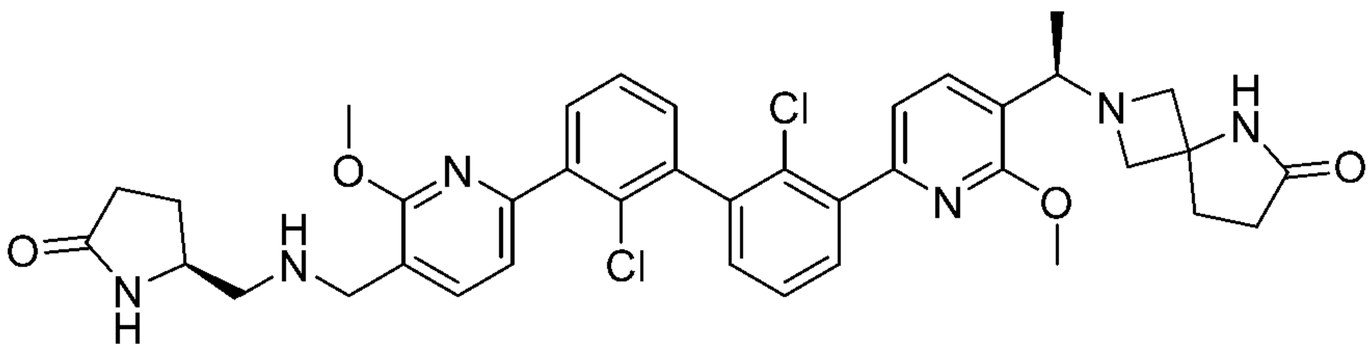
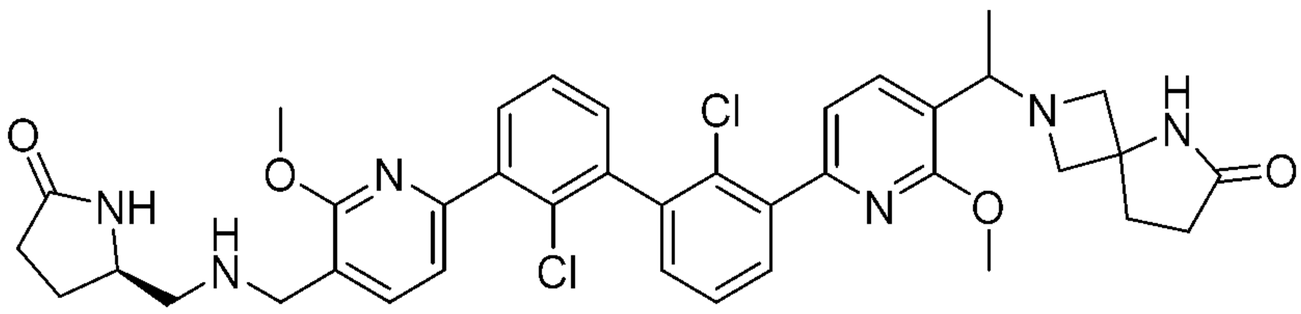
編號	結構
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

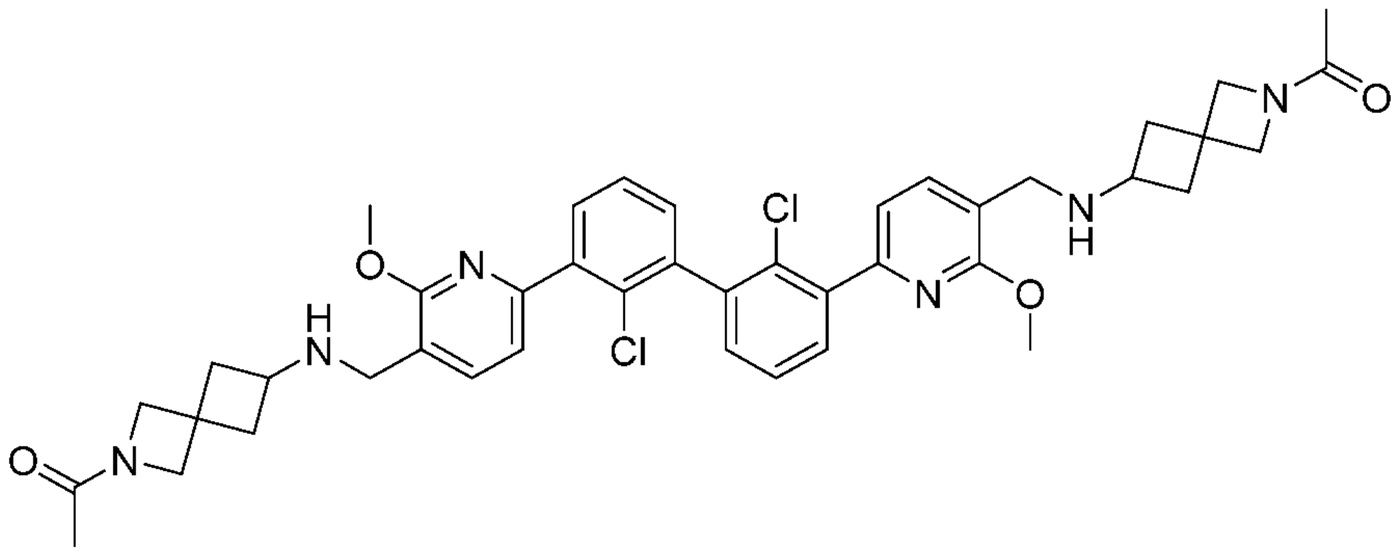
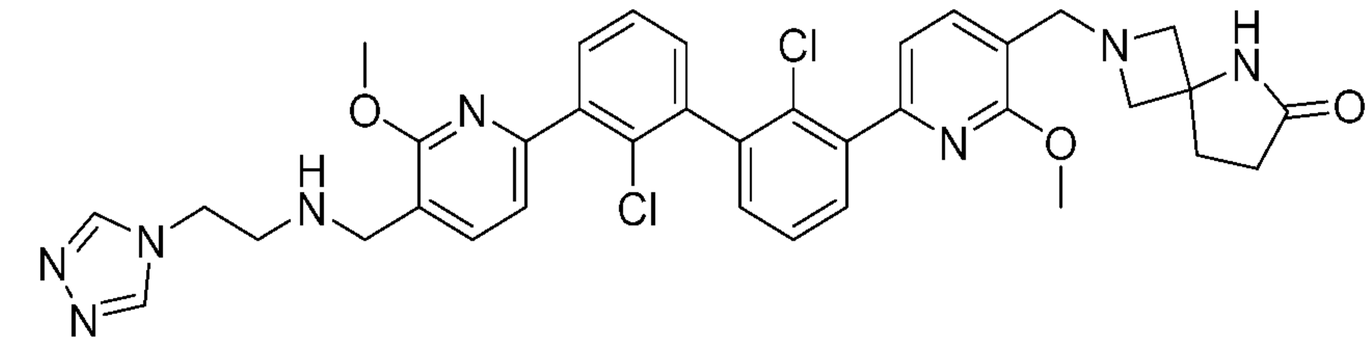
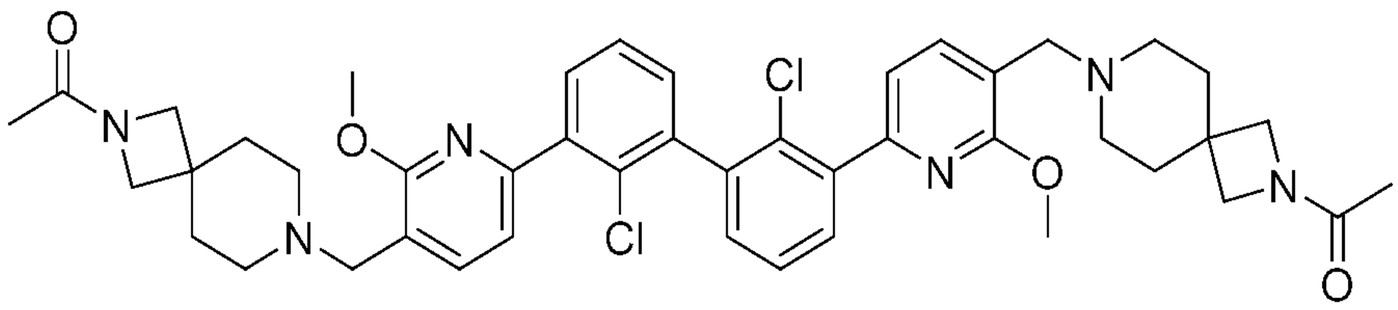
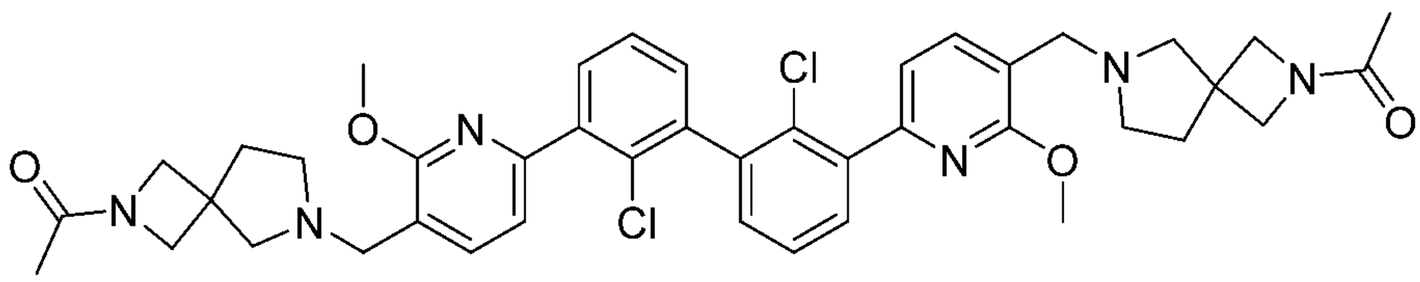
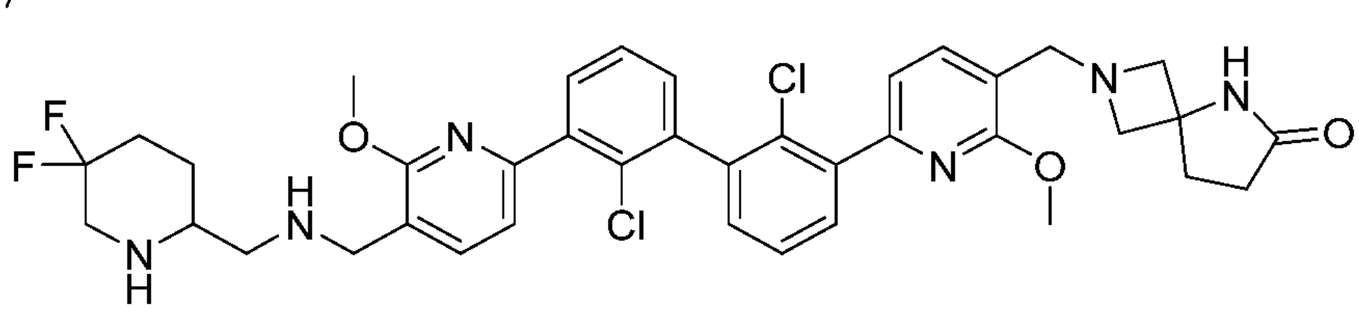
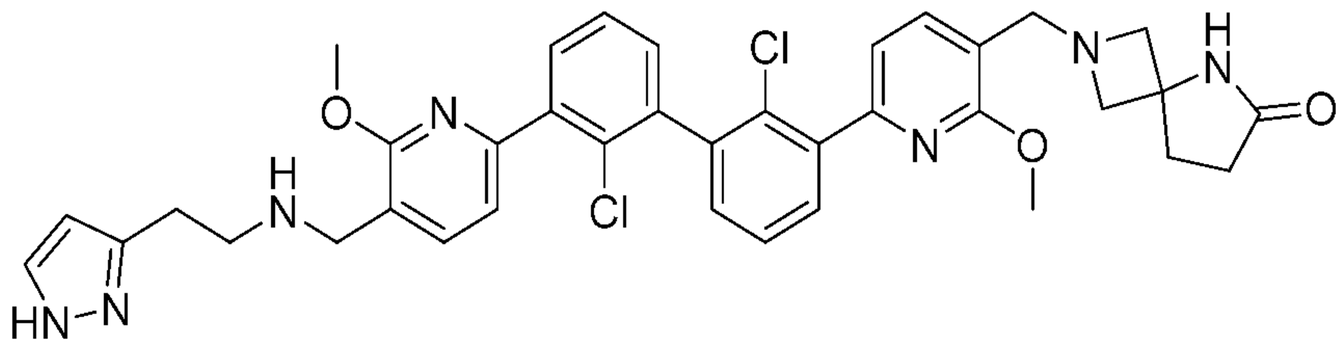
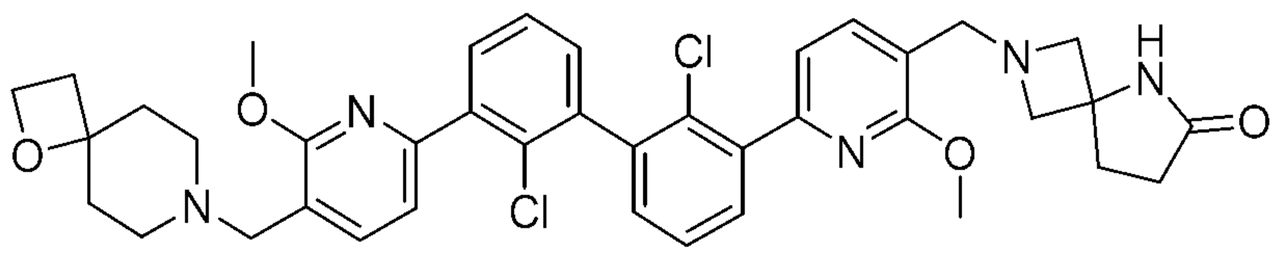
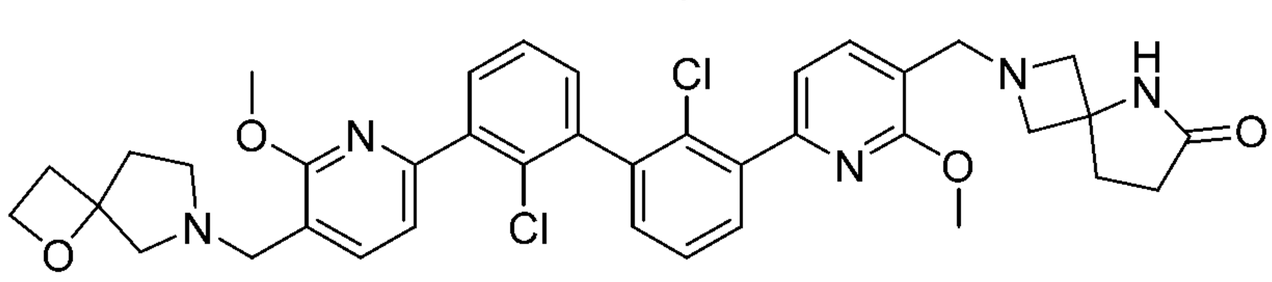
編號	結構
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	

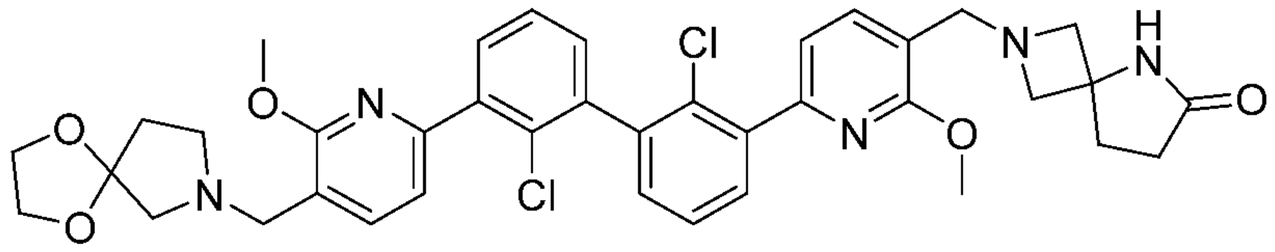
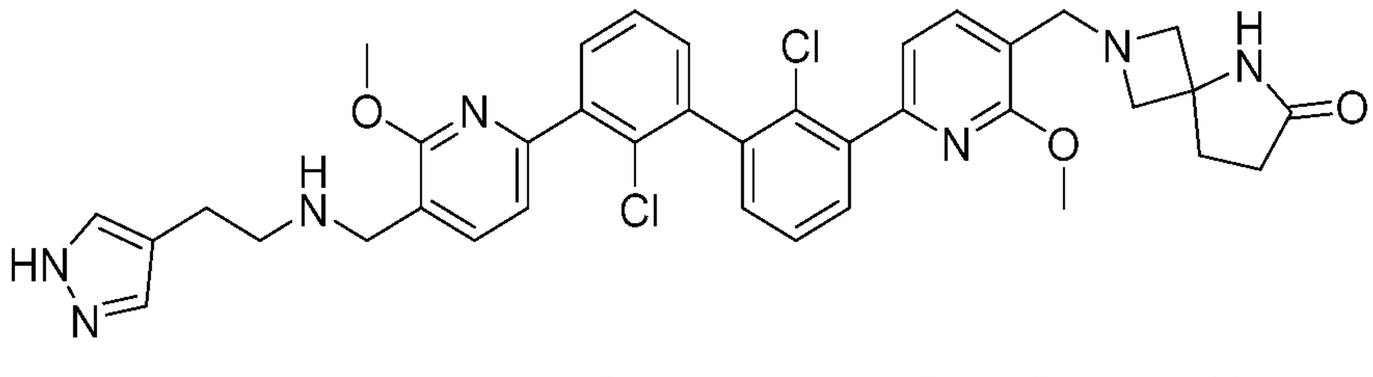
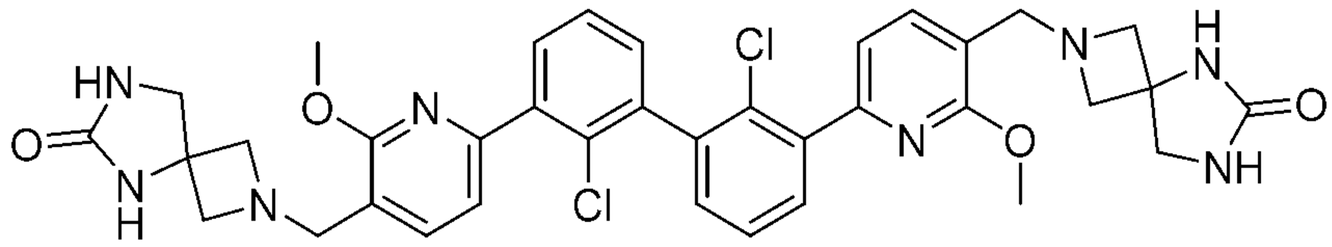
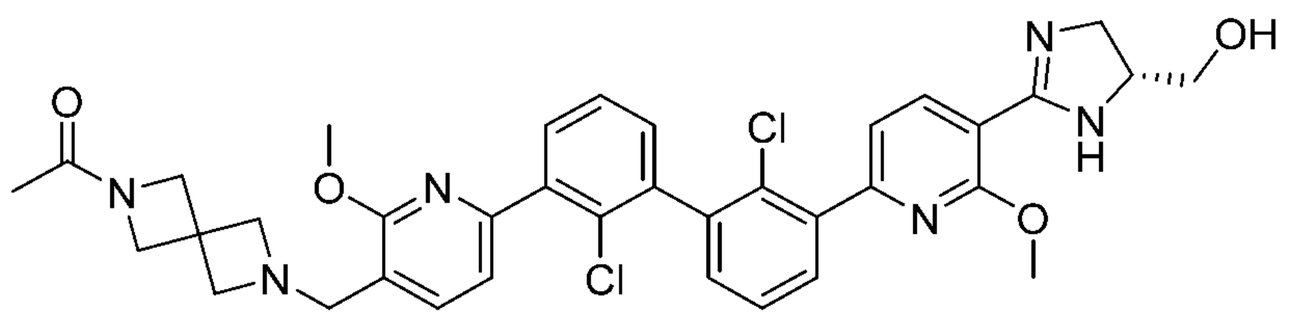
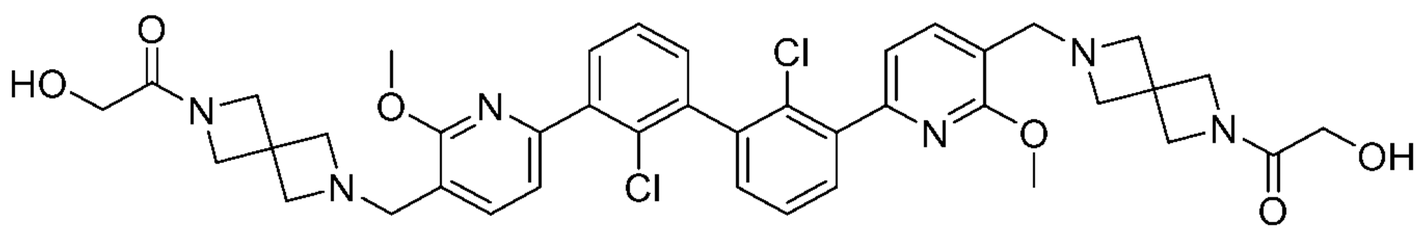
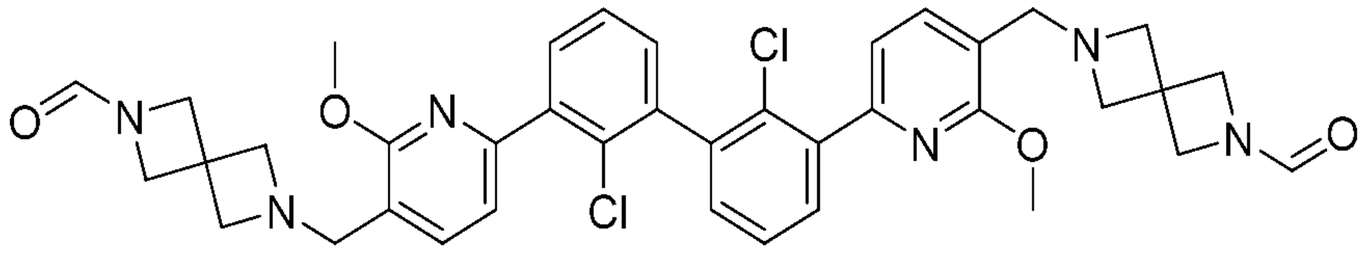
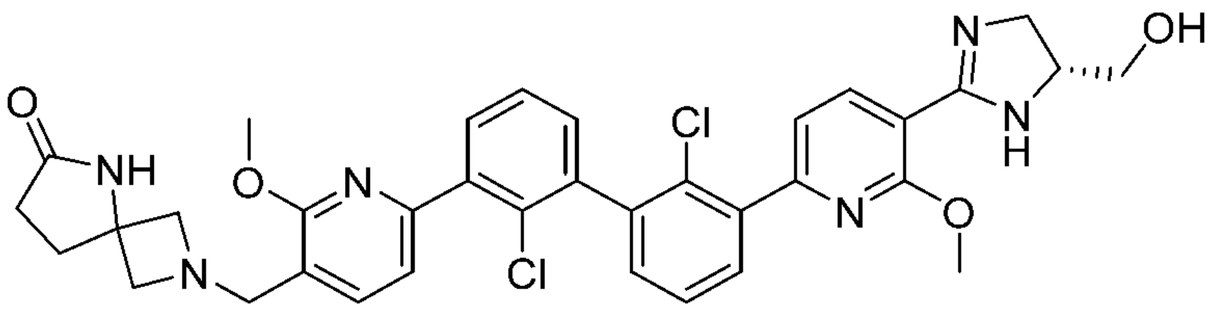
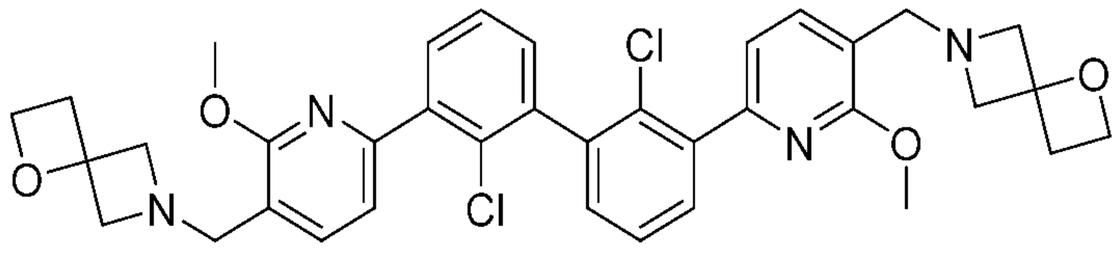
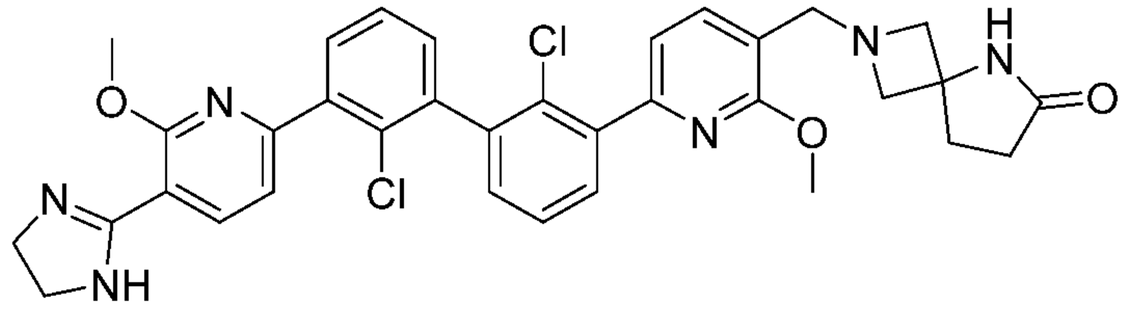
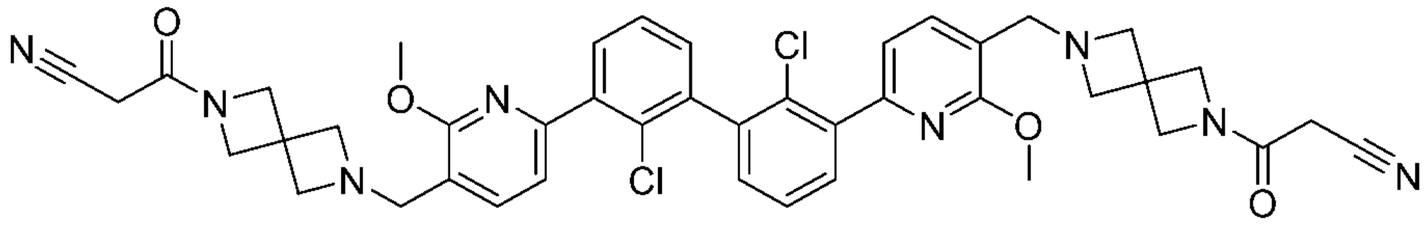
編號	結構
152	
153	
154	
155	
156	
157	

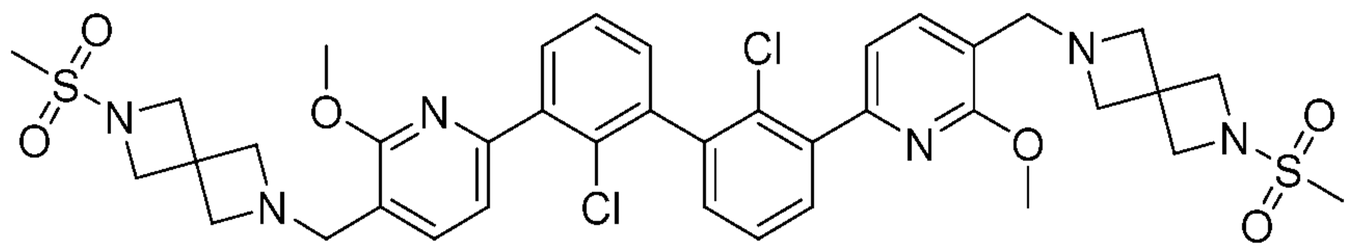
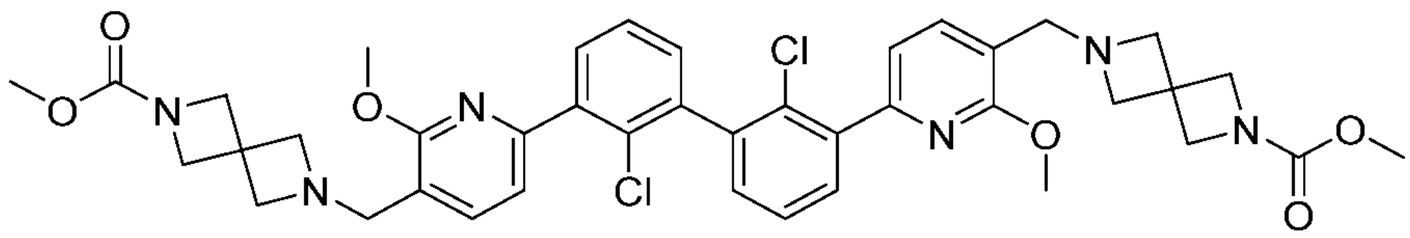
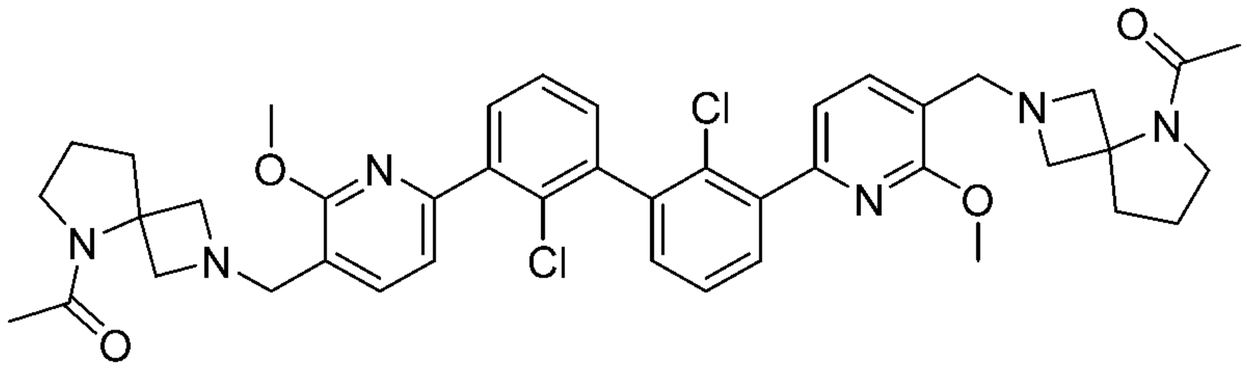
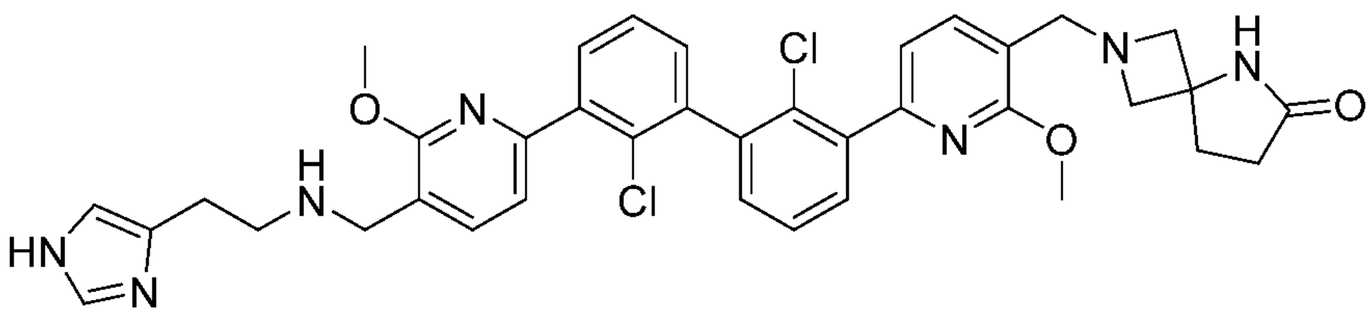
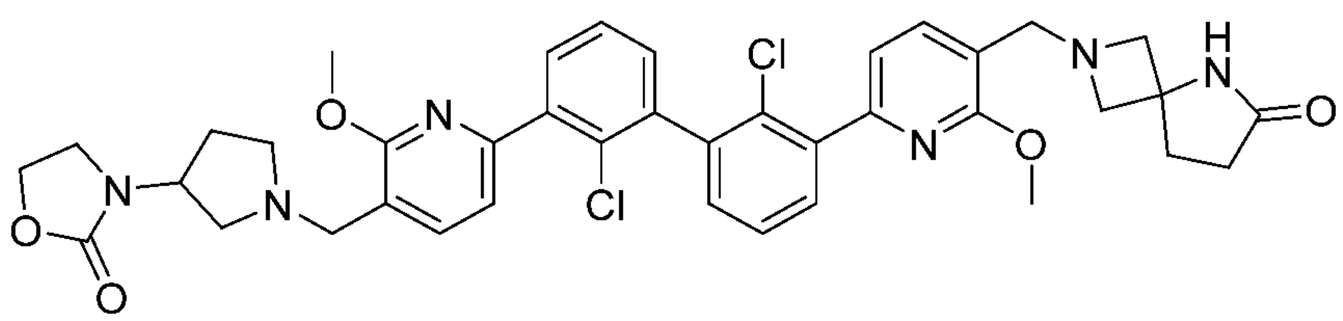
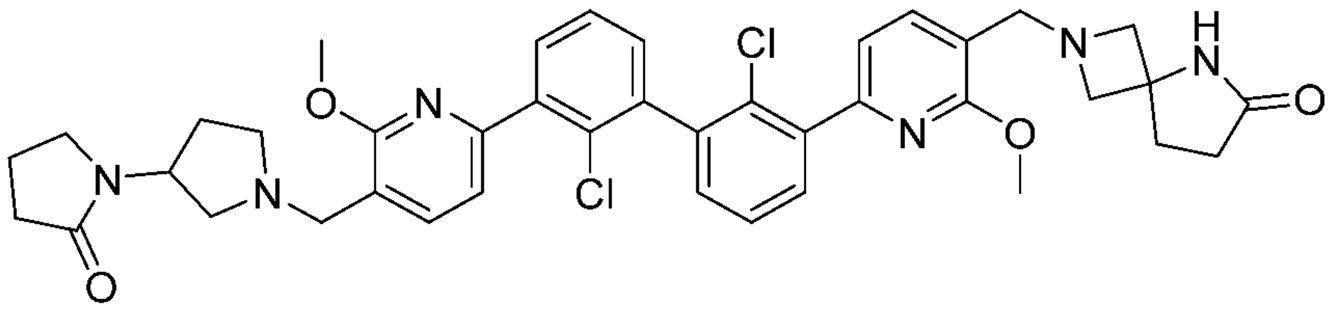
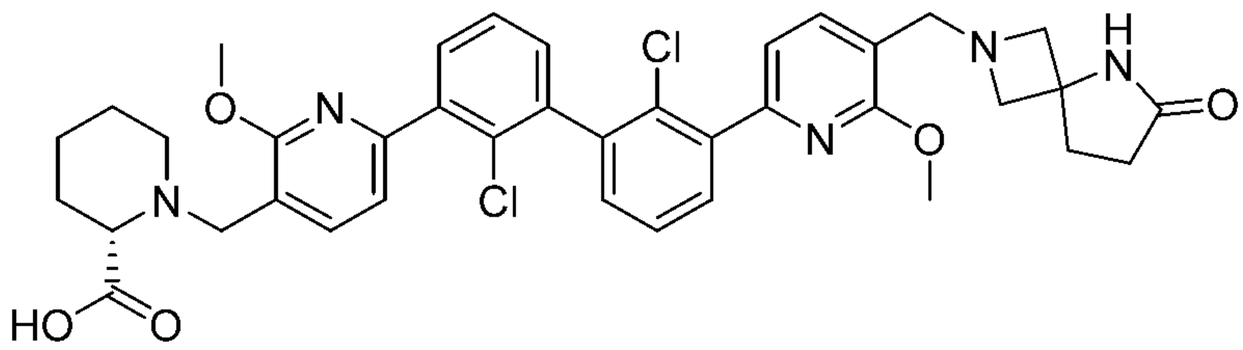
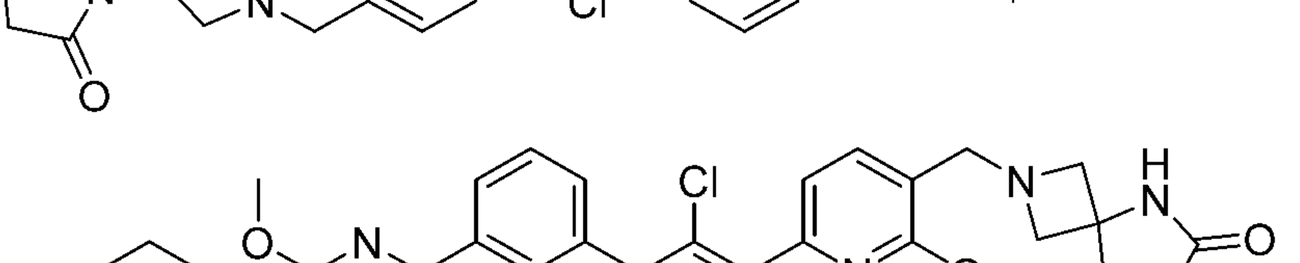
編號	結構
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	

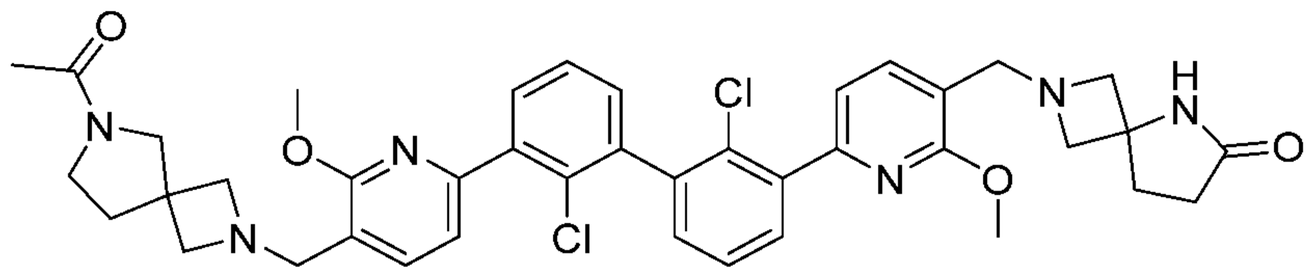
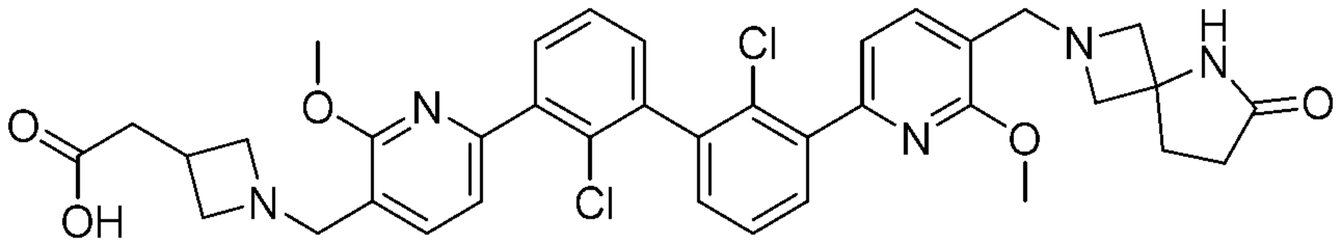
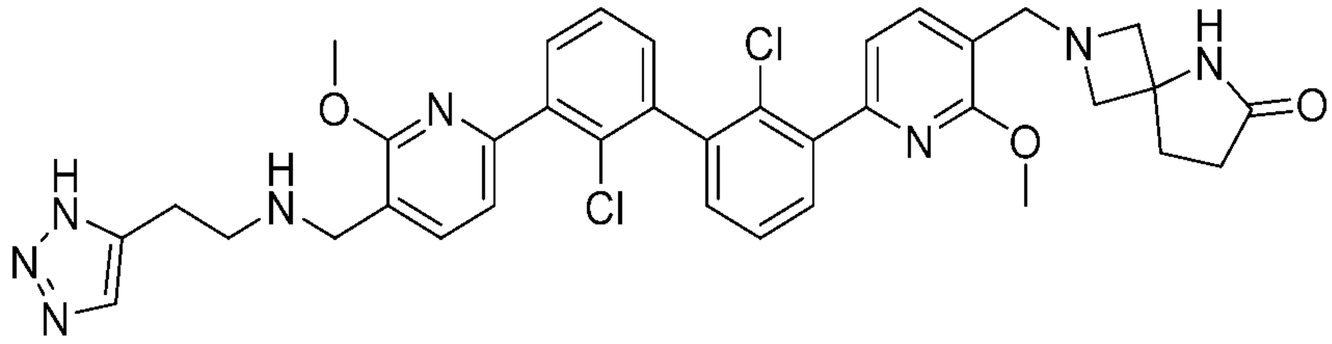
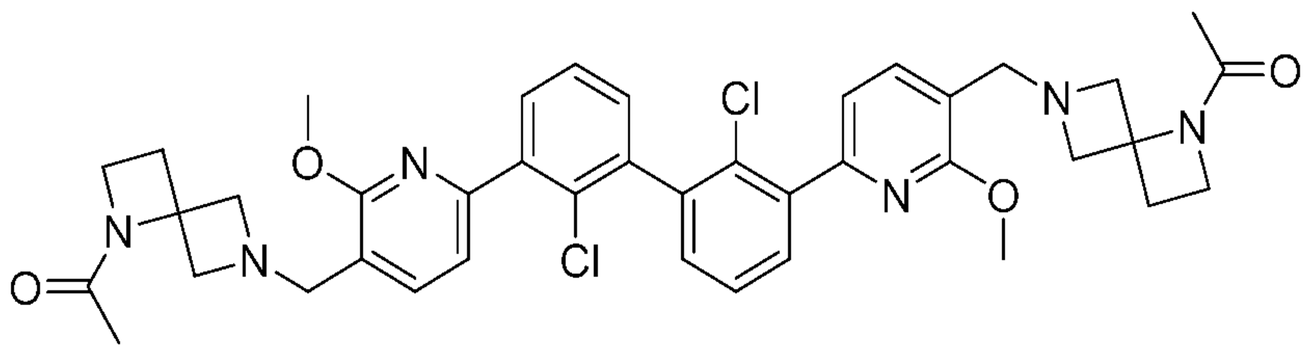
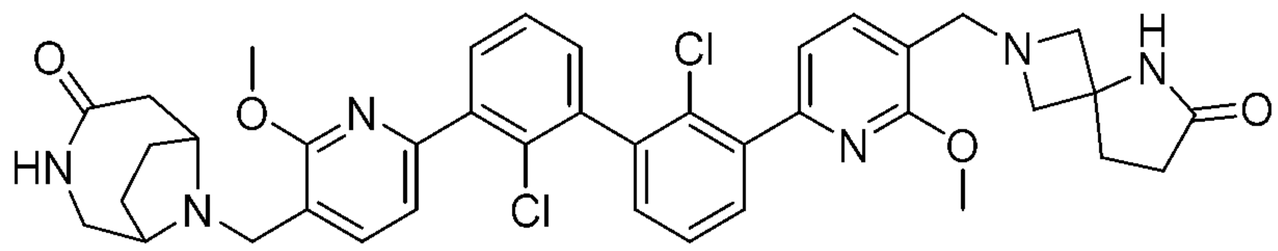
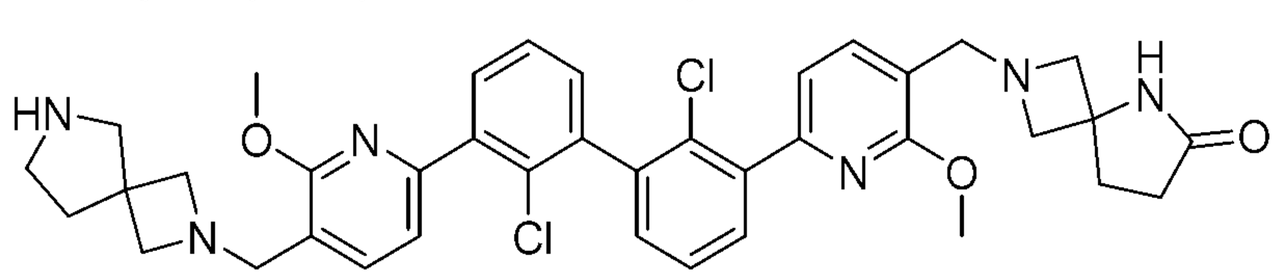
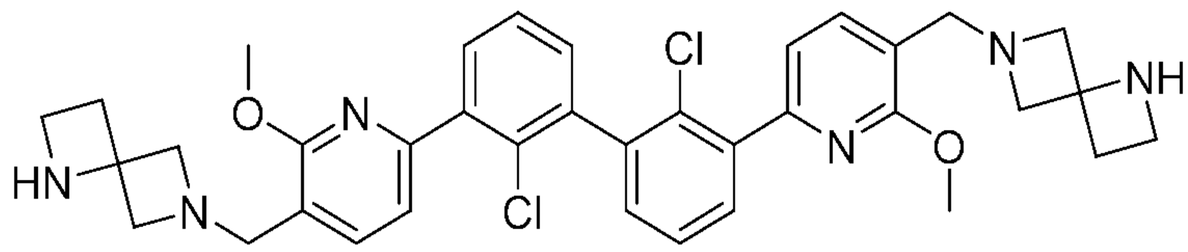
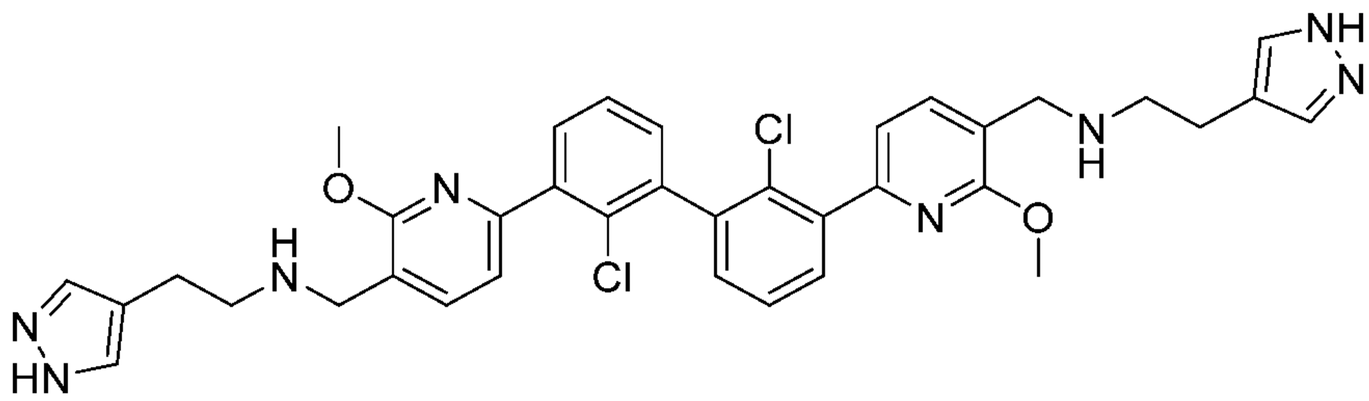
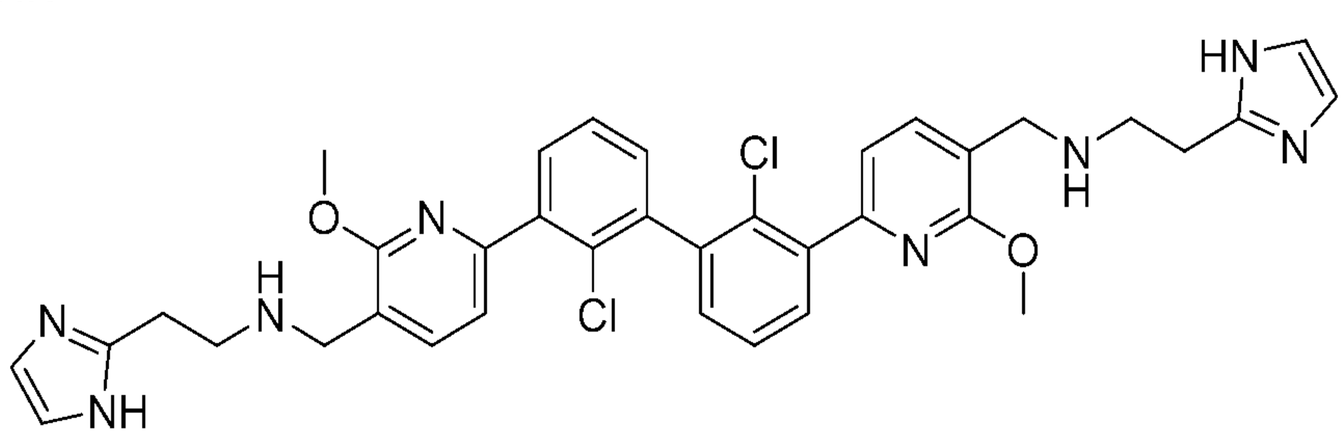
編號	結構
166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	

