I857377

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I857377 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：111140806 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 10 月 27 日

(51)Int. Cl.： ***C07D403/14 (2006.01)*** ***C07D487/04 (2006.01)***
C07D401/14 (2006.01) ***C07D413/14 (2006.01)***
C07D405/14 (2006.01) ***A61K31/506 (2006.01)***
A61K31/501 (2006.01) ***A61K31/5377(2006.01)***
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/10/28 美國 63/273,071

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

(72)發明人：巴藍 格雅特力 BALAN, GAYATRI (IN)；錢德拉塞卡 亞拉曼 CHANDRASEKHAR, JAYARAMAN (IN)；張 仲潔 CHANG, JONAH J. (US)；可利 凱文 S CURRIE, KEVIN S. (US)；霍爾博 史蒂芬 D HOLMBO, STEPHEN D. (US)；雅克布森 傑西 M JACOBSEN, JESSE M. (US)；克洛普夫 傑弗瑞 E KROPF, JEFFREY E. (US)；李 承勳 LEE, SEUNG H. (US)；莫亞瑞迷 優思明 MOAZAMI, YASAMIN (US)；帕堤爾 莉娜 B PATEL, LEENA B. (GB)；保羅 湯瑪士 J PAUL, THOMAS J. (US)；裴洛特 史帝芬 PERREAULT, STEPHANE (CA)；梭莫 派翠克 J SALVO, PATRICK J. (US)；崔柏 珍妮佛 A TREIBERG, JENNIFER A. (US)；韋弗 希斯 A WEAVER, HEATH A. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2008/0269234A1 WO 2009/004356A1
WO 2021/087018A1

審查人員：徐永任

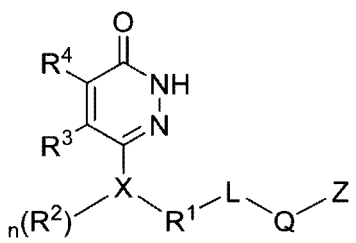
申請專利範圍項數：3 項 圖式數：0 共 312 頁

(54)名稱

嗒咔-3(2H)-酮衍生物

(57)摘要

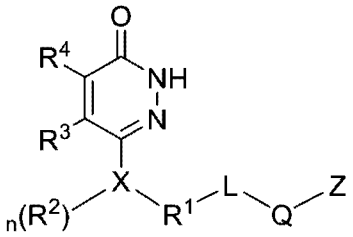
本文提供一種式(I)之化合物



(I)

其中本文描述各種取代基。

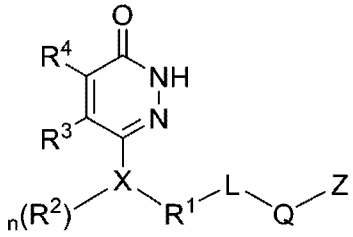
Provided herein is a compound of Formula (I)



(I)

wherein the various substituents are described herein.

特徵化學式：



(I)

公告本

I857377

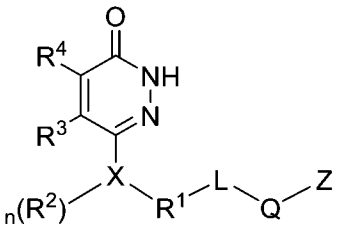
【發明摘要】

【中文發明名稱】　嗒呋-3(2H)-酮衍生物

【英文發明名稱】　PYRIDIZIN-3(2H)-ONE DERIVATIVES

【中文】

本文提供一種式(I)之化合物

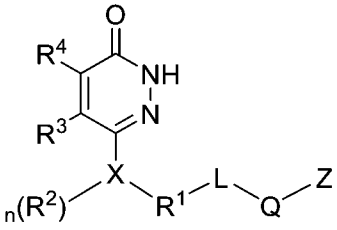


(I)

其中本文描述各種取代基。

【英文】

Provided herein is a compound of Formula (I)



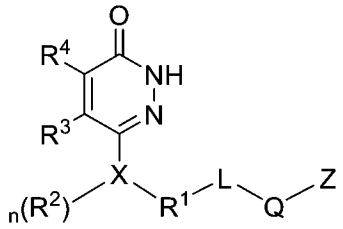
(I)

wherein the various substituents are described herein.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】　嗒咿-3(2H)-酮衍生物

【英文發明名稱】　PYRIDIZIN-3(2H)-ONE DERIVATIVES

【技術領域】

【先前技術】

【0001】　二磷酸腺苷(ADP)-核糖基化係在病毒、細菌、及真核生物中發現之高度保守的轉譯後修飾。其係由ADP-核糖基轉移酶(ART)蛋白質超家族之成員催化，其經由目標分子上之N-、O-、或S-糖苷鍵聯將ADP-核糖自菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸(NAD+)轉移至受質上。ART之一個子集係聚(二磷酸腺苷-核糖)聚合酶(PARP)。PARP係十七種已知酶之家族，其調控基本細胞程序，包括基因表現、蛋白質降解、及多種細胞應激反應(M.S. Cohen, P. Chang, Insights into the biogenesis, function, and regulation of ADP-ribosylation. (Nat. Chem Biol 14, 236-243 (2018))。癌細胞在壓力下存活之能力係基本癌症機制及新穎治療劑之新興方法。

【0002】　特別關注的是2,3,7,8四氯二苯并-p-戴奧辛(TCDD)誘導性聚(ADP核糖)聚合酶(TIPARP)，其係一種含CCCH型鋅指域蛋白。(Proc. Nat. Acad. Sci.114 (10) 2681-2686 (2017))。TIPARP亦稱為PARP7及ARTD14。PARP7作用為某些芳基烴受體(AHR)轉錄目標之負調節劑。AHR繼而被許多受質活化，包括香煙煙霧。PARP7抑制劑已顯示可恢復I型干擾素(IFN)對核酸之信號傳導反應，並在CT26荷瘤免疫活性BALB/c小鼠模型中造成腫瘤消退。(Gozgit, et al., Cancer Cell 39, 1214-1226 (2021))。

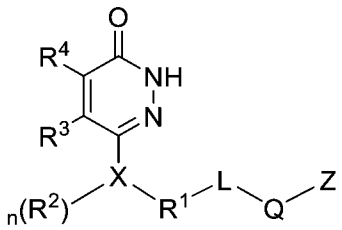
【0003】　目前尚無核准之PARP7抑制藥物。因此，提供一種PARP7抑制化合物係有用的，該化合物具有適合作為醫藥劑向哺乳動物（特別是人類）投予的性質。WO 2007/138351及WO 2009/063244旨在顯示PARP抑制劑。WO 2019/212937、WO 2021/087018、及WO 2021/087025旨在顯示PARP7抑制劑。

【0004】　需要用於治療癌症之PARP7抑制劑。

【發明內容】

【0005】　本文提供可用作PARP7抑制劑之化合物及醫藥組成物。本揭露之一些化合物可與至少一種醫藥上可接受之賦形劑一起用於醫藥組成物中，其用於治療有需要之對象。

【0006】　本文提供一種式(I)之化合物：



(I)

其中：

n係零或一；

X係選自：

C、CH、CR^{11}、O、N、

可選地經一或多個R^5取代之3至10員環烷基；或

可選地經一或多個R^5取代之4至11員雜環基；

R^1係選自：

C_{1-5}烷基、C_{1-5}烯基、C_{1-5}炔基，其可選地經一或多個R^5取代；

O-R^6、NHR^7、NR^7R^8；

可選地經一或多個R^5取代之C_{3-10}環烷基；

可選地經一或多個R^5取代之4至11員雜環基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{2-6}烷基芳基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{1-6}烷基雜芳基；

可選地經一或多個R^5取代之5至10員雜芳基；

可選地經一或多個R^5取代之5至11員烷基螺環；

可選地經一或多個R^5取代之5至11員雜螺環；

可選地經一或多個R^5取代之C_{6-10}芳基；或

C(O)、C(O)O、$C(O)NR^7$、$S(O)_2R^9$、$S(O)_2N(R^7)(R^8)$、$S(O)(NH)R^7$、

$S(O)(NR^7)NR^8$；前提是：

當X係O時，則n係零，且R^1係選自：

C_{1-5}烷基、C_{1-5}烯基、C_{1-5}炔基，其可選地經一或多個R^5取代；

可選地經一或多個R^5取代之C_{3-10}環烷基；

可選地經一或多個R^5取代之4至11員雜環基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{1-6}烷基雜芳基；

可選地經一或多個R^5取代之5至10員雜芳基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{6-10}芳基；

可選地經一或多個R^5取代之5至11員烷基螺環；

可選地經一或多個R^5取代之5至11員雜螺環；C(O)、或$C(O)NR^7$；

當X係N，則R^1係選自：

C_{1-5}烷基、C_{1-5}烯基、C_{1-5}炔基，其可選地經一或多個R^5取代；

可選地經一或多個R^5取代之C_{3-10}環烷基；

可選地經一或多個R^5取代之4至11員雜環基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{1-6}烷基芳基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{1-6}烷基雜芳基；

可選地經一或多個R^5取代之5至10員雜芳基；

可選地經一或多個R^5取代之5至11員烷基螺環；

可選地經一或多個R^5取代之5至11員雜螺環；

可選地經一或多個R^5取代之C_{6-10}芳基；或

C(O)、C(O)O、$C(O)NR^7$、$S(O)_2R^9$、$S(O)_2N(R^7)(R^8)$、$S(O)(NH)R^7$、或

$S(O)(NR^7)NR^8$；

當X係C時，R^2係選自：

H、鹵基、側氧基、NO_2、CN、$O\text{-}R^6$、$C(O)\text{-}R^5$、$C(O)\text{-}N(R^7)(R^8)$、$N(R^7)(R^8)$、

$N(R^7)C(O)\text{-}R^5$、$N(R^7)C(O)O\text{-}R^6$、$N(R^7)S(O)_2(R^6)$、$\text{-}N(R^7)C(O)\text{-}N(R^7)(R^8)$、

$S(O)_2R^9$、$S(O)_2N(R^7)(R^8)$、$S(O)(NH)R^7$、$S(O)(NR^7)NR^8$

可選地經一或多個R^5取代之C_{1-9}烷基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{2-9}炔基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{2-9}烯基；

可選地經一或多個R^5取代之5至10員雜芳基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{6-10}芳基；

可選地經一或多個R^5取代之4至12員雜環基；或

可選地經一或多個R^5取代之C_{3-10}環烷基；或

當X係CH及CR^{11}時，R^2係選自：

H、鹵基、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^5、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、

N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^6、N(R^7)$S(O)_2$(R^6)、-N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、

$S(O)_2R^9$、$S(O)_2$N(R^7)(R^8)、S(O)(NH)R^7、S(O)(NR^7)NR^8

可選地經一或多個R^5取代之C_{1-9}烷基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{2-9}炔基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{2-9}烯基；

可選地經一或多個R^5取代之5至10員雜芳基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{6-10}芳基；

可選地經一或多個R^5取代之4至12員雜環基；或

可選地經一或多個R^5取代之C_{3-10}環烷基；或

當X係N時，R^2係選自：

H、-C(O)-R^5、-C(O)-N(R^7)(R^8)、$S(O)_2R^9$、$S(O)_2$N(R^7)(R^8)、S(O)(NH)R^7、

S(O)(NR^7)NR^8

可選地經一或多個R^5取代之C_{1-9}烷基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{2-9}炔基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{2-9}烯基；

可選地經一或多個R^5取代之5至10員雜芳基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{6-10}芳基；

可選地經一或多個R^5取代之4至12員雜環基；或

可選地經一或多個R^5取代之C_{3-10}環烷基；或

R^1及R^2與其等所附接之原子一起形成

可選地經一或多個R^{10}取代之C_{3-11}環烷基；

可選地經一或多個R^{10}取代之4至8員單環雜環基；

可選地經一或多個R^{10}取代之6至12員雙環雜環基；

可選地經一或多個R^5取代之5至11員雜芳基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{6-10}芳基；

其中任何3至11員環烷基或4至11員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且可選地經一或多個R^9取代；

其中任何6至12員雜芳基或C_{6-10}芳基係單環、雙環、稠合雙環；

L係選自：C(O)、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7) (R^8)、N(R^7)C(O)-R^6、N(R^7)C(O)O-R^6、N(R^7)$S(O)_2$(R^6)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、$S(O)_2R^9$、$S(O)_2$N(R^7)(R^8)、S(O)(NH)R^7、S(O)(NR^7)NR^8、R^6(CO)、$R^6S(O)_2$-、$R^6S(O)_2N(R^7)$；

C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基，其可選地經一或多個R^9取代；

可選地經一或多個R^5取代之C_{3-10}環烷基；

可選地經一或多個R^5取代之4至7員單環雜環基；

可選地經一或多個R^9取代之6至12員雙環雜環基；

可選地經一或多個R^5取代之5至10員雜芳基；或

R^1及L與其等所附接之原子一起形成

可選地經一或多個R^9取代之C_{3-11}環烷基；

可選地經一或多個R^5取代之4至11員單環雜環基；

可選地經一或多個R^9取代之6至12員雙環雜環基；

可選地經一或多個R^5取代之5至11員雜芳基；

其中3至11員環烷基或4至11員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且可選地經一或多個R^9取代；

R^3及R^4係各自獨立地選自：

H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)(N$R^7$)N$R^8$

可選地經一或多個R^5取代之C_{1-5}烷基；或

可選地經一或多個R^5取代之C_{3-10}環烷基；

可選地經一或多個R^5取代之5至10員雜芳基；

可選地經一或多個R^5取代之C_{6-10}芳基；或

可選地經一或多個R^5取代之4至7員雜環基；或

R^2及R^3與其等所附接之原子一起形成4至10員環烷基或4至10員雜環，其可選地經一或多個R^{10}取代；

其中4至11員環烷基或4至11員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且可選地經一或多個R^{10}取代；或

R^3及R^4與其等所附接之原子一起形成4至12員環烷基或4至12員雜環；其可選地經一或多個R^{10}取代。其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且可選地經一或多個R^{10}取代；

Q係選自：3至12員環烷基、4至12員雜環，其中任何環烷基及雜環係單環或雙環，其中任何雙環環烷基及雜環係橋聯、稠合、或螺環且可選地經一或多個R^9取代；

Z係選自：

可選地經一或多個R^{13}取代之5至10員雜芳基；

可選地經一或多個R^{13}取代之C_{6-10}芳基；

可選地經一或多個R^{13}取代之C_{3-12}環烷基；

可選地經一或多個R^{13}取代之4至12員雜環基；

其中任何5至12員雜芳基、C_{6-10}芳基、C_{3-12}環烷基、或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、或螺環且可選地經一或多個R^9取代；

R^5係獨立地選自：H、側氧基、羥基、鹵基、$-NO_2$、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{1-8}鹵烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-O(C_{1-9}$烷基)、$-O(C_{2-6}$烯基)、$-O(C_{2-6}$炔基)、$-O(C_{3-15}$環烷基)、$-O(C_{1-8}$鹵烷基)、-O(芳基)、-O(雜芳基)、-O(雜環基)、$-NH_2$、$-NH(C_{1-9}$烷基)、$-NH(C_{2-6}$烯基)、$-NH(C_{2-6}$炔基)、$-NH(C_{3-15}$環烷基)、$-NH(C_{1-8}$鹵烷基)、-NH(芳基)、-NH(雜芳基)、-NH(雜環基)、$-N(C_{1-9}$烷基$)_2$、$-N(C_{3-15}$環烷基$)_2$、$-N(C_{2-6}$烯基$)_2$、$-N(C_{2-6}$炔基$)_2$、$-N(C_{3-15}$環烷基$)_2$、$-N(C_{1-8}$鹵烷基$)_2$、-N(芳基$)_2$、-N(雜芳基$)_2$、-N(雜環基$)_2$、$-N(C_{1-9}$烷基$)(C_{3-15}$環烷基)、$-N(C_{1-9}$烷基$)(C_{2-6}$烯基)、$-N(C_{1-9}$烷基$)(C_{2-6}$炔基)、-

N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(雜芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(雜環基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)(芳基)、-C(O)(雜芳基)、-C(O)(雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(雜芳基)、-C(O)O(雜環基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)NH(芳基)、-C(O)NH(雜芳基)、-C(O)NH(雜環基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(芳基)$_2$、-C(O)N(雜芳基)$_2$、-C(O)N(雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(雜芳基)、-NHC(O)(雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(雜芳基)、-NHC(O)O(雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(芳基)、-NHC(O)NH(雜芳基)、-NHC(O)NH(雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)，其中任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個經一或多個下列取代：鹵素、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(芳基)、-NH(雜芳基)、-

NH(雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(雜芳基)、-NHC(O)(雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(雜芳基)、-NHC(O)O(雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{3-9}環烷基)、-S(O)(N C_{1-9}烷基)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(芳基)、-S(O)(NH)(雜芳基)、S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(芳基)、-S(O)$_2$(雜芳基)、-S(O)$_2$(雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)$_2$NH(芳基)、-S(O)$_2$NH(雜芳基)、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(芳基)、-O(雜芳基)、-O(雜環基)、或-O(C_{1-9}烷基)；

R^6係獨立地選自：C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基；其中任何烷基、烯基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^9取代

R^7及R^8係獨立地選自：H、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基；

其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^9取代；

R^9係獨立地選自：H、側氧基、羥基、鹵基、-C(O)-、-NO_2、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{1-8}鹵烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(芳基)、-O(雜芳基)、-O(雜環基)、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-

NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(芳基)、-NH(雜芳基)、-NH(雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-N(芳基)$_2$、-N(雜芳基)$_2$、-N(雜環基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(雜芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(雜環基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)(芳基)、-C(O)(雜芳基)、-C(O)(雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(雜芳基)、-C(O)O(雜環基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)NH(芳基)、-C(O)NH(雜芳基)、-C(O)NH(雜環基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(芳基)$_2$、-C(O)N(雜芳基)$_2$、-C(O)N(雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(雜芳基)、-NHC(O)(雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(雜芳基)、-NHC(O)O(雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(芳基)、-NHC(O)NH(雜芳基)、-

NHC(O)NH(雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)、-S(C_{1-8}鹵烷基)、-S(芳基)、-S(雜芳基)、-S(雜環基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{3-9}環烷基)、-S(O)(N C_{1-9}烷基)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(芳基)、-S(O)(NH)(雜芳基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}環烷基)、-S(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)(芳基)、-S(O)(雜芳基)、-S(O)(雜環基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}烯基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}炔基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(芳基)、-S(O)$_2$(雜芳基)、-S(O)$_2$(雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、或-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$；

其中任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個經一或多個下列取代：鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(芳基)、-NH(雜芳基)、-NH(雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(雜芳基)、-NHC(O)(雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(雜芳基)、-NHC(O)O(雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(芳基)、-S(O)$_2$(雜芳基)、-S(O)$_2$(雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(芳基)、-O(雜芳基)、-O(雜環基)、或-O(C_{1-9}烷基)；

R^{10}係選自：H、側氧基、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)(N$R^7$)N$R^8$ C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、可選地經一或多個R^5取代之3至11員烷基螺環、或可選地經一或多個R^5取代之4至11員雜螺環；

R^{11}係選自：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)(N$R^7$)N$R^8$ C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、可選地經一或多個R^5取代之3至11員烷基螺環、或可選地經一或多個R^5取代之4至11員雜螺環；

R^{13}係選自：H、側氧基、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)(N$R^7$)N$R^8$ C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、或可選地經一或多個R9取代之C_{2-6}炔基；

R^{14}係選自：H、側氧基、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-

$N(R^7)(R^8)$、$S(O)_2R^9$、$S(O)_2N(R^7)(R^8)$、$S(O)(NH)R^7$、$S(O)(NR^7)NR^8$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基；

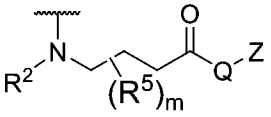
R^{15}係選自：H、側氧基、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-$N(R^7)(R^8)$、$N(R^7)(R^8)$、$N(R^7)C(O)$-R^5、$N(R^7)C(O)O$-R^5、$N(R^7)S(O)_2(R^5)$、$N(R^7)C(O)$-$N(R^7)(R^8)$、$S(O)_2R^9$、$S(O)_2N(R^7)(R^8)$、$S(O)(NH)R^7$、$S(O)(NR^7)NR^8$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、或4至12員雜環基、可選地經一或多個R^5取代之3至11員烷基螺環、或可選地經一或多個R^5取代之4至11員雜螺環；及

R^{16}係選自：H、側氧基、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-$N(R^7)(R^8)$、$N(R^7)(R^8)$、$N(R^7)C(O)$-R^5、$N(R^7)C(O)O$-R^5、$N(R^7)S(O)_2(R^5)$、$N(R^7)C(O)$-$N(R^7)(R^8)$、$S(O)_2R^9$、$S(O)_2N(R^7)(R^8)$、$S(O)(NH)R^7$、$S(O)(NR^7)NR^8$ C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-5}環烷基、或可選地經一或多個R^5取代之4至12員雜環基。

【0007】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，R^4係CF_3。

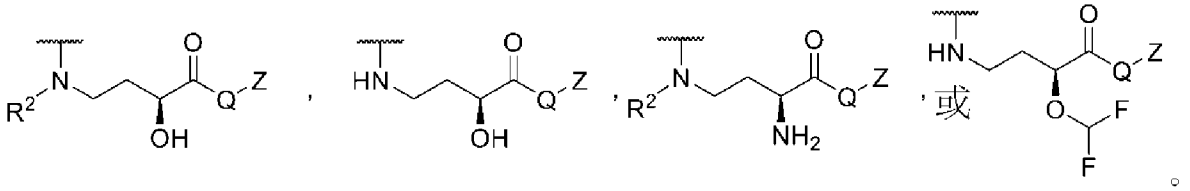
【0008】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，X係NH。

【0009】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，X係N，且R^1及L可選地經一或多個R^5取代。

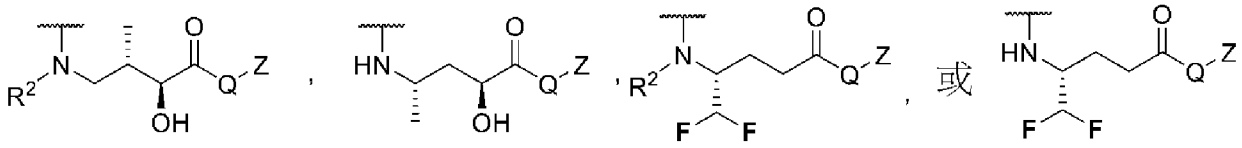


其中m係零至五（含）。

【0010】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，X、R^1、R^2、及L係：

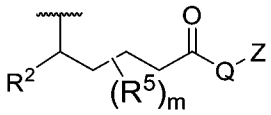


【0011】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，X、R^1、R^2、及L係：



【0012】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，X係C、CH、或CH_2。

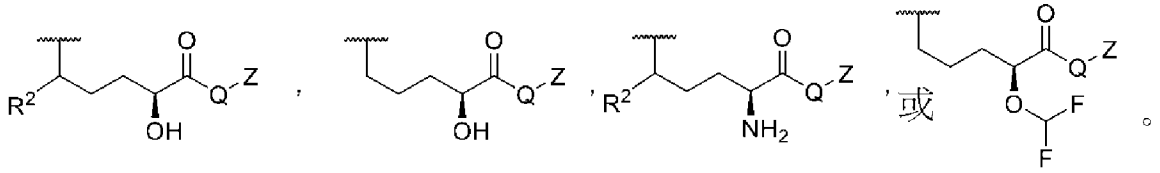
【0013】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，X係C或CH，且R^1及L可選地經一或多個R^5取代



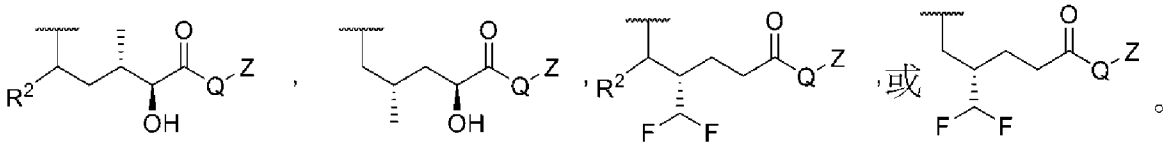
。

其中m係零至五（含）。

【0014】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，X、R^1、R^2、及L係：



【0015】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，X、R^1、R^2、及L係：

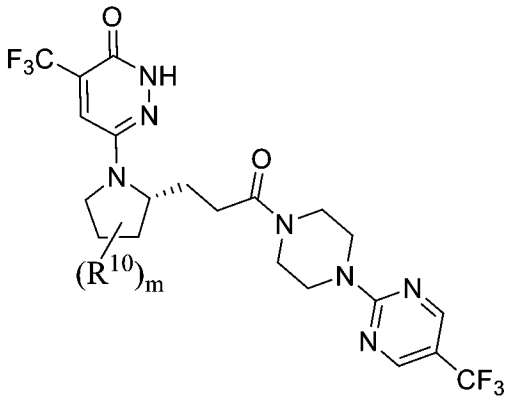


【0016】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，X係可選地經一或多個R^5取代之3

至7員環烷基；或可選地經一或多個R^5取代之4至7員雜環烷基；且R^1及L可選地經一或多個R^5取代。

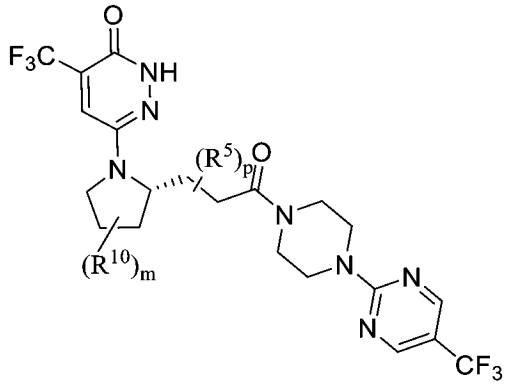
【0017】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，R^1及R^2稠合形成吡咯啶，該吡咯啶可選地經一或多個R^{10}取代。

【0018】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中該化合物係由式Ia表示：



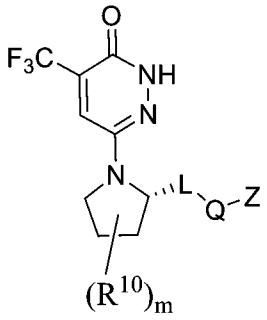
Ia。其中m係零至五（含）。

【0019】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，該化合物係由式Ib表示：



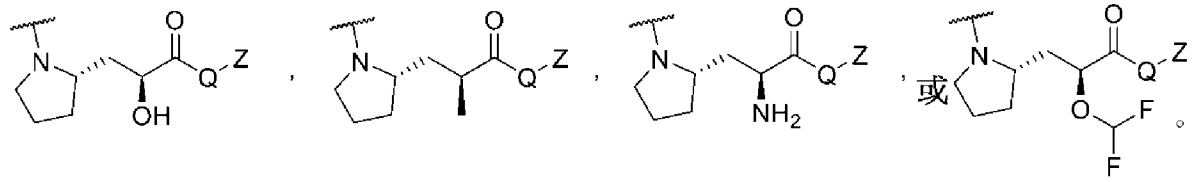
Ib，其中m係零至五（含），且p係零至五（含）。

【0020】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，該化合物係由式Ic表示：

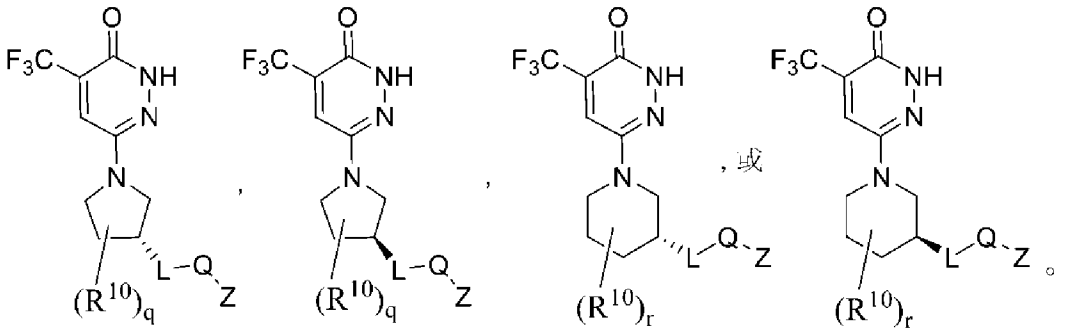


Ic。其中n係零至五（含）。

【0021】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，X、R^1、R^2、L、Q、及Z係：



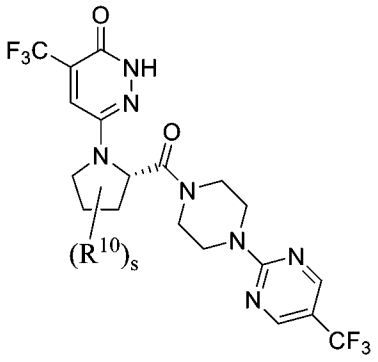
【0022】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中該化合物係由式Id、式Ie、式If、或式Ig表示：



其中q係零至六（含）；　　其中r係零至八（含），

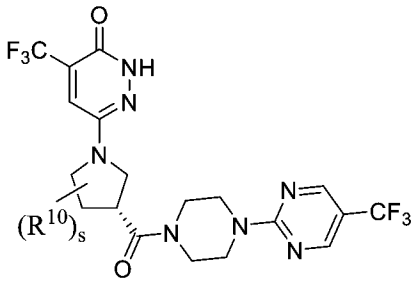
Id　　Ie　　If　或　Ig。

【0023】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，該化合物係由式Ih表示：



Ih。其中s係零至六（含）。

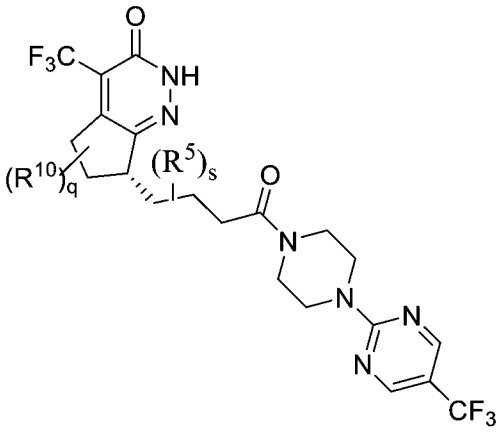
【0024】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，該化合物係由式Ii表示：



Ii。其中s係零至六（含）。

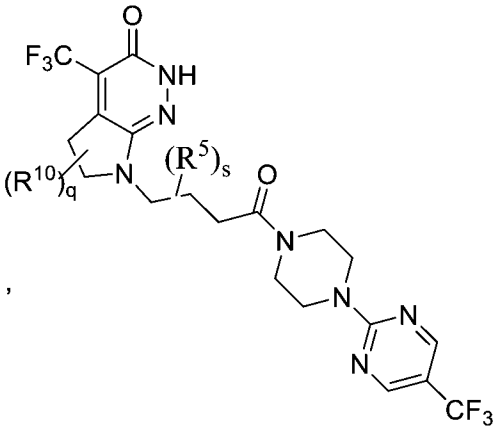
【0025】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，R^2及R^3與其等所附接之原子一起形成稠合環烷基或稠合雜環基。

【0026】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，該化合物係由式Ij或式Ik表示：



Ij

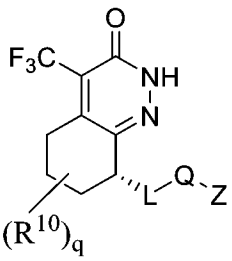
，



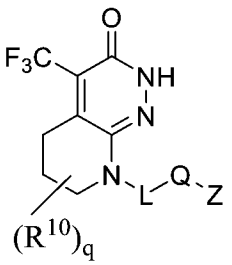
，

Ik；其中q獨立地係零至六（含）。

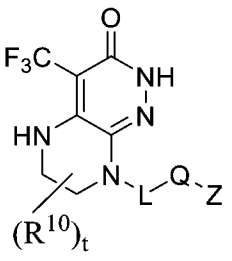
【0027】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，該化合物係由式Il、式Im、式In、式Io、或式Ip表示：



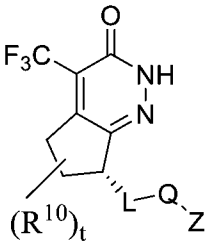
Il



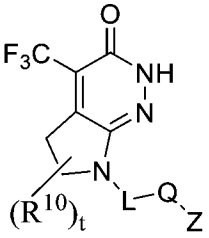
Im



In

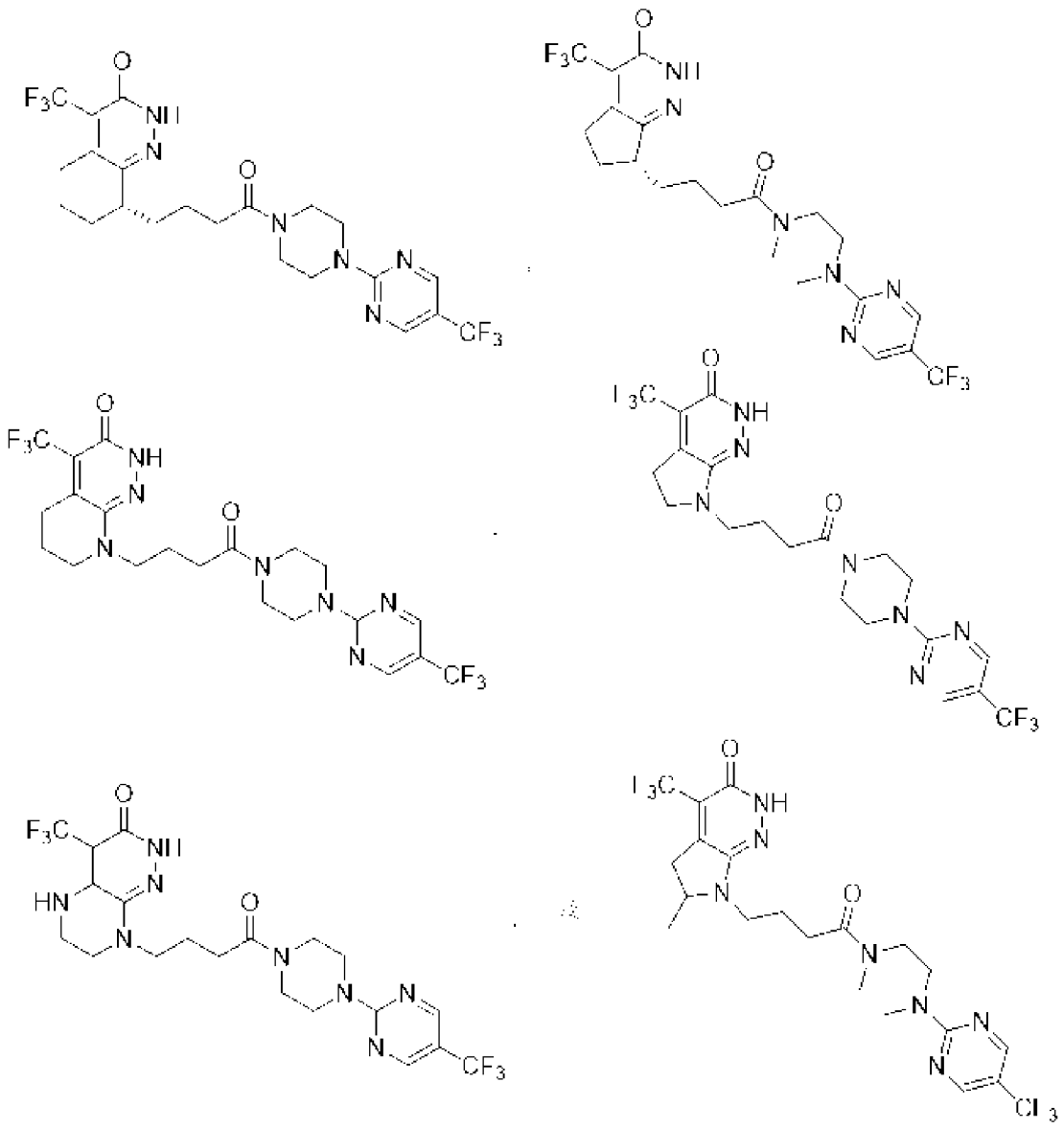


Io

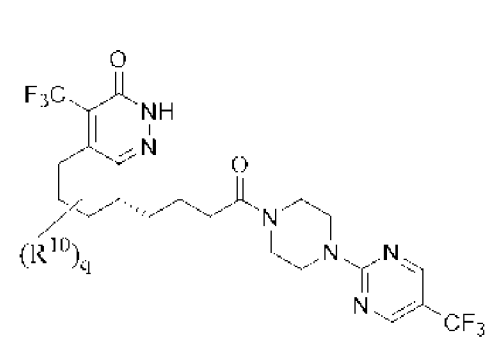
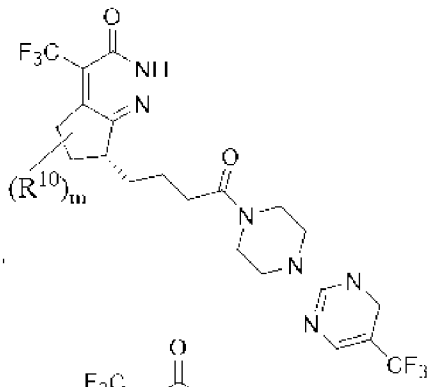
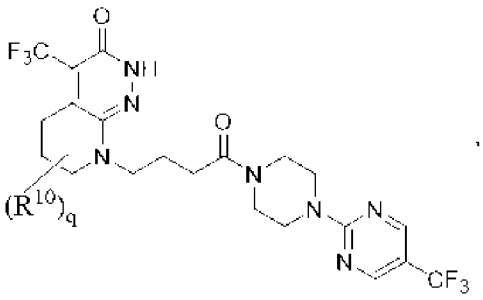
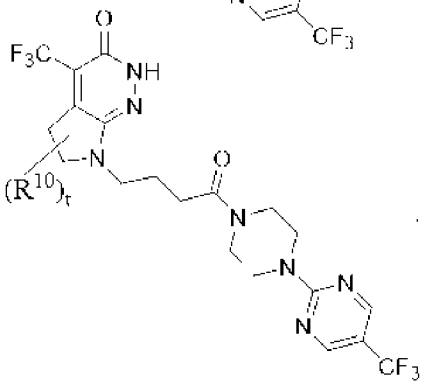
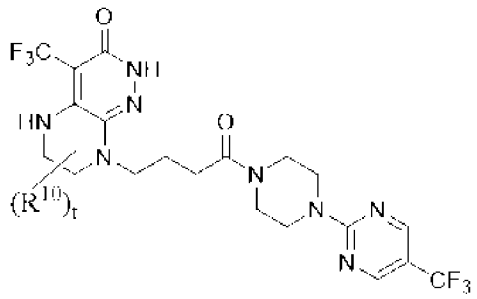


Ip；其中q係零至六（含），且t係零至四（含）。

【0028】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，該化合物係選自由下列所組成之群組：

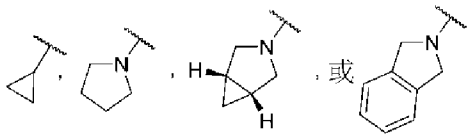


【0029】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，該化合物係選自由下列所組成之群組：

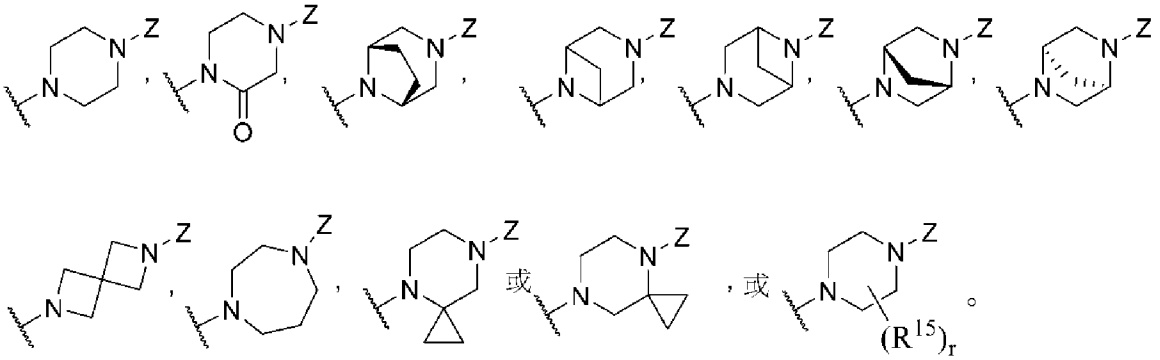






，其中q係零至六（含）；m係零至五（含）；且t係零至四（含）。

【0030】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，R^3係

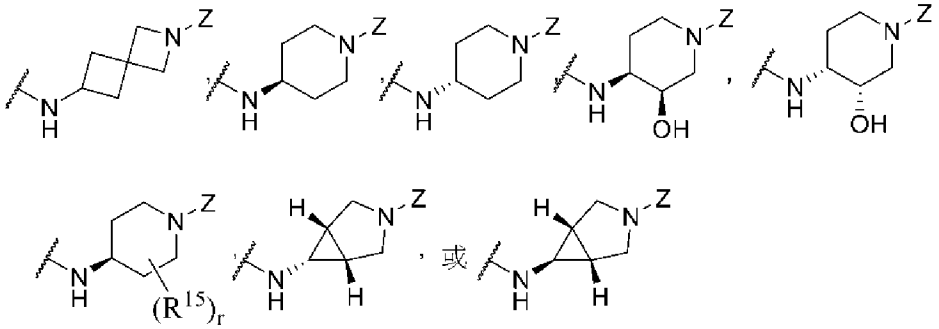
H, Cl, CH_3, 

【0031】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，Q係：



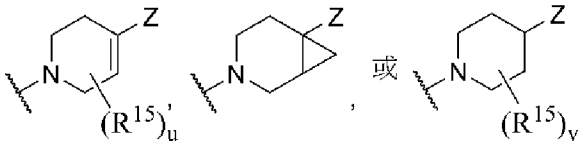
；其中r係零至八（含）。

【0032】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，Q係：



；其中r係零至八（含）。

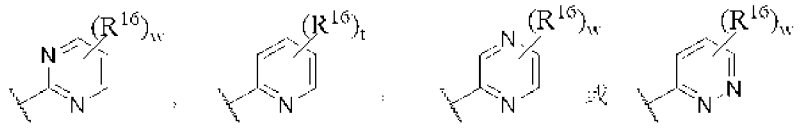
【0033】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，Q係：



；其中u係零至七（含）；且v係零至九（含）。

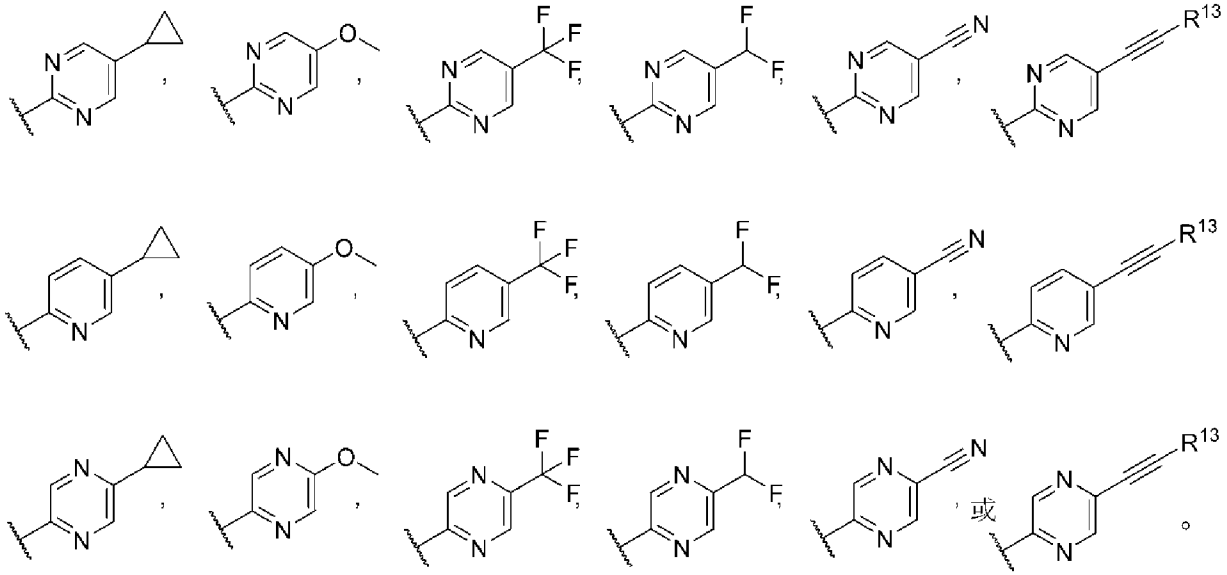
【0034】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，L係C_{1-6}伸烷基，該C_{1-6}伸烷基可選地經一或多個R^{10}取代。

【0035】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，Z係選自：

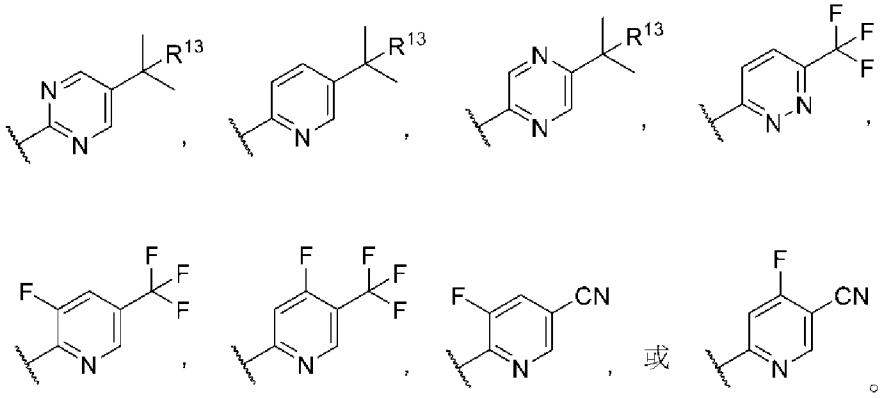


；其中w係零至三（含）；且t係零至四（含）。

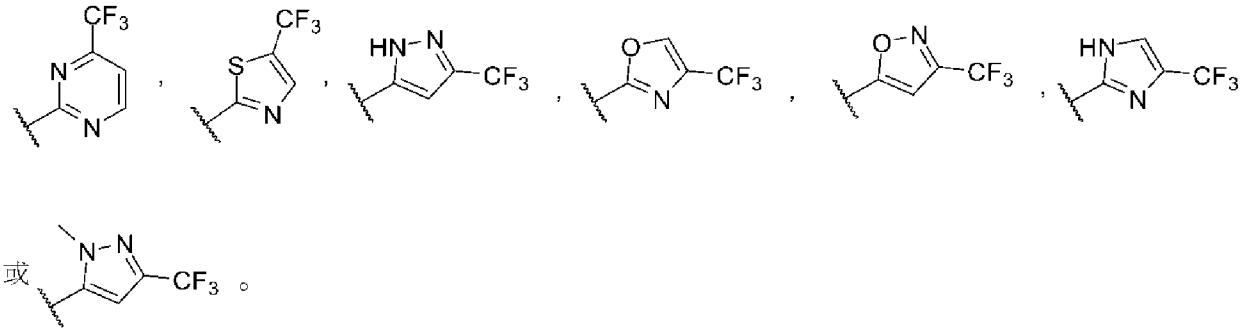
【0036】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，Z係選自：



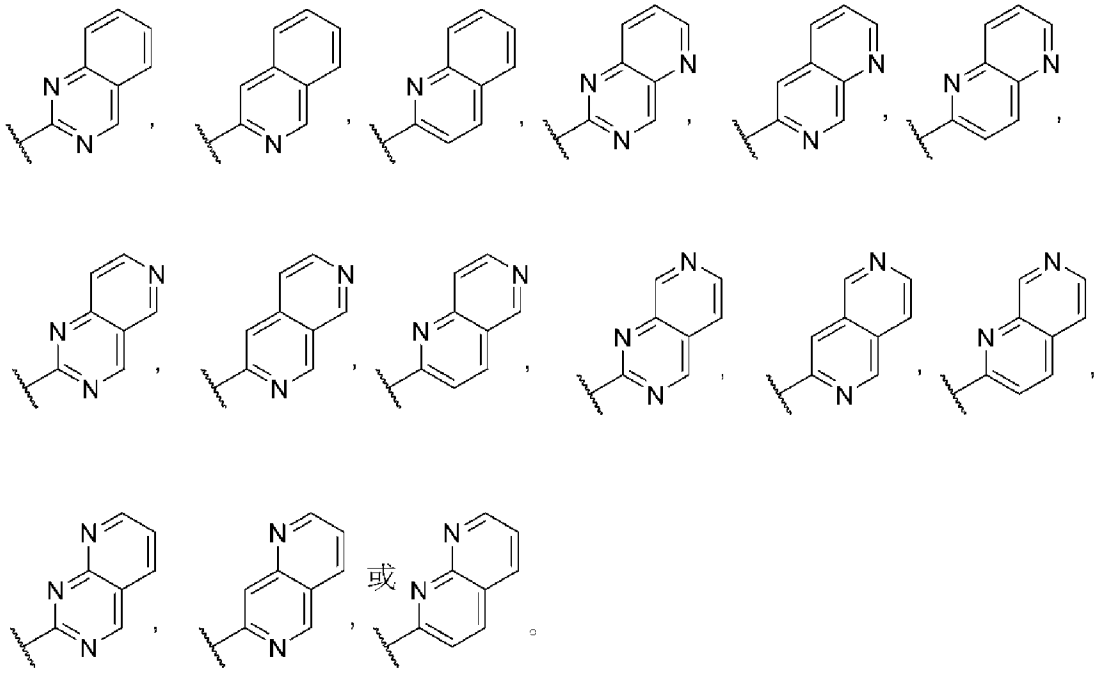
【0037】　在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，Z係選自：



