



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201618773 A

(43) 公開日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：104126106

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 11 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/4155 (2006.01)**A61K31/416 (2006.01)**A61K31/4439 (2006.01)**A61K31/454 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K31/675 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61K45/06 (2006.01)*

(30) 優先權：2014/08/11

美國

62/035,806

2014/12/05

美國

62/088,371

2015/02/12

美國

62/115,512

2015/06/17

美國

62/181,163

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

荷蘭

(72) 發明人：海姆第 阿曼 HAMDY, AHMED (US)；羅斯包姆 維尼 ROTHBAUM, WAYNE

(US)；伊茲米 瑞奎爾 IZUMI, RAQUEL (US)；雷努提 布莱恩 LANNUTTI,

BRIAN (US)；克維 陶德 COVEY, TODD (US)；爾理 羅傑 ULRICH, ROGER

(US)；強森 德夫 JOHNSON, DAVE (US)；巴夫 帝爾 BARF, TJEERD (NL)；

卡特恩 阿拉德 KAPTEIN, ALLARD (NL)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：86 項 圖式數：175 共 905 頁

(54) 名稱

BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑、及/或 CDK4/6 抑制劑的治療組合物
 THERAPEUTIC COMBINATIONS OF A BTK INHIBITOR, A PI3K INHIBITOR, A JAK-2 INHIBITOR,
 AND/OR A CDK4/6 INHIBITOR

(57) 摘要

揭露了磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑(其包括對 γ -和 δ -異型體具選擇性及對 γ -和 δ -異型體兩者具選擇性之 PI3K 抑制劑(PI3K- γ,δ 、PI3K- γ 及 PI3K- δ)、詹納斯氏激酶-2(Janus kinase-2, JAK-2)抑制劑、週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑及/或布魯頓氏酪氨酸激酶(BTK)抑制劑之治療組合物。在一些實施態樣中，本發明包括週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑與 BTK 抑制劑、PI3K- δ 與 BTK 抑制劑、JAK-2 與 BTK 抑制劑、及 JAK-2、PI3K- δ 與 BTK 抑制劑之治療組合物。

Therapeutic combinations of a phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitor, including PI3K inhibitors selective for the γ - and δ -isoforms and selective for both γ - and δ -isoforms (PI3K- γ,δ , PI3K- γ , and PI3K- δ), a Janus kinase-2 (JAK-2) inhibitor, a cyclin-dependent kinase-4/6 (CDK4/6) inhibitor, and/or a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor are described. In certain embodiments, the invention includes therapeutic combinations of a cyclin-dependent kinase-4/6 (CDK4/6) inhibitor and a BTK inhibitor, a PI3K- δ inhibitor and a BTK inhibitor, a JAK-2 and a BTK inhibitor, and a JAK-2, PI3K- δ , and BTK inhibitor.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑、及/或
CDK4/6 抑制劑的治療組合物

Therapeutic combinations of a BTK inhibitor, a PI3K inhibitor, a JAK-2
inhibitor, and/or a CDK4/6 inhibitor

相關申請案之交叉參照

[0001] 本申請案請求了於 2014 年 8 月 11 日申請之 U.S.臨時申請案案號 62/035,806、於 2014 年 12 月 5 日申請之 U.S.臨時申請案案號 62/088,371、於 2015 年 2 月 12 日申請之 U.S.臨時申請案案號 62/115,512、以及於 2015 年 6 月 17 日申請之 U.S.臨時申請案案號 62/181,163 之權益，其等通過將其整體引用方式併入於本文中。

【技術領域】

[0002] 本文揭示了布魯頓氏 (Bruton's) 酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑、週期素 (cyclin) 依賴性激酶 -4/6 (CDK4/6) 抑制劑、磷脂肌醇 (phosphoinositide) 3-激酶 (PI3K) 抑制劑、及/或詹納斯氏激酶 -2 (Janus kinase-2, JAK-2) 抑制劑的治療組合物，以及該等治療組合物之用途。

【先前技術】

[0003] PI3K 激酶為細胞內脂質激酶之獨特及保守家族的成員，其使磷脂酰肌醇或磷脂肌醇上的 3'-OH 基團磷酸化。PI3K 激酶為關鍵訊息傳導酵素，其傳遞來自細胞表面受體的信號至下游效應子。PI3K 家族包含 15 種具有不同的受質專一性、表現圖案及調節模式的激酶。類別 I 的 PI3K 激酶(p110 α 、p110 β 、p110 δ 和 p110 γ)通常係藉由酪胺酸激酶或 G-蛋白偶合受體而激活，以產生 PIP3，其接合下游效應子，諸如那些在 Akt/PDK1 路徑、mTOR、Tec 家族激酶和 Rho 家族 GTPase 中的效應子。

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

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

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

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

[0007] 鑑於上述情況，PI3K 抑制劑為藥物開發的首要標靶，如在 Kurt 及 Ray-Coquard 之 *Anticancer Res.* **2012**, 32, 2463-70 中所述。已知許多 PI3K 抑制劑，包括那些下列者：為 PI3K- δ 抑制劑、為 PI3K- γ 抑制劑者，和為 PI3K- δ,γ 抑制劑者。

[0008] 布魯頓氏(Bruton's)酪胺酸激酶(BTK)為表現在 B 細胞及骨髓細胞中的 Tec 家族非受體蛋白激酶。已完全確立在訊息傳導路徑中的 BTK 功能係藉由在肥大細胞上接合 B 細胞受體(BCR)與 FCER1 而激活。人類的 BTK 之功能突變導致原發性免疫不全疾病，其係以祖-(pro-)與前-(pre-)B 細胞階段之間的阻斷而使 B 細胞發育不全為特

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

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

[0010] JAK-2 是一種酵素，其為四種細胞質酪胺酸激酶(其也包括 JAK-1、JAK-3、及 Tyk2(酪胺酸激酶 2))的詹納斯氏激酶家族成員。詹納斯氏激酶家族轉導細胞介素調介的信號作為 JAK-STAT 傳訊路徑(其中 STAT 是“信號轉導子和轉錄激活子”的首字母縮寫)的一部分，如描述在 Ghoreschi 等人之 *Janus kinases in immune cell signaling. Immunol. Rev.* 2009, 228, 273-287。JAK-STAT 路徑透過細胞介素調介傳訊，細胞介素在許多細胞類型中影響增殖、分化、及存活，且普遍地表現在白血球。詹納斯氏激酶家族的酵素需要透過細胞介素及缺乏內因性激酶活性之生長因子受體訊息傳導。JAK-2 透過 II 型細胞介素受體家族的成員(如干擾素受體)、GM-CSF 受體家族(IL-3R，IL-5R 及 GM-CSF-R)、gp130 受體家族(例如 IL-6R)、以及單鏈受體(如 Epo-R，Tpo-R，GH-R，PRL-R)牽涉訊息傳導過程，如在美國專利申請案公開號 2012/0157500 中所述，其揭

示內容通過引用方式併入本文。JAK-2 訊息傳導從催乳素受體下游被活化。在骨髓增殖性癌症和病症中發現活化酪胺酸激酶突變(V617F 突變)後開發出 JAK-2 抑制劑。已開發 JAK-2 抑制劑作為骨髓增殖性贅瘤、真性紅血球過多症、原發性血小板過多症及原發性骨髓纖維化之有潛力療法，如 Verstovsek 之 Therapeutic potential of JAK2 inhibitors, *Hematology (American Society of Hematology Education Book)*, 2009, 636-642 所討論者。JAK-2 抑制劑可能逆轉 JAK-2 的過度磷酸化並有效地治療骨髓增殖性癌症和病症。

[0011] 週期素依賴性激酶 4(CDK-4)，其係已知為細胞分裂蛋白激酶 4，係由 CDK-4 基因編碼之酵素，而週期素依賴性激酶 6(CDK-6)係由 CDK-6 基因類似地編碼。CDK-4 與 6 兩者都是蛋白質激酶複合物之催化性次單元且在細胞週期期間都重要，包括在 G1 相進展及 G1/S 轉換期間。CDK4/6 已知在許多腫瘤中被不平衡，如描述於 Aarts 等人之 *Cur. Opin.* 2013, 13, 529-535 中。結果，CDK4/6 抑制劑已被探索用於治療疾病，諸如乳癌，如描述於 Finn 等人之 *Breast Cancer Res.* 2009, 11, R77 中。

[0012] 在許多實體腫瘤中，支持性微環境(其可能構成大多數的腫瘤塊)為能使腫瘤存活的動力。腫瘤微環境通常被定義為“細胞、可溶性因子、訊息傳導分子、細胞外基質及促進贅瘤轉變、支持腫瘤生長和侵入、保護腫瘤免於宿主免疫力、助長抗治療性且提供優勢轉移以茁壯的

生態區位(niche)之力學刺激”的複雜組合，如 Swartz 等人於 *Cancer Res.*, 2012, 72, 2473 中所述。雖然腫瘤表現應由 T 細胞辨識的抗原，但是因為受到微環境的免疫抑制，罕見由免疫系統清除腫瘤。以例如化學療法定址腫瘤細胞本身亦經證實不足以克服微環境的保護效應。因此迫切需要更有效治療實體腫瘤的新方法，其考慮到微環境的角色。

[0013] 本發明提供以 PI3K 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、及/或 BTK 抑制劑之組合物有效治療許多癌症類型中之任一者的意外發現，諸如白血病、淋巴瘤和實體腫瘤癌症。本發明提供以 CDK4/6 抑制劑和 BTK 抑制劑之組合物有效治療許多癌症類型中之任一者的意外發現，諸如白血病、淋巴瘤和實體腫瘤癌症。本發明亦提供以 JAK-2 抑制劑和 BTK 抑制劑之組合物有效治療許多癌症類型中之任一者的意外發現，諸如白血病、淋巴瘤和實體腫瘤癌症。本發明進一步提供以 JAK-2 抑制劑、PI3K 抑制劑、及/或 BTK 抑制劑之組合物有效治療許多癌症類型中之任一者的意外發現，諸如白血病、淋巴瘤和實體腫瘤癌症。

【發明內容】

[0014] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之

鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0015] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0016] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0017] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)選自利妥昔單抗(rituximab)、阿托珠單抗(obinutuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、維妥珠單抗(veltuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、易貝莫單抗(ibritumomab)、及其片段、衍

生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥(biosimilar)所組成群組之抗-CD20 抗體。此組成物通常為醫藥組成物。

[0018] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。此組成物通常為醫藥組成物。

[0019] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。此組成物通常為醫藥組成

物。

[0020] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0021] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0022] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合

物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

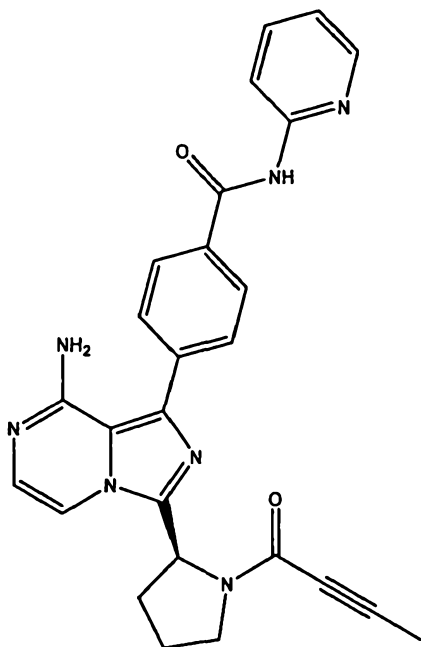
[0023] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0024] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶

體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

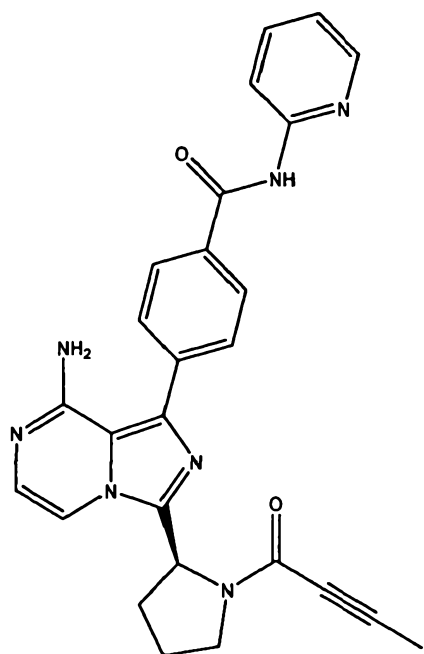
[0025] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0026] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

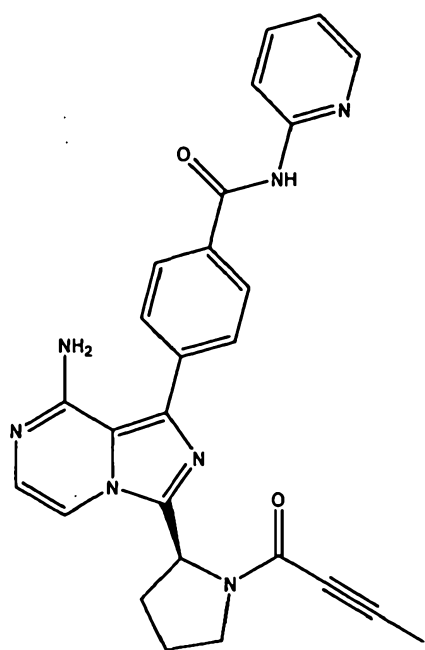
[0027] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、

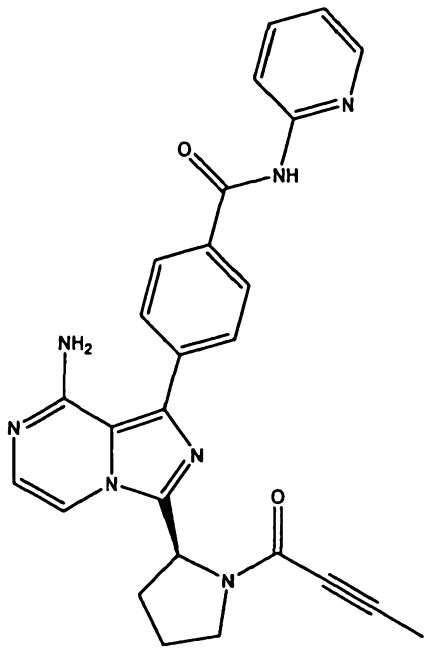
水合物、溶劑合物或前藥；及(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0028] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



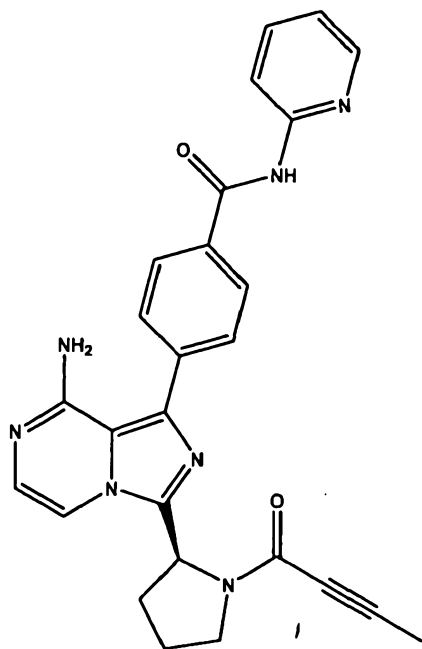
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0029] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



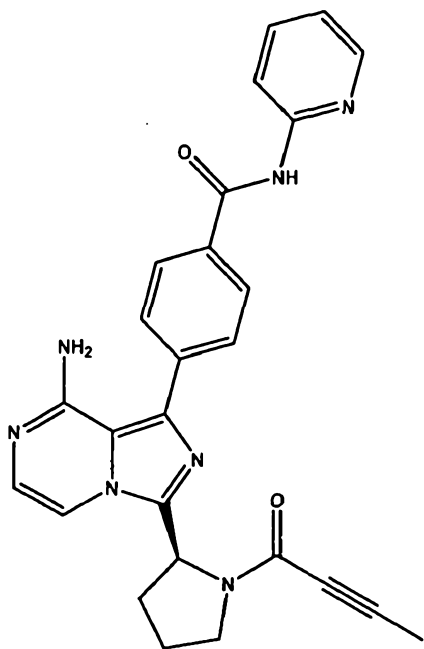
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。此組成物通常為醫藥組成物。

[0030] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



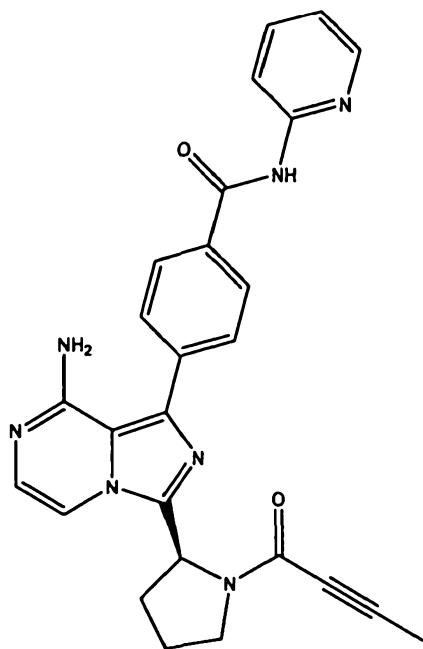
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。此組成物通常為醫藥組成物。

[0031] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



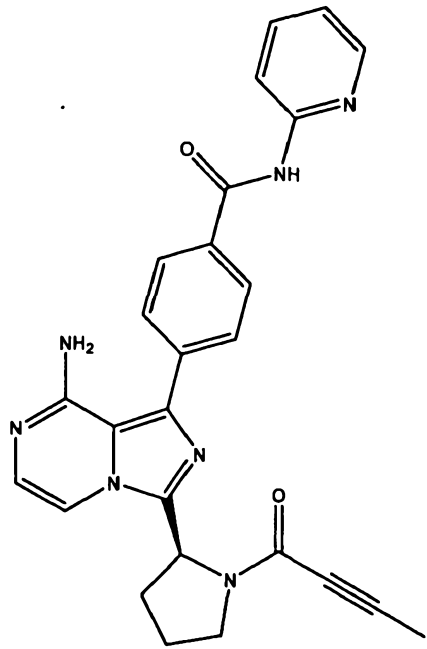
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。此組成物通常為醫藥組成物。

[0032] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



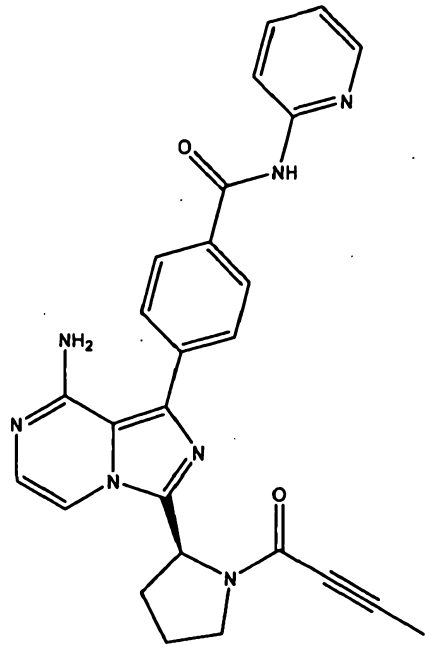
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0033] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



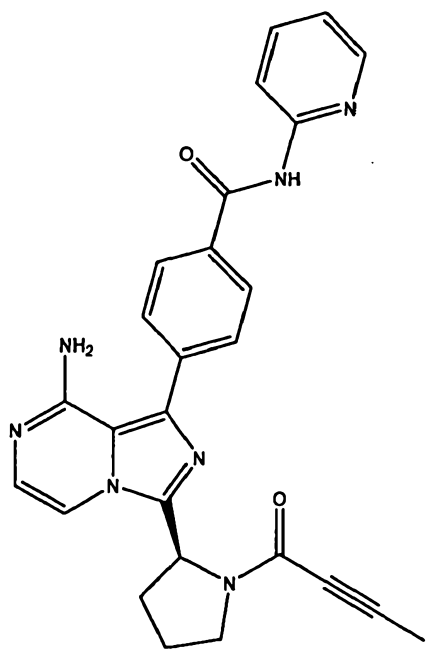
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0034] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



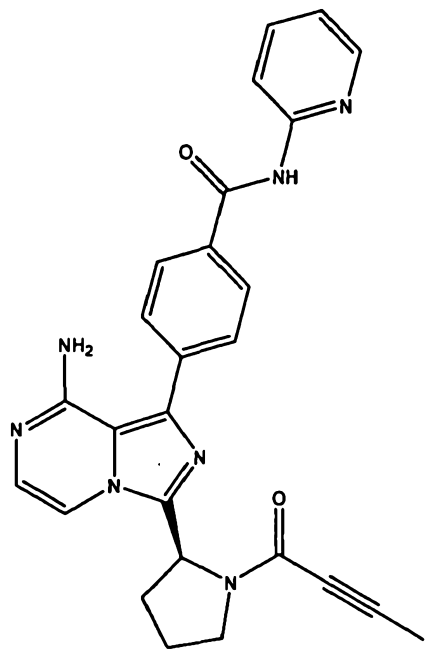
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0035] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



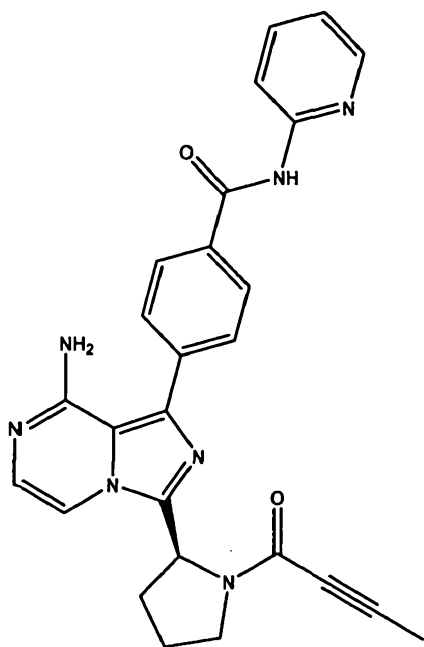
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0036] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



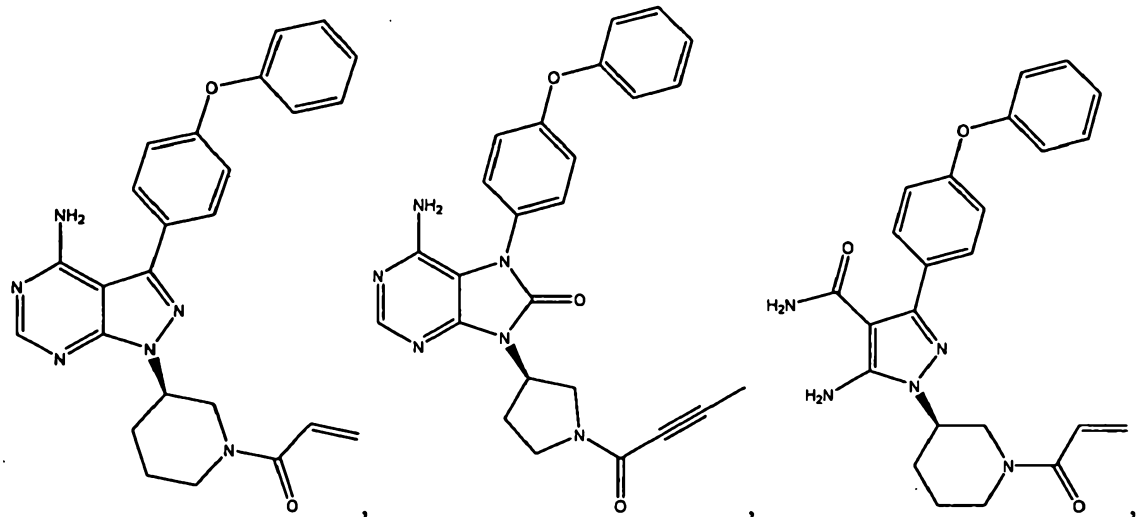
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0037] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



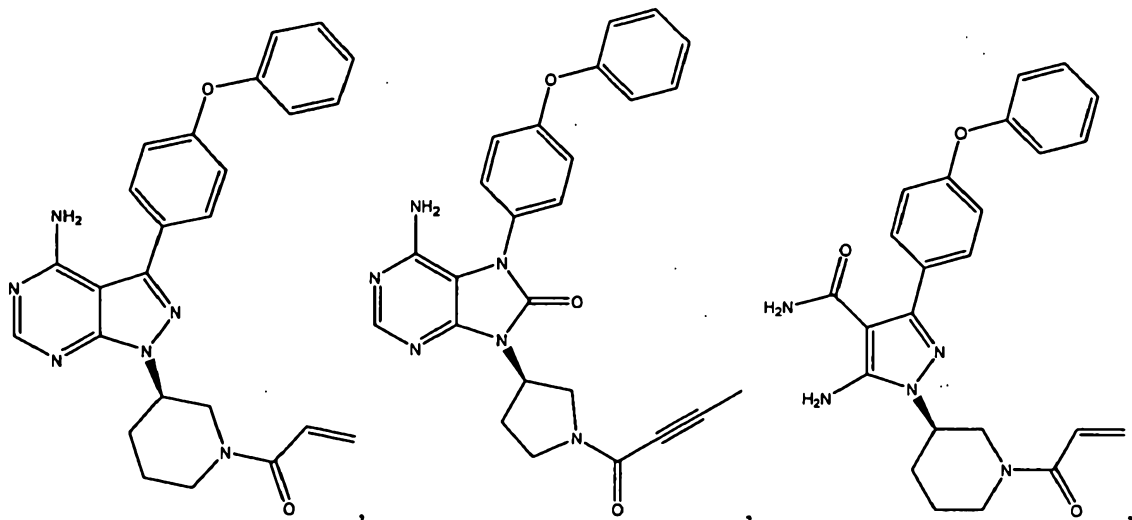
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0038] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼(ibrutinib)：



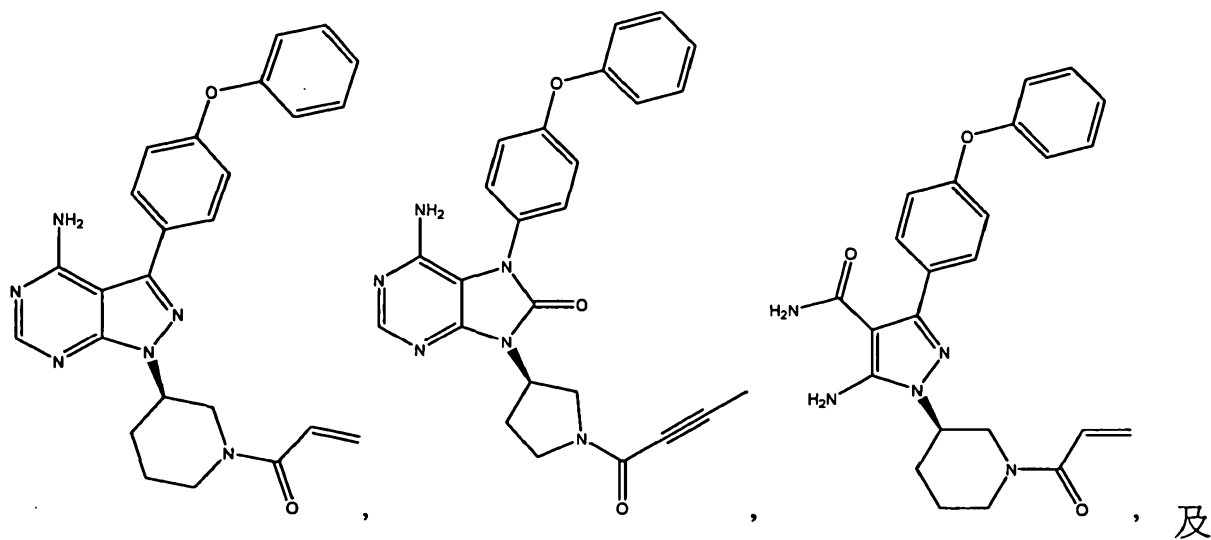
及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0039] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼：



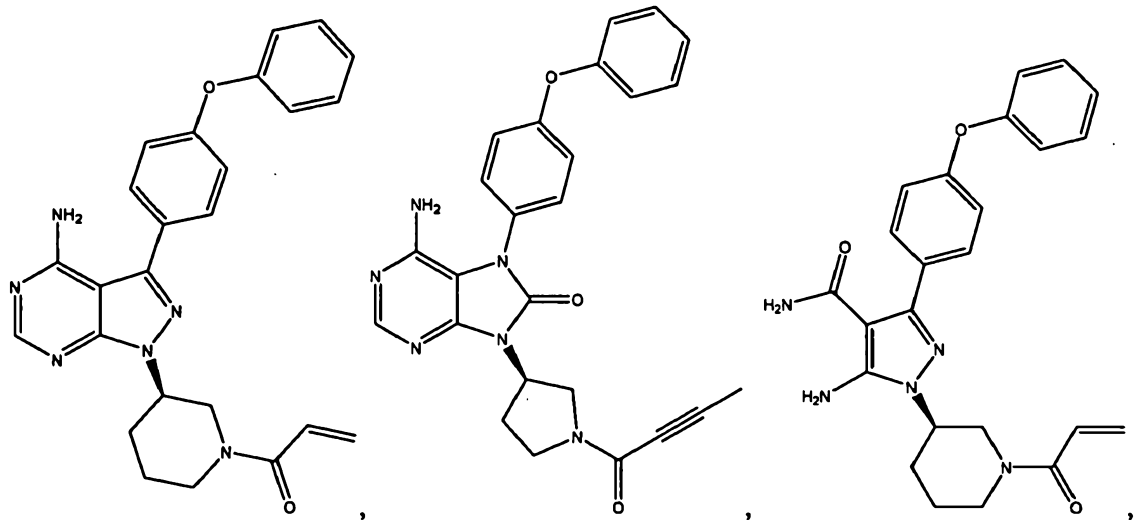
及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0040] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼：



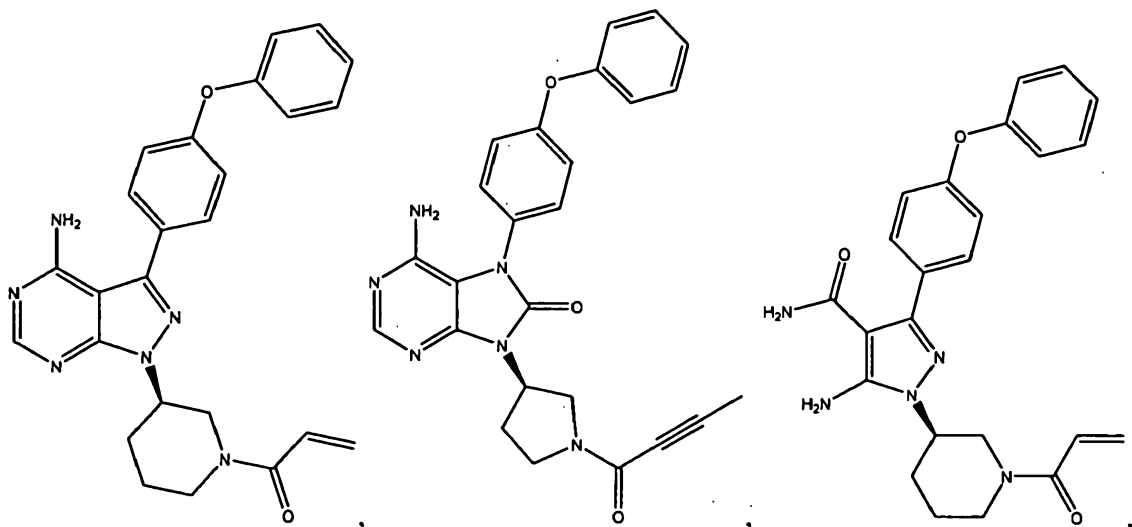
其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0041] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼：



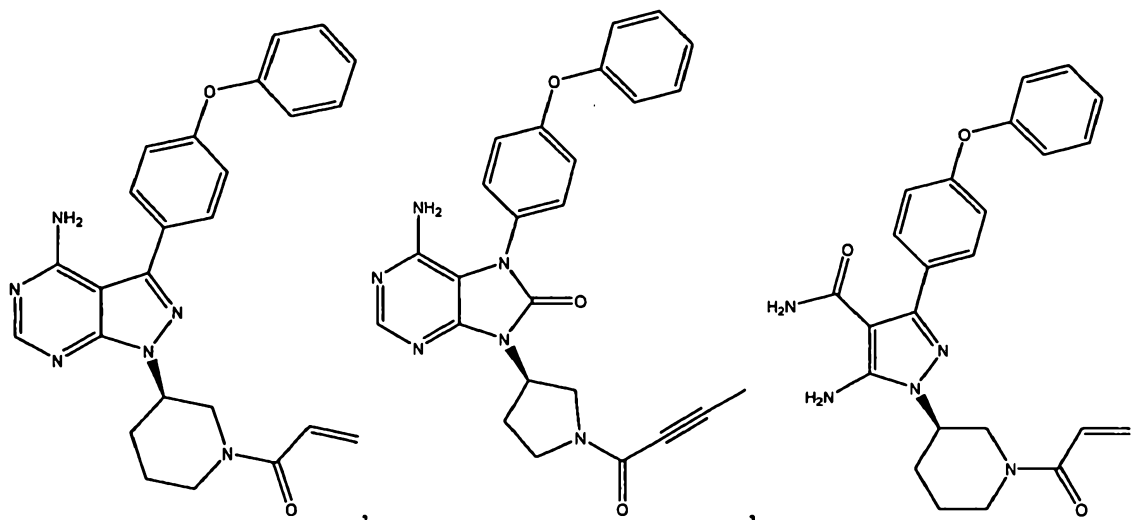
及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。此組成物通常為醫藥組成物。

[0042] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。此組成物通常為醫藥組成物。

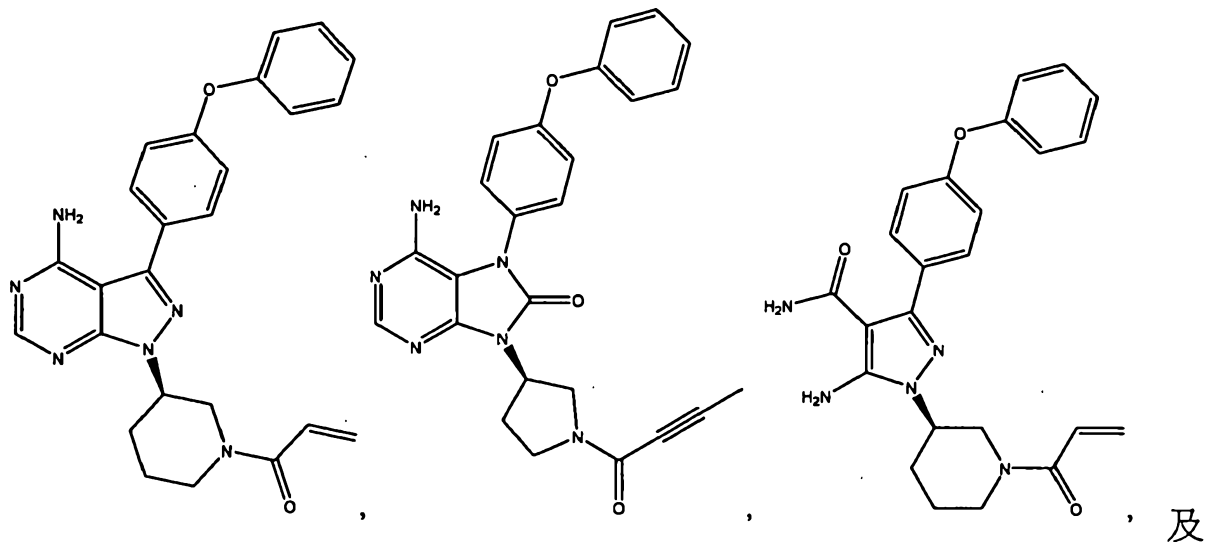
[0043] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

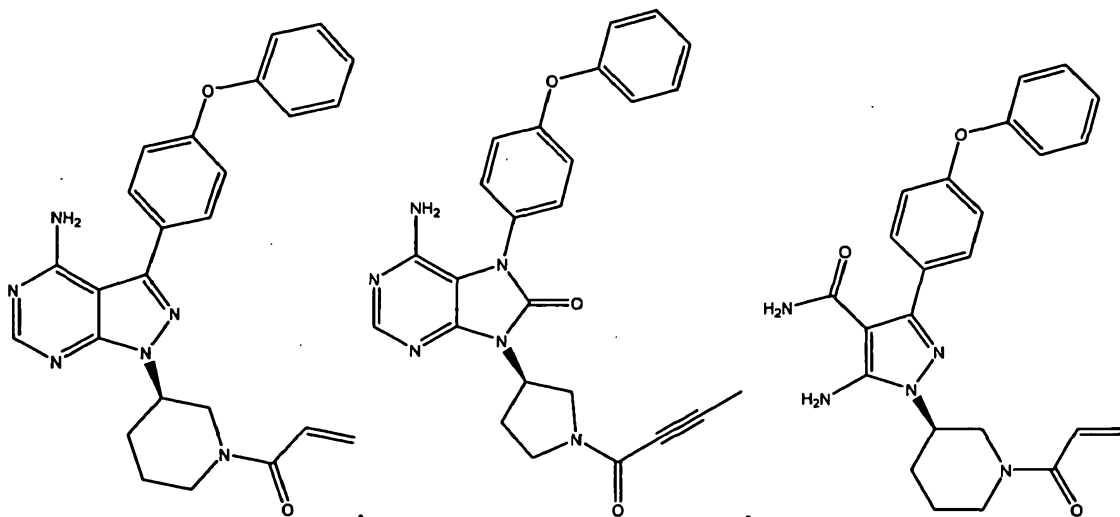
此組成物通常為醫藥組成物。

[0044] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼：



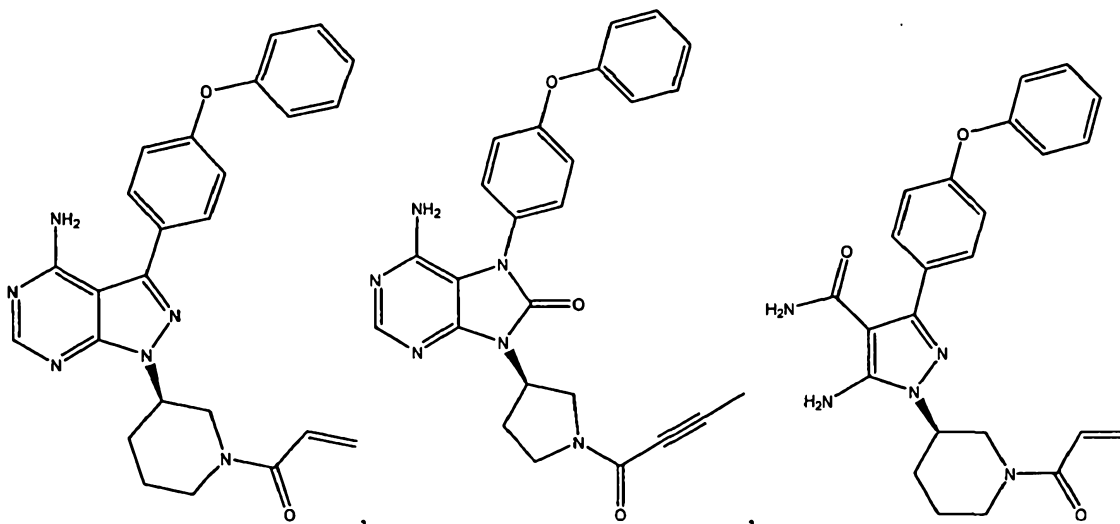
其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(3)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0045] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼：



， 及
其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

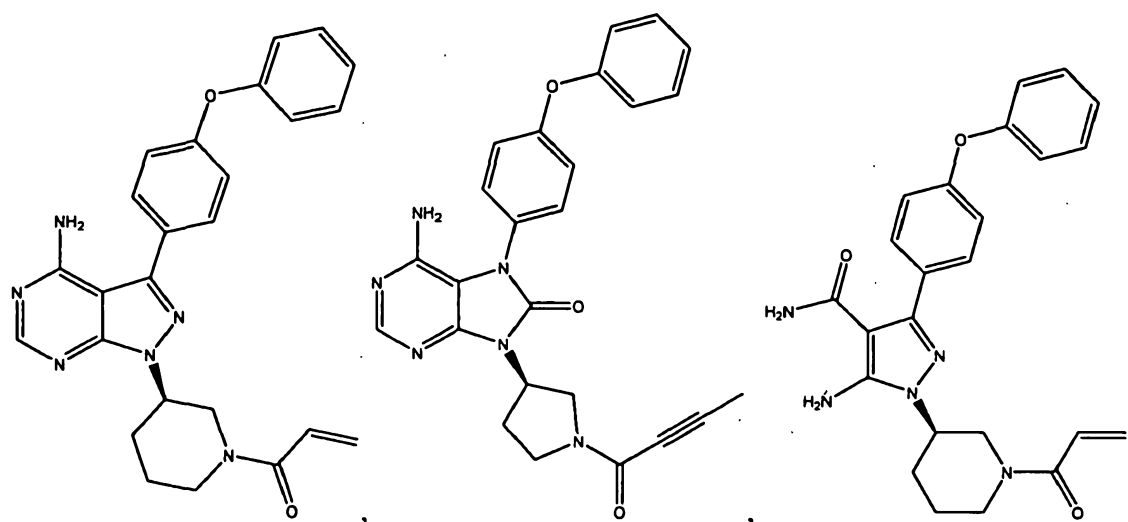
[0046] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前

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

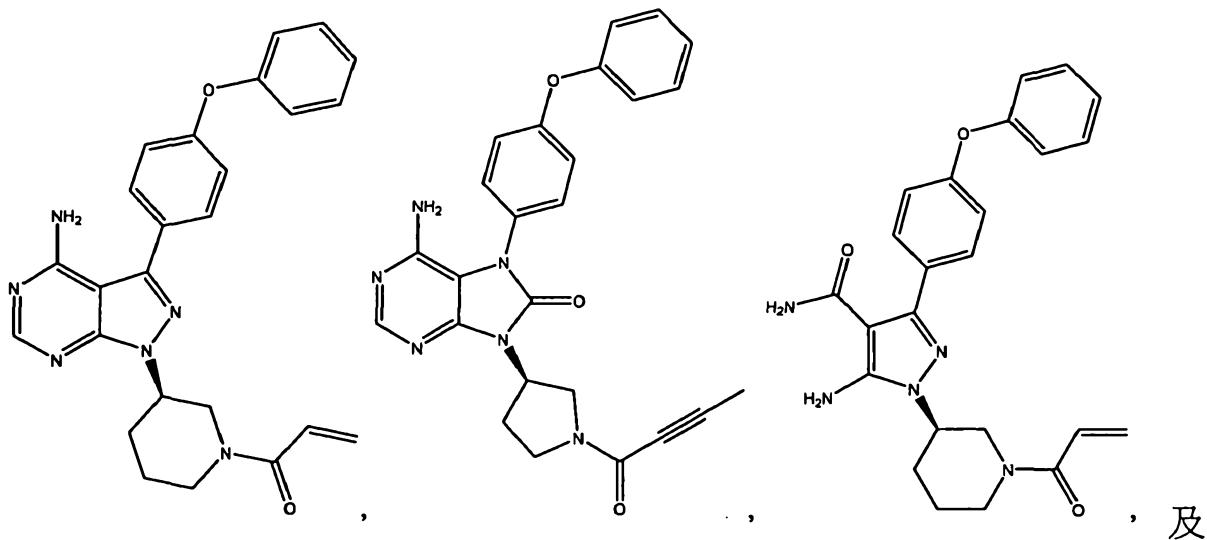
[0047] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

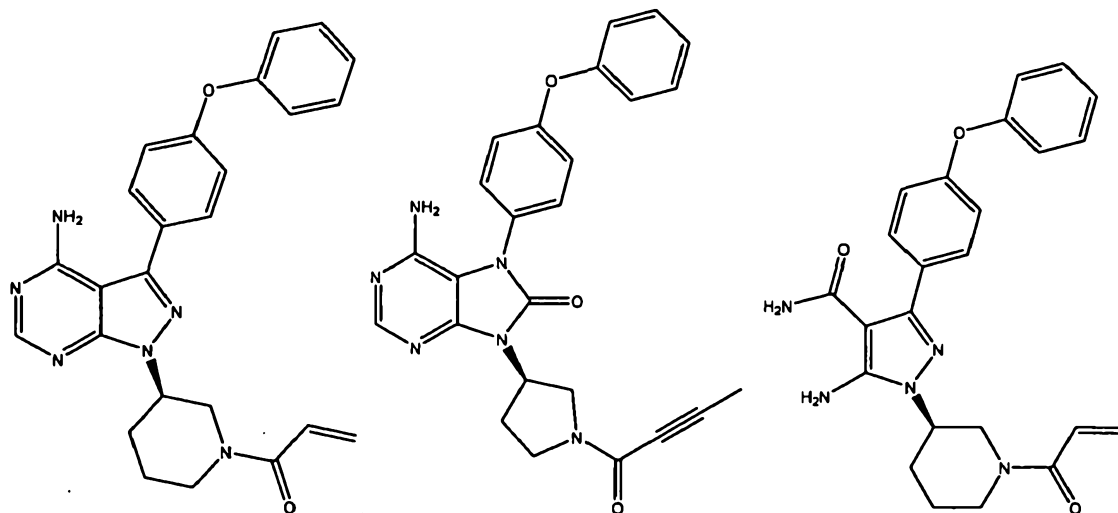
[0048] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上

可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0049] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼：



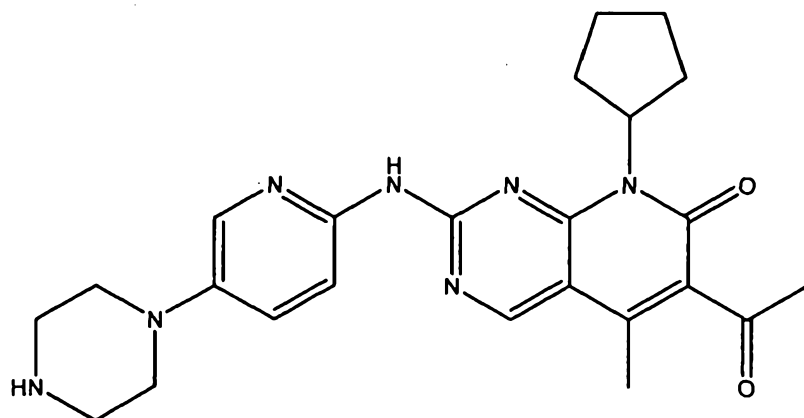
及

其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0050] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布 (palbociclib)：

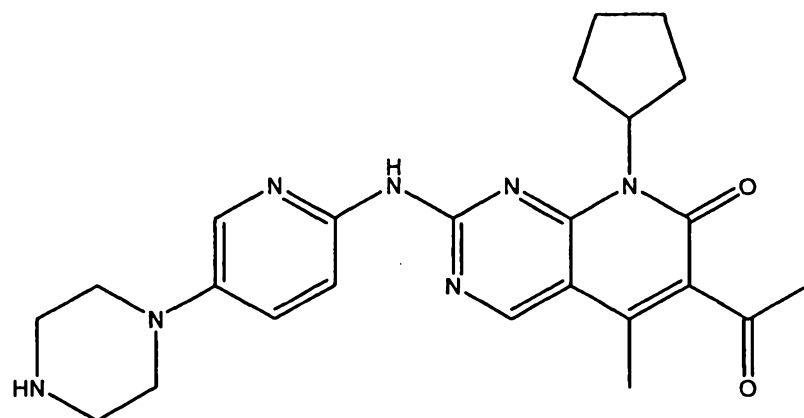
c 或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0051] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



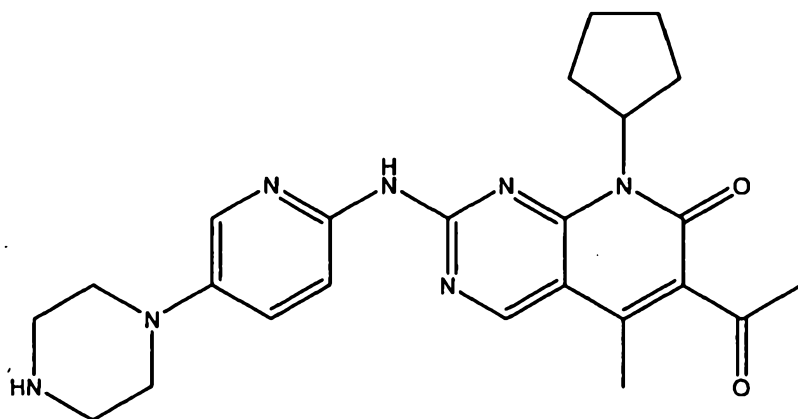
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0052] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



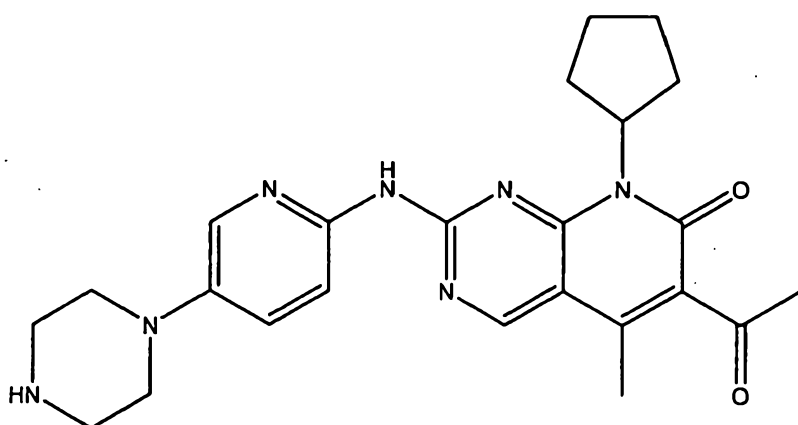
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0053] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。此組成物通常為醫藥組成物。

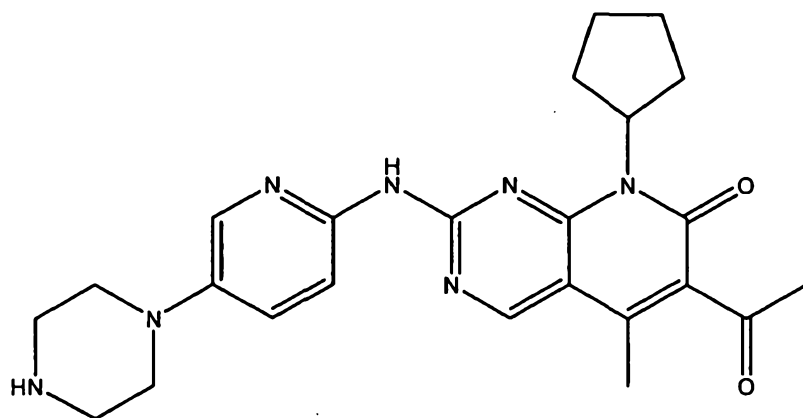
[0054] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓

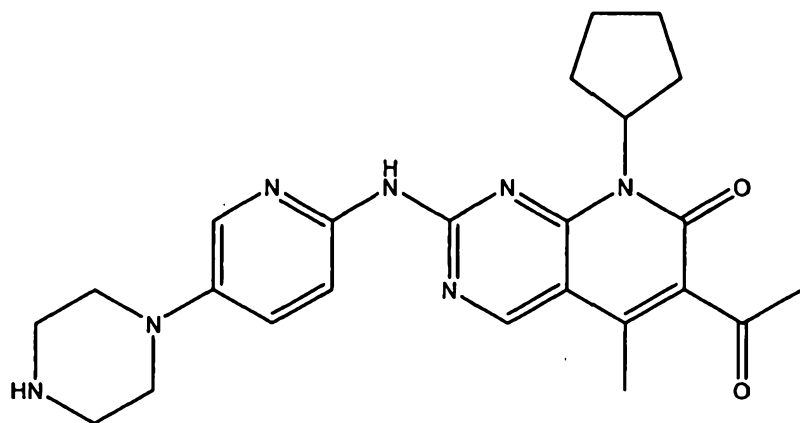
氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。此組成物通常為醫藥組成物。

[0055] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



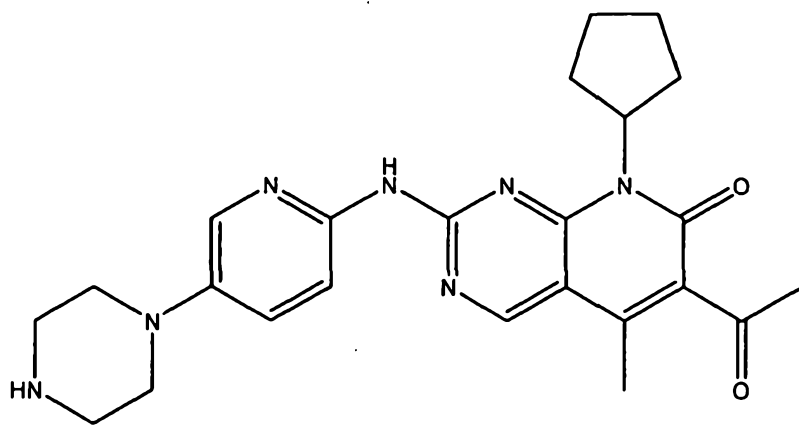
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。此組成物通常為醫藥組成物。

[0056] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

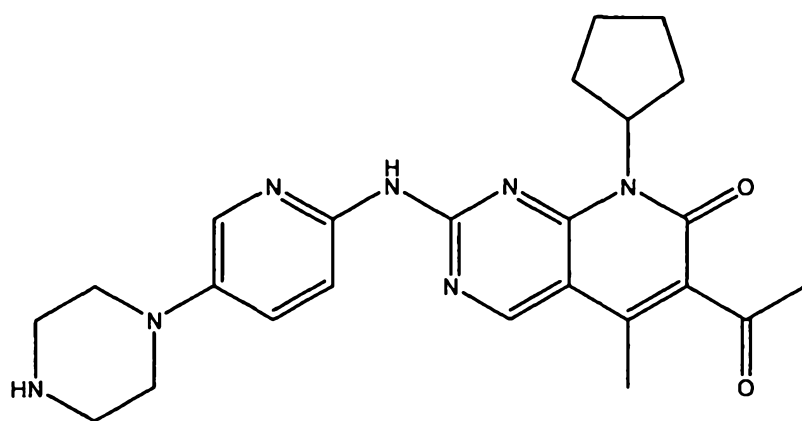
[0057] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)

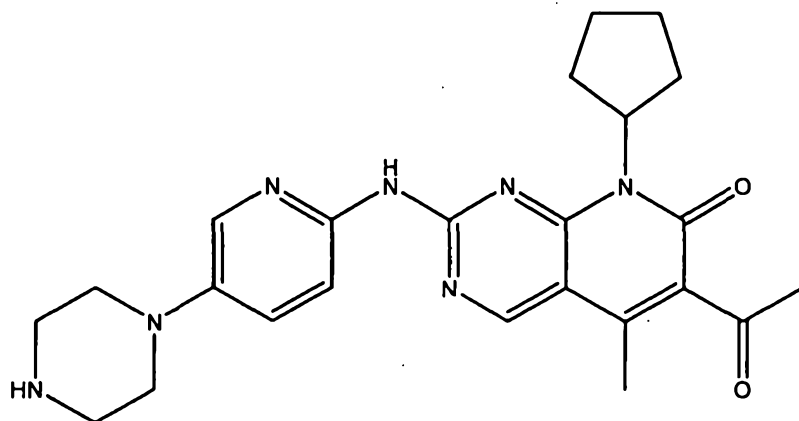
抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0058] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

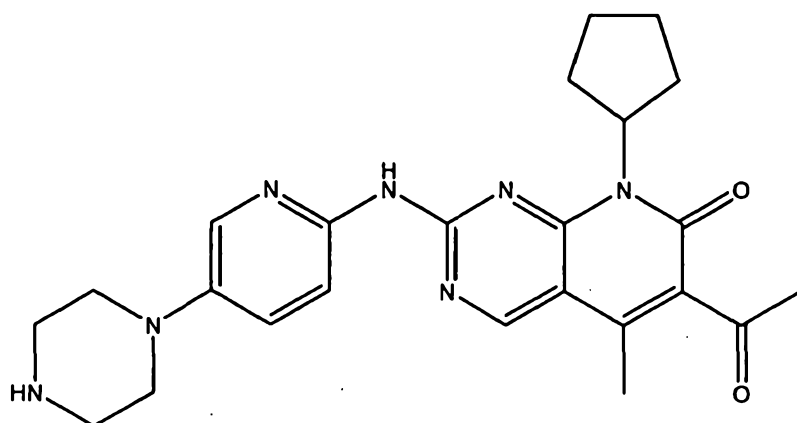
[0059] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接

受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0060] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：

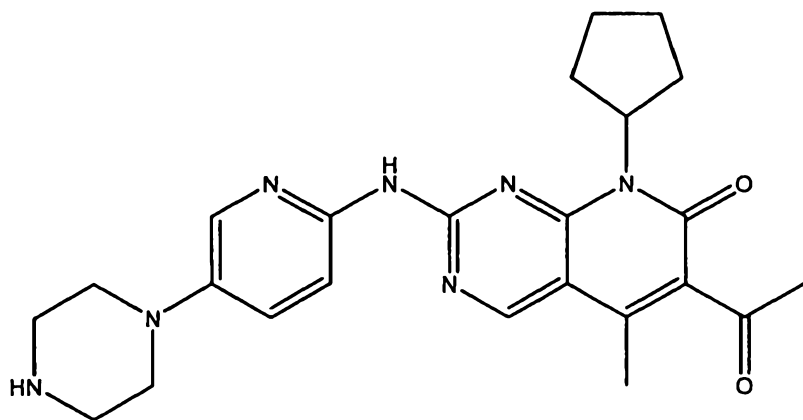


或其醫藥上可接

受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑

合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(P13K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

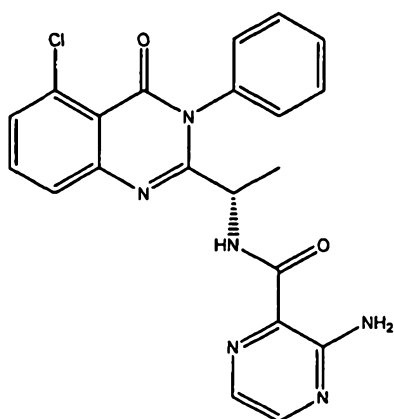
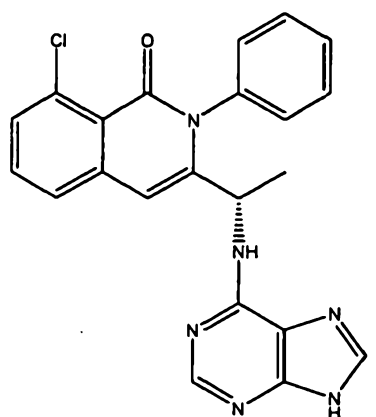
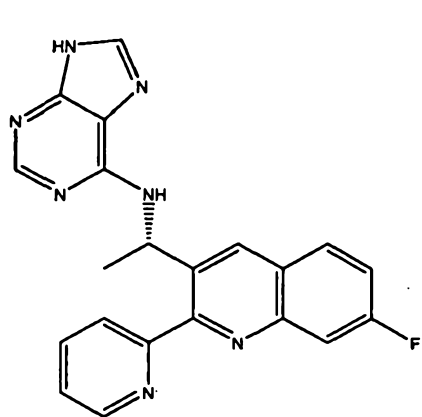
[0061] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



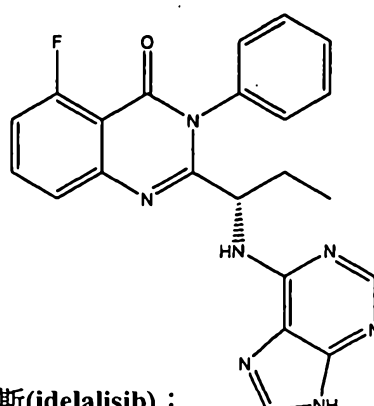
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可

接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

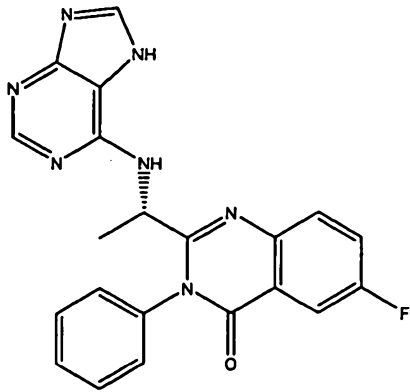
[0062] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)選自下列所組成群組之 PI3K 抑制劑：



, 艾代拉里斯(idelalisib) :

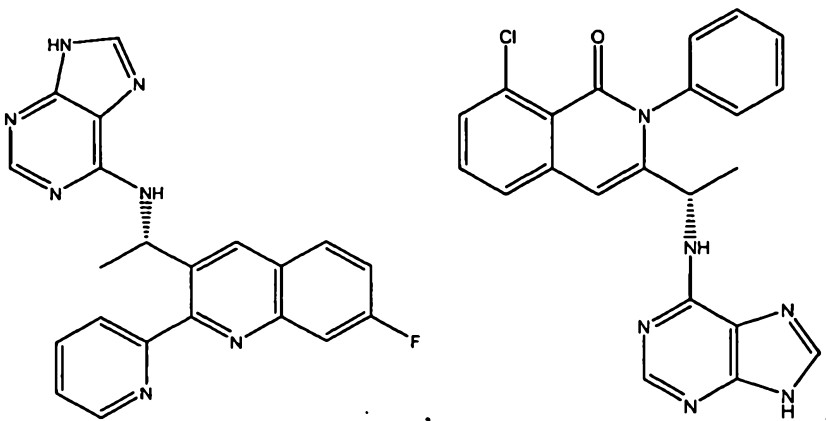


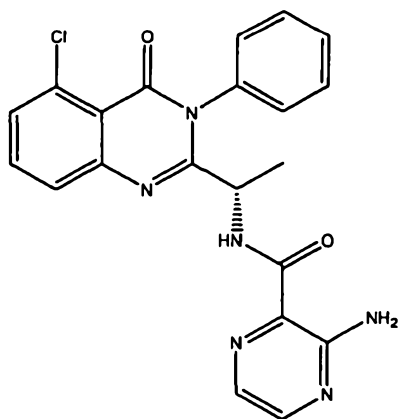
, 阿卡里斯(acalisib) :



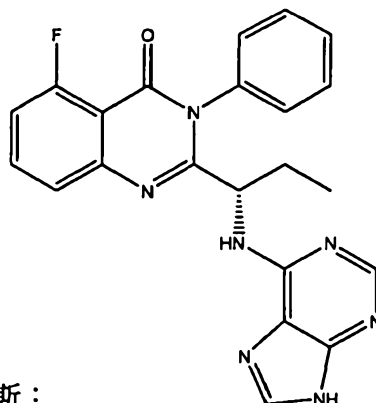
，及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0063] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)選自下列所組成群組之 PI3K- δ 抑制劑：

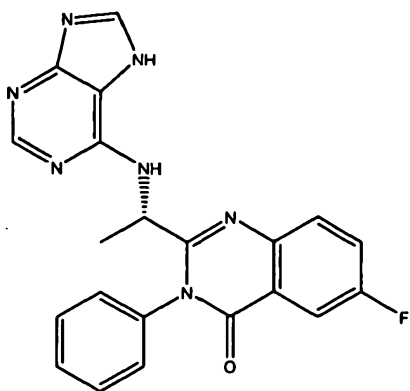




, 艾代拉里斯 :



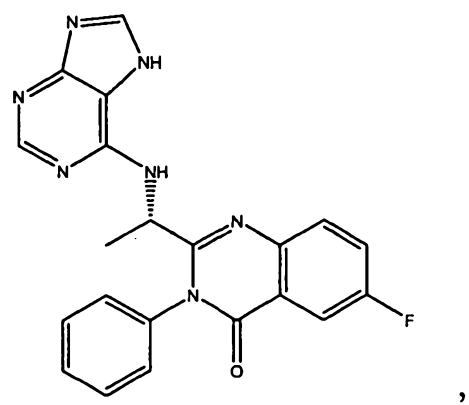
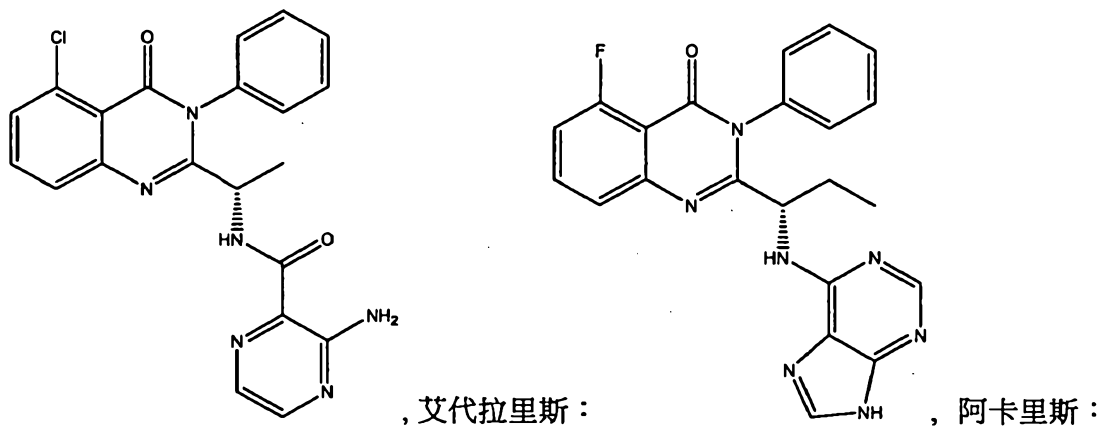
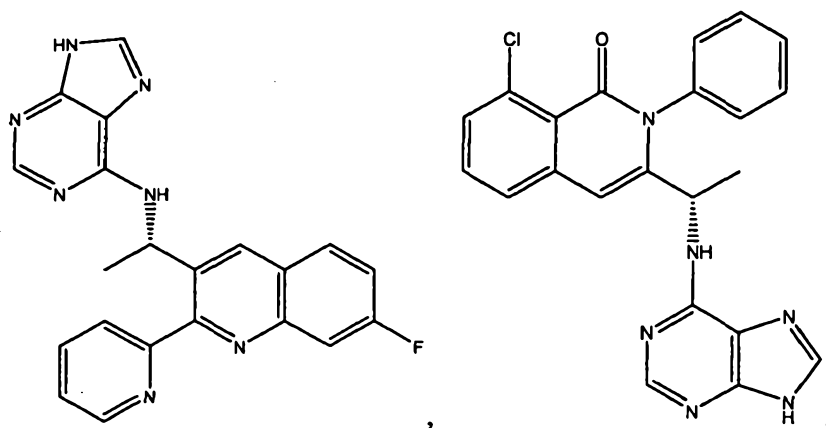
, 阿卡里斯 :



, 及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合

物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

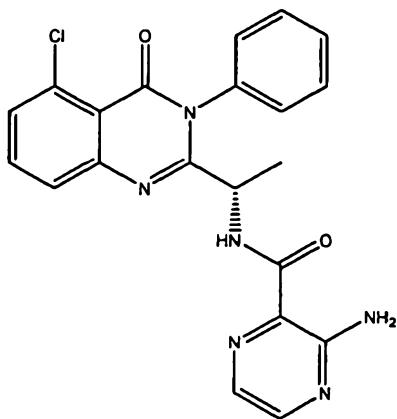
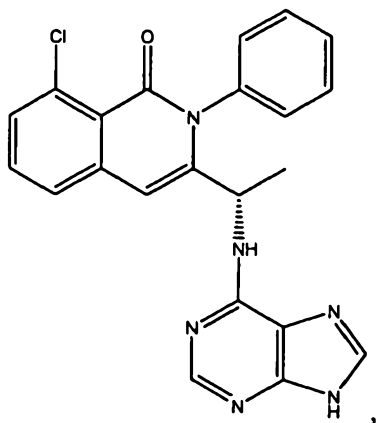
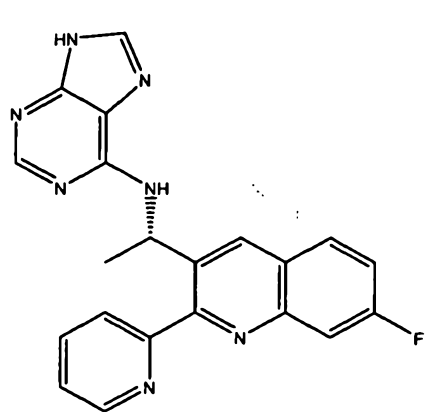
[0064] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自下列所組成群組之 PI3K 抑制劑：



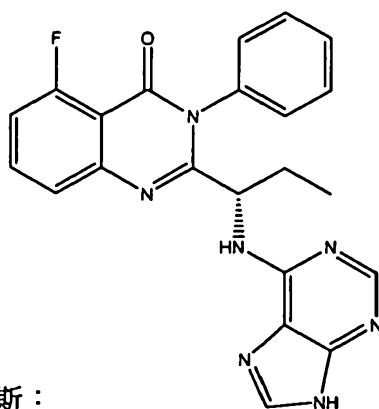
[0065] 及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。此組成物通常為醫藥組成物。

[0066] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其

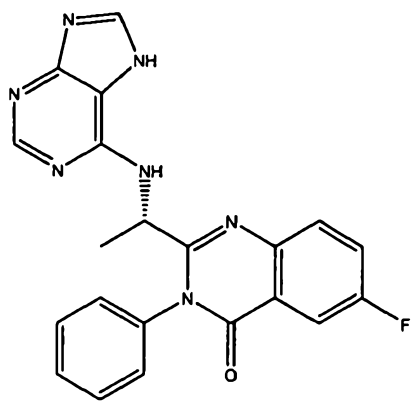
包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自下列所組成群組之 PI3K- δ 抑制劑：



，艾代拉里斯：



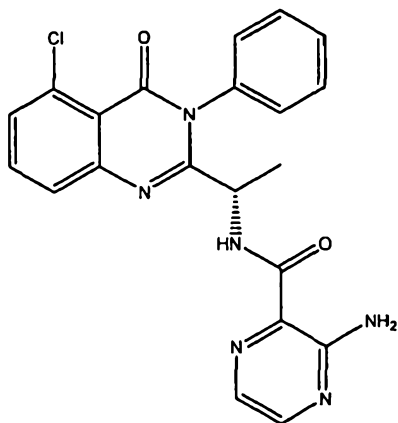
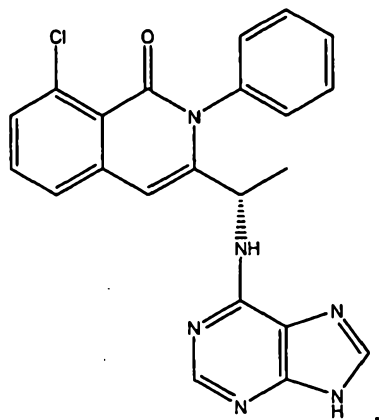
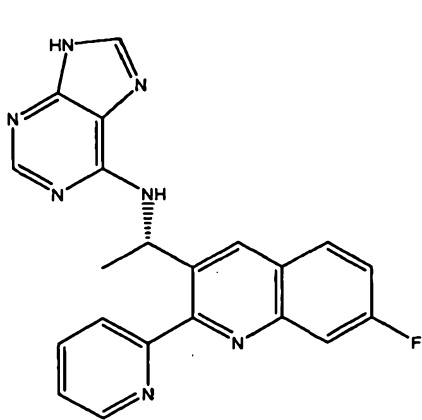
，阿卡里斯：



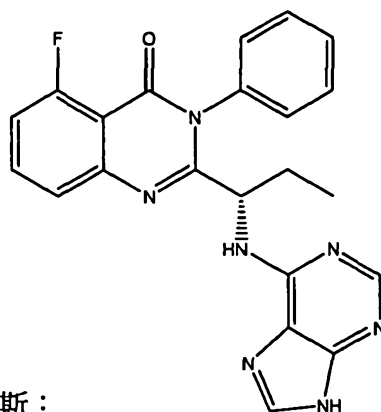
[0067] 及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單

抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。此組成物通常為醫藥組成物。

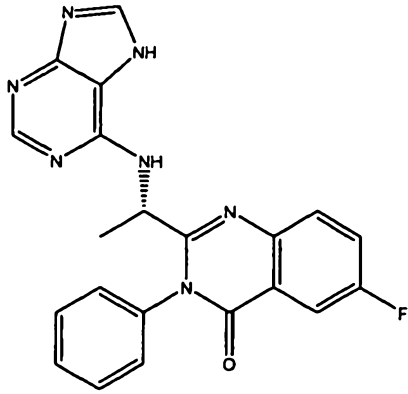
[0068] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自下列所組成群組之 PI3K 抑制劑：



, 艾代拉里斯：

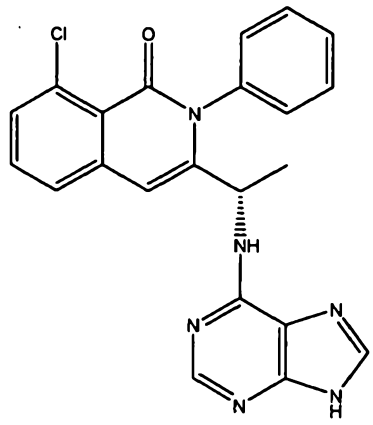
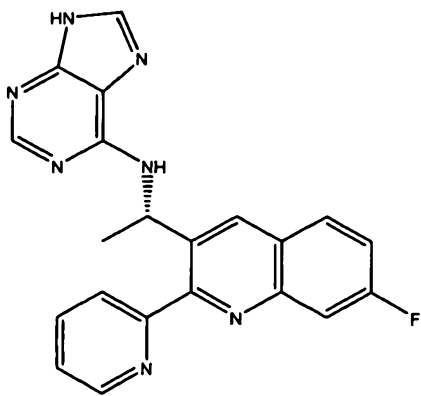


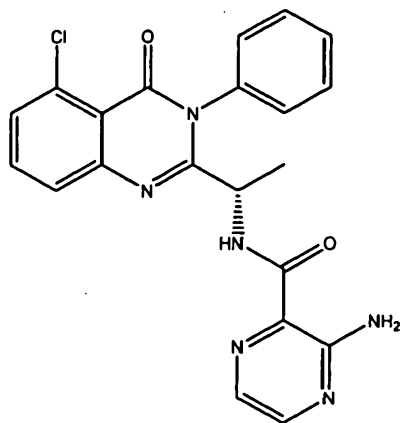
, 阿卡里斯：



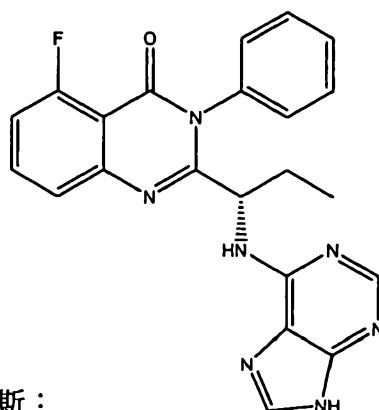
，及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0069] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自下列所組成群組之 PI3K 抑制劑：

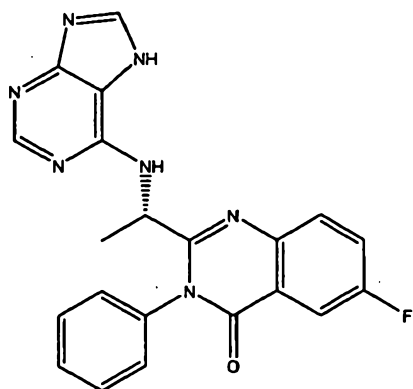




, 艾代拉里斯 :



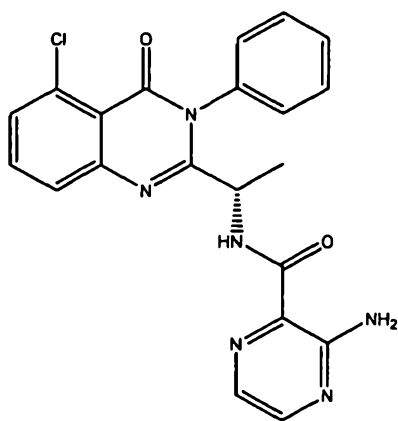
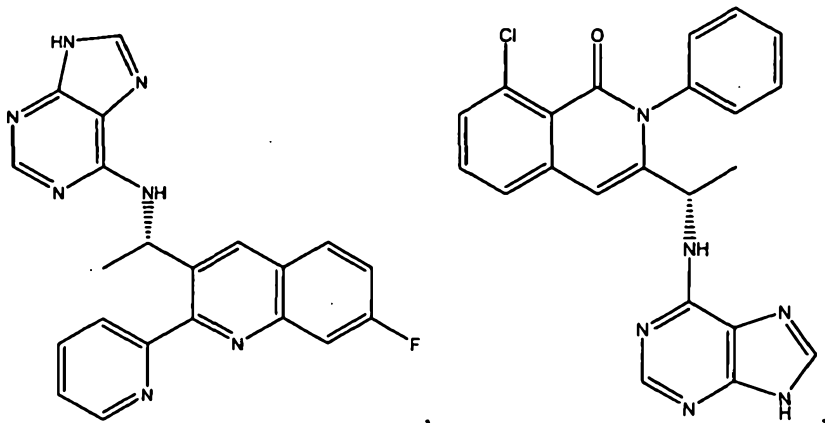
, 阿卡里斯 :



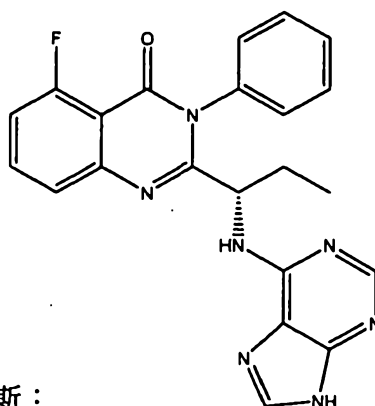
, 及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合

物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

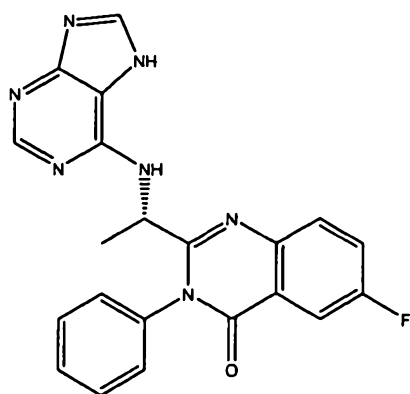
[0070] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自下列所組成群組之 PI3K 抑制劑：



, 艾代拉里斯 :



, 阿卡里斯 :

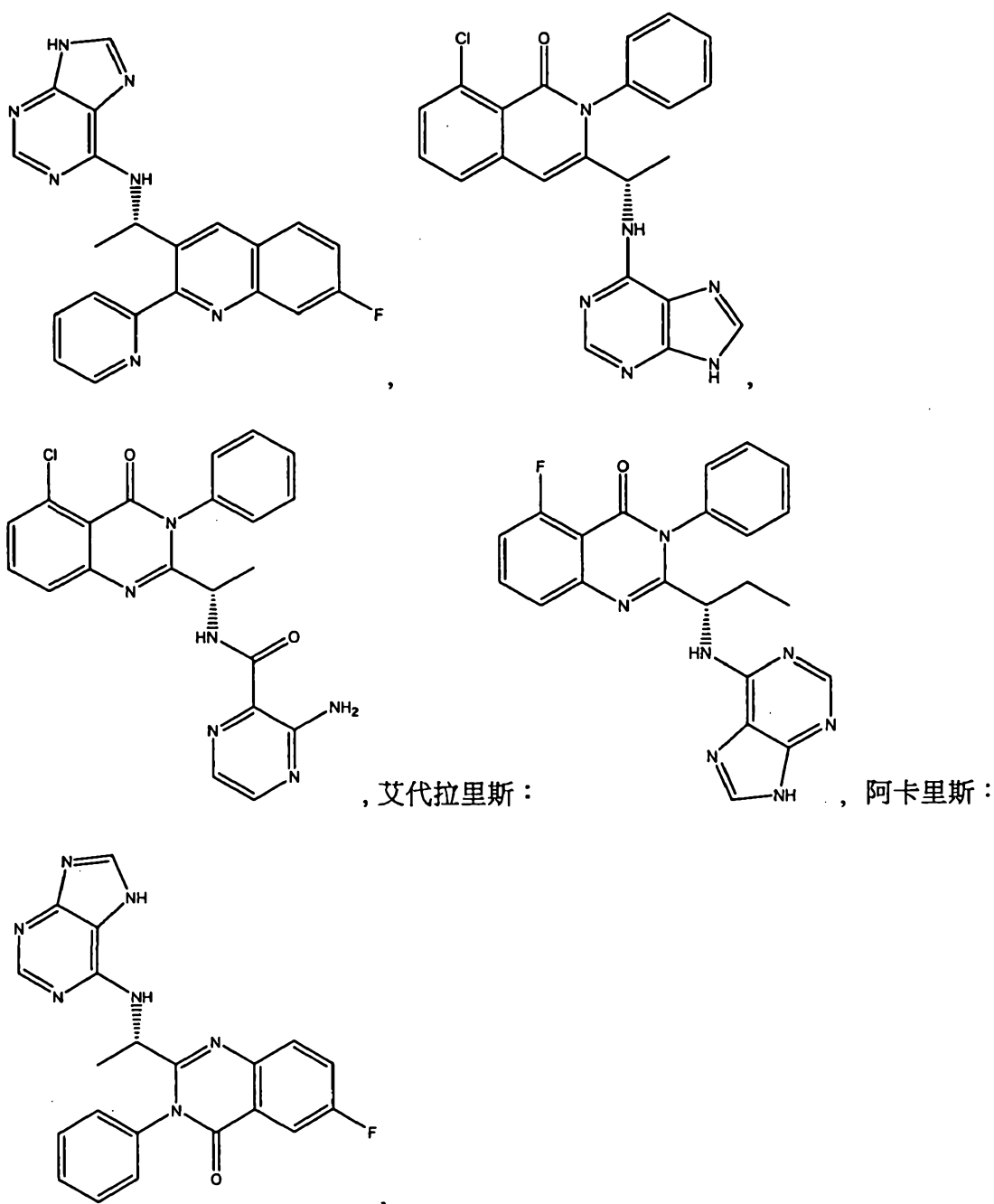


, 及其醫藥上可接受之鹽、共晶

體、水合物、溶劑合物或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0071] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其

包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自下列所組成群組之 PI3K- δ 抑制劑：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維

妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0072] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。

[0073] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0074] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前

藥；及(4)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。

[0075] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(4)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。

[0076] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。

[0077] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其

包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。

[0078] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。

[0079] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合

物、共晶體或前藥；(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(5)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。

[0080] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(5)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。

[0081] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(5)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。

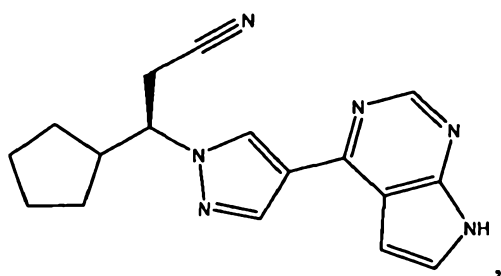
[0082] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其

包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(6)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。此組成物通常為醫藥組成物。

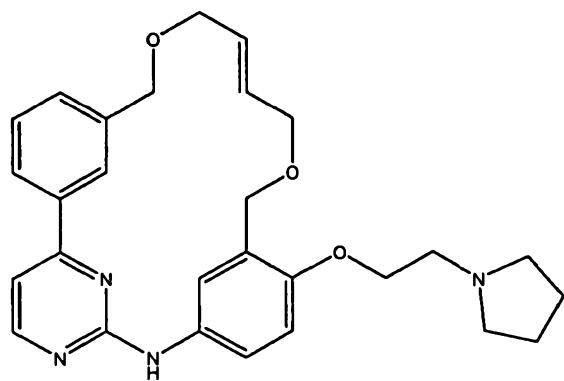
[0083] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(6)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。此組成物通常為醫

藥組成物。

[0084] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)選自下列所組成群組之 JAK-2 抑制劑：魯索替尼：



帕克替尼：

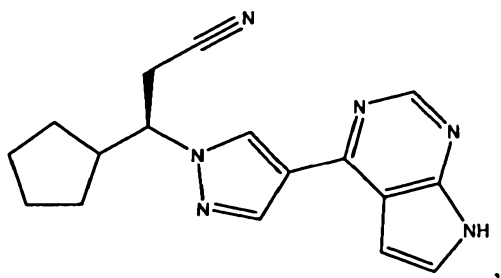


，及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

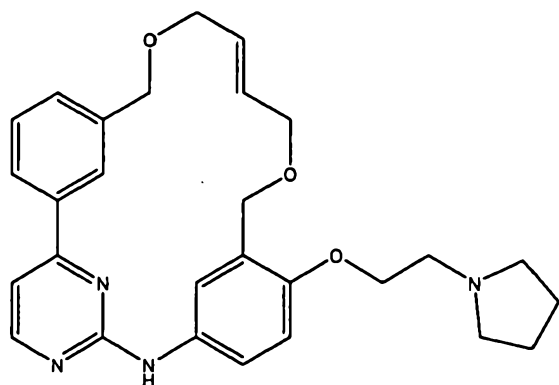
[0085] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶

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

[0086] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自下列所組成群組之 JAK-2 抑制劑：魯索替尼：

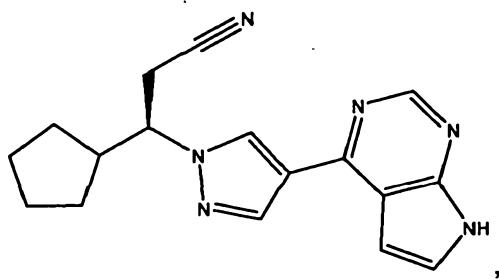


帕克替尼：

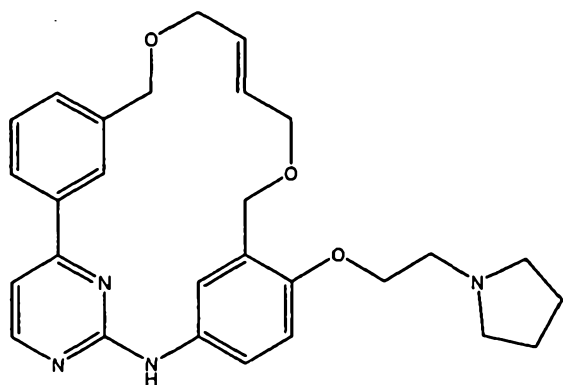


，及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0087] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)選自下列所組成群組之 JAK-2 抑制劑：魯索替尼：



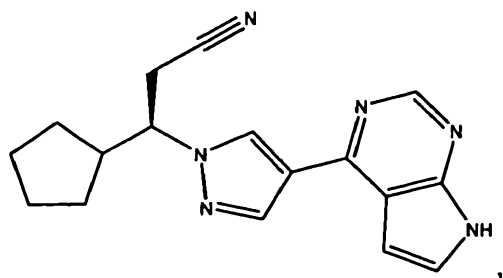
帕克替尼：



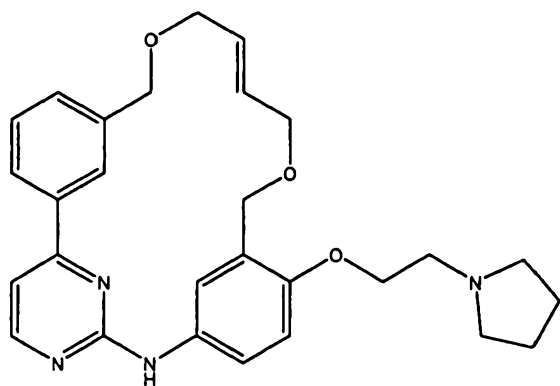
，及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0088] 在一種實施態樣中，本發明提供組成物，其

包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)選自下列所組成群組之 JAK-2 抑制劑：魯索替尼：



帕克替尼：



[0089] 及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。此組成物通常為醫藥組成物。

[0090] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥

上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0091] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(3)包含磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、和 PI3K 抑制劑。

[0092] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(3)包含 PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、和 PI3K- δ 抑制劑。

[0093] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(3)包含選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、和抗-CD20 抗體。

[0094] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(3)包含磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(4)包含選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、和抗-CD20

抗體。

[0095] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(3)包含 PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(4)包含選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑、和抗-CD20 抗體。

[0096] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(3)包含 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、和 JAK-2 抑制劑。

[0097] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包

含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(3)包含磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(4)包含 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、和 JAK-2 抑制劑。

[0098] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(3)包含 PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(4)包含 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑、和 JAK-2 抑制劑。

[0099] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成

物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(3)包含選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體之組成物；及(4)包含 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、抗-CD20 抗體、和 JAK-2 抑制劑。

[0100] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(3)包含磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(4)包含選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體之組成物；及(5)包含 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制

劑、PI3K 抑制劑、抗-CD20 抗體、和 JAK-2 抑制劑。

[0101] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(3)包含 PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(4)包含選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體之組成物；及(5)包含 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑、抗-CD20 抗體、和 JAK-2 抑制劑。

[0102] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑和 BTK 抑制劑，而治療選自由下列所組成群組之癌症：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症

之鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma)、胰管腺癌 (PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌 (renal cell carcinoma)、肺癌 (lung carcinoma)、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌 (squamous cell cancer)、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌 (gastric cancer)、胃癌 (stomach cancer)、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群 (AIDS)-相關之癌症 (例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、膠質瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病 (ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤。

[0103] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成

物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(3)包含磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑和 PI3K 抑制劑，而治療選自由下列所組成群組之癌症：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、

套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0104] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(3)包含 PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑和 PI3K- δ 抑制劑，而治療選自由下列所組成群組之癌症：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨

髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0105] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(3)包含選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑和抗-CD20 抗體，而治療選自由下列所組成群組之癌症：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸

癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0106] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(3)包含磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(4)包含選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、和抗-CD20

抗體，而治療選自由下列所組成群組之癌症：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0107] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成

物；(3)包含 PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(4)包含選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑、和抗-CD20 抗體，而治療選自由下列所組成群組之癌症：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色

素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0108] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(3)包含 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑和 JAK-2 抑制劑，而治療選自由下列所組成群組之癌症：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管

腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0109] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(3)包含磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(4)包含 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、和 JAK-2 抑制劑，而治療選自由下列所組成群組之癌症：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽

癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0110] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(3)包含 PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；及(4)包含 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑、和 JAK-2 抑制劑，而治療選自由下

列所組成群組之癌症：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0111] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成

物；(3)包含選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體之組成物；及(4)包含 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、抗-CD20 抗體、和 JAK-2 抑制劑，而治療選自由下列所組成群組之癌症：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色

素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0112] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(3)包含磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(4)包含選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體之組成物；及(5)包含 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、抗-CD20 抗體、和 JAK-2 抑制劑，而治療選自由下列所組成群組之癌症：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽

癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0113] 在一種實施態樣中，本發明提供套組，其包含(1)包含週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(2)包含布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(3)包含 PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物；(4)包含選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體之組成物；及(5)包含 JAK-2 抑制劑或其醫

藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組成物。該等組成物通常為醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑、抗-CD20 抗體、和 JAK-2 抑制劑，而治療選自由下列所組成群組之癌症：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0114] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血

病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 CDK4/6 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0115] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K- δ 抑制劑、CDK4/6 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0116] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K- γ,δ 抑制劑、CDK4/6 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0117] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K- γ 抑制劑、CDK4/6 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0118] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K- γ 抑制劑、JAK-2 抑制劑、CDK4/6 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0119] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K- δ 抑制劑、JAK-2 抑制劑、CDK4/6 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0120] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血

病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K- γ,δ 抑制劑、JAK-2 抑制劑、CDK4/6 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0121] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0122] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K- γ 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0123] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K- δ 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0124] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K- γ,δ 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0125] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 JAK-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0126] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血

病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0127] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K- γ 抑制劑、JAK-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0128] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K- δ 抑制劑、JAK-2 抑制劑和 BTK 抑制劑。

[0129] 在實施態樣中，本發明提供治療個體的白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物共同投予治療有效量的 PI3K- γ,δ 抑制劑、JAK-2 抑制劑、和 BTK 抑制劑。

【圖式簡單說明】

[0130] 本發明的前述總結以及下列詳細說明，在連同所附圖式一起閱讀時將會更加瞭解。

[0131] 圖 1 例證 TMD8 瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤 (DLBCL) 細胞株對以式 (XVIII) 之 BTK 抑制劑(“測試之 Btk 抑制劑”)和式 (IX) 之 PI3K 抑制劑(“測試之 PI3K 抑制劑”)個別治療及以不同濃度的式 (XVIII) 和式 (IX)(“Btki+PI3Ki”)之組合治療的敏感性。在組合物中

的第一劑(BTK 抑制劑)之濃度及個別劑之濃度係於 x-軸給出，而與 BTK 抑制劑組合之添加的 PI3K 抑制劑之濃度係以圖標給出。

[0132] 圖 2 例證 MINO 套膜細胞淋巴瘤細胞對以式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“測試之 Btk 抑制劑”)和式(IX)之 PI3K 抑制劑(“測試之 PI3K 抑制劑”)個別治療及以不同濃度的式(XVIII)和式(IX)(“Btki+PI3Ki”)之組合治療的敏感性。在組合物中的第一劑(BTK 抑制劑)之濃度及個別劑之濃度係於 x-軸給出，而與 BTK 抑制劑組合之添加的 PI3K 抑制劑之濃度係以圖標給出。

[0133] 圖 3 例證式(XVIII)(“測試之 Btki”)和式(IX)(“測試之 PI3Ki”)在原發性套膜細胞淋巴瘤細胞中的增殖活性。將細胞的生存率百分比(“生存率%”，y-軸)相對於該或該等劑之濃度繪圖。單-劑 BTK(“測試之 Btki”)及 PI3K 抑制劑(“測試之 PI3Ki”)係和四個式(XVIII)與式(IX)(“(10 μ M)測試之 PI3Ki”、“(1.0 μ M)測試之 PI3Ki”、“(0.1 μ M)測試之 PI3Ki”、“(0.01 μ M)測試之 PI3Ki”)之組合物比較。

[0134] 圖 4 例證式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K 抑制劑之組合物在來自不同病患之原發性套膜細胞淋巴瘤細胞(MCL-1 至 MCL-5)中的交互作用指數。各代號表示從 10 μ M 至 0.1 nM 濃度。

[0135] 圖 5 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑組合時在某些細胞株中觀察到的協同

性。測試之細胞株包括 Maver-1(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞)、Jeko(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞)、CCRF(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)和 SUP-B15(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 6、圖 7、圖 8、及圖 9 給出。ED25、ED50、ED75 和 ED90 係指造成最大生物效應(增殖)之 25%、50%、75% 和 90%之有效劑量。

[0136] 圖 6 例證對測試之 Maver-1 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0137] 圖 7 例證對測試之 Jeko 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0138] 圖 8 例證對測試之 CCRF 細胞株(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0139] 圖 9 例證對測試之 SUP-B15 細胞株(B 淋巴母

細胞，急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0140] 圖 10 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Jeko(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞淋巴瘤)和 SU-DHL-4(激活之 B 細胞樣(activated B cell like, ABC)瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 11 及圖 12 給出。

[0141] 圖 11 例證對測試之 Jeko 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0142] 圖 12 例證對測試之 SU-DHL-4 細胞株(瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤，ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0143] 圖 13 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 CCRF(B 淋巴母細胞，急性淋巴

母細胞白血病)、SUP-B15(B 淋巴母細胞, 急性淋巴母細胞白血病)、JVM-2(前淋巴細胞白血病)、Ramos(伯基特氏淋巴瘤)和 Mino(套膜細胞淋巴瘤)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 14、圖 15、圖 16、及圖 17 給出。對 Ramos(伯基特氏淋巴瘤)未給出劑量效應曲線, 因為負斜率。

[0144] 圖 14 例證對測試之 CCRF 細胞株(B 淋巴母細胞, 急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0145] 圖 15 例證對測試之 SUP-B15 細胞株(B 淋巴母細胞, 急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0146] 圖 16 例證對測試之 JVM-2 細胞株(前淋巴細胞白血病)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0147] 圖 17 例證對測試之 Mino 細胞株(套膜細胞淋

巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0148] 圖 18 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Raji(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)、SU-DHL-1(DLBCL-ABC)和 Pfeiffer(濾泡性淋巴瘤)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 19、圖 20、及圖 21 給出。

[0149] 圖 19 例證對測試之 Raji 細胞株(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0150] 圖 20 例證對測試之 SU-DHL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0151] 圖 21 例證對測試之 Pfeiffer 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸

(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0152] 圖 22 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Ly1(生殖中心 B-細胞樣瀰漫型大型 B-細胞淋巴瘤, DLBCL-GCB)、Ly7(DLBCL-GCB)、Ly19(DLBCL-GCB)、SU-DHL-2(激活之 B-細胞樣瀰漫型大型 B-細胞淋巴瘤, DLBCL-ABC)和 DOHH2(濾泡性淋巴瘤, FL)。除了 Ly19 細胞株之外, 該等細胞株之劑量效應曲線係以圖 23、圖 24、圖 25、及圖 26 給出, 未繪出 Ly19 細胞株因為負斜率。

[0153] 圖 23 例證對測試之 Ly1 細胞株(DLBCL-GCB)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0154] 圖 24 例證對測試之 Ly7 細胞株(DLBCL-GCB)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0155] 圖 25 例證對測試之 DOHH2 細胞株(FL)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑

量”)以 μM 線性單位給出。

[0156] 圖 26 例證對測試之 SU-DHL-2 細胞株 (DLBCL-ABC) 使用組合給藥的式 (XVIII) 之 BTK 抑制劑 (“Inh.1”) 和式 (IX) 之 PI3K- δ 抑制劑 (“Inh.3”) 所獲得的劑量效應曲線。y-軸 (“效應”) 以 Fa (受影響之分率) 單位給出及 x-軸 (“劑量”) 以 μM 線性單位給出。

[0157] 圖 27 例證當式 (XVIII) 和式 (IX) 組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 U937 (組織細胞性淋巴瘤及/或骨髓)、K562 (白血病、骨髓及/或慢性骨髓性白血病)、Daudi (人類伯基特氏淋巴瘤) 和 SU-DHL-6 (DLBCL-GCB 及/或末梢 T-細胞淋巴瘤 (PTCL))。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 28、圖 29、圖 30、及圖 31 給出。

[0158] 圖 28 例證對測試之 U937 細胞株 (組織細胞性淋巴瘤及/或骨髓) 使用組合給藥的式 (XVIII) 之 BTK 抑制劑 (“Inh.1”) 和式 (IX) 之 PI3K- δ 抑制劑 (“Inh.3”) 所獲得的劑量效應曲線。y-軸 (“效應”) 以 Fa (受影響之分率) 單位給出及 x-軸 (“劑量”) 以 μM 線性單位給出。

[0159] 圖 29 例證對測試之 K562 細胞株 (白血病、骨髓及/或慢性骨髓性白血病) 使用組合給藥的式 (XVIII) 之 BTK 抑制劑 (“Inh.1”) 和式 (IX) 之 PI3K- δ 抑制劑 (“Inh.3”) 所獲得的劑量效應曲線。y-軸 (“效應”) 以 Fa (受影響之分率) 單位給出及 x-軸 (“劑量”) 以 μM 線性單位給出。

[0160] 圖 30 例證對測試之 Daudi 細胞株(人類伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0161] 圖 31 例證對測試之 SU-DHL-6 細胞株(DLBCL-GCB 及/或 PTCL)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0162] 圖 32 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 SU-DHL-6(DLBCL-GCB 或 PTCL)、TMD-8(DLBCL-ABC)、HBL-1(DLBCL-ABC)和 Rec-1(濾泡性淋巴瘤)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 34、圖 35、圖 36、及圖 37 給出。

[0163] 圖 33 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 SU-DHL-6(DLBCL-GCB 或 PTCL)、TMD-8(DLBCL-ABC)、HBL-1(DLBCL-ABC)和 Rec-1(濾泡性淋巴瘤)。顯示每個測試之組合物的所有對應之 CI，如以 x 軸所列示。

[0164] 圖 34 例證對測試之 SU-DHL-6 細胞株

(DLBCL-GCB 或 PTCL)細胞株使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0165] 圖 35 例證對測試之 TMD-8 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0166] 圖 36 例證對測試之 HBL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0167] 圖 37 例證對測試之 Rec-1 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“Inh.3”)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0168] 圖 38 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Maver-1(B 細胞淋巴瘤, 套膜細胞)、Jeko(B 細胞淋巴瘤, 套膜細胞)、SUP-

B15(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)和 CCRF(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 39、圖 40、圖 41、及圖 42 給出。

[0169] 圖 39 例證對測試之 Maver-1 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0170] 圖 40 例證對測試之 Jeko 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0171] 圖 41 例證對測試之 SUP-B15 細胞株(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0172] 圖 42 例證對測試之 CCRF 細胞株(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以

μM 線性單位給出。

[0173] 圖 43 例證當式 (XVIII) 之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。係顯示先前顯示於圖 38 之細胞株中的兩個細胞株的重複實驗，包括 SUP-B15(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)與 CCRF(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)。

[0174] 圖 44 例證當式 (XVIII) 之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 JVM-2(前淋巴細胞白血病)、Raji(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)、Ramos(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)和 Mino(套膜細胞淋巴瘤)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 45、圖 46、圖 47、及圖 48 給出。

[0175] 圖 45 例證對測試之 JVM-2 細胞株(前淋巴細胞白血病)使用組合給藥的式 (XVIII) 之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0176] 圖 46 例證對測試之 Raji 細胞株(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式 (XVIII) 之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給

出。

[0177] 圖 47 例證對測試之 Ramos 細胞株(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0178] 圖 48 例證對測試之 Mino 細胞株(套膜細胞淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0179] 圖 49 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Pfeiffer(濾泡性淋巴瘤)及 SU-DHL-1(DLBCL-ABC)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 50 及圖 51 給出。

[0180] 圖 50 例證對測試之 Pfeiffer 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0181] 圖 51 例證對測試之 SU-DHL-1 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑

(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0182] 圖 52 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 DOHH2(濾泡性淋巴瘤)、SU-DHL-1(DLBCL-ABC)、Ly1(DLBCL-GCB)、Ly7(DLBCL-GCB)、及 Ly19(DLBCL-GCB)。除了 Ly19 細胞株之外，該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 53、圖 54、圖 55、及圖 56 給出，未繪出 Ly19 細胞株因為負斜率。

[0183] 圖 53 例證對測試之 DOHH2 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0184] 圖 54 例證對測試之 SU-DHL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0185] 圖 55 例證對測試之 Ly1 細胞株(DLBCL-GCB)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量

效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0186] 圖 56 例證對測試之 Ly7 細胞株(DLBCL-GCB)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0187] 圖 57 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 U937(組織細胞性淋巴瘤)、Daudi(人類伯基特氏淋巴瘤)、及 K562(白血病、骨髓及/或慢性骨髓性白血病)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 58、圖 59、及圖 60 給出。

[0188] 圖 58 例證對測試之 U937 細胞株(組織細胞性淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0189] 圖 59 例證對測試之 Daudi 細胞株(人類伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0190] 圖 60 例證對測試之 K562 細胞株(白血病、骨

髓及 / 或慢性骨髓性白血病)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式式 XXX 之 JAK-2 抑制劑所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0191] 圖 61 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 SU-DHL-6(DLBCL-GCB 或 PTCL)、TMD-8(DLBCL-ABC)、HBL-1(DLBCL-ABC)和 Rec-1(濾泡性淋巴瘤)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 62、圖 63、圖 64、及圖 65 給出。

[0192] 圖 62 例證對測試之 SU-DHL-6 細胞株(DLBCL-GCB 或 PTCL)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0193] 圖 63 例證對測試之 TMD-8 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0194] 圖 64 例證對測試之 HBL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得

的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0195] 圖 65 例證對測試之 Rec-1 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.2”)(魯索替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0196] 圖 66 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(100-I)之 CDK4/6 抑制劑(帕布昔利布，標為“Inh.4”)組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Jeko(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞)、Maver-1(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞)、Pfeiffer(濾泡性淋巴瘤)、SU-DHL-1(DLBCL-ABC)、SU-DHL-2(DLBCL-ABC)、TMD-8(DLBCL-ABC)、HBL-1(DLBCL-ABC)、及 Raji(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)。

[0197] 圖 67 例證藉由以式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(100-I)之 CDK4/6 抑制劑(帕布昔利布，標為“Inh.4”)各者分開治療以及彼此組合治療而經調節之 SU-DHL-1 細胞株的劑量效應曲線。

[0198] 圖 68 例證藉由以式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式(100-I)之 CDK4/6 抑制劑(帕布昔利布，標為“Inh.4”)各者分開治療以及彼此組合治療而經調節之 SU-DHL-2 細胞株的劑量效應曲線。

[0199] 圖 69 例證藉由以式(XVIII)之 BTK 抑制劑

(“Inh.1”)和式(100-I)之 CDK4/6 抑制劑(帕布昔利布，標為“Inh.4”)各者分開治療以及彼此組合治療而經調節之 TMD-8 細胞株的劑量效應曲線。

[0200] 圖 70 例證藉由以式(XVIII)之 BTK 抑制劑 (“Inh.1”)和式(100-I)之 CDK4/6 抑制劑(帕布昔利布，標為“Inh.4”)各者分開治療以及彼此組合治療而經調節之 HBL-1 細胞株的劑量效應曲線。

[0201] 圖 71 例證藉由以式(XVIII)之 BTK 抑制劑 (“Inh.1”)和式(100-I)之 CDK4/6 抑制劑(帕布昔利布，標為“Inh.4”)各者分開治療以及彼此組合治療而經調節之 Jeko 細胞株的劑量效應曲線。

[0202] 圖 72 例證藉由以式(XVIII)之 BTK 抑制劑 (“Inh.1”)和式(100-I)之 CDK4/6 抑制劑(帕布昔利布，標為“Inh.4”)各者分開治療以及彼此組合治療而經調節之 Maver-1 細胞株的劑量效應曲線。

[0203] 圖 73 例證藉由以式(XVIII)之 BTK 抑制劑 (“Inh.1”)和式(100-I)之 CDK4/6 抑制劑(帕布昔利布，標為“Inh.4”)各者分開治療以及彼此組合治療而經調節之 Pfeiffer 細胞株的劑量效應曲線。

[0204] 圖 74 例證藉由以式(XVIII)之 BTK 抑制劑 (“Inh.1”)和式(100-I)之 CDK4/6 抑制劑(帕布昔利布，標為“Inh.4”)各者分開治療以及彼此組合治療而經調節之 Raji 細胞株的劑量效應曲線。

[0205] 圖 75 例證在原位胰臟癌模式中的腫瘤生長抑

制。將 15 毫克/公斤式(XVIII)之 BTK 抑制劑、15 毫克/公斤式(IX)之 PI3K 抑制劑(稱為“p110d”)、或兩種藥物之組合物經口給藥小鼠。顯示各個測試之單一劑及組合物相對於媒劑的統計 p-值(相對於零假設進行推定)。

[0206] 圖 76 例證經口給藥 15 毫克/公斤式(XVIII)之 BTK 抑制劑、15 毫克/公斤式(IX)之 PI3K 抑制劑、或兩種抑制劑之組合物對攜有胰臟腫瘤之小鼠中的骨髓腫瘤相關之巨噬細胞(TAM)的效應。

[0207] 圖 77 例證經口給藥 15 毫克/公斤式(XVIII)之 BTK 抑制劑、15 毫克/公斤式(IX)之 PI3K 抑制劑、或兩種抑制劑之組合物對攜有胰臟腫瘤之小鼠中的骨髓衍生之抑制細胞(MDSC)的效應。

[0208] 圖 78 例證經口給藥 15 毫克/公斤式(XVIII)之 BTK 抑制劑、15 毫克/公斤式(IX)之 PI3K 抑制劑、或兩種抑制劑之組合物對攜有胰臟腫瘤之小鼠中的調節性 T 細胞(Treg)的效應。

[0209] 圖 79 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(帕克替尼)組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 Mino(套膜細胞淋巴瘤)、Maver-1(B 淋巴細胞，套膜細胞淋巴瘤)、Raji(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)、JVM-2(前淋巴細胞白血病)、Daudi(人類伯基特氏淋巴瘤)、Rec-1(濾泡性淋巴瘤)、SUP-B15(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)、CCRF(B 淋巴母細胞，急性淋巴母細胞白血病)、及 SU-

DHL-4(DLBCL-ABC)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 80、圖 81、圖 82、圖 83、圖 84、圖 85、圖 86、圖 87、及圖 88 給出。

[0210] 圖 80 例證對測試之 Mino 細胞株(套膜細胞淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0211] 圖 81 例證對測試之 Maver-1 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0212] 圖 82 例證對測試之 Raji 細胞株(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0213] 圖 83 例證對測試之 JVM-2 細胞株(前淋巴細胞白血病)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響

之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0214] 圖 84 例證對測試之 Daudi 細胞株(人類伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0215] 圖 85 例證對測試之 Rec-1 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0216] 圖 86 例證對測試之 SUP-B15 細胞株(B 淋巴母細胞, 急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0217] 圖 87 例證對測試之 CCRF 細胞株(B 淋巴母細胞, 急性淋巴母細胞白血病)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0218] 圖 88 例證對測試之 SU-DHL-4 細胞株

(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0219] 圖 89 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(帕克替尼)組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 EB3(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)、CA46(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)、DB(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞淋巴瘤)、Pfeiffer(濾泡性淋巴瘤)、DOHH2(濾泡性淋巴瘤)、Namalwa(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)、JVM-13(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞淋巴瘤)、SU-DHL-1(DLBCL-ABC)、及 SU-DHL-2(DLBCL-ABC)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 90、圖 91、圖 92、圖 93、圖 94、圖 95、圖 96、圖 97、及圖 98 給出。

[0220] 圖 90 例證對測試之 EB3 細胞株(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0221] 圖 91 例證對測試之 CA46 細胞株(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受

影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0222] 圖 92 例證對測試之 DB 細胞株(B 細胞淋巴瘤, 套膜細胞淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0223] 圖 93 例證對測試之 Pfeiffer 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0224] 圖 94 例證對測試之 DOHH2 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0225] 圖 95 例證對測試之 Namalwa 細胞株(B 淋巴細胞, 伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0226] 圖 96 例證對測試之 JVM-13 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0227] 97 例證對測試之 SU-DHL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0228] 圖 98 例證對測試之 SU-DHL-2 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0229] 圖 99 例證當式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(帕克替尼)組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞包括 Jeko(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞淋巴瘤)、TMD-8(DLBCL-ABC)、SU-DHL6(DLBCL-GCB)、Ramos(人類伯基特氏淋巴瘤)、HBL-1(DLBCL-ABC)、SU-DHL-10(DLBCL-GCB)、OCI-Ly7(DLBCL-ABC)、及 OCI-Ly3(DLBCL-ABC)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 100、圖 101、圖 102、圖 103、

圖 104、圖 105、圖 106、及圖 107 給出。

[0230] 圖 100 例證對測試之 Jeko 細胞株(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0231] 圖 101 例證對測試之 TMD-8 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0232] 圖 102 例證對測試之 SU-DHL6 細胞株(DLBCL-GCB)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0233] 圖 103 例證對測試之 Ramos 細胞株(人類伯基特氏淋巴瘤)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0234] 圖 104 例證對測試之 HBL-1 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“Inh.1”)

和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0235] 圖 105 例證對測試之 SU-DHL-10 細胞株 (DLBCL-GCB)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑 (“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0236] 圖 106 例證對測試之 OCI-Ly7 細胞株 (DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑 (“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0237] 圖 107 例證對測試之 OCI-Ly3 細胞株 (DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XVIII)之 BTK 抑制劑 (“Inh.1”)和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(“Inh.4”)(帕克替尼)所獲得的劑量效應曲線。y-軸(“效應”)以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸(“劑量”)以 μM 線性單位給出。

[0238] 圖 108 例證在 ID8 同源原位卵巢癌模式中，媒劑對兩個時間點之通量的效應，作為與圖 109 相比較的控制組。

[0239] 圖 109 例證在 ID8 同源原位卵巢癌模式中，式(XVIII)之 BTK 抑制劑對兩個時間點之通量的效應，與圖 108 相比較。

[0240] 圖 110 例證在攜有腫瘤之小鼠中，與控制組(媒劑)相比較，以式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療的腫瘤反應與顯著減少的免疫抑制性腫瘤相關之淋巴細胞相互關聯。

[0241] 圖 111 例證在同源鼠科動物模式中，與控制組(媒劑)相比，以式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療減損 ID8 卵巢癌生長。

[0242] 圖 112 例證在攜有腫瘤之小鼠中，以式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療，會誘發與顯著減少的 B 細胞總量相互關聯的腫瘤反應。

[0243] 圖 113 例證在攜有腫瘤之小鼠中，以式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療，會誘發與顯著減少的 B 調節性細胞(Breg)相互關聯的腫瘤反應。

[0244] 圖 114 例證以式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療，會誘發與顯著減少的免疫抑制性腫瘤相關之 Treg 相互關聯的腫瘤反應。

[0245] 圖 115 例證以式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療，會誘發與增加的 CD8⁺ T 細胞相互關聯的腫瘤反應。

[0246] 圖 116 例證媒劑、式(XVIII)之 BTK 抑制劑、式(XVIII)之 BTK 抑制劑和吉西他濱(gemcitabine) (“Gem”)之組合物、及單獨的吉西他濱對腫瘤體積(以立方毫米測量)的效應。

[0247] 圖 117 例證式(XVIII)之 BTK 抑制劑、式(XVIII)之 BTK 抑制劑和吉西他濱 (“Gem”)之組合物、及

單獨的吉西他濱對 $CD8^+$ T 細胞量的效應，該量係以佔表現 T 細胞受體(CD3)之細胞百分比給出。

[0248] 圖 118 例證式(XVIII)之 BTK 抑制劑、式(XVIII)之 BTK 抑制劑和吉西他濱(“Gem”)之組合物、及單獨的吉西他濱對 $CD4^+$ 、 $CD25^+$ 和 $FoxP3^+$ T 調節性細胞(“Treg”)百分比的效應，係以佔表現 T 細胞受體(CD3)之細胞百分比給出。

[0249] 圖 119 例證式(XVIII)之 BTK 抑制劑、式(XVIII)之 BTK 抑制劑和吉西他濱(“Gem”)之組合物、及單獨的吉西他濱對 $CD11b^+$ 、 $LY6C^{low}$ 、 $F4/80^+$ 和 $Csf1r^+$ 腫瘤相關之巨噬細胞(“TAM”)百分比的效應，係以佔表現 T 細胞受體(CD3)之細胞百分比給出。

[0250] 圖 120 例證式(XVIII)之 BTK 抑制劑、式(XVIII)之 BTK 抑制劑和吉西他濱(“Gem”)之組合物、及單獨的吉西他濱對 $Gr1^+$ 和 $LY6C^{hi}$ 、 $F4/80^+$ 和 $Csf1r^+$ 骨髓衍生之抑制細胞(“MDSC”)百分比的效應，係以佔表現 T 細胞受體(CD3)之細胞百分比給出。

[0251] 圖 121 例證在沒有或有各種 BTK 抑制劑的存在下，以人類血小板灌注經雷射傷害小動脈的 VWF HA1 突變小鼠，其最大的血栓尺寸之代表性顯微照片和比較。代表性顯微照片呈對經雷射傷害之小動脈中最大的血栓尺寸之比較(顯示 $1 \mu M$ 濃度)給出。

[0252] 圖 122 例證在人源化小鼠雷射傷害模式中，藉由使用濃度 $1 \mu M$ 的三種 BTK 抑制劑的早期血栓動態之

活體內分析所獲得的定量比較。

[0253] 圖 123 例證測試之 BTK 抑制劑對血栓形成的效應。所使用的條件為 N=4，每一藥物 3 隻小鼠；抗凝劑 <math> < 2000 \mu\text{M}^2 </math>。在使用依魯替尼的研究中，以 560 毫克 QD 觀察到 48% 之 MCL 出血事件及以 420 毫克 QD 觀察到 63% 之 CLL 出血事件，其中出血事件被定義為硬膜下血腫、瘀斑、GI 出血或血尿。

[0254] 圖 124 例證測試之 BTK 抑制劑的濃度對血栓形成的效應。

[0255] 圖 125 例證式 XVIII(IC₅₀=1.15 μM)和式 XX-A(依魯替尼，IC₅₀=0.13 μM)之 GPVI 血小板凝集研究的結果。

[0256] 圖 126 例證式 XVIII 和式 XX-A(依魯替尼)之 GPVI 血小板凝集研究的結果。

[0257] 圖 127 例證在 KPC 胰臟癌模式中，式(XVIII)之單活性醫藥成分對腫瘤體積的治療效應。

[0258] 圖 128 例證腫瘤組織分析結果，其顯示在 KPC 胰臟癌模式中，以式(XVIII)治療係顯著降低免疫抑制性 TAM(CD11b⁺Ly6ClowF4/80⁺Csf1r⁺)。

[0259] 圖 129 例證腫瘤組織分析結果，其顯示在 KPC 胰臟癌模式中，以式(XVIII)治療係顯著降低免疫抑制性 MDSC(Gr1⁺Ly6Chi)。

[0260] 圖 130 例證腫瘤組織分析結果，其顯示在 KPC 胰臟癌模式中，以式(XVIII)治療係顯著降低免疫抑

制性 Treg(CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺)。

[0261] 圖 131 例證在 KPC 胰臟癌模式中，免疫抑制性 TAM、MDSC、及 Treg 之降低與 CD8⁺細胞之顯著增加相互關聯。

[0262] 圖 132 顯示使用 BTK 抑制劑之抗體依賴性 NK 細胞調介 INF- γ 釋放的活體外分析。為評估 NK 細胞功能，從健康末梢血液單核細胞分離出經純化 NK 細胞，並與經利妥昔單抗塗覆(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)之淋巴瘤細胞(DHL4)、或經群司珠單抗塗覆(trastuzumab-coated) (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)之 HER2+乳癌細胞(HER18)一起培養於 0.1 或 1 μM 依魯替尼或 1 μM 式(XVIII)中 4 小時，且收穫上清液並以酵素連結免疫吸附檢定法分析干擾素- γ (IFN- γ)。所有活體外實驗係進行三重複。標記定義如下： $*p = 0.018$ 、 $**p = 0.002$ 、 $***p = 0.001$ 。

[0263] 圖 133 顯示使用 BTK 抑制劑之抗體依賴性 NK 細胞調介去粒化之活體外分析。為評估 NK 細胞功能，從健康末梢血液單核細胞分離出經純化 NK 細胞，並與經利妥昔單抗塗覆(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)之淋巴瘤細胞(DHL4)、或經群司珠單抗塗覆(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)之 HER2+乳癌細胞(HER18)一起培養於 0.1 或 1 μM 依魯替尼或 1 μM 式(XVIII)中 4 小時，且分離並分析 NK 細胞之去粒化，其係藉由針對 CD107a 動員之流式細胞測量法。所有活體外實驗係進行三重複。標記定義如下： $*p = 0.01$ 、 $**p = 0.002$ 、 $***p = 0.003$ 、 $****p = 0.0005$ 。

[0264] 圖 134 顯示使用 Raji 細胞株，依魯替尼拮抗抗體依賴性 NK 細胞調介細胞毒性。NK 細胞毒性作為腫瘤細胞分解百分比係於鉻釋放測定法分析，其中純化之 NK 細胞與鉻標記 Raji 細胞於可變的利妥昔單抗濃度，以 25 : 1 之恆定效應子 : 標靶比以及依魯替尼(1 μ M)、式(II)(1 μ M)、或其他 ITK 備用 BTK 抑制劑 CGI-1746、inhibA(1 μ M)及 BGB-3111(“inhib B,” 1 μ M)培養 4 小時。所有活體外實驗係進行三重複。標記定義如下：*p = 0.001。

[0265] 圖 135 顯示圖 134 中所給最高利妥昔單抗濃度(“Ab”) (10 μ g/mL)的結果的總結。

[0266] 如同圖 134 中之 Raji 細胞，圖 136 顯示在原發性 CLL 細胞中依魯替尼拮抗抗體依賴性 NK 細胞調介細胞毒性。

[0267] 圖 137 例證式(XVIII) (標記為“BTK 抑制劑”)及依魯替尼之活體內效價。以增加藥物濃度胃管灌食小鼠並在一個時間點(給藥後 3h)犧牲小鼠。以 IgM 刺激 BCR 且活化記號 CD69 與 CD86 之表現藉由流式細胞測量法監控以測定 EC_{50} 。結果顯示式(XVIII)在抑制活化記號表現上比依魯替尼更有力。

[0268] 圖 138 例證式(XVIII) (標記為“BTK 抑制劑”)於 CLL 之臨床研究結果，其係以相比於 Byrd 等人之 *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 32-42 之圖 1A 中依魯替尼所報告之結果而顯示。結果顯示，相對於 BTK 抑制劑依魯替

尼，式(XVIII)之 BTK 抑制劑在絕對淋巴細胞計數(ALC)中造成遠遠較小之相對增加以遠遠較快之降低。於 BTK 抑制劑治療期間，最大直徑乘積之和(SPD)亦較以 BTK 抑制劑依魯替尼治療者更快速地降低。

[0269] 圖 139 顯示整體反應數據，係以 CLL 病患中增大之淋巴結的 SPD 做為式(XVIII)BTK 抑制劑劑量之函數顯示。

[0270] 圖 140 顯示在 CLL 病患中以 BTK 抑制劑依魯替尼或式(XVIII)BTK 抑制劑治療之無進展存活(PFS)的比較。依魯替尼之數據係取自 Byrd 等人之 *N. Engl. J. Med.* **2013**, 369, 32-42。係將以式(XVIII)治療至少 8 天之 CLL 病患包括進來。

[0271] 圖 141 顯示在 CLL 病患中以 BTK 抑制劑依魯替尼或式(XVIII)BTK 抑制劑治療之有風險病患數目的比較。係將以式(XVIII)治療至少 8 天之 CLL 病患包括進來。

[0272] 圖 142 顯示在展現 17p 缺失之 CLL 病患中以 BTK 抑制劑依魯替尼或式(XVIII)BTK 抑制劑治療之無進展存活(PFS)的比較。依魯替尼之數據係取自 Byrd 等人之 *N. Engl. J. Med.* **2013**, 369, 32-42。

[0273] 圖 143 顯示在展現 17p 缺失之 CLL 病患中以 BTK 抑制劑依魯替尼或式(XVIII)BTK 抑制劑治療之有風險病患數目的比較。依魯替尼之數據係取自 Byrd 等人之 *N. Engl. J. Med.* **2013**, 369, 32-42。係將以式(XVIII)治療

至少 8 天之 CLL 病患包括進來。

[0274] 圖 144 顯示於復發/難治 CLL 病患中，相對於依魯替尼，低劑量式(XVIII)之改善的 BTK 標靶佔用。

[0275] 圖 145 顯示於 28 天期間骨髓衍生之抑制細胞 (MDSC) (單核細胞)水平之改變%相對於週期 1 之第 28 天 (C1D28)ALC 改變%與趨勢線。

[0276] 圖 146 顯示於 28 天期間 MDSC(單核細胞)水平之改變%相對於週期 2 之第 28 天 (C2D28)ALC 改變%與趨勢線。

[0277] 圖 147 顯示於 28 天期間自然殺手(NK)細胞水平之改變%相對於週期 1 之第 28 天 (C2D28)ALC 改變%與趨勢線。

[0278] 圖 148 顯示於 28 天期間 NK 細胞水平之改變%相對於週期 2 之第 28 天 (C2D28)ALC 改變%與趨勢線。

[0279] 圖 149 將於 28 天期間 MDSC(單核細胞)水平之改變%及 NK 細胞水平之改變%相對於 ALC 改變%與 CD4⁺ T 細胞、CD8⁺ T 細胞、CD4⁺/CD8⁺ T 細胞比、NK-T 細胞、PD-1⁺ CD4⁺ T 細胞及 PD-1⁺ CD8⁺ T 細胞水平之改變%亦相對於週期 1 之第 28 天 (C1D28)ALC 改變%做比較。對 MDSC(單核細胞)水平之改變%及 NK 細胞水平之改變%顯示趨勢線。

[0280] 圖 150 將於 28 天期間 MDSC(單核細胞)水平之改變%及 NK 細胞水平之改變%相對於 ALC 改變%與 CD4⁺ T 細胞、CD8⁺ T 細胞、CD4⁺/CD8⁺ T 細胞比、NK-T

細胞、PD-1⁺ CD4⁺ T 細胞及 PD-1⁺ CD8⁺ T 細胞水平之改變%亦相對於週期 2 之第 28 天(C2D28)ALC 改變%做比較。對 MDSC(單核細胞)水平之改變%及 NK 細胞水平之改變%顯示趨勢線。

[0281] 圖 151 顯示圖 138 所呈示數據之更新。

[0282] 圖 152 顯示圖 144 所呈示數據之更新，且包括 BID 給藥結果。

[0283] 圖 153 例證具有 11p 缺失之病患的 PFS。

[0284] 圖 154 例證橫跨具有 11p 缺失及具有 17q 缺失但不具 11p 缺失之復發/難治病患的 PFS。

[0285] 圖 155 例證具有 17q 缺失但不具 11p 缺失之病患的 PFS。

[0286] 圖 156 例證來自復發/難治 CLL 病患之式(XVIII)臨床研究的更新 SPD 結果。

[0287] 圖 157 例證以式(XVIII)治療 CLL 病患導致增加之凋亡。

[0288] 圖 158 例證於以式(XVIII)治療之病患中所觀察到之 CXCL12 水平的減少。

[0289] 圖 159 例證於以式(XVIII)治療之病患中所觀察到之 CCL2 水平的減少。

[0290] 圖 160 例證對 MDSC 之 BTK 抑制性效應。

[0291] 圖 161 例證與 KrasLA2 非小細胞肺炎(NSCLC)模式一起使用之給藥圖解。

[0292] 圖 162 例證在 KrasL2 NSCLC 模式中，微電

腦斷層造影(微 CT)所評定之距基線腫瘤體積變化。

[0293] 圖 163 例證 KrasL2 NSCLC 模式中之 TAM，並指出式(XVIII)誘發與顯著減少的免疫抑制性腫瘤相關之 TAM 相互關聯的腫瘤反應。

[0294] 圖 164 例證 KrasL2 NSCLC 模式中之 MDSC，並指出式(XVIII)誘發與顯著減少的免疫抑制性腫瘤相關之 MDSC 相互關聯的腫瘤反應。

[0295] 圖 165 例證 KrasL2 NSCLC 模式中之 Treg，並指出式(XVIII)誘發與顯著減少的免疫抑制性腫瘤相關之 Treg 相互關聯的腫瘤反應。