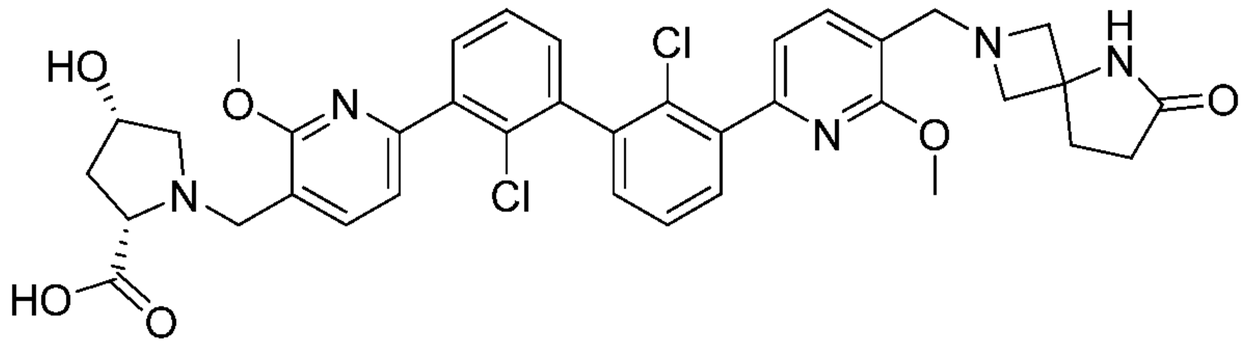
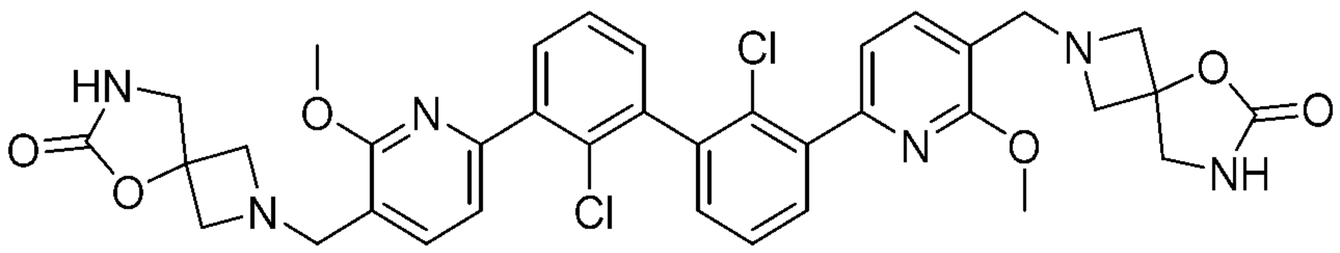
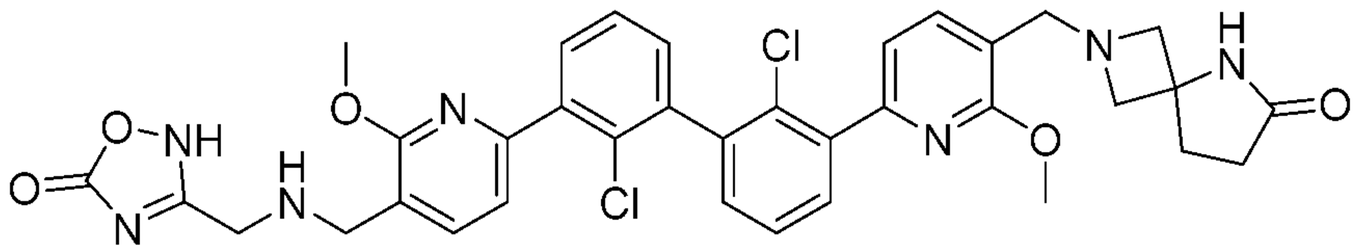
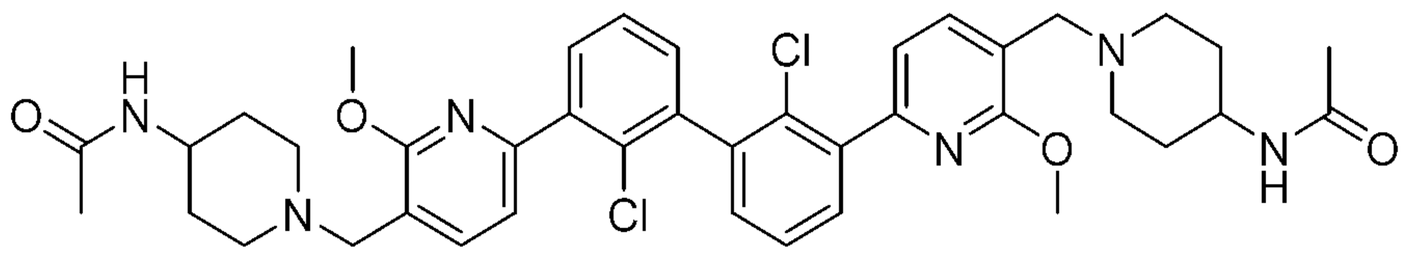
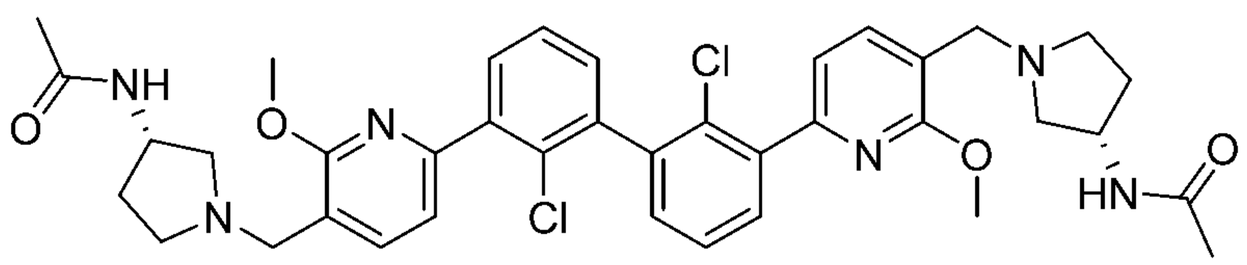
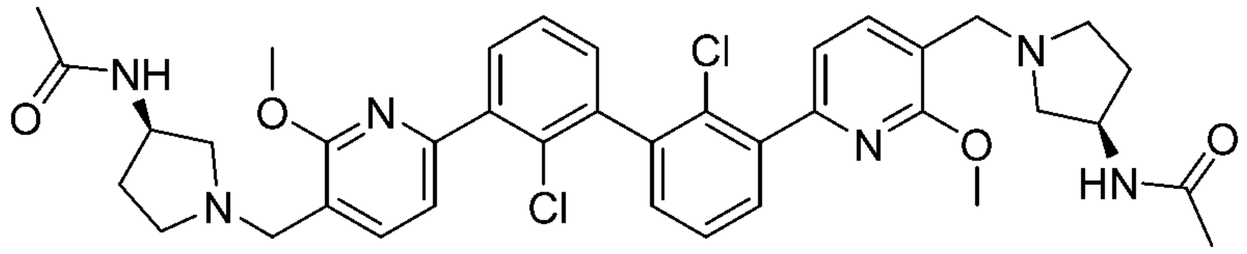
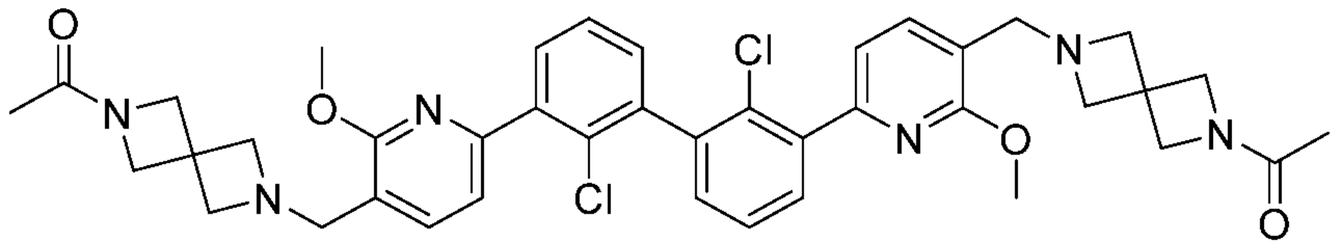
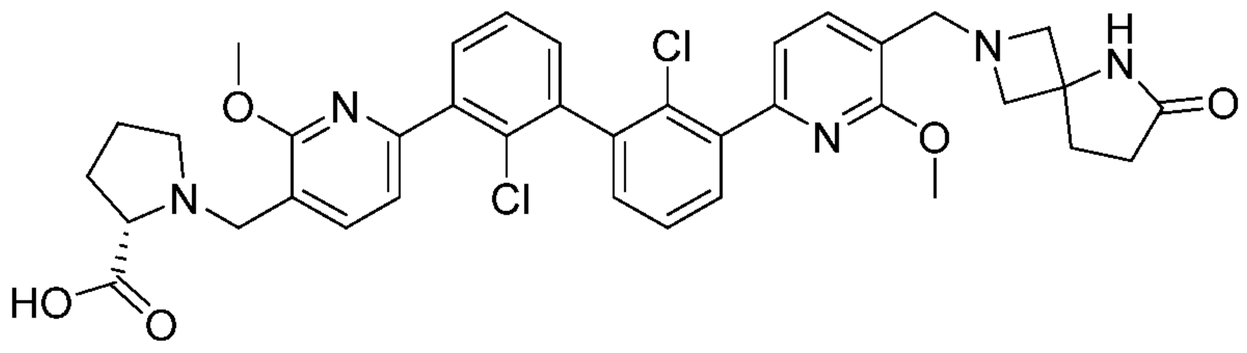
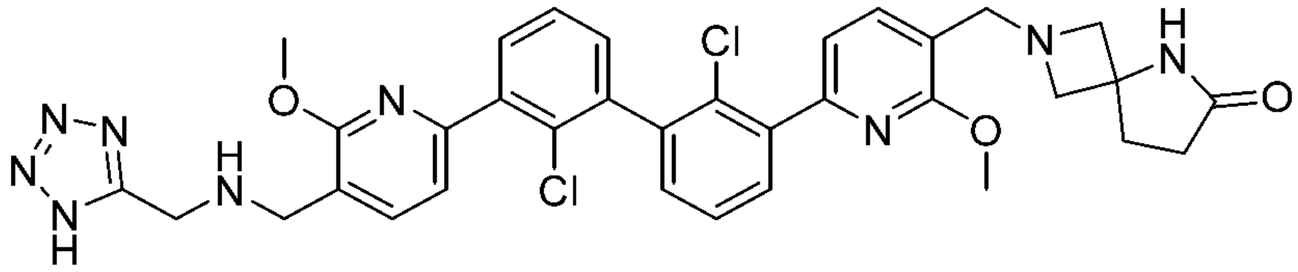
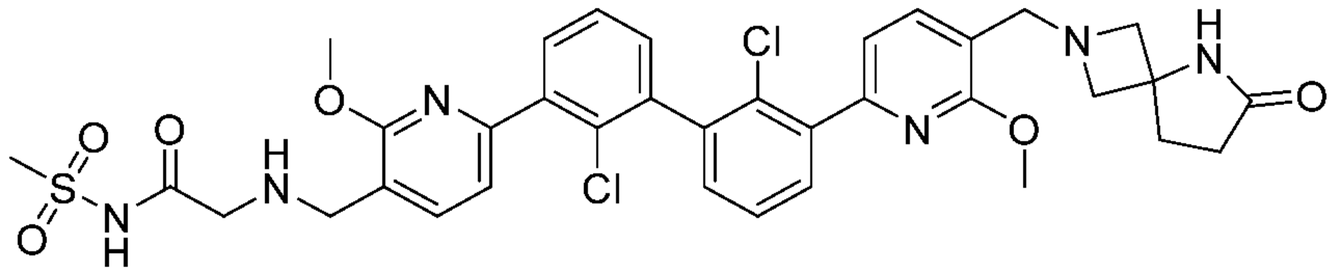
編號	結構
174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	

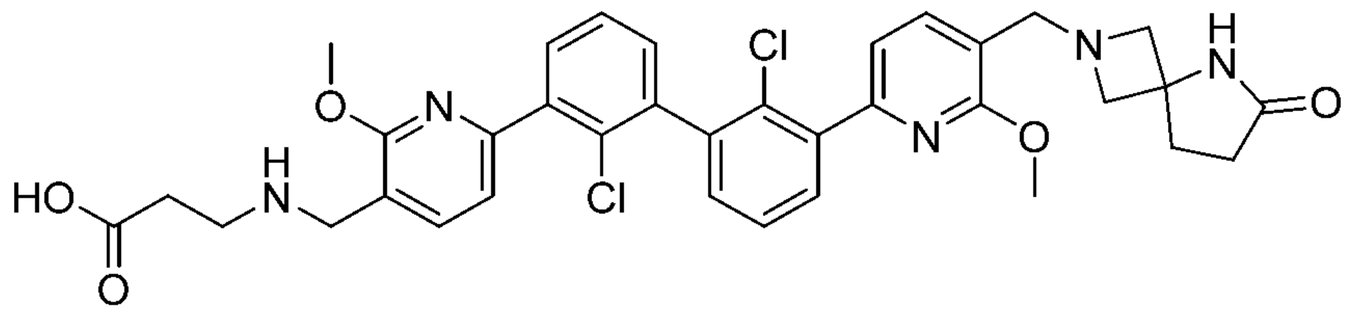
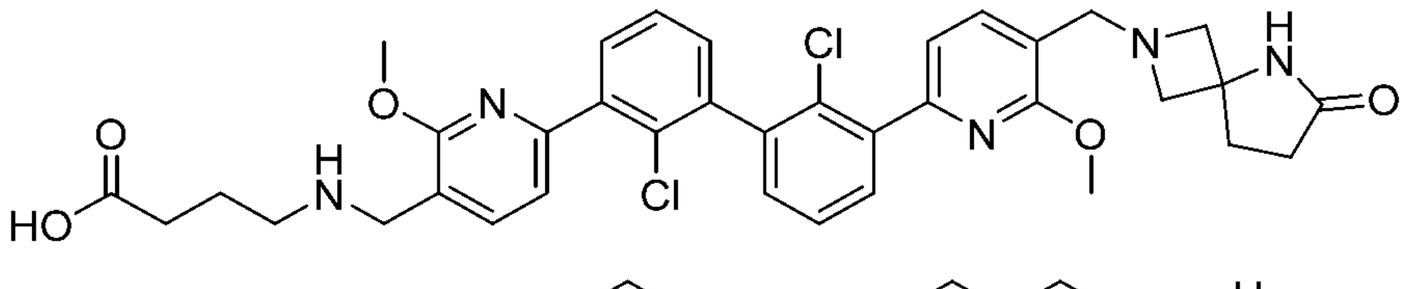
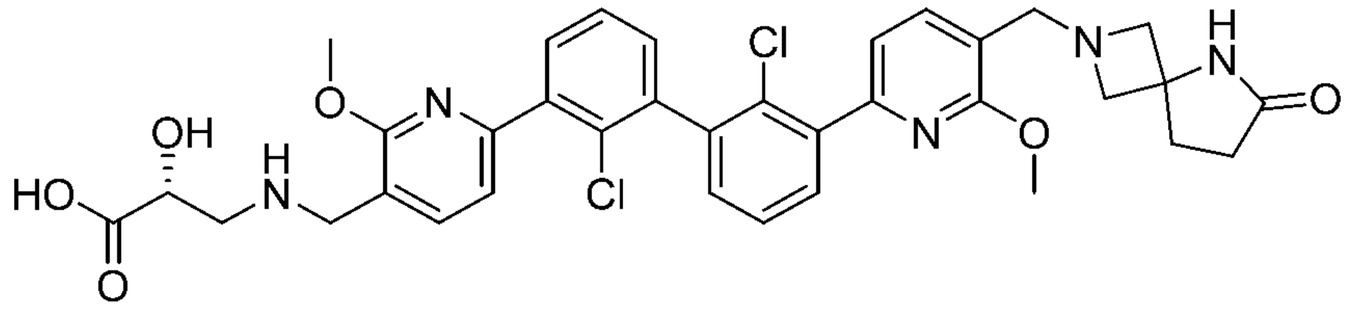
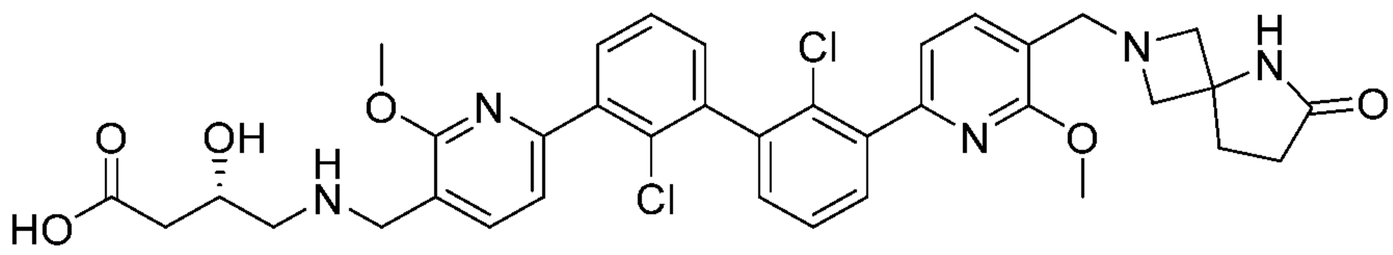
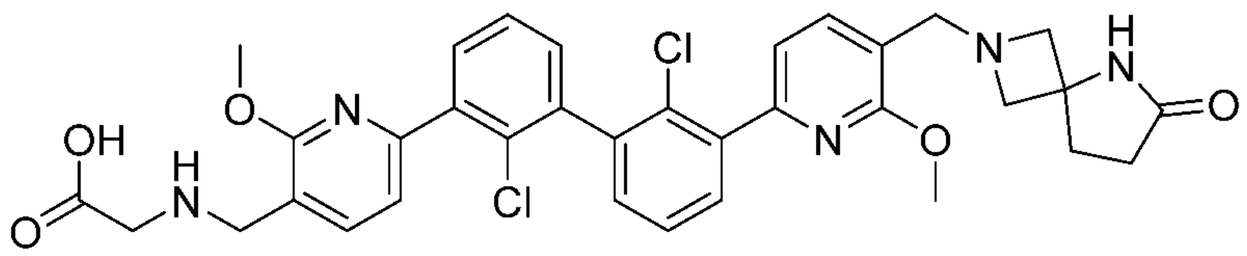
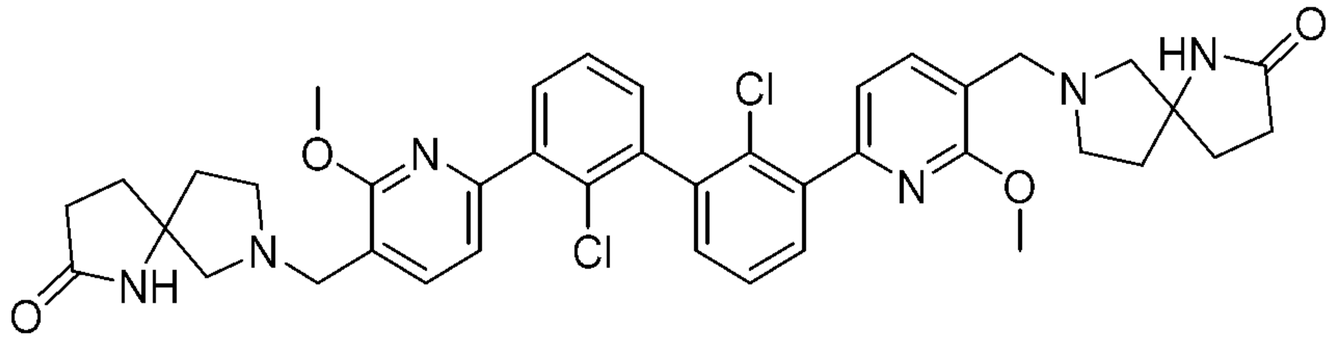
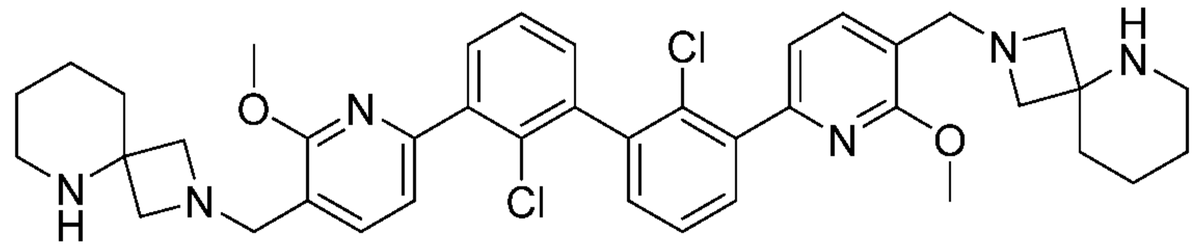
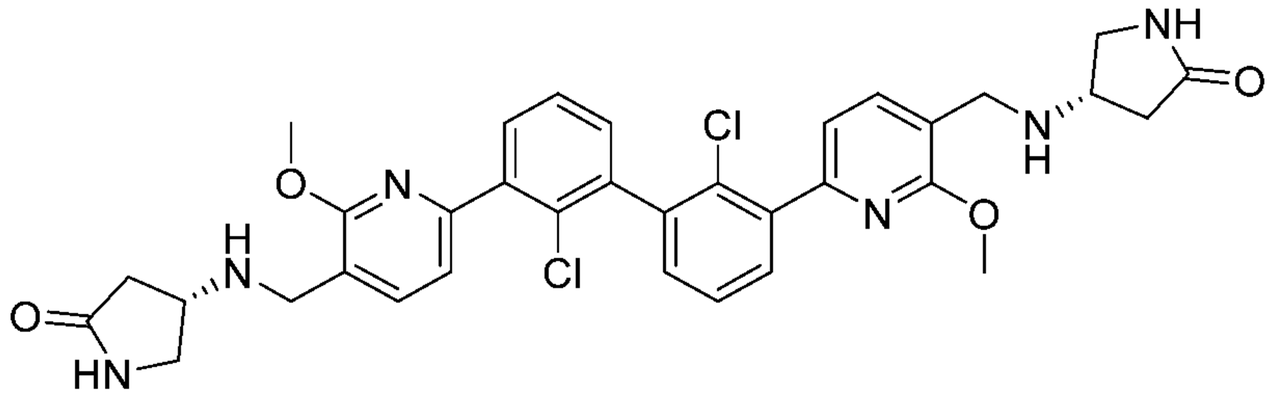
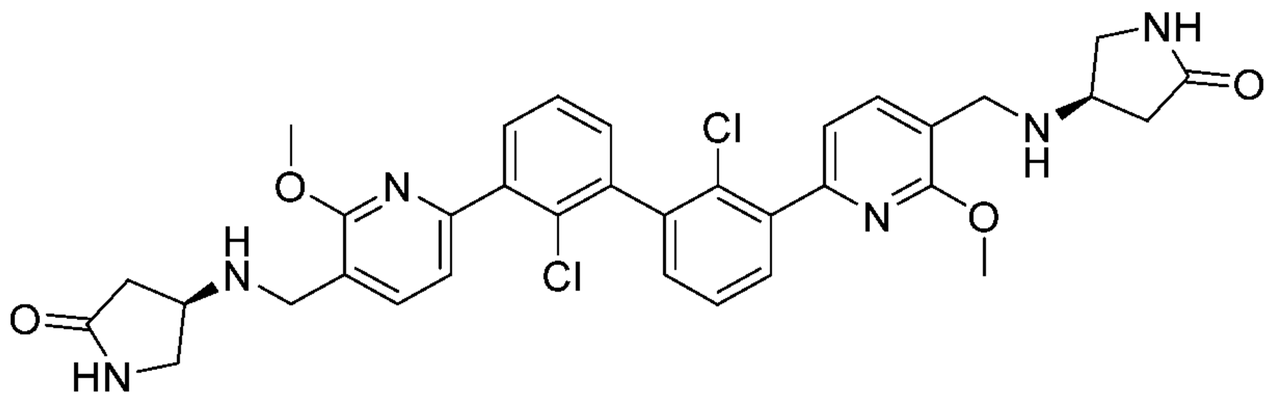
編號	結構
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	
189	

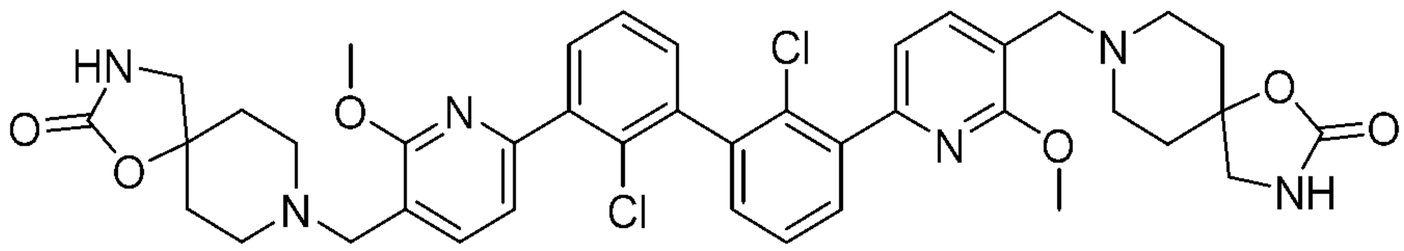
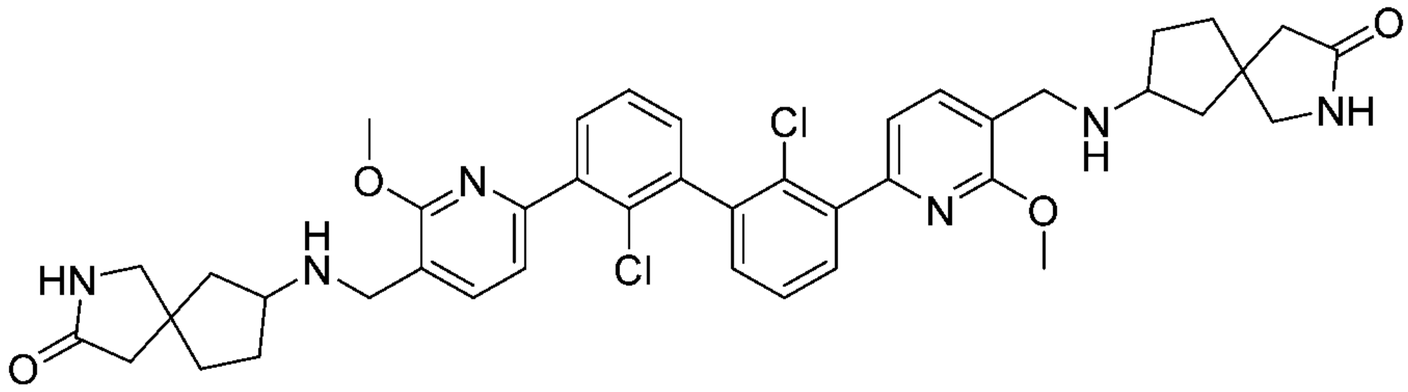
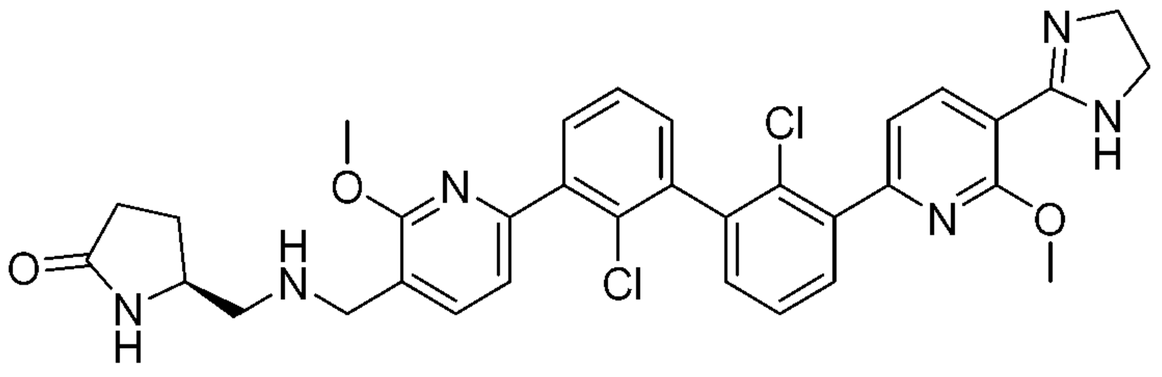
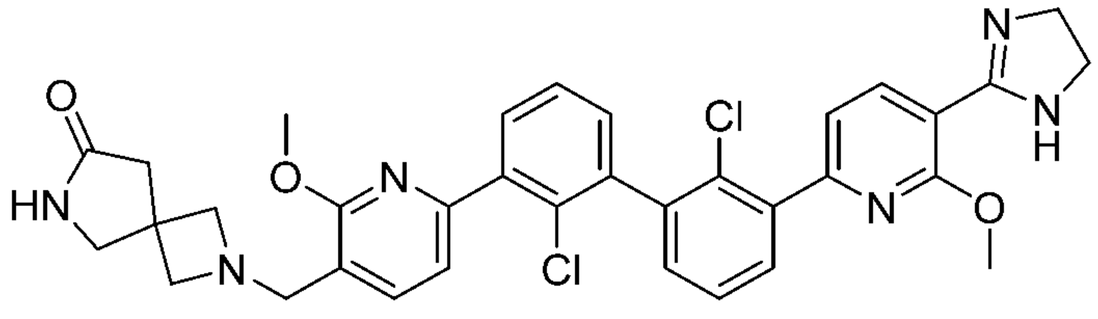
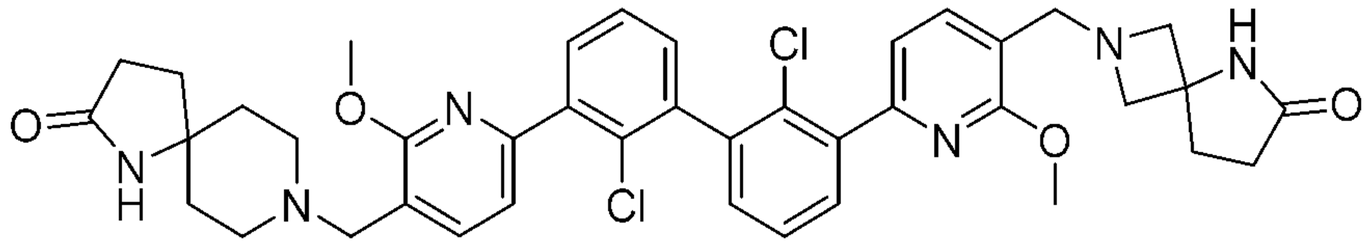
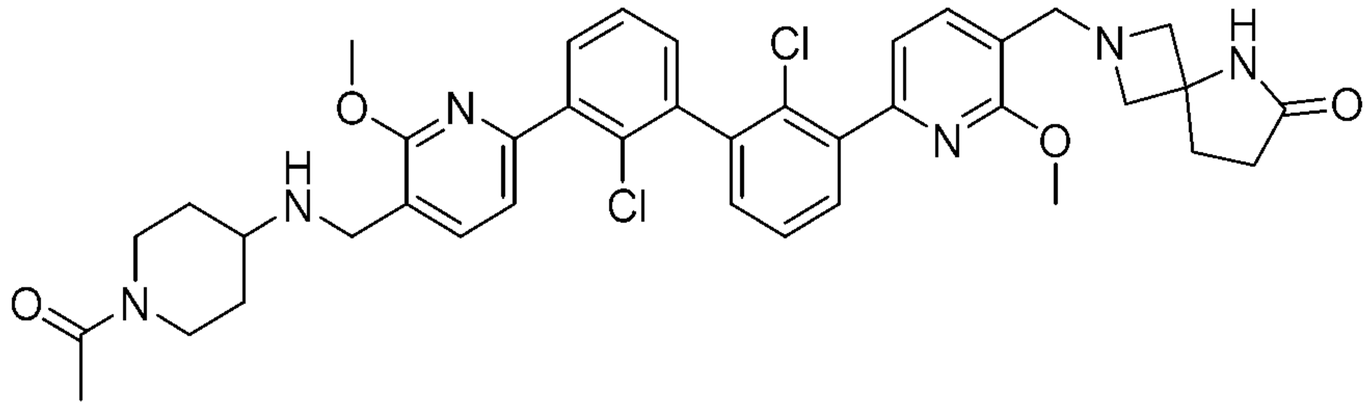
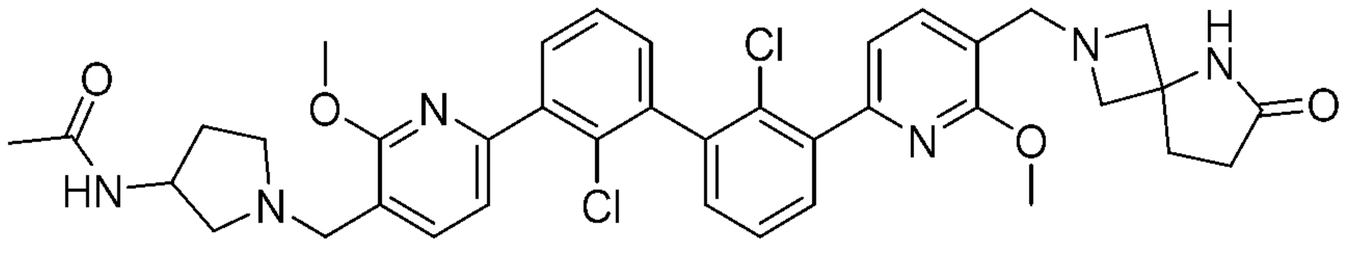
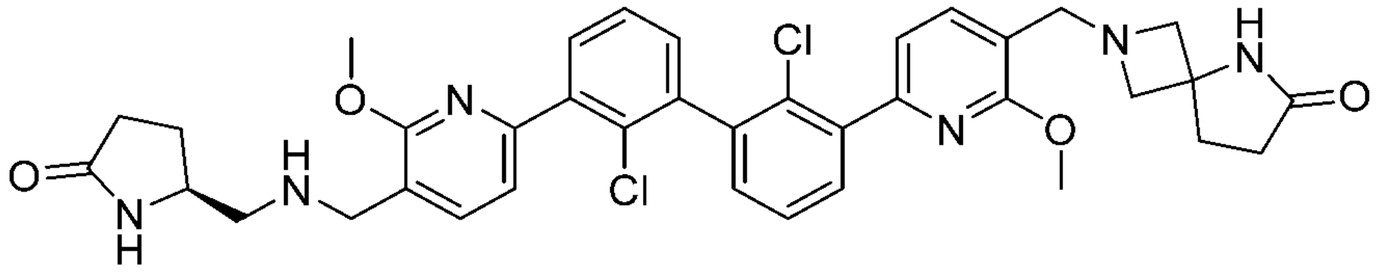
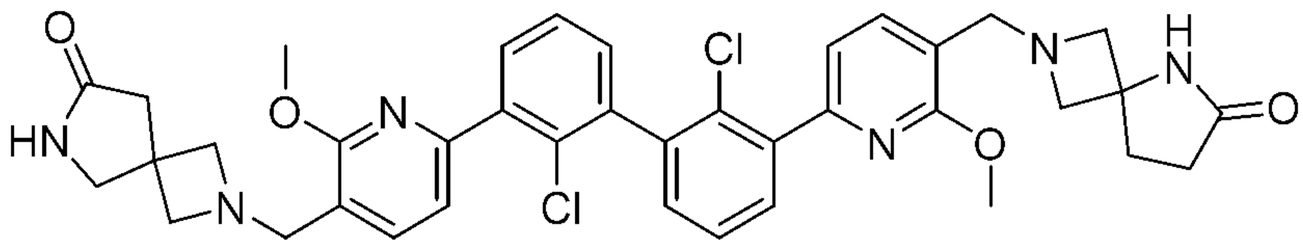
編號	結構
190	
191	
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	

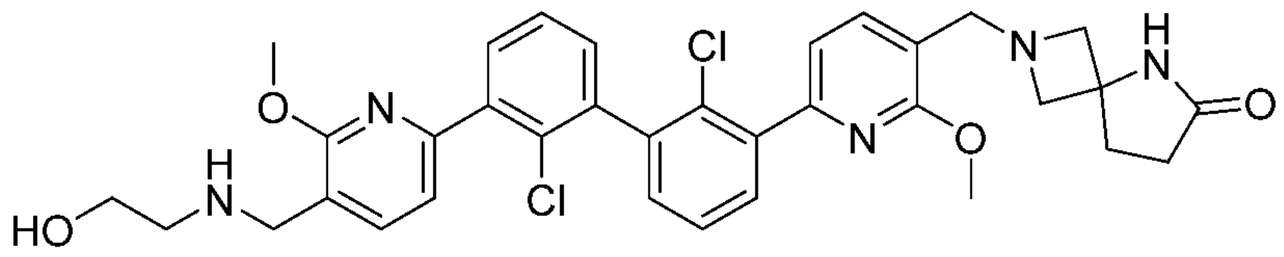
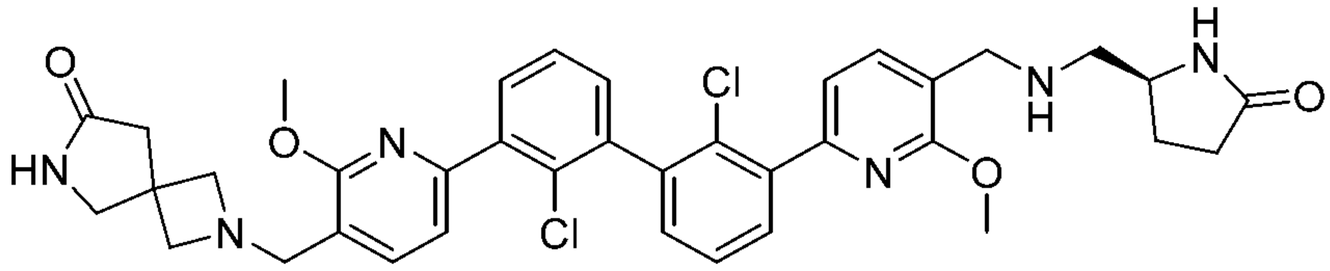
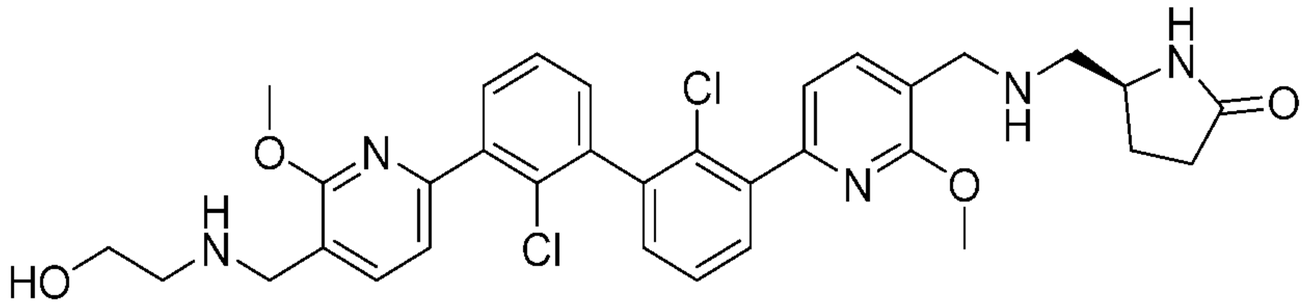
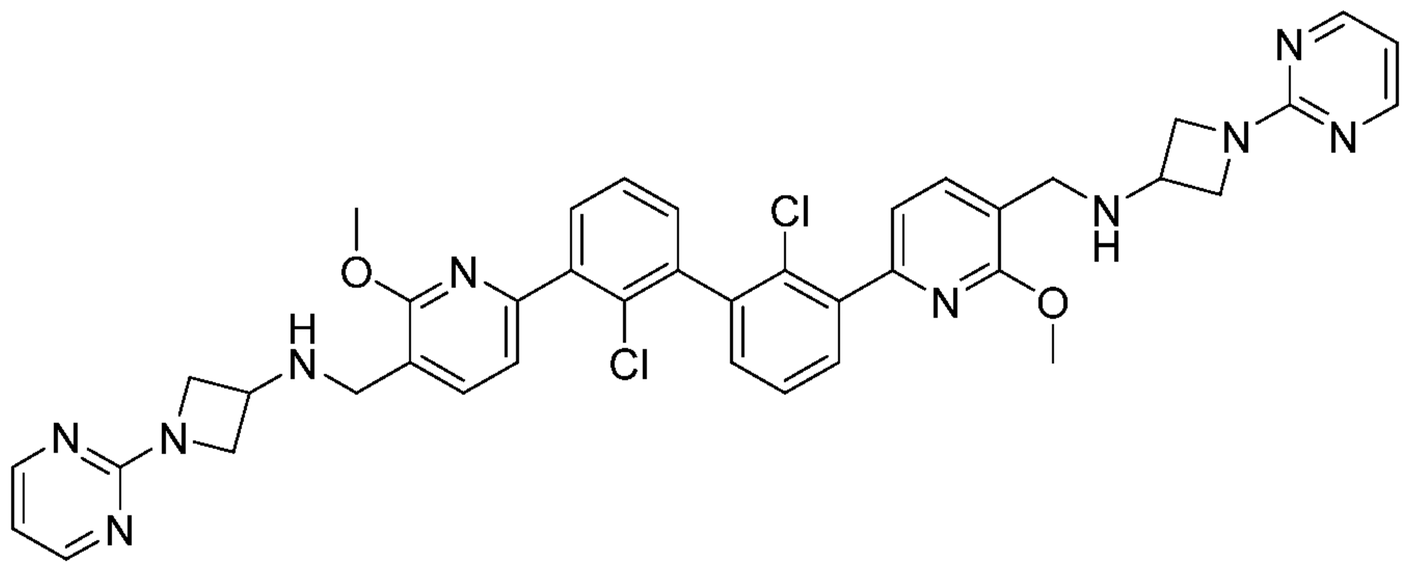
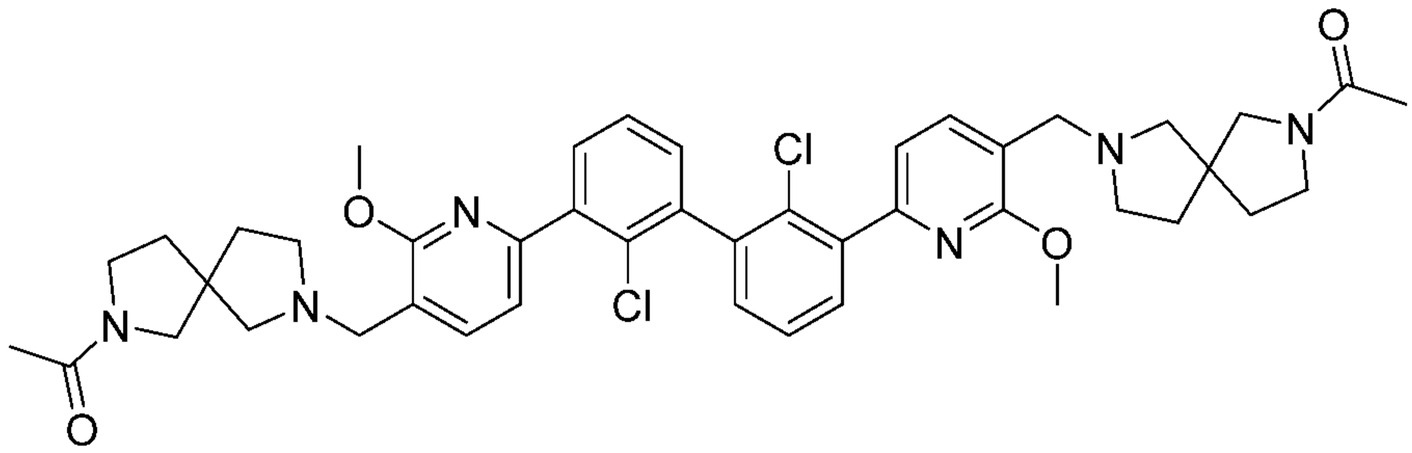
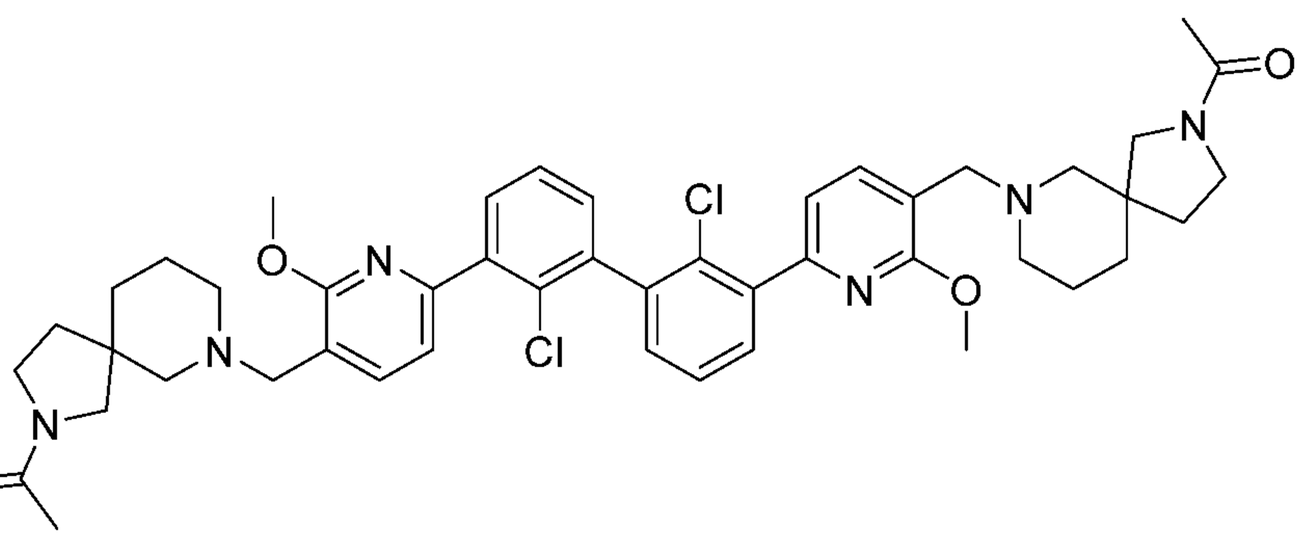
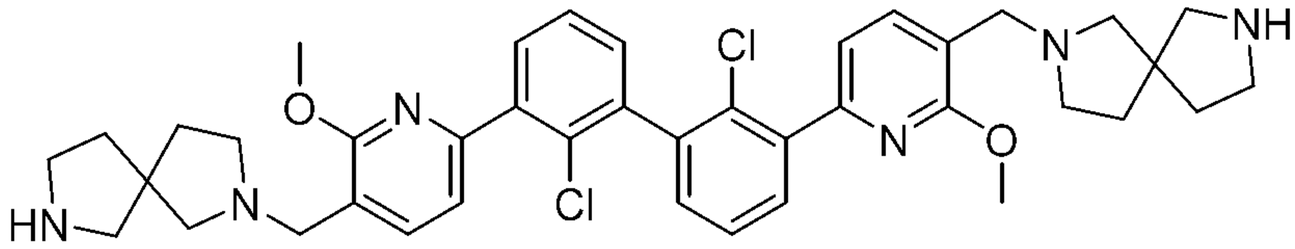
編號	結構
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	