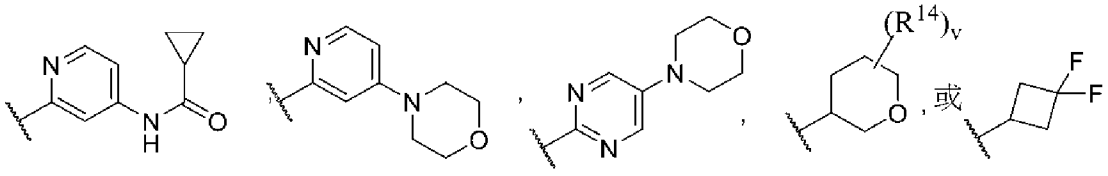
【0038】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，Z係選自：



【0039】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，Z係選自：

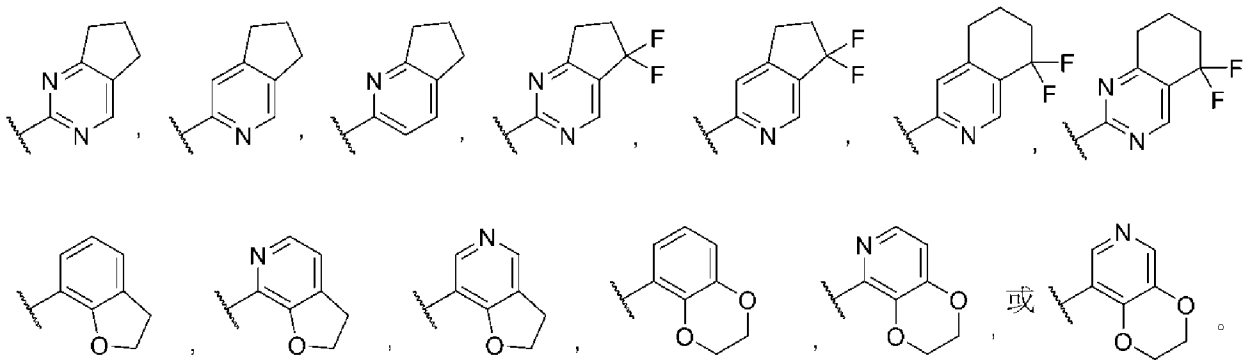


【0040】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，Z係選自：

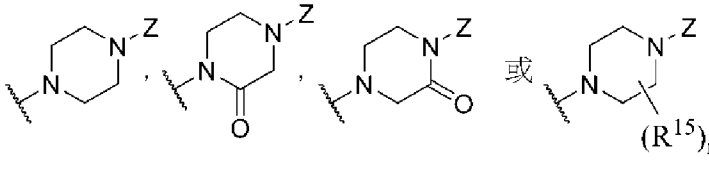


；其中v係零至九（含）。

【0041】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，Z係選自：

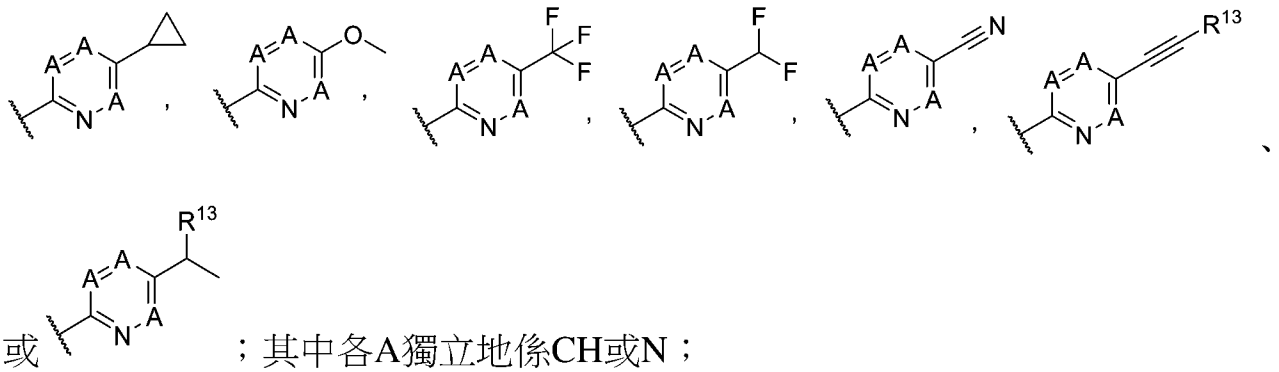


【0042】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，Q係選自：



；其中r係零至八（含）。

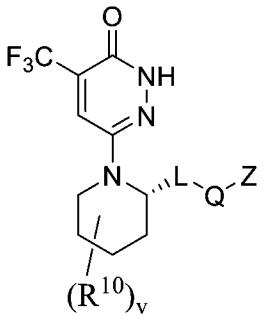
【0043】 在一些實施例中，式I之化合物或醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，Z係選自：



或 ；其中各A獨立地係CH或N；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0044】 在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，該化合物係由式Iq表示：



Iq.其中v係零至九（含）。

【0045】 在另一實施例中，提供一種醫藥組成物，其包含式I之化合物或醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物、以及醫藥上可接受之載劑。

【0046】 在另一實施例中，提供治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投予式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物、或式I之醫藥組成物。

【圖式簡單說明】無

【實施方式】

【0047】 本申請案主張2021年10月28日申請之美國臨時申請案第63/273,071號，其全文出於所有目的併入本文中。

I. 定義

【0048】 以下描述闡述例示性方法、參數、及類似者。然而，應認識到，此類描述並不意欲作為對本揭露之範疇的限制，而是作為例示性實施例之描述而提供。

【0049】 以下描述闡述例示性方法、參數、及類似者。然而，應認識到，此類描述並不意欲作為對本揭露之範疇的限制，而是作為例示性實施例之描述而提供。

【0050】 不在兩個字母或符號之間的破折號（「-」）用於指示取代基之附接點。例如，-C(O)NH_2透過碳原子附接。化學基團前面或末端之破折號係為了方便起見；化學基團可用或不用一或多個破折號描繪，而不失去其通常意義。透過結構中之線繪製之波浪線指示基團之附接點。除非在化學或結構上有要求，否則化學基團之書寫或命名順序不會指示或暗示方向性。

【0051】 波浪線()指示附接點。

【0052】 前綴「C_{u-v}」指示後述基團具有u至v個碳原子。例如，「C_{1-6}烷基」指示烷基具有1至6個碳原子。

【0053】 本文提及「約(about)」值或參數包括（且描述）針對該值或參數本身的實施例。在某些實施例中，用語「約」包括指示量± 10%。在其他實施例中，用語「約」包括指示量± 5%。在某些其他實施例中，用語「約」包括指示量± 1%。此外，對用語「約X (about X)」包含「X」之描述。此外，單數形式「一(a)」及「該(the)」皆包括複數的指稱，除非上下文另有明確說明。因此，例如「該化合物」之指稱包括複數個此類化合物，且「該檢定」之指稱包括一或多個檢定及其所屬技術領域中具有通常知識者已知的等效物之指稱。

【0054】 「烷基(alkyl)」係指非支鏈或支鏈飽和烴鏈。如本文中所使用，烷基具有1至20個碳原子（亦即C_{1-20}烷基）、或1至8個碳原子（亦即C_{1-8}烷基）、1至6個碳原子（亦即C_{1-6}烷基）、或1至4個碳原子（亦即C_{1-4}烷基）。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、及3-甲基戊基。當具有特定碳數之烷基殘基被化學名稱命名或由分子式識別時，可涵蓋所有具有該碳數之位置異構物；因此，例如，「丁基(butyl)」包括正丁基（亦即-$(CH_2)_3CH_3$）、二級丁基（亦即-$CH(CH_3)CH_2CH_3$）、異丁基（亦即-$CH_2CH(CH_3)_2$）、及三級丁基（亦即-$C(CH_3)_3$）；且「丙基(propyl)」包括正丙基（亦即-$(CH_2)_2CH_3$）及異丙基（亦即-$CH(CH_3)_2$）。

【0055】 「烯基(alkenyl)」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至20個碳原子（亦即C_{2-20}烯基）、2至8個碳原子（亦即C_{2-8}烯基）、2至6個碳原子（亦即C_{2-6}烯基）、或2至4個碳原子（亦即C_{2-4}烯基）之烷基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基（包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基）。

【0056】 「炔基(alkynyl)」係指含有至少一個碳-碳參鍵且具有2至20個碳原子（亦即C_{2-20}炔基）、2至8個碳原子（亦即C_{2-8}炔基）、2至6個碳原子（亦即C_{2-6}炔基）、或2至4個碳原子（亦即C_{2-4}炔基）之烷基。用語「炔基(alkynyl)」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之基團。

【0057】 「烷氧基(alkoxy)」係指基團「烷基-O- (alkyl-O-)」。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、三級丁氧基、二級丁氧基、正戊氧基、正己氧基、及1,2-二甲基丁氧基。

【0058】 「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指如上文所定義之烷氧基，其中一或多個氫原子經鹵素置換。

【0059】 「烷硫基(alkylthio)」係指基團「烷基-S-」。

【0060】 「胺基(amino)」係指基團$-NR^yR^y$，其中各R^y係獨立地選自由氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基、環烷基、或雜芳基所組成之群組，其各者可選地經取代，如本文所定義。

【0061】 「芳基(aryl)」係指具有單個環（例如單環）或多個環（例如雙環或三環）之芳族碳環基團，其包括稠合系統。如本文中所使用，芳基具有6至20個環碳原子（亦即C_{6-20}芳基）、6至12個碳環原子（亦即C_{6-12}芳基）、或6至10個碳環原子（亦即C_{6-10}芳基）。芳基之實例包括苯基、萘基、茀基、及蒽基。然而，芳基並未涵蓋以下定義之雜芳基或以任何方式與其重疊。若一或多個芳基與雜芳基稠合，則所得環系統係雜芳基。若一或多個芳基與雜環基稠合，則所得環系統係雜環基。

【0062】 「氰基(cyano)」係指基團-CN。

【0063】 「酮基(keto)」或「側氧基(oxo)」係指基團=O。

【0064】 「胺甲醯基(carbamoyl)」係指「O-胺甲醯基(O-carbamoyl)」及「N-胺甲醯基(N-carbamoyl)」兩者，O-胺甲醯基係指基團–O-C(O)NR^yR^z，且N-胺甲醯基係指基團-$NR^yC(O)OR^z$，其中R^y及R^z係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、烷基、芳基、鹵烷基、或雜芳基；其各自可以可選地經取代。

【0065】 「羧基(carboxyl)」係指-C(O)OH。

【0066】 「酯(ester)」係指-OC(O)R及-C(O)OR兩者，其中R係取代基；其各自可以可選地經取代，如本文所定義。

【0067】 「環烷基(cycloalkyl)」係指具有單個環或多個環之飽和或部分不飽和環狀烷基，多個環包括稠合、橋聯、及螺環系統。用語「環烷基(cycloalkyl)」包括環烯基（即具有至少一個雙鍵之環狀基團）。如本文中所使用，環烷基具有3至20個環碳原子（亦即C_{3-20}環烷基）、3至12個環碳原子（亦即C_{3-12}環烷基）、3至10個環碳原子（亦即C_{3-10}環烷基）、3至8個環碳原子（亦即C_{3-8}環烷基)、或3至6個環碳原子（亦即C_{3-6}環烷基）。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。

【0068】 「鹵素(halogen)」或「鹵基(halo)」包括氟基、氯基、溴基、及碘基。「鹵烷基(haloalkyl)」係指如上文所定義之其中一或多個氫原子經鹵素置換的非支鏈或支鏈烷基。例如，在殘基經多於一個鹵素取代之情況下，其可藉由使用對應於所附接之鹵素部份之數目的前綴指稱。二鹵烷基及三鹵烷基係指經兩個（「二(di)」）或三個（「三(tri)」）鹵基取代之烷基，該等鹵基可為

但並非必須為相同鹵素。鹵烷基之實例包括二氟甲基(-CHF_2)及三氟甲基(-CF_3)。

【0069】 「雜烷基(heteroalkyl)」係指其中碳原子（及任何相關之氫原子）中之一或多者各獨立地被相同或不同雜原子基團置換的烷基。用語「雜烷基」包括具有碳及雜原子之非支鏈或支鏈飽和鏈。舉實例而言，1、2、或3個碳原子可獨立地被相同或不同雜原子基團置換。雜原子基團包括但不限於-NR-、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、及類似者，其中R係H、烷基、芳基、環烷基、雜烷基、雜芳基、或雜環基，其各自可以可選地經取代。雜烷基之實例包括-OCH_3、-CH_2OCH_3、-SCH_3、-CH_2SCH_3、-$NRCH_3$、及-CH_2NRCH_3，其中R係氫、烷基、芳基、芳烷基、雜烷基、或雜芳基，其各自可以可選地經取代。如本文中所使用，雜烷基包括1至10個碳原子、1至8個碳原子、或1至4個碳原子；及1至3個雜原子、1至2個雜原子、或1個雜原子。

【0070】 「雜芳基(heteroaryl)」係指具有單個環、多個環、或多個稠環之芳族基團，其具有一或多個獨立地選自氮、氧、及硫之環雜原子。如本文中所使用，雜芳基包括1至20個環碳原子（亦即C_{1-20}雜芳基）、3至12個環碳原子（亦即C_{3-12}雜芳基）、或3至8個碳環原子（亦即C_{3-8}雜芳基）；且1至5個雜原子、1至4個雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子、或1個環雜原子獨立地選自氮、氧、及硫。雜芳基之實例包括嘧啶基、噁唑基、吡啶基、嗒𠯿基、苯并噻唑基、及吡唑基。稠合雜芳基環之實例包括但不限於苯并[d]噻唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、及咪唑并[1,5-a]吡啶基，其中雜芳基可經由稠合系統之任一環結合。任何

具有單個或多個稠環、含有至少一個雜原子之芳族環皆被視為雜芳基，無論與分子之其餘部分的附接（亦即透過稠環中之任一者）。雜芳基並未涵蓋如上所定義之芳基或與其重疊。

【0071】 「雜環基(heterocyclyl)」係指飽和或不飽和環狀烷基，其中一或多個環雜原子獨立地係選自氮、氧、及硫。用語「雜環基(heterocyclyl)」包括雜環烯基（亦即具有至少一個雙鍵之雜環基）、雙環雜環基、橋聯雜環基、稠合雜環基、及螺雜環基。雜環基可係單環或多環，其中多環可係稠合、橋聯、或螺環接的。任何含有至少一個雜原子之非芳族環皆被認為是雜環基，而不管其附接方式如何（即可以藉由碳原子或雜原子結合）。此外，用語雜環基意欲涵蓋含有至少一個雜原子的任何非芳族環，該環可經稠合至芳基或雜芳基環，而不管其附接至分子之其餘部分的方式如何。如本文中所使用，雜環基具有2至20個環原子（亦即4至20員雜環基）、2至個環原子（亦即4至12員雜環基）、4至10個環原子（亦即4至10員雜環基）、4至8個環原子（亦即4至8員雜環基）、或4至6個環碳原子（亦即4至6員雜環基）；具有1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子、或1個環雜原子獨立地選自氮、硫、或氧。雜環基可含有一或多個側氧基及/或硫酮基。雜環基之實例包括吡咯啶基、哌啶基、哌吲基、氧咀基、二氧雜環戊烷基、吖咀基、吖咀基、味啉基、硫味啉基、4至7員磺內醯胺(sultam)、4至7員環狀胺甲酸酯、4至7員環狀碳酸酯、4至7員環狀硫化物、及味啉基。如本文所使用，用語「橋聯雜環基(bridged- heterocyclyl)」係指在雜環基之兩個不相鄰原子處與具有至少一個雜原子之一或多個（例如1或2個）四至十員環狀部份連接的四至十員環狀部份，其

中各雜原子係獨立地選自氮、氧、及硫。如本文中所使用，橋聯雜環基包括雙環及三環之環系統。本文中亦使用，用語「螺雜環基」係指其中三員至十員雜環基具有一或多個額外環的環系統，其中該一或多個額外環係三員至十員環烷基或三員至十員雜環基，其中該一或多個額外環之單個原子亦為該三員至十員雜環基之原子。螺雜環基環之實例包括雙環及三環之環系統，諸如2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基、及6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚基。稠合雜環基環之實例包括但不限於1,2,3,4-四氫異喹啉基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉基、1-側氧基-1,2-二氫異喹啉基、4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶基、吲哚啉基、及異吲哚啉基，其中雜環基可經由稠合系統之任一環結合。如本文所使用，雙環雜環基係在兩點附接至另一環狀基團之雜環基，其中另一環狀基團本身可係雜環基或碳環基。

【0072】　如本文所使用，用語「含氮或硫之雜環基(nitrogen or sulfur containing heterocyclyl)」意指在環結構內含有至少一個氮原子或至少一個硫原子、或氮原子及硫原子兩者之雜環基部份。應理解的是，除了氮、硫、或其組合以外，可存在包括氧之其他雜原子。含氮或硫之雜環基之實例包括味啉基、硫味啉基、噻唑基、異噻唑基、噁唑啶酮1,2二硫雜環戊烯基(dithiolyl)、哌啶基、哌咔基、及類似者。

【0073】　「羥基(hydroxy/hydroxyl)」係指基團-OH。「羥烷基(hydroxyalkyl)」係指如上文所定義之其中一或多個氫原子被羥基置換的非支鏈或支鏈烷基。

【0074】　「硝基(nitro)」係指基團–NO_2。

【0075】 「磺醯基(sulfonyl)」係指基團-$S(O)_2R$，其中R係取代基或經定義基團。

【0076】 「烷基磺醯基(alkylsulfonyl)」係指基團-$S(O)_2R$，其中R係取代基或經定義基團。

【0077】 「烷基亞磺醯基(alkylsulfinyl)」係指基團-S(O)R，其中R係取代基或經定義基團。

【0078】 「硫氰酸根(thiocyanate)」–SCN。

【0079】 「硫醇(thiol)」係指基團-SR，其中R係取代基或經定義基團。

【0080】 「硫酮基(thioxo)」或「硫酮(thione)」係指基團(=S)或(S)。

【0081】 可使用某些常用替代化學名稱。例如，諸如二價「烷基」、二價「芳基」等之二價基團亦可分別稱為「伸烷基(alkylene/alkylenyl)」、「伸芳基(arylene/arylenyl)」。此外，除非另有明確指示，否則當基團之組合在本文中稱為一個部份(moiety)（例如芳烷基）時，最後提及之基團含有該部份藉以附接至分子其餘部分的原子。

【0082】 用語「可選的(optional)」或「可選地(optionally)」意指隨後描述的事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情形發生的情況及不發生的情況。此外，用語「可選地經取代(optionally substituted)」係指指定原子或基團上之任一或多個氫原子可被或可不被氫以外之部份置換。「可選地經取代」可係零至最大可能取代數目，且各出現的情況係獨立的。當使用用語「經取代(substituted)」時，則需要在指示取代基之可取代氫原子上進行取代。可選的取代可與（所需）取代相同或不同。

【0083】 當部份係「可選地經取代」，且提及一般用語（諸如任何「烷基」、「烯基」、「炔基」、「鹵烷基」、「環烷基」、「芳基」、或「雜芳基」）時，則一般用語可指任何先行具體列舉之用語，諸如(C_{1-3}烷基)、(C_{4-6}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、(C_{3-10}環烷基)、O-(C_{3-10}環烷基)、及類似者。例如，「任何芳基」包括「芳基」及「-O(芳基)」兩者以及芳基之實例，諸如苯基或萘基及類似者。此外，用語「任何雜環基」包括用語「雜環基」及「O-(雜環基)」兩者以及雜環基之實例，諸如氧呾基、四氫哌喃基、N-味啉基、哌啶基、及類似者。以相同方式，用語「任何雜芳基」包括用語「雜芳基」及「O-(雜芳基)」以及特定雜芳基，諸如吡啶及類似者。

【0084】 一些化合物以互變異構物存在。互變異構物彼此處於平衡。例如，含醯胺之化合物可與亞胺酸互變異構物平衡存在。不論顯示何種互變異構物且不論互變異構物之間的平衡性質如何，所屬技術領域中具有通常知識者均將化合物理解為包含醯胺及亞胺酸互變異構物兩者。因此，含醯胺之化合物應理解為包括其亞胺酸互變異構物。同樣地，含亞胺酸之化合物應理解為包括其醯胺互變異構物。

【0085】 本文所給出之任何式或結構亦意欲表示化合物之未經標示之形式以及經同位素標示之形式。經同位素標示之化合物具有由本文中給出之式繪示的結構，除了一或多個原子係由具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入至本揭露之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如但不限於^{2}H（氘，D）、^{3}H（氚）、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、及^{125}I。本揭露之各種經同位素標示之化合物，例如其中

併入放射性同位素（諸如^{3}H、^{13}C、及^{14}C）者。此類經同位素標示之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或造影技術（諸如正電子發射斷層造影(PET)或單光子發射電腦斷層造影(SPECT)），包括藥物或受質組織分布檢定，或用於患者之放射性治療。

【0086】 本揭露亦包括1至n個附接至碳原子之氫被氘置換的式I之化合物的「氘化類似物(deuterated analogue)」，其中n係分子中氫的數目。此類化合物可展現對代謝之抗性增加，因而可用於增加任何式I之化合物在投予至哺乳動物（特別是人類）時的半衰期。參見例如，Foster,「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,」 Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527 (1984)。此類化合物係藉由所屬技術領域中熟知的手段合成，例如藉由採用其中一或多個氫已被氘置換的起始材料。

【0087】 本揭露之經氘標示或取代之治療性化合物可具有改善之DMPK（藥物代謝及藥物動力學）性質，其關於分布、代謝、及排泄(ADME)。用較重同位素（諸如氘）進行之取代可提供某些由較高代謝穩定性所致之治療性優點，例如體內半衰期增加、劑量需求減少、及/或治療指數改善。經^{18}F標示之化合物可用於PET或SPECT研究。本揭露之經同位素標示之化合物及其前藥通常可藉由進行下述方案或實例及製備中所揭示之程序，並藉由用可輕易取得的經同位素標示之試劑取代未經同位素標示之試劑來製備。應理解的是，在此上下文中，將氘視為式I之化合物中之取代基。

【0088】 此較重同位素（具體而言為氘）之濃度可藉由同位素富集因子定義。在本揭露之化合物中，未具體指定為特定同位素之任何原子意欲代表該

原子之任何穩定同位素。除非另有陳述，否則當將一個位置具體指定為「H」或「氫」時，該位置係理解為以氫之天然豐度同位素組成具有氫。因此，在本揭露之化合物中，具體指定為氘(D)之任何原子意欲代表氘。

【0089】 在許多情況下，本揭露之化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或與其類似之基團的存在而形成酸鹽及/或鹼鹽。

【0090】 亦提供本文所述之化合物的醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構形式、同質多形體、及前藥。「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」或「生理上可接受(physiologically acceptable)」係指適用於動物醫藥或人類醫藥用途的化合物、鹽、組成物、劑型、及其他可用於製備醫藥組成物之材料。

【0091】 給定化合物之用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指保留給定化合物之生物學有效性及性質、且在生物學上或其他方面並非非所欲之鹽。「醫藥上可接受之鹽」或「生理上可接受之鹽」包括例如與無機酸之鹽及與有機酸之鹽。此外，若本文所述之化合物係以酸加成鹽獲得，則可藉由鹼化酸式鹽之溶液獲得游離鹼。相反地，若產物係游離鹼，則可根據用於自鹼化合物製備酸加成鹽之習知程序，藉由將游離鹼溶於合適的有機溶劑中且將溶液用酸處理來製備加成鹽（特別是醫藥上可接受之加成鹽）。所屬技術領域中具有通常知識者將辨識出可用以製備無毒醫藥上可接受之加成鹽的各種合成方法。醫藥上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸製備。衍生自無機酸之鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及類似者之鹽。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙

二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、及類似者之鹽。同樣地，醫學上可接受之鹼加成鹽可自無機鹼及有機鹼製備。衍生自無機鹼之鹽包括（僅舉實例而言）鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於一級、二級、及三級胺之鹽，諸如烷基胺（亦即NH_2(烷基)）、二烷基胺（亦即HN(烷基)$_2$）、三烷基胺（亦即N(烷基)$_3$）、經取代之烷基胺（亦即NH_2(經取代之烷基)）、二(經取代之烷基)胺（亦即HN(經取代之烷基)$_2$）、三(經取代之烷基)胺（亦即N(經取代之烷基)$_3$）、烯基胺（亦即NH_2(烯基)）、二烯基胺（亦即HN(烯基)$_2$）、三烯基胺（亦即N(烯基)$_3$）、經取代之烯基胺（亦即NH_2(經取代之烯基)）、二(經取代之烯基)胺（亦即HN(經取代之烯基)$_2$）、三(經取代之烯基)胺（亦即N(經取代之烯基)$_3$）、單、二、或三環烷基胺（亦即NH_2(環烷基)、HN(環烷基)$_2$、N(環烷基)$_3$）、單、二、或三芳基胺（亦即NH_2(芳基)、HN(芳基)$_2$、N(芳基)$_3$）、或混合胺等。合適的胺之具體實例包括（僅舉例而言）異丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、哌啡、哌啶、味啉、N-乙基哌啶、及類似者。

【0092】　用語「經取代(substituted)」意指指定原子或基團上之任一或多個氫原子被氫以外之一或多個取代基置換，前提是不超過指定原子之正常價。一或多個取代基包括但不限於烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、胺基、醯胺基、甲脒基、芳基、疊氮基、胺甲醯基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、雜芳基、雜環基、羥基、肼基、亞胺基、側氧

基、硝基、烷基亞磺醯基、磺酸、烷基磺醯基、硫氰酸根、硫醇、硫酮、或其組合。藉由用無限附加的其他取代基（例如，具有經取代之烷基的經取代之芳基，該經取代之烷基本身經經取代之芳基取代，該經取代芳基進一步由經取代之雜烷基等取代）定義取代基而得到之聚合物或類似的無限結構並不意欲包括在本文中。除非另有說明，否則本文所述之化合物中的連續取代之最大數目係三。例如，用兩個其他經取代之芳基連續取代的經取代之芳基限於經(經(經取代之芳基)取代之芳基)取代之芳基。類似地，以上定義並不意欲包括不許可之取代模式（例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個相鄰氧環原子之雜芳基）。此類不許可之取代模式係所屬技術領域具有通常知識者熟知的。當用於修飾化學基團時，用語「經取代」可描述本文所定義之其他化學基團。除非另有說明，否則當基團被描述為可選地經取代時，該基團之任何取代基本身皆是未經取代的。例如，在一些實施例中，用語「經取代之烷基(substituted alkyl)」係指具有一或多個取代基之烷基，其包括羥基、鹵基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、及雜芳基。在其他實施例中，一或多個取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基取代，其各者經取代。在其他實施例中，取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、羥基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基取代，其各者未經取代。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，應選擇本文中通式之化合物之取代基及其他部份，以提供足夠穩定的化合物，以提供可調配成可接受之穩定醫藥組成物的醫藥上可用之化合物。設想具有此類穩定性之化合物落入本發明之範疇內。所屬

技術領域中具有通常知識者應理解，上述之定義及取代基之任何組合不應導致不可操作的物種或化合物。

【0093】 如本文所使用，「醫藥上可接受之載劑(pharmaceutically acceptable carrier)」或「醫藥上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗層、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑、及類似者。此類用於醫藥活性物質之介質及劑的使用係所屬技術領域中熟知的。除非任何習知介質或劑與活性成分不相容，否則涵蓋其於治療組成物中之用途。亦可將補充活性成分併入組成物中。

【0094】 「溶劑合物(solvate)」係藉由溶劑與化合物之交互作用形成。亦提供本文所述之化合物的鹽之溶劑合物。亦提供本文所述之化合物的水合物。

【0095】 可使用某些常用替代化學名稱。例如，諸如二價「烷基」、二價「芳基」等之二價基團亦可分別稱為「伸烷基(alkylene/alkylenyl)」、「伸芳基(arylene/arylenyl)」。此外，除非另有明確指示，否則當基團之組合在本文中稱為一個部份(moiety)（例如芳烷基）時，最後提及之基團含有該部份藉以附接至分子其餘部分的原子。

【0096】 用語「可選的(optional)」或「可選地(optionally)」意指隨後描述的事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情形發生的情況及不發生的情況。此外，用語「可選地經取代(optionally substituted)」係指指定原子或基團上之任一或多個氫原子可被或可不被氫以外之部份置換。「可選地經取代」可係零至最大可能取代數目，且各出現的情況係獨立的。當使用用語

「經取代(substituted)」時，則需要在指示取代基之可取代氫原子上進行取代。可選的取代可與（所需）取代相同或不同。

【0097】 當部份係「可選地經取代」，且提及一般用語（諸如任何「烷基」、「烯基」、「炔基」、「鹵烷基」、「環烷基」、「芳基」、或「雜芳基」）時，則一般用語可指任何先行具體列舉之用語，諸如(C_{1-3}烷基)、(C_{4-6}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、(C_{3-10}環烷基)、O-(C_{3-10}環烷基)、及類似者。例如，「任何芳基」包括「芳基」及「-O(芳基)」兩者以及芳基之實例，諸如苯基或萘基及類似者。此外，用語「任何雜環基」包括用語「雜環基」及「O-(雜環基)」兩者以及雜環基之實例，諸如氧呾基、四氫哌喃基、N-味啉基、哌啶基、及類似者。以相同方式，用語「任何雜芳基」包括用語「雜芳基」及「O-(雜芳基)」以及特定雜芳基，諸如吡啶及類似者。

【0098】 一些化合物以互變異構物存在。互變異構物彼此處於平衡。例如，含醯胺之化合物可與亞胺酸互變異構物平衡存在。不論顯示何種互變異構物且不論互變異構物之間的平衡性質如何，所屬技術領域中具有通常知識者均將化合物理解為包含醯胺及亞胺酸互變異構物兩者。因此，含醯胺之化合物應理解為包括其亞胺酸互變異構物。同樣地，含亞胺酸之化合物應理解為包括其醯胺互變異構物。

【0099】 本文所給出之任何式或結構亦意欲表示化合物之未經標示之形式以及經同位素標示之形式。經同位素標示之化合物具有由本文中給出之式繪示的結構，除了一或多個原子係由具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入至本揭露之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之

同位素，諸如但不限於^{2}H（氘，D）、^{3}H（氚）、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、及^{125}I。本揭露之各種經同位素標示之化合物，例如其中併入放射性同位素（諸如^{3}H、^{13}C、及^{14}C）者。此類經同位素標示之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或造影技術（諸如正電子發射斷層造影(PET)或單光子發射電腦斷層造影(SPECT)），包括藥物或受質組織分布檢定，或用於患者之放射性治療。

【0100】 本揭露亦包括1至n個附接至碳原子之氫被氘置換的式I之化合物的「氘化類似物(deuterated analogue)」，其中n係分子中氫的數目。此類化合物展現對代謝之抗性增加，因而可用於增加任何式I之化合物在投予至哺乳動物、尤其是人類時的半衰期。參見例如，Foster,「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,」 Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527 (1984)。此類化合物係藉由所屬技術領域中熟知的手段合成，例如藉由採用其中一或多個氫已被氘置換的起始材料。

【0101】 本揭露之經氘標示或取代之治療性化合物可具有改善之DMPK（藥物代謝及藥物動力學）性質，其關於分布、代謝、及排泄(ADME)。用較重同位素（諸如氘）進行之取代可提供某些由較高代謝穩定性所致之治療性優點，例如體內半衰期增加、劑量需求減少、及/或治療指數改善。經^{18}F標示之化合物可用於PET或SPECT研究。本揭露之經同位素標示之化合物及其前藥通常可藉由進行下述方案或實例及製備中所揭示之程序，並藉由用可輕易取得的經同位素標示之試劑取代未經同位素標示之試劑來製備。應理解的是，在此上下文中，將氘視為式I之化合物中之取代基。

【0102】 此較重同位素（具體而言為氘）之濃度可藉由同位素富集因子定義。在本揭露之化合物中，未具體指定為特定同位素之任何原子意欲代表該原子之任何穩定同位素。除非另有陳述，否則當將一個位置具體指定為「H」或「氫」時，該位置係理解為以氫之天然豐度同位素組成具有氫。因此，在本揭露之化合物中，具體指定為氘(D)之任何原子意欲代表氘。

【0103】 在許多情況下，本揭露之化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或與其類似之基團的存在而形成酸鹽及/或鹼鹽。

【0104】 亦提供本文所述之化合物的醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構形式、同質多形體、及前藥。「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」或「生理上可接受(physiologically acceptable)」係指適用於動物醫藥或人類醫藥用途的化合物、鹽、組成物、劑型、及其他可用於製備醫藥組成物之材料。

【0105】 給定化合物之用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指保留給定化合物之生物學有效性及性質、且在生物學上或其他方面並非非所欲之鹽。「醫藥上可接受之鹽」或「生理上可接受之鹽」包括例如與無機酸之鹽及與有機酸之鹽。此外，若本文所述之化合物係以酸加成鹽獲得，則可藉由鹼化酸式鹽之溶液獲得游離鹼。相反地，若產物係游離鹼，則可根據用於自鹼化合物製備酸加成鹽之習知程序，藉由將游離鹼溶於合適的有機溶劑中且將溶液用酸處理來製備加成鹽（特別是醫藥上可接受之加成鹽）。所屬技術領域中具有通常知識者將辨識出可用以製備無毒醫藥上可接受之加成鹽的各種合成方法。醫藥上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸製

備。衍生自無機酸之鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及類似者之鹽。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、及類似者之鹽。同樣地，醫學上可接受之鹼加成鹽可自無機鹼及有機鹼製備。衍生自無機鹼之鹽包括（僅舉實例而言）鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於一級、二級、及三級胺之鹽，諸如烷基胺（亦即NH_2(烷基)）、二烷基胺（亦即HN(烷基)$_2$）、三烷基胺（亦即N(烷基)$_3$）、經取代之烷基胺（亦即NH_2(經取代之烷基)）、二(經取代之烷基)胺（亦即HN(經取代之烷基)$_2$）、三(經取代之烷基)胺（亦即N(經取代之烷基)$_3$）、烯基胺（亦即NH_2(烯基)）、二烯基胺（亦即HN(烯基)$_2$）、三烯基胺（亦即N(烯基)$_3$）、經取代之烯基胺（亦即NH_2(經取代之烯基)）、二(經取代之烯基)胺（亦即HN(經取代之烯基)$_2$）、三(經取代之烯基)胺（亦即N(經取代之烯基)$_3$）、單、二、或三環烷基胺（亦即NH_2(環烷基)、HN(環烷基)$_2$、N(環烷基)$_3$）、單、二、或三芳基胺（亦即NH_2(芳基)、HN(芳基)$_2$、N(芳基)$_3$）、或混合胺等。合適的胺之具體實例包括（僅舉例而言）異丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、哌呾、哌啶、味啉、N-乙基哌啶、及類似者。

【0106】　用語「經取代(substituted)」意指指定原子或基團上之任一或多個氫原子被氫以外之一或多個取代基置換，前提是不超過指定原子之正常價。一或多個取代基包括但不限於烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、胺基、醯胺

基、甲脒基、芳基、疊氮基、胺甲醯基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、雜芳基、雜環基、羥基、肼基、亞胺基、側氧基、硝基、烷基亞磺醯基、磺酸、烷基磺醯基、硫氰酸根、硫醇、硫酮、或其組合。藉由用無限附加的其他取代基（例如，具有經取代之烷基的經取代之芳基，該經取代之烷基本身經經取代之芳基取代，該經取代芳基進一步由經取代之雜烷基等取代）定義取代基而得到之聚合物或類似的無限結構並不意欲包括在本文中。除非另有說明，否則本文所述之化合物中的連續取代之最大數目係三。例如，用兩個其他經取代之芳基連續取代的經取代之芳基限於經(經(經取代之芳基)取代之芳基)取代之芳基。類似地，以上定義並不意欲包括不許可之取代模式（例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個相鄰氧環原子之雜芳基）。此類不許可之取代模式係所屬技術領域具有通常知識者熟知的。當用於修飾化學基團時，用語「經取代」可描述本文所定義之其他化學基團。除非另有說明，否則當基團被描述為可選地經取代時，該基團之任何取代基本身皆是未經取代的。例如，在一些實施例中，用語「經取代之烷基(substituted alkyl)」係指具有一或多個取代基之烷基，其包括羥基、鹵基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、及雜芳基。在其他實施例中，一或多個取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基取代，其各者經取代。在其他實施例中，取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、羥基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基取代，其各者未經取代。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，應選擇本文中通式之化合物之取代基及其他部份，以提供足夠穩定的化合物，以提供可調配成可接受之穩定醫藥組成物的醫

藥上可用之化合物。設想具有此類穩定性之化合物落入本發明之範疇內。所屬技術領域中具有通常知識者應理解，上述之定義及取代基之任何組合不應導致不可操作的物種或化合物。

【0107】 如本文所使用，「醫藥上可接受之載劑(pharmaceutically acceptable carrier)」或「醫藥上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗層、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑、及類似者。此類用於醫藥活性物質之介質及劑的使用係所屬技術領域中熟知的。除非任何習知介質或劑與活性成分不相容，否則涵蓋其於治療組成物中之用途。亦可將補充活性成分併入組成物中。

【0108】 如本文所使用，「醫藥上可接受之載劑(pharmaceutically acceptable carrier)」或「醫藥上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗層、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑、及類似者。此類用於醫藥活性物質之介質及劑的使用係所屬技術領域中熟知的。除非任何習知介質或劑與活性成分不相容，否則涵蓋其於治療組成物中之用途。亦可將補充活性成分併入組成物中。

【0109】 「溶劑合物(solvate)」係藉由溶劑與化合物之交互作用形成。亦提供本文所述之化合物的鹽之溶劑合物。亦提供本文所述之化合物的水合物。

II. 組合

【0110】 藉由投予本揭露之PARP7抑制劑治療之患者常展現出受益於用其他治療劑治療之疾病或病狀。此等疾病或病況可具有腫瘤學本質或可與發

炎、代謝病症、胃腸道病症、及類似者相關。因此，本揭露之一個態樣係一種治療癌症之方法，其包含向有需要之對象（特別是人類對象）投予化合物與一或多種可用於治療此類疾病之化合物的組合。

【0111】 在一些實施例中，本揭露之化合物係與額外一或多種活性成分共調配。在一些實施例中，其他活性成分係大約在相同時間以單獨的劑型投予。在一些實施例中，其他活性成分係依序投予，且可相對於本揭露之化合物在不同時間投予。

【0112】 在一些實施例中，本文所提供之化合物或醫藥組成物係與一或多種（例如一、二、三、或四種）額外治療劑一起投予。在一些實施例中，額外治療劑包括例如抑制性免疫檢查點阻斷劑或抑制劑、刺激性免疫檢查點刺激劑、促效劑或活化劑、化學治療劑、抗癌劑、放射治療劑、抗贅瘤劑、抗增生劑、抗血管生成劑、消炎劑、免疫治療劑、治療性抗原結合分子（例如呈任何形式之單及多特異性抗體或其片段，諸如DART®、Duobody®、BiTE®、BiKE、TriKE、XmAb®、TandAb®、scFv、Fab、Fab衍生物）、雙特異性抗體、非免疫球蛋白抗體擬似物（例如包括阿德耐汀(adnectin)、親和抗體(affibody)、阿菲林(affilin)、黏合素(affimer)、阿非汀(affitin)、α抗體(alphabody)、抗運載蛋白(anticalin)、肽適體、犰狳重複蛋白(ARM)、阿去末(atrimer)、親和性多聚體(avimer)、經設計錨蛋白重複蛋白(DARPin®)、非諾莫(fynomer)、打結素(knottin)、Kunitz域肽、單抗體(monobody)、及nanoCLAMP）、抗體藥物接合物(ADC)、抗體-肽接合物）、溶瘤病毒、基因修飾劑或編輯器、包含嵌合抗原受體(CAR)之細胞（例如包括T細胞免疫治療

劑、NK細胞免疫治療劑、或巨噬細胞免疫治療劑）、包含經工程改造T細胞受體(TCR-T)之細胞、或其任何組合。

說明性目標

【0113】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括例如目標（例如多肽或多核苷酸）之抑制劑、促效劑、拮抗劑、配體、調節劑、刺激劑、阻斷劑、活化劑、或抑制劑，該目標諸如：2'-5'-寡腺苷酸合成酶（OAS1；NCBI基因ID：4938）；5'-3'外切核醣核酸酶1（XRN1；NCBI基因ID：54464）；胞外5'-核苷酸酶（NT5E、CD73；NCBI基因ID：4907）；ABL原致癌基因1（非受體酪胺酸激酶）（ABL1、BCR-ABL、c-ABL、v-ABL；NCBI基因ID：25）；黑色素瘤2中不存在（AIM2；NCBI基因ID：9447）；乙醯CoA醯基轉移酶2（ACAA2；NCBI基因ID：10499）；酸性磷酸酶3（ACP3；NCBI基因ID：55）；腺苷去胺酶（ADA、ADA1；NCBI基因ID：100）；腺苷受體（例如ADORA1 (A1)、ADORA2A (A2a, A2AR)、ADORA2B (A2b, A2BR)、ADORA3 (A3)；NCBI基因ID：134、135、136、137）；AKT絲胺酸/蘇胺酸激酶1（AKT1、AKT、PKB；NCBI基因ID：207）；丙胺醯基胺肽酶（膜）（ANPEP、CD13；NCBI基因ID：290）；ALK受體酪胺酸激酶（ALK、CD242；NCBI基因ID：238）；α胎兒蛋白（AFP；NCBI基因ID：174）；含銅胺氧化酶（例如AOC1 (DAO1)、AOC2、AOC3 (VAP1)；NCBI基因ID：26、314、8639）；雄性激素受體（AR；NCBI基因ID：367）；血管生成素（ANGPT1、ANGPT2；NCBI基因ID：284、285）；血管收縮素II受體1型（AGTR1；NCBI基因ID：185）；血管張力素原（AGT；NCBI基因ID：

183）；載脂蛋白A1（APOA1；NCBI基因ID：335）；細胞凋亡誘導因子粒線體相關1（AIFM1、AIF；NCBI基因ID：9131）；花生四烯酸5-脂氧合酶（ALOX55；NCBI基因ID：240）；天冬醯胺酶（ASPG；NCBI基因ID：374569）；星狀同源物1（ASTE1；NCBI基因ID：28990）；ATM絲胺酸/蘇胺酸激酶（ATM；NCBI基因ID：472）；ATP結合匣亞家族B成員1（ABCB1、CD243、GP170；NCBI基因ID：5243）；ATP依賴性Clp蛋白酶（CLPP；NCBI基因ID：8192）；ATR絲胺酸/蘇胺酸激酶（ATR；NCBI基因ID：545）；AXL受體酪胺酸激酶（AXL；NCBI基因ID：558）；B及T淋巴球相關（BTLA、CD272；NCBI基因ID：151888）；含桿狀病毒IAP重複序列之蛋白質（BIRC2 (cIAP1)、BIRC3 (cIAP2)、XIAP (BIRC4, IAP3)、BIRC5（生存素(survivin)）；NCBI基因ID：329、330、331、332）；basigin（Ok血型）（BSG、CD147；NCBI基因ID：682）；B細胞淋巴瘤2（BCL2；NCBI基因ID：596）；BCL2結合組分3（BBC3、PUMA；NCBI基因ID：27113）；BCL2樣（例如BCL2L1 (Bcl-x)、BCL2L2 (BIM)；Bcl-x；NCBI基因ID：598、10018）；β3-腎上腺素受體（ADRB3；NCBI基因ID：155）；骨γ-羧基麩胺酸蛋白（BGLAP；NCBI基因ID：632）；骨形成蛋白10配體（BMP10；NCBI基因ID：27302）；緩激肽受體（例如BDKRB1、BDKRB2；NCBI基因ID：623、624）；B-RAF（BRAF；NCBI基因ID：273）；斷點簇集區（BCR；NCBI基因ID：613）；布羅莫域(Bromodomain)及外域(BET)含布羅莫域蛋白（例如BRD2、BRD3、BRD4、BRDT；NCBI基因ID：6046、8019、23476、676）；布魯頓氏(Bruton)酪胺酸激酶（BTK；NCBI基因ID：695）；鈣黏素

（例如CDH3（p-鈣黏素）、CDH6（k-鈣黏素）；NCBI基因ID：1001、1004）；癌症/睪丸抗原（例如CTAG1A、CTAG1B、CTAG2；NCBI基因ID：1485、30848、246100）；大麻素受體（例如CNR1 (CB1)、CNR2 (CB2)；NCBI基因ID：1268、1269）；碳水化合物磺基轉移酶15（CHST15；NCBI基因ID：51363）；碳酸酐酶（例如CA1、CA2、CA3、CA4、CA5A、CA5B、CA6、CA7、CA8、CA9、CA10、CA11、CA12、CA13、CA14）；NCBI基因ID：759、760、761、762、763、765、766、767、768、770、771、11238、23632、56934、377677）；癌胚抗原相關細胞黏附分子（例如CEACAM3 (CD66d)、CEACAM5 (CD66e)、CEACAM6 (CD66c)；NCBI基因ID：1048、1084、4680）；酪蛋白激酶（例如CSNK1A1 (CK1)、CSNK2A1 (CK2)；NCBI基因ID：1452、1457）；凋亡蛋白酶（例如CASP3、CASP7、CASP8；NCBI基因ID：836、840、841、864）；連環蛋白β1（CTNNB1；NCBI基因ID：1499）；組織蛋白酶G（CTSG；NCBI基因ID：1511）；Cbl原致癌基因B（CBLB、Cbl-b；NCBI基因ID：868）；C-C模體趨化因子配體21（CCL21；NCBI基因ID：6366）；C-C模體趨化因子受體2（CCR2；NCBI基因ID：729230）；C-C模體趨化因子受體（例如CCR3 (CD193)、CCR4 (CD194)、CCR5 (CD195)、CCR8 (CDw198)；NCBI基因ID：1232、1233、1234、1237）；CCAAT增強子結合蛋白α（CEBPA、CEBP；NCBI基因ID：1050）；細胞黏附分子1（CADM1；NCBI基因ID：23705）；細胞分裂週期7（CDC7；NCBI基因ID：8317）；細胞通訊網路因子2（CCN2；NCBI基因ID：1490）；塞勒布隆（CRBN；NCBI基因ID：51185）；檢查點激酶（例如CHEK1

(CHK1)、CHEK2 (CHK2)；NCBI基因ID：1111、11200）；膽囊收縮素B受體（CCKBR；NCBI基因ID：887）；絨毛膜促體乳素荷爾蒙1（CSH1；NCBI基因ID：1442）；密連蛋白（例如CLDN6、CLDN18；NCBI基因ID：9074、51208）；分化簇標記（例如CD1A、CD1C、CD1D、CD1E、CD2、CD3α (TRA)、CDβ (TRB)、CDγ (TRG)、CDδ (TRD)、CD4、CD8A、CD8B、CD19、CD20 (MS4A1)、CD22、CD24、CD25 (IL2RA, TCGFR)、CD28、CD33 (SIGLEC3)、CD37、CD38、CD39 (ENTPD1)、CD40 (TNFRSF5)、CD44 (MIC4, PGP1)、CD47 (IAP)、CD48 (BLAST1)、CD52、CD55 (DAF)、CD58 (LFA3)、CD74,CD79a、CD79b、CD80 (B7-1)、CD84、CD86 (B7-2)、CD96 (TACTILE)、CD99 (MIC2)、CD115 (CSF1R)、CD116 (GMCSFR, CSF2RA)、CD122 (IL2RB)、CD123 (IL3RA)、CD128 (IL8R1)、CD132 (IL2RG)、CD135 (FLT3)、CD137 (TNFRSF9, 4-1BB)、CD142 (TF, TFA)、CD152 (CTLA4)、CD160、CD182 (IL8R2)、CD193 (CCR3)、CD194 (CCR4)、CD195 (CCR5)、CD207、CD221 (IGF1R)、CD222 (IGF2R)、CD223 (LAG3)、CD226 (DNAM1)、CD244、CD247、CD248、CD276 (B7-H3)、CD331 (FGFR1)、CD332 (FGFR2)、CD333 (FGFR3)、CD334 (FGFR4)；NCBI基因ID：909、911、912、913、914、919、920、923、925、926、930、931、933、940、941、942、945、951、952、953、958,960、961、962、965、972、973、974、1043、1232、1233、1234、1237、1436、1438、1493、1604、2152、2260、2261、2263、2322、3480、3482、3559、3560、3561、3563、3577、3579、3604、3902、4267、6955、6957、6964、6965、8832、10666、11126、