[0296] 圖 166 例證 KrasL2 NSCLC 模式中之 CD8⁺ T 細胞。

[0297] 圖 167 例證在全血中，式(XVIII)、依魯替尼及 CC-292 透過 B 細胞受體抑制信號的活體外效價。

[0298] 圖 168 例證式(XVIII)及依魯替尼之活體外 EGF 受體磷酸化。

[0299] 圖 169 顯示腦穿透研究的結果，證實式(XVIII)跨越血腦障壁之意外結果。

[0300] 圖 170 例證當式(XXVIII-R)之 BTK 抑制劑(ONO-4059)和式(XVI)之 PI3K- δ 抑制劑(艾代拉里斯)組合時在某些細胞株中觀察到的協同性。測試之細胞株包括 TMD-8(DLBCL-ABC)、Mino(MCL)、RI-1(NHL)、DOHH-2(濾泡性淋巴瘤)、及 SU-DHL-6(DLBCL-GCB)。該等細胞株之劑量效應曲線係於圖 171、圖 172、圖 173、圖 174、

及圖 175 給出。

[0301] 圖 171 例證對測試之 TMD-8 細胞株(DLBCL-ABC)使用組合給藥的式(XXVIII-R)之 BTK 抑制劑(ONO-4059) ("Inh.6")和式(XVI)之 PI3K- δ 抑制劑(艾代拉里斯) ("Inh.7")所獲得的劑量效應曲線。y-軸("效應")以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸("劑量")以 μM 線性單位給出。

[0302] 圖 172 例證對測試之 Mino 細胞株(MCL)使用組合給藥的式(XXVIII-R)之 BTK 抑制劑(ONO-4059) ("Inh.6")和式(XVI)之 PI3K- δ 抑制劑(艾代拉里斯) ("Inh.7")所獲得的劑量效應曲線。y-軸("效應")以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸("劑量")以 μM 線性單位給出。

[0303] 圖 173 例證對測試之 RI-1 細胞株(NHL)使用組合給藥的式(XXVIII-R)之 BTK 抑制劑(ONO-4059) ("Inh.6")和式(XVI)之 PI3K- δ 抑制劑(艾代拉里斯) ("Inh.7")所獲得的劑量效應曲線。y-軸("效應")以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸("劑量")以 μM 線性單位給出。

[0304] 圖 174 例證對測試之 DOHH-2 細胞株(濾泡性淋巴瘤)使用組合給藥的式(XXVIII-R)之 BTK 抑制劑(ONO-4059) ("Inh.6")和式(XVI)之 PI3K- δ 抑制劑(艾代拉里斯) ("Inh.7")所獲得的劑量效應曲線。y-軸("效應")以 Fa(受影響之分率)單位給出及 x-軸("劑量")以

μM 線性單位給出。

[0305] 圖 175 例證對測試之 SU-DHL-6 細胞株 (DLBCL-GCB) 使用組合給藥的式 (XXVIII-R) 之 BTK 抑制劑 (ONO-4059) ("Inh.6") 和式 (XVI) 之 PI3K- δ 抑制劑 (艾代拉里斯) ("Inh.7") 所獲得的劑量效應曲線。y-軸 ("效應") 以 Fa (受影響之分率) 單位給出及 x-軸 ("劑量") 以 μM 線性單位給出。

【實施方式】

序列表簡單說明

[0306] SEQ ID NO : 1 為抗 CD20 單株抗體利妥昔單抗之重鏈胺基酸序列。

[0307] SEQ ID NO : 2 為抗 CD20 單株抗體利妥昔單抗之輕鏈胺基酸序列。

[0308] SEQ ID NO : 3 為抗 CD20 單株抗體阿托珠單抗之重鏈胺基酸序列。

[0309] SEQ ID NO : 4 為抗 CD20 單株抗體阿托珠單抗之輕鏈胺基酸序列。

[0310] SEQ ID NO : 5 為抗 CD20 單株抗體奧法木單抗之可變重鏈胺基酸序列。

[0311] SEQ ID NO : 6 為抗 CD20 單株抗體奧法木單抗之可變輕鏈胺基酸序列。

[0312] SEQ ID NO : 7 為抗 CD20 單株抗體奧法木單抗之 Fab 片段重鏈胺基酸序列。

[0313] SEQ ID NO : 8 為抗 CD20 單株抗體奧法木單抗之 Fab 片段輕鏈胺基酸序列。

[0314] SEQ ID NO : 9 為抗 CD20 單株抗體維妥珠單抗之重鏈胺基酸序列。

[0315] SEQ ID NO : 10 為抗 CD20 單株抗體維妥珠單抗之輕鏈胺基酸序列。

[0316] SEQ ID NO : 11 為抗 CD20 單株抗體托西莫單抗之重鏈胺基酸序列。

[0317] SEQ ID NO : 12 為抗 CD20 單株抗體托西莫單抗之輕鏈胺基酸序列。

[0318] SEQ ID NO : 13 為抗 CD20 單株抗體易貝莫單抗之重鏈胺基酸序列。

[0319] SEQ ID NO : 14 為抗 CD20 單株抗體易貝莫單抗之輕鏈胺基酸序列。

[0320] 除非另有其他定義，否則在本文所使用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬技術領域者共同瞭解的相同意義。所有於本文中引述的專利和公開案係通過將其整體引用方式併入於本文中。

[0321] 如本文所使用之術語“共同投予”、“共同投予”、“與...組合投予”及“與...組合投予”包含將二或更多種活性劑投予個體，使得兩種活性劑及/或彼之代謝物在相同的時間存在於個體中。共同投予包括以分開的組成物同時投予、在不同的時間以分開的組成物投予、或以其中有二或更多種活性劑存在的組成物投予。

[0322] 術語“有效量”或“治療有效量”係指足以實現所欲應用(包含但不限於疾病治療)的如本文所述之化合物或化合物之組合物的量。治療有效量可取決於所欲應用(試管內或活體內)或正治療的個體和疾病狀況(例如，個體的體重、年齡和性別)、疾病狀況的嚴重性，投予方式等等而改變，其可由一般熟習本技術領域者輕易地決定。該術語亦適用於在標靶細胞中誘發特別反應的劑量(例如，減少血小板黏附和/或細胞遷移)。特定的劑量係取決於所選擇之特別化合物、遵循之給藥方案，化合物是否與其他的化合物組合投予、給藥時程、欲投予之組織及其中載送化合物的物理輸送系統而改變。

[0323] 如本文所使用之術語“治療效應”包含如本文所述之治療性利益及/或預防性利益。預防性效應包括延遲或消除疾病或病況的出現，延遲或消除疾病或病況症候的發作，減緩，停止或逆轉疾病或病況的進展，或該等之任何組合。

[0324] 術語“醫藥上可接受之鹽”係指從本技術中已知的各種有機和無機相對離子所衍生之鹽。醫藥上可接受之酸加成鹽可以無機酸和有機酸形成。可衍生出鹽之無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。可衍生出鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸和水楊酸。醫藥上可接受之鹼加成鹽

可以無機鹼和有機鹼形成。可衍生出鹽之無機鹼包括例如鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳和鋁。可衍生出鹽之有機鹼包括例如一級、二級和三級胺，經取代之胺(包括天然出現的經取代之胺)、環胺和鹼性離子交換樹脂。特定的實例包括異丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺和乙醇胺。在選定的實施態樣中，醫藥上可接受之鹼加成鹽係選自銨、鉀、鈉、鈣和鎂鹽。術語“共晶體”係指一種從許多本技術中已知的共晶體形成者衍生之分子複合物。不像鹽，共晶體通常不涉及共晶體與藥物間之氫轉移，而是涉及分子間交互作用，例如共晶體形成者與藥物間之氫鍵結，芳環堆積，或分散力。

[0325] “醫藥上可接受之載劑”或“醫藥上可接受之賦形劑”意欲包括任何及所有的溶劑、分散介質、包膜、抗菌劑和抗真菌劑、等滲和吸收延遲劑、及惰性成分。用於活性醫藥成分的此等醫藥上可接受之載劑或醫藥上可接受之賦形劑為本技術中所熟知。除非任何習知的醫藥上可接受的載體或醫藥上可接受的賦形劑與活性藥物成分不相容，否則其在本發明的治療組合物使用是預期的。額外的活性醫藥成分(諸如其他藥物)亦可併入所述之組成物及方法中。

[0326] “前藥”意欲說明在生理條件下或藉由溶劑分解可轉化成本文所述之生物活性化合物的化合物。因此，術語“前藥”係指醫藥上可接受之生物活性化合物的前驅物。當投予個體時，前藥可能無活性，但是在活體內

轉化成活性化合物，例如藉由水解。前藥化合物時常在哺乳動物生物體中提供溶解性、組織相容性或延遲釋放的優點(參見例如 Bundgaard, H.之 *Design of Prodrugs* (1985) (Elsevier, Amsterdam))。術語“前藥”亦意欲包括任何經共價鍵結之載劑，當投予個體時，其於活體內釋放活性化合物。如本文所述之活性化合物的前藥可藉由以下列方式修改存在於活性化合物中的官能基而製得：修改物以慣例操作或於活體內被分裂會得到活性母體化合物。前藥包括例如其中羥基、胺基或巯基與任何基團鍵結之化合物，當活性化合物的前藥投予哺乳動物個體時，該鍵結分裂而分別形成游離羥基、游離胺基或游離巯基。前藥的實例物包括但不限於醇之乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物、羧酸的各種酯衍生物、或在活性化合物中的胺官能基之乙醯胺、甲醯胺和苯甲醯胺衍生物。

[0327] 如本文所使用，術語“彈頭”或“彈頭基”係指存在於本發明之化合物上之官能基，其中該官能基能夠共價鍵結至存在於標靶蛋白質之口袋中的胺基酸殘基(例如半胱胺酸，賴胺酸，組胺酸或其他能夠被共價修改之殘基)，藉此不可逆地抑制該蛋白。

[0328] 術語“活體內”係指發生在個體體內的事件。

[0329] 術語“試管內”係指發生在個體體外的事件。試管內檢定法包含其中使用活或死細胞之基於細胞的檢定法及亦可包含其中沒有使用完整細胞的無細胞檢定

法。

[0330] 除非另有其他陳述，否則本文所描述之化學結構意欲包括僅有一或多個同位素富化之原子的存在而不同的化合物。例如，其中一或多個氫原子經氘或氚替代或其中一或多個碳原子經 ^{13}C -或 ^{14}C -富化之碳替代的化合物係在本發明的範圍內。

[0331] 當本文使用範圍來說明例如物理或化學性質時，諸如重量或化學式，則意欲包括在範圍及特定實施態樣內的所有組合及子組合。當提及數字或數字範圍時，則術語“約”的使用意指所提及之數字或數字範圍為實驗變異性範圍內(或在統計實驗誤差範圍內)的近似值，且因此可改變數字或數字範圍。變量通常為與所述數字或數字範圍相差從 0%至 15%，較佳為從 0%至 10%，更佳為從 0%至 5%。術語“包含 (comprising)” (及相關術語，諸如“包含 (comprise)”或“包含 (comprises)”或“具有 (having)”或“包括 (including)”包括諸如“由...所組成”或“基本上由...所組成”所述特徵的物質、方法 (method) 或製程 (process) 之任何組成的實施態樣的那些實施態樣。

[0332] “烷基”係指僅由碳及氫原子所組成，不含有不飽和，具有從 1 至 10 個碳原子的直鏈或支鏈烴基團 (亦即 (C_{1-10}) 烷基或 C_{1-10} 烷基)。每當其於本文出現時，數字範圍 (諸如“1 至 10”) 係指在給定範圍內的每一整數，例如“1 至 10 個碳原子”意指烷基可由 1 個碳原子、2 個碳原子、3 個碳原子等等到最多且包括 10 個碳原子所組

成，雖然定義亦意欲涵蓋其中沒有明確標定數字範圍而出現的術語“烷基”。典型的烷基包括但不以任何方式限制為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。烷基部分可藉由單鍵連接至分子的其餘部分，諸如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(Pr)、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)和 3-甲基己基。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則烷基視需要地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、
 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、
 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、
 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、
 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、
 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2)、或 $PO_3(R^a)_2$ ，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0333] “烷基芳基”係指-(烷基)芳基，其中芳基和烷基係如本文所揭示，且其視需要地經被描述為分別適合於芳基和烷基之取代基中之一或多者取代。

[0334] “烷基雜芳基”係指-(烷基)雜芳基，其中雜

芳基和烷基係如本文所揭示，且其視需要地經被描述為分別適合於芳基和烷基之取代基中之一或多者取代。

[0335] “烷基雜環烷基”係指-(烷基)雜環基，其中烷基和雜環烷基係如本文所揭示，且其視需要地經被描述為分別適合於雜環烷基和烷基之取代基中之一或多者取代。

[0336] “烯烴”部分係指由至少兩個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵所組成的基團，及“炔烴”部分係指由至少兩個碳原子及至少一個碳-碳參鍵所組成的基團。烷基部分(不論為飽和或不飽和)可為支鏈，直鏈或環狀。

[0337] “烯基”係指僅由碳及氫原子所組成，含有至少一個雙鍵，且具有從2至10個碳原子的直鏈或支鏈烴基團(亦即(C₂₋₁₀)烯基或C₂₋₁₀烯基)。每當其於本文出現時，數字範圍(諸如“2至10”)係指在給定範圍內的每一整數，例如“2至10個碳原子”意指烯基可由2個碳原子、3個碳原子等等到最多且包括10個碳原子所組成。烯基部分可藉由單鍵連接至分子的其餘部分，諸如乙烯基(亦即乙烯基(vinyl))，丙-1-烯基(亦即烯丙基)，丁-1-烯基，戊-1-烯基和戊-1,4-二烯基。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則烯基視需要地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、

-OC(O)N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、
 -N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂、
 -N(R^a)S(O)_tR^a(其中 t 為 1 或 2)、-S(O)_tOR^a(其中 t 為 1 或 2)
 、-S(O)_tN(R^a)₂(其中 t 為 1 或 2)、或 PO₃(R^a)₂，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0338] “烯基-環烷基”係指-(烯基)環烷基，其中烯基和環烷基係如本文所揭示，且其視需要地經被描述為分別適合於烯基和環烷基之取代基中之一或多者取代。

[0339] “炔基”係指僅由碳及氫原子所組成，含有至少一個參鍵，且具有從 2 至 10 個碳原子的直鏈或支鏈烴基團(亦即(C₂₋₁₀)炔基或 C₂₋₁₀炔基)。每當其於本文出現時，數字範圍(諸如“2至10”)係指在給定範圍內的每一整數，例如“2至10個碳原子”意指炔烯基可由 2 個碳原子、3 個碳原子等等到最多且包括 10 個碳原子所組成。炔基可藉由單鍵連接至分子的其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則炔基視需要地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂、

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

[0340] “炔基-環烷基”係指-(炔基)環烷基，其中炔基和環烷基係如本文所揭示，且其視需要地經被描述為分別適合於炔基和環烷基之取代基中之一或多者取代。

[0341] “甲醛”係指-(C=O)H基。

[0342] “羧基”係指-(C=O)OH基。

[0343] “氰基”係指-CN基。

[0344] “環烷基”係指僅含有碳及氫，且可為飽和或部分不飽和的單環或多環基團。環烷基包括具有從 3 至 10 個環原子的基團(亦即(C₃₋₁₀)環烷基或C₃₋₁₀環烷基)。每當其於本文出現時，數字範圍(諸如“3至10”)係指在給定範圍內的每一整數，例如“3至10個碳原子”意指環烷基可由 3 個碳原子等等到最多且包括 10 個碳原子所組成。環烷基的例證實例包括但不限於下列部分：環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、降莖基及類似者。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則環烷基視需要地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$

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

[0345] “環烷基-烯基”係指-(環烷基)烯基，其中環烷基和烯基係如本文所揭示，且其視需要地經被描述為分別適合於環烷基和烯基之取代基中之一或多者取代。

[0346] “環烷基-雜環烷基”係指-(環烷基)雜環烷基，其中環烷基和雜環烷基係如本文所揭示，且其視需要地經被描述為分別適合於環烷基和雜環烷基之取代基中之一或多者取代。

[0347] “環烷基-雜芳基”係指-(環烷基)雜芳基，其中環烷基和雜芳基係如本文所揭示，且其視需要地經被描述為分別適合於環烷基和雜芳基之取代基中之一或多者取代。

[0348] 術語“烷氧基”係指-O-烷基基團，經由氧連接至母體結構的包括從 1 至 8 碳原子的直鏈、支鏈或環狀構形及彼之組合。實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙氧基和環己氧基。“低碳烷氧基”係指含有 1 至 6 個碳原子的烷氧基。

[0349] 術語“經取代之烷氧基”係指其中烷基成分

經取代之烷氧基(亦即-O-(經取代之烷基))。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則烷氧基之烷基部分視需要地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、或 $PO_3(R^a)_2$ ，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0350] 術語“烷氧基羰基”係指經由羰基碳連接的式(烷氧基)(C=O)-之基團，其中烷氧基具有指出的碳原子數目。因此， (C_{1-6}) 烷氧基羰基為經由其氧連接至羰基連結基的具有從1至6碳原子的烷氧基。“低碳烷氧基羰基”係指其中烷氧基為低碳烷氧基的烷氧基羰基。

[0351] 術語“經取代之烷氧基羰基”係指基團(經取代之烷基)-O-C(O)-，其中基團係經由羰基官能度連接至母體結構。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則烷氧基羰基的烷基部分視需要地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵

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

[0352] “醯基” 係指(烷基)-C(O)-、(芳基)-C(O)-、(雜芳基)-C(O)-、(雜烷基)-C(O)-和(雜環烷基)-C(O)-基團，其中基團係經由羰基官能度連接至母體結構。若 R 基團為雜芳基或雜環烷基，則雜環或鏈原子對鏈或環原子的總數目有貢獻。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則醯基的烷基、芳基或雜芳基部分視需要地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2)、或 $PO_3(R^a)_2$ ，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基

、雜芳基或雜芳基烷基。

[0353] “醯氧基”係指 $R(C=O)O$ -基團，其中“R”為如本文所述之烷基、芳基、雜芳基、雜烷基或雜環烷基。若R基團為雜芳基或雜環烷基，則雜環或鏈原子對鏈或環原子的總數目有貢獻。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則醯氧基的“R”視需要地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)、或 $PO_3(R^a)_2$ ，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0354] “胺基”或“胺”係指 $-N(R^a)_2$ 基團，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，除非在說明書中另有其他具體的陳述。當 $-N(R^a)_2$ 基團具有除了氫以外的兩個 R^a 取代基時，該等取代基可與氮原子組合形成4、5、6或7員環。例如， $-N(R^a)_2$ 意欲包括但不限於1-吡咯啉基和4-嗎啉基。除非在說明書中另有其他

具體的陳述，否則胺基視需要地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2)、或 $PO_3(R^a)_2$ ，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0355] 術語“經取代之胺基”亦指分別如上所述之基團 $-NHR^d$ 及 NR^dR^d 的 N-氧化物。N-氧化物可藉由以例如過氧化氫或間-氯過氧苯甲酸處理對應之胺基而製得。

[0356] “醯胺”或“醯胺基”係指具有式 $-C(O)N(R)_2$ 或 $-NHC(O)R$ 之化學部分，其中 R 係選自由下列所組成之群組：氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)和雜脂環基(經由環碳鍵結)，各部分本身可視需要地經取代。醯胺的 $-N(R)_2$ 中之 R_2 可視需要地與其連接的氮一起形成 4、5、6 或 7 員環。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則醯胺基視需要地獨立經一或多個如本文所述用於烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基之取代基取代。醯胺可為連接至本文所述之化合物的胺基酸或肽分

子，從而形成前藥。製造此等醯胺的程序及特定基團為那些熟習本技術領域者所知且可於開創性來源中輕易地發現，諸如 Greene 與 Wuts 之 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999，其通過將其整體引用方式併入於本文中。

[0357] “芳族”或“芳基”或“Ar”係指具有6至10個環原子的芳族基團(例如，C₆-C₁₀芳族或C₆-C₁₀芳基)，其具有至少一個具有共軛pi電子系統的環，其為碳環(例如，苯基、萘基和蒽基)。自經取代之苯衍生物所形成且具有自由價於環原子上的二價基團被命名為經取代之伸苯基。藉由從具有自由價的碳原子移除一個氫原子而自以“-基(-yl)”為名字末端的單價多環烴基所衍生之二價基團係以“亞(-idene)”加在對應之單價基團的名字中而命名，例如具有兩個連接點的蒽基被稱為亞蒽基。每當其於本文出現時，數字範圍(諸如“6至10”)係指在給定範圍內的每一整數，例如“6至10個環原子”意指芳基可由6個環原子、7個環原子等等到最多且包括10個環原子所組成。該術語包括單環狀或稠合環多環狀(亦即共享相鄰的環原子對之環)基團。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則芳基部分視需要地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、

-OC(O)N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、
 -N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂
 、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中 t 為 1 或 2)、-S(O)_tOR^a(其中 t 為 1 或 2)
 、-S(O)_tN(R^a)₂(其中 t 為 1 或 2)、或 PO₃(R^a)₂，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0358] “芳烷基”或“芳基烷基”係指(芳基)烷基，其中芳基和烷基係如本文所揭示，且其視需要地經被描述為分別適合於芳基和烷基之取代基中之一或多者取代。

[0359] “酯”係指式-COOR之化學基團，其中R係選自由下列所組成之群組：烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)和雜脂環基(經由環碳鍵結)。製造此等酯的程序及特定基團為那些熟習本技術領域者所知且可於開創性來源中輕易地發現，諸如 Greene 與 Wuts 之 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999，其通過將其整體引用方式併入於本文中。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則酯基視需要地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂、-N(R^a)S(O)_tR^a (其

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

[0360] “氟烷基”係指經一或多個如上文所定義之氟基團取代的如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及類似者。氟烷基的烷基部分可視需要地經取代，如上文就烷基所定義。

[0361] “鹵基”、“鹵化物”或“鹵素”意欲指為氟基、氯基、溴基或碘基。術語“鹵烷基”、“鹵烯基”、“鹵炔基”及“鹵烷氧基”包括經一或多個鹵基或經其組合取代之烷基、烯基、炔基及烷氧基結構。例如，術語“氟烷基”及“氟烷氧基”分別包括其中鹵基為氟的鹵烷基及鹵烷氧基。

[0362] “雜烷基”、“雜烯基”及“雜炔基”係指視需要地經取代之烷基、烯基及炔基，且具有一或多個選自除了碳以外的原子之骨架鏈原子，例如氧、氮、硫、磷或彼之組合。可給定數字範圍，例如 C_1-C_4 雜烷基，其係指鏈總長度，其在此實例中為 4 個原子長度。雜烷基可經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氟基、硝基、酮基、硫酮基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$

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

[0363] “雜烷基芳基” 係指 -(雜烷基)芳基，其中雜烷基和芳基係如本文所揭示，且其視需要地經被描述為分別適合於雜烷基和芳基之取代基中之一或多者取代。

[0364] “雜烷基雜芳基” 係指 -(雜烷基)雜芳基，其中雜烷基和雜芳基係如本文所揭示，且其視需要地經被描述為分別適合於雜烷基和雜芳基之取代基中之一或多者取代。

[0365] “雜烷基雜環烷基” 係指 -(雜烷基)雜環烷基，其中雜烷基和雜環烷基係如本文所揭示，且其視需要地經被描述為分別適合於雜烷基和雜環烷基之取代基中之一或多者取代。

[0366] “雜烷基環烷基” 係指 -(雜烷基)環烷基，其中雜烷基和環烷基係如本文所揭示，且其視需要地經被描述為分別適合於雜烷基和環烷基之取代基中之一或多者取代。

[0367] “雜芳基” 或 “雜芳族” 或 “HetAr” 係指 5 至 18 員芳族基團(例如， C_5 - C_{13} 雜芳基)，其包括一或多個

選自氮、氧和硫的環雜原子且其可為單環、雙環、三環或四環的環系統。每當其於本文出現時，數字範圍(諸如“5至18”)係指在給定範圍內的每一整數，例如“5至18個環原子”意指雜芳基可由5個環原子、6個環原子等等到最多且包括18個環原子所組成。藉由從具有自由價的原子移除一個氫原子而自以“-基(-yl)”為名字末端的單價雜芳基所衍生之二價基團係以“亞(-idene)”加在對應之單價基團的名字中而命名，例如具有兩個連接點的吡啶基被稱為亞吡啶基。含N-之“雜芳族”或“雜芳基”部分係指其中環的骨架原子中之至少一者為氮原子的芳族基團。多環狀雜芳基可經稠合或未經稠合。將雜芳基中的雜原子視需要地氧化。將一個或多個氮原子(若存在)視需要地四級化。雜芳基可經由環的任何原子連接至分子的其餘部分。雜芳基的實例包括但不限於氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并二噁茂基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧庚環基、苯并[b][1,4]噁吡基、1,4-苯并二噁烷基、苯并蔡並呋喃基、苯并噁唑基、苯并二噁茂基、苯并二氧雜環己二烯基、苯并噁唑基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基(benzothieryl) (苯并噻吩基(benzothiophenyl))、苯并噻吩並[3,2-d]噻啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑並[1,2- α]吡啶基、呋唑基、噻吩基、環戊二烯並[d]噻啶基、6,7-二氫-5H-環戊二烯並[4,5]噻吩並[2,3-d]噻啶基、5,6-二氫苯

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

[0368] 經取代之雜芳基亦包括經一或多個氧化物($-O-$)取代基取代之環系統，諸如吡啶基 N-氧化物。

[0369] “雜芳基烷基”係指具有連接至如本文所述之伸烷基部分的如本文所述之芳基部分的部分，其中經由伸烷基連接至分子的其餘部分。

[0370] “雜環烷基”係指穩定的 3 至 18 員非芳族環基團，其包含 2 至 12 個碳原子及從 1 至 6 個選自氮、氧和硫的雜原子。每當其於本文出現時，數字範圍(諸如“3 至 18”)係指在給定範圍內的每一整數，例如“3 至 18 個環原子”意指雜環烷基可由 3 個環原子、4 個環原子等等到最多且包括 18 個環原子所組成。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則雜環烷基單環、雙環、三環或四環狀環系統，其可包括稠合或橋連環系統。可將雜環烷基中的雜原子視需要地氧化。將一個或多個氮原子(若存在)視需要地四級化。雜環烷基為部分飽和或完全飽和。雜環烷基可經由環的

任何原子連接至分子的其餘部分。此等雜環烷基的實例包括但不限於二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噁唑啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-酮哌啶基、2-酮哌啉基、2-酮吡咯啉基、噁唑啉基、哌啶基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡唑啉基、吡啶基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫吡喃基、硫代嗎啉基、硫雜嗎啉基、1-酮基-硫代嗎啉基和1,1-二酮基硫代嗎啉基。除非在說明書中另有其他具體的陳述，否則雜環烷基部分視需要地經一或多個取代基取代，該取代基獨立為：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、硝基、酮基、硫酮基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2)、或 $PO_3(R^a)_2$ ，其中每個 R^a 獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

[0371] “雜環烷基”亦包括雙環狀環系統，其中一個非芳族環(通常具有 3 至 7 個環原子)含有至少 2 個碳原子以及 1 至 3 個獨立地選自氧、硫和氮以及包含前述雜原子中之至少一者的組合的雜原子；而另一個環(通常具有 3

至 7 個環原子)視需要地含有 1 至 3 個獨立地選自氧、硫和氮的雜原子，且不為芳族。

[0372] “硝基”係指 $-\text{NO}_2$ 基團。

[0373] “氧雜”係指 $-\text{O}-$ 基團。

[0374] “酮基”係指 $=\text{O}$ 基團。

[0375] “異構物”為具有相同的分子式之不同的化合物。“立體異構物”為僅原子於空間中之排列方式不同的異構物-亦即具有不同的立體化學構形。“鏡像異構物”為一對彼此不可重疊的鏡像之立體異構物。一對鏡像異構物以 1:1 的混合物為“消旋性”混合物。在適當處使用術語“(±)”標定消旋性混合物。“非鏡像異構物”為具有至少兩個不對稱原子但是彼此不為鏡像的立體異構物。絕對立體化學係根據 Cahn-Ingold-Prelog 之 R-S 系統明確指定。當一化合物為純鏡像異構物，當化合物為純鏡像異構物時，則可以(R)或(S)明確指定在各手性碳的立體化學。絕對構形未知的經離析之化合物可取決於其在鈉 D 線波長下使平面偏振光旋轉方向(右旋或左旋)而標定(+)或(-)。本文所述之某些化合物含有一或多個不對稱中心且因此可造成鏡像異構物、非鏡像異構物及可以絕對立體化學的角度定義為(R)或(S)的其他立體異構物型式。本發明的化學實體、醫藥組成物及方法意謂著包括所有可能的此等異構物，包括消旋性混合物、光學純型式及中間混合物。光學活性(R)及(S)異構物可使用手性合成組元或手性試劑製備或使用習知的技術離析。當本文所述之化合物含有烯

烴雙鍵或其他的幾何不對稱中心時且除非另有其他指定，則意欲使化合物包括 *E* 及 *Z* 幾何異構物二者。

[0376] 如本文所使用之“鏡像異構物純度”係指特定的鏡像異構物相對於其他鏡像異構物存在的相對量，以百分比表示。例如，若可能具有 (*R*)-或 (*S*)-異構物構形的化合物係以消旋性混合物存在，則關於 (*R*)-或 (*S*)-異構物之鏡像異構物純度為約 50%。若該化合物具有一種異構物型式超越其他型式，例如 80%之 (*S*)-異構物及 20%之 (*R*)-異構物，則化合物關於 (*S*)-異構物型式的鏡像異構物純度為 80%。化合物的鏡像異構物純度可以本技術中已知的許多方式測定，包括但不限於使用手性載體之層析術、偏振光旋轉之旋光測量、使用手性位移試劑之核磁共振光譜術 (該試劑包括但不限於含有手性複合物的鑰系元素或 Pirkle 試劑)、或使用手性化合物 (諸如莫舍 (Mosher) 氏酸) 的化合物衍化作用，接著以層析術或核磁共振光譜術。

[0377] 在較佳的實施態樣中，鏡像異構物性富化組成物具有關於每單位質量的治療效用大於該組成物之消旋性混合物的效價。鏡像異構物可藉由那些熟習本技術領域者已知的方法而自混合物分離，該方法包括手性高壓液相層析術 (HPLC) 及手性鹽的形成和結晶；或較佳的鏡像異構物可藉由不對稱合成法而製得。參見例如，Jacques 等人之 *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；E. L. Eliel 之 *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY,

1962)；以及 E. L. Eliel 與 S. H. Wilen 之 Stereochemistry of Organic Compounds (Wiley-Interscience, New York, 1994)。

[0378] 如本文所使用之術語“鏡像異構性富化”及“非消旋性”係指其中一個鏡像異構物的重量百分比大於在消旋性組成物之對照混合物中的一個鏡像異構物之量(例如，大於以重量計 1:1)的組成物。例如，(S)-鏡像異構物之鏡像異構性富化製劑意指相對於(R)-鏡像異構物而具有大於 50 重量%(諸如至少 75 重量%，或諸如至少 80 重量%)之(S)-鏡像異構物的化合物製劑。在一些實施態樣中，富化可為實質上大於 80 重量%，提供“實質上鏡像異構性富化”或“實質上非消旋性”製劑，其係指相對於其他鏡像異構物而具有至少 85 重量%(諸如至少 90 重量%或諸如至少 95 重量%)之一個鏡像異構物的組成物製劑。術語“鏡像異構性純”或“實質上鏡像異構性純”係指包含至少 98 重量%之單一種鏡像異構物及少於 2%相反鏡像異構物的組成物。

[0379] “部分”係指分子的特定區段或官能基。化學部分常為嵌入或附加至分子的經辨識之化學實體。

[0380] “互變異構物”為藉由互變異構化而相互轉化之結構上不同的異構物。“互變異構化”為異構化形式且包括質子轉移或質子位移互變異構化，其被視為是酸-鹼化學之子集。“質子轉移互變異構化”或“質子位移互變異構化”涉及經常以單鍵與相鄰雙鍵之互換的鍵級變化

而伴隨之質子遷移。在互變異構化可行時(例如，在溶液中)，可達成互變異構物之化學平衡。互變異構化的實例為酮-烯醇互變異構化。酮-烯醇互變異構化的特定實例為戊烷-2,4-二酮與 4-羥基戊-3-烯-2-酮互變異構物的相互轉化。互變異構化的另一實例為酚-酮互變異構化。酚-酮互變異構化的特定實例為吡啶-4-醇與吡啶-4(1*H*)-酮互變異構物的相互轉化。

[0381] “脫離基或原子”為在選定的反應條件將自起始材料分裂的任何基團或原子，因此促進在特定位置上的反應。此等基團的實例包括鹵素原子和甲磺醯氧基、對-硝基苯磺醯氧基和甲苯磺醯氧基，除非另有其他指定。

[0382] “保護基”意欲指為選擇性阻斷在多官能性化合物中的一或多個反應性位置之基團，使得化學反應可選擇性地在另一未保護之反應性位置上進行，且接著保護基可在選擇性反應完成之後輕易地移除。各種保護基揭示於例如 T. H. Greene 和 P. G. M. Wuts 之 *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999)* 中。

[0383] “溶劑合物”係指與醫藥上可接受之溶劑中的一或多個分子物理締結之化合物。

[0384] “經取代”意指述及之基團可連接一或多個單獨且獨立地選自例如下列之額外基團、基或部分：醯基、烷基、烷基芳基、環烷基、芳烷基、芳基、碳水化合物、碳酸基團(carbonate)、雜芳基、雜環烷基、羥基、烷

氧基、芳氧基、巯基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵基、羰基、酯、硫羰基、異氰酸基團、硫代氰酸基團、異硫代氰酸基團、硝基、酮基、過鹵烷基和過氟烷基、磷酸基團 (phosphate)、矽基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、亞磺基 (sulfoxyl)、磺酸酯基團 (sulfonate)、尿素及胺基，包括經單和二取代之胺基及彼等經保護之衍生物。取代基本身可經取代，例如環烷基取代基本身可在其環碳中之一或多者上具有鹵化物取代基。術語“視需要地經取代”意指以特定的基團、基或部分進行視需要的取代。

[0385] “硫基 (sulfanyl)” 係指包括 -S-(視需要地經取代之烷基)、-S-(視需要地經取代之芳基)、-S-(視需要地經取代之雜芳基) 和 -S-(視需要地經取代之雜環烷基) 之基團。

[0386] “亞磺醯基” 係指包括 -S(O)-H、-S(O)-(視需要地經取代之烷基)、-S(O)-(視需要地經取代之胺基)、-S(O)-(視需要地經取代之芳基)、-S(O)-(視需要地經取代之雜芳基) 和 -S(O)-(視需要地經取代之雜環烷基) 之基團。

[0387] “磺醯基” 係指包括 -S(O₂)-H、-S(O₂)-(視需要地經取代之烷基)、-S(O₂)-(視需要地經取代之胺基)、-S(O₂)-(視需要地經取代之芳基)、-S(O₂)-(視需要地經取代之雜芳基) 和 -S(O₂)-(視需要地經取代之雜環烷基) 之基團。

[0388] “磺醯胺基 (Sulfonamidyl)” 或 “磺醯胺基 (sulfonamido)” 係指 -S(=O)₂-NRR 基團，其中每個 R 係獨

立地選自由下列所組成之群組：氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)和雜脂環基(經由環碳鍵結)。在 $-S(=O)_2-NRR$ 之 $-NRR$ 中的 R 基團可與彼等連接的氮一起形成 4、5、6 或 7 員環。磺醯胺基視需要地經分別就烷基、環烷基、芳基、雜芳基所述之取代基中之一或多者取代。

[0389] “亞磺基”係指 $-S(=O)_2OH$ 基團。

[0390] “磺酸酯基團”係指 $-S(=O)_2-OR$ 基團，其中 R 係選自由下列所組成之群組：烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)和雜脂環基(經由環碳鍵結)。磺酸酯基團視需要地在 R 上經分別就烷基、環烷基、芳基、雜芳基所述之取代基中之一或多者取代。

[0391] 本發明化合物亦包括那些化合物的晶型及非晶型形式，包括例如化合物的多形體、假多形體、溶劑合物、水合物、非溶劑化多形體(包括無水物)、構形多形體和非晶型形式，以及彼等之混合物。“晶型形式”和“多形體”意欲包括化合物的所有晶型及非晶型形式，包括例如多形體、假多形體、溶劑合物、水合物、非溶劑化多形體(包括無水物)、構形多形體和非晶型形式，以及彼等之混合物，除非提及特別的晶型及非晶型形式。

化合物的共同投予

[0392] 本發明的實施態樣為包含 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑和 JAK-2 抑制劑之組合物的組成物，諸如醫藥組成

物。另一實施態樣為含有調配成分開的醫藥組成物的 BTK 抑制劑、及/或 JAK-2 抑制劑之套組，該等組成物經調配用於共同投予。

[0393] 本發明的另一實施態樣為治療個體的疾病或病況之方法，特別為個體的過度增殖性病症，如白血病、淋巴瘤或實體腫瘤癌症，該方法包含對需要該治療之個體共同投予治療有效量的 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、及/或 JAK-2 抑制劑之組合物。包含組合物之醫藥組成物及套組二者皆用於治療此等疾病或病況

[0394] 在範例性實施態樣中，實體腫瘤癌症係選自由下列所組成之群組：乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉癌和胃癌。

[0395] 在範例性實施態樣中，白血病係選自由下列所組成之群組：急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、B 細胞慢性淋巴細胞白血病(B-CLL)、和慢性淋巴白血病(CLL)。

[0396] 在範例性實施態樣中，淋巴瘤係選自由下列所組成之群組：伯基特氏淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、濾泡型淋巴瘤、無痛 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤、組織細胞性淋巴瘤、活化 B 細胞樣瀰漫型大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL-ABC)、生髮中心 B 細胞樣瀰漫型大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL-GCB)、及瀰漫型大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)。

[0397] 在較佳的實施態樣中，PI3K 抑制劑為 PI3K- γ 抑制劑。

[0398] 在另一較佳的實施態樣中，PI3K 抑制劑為 PI3K- δ 抑制劑。

[0399] 在另一較佳的實施態樣中，PI3K 抑制劑為 PI3K- γ,δ 抑制劑。

[0400] 在另一較佳的實施態樣中，PI3K 抑制劑為選擇性 PI3K 抑制劑。

[0401] 在特別佳的實施態樣中，PI3K 抑制劑為 PI3K- δ 抑制劑。此 PI3K- δ 抑制劑更佳為式 VIII 化合物，甚至更佳為式 IX 化合物。

[0402] BTK 抑制劑較佳為式 XVII 化合物，甚至更佳為式 XVIII 化合物。

[0403] 在一個特定的實施態樣中，PI3K 抑制劑為 PI3K- δ 抑制劑而 BTK 抑制劑為式 XVII 化合物，甚至更佳為式 XVIII 化合物。在特別佳的實施態樣中，PI3K 抑制劑為式 IX 化合物而 BTK 抑制劑為式 XVIII 化合物。該等抑制劑中之一或二者亦可呈醫藥上可接受之鹽形式。

[0404] 該組合物可以本技術中已知的任何途徑投予。在範例性實施態樣中，PI3K 抑制劑(其較佳地選自由下列所組成之群組：PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑和 PI3K- γ,δ 抑制劑)和 BTK 抑制劑之組合物係經口、靜脈內、肌肉內、腹膜內、皮下或經皮方式投予。在一個實施態樣中，以注射投予。

[0405] 在範例性實施態樣中，PI3K 抑制劑(其較佳地選自由下列所組成之群組：PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制

劑和 PI3K- γ,δ 抑制劑)係呈醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、複合物、衍生物、前藥(諸如酯或磷酸酯)或共晶體之形式。

[0406] 在實施態樣中，BTK 抑制劑係呈醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、複合物、衍生物、前藥(諸如酯或磷酸酯)或共晶體之形式。

[0407] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑係呈醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、複合物、衍生物、前藥(諸如酯或磷酸酯)或共晶體之形式。

[0408] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑(其較佳地選自由下列所組成之群組：PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑和 PI3K- γ,δ 抑制劑)係在 BTK 抑制劑投予之前投予至個體。

[0409] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑(其較佳地選自由下列所組成之群組：PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑和 PI3K- γ,δ 抑制劑)係與 BTK 抑制劑投予同時投予。

[0410] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑(其較佳地選自由下列所組成之群組：PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑和 PI3K- γ,δ 抑制劑)係在 BTK 抑制劑投予之後投予個體。

[0411] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑係在該 BTK 抑制劑投予前投予至個體。

[0412] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑係與該 BTK 抑制劑投予同時投予。

[0413] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑係在該 BTK 抑制劑投予後投予至個體。

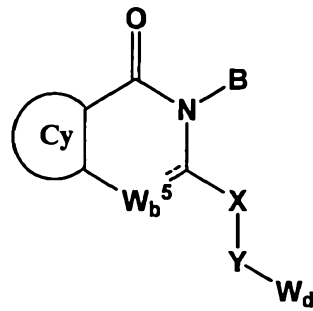
[0414] 在實施態樣中，BTK 抑制劑、JAK-2 抑制劑、及 PI3K 抑制劑(其較佳地選自由下列所組成之群組：PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑和 PI3K- γ,δ 抑制劑)係同時投予。

[0415] 在實施態樣中，個體為哺乳動物。在實施態樣中，個體為人類。在實施態樣中，個體為哺乳動物，諸如犬，貓或馬。

PI3K 抑制劑

[0416] PI3K 抑制劑可為任何本領域已知 PI3K 抑制劑。特定言之，PI3K 抑制劑為下列段落中更詳細說明的 PI3K 抑制劑中之一。其較佳為選自由下列所組成之群組的 PI3K 抑制劑：PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑和 PI3K- γ,δ 抑制劑。在一個特定的實施態樣中，其為 PI3K- δ 抑制劑。在較佳的實施態樣中，其為式 IX 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

[0417] 在範例性實施態樣中，PI3K 抑制劑(其較佳地可選自由下列所組成之群組：PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑和 PI3K- γ,δ 抑制劑)為選自美國專利案號 8,193,182 和 8,569,323 及美國專利申請案公開號 2012/0184568 A1、2013/0344061 A1 和 2013/0267521 A1 中所揭示之結構的化合物，這些案子之揭示內容係藉由引用方式併入本文。在範例性實施態樣中，PI3K 抑制劑為式(I)化合物：



式 (I)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

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

W_b^5 為 CR^8 、 CHR^8 或 N；

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

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

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

X 為 $-(CH(R^9))_z-$ ；

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

z 為 1、2、3 或 4 之整數；

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

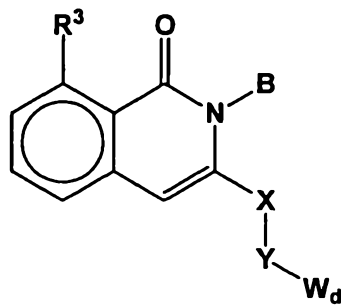
每個 R^5 獨立為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、烷氧基、醯胺基、胺基、醯基、醯氧基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

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

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

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

[0418] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑、PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑或 PI3K- γ,δ 抑制劑為式 (I-1) 化合物：

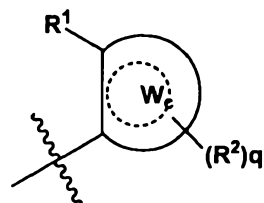


式 (I-1)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，

其中：

B 為式 (II) 之部分：



式 (III) ；

W_c 為芳基、雜芳基、雜環烷基或環烷基；

q 為 0、1、2、3 或 4 之整數；

X 為鍵或 $-(CH(R^9))_z-$ ，且 z 為 1、2、3 或 4 之整數；

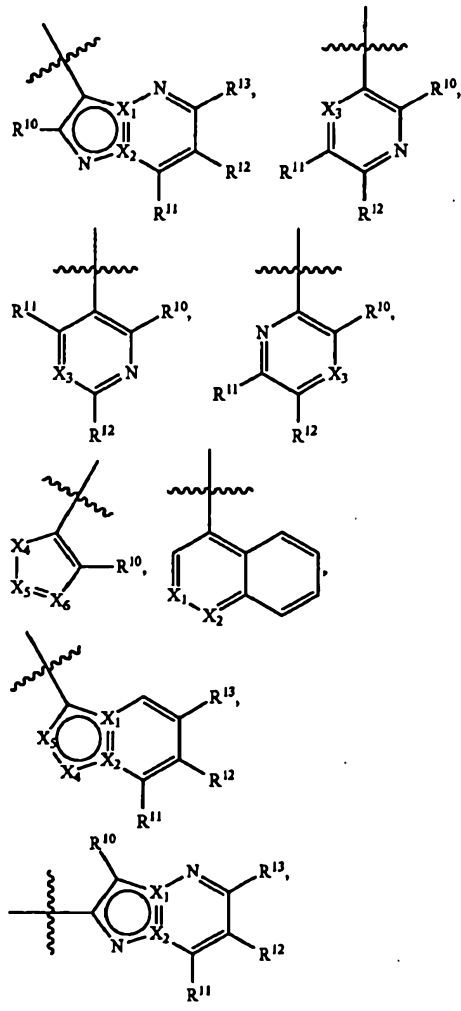
Y 為鍵、 $-N(R^9)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、

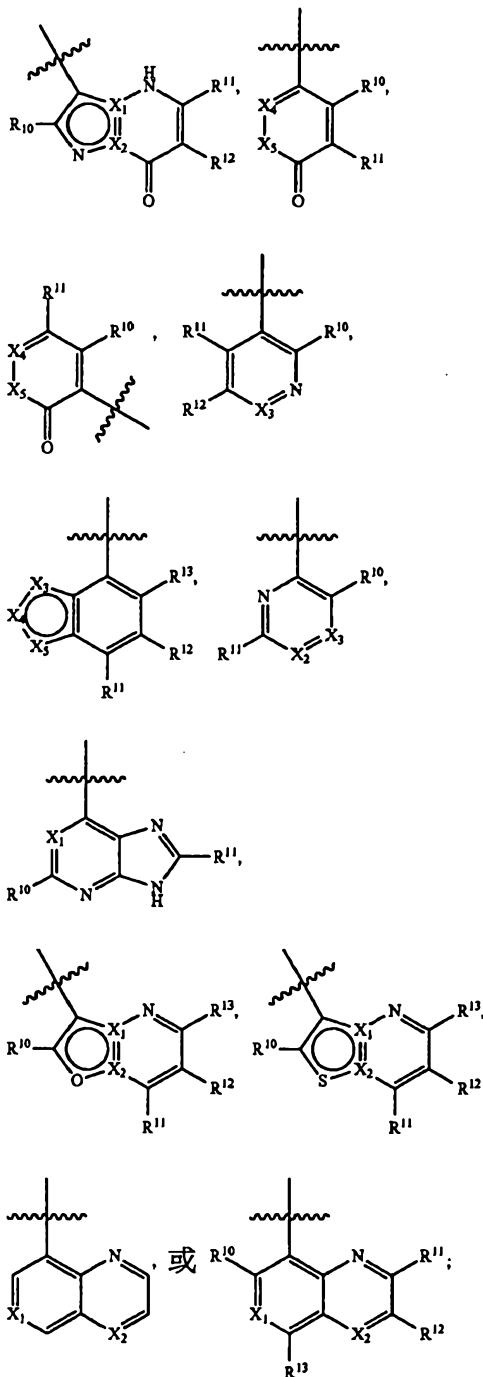
$-C(=O)-$ 、 $-C(=O)(CHR^9)_z-$ 、 $-N(R^9)-C(=O)-$ 、

$-N(R^9)-C(=O)NH-$ 或 $-N(R^9)C(R^9)_2-$ ；

z 為 1、2、3 或 4 之整數；

W_d 為：





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

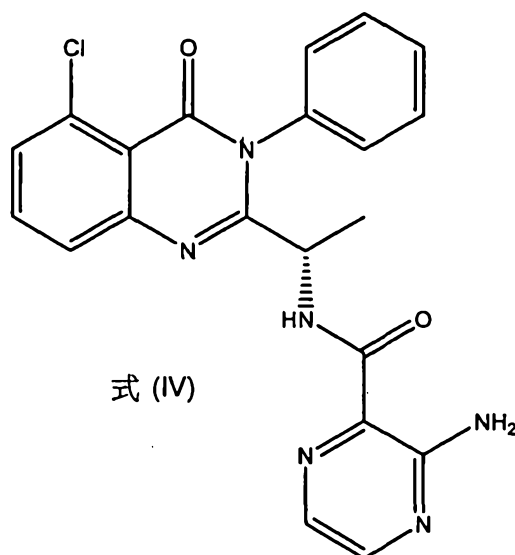
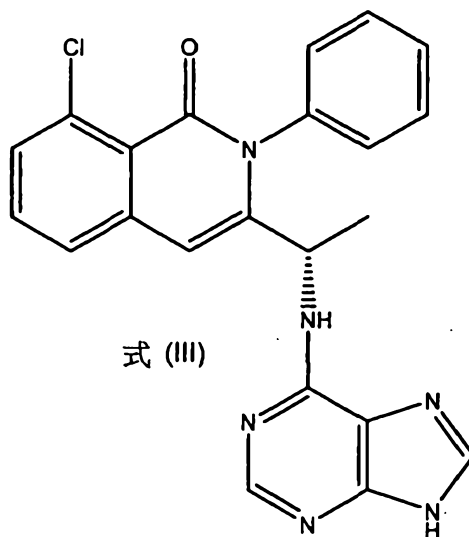
R^1 為氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯胺基、烷氧羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基或硝基；

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

或硝基； R^3 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、醯胺基、烷氧羰基、磺醯胺基、鹵基、氰基、羥基或硝基；及

各情況的 R^9 獨立為氫、烷基或雜環烷基。

[0419] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑、PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑或 PI3K- γ,δ 抑制劑為式 (III) 或式 (IV) 化合物：

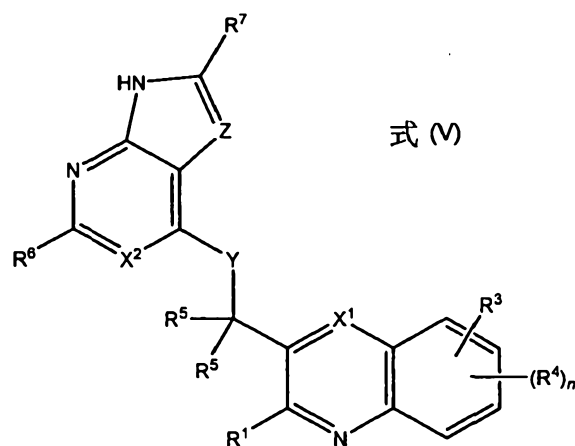


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0420] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑、PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑或 PI3K- γ,δ 抑制劑為(S)-3-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)乙基)-8-氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0421] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑、PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑、或 PI3K- γ,δ 抑制劑為(S)-3-胺基-N-(1-(5-氯-4-酮基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)吡啶-2-甲醯胺，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0422] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為選自美國專利案號 8,193,199 和 8,586,739 中所揭示之結構的化合物，其之揭示內容係通過引用併入本文。在實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為式(V)化合物：



或任何其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

X^1 為 C(R^9)或 N；

X^2 為 C(R_{10})或 N；

Y 為 N(R^{11})、O 或 S；

Z 為 CR^8 或 N ;

n 為 0、1、2 或 3 ;

R^1 為直接鍵結或含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但含有不大於 1 個 O 或 S 原子的經氧連結之飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子經 0、1 或 2 個酮基或硫酮基取代，其中該環經 0 或 1 個 R^2 取代基取代，且該環另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、 (C_{1-4}) 烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 $O(C_{1-4})$ 鹵烷基、 NHC_{1-4} 、 $N((C_{1-4})\text{烷基})(C_{1-4})$ 烷基和 (C_{1-4}) 鹵烷基；

R^2 係選自鹵基、 (C_{1-4}) 鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-O(C_{2-6})$ 烷基 NR^aR^a 、 $-O(C_{2-6})$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $OS(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^a(C_{2-6})$ 烷基 NR^aR^a 及 $-NR^a(C_{2-6})$ 烷基 OR^a ；或 R^2 係選自 (C_{1-6}) 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基、雜環、 $-((C_{1-3})\text{烷基})$ 雜芳基、 $-((C_{1-3})\text{烷基})$ 雜環、 $-O((C_{1-3})\text{烷基})$ 雜芳基、 $-O((C_{1-3})\text{烷基})$ 雜環、 $-NR^a((C_{1-3})\text{烷基})$ 雜芳基、 $-NR^a((C_{1-3})\text{烷基})$ 雜環、 $-(C_{1-3})$ 烷基)苯基、 $-O((C_{1-3})\text{烷基})$ 苯基及 $-NR^a((C_{1-3})\text{烷基})$ 苯基，全部該等基

團皆經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：(C₁₋₄)鹵烷基、O(C₁₋₄)烷基、Br、Cl、F、I 和 (C₁₋₄)烷基；

R³ 係選自 H、鹵基、(C₁₋₄)鹵烷基、氰基、硝基、
 -C(=O)R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、
 -OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R²、
 -O(C₂₋₆)烷基 NR^aR^a、-O(C₂₋₆)烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、
 -S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、
 -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、
 -N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、
 -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^a、-N(R^a)S(=O)₂NR^aNR^aR^a、
 -NR^a(C₂₋₆)烷基 OR^a、(C₁₋₆)烷基、苯基、苯甲基、雜芳基
 和雜環，其中該等 (C₁₋₆)烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和
 雜環另外經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：(C₁₋₆)
 鹵烷基、O(C₁₋₆)烷基、Br、Cl、F、I 和 (C₁₋₆)烷基；

R⁴ 在各情況中獨立為鹵基、硝基、氰基、(C₁₋₄)烷基、
 O(C₁₋₄)烷基、O(C₁₋₄)鹵烷基、NH(C₁₋₄)烷基 N((C₁₋₄)
 烷基)(C₁₋₄)烷基或 (C₁₋₄)鹵烷基；

R⁵ 在各情況中獨立為氫、鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₄)鹵
 烷基、或經 1、2 或 3 個選自鹵基、氰基、OH、O(C₁₋₄)烷
 基、(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₃)鹵烷基、O(C₁₋₄)烷基、NH₂、NHC₁₋₄)
 烷基、N(C₁₋₄)烷基)C₁₋₄)烷基之取代基取代之 (C₁₋₆)烷基；
 或兩個 R⁵ 基團一起形成經 0、1、2 或 3 個選自下列之取
 代基取代之 C₃₋₆ 螺烷基：鹵基、氰基、OH、O(C₁₋₄)烷
 基、(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₃)鹵烷基、O(C₁₋₄)烷基、NH₂、

NH(C₁₋₄)烷基、N((C₁₋₄)烷基)(C₁₋₄)烷基；

R⁶ 係選自 H、鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₄)鹵烷基、氰基、硝基、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、
-C(=NR^a)NR^aR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、
-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、
-S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a；

R⁷ 係選自 H、鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₄)鹵烷基、氰基、硝基、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、
-C(=NR^a)NR^aR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、
-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、
-S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a；

R⁸ 係選自 H、(C₁₋₆)鹵烷基、Br、Cl、F、I、OR^a、
NR^aR^a、(C₁₋₆)烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中
該等(C₁₋₆)烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、
1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：(C₁₋₆)鹵烷基、O(C₁₋₆)
烷基、Br、Cl、F、I 及 (C₁₋₆)烷基；

R⁹ 係選自 H、鹵基、(C₁₋₄)鹵烷基、氰基、硝基、
-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^aC(=NR^a)NR^aR^a、
-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a、
-O(C₂₋₆)烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、
-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、
-S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a、NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、
-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(O)NR^aR^aN(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、
-N(R^a)S(=O)₂R^a、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^a(C₂₋₆)烷基 NR^aR^a、

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

及 $-NR^a(C_{2-6})$ 烷基 OR^a ;

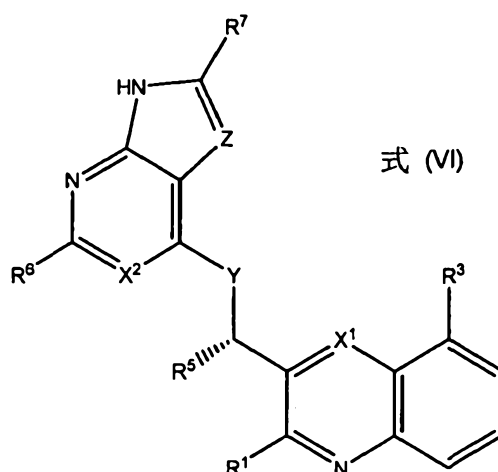
R^{10} 係 H、 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 鹵烷基、氰基、硝基、 CO_2R^a 、 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $S(=O)_2R^b$ 或 $S(=O)_2NR^aR^a$;

R^{11} 為 H 或 (C_{1-4}) 烷基 ;

R^a 在各情況中獨立為 H 或 R^b ; 且

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

[0423] 在另一實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為式 (VI) 化合物：



或任何其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

X^1 為 $C(R^9)$ 或 N ;

X^2 為 $C(R^{10})$ 或 N ;

Y 為 $N(R^{11})$ 、O 或 S ;

Z 為 CR⁸ 或 N；

R¹ 為直接鍵結或含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但含有不大於 1 個 O 或 S 原子的經氧連結之飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子經 0、1 或 2 個酮基或硫酮基取代，其中該環經 0 或 1 個 R² 取代基取代，且該環另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、(C₁₋₄)烷基、O(C₁₋₄)烷基、O(C₁₋₄)鹵烷基、(NHC₁₋₄)烷基、N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄)烷基和(C₁₋₄)鹵烷基；

R² 係選自鹵基、(C₁₋₄)鹵烷基、氰基、硝基、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a、-O(C₂₋₆)烷基 NR^aR^a、-O(C₂₋₆)烷基 OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^a、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^a(C₂₋₆) 烷基 NR^aR^a 及 -NR^a(C₂₋₆) 烷基 OR^a；或 R² 係選自(C₁₋₆)烷基、苯基、苯甲基、雜芳基、雜環、-((C₁₋₃)烷基)雜芳基、-((C₁₋₃)烷基)雜環、-O((C₁₋₃)烷基)雜芳基、-O((C₁₋₃)烷基)雜環、-NR^a((C₁₋₃)烷基)雜芳基、-NR^a((C₁₋₃)烷基)雜環、-((C₁₋₃)烷基)苯基、-O((C₁₋₃)烷基)苯基及 -NR^a(C₁₋₃ 烷基)苯基，全部該等基團皆經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：

(C₁₋₄)鹵烷基、O(C₁₋₄)烷基、Br、Cl、F、I及(C₁₋₄)烷基；

R³係選自H、鹵基、(C₁₋₄)鹵烷基、氰基、硝基、
 -C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、C(=O)NR^aR^aC(=NR^a)NR^aR^a、-OR^a、
 -OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a、
 -O(C₂₋₆)烷基NR^aR^a、-O(C₂₋₆)烷基OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、
 -S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、
 -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a、
 NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、
 -N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^a、
 -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^a(C₂₋₆)烷基OR^a、(C₁₋₆)烷基、苯
 基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等(C₁₋₆)烷基、苯
 基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經0、1、2或3個選自下
 列之取代基取代：(C₁₋₆)鹵烷基、O(C₁₋₆)烷基、Br、Cl、
 F、I和(C₁₋₆)烷基；

R⁵在各情況中獨立為氫、鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₄)鹵
 烷基、或經1、2或3個選自鹵基、氰基、OH、O(C₁₋₄)烷
 基、(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₃)鹵烷基、O(C₁₋₄)烷基、NH₂、NHC₁₋₄)
 烷基、N(C₁₋₄)烷基)C₁₋₄)烷基之取代基取代之(C₁₋₆)烷基；
 或兩個R⁵基團一起形成經0、1、2或3個選自下列之取
 代基取代之C₃₋₆螺烷基：鹵基、氰基、OH、O(C₁₋₄)烷
 基、(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₃)鹵烷基、O(C₁₋₄)烷基、NH₂、
 (NHC₁₋₄)烷基、N((C₁₋₄)烷基)(C₁₋₄)烷基；

R⁶係選自H、鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₄)鹵烷基、氰
 基、硝基、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、

-C(=NR^a)NR^aR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、
 -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、
 -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a；

R⁷ 係選自 H、鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₄)鹵烷基、氰基、硝基、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、
 -C(=NR^a)NR^aR^a、-S(=O)R^aS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、
 -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、
 -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a；

R⁸ 係選自 H、(C₁₋₆)鹵烷基、Br、Cl、F、I、OR^a、
 NR^aR^a、(C₁₋₆)烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等(C₁₋₆)烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、
 1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：(C₁₋₆)鹵烷基、O(C₁₋₆)
 烷基、Br、Cl、F、I 及 (C₁₋₆)烷基；

R⁹ 係選自 H、鹵基、(C₁₋₄)鹵烷基、氰基、硝基、
 -C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、
 -OR^a、-OC(=O)R^a、OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a、
 -O(C₂₋₆)烷基 NR^aR^a、-O(C₂₋₆)烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、
 -S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、
 -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a、
 -NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、
 -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^a、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、
 -NR^a(C₂₋₆)烷基 NR^aR^a、-NR^a(C₂₋₆)烷基 OR^a、(C₁₋₆)烷基、
 苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等(C₁₋₆)烷基、苯基、
 苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、1、2 或 3 個選自下

列之取代基取代：鹵基、(C₁₋₄)鹵烷基、氰基、硝基、
 -C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、
 -OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a、
 -O(C₂₋₆)烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、
 -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、
 -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a、NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、
 -N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、
 -N(R^a)S(=O)₂R^a、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^a(C₂₋₆)烷基 NR^a、
 -NR^a(C₂₋₆)烷基 OR^a；或 R⁹ 為含有 0、1、2、3 或 4 個選自
 N、O 和 S 之原子但含有不大於 1 個 O 或 S 原子的飽和、
 部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效
 碳原子經 0、1 或 2 個酮基或硫酮基取代，其中該環經
 0、1、2、3 或 4 個選自下列之取代基取代：鹵基、(C₁₋₄)
 鹵烷基、氰基、硝基、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、
 -C(=NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、
 -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a、-O(C₂₋₆)烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、
 -S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、
 -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a、
 -NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、
 -N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^a、
 -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^a(C₂₋₆)烷基 NR^aR^a 及 -NR^a(C₂₋₆)烷
 基 OR^a；

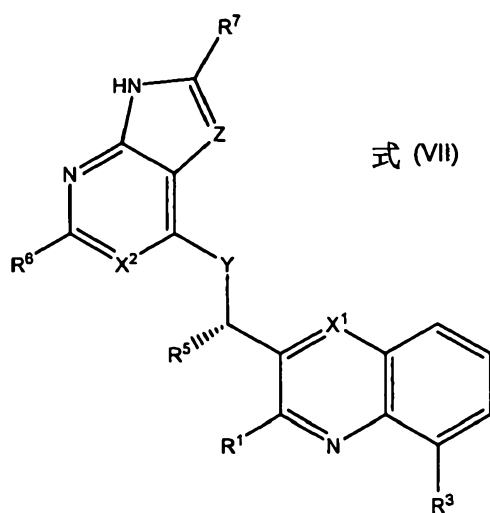
R¹⁰ 係 H、(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)鹵烷基、氰基、硝基、
 CO₂R^a、C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $S(=O)_2R^b$ 或 $S(=O)_2NR^aR^a$ ； $-R^{11}$ 係 H 或 (C_{1-4}) 烷基；

R^a 在各情況中獨立為 H 或 R^b ；且

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

[0424] 在另一實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為式 (VII) 化合物：



或任何其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

X^1 為 $C(R^9)$ 或 N；

X^2 為 $C(R^{10})$ 或 N；

Y 為 $N(R^{11})$ 、O 或 S；

Z 為 CR^8 或 N；

R^1 為直接鍵結或含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但含有不大於 1 個 O 或 S 原子的經氧連結之

飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子經 0、1 或 2 個酮基或硫酮基取代，其中該環經 0 或 1 個 R^2 取代基取代，且該環另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、 (C_{1-4}) 烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 $O(C_{1-4})$ 鹵烷基、 $NH(C_{1-4})$ 烷基、 $N(C_{1-4})$ 烷基、 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-4}) 鹵烷基；

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

R^3 係選自 H 、鹵基、 (C_{1-4}) 鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、

$-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、
 $-\text{O}(\text{C}_{2-6})$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 OR^1 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a(\text{C}_{2-6})$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{NR}^a(\text{C}_{2-6})$ 烷
 基 OR^a 、 (C^{1-6}) 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其
 中該等 (C_{1-6}) 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經
 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代： (C_{1-6}) 鹵烷基、
 $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、Br、Cl、F、I 和 (C_{1-6}) 烷基；

R^5 在各情況中獨立為氫、鹵基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-4}) 鹵
 烷基、或經 1、2 或 3 個選自鹵基、氰基、OH、 $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷
 基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-3}) 鹵烷基、 $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 NH_2 、 NHC_{1-4}
 烷基、 $\text{N}(\text{C}_{1-4})$ 烷基) C_{1-4} 烷基之取代基取代之 (C_{1-6}) 烷基；
 或兩個 R^5 基團一起形成經 0、1、2 或 3 個選自下列之取
 代基取代之 C_{3-6} 螺烷基：鹵基、氰基、OH、 $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷
 基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-3}) 鹵烷基、 $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 NH_2 、 NHC_{1-4}
 烷基、 $\text{N}(\text{C}_{1-4})$ 烷基) C_{1-4} 烷基；

R^6 係選自 H、鹵基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-4}) 鹵烷基、氰
 基、硝基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ ；

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

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

R^9 係選自 H、鹵基、 (C_{1-4}) 鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-OC_{2-6})$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6})$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^a(C_{2-6})$ 烷基 OR^a 、 (C_{1-6}) 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等 (C_{1-6}) 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵基、 (C_{1-4}) 鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)NR^2R^8$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-OC_{2-6})$ 烷基

NR^aR^a 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a(\text{C}_{2-6})$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{NR}^a(\text{C}_{2-6})$ 烷
 基 OR^a ；或 R^9 為含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S
 之原子但含有不大於 1 個 O 或 S 原子的飽和、部分飽和
 或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子
 經 0、1 或 2 個酮基或硫酮基取代，其中該環經 0、1、
 2、3 或 4 個選自下列之取代基取代：鹵基、 (C_{1-4}) 鹵烷
 基、氰基、硝基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{2-6})$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基
 OR^a 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a(\text{C}_{2-6})$ 烷基 NR^aR^a 及 $-\text{NR}^a(\text{C}_{2-6})$ 烷
 基 OR^a ；

R^{10} 係 H、 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 鹵烷基、氰基、硝基、
 CO_2R^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、

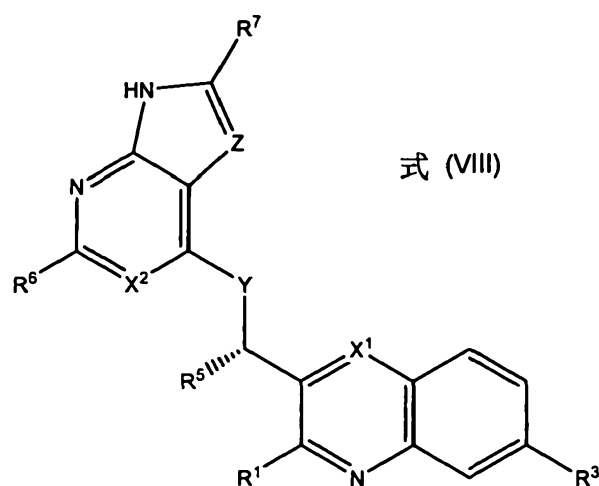
$S(=O)_2R^b$ 或 $S(=O)_2NR^aR^a$;

R^{11} 為 H 或 (C_{1-4}) 烷基 ;

R^a 在各情況中獨立為 H 或 R^b ; 且

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

[0425] 在另一實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為式 (VIII) 化合物：



或任何其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

X^1 為 $C(R^9)$ 或 N ;

X^2 為 $C(R^{10})$ 或 N ;

Y 為 $N(R^{11})$ 、O 或 S ;

Z 為 CR^8 或 N ;

R^1 為直接鍵結或含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但含有不大於 1 個 O 或 S 原子的經氧連結之飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該

環的有效碳原子經 0、1 或 2 個酮基或硫酮基取代，其中該環經 0 或 1 個 R^2 取代基取代，且該環另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、 (C_{1-4}) 烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 $O(C_{1-4})$ 鹵烷基、 $NH(C_{1-4})$ 烷基、 $N(C_{1-4})$ 烷基、 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-4}) 鹵烷基；

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

R^3 係選自 H、鹵基、 (C_{1-4}) 鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-O(C_{2-6})$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、

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

R^5 在各情況中獨立為 H、鹵基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-4}) 鹵
 烷基、或經 1、2 或 3 個選自鹵基、氰基、OH、 $O(C_{1-4})$ 烷
 基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-3}) 鹵烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 NH_2 、
 $NH(C_{1-4})$ 烷基、 $N(C_{1-4})$ 烷基) (C_{1-4}) 烷基之取代基取代之
 (C_{1-6}) 烷基；或兩個 R^5 基團一起形成經 0、1、2 或 3 個選
 自下列之取代基取代之 (C_{3-6}) 螺烷基：鹵基、氰基、OH、
 $O(C_{1-4})$ 烷基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-3}) 鹵烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、
 NH_2 、 $NH(C_{1-4})$ 烷基、 $N(C_{1-4})$ 烷基) (C_{1-4}) 烷基；

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

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

-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、
-S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a；

R⁸ 係選自 H、(C₁₋₆)鹵烷基、Br、Cl、F、I、OR^a、
NR^aR^a、(C₁₋₆)烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中
該等(C₁₋₆)烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、
1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：(C₁₋₆)鹵烷基、
O(C₁₋₆)烷基、Br、Cl、F、I 及 (C₁₋₆)烷基；

R⁹ 係選自 H、鹵基、(C₁₋₄)鹵烷基、氰基、硝基、
-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、
-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a、
-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、
-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、
-S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a、
-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、
-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、
-N(R^a)S(=O)₂R^a、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^a(C₂₋₆) 烷基
NR^aR^a、-NR^a(C₂₋₆) 烷基 OR^a、(C₁₋₆)烷基、苯基、苯甲
基、雜芳基和雜環，其中該等(C₁₋₆)烷基、苯基、苯甲
基、雜芳基和雜環另外經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代
基取代：鹵基、(C₁₋₄)鹵烷基、氰基、硝基、-C(=O)R^a、
-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、
OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、
-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、
-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、
 $-N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、
 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、
 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^a(C_{2-6})$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^a(C_{2-6})$ 烷
 基 OR^a ；或 R^9 為含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S
 之原子但含有不大於 1 個 O 或 S 原子的飽和、部分飽和
 或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子
 經 0、1 或 2 個酮基或硫酮基取代，其中該環經 0、1、
 2、3 或 4 個選自下列之取代基取代：鹵基、 (C_{1-4}) 鹵烷
 基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、
 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、
 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-O(C_{2-6})$ 烷基 NR^aR^a 、 $-O(C_{2-6})$ 烷
 基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、
 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 、
 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、
 $-N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、
 $-N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^a(C_{2-6})$ 烷基 NR^aR^a
 及 $-NR^a(C_{2-6})$ 烷基 OR^a ；

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

R^{11} 為 H 或 (C_{1-4}) 烷基；

R^a 在各情況中獨立為 H 或 R^b ；且

R^b 在各情況中獨立為苯基、苯甲基、或 (C_{1-6}) 烷基，該苯基、苯甲基及 (C_{1-6}) 烷基係經 0、1、2、或 3 個選自下列取代基取代：鹵基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-3}) 鹵烷基、 $-O(C_{1-4})$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-N(C_{1-4})$ 烷基 (C_{1-4}) 烷基。

[0426] 在另一個實施態樣中，與上面或下面之實施態樣之任一者聯用， X^1 係 $C(R^9)$ 且 X^2 係 N 。

[0427] 在另一個實施態樣中，與上面或下面之實施態樣之任一者聯用， X^1 係 $C(R^9)$ 且 X^2 係 $C(R^{10})$ 。

[0428] 在另一個實施態樣中，與上面或下面之實施態樣之任一者聯用， R^1 係經 0 或 1 個 R^2 取代基取代之苯基，且該苯基另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、 (C_{1-4}) 烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 $O(C_{1-4})$ 鹵烷基、 $NH(C_{1-4})$ 烷基、 $N(C_{1-4})$ 烷基 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-4}) 鹵烷基。

[0429] 在另一個實施態樣中，與上面或下面之實施態樣之任一者聯用， R^1 係苯基。

[0430] 在另一個實施態樣中，與上面或下面之實施態樣之任一者聯用， R^1 係經 R^2 取代之苯基，且該苯基另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、 (C_{1-4}) 烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 $O(C_{1-4})$ 鹵烷基、 $NH(C_{1-4})$ 烷基、 $N(C_{1-4})$ 烷基 (C_{1-4}) 烷基和 C_{1-4} 鹵烷基。

[0431] 在另一個實施態樣中，與上面或下面之實施態樣之任一者聯用， R^1 係選自 2-甲基苯基、2-氯苯基、2-三氟甲基苯基、2-氟苯基及 2-甲氧基苯基。

[0432] 在另一個實施態樣中，與上面或下面之實施態樣之任一者聯用， R^1 係苯氧基。

[0433] 在一個特定的實施態樣中， R^1 為直接鍵結或含有 1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但含有不大於 1 個 O 或 S 原子的經氧連結之飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子經 0、1 或 2 個酮基或硫酮基取代，其中該環經 0 或 1 個 R^2 取代基取代，且該環另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、 (C_{1-4}) 烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 $O(C_{1-4})$ 鹵烷基、 $NH(C_{1-4})$ 烷基、 $N(C_{1-4})$ 烷基 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-4}) 鹵烷基。

[0434] 在另一個特定的實施態樣中， R^1 為含有 1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但含有不大於 1 個 O 或 S 原子之不飽和 5 或 6 員單環狀環，其中該環經 0 或 1 個 R^2 取代基取代，且該環另外經 0、1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、 (C_{1-4}) 烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 $O(C_{1-4})$ 鹵烷基、 $NH(C_{1-4})$ 烷基、 $N(C_{1-4})$ 烷基 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-4}) 鹵烷基。

[0435] 在另一個實施態樣中，與上面或下面之實施態樣之任一者聯用， R^1 為含有 1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但含有不大於 1 個 O 或 S 原子之不飽和 5 或 6 員單環狀環，其中該環經 0 或 1 個 R^2 取代基取代，且該環另外經 1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、氰基、 (C_{1-4}) 烷基、 (OC_{1-4}) 烷基、 $O(C_{1-4})$ 鹵烷

基、NH(C₁₋₄)烷基、N(C₁₋₄)烷基(C₁₋₄)烷基和(C₁₋₄)鹵烷基。

[0436] 在另一個實施態樣中，與上面或下面之實施態樣之任一者聯用，R¹為含有1、2、3或4個選自N、O和S之原子之不飽和5或6員單環狀環。

[0437] 在另一個實施態樣中，與上面或下面之實施態樣之任一者聯用，R¹係選自吡啶基及嘧啶基。

[0438] 在又一個特定的實施態樣中，R³係選自鹵基、C₁₋₄鹵烷基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a、-OC₂₋₆烷基NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)NR^aR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)₂N(R^a)C(O)OR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^a、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^a(C₂₋₆)烷基NR^aR^a、-NR^a、C₁₋₆烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等C₁₋₆烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C₁₋₆鹵烷基、OC₁₋₆烷基、Br、Cl、F、I和C₁₋₆烷基。

[0439] 在較佳實施態樣中，X¹係C(R⁹)。在又一較佳實施態樣中，X¹係C(R⁹)且X²係N。在又一實施態樣中，X¹係C(R⁹)且X²係C(R¹⁰)。

[0440] 在另一個實施態樣中，與上面或下面之實施態樣之任一者聯用， R^3 係選自 F、Cl、 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 鹵烷基、 OC_{1-6} 烷基、Br、Cl、F、I 及 C_{1-6} 烷基。

[0441] 在另一個實施態樣中，與上面或下面之實施態樣之任一者聯用， R^5 在各情況中獨立為 H、鹵基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-4}) 鹵烷基、或經 1、2 或 3 個選自鹵基、氰基、OH、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-3}) 鹵烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基、 $N(C_{1-4})$ 烷基 (C_{1-4}) 烷基之取代基取代之 (C_{1-6}) 烷基；或兩個 R^5 基團一起形成經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代之 C_{3-6} 螺烷基：鹵基、氰基、OH、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-3}) 鹵烷基、 $O(C_{1-4})$ 烷基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4})$ 烷基、 $N(C_{1-4})$ 烷基 (C_{1-4}) 烷基。

[0442] 在較佳實施態樣中， R^5 係 H。

[0443] 在較佳實施態樣中，一個 R^5 係 S-甲基，另一個係 H。

[0444] 在較佳實施態樣中，至少一個 R^5 係鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、或經 1、2 或 3 個選自鹵基、氰基、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 OC_{1-4} 烷基、 NH_2 、 NHC_{1-4} 烷基、 $N(C_{1-4})$ 烷基 (C_{1-4}) 烷基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基。

[0445] 在較佳實施態樣中， R^6 係 H。

[0446] 在較佳實施態樣中， R^6 係 F、Cl、氰基或硝基。

[0447] 在較佳實施態樣中， R^7 係 H。

[0448] 在較佳實施態樣中， R^7 係 F、Cl、氰基或硝基。

[0449] 在較佳實施態樣中， R^8 係選自 H、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基、Br、Cl 及 F。

[0450] 在較佳實施態樣中， R^8 係選自 H。

[0451] 在較佳實施態樣中， R^8 係選自 CF_3 、 C_{1-3} 烷基、Br、Cl 及 F。

[0452] 在較佳實施態樣中， R^9 係 H。

[0453] 在較佳實施態樣中， R^9 係選自鹵基、 C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^a(C_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^a(C_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環，其中該等 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、雜芳基和雜環另外經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代： C_{1-4} 鹵烷基、氰基、

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

[0454] 在一種實施態樣中， R^9 為含有 0、1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 之原子但含有不大於 1 個 O 或 S 原子之飽和、部分飽和或不飽和 5、6 或 7 員單環狀環，其中該環的有效碳原子經 0、1 或 2 個酮基或硫酮基取代，其中該環經 0、1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、
 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、
 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、
 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、
 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$ 、
 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、
 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、
 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、
 $-NR^a(C_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 及 $-NR^a(C_{2-6}$ 烷基 OR^a 。

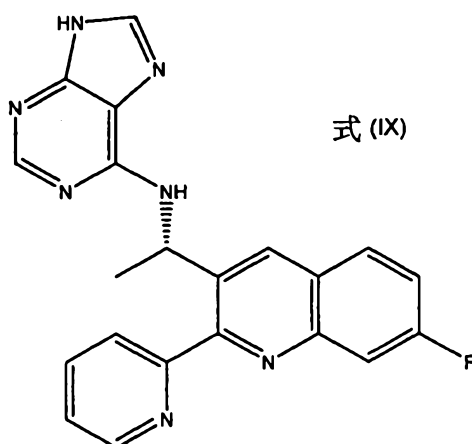
[0455] 在另一個實施態樣中，與上面或下面之實施

態樣之任一者聯用， R^{10} 係 H。

[0456] 在一個特定實施態樣中， R^{10} 係氰基、硝基、 CO_2R^a 、 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $S(=O)_2R^b$ 或 $S(=O)_2NR^aR^a$ 。

[0457] 在另一個特定實施態樣中， R^{11} 係 H。

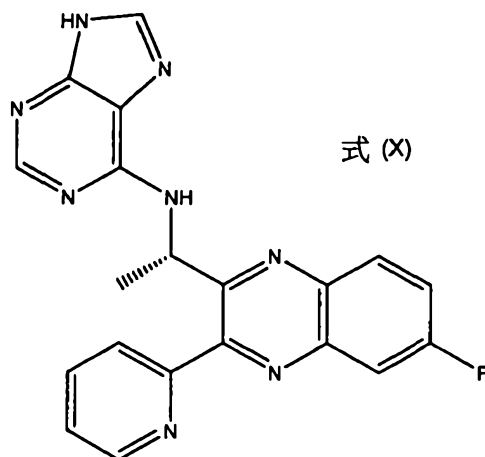
[0458] 在較佳實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為式 (IX) 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0459] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為 (S)-N-(1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)-9H-嘌呤-6-胺，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

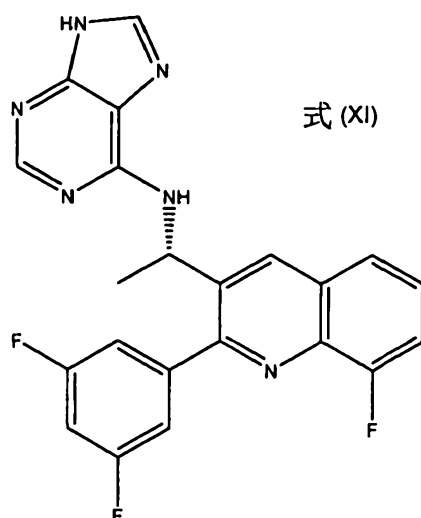
[0460] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為式 (X) 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0461] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為 (*S*)-*N*-(1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-6-胺，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

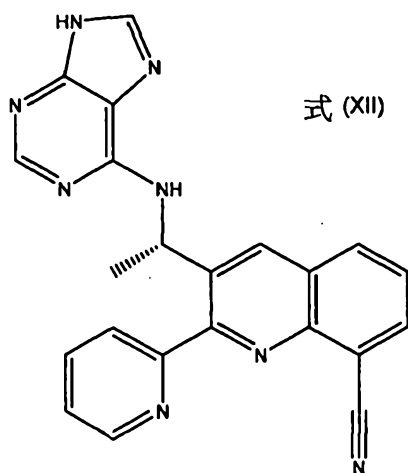
[0462] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為式 (XI) 化合物：



，其為 (*S*)-*N*-(1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)-9*H*-嘌呤-6-胺，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0463] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為 (*S*)-*N*-(1-(2-(3,5-二氟苯基)-8-氟喹啉-3-基)乙基)-9*H*-嘌呤-6-胺，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

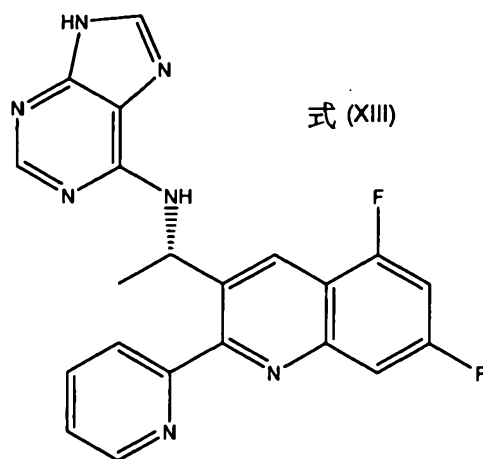
[0464] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑係 PI3K- δ 抑制劑，其為式(XII)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0465] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為 (*S*)-3-(1-((9*H*-嘌呤-6-基)胺基)乙基)-2-(吡啶-2-基)喹啉-8-甲腈，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

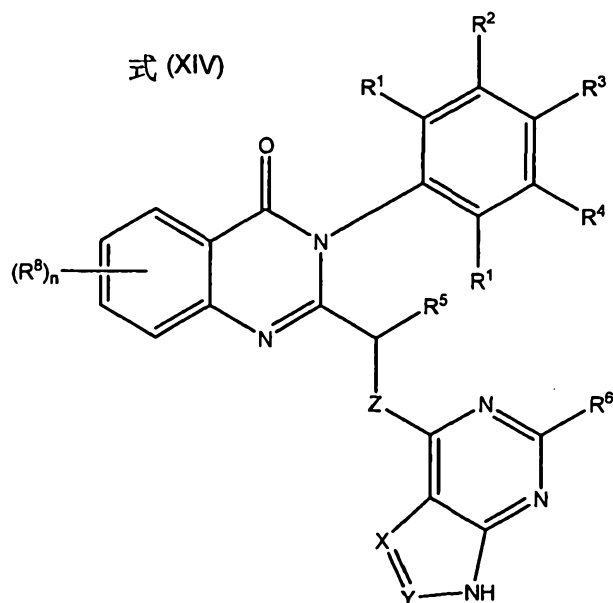
[0466] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為式(XIII)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0467] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為 (*S*)-*N*-(1-(5,7-二氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)-9*H*-嘌呤-6-胺，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0468] 在實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為選自美國專利案號 7,932,260 和 8,207,153 中所揭示之結構的化合物，其之揭示內容係通過引用方式併入本文。在實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為式(XIV)化合物：



其中

X 及 Y，獨立地，為 N 或 CH；

Z 為 N-R⁷ 或 O；

R¹ 係相同且為氫、鹵基、或 C₁₋₃ 烷基；

R² 及 R³，獨立地，為氫、鹵基、或 C₁₋₃ 烷基；

R⁴ 為氫、鹵基、OR^a、CN、C₂₋₆ 炔基、C(=O)R^a、C(=O)NR^aR^b、C₃₋₆ 雜環烷基、C₁₋₃ 伸烷基 C₃₋₆ 雜環烷基、O(C₁₋₃)伸烷基 OR^a、O(C₁₋₃)伸烷基 NR^aR^b、O(C₁₋₃)伸烷基 C₃₋₆ 環烷基、OC₃₋₆ 雜環烷基、O(C₁₋₃)伸烷基 C≡CH、或 O(C₁₋₃)伸烷基 C(=O)NR^aR^b；

R⁵ 為 (C₁₋₃) 烷基、CH₂CF₃、苯基、CH₂C≡CH、(C₁₋₃) 伸烷基 OR^e、(C₁₋₄) 伸烷基 NR^aR^b、或 C₁₋₄ 伸烷基 NHC(=O)OR^a，

R⁶ 為氫、鹵基、或 NR^aR^b；

R⁷ 為氫或 R⁵ 及 R⁷ 與彼等連接的原子一起形成 5 或 6 員飽和環；

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

n 為 0、1、或 2；

R^a 為氫、 (C_{1-4}) 烷基、或 $CH_2C_6H_5$ ；

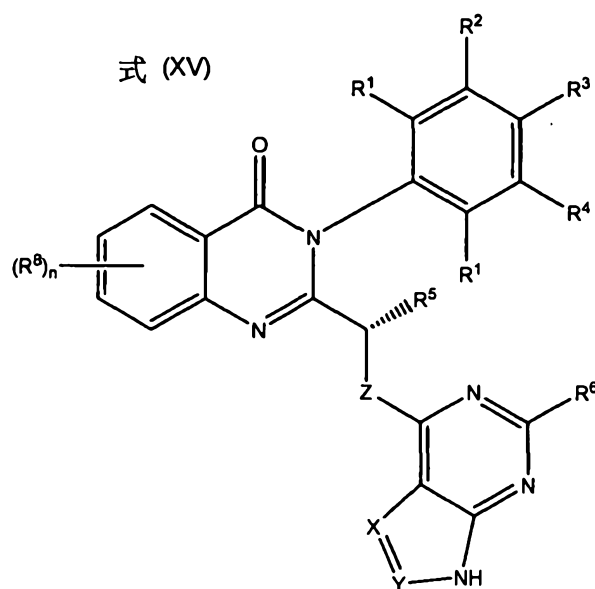
R^b 為氫或 C_{1-3} 烷基；以及

R^c 為氫、 C_{1-3} 烷基、或鹵基，

其中當 R^1 基團不為氫時，則 R^2 與 R^4 相同；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0469] 在較佳實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為式 (XIV) 之鏡像異構物，如式 (XV) 所示：



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

[0470] 在相對於其他化合物展現效力增加的各種實施態樣中， R^8 為 C_{1-3} 烷基、 F 、 Cl 或 CF_3 。或者，在此等實施態樣中， n 為 0 (使得沒有 R^8 取代基)。

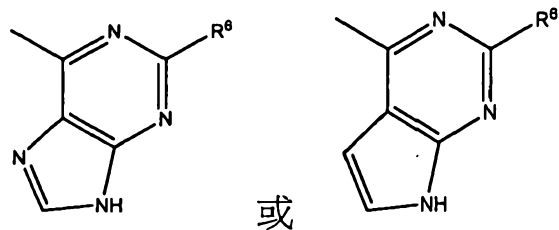
[0471] 在展現此效力增加的其他實施態樣中， X 及 Y

獨立為 N 或 CH。在又一展現效力增加的實施態樣中，X 為 N 及 Y 為 CH。或者，X 和 Y 二者亦可為 CH。在又一展現效力增加的實施態樣中，R⁶ 為氫、鹵基或 NH₂。

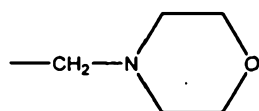
[0472]當 R¹ 相同時，意外保存對 PI3K- δ 之效力。在結構式(XIV)和(XV)中，R² 和 R⁴ 可能不同，其先決條件為 R¹ 為 H。當 R¹ 為 H 時，意外允許繞著連接苯基環取代基至喹啉環的鍵自由旋轉，且有利於化合物不展現阻轉異構現象(亦即避免形成多種非鏡像異構物)。或者，R² 和 R⁴ 可相同，使得有利於化合物不展現阻轉異構現象。

[0473] 如關於式(XIV)和式(XV)所使用之術語“烷基”被定義為含有指出的碳原子數目之直鏈或支鏈烴基，例如甲基、乙基、及直鏈與支鏈丙基和丁基。術語“(C₁₋₃)伸烷基”和“(C₁₋₄)伸烷基”被定義為含有指出的碳原子數目及比對應之烷基少一個氫的烴基。術語“(C₂₋₆)炔基”被定義為含有指出的碳原子數目及碳-碳參鍵的烴基。術語“(C₃₋₆)環烷基”被定義為含有指出的碳原子數目的環狀烴基。術語“(C₂₋₆)雜環烷基”以類似於環烷基定義，除了環含有一或兩個選自由 O、NR^a 和 S 所組成之群組的雜原子以外。術語“鹵基”被定義為氟、溴、氯和碘。

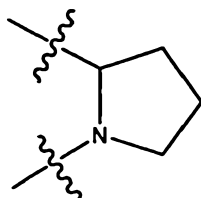
[0474] 在式(I)的較佳實施態樣中，Z 為 N-R⁷，且該含有 X 及 Y 雙環狀環系統係：



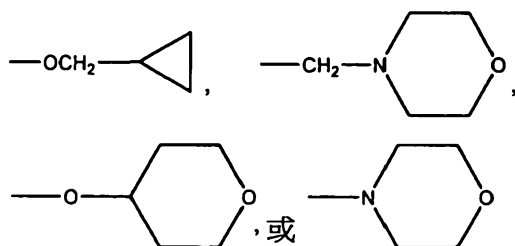
[0475] 在其他較佳的實施態樣中， R^1 為氫、氟、氯、甲基或



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



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

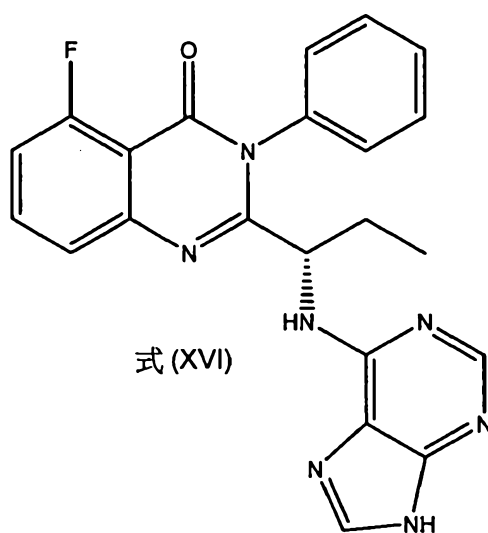


且 R^5 為甲基、乙基、丙基、苯基、 CH_2OH 、 $CH_2OCH_2C_6H_5$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2C\equiv CH$ 、 $(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$ 、 $(CH_2)_3NH_2$ 、 $(CH_2)_4NH_2$ 、 $(CH_2)_3NHC(=O)OCH_2C_6H_5$ 、或 $(CH_2)_4NHC(=O)OCH_2C_6H_5$ ； R^c 為氫、甲基、氟或溴；且 n

為 0 或 1。較佳地， R^6 為氫。

[0476] 在較佳展現此效力增加的實施態樣中， n 為 0 或 1； R^8 (若 n 為 1) 為 C_{1-3} 烷基、F、Cl、或 CF_3 ； R^6 為氫； X 為 N 且 Y 為 CH，或 X 與 Y 兩者皆為 CH； Z 為 NH； R^1 係相同且為氫、鹵基、或 C_{1-3} 烷基；及 R^2 與 R^3 ，獨立地，為氫、鹵基、或 C_{1-3} 烷基。較佳地， R^1 、 R^2 及 R^3 為氫。

[0477] 在較佳實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為艾代拉里斯，亦已知為 GS-1101 或 CAL-101。在較佳實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為式 (XVI) 化合物：



，其為 (S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)丙基)-5-氟-3-苯基喹啉-4(3H)-酮 (其他名字：4(3H)-喹啉酮，5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基)胺基]丙基]，及 5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-[(7H-嘌呤-6-基)胺基]丙基]喹啉-4(3H)-酮)，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0478] 在較佳實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為 (*S*)-2-(1-((9*H*-噁吟-6-基)胺基)丙基)-5-氟-3-苯基喹啉-4(3*H*)-酮，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

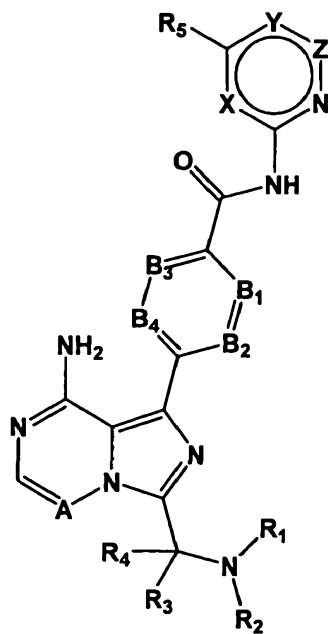
[0479] 在較佳的實施態樣中，PI3K 抑制劑或 PI3K- δ 抑制劑為 4(3*H*)-喹啉酮，5-氟-3-苯基-2-[(1*S*)-1-(9*H*-噁吟-6-基胺基)丙基]-5-氟-3-苯基-2-[(1*S*)-1-[(7*H*-噁吟-6-基)胺基]丙基}喹啉-4(3*H*)-酮，或或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0480] 適合用在與 BTK 抑制劑之所述組合物中的其他 PI3K 抑制劑亦包括但不限於那些在例如美國專利案號 8,193,182 及美國公開之申請案號 2013/0267521、2013/0053362、2013/0029984、2013/0029982、2012/0184568 和 2012/0059000 中所述者，各者之揭示內容通過將其整體引用方式併入。

BTK 抑制劑

[0481] BTK 抑制劑可為任何本領域已知 BTK 抑制劑。特定言之，BTK 抑制劑為下列段落中更詳細說明的 BTK 抑制劑中之一。較佳地，其為式 XVII 化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一個特定的實施態樣中，其為式 XVIII 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

[0482] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為式 (XVII) 化合物：



式 (XVII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

X 為 CH、N、O 或 S；

Y 為 C(R₆)、N、O 或 S；

Z 為 CH、N 或鍵；

A 為 CH 或 N；

B₁ 為 N 或 C(R₇)；

B₂ 為 N 或 C(R₈)；

B₃ 為 N 或 C(R₉)；

B₄ 為 N 或 C(R₁₀)；

R₁ 為 R₁₁C(=O)、R₁₂S(=O)、R₁₃S(=O)₂ 或視需要經 R₁₄ 取代之(C₁₋₆)烷基；

R₂ 為 H、(C₁₋₃)烷基或(C₃₋₇)環烷基；

R₃ 為 H、(C₁₋₆)烷基或(C₃₋₇)環烷基)；或

R₂ 和 R₃ 與彼等連接的 N 和 C 原子一起形成視需要經

一或多個氟、羥基、(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷氧基或酮基取代之(C₃₋₇)雜環烷基；

R₄ 為 H 或(C₁₋₃)烷基；

R₅ 為 H、鹵素、氰基、(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₃)烷氧基、(C₃₋₆)環烷基，該等的任何烷基視需要經一或多個鹵素取代；或 R₅ 為(C₆₋₁₀)芳基或(C₂₋₆)雜環烷基；

R₆ 為 H 或(C₁₋₃)烷基；或

R₅ 與 R₆ 可一起形成(C₃₋₇)環烯基或(C₂₋₆)雜環烯基；各者視需要經(C₁₋₃)烷基或一或多個鹵素取代；

R₇ 為 H、鹵素、CF₃、(C₁₋₃)烷基或(C₁₋₃)烷氧基；

R₈ 為 H、鹵素、CF₃、(C₁₋₃)烷基或(C₁₋₃)烷氧基；或

R₇ 和 R₈ 與彼等連接的碳原子一起形成(C₆₋₁₀)芳基或(C₁₋₉)雜芳基；

R₉ 為 H、鹵素、(C₁₋₃)烷基或(C₁₋₃)烷氧基；

R₁₀ 為 H、鹵素、(C₁₋₃)烷基或(C₁₋₃)烷氧基；

R₁₁ 獨立地選自由下列所組成之群組：(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、和(C₂₋₆)炔基，其中每個烷基、烯基或炔基視需要經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：羥基、(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₇)環烷基、[(C₁₋₄)烷基]胺基、二[(C₁₋₄)烷基]胺基、(C₁₋₃)烷氧基、(C₃₋₇)環烷氧基、(C₆₋₁₀)芳基和(C₃₋₇)雜環烷基；或 R₁₁ 為(C₁₋₃)烷基-C(O)-S-(C₁₋₃)烷基；或

R₁₁ 為視需要經一或多個選自由下列所組成之群組的取代基取代之(C₁₋₅)雜芳基：鹵素或氰基；

R_{12} 及 R_{13} 獨立地選自由下列所組成之群組： (C_{2-6}) 烯基或 (C_{2-6}) 炔基，兩者係視需要經一或多個選自下列所組成群組之取代基取代：羥基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 $[(C_{1-4})$ 烷基]胺基、二 $[(C_{1-4})$ 烷基]胺基、 (C_{1-3}) 烷氧基、 (C_{3-7}) 環烷氧基、 (C_{6-10}) 芳基和 (C_{3-7}) 雜環烷基；或視需要經一或多個選自由下列所組成之群組的取代基取代之 (C_{1-5}) 雜芳基：鹵素和氰基；及

R_{14} 獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、 (C_{2-6}) 烯基和 (C_{2-6}) 炔基，烯基或炔基二者視需要經一或多個選自下列所組成群組之取代基取代：羥基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{1-4}) 烷基胺基、二 $[(C_{1-4})$ 烷基]胺基、 (C_{1-3}) 烷氧基、 (C_{3-7}) 環烷氧基、 (C_{6-10}) 芳基、 (C_{1-5}) 雜芳基、和 (C_{3-7}) 雜環烷基；

其先決條件為：

X、Y、Z 中之 0 至 2 個原子可同時為雜原子；

當選自 X、Y 的一個原子為 O 或 S，則 Z 為鍵且選自 X、Y 的另一個原子不可為 O 或 S；

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

B_1 、 B_2 、 B_3 和 B_4 中之 0 至 2 個原子為 N；

所用術語具有下列意義：

(C_{1-2}) 烷基意指具有 1 至 2 個碳原子之烷基，為甲基或乙基，

(C_{1-3}) 烷基意指具有 1-3 個碳原子之支鏈或不支鏈烷

基，為甲基、乙基、丙基或異丙基；

(C₁₋₄)烷基意指具有 1-4 個碳原子之支鏈或不支鏈烷基，為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基，(C₁₋₃)烷基為較佳；

(C₁₋₅)烷基意指具有 1-5 個碳原子之支鏈或不支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基及異戊基，(C₁₋₄)烷基為較佳；

(C₁₋₆)烷基意指具有 1-6 個碳原子之支鏈或不支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、正戊基及正己基。(C₁₋₅)烷基為較佳，(C₁₋₄)烷基為最佳；

(C₁₋₂)烷氧基意指具有 1-2 個碳原子之烷氧基，烷基部分具有如前面定義之相同意義；

(C₁₋₃)烷氧基意指具有 1-3 個碳原子之烷氧基，烷基部分具有如前面定義之相同意義。(C₁₋₂)烷氧基為較佳；

(C₁₋₄)烷氧基意指具有 1-4 個碳原子之烷氧基，烷基部分具有如前面定義之相同意義。(C₁₋₃)烷氧基為較佳，(C₁₋₂)烷氧基為最佳；

(C₂₋₄)烯基意指具有 2-4 個碳原子之支鏈或不支鏈烯基，例如乙烯基、2-丙烯基、異丁烯基或 2-丁烯基；

(C₂₋₆)烯基意指具有 2-6 個碳原子之支鏈或不支鏈烯基，例如乙烯基、2-丁烯基及正戊烯基，(C₂₋₄)烯基為最佳；

(C₂₋₄)炔基意指具有 2-4 個碳原子之支鏈或不支鏈炔基，例如乙炔基、2-丙炔基或 2-丁炔基；

(C₂₋₆)炔基意指具有 2-6 個碳原子之支鏈或不支鏈炔基，例如乙炔基、丙炔基、正丁炔基、正戊炔基、異戊炔基、異己炔基或正己炔基。(C₂₋₄)炔基為較佳；(C₃₋₆)環烷基意指具有 3-6 個碳原子之環烷基，為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

(C₃₋₇)環烷基意指具有 3-7 個碳原子之環烷基，為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；

(C₂₋₆)雜環烷基意指具有 2 至 6 個碳原子(較佳為 3 至 5 個碳原子)及一或兩個選自 N、O 及/或 S 之雜原子的雜環烷基，其可經由雜原子(若可行)或碳原子連接；較佳的雜原子為 N 或 O；其亦較佳為哌啶、嗎啉、吡咯啶和哌啶；最佳的(C₂₋₆)雜環烷基為吡咯啶；雜環烷基可經由雜原子(若可行)連接；

(C₃₋₇)雜環烷基意指具有 3 至 7 個碳原子(較佳為 3 至 5 個碳原子)及一或兩個選自 N、O 及/或 S 之雜原子的雜環烷基。較佳的雜原子為 N 或 O；較佳的(C₃₋₇)雜環烷基為氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、高哌啶基或嗎啉基；更佳的(C₃₋₇)雜環烷基為哌啶、嗎啉和吡咯啶；且雜環烷基可經由雜原子(若可行)連接；

(C₃₋₇)環烷氧基意指經由環碳原子連接至環外氧原子之具有 3 至 7 個碳原子的環烷基，該環烷基具有與先前定義相同的意義；

(C₆₋₁₀)芳基意指具有 6 至 10 個碳原子的芳族烴基，諸如苯基、萘基、四氫萘基或茛基；較佳的(C₆₋₁₀)芳基為

苯基；

(C₁₋₅)雜芳基意指具有 1 至 5 個碳原子及 1 至 4 個選自 N、O 及/或 S 之雜原子的經取代或未經取代之芳族基團；(C₁₋₅)雜芳基可視需要經取代；較佳的(C₁₋₅)雜芳基為四唑基、咪唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、噻吩基或呋喃基，更佳的(C₁₋₅)雜芳基為嘧啶基；

(C₁₋₉)雜芳基意指具有 1 至 9 個碳原子及 1 至 4 個選自 N、O 及/或 S 之雜原子的經取代或未經取代之芳族基團；(C₁₋₉)雜芳基可視需要經取代；較佳的(C₁₋₉)雜芳基為喹啉、異喹啉和吲哚；

[(C₁₋₄)烷基]胺基意指經烷基單取代之胺基，該烷基含有 1 至 4 碳原子且具有與先前定義相同的意義；較佳的[(C₁₋₄)烷基]胺基為甲基胺基；

二[(C₁₋₄)烷基]胺基意指經烷基二取代之胺基，每個烷基含有 1 至 4 碳原子且具有與先前定義相同的意義；較佳的二[(C₁₋₄)烷基]胺基為二甲基胺基；

鹵素意指氟、氯、溴或碘；

(C₁₋₃)烷基-C(O)-S-(C₁₋₃)烷基意指烷基-羰基-硫-烷基，每個烷基具有 1 至 3 碳原子且具有與先前定義相同的意義；

(C₃₋₇)環烯基意指具有 3 至 7 個碳原子(較佳為 5 至 7 個碳原子)的環烯基；較佳的(C₃₋₇)環烯基為環戊烯基或環己烯基；以環己烯基最佳；

(C₂₋₆)雜環烯基意指具有 2 至 6 個碳原子(較佳為 3 至

5 個碳原子)及 1 個選自 N、O 及/或 S 之雜原子的雜環烯基；較佳的(C₂₋₆)雜環烯基為氧基環己烯基和氮雜環己烯基。

在具有多官能基的上文定義中，連接點係在最後的基團上。

在取代基的定義中，當指出該取代基的“所有烷基”視需要經取代時，則此亦包括烷氧基的烷基部分。

在式(XVII)之環中的圓圈指出該環為芳族。

取決於所形成的環而定，若氮出現於 X 或 Y 中，則該氮可攜有氫。

[0483] 在較佳的實施態樣中，BTK 抑制劑為式(XVII)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X 為 CH 或 S；

Y 為 C(R₆)；

Z 為 CH 或鍵；

A 為 CH；

B₁ 為 N 或 C(R₇)；

B₂ 為 N 或 C(R₈)；

B₃ 為 N 或 CH；

B₄ 為 N 或 CH；

R₁ 為 R₁₁C(=O)，

R₂ 為 (C₁₋₃)烷基；

R₃ 為 (C₁₋₃)烷基；

R₂ 與 R₃ 形成選自由下列所組成之群組的(C₃₋₇)雜環烷

基環：氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、和嗎啉基，該等視需要經一或多個氟、羥基、(C₁₋₃)烷基和(C₁₋₃)烷氧基取代；

R₄ 為 H；

R₅ 為 H、鹵素、氰基、(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₃)烷氧基、(C₃₋₆)環烷基、或該等的任何烷基視需要經一或多個鹵素取代；

R₆ 為 H 或 (C₁₋₃)烷基；

R₇ 為 H、鹵素或 (C₁₋₃)烷氧基；

R₈ 為 H 或 (C₁₋₃)烷基；或

R₇ 和 R₈ 與彼等連接的碳原子一起形成(C₆₋₁₀)芳基或(C₁₋₉)雜芳基；

R₅ 與 R₆ 可一起形成(C₃₋₇)環烯基或(C₂₋₆)雜環烯基；各者視需要經(C₁₋₃)烷基或一或多個鹵素取代；

R₁₁ 獨立地選自由下列所組成之群組：(C₂₋₆)烯基和(C₂₋₆)炔基，其中各烯基或炔基視需要經一或多個選自下列所組成群組之取代基取代：羥基、(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₇)環烷基、[(C₁₋₄)烷基]胺基、二[(C₁₋₄)烷基]胺基、(C₁₋₃)烷氧基、(C₃₋₇)環烷氧基、(C₆₋₁₀)芳基和(C₃₋₇)雜環烷基；

其先決條件為，B₁、B₂、B₃ 和 B₄ 中之 0 至 2 個原子為 N。

[0484] 在式(XVII)之實施態樣中，B₁ 為 C(R₇)；B₂ 為 C(R₈)；B₃ 為 C(R₉)；B₄ 為 C(R₁₀)；R₇、R₉ 和 R₁₀ 各為 H；且 R₈ 為氫或甲基。

[0485] 在式(XVII)之實施態樣中，含有 X、Y 和 Z 的環係選自由下列所組成之群組：吡啶基、嘧啶基、嗒吡基、三吡基、噻唑基、嘔唑基和異嘔唑基。

[0486] 在式(XVII)之實施態樣中，含有 X、Y 和 Z 的環係選自由下列所組成之群組：吡啶基、嘧啶基、和嗒吡基。

[0487] 在式(XVII)之實施態樣中，含有 X、Y 和 Z 的環係選自由下列所組成之群組：吡啶基和嘧啶基。

[0488] 在式(XVII)之實施態樣中，含有 X、Y 和 Z 的環係為吡啶基。

[0489] 在式(XVII)之實施態樣中， R_5 係選自由下列所組成之群組：氫、氟、甲基、甲氧基和三氟甲基。

[0490] 在式(XVII)之實施態樣中， R_5 為氫。

[0491] 在式(XVII)之實施態樣中， R_2 與 R_3 一起形成選自由下列所組成之群組的雜環烷基環：氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、高哌啶基和嗎啉基，該等視需要經一或多個氟、羥基、 (C_{1-3}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基取代。

[0492] 在式(XVII)之實施態樣中， R_2 與 R_3 一起形成選自由下列所組成之群組的雜環烷基環：氮雜環丁烷基、吡咯啶基和哌啶基。

[0493] 在式(XVII)之實施態樣中， R_2 與 R_3 一起形成吡咯啶基環。

[0494] 在式(XVII)之實施態樣中， R_1 獨立地選自由下列所組成之群組： (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基和 (C_{2-6}) 炔基，

各者視需要經一或多個選自下列所組成群組之取代基取代：羥基、(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₇)環烷基、[(C₁₋₄)烷基]胺基、二[(C₁₋₄)烷基]胺基、(C₁₋₃)烷氧基、(C₃₋₇)環烷氧基、(C₆₋₁₀)芳基和(C₃₋₇)雜環烷基。

[0495] 在式(XVII)之實施態樣中，B₁、B₂、B₃ 和 B₄ 為 CH；X 為 N；Y 和 Z 為 CH；R₅ 為 CH₃；A 為 N；R₂、R₃ 和 R₄ 為 H；且 R₁ 為 CO-CH₃。

[0496] 在式(XVII)之實施態樣中，B₁、B₂、B₃ 和 B₄ 為 CH；X 和 Y 為 N；Z 為 CH；R₅ 為 CH₃；A 為 N；R₂、R₃ 和 R₄ 為 H；且 R₁ 為 CO-CH₃。

[0497] 在式(XVII)之實施態樣中，B₁、B₂、B₃ 和 B₄ 為 CH；X 和 Y 為 N；Z 為 CH；R₅ 為 CH₃；A 為 CH；R₂ 與 R₃ 一起形成哌啶基環；R₄ 為 H；且 R₁ 為 CO-乙炔基。

[0498] 在式(XVII)之實施態樣中，B₁、B₂、B₃ 和 B₄ 為 CH；X、Y 和 Z 為 CH；R₅ 為 H；A 為 CH；R₂ 與 R₃ 一起形成吡咯啶基環；R₄ 為 H；且 R₁ 為 CO-丙炔基。

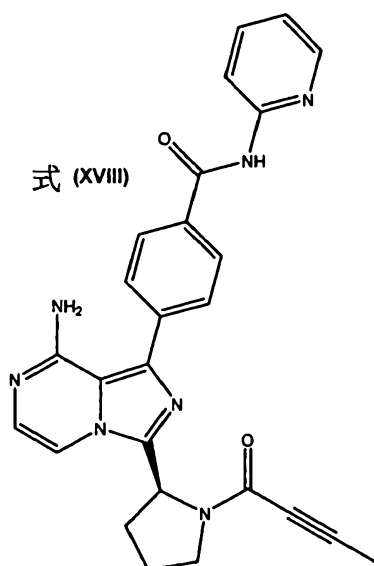
[0499] 在式(XVII)之實施態樣中，B₁、B₂、B₃ 和 B₄ 為 CH；X、Y 和 Z 為 CH；R₅ 為 CH₃；A 為 CH；R₂ 與 R₃ 一起形成哌啶基環；R₄ 為 H；且 R₁ 為 CO-丙炔基。

[0500] 在式(XVII)之實施態樣中，B₁、B₂、B₃ 和 B₄ 為 CH；X 和 Y 為 N；Z 為 CH；R₅ 為 H；A 為 CH；R₂ 與 R₃ 一起形成嗎啉基環；R₄ 為 H；且 R₁ 為 CO-乙炔基。

[0501] 在式(XVII)之實施態樣中，B₁、B₂、B₃ 和 B₄ 為 CH；X 和 Y 為 N；Z 為 CH；R₅ 為 CH₃；A 為 CH；R₂

與 R₃ 一起形成嗎啉基環；R₄ 為 H；且 R₁ 為 CO-丙炔基。

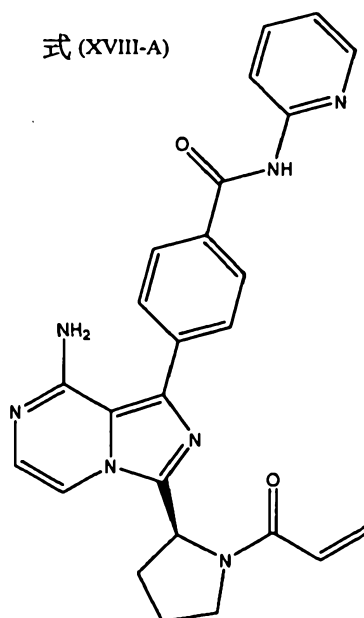
[0502] 在較佳實施態樣中，BTK 抑制劑為式 (XVIII) 化合物：



，其係 (S)-4-(8-胺基-3-(1-(丁-2-醯基)吡咯啉-2-基)咪唑並 [1,5-a]吡啶-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於國際專利申請公開案號 WO 2013/010868 中，其揭示內容通過引用方式併入本文。

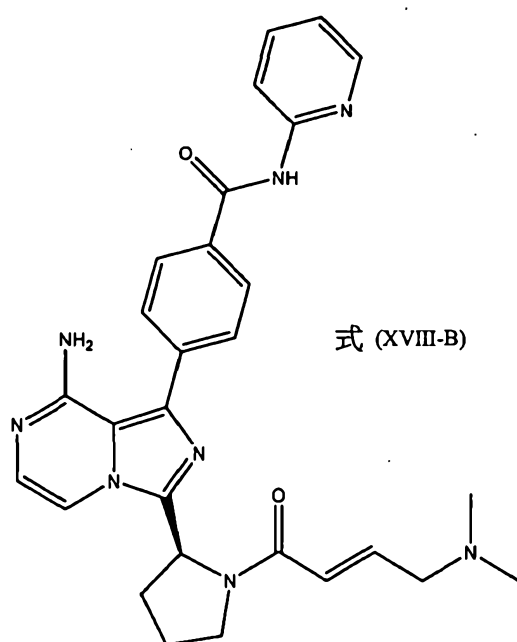
[0503] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為 (S)-4-(8-胺基-3-(1-(丁-2-醯基)吡咯啉-2-基)咪唑並 [1,5-a]吡啶-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。在其他實施態樣中，BTK 抑制劑包括但不限於說明於國際專利申請公開案號 WO 2013/010868 中之彼等化合物，各者之揭示內容通過引用方式具體併入本文。

[0504] 在較佳實施態樣中，BTK 抑制劑為式 (XVIII-A) 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於國際專利申請公開案號 WO 2013/010868 中，其揭示內容通過引用方式併入本文。

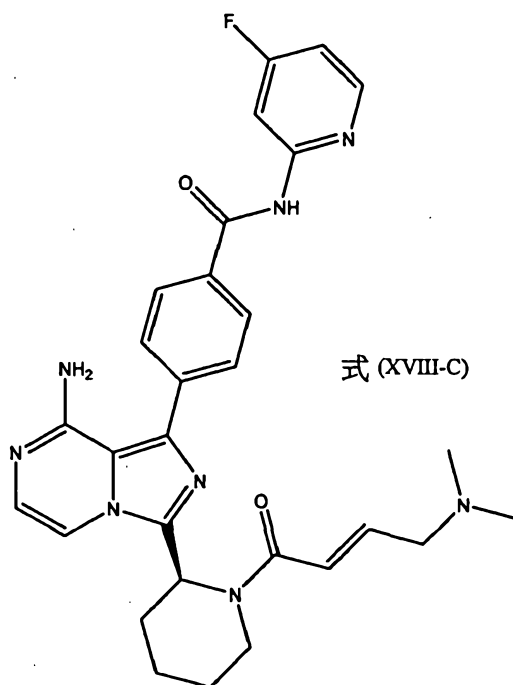
[0505] 在較佳實施態樣中，BTK 抑制劑為式(XVIII-B)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於國際專利申請公開案號 WO

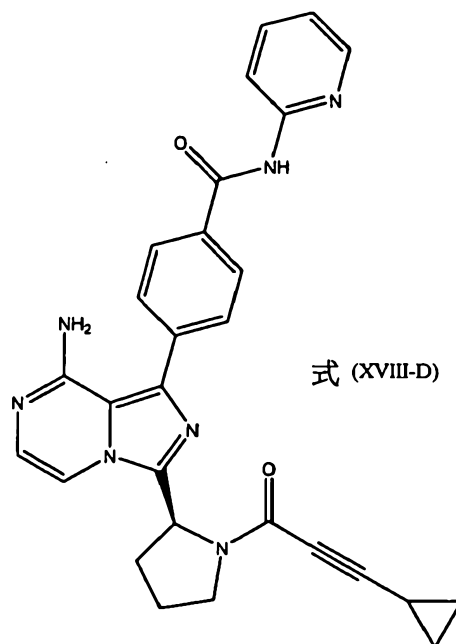
2013/010868 中，其揭示內容通過引用方式併入本文。

[0506] 在較佳實施態樣中，BTK 抑制劑為式(XVIII-C)化合物：



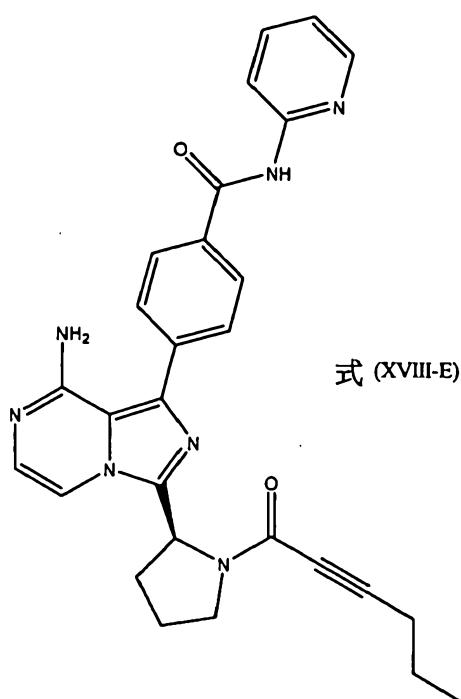
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於國際專利申請公開案號 WO 2013/010868 中，其揭示內容通過引用方式併入本文。

[0507] 在較佳實施態樣中，BTK 抑制劑為式(XVIII-D)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於國際專利申請公開案號 WO 2013/010868 中，其揭示內容通過引用方式併入本文。

[0508] 在較佳實施態樣中，BTK 抑制劑為式(XVIII-E)化合物：

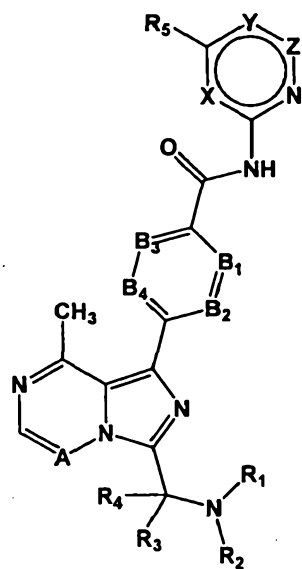


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前

藥。此化合物之製法說明於國際專利申請公開案號 WO 2013/010868 中，其揭示內容通過引用方式併入本文。

[0509] 在其他實施態樣中，BTK 抑制劑包括但不限於說明於國際專利申請公開案號 WO 2013/010868 中之彼等化合物，各者之揭示內容通過引用方式具體併入本文。

[0510] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為式(XIX)化合物或式(XIX)化合物的醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥：



式 (XIX)

在式(XIX)中，取代基被定義如下：

X 為 CH、N、O 或 S；

Y 為 C(R₆)、N、O 或 S；

Z 為 CH、N 或鍵；

A 為 CH 或 N；

B₁ 為 N 或 C(R₇)；

B₂ 為 N 或 C(R₈)；

B₃ 為 N 或 C(R₉)；

B_4 為 N 或 $C(R_{10})$;

R_1 為 $R_{11}C(=O)$ 、 $R_{12}S(O)$ 、 $R_{13}SO_2$ 或視需要經 R_{14} 取代之 (C_{1-6}) 烷基 ;

R_2 為 H、 (C_{1-3}) 烷基或 (C_{3-7}) 環烷基 ;

R_3 為 H、 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{3-7}) 環烷基 ; 或

R_2 和 R_3 與彼等連接的 N 和 C 原子一起形成視需要經一或多個氟、羥基、 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基或酮基取代之 (C_{3-7}) 雜環烷基 ;

R_4 為 H 或 (C_{1-3}) 烷基 ;

R_5 為 H、鹵素、氰基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基、 (C_{3-6}) 環烷基、 R_5 的任何烷基視需要經一或多個鹵素取代 ; 或 R_5 為 (C_{6-10}) 芳基或 (C_{2-6}) 雜環烷基 ;

R_6 為 H 或 (C_{1-3}) 烷基 ; 或 R_5 與 R_6 可一起形成 (C_{3-7}) 環烯基或 (C_{2-6}) 雜環烯基 ; 各者視需要經 (C_{1-3}) 烷基或一或多個鹵素取代 ;

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

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

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

R_9 為 H、鹵素、 (C_{1-3}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基 ;

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

R_{11} 獨立地選自由下列所組成之群組 : (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基和 (C_{2-6}) 炔基，每個烷基、烯基或炔基視需要經一或多個選自下列之基取代 : 羥基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-7}) 環

烷基、[(C₁₋₄)烷基]胺基、二[(C₁₋₄)烷基]胺基、(C₁₋₃)烷氧基、(C₃₋₇)環烷氧基、(C₆₋₁₀)芳基或(C₃₋₇)雜環烷基，或

R₁₁ 為(C₁₋₃)烷基-C(O)-S-(C₁₋₃)烷基)；或

R₁₁ 為視需要經一或多個選自由下列之基取代之(C₁₋₅)雜芳基：鹵素或氰基。

R₁₂ 和 R₁₃ 獨立地選自由下列所組成之群組：(C₂₋₆)烯基或(C₂₋₆)炔基，烯基與炔基二者視需要經一或多個選自由下列之基取代：羥基、(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₇)環烷基、[(C₁₋₄)烷基]胺基、二[(C₁₋₄)烷基]胺基、(C₁₋₃)烷氧基、(C₃₋₇)環烷氧基、(C₆₋₁₀)芳基或(C₃₋₇)雜環烷基；或

視需要經一或多個選自由下列之基取代之(C₁₋₅)雜芳基：鹵素或氰基；

R₁₄ 獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、(C₂₋₆)烯基或(C₂₋₆)炔基，烯基或炔基二者視需要經一或多個選自由下列之基取代：羥基、(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₇)環烷基、[(C₁₋₄)烷基]胺基、二[(C₁₋₄)烷基]胺基、(C₁₋₃)烷氧基、(C₃₋₇)環烷氧基、(C₆₋₁₀)芳基、(C₁₋₅)雜芳基、或(C₃₋₇)雜環烷基；

其先決條件為，

-X、Y、Z 中之 0 至 2 個原子可同時為雜原子；

-當選自 X、Y 的一個原子為 O 或 S，則 Z 為鍵且選自 X、Y 的另一個原子不可為 O 或 S；

-當 Z 為 C 或 N 時，則 Y 為 C(R₆)或 N，且 X 為 C 或 N；

-B₁、B₂、B₃ 和 B₄ 中之 0 至 2 個原子為 N；

所用術語具有下列意義：

(C₁₋₃)烷基意指具有 1-3 個碳原子之支鏈或不支鏈烷基，為甲基、乙基、丙基或異丙基；

(C₁₋₄)烷基意指具有 1-4 個碳原子之支鏈或不支鏈烷基，為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基，(C₁₋₃)烷基為較佳；

(C₁₋₆)烷基意指具有 1-6 個碳原子之支鏈或不支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、正戊基及正己基。(C₁₋₅)烷基為較佳，(C₁₋₄)烷基為最佳；

(C₁₋₂)烷氧基意指具有 1-2 個碳原子之烷氧基，烷基部分具有如前面定義之相同意義；

(C₁₋₃)烷氧基意指具有 1-3 個碳原子之烷氧基，烷基部分具有如前面定義之相同意義，以(C₁₋₂)烷氧基為較佳；

(C₂₋₃)烯基意指具有 2-3 個碳原子之烯基，例如乙烯基或 2-丙烯基；

(C₂₋₄)烯基意指具有 2-4 個碳原子之支鏈或不支鏈烯基，例如乙烯基、2-丙烯基、異丁烯基或 2-丁烯基；

(C₂₋₆)烯基意指具有 2-6 個碳原子之支鏈或不支鏈烯基，例如乙烯基、2-丁烯基及正戊烯基，以(C₂₋₄)烯基為較佳，且(C₂₋₃)烯基甚至更佳；

(C₂₋₄)炔基意指具有 2-4 個碳原子之支鏈或不支鏈炔基，例如乙炔基、2-丙炔基或 2-丁炔基；

(C₂₋₃)炔基意指具有 2-3 個碳原子之炔基，例如乙炔基或 2-丙炔基；

(C₂₋₆)炔基意指具有 2-6 個碳原子之支鏈或不支鏈炔基，例如乙炔基、丙炔基、正丁炔基、正戊炔基、異戊炔基、異己炔基或正己炔基，以(C₂₋₄)炔基為較佳，且(C₂₋₃)炔基甚至更佳；

(C₃₋₆)環烷基意指具有 3-6 個碳原子之環烷基，為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

(C₃₋₇)環烷基意指具有 3-7 個碳原子之環烷基，為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；

(C₂₋₆)雜環烷基意指具有 2 至 6 個碳原子(較佳為 3 至 5 個碳原子)及一或兩個選自 N、O 及/或 S 之雜原子的雜環烷基，其可經由雜原子(若可行)或碳原子連接；較佳的雜原子為 N 或 O；較佳基為哌啶、嗎啉、吡咯啶和哌啶；最佳的(C₂₋₆)雜環烷基為吡咯啶；且雜環烷基可經由雜原子(若可行)連接；

(C₃₋₇)雜環烷基意指具有 3 至 7 個碳原子(較佳為 3 至 5 個碳原子)及一或兩個選自 N、O 及/或 S 之雜原子的雜環烷基；較佳的雜原子為 N 或 O；較佳的(C₃₋₇)雜環烷基為氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、高哌啶基或嗎啉基；更佳的是(C₃₋₇)雜環烷基為哌啶、嗎啉和吡咯啶；甚至更佳的是哌啶和吡咯啶；且雜環烷基可經由雜原子(若可行)連接；

(C₃₋₇)環烷氧基意指經由環碳原子連接至環外氧原子

之具有 3 至 7 個碳原子的環烷基，該環烷基具有與先前定義相同的意義；

(C₆₋₁₀)芳基意指具有 6 至 10 個碳原子的芳族烴基，諸如苯基、萘基、四氫萘基或茛基；較佳的(C₆₋₁₀)芳基為苯基；

(C₁₋₅)雜芳基意指具有 1 至 5 個碳原子及 1 至 4 個選自 N、O 及 / 或 S 之雜原子的經取代或未經取代之芳族基團，其中(C₁₋₅)雜芳基可視需要經取代；較佳的(C₁₋₅)雜芳基為四唑基、咪唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、噁吩基或呋喃基，更佳的(C₁₋₅)雜芳基為嘧啶基；