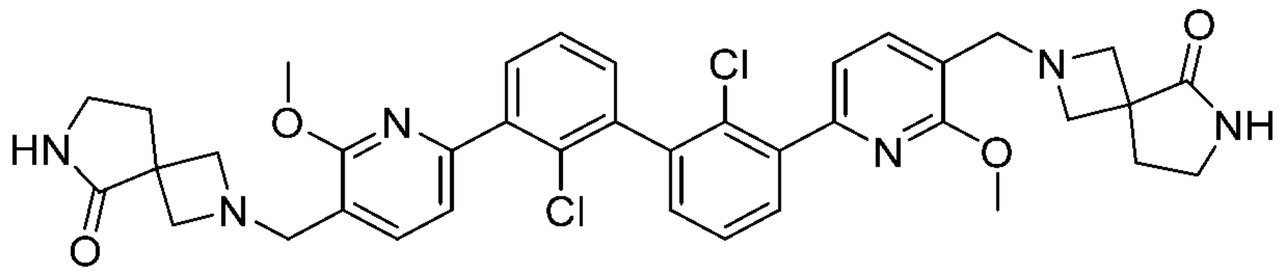
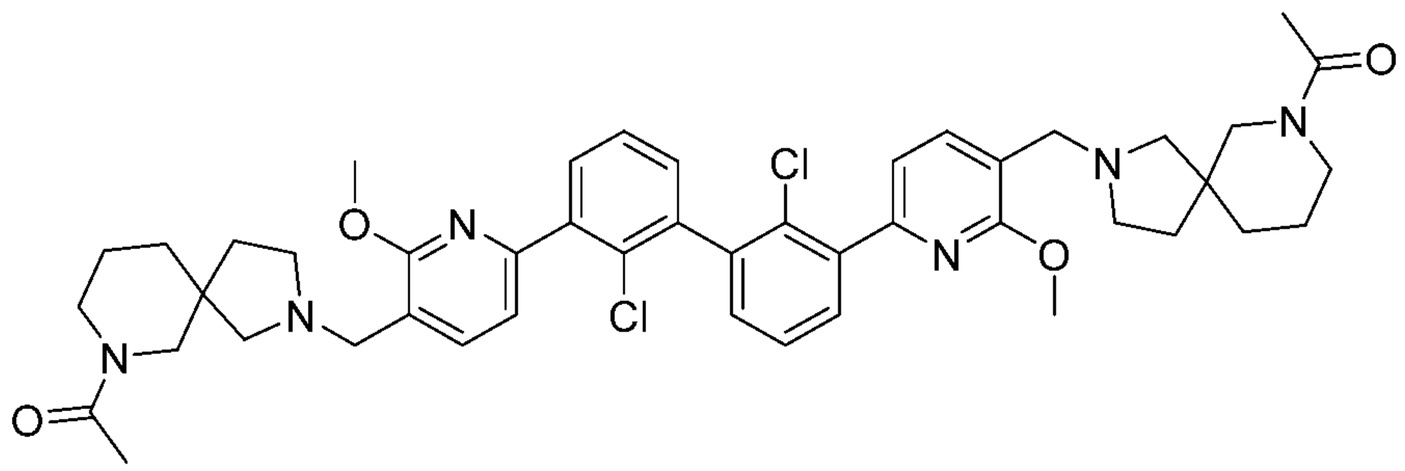
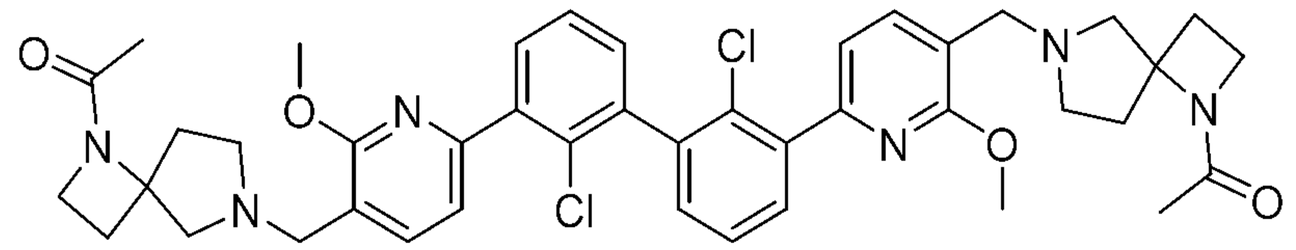
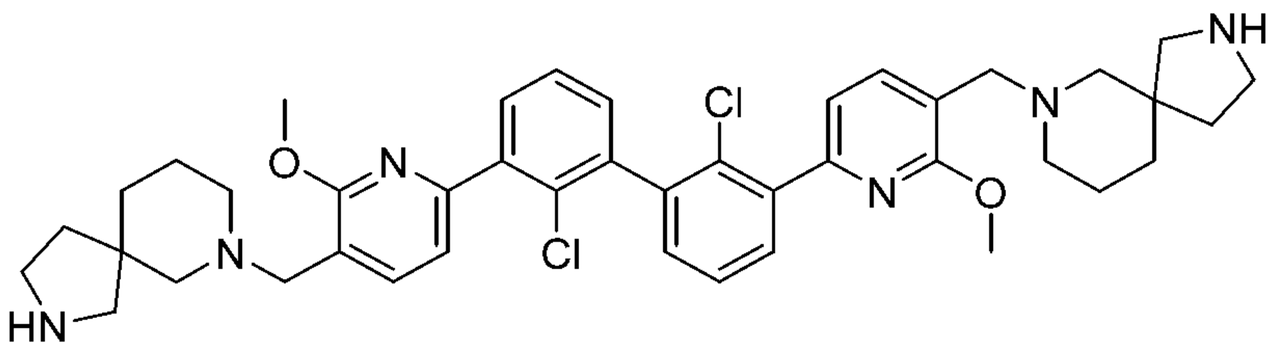
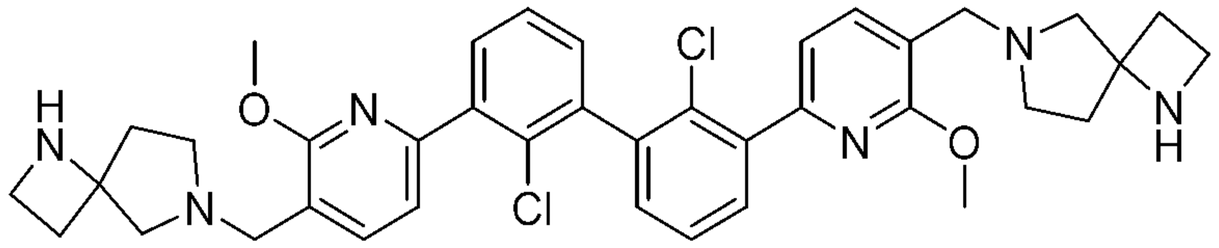
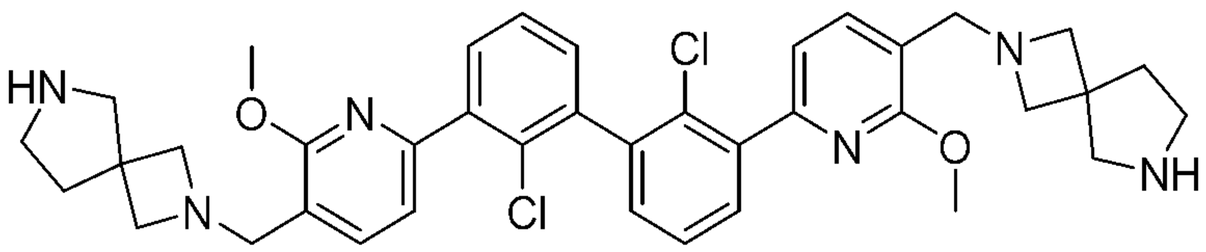
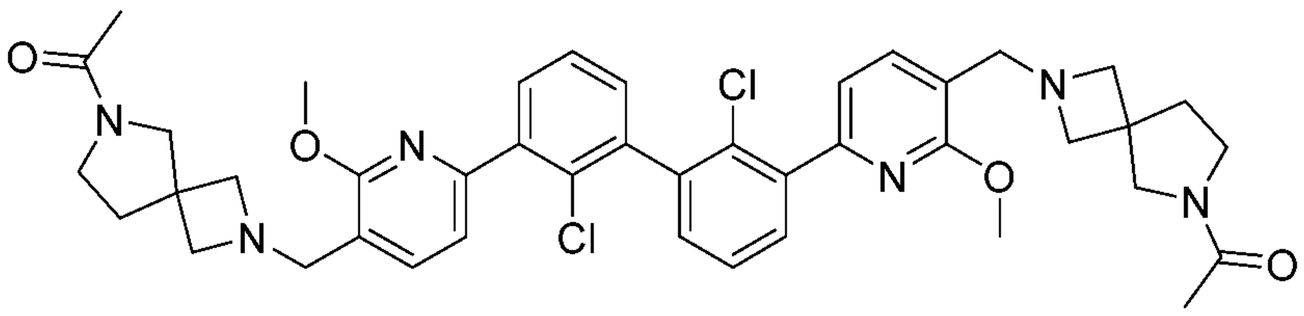
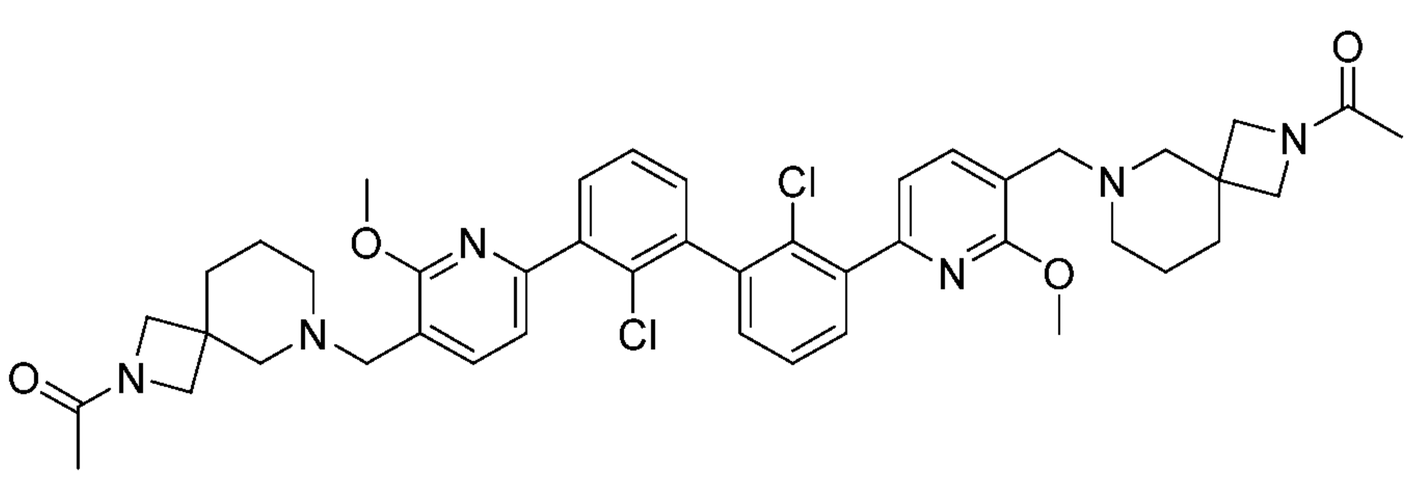
編號	結構
209	
210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	

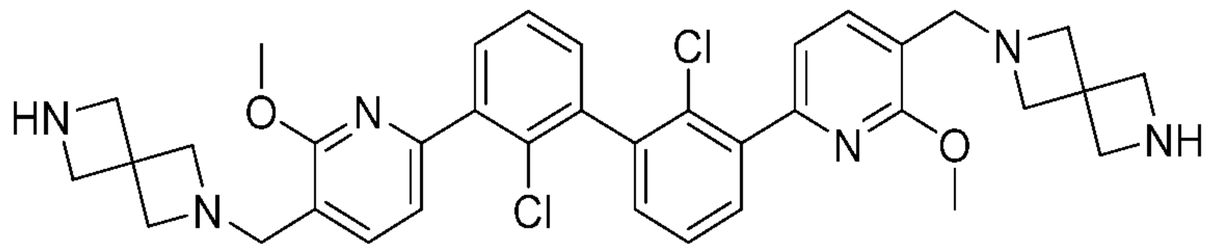
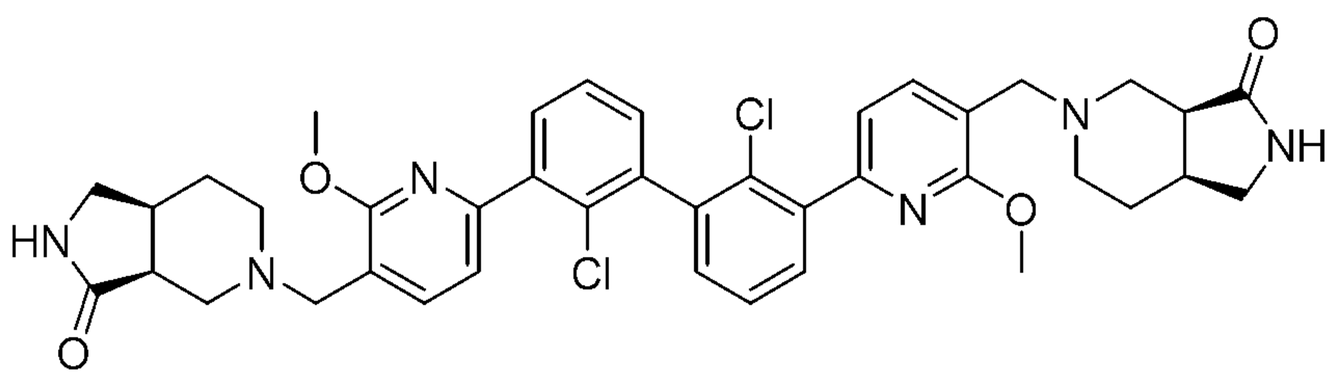
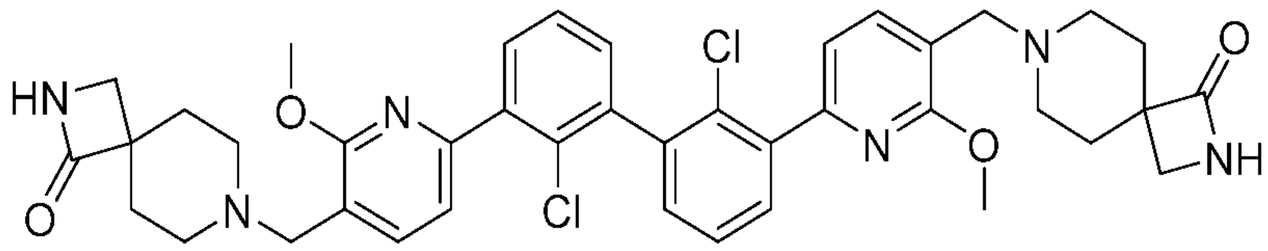
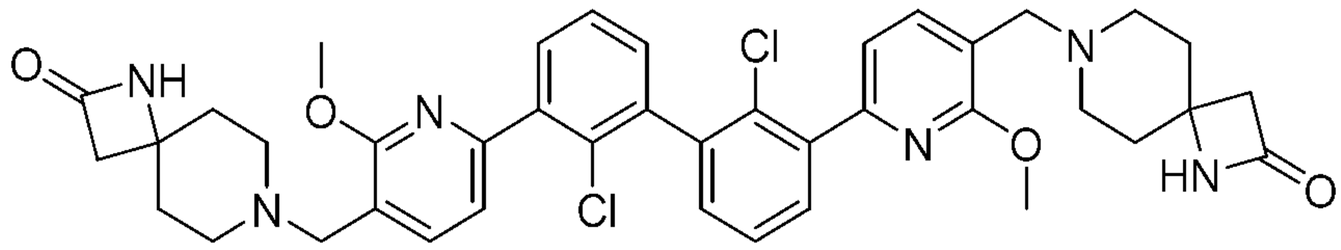
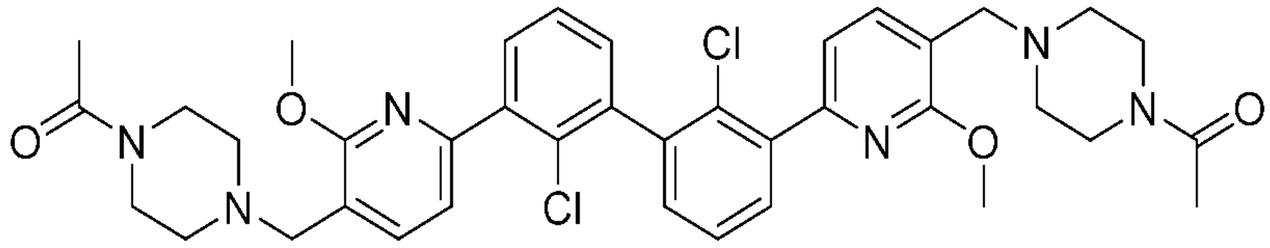
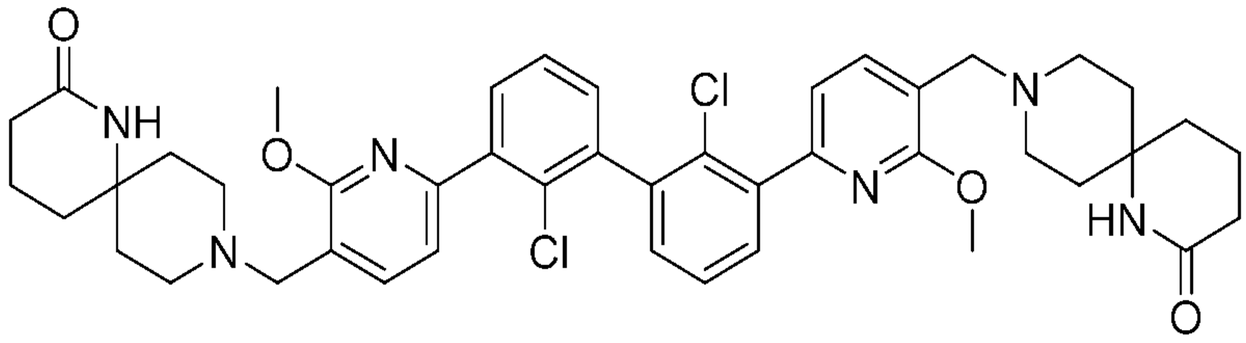
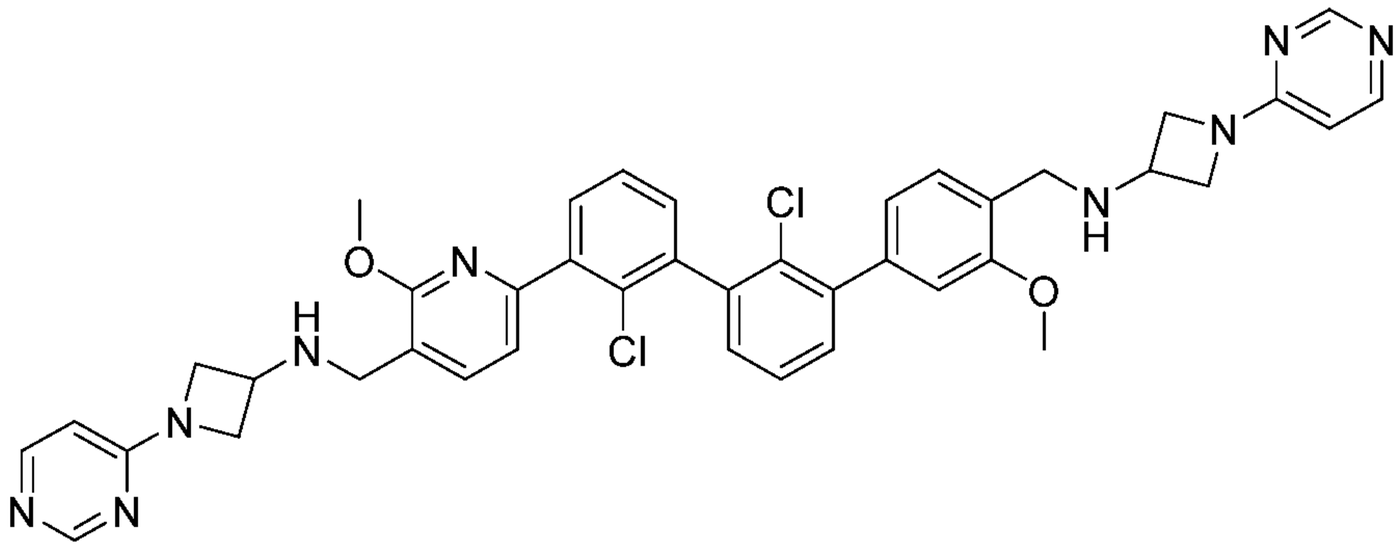
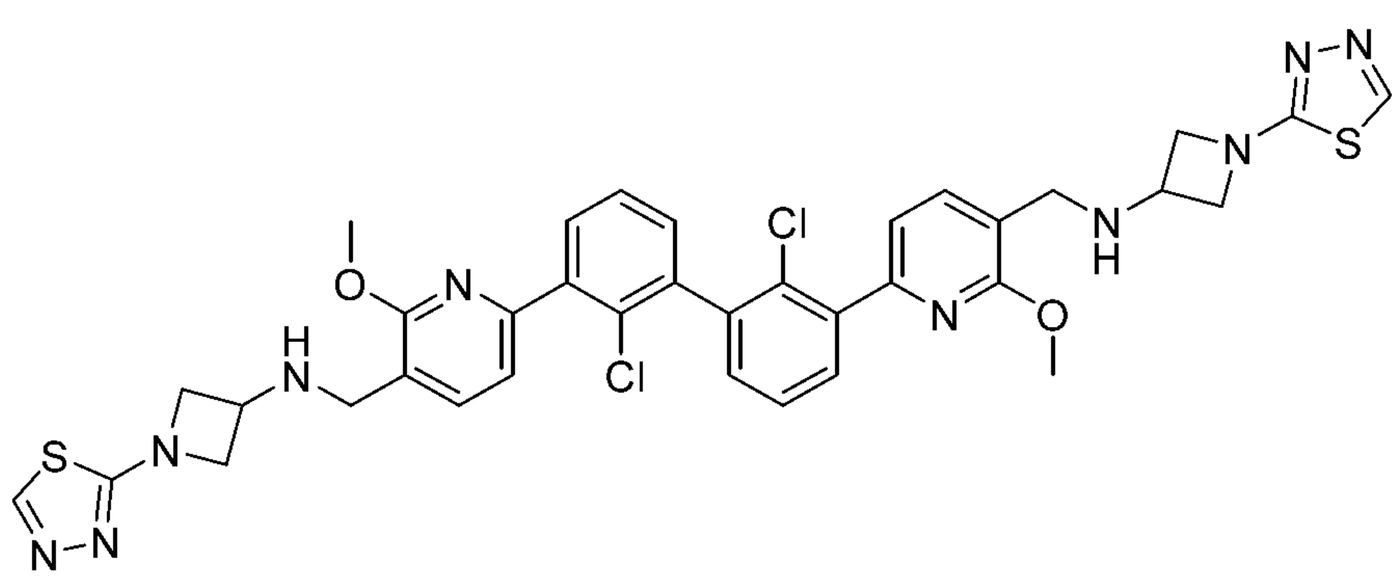
編號	結構
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

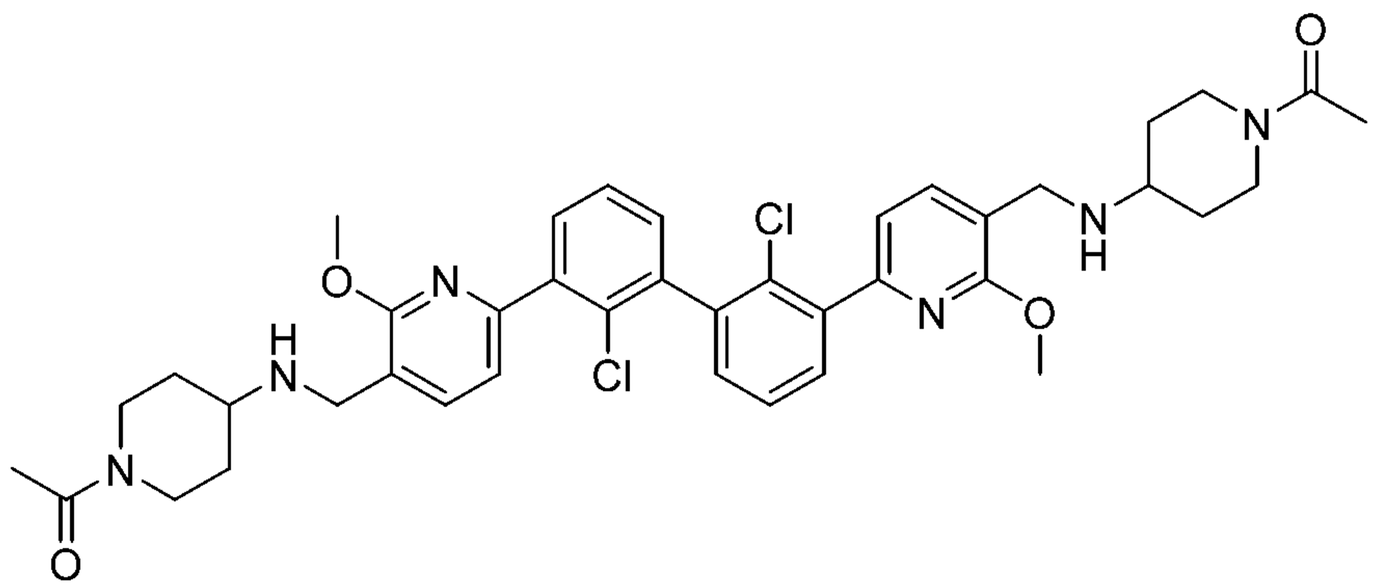
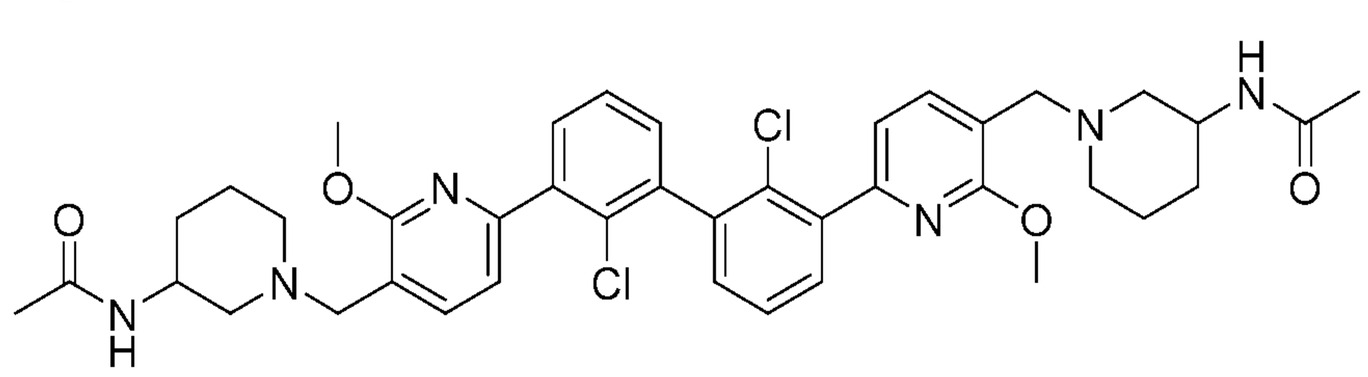
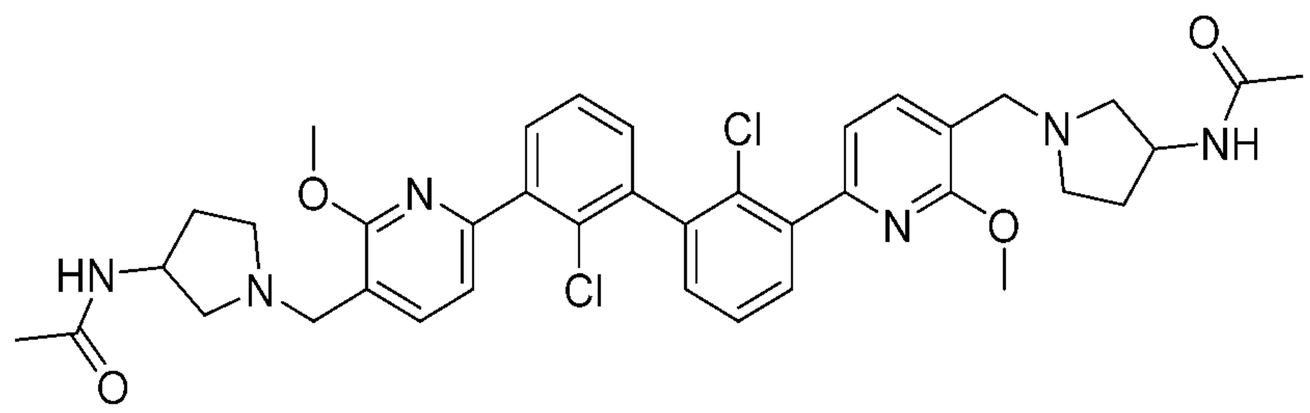
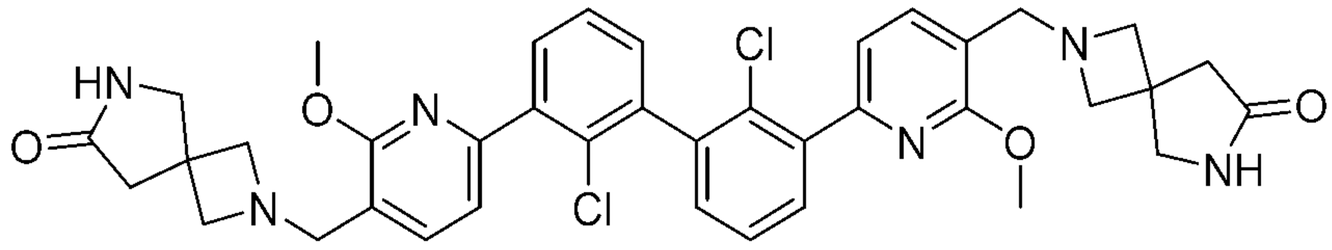
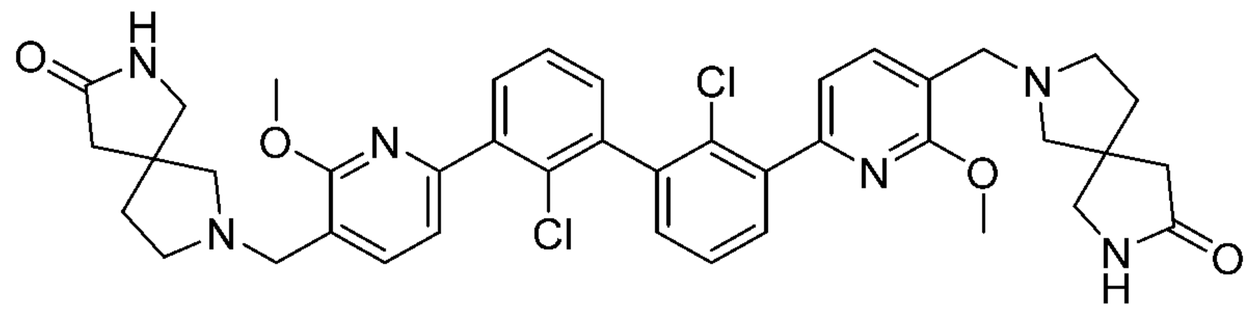
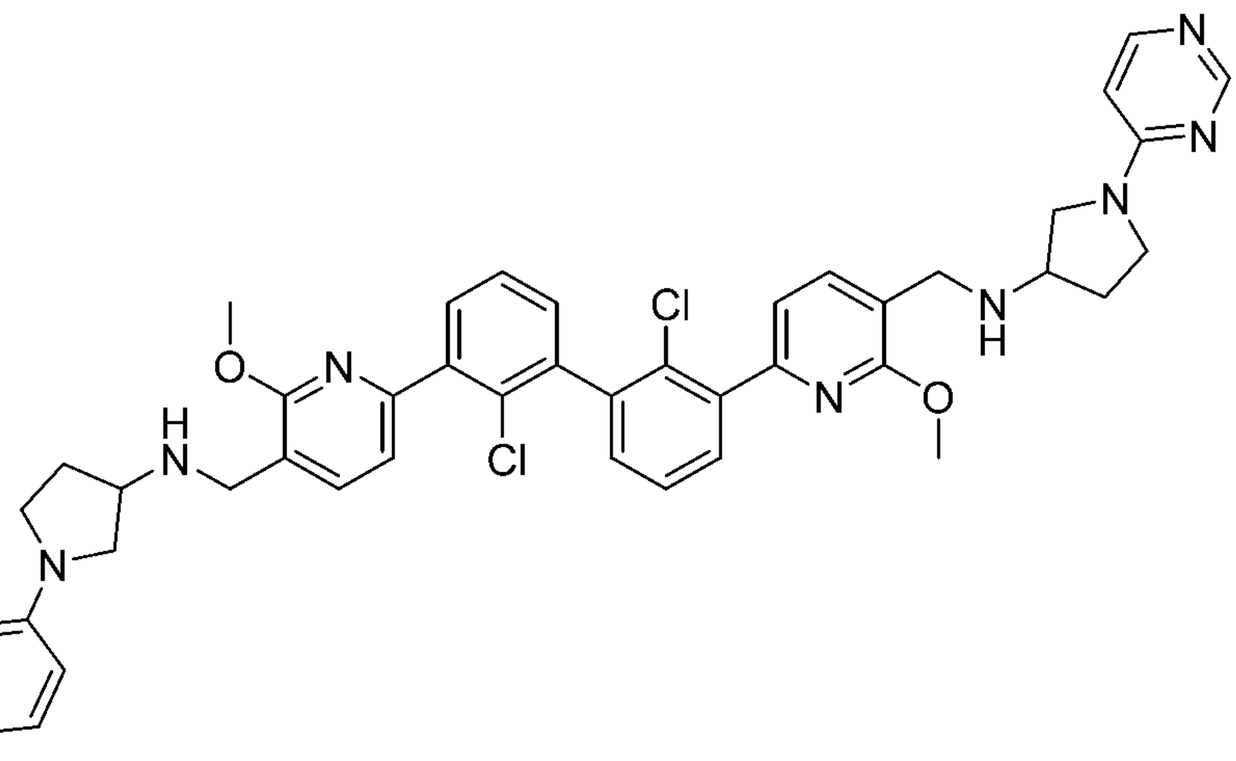
編號	結構
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	

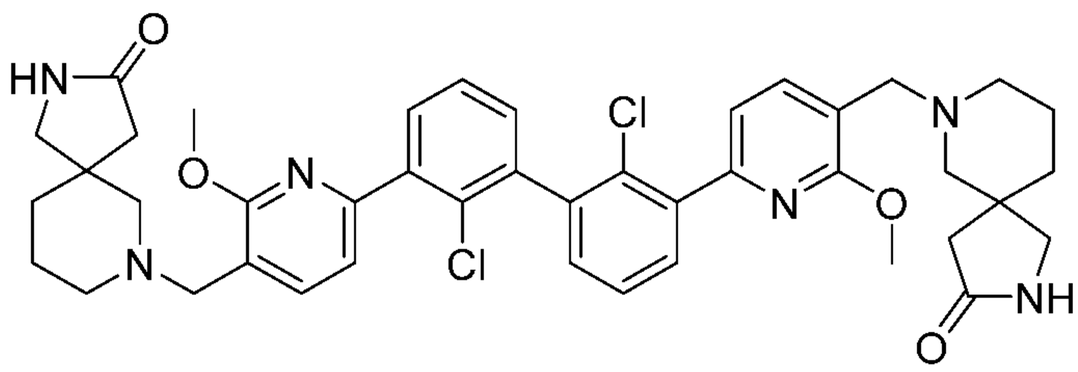
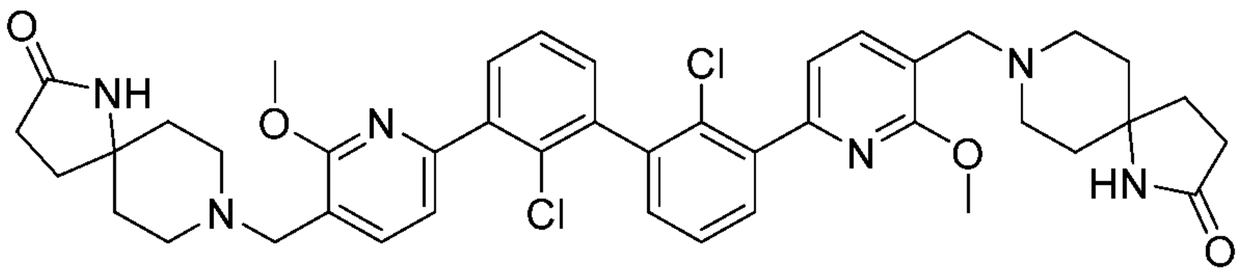
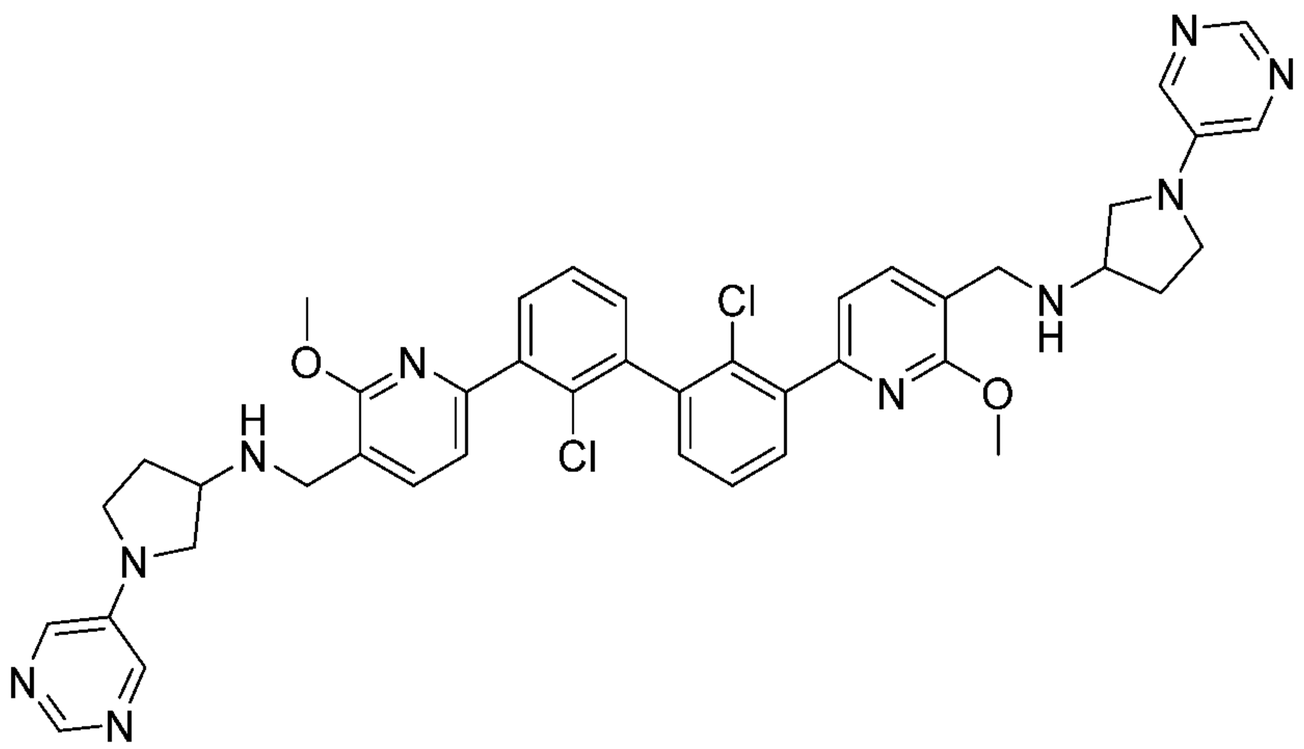
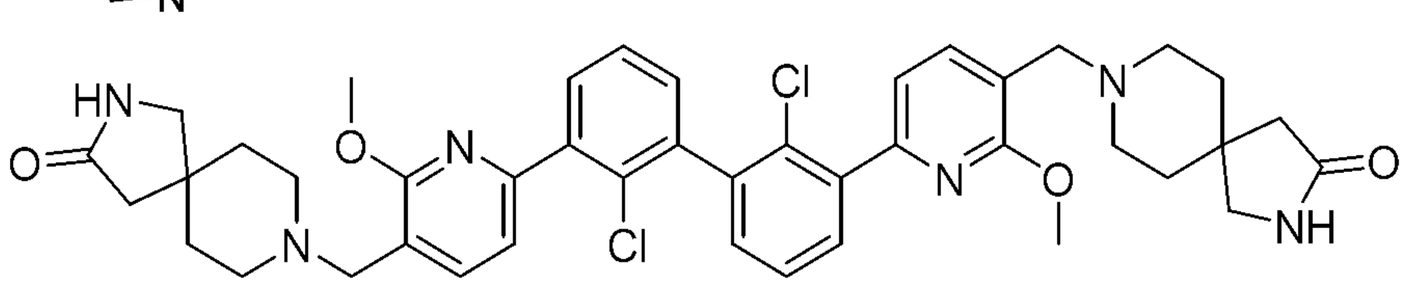
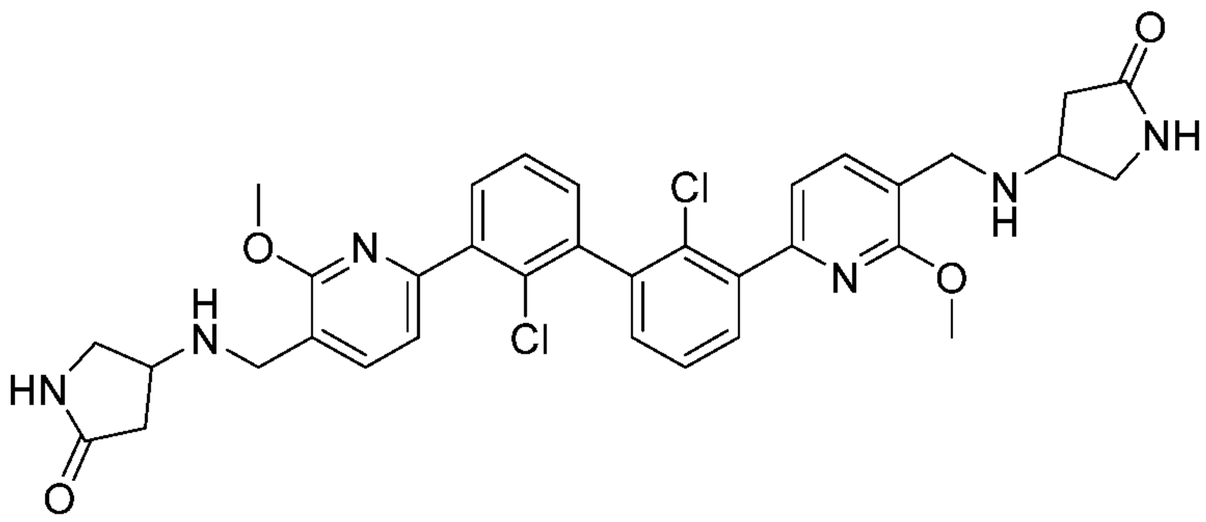
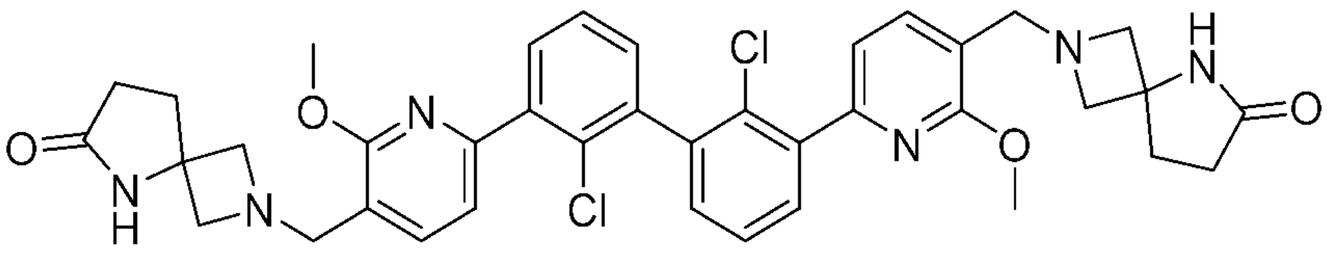
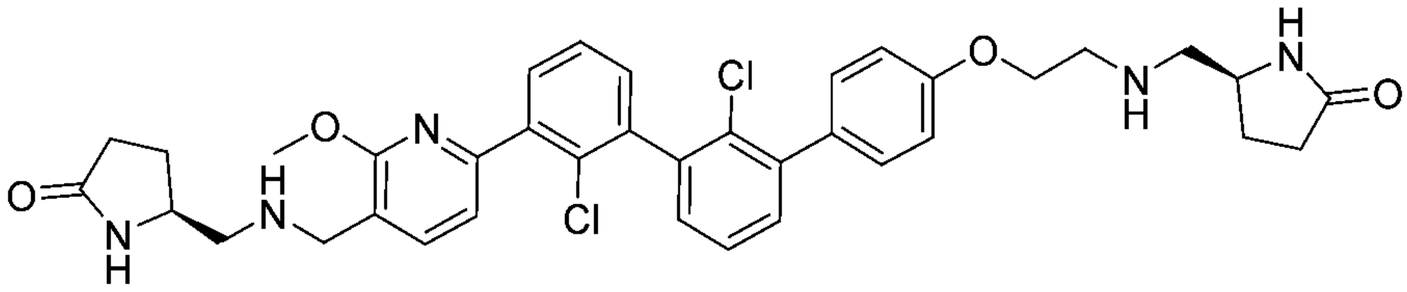
編號	結構
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	
245	