50489、51744、80381、100133941）；群集素（CLU；NCBI基因ID：1191）；凝血因子（例如F7、FXA；NCBI基因ID：2155、2159）；IV型膠原蛋白α鏈（例如COL4A1、COL4A2、COL4A3、COL4A4、COL4A5；NCBI基因ID：1282、1284、1285、1286、1287）；膠凝素亞家族成員10（COLEC10；NCBI基因ID：10584）；群落刺激因子（例如CSF1 (MCSF)、CSF2 (GMCSF)、CSF3 (GCSF)；NCBI基因ID：1435、1437、1440）；補體因子（例如C3、C5；NCBI基因ID：718、727）；COP9信號小體次單元5（COPS5；NCBI基因ID：10987）；C型凝集素域家族成員（例如CLEC4C (CD303)、CLEC9A (CD370)、CLEC12A (CD371)；CD371；NCBI基因ID：160364、170482、283420）；C-X-C模體趨化因子配體12（CXCL12；NCBI基因ID：6387）；C-X-C模體趨化因子受體（CXCR1 (IL8R1, CD128)、CXCR2 (IL8R2, CD182)、CXCR3 (CD182, CD183, IP-10R)、CXCR4 (CD184)；NCBI基因ID：2833、3577、3579、7852）；週期蛋白D1（CCND1、BCL1；NCBI基因ID：595）；週期蛋白依賴性激酶（例如CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK12；NCBI基因ID：983、1017、1018、1019、1020、1021、1022、1024、1025、8558、51755）；週期蛋白G1（CCNG1；NCBI基因ID：900）；細胞色素P450家族成員（例如CYP2D6、CYP3A4、CYP11A1、CYP11B2、CYP17A1、CYP19A1、CYP51A1；NCBI基因ID：1565、1576、1583、1585、1586、1588、1595）；細胞色素P450氧化還原酶（POR；NCBI基因ID：5447）；含細胞介素誘導性SH2蛋白（CISH；NCBI基因ID：1154）；細胞毒性T淋巴球相關蛋白4

（CTLA4、CD152；NCBI基因ID：1493）；DEAD-box解旋酶（例如DDX5、DDX6、DDX58；NCBI基因ID：1655、1656、23586）；δ樣典型Notch配體（例如DLL3、DLL4；NCBI基因ID：10683、54567）；diablo IAP結合粒線體蛋白（DIABLO、SMAC；NCBI基因ID：56616）；二醯基甘油激酶（例如DGKA、DGKZ；NCBI基因ID：1606、8525）；dickkopf WNT信號傳導路徑抑制劑（例如DKK1、DKK3；NCBI基因ID：22943、27122）；二氫葉酸還原酶（DHFR；NCBI基因ID：1719）；二氫嘧啶去氫酶（DPYD；NCBI基因ID：1806）；二肽基肽酶4（DPP4；NCBI基因ID：1803）；盤基蛋白域受體酪胺酸激酶（例如DDR1 (CD167)、DDR2；CD167；NCBI基因ID：780、4921）；DNA依賴性蛋白激酶（PRKDC；NCBI基因ID：5591）；DNA拓樸異構酶（例如TOP1、TOP2A、TOP2B、TOP3A、TOP3B；NCBI基因ID：7150、7153、7155、7156、8940）；多巴色素互變異構酶（DCT；NCBI基因ID：1638）；多巴胺受體D2（DRD2；NCBI基因ID：1318）；DOT1樣組蛋白離胺酸甲基轉移酶（DOT1L；NCBI基因ID：84444）；外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3（ENPP3、CD203c；NCBI基因ID：5169）；EMAP樣4（EML4；NCBI基因ID：27436）；內皮糖蛋白（ENG；NCBI基因ID：2022）；內質網胺肽酶（例如ERAP1、ERAP2；NCBI基因ID：51752、64167）；zeste 2多梳蛋白抑制複合體2次單元之增強子（EZH2；NCBI基因ID：2146）；蝶素(ephrin)受體（例如EPHA1、EPHA2EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA7、EPHB4；NCBI基因ID：1969、2041、2042、2043、2044、2045、2050）；蝶素（例如EFNA1、EFNA4、EFNB2；NCBI基因ID：1942、1945、1948）；表皮生長因子受體

（例如ERBB1 (HER1, EGFR)、ERBB1變體III (EGFRvIII)、ERBB2 (HER2, NEU, CD340)、ERBB3 (HER3)、ERBB4 (HER4)；NCBI基因ID：1956、2064、2065、2066）；上皮細胞黏附分子（EPCAM；NCBI基因ID：4072）；上皮促分裂原（EPGN；NCBI基因ID：255324）；真核轉譯延長因子（例如EEF1A2、EEF2；NCBI基因ID：1917、1938）；真核轉譯起始因子（例如EIF4A1、EIF5A；NCBI基因ID：1973、1984）；外輸蛋白-1（XPO1；NCBI基因ID：7514）；法尼醇X受體（NR1H4、FXR；NCBI基因ID：9971）；Fas配體（FASLG、FASL、CD95L、CD178、TNFSF6；NCBI基因ID：356）；脂肪酸醯胺水解酶（FAAH；NCBI基因ID：2166）；脂肪酸合成酶（FASN；FAS；NCBI基因ID：2194）；Ig受體之Fc片段（例如FCER1A、FCGRT、FCGR3A (CD16)；NCBI基因ID：2205、2214、2217）；Fc受體樣5（FCRL5、CD307；NCBI基因ID：83416）；纖維母細胞活化蛋白α（FAP；NCBI基因ID：2191）；纖維母細胞生長因子受體（例如FGFR1 (CD331)、FGFR2 (CD332)、FGFR3 (CD333)、FGFR4 (CD334)；NCBI基因ID：2260、2261、2263、2264）；纖維母細胞生長因子（例如FGF1 (FGFα)、FGF2 (FGFβ)、FGF4、FGF5；NCBI基因ID：2246、2247、2249、2250）；纖連蛋白1（FN1、MSF；NCBI基因ID：2335）；fms相關受體酪胺酸激酶（例如FLT1 (VEGFR1)、FLT3 (STK1, CD135)、FLT4 (VEGFR2)；NCBI基因ID：2321、2322、2324）；fms相關受體酪胺酸激酶3配體（FLT3LG；NCBI基因ID：2323）；黏著斑激酶2（PTK2、FAK1；NCBI基因ID：5747）；葉酸水解酶1（FOLH1、PSMA；NCBI基因ID：2346）；葉酸受體1（FOLR1；NCBI基因

ID：2348）；叉頭框蛋白M1（FOXM1；NCBI基因ID：2305）；FURIN（FURIN、PACE；NCBI基因ID：5045）；FYN酪胺酸激酶（FYN、SYN；NCBI基因ID：2534）；半乳糖凝集素（例如LGALS3、LGALS8 (PCTA1)、LGALS9；NCBI基因ID：3958、3964、3965）；糖皮質素受體（NR3C1、GR；NCBI基因ID：2908）；葡萄醣醛酸酶β（GUSB；NCBI基因ID：2990）；麩胺酸代謝型受體1（GRM1；NCBI基因ID：2911）；麩醯胺酸酶（GLS；NCBI基因ID：2744）；麩胱甘肽S-轉移酶Pi（GSTP1；NCBI基因ID：2950）；肝醣合成酶激酶3β（GSK3B；NCBI基因ID：2932）；磷脂肌醇聚糖3（GPC3；NCBI基因ID：2719）；促性腺激素釋放激素1（GNRH1；NCBI基因ID：2796）；促性腺激素釋放激素受體（GNRHR；NCBI基因ID：2798）；GPNMB醣蛋白nmb（GPNMB、骨活素(osteoactivin)；NCBI基因ID：10457）；生長分化因子2（GDF2、BMP9；NCBI基因ID：2658）；生長因子受體結合蛋白2（GRB2、ASH；NCBI基因ID：2885）；鳥苷酸環化酶2C（GUCY2C、STAR、MECIL、MUCIL，NCBI基因ID：2984）；H19母系印記表現轉錄物（H19；NCBI基因ID：283120）；HCK原致癌基因（Src家族酪胺酸激酶）（HCK；NCBI基因ID：3055）；熱休克蛋白（例如HSPA5 (HSP70, BIP, GRP78)、HSPB1 (HSP27)、HSP90B1 (GP96)；NCBI基因ID：3309、3315、7184）；血紅素加氧酶（例如HMOX1 (HO1)、HMOX2 (HO1)；NCBI基因ID：3162、3163）；乙醯肝素酶(heparanase)（HPSE；NCBI基因ID：10855）；A型肝炎病毒細胞性受體2（HAVCR2、TIM3、CD366；NCBI基因ID：84868）；肝細胞生長因子（HGF；NCBI基因ID：3082）；HERV-H LTR

關聯2（HHLA2、B7-H7；NCBI基因ID：11148）；組織胺受體H2（HRH2；NCBI基因ID：3274）；組蛋白去乙醯酶（例如HDAC1、HDAC7、HDAC9；NCBI基因ID：3065、9734、51564）；HRas原致癌基因（GTP酶）（HRAS；NCBI基因ID：3265）；缺氧誘導因子（例如HIF1A、HIF2A (EPAS1)；NCBI基因ID：2034、3091）；I-κ-B激酶（IKKβ；NCBI基因ID：3551、3553）；IKAROS家族鋅指（IKZF1 (LYF1)、IKZF3；NCBI基因ID：10320、22806）；免疫球蛋白超家族成員11（IGSF11；NCBI基因ID：152404）；吲哚胺2,3-二加氧酶（例如IDO1、IDO2；NCBI基因ID：3620、169355）；可誘導T細胞共刺激劑（ICOS、CD278；NCBI基因ID：29851）；可誘導T細胞共刺激劑配體（ICOSLG、B7-H2；NCBI基因ID：23308）；類胰島素生長因子受體（例如IGF1R、IGF2R；NCBI基因ID：3480、3482）；類胰島素生長因子（例如IGF1、IGF2；NCBI基因ID：3479、3481）；胰島素受體（INSR、CD220；NCBI基因ID：3643）；整合素次單元（例如ITGA5 (CD49e)、ITGAV (CD51)、ITGB1 (CD29)、ITGB2 (CD18, LFA1, MAC1)、ITGB7；NCBI基因ID：3678、3685、3688、3695、3698）；細胞間黏附分子1（ICAM1、CD54；NCBI基因ID：3383）；介白素1受體相關激酶4（IRAK4；NCBI基因ID：51135）；介白素受體（例如IL2RA (TCGFR, CD25)、IL2RB (CD122)、IL2RG (CD132)、IL3RA、IL6R、IL13RA2 (CD213A2)、IL22RA1；NCBI基因ID：3598、3559、3560、3561、3563、3570、58985）；介白素（例如IL1A、IL1B、IL2、IL3、IL6 (HGF)、IL7、IL8 (CXCL8)、IL10 (TGIF)、IL12A、IL12B、IL15、IL17A (CTLA8)、IL18、IL23A、IL24、IL-29 (IFNL1)；NCBI基

因ID：3552、3553、3558、3562、3565、3569、3574、3586、3592、3593、3600、3605、3606、11009、51561、282618）；異檸檬酸去氫酶(NADP(+)1)（例如IDH1、IDH2；NCBI基因ID：3417、3418）；Janus激酶（例如JAK1、JAK2、JAK3；NCBI基因ID：3716、3717、3718）；血管舒緩素相關肽酶3（KLK3；NCBI基因ID：354）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、Ig域、及長細胞質尾（例如KIR2DL1 (CD158A)、KIR2DL2 (CD158B1)、KIR2DL3 (CD158B)、KIR2DL4 (CD158D)、KIR2DL5A (CD158F)、KIR2DL5B、KIR3DL1 (CD158E1)、KIR3DL2 (CD158K)、KIR3DP1 (CD158c)、KIR2DS2 (CD158J)；NCBI基因ID：3802、3803、3804、3805、3811、3812、57292、553128、548594、100132285）；殺手細胞凝集素樣受體（例如KLRC1 (CD159A)、KLRC2 (CD159c)、KLRC3、KLRRC4、KLRD1 (CD94)、KLRG1、KLRK1 (NKG2D、CD314；NCBI基因ID：3821、3822、3823、3824、8302、10219、22914）；激酶插入域受體（KDR、CD309、VEGFR2；NCBI基因ID：3791）；驅動蛋白家族成員11（KIF11；NCBI基因ID：3832）；KiSS-1轉移抑制劑（KISS1；NCBI基因ID：3814）；KIT原致癌基因（受體酪胺酸激酶）（KIT、C-KIT、CD117；NCBI基因ID：3815）；KRAS原致癌基因（GTP酶）（KRAS；NCBI基因ID：3845）；乳運鐵蛋白（LTF；NCBI基因ID：4057）；LCK原致癌基因（Src家族酪胺酸激酶）（LCK；NCBI基因ID：3932）；LDL受體相關蛋白1（LRP1、CD91、IGFBP3R；NCBI基因ID：4035）；含富白胺酸重複序列15（LRRC15；NCBI基因ID：131578）；白血球免疫球蛋白樣受體（例如LILRB1 (ILT2, CD85J)、LILRB2 (ILT4,

CD85D)；NCBI基因ID：10288、10859）；白三烯A4水解酶（LTA4H；NCBI基因ID：4048）；用於活化T細胞之連接子（LAT；NCBI基因ID：27040）；黃體成長激素/絨毛膜促性腺激素受體（LHCGR；NCBI基因ID：3973）；含LY6/PLAUR域3（LYPD3；NCBI基因ID：27076）；淋巴球活化3（LAG3；CD223；NCBI基因ID：3902）；淋巴球抗原（例如LY9 (CD229)、LY75 (CD205)；NCBI基因ID：4063、17076）；LYN原致癌基因（Src家族酪胺酸激酶）（LYN；NCBI基因ID：4067）；淋巴球胞質液蛋白2（LCP2；NCBI基因ID：3937）；離胺酸去甲基酶1A（KDM1A；NCBI基因ID：23028）；溶血磷脂酸受體1（LPAR1、EDG2、LPA1、GPR26；NCBI基因ID：1902）；離胺醯基氧化酶（LOX；NCBI基因ID：4015）；離胺醯基氧化酶樣2（LOXL2；NCBI基因ID：4017）；巨噬細胞移動抑制因子（MIF、GIF；NCBI基因ID：4282）；巨噬細胞刺激1受體（MST1R、CD136；NCBI基因ID：4486）；MAGE家族成員（例如MAGEA1、MAGEA2、MAGEA2B、MAGEA3、MAGEA4、MAGEA5、MAGEA6、MAGEA10、MAGEA11、MAGEC1、MAGEC2,MAGED1、MAGED2；NCBI基因ID：4100、4101、4102、4103、4104、4105、4109、4110、9500、9947、10916、51438、266740）；主要組織相容性複合體（例如HLA-A、HLA-E、HLA-F、HLA-G；NCBI基因ID：3105、3133、3134、3135）；穹窿體主蛋白（MVP、VAULT1；NCBI基因ID：9961）；MALT1副凋亡蛋白酶(paracaspase)（MALT1；NCBI基因ID：10892）；MAPK活化蛋白激酶2（MAPKAPK2；NCBI基因ID：9261）；MAPK交互作用絲胺酸/蘇胺酸激酶（例如MKNK1、MKNK2；NCBI基因ID：

2872、8569）；基質金屬肽酶（例如MMP1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP10、MMP11、MMP12、MMP13、MMP14、MMP15、MMP16、MMP17、MMP19、MMP20、MMP21,MMP24、MMP25、MMP26、MMP27、MMP28；NCBI基因ID：4312、4313、4314、4316、4317、4318、4319、4320、4321、4322、4323、4324、4325、4326、4327、9313、10893、56547、64066、64386、79148、118856）；MCL1細胞凋亡調節劑（BCL2家族成員）（MCL1；NCBI基因ID：4170）；MDM2原致癌基因（MDM2；NCBI基因ID：4193）；p53之MDM4調節劑（MDM4；BMFS6；NCBI基因ID：4194）；雷帕黴素激酶之機械目標（MTOR、FRAP1；NCBI基因ID：2475）；melan-A（MLANA；NCBI基因ID：2315）；黑皮質素受體（MC1R、MC2R；NCBI基因ID：4157、4148）；MER原致癌基因（酪胺酸激酶）（MERTK；NCBI基因ID：10461）；間皮素（MSLN；NCBI基因ID：10232）；MET原致癌基因（受體酪胺酸激酶）（MET、c-Met、HGFR；NCBI基因ID：4233）；甲硫胺醯基胺肽酶2（METAP2、MAP2；NCBI基因ID：10988）；MHC第I型多肽相關序列（例如MICA、MICB；NCBI基因ID：4277、100507436）；促分裂原活化蛋白激酶（例如MAPK1 (ERK2)、MAPK3 (ERK1)、MAPK8 (JNK1)、MAPK9 (JNK2)、MAPK10 (JNK3)、MAPK11 (p38β)、MAPK12；NCBI基因ID：5594、5595、5599、5600、5601、5602、819251）；促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶（例如MAP3K5 (ASK1)、MAP3K8 (TPL2, AURA2)；NCBI基因ID：4217、1326）；促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1（MAP4K1，HPK1；NCBI基因ID：11184）；促分裂原活化蛋白激酶

激酶（例如MAP2K1 (MEK1)、MAP2K2 (MEK2)、MAP2K7 (MEK7)；NCBI基因ID：5604、5605、5609）；MPL原致癌基因（血小板生成素受體）（MPL；NCBI基因ID：4352）；黏蛋白（例如MUC1（包括其剪接變體（例如，包括MUC1/A、C、D、X、Y、Z、及REP））、MUC5AC、MUC16 (CA125)；NCBI基因ID：4582、4586、94025）；MYC原致癌基因（bHLH轉錄因子）（MYC；NCBI基因ID：4609）；肌肉生長抑制素（MSTN、GDF8；NCBI基因ID：2660）；富肉豆蔻醯基化丙胺酸蛋白激酶C受質（MARCKS；NCBI基因ID：4082）；利鈉肽受體3（NPR3；NCBI基因ID：4883）；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1（NCR3LG1、B7-H6；NCBI基因ID：374383）；神經細胞生長抑制因子(necdin)（MAGE家族成員）（NDN；NCBI基因ID：4692）；連接蛋白(nectin)細胞黏附分子（例如NECTIN2 (CD112, PVRL2)、NECTIN4 (PVRL4)；NCBI基因ID：5819、81607）；神經細胞黏附分子1（NCAM1、CD56；NCBI基因ID：4684）；神經纖毛蛋白(neuropilin)（例如NRP1 (CD304, VEGF165R)、NRP2 (VEGF165R2)；NCBI基因ID：8828、8829）；神經營養受體酪胺酸激酶（例如NTRK1 (TRKA)、NTRK2 (TRKB)、NTRK3 (TRKC)；NCBI基因ID：4914、4915、4916）；NFKB活化蛋白（NKAP；NCBI基因ID：79576）；NIMA相關激酶9（NEK9；NCBI基因ID：91754）；含NLR家族膿素域3（NLRP3、NALP3；NCBI基因ID：114548）；notch受體（例如NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4；NCBI基因ID：4851、4853、4854、4855）；NRAS原致癌基因（GTP酶）（NRAS；NCBI基因ID：4893）；核因子κB（NFKB1、NFKB2；NCBI基因ID：4790、4791）；核因

子，類紅血球2樣2（NFE2L2；NRF2；NCBI基因ID：4780）；核受體亞家族4A組成員1（NR4A1；NCBI基因ID：3164）；核仁素（NCL；NCBI基因ID：4691）；核仁磷酸蛋白1（NPM1；NCBI基因ID：4869）；含核苷酸結合寡聚域2（NOD2；NCBI基因ID：64127）；nudix水解酶1（NUDT1；NCBI基因ID：4521）；O-6-甲基鳥嘌呤-DNA甲基轉移酶（MGMT；NCBI基因ID：4255）；類鴉片受體δ1（OPRD1；NCBI基因ID：4985）；鳥胺酸去羧酶1（ODC1；NCBI基因ID：4953）；側氧戊二酸去氫酶（OGDH；NCBI基因ID：4967）；副甲狀腺素（PTH；NCBI基因ID：5741）；PD-L1（CD274；NCBI基因ID：29126）；骨膜素(periostin)（POSTN；NCBI基因ID：10631）；過氧化體增殖活化受體（例如PPARA (PPARα)、PPARD (PPARδ)、PPARG (PPARγ)；NCBI基因ID：5465、5467、5468）；磷酸酶及張力蛋白同源物（PTEN；NCBI基因ID：5728）；磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶（PIK3CA (PI3Kα)、PIK3CB (PI3Kβ)、PIK3CD (PI3Kδ)、PIK3CG (PI3Kγ)；NCBI基因ID：5290、5291、5293、5294）；磷脂酶（例如PLA2G1B、PLA2G2A、PLA2G2D、PLA2G3、PLA2G4A、PLA2G5、PLA2G7、PLA2G10、PLA2G12A、PLA2G12B、PLA2G15；NCBI基因ID：5319、5320、5321、5322、7941、8399、50487、23659、26279、81579、84647）；Pim原致癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶（例如PIM1、PIM2、PIM3；NCBI基因ID：5292、11040、415116）；胎盤生長因子（PGF；NCBI基因ID：5228）；纖維蛋白溶酶原活化物，尿激酶（PLAU、u-PA、ATF；NCBI基因ID：5328）；血小板衍生生長因子受體（例如PDGFRA (CD140A, PDGFR2)、FDGFRB (CD140B,

PDGFR1)；NCBI基因ID：5156、5159）；叢蛋白B1（PLXNB1；NCBI基因ID：5364）；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子（PVR、CD155；NCBI基因ID：5817）；polo樣激酶1（PLK1；NCBI基因ID：5347）；聚(ADP-核糖)聚合酶（例如PARP1、PARP2、PARP3；NCBI基因ID：142、10038、10039）；多梳蛋白EED（EED；NCBI基因ID：8726）；豪豬O-醯基轉移酶（PORCN；NCBI基因ID：64840）；PRAME核受體轉錄調節器（PRAME；NCBI基因ID：23532）；前黑色素小體（PMEL；NCBI基因ID：6490）；黃體素受體（PGR；NCBI基因ID：5241）；程式性細胞死亡1（PDCD1、PD-1、CD279；NCBI基因ID：5133）；程式性細胞死亡1配體2（PDCD1LG2、CD273、PD-L2；NCBI基因ID：80380）；prominin 1（PROM1、CD133；NCBI基因ID：8842）；前骨髓細胞白血病（PML；NCBI基因ID：5371）；鞘脂激活蛋白原（PSAP；NCBI基因ID：5660）；前列腺素E受體4（PTGER4；NCBI基因ID：5734）；前列腺素E合成酶（PTGES、PGES；NCBI基因ID：9536）；前列腺素-內過氧化物合成酶（PTGS1 (COX1)、PTGS2 (COX2)；NCBI基因ID：5742、5743）；蛋白酶體20S次單元β 9（PSMB9；NCBI基因ID：5698）；蛋白質精胺酸甲基轉移酶（例如PRMT1、PRMT5；NCBI基因ID：3276、10419）；蛋白激酶N3（PKN3；NCBI基因ID：29941）；蛋白質磷酸酶2A（PPP2CA；NCBI基因ID：5515）；蛋白酪胺酸激酶7（PTK7；NCBI基因ID：5754）；蛋白質酪胺酸磷酸酶受體（PTPRB (PTPB)、PTPRC (CD45R)；NCBI基因ID：5787、5788）；胸腺素α原(Prothymosin α)（PTMA；NCBI基因ID：5757）；嘌呤核苷磷酸化酶（PNP；NCBI基因ID：4860）；嘌

吟受體P2X 7（P2RX7；NCBI基因ID：5027）；含PVR相關免疫球蛋白域（PVRIG、CD112R；NCBI基因ID：79037）；Raf-1原致癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶（RAF1、c-Raf；NCBI基因ID：5894）；RAR相關孤兒受體γ（RORC；NCBI基因ID：6097）；Ras同源物家族成員C（RHOC；NCBI基因ID：389）；Ras同源物，mTORC1結合（RHEB；NCBI基因ID：6009）；RB轉錄輔阻抑子1（RB1；NCBI基因ID：5925）；受體交互作用絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶1（RIPK1；NCBI基因ID：8737）；ret原致癌基因（RET；NCBI基因ID：5979）；視黃酸早期轉錄物（例如RAET1E、RAET1G、RAET1L；NCBI基因ID：135250、154064、353091）；視黃酸受體α（例如RARA、RARG；NCBI基因ID：5914、5916）；維他命A酸X接受器（例如RXRA、RXRB、RXRG；NCBI基因ID：6256、6257、6258）；含Rho相關捲曲螺旋蛋白激酶（例如ROCK1、ROCK2；NCBI基因ID：6093、9475）；核糖體蛋白S6激酶B1（RPS6KB1、S6K-β1；NCBI基因ID：6198）；環指蛋白128（RNF128、GRAIL；NCBI基因ID：79589）；ROS原致癌基因1（受體酪胺酸激酶）（ROS1；NCBI基因ID：6098）；圓環指引受體4（ROBO4；NCBI基因ID：54538）；RUNX家族轉錄因子3（RUNX3；NCBI基因ID：864）；S100鈣結合蛋白A9（S100A9；NCBI基因ID：6280）；分泌之捲曲相關蛋白2（SFRP2；NCBI基因ID：6423）；分泌之磷蛋白1（SPP1；NCBI基因ID：6696）；分泌球蛋白家族1A成員1（SCGB1A1；NCBI基因ID：7356）；選擇素（例如SELE、SELL (CD62L)、SELP (CD62)；NCBI基因ID：6401、6402、6403）；信號素(semaphorin) 4D（SEMA4D；CD100; NCBI基因ID：10507）；唾液酸結

合Ig樣凝集素（SIGLEC7 (CD328)、SIGLEC9 (CD329)、SIGLEC10；NCBI基因ID：27036、27180、89790）；信號調節蛋白α（SIRPA、CD172A；NCBI基因ID：140885）；信號轉導及轉錄活化子（例如STAT1、STAT3、STAT5A、STAT5B；NCBI基因ID：6772、6774、6776、6777）；長壽蛋白-3（SIRT3；NCBI基因ID：23410）；信號傳導淋巴球性活化分子(SLAM)家族成員（例如SLAMF1 (CD150)、SLAMF6 (CD352)、SLAMF7 (CD319)、SLAMF8 (CD353)、SLAMF9；NCBI基因ID：56833、57823、89886、114836）；SLIT及NTRK家族成員6（SLITRK6；NCBI基因ID：84189）；平滑化捲曲類型受體（SMO；NCBI基因ID：6608）；可溶性環氧化物水解酶2（EPHX2；NCBI基因ID：2053）；溶質載體家族成員（例如SLC3A2 (CD98)、SLC5A5、SLC6A2、SLC10A3、SLC34A2、SLC39A6、SLC43A2 (LAT4)、SLC44A4；NCBI基因ID：6520、6528、6530、8273、10568、25800、80736、124935）；體抑素受體（例如SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5；NCBI基因ID：6751、6752、6753、6754、6755）；聲波刺蝟蛋白信號傳導分子（SHH；NCBI基因ID：6469）；Sp1轉錄因子（SP1；NCBI基因ID：6667）；神經鞘胺醇激酶（例如SPHK1、SPHK2；NCBI基因ID：8877、56848）；神經鞘胺醇-1-磷酸鹽受體1（S1PR1、CD363；NCBI基因ID：1901）；脾臟相關酪胺酸激酶（SYK；NCBI基因ID：6850）；剪接因子3B因子1（SF3B1；NCBI基因ID：23451）；SRC原致癌基因（非受體酪胺酸激酶）（SRC；NCBI基因ID：6714）；穩定素(Stabilin) 1（STAB1、CLEVER-1；NCBI基因ID：23166）；STEAP家族成員1（STEAP1；NCBI基因ID：26872）；類固醇硫酸酯酶

（STS；NCBI基因ID：412）；干擾素反應cGAMP互作蛋白刺激因子1（STING1；NCBI基因ID：340061）；超氧化物歧化酶1（SOD1、ALS1；NCBI基因ID：6647）；細胞介素信號傳導抑制劑（SOCS1 (CISH1)、SOCS3 (CISH3)；NCBI基因ID：8651、9021）；突觸蛋白3（SYN3；NCBI基因ID：8224）；黏結蛋白聚糖1（SDC1、CD138，黏結蛋白聚糖；NCBI基因ID：6382）；突觸核蛋白α（SNCA、PARK1；NCBI基因ID：6622）；含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域4（TIMD4、SMUCKLER；NCBI基因ID：91937）；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體（TIGIT；NCBI基因ID：201633）；腸速縮(tachykinin)受體（例如TACR1、TACR3；NCBI基因ID：6869、6870）；TANK結合激酶1（TBK1；NCBI基因ID：29110）；端錨聚合酶（TNKS；NCBI基因ID：8658）；TATA盒結合蛋白相關因子，RNA聚合酶I次單元B（TAF1B；NCBI基因ID：9014）；T盒轉錄因子T（TBXT；NCBI基因ID：6862）；TCDD誘導性聚(ADP-核糖)聚合酶（TIPARP、PAPR7；NCBI基因ID：25976）；tec蛋白酪胺酸激酶（TEC；NCBI基因ID：7006）；TEK受體酪胺酸激酶（TEK、CD202B、TIE2；NCBI基因ID：7010）；端粒酶反轉錄酶（TERT；NCBI基因ID：7015）；生腱蛋白C（TNC；NCBI基因ID：3371）；三個主要修復核酸外切酶（例如TREX1、TREX2；NCBI基因ID：11277、11219）；凝血酶調節素（THBD、CD141；NCBI基因ID：7056）；胸腺嘧啶激酶（例如TK1、TK2；NCBI基因ID：7083、7084）；胸腺嘧啶磷酸酶（TYMP；NCBI基因ID：1890）；胸苷酸合成酶（TYMS；NCBI基因ID：7298）；甲狀腺素受體（THRA、THRB；NCBI基因ID：7606、7608）；促甲

狀腺素受體（TSHR；NCBI基因ID：7253）；TNF超家族成員（例如TNFSF4 (OX40L, CD252)、TNFSF5 (CD40L)、TNFSF7 (CD70)、TNFSF8 (CD153, CD30L)、TNFSF9 (4-1BB-L, CD137L)、TNFSF10 (TRAIL, CD253, APO2L)、TNFSF11 (CD254, RANKL2, TRANCE)、TNFSF13 (APRIL, CD256, TRAIL2)、TNFSF13b (BAFF, BLYS, CD257)、TNFSF14 (CD258, LIGHT)、TNFSF18 (GITRL)；NCBI基因ID：944、959、970、7292、8600、8740、8741、8743、8744、8995）；類鐸受體（例如TLR1 (CD281)、TLR2 (CD282)、TLR3 (CD283)、TLR4 (CD284)、TLR5、TLR6 (CD286)、TLR7、TLR8 (CD288)、TLR9 (CD289)、TLR10 (CD290)；NCBI基因ID：7096、7097、7098、7099、10333、51284、51311、54106、81793）；轉鐵蛋白（TF；NCBI基因ID：7018）；轉鐵蛋白受體（TFRC、CD71；NCBI基因ID：7037）；轉形生長因子（例如TGFA、TGFB1；NCBI基因ID：7039、7040）；轉形生長因子受體（例如TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3；NCBI基因ID：7046、7048、7049）；轉形蛋白E7（E7；NCBI基因ID：1489079）；轉麩醯胺酸酶5（TGM5；NCBI基因ID：9333）；暫時受體電位陽離子通道亞家族V成員1（TRPV1、VR1；NCBI基因ID：7442）；含跨膜及免疫球蛋白域2（TMIGD2、CD28H、IGPR1；NCBI基因ID：126259）；骨髓細胞表現之觸發受體（例如TREM1 (CD354)、TREM2；NCBI基因ID：54209、54210）；營養蛋白（TRO、MAGED3；NCBI基因ID：7216）；滋養層醣蛋白（TPBG；NCBI基因ID：7162）；色胺酸2,3-二加氧酶（TDO2；NCBI基因ID：6999）；色胺酸羥化酶（例如TPH1、TPH2；NCBI基因ID：7166、121278）；腫瘤相關鈣信號轉導子

2（TACSTD2、TROP2、EGP1；NCBI基因ID：4070）；腫瘤壞死因子（TNF；NCBI基因ID：7124）；腫瘤壞死因子(TNF)受體超家族成員（例如TNFRSF1A (CD120a)、TNFRSF1B (CD120b)、TNFRSF4 (OX40)、TNFRSF5 (CD40)、TNFRSF6（CD95、FAS受體）、TNFRSF7 (CD27)、TNFRSF8 (CD30)、TNFRSF9 (CD137, 4-1BB)、TNFRSF10A (CD261)、TNFRSF10B (TRAIL, DR5, CD262)、TNFRSF10C、TNFRSF10D、TNFRSF11A、TNFRSF11B (OPG)、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TNFR13C (, CD268, BAFFR)、TNFRSF14 (CD270, LIGHTR)、TNFRSF16、TNFRSF17 (CD269, BCMA)、TNFRSF18 (GITR, CD357)、TNFRSF19、TNFRSF21、TNFRSF25；NCBI基因ID：355、608、939、943、958、3604、4804、4982、7132、7133、7293、8718、8764、8784、8792、8793、8794、8795、8797、23495、27242、51330、55504）；腫瘤蛋白p53（TP53；NCBI基因ID：7157）；腫瘤抑制因子2，粒線體鈣調節劑（TUSC2；NCBI基因ID：11334）；TYRO3蛋白酪胺酸激酶（TYRO3；BYK；NCBI基因ID：7301）；酪胺酸酶（TYR；NCBI基因ID：7299）；酪胺酸羥化酶（TH；NCBI基因ID：7054）；具免疫球蛋白樣及EGF樣域酪胺酸激酶1（TIE1、TIE1；NCBI基因ID：7075）；酪胺酸蛋白磷酸酶非受體11型（PTPN11、SHP2；NCBI基因ID：5781）；泛素接合酶E2 I（UBE2I、UBC9；NCBI基因ID：7329）；泛素C端水解酶L5（UCHL5；NCBI基因ID：51377）；泛素特異性肽酶7（USP7；NCBI基因ID：7874）；泛素樣改質劑活化酶1（UBA1；NCBI基因ID：7317）；UL16結合蛋白質（例如ULBP1、ULBP2、ULBP3；NCBI基因ID：79465、80328、80328）；含纈酪胺

酸蛋白（VCP、CDC48；NCBI基因ID：7415）；血管細胞黏附分子1（VCAM1、CD106；NCBI基因ID：7412）；血管內皮生長因子A（例如VEGFA、VEGFB；NCBI基因ID：7422、7423）；波形蛋白（VIM；NCBI基因ID：7431）；維生素D受體（VDR；NCBI基因ID：7421）；含V-set域T細胞活化抑制子1（TCN1、B7-H4；NCBI基因ID：79679）；V-set免疫調節受體（VSIR、VISTA、B7-H5；NCBI基因ID：64115）；WEE1 G2檢查點激酶（WEE1；NCBI基因ID：7465）；WRN RecQ樣解旋酶（WRN；RECQ3; NCBI基因ID：7486）；WT1轉錄因子（WT1；NCBI基因ID：7490）；含WW域轉錄調節蛋白1（WWTR1；TAZ；NCBI基因ID：25937）；X-C模體趨化因子配體1（XCL1、ATAC；NCBI基因ID：6375）；X-C模體趨化因子受體1（XCR1、GPR5、CCXCR1；NCBI基因ID：2829）；Yes1相關轉錄調節劑（YAP1；NCBI基因ID：10413）；ζ鏈相關蛋白激酶70（ZAP70；NCBI基因ID：7535）。

【0114】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括例如靶向下列之藥劑：胞外5'-核苷酸酶（NT5E或CD73；NCBI基因ID：4907）；腺苷A_{2A}受體（ADORA2A；NCBI基因ID：135）；腺苷A_{2B}受體（ADORA2B；NCBI基因ID：136）；C-C模體趨化因子受體8（CCR8、CDw198；NCBI基因ID：1237）；含細胞介素誘導性SH2蛋白（CISH；NCBI基因ID：1154）；二醯基甘油激酶α（DGKA、DAGK、DAGK1、或DGK-α；NCBI基因ID：1606）；fms樣酪胺酸激酶3（FLT3、CD135；NCBI基因ID：2322）；整合素相關蛋白（IAP、CD47；NCBI基因ID：961）；介白素2（IL2；NCBI基因ID：

3558）；介白素2受體（IL2RA、IL2RB、IL2RG；NCBI基因ID：3559、3560、3561）；Kirsten大鼠肉瘤病毒（KRAS；NCBI基因ID：3845；包括突變，諸如KRAS G12C或G12D）；促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1 (MAP4K1)（亦稱為造血祖細胞激酶1 (HPK1)，NCBI基因ID：11184）；骨髓細胞白血病序列1細胞凋亡調節劑（MCL1；NCBI基因ID：4170）；磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元δ（PIK3CD；NCBI基因ID：5293）；程式性死亡配體1（PD-L1、CD274；NCBI基因ID：29126）；程式性細胞死亡蛋白1（PD-1、CD279；NCBI基因ID：5133）；原致癌基因c-KIT（KIT、CD117；NCBI基因ID：3815）；信號調節蛋白α（SIRPA、CD172A；NCBI基因ID：140885）；TCDD誘導性聚(ADP-核糖)聚合酶（TIPARP、PARP7；NCBI基因ID：25976）；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體（TIGIT；NCBI基因ID：201633）；骨髓細胞表現之觸發受體1（TREM1；NCBI基因ID：54210）；骨髓細胞表現之觸發受體2（TREM2；NCBI基因ID：54209）；腫瘤相關鈣信號轉導子2（TACSTD2、TROP2、EGP1；NCBI基因ID：4070）；腫瘤壞死因子受體超家族成員4（TNFRSF4、CD134、OX40；NCBI基因ID：7293）；腫瘤壞死因子受體超家族成員9（TNFRSF9、4-1BB、CD137；NCBI基因ID：3604）；腫瘤壞死因子受體超家族成員18（TNFRSF18、CD357、GITR；NCBI基因ID：8784）；WRN RecQ樣解旋酶（WRN；NCBI基因ID：7486）；鋅指蛋白Helios（IKZF2；NCBI基因ID：22807）。

說明性作用機制

免疫檢查點調節劑

【0115】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑及/或與一或多種刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種刺激劑、活化劑、或促效劑一起投予。抑制性免疫檢查點之阻斷或抑制可正向調控T細胞或NK細胞活化並防止腫瘤微環境內之細胞免疫逃脫。活化或刺激刺激性免疫檢查點可放大免疫檢查點抑制劑在癌症治療劑中之效應。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調控T細胞反應（例如綜述於Xu, *et al*., *J Exp Clin Cancer Res*.(2018) 37:110）。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節NK細胞反應（例如綜述於Davis, *et al*., *Semin Immunol*.(2017) 31:64–75及Chiossone, *et al*., *Nat Rev Immunol*.(2018) 18(11):671-688）。調節T細胞(Treg)之抑制或Treg除盡可減輕其對抗腫瘤免疫反應之抑制且具有抗癌效應（例如綜述於Plitas and Rudensky, *Annu. Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77；Tanaka and Sakaguchi, *Eur.J. Immunol.*(2019) 49:1140-1146）。

【0116】 免疫檢查點蛋白或受體之實例包括CD27（NCBI基因ID：939）、CD70（NCBI基因ID：970）；CD40（NCBI基因ID：958）、CD40LG（NCBI基因ID：959）；CD47（NCBI基因ID：961）、SIRPA（NCBI基因ID：140885）；CD48（SLAMF2；NCBI基因ID：962）、含跨膜及免疫球蛋白域2（TMIGD2、CD28H；NCBI基因ID：126259）、CD84（LY9B、SLAMF5；NCBI基因ID：8832）、CD96（NCBI基因ID：10225）、CD160（NCBI基因ID：11126）、MS4A1（CD20；NCBI基因ID：931）、CD244（SLAMF4；NCBI基因ID：51744）；CD276（B7H3；NCBI基因ID：80381）；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體

（VSIR、B7H5、VISTA；NCBI基因ID：64115）；免疫球蛋白超家族成員11（IGSF11、VSIG3；NCBI基因ID：152404）；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1（NCR3LG1、B7H6；NCBI基因ID：374383）；HERV-H LTR關聯2（HHLA2、B7H7；NCBI基因ID：11148）；可誘導T細胞共刺激劑（ICOS、CD278；NCBI基因ID：29851）；可誘導T細胞共刺激劑配體（ICOSLG、B7H2；NCBI基因ID：23308）；TNF受體超家族成員4（TNFRSF4、OX40；NCBI基因ID：7293）；TNF超家族成員4（TNFSF4、OX40L；NCBI基因ID：7292）；TNFRSF8（CD30；NCBI基因ID：943）、TNFSF8（CD30L；NCBI基因ID：944）；TNFRSF10A（CD261、DR4、TRAILR1；NCBI基因ID：8797）、TNFRSF9（CD137；NCBI基因ID：3604）、TNFSF9（CD137L；NCBI基因ID：8744）；TNFRSF10B（CD262、DR5、TRAILR2；NCBI基因ID：8795）、TNFRSF10（TRAIL；NCBI基因ID：8743）；TNFRSF14（HVEM、CD270；NCBI基因ID：8764）、TNFSF14（HVEML；NCBI基因ID：8740）；CD272（B及T淋巴球相關(BTLA)；NCBI基因ID：151888）；TNFRSF17（BCMA、CD269；NCBI基因ID：608）、TNFSF13B（BAFF；NCBI基因ID：10673）；TNFRSF18（GITR；NCBI基因ID：8784）、TNFSF18（GITRL；NCBI基因ID：8995）；MHC第I型多肽相關序列A（MICA；NCBI基因ID：100507436）；MHC第I型多肽相關序列B（MICB；NCBI基因ID：4277）；CD274（CD274、PDL1、PD-L1；NCBI基因ID：29126）；程式性細胞死亡1（PDCD1、PD1、PD-1；NCBI基因ID：5133）；細胞毒性T淋巴球相關蛋白4（CTLA4、CD152；NCBI基因ID：1493）；CD80

（B7-1；NCBI基因ID：941）、CD28（NCBI基因ID：940）；連接蛋白細胞黏附分子2（NECTIN2、CD112；NCBI基因ID：5819）；CD226（DNAM-1；NCBI基因ID：10666）；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子（PVR、CD155；NCBI基因ID：5817）；含PVR相關免疫球蛋白域（PVRIG、CD112R；NCBI基因ID：79037）；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體（TIGIT；NCBI基因ID：201633）；含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域4 (TIMD4; TIM4; NCBI基因ID：91937）；A型肝炎病毒細胞性受體2（HAVCR2、TIMD3、TIM3；NCBI基因ID：84868）；半乳糖凝集素9（LGALS9；NCBI基因ID：3965）；淋巴球活化3（LAG3、CD223；NCBI基因ID：3902）；信號傳導淋巴球性活化分子家族成員1（SLAMF1、SLAM、CD150；NCBI基因ID：6504）；淋巴球抗原9（LY9、CD229、SLAMF3；NCBI基因ID：4063）；SLAM家族成員6（SLAMF6、CD352；NCBI基因ID：114836）；SLAM家族成員7（SLAMF7、CD319；NCBI基因ID：57823）；UL16結合蛋白1（ULBP1；NCBI基因ID：80329）；UL16結合蛋白2（ULBP2；NCBI基因ID：80328）；UL16結合蛋白3（ULBP3；NCBI基因ID：79465）；視黃酸早期轉錄物1E (RAET1E; ULBP4; NCBI基因ID：135250）；視黃酸早期轉錄物1G (RAET1G; ULBP5; NCBI基因ID：353091）；視黃酸早期轉錄物1L (RAET1L; ULBP6; NCBI基因ID：154064）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1（KIR、CD158E1；NCBI基因ID：3811，例如立魯單抗(lirilumab) (IPH-2102, IPH-4102)）；殺手細胞凝集素樣受體C1（KLRC1、NKG2A、CD159A；NCBI基因ID：3821）；殺手細胞凝集素樣受體K1（KLRK1、NKG2D、

CD314；NCBI基因ID：22914）；殺手細胞凝集素樣受體C2（KLRC2、CD159c、NKG2C；NCBI基因ID：3822）；殺手細胞凝集素樣受體C3（KLRC3、NKG2E；NCBI基因ID：3823）；殺手細胞凝集素樣受體C4（KLRC4、NKG2F；NCBI基因ID：8302）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1（KIR2DL1；NCBI基因ID：3802）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2（KIR2DL2；NCBI基因ID：3803）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3（KIR2DL3；NCBI基因ID：3804）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1(KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1（KLRD1；NCBI基因ID：3824）；殺手細胞凝集素樣受體G1（KLRG1；CLEC15A、MAFA、2F1；NCBI基因ID：10219）；唾液酸結合Ig樣凝集素7（SIGLEC7；NCBI基因ID：27036）；及唾液酸結合Ig樣凝集素9（SIGLEC9；NCBI基因ID：27180）。

【0117】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑一起投予。說明性T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程式性細胞死亡1配體2 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273)；程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272（B及T淋巴球相關(BTLA)）；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；

淋巴球活化3 (LAG3, CD223)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑一起投予。說明性T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限CD27、CD70；CD40、CD40LG；可誘導T細胞共刺激劑(ICOS, CD278)；可誘導T細胞共刺激劑配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)、脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)。參見例如Xu, *et al*., *J Exp Clin Cancer Res*.(2018) 37:110。

【0118】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑一起投予。說明性NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二

個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1, CD94)、殺手細胞凝集素樣受體G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；及唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑一起投予。說明性NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括CD16、CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)。參見例如Davis, *et al.*, *Semin Immunol.*(2017) 31:64–75；Fang, *et al.*, *Semin Immunol.*(2017) 31:37-54；及Chiossone, *et al.*, *Nat Rev Immunol.*(2018) 18(11):671-688。

【0119】　在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、CTLA4、或TIGIT之蛋白質（例如抗體或其片段、或抗體擬似物）抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、CTLA4、或TIGIT之有機小分子抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含LAG3之蛋白質（例如抗體或其片段、或抗體擬似物）抑制劑。

【0120】　可共投予的CTLA4之抑制劑之實例包括伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、AGEN1181、澤弗利單抗(zalifrelimab) (AGEN1884)、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-

1604、CS-1002（伊匹單抗生物相似藥(biosimilar)）、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、HBM-4003、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0121】 可共投予的PD-L1 (CD274)或PD-1 (PDCD1)之抑制劑之實例包括派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、皮地利珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、柯希利單抗(cosibelimab) (CK-301)、薩善利單抗(sasanlimab) (PF-06801591)、緹勒珠單抗(tislelizumab) (BGB-A317)、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、瑞弗利單抗(retifanlimab) (MGA-012)、BI-754091、巴替利單抗(balstilimab) (AGEN-2034)、AMG-404、特瑞普利單抗(toripalimab) (JS-001)、西利單抗(cetrelimab) (JNJ-63723283)、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501)、LZM-009、帕洛利單抗(prolgolimab) (BCD-100)、洛達利單抗(lodapolimab) (LY-3300054)、SHR-1201、坎立珠單抗(camrelizumab) (SHR-1210)、Sym-021、布格利單抗(budigalimab) (ABBV-181)、PD1-PIK、BAT-1306、阿維魯單抗(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、多斯利單抗(dostarlimab) (TSR-042)、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155)、恩伐

利單抗(envafolimab) (KN-035)、斯迪利單抗(sintilimab) (IBI-308)、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181、賽帕利單抗(zimberelimab) (AB122)、斯巴達珠單抗(PDR-001)、及揭示於WO2018195321、WO2020014643、WO2019160882、或WO2018195321中之化合物、以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、RO-7247669 (PD-1/LAG-3)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、RG7769 (PD-1/TIM-3)、TAK-252 (PD-1/OX40L)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、GEN-1046 (PD-L1/4-1BB)、濱他福α (bintrafusp alpha)（M7824；PD-L1/TGFβ-EC域）、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1)、及INBRX-105 (4-1BB/PDL1)。在一些實施例中，PD-L1抑制劑係小分子抑制劑，諸如CA-170、GS-4224、GS-4416、及拉澤替尼(lazertinib) (GNS-1480; PD-L1/EGFR)。

【0122】 可共投予的TIGIT之抑制劑之實例包括替瑞利尤單抗(tiragolumab) (RG-6058)、維博利單抗(vibostolimab)、多伐那利單抗(domvanalimab)、多伐那利單抗(AB154)、AB308、BMS-986207、AGEN-1307、COM-902、或厄提吉利單抗(etigilimab)。

【0123】 可共投予的LAG3之抑制劑之實例包括雷拉米立單抗(leramilimab) (LAG525)。

【0124】 調節T細胞(Treg)活性之抑制或Treg除盡可減輕其對抗腫瘤免疫反應之抑制且具有抗癌效應。參見例如Plitas and Rudensky, *Annu.Rev. Cancer Biol.*(2020) 4:459-77；Tanaka and Sakaguchi, *Eur.J. Immunol.*(2019) 49:1140-1146。在一些實施例中，本文所提供之化合物係與Treg活性之一或多種抑制劑或Treg除盡劑一起投予。Treg抑制或除盡可放大免疫檢查點抑制劑在癌症治療劑中之效應。