[(C₁₋₄)烷基]胺基意指經烷基單取代之胺基，該烷基含有 1 至 4 個碳原子且具有與先前定義相同的意義；較佳的[(C₁₋₄)烷基]胺基為甲基胺基；

二[(C₁₋₄)烷基]胺基意指經烷基二取代之胺基，每個烷基含有 1 至 4 個碳原子且具有與先前定義相同的意義；較佳的二[(C₁₋₄)烷基]胺基為二甲基胺基；

鹵素意指氟、氯、溴或碘；

(C₁₋₃)烷基-C(O)-S-(C₁₋₃)烷基意指烷基-羰基-硫-烷基，每個烷基具有 1 至 3 個碳原子且具有與先前定義相同的意義；

(C₃₋₇)環烯基意指具有 3 至 7 個碳原子(較佳為 5 至 7 個碳原子)的環烯基；較佳的(C₃₋₇)環烯基為環戊烯基或環己烯基；且環己烯基最佳；

(C₂₋₆)雜環烯基意指具有 2 至 6 個碳原子(較佳為 3 至

5 個碳原子)及 1 個選自 N、O 及/或 S 之雜原子的雜環烯基；較佳的(C₂₋₆)雜環烯基為氧基環己烯基和氮雜環己烯基。

在具有多官能基的上文定義中，連接點係在最後的基團上。

在取代基的定義中，當指出該取代基的“所有烷基”視需要經取代時，則此亦包括烷氧基的烷基部分。

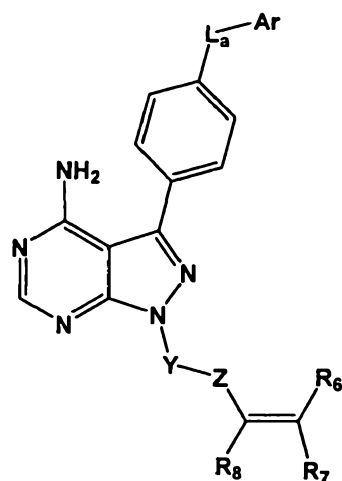
在式(XIX)之環中的圓圈指出該環為芳族。

取決於所形成的環而定，若氮出現於 X 或 Y 中，則該氮可攜有氫。

[0511] 在一個面向中，本發明提供根據式(XIX)之化合物，其中 B₁ 為 C(R₇)；B₂ 為 C(R₈)；B₃ 為 C(R₉)，且 B₄ 為 C(R₁₀)。

[0512] 在其他實施態樣中，BTK 抑制劑包括但不限於說明於國際專利申請公開案號 WO 2013/010869 中之彼等化合物，各者之揭示內容通過引用方式具體併入本文。

[0513] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為式(XX)化合物：



式 (XX)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

L_a 為 CH_2 、O、NH 或 S；

Ar 為經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

Y 為選自由下列者所組成之群組的視需要經取代之基團：烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基；

Z 為 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)_x$ 、 $OS(=O)_x$ 或 $NRS(=O)_x$ ，其中 x 為 1 或 2；

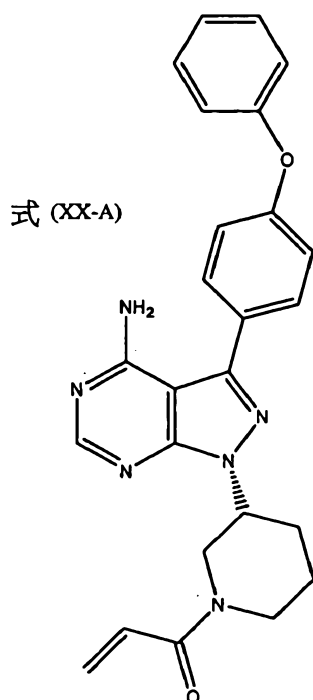
R^7 和 R^8 各獨立為 H；或 R^7 與 R^8 一起形成鍵；

R^6 為 H；及

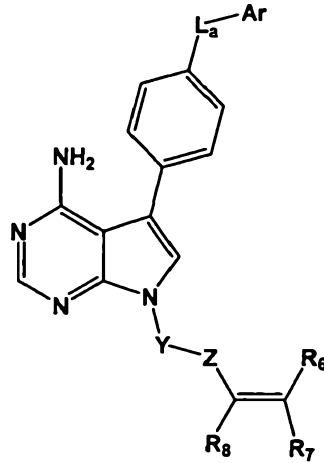
R 為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

[0514] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。在實施態樣中，BTK 抑制劑為 (*R*)-1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘓啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在實施態樣中，BTK 抑制劑為 1-[(3*R*)-3-[4-胺基-3-

(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。在另一實施態樣中，BTK 抑制劑為 (*S*)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在實施態樣中，其具有式 (XX-A) 之結構、或其鏡像異構物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。



[0515] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為式 (XXI) 化合物：



式 (XXI)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，

其中：

L_a 為 CH_2 、O、NH 或 S；

Ar 為經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

Y 為選自由下列者所組成之群組的視需要經取代之基團：烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基；

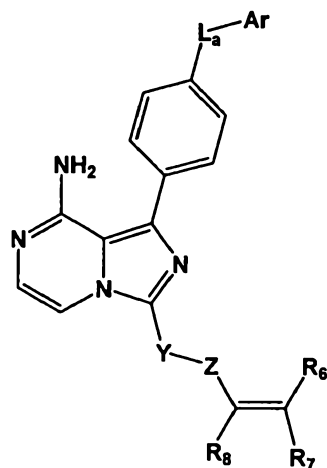
Z 為 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)_x$ 、 $OS(=O)_x$ 或 $NRS(=O)_x$ ，其中 x 為 1 或 2；

R^7 和 R^8 各為 H；或 R^7 與 R^8 一起形成鍵；

R^6 為 H；及

R 為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

[0516] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為式 (XXII) 化合物：



式 (XXII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，

其中：

L_a 為 CH_2 、 O 、 NH 或 S ；

Ar 為經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

Y 為選自由下列者所組成之群組的視需要經取代之基團：烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基；

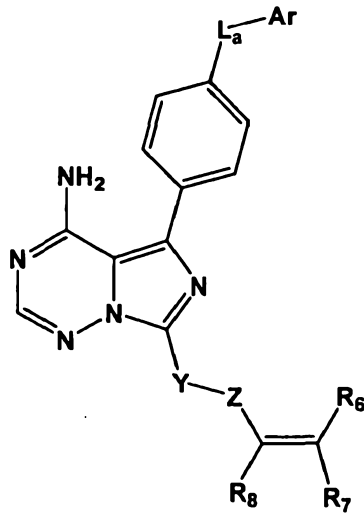
Z 為 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)_x$ 、 $OS(=O)_x$ 或 $NRS(=O)_x$ ，其中 x 為 1 或 2；

R^7 和 R^8 各為 H ；或 R^7 與 R^8 一起形成鍵；

R^6 為 H ；及

R 為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

[0517] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為式(XXIII)化合物：



式 (XXIII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，

其中：

L_a 為 CH_2 、O、NH 或 S；

Ar 為經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

Y 為選自由下列者所組成之群組的視需要經取代之基團：烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基；

Z 為 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)_x$ 、 $OS(=O)_x$ 或 $NRS(=O)_x$ ，其中 x 為 1 或 2；

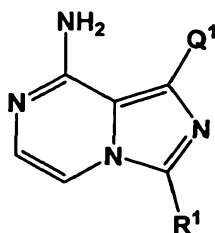
R^7 和 R^8 各為 H；或 R^7 與 R^8 一起形成鍵；

R^6 為 H；及

R 為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

[0518] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為美國專利案號 7,459,554 中所述之化合物，其之揭示內容通過引用方式具體併入於本文中。在實施態樣中，BTK 抑制劑為式

(XXIV)化合物：



式 (XXIV)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

Q^1 為芳基¹、雜芳基¹、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，該等基團中之任一者視需要經 1 至 5 個獨立的 G^1 取代基取代；

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

G^1 和 G^{41} 各自獨立為鹵基、酮基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2R^3(R^{3a})_{j1}$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j1}R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $NR^2(C=O)R^3$ 、 $NR^2(C=O)OR^3$ 、 $NR^2(C=O)NR^2R^3$ 、 $NR^2S(O)_{j1}R^3$ 、 $-(C=S)OR^2$ 、 $-(C=O)SR^2$ 、 $-NR^2(C=NR^3)NR^{2a}R^{3a}$ 、 $-NR^2(C=NR^3)OR^{2a}$ 、 $-NR^2(C=NR^3)SR^{3a}$ 、 $-O(C=O)OR^2$ 、 $-O(C=O)NR^2R^3$ 、 $-O(C=O)SR^2$ 、 $-S(C=O)OR^2$ 、 $-S(C=O)NR^2R^3$ 、 (C_{0-10}) 烷基、 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{2-10}) 炔基、 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{2-10}) 炔基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{2-10}) 炔基、環 (C_{3-8}) 烷基、環 (C_{3-8}) 烯基、環 (C_{3-8}) 炔基 (C_{1-10}) 烷基、環 (C_{3-8}) 烯

基 (C₁₋₁₀) 烷基、環 (C₃₋₈) 烷基 (C₂₋₁₀) 烯基、環 (C₃₋₈) 烯基 (C₂₋₁₀) 烯基、環 (C₃₋₈) 烷基 (C₂₋₁₀) 炔基、環 (C₃₋₈) 烯基 (C₂₋₁₀) 炔基、雜環基 -(C₀₋₁₀) 烷基、雜環基 -(C₂₋₁₀) 烯基或雜環基 -(C₂₋₁₀) 炔基，該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、酮基、-CF₃、-OCF₃、-OR²²²、-NR²²²R³³³(R^{333a})_{j1a}、-C(O)R²²²、-CO₂R²²²、-CONR²²²R³³³、-NO₂、-CN、-S(O)_{j1a}R²²²、-SO₂NR²²²R³³³、NR²²²(C=O)R³³³、NR²²²(C=O)OR³³³、NR²²²(C=O)NR²²²R³³³、NR²²²S(O)_{j1a}R³³³、-(C=S)OR²²²、-(C=O)SR²²²、-NR²²²(C=NR³³³)NR^{222a}R^{333a}、-NR²²²(C=NR³³³)OR^{222a}、-NR²²²(C=NR³³³)SR^{333a}、-O(C=O)OR²²²、-O(C=O)NR²²²R³³³、-O(C=O)SR²²²、-S(C=O)OR²²²、或 -S(C=O)NR²²²R³³³；或 -(X¹)_n-(Y¹)_m-R⁴；或芳基 -(C₀₋₁₀) 烷基、芳基 -(C₂₋₁₀) 烯基或芳基 -(C₂₋₁₀) 炔基，該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、-CF₃、-OCF₃、-OR²²²、-NR²²²R³³³(R^{333a})_{j2a}、-C(O)R²²²、-CO₂R²²²、-CONR²²²R³³³、-NO₂、-CN、-S(O)_{j2a}R²²²、-SO₂NR²²²R³³³、NR²²²(C=O)R³³³、NR²²²(C=O)OR³³³、NR²²²(C=O)NR²²²R³³³、NR²²²S(O)_{j2a}R³³³、-(C=S)OR²²²、-(C=O)SR²²²、-NR²²²(C=NR³³³)NR^{222a}R^{333a}、-NR²²²(C=NR³³³)OR^{222a}、-NR²²²(C=NR³³³)SR^{333a}、-O(C=O)OR²²²、-O(C=O)NR²²²R³³³、-O(C=O)SR²²²、-S(C=O)OR²²²、或 -S(C=O)NR²²²R³³³；或雜芳基 -(C₀₋₁₀) 烷基、雜芳基 -(C₂₋₁₀) 烯基或雜芳基 -(C₂₋₁₀) 炔基，該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵

基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}$ 、 $\text{R}^{333}(\text{R}^{333a})_{j_{3a}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j_{3a}}\text{R}^{222}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j_{3a}}\text{R}^{333}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{222}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222}\text{aR}^{333}\text{a}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{OR}^{222a}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{SR}^{333}\text{a}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{222}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{222}$ 、或 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ，

G^{11} 為鹵基、酮基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{31}(\text{R}^{3a1})_{j_4}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{21}$ 、 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j_4}\text{R}^{21}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_{j_4}\text{R}^{31}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{21}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{NR}^{31})\text{NR}^{2a1}\text{R}^{3a1}$ 、 $-\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{NR}^{31})\text{OR}^{2a1}$ 、 $-\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{NR}^{31})\text{SR}^{3a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{21}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{21}\text{OR}^{31}$ 、 (C_{0-10}) 烷基、 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{2-10}) 炔基、 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{2-10}) 炔基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{2-10}) 炔基、環 (C_{3-8}) 烷基、環 (C_{3-8}) 烯基、環 (C_{3-8}) 烷基 (C_{1-10}) 烷基、環 (C_{3-8}) 烯基 (C_{1-10}) 烷基、環 (C_{3-8}) 烷基 (C_{2-10}) 烯基、環 (C_{3-8}) 烯基 (C_{2-10}) 烯基、環 (C_{3-8}) 烷基 (C_{2-10}) 炔基、環 (C_{3-8}) 烯基 (C_{2-10}) 炔基、雜環基 $-(\text{C}_{0-10})$ 烷基、雜環基 $-(\text{C}_{2-10})$ 烯基、或雜環基 $-(\text{C}_{2-10})$ 炔基，該等基團中之任一者視需要

經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、酮基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j4a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CONR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j4a}\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j4a}\text{R}^{3331}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{222a1}\text{R}^{333a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{222a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{2221}\text{OR}^{3331}$ 、或 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；或芳基 $-(\text{C}_{0-10})$ 烷基、芳基 $-(\text{C}_{2-10})$ 烯基或芳基 $-(\text{C}_{2-10})$ 炔基，該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j5a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CONR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{3331}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{222a1}\text{R}^{333a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{222a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、或 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；或雜芳基 $-(\text{C}_{0-10})$ 烷基、雜芳基 $-(\text{C}_{2-10})$ 烯基或雜芳基 $-(\text{C}_{2-10})$ 炔基，該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j6a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CONR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、

$-S(O)_{j6a}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)R^{3331}$ 、
 $NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、
 $NR^{2221}S(O)_{j6a}R^{3331}$ 、 $-(C=S)OR^{2221}$ 、 $-(C=O)SR^{2221}$ 、
 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{222a1}$
 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{333a1}$ 、 $-O(C=O)OR^{2221}$ 、
 $-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $-O(C=O)SR^{2221}$ 、 $-S(C=O)OR^{2221}$ 、
 $-P(O)OR^{2221}OR^{3331}$ 、或 $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ ；或 G^{111} 與其連
 接的碳一起形成經 R^5 和 G^{111} 取代之雙鍵；

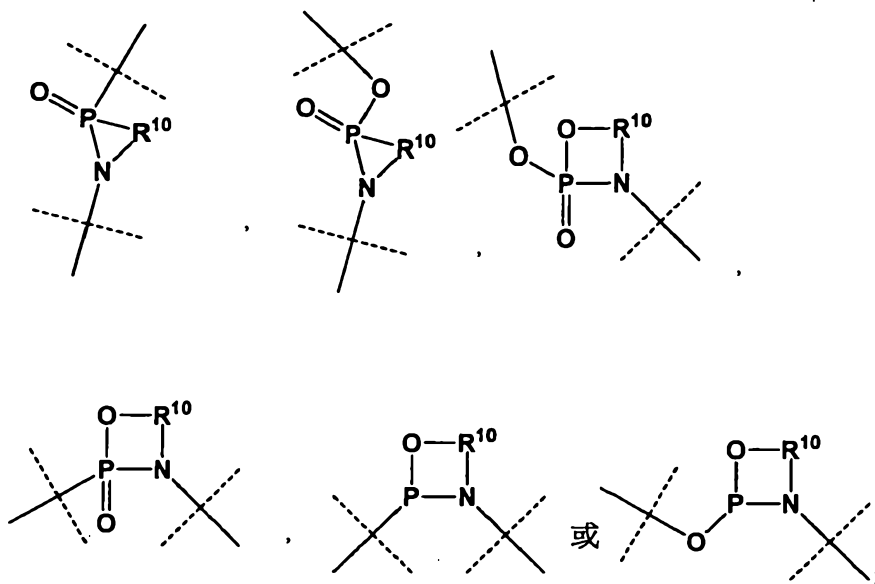
R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^{222} 、 R^{222a} 、 R^{333} 、 R^{333a} 、 R^{21} 、
 R^{2a1} 、 R^{31} 、 R^{3a1} 、 R^{2221} 、 R^{222a1} 、 R^{3331} 、和 R^{333a1} 各自獨立
 地等於 (C_{0-10}) 烷基、 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{2-10}) 炔基、 (C_{1-10}) 烷
 氧基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{1-10}) 烷氧
 基 (C_{2-10}) 炔基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烷硫基
 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{2-10}) 炔基、環 (C_{3-8}) 烷基、環
 (C_{3-8}) 烯基、環 (C_{3-8}) 烷基 (C_{1-10}) 烷基、環 (C_{3-8}) 烯基 (C_{1-10})
 烷基、環 (C_{3-8}) 烷基 (C_{2-10}) 烯基、環 (C_{3-8}) 烯基 (C_{2-10}) 烯基、
 環 (C_{3-8}) 烷基 (C_{2-10}) 炔基、環 (C_{3-8}) 烯基 (C_{2-10}) 炔基、雜環
 基 $-(C_{0-10})$ 烷基、雜環基 $-(C_{2-10})$ 烯基、或雜環基 $-(C_{2-10})$ 炔
 基，該等基團中之任一者視需要經一或多個 G^{111} 取代基取
 代；或芳基 $-(C_{0-10})$ 烷基、芳基 $-(C_{2-10})$ 烯基或芳基 $-(C_{2-10})$
 炔基、雜芳基 $-(C_{0-10})$ 烷基、雜芳基 $-(C_{2-10})$ 烯基或雜芳基
 $-(C_{2-10})$ 炔基，該等基團中之任一者視需要經一或多個 G^{111}
 取代基取代；或在 $-NR^2R^3(R^{3a})_{j1}$ 、或 $-NR^{222}R^{333}(R^{333a})_{j1a}$ 、
 或 $-NR^{222}R^{333}(R^{333a})_{j2a}$ 、或 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j3a}$ 、或

-NR²²²¹R³³³¹(R^{333a1})_{j4a}、或 -NR²²²¹R³³³¹(R^{333a1})_{j5a}、或
 -NR²²²¹R³³³¹(R^{333a1})_{j6a} 的例子中，R² 和 R³、或 R²²² 和
 R³³³、或 R²²²¹ 和 R³³³¹ 與彼等連接的氮原子一起形成 3
 至 10 員飽和環、不飽和環、雜環狀飽和環或雜環狀不飽
 和環，其中該環視需要經一或多個 G¹¹¹ 取代基取代；

X¹ 和 Y¹ 各獨立為 -O-、-NR⁷-、-S(O)_{j7}-、-CR⁵R⁶-、
 -N(C(O)OR⁷)-、-N(C(O)R⁷)-、-N(SO₂R⁷)-、-CH₂O-、
 -CH₂S-、-CH₂N(R⁷)-、-CH(NR⁷)-、-CH₂N(C(O)R⁷)-、
 -CH₂N(C(O)OR⁷)-、-CH₂N(SO₂R⁷)-、-CH(NHR⁷)-、
 -CH(NHC(O)R⁷)-、-CH(NHSO₂R⁷)-、-CH(NHC(O)OR⁷)-、
 -CH(OC(O)R⁷)-、-CH(OC(O)NHR⁷)-、-CH=CH-、
 -C.ident.C-、-C(=NOR⁷)-、-C(O)-、-CH(OR⁷)-、
 -C(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)-、-N(R⁷)S(O)-、-N(R⁷)S(O)₂-、
 -OC(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)N(R⁷)-、-NR⁷C(O)O-、
 -S(O)N(R⁷)-、-S(O)₂N(R⁷)-、-N(C(O)R⁷)S(O)-、
 -N(C(O)R⁷)S(O)₂-、-N(R⁷)S(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)S(O)₂N(R⁷)-
 、-C(O)N(R⁷)C(O)-、-S(O)N(R⁷)C(O)-、-S(O)₂N(R⁷)C(O)-
 、-OS(O)N(R⁷)-、-OS(O)₂N(R⁷)-、-N(R⁷)S(O)O-、
 -N(R⁷)S(O)₂O-、-N(R⁷)S(O)C(O)-、-N(R⁷)S(O)₂C(O)-、
 -SON(C(O)R⁷)-、-SO₂N(C(O)R⁷)-、-N(R⁷)SON(R⁷)-、
 -N(R⁷)SO₂N(R⁷)-、-C(O)O-、-N(R⁷)P(OR⁸)O-、
 -N(R⁷)P(OR⁸)-、-N(R⁷)P(O)(OR⁸)O-、-N(R⁷)P(O)(OR⁸)-
 、-N(C(O)R⁷)P(OR⁸)O-、-N(C(O)R⁷)P(OR⁸)-、
 -N(C(O)R⁷)P(O)(OR⁸)O-、-N(C(O)R⁷)P(OR⁸)-

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

或 X^1 和 Y^1 各獨立地以下列結構式中之者代表：



R¹⁰ 與磷醯胺 (phosphinamide) 或磷醯胺 (phosphonamide) 一起為 5、6 或 7 員芳基、雜芳基或雜環基環系統；

R⁵、R⁶、和 G¹¹¹ 各獨立為 (C₀₋₁₀) 烷基、(C₂₋₁₀) 烯基、(C₂₋₁₀) 炔基、(C₁₋₁₀) 烷氧基 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₁₋₁₀) 烷氧基 (C₂₋₁₀) 烯基、(C₁₋₁₀) 烷氧基 (C₂₋₁₀) 炔基、(C₁₋₁₀) 烷硫基 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₁₋₁₀) 烷硫基 (C₂₋₁₀) 烯基、(C₁₋₁₀) 烷硫基 (C₂₋₁₀) 炔基、環 (C₃₋₈) 烷基、環 (C₃₋₈) 烯基、環 (C₃₋₈) 烷基 (C₁₋₁₀) 烷基、環 (C₃₋₈) 烯基 (C₁₋₁₀) 烷基、環 (C₃₋₈) 烷基 (C₂₋₁₀) 烯基、環 (C₃₋₈) 烯基 (C₂₋₁₀) 烯基、環 (C₃₋₈) 烷基 (C₂₋₁₀) 炔基、環 (C₃₋₈) 烯基 (C₂₋₁₀) 炔基、雜環基-(C₀₋₁₀) 烷基、雜環基-(C₂₋₁₀) 烯基、或雜環基-(C₂₋₁₀) 炔基，該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、-CF₃、-OCF₃、-OR⁷⁷、-NR⁷⁷R⁸⁷、-C(O)R⁷⁷、-CO₂R⁷⁷、-CONR⁷⁷R⁸⁷、-NO₂、-CN、-S(O)_{j_{5a}}R⁷⁷、-SO₂NR⁷⁷R⁸⁷、NR⁷⁷(C=O)R⁸⁷、NR⁷⁷(C=O)OR⁸⁷、NR⁷⁷(C=O)NR⁷⁸R⁸⁷、NR⁷⁷S(O)_{j_{5a}}R⁸⁷、-(C=S)OR⁷⁷、-(C=O)SR⁷⁷、-NR⁷⁷(C=NR⁸⁷)NR⁷⁸R⁸⁸、

$-NR^{77}(C=NR^{87})OR^{78}$ 、 $-NR^{77}(C=NR^{87})SR^{78}$ 、 $-O(C=O)OR^{77}$
 、 $-O(C=O)NR^{77}R^{87}$ 、 $-O(C=O)SR^{77}$ 、 $-S(C=O)OR^{77}$ 、
 $-P(O)OR^{77}OR^{87}$ 、或 $-S(C=O)NR^{77}R^{87}$ ；或芳基 $-(C_{0-10})$ 烷基、芳基 $-(C_{2-10})$ 烯基或芳基 $-(C_{2-10})$ 炔基，該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{77}$ 、 $-NR^{77}R^{87}$ 、 $-C(O)R^{77}$ 、 $-CO_2R^{77}$ 、 $-CONR^{77}R^{87}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j_{5a}}R^{77}$ 、 $-SO_2NR^{77}R^{87}$ 、 $NR^{77}(C=O)R^{87}$ 、 $NR^{77}(C=O)OR^{87}$ 、 $NR^{77}(C=O)NR^{78}R^{87}$ 、 $NR^{77}S(O)_{j_{5a}}R^{87}$ 、 $-(C=S)OR^{77}$ 、 $-(C=O)SR^{77}$ 、 $-NR^{77}(C=NR^{87})NR^{78}R^{88}$ 、 $-NR^{77}(C=NR^{87})OR^{78}$ 、 $-NR^{77}(C=NR^{87})SR^{78}$ 、 $-O(C=O)OR^{77}$ 、 $-O(C=O)NR^{77}R^{87}$ 、 $-O(C=O)SR^{77}$ 、 $-S(C=O)OR^{77}$ 、 $-P(O)OR^{77}R^{87}$ 、或 $-S(C=O)NR^{77}R^{87}$ ；或雜芳基 $-(C_{0-10})$ 烷基、雜芳基 $-(C_{2-10})$ 烯基或雜芳基 $-(C_{2-10})$ 炔基，該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{77}$ 、 $-NR^{77}R^{87}$ 、 $-C(O)R^{77}$ 、 $-CO_2R^{77}$ 、 $-CONR^{77}R^{87}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j_{5a}}R^{77}$ 、 $-SO_2NR^{77}R^{87}$ 、 $NR^{77}(C=O)R^{87}$ 、 $NR^{77}(C=O)OR^{87}$ 、 $NR^{77}(C=O)NR^{78}R^{87}$ 、 $NR^{77}S(O)_{j_{5a}}R^{87}$ 、 $-(C=S)OR^{77}$ 、 $-(C=O)SR^{77}$ 、 $-NR^{77}(C=NR^{87})NR^{78}R^{88}$ 、 $-NR^{77}(C=NR^{87})OR^{78}$ 、 $-NR^{77}(C=NR^{87})SR^{78}$ 、 $-O(C=O)OR^{77}$ 、 $-O(C=O)NR^{77}R^{87}$ 、 $-O(C=O)SR^{77}$ 、 $-S(C=O)OR^{77}$ 、 $-P(O)OR^{77}OR^{87}$ 、或 $-S(C=O)NR^{77}R^{87}$ ；或 R^5 和 R^6 與彼等連接的各個碳原子一起形成3至10員飽和或不飽和環，其中該環視需要經 R^{69} 取代；或 R^5 和 R^6 與彼等連接的各個碳原子一起形成3至10員飽和或

不飽和雜環狀環，其中該環視需要經 R^{69} 取代；

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

R^4 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的 G^{41} 取代基取代；

R^{69} 等於鹵基、 $-OR^{78}$ 、 $-SH$ 、 $-NR^{78}R^{88}$ 、 $-CO_2R^{78}$ 、 $-CONR^{78}R^{88}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j8}R^{78}$ 、 $-SO_2NR^{78}R^{88}$ 、 (C_{0-10}) 烷基、 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{2-10}) 炔基、 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{2-10}) 炔基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{2-10}) 炔基、環 (C_{3-8}) 烷基、環 (C_{3-8}) 烯基、環 (C_{3-8}) 烷基 (C_{1-10}) 烷基、環 (C_{3-8}) 烯基 (C_{1-10}) 烷基、環 (C_{3-8}) 烷基 (C_{2-10}) 烯基、環 (C_{3-8}) 烯基 (C_{2-10}) 烯基、環 (C_{3-8}) 烷基 (C_{2-10}) 炔基、環 (C_{3-8}) 烯基 (C_{2-10}) 炔基、雜環基- (C_{0-10}) 烷基、雜環基- (C_{2-10}) 烯基、或雜環基- (C_{2-10}) 炔基，該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、 $-OR^{778}$ 、 $-SO_2NR^{778}R^{888}$ 、或 $-NR^{778}R^{888}$ ；或芳基- (C_{0-10}) 烷基、芳基- (C_{2-10}) 烯基或芳基- (C_{2-10}) 炔基，該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、 $-OR^{778}$ 、 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{2-10}) 炔基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{2-10}) 烯基、鹵基 (C_{2-10}) 炔基、 $-COOH$ 、 (C_{1-4}) 烷氧基羰

基、 $-\text{CONR}^{778}\text{R}^{888}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{778}\text{R}^{888}$ 、或 $-\text{NR}^{778}\text{R}^{888}$ ；或雜芳基 $-(\text{C}_{0-10})$ 烷基、雜芳基 $-(\text{C}_{2-10})$ 烯基或雜芳基 $-(\text{C}_{2-10})$ 炔基，該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、 $-\text{OR}^{778}$ 、 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{2-10}) 炔基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{2-10}) 烯基、鹵基 (C_{2-10}) 炔基、 $-\text{COOH}$ 、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、 $-\text{CONR}^{778}\text{R}^{888}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{778}\text{R}^{888}$ 、或 $-\text{NR}^{778}\text{R}^{888}$ ；或單 (C_{1-6}) 烷基)胺基 (C_{1-6}) 烷基、二 $((\text{C}_{1-6})$ 烷基)胺基 (C_{1-6}) 烷基、單(芳基)胺基 (C_{1-6}) 烷基、二(芳基)胺基 (C_{1-6}) 烷基或 $-\text{N}((\text{C}_{1-6})$ 烷基) $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基-芳基，該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、 $-\text{OR}^{778}$ 、 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{2-10}) 炔基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{2-10}) 烯基、鹵基 (C_{2-10}) 炔基、 $-\text{COOH}$ 、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、 $-\text{CONR}^{778}\text{R}^{888}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{778}\text{R}^{888}$ 、或 $-\text{NR}^{778}\text{R}^{888}$ ；或在 $-\text{NR}^{78}\text{R}^{88}$ 的例子中， R^{78} 和 R^{88} 與彼等連接的氮原子一起形成3至10員飽和環、不飽和環、雜環狀飽和環或雜環狀不飽和環，其中該環視需要經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、羥基、硝基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{778}\text{R}^{888}$ 、或 $-\text{NR}^{778}\text{R}^{888}$ ；

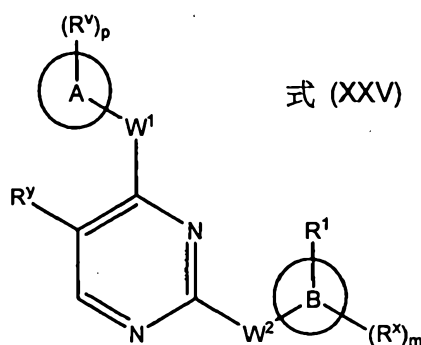
R^{77} 、 R^{78} 、 R^{87} 、 R^{88} 、 R^{778} 、和 R^{888} 各獨立為 (C_{0-10}) 烷基、 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{2-10}) 炔基、 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{2-10}) 炔基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{1-10}) 烷硫基 (C_{2-10}) 炔基、環 (C_{3-8}) 烷基、環 (C_{3-8}) 烯基、環 (C_{3-8})

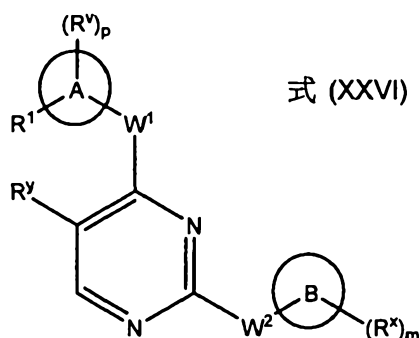
烷基 (C₁₋₁₀) 烷基、環 (C₃₋₈) 烯基 (C₁₋₁₀) 烷基、環 (C₃₋₈) 烷基 (C₂₋₁₀) 烯基、環 (C₃₋₈) 烯基 (C₂₋₁₀) 烯基、環 (C₃₋₈) 烷基 (C₂₋₁₀) 炔基、環 (C₃₋₈) 烯基 (C₂₋₁₀) 炔基、雜環基 -(C₀₋₁₀) 烷基、雜環基 -(C₂₋₁₀) 烯基、雜環基 -(C₂₋₁₀) 炔基、(C₁₋₁₀) 烷基羰基、(C₂₋₁₀) 烯基羰基、(C₂₋₁₀) 炔基羰基、(C₁₋₁₀) 烷氧基羰基、(C₁₋₁₀) 烷氧基羰基 (C₁₋₁₀) 烷基、單 (C₁₋₆) 烷基胺基羰基、二 (C₁₋₆) 烷基胺基羰基、單 (芳基) 胺基羰基、二 (芳基) 胺基羰基或 (C₁₋₁₀) 烷基 (芳基) 胺基羰基，該等基團中之任一者視需要地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、羥基、硝基、(C₁₋₁₀) 烷氧基、-SO₂N((C₀₋₄) 烷基)((C₀₋₄) 烷基)、或 -N((C₀₋₄) 烷基)((C₀₋₄) 烷基)；或芳基-(C₀₋₁₀) 烷基、芳基-(C₂₋₁₀) 烯基、或芳基-(C₂₋₁₀) 炔基，該等基團中之任一者視需要地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、-O((C₀₋₄) 烷基)、(C₁₋₁₀) 烷基、(C₂₋₁₀) 烯基、(C₂₋₁₀) 炔基、鹵基 (C₁₋₁₀) 烷基、鹵基 (C₂₋₁₀) 烯基、鹵基 (C₂₋₁₀) 炔基、-COOH、(C₁₋₄) 烷氧基羰基、-CON((C₀₋₄) 烷基)((C₀₋₁₀) 烷基)、-SO₂N((C₀₋₄) 烷基)((C₀₋₄) 烷基)、或 -N((C₀₋₄) 烷基)((C₀₋₄) 烷基)；或雜芳基-(C₀₋₁₀) 烷基、雜芳基-(C₂₋₁₀) 烯基、或雜芳基-(C₂₋₁₀) 炔基，該等基團中之任一者視需要地經一或多個獨立的下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、-O((C₀₋₄) 烷基)、(C₁₋₁₀) 烷基、(C₂₋₁₀) 烯基、(C₂₋₁₀) 炔基、鹵基 (C₁₋₁₀) 烷基、鹵基 (C₂₋₁₀) 烯基、鹵基 (C₂₋₁₀) 炔基、-COOH、(C₁₋₄) 烷氧基羰基、-CON((C₀₋₄) 烷基)((C₀₋₄) 烷基)、-SO₂N((C₀₋₄) 烷基)((C₀₋₄)

烷基)、或-N((C₀₋₄)烷基)((C₀₋₄)烷基); 或單((C₁₋₆)烷基)胺基(C₁₋₆)烷基、二((C₁₋₆)烷基)胺基(C₁₋₆)烷基、單(芳基)胺基(C₁₋₆)烷基、二(芳基)胺基(C₁₋₆)烷基或-N((C₁₋₆)烷基)-(C₁₋₆)烷基-芳基, 該等基團中之任一者視需要經一或多個獨立的下列取代基取代: 鹵基、氰基、硝基、-O((C₀₋₄)烷基)、(C₁₋₁₀)烷基、(C₂₋₁₀)烯基、(C₂₋₁₀)炔基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₂₋₁₀)烯基、鹵基(C₂₋₁₀)炔基、-COOH、(C₁₋₄)烷氧基羰基、-CON((C₀₋₄)烷基)((C₀₋₄)烷基)、-SO₂N((C₀₋₄)烷基)((C₀₋₄)烷基)、或-N((C₀₋₄)烷基)((C₀₋₄)烷基); 以及

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

[0519] 在實施態樣中, BTK 抑制劑為選自美國專利案號 8,450,335 和 8,609,679, 及美國專利申請公開案號 2010/0029610 A1、2012/0077832 A1、2013/0065879 A1、2013/0072469 A1 和 2013/0165462 A1 中所揭示之結構的化合物, 這些案子之揭示內容係藉由引用方式併入本文。在實施態樣中, BTK 抑制劑為式 (XXV) 或式 (XXVI) 化合物:





或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

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

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

氮、氧或硫的雜原子之 8 至 10 員雙環狀雜芳基環；

R^1 為彈頭基團 (warhead group)；

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

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

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

R^2 為氫、視需要經取代之 C_{1-6} 脂族、或 $-C(O)R$ ，或：

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

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

m 和 p 獨立為 0-4；且

R^x 和 R^y 係獨立地選自 $-R$ 、鹵素、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_qOR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRSO_2R$ 、或 $-N(R)_2$ ，其中 q 為 1-4；或：

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

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

[0520] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為式 (XXV) 或式 (XXVI) 化合物，其中：

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

環 B 為選自下列之視需要經取代之基團：苯基、3 至 7 員飽和或部分不飽和碳環狀環、8 至 10 員雙環狀飽和、部分不飽和或芳基環、具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或

硫的雜原子之 5 至 6 員單環狀雜芳基環、視需要經取代之具有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 4 至 7 員飽和或部分不飽和雜環狀環、視需要經取代之具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 7 至 10 員雙環狀飽和或部分不飽和雜環狀環、或具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 8 至 10 員雙環狀雜芳基環；

R^1 為 -L-Y，其中：

L 為共價鍵或二價 C_{1-8} 飽和或不飽和、直鏈或支鏈烴鏈，其中 L 的 1、2 或 3 個亞甲基單元視需要且獨立地經伸環丙基、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-、或 -C(=N₂)-替代；

Y 為氫、視需要經酮基、鹵素或 CN 取代之 C_{1-6} 脂族、或具有 0 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 3 至 10 員單環狀或雙環狀之飽和、部分不飽和或芳基環，且其中該環經 1 至 4 個獨立地選自下列之基團取代：-Q-Z、酮基、NO₂、鹵素、CN 或 C_{1-6} 脂族，其中：

Q 為共價鍵或二價 C_{1-6} 飽和或不飽和、直鏈或支鏈烴鏈，其中 Q 的 1 或 2 個亞甲基單元視需要且獨立地經 -NR-、-S-、-O-、-C(O)-、-SO-、或 -SO₂- 替代；及

Z 為氫或視需要經酮基、鹵素或 CN 取代之 C_{1-6} 脂族；

R^y 為氫、鹵素、-CN、-CF₃、 C_{1-4} 脂族、 C_{1-4} 鹵脂族、-OR、-C(O)R、或 -C(O)N(R)₂；

每個 R 基團獨立為氫或選自下列之視需要經取代之基團：C₁₋₆ 脂族、苯基、視需要經取代之具有 1 至 2 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 4 至 7 員雜環狀環、或具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 6 員單環狀雜芳基環；

W¹ 和 W² 各獨立為共價鍵或二價 C₁₋₃ 伸烷基鏈，其中 W¹ 或 W² 的一個亞甲基單元視需要經 -NR²-、-N(R²)C(O)-、-C(O)N(R²)-、-N(R²)SO₂-、-SO₂N(R²)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或-SO₂--替代；

R² 為氫、視需要經取代之 C₁₋₆ 脂族、或 -C(O)R，或：

R² 和環 A 上的取代基與彼等的插入原子一起形成 4 至 6 員部分不飽和或芳族稠合環；或

R² 和 R^y 與彼等的插入原子一起形成 4 至 6 員飽和、部分不飽和或芳族稠合環；

m 和 p 獨立為 0-4；且

R^x 和 R^v 係獨立地選自 -R、鹵素、-OR、-O(CH₂)_qOR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRSO₂R、或 -N(R)₂，其中 R 獨立選自下列者所組成群組：氫、環烷基、烯基、環烯基、炔基、芳基、雜芳基、及雜環基；或：

當 R^x 和 R¹ 並存於環 B 上時，則與彼等的插入原子一起形成具有 0 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至

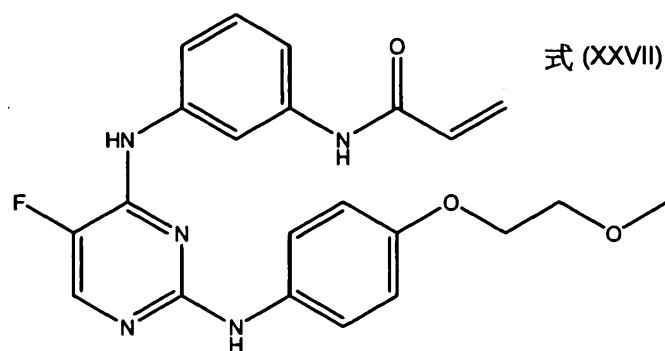
7 員飽和、部分不飽和或芳基環，其中該環經彈頭基團及 0 至 3 個獨立地選自下列之基團取代：酮基、鹵素、-CN 或 C₁₋₆ 脂族；或

當 R^v和 R^l 並存於環 A 上時，則與彼等的插入原子一起形成具有 0 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 7 員飽和、部分不飽和或芳基環，其中該環經彈頭基團及 0 至 3 個獨立地選自下列之基團取代：酮基、鹵素、-CN 或 C₁₋₆ 脂族。

如上文所概括定義，環 A 為選自下列之視需要經取代之基團：苯基、3 至 7 員飽和或部分不飽和碳環狀環、8 至 10 員雙環狀飽和、部分不飽和或芳基環、具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 5 至 6 員單環狀雜芳基環、具有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 4 至 7 員飽和或部分不飽和雜環狀環、視需要經取代之具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 7 至 10 員雙環狀飽和或部分不飽和雜環狀環、或具有 1 至 5 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 8 至 10 員雙環狀雜芳基環。在某些實施態樣中，環 A 為視需要經取代之苯基。在一些實施態樣中，環 A 為視需要經取代之萘基環或具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之雙環狀 8 至 10 員雜芳基環。在某些其他實施態樣中，環 A 為視需要經取代之 3 至 7 員碳環狀環。在又其他實施態樣中，環 A 為視需要經取代之具有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之 4 至 7 員雜環狀環。

[0521] 在某些實施態樣中，式 (XXV) 或式 (XXVI) 中之環 A 經取代，如本文所定義。在一些實施態樣中，環 A 經 1、2 或 3 個獨立地選自下列之基取代：鹵素、R^o 或 -(CH₂)₀₋₄OR^o 或 -O(CH₂)₀₋₄R^o，其中各 R^o 獨立地選自下列所組成群組：環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜芳基及雜環基。在環 A 上的範例性取代基包括 Br、I、Cl、甲基、-CF₃、-C≡CH、-OCH₂ 苯基、-OCH₂(氟苯基) 或 -OCH₂ 吡啶基。

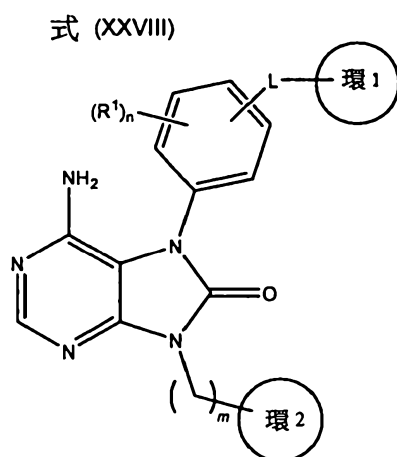
[0522] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為式 (XXVII) 化合物，亦稱為 CC-292 (Celgene)：



其為 *N*-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙烯醯胺或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，在範例性實施態樣中為其鹽酸鹽或苯磺酸鹽。此化合物之製法說明於美國專利申請公開案號 2010/0029610 A1 的實施例 20 中。此化合物的苯磺酸鹽之製法說明於美國專利申請公開案號 2012/0077832 A1 中。在實施態樣中，BTK 抑制劑為選自美國專利申請公開案號 2010/0029610 A1 或 2012/0077832 A1 中所揭示之結構的化合物，其之揭示內容係通過引用併入本文。

[0523] 在較佳實施態樣中，BTK 抑制劑為(N-(3-(5-氟-2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)丙烯醯胺)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥、或其苯磺酸鹽。此化合物之製法說明於美國專利申請公開案號 2010/0029610 A1 的實施例 20 中。其苯磺酸鹽之製法說明於美國專利申請公開案號 2012/0077832 A1 中。

[0524] 在範例性實施態樣中，BTK 抑制劑為式 (XXVIII) 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、共晶體或前藥，其中

L 表示 (1)-O-、(2)-S-、(3)-SO-、(4)-SO₂-、(5)-NH-、(6)-C(O)-、(7)-CH₂O-、(8)-O-CH₂-、(9)-CH₂-、或 (10)-CH(OH)-；

R¹ 表示 (1) 鹵素原子、(2) C₁₋₄ 烷基、(3) C₁₋₄ 烷氧基、(4) C₁₋₄ 鹵烷基、或 (5) C₁₋₄ 鹵烷氧基；

環 1 表示 4 至 7 員環狀基，其可經從 1 個至 5 個各獨立地選自下列所組成群組之取代基取代：(1) 鹵素原子、

(2) C_{1-4} 烷基、(3) C_{1-4} 烷氧基、(4)腓、(5) C_{1-4} 鹵烷基、及(6) C_{1-4} 鹵烷氧基，其中當兩個或是更多個取代基存在於環 1 上時，這些取代基可與這些取代基所鍵結之環 1 中原子一起形成 4 至 7 員環狀基；

環 2 表示 4 至 7 員飽和雜環，其可經從 1 個至 3 個 $-K-R^2$ 取代；K 表示(1)鍵、(2) C_{1-4} 伸烷基、(3)-C(O)-、(4)-C(O)-CH₂-、(5)-CH₂-C(O)-、(6)-C(O)O-、或(7)-SO₂- (其中左邊之鍵鍵結至環 2)；

R^2 表示(1) C_{1-4} 烷基、(2) C_{2-4} 烯基、或(3) C_{2-4} 炔基、其之各者係經從 1 個至 5 個各獨立地選自下列所組成群組之取代基取代：(1)NR³R⁴、(2)鹵素原子、(3)CONR⁵R⁶、(4)CO₂R⁷、及(5)OR⁸；

R^3 及 R^4 各獨立地表示(1)氫原子、或(2) C_{1-4} 烷基，其可經 OR⁹ 或 CONR¹⁰R¹¹ 取代； R^3 及 R^4 可與彼等鍵結的氮原子一起形成 4 至 7 員氮飽和雜環，其可經酮基或羥基取代；

R^5 及 R^6 各獨立地表示(1)氫原子、(2) C_{1-4} 烷基、或(3)苯基；

R^7 表示(1)氫原子或(2) C_{1-4} 烷基；

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

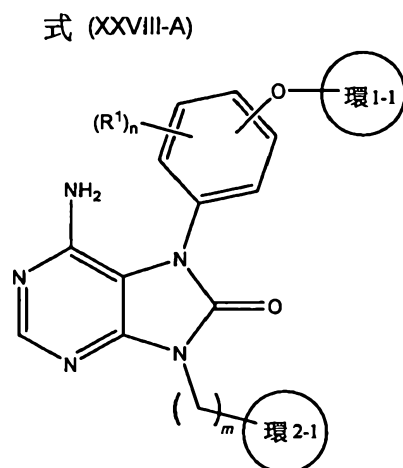
R^{10} 及 R^{11} 各獨立地表示(1)氫原子或(2) C_{1-4} 烷基；

n 表示從 0 至 4 之整數；

m 表示從 0 至 2 之整數；及

當 n 為 2 或更大時， R^1 們可彼此相同或可彼此不同)。

[0525] 在範例性實施態樣中，BTK 抑制劑為式 (XXVIII-A) 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、共晶體或前藥，其中

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

環 1 表示苯、環己烷、或吡啶環，其之各者可經從 1 個至 5 個各獨立地選自下列所組成群組之取代基取代：
(1) 鹵素原子、(2) C_{1-4} 烷基、(3) C_{1-4} 烷氧基、(4) 腈、(5) CF_3 ；

環 2 表示 4 至 7 員氮飽和雜環，其可經從 1 個至 3 個 $-K-R^2$ 取代；其中 K 表示 (1) 鍵、(2) C_{1-4} 伸烷基、(3) $-C(O)-$ 、(4) $-C(O)-CH_2-$ 、(5) $-CH_2-C(O)-$ 、(6) $-C(O)O-$ 、或 (7) SO_2- (其中左邊之鍵鍵結至環 2)；

R^2 表示 (1) C_{1-4} 烷基、(2) C_{2-4} 烯基、或 (3) C_{2-4} 炔基、其之各者係經從 1 個至 5 個各獨立地選自下列所組成群組

之取代基取代：(1) NR^3R^4 、(2)鹵素原子、(3) CONR^5R^6 、(4) CO_2R^7 、及(5) OR^8 ；

R^3 及 R^4 各獨立地表示(1)氫原子、或(2) C_{1-4} 烷基，其可經 OR^9 或 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 取代； R^3 及 R^4 可與彼等鍵結的氮原子一起形成 4 至 7 員氮飽和雜環，其可經酮基或羥基取代；

R^5 及 R^6 各獨立地表示(1)氫原子、(2) C_{1-4} 烷基、或(3)苯基；

R^7 表示(1)氫原子或(2) C_{1-4} 烷基；

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

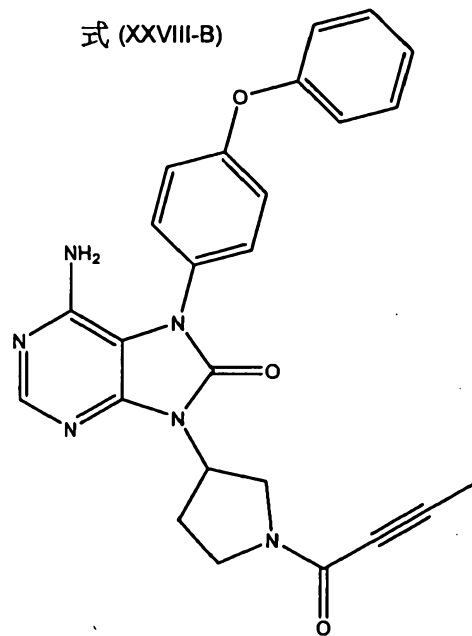
R^{10} 及 R^{11} 各獨立地表示(1)氫原子或(2) C^{1-4} 烷基；

n 表示從 0 至 4 之整數；

m 表示從 0 至 2 之整數；及

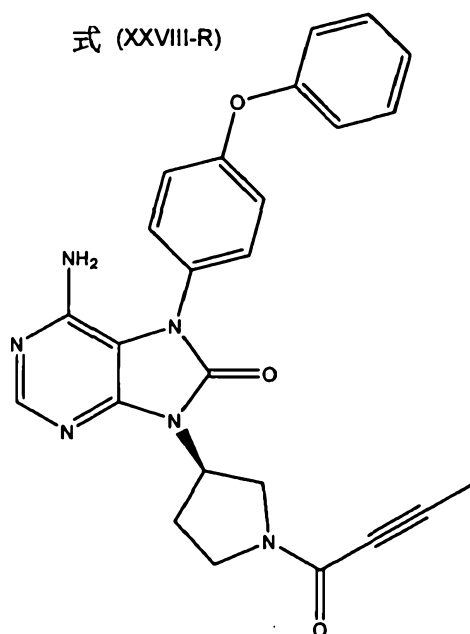
當 n 為 2 或更大時， R^1 們可彼此相同或可彼此不同)。

[0526] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為式 (XXVIII-B) 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，或其鹽酸鹽。此化合物之製法說明於國際專利申請公開案號 WO 2013/081016 A1 中。在實施態樣中，BTK 抑制劑為 6-胺基-9-(1-(丁-2-醯基)吡咯啉-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，或其鹽酸鹽。在實施態樣中，BTK 抑制劑為 6-胺基-9-[(3*S*)-1-(2-丁醯基)-3-吡咯啉基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，或其鹽酸鹽。

[0527] 式(XXVIII-B)之 *R*-鏡像異構物亦稱為 ONO-4059，且由式(XXVIII-R)給出：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，或其鹽酸鹽。

[0528] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為 6-氨基-9-[(3*R*)-1-(2-丁硫基)-3-吡咯啉基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，或其鹽酸鹽。

[0529] 式 (XXVIII-R) 之製法說明於國際專利申請公開案號 WO 2013/081016 A1 中。簡言之，式 (XXVIII-R) 之 BTK 抑制劑可由下列程序製備。

[0530] 步驟 1：二苄胺 (10.2g) 之二氯甲烷 (30 mL) 溶液滴加入冰浴上之 4,6-二氯-5-硝基嘧啶 (10g) 之二氯甲烷 (70 mL) 溶液。然後加入三乙胺 (14.4 mL)，且攪拌該混合物 1 小時。將水加入到該反應混合物中，有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗並以無水硫酸鈉乾燥之，且該溶劑於減壓濃縮而得 *N,N*-二苯甲基-6-氯-5-硝基嘧啶-4-胺 (19.2g)。

[0531] 步驟 2：將步驟 1 所製備之化合物 (19g) 與

(3R)-3-胺基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(10.5g)溶解於二噁烷(58 mL)中。添加三乙胺(8.1 mL)，且該混合物於 50°C 攪拌 5 小時。該反應混合物回溫至室溫，蒸餾掉溶劑，添加水，並以乙酸乙酯進行萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗，然後以無水硫酸鈉乾燥之，且蒸餾掉溶劑。殘質以矽膠管柱層析術純化而得到(3R)-3-{[6-(二苄基胺基)-5-硝基嘧啶-4-基]胺基}吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(27.0g)。

[0532] 步驟 3：將步驟 2 所製備化合物(17.5g)之乙酸乙酯(360 mL)溶液滴加入冰浴上之鋅(23.3g)與 3.0 M 氯化銨水溶液(11.4g)之混合物，且溫度立刻升至室溫。於攪拌 2 小時後，使該反應混合物過濾通過矽藻土(CELITE)且蒸餾掉溶劑。殘質以矽膠管柱層析術純化而得到(3R)-3-{[5-胺基-6-(二苄基胺基)嘧啶-4-基]胺基}吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(12.4g)。

[0533] 步驟 4：將步驟 3 所製備化合物(8.4g)與 1,1'-羰基二咪唑(5.9g)溶解於四氫呋喃(120 mL)中且於 60°C 攪拌該溶液 15 小時。從反應混合物蒸餾掉溶劑，添加水，並以乙酸乙酯進行萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗並以無水硫酸鈉乾燥之，且蒸餾掉溶劑。殘質以矽膠管柱層析術純化而得到(3R)-3-[6-(二苄基胺基)-8-酮基-7,8-二氫-9H-嘌呤-9-基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(7.8g)。

[0534] 步驟 5：將步驟 4 所製備化合物(7.8g)溶解甲醇(240 mL)與乙酸乙酯中(50 mL)，添加 20%皮爾曼氏催化劑(Pearlman's catalyst) ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$) (8.0g, 100 wt %)，

實施氫氣置換，且於 60°C 進行攪拌 7.5 小時。使該反應混合物過濾通過矽藻土，且蒸餾掉溶劑而得到(3*R*)-3-(6-胺基-8-酮基-7,8-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(5.0g)。

[0535] 步驟 6：於室溫將對-苯氧基苯硼酸(2.1g)、乙酸銅(II) (1.48g)、分子篩 4A(2.5g)以及吡啶(0.82 mL)添加至步驟 5 所製備化合物(2.5g)之二氯甲烷懸浮液(200 mL)中，接著攪拌 21 小時。使該反應混合物過濾通過矽藻土，且殘質且以矽膠管柱層析術純化而得到(3*R*)-3-[6-胺基-8-酮基-7-(4-苯氧基苯基)-7,8-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.3g)。

[0536] 步驟 7：於室溫將 4N HCl/二噁烷(13 mL)添加至步驟 6 所製備化合物(1.3g 2.76 mmol, 1.0 當量)之甲醇(13 mL)懸浮液中，並攪拌混合物 1 小時。接著蒸餾掉溶劑，而得到(3*R*)-6-胺基-9-吡咯啉-3-基-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-氫-8*H*-嘌呤-8-酮二鹽酸鹽(1.5g)。

[0537] 步驟 8：在 2-丁炔酸(34 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺 鹽酸鹽(EDC) (78 mg)、1-羥基苯并三唑(HOBt) (62 mg)以及三乙胺(114 mL)添加至步驟 7 所製備化合物(100 mg)之二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中後，混合物於室溫攪拌 3 小時。添加水至反應混合物中並以乙酸乙酯進行萃取。有機層以飽和碳酸鈉溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗，然後以無水硫酸鈉乾燥之，且蒸餾掉溶劑。殘質以薄層層析術(二氯甲烷：甲醇：28%氨水=90：

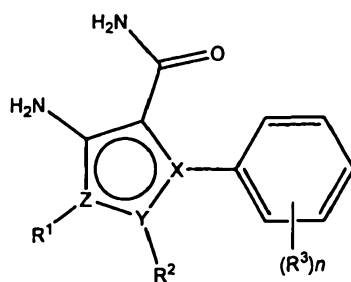
10 : 1) 純化而得到 6-胺基-9-[(3*R*)-1-(2-丁醯基)-3-吡咯啶基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(式(XXVIII-R)) (75 mg)。

[0538] 式(XXVIII-R)化合物之鹽酸鹽可如下製備：將 6-胺基-9-[(3*R*)-1-(2-丁醯基)-3-吡咯啶基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮(3.0g) (其可如上述般製備)置於 300mL 3-頸梨形燒瓶中，添加乙酸乙酯(30 mL)及 1-丙醇(4.5 mL)，且將外部溫度設在 70°C (內部溫度 61°C)。在確認步驟 8 所製備之化合物完全溶解後，添加 10%*HCl*/甲醇(3.5 mL)，且在確認晶體沉澱後，該晶體以下列順序熟化：外部溫度 70°C，30 分鐘；外部溫度 60°C，30 分鐘；外部溫度 50°C，60 分鐘；外部溫度 40°C，30 分鐘；室溫 30 分鐘；以及冰浴 30 分鐘。過濾所得晶體、以乙酸乙酯清洗(6 mL)並於真空 50°C 乾燥而得到 6-胺基-9-[(3*R*)-1-(2-丁醯基)-3-吡咯啶基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8*H*-嘌呤-8-酮鹽酸鹽之白色晶體(2.76g)。

[0539] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為選自美國專利申請公開案號 2014/0330015 A1 中所揭示之結構的化合物，其之揭示內容係通過引用併入本文。

[0540] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為式(B)化合物：

式 (B)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，或其鹽酸鹽，其中：

● X-Y-Z 為 N-C-C 且存在 R²、或為 C-N-N 且不存在 R²；

R¹ 為 3-8 員含氮環，其中該 N 係未經取代或經 R⁴ 取代；

R² 為 H 或低級烷基，尤其是甲基、乙基、丙基或丁基；或

R¹ 和 R² 與彼等連接的原子一起形成視需要經至少一個 L-R⁴ 取代基取代之選自環烷基、飽和或不飽和雜環、芳基及雜芳基環之 4-8 員環，較佳為 5-6 員環；

● R³ 在各情況中獨立為鹵素、烷基、S-烷基、CN、或 OR⁵；

n 為 1、2、3 或 4，較佳 1 或 2；

L 為鍵、NH、雜烷基、或雜環基；

R⁴ 為 COR'、CO₂R'、或 SO₂R'，其中 R' 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基；

R⁵ 為 H 或未經取代或經取代之雜烷基、烷基、環烷

基、飽和或不飽和雜環基、芳基、或雜芳基。

[0541] 在一些實施態樣中，BTK 抑制劑為下列式(B)之具體實施態樣中之一者：

X--Y--Z 為 C--N--N 且不存在 R^2 ；以及 R^1 為 3-8 員含氮環，N 係經 R^4 取代；

X--Y--Z 為 N--C--C 且存在 R^2 ， R^1 為 3-8 員含氮環，N 係經 R^4 取代；以及 R^2 為 H 或低級烷基；

X--Y--Z 為 N--C--C 且存在 R^2 ；以及 R^1 和 R^2 與彼等連接的原子一起形成未經取代或經至少一個 $L-R^4$ 取代基取代之選自環烷基、飽和或不飽和雜環、芳基及雜芳基環之 4-8 員環，其中 R^1 與 R^2 之較佳環為 5-6 員，尤其是二氫吡咯、四氫吡啶、四氫氮呋、苯基、或吡啶；

X--Y--Z 為 N--C--C 且存在 R^2 ；以及 R^1 和 R^2 與彼等連接的原子一起形成 5-6 員環，較佳(a)經單個 $-L-R^4$ 取代之苯基、或(b)N 經單個 $-L-R^4$ 取代之二氫吡咯或四氫吡啶，其中 L 為鍵；

R^1 為哌啶或氮雜螺[3.3]庚烷，較佳 N 經 R^4 取代；

R^4 為 COR' 或 SO_2R' ，尤其其中 R' 為經取代或未經取代之烯基，尤其經取代或未經取代之乙烯基；或

R^5 為未經取代或經取代之烷基或芳基，尤其經取代或未經取代之苯基或甲基，例如經環丙基取代之甲基、或經四丁基取代之苯基。

[0542] 在一些實施態樣中，BTK 抑制劑為下列式(B)之具體實施態樣中之一者：

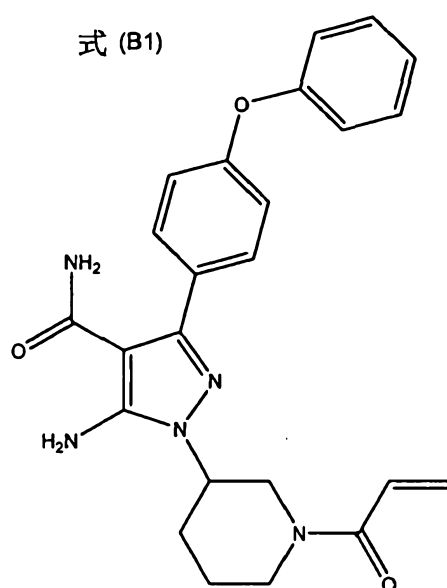
R^1 為 N 經 R^4 取代之哌啶或氮雜螺[3.3]庚烷，其中， R^4 為 H、COR' 或 SO_2R' ，其中 R' 為經取代或未經取代之烯基，尤其經取代或未經取代之乙烯基；

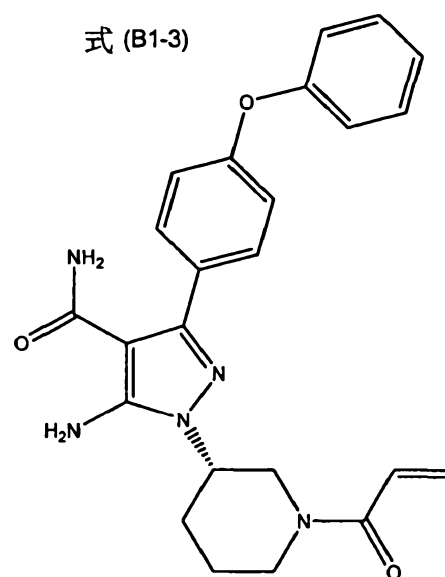
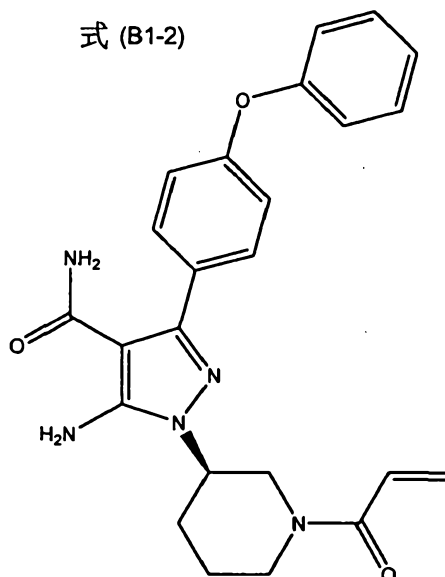
R^3 為 $-OR^5$ ， R^5 為苯基，以及 n 為 1；

R^1 和 R^2 與彼等連接的原子一起形成 5-6 員環，較佳 (a) 經單個 $-L-R^4$ 取代之苯基、或 (b) N 經單個 $-L-R^4$ 取代之二氫吡咯或四氫吡啶，其中 L 為鍵； R^3 為 $-OR^5$ ；n 為 1； R^4 為 COR'，以及 R' 為乙烯基；以及 R^5 為苯基；以及

X--Y--Z 為 C--N--N 且不存在 R^2 ； R^1 為 N 經 R^4 取代之哌啶； R^3 為 $-OR^5$ ；n 為 1； R^4 為 COR'，以及 R' 為未經取代或經取代之烯基、尤其是乙烯基；以及 R^5 為經取代或未經取代之芳基，尤其苯基。

[0543] 在範例性實施態樣中，BTK 抑制劑為式 (B1)、式 (B1-2) 或式 (B1-3) 化合物：

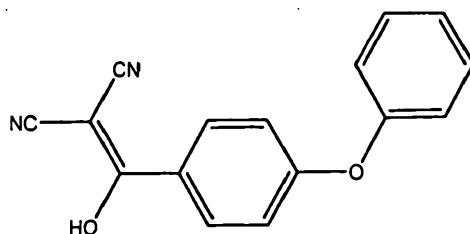




或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，或其鹽酸鹽。式 (B1-2) 亦稱為 BGB-3111。這些化合物之製法說明於國際專利申請公開案號 WO 2014/173289 A1 以及美國專利申請公開案號 US 2015/0005277 A1 中。

[0544] 簡言之，式 (B1) 之 BTK 抑制劑可由下列程序製備。

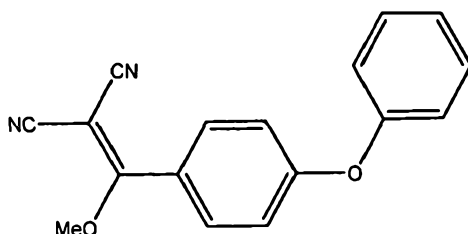
[0545] 步驟 1：2-(羥基(4-苯氧基苯基)亞甲基)丙二腈之製備：



[0546] 4-苯氧基苯甲酸(300g, 1.4 mol)之 SOCl_2 (1.2 L) 溶液在 80°C , N_2 下攪拌 3 小時。混合物於真空濃縮而給出中間產物(315g), 其未經進一步純化而用於下一步驟。

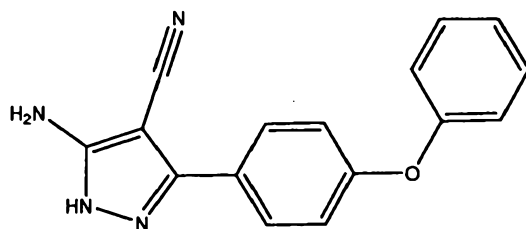
[0547] 於 $0-5^\circ\text{C}$, 以 2 小時, 在丙二腈(89.5g, 1355 mmol)與 DIEA(350g, 2710 mmol)之 THF(800 mL)溶液中滴加中間產物(315g)之甲苯(800 mL)溶液。允許所得混合物回溫至 RT 並攪拌 16 小時。反應以水 (2.0 L)淬熄, 並以 EA 萃取(2.0L \times 3)。將組合之有機層以 1000 mL 之 3N HCl 水溶液、食鹽水(2.0L \times 3)清洗、以 Na_2SO_4 乾燥並濃縮之而給出粗產物(330g, 93%)。

[0548] 步驟 2 : 2-(甲氧基(4-苯氧基苯基)亞甲基)丙二腈之製備 :



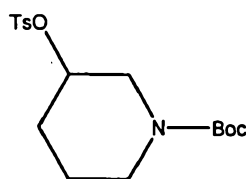
[0549] 2-(羥基(4-苯氧基苯基)亞甲基)丙二腈(50g, 190.8 mmol)之 $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (500 mL)溶液在 75°C 加熱 16 小時。然後該混合物濃縮成殘質並以 MeOH (50 mL)清洗以給出 25g (47.5%)呈黃色固體之 2-(甲氧基(4-苯氧基苯基)亞甲基)丙二腈。

[0550] 步驟 3：5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲腈之製備：



[0551] 在 2-(甲氧基(4-苯氧基苯基)亞甲基)丙二腈 (80g, 290 mmol)之乙醇(200 mL)溶液中添加水合肼(20 mL)。該混合物於 RT 攪拌 16 小時然後濃縮而給出粗產物，並以 MeOH(30 mL)清洗之而得 55g (68.8%)呈灰白色固體之 5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲腈。

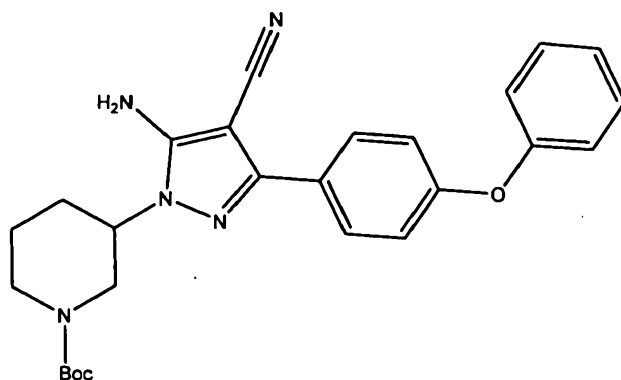
[0552] 步驟 4：3-(甲苯磺醯氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯之製備：



[0553] 於 3-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.05g, 5.0 mmol)之吡啶(8 mL)溶液中添加 TsCl(1.425g, 7.5 mmol)。該混合物於 RT, N₂ 下攪拌 2 天。將混合物濃縮並分層於 100 mL 之 EA 與 100 mL 之 HCl (1N)水溶液間。將有機層與水層分開，以飽和 NaHCO₃ 水溶液(100mL×2)、食鹽水(100mL×3)清洗有機層，並以 Na₂SO₄ 乾燥之。濃縮有機層而得 1.1g (60%)呈無色油之 3-(甲苯磺醯氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯。

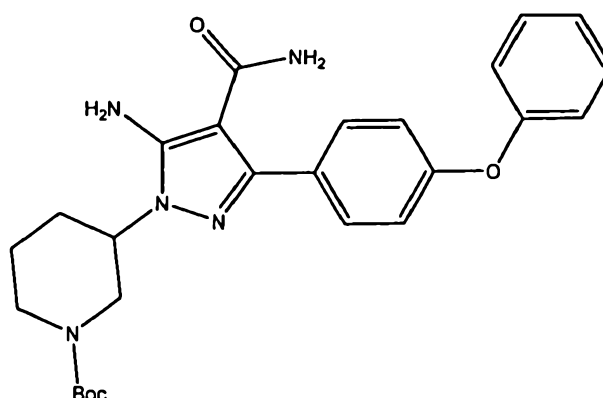
[0554] 步驟 5：3-(5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-

1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯之製備：



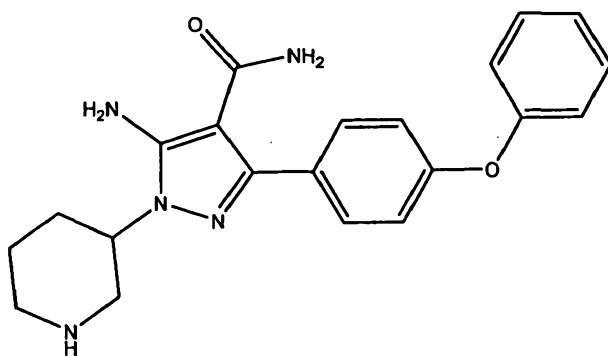
[0555] 於 3-(甲 苯 磺 醯 氧 基) 哌 啶 -1-羧 酸 第 三 丁 酯 (355mg, 1.0 mmol)與 5-胺 基 -3-(4-苯 氧 基 苯 基)-1*H*-吡 啶 -4-甲 腈 (276mg, 1.0 mmol)之 DMF(5 mL)溶 液 中 ， 添 加 Cs₂CO₃(650mg, 2.0 mmol)。將 該 混 合 物 攪 拌 ： 於 RT, 16 小 時 ； 於 75°C, 3 小 時 ； 以 及 於 60°C, 16 小 時 。 將 混 合 物 濃 縮 ， 以 食 鹽 水 (100mL×3)清 洗 ， 並 以 Na₂SO₄ 乾 燥 之 。 該 材 料 經 濃 縮 並 以 層 析 術 管 柱 於 矽 膠 上 純 化 (以 石 油 醚 / 乙 酸 乙 酯 =3/1 溶 洗)而 得 60 mg(13%)呈 黃 色 油 之 3-(5-胺 基 -4-氰 基 -3-(4-苯 氧 基 苯 基)-1*H*-吡 啶 -1-基)哌 啶 -1-羧 酸 第 三 丁 酯 。

[0556] 步 驟 6： 3-(5-胺 基 -4-胺 甲 醯 基 -3-(4-苯 氧 基 苯 基)-1*H*-吡 啶 -1-基)哌 啶 -1-羧 酸 第 三 丁 酯 之 製 備：



[0557] 於 3-(5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (100mg, 0.22 mmol) 之 DMSO (2 mL) 與乙醇 (2 mL) 溶液中，添加 NaOH (200mg, 5 mmol) 於水 (1 mL) 之溶液以及 H₂O₂ (1 mL)。該混合物於 60 °C 攪拌 15 分鐘，並濃縮而移除 EtOH，之後添加 10 mL 水與 50 mL 乙酸乙酯。將有機層與水層分開，有機層以食鹽水 (30mL×3) 清洗，並以 Na₂SO₄ 乾燥之。濃縮後，50 mg 殘質直接用於下一步驟，其中 50 mg 殘質以預-TLC 純化 (以石油醚/乙酸乙酯=1/1 溶洗) 而得 12 mg (30%) 呈白色固體之 3-(5-胺基-4-胺甲醯基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯。

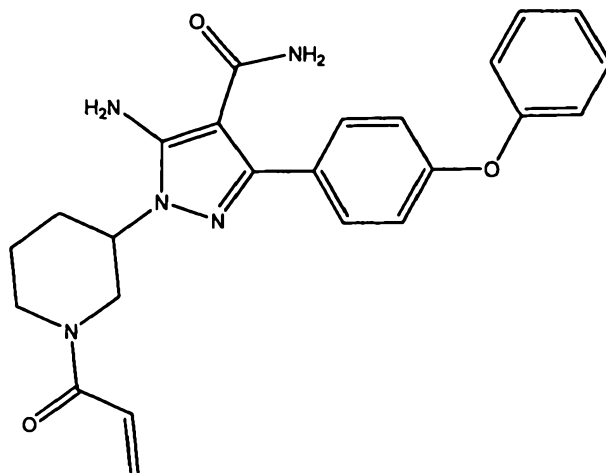
[0558] 步驟 7：5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺之製備：



[0559] 於 3-(5-胺基-4-胺甲醯基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (50mg, 0.11 mmol) 之乙酸乙酯 (1 mL) 溶液中，添加濃 HCl (0.75 mL)。該混合物於 RT 攪拌 1 小時。然後添加 NaHCO₃ 直到 pH > 7，接著添加乙酸乙酯 (50 mL)。將有機層與水層分開，有機層以食鹽水 (50mL×3) 清洗，並以 Na₂SO₄ 乾燥之。濃縮並以

預-TLC 純化(以二氯甲烷/MeOH/NH₃-H₂O=5/1/0.01 溶洗)而得 10 mg(25%)呈白色固體之 5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。

[0560] 步驟 8：1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺之製備：



[0561] 於 5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(63mg, 0.17 mmol)之二氯甲烷(4 mL)溶液中，添加吡啶(27mg, 0.34 mmol)。然後滴加丙烯醯氯(12mg, 0.17 mmol)之二氯甲烷(1 mL)溶液。於 RT 攪拌 4 小時後，混合物分層於 100 mL 之二氯甲烷與 100 mL 之食鹽水間。將有機層與水層分開，有機層以食鹽水(100mLx2)清洗，並以 Na₂SO₄ 乾燥之。濃縮並以預-TLC 純化(以二氯甲烷/MeOH=10/1 溶洗)而得 4 mg(5.5%)呈白色固體之 1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。

[0562] 上述程序所提供之式(B1)之鏡像異構物可從 5-胺基-3-(苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲腈以及(*S*)-3-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯，使用類似製備式(B1-2)之程序(步驟 4

至 8)製備；或從(*R*)-3-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯使用類似製備式(B1-3)之程序(步驟 4 至 8)製備。於技術領域中具有通常知識者所知適當條件下，式(B1)之消旋性混合物可藉由手性 HPLC、手性鹽的結晶或其他描述於上之手段分開，而得到具高鏡像異構物純度之式(B1-2)與式(B1-3)。

[0563] 在實施態樣中，BTK 抑制劑為選自美國專利申請公開案號 US 2015/0005277A1 中所揭示之結構的化合物，其之揭示內容係通過引用併入本文。

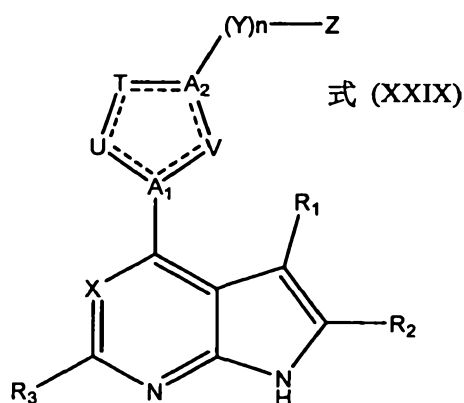
[0564] 適合用在與 PI3K 抑制劑、PI3K- γ 抑制劑、及/或 PI3K- δ 抑制劑之所述組合物中的 BTK 抑制劑亦包括但不限於那些說明在例如國際專利申請公告案號 WO 2013/010868、WO 2012/158843、WO 2012/135944、WO 2012/135937；美國專利申請公開案號 2011/0177011；及美國專利案號 8,501,751、8,476,284、8,008,309、7,960,396、7,825,118、7,732,454、7,514,444、7,459,554、7,405,295 和 7,393,848 中者，其之各者的揭示內容通過引用方式併入本文。

JAK-2 抑制劑

[0565] 在一些實施態樣中，所述之組成物與方法包括 JAK 抑制劑或 JAK-2 抑制劑。在一些實施態樣中，本文所提供之化合物對具 JAK-2 選擇性，因為該化合物於實質上較低於其與其他 JAK 受體(包括 JAK-3 受體)鍵結或交互作用之濃度與 JAK-2 鍵結或交互作用。在某些實施態樣

中，該化合物以至少約 2 倍之較高濃度、約 3 倍之較高濃度、約 5 倍之較高濃度、約 10 倍之較高濃度、約 20 倍之較高濃度、約 30 倍之較高濃度、約 50 倍之較高濃度、約 100 倍之較高濃度、約 200 倍之較高濃度、約 300 倍之較高濃度、或約 500 倍之較高濃度之鍵結常數鍵結至 JAK-3 受體。

[0566] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式 (XXIX) 化合物：



包括其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

A^1 和 A^2 係獨立地選自 C 與 N；

T、U、和 V 係獨立地選自 O、S、N、 CR^5 、與 NR^6N ；

其中由 A^1 、 A^2 、U、T、和 V 所形成之 5 員環係芳族；

X 為 N 或 CR^4 ；

Y 為 C_{1-8} 伸烷基、 C_{2-8} 伸烯基、 C_{2-8} 伸炔基、 $(CR^{11}R^{12})_p-$ (C_{3-10} 伸環烷基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p-$ (伸芳基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p-$ (C_{1-10} 伸雜環烷基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p-$

(伸雜芳基)-(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q、
 (CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q、
 (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q
 、(CR¹¹R¹²)_pOC(O)(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pOC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q
 、(CR¹¹R¹²)_pNR^c(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pNR^cC(O)NR^d(CR¹¹R¹²)_q
 、(CR¹¹R¹²)_pS(O)(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pS(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q
 、(CR¹¹R¹²)_pS(O)₂(CR¹¹R¹²)_q、或(CR¹¹R¹²)_pS(O)₂NR^c(CR¹¹R¹²)_q
 ，其中該 C₁₋₈ 伸烷基、C₂₋₈ 伸烯基、C₂₋₈ 伸炔基、伸環烷
 基、伸芳基、伸雜環烷基、或伸雜芳基係視需要經 1、
 2、或 3 個獨立地選自 -D¹-D²-D³-D⁴ 之取代基取代；

Z 為 H、鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄
 鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、=C-
 Rⁱ、=N-Rⁱ、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、
 C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、
 NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、
 C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、
 S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、C(=NOH)R^b、
 C(=NO(C₁₋₆ 烷基)R^b、及 S(O)₂NR^cR^d，其中該 C₁₋₈ 烷基、
 C₂₋₈ 烯基、或 C₂₋₈ 炔基係視需要經 1、2、3、4、5、或 6
 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄
 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄ 羥基烷
 基、C₁₋₄ 氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、
 C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、
 NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d

、 $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(=\text{NO}(\text{C}_{1-6}\text{烷基}))\text{R}^b$ 、及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ；

其中當 Z 為 H 時，n 為 1；

或 $-(\text{Y})_n\text{-Z}$ 部分與 i) 該部分所連結之 A^2 ，ii) T 或 V 之 R^5 或 R^6 ，以及 iii) T 或 V 之 R^5 或 R^6 所連接之 C 或 N 原子一起形成稠和至該由 A^1 、 A^2 、U、T、和 V 所形成之 5 員環之 4 至 20 員芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基環，其中該 4 至 20 員芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基環係視需要經 1、2、3、4、或 5 個獨立地選自 $-(\text{W})_m\text{-Q}$ 之取代基取代；

W 為 C_{1-8} 伸烷基、 C_{2-8} 伸烯基、 C_{2-8} 伸炔基、O、S、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c'}$ 、 $\text{NR}^{c'}$ 、 $\text{NR}^{c'}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{d'}$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c'}$ ；

Q 為 H、鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、鹵基硫基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，其中該 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基係視需要經 1、2、3、或 4 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 經基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 $\text{OR}^{a'}$ 、 $\text{SR}^{a'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a'}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b'}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 、 $\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 、 $\text{NR}^{c'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b'}$ 、 $\text{NR}^{c'}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 、 $\text{NR}^{c'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b'}$ 、

$\text{NR}^{\text{c}'}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}'}$ 、及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ ；

Cy^1 和 Cy^2 獨立地選自芳基、雜芳基、環烷基、及雜環烷基，各視需要經 1、2、3、4、或 5 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}''}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}''}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}''}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}''}\text{R}^{\text{d}''}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}''}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}''}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}''}\text{R}^{\text{d}''}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}''}\text{R}^{\text{d}''}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}''}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}''}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}''}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}''}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}''}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}''}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}''}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}''}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}''}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}''}\text{R}^{\text{d}''}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}''}$ 、及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}''}\text{R}^{\text{d}''}$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、和 R^4 獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^7 、 SR^7 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ；

R^5 為 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 CN 、 NO_2 、 OR^7 、 SR^7 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ；

R^6 為 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 OR^7 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ；

R^7 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔

基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基；

R^8 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基；

R^9 和 R^{10} 獨立地選自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基羰基、芳基羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基；

或 R^9 和 R^{10} 與彼等連接之 N 原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基；

R^{11} 和 R^{12} 獨立地選自 H 及 $-E^1-E^2-E^3-E^4$ ；

D^1 和 E^1 獨立地不存在或獨立地選自 C_{1-6} 伸烷基、 C_{2-6} 伸烯基、 C_{2-6} 伸炔基、伸芳基、伸環烷基、伸雜芳基、及伸雜環烷基，其中該 C_{1-6} 伸烷基、 C_{2-6} 伸烯基、 C_{2-6} 伸炔基、伸芳基、伸環烷基、伸雜芳基、及伸雜環烷基之各者視需要經 1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、CN、 NO_2 、 N_3 、SCN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、及 C_{2-8} 二烷基胺基；

D^2 和 E^2 獨立地不存在或獨立地選自 C_{1-6} 伸烷基、 C_{2-6} 伸烯基、 C_{2-6} 伸炔基、 $(C_{1-6} \text{ 伸烷基})_r-O-(C_{1-6} \text{ 伸烷基})_s$ 、 $(C_{1-6} \text{ 伸烷基})_r-S-(C_{1-6} \text{ 伸烷基})_s$ 、 $(C_{1-6} \text{ 伸烷基})_s$ 、 $-NR^e-(C_{1-6} \text{ 伸烷基})_s$ 、 $(C_{1-6} \text{ 伸烷基})_r-CO-(C_{1-6} \text{ 伸烷基})_s$ 、 $(C_{1-6} \text{ 伸烷$

基)_r-COO-(C₁₋₆ 伸烷基)_s、(C₁₋₆ 伸烷基)_r-CONR^e-(C₁₋₆ 伸烷基)_s、(C₁₋₆ 伸烷基)_r-SO-(C₁₋₆ 伸烷基)_s、(C₁₋₆ 伸烷基)_r-SO₂-(C₁₋₆ 伸烷基)_s、(C₁₋₆ 伸烷基)_r-SONR^e-(C₁₋₆ 伸烷基)_s、及(C₁₋₆ 伸烷基)_r-NR^eCONR^f-(C₁₋₆ 伸烷基)_s，其中該 C₁₋₆ 伸烷基、C₂₋₆ 伸烯基、及 C₂₋₆ 伸炔基之各者視需要經 1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、CN、NO₂、N₃、SCN、OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₈ 烷氧基烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、及 C₂₋₈ 二烷基胺基；

D³ 和 E³ 獨立地不存在或獨立地選自 C₁₋₆ 伸烷基、C₂₋₆ 伸烯基、C₂₋₆ 伸炔基、伸芳基、伸環烷基、伸雜芳基、及伸雜環烷基，其中該 C₁₋₆ 伸烷基、C₂₋₆ 伸烯基、C₂₋₆ 伸炔基、伸芳基、伸環烷基、伸雜芳基、及伸雜環烷基之各者視需要經 1、2 或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、CN、NO₂、N₃、SCN、OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₈ 烷氧基烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、及 C₂₋₈ 二烷基胺基；

D⁴ 和 E⁴ 獨立地選自 H、鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、C(=NOH)R^b、C(=NO(C₁₋₆ 烷基))R^b、及

$S(O)_2NR^cR^d$ ，其中該 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、或 C_{2-8} 炔基係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $C(=NOH)R^b$ 、 $C(=NO(C_{1-6} \text{ 烷基}))R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ ；

R^a 為 H 、 Cy^1 、 $-(C_{1-6} \text{ 烷基})-Cy^1$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代： OH 、 CN 、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基；

R^b 為 H 、 Cy^1 、 $-(C_{1-6} \text{ 烷基})-Cy^1$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代： OH 、 CN 、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基；

$R^{a'}$ 和 $R^{a''}$ 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳

基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基；

R^{b'} 和 R^{b''} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基；

R^c 和 R^d 獨立地選自 H、Cy¹、-(C₁₋₆ 烷基)-Cy¹、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基，其中該 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、或 C₂₋₆ 炔基、係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：Cy¹、-(C₁₋₆ 烷基)-Cy¹、OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、及鹵基硫基；

或 R^c 和 R^d 與彼等連接之 N 原子一起形成視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代之 4、5、6、

或 7 員雜環烷基：Cy¹、-(C₁₋₆ 烷基)-Cy¹、OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、及鹵基硫基；

R^{c'}和 R^{d'}獨立地選自 H、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基；

或 R^{c'}和 R^{d'}與彼等連接之 N 原子一起形成視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代之 4、5、6、或 7 員雜環烷基：OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基；

R^{c''}和 R^{d''}獨立地選自 H、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆

烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₆ 鹵烷基、芳基、芳基
 烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基；

或 R^c 和 R^d 與彼等連接之 N 原子一起形成視需要經
 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代之 4、5、6、
 或 7 員雜環烷基：OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆
 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基硫基、芳基、芳基烷基、雜芳
 基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基；

Rⁱ 為 H、CN、NO₂、或 C₁₋₆ 烷基；

R^e 和 R^f 獨立地選自 H 及 C₁₋₆ 烷基；

Rⁱ 為 H、CN、或 NO₂；

m 為 0 或 1；

n 為 0 或 1；

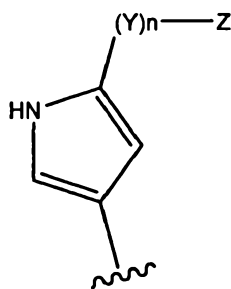
p 為 0、1、2、3、4、5、或 6；

q 為 0、1、2、3、4、5、或 6；

r 為 0 或 1；以及

s 為 0 或 1。

在一些實施態樣中，當 X 為 N，n 為 1，且由 A¹、
 A²、U、T、V、和 -(Y)_n-Z 所形成之部分具有下式時：

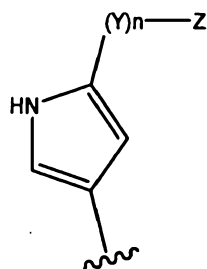


則 Y 為除了 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 以外者。

在一些實施態樣中，當 X 為 N 時，則由 A¹、A²、

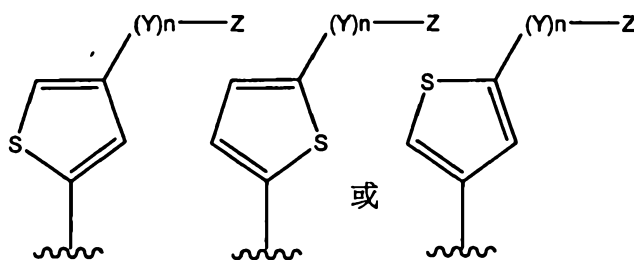
U、T、和 V 所形成之 5 員環為除了吡咯基以外者。

在一些實施態樣中，當 X 為 CH，n 為 1，且由 A¹、A²、U、T、V、和 -(Y)_n-Z 所形成之部分具有下式時：



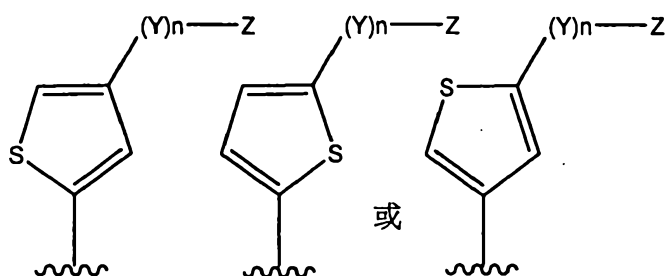
則 -(Y)_n-Z 為除了 COOH 以外者。

在一些實施態樣中，當 X 為 CH 或 C-鹵基，R¹、R²、和 R³ 各為 H，n 為 1，且由 A¹、A²、U、T、V、和 -(Y)_n-Z 所形成之部分具有下式時：



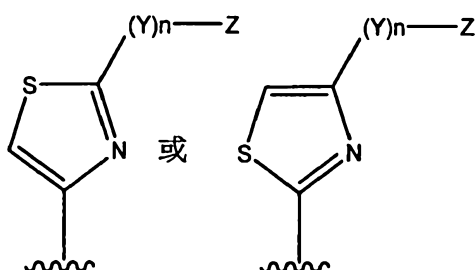
則 Y 為除了 (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q 或 (CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q 以外者。

[0567] 在一些實施態樣中，當 X 為 CH 或 C-鹵基，R¹、R²、和 R³ 各為 H，n 為 0，且由 A¹、A²、U、T、V、和 -(Y)_n-Z 所形成之部分具有下式時：



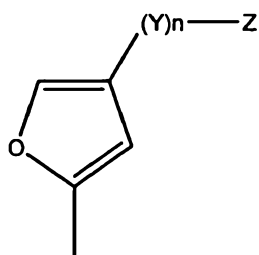
則 Z 為除了 CN、鹵基、或 C₁₋₄ 烷基以外者。

[0568] 在一些實施態樣中，當 X 為 CH 或 C-鹵基，R¹、R²、和 R³ 各為 H，n 為 1，且由 A¹、A²、U、T、V、和 -(Y)_n-Z 所形成之部分具有下式時：



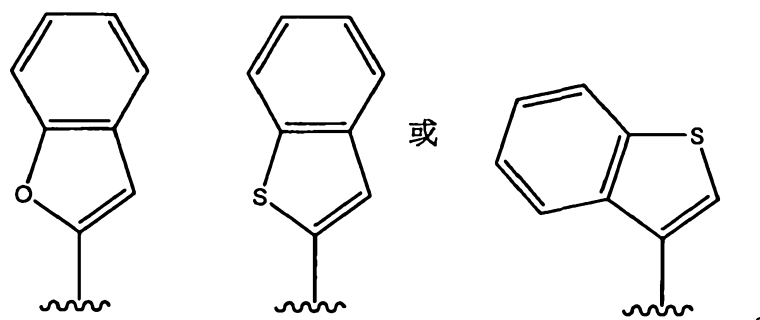
則 Y 為除了 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 或 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 以外者。

[0569] 在一些實施態樣中，當 X 為 CH 或 C-鹵基，R¹、R²、和 R³ 各為 H，n 為 1，且由 A¹、A²、U、T、V、和 -(Y)_n-Z 所形成之部分具有下式時：



則 Y 為除了 $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 以外者。

[0570] 在一些實施態樣中，當 X 為 CH 或 C-鹵基，且 R¹、R²、和 R³ 各為 H 時，則該由 A¹、A²、U、T、V、和 -(Y)_n-Z 所形成之部分具有除了下述以外之式：



[0571] 在一些實施態樣中：

Z 為 H、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，其中該 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、及 S(O)₂NR^cR^d；

Q 為 H、鹵基、CN、NO₂、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，其中該 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基係視需要經 1、2、3、或 4 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、Cy²、CN、NO₂、OR^{a'}、SR^{a'}、C(O)R^{b'}、

$C(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、
 $NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)R^{b'}$ 、 $NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$ 、
 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$ 、 $NR^{c'}S(O)_2R^{b'}$ 、及
 $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ ；

Cy^1 和 Cy^2 獨立地選自芳基、雜芳基、環烷基、及雜環烷基，各視需要經 1、2、3、4、或 5 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 經基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、CN、 NO_2 、 $OR^{a''}$ 、 $SR^{a''}$ 、 $C(O)R^{b''}$ 、 $C(O)NR^{c''}R^{d''}$ 、 $C(O)OR^{a''}$ 、 $OC(O)R^{b''}OC(O)NR^{c''}R^{d''}$ 、 $NR^{c''}R^{d''}$ 、 $NR^{c''}C(O)R^{b''}$ 、 $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$ 、 $NR^{c''}S(O)R^{b''}$ 、 $NR^{c''}S(O)_2R^{b''}$ 、 $S(O)R^{b''}$ 、 $S(O)NR^{c''}R^{d''}$ 、 $S(O)_2R^{b''}$ 、及 $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、和 R^4 獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^7 、 SR^7 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^7OC(O)R^8$ 、 $OC(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)OR^7$ 、 $S(O)R^8$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、及 $S(O)_2NR^9R^{10}$ ；

R^5 為 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^7 、 SR^7 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $OC(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)OR^7$ 、 $S(O)R^8$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、或 $S(O)_2NR^9R^{10}$ ；

R^6 為 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷

基、 OR^7 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $S(O)R^8$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^8$ 、或 $S(O)_2NR^9R^{10}$ ；

R^7 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基；

R^8 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基；

R^9 和 R^{10} 獨立地選自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基羰基、芳基羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基；

或 R^9 和 R^{10} 與彼等連接之 N 原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基；

R^{11} 和 R^{12} 獨立地選自 H、鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 經基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、芳基、雜芳基、環烷基、及雜環烷基；

R^a 、 $R^{a'}$ 和 $R^{a''}$ 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、

鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基；

R^b 、 $R^{b'}$ 和 $R^{b''}$ 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基；

R^c 和 R^d 獨立地選自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基或雜環烷基；

或 R^c 和 R^d 與彼等連接之 N 原子一起形成視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代之 4、5、6、或 7 員雜環烷基：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基

烷基、環烷基及雜環烷基；

$R^{c'}$ 和 $R^{d'}$ 獨立地選自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基；

或 $R^{c'}$ 和 $R^{d'}$ 與彼等連接之 N 原子一起形成視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代之 4、5、6、或 7 員雜環烷基：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基；

$R^{c''}$ 和 $R^{d''}$ 獨立地選自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基；以及

或 R^c”和 R^d”與彼等連接之 N 原子一起形成視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代之 4、5、6、或 7 員雜環烷基：OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基及雜環烷基。

[0572] 在一些實施態樣中，X 為 N。

[0573] 在一些實施態樣中，X 為 CR⁴。

[0574] 在一些實施態樣中，A¹ 為 C。

[0575] 在一些實施態樣中，A¹ 為 N。

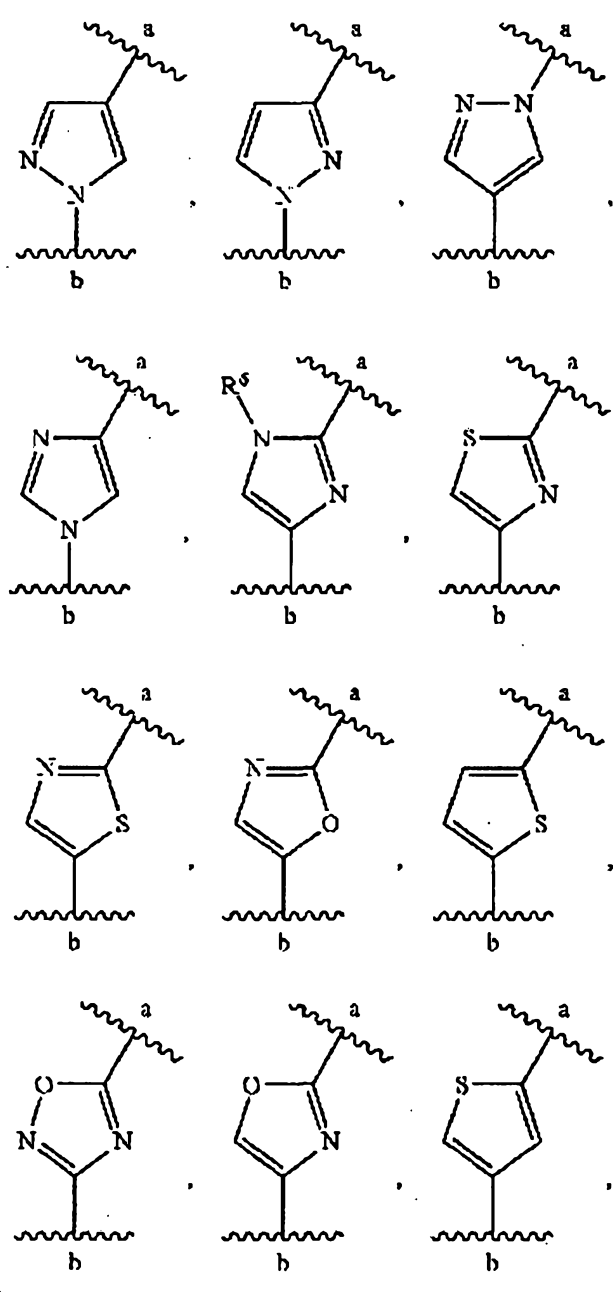
[0576] 在一些實施態樣中，A² 為 C。

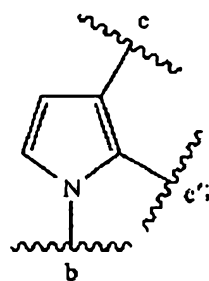
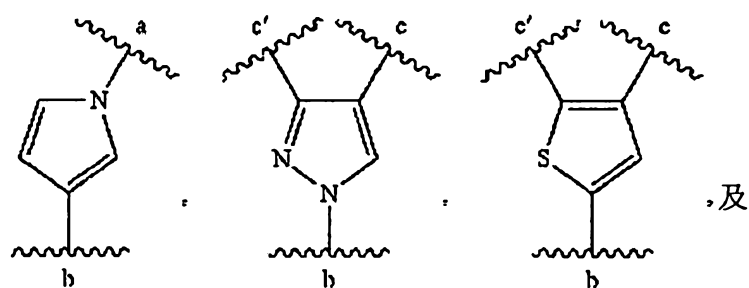
[0577] 在一些實施態樣中，A² 為 N。

[0578] 在一些實施態樣中，A¹、A²、U、T、及 V 中之至少一者為 N。

[0579] 在一些實施態樣中，由 A¹、A²、U、T、和 V 所形成之 5 員環為吡咯基、吡啶基、咪啶基、嘮啶基、噻啶基、或嘮二啶基。

[0580] 在一些實施態樣中，由 A¹、A²、U、T、和 V 所形成之 5 員環係選自：

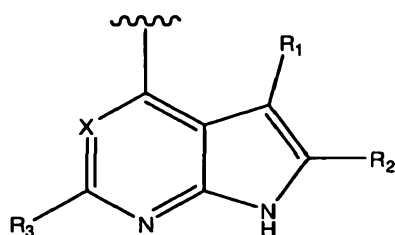




其中：

a 標定 $-(Y)_n-Z$ 部分之連接位置；

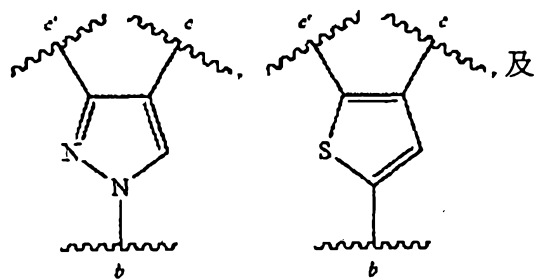
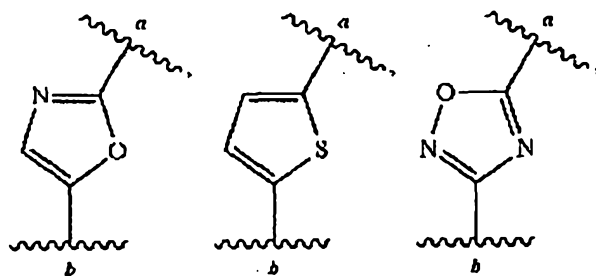
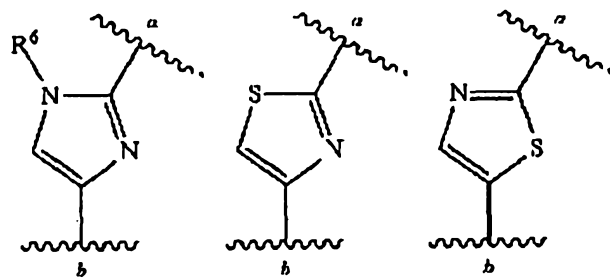
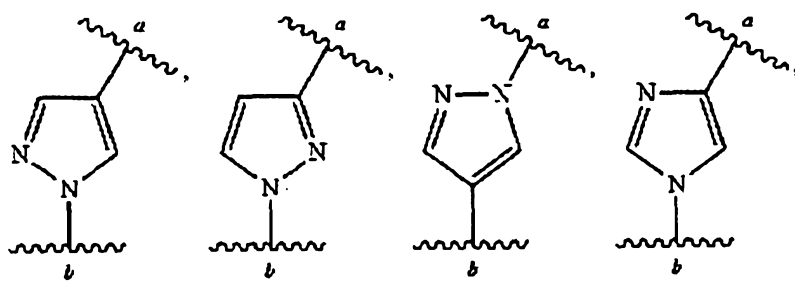
b 標定連接至下列核心部分之位置：



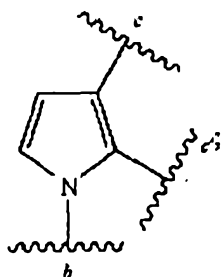
以及

c 和 c' 標定該稠和之 4 至 20 員芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基環的兩個連接位置。

[0581] 在一些實施態樣中，由 A^1 、 A^2 、U、T、和 V 所形成之 5 員環係選自：



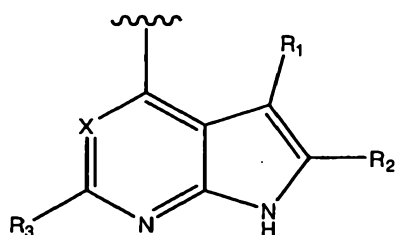
及



其中：

a 標定 $-(Y)_n-Z$ 部分之連接位置；

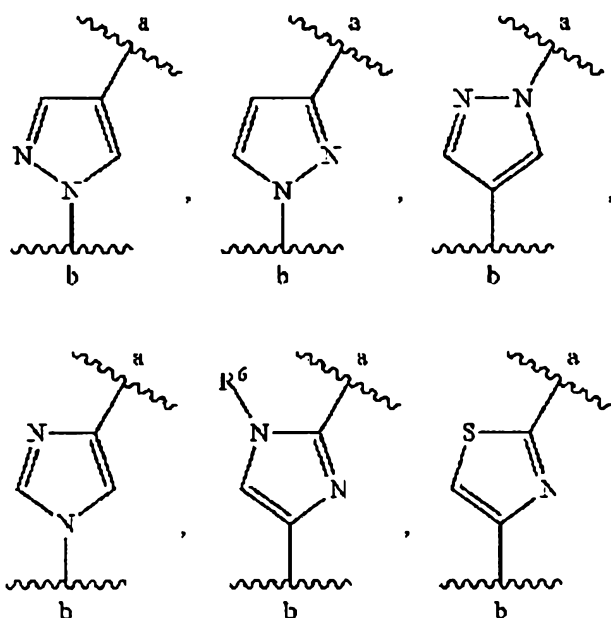
b 標定連接至下列核心部分之位置：

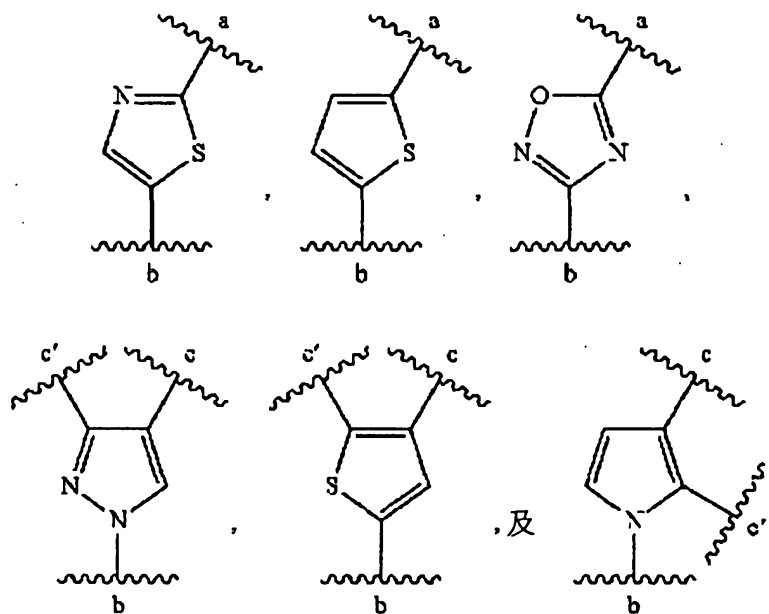


以及

c 和 c' 標定該稠和之 4 至 20 員芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基環的兩個連接位置。

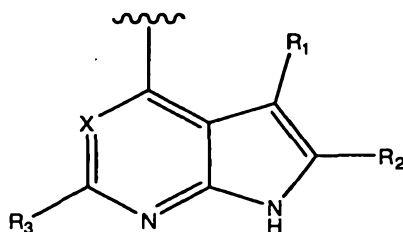
[0582] 在一些實施態樣中，由 A^1 、 A^2 、U、T、和 V 所形成之 5 員環係選自：





a 標定 $-(Y)_n-Z$ 部分之連接位置；

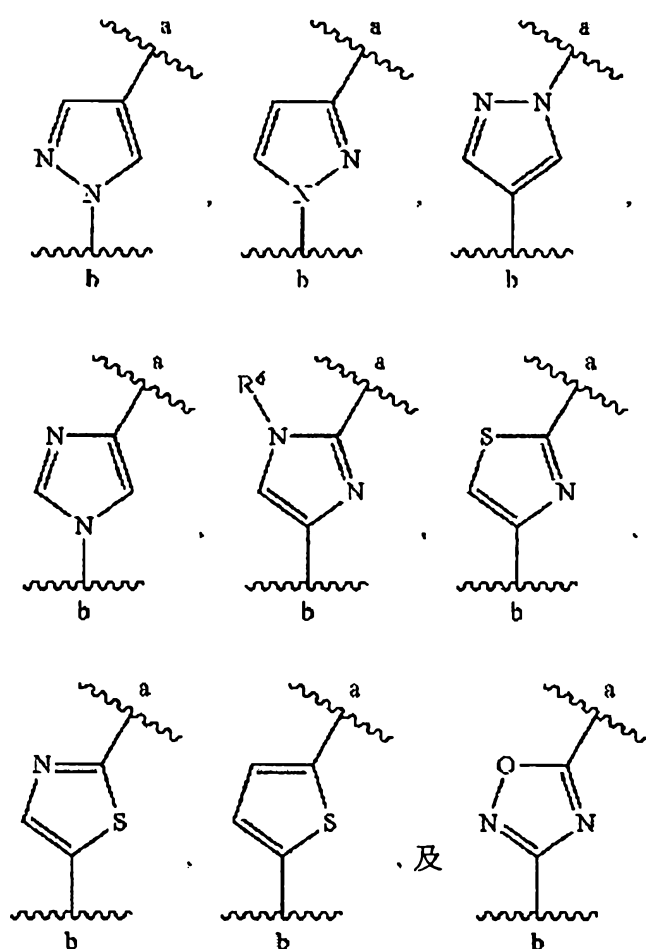
b 標定連接至下列核心部分之位置：



以及

c 和 c' 標定該稠和之 4 至 20 員芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基環的兩個連接位置。

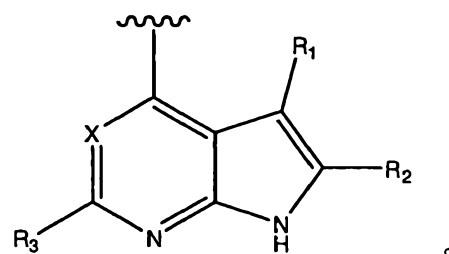
[0583] 在一些實施態樣中，由 A¹、A²、U、T、和 V 所形成之 5 員環係選自：



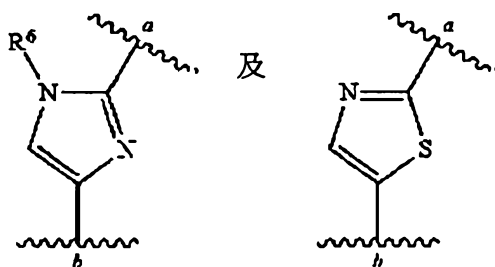
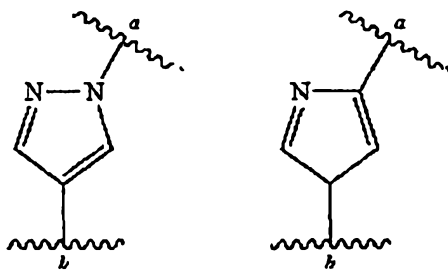
其中：

a 標定 $-(Y)_n-Z$ 部分之連接位置；

b 標定連接至下列核心部分之位置：

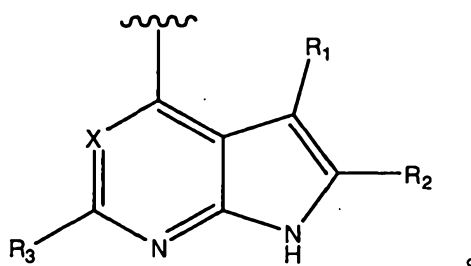


[0584] 在一些實施態樣中，由 A¹、A²、U、T、和 V 所形成之 5 員環係選自：

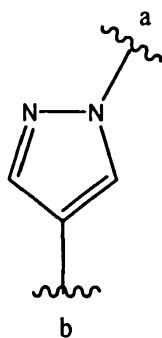


其中：

- a 標定 $-(Y)_n-Z$ 部分之連接位置；
- b 標定連接至下列核心部分之位置：



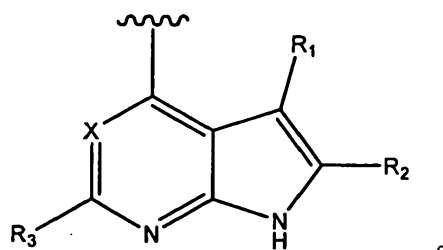
[0585] 在一些實施態樣中，由 A^1 、 A^2 、U、T、和 V 所形成之 5 員環係選自：



其中：

a 標定 $-(Y)_n-Z$ 部分之連接位置；

b 標定連接至下列核心部分之位置：



[0586] 在一些實施態樣中， n 為 0。

[0587] 在一些實施態樣中， n 為 1。

[0588] 在一些實施態樣中， n 為 1 且 Y 為 C_{1-8} 伸烷基、 C_{2-8} 伸烯基、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ ，其中該 C_{1-8} 伸烷基或 C_{2-8} 伸烯基係視需要經 1、2、或 3 個鹵基、OH、CN、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基、或 C_{2-8} 二烷基胺基取代。

[0589] 在一些實施態樣中， n 為 1 且 Y 為 C_{1-8} 伸烷基、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ ，其中該 C_{1-8} 伸烷基係視需要經 1、2、或 3 個鹵基、OH、CN、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基、或 C_{2-8} 二烷基胺基取代。

[0590] 在一些實施態樣中， n 為 1 且 Y 為視需要經 1、2、或 3 個鹵基、OH、CN、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基、或 C_{2-8} 二烷基胺基取代之 C_{1-8} 伸烷基。

[0591] 在一些實施態樣中， n 為 1 且 Y 為視需要經

1、2、或 3 個鹵基、OH、CN、胺基、C₁₋₄ 烷基胺基、或 C₂₋₈ 二烷基胺基取代之伸乙基。

[0592] 在一些實施態樣中，n 為 1 且 Y 為 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 、或 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ 。

[0593] 在一些實施態樣中，Y 為 C₁₋₈ 伸烷基、C₂₋₈ 伸烯基、C₂₋₈ 伸炔基、 $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$ 伸環烷基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p-($ 伸芳基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{1-10}$ 伸雜環烷基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p-($ 伸雜芳基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$ 、或 $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$ ，其中該 C₁₋₈ 伸烷基、C₂₋₈ 伸烯基、C₂₋₈ 伸炔基、伸環烷基、伸芳基、伸雜環烷基、或伸雜芳基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自 -D¹-D²-D³-D⁴ 之取代基取代。

[0594] 在一些實施態樣中，Y 為 C₁₋₈ 伸烷基、C₂₋₈ 伸烯基、C₂₋₈ 伸炔基、 $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$ 伸環烷基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p-($ 伸芳基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{1-10}$ 伸雜環烷基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_p-($ 伸雜芳基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$ 、或 $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$ ，其中該 C₁₋₈ 伸烷基、C₂₋₈ 伸烯基、C₂₋₈ 伸炔基、伸環烷基、伸芳基、伸雜環烷基、或伸雜芳基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自 D⁴ 之取代基取代。

[0595] 在一些實施態樣中，Y 為 C₁₋₈ 伸烷基、C₂₋₈ 伸烯基、C₂₋₈ 伸炔基、或 $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$ 伸環烷基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ，其中該 C₁₋₈ 伸烷基、C₂₋₈ 伸烯基、C₂₋₈ 伸炔

基、或伸環烷基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自 $-D^1-D^2-D^3-D^4$ 之取代基取代。

[0596] 在一些實施態樣中，Y 為 C_{1-8} 伸烷基、 C_{2-8} 伸烯基、 C_{2-8} 伸炔基、或 $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$ 伸環烷基)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ，其中該 C_{1-8} 伸烷基、 C_{2-8} 伸烯基、 C_{2-8} 伸炔基、或伸環烷基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自 D^4 之取代基取代。

[0597] 在一些實施態樣中，Y 為 C_{1-8} 伸烷基、 C_{2-8} 伸烯基、或 C_{2-8} 伸炔基，各係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自 $-D^1-D^2-D^3-D^4$ 之取代基取代

[0598] 在一些實施態樣中，Y 為視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自 $-D^1-D^2-D^3-D^4$ 之取代基取代之 C_{1-8} 伸烷基。

[0599] 在一些實施態樣中，Y 為視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自 D^4 之取代基取代之 C_{1-8} 伸烷基。

[0600] 在一些實施態樣中，Y 為 C_{1-8} 伸烷基、 C_{2-8} 伸烯基、 C_{2-8} 伸炔基、 $(CR^{11}R^{12})_pO-(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})C(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ 、 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$ 、或 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ，其中該 C_{1-8} 伸烷基、 C_{2-8} 伸烯基、 C_{2-8} 伸炔基係視需要經

1、2、或 3 個獨立地選自鹵基、OH、CN、胺基、C₁₋₄ 烷基胺基、及 C₂₋₈ 二烷基胺基之取代基取代。

[0601] 在一些實施態樣中，Y 為 C₁₋₈ 伸烷基、C₂₋₈ 伸烯基、C₂₋₈ 伸炔基、(CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀ 伸環烷基)-(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_p-(伸芳基)-(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_p-(C₁₋₁₀ 伸雜環烷基)-(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_p-(伸雜芳基)-(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pOC(O)(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pOC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pNR^c(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pNR^cC(O)NR^d(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pS(O)(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pS(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q、(CR¹¹R¹²)_pS(O)₂(CR¹¹R¹²)_q、或 (CR¹¹R¹²)_pS(O)₂NR^c(CR¹¹R¹²)_q，其中該 C₁₋₈ 伸烷基、C₂₋₈ 伸烯基、C₂₋₈ 伸炔基、伸環烷基、伸芳基、伸雜環烷基、或伸雜芳基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自鹵基、OH、CN、胺基、C₁₋₄ 烷基胺基、及 C₂₋₈ 二烷基胺基之取代基取代。

[0602] 在一些實施態樣中，p 為 0。

[0603] 在一些實施態樣中，p 為 1。

[0604] 在一些實施態樣中，p 為 2。

[0605] 在一些實施態樣中，q 為 0。

[0606] 在一些實施態樣中，q 為 1。

[0607] 在一些實施態樣中，q 為 2。

[0608] 在一些實施態樣中，p 和 q 中之一者為 0，而

p 和 q 中之另一者為 1、2、或 3。

[0609] 在一些實施態樣中，Z 為 H、鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、C(=NOH)R^b、C(=NO(C₁₋₆ 烷基))R^b、及 S(O)₂NR^cR^d，其中該 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、或 C₂₋₈ 炔基係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、C(=NOH)R^b、C(=NO(C₁₋₆ 烷基))R^b、及 S(O)₂NR^cR^d。

[0610] 在一些實施態樣中，Z 為芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個選自下列之取代基取代：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、
 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 。

[0611] 在一些實施態樣中，Z 為芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 NR^cR^d 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 。

在一些實施態樣中，Z 為芳基或雜芳基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 NR^cR^d 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 。

[0612] 在一些實施態樣中，Z 為芳基或雜芳基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、

OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、及 S(O)₂NR^cR^d。

[0613] 在一些實施態樣中，Z 為苯基、或 5 或 6 員雜芳基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個選自下列之取代基取代：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、及 S(O)₂NR^cR^d。

[0614] 在一些實施態樣中，Z 為苯基、或 5 或 6 員雜芳基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個選自下列之取代基取代：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、及 S(O)₂NR^cR^d。

[0615] 在一些實施態樣中，Z 為視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個選自下列之取代基取代之苯基：鹵基、C₁₋₄

烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0616] 在一些實施態樣中， Z 為視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個選自下列之取代基取代之苯基：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0617] 在一些實施態樣中， Z 為環烷基或雜環烷基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0618] 在一些實施態樣中， Z 為環烷基或雜環烷基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個選自下列之取代基

取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0619] 在一些實施態樣中， Z 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0620] 在一些實施態樣中， Z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、或 C_{2-8} 炔基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

在一些實施態樣中，Z 為 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、或 C₂₋₈ 炔基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個選自下列之取代基取代：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NRⁱ)NR^cR^d、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、及 S(O)₂NR^cR^d。

[0621] 在一些實施態樣中，Z 為芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、鹵基硫基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、及 S(O)₂NR^cR^d。

[0622] 在一些實施態樣中，Z 為芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、

$S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0623] 在一些實施態樣中，Z 為芳基或雜芳基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0624] 在一些實施態樣中，Z 為芳基或雜芳基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0625] 在一些實施態樣中，Z 為苯基、或 5 或 6 員雜芳基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、

$S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0626] 在一些實施態樣中，Z 為苯基、或 5 或 6 員雜芳基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0627] 在一些實施態樣中，Z 為視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代之苯基：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0628] 在一些實施態樣中，Z 為視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代之苯基：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及

$S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0629] 在一些實施態樣中，Z 為環烷基或雜環烷基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0630] 在一些實施態樣中，Z 為環烷基或雜環烷基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0631] 在一些實施態樣中，Z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、或 C_{2-8} 炔基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、

$S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0632] 在一些實施態樣中，Z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、或 C_{2-8} 炔基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0633] 在一些實施態樣中，Z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、及 $S(O)_2R^b$ 。

[0634] 在一些實施態樣中，Z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，各係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、及 $S(O)_2R^b$ 。

[0635] 在一些實施態樣中，Z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，各

係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、及 $S(O)_2R^b$ 。

[0636] 在一些實施態樣中， Z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，各係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、及 $S(O)_2R^b$ 。

[0637] 在一些實施態樣中， Z 係經至少一個包含至少一個 CN 基之取代基取代。

[0638] 在一些實施態樣中， Z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，各係經至少一個 CN 或 C_{1-4} 氰基烷基取代且係視需要又經 1、2、3、4、或 5 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0639] 在一些實施態樣中， Z 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，各

係經至少一個 CN 或 C₁₋₄ 氰基烷基取代且係視需要又經 1、2、3、4、或 5 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、及 S(O)₂NR^cR^d。

[0640] 在一些實施態樣中，其中該 -(Y)_n-Z 部分與 i) 該部分所連結之 A²，ii) T 或 V 之 R⁵ 或 R⁶，以及 iii) T 或 V 之 R⁵ 或 R⁶ 所連接之 C 或 N 原子一起形成稠和至該由 A¹、A²、U、T、和 V 所形成之 5 員環之 4 至 20 員芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基環，其中該 4 至 20 員芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基環係視需要經 1、2、3、4、或 5 個獨立地選自 -(W)_m-Q 之取代基取代。

[0641] 在一些實施態樣中，其中該 -(Y)_n-Z 部分與 i) 該部分所連結之 A²，ii) T 或 V 之 R⁵ 或 R⁶，以及 iii) T 或 V 之 R⁵ 或 R⁶ 所連接之 C 或 N 原子一起形成稠和至該由 A¹、A²、U、T、和 V 所形成之 5 員環之 4 至 8 員芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基環，其中該 4 至 8 員芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基環係視需要經 1、2、3、4、或 5 個獨立地選自 -(W)_m-Q 之取代基取代。

[0642] 在一些實施態樣中，該 -(Y)_n-Z 部分與 i) 該部分所連結之 A²，ii) T 或 V 之 R⁵ 或 R⁶，以及 iii) T 或 V

之 R^5 或 R^6 所連接之 C 或 N 原子一起形成稠和至該由 A^1 、 A^2 、U、T、和 V 所形成之 5 員環之 6 員芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基環，其中該 6 員芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基環係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、CN、 NO_2 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基，其中該 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、或雜環烷基係視需要經 1、2、或 3 個 CN 取代。

[0643] 在一些實施態樣中， Cy^1 和 Cy^2 獨立地選自芳基、雜芳基、環烷基、及雜環烷基，各視需要經 1、2、3、4、或 5 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、CN、 NO_2 、 $OR^{a''}$ 、 $SR^{a''}$ 、 $C(O)R^{b''}$ 、 $C(O)NR^{c''}R^{d''}$ 、 $C(O)OR^{a''}$ 、 $OC(O)R^{b''}$ 、 $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$ 、 $NR^{c''}R^{d''}$ 、 $NR^{c''}C(O)R^{b''}$ 、 $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$ 、 $S(O)R^{b''}$ 、 $S(O)NR^{c''}R^{d''}$ 、 $S(O)_2R^{b''}$ 、及 $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$ ；

[0644] 在一些實施態樣中， Cy^1 和 Cy^2 獨立地選自芳基、雜芳基、環烷基、及雜環烷基，各視需要經 1、2、3、4、或 5 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 $OR^{a''}$ 、 $SR^{a''}$ 、 $C(O)R^{b''}$ 、 $C(O)NR^{c''}R^{d''}$ 、 $C(O)OR^{a''}$ 、 $OC(O)R^{b''}$ 、 $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$ 、 $NR^{c''}R^{d''}$ 、 $NR^{c''}C(O)R^{b''}$ 、 $NR^{c''}C(O)OR^{a''}S(O)R^{b''}$ 、 $S(O)NR^{c''}R^{d''}$ 、 $S(O)_2R^{b''}$ 、及

$S(O)_2NR^cR^d$;

[0645] 在一些實施態樣中， Cy^1 和 Cy^2 獨立地選自環烷基及雜環烷基，各視需要經 1、2、3、4、或 5 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^bOC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$;

[0646] 在一些實施態樣中， Cy^1 和 Cy^2 獨立地選自視需要經 1、2、3、4、或 5 個獨立地選自下列之取代基取代之環烷基：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$;

[0647] 在一些實施態樣中， R^1 、 R^2 、 R^3 、和 R^4 獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^7 、 SR^7 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^7OC(O)R^8$ 、 $OC(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^cC(O)OR^7$ 、 $S(O)R^8$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、及 $S(O)_2NR^9R^{10}$;

[0648] 在一些實施態樣中， R^1 、 R^2 、 R^3 、和 R^4 獨立地選自 H、鹵基、及 C_{1-4} 烷基。

[0649] 在一些實施態樣中， R^1 、 R^2 、 R^3 、和 R^4 各為 H。

[0650] 在一些實施態樣中， R^1 為 H、鹵基、或 (C_{1-4}) 烷基。

[0651] 在一些實施態樣中， R^5 為 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 $C_2 SR^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $OC(O)NR^9R^{10}$ 、炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^7 、 NR^9R^{10} 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)OR^7$ 、 $S(O)R^8$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、或 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 。

[0652] 在一些實施態樣中， R^5 為 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、CN、或 NR^9R^{10} 。

[0653] 在一些實施態樣中， R^5 為 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、CN、或 NR^9R^{10} 。

[0654] 在一些實施態樣中， R^5 為 H。

[0655] 在一些實施態樣中， R^6 為 H 或 (C_{1-4}) 烷基。

[0656] 在一些實施態樣中， R^6 為 H。

[0657] 在一些實施態樣中， R^{11} 和 R^{12} 獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $C(=NOH)R^b$ 、 $C(=NO(C_{1-6} \text{ 烷基}))R^b$ 、及

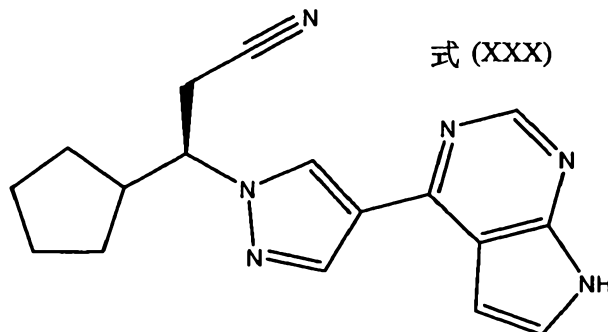
$S(O)_2NR^cR^d$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、或 C_{2-8} 炔基係視需要經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基硫基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $C(=NOH)R^b$ 、 $C(=NO(C_{1-6} \text{ 烷基}))R^b$ 、及 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0658] 在一些實施態樣中， R^{11} 和 R^{12} 獨立地選自 H、鹵基、OH、CN、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 鹵烷基、鹵基硫基、SCN、 (C_{2-4}) 烯基、 (C_{2-4}) 炔基、 (C_{1-4}) 羥基烷基、 (C_{1-4}) 氰基烷基、芳基、雜芳基、環烷基、及雜環烷基。

[0659] 在一些實施態樣中， R^{11} 和 R^{12} 獨立地選自 H、鹵基、OH、CN、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 鹵烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 (C_{2-4}) 炔基、 (C_{1-4}) 羥基烷基、 (C_{1-4}) 氰基烷基、芳基、雜芳基、環烷基、及雜環烷基。

[0660] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為魯索替尼(可購自 Incyte Corp.和 Novartis AG)。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為魯索替尼磷酸鹽(可購自 Incyte Corp.和 Novartis AG)。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 (R) -3-(4-(7H-吡咯並 [2,3-*d*] 嘧啶 -4-基)-1H-吡啶 -1-基)-3-環戊基丙腈。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 (R) -3-(4-(7H-吡咯並 [2,3-*d*] 嘧啶 -4-基)-1H-吡啶 -1-基)-3-環戊基丙腈之磷酸鹽。在實施