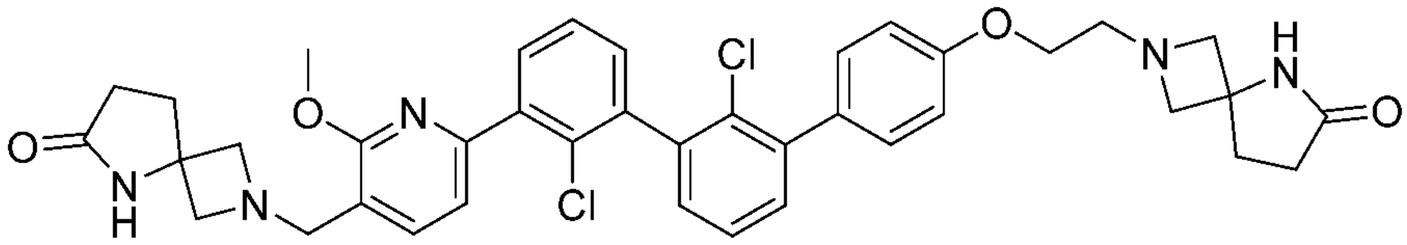
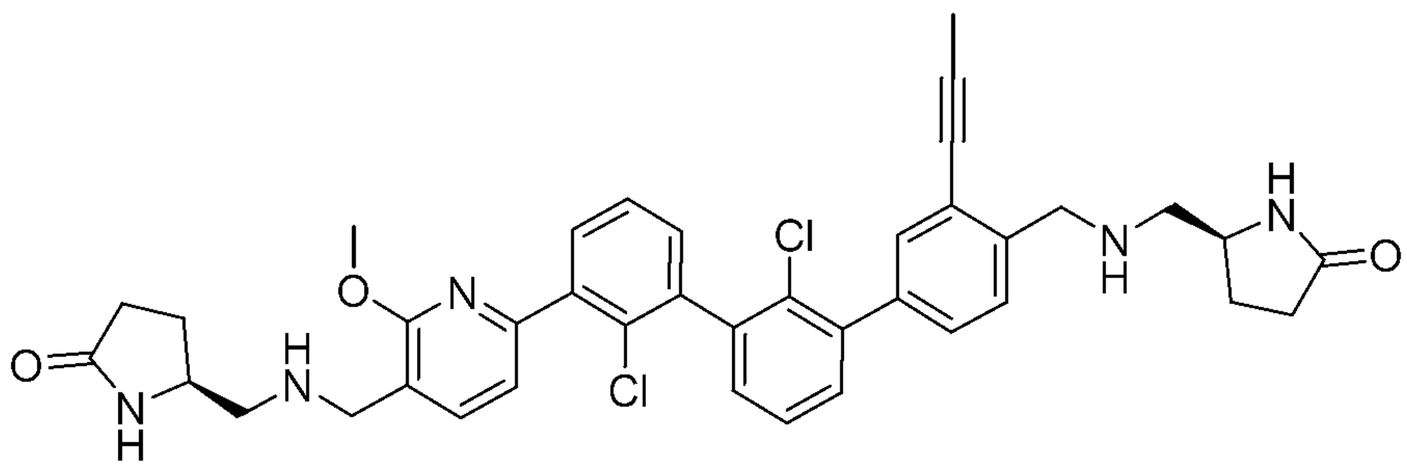
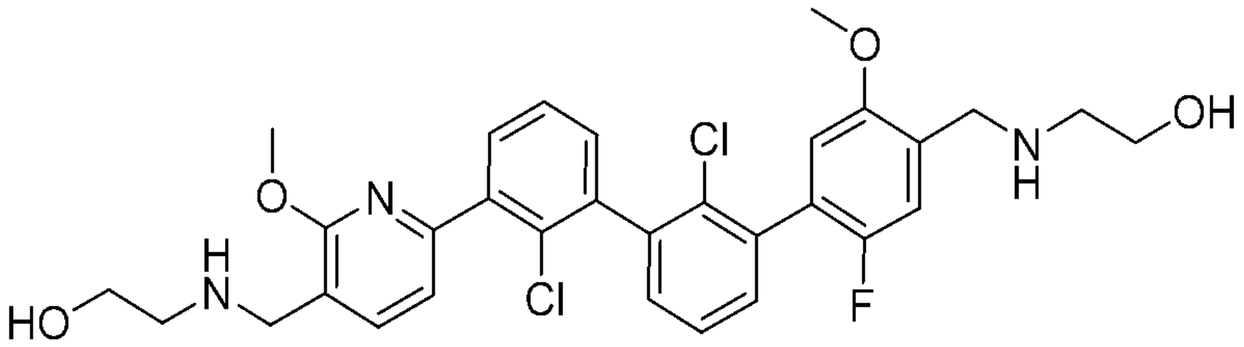
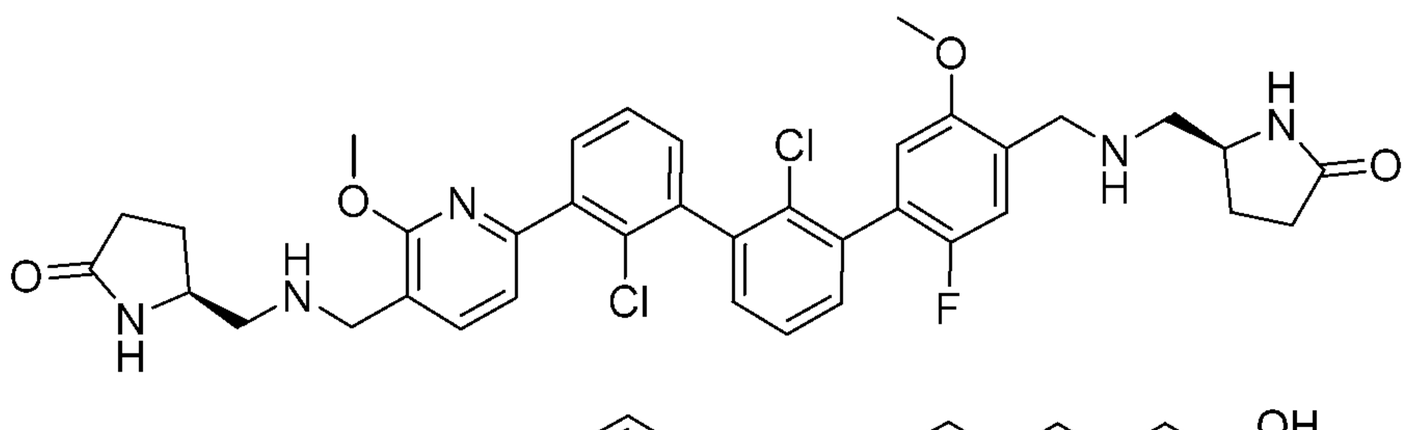
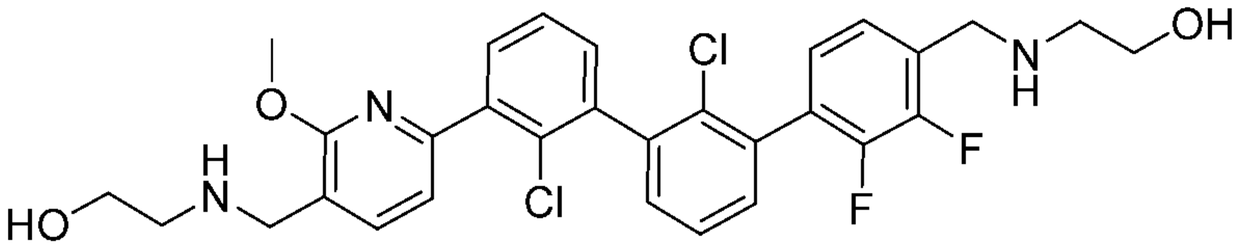
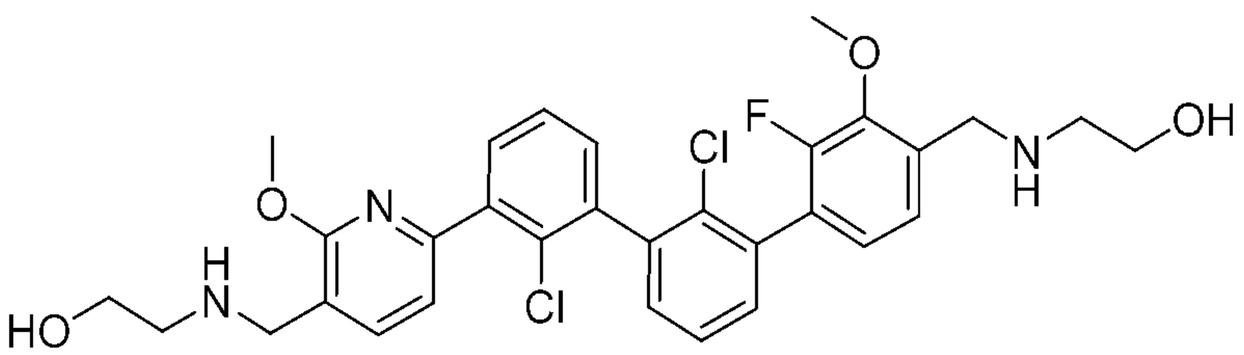
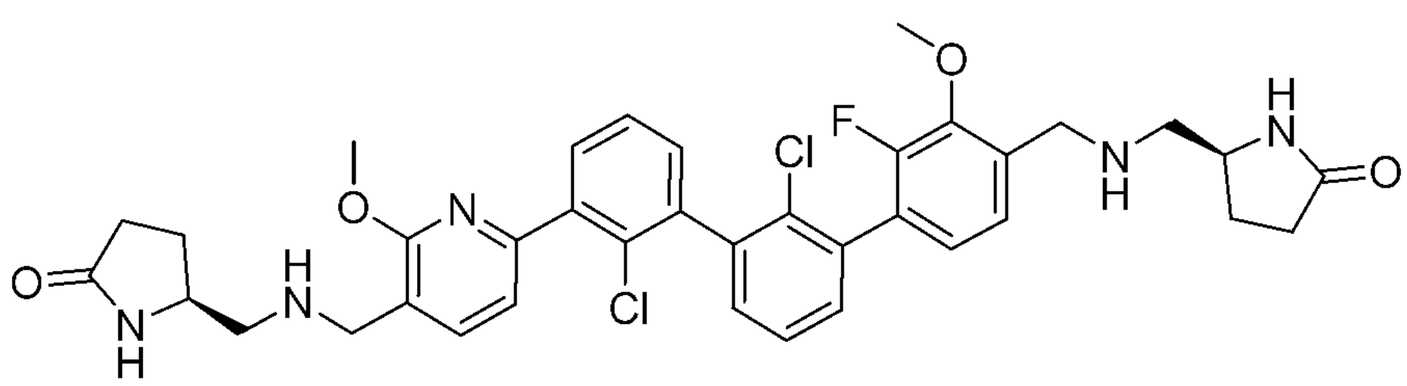
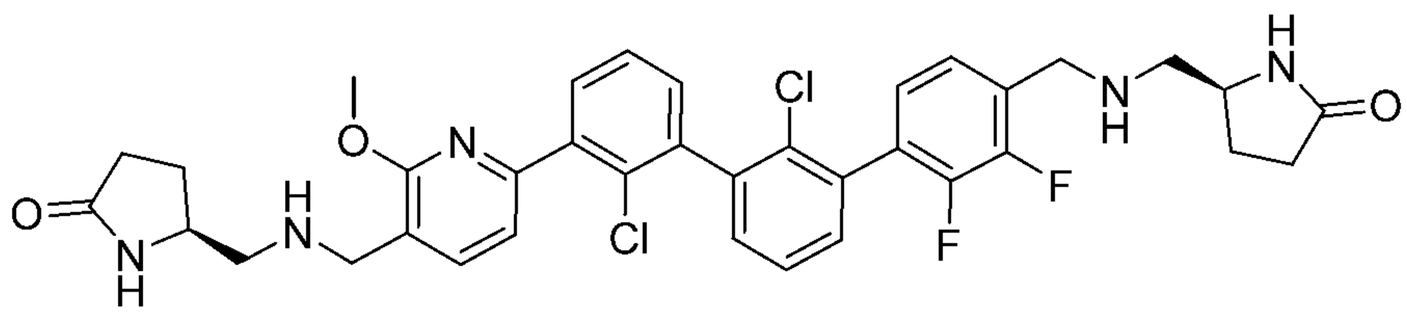
編號	結構
246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	

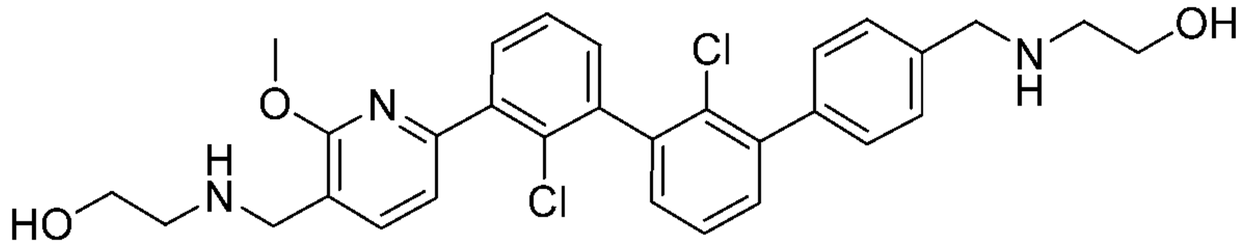
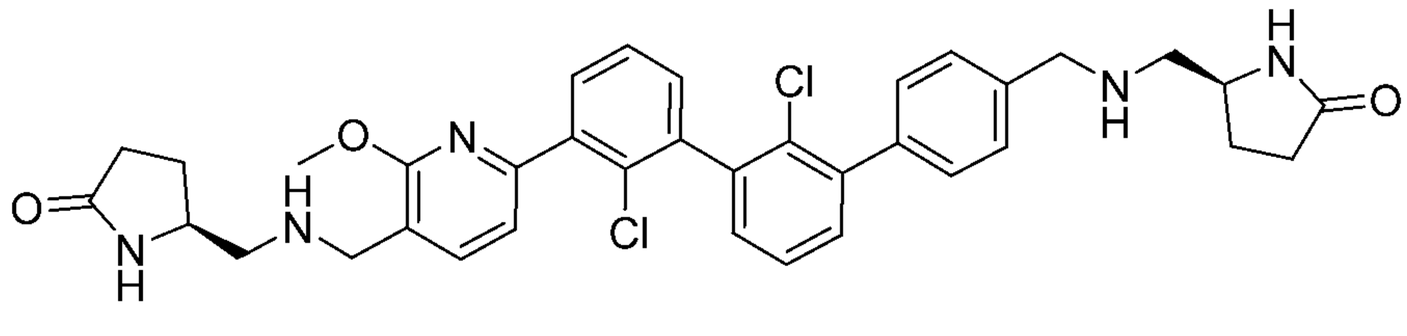
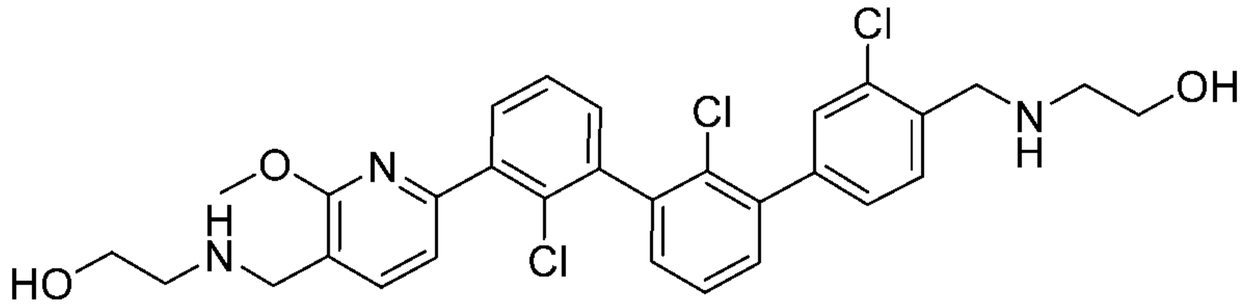
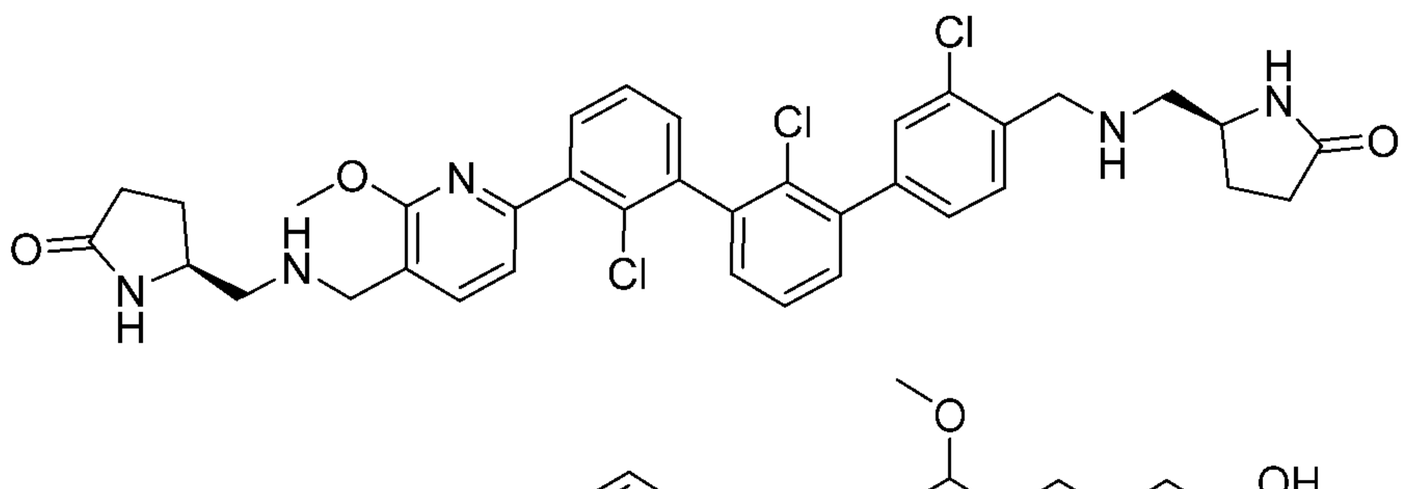
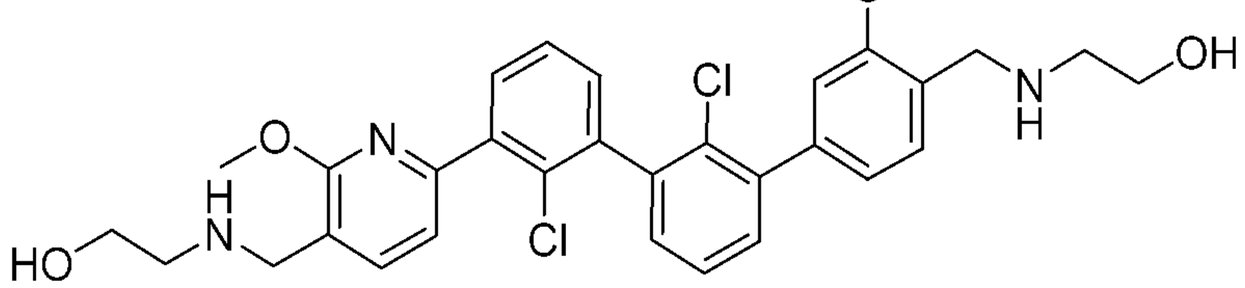
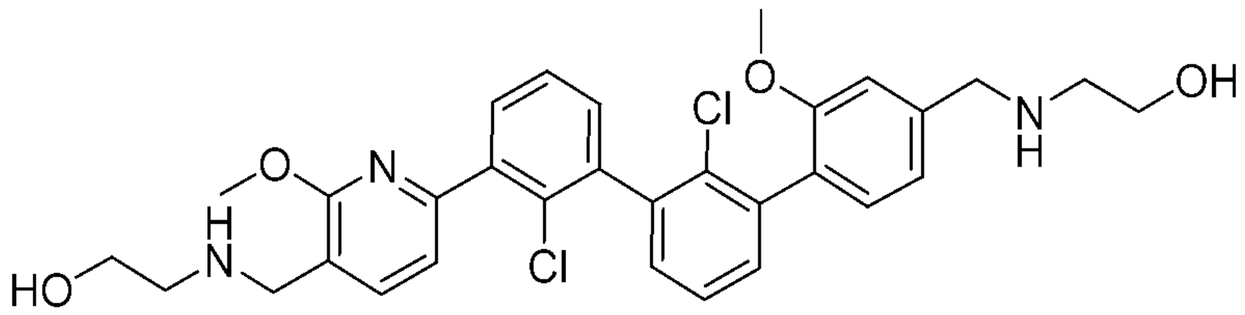
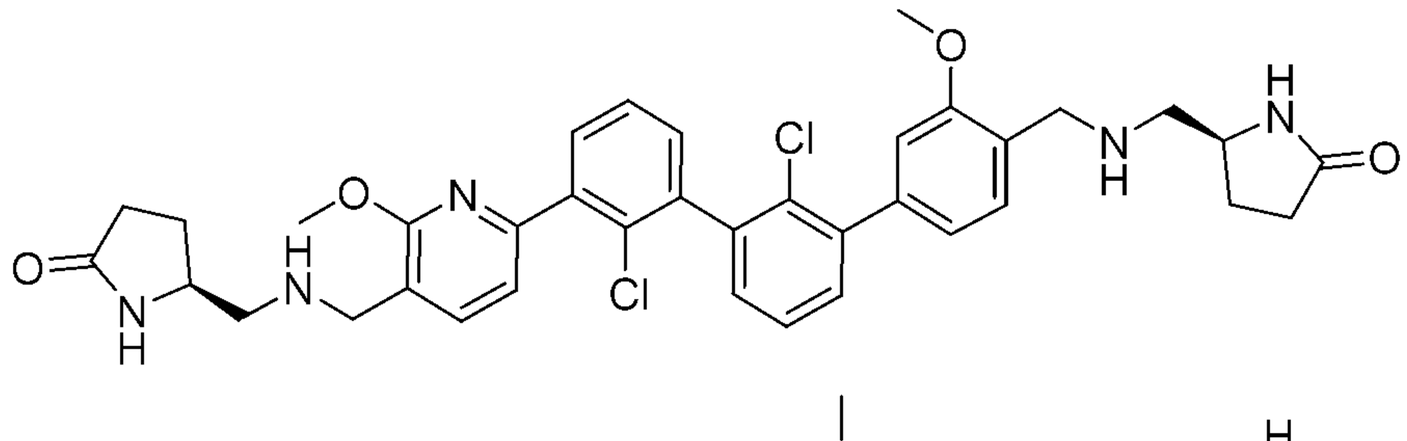
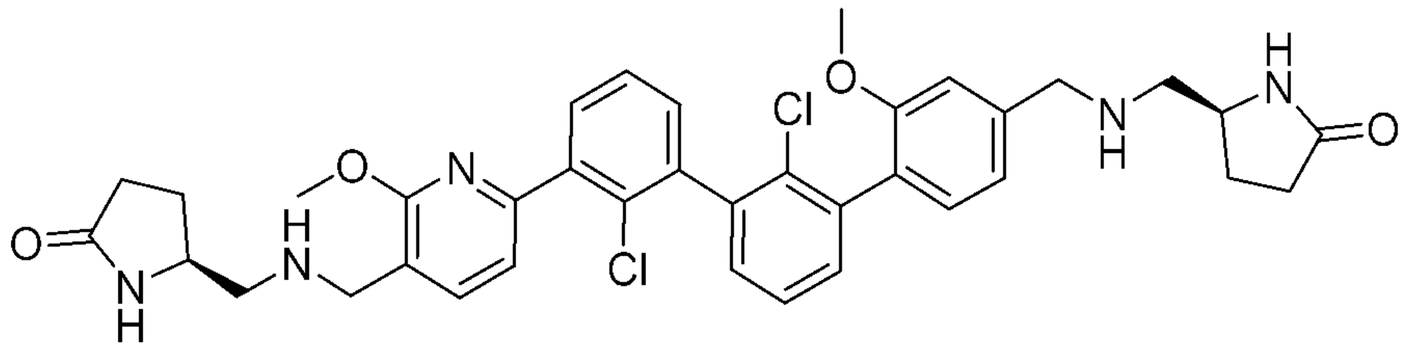
編號	結構
253	
254	
255	
256	
257	
258	
259	
260	

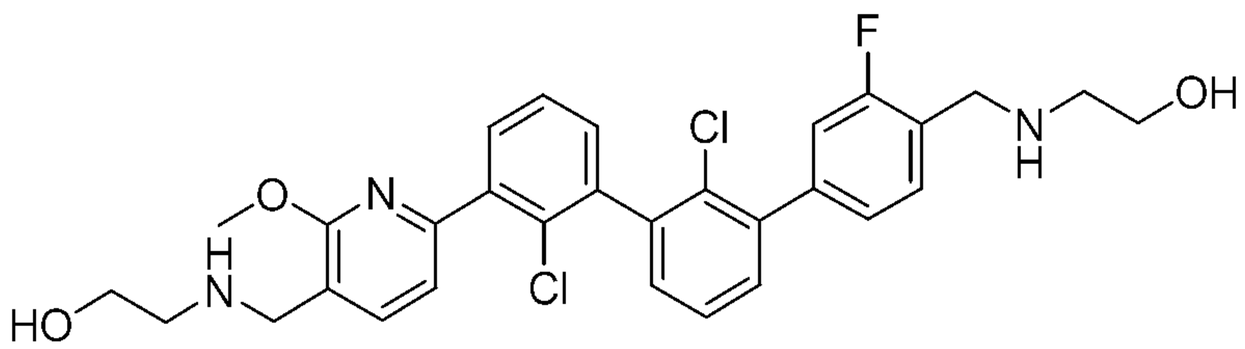
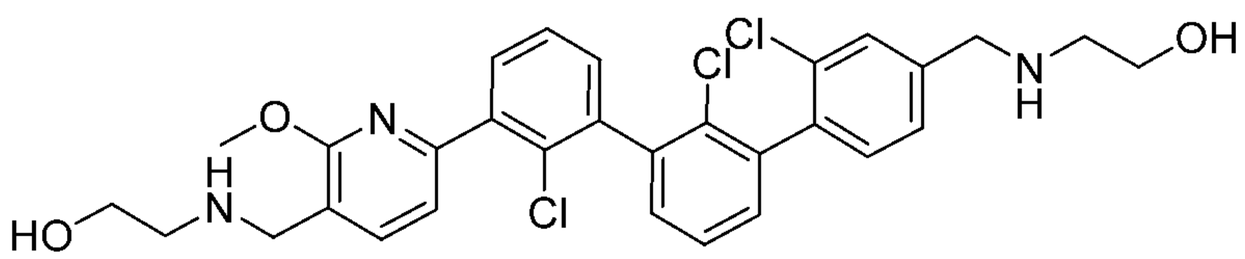
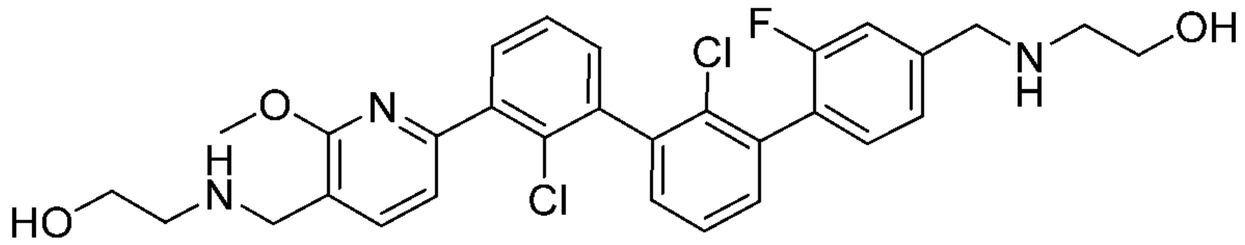
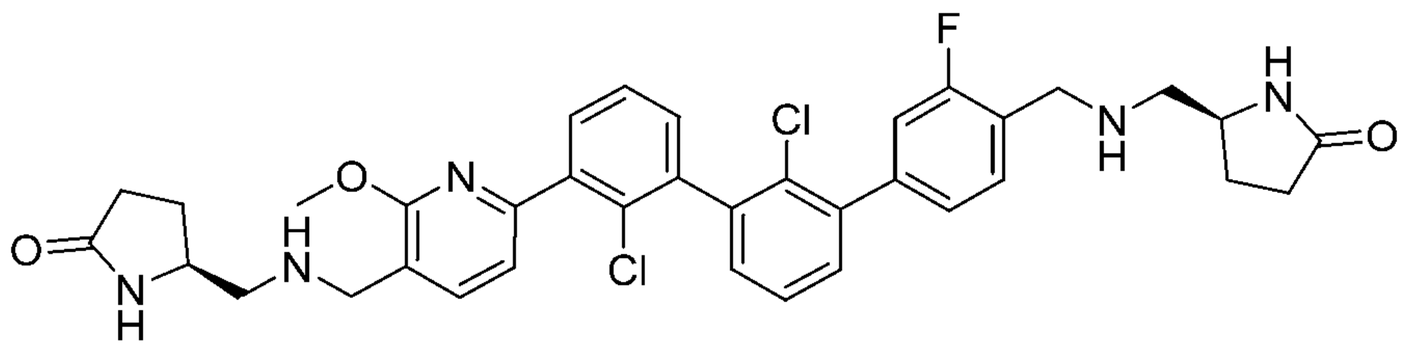
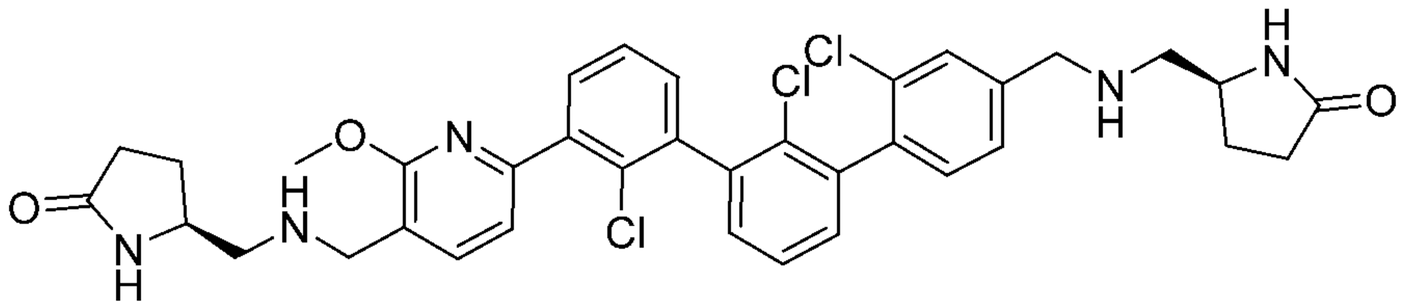
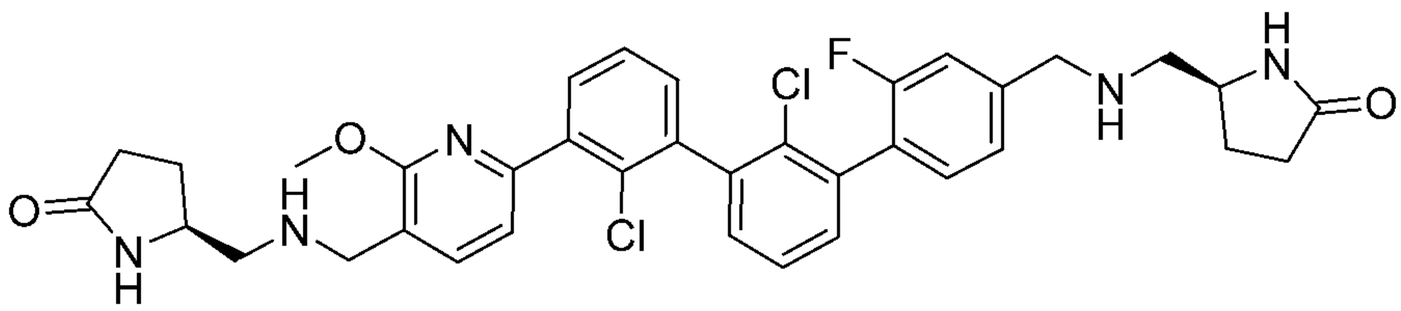
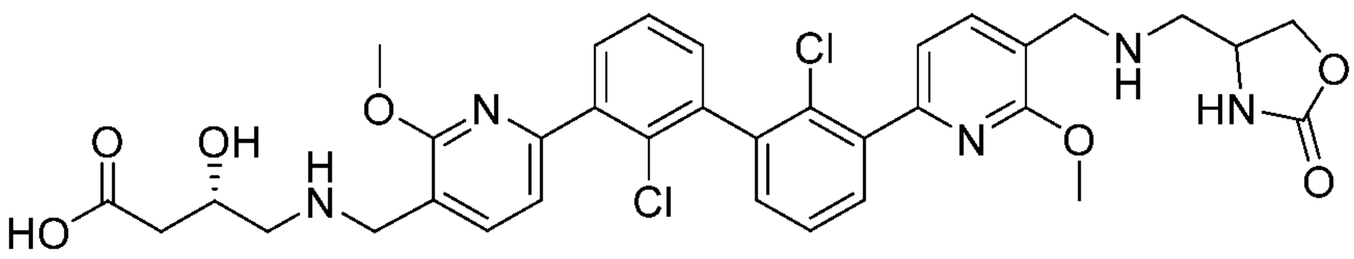
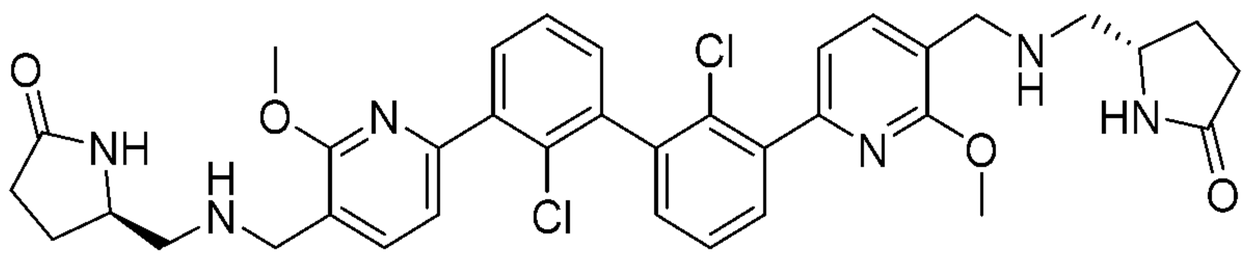
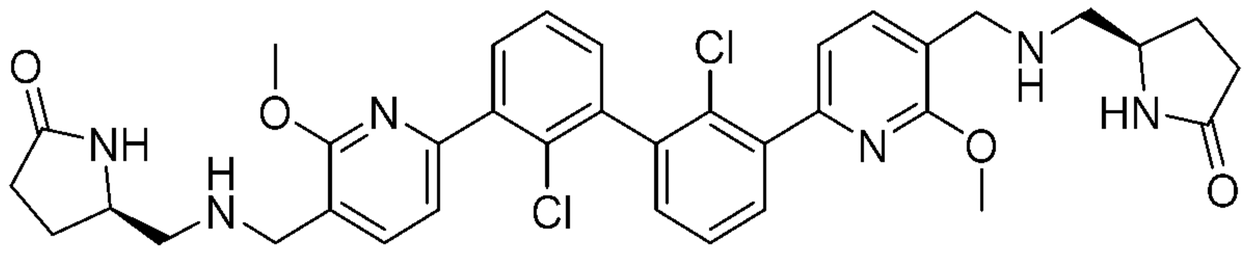
編號	結構
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	