【0125】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與一或多種Treg抑制劑一起投予。在一些實施例中，Treg抑制劑可抑制Treg至腫瘤微環境中之遷移。在一些實施例中，Treg抑制劑可降低Treg之免疫抑制功能。在一些實施例中，Treg抑制劑可調節細胞表型及誘導促發炎細胞介素之生產。例示性Treg抑制劑包括但不限於CCR4（NCBI基因ID：1233）拮抗劑及下列之降解劑：Ikaros鋅指蛋白（例如Ikaros（IKZF1；NCBI基因ID：10320）、Helios（IKZF2；NCBI基因ID：22807）、Aiolos（IKZF3；NCBI基因ID：22806）、及Eos（IKZF4；NCBI基因ID：64375）。

【0126】 可共投予的Helios降解劑之實例包括但不限於I-57 (Novartis)及揭示於WO2019038717、WO2020012334、WO20200117759、及WO2021101919中之化合物。

【0127】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與一或多種Treg除盡劑一起投予。在一些實施例中，Treg除盡劑係抗體。在一些實施例中，Treg除盡抗體具有抗體依賴性細胞毒性(ADCC)活性。在一些實施例中，Treg除盡抗體係經Fc工程改造以具有增強ADCC活性。在一些實施例中，Treg除盡抗體係

抗體藥物接合物(ADC)。Treg除盡劑之說明性目標包括但不限於CD25（IL2RA；NCBI基因ID：3559）、CTLA4（CD152；NCBI基因ID：1493）；GITR（TNFRSF18；NCBI基因ID：8784）；4-1BB（CD137；NCBI基因ID：3604）、OX-40（CD134；NCBI基因ID：7293）、LAG3（CD223；NCBI基因ID：3902）、TIGIT（NCBI基因ID：201633）、CCR4（NCBI基因ID：1233）、及CCR8（NCBI基因ID：1237）。

【0128】 在一些實施例中，可共投予的Treg抑制劑或Treg除盡劑包含選擇性結合至選自由下列所組成之群組的細胞表面受體之抗體或其抗原結合片段：C-C模體趨化因子受體4 (CCR4)、C-C模體趨化因子受體7 (CCR7)、C-C模體趨化因子受體8 (CCR8)、C-X-C模體趨化因子受體4 (CXCR4; CD184)、TNFRSF4 (OX40)、TNFRSF18 (GITR, CD357)、TNFRSF9 (4-1BB, CD137)、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4, CD152)、程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD-1)、唾液酸Lewis x (CD15s)、CD27、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (ENTPD1; CD39)、蛋白酪胺酸磷酸酶受體C型(PTPRC; CD45)、神經細胞黏附分子1 (NCAM1; CD56)、選擇素L (SELL; CD62L)、整合素次單元αE (ITGAE; CD103)、介白素7受體(IL7R; CD127)、CD40配體(CD40LG; CD154)、葉酸受體α (FOLR1)、葉酸受體β (FOLR2)、含富白胺酸重複序列32 (LRRC32; GARP)、IKAROS家族鋅指2 (IKZF2; HELIOS)、可誘導T細胞共刺激(ICOS; CD278)、淋巴球活化3 (LAG3; CD223)、轉化生長因子β1 (TGFB1)、A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2; CD366; TIM3)、具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)、TNF受體超家族成員1B (CD120b; TNFR2)、IL2RA (CD25)、或其組合。

【0129】 可投予之Treg除盡抗CCR8抗體之實例包括但不限於JTX-1811 (GS-1811) (Jounce Therapeutics, Gilead Sciences)、BMS-986340 (Bristol Meyers Squibb)、S-531011 (Shionogi)、FPA157 (Five Prime Therapeutics)、SRF-114 (Surface Oncology)、HBM1022 (Harbor BioMed)、IO-1 (Oncurious)，及揭示於WO2021163064、WO2020138489、及WO2021152186中之抗體。

【0130】 可投予之Treg除盡性抗CCR4抗體之實例包括莫格利珠單抗。

【0131】 抑制、除盡、或重編程腫瘤微環境中之非刺激性骨髓細胞可增強抗癌免疫反應（參見例如Binnewies *et al.*, *Nat. Med.*(2018) 24(5): 541-550；WO2016049641）。用於除盡或重編程非刺激性骨髓細胞之說明性目標包括骨髓細胞上表現之觸發受體TREM-1（CD354，NCBI基因ID：54210）及TREM-2（NCBI基因ID：54209）。在一些實施例中，本文所提供之化合物係與一或多種骨髓細胞除盡或重編程劑一起投予，諸如抗TREM-1抗體（例如PY159；揭示於WO2019032624中之抗體）或抗TREM-2抗體（例如PY314；揭示於WO2019118513中之抗體）。

分化簇促效劑或活化劑

【0132】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與靶向分化簇(CD)標記之藥劑一起投予。可共投予的例示性CD標記靶向劑包括但不限於A6、AD-IL24、來那替尼(neratinib)、圖卡替尼(tucatinib) (ONT 380)、莫博替尼(mobocertinib) (TAK-788)、特伐替尼(tesevatinib)、曲妥珠單抗(HERCEPTIN®)、曲妥珠單抗生物相似藥(HLX-02)、馬格妥昔單抗(margetuximab)、BAT-8001、帕妥珠單抗(Perjeta)、培非司亭、RG6264、澤尼

達單抗(zanidatamab) (ZW25)、cavatak、AIC-100、他格蘭法斯普(tagraxofusp) (SL-401)、HLA-A2402/HLA-A0201限制表位肽疫苗、達沙替尼(dasatinib)、伊馬替尼、尼羅替尼(nilotinib)、索拉非尼、樂伐替尼甲磺酸鹽(lenvatinib mesylate)、奧巴-奧雷吶近(ofranergene obadenovec)、卡博替尼蘋果酸鹽、AL-8326、ZLJ-33、KBP-7018、舒尼替尼蘋果酸鹽、帕佐泮尼衍生物(pazopanib derivative)、AGX-73、瑞巴替尼、NMS-088、魯西坦布鹽酸鹽(lucitanib hydrochloride)、米哚妥林、西地尼布、多韋替尼、斯特替尼(sitravatinib)、替沃紮尼(tivozanib)、馬賽替尼(masitinib)、瑞戈非尼、奧瑞巴替尼二甲磺酸(olverembatinib dimesylate) (HQP-1351)、卡博替尼、普納替尼、及法米替尼L-蘋果酸鹽、CX-2029 (ABBV-2029)、SCB-313、CA-170、COM-701、CDX-301、GS-3583、asunercept (APG-101)、APO-010、及揭示於下列中之化合物：WO2016196388、WO2016033570、WO2015157386、WO199203459、WO199221766、WO2004080462、WO2005020921、WO2006009755、WO2007078034、WO2007092403、WO2007127317、WO2008005877、WO2012154480、WO2014100620、WO2014039714、WO2015134536、WO2017167182、WO2018112136、WO2018112140、WO2019155067、WO2020076105、PCT/US2019/063091、WO19173692、WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、WO2018089628、WO2017096179、WO2018089628、WO2018195321、WO2020014643、WO2019160882、WO2018195321、WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、

WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、WO2017178653、WO2018026600、WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170、WO2020068752、Cancer Discov.2019 Jan 9(1):8；及Gariepy J., et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (May 9-13, San Diego, 2019, Abst 71.5)。

【0133】 在一些實施例中，可共投予的CD標記靶向劑包括小分子抑制劑，諸如PBF-1662、BLZ-945、培米替尼(pemigatinib) (INCB-054828)、羅加替尼(rogaratinib) (BAY-1163877)、AZD4547、羅利替尼(roblitinib) (FGF-401)、喹雜替尼(quizartinib)二鹽酸鹽、SX-682、AZD-5069、PLX-9486、阿伐替尼(avapritinib) (BLU-285)、瑞普替尼(ripretinib) (DCC-2618)、甲磺酸伊馬替尼、JSP-191、BLU-263、CD117-ADC、AZD3229、替拉替尼(telatinib)、沃羅拉尼(vorolanib)、GO-203-2C、AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425、CB-708、HM-30181A、莫替福泰(motixafortide) (BL-8040)、LY2510924、布利沙福(burixafor) (TG-0054)、X4P-002、馬沃瑞福(mavorixafor) (X4P-001-IO)、普樂沙福(plerixafor)、CTX-5861、或REGN-5678 (PSMA/CD28)。

【0134】 在一些實施例中，可共投予的CD標記靶向劑包括小分子促效劑，諸如介白素2受體次單元γ、艾曲波帕(eltrombopag)、瑞他立德(rintatolimod)、poly-ICLC (NSC-301463)、Riboxxon、Apoxxim、RIBOXXIM®、MCT-465、MCT-475、G100、PEPA-10、氟妥占敏α(eftozanermin alfa) (ABBV-621)、E-6887、莫托莫德(motolimod)、雷西莫特

(resiquimod)、賽爾甘托莫德(selgantolimod) (GS-9688)、VTX-1463、NKTR-262、AST-008、CMP-001、庫比莫德(cobitolimod)、替索莫德(tilsotolimod)、利騰莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-006、IMO-8400、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、利福莫特(lefitolimod) (MGN-1703)、CYT-003、及PUL-042。

【0135】 在一些實施例中，可共投予的CD標記靶向劑包括抗體，諸如他法替他單抗(tafasitamab) (MOR208; MorphoSys AG)、因比珠單抗(inebilizumab) (MEDI-551)、阿托珠單抗、IGN-002、利妥昔單抗生物相似藥(PF-05280586)、瓦里木單抗(CDX-1127)、AFM-13 (CD16/CD30)、AMG330、奧曲妥珠單抗(otlertuzumab) (TRU-016)、伊沙妥昔單抗(isatuximab)、菲澤妥單抗(felzartamab) (MOR-202)、TAK-079、TAK573、達拉單抗(DARZALEX®)、TTX-030、塞魯單抗(selicrelumab) (RG7876)、APX-005M、ABBV-428、ABBV-927、米拉圖珠單抗(mitazalimab) (JNJ-64457107)、冷脂魯嗎(lenziluma)、阿能圖珠(alemtuzuma)、艾瑪圖單抗(emactuzumab)、AMG-820、FPA-008（卡比拉單抗(cabiralizumab)）、PRS-343 (CD-137/Her2)、AFM-13 (CD16/CD30)、貝蘭單抗莫福汀(GSK-2857916)、AFM26 (BCMA/CD16A)、欣洛奇芙普α (simlukafusp alfa) (RG7461)、烏瑞魯單抗、烏圖木單抗(PF-05082566)、AGEN2373、ADG-106、BT-7480、PRS-343 (CD-137/HER2)、FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP)、雷莫蘆單抗、CDX-0158、CDX-0159及FSI-174、瑞拉單抗(relatlimab) (ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、弗安利單抗(fianlimab) (REGN-3767)、INCAGN2385、安沙利單抗(encelimab) (TSR-033)、替普珠單抗(atipotuzumab)、BrevaRex (Mab-

AR-20.5)、MEDI-9447（奧勒魯單抗(oleclumab)）、CPX-006、IPH-53、BMS-986179、NZV-930、CPI-006、PAT-SC1、立魯單抗(IPH-2102)、拉庫單抗(lacutamab) (IPH-4102)、莫那珠單抗(monalizumab)、BAY-1834942、NEO-201 (CEACAM 5/6)、碘(131I)阿帕米單抗(apamistamab) (131I-BC8 (lomab-B))、MEDI0562（塔沃西單抗(tavolixizumab)）、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、地諾單抗(denosumab)、BION-1301、MK-4166、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323、CTB-006、INBRX-109、GEN-1029、培品單抗(pepinemab) (VX-15)、沃普瑞單抗(vopratelimab) (JTX-2011)、GSK3359609、柯柏利單抗(cobolimab) (TSR-022)、MBG-453、INCAGN-2390、及揭示於WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189、及WO2018089628中之化合物。

【0136】 在一些實施例中，可共投予的CD標記靶向劑包括細胞療法，諸如CD19-ARTEMIS、TBI-1501、CTL-119 huCART-19 T細胞、l iso-cel、利基邁倫塞(lisocabtagene maraleucel) (JCAR-017)、西卡思羅(KTE-C19、Yescarta®)、西卡思羅(KTE-X19)、US7741465、US6319494、UCART-19、肽貝魯塞(tabelecleucel) (EBV-CTL)、T替薩真來魯塞-T (CTL019)、CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt-表現T細胞、CD19/4-1BBL裝甲CAR T細胞療法、C-CAR-011、CIK-CAR.CD19、CD19CAR-28-ζ T細胞、PCAR-019、MatchCART、DSCAR-01、IM19 CAR-T、TC-110、抗CD19 CAR T細胞療法（B細胞急性淋巴球性白血病，Universiti Kebangsaan Malaysia）、抗CD19 CAR T細胞療法（急性淋巴球性白血病/非Hodgkin氏淋巴瘤，University Hospital Heidelberg）、抗CD19

CAR T細胞療法（沉默的IL-6表現、癌症，Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology）、MB-CART2019.1 (CD19/CD20)、GC-197 (CD19/CD7)、CLIC-1901、ET-019003、抗CD19-STAR-T細胞、AVA-001、BCMA-CD19 cCAR (CD19/APRIL)、ICG-134、ICG-132 (CD19/CD20)、CTA-101、WZTL-002、雙重抗CD19/抗CD20 CAR T-細胞（急性淋巴球性白血病/B細胞淋巴瘤）、HY-001、ET-019002、YTB-323、GC-012 (CD19/APRIL)、GC-022 (CD19/CD22)、CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt-表現Tn/mem、UCAR-011、ICTCAR-014、GC-007F、PTG-01、CC-97540、GC-007G、TC-310、GC-197、替薩真來魯塞-T、CART-19、替薩真來魯塞(CTL-019))、抗CD20 CAR T細胞療法（非Hodgkin氏淋巴瘤）、MB-CART2019.1 (CD19/CD20)、WZTL-002雙重抗CD19/抗CD20 CAR-T細胞、ICG-132 (CD19/CD20)、ACTR707 ATTCK-20、PBCAR-20A、LB-1905、CIK-CAR.CD33、CD33CART、雙重抗BCMA/抗CD38 CAR T細胞療法、CART-ddBCMA、MB-102、IM-23、JEZ-567、UCART-123、PD-1基因剔除T細胞療法（食道癌/NSCLC）、ICTCAR-052、Tn MUC-1 CAR-T、ICTCAR-053、PD-1基因剔除T細胞療法（食道癌/NSCLC）、AUTO-2、抗BCMA CAR T細胞療法、Descartes-011、抗BCMA/抗CD38 CAR T細胞療法、CART-ddBCMA、BCMA-CS1 cCAR、CYAD-01 (NKG2D LIGAND MODULATOR)、KD-045、PD-L1 t-haNK、BCMA-CS1 cCAR、MEDI5083、抗CD276 CART、及揭示於WO2012079000或WO2017049166之療法。

分化簇*47 (CD47)*抑制劑

【0137】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：CD47（IAP、MER6、OA3；NCBI基因ID：961）。CD47抑制劑之實例包括抗CD47 mAb (Vx-1004)、抗人類CD47 mAb (CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人源化抗CD47抗體或CD47阻斷劑、NI-1701、NI-1801、RCT-1938、ALX148、SG-404、SRF-231、及TTI-621。額外例示性抗CD47抗體包括CC-90002、馬格羅單抗(magrolimab) (Hu5F9-G4)、AO-176 (Vx-1004)、來那普利單抗(letaplimab) (IBI-188（來那普利單抗）、利佐帕單抗(lemzoparlimab) (TJC-4)、SHR-1603、HLX-24、LQ-001、IMC-002、ZL-1201、IMM-01、B6H12、GenSci-059、TAY-018、PT-240、1F8-GMCSF、SY-102、KD-015、ALX-148、AK-117、TTI-621、TTI-622、或揭示於下列中之化合物：WO199727873、WO199940940、WO2002092784、WO2005044857、WO2009046541、WO2010070047、WO2011143624、WO2012170250、WO2013109752、WO2013119714、WO2014087248、WO2015191861、WO2016022971、WO2016023040、WO2016024021、WO2016081423、WO2016109415、WO2016141328、WO2016188449、WO2017027422、WO2017049251、WO2017053423、WO2017121771、WO2017194634、WO2017196793、WO2017215585、WO2018075857、WO2018075960、WO2018089508、WO2018095428、WO2018137705、WO2018233575、WO2019027903、WO2019034895、WO2019042119、WO2019042285、WO2019042470、WO2019086573、WO2019108733、WO2019138367、WO2019144895、WO2019157843、WO2019179366、WO2019184912、

WO2019185717、WO2019201236、WO2019238012、WO2019241732、WO2020019135、WO2020036977、WO2020043188、及WO2020009725。在一些實施例中，CD47抑制劑係RRx-001、DSP-107、VT-1021、IMM-02、SGN-CD47M、或SIRPa-Fc-CD40L (SL-172154)。在一些實施例中，CD47抑制劑係馬格羅單抗。

【0138】 在一些實施例中，CD47抑制劑係靶向CD47之雙特異性抗體，諸如IBI-322 (CD47/PD-L1)、IMM-0306 (CD47/CD20)、TJ-L1C4 (CD47/PD-L1)、HX-009 (CD47/PD-1)、PMC-122 (CD47/PD-L1)、PT-217、(CD47/DLL3)、IMM-26011 (CD47/FLT3)、IMM-0207 (CD47/VEGF)、IMM-2902 (CD47/HER2)、BH29xx (CD47/PD-L1)、IMM-03 (CD47/CD20)、IMM-2502 (CD47/PD-L1)、HMBD-004B (CD47/BCMA)、HMBD-004A (CD47/CD33)、TG-1801 (NI-1701)、或NI-1801。

【0139】 *SIRPα*靶向劑

【0140】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列一起投予：SIRPα靶向劑（NCBI基因ID：140885；UniProt P78324）。SIRPα靶向劑之實例包括SIRPα抑制劑（諸如AL-008、RRx-001、及CTX-5861）及抗SIRPα抗體（諸如FSI-189 (GS-0189)、ES-004、BI-765063、ADU1805、CC-95251、Q-1801 (SIRPα/PD-L1)）。所使用之額外SIRPα靶向劑係描述於例如WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、WO2017178653、WO2018026600、

WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170、及WO2020068752中。

*FLT3R*促效劑

【0141】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與FLT3R促效劑一起投予。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與FLT3配體一起投予。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與例如描述於WO2020263830中之FLT3L-Fc融合蛋白一起投予。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與GS-3583或CDX-301一起投予。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與GS-3583一起投予。

*TNF*受體超家族*(TNFRSF)*成員促效劑或活化劑

【0142】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種TNF受體超家族(TNFRSF)成員之促效劑一起投予，例如下列中之一或多者之促效劑：TNFRSF1A（NCBI基因ID：7132）、TNFRSF1B（NCBI基因ID：7133）、TNFRSF4（OX40、CD134；NCBI基因ID：7293）、TNFRSF5（CD40；NCBI基因ID：958）、TNFRSF6（FAS、NCBI基因ID：355）、TNFRSF7（CD27、NCBI基因ID：939）、TNFRSF8（CD30、NCBI基因ID：943）、TNFRSF9（4-1BB、CD137、NCBI基因ID：3604）、TNFRSF10A（CD261、DR4、TRAILR1、NCBI基因ID：8797）、TNFRSF10B（CD262、DR5、TRAILR2、NCBI基因ID：8795）、TNFRSF10C（CD263、TRAILR3、

NCBI基因ID：8794）、TNFRSF10D（CD264、TRAILR4、NCBI基因ID：8793）、TNFRSF11A（CD265、RANK、NCBI基因ID：8792）、TNFRSF11B（NCBI基因ID：4982）、TNFRSF12A（CD266、NCBI基因ID：51330）、TNFRSF13B（CD267、NCBI基因ID：23495）、TNFRSF13C（CD268、NCBI基因ID：115650）、TNFRSF16（NGFR、CD271、NCBI基因ID：4804）、TNFRSF17（BCMA、CD269、NCBI基因ID：608）、TNFRSF18（GITR、CD357、NCBI基因ID：8784）、TNFRSF19（NCBI基因ID：55504）、TNFRSF21（CD358、DR6、NCBI基因ID：27242）、及TNFRSF25（DR3、NCBI基因ID：8718）。

【0143】 可共投予的例示性抗TNFRSF4 (OX40)抗體包括MEDI6469、MEDI6383、塔沃西單抗(MEDI0562)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、及描述於WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、及WO2018089628中者。

【0144】 可共投予的例示性抗TNFRSF5 (CD40)抗體包括RG7876、SEA-CD40、APX-005M、及ABBV-428。

【0145】 在一些實施例中，抗TNFRSF7 (CD27)抗體瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)係可共投予。

【0146】 可共投予的例示性抗TNFRSF9 (4-1BB, CD137)抗體包括烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566)、AGEN-2373、及ADG-106。

【0147】 在一些實施例中，共投予抗TNFRSF17 (BCMA)抗體GSK-2857916。

【0148】 可共投予的例示性抗TNFRSF18 (GITR)抗體包括MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323、及描述於WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189、及WO2018089628中者。在一些實施例中，共投予共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)之抗體或其片段。此類抗體係描述於例如WO2017096179及WO2018089628。

【0149】 可共投予的靶向TNFRSF家族成員之雙特異性抗體包括PRS-343 (CD-137/HER2)、AFM26 (BCMA/CD16A)、AFM-13 (CD16/CD30)、奧卓尼單抗(odronextamab) (REGN-1979; CD20/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1)、FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP)、普拉莫單抗(plamotamab) (XmAb-13676; CD3/CD20)、RG-7828 (CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)、及IMM-0306 (CD47/CD20)。

雙特異性*T*細胞銜接器

【0150】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與雙特異性T細胞銜接器（例如不具有Fc）或抗CD3雙特異性抗體（例如具有Fc）一起投予。可共投予的說明性抗CD3雙特異性抗體或BiTE包括度妥昔珠單抗(duvortuxizumab) (JNJ-64052781; CD19/CD3)、AMG-211 (CEA/CD3)、AMG-160 (PSMA/CD3)、RG7802 (CEA/CD3)、ERY-974 (CD3/GPC3)、PF-06671008（鈣黏素/CD3）、APVO436 (CD123/CD3)、弗圖珠單抗(flotetuzumab)

(CD123/CD3)、奧卓尼單抗(REGN-1979; CD20/CD3)、MCLA-117 (CD3/CLEC12A)、JNJ-0819（血基質/CD3）、JNJ-7564（CD3/血基質）、AMG-757 (DLL3-CD3)、AMG-330 (CD33/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、AMG-427 (FLT3/CD3)、AMG-562 (CD19/CD3)、AMG-596 (EGFRvIII/CD3)、AMG-673 (CD33/CD3)、AMG-701 (BCMA/CD3)、AMG-757 (DLL3/CD3)、AMG-211 (CEA/CD3)、蘭妥莫單抗(blinatumomab) (CD19/CD3)、huGD2-BsAb (CD3/GD2)、ERY974 (GPC3/CD3)、GEMoab (CD3/PSCA)、RG6026 (CD20/CD3)、RG6194 (HER2/CD3)、PF-06863135 (BCMA/CD3)、SAR440234 (CD3/CDw123)、JNJ-9383 (MGD-015)、AMG-424 (CD38/CD3)、替圖單抗 (tidutamab) (XmAb-18087 (SSTR2/CD3))、JNJ-63709178 (CD123/CD3)、MGD-007 (CD3/gpA33)、MGD-009 (CD3/B7H3)、IMCgp100 (CD3/gp100)、XmAb-14045 (CD123/CD3)、XmAb-13676 (CD3/CD20)、替圖單抗(XmAb-18087; SSTR2/CD3)、卡托莫西單抗(CD3/EpCAM)、REGN-4018 (MUC16/CD3)、莫遜圖單抗(mosunetuzumab) (RG-7828; CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)、GRB-1302 (CD3/Erbb2)、GRB-1342 (CD38/CD3)、GEM-333 (CD3/CD33)。視情況，抗CD3結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投予的說明性雙特異性T細胞銜接器靶向CD3及如本文所述之腫瘤相關抗原，包括例如CD19（例如蘭妥莫單抗）；CD33（例如AMG330）；CEA（例如MEDI-565）；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (ROR1) (Gohil, *et al.*, *Oncoimmunology*.(2017) May 17; 6(7):e1326437)；PD-L1 (Horn, *et al.*,

Oncotarget.2017 Aug 3; 8(35):57964-57980)；及EGFRvIII (Yang, *et al*., *Cancer Lett*.2017 Sep 10; 403:224-230)。

雙特異性及三特異性自然殺手*(NK)*細胞銜接器

【0151】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與針對下列之雙特異性NK細胞銜接器(BiKE)或三特異性NK細胞銜接器(TriKE)（例如不具有Fc）或雙特異性抗體（例如具有Fc）一起投予：NK細胞活化受體（例如CD16A）、C型凝集素受體（CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H、及NKG2F）、天然細胞毒性受體（NKp30、NKp44、及NKp46）、殺手細胞C型凝集素樣受體(NKp65, NKp80)、Fc受體FcγR（其介導抗體依賴性細胞毒性）、SLAM家族受體（例如2B4、SLAM6、及SLAM7）、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)（KIR-2DS及KIR-3DS）、DNAM-1、及CD137 (41BB)。可共投予的說明性抗CD16雙特異性抗體、BiKE、或TriKE包括AFM26 (BCMA/CD16A)及AFM-13 (CD16/CD30)。視情況，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投予的說明性雙特異性NK細胞銜接器靶向CD16及如本文所述之一或多種腫瘤相關抗原，包括例如CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD123、EGFR、EpCAM、神經節苷酯GD2、HER2/neu、HLA第II型、及FOLR1。BiKE及TriKE係描述於例如Felices, *et al*., *Methods Mol Biol*.(2016) 1441:333–346；Fang, *et al*., *Semin Immunol*.(2017) 31:37-54。

*MCL1*細胞凋亡調節劑（*BCL2*家族成員）*(MCL1)*抑制劑

【0152】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：MCL1細胞凋亡調節劑（BCL2家族成員）（MCL1、TM；EAT；MCL1L; MCL1S; Mcl-1；BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3；mcl1/EAT；NCBI基因ID：4170）。MCL1抑制劑之實例包括它普克雷斯(tapotoclax) (AMG-176)、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037、PRT-1419、GS-9716、及描述於WO2018183418、WO2016033486、及WO2017147410中者。

*SHP2*抑制劑

【0153】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：蛋白酪胺酸磷酸酶非受體11型（PTPN11；BPTP3、CFC、JMML、METCDS、NS1、PTP-1D、PTP2C、SH-PTP2、SH-PTP3、SHP2；NCBI基因ID：5781）。SHP2抑制劑之實例包括TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630、及描述於WO2018172984及WO2017211303中者。

造血祖細胞激酶*1 (HPK1)*抑制劑及降解劑

【0154】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1（MAP4K1、HPK1；NCBI基因ID：11184）。造血祖細胞激酶1 (HPK1)抑制劑之實例包括但不限於描述於WO2020092621、WO2018183956、WO2018183964、WO2018167147、WO2018049152、WO2020092528、WO2016205942、WO2016090300、

WO2018049214、WO2018049200、WO2018049191、WO2018102366、WO2018049152、及WO2016090300中者。

細胞凋亡信號調節激酶*(ASK)*抑制劑

【0155】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與ASK抑制劑一起投予，例如促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶5（MAP3K5；ASK1、MAPKKK5、MEKK5；NCBI基因ID：4217）。ASK1抑制劑之實例包括描述於WO2011008709 (Gilead Sciences)及WO 2013112741 (Gilead Sciences)中者。

布魯頓氏酪胺酸激酶*(BTK)*抑制劑

【0156】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：布魯頓氏酪胺酸激酶（BTK、AGMX1、AT、ATK、BPK、IGHD3、IMD1、PSCTK1、XLA；NCBI基因ID：695）。BTK抑制劑之實例包括(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、澤布替尼(BGB-3111)、CB988、HM71224、依魯替尼、M-2951（依伏替尼(evobrutinib)）、M7583、替拉替尼(tirabrutinib) (ONO-4059)、PRN-1008、司培替尼(spebrutinib) (CC-292)、TAK-020、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、PCI-32765、及TAS-5315。

週期蛋白依賴性激酶*(CDK)*抑制劑

【0157】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：週期蛋白依賴性激酶1（CDK1、CDC2；CDC28A; P34CDC2; NCBI基因ID：983）；週期蛋白依賴性激酶2（CDK2、CDKN2；p33(CDK2)；NCBI基因ID：1017）；週期蛋白依賴性激酶3（CDK3，NCBI基因ID：1018）；週期蛋白依賴性激酶4（CDK4、CMM3；PSK-J3; NCBI基因ID：1019）；週期蛋白依賴性激酶6（CDK6、MCPH12；PLSTIRE；NCBI基因ID：1021）；週期蛋白依賴性激酶7（CDK7、CAK；CAK1; HCAK；MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; NCBI基因ID：1022）、或週期蛋白依賴性激酶9（CDK9、TAK；C-2k；CTK1; CDC2L4; PITALRE；NCBI基因ID：1025）。CDK 1、2、3、4、6、7、及/或9之抑制劑包括阿貝馬昔布(abemaciclib)、阿伏西地(alvocidib)（HMR-1275、夫拉平度(flavopiridol)）、AT-7519、地那昔利(dinaciclib)、艾博蘭斯(ibrance)、FLX-925、LEE001、帕博西尼(palbociclib)、山姆昔布(samuraciclib)、瑞博西尼(ribociclib)、瑞戈替布(rigosertib)、西林俄(selinexor)、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米西西尼(milciclib)、曲拉西利(trilaciclib)、斯目瑟替(simurosertib)水合物(TAK931)、及TG-02。

盤基蛋白域受體*(DDR)*抑制劑

【0158】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑組合：盤基蛋白域受體酪胺酸激酶1（DDR1、CAK、CD167、DDR、EDDR1、HGK2、MCK10、NEP、NTRK4、PTK3、PTK3A、RTK6、TRKE；NCBI基因ID：780）；及/或盤基蛋白域受體酪胺酸激酶2（DDR2、MIG20a、

NTRKR3、TKT、TYRO10、WRCN；NCBI基因ID：4921）。DDR抑制劑之實例包括達沙替尼及揭示於WO2014/047624 (Gilead Sciences)、US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical)、US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals)、WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical)、及WO2013/034933 (Imperial Innovations)中者。

靶向*E3*接合酶配體接合物

【0159】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與靶向E3接合酶配體接合物一起投予。此類接合物具有目標蛋白質結合部份及E3接合酶結合部份（例如細胞凋亡蛋白抑制劑(IAP)（例如XIAP、c-IAP1、c-IAP2、NIL-IAP、Bruce、及存活(surviving)）E3泛素接合酶結合部份、Von Hippel-Lindau E3泛素接合酶(VHL)結合部份、塞勒布隆E3泛素接合酶結合部份、小鼠雙微體2同源物(MDM2) E3泛素接合酶結合部份），且可例如經由泛素路徑用於促進或增加靶向蛋白質之降解。在一些實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含靶向或結合本文所述蛋白質之靶向或結合部份及E3接合酶配體或結合部份。在一些實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含靶向或結合選自下列之蛋白質之靶向或結合部份：Cbl原致癌基因B（CBLB；Cbl-b、Nbla00127、RNF56；NCBI基因ID：868）及缺氧誘導因子1次單元α（HIF1A；NCBI基因ID：3091）。在一些實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含激酶抑制劑（例如BTK之例如小分子激酶抑制劑及E3接合酶配體或結合部份）。見例如WO2018098280。在一些實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含靶向或結合至下列之結合部份：介白素1 (IL-1)受體相關激酶4 (IRAK-4)；快速加速纖維肉

瘤（RAF，諸如c-RAF、A-RAF、及/或B-RAF）、c-Met/p38、或BRD蛋白；及E3接合酶配體或結合部份。見例如WO2019099926、WO2018226542、WO2018119448、WO2018223909、WO2019079701。可共投予的額外靶向E3接合酶配體接合物係描述於例如WO2018237026、WO2019084026、WO2019084030、WO2019067733、WO2019043217、WO2019043208、及WO2018144649中。

組蛋白去乙醯酶*(HDAC)*抑制劑

【0160】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與組蛋白去乙醯酶之抑制劑一起投予，例如組蛋白去乙醯酶9（HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR；基因ID：9734）。HDAC抑制劑之實例包括阿貝司他、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林司他、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CUDC-907（非米司他）、恩替諾司他、吉韋諾他、莫塞諾他、帕比司他、普拉諾他、奎西諾他(JNJ-26481585)、雷米諾他、瑞科諾他、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立諾他、替諾斯汀、雷米斯特、及恩替諾司他。

吲哚胺-吡咯-*2,3*-二加氧酶*(IDO1)*抑制劑

【0161】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：吲哚胺2,3-二加氧酶1（IDO1；NCBI基因ID：3620）。IDO1抑制劑之實例包括BLV-0801、依波斯他(epacadostat)、啉諾朵他(linrodostat) (F-001287, BMS-986205)、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吲哚莫德

(indoximod)、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃萘醌(pyranonaphthoquinone)衍生物(SN-35837)、雷米諾他(resminostat)、SBLK-200802、及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、及LY-3381916。

*Janus*激酶*(JAK)*抑制劑

【0162】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：Janus激酶1（JAK1、JAK1A、JAK1B、JTK3；NCBI基因ID：3716）；Janus激酶2（JAK2、JTK10、THCYT3；NCBI基因ID：3717）；及/或Janus激酶3（JAK3、JAK-3、JAK3_HUMAN、JAKL、L-JAK、LJAK；NCBI基因ID：3718）。JAK抑制劑之實例包括AT9283、AZD1480、巴瑞替尼、BMS-911543、非達替尼(fedratinib)、費戈替尼(GLPG0634)、甘多替尼(gandotinib) (LY2784544)、INCB039110（伊他替尼(itacitinib)）、來他替尼(lestaurtinib)、莫羅替尼(momelotinib) (CYT0387)、伊格替尼順丁烯二酸鹽(NS-018)、帕瑞替尼(pacritinib) (SB1518)、皮非替尼(peficitinib) (ASP015K)、魯索替尼(ruxolitinib)、托法替尼（舊名塔索替尼(tasocitinib)）、INCB052793、及XL019。

離胺醯基氧化酶樣蛋白*(LOXL)*抑制劑

【0163】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與LOXL蛋白質之抑制劑一起投予，例如LOXL1（NCBI基因ID：4016）、LOXL2（NCBI基因ID：4017）、LOXL3（NCBI基因ID：84695）、LOXL4（NCBI基因ID：84171）、及/或LOX（NCBI基因ID：4015）。LOXL2抑制劑之實例包

括描述於WO 2009017833 (Arresto Biosciences)、WO 2009035791 (Arresto Biosciences)、及WO 2011097513 (Gilead Biologics)中之抗體。

基質金屬蛋白酶*(MMP)*抑制劑

【0164】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與基質金屬肽酶(MMP)之抑制劑一起投予，例如下列之抑制劑：MMP1（NCBI基因ID：4312）、MMP2（NCBI基因ID：4313）、MMP3（NCBI基因ID：4314）、MMP7（NCBI基因ID：4316）、MMP8（NCBI基因ID：4317）、MMP9（NCBI基因ID：4318）；MMP10（NCBI基因ID：4319）；MMP11（NCBI基因ID：4320）；MMP12（NCBI基因ID：4321）、MMP13（NCBI基因ID：4322）、MMP14（NCBI基因ID：4323）、MMP15（NCBI基因ID：4324）、MMP16（NCBI基因ID：4325）、MMP17（NCBI基因ID：4326）、MMP19（NCBI基因ID：4327）、MMP20（NCBI基因ID：9313）、MMP21（NCBI基因ID：118856）、MMP24（NCBI基因ID：10893）、MMP25（NCBI基因ID：64386）、MMP26（NCBI基因ID：56547）、MMP27（NCBI基因ID：64066）、及/或MMP28（NCBI基因ID：79148）。MMP9抑制劑之實例包括馬立馬司他(marimastat) (BB-2516)、西馬司他(cipemastat) (Ro 32-3555)、GS-5745（安德西單抗(andecaliximab)）、及描述於WO 2012027721 (Gilead Biologics)中者。

*RAS*及*RAS*路徑抑制劑

【0165】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：KRAS原致癌基因（GTP酶）（KRAS；又名NS；NS3; CFC2; RALD；K-Ras；KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS；C-K-RAS；K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2；NCBI基因ID：3845）；NRAS原致癌基因（GTP酶）（NRAS；又名NS6；CMNS；NCMS；ALPS4; N-ras；NRAS1; NCBI基因ID：4893）、或HRAS原致癌基因（GTP酶）（HRAS；又名CTLO；KRAS；HAMSV；HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras；p21ras; C-H-RAS；c-K-ras；H-RASIDX；c-Ki-ras；C-BAS/HAS；C-HA-RAS1; NCBI基因ID：3265）。Ras抑制劑可在多核苷酸（例如轉錄抑制劑）或多肽（例如GTP酶抑制劑）層級上抑制Ras。在一些實施例中，抑制劑靶向Ras路徑中之一或多種蛋白質，例如抑制EGFR、Ras、Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf)、MEK (MEK1, MEK2)、ERK、PI3K、AKT、及mTOR中之一或多者。可共投予的說明性K-Ras抑制劑包括索托拉西布(sotorasib) (AMG-510)、COTI-219、ARS-3248、WDB-178、BI-3406、BI-1701963、SML-8-73-1 (G12C)、達格昔布(adagrasib) (MRTX-849)、ARS-1620 (G12C)、SML-8-73-1 (G12C)、化合物3144 (G12D)、Kobe0065/2602 (Ras GTP)、RT11、MRTX-849 (G12C)、及K-Ras(G12D)-選擇性抑制肽，包括KRpep-2及KRpep-2d。說明性*KRAS* mRNA抑制劑包括抗KRAS U1轉接蛋白、AZD-4785、siG12D-LODER™、及siG12D外泌體。可共投予的說明性MEK抑制劑包括畢尼替尼、考比替尼、PD-0325901、皮馬瑟替(pimasertib)、RG-7304、司美替尼、曲美替尼、及描述於以下及本文中者。可共投予的說明性Raf二聚體抑制劑包括BGB-283、HM-

95573、LXH-254、LY-3009120、RG7304、及TAK-580。可共投予的說明性ERK抑制劑包括LTT-462、LY-3214996、MK-8353、拉沃替尼(ravoxertinib)、及優立替尼(ulixertinib)。可共投予的說明性Ras GTP酶抑制劑包括瑞戈替布。可共投予的說明性PI3K抑制劑包括艾代拉里斯(idelalisib) (Zydelig®)、艾培昔布(alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)、皮克昔布(pictilisib)、英沃昔布(inavolisib) (RG6114)、ASN-003。可共投予的說明性AKT抑制劑包括卡瓦替布(capivasertib)及GSK2141795。可共投予的說明性PI3K/mTOR抑制劑包括達妥昔布(dactolisib)、奧米昔布(omipalisib)、沃塔昔布(voxtalisib)、吉達昔布(gedatolisib)、GSK2141795、GSK-2126458、英沃昔布(RG6114)、賽泮替布(sapanisertib)、ME-344、西羅莫司（口服奈米非晶配方，癌症）、拉塞米辛(racemetyrosine)（TYME-88（mTOR/細胞色素P450 3A4））、替西羅莫司(temsirolimus) (TORISEL®, CCI-779)、CC-115、安踏瑟替(onatasertib) (CC-223)、SF-1126、及PQR-309（必米昔布(bimiralisib)）。在一些實施例中，具有CDKN2A突變之Ras驅動癌症（例如NSCLC）可藉由共投MEK抑制劑司美替尼及CDK4/6抑制劑帕博西尼來抑制。參見例如Zhou, *et al.*, *Cancer Lett.*2017 Nov 1; 408:130-137。此外，K-RAS及突變體N-RAS可藉由不可逆ERBB1/2/4抑制劑來那替尼來減少。參見例如Booth, *et al.*, *Cancer Biol Ther.*2018 Feb 1; 19(2):132-137。

促分裂原活化蛋白激酶*(MEK)*抑制劑

【0166】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：促分裂原活化蛋白激酶激酶7（MAP2K7、JNKK2、

MAPKK7、MEK、MEK 7、MKK7、PRKMK7、SAPKK-4、SAPKK4；NCBI基因ID：5609）。MEK抑制劑之實例包括安卓奎諾爾(antroquinonol)、畢尼替尼、考比替尼(GDC-0973, XL-518)、MT-144、司美替尼(AZD6244)、索拉非尼、曲美替尼(GSK1120212)、阿瑟替布(uprosertib) +曲美替尼、PD-0325901、皮馬瑟替、LTT462、AS703988、CC-90003、及瑞法替尼(refametinib)。

磷脂醯肌醇*3*-激酶*(PI3K)*抑制劑

【0167】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元之抑制劑一起投予，例如磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元α（PIK3CA、CLAPO、CLOVE、CWS5、MCAP、MCM、MCMTC、PI3K、PI3K-α、p110-α；NCBI基因ID：5290）；磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元β（PIK3CB、P110BETA、PI3K、PI3KBETA、PIK3C1；NCBI基因ID：5291）；磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元γ（PIK3CG、PI3CG、PI3K、PI3Kγ、PIK3、p110γ、p120-PI3K；基因ID：5494）；及/或磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元δ（PIK3CD、APDS、IMD14、P110δ、PI3K、p110D，NCBI基因ID：5293）。在一些實施例中，PI3K抑制劑係泛PI3K抑制劑。PI3K抑制劑之實例包括ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY 10824391、BEZ235、布帕昔布(BKM120)、BYL719（艾培昔布）、CH5132799、考班昔布(copanlisib) (BAY 80-6946)、杜維昔布(duvelisib)、GDC-0032、GDC-0077、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、艾代拉里斯(Zydelig®)、INCB50465、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、

OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、瑞戈替布、RP5090、RP6530、SRX3177、泰尼昔布(taselisib)、TG100115、TGR-1202（溫布昔布(umbralisib)）、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147 (SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青黴素(wortmannin)、ZSTK474、及描述於下列中之化合物：WO2005113556 (ICOS)、WO 2013/052699 (Gilead Calistoga)、WO2013116562 (Gilead Calistoga)、WO2014100765 (Gilead Calistoga)、WO2014100767 (Gilead Calistoga)、及WO2014201409 (Gilead Sciences)。

脾臟酪胺酸激酶*(SYK)*抑制劑

【0168】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與脾臟相關酪胺酸激酶（SYK、p72-Syk，NCBI基因ID：6850）之抑制劑一起投予。SYK抑制劑之實例包括6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-味啉基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-8-胺、BAY-61-3606、賽度替尼(cerdulatinib) (PRT-062607)、恩妥替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib) (R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205 AA、R112、R343、塔馬替尼(tamatinib) (R406)、古薩替尼(gusacitinib) (ASN-002)、及描述於US8450321 (Gilead Connecticut)及US20150175616中者。

類鐸受體*(TLR)*促效劑

【0169】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與類鐸受體(TLR)之促效劑一起投予，例如TLR1（NCBI基因ID：7096）、TLR2（NCBI基因ID：7097）、TLR3（NCBI基因ID：7098）、TLR4（NCBI基因ID：7099）、TLR5（NCBI基因ID：7100）、TLR6（NCBI基因ID：10333）、

TLR7（NCBI基因ID：51284）、TLR8（NCBI基因ID：51311）、TLR9（NCBI基因ID：54106）、及/或TLR10（NCBI基因ID：81793）之促效劑。可共投予的例示性TLR7促效劑包括DS-0509、GS-9620（維沙莫德(vesatolimod)）、維沙莫德類似物、LHC-165、TMX-101（咪喹莫特）、GSK-2245035、雷西莫特、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普(Limtop)、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、BDB-001、DSP-0509、及揭示於下列中之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)、及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014056953 (Janssen)、WO2014076221 (Janssen)、WO2014128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。可共投予的TLR7/TLR8促效劑係NKTR-262。可共投予的例示性TLR8促效劑包括E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫德(motolimod)、雷西莫特、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052、及揭示於下列中之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642

(Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。可共投予的例示性TLR9促效劑包括AST-008、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利騰莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、勒托莫德(leftolimod) (MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、及PUL-042。TLR3促效劑之實例包括瑞他立德(rintatolimod)、poly-ICLC, RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475、及ND-1.1。

酪胺酸激酶抑制劑*(TKI)*

【0170】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與酪胺酸激酶抑制劑(TKI)一起投予。TKI可靶向表皮生長因子受體(EGFR)及纖維母細胞生長因子(FGF)、血小板衍生生長因子(PDGF)、及血管內皮生長因子(VEGF)之受體。TKI之實例包括但不限於阿法替尼(afatinib)、ARQ-087（德贊替尼(derazantinib)）、asp5878、AZD3759、AZD4547、伯舒替尼(bosutinib)、布格

替尼、卡博替尼、西地尼布、克諾拉尼(crenolanib)、達可替尼(dacomitinib)、達沙替尼、多韋替尼、E-6201、厄達替尼(erdafitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、吉列替尼(ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼(icotinib)、伊馬替尼、KX2-391 (Src)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼、樂伐替尼、米哚妥林、尼達尼布(nintedanib)、ODM-203、奧希替尼(osimertinib) (AZD-9291)、普納替尼、波齊替尼(poziotinib)、喹雜替尼、拉多替尼(radotinib)、羅西替尼(rociletinib)、索凡替尼(sulfatinib) (HMPL-012)、舒尼替尼、法米替尼L-蘋果酸鹽、(MAC-4)、替沃尼布(tivoanib)、TH-4000、及MEDI-575（抗PDGFR抗體）。例示性EGFR靶向劑包括來那替尼、圖卡替尼(ONT-380)、特伐替尼、莫博替尼(TAK-788)、DZD-9008、瓦尼替尼(varlitinib)、艾維替尼(abivertinib) (ACEA-0010)、EGF816（那紮替尼(nazartinib)）、奧莫替尼(olmutinib) (BI-1482694)、奧希替尼(AZD-9291)、AMG-596 (EGFRvIII/CD3)、力法芬尼(lifirafenib) (BGB-283)、維必施(vectibix)、拉澤替尼(lazertinib) (LECLAZA®)、及揭示於下列中之化合物：Booth, et al., Cancer Biol Ther.2018 Feb 1; 19(2):132-137。靶向EGFR之抗體包括但不限於莫多妥昔單抗(modotuximab)、西妥昔單抗薩羅他康(cetuximab sarotalocan) (RM-1929)、塞里班土單抗、耐昔妥珠單抗、德帕妥昔珠單抗莫福汀(depatuxizumab mafodotin) (ABT-414)、托木妥昔單抗(tomuzotuximab)、德帕妥昔珠單抗(ABT-806)、及西妥昔單抗。

化學治療劑

【0171】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與化學治療劑或抗贅瘤劑一起投予。

【0172】 如本文中所使用，用語「化學治療劑(chemotherapeutic agent/chemotherapeutic)」（或在以化學治療劑治療之情況下之「化學療法(chemotherapy)」）意欲包含可用於治療癌症之任何非蛋白質（例如非肽）化學化合物。化學治療劑之實例包括但不限於：烷化劑，諸如噻替派及環磷醯胺(CYTOXAN®)；烷基磺酸酯，諸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)、及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯佐替派(benzodepa)、卡波醌(carboquone)、美妥替呱(meturedepa)、及烏瑞替派(uredepa)；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫磷醯胺、及三羥甲基三聚氰胺；乙醯精寧(acetogenin)，例如布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone)；喜樹鹼，包括合成類似物拓撲替康；苔蘚蟲素、海洋抑素(callystatin)；CC-1065，包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)、及比折來新(bizelesin)合成類似物；念珠藻素(cryptophycin)，特別是念珠藻素1及念珠藻素8；海兔毒素(dolastatin)；雙聯黴素，包括合成類似物KW-2189及CBI-TMI；艾榴塞洛素(eleutherobin)；5-氮雜胞苷；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；沙考地汀(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如氯芥苯丁酸、萘氮芥(chlornaphazine)、環磷醯胺、葡磷醯胺(glufosfamide)、伊沃醯胺(evofosfamide)、苯達莫司汀、雌二醇氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、二氯甲二乙胺氧化物鹽酸鹽、美法侖、新恩比興(novembichin)、芬司特瑞(phenesterine)、潑尼氮芥

(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、及尿嘧啶氮芥；亞硝基尿素，諸如卡莫司汀、吡葡亞硝脲(chlorozotocin)、福莫司汀(foremustine)、洛莫司汀、尼氮芥(nimustine)、及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素（例如卡利奇黴素，特別是卡利奇黴素γII及卡利奇黴素phiI1）、達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A、雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)、埃斯培拉黴素(esperamicin)、新抑癌素(neocarzinostatin)發色團及相關色素蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素、安曲黴素(authramycin)、氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素、放線菌素C、卡拉星(carabicin)、卡尼米辛(carrninomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素D、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、阿黴素（包括N-味啉基-阿黴素、氰基N-味啉基-阿黴素、2-吡咯啉-阿黴素、及去氧阿黴素(deoxydoxorubicin)）、泛艾黴素、依索比星(esorubicin)、艾達黴素、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素，諸如絲裂黴素C、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲黴素、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、及佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如胺甲喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如德莫喋呤(demopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、及曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如克拉屈濱、噴司他丁、氟達拉濱、6-巰嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、及硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-硫唑脲