態樣中，JAK-2 抑制劑為 (3*R*)-3-環戊基-3-[4-(7*H*-吡咯並 [2,3-*d*] 嘓啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]丙腈。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式 (XXX) 所示化學結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於美國專利案號 8,604,043、7,834,022、8,486,902、8,530,485、7,598,257、8,541,425、及 8,410,265 以及美國專利申請公開案號 2010/0298355 A1、2008/0312258 A1、2011/0082159 A1、2011/0086810 A1、2013/0345157 A1、2014/0018374 A1、2014/0005210 A1、2011/0223210 A1、2011/0224157 A1、2007/0135461 A1、2010/0022522 A1、2013/0253193 A1、2013/0253191 A1、2013/0253190 A1、2010/0190981 A1、2013/0338134 A1、2008/0312259 A1、2014/0094477 A1、及 2014/0094476 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為選自說明於下列者中之結構之化合物：美國專利案號 8,604,043、7,834,022、8,486,902、8,530,485、7,598,257、8,541,425、及 8,410,265 以及美國專利申請公開案號 2010/0298355 A1、2008/0312258 A1、2011/0082159 A1、2011/0086810 A1、2013/0345157 A1、2014/0018374 A1、

2014/0005210 A1、2011/0223210 A1、2011/0224157 A1、2007/0135461 A1、2010/0022522 A1、2013/0253193 A1、2013/0253191 A1、2013/0253190 A1、2010/0190981 A1、2013/0338134 A1、2008/0312259 A1、2014/0094477 A1、及 2014/0094476 A1，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。

[0661] 魯索替尼可根據於上述參考文獻中所給出之程序製備，或藉由美國專利案號 7598257 之實施例 67 之程序製備，其之揭示內容通過引用方式具體併入於本文中。簡言之，該製備如下：

[0662] 步驟 1.(2*E*)-及(2*Z*)-3-環戊基丙烯腈。於 0 °C，在 1.0 M 第三丁醇鉀之 THF(235 mL)溶液中滴加氰甲基膦酸二乙酯(39.9 mL, 0.246 mol)之 TBF(300 mL)溶液。移除冷浴且反應回溫至室溫，接著重新冷卻至 0 °C，在該時點滴加環戊基甲醛(22.0g, 0.224 mol)之 THF (60 mL)溶液。移除該浴且反應回溫至環境溫度並攪拌 64 小時。使混合物分層於二乙醚與水間，水溶液以三份乙醚萃取，接著以兩份乙酸乙酯萃取。組合之萃取物以食鹽水清洗，然後以硫酸鈉乾燥、過濾並於真空濃縮之，而得含有 24.4g 烯烴異構物之混合物，其係未經進一步純化而使用(89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.69 (dd, 1H, 反式烯烴), 6.37 (t, 1H, 順式烯烴), 5.29 (dd, 1H, 反式烯烴), 5.20 (d, 1H, 順式烯烴), 3.07-2.95 (m, 1H, 順式產物), 2.64-2.52 (m, 1H, 反式產物), 1.98-1.26 (m, 16H)。

[0663] 步驟 2. (3*R*)-及(3*S*)-3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]-嘓啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基]丙腈。於 4-(1*H*-吡啶-4-基)-7-[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]-嘓啶(15.0g, 0.0476 mol)之 ACN (300 mL)溶液中添加 3-環戊基丙烯腈(15g, 0.12 mol) (成順式與反式異構物之混合物), 接著添加 DBU(15 mL, 0.10 mol)。所得混合物於室溫攪拌過夜。蒸發掉 ACN。混合物經乙酸乙酯稀釋, 且該溶液以 1.0N HCl 清洗。水性層以三份乙酸乙酯反萃取。組合之有機層以食鹽水清洗, 以硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮之。粗產物藉由矽膠層析術純化(乙酸乙酯/己烷梯度)而得到黏稠澄清漿, 使其溶解於乙醇並蒸發數次以移除乙酸乙酯, 而得到 19.4 g 消旋性加成物(93%)。鏡像異構物以製備-HPLC(OD-H 管柱, 15% 乙醇/己烷)分開, 並分開用於下一步驟, 以產生彼等之相應最終產物。發現到來自經分開之鏡像異構物之各者的最終產物(見步驟 3)為活性 JAK 抑制劑; 然而, 來自從製備-HPLC 溶洗出之第二峰的最終產物比其鏡像異構物更活性。產物可從製備 HPLC 或技術領域中具有通常知識者已知之其他手段分離, 以用於下述之步驟 3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-dmsO): δ 8.85 (br s, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.26 (d, 1H), 3.54 (d, 2H), 3.14 (dt, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.67 (dd, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.80-1.15 (m, 7H), 0.92-0.06 (m, 9H); MS(ES):437 (M+1)。

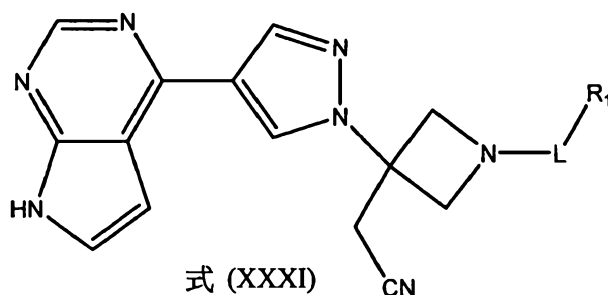
[0664] 步驟 3. 於 3-環戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基矽基)

乙氧基]甲基-7H-吡咯並[2,3-*d*]-嘓啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基]丙腈)(6.5g, 0.015 mol, 如上述般分離之 *R* 或 *S* 鏡像異構物)之 DCM (40 mL)溶液中添加 TFA (16 mL), 並將其攪拌 6 小時。於真空移除溶劑與 TFA。殘質溶解於 DCM 中, 並使用旋轉蒸發器濃縮再 2 次, 以盡可能地移除 TFA。隨後, 殘質與於甲醇(30 mL)中之乙二胺(4 mL, 0.06 mol)一起攪拌過夜。於真空移除溶劑, 添加水, 且產物萃取出三份乙酸乙酯中。組合之萃取出物以食鹽水清洗, 以硫酸鈉乾燥、傾析並濃縮, 而得到粗產物, 其係經快速管柱層析術純化(以甲醇/DCM 梯度溶洗)。所得混合物進一步以製備 HPLC/MS(C18, 以含有 0.15% NH₄OH 的 ACN/H₂O 梯度來溶洗)純化, 而得到產物(2.68g, 58%)。¹H NMR (400 MHz, D₆-dms_o): δ 12.11 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.53 (dt, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.68-1.13 (m, 7H); MS(ES):307 (M+1)。

[0665] 根據上述步驟或任何其他程序製備之魯索替尼, 可呈其之游離鹼使用於本文所述之組成物及方法。魯索替尼也可呈鹽形式使用。例如, (*R*)-3-(4-(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]-嘓啶-4-基)-1*H*-吡啶-1-基)-3-環戊基丙腈之晶型磷酸鹽可如下述般根據於美國專利案號 8,722,693 之實施例 2 所給出之程序從游離鹼製備, 其之揭示內容通過引用方式具體併入於本文中。於試管中添加(*R*)-3-(4-(7*H*-吡咯並

[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)-3-環戊基丙腈(153.5 mg) 及磷酸(56.6 mg)，接著添加異丙醇(IPA) (5.75 mL)。所得混合物加熱至澄清，冷卻至室溫，接著攪拌另 2 小時。藉由過濾收集沉澱物並以 0.6 mL 之冷 IPA 清洗該餅。該餅於真空乾燥至固定重量而提供最終鹽產物(171.7 mg)。藉由 ¹H NMR，該磷酸鹽係 1:1 鹽，且以 X 射線粉末繞射 (XRPD) 確認晶性。收穫之微差掃描熱量法 (DSC) 產生在約 198.7°C 之尖銳熔融峰。

[0666] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式 (XXXI) 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

L 為 SO₂ 或 CO；

R¹ 為 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、5 或 6 員雜芳基、吡啶基、NR²R³、或 OR⁴，其中該烷基、環烷基、苯基、或雜芳基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：F、CN、及 C₁₋₄ 烷基；

R² 和 R³ 獨立地選自 H、C₁₋₄ 烷基、及苯基；以及

R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基、苯基、或苯甲基。

在一些實施態樣中，當 L 為 SO₂ 時，則 R¹ 為除了

OR⁴ 以外者。

在一些實施態樣中，當 L 為 SO₂ 時，則 R¹ 為 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、5 或 6 員雜芳基、或 NR²R³，其中該烷基、環烷基、苯基、或雜芳基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：F 及 C₁₋₄ 烷基。

在一些實施態樣中，當 L 為 CO 時，則 R¹ 為 C₃₋₇ 環烷基、苯基、5 或 6 員雜芳基、吡啶基、NR²R³、或 OR⁴，其中該環烷基、苯基、或雜芳基係視需要經 1、2、或 3 個獨立地選自下列之取代基取代：CN 及 C₁₋₄ 烷基。

在一些實施態樣中，L 為 SO₂。

在一些實施態樣中，L 為 CO。

在一些實施態樣中，R¹ 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、2-甲基丙-1-基、1-甲基丙-1-基，各視需要經 1、2、或 3 個 F 取代。

在一些實施態樣中，R¹ 為 C₁₋₄ 烷基。

在一些實施態樣中，R¹ 為乙基。

在一些實施態樣中，R¹ 為視需要經 C₁₋₄ 烷基取代之 C₃₋₇ 環烷基。

在一些實施態樣中，R¹ 為視需要經 F、甲基、或 CN 取代之苯基。

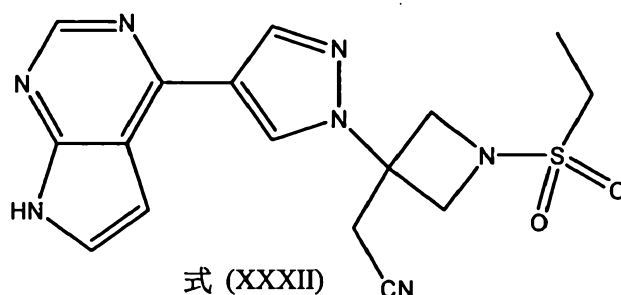
在一些實施態樣中，R¹ 為選自噻吩基、吡啶基、吡咯基、1,2,4-噁二唑基、及異噁唑基(各係視需要經 C₁₋₄ 烷基取代基取代)之 5 員雜芳基。

在一些實施態樣中，R¹ 為吡啶基。

在一些實施態樣中， R^1 為 NR^2R^3 或 OR^4 。

在一些實施態樣中， L 為 SO_2 且 R^1 為 C_{1-6} 烷基。

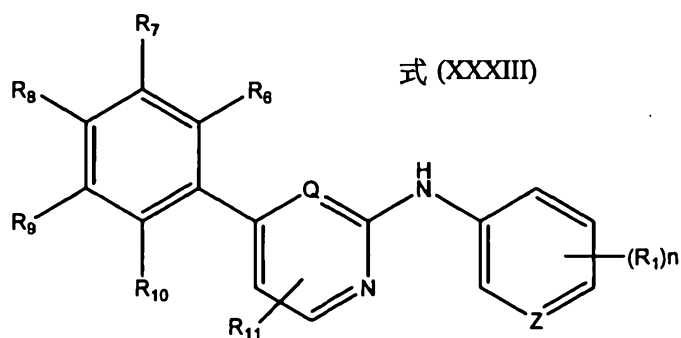
[0667] 在一些實施態樣中，JAK-2 抑制劑為巴瑞替尼(baricitinib)(可購自 Incyte Corp.和 Eli Lilly & Co.)。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 2-(3-(4-(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)-1-(乙基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基)乙腈。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式(XXXII)所示化學結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於美國專利案號 8,158,616 與 8,420,629，美國專利申請公開案號 2009/0233903 A1；2013/0225556 A1；及 2012/0077798 A1，以及國際專利申請公開案號 WO 2014/0028756 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為說明於下列案之化合物：美國專利案號 8,158,616 與 8,420,629，美國專利申請公開案號 2009/0233903 A1；2013/0225556 A1；及 2012/0077798 A1，以及國際專利申請公開案號 WO 2014/0028756 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。

[0668] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式(XXXIII)化

合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，或其鏡像異構物，其中：Q 和 Z 獨立地選自 N 及 CR¹；n 為 1、2 或 3；

R¹ 獨立地選自氫、鹵素、R²、OR²、OH、R⁴、OR⁴、CN、CF₃、(CH₂)_nN(R²)₂、NO₂、R²R⁴、SO₂R⁴、NR²SO₂R³、COR⁴、NR²COR³、CO₂H、CO₂R²、NR²COR⁴、R²CN、R²CN、R²OH、R²OR³ 及 OR⁵R⁴；或兩個 R¹ 取代基與彼等連接之碳原子一起形成不飽和 5 或 6 員雜環基；

R² 為經取代或未經取代之 Ciⁱ 烷基或經取代或未經取代之 Cj-4 伸烷基，其中最高 2 個碳原子可視需要經 CO、NR^y、CONR^y、S、SO₂ 或 O 替代；

R³ 為 R²、C₂₋₄ 烯基或經取代或未經取代之芳基；

R⁴ 為 NH₂、NHR²、N(R')₂、經取代或未經取代之 N-嗎啉基、經取代或未經取代之 N-硫代嗎啉基、經取代或未經取代之 N-1-酮基硫代嗎啉基、經取代或未經取代之 N-1,1-二酮基硫代嗎啉基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之吡咯啶基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代

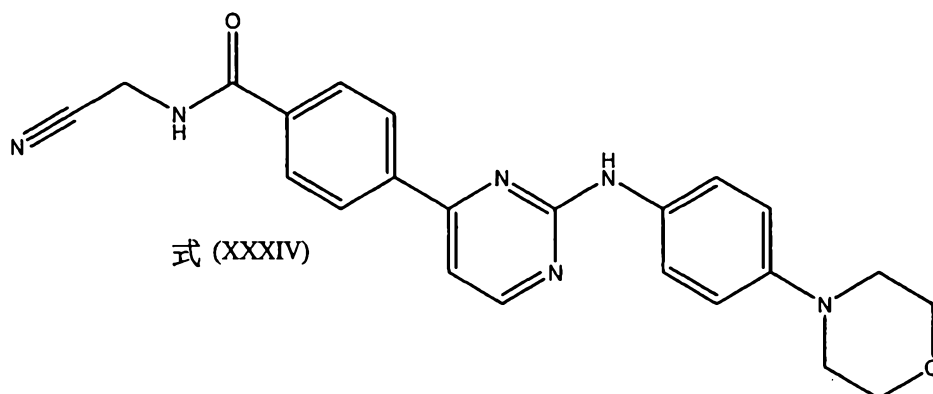
之咪唑基、經取代或未經取代之四氫呋喃基及經取代或未經取代之四氫吡喃基；

R^5 為經取代或未經取代之 C_{1-6} 伸烷基；

R^6-R^{10} 獨立地選自 H、 R^XCN 、鹵素、經取代或未經取代之 C_M 烷基、 OR^1 、 CO_2R^1 、 $N(R^2)_2$ 、 NO_2 、 $CON(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(SO_2R^1)_2$ 、經取代或未經取代之哌啶基、 $N(R^2)SO_2R^2$ 及 CF_3 ； R^X 不存在或為經取代或未經取代之 C_{1-6} 伸烷基，其中最高 2 個碳原子可視需要經 CO、 NSO_2R^1 、 NR^2 、 $CONR^2$ 、S、 SO_2 或 O 替代； R^2 為 H 或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基；以及

R^{11} 係選自 H、鹵素、經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基、 OR^2 、 CO_2R^2 、CN、 $CON(R^2)_2$ 及 CF_3 、或其鏡像異構物。

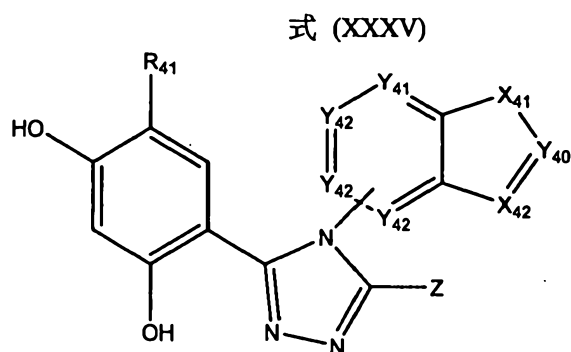
[0669] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為莫美洛替尼 (momelotinib)。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 *N*-(氰甲基)-4-(2-((4-*N*-嗎啶基苯基)胺基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式 (XXXIV) 所示化學結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前

藥。此化合物之製法說明於美國專利案號 8,486,941，以及美國專利申請公開案號 2010/0197671 A1；2014/0005180 A1；2014/0011803 A1；及 2014/0073643 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為說明於下列案中之化合物：美國專利案號 8,486,941，以及美國專利申請公開案號 2010/0197671 A1；2014/0005180 A1；2014/0011803 A1；及 2014/0073643 A1，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。

[0670] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式 (XXXV) 化合物：



或其互變異構物，或其籠合體，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

X_{41} 為 O、S、或 NR_{42} ；

X_{42} 為 CR_{44} 或 N；

Y_{40} 為 N 或 CR_{43} ；

Y_{41} 為 N 或 CR_{45} ；

Y_{42} 每次出現時獨立為 N、C 或 CR_{46} ；

Z 為 OH SH；或 NHR_7 ；

R_{41} 為 -H、-OH、-SH、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基或環烷氧基、鹵烷氧基、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、或 $-SP(O)(OR_7)_2$ ；

R_{42} 為 -H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取

代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、 $-C(O)R_7$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ ；

R_{43} 和 R_{44} 獨立地為 $-H$ 、 $-OH$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ ，或 R_{43} 和 R_{44} 與彼等連接之碳原子一起形成需要經取代之環烯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜環基、或視需要經取代之雜芳基；

R_{45} 為 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-NHR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCR_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、

-OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁
 、-OS(O)_pR₇、-SS(O)_pR₇、-NR₇S(O)_pR₇、-OS(O)_pNR₁₀R₁₁
 、-SS(O)_pNR₁₀R₁₁、-NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁、-OS(O)_pOR₇、
 -SS(O)_pOR₇、-NR₇S(O)_pOR₇、-OC(S)R₇、-SC(S)R₇、
 -NR₇C(S)R₇、-OC(S)OR₇、-SC(S)OR₇、-NR₇C(S)OR₇、
 -OC(S)NR₁₀R₁₁、-SC(S)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(S)NR₁₀R₁₁、
 -OC(NR₈)R₇、-SC(NR₈)R₇、-NR₇C(N₈)R₇、-OC(NR₈)OR₇、
 -SC(NR₈)OR₇、-NR₇C(NR₈)OR₇、-OC(NR₈)NR₁₀R₁₁、
 -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁、或-NR₇C(N₈)NR₁₀R₁₁；

R₄₆ 每次出現時獨立地選自下列所組成之群組：H、
 視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取
 代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯
 基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需
 要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取
 代之雜芳烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷
 基、-NR₁₀R₁₁、-OR₇、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、
 -C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₈C(O)R₇、-SR₇、-S(O)_pR₇、-OS(O)_pR₇
 、-S(O)_pOR₇、-NR₈S(O)_pR₇、或-S(O)_pNR₁₀R₁₁；

R₇ 和 R₈ 每次出現時獨立地為-H、視需要經取代之烷
 基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要
 經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代
 之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳
 基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷
 基；

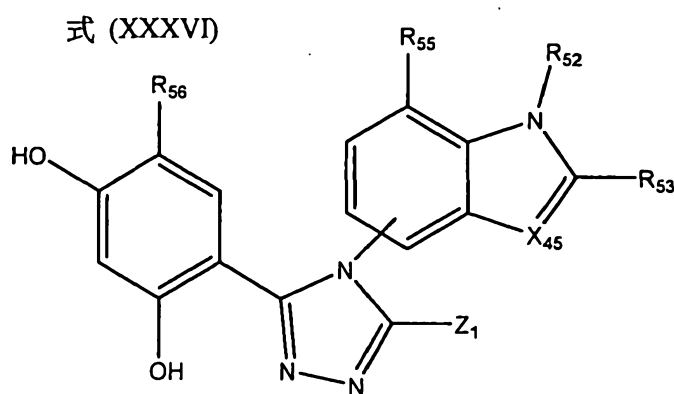
R_{10} 和 R_{11} 每次出現時獨立地為 -H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基，或 R_{10} 和 R_{11} 與彼等連接之氮原子一起形成視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_{26} 每次出現時獨立地為低級烷基；

p 每次出現時獨立地為 1 或 2；以及

m 每次出現時獨立地為 1、2、3、或 4。

[0671] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式 (XXXVI) 化合物：



或其互變異構物，或其籠合體，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

X_{45} 為 CR_{54} 或 N；

Z_1 為 -OH 或 -SH；

R_{56} 係選自下列所組成之群組：-H、甲基、乙基、異丙基、及環丙基；

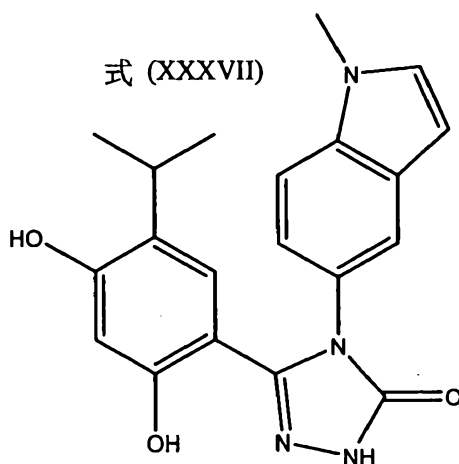
R_{52} 係選自下列所組成之群組：-H、甲基、乙基、正

丙基、異丙基、正丁基、正戊基、正己基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、及 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R_{53} 和 R_{54} 各獨立地為 $-\text{H}$ 、甲基、乙基、或異丙基；或 R_{53} 和 R_{54} 與彼等連接之碳原子一起形成苯基、環己烯基或環辛烯基環；以及

R_{55} 係選自下列所組成之群組： $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、及 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

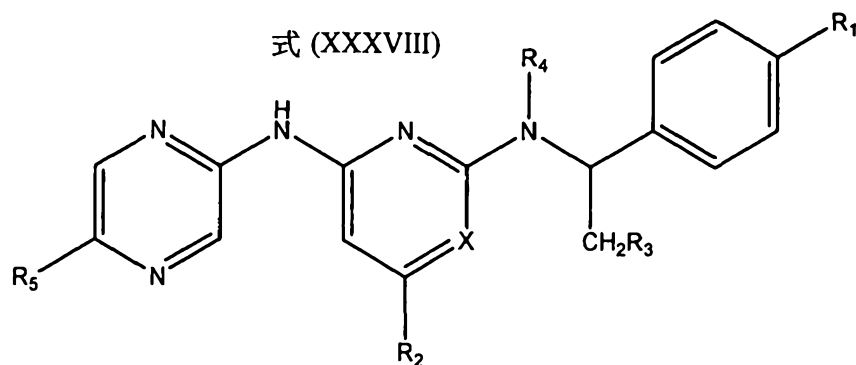
[0672] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為加內思皮布 (ganetespib)。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式 (XXXVII) 所示化學結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於美國專利案號 7,825,148 及 8,628,752，美國專利申請公開案號 2006/0167070 A1；2014/0024030 A1；2014/0051665 A1；2014/0045908 A1；2012/0128665 A1；2013/0109045 A1，及 2014/0079636 A1，以及國際專利申請公開案號 WO 2013/170182；WO

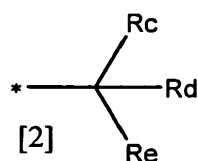
2013/028505 ; WO 2013/067162 ; WO 2013/173436 ; WO 2013/006864 ; WO 2012/162584 ; WO 2013/170159 ; WO 2013/067165 ; WO 2013/074594 ; WO 2012/162372 ; WO 2012/162293 ; 及 WO 2012/155063 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為說明於下列案中之化合物：美國專利案號 7,825,148 及 8,628,752，美國專利申請公開案號 2006/0167070 A1；2014/0024030 A1；2014/0051665 A1；2014/0045908 A1；2012/0128665 A1；2013/0109045 A1，及 2014/0079636 A1，以及國際專利申請公開案號 WO 2013/170182；WO 2013/028505；WO 2013/067162；WO 2013/173436；WO 2013/006864；WO 2012/162584；WO 2013/170159；WO 2013/067165；WO 2013/074594；WO 2012/162372；WO 2012/162293；及 WO 2012/155063 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。

[0673] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式 (XXXVIII) 化合物：



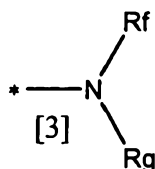
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中該化合物係由下列(I)或(II)定義：

(I) : X 表示 CH 或 N ; R^1 表示鹵素 ; R^2 表示 : (1)H、
(2)鹵素、(3)氰基、(4)下列通式 [2] 所示基團 :



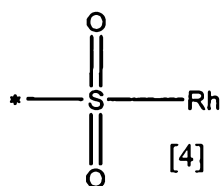
(其中 * 指出鍵結位置 ; 而 R^C 、 R^D 及 R^E 係相同或不同且各表示 (a) H、或 (b) 視需要經羥基或烷氧基取代之烷基 ; 或者 R^C 、 R^D 及 R^E 中之二者與相鄰 C 一起表示含 N 之飽和雜環狀基而另一者為 H, 該飽和雜環狀基視需要經烷基磺醯基取代),

(5) 下列通式 [3] 所示基團 :

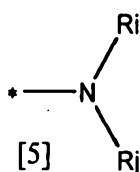


(其中 * 具有與上面所述相同意義 ; 而 R^F 和 R^G 係相同或不同且各表示 (a) H、(b) 視需要經一個或兩個選自下列所組成群組之基取代之烷基 : 羥基、胺基、二烷基胺基、飽和環狀胺基、烷基羰基胺基、烷基磺醯基胺基、芳基、視需要經烷基、四氫吡喃基及胺甲醯基取代之雜芳基、(c) 烷基羰基、(d) 烷基磺醯基、(e) 胺甲醯基、或 (f) 視需要經烷基取代之雜芳基 ; 或者 R^F 和 R^G 與相鄰 N 一起表示飽和環狀胺基, 其可視需要經一個或兩個選自下列所組成群組之基取代 : (a) 鹵素、(b) 氰基、(c) 羥基、(d) 視需要經一個或兩個選自羥基、烷氧基、胺基、烷氧基羰基胺基、烷基磺醯基胺基及烷基羰基胺基所組成群組之基取代

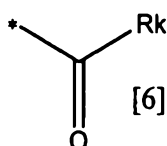
之烷基、(e) 環烷基、(f) 鹵烷基、(g) 烷氧基、(h) 酮基、(i) 下列通式[4]所示基團：



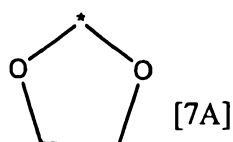
(其中*具有與上面所述相同意義；而 R^{H} 表示烷基或芳基)、(j) 下列通式[5]所示基團：

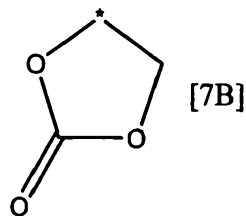


(其中*具有與上面所述相同意義；而 Ri 和 Rj 係相同或不同且各表示 H、烷基、胺甲醯基、烷基羰基或烷基磺醯基)、(k) 下列通式[6]所示基團：



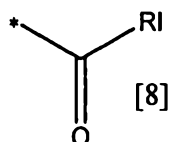
(其中*具有與上面所述相同意義；而 Rk 表示烷基、羥基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、環烷基胺基、(環烷基)烷基胺基、(羥基烷基)胺基、(烷氧基烷基)胺基、烷氧基、烷基磺醯基胺基、或飽和環狀胺基)、以及(1)視需要經羥基取代之飽和環狀胺基；以及由組合 Rf 、 Rg 以及相鄰 N 所形成之飽和環狀胺基可與下列通式[7A]或[7B]所示基團形成螺鍵聯：





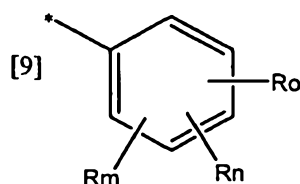
(其中具有與上面所述相同意義))，

(6)下列通式[8]所示基團：



(其中*具有與上面所述相同意義；而 R^L 表示(a) 烷基、(b) 羥基、(c) 烷氧基、(d) 視需要經烷基或烷基磺醯基取代之飽和環狀胺基、或(e) 視需要經一個或兩個選自烷基、環烷基、(環烷基)烷基、芳烷基、鹵烷基、二烷基胺基烷基、烷氧基烷基、及羥基烷基所組成群組之基取代之胺基)，

(7)下列通式[9]所示基團：



(其中*具有與上面所述相同意義；而 R^M 、 R^N 及 R^O 係相同或不同且各表示 H、鹵素、氰基、烷氧基、胺甲醯基、胺磺醯基、單烷基胺基磺醯基、或烷基磺醯基，或者 R^M 、 R^N 及 R^O 中之二者一起表示亞甲基二氧基)，

(8)- OR^P (R^P 表示視需要經選自羥基、二烷基胺基、烷氧基、四氫呋喃基、及環烷基所組成群組之基取代之烷基，或視需要經羥基取代之視需要之含 O 飽和環狀基)，

或

(9)視需要經一個或兩個選自氰基、鹵素、羥基、烷氧基、烷基羰基、胺甲醯基、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、芳烷基、羥基羰基及烷氧基烷所組成群組之基取代雜芳基；

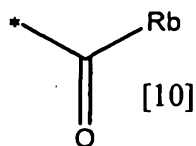
R^3 表示 H 或羥基；

R^2 表示 H 或烷基；以及

R^5 表示 H 或烷基；

(II)：X 表示 $-CR^A$ ；

R^A 表示下列通式[10]所示基團：



(其中*具有與上面所述相同意義；而 R^B 表示(a) 視需要經一個或兩個選自下列所組成群組之基取代之胺基：胺基、環烷基、(環烷基)烷基、及烷氧基烷基、(b) 烷氧基、(c) 羥基、或(d) 飽和環狀胺基)；

R^1 表示鹵素；

R^2 表示 H；

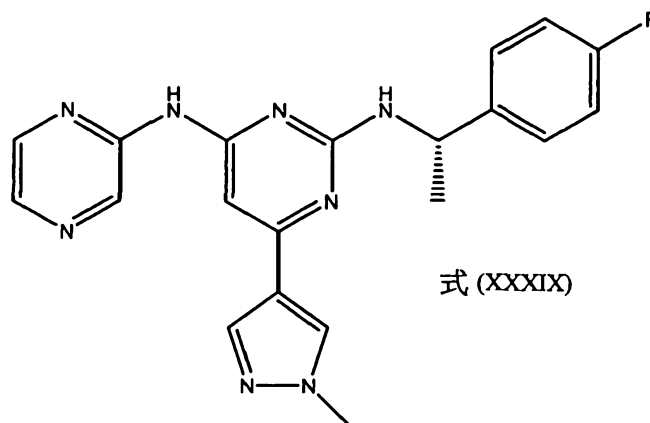
R^3 表示 E 或羥基；

R^4 表示 H 或烷基；以及

R^5 表示 H 或烷基。

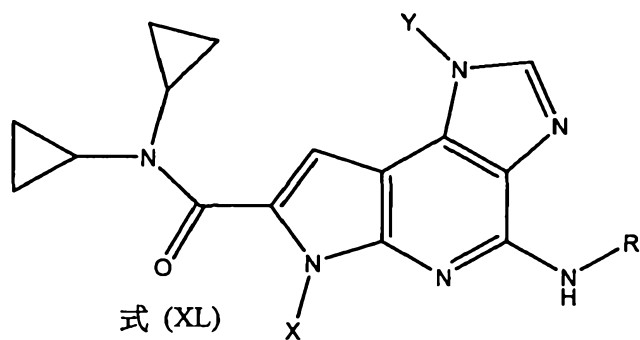
[0674] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 NS-018。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 (S)- N^2 -(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)- N^4 -(吡啶-2-基)嘧啶-2,4-二胺。

在實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式 (XXXIX) 所示化學結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於美國專利案號 8,673,891 與 8,586,591，美國專利申請公開案號 2011/0288065 A1 及 2013/0131082 A1，以及國際專利申請公開案號 WO 2012/020787 及 WO 2012/020786 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為說明於下列案之化合物：美國專利案號 8,673,891 與 8,586,591，美國專利申請公開案號 2011/0288065 A1 及 2013/0131082 A1，以及國際專利申請公開案號 WO 2012/020787 及 WO 2012/020786 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。

[0675] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式 (XL) 化合物：

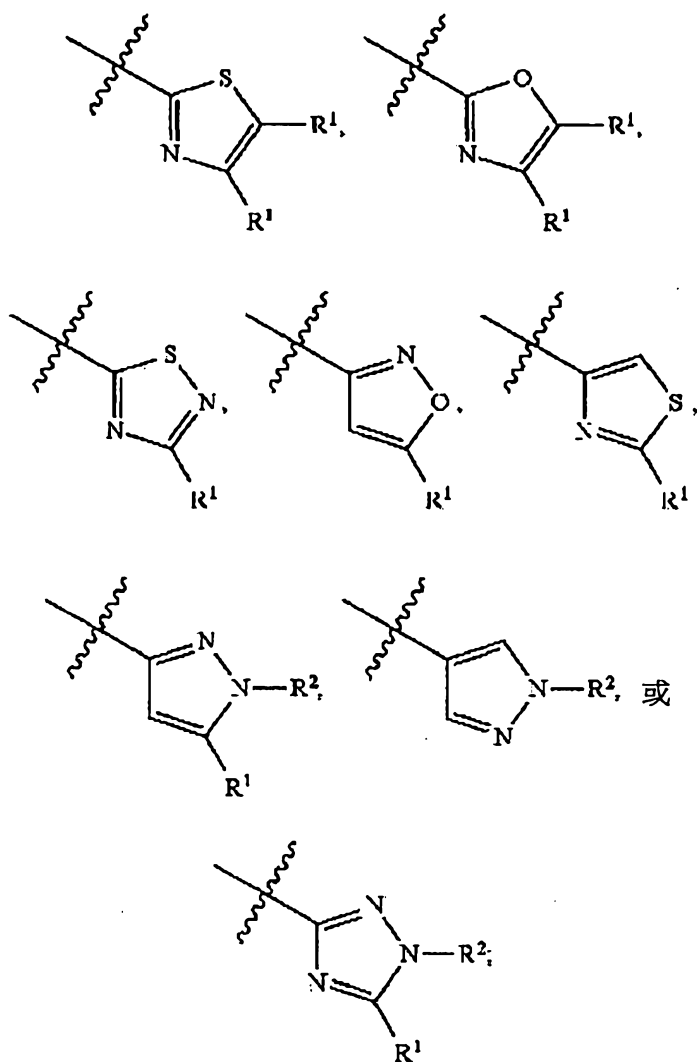


或其立體異構物、互變異構物、或醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

Y 為 C_{1-4} 烷基；

X 為 C_{1-4} 烷基；

R 為



其之任何一者視需要與具有一個選自 NR^3 或 S 的雜原子之 5 或 6 員碳環或雜環稠和，該稠合碳環或雜環視需要經 0-3 個 R^1 取代。

R^1 為 H 、鹵基、 CN 、經 0-3 個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、 CONR^aR^a 、 NR^aR^a 、 COOR^b 、 $\text{SO}_2\text{-(C}_{1-4}\text{) 烷基}$ 、 C(O)R^d 、經 0-3 個 R^e 取代之環烷基、呋喃基、四氫吡喃基、或吡啶基；

R^2 不存在，或為 H 、經 0-3 個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、 $\text{C(O)O-(C}_{1-4}\text{) 烷基}$ 、 $\text{SO}_2\text{-(C}_{1-4}\text{) 烷基}$ 、經 0-3 個 R^e 取代之環烷基、或四氫吡喃基；

R^3 不存在，或為 H 或 $\text{C(O)O-(C}_{1-4}\text{) 烷基}$ ；

R^a 為 H 、經 0-3 個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經 0-3 個 R^e 取代之 C_{3-6} 環烷基、四氫吡喃基、或二酮基四氫噻吩基；

R^b 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^c 為 H 、鹵基、 CN 、 OH 、 $\text{O-(C}_{1-4}\text{) 烷基}$ 、 $\text{O-(C}_{1-4}\text{) 烷基-O-(C}_{1-4}\text{) 烷基}$ 、 NH_2 、 $\text{N(C}_{1-4}\text{ 烷基)}_2$ 、 $\text{C(O)N(C}_{1-4}\text{ 烷基)}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{-(C}_{1-4}\text{) 烷基}$ 、或嗎啉基或哌啶基，其之任一者視需要經 0-1 個 C_{1-4} 烷基取代；

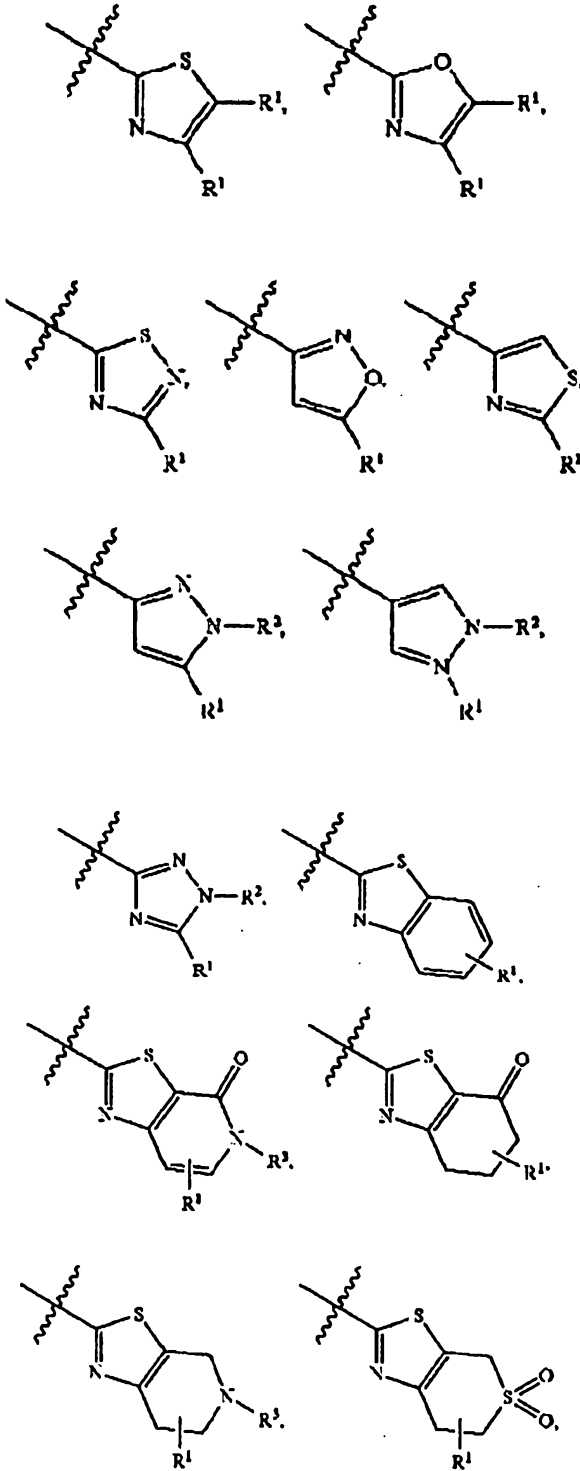
R^d 為 C_{1-6} 烷基、或氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、哌啶基、二酮基硫代嗎啉基或四氫吡喃基，其之任一者視需要經 0-2 個 R^e 取代；以及

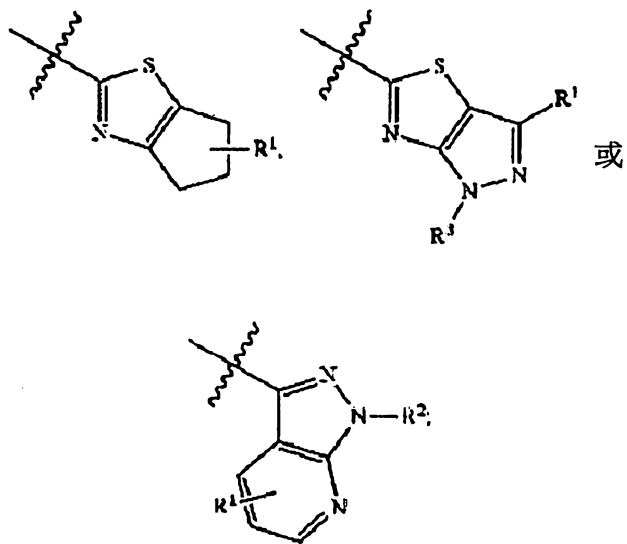
R^e 為 H 、鹵基、 CN 、 C_{1-4} 烷基、 OH 、 $\text{O-(C}_{1-4}\text{) 烷基}$ 、 $\text{SO}_2\text{-(C}_{1-4}\text{) 烷基}$ 、 $\text{NHC(O)-(C}_{1-4}\text{) 烷基}$ 、嗎啉基、 $\text{OC(O)-(C}_{1-4}\text{) 烷基}$ 、 $\text{C(O)N(C}_{1-4}\text{ 烷基)}_2$ 、或 $\text{O-(C}_{1-4}\text{) 烷基-O-(C}_{1-4}\text{)}$

烷基。

在另一實施態樣中為式(XL)之化合物，其中：

R 為：





其之任一者視需要經 0-3 個 R^1 取代。

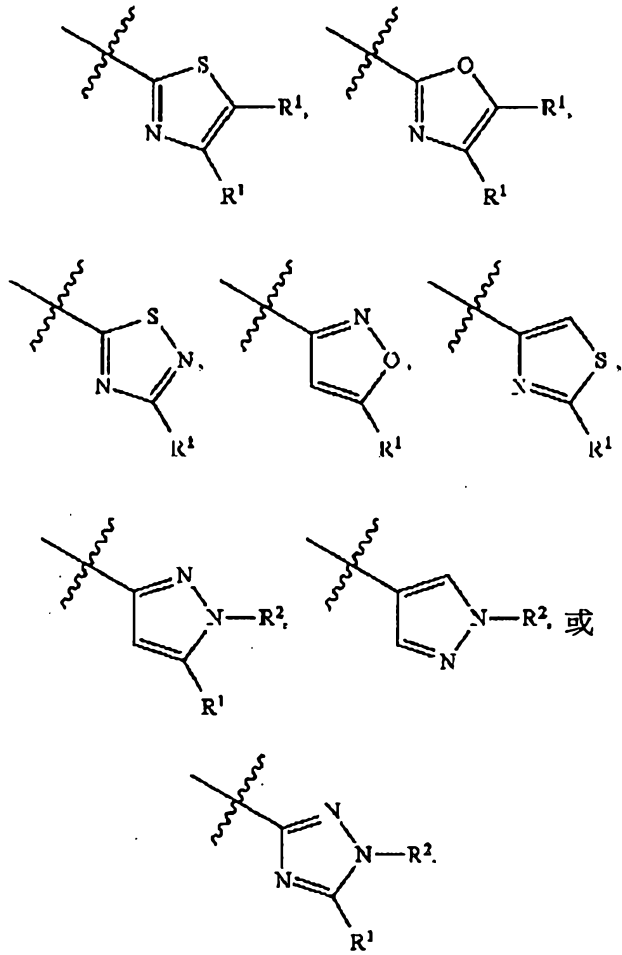
在另一實施態樣中為式(XL)之化合物，其中：

Y 為甲基；以及

X 為乙基。

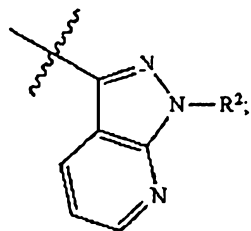
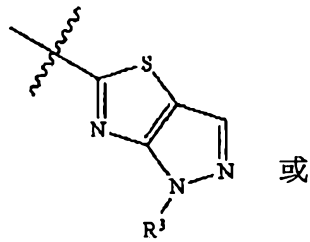
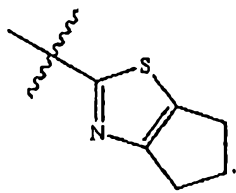
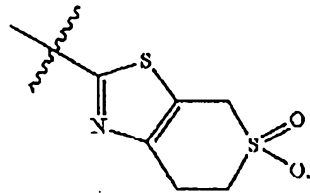
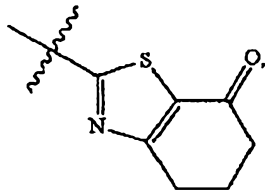
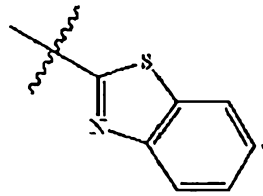
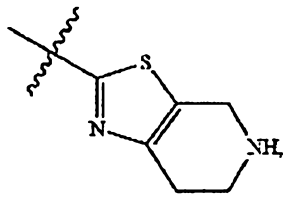
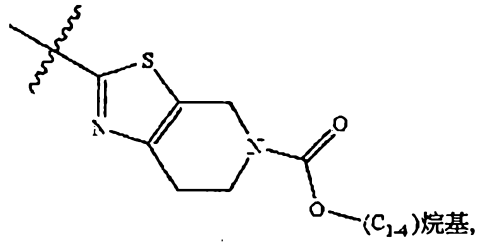
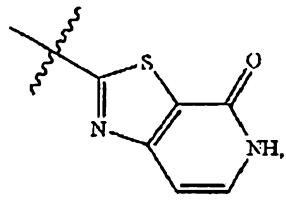
在另一實施態樣中為式(XL)之化合物，其中：

R 為：



在另一實施態樣中為式(XL)之化合物，其中：

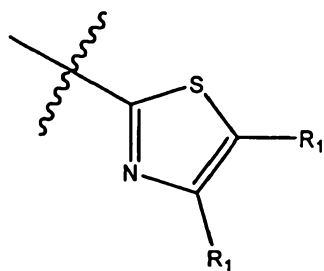
R 為：



其之任一者視需要經 0-2 個 R¹ 取代。

在另一實施態樣中為式(XL)之化合物，其中

R 為：



R^1 為 H、鹵基、CN、經 0-3 個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、 $CONR^aR^a$ 、 $COOR^b$ 、 $SO_2-(C_{1-4})$ 烷基、 $C(O)R^d$ 、經 0-3 個 R^e 取代之環烷基或吡啶基；

R^a 為 H、經 0-3 個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經 0-3 個 R^e 取代之 C_{3-6} 環烷基、四氫吡喃基、或二酮基四氫噻吩基；

R^b 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

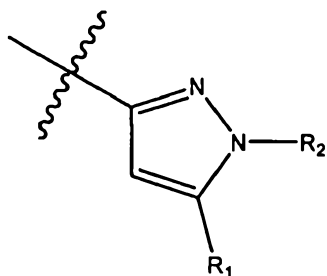
R^c 為 H、鹵基、OH、 $O-(C_{1-4})$ 烷基、 $SO_2-(C_{1-4})$ 烷基或嗎啉基；

R^d 為 C_{1-6} 烷基、或氮雜環丁烷基、吡咯啶基、嗎啉基、哌啶基、或二酮基硫代嗎啉基，其之任一者視需要經 0-2 個 R^e 取代；

R^e 為 H、鹵基、CN、OH、 $O-(C_{1-4})$ 烷基、 $SO_2-(C_{1-4})$ 烷基、 $NHC(O)-(C_{1-4})$ 烷基或嗎啉基。

在另一實施態樣中為式(XL)之化合物，其中：

R 為：



R^1 為 H、鹵基、經 0-3 個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、

CONR^aR^a 、 COOR^b 、 C(O)R^d 、經 0-3 個 R^e 取代之環烷基或呋喃基；

R^2 為 H、經 0-3 個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、 SO_2 -(C_{1-4})烷基、經 0-3 個 R^e 取代之環烷基、或四氫吡喃基；

R^a 為 H、或經 0-3 個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^b 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

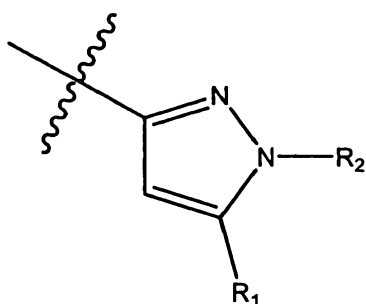
R^c 為 H、鹵基、CN、OH、O-(C_{1-4})烷基、O-(C_{1-4})烷基-O-(C_{1-4})烷基、 NH_2 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $\text{C(O)N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 SO_2 -(C_{1-4})烷基、或嗎啉基或哌啶基，其之任一者視需要經 0-1 個 C_{1-4} 烷基取代；

R^d 為 C_{1-6} 烷基、或嗎啉基、哌啶基、或二酮基硫代嗎啉基，其之任一者視需要經 0-2 個 R^e 取代；以及

R^e 為 H、 C_{1-4} 烷基、CN、OH、 NHC(O) -(C_{1-4})烷基或嗎啉基。

在另一實施態樣中為式(XL)之化合物，其中：

R 為：



R^1 為經 0-3 個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基；以及

R^2 為 C_{1-6} 烷基。

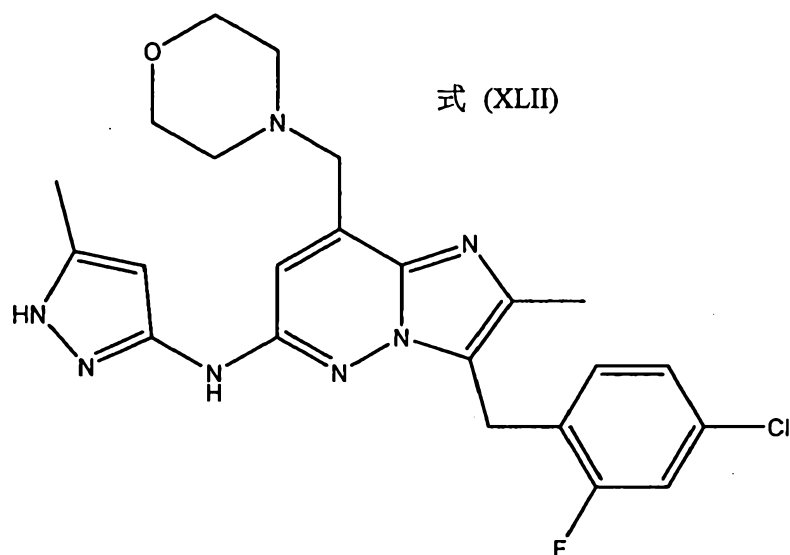
[0676] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 BMS-911543。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 *N,N*-二環丙基-

4-((1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)胺基)-6-乙基-1-甲基-1,6-二氫咪唑並[4,5-*d*]吡咯並[2,3-*b*]吡啶-7-甲醯胺。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式(XLI)所示化學結構：



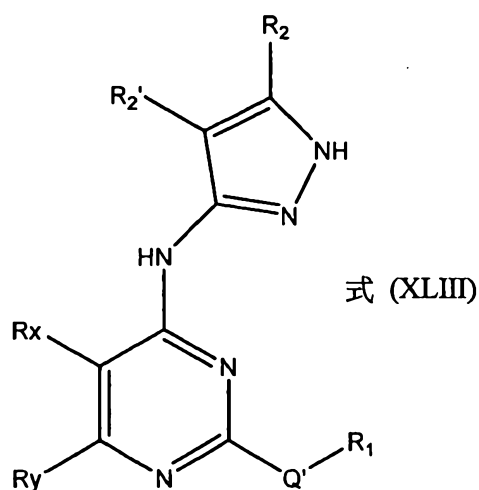
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於美國專利案號 8,673,933 與 8,202,881，以及美國專利申請公開案號 2013/0225551 A1；及 2011/0059943 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為說明於下列案中之化合物：美國專利案號 8,673,933 與 8,202,881，以及美國專利申請公開案號 2013/0225551 A1；及 2011/0059943 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。

[0677] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為甘多替尼 (gandotinib)。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 3-(4-氯-2-氟苯甲基)-2-甲基-*N*-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-8-(*N*-嗎啉基甲基)咪唑並[1,2-*b*]嗒吡啶-6-胺。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式(XLII)所示化學結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於美國專利案號 7,897,600，以及美國專利申請公開案號 2010/0152181 A1；及 2010/0286139 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為說明於下列案中之化合物：美國專利案號 7,897,600，以及美國專利申請公開案號 2010/0152181 A1；及 2010/0286139 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。

[0678] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式 (XLIII) 化合物：



或其醫藥上可接受之衍生物或前藥，其中：

R^x 和 R^y 獨立地選自由下列所組成之群組： $-T-R^3$ 及 $-L-Z-R^3$ ；

Q' 係選自 $-CR^{6''}=CR^{6''}$ - 所組成之群組，且其中該 $-CR^{6''}=CR^{6''}$ - 可為順式或反式雙鍵或其混合物，

R^1 為 $-T$ - (環 D)；

環 D 為選自芳基、雜芳基、雜環基、及碳環基所組成群組之 5-7 員單環狀環或 8-10 員雙環狀環，該雜芳基或雜環基環具有 1-4 個選自氮、氧和硫所組成群組的環雜原子，其中環 D 之各可經取代之環碳係獨立地經酮基、 $-T-R^5$ 或 $-V-Z-R^5$ 取代，且環 D 之各可經取代之環氮係獨立地經 $-R^4$ 取代；

T 為價鍵或 $-(C(R^{6'})_2)-A-$ ；

A 為價鍵或 C_1-C_3 烷二基鍊，其中該 C_1-C_3 烷二基鍊之亞甲基單元視需要經 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、或 $-NHCO_2-$ 替代；

Z 為 C_{1-4} 烷二基鍊；

L 係選自由下列所組成群組： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2-O-$ 、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$

、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、及 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ；

R^2 和 $\text{R}^{2'}$ 獨立地選自 $-\text{R}$ 及 $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ 所組成群組，或 R^2 和 $\text{R}^{2'}$ 與彼等的插入原子一起形成具有 0-3 個選自氮、氧和硫所組成群組的環雜原子的 5-8 員不飽和、部分不飽和稠和環，其中 R^2 和 $\text{R}^{2'}$ 所形成之該稠和環之各可經取代之環碳係獨立地經鹵基、酮基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 R^7 、或 $-\text{V}-\text{R}^6$ 取代，且 R^2 和 $\text{R}^{2'}$ 所形成之該環之各可經取代之環氮係獨立地經 $-\text{R}^4$ 取代；

R^3 係選自下列所組成群組： $-\text{R}$ 、鹵基、 $-\text{OR}$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ 脂族)、
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、及
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ；

各 R 獨立地為氫或選自下列所組成群組之視需要經取代基： C_{1-6} 脂族、 C_{6-10} 芳基、具有 5-10 個環原子之雜芳基環、以及具有 5-10 個環原子之雜環基環；

各 R^4 獨立地選自下列所組成群組： $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、
 $-\text{CO}_2$ (視需要經取代之 C_{1-6} 脂族)、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、及 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ；

各 R^5 獨立地選自下列所組成群組： $-\text{R}$ 、鹵基、 $-\text{OR}$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、
 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、

-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(視需要經取代之 C₁₋₆ 脂族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、
-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、及
-OC(=O)N(R⁴)₂；

V 係選自下列所組成群組：-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、
-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、
-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、
-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、
-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、
-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、
-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-
、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、
-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、及 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-；

W 係選自下列所組成群組：-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、
-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、
-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-C(R⁶)OC(O)-、
-C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CO-、
-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、
-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、
-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-、及 -CON(R⁶)-；

各 R⁶ 獨立地選自下列所組成群組：氫及視需要經取代之 C₁₋₄ 脂族基，或在同個氮原子上的兩個 R⁶ 基可與該氮原子一起形成 3-6 員雜環基或雜芳基環；

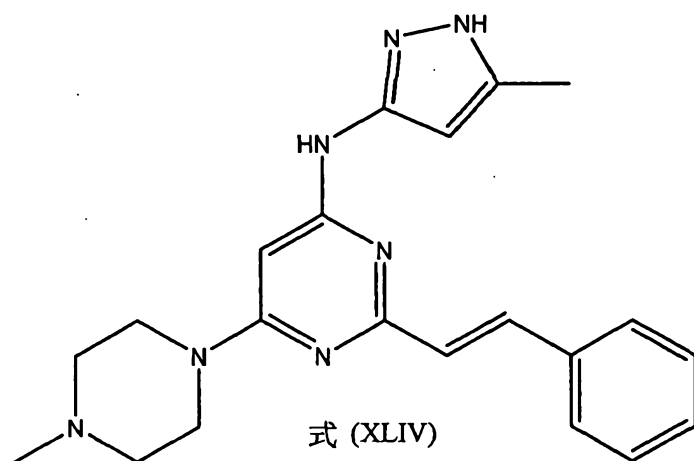
各 R^{6'} 獨立地選自下列所組成群組：氫及 C₁₋₄ 脂族

基，或在同個碳原子上的兩個 R^6 基可一起形成 3-8 員碳環狀環；

各 R^6 獨立地選自下列所組成群組：氫、 C_{1-4} 脂族基、鹵素、視需要經取代之芳基及視需要經取代之雜芳基，或在相鄰碳原子上的兩個 R^6 基可一起形成 5-7 員碳環狀環；以及

各 R^7 獨立地選自下列所組成群組：氫及視需要經取代之 C_{1-6} 脂族基，或在同個氮上的兩個 R^7 與該氮一起形成 5-8 員雜環基或雜芳基環。

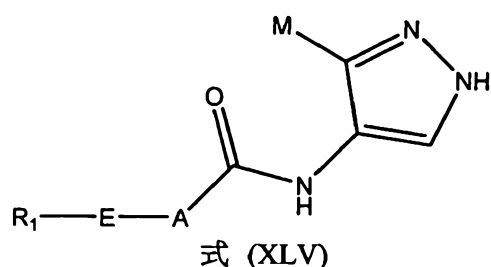
[0679] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 ENMD-2076。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 (*E*)-*N*-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-2-苯乙炔基嘓啶-4-胺。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式 (XLIV) 所示化學結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於美國專利案號 8,153,630；7,563,787；及 8,114,870，以及美國專利申請公開案號 2008/0200485 A1；2007/0142368 A1；2009/0264422 A1；2011/0318393 A1；及 2009/0029992 A1 中，其之揭示內容

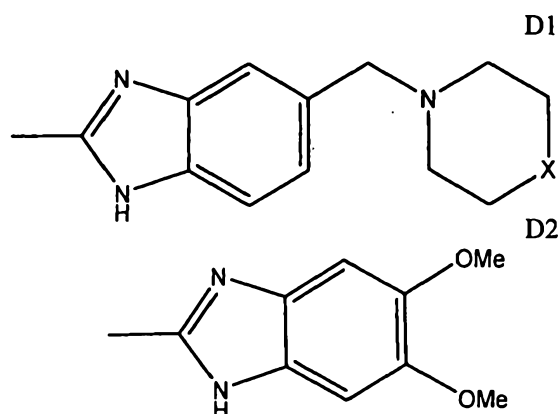
通過引用方式併入於本文中。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為說明於下列案中之化合物：美國專利案號 8,153,630；7,563,787；及 8,114,870，以及美國專利申請公開案號 2008/0200485 A1；2007/0142368 A1；2009/0264422 A1；2011/0318393 A1；及 2009/0029992 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。

[0680] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式(XLV)化合物：



或其鹽、溶劑合物、互變異構物或 N-氧化物，

其中 M 係選自基團 D1 與基團 D2：



以其其中：

(A)當 M 為基團 D1：

X 係選自 O、NH 及 NCH₃；

A 係選自鍵及基團 NR₂，其中 R₂ 為氫或甲基；

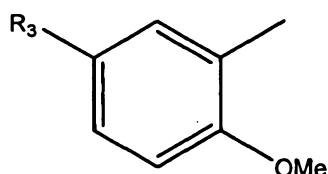
E 係選自鍵、 CH_2 、 $\text{CH}(\text{CN})$ 及 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ；

R_1 係選自：

(i) 視需要經羥基、氟、胺基、甲基胺基、甲基或乙基取代之具 3 至 5 個環成員之環烷基；

(ii) 含 1 或 2 個選自 O、N、S 及 SO_2 之雜原子環成員的具 4 至 6 個環成員之飽和雜環狀基，該雜環狀基視需要經 (C_{1-4}) 烷基、胺基或羥基取代；但排除未經取代之 4-嗎啉基、未經取代之四氫吡喃-4-基、未經取代之 2-吡咯啉基、以及未經取代及 1-取代之哌啶-4-基；

(iii) 具下式之 2,5-取代之苯基：



其中(a) 當 X 為 NH 或 N-CH_3 時， R_3 係選自氫及氰基；

以及(b) 當 X 為 O 時， R_3 為 CN；

(iv) 基團 $\text{CR}_6\text{R}_7\text{R}_8$ ，其中 R_6 和 R_7 各選自氫和甲基，而 R_8 係選自氫、甲基、 (C_{1-4}) 烷基磺醯基甲基、羥基甲基及氰基；

(v) 視需要經一個或二個選自甲基、乙基、甲氧基及乙氧基之取代基取代之嗒吡啶-4-基；

(vi) 經取代之咪唑并噻唑基，其中該取代基係選自甲基、乙基、胺基、氟、氯、胺基及甲基胺基；以及

(vii) 視需要經取代之 1,3-二氫-異吲哚-2-基或視需要

經取代之 2,3-二氫-吡啶-1-基，其中該視需要之取代基在各例子中係選自鹵素、氰基、胺基、 C_{1-4} 單及二烷基胺基、 $CONH_2$ 或 $CONH-(C_{1-4})$ 烷基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，其中該 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基係視需要經羥基、甲氧基、或胺基取代；

(viii) 視需要經一個或二個選自羥基、鹵素、氰基、胺基、 C_{1-4} 單及二烷基胺基、 $CONH_2$ 或 $CONH-(C_{1-4})$ 烷基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代之 3-吡啶基，其中該 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基係視需要經羥基、甲氧基、或胺基取代，但排除下列化合物：2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-羧酸 [3-(5-嗎啉-4-基甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-4-基]-醯胺及 2,6-二甲氧基-N-[3-(5-嗎啉-4-基甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-4-基]-菸鹼醯胺；

(ix) 硫代嗎啉或其 S-氧化物或 S,S-二氧化物，其係視需要經一個或二個選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、胺基、 C_{1-4} 單及二烷基胺基、 $CONH_2$ 或 $CONH-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，其中該 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基係視需要經羥基、甲氧基、或胺基取代；以及

當 E-A 為 NR_2 時，則 R_1 係另外選自：

(x) 2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、2-甲氧基苯基、5-氯-2-甲氧基苯基、環己基、未經取代之 4-四氫吡喃基及第三丁基；

(xi) 基團 $NR_{10}R_{11}$ ，其中 R_{10} 和 R_{11} 各為 C_{1-4} 烷基，

或 R_{10} 和 R_{11} 係連結而使得 $NR_{10}R_{11}$ 形成具有 4 至 6 個環成員且視需要含有選自 O, N, S 和 SO_2 之第二雜原子環成員之飽和雜環狀基, 該雜環狀基可視需要經 C1-4 烷基、胺基或羥基取代;

(xii) 視需要經一個或二個選自下列之取代基取代之吡啶酮: 羥基、鹵素、氰基、胺基、 C_{1-4} 單及二烷基胺基、 $CONH_2$ 、 $CONH-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基, 其中該 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基係視需要經羥基、甲氧基、或胺基取代;

當 E-A 為 $C(CH_3)_2NR_2$ 或 CH_2-NR_2 時, 則 R_1 係另外選自:

(xiii) 未經取代之 2-呋喃基及 2,6-二氟苯基; 以及

當 E-A 為 $C(CH_3)_2NR_2$ 時, 則 R_1 係另外選自:

(xiv) 未經取代之苯基; 以及

當 E-A 為 CH_2 時, 則 R_1 係另外選自:

(xv) 未經取代之四氫吡喃-4-基; 以及

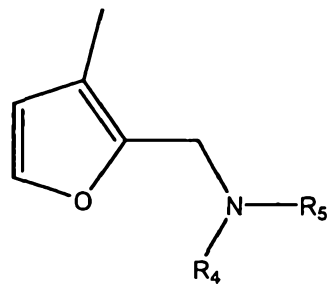
(B) 當 M 為基團 D2:

A 係選自鍵及基團 NR_2 , 其中 R_2 為氫或甲基;

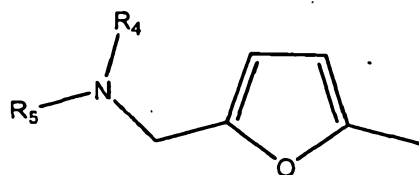
E 係選自鍵、 CH_2 、 $CH(CN)$ 及 $C(CH_3)_2$;

R_1 係選自:

(xvi) 具下式之 2-取代之 3-呋喃基:



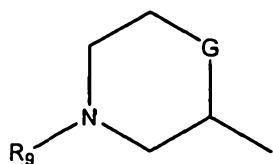
其中 R_4 和 R_5 係相同或不同且係選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R_4 和 R_5 係連結而使得 NR_4R_5 形成視需要含有選自 O、NH、NMe、S 或 SO_2 之第二雜原子或基之 5 或 6 員飽和雜環狀基，該 5 或 6 員飽和環視需要經羥基、氟、胺基；甲基胺基、甲基或乙基取代；(xvii) 具下式之 5-取代之 2-呋喃基：



其中 R_4 和 R_5 係相同或不同且係選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R_4 和 R_5 係連結而使得 NR_4R_5 形成視需要含有選自 O、NH、NMe、S 或 SO_2 之第二雜原子或基之 5 或 6 員飽和雜環狀基，該 5 或 6 員飽和雜環狀基視需要經羥基、氟、胺基；甲基胺基、甲基或乙基取代；

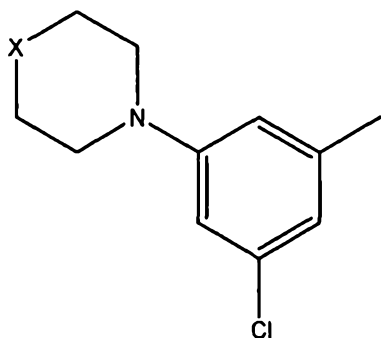
其先決條件為，該化合物不是 5-哌啶-1-基甲基-呋喃-2-羧酸 [3-(5,6-二甲氧基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-4-基]-醯胺；

(xviii) 具下式之基：



其中 R_9 為氫、甲基、乙基或異丙基；G 為 CH、O、S、SO、SO₂ 或 NH，且該基團視需要經一個、兩個或三個選自下列之取代基取代：C₁₋₄ 烴基、羥基、C₁₋₄ 烴氧基、氟、胺基、單和二-C₁₋₄ 烷基胺基，且其中該 C₁₋₄ 烴基和 C₁₋₄ 烴氧基各視需要經羥基、氟、胺基、單或二-C₁₋₄ 烷基胺基取代；以及

(xix) 具下式之 3,5-二取代之苯基：



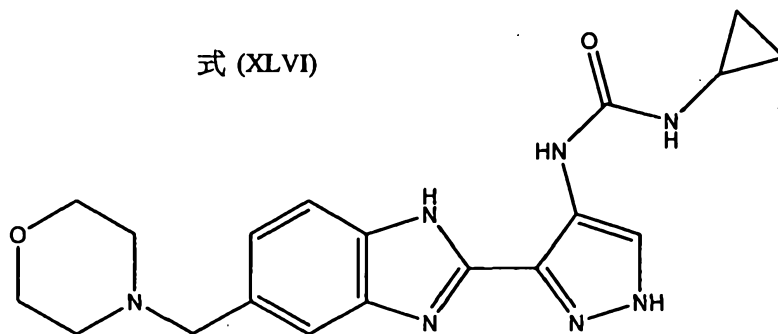
其中，X 係選自 O、NH 及 NCH₃；以及

(C) 當 M 為基團 D1：

且 X 為 O；A 為基團 NR₂，其中 R₂ 為氫；E 為鍵；以及 R₁ 為 2,6-二氟苯基；則式(XLV)之化合物為選自與酸形成之鹽中之酸加成鹽，該酸係選自下列所組成之群組：乙酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸(例如、L-抗壞血酸)、天冬胺酸(例如 L-天冬胺酸)、苯磺酸、苯甲酸、樟腦酸(如(+))樟腦酸)、癸酸、辛酸、碳酸、檸檬酸、環己烷胺基磺酸(cyclamic acid)、十二烷酸(dodecanoate)、十二烷硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、半乳糖、龍膽酸、葡庚糖酸、D-葡糖酸、葡糖醛酸(例如 D-葡糖醛酸)、甲硫胺酸(例如 L-甲硫胺酸)、 α -酮基戊二酸、乙醇

酸、馬尿酸、鹽酸、羥乙磺酸、異丁酸、乳酸(例如(+)-L-乳酸和(±)-DL-乳酸)、乳糖醛酸、月桂基磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、甲烷磺酸、黏酸、萘磺酸(例如萘-2-磺酸)、萘-1,5-二磺酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、撲酸、磷酸、丙酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸(例如(+)-L-酒石酸)、硫氰酸、甲苯磺酸(例如對甲苯磺酸)、戊酸和 1-羥基-2-萘甲酸(xinafoic acid)。

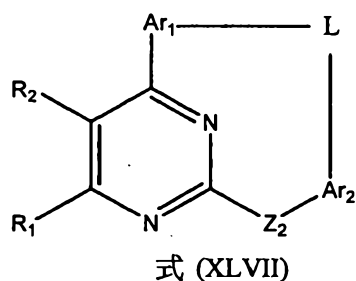
[0681] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 AT-9283。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 1-環丙基-3-(3-(5-(N-嗎啉基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)脲。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式(XLVI)所示化學結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於美國專利案號 8,399,442 及 7,977,477，以及美國專利申請公開案號 2010/0004232 A1；2014/0010892 A1；2011/0224203 A1；及 2007/0135477 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為說明於下列案中之化合物：美國專利案號 8,399,442 及 7,977,477，以及美國專利

申請公開案號 2010/0004232 A1；2014/0010892 A1；
2011/0224203 A1；及 2007/0135477 中，其之揭示內容通
過引用方式併入於本文中。

[0682] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式(XLVII)化
合物：



其中：

R^1 和 R^2 各獨立地選自下列所組成之群組：H、鹵素、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、雜芳基雜烷基、芳基雜烷基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烯氧基、炔氧基、環烷基氧基、雜環烷基氧基、芳氧基、芳基烷基氧基、苯氧基、苯甲氧基、雜芳氧基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、醯基胺基、芳基胺基、磺醯基胺基、亞磺醯基胺基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}^3$ 、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHCOOR}^3$ 、 $-\text{NHCONHR}^3$ 、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、磺醯基、烷基磺醯基、烷基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基亞磺醯基、胺基磺醯基、 $-\text{SR}^3$ 、 $\text{R}^4\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{R}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$ 、 $\text{R}^4\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$ 。

、 $R^4N(R^5)C(O)R^6-$ 、 $R^4N(R^5)SO_2R^6-$ 、 $R^4N(R^5)C(O)N(R^5)R^6-$ 和
醯基，其之各者可視需要經取代；

各 R^3 、 R^4 、和 R^5 獨立地選自下列所組成之群組：
H、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基、環烷基、雜環
烷基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基
烷基、雜芳基烷基及醯基，其之各者可視需要經取代；

各 R^6 獨立地選自下列所組成之群組：鍵、烷基、烯
基、炔基、鹵烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、
雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基
烷基及醯基，其之各者可視需要經取代；

Z^2 獨立地選自下列所組成之群組：鍵、O、S、
 $-N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C_{1-2}$ 烷基-、及 $-C_{1-2}$ 烷基 $N(R^7)-$ ；

各 R^7 獨立地選自下列所組成之群組：H、烷基、烯
基、炔基、鹵烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、
雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基
烷基及醯基，其之各者可視需要經取代；

Ar^1 和 Ar^2 各獨立地選自下列所組成之群組：芳基及
雜芳基，其之各者可視需要經取代；

L 為具下式基團：



其中 X^1 係連接至 Ar^1 而 X^2 係連接至 Ar^2 ，且其中
 X^1 、 X^2 和 Y 係經選擇而使得使得基團 L 在正鏈中具有 5
至 15 個原子，

X^1 和 X^2 各獨立地為在正鏈中含有至少一個氧原子的

雜烷基，

Y 為式 $-CR^a=CR^b-$ 基團或視需要經取代之環烷基，

其中 R^a 和 R^b 各獨立地選自下列所組成之群組：H、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基及醯基，其之各者可視需要經取代，或

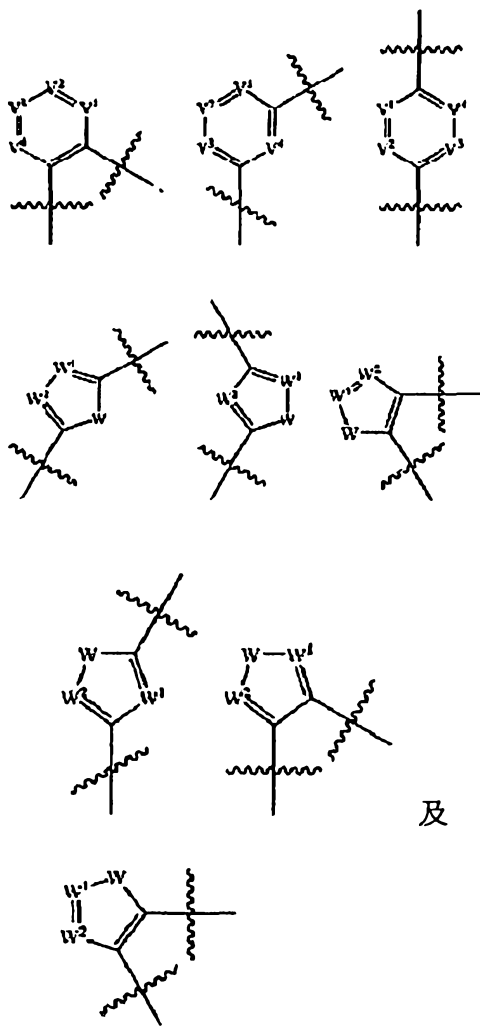
R^a 和 R^b 可接合而使得當與彼等連接之碳原子一起時，他們形成環烯基或雜環烯基；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，或其 N-氧化物。

在某些實施態樣中， Z^2 係選自下列所組成之群組：鍵、 $-N(R^7)-$ 、及 $-S-$ 。在一個特定的實施態樣中， Z^2 係 $-N(R^7)-$ 。在一個甚至更特定的實施態樣中， Z^2 係 $-N(H)-$ 。

Ar^1 和 Ar^2 各獨立地選自下列所組成之群組：芳基及雜芳基且可為單環狀、雙環狀或多環狀部分。在某些實施態樣中， Ar^1 和 Ar^2 之各者係單環狀或雙環狀部分。在某些實施態樣中， Ar^1 和 Ar^2 之各者係單環狀部分。

在某些實施態樣中， Ar^1 係選自下列所組成之群組：



其中 V^1 、 V^2 、 V^3 及 V^4 各獨立地選自下列所組成之群組：N、及 $C(R^{10})$ ；

W 係選自下列所組成之群組：O、S 及 NR^{10} ；

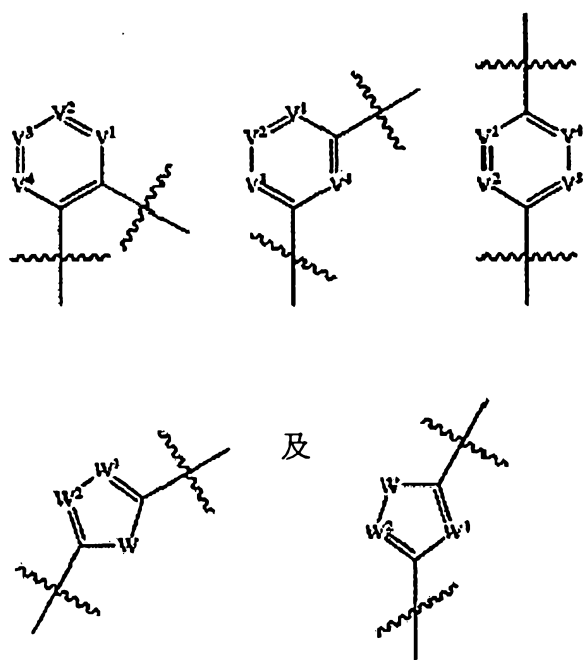
W^1 和 W^2 各獨立地選自下列所組成之群組：N 及 CR^{10} ；

其中，各 R^{10} 係獨立地選自下列所組成之群組：H、鹵素、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、雜芳基雜烷基、

芳基雜烷基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烯氧基、炔氧基、環烷基氧基、雜環烷基氧基、芳氧基、芳基烷基氧基、苯氧基、苯甲氧基、雜芳氧基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、醯基胺基、芳基胺基、磺醯基胺基、亞磺醯基胺基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}^3$ 、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHCOOR}^3$ 、 $-\text{NHCONHR}^3$ 、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、磺醯基、烷基磺醯基、烷基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基亞磺醯基、胺基磺醯基、 $-\text{SR}^3$ 、 $\text{R}^4\text{S}(\text{O})\text{R}^6-$ 、 $\text{R}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6-$ 、 $\text{R}^4\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6-$ 、 $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^6-$ 、 $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6-$ 、 $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6-$ 和醯基，其之各者可視需要經取代，

其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係如上述定義。

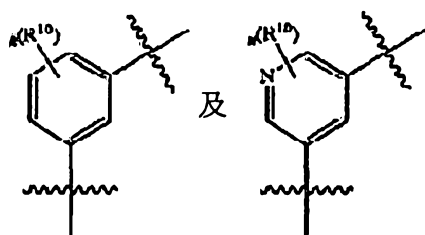
在某些實施態樣中， Ar^1 係選自下列所組成之群組：



其中 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 W 、 W^1 、 W^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及

R^6 係如上述定義。

在某些實施態樣中， Ar^1 係選自下列所組成之群組：

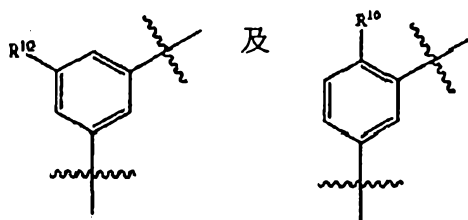


其中各 R^{10} 係獨立地如上述定義，

k 為選自 0、1、2、3、及 4 所組成群組之整數；以及

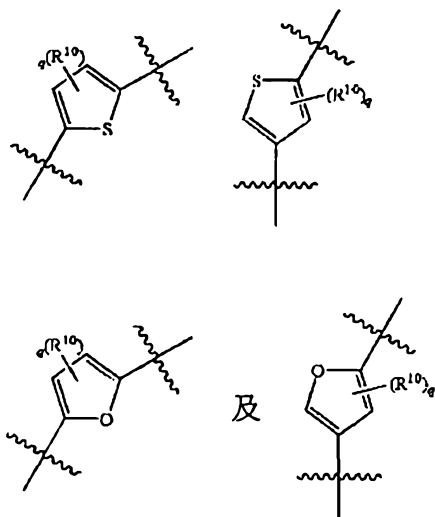
n 為選自 0、1、及 2 所組成群組之整數。

在又甚至又一實施態樣中， Ar^1 係選自下列所組成之群組：



其中 R^{10} 係如上述定義。

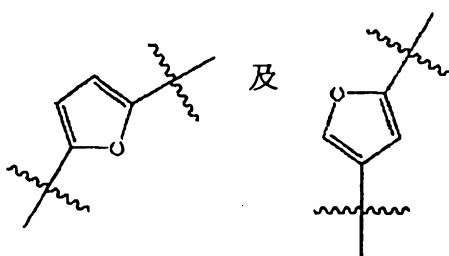
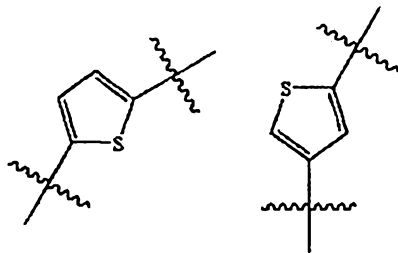
在某些實施態樣中， Ar^1 係選自下列所組成之群組：



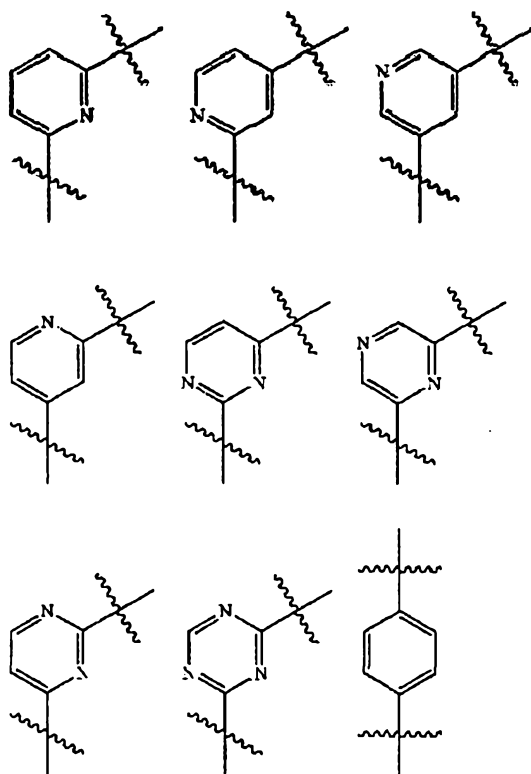
其中各 R^{10} 係獨立地如上述定義，以及

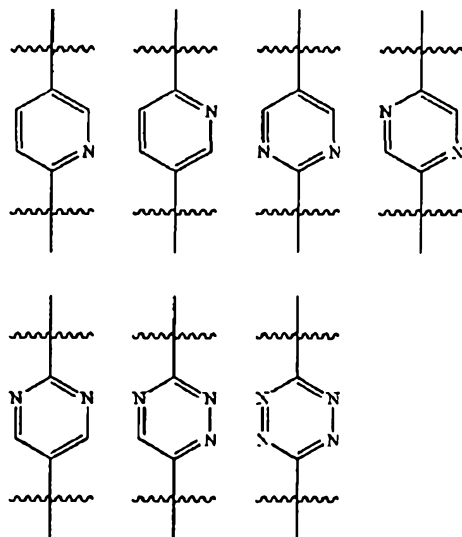
q 為選自 0、1 及 2 所組成群組之整數。

在某些實施態樣中， Ar^1 係選自下列所組成之群組：

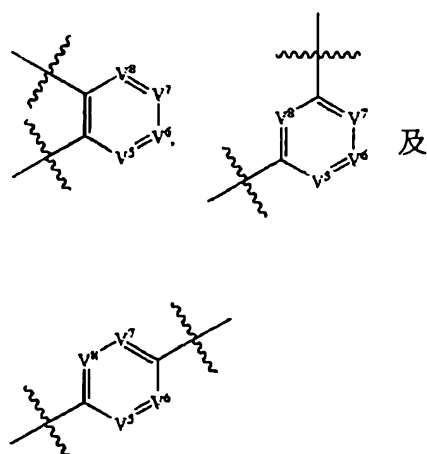


在某些實施態樣中， Ar^1 係選自下列所組成之群組：





在某些實施態樣中， Ar^2 係選自下列所組成之群組：

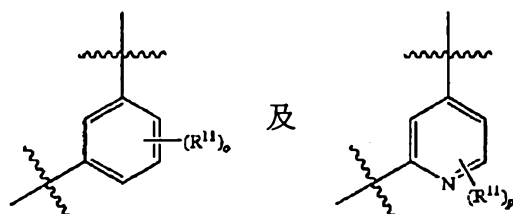


其中 V^5 、 V^6 、 V^7 及 V^8 獨立地選自下列所組成之群組：N、及 $C(R^{11})$ ；

其中，各 R^{11} 係獨立地選自下列所組成之群組：H、鹵素、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、雜芳基雜烷基、芳基雜烷基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烯氧基、炔氧基、環烷基氧基、雜環烷基氧

基、芳氧基、芳基烷基氧基、苯氧基、苯甲氧基、雜芳氧基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、醯基胺基、芳基胺基、磺醯基胺基、亞磺醯基胺基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}^3$ 、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHCOOR}^3$ 、 $-\text{NHCONHR}^3$ 、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、磺醯基、烷基磺醯基、烷基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基亞磺醯基、胺基磺醯基、 $-\text{SR}^3$ 、 $\text{R}^4\text{S}(\text{O})\text{R}^6-$ 、 $\text{R}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6-$ 、 $\text{R}^4\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6-$ 、 $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^6-$ 、 $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6-$ 、 $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6-$ 和醯基，其之各者可視需要經取代。

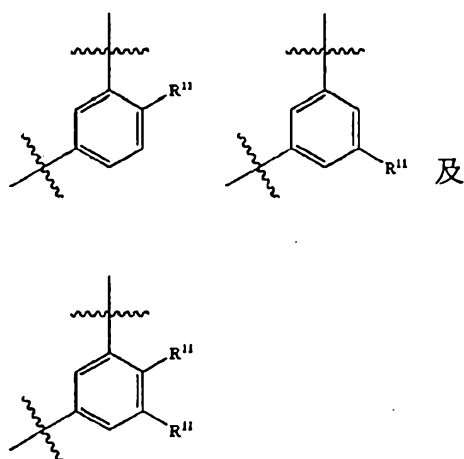
在某些實施態樣中， Ar^2 係選自下列所組成之群組：



其中各 R^{11} 係獨立地如上述定義

o 為選自 0、1、2、3、及 4 所組成群組之整數；以及
 p 為選自 0、1、2 及 3 所組成群組之整數。

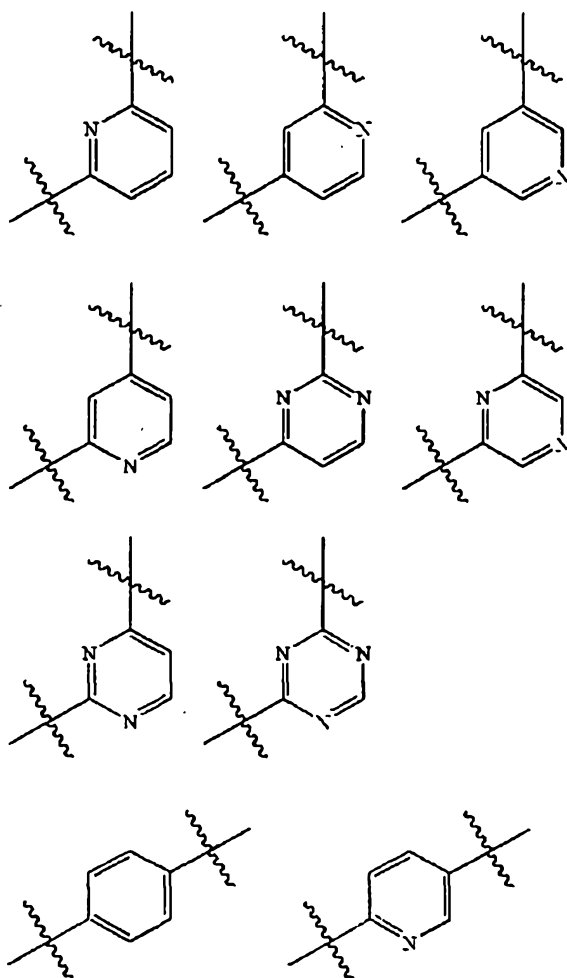
在某些實施態樣中， Ar^2 係選自下列所組成之群組：

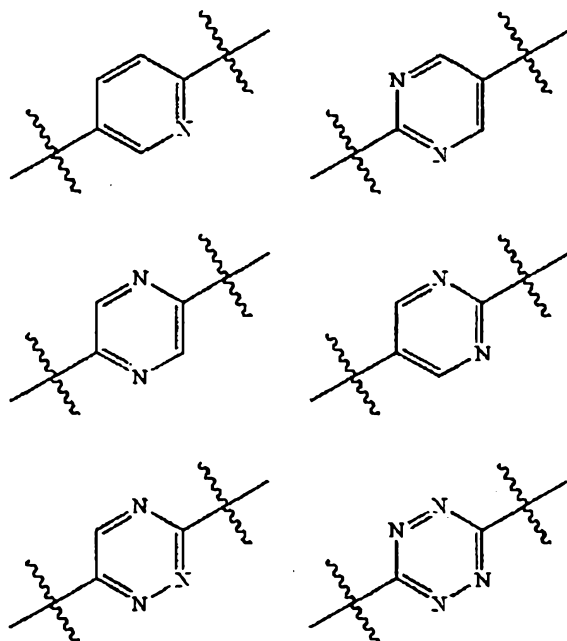


其中各 R^{11} 係如上述定義。

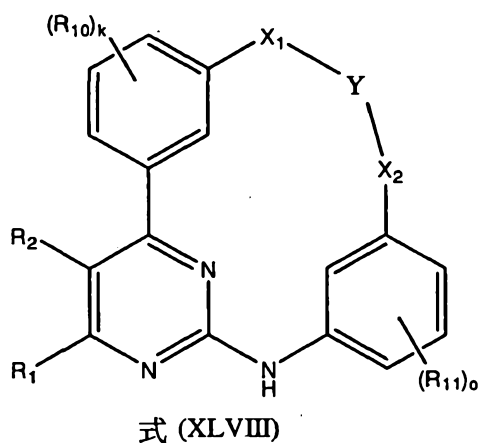
在甚至又一實施態樣中， Ar^2 係選自下列所組成之群

組：





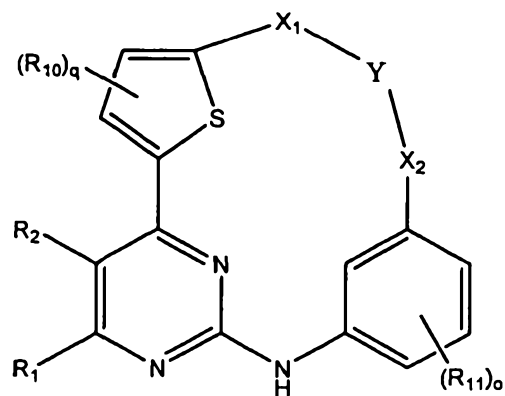
[0683] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式(XLVIII)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，

其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 k 及 o 係如上述定義。

[0684] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式(XLIX)化合物：

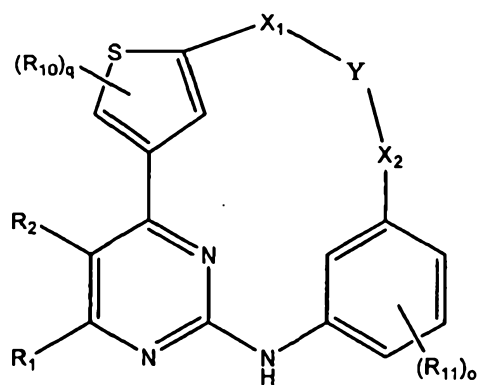


式 (XLIX)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，

其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 q 及 o 係如上述定義。

[0685] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式 (L) 化合物：

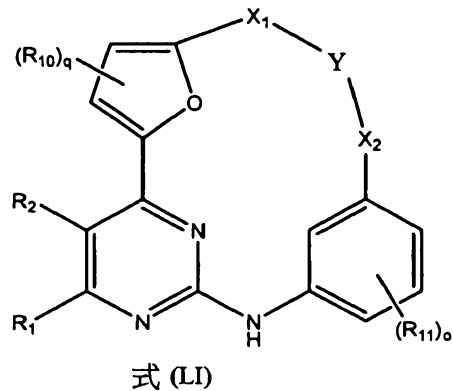


式 (L)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，

其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 q 及 o 係如上述定義。

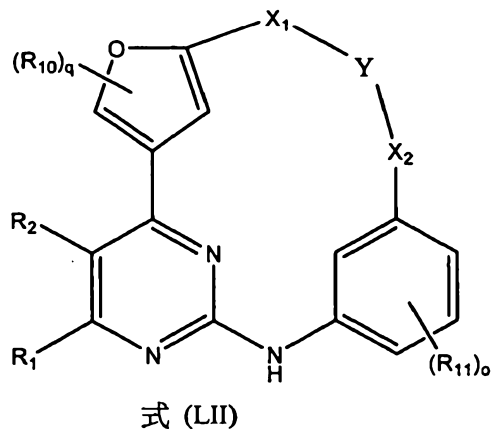
[0686] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式 (LI) 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，

其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 q 及 o 係如上述定義。

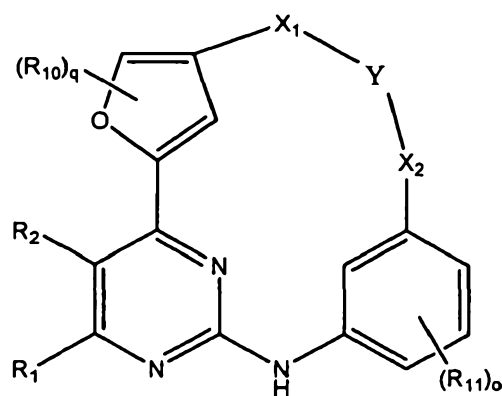
[0687] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式 (LII) 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，

其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 q 及 o 係如上述定義。

[0688] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式 (LIII) 化合物：



式 (LIII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，

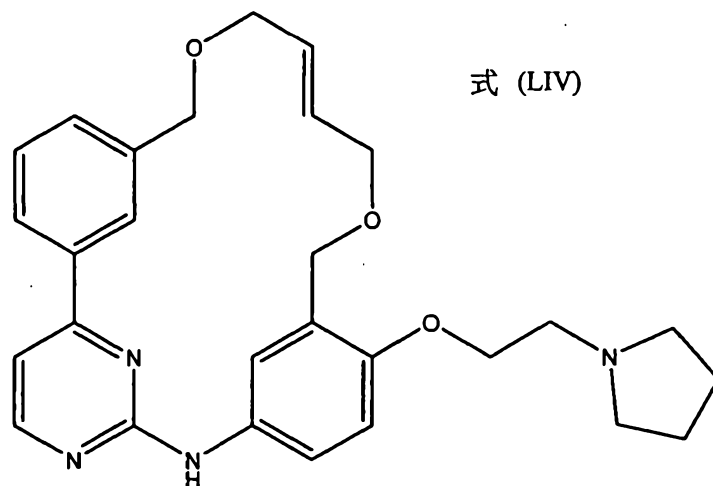
其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 q 及 o 係如上述定義。

[0689] 在實施態樣中，當 JAK-2 抑制劑具有式 (XLVII)至(LIII)之化合物， X^1 、 X^2 及 Y 係經選擇而使得在正鏈中具有 5 至 15 個原子。在一個實施態樣中， X^1 、 X^2 及 Y 係經選擇而使得在正鏈中具有 6 至 15 個原子。在一個特定實施態樣中， X^1 、 X^2 及 Y 係經選擇而使得在正鏈中具有 7 個原子。在一個特定實施態樣中， X^1 、 X^2 及 Y 係經選擇而使得在正鏈中具有 8 個原子。

[0690] 在實施態樣中，當 JAK-2 抑制劑具有式 (XLVII)至(LIII)之化合物， X^1 及 X^2 係各獨立地為在正鏈中含有至少一個氧原子之雜烷基。在某些實施態樣中， X^1 係選自下列所組成之群組：(a) $-O(C_{1-5})$ 烷基-、(b) $-(C_{1-5})$ 烷基 O-、及 (c) $-(C_{1-5})$ 烷基 O (C_{1-5}) 烷基。在某些實施態樣中， X^1 係選自下列所組成之群組：(a) $-OCH_2-$ (b) $-CH_2O-$ 、(c) $-OCH_2CH_2-$ 、(d) $-CH_2CH_2O-$ 、(e) $-CH_2OCH_2-$ 、及 (f)

-CH₂CH₂OCH₂-。在一個特定的實施態樣中，X¹ 係 -OCH₂-。在另一個特定的實施態樣中，X¹ 係 -CH₂O-。在另一個特定的實施態樣中，X¹ 係 -OCH₂CH₂-。在另一個特定的實施態樣中，X¹ 係 -CH₂CH₂O-。在另一個特定的實施態樣中，X¹ 係 -CH₂OCH₂-。在另一個特定的實施態樣中，X¹ 係 -CH₂CH₂OCH₂-。在某些實施態樣中，X² 係選自下列所組成之群組：(a) -O(C₁₋₅)烷基-、(b) -(C₁₋₅)烷基 O-、及(c) -(C₁₋₅)烷基 O(C₁₋₅)烷基。在某些實施態樣中，X² 係選自下列所組成之群組：(a) -OCH₂- (b) -CH₂O-、(c) -OCH₂CH₂-、(d) -CH₂CH₂O-、(e) -CH₂OCH₂-、及(f) -CH₂CH₂OCH₂-。在一個特定的實施態樣中，X² 係 -OCH₂-。在另一個特定的實施態樣中，X¹ 係 -CH₂O-。在另一個特定的實施態樣中，X² 係 -OCH₂CH₂-。在另一個特定的實施態樣中，X² 係 -CH₂CH₂O-。在另一個特定的實施態樣中，X² 係 -CH₂OCH₂-。在另一個特定的實施態樣中，X² 係 -CH₂CH₂OCH₂-。

[0691] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為帕克替尼。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為(*E*)-4⁴-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)-6,11-二氧雜-3-氮雜-2(4,2)-嘓啶雜-1,4(1,3)-二苯雜環十二烷-8-烯。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑係式(LIV)所示化學結構：

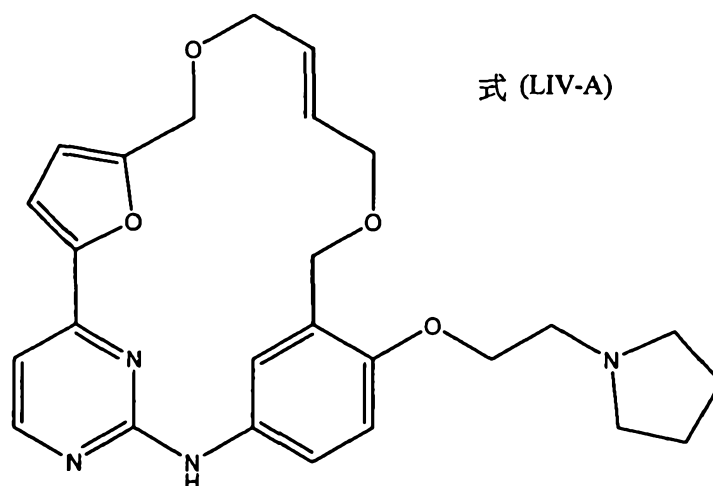


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於美國專利案號 8,143,255；8,153,632；及 8,415,338，以及美國專利申請公開案號 2009/0258886 A1；2012/0142680 A1；2012/0196855 A1；及 2013/0172338 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。此 JAK-2 抑制劑之製法與性質係為技術領域中具有通常知識者所知，且例如為說明於下述中者：Hart 等人之 SB1518, a novel macrocyclic pyrimidine-based JAK2 inhibitor for the treatment of myeloid and lymphoid malignancies, *Leukemia* 2011, 25, 1751-1759；Hart 等人之 Pacritinib (SB1518), a JAK2/FLT3 inhibitor for the treatment of acute myeloid leukemia, *Blood Cancer J.*, 2011, 1(11), e44；William 等人之 Discovery of the macrocycle 11-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetracyclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacos-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-decaene (SB1518), a potent Janus kinase 2/fms-like tyrosine kinase-3 (JAK2/FLT3)

inhibitor for the treatment of myelofibrosis and lymphoma. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 4638-4658 ; Poulsen 等人之 Structure-based design of oxygen-linked macrocyclic kinase inhibitors: discovery of SB1518 and SB1578, potent inhibitors of Janus kinase 2 (JAK2) and Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3). *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2012, 26, 437-450。

[0692] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑係選自下列案所揭示之結構：美國專利案號 8,143,255；8,153,632；及 8,415,338，以及美國專利申請公開案號 2009/0258886 A1；2012/0142680 A1；2012/0196855 A1；及 2013/0172338 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。

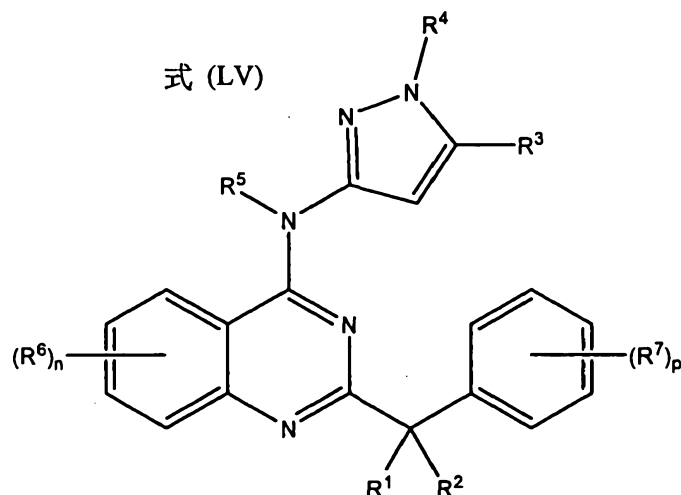
[0693] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 (*E*)-4⁴-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-6,11-二氧雜-3-氮雜-2(4,2)-嘓啶雜-1(2,5)-咪喃雜-4(1,3)-苯雜環十二芳-8-烯。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 (9*E*)-15-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-7,12,25-三氧雜-19,21,24-四氮雜-四環 [18.3.1.1(2,5).1(14,18)]二十六碳-1(24),2,4,9,14(26),15,17,20,22-壬烯。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑係式 (LIV-A) 所示化學結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此 JAK-2 抑制劑之製法與性質係為技術領域中具有通常知識者所知，且例如為說明於下述中者：Madan 等人之 SB1578, a novel inhibitor of JAK2, FLT3, and c-Fms for the treatment of rheumatoid arthritis, *J. Immunol.* 2012, 189, 4123-4134 以及 William 等人之 Discovery of the macrocycle (9E)-15-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetracyclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)] hexacos-1(24),2,4,9,14(26),15,17,20,22-nonaene (SB1578), a potent inhibitor of janus kinase 2/fms-like tyrosine kinase-3 (JAK2/FLT3) for the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 2623-2640。

[0694] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為選自下列案所揭示之結構的化合物：美國專利案號 8,349,851，以及美國專利申請公開案號 2010/0317659 A1、2013/0245014、2013/0296363 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為

式(LV)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中

R^1 和 R^2 係如下選自 (i)、(ii)、(iii)、(iv)、及 (v)：

(i) R^1 和 R^2 一起形成 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^9$ 或 $=CR^{10}R^{11}$ ；

(ii) R^1 和 R^2 兩者皆為 $-OR^8$ ，或 R^1 和 R^2 與彼等連接之碳原子一起形成二氧雜環烷基；

(iii) R^1 為氫或鹵基；而 R^2 為鹵基；以及

(iv) R^1 為烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基和芳基視需要經一個或多個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、烷基、 $-R^xOR^w$ 、 $-R^xS(O)_qR^v$ 、 $-R^xNR^yR^z$ 及 $-C(O)OR^w$ ；而 R^2 為鹵基或 $-OR^8$ ；以及

(v) R^1 為鹵基、氫、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、或 $-S(O)_qR^{15}$ ；而 R^2 為氫、氫、烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基和芳基視需要經一個或多個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、烷基、 $-R^xOR^w$ 、

$-R^xS(O)_qR^y$ 及 $-R^xNR^yR^z$;

R^3 為氫、鹵基、烷基、氫基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、羥基或烷氧基；

R^4 和 R^5 各獨立地為氫或烷基；

各 R^6 獨立地選自鹵基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、環烷基、 $-R^xOR^{18}$ 、 $-R^xNR^{19}R^{20}$ 、及 $-R^xS(O)_qR^y$ ；

各 R^7 獨立地為鹵基、烷基、鹵烷基或 $-R^xOR^w$ ；

R^8 為烷基、烯基、或炔基；

R^9 為氫、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基或胺基；

R^{10} 為氫或烷基；

R^{11} 為氫、烷基、鹵烷基或 $-C(O)OR^8$ ；

R^{12} 係選自氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-C(O)R^y$ 、 $-C(O)OR^w$ 及 $-C(O)NR^yR^z$ ，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基和雜芳烷基各視需要經一個或多個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、酮基、烷基、羥基、烷氧基、胺基和烷硫基；

R^{13} 和 R^{14} 係如下選擇：

(i) R^{13} 係氫或烷基；而 R^{14} 係選自氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、烷氧基、 $-C(O)R^y$ 、 $-C(O)OR^w$ 、 $-C(O)NR^yR^z$ 及 $-S(O)_qR^y$ ，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳

基、芳烷基、雜芳基和雜芳烷基各視需要經一個或多個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、酮基、烷基、羥基、烷氧基、胺基和烷硫基；或

(ii) R^{13} 和 R^{14} 與彼等連接之氮原子一起形成雜環基或雜芳基，其中該雜環基或雜芳基視需要經一個或多個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、烷基、羥基、烷氧基、胺基和烷硫基，以及其中該雜環基亦視需要經酮基取代；

R^{15} 為烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-C(O)NR^yR^z$ 或 $-NR^yR^z$ ，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基和雜芳烷基各視需要經一個或多個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、酮基、烷基、羥基、烷氧基、胺基和烷硫基；

R^{18} 為氫、烷基、鹵烷基、羥基(C_{2-6})烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳基烷基；其中 R^{18} 視需要經 1 至 3 個基團 Q^1 取代，各 Q^1 獨立地選自烷基、羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基磺醯基、羥基羰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵芳基及胺基；

R^{19} 和 R^{20} 係如下選擇：

(i) R^{19} 和 R^{20} 各獨立地為氫或烷基；或

(ii) R^{19} 和 R^{20} 與彼等連接之氮原子一起形成雜環基或

雜芳基，其係視需要經 1 至 2 個各獨立地選自下列之基取代：鹵基、烷基、鹵烷基、羥基及烷氧基；

各 R^x 獨立地為伸烷基或直接鍵；

R^y 為氫、烷基、烯基或炔基；

R^w 獨立地為氫、烷基、烯基、炔基或鹵烷基；

R^y 和 R^z 係如下選擇：

(i) R^y 和 R^z 各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基或鹵烷基；

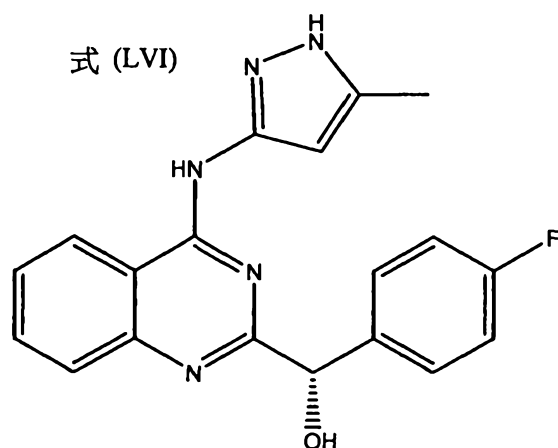
(ii) R^y 和 R^z 與彼等連接之氮原子一起形成雜環基或雜芳基，其係視需要經 1 至 2 個各獨立地選自下列之基取代：鹵基、烷基、鹵烷基、羥基及烷氧基；

n 為 0 至 4；

p 為 0 至 5；以及

各 q 獨立地為 0、1、或 2。

[0695] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 AC-410 (可購自 Ambit Biosciences)。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 (*S*)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1*H*-吡啶-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式(LVI)之化學結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。消旋性(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇鹽酸鹽之製法說明於美國專利案號 8,349,851 之實施例 3 及 12 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。為技術領域中具有通常知識者所知之其他製法亦可使用。亦於下列段落中說明式(LVI)之製法。

[0696] (4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮之製備係藉由下列兩個步驟完成(A 和 B)。步驟 A：在 -40°C ，於 4-氯喹啉-2-羧酸乙酯(0.6 g, 2.53 mmol)之 THF(6 mL)溶液中滴加 1 M 4-氟苯基溴化鎂之 THF (3 mL, 3.0 mmol, 1.2 eq)溶液。混合於 -40°C 攪拌 4 h。該反應藉由添加 0.5 N HCl 溶液(5 mL)淬熄，且混合物以 EtOAc(2×10 mL)萃取。組合之有機層以食鹽水清洗，並以 MgSO_4 乾燥。粗產物使用 EtOAc-己烷混合物作為溶洗液於矽膠管柱上純化。得到呈淡黃色固體之(4-氯喹啉-2-基)(4-氟苯基)甲酮(440 mg, 60%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45-740 (m, 2H), 8.07-8.03 (m, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 8.23 (m, 2H), 8.42 (d, 1H); LC-MS

(ESI) m/z 287 ($M+H$)⁺。步驟 B：在室溫 (rt)，於 (4-氯喹啉-2-基)(4-氟苯基)甲酮 (84 mg, 0.30 mmol) 之 DMF (3 mL) 溶液中添加 DIEA (0.103 mL, 0.6 mmol) 及 5-甲基-1*H*-吡啶-3-胺 (88 mg, 0.9 mmol)。反應混合物加熱至 40°C 過夜。該反應藉由添加水淬熄，且黃色沉澱物藉由過濾收集並以水清洗。粗產物藉由矽膠層析法以 DCM/MeOH 溶洗純化，而給出 (4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮 (30 mg, 29%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.19 (s, 3H), 6.54 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.9-7.7 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 8.74 (d, 1H), 10.66 (s, 1H), 12.20 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 348 ($M+H$)⁺。

[0697] 在 0°C，於 (4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮 (60 mg, 0.172 mmol) 之 1:1 MeOH/THF (10 mL) 溶液中添加 NaBH₄ (64 mg, 1.69 mmol)。反應混合物於 0°C 攪拌 1.5 h。該反應混合物藉由添加幾滴丙酮淬熄，並濃縮至乾。粗製固體於 HPLC 上純化，而得 (4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲醇 (18 mg, 30%)；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.25 (s, 3H), 5.67 (s, 1H), 5.83 (bs, 1H), 6.40 (bs, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.79 (s, 2H), 8.57 (bs, 1H), 10.43 (s, 1H), 12.12 (bs, 1H); LC-MS (ESI) m/z 350 ($M+H$)⁺。

[0698] 在 0°C，於 (4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮 (2.3g) 之 30% MeOH/DCM (60

mL)懸浮液中滴加 4M HCl/1,4-二噁烷(10 mL)。在所有固體材料都溶解後，混合物於減壓濃縮，且於殘質中添加 30% CH₃CN/H₂O(80 mL)，並將該混合物音波處理直到所有固體材料都已溶解。將混合物冷凍並凍乾過夜，而得到(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇鹽酸鹽(100%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.25 (s, 3H), 6.02 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.60 (qt, 2H), 7.80 (t, 1H), 8.08 (t, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 12.16 (s, 1H), 14.51 (b, 1H); LC-MS (ESI) m/z 350 (M+H)⁺。式 LVI，(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1*H*-吡啶-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇，可自此製法藉由鏡像異構物之手性液體層析分開或其他解析鏡像異構物之熟知技術而獲得，例如說明於下述中者：ElieI 等人之 *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, New York, 1994。

[0699] 在另一實施態樣中，JAK-2 抑制劑為(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1*H*-吡啶-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇，其於技術領域中亦已知為活性 JAK-2 抑制劑。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為消旋性(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1*H*-吡啶-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇，其亦為技術領域中所知為活性之 JAK-2 抑制劑。

[0700] 在一些較佳的實施態樣中，具有式(LV)或(LVI)之 JAK-2 抑制劑可藉由本技術領域中具有通常知識者已知的任何方法製備、分離，或獲得，該方法包括但不限於，從適合的光學純前體合成、從非手性起始材料不對

稱合成、或者消旋性或鏡像異構性混合物的解析，例如，手性層析術、再結晶、解析、非鏡像異構鹽之形成，或衍生成非鏡像異構加合物隨後進行分開。

[0701] 在一個實施態樣中，本文提供一種製備式(LVI)化合物之方法，其包含以手性層析術解析消旋性(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲醇。在某些實施態樣中，如方案所 I 示，這兩種個別鏡像異構物係使用手性管柱分開，其中固定相是塗覆有諸如參-(3,5-二甲基苯基)胺甲醯基纖維素之手性選擇劑之矽膠。

[0702] 在另一實施態樣中，本文提供一種製備式(LVI)化合物之方法，其包含於手性催化劑存在下，將藉由如上所述般或本技術領域中具有通常知識者已知之其他方法製備之非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮以氫還原之步驟。非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮可被“A 型”或“B 型”手性還原系統還原成主要為單一鏡像異構物產品，其中 A 型和 B 型僅彼此不同在具有相反手性的手性助劑。在某些實施態樣中，手性催化劑為[(*S*)-*P*-Phos RuCl₂ (*S*)-DAIPEN]。

[0703] 在某些實施態樣中，於手性催化劑存在下之非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基-胺基)喹啉-2-基)甲酮之還原在作為溶劑之異丙醇中實施。在某些實施態樣中，於手性催化劑存在下之非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮之還原係於

作為溶劑之異丙醇與水之混合物中實施。在某些實施態樣中，異丙醇與水係以 1:1、8:1 或 9:1 比例使用。在一個實施態樣中，DMSO 係於反應中用來作為共溶劑。在一個實施態樣中，基於異丙醇與水之混合物的總量計，DMSO 係以 10、20 或 30% 使用。在某些實施態樣中，異丙醇、DMSO 及水係以 1:1:1、4:4:0.5、8:1:1、47:47:6、41:58:1、44:50:6、或 18:79:3 比例使用。在某些實施態樣中，異丙醇、DMSO 及水係以 41:58:1 比例使用。在某些實施態樣中，異丙醇及 DMSO 係以 1:1 比例使用。在某些實施態樣中，還原是在鹼(如氫氧化鉀、第三丁醇鉀等)的存在下實施。在某些實施態樣中，鹼以 2-15 mol % 使用，在一個實施態樣中，以 2 mol %、5 mol %、10 mol %、12.5 mol % 或 15 mol % 使用。在某些實施態樣中，還原是在 40-80°C 溫度實施，在一個實施態樣中，在 40°C、50°C、60°C、70°C 或 80°C 實施。在某些實施態樣中，還原是在 70°C 溫度實施。在某些實施態樣中，還原是在 4 巴至 30 巴壓力實施，在一個實施態樣中，在 4、5、10、15、20、25 或 30 巴實施。在某些實施態樣中，還原是在 4 巴壓力實施。在某些實施態樣中，反應中填載之催化劑為 100/1、250/1、500/1、1000/1、2000/1、3000/1、4000/1、5000/1、7000/1、10,000/1 或 20,000/1。在某些實施態樣中，反應中填載之催化劑為 2000/1 或 4000/1。

[0704] 在另一個實施態樣中，本文提供一種製備式 (LVI) 化合物之方法，其包含將非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-

甲基-1*H*-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮以酮還原酶(例如，醇脫氫酶)還原之步驟。參見 Moore 等人之 *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 1412-1419 ; Dausmann 等人之 *Engineering in Life Sciences* 2006, 6, 125-129 ; Schlummer 等人之 *Specialty Chemicals Magazine* 2008, 28, 48-49 ; Osswald 等人之 *Chimica Oggi* 2007, 25(Suppl.), 16-18 ; 以及 Kambourakis 等人之 *PharmaChem* 2006, 5(9), 2-5 。

[0705] 在又另一個實施態樣中，本文提供一種製備式(LVI)化合物之方法，其包含於手性催化劑存在下，將非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮以還原劑(例如，硼烷或硼氫化物試劑)還原之步驟。在某些實施態樣中，還原劑為硼烷或硼氫化物試劑。在某些實施態樣中，手性催化劑為手性嗎啉硼烷(oxazaborolidine)。參見 Cory 等人之 *Tetrahedron Letters* 1996, 37, 5675 ; 及 Cho 之 *Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 443 。

[0706] 在另一個實施態樣中，本文提供一種製備式(LVI)化合物之方法，其包含經由不對稱矽氫化將非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮還原之步驟，如說明於美國專利申請公開案號 2008/0269490 中者，其之揭示內容通過將其整體引用方式併入於本文中。

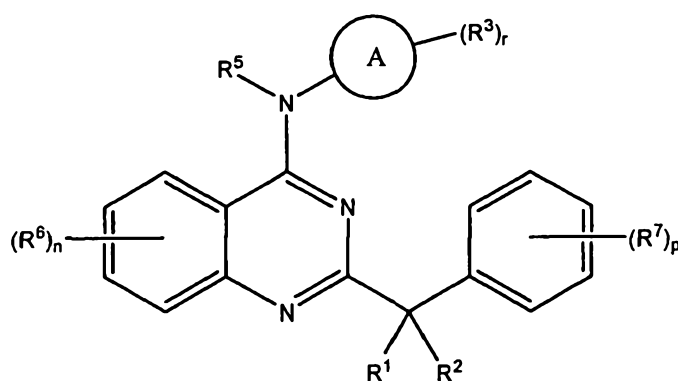
[0707] 在又另一個實施態樣中，本文提供一種製備式(LVI)化合物之方法，其包含經由以銻複合物物催化之

轉移氫化將非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮還原之步驟，如說明於 Malacea 等人之 *Coordination Chemistry Reviews* 2010, 254, 729-752 中者。

[0708] 在本文提供的式 LVI 化合物合成中所用的起始材料是市售的或可通過本技術領域中具有通常知識者已知的方法製備。例如，該非手性酮(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮可根據說明於下列案之方法製備：美國專利案號 8,349,851(於 2013 年 1 月 8 日公告)及 8,703,943(於 2014 年 4 月 22 日公告)，其之揭示內容通過將其整體引用方式併入於本文中。

[0709] 在一些實施態樣中，所述的組成物和方法包括一個或多個說明於 PCT 申請公開案號 2012/030914(公開於 2012 年 3 月 8 日)中描述的 JAK-2 抑制劑，其內容通過將其整體引用方式併入本文中。在一些實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式(LV-A)之結構：

式(LV-A)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中

A 為除了吡啶基以外之啞基；

R^1 和 R^2 係如下選自 (i)、(ii)、(iii)、(iv) 及 (v)：

(i) R^1 和 R^2 一起形成 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^9$ 或 $=CR^{10}R^n$ ；

(ii) R^1 和 R^2 兩者皆為 $-OR^8$ ，或 R^1 和 R^2 與彼等連接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，其中該環烷基經一個到四個選自鹵素、氬、烷基、鹵烷基、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、和 $-S(O)_qR$ 之取代基取代，且其中該雜環基含有一個到兩個雜原子，其中各雜原子獨立地選自 O 、 NR^{24} 、 S 、 $S(O)$ 及 $S(O)_2$ ；

(iii) R^1 為氫或鹵基；而 R^2 為鹵基；

(iv) R^1 為烷基，烯基，炔基，環烷基或芳基，其中該烷基，烯基，炔基，環烷基及芳基各視需要經一個至四個選自下列之取代基取代：鹵素、氬、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、氰基、 $=O$ 、 $=N-OR^{21}$ 、 $-R^xOR^{21}$ 、 $-R^xN(R^{22})_2$ 、 $-R^xS(O)_qR^{23}$ 、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 及 $-C(O)N(R^{22})_2$ ；以及

(v) R^1 為鹵基、氬、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、或 $-S(O)_qR^{15}$ ；而 R^2 為氫、氬、烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基及芳基各視需要經一個至四個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、烷基、 $-R^xOR^w$ 、 $-R^xS(O)_qR^v$ 及 $-R^xNR^yR^z$ ；

R^3 為氫、氬、鹵基、烷基、氰基、鹵烷基、氬代烷基、環烷基、環烷基烷基、羥基或烷氧基；

R^5 為氫或烷基；各 R^6 獨立地選自鹵基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、環烷基、 $-R^xOR^{18}$ 、 $-R^xNR^{19}R^{20}$ 、及

$-R^xS(O)_qR^y$;

各 R^7 獨立地為鹵基、烷基、鹵烷基或 $-R^xOR^w$;

R 為烷基、烯基、或炔基 ;

R^9 為氫、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基或胺基 ;

R^{10} 為氫或烷基 ;

R^{11} 為氫、烷基、鹵烷基或 $-C(O)OR^8$;

R^{12} 係選自氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-C(O)R^v$ 、 $-C(O)OR^w$ 及 $-C(O)NR^yR^z$ ，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基和雜芳烷基各視需要經一個或多個(在一個實施態樣中，一個至四個，在一個實施態樣中，一個至三個，在一個實施態樣中，一個、二個或三個)獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、酮基、烷基、羥基、烷氧基、胺基和烷硫基；

R^{13} 和 R^{14} 係如下選擇：

(i) R^{13} 為氫或烷基；而 R^{14} 係選自氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、烷氧基、 $-C(O)R^v$ 、 $-C(O)OR^w$ 、 $-C(O)NR^yR^z$ 及 $-S(O)_qR^v$ ，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基和雜芳烷基各視需要經一個或多個(在一個實施態樣中，一個至四個，在一個實施態樣中，一個至三個，在一個實施態樣中，一個、二個或三個)獨立地選自下列之取代基取代：

立地選自下列之取代基取代：鹵基、酮基、烷基、羥基、烷氧基、胺基和烷硫基；或

(ii) R^{13} 和 R^{14} 與彼等連接之氮原子一起形成雜環基或雜芳基，其中該雜環基或雜芳基經一個或多個(在一個實施態樣中，一個至四個，在一個實施態樣中，一個至三個，在一個實施態樣中，一個、二個或三個)獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、烷基、羥基、烷氧基、胺基和烷硫基，且其中該雜環基視需要經酮基取代； R^{15} 為烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-C(O)NR^yR^z$ 或 $-NR^yR^z$ ，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基和雜芳烷基各視需要經一個或多個(在一個實施態樣中，一個至四個，在一個實施態樣中，一個至三個，在一個實施態樣中，一個、二個或三個)獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、酮基、烷基、羥基、烷氧基、胺基和烷硫基；

R^{18} 為氫、烷基、鹵烷基、羥基烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳基烷基；其中 R^{18} 視需要經 1 個至 3 個基團 Q^1 取代，各 Q^1 獨立地選自烷基、羥基、鹵基、酮基、鹵烷基、烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基磺醯基、羧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵芳基及胺基；

R^{19} 和 R^{20} 係如下選擇：

(i) R^{19} 和 R^{20} 各獨立地為氫或烷基；或

(ii) R^{19} 和 R^{20} 與彼等連接之氮原子一起形成雜環基或雜芳基，其各係視需要經 1 個至 2 個各獨立地選自下列之基取代：鹵基、酮基、烷基、鹵烷基、羥基及烷氧基；

R^{21} 為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基或環烷基；

各 R^{22} 獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基或環烷基；或 R^{22} 兩者與彼等連接之氮原子一起形成視需要經酮基取代之雜環基；

R^{23} 為烷基、烯基、炔基或鹵烷基；

R^{24} 為 H 或烷基；

各 R^x 獨立地為伸烷基或直接鍵；

R^y 為氫、烷基、烯基或炔基；

R^w 獨立地為氫、烷基、烯基、炔基或鹵烷基；

R^y 和 R^z 係如下選擇：

(i) R^y 和 R^z 各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基或鹵烷基；或

(ii) R^y 和 R^z 與彼等連接之氮原子一起形成雜環基或雜芳基，其係視需要經 1 個至 2 個各獨立地選自下列之基取代：鹵基、烷基、鹵烷基、羥基及烷氧基；

n 為 0 至 4；

p 為 0 至 5；

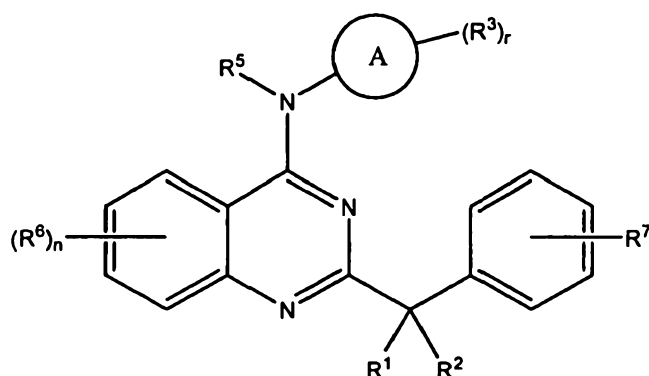
各 q 獨立地為 0、1、或 2；以及

r 為 1-3。

[0710] 在一些實施態樣中，式(LV-A)之 JAK-2 抑制

劑具有式(LV-B)之結構：

式 (LV-B)



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中

A 為咪唑、噁唑、噻唑、噻二唑基、或三唑；

R^3 為氫、烷基、鹵烷基或環烷基；

各 R^6 獨立地選自鹵基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、環烷基、 $-R^xOR^{18}$ 、 $-R^xNR^{19}R^{20}$ 、及 $-R^xS(O)_qR^v$ ；

R^7 為鹵基；

R^{18} 為氫、烷基、鹵烷基、羥基烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳基烷基；其中 R^{18} 視需要經 1 個至 3 個基團 Q^1 取代，各 Q^1 獨立地選自烷基、羥基、鹵基、酮基、鹵烷基、烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基磺醯基、羧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵芳基及胺基；

R^{19} 和 R^{20} 係如下選擇：

(i) R^{19} 和 R^{20} 各獨立地為氫或烷基；或

(ii) R^{19} 和 R^{20} 與彼等連接之氮原子一起形成雜環基或雜芳基，其各係視需要經 1 個至 2 個各獨立地選自下列之

基取代：鹵基、酮基、烷基、鹵烷基、羥基及烷氧基；

各 R^x 獨立地為伸烷基或直接鍵；

R^y 為氫、烷基、烯基或炔基；

R^y 和 R^z 係如下選擇：

(i) R^y 和 R^z 各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基或鹵烷基；或

(ii) R^y 和 R^z 與彼等連接之氮原子一起形成雜環基或雜芳基，其係視需要經 1 個至 2 個各獨立地選自下列之基取代：鹵基、烷基、鹵烷基、羥基及烷氧基；

n 為 0-3；

各 q 獨立地為 0、1、或 2；以及

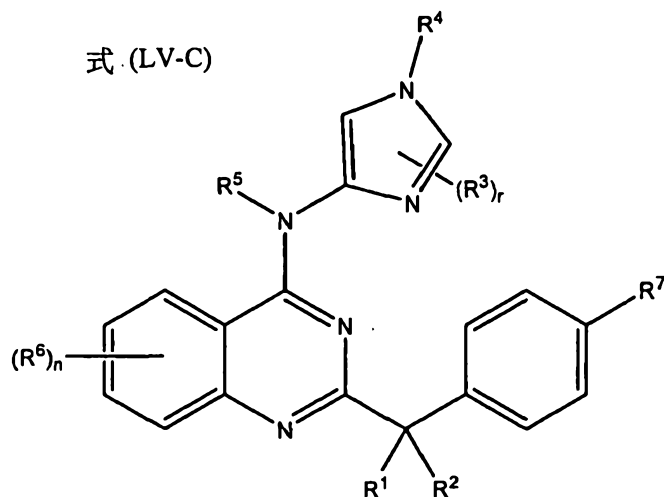
r 為 1-3。

[0711] 在式 (LV-A) 或 (LV-B) JAK-2 抑制劑之一些較佳實施態樣中， R^3 為氫或烷基。

[0712] 在式 (LV-A) 或 (LV-B) JAK-2 抑制劑之一些較佳實施態樣中，A 為咪唑、噁唑、噻唑、噻二唑基、或三唑。

[0713] 在式 (LV-A) 或 (LV-B) JAK-2 抑制劑之一些較佳實施態樣中， R^7 為氟。

[0714] 在一些較佳實施態樣中，式 (LV-A) 之 JAK-2 抑制劑具有式 (LV-C) 之結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中