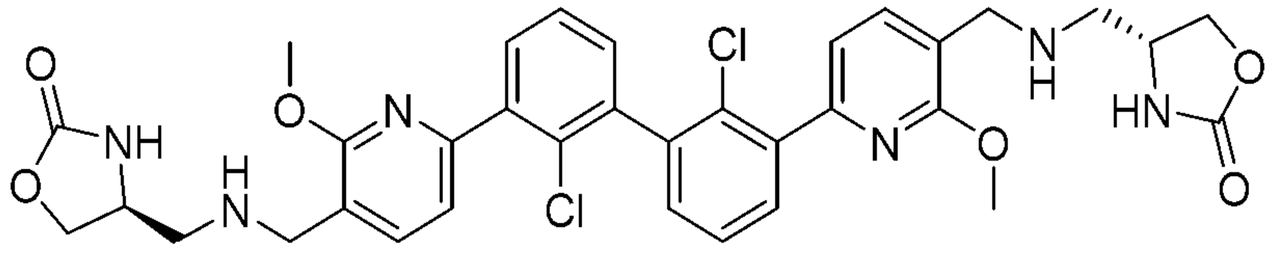
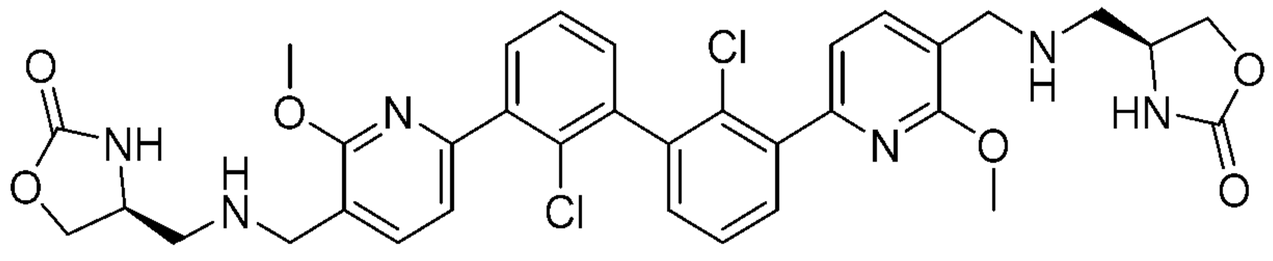
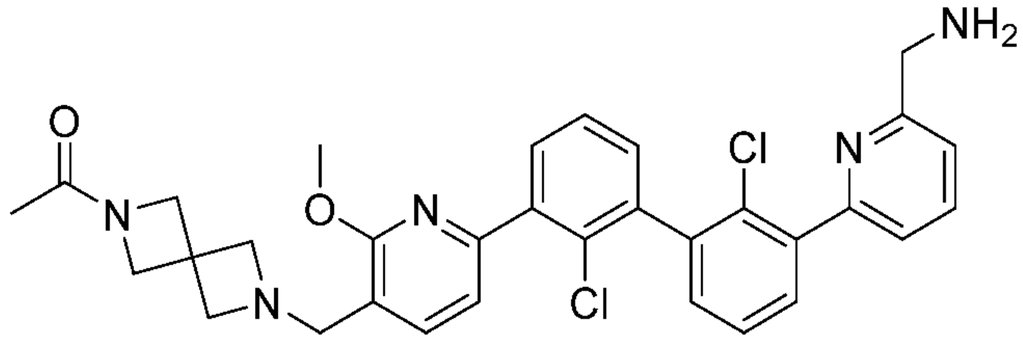
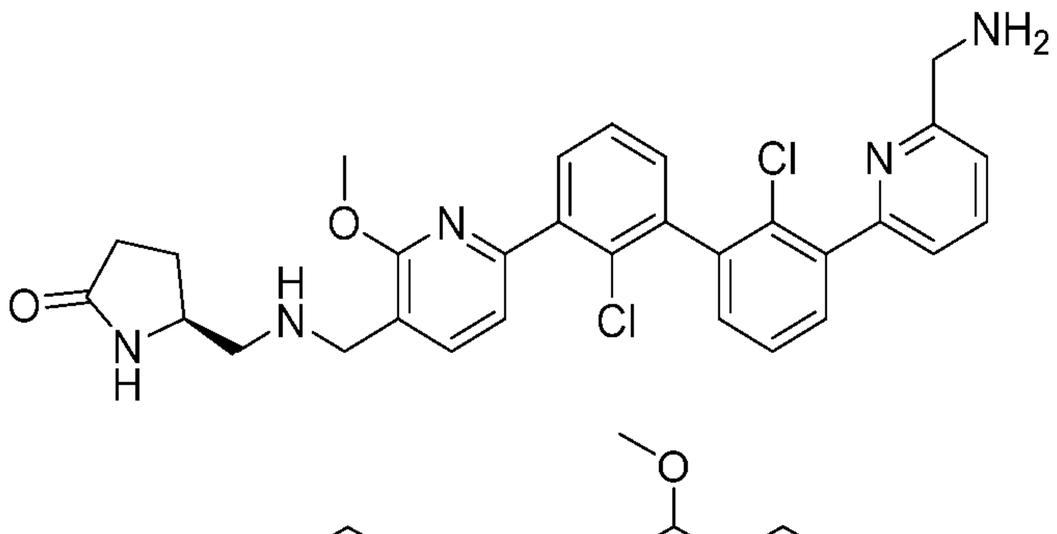
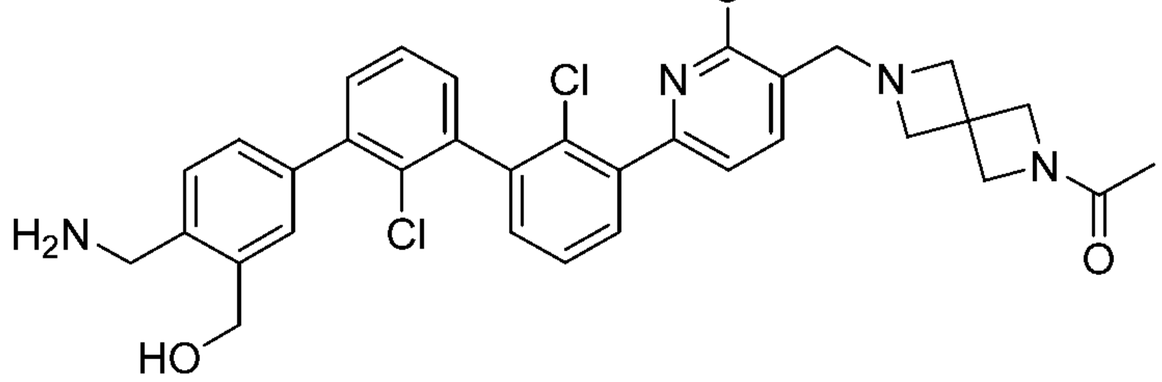
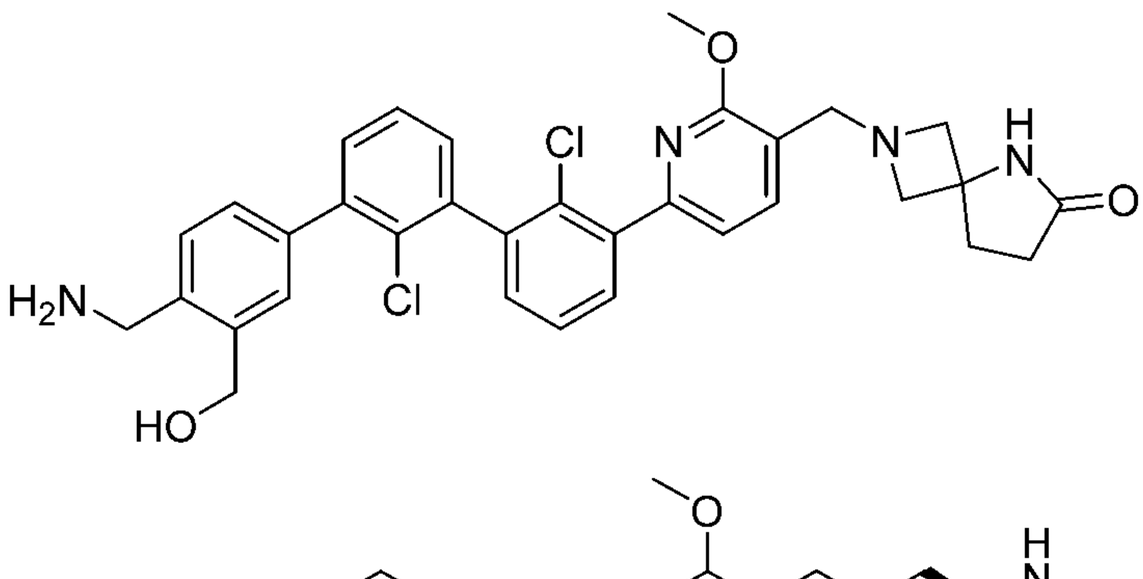
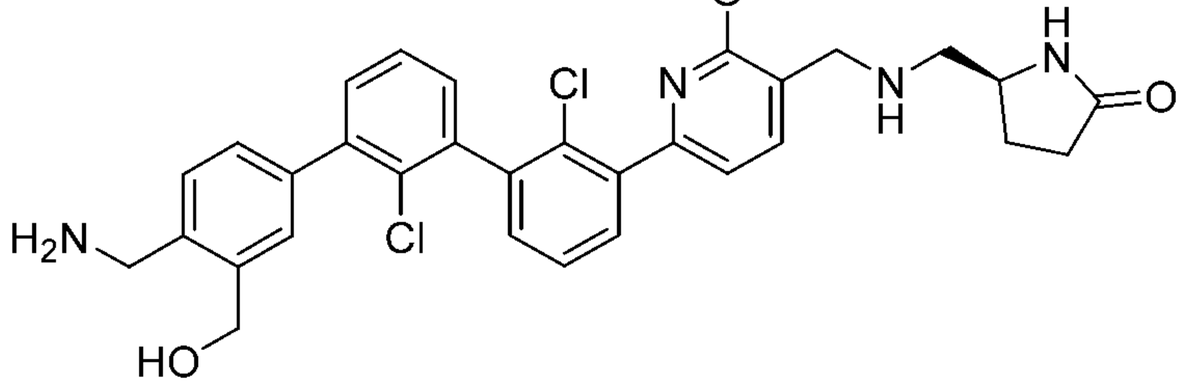
編號	結構
269	
270	
271	
272	
273	
274	

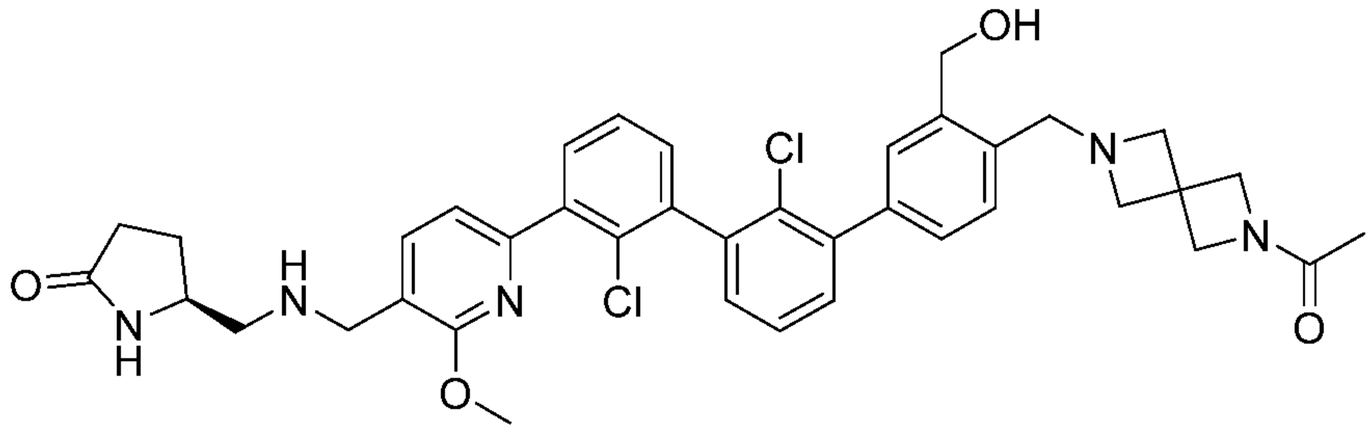
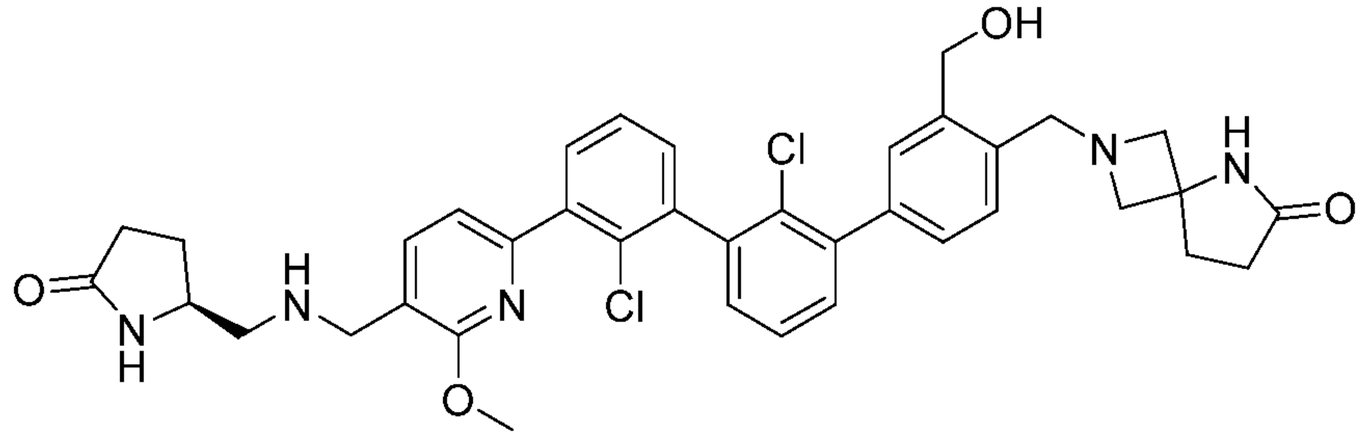
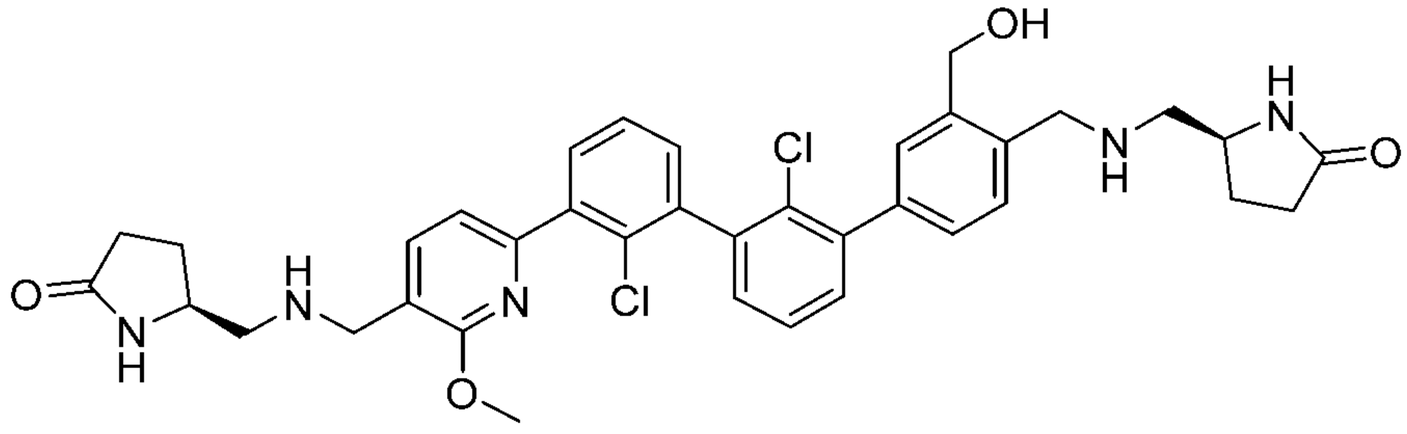
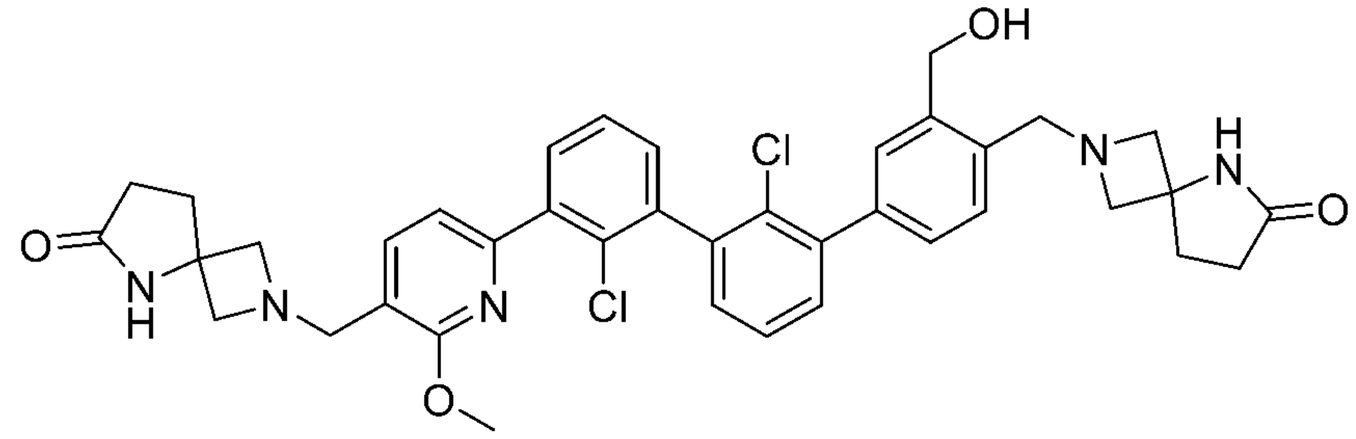
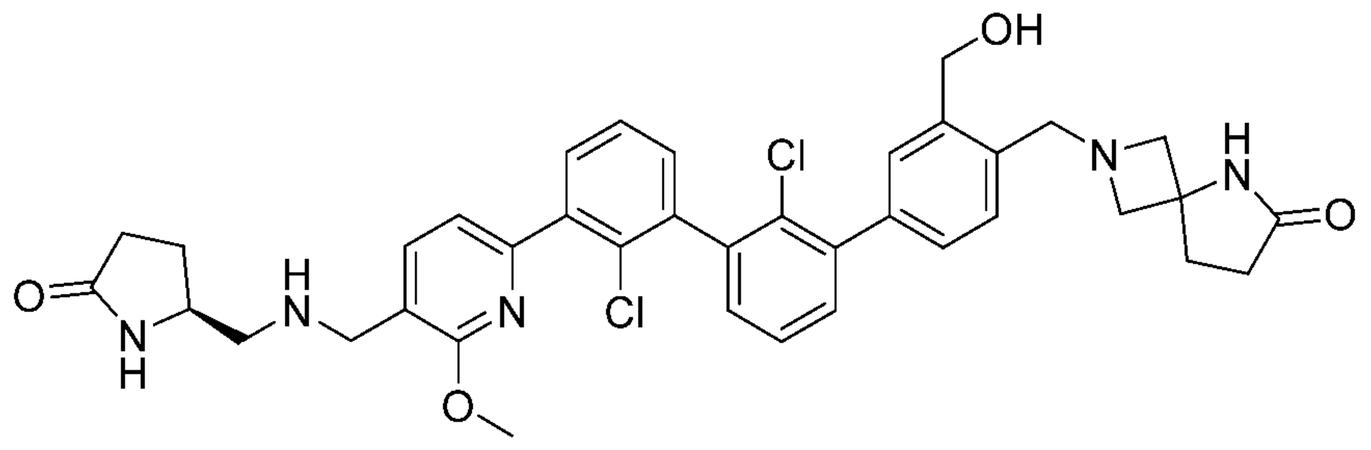
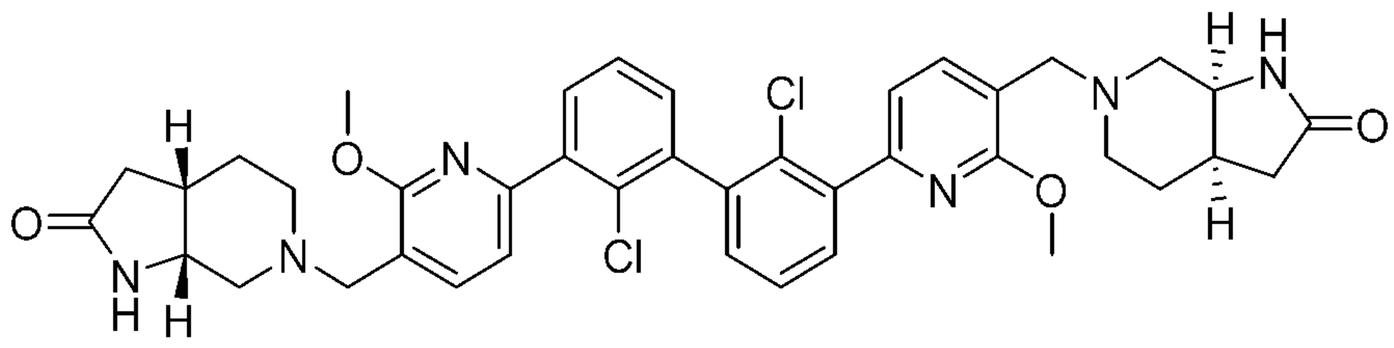
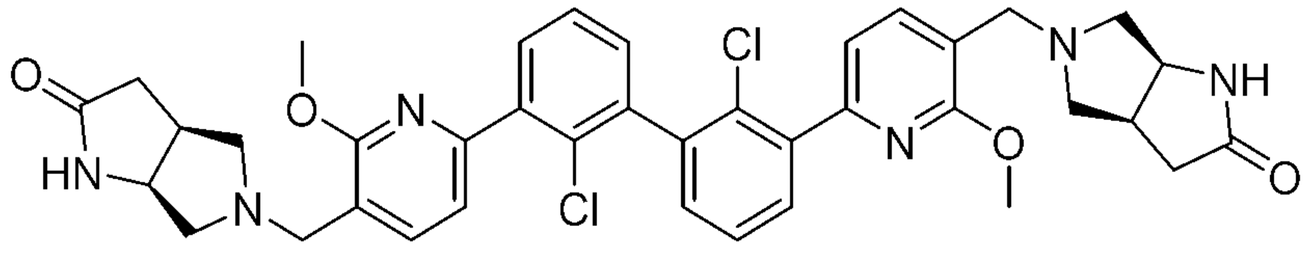
編號	結構
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	

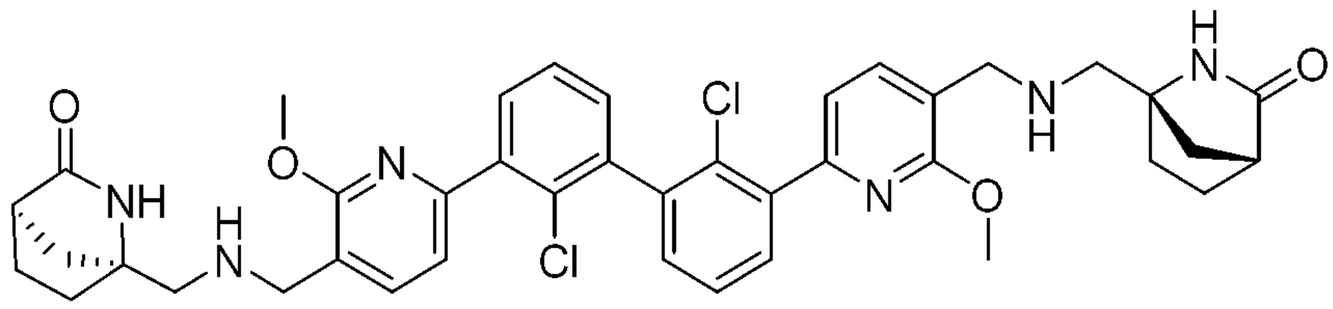
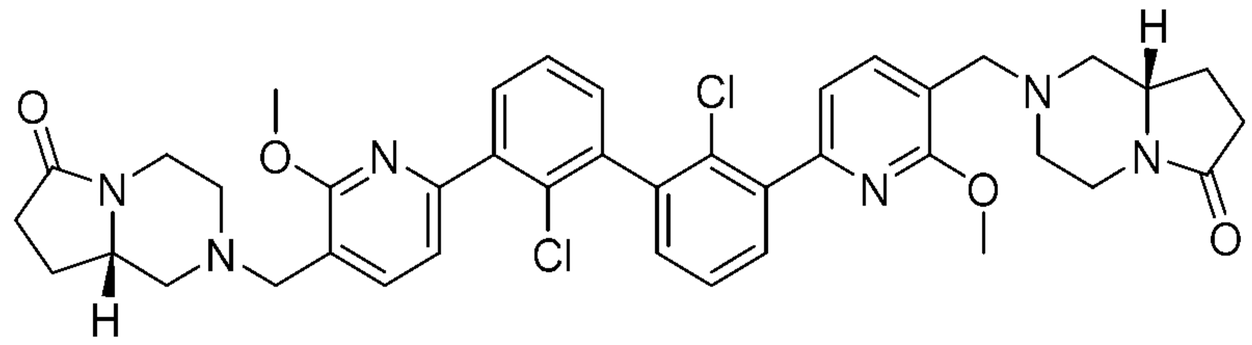
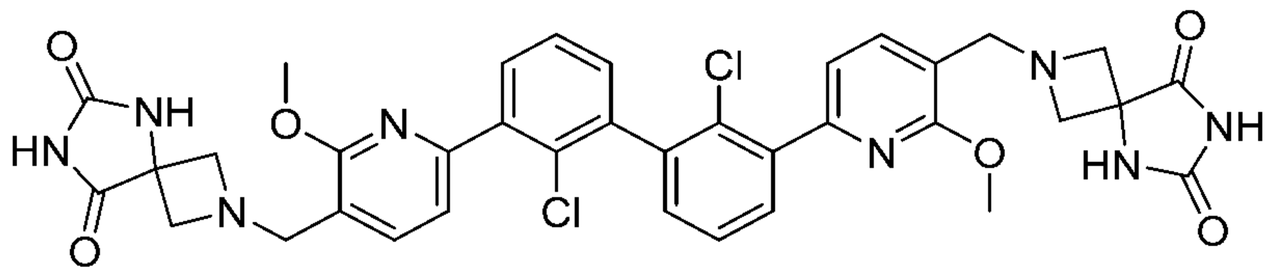
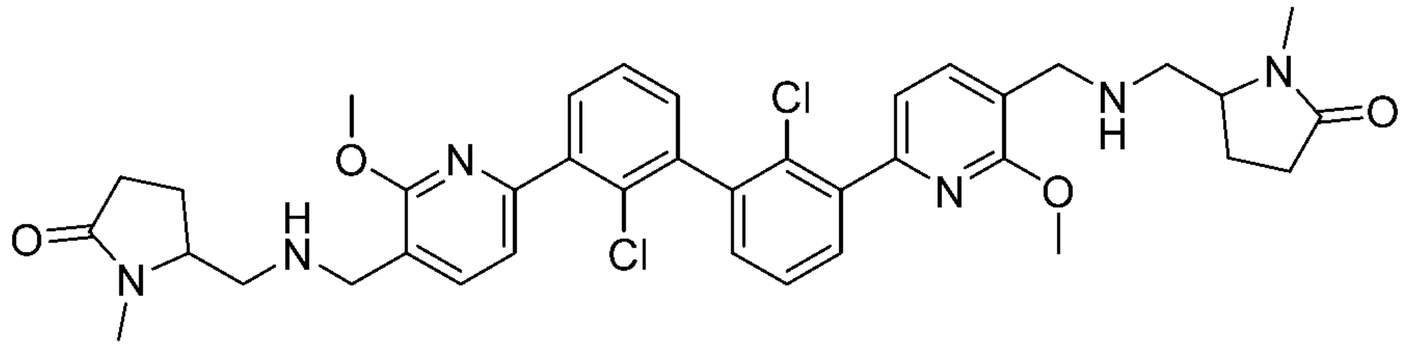
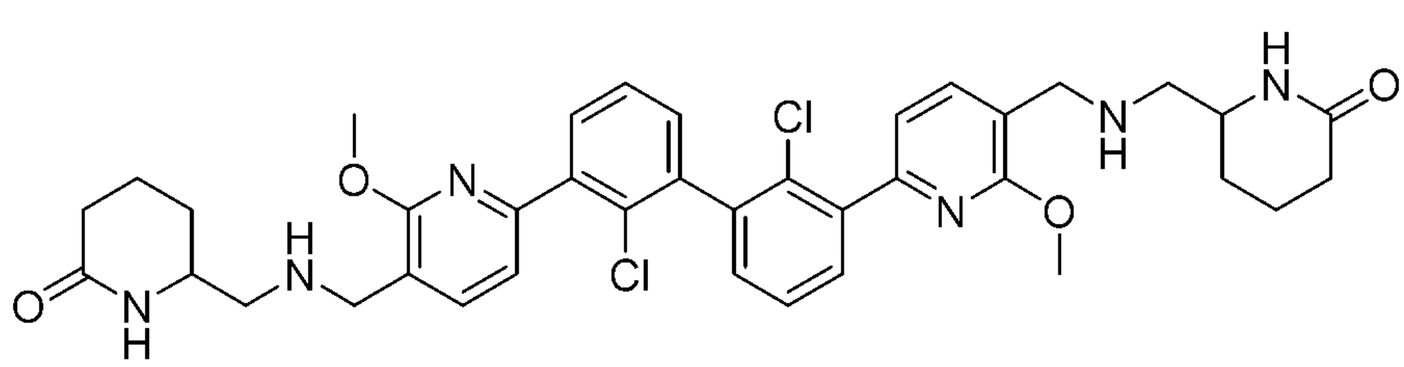
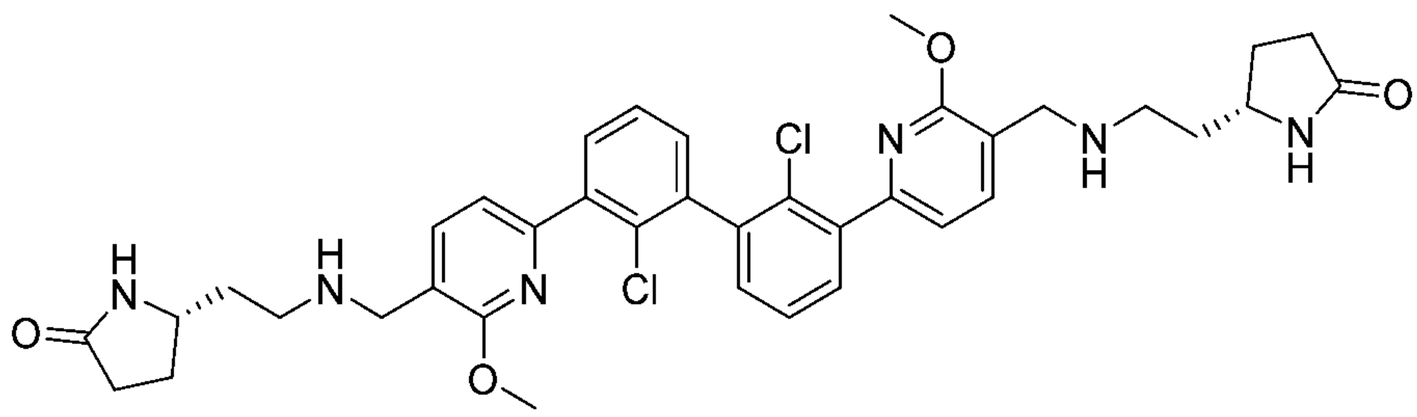
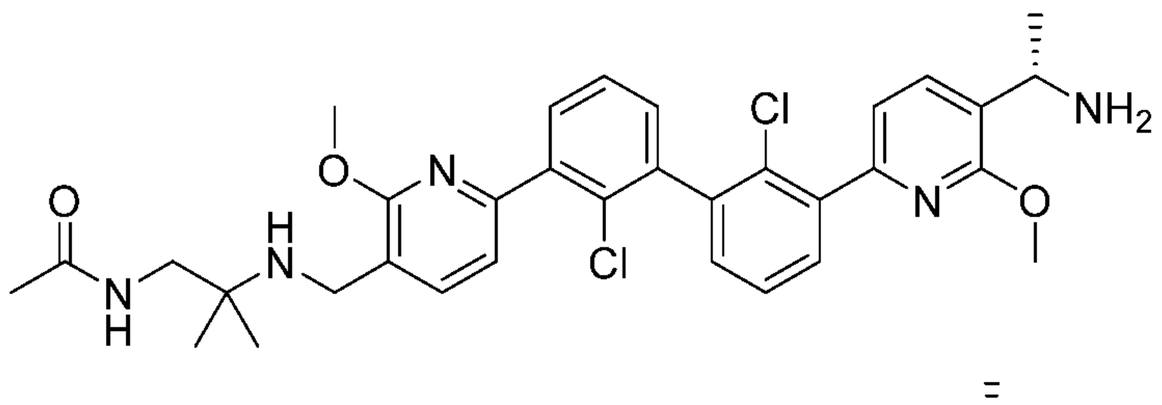
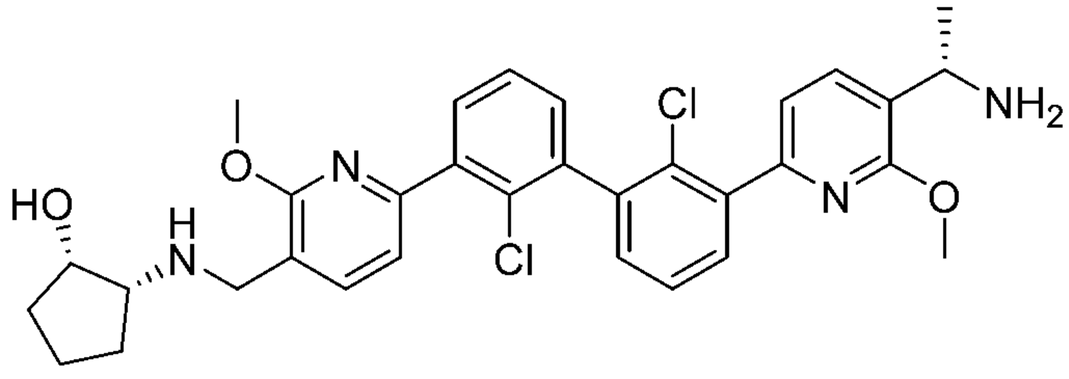
編號	結構
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	

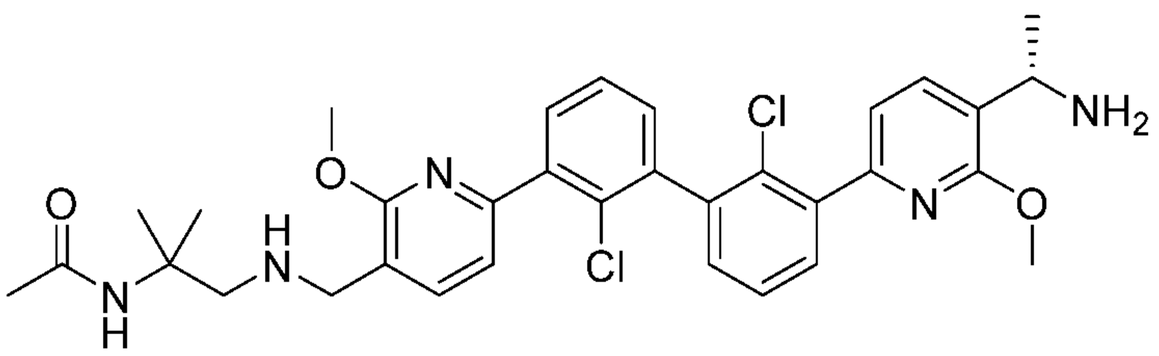
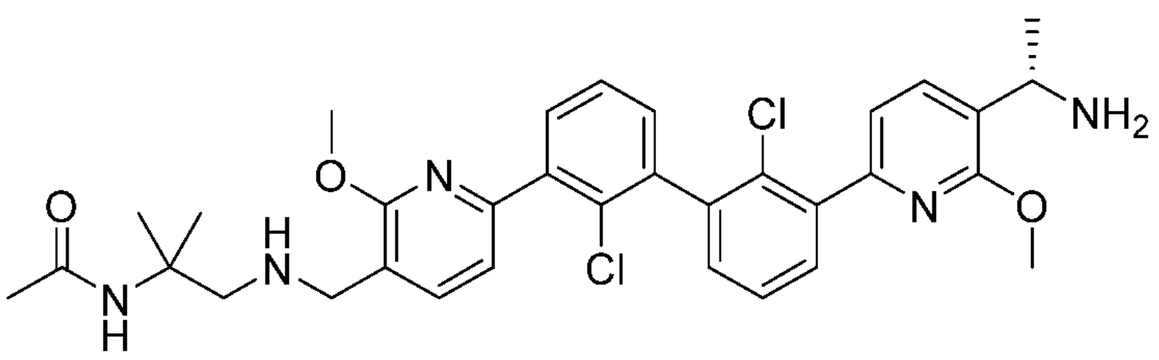
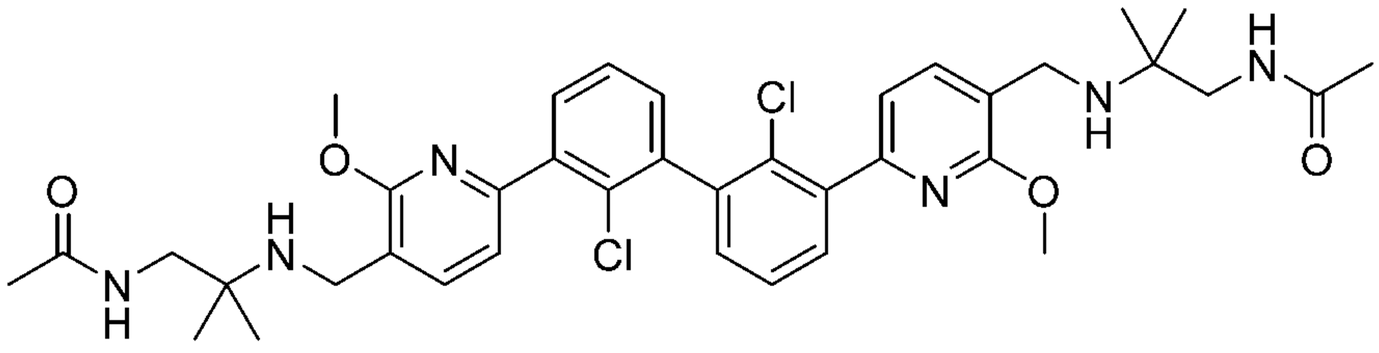
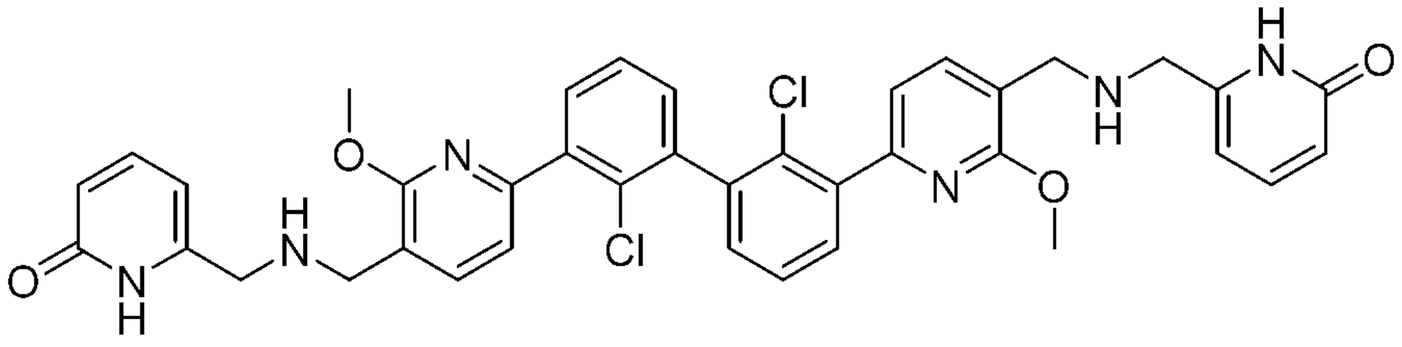
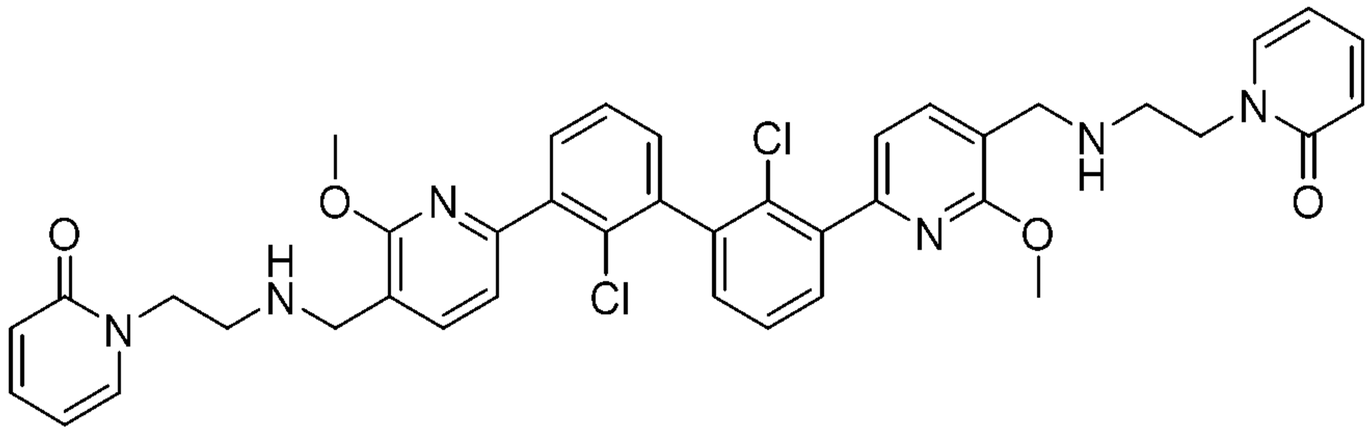
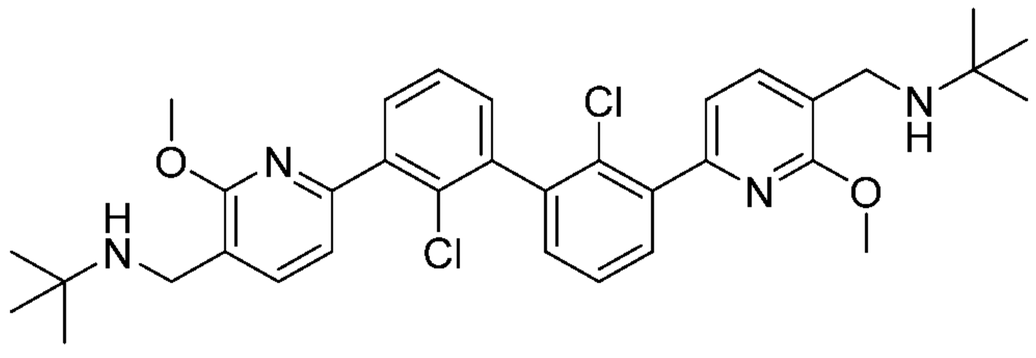
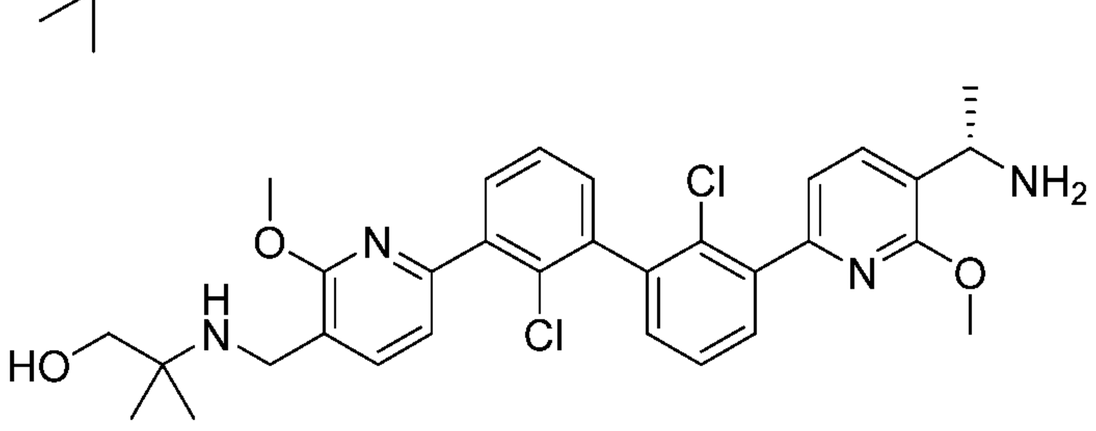
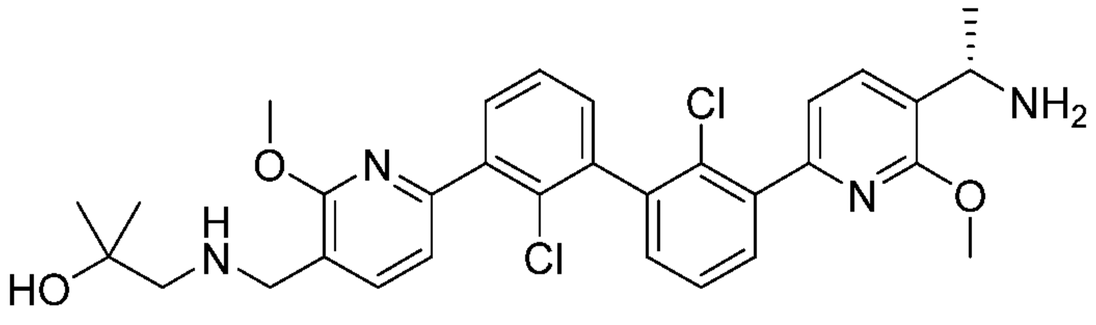
編號	結構
290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	