嘧啶(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、二去氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、及氟尿苷；雄性激素，諸如卡魯睪酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、及睪內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特、米托坦、及曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如醛葉酸(frolinic acid)；放射治療劑，諸如鐳-223；新月毒素(trichothecene)，特別是T-2毒素、韋拉庫林A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及安奎定(anguidine)；類紫杉醇(taxoid)，諸如太平洋紫杉醇(TAXOL®)、亞柏杉(abraxane)、多西紫杉醇(TAXOTERE®)、卡巴他賽、BIND-014、替司他賽(tesetaxel)；薩必沙布林(sabizabulin) (Veru-111)；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑、NC-6004奈鉑(nanoplatin)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；赫布西爾(hestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；艾弗欣(elformthine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；蘑菇多糖(lentinan)；亞葉酸(leucovorin)；氯尼達明(lonidamine)；類美坦素(maytansinoid)諸如美坦素及安絲菌素；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吖啶(nitracrine)；噴司他汀(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；氟嘧啶；醛葉酸(folinic acid)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼(2-ethylhydrazide)；丙卡

巴肼(procarbazine)；多醣-K (PSK)；雷佐生(razoxane)；利索新(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；曲貝替定(trabectedin)、三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺(trichlorotriemylamine)；胺甲酸酯；長春地辛(vindesine)；達卡巴仁；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；伽托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷（「Ara-C」）；環磷醯胺；賽派塔(thiopeta)；氯芥苯丁酸；吉西他濱(GEMZAR®)；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；胺甲喋呤；長春鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌(mitroxantrone)；長春新鹼(vancristine)；長春瑞濱(NAVELBINE®)；諾安托(novantrone)；替尼泊苷；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺喋呤；希羅達(xeoloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11;拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DFMO)；類視色素，諸如視黃酸；卡培他濱；NUC-1031; FOLFOX（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑）；FOLFIRI（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康）；FOLFOXIRI（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑、伊立替康）、FOLFIRINOX（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康、奧沙利鉑）、及以上任一者之醫藥上可接受之鹽、酸、或衍生物。此類藥劑可接合至本文所述之抗體或任何靶向劑上，以產生抗體藥物接合物(ADC)或靶向藥物接合物。

抗荷爾蒙劑

【0173】　亦包括於「化學治療劑」之定義中的是抗荷爾蒙劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、酶芳香酶之抑制劑、抗雄性激素、

及作用為調節或抑制荷爾蒙對腫瘤作用之以上任一者之醫藥上可接受之鹽、酸、或衍生物。

【0174】 抗雌激素及SERM之實例包括泰莫西芬(tamoxifen)（包括NOLVADEXTM）、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羥基泰莫西芬、曲沃昔芬(trioxifene)、克沃昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)、及托瑞米芬(toremifene) (FARESTON®)。

【0175】 酶芳香酶之抑制劑調節腎上腺中之雌激素生產。實例包括4(5)-咪唑、胺魯米特、甲地孕酮乙酸酯(MEGACE®)、依西美坦、福美坦、法倔唑、伏氯唑(RIVISOR®)、來曲唑(FEMARA®)、及阿那曲唑(ARIMIDEX®)。

【0176】 抗雄性激素之實例包括阿帕魯醯胺(apalutamide)、阿比特龍、恩雜魯胺、氟他胺、加利特隆(galeterone)、尼魯米特、比卡魯胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林、ODM-201、APC-100、ODM-204、恩博沙(enobosarm) (GTX-024)、達洛魯胺(darolutamide)、及IONIS-AR-2.5Rx(反義)。

【0177】 例示性黃體素受體拮抗劑包括奧那司酮。額外黃體素靶向劑包括TRI-CYCLEN LO（炔諾酮(norethindrone) +乙炔雌二醇(ethinyl estradiol)）、諾孕酯(norgestimate) +乙炔雌二醇(Tri-Cyclen)、及左炔諾孕酮(levonorgestrel)。

抗血管生成劑

【0178】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與抗血管生成劑一起投予。可共投予的抗血管生成劑包括類視色素酸及其衍生物、2-甲氧雌二醇(methoxyestradiol)、ANGIOSTATIN®、ENDOSTATIN®、瑞戈非尼、尼庫拉布(necuparanib)、蘇拉明(suramin)、鯊胺(squalamine)、金屬蛋白酶組織

抑制劑1、金屬蛋白酶組織抑制劑2、纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑1、纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑2、軟骨衍生性抑制劑、太平洋紫杉醇（白蛋白結合型太平洋紫杉醇）、血小板因子4、硫酸魚精蛋白（鯡精蛋白）、硫酸化幾丁質衍生物（自皇后蟹殼製備）、硫酸化多醣肽聚醣複合體(sp-pg)、星孢菌素(staurosporine)、基質代謝調節劑（包括脯胺酸類似物，諸如l-吖咀-2-羧酸(LACA)、順羥基脯胺酸、d,I-3,4-去氫脯胺酸、硫脯胺酸）、α,α'-二吡啶基、β-胺基丙腈反丁烯二酸鹽、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-咪唑啉酮、胺甲喋呤、米托蒽醌、肝素、干擾素、2巨球蛋白-血清、金屬蛋白酶雞抑制劑3 (ChIMP-3)、胰凝乳蛋白酶抑制劑(chymostatin)、β-環糊精十四硫酸酯、艾尼米欣(eponemycin)、煙黴素(fumagillin)、硫蘋果酸金鈉、d-青黴胺、β-1-抗膠原蛋白酶-血清、α-2-抗血漿素、比生群、氯苯紮利二鈉(lobenzarit disodium)、n-2-羧基苯基-4-氯鄰胺苯甲酸二鈉或「CCA」、沙利度胺(thalidomide)、血管抑制性類固醇、羧基胺基咪唑、金屬蛋白酶抑制劑（諸如BB-94）、S100A9抑制劑（諸如他喹莫德）。其他抗血管生成劑包括抗體，較佳地針對這些血管生成生長因子之單株抗體：β-FGF、α-FGF、FGF-5、VEGF異構體、VEGF-C、HGF/SF、及Ang-1/Ang-2。可共投予的抗VEGFA抗體之實例包括貝伐珠單抗(bevacizumab)、凡努西珠單抗(vanucizumab)、氟西匹單抗(faricimab)、迪帕西單抗(dilpacimab) (ABT-165; DLL4/VEGF)、或納維希單抗(navicixizumab) (OMP-305B83; DLL4/VEGF)。

抗纖維化劑

【0179】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與抗纖維化劑一起投予。可共投予的抗纖維化劑包括諸如β-胺基丙腈(BAPN)之化合物、以及揭示於US4965288中與離胺醯基氧化酶之抑制劑及其於治療與膠原蛋白異常沉積相關聯之疾病及病況之用途相關的化合物及揭示於US4997854中與抑制LOX以治療各種病理纖維化狀態之化合物相關的化合物，其以引用方式併入本文中。進一步例示性抑制劑係描述於US4943593中與諸如2-異丁基-3-氟-、氯-、或溴-烯丙胺之化合物相關、US5021456中、US5059714中、US5120764中、US5182297中、US5252608中與2-(1-萘基氧基甲基)-3-氟烯丙胺相關、及US20040248871中，其以引用方式併入本文中。

【0180】 例示性抗纖維化劑亦包括與離胺醯基氧化酶之活性部位之羰基反應的一級胺，及更具體地該些在與羰基結合後生產藉由共振穩定化之產物者，諸如下列一級胺：乙二胺(emylenemamine)、肼、苯基肼、及其衍生物；半卡肼(semicarbazide)及尿素衍生物；胺基腈，諸如BAPN或2-硝基乙胺；不飽和或飽和鹵胺，諸如2-溴-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺、及對鹵苄基胺；及硒代升半胱胺酸內酯。

【0181】 其他抗纖維化劑係穿透或不穿透細胞之銅螯合劑。例示性化合物包括間接抑制劑，其阻斷源自藉由離胺醯基氧化酶對離胺醯基及羥基離胺醯基殘基之氧化去胺的醛衍生物。實例包括硫醇胺，特別是D-青黴胺及其類似物，諸如2-胺基-5-巯基-5-甲基己酸、D-2-胺基-3-甲基-3-((2-乙醯胺基乙基)二硫基)丁酸、對2-胺基-3-甲基-3-((2-胺乙基)二硫基)丁酸、鈉-4-((對1-二甲基-2-胺

基-2-羧基乙基)二硫基)丁烷硫酸鹽(sulphurate)、2-乙醯胺基乙基-2-乙醯胺基乙硫醇磺酸鹽(sulphanate)、及鈉-4-巯基丁烷亞磺酸鹽(sulphinate)三水合物。

消炎劑

【0182】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與消炎劑一起投予。實例消炎劑包括但不限於下列中之一或多者之抑制劑：精胺酸酶（ARG1（NCBI基因ID：383）、ARG2（NCBI基因ID：384））、碳酸酐酶（CA1（NCBI基因ID：759）、CA2（NCBI基因ID：760）、CA3（NCBI基因ID：761）、CA4（NCBI基因ID：762）、CA5A（NCBI基因ID：763）、CA5B（NCBI基因ID：11238）、CA6（NCBI基因ID：765）、CA7（NCBI基因ID：766）、CA8（NCBI基因ID：767）、CA9（NCBI基因ID：768）、CA10（NCBI基因ID：56934）、CA11（NCBI基因ID：770）、CA12（NCBI基因ID：771）、CA13（NCBI基因ID：377677）、CA14（NCBI基因ID：23632））、前列腺素-內過氧化物合成酶1（PTGS1、COX-1；NCBI基因ID：5742）、前列腺素-內過氧化物合成酶2（PTGS2、COX-2；NCBI基因ID：5743）、分泌磷脂酶A2、前列腺素E合成酶（PTGES、PGES；基因ID：9536）、花生四烯酸5-脂氧合酶（ALOX5、5-LOX；NCBI基因ID：240）、可溶性環氧化物水解酶2（EPHX2、SEH；NCBI基因ID：2053）、及/或促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶8（MAP3K8、TPL2；NCBI基因ID：1326）。在一些實施例中，抑制劑係雙重抑制劑，例如COX-2/COX-1、COX-2/SEH、COX-2/CA、COX-2/5-LOX之雙重抑制劑。

【0183】 可共投予的前列腺素-內過氧化物合成酶1（PTGS1、COX-1；NCBI基因ID：5742）之抑制劑之實例包括莫苯唑酸(mofezolac)、GLY-230、及TRK-700。

【0184】 可共投予的前列腺素-內過氧化物合成酶2（PTGS2、COX-2；NCBI基因ID：5743）之抑制劑之實例包括雙氯芬酸(diclofenac)、美洛昔康(meloxicam)、帕瑞昔布(parecoxib)、依托昔布(etoricoxib)、AP-101、塞來昔布(celecoxib)、AXS-06、雙氯芬酸鉀、DRGT-46、AAT-076、美索舒利(meisuoshuli)、羅美昔布(lumiracoxib)、美洛昔康、伐地昔布(valdecoxib)、紮托洛芬(zaltoprofen)、尼美舒利(nimesulide)、阿尼紮芬(anitrazafen)、阿普昔布(apricoxib)、西米昔布(cimicoxib)、德拉昔布(deracoxib)、氟咪唑(flumizole)、非羅昔布(firocoxib)、馬瓦昔布(mavacoxib)、NS-398、帕米格雷(pamicogrel)、帕瑞昔布、羅苯昔布(robenacoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、茱萸鹼(rutecarpine)、替馬昔布(tilmacoxib)、及紮托洛芬。可共投予的雙重COX1/COX2抑制劑之實例包括HP-5000、氯諾昔康(lornoxicam)、三木甲胺克妥洛(ketorolac tromethamine)、溴芬酸鈉(bromfenac sodium)、ATB-346、HP-5000。可共投予的雙重COX-2/碳酸酐酶(CA)抑制劑之實例包括帕馬考昔(polmacoxib)及艾瑞昔布(imrecoxib)。

【0185】 可共投予的分泌磷脂酶A2、前列腺素E合成酶（PTGES、PGES；基因ID：9536）之抑制劑之實例包括LY3023703、GRC 27864、及描述於WO2015158204、WO2013024898、WO2006063466、WO2007059610、WO2007124589、WO2010100249、WO2010034796、WO2010034797、

WO2012022793、WO2012076673、WO2012076672、WO2010034798、WO2010034799、WO2012022792、WO2009103778、WO2011048004、WO2012087771、WO2012161965、WO2013118071、WO2013072825、WO2014167444、WO2009138376、WO2011023812、WO2012110860、WO2013153535、WO2009130242、WO2009146696、WO2013186692、WO2015059618、WO2016069376、WO2016069374、WO2009117985、WO2009064250、WO2009064251、WO2009082347、WO2009117987、及WO2008071173中之化合物。進一步發現二甲雙胍可抑制COX2/PGE2/STAT3軸，且可共投予。參見例如Tong, *et al.*, *Cancer Lett.*(2017) 389:23-32；及Liu, *et al.*, *Oncotarget.*(2016) 7(19):28235-46。

【0186】 可共投予的碳酸酐酶（例如CA1（NCBI基因ID：759）、CA2（NCBI基因ID：760）、CA3（NCBI基因ID：761）、CA4（NCBI基因ID：762）、CA5A（NCBI基因ID：763）、CA5B（NCBI基因ID：11238）、CA6（NCBI基因ID：765）、CA7（NCBI基因ID：766）、CA8（NCBI基因ID：767）、CA9（NCBI基因ID：768）、CA10（NCBI基因ID：56934）、CA11（NCBI基因ID：770）、CA12（NCBI基因ID：771）、CA13（NCBI基因ID：377677）、CA14（NCBI基因ID：23632）中之一或多者）之抑制劑之實例包括乙醯偶氮胺、甲唑醯胺(methazolamide)、多佐胺(dorzolamide)、唑尼沙胺(zonisamide)、布林佐胺(brinzolamide)、及雙氯非那胺(dichlorphenamide)。可共投予的雙重COX-2/CA1/CA2抑制劑包括CG100649。

【0187】 可共投予的花生四烯酸5-脂氧合酶（ALOX5、5-LOX；NCBI基因ID：240）之抑制劑之實例包括美克芬那梅鈉(meclofenamate sodium)、齊留通(zileuton)。

【0188】 可共投予的可溶性環氧化物水解酶2（EPHX2、SEH；NCBI基因ID：2053）之雙重抑制劑包括描述於WO2015148954中之化合物。可共投予的COX-2/SEH之雙重抑制劑包括描述於WO2012082647中之化合物。可共投予的SEH及脂肪酸醯胺水解酶（FAAH；NCBI基因ID：2166）之雙重抑制劑包括描述於WO2017160861中之化合物。

【0189】 可共投予的促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶8（MAP3K8、腫瘤進展基因座-2、TPL2；NCBI基因ID：1326）之抑制劑之實例包括GS-4875、GS-5290、BHM-078、及下列中所述者：WO2006124944、WO2006124692、WO2014064215、WO2018005435、Teli, *et al., J Enzyme Inhib Med Chem*.(2012) 27(4):558-70；Gangwall, *et al., Curr Top Med Chem*.(2013) 13(9):1015-35；Wu, *et al., Bioorg Med Chem Lett*.(2009) 19(13):3485-8；Kaila, *et al., Bioorg Med Chem*.(2007) 15(19):6425-42；及Hu, *et al., Bioorg Med Chem Lett*.(2011) 21(16):4758-61。

腫瘤氧合劑

【0190】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與促進或增加腫瘤氧合或再氧合、或防止或減少腫瘤缺氧之藥劑一起投予。可共投予的說明性藥劑包括例如缺氧誘導因子-1α (HIF-1α)抑制劑，諸如PT-2977、PT-2385；VEGF抑制劑，諸如貝伐珠單抗(bevasizumab)、IMC-3C5、GNR-011、

塔尼比單抗(tanibirumab)、LYN-00101、ABT-165；及/或氧載蛋白（例如血基質一氧化氮及/或氧結合蛋白(HNOX)），諸如描述於WO2007137767、WO2007139791、WO2014107171、及WO2016149562中之OMX-302及HNOX蛋白。

免疫治療劑

【0191】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與免疫治療劑一起投予。在一些實施例中，免疫治療劑係抗體。可共投予的例示性免疫治療劑包括阿巴伏單抗(abagovomab)、AB308、ABP-980、阿德木單抗(adecatumumab)、阿夫妥珠單抗(afutuzumab)、阿來組單抗(alemtuzumab)、阿妥莫單抗(altumomab)、阿瑪西單抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、巴維昔單抗(bavituximab)、貝妥莫單抗(bectumomab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、比伐珠單抗(bivatuzumab)、蘭妥莫單抗(blinatumomab)、本妥昔單抗(brentuximab)、卡米丹單抗(camidanlumab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、CC49、西妥昔單抗(cetuximab)、西他妥珠單抗(citatuzumab)、西妥木單抗(cixutumumab)、克里伏妥珠單抗(clivatuzumab)、康納土單抗(conatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、達洛圖單抗(dalotuzumab)、達拉單抗(daratumumab)、地莫單抗(detumomab)、地努圖希單抗(dinutuximab)、多伐那利單抗(domvanalimab)、卓西單抗(drozitumab)、杜里土單抗(duligotumab)、杜西吉土單抗(dusigitumab)、依美昔單抗(ecromeximab)、埃洛妥珠單抗(elotuzumab)、艾米貝珠單抗(emibetuzumab)、恩斯土昔單抗(ensituximab)、鄂

托默單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、伐吐珠單抗(farletuzumab)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)、非吉單抗(figitumumab)、法蘭土單抗(flanvotumab)、弗妥昔單抗(futuximab)、加尼圖單抗(ganitumab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、吉瑞昔單抗(girentuximab)、格雷巴妥木單抗(girentuximab)、伊莫單抗(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、伊姆加土珠單抗(imgatuzumab)、因達西單抗(indatuximab)、英妥珠單抗(inotuzumab)、英妥木單抗(intetumumab)、伊匹單抗(ipilimumab)（YERVOY®、MDX-010、BMS-734016、及MDX-101）、伊妥木單抗(iratumumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、洛瓦土珠單抗(lorvotuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、馬帕木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、明瑞莫單抗(minretumomab)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫昔土莫單抗(moxetumomab)、那莫單抗(naptumomab)、納納土單抗(narnatumab)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾非單抗(nofetumomab)、OBI-833、阿托珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、歐福杜單抗(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、奧那組單抗(onartuzumab)、奧普珠單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕薩珠單抗(parsatuzumab)、帕蘇多托克斯(pasudotox)、帕特里土單抗(patritumab)、潘妥莫單抗(pemtumomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、平妥單抗(pintumomab)、普托木單抗(pritumumab)、拉克莫單抗(racotumomab)、拉德瑞單抗(radretumab)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)

(Cyramza®)、利妥木單抗(rilotumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、羅妥木單抗(robatumumab)、薩馬里珠單抗(samalizumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、思圖昔單抗(siltuximab)、索利托單抗(solitomab)、辛圖珠單抗(simtuzumab)、他卡珠單抗(tacatuzumab)、他普莫單抗(taplitumomab)、泰納莫單抗(tenatumomab)、泰普洛單抗(teprotumumab)、提卡珠單抗(tigatuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、土庫珠單抗(tucotuzumab)、烏妥昔單抗(ubilituximab)、維妥珠單抗(veltuzumab)、沃爾希珠單抗(vorsetuzumab)、伏妥莫單抗(votumumab)、紮魯姆單抗(zalutumumab)、賽帕利單抗(zimberelimab)、及3F8。利妥昔單抗可用於治療惰性(indolent) B細胞癌症，包括邊緣區淋巴瘤、WM、CLL、及小淋巴球性淋巴瘤。利妥昔單抗與化學治療劑之組合係特別有效的。

【0192】 例示性治療性抗體可進一步用放射性同位素粒子標示或與其組合，諸如鋦-111、釔-90（90Y-克里伏妥珠單抗）、或碘-131。

【0193】 在一些實施例中，免疫治療劑係抗體藥物接合物(ADC)。可共投予的說明性ADC包括但不限於靶向以上及本文中列出之蛋白質或抗原之藥物接合抗體、其片段、或抗體擬似物。可共投予的例示性ADC包括吉妥珠單抗、本妥昔單抗、貝蘭單抗(belantamab)（例如貝蘭單抗莫福汀(belantamab mafodotin)）、卡米丹單抗(camidanlumab)（例如卡米丹單抗特西林(camidanlumab tesirine)）、曲妥珠單抗（例如曲妥珠單抗德魯替康(rastuzumab deruxtecan)；曲妥珠單抗(trasuzumab)恩他新）、英妥珠單抗、格雷巴妥木單抗、阿內圖單抗(anetumab)、米維妥昔單抗(mirvetuximab)（例如米維妥昔單抗

索拉夫坦辛)、德帕妥昔珠單抗、伐達妥昔單抗(vadastuximab)、拉貝珠單抗、拉迪朗妥珠單抗(ladiratuzumab)（例如拉迪朗妥珠單抗維多汀）、隆卡妥昔單抗(loncastuximab)（例如隆卡妥昔單抗特西林）、薩西土珠單抗（例如薩西土珠單抗戈維特坎）、達妥伯單抗（例如達妥伯單抗德魯替康；DS-1062; Dato-DXd）、帕特里土單抗（例如帕特里土單抗德魯替康）、立伐土珠單抗、因杜薩土單抗(indusatumab)、保納珠單抗(polatuzumab)（例如保納珠單抗維多汀）、匹納土珠單抗(pinatuzumab)、考圖昔單抗(coltuximab)、昂普菲塔單抗(upifitamab)（例如昂普菲塔單抗里索多汀(rilsodotin)）、因達西單抗、米拉珠單抗、洛伐妥珠單抗（例如洛伐妥珠單抗特西林）、因福土單抗(enfortumab)（例如因福土單抗維多汀）、泰舒圖單抗(tisotumab)（例如泰舒圖單抗維多汀）、圖撒米坦單抗(tusamitamab)（例如圖撒米坦單抗拉夫坦辛）、迪西妥單抗(disitamab)（例如迪西妥單抗維多汀）、替利妥珠單抗(telisotuzumab)維多汀(ABBV-399)、AGS-16C3F、ASG-22ME、AGS67E、AMG172、AMG575、BAY1129980、BAY1187982、BAY94-9343、GSK2857916、Humax-TF-ADC、IMGN289、IMGN151、IMGN529、IMGN632、IMGN853、IMGC936、LOP628、PCA062、MDX-1203 (BMS936561)、MEDI-547、PF-06263507、PF-06647020、PF-06647263、PF-06664178、RG7450、RG7458、RG7598、SAR566658、SGN-CD19A、SGN-CD33A、SGN-CD70A、SGN-LIV1A、SYD985、DS-7300、XMT-1660、IMMU-130、及IMMU-140。可共投予的ADC係描述於例如Lambert, *et al.*, *Adv Ther* (2017) 34:1015–1035及de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14–23中。

【0194】 可接合至藥物接合抗體、其片段、或抗體擬似物之說明性治療劑（例如抗癌劑或抗贅瘤劑）包括但不限於單甲基奧瑞他汀E (monomethyl auristatin E, MMAE)、單甲基奧瑞他汀F (MMAF)、卡奇黴素(calicheamicin)、安絲菌素(ansamitocin)、美登素(maytansine)或其類似物（例如美坦辛/恩新(mertansine/emtansine) (DM1)、雷星/索星(ravtansine/soravtansine) (DM4)）、蒽環黴素(anthracyline)（例如阿黴素、道諾黴素、泛艾黴素、艾達黴素）、吡咯并苯并二氮呼(PBD) DNA交聯劑SC-DR002 (D6.5)、倍癌黴素、微管抑制劑(MTI)（例如紫杉烷、長春花生物鹼、埃博黴素(epothilone)）、吡咯并苯并二氮呼(PBD)或其二聚體、倍癌黴素（A、B1、B2、C1、C2、D、SA、CC-1065）、及本文所述之其他抗癌劑或抗贅瘤劑。在一些實施例中，經接合至藥物接合抗體之治療劑係拓撲異構酶I抑制劑（例如喜樹鹼類似物，諸如伊立替康或其活性代謝物SN38）。在一些實施例中，可接合至藥物接合抗體、其片段、或抗體擬似物之治療劑（例如抗癌劑或抗贅瘤劑）包括免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，經接合之免疫檢查點抑制劑係CD274 (PDL1, PD-L1)、程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)、或CTLA4之經接合之小分子抑制劑。在一些實施例中，CD274或PDCD1之經接合之小分子抑制劑係選自由GS-4224、GS-4416、INCB086550、及MAX10181所組成之群組。在一些實施例中，CTLA4之經接合之小分子抑制劑包含BPI-002。

【0195】 在一些實施例中，可共投予的ADC包括靶向下列之抗體：腫瘤相關鈣信號轉導子2（TROP-2；TACSTD2; EGP-1; NCBI基因ID：4070）。說明性抗TROP-2抗體包括但不限於TROP2-XPAT (Amunix)、BAT-8003 (Bio-

Thera Solutions)、TROP-2-IR700 (Chiome Bioscience)、達妥伯單抗德魯替康(Daiichi Sankyo, AstraZeneca)、GQ-1003 (Genequantum Healthcare, Samsung BioLogics)、DAC-002 (Hangzhou DAC Biotech, Shanghai Junshi Biosciences)、薩西土珠單抗戈維特坎(Gilead Sciences)、E1-3s (Immunomedics/Gilead, IBC Pharmaceuticals)、TROP2-TRACTr (Janux Therapeutics)、LIV-2008 (LivTech/Chiome, Yakult Honsha, Shanghai Henlius BioTech)、LIV-2008b (LivTech/Chiome)、抗TROP-2a (Oncoxx)、抗TROP-2b (Oncoxx)、OXG-64 (Oncoxx)、OXS-55 (Oncoxx)、人源化抗Trop2-SN38抗體接合物(Shanghai Escugen Biotechnology, TOT Biopharma)、抗Trop2抗體-CLB-SN-38接合物 (Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical)、SKB-264 (Sichuan Kelun Pharmaceutical/Klus Pharma)、TROP2-Ab8 (Abmart)、Trop2-IgG (Nanjing Medical University (NMU))、90Y-DTPA-AF650 (Peking University First Hospital)、hRS7-CM (SynAffix)、89Zr-DFO-AF650 (University of Wisconsin-Madison)、抗Trop2抗體(Mediterranea Theranostic, LegoChem Biosciences)、KD-065 (Nanjing KAEDI Biotech)、及描述於WO2020016662 (Abmart)、WO2020249063 (Bio-Thera Solutions)、US20190048095 (Bio-Thera Solutions)、WO2013077458 (LivTech/Chiome)、EP20110783675 (Chiome)、WO2015098099 (Daiichi Sankyo)、WO2017002776 (Daiichi Sankyo)、WO2020130125 (Daiichi Sankyo)、WO2020240467 (Daiichi Sankyo)、US2021093730 (Daiichi Sankyo)、US9850312 (Daiichi Sankyo)、CN112321715 (Biosion)、US2006193865 (Immunomedics/Gilead)、WO2011068845 (Immunomedics/Gilead)、

US2016296633 (Immunomedics/Gilead)、US2017021017 (Immunomedics/Gilead)、US2017209594 (Immunomedics/Gilead)、US2017274093 (Immunomedics/Gilead)、US2018110772 (Immunomedics/Gilead)、US2018185351 (Immunomedics/Gilead)、US2018271992 (Immunomedics/Gilead)、WO2018217227 (Immunomedics/Gilead)、US2019248917 (Immunomedics/Gilead)、CN111534585 (Immunomedics/Gilead)、US2021093730 (Immunomedics/Gilead)、US2021069343 (Immunomedics/Gilead)、US8435539 (Immunomedics/Gilead)、US8435529 (Immunomedics/Gilead)、US9492566 (Immunomedics/Gilead)、WO2003074566 (Gilead)、WO2020257648 (Gilead)、US2013039861 (Gilead)、WO2014163684 (Gilead)、US9427464 (LivTech/Chiome)、US10501555 (Abruzzo Theranostic/Oncoxx)、WO2018036428 (Sichuan Kelun Pharma)、WO2013068946 (Pfizer)、WO2007095749 (Roche)、及WO2020094670 (SynAffix)中者。在一些實施例中，抗Trop-2抗體係選自hRS7、Trop-2-XPAT、及BAT-8003。在一些實施例中，抗Trop-2抗體係hRS7。在一些實施例中，hRS7係如美國專利第7,238,785號；第7,517,964號、及第8,084,583號中所揭示，其以引用方式併入本文中。在一些實施例中，抗體藥物接合物包含抗Trop-2抗體及藉由連接子連接之抗癌劑。在一些實施例中，連接子包括揭示於USPN 7,999,083中之連接子。在一些實施例中，連接子係CL2A。在一些實施例中，抗體藥物接合物之藥物部份係化學治療劑。在一些實施例中，化學治療劑係選自阿黴素(doxorubcin) (DOX)、泛艾黴素(epirubicin)、N-味啉基阿黴素(morpholinodoxorubicin)（N-味

啉基-DOX）、氰基N-味啉基-阿黴素（氰基N-味啉基-DOX）、2-吡咯啉-阿黴素(2-PDOX)、CPT、10-羥基喜樹鹼(camptothecin)、SN-38、拓撲替康(topotecan)、勒托替康(lurtotecan)、9-胺基喜樹鹼、9-硝基喜樹鹼、紫杉烷(taxane)、膠達納黴素(geldanamycin)、安沙黴素(ansamycin)、及埃博黴素(epothilone)。在一些實施例中，化學治療劑部份係SN-38。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與薩西土珠單抗戈維特坎一起投予。

【0196】 在一些實施例中，可共投予的ADC包括靶向下列之抗體：癌胚抗原相關細胞黏附分子1（CEACAM1；CD66a; NCBI基因ID：634）。在一些實施例中，CEACAM1抗體係hMN-14（例如，如WO1996011013中所述）。在一些實施例中，CEACAM1-ADC係描述於WO2010093395中者（抗CEACAM-1-CL2A-SN38）。在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與CEACAM1-ADC IMMU-130一起投予。

【0197】 在一些實施例中，可共投予的ADC包括靶向由人類白血球抗原複合體編碼之MHC第II型細胞表面受體(HLA-DR)之抗體。在一些實施例中，HLA-DR抗體係hL243（例如，如WO2006094192中所述）。在一些實施例中，HLA-DR-ADC係描述於WO2010093395中者（抗HLA-DR-CL2A-SN38）。在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與HLA-DR-ADC IMMU-140一起投予。

癌症基因療法及細胞療法

【0198】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與癌症基因療法及細胞療法一起投予。癌症基因療法及細胞療法包括插入正常基因至癌

細胞中以置換經突變或改變之基因；基因修飾以靜默經突變之基因；直接殺滅癌細胞之基因方法；包括輸注經設計以置換病患自己的大部分免疫系統之免疫細胞以增強對癌細胞的免疫反應，或活化病患自己的免疫系統（T細胞或自然殺手細胞）以殺滅癌細胞、或找到及殺滅癌細胞；修飾細胞活性之基因方法以進一步改變針對癌症之內源性免疫反應性。

細胞療法

【0199】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種細胞療法一起投予。說明性細胞療法包括但不限於共投予一或多種下列之細胞群：自然殺手(NK)細胞、NK-T細胞、T細胞、細胞介素誘導之殺手(CIK)細胞、巨噬細胞(MAC)、腫瘤浸潤淋巴球(TIL)、及/或樹突細胞(DC)。在一些實施例中，細胞療法涉及T細胞療法，例如共投予α/β TCR T細胞群、γ/δ TCR T細胞群、調節T (Treg)細胞群、及/或TRuC™ T細胞群。在一些實施例中，細胞療法涉及NK細胞療法，例如共投予NK-92細胞。適當時，細胞療法可涉及共投予對對象係自體、同系、或同種異體的細胞。

【0200】 在一些實施例中，細胞療法涉及共投予包含嵌合抗原受體(CAR)之細胞。在此類療法中，免疫效應細胞群經工程改造以表現CAR，其中CAR包含腫瘤抗原結合域。在T細胞療法中，T細胞受體(TCR)經工程改造以靶向腫瘤細胞表面上呈現之腫瘤衍生肽。

【0201】 關於CAR之結構，在一些實施例中，CAR包含抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域。在一些實施例中，胞內域包含初級信號傳導域、共刺激域、或初級信號傳導域及共刺激域兩者。在一些實施例中，初級信號傳導

域包含選自由下列所組成之群組的一或多種蛋白質之功能信號傳導域：CD3ζ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、共同FcRγ (FCERIG)、FcRβ (FcεRlb)、CD79a、CD79b、FcγRIIa、DAP10、及DAP12。

【0202】 在一些實施例中，共刺激域包含選自由下列所組成之群組的一或多種蛋白質之功能域：CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、與CD83特異性結合之配體、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRFI)、CD160、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1A（NCBI基因ID：909）、CD1B（NCBI基因ID：910）、CD1C（NCBI基因ID：911）、CD1D（NCBI基因ID：912）、CD1E（NCBI基因ID：913）、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2 (CD18, LFA-1)、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244, 2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A, Ly108)、SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、及NKG2D。

【0203】 在一些實施例中，跨膜域包含選自由下列所組成之群組的蛋白質之跨膜域：T細胞受體之α、β、或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、

CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、ICOS (CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、CD160、CD19、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7R、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD1A、CD1B、CD1C、CD1D、CD1E、ITGAE、CD103、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2 (LFA-1, CD18)、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244, 2B4)、CD84、CD96 (TACTILE)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A, Ly108)、SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D、及NKG2C。

【0204】 在一些實施例中，本文所述之TCR或CAR抗原結合域或免疫治療劑（例如單特異性或多特異性抗體或其抗原結合片段或抗體擬似物）結合腫瘤相關抗原(TAA)。在一些實施例中，腫瘤相關抗原係選自由下列所組成之群組：CD19；CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1（亦稱為CD2子集1、CRACC、SLAMF7、CD319、及19A24）；C型凝集素樣分子1（CLL-1或CLECLI）；CD33;表皮生長因子受體變體III (EGFRvlll)；神經節苷酯G2 (GD2)；神經節苷酯GD3 (αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer)；神經節苷酯GM3 (αNeuSAc(2-3)βDGalp(1-4)βDGlcp(1-1)Cer)；TNF受體超家族成員17 (TNFRSF17, BCMA)；Tn抗原（(Tn Ag)或(GaINAcu-Ser/Thr)）；前列腺特異性膜抗原(PSMA)；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (RORI)；腫瘤相關醣蛋白72

(TAG72)；CD38; CD44v6;癌胚抗原(CEA)；上皮細胞黏附分子(EPCAM)；B7H3 (CD276)；KIT (CD117)；介白素13受體次單元α-2（IL-13Ra2或CD213A2）；間皮素；介白素11受體α (IL-11Ra)；前列腺幹細胞抗原(PSCA)；蛋白酶絲胺酸21（睪素(Testisin)或PRSS21）；血管內皮生長因子受體2 (VEGFR2)；Lewis(Y)抗原；CD24;血小板衍生生長因子受體β (PDGFR-β)；階段特異性胚胎抗原4 (SSEA-4)；CD20; δ樣3 (DLL3)；葉酸受體α；受體酪胺酸蛋白激酶ERBB2 (Her2/neu)；黏蛋白1，細胞表面相關(MUC1)；表皮生長因子受體(EGFR)；神經細胞黏附分子(NCAM)；前列腺酶；前列腺酸性磷酸酶(PAP)；延長因子2突變型(ELF2M)；蝶素B2；纖維母細胞活化蛋白α (FAP)；類胰島素生長因子1受體（IGF-I受體）、碳酸酐酶IX (CAIX)；蛋白酶體（前體(Prosome)、巨蛋白因子(Macropain)）次單元β型9 (LMP2)；醣蛋白100 (gp100)；由斷點簇集區(BCR)及Abelson鼠白血病病毒致癌基因同源物1 (Abl)所組成之致癌基因融合蛋白(bcr-abl)；酪胺酸酶；蝶素A型受體2 (EphA2)；岩藻醣基GM1；唾液酸Lewis黏附分子(sLe)；轉麩醯胺酸酶5 (TGS5)；高分子量黑色素瘤相關抗原(HMWMAA)；o-乙醯基-GD2神經節苷酯(OAcGD2)；葉酸受體β；腫瘤內皮標記1 (TEM1/CD248)；腫瘤內皮標記7相關(TEM7R)；前列腺I之六跨膜上皮抗原(STEAP1)；密連蛋白6 (CLDN6)；促甲狀腺素受體(TSHR)；G蛋白偶聯受體C類5組成員D (GPRCSD)；染色體X開讀框61 (CXORF61)；CD97; CD179a;間變性淋巴瘤激酶(ALK)；聚唾液酸；胎盤特異性1 (PLAC1)；globoH糖基神經醯胺之六醣部分(GloboH)；乳腺分化抗原(NY-BR-1)；尿溶蛋白2 (UPK2)；A型肝炎病毒細胞性受體1 (HAVCR1)；腎上腺素受體β3

(ADRB3)；泛連接蛋白(pannexin) 3 (PANX3)；G蛋白偶聯受體20 (GPR20)；淋巴球抗原6複合體，基因座K 9 (LY6K)；嗅覺受體51E2 (ORS IE2)；TCRγ交替讀框蛋白(TARP)；威爾姆氏腫瘤蛋白(WT1)；癌症/睪丸抗原1 (NY-ESO-1)；癌症/睪丸抗原2 (LAGE-la)；黑色素瘤相關抗原1 (MAGE-A1)；ETS轉位變體基因6，位於染色體12p上(ETV6-AML)；精子蛋白17 (SPA17)；X抗原家族成員1A (XAGE1)；血管生成素結合細胞表面受體2 (Tie 2)；黑色素瘤癌症睪丸抗原1 (MADCT-1)；黑色素瘤癌症睪丸抗原2 (MAD-CT-2)；fos相關抗原1；腫瘤蛋白p53 (p53)；p53突變體；前列腺蛋白(prostein)；生存素(Survivin)；端粒酶；前列腺癌腫瘤抗原1（PCTA-1或半乳糖凝集素8）、T細胞辨識之黑色素瘤抗原1（MelanA或MARTI）；大鼠肉瘤(Ras)突變體；人類端粒酶反轉錄酶(hTERT)；肉瘤轉位斷點；黑色素瘤細胞凋亡抑制子(ML-IAP)；ERG（跨膜蛋白酶，絲胺酸2 (TMPRSS2) ETS融合基因）；N-乙醯基葡萄糖胺基轉移酶V (NA17)；成對盒蛋白Pax-3 (PAX3)；雄性激素受體；週期蛋白B1；v-myc禽骨髓細胞過多症病毒致癌基因神經胚細胞瘤衍生性同源物(MYCN)；Ras同源物家族成員C (RhoC)；酪胺酸酶相關蛋白2 (TRP-2)；細胞色素P450 1B1 (CYP IBI)；CCCTC結合因子（鋅指蛋白）樣（BORIS或印記位點、調節物兄弟）、T細胞辨識之鱗狀細胞癌抗原3 (SART3)；成對盒蛋白Pax-5 (PAX5)；原精帽粒蛋白(proacrosin)結合蛋白sp32 (OY-TES I)；淋巴球特異性蛋白酪胺酸激酶(LCK)；A激酶錨定蛋白4 (AKAP-4)；滑膜肉瘤，X斷點2 (SSX2)；晚期糖化終產物受體(RAGE-I)；腎遍在1 (RUI)；腎遍在2 (RU2)；天冬胺酸內肽酶(legumain)；人類乳突病毒E6 (HPV E6)；人類乳突病毒E7 (HPV E7)；腸羧基酯

酶；熱休克蛋白70-2突變型(mut hsp70-2)；CD79a; CD79b; CD72;白血球相關免疫球蛋白樣受體1 (LAIRI)；IgA受體之Fc片段（FCAR或CD89）；白血球免疫球蛋白樣受體亞家族A成員2 (LILRA2)；CD300分子樣家族成員f (CD300LF)；C型凝集素域家族12成員A (CLEC12A)；骨髓基質細胞抗原2 (BST2)；含EGF樣模組黏蛋白樣荷爾蒙受體樣2 (EMR2)；淋巴球抗原75 (LY75)；磷脂肌醇聚糖3 (GPC3)；Fc受體樣5 (FCRL5)；及免疫球蛋白λ樣多肽1 (IGLL1)。在一些實施例中，目標係MHC呈現之腫瘤相關抗原的表位。

【0205】 在一些實施例中，腫瘤抗原係選自CD150、5T4、ActRIIA、B7、TNF受體超家族成員17 (TNFRSF17, BCMA)、CA-125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-B纖連蛋白白、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、組合的HER1-HER2、組合的HER2-HER3、HERV-K、HIV-1套膜醣蛋白gp120、HIV-1套膜醣蛋白gp41、HLA-DR、HM1.24、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11Rα、IL-13R-α2、IL-2、IL-22R-α、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1-細胞黏附分子、Lewis Y、Ll-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2C配體、NKG2D配體、NYESO-1、OEPHa2、PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-R1 (DR4)、TRAIL-R2

(DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、G蛋白偶聯受體、α胎兒蛋白(AFP)、血管生成因子、外源性同源結合分子(ExoCBM)、致癌基因產物、抗葉酸受體、c-Met、癌胚抗原(CEA)、週期蛋白(D 1)、蝶素B2、上皮腫瘤抗原、雌激素受體、胎兒乙醯膽鹼e受體、葉酸結合蛋白、gp100、B型肝炎表面抗原、κ鏈、κ輕鏈、kdr、 λ鏈、活素(livin)、黑色素瘤相關抗原、間皮素、小鼠雙微體2同源物(MDM2)、黏蛋白16 (MUC16)、突變p53、突變ras、壞死抗原、致癌胎兒抗原、ROR2、黃體素受體、前列腺特異性抗原、tEGFR、生腱蛋白、P2-微球蛋白、Fc受體樣5 (FcRL5)。

【0206】 在一些實施例中，抗原結合域結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之目標或腫瘤相關抗原(TAA)的表位。在一些實施例中，TAA係癌症睪丸抗原。在一些實施例中，癌症睪丸抗原係選自由下列所組成之群組：精帽粒蛋白結合蛋白（ACRBP；CT23、OY-TES-1、SP32；NCBI基因ID：84519）、α胎兒蛋白（AFP；AFPD、FETA、HPAFP；NCBI基因ID：174）；A激酶錨定蛋白4（AKAP4；AKAP 82、AKAP-4、AKAP82、CT99、FSC1、HI、PRKA4、hAKAP82、p82；NCBI基因ID：8852）、含ATP酶家族AAA域2（ATAD2；ANCCA、CT137、PRO2000；NCBI基因ID：29028）、著絲點支架1（KNL1；AF15Q14、CASC5、CT29、D40、MCPH4、PPP1R55、Spc7、hKNL-1、hSpc105；NCBI基因ID：57082）、中心體蛋白55（CEP55；C10orf3、CT111、MARCH、URCC6；NCBI基因ID：55165）、癌症/睪丸抗原1A（CTAG1A；ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; NCBI基因ID：246100）、癌症/睪丸抗原1B（CTAG1B；CT6.1、CTAG、CTAG1、ESO1、

LAGE-2、LAGE2B、NY-ESO-1；NCBI基因ID：1485）、癌症/睪丸抗原2（CTAG2；CAMEL、CT2、CT6.2、CT6.2a、CT6.2b、ESO2、LAGE-1、LAGE2B；NCBI基因ID：30848）、類CCCTC結合因子（CTCFL；BORIS、CT27、CTCF-T、HMGB1L1、dJ579F20.2；NCBI基因ID：140690）、連環蛋白α2（CTNNA2；CAP-R、CAPR、CDCBM9、CT114、CTNR；NCBI基因ID：1496）、癌症/睪丸抗原83（CT83；CXorf61、KK-LC-1、KKLC1；NCBI基因ID：203413）、週期蛋白A1（CCNA1；CT146; NCBI基因ID：8900）、DEAD-box解旋酶43（DDX43；CT13、HAGE；NCBI基因ID：55510）、發育多能性相關2（DPPA2；CT100、ECAT15-2、PESCRG1；NCBI基因ID：151871）、胎兒及成人睪丸表現1（FATE1；CT43、FATE；NCBI基因ID：89885）、FMR1鄰居（FMR1NB；CT37、NY-SAR-35、NYSAR35；NCBI基因ID：158521）、含HORMA域1（HORMAD1；CT46、NOHMA；NCBI基因ID：84072）、類胰島素生長因子2 mRNA結合蛋白3（IGF2BP3；CT98、IMP-3、IMP3、KOC、KOC1、VICKZ3；NCBI基因ID：10643）、白胺酸拉鍊蛋白4（LUZP4；CT-28、CT-8、CT28、HOM-TES-85；NCBI基因ID：51213）、淋巴球抗原6家族成員K（LY6K；CT97、HSJ001348、URLC10、ly-6K；NCBI基因ID：54742）、大漩渦生精轉位子靜默子（MAEL；CT128、SPATA35；NCBI基因ID：84944）、MAGE家族成員A1（MAGEA1；CT1.1、MAGE1；NCBI基因ID：4100）；MAGE家族成員A3（MAGEA3；CT1.3、HIP8、HYPD、MAGE3、MAGEA6；NCBI基因ID：4102）；MAGE家族成員A4（MAGEA4；CT1.4、MAGE-41、MAGE-X2、MAGE4、MAGE4A、

MAGE4B；NCBI基因ID：4103）；MAGE家族成員A11（MAGEA11；CT1.11、MAGE-11、MAGE11、MAGEA-11；NCBI基因ID：4110）；MAGE家族成員C1（MAGEC1；CT7、CT7.1；NCBI基因ID：9947）；MAGE家族成員C2（MAGEC2；CT10、HCA587、MAGEE1；NCBI基因ID：51438）；MAGE家族成員D1（MAGED1；DLXIN-1、NRAGE；NCBI基因ID：9500）；MAGE家族成員D2（MAGED2；11B6、BARTS5、BCG-1、BCG1、HCA10、MAGE-D2；NCBI基因ID：10916）、驅動蛋白家族成員20B（KIF20B；CT90、KRMP1、MPHOSPH1、MPP-1、MPP1；NCBI基因ID：9585）、NDC80著絲點複合體NUF2組分（NUF2；CDCA1、CT106、NUF2R；NCBI基因ID：83540）、核RNA輸出因子2（NXF2；CT39、TAPL-2、TCP11X2；NCBI基因ID：56001）、含PAS域阻抑子1（PASD1；CT63、CT64、OXTES1；NCBI基因ID：139135）、PDZ結合激酶（PBK；CT84、HEL164、Nori-3、SPK、TOPK；NCBI基因ID：55872）、類piwiRNA介導之基因靜默2（PIWIL2；CT80、HILI、PIWIL1L、mili；NCBI基因ID：55124）、黑色素瘤優先表現抗原（PRAME；CT130、MAPE、OIP-4、OIP4；NCBI基因ID：23532）、精子相關抗原9（SPAG9；CT89、HLC-6、HLC4、HLC6、JIP-4、JIP4、JLP、PHET、PIG6；NCBI基因ID：9043）、X性聯核相關聯精子蛋白家族成員A1（SPANXA1；CT11.1、CT11.3、NAP-X、SPAN-X、SPAN-Xa、SPAN-Xb、SPANX、SPANX-A；NCBI基因ID：30014）、SPANX家族成員A2（SPANXA2；CT11.1、CT11.3、SPANX、SPANX-A、SPANX-C、SPANXA、SPANXC；NCBI基因ID：728712）、SPANX家族成員C

（SPANXC；CT11.3、CTp11、SPANX-C、SPANX-E、SPANXE；NCBI基因ID：64663）、SPANX家族成員D（SPANXD；CT11.3、CT11.4、SPANX-C、SPANX-D、SPANX-E、SPANXC、SPANXE、dJ171K16.1；NCBI基因ID：64648）、SSX家族成員1（SSX1；CT5.1、SSRC；NCBI基因ID：6756）、SSX家族成員2（SSX2；CT5.2、CT5.2A、HD21、HOM-MEL-40、SSX；NCBI基因ID：6757）、聯會複合體蛋白3（SYCP3；COR1、RPRGL4、SCP3、SPGF4；NCBI基因ID：50511）、細胞間橋形成因子睪丸表現14（TEX14；CT113、SPGF23；NCBI基因ID：56155）、轉錄因子Dp家族成員3（TFDP3；CT30、DP4、HCA661；NCBI基因ID：51270）、絲胺酸蛋白酶50（PRSS50；CT20、TSP50；NCBI基因ID：29122）、TTK蛋白激酶（TTK；CT96、ESK、MPH1、MPS1、MPS1L1、PYT；NCBI基因ID：7272）、及鋅指蛋白165（ZNF165；CT53、LD65、ZSCAN7；NCBI基因ID：7718）。結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之癌症睪丸抗原的表位之T細胞受體(TCR)及類TCR抗體係所屬技術領域中已知且可用於本文所述之異二聚體。與贅瘤相關聯之癌症睪丸抗原係總結於例如Gibbs, *et al., Trends Cancer* 2018 Oct; 4(10):701-712及CT資料庫網站cta.lncc.br/index.php。結合至MHC呈現之NY-ESO-1的表位之說明性TCR及類TCR抗體係描述於例如Stewart-Jones, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*.2009 Apr 7; 106(14):5784-8；WO2005113595、WO2006031221、WO2010106431、WO2016177339、WO2016210365、WO2017044661、WO2017076308、WO2017109496、WO2018132739、WO2019084538、WO2019162043、WO2020086158、及WO2020086647。結合至MHC呈現之