R^1 和 R^2 係如下選擇：

(i) R^1 和 R^2 一起形成 =O；

(ii) R^1 和 R^2 與彼等連接之碳原子一起形成二氧雜環烷基或環烷基，其中該環烷基經一個到四個選自鹵基、氫、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、氰基、=O、和羥基之取代基取代；

(iii) R^1 為氫或鹵基；而 R^2 為鹵基；

(iv) R^1 為烷基；而 R^2 為氫、烷基、鹵基、羥基或烷氧基；或

(v) R^1 為鹵基、羥基或烷氧基；而 R^2 為氫或烷基；

R^3 為氫、烷基或環烷基，

R^4 為氫或烷基；

R^5 為氫或烷基；

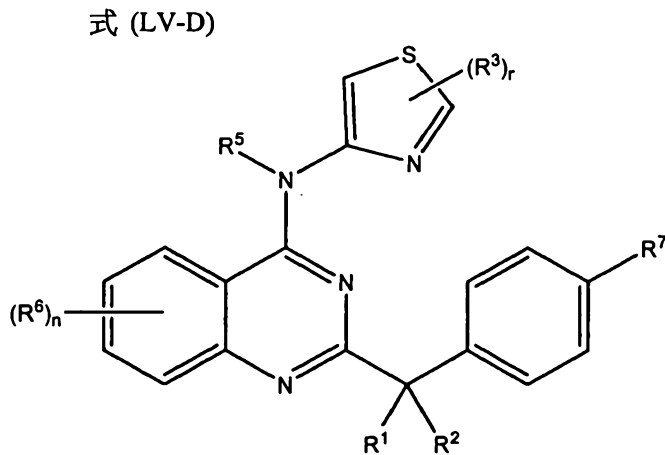
R^7 為鹵基；以及

n 為 0-3。

[0715] 在式 (LV-C) JAK-2 抑制劑之一些較佳實施態

樣中， n 為 0。

[0716] 在一些較佳實施態樣中，式(LV-A)之 JAK-2 抑制劑具有式(LV-D)之結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中

R^1 和 R^2 係如下選擇：

(i) R^1 和 R^2 一起形成 =O；

(ii) R^1 和 R^2 與彼等連接之碳原子一起形成二氧雜環烷基或環烷基，其中該環烷基經一個到四個選自鹵基、氫、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、氰基、=O、和羥基之取代基取代；

(iii) R^1 為氫或鹵基；而 R^2 為鹵基；

(iv) R^1 為烷基；而 R^2 為氫、烷基、鹵基、羥基或烷氧基；或

(v) R^1 為鹵基、羥基或烷氧基；而 R^2 為氫或烷基； R^3 為氫、烷基或環烷基，

R^5 為氫或烷基；

R^7 為鹵基；以及

n 為 0-3。

[0717] 在式(LV-D)JAK-2 抑制劑之一些較佳實施態樣中， n 為 0。

[0718] 在一些較佳實施態樣中，式(LV-D)之 JAK-2 抑制劑係選自下列所組成群組：

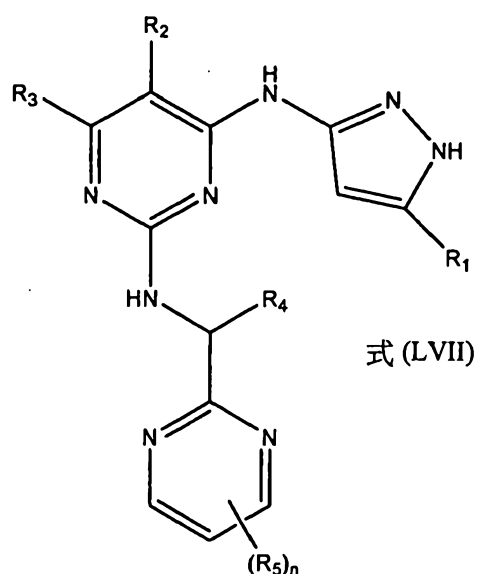
(4-氟苯基)(4-((1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇；(4-((1*H*-咪唑-4-基)胺基)喹啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇；

(4-氟苯基)(4-(噁唑-4-基胺基)喹啉-2-基)甲醇；

(4-氟苯基)(4-((5-甲基噁唑-2-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇；及 2-(二氟(4-氟苯基)甲基)-*N*-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)喹啉-4-胺，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

[0719] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式(LVII)化合物：



包括其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

R^1 係選自氫、羥基、胺基、巰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、3-5 員碳環基或 3-5 員雜環基；其中 R^1 可於碳上視需要經一個或多個 R^6 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部分，則該氮可視需要經選自 R^7 的基取代；

R^2 和 R^3 獨立地選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺甲醯基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺磺醯基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺磺醯基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂N-S(O)₂-NH-、 $(C_{1-6}$ 烷基)NH-S(O)₂-NH-、NH₂-S(O)₂-NH-、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂N-S(O)₂-N(C₁₋₆ 烷基)-、 $(C_{1-6}$ 烷基)NH-S(O)₂-N(C₁₋₆ 烷基)-、NH₂-S(O)₂-N(C₁₋₆ 烷基)-、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)-N-(C₁₋₆ 烷基磺醯基)胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基- R^{19} -或雜環基- R^{21} ；其中 R^2 和 R^3 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^8 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部分，則該氮可視需要經選自 R^9 的基取代；

R^4 係選自氰基、羧基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷醯基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺甲醯基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、碳環基或雜

環基；其中 R^4 可於碳上視需要經一個或多個 R^{10} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視需要經選自 R^{11} 的基取代；

R^5 係選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巯基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^5 可於碳上視需要經一個或多個 R^{12} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視需要經選自 R^{13} 的基取代；

$n=0, 1, 2$ 或 3 ；其中 R^5 之值可相同或不同；

R^6, R^8, R^{10} 及 R^{12} 獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巯基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^6, R^8, R^{10} 及 R^{12} 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮

可視需要經選自 R^{15} 的基取代；

R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 和 R^{15} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、胺甲醯基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺甲醯基、苯甲基、苯甲氧基羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；其中 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 和 R^{15} 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^{16} 取代；

R^{14} 及 R^{16} 獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巯基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^{14} 及 R^{16} 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^{17} 取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部分，則該氮可視需要經選自 R^{18} 的基取代；

R^{17} 係選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲醯基、巯基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、 N -甲基- N -乙基胺基、乙醯胺基、 N -甲基胺甲醯基、 N -乙基胺甲醯基、 N,N -二甲基胺甲醯基、 N,N -二乙基胺甲醯基、 N -甲基- N -

乙基胺甲醯基、甲基硫基、乙基硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲烷磺醯基、乙基磺醯基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基胺磺醯基、N-乙基胺磺醯基、N,N-二甲基胺磺醯基、N,N-二乙基胺磺醯基或 N-甲基-N-乙基胺磺醯基；以及

R^{19} 和 R^{21} 獨立地選自直接鍵、 $-O-$ 、 $-N(R^{22})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{24})-$ 、 $-S(O)_s-$ 、 $-SO_2N(R^{25})-$ 或 $-N(R^{26})SO_2-$ ；其中 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 係獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基以及 s 為 0-2；

R^{18} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、胺甲醯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、苯甲基、苯甲氧基羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

在另一面向中，本發明提供式(LVII)之化合物，其中： R^1 係選自氫、羥基、胺基、巰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、3-5 員碳環基或 3-5 員雜環基；其中 R^1 可於碳上視需要經一個或多個 R^6 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視需要經選自 R^7 的基取代；

R^2 及 R^3 獨立地選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、

C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷醯基、C₁₋₆ 烷醯基氧基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺基、C₁₋₆ 烷醯基胺基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基 S(O)_a(其中，a 為 0 至 2)、C₁₋₆ 烷氧基羰基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺磺醯基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基胺基、碳環基-R¹⁹-或雜環基-R²¹-；其中 R² 及 R³ 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R⁸ 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視需要經選自 R⁹ 的基取代；

R⁴ 係選自氰基、羧基、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷醯基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺甲醯基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、碳環基或雜環基；其中 R⁴ 可於碳上視需要經一個或多個 R¹⁰ 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視需要經選自 R¹¹ 的基取代；

R⁵ 係選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巯基、胺磺醯基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷醯基、C₁₋₆ 烷醯基氧基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺基、C₁₋₆ 烷醯基胺基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基 S(O)_a(其中，a 為 0 至 2)、C₁₋₆ 烷氧基羰基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺磺醯基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R⁵ 可於碳上視需要經一個或多個 R¹² 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則

該氮可視需要經選自 R^{13} 的基取代；

$n=0$ 、 1 、 2 或 3 ；其中 R^5 之值可相同或不同；

R^6 、 R^8 、 R^{10} 及 R^{12} 獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巯基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^6 、 R^8 、 R^{10} 及 R^{12} 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部分，則該氮可視需要經選自 R^{15} 的基取代；

R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 和 R^{15} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、胺甲醯基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺甲醯基、苯甲基、苯甲氧基羧基、苯甲醯基及苯基磺醯基；其中 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 和 R^{15} 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^{16} 取代；

R^{14} 及 R^{16} 獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巯基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺甲

醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^{14} 及 R^{16} 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^{17} 取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部分，則該氮可視需要經選自 R^{18} 的基取代；

R^{17} 係選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲醯基、巯基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、 N -甲基- N -乙基胺基、乙醯胺基、 N -甲基胺甲醯基、 N -乙基胺甲醯基、 N,N -二甲基胺甲醯基、 N,N -二乙基胺甲醯基、 N -甲基- N -乙基胺甲醯基、甲基硫基、乙基硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲烷磺醯基、乙基磺醯基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 N -甲基胺磺醯基、 N -乙基胺磺醯基、 N,N -二甲基胺磺醯基、 N,N -二乙基胺磺醯基或 N -甲基- N -乙基胺磺醯基；以及

R^{19} 和 R^{21} 獨立地選自 $-O-$ 、 $-N(R^{22})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{24})-$ 、 $-S(O)_s-$ 、 $-SO_2N(R^{25})-$ 或 $-N(R^{26})SO_2-$ ；其中 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 係獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基以及 s 為 0-2；

R^{18} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、胺甲醯基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、苯甲基、苯甲氧基羰基、

苯甲醯基及苯基磺醯基；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

在另一面向中，本發明提供式(LVII)之化合物，其中： R^1 係選自氫、羥基、胺基、巰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、3-5 員碳環基或 3-5 員雜環基；其中 R^1 可於碳上視需要經一個或多個 R^6 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部分，則該氮可視需要經選自 R^7 的基取代；

R^2 及 R^3 獨立地選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺甲醯基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺磺醯基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺磺醯基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)- $N-(C_{1-6}$ 烷基磺醯基)胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基- R^{19} -或雜環基- R^{21} -；其中 R^2 及 R^3 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^8 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部分，則該氮可視需要經選自 R^9 的基取代；

R^4 係選自氰基、羧基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷醯基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺甲醯基、

N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺甲醯基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、碳環基或雜環基；其中 R⁴ 可於碳上視需要經一個或多個 R¹⁰ 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部分，則該氮可視需要經選自 R¹¹ 的基取代；

R⁵ 係選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷醯基、C₁₋₆ 烷醯基氧基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺基、C₁₋₆ 烷醯基胺基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基 S(O)_a (其中，a 為 0 至 2)、C₁₋₆ 烷氧基羰基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺磺醯基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R⁵ 可於碳上視需要經一個或多個 R¹² 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部分，則該氮可視需要經選自 R¹³ 的基取代；

n=0、1、2 或 3；其中 R⁵ 之值可相同或不同；

R⁶、R⁸、R¹⁰ 及 R¹² 獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷醯基、C₁₋₆ 烷醯基氧基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺基、C₁₋₆ 烷醯基胺基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基 S(O)_a (其中，a 為 0 至 2)、C₁₋₆ 烷氧基羰基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺磺醯基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R⁶、R⁸、R¹⁰ 及 R¹² 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或

多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部分，則該氮可視需要經選自 R^{15} 的基取代；

R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 和 R^{15} 獨立地選自 (C₁₋₆) 烷基、(C₁₋₆) 烷醯基、(C₁₋₆) 烷基磺醯基、(C₁₋₆) 烷氧基羰基、胺甲醯基、N-((C₁₋₆) 烷基) 胺甲醯基、N,N-((C₁₋₆) 烷基)₂ 胺甲醯基、苯甲基、苯甲氧基羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；其中 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 和 R^{15} 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^{16} 取代；

R^{14} 及 R^{16} 獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、(C₁₋₆) 烷基、(C₂₋₆) 烯基、(C₂₋₆) 炔基、(C₁₋₆) 烷氧基、(C₁₋₆) 烷醯基、(C₁₋₆) 烷醯基氧基、N-((C₁₋₆) 烷基) 胺基、N,N-((C₁₋₆) 烷基)₂ 胺基、(C₁₋₆) 烷醯基胺基、N-((C₁₋₆) 烷基) 胺甲醯基、N,N-((C₁₋₆) 烷基)₂ 胺甲醯基、(C₁₋₆) 烷基 S(O)_a (其中，a 為 0 至 2)、(C₁₋₆) 烷氧基羰基、N-((C₁₋₆) 烷基) 胺磺醯基、N,N-((C₁₋₆) 烷基)₂ 胺磺醯基、(C₁₋₆) 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^{14} 及 R^{16} 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^{17} 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部分，則該氮可視需要經選自 R^{18} 的基取代；

R^{17} 係選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、N-甲基-N-乙基胺基、乙醯胺基、N-甲基胺甲醯基、N-乙基胺甲醯基、

N,N-二甲基胺甲醯基、N,N-二乙基胺甲醯基、N-甲基-N-乙基胺甲醯基、甲基硫基、乙基硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲烷磺醯基、乙基磺醯基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基胺磺醯基、N-乙基胺磺醯基、N,N-二甲基胺磺醯基、N,N-二乙基胺磺醯基或 N-甲基-N-乙基胺磺醯基；以及

R^{19} 和 R^{21} 獨立地選自直接鍵、-O-、-N(R^{22})-、-C(O)-、-N(R^{23})C(O)-、-C(O)N(R^{24})-、-S(O)_s-、-SO₂N(R^{25})-或 -N(R^{26})SO₂-；其中 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 係獨立地選自氫或(C₁₋₆)烷基以及 s 為 0-2；

R^{18} 係選自(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷醯基、(C₁₋₆)烷基磺醯基、(C₁₋₆)烷氧基羰基、胺甲醯基、N-((C₁₋₆)烷基)胺甲醯基、N,N-((C₁₋₆)烷基)胺甲醯基、苯甲基、苯甲氧基羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

式(LVII)中所含有之可變基團的特定值係如下。當適當時，該值可與任何上文或下文界定之定義、申請專利範圍或實施態樣使用。

R^1 係選自(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷氧基、3-5 員碳環基、和 N,N-((C₁₋₆)烷基)₂ 胺基，其中 R^1 可於碳上視需要經一個或多個 R^6 取代；且其中 R^6 是鹵素，

R^1 為(C₁₋₆)烷氧基或 3-5 員碳環基。

R^1 係選自(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷氧基或 3-5 員碳環基。

R^1 為 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{1-6}) 烷氧基。

R^1 為 3-5 員碳環基。

R^1 為 $N,N-((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 胺基。

R^1 為 (C_{1-6}) 烷基。

R^1 為 (C_{1-4}) 烷基。

R^1 為 (C_{1-6}) 烷氧基。

R^1 係選自甲基、甲氧基、三氟乙氧基、異丙氧基、環丙基、及 N,N -二甲基胺基；

R^1 為異丙氧基或環丙基；

R^1 為甲基、甲氧基、異丙氧基或環丙基。

R^1 係選自甲基、甲氧基、異丙氧基、 N,N -二甲基胺基、及環丙基。

R^1 為異丙氧基。

R^1 為甲基。

R^1 為乙基。

R^1 係選自甲基、乙基、丙氧基、及丁基。

R^1 係選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、及環丙基。

R^1 為甲氧基。

R^1 為環丙基。 R^1 為 N,N -二甲基胺基。

R^2 係選自氫、鹵基、硝基、和 (C_{1-6}) 烷基，其中 R^2 可於碳上視需要經一個或多個 R^8 取代；且其中 R^8 是鹵素。

R^2 係選自氫、氯、氟、溴、硝基、和三氟甲基。

R^2 為鹵基。

R^2 為 (C_{1-6}) 烷基，其中 R^2 可於碳上視需要經一個或多

個 R^8 取代；且其中 R^8 是鹵素。

R^2 及 R^3 獨立地選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{1-6}) 烷醯基、 (C_{1-6}) 烷醯基氧基、 $N-((C_{1-6})$ 烷基)胺基、 $N,N-((C_{1-6})$ 烷基)₂胺基、 (C_{1-6}) 烷醯基胺基、 $N-((C_{1-6})$ 烷基)胺甲醯基、 $N,N-((C_{1-6})$ 烷基)₂胺甲醯基、 (C_{1-6}) 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 (C_{1-6}) 烷氧基羰基、 $N-((C_{1-6})$ 烷基)胺磺醯基、 $N,N-((C_{1-6})$ 烷基)₂胺磺醯基、 (C_{1-6}) 烷基磺醯基胺基、碳環基- R^{19} -或雜環基- R^{21} -；其中 R^2 及 R^3 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^8 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視需要經選自 R^9 的基取代；

R^2 及 R^3 獨立地選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{1-6}) 烷醯基、 (C_{1-6}) 烷醯基氧基、 $N-((C_{1-6})$ 烷基)胺基、 $N,N-((C_{1-6})$ 烷基)₂胺基、 (C_{1-6}) 烷醯基胺基、 $N-((C_{1-6})$ 烷基)胺甲醯基、 $N,N-((C_{1-6})$ 烷基)₂胺甲醯基、 (C_{1-6}) 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 (C_{1-6}) 烷氧基羰基、 $N-((C_{1-6})$ 烷基)胺磺醯基、 $N,N-((C_{1-6})$ 烷基)₂胺磺醯基、 $N-((C_{1-6})$ 烷基)- $N-((C_{1-6})$ 烷基)磺醯基胺基、 (C_{1-6}) 烷基磺醯基胺基、碳環基- R^{19} -或雜環基- R^{21} -；其中 R^2 及 R^3 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^8 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視需要經選自 R^9 的基取代；

R^2 及 R^3 獨立地選自氫、鹵基、N-((C₁₋₆)烷基)-N-((C₁₋₆)烷基磺醯基)胺基、或雜環基- R^{21} -；其中 R^{21} 為直接鍵。

R^2 及 R^3 獨立地選自氫及鹵基。

R^2 及 R^3 獨立地選自氫及氟。

R^2 及 R^3 獨立地選自氫、氟、氯、溴、N-甲基-N-甲烷磺醯基胺基及 N-嗎啉基。

R^2 為鹵基且 R^3 為氫。

R^2 為氯且 R^3 為氫。

R^2 為氯或氟且 R^3 為氫。 R^3 係選自氫、鹵基、氰基、N-((C₁₋₆)烷基)-N-((C₁₋₆)烷基磺醯基)胺基、(C₁₋₆)烷基、((C₁₋₆)烷基)₂N-S(O)₂-N((C₁₋₆)烷基)-、及雜環基- R^{21} -；其中 R^3 可於碳上視需要經一個或多個 R^8 取代；其中 R^8 為鹵基；且其中 R^{21} 為鍵。

R^3 為氫。

R^3 為鹵基。

R^3 係選自 N-((C₁₋₆)烷基)-N-((C₁₋₆)烷基磺醯基)胺基及 ((C₁₋₆)烷基)₂N-S(O)₂-N((C₁₋₆)烷基)-。

R^3 係選自雜環基- R^{21} -，其中 R^3 可於碳上視需要經一個或多個 R^5 取代；其中 R^5 是鹵素；且其中 R^{21} 為鍵。

R^3 係選自氫、氯、氰基、三氟甲基、(CH₃)₂N-S(O)₂-N(CH₃)-、N-甲基-N-甲烷磺醯基胺基、及 N-嗎啉基。

R^3 為 (CH₃)₂N-S(O)₂-N(CH₃)-。

R^3 為 N-甲基-N-甲烷磺醯基胺基，

R^3 為 N-嗎啉基。

R^4 為 (C_{1-6}) 烷基。

R^4 為 甲基。

R^5 為 鹵基。

R^5 為 氟。

$n=1$ 。

R^{19} 和 R^{21} 獨立地選自 $-O-$ 、 $-N(R^{22})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{24})-$ 、 $-S(O)_s-$ 、 $-SO_2N(R^{25})-$ 或 $-N(R^{26})SO_2-$ ；其中 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 係獨立地選自 氫或 (C_{1-6}) 烷基以及 s 為 0-2。

因此，在本發明之又一面向中，提供了式(LVII)化合物(如本文上面所描述者)，其中：

R^1 係選自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷氧基或 3-5 員碳環基；

R^1 及 R^3 獨立地選自 氫、鹵基、 $N-((C_{1-6})\text{烷基})-N-((C_{1-6})\text{烷基磺醯基})$ 胺基、或雜環基 $-R^{21}-$ ；

R^4 為 (C_{1-6}) 烷基；

R^5 為 鹵基；

$n=1$ ；

R^{21} 為 直接鍵；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

因此，在本發明之又一面向中，提供了式(LVII)化合物(如本文上面所描述者)，其中：

R^1 為 (C_{1-6}) 烷氧基；

R^2 及 R^3 獨立地選自氫及鹵基；

R^4 為 (C_{1-6}) 烷基；

R^5 為鹵基；

$n=1$ ；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

因此，在本發明之又一面向中，提供了式(LVII)化合物(如本文上面所描述者)，其中：

R^1 為甲基、甲氧基、異丙氧基或環丙基；

R^2 及 R^3 獨立地選自氫、氟、氯、溴、N-甲基-N-甲烷磺醯基胺基及 N-嗎啉基；

R^4 為甲基；

R^5 為氟；以及

$n=1$ ；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

因此，在本發明之又一面向中，提供了式(LVII)化合物(如本文上面所描述者)，其中：

R^1 係選自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷氧基、3-5 員碳環基、和 $N,N-((C_{1-6})$ 烷基)₂ 胺基，其中 R^1 可於碳上視需要經一個或多個 R^6 取代；

R^2 係選自氫、鹵基、硝基、和 (C_{1-6}) 烷基，其中 R^2 可於碳上視需要經一個或多個 R^8 取代；

R^3 係選自氫、鹵基、氰基、 $N-((C_{1-6})$ 烷基)- $N-((C_{1-6})$

烷基磺醯基)胺基、(C₁₋₆)烷基、((C₁₋₆)烷基)₂N-S(O)₂-N((C₁₋₆)烷基)-、及雜環基-R²¹-；其中 R³ 可於碳上視需要經一個或多個 R⁸ 取代；

R⁴ 為 (C₁₋₆)烷基；

R⁵ 為 鹵基；

R⁶ 為 鹵基；

R⁸ 為 鹵基；

R²¹ 為 鍵；以及

n=1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

因此，在本發明之又一面向中，提供了式(LVII)化合物(如本文上面所描述者)，其中：

R¹ 係選自甲基、甲氧基、三氟乙氧基、異丙氧基、環丙基、及 N,N-二甲基胺基；

R² 係選自氫、氯、氟、溴、硝基、和三氟甲基；

R³ 係選自氫、氯、氰基、三氟甲基、(CH₃)₂N-S(O)₂-N(CH₃)-、N-甲基-N-甲烷磺醯基胺基、及 N-嗎啉基；

R⁴ 為 甲基；

R⁵ 為 氟；以及

n 為 1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

因此，在本發明之又一面向中，提供了式(LVII)化

物(如本文上面所描述者)，其中：

R^1 係選自 (C_{1-6}) 烷氧基，其中 R^1 可於碳上視需要經一個或多個 R^6 取代；

R^2 係選自氫及鹵基；

R^3 係選自氫、鹵基及雜環基- R^{21} -；

R^4 為 (C_{1-6}) 烷基；

R^5 為鹵基；

R^6 為鹵基；

R^{21} 為鍵；

n 為 1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

因此，在本發明之又一面向中，提供了式(LVII)化合物(如本文上面所描述者)，其中：

R^1 係選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、及環丙基；

R^2 係選自氫、鹵基、硝基、和 (C_{1-6}) 烷基，其中 R^2 可於碳上視需要經一個或多個 R^8 取代；

R^3 係選自氫、鹵基、氰基、 $N-((C_{1-6})$ 烷基)- $N-((C_{1-6})$ 烷基磺醯基)胺基、 (C_{1-6}) 烷基、 $((C_{1-6})$ 烷基) $_2N-S(O)_2-N((C_{1-6})$ 烷基)-、及雜環基- R^{21} -；其中 R^3 可於碳上視需要經一個或多個 R^8 取代；

R^4 為 (C_{1-6}) 烷基；

R^5 為鹵基；

R^6 為鹵基；

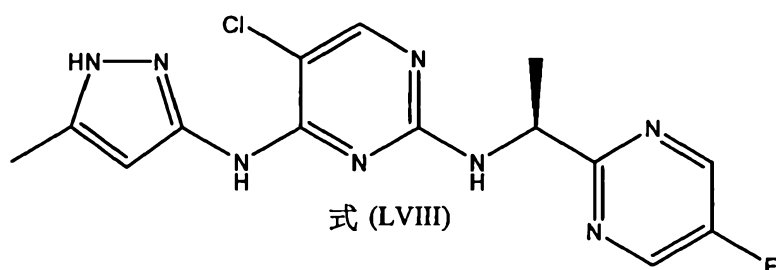
R^8 為鹵基；

R^{21} 為鍵；以及

$n=1$ ；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

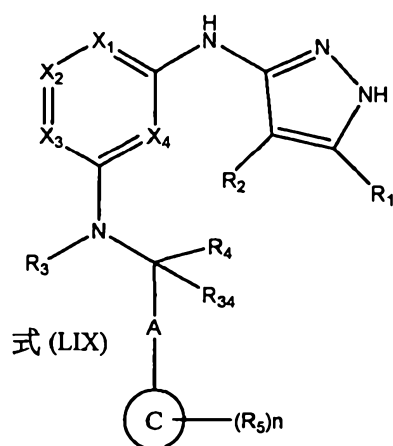
[0720] 在較佳實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 AZD-148。在較佳實施態樣中，JAK-2 抑制劑為 (*S*)-5-氯-N²-(1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)-N⁴-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺。在較佳實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式(LVIII)所示化學結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於美國專利案號 8,088,784，以及美國專利申請公開案號 2008/0287475 A1；2010/0160325 A1；及 2012/0071480 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為選自下列案所揭示之化合物：美國專利案號 8,088,784，以及美國專利申請公開案號 2008/0287475 A1；2010/0160325 A1；及 2012/0071480 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。

[0721] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式(LIX)化合

物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

R^1 及 R^2 獨立地選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^1 及 R^2 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^6 取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部分，則該氮可視需要經選自 R^7 的基取代；

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之一者為 $=N-$ ，其他三者係獨立地選自 $=CR^8-$ 、 $=CR^9-$ 及 $=CR^{10}-$ ；

R^3 為氫或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基其中該視需要之取代基係選自一個或多個 R^{11} ；

R^4 及 R^{34} 獨立地選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、巯基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺甲醯基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺磺醯基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基或雜環基；其中 R^4 及 R^{34} 獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^{12} 取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部分，則該氮可視需要經選自 R^{13} 的基取代；

A 為直接鍵或 C_{1-2} 伸烷基；其中該 C_{1-2} 伸烷基可視需要經一個或多個 R^{14} 取代；

環 C 為碳環基或雜環基，其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部分，則該氮可視需要經選自 R^{15} 的基取代；

R^5 係選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、巯基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺甲醯基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺磺醯基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基- R^{37} -或雜環基- R^{38} -；其中 R^5 可於碳上視需要經一個或多個 R^{16} 取代；且其中若該雜

環基含有 -NH- 部分，則該氮可視需要經選自 R^{17} 的基取代；

n 為 0、1、2 或 3；其中 R^5 之值可相同或不同；

R^8 、 R^9 、及 R^{10} 獨立地選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基 - R^{25} - 或雜環基 - R^{26} -；其中 R^8 、 R^9 、及 R^{10} 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^{18} 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部分，則該氮可視需要經選自 R^{19} 的基取代；

R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} 及 R^{18} 獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中， a 為 0 至 2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基 - R^{27} - 或雜環基 - R^{28} -；其中 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} 及 R^{18} 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個

R^{20} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視需要經選自 R^{21} 的基取代；

R^7 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{19} 和 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、胺甲醯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、苯甲基、苯甲氧基羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；其中 R^7 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{19} 和 R^{21} 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^{22} 取代；

R^{20} 及 R^{22} 獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中，a 為 0 至 2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基-N-(C_{1-6} 烷基)胺基、碳環基- R^{35} -或雜環基- R^{36} -；其中 R^{20} 及 R^{22} 彼此獨立地可於碳上視需要經一個或多個 R^{23} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視需要經選自 R^{24} 的基取代；

R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 和 R^{38} 獨立地選自直接鍵、-O-、-N(R^{29})-、-C(O)-、-N(R^{30})C(O)-、-C(O)N(R^{31})-、-S(O)_s-、-NH=CH-、-SO₂N(R^{32})-或-N(R^{33})SO₂-；其中 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及 R^{33} 係獨立地選

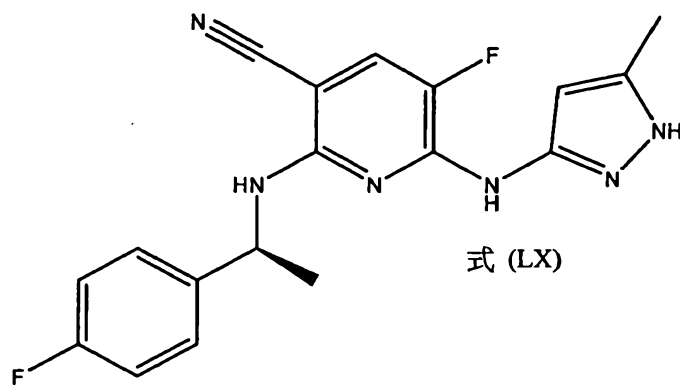
自氫或 C_{1-6} 烷基以及 s 為 0-2；

R^{23} 係選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、 N -甲基- N -乙基胺基、乙醯胺基、 N -甲基胺甲醯基、 N -乙基胺甲醯基、 N,N -二甲基胺甲醯基、 N,N -二乙基胺甲醯基、 N -甲基- N -乙基胺甲醯基、甲基硫基、乙基硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲烷磺醯基、乙基磺醯基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 N -甲基胺磺醯基、 N -乙基胺磺醯基、 N,N -二甲基胺磺醯基、 N,N -二乙基胺磺醯基、 N -甲基- N -乙基胺磺醯基或苯基；以及

R^{24} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、胺甲醯基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、苯甲基、苯甲氧基羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；

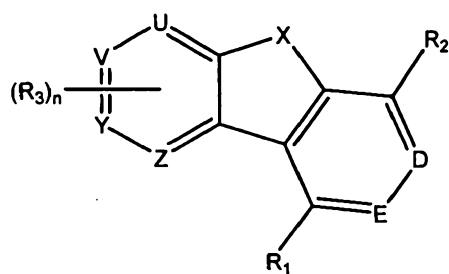
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0722] 在較佳實施態樣中，JAK-2 抑制劑為(*S*)-5-氟-2-((1-(4-氟苯基)乙基)胺基)-6-((5-甲基-1*H*-吡啶-3-基)胺基)菸鹼腈。在較佳實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式(LX)所示化學結構：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法說明於美國專利案號 8,324,252，以及美國專利申請公開案號 2008/0139561 A1；及 2013/0090358 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為選自下列案所揭示之化合物：美國專利案號 8,324,252，以及美國專利申請公開案號 2008/0139561 A1 及 2013/0090358 A1 中，其之揭示內容通過引用方式併入於本文中。

[0723] 在實施態樣中，JAK-2 抑制劑為式(LXII)化合物：



式 (LXII)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中：

D 為 CH 或 N；

E 為 CH 或 N；

X 為 CH_2 、 NR_4 、O 或 S；

U 為 CH 或 N；

V 為 CH 或 N；

Y 為 CH 或 N；

Z 為 CH 或 N；

R₁ 為 NR_5R_6 、 $\text{CR}_5\text{R}_6\text{R}_7$ 、 SR_5 或 OR_5 ；

R₂ 為 $(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NHR}_4$ 或雜環基；

R₃ 為

(a) 氫；

(b) C₁₋₆ 烷基，其視需要經下列基取代：鹵基、羥基、胺基、苯基、雜環基、C₁₋₆ 烷基或 R₁₀；

(c) C₂₋₆ 烯基，其視需要經下列基取代：鹵基、羥基、胺基、苯基、雜環基、C₁₋₆ 烷基或 R₄；

(d) C₃₋₁₀ 環烷基，其視需要經下列基取代：C₁₋₆ 烷基、OR₄、NR₈R₄、苯基(其視需要經 C₁₋₆ 烷基、OR₄ 或 NR₈R₄ 取代)、鹵基、R₁₀ 或雜環基；

(e) $-(\text{CO})\text{R}_8$ ；

(f) $-(\text{CO})-\text{NR}_8\text{R}_9$ ；

(g) C₄₋₁₀ 雜環基，其於碳或雜原子上視需要經下列基取代：C₁₋₆ 烷基、鹵基、R₁₀、OR₄、NR₈R₄、苯基(其視需要經 C₁₋₆ 烷基、OR₄ 或 NR₈R₄ 取代)、 $-(\text{CO})\text{R}_8$ 或 $-(\text{CO})-\text{NR}_8\text{R}_9$ ；

(h) OR₄；

(i) NR₈R₄；

(j) 鹵基；

(k) 芳基，其視需要經一個或多個選自下列之基取代： C_{1-6} 烷基(其視需要經一個至三個鹵基取代)、鹵基或 R_{10} ；

(l) 雜芳基，其視需要經一個或多個選自下列之基取代： C_{1-6} 烷基(其視需要經一個至三個鹵基取代)、鹵基或 R_{10} ；

(m) O-芳基，其視需要經一個或多個選自下列之基取代： C_{1-6} 烷基、鹵基或 R_{10} ；

(n) O-C1-6 烷基，其視需要經一個或多個選自下列之基取代： C_{1-6} 烷基、鹵基或 R_{10} ；或

(o) L-A- R_{10} ；

R_4 為

(a) 氫；

(b) C_{1-6} 烷基，其視需要經下列基取代：鹵基、羥基、胺基、芳基或雜環基；

(c) C_{3-10} 環烷基，其視需要經下列基取代： C_{1-6} 烷基、 OR_{11} 、 NR_8R_{11} 、苯基(其視需要經 C_{1-6} 烷基、 OR_{11} 或 NR_8R_{11} 取代)、雜環基、芳基或雜芳基；

(d) $-(CO)R_8$ ；

(e) $-(CO)-NR_8R_9$ ；

(f) C_{4-10} 雜環基，其於碳或雜原子上視需要經下列基取代： C_{1-6} 烷基、 OR_{11} 、 NR_8R_{11} 、苯基(其視需要經 C_{1-6} 烷基、 OR_{11} 或 NR_8R_{11} 取代)、雜環基、 $-(CO)R_8$ 或 $-(CO)-$

NR_8R_9 ;

(g) OR_{11} ;

(h) NR_8R_{11} ;

(i) 芳基，其視需要經一個至五個鹵基或 R_{10} 取代；

(j) 雜芳基(其中該雜芳基具有 5 或 6 個成員，其中原子的 1、2、3、或 4 者係選自 N、S 和 O 的雜原子)，其視需要經一個至五個鹵基或 R_{10} 取代；

R_5 為

(a) 氫；

(b) C_{1-8} 烷基，其視需要經下列基取代：鹵基、羥基、胺基、芳基、環烷基或雜環基；

(c) C_{3-10} 環烷基，其視需要經下列基取代： C_{1-6} 烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基)芳基、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) OR_9 、 OR_4 、 NR_8R_4 、苯基(其視需要經 C_{1-6} 烷基、 OR_4 或 NR_8R_4 取代)、雜環基、 $-(\text{CO})\text{R}_8$ 或 $-(\text{CO})-\text{NR}_8\text{R}_9$ ；

(d) $-(\text{CO})\text{R}_8$ ；

(e) $-(\text{CO})-\text{NR}_8\text{R}_9$ ；

(f) C_{1-6} 烷基 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}_8\text{CR}_9(\text{C}=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ；

(g) C_{4-10} 雜環基，其於碳或雜原子上視需要經一個至三個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、鹵基、 OR_4 、 NR_8R_4 、 $-(\text{CO})\text{R}_8$ 、 $(\text{CO})-\text{NR}_8\text{R}_9$ 或苯基(其視需要經 C_{1-6} 烷基、 OR_4 、 NR_8R_4 、雜環基、 $-(\text{CO})\text{R}_8$ 或 $-(\text{CO})-\text{NR}_8\text{R}_9$ 取代)；

R_6 為

(a) 氫；

(b) C_{1-8} 烷基，其視需要經下列基取代：鹵基、羥基、胺基、芳基、環烷基或雜環基；

(c) C_{3-10} 環烷基，其視需要經下列基取代： C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基)芳基、(C_{1-6} 烷基) OR_4 、 OR_4 、 NR_8R_4 、苯基(其視需要經 C_{1-6} 烷基、 OR_4 、 NR_8R_4 、雜環基、 $-(CO)R_8$ 或

$-(CO)-NR_8R_9$ 取代；

(d) $-(CO)R_8$ ；

(e) $-(CO)-NR_8R_9$ ；

(f) C_{1-6} 烷基 $(C=O)NR_8CR_9(C=O)NR_8R_9$ ；

(g) C_{4-10} 雜環基，其於碳或雜原子上視需要經一個至三個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、鹵基、 OR_4 、 NR_8R_4 、 $-(CO)R_8$ 、 $(CO)-NR_8R_9$ 或苯基(其視需要經 C_{1-6} 烷基、 OR_4 、 NR_8R_4 、雜環基、 $-(CO)R_8$ 或 $-(CO)-NR_8R_9$ 取代)；

R_7 為

(a) 氫；

(b) C_{1-6} 烷基，其視需要經下列基取代：鹵基、羥基、胺基、苯基或雜環基；

(c) C_{3-10} 環烷基，其視需要經下列基取代： C_{1-6} 烷基、 OR_4 、 NR_8R_4 、苯基(其視需要經 C_{1-6} 烷基、 OR_4 、 NR_8R_4 、雜環基、 $-(CO)R_8$ 或 $-(CO)-NR_8R_9$ 取代)；

(d) C_{4-10} 雜環基，其於碳或雜原子上視需要經下列基

取代：C₁₋₆ 烷基、OR₄、NR₈R₄、苯基(其視需要經 C₁₋₆ 烷基、OR₄、NR₈R₄、雜環基、-(CO)R₈ 或 -(CO)-NR₈R₉ 取代)；

或 R₅ 和 R₆ 與彼等間之原子可形成 3 至 10 員雜環狀或雜芳環，其視需要經下列基取代：C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷基)芳基、(C₁₋₆ 烯基)芳基、(C₁₋₆ 烷基)OR₉、OR₄、NR₈R₄、苯基(其視需要經 C₁₋₆ 烷基、OR₄、NR₈R₄、雜環基、-(CO)R₈ 或 -(CO)-NR₈R₉ 取代)、-(CO)R₈；-(CO)-NR₈R₉、或雜環基；

R₈ 為氫或 C₁₋₆ 烷基、-(CO)R₁₁、-(CO)N(R₁₁)₂；

R₉ 為氫或(C₁₋₆)烷基；

R₁₀ 為：

(a) 氫；

(b) CO₂R₁₁；

(c) C(O)R₁₁；

(d) NHR₁₁；

(e) NR₁₁R₁₂；

(f) NHS(O)₂R₁₁；

(g) NHC(O)R₁₁；

(h) NHC(O)OR₁₁；

(i) NH-C=(NH)NH₂；

(j) NHC(O)NH₂；

(k) NHC(O)NHR₁₁；

(l) NHC(O)NR₁₁R₁₂；

(m) NC₃₋₆ 環烷基；

(n) C(O)NHR₁₁；

(o) C(O)NR₁₁R₁₂；

(p) SO₂NHR₁₁；

(q) SO₂NHC(O)R₁₂；或

(r) SO₂R₁₁；

R₁₁ 係選自下列所組成之群組：

(a) 氫，

(b) C₃₋₆ 環烷基，其視需要經芳基、雜芳基或一個至五個鹵基取代；

(c) C₁₋₆ 烷基，其視需要經芳基、雜芳基、或一個至五個鹵基取代；

(d) 芳基，其視需要經一個至五個鹵基取代；

(e) 雜芳基(其中該雜芳基具有 5 或 6 個成員，其中原子的 1、2、3、或 4 者係選自 N、S 和 O 的雜原子)，其視需要經一個至五個鹵基取代；

R₁₂ 係選自下列所組成之群組：

(a) 氫，

(b) C₁₋₆ 烷基，其視需要經芳基、雜芳基或一個至五個鹵基取代；

(c) C₃₋₆ 環烷基，其視需要經芳基、雜芳基或一個至五個鹵基取代；

(d) 芳基，其視需要經一個至五個鹵基取代；

(e) 雜芳基(其中該雜芳基具有 5 或 6 個成員，其中原

子的 1、2、3、或 4 者係選自 N、S 和 O 的雜原子)，其視需要經一個至五個鹵基取代；

A 不存在或選自下列所組成群組：芳基或雜芳基(其中該雜芳基為 5 或 6 個原子的單環狀環或 9 或 10 個原子的雙環狀環，其中原子之 1、2、3、或 4 者係選自 N、S 和 O 的雜原子)，其中該芳基或雜芳基視需要經一個或多個選自下列之取代基取代：鹵素、(C₁₋₃)烷基、-C(O)OH、CF₃、-SO₂(C₁₋₃)烷基、SO₂N(C₁₋₃)烷基、SO₂NHC(O)-(C₁₋₃)烷基或 N(CH₃)₂；

L 不存在或係選自下列所組成之群組：-(CH₂)_k-W-、-Z-(CH₂)_k-、-C≡C-、-C₁₋₆ 烷基-、-C₃₋₆ 環烷基-及 -C₂₋₅ 伸烷基-，其中該伸烷基視需要經一個或多個選自下列之基取代：C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 環烷基；

W 係選自下列所組成之群組：O、NH、NC₁₋₆ 烷基及 S(O)_m，其先決條件為當 W 為 O、S(O)_m、NH 或 NC₁₋₆ 烷基且同時 A 不存在時，則 R₁₀ 為 CO₂R₁₁、COR₁₁、CONHR₁₁ 或 CONR₁₁R₁₂；

k=0、1、2、3、4、或 5；

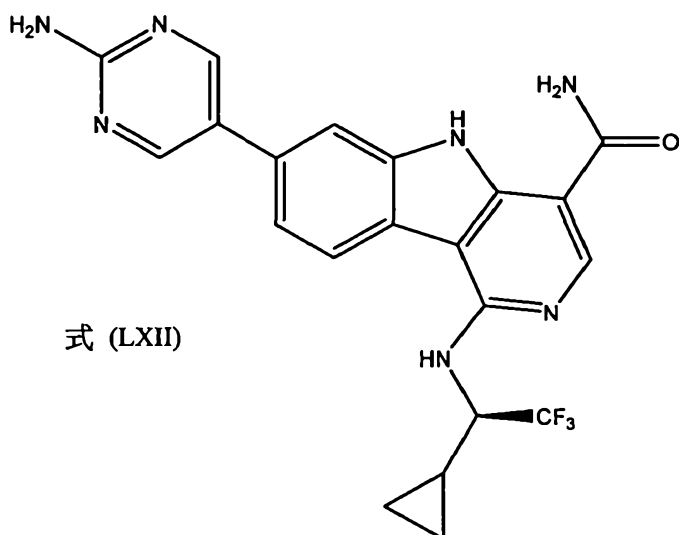
m=0、1、或 2；

n=0、1、2、或 3；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，或其立體異構物。

[0724] 在較佳實施態樣中，JAK-2 抑制劑為((R)-7-(2-胺基嘓啶-5-基)-1-((1-環丙基-2,2,2-三氟乙基)胺基)-

5H-吡啶並[4,3-b]吲哚-4-甲醯胺，其亦稱為 7-(2-胺基嘧啶-5-基)-1-[[(1R)-1-環丙基-2,2,2-三氟乙基]胺基]-5H-吡啶並[4,3-b]吲哚-4-甲醯胺。在較佳實施態樣中，JAK-2 抑制劑具有式(LXII)所示化學結構：



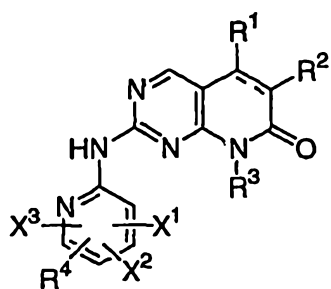
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。此化合物之製法為技術領域中具有通常知識者已知，且說明於 J. Lim 等人之 Discovery of 1-amino-5H-pyrido[4,3-b]indol-4-carboxamide inhibitors of Janus kinase-2 (JAK2) for the treatment of myeloproliferative disorders, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 7334-7349。

[0725] 在選定之實施態樣中，JAK-2 抑制劑為選自揭示於美國專利案號 U.S.8,518,964 或美國專利申請公開案號 2010/0048551 A1 中(其之揭示內容通過引用方式併入於本文中)之 JAK-2 抑制劑。

CDK4/6 抑制劑

[0726] 在一些實施態樣中，所述的組成物和方法包括一個或多個週期素依賴性激酶 4 及/或 6(CDK4/6)抑制劑。適合用於本文所述的組成物和方法之範例性 CDK4/6 抑制劑可於下列案中找到：於美國專利案號 6,689,864；美國專利申請公開案號 2014/0051644；及 2010/0105653；PCT 專利申請公開案號 2001/060801；20010/60351；2008/007113；2005/012256；2008/007123；2007/140222；2006/106046；2003/062236；2005/005426；1999/21845；2006/097449；2006/097460；1999/02162；2012/129344；2010/075074；及 1999/50251，所有公開件通過將其整體引用方式併入於本文中。

[0727] 在一些實施態樣中，本發明之 CDK4/6 抑制劑為式(100-I)化合物：



式 (100-I)

或其醫藥上可接受之鹽、酯、醯胺或前藥，其中：虛線表示視需要鍵；

X^1 、 X^2 、和 X^3 獨立地為氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、-鹵烷基、 d - C_8 烷氧基、 C C_8 l 烷氧基烷基、CN、 NO_2 、 OR^5 、 NR^5R^6 、 CO_2R^5 、 COR^5 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)R^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5COR^6 、 $NR^5SO_2R^6$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、以及 $P(O)(OR^5)(OR^6)$ ，其先決條件為 X^1 、 X^2 、和 X^3 之至少一

者必須為氫；

$n=0-2$ ；

R^1 在各情況中獨立氫、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 $-C\beta$ 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、或 C_3-C_7 環烷基；

R^2 和 R^4 獨立選自氫、鹵素、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C 環烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基烷基、 $-C_8$ 鹵烷基、 $-C_8$ 羥基烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、腓、硝基、 OR^5 、 SR^5 、 NR^5R^6 、 $N(O)R^5R^6$ 、 $P(O)(OR^5)(OR^6)$ 、 $(CR^5R^6)_mNR^7R^8$ 、 COR^5 、 $(CR^4R^5)_mC(O)R^7$ 、 CO_2R^5 、 $CONR^5R^6$ 、 $C(O)NR^5SO_2R^6$ 、 $NR^5SO_2R^6$ 、 $C(O)NR^5OR^6$ 、 $S(O)R^5$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $P(O)(OR^5)(OR^6)$ 、 $(CR^5R^6)_mP(O)(OR^7)(OR^8)$ 、 $(CR^5R^6)_m$ -芳基、 $(CR^5R^6)_m$ -雜芳基、 $-T(CH_2)_mQR^5$ 、 $-C(O)T(CH_2)_mQR^5$ 、 $NR^5C(O)T(CH_2)_mQR^5$ 、及 $-CR^5=CR^6C(O)R^7$ ；或

R^1 和 R^2 可形成含有 3-7 個環成員(較佳 5-6 個環成員)之碳環狀基，其之最多四者可視需要經獨立選自氧、硫和氮的雜原子替代，且其中該碳環狀基係未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自下列之基取代：鹵素、羥基、羥基烷基、腓、低級 C_1-C_8 烷基、低級 C_1-C_8 烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基胺基、胺基烷基、三氟甲基、 N -羥基乙醯胺、三氟甲基烷基、胺基、及單或二烷基胺基、 $(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$ 、及 $O(CH_2)_mC(O)OR^5$ ，然而先決條件為在該碳環狀環上有至少一個碳原子，以及若有兩個或更多個環氧原子，該環氧原子不彼此相鄰；

T 為 O、S、NR⁷、N(O)R⁷、NR⁷R⁸W、或 CR⁷R⁸；

Q 為 O、S、NR⁷、N(O)R⁷、NR⁷R⁸W、CO₂、O(CH₂)_m-雜芳基、O(CH₂)_mS(O)_nR⁸、(CH₂)_m-雜芳基、或含有 3-7 個環成員之碳環狀基，其之最多四個環成員為視需要獨立選自氧、硫和氮的雜原子，然而先決條件為在該碳環狀環上有至少一個碳原子，以及若有兩個或更多個環氧原子，該環氧原子不彼此相鄰，其中該碳環狀基係未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自下列之基取代：鹵素、羥基、羥基烷基、低級烷基、低級烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基胺基、胺基烷基、三氟甲基、N-羥基乙醯胺、三氟甲基烷基、胺基、及單或二烷基胺基；

W 為選自氯離子、溴離子、三氟乙酸根及三乙基銨根所組成群組之陰離子。

m = 0-6；R⁴ 與 X¹、X²、和 X³ 中之一者可形成含有最多三個獨立選自氧、硫和氮之雜原子的芳族環，且視需要經最多 4 個獨立選自下列之基取代：鹵素、羥基、羥基烷基、低級烷基、低級烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基胺基、胺基烷基、胺基烷基羰基、三氟甲基、三氟甲基烷基、三氟甲基烷基胺基、胺基、單或二烷基胺基、N-羥基乙醯胺基、芳基、雜芳基、羧基烷基、腈、NR⁷SO₂R⁸、C(O)NR⁷R⁸、NR⁷C(O)R⁸、C(O)OR⁷、C(O)NR⁷SO₂R⁸、(CH₂)_mS(O)_nR⁷、(CH₂)_m-雜芳基、O(CH₂)_m-雜芳基、(CH₂)_mC(O)NR⁷R⁸、O(CH₂)_mC(O)OR⁷、(CH₂)_mSO₂NR⁷R⁸、及 C(O)R⁷；

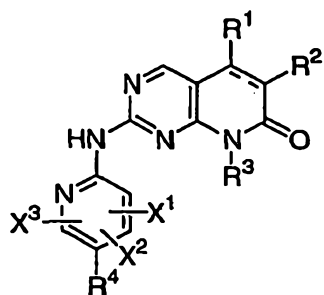
R^3 為氫、芳基、-烷基、- C_8 烷氧基、 C_3 - C_7 環烷基、或 C_3 - C -雜環基；

R^5 和 R^6 獨立為氫、-烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 -炔基、芳基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、或雜芳基烷基；或當 R^5 和 R^6 連接到相同氮原子時，係與彼等連接之氮一起形成含有 3-8 個環成員之雜環狀環，其之最多四個成員可視需要經獨立選自氧、硫、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 和氮的雜原子替代，然而先決條件為在該雜環狀環上有至少一個碳原子，以及若有兩個或更多個環氧原子，該環氧原子不彼此相鄰，其中該雜環狀基係未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自下列之基取代：鹵素、羥基、羥基烷基、低級烷基、低級烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基胺基、胺基烷基、胺基烷基羰基、三氟甲基、三氟甲基烷基、三氟甲基烷基胺基烷基、胺基、脞、單或二烷基胺基、 N -羥基乙醯胺基、芳基、雜芳基、羧基烷基、 $NR^7SO_2R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $C(O)NR^7SO_2R^8$ 、 $(CH_2)_mS(O)_nR^7$ 、 $(CH_2)_m$ -雜芳基、 $O(CH_2)_m$ -雜芳基、 $(CH_2)_mC(O)NR^7R^8$ 、 $O(CH_2)_mC(O)OR^7$ 、及 $(CH_2)SO_2NR^7R^8$ ； R^7 和 R^8 獨立為氫、- C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C - C_8 炔基、芳基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、或雜芳基烷基；

當 R^7 和 R^8 連接到相同氮原子時，係與彼等連接之氮一起形成含有 3-8 個環成員之雜環狀環，其之最多四個成員為視需要獨立選自氧、硫、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 和氮的雜原

子，然而先決條件為在該雜環狀環上有至少一個碳原子，以及若有兩個或更多個環氧原子，該環氧原子不彼此相鄰，其中該雜環狀基係未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自下列之基取代：鹵素、羥基、羥基烷基、低級烷基、低級烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基胺基、胺基烷基、胺基烷基羰基、三氟甲基、三氟甲基烷基、三氟甲基烷基胺基烷基、胺基、脞、單或二烷基胺基、N-羥基乙醯胺基、芳基、雜芳基、羧基烷基；及其醫藥上可接受之鹽、酯、醯胺及前藥。

[0728] 本發明之較佳化合物為具有式 100-LT 者：



式 (100-LT)

其醫藥上可接受之鹽、酯、醯胺或前藥，其中：虛線表示視需要鍵；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、及 X^3 係如式 (100-I) 之定義。

[0729] 在本發明之一個較佳實施態樣中， X^1 、 X^2 、和 X^3 中之一者為氫、鹵素、或烷基。在本發明之又較佳實施態樣中， X^1 、 X^2 、或 X^3 之一者為 OR^5 、 NR^5R^6 、或 COR^5 。

[0730] 在本發明之最佳實施態樣中， $X^1=X^2=X^3=H$ 。在本發明之另一個較佳實施態樣中， R^1 為氫、鹵素或烷

基。在本發明之更佳實施態樣中， R^1 為烷基。

[0731] 在本發明之較佳實施態樣中， R^2 和 R^4 中之一者為氫、鹵素、-烷基、- C_s 烷氧基、腈、 OR^5 、 NR^5R^6 、 COR^5 、 $(CR^4R^5)_mC(O)R^7$ 、 CO_2R^5 、 $CONR^5R^6$ 、 $(CR^5R^6)_m$ -芳基、或 $(CR^5R^6)_m$ -雜芳基。

[0732] 在本發明之更佳實施態樣中， R^2 為氫、鹵素、-烷基、 OR^5 、 NR^5R^6 、 COR^5 、 $(CR^5R^6)_m$ -芳基、或 $(CR^5R^6)_m$ -雜芳基。

[0733] 在本發明之又較佳實施態樣中， R^4 為氫、 OR^5 、或 NR^5R^6 。

[0734] 在本發明之另一個較佳實施態樣中， R^3 為- C_8 烷基。在本發明之另一個較佳實施態樣中， R 和 R 為氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、或雜芳基烷基。在本發明之又較佳實施態樣中， R^5 和 R^6 與彼等連接之氮一起形成含有 3-8 個環成員之碳環狀環，其之最多四個成員為雜原子。

[0735] 在本發明之更佳實施態樣中， R^5 和 R^6 與彼等連接之氮一起形成含有 5 或 6 個成員之碳環狀環，其之最多二個成員為雜原子。

[0736] 在本發明之最佳實施態樣中， R^5 和 R^6 與彼等連接之氮一起形成哌啶環。

[0737] 本發明之又較佳實施態樣為根據式(100-I)之化合物，其中 R^4 為二取代之胺。

[0738] 本發明之尤其較佳實施態樣為根據式(100-I)之化合物，其中 R^1 為甲基且 R^3 為環戊基。本發明之較佳實施態樣包括但不限於如下列示之化合物：

8-環戊基-2-(吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮鹽酸鹽、

8-環戊基-6-乙基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮鹽酸鹽、8-環戊基-7-酮基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-7,8-二氫-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-6-羧酸乙酯 鹽酸鹽、

6-胺基-8-環戊基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮鹽酸鹽、

6-溴-8-環戊基-2-[5-((*R*)-1-甲基-1-吡咯啶-2-基)-吡啶-2-基胺基]-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮鹽酸鹽、

6-溴-8-環己基-2-(吡啶-2-基-胺基)-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(3,3-二甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-[5-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-[5-(3-胺基-吡咯啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-

8-環戊基-5-甲基-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-(5-嗎啉-4-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、2-{5-[雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-吡啶-2-基胺基}-6-溴-8-環戊基-5-甲基-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-嗎啉-4-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-{5-[雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-吡啶-2-基胺基}-8-環戊基-5-甲基-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、

4-[6-(8-環戊基-6-碘-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯、

8-環戊基-6-碘-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、4-{6-[8-環戊基-6-(2-乙氧基-乙氧基)-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-3-基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯、

8-環戊基-6-(2-乙氧基-乙氧基)-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、

2-{5-[雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-吡啶-2-基胺基}-6-溴-8-環戊基-5-甲基-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-{5-[雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-吡啶-2-基胺基}-8-環戊基-5-甲基-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、

4-[6-(8-異丙基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯、8-異丙基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7-酮、

4-[6-(8-環戊基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯、

8-環戊基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

4-[6-(8-環己基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯、8-環己基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

4-[6-(8-環丙基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯、8-環丙基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-(吡啶-2,6-基二胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-(吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-[5-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-(1-乙氧基-乙烯基)-5-甲基-2-[5-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、
(1-{6-[8-環戊基-6-(1-乙氧基-乙烯基)-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-3-基}-吡咯啶-3-基)-羧酸第三丁酯、

6-乙醯基-8-環戊基-2-(4-羥基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-6'-基胺基)-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、
4-[6-(6-溴-8-環戊基-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-

d) 嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-氮雜環庚烷-1-羧酸第三丁酯、

6-溴-8-環戊基-2-(5-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

4-{6-[8-環戊基-6-(1-乙氧基-乙烯基)-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-3-基}-[1,4]二氮雜環庚烷-1-羧酸第三丁酯、

6-乙醯基-8-環戊基-2-(5-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

4-[6-(8-環戊基-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯、8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啶-4-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

4-[6-(6-溴-8-環戊基-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-2,2-二甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(3,3-二甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3d]嘧啶-7-酮、

4-{6-[8-環戊基-6-(1-乙氧基-乙烯基)-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-3-基}-2,2-二甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯、

4-[6-(6-溴-8-環戊基-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並

[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

4-{6-[8-環戊基-6-(1-乙氧基-乙烯基)-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-3-基}-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸第三丁酯、

8-環戊基-6-(1-乙氧基-乙烯基)-5-甲基-2-(5-嗎啶-4-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-6'-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-(1-乙氧基-乙烯基)-5-甲基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-6'-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-6'-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

4-{6-[8-環戊基-6-(2-乙氧基-乙基)-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-3-基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯、

8-環戊基-6-(2-乙氧基-乙基)-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

4-{6-[8-環戊基-6-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-3-基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯、8-環戊基-6-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-2-(5-哌

吡啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

4-[6-(8-環戊基-6-乙氧基甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯、8-環戊基-6-乙氧基甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

4-[6-(8-環戊基-6-甲氧基甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯、

8-環戊基-6-甲氧基甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(2,6-二甲基-嗎啶-4-基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-乙氧基甲基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-6'-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、8-環戊基-6-乙氧基甲基-2-(5-嗎啶-4-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

[8-環戊基-7-酮基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-6'-基胺基)-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-羧酸苯甲酯、

8-環戊基-2-[5-(2,6-二甲基-嗎啶-4-基)-吡啶-2-基胺基]-6-(1-乙氧基-乙烯基)-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(2,6-二甲基-嗎啶-4-基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-6-丙醯基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮。本發明之其他實施態樣包括但不限於如下列示之化合物：

6-溴-8-環戊基-2-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、8-環戊基-6-氟-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽、

8-環戊基-6-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽、8-環戊基-6-異丁氧基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽、

6-苯甲基-8-環戊基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽、8-環戊基-6-羥基甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽、

2-[5-(4-第三丁氧基羰基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8-環戊基-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸乙酯、6-乙醯基-8-環戊基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮(帕布昔利；PD-0332991)、

6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-(吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-(吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(3,3-二甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-[5-(3-胺基-吡咯啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-溴-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(3-乙基胺基-吡咯啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-(5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、2-{5-[3-(1-胺基-1-甲基-乙基)-吡咯啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-6-溴-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、1-[6-(6-溴-8-環戊基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-2-羧酸、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(4-二乙基胺基-丁基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(3-乙基胺基-吡咯啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-{5-[3-(1-胺基-1-甲基-乙基)-吡咯啉-1-基]-吡啉-2-基胺基}-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啉並[2,3-d]嘧啉-7-酮、

1-[6-(6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啉並[2,3-d]嘧啉-2-基胺基)-吡啉-3-基]-吡咯啉-2-羧酸、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(4-二乙基胺基-丁基胺基)-吡啉-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啉並[2,3-d]嘧啉-7-酮、

8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-吡啉-2-基胺基]-6-乙基-8H-吡啉並[2,3-d]嘧啉-7-酮、

8-環戊基-2-[5-(3,3-二甲基-哌啶-1-基)-吡啉-2-基胺基]-6-乙基-8H-吡啉並[2,3-d]嘧啉-7-酮、

8-環戊基-6-乙基-2-[5-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啉-2-基胺基]-8H-吡啉並[2,3-d]嘧啉-7-酮、

2-[5-(3-胺基-吡咯啉-1-基)-吡啉-2-基胺基]-8-環戊基-6-乙基-8H-吡啉並[2,3-d]嘧啉-7-酮、

8-環戊基-6-乙基-2-[5-(3-乙基胺基-吡咯啉-1-基)-吡啉-2-基胺基]-8H-吡啉並[2,3-d]嘧啉-7-酮、

8-環戊基-6-乙基-2-(5-吡咯啉-1-基-吡啉-2-基胺基)-8H-吡啉並[2,3-d]嘧啉-7-酮、2-{5-[3-(1-胺基-1-甲基-乙基)-吡咯啉-1-基]-吡啉-2-基胺基}-8-環戊基-6-乙基-8H-吡啉並[2,3-d]嘧啉-7-酮、1-[6-(8-環戊基-6-乙基-7-酮基-7,8-二氫-吡啉並[2,3-d]嘧啉-2-基胺基)-吡啉-3-基]-吡咯啉-2-羧酸、

8-環戊基-2-[5-(4-二乙基胺基-丁基胺基)-吡啉-2-基胺

基]-6-乙基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-苯甲基-8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、6-苯甲基-8-環戊基-2-[5-(3,3-二甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-苯甲基-8-環戊基-2-[5-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、2-[5-(3-胺基-吡咯啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-苯甲基-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-苯甲基-8-環戊基-2-[5-(3-乙基胺基-吡咯啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-苯甲基-8-環戊基-2-(5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-{5-[3-(1-胺基-1-甲基-乙基)-吡咯啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-6-苯甲基-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、1-[6-(6-苯甲基-8-環戊基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-2-羧酸、6-苯甲基-8-環戊基-2-[5-(4-二乙基胺基-丁基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-羥基甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-2-[5-(3,3-二甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-羥基甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-羥基甲基-2-[5-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-

2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-[5-(3-胺基-吡咯啉-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8-環戊基-6-羥基甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、8-環戊基-2-[5-(3-乙基胺基-吡咯啉-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-羥基甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-羥基甲基-2-(5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-{5-[3-(1-胺基-1-甲基-乙基)-吡咯啉-1-基]-吡啶-2-基胺基}-8-環戊基-6-羥基甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

1-[6-(8-環戊基-6-羥基甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-2-羧酸、

8-環戊基-2-[5-(4-二乙基胺基-丁基胺基)-吡啶-2-基胺基]-6-羥基甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-胺基-8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、6-胺基-8-環戊基-2-[5-(3,3-二甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-胺基-8-環戊基-2-[5-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3d]嘧啶-7-酮、

6-胺基-2-[5-(3-胺基-吡咯啉-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-胺基-8-環戊基-2-[5-(3-乙基胺基-吡咯啉-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-胺基-8-環戊基-2-(5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-胺基-2-{5-[3-(1-胺基-1-甲基-乙基)-吡咯啉-1-基]-吡啶-2-基胺基}-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

1-[6-(6-胺基-8-環戊基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-2-羧酸、

6-胺基-8-環戊基-2-[5-(4-二乙基胺基-丁基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-6'-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-(5-嗎啉-4-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、6-溴-8-環戊基-2-(5-二乙基胺基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-{5-[雙-(2-羥基-乙基)-胺基]-吡啶-2-基胺基}-6-溴-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-{5-[雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-吡啶-2-基胺基}-6-溴-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-[5-(2-胺基-乙基胺基)-吡啶-2-基胺基]-6-溴-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、6-溴-8-環戊基-2-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(6-溴-8-環戊基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-N-甲基-乙醯胺、6-溴-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(2-二乙基胺基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-(5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-(6-甲基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-6'-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-(5-二乙基胺基-吡啶-2-基胺基)-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-{5-[雙-(2-羥基-乙基)-胺基]-吡啶-2-基胺基}-6-溴-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-[5-(2-胺基-乙基胺基)-吡啶-2-基胺基]-6-溴-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基胺基)-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(6-溴-8-環戊基-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-N-甲基-乙醯胺、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(2-二乙基胺基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-(5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-(6-甲基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-6'-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-(5-二乙基胺基-吡啶-2-基胺基)-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-{5-[雙-(2-羥基-乙基)-胺基]-吡啶-2-基胺基}-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-[5-(2-胺基-乙基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基胺基)-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-N-甲基-乙醯胺、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(2-二乙基胺基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(6-甲基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-6'-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-(5-嗎啉-4-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-(5-二乙基胺基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-{5-[雙-(2-羥基-乙基)-胺基]-吡啶-2-基胺基}-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-{5-[雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-吡啶-2-基胺基}-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-[5-(2-胺基-乙基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(6-乙醯基-8-環戊基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-N-甲基-乙醯胺、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(2-二乙基胺基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-(5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-(6-甲基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、2-(5-氮雜環丁烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-6-溴-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-(5-氮雜環庚烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-6-溴-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(6-溴-8-環戊基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-乙醯胺、

6-溴-8-環戊基-2-(5-苯基胺基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、6-溴-8-環戊基-2-[5-(4-氟-苯甲基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(6-溴-8-環戊基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-甲烷磺醯胺、

6-溴-8-環戊基-2-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-(5-苯基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-胺基-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-胺基-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-胺基-2-(5-氮雜環丁烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、6-胺基-2-(5-氮雜環庚烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(6-胺基-8-環戊基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-乙醯胺、

6-胺基-8-環戊基-2-(5-苯基胺基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-胺基-8-環戊基-2-[5-(4-氟-苯甲基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(6-胺基-8-環戊基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-甲烷磺醯胺、

6-胺基-8-環戊基-2-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-胺基-8-環戊基-2-(5-苯基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙基胺基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-(5-氮雜環丁烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-(5-氮雜環庚烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-乙醯胺、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-苯基胺基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(4-氟-苯甲基胺基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-甲烷磺醯胺、

6-乙醯基-8-環戊基-2-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基胺基)-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-苯基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-苯甲基-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-苯甲基-8-環戊基-2-[5-(2-甲氧基-乙基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-(5-氮雜環丁烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-6-苯甲基-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-(5-氮雜環庚烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-6-苯甲基-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、N-[6-(6-苯甲基-8-環戊

基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-乙醯胺、

6-苯甲基-8-環戊基-2-(5-苯基胺基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-苯甲基-8-環戊基-2-[5-(4-氟-苯甲基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(6-苯甲基-8-環戊基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-甲烷磺醯胺、

6-苯甲基-8-環戊基-2-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-苯甲基-8-環戊基-2-(5-苯基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-羥基甲基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-羥基甲基-2-[5-(2-甲氧基-乙基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-(5-氮雜環丁烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-8-環戊基-6-羥基甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-(5-氮雜環庚烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-8-環戊基-6-羥基甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(8-環戊基-6-羥基甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-乙醯胺、

8-環戊基-6-羥基甲基-2-(5-苯基胺基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-2-[5-(4-氟-苯甲基胺基)-吡啶-2-基胺基]-6-羥基甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(8-環戊基-6-羥基甲基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-甲烷磺醯胺、

8-環戊基-6-羥基甲基-2-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-羥基甲基-2-(5-苯基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-乙基-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-乙基-2-[5-(2-甲氧基-乙基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-(5-氮雜環丁烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-8-環戊基-6-乙基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-(5-氮雜環庚烷-1-基-吡啶-2-基胺基)-8-環戊基-6-乙基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(8-環戊基-6-乙基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-乙醯胺、

8-環戊基-6-乙基-2-(5-苯基胺基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-乙基-2-[5-(4-氟-苯甲基胺基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

N-[6-(8-環戊基-6-乙基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-甲烷磺醯胺、

8-環戊基-6-乙基-2-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-乙基-2-(5-苯基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(哌啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-[5-(3-胺基-吡咯啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-6-溴-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(嗎啶-4-羰基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-[5-(哌啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-[5-(3-胺基-吡咯啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-6-溴-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-[5-(嗎啶-4-羰基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-[5-(哌啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-[5-(3-胺基-吡咯啉-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-[5-(嗎啉-4-羰基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-乙基-2-[5-(哌啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-6-乙基-8H-[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-[5-(3-胺基-吡咯啉-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-8-環戊基-6-乙基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-乙基-2-[5-(嗎啉-4-羰基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(哌啶-1-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(嗎啉-4-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-[5-(3-胺基-吡咯啉-1-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-6-溴-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-[5-(哌啶-1-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-[5-(嗎啉-4-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-[5-(3-胺基-吡咯啉-1-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-6-溴-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-溴-8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-乙基-2-[5-(哌啶-1-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-乙基-2-[5-(嗎啉-4-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、2-[5-(3-胺基-吡咯啉-1-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-8-環戊基-6-乙基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-6-乙基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-[5-(哌啶-1-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-[5-(嗎啉-4-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-[5-(3-胺基-吡咯啉-1-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(3,5-二甲基-哌啶-1-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、以及

6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-([1,6]萘啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-8-環戊基-2-[5-(1,1-二酮基-116-硫代嗎啉-4-基)-吡啶-2-基胺基]-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-羥基甲基-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-(3-氯-5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

4-[6-乙醯基-5-甲基-7-酮基-2-(吡啶-2-基胺基)-7H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-8-基]-環己烷羧酸、

4-[6-乙醯基-2-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基胺基)-5-甲基-7-酮基-7H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-8-基]-環己烷羧酸、

6-溴-8-環戊基-5-甲基-2-[5-(哌啶-1-磺醯基)-吡啶-2-基胺基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-(8-環戊基-6-乙基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-3-哌啶-1-基-吡啶-2-羧酸、

2-(6-乙醯基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8-環戊基-6-乙基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

3-{2-[6-(8-環戊基-6-乙基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基氧基]-乙氧基}-丙酸、

[6-(8-環戊基-6-乙基-7-酮基-7,8-二氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基氧基]-乙酸、

8-環戊基-2-(5-{2-[2-(5-甲基-吡啶-2-基)-乙氧基]-乙氧基}-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

2-[5-(3-苯磺醯基-丙氧基)-吡啶-2-基胺基]-8-環戊基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-6-乙基-2-{5-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-吡啶-2-基胺基}-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-2-(5-{[3-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-丙基]-甲基-胺基}-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

8-環戊基-2-{5-[(3-咪唑-1-基-丙基)-甲基-胺基]-吡啶-2-基胺基}-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

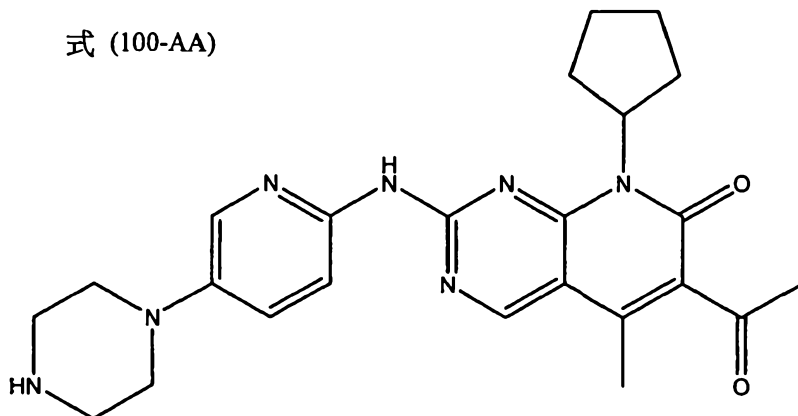
6-乙醯基-5-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基胺基)-8-哌啶-4-基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

6-乙醯基-2-[5-(3,4-二羥基-吡咯啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-8-甲氧基甲基-5-甲基-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮、

或前述化合物之任一者之醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

[0739] 在實施態樣中，CDK4/6 抑制劑為帕布昔利或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物、或前藥。在實施態樣中，CDK4/6 抑制劑為 6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮，或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物、或前藥。在實施態樣中，CDK4/6 抑制劑為 PD-0332991，或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物、或前藥。在實施態樣中，CDK4/6 抑制劑具有式(100-AA)之結構：

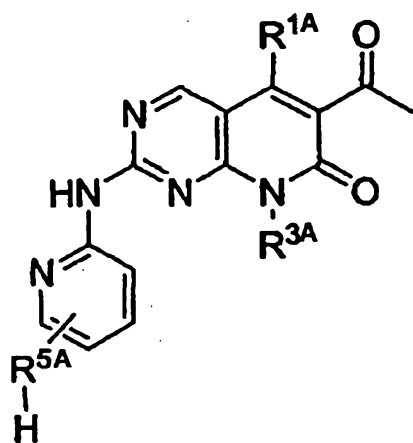
式 (100-AA)



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

[0740] 在一些較佳的實施態樣中，具有式(100-I)之 CDK4/6 抑制劑抑制劑可藉由本技術領域中具有通常知識者已知的任何方法製備、分離，或獲得，該方法包括但不限於，從適合的前體合成、從非手性起始材料不對稱合成、或者消旋性或鏡像異構性混合物的解析，例如，手性層析術、再結晶、解析、非鏡像異構鹽之形成，或衍生成非鏡像異構加合物隨後進行分開。

[0741] 在一些具有式(100-I)之 CDK4/6 抑制劑的較佳實施態樣中，提供具有式(100-AB)結構之化合物之製備方法：



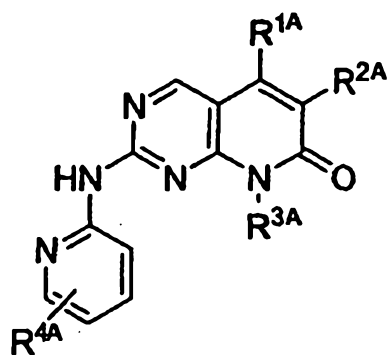
式 (100-AB)

其中 R^{1A} 為氫、 (C_{1-6}) -烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 (C_{1-6}) -羥基烷基、或 C_3-C_7 環烷基；

R^{3A} 為氫、OH、 $-NH_2$ 、芳基、 (C_{1-8}) -烷基、 C_3-C_7 環烷基、或 (C_{1-7}) -雜環基；

R^{5A} 為 $-(CR^7R^8)_mNR^7$ -或 $-(CR^7R^8)_m$ - (包括 N 環原子之 3 至 10 員雜環)，其中 m 為 0、1、2 或 3；以及各 R^7 和 R^8 獨立為 H 或 (C_{1-6}) -烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

[0742] 在一些實施態樣中，式(100-AB)之 CDK4/6 抑制劑可藉由方法製備，藉由說明於下列案之方法：PCT 申請公開案號 2008032157(公開於 2008 年 3 月 20 日)，其內容通過將其整體引用方式併入本文中。在一些實施態樣中，製造式(100-AB)之 CDK4/6 抑制劑之方法包括：在過渡金屬催化劑、鹼以及視需要之膦試劑的存在下，以及在適當溶劑中，使(a)具有下式(100-AC)之中間產物化合物與(b)具有下式(100AD)之乙烯基醚反應，以形成式(100-AE)或式(100-AF)之化合物：



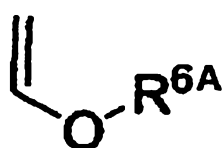
，其中

R^{1A} 為氫、 (C_{1-6}) -烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{1-6}) -羥基烷基、或 (C_{3-7}) 環烷基；

R^{2A} 為 Br 或 I；

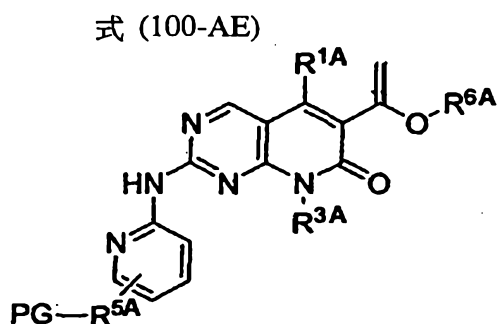
R^{3A} 為氫、OH、 $-NH_2$ 、芳基、 (C_{1-8}) -烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、或 (C_{3-7}) -雜環基；

R^{4A} 為選自下列所組成群組之 $-R^{5A}-PG$ ： $-(CR^7R^8)_m-$ 、 $N(PG)R^7$ 、及 $-(CR^7R^8)_m-$ (包括 PG 保護之 N 環原子之 3 至 10 員雜環)，且 PG 為酸不穩定胺保護基；各 R^7 和 R^8 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) -烷基；

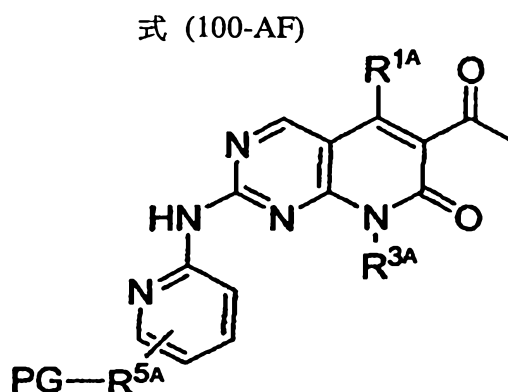


式 (100-AD)

其中 R^{6A} 為 (C_{1-6}) -烷基；以及各 R^7 和 R^8 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) -烷基；



式 (100-AE)

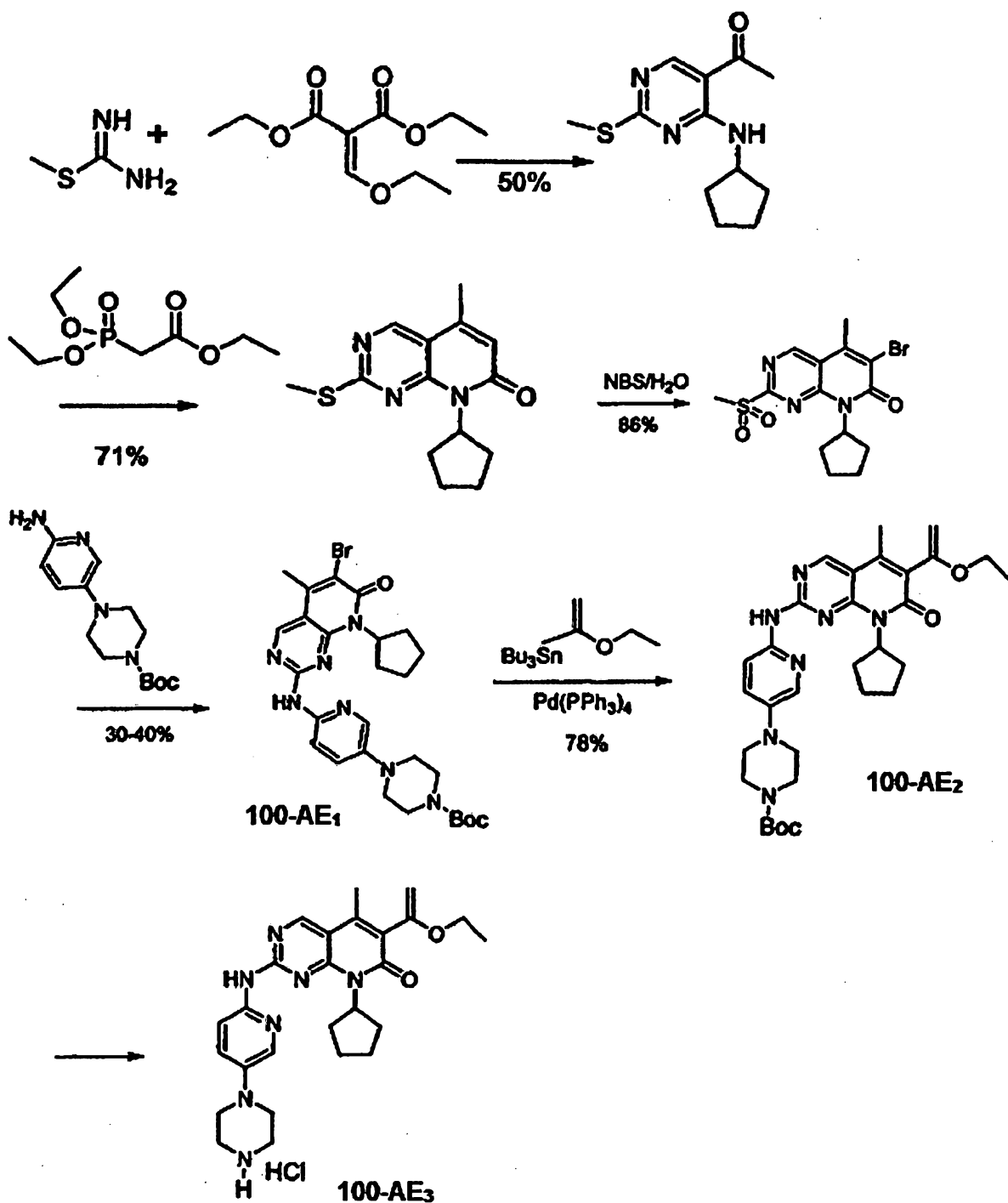


式 (100-AF)

[0743] 在一些實施態樣中，於任何適合的酸性條件下，式(100-AE)之烯醇被轉化成式(100-AF)之酮化合物。在一些實施態樣中，在被轉化成任何其之醫藥上可接受之鹽前，式(100-AE)之化合物以其鹼形式被分離。在一些實施態樣中，式(100-AF)化合物之醫藥上可接受之鹽可在式(100-AE)與(100-AF)化合物之最終分離與純化期間被原位製備，或可藉由分開地使呈其鹼形式之經純化化合物與適合有機或無機酸反應並分離所得鹽而製備。在一些實施態

樣中，式(100-AF)鹼性化合物之酸加成鹽係藉由下述製備：以習知手段使式(100-AF)之游離鹼形式與足量的所欲酸接觸，以產生鹽。在一些實施態樣中，式(100-AF)化合物之游離鹼形式可藉由以習知手段使該鹽形式與鹼接觸並分離該游離鹼而再生。

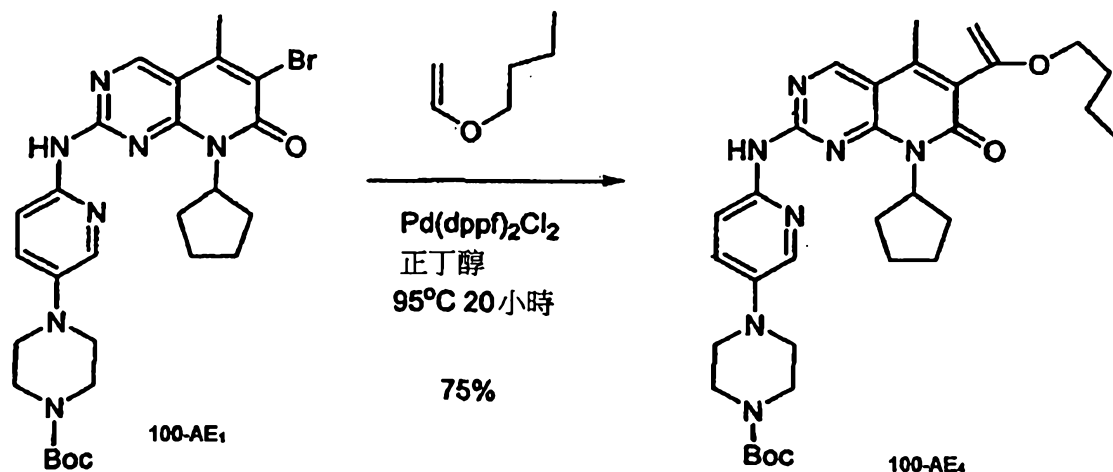
[0744] 在一些實施態樣中，式(100-AE)烯醇係根據下列方案 III 製備：



[0745]

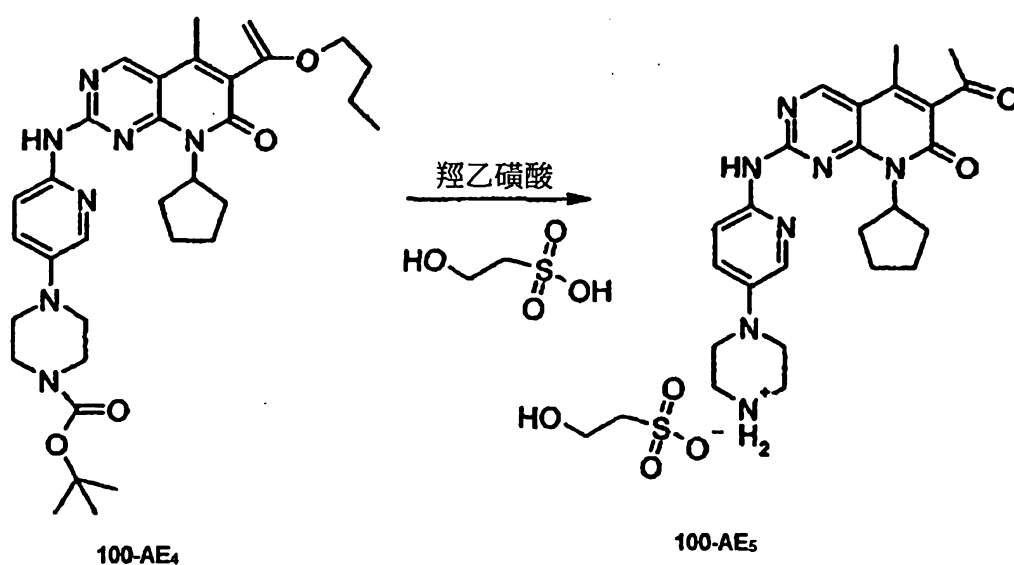
方案 III

[0746] 在一些實施態樣中，式(100-AE₁)中間產物化合物係與丁基乙烯基醚及雙(二苯基膦二茂鐵)二氯化鈣二氫甲烷複合物反應，以產生式(100-AE₄)之化合物：



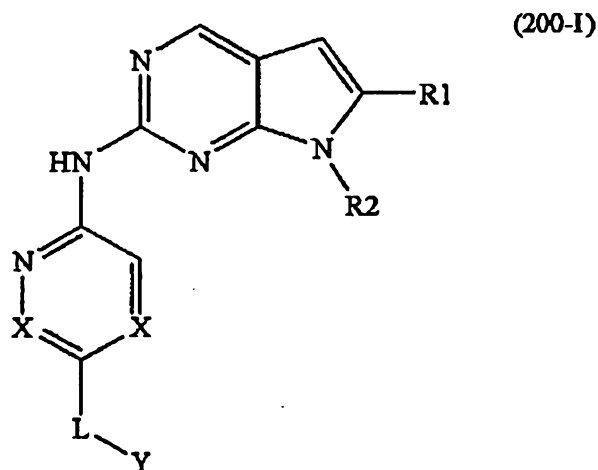
方案 IV

[0747] 在一些式(100-AE)化合物的較佳實施態樣中，其鹽可藉由使式 100-AE₂ 化合物與無機酸(例如鹽酸或氯化氫氣體)反應以產生上述方案 III 中之式 100-AE₃ 化合物而製備。在一些較佳實施態樣中，式(100-AF)化合物的鹽可直接從式(100-AE)化合物藉由下述製備：使式(100-AE)化合物與合適有機酸(例如羧乙磺酸)反應，以形成下述方案 V 中之式 100-AE₅ 化合物之鹽。



方案 V

[0748] 適合用於本文所述的組成物和方法之範例性 CDK4/6 抑制劑包括式(200-I)化合物：



或醫藥上可接受之鹽，其中

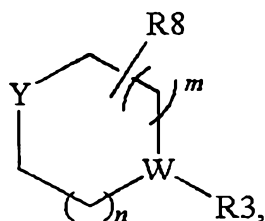
X 為 CR^9 或 N；

R^1 為 (C_{1-8}) -烷基、CN、 $C(O)OR^4$ 或 $CONR^5R^6$ 、5-14 員雜芳基、或 3-14 員雜環烷基；

R^2 為 (C_{1-8}) -烷基、 (C_{3-14}) -環烷基、或 5-14 員雜芳基，且其中 R^2 可經一個或多個 (C_{1-8}) -烷基或 OH 取代；

L 為鍵、 (C_{1-8}) -伸烷基、 $C(O)$ 、或 $C(O)NR^{10}$ ，且其中 L 可經取代或未經取代；

Y 為 H、 R^{11} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、OH，或 Y 為下列基之一部分



其中 Y 為 CR^9 或 N；其中可存在 0-3 個 R^8 ，且 R^8 為 (C_{1-8}) -烷基、酮基、鹵素，或二個或更多個 R^8 可形成橋聯烷基；

W 為 CR^9 、或 N、或 O(當 W 為 O 時， R^3 不存在)；

R^3 為 H、 (C_{1-8}) -烷基、 (C_{1-8}) -烷基 R^{14} 、 (C_{3-14}) -環烷基、 $C(O)(C_{1-8})$ -烷基、 (C_{1-8}) -鹵烷基、 (C_{1-8}) -烷基 OH、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 (C_{1-8}) -氰基烷基、 $C(O)R^{14}$ 、 (C_{0-8}) -烷基 $C(O)(C_{0-8})$ -烷基 $NR^{14}R^{15}$ 、 (C_{0-8}) -烷基 $C(O)OR^{14}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $SO_2(C_{1-8})$ -烷基、 (C_{1-8}) -烷基 (C_{3-14}) -環烷基、 $C(O)(C_{1-8})$ -烷基 (C_{3-14}) -環烷基、 (C_{1-8}) -烷氧基、或 OH，當 R^3 不為 H 時，其可經取代或未經取代。

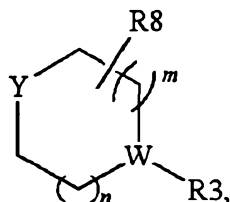
R^9 為 H 或鹵素；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、和 R^{15} 各獨立地選自 H、 (C_{1-8}) -烷基、 (C_{3-14}) -環烷基、3-14 員雜環烷基、 (C_{6-14}) -芳基、5-14 員雜芳基、烷氧基、 $C(O)H$ 、 $C(N)OH$ 、 $C(N)OCH_3$ 、 $C(O)(C_{1-3})$ -烷基、 (C_{1-8}) -烷基 NH_2 、 (C_{1-6}) -烷基 OH，且其中當不為 H 時， R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、和 R^{13} 、 R^{14} 、和 R^{15} 可經取代或未經取代；

m 和 n 獨立地為 0-2；且

其中 L、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、和 R^{13} 、 R^{14} 、和 R^{15} 可經下列之一者或多者取代： (C_{1-8}) -烷基、 (C_{2-8}) -烯基、 (C_{2-8}) -炔基、 (C_{3-14}) -環烷基、5-14 員雜芳基、 (C_{6-14}) -芳基、3-14 員雜環烷基、OH、(O)、CN、烷氧基、鹵素、或 NH_2 。

在一種式(200-I)化合物的實施態樣中，Y 為 H、OH，或 Y 為下列基之一部分



其中 Y 為 N 且 W 為 CR^9 、或 N；以及其中可存在 0-2 個 R^8 ，且 R^8 為 (C_{1-8}) -烷基、酮基，或二個或更多個 R^8 可形成橋聯烷基。在一種式(200-I)化合物的實施態樣中，Y 為 N 且 W 為 N。在一種式(200-I)化合物的實施態樣中，m 為 1 或 2。在另一個實施態樣中，n 為 1 或 2。在一種式(200-I)化合物的實施態樣中，m 為 1 且 n 為 2。在另一個實施態樣中，m 為 2 且 n 為 1。在又一實施態樣中，m 和 n 二者都為 1。

在一種式(200-I)化合物的實施態樣中，式(I)化合物中存在 0-2 個 R^8 。可理解到當零個 R^8 時，H 連接到環狀結構的碳上。

在一種式(200-I)化合物的實施態樣中， R^8 為甲基、乙基、丙基、丁基、酮基，或二個 R^8 可形成橋聯(環烷基)基，例如環丁基、環戊基、或環己基。在一種式(200-I)化合物的實施態樣中， R^8 為甲基。在另一個實施態樣中，不存在 R^8 。

在一種式(200-I)化合物的實施態樣中， R^3 為 H、 (C_{1-8}) -烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、戊基、或己基； (C_{3-14}) -環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、或環己基； $C(O)(C_{1-8})$ -烷基，例如 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_3$ 、或 $C(O)CH_2CH_2CH_3$ ； (C_{1-8}) -烷基 OH，例如

CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CHOHCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_3$ 、或 $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$ ； (C_{1-8}) -氰基烷基，例如
 CH_2CN 、或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ； (C_{0-8}) -烷基 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{0-8})$ -烷基
 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ，例如 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ； (C_{0-8}) -烷基
 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 (C_{1-8}) -烷基 (C_{3-14}) -環烷基、
 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-8})$ -烷基 (C_{3-14}) -環烷基、 (C_{0-8}) -烷氧基、 (C_{1-8}) -烷
 基 R^{14} 、 (C_{1-8}) -鹵烷基、或 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ，其可經下列之 1 者或
 多者取代：OH、CN、F、或 NH_2 ，以及其中 R^{14} 和 R^{15} 各
 獨立地選自：H、 (C_{1-8}) -烷基、 (C_{3-14}) -環烷基、烷氧基、
 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3})$ -烷基、 (C_{1-8}) -烷基 NH_2 、或 (C_{1-6}) -烷基 OH。

在一種式(200-I)化合物的實施態樣中， R^{14} 、和 R^{15} 各
 獨立地選自 H、 (C_{1-8}) -烷基，例如甲基、乙基、丙基、丁
 基、戊基、或己基； (C_{3-14}) -環烷基，例如環丙基、環丁
 基、環戊基、或環己基；3-14 員雜環烷基，例如嗎啉、哌
 啉、或哌啶； (C_{6-14}) -芳基，例如苯基；5-14 員雜芳基，例
 如吡啶、嘧啶、或噁啶；烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、
 或丙氧基； $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{N})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{N})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3})$ -烷
 基，例如 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、或 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；
 (C_{1-8}) -烷基 NH_2 ，例如亞甲基 NH_2 、伸乙基 NH_2 、或伸丙
 基 NH_2 ； (C_{1-6}) -烷基 OH，例如亞甲基 OH、伸乙基 OH、
 或伸丙基 OH；以及當不為 H 時， R^{14} 和 R^{15} 可未經取代
 或經下列之一者或多者取代： (C_{1-8}) -烷基、 (C_{2-8}) -烯基、
 (C_{2-8}) -炔基、 (C_{3-14}) -環烷基、5-14 員雜芳基、 (C_{6-14}) -芳
 基、3-14 員雜環烷基、OH、(O)、CN、烷氧基、鹵素、或

NH₂。

在另一個實施態樣中，本發明包括式(200-I)化合物，其中 R³ 為 H、(C₁₋₈)-烷基，例如甲基、乙基、丙基、或異丙基；或(C₁₋₈)-烷基 OH，例如 CH₂OH、或 CH₂CH₂OH。在另一個實施態樣中，R³ 為 H、異丙基、CH₂OH、或 CH₂CH₂OH。在另一個實施態樣中，R³ 係 H。

在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中，L 為鍵；(C₁₋₈)-伸烷基，例如 -CH₂-、-CH₂CH₂-、或 -CH₂CH₂CH₂-；C(O)NH；或 C(O)。

在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中，R² 為(C₃₋₁₄)-環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。

在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中，R² 為環戊基。

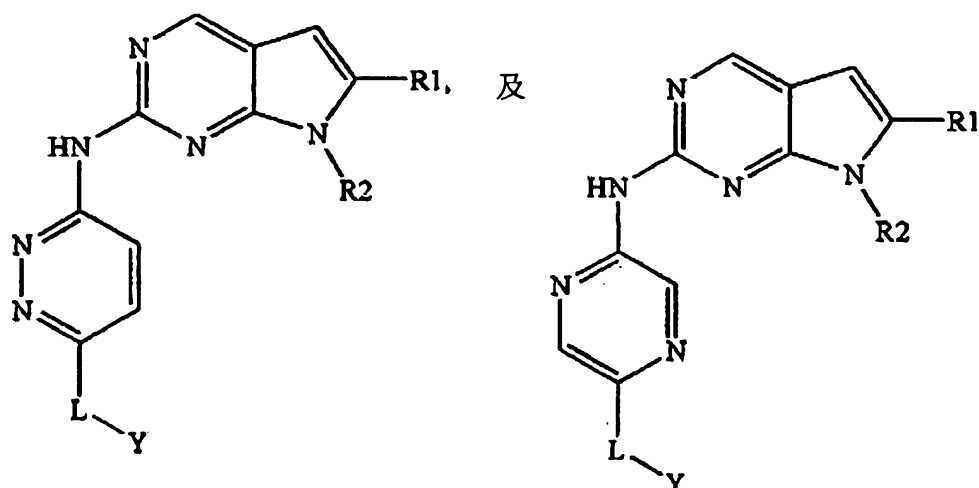
在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中，R¹ 為 CN、C(O)OR⁴、CONR⁵R⁶、或 5-14 員雜芳基。

在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中，R¹ 為 CONR⁵R⁶，且 R⁵ 和 R⁶ 為(C₁₋₈)-烷基。在另一個實施態樣中，R¹ 為 CONR⁵R⁶，其中 R⁵ 和 R⁶ 為甲基。在另一個實施態樣中，R¹ 係 CN。

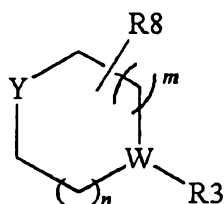
在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中，X 為 CR⁹，且 R⁹ 為 H 或鹵素，例如 Cl、F、Br、或 I。

在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中，X 之一者為 N 且 X 之另一者為 CR⁹。

在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中，例如：

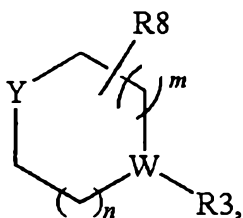


在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中，X 為 CR^9 且 Y 為



其中 m 和 n 為 1，且 Y 和 W 為 N。

在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中，L 為鍵、 (C_{1-8}) -伸烷基、或 $C(O)NH$ 、或 $C(O)$ ；且 Y 為 H、OH，或 Y 為下列基之一部分



其中 Y 為 N 且 W 為 CR^9 、或 N；其中可存在 0-2 個 R^8 ，且 R^8 為 (C_{1-8}) -烷基、酮基，或二個或更多個 R^8 連結可形成橋聯烷基，以及 R^3 為 H、 (C_{1-8}) -烷基、 (C_{1-3}) -烷基 R^{14} 、 (C_{1-8}) -鹵烷基、 $C(O)(C_{1-8})$ - 烷基、 (C_{0-8}) -烷基 OH、

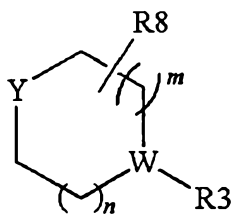
$C(O)R^{14}$ 、或 (C_{0-8}) -烷基 $C(O)(C_{0-8})$ -烷基 $NR^{14}R^{15}$ 、 (C_{0-8}) -
 烷基 $C(O)OR^{14}$ 、或 $NR^{14}R^{15}$ ；且 R^{14} 和 R^{15} 各獨立地選
 自：H、 (C_{1-8}) -烷基、 (C_{3-14}) -環烷基、烷氧基、
 $C(O)(C_{1-3})$ -烷基、 (C_{1-8}) -烷基 NH_2 、 (C_{1-6}) -烷基 OH。

在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中， R^3 為 H、
 (C_{1-8}) -烷基、 (C_{3-14}) -環烷基、 $C(O)(C_{1-8})$ - 烷基、 (C_{0-8}) -烷
 基 OH、 (C_{1-8}) -氰基烷基、 (C_{0-8}) -烷基 $C(O)(C_{0-8})$ -烷基
 $NR^{14}R^{15}$ 、 (C_{0-8}) -烷基 $C(O)OR^{14}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 (C_{1-8}) -烷基(
 $C_{3-14})$ -環烷基、 $C(O)(C_{1-8})$ -烷基 (C_{3-14}) -環烷基、 (C_{0-8}) -烷
 氧基，其可經下列之一者或多者取代：OH、CN、F、或
 NH_2 。

在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中， R^3 為 H 或
 (C_{1-8}) -烷基。

在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中， R^1 為
 $C(O)OR^4$ 、 $CONR^5R^6$ 、或 5-14 員雜芳基。

在一種式(200-I)化合物的實施態樣中，Y 為



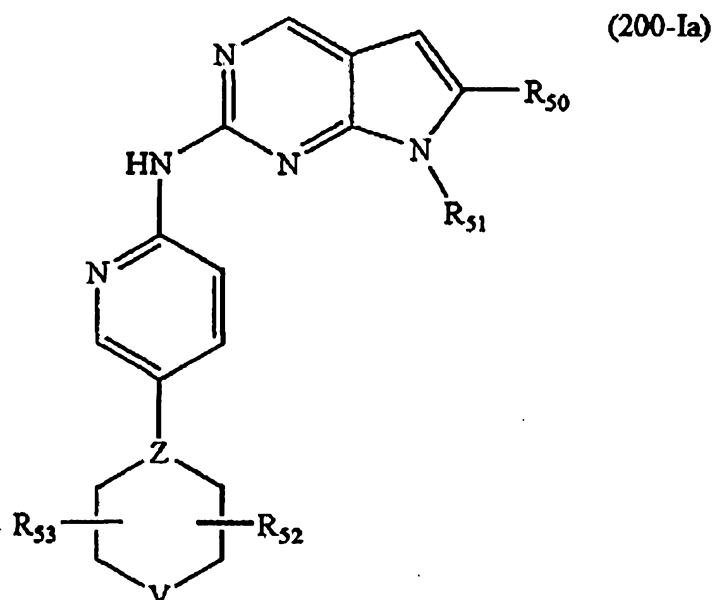
其中 m 和 n 為 1 或 2，且 Y 和 W 為 N。

在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中，L 為鍵。

在另一個式(200-I)化合物的實施態樣中，L 為鍵，Y
 不為 H。

在另一個實施態樣中，式(200-I)化合物具有式(200-

Ia)之結構：



及其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^{51} 為 (C_{3-14}) -環烷基，其可未經取代或經 (C_{1-3}) -烷基、或 OH 取代；

Z 為 CH 或 N；以及

V 為 NR^{56} 或 CHR^{57} ；

R^{54} 和 R^{55} 各獨立地為氫、 (C_{1-3}) -烷基，

R^{52} 、 R^{53} 、 R^{56} 、和 R^{57} 獨立地為 H、 (C_{1-8}) -烷基、 (C_{3-14}) -環烷基、 (C_{1-8}) -鹵烷基、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $C(O)OR^{60}$ 、 $C(O)(C_{1-8})$ -烷基、 (C_{0-8}) -烷基 $C(O)(C_{0-8})$ -烷基- $NR^{61}R^{62}$ 、 (C_{1-8}) -烷氧基、 (C_{1-8}) -烷基 OR^{63} 、 $C(O)$ -5-14 雜環烷基、 (C_{3-14}) -環烷基，其之各者當不為 H 時，可經 (C_{1-8}) -烷基、OH、或 CN 之一者或多者取代；

R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{61} 、 R^{62} 、和 R^{63} 為 H 或 (C_{1-8}) -烷基。

R^{50} 為 $CONR^{53}R^{55}$ 、或 CN，且 R^{54} 和 R^{55} 為 H、甲

基、或乙基。在另一個實施態樣中， R^{54} 和 R^{55} 兩者皆為甲基。

在一種式(200-Ia)化合物的實施態樣中， R^{51} 為環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。在一種式(200-Ia)化合物的實施態樣中， R^{51} 為環戊基。

在一種式(200-Ia)化合物的實施態樣中，Z 為 N。在一種式(200-Ia)化合物的實施態樣中，V 為 NR^{56} 。在一種式(200-Ia)化合物的實施態樣中，V 為 NR^{56} ，且 R^{56} 為 H、甲基、乙基、丙基，其可經 OH 取代。在一種式(200-Ia)化合物的實施態樣中， R^{56} 為異丙基。在一種式(200-Ia)化合物的實施態樣中， R^{56} 為 H。在又另一個實施態樣中， R^{56} 為 $-CH_2CH_2OH$ 。

[0749] 在一些實施態樣中，式(200-I)化合物係選自下列所組成群組：

7-環戊基-2-[5-(3-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-甲腈；

7-環戊基-2-{5-[4-(2-氟-乙基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-(4-二甲基胺基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-6'-基胺基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

2-[5-(4-胺甲醯基甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-7-環戊基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

2-{5-[4-(2-胺基-乙醯基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-

7-環戊基-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

2-[5-(3-胺基-吡咯啉-1-基)-吡啶-2-基胺基]-7-環戊基-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-{5-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[4-(2-羥基乙基)-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-5'-基胺基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[5-((R)-3-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[5-((S)-3-甲基哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[5-(3-甲基哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-{5-[4-(3-羥基丙基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-{5-[4-(吡咯啉-1-羰基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-{5-[4-(2-羥基-乙基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-{5-[4-((S)-2,3-二羥基丙基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-(5-{4-[2-(2-羥基乙氧基)-乙基]-哌啶-1-基}-吡啶-2-基胺基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基

醯胺；

7-環戊基-2- $\{5-[4-(2-羥基-1-甲基乙基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基\}$ -7H-吡咯並 $[2,3-d]$ 嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2- $\{6-[4-(2-羥基乙基)-哌啶-1-基]-嗒啶-3-基胺基\}$ -7H-吡咯並 $[2,3-d]$ 嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2- $\{5-[4-(2,3-二羥基丙基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基\}$ -7H-吡咯並 $[2,3-d]$ 嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2- $\{5-L4-((R)-2,3-二羥基丙基)-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基\}$ -7H-吡咯並 $[2,3-d]$ 嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-(4-二甲基胺基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-6'-基胺基)-7H-吡咯並 $[2,3-d]$ 嘧啶-6-甲脞；

7-環戊基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-5'-基胺基)-7H-吡咯並 $[2,3-d]$ 嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[5-(哌啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-7H-吡咯並 $[2,3d]$ 嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[5-(4-二甲基胺基哌啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-7H-吡咯並 $[2,3d]$ 嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-(1',2',3',4',5',6'-六氫-[3,4']聯吡啶基-6-基胺基)-7H-吡咯並 $[2,3d]$ 嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[5-((S)-3-甲基哌啶-1-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-7H 吡咯並 $[2,3d]$ 嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2- $\{5-[4-((S)-2-羥基丙基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基\}$ -7H-吡咯並 $[2,3-d]$ 嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2- $\{5-[4-((R)-2-羥基丙基)-哌啶-1-基]-吡啶-$

2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸甲基醯胺；

7-環戊基-2-[5-(4-異丙基-哌啶-1-基)]-吡啶-2-基胺基]-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[5-(4-異丙基-哌啶-1-羰基)]-吡啶-2-基胺基]-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-{5-[4-(4-甲基-戊基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[6-(4-異丙基-哌啶-1-基)-嗒啶-3-基胺基]-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-{5-[4-(2-羥基-2-甲基丙基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[5-(3,3-二甲基-哌啶-1-基)]-吡啶-2-基胺基]-7H-吡咯並^L[2,3-d]^J嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[5-(3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基甲基)-吡啶-2-基胺基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[5-(4-乙基-哌啶-1-基)]-吡啶-2-基胺基]-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[5-(4-環戊基-哌啶-1-基)]-吡啶-2-基胺基]-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-(1'-異丙基-1',2',3',4',5',6'-六氫-[3,4']聯吡啶基-6-基胺基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-{5-[(R)-4-(2-羥基乙基)-3-甲基-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-{5-[(S)-4-(2-羥基乙基)-3-甲基-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-{5-[4-(2-羥基乙基)-哌啶-1-基甲基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-{5-[4-(2-二甲基胺基乙醯基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-{5-[4-(2-乙基-丁基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

2-{5-[4-(2-環己基-乙醯基)哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7-環戊基-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-{5-[4-(3-環戊基-丙醯基)-哌啶-1-基]-吡啶-2-基胺基}-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2-[5-(4-異丁基哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-7H-吡咯並[2,3d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

{4-[6-(7-環戊基-6-二甲基胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-乙酸甲酯；

7-環戊基-2- $\{5-[4-(2\text{-異丙氧基乙基})\text{-哌啶-1-基}]\text{-吡啶-2-基胺基}\}$ -7H吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

$\{4-[6-(7\text{-環戊基-6-二甲基胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基})\text{吡啶-3-基}]\text{-哌啶-1-基}\}$ -乙酸乙酯；

4-(6- $\{7\text{-環戊基-6-}[(2\text{-羥基-乙基})\text{甲基-胺甲醯基}]\text{-7H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基}\}$ -吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯、

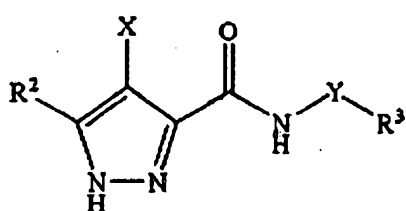
7-環戊基-2- $\{5-[4-(2\text{-甲基-丁基})\text{-哌啶-1-基}]\text{-吡啶-2-基胺基}\}$ -7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺；

7-環戊基-2- $[1'-(2\text{-羥基-乙基})\text{-}1',2',3',4',5',6'\text{-六氫-[3,4']聯吡啶基-6-基胺基}]\text{-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺}$ ；

$\{4-[6-(7\text{-環戊基-6-二甲基胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基})\text{吡啶-3-基}]\text{-哌啶-1-基}\}$ -乙酸；以及

2- $\{4-[6-(7\text{-環戊基-6-二甲基胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-2-基胺基})\text{吡啶-3-基}]\text{-哌啶-1-基}\}$ -丙酸；或其醫藥上可接受之鹽。

[0750] 在一些範例性實施態樣中，適合用於本發明的組成物和方法之 CDK4/6 抑制劑包括具式(300-I)之化合物：



式 (300-I)

或其鹽或互變異構物或 N-氧化物或溶劑合物；其中

X 為基團 R^1-A-NR^4 -或 5 或 6 員碳環狀或雜環狀環；

A 為鍵、 SO_2 、 $C=O$ 、 $NR^9(C=O)$ 或 $O(C=O)$ ，其中 R^9 為氫、或視需要經羥基或 (C_{1-4}) -烷氧基取代之 (C_{1-4}) -烴基；

Y 為鍵或長度為 1、2 或 3 個碳原子之伸烷基鏈；

R^1 為氫；具有從 3 至 12 個環成員之碳環狀或雜環狀基；或

視需要經一個或多個選自下列之取代基取代之 (C_{1-8}) -烴基：鹵素、羥基、 (C_{1-4}) -烴基氧基、胺基、單或二- (C_{1-4}) -烴基胺基、及具有從 3 至 12 個環成員之碳環狀或雜環狀基，且其中該烴基之碳原子的 1 或 2 者可視需要經選自 O、S、NH、SO、 SO_2 之原子或基替代；

R^2 為氫；鹵素； (C_{1-4}) -烷氧基(例如甲氧基)；或視需要經鹵素、羥基或 (C_{1-4}) -烷氧基取代之 (C_{1-4}) -烴基；

R^3 係選自氫及具有從 3 至 12 個環成員之碳環狀及雜環狀基；以及

R^4 為氫或視需要經鹵素、羥基或 (C_{1-4}) -烷氧基取代之 (C_{1-4}) -烴基。

[0751] 在一些具有式(300-I)之化合物的較佳實施態樣中，A 為 $C=O$ ， R^4 為氫，且 Y 為鍵。

[0752] 在一些具有式(300-I)之化合物的較佳實施態樣中， R^2 為氫或甲基。

[0753] 在一些具有式(300-I)之化合物的較佳實施態樣中， R^1 為具有從 3 至 12 個環成員之碳環狀或雜環狀

基。

[0754] 在一些具有式(300-I)之化合物的較佳實施態樣中，該碳環狀或雜環狀基係經一個或多個取代基 R^{10} 或 R^{10a} 取代；其中：

R^{10} 係選自鹵素、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、胺基、單或二-(C_{1-4})-烴基胺基、具有從 3 至 12 個環成員之碳環狀及雜環狀基；

基團 R^a-R^b ，其中 R^a 為鍵、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c 或 NR^cSO_2 ；以及

R^b 係選自氫、具有從 3 至 12 個環成員之碳環狀及雜環狀基、及視需要經一個或多個選自下列之取代基取代之(C_{1-8})-烴基：羥基、酮基、鹵素、氰基、硝基、羧基、胺基、單或二-(C_{1-4})-烴基胺基、具有從 3 至 12 個環成員之碳環狀及雜環狀基，且其中該(C_{1-8})-烴基之一個或多個碳原子可視需要經 O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 或 $X^1C(X^2)X^1$ 替代；

R^c 係選自氫及(C_{1-4})-烴基；以及

X^1 為 O、S 或 NR^c ，以及 X^2 為 =O、=S 或 = NR^c ；以及

R^{10a} 係選自鹵素、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、基團 R^a-R^b ，其中 R^a 為鍵、O、CO、 $X^3C(X^4)$ 、 $C(X^4)X^3$ 、 $X^3C(X^4)X^3$ 、S、SO、或 SO_2 ，且 R^b 係選自氫及視需要經一個或多個選自下列之取代基取代之(C_{1-8})-烴基：羥基、酮基、鹵素、氰基、硝基、羧基及具有從 3 至

6 個環成員之單環狀非芳族碳環狀或雜環狀基，其中該 (C₁₋₈)-烴基之一個或多個碳原子可視需要經 O、S、SO、SO₂、X³C(X⁴)、C(X⁴)X³、或 X³C(X⁴)X³ 替代；X³ 為 O 或 S；且 X⁴ 為 =O 或 =S。

[0755] 在一些具有式(300-I)之化合物的較佳實施態樣中，R¹ 為具有位在 2-、3-、4-、5-或 6-位置之環周圍的 1、2 或 3 個取代基之苯基環。

[0756] 在一些具有式(300-I)之化合物的較佳實施態樣中，該苯基係 2-單取代、3-單取代、2,6-二取代、2,3-二取代、2,4-二取代、2,5-二取代、2,3,6-三取代或 2,4,6-三取代。

[0757] 在一些具有式(300-I)之化合物的較佳實施態樣中，該苯基係於 2-位置經單取代，或於 2-及 3-位置經二取代，或於 2-及 6-位置經二取代，該取代基係選自氟、氯及 R^a-R^b，其中 R^a 為 O 且 R^b 為 (C₁₋₄)-烷基。

[0758] 在一些具有式(300-I)之化合物的較佳實施態樣中，該苯基係於 2-位置經選自氟、氯及視需要經一個或多個氟原子取代之 (C₁₋₄)-烷氧基之取代基單取代；或於 2-及 5-位置，或於 2-及 6-位置經選自氟、氯及甲氧基之取代基二取代。

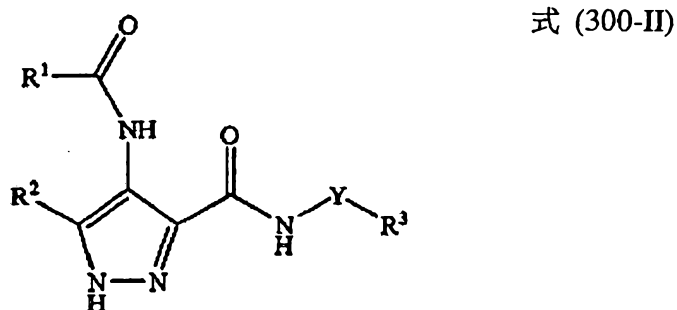
[0759] 在一些具有式(300-I)之化合物的較佳實施態樣中，R³ 係選自具有從 3 至 6 個環成員之單環狀碳環狀及雜環狀基。

[0760] 在一些具有式(300-I)之化合物的較佳實施態

樣中， R^3 係碳環狀或雜環狀基，該碳環狀及/或雜環狀基係經 1、2 或 3 個選自下列之取代基取代：鹵素；視需要經一個或選自下列之取代基取代之 (C_{1-4}) -烷氧基：鹵素、羥基、 (C_{1-2}) -烷氧基及含有 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子之五及六員飽和雜環狀環，該雜環狀環視需要進一步經一個或多個 (C_{1-4}) -基取代，以及其中，當存在 S 時，可呈 S、SO 或 SO_2 存在；視需要經一個或選自下列之取代基取代之 (C_{1-4}) -烷基：鹵素、羥基、 (C_{1-4}) -烷氧基、胺基、 (C_{1-4}) -烷基磺醯基胺基、3 至 6 員環烷基、苯基(視需要經一個或多個選自鹵素、甲基、甲氧基及胺基之取代基取代)及含有 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子之五及六員飽和雜環狀環，該雜環狀環視需要進一步經一個或多個 (C_{1-4}) -基取代，以及其中，當存在 S 時，可呈 S、SO 或 SO_2 存在；羥基；胺基、單- (C_{1-4}) -烷基胺基、二- (C_{1-4}) -烷基胺基、苯甲基氧基羰基胺基、及 (C_{1-4}) -烷氧基羰基胺基；羧基及 (C_{1-4}) -烷氧基羰基； (C_{1-4}) -烷基胺基磺醯基及 (C_{1-4}) -烷基磺醯基胺基； (C_{1-4}) -烷基磺醯基；基團 O-Het^s 或 N-H-Het^s，其中 Het^s 為含有 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子之五或六員飽和雜環狀環，該雜環狀環視需要進一步經一個或多個 (C_{1-4}) -基取代，以及其中，當存在 S 時，可呈 S、SO 或 SO_2 存在；含有 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子之五及六員飽和雜環狀環，該雜環狀環視需要進一步經一個或多個 (C_{1-4}) -基取代，以及其中，當存在 S 時，可呈 S、SO 或 SO_2 存在；酮基；及含有最高二個氮環成

員且視需要經一個或選自鹵素、甲基及甲氧基之取代基取代之六員芳基及雜芳基環。

[0761] 在一些較佳實施態樣中，式(300-I)化合物具有式(300-II)之結構：



其中 R¹、R²、R³ 和 Y 係如用於式(300-I)化合物者定義。

[0762] 在一些式(300-II)化合物的較佳實施態樣中，R¹ 為視需要經一個或多個選自下列之取代基取代之苯基：氟；氯、羥基、(C₁₋₃)-烷基氧基、及(C₁₋₃)-烷基，其中該(C₁₋₃)-烷基視需要經一個或多個選自下列之取代基取代：羥基、氟、(C₁₋₂)-烷氧基、胺基、單和二-(C₁₋₄)-烷基胺基、具有 3 至 7 個環成員之飽和碳環狀基或具有 5 或 6 個環成員且含有最高 2 個選自 O、S 及 N 之雜原子之飽和雜環狀基。

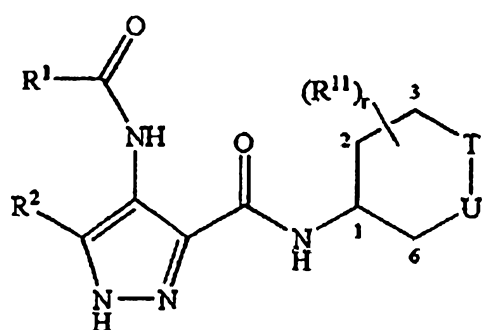
[0763] 在一些式(300-II)化合物的較佳實施態樣中，R¹ 為未經取代之苯基或為 2-單取代、3-單取代、2,3-二取代、2,5-二取代或 2,6-二取代之苯基或 2,3-二氫-苯并[1,4]二嘓啞，其中該取代基係選自鹵素；羥基；(C₁₋₃)-烷氧基；及(C₁₋₃)-烷基，其中該(C₁₋₃)-烷基視需要經下列者取代：羥基、氟、(C₁₋₂)-烷氧基、胺基、單和二-(C₁₋₄)-烷基

胺基、或具有 3 至 6 個環成員之飽和碳環狀基及/或具有 5 或 6 個環成員且含有 1 或 2 個選自 N 及 O 之雜原子之飽和雜環狀基。

[0764] 在一些式(300-II)化合物的較佳實施態樣中， R^1 係選自未經取代之苯基、2-氟苯基、2-羥基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基、2-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)-苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、2,6-二氟苯基、2-氟-6-羥基苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟-5-甲氧基苯基、2-氯-6-甲氧基苯基、2-氟-6-甲氧基苯基、2,6-二氯苯基及 2-氯-6-氟苯基；以及視需要進一步選自 5-氟-2-甲氧基苯基；或

(d) R^1 係選自 2,6-二氟苯基、2-氟-6-甲氧基苯基、2,6-二氯苯基及 2-氯-6-氟苯基。

[0765] 在一些實施態樣中，式(300-I)化合物具有式(300-IV)之結構：



式 (300-IV)

或其鹽或互變異構物或 N-氧化物或溶劑合物；其中

R^1 和 R^2 係如用於式(300-I)化合物者定義；

視需要之第二鍵可存在於碳原子編號 1 和 2 間；

U 和 T 之一者係選自 CH_2 、 CHR^{13} 、 $CR^{11}R^{13}$ 、 NR^{14} 、

$N(O)R^{15}$ 、 O 及 $S(O)_t$ ；以及 U 和 T 之另一者係選自 NR^{14} 、 O 、 CH_2 、 CHR^{11} 、 $C(R^{11})_2$ 、及 $C=O$ ； r 為 0、1、2、3 或 4； t 為 0、1 或 2；

R^{11} 係選自氫、鹵素、 (C_{1-3}) -烷基及 (C_{1-3}) -烷氧基；

R^{13} 係選自氫、 NHR^{14} 、 NOH 、 NOR^{14} 及 R^a-R^b ；

R^{14} 係選自氫及 R^d-R^b ；

R^a 為鍵、 O 、 CO 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c 或 NR^cSO_2 ；

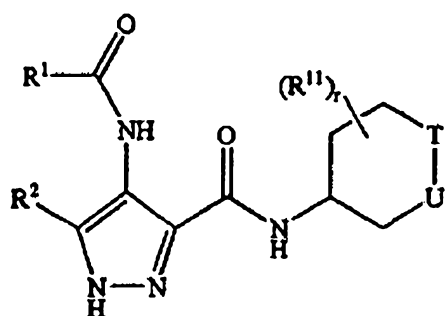
R^b 係選自氫、具有從 3 至 12 個環成員之碳環狀及雜環狀基、及視需要經一個或多個選自下列之取代基取代之 (C_{1-8}) -烴基：羥基、酮基、鹵素、氰基、硝基、羧基、胺基、單或二- (C_{1-4}) -烴基胺基、具有從 3 至 12 個環成員之碳環狀及雜環狀基，且其中該 (C_{1-8}) -烴基之一個或多個碳原子可視需要經 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 或 $X^1C(X^2)X^1$ 替代；

R^c 係選自氫及 (C_{1-4}) -烴基；

R^d 係選自鍵、 CO 、 $C(X^2)X^1$ 、 SO_2 及 SO_2NR^c ；以及

R^{15} 係選自視需要經下列者取代之 (C_{1-4}) -飽和烴基：羥基、 (C_{1-2}) -烷氧基、鹵素或單環狀 5 或 6 員碳環狀或雜環狀基，其先決條件為 U 和 T 不能同時為 O 。

[0766] 在一些較佳實施態樣中，式(300-IV)化合物具有式(300-IVa)之結構：



式 (300-IVa)

或其鹽或互變異構物或 N-氧化物或溶劑合物；其中

U 和 T 之一者係選自 CH₂、CHR¹³、CR¹¹R¹³、NR¹⁴、N(O)R¹⁵、O 及 S(O)_t；以及 U 和 T 之另一者係選自 CH₂、CHR¹¹、C(R¹¹)₂、及 C=O；r 為 0、1 或 2；t 為 0、1 或 2；

R¹¹ 係選自氫及 (C₁₋₃)-烷基；

R¹³ 係選自氫及 R^a-R^b；

R¹⁴ 係選自氫及 R^d-R^b；

R^d 係選自鍵、CO、C(X²)X¹、SO₂ 及 SO₂NR^c；

R¹⁵ 係選自視需要經下列者取代之 (C₁₋₄)-飽和烴基：
 羟基、(C₁₋₂)-烷氧基、鹵素或單環狀 5 或 6 員碳環狀或雜環狀基。

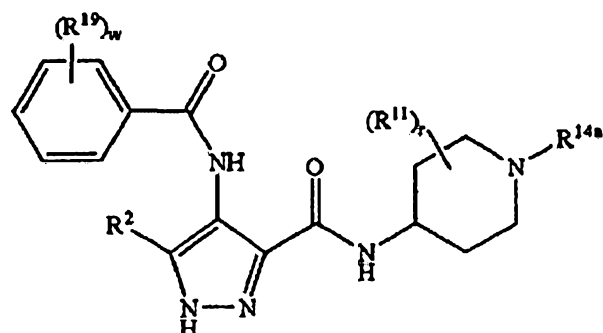
[0767] 在一些式 (300-IVa) 之化合物的較佳實施態樣中，T 係選自 CH₂、CHR¹³、CH¹¹R¹³、N¹⁴、N(O)R¹⁵、O 及 S(O)，以及 U 係選自 CH₂、CHR¹¹、C(R¹¹)₂、及 C=O；以及 R¹¹ 係選自氫和甲基。

[0768] 在一些式 (300-IVa) 之化合物的較佳實施態樣中，R¹⁴ 係選自氫和 R^d-R^b，其中 R^b 係選自氫；具有從 3 至 7 個環成員之單環狀碳環狀及雜環狀基；及視需要經一

個或多個選自下列之取代基取代之(C₁₋₄)-烴基：烴基、酮基、鹵素、胺基、單或二-(C₁₋₄)-烴基胺基、及具有從 3 至 7 個環成員之單環狀碳環狀及雜環狀基，且其中該(C₁₋₄)-烴基之一個或多個碳原子可視需要經 O、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹ 替代；R^c 係選自氫和(C₁₋₄)-烴基；以及 X¹ 為 O、S 或 NR^c，而 X² 為=O、=S 或=NR^c。

[0769] 在一些式(300-IVa)之化合物的較佳實施態樣中，R¹⁴ 係選自氫、視需要經氟或五或六員之飽和雜環狀基取代之(C₁₋₄)-烷基、環丙基甲基、經取代或未經取代之吡啶基-(C₁₋₂)-烷基、經取代或未經取代之苯基-(C₁₋₂)-烷基、(C₁₋₄)-烷氧基羰基、經取代或未經取代之苯基-(C₁₋₂)-烷氧基羰基、經取代或未經取代之 5 和 6 員雜芳基、(C₁₋₂)-烷氧基-(C₁₋₂)-烷基及(C₁₋₄)-烷基磺醯基。