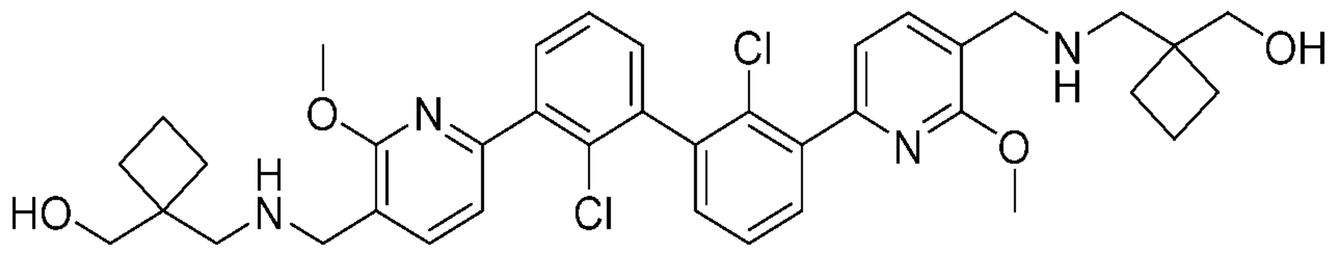
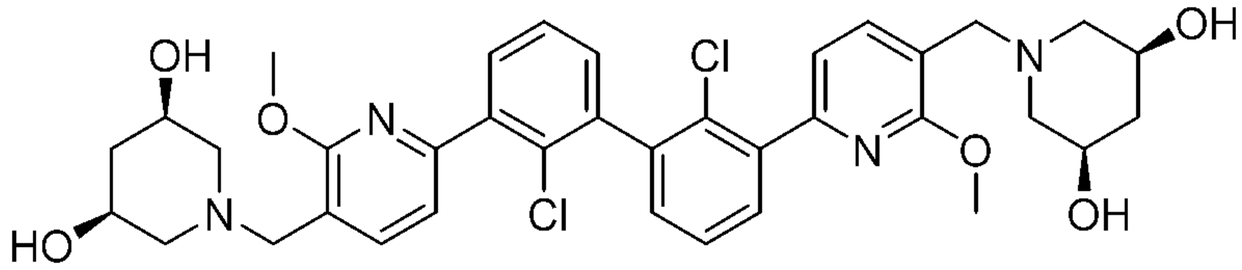
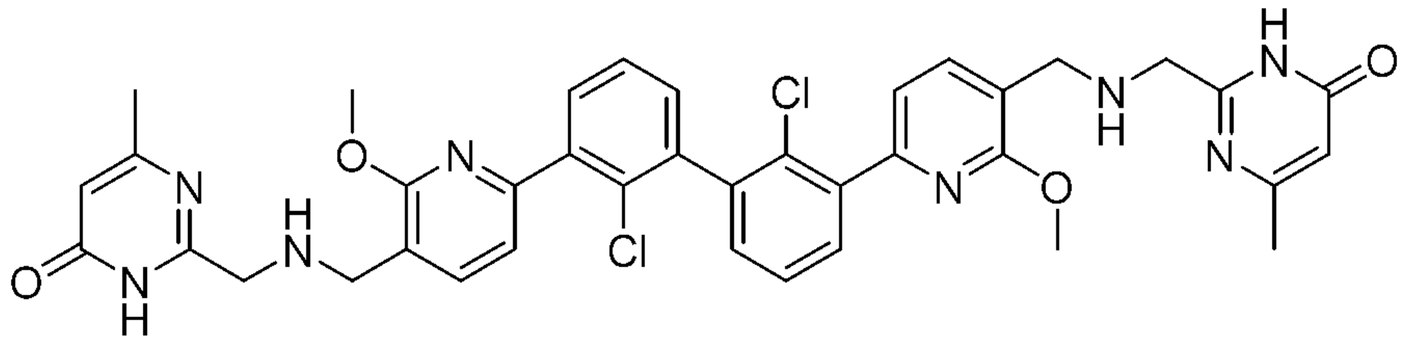
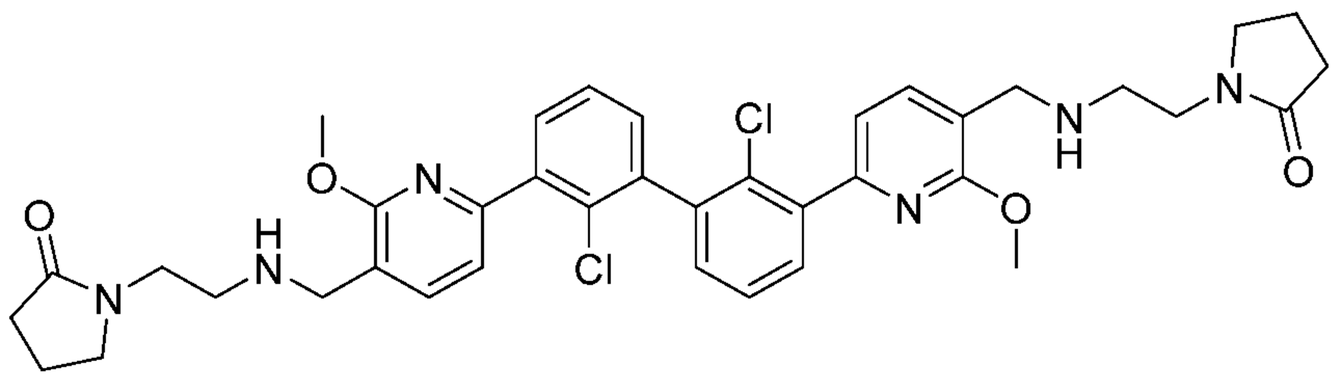
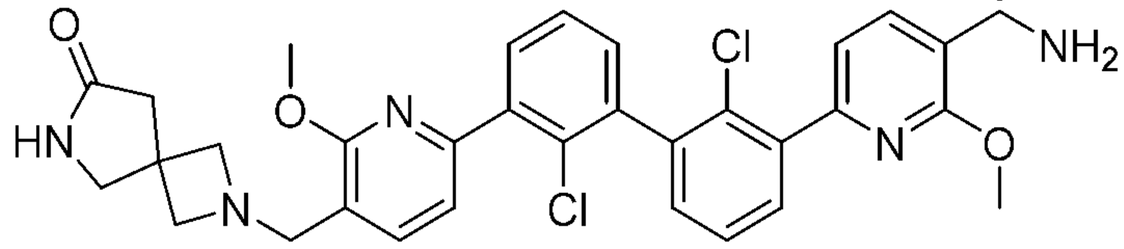
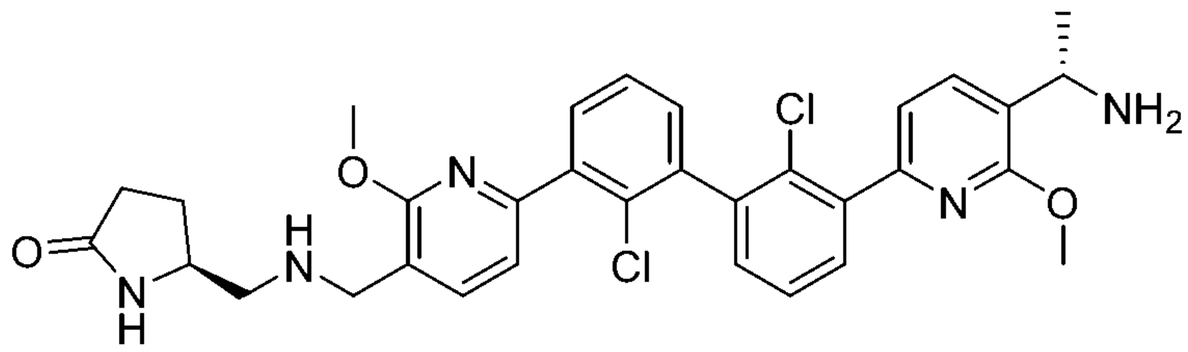
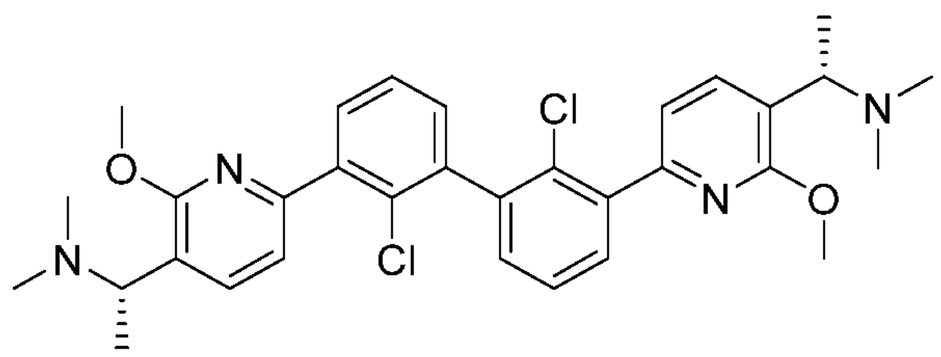
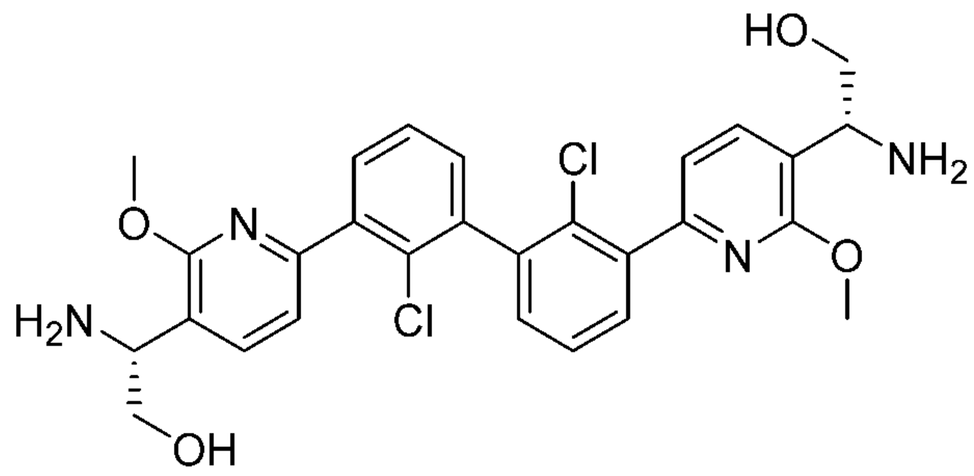
編號	結構
298	
299	
300	
301	
302	
303	
304	
305	
306	

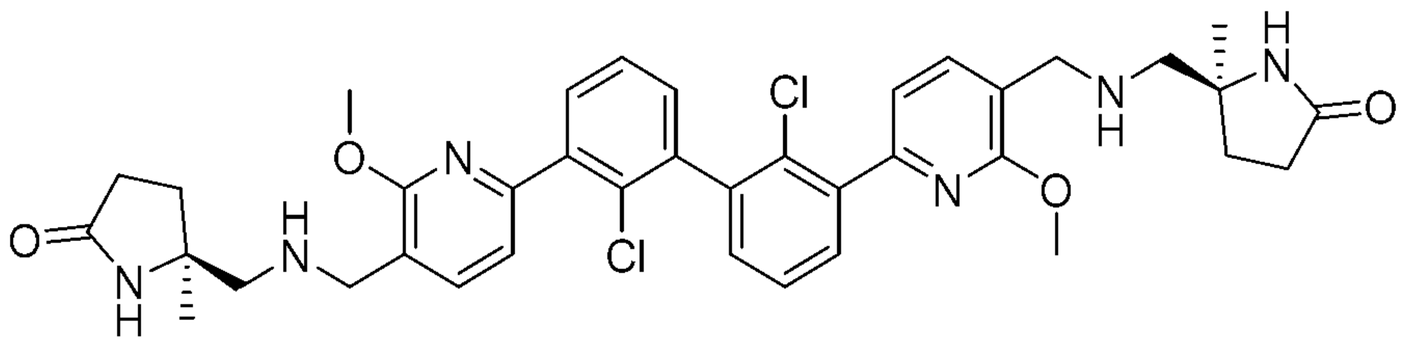
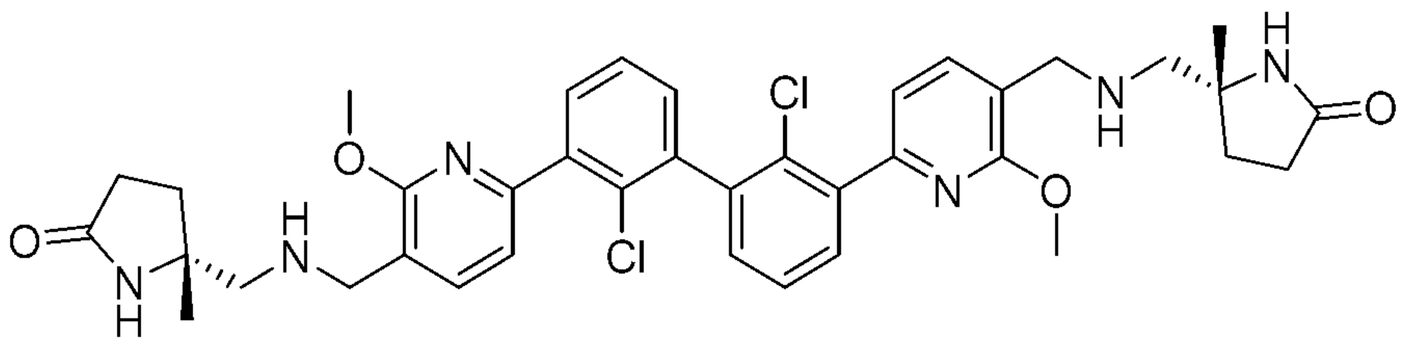
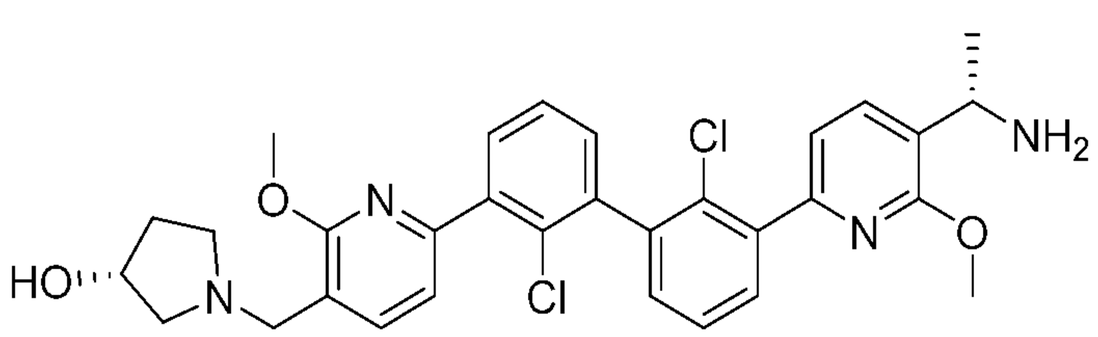
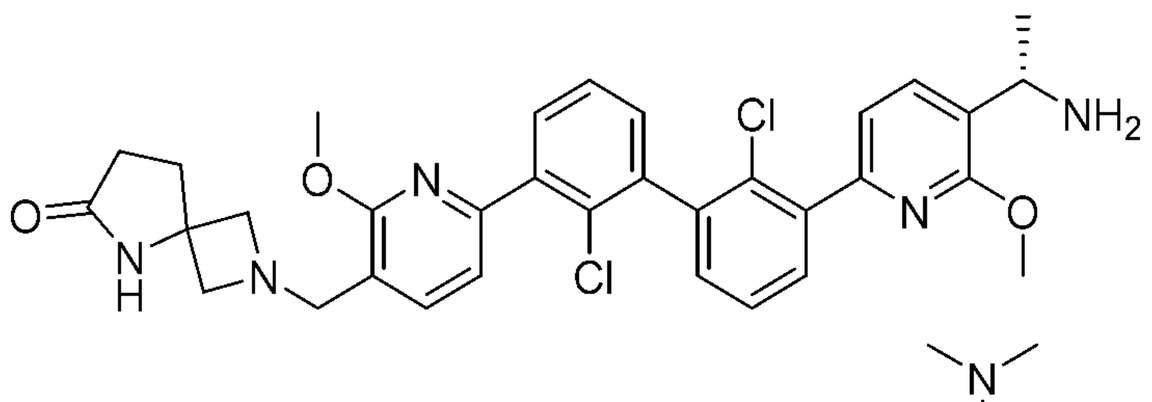
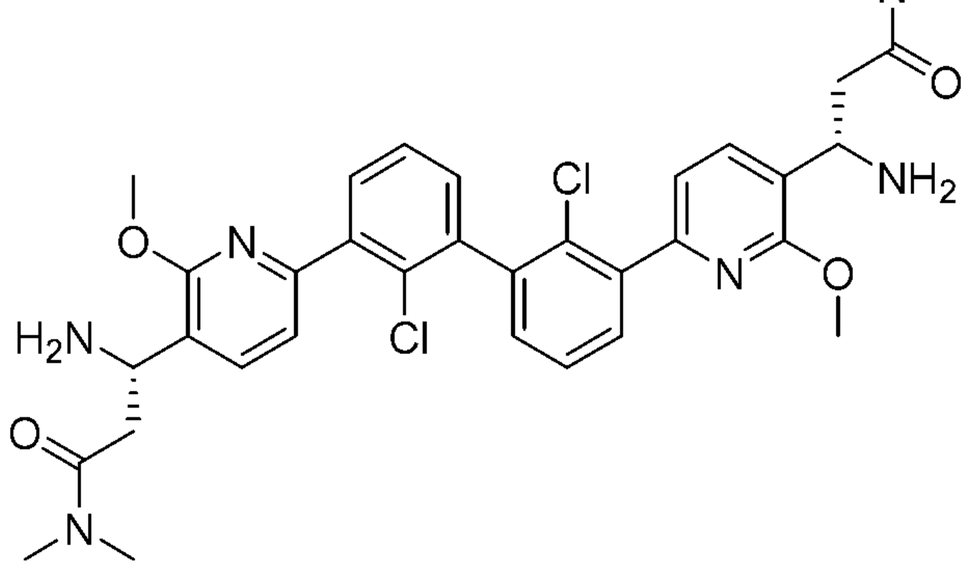
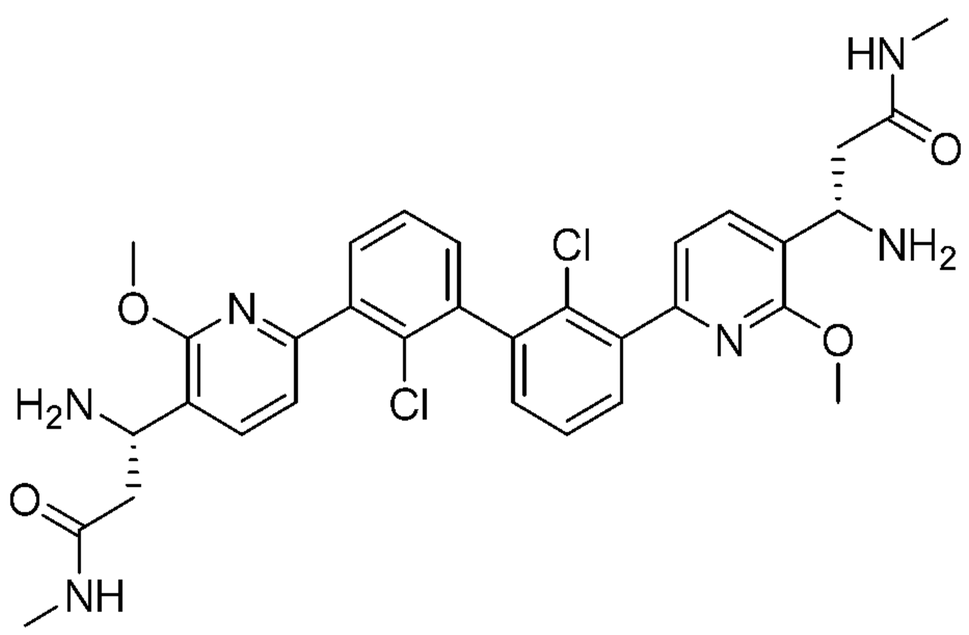
編號	結構
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	

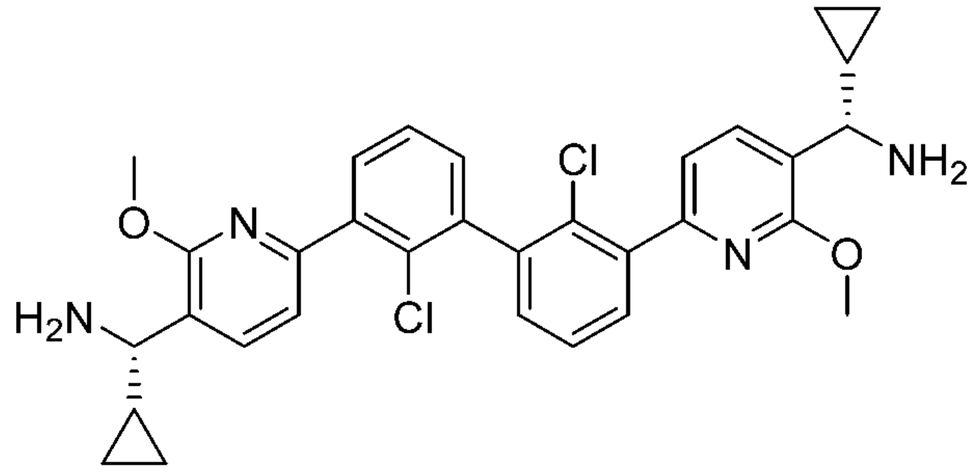
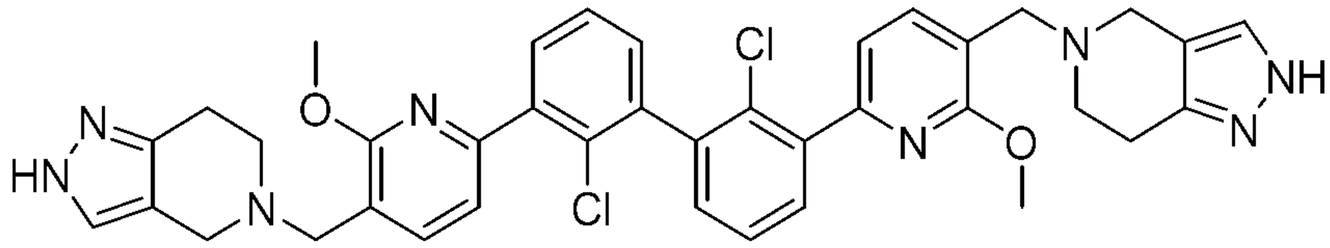
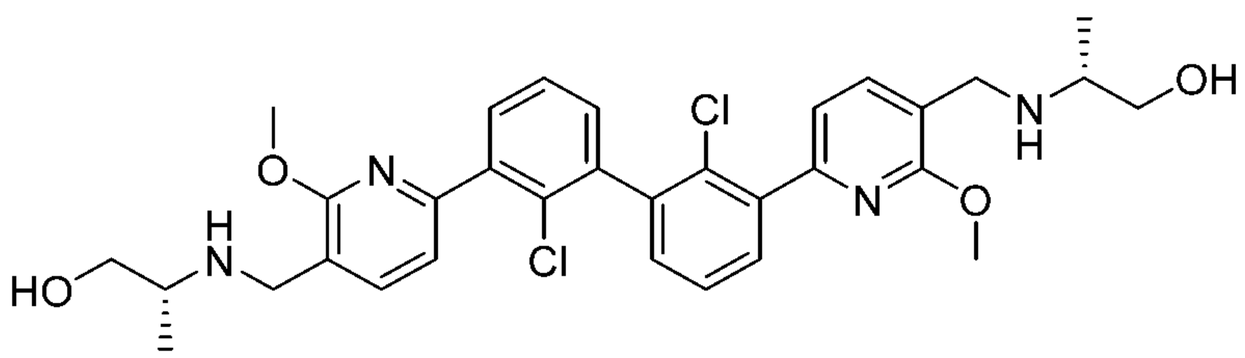
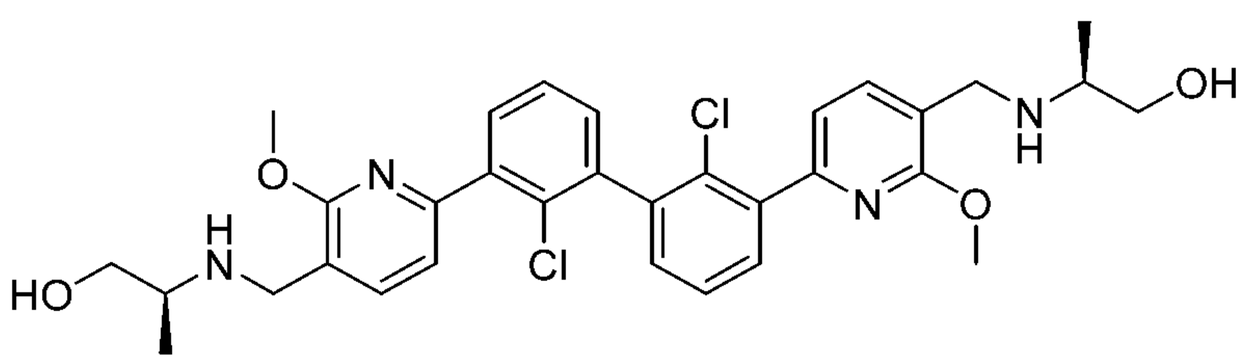
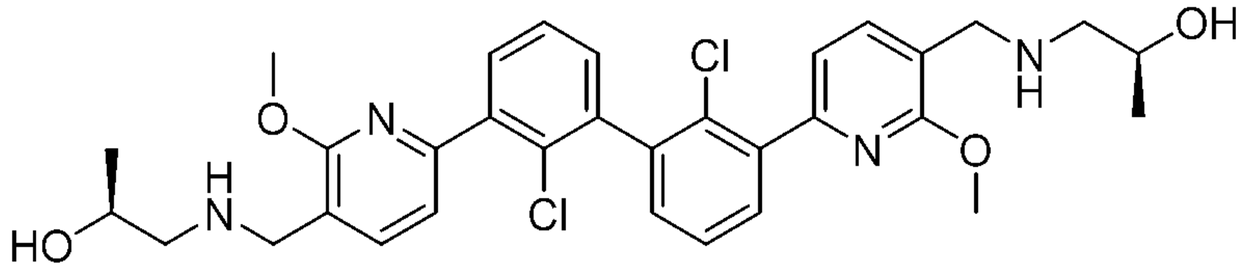
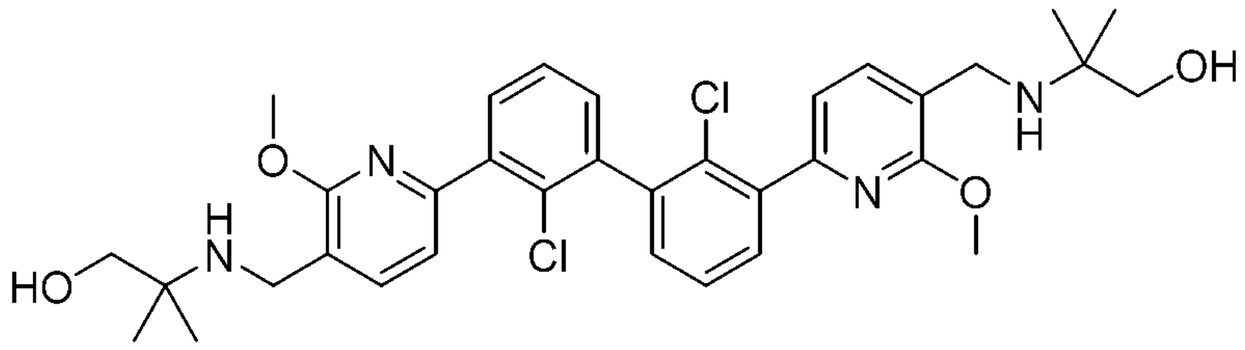
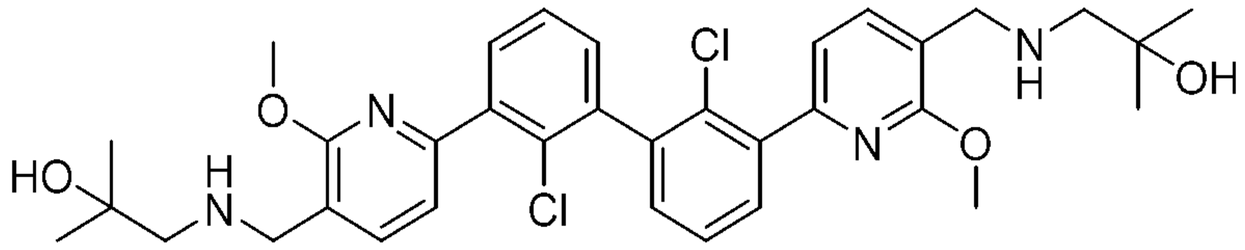
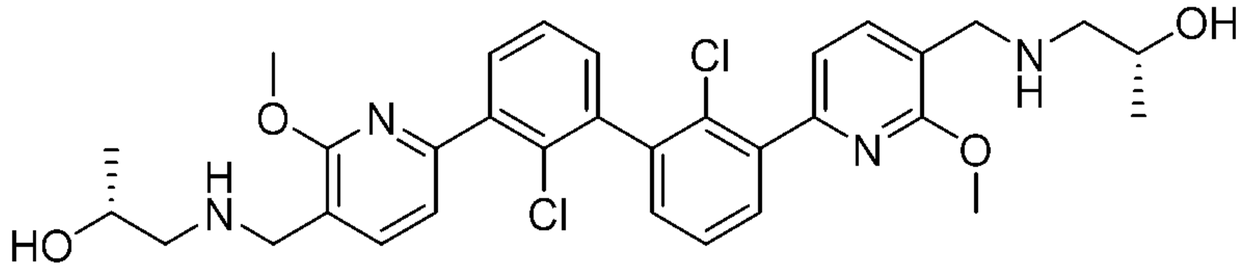
編號	結構
314	
315	
316	
317	
318	
319	
320	

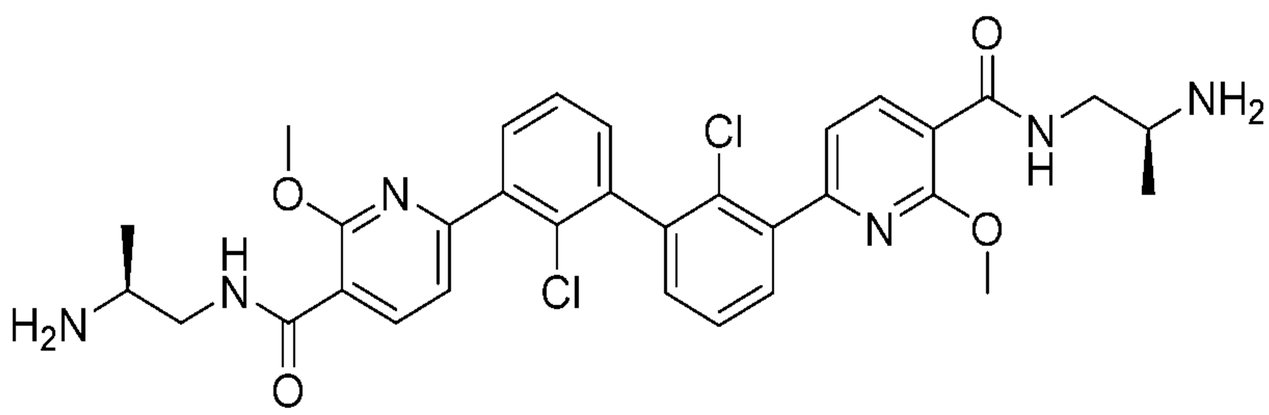
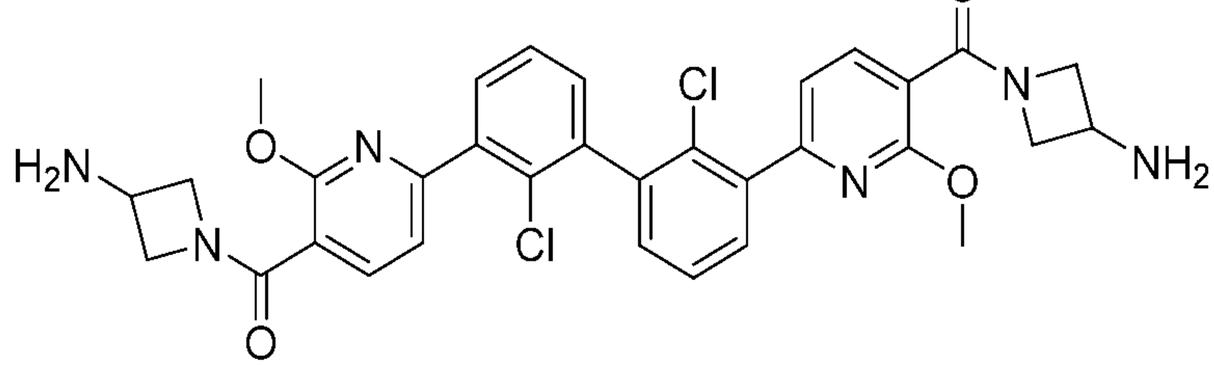
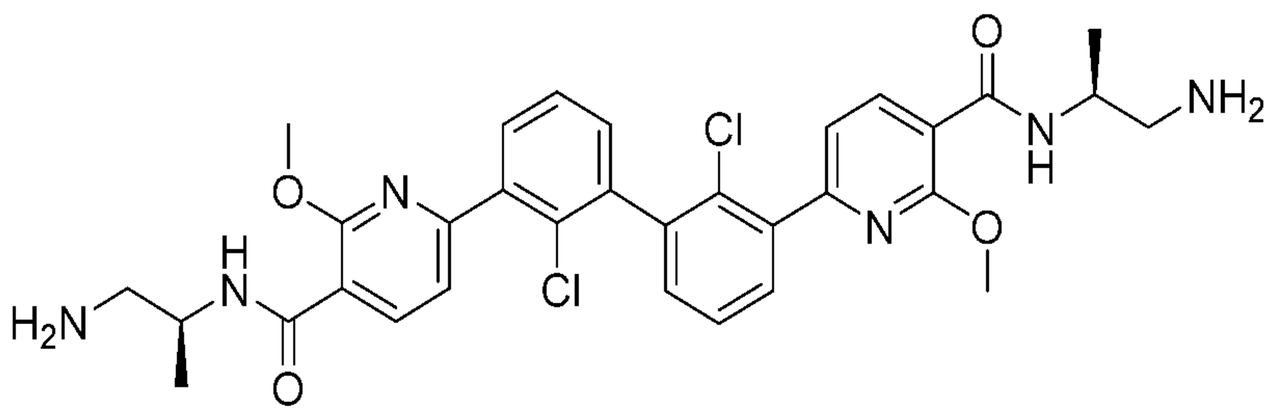
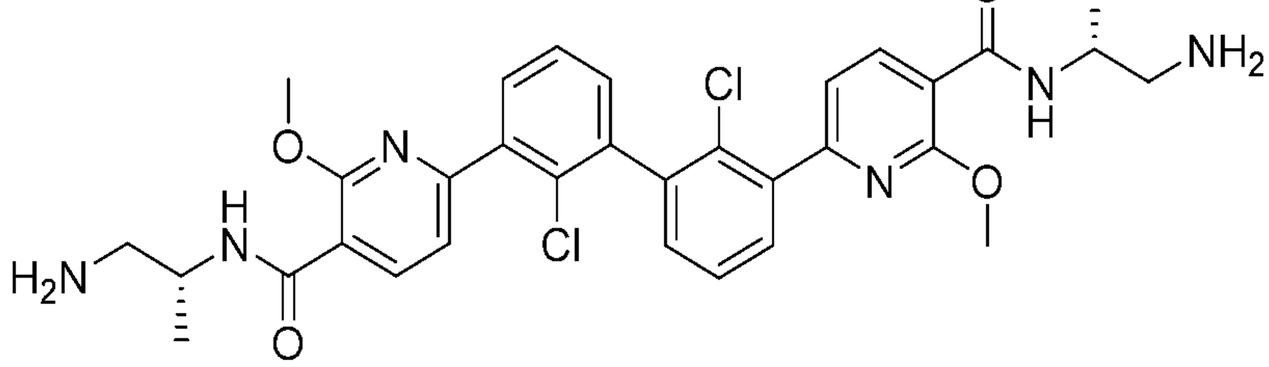
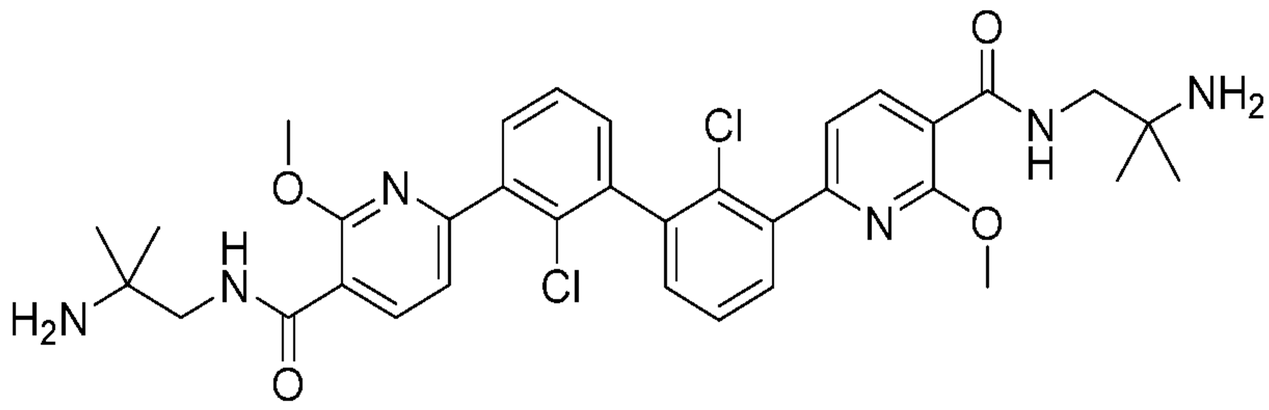
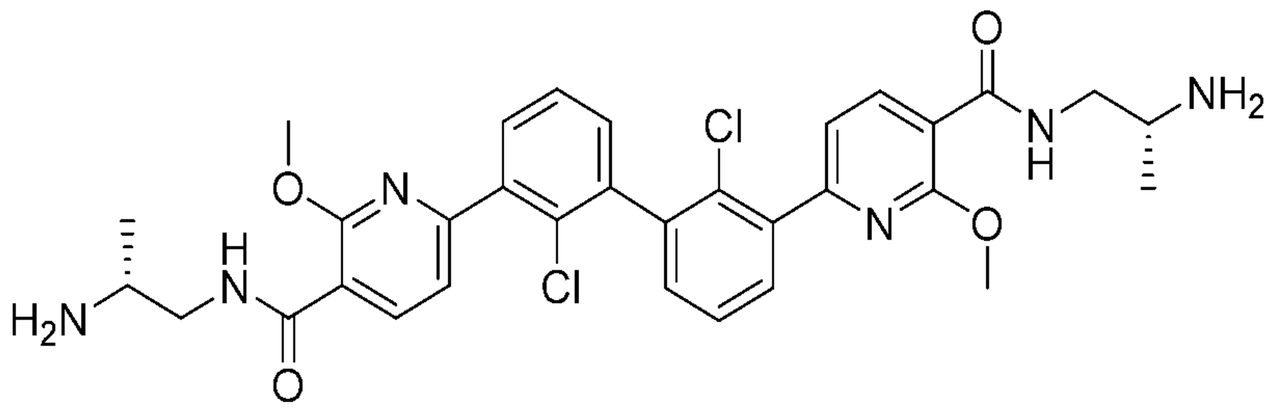
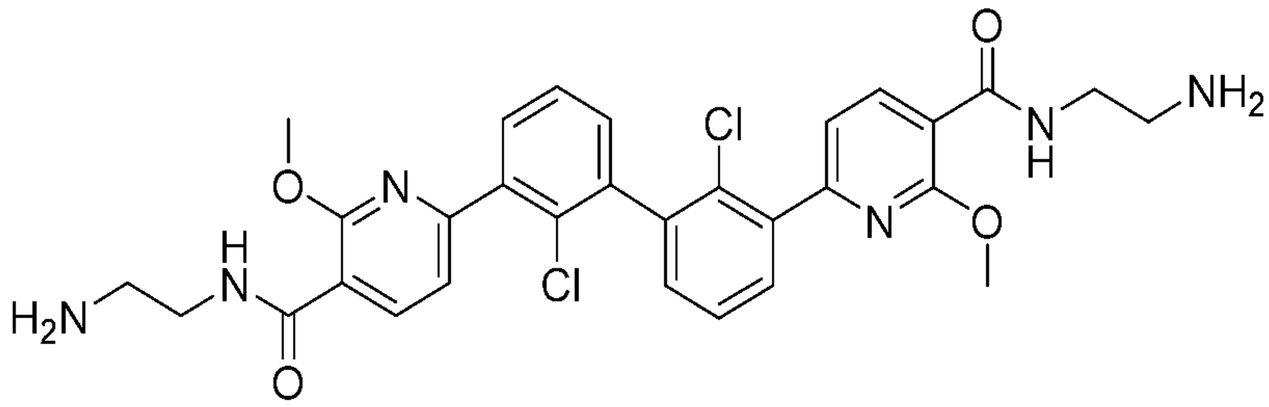
編號	結構
321	
322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	

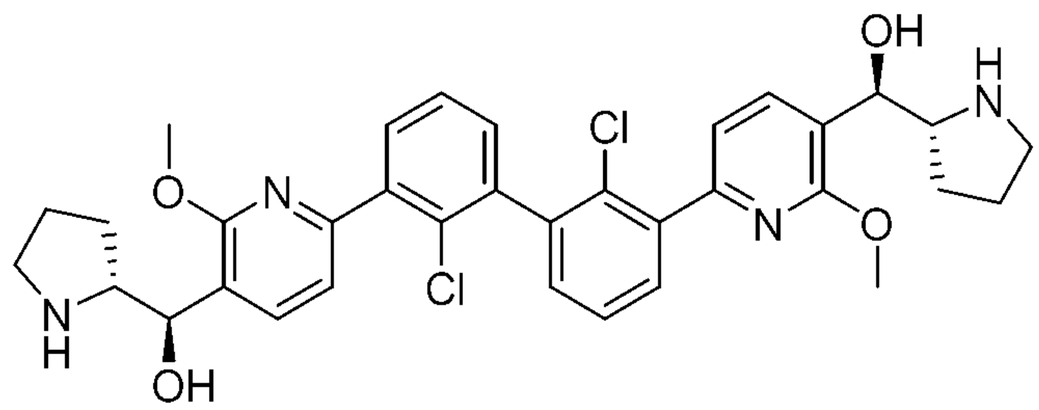
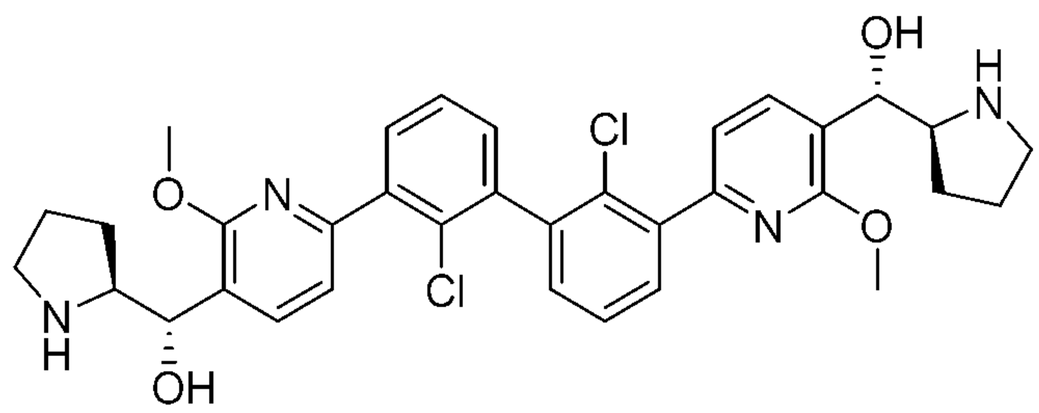
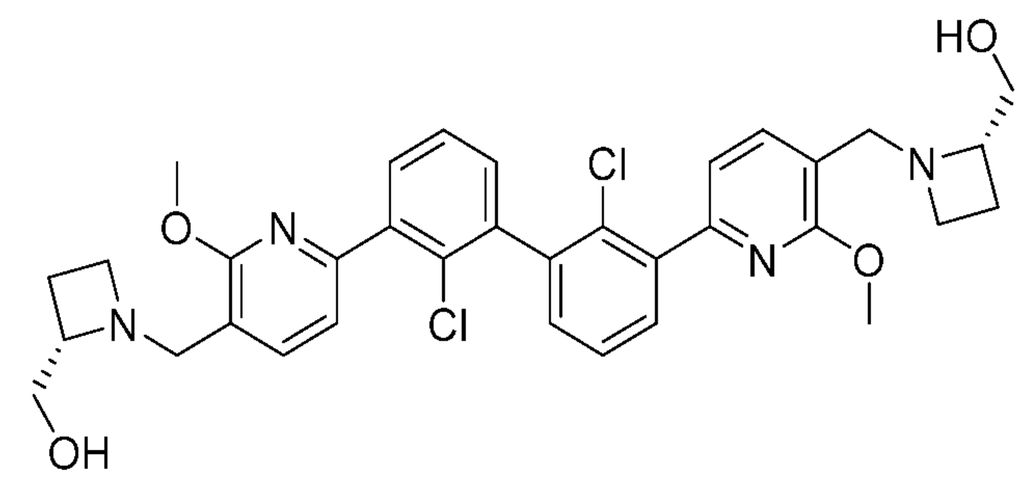
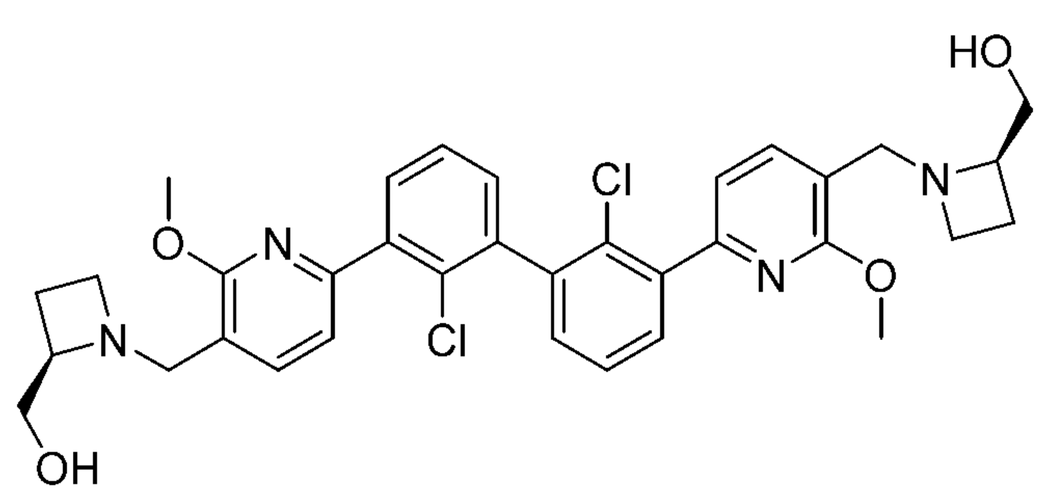
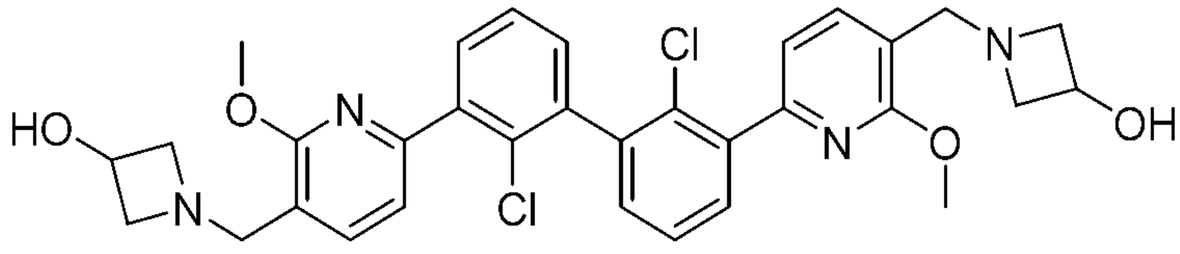
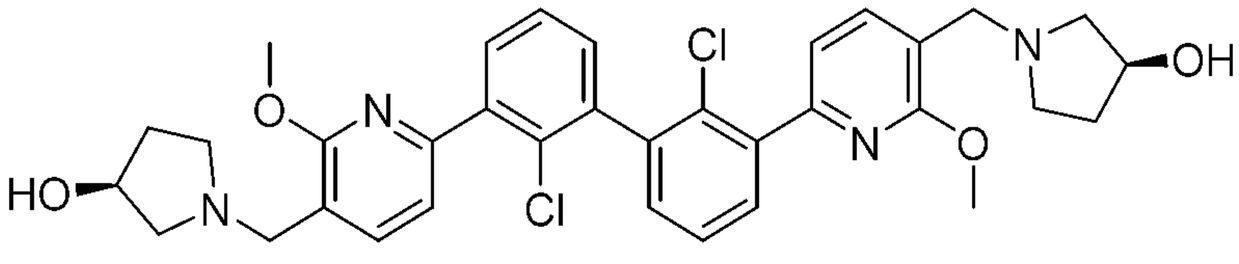
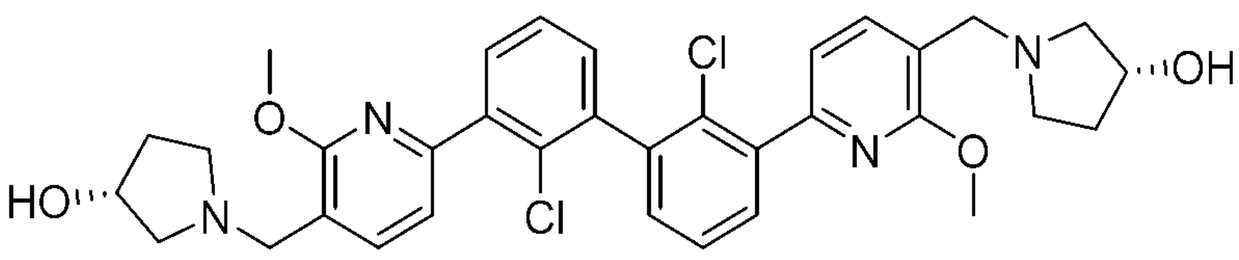
編號	結構
329	
330	
331	
332	
333	
334	
335	
336	