PRAME的表位之說明性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2011062634、WO2016142783、WO2016191246、WO2018172533、WO2018234319、及WO2019109821中。結合至MHC呈現之MAGE變體的表位之說明性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2007032255、WO2012054825、WO2013039889、WO2013041865、WO2014118236、WO2016055785、WO2017174822、WO2017174823、WO2017174824、WO2017175006、WO2018097951、WO2018170338、WO2018225732、及WO2019204683中。結合至MHC呈現之α胎兒蛋白(AFP)的表位之說明性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2015011450中。結合至MHC呈現之SSX2的表位之說明性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2020063488中。結合至MHC呈現之KK-LC-1 (CT83)的表位之說明性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2017189254中。

【0207】 細胞療法之實例包括：艾普塞爾-L (Algenpantucel-L)、西普魯塞-T (Sipuleucel-T)、(BPX-501)瑞沃賽爾(rivogenlecleucel) US9089520、WO2016100236、AU-105、ACTR-087、活化同種異體自然殺手細胞CNDO-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835造血幹細胞、伊米塞爾-T (Imilecleucel-T)、巴塔塞爾-T (baltaleucel-T)、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、ET-190、CD19-ARTEMIS、ProHema、FT-1050治療之骨髓幹細胞療法、CD4CARNK-92細胞、CryoStim、AlloStim、慢病毒轉導之huCART-間皮細胞、CART-22細胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T細胞、自體4H11-28z/fIL-12/EFGRt T細胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGFbRII-NY-ESOc259T、Ad-RTS-IL-12、

IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502、CMD-601、CMD-602、及CSG-005。

【0208】 在一些實施例中，一或多種額外共投予治療劑可依其作用機制分類為例如下列群組：

- 靶向腺苷去胺酶之藥劑，諸如噴司他丁或克拉屈濱；
- 靶向 ATM 之藥劑，諸如 AZD1390；
- 靶向 MET 之藥劑，諸如薩沃替尼(savolitinib)、卡馬替尼、特潑替尼(tepotinib)、ABT-700、AG213、JNJ-38877618 (OMO-1)、默萊替尼(merestinib)、HQP-8361、BMS-817378、或 TAS-115；
- 靶向促分裂原活化蛋白激酶之藥劑，諸如安卓奎諾爾、畢尼替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、曲美替尼(trametinib)、阿瑟替布(uprosertib)、米達替尼(mirdametinib) (PD-0325901)、皮馬瑟替(pimasertib)、瑞法替尼(refametinib)、或揭示於下列中之化合物：WO2011008709、WO2013112741、WO2006124944、WO2006124692、WO2014064215、WO2018005435、Zhou, et al., Cancer Lett.2017 Nov 1, 408:130-137、Teli, et al., J Enzyme Inhib Med Chem.(2012) 27(4):558-70；Gangwall, et al., Curr Top Med Chem.(2013) 13(9):1015-35；Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett.(2009) 19(13):3485-8；Kaila, et al., Bioorg Med Chem.(2007) 15(19):6425-42、或 Hu, et al., Bioorg Med Chem Lett.(2011) 21(16):4758-61；

- 靶向胸苷激酶之藥劑，諸如阿格維克(aglatimagene besadenovec)（ProstAtak、PancAtak、GliAtak、GMCI、或 AdV-tk）；
- 靶向介白素路徑之藥劑，諸如培吉介白素(pegilodecakin) (AM-0010)（聚乙二醇化 IL10）、CA-4948（IRAK4 抑制劑）；
- 靶向細胞色素 P450 家族成員之藥劑，諸如來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、胺魯米特(aminoglutethimide)、甲地孕酮乙酸酯(megestrol acetate) (MEGACE®)、依西美坦(exemestane)、福美坦(formestane)、法倔唑(fadrozole)、伏氯唑(vorozole) (RIVISOR®)、來曲唑(FEMARA®)、或阿那曲唑(ARIMIDEX®)；
- 靶向 CD73 之藥劑，諸如 CD73 抑制劑（例如奎立克魯司他(quemliclustat) (AB680)）或抗 CD73 抗體（例如奧勒魯單抗）；
- 靶向 DKK3 之藥劑，諸如 MTG-201；
- 靶向 EEF1A2 之藥劑，諸如普利肽新(plitidepsin)；
- 靶向 EIF4A1 之藥劑，諸如羅西替布(rohinitib)；
- 靶向內皮糖蛋白之藥劑，諸如 TRC105（卡妥昔單抗(carotuximab)）；
- 靶向外輸蛋白 1 之藥劑，諸如艾塔尼西(eltanexor)；
- 靶向脂肪酸醯胺水解酶之藥劑，諸如揭示於 WO2017160861 中之化合物；
- 靶向熱休克蛋白 90β 家族成員 1 之藥劑，諸如安羅替尼(anlotinib)；
- 靶向乳運鐵蛋白之藥劑，諸如乳特米德(ruxotemitide) (LTX-315)；

- 靶向離胺醯基氧化酶之藥劑，諸如揭示於 US4965288、US4997854、US4943593、US5021456、US5059714、US5120764、US5182297、US5252608、或 US20040248871 中之化合物；
- 靶向 MAGE 家族成員之藥劑，諸如 KITE-718、MAGE-A10C796T、或 MAGE-A10 TCR；
- 靶向 MDM2 之藥劑，諸如 ALRN-6924、CMG-097、米拉美坦單甲苯磺酸鹽一水合物(milademetan monotosylate monohydrate) (DS-3032b)、或 AMG-232；
- 靶向 MDM4 之藥劑，諸如 ALRN-6924；
- 靶向 melan-A 之藥劑，諸如 MART-1 F5 TCR 經工程改造 PBMC；
- 靶向間皮素之藥劑，諸如 CSG-MESO 或 TC-210；
- 靶向 METAP2 之藥劑，諸如 M8891 或 APL-1202；
- 靶向 NLRP3 之藥劑，諸如 BMS-986299；
- 靶向側氧戊二酸去氫酶之藥劑，諸如得維米司他(devimistat) (CPI-613)；
- 靶向胎盤生長因子之藥劑，諸如阿柏西普(aflibercept)；
- 靶向 SLC10A3 之藥劑，諸如揭示於 WO2015148954、WO2012082647、或 WO2017160861 中之化合物；
- 靶向轉化生長因子 α (TGFα)之藥劑，諸如揭示於 WO2019103203 中之化合物；
- 靶向腫瘤蛋白 p53 之藥劑，諸如克維林(kevetrin)（刺激劑）；

- 靶向血管內皮生長因子 A 之藥劑，諸如阿柏西普；
- 靶向血管內皮生長因子受體之藥劑，諸如呋喹替尼(fruquintinib)或 MP0250；
- 靶向 VISTA 之藥劑，諸如 CA-170 或 HMBD-002；
- 靶向 WEE1 之藥劑，諸如阿達替布(adavosertib) (AZD-1775)；
- 靶向 ABL1 之小分子抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib)、瑞巴替尼(rebastinib)、阿西尼布(asciminib)、或普納替尼(ponatinib) (ICLUSIG®)；
- 靶向腺苷受體之小分子拮抗劑，諸如 CPI-444、AZD-4635、普雷迪南(preladenant)、艾魯美冷(etrumadenant) (AB928)、或 PBF-509；
- 靶向花生四烯酸 5-脂氧合酶之小分子抑制劑，諸如美克芬那梅鈉(meclofenamate sodium)或齊留通(zileuton)；
- 靶向 ATR 絲胺酸/蘇胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如 BAY-937、塞拉賽替(ceralasertib) (AZD6738)、AZD6783、VX-803、或 VX-970（貝佐替布(berzosertib)）；
- 靶向 AXL 受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如貝西替尼(bemcentinib) (BGB-324)、SLC-0211、或吉列替尼(gilteritinib) (Axl/Flt3)；
- 靶向布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)之小分子抑制劑，諸如(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、澤布替尼(zanubrutinib) (BGB-3111)、

CB988、普瑟替尼(poseltinib) (HM71224)、依魯替尼(ibrutinib)（依布魯維卡(Imbruvica)）、M-2951（依伏替尼(evobrutinib)）、替拉替尼(tirabrutinib) (ONO-4059)、瑞薩布替尼(rilzabrutinib) (PRN-1008)、司培替尼(spebrutinib) (CC-292)、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531 (MK-1026)、SHR-1459、DTRMWXHS-12、或 TAS-5315；

- 靶向神經營養受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如拉羅替尼(larotrectinib)、恩曲替尼(entrectinib)、或色力替尼(selitrectinib) (LOXO-195)；
- 靶向 ROS 原致癌基因 1，受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如恩曲替尼、瑞普替尼(repotrectinib) (TPX-0005)、或洛拉替尼(lorlatinib)；
- 靶向 SRC 原致癌基因，非受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如 VAL-201、曲班布林(tirbanibulin) (KX2-391)、或伊格替尼(ilginatinib) 順丁烯二酸鹽(NS-018)；
- 靶向 B 細胞淋巴瘤 2 之小分子抑制劑，諸如納維托克(navitoclax) (ABT-263)、維奈托克(venetoclax) (ABT-199, RG-7601)、或 AT-101（棉酚）；
- 靶向布羅莫域及外域(BET)含布羅莫域蛋白之小分子抑制劑，諸如 ABBV-744、INCB-054329、INCB057643、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、NHWD-870、ODM-207、ZBC246、ZEN3694、CC-95775 (FT-1101)、米韋西布(mivebresib)、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610、或 GS-5829；

- 靶向碳水化合物磺基轉移酶 15 之小分子抑制劑，諸如 STNM-01；
- 靶向碳酸酐酶之小分子抑制劑，諸如帕馬考昔(polmacoxib)、乙醯偶氮胺、或甲唑醯胺(methazolamide)；
- 靶向連環蛋白 β1 之小分子抑制劑，諸如 CWP-291、或 PRI-724；
- 靶向 C-C 模體趨化因子受體之小分子拮抗劑，諸如 CCX-872、BMS-813160 (CCR2/CCR5)、或 MK-7690（維克韋羅(vicriviroc)）；
- 靶向 C-X-C 模體趨化因子受體（例如 CXCR4）之小分子拮抗劑，波立沙福泰(blixafortide)；
- 靶向塞勒布隆(cereblon)之小分子抑制劑，諸如阿多米德(avadomide) (CC-122)、CC-92480、CC-90009、或伊柏米特(iberdomide)；
- 靶向檢查點激酶 1 之小分子抑制劑，諸如 SRA737；
- 靶向補體組分之小分子抑制劑，諸如因普拉姆 PGG (Imprime PGG) (Biothera Pharmaceuticals)；
- 靶向 C-X-C 模體趨化因子配體（例如 CXCL12）之小分子抑制劑，諸如聚乙二醇化奧拉希德(olaptesed pegol) (NOX-A12)；
- 靶向細胞色素 P450 家族之小分子抑制劑，諸如 ODM-209、LAE-201、西維諾尼(seviteronel) (VT-464)、CFG920、阿比特龍(abiraterone)、或阿比特龍乙酸酯；
- 靶向 DEAD-box 解旋酶 5 之小分子抑制劑，諸如蘇平辛(supinoxin) (RX-5902)；
- 靶向 DGKα 之小分子抑制劑，例如諸如描述於 WO2021130638 中；

- 靶向 diablo IAP 結合粒線體蛋白之小分子抑制劑，諸如 BI-891065；
- 靶向二氫葉酸還原酶之小分子抑制劑，諸如普拉曲沙(pralatrexate)或培美曲塞二鈉；
- 靶向 DNA 依賴性蛋白激酶之小分子抑制劑，諸如 MSC2490484A（尼瑟替布(nedisertib)）、VX-984、AsiDNA (DT-01)、LXS-196、或索塔妥林(sotrastaurin)；
- 靶向 MARCKS 之小分子抑制劑，諸如 BIO-11006；
- 靶向 RIPK1 之小分子抑制劑，諸如 GSK-3145094；
- 靶向含 Rho 相關捲曲螺旋蛋白激酶之小分子抑制劑，諸如 AT13148 或 KD025；
- 靶向 DNA 拓撲異構酶之小分子抑制劑，諸如伊立替康、聚乙二醇化非特坎(firtecan pegol)、或胺柔比星(amrubicin)；
- 靶向多巴胺受體 D2 之小分子抑制劑，諸如 ONC-201；
- 靶向 DOT1 樣組蛋白離胺酸甲基轉移酶之小分子抑制劑，諸如皮諾斯塔(pinometostat) (EPZ-5676)；
- 靶向 EZH2 之小分子抑制劑，諸如塔澤斯塔(tazemetostat)、CPI-1205、或 PF-06821497；
- 靶向脂肪酸合成酶之小分子抑制劑，諸如 TVB-2640 (Sagimet Biosciences)；
- 靶向纖維母細胞生長因子受體 2 (FGFR2)之小分子抑制劑，諸如貝馬圖單抗(bemarituzumab) (FPA144)；

- 靶向局部黏著斑激酶(FAK, PTK2)之小分子抑制劑，諸如 VS-4718、迪法替尼(defactinib)、或 GSK2256098；
- 靶向葉酸受體 1 之小分子抑制劑，諸如普拉曲沙；
- 靶向 FOXM1 之小分子抑制劑，諸如硫鏈絲菌肽；
- 靶向半乳糖凝集素(galectin) 3 之小分子抑制劑，諸如貝拉培汀(belapectin) (GR-MD-02)；
- 靶向糖皮質素受體之小分子拮抗劑，諸如瑞拉蘭特(relacorilant) (CORT-125134)；
- 靶向麩醯胺酸酶之小分子抑制劑，包括但不限於 CB-839（泰萊司他(telaglenastat)）、或雙-2-(5-苯基乙醯胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基硫醚(BPTES)；
- 靶向 GNRHR 之小分子抑制劑，諸如惡拉戈利(elagolix)、瑞拉戈利(relugolix)、或地加瑞克(degarelix)；
- 靶向 EPAS1 之小分子抑制劑，諸如貝珠替凡(belzutifan) (PT-2977 (Merck & Co.))；
- 靶向異檸檬酸去氫酶(NADP(+))之小分子抑制劑，諸如限制性艾伏尼布(ivosidenib) (AG-120)、沃拉得尼(vorasidenib) (AG-881)（DH1 及 IDH2）、IDH-305、或艾那尼布(enasidenib) (AG-221)；
- 靶向離胺酸去甲基酶 1A 之小分子抑制劑，諸如 CC-90011；
- 靶向 MAPK 交互作用絲胺酸/蘇胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如妥米瑟替(tomivosertib) (eFT-508)；

- 靶向 notch 受體之小分子抑制劑，諸如 AL-101 (BMS-906024)；
- 靶向 polo 樣激酶 1 (PLK1)之小分子抑制劑，諸如沃納瑟替(volasertib)或安凡瑟替(onvansertib)；
- 靶向聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)之小分子抑制劑，諸如奧拉帕尼(olaparib) (MK7339)、蘆卡帕尼(rucaparib)、維利帕尼(veliparib)、他拉帕瑞(talazoparib)、ABT-767、帕米帕里(pamiparib) (BGB-290)、氟唑帕力(fluazolepali) (SHR-3162)、尼拉帕瑞(niraparib) (JNJ-64091742)、斯坦帕瑞(stenoparib) (2X-121 (e-7499))、斯密帕尼(simmiparib)、IMP-4297、SC-10914、IDX-1197、HWH-340、CEP 9722、CEP-8983、E7016、3-胺基苯甲醯胺、或 CK-102；
- 靶向多梳蛋白 EED 之小分子抑制劑，諸如 MAK683；
- 靶向豪豬 O-醯基轉移酶之小分子抑制劑，諸如 WNT-974；
- 靶向前列腺素-內過氧化物合成酶之小分子抑制劑，諸如 HP-5000、氯諾昔康(lornoxicam)、三木甲胺克妥洛、溴芬酸鈉(bromfenac sodium)、奧坦普羅(otenaproxesul) (ATB-346)、莫苯唑酸(mofezolac)、GLY-230、TRK-700、雙氯芬酸(diclofenac)、美洛昔康(meloxicam)、帕瑞昔布(parecoxib)、依托昔布(etoricoxib)、塞來昔布(celecoxib)、AXS-06、雙氯芬酸鉀、經再調配之塞來昔布(DRGT-46)、AAT-076、美索舒利(meisuoshuli)、羅美昔布(lumiracoxib)、美洛昔康(meloxicam)、伐地昔布(valdecoxib)、紮托洛芬(zaltoprofen)、尼美舒利(nimesulide)、阿尼紮芬(anitrazafen)、阿普昔布(apricoxib)、西米昔布(cimicoxib)、德拉昔布

(deracoxib)、氟咪唑(flumizole)、非羅昔布(firocoxib)、馬瓦昔布(mavacoxib)、帕米格雷(pamicogrel)、帕瑞昔布(parecoxib)、羅苯昔布(robenacoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、茱萸鹼(rutecarpine)、替馬昔布(tilmacoxib)、紮托洛芬(zaltoprofen)、或艾瑞昔布(imrecoxib)；

- 靶向蛋白精胺酸 N 甲基轉移酶之小分子抑制劑，諸如 MS203、PF-06939999、GSK3368715、或 GSK3326595；
- 靶向 PTPN11 之小分子抑制劑，諸如 TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630 (SAR442720)、或揭示於 WO2018172984 或 WO2017211303 中之化合物；
- 靶向視黃酸受體之小分子拮抗劑，諸如他米巴羅汀(tamibarotene) (SY-1425)；
- 靶向核糖體蛋白 S6 激酶 B1 之小分子抑制劑，諸如 MSC2363318A；
- 靶向 S100 鈣結合蛋白 A9 之小分子抑制劑，諸如他喹莫德(tasquinimod)；
- 靶向選擇素 E 之小分子抑制劑，諸如普羅色蘭鈉(uproleselan sodium) (GMI-1271)；
- 靶向 SF3B1 之小分子抑制劑，諸如 H3B-8800；
- 靶向長壽蛋白 3 之小分子抑制劑，諸如 YC8-02；
- 靶向 SMO 之小分子抑制劑，諸如索尼得吉(sonidegib)（Odomzo®，舊名 LDE-225）、維莫德吉(vismodegib) (GDC-0449)、格拉斯代吉

(glasdegib) (PF-04449913)、艾妥可那唑(itraconazole)、或帕替吉伯(patidegib)、塔拉吉伯(taladegib)；

- 靶向體抑素受體之小分子拮抗劑，諸如 OPS-201；
- 靶向神經胺醇激酶 2 之小分子抑制劑，諸如奧帕尼布(opaganib) (Yeliva®, ABC294640)；
- 靶向 STAT3 之小分子抑制劑，諸如那帕布新(napabucasin) (BBI-608)；
- 靶向端錨聚合酶之小分子抑制劑，諸如 G007-LK 或斯坦帕瑞(2X-121 (e-7499))；
- 靶向 TFGBR1 之小分子抑制劑，諸如高倫替布(galunisertib)、PF-06952229；
- 靶向胸苷酸合成酶之小分子抑制劑，諸如得曲賽(idetrexed) (ONX-0801)；
- 靶向腫瘤蛋白 p53 之小分子抑制劑，諸如 CMG-097；
- 靶向含纈酪胺酸蛋白之小分子抑制劑，諸如 CB-5083；
- 靶向 WT1 之小分子抑制劑，諸如安比派目(ombipepimut-S) (DSP-7888)；
- 靶向腺苷受體之小分子促效劑，諸如那末德松(namodenoson) (CF102)；
- 靶向天冬醯胺酶之（多個）小分子促效劑，諸如克立他酶(crisantaspase) (Erwinase®)、GRASPA (ERY-001, ERY-ASP)、聚乙二醇化卡拉斯酶(calaspargase pegol)、或培門冬酶(pegaspargase)；

- 靶向 CCAAT 增強子結合蛋白 α 之小分子促效劑，諸如 MTL-501；
- 靶向細胞色素 P450 家族之小分子促效劑，諸如米托坦(mitotane)；
- 靶向 DExD/H-box 解旋酶 58 之小分子促效劑，諸如 RGT-100；
- 靶向 GNRHR 之小分子促效劑，諸如亮丙瑞林乙酸酯(leuprorelin acetate)、亮丙瑞林乙酸酯持續釋放貯劑(ATRIGEL)、曲普瑞林雙羥萘酸鹽(triptorelin pamoate)、或戈舍瑞林乙酸酯(goserelin acetate)；
- 靶向 GRB2 之小分子促效劑，諸如普瑞博森(prexigebersen) (BP1001)；
- 靶向 NFE2L2 之小分子促效劑，諸如奧馬索龍(omaveloxolone)(RTA-408)；
- 靶向 NOD2 之小分子促效劑，諸如米伐木肽(mifamurtide)（微脂體）；
- 靶向 RAR 相關孤兒受體 γ 之小分子促效劑，諸如辛特奧汞(cintirorgon) (LYC-55716)；
- 靶向視黃酸受體(RAR)之小分子促效劑，諸如維甲酸(tretinoin)；
- 靶向 STING1 之小分子促效劑，諸如 ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、環狀-GAMP (cGAMP)、或環狀-二-AMP；
- 靶向甲狀腺素受體 β 之小分子促效劑，諸如左旋甲狀腺素鈉；
- 靶向腫瘤壞死因子之小分子促效劑，諸如他索納明(tasonermin)；
- 靶向含桿狀病毒 IAP 重複序列 5 之反義劑，諸如 EZN-3042；
- 靶向 GRB2 之反義劑，諸如普瑞博森；
- 靶向熱休克蛋白 27 之反義劑，諸如阿帕托森(apatorsen)；

- 靶向 STAT3 之反義劑，諸如丹伐特生(danvatirsen) (IONIS-STAT3-2.5Rx)；
- 靶向 C-C 模體趨化因子受體之基因療法，諸如 SB-728-T；
- 靶向介白素之基因療法，諸如 EGENE-001、塔沃特德(tavokinogene telseplasmid)、諾格介白素 α (nogapendekin alfa) (ALT-803)、NKTR-255、NIZ-985 (hetIL-15)、SAR441000、或 MDNA-55；
- 靶向密連蛋白 18 之抗體，諸如克勞迪單抗(claudiximab)；
- 靶向群集素之抗體，諸如 AB-16B5；
- 靶向補體組分之抗體，諸如拉夫珠單抗(ravulizumab) (ALXN-1210)；
- 靶向 C-X-C 模體趨化因子配體之抗體，諸如 BMS-986253 (HuMax-Inflam)；
- 靶向 δ 樣典型 Notch 配體 4 (DLL4)之抗體，諸如登西珠單抗(demcizumab)、納維希單抗(navicixizumab) (DLL4/VEGF)；
- 靶向 EPH 受體 A3 之抗體，諸如非巴珠單抗(KB-004)；
- 靶向上皮細胞黏附分子之抗體，諸如奧普珠單抗莫那毒素(oportuzumab monatox) (VB4-845)；
- 靶向纖維母細胞生長因子之抗體，諸如 GAL-F2、B-701（沃法單抗(vofatamab)）；
- 靶向肝細胞生長因子之抗體，諸如 MP-0250；
- 靶向介白素之抗體，諸如卡那單抗(canakinumab) (ACZ885)、介維單抗(gevokizumab) (VPM087)、CJM-112、鼓賽庫單抗(guselkumab)、塔拉

考單抗(talacotuzumab) (JNJ-56022473)、思圖昔單抗、或托珠單抗(tocilizumab)；

- 靶向 LRRC15 之抗體，諸如 ABBV-085 或庫薩珠單抗(cusatuzumab) (ARGX-110)；
- 靶向間皮素之抗體，諸如 BMS-986148、SEL-403、或抗 MSLN-MMAE；
- 靶向肌肉生長抑制素之抗體，諸如蘭多單抗(landogrozumab)；
- 靶向 notch 受體之抗體，諸如他瑞妥單抗(tarextumab)；
- 靶向 TGFB1 (TGFb1)之抗體，諸如 SAR439459、ABBV-151、NIS793、SRK-181、XOMA089、或揭示於 WO2019103203 中之化合物；
- 靶向 fms 相關受體酪胺酸激酶之疫苗，諸如 HLA-A2402/HLA-A0201 限制表位肽疫苗；
- 靶向熱休克蛋白 27 之疫苗，諸如 PSV-AML (PhosphoSynVax)；
- 靶向 PD-L1 之疫苗，諸如 IO-120 + IO-103（PD-L1/PD-L2 疫苗）或 IO-103；
- 靶向腫瘤蛋白 p53 之疫苗，諸如 MVA-p53；
- 靶向 WT1 之疫苗，諸如 WT-1 類似物肽疫苗(WT1-CTL)；
- 靶向含桿狀病毒 IAP 重複序列 5 之細胞療法，諸如裝載腫瘤裂解物/MUC1/生存素 PepTivator 之樹突細胞疫苗；
- 靶向碳酸酐酶之細胞療法，諸如 DC-Ad-GMCAIX；

- 靶向 C-C 模體趨化因子受體之細胞療法，諸如 CCR5-SBC-728-HSPC；
- 靶向葉酸水解酶 1 之細胞療法，諸如 CIK-CAR.PSMA 或 CART-PSMA-TGFβRDN；
- 靶向 GSTP1 之細胞療法，諸如 CPG3-CAR (GLYCAR)；
- 靶向 HLA-A 之細胞療法，諸如 FH-MCVA2TCR 或 NeoTCR-P1；
- 靶向介白素之細胞療法，諸如 CST-101；
- 靶向 KRAS 之細胞療法，諸如抗 KRAS G12D mTCR PBL；
- 靶向 MET 之細胞療法，諸如抗 cMet RNA CAR T；
- 靶向 MUC16 之細胞療法，諸如 JCAR-020；
- 靶向 PD-1 之細胞療法，諸如 PD-1 基因剔除 T 細胞療法（食道癌/NSCLC）；
- 靶向 PRAME 之細胞療法，諸如 BPX-701；
- 靶向轉形蛋白 E7 之細胞療法，諸如 KITE-439；
- 靶向 WT1 之細胞療法，諸如 WT1-CTL、ASP-7517、或 JTCR-016。

例示性組合療法

淋巴瘤或白血病組合療法

【0209】 一些化學治療劑適用於治療淋巴瘤或白血病。此等藥劑包括阿地介白素、阿伏西地、胺磷汀三水合物、胺基喜樹鹼、抗新普拉通(antineoplaston) A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、Bcl-2家族蛋白抑制劑ABT-263、β阿立辛(alethine)、BMS-345541、硼替佐米

(VELCADE®)、硼替佐米(VELCADE®, PS-341)、苔蘚蟲素1、白消安(bulsulfan)、坎帕斯(campath)-1H、卡鉑、卡非佐米(Kyprolis®)、卡莫司汀、卡泊芬淨(caspofungin)乙酸酯、CC-5103、氯芥苯丁酸、CHOP（環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、及潑尼松）、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱、薑黃素、CVP（環磷醯胺、長春新鹼、及潑尼松）、環磷醯胺、環孢素、阿糖胞苷、地尼白介素-毒素連接物、地塞米松、多西紫杉醇、海兔毒素10、阿黴素、阿黴素鹽酸鹽、DT-PACE（地塞米松、沙利度胺、順鉑、阿黴素、環磷醯胺、及依託泊苷）、恩紮妥林、阿法依伯汀、依託泊苷、依維莫司(RAD001)、FCM（氟達拉濱、環磷醯胺、及米托蒽醌）、FCR（氟達拉濱、環磷醯胺、及利妥昔單抗）、芬維A胺、非格司亭、夫拉平度、氟達拉濱、FR（氟達拉濱及利妥昔單抗）、膠達納黴素(17 AAG)、hyperCVAD（高分餾環磷醯胺、長春新鹼、阿黴素、地塞米松、胺甲喋呤、及阿糖胞苷）、ICE（異環磷醯胺、卡鉑、及依託泊苷）、異環磷醯胺、伊立替康鹽酸鹽、干擾素α-2b、伊沙匹隆、來那度胺(REVLIMID®, CC-5013)、淋巴激素活化殺手細胞、MCP（米托蒽醌、氯芥苯丁酸、及潑尼松龍）、美法侖、美司鈉、胺甲喋呤、米托蒽醌鹽酸鹽、莫特沙芬釓、黴酚酸酯、奈拉濱、奧巴克拉(GX15-070)、奧利默森(oblimersen)、奧曲肽乙酸酯、Ω-3脂肪酸、Omr-IgG-am (WNIG, Omrix)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕博西尼(PD0332991)、培非司亭、聚乙二醇化微脂體阿黴素鹽酸鹽、派瑞弗辛(perifosin)、潑尼松龍、潑尼松、重組flt3配體、重組人類血小板生成素、重組干擾素α、重組介白素11、重組介白素12、利妥昔單抗、R-CHOP（利妥昔單抗及CHOP）、R-CVP（利妥昔單抗及CVP）、R-FCM（利妥昔單抗及

FCM）、R-ICE（利妥昔單抗及ICE）、及R MCP（利妥昔單抗及MCP）、R-羅可威汀(roscovitine)（塞利昔布(seliciclib)、CYC202）、沙格司亭、西地那非檸檬酸鹽、辛伐他汀、西羅莫司、苯乙烯基碸、他克莫司、坦螺旋黴素(tanespimycin)、替西羅莫司(CCl-779)、沙利度胺、治療性同種異體淋巴球、噻替派、替吡法尼(tipifarnib)、長春新鹼、長春新鹼硫酸鹽、長春瑞濱二酒石酸鹽、SAHA（辛二醯苯胺羥肟酸、或辛二醯基、苯胺、及羥肟酸）、維羅非尼(vemurafenib) (Zelboraf ®)、維奈托克(ABT-199)。

【0210】 一種改良方法係放射免疫療法，其中單株抗體係與放射性同位素粒子諸如銦-111、釔-90、及碘-131組合。組合療法之實例包括但不限於碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)、釔-90替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan) (ZEVALIN®)、及BEXXAR®與CHOP。

【0211】 上述療法可補充或組合幹細胞移植或治療。治療性程序包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、輸注幹細胞、在幹細胞支持下之骨髓剝蝕、活體外處理周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60 γ射線療法、博來黴素、習知手術、放射療法、及非骨髓清除式同種異體造血幹細胞移植。

非霍奇金氏淋巴瘤組合療法

【0212】 非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)（特別是B細胞來源者）之治療包括使用單株抗體、標準化學療法方法（例如CHOP（環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、及潑尼松）、CVP（環磷醯胺、長春新鹼、及潑尼松）、FCM（氟達拉

濱、環磷醯胺、及米托蒽醌）、MCP（米托蒽醌、氯芥苯丁酸、潑尼松龍），全部可選地包括利妥昔單抗(R)及類似者）、放射免疫療法、及其組合，特別是整合抗體療法與化學療法。

【0213】 用於治療NHL/B細胞癌症之未接合單株抗體之實例包括利妥昔單抗、阿侖單抗、人類或人源化抗CD20抗體、盧米西單抗(lumiliximab)、抗TNF相關細胞凋亡誘導配體（抗TRAIL）、貝伐珠單抗、加利昔單抗(galiximab)、依帕珠單抗、SGN-40、及抗CD74。

【0214】 用於治療NHL/B細胞癌症之實驗抗體劑之實例包括奧法木單抗、ha20、PRO131921、阿侖單抗、加利昔單抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠單抗、盧米西單抗、阿泊珠單抗(apolizumab)、米拉珠單抗、及貝伐珠單抗。

【0215】 用於NHL/B細胞癌症之化學療法的標準方案之實例包括CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP（利妥昔單抗、環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、及潑尼松）、R-FCM、R-CVP、及R MCP。

【0216】 用於NHL/B細胞癌症之放射免疫療法之實例包括釔-90替伊莫單抗(ZEVALIN®)及碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)。

被套細胞淋巴瘤組合療法

【0217】 用於被套細胞淋巴瘤(MCL)之治療性治療包括組合化學療法，諸如CHOP、hyperCVAD、及FCM。這些方案亦可補充單株抗體利妥昔單抗以形成組合療法R-CHOP、hyperCVAD-R、及R-FCM。上述療法之任一者可與幹細胞移植或ICE組合以治療MCL。

【0218】 治療MCL之替代方法係免疫療法。一種免疫療法使用單株抗體像是利妥昔單抗。另一種使用癌症疫苗，諸如GTOP-99，其係基於個別病患之腫瘤的基因組成。

【0219】 治療MCL之改良方法係放射免疫療法，其中單株抗體係與放射性同位素粒子組合，諸如碘-131妥司莫單抗(BEXXAR®)及釔-90替伊莫單抗(ZEVALIN®)。在另一實例中，BEXXAR®係與CHOP用於系列性治療(sequential treatment)。

【0220】 其他治療MCL之方法包括結合高劑量化學療法之自體幹細胞移植、投予蛋白酶體抑制劑諸如硼替佐米（VELCADE®或PS-341）、或投予抗血管生成劑諸如沙利度胺，特別是與利妥昔單抗組合。

【0221】 另一種治療方法係投予導致Bcl-2蛋白降解及增加癌細胞對化學療法敏感度之藥物，諸如奧利默森，與其他化學治療劑之組合。

【0222】 進一步治療方法包括投予mTOR抑制劑，其可導致抑制細胞生長及甚至細胞死亡。非限制性實例係西羅莫司、替西羅莫司(TORISEL®, CCI-779)、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309（必米昔布）、沃塔昔布、GSK-2126458、及替西羅莫司與RITUXAN®、VELCADE®、或其他化學治療劑之組合。

【0223】 其他用於MCL之新近療法已經揭示。此類實例包括夫拉平度、帕博西尼(PD0332991)、R-羅可威汀（塞利昔布(selicicilib)、CYC202）、苯乙烯基碸、奧巴克拉(GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL死亡受體DR4及DR5抗體、替西羅莫司(TORISEL®, CCl-779)、依維莫司(RAD001)、BMS-345541、薑黃

素、SAHA、沙利度胺、來那度胺(REVLIMID®, CC-5013)、及膠達納黴素(17 AAG)。

*Waldenstrom*氏巨球蛋白血症組合療法

【0224】 用於治療Waldenstrom氏巨球蛋白血症(WM)之治療劑包括阿地介白素、阿侖單抗、阿伏西地、胺磷汀三水合物、胺基喜樹鹼、抗新普拉通A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、自體人類腫瘤衍生性HSPPC-96、Bcl-2家族蛋白抑制劑ABT-263、β阿立辛、硼替佐米(VELCADE®)、苔蘚蟲素1、白消安、坎帕斯-1H、卡鉑、卡莫司汀、卡泊芬淨乙酸酯、CC-5103、順鉑、氯法拉濱、環磷醯胺、環孢素、阿糖胞苷、地尼白介素-毒素連接物、地塞米松、多西紫杉醇、海兔毒素10、阿黴素鹽酸鹽、DT-PACE、恩紮妥林、阿法依伯汀、依帕珠單抗（hLL2-抗CD22人源化抗體）、依託泊苷、依維莫司、芬維A胺、非格司亭、氟達拉濱、依魯替尼、異環磷醯胺、銦-111單株抗體MN-14、碘-131托西莫單抗、伊立替康鹽酸鹽、伊沙匹隆、淋巴激素活化殺手細胞、美法侖、美司鈉、胺甲喋呤、米托蒽醌鹽酸鹽、單株抗體CD19（諸如替薩真來魯塞-t、CART-19、CTL-019）、單株抗體CD20、莫特沙芬釓、黴酚酸酯、奈拉濱、奧利默森、奧曲肽乙酸酯、Ω-3脂肪酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、培非司亭、聚乙二醇化微脂體阿黴素鹽酸鹽、噴司他丁、哌立福新、潑尼松、重組flt3配體、重組人類血小板生成素、重組干擾素α、重組介白素11、重組介白素12、利妥昔單抗、沙格司亭、西地那非檸檬酸鹽(VIAGRA®)、辛伐他汀、西羅莫司、他克莫司、坦螺旋黴素、沙利度胺、治療性同種異體淋巴球、噻替派、替吡法尼、托西莫單抗、尤洛庫單抗

(ulocuplumab)、維妥珠單抗、長春新鹼硫酸鹽、長春瑞濱二酒石酸鹽、伏立諾他、WT1 126-134肽疫苗、WT-1類似物肽疫苗、釔-90替伊莫單抗、釔-90人源化依帕珠單抗、及其任何組合。

【0225】 用於治療WM之治療性程序之實例包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、輸注幹細胞、在幹細胞支持下之骨髓剝蝕、活體外處理周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60 γ射線療法、博來黴素、習知手術、放射療法、及非骨髓清除式同種異體造血幹細胞移植。

瀰漫性大*B*細胞淋巴瘤*(DLBCL)*組合療法

【0226】 用於治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之治療劑包括環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、潑尼松、抗CD20單株抗體、依託泊苷、博來黴素、許多針對WM所列之藥劑、及其任何組合，諸如ICE及RICE。在一些實施例中，用於治療DLBCL之治療劑包括利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺、阿黴素鹽酸鹽（羥基道諾黴素）、長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)、潑尼松、苯達莫司汀、異環磷醯胺、卡鉑、依託泊苷、依魯替尼、保納珠單抗維多汀piiq、苯達莫司汀、考班昔布(copanlisib)、來那度胺(Revlimid®)、地塞米松、阿糖胞苷、順鉑、Yescarta®、Kymriah®、Polivy®（保納珠單抗維多汀）、BR（苯達莫司汀(Treanda®)、吉西他濱、奧西鉑(oxiplatin)、奧沙利鉑、他法替他單抗、保納珠單抗、環磷醯胺、或其組合。在一些實施例中，用於治療DLBCL之治療劑包括R-CHOP（利妥昔單抗+環磷醯胺+阿黴素鹽酸鹽（羥基道諾黴素）+長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)+潑尼松）、利妥昔單抗+苯達莫司汀、R-ICE（利妥昔單

抗+異環磷醯胺+卡鉑+依託泊苷）、利妥昔單抗+來那洛胺(lenalomide)、R-DHAP（利妥昔單抗+地塞米松+高劑量阿糖胞苷(Ara C)+順鉑）、Polivy®（保納珠單抗維多汀）+BR（苯達莫司汀(Treanda®)及利妥昔單抗(Rituxan®)、R-GemOx（吉西他濱+奧沙利鉑+利妥昔單抗）、Tafa-Len（他法替他單抗+來那度胺）、他法替他單抗+Revlimid®、保納珠單抗+苯達莫司汀、吉西他濱+奧沙利鉑、R-EPOCH（利妥昔單抗+依託泊苷磷酸鹽+潑尼松+長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)+環磷醯胺+阿黴素鹽酸鹽（羥基道諾黴素））、或CHOP（環磷醯胺+阿黴素鹽酸鹽（羥基道諾黴素）+長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)+潑尼松）。在一些實施例中，用於治療DLBCL之治療劑包括他法替他單抗、格菲妥單抗(glofitamab)、依可利單抗(epcoritamab)、Lonca-T（隆卡妥昔單抗特西林(loncastuximab tesirine)）、Debio-1562、保納珠單抗polatuzumab、Yescarta、JCAR017、ADCT-402、本妥昔單抗維多汀、MT-3724、奧卓尼單抗(odronextamab)、Auto-03、Allo-501A、或TAK-007。

慢性淋巴球性白血病組合療法

【0227】 用於治療慢性淋巴球性白血病(CLL)之治療劑包括氯芥苯丁酸、環磷醯胺、氟達拉濱、噴司他丁、克拉屈濱、阿黴素、長春新鹼、潑尼松、潑尼松龍、阿侖單抗、許多針對WM所列之藥劑、及化學療法及化學免疫療法之組合，包括下列常見組合方案：CVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR、及FR。

高風險骨髓發育不良症候群*(HR MDS)*組合療法

【0228】 用於治療HR MDS之治療劑包括阿扎胞苷(Vidaza®)、地西他濱(Dacogen®)、來那度胺(Revlimid®)、阿糖胞苷、艾達黴素、道諾黴素、及其組合。在一些實施例中，組合包括阿糖胞苷+道諾黴素及阿糖胞苷+艾達黴素。在一些實施例中，用於治療HR MDS之治療劑包括佩沃塔特、維奈托克、薩巴托利單抗(sabatolimab)、瓜達西他濱、瑞戈替布、艾伏尼布、艾那尼布、西林俄、BGB324、DSP-7888、或SNS-301。

低風險骨髓發育不良症候群*(LR MDS)*組合療法

【0229】 用於治療LR MDS之治療劑包括來那度胺、氮雜胞苷、及其組合。在一些實施例中，用於治療LR MDS之治療劑包括洛達司他(roxadustat)、盧帕西普(luspatercept)、伊美司他(imetelstat)、LB-100、或瑞戈替布。

急性骨髓樣白血病*(AML)*組合療法

【0230】 用於治療AML之治療劑包括阿糖胞苷、艾達黴素、道諾黴素、米哚妥林(Rydapt®)、維奈托克、阿扎胞苷、艾伐尼布(ivasidenib)、吉列替尼、艾那尼布、低劑量阿糖胞苷(LoDAC)、米托蒽醌、氟達拉濱、顆粒球群落刺激因子、艾達黴素、吉列替尼(Xospata®)、艾那尼布(Idhifa®)、艾伏尼布(Tibsovo®)、地西他濱(Dacogen®)、米托蒽醌、依託泊苷、吉妥珠單抗奧唑米星(Mylotarg®)、格拉斯代吉(Daurismo®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療AML之治療劑包括FLAG- Ida（氟達拉濱、阿糖胞苷(Ara-C)、顆粒球群落刺激因子(G-CSF)、及艾達黴素）、阿糖胞苷+艾達黴素、阿糖胞苷+道諾黴素+米哚妥林、維奈托克+阿扎胞苷、阿糖胞苷+道諾黴素、或MEC（米托蒽醌、依託泊

苷、及阿糖胞苷）。在一些實施例中，用於治療AML之治療劑包括佩沃塔特、維奈托克、薩巴托利單抗、普恩塔泊(eprenetapopt)、或利佐帕單抗。

多發性骨髓瘤*(MM)*組合療法

【0231】 用於治療MM之治療劑包括來那度胺、硼替佐米、地塞米松、達拉單抗(Darzalex®)、泊瑪度胺、環磷醯胺、卡非佐米(Kyprolis®)、埃洛妥珠單抗(Empliciti)、及其組合。在一些實施例中，用於治療MM包括RVS（來那度胺+硼替佐米+地塞米松）、RevDex（來那度胺加上地塞米松）、CYBORD（環磷醯胺+硼替佐米+地塞米松）、Vel/Dex（硼替佐米加上地塞米松）、或PomDex（泊瑪度胺+低劑量地塞米松）。在一些實施例中，用於治療MM之治療劑包括JCARH125、TAK-573、貝蘭單抗-m、ide-cel (CAR-T)。

乳癌組合療法

【0232】 用於治療乳癌之治療劑包括白蛋白結合型太平洋紫杉醇、阿那曲唑、阿特珠單抗、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西紫杉醇、阿黴素、泛艾黴素、依維莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟維司群、吉西他濱、伊沙匹隆、拉帕替尼、來曲唑、胺甲喋呤、米托蒽醌、太平洋紫杉醇、聚乙二醇化微脂體阿黴素、帕妥珠單抗、泰莫西芬、托瑞米芬、曲妥珠單抗、長春瑞濱、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療乳癌（例如HR+/-/HER2 +/-）之治療劑包括曲妥珠單抗(Herceptin®)、帕妥珠單抗(Perjeta®)、多西紫杉醇、卡鉑、帕博西尼(Ibrance®)、來曲唑、曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine)(Kadcyla®)、氟維司群(Faslodex®)、奧拉帕尼(Lynparza®)、艾日布林、圖卡替

尼、卡培他濱、拉帕替尼、依維莫司(Afinitor®)、依西美坦、艾日布林甲磺酸酯(Halaven®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療乳癌之治療劑包括曲妥珠單抗+帕妥珠單抗+多西紫杉醇、曲妥珠單抗+帕妥珠單抗+多西紫杉醇+卡鉑、帕博西尼+來曲唑、圖卡替尼+卡培他濱、拉帕替尼+卡培他濱、帕博西尼+氟維司群、或依維莫司+依西美坦。在一些實施例中，用於治療乳癌之治療劑包括曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、巴沙福泰(balixafortide)、艾拉司群、或其組合。在一些實施例中，用於治療乳癌之治療劑包括巴沙福泰+艾日布林。

三陰性乳癌*(TNBC)*組合療法

【0233】 用於治療TNBC之治療劑包括阿特珠單抗、環磷醯胺、多西紫杉醇、阿黴素、泛艾黴素、氟尿嘧啶、太平洋紫杉醇、及其組合。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括奧拉帕尼(Lynparza®)、阿特珠單抗(Tecentriq®)、太平洋紫杉醇(Abraxane®)、艾日布林、貝伐珠單抗(Avastin®)、卡鉑、吉西他濱、艾日布林甲磺酸酯(Halaven®)、薩西土珠單抗戈維特坎(Trodelvy®)、派姆單抗(Keytruda®)、順鉑、阿黴素、泛艾黴素、或其組合。在一些實施例中，治療TNBC之治療劑包括阿特珠單抗+太平洋紫杉醇、貝伐珠單抗+太平洋紫杉醇、卡鉑+太平洋紫杉醇、卡鉑+吉西他濱、或太平洋紫杉醇+吉西他濱。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括艾利亞斯酶(eryaspase)、卡瓦替布、艾培昔布、蘆卡帕尼+納武單抗、阿索盧單抗(atezolumab) +太平洋紫杉醇+吉西他濱+卡培他濱+卡鉑、伊巴替布(ipatasertib) +太平洋紫杉醇、拉迪朗妥珠單抗維多汀+派伯利單抗(pembrolimab)、德瓦魯單

抗+ DS-8201a、曲拉西利+吉西他濱+卡鉑。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、巴沙福泰、阿達洛德西莫林(adagloxad simolenin)、萊尼哌嗎-s (NeuVax®)、納武單抗(Opdivo®)、蘆卡帕尼、特瑞普利單抗(Tuoyi®)、卡瑞利珠單抗、卡瓦替布、德瓦魯單抗(Imfinzi®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括納武單抗+蘆卡帕尼、貝伐珠單抗(Avastin®) +化學療法、特瑞普利單抗+太平洋紫杉醇、特瑞普利單抗+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、卡瑞利珠單抗+化學療法、派姆單抗+化學療法、巴沙福泰+艾日布林、德瓦魯單抗+曲妥珠單抗德魯替康、德瓦魯單抗+太平洋紫杉醇、或卡瓦替布+太平洋紫杉醇。

膀胱癌組合療法

【0234】 用於治療膀胱癌之治療劑包括達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、厄達替尼、依格利昔、樂伐替尼、貝加德盧金(bempegaldesleukin) (NKTR-214)、或其組合。在一些實施例中，用於治療膀胱癌之治療劑包括依格利昔(eganelisib) +納武單抗、派姆單抗(Keytruda®) +因福土單抗維多汀(Padcev®)、納武單抗+伊匹單抗、度伐魯單抗(duravalumab) +曲美木單抗、樂伐替尼+派姆單抗、因福土單抗維多汀(Padcev®) +派姆單抗、及貝加德盧金+納武單抗。

結腸直腸癌*(CRC)*組合療法

【0235】 用於治療CRC之治療劑包括貝伐珠單抗、卡培他濱、西妥昔單抗、氟尿嘧啶、伊立替康、亞葉酸、奧沙利鉑、帕尼單抗、ziv-阿柏西普、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療CRC之治療劑包括貝伐珠單抗(Avastin®)、亞葉酸、5-FU、奧沙利鉑(FOLFOX)、派姆單抗(Keytruda®)、FOLFIRI、瑞戈非尼(Stivarga®)、阿柏西普(Zaltrap®)、西妥昔單抗(Erbitux®)、朗斯弗(Lonsurf) (Orcantas®)、XELOX、FOLFOXIRI、或其組合。在一些實施例中，用於治療CRC之治療劑包括貝伐珠單抗+亞葉酸+ 5-FU +奧沙利鉑(FOLFOX)、貝伐珠單抗+ FOLFIRI、貝伐珠單抗+ FOLFOX、阿柏西普+ FOLFIRI、西妥昔單抗+ FOLFIRI、貝伐珠單抗+ XELOX、及貝伐珠單抗+ FOLFOXIRI。在一些實施例中，用於治療CRC之治療劑包括畢尼替尼+恩考非尼+西妥昔單抗、曲美替尼+達拉菲尼+帕尼單抗、曲妥珠單抗+帕妥珠單抗、那帕布新+ FOLFIRI +貝伐珠單抗、納武單抗+伊匹單抗。

食道癌及食道胃接合處癌組合療法

【0236】 用於治療食道癌及食道胃接合處癌之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多西紫杉醇、泛艾黴素、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、亞葉酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療胃食道接合處癌(GEJ)之治療劑包括賀癌平(herceptin)、順鉑、5-FU、拉米庫單抗(ramicurimab)、或太平洋紫杉醇。在一些實施例中，用於治療GEJ癌症之治療劑包括ALX-148、AO-176、或IBI-188。