[0770] 在一些較佳實施態樣中，式(300-IVa)化合物具有式(300-Va)之結構：



或其鹽或互變異構物或 N-氧化物或溶劑合物；其中

R^{14a} 係選自氫、視需要經氟取代之(C₁₋₄)-烷基、環丙基甲基、苯基-(C₁₋₂)-烷基、(C₁₋₄)-烷氧基羰基、苯基-(C₁₋₂)-烷氧基羰基、(C₁₋₂)-烷氧基-(C₁₋₂)-烷基、及(C₁₋₄)-

烷基磺醯基，其中當存在該苯基部分，該苯基部分係視需要經一個至三個選自下列之取代基取代：氟、氯、視需要經氟或(C₁₋₂)-烷氧基取代之(C₁₋₄)-烷氧基、及視需要經氟或(C₁₋₂)-烷氧基取代之(C₁₋₄)-烷基；

W 為 0、1、2 或 3；

R² 為氫或甲基；

R¹¹ 和 r 係如申請專利範圍 16 項定義；以及

R¹⁹ 係選自氟；氯；視需要經氟或(C₁₋₂)-烷氧基取代之(C₁₋₄)-烷氧基；及視需要經氟或(C₁₋₂)-烷氧基取代之(C₁₋₄)-烷基。

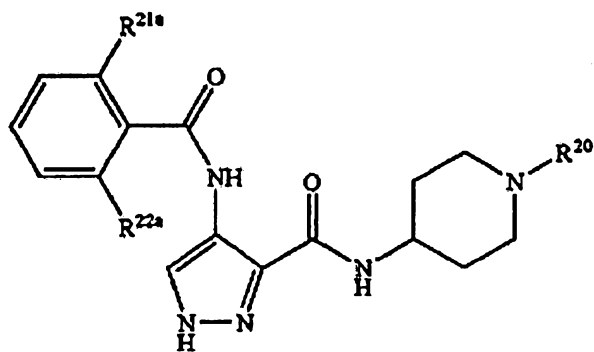
[0771] 在一些具有式(300-IVa)之化合物的較佳實施態樣中，w 為 0 或 w 為 1、2 或 3 以及該苯基環係 2-單取代、3-單取代、2,6-二取代、2,3-二取代、2,4-二取代 2,5-二取代、2,3,6-三取代或 2,4,6-三取代，以及 R¹¹ 為氫。

[0772] 在一些式(300-Va)之化合物的較佳實施態樣中，該苯基環係於 2-及 6-位置經選自氟、氯及甲氧基之取代基二取代。

[0773] 在一些式(300-Va)之化合物的較佳實施態樣中，R^{14a} 為氫或甲基。

[0774] 在一些較佳實施態樣中，式(300-Va)化合物具有式(300-VIb)之結構：

式 (300-Va)



或其鹽或互變異構物或 N-氧化物或溶劑合物；

其中 R^{20} 係選自氫及甲基；

R^{21a} 係選自氟和氯；以及

R^{22a} 係選自氟、氯和甲氧基。

[0775] 在一些實施態樣中，式(300-VIb)化合物係選自下列所組成群組：

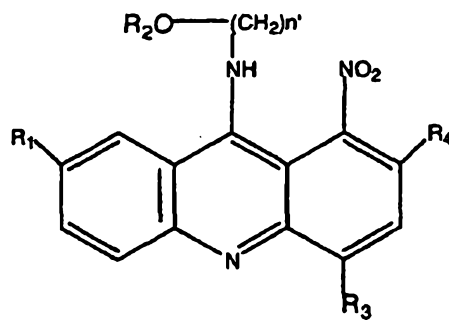
4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-1H-吡啶-3-羧酸 哌啶-4-基醯胺；

4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-1H-吡啶-3-羧酸 (1-甲基-哌啶-4-基)醯胺；

4-(2,6-二氯-苯甲醯基胺基)-1H-吡啶-3-羧酸 哌啶-4-基醯胺；以及

4-(2-氟-6-甲氧基-苯甲醯基胺基)-1H-吡啶-3-羧酸 哌啶-4-基醯胺。

[0776] 在一些範例性實施態樣中，適合用於本發明的組成物和方法之 CDK4/6 抑制劑包括具式(400-I)之化合物：



其中 n' 為 2-4；以及其中

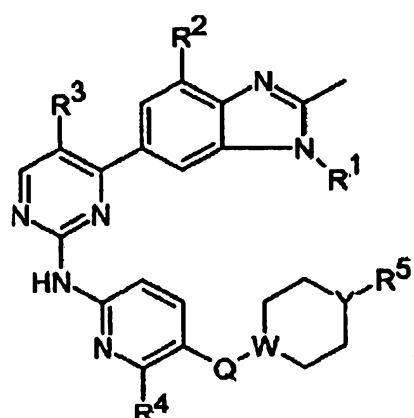
當 R_1 為 H 時， R_2 為 H 或 $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ，其中 $n=1-8$ ， R_3 為 H、 $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ，其中 $n=0-1$ 或 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ，其中 $n=0-1$ ，以及 R_4 為 H、 $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、或 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ，其中 $n=0-1$ ；其中當 R 為 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ，其中 $n=0-1$ ，以及 R_2 為 H 時， R_3 和 R_4 為 H 以及其中當 R_1 為 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ，其中 $n=0-1$ 以及 R_2 為 $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ，其中 $n=1-8$ 時 R_3 為 H、 $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ，其中 $n=0-1$ 或 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ，其中 $n=0-1$ ，以及 R_4 為 H、 $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、或 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ，其中 $n=0-1$ ，或其鹽。

[0777] 在一些較佳實施態樣中，式(400-I)化合物係選自下列所組成群組

- 9-(2-羥基乙基胺基)-4-甲基-1-硝基吡啶、
- 9-(2-羥基乙基胺基)-7-甲氧基-1-硝基吡啶、
- 9-(2-羥基乙基胺基)-7-甲氧基-4-甲基-1-硝基吡啶、
- 9-(2-乙醯氧基乙基胺基)-1-硝基吡啶、
- 9-(2-丙醯氧基乙基胺基)-1-硝基吡啶、
- 9-(3-羥基丙基胺基)-7-甲氧基-1-硝基吡啶、

9-(3-羥基丙基胺基)-4-甲基-1-硝基吡啶、
 9-(2'-乙醯氧基乙基胺基)-4-甲基-1-硝基吡啶、
 9-(2-丙醯氧基乙基胺基)-4-甲基-1-硝基吡啶、
 9-(3'-乙醯氧基丙基胺基)-4-甲基-1-硝基吡啶、
 9-(2'-丙醯氧基丙基胺基)-4-甲基-1-硝基吡啶、
 9-(2'-羥基乙基胺基)-4-甲氧基-1-硝基吡啶、
 9-(3'-羥基丙基胺基)-4-甲氧基-1-硝基吡啶、
 9-(4-羥基丁基胺基)-4-甲氧基-1-硝基吡啶、
 9-(4-羥基丁基胺基)-7-甲氧基-1-硝基吡啶及
 9-(2-乙醯氧基乙基胺基)-7-甲氧基-4-甲基-1-硝基吡啶。

[0778] 在一些實施態樣中，適合用於本文所述的組成物和方法之範例性 CDK4/6 抑制劑包括式 (500-I) 化合物：



式 (500-I)

其中，

R¹ 為 (C₃₋₅)-烷基、(C₃₋₅)-環烷基或環丙基-甲基；R² 和 R³ 為 H 或氟，其中 R² 或 R³ 之至少一者為氟；

R⁴ 為 H 或 CH₃；

R^5 為 (C_{1-6}) -烷基或 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 和 R^7 為 (C_{1-3}) -烷基； Q 為 CH_2 ； O 、 S 或直接鍵；以及

W 和 Y 為 C 或 N ，其中 W 或 Y 之至少一者為 N 以及其中當 Q 為 O 或 S 時， W 為 C ；或其醫藥上可接受之鹽。

[0779] 在一些式(500-I)之化合物。或其醫藥上可接受之鹽的較佳實施態樣中， R^1 為異丙基、環丙基、環戊基、或環丙基-甲基。

[0780] 在一些式(500-I-I)化合物的較佳實施態樣中， R^1 為異丙基。

在一些式(500-I)之化合物。或其醫藥上可接受之鹽的較佳實施態樣中， R^2 和 R^3 各為氟。

[0781] 在一些式(500-I)之化合物。或其醫藥上可接受之鹽的較佳實施態樣中， R^4 為 H 。

在一些式(500-I)之化合物。或其醫藥上可接受之鹽的較佳實施態樣中， R^5 為 (C_{1-3}) -烷基。

[0782] 在一些式(500-I)之化合物。或其醫藥上可接受之鹽的較佳實施態樣中， R^5 為 $-NR^6R^7$ 且 R^6 和 R^7 各為乙基。

在一些式(500-I)之化合物。或其醫藥上可接受之鹽的較佳實施態樣中， Q 為 CH_2 或直接鍵。

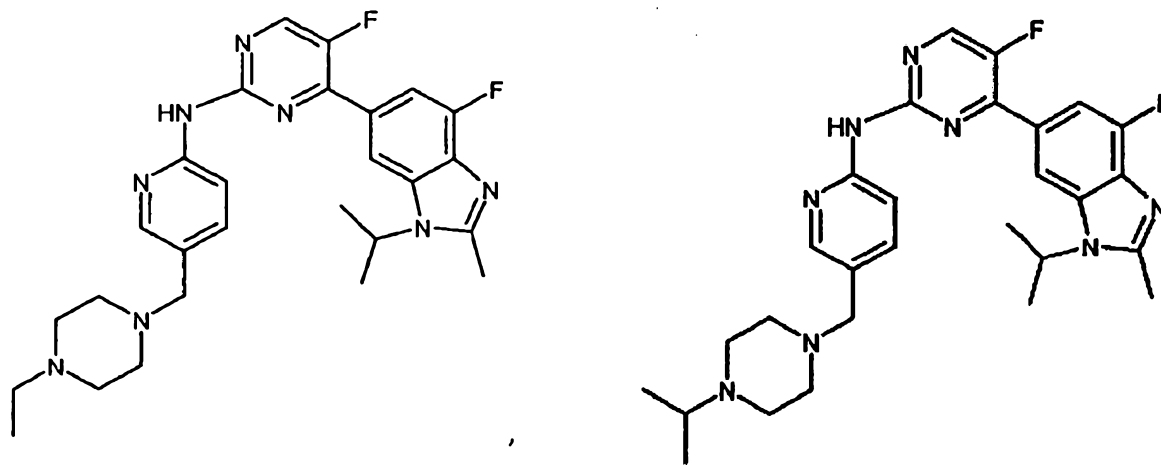
[0783] 在一些式(500-I)之化合物。或其醫藥上可接受之鹽的較佳實施態樣中， Q 為 CH_2 。

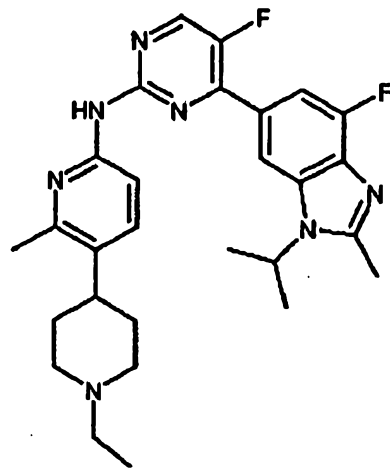
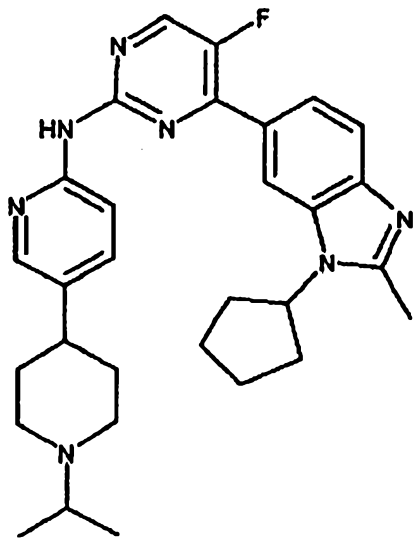
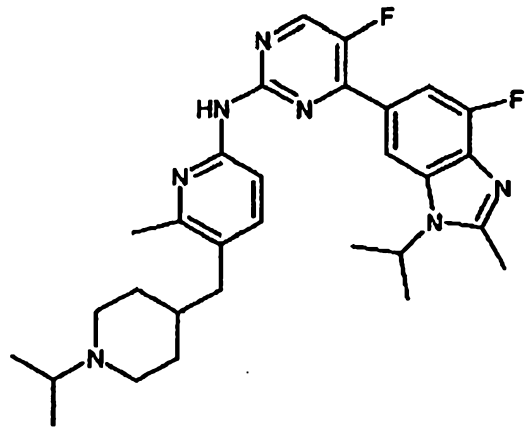
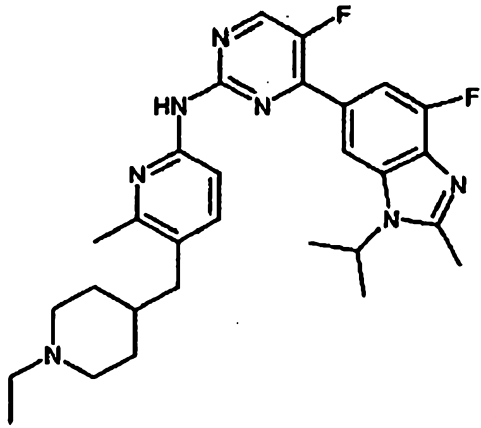
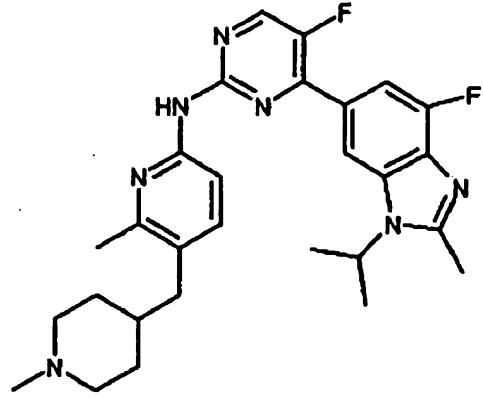
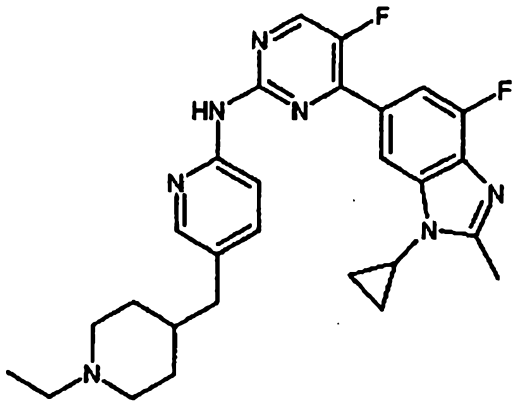
[0784] 在一些式(500-I)之化合物。或其醫藥上可接

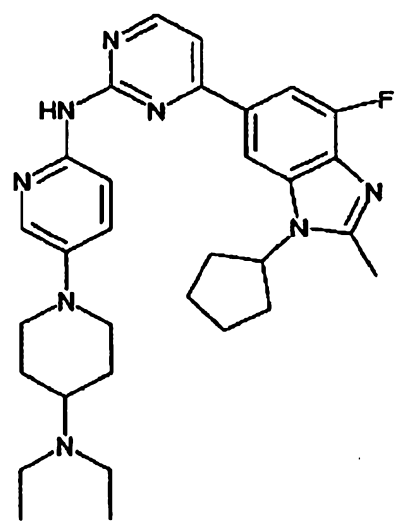
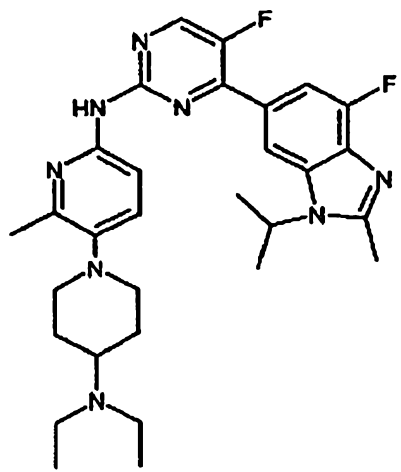
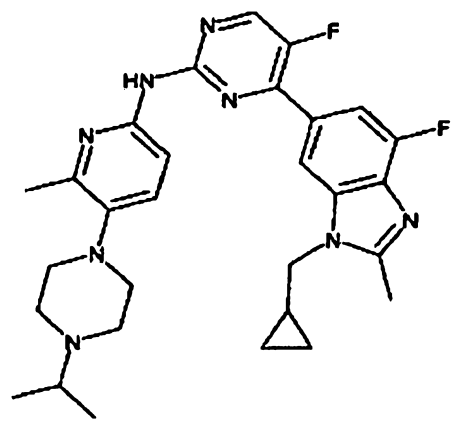
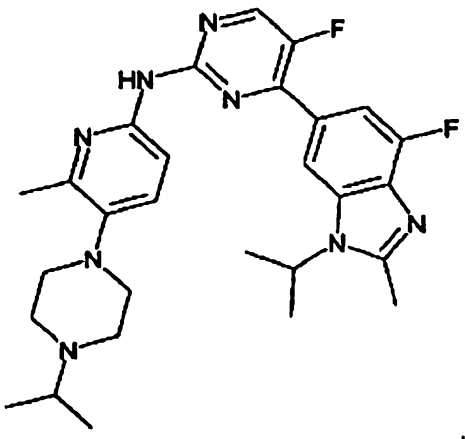
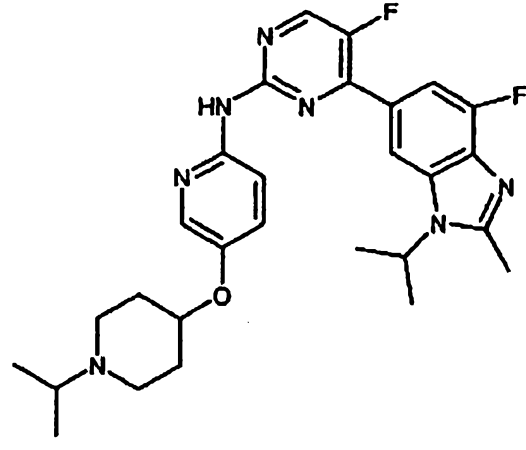
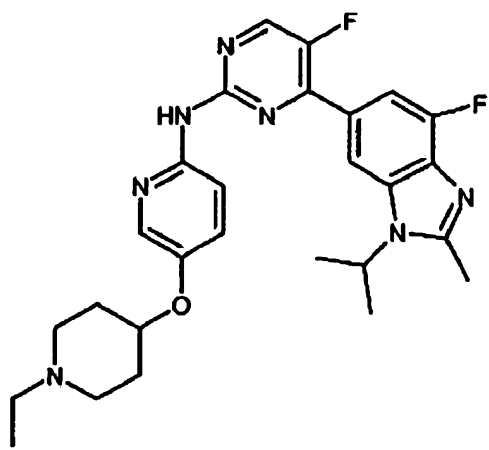
受之鹽的較佳實施態樣中，Y 為 N。

[0785] 在一些式(500-I)之化合物 o 或其醫藥上可接受之鹽的較佳實施態樣中，W 為 N。

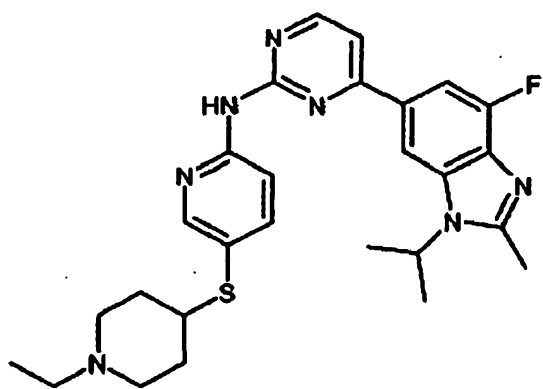
[0786] 在一些較佳實施態樣中，式(500-I)之化合物 o 或其醫藥上可接受之鹽係選自下列所組成群組：



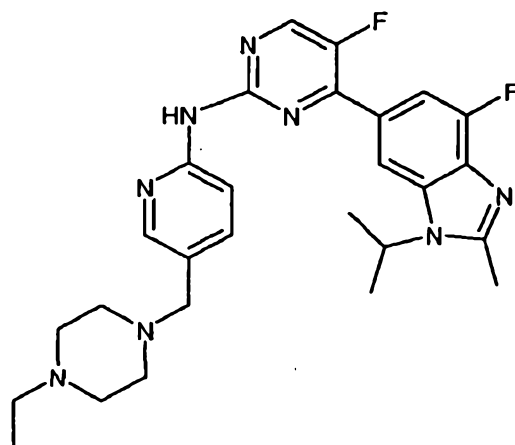




，及



[0787] 在實施態樣中，CDK4/6 抑制劑為 LY-2835219，其亦稱為阿伯馬希克力布(abemaciclib)或貝馬希克力布(bemaciclib)，或其醫藥上可接受之鹽。在實施態樣中，CDK4/6 抑制劑為：



或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、共晶體或前藥。

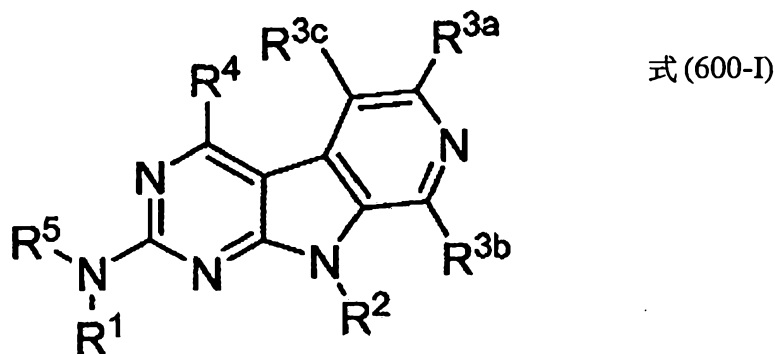
[0788] 在一些較佳實施態樣中，式(500-I)化合物之醫藥上可接受之鹽包含式(500-I)化合物之醫藥上可接受之甲磺酸鹽。

[0789] 在一些較佳實施態樣中，式(500-I)化合物為 [5-(4-乙基-哌啶-1-基甲基)-吡啶-2-基]-[5-氟-4-(7-氟-3-異丙基-2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-噻啶-2-基]-胺晶型形式

III，以包含於 $21.29(2\Theta \pm 0.1^\circ)$ 之峰以及視需要之一個或多個選自包含 11.54 、 10.91 、及 $12.13(20 \pm 0.1^\circ)$ 所組成群組之峰的 X 射線粉末繞射圖案 (CuK α 輻射， $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) 為其特徵。

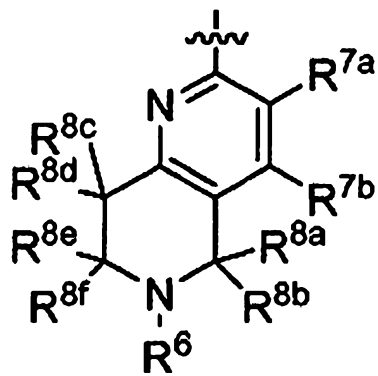
[0790] 在一些較佳實施態樣中，式 (500-I) 化合物為 [5-(4-乙基-吡啶-1-基甲基)-吡啶-2-基]-[5-氟-4-(7-氟-3-異丙基-2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺晶型形式 III，其至少以包含於 112.7 、 127.3 及 129.4 之化學位移峰 $\nu(\text{F1})$ [ppm] 之 ^{13}C NMR 光譜為特徵。

[0791] 在一些實施態樣中，適合用於本發明的組成物和方法之 CDK4/6 抑制劑包括式 (600-I) 之化合物：

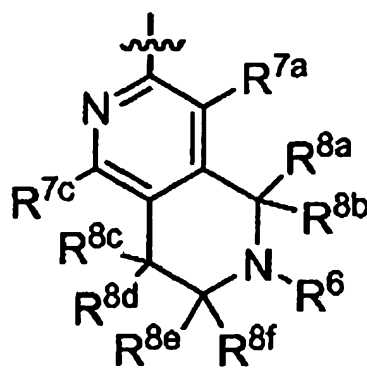


或其醫藥上可接受之鹽、其水合物，或其混合物，其中：

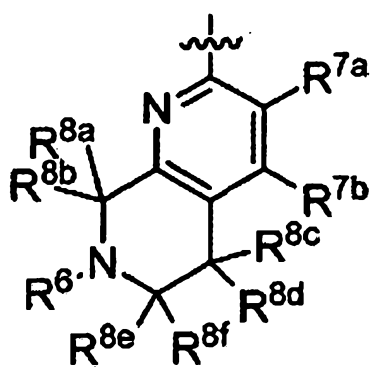
R^1 為式 (600-IA)、式 (600-IB)、式 (600-IC)、或式 (600-ID) 之基：



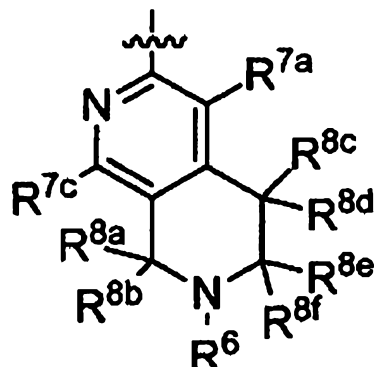
600-IA



600-IB



600-IC



600-ID

其中該 \sim 代號指出該式(600-IA)、式(600-IB)、式(600-IC)、或式(600-ID)之基與該分子的剩餘部分的連接點；

R^2 為 (C_{5-7}) -環烷基、為包括 1、2、或 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子的 5 至 7 員雜環基、或為 (C_{7-10}) -雙環狀基；其中該 (C_{5-7}) -環烷基、該 5 至 7 員雜環基、或該 (C_{7-10}) -雙環狀基係未經取代或經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：未經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基、 $-OH$ 、鹵基、 $-O-(C_{1-6})$ -烷基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)-O-(C_{1-6})$ -烷基、 $-C(=O)-NR'R''$ 、 $-NR'R''$ 、或經取代之 $-(C_{1-4})$ -烷基，其中該經取代之 $-(C_{1-4})$ -烷基係經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、或 $-C(=O)-CH_3$ ；

R^{3a} 係選自 $-H$ 、 $-F$ 、或 $-Cl$ 、 $-(C_{1-3})$ 烷基、或 $-O-(C_{1-3})$

烷基；

R^{3b} 為 -H、鹵基、-OH、-O-(C₁₋₆)-烷基、未經取代之-(C₁₋₆)-烷基、-NR'R''、-C(=O)-(C₁₋₆)-烷基、-C(=O)-O-(C₁₋₆)-烷基、-C(=O)-NR'R''、或經取代之-(C₁₋₆)-烷基)，其中該經取代之-(C₁₋₆)-烷基係經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、-OH、-OCH₃、-CN、或-NO₂；

R^{3c} 為 -H、-(C₁₋₃)-烷基、或鹵基；

R^4 為 -H；

R^5 為 -H；

R^6 係選自 -H、-(C₁₋₆)-烷基、-C(=O)-(C₁₋₆)-烷基、-C(=O)-O-(C₁₋₆)-烷基、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R''、或-S(=O)-NR'R''，其中該-(C₁₋₆)-烷基、-C(=O)-(C₁₋₆)-烷基、及-C(=O)-O-(C₁₋₆)-烷基之烷基係未經取代或經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：-OH、F、-S(=O)₂-(C₁₋₆)-烷基、-O-(C₁₋₆)-烷基、-NR'R''、或-CN；

R^{7a} 為 -H、-CH₃、或鹵基；

R^{7b} 為 -H、-(C₁₋₆)-烷基、或鹵基；或若 R^1 為式 IB 或式 ID 之基時， R^{7b} 不存在；

R^{7c} 為 -H、未經取代之-(C₁₋₆)-烷基、鹵基、-O-(C₁₋₆)-烷基、-NO₂、-CN、-NR'R''、-CO₂H、-C(=O)-O-(C₁₋₆)-烷基)、-C(=O)-NR'R''、或經取代之-(C₁₋₆)-烷基，其中該經取代之-(C₁₋₆)-烷基經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：-OH、鹵基、-O-(C₁₋₆)-烷基、-CN、-NR'R''、或-S(=O)₂-CH₃；或若 R^1 為式(600-IA)或式(600-IC)之基時，

R^{7c} 不存在；

R^{8a} 為 -H、未經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基、或經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基，其中該經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：-OH、鹵基、或 $-O-(C_{1-6})$ -烷基；
 R 為 -H、未經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基、或經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基，其中該經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：-OH、鹵基、或 $-O-(C_{1-6})$ -烷基；或當 R^{8a} 和 R^{8b} 一起時可表示 =O；

R^{8c} 係選自 -H、-OH、未經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基、或經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基，其中該經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：-OH、鹵基、或 $-O-(C_{1-6})$ -烷基；

R^{8d} 為 -H、未經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基、或經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基，其中該經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：-OH、鹵基、或 $-O-(C_{1-6})$ -烷基；

R^{8e} 為 -H、未經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基、或經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基，其中該經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：-OH、鹵基、或 $-O-(C_{1-6})$ -烷基；

R^{8f} 為 -H、未經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基、或經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基，其中該經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：-OH、鹵基、或 $-O-(C_{1-6})$ -烷基；
 或當 R^{8e} 和 R^{8f} 一起時可表示 =O；以及

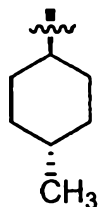
R' 和 R'' 獨立地選自 -H、未經取代之 $-(C_{1-4})$ -烷基、或經 1-3 個獨立地選自 -OH 或 -F 之取代基取代之 $-(C_{1-4})$ -烷


基。

在一些式(600-I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、其水合物、或其混合物的較佳實施態樣中， R^2 為未經取代或經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代之 (C_{5-7}) -環烷基：未經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基、 $-OH$ 、鹵基、 $-O-(C_{1-6})$ -烷基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)-O-(C_{1-6})$ -烷基、 $-C(=O)-NR'R''$ 、 $-NR'R''$ 、或經取代之 $-(C_1-C_4)$ 烷基)，其中該經取代之 $-(C_{1-4})$ -烷基經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、或 $-C(=O)-CH_3$ ；以及 R' 和 R'' 獨立地為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基。

[0792] 在一些式(600-I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、其水合物、或其混合物的較佳實施態樣中， R^2 為經 $-(C_{1-2})$ -烷基取代之環己基。

[0793] 在一些式(600-I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、其水合物、或其混合物的較佳實施態樣中， R^2 為下式基



其中該  代號指定出與該分子的剩餘部分連接的連接點。

[0794] 在一些式(600-I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、其水合物、或其混合物的較佳實施態樣中， R^1 為式

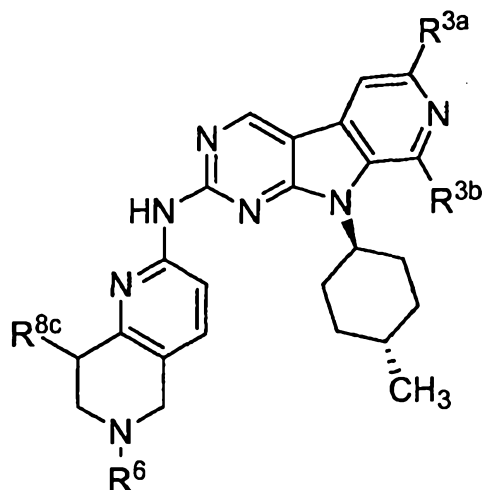
(600-IA)或式(600-IB)之基。

[0795] 在一些式(600-I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、其水合物、或其混合物的較佳實施態樣中， R^1 為式(600-IA)之基。

[0796] 在一些式(600-I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、其水合物、或其混合物的較佳實施態樣中， R^2 為未經取代或經 1-3 個 $-(C_{1-6})$ -烷基取代之 (C_{5-7}) -環烷基； R^{3a} 係選自 $-H$ 、 $-(C_{1-3})$ -烷基、或 $-O-(C_{1-3})$ -烷基； R^{3b} 為 $-H$ ； R^{3c} 為 $-H$ ； R^4 為 $-H$ ； R^5 為 $-H$ ； R^6 係選自 $-H$ 、 $-(C_{1-6})$ -烷基、 $-C(=O)-(C_{1-6})$ -烷基、或 $-C(=O)-C(=O)-OH$ ，其中該 $-(C_{1-6})$ -烷基及 $-C(=O)-(C_{1-6})$ -烷基之烷基係未經取代或經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代： $-OH$ 、 F 、 $-S(=O)_2-(C_{1-6})$ -烷基、或 $-O-(C_{1-6})$ -烷基； R^{7c} 為 $-H$ ；

R^{7b} 為 $-H$ ；或若 R^1 為式(600-IB)或式(600-ID)之基時， R^{7b} 不存在； R^{7c} 為 $-H$ ；或若 R^1 為式(600-IA)或式(600-IC)之基時， R^{7c} 不存在； R^{8a} 為 $-H$ ； R^{8b} 為 $-H$ ； R^{8c} 係選自 $-H$ 、 $-OH$ 、或未經取代之 $-(C_{1-6})$ -烷基； R^{8d} 為 $-H$ ； R^{8e} 為 $-H$ ；以及 R^{8f} 為 $-H$ ；或其醫藥上可接受之鹽、其水合物、其混合物。

[0797] 在一些較佳實施態樣中，式(600-I)化合物為具有式(600-IIA)結構之化合物：



式 (600-IIA)

或其醫藥上可接受之鹽、其水合物，或其混合物，其中：

R^{3a} 係選自 -H、-F、或 -Cl、-(C₁₋₃)烷基、或 -O-(C₁₋₃)烷基；

R^{3b} 為 -H、鹵基、-OH、-O-(C₁₋₆)-烷基、未經取代之 -(C₁₋₆)-烷基、-NR'R''、-C(=O)-(C₁₋₆)-烷基、-C(=O)-O-(C₁₋₆)-烷基、-C(=O)-NR'R''、或經取代之 -(C₁₋₆)-烷基，其中該經取代之 -(C₁₋₆)-烷基係經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵基、-OH、-OCH₃、-CN、或 -NO₂；

R⁶ 係選自 -H、-(C₁₋₆)-烷基、-C(=O)-(C₁₋₆)-烷基、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R''、或 -S(=O)-NR'R''，其中該 -(C₁₋₆)-烷基及 -C(=O)-(C₁₋₆)-烷基之烷基係未經取代或經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：-OH、F、-S(=O)₂-(C₁₋₆)-烷基、-O-(C₁₋₆)-烷基、-NR'R''、或 -CN；以及

R^{8c} 係選自 -H、-OH、未經取代之 -(C₁₋₆)-烷基、或經取代之 -(Q-C₆ 烷基)，其中該經取代之 -(C₁₋₆)-烷基經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：-OH、鹵基、或

-O-(C₁₋₆)-烷基。

[0798] 在一些式(600-IIA)之化合物的較佳實施態樣中，R^{3a}係選自-H、-(C₁₋₃)-烷基、或-O-(C₁₋₃)-烷基；

[0799] R^{3b}為-H；R⁶係選自-H、-(C₁₋₆)-烷基、-C(=O)-(C₁₋₆)-烷基、或-C(=O)-C(=O)-OH，其中該-(C₁₋₆)-烷基及-C(=O)-(C₁₋₆)-烷基之烷基係未經取代或經1-3個獨立地選自下列之取代基取代：-OH、F、-S(=O)₂-(C₁₋₆)-烷基、或-O-(C₁₋₆)-烷基；以及R^{8c}係選自-H、未經取代之-(C₁₋₆)-烷基、或-OH；或其醫藥上可接受之鹽、其水合物，或其混合物。

[0800] 在一些式(600-IIA)之化合物的較佳實施態樣中，R^{8c}係選自-H、-CH₃、或-OH。

[0801] 在一些式(600-IIA)化合物的較佳實施態樣中，R^{8c}為-H。

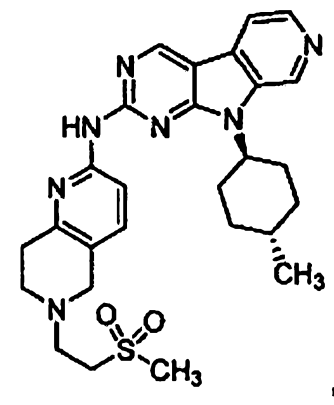
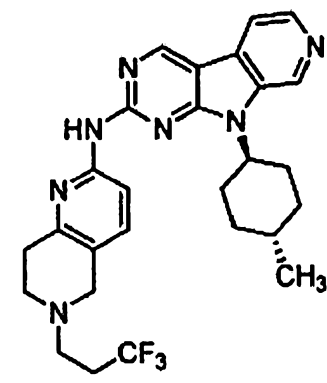
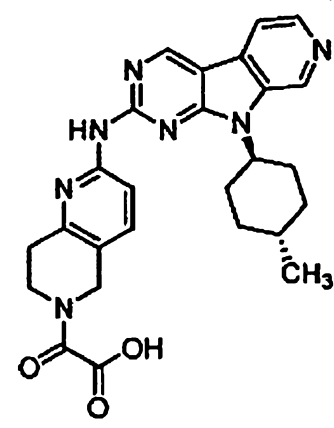
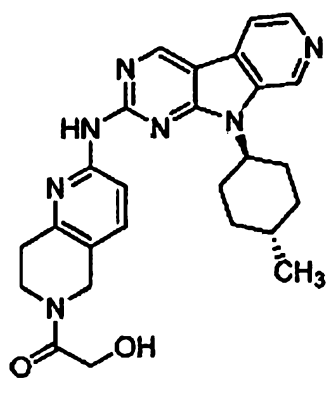
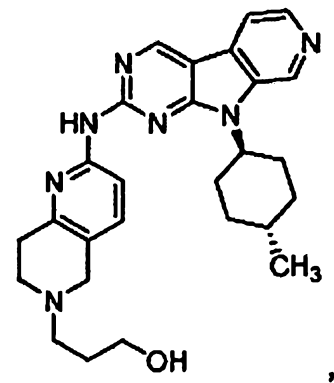
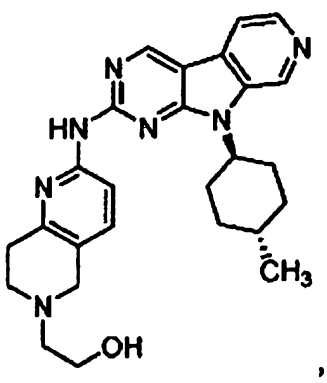
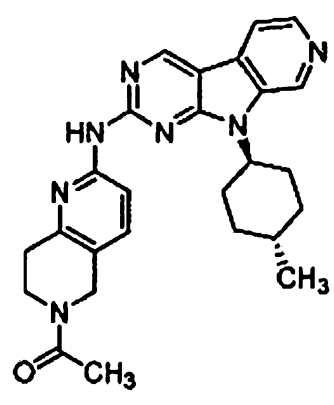
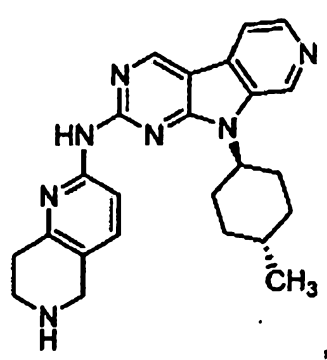
[0802] 在一些式(600-IIA)化合物的較佳實施態樣中，R^{3a}為-H。

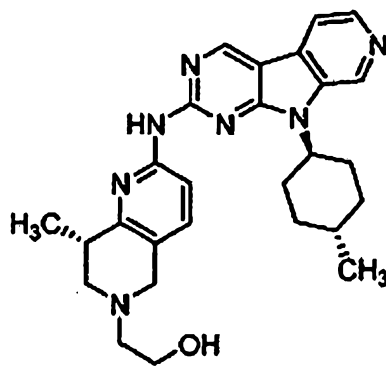
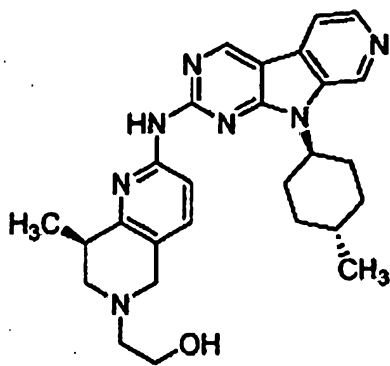
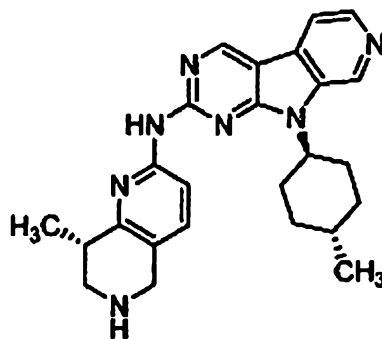
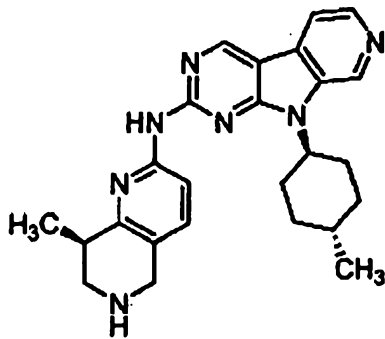
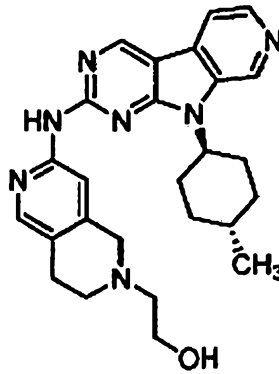
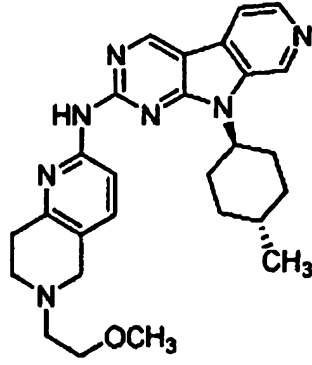
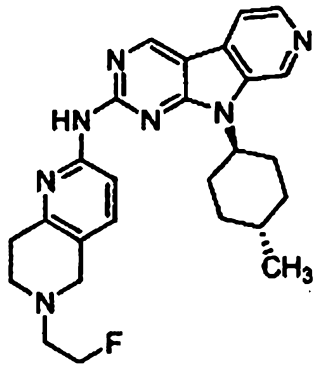
[0803] 在一些式(600-IIA)化合物的較佳實施態樣中，R⁶係選自-H、-C(=O)-CH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-C(=O)-CH₂OH、-C(=O)-C(=O)-OH、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃、或-CH₂CH₂OCH₃。

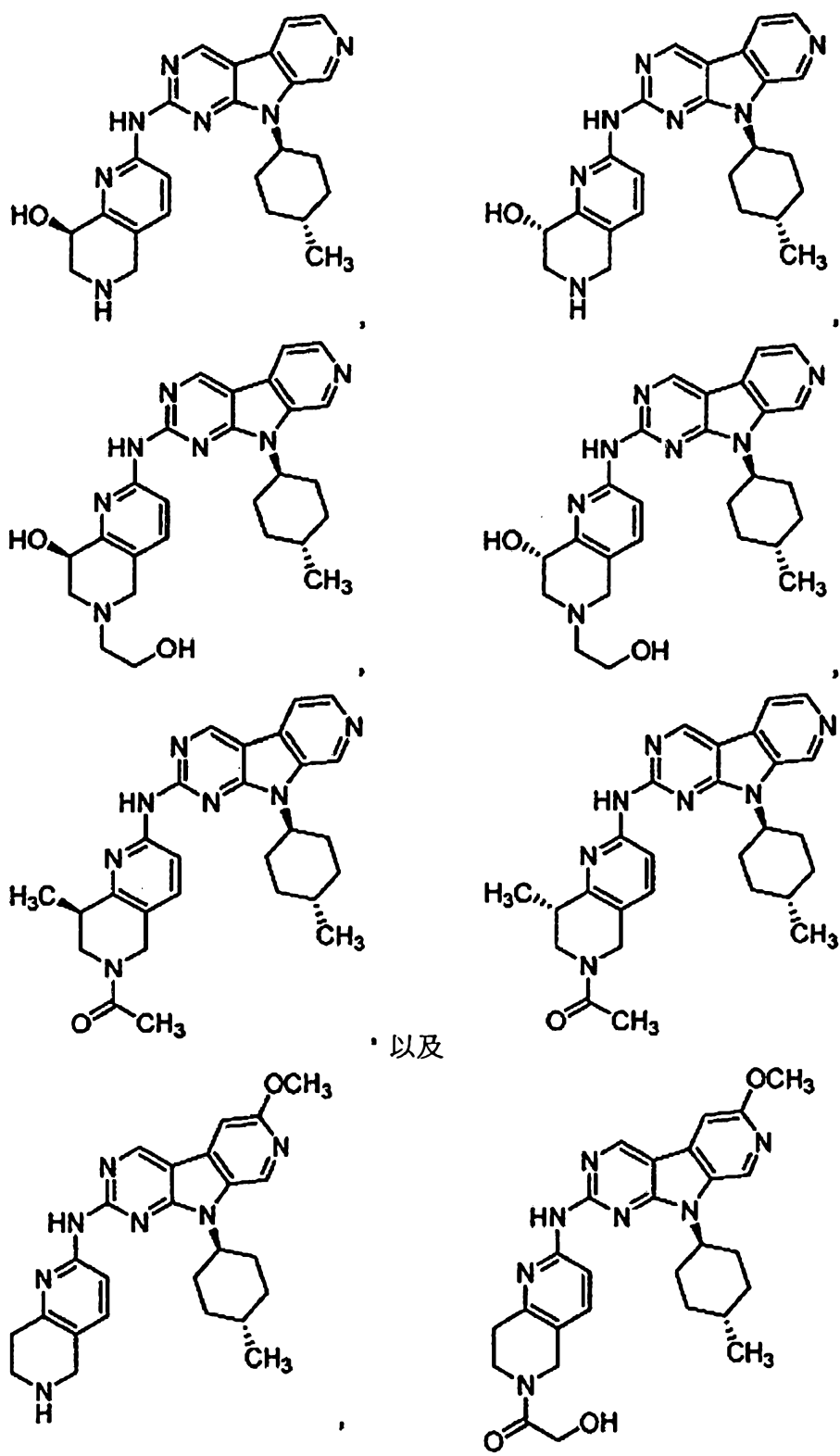
[0804] 在一些式(600-IIA)之化合物的較佳實施態樣中，R⁶係選自-C(=O)-CH₃、或-C(=O)-CH₂OH。

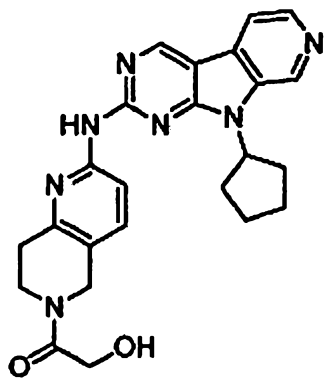
[0805] 在一些較佳實施態樣中，式(600-I)化合物係

選自下列所組成群組：

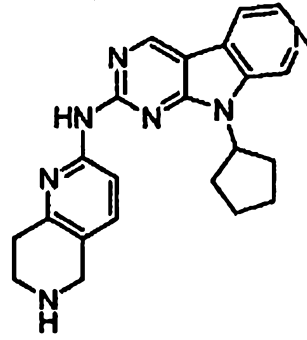






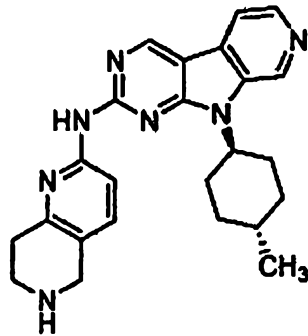


或



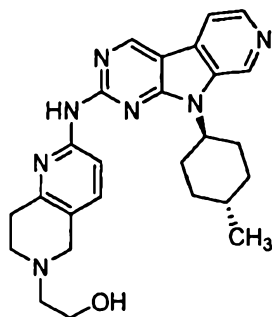
或其醫藥上可接受之鹽或水合物。

[0806] 在一些較佳實施態樣中，式(600-I)化合物為：



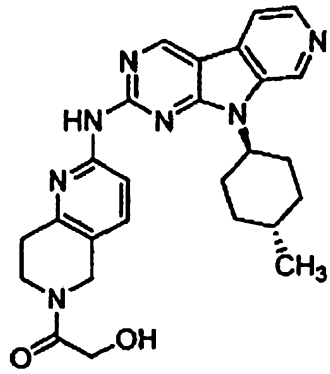
或其醫藥上可接受之鹽或水合物。

[0807] 在一些較佳實施態樣中，式(600-I)化合物為：



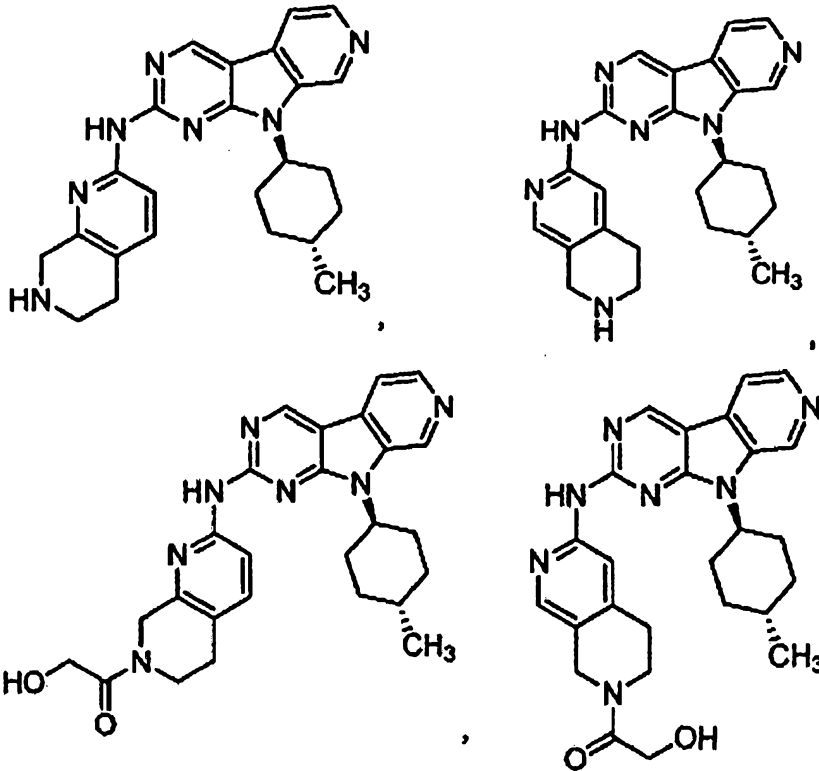
或其醫藥上可接受之鹽或水合物。

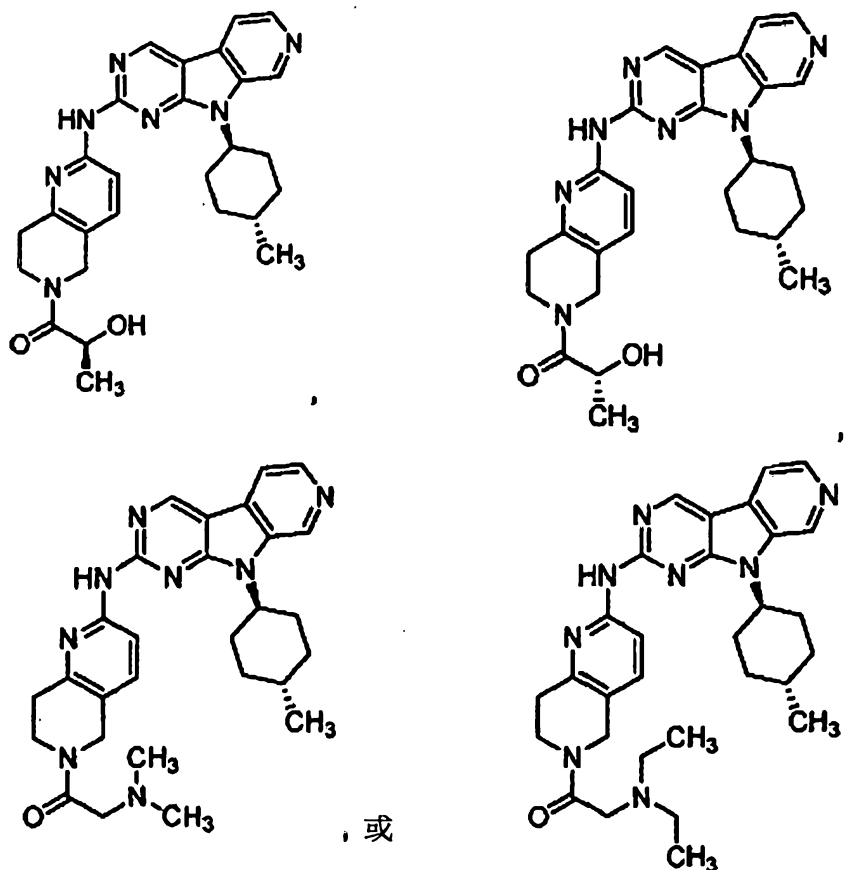
[0808] 在一些較佳實施態樣中，式(600-I)化合物為：



或其醫藥上可接受之鹽或水合物。

[0809] 在一些較佳實施態樣中，式(600-I)化合物係選自下列所組成群組：





或其醫藥上可接受之鹽或水合物。

[0810] 在一些實施態樣中，CDK4/6 抑制劑係選自說明於下列案之化合物所組成之群組：美國專利申請公開案號 2012/0100100 A1、2011/0224227 A1、及 2011/0224221 A1，其之揭示內容通過於本文中引用之方式具體併入。

醫藥組成物

[0811] 在一個實施態樣中，本發明提供包含 PI3K 抑制劑和 BTK 抑制劑之組合物的醫藥組成物。在選定的實施態樣中，PI3K 抑制劑係選自由下列所組成之群組：PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑和 PI3K- γ,δ 抑制劑。該醫藥組成物通常亦包含至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

[0812] 在一個實施態樣中，該醫藥組成物係用於治療下文所述之疾病和病況。特別地，其係用於治療過度增殖性病症。

[0813] 在選定的實施態樣中，本發明提供用於治療實體腫瘤癌症、淋巴瘤和白血病的包含 PI3K 抑制劑和 BTK 抑制劑之組合物的醫藥組成物。在選定的實施態樣中，PI3K 抑制劑係選自由下列所組成之群組：PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑和 PI3K- γ,δ 抑制劑。本發明亦提供含有 PI3K 抑制劑和 BTK 抑制劑之套組，該 PI3K 抑制劑和 BTK 抑制劑調配成用於治療實體腫瘤癌症、淋巴瘤和白血病之該治療用途之分開製劑。

[0814] 醫藥組成物通常經調配以提供治療有效量的作為活性成分之 PI3K 抑制劑(包括 PI3K- γ 或 PI3K- δ 抑制劑)、JAK-2 抑制劑、及/或 BTK 抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、水合物或衍生物之組合物。在想要時，醫藥組成物含有醫藥上可接受之鹽及/或其配位複合物，及一或多種醫藥上可接受之賦形劑、載劑(包括惰性固體稀釋劑和填充劑)、稀釋劑(包括無菌水溶液和各種有機溶劑)、滲透促進劑、增溶劑及佐劑。

[0815] 醫藥組成物係以 PI3K 抑制劑(包括 PI3K- γ 或 PI3K- δ 抑制劑)、JAK-2 抑制劑、及/或 BTK 抑制劑之組合物投予。在想要時，可將其他劑混合至製劑中或可將兩種組份調配成分開的製劑，以供分開地或同時地組合使用。

[0816] 在選定的實施態樣中，提供於本發明的醫藥

組成物中之每個 PI3K、JAK-2、和 BTK 抑制劑的濃度獨立為少於例如 100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或 0.0001% w/w、w/v 或 v/v。

[0817] 在選定的實施態樣中，提供於本發明的醫藥組成物中之每個 PI3K、JAK-2、和 BTK 抑制劑的濃度獨立為大於 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25% 19%、18.75%、18.50%、18.25% 18%、17.75%、17.50%、17.25% 17%、16.75%、16.50%、16.25% 16%、15.75%、15.50%、15.25% 15%、14.75%、14.50%、14.25% 14%、13.75%、13.50%、13.25% 13%、12.75%、12.50%、12.25% 12%、11.75%、11.50%、11.25% 11%、10.75%、10.50%、10.25% 10%、9.75%、9.50%、9.25% 9%、8.75%、8.50%、8.25% 8%、7.75%、7.50%、7.25% 7%、6.75%、6.50%、6.25% 6%、5.75%、5.50%、5.25% 5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、

0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002% 或 0.0001% w/w、w/v 或 v/v。

[0818] 在選定的實施態樣中，本發明的每個 PI3K、JAK-2、和 BTK 抑制劑之濃度獨立在以下的範圍內：從約 0.0001% 至約 50%、約 0.001% 至約 40%、約 0.01% 至約 30%、約 0.02% 至約 29%、約 0.03% 至約 28%、約 0.04% 至約 27%、約 0.05% 至約 26%、約 0.06% 至約 25%、約 0.07% 至約 24%、約 0.08% 至約 23%、約 0.09% 至約 22%、約 0.1% 至約 21%、約 0.2% 至約 20%、約 0.3% 至約 19%、約 0.4% 至約 18%、約 0.5% 至約 17%、約 0.6% 至約 16%、約 0.7% 至約 15%、約 0.8% 至約 14%、約 0.9% 至約 12% 或約 1% 至約 10% w/w、w/v 或 v/v。

[0819] 在選定的實施態樣中，本發明的每個 PI3K、JAK-2、和 BTK 抑制劑之濃度獨立在以下的範圍內：從約 0.001% 至約 10%、約 0.01% 至約 5%、約 0.02% 至約 4.5%、約 0.03% 至約 4%、約 0.04% 至約 3.5%、約 0.05% 至約 3%、約 0.06% 至約 2.5%、約 0.07% 至約 2%、約 0.08% 至約 1.5%、約 0.09% 至約 1%、約 0.1% 至約 0.9% w/w、w/v 或 v/v。

[0820] 在選定的實施態樣中，本發明的每個 PI3K、

JAK-2、和 BTK 抑制劑之量獨立為等於或少於 10 克、9.5 克、9.0 克、8.5 克、8.0 克、7.5 克、7.0 克、6.5 克、6.0 克、5.5 克、5.0 克、4.5 克、4.0 克、3.5 克、3.0 克、2.5 克、2.0 克、1.5 克、1.0 克、0.95 克、0.9 克、0.85 克、0.8 克、0.75 克、0.7 克、0.65 克、0.6 克、0.55 克、0.5 克、0.45 克、0.4 克、0.35 克、0.3 克、0.25 克、0.2 克、0.15 克、0.1 克、0.09 克、0.08 克、0.07 克、0.06 克、0.05 克、0.04 克、0.03 克、0.02 克、0.01 克、0.009 克、0.008 克、0.007 克、0.006 克、0.005 克、0.004 克、0.003 克、0.002 克、0.001 克、0.0009 克、0.0008 克、0.0007 克、0.0006 克、0.0005 克、0.0004 克、0.0003 克、0.0002 克或 0.0001 克。

[0821] 在選定的實施態樣中，本發明的每個 PI3K、JAK-2、和 BTK 抑制劑之量獨立為大於 0.0001 克、0.0002 克、0.0003 克、0.0004 克、0.0005 克、0.0006 克、0.0007 克、0.0008 克、0.0009 克、0.001 克、0.0015 克、0.002 克、0.0025 克、0.003 克、0.0035 克、0.004 克、0.0045 克、0.005 克、0.0055 克、0.006 克、0.0065 克、0.007 克、0.0075 克、0.008 克、0.0085 克、0.009 克、0.0095 克、0.01 克、0.015 克、0.02 克、0.025 克、0.03 克、0.035 克、0.04 克、0.045 克、0.05 克、0.055 克、0.06 克、0.065 克、0.07 克、0.075 克、0.08 克、0.085 克、0.09 克、0.095 克、0.1 克、0.15 克、0.2 克、0.25 克、0.3 克、0.35 克、0.4 克、0.45 克、0.5 克、0.55 克、0.6 克、

0.65 克、0.7 克、0.75 克、0.8 克、0.85 克、0.9 克、0.95 克、1 克、1.5 克、2 克、2.5、3 克、3.5、4 克、4.5 克、5 克、5.5 克、6 克、6.5 克、7 克、7.5 克、8 克、8.5 克、9 克、9.5 克或 10 克。

[0822] 根據本發明的每個 PI3K、JAK-2、和 BTK 抑制劑係於寬廣的劑量範圍生效。例如，在成人的治療中，劑量範圍獨立以每天從 0.01 至 1000 毫克，從 0.5 至 100 毫克，從 1 至 50 毫克，及每天從 5 至 40 毫克為可使用的劑量實例。確切的劑量將取決於投予途徑，其中投予之化合物的形式，欲治療的個體性別和年齡、欲治療的個體體重及主治醫師的偏好和經驗。

[0823] 下文所述為非限制的範例性醫藥組成物及彼之製備方法。

用於經口投予之醫藥組成物

[0824] 在選定的實施態樣中，本發明提供用於經口投予之醫藥組成物，其含有 PI3K、JAK-2、CDK4/6、及/或 BTK 抑制劑之組合物，及適合於經口投予之醫藥賦形劑。

[0825] 在選定的實施態樣中，本發明提供用於經口投予之固體醫藥組成物，其含有：(i)組合之每個有效量的 PI3K、JAK-2、CDK4/6、及/或 BTK 抑制劑，及(ii)適合於經口投予之醫藥賦形劑。在選定的實施態樣中，組成物進一步含有(iii)有效量的第四化合物。

[0826] 在選定的實施態樣中，醫藥組成物可為適合於經口食用(oral consumption)之液體醫藥組成物。適合於經口投予之本發明的醫藥組成物可呈離散的劑型(諸如膠囊、扁囊劑或錠劑)，或呈液體或氣霧噴霧劑，各含有預定量的呈粉末或在顆粒、於水性或非水性液體中的溶液或懸浮液、水包油型乳液、油包水型液體乳液、重構粉末、經口食用粉末、瓶(包括於瓶中之粉末或液體)、口中溶解膜、錠、糊劑、管、樹膠及包裝中的活性成分。此等劑型可以藥學方法中之任一者製備，但是所有的方法皆包括使活性成分與構成一或多種必要成分的載劑締結之步驟。組成物通常藉由將活性成分與液體載劑或細碎的固體載劑或二者均勻且緊密地摻合及接著若必要時將產物定形成所欲外觀而製得。例如，錠劑可藉由，視需要地與一或多種輔助成分，壓縮或模塑而製得。壓縮之錠劑可藉由將自由流動形式的活性成分(諸如粉末或顆粒)，視需要地與賦形劑(諸如但不限於黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑及/或表面活性劑或分散劑)混合，在適合的機器中壓縮而製得。模塑之錠劑可藉由將以惰性稀釋劑濕潤的粉末狀化合物之混合物在適合的機器中模塑而製成。

[0827] 本發明進一步包含無水醫藥組成物及劑型，因為水可促成一些化合物降解。例如，在醫藥技術中可添加水(例如，5%)作為模擬長期貯存的手段，以便於測定特徵，諸如貯存壽命或調配物隨時間的穩定性。本發明的無水醫藥組成物及劑型可使用無水或含低水分之成分及低水

分或低濕度條件製備。若預期在製造、包裝及/或貯存期間與水分及/或濕度有實質的接觸，則可將含有乳糖之本發明的醫藥組成物及劑型製成無水的。可製備無水醫藥組成物且貯存，使得維持其無水本性。據此，無水組成物可使用已知防止暴露於水的材料包裝，使得組成物可內含在適合的調配套組中。適合的包裝實例包括但不限於密封式箔、塑膠或類似物、單位劑量容器、泡殼包裝和條帶包裝。

[0828] 作為活性成分之每個 PI3K、JAK-2、CDK4/6、和 BTK 抑制劑，可根據習知的醫藥化合技術與醫藥載劑組合在緊密的摻合物中。載劑可取決於所欲投予之製劑形式而採用各種廣泛的形式。在製備口服劑型之組成物時，可使用常見的醫藥介質中之任一者作為載劑，諸如在口服液體製劑(諸如懸浮液、溶液和酏劑)或氣霧劑的例子中之水、二醇、油、醇、調味劑、保存劑、著色劑及類似者；或在口服固體製劑的例子中可使用諸如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑和崩解劑之載劑，在一些實施態樣中不使用乳糖。關於固體口服製劑，例如適合的載劑包括粉末、膠囊和錠劑。若必要時，可將錠劑以標準的水性或非水性技術塗覆(coated)。

[0829] 適合用於醫藥組成物及劑型的黏合劑包括但不限於玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠、天然和合成膠(諸如阿拉伯膠)、藻酸鈉、藻酸、其他藻酸鹽、粉末狀黃蓍膠、瓜爾膠、纖維素和其衍生物(例如，乙基纖

維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯基吡咯啉酮、甲基纖維素、預凝膠化澱粉、經丙基甲基纖維素、微晶纖維素及彼之混合物。

[0830] 適合用於本文所揭示的醫藥組成物及劑型之填充劑的實例包括但不限於滑石、碳酸鈣(例如，顆粒或粉末)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑(dextrate)、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預凝膠化澱粉及彼之混合物。

[0831] 崩解劑可用於本發明的組合物中，以提供錠劑在暴露於水性環境時崩解。太多的崩解劑可能造成錠劑在瓶中崩解。太少的崩解劑可能不足以發生崩解，因此改變從劑型釋放活性成分的速率及程度。因此，既不太多也不太多至不利地改變活性成分釋放的足夠量之崩解劑可用於形成本文所揭示之化合物的劑型。所使用之崩解劑量可基於調配物類型及投予模式而改變，且可由那些一般熟習本技術領域者輕易的識別。約 0.5 至約 15 重量%之崩解劑或約 1 至約 5 重量%之崩解劑可用於醫藥組成物中。可用於形成本發明的醫藥組成物及劑型之崩解劑包括但不限於瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、波拉克林(polacrillin)鉀、澱粉乙醇酸鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、其他澱粉、預凝膠化澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻素、其他纖維素、樹膠或彼之混合物。

[0832] 可用於形成本發明的醫藥組成物及劑型之潤

滑劑包括但不限於硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂醯反丁烯二酸酸鈉、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如，花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂或彼之混合物。額外的潤滑劑包括例如 syloid 矽膠、合成二氧化矽之凝結氣霧劑、矽化微晶纖維素或彼之混合物。潤滑劑可以少於醫藥組成物的約 0.5%或少於約 1%(以重量計)之量視需要地添加。

[0833] 當希望以水性懸浮液及/或酞劑經口投予時，則可將其中必需的活性成分與各種增甜劑或調味劑、著色物質或染料、及若希望的乳化劑及/或懸浮劑與稀釋劑(諸如水、乙醇、丙二醇、甘油及彼之各種組合)一起組合。

[0834] 錠劑可以不塗覆或以已知的技術塗覆，以延遲在胃腸道中崩解及吸收，且從而提供經較長時期的持續作用。例如，可使用時間延遲材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。經口使用的調配物亦可呈現為硬明膠膠囊，其中將活性成分與惰性固體稀釋劑混合，例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土，或為軟明膠膠囊，其中將活性成分與水或油介質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

[0835] 可用於形成本發明的醫藥組成物及劑型之界面活性劑包括但不限於親水性界面活性劑、親脂性界面活性劑及彼之混合物。亦即可使用親水性界面活性劑之混合物，可使用親脂性界面活性劑之混合物，或可使用至少一

種親水性界面活性劑與至少一種親脂性界面活性劑之混合物。

[0836] 適合的親水性界面活性劑通常可能具有至少 10 之 HLB 值，而適合的親脂性界面活性劑通常可能具有約 10 或少於約 10 之 HLB 值。用於使非離子兩性化合物的相對親水性及疏水性特徵化的實驗參數為親水性-親脂性平衡(“HLB”值)。具有較低的 HLB 值之界面活性劑更親脂性或疏水性且在油中具有更大的溶解性，而具有較高的 HLB 值之界面活性劑更親水性且在水溶液中具有更大的溶解性。親水性界面活性劑通常被認為是那些具有 HLB 值大於約 10 之化合物，以及 HLB 尺度通常不適用的陰離子、陽離子或兩性離子化合物。類似地，親脂性(亦即疏水性)界面活性劑為具有 HLB 值等於或少於約 10 之化合物。然而，界面活性劑之 HLB 值僅為通常被用於能夠調配工業、醫藥及化妝品乳液的粗略指南。

[0837] 親水性界面活性劑可為離子性或非離子性。適合的離子性界面活性劑包括但不限於烷基銨鹽；梭鏈孢酸鹽；胺基酸、寡肽和多肽之脂肪酸衍生物；胺基酸、寡肽和多肽之甘油酯衍生物；卵磷脂和氫化卵磷脂、溶血卵磷脂和氫化溶血卵磷脂、磷脂和其衍生物、溶血磷脂和其衍生物、肉鹼脂肪酸酯鹽、烷基硫酸酯之鹽、脂肪酸鹽、多庫酯鈉(sodium docusate)、醯基乳酸酯(acylactylate)、單酸和二酸甘油酯之單和二乙醯化酒石酸酯、琥珀醯化單酸和二酸甘油酯、單酸和二酸甘油酯之檸檬酸酯、及彼之

混合物。

[0838] 在前述之群組範圍內，離子性界面活性劑包括(以實例方式說明)：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂和彼之衍生物、肉鹼脂肪酸酯鹽、烷基硫酸酯之鹽、脂肪酸鹽、多庫酯鈉、醯基乳酸酯、單酸和二酸甘油酯之單和二乙醯化酒石酸酯、琥珀醯化單酸和二酸甘油酯、及彼之混合物。

[0839] 離子性界面活性劑可為下列者之離子化形式：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯甘油、磷脂酸、磷脂醯絲胺酸、溶血磷脂醯膽鹼、溶血磷脂醯乙醇胺、溶血磷脂醯甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂醯絲胺酸、PEG-磷脂醯乙醇胺、PVP-磷脂醯乙醇胺、脂肪酸乳醯酯、硬脂醯-2-乳醯酯(stearoyl-2-lactylate)、硬脂醯乳酸鹽(stearoyl lactylate)、琥珀醯化單酸甘油酯、單酸/二酸甘油酯之單/二乙醯化酒石酸酯、單酸/二酸甘油酯之檸檬酸酯、膽醯肌胺酸(cholylsarcosine)、己酸酯、辛酸酯、癸酸酯、月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、油酸酯、蓖麻油酸酯、亞麻油酸酯、次亞麻油酸酯、硬脂酸酯、月桂基硫酸酯、teracecyl 硫酸酯、多庫酯、月桂醯肉鹼、棕櫚醯肉鹼、肉豆蔻醯肉鹼、及彼之鹽和混合物。

[0840] 親水性非離子性界面活性劑可包括但不限於烷基葡糖苷、烷基麥芽糖苷、烷基硫代葡糖苷、月桂基聚乙二醇甘油酯、聚環氧烷烷基醚(諸如聚乙二醇烷基醚)、

聚環氧烷烷基酚(諸如聚乙二醇烷基酚)、聚環氧烷烷基酚脂肪酸酯(諸如聚乙二醇脂肪酸單酯和聚乙二醇脂肪酸二酯); 聚乙二醇甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、聚環氧烷山梨糖醇酐脂肪酸酯(諸如聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯); 多元醇與至少一種由下列所組成之群組的成員之親水性轉酯化產物: 甘油酯、植物油、氫化植物油、脂肪酸和固醇; 聚環氧乙烷固醇、其衍生物和類似物; 聚氧乙基化維生素和其衍生物; 聚環氧乙烷-聚環氧丙烷嵌段共聚物和其混合物; 聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯; 及多元醇與至少一種由下列所組成之群組的成員之親水性轉酯化產物: 三酸甘油酯、植物油和氫化植物油。多元醇可為甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨醇、丙二醇、季戊四醇或糖。

[0841] 其他的親水性非離子性界面活性劑包括(非限制)PEG-10 月桂酸酯、PEG-12 月桂酸酯、PEG-20 月桂酸酯、PEG-32 月桂酸酯、PEG-32 二月桂酸酯、PEG-12 油酸酯、PEG-15 油酸酯、PEG-20 油酸酯、PEG-20 二油酸酯、PEG-32 油酸酯、PEG-200 油酸酯、PEG-400 油酸酯、PEG-15 硬脂酸酯、PEG-32 二硬脂酸酯、PEG-40 硬脂酸酯、PEG-100 硬脂酸酯、PEG-20 二月桂酸酯、PEG-25 三油酸甘油酯、PEG-32 二油酸酯、PEG-20 月桂酸甘油酯、PEG-30 月桂酸甘油酯、PEG-20 硬脂酸甘油酯、PEG-20 油酸甘油酯、PEG-30 油酸甘油酯、PEG-30 月桂酸甘油酯、PEG-40 月桂酸甘油酯、PEG-40 棕櫚仁油、PEG-50

氫化蓖麻油、PEG-40 蓖麻油、PEG-35 蓖麻油、PEG-60 蓖麻油、PEG-40 氫化蓖麻油、PEG-60 氫化蓖麻油、PEG-60 玉米油、PEG-6 癸酸/辛酸甘油酯、PEG-8 癸酸/辛酸甘油酯、聚甘油-10 月桂酸酯、PEG-30 膽固醇、PEG-25 植物固醇、PEG-30 大豆固醇、PEG-20 三油酸酯、PEG-40 山梨糖醇酐油酸酯、PEG-80 山梨糖醇酐月桂酸酯、聚山梨糖醇酯 20、聚山梨糖醇酯 80、POE-9 月桂醚、POE-23 月桂醚、POE-10 油醚、POE-20 油醚、POE-20 硬脂醚、生育酚 PEG-100 琥珀酸酯、PEG-24 膽固醇、聚甘油-10 油酸酯、Tween 40、Tween 60、蔗糖單硬脂酸酯、蔗糖單月桂酸酯、蔗糖單棕櫚酸酯、PEG 10-100 壬酚系列、PEG 15-100 辛酚系列、及泊洛沙姆(poloxamer)。

[0842] 適合的親脂性界面活性劑包括(僅以實例方式說明)：脂肪醇、甘油脂肪酸酯、乙醯化甘油脂肪酸酯、低級醇脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯、固醇和固醇衍生物、聚氧乙基化固醇和固醇衍生物、聚乙二醇烷基醚、糖酯、糖醚、單酸和二酸甘油酯之乳酸衍生物；多元醇與至少一種由下列所組成之群組的成員之疏水性轉酯化產物：甘油酯、植物油、氫化植物油、脂肪酸和固醇；油溶性維生素/維生素衍生物；及彼之混合物。在此群組範圍內較佳的親脂性界面活性劑包括甘油脂肪酸酯、聚丙二醇脂肪酸酯及彼之混合物，或為多元醇與至少一種由下列所組成之群組的成員之疏水性轉酯化產物：植物油、氫化植物油和三

酸甘油酯。

[0843] 在實施態樣中，組成物可包括增溶劑，以確保本發明化合物良好的溶解及/或溶離，以及最小化本發明化合物之沉澱。這可對非經口使用之組成物(例如，用於注射之組成物)尤其重要。亦可添加增溶劑以增加親水性藥物及/或其他組份(諸如界面活性劑)的溶解性或維持組成物成為穩定或均勻的溶液或分散液。

[0844] 適合的增溶劑實例包括但不限於下列：醇和多元醇，諸如乙醇、異丙醇、丁醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇和其異構體、甘油、季戊四醇、山梨醇、甘露醇、二乙二醇單乙醚(transcutol)、異山梨醇二甲醚(dimethyl isosorbide)、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇；羥丙基甲基纖維素和其他的纖維素衍生物、環糊精和環糊精衍生物；具有平均分子量約 200 至約 6000 的聚乙二醇醚(諸如四氫糠醇 PEG 醚(四氫呋喃聚乙二醇醚(glycofurol))或甲氧基 PEG)；醯胺和其他的含氮化合物，諸如 2-吡咯啉酮、2-哌啉酮、 ϵ -己內醯胺、N-烷基吡咯啉酮、N-羥基烷基吡咯啉酮、N-烷基哌啉酮、N-烷基己內醯胺、二甲基乙醯胺和聚乙烯基吡咯啉酮；酯，諸如丙酸乙酯、檸檬酸三丁酯、乙醯基檸檬酸三乙酯、乙醯基檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三乙酸甘油酯(triacetin)、丙二醇單乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、 ϵ -己內酯和其異構物、 δ -戊內酯和其異構物、 β -丁內酯和其異構物；及本技術中已知的其他增溶劑，諸

如二甲基乙醯胺、異山梨醇二甲醚、N-甲基吡咯啉酮、辛酸單甘油酯(monooctanoin)、二乙二醇單乙醚和水。

[0845] 亦可使用增溶劑的混合物。實例包括但不限於三乙酸甘油酯、檸檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、N-羥乙基吡咯啉酮、聚乙烯基吡咯啉酮、羥丙基甲基纖維素、羥丙基環糊精、乙醇、聚乙二醇 200-100、四氫呋喃聚乙二醇醚、二乙二醇單乙醚、丙二醇和異山梨醇二甲醚。特別佳的增溶劑包括山梨醇、甘油、三乙酸甘油酯、乙醇、PEG-400、四氫呋喃聚乙二醇醚和丙二醇。

[0846] 未特別限制可包括的增溶劑量。給出之增溶劑量可受限於生物可接受之量，其可由熟習本技術領域者輕易地決定。在一些情況下，可能有利的是包括遠超過生物可接受之量的增溶劑量，例如使藥物濃度達到最大，在提供病患組合物之前使用習知技術(諸如蒸餾或蒸發)移除過量增溶劑。因此，若有增溶劑的存在，則其重量比可以藥物與其他賦形劑之組合重量為基準計為 10 重量%、25 重量%、50 重量%、100 重量%或最多約 200 重量%。若必要時，亦可使用非常少量的增溶劑，諸如 5%、2%、1%或甚至更少。增溶劑通常可以約 1 重量%至約 100 重量%，更通常為約 5 重量%至約 25 重量%之量存在。

[0847] 組成物可進一步包括一或多種醫藥上可接受之添加劑及賦形劑。此等添加劑及賦形劑包括(非制限)防黏劑、消泡劑、緩衝劑、聚合物、抗氧化劑、防腐劑、螯

合劑、黏度調節劑、張力劑、調味劑、著色劑、氣味劑、乳白劑、懸浮劑、黏合劑、填充劑、增塑劑、潤滑劑及彼之混合物。

[0848] 另外，可將酸或鹼併入組成物中，以促進加工、增強穩定性或出於其他原因。醫藥上可接受之鹼的實例包括胺基酸、胺基酸酯、氫氧化銨、氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸氫鈉、氫氧化鋁、碳酸鈣、氫氧化鎂、矽酸鎂鋁、合成矽酸鋁、合成水方解石、氫氧化鎂鋁、二異丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三異丙醇胺、三甲胺、參(羥甲基)胺基甲烷(TRIS)及類似者。亦適合的鹼為醫藥上可接受之酸的鹽，該酸為諸如乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、烷磺酸、胺基酸、抗壞血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、檸檬酸、脂肪酸、甲酸、反丁烯二酸、葡糖酸、氫醌磺酸(hydroquinosulfonic acid)、異抗壞血酸、乳酸、順丁烯二酸、草酸、對-溴苯基磺酸、丙酸、對-甲苯磺酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、鞣酸、酒石酸、硫代乙醇酸、甲苯磺酸、尿酸及類似者。亦可使用多質子酸之鹽，諸如磷酸鈉、磷酸氫二鈉和磷酸二氫鈉。當鹼為鹽時，則陽離子可為任何適宜且醫藥上可接受之陽離子，諸如銨、鹼金屬和鹼土金屬。實例可包括但不限於鈉、鉀、鋰、鎂、鈣和銨。

[0849] 適合的酸為醫藥上可接受之有機酸或無機酸。適合的無機酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸及類似者。適合的有機酸之實例包

括乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、烷磺酸、胺基酸、抗壞血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、檸檬酸、脂肪酸、甲酸、反丁烯二酸、葡糖酸、氫醌磺酸、異抗壞血酸、乳酸、順丁烯二酸、甲烷磺酸、草酸、對-溴苯基磺酸、丙酸、對-甲苯磺酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、鞣酸、酒石酸、硫代乙醇酸、甲苯磺酸和尿酸。

用於注射之醫藥組成物

[0850] 在選定的實施態樣中，本發明提供用於注射之醫藥組成物，其含有 PI3K、JAK-2、CDK4/6 和 BTK 抑制劑之組合物及適合於注射之醫藥賦形劑。在組成物中的劑之組份及量係如本文所述。

[0851] 可併入用於注射投予之本發明組成物中的形式包括水性或油性懸浮液或乳液(具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油)，以及醃劑，甘露醇，右旋糖或無菌水溶液，及類似的醫藥媒劑。

[0852] 在食鹽水中的水溶液亦習知用於注射。亦可使用乙醇、甘油、丙二醇和液體聚乙二醇(及適合的彼等混合物)、環糊精衍生物及植物油。適當的流動性可藉由例如在分散液的例子中使用維持所需粒度之塗層(諸如卵磷脂)及藉由使用界面活性劑而維持。防止微生物的作用可藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑而達成，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸和硫柳汞。

[0853] 無菌可注射溶液係藉由將必需量的 PI3K、

JAK-2、CDK4/6 和 BTK 抑制劑之組合物與如上文列舉之各種其他成分一起併入適當的溶劑中，在需要時接著進行過濾滅菌而製得。分散液通常係藉由將各種經滅菌之活性成分併入含有基底分散介質及來自那些上文列舉之所需其他成分的無菌媒劑中而製得。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的例子中，某些希望的製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其得到活性成分加上來自先前其經無菌過濾之溶液的任何額外所欲成分的粉末。

用於局部遞輸之醫藥組成物

[0854] 在一些實施態樣中，本發明提供用於經皮遞輸之醫藥組成物，其含有 PI3K、JAK-2、CDK4/6 和 BTK 抑制劑之組合物及適合於經皮遞輸之醫藥賦形劑。

[0855] 本發明的組成物可經調配成適合於局部 (local 或 topical) 投予的固體、半固體或液體形式之製劑，諸如凝膠、水溶性膠凍、乳膏、洗劑、懸浮液、泡沫劑、粉末、漿液、軟膏、溶液、油、糊劑、栓劑、噴霧、乳液、食鹽水溶液、基於二甲基亞砷 (DMSO) 之溶液。具有較高密度之載劑通常能夠提供區域長期暴露於活性成分。相反地，溶液調配物可提供活性成分更即時暴露於所選擇之區域。

[0856] 醫藥組成物亦可包含適合的固體或凝膠相載劑或賦形劑，其為使治療性分子有增加穿透過皮膚之角質層滲透性障壁或幫助治療性分子遞輸之化合物。那些在局

部調配技術中受過培訓者已知有許多該等穿透增強分子。該等載劑及賦形劑的實例包括但不限於保濕劑(例如，尿素)、二醇(例如，丙二醇)、醇(例如，乙醇)、脂肪酸(例如，油酸)、界面活性劑(例如，肉豆蔻酸異丙酯和月桂基硫酸鈉)、吡咯啉酮、單月桂酸甘油酯、亞礬、萜(例如，薄荷腦)、胺、醯胺、烷烴、烷醇、水、碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠和聚合物(諸如聚乙二醇)。

[0857] 用於本發明的方法中之另一範例性調配物係使用經皮遞輸裝置(“貼片”)。可使用此等經皮貼片，與或不與另一劑，而提供連續或中斷(discontinuous)輸注之量受控制的 PI3K、JAK-2、CDK4/6、和 BTK 抑制劑之組合物。

[0858] 用於遞輸醫藥劑之經皮貼片的建構及使用為本技術中所熟知。參見例如美國專利案號 5,023,252、4,992,445 和 5,001,139。此等貼片經建構用於連續、脈衝式或按需要遞輸醫藥劑。

其他的醫藥組成物

[0859] 醫藥組成物亦可自本文所述之組成物及一或多種適合於舌下，頰內，直腸，骨質內，眼內，鼻內，硬膜外或脊柱內投予的醫藥上可接受之賦形劑製得。此等醫藥組成物之製備為本技術中所熟知。參見，例如 Anderson 等人編之 *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition,

McGraw-Hill, 2002 ; 以及 Pratt 與 Taylor 編之 *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingstone, N.Y., 1990 , 各通過於本文將其整體引用方式併入。

[0860] PI3K、JAK-2、CDK4/6、和 BTK 抑制劑之組合物或該等化合物之醫藥組成物的投予可以任何能使化合物遞輸至作用位置之方法達成。該等方法包括經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、動脈內、皮下、肌肉內、血管內、腹膜內或輸注)、局部(例如, 經皮施用)、經直腸投予、由導管或支架經由局部遞輸, 或經過吸入。化合物之組合亦可經脂肪內或鞘內投予。

[0861] 本發明組成物亦可例如經由經浸漬或經塗佈之裝置遞輸, 諸如支架, 或插入動脈之圓筒狀聚合物。此種投予方法可例如幫助預防或改善在手術(諸如氣囊血管成形術(balloon angioplasty))之後的再狹窄。不受理論的束縛, 本發明化合物可減緩或抑制會促成再狹窄的動脈壁中平滑肌細胞之遷移及增殖。本發明化合物可例如藉由自支架撐桿、支架移植物、移植物或支架蓋或套的局部遞輸而投予。在一些實施態樣中, 將本發明化合物與基質摻合。此種基質可為聚合物基質且可用於使化合物與支架結合。適合於此用途的聚合物基質包括例如基於內酯之聚酯或共聚酯, 諸如聚乳酸、聚己內酯乙交酯、聚原酸酯、聚酸酐、聚胺基酸、多醣、聚磷腈、聚(醚-酯)共聚物(例如, PEO-PLLA)、聚二甲基矽氧烷、聚(乙烯-乙酸乙烯酯)、基於丙烯酸酯之聚合物或共聚物(例如, 聚甲基丙烯

酸羥乙基甲酯、聚乙烯基吡咯啉酮)、氟化聚合物(諸如聚四氟乙烯)及纖維素酯。適合的基質不可降解或可隨時間降解，以釋放一或多種化合物。PI3K、JAK-2、CDK4/6、和 BTK 抑制劑之組合物可藉由各種方法施加於支架表面，諸如浸/旋塗、噴塗、浸塗及/或刷塗。可施加在溶劑中的化合物且可容許溶劑蒸發，因此在支架上形成化合物層。或者，可使化合物位於支架或移植物之主體內，例如在微通道或微孔內。當植入時，化合物自支架主體擴散出來而接觸動脈壁。此等支架可藉由將經製造而含有此等微孔或微通道之支架浸入在適合的溶劑中之本發明化合物的溶液中，隨後將溶劑蒸發而製得。支架表面上的過量藥物可經由額外簡略的溶劑清洗而移除。在又其他的實施態樣中，本發明化合物可共價連結至支架或移植物。可使用其活體內降解，導致本發明化合物釋放的共價連結基。可就此目的使用任何生物不穩定性鍵聯，諸如酯、醯胺或酸酐鍵聯。PI3K、JAK-2、CDK4/6、和 BTK 抑制劑之組合物可另外自血管成形術期間所使用之氣囊經血管內投予。亦可經由心包或經由外膜施予本發明調配物來進行 PI3K、JAK-2、CDK4/6、和 BTK 抑制劑之組合物的血管外投予，以降低再狹窄。

[0862] 範例性非經腸投予形式包括在無菌水溶液中的活性化合物之溶液或懸浮液，例如丙二醇或右旋糖水溶液。若必要時，可將此等劑型適當地緩衝。

[0863] 本發明亦提供套組。套組包括在適合的包裝

中之單獨或組合的每個 PI3K、CDK4/6、JAK-2、和 BTK 抑制劑，及書面資料，其可包括使用指示、臨床研究論述和副作用列示。此等套組亦可包括資訊，諸如科學文獻參考書目、包裝插頁資料、臨床試驗結果及/或該等資訊之總結及類似者，該資訊指示或確立組成物之活性及/或優勢，及/或說明給藥、投予、副作用、藥物交互作用或對保健提供者有用的其他資訊。該資訊可建基於各種研究的結果，例如使用涉及活體內模式的實驗動物之研究及建基於人類臨床試驗之研究。套組可能進一步含有另一劑。在選定的實施態樣中，該 PI3K、CDK4/6、JAK-2、和 BTK 抑制劑及該劑係以分開的組成物提供在套組內個別的容器中。在選定的實施態樣中，該 PI3K、CDK4/6、JAK-2、和 BTK 抑制劑及該劑係以單一組成物提供在套組中的容器內。適合的包裝及額外的使用物品(例如，用於液體製劑之量杯、使暴露於空氣減至最低的箔包裝紙及類似者)為本技術中已知且可納入套組中。可將本文所述之套組提供、銷售及/或推廣給保健提供者，包括醫師、護士、藥劑師、配藥人員及類似者。在選定的實施態樣中，套組亦可直接銷售給消費者。

劑量及給藥制度

[0864] 所投予之 PI3K、CDK4/6、JAK-2、和 BTK 抑制劑之組合物的量係取決於欲治療之哺乳動物、病症或病況的嚴重性、投予速率、化合物的性格和處方醫師的斟

酌。然而，有效劑量係在約 0.001 至約 100 毫克/公斤體重/天之範圍內的單次或分次劑量，諸如約 1 至約 35 毫克/公斤/天。關於 70 公斤的人類，該量可相當於約 0.05 至 7 克/天，諸如約 0.05 至約 2.5 克/天。在一些情況中，低於前述範圍之下限的劑量水平可能更適當，而在其他的例子中仍可能使用不引起任何有害的副作用之較大劑量-例如將此等較大的劑量分成數個小劑量供整天投予。

[0865] 在選定的實施態樣中，PI3K、CDK4/6、JAK-2、和 BTK 抑制劑之組合物係以單次劑量投予。通常，此投予係以注射方式-例如靜脈內注射，以便快速引入劑。然而，在適當時可使用其他的途徑。PI3K、CDK4/6、JAK-2、和 BTK 抑制劑之組合物的單次劑量亦可用於治療急性病況。

[0866] 在選定的實施態樣中，PI3K、CDK4/6、JAK-2、和 BTK 抑制劑之組合物係以多次劑量投予。給藥可能以約每天一此、兩次、三次、四次、五次、六次或超過六次。給藥可能以約每月一次、每兩週一次、每週一次或每隔天一次。在其他的實施態樣中，PI3K、JAK-2、CDK4/6、和 BTK 抑制劑之組合物的投予係以約每天一次至約每天 6 次。在另一實施態樣中，PI3K、JAK-2、CDK4/6、和 BTK 抑制劑之組合物連續投予不超過約 7 天。在又另一實施態樣中，連續投予超過約 6 天、10 天、14 天、28 天、兩個月、六個月或一年。只要有必要，在一些例子中達成且維持連續給藥。

[0867] 只要有必要，本發明之劑可連續投予。在選定的實施態樣中，PI3K、JAK-2、CDK4/6、和 BTK 抑制劑之組合物投予超過 1、2、3、4、5、6、7、14 或 28 天。在一些實施態樣中，PI3K、JAK-2、CDK4/6、和 BTK 抑制劑之組合物投予少於 28、14、7、6、5、4、3、2 或 1 天。在選定的實施態樣中，PI3K、JAK-2、CDK4/6、和 BTK 抑制劑之組合物係以正在進行為基準的長期投予-例如用於慢性效應的治療。

[0868] PI3K、JAK-2、CDK4/6、和 BTK 抑制劑之組合物的有效量可藉由經接受之具有類似效用劑的投予模式中之任一者以單次或多次劑量投予，包括直腸、頰內、鼻內和經皮途徑，藉由動脈內注射，經靜脈內、腹膜內、非經腸、肌肉內、皮下、經口、局部，或作為吸入劑。

治療方法

[0869] 在選定的實施態樣中，本發明提供治療哺乳動物的過度增殖性病徵之方法，其包含對該哺乳動物投予治療有效量的 CDK4/6 抑制劑和 BTK 抑制劑，或該 BTK 抑制劑或 CDK4/6 抑制劑的醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、溶劑合物或水合物。在選定的實施態樣中，本發明提供治療哺乳動物的過度增殖性病徵之方法，其包含對該哺乳動物投予治療有效量的 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、及 PI3K 抑制劑(或 PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑或 PI3K- γ,δ 抑制劑)，或 PI3K 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、及

BTK 抑制劑之任一者的醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、溶劑合物或水合物。在選定的實施態樣中，本發明提供治療哺乳動物的過度增殖性病徵之方法，其包含對該哺乳動物投予治療有效量的 CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK-2 抑制劑、及 PI3K 抑制劑(或 PI3K- γ 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑或 PI3K- γ,δ 抑制劑)，或 PI3K 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、JAK-2 抑制劑、及/或 BTK 抑制劑之任一者的醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、溶劑合物或水合物。

[0870] 在選定的實施態樣中，本發明提供以 PI3K 抑制劑(包括 PI3K- γ 或 PI3K- δ 抑制劑)、JAK-2 抑制劑、BTK 抑制劑、及/或 CDK4/6 抑制劑之組合物治療哺乳動物的過度增殖性病徵之方法，該過度增殖性病徵選自由下列所組成群組：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症(諸如子宮頸癌(人類乳突病毒)、B 細胞淋巴增殖性疾病和鼻咽癌(E-B(Epstein-Barr)病毒)、卡波氏肉瘤和原發性滲出性淋巴瘤

(卡波氏肉瘤疱疹病毒)、肝細胞癌(B型肝炎和C型肝炎病毒)、和T-細胞白血病(人類T細胞白血病病毒-1)、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大B-細胞淋巴瘤(包括活化B細胞(ABC)及生髮中心B細胞(GCB)亞型)、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第IV期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟B-細胞ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0871] 在選定的實施態樣中，本發明提供以PI3K抑制劑(包括PI3K- γ 或PI3K- δ 抑制劑)、JAK-2抑制劑、BTK抑制劑、及/或CDK4/6抑制劑之組合物治療哺乳動物的發炎性、免疫性或自體免疫性病症之方法。在選定的實施態樣中，本發明亦提供以PI3K抑制劑(包括PI3K- γ 或PI3K- δ 抑制劑)、JAK-2抑制劑、BTK抑制劑、及/或CDK4/6抑制劑之組合物治療疾病之方法，其中該疾病選自由下列所組成之群組：腫瘤血管新生、慢性發炎性疾病、類風濕性關節炎、動脈粥樣硬化症、發炎性腸病、皮膚疾病(諸如牛皮癬、濕疹和硬皮病)、糖尿病、糖尿病性視網膜病變、早產兒視網膜病變、年齡相關性黃斑變性、血管瘤、膠質瘤和黑素瘤，潰瘍性結腸炎、異位性皮炎、

囊炎 (pouchitis)、椎關節炎、葡萄膜炎、白塞 (Behcet) 氏病、風濕性多發性肌痛症、巨細胞動脈炎、結節病、川崎 (Kawasaki) 病、幼年自發性關節炎、化膿性汗腺炎 (hidradenitis suppurativa)、休林倫氏症候群、牛皮癬性關節炎、幼年類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、克隆 (Crohn) 氏病、狼瘡和狼瘡腎炎。

[0872] 在選定的實施態樣中，本發明提供以包括 PI3K 抑制劑 (包括 PI3K- γ 或 PI3K- δ 抑制劑)、JAK-2 抑制劑、BTK 抑制劑、及/或 CDK4/6 抑制劑之組成物治療病症之方法，該病症諸如過度增殖性病變，包括但不限於癌症，諸如急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、肺癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、膀胱癌、胃癌、胃癌、胰臟腺、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、CNS、PNS、AIDS 相關之癌症 (例如，淋巴瘤和卡波 (Kaposi) 氏肉瘤) 或病毒誘發之癌症。在一些實施態樣中，該醫藥組成物係用於治療非癌性過度增殖性病變，諸如下列之良性增生：皮膚 (例如，牛皮癬)、再狹窄或攝護腺 (例如，良性攝護腺肥大 (BPH))。在一些實施態樣中，本發明亦提供治療過度增殖性病變之方法，其中該過度增殖性病變選自由下列所組成之群組：骨髓增生性增生性瘤、慢性骨髓性白血病、慢性嗜中性細胞白血病、真性紅血球過多症、原發性骨髓纖維化、原發

性血小板過多症、慢性嗜伊紅性白血病、肥大細胞增多症、及骨髓造血不良症候群。在一些實施態樣中，本發明亦提供治療膠質瘤之方法，其中該膠質瘤選自由下列所組成之群組：原纖維性星形細胞瘤、未分化性星形細胞、毛細胞型星形細胞瘤、星形細胞瘤、多形性黃色星形細胞瘤、室管膜下巨細胞星形細胞瘤、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突細胞瘤、室管膜瘤、亞室管膜瘤、脈絡叢腫瘤、脈絡叢乳突狀瘤、脈絡叢瘤、寡星狀細胞瘤、腦膠質瘤和膠質肉瘤。在一些實施態樣中，本發明亦提供治療癌症之方法，其中該癌症選自原發性中樞神經系統淋巴瘤、網狀細胞肉瘤、瀰漫型組織細胞性淋巴瘤、及小膠質瘤。

[0873] 在選定的實施態樣中，本發明提供以組成物治療實體腫瘤癌症之方法，該組成物包括 PI3K 抑制劑(包括 PI3K- γ 或 PI3K- δ 抑制劑)、JAK-2 抑制劑、BTK 抑制劑、及/或 CDK4/6 抑制劑之組合物，其中劑量有效抑制在實體腫瘤細胞與至少一種選自由下列所組成之群組的微環境之間的訊息傳導：巨噬細胞、單核細胞、肥大細胞、輔助 T 細胞、細胞毒性 T 細胞、調節性 T 細胞、自然殺手細胞、骨髓衍生之抑制細胞、調節性 B 細胞、嗜中性細胞、樹突細胞和纖維母細胞。在選定的實施態樣中，本發明提供治療胰臟癌、乳癌、卵巢癌、黑色素瘤、肺癌(lung cancer)、頭與頸部癌和結腸直腸癌症之方法，其係使用 BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑、及/或 CDK4/6 抑制劑之組合物，其中劑量有效抑制在實體腫瘤

細胞與至少一種選自由下列所組成之群組的微環境之間的訊息傳導：巨噬細胞、單核細胞、肥大細胞、輔助 T 細胞、細胞毒性 T 細胞、調節性 T 細胞、自然殺手細胞、骨髓衍生之抑制細胞、調節性 B 細胞、嗜中性細胞、樹突細胞和纖維母細胞。在實施態樣中，本發明提供治療胰臟癌、乳癌、卵巢癌、黑色素瘤、肺癌、頭與頸部癌和結腸直腸癌症之方法，其係使用 BTK 抑制劑及吉西他濱，或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥之組合物。在實施態樣中，本發明提供治療胰臟癌、乳癌、卵巢癌、黑色素瘤、肺癌、頭與頸部癌和結腸直腸癌症之方法，其係使用 BTK 抑制劑及吉西他濱，或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥之組合物，其中該 BTK 抑制劑係式(XVIII)化合物。

[0874] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0875] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合

物、共晶體或前藥。

[0876] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0877] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

[0878] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單

抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

[0879] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

[0880] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0881] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、

溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶 (PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0882] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0883] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

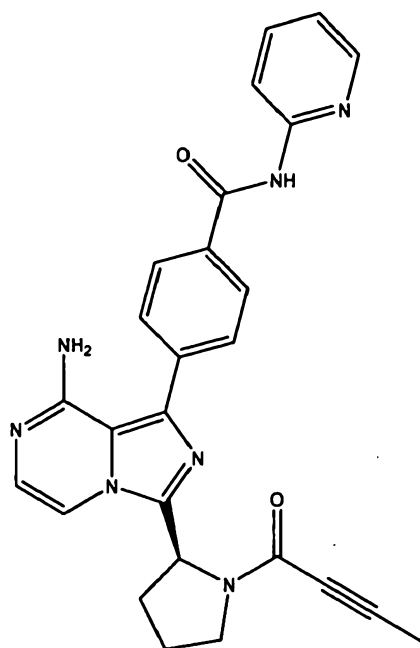
[0884] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上

可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0885] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

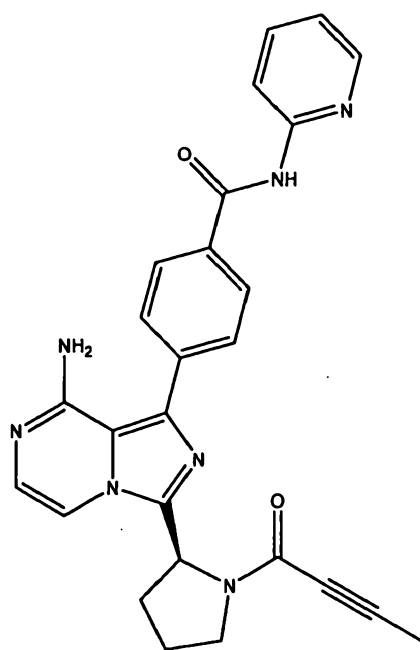
[0886] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)

具下列結構之 BTK 抑制劑：



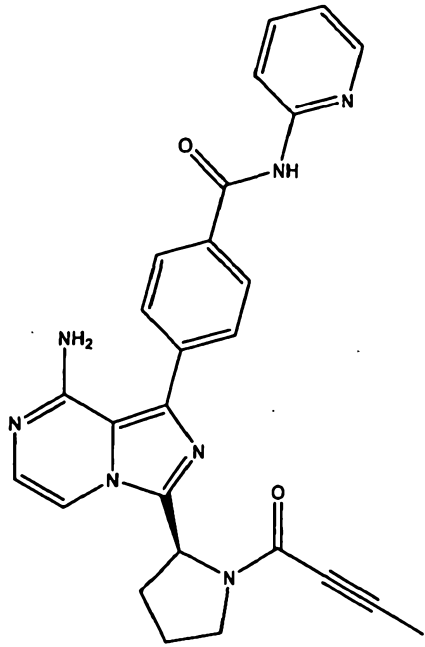
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

[0887] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



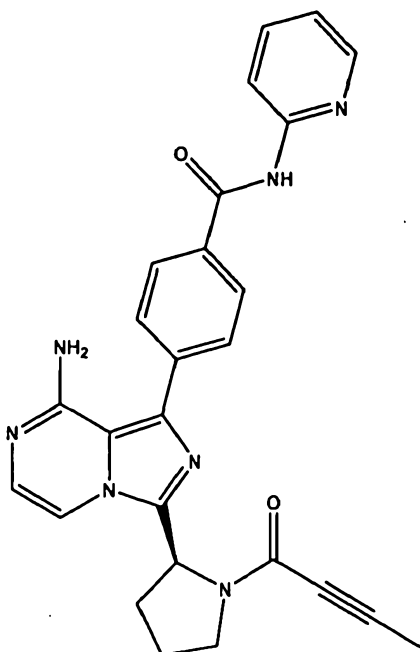
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0888] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

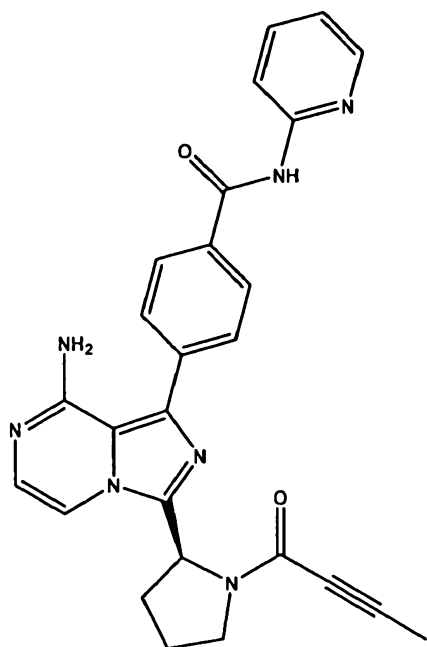
[0889] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前

藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

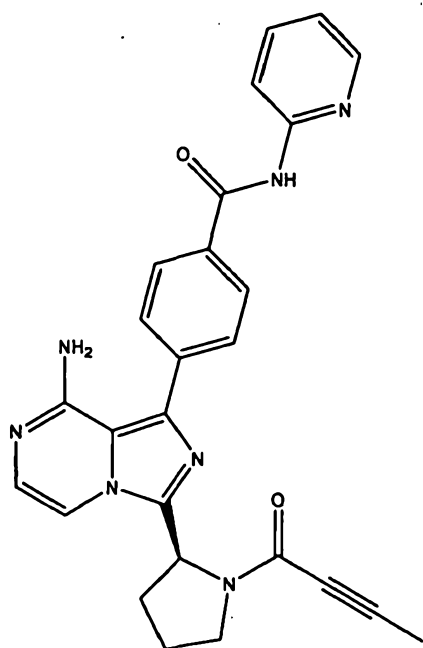
[0890] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿

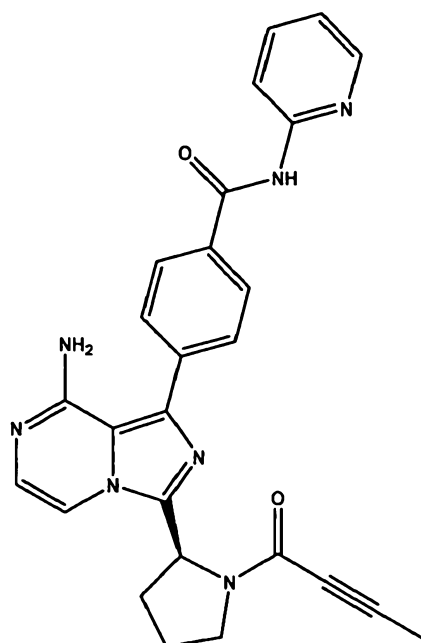
托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

[0891] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



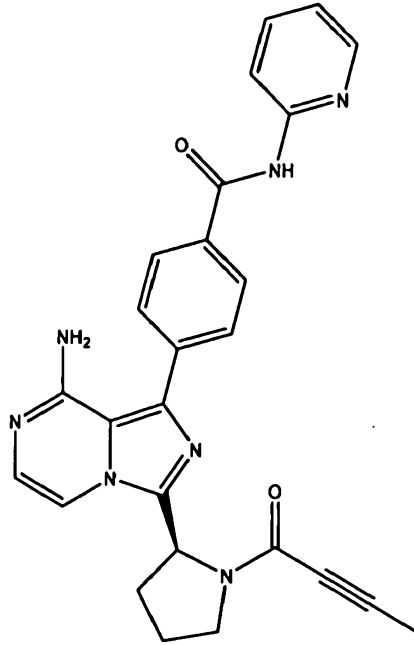
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

[0892] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



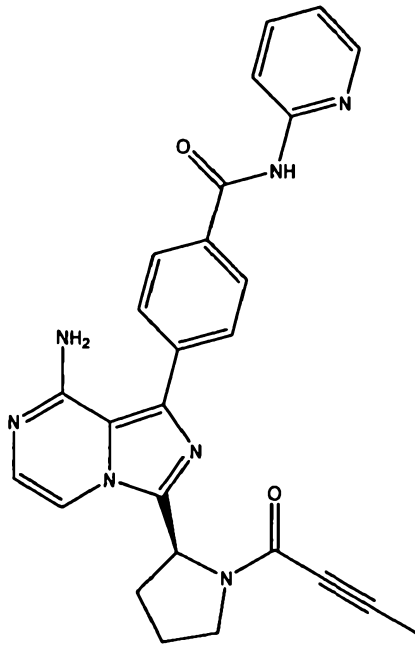
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)JAK-2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0893] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



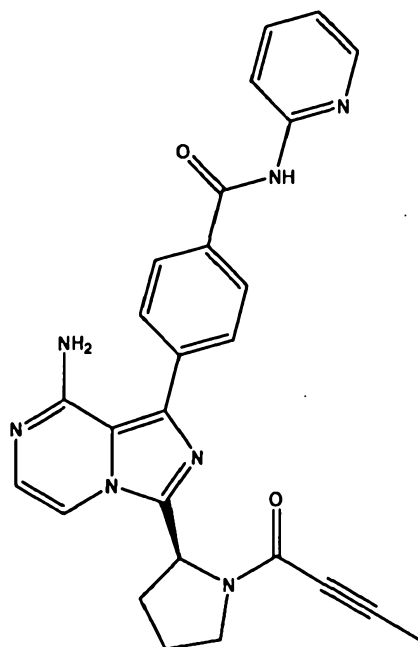
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0894] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



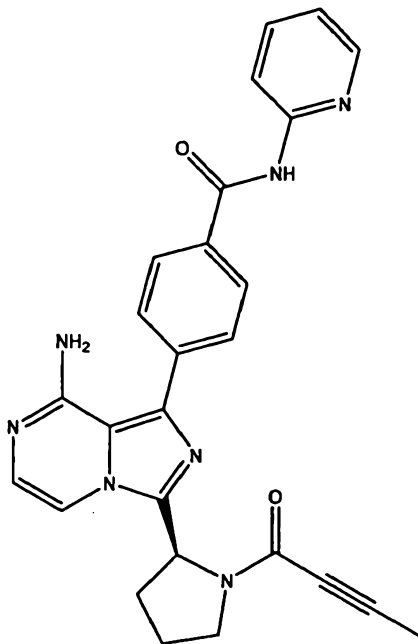
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0895] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



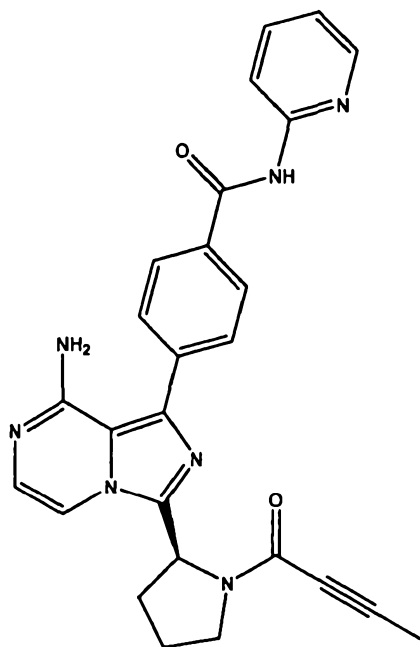
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0896] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



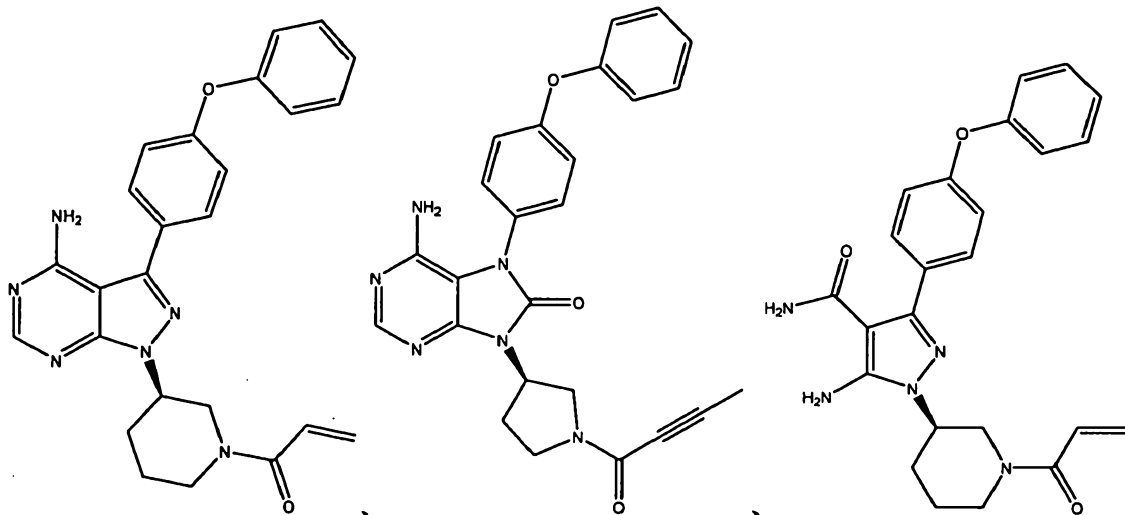
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0897] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)具下列結構之 BTK 抑制劑：



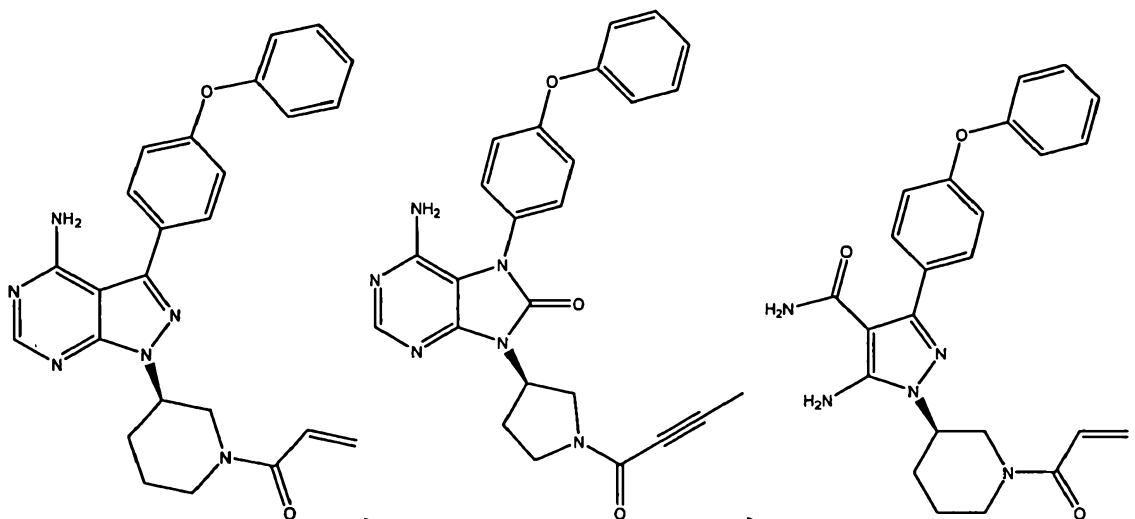
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0898] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼(ibrutinib)：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

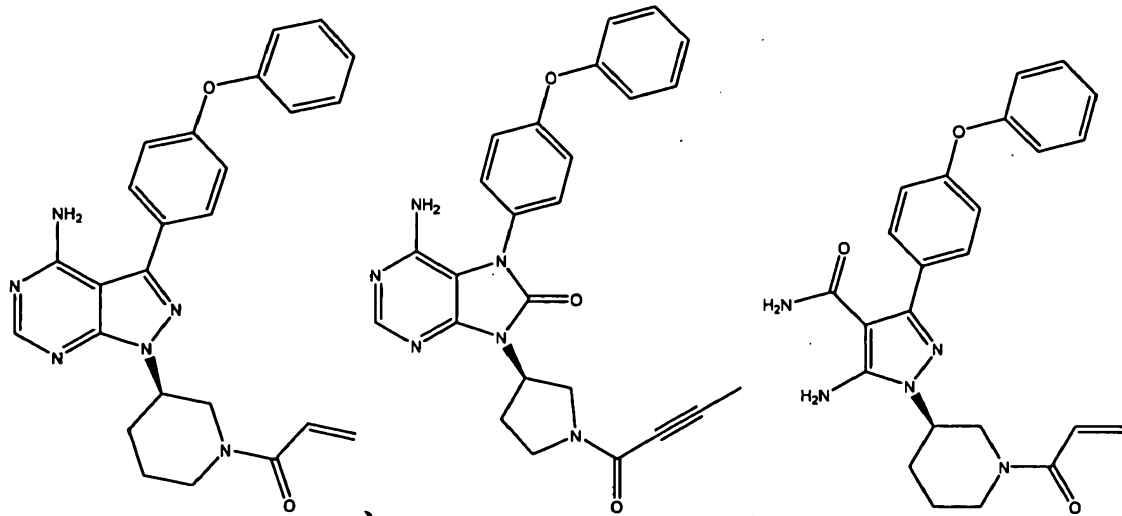
[0899] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼(ibrutinib)：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(3)PI3K 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

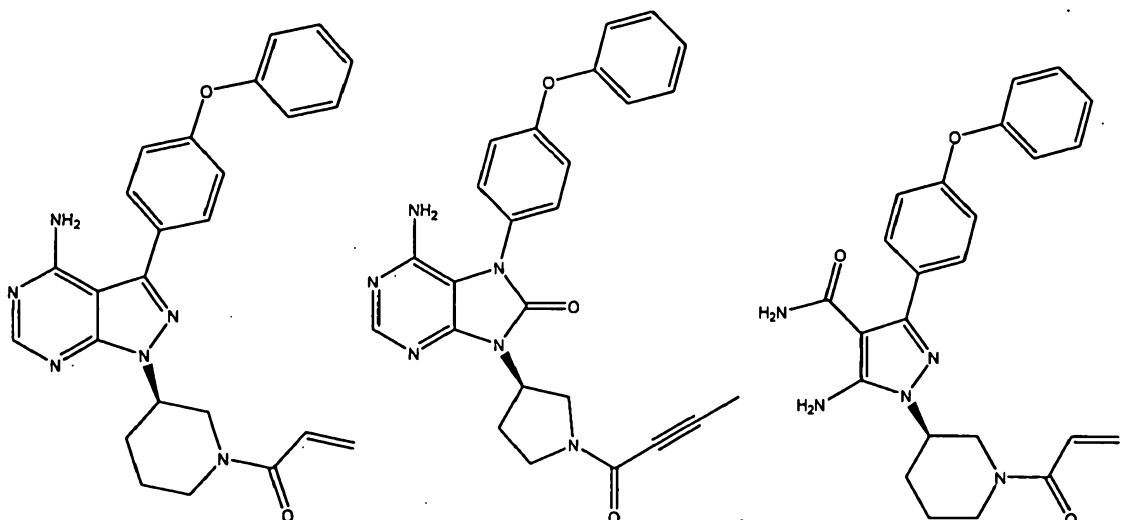
[0900] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌

症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼(ibrutinib)：



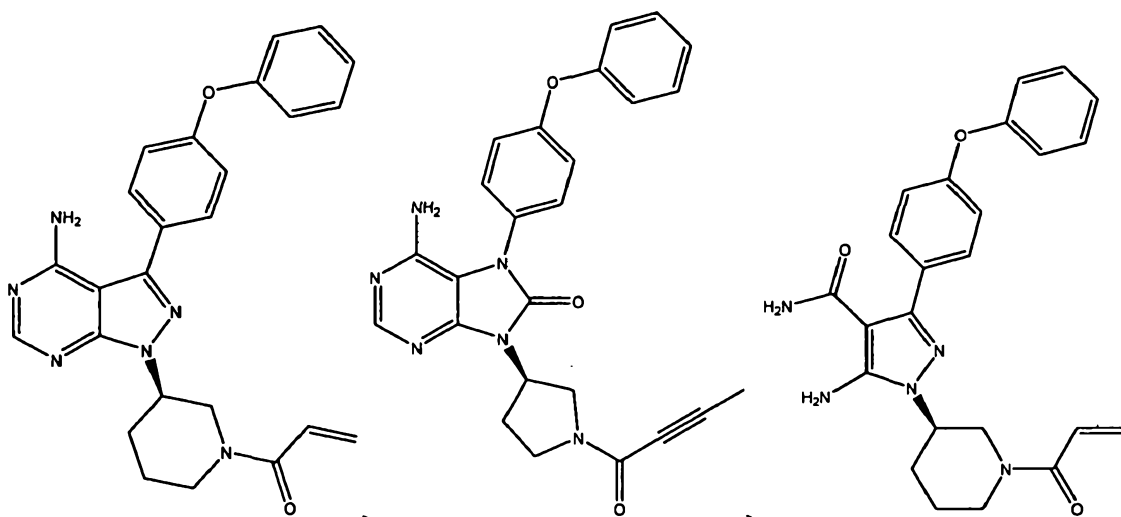
及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0901] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼(ibrutinib)：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

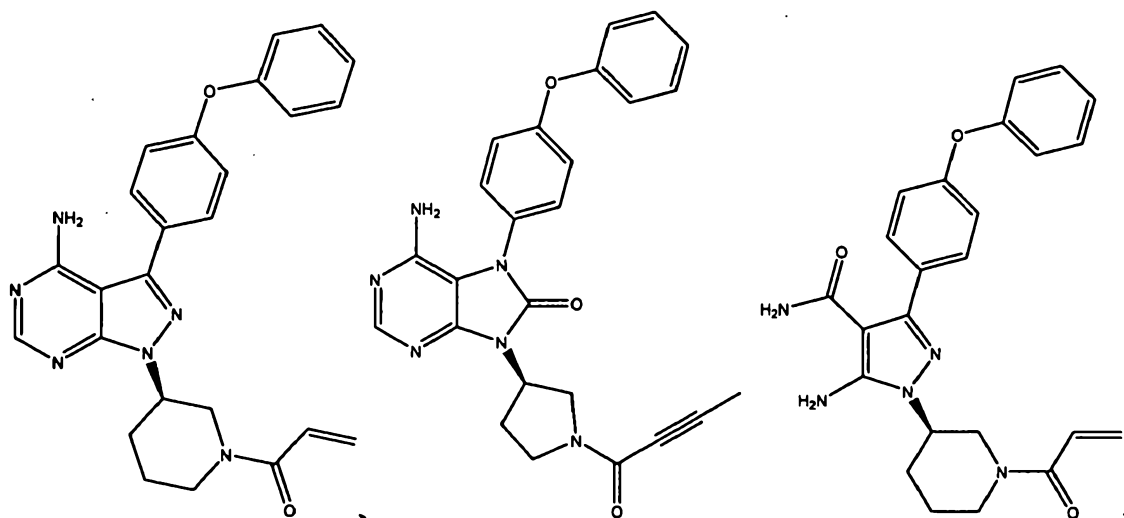
[0902] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼(ibrutinib)：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

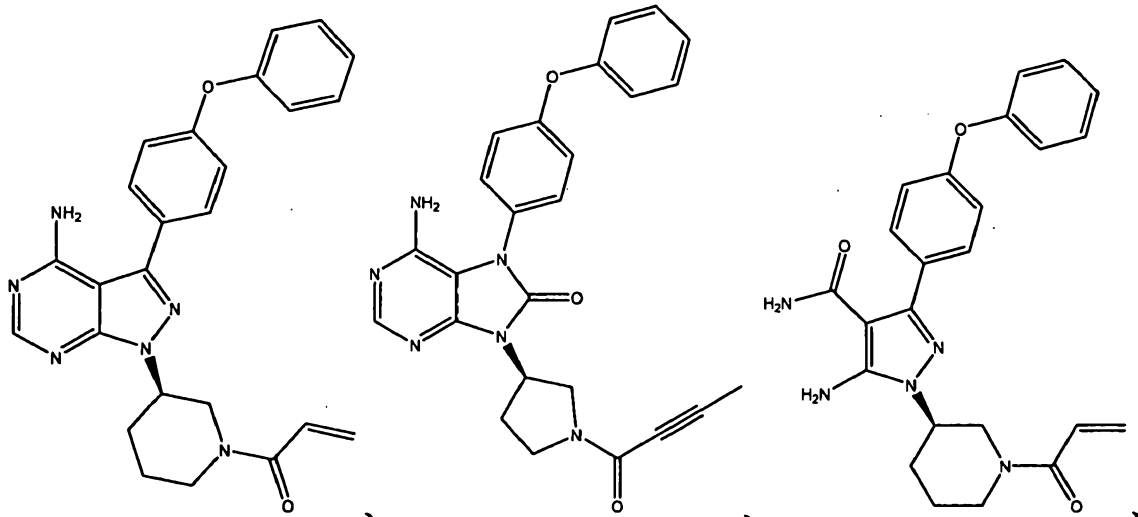
[0903] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌

症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼(ibrutinib)：



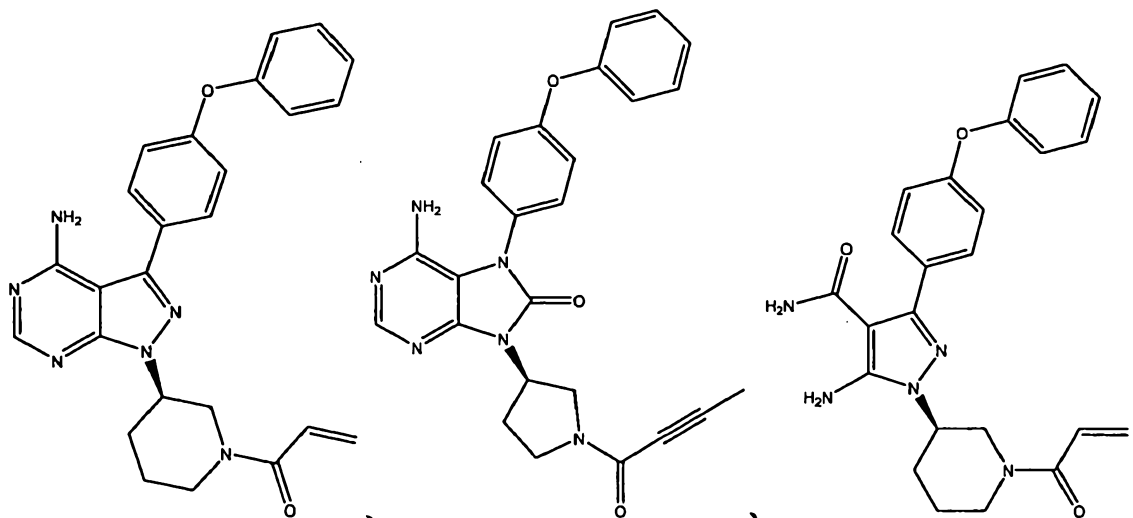
及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

[0904] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼(ibrutinib)：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(3)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

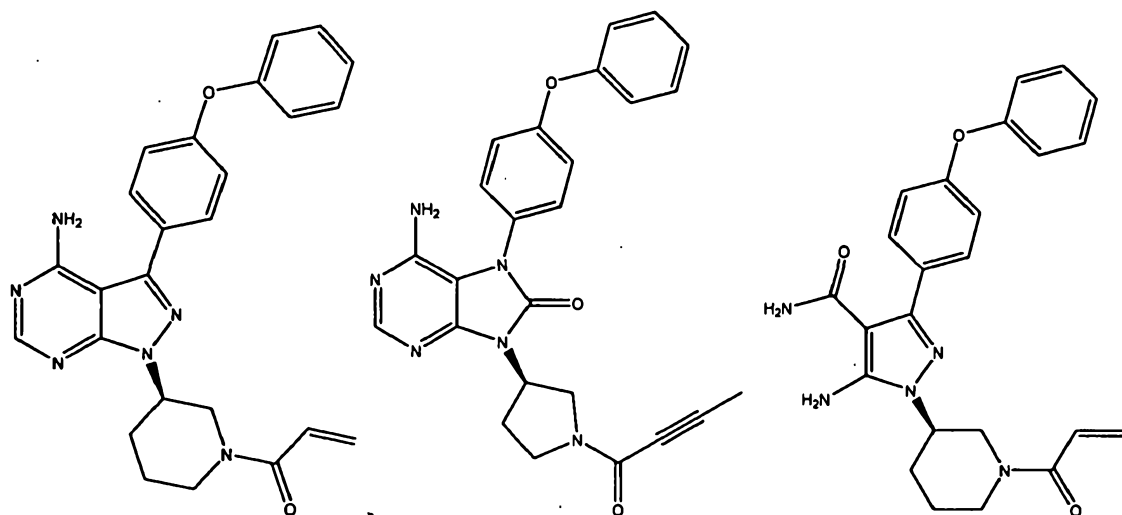
[0905] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼(ibrutinib)：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制