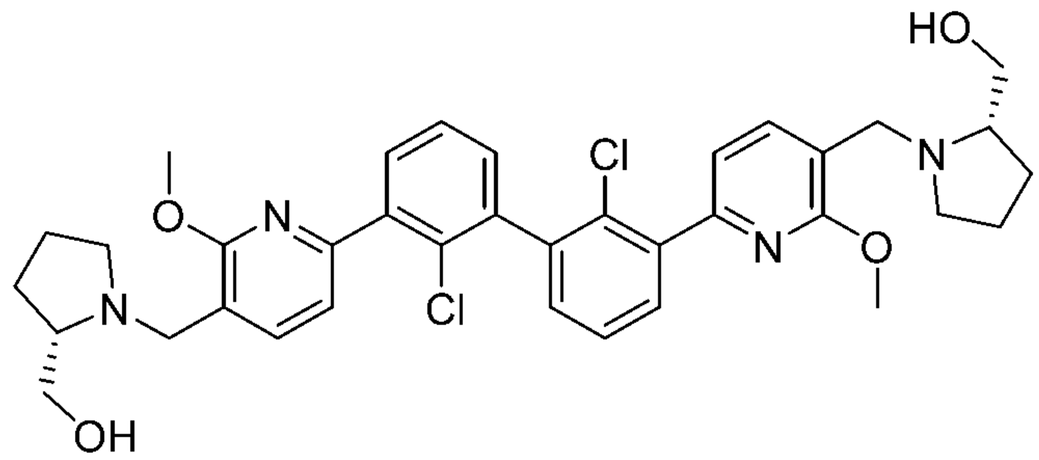
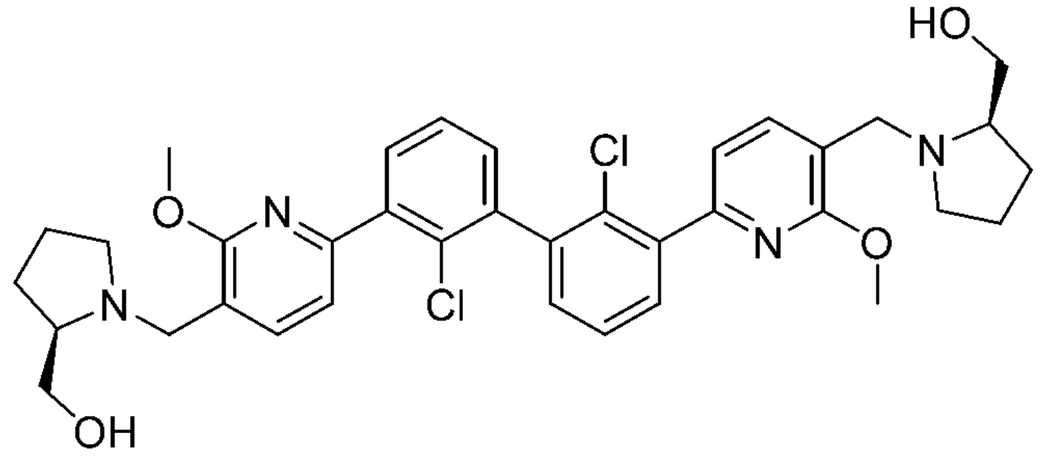
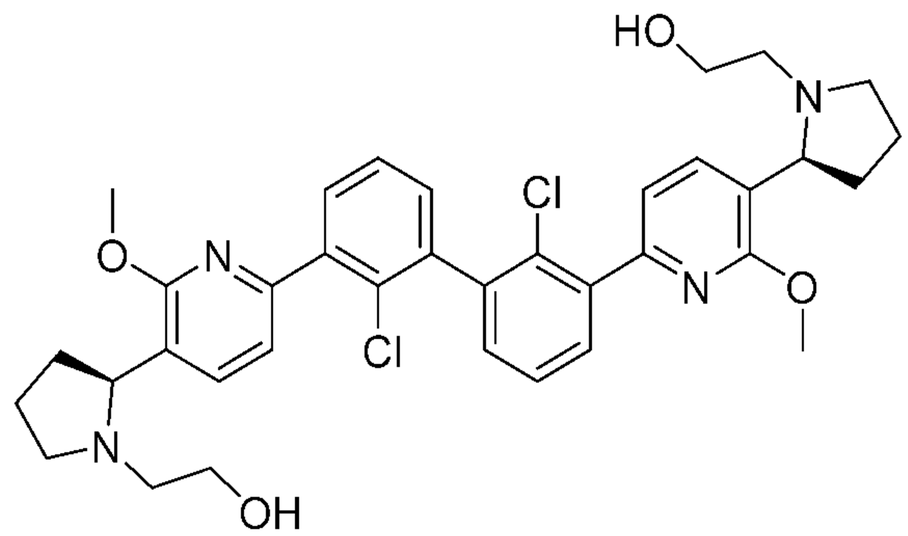
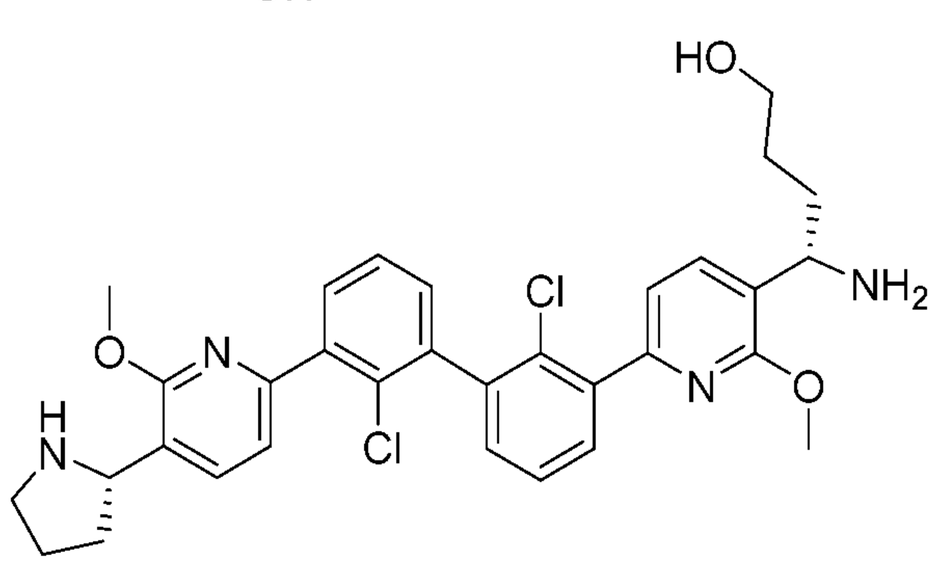
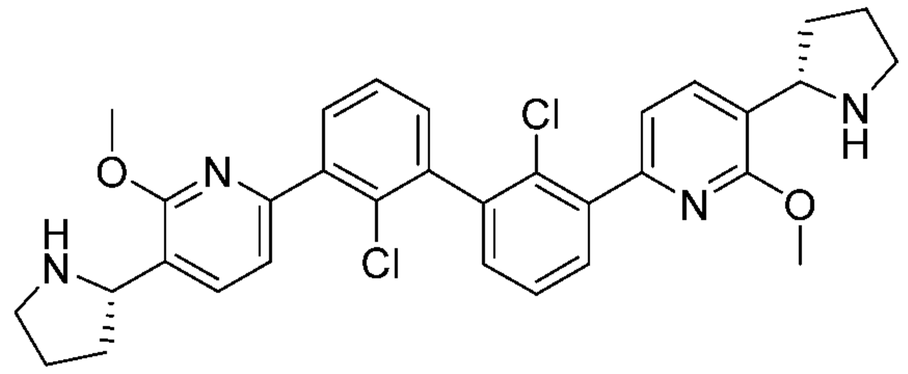
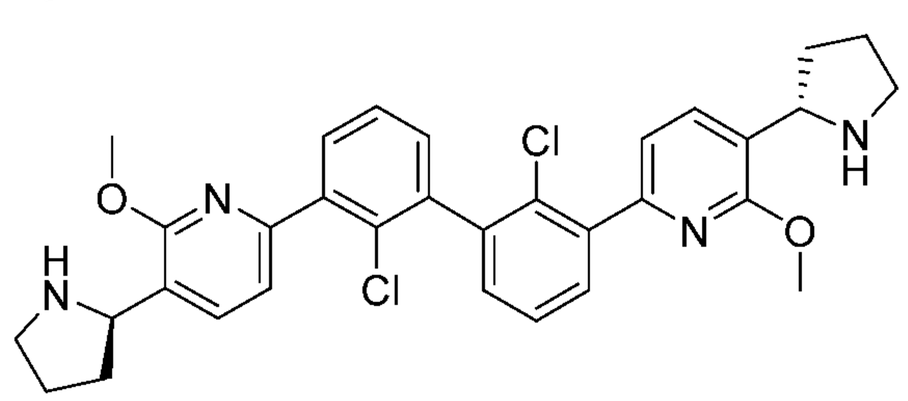
編號	結構
337	
338	
339	
340	
341	
342	
343	
344	

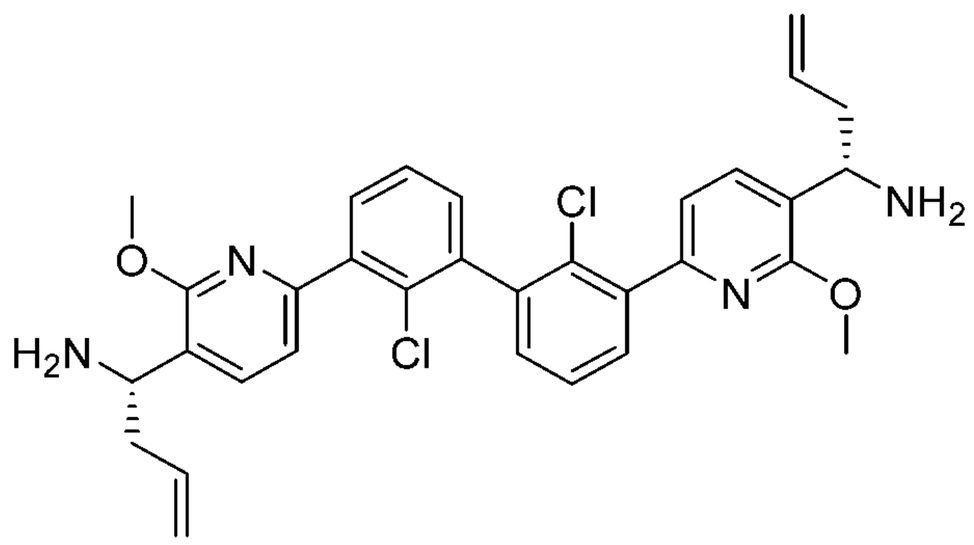
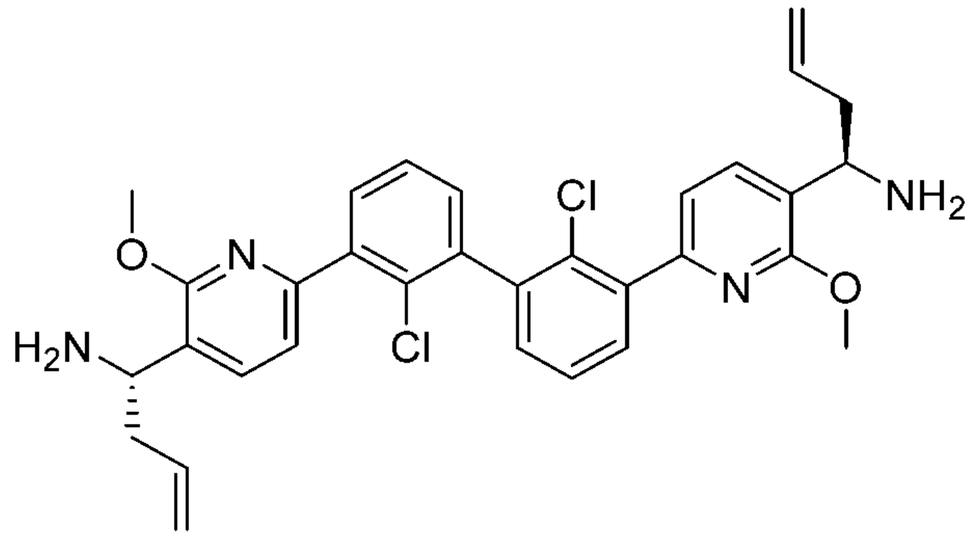
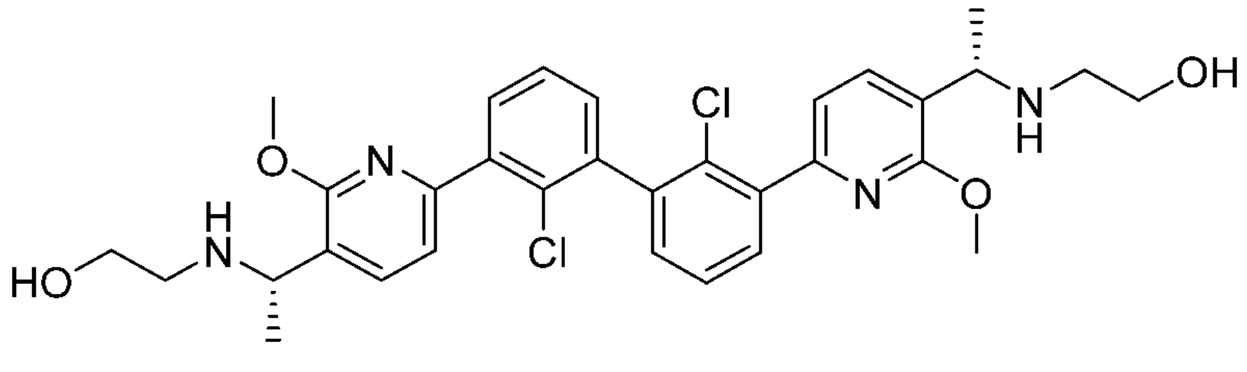
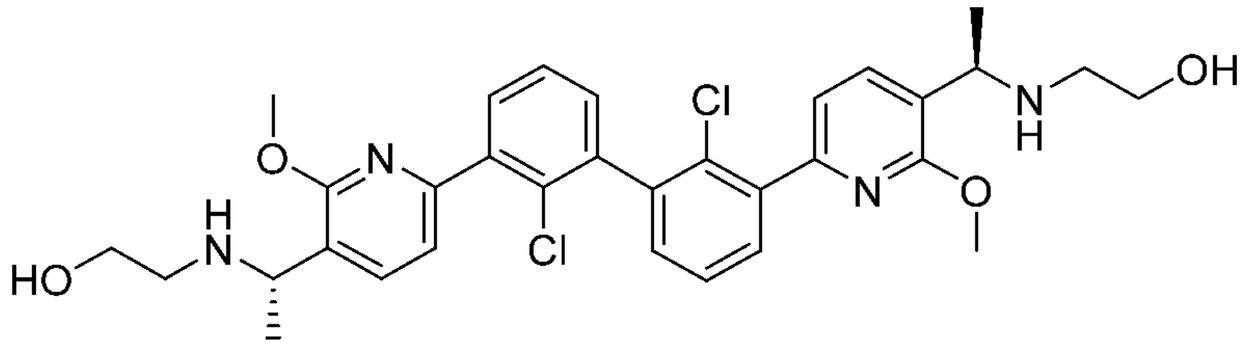
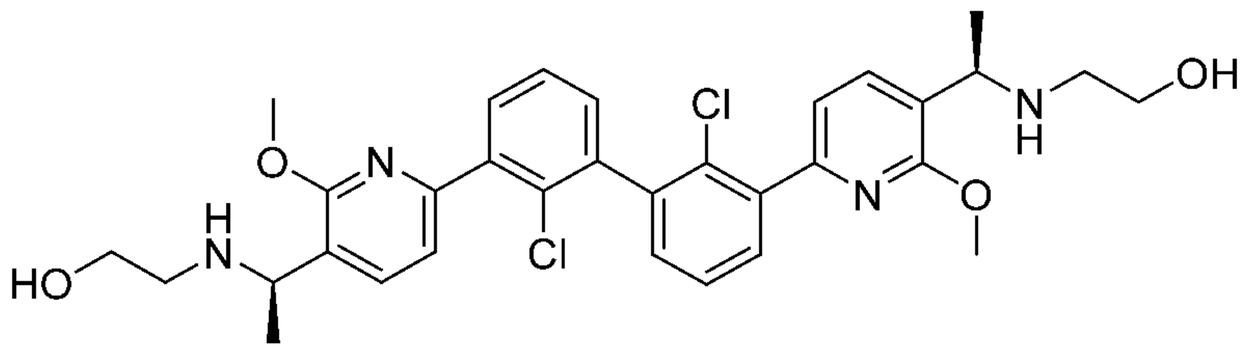
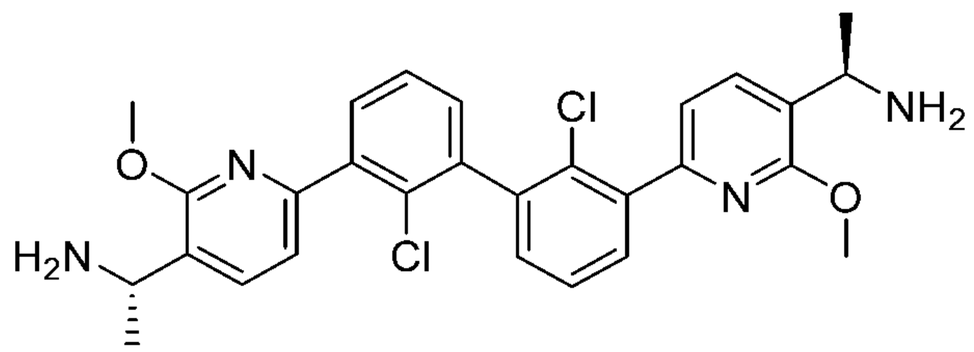
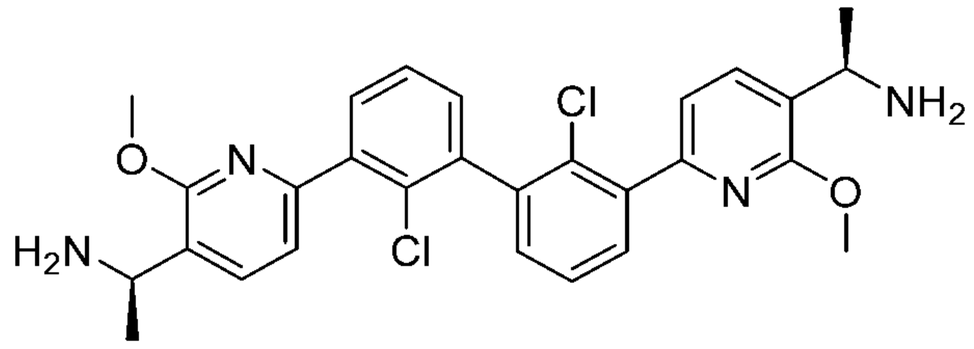
編號	結構
345	
346	
347	
348	
349	
350	

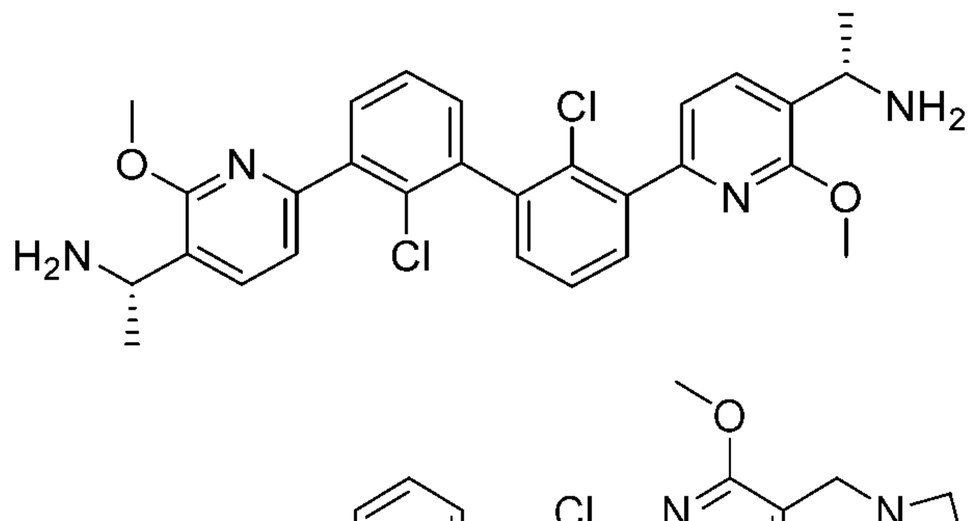
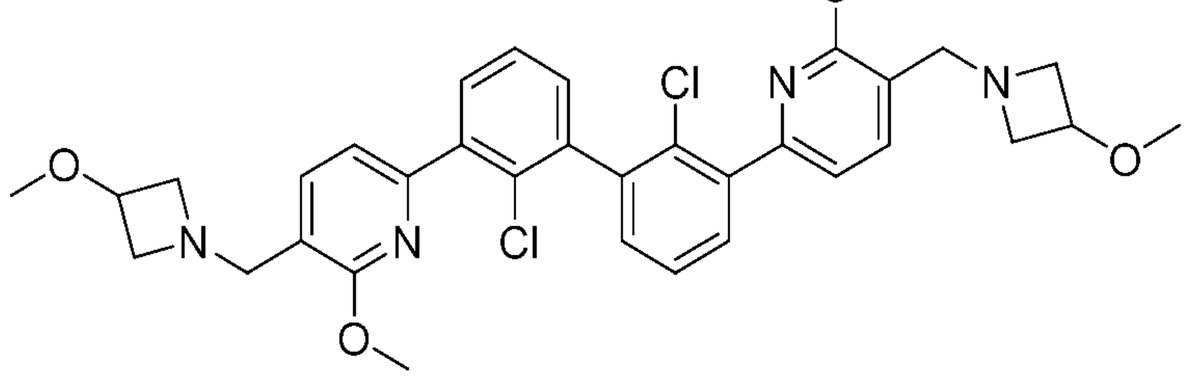
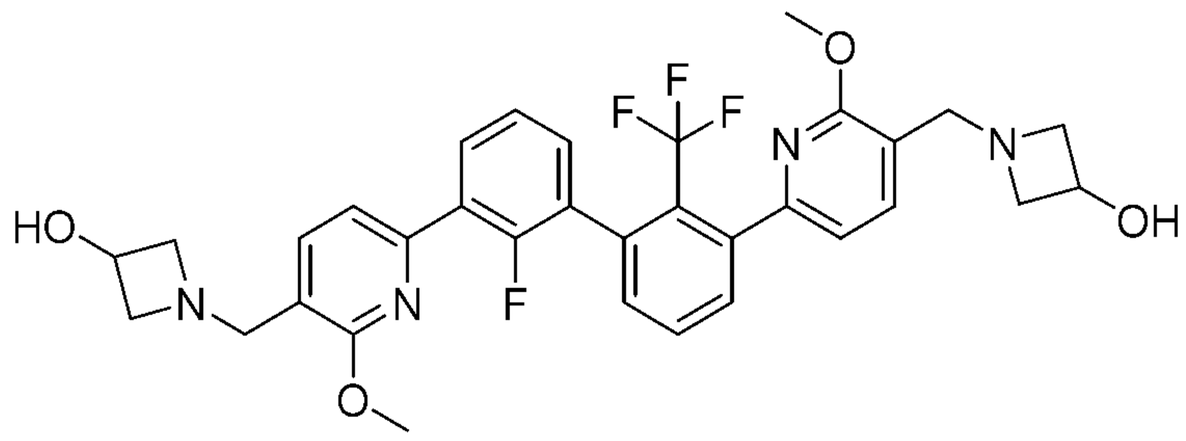
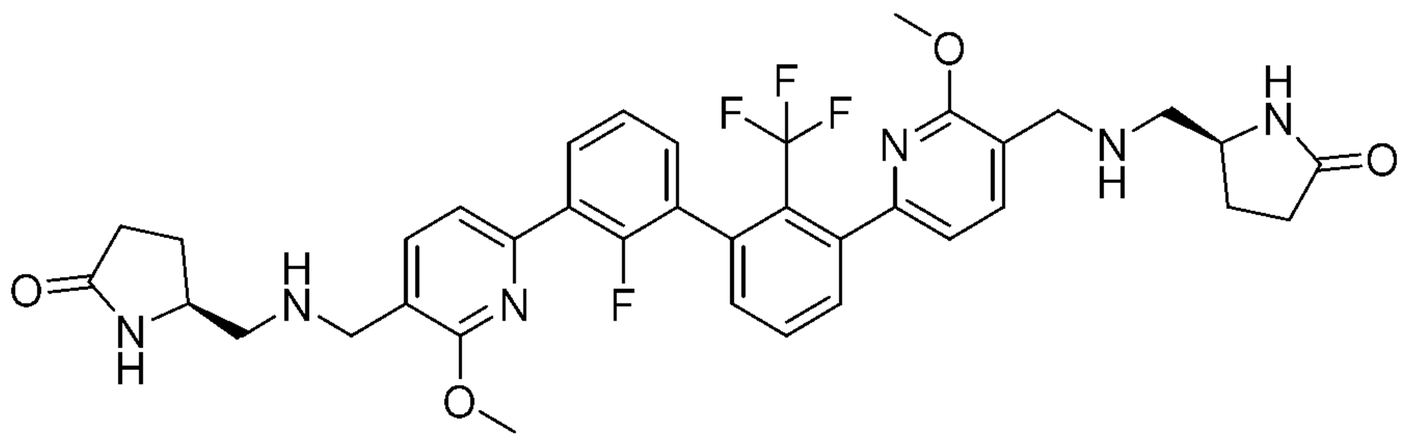
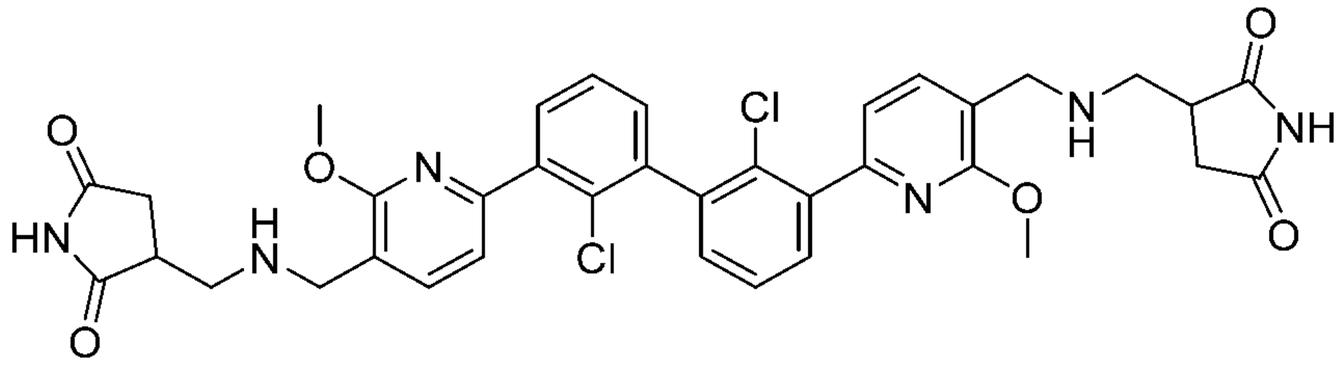
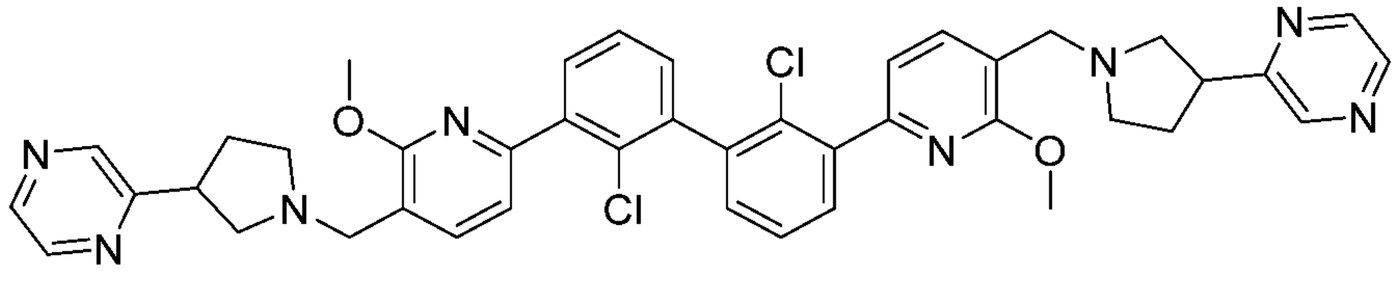
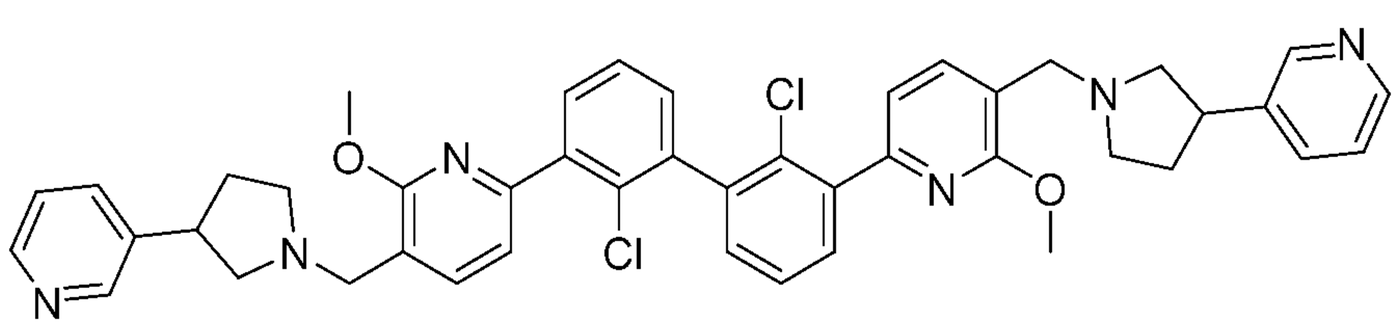
編號	結構
351	
352	
353	
354	
355	
356	
357	
358	

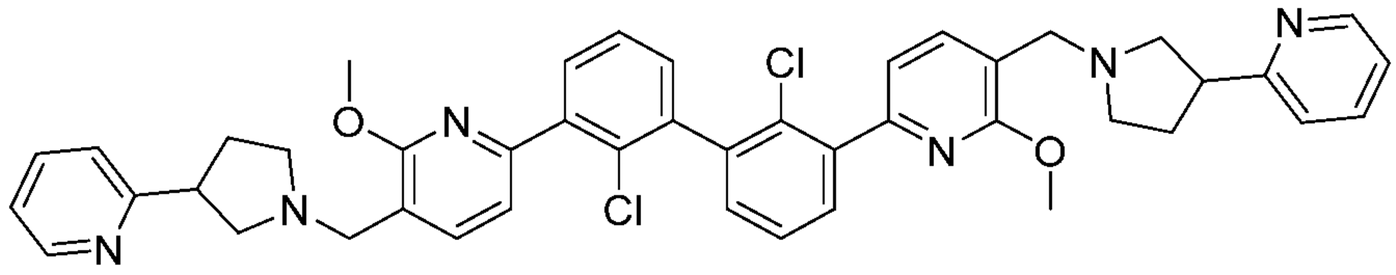
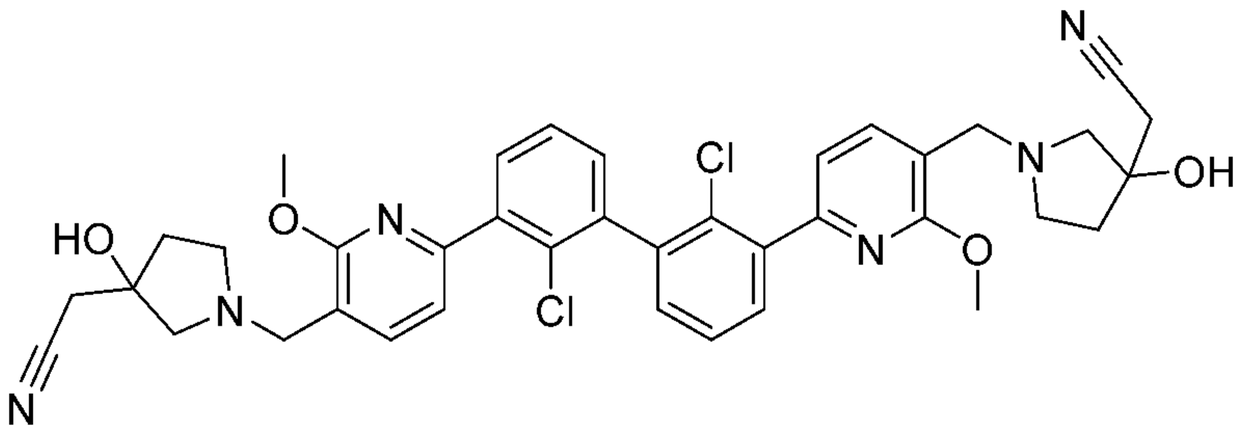
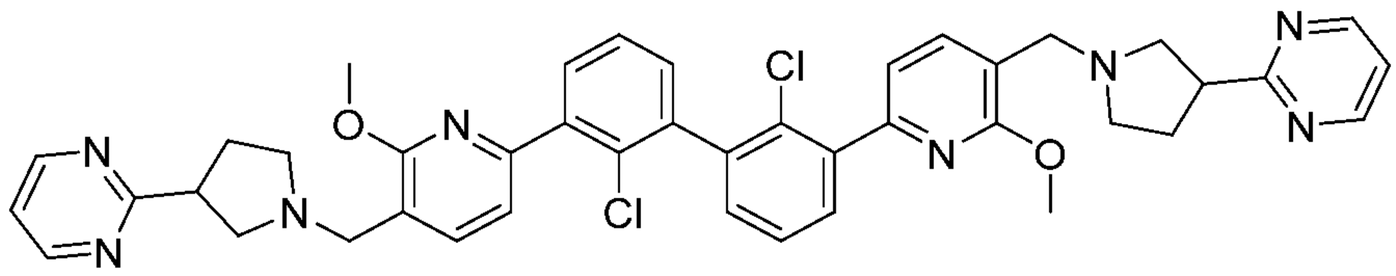
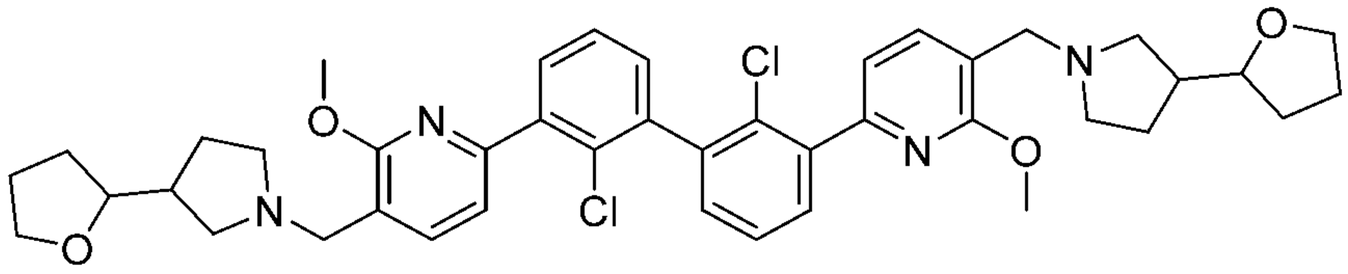
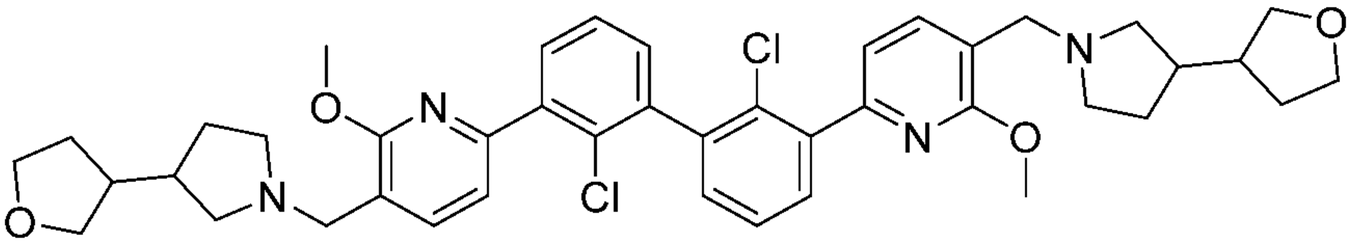
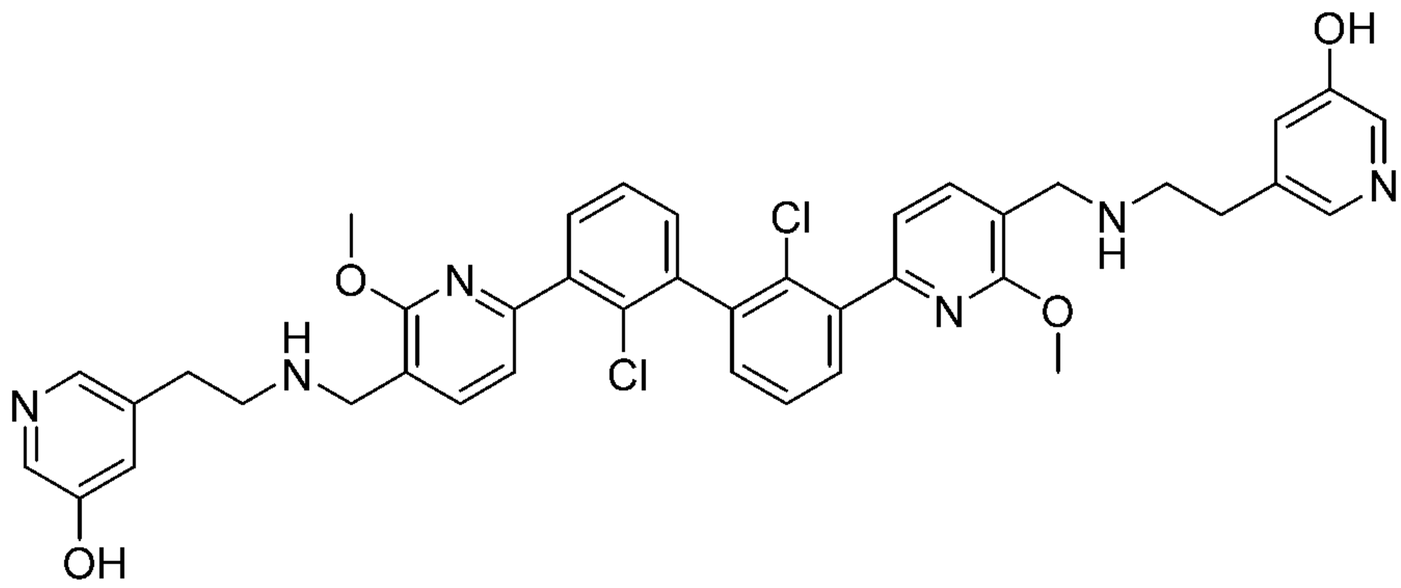
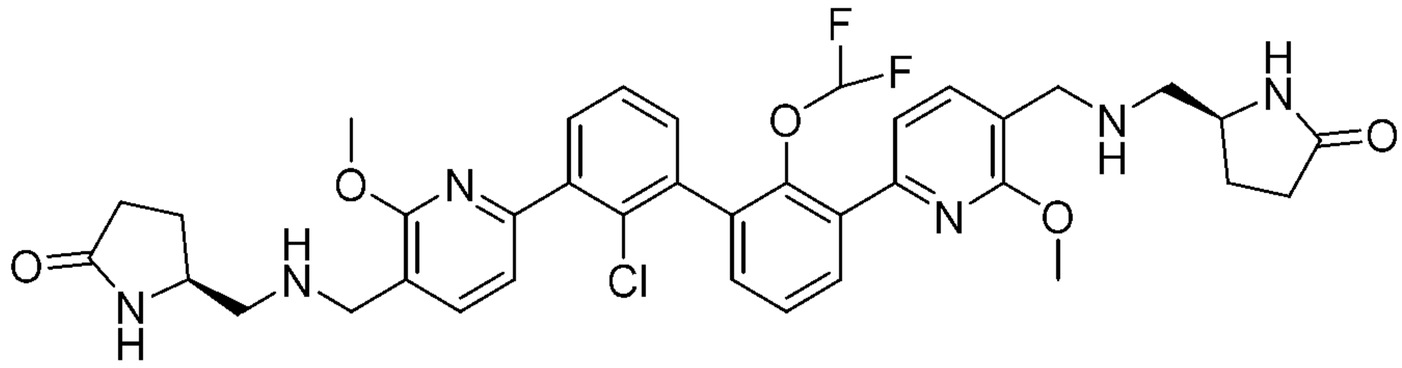
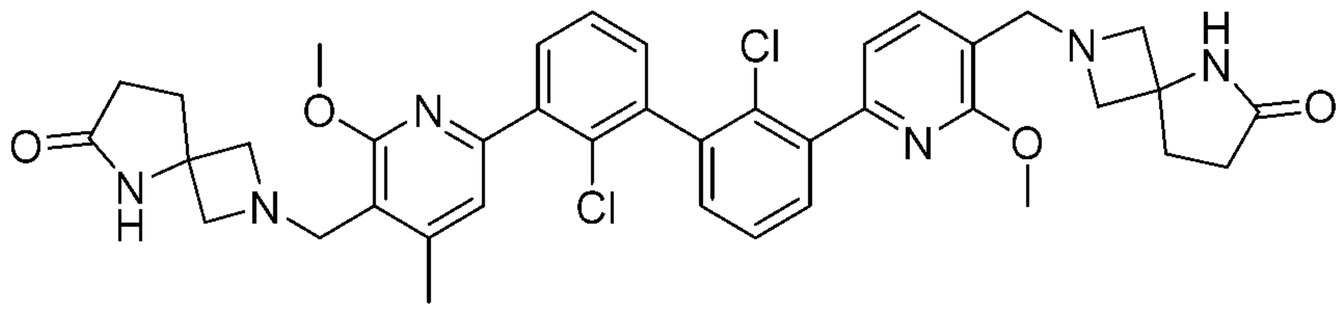
編號	結構
359	
360	
361	
362	
363	
364	
365	