胃癌組合療法

【0237】 用於治療胃癌之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多西紫杉醇、泛艾黴素、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、亞葉酸、絲裂黴素、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗、及其任何組合。

頭頸癌組合療法

【0238】 用於治療頭頸癌之治療劑包括阿法替尼、博來黴素、卡培他濱、卡鉑、西妥昔單抗、順鉑、多西紫杉醇、氟尿嘧啶、吉西他濱、羥基脲、胺甲喋呤、納武單抗、太平洋紫杉醇、派姆單抗、長春瑞濱、及其任何組合。

【0239】 用於治療頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)之治療劑包括派姆單抗、卡鉑、5-FU、多西紫杉醇、西妥昔單抗(Erbitux®)、順鉑、納武單抗(Opdivo®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療HNSCC之治療劑包括派姆單抗+卡鉑+5-FU、西妥昔單抗+順鉑+ 5-FU、西妥昔單抗+卡鉑+ 5-FU、順鉑+ 5-FU、及卡鉑+ 5-FU。在一些實施例中，用於治療HNSCC之治療劑包括德瓦魯單抗、德瓦魯單抗+曲美木單抗、納武單抗+伊匹單抗、羅伐盧賽爾(rovaluecel)、派姆單抗、派姆單抗+依波斯他、GSK3359609 +派姆單抗、樂伐替尼+派姆單抗、瑞弗利單抗、瑞弗利單抗+恩諾必單抗(enobituzumab)、ADU-S100 +派姆單抗、依波斯他+納武單抗+伊匹單抗/立魯單抗。

非小細胞肺癌組合療法

【0240】 用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)之治療劑包括阿法替尼、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、艾樂替尼、阿特珠單抗、貝伐珠單抗、貝伐珠單抗、卡博替尼、卡鉑、順鉑、克唑替尼(crizotinib)、達拉菲尼、多西紫杉醇、埃羅

替尼、依託泊苷、吉西他濱、納武單抗、太平洋紫杉醇、派姆單抗、培美曲塞、雷莫蘆單抗、曲美替尼、曲妥珠單抗、凡德他尼、維羅非尼、長春鹼、長春瑞濱、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療NSCLC之治療劑包括艾樂替尼(Alecensa®)、達拉菲尼(Tafinlar®)、曲美替尼(Mekinist®)、奧希替尼(Tagrisso®)、恩曲替尼(Tarceva®)、克唑替尼(Xalkori®)、派姆單抗(Keytruda®)、卡鉑、培美曲塞(Alimta®)、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(Abraxane®)、雷莫蘆單抗(Cyramza®)、多西紫杉醇、貝伐珠單抗(Avastin®)、布格替尼、吉西他濱、順鉑、阿法替尼(Gilotrif®)、納武單抗(Opdivo®)、吉非替尼(Iressa®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療NSCLC之治療劑包括達拉菲尼+曲美替尼、派姆單抗+卡鉑+培美曲塞、派姆單抗+卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗+多西紫杉醇、貝伐珠單抗+卡鉑+培美曲塞、派姆單抗+培美曲塞+卡鉑、順鉑+培美曲塞、貝伐珠單抗+卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、順鉑+吉西他濱、納武單抗+多西紫杉醇、卡鉑+培美曲塞、卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、或培美曲塞+順鉑+卡鉑。在一些實施例中，用於NSCLC之治療劑包括達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、德瓦魯單抗、卡那單抗、西米普利單抗、諾格介白素α、阿維魯單抗、替瑞利尤單抗、多伐那利單抗、維博利單抗、奧西伯利單抗、或其組合。在一些實施例中，用於治療NSCLC之治療劑包括達妥伯單抗德魯替康+派姆單抗、達妥伯單抗德魯替康+德瓦魯單抗、德瓦魯單抗+曲美木單抗、派姆單抗+樂伐替尼+培美曲塞、派姆單抗+奧拉帕尼、諾格介白素α (N-803) +派姆單抗、

替瑞利尤單抗+阿特珠單抗、維博利單抗+派姆單抗、或奧西伯利單抗+替雷利珠單抗。

小細胞肺癌組合療法

【0241】 用於治療小細胞肺癌(SCLC)之治療劑包括阿特珠單抗、苯達莫司汀(bendamustime)、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西紫杉醇、阿黴素、依託泊苷、吉西他濱、伊匹單抗(ipillimumab)、伊立替康、納武單抗、太平洋紫杉醇、替莫唑胺、拓撲替康、長春新鹼、長春瑞濱、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療SCLC之治療劑包括阿特珠單抗、卡鉑、順鉑、依託泊苷、太平洋紫杉醇、拓撲替康、納武單抗、德瓦魯單抗、曲拉西利、或其組合。在一些實施例中，用於治療SCLC之治療劑包括阿特珠單抗+卡鉑+依託泊苷、阿特珠單抗+卡鉑、阿特珠單抗+依託泊苷、或卡鉑+太平洋紫杉醇。

卵巢癌組合療法

【0242】 用於治療卵巢癌之治療劑包括5-氟尿嘧啶、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、貝伐珠單抗、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西紫杉醇、阿黴素、依託泊苷、依西美坦、吉西他濱、異環磷醯胺、伊立替康、來曲唑、亮丙瑞林乙酸酯、微脂體阿黴素、甲地孕酮乙酸酯、美法侖、奧拉帕尼、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕唑帕尼、培美曲塞、泰莫西芬、拓撲替康、長春瑞濱、及其任何組合。

胰臟癌組合療法

【0243】 用於治療胰臟癌之治療劑包括5-FU、亞葉酸、奧沙利鉑、伊立替康、吉西他濱、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(Abraxane®)、FOLFIRINOX、及其組合。在一些實施例中，用於治療胰臟癌之治療劑包括5-FU +亞葉酸+奧沙利鉑+伊立替康、5-FU +奈米微脂體伊立替康、亞葉酸+奈米微脂體伊立替康、及吉西他濱+白蛋白結合型太平洋紫杉醇。

前列腺癌組合療法

【0244】 用於治療前列腺癌之治療劑包括恩雜魯胺(Xtandi®)、亮丙瑞林、曲氟尿苷、替吡嘧啶（朗斯弗）、卡巴他賽、潑尼松、阿比特龍(Zytiga®)、多西紫杉醇、米托蒽醌、比卡魯胺、LHRH、氟他胺、ADT、薩必沙布林(Veru-111)、及其組合。在一些實施例中，用於治療前列腺癌之治療劑包括恩雜魯胺+亮丙瑞林、曲氟尿苷+替吡嘧啶（朗斯弗）、卡巴他賽+潑尼松、阿比特龍+潑尼松、多西紫杉醇+潑尼松、米托蒽醌+潑尼松、比卡魯胺+ LHRH、氟他胺+ LHRH、亮丙瑞林+氟他胺、及阿比特龍+潑尼松+ ADT。

額外例示性組合療法

【0245】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與選自下列之一或多種治療劑一起投予：PI3K抑制劑、Trop-2結合劑、CD47拮抗劑、SIRPα拮抗劑、FLT3R促效劑、PD-1拮抗劑、PD-L1拮抗劑、MCL1抑制劑、CCR8結合劑、HPK1拮抗劑、DGKα抑制劑、CISH抑制劑、PARP-7抑制劑、Cbl-b抑制劑、KRAS抑制劑（例如KRAS G12C或G12D抑制劑）、KRAS降解劑、β-連環蛋白降解劑、helios降解劑、CD73抑制劑、腺苷受體拮抗劑、TIGIT

拮抗劑、TREM1結合劑、TREM2結合劑、CD137促效劑、GITR結合劑、OX40結合劑、及CAR-T細胞療法。

【0246】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與選自下列之一或多種治療劑一起投予：PI3Kd抑制劑（例如艾代拉里斯(idealisib)）、抗Trop-2抗體藥物接合物（例如薩西土珠單抗戈維特坎(sacituzumab govitecan)、達妥伯單抗德魯替康(datopotamab deruxtecan) (DS-1062)）、抗CD47抗體或CD47阻斷劑（例如馬格羅單抗、DSP-107、AO-176、ALX-148、來那普利單抗(IBI-188)、利佐帕單抗、TTI-621、TTI-622）、抗SIRPα抗體（例如GS-0189）、FLT3L-Fc融合蛋白（例如GS-3583）、抗PD-1抗體（派姆單抗、納武單抗、賽帕利單抗）、小分子PD-L1抑制劑（例如GS-4224）、抗PD-L1抗體（例如阿特珠單抗、阿維魯單抗）、小分子MCL1抑制劑（例如GS-9716）、小分子HPK1抑制劑（例如GS-6451）、HPK1降解劑（PROTAC；例如ARV-766）、小分子DGKα抑制劑、小分子CD73抑制劑（例如奎立克魯司他(AB680)）、抗CD73抗體（例如奧勒魯單抗）、雙重A_{2a}/A_{2b}腺苷受體拮抗劑（例如艾魯美冷(AB928)）、抗TIGIT抗體（例如替瑞利尤單抗、維博利單抗、多伐那利單抗、AB308）、抗TREM1抗體（例如PY159）、抗TREM2抗體（例如PY314）、CD137促效劑（例如AGEN-2373）、GITR/OX40結合劑（例如AGEN-1223）、及CAR-T細胞療法（例如西卡思羅(axicabtagene ciloleucel)、布萊奧妥(brexucabtagene autoleucel)、替沙津魯(tisagenlecleucel)）。

【0247】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與選自下列之一或多種治療劑一起投予：艾代拉里斯、薩西土珠單抗戈維特坎、馬格羅

單抗、GS-0189、GS-3583、賽帕利單抗、GS-4224、GS-9716、GS-6451、奎立克魯司他(AB680)、艾魯美冷(AB928)、多伐那利單抗、AB308、PY159、PY314、AGEN-1223、AGEN-2373、西卡思羅、及布萊奧妥。

III. 醫藥組成物

【0248】 雖然可以單獨投予活性成分，但可為較佳的是將其以醫藥配方（組成物）呈現。本發明之配方（用於動物醫藥及人類用途兩者）包含至少一種活性成分（如上所定義）、連同一或多種對於其而言為可接受之載劑及可選地其他治療性成分。（多種）載劑必須是「可接受的」，其意義是與配方之其他成分相容且對其接受者無害。

【0249】 配方包括適用於前述投予途徑者。配方可便利地以單位劑型呈現，且可藉由藥學技術領域中熟知的任何方法製備。技術及配方大致上係見於Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)。此類方法包括將活性成分與非活性成分（例如載劑、醫藥賦形劑等）結合之步驟，非活性成分構成一或多種輔助成分。通常，配方係藉由將活性成分與液體載劑或細分固體載劑或兩者均勻密切地結合來製備，接著若需要則將產物成形。

【0250】 在某些實施例中，配方適用於口服投予，且係以離散單位呈現，諸如膠囊、扁囊劑(cachet)、或錠劑，各含有預定量的活性成分。

【0251】 在某些實施例中，醫藥配方包括一或多種本發明之化合物連同一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑及可選地其他治療劑。含有活性成分之醫藥配方可呈任何適用於預期投予方法的形式。當例如用於口服用途時，可製備錠劑、喉錠(troche)、口含錠(lozenge)、水性或油性懸浮液、分散性粉劑或粒

劑、乳液、硬或軟膠囊、糖漿、或酏劑。意欲用於口服用途之組成物可根據醫藥組成物製造技術領域已知之任何方法製備，且此類組成物可含有一或多種劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑、及防腐劑，以提供適口(palatable)製劑。含有與適用於製造錠劑的無毒性醫藥上可接受之賦形劑混合的活性成分之錠劑係可接受的。此等賦形劑可例如係惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、普維酮、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒及崩解劑，諸如玉米澱粉、或藻酸；黏合劑，諸如纖維素、微晶纖維素、澱粉、明膠、或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸、或滑石。錠劑可未包衣或可藉由已知技術（包括微囊封）進行包衣，以延遲胃腸道中之崩解及吸收，藉以在較長期間內提供持續作用。例如，可採用時間延遲材料，諸如單獨單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或與蠟一起。

【0252】　與非活性成分組合以生產劑型的活性成分之量將取決於所治療之宿主及具體投予模式而變化。例如，在一些實施例中，用於口服投予至人類之劑型含有大約1至1000 mg的活性材料，其與適當及便利量的載劑材料（例如非活性成分或賦形劑材料）一起調配。在某些實施例中，載劑材料在總組成物之約5至約95%（重量:重量）之間變化。在一些實施例中，本文所述之醫藥組成物含有約1至800 mg、1至600 mg、1至400 mg、1至200 mg、1至100 mg、或1至50 mg的式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，本文所述之醫藥組成物含有不多於約400 mg的式I之化合物。在一些實施例中，本文所述之醫藥組成物含有約100 mg的式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0253】 應理解的是，除了以上特別提及之成分外，本文所揭示之配方可包括所屬技術領域中關於所討論配方類型之習知的其他藥劑，例如適用於口服投予者可包括調味劑。

【0254】 進一步提供動物醫藥組成物，其包含至少一種如上所定義之活性成分連同動物醫藥載劑。

【0255】 動物醫藥載劑係可用於投予組成物之目地的材料且可係固體、液體、或氣體材料，其不是惰性的就是在動物醫藥技術領域中係可接受的且與活性成分相容。此等動物醫藥組成物可口服、腸胃外投予、或藉由任何其他所欲途徑投予。

【0256】 活性成分之有效劑量至少取決於受治療病況之本質、毒性、化合物是否係用於疾病預防（較低劑量）、遞送方法、及醫藥配方，且將由臨床醫師使用習知劑量增量研究判定。

IV. 投予途徑

【0257】 一或多種式I之化合物（本文稱為活性成分）或其醫藥上可接受之鹽藉由適合待治療之病狀的任何途徑投予。合適的途徑包括口服、直腸、鼻、局部（包括經頰及舌下）、陰道、及腸胃外（包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、鞘內、及硬膜外）、及類似者。將理解的是，較佳途徑可隨例如接受者之病況而變化。本發明之化合物的優點在於其等係口服生體可用的且可口服給藥。因此，在一個實施例中，本文所述之醫藥組成物係口服劑型。在某些實施例中，本文所述之醫藥組成物係口服固體劑型。

配方實例1

【0258】 製備含有下列成分之硬明膠膠囊：

成分	數量（mg/膠囊）
活性成分	30.0
澱粉	305.0
硬脂酸鎂	5.0

將以上成分混合並填充至硬明膠膠囊中。

配方實例2

【0259】 使用以下成分製備錠劑配方：

成分	數量（mg/錠劑）
活性成分	25.0
纖維素，微晶	200.0
膠態二氧化矽	10.0
硬脂酸	5.0

將組分摻合並壓製以形成錠劑。

配方實例3

【0260】 製備含有下列組分之乾粉吸入器配方：

成分	重量%
活性成分	5
乳糖	95

將活性成分與乳糖混合，且將混合物添加至乾粉吸入器具中。

配方實例4

【0261】 各含有30 mg的活性成分之錠劑係製備如下：

成分	數量（mg/錠劑）
活性成分	30.0 mg
澱粉	45.0 mg
微晶纖維素	35.0 mg
聚乙烯吡咯啶酮（作為於無菌水中之 10%溶液）	4.0 mg
羧甲基澱粉鈉	4.5 mg
硬脂酸鎂	0.5 mg
滑石	1.0 mg
總計	120 mg

【0262】 使活性成分、澱粉、及纖維素通過20目美國篩網並充分混合。將聚乙烯吡咯啶酮之溶液與所得粉末混合，接著使其通過16目美國篩網。將如此生產之顆粒在50℃至60℃下乾燥並使其通過16目美國篩網。接著將先前通過30目美國篩網之羧甲基澱粉鈉、硬脂酸鎂、及滑石添加至顆粒，在混合之後，將其在壓錠機上壓製，以產出各錠重120 mg之錠劑。

配方實例5

【0263】 各含有25 mg的活性成分之栓劑係製造如下：

成分	量
活性成分	25 mg
飽和脂肪酸甘油酯至	2,000 mg

【0264】 使活性成分通過60目美國篩網並懸浮於飽和脂肪酸甘油酯中，該飽和脂肪酸甘油酯先前使用所需的最小熱量熔化。接著將混合物倒入標稱2.0 g容量之栓劑模具中並使其冷卻。

配方實例6

【0265】 每5.0 mL劑量各含有50 mg的活性成分之懸浮液係製造如下：

成分	量
活性成分	50.0 mg
三仙膠	4.0 mg
羧甲基纖維素鈉(11%)	
微晶纖維素(89%)	50.0 mg
蔗糖	1.75 g
苯甲酸鈉	10.0 mg
調味劑及著色劑	q.v.
純化水至	5.0 mL

【0266】 將活性成分、蔗糖、及三仙膠摻合，使其通過10目美國篩網，接著與先前製造之微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉於水中之溶液混合。將苯甲酸鈉、調味劑、及著色劑用一些水稀釋，並在攪拌下添加。接著添加足夠的水以產生所需體積。

配方實例7

【0267】 皮下配方可製備如下：

成分	數量
活性成分	5.0 mg
玉米油	1.0 mL

配方實例8

【0268】 製備具有以下組成之可注射製劑：

成分	量
活性成分	2.0 mg/mL
甘露醇，USP	50 mg/mL
葡萄糖酸，USP	q.s.（pH 5 至 6）
水（蒸餾，無菌）	q.s.至 1.0 mL
氮氣，NF	q.s.

配方實例9

【0269】 製備具有以下組成之局部製劑：

成分	公克
活性成分	0.2 至 10
Span 60	2.0
Tween 60	2.0
礦物油	5.0
礦脂	0.10
對羥基苯甲酸甲酯	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	0.05
BHA（丁基羥基苯甲醚）	0.01
水	q.s.至 100

【0270】 將除水以外之所有以上成分合併並在攪拌下加熱至60℃。接著在60℃下在劇烈攪拌下添加足夠數量的水，以乳化成分，且接著添加q.s. 100 g的水。

配方實例10

持續釋放組成物

成分	重量範圍%
活性成分	50 至 95
微晶纖維素（填充劑）	1 至 35
甲基丙烯酸共聚物	1 至 35
氫氧化鈉	0.1 至 1.0
羥丙基甲基纖維素	0.5 至 5.0
硬脂酸鎂	0.5 至 5.0

【0271】 本揭露之持續釋放配方可製備如下：將化合物及pH依賴性黏合劑及任何可選的賦形劑密切地混合（乾式摻合）。接著在噴灑至摻合粉末中之強鹼水溶液的存在下，將經乾式摻合之混合物造粒。將顆粒乾燥，過篩，與可選的潤滑劑（諸如滑石或硬脂酸鎂）混合，並壓製成錠劑。較佳的強鹼水溶液係鹼金屬氫氧化物之溶液，諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀，較佳的是於水中之氫氧化鈉（可選地含有至多25%的水混溶性溶劑，諸如低級醇）。

【0272】 所得錠劑可用可選的成膜劑包衣，用於識別、遮味(taste-masking)目的並改善吞嚥容易度。成膜劑一般將以錠劑重量之2%與4%之間之範圍內的量存在。合適的成膜劑係所屬技術領域所熟知的，且包括羥丙基甲基纖維素、陽離子甲基丙烯酸酯共聚物（甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯/甲基丙烯酸甲酯-丁酯共聚物- Eudragit® E - Röhm. Pharma）、及類似者。此等成膜劑可選地含有著色劑、塑化劑、及其他補充成分。

【0273】 壓製錠劑較佳地具有足以承受8 Kp壓縮之硬度。錠劑大小將主要取決於錠劑中之化合物量。錠劑將包括300至1100 mg的化合物游離鹼。較佳地，錠劑將包含在400至600 mg、650至850 mg、及900至1100 mg之範圍內的化合物游離鹼之量。

【0274】 為了影響溶解速率，控制濕式混合含化合物之粉末的時間。較佳地，總粉末混合時間（亦即使粉末暴露於氫氧化鈉溶液的時間）將在1至10分鐘、且較佳地2至5分鐘之範圍內。在造粒後，將粒子自造粒機中移除並置於流體床乾燥器中，以在約60℃下乾燥。

配方實例11

【0275】 使用以下成分製備錠劑配方：

成分	數量（mg/錠劑）
活性成分	300.0
纖維素，微晶	100.0
膠態二氧化矽	10.0
硬脂酸	5.0

將組分摻合並壓製以形成錠劑。

IV.縮寫及頭字語之清單

縮寫	意義
℃	攝氏度
Ac	乙醯基
AD-H	已二酸二醯肼
ADP	二磷酸腺苷
aq.	水溶液
ATP	三磷酸腺苷
D	二重峰
DCM	二氯甲烷

dd	雙二重峰
ddd	雙雙二重峰
DIEA	N,N-二異丙基乙基胺
DIPEA	N,N-二異丙基乙基胺（Hünig 鹼）
DMA	二甲基乙醯胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMP	戴斯馬丁高碘烷
DMSO	二甲基亞碸
Dt	雙三重峰
EC_{50}	半最大有效濃度
EDC	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺
EDTA	乙二胺四乙酸
Eq	當量
ES/MS	電噴灑質譜法
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇（乙基醇）
FBS	胎牛血清
G	克
h	小時
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽
HEPES	2-[4-(2-羥基乙基)哌𠯿-1-基]乙磺酸
HCl	鹽酸
HOAc	乙酸
HPLC	高效液相層析法
Hrs	小時
Hz	赫茲
IC_{50}	半最大抑制濃度
i-pr	異丙基
Isolute®	聚苯乙烯-二乙烯基苯共聚物
J	偶合常數(MHz)
Li HMDS	雙(三甲基矽基)醯胺鋰

LiOH	氫氧化鋰
LiI	碘化鋰
M	體積莫耳
M	多重峰
M+	質量峰
M+H+	質量峰加氫
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇（甲基醇）
Me_6Sn_2	六甲基二錫烷(hexamethyldistannane)（六甲基二錫(hexamethylditin)）
Mg	毫克
$MgSO_4$	硫酸鎂
MHz	百萬赫
最小值	分鐘
ml/mL	毫升
mM	毫體積莫耳
Mmol	毫莫耳
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
n-	正
nBu/Bu	正丁基(n-Butyl/normal Butyl)
NaH	氫化鈉
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
nL	奈升
Nm	奈米
NMP	1-甲基吡咯啶-2-酮
NMR	核磁共振
Ph	苯基
psi	每平方吋磅
Q	四重峰
q.s.	足以達成所述功能之數量
rac-BINAP Pd G3	甲磺酸[2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基](2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)

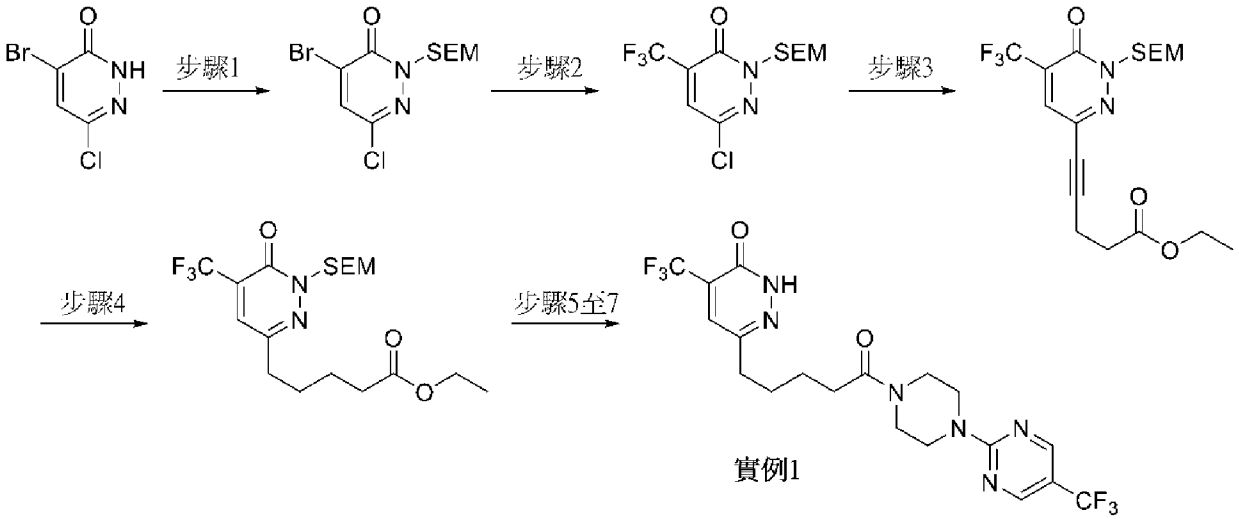
RP	逆相
Rt	室溫
RuPhos®	甲磺酸-2'-甲基胺基-1,1'-聯苯-2-基-Palladacycle 第 4 代
S	單峰
T	三重峰
t-BuBrettPhos Pd G3	2-(二-三級丁基膦基)-2',4',6'-三異丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸酯
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸
XPhos Pd G4®	二環己基-[2-[2,4,6-三(丙-2-基)苯基]苯基]膦；甲磺酸；*N*-甲基-2-苯基苯胺；鈀

V. 實例

【0276】 包括以下實例以展示本揭露之特定實施例。所屬技術領域中具有通常知識者應理解，以下實例中所揭示之技術代表在本揭露之實踐中能夠發揮作用的技術，且因此可視為構成其實踐的特定模式。然而，所屬技術領域中具有通常知識者鑒於本揭露應理解，可在所揭示之具體實施例中進行許多改變，且仍獲得類似或相似結果而不脫離本揭露之精神及範疇。

V.合成實例

實例1 6-(5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮之製備



【0277】 **步驟1.**在0℃下向4-溴-6-氯嗒吡-3(2H)-酮(1.5 g, 7.2 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中，分批添加NaH（412 mg，10.7 mmol，60%於礦物油中），接著添加SEM-Cl (1.52 mL, 8.6 mmol)。使反應混合物在RT下攪拌16 h。將混合物用冷水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（0至40% EtOAc-己烷）純化，以提供**4-溴-6-氯-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮**^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.62 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 2H), 1.02 – 0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

【0278】 **步驟2.**在RT下向4-溴-6-氯-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮(500 mg, 1.47 mmol)於NMP (5 mL)中之攪拌溶液中，添加CuI (56 mg, 0.294 mmol)及2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(848 mg, 4.42 mmol)。將反應用隔膜密封並在80℃下加熱o/n。藉由LCMS確認反應完成。將反應混合物冷卻至RT，用水稀釋，並用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將粗製物藉由管柱層析法（0至30% EtOAc-己烷）純

化，以提供**6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒咔-3(2H)-酮**。ES/MS: *m/z* 351.1 $[M+Na]^+$。

【0279】 **步驟3.**在可密封之厚壁燒瓶中裝入6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒咔-3(2H)-酮(175 mg, 0.532 mmol)、CuI (10 mg, 0.053 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (49 mg, 0.043 mmol)、THF (2.0 mL)、戊-4-炔酸乙酯(134 mg, 1.06 mmol)、及二異丙胺(0.15 mL, 1.06 mmol)。將燒瓶密封，且將反應混合物在80℃下攪拌o/n。在冷卻後，將混合物過濾。將水添加至濾液中，接著用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將粗製物藉由管柱層析法（0至50% EtOAc-己烷）純化，以提供**5-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒咔-3-基)戊-4-炔酸乙酯**。ES/MS: *m/z* 441.2 $[M+Na]^+$。

【0280】 **步驟4.**將5-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒咔-3-基)戊-4-炔酸乙酯(181 mg, 0.43 mmol)及Pd/C（46 mg的10% Pd/C，濕）於EtOAc及MeOH（各係1.0 mL）中之混合物在Parr振盪器上以30 psi H_2振盪o/n。將混合物通過矽藻土過濾，且將濾墊用EtOAc/MeOH潤洗。將濾液濃縮，以提供**5-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒咔-3-基)戊酸乙酯**。ES/MS: *m/z* 445.2 $[M+Na]^+$。

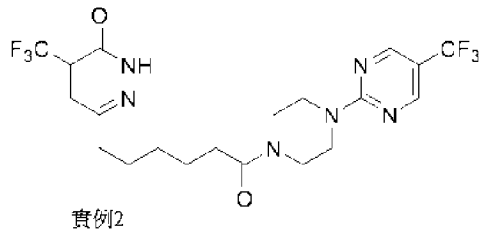
【0281】 **步驟5.**向5-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒咔-3-基)戊酸乙酯(183 mg, 0.43 mmol)於THF (3 mL)中之懸浮液中，添加1N LiOH (1.1 mL)。將反應混合物在40℃下攪拌4 h。將混合物用EtOAc稀釋並用1N HCl淬滅。在用EtOAc萃取後，將合併之有機層用鹽水洗

滌，以$MgSO_4$乾燥，並在真空中濃縮。粗製**5-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吩-3-基)戊酸**未經進一步純化即供使用。ES/MS: *m/z* 417.2 $[M+Na]^+$。

【0282】 **步驟6.**將來自以上之粗製5-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吩-3-基)戊酸（大約0.43 mmol）溶於DMF (3 mL)中，且添加2-哌吩-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶（鹽酸鹽，140 mg mg，0.520 mmol），接著添加N,N-二異丙基乙基胺(302 μL, 1.73 mmol)及HATU (214 mg, 1.30 mmol)。在RT下攪拌30 min之後，將反應混合物分配於EtOAc與水之間。將有機相用鹽水洗滌，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗製物藉由管柱層析法（10至100% EtOAc-己烷）純化，以提供**6-(5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吩-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒吩-3(2H)-酮**。ES/MS: *m/z* 609.2 $[M+H]^+$。

【0283】 **步驟7.**將6-(5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吩-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒吩-3(2H)-酮(168 mg, 0.276 mmol))溶於DCM (1 mL)及TFA (1 mL)中。在攪拌1 h之後，將反應混合物濃縮。將所得殘餘物溶於MeOH (1 mL)中並在RT下用乙二胺(0.148 mL. 2.21 mmol)處理1 h。在濃縮後，將殘餘物直接藉由製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供呈單TFA鹽之**6-(5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吩-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)嗒吩-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.47 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.58 - 3.52 (m, 4H), 2.64 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.64 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.53 (p, J = 7.3 Hz, 2H)。ES/MS: *m/z* 501.0 $[M+H]^+$。

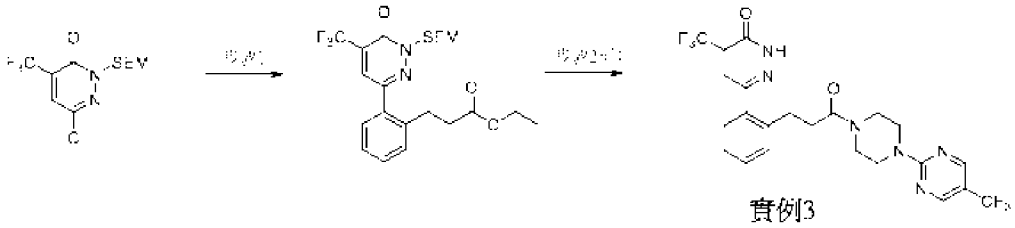
實例2：6-(6-側氧基-6-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)己基)-4-(三氟甲基)嗒啉-3(2H)-酮



實例2

【0284】 依照與實例1類似之程序製備，在**步驟3**中使用己-5-炔酸甲酯代替戊-4-炔酸乙酯。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.45 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.59 - 3.52 (m, 4H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.67 - 1.48 (m, 4H), 1.32 (p, J = 7.9 Hz, 2H)。*m/z* 493.2 $[M+H]^+$。

實例3：6-(2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丙基)苯基)-4-(三氟甲基)嗒啉-3(2H)-酮



實例3

【0285】 **步驟1.**將6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啉-3-酮(50 mg, 0.152 mmol)與3-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基]

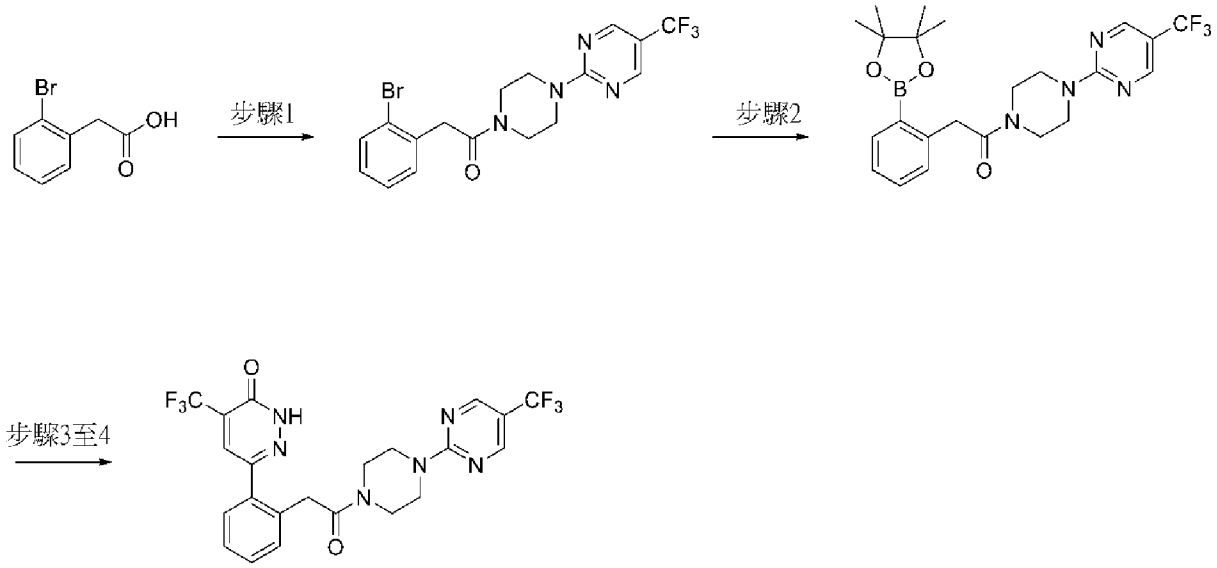
丙酸乙酯(56 mg, 0.182 mmol)、XPhos Pd G4 (13 mg, 0.015 mmol)、氟化銫(69 mg, 0.456 mmol)、及水(0.1 mL)於二噁烷(0.75 mL)中組合。將混合物用N2除氣並在攪拌下加熱至80 ℃達2小時。將反應吸附至Isolute上並藉由管柱層析法（3:1 EtOAc/EtOH於庚烷中）純化，以給出**3-[2-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-基]苯基]丙酸乙酯**。ES/MS: *m/z* 442.8 $[M-28]^+$。

【0286】 **步驟2.**將3-[2-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-基]苯基]丙酸乙酯依照實例1步驟5皂化，以提供**3-[2-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-基]苯基]丙酸**。ES/MS: *m/z* 414.8 $[M-28]^+$。

【0287】 **步驟3.**使3-[2-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-基]苯基]丙酸依照實例1步驟6進行反應，以提供**6-[2-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吡-1-基]丙基]苯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮**。ES/MS: *m/z* 679.3 $[M+Na]^+$。

【0288】 **步驟4.**將6-[2-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吡-1-基]丙基]苯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮依照實例1步驟7去保護，以提供**6-(2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吡-1-基)丙基)苯基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.88 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.38 – 7.28 (m, 1H), 3.78 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.50 (dt, J = 19.3, 5.3 Hz, 4H), 2.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.8 Hz, 2H)。ES/MS: *m/z* 527.1 $[M+H]^+$。

實例4：6-(2-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)乙基)苯基)-4-(三氟甲基)嗒𠯿-3(2H)-酮



實例4

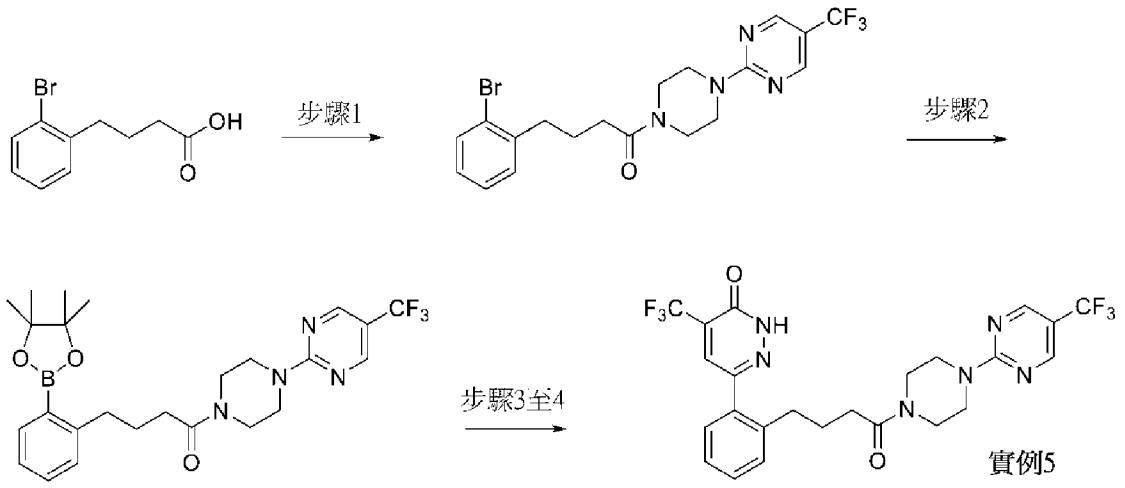
【0289】 **步驟1.**使2-(2-溴苯基)乙酸(215 mg, 1.0 mmol)依照實例1步驟6進行反應。藉由管柱層析法（3:1 EtOAc/EtOH於庚烷中）純化提供**2-(2-溴苯基)-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-基]乙烯酮**。ES/MS: *m/z* 429.1 $[M+H]^+$。

【0290】 **步驟2.**將2-(2-溴苯基)-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-基]乙烯酮(25 mg, 0.058 mmol)與雙(頻哪醇根基)二硼(19 mg, 0.076 mmol)、KOAc (17 mg, 0.175 mmol)、二氯1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)二氯甲烷(5 mg, 0.006 mmol)於二噁烷(0.5 mL)中組合。將所得混合物用N2除氣並在攪拌下加熱至100 ℃達4小時。將反應通過矽藻土過濾，且將濾墊用EtOAc潤洗。含有**2-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-基]乙烯酮**之濾液在下一步驟中係以粗製物使用。

【0291】 **步驟3.**使粗製2-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]乙烯酮依照實例3步驟1進行反應，以提供**6-[2-[2-側氧基-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]乙基]苯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮**。ES/MS: *m/z* 642.5 $[M+H]^+$。

【0292】 **步驟4.**將6-[2-[2-側氧基-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]乙基]苯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮依照實例1步驟7去保護，以提供**6-(2-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)乙基)苯基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.82 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 4H), 3.58 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.3 Hz, 2H)。ES/MS: *m/z* 513.1 $[M+H]^+$。

實例5：6-(2-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)苯基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮



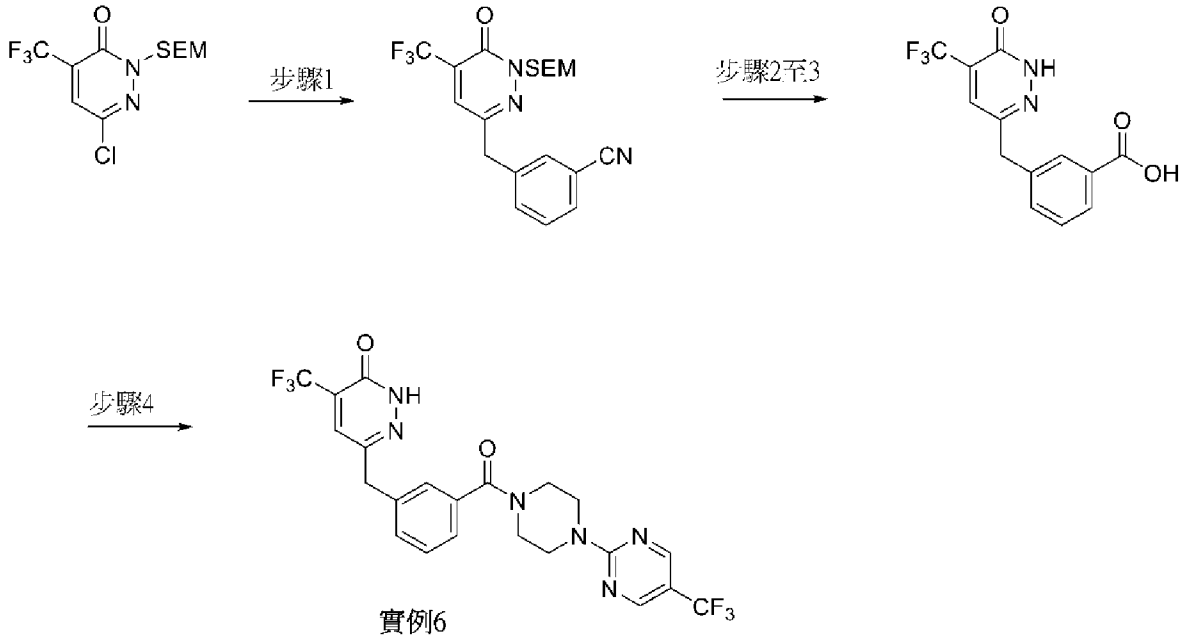
【0293】 **步驟1.**使4-(2-溴苯基)丁酸(150 mg, 0.62 mmol)依照實例1步驟6進行反應。將水添加至反應中，產生沉澱物，將其收集，用水洗滌，並乾燥，以給出**4-(2-溴苯基)-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌**呾**-1-基]丁-1-酮**。ES/MS: *m/z* 457.3 $[M+H]^+$。

【0294】 **步驟2.**使4-(2-溴苯基)-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌呾-1-基]丁-1-酮依照實例4步驟2進行反應，以給出**4-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌**呾**-1-基]丁-1-酮**，其在以下步驟中以粗製物使用。

【0295】 **步驟3.**使粗製4-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌呾-1-基]丁-1-酮依照實例3步驟1進行反應。藉由管柱層析法（EtOAc於己烷中）純化提供**6-[2-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌**呾**-1-基]丁基]苯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒**呾**-3-酮**。ES/MS: *m/z* 670.8 $[M+H]^+$。

【0296】 **步驟4.**將6-[2-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌呾-1-基]丁基]苯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呾-3-酮依照實例1步驟7去保護，以提供**6-(2-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌**呾**-1-基)丁基)苯基)-4-(三氟甲基)嗒**呾**-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.86 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 4H), 3.81 (dt, J = 20.2, 5.2 Hz, 4H), 3.49 (dt, J = 15.3, 5.3 Hz, 4H), 2.67 (dd, J = 9.0, 6.5 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.71 (p, J = 7.4 Hz, 2H)。ES/MS: *m/z* 541.1 $[M+H]^+$。

實例6：4-(三氟甲基)-6-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-羰基)苄基)嗒啉-3(2H)-酮



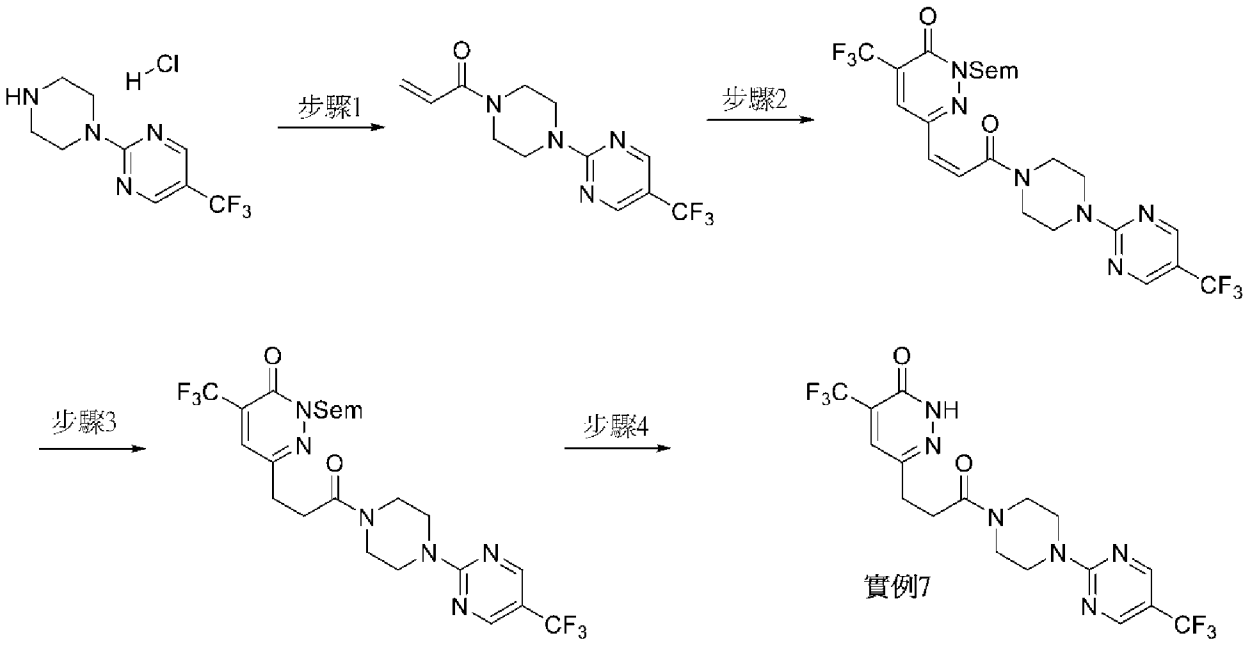
【0297】 **步驟1.**使6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啉-3-酮(90 mg, 0.274 mmol)依照實例3步驟1進行反應，使用3-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)甲基]苯甲腈(80 mg, 0.328 mmol)。藉由管柱層析法（EtOAc於己烷中）純化提供**3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啉-3-基]甲基]苯甲腈**。ES/MS: *m/z* 432.1 $[M+Na]^+$。

【0298】 **步驟2.**將3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啉-3-基]甲基]苯甲腈(53 mg, 0.129 mmol)與Ghaffar-Parkins催化劑(6 mg, 0.013 mmol)於EtOH (0.6 mL)及水(0.2 mL)之混合物中組合，並加熱至80 ℃達18小時。將反應通過矽藻土過濾，且將濾墊用EtOH潤洗。將濾液濃縮，以提供**3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啉-3-基]甲基]苯甲醯胺**，其未經純化即用於以下步驟中。ES/MS: *m/z* 450.1 $[M+Na]^+$。

【0299】 **步驟3.**將3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-基]甲基]苯甲醯胺溶於二噁烷中並用濃HCl水溶液處理。將反應在攪拌下加熱至120℃達3小時，接著濃縮，以給出呈棕色殘餘物之**3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吽-3-基]甲基]苯甲酸**，其在下一步驟中以粗製物使用。ES/MS: *m/z* 299.1 $[M+H]^+$。

【0300】 **步驟4.**使3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吽-3-基]甲基]苯甲酸依照實例1步驟6進行反應。在水性後處理(workup)及濃縮後，將殘餘物直接藉由製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**4-(三氟甲基)-6-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吽-1-羰基)苄基)嗒吽-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.57 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.98 – 3.79 (m, 4H), 3.77 – 3.60 (m, 2H), 3.55 – 3.34 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 513.1$[M+H]^+$。

實例7：6-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吽-1-基)丙基)-4-(三氟甲基)嗒吽-3(2H)-酮



【0301】 **步驟1.**在0 ℃下向2-哌啡-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶鹽酸鹽(200 mg, 0.744 mmol)及TEA (.42 mL, 3.0 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌懸浮液中，逐滴添加丙-2-烯醯氯(0.08 mL, 1.12 mmol)。在0 ℃下攪拌2小時之後，將反應用NaHCO3水溶液淬滅並用DCM萃取3x。將合併之有機層在真空中濃縮並吸附至Isolute。藉由管柱層析法（3:1 EtOAc/EtOH於庚烷中）純化提供**1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙-2-烯-1-酮**。ES/MS: *m/z* 287.1 $[M+H]^+$。