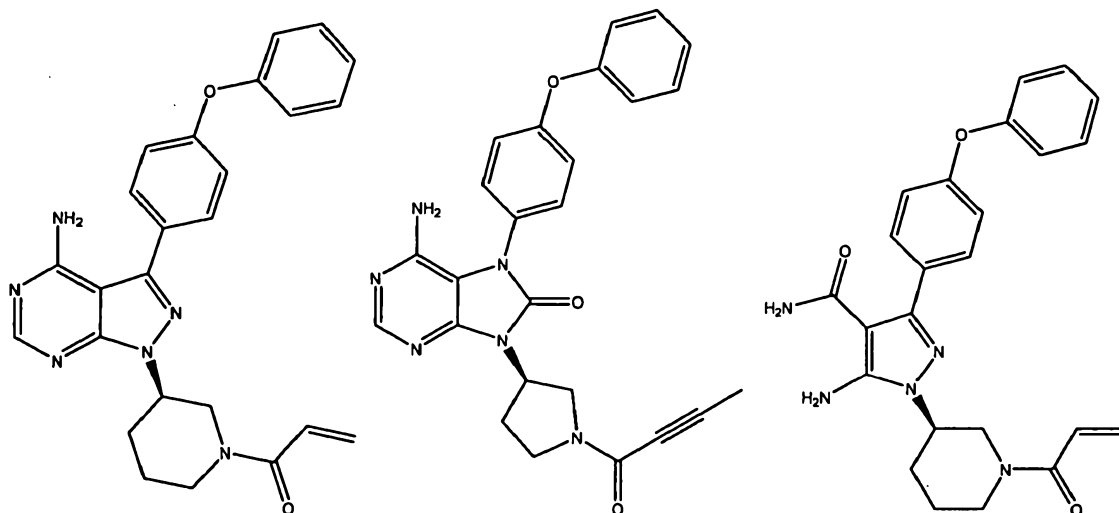
劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0906] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼(ibrutinib)：



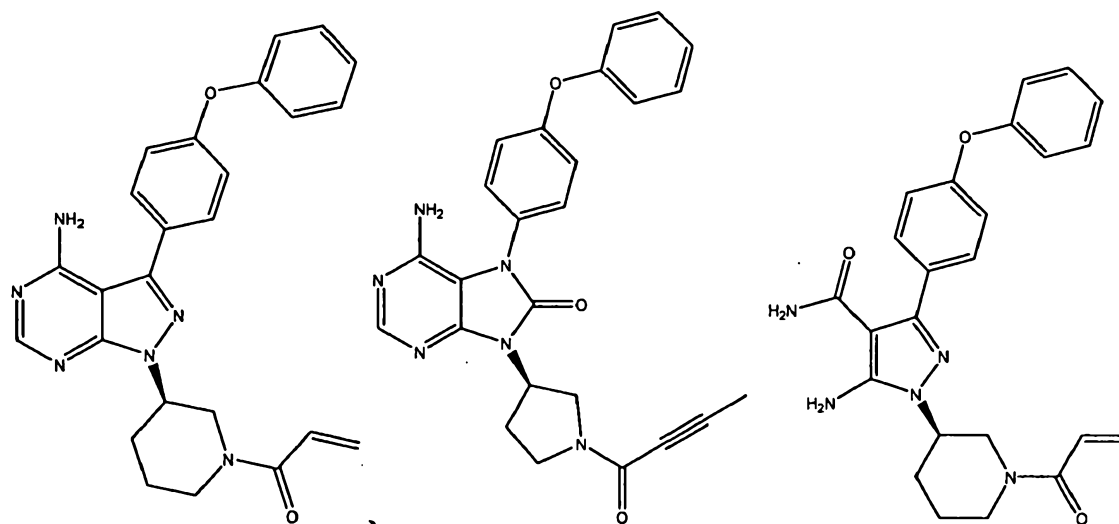
及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0907] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼(ibrutinib)：



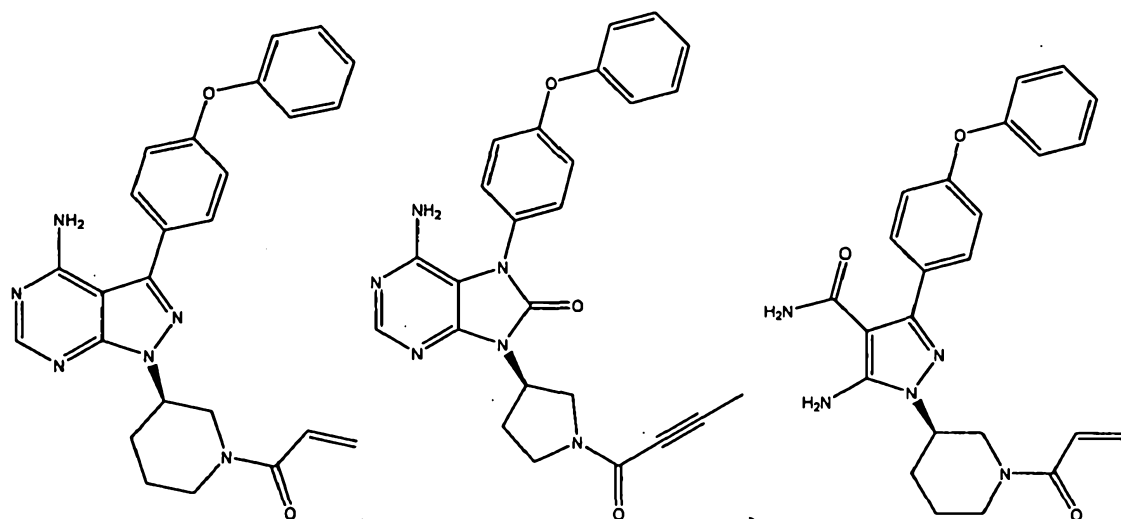
及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0908] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼(ibrutinib)：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

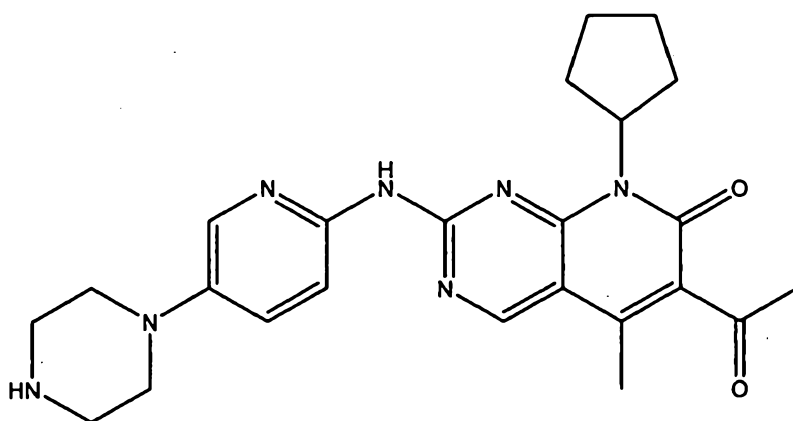
[0909] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)選自下列所組成群組之 BTK 抑制劑：依魯替尼(ibrutinib)：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標

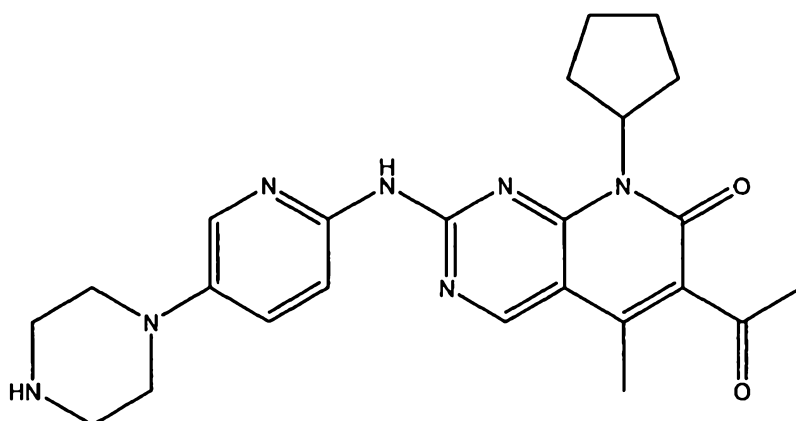
記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0910] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

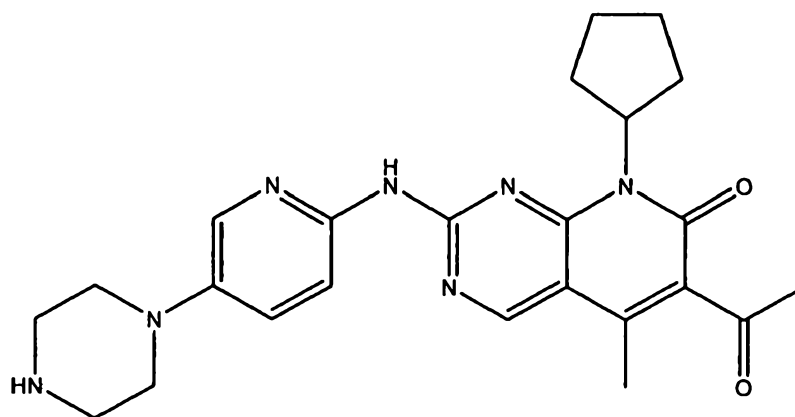
[0911] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接

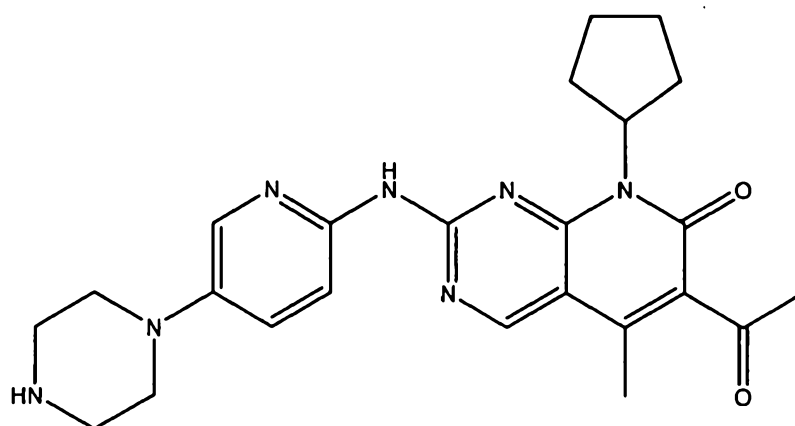
受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0912] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



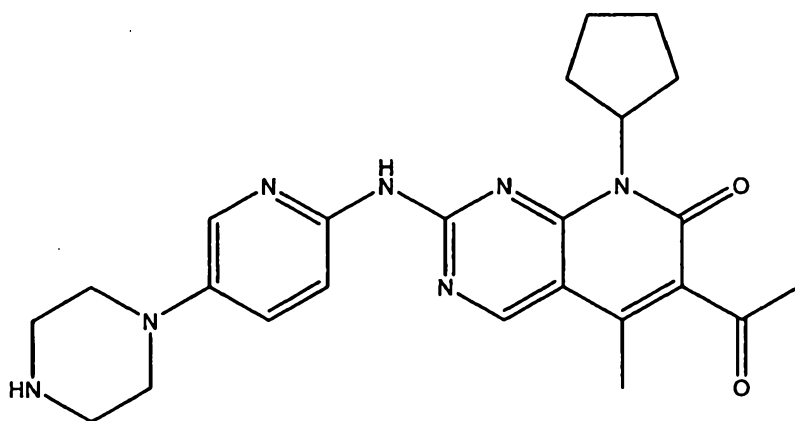
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0913] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

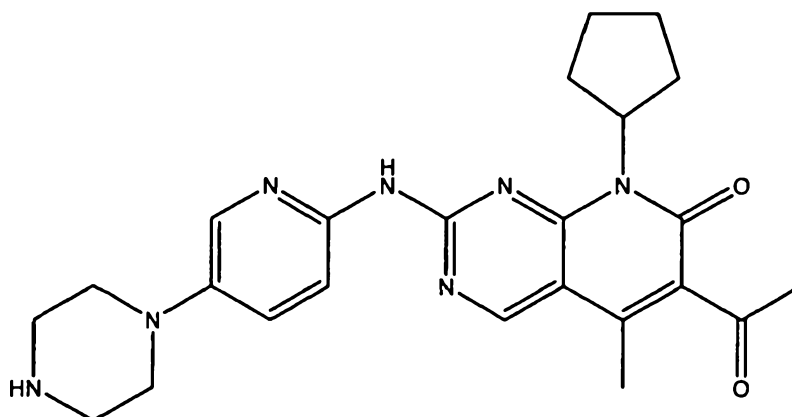
[0914] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

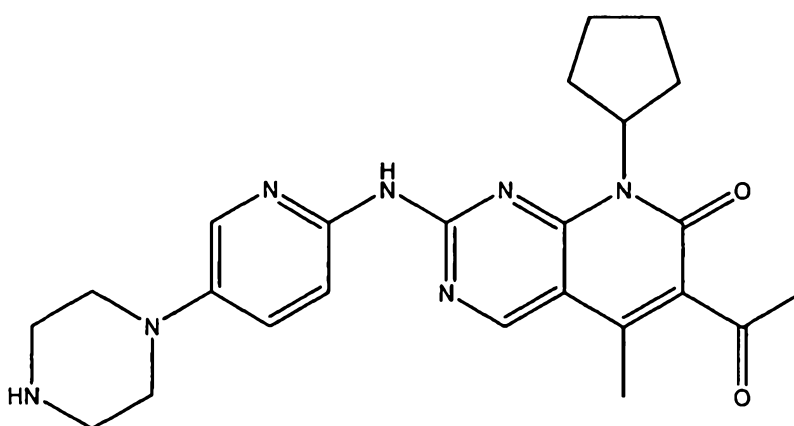
[0915] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌

症之(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

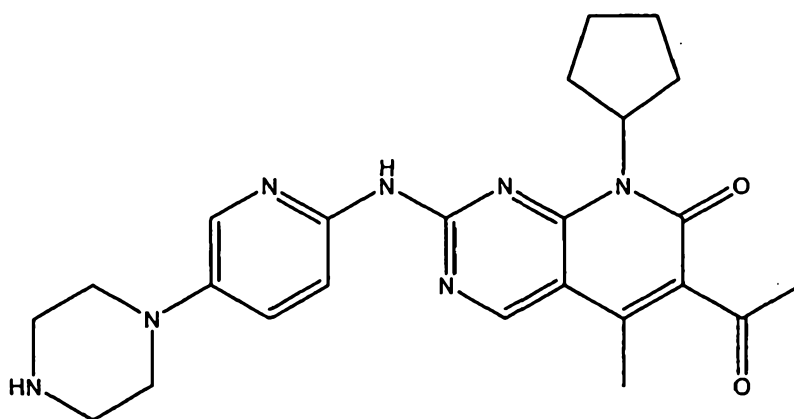
[0916] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前

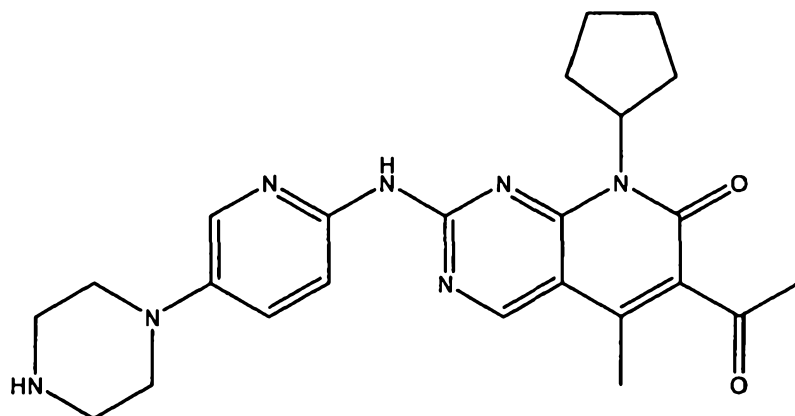
藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)JAK-2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0917] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



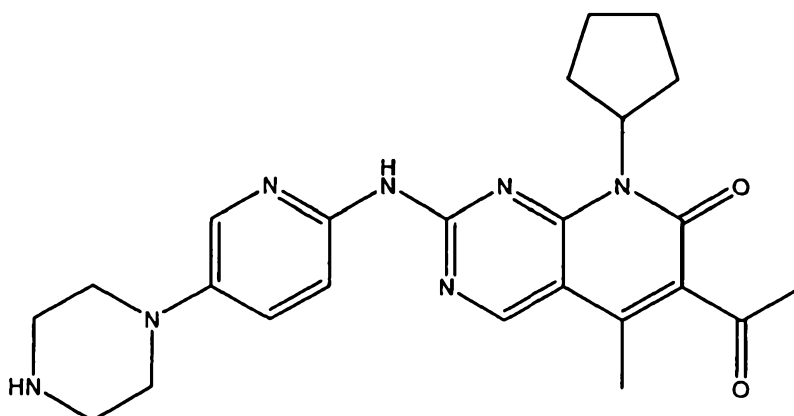
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0918] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

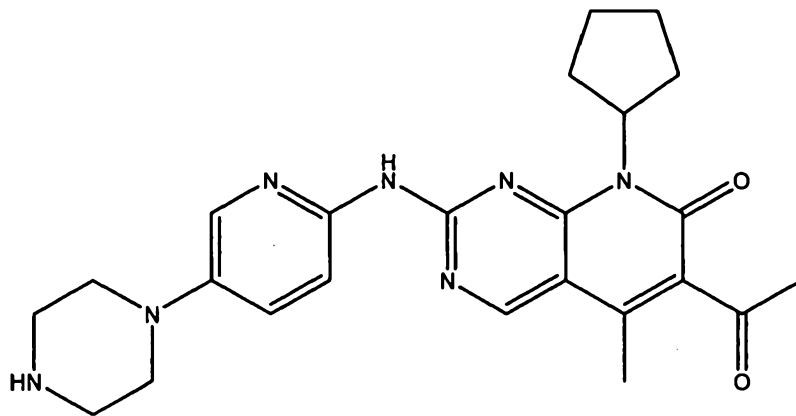
[0919] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西

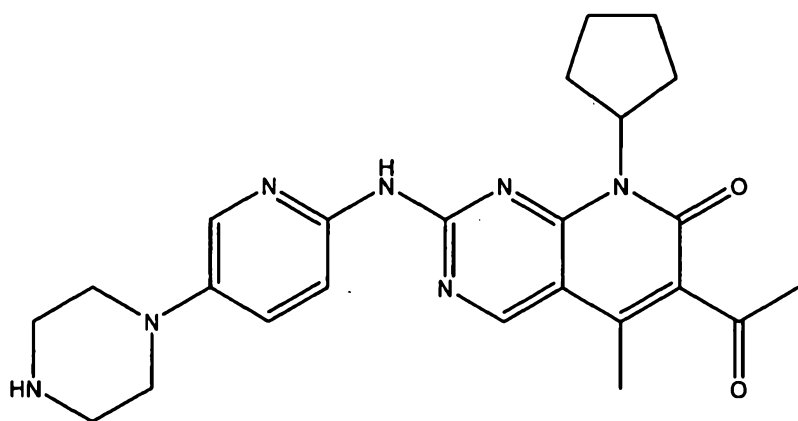
莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0920] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



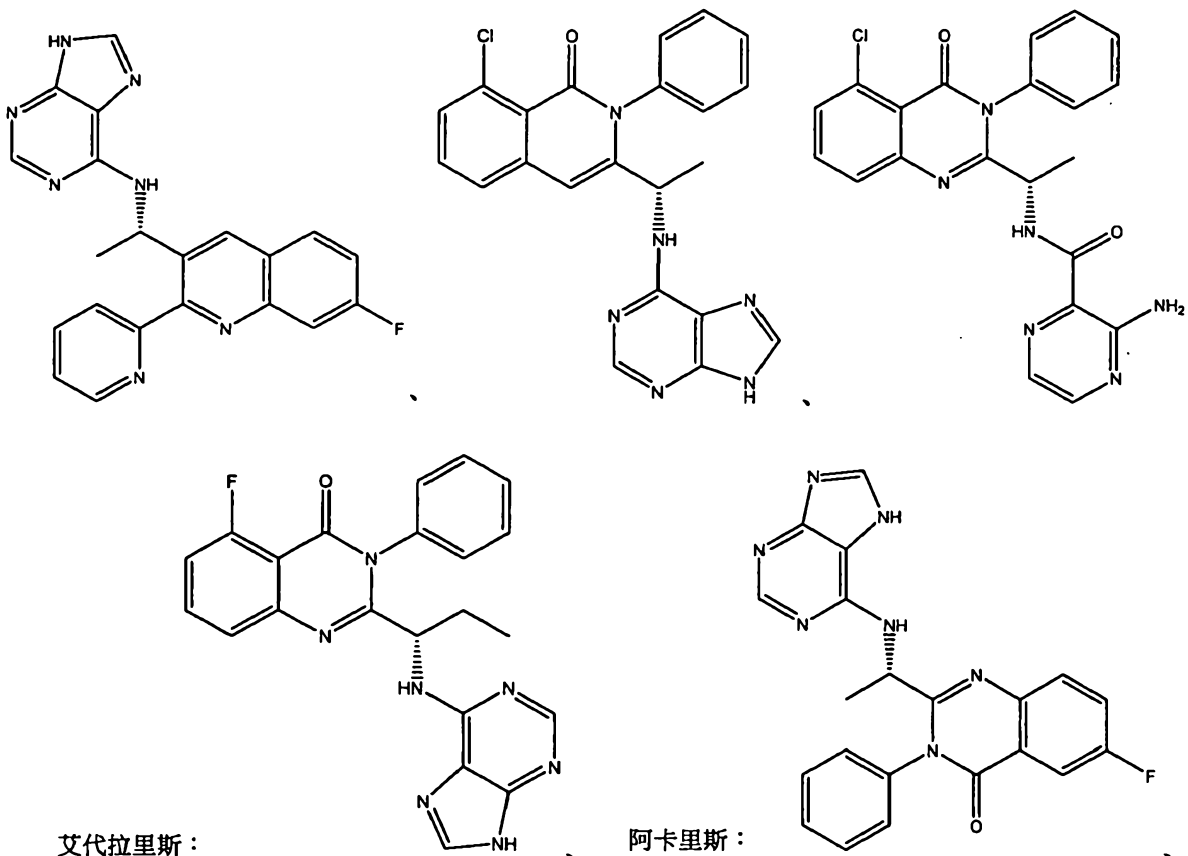
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0921] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)選自下列之 CDK4/6 抑制劑：帕布昔利布：



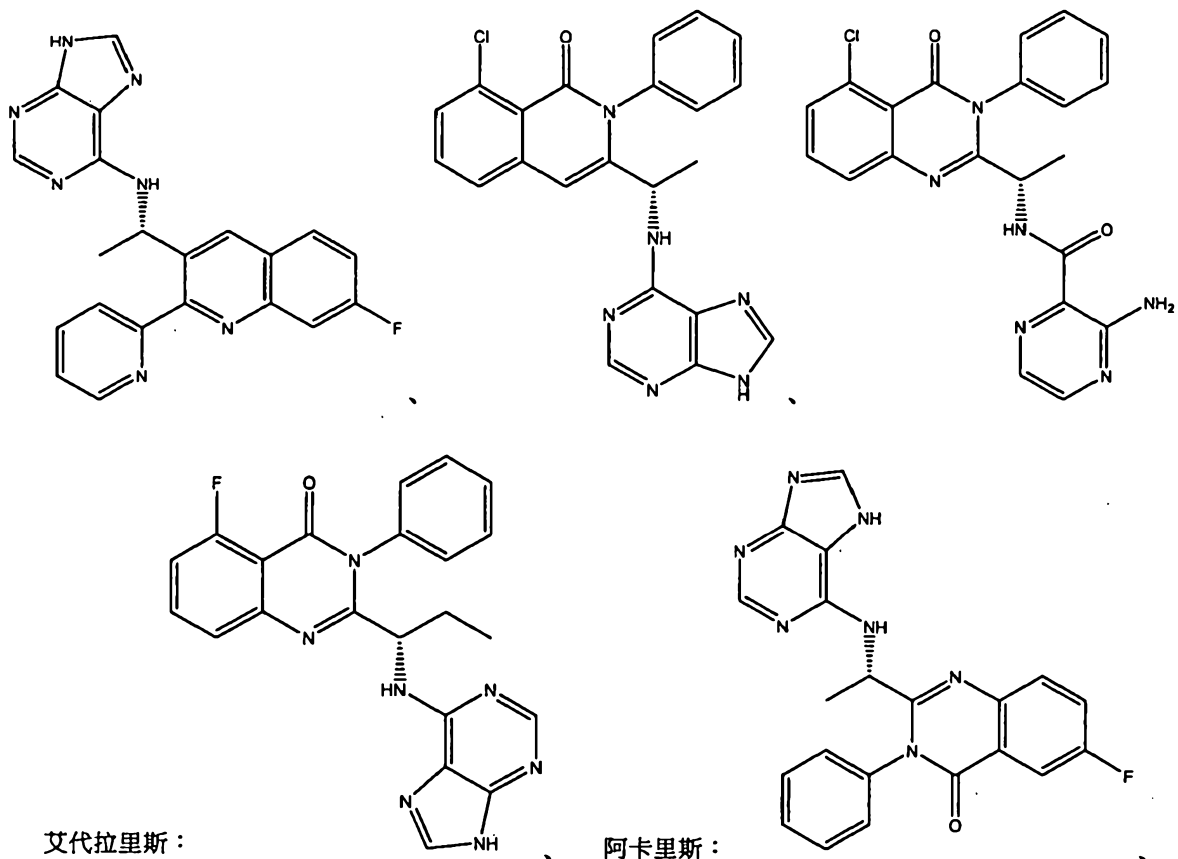
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0922] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)選自下列所組成群組之 PI3K 抑制劑：



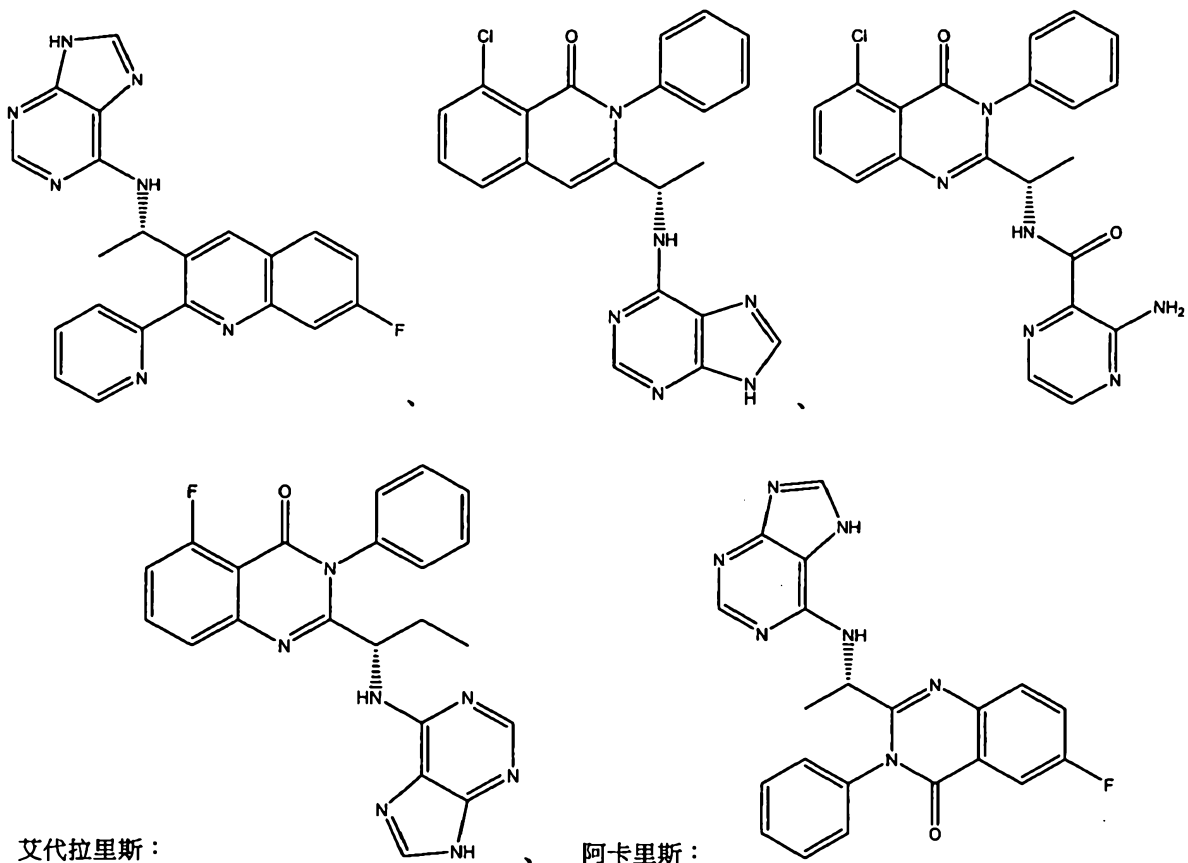
及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0923] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)選自下列所組成群組之 PI3K- δ 抑制劑：



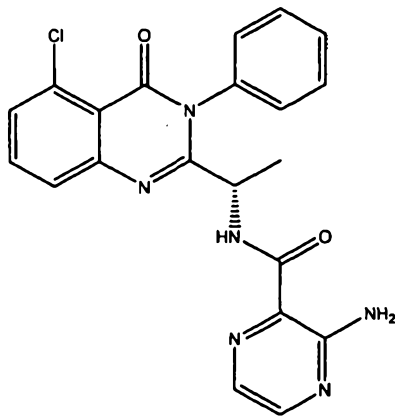
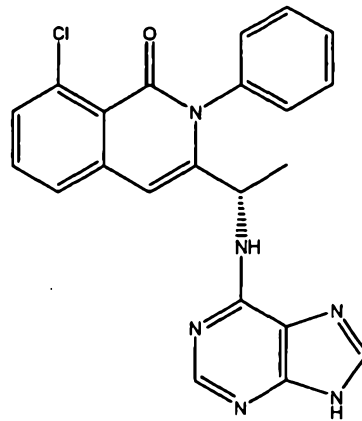
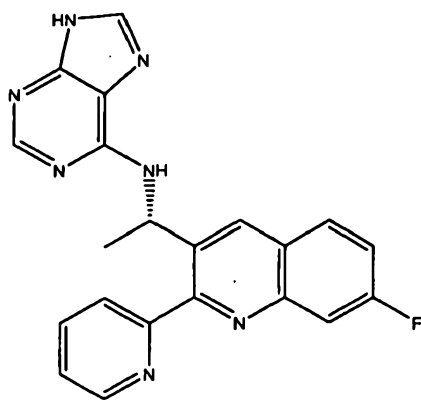
及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0924] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自下列所組成群組之 PI3K 抑制劑：

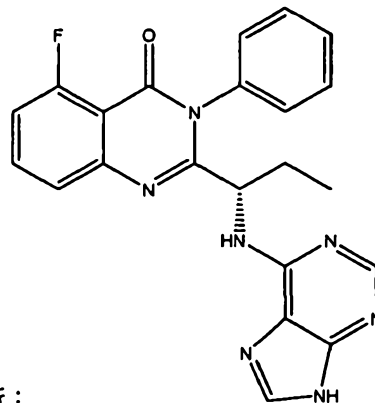


及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

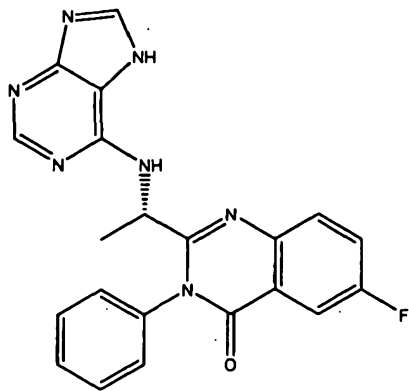
[0925] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自下列所組成群組之 PI3K- δ 抑制劑：



、艾代拉里斯：



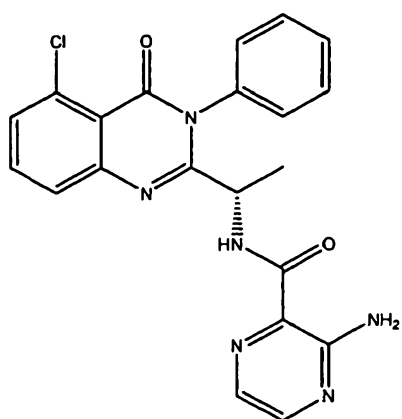
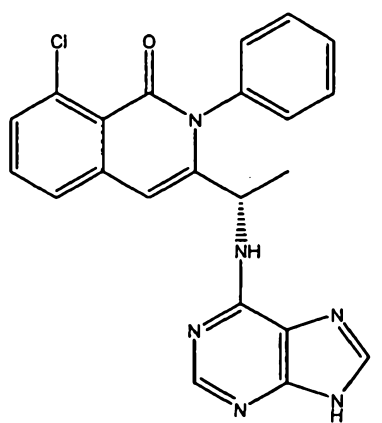
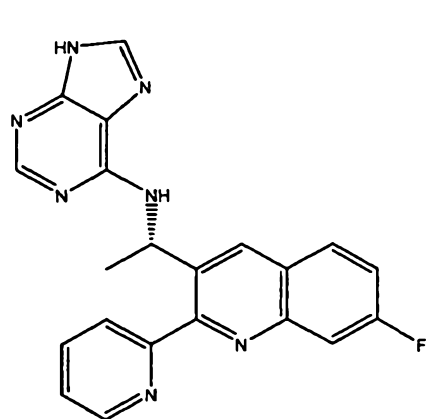
、阿卡里斯：



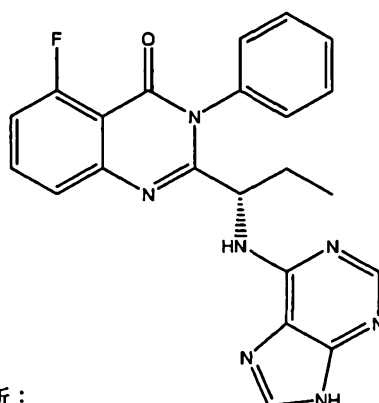
及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；及(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體。

[0926] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上

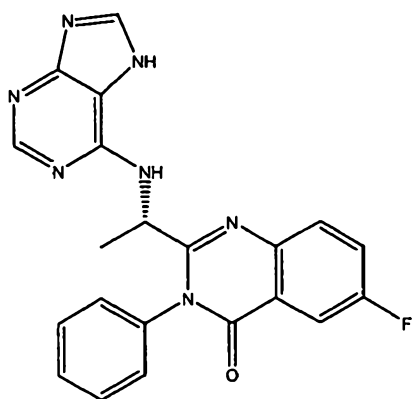
可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自下列所組成群組之 PI3K 抑制劑：



、 艾代拉里斯：



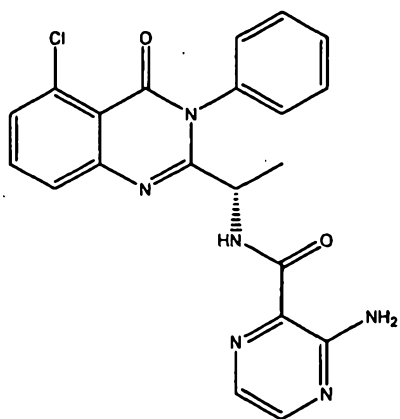
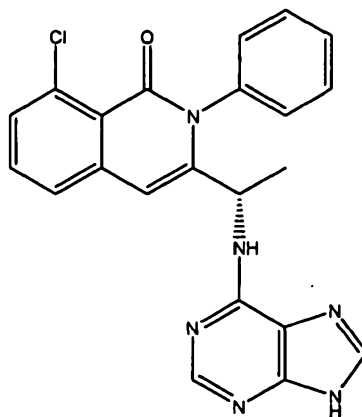
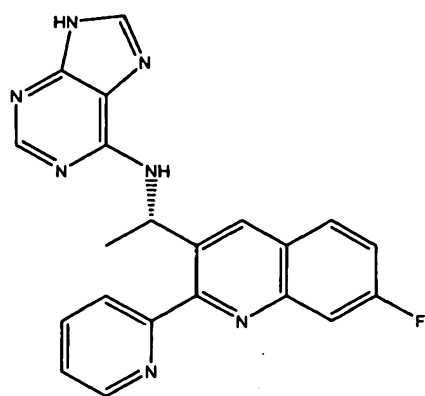
、 阿卡里斯：



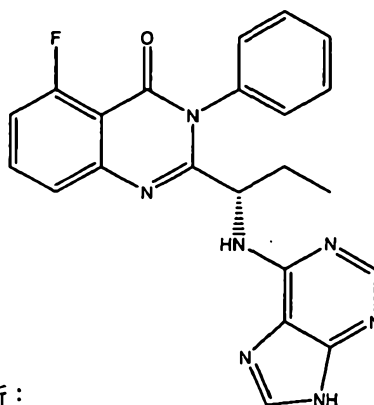
及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0927] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌

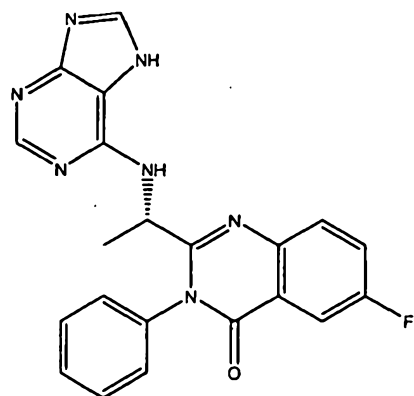
症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自下列所組成群組之 PI3K 抑制劑：



艾代拉里斯：



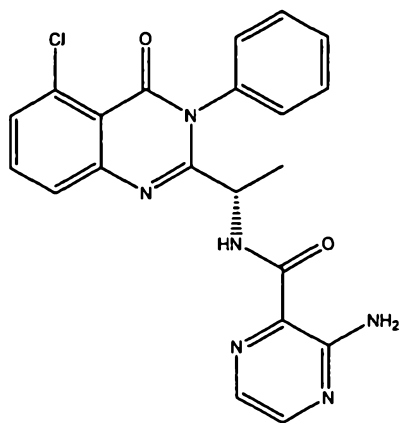
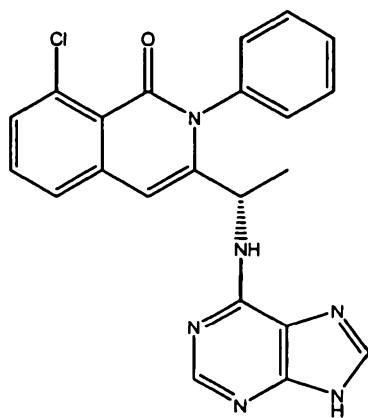
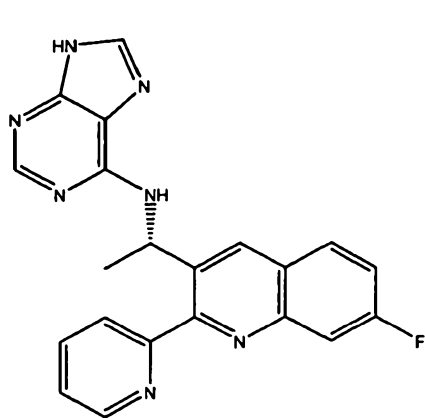
阿卡里斯：



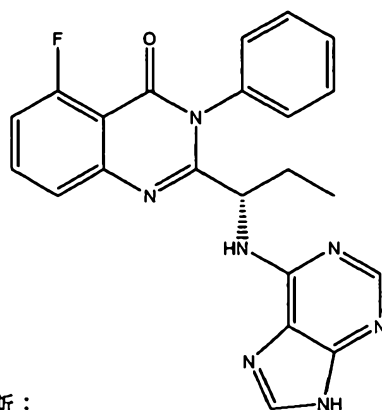
及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前

藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

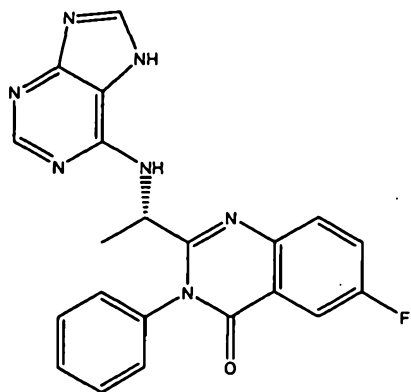
[0928] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自下列所組成群組之 PI3K 抑制劑：



、艾代拉里斯：

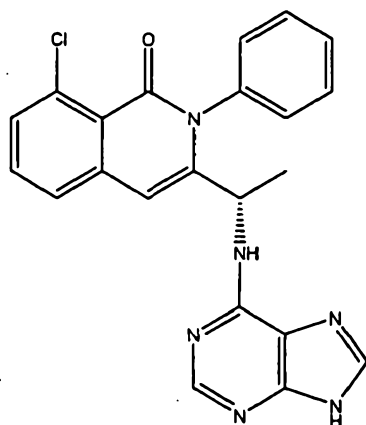
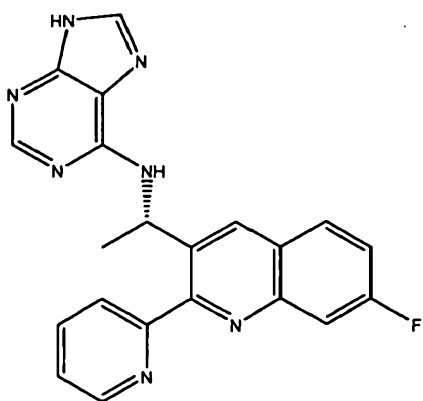


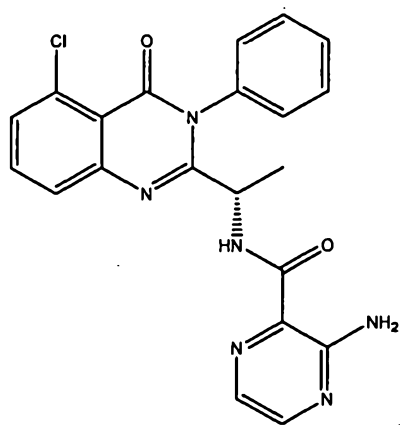
、阿卡里斯：



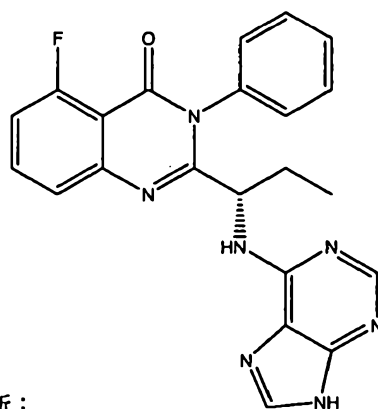
[0929] 及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0930] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自下列所組成群組之 PI3K- δ 抑制劑：

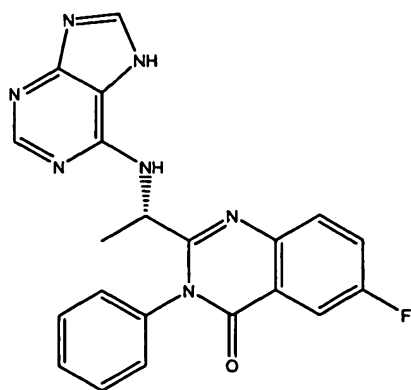




、艾代拉里斯：



、阿卡里斯：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0931] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。

[0932] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0933] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。

[0934] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(4)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。

[0935] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌

症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。

[0936] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。

[0937] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布

魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。

[0938] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(5)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。

[0939] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(5)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。

[0940] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上

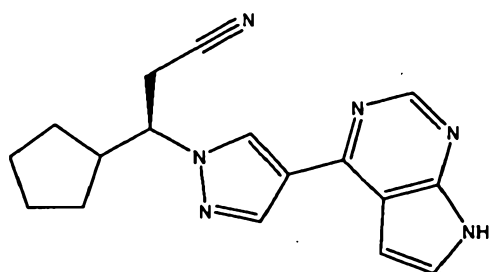
可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(5)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。

[0941] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(6)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。

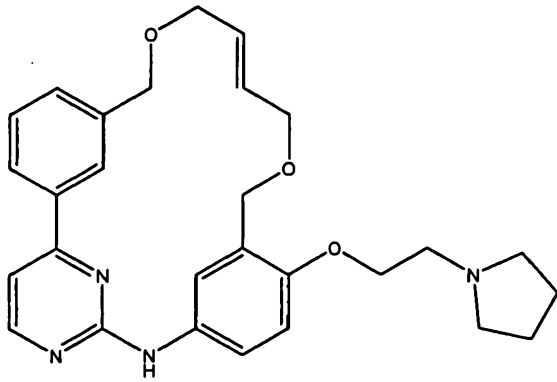
[0942] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布

魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；(5)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(6)抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。

[0943] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(3)選自下列所組成群組之 JAK-2 抑制劑：魯索替尼：



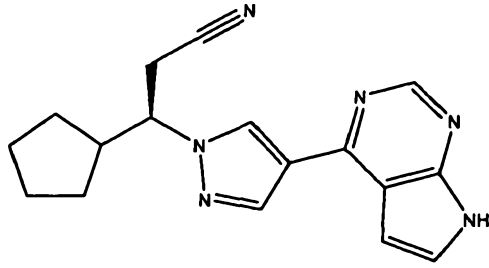
帕克替尼：



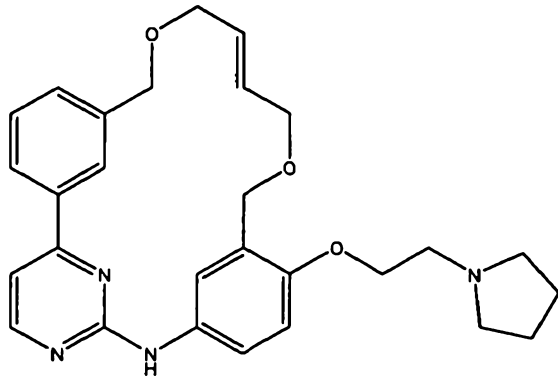
及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

[0944] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

[0945] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(4)選自下列所組成群組之 JAK-2 抑制劑：魯索替尼：

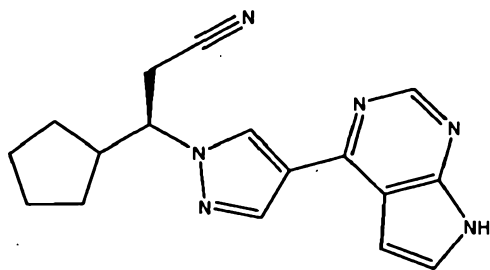


帕克替尼：

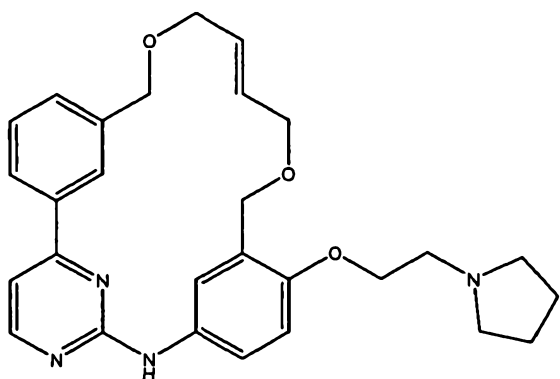


及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

[0946] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)選自下列所組成群組之 JAK-2 抑制劑：魯索替尼：

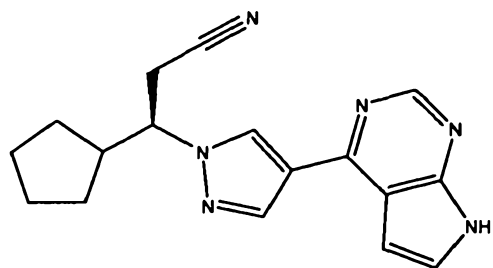


帕克替尼：

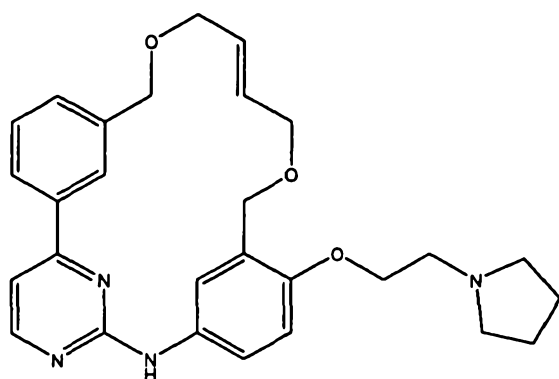


及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

[0947] 在一種實施態樣中，本發明提供用於治療癌症之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(3)PI3K- δ 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；(4)選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、易貝莫單抗、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥所組成群組之抗-CD20 抗體；及(5)選自下列所組成群組之 JAK-2 抑制劑：魯索替尼：



帕克替尼：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

[0948] 癌症可為可以本文所揭示之組成物治療之任何癌症。在一種較佳實施態樣中，癌症係選自惡性血液病之 B 細胞惡性血液病，該惡性血液病選自慢性淋巴細胞白血病 (CLL)、小淋巴細胞白血病 (SLL)、非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)、瀰漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡型淋巴瘤 (FL)、套膜細胞淋巴瘤 (MCL)、霍奇金氏淋巴瘤、B 細胞急性淋巴母細胞白血病 (B-ALL)、伯基特氏淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia, WM)、伯基特氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤或骨髓纖維化所組成群組。在一種較佳實施態樣中，該癌症係實體腫瘤癌症，且其中該實體腫瘤癌症係選自由下列所組成之群組：

膀胱癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、肛門癌、胰臟癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、腎細胞癌、黑色素瘤、卵巢癌、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、胃腸道基質腫瘤、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉瘤、胃癌、口腔癌、口咽癌、胃癌、腎臟癌、肝癌、攝護腺癌、結腸直腸癌、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、結腸癌、及腦癌。在一種較佳實施態樣中，癌症係於對出血事件敏感之人類中。較佳地，出血事件係選自硬膜下血腫、腸胃出血、血尿、手術後出血、瘀斑、和瘀點所組成群組。在一種較佳實施態樣中，癌症係選自由下列所組成之群組：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋

巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤。

[0949] 本文所述化合物及化合物之組合物在治療、預防及/或控制指定之疾病或病症的效力可使用本技術中已知的各種模式測試。例如，用於測定治療胰臟癌的效力之模式說明於 Herreros-Villanueva 等人之 *World J. Gastroenterol.* **2012**, *18*, 1286-1294 中。用於測定治療乳癌的效力之模式說明於例如 A. Fantozzi 之 *Breast Cancer Res.* **2006**, *8*, 212 中。用於測定治療卵巢癌的效力之模式說明於例如 Mullany 等人之 *Endocrinology* **2012**, *153*, 1585-92，及 Fong 等人之 *J. Ovarian Res.* **2009**, *2*, 12 中。用於測定治療黑色素瘤的效力之模式說明於例如 Damsky 等人之 *Pigment Cell & Melanoma Res.* **2010**, *23*, 853-859 中。用於測定治療肺癌的效力之模式說明於例如 Meuwissen 等人之 *Genes & Development*, **2005**, *19*, 643-664 中。用於測定治療肺癌的效力之模式說明於例如 Kim 之 *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* **2009**, *2*, 55-60；及 Sano 之 *Head Neck Oncol.* **2009**, *1*, 32 中。用於測定治療結腸直腸癌症的效力之模式(包括 CT26 模式)說明於以下實施例中。

[0950] 本文所述化合物及化合物之組合在治療、預

防及/或控制本文所述之其他指定之疾病或病症的效力亦可使用本技術中已知的各種模式測試。治療、預防及/或控制氣喘的效力可使用經蛋誘發之氣喘模式評定，其說明於 Lee 等人之 *J. Allergy Clin.Immunol.***2006**, *118*, 403-9 中。治療、預防及/或控制關節炎(例如，類風濕性或牛皮癬性關節炎)的效力可使用自體免疫性動物模式評定，其說明於例如 Williams 等人之 *Chem.Biol.***2010**, *17*, 123-34、WO 2009/088986、WO 2009/088880、及 WO 2011/008302。治療、預防及/或控制牛皮癬的效力可使用以下模式評定：在表皮、血管系統或免疫細胞中具有標靶突變之基因轉殖或基因阻斷之小鼠模式、起因於自發性突變之小鼠模式及具有人類皮膚或免疫細胞異種移植之免疫不全小鼠模式，全部皆說明於例如 Boehncke 等人之 *Clinics in Dermatology*, **2007**, *25*, 596-605 中。治療、預防及/或控制纖維變性或纖維化病況的效力可使用以下模式評定：單側輸尿管阻塞之腎纖維變性模式，其說明於例如 Chevalier 等人之 *Kidney International* **2009**, *75*, 1145-1152 中；博來黴素誘發之肺纖維變性模式，其說明於例如 Moore 等人 *Am. J. Physiol.Lung.Cell.Mol.Physiol.***2008**, *294*, L152-L160 中；各種肝/膽管纖維變性模式，其說明於例如 Chuang 等人之 *Clin.Liver Dis.***2008**, *12*, 333-347 和 Omenetti 等人之 *Laboratory Investigation*, **2007**, *87*, 499-514(膽道結紮模式)中；或許多骨髓纖維變性小鼠模式中之任一者，諸如說明於 Varicchio 等人之 *Expert Rev.*

Hematol. **2009**, *2*, 315-334 中。治療、預防及/或控制硬皮病的效力可使用藉由重複局部注射博來黴素而誘發之小鼠模式評定，其說明於例如 Yamamoto 等人之 *J. Invest. Dermatol.* **1999**, *112*, 456-462 中。治療、預防及/或控制皮肌炎的效力可使用以兔肌凝蛋白免疫而誘發之肌炎小鼠模式評定，如說明於例如 Phyanagi 等人之 *Arthritis & Rheumatism*, **2009**, *60(10)*, 3118-3127 中。治療、預防及/或控制狼瘡的效力可使用各種動物模式評定，其說明於例如 Ghoreishi 等人之 *Lupus*, **2009**, *19*, 1029-1035；Ohl 等人之 *J. Biomed. & Biotechnol.*, Article ID 432595 (2011)；Xia 等人之 *Rheumatology*, **2011**, *50*, 2187-2196；Pau 等人之 *PLoS ONE*, **2012**, *7(5)*, e36761；Mustafa 等人之 *Toxicology*, **2011**, *90*, 156-168；Ichikawa 等人之 *Arthritis & Rheumatism*, **2012**, *62(2)*, 493-503；Rankin 等人之 *J. Immunology*, **2012**, *188*, 1656-1667 中。治療、預防及/或控制休林倫氏症候群可使用各種小鼠模式評定，其說明於例如 Chiorini 等人之 *J. Autoimmunity*, **2009**, *33*, 190-196 中。

治療對出血事件敏感病患之方法

[0951] 在選定的實施態樣中，本發明提供治療人類癌症之方法，該人類對出血事件敏感，該方法包含投予治療有效劑量之 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物溶劑合物、或前藥，及 CDK4/6 抑制劑或其醫

藥上可接受之鹽、共晶體、水合物溶劑合物、或前藥之步驟。在較佳的實施態樣中，本發明提供治療人類癌症之方法，該人類對出血事件敏感，該方法包含投予治療有效劑量的 BTK 抑制劑(其中 BTK 抑制劑為式(XVIII))或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥之步驟。

[0952] 在較佳的實施態樣中，本發明提供治療人類癌症之方法，該人類對出血事件敏感，該方法包含投予治療有效劑量的 BTK 抑制劑(其中 BTK 抑制劑為式(XVIII))或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥，及 CDK4/6 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物溶劑合物、或前藥之步驟，進一步包含投予治療有效劑量的抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分之步驟。

[0953] 在選定的實施態樣中，本發明提供治療人類癌症之方法，該人類對出血事件敏感，該方法包含投予治療有效劑量的 BTK 抑制劑之步驟，其中 BTK 抑制劑為式(XVIII)，且其中癌症係選自由下列所組成之群組：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、胃癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、

結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0954] 在選定的實施態樣中，本發明提供治療對血小板調介之血栓形成敏感之人類的癌症之方法，其包含投予治療有效劑量的 BTK 抑制劑(其中 BTK 抑制劑為式 (XVIII))或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥，及 CDK4/6 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物溶劑合物、或前藥之步驟。

[0955] 在選定的實施態樣中，BTK 抑制劑和抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分係相繼投予。在選定的實施態樣中，BTK 抑制劑和抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分係相伴投予。在選定的實施態樣中，BTK 抑制劑係在抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分之前投予。在選定的實施態樣中，BTK 抑制劑係在抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分之後投

予。在選定的實施態樣中，CDK-4/6 抑制劑係與 BTK 抑制劑和抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分在相同時間或不同時間共同投予。

[0956] 在本發明的方法中使用之選定的抗血小板藥和抗凝劑活性醫藥成分包括但不限於環加氧酶抑制劑(例如，阿斯匹靈)、二磷酸腺苷(ADP)受體抑制劑(例如，氯吡格雷(clopidogrel)和噻氯匹啉(ticlopidine))、磷酸二酯酶抑制劑(例如，西洛他唑(cilostazol))、糖蛋白 IIb/IIIa 抑制劑(例如，艾伯西邁(abciximab)、埃替非巴肽(eptifibatide)和替洛菲朋(tirofiban))、腺苷再吸收抑制劑(例如，雙吡答莫(dipyridamole))及乙醯基水楊酸(阿斯匹靈)。在其他的實施態樣中，在本發明的方法中使用之抗血小板活性醫藥成分的實例包括阿那格雷(anagrelide)、阿斯匹靈/延長釋放之雙吡答莫(dipyridamole)、西洛他唑(cilostazol)、氯吡格雷(clopidogrel)、雙吡答莫(dipyridamole)、普拉格雷(prasugrel)、替格瑞洛(ticagrelor)、噻氯匹啉(ticlopidine)、沃拉帕夏(vorapaxar)、替洛菲朋(tirofiban)HCl、埃替非巴肽(eptifibatide)、艾伯西邁(abciximab)、阿加曲班(argatroban)、比伐盧定(bivalirudin)、達肝素鈉(dalteparin)、地西盧定(desirudin)、依諾肝素(enoxaparin)、磺達(fondaparinux)、肝素、來匹盧定(lepirudin)、阿哌沙班(apixaban)、達比加群酯(dabigatran etexilate)甲磺酸鹽、利伐沙班(rivaroxaban)和香豆素(warfarin)。

[0957] 在實施態樣中，本發明包括治療癌症之方

法，其包含對需要該治療之人類經口投予布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑，其中該 BTK 抑制劑係(S)-4-(8-胺基-3-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啉-2-基)咪唑並[1,5-*a*]吡啶-1-基)-*N*-(吡啉-2-基)苯甲醯胺)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，及 PD-1 抑制劑或 PD-L1 抑制劑、或其抗原鍵結片段、變體或共軛物之步驟，進一步包含投予治療有效劑量之抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分之步驟，其中該抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分係選自醋硝香豆醇(acenocoumarol)、阿那格雷(anagrelide)、阿那格雷鹽酸鹽(anagrelide hydrochloride)、艾伯西邁(abciximab)、阿洛普令(aloxiprin)、抗凝血酶、阿哌沙班(apixaban)、阿加曲班(argatroban)、阿斯匹靈、阿斯匹靈與延長釋放之雙吡答莫(aspirin with extended-release dipyridamole)、貝前列素(beraprost)、貝曲西班(betrixaban)、比伐盧定(bivalirudin)、卡巴匹林鈣(carbasalate calcium)、西洛他唑(cilostazol)、氯吡格雷(clopidogrel)、氯吡格雷硫酸氫鹽、氯克孟羅(cloricromen)、達比加群酯(dabigatran etexilate)、達瑞沙班(darexaban)、達肝素(dalteparin)、達肝素鈉、去纖甘(defibrotide)、雙香豆素(dicumarol)、二苯茛酮(diphenadione)、雙嘧達莫(dipyridamole)、地他唑(ditazole)、地西盧定(desirudin)、依度沙班(edoxaban)、依諾肝素(enoxaparin)、依諾肝素鈉、埃替非巴肽(eptifibatide)、磺達(fondaparinux)、磺達鈉、肝素、肝素鈉、肝素鈣、艾卓肝素(idraparinux)、艾卓肝素鈉、伊洛

前列素 (iloprost)、吲哚布芬 (indobufen)、來匹盧定 (lepirudin)、低分子量肝素、美拉加群 (melagatran)、那屈肝素 (nadroparin)、奧米沙班 (otamixaban)、帕肝素 (parnaparin)、苯茛二酮 (phenindione)、苯丙香豆素 (phenprocoumon)、普拉格雷 (prasugrel)、匹可托安 (picotamide)、前列腺環素、雷馬曲班 (ramatroban)、瑞肝素 (reviparin)、利伐沙班 (rivaroxaban)、舒洛地特 (sulodexide)、特魯曲班 (terutroban)、特魯曲班鈉、替格瑞洛 (ticagrelor)、噻氯匹啶 (ticlopidine)、噻氯匹啶鹽酸鹽、亭扎肝素 (tinzaparin)、亭扎肝素鈉、替洛菲朋 (tirofiban)、替洛菲朋鹽酸鹽、曲前列尼爾 (treprostinil)、曲前列尼爾鈉、三氟醋柳酸 (triflusal)、沃拉帕夏 (vorapaxar)、香豆素 (warfarin)、香豆素鈉、希美加群 (ximelagatran)、其鹽、其溶劑合物、其水合物、及其組合所組成群組。

[0958] 在選定的實施態樣中，本發明提供治療對血小板調介之血栓形成敏感之人類的癌症之方法，其包含投予治療有效劑量的 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥之步驟。在較佳的實施態樣中，本發明提供治療對血小板調介之血栓形成敏感之人類的癌症之方法，其包含投予治療有效劑量的 BTK 抑制劑(其中 BTK 抑制劑為式(XVIII))或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥之步驟。在較佳的實施態樣中，本發明提供治療對血小板調介之血栓形成敏感之人類的癌症之方法，其包含投予治療有效劑量的 BTK

抑制劑(其中 BTK 抑制劑為式(XVIII))或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥之步驟，進一步包含投予治療有效劑量的抗凝血劑或抗血小板劑之步驟。

[0959] 在選定的實施態樣中，本發明提供治療具有血栓形成病史之人類的癌症之方法，其包含投予治療有效劑量的 BTK 抑制劑(其中 BTK 抑制劑為式(XVIII))或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥之步驟，進一步包含投予治療有效劑量的抗凝血劑或抗血小板劑的步驟，其中抗凝血劑或抗血小板劑係選自由下列所組成之群組：氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、替格瑞洛(ticagrelor)、噻氯匹啶(ticlopidine)、香豆素(warfarin)、醋硝香豆醇(acenocoumarol)、雙香豆素(dicumarol)、苯丙香豆素(phenprocoumon)、肝素、低分子量肝素、磺達(fondaparinux)和艾卓肝素(idraparinux)。

[0960] 在選定的實施態樣中，本發明提供治療人類癌症之方法，該人類對血小板調介之血栓形成敏感，該方法包含投予治療有效劑量的 BTK 抑制劑之步驟，其中 BTK 抑制劑為式(XVIII)，且其中癌症係選自由下列所組成之群組：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌、胃癌、子宮頸

癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、和伯基特氏淋巴瘤。

[0961] 在選定的實施態樣中，本發明提供治療對血小板調介之血栓形成敏感之人類的癌症之方法，其包含投予治療有效劑量的 BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥之步驟。在選定的實施態樣中，本發明提供治療對血小板調介之血栓形成敏感之人類的癌症之方法、治療具有血栓形成病史之人類的癌症之方法，其包含投予治療有效劑量的 BTK 抑制劑(其中 BTK 抑制劑為式(XVIII)化合物)或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥之步驟。

[0962] 在選定的實施態樣中，BTK 抑制劑和抗凝劑或抗血小板劑係相繼投予。在選定的實施態樣中，BTK 抑

制劑和抗凝劑或抗血小板劑係相伴投予。在選定的實施態樣中，BTK 抑制劑係在抗凝劑或抗血小板劑之前投予。在選定的實施態樣中，BTK 抑制劑係在抗凝劑或抗血小板劑之後投予。

[0963] 在本發明的方法中使用之較佳的抗血小板劑和抗凝劑包括但不限於環加氧酶抑制劑(例如，阿斯匹靈)、二磷酸腺苷(ADP)受體抑制劑(例如，氯吡格雷(clopidogrel)和噻氯匹啉(ticlopidine))、磷酸二酯酶抑制劑(例如，西洛他唑(cilostazol))、糖蛋白 IIb/IIIa 抑制劑(例如，艾伯西邁(abciximab)、埃替非巴肽(eptifibatide)和替洛菲朋(tirofiban))、腺苷再吸收抑制劑(例如，雙吡答莫(dipyridamole))及乙醯基水楊酸(阿斯匹靈)。在其他的實施態樣中，在本發明的方法中使用之抗血小板劑的實例包括阿那格雷(anagrelide)、阿斯匹靈/延長釋放之雙吡答莫(dipyridamole)、西洛他唑(cilostazol)、氯吡格雷(clopidogrel)、雙吡答莫(dipyridamole)、普拉格雷(prasugrel)、替格瑞洛(ticagrelor)、噻氯匹啉(ticlopidine)、沃拉帕夏(vorapaxar)、替洛菲朋(tirofiban)HCl、埃替非巴肽(eptifibatide)、艾伯西邁(abciximab)、阿加曲班(argatroban)、比伐盧定(bivalirudin)、達肝素鈉(dalteparin)、地西盧定(desirudin)、依諾肝素(enoxaparin)、磺達(fondaparinux)、肝素、來匹盧定(lepirudin)、阿哌沙班(apixaban)、達比加群酯(dabigatran etexilate)甲磺酸鹽、利伐沙班(rivaroxaban)和香豆素(warfarin)。

具有抗-CD20 抗體之 BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑、及/或 CDK4/6 抑制劑之組合物

[0964] 本發明之 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑、PD-1 抑制劑及/或 CDK4/6 抑制劑之組合物也可安全地與免疫治療抗體共同投予，諸如抗-CD20 抗體利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、及易貝莫單抗，及或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物，其可單獨或與習知化學治療活性醫藥成分，諸如那些描述於本文者，一起給予。CD20 抗原亦稱為人類 B 淋巴細胞限制性分化抗原，Bp35 或 B1)，係於正常的”前-B”和成熟 B 淋巴細胞(包括惡性 B 淋巴細胞)的表面上找到。Nadler 等人之 *J. Clin. Invest.* **1981**, 67, 134-40；Stashenko 等人之 *J. Immunol.* **1980**, 139, 3260-85。CD20 抗原係具有約 35 kD 分子量之糖基化膜主體蛋白。Tedder 等人之 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1988**, 85, 208-12。CD20 也被表現於大多數 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤細胞，但並未在造血幹細胞，祖-B 細胞，正常漿細胞或其他正常組織中發現。抗 CD2 抗體目前用於作為許多惡性血液病(包括無痛 NHL、侵襲性 NHL、及 CLL/SLL)之療法。Lim 等人之 *Haematologica* **2010**, 95, 135-43；Beers 等人之 *Sem. Hematol.* **2010**, 47, 107-14；及 Klein 等人之 *mAbs* **2013**, 5, 22-33。

[0965] 在實施態樣中，本發明提供治療人類惡性血

液病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予該人類式 (XVIII)BTK 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及進一步包含投予抗 CD20 抗體之步驟，其中該抗 CD20 抗體係單株抗體或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物。在實施態樣中，本發明提供治療人類惡性血液病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予該人類式 (XVIII)BTK 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及進一步包含投予抗 CD20 抗體之步驟，其中該抗 CD20 抗體係抗 CD20 單株抗體或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物，以及其中該抗 CD20 抗體專一性結合人類 CD20 且具選自下列所組成群組之 K_D ： 1×10^{-7} M 或更小、 5×10^{-8} M 或更小， 1×10^{-8} M 或更小，和 5×10^{-9} M 或更小。抗 CD20 單株抗體被分類成型 I 或型 II，如 Klein 等人之 *mAbs* 2013, 5, 22-33 中所述。型 I 抗 CD20 單株抗體之特徵為鍵結至類型 I 表位，CD20 集中到脂膜筏，高補體依賴性細胞毒性，完全鍵結容量，弱同型聚集，和中度細胞死亡誘導。型 II 抗 CD20 單株抗體之特徵為鍵結至類型 I 表位，缺乏 CD20 集中到脂膜筏，低補體依賴性細胞毒性，半鍵結容量，同型聚集，和強細胞死亡誘導。型 I 與型 II 抗 CD20 單株抗體兩者都展現抗體依賴性細胞毒性 (ADCC)，並因此有用於與本文所述之 BTK 抑制劑一起使用。型 I 抗 CD20 單株抗體包括但不限於利妥

昔單抗、歐可利殊單抗(ocrelizumab)、及奧法木單抗。型 II 抗 CD20 單株抗體包括但不限於阿托珠單抗、及托西莫單抗。

[0966] 在實施態樣中，本發明提供治療人類惡性血液病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予該人類式 (XVIII)BTK 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及進一步包含投予抗 CD20 抗體之步驟，其中該抗 CD20 抗體係單株抗體或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物。在實施態樣中，本發明提供治療人類惡性血液病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予該人類式 (XVIII)BTK 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及進一步包含投予抗 CD20 抗體之步驟，其中該抗 CD20 抗體係抗 CD20 單株抗體或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物，以及其中該抗 CD20 抗體專一性結合人類 CD20 且具選自下列所組成群組之 K_D ： $1 \times 10^{-7} M$ 或更小、 $5 \times 10^{-8} M$ 或更小， $1 \times 10^{-8} M$ 或更小，和 $5 \times 10^{-9} M$ 或更小。

[0967] 在實施態樣中，本發明提供治療人類惡性血液病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予該人類式 (XVIII)BTK 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及進一步包含投予型 I 抗 CD20 抗體或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛

物、變體、及放射同位素標記之複合物。在實施態樣中，本發明提供治療人類惡性血液病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予該人類式(XVIII)BTK 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及進一步包含投予型 II 抗 CD20 抗體或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物。在實施態樣中，本發明提供治療人類惡性血液病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予該人類式(XVIII)BTK 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物，及 CDK4/6 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之步驟，及進一步包含投予型 I 抗 CD20 抗體或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物。在實施態樣中，本發明提供治療人類惡性血液病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予該人類式(XVIII)BTK 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物，及 CDK4/6 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之步驟，及進一步包含投予型 II 抗 CD20 抗體或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物。

[0968] 在選定的實施態樣中，本發明之 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及 / 或 CDK4/6 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之組合物與抗 CD20 單株抗體係相繼投

予。在選定的實施態樣中，本發明之 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及/或 CDK4/6 抑制劑之組合物與抗 CD20 單株抗體係相伴投予。在選定的實施態樣中，本發明之 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及/或 CDK4/6 抑制劑之組合物係在抗 CD20 單株抗體之前投予。在選定的實施態樣中，本發明之 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及/或 CDK4/6 抑制劑之組合物係在抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分之後投予。在選定的實施態樣中，本發明之 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及/或 CDK4/6 抑制劑之組合物與抗 CD20 單株抗體係在相同時間時期投予，且 BTK 抑制劑投予在抗 CD20 單株抗體投予完成後連續。

[0969] 在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體係利妥昔單抗，或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物。利妥昔單抗是針對 CD20 之嵌合鼠科 - 人類單株抗體，且其結構包含含有鼠科輕鏈-和重鏈-可變區序列和人類恆定區序列的 IgG1 kappa 的免疫球蛋白。利妥昔單抗是由二條 451 個胺基酸的重鏈和二條 213 個胺基酸的輕鏈組成。利妥昔單抗的重鏈的胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 1。利妥昔單抗的輕鏈的胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 2。利妥昔單抗是市售的，且其在癌症和其他疾病的性質和用途更詳細地描述 Rastetter 等人之 *Ann.Rev. Med.* 2004, 55, 477-503 中，以及 Plosker 與

Figgett 之 *Drugs*, 2003, 63, 803-43 中。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體是經藥品監管部門提及利妥昔單抗時認可的抗 CD20 生物仿製單株抗體。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 90% 之與 SEQ ID NO: 1 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 90% 之與 SEQ ID NO: 2 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95% 之與 SEQ ID NO: 1 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95% 之與 SEQ ID NO: 2 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98% 之與 SEQ ID NO: 1 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98% 之與 SEQ ID NO: 2 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99% 之與 SEQ ID NO: 1 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99% 之與 SEQ ID NO: 2 的輕鏈序列相同性。

[0970] 在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體係阿托珠單抗，或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物。阿托珠單抗亦已知為阿夫土珠 (afutuzumab) 或 GA-101。阿托珠單抗是針對 CD20 之人源化單株抗體。阿托珠單抗的重鏈的胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 3。阿托珠單抗的輕鏈的胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 4。阿托珠單抗是市售的，且其在癌症和其他疾病的性質和用途更詳細地描述 Robak 之 *Curr. Opin. Investig.*

Drugs 2009, 10, 588-96 中。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體是經藥品監管部門提及阿托珠單抗時認可的抗 CD20 生物仿製單株抗體。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 90% 之與 SEQ ID NO: 3 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 90% 之與 SEQ ID NO: 4 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95% 之與 SEQ ID NO: 3 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95% 之與 SEQ ID NO: 4 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98% 之與 SEQ ID NO: 3 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98% 之與 SEQ ID NO: 4 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99% 之與 SEQ ID NO: 3 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99% 之與 SEQ ID NO: 4 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體阿托珠單抗是免疫球蛋白 G1，抗(人類 B 淋巴細胞抗原 CD20(跨膜 4 結構域亞家族 A 成員 1，B 淋巴細胞表面抗原 B1，Leu-16 或 Bp35))，人源化小鼠單株阿托珠單抗 des-CH3107-K- γ 1 重鏈(222-219')-二硫化物與人源化小鼠單株阿托珠單抗 κ 輕鏈二聚體(228-228":231-231")-雙二硫化物抗體。

[0971] 在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體係奧法木單抗，或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物。奧法木單抗係描述於 Cheson 之 *J.*

Clin. Oncol. 2010, 28, 3525-30 中。奧法木單抗 Fab 片段的晶體結構已被報導在蛋白質數據銀行 (Protein Data Bank) 參考號 3GIZ 和在 Du 等人之 *Mol. Immunol.* 2009, 46, 2419-2423 中。奧法木單抗是市售的，且其在癌症和其他疾病的性質和用途更詳細地描述於美國專利案號 8,529,202 B2，其之揭示內容係藉由引用方式併入本文。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體是經藥品監管部門提及奧法木單抗時認可的抗 CD20 生物仿製單株抗體。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 90% 之與 SEQ ID NO: 5 的可變重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 90% 之與 SEQ ID NO: 6 的可變輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95% 之與 SEQ ID NO: 5 的可變重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95% 之與 SEQ ID NO: 6 的可變輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98% 之與 SEQ ID NO: 5 的可變重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98% 之與 SEQ ID NO: 6 的可變輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99% 之與 SEQ ID NO: 5 的可變重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99% 之與 SEQ ID NO: 6 的可變輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 90% 之與 SEQ ID NO: 7 的 Fab 片段重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 90% 之與 SEQ

ID NO：8 的 Fab 片段輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95%之與 SEQ ID NO：7 的 Fab 片段重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95%之與 SEQ ID NO：8 的 Fab 片段輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98%之與 SEQ ID NO：7 的 Fab 片段重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98%之與 SEQ ID NO：8 的 Fab 片段輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99%之與 SEQ ID NO：7 的 Fab 片段重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99%之與 SEQ ID NO：8 的 Fab 片段輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體奧法木單抗是免疫球蛋白 G1，抗(人類 B 淋巴細胞抗原 CD20(跨膜 4 結構域亞家族 A 成員 1，B 淋巴細胞表面抗原 B1，Leu-16 或 Bp35))；人類單株奧法木單抗-CD20 γ 1 重鏈(225-214')-二硫化物與人類單株奧法木單抗-CD20 κ 輕鏈，二聚體(231-231":234-234")-雙二硫化物抗體。

[0972] 在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體係維妥珠單抗，或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物。維妥珠單抗亦已知為 hA20。維妥珠單抗係描述於 Goldenberg 等人之 *Leuk.Lymphoma* 2010, 51, 747-55 中。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體是經藥品監管部門提及維妥珠單抗時認可的抗 CD20 生物仿製單株抗體。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 90%

之與 SEQ ID NO: 9 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 90% 之與 SEQ ID NO: 10 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95% 之與 SEQ ID NO: 9 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95% 之與 SEQ ID NO: 10 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98% 之與 SEQ ID NO: 9 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98% 之與 SEQ ID NO: 10 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99% 之與 SEQ ID NO: 9 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99% 之與 SEQ ID NO: 10 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體奧法木單抗是免疫球蛋白 G1，抗(人類 B 淋巴細胞抗原 CD20(跨膜 4 結構域亞家族 A 成員 1，Leu-16，Bp35))；[218-精胺酸，360-麩胺酸，362-甲硫胺酸]人源化小鼠單株 hA20 γ 1 重鏈(224-213')-二硫化物與人源化小鼠單株 hA20 κ 輕鏈，(230-230":233-233")-雙二硫化物二聚體。

[0973] 在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體係托西莫單抗，或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體係 ^{131}I 標記之托西莫單抗。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體是經藥品監管部門提及托西莫單抗時認可的抗 CD20 生物仿製單株抗體。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具

有大於 90%之與 SEQ ID NO：11 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 90%之與 SEQ ID NO：12 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95%之與 SEQ ID NO：11 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95%之與 SEQ ID NO：12 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98%之與 SEQ ID NO：11 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98%之與 SEQ ID NO：12 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99%之與 SEQ ID NO：11 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99%之與 SEQ ID NO：12 的輕鏈序列相同性。

[0974] 在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體係易貝莫單抗，或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物。療法中所使用之易貝莫單抗的活性形式係替坦易貝莫單抗 (ibritumomab tiuxetan)。當與易貝莫單抗一起使用，螯合劑替坦 (二乙三胺五乙酸) 係與諸如 ^{90}Y 或 ^{111}In 之放射同位素複合。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體係替坦易貝莫單抗，或其放射同位素標記之複合物。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體是經藥品監管部門提及托西莫單抗時認可的抗 CD20 生物仿製單株抗體。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 90%之與 SEQ ID NO：13 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20

單株抗體具有大於 90%之與 SEQ ID NO：14 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95%之與 SEQ ID NO：13 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 95%之與 SEQ ID NO：14 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98%之與 SEQ ID NO：13 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 98%之與 SEQ ID NO：14 的輕鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99%之與 SEQ ID NO：13 的重鏈序列相同性。在實施態樣中，抗 CD20 單株抗體具有大於 99%之與 SEQ ID NO：14 的輕鏈序列相同性。

[0975] 在實施態樣中，選自阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、及易貝莫單抗、及或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、及放射同位素標記之複合物所組成群組之抗 CD20 抗體係以選自下列所組成群組劑量經由輸注投予至個體：約 10 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、100 mg、約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、約 1200 mg、約 1300 mg、約 1400 mg、約 1500 mg、約 1600 mg、約 1700 mg、約 1800 mg、約 1900 mg、及約 2000 mg。在實施態樣中，抗 CD20 抗體係每周投予。在實施態樣中，抗 CD20 抗體係每兩周投予。在實施態樣中，抗 CD20 抗體係每三周投予。在實施態樣中，抗 CD20 抗體

係每月投予。在實施態樣中，抗 CD20 抗體係以較低起始劑量投予，其係在每月投予之後續區間投予時遞增。例如，第一輸注可遞輸 300 mg 抗 CD20 抗體，而後續每周劑量可遞輸 2,000 mg 抗 CD20 抗體八周，接著每月劑量 2,000 mg 的抗 CD20 抗體。在前述實施態樣任一者期間，本發明之 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑、PD-1 抑制劑及/或 PD-L1 抑制劑之組合物可以前述之劑量每天投予、每天兩次投予、或以前述之不同區間投予。

[0976] 在實施態樣中，本發明提供用於治療 CLL 或 SLL、惡性血液病、B 細胞惡性腫瘤或、或任何本文所述其他疾病之套組，該套組包含：包含本發明之 BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑、PD-1 抑制劑及/或 PD-L1 抑制劑之組合物之組成物以及包含選自利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗、維妥珠單抗、托西莫單抗、及易貝莫單抗、或其抗原鍵結片段、衍生物、共軛物、變體、或放射同位素標記之複合物所組成群組之抗-CD20 抗體之組成物。該等組成物通常為兩種醫藥組成物。套組係用於同時或分開地共同投予抗 CD20 抗體及 BTK 抑制劑，而治療 CLL 或 SLL、惡性血液病、B 細胞惡性腫瘤、或任何本文所述其他疾病。

[0977] 前面述及之抗 CD20 抗體序列係總結於表 1。

表1. 抗CD20抗體序列。

標識碼	序列(單字母胺基酸代號)	
SEQ ID NO:1 妥昔單抗重鏈	QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHVVKQT PGRGLEWIGA IYPGNGDTSY NQKFKGKATL TADKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCARST YYGGDWYFNV WGAGTTVTVS AASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREBQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFPYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPPP VLDSGGSFFL YSKLTVDKSR WQOQNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K	60 120 180 240 300 360 420 451
SEQ ID NO:2 利妥昔單抗輕鏈	QIVLSQSPAI LSASPGKEVMT MTCRASSSVS YIHWFQQKPG SSPKPWIYAT SNLASGVVPR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW TSNPPTFGGG TKLEIKRTVA APSVFIFFPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC	60 120 180 213
SEQ ID NO:3 阿托珠單抗重鏈	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWNGR IPFGDGDYD NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPK APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKKEVEK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVL DSDGGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK	60 120 180 240 300 360 420 449
SEQ ID NO:4 阿托珠單抗輕鏈	DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSLH HSNGITLYW YLQKPGQSPQ LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFLKI SRVEADVGV YYCAQNLELP YTFGGGKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFPYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTYS SSTLTLKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFRNGEC	60 120 180 219
SEQ ID NO:5 奧法木單抗 可變重鏈	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFN DYAMHWVRQA PGKGLEWVST ISWNSGSGIGY ADSVKGRFTI SRDIAKNSLY LQMNSLRLED TALYYCAKDI QYGNYYYGMD VWGQGTITVTV SS	60 120 122
SEQ ID NO:6 奧法木單抗 可變輕鏈	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKPG QAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSELP EDFAVYYCQQ RSNWPITFGQ GTRLEIK	60 107
SEQ ID NO:7 奧法木單抗Fab 片段重鏈	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFN DYAMHWVRQA PGKGLEWVST ISWNSGSGIGY ADSVKGRFTI SRDIAKNSLY LQMNSLRLED TALYYCAKDI QYGNYYYGMD VWGQGTITVTV SSASTKGPSV FPLAPGSSKS TSGTAAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV TVPSSSLGT QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EP	60 120 180 222
SEQ ID NO:8 奧法木單抗Fab 片段輕鏈	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKPG QAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSELP EDFAVYYCQQ RSNWPITFGQ GTRLEIKRTV AAPSVFIFFP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQ LSSPVTKSFN R	60 120 180 211
SEQ ID NO:9 維妥珠單抗重鏈	QVQLQQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT SYNMHVVKQA PGQGLEWIGA IYPGMGDTSY NQKFKGKATL TADESTNTAY MELSSLRSED TAFYYCARST YYGGDWYFDV WGQGTITVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVK PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREBQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD EMTKNQVSLT CLVKGFPYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPPP VLDSGGSFFL YSKLTVDKSR WQOQNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K	60 120 180 240 300 360 420 451
SEQ ID NO:10 維妥珠單抗輕鏈	DIQLTQSPSS LSASVGDVMT MTCRASSSVS YIHWFQQKPG KAPKPWIYAT SNLASGVVPR FSGSGSGTDY TFTISSLQPE DIATYYCQQW TSNPPTFGGG TKLEIKRTVA APSVFIFFPS	60 120

標識碼	序列(單字母胺基酸代號)	
	DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYLSLSTLTL	180
	SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC	213
SEQ ID NO:11 托西莫單抗重鏈	QAYLQSGAE LVRPGASVKM SCKASGYTFT SYNHWVKQT PRQGLEWIGA IYPNGDTSY	60
	NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYFCARVV YYSNSYWFYD VWGTGTTTVV	120
	SGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY	180
	SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKAEPKSC DKTHTCPCCP APELLGGPSV	240
	FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY	300
	RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK	360
	NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG	420
	NVFSCSVME ALHNHYTQKS LLSLSPGK	447
SEQ ID NO:12 托西莫單抗輕鏈	QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSVS YMHYQQKPG SSPKPWIYAP SNLASEGVPAR	60
	FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW SFNPPTFGAG TKLELKRVA APSVFIFPPS	120
	DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYLSLSTLTL	180
	SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR	210
SEQ ID NO:13 易貝莫單抗重鏈	QAYLQSGAE LVRPGASVKM SCKASGYTFT SYNHWVKQT PRQGLEWIGA IYPNGDTSY	60
	NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYFCARVV YYSNSYWFYD VWGTGTTTVV	120
	SAPSVYPLAP VCGDITGSSV TLGCLVKGYF PEPVTLTWSN GSLSSGVHTF PAVLQSDLYT	180
	LSSSVTVTSS TWPSQSITCN VAHPASSTKV DKKIEPRGPT IKPCPPCKCP APNLLGGPSV	240
	FIFPPKIKDV LMISLSPIVT CVVVDVSEDD PDVQISWFDV NVEVHTAQTQ THREDYNSTL	300
	RVVSVLPIQH QDWMSGKEFK CKVNNKDLPA PIERTISKPK GSVRAPQVYV LPPPEEEMTK	360
	KQVTLTQMVT DFMPEDIYVE WTNNKTELN YKNTPEVLDS DGSYFMYSKL RVEKKNWVER	420
	NSYSCSVVHE GLHNHHTTKS FSR	443
SEQ ID NO:14 易貝莫單抗輕鏈	QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSVS YMHYQQKPG SSPKPWIYAP SNLASEGVPAR	60
	FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW SFNPPTFGAG TKLELKRADA APTVFIFPPS	120
	DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYLSLSTLTL	180
	SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR	209

具有化學治療活性醫藥成分之 BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑、PD-1 抑制劑、及/或 PD-L1 及 PD-L2 抑制劑之組合物

[0978] BTK 抑制劑與 PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及/或 CDK4/6 抑制劑之組合物也安全地與化學治療活性醫藥成分，諸如吉西他濱及結合白蛋白之紫杉醇(nab-紫杉醇(nab-paclitaxel))，共同投予。在實施態樣中，本發明提供治療人類惡性血液病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予該人類 BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及/或 CDK4/6 抑制劑之步驟，及進一步包含投予治療有效量吉西他濱、或其醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟。在實施態樣中，本發明提供治療人類惡性血液病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予該人類式(XVIII)BTK 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽或酯、前

藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及進一步包含投予治療有效量吉西他濱、或其醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟。在實施態樣中，任何前述實施態樣中之固體腫瘤癌症係胰臟癌。

[0979] 在實施態樣中，本發明提供治療人類惡性血液病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予該人類 BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及/或 CDK4/6 抑制劑之步驟，及進一步包含投予治療有效量 nab-紫杉醇之步驟。在實施態樣中，本發明提供治療人類惡性血液病或實體腫瘤癌症之方法，包含投予該人類式(XVIII)BTK 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽或酯、前藥、共晶體、溶劑合物或水合物之步驟，及進一步包含投予治療有效量 nab-紫杉醇之步驟。在實施態樣中，任何前述實施態樣中之固體腫瘤癌症係胰臟癌。

實施例

[0980] 本文所包含的實施態樣現參考下列實施例予以說明。該等實施例僅以例證為目的而提供，且本文所包含的揭示內容不應以任何方式被解釋為受限於該等實施例，反而應被解釋為包含由於本文所提供之教導而變得明確的任何及所有變化。

實施例 1-BTK 抑制劑和 PI3K- δ 抑制劑之協同性組合物

[0981] 將自骨髓或末梢血液分離的 Ficoll 純化之套

膜細胞淋巴瘤(MCL)細胞(2×10^5)在 96 孔盤中以單獨的各個藥物及六個範圍從 0.01 nM 至 10 μ M 之等莫耳濃度的 BTK 抑制劑(式(XVIII))和 PI3K- δ 抑制劑(式(IX))治療，三重複。接著將裝盤之細胞在 37°C 與 5% CO₂ 下於 HS-5 調理之介質中培養。在培養 72 小時之後，使用(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四唑鎢)(MTS)檢定法(Cell Titer 96, Promega)測定細胞生存率。使用生存率數據替各個樣品產生各個藥物的單獨及組合之細胞生存率曲線。式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑之組合物在給定之等莫耳濃度下的潛在協同性係使用中值效應模式測定，如在 Chou TC, Talalay P.之 Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regul.* 1984; 22: 27-55 中所述。統計模型係如 Lee JJ, Kong M, Ayers GD, Lotan R 之 Interaction index and different methods for determining drug interaction in combination therapy. *J Biopharm Stat.* 2007; 17(3): 461-80 中所述使用利用中值效應模式程式(script)以 R 運作。使用 R 的 1、小於 1 及大於 1 之值分別定義相加性交互作用、協同性交互作用及拮抗性交互作用。Lee 等人之方法計算各個數據點的 95%之信賴區間。關於被視為協同性的各個生存率曲線，數據點必須具有小於 1 之交互作用指數且信賴區間上限亦必須小於 1。為了總結及證明集體協同結果，以原始病患樣品產生交互作用點墨。

[0982] 利用類似的方法研究瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤 (DLBCL)(TMD8)及 MCL(MINO)細胞株。將細胞在 96 孔盤中以單獨的各個藥物及六個範圍從 0.003 nM 至 1.0 μ M(用於 TMD8)或 0.03 nM 至 10 μ M(用於 MINO)之等莫耳濃度的式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑治療，三重複。接著將裝盤之細胞在 37°C 與 5% CO₂ 下於標準調理之介質加上 FBS 中培養。在培養 72 小時之後，使用 MTS 檢定法(Cell Titer 96, Promega)測定細胞生存率。使用生存率數據對各個樣品產生各個藥物的單獨及組合之細胞生存率曲線。將此實施例中所述之實驗的結果顯示於圖 1、圖 2、圖 3 和圖 4 中。

實施例 2-BTK 抑制劑和 PI3K- δ 抑制劑之協同性組合物

[0983] 進行組合物實驗以測定藥物組合物之協同性、相加性或拮抗性表現，其係使用定義藥物組合物之組合指數的 Chou/Talalay 方法/演算法。關於協同性評估的實驗設計之資訊說明於例如 Chou TC, Talalay P.之 Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22, 27-55 中及更概括說明於例如：Greco, W. R., Bravo, G., Parsons, J. C 之 The search for synergy: a critical review from a response surface perspective. *Pharmacol. Rev.* 1995, 47, 331-385 中。研究係使用式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑

進行。先在各種細胞株中測定單一藥劑活性，且接著考慮到單一藥劑 EC50 而使用等莫耳比建立組合指數。對於未顯現單一藥劑活性的個別藥劑，使用在固定濃度的等莫耳比建立組合指數。以使用 Cell TiterGlo 的 72 小時增殖檢定法(剩餘細胞的 ATP 含量)之讀數決定與未治療之細胞相比的受影響之細胞分率($F_a = \text{受影響之分率} = (1 - ((\text{細胞} + \text{抑制劑}) - \text{背景信號}) / ((\text{細胞} + \text{DMSO}) - \text{背景信號}))$)。

[0984] 所獲得的組合指數係根據表 2 排序。

表 2. 組合指數 (CI) 排序圖解

CI 範圍	說明
<0.1	非常強的協同作用
0.1-0.3	強協同作用
0.3-0.7	協同作用
0.7-0.85	中度協同作用
0.85-0.9	輕微的協同作用
0.9-1.1	近乎相加性
1.1-1.2	輕微的拮抗作用
1.2-1.45	中度拮抗作用
1.45-3.3	拮抗作用
3.3-10	強拮抗作用
>10	非常強的拮抗作用

[0985] 關於式 (XVIII) 之 BTK 抑制劑和式 (IX) 之 PI3K- δ 抑制劑之細胞株研究的詳細結果提供於圖 5 至圖 37 中。細胞株研究的結果總結於表 3 中。

表3. BTK抑制劑和PI3K- δ 抑制劑之組合物的結果總結
(S=協同性，A=相加性，X=無效應)。

細胞株	適應症	ED25	ED50	ED75	ED90
Raji	伯基特氏	S	S	S	S
Ramos	伯基特氏	X	X	X	X
Daudi	伯基特氏	S	S	S	S
Mino	MCL	S	S	S	S
Pfeiffer	iNHL	S	S	S	S
DOHH	iNHL	S	S	S	S
REC-1	iNHL	S	S	A	A
U937	骨髓	S	S	S	S
K562	CML	X	X	X	X
SU-DHL-1	ABC	S	A	X	X
SU-DHL-2	ABC	S	S	S	S
HBL-1	ABC	S	S	S	S
TMD8	ABC	S	S	S	S
LY19	GCB	X	X	X	X
LY7	GCB	S	S	S	S
LY1	GCB	X	X	X	X
SU-DHL-6	GCB	S	S	S	S
SupB15	B-ALL	S	S	S	S
CCRF	B-ALL	S	A/S	X	X

實施例 3-BTK 抑制劑和 JAK-2 抑制劑魯索替尼之協同性組合物

[0986] 進行組合物實驗以測定藥物組合物之協同性、相加性或拮抗性表現，其係使用描述於上述實施例 2 之方法。研究係使用式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)進行。

[0987] 關於式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式 XXX 之 JAK-2 抑制劑(魯索替尼)之細胞株研究的詳細結果提供於圖 38 至圖 65 中。細胞株研究的結果總結於表 4 中。

表4. BTK抑制劑和JAK-2抑制劑之組合物的結果總結
(S=協同性，A=相加性，X=無效應)。

細胞株	適應症	ED25	ED50	ED75	ED90
Raji	伯基特氏	S	S	S	S
Ramos	伯基特氏	S	S	S	S
Daudi	伯基特氏	S	S	S	S
Mino	MCL	S	S	S	S
Pfeiffer	iNHL	S	S	S	S
DOHH	iNHL	S	S	S	S
REC-1	iNHL	S	S	S	S
JVM-2	CLL 樣	S	S	S	X
U937	骨髓	X	X	X	X
K562	CML	X	X	X	X
SU-DHL-1	ABC	S	S	S	S
SU-DHL-2	ABC	S	S	S	X
HBL-1	ABC	S	S	S	S
TMD8	ABC	S	S	S	S
LY19	GCB	X	X	X	X
LY7	GCB	X	X	X	X
LY1	GCB	X	X	X	X
SU-DHL-6	GCB	S	S	X	X
SupB15	B-ALL	X	X	X	X
CCRF	B-ALL	X	X	A	A

實施例 4-BTK 抑制劑和 CDK4/6 抑制劑之協同性組合物

[0988] 遵循如實施例 1 至 3 所述之相似協議，進行涉及式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(100-I)之 CDK4/6 抑制劑之組合物實驗以測定藥物組合物之協同性、相加性或拮抗性表現，其係使用定義藥物組合物之組合指數的 Chou/Talalay 方法和演算法。特別地，各細胞株：Jeko(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞)、Maver-1(B 細胞淋巴瘤，套膜細胞)、Pfeiffer(濾泡性淋巴瘤)、SU-DHL-1(DLBCL-ABC)、SU-DHL-2(DLBCL-ABC)、TMD-8(DLBCL-ABC)、HBL-1(DLBCL-ABC)、及 Raji(B 淋巴細胞，伯基特氏淋巴瘤)係以式(XVIII)之 BTK 抑制劑和 6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮(帕布昔利布；PD-0332991)之各者單獨或彼此組合治療

之。係使用各種濃度之式(XVIII)之 BTK 抑制劑和 6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮(帕布昔利布；PD-0332991)。培養經治療之細胞，並使用 MTS 檢定法(Cell Titer 96, Promega)測定它們的生存率。使用生存率數據對各個樣品產生各個藥物的單獨及組合之細胞生存率曲線。將此實施例中所述之實驗的結果顯示於圖 66 至圖 74 中。

實施例 5-BTK 在原位胰臟癌模式中對實體腫瘤微環境之抑制效應

[0989] 使用原位胰臟癌模式通過治療實體腫瘤微環境研究式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑之組合物之治療效力。將小鼠經口給藥 15 毫克/公斤式(XVIII)、15 毫克/公斤式(IX)、或 15 毫克/公斤兩種藥物之組合物。

[0990] 將衍生自 KrasG12D ; Trp53R172H ; Pdx1-Cre(KPC)小鼠之細胞株在 35 次傳代(passage)之後原位植入胰臟頭部。從產生細胞株的小鼠背景為基準，將 1×10^6 個細胞注入 C57BL/6 小鼠中。在整個實驗期間，食物及水供動物自由採食且使動物接受 12 小時黑暗/光照週期。依照美國公共衛生署的“實驗動物照護及使用準則(Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals)”(IACUC)進行動物研究。在安樂死之後，解剖出胰臟腫瘤，稱重且製備用於流動式細胞測量分析的單細胞懸浮

液。

[0991] 實驗結果顯示於圖 75，例證在原位胰臟癌模式中的腫瘤生長抑制。顯示各個測試之單一劑及組合物相對於媒劑的統計 p-值(相對於零假設進行推定)。結果顯示所有三種治療在胰臟癌模式中提供統計學上顯著縮減的腫瘤體積。

[0992] 關於治療腫瘤微環境之實驗的額外結果顯示圖 76 至圖 78 中。圖 76 顯示經口給藥 15 毫克/公斤式(XVIII)之 BTK 抑制劑、15 毫克/公斤式(IX)之 PI3K 抑制劑、或兩種藥物之組合物對攜有胰臟腫瘤之小鼠中的骨髓腫瘤相關之巨噬細胞(TAM)的效應。圖 77 例證經口給藥 15 毫克/公斤式(XVIII)之 BTK 抑制劑、15 毫克/公斤式(IX)之 PI3K 抑制劑、或兩種抑制劑之組合物對攜有胰臟腫瘤之小鼠中的骨髓衍生之抑制細胞(MDSC)的效應。圖 78 例證經口給藥 15 毫克/公斤式(XVIII)之 BTK 抑制劑、15 毫克/公斤式(IX)之 PI3K 抑制劑、或兩種抑制劑之組合物對攜有胰臟腫瘤之小鼠中的調節性 T 細胞(Treg)的效應。圖 76 至圖 78 所顯示之結果證明投予式(XVIII)之 BTK 抑制劑及式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K 抑制劑之組合物減少攜有胰臟腫瘤之小鼠中的免疫抑制性腫瘤相關之骨髓細胞及 Treg。總體而言，式(XVIII)或式(XVIII)和式(IX)之組合物的 BTK 抑制作用顯著地減少在侵襲性原位 PDA 模式中的腫瘤負擔、降低未成熟骨髓浸潤、減少腫瘤相關之巨噬細胞的數量、及減少免疫抑制性

Treg 的數量，證明對腫瘤微環境有強的效應。

實施例 6-BTK 抑制劑和 JAK-2 抑制劑帕克替尼之協同性組合物

[0993] 進行組合物實驗以測定藥物組合物之協同性、相加性或拮抗性表現，其係使用描述於上述實施例 2 之方法。研究係使用式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(帕克替尼)進行。

[0994] 關於式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式 LIV 之 JAK-2 抑制劑(帕克替尼)之細胞株研究的詳細結果提供於圖 79 至圖 107 中。細胞株研究的結果總結於表 5 中。

表5. BTK抑制劑和式LIV之JAK-2抑制劑(帕克替尼)之組合物的結果總結
(S=協同性, A=相加性, X=無效應)。

細胞株	適應症	ED25	ED50	ED75	ED90
Mino	MCL	S	S	S	S
JVM-2	前淋巴細胞白血病	S	S	S	S
Maver-1	B-ALL, MCL	S	S	S	S
Raji	B-ALL, 伯基特氏	S	S	S	S
Daudi	伯基特氏	S	S	S	S
Rec-1	FL	X	S	S	S
CCRF	B-ALL	S	S	S	S
Sup-B15	B-ALL	S	S	A	A
SU-DHL-4	DLBCL-ABC	S	S	S	S
EB3	B-ALL, 伯基特氏	S	S	S	S
CA46	B-ALL, 伯基特氏	S	S	S	S
Pfeiffer	FL	S	S	S	S
DB	B-ALL, MCL	S	S	S	S
DOHH2	FL	S	S	S	S
Namalwa	B-ALL, 伯基特氏	S	S	S	S
JVM-13	B-ALL, MCL	S	S	S	S
SU-DHL-1	DLBCL-ABC	S	S	S	S
SU-DHL-2	DLBCL-ABC	S	S	S	X
Ramos	伯基特氏	S	S	S	S
SU-DHL-6	DLBCL-GCB	S	S	S	A
TMD-8	DLBCL-ABC	X	X	S	S
SU-DHL-10	DLBCL-GCB	S	S	S	S
HBL-1	DLBCL-ABC	S	S	S	X
OCI-Ly3	DLBCL-ABC	S	S	S	S
OCI-Ly7	DLBCL-ABC	S	S	S	S
Jeko	B-ALL, MCL	S	S	S	S

實施例 7-BTK 在卵巢癌模式中對實體腫瘤微環境之抑制效應

[0995] 使用 ID8 同源原位卵巢癌鼠科模式通過治療實體腫瘤微環境研究式(XVIII)之 BTK 抑制劑之治療效力。人類卵巢癌模式，包括 ID8 同源原位卵巢癌模式及其他動物模式描述於 Fong 與 Kakar 之 *J. Ovarian Res.* **2009**, 2, 12；Greenaway 等人之 *Gynecol. Oncol.* **2008**, 108, 385-94；Urzua 等人之 *Tumour Biol.* **2005**, 26, 236-44；Janat-Amsbury 等人之 *Anticancer Res.* **2006**, 26, 3223-28；Janat-Amsbury 等人之 *Anticancer Res.* **2006**, 26, 2785-89 中。將

動物以經口給藥之 15 毫克/公斤/BID 媒劑或式(XVIII)治療。研究結果顯示於圖 108、圖 109、圖 110、圖 111、圖 112、圖 113、圖 114、及圖 115。

[0996] 圖 108 及圖 109 證明式(XVIII)之 BTK 抑制劑減損在 ID8 同源鼠科模式中的 ID8 卵巢癌生長。圖 110 顯示在攜有腫瘤之小鼠中以式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療的腫瘤反應與顯著減少的免疫抑制性腫瘤相關之淋巴細胞相互關聯。圖 111 顯示以式(XVIII)之 BTK 抑制劑的治療減損在同源鼠科模式中的 ID8 卵巢癌生長(通過縮減的腫瘤體積)。圖 112 及圖 113 顯示在攜有腫瘤之小鼠中以式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療所誘發之腫瘤反應與顯著減少的免疫抑制性 B 細胞相互關聯。圖 114 及圖 115 顯示以式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療所誘發之腫瘤反應與顯著減少的免疫抑制性腫瘤相關之 Treg 及增加的 CD8⁺T 細胞相互關聯。

[0997] 圖 108 至圖 115 中所顯示之結果例證式(XVIII)之 BTK 抑制劑在預測出治療人類的卵巢癌之效力的模式中調節腫瘤微環境的驚人效力。

實施例 8-通過調節腫瘤浸潤之 MDSC 和 TAM 之 BTK 對實體腫瘤微環境的抑制效應

[0998] 進行此研究通過使用式(XVIII)之 BTK 抑制劑及/或吉西他濱(“Gem”)來調節腫瘤浸潤之 MDSC 和 TAM 以觀察潛在減少的腫瘤負擔。在此研究中，將 KPC

衍生之小鼠胰臟癌細胞(KrasG12D ; Trp53R172H ; Pdx1-Cre)注入胰臟中。將動物以下列者處理：(1)媒劑；(2)經口給予之 15 毫克/公斤/BID 式(XVIII)；(3)每 4 天經靜脈內(IV)投予 3 次的 15 毫克/公斤吉西他濱注射液；或(4)經口給予之 15 毫克/公斤/BID 式(XVIII)與每 4 天經 IV 投予 3 次的 15 毫克/公斤吉西他濱注射液。

[0999] 來自腫瘤樣品的單細胞懸浮液。收集小鼠腫瘤組織且在酵素解離之前貯存在 PBS/0.1%之大豆胰蛋白酶抑制劑中。將樣品以剪刀切碎，將小鼠組織轉移至含有 1.0 毫克/毫升膠原酶 IV(Gibco)、0.1%之大豆胰蛋白酶抑制劑及 50 U/毫升 DNase(Roche)之 DMEM 中且在 37 °C 下以恆定的攪拌培育 30 分鐘，同時將人類組織在 2.0 毫克/毫升膠原酶 IV、1.0 毫克/毫升玻尿酸酶(hyaluronidase)、0.1%之大豆胰蛋白酶抑制劑及 50 U/毫升 DNase 中經 45 分鐘消化。將懸浮液通過 100 微米過濾器過濾且在染色之前以 FACS 緩衝液(PBS/0.5%之 BSA/2.0 mM EDTA)清洗。將兩百萬總細胞以如指示之抗體染色。FoxP3 之細胞內偵測係在分別以 BD Perm Buffer III(BD Biosciences)和 eBioscience Fix/Perm 滲透之後達成。在表面染色之後，在 BD Fortessa 上獲取樣品且使用 FlowJo(Treestar)軟體分析。

[1000] 圖 116 中顯示經治療而縮減的腫瘤大小。對特別的細胞亞群之效應以圖 117、圖 118、圖 119 和圖 120 中所呈現的流動式細胞測量數據顯示。

[1001] 圖 116 至圖 120 中所顯示的結果例證藉由調節腫瘤浸潤之 MDSC 和 TAM 而減少腫瘤負擔，該調節係經由使用式(XVIII)之 BTK 抑制作用而影響 Treg 和 CD8⁺T 細胞量。

實施例 9-BTK 抑制劑對血栓形成的效應

[1002] 臨床研究顯示藉由抑制 BTK 而標靶 BCR 訊息傳導路徑得到顯著的臨床利益(Byrd 等人之 *N. Engl. J. Med.* 2013, 369(1), 32-42, Wang 等人之 *N. Engl. J. Med.* 2013, 369(6), 507-16)。然而，在該等研究中報導最多 50%之經依魯替尼治療之病患出血。大部分的出血事件為等級 1-2(自發性瘀斑或瘀點)，但是 5%之病患在創傷之後具有等級 3 或更高的出血。該等結果反映在為依魯替尼開的處方資訊中，其中經報導約半數以依魯替尼治療之病患中有任何等級的出血事件(包括瘀斑或瘀點)(美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)在 2014 年 7 月修正 IMBRUVICA 包裝插頁及處方資訊)。

[1003] BCR 訊息傳導級聯的組成性或異常性激活牽涉到各種 B 細胞惡性腫瘤的繁殖及維持。BTK 之小分子抑制劑(在此級聯早期且專一表現在 B 細胞中的蛋白質)已做為新類別的標靶藥劑浮現。有許多在臨床開發中的 BTK 抑制劑，包括式 XXVII(CC-292)及式 XX-A(PCI-32765, 依魯替尼)。初期階段的臨床試驗重要地發現依魯替尼在慢性淋巴細胞白血病(CLL)及套膜細胞淋巴瘤(MCL)中特

別有活性，示意此類別的抑制劑可在各種類型的癌症中扮演重大角色(Aalipour 和 Advani, *Br. J. Haematol.* **2013**, *163*, 436-43)。然而，它們的效應不限於白血病或淋巴瘤，因為血小板亦依賴於 Tec 激酶家族成員 BTK 和 Tec 進行反應各種血栓形成刺激物之信號轉導(Oda 等人之 *Blood* **2000**, *95(5)*, 1663-70；Atkinson 等人之 *Blood* **2003**, *102(10)*, 3592-99)。事實上，Tec 和 BTK 二者在調節人類血小板中的膠原蛋白受體糖蛋白 VI(GPVI)之磷脂酶 $C\gamma 2$ (PLC $\gamma 2$)下游中扮演重要角色。另外，BTK 在挑戰血小板凝血酶受體時激活且經歷酪胺酸磷酸化作用，其需要接合 $\alpha IIb\beta 3$ 整合素與 PI3K 活性(Laffargue 等人之 *FEBS Lett.* **1999**, *443(1)*, 66-70)。其亦牽涉到血管傷害位置上的 GPIb α -依賴性血栓穩定性(Liu 等人之 *Blood* **2006**, *108(8)*, 2596-603)。因此，BTK 和 Tec 涉及許多對支持形成穩定的止血塞重要的過程，其具有防止反應血管傷害而顯著失血的關鍵性。於是，式(XVIII)和依魯替尼之 BTK 抑制劑的效應係在 VWF HA1 小鼠模式中利用活體內人類血栓形成而以人類血小板調介之血栓形成進行評估，該評估說明於 Chen 等人之 *Nat. Biotechnol.* **2008**, *26(1)*, 114-19)。

[1004] 先前已描述在小鼠中投予麻醉，插入靜脈和動脈導管，螢光標記及投予人類血小板(5×10^8 /毫升)，且以手術準備提睪肌(Chen 等人之 *Nat Biotechnol.* **2008**, *26(1)*, 114-19)。使用通過 Zeiss AxioTech vario 顯微鏡的 20x 水浸式 Olympus 物鏡(LUMPlanFl, 0.5 數值孔徑(NA))

施加之脈衝式氮染料雷射 (440 奈米, Photonic Instruments) 進行對小動脈 (-40-65 毫米直徑) 血管壁的傷害。人血小板與壁交互作用係藉由使用配備有 Yokogawa CSU-22 旋轉盤共焦掃描儀、iXON EM 相機及分別偵測經 BCECF 標記和經玫瑰紅標記之血小板的 488 奈米和 561 奈米雷射線之系統的螢光顯微鏡 (Revolution XD, Andor Technology) 得以看見。血栓形成程度係在傷害之後 2 分鐘評定且測定覆蓋面積 (平方微米) (Image IQ, Andor Technology)。關於式 (XVIII)、式 (XXVII)(CC-292) 和式 (XX-A)(依魯替尼) 抑制研究, BTK 抑制劑係在投予前 30 分鐘添加至純化之人類血小板中。

[1005] BTK 抑制劑: 式 (XVIII)、式 (XXVII)(CC-292) 和式 (XX-A)(依魯替尼) 的活體內血栓效應係在 VWF HA1 小鼠模式中利用活體內人類血栓形成而以人類血小板調介之血栓形成進行評估, 其已於先前說明 (Chen 等人之 *Nat Biotechnol.* **2008**, *26(1)*, 114-19)。將純化之人類血小板以各種濃度的 BTK 抑制劑 (0.1 μM 、0.5 μM 或 1 μM) 或 DMSO 預培育且接著投予至 VWF HA1 小鼠, 繼而經雷射誘發血栓形成。以 BTK 抑制劑治療之人類血小板經螢光標記且經由插入股動脈的導管連續輸注。使用雙通道共焦活體內顯微鏡即時監控彼等反應經雷射誘發之傷害的表現 (Furie 與 Furie 之 *J. Clin. Invest.* **2005**, *115(12)*, 2255-62)。在誘發小動脈傷害時, 未治療之血小板快速形成具有 $6,450 \pm 292$ 平方毫米 (平均 \pm s.e.m.) 之平均血栓尺寸的

血栓，如圖 121 及圖 122 中所示。同樣地，經式 (XVIII)(1 μ M)治療之血小板形成具有 5733 ± 393 平方毫米(平均 \pm s.e.m.)之平均血栓尺寸的略小但是沒有顯著不同的血栓。相反地，以 1 μ M 之式 XX-A(依魯替尼)預治療之血小板發生戲劇性縮減的血栓尺寸： 2600 ± 246 平方毫米(平均 \pm s.e.m.)，與控制組相比而得到約 61%之最大血栓尺寸縮減($P > 0.001$)(圖 121 及圖 123)。以 500 nM 之式 (XVIII)或依魯替尼預治療之血小板獲得類似的結果：分別為 5946 ± 283 平方毫米和 2710 ± 325 平方毫米之血栓尺寸。該等初步結果可對比較依魯替尼與奧法木單抗的第三期 RESONATE™研究中所報導與不良事件發生率有關的 44%之出血提供一些機械背景及解釋。以式 XXVII(CC-292)所獲得的結果類似於以式 XX-A(依魯替尼)的結果，如圖 121、122、及 123 所示。BTK 抑制劑濃度的效應顯示於圖 124 中。該等結果證明式(XVIII)之 BTK 抑制劑的驚人優勢，其不干擾血栓形成，而式 XXVII(CC-292)和式 XX-A(依魯替尼)之 BTK 抑制劑干擾血栓形成。

[1006] 此研究的目的是為評估在 BTK 抑制劑存在下的活體內血栓形成。新穎抗血小板劑的活體內測試需要資訊性生物記號。吾等係藉由利用支持人類但是不支持小鼠血小板調介之血栓形成的基因改造小鼠之血管性血友病因子(von Willebrand factor)(VWFR1326H)模式來評估式(XVIII)、式 XXVII(CC-292)和式 XX-A(依魯替尼)對血栓形成的效應。該等結果顯示式(XVIII)對人血小板調介之血

栓形成沒有顯著的效應，而式 XX-A(依魯替尼)能夠限制此過程，與控制組相比而得到 61%之最大血栓尺寸縮減。式 XXVII(CC-292)顯示類似於式 XX-A(依魯替尼)的結果。這些顯示依魯替尼在生理相關濃度下縮減血栓形成的結果可對經報導 $\leq 6\%$ 之以式 XX-A(依魯替尼)治療之病患的等級 ≥ 3 之出血事件(例如，硬膜下血腫、胃腸出血、血尿和手術後出血)提供一些機械背景。

[1007] 測量式(XVIII)和式 XX-A(依魯替尼)之 GPVI 血小板凝集。自未治療之人類獲得血液，且以離心純化富含血漿之蛋白質的血小板。將細胞在 pH 7.4 的含有 145 毫莫耳/公升 NaCl、10 毫莫耳/公升 HEPES、0.5 毫莫耳/公升 Na_2HPO_4 、5 毫莫耳/公升 KCl、2 毫莫耳/公升 MgCl_2 、1 毫莫耳/公升 CaCl_2 和 0.1%之葡萄糖的緩衝液中再懸浮至 350,000/ μL 之最終濃度。在實驗當天製備 Convulxin (CVX)GPVI 之儲備溶液且在誘發凝集之前 5 分鐘添加至血小板懸浮液(37°C, 1200 rpm)中。凝集係以 Chronolog Lumi-凝集計(型號 540 VS; Chronolog, Havertown, PA)評定且允許在添加激動劑之後繼續進行 6 分鐘。結果係以自基準線起最大的透光率變化百分比報導，使用血小板緩衝液作為參考物。將結果顯示於圖 125 中。

[1008] 圖 126 中顯示在 BTK 抑制劑投予 6 位健康的個體之前及之後 15 分鐘經 CVX-誘發(250 毫微克/毫升)之人類血小板凝集的結果。

[1009] 圖 125 及圖 126 中所描述之結果指出式 XX-A 之 BTK 抑制劑(依魯替尼)顯著地抑制 GPVI 血小板凝集，而式(XVIII)之 BTK 抑制劑則不然，進一步例證後者化合物驚人的利益。

實施例 10-BTK 抑制劑及 BTK 抑制劑和 PI3K 抑制劑之組合物在犬科淋巴瘤中的研究

[1010] 犬科 B 細胞淋巴瘤係以具有高增殖等級之大的未分化性、中心母細胞性或免疫母細胞性淋巴細胞、顯著的周圍淋巴結腫大及侵襲性臨床過程為特徵的病理學實體存在。雖然一些狗最初對強的松(prednisone)有反應，但是大部分的犬科淋巴瘤進展很快且必須以組合療法治療，包括環磷醯胺、長春新鹼，阿黴素(doxorubicin)和強的松(CHOP)，或其他的胞毒劑。在彼等之組織病理學特性、臨床過程及在最初治療之後的高復發率中，犬科 B 細胞淋巴瘤類似於人類的瀰漫型大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)。因此，將犬科 B 細胞淋巴瘤對實驗治療的反應視為對在 DLBCL 中的治療候選者概念提供驗證。

[1011] 在此實驗中，將具有新診出或復發/難治的 LSA 之作伴犬登記於式(XVIII)之 BTK 抑制劑(“隊伍(Arm)1”)或式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑(“隊伍 2”)的獸醫臨床試驗。完成隊伍 1 的登記且正在進行隊伍 2 的登記。隊伍 2 個體有約 1/3 被治療，此初步結果顯示以式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K-

δ 抑制劑之組合治療在侵襲性淋巴瘤中可具有以比單獨的式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療更大的效力。

[1012] 將隊伍 1 中的 21 隻狗以每天一次 2.5 毫克/公斤至每天兩次 20 毫克/公斤之劑量的式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療。容許個體內劑量遞增。在 11 隻狗中有 6 隻以每天一次 2.5 或 5 毫克/公斤開始者被遞增且以每天兩次 10 毫克/公斤之劑量完成研究。在所有劑量組中，8 隻狗具有 > 20% 之標靶病變縮小率；最好的腫瘤反應為兩隻狗中的標靶病變總和減少 45-49% 之間。未在隊伍 1 中觀察到完全反應(“CR”，根據評估者判斷，所有疾病跡象皆消失；且沒有新的病變出現)。

[1013] 在研究的組合階段(隊伍 2)中，將 7 隻狗基於每天兩次的時間表以 10 毫克/公斤式(XVIII)之 BTK 抑制劑和 2.5 或 3.5 毫克/公斤式(IX)之 PI3K-δ 抑制劑治療。到目前為止，4 隻狗具有 > 20% 之標靶病變縮小率；且最好的腫瘤反應為標靶病變總和減少 58-65% 之間，有一隻持續觀察到 CR。在 7 隻狗中有 4 隻在療法過程期間觀察到加大了最初之標靶病變總和減少。將結果的總結呈示於表 6 中。

表 6. 犬科淋巴瘤研究結果的總結

反應度量	式(XVIII)及式(IX) ^a	式(XVIII)單療法
總和 LD ^b 減少≥20%	4/7 (57.1 %)	8/21 (38.1 %)
總和 LD ^b 減少≥30% (PR)	2/7 (28.6 %)	6/21 (28.6 %)
由研究員評估之 CR	1/7 (14.3 %)	0/21
研究的中值時間(所有個體)	25 天	24 天
達到最好反應之中值時間	21 天	7 天

^a 隊伍 2 仍在招募個體

^b LD，最多 5 個標靶病變的最長直徑

[1014] 該等初步數據示意在自然出現 B 細胞淋巴瘤的作伴狗中，以式(XVIII)之 BTK 抑制劑和式(IX)之 PI3K- δ 抑制劑之組合物治療，可提供增加之生物活性(腫瘤縮小且穩定疾病)，且有可能導致比以單獨的式(XVIII)之 BTK 抑制劑治療更加大的反應。雖然有效的數據僅代表計劃之隊伍 2 族群中的 1/3，但是延長的反應時間(達到最好反應的中值時間)及到目前為止所治療之少數狗中觀察到的 CR 可為式(XVIII)和式(IX)在此高侵襲性疾病中的協同性之證據。

實施例 11-在 KPC 胰臟癌模式中 BTK 對實體腫瘤微環境之抑制效應

[1015] 考慮到 BTK 抑制影響 TAM 和 MDSC 的潛力，於作為致癌基因 KRAS 和 p53，以及胰分化促進子 PDX-1 的基因修飾的結果所產生之晚期胰臟癌之小鼠(KPC 小鼠)中評估單活性醫藥成分式(XVIII)。KPC 小鼠模式概括人類疾病的許多分子、組織病理學、以及臨床特性

(Westphalen 及 Olive 之 *Cancer J.* 2012, 18, 502-510)。亦於此模式評估吉西他濱之組合療法。在識別出胰臟自發性出現 $\geq 100 \text{ mm}^3$ 腫瘤(如高解析度超聲法所評定)的小鼠後，登記之。將小鼠經口給予 15 毫克/公斤/BID 之(1)媒劑(N=6)；或(2)式(XVIII)(N=6)而治療之。

[1016] 如圖 127 所示，以單活性醫藥成分式(XVIII)治療係實質上減緩胰臟癌生長及增加動物存活。以媒劑治療，腫瘤體積在給藥前平均為 152 mm^3 ，而在第 28 天平均為 525 mm^3 。在以式(XVIII)治療的組中，腫瘤體積在給藥前平均為 165 mm^3 ，而在第 28 天平均為 272 mm^3 ，指示顯著改善。以媒劑治療，第 14 天存活為 5/6 動物，而在第 28 天存活為 0/6 動物。以式(XVIII)治療，第 14 天存活為 6/6 動物，而在第 28 天存活為 5/6 動物。

[1017] 腫瘤組織之分析顯示，以式(XVIII)治療，免疫抑制性 TAM($\text{CD11b}^+\text{Ly6ClowF4/80}^+\text{Csflr}^+$)、MDSC($\text{Gr1}^+\text{Ly6CHi}$)、及 Tregs($\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{FoxP3}^+$)係顯著降低(圖 128、圖 129、及圖 130)。如預期的，這些免疫抑制性細胞亞群之降低係與 CD8^+ 細胞之顯著增加相互關聯(圖 131)。

實施例 12-BTK 對抗體依賴性 NK 細胞調介之細胞毒性之抑制效應

[1018] 利妥昔單抗-組合化學療法在 $\text{CD20}^+\text{B}$ 細胞惡性腫瘤為目前照護標準。先前研究調查並評定依魯替尼拮抗由 NK 細胞調介之利妥昔單抗的抗體依賴性細胞毒性

(ADCC)。這可能是因為依魯替尼對介白素-2 誘導之酪胺酸激酶(ITK)的次要不可逆鍵結，ITK 係 FcR 刺激 NK 細胞功能(包括鈣動員，顆粒釋放和整體的 ADCC)所需，Kohrt 等人之 *Blood* **2014**, *123*, 1957-60。

[1019] 在此實施例中，係於從健康自願者與 CLL 病患取得之原發性 NK 細胞中，評估式(XVIII)與依魯替尼對 NK 細胞功能之效應。與抗體塗覆標靶細胞共同培養之 NK 細胞的活化被依魯替尼強烈地抑制。與控制組培養物相比，在以 0.1 及 1.0 μM 依魯替尼治療之培養物中，IFN- γ 之分泌分別被降低 48% ($p = 0.018$)及 72% ($p = 0.002$)，而 NK 細胞去顆粒化顯著($p = 0.002$)降低。在 1 μM 臨床相關濃度之式(XVIII)治療下，不會抑制 IFN- γ 或 NK 細胞去粒化。係於從健康自願者取得之 NK 細胞中以及標靶自體 CLL 細胞之從 CLL 病患取得之 NK 細胞的測定法，評估利妥昔單抗調介之 ADCC。在這兩種例子中，ADCC 並未被 1 μM 式(XVIII)治療所抑制。相反地，添加依魯替尼至 ADCC 測定法強烈地抑制標靶細胞之利妥昔單抗調介細胞毒性，且在任何利妥昔單抗濃度都未觀察到增加超過天然細胞毒性。這結果指出利妥昔單抗與式(XVIII)之組合物在治療 CLL 提供無法預期之利益。

[1020] 在表達於造血起源之細胞(包括 B 細胞，骨髓細胞，肥大細胞和血小板)之 Tec 激酶家族中，BTK 是非受體酵素，在表達處其調節多種細胞過程，包括增殖、分化、凋亡及細胞遷移，Khan 之 *Immunol Res.* **2001**, *23*,

147-56 ; Mohamed 等人之 *Immunol Rev.* **2009**, 228, 58-73 ; Bradshaw 之 *Cell Signal.***2010**, 22, 1175-84 。 人類 BTK 功能零之突變造成遺傳性疾病，X 聯無 γ 球蛋白血症，其特徵在於缺乏成熟的周圍 B 細胞，Vihinen 等人之 *Front Biosci.***2000**, 5, D917-28 。 反過來，BTK 活化牽涉幾個 B 細胞惡性腫瘤的發病機制，Herman 等人之 *Blood* **2011**, 117, 6287-96 ; Kil 等人之 *Am. J. Blood Res.***2013**, 3, 71-83 ; Tai 等人之 *Blood* **2012**, 120, 1877-87 ; Buggy 及 Elias 之 *Int. Rev. Immunol.***2012**, 31, 119-32 (Erratum in:*Int. Rev. Immunol.***2012**, 31, 428) 。 此外，肥大細胞和在腫瘤周圍發炎性基質之其他免疫細胞的 BTK 依賴性活化已顯示會持續淋巴和實體腫瘤維持所需的複雜微環境，Soucek 等人之 *Neoplasia* **2011**, 13, 1093-100 ; Ponader 等人之 *Blood* **2012**, 119, 1182-89 ; de Rooij 等人之 *Blood* **2012**, 119, 2590-94 。 合計，這些發現示意 BTK 的抑制可提供一個有吸引力的策略用於治療 B 細胞贅瘤，其它惡性血液病和實體腫瘤。

[1021] 依魯替尼(PCI-32765, IMBRUVICA)係全新的治療性 BTK 抑制劑。此經口遞輸之小分子藥物已被 Pharmacyclics, Inc.開發用於 B 細胞惡性腫瘤療法。如前所述，在具有多次預治療之無痛非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、套膜細胞淋巴瘤(MCL)、及 CLL 之病患中，依魯替尼在大部分病患中顯示實質抗腫瘤活性，誘導淋巴結腫大和脾腫大的持久消退，Advani 等人之 *J. Clin. Oncol.*

2013, 31, 88-94 ; Byrd 等人之 *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 32-42 ; Wang 等人之 *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 507-16 ; O'Brien 等人之 *Blood* 2012, 119, 1182-89。在 CLL 之變化圖案是顯著的。依魯替尼之 BTK 抑制造成惡性 CLL 細胞從組織位置快速且實質動員到末梢血液，如描述於 J. A. Woyach 等人之 *Blood* 2014, 123, 1810-17 ; 此效應與降低之 CLL 對保護性基質細胞的黏附一致，Ponader 等人之 *Blood* 2012, 119, 1182-89 ; de Rooij 等人之 *Blood* 2012, 119, 2590-94。依魯替尼普遍耐受性良好。在與總 BTK 佔用相關的劑量水平，識別到沒有劑量限制性毒性且個體通常發現，於長至 > 2.5 年之時期間該藥物可耐受。

[1022] 由於 BTK 和介白素-2 誘導之酪胺酸激酶 (ITK) 之間的相同性，最近已經證實依魯替尼不可逆地鍵結 ITK，Dubovsky 等人之 *Blood* 2013, 122, 2539-2549。在 Fc 受體 (FcR) 刺激 NK 細胞中 ITK 的表現導致增加之鈣動員、顆粒釋放以及細胞毒性，Khurana 等人之 *J. Immunol.* 2007, 178, 3575-3582。由於利妥昔單抗是淋巴瘤療法的骨幹，其作用機制包括 ADCC，以及直接誘導凋亡和補體依賴性細胞毒性，及 FcR 刺激是 ADCC 必需的，我們藉由使用 CD20⁺ 細胞株和患有慢性淋巴細胞白血病 (CLL) 的自體病患樣品評定 NK 細胞 IFN- γ 分泌、CD107a 動員之去粒化、和鉻釋放的細胞毒性，而於體外調查依魯替尼或式 (XVIII) (缺少 ITK 抑制) 是否影響利妥昔單抗的抗淋巴瘤活性。