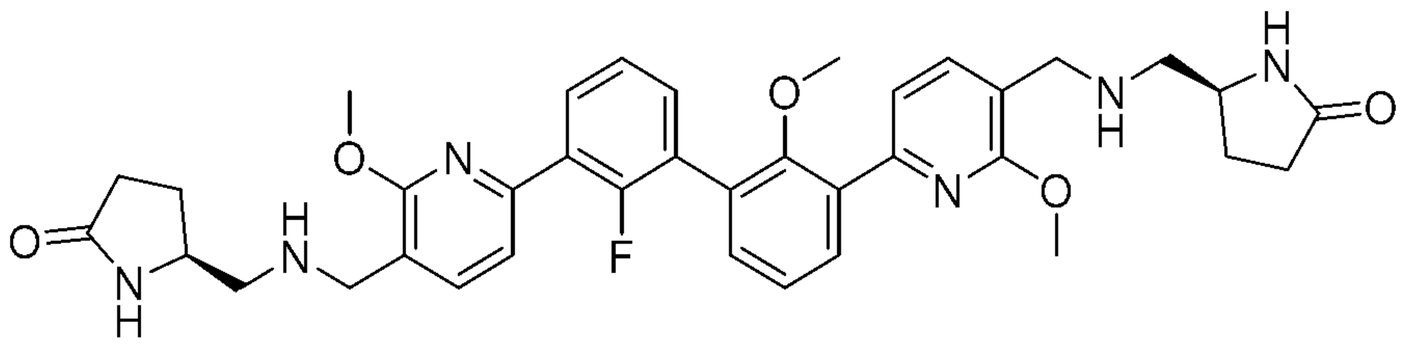
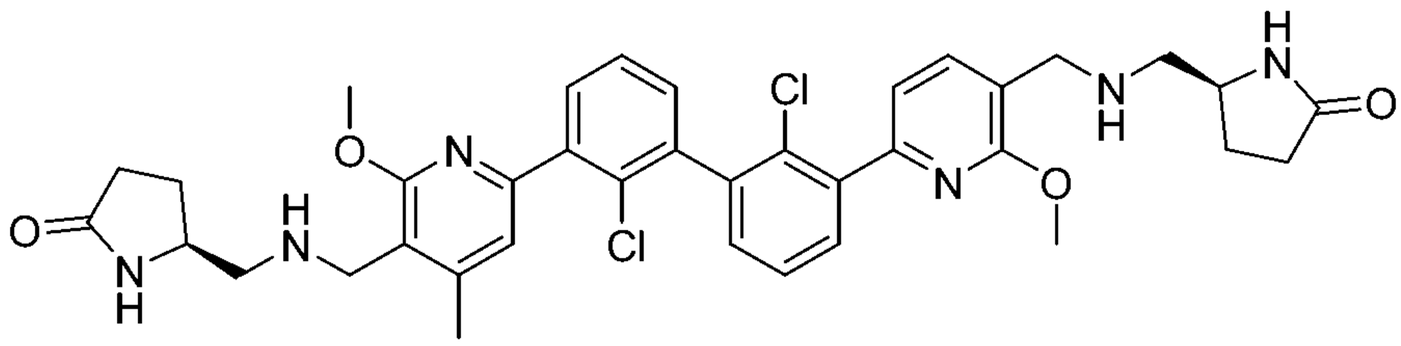
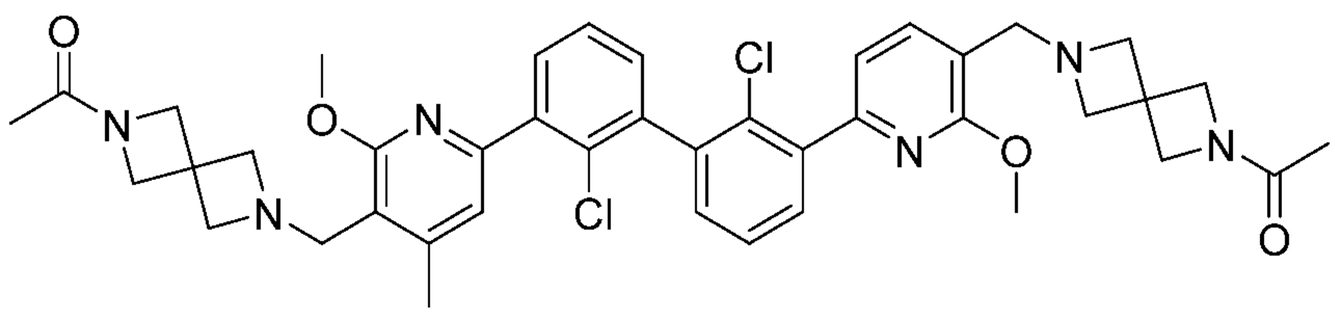
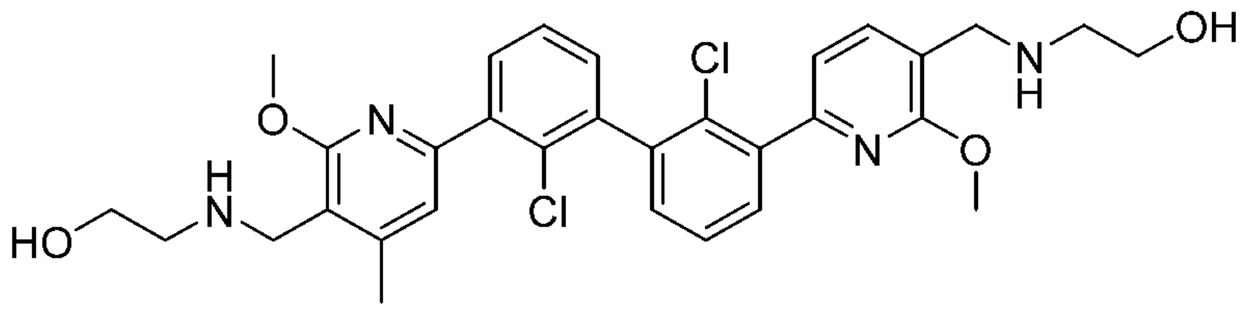
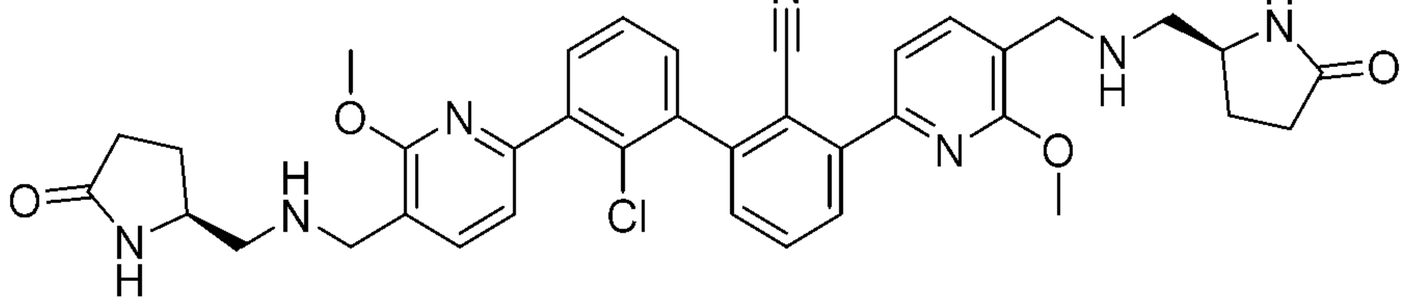
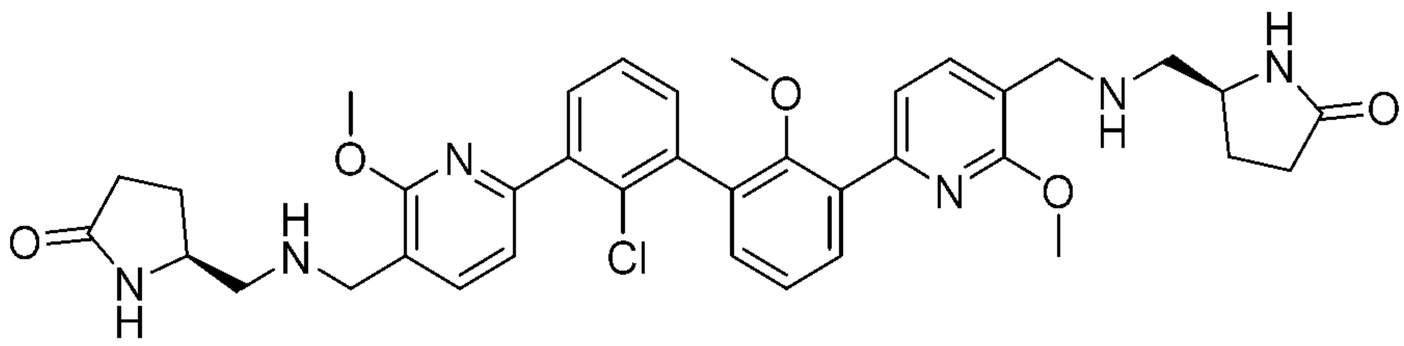
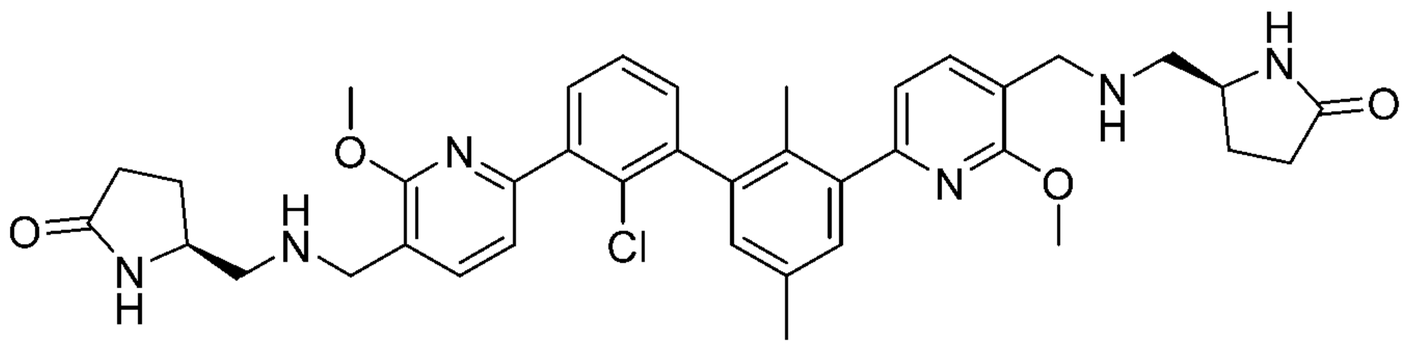
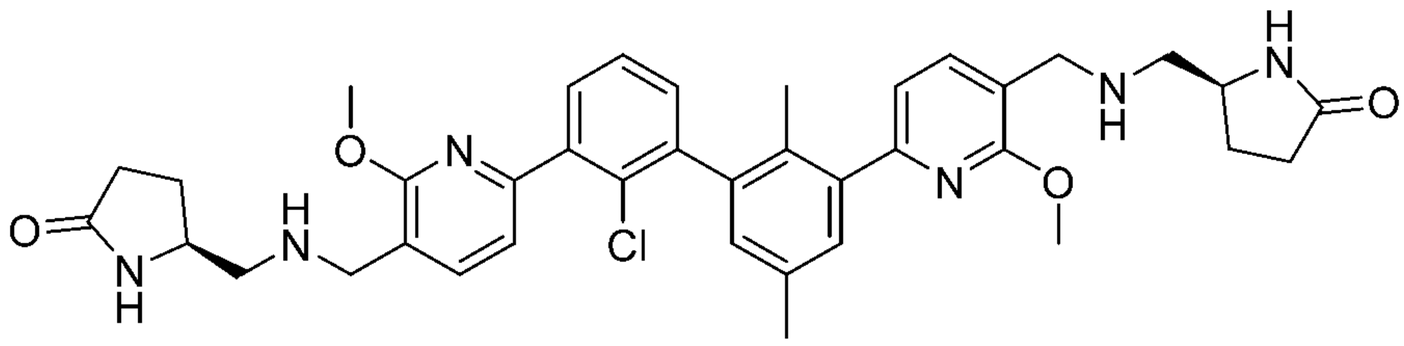
編號	結構
366	
367	
368	
369	
370	
371	
372	

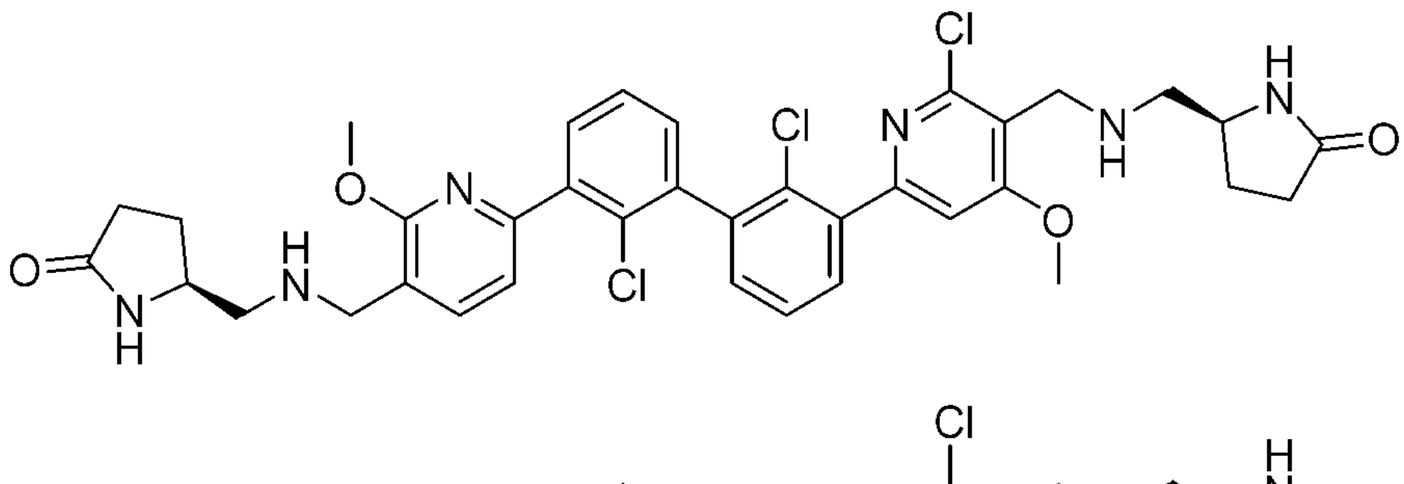
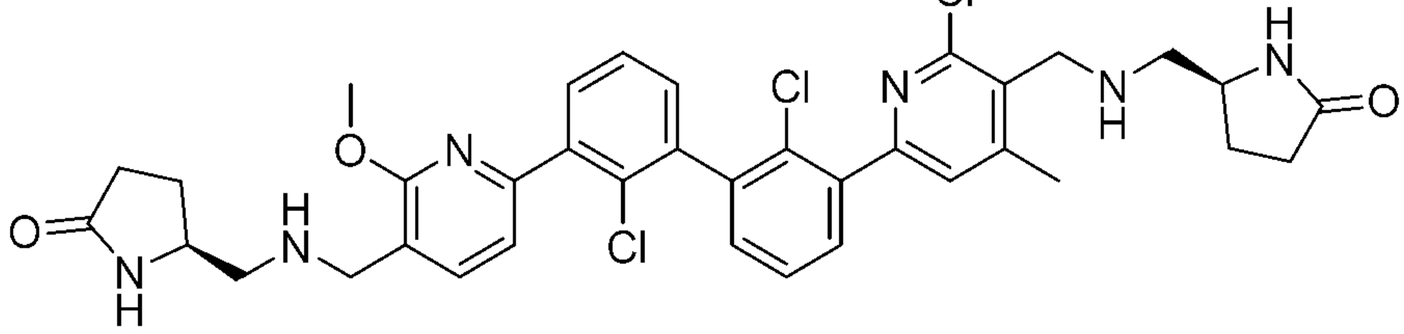
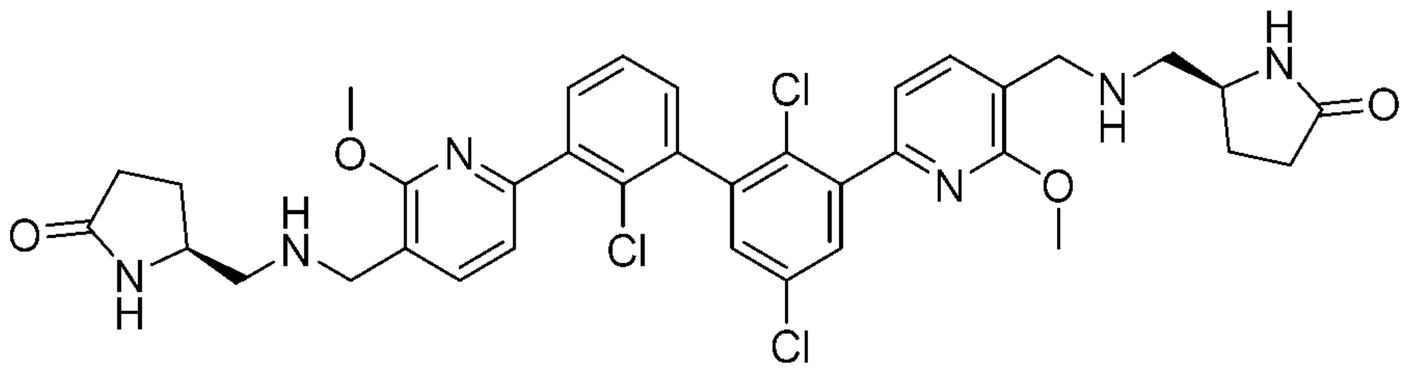
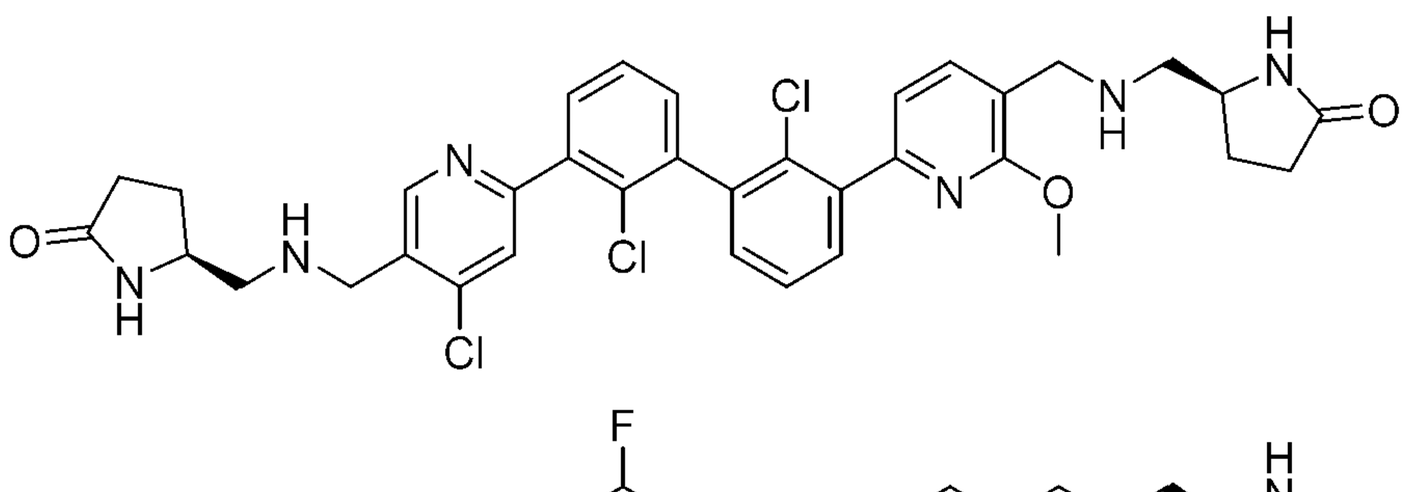
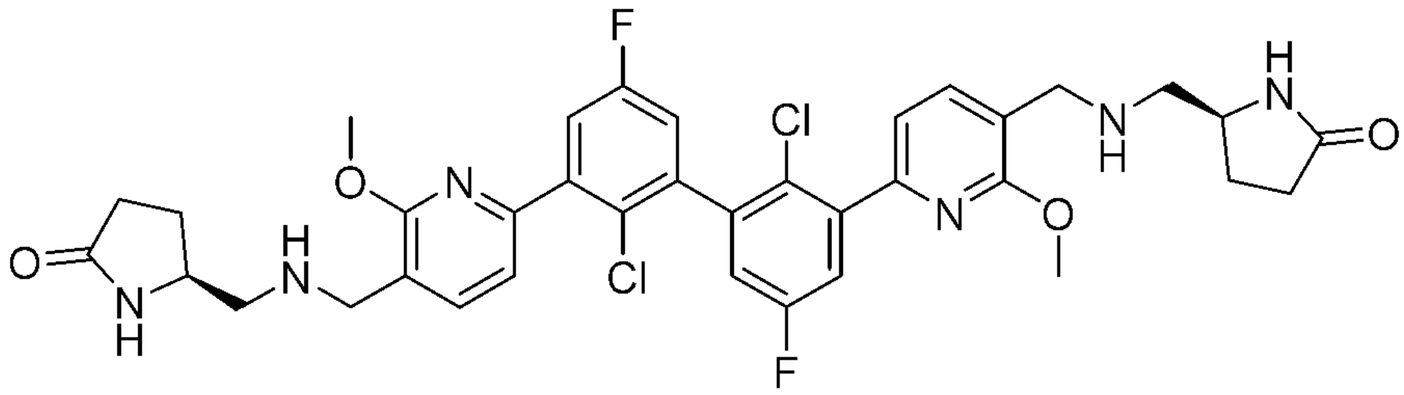
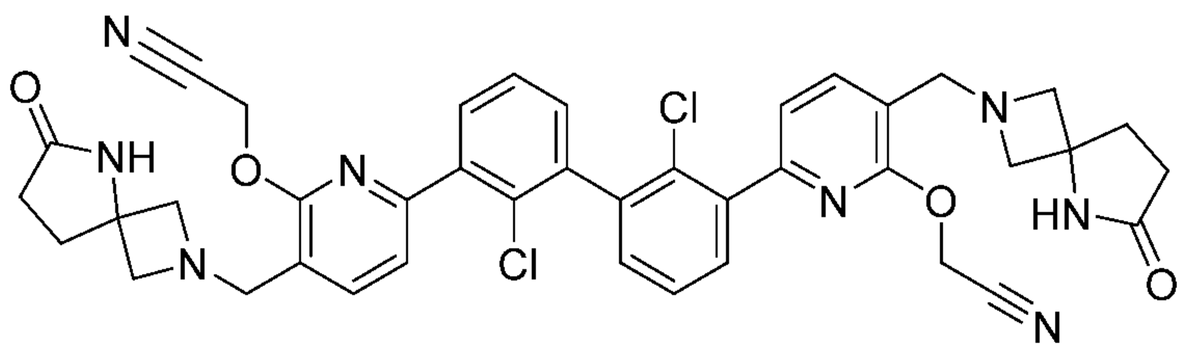
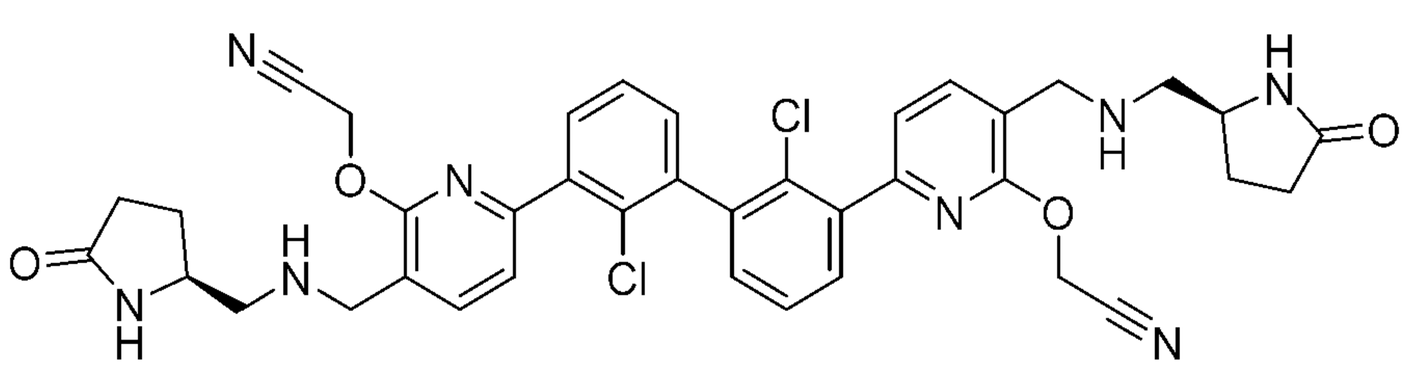
編號	結構
373	
374	
375	
376	
377	
378	

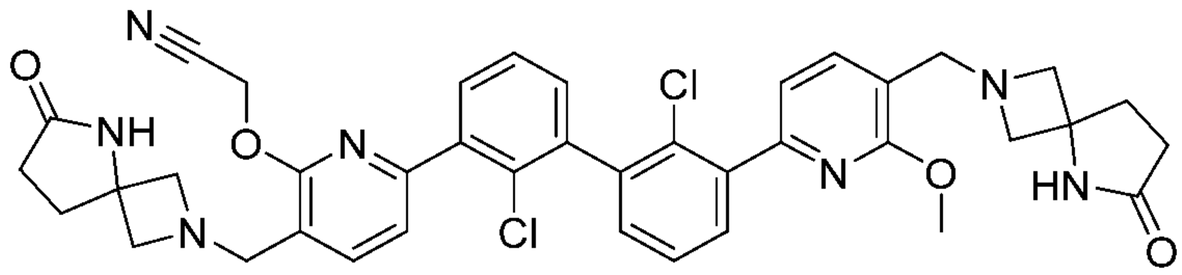
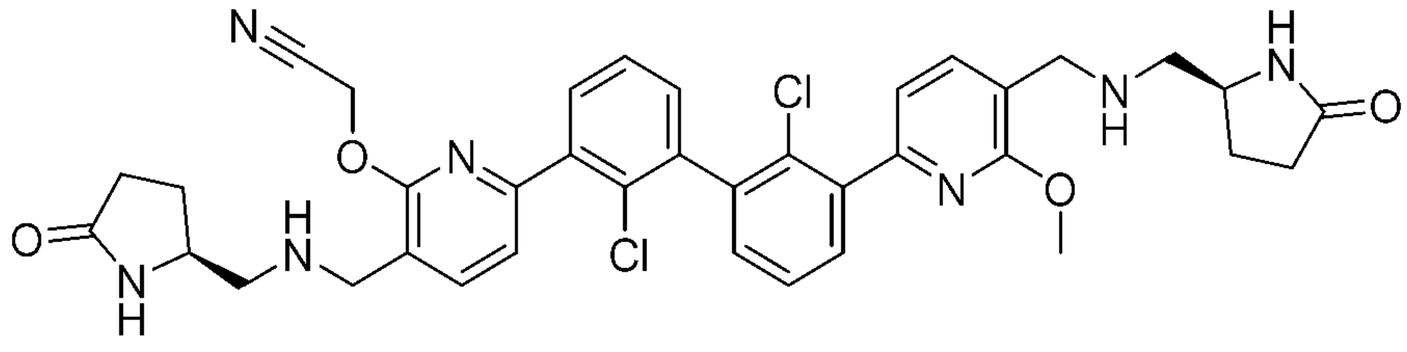
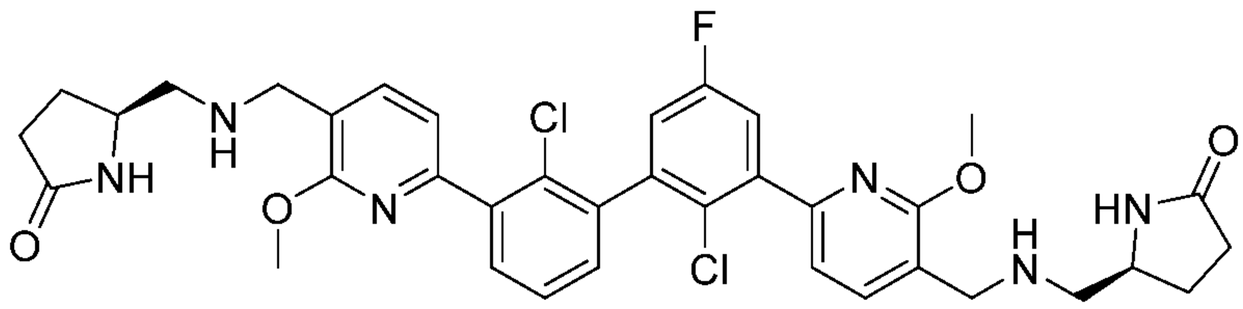
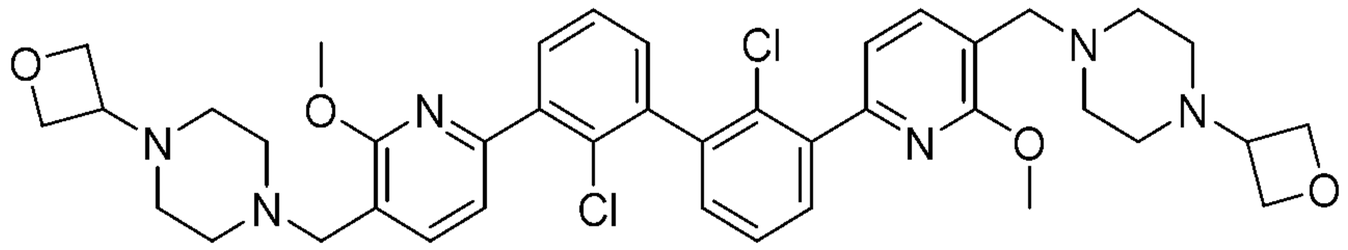
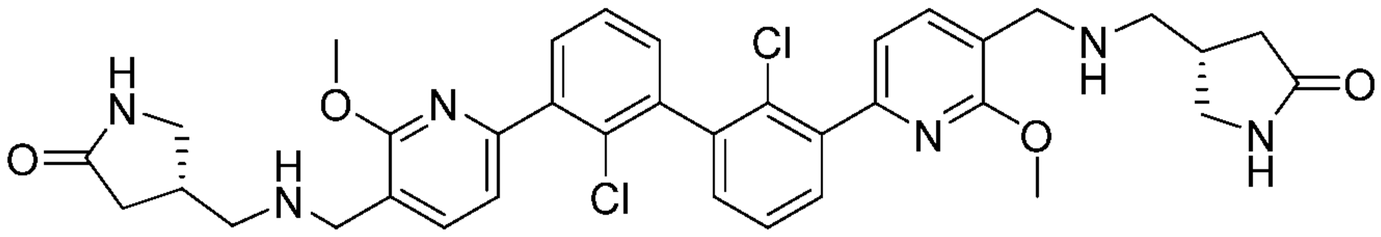
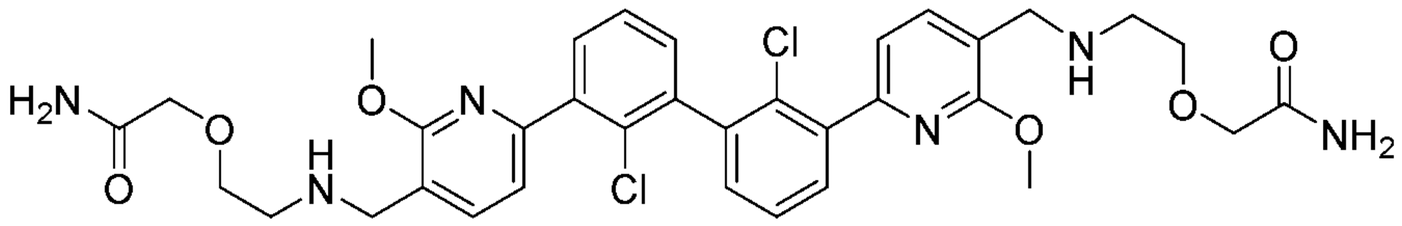
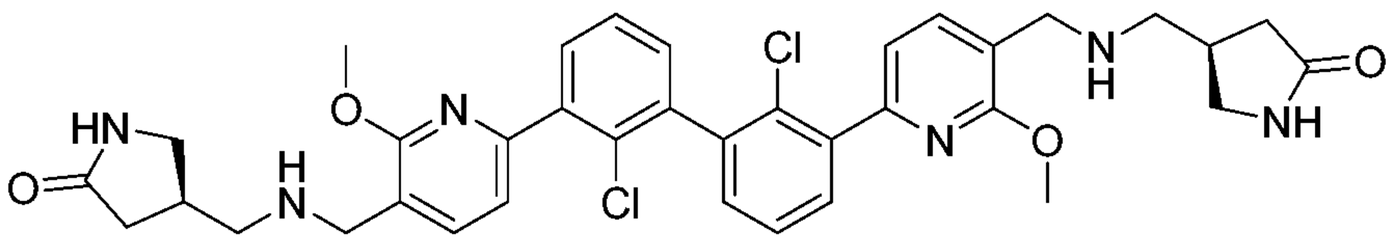
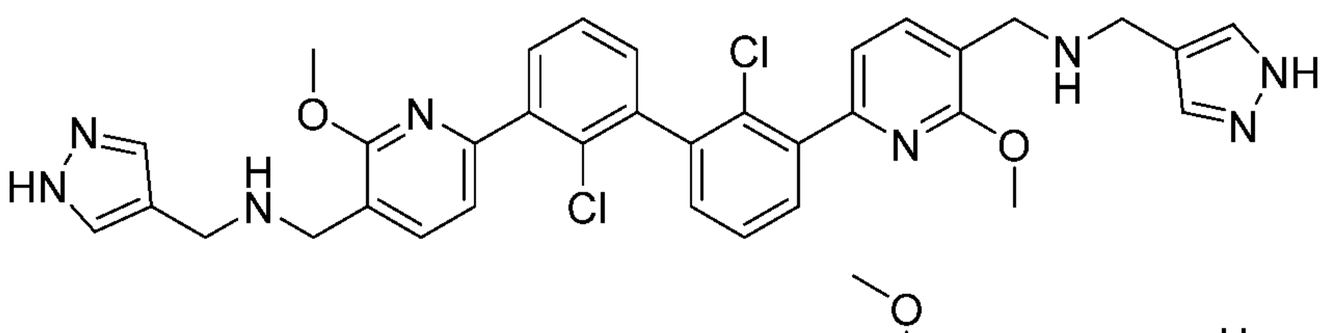
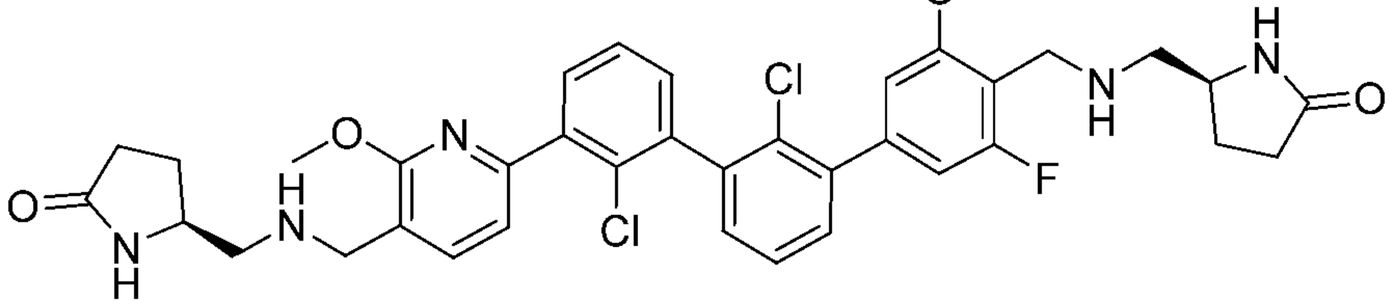
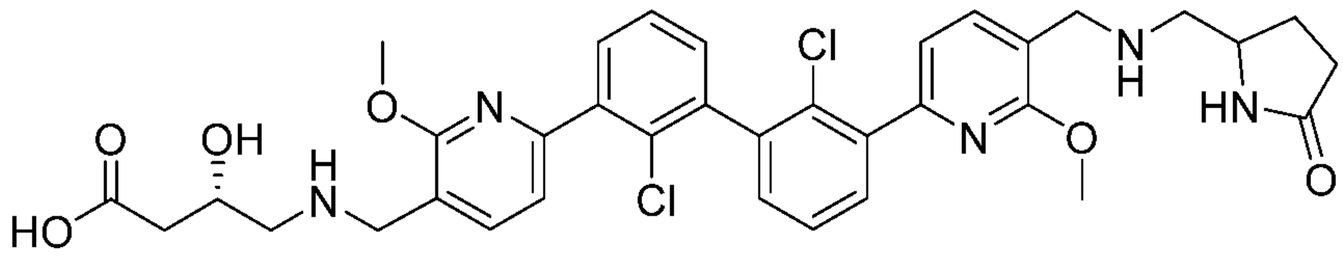
編號	結構
379	
380	
381	
382	
383	
384	
385	

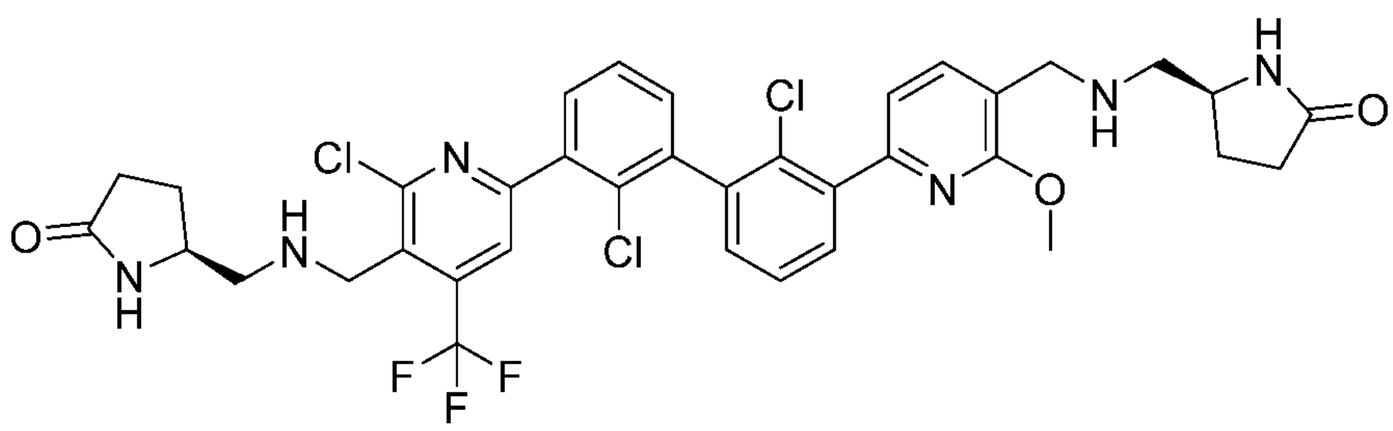
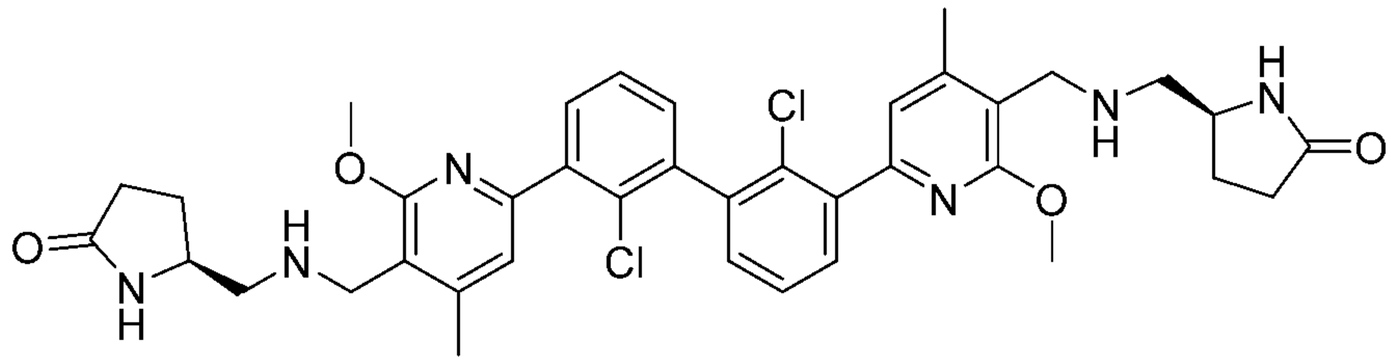
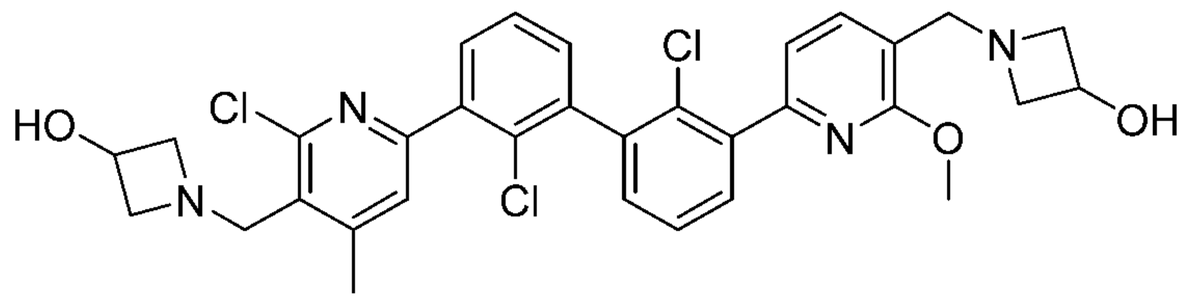
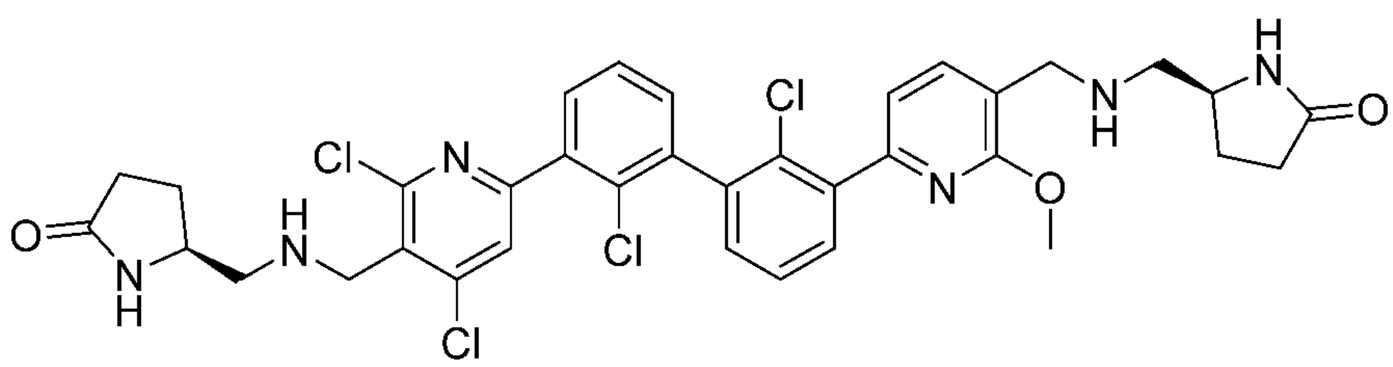
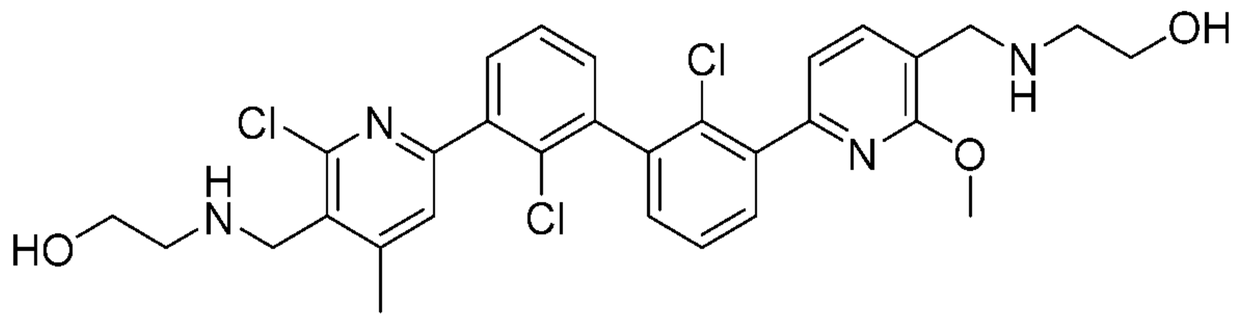
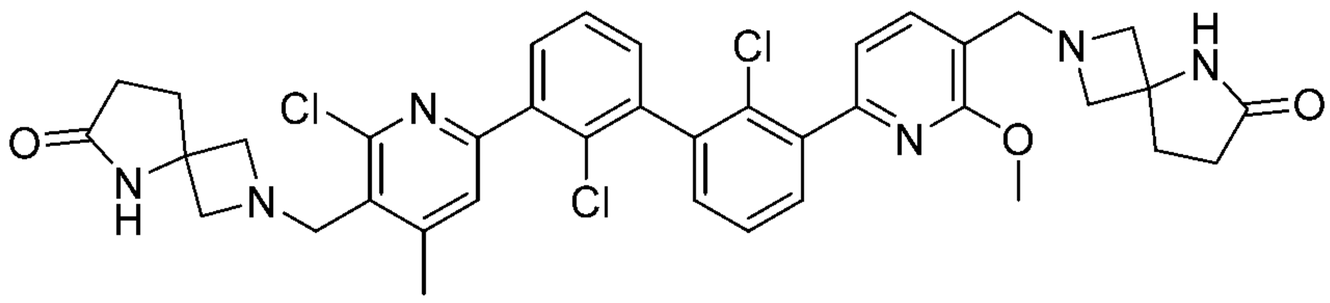
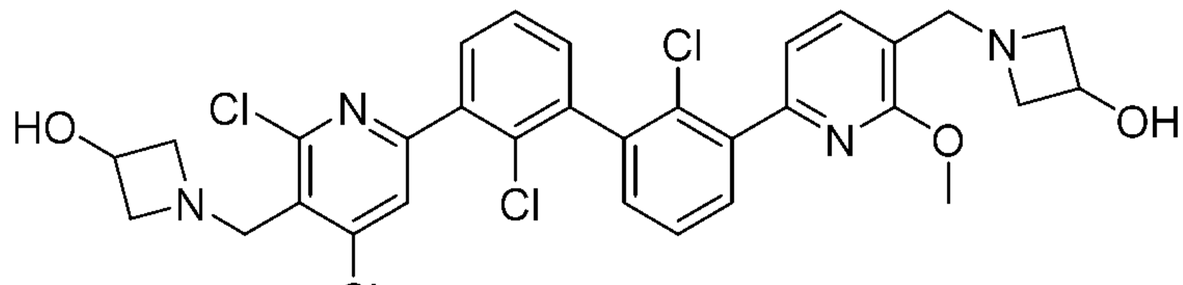
編號	結構
386	
387	
388	
389	
390	
391	
392	

編號	結構
393	
394	
395	
396	
397	
398	
399	
400	

編號	結構
401	
402	
403	
404	
405	
406	
407	
408	

編號	結構
409	
410	
411	
412	
413	
414	
415	

編號	結構
416	
417	
418	
419	
420	
421	
422	
423	
424	
425	

編號	結構
426	
427	
428	
429	
430	
431	
432	

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第6項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥

學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第7項】

如請求項6之醫藥組合物，其進一步包含至少一種選自美羅華(rituxan)、小紅莓(doxorubicin)、吉西他濱(gemcitabine)、納武單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)及伊匹單抗(ipilimumab)之額外抗癌劑或療法，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第8項】

如請求項6之醫藥組合物，其進一步包含至少一種選自納武單抗、派立珠單抗、阿特珠單抗(atezolizumab)及伊匹單抗之額外抗癌劑。

【第9項】

一種如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於抑制計劃性細胞死亡1 (PD-1)、計劃性細胞死亡配位體1 (PD-L1)及/或PD-1/PD-L1相互作用之藥劑。

【第10項】

一種如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療癌症之藥劑。

【第11項】

如請求項10之用途，其中該癌症為胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤或結腸癌。

【第12項】

如請求項10之用途，其中該癌症為非小細胞肺癌或小細胞肺癌。

【第13項】

如請求項10之用途，其中該癌症為急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldestrom's macroglobulinemia，WM)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤或彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【第14項】

如請求項11至13中任一項之用途，其中該藥劑係用於與至少一種選自納武單抗、派立珠單抗、阿特珠單抗、伊匹單抗、化學療法、放射線療法及切除療法之額外抗癌劑或療法投予有需要之患者。

【第15項】

如請求項14之用途，其中該額外抗癌劑或療法為納武單抗、派立珠單抗、阿特珠單抗或伊匹單抗。

【第16項】

如請求項11至13中任一項之用途，其中該藥劑係用於與至少一種選自美羅華、小紅莓、吉西他濱、納武單抗、派立珠單抗及伊匹單抗之額外抗癌劑投予有需要的患者。