[1023] 如前所述，較之依魯替尼，式(XVIII)係較選擇性之抑制劑。與依魯替尼相反，式(XVIII)並非 Itk 激酶之有效抑制劑(參見實施例 13)。Itk 激酶係 FcR 刺激 NK 細胞功能(包括鈣動員、顆粒釋放、及和整體的 ADCC)所需者。由於抗 CD20 抗體像利妥昔單抗一樣是標準照護藥物，常作為組合治療制度的一部分，用於治療 CD20+B 細胞惡性腫瘤，故在體外評估依魯替尼或式(XVIII)拮抗 ADCC 的潛力。我們假設 Btk 抑制劑，式(XVIII)(其不具有對抗 Itk 之活性)，可保存 NK 細胞功能且因此協同而非拮抗利妥昔單抗調介 ADCC。利妥昔單抗依賴性 NK 細胞調介細胞毒性係使用淋巴瘤細胞株以及自體 CLL 腫瘤細胞評定。

[1024] 細胞培養條件如下。在 37°C 潮濕培養箱中，細胞株 Raji 與 DHL-4 係維持於補充有胎牛血清，L-麩醯胺，2-巰基乙醇和青黴素-鏈黴素之 RPMI 1630 中。HER18 細胞係維持於補充有胎牛血清，青黴素-鏈黴素和之 DEM 中。在測定前，使用胰蛋白酶-EDTA 收穫 HER18 細胞、以含有 5%血清之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)清洗之，並進行活細胞計數。對於原發性標靶細胞之培養，將從 CLL 病患取得之末梢血液進行密度離心以得到末梢血液單核細胞(PBMC)。清洗細胞製劑，然後使用磁珠(MACS, Miltenyi Biotech)對其進行 CD5⁺CD19⁺ CLL 細胞的陽性篩選。於篩選後新鮮使用細胞製劑。從 CLL 病患以及健康自願者取得之 NK 細胞係從收集於檸檬酸鈉抗凝劑管中之

末梢血液富化，然後對其進行密度離心。使用藉由 MACS 分開之陰性篩選進行非 NK 細胞之移除。對於 ADCC 測定法，新鮮分離之 NK 細胞清洗三次、編號、及接著立即使用。

[1025] 細胞介素分泌如下測定。利妥昔單抗及群司珠單抗依賴性 NK 細胞調介去粒化和細胞介素釋放係使用淋巴瘤及 HER2+乳癌細胞株(分別為 DHL-4 及 HER18)評定。標靶細胞培養在含有 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之利妥昔單抗(DHL-4)或群司珠單抗(HER18)及測試物件(0.1 或 1 μM 依魯替尼、1 μM 式(XVIII)、或 DMSO 媒劑控制組)之平底盤中。從健康捐獻者取得之 NK 細胞如上述般富化並接著添加至標靶細胞，及在 37°C 培養 4 小時。對從捐獻者取得之 NK 細胞進行三重複培養。培養後，收穫上清液、短暫離心，且接著使用酵素連結免疫吸附檢定法(ELISA) (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)分析干擾素- γ 。

[1026] 分解式顆粒釋放如下測定。如上所述般將從健康捐獻者取得之 NK 細胞富化並在標靶細胞、單株抗體及測試物件存在下培養。4 小時後，收穫培養物且將細胞裝盤、清洗並接著染色以茲流式細胞測量法評估。以流式細胞測量法評估去粒化，其係通過藉由正常存在於分解性顆粒之內小葉上之蛋白質 CD107a 之外顯，並在 NK 細胞上閘控(CD3-CD16⁺淋巴細胞)。CD107a 陽性 NK 細胞百分比係藉由與陰性控制組(同型控制組，未染色細胞/FMO)相比較而定量。亦評估控制組培養(在沒有標靶細胞下培養

之 NK 細胞、或在沒有適當單株抗體下之 NK 及標靶細胞之共培養)；所有實驗都進行三重複。

[1027] ADCC 測定法係如下進行。簡言之，於與 NK 細胞共培養前，藉由於 37°C 以 100 μCi ^{51}Cr 培養 4 小時而標記標靶細胞(Raji 或原發性 CLL)。將細胞清洗、編號且接著以 25 : 1 之效應子 : 標靶比(E:T)添加到所製備之含有經治療 NK 細胞的 96 孔盤，三重複。利妥昔單抗(Genentech)添加至 ADCC 孔中，濃度為 0.1、1.0 或 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，且此測定法短暫地混合並接著離心以收集在孔底部之細胞。NK 細胞天然細胞毒性之效應係於不含利妥昔單抗之孔中評定。將培養物於 37°C 培養 4 小時，並接著離心。收穫上清液並藉由液體閃爍計數測量 ^{51}Cr 釋放。所有實驗係進行三重複。

[1028] 依魯替尼以劑量依賴性方式(0.1 及 1 μM)抑制利妥昔單抗誘發 NK 細胞細胞介素分泌(圖 132 : 分別為 48% $p = 0.018$; 72% $p = 0.002$)。在 1 μM ，式(XVIII)不顯著抑制細胞介素分泌(圖 132 : 3.5%)。類似地，式(XVIII)對利妥昔單抗刺激 NK 細胞去粒化無抑制效應($< 2\%$)，然依魯替尼降低~50%去粒化($p = 0.24$ ，圖 133)。式(XVIII)不具抑制效應，然 1 μM 依魯替尼分別以~92%及~84%防止群司珠單抗刺激 NK 細胞細胞介素釋放及去粒化(圖 132 及圖 133 : *** $p = 0.004$, ** $p = 0.002$)。

[1029] 在 Raji 細胞樣品中，體外 NK 細胞對抗自體腫瘤細胞之活性並未被添加 1 μM 式(XVIII)所抑制，且觀

察到於恆定 E:T 比下，隨著利妥昔單抗濃度之增加細胞分解增加(圖 134)。凸顯 10 μM 之式(XVIII)及依魯替尼間差異之圖係顯示於圖 135。在原發性 CLL 樣品中，體外 NK 細胞對抗自體腫瘤細胞之活性並未被添加 1 μM 式(XVIII)所抑制，且觀察到於恆定 E:T 比下，隨著利妥昔單抗濃度之增加細胞分解增加(圖 136)。相反地，添加 1 μM 依魯替尼完全抑制 ADCC、且在任何利妥昔單抗濃度具有少於 10%細胞分解及在利妥昔單抗存在下沒有增加細胞分解(相較於沒有利妥昔單抗之培養物)。在此測定法中，式(XVIII)及依魯替尼間的差異係高度顯著($p = 0.001$)。

[1030] 在使用健康捐獻者 NK 細胞之 ADCC 測定法中，經利妥昔單抗塗覆 Raji 細胞之抗體依賴性分解並未被添加 1 μM 式(XVIII)所抑制(圖 136)。在這些實驗中，相較於沒有利妥昔單抗時之低天然細胞毒性($< 20\%$)，添加利妥昔單抗(於 0.1 及 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)刺激 5 至 8 倍細胞分解之增加。如先前報告者，添加 1 μM 依魯替尼強烈抑制標靶細胞的抗體依賴性分解，且在所有利妥昔單抗濃度具有少於 20%細胞分解及在較高利妥昔單抗濃度沒有增加 ADCC。

[1031] 作為單療法及與利妥昔單抗組合，依魯替尼是臨床有效的，儘管其在活體外和活體內鼠科模型抑制 ADCC(由於依魯替尼對 ITK 的次要不可逆結合)。臨床前，不抑制 NK 細胞功能療法(包括式(XVIII))之效力係優於依魯替尼。需要臨床研究以測定這個發現對接受利妥昔

單抗病患的影響，因為這些結果對式(XVIII)與依魯替尼相比為較佳活性醫藥成分以與具有 ADCC 作為作動機制之抗體組合使用之無法預期性質提供支持。與抗 CD20 抗體療法組合之式(XVIII)的改善表現係預期擴大到，在血液惡性腫瘤和實體瘤兩者中，其與 PI3K 抑制劑和 PD-1/PD-L1 抑制劑之組合使用，因為這些組合也要受益於降低的 NK 細胞功能抑制。

實施例 13-BTK 抑制劑之臨床前特徵

[1032] BTK 抑制劑依魯替尼((1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)係第一代 BTK 抑制劑。在臨床測試中作為惡性血液病個體之單療法，依魯替尼係普遍耐受性良好(在通過 840mg(測試的最高劑量)的劑量水平)，Advani 等人之 *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31*, 88-94；Byrd 等人之 *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 32-42；Wang 等人之 *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 507-16。在測試之劑量範圍中沒有顯而易見之最大耐受劑量(MTD)。再者，個體通常發現於長至 > 2 年之時期間該藥物可耐受。沒有個體具有腫瘤分解症候群。沒有與依魯替尼治療相關之明顯骨髓抑制圖案。沒有看到藥物相關之循環 CD4⁺T 細胞或血清免疫球蛋白之降低。與研究藥物有明顯的關係之不良事件包括腹瀉和皮疹。

[1033] 在具有多次預治療之非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)之個體中，依魯替尼在大部分個體中顯示實質抗腫瘤活

性，包括淋巴結腫大和脾腫大的持久消退。觀察到疾病相關貧血及血小板減少症之改善。在具有 CLL 個體中的變化圖案是顯著的。單活性醫藥成分依魯替尼造成快速且實質之淋巴結尺寸之減小伴隨惡性部位往周圍周血液的再分布。觀察到無症候絕對淋巴細胞計數(ALC)增加，這在治療的前幾個月是最大的，之後普遍下降，但在一些個體中可以是持續的，或可在接受中斷和恢復藥物治療之個體中重複看到。

[1034] 總得來說，這些依魯替尼數據支持在具有復發淋巴癌之個體中，選擇性 BTK 抑制之潛在利益。然而，雖然在抑制 BTK 高度有力，依魯替尼亦顯示對在與 BTK 之 Cys481(藥物共價鍵結處)相同位置具有半胱氨酸的其他激酶之活體外活性。例如，依魯替尼抑制表皮生長因子受體(EGFR)，其可能是依魯替尼相關腹瀉和皮疹的原因。此外，其為細胞色素 P450(CYP)酵素 3A4/5 及 2D6 兩者之受質，其增加藥物與藥物交互作用之可能性。這些負債支持用於淋巴癌療法之替代性 BTK 抑制劑的開發。

[1035] 式(XVIII)的第二代 BTK 抑制劑的臨床前選擇性和效價特徵係與第一代 BTK 抑制劑依魯替尼相比較。於表 7 中，顯示了比較這些化合物的激酶組屏(kinome screen)(由 Life Technologies 進行或根據文獻數據)。

表7.BTK抑制劑之激酶組屏(IC₅₀, nM)

3F-Cys激酶	式(XVIII)	依魯替尼(式(XX-A))
Btk	3.1	0.5
Tec	29	78
Bmx	39	0.80
Itk	>1000	10.7
Txk	291	2.0
EGFR	>1000	5.6
ErbB2	912	9.4
ErbB4	13.2	2.7
Blk	>1000	0.5
JAK-3	>1000	16.1

[1036] 表 7 顯示之結果係從 10 點生化測定法自 10 點濃度曲線獲得。與依魯替尼相比，式(XVIII)之 BTK 抑制劑顯示遠遠較大之對 BTK 的選擇性(比對其他激酶)。

[1037] 式(XVIII)及依魯替尼之 BTK 抑制劑的活體內效力結果的比較係顯示於圖 137。CD86 及 CD69 為細胞表面蛋白質，其等為 BCR 活化記號。為了獲得活體內效力結果，以增加藥物濃度胃管灌食小鼠並在一個時間點犧牲小鼠(給藥後 3h)。以 IgM 刺激 BCR，且活化記號 CD69 及 CD86 之表現係藉由流式細胞測量法監控以測定 EC₅₀ 值。

[1038] 式(XVIII)之活體外及活體內安全性藥學研究已證實有利之非臨床安全性輪廓(safety profile)。當以 10 μ M 在評估與 80 種已知藥學標靶(如 G-蛋白偶合受體、核受體、蛋白酶、和離子通道)的交互作用之鍵結測定法中篩選時，式(XVIII)顯示僅針對 A3 腺苷受體之顯著活性；後續的劑量反應實驗指示 2.7 μ M 之 IC₅₀，示意低的脫靶效應臨床風險。在 A431 人類表皮癌細胞株中，10

μM 之式(XVIII)對活體外 EGFR 磷酸化顯示沒有抑制，然依魯替尼具有 66 nM 之 IC_{50} 。式(XVIII)對人類 ether-à-go-go 相關基因(hERG)通道活性之活體外效應係於活體外之穩定轉染 hERG 之人類胚胎腎細胞研究之。於 10 μM ，式(XVIII)抑制 25%hERG 通道活性，示意低的式(XVIII)誘發臨床 QT 延長(為此測定法所要預測的)之臨床風險。在標準活體內優良實驗室操作(GLP)藥學安全性研究中，式(XVIII)耐受性良好。在劑量為經過 300mg/kg(最高劑量水平)大鼠中的功能性觀察組合試驗(functional observation battery)揭示於任何劑量水平對神經行為效應或體溫無副作用。對大鼠呼吸功能之研究亦指示，在經過 300mg/kg(最高劑量水平)劑量，沒有治療相關副作用。在清醒遙測雄性比格犬心血管功能的研究中，劑量為經過 300mg/kg(最高劑量水平)之單劑量式(XVIII)誘導體溫，心血管或心電圖(ECG)(包括 QT 區間)參數沒有意義的變化。結果示意式(XVIII)並不大可能造成嚴重脫標靶效應或對重要器官系統的副作用。

[1039] 亦評估式(XVIII)之藥物與藥物交互作用潛力。用於評估 CYP 催化之母藥物損失的活體外實驗指示式(XVIII)係被 CYP3A4 代謝。使用以 ^{14}C 標記式(XVIII)培養之小鼠、大鼠、犬、兔、猴、及人類肝細胞之活體外代謝研究，指示兩種單氧化代謝物以及麩胱甘肽共軛物。沒有獨特人類代謝物被識別。大鼠、犬、和猴的血漿、膽汁、和尿代謝初步評估，指示氧化、麩胱甘肽鍵結、和水

解代謝過程。在活體外，其顯示式(XVIII)鍵結至穀胱甘肽但不消耗穀胱甘肽。非臨床 CYP 交互作用研究數據指示式(XVIII)係非常不可能透過改變為 CYP 酵素受質之藥物的代謝而造成臨床藥物與藥物交互作用。

實施例 14-BTK 抑制劑於白血病/淋巴瘤之臨床研究及對骨髓與淋巴微環境之效應

[1040] 臨床研究已顯示藉由抑制 BTK 而標靶 BCR 訊息傳導路徑於非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)病患中得到顯著的臨床利益。第二代 BTK 抑制劑，式(XVIII)，達成顯著經口生體可用率及效價，且具有有利之臨床前特徵，如上所述。此研究之目的係評估式(XVIII)第二代 BTK 抑制劑於治療具有慢性淋巴細胞白血病(CLL)及小淋巴細胞白血病(SLL)個體之安全性和效力。

[1041] 此研究的設計和行為被下列者所支持：對淋巴癌個體之歷史和當前療法的理解；對於第一代 BTK 抑制劑依魯替尼在具有血癌個體之活性和安全性的知識；和關於式(XVIII)之可得非臨床資料。集體數據支持下列結論。BTK 表現在淋巴贅瘤生物學扮演重要角色，淋巴贅瘤代表有連續未滿足醫藥需求之嚴重且威脅生命之病症。式(XVIII)作為這些病症潛在治療之臨床評估有健全科學原理，此係基於觀察到該化合物選擇性地廢除 BTK 活性和於淋巴癌非臨床模式顯示活性。這些數據為第一代 BTK 抑制劑依魯替尼在這些疾病係臨床活性之臨床文件所支

持。依魯替尼臨床數據和式(XVIII)非臨床安全性藥學及毒物學研究支持測試式(XVIII)於具有 B 細胞惡性腫瘤個體中之安全性。

[1042] 此臨床研究的初步目的為下：(1)建立具有 CLL/SLL 之個體中經口投予式(XVIII)之安全性與 MTD；(2)測定經口投予式(XVIII)之藥物動力學並識別出其主要代謝物；及(3)測量藥效動力學(PD)參數，包括 BTK 藥物佔用、標靶酵素及對 B 細胞功能生物記號之效應。

[1043] 此臨床研究之次要目的係評估經式(XVIII)治療病患中之腫瘤反應。

[1044] 此研究係多中心且開放標記之非隨機且順序群之劑量遞增研究。將評估下列劑量組：

組 1：100 mg/天，28 天(= 1 週期)

組 2：175 mg/天，28 天(= 1 週期)

組 3：250 mg/天，28 天(= 1 週期)

組 4：350 mg/天，28 天(= 1 週期)

組 5：450 mg/天，28 天(= 1 週期)

組 6：待決定量，以 mg/天計，28 天(= 1 週期)

[1045] 將依序登記各組，每組 6 個個體。若觀察到組於週期 1 期間 ≤ 1 劑量限制性毒性(DLT)，將進行遞增至下一組。若登記在該組中的 6 個個體中的 4 個完成週期 1 而未經歷 DLT，則該等個體可被登記在下一組中，同時剩下的 2 個個體完成評估。如於週期 1 期間觀察到 ≥ 2 DLT，將暫停該劑量及更高劑量之給藥，且以前一組建立

MTD。MTD 經定義成最大每日劑量，於該劑量少於 33% 個體於週期 1 經歷 DLT。當達成 MTD 或高於完全 BTK 佔用 3 劑量水平(不管何者先發生)，將結束劑量遞增。完全 BTK 佔用經定義成 24 小時給藥後 > 80% 之式 (XVIII) 活性位置佔用(組中所有個體之平均)。若必要遞增至組 6，其劑量將基於組 1 至 5 之彙總數據(包括安全性、效力、及 PK/PD 結果)而決定。組 6 劑量將不會超出 900 mg/天。

[1046] 以式 (XVIII) 治療可連續 > 28 天直到疾病進展或無法接受之藥物相關毒性發生。有疾病進展個體將從研究中移除。所有中斷研究藥物之個體將具有在最後一次給藥後之安全性追蹤探視 30 (± 7) 天，除非在該時間表內他們已開始另一個癌症療法。將在研究員斟酌下，於篩選時和在週期 2，週期 4 和週期 12 結束時做放射腫瘤評定。完全反應 (CR) 之確認將需要骨髓分析和放射腫瘤評定。對於留在研究 > 11 個月的個體，於週期 12 需要強制性骨髓抽吸與活體組織切片，伴隨放射腫瘤評定。

[1047] 所有個體將具有於篩選時所做之標準血液學、化學、及尿檢安全性板。此研究亦包括胰臟功能評定(血清澱粉酶與血清脂酶)，因在 28 天 GLP 大鼠毒性研究的胰臟發現。一旦給藥開始，所有個體將被評估安全性，頭 4 週，每週一次，週期 2，隔週一次，及此後每月一次。血液樣品將於治療的第 1 週期間收集以供 PK/PD 評定。將於篩選時，及於週期 1 之第 1-2、8、15、22、28 天、週期 2 之第 15 及 28 天以及之後一直到週期 6 每月做

ECG。僅篩選時做三重複 ECG。之後，做單次 ECG 測試，除非需要重複 ECG 測試。

[1048] 劑量限制性毒性經定義為任何一種下述事件(若不相關於疾病進展)：(1)儘管接受標準門診症候療法單門課程，仍存在之任何等級 ≥ 3 非血液學毒性(脫髮除外)(例如，反應單治療劑量 Imodium®之等級 3 腹瀉不會被認為是 DLT);(2)等級 ≥ 3 校正 QT 區間(QTc)的延長，由中央 ECG 實驗室通讀測定；(3)等級 4 嗜中性細胞減少症(絕對嗜中性細胞計數[ANC] $< 500/\mu\text{L}$)*在沒有生長因子下療法中斷後持續* > 7 天或在有生長因子下療法中斷後持續 > 5 天(亦即，等級 4 嗜中性細胞減少症未如所指定般長地持續將不會被認為是 DLT)，(4)等級 4 血小板減少症(血小板計數 $< 20,000/\mu\text{L}$)*在療法中斷後持續* > 7 天或需要輸注(意即，等級 4 血小板減少症未如所指定般長地持續將不會被認為是 DLT)，及(5)因毒性給藥延遲 > 7 個連續天。

[1049] 研究之效力參數包括整體反應速率、反應持續期、及無進展存活(PFS)。研究之安全性參數包括 DLT 及 MTD、基於非血液學 AE 之不良事件通用術語準則(CTCAE v4.03)之不良事件(AE)的頻率、嚴重性、及歸因，Hallek 等人之 *Blood* **2008**, *111*, 5446-5456。

[1050] 評定之時間表如下，所有陳述於下之天係意指給定天或與給定天相差 ± 2 天。體格檢查，包括生命徵象及重量，係在篩選時，於週期 1 期間第 1、8、15、22、及 28 天，於週期 2 期間第 15 及 28 天，於週期 3 至

24 期間第 28 天，及追蹤時(最後劑量後)進行。篩選體格檢查最少包括個體之整體外觀、高度(僅篩選)和重量、以及檢查皮膚、眼、耳、鼻、喉、肺、心臟、腹部、四肢、骨骼肌肉系統、淋巴系統和神經系統。之後做症候導向體格檢查。生命徵象(血壓、脈搏、呼吸速率及溫度)係於個體以坐姿休息後評定。美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)狀態係在篩選時，於週期 1 期間第 1、8、15、22、及 28 天，於週期 2 期間第 15 及 28 天，於週期 3 至 24 期間第 28 天，及追蹤時使用描述於 Oken 等人之 *Am. J. Clin. Oncol.* **1982**, 5, 649-655 公開 ECOG 表現狀態適應症評定。ECG 測試係在篩選時，於週期 1 期間第 1、2、8、15、22、及 28 天，於週期 2 期間第 15 及 28 天，於週期 3 至 24 期間第 28 天，及追蹤時進行。在篩選時做 12 導程 ECG 測試，三重複(相隔 ≥ 1 分鐘)。3ECG 之計算 QTc 平均必須為 <480 ms 才有資格。於週期 1 之第 1 天及週期 1 第 8 天，係在給藥前及給藥後 1、2、4、及 6 小時做單次 ECG。於週期 1 之第 2 天的單次 ECG 係在給藥前做的。於週期 1 之第 15 天、第 22 天、及第 28 天之單次 ECG 係在給藥後 2 小時做的。以週期 2 開始，每次訪問做單次 ECG。個體應該是呈仰位且在研究相關 ECG 前休息至少 10 分鐘。兩個接續機器讀取 QTc 高於基線 > 500 ms 或 > 60 ms 需要中心 ECG 審查。血液學，包括有分類及血小板及網狀球計數之全血細胞計數，係在篩選時，於週期 1 期間第 1、8、15、22、及 28 天，於週期 2 期間第 15 及

28 天，於週期 3 至 24 期間第 28 天，及追蹤時評定。血清化學係在篩選時，於週期 1 期間第 1、8、15、22、及 28 天，於週期 2 期間第 15 及 28 天，於週期 3 至 24 期間第 28 天，及追蹤時評定。血清化學包括白蛋白、鹼性磷酸酶、ALT、AST、碳酸氫鹽、血液尿素氮(BUN)、鈣、氯化物、肌酐、葡萄糖、乳酸鹽脫氫酶(LDH)、鎂、磷酸鹽、鉀、鈉、總膽紅素、總蛋白質、和尿酸。細胞計數及血清免疫球蛋白係在篩選時、週期 2 第 28 天時、及之後的每 6 個月時直到最後劑量進行，並包括 T/B/NK/單核細胞細胞計數(CD3、CD4、CD8、CD14、CD19、CD19、CD16/56、及其他者，當有需要)及血清免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA、及總免疫球蛋白)。骨髓抽取係在週期 12 進行。藥效動力學樣品係於週期 1 期間第 1、2、及 8 天時以及追蹤時抽取。於第 1 與第 8 天，藥效動力學樣品係在給藥前以及給藥後 4 小時(± 10 分鐘)抽取，而於第 2 天，藥效動力學樣品係在給藥前抽取。藥物動力學樣品係於週期 1 期間第 1、2、8、15、22、及 28 天時抽取。週期 1 第 1 天之藥物動力學樣品係在給藥前以及給藥後 0.5、1、2、4、6 及 24 小時(於第 2 天給藥前)抽取。週期 1 第 8 天之樣品係在給藥前以及給藥後 0.5、1、2、4、及 6 小時抽取。於週期 1 第 15、22、及 28 天，PK 樣品係於給藥前抽取，且第二 PK 樣品必須在 ECG 取得前(最高 10 分鐘前)抽取，ECG 取得係投藥後 2 小時。治療前放射腫瘤評定係於第一劑量前的 30 天內進行。電腦斷層造影(CT)掃

描(有對比除非受禁忌)需要胸部、腹部、和骨盆。此外，必須對具有 SLL 之個體做正子放射斷層造影(PET)或 PET/CT。於週期 2(-7 天)、週期 4(-7 天)和週期 12(-7 天)結束時強制放射腫瘤評定。不然，在研究員斟酌下做放射腫瘤評定。具有 CLL 之個體需要胸部、腹部、和骨盆之 CT(有對比除非受禁忌)掃描。此外，具有 CLL 之個體需要 PET/CT。確認完全反應(CR)需要骨髓及放射評定兩者。應在週期 6 結束時及之後每 3 個月時做腫瘤反應之臨床評定。分子記號係於篩選時測量，且包括相間細胞遺傳學、刺激的核型、IgHV 突變狀態、Zap-70 甲基化、和 β -2 微球蛋白的水平。尿檢係在篩選時進行，且包括 pH、酮、比重、膽紅素、蛋白質、血液和葡萄糖。其他評定，包括知情同意書，資格，醫療史，和妊娠測試，是在篩選時進行。

[1051] 研究員基於近期對 CLL 之基準(如 Hallek 等人之 *Blood* **2008**, *111*, 5446-56 所給出者)，及對 SLL(如於 Cheson 等人之 *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 579-586 所給出者)之基準評分個體對治療的反應。CLL 之反應評定準則總結於表 8 中。

表 8. CLL 之反應評定準則。縮寫：ANC=絕對嗜中性細胞計數；CR=完全緩解；
CRi=有血細胞計數未完全恢復之 CR；PR=部分緩解。

反應	末梢血液	骨髓(若進行)	節、肝、及脾 ^a
CR	淋巴細胞 $< 4 \times 10^9/L$ ANC $> 1.5 \times 10^9/L$ ^b 血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 血紅素 $> 11.0 \text{ g/dL}$ (未輸血) ^b	正常細胞性 (Normocellular) $< 30\%$ 淋巴細胞 無 B 淋巴結	正常(例如沒有淋巴結 $> 1.5 \text{ cm}$)
CRi	淋巴細胞 $< 4 \times 10^9/L$ 持續貧血、 血小板減少症、或 相對於藥物毒性之嗜 中性細胞減少症	降低細胞性 (Hypocellular) $< 30\%$ 淋巴細胞	正常(例如沒有淋巴結 $> 1.5 \text{ cm}$)
PR	從基線有 $\geq 50\%$ 的淋巴 細胞降低 ANC $> 1.5 \times 10^9/L$ 或 血小板 $> 100 \times 10^9/L$ 或 較基線有 50% 之改善 ^b 或 血紅素 $> 11.0 \text{ g/dL}$ 或較基線有 50% 之改 善(未輸血) ^b	未評定	有 $\geq 50\%$ 降低，於 淋巴結腫大 ^c 及/或於脾或肝腫 大

- 此評估需要腹部、骨盆、和胸部之電腦斷層造影(CT)掃描
- 不需要外源性生長因子
- 在療法前檢測到之 ≤ 6 個淋巴結的乘積和或腫大淋巴結的最大直徑，且沒有增加任何淋巴結或新的腫大淋巴結

[1052] SLL 之反應評定準則總結於表 9 中。

表 9. SLL 之反應評定準則。縮寫：CR=完全緩解，CT=電腦斷層造影，FDG=[¹⁸F]氟代去氧葡萄糖，PET=正子放射斷層造影，PR=部分緩解，SD=穩定疾病，SPD=直徑乘積之和。

反應	定義	結質量	脾、肝	骨髓
CR	所有疾病證據消失	(a)在療法前 FDG-陽性 (FDG-avid) 或 PET 陽性；若 PET 陰性允許任何質量尺寸 (b) 變化的 FDG-avid 或 PET 陰性；於 CT 消退到正常尺寸	不可觸知，節消失	若篩選時出現浸潤，於重複活體組織切片浸潤清除；若藉由形態學為不確定，則免疫組織化學應該是陰性
PR	可測量疾病消退且無新位置	於最高 6 個最大顯性質量塊之 SPD 有 ≥ 50%降低；其他節尺寸沒有增加 (a)在療法前 FDG-avid 或 PET 陽性；於先前涉及位置 ≥ 1 PET 陽性 (b) 變化的 FDG-avid 或 PET 陰性；於 CT 消退	節(最大橫截直徑單節)之 SPD 有 ≥ 50% 降低；肝或脾尺寸沒有增加	若於療法前陽性，則無關；細胞類型應被指定
SD	未能達到 CR/PR 或進展疾病	(a)在療法前 FDG-avid 或 PET 陽性；在先前疾病位置 PET 陽性，及於 CT 或 PET 無新位置 (b) 變化的 FDG-avid 或 PET 陰性；於 CT 先前病變尺寸無改變		

[1053] 此研究的 PK 參數如下。式(XVIII)之血漿 PK 及代謝物使用非隔室分析(noncompartmental analysis)特徵之。每當可能，從式(XVIII)血漿濃度計算下列 PK 參數：

$AUC_{(0-t)}$ ：使用線性梯形求和，從時間 0 至時間 t 計算之血漿濃度-時間曲線下之面積，其中 t 為最後可測量

濃度之時間 (Ct) ，

$AUC_{(0-24)}$ ：使用線性梯形求和，從 0 至 24 小時計算之血漿濃度-時間曲線下之面積，

$AUC_{(0-\infty)}$ ：使用下式，從 0 至無限大計算之血漿濃度-時間曲線下之面積： $AUC_{(0-\infty)} = AUC_{(0-t)} + Ct / \lambda_z$ ，其中 λ_z 為表觀末端消除速率常數 (apparent terminal elimination rate constant) ，

C_{max} ：觀測到之血漿濃度最大值

T_{max} ：血漿濃度最大值的時間 (無需插值法獲得)

$t_{1/2}$ ：末端消除半衰期 (每當可能) ，

λ_z ：末端消除速率常數 (每當可能) ，

Cl/F：經口清除。

[1054] 此研究的 PD 參數如下。式 (XVIII) 的 BTK 佔用係在末梢血液單核細胞 (PBMC) 中於生物素標籤之式 (XVIII) 類似物探針的幫助下測量。式 (XVIII) 對 B 細胞功能生物記號之效應也將進行評估。

[1055] 在研究中使用的統計分析如下。沒有進行假設的正式統計測試。描述性統計 (包括連續變數的平均值、標準差、和中值和離散變數的比例) 酌情用於總結數據。

[1056] 以下定義適用於安全性和效力分析集：安全性分析集：所有收到 ≥ 1 劑研究藥物的登記個體；按協議 (PP) 分析集：所有收到 ≥ 1 劑研究藥物及治療後 ≥ 1 腫瘤反應評定的登記個體。安全分析集將被用於評估本研究的安

全性參數。PP 分析集將被用於分析本研究的效力參數。

[1057] 除了對不良事件和伴隨用藥的缺失或部分的開始和結束日期會根據預先指定的保守填補規則進行值的填補外，沒有對缺失數據進行值的填補。失去追蹤(或中輟)的個體將被納入統計分析，直到他們最後評估時點。

[1058] 進行安全性終點分析如下。安全性總結將包括表格和列示形式的總結。治療出現的不良事件頻率(數目和百分比)於將以藥事管理醫學詞典(MedDRA)系統器官分類和首選術語於各處理群組中報告。總結也將以不良事件的嚴重程度和對研究藥物之關係呈現。含有計數和百分比的實驗室遷移表將藉由治療分配、實驗室參數和時間準備。將會為每個實驗室參數準備總結表。將產生隨時間變化之實驗室參數的圖。生命徵象、ECG、和體格檢查將被製成表格和總結。

[1059] 額外分析包括個體人口結構的總結、基線特徵、順從性和並行治療。伴隨用藥將根據世界衛生組織(WHO)藥物字典進行編碼和製表。

[1060] 進行效力參數分析如下。將為 PP 分析集計算整體反應速率估計點。也將衍生出相應的 95%信賴區間。整體反應持續期是從測量準則滿足 CR 或 PR(先被記錄者)直到客觀記錄到反覆或進展疾病的第一個日期所測量的時間(作為判斷進展疾病之參考從開始治療記錄到之最小測量)。卡普藍-麥耶(Kaplan-Meier)方法將用於估計無事件曲線和相應分位數(包括中值)。無進展存活之測量是從首次

研究藥物投予直到客觀記錄到反覆或進展疾病的第一個日期(作為判斷進展疾病之參考從開始治療記錄到之最小測量)。卡普藍-麥耶(Kaplan-Meier)方法將用於估計無事件曲線和相應分位數(包括中值)。

[1061] 此研究方案是一個依序的組遞增。各組由六個個體所組成。此研究的樣品尺寸為 24 至 36 個個體，這取決於劑量遞增到後續的組。組 1(N = 6)由式(XVIII)、100 mg QD，28 天所組成。組 2(N = 6)由式(XVIII)、175 mg QD，28 天所組成。組 3(N = 6)由式(XVIII)、250 mg QD，28 天所組成。組 4(N = 6)由式(XVIII)、350 mg QD，28 天所組成。組 5(N = 6)由式(XVIII)、450 mg QD，28 天所組成。組 6(N = 6)由式(XVIII)、待決定劑量 QD，28 天所組成。組 6 的劑量水平將根據組 1 至 5 的安全性和效力來決定，並且將不超過 900 mg/天。遞增將會以 MTD 組或高於完全 BTK 佔用 3 個水平(不管何者先被觀察到)結束。這項研究的額外隊伍將探討 100 mg BID 給藥。以經口式(XVIII)治療可連續大於 28 天直到疾病進展或無法接受之藥物相關毒性發生。

[1062] 此研究的篩選準則(inclusion criteria)如下：
(1)男人和女人 ≥ 18 歲有 CLL/SLL 確診，其已在之後復發，或對 ≥ 2 種 CLL/SLL 之先前治療為難治；然而如果他們已在之後復發，或對 1 種 CLL/SLL 之先前治療為難治，患有 17p 缺失之個體有資格；(2)體重 ≥ 60 kg，(3) ECOG 表現狀態 ≤ 2 ；(4)如果有性生活，並能承受孩子，

同意在研究期間以及在研究藥物的最後一劑後的 30 天內使用避孕；(5)願意並且能夠參加此研究協議所有需要的評估和程序，包括吞嚥膠囊毫不費力；或(6)能夠理解此研究之目的和風險，並提供簽名並註明日期的知情同意和授權使用受保護的健康信息(根據國家和地方個體隱私法規)。

[1063] 在臨床研究中使用的式(XVIII)劑型和強度是使用標準的醫藥等級賦形劑(微晶纖維素)製備並每個含 25mg 的式(XVIII)的硬明膠膠囊。膠囊的顏色是瑞典橙色。投予途徑是經口(口服或 PO)。劑量方案為每日一次或每日兩次，如由組定義者，空腹(定義為給藥前 2 小時和給藥後 30 分鐘沒有食物)。

[1064] 登記在臨床研究中之病患的基線特徵於表 10 給出。

表 10.復發/難治 CLL 的基線特徵。

特徵	CLL (N=44)
病患人口結構	
年齡(歲)，中值(範圍)	62 (45-84)
性別，男人(%)	33 (75)
先前療法，中值(範圍)，n	3 (1-10)
≥3 種先前療法，n (%)	26 (59)
臨床細節	
ECOG 表現狀態≥1 (%)	28 (63)
Rai 第 III/IV 期	16 (36)
≥ 5 cm 之大體積疾病，n (%)	15 (34)
在基線之血球減少症	33 (75)
細胞基因狀態	
染色體 11q22.3 缺失(Del 11q)，n (%)	18 (41)
染色體 17p13.1 缺失(Del 17p)，n (%)	19 (34)
IgV _H 狀態(未突變)，n (%)	28 (64)

[1065] 復發/難治 CLL 病患的臨床研究結果總結於表 11 中。

表11. 式(XVIII)於復發/難治CLL中之活性。(PR = 部分反應；PR+L = 部分反應及淋巴細胞增多症；SD = 穩定疾病；PD = 進展疾病。)

n (%)	所有組 (N=31) [†]	100 mg QD (N=8)	175 mg QD (N=8)	250 mg QD (N=7)	100 mg BID (N=3)	400 mg QD (N=5)
PR	22 (71)	7 (88)	5 (63)	5 (71)	3 (100)	2 (40)
PR+L	7 (23)	0 (0)	3 (37)	2 (29)	0 (0)	2 (40)
SD	2 (6)	1 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20)
PD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中值(範圍)週期						
	7.3 (3.0-10.8)	10.0 (9.0-10.8)	8.6 (3.0-8.8)	7.0 (7.0-7.3)	5.2 (4.7-5.5)	5.0 (4.8-5.5)

[1066] 圖 138 顯示在式(XVIII)臨床研究中，於 ALC 和 SPD 中之距基線之中值改變%，以與 Byrd 等人之 *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 32-42 之圖 1A 中依魯替尼報告結

果相比繪製。結果顯示，於 CLL 中，式(XVIII)導致比相應的依魯替尼治療更快速的病患反應。這種效應被例證，例如，藉由於 SPD 中之中值改變%，其在以式(XVIII)治療之本研究的 7 個月時達成相同的狀態(與 18 個月依魯替尼相比)。在不同的組(即不同於劑量和給藥方案)中觀察到之於 SPD 中之改變%顯示於圖 139 中，且在所有例子中顯示顯著反應。

[1067] 顯示來自式(XVIII)臨床 CLL 研究之 PFS 的卡普藍-麥耶曲線係顯示於圖 140。使用對數等級(慢考克斯(Mantle-Cox))測試進行存活曲線的比較，具有 0.0206 的 p 值，其指出該存活曲線是不同的。有風險病患的數目係顯示於圖 141。圖 140 及圖 141 兩者都顯示與 Byrd 等人之 *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 32-42 中依魯替尼報告結果比較之式(XVIII)結果。與用依魯替尼治療的病患相比較，在以式(XVIII)治療 CLL 病患中觀察到存活和風險降低的改善。

[1068] 基於圖 138 至圖 141 中顯示的數據和比較，用式(XVIII)之 CLL 研究顯示式(XVIII)的效力意外地優於依魯替尼之效力。

[1069] 在依魯替尼的文獻研究中，增加的疾病進展是與病患的高風險的細胞遺傳學病變(17p13.1 缺失或 11q22.3 缺失)相關聯，如圖 3A 中 Byrd 等人之 *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 32-42 的圖 3A 所顯示者，其顯示依魯替尼 PFS 包括 PFS 被基因異常所破壞。17p 和 11q 缺失為經

驗證的 CLL 高風險特徵，以及 17p 缺失是風險最高。於圖 142 中，顯示與 Byrd 等人之 *N. Engl. J. Med.* **2013**, 369, 32-42 所得結果比較之式(XVIII)於帶有 17p 缺失之病患中的 PFS。得到 0.0696 之 p 值。於圖 143 中，帶有 17p 缺失之有風險病患的數目被比較。迄今為止，還沒有 17P 病患於式(XVIII)發生進展。

[1070] 於復發/難治 CLL 的臨床研究中觀察到的不良事件於表 12 中給出。沒有觀察到 DLT。未達到 MTD。沒有觀察到治療相關嚴重不良事件(SAE)。沒有預防性抗病毒藥物或抗生素之需要。

表 12. 在復發/難治 CLL 中，於式(XVIII)臨床研究中報告的治療相關不良事件。
(於≥5%病患中報告。)

不良事件(治療相關)，n(%)	等級	所有(N=44)
頭痛	1/2	7 (16)
瘀傷增加的趨勢	1	6 (14)
腹瀉	1	4 (9)
瘀點	1	3 (7)

[1071] 因此，式(XVIII)的臨床研究顯示與依魯替尼療法相比較之其他意想不到的優異結果。此研究中觀察到缺乏淋巴細胞增多症。再者，僅等級 1 觀察到 AE，且這些 AE 歸因於式(XVIII)的高 BTK 選擇性。

[1072] 測量復發/難治性 CLL 病患的 BTK 標靶佔用，結果顯示於圖 144。對於 200 mg 之 QD 給藥式(XVIII)BTK 抑制劑而言，觀察到約 94% - 99%的 BTK 佔

用，也觀察到具有優異的 24 個小時的覆蓋和較少的病患間變異性。對於 420 mg 和 840 mg 之 QD 給藥 BTK 抑制劑依魯替尼而言，觀察到 80% - 90% 的 BTK 佔用，具有較多的病患間變異性優異和加蓋之佔用。這些結果指出，在 CLL 病患中，式(XVIII)的 BTK 抑制劑達成優於依魯替尼的 BTK 佔用。

[1073] 也使用流式細胞測量法分析末梢血液來評估式(XVIII)對細胞亞群百分比之效應，結果顯示於圖 145、圖 146、圖 147、圖 148、圖 149、及圖 150。比較從給藥式(XVIII)之前(給藥前)與給藥之後 28 天之 CLL 病患抽取的 PBMC 樣品的細胞亞群潛在改變。將 PBMC 以共軛螢光標籤(螢光染料)的單株抗體染色，以通過流式細胞測量法識別細胞亞群。使用染料 7-胺基放線菌素 D(7-AAD)，從分析中排除非活細胞。為了產生改變百分比的度量，採取以下步驟。首先，各細胞亞群藉由分層流式細胞測量法閘控而定義。然後，計算各細胞亞群的頻率改變(第 1 天和第 28 天間)。MDSC 亞群以佔所有骨髓細胞之%測量。T 細胞亞群以佔所有 CD3⁺細胞之%測量，而 NK 細胞以佔所有活的 CD45⁺細胞之%測量。於圖 145 及圖 146 中，結果顯示於 28 天期間 MDSC(單核細胞)水平改變%相對於週期 1 之第 28 天(C1D28)及週期 2 之第 28 天(C2D28)之 ALC 改變%。一週期為 28 天。觀察到一個趨勢，其中具有降低 ALC%之病患具有增加之 MDSC(單核細胞)%。這可能包括已快速解決淋巴細胞增多症和那些沒有初始淋巴細胞

增多症之病患。這為下述提供證據：以式(XVIII)治療會動員 MDSC，並因此影響了骨髓和淋巴結中的 CLL 腫瘤微環境，這是無法預期的較優效力指示。於圖 147 及圖 148 中，結果顯示於 28 天期間 NK 細胞水平改變%相對於 C1D28 及 C2D28 之 ALC 改變%，且觀察到類似之趨勢，其中具有降低 ALC%之病患具有增加之 NK 細胞%。這可能包括已快速解決淋巴細胞增多症和那些不具有初始淋巴細胞增多症之病患。在多個組中，在劑量包括 100 mg BID、200 mg QD、和 400 mg QD 下，觀察到圖 145 至圖 148 中的效應。於圖 149 及圖 150 中，對 NK 細胞和 MDSC 細胞的效應係與許多其他記號相對於 C1D28 及 C2D28 之 ALC 改變%比較。這些其他記號包括 CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞、CD4+/CD8+ T 細胞比、NK-T 細胞、PD-1+ CD4+ T 細胞、及 PD-1+ CD8+ T 細胞。觀察到，對 NK 細胞和 MDSC 細胞的效應遠較對這些其他記號之任一者明顯。

[1074] 這些結果示意，在式(XVIII)投予後，CLL 微環境發生變化，其中 NK 細胞和單核細胞性 MDSC 亞群在具有下降 ALC 計數(CLL 中的重要臨床參數)病患的末梢血液中增加頻率。NK 細胞的增加可能反映對抗 B-CLL 之細胞分解活性的整體增加，導致 ALC%下降。在血液中 MDSC%的增加，可能是由於這些細胞移動出淋巴結、脾臟和骨髓，它們都是 CLL 增殖的可能位置。在 CLL 增殖中心較少的 MDSC 將可能導致降低的免疫抑制微環境，從

而導致增加對抗腫瘤之細胞調介免疫，降低腫瘤細胞增殖，並最終在循環中降低 ALC%。

[1075] 來自 CLL 研究之更新臨床結果顯示於圖 151 至圖 156。圖 151 顯示圖 138 所呈示數據之更新。圖 152 顯示圖 144 所呈示數據之更新，且包括 BID 給藥結果。式 (XVIII) 之 200 mg，QD 給藥導致 94%-99% 的 BTK 佔用，24 小時的覆蓋，和較少的病患間變異性。依魯替尼 420 mg 和 840 mg 之 QD 給藥導致 80%-90% 的 BTK 佔用，較多的病患間變異性優異和加蓋之佔用。式 (XVIII) 之 100 mg，BID 給藥導致 97%-99% 的 BTK 佔用，完全 BTK 覆蓋，和較少的病患間變異性。具有 11p 缺失和 17q 缺失之病患的 PFS 例證於圖 153、圖 154、及圖 155。更新之 SPD 結果例證於圖 156。

[1076] 以式 (XVIII) 治療 CLL 病患也導致增加凋亡，如圖 157 中所例證者。凋亡性 B-CLL 藉由流式細胞測量法定義為具有分裂的 PARP⁺、凋亡蛋白酶³⁺CD19⁺、和 CD5⁺ 表型。82% 經測試樣品具有基線改變大於 25%。CLL 病患的治療也顯示式 (XVIII) 降低血漿趨化介素與 MDSC 歸巢和保留相關。在 CXCL12 和 CCL2 水平的顯著降低已於以式 (XVIII) 治療的病患中被觀察到，如分別於圖 158 和圖 159 中所示者。

[1077] 總體而言，式 (XVIII) 顯示優於第一代 BTK 抑制劑如依魯替尼，或優於以 PI3K- δ 抑制劑如艾代拉里斯之單療法之效力。式 (XVIII) 具有比依魯替尼更好的標靶佔

用和更好的藥物動力學和代謝參數，導致改善的 B 細胞凋亡。此外，不同於以依魯替尼和 PI3K- δ 抑制劑治療，以式(XVIII)治療不影響 NK 細胞功能。最後，藉由從骨髓和淋巴結排除 MDSC 細胞和減少它們的數目，以式(XVIII)治療導致 CLL 腫瘤微環境效應。

實施例 15-BTK 抑制劑組合上阿托珠單抗(GA-101)於白血病/淋巴瘤之臨床研究

[1078] 此研究的初步目的是：(1)在具有復發或難治 CLL 病患中，測定式(XVIII)和阿托珠單抗之組合物在 12 個月的總反應率(ORR)，(2)在具有治療-首次投予(treatment-naive)CLL 病患中，測定式(XVIII)和阿托珠單抗之組合物在 12 個月的 ORR，和(3)建立式(XVIII)和阿托珠單抗之組合物的安全性和可行性。

[1079] 此研究的次要目的是：(1)在先前未治療且復發和難治 CLL 中，測定此方案之完全反應(CR)率和 MRD 陰性 CR 率，(2)測定此制度的無進展存活(PFS)、下次治療時間(TTNT)、和總存活率(OS)，(3)進行登記在此試驗之病患的基線分析，包括螢光原位雜交(FISH)、刺激的核型、Zap-70 甲基化、和 IgV_H 突變狀態，並說明這些生物記號與以此方案治療病患之 ORR 或 PFS 間的關係；(4)測定經口投予式(XVIII)的藥物動力學(PK)；(5)在式(XVIII)療法的第 8 天和第 29 天，測量藥效動力學(PD)參數，包括 BTK 的藥物佔用、miR 的改變和的基因表現；(6)測定活

體內式(XVIII)對 NK 細胞和 T 細胞功能的影響；(7)藉由 BTK 和 PLCG2 突變的基線和定期追蹤間隔縱向評估，及藉由藉全外顯子組定序檢查復發樣本的診斷而評定抗性的一系列發展；(8)在 CLL 病患中，測定式(XVIII)對情緒困擾和生活品質的影響；和(9)測定式(XVIII)對心理和行為反應的軌跡和與回應療法的共變。

[1080] CLL 是成人白血病的最普遍的形式，並具有可變的臨床過程，其中許多病患不需要治療多年，且具有相等於年齡匹配控制組之存活。然而，其他病患展現侵襲性疾病，且儘管有適當的療法，具有不良預後。Byrd 等人之 *Chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2004*, 163-183。雖還沒有顯示患有早期疾病之病患經早期治療具有存活優勢，大多數病患最終將在症候或血球減少症發作時需要疾病的療法，而且儘管相對長的早期疾病預期壽命，CLL 仍然是不可治癒之疾病。經診斷具有或進展成晚期疾病之病患平均存活 18 個月至 3 年。不幸的是，這些具有晚期疾病之病患以常規療法也更難治。

[1081] CLL 的治療已比前幾十年進展顯著。雖在過去使用烷化劑療法，隨機試驗已證實，使用氟達拉濱(fludarabine)，且隨後使用基於氟達拉濱和環磷酰胺之組合物，有更高的回應速率和更長的無進展存活(PFS)，O'Brien 等人之 *Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 1995*, 85, 307-

18 ; Rai 等人之 Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000, 343, 1750-57 ; Johnson 等人之 Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet* 1996, 347, 1432-38 ; Leporrier 等人之 Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001, 98, 2319-25 ; Catovsky 等人之 Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007, 370, 230-239 ; Eichhorst 等人之 Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006, 107, 885-91。同時，嵌合抗 CD20 單株抗體利妥昔單抗被引入 CLL 的治療。在高劑量或用劑量強化治療，單試劑利妥昔單抗已顯示效力；然而，完全反應和延長緩解是非常罕見的，O'Brien 等人之 Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2001, 19, 2165-70 ; Byrd 等人之 Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell

chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 2153-64。利妥昔單抗的效力已經藉由將其與傳統的細胞毒性劑(如氟達拉濱或氟達拉濱和環磷酰胺)組合而改善，其已經產生高 CR 率及與歷史控制組比較之延長無進展存活(PFS)。實際上，由德國 CLL 研究群組報告的大型隨機臨床試驗已經顯示，在具有未治療 CLL 之病患中，將使用利妥昔單抗的抗體療法加入至氟達拉濱和環磷酰胺對 PFS 和 OS 延長有好處，Hallek 等人之 Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* **2010**, *376*, 1164-74。這鼓勵療法之進展，且我們對疾病的認識已經導致顯著感善之反應率和 PFS。然而，在總存活(OS)和最終痊癒之顯著改善，仍然為難以實現的目標。

[1082] 儘管對年輕病患而言，基於氟達拉濱之化學免疫療法是標準的，針對老年病患之療法較不明確。在前面提到的大型第 2 階段和第 3 階段試驗中，中值年齡典型為早年 -60s，然而經診斷具有 CLL 的病患平均年齡是 72，這令人質疑這些結果是否概括到整個 CLL 族群。事實上，一個於老年病患中調查原發性 CLL 療法之隨機化第 3 階段試驗證明了在 >65 歲病患中，氟達拉濱並不優於氯芥苯丁酸，Eichhorst 等人之 First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in

a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **2009**, *114*, 3382-91。此發現已由癌症臨床試驗聯盟所進行之前線試驗之大量回顧性研究論證，其再次證明，於老年病患中，氟達拉濱並不優於氮芥苯丁酸，但也顯示，不論年齡，添加利妥昔單抗至化學療法係有利，Woyach 等人之 Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of sequential cancer and leukemia group B studies. *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31*, 440-7。已有兩項研究評估利妥昔單抗與氮芥苯丁酸的組合物，顯示此組合物是安全和中度有效，Hillmen 等人之 rituximab plus chlorambucil in patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final response analysis of an open-label Phase II Study, ASH Annual Meeting Abstracts, *Blood* **2010**, *116*, 697；Foa 等人之 A Phase II study of chlorambucil plus rituximab followed by maintenance versus observation in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results of the first interim analysis, ASH Annual Meeting Abstracts, *Blood* **2010**, *116*, 2462。

[1083] 最近，引入第 II 型糖基化改造 CD20 單株抗體阿托珠單抗。在呈單試劑療法之先前治療 CLL 的第 1 階段試驗中，此抗體具有 62% 的反應率，包括 1 MRD 陰

性的完全反應，這示意，在 CLL 中，此抗體單獨可能比利妥昔單抗更活性，Morschhauser 等人之 Phase I study of R05072759 (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia, ASH Annual Meeting Abstracts. *Blood*, 2009, 114, 884。德國 CLL 研究群組(GCLLSG)，最近在具有未經治療 CLL 及顯著共生病症之病患中，完成利妥昔單抗和氮芥苯丁酸或阿托珠單抗和氮芥苯丁酸相對單獨氮芥苯丁酸的第 3 階段試驗。在此族群中，阿托珠單抗和氮芥苯丁酸會較氮芥苯丁酸單獨(但利妥昔單抗和氮芥苯丁酸不會)改善 OS(危害比 0.41， $p=0.002$)，且阿托珠單抗和氮芥苯丁酸較利妥昔單抗和氮芥苯丁酸改善 PFS(中值 PFS 26.7 個月相對(vs)14.9 個月， $p<0.001$)，Goede 等人之 Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions, *N. Engl. J. Med.* 2014, 370, 1101-10。在這些有利的數據的基礎上，阿托珠單抗和氮芥苯丁酸的組合物被 FDA 批准作為 CLL 病患之前線療法。

[1084] 許多老年病患也用苯達莫司汀(bendamustine)加利妥昔單抗(BR)的組合物治療。雖然 BR 尚未直接與氮芥苯丁酸和利妥昔單抗比較，最近第 2 階段的試驗結果顯示 88%的 ORR 及 33.9 個月的中值無事件存活和在 27 個月 90.5%的 OS，Fischer 等人之 Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study

Group. *J. Clin. Oncol.* **2012**, *30*, 3209-16。這些結果於 >70 歲病患身上舉行，並不亞於氮芥苯丁酸和利妥昔單抗的公開結果。雖然這個方案的成果似乎較歷史控制組改善，其結果不如那些年輕病患身上使用化學免疫療法觀察到般地良好。因此，對於老年病患的最佳療法仍然未滿足在臨床試驗中的需要。

[1085] 此外，大多數病患最終復發他們的疾病，而且經常對現有試劑而言為難治。在組合之化學免疫療法後復發的病患，使用後續標準療法有不良成果。雖然這些病患的選擇包括阿崙單抗(alemtuzumab)、苯達莫司汀、高劑量糖皮質類固醇、奧法木單抗和基於組合物之方法，這些療法中沒有一種會產生超過以第一線化學免疫療法觀察到的持久緩解，Keating 等人之 Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* **2002**, *99*, 3554-61；Bergmann 等人之 Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. *Haematologica* **2005**, *90*, 1357-64；Thornton PD、Matutes E、Bosanquet AG 等人之 High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities. *Ann. Hematology* **2003**, *82*, 759-65；Coiffier 等人之 Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody,

in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: A phase 1-2 study. *Blood* **2008**, *111*, 1094-1100 ; Tsimberidou 等人之 Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 196-203。這些包括阿崙單抗和高劑量固醇之療法中的幾個也與顯著毒性和持續的免疫抑制相關，Lozanski G、Heerema NA、Flinn 1W 等人之 Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* **2004**, *103*, 3278-81；Osuji 等人之 The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. *Haematologica* **2005**, *90*, 1435-36；Thornton 等人之 High dose methyl prednisolone in refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk. Lymphoma* **1999**, *34*, 167-70；Bowen 等人之 Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk Lymphoma* **2007**, *48*, 2412-17；Castro 等人之 Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* **2008**, *22*, 2048-53。

[1086] 在一個正在進行的第 1b/2 階段的研究中，於具有復發或難治 CLL 之病患中，BTK 抑制劑依魯替尼顯示活性。於具有復發或難治 CLL 和可測量淋巴結腫大之病患中，淋巴結縮小率 >50% 的比例為 89%。中值追蹤 4 個月，ORR 為 48%，原因是無症候的淋巴細胞增多症，而於接受 420 毫克劑量病患長期追蹤 26 個月，已改善至 71%，有額外的 20% 病患達成具有淋巴細胞增多症之部分反應 (PR-L)，Byrd 等人之 Activity and tolerability of the Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor PCI-32765 in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): Interim results of a phase Ib/II study. *J. Clin. Oncol.* ASCO Annual Meeting Abstracts, 2011, 29, Abstract 6508；Byrd 等人之 Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 32-42。此淋巴細胞增多症可能與從淋巴結、脾臟和骨髓微環境釋放 B 細胞 (歸因於相關於通常淋巴細胞循環動力學之歸巢信號或化學吸引因子的破壞) 有關。在幾乎所有的病患中，依魯替尼之淋巴細胞增多症在開始療法的 1-2 週內看到，在最早的 2-3 個週期內達到高原，並且已隨著時間被解決。淋巴細胞增多症的持續期似乎不與最終反應深度，也不與反應持續期相關，Woyach 等人之 Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response

to therapy. *Blood* **2014**, *123*, 1810-7。對依魯替尼的反應獨立於高風險基因組特徵(包括 IgV_H 突變狀態和 del(17p13.1))發生。對此藥物的反應已良好持久，對這些復發和難治病患有估計 26 個月 76% 的 PFS 和 83% 的 OS。此研究也包括 31 個先前未治療之組。經 16.6 個月的追蹤，ORR 為 71%，有額外 10% 病患具有持續性淋巴細胞增多；而估計之 22 個月 PFS 是 96%。目前此試劑是在第 3 階段試驗，於治療首次投予疾病，且目前 FDA 批准用於復發 CLL 治療。這些依魯替尼數據支持在 CLL 中選擇性 BTK 抑制之潛在利益。然而，雖然在抑制 BTK 高度有力，依魯替尼亦顯示對其他激酶(例如，表皮生長因子受體)之活體外活性，其可能是依魯替尼相關腹瀉和皮疹的原因，Honigberg 等人之 The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 13075-13080。此外，其為細胞色素 P450(CYP)酵素 3A4/5 之受質，其增加藥物與藥物交互作用之可能性。最後，使用依魯替尼看到的 ITK 抑制具有廢除 NK 細胞 ADCC 的潛力，這使得與單株抗體組合較不有效，Kohrt 等人之 Ibrutinib antagonizes rituximab-dependent NK cell-mediated cytotoxicity. *Blood* **2014**, *123*, 1957-60。這些負債支持用於淋巴癌療法之替代性 BTK 抑制劑的開發。

[1087] 在此第 1B 階段研究中，兩個組(復發/難治和

治療首次投予)將以略交錯登記評估。首先，6 個 R/R CLL 個體將登記到組 1。一旦已評估安全性，則 R/R 組將擴大到 26 個個體且可在組 2 開始 6 個治療首次投予個體之登記。一旦已為組 2 建立安全性，則該組將擴大到 19 個個體。

[1088] 式(XVIII)將被投予，開始週期 1 第 1 天，且將每日投予兩次(100 mg BID)直至疾病進展。阿托珠單抗將以標準給藥方式給出，開始於週期 2 第 1 天。在週期 2 第 1 天，病患將接受 100 mg IV。在週期 2 第 2 天，病患將接受 900 mg。在週期 2 第 8 天和第 15 天，病患將接受 1000 mg IV。在週期 3-7，病患將於各週期第 1 天接受 1000 mg。對於以 -1 劑量水平治療之病患，將於週期 2 第 1 天給 100 mg 且於第 2 天給 650 mg。在週期 2 第 8 天和第 15 天，病患將接受 750 mg IV，且在週期 3-7 期間，病患將於各週期第 1 天接受 750 mg IV。可接受在一個新週期的協議定義第 1 天日期之前和之後 <24 小時(1 個工作日)窗期開始之週期。

[1089] 病患資格的篩選準則如下：(1)藉由 IWCLL2008 準則”診斷為中或高風險 CLL(或變體免疫表型)、SLL、或 B-PLL 的病患，其具有：(a)組 1：先前接受至少一次他們疾病的療法；(b)組 2：先前未治療疾病且 > 65 歲，或小於 65 歲且拒絕或不夠資格做化學免疫療法；(2)組 1 之病患可已接受先前依魯替尼(或另種 BTK 抑制劑)，只要中斷原因是除”在治療(on-treatment)”疾病進

展以外者即可；(3)所有病患必須滿足下列需要療法活性疾病之準則：(a)表現為貧血或血小板減少症的發展或惡化(不歸因於自體免疫性溶血性貧血或血小板減少症)的骨髓衰竭證據；(b)大(肋緣下 > 6 cm)的進展或症狀脾腫大；(c)大的結(>10 cm)或進展或症狀淋巴結腫大；(d)全身症候，包括下列任何一者：6個月內非故意體重減輕10%或更多，顯著疲勞限制了活動力，發燒 >100.5 華氏溫度達2週或更久，無感染證據下盜汗 >1 個月；(4)藉由電腦斷層造影(CT)可測量之結疾病。可測量之結疾病被定義為，在一個位置有 >1 個淋巴結具最長直徑為 >1.5 cm；(5)具有李希特氏症候群(Richter's syndrome)病史的病患具有資格，如果他們現在只有CLL的證據，在骨髓中具有 $<10\%$ 的大細胞；(6)個體必須具有足夠的器官功能，定義為肌酐 < 2.5 倍的正常上限(upper limit of normal, ULN)，ALT和AST $< 3.0 \times$ ULN，以及膽紅素 $< 2.5 \times$ ULN；(7)血小板 $> 50 \times 10^9/L$ 。在具有CLL涉及骨髓 $> 30 \times 10^9/L$ 的個體中；(8)ANC $> 750/mm^3$ 在具有CLL涉及骨髓個體中，ANC $> 500/mm^3$ ；(9)個體必須具有ECOG表現狀態 < 2 ；(10)個體必須不能具有導致 <2 年預期壽命或將混淆此研究毒性評定的繼發性癌；(11)個體必須 >18 歲；(12)個體必須提供書面的知情同意書。同意書的簽名副本將保留在病患的圖表中；(13)個體必須能夠接受治療機構之門診治療和追蹤；(14)個體必須在首次研究劑量前 > 4 週完成所有CLL療法。允許安寧固醇，但必須是在治療開始之前至少1

週，每日 < 20 mg 強的松劑量當量；(15) 能夠生殖個體或具有夥伴而能夠生殖的男性個體必須同意在研究過程期間以及他們完成最後一次治療之後的 2 個月使用有效的避孕方法。有生育能力的女性必須在首次研究劑量的 3 天內有陰性 β -hCG 妊娠測試結果。經手術絕育或 >45 歲且沒有經歷月經 > 2 年的女性病患，可能可免除 β -hCG 妊娠測試；(16) 個體必須能夠吞嚥整個膠囊。

[1090] 病患資格的篩除準則 (exclusion criteria) 如下：(1) 對於組 1，針對 CLL 之先前療法，允許使用固醇或利妥昔單抗的 CLL 自體身免疫併發症治療，然而，如果最近投予利妥昔單抗，CD20 必須回到 CLL 細胞的 10%。可以接受每日劑量 < 20 mg 強的松當量的安寧固醇；(2) 任何威脅生命之毛病、醫療病況、或器官功能異常，其在研究員認為可能抵損病患的安全性、干擾式 (XVIII) 的吸收或代謝、或者使研究成果處於不當風險；(3) 妊娠或哺乳中之女性個體；(4) 具有沒有受醫療控制之活性心血管疾病或在過去 6 個月已有過心肌梗塞、或 QTc > 480 ms 之個體；(5) 吸收不良症候群、顯著影響胃腸功能疾病、或切除胃或小腸或胃旁路、潰瘍性結腸炎、症狀發炎性腸病、或部分或完全腸阻塞；(6) 從先前抗癌療法 (包括輻射) 繼續的等級 2 毒性 (除了脫髮之外)；(7) 在研究藥物的首次劑量前的 4 週內之重大手術；(8) 出血素質病史 (如血友病，血管性血友病)；(9) 非受控制自體免疫溶血性貧血或自發性血小板減少性紫癍症；(10) 在研究藥物首

次劑量之前的 6 個月內中風或顱內出血病史；(11)在研究藥物的首次劑量的 28 天內需要或接受香豆素或等效維生素 K 拮抗劑(如苯丙香豆素)抗凝；(12)需要以長效質子泵抑制劑(例如奧美拉唑(omeprazole)、埃索美拉唑(esomeprazole)、蘭索拉唑(lansoprazole)、右蘭索拉唑(dexlansoprazole)、雷貝拉唑(rabeprazole)、或潘托拉唑(pantoprazole))治療；(13)具有需要 IV 抗生素/抗病毒療法之活性感染的個體直至解決感染前沒有資格進入此研究。可以接受正在服用預防性抗生素或抗病毒藥物的病患；(14)具有病史或正在進行藥物誘導肺炎之個體；(15)具有人類免疫缺陷病毒(HIV)或活性感染 C 型肝炎病毒(HCV)或 B 型肝炎病毒(HBV)或任何非受控制的活性全身感染之個體；(16)已知具有 B 型肝炎感染或為 B 型肝炎核心抗體或表面抗原陽性之個體。接受預防性 WIG 之個體可能有假陽性肝炎血清學。有陽性肝炎血清學且正接受 WIG 之個體，必須有陰性肝炎 BDNA 才有資格；(17)有物質濫用或其他在研究員認為可能會混淆研究解釋或影響病患耐受或完成研究的能力之醫療或精神病況的個體；(18)個體不能同時參加另一個治療臨床試驗；(19)在開始研究藥物的 1 個月內已接受活病毒疫苗接種之個體。

[1091] 在此研究中，式(XVIII)係以 100 mg BID 投予，而第二次劑量係於首次後 11-13 小時投予。阿托珠單抗藉由 IV 輸注以絕對(平)劑量投予。阿托珠單抗於單天中投予，除了當病患在週期 2 中於連續兩天(分割劑量)接

受他們的阿托珠單抗首次劑量之首次投予之外：於 1 天，100 mg，而於第 2 天，900 mg。對於以 -1 劑量水平(750 mg 阿托珠單抗)治療之病患，將於第 1 天給 - 100 mg 且於第 2 天給 650 mg。在式(XVIII)和阿托珠單抗兩者都給的那些天中，研究治療投予順序將為式(XVIII)接在阿托珠單抗後至少 1 個小時。於表 13 給出完整給藥時間表。

表 13. 於 6 個治療週期期間阿托珠單抗之給藥，各週期 28 天。

治療週期的第幾天		阿托珠單抗之劑量	輸注速率 (在沒有輸注反應下/在先前輸注期間過敏)
週期 2 (填載劑量)	第 1 天	100 mg	以 25 mg/hr，4 小時投予。不要增加輸注速率。
	第 2 天	900 mg	以 50 mg/hr 投予。 輸注速率可以每 30 分鐘有 50 mg/hr 增量而遞增至 400 mg/hr 最大速率。
	第 8 天	1000 mg	輸注可以 100 mg/hr 速率開始並以每 30 分鐘有 100 mg/hr 增量而增加至 400 mg/hr 最大值。
	第 15 天	1000 mg	
週期 3-7	第 1 天	1000 mg	

[1092] 抗 CD20 抗體具有已知之安全性輪廓，其包括輸注相關反應(IRR)。抗 CD20 抗體，尤其是阿托珠單抗，可造成嚴重且威脅生命之輸注反應。輸注反應的後遺症包括病患中斷抗體治療，導致次優效力或提高之醫療資源利用，如住院治療低血壓或延長抗體輸注時間。在阿托珠單抗的復發/難治 CLL 病患的初始研究中(Cartron 等人之 *Blood* 2014, 124, 2196)，第 1 階段部分的所有病患(n=13)

已經驗 IRR(15%，等級 3，無等級 4，以及 100%病患已經驗所等級 AE)，以低血壓和發熱為最常見的症候。在此研究的第 2 階段部分，95%病患發展出 IRR，有 60%例子發展出低血壓症候，其中的 25%為等級 3 反應。在阿托珠單抗和氮芥苯丁酸於先前未經治療病患中的關鍵試驗中，69%發展出輸注相關反應，其中的 21%為等級 3-4。

[1093] 在本實施例中描述之對於式(XVIII)組合阿托珠單抗於具有復發/難治或未經治療 CLL/SLL/PLL 病患的第 1b 階段研究之結果如下。6 個病患在此研究中以式(XVIII)和阿托珠單抗的組合物治療迄今。病患首先以式(XVIII)單獨一個月治療磨合，然後在週期 2，第 1 天，對病患給阿托珠單抗。迄今為止，41 個劑量的阿托珠單抗已投予至 6 個病患。以阿托珠單抗治療前立即淋巴細胞計數，其範圍為從 8 至 $213 \times 10^9/L$ 。沒有嚴重或等級 3-4 的 IRR 例子被報導。僅 2 個病患分別因發冷和關節痛/語言不清(slurred)暫時保留阿托珠單抗，但能完成計劃的輸注。另外 3 個病患在輸注 24 小時內有不良事件，皆等級 1(術語：潮紅、一個病人心悸、皮疹、和煩躁和頭痛)。因此，使用一個月前導式(XVIII)，於嚴重或等級 3-4 的 IRR，有顯著降低，這可能潛在地導致組合物之更高效力，以及更好的耐受性，從而導致降低醫療資源利用。

實施例 16-在實體腫瘤微環境中 BTK 對 MDSC 之抑制效應

[1094] 使用分子探針測定法計算總 BTK 的不可逆佔

用百分比。從以 15 mg/kg BID 式(XVIII)給藥之攜有腫瘤之 PDA 小鼠純化出 MDSC(如前所述般)。在第 8 天給藥後 4 小時的顆粒細胞性及單核細胞性 MDSC 隔室兩者都觀察到完全 BTK 佔用(N=5)。將結果顯示於圖 160。

實施例 17-在非小細胞肺癌(NSCLC)模式中對 BTK 實體腫瘤微環境之抑制效應

[1095] 將 NSCLC 基因性腫瘤模式(KrasLA2)作為肺癌模式研究，係使用顯示於圖 161 之治療圖解。該模式經設計以在 G12D 突變 Kras 關閉其自身藉由自發的染色體內重組觸發的啟動子的單個細胞具有零星表現，Johnson 等人之 *Nature* 2001, 410, 1111-16。雖然在所有組織中突變 Kras 蛋白質表現在少數細胞，僅在肺有高外顯率腫瘤發展。相對於媒劑，經給藥 15 mg/kg 式(XVIII)治療小鼠顯示顯著腫瘤體積之降低(圖 162)以及較少之整體腫瘤。對 TAM(圖 163)、MDSC(圖 164)、Treg(圖 165)、及 CD8+ 細胞(圖 166)之效應與先前所證實的實體腫瘤微環境之抑制一致。

實施例 18-BTK 抑制劑之額外臨床前特徵

[1096] 亦評定在全血中式(XVIII)、依魯替尼及 CC-292 透過 B 細胞受體抑制信號的活體外效價。將從 4 個健康捐獻者取得之血液與所示於一濃度範圍之化合物培養 2 小時，並接著以抗人類 IgD[10 µg/mL]刺激 18 小時。經開

控 CD19+ B 細胞上 CD69(及 CD86，數據未顯示)之平均螢光強度(MFI)透過流式細胞測量法測量。MFI 值經標準化以使得 100%表示於沒有抑制劑之受刺激細胞中之 CD69 水平，而 0%表示未受刺激/無藥物情況。結果顯示於圖 167。所得之式(XVIII)、依魯替尼、及 CC-292 的 EC_{50} 值分別為 8.2 nM(95%信賴區間：6.5-10.3)、6.1 nM(95%信賴區間：5.2-7.2)、及 121 nM (95%信賴區間：94-155)。

[1097] 亦測定式(XVIII)及依魯替尼之活體外 EGF 受體磷酸化。在以 EGF(100 ng/mL)刺激 5 分鐘以誘導 EGFR 磷酸化(p-EGFR)之前，表皮瘤 A431 細胞與劑量滴定式(XVIII)或依魯替尼培養 2 小時。細胞以 1.6%聚甲醛固定並以 90% MeOH 打洞。磷酸化流式細胞測量法以 p-EGFR(Y1069)進行。MFI 值經標準化以使得 100%表示於沒有抑制劑之受刺激細胞中之 p-EGFR 水平，而 0%表示未受刺激/無藥物情況。結果顯示於圖 168。經測定 10 μ M 之式(XVIII)的 EGF 誘導 p-EGFR 抑制為 7%，而依魯替尼則是具有 66 nM 之 EC_{50} 。依魯替尼之遠遠較有力的 EGF 誘導 p-EGFR 抑制可能與增加之副作用(包括腹瀉和皮疹)相關。

實施例 19-BTK 抑制劑於大鼠之血腦障壁滲透

[1098] P-醣蛋白受質可能具有相對低腦暴露，這是因為在血腦障壁(BBB)輸出泵(包括 P-醣蛋白)的活性。在使用放射標記之式(XVIII)的生物再分配研究中，在腦觀測到

低相對濃度(血漿濃度的 3%至 4%)。進行初步腦 PK 實驗以評估式(XVIII)跨越血腦障壁之潛力，結果例證於圖 169。每群四隻 Sprague-Dawley 大鼠係經口胃管灌食 5 或 30 mg/kg/天式(XVIII)而治療，且於第 1、3 及 5 天給藥後 30 分鐘(C_{max} 的大約時間)收集組織。兩隻媒劑治療大鼠在各取樣日犧牲以供比較。收集腦脊髓液(CSF)；且收集前腦以肝素生理鹽水沖洗並快速冷凍以用於式(XVIII)分析。使用 CSF 及腦組織的專用生物分析方法來測量這些基質中式(XVIII)濃度。結果(圖 169)顯示於腦及 CSF 樣品中之低但可偵測水平之式(XVIII)。因為 Caco-2 細胞活體外研究中觀察到的輸出比，式(XVIII)滲透到腦中是令人意外的。然而，相比於匹配血漿濃度，在經沖洗腦中式(XVIII)的比，顯示腦萃取物有觀測到之血漿濃度的~3-4%，與從生物再分配研究所得結果一致。從以 5 及 30 mg/kg/天治療之大鼠取得的乾淨 CSF 樣品中觀察到的比係介於血漿水平的 1-2%間。結果指示式(XVIII)可滲透過 BBB，且因式(XVIII)的共價鍵結及低 BTK 再合成速率，於腦之腫瘤細胞(諸如浸潤淋巴細胞及小神經膠質)以及實體腫瘤微環境細胞中高水平 BTK 佔用，而治療癌症，諸如膠質瘤及原發性中樞神經系統淋巴瘤(Schideman 等人之 *J. Neurosci. Res.* **2006**, 83(8), 1471-84)。

實施例 20-BTK 抑制劑和 PI3K- δ 抑制劑之協同性組合物

[1099] 使用上述實施例 2 之方法亦以式(XXVIII-

R)BTK 抑制劑 (ONO-4059)及式 (XVI)PI3K- δ 抑制劑 (艾代拉里斯) 進行研究。再次以 MTS(CellTiter 96 AQueous, Promega)測定增值。關於式 (XXVIII-R)之 BTK 抑制劑和式 (XVI)之 PI3K- δ 抑制劑之額外細胞株研究的詳細結果提供於圖 170 至圖 175。這些組合物研究的結果總結於表 14 中。

表14. BTK抑制劑和PI3K- δ 抑制劑之組合物的結果總結
(S=協同性，A=相加性，X=無效應)。

細胞株	適應症	ED25	ED50	ED75	ED90
TMD-8	DLBCL-ABC	A	S	S	S
Mino	MCL	S	S	S	S
RI-1	NHL	A/X	S	S	S
DOHH-2	FL	A	A	A	S
SU-DHL-6	DLBCL-GCB	X	X	A	S

[1100] 在許多種臨床顯著 B 細胞惡性腫瘤之代表細胞株中觀察到式 (XXVIII-R)BTK 抑制劑和式 (XVI)PI3K- δ 抑制劑之組合物的協同性效應。

[1101] 儘管在本文顯示及說明本發明較佳的實施態樣，但是該等實施態樣僅以實例方式提供且不意欲以其他方式限制本發明的範圍。本發明所述之實施態樣的各種替代方案可被用在實施本發明。

序列表

- <110> Acerta Pharma B.V.
- <120> BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑及/或 CDK4/6 抑制劑的治療組合物
- <130> 055112-5013-WO
- <140> 000000
- <141> 2015-08-11
- <150> 62/035,806
- <151> 2014-08-11
- <150> 62/088,371
- <151> 2014-12-05
- <150> 62/115,512
- <151> 2015-02-12
- <140> 62/181,163
- <141> 2015-06-17
- <160> 14
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 451
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 抗 CD20 單株抗體利妥昔單抗之重鏈胺基酸序列。
- <400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
 20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 3

<211> 449
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 抗 CD20 單株抗體阿托珠單抗之重鏈胺基酸序列。

<400> 3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser
 20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405

410

415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 4
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗 CD20 單株抗體阿托珠單抗之輕鏈胺基酸序列。

<400> 4

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
 85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 5
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗 CD20 單株抗體奧法木單抗之可變重鏈胺基酸序列。

<400> 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CD20 單株抗體奧法木單抗之可變輕鏈胺基酸序列。

<400> 6

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 7
<211> 222
<212> PRT

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
 210 215 220

<210> 8
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗 CD20 單株抗體奧法木單抗之輕鏈胺基酸序列的 Fab 片段。

<400> 8

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg
210

<210> 9
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CD20 單株抗體維妥珠單抗之重鏈胺基酸序列。

<400> 9

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Met Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
879168 - 12 -

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly Lys
 450

<210> 10
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗 CD20 單株抗體維妥珠單抗之輕鏈胺基酸序列。

<400> 10

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
 20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

<400> 11

Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 12
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗 CD20 單株抗體托西莫單抗之輕鏈胺基酸序列。

<400> 12

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
 85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg
 210

<210> 13
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗 CD20 單株抗體易貝莫單抗之重鏈胺基酸序列。

<400> 13

Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
 180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
 210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
 245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
 260 265 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
 290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro

340 345 350
 Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
 355 360 365
 Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
 370 375 380
 Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
 405 410 415
 Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
 420 425 430
 His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
 435 440

<210> 14
 <211> 209
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 抗 CD20 單株抗體易貝莫單抗之輕鏈胺基酸序列。

<400> 14

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
 85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
 100 105 110

Thr Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn

201618773

發明摘要

※申請案號：104126106

※申請日：104年08月11日

※IPC分類：A61K³¹/₄₁₅₅,³¹/₄₁₆,³¹/₄₄₃₉ (2006.01)
³¹/₆₅₄,³¹/₈₁₉,³¹/₆₇₅ (2006.01)
 A61K³⁹/₉₅,⁴⁵/₆ (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑、JAK-2 抑制劑、及/或
 CDK4/6 抑制劑的治療組合物

Therapeutic combinations of a BTK inhibitor, a PI3K inhibitor, a JAK-2
 inhibitor, and/or a CDK4/6 inhibitor

【中文】

揭露了磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑(其包括對 γ -和 δ -異型體具選擇性及對 γ -和 δ -異型體兩者具選擇性之 PI3K 抑制劑(PI3K- γ , δ 、PI3K- γ 及 PI3K- δ)、詹納斯氏激酶-2(Janus kinase-2, JAK-2)抑制劑、週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑及/或布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑之治療組合物。在一些實施態樣中，本發明包括週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑與 BTK 抑制劑、PI3K- δ 與 BTK 抑制劑、JAK-2 與 BTK 抑制劑、及 JAK-2、PI3K- δ 與 BTK 抑制劑之治療組合物。

【 英文 】

Therapeutic combinations of a phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitor, including PI3K inhibitors selective for the γ - and δ -isoforms and selective for both γ - and δ -isoforms (PI3K- γ,δ , PI3K- γ , and PI3K- δ), a Janus kinase-2 (JAK-2) inhibitor, a cyclin-dependent kinase-4/6 (CDK4/6) inhibitor, and/or a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor are described. In certain embodiments, the invention includes therapeutic combinations of a cyclin-dependent kinase-4/6 (CDK4/6) inhibitor and a BTK inhibitor, a PI3K- δ inhibitor and a BTK inhibitor, a JAK-2 and a BTK inhibitor, and a JAK-2, PI3K- δ , and BTK inhibitor.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

申請專利範圍

1. 一種使用一種或多種組成物於製造治療癌症之醫藥組成物之用途，該一種或多種組成物包含治療有效量之：

(1) 週期素 (cyclin) 依賴性激酶 -4/6 (CDK4/6) 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及
(2) 布魯頓氏 (Bruton's) 酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，進一步包含投予磷脂肌醇 (phosphoinositide) 3-激酶 (PI3K) 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之步驟。

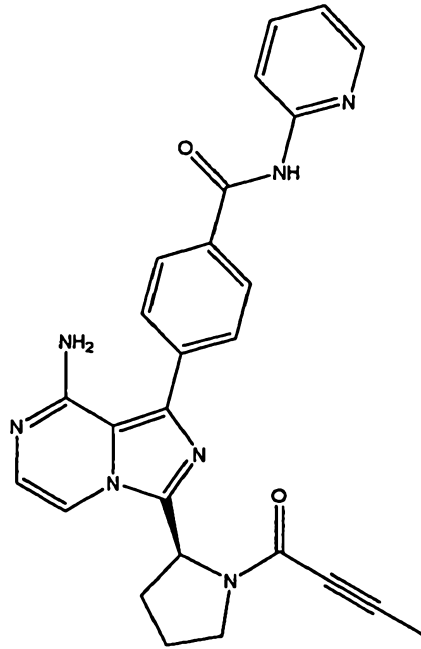
3. 如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該 PI3K 抑制劑係 PI3K- δ 抑制劑。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該 (CDK4/6) 抑制劑係在該 BTK 抑制劑投予前投予。

5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該 (CDK4/6) 抑制劑係與該 BTK 抑制劑投予同時投予。

6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該 (CDK4/6) 抑制劑係在該 BTK 抑制劑投予後投予。

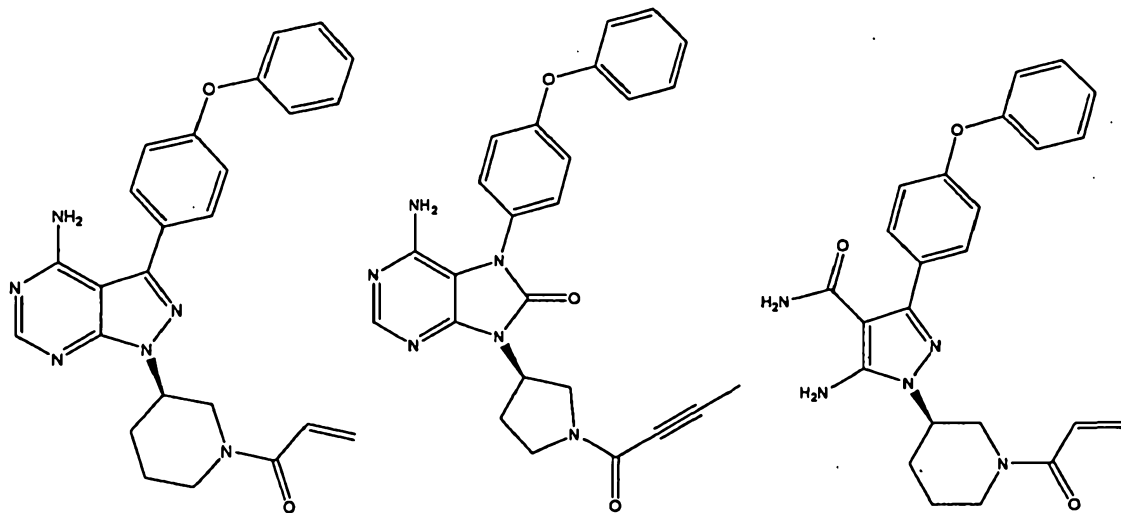
7. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該 BTK 抑制劑係：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

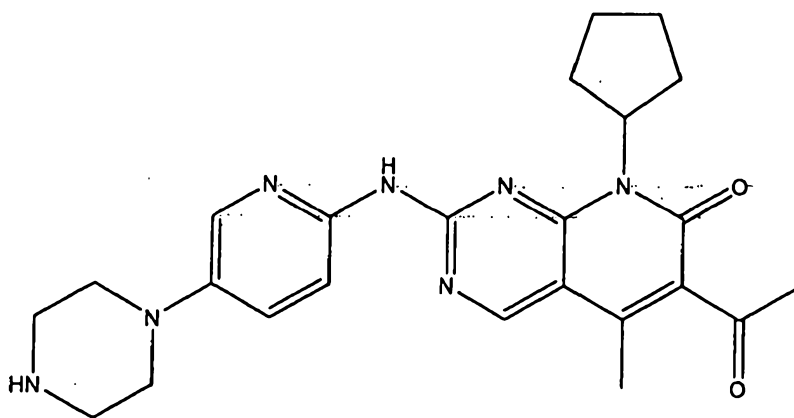
8.如申請專利範圍第 7 項之用途，進一步包含投予治療有效劑量之選自利妥昔單抗(rituximab)、阿托珠單抗(obinutuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、維妥珠單抗(veltuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、易貝莫單抗(ibritumomab)，及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥(biosimilar)所組成群組之抗-CD20 抗體之步驟。

9.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該 BTK 係選自由下列所組成群組：依魯替尼(ibrutinib)：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

10.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該 CDK4/6 抑制劑係帕布昔利布 (palbociclib)：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

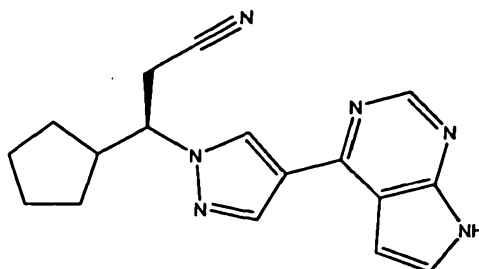
11.如申請專利範圍第 2 或 3 項之用途，其中該 PI3K 抑制劑係在該 BTK 抑制劑投予前投予至個體。

12.如申請專利範圍第 2 或 3 項之用途，其中該 PI3K 抑制劑係與該 BTK 抑制劑投予同時投予。

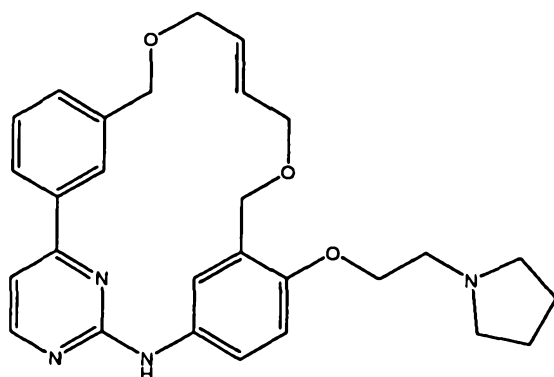
13.如申請專利範圍第 2 或 3 項之用途，其中該 PI3K

中該用途進一步包含，對需要該治療之哺乳動物共同投予包括治療有效量 JAK-2 抑制劑之組成物之步驟。

16.如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該 JAK-2 抑制劑係選自由下列所組成群組：魯索替尼(ruxolitinib)：



帕克替尼(pacritinib)：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

17.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該癌症係選自惡性血液病之 B 細胞惡性血液病，該惡性血液病選自慢性淋巴細胞白血病 (CLL)、小淋巴細胞白血病 (SLL)、非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)、瀰漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡型淋巴瘤 (FL)、套膜細胞淋巴瘤 (MCL)、霍奇金氏淋巴瘤、B 細胞急性淋巴母細胞白血病 (B-ALL)、伯基特氏 (Burkitt's) 淋巴瘤、瓦爾登斯特倫

巨球蛋白血症 (WM)、伯基特氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤或骨髓纖維化所組成群組。

18.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該癌症係實體腫瘤癌症，且其中該實體腫瘤癌症係選自由下列所組成之群組：膀胱癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、肛門癌、胰臟癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、腎細胞癌、黑色素瘤、卵巢癌、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、膠質瘤、胃腸道基質腫瘤、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉瘤、胃癌 (stomach cancer)、口腔癌、口咽癌、胃癌 (gastric cancer)、腎臟癌、肝癌、攝護腺癌、結腸直腸癌、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、結腸癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤及腦癌。

19.如申請專利範圍第 18 項之用途，進一步包含投予治療有效劑量之吉西他濱 (gemcitabine) 之步驟。

20.如申請專利範圍第 18 項之用途，進一步包含投予治療有效劑量之結合白蛋白之紫杉醇 (albumin-bound paclitaxel) 之步驟。

21.一種 (1) 週期素依賴性激酶 -4/6 (CDK4/6) 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及 (2) 布魯頓氏酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥於製造用於治療人類實體腫瘤癌症之組成物之用途，其中該劑量係有效抑制該實體腫瘤癌症之細胞與至少一腫瘤微環境間之訊

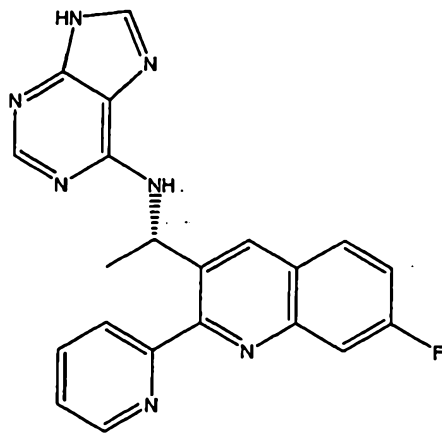
息傳導，該腫瘤微環境係選自巨噬細胞，單核細胞，肥大細胞，輔助 T 細胞，細胞毒性 T 細胞，調節性 T 細胞，自然殺手細胞，髓源 (myeloid-derived) 抑制細胞，調節 B 細胞，嗜中性細胞，樹突細胞，和纖維母細胞所組成群組。

22. 如申請專利範圍第 21 項之用途，進一步包含投予治療有效量之磷脂肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之步驟。

23. 如申請專利範圍第 21 至 22 項中任一項之用途，其中該實體腫瘤癌症係由下列所組成之群組：膀胱癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、肛門癌、胰臟癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、腎細胞癌、黑色素瘤、卵巢癌、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、膠質瘤、胃腸道基質腫瘤、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉瘤、胃癌 (stomach cancer)、口腔癌、口咽癌、胃癌 (gastric cancer)、腎臟癌、肝癌、攝護腺癌、結腸直腸癌、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、結腸癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤及腦癌。

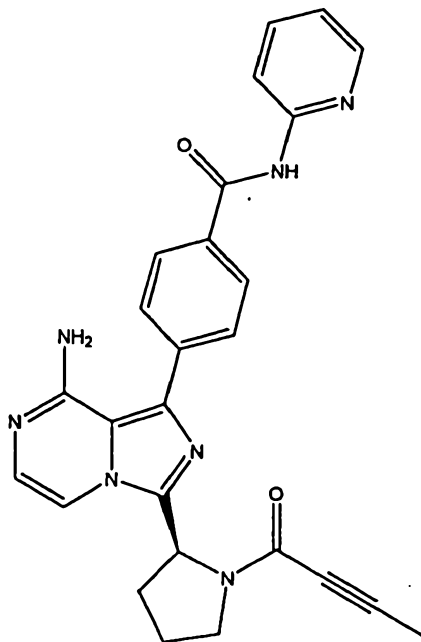
24. 如申請專利範圍第 21 至 22 項中任一項之用途，其中該劑量係進一步有效增加該人類對該實體腫瘤之免疫系統辨識及排斥。

25. 如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該 PI3K 抑制劑係：



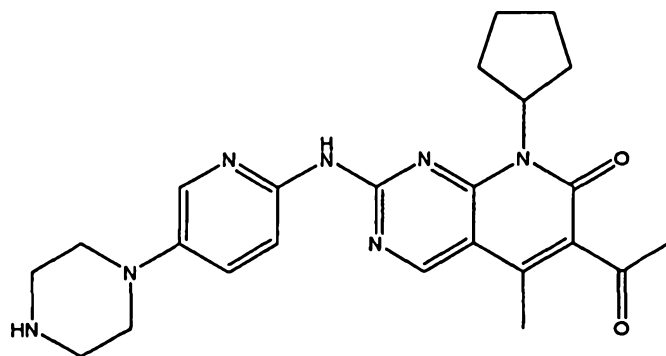
或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、共晶體或前藥。

26.如申請專利範圍第 21 至 22 項中任一項之用途，其中該 BTK 抑制劑係：



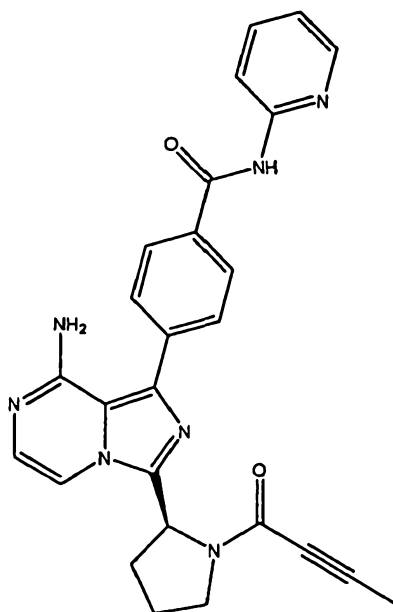
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

27.如申請專利範圍第 21 至 22 項中任一項之用途，其中該 CDK4/6 抑制劑係帕布昔利布(palbociclib)：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

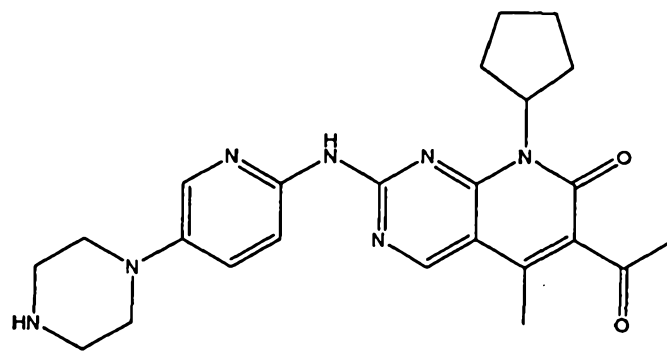
28. 一種治療有效劑量之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥於製造用於治療對出血事件敏感之人類的癌症之組成物之用途，其中該 BTK 抑制劑係：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

29.如申請專利範圍第 28 項之用途，其中該出血事件係選自硬膜下血腫、腸胃出血、血尿、手術後出血、瘀斑、和瘀點所組成群組。

30.如申請專利範圍第 28 至 29 項中任一項之用途，其中該 CDK4/6 抑制劑係帕布昔利布(palbociclib)：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

31.如申請專利範圍第 28 至 29 項中任一項之用途，進一步包含投予治療有效劑量之抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分之步驟。

32.如申請專利範圍第 31 項之用途，其中該抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分係選自醋硝香豆醇(acenocoumarol)、阿那格雷(anagrelide)、阿那格雷鹽酸鹽(anagrelide hydrochloride)、艾伯西邁(abciximab)、阿洛普林(aloxiprin)、抗凝血酶、阿哌沙班(apixaban)、阿加曲班(argatroban)、阿斯匹靈、阿斯匹靈與延長釋放之雙吡答莫(aspirin with extended-release dipyridamole)、貝前列素(beraprost)、貝曲西班(betrixaban)、比伐盧定(bivalirudin)、卡巴匹林鈣(carbasalate calcium)、西洛他

啞 (cilostazol)、氯吡格雷 (clopidogrel)、氯吡格雷硫酸氫鹽、氯克孟羅 (cloricromen)、達比加群酯 (dabigatran etexilate)、達瑞沙班 (darexaban)、達肝素 (dalteparin)、達肝素鈉、去纖甘 (defibrotide)、雙香豆素 (dicumarol)、二苯茛酮 (diphenadione)、雙嘧達莫 (dipyridamole)、地他啞 (ditazole)、地西盧定 (desirudin)、依度沙班 (edoxaban)、依諾肝素 (enoxaparin)、依諾肝素鈉、埃替非巴肽 (eptifibatide)、磺達 (fondaparinux)、磺達鈉、肝素、肝素鈉、肝素鈣、艾卓肝素 (idraparinux)、艾卓肝素鈉、伊洛前列素 (iloprost)、吲哚布芬 (indobufen)、來匹盧定 (lepirudin)、低分子量肝素、美拉加群 (melagatran)、那屈肝素 (nadroparin)、奧米沙班 (otamixaban)、帕肝素 (parnaparin)、苯茛二酮 (phenindione)、苯丙香豆素 (phenprocoumon)、普拉格雷 (prasugrel)、匹可托安 (picotamide)、前列腺環素、雷馬曲班 (ramatroban)、瑞肝素 (reviparin)、利伐沙班 (rivaroxaban)、舒洛地特 (sulodexide)、特魯曲班 (terutroban)、特魯曲班鈉、替格瑞洛 (ticagrelor)、噻氯匹啉 (ticlopidine)、噻氯匹啉鹽酸鹽、亭扎肝素 (tinzaparin)、亭扎肝素鈉、替洛菲朋 (tirofiban)、替洛菲朋鹽酸鹽、曲前列尼爾 (treprostinil)、曲前列尼爾鈉、三氟醋柳酸 (triflusal)、沃拉帕夏 (vorapaxar)、香豆素 (warfarin)、香豆素鈉、希美加群 (ximelagatran)、其鹽、其溶劑合物、其水合物、及其組合所組成群組。

33.如申請專利範圍第 28 至 29 項中任一項之用途，其中該癌症係選自由下列所組成之群組：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌(gastric cancer)、胃癌(stomach cancer)、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏(Kaposi's)肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、膠質瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤。

34.一種用於治療癌症之組成物，包含治療有效量之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接

受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

35.如申請專利範圍第 34 項之組成物，進一步包含治療有效量之磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

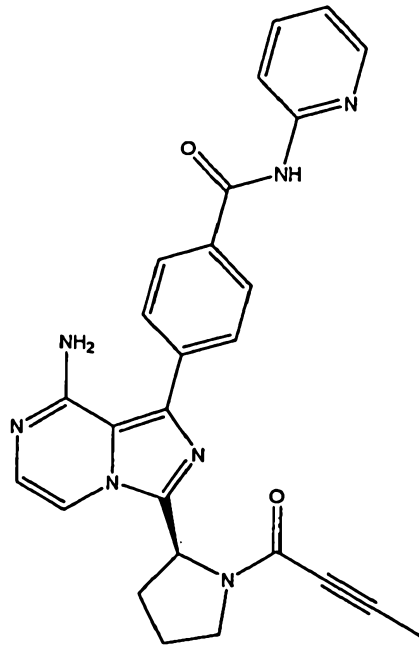
36.如申請專利範圍第 35 項之組成物，其中該 PI3K 抑制劑係 PI3K- δ 抑制劑。

37.如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該(CDK4/6)抑制劑係在該 BTK 抑制劑投予前投予。

38.如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該(CDK4/6)抑制劑係與該 BTK 抑制劑投予同時投予。

39.如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該(CDK4/6)抑制劑係在該 BTK 抑制劑投予後投予。

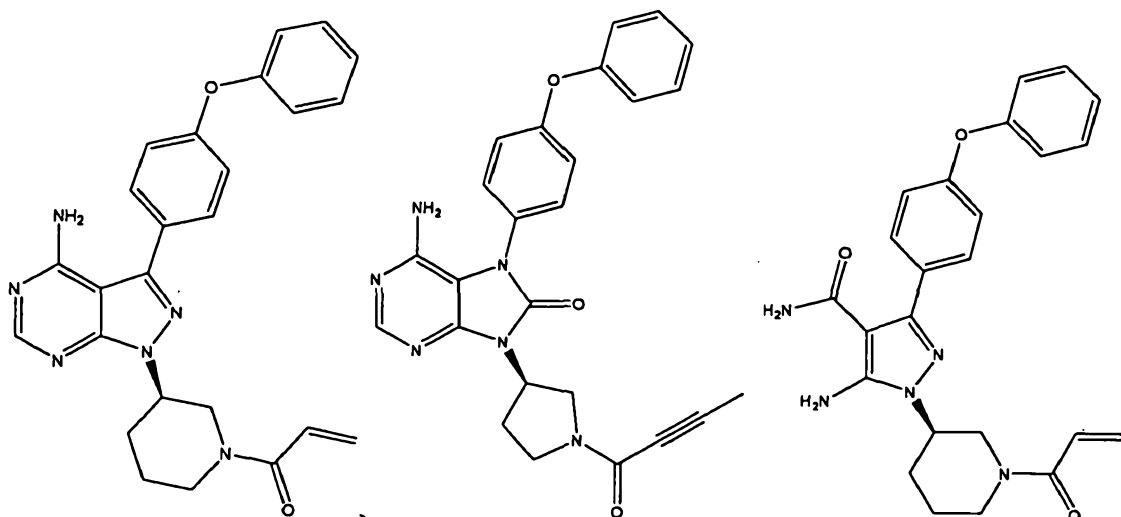
40.如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該 BTK 抑制劑係：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

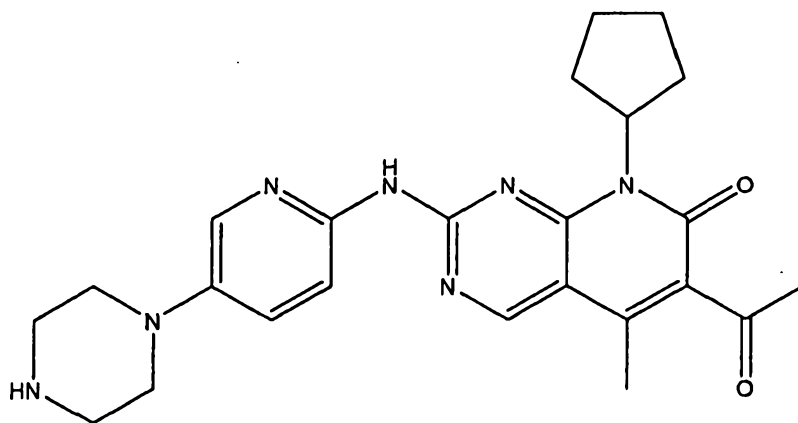
41.如申請專利範圍第 40 項之組成物，進一步包含治療有效劑量之選自利妥昔單抗(rituximab)、阿托珠單抗(obinutuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、維妥珠單抗(veltuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、易貝莫單抗(ibritumomab)、及其片段、衍生物、共軛物、變體、放射同位素標記之複合物及生物仿製藥(biosimilar)所組成群組之抗-CD20 抗體。

42.如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該 BTK 係選自由下列所組成群組：依魯替尼(ibrutinib)：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

43.如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該 CDK4/6 抑制劑係帕布昔利布 (palbociclib)：



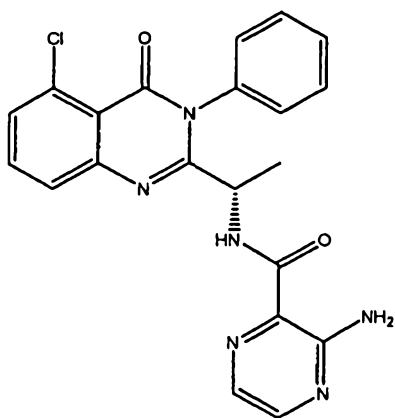
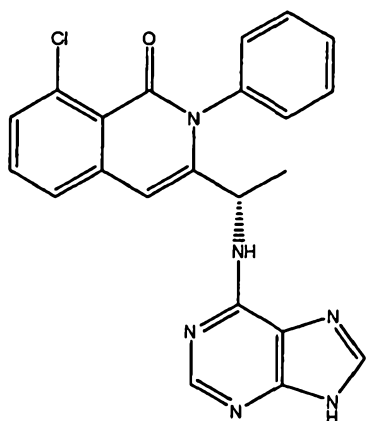
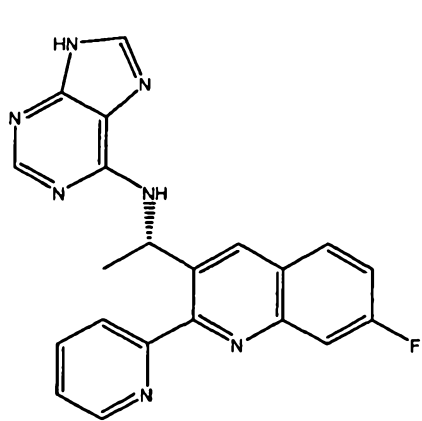
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

44.如申請專利範圍第 35 項之組成物，其中該 (PI3K) 抑制劑係在該 BTK 抑制劑投予前投予。

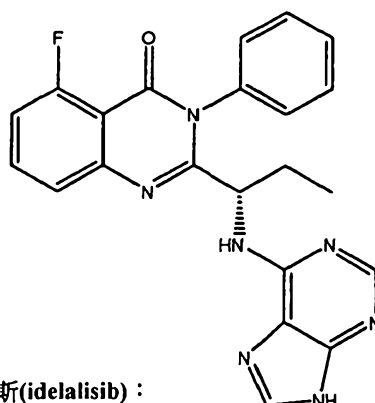
45.如申請專利範圍第 35 項之組成物，其中該 (PI3K) 抑制劑係與該 BTK 抑制劑投予同時投予。

46.如申請專利範圍第 35 項之組合物，其中該 (PI3K) 抑制劑係在該 BTK 抑制劑投予後投予。

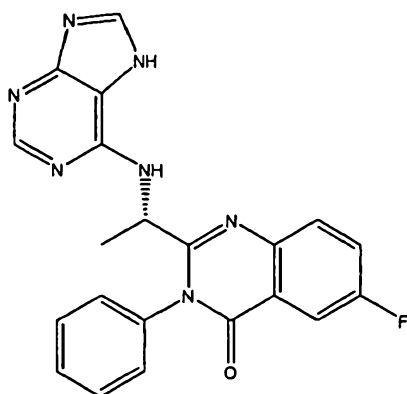
47.如申請專利範圍第 35 項之組合物，其中該 PI3K 抑制劑係選自由下列所組成群組：



、艾代拉里斯(idelalisib)：



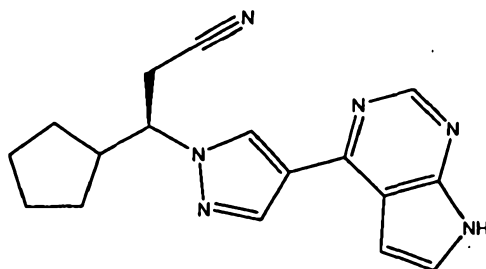
、阿卡里斯：



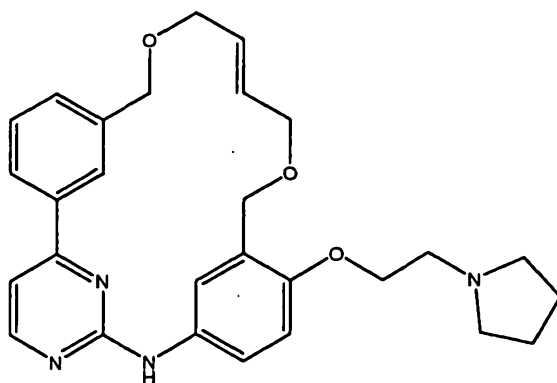
及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

48.如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該組合物進一步包含治療有效量之 JAK-2 抑制劑。

49.如申請專利範圍第 48 項之組成物，其中該 JAK-2 抑制劑係選自由下列所組成群組：魯索替尼 (ruxolitinib)：



帕克替尼 (pacritinib)：



及其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

50.如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該癌症係選自惡性血液病之 B 細胞惡性血液病，該惡性血液病選自慢性淋巴細胞白血病 (CLL)、小淋巴細胞白血病 (SLL)、非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)、瀰漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡型淋巴瘤 (FL)、套膜細胞淋

巴瘤 (MCL)、霍奇金氏淋巴瘤、B 細胞急性淋巴母細胞白血病 (B-ALL)、伯基特氏淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia, WM)、伯基特氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤或骨髓纖維化所組成群組。

51.如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項之組成物，其中該癌症係實體腫瘤癌症，且其中該實體腫瘤癌症係選自由下列所組成之群組：膀胱癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、肛門癌、胰臟癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、腎細胞癌、黑色素瘤、卵巢癌、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、膠質瘤、胃腸道基質腫瘤、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉瘤、胃癌(stomach cancer)、口腔癌、口咽癌、胃癌(gastric cancer)、腎臟癌、肝癌、攝護腺癌、結腸直腸癌、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、結腸癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤及腦癌。

52.如申請專利範圍第 51 項之組成物，進一步包含投予治療有效劑量之吉西他濱(gemcitabine)之步驟。

53.如申請專利範圍第 51 項之組成物，進一步包含治療有效劑量之結合白蛋白之紫杉醇(albumin-bound paclitaxel)。

54.一種治療實體腫瘤癌症之組成物，其包含：(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中該(1)及(2)之劑量係有

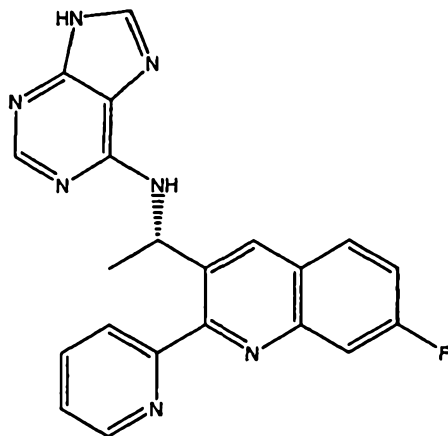
效抑制該實體腫瘤癌症之細胞與至少一腫瘤微環境間之訊息傳導，該腫瘤微環境係選自巨噬細胞，單核細胞，肥大細胞，輔助 T 細胞，細胞毒性 T 細胞，調節性 T 細胞，自然殺手細胞，髓源抑制細胞，調節 B 細胞，嗜中性細胞，樹突細胞，和纖維母細胞所組成群組。

55.如申請專利範圍第 54 項之組成物，進一步包含治療有效量之磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

56.如申請專利範圍第 54 或 55 項中任一項之組成物，其中該實體腫瘤癌症係選自由下列所組成之群組：膀胱癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、肛門癌、胰臟癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、腎細胞癌、黑色素瘤、卵巢癌、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、膠質瘤、胃腸道基質腫瘤、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉瘤、胃癌(stomach cancer)、口腔癌、口咽癌、胃癌(gastric cancer)、腎臟癌、肝癌、攝護腺癌、結腸直腸癌、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、結腸癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤及腦癌。

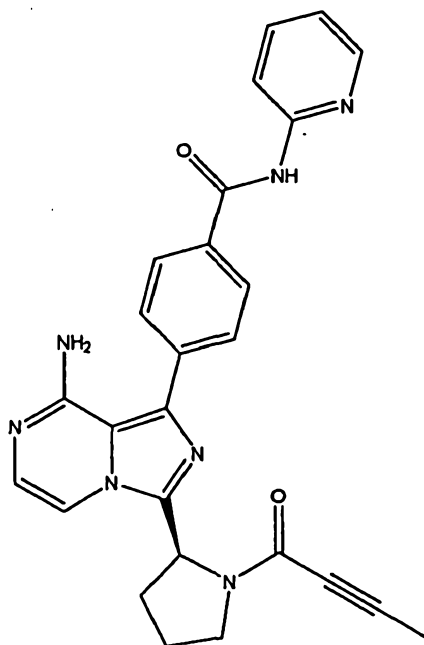
57.如申請專利範圍第 54 至 55 項中任一項之組成物，其中該(1)及(2)之劑量係進一步有效增加對該實體腫瘤之免疫系統辨識及排斥。

58.如申請專利範圍第 55 項之組成物，其中該 PI3K 抑制劑係：



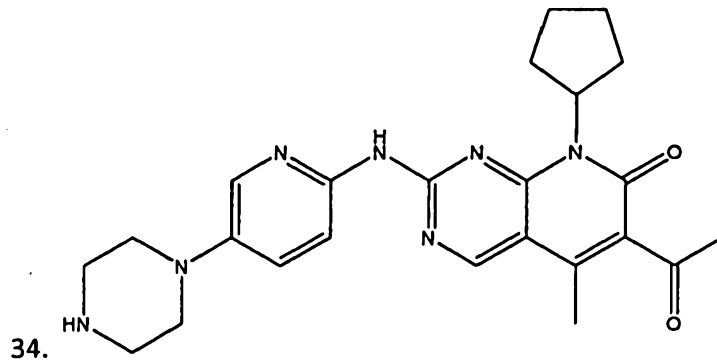
或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、共晶體或前藥。

59.如申請專利範圍第 54 至 55 項中任一項之組成物，其中該 BTK 抑制劑係：



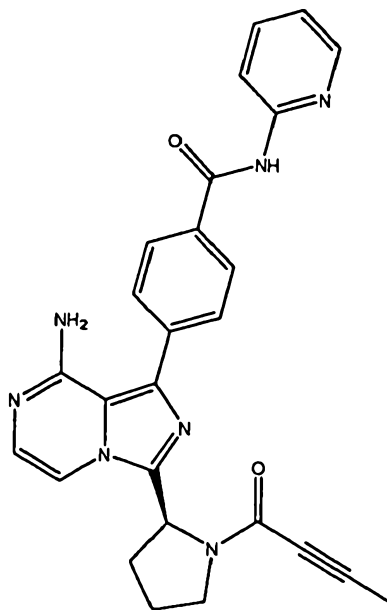
或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

60.如申請專利範圍第 54 至 55 項中任一項之組成物，其中該 CDK4/6 抑制劑係帕布昔利布(palbociclib)：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

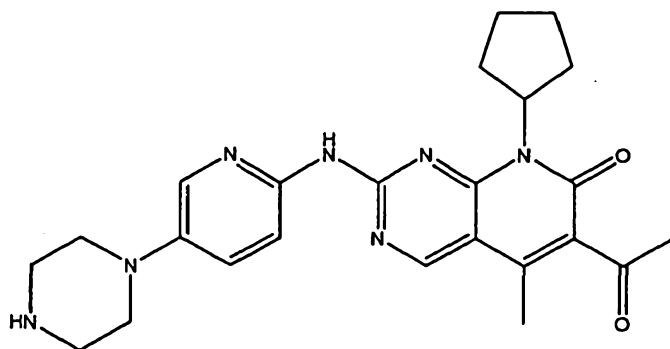
61. 一種治療人類癌症之組成物，該人類對出血事件敏感，該組成物包含治療有效劑量之(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，其中該 BTK 抑制劑係：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

62.如申請專利範圍第 61 項之組成物，其中該出血事件係選自硬膜下血腫、腸胃出血、血尿、手術後出血、瘀斑、和瘀點所組成群組。

63.如申請專利範圍第 61 至 62 項中任一項之組成物，其中該 CDK4/6 抑制劑係帕布昔利布(palbociclib)：



或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、水合物、溶劑合物或前藥。

64.如申請專利範圍第 61 至 62 項中任一項之組成物，進一步包含治療有效劑量之抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。

65.如申請專利範圍第 64 項之組成物，其中該抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分係選自醋硝香豆醇(acenocoumarol)、阿那格雷(anagrelide)、阿那格雷鹽酸鹽(anagrelide hydrochloride)、艾伯西邁(abciximab)、阿洛普令(aloxiprin)、抗凝血酶、阿哌沙班(apixaban)、阿加曲班(argatroban)、阿斯匹靈、阿斯匹靈與延長釋放之雙吡答莫(aspirin with extended-release dipyridamole)、貝前列素(beraprost)、貝曲西班(betrixaban)、比伐盧定(bivalirudin)、卡巴匹林鈣(carbasalate calcium)、西洛他

唑 (cilostazol)、氯吡格雷 (clopidogrel)、氯吡格雷硫酸氫鹽、氯克孟羅 (cloricromen)、達比加群酯 (dabigatran etexilate)、達瑞沙班 (darexaban)、達肝素 (dalteparin)、達肝素鈉、去纖甘 (defibrotide)、雙香豆素 (dicumarol)、二苯茛酮 (diphenadione)、雙嘧達莫 (dipyridamole)、地他唑 (ditazole)、地西盧定 (desirudin)、依度沙班 (edoxaban)、依諾肝素 (enoxaparin)、依諾肝素鈉、埃替非巴肽 (eptifibatide)、磺達 (fondaparinux)、磺達鈉、肝素、肝素鈉、肝素鈣、艾卓肝素 (idraparinux)、艾卓肝素鈉、伊洛前列素 (iloprost)、吲哚布芬 (indobufen)、來匹盧定 (lepirudin)、低分子量肝素、美拉加群 (melagatran)、那屈肝素 (nadroparin)、奧米沙班 (otamixaban)、帕肝素 (parnaparin)、苯茛二酮 (phenindione)、苯丙香豆素 (phenprocoumon)、普拉格雷 (prasugrel)、匹可托安 (picotamide)、前列腺環素、雷馬曲班 (ramatroban)、瑞肝素 (reviparin)、利伐沙班 (rivaroxaban)、舒洛地特 (sulodexide)、特魯曲班 (terutroban)、特魯曲班鈉、替格瑞洛 (ticagrelor)、噻氯匹啉 (ticlopidine)、噻氯匹啉鹽酸鹽、亭扎肝素 (tinzaparin)、亭扎肝素鈉、替洛菲朋 (tirofiban)、替洛菲朋鹽酸鹽、曲前列尼爾 (treprostinil)、曲前列尼爾鈉、三氟醋柳酸 (triflusal)、沃拉帕夏 (vorapaxar)、香豆素 (warfarin)、香豆素鈉、希美加群 (ximelagatran)、其鹽、其溶劑合物、其水合物、及其組合所組成群組。

66.如申請專利範圍第 61 至 62 項中任一項之組成物，其中該癌症係選自由下列所組成之群組：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌(PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌(gastric cancer)、胃癌(stomach cancer)、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道癌、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群(AIDS)-相關之癌症(例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、膠質瘤、食道腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細胞淋巴瘤、食管腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤。

67.一種組合物(例如醫藥組合物)，包含二或更多選自布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑、磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑(例如

選自 PI3K- δ 抑制劑、PI3K- γ 抑制劑及 PI3K- δ,γ 抑制劑之 PI3K 抑制劑)、及詹納斯氏激酶-2(JAK-2)抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之成分。

68.如申請專利範圍第 67 項之組合物，其呈組成物形式(例如醫藥組成物)，且包含二或更多選自 BTK 抑制劑、週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑、PI3K 抑制劑(例如選自 PI3K- δ 抑制劑、PI3K- γ 抑制劑及 PI3K- δ,γ 抑制劑之 PI3K 抑制劑)、及 JAK-2 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之成分。

69.如申請專利範圍第 67 項之組合物，其呈套組形式且包含二或更多組成物(例如二或更多醫藥組成物)，以及視需要之用以提供同時、分別或依序投予該組成物之說明之包裝插頁或標籤，其中：

各組成物包括至少一選自 BTK 抑制劑、週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之成分；以及

該二或更多組成物一起包含二或更多選自 BTK 抑制劑、週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之成分。

70.如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物，包含(1)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合

物、水合物、共晶體或前藥；及(2)選自週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之成分。

71.如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物，包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)選自 BTK 抑制劑、PI3K 抑制劑及 JAK-2 抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥之成分。

72.如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物，包含(1)週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

73.如申請專利範圍第 72 項之組合物，進一步包含(3)PI3K 抑制劑(例如選自 PI3K- δ 抑制劑、PI3K- γ 抑制劑及 PI3K- δ,γ 抑制劑之 PI3K 抑制劑)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

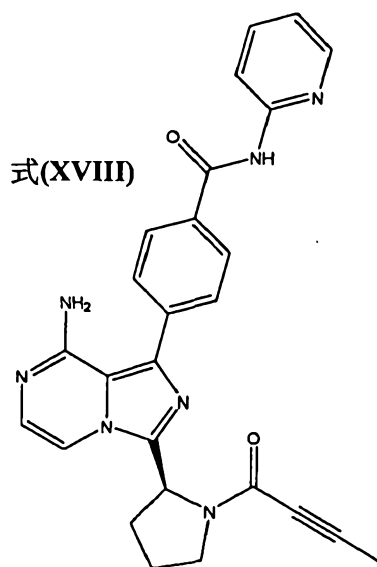
74.如申請專利範圍第 72 項之組合物，進一步包含抗凝劑或抗血小板活性醫藥成分。

75.如申請專利範圍第 72 項之組合物，包含 JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

76.如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物，包含(1)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)PI3K 抑制劑(例如選自 PI3K- δ 抑制劑、PI3K- γ 抑制劑及 PI3K- δ,γ 抑制劑之 PI3K 抑制劑)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

77.如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物，包含(1)BTK 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；及(2)JAK-2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

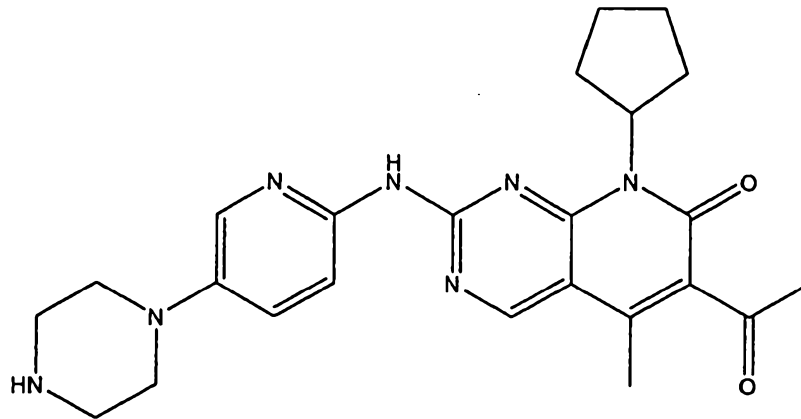
78.如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物，其中該 BTK 抑制劑係式(XVIII)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

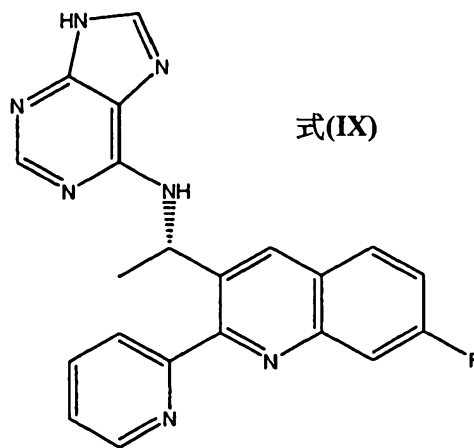
79.如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物，其中該週期素依賴性激酶-4/6(CDK4/6)抑制劑為帕布

普利布：



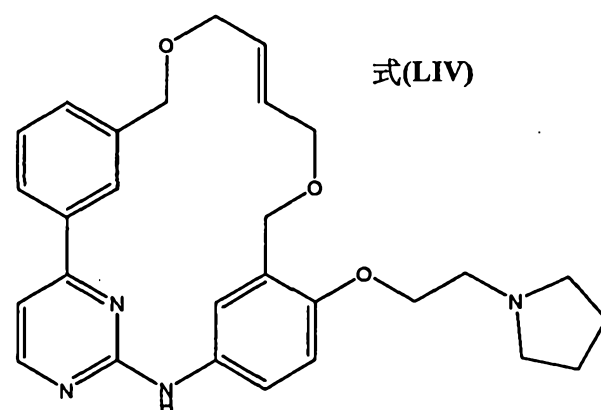
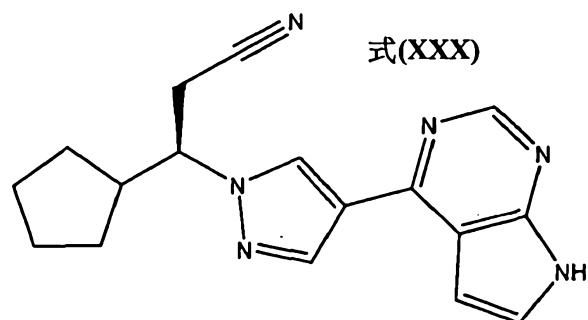
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

80.如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物，其中該 PI3K 抑制劑係式(IX)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

81.如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物，其中該 JAK-2 抑制劑係式(XXX)之化合物或式(LIV)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

82.如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物，其係選自：

BTK 抑制劑及 CDK4/6 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑係式(XVIII)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，而該 CDK4/6 抑制劑係帕布昔利布或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；

BTK 抑制劑、CDK4/6 抑制劑及 PI3K 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑係式(XVIII)之化合物或其及醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，該 CDK4/6 抑制劑係帕布昔利布或其醫藥上可接受之鹽、溶

劑合物、水合物、共晶體或前藥，而 PI3K 抑制劑係式 (IX) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；

BTK 抑制劑、CDK4/6 抑制劑及 JAK-2 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑係式 (XVIII) 之化合物或其及醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，該 CDK4/6 抑制劑係帕布昔利布或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，而 JAK-2 抑制劑係式 (XXX) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；

BTK 抑制劑、CDK4/6 抑制劑及 JAK-2 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑係式 (XVIII) 之化合物或其及醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，該 CDK4/6 抑制劑係帕布昔利布或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，而 JAK-2 抑制劑係式 (LIV) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；

BTK 抑制劑及 PI3K 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑係式 (XVIII) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，而該 PI3K 抑制劑係式 (IX) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；

BTK 抑制劑及 JAK-2 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑係式 (XVIII) 之化合物或其及醫藥上可接受之鹽、溶

劑合物、水合物、共晶體或前藥，而 JAK-2 抑制劑係式 (XXX) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥；以及

BTK 抑制劑及 JAK-2 抑制劑之組合物，其中該 BTK 抑制劑係式 (XVIII) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥，而 JAK-2 抑制劑係式 (LIV) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體或前藥。

83. 如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物，係用於治療過度增殖性疾病，諸如癌症。

84. 如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物，其係用於治療選自由下列所組成群組之癌症：膀胱癌、包括頭部和頸部癌症之鱗狀細胞癌、胰管腺癌 (PDA)、胰臟癌、結腸癌、乳腺癌、乳癌、纖維肉瘤、中皮瘤、腎細胞癌、肺癌、胸腺瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、胸腺癌、腦癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、眼癌、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、口腔和口咽癌、胃癌 (gastric cancer)、胃癌 (stomach cancer)、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、攝護腺癌、結腸直腸癌症、食道腫瘤、睪丸癌、婦科癌症、甲狀腺癌、後天免疫缺乏症候群 (AIDS)-相關之癌症 (例如，淋巴瘤和卡波氏肉瘤)、病毒誘發之癌症、神經膠母細胞瘤、膠質瘤、食管腫瘤、血液贅瘤、非小細胞肺癌、慢性骨髓性白血病、瀰漫型大 B-細

胞淋巴瘤、食道腫瘤、濾泡中心淋巴瘤、頭部和頸部腫瘤、C 型肝炎病毒感染、肝細胞癌、霍奇金氏病、轉移性結腸癌、多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、腎細胞癌、小細胞肺癌、第 IV 期黑色素瘤、慢性淋巴細胞白血病、B-細胞急性淋巴母細胞白血病(ALL)、成熟 B-細胞 ALL、濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤。

85.如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物，係用於治療：

選自由下列所組成群組之實體腫瘤癌症：乳癌、肺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、骨肉癌和胃癌(stomach cancer)；

選自由下列所組成群組之白血病：急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)和急性淋巴母細胞白血病(ALL)；及/或

淋巴瘤，其係濾泡性淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、瀰漫型大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、B 細胞慢性淋巴細胞白血病、或伯基特氏淋巴瘤。

86.一種如申請專利範圍第 67 至 69 項中任一項之組合物之用途，該組合物係用於作為發現及/或開發醫藥產品之研究工具。