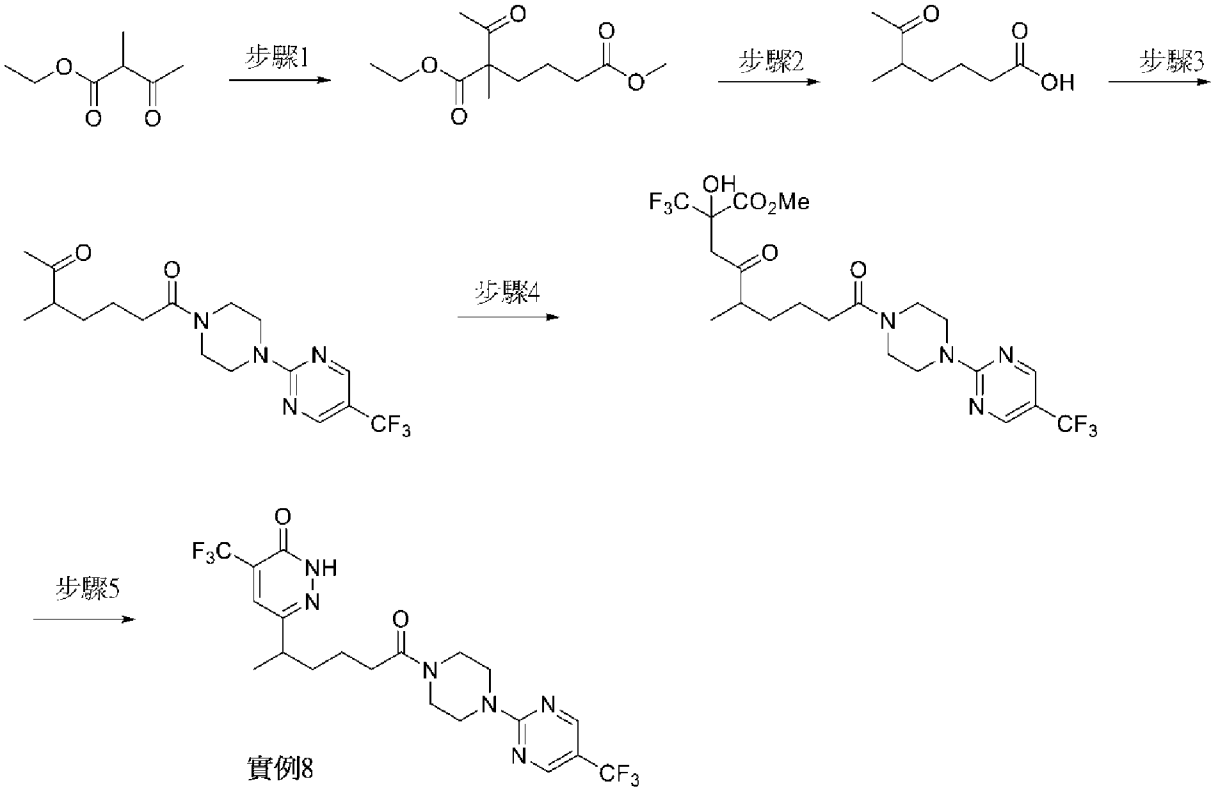
【0302】 **步驟2.**將1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙-2-烯-1-酮(66 mg, 0.23 mmol)與6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮(69 mg, 0.21 mmol)、XPhos Pd G4 (18 mg, 0.021 mmol)、乙酸鈉(21 mg, 0.252 mmol)、及四丁基碘化銨(14 mg, 0.038 mmol)於DMA (0.8 mL)中組合。將混合物用N2除氣並在攪拌下加熱至100 ℃達3天。將反應倒入水中並用DCM萃取3x。將合併之有機層在真空中濃縮並吸附至Isolute。藉由管柱層析法（EtOAc於己烷中）純化給出**6-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙-1-烯**

基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-酮。ES/MS: *m/z* 579.1 $[M+H]^+$。

【0303】 **步驟3.**將6-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吩-1-基]丙-1-烯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-酮(101 mg, 0.175 mmol)與Pd/C（0.02 mmol的10% Pd/C，濕）於EtOAc及EtOH（各1.0 mL）中組合。將混合物用N2吹掃，抽空，接著配備含有H_2之氣球，並在環境溫度下攪拌18小時。將混合物通過矽藻土過濾，且將濾墊用DCM潤洗。將濾液濃縮，以提供**6-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吩-1-基]丙基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-酮**。ES/MS: *m/z* 580.9 $[M+H]^+$。

【0304】 **步驟4.**將6-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吩-1-基]丙基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-酮依照實例1步驟7去保護，以提供**6-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吩-1-基)丙基)-4-(三氟甲基)嗒吩-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.46 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 3.88 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 6.6, 4.1 Hz, 2H), 3.58 (dt, J = 10.6, 5.3 Hz, 4H), 2.89 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。ES/MS: *m/z* 451.0 $[M+H]^+$。

實例8：6-(6-側氧基-6-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吩-1-基)己-2-基)-4-(三氟甲基)嗒吩-3(2H)-酮



【0305】 **步驟1.**在N2下向含有NaH（60%於礦物油中，159 mg，4.16 mmol）之燒瓶中，在攪拌下添加DMF (4 mL)。逐滴添加2-甲基乙醯乙酸乙酯(500 mg, 3.47 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液，且使所得混合物在環境溫度下在N2下攪拌。在1小時之後，分批添加4-溴丁酸甲酯(0.66 mL, 5.20 mmol)，且攪拌反應。在3天之後，將反應用水及NaHCO3水溶液淬滅，並萃取3x至EtOAc中。將合併之萃取物用鹽水洗滌，濃縮，並吸附至Isolute。藉由管柱層析法（EtOAc於己烷中）純化給出**O1-乙基O6-甲基2-乙醯基-2-甲基-己二酸酯**。ES/MS: *m/z* 245.2 $[M+H]^+$。

【0306】 **步驟2.**將O1-乙基O6-甲基2-乙醯基-2-甲基-己二酸酯(700 mg, 2.87 mmol)與HCl水溶液(1M, 15 mL)組合，並在攪拌下加熱至100 ℃達2天。在冷卻之後，將反應用二乙醚萃取3x。將合併之萃取物用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾

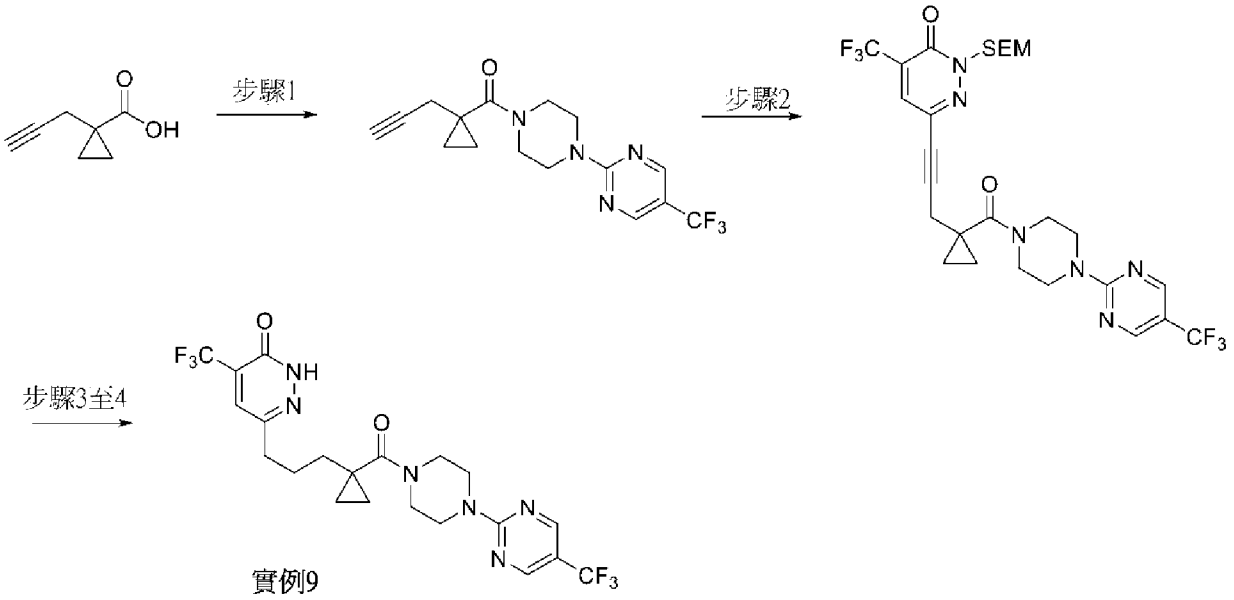
燥，並在真空中濃縮。粗製**5-甲基-6-側氧基-庚酸**未經純化即用於以下步驟中。ES/MS: *m/z* 181.1 $[M+Na]^+$。

【0307】 **步驟3.**使粗製5-甲基-6-側氧基-庚酸依照實例1步驟6進行反應。在水性後處理及濃縮後，將殘餘物藉由管柱層析法（EtOAc於己烷中）純化，以給出**5-甲基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]庚烷-1,6-二酮**。ES/MS: *m/z* 373.2 $[M+H]^+$。

【0308】 **步驟4.**將5-甲基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]庚烷-1,6-二酮(400 mg, 1.07 mmol)及3,3,3-三氟-2-側氧基-丙酸甲酯(115 uL, 1.13 mmol)於小瓶中無溶劑(neat)組合，並加熱至100 ℃整夜。將反應溶於DCM中，吸附至Isolute，並藉由管柱層析法（EtOAc於己烷中）純化，以給出**2-羥基-5-甲基-4,9-二側氧基-2-(三氟甲基)-9-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]壬酸甲酯**。ES/MS: *m/z* 529.3 $[M+H]^+$。

【0309】 **步驟5.**將單水合肼(23 uL, 0.473 mmol)添加至2-羥基-5-甲基-4,9-二側氧基-2-(三氟甲基)-9-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]壬酸甲酯(50 mg, 0.095 mmol)於HOAc (0.5 mL)中之攪拌溶液中，且將所得混合物加熱至120 ℃。在3小時之後，再添加23 uL的單水合肼，接著在120 ℃下再加熱18小時。將經冷卻之反應在真空中濃縮，並藉由製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**6-(6-側氧基-6-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)己-2-基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.50 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 3.82 (dt, J = 20.7, 5.0 Hz, 4H), 3.58 – 3.50 (m, 4H), 2.84 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 2.44 – 2.27 (m, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 1H), 1.58 – 1.34 (m, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 493.1 $[M+H]^+$。

實例9：4-(三氟甲基)-6-(3-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-羰基)環丙基)丙基)嗒𠯿-3(2H)-酮



【0310】 **步驟1.**使1-丙-2-炔基環丙烷甲酸(300 mg, 2.42 mmol)依照實例1步驟6進行反應。將水添加至反應中，產生沉澱物，將其收集，用水洗滌，並乾燥，以給出**(1-丙-2-炔基環丙基)-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-基]甲酮**。ES/MS: *m/z* 339.1 $[M+H]^+$。

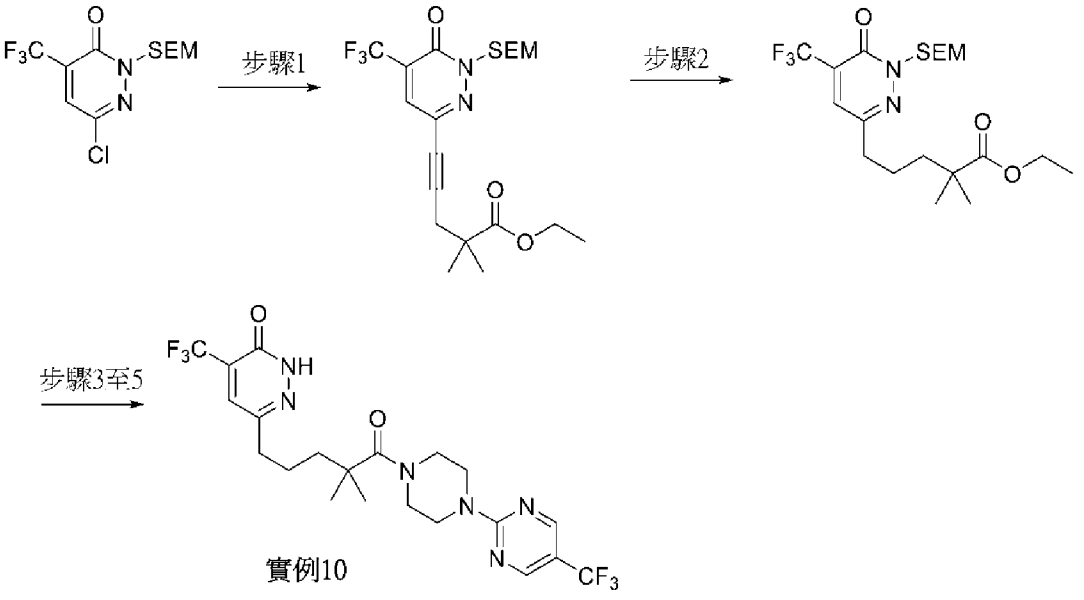
【0311】 **步驟2.**使(1-丙-2-炔基環丙基)-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-基]甲酮依照實例1步驟3進行反應。藉由管柱層析法（3:1 EtOAc/EtOH於庚烷中）純化提供**4-(三氟甲基)-6-[3-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-羰基]環丙基]丙-1-炔基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒𠯿-3-酮**。ES/MS: *m/z* 631.2 $[M+H]^+$。

【0312】 **步驟3.**將4-(三氟甲基)-6-[3-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-羰基]環丙基]丙-1-炔基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒𠯿-3-酮依照實例1步驟4

還原，以提供**4-(三氟甲基)-6-[3-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-羰基]環丙基]丙基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啉-3-酮**。ES/MS: *m/z* 634.9 $[M+H]^+$。

【0313】 **步驟4.**將4-(三氟甲基)-6-[3-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-羰基]環丙基]丙基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啉-3-酮依照實例1步驟7去保護，以提供**4-(三氟甲基)-6-(3-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-羰基)環丙基)丙基)嗒啉-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.45 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 3.90 – 3.78 (m, 4H), 3.62 (br. s, 4H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.65 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 9.9, 5.9 Hz, 2H), 0.85 – 0.78 (m, 2H), 0.63 – 0.55 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 505.1 $[M+H]^+$。

實例10：6-(4,4-二甲基-5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)嗒啉-3(2H)-酮



【0314】 **步驟1.**使6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啉-3-酮(250 mg, 0.760 mmol)及2,2-二甲基戊-4-炔酸甲酯(282 mg, 2.01 mmol)依照實

例1步驟3進行反應。藉由管柱層析法（EtOAc於己烷中）純化提供**2,2-二甲基-5-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-基]戊-4-炔酸甲酯** ES/MS: *m/z* 404.9 [M-28]$^+$。

【0315】 **步驟2.**將2,2-二甲基-5-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-基]戊-4-炔酸甲酯(289 mg, 0.668 mmol)依照實例1步驟4還原，以提供**2,2-二甲基-5-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-基]戊酸甲酯**。ES/MS: *m/z* 408.8 [M-28]$^+$。

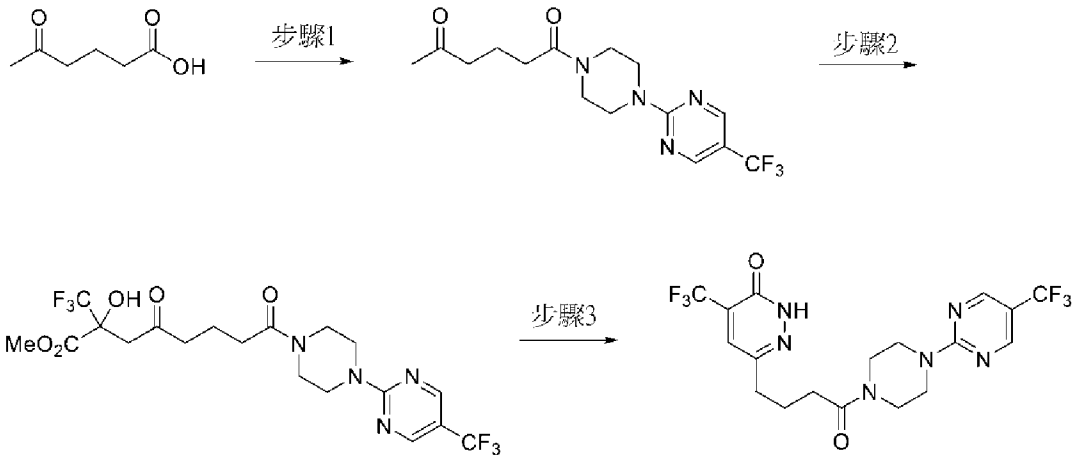
【0316】 **步驟3.**使2,2-二甲基-5-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-基]戊酸甲酯(292 mg, 0.668 mmol)依照實例1步驟5進行反應，以提供**2,2-二甲基-5-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-基]戊酸**。ES/MS: *m/z* 422.9 [M+H]$^+$。

【0317】 **步驟4.**使2,2-二甲基-5-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-基]戊酸(282 mg, 0.668 mmol)依照實例1步驟6進行反應。藉由管柱層析法（EtOAc於己烷中）純化提供**6-[4,4-二甲基-5-側氧基-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吽-1-基]戊基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-酮**。ES/MS: *m/z* 637.1 [M+H]$^+$。

【0318】 **步驟5.**將6-[4,4-二甲基-5-側氧基-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吽-1-基]戊基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-酮依照實例1步驟7去保護，以提供**6-(4,4-二甲基-5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吽-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)嗒吽-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.45 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 3.80 (dd, J = 6.8, 3.7 Hz, 4H), 3.67 – 3.56 (m, 4H),

2.61 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 4H), 1.20 (s, 6H)。ES/MS: *m/z* 507.1 $[M+H]^+$。

實例11：6-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮



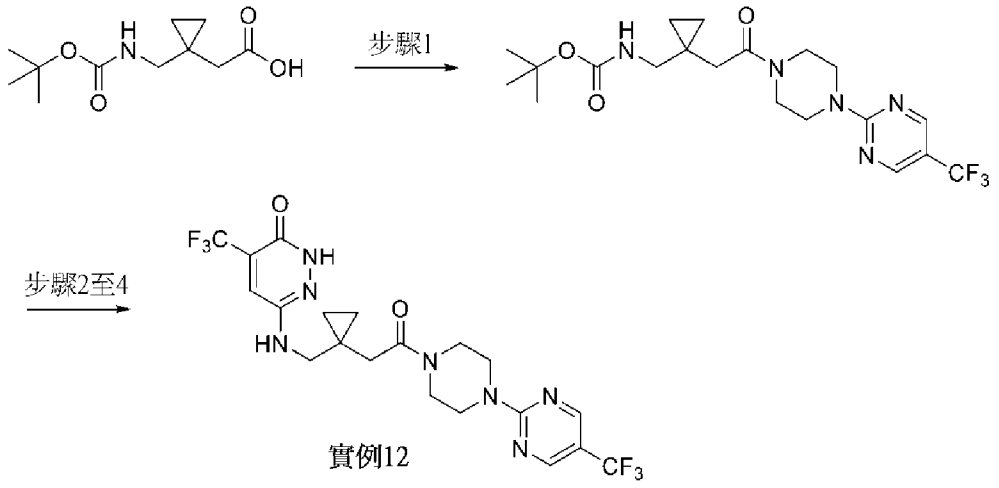
實例11

【0319】 **步驟1.**使5-側氧基己酸(0.133 mL, 1.12 mmol)依照實例1步驟6進行反應。向反應中添加水沉澱出固體，將其收集，用水洗滌，並乾燥，以給出**1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]己烷-1,5-二酮**。ES/MS: *m/z* 345.1 $[M+H]^+$。

【0320】 **步驟2.**將1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]己烷-1,5-二酮(275 mg, 0.799 mmol)與3,3,3-三氟-2-側氧基-丙酸甲酯(90 uL, 0.88 mmol)於小瓶中無溶劑組合，並加熱至100℃達5小時。將反應溶於DCM中，吸附至Isolute，並藉由管柱層析法（EtOAc於己烷中）純化，以給出**2-羥基-4,8-二側氧基-2-(三氟甲基)-8-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]辛酸甲酯**。ES/MS: *m/z* 501.2 $[M+H]^+$。

【0321】 **步驟3.**使2-羥基-4,8-二側氧基-2-(三氟甲基)-8-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-基]辛酸甲酯(85 mg, 0.170 mmol)依照實例8步驟5進行反應，以提供**6-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)嗒啉-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.45 (s, 1H), 8.73 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 24.1, 5.1 Hz, 4H), 3.59 – 3.51 (m, 4H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.87 (dt, J = 15.5, 7.9 Hz, 2H)。ES/MS: *m/z* 3465.1[M+H]$^+$。

實例12：6-(((1-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)乙基)環丙基)甲基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啉-3(2H)-酮



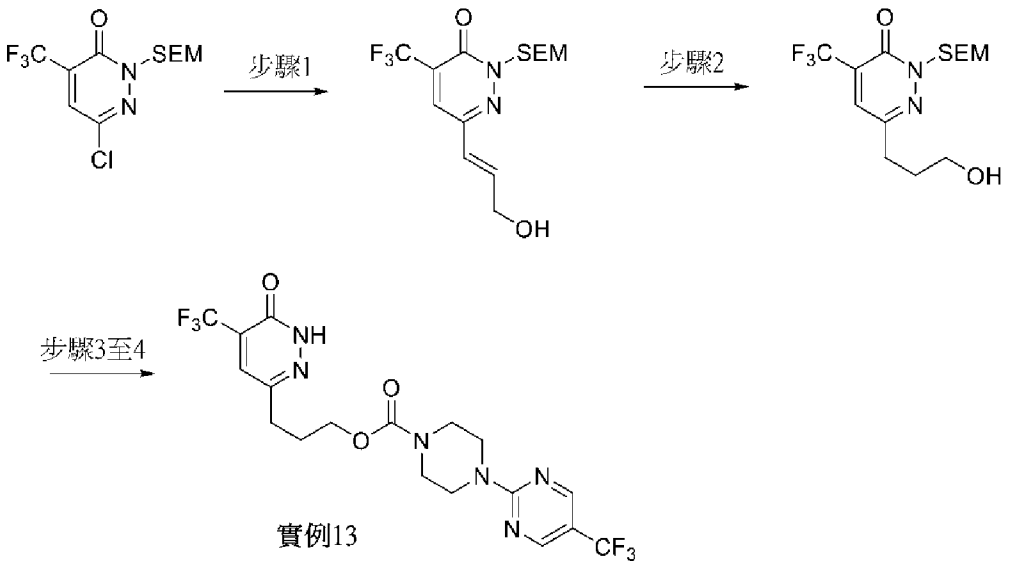
【0322】 **步驟1.**使2-[1-[(三級丁氧基羰基胺基)甲基]環丙基]乙酸(171 mg, 0.744 mmol)依照實例1步驟6進行反應。向反應中添加水沉澱出固體，將其收集，用水洗滌，並乾燥，以給出**N-[[1-[2-側氧基-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-基]乙基]環丙基]甲基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 443.9 [M+H]$^+$。

【0323】 **步驟2.**將N-[[1-[2-側氧基-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]乙基]環丙基]甲基]胺甲酸三級丁酯(108 mg, 0.244 mmol)依照實例27步驟2去保護，以給出**2-[1-(胺甲基)環丙基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]乙酮；2,2,2-三氟乙酸**。ES/MS: *m/z* 344.1 $[M+H]^+$。

【0324】 **步驟3.**將2-[1-(胺甲基)環丙基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]乙烯酮之三氟乙酸鹽加成物(0.244 mmol)與6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮(80 mg, 0.244 mmol))、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(30 mg, 0.049 mmol))、$Pd(OAc)_2$ (5 mg, 0.024 mmol)、及Cs_2CO_3 (239 mg, 0.732 mmol)於甲苯(1 mL)中組合。將混合物音波處理20秒，用N_2吹掃20秒，並在微波反應器中加熱至120 ℃達2小時。將反應吸附至Isolute上並藉由管柱層析法（3:1 EtOAc/EtOH於庚烷中）純化，以給出**6-[[1-[2-側氧基-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]乙基]環丙基]甲基胺基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮**。ES/MS: *m/z* 636.2 $[M+H]^+$。

【0325】 **步驟4.**將6-[[1-[2-側氧基-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]乙基]環丙基]甲基胺基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮依照實例1步驟7去保護，以提供**6-(((1-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)乙基)環丙基)甲基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.26 (s, 1H), 8.75 – 8.70 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 4H), 3.58 – 3.49 (m, 4H), 3.10 (s, 2H), 0.54 – 0.47 (m, 2H), 0.48 – 0.39 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 506.2 $[M+H]^+$。

實例13：3-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吽-3-基)丙基4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吽-1-羧酸酯



【0326】 **步驟1.**使6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-酮(330 mg, 1.0 mmol)及(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)丙-2-烯-1-醇(277 mg, 1.51 mmol)依照實例3步驟1進行反應。藉由管柱層析法（EtOAc於己烷中，ELS偵測）純化提供**6-[(E)-3-羥基丙-1-烯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-酮**。ES/MS: *m/z* 373.1 $[M+Na]^+$。

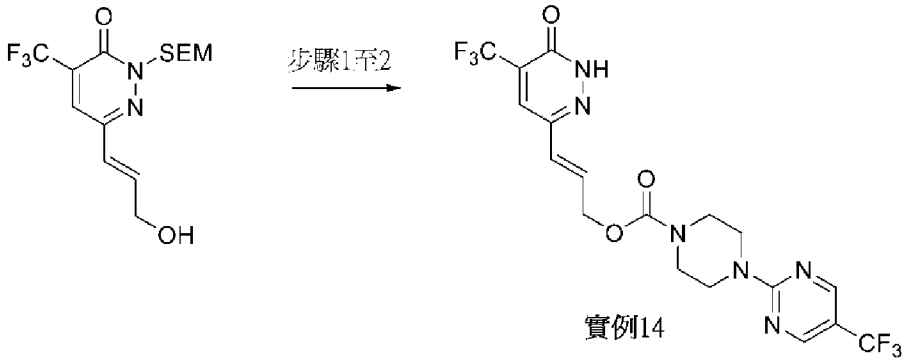
【0327】 **步驟2.**將6-[(E)-3-羥基丙-1-烯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-酮依照實例7步驟3還原。藉由管柱層析法（EtOAc於己烷中，ELS偵測）純化提供**6-(3-羥基丙基)-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-酮**。ES/MS: *m/z* 375.2 $[M+Na]^+$。

【0328】 **步驟3.**向6-(3-羥基丙基)-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-酮(61 mg, 0.173 mmol)於DCM (1 mL)中之攪拌溶液中，添加CDI (31 mg, 0.190 mmol)。使反應攪拌2小時，接著添加2-哌吽-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶鹽

酸鹽(61 mg, 0.225 mmol)及DIEA (72 uL, 0.42 mmol)。在20小時之後，將反應吸附至Isolute上並藉由管柱層析法（EtOAc於己烷中）純化，以提供**3-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-基]丙基4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吩-1-羧酸酯**。ES/MS: *m/z* 611.0 $[M+H]^+$。

【0329】 **步驟4.**將3-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-基]丙基4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吩-1-羧酸酯依照實例1步驟7去保護，以提供**3-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-3-基)丙基4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吩-1-羧酸酯**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.38 (s, 1H), 8.76 – 8.71 (m, 2H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87 – 3.80 (m, 4H), 3.47 – 3.40 (m, 4H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.96 (p, J = 6.5 Hz, 2H)。ES/MS: *m/z* 481.2 $[M+H]^+$。

實施例14：(E)-3-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-3-基)烯丙基4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吩-1-羧酸酯



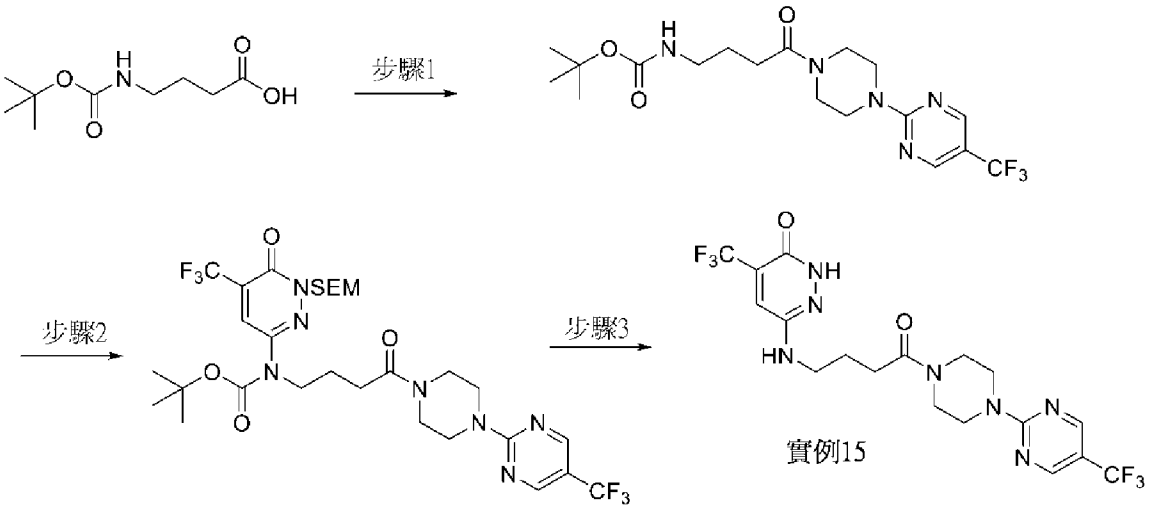
實例14

【0330】 **步驟1.**在0 ℃下向6-[(E)-3-羥基丙-1-烯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-酮(40 mg, 0.114 mmol)於DCM (1 mL)中之攪拌溶液

中，添加CDI (20 mg, 0.126 mmol)。在0 ℃下30分鐘之後，添加2-哌啡-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶鹽酸鹽(40 mg, 0.148 mmol)及DIEA (24 uL, 0.137 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液。使反應達到環境溫度並攪拌18小時，接著將其吸附至Isolute上並藉由管柱層析法（EtOAc於己烷中）純化，以提供**[(E)-3-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-基]烯丙基]4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羧酸酯**。ES/MS: *m/z* 608.9 $[M+H]^+$。

【0331】　**步驟2.**將[(E)-3-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-基]烯丙基]4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羧酸酯依照實例1步驟7去保護，以提供**(E)-3-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-3-基)烯丙基4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羧酸酯**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.68 (s, 1H), 8.76 – 8.72 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 6.75 (dt, J = 16.3, 5.4 Hz, 1H), 6.57 (dt, J = 16.2, 1.6 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 4H), 3.65 – 3.48 (m, 4H)。ES/MS: *m/z* 479.2 $[M+H]^+$。

實例15：6-((4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮



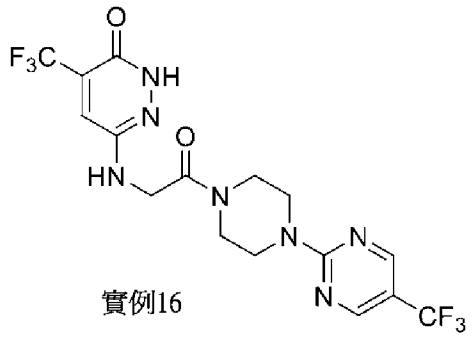
【0332】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (2 mL)中之4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸(100 mg, 0.49 mmol)、2-(哌啡-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(114 mg, 0.49 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.34 mL, 2.0 mmol)、及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環已烷(trioxatriphosphorinane)-2,4,6-三氧化物（50 wt. %丙基膦酸酐於EtOAc中，626 mg，0.98 mmol）。在將混合物在室溫下攪拌16 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na2SO4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 418.5 $[M+H]^+$ 。

【0333】 **步驟2.**在小瓶中放置於二噁烷(3 mL)中之(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯(85 mg, 0.20 mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒啡-3(2H)-酮(132 mg, 0.40 mmol)、XPhos Pd G4 (35 mg, 0.041 mmol)、及Cs_2CO_3 (199 mg, 0.61 mmol)。將混合物音波處理20秒，用N_2吹掃20秒，並在80 ℃下攪拌2 h。接著，將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒啡-3-基)胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 710.7 $[M+H]^+$。

【0334】 **步驟3.**在小瓶中放置於二噁烷(4 mL)中之(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒啡-3-基)胺甲酸三級丁酯(120 mg, 0.17 mmol)。向此添加

於二噁烷中之4M HCl (2.1 mL, 8.5 mmol)。在將混合物攪拌16 h之後，將其濃縮並藉由逆相層析法純化，以給出**6-((4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌**呄**-1-基)丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒**呄**-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.31 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.59 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.79 (m, 2H)。ES/MS m/z = 480.4 $[M+H]^+$。

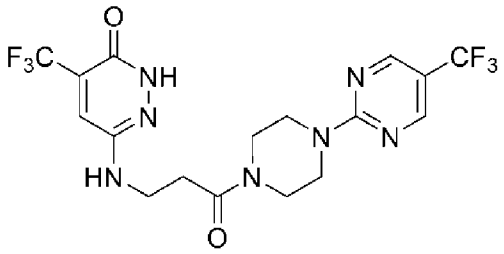
實例16：6-((2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌呄**-1-基)乙基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒**呄**-3(2H)-酮**



實例16

【0335】 如實例15中所述合成標題化合物，使用(三級丁氧基羰基)甘胺酸代替4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.38 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 3.58 (m, 3H)。ES/MS m/z = 452.5 $[M+H]^+$。

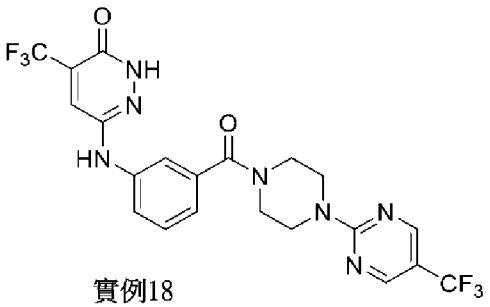
實例17：6-((3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌呄**-1-基)丙基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒**呄**-3(2H)-酮**



實例17

【0336】 如實例15中所述合成標題化合物，使用3-((三級丁氧基羰基)胺基)丙酸代替4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.64 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 2.63 (m, 2H)。ES/MS m/z = 466.5 $[M+H]^+$。

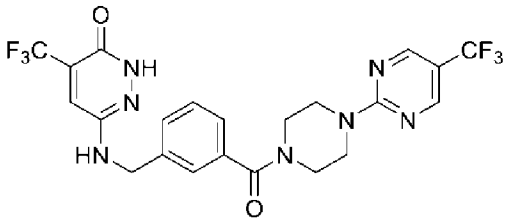
實例18：4-(三氟甲基)-6-((3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-羰基)苯基)胺基)嗒啉-3(2H)-酮



實例18

【0337】 如實例15中所述合成標題化合物，惟使用3-胺基苯甲酸代替4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.46 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.69 – 7.31 (m, 4H), 7.18 – 6.98 (m, 2H), 4.12 – 3.49 (m, 8H)。ES/MS m/z = 514.5 $[M+H]^+$。

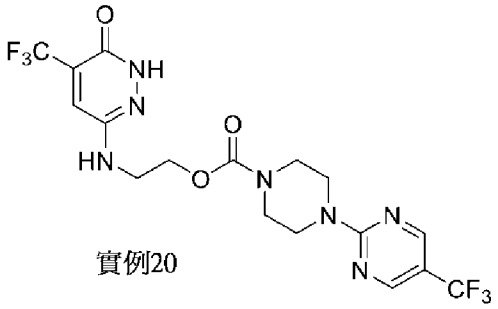
實例19：4-(三氟甲基)-6-((3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-羰基)苄基)胺基)噠𠯿-3(2H)-酮



實例19

【0338】 如實例15中所述合成標題化合物，使用3-(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)苯甲酸代替4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 – 7.28 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.36 (m 8H)。ES/MS m/z = 528.6 $[M+H]^+$。

實例20：2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫噠𠯿-3-基)胺基)乙基4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-羧酸酯

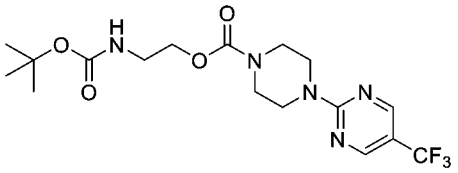


實例20

【0339】 如實例15中所述合成標題化合物，惟分別使用2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-羧酸酯及RuPhos Pd G4代替(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯及XPhos

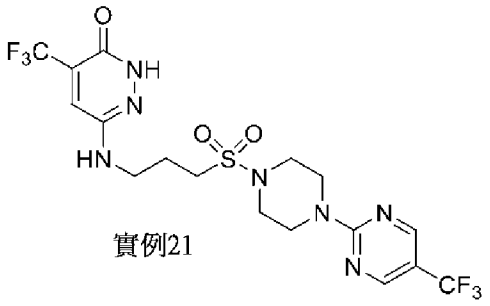
Pd G4。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.37 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.37 (m, 6H)。ES/MS m/z = 482.2 $[M+H]^+$。

中間物1：2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-羧酸酯



【0340】 在小瓶中放置於DCM (2 mL)中之(2-羥基乙基)胺甲酸三級丁酯(100 mg, 0.620 mmol)、2-(哌𠯿-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(144 mg, 0.620 mmol)、及N,N-二異丙基乙基胺(0.324 mL, 1.86 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h，接著添加2-(哌𠯿-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(144 mg, 0.620 mmol)。在將所得混合物在室溫下攪拌72 h之後，將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-羧酸酯**。ES/MS m/z = 420.6 $[M+H]^+$。

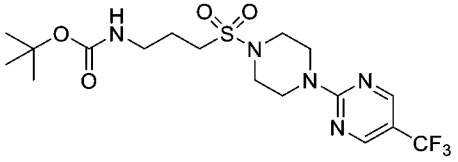
實例21：4-(三氟甲基)-6-((3-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)磺醯基)丙基)胺基)嗒𠯿-3(2H)-酮



實例21

【0341】 如實例15中所述合成標題化合物，惟分別使用(3-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)磺醯基)丙基)胺甲酸三級丁酯及RuPhos Pd G4代替(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯及XPhos Pd G4。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.34 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.64 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 3.23 – 3.01 (m, 4H), 1.93 (m, 2H)。ES/MS m/z = 516.1 $[M+H]^+$。

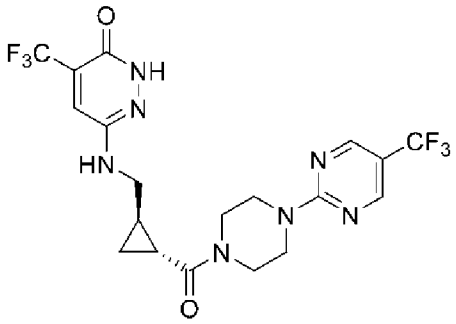
中間物2：(3-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)磺醯基)丙基)胺甲酸三級丁酯



【0342】 在小瓶中放置於DCM (1 mL)中之2-(哌啉-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(100 mg, 0.431 mmol)、(3-(氯磺醯基)丙基)胺甲酸三級丁酯(122 mg, 0.474 mmol)、及N,N-二異丙基乙基胺(0.300 mL, 1.72 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出(**3-((4-(5-(三**

氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)磺醯基)丙基)胺甲酸三級丁酯。ES/MS m/z = 454.1 $[M+H]^+$。

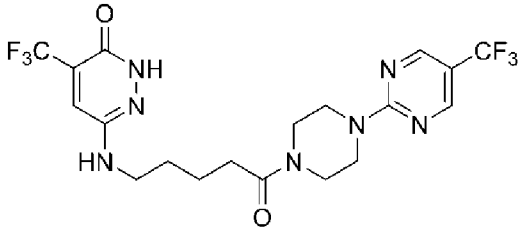
實例22：4-(三氟甲基)-6-((((1R,2R)-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)環丙基)甲基)胺基)嗒啡-3(2H)-酮



實例22

【0343】 如實例15中所述合成標題化合物，惟分別在步驟1及步驟2中使用(1R,2R)-2-(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)環丙烷-1-羧酸及RuPhos Pd G4代替4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸及XPhos Pd G4。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.35 (m, 9H), 2.01 (m, 1H), 1.65 – 1.39 (m, 1H), 1.29 – 0.58 (m, 3H)。ES/MS m/z = 492.2 $[M+H]^+$。

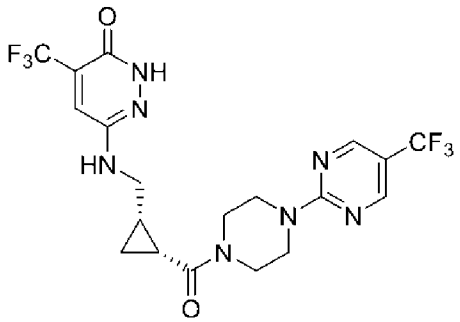
實例23：6-((5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)戊基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮



實例23

【0344】 如實例15中所述合成標題化合物，惟分別在步驟1及步驟2中使用5-((三級丁氧基羰基)胺基)戊酸及RuPhos Pd G4代替4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸及XPhos Pd G4。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.29 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.56 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.70 – 1.42 (m, 4H)。ES/MS m/z = 494.3 $[M+H]^+$。

實例24：順式-(+)-4-(三氟甲基)-6-(((2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-羰基)環丙基)甲基)胺基)嗒𠯿-3(2H)-酮

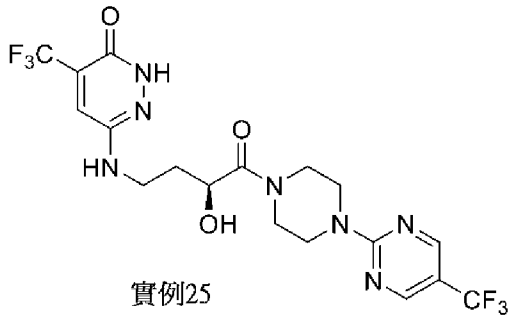


Cis-(+/-)

實例24

【0345】 如實例15中所述合成標題化合物，惟分別在步驟1及步驟2中使用順式-(+)-2-(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)環丙烷-1-羧酸及RuPhos Pd G4代替4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸及XPhos Pd G4。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.30 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.09 – 3.23 (m, 8H), 3.03 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.68 – 1.48 (m, 1H), 1.03 – 0.85 (m, 2H)。ES/MS m/z = 492.2 $[M+H]^+$。

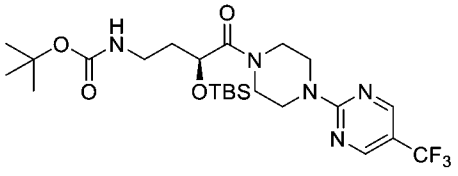
實例25：(S)-6-((3-羥基-4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒𠯿-3(2H)-酮



實例25

【0346】 如實例15中所述合成標題化合物，惟分別使用(S)-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯及RuPhos Pd G4代替(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯及XPhos Pd G4。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.34 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.85 (m, 5H), 3.18 (m, 6H), 1.90 (m, 1H), 1.71 (m, 1H)。ES/MS m/z = 496.2 $[M+H]^+$。

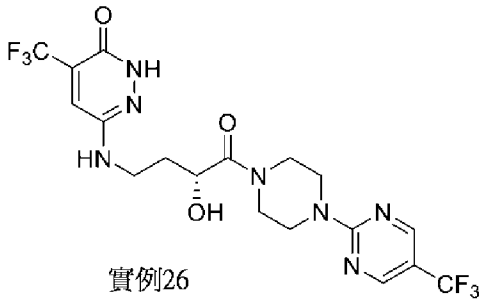
中間物3：(S)-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯



【0347】 在小瓶中放置於DMF (3 mL)中之(S)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-羥基丁酸(200 mg, 0.91 mmol)、咪唑(186 mg, 2.7 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶

(22 mg, 0.18 mmol)、及三級丁基氯二甲基矽烷(276 mg, 1.8 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 h之後，將其用0.1M HCl淬滅並用Et_2O萃取。將合併之有機層用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮。接著將所得粗混合物再溶於THF (2 mL)中。在0 ℃下向此添加1M KOH (2 mL)之溶液。在將混合物在相同溫度下攪拌1 h之後，將其分配於水與Et_2O之間。接著，將水層用1N HCl酸化至pH約5並用EtOAc萃取。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾，濃縮，並再溶於DMF (2 mL)中。向此添加2-(哌啡-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(70 mg, 0.30 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.21 mL, 1.2 mmol)、及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環已烷-2,4,6-三氧化物（50 wt. %丙基膦酸酐於EtOAc中，382 mg，0.60 mmol）。在將所得混合物在室溫下攪拌16 h之後，將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(S)-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 548.5 $[M+H]^+$。

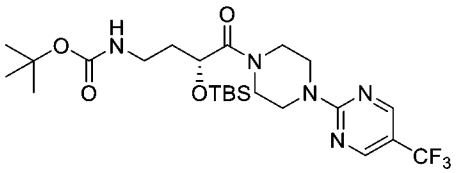
實例26：(R)-6-((3-羥基-4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮



實例26

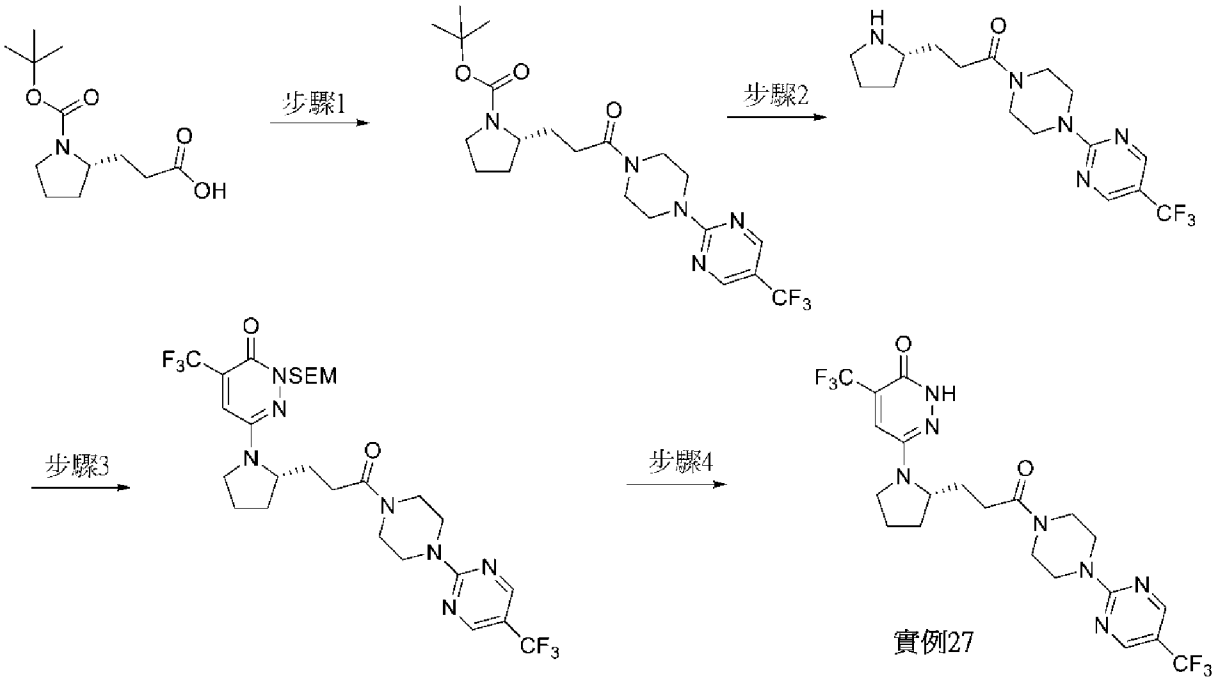
【0348】 如實例15中所述合成標題化合物，惟分別使用(R)-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯及RuPhos Pd G4代替(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯及XPhos Pd G4。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.34 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.92 – 3.72 (m, 5H), 3.42 (m, 6H), 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.62 (m, 1H)。ES/MS m/z = 496.2 $[M+H]^+$。

中間物4：(R)-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯



【0349】 如中間物3中所述合成標題中間物，使用(R)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-羥基丁酸代替(S)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-羥基丁酸。ES/MS m/z = 548.5 $[M+H]^+$。

實例27：(S)-6-(2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)吡咯啶-1-基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮



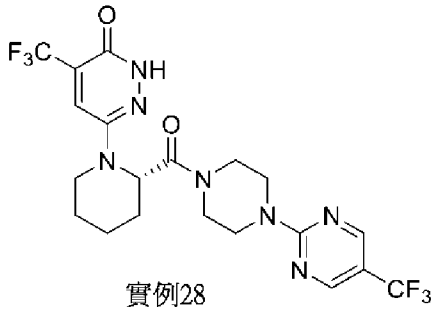
【0350】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (2 mL)中之2-(哌啉-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(200 mg, 0.86 mmol)、(S)-3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基)丙酸(231 mg, 0.95 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.60 mL, 3.5 mmol)、及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環已烷-2,4,6-三氧化物（50 wt. %丙基膦酸酐於EtOAc中，1100 mg，1.7 mmol）。將混合物在室溫下攪拌16 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%已烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(S)-2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯**。。ES/MS m/z = 458.3 $[M+H]^+$。

【0351】 **步驟2.**在小瓶中放置於DCM (2 mL)中之(S)-2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(246 mg, 0.54 mmol)及TFA (0.82 mL, 11 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌2 h之後，將其濃縮且未經純化即用於下一步驟中。

【0352】 **步驟3.**在小瓶中放置於二噁烷(2.0 mL)中之(S)-3-(吡咯啶-2-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙-1-酮(100 mg, 0.28 mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮(276 mg, 0.84 mmol)、RuPhos Pd G4 (26 mg, 0.030 mmol)、及Cs_2CO_3 (495 mg, 1.5 mmol)。將混合物音波處理20秒，用N_2吹掃20秒，並在80 ℃下攪拌16 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出(S)-6-(2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)吡咯啶-1-基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒啡-3(2H)-酮。ES/MS m/z = 650.4 $[M+H]^+$。

【0353】 **步驟4.**在小瓶中放置於DCM (1 mL)中之(S)-6-(2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)吡咯啶-1-基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒啡-3(2H)-酮(15 mg, 0.023 mmol)及TFA (0.088 mL, 1.2 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌1 h之後，將其濃縮並再溶於MeOH (1 mL)中。向此添加乙二胺(0.032 mL, 0.47 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法純化，接著用逆相層析法再純化，以給出**(S)-6-(2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)吡咯啶-1-基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.53 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 3.84 (m, 6H), 3.65 – 3.48 (m, 4H), 2.45 – 2.26 (m, 2H), 1.98 – 1.70 (m, 6H), 1.56 – 1.35 (m, 1H)。ES/MS m/z = 520.3 $[M+H]^+$。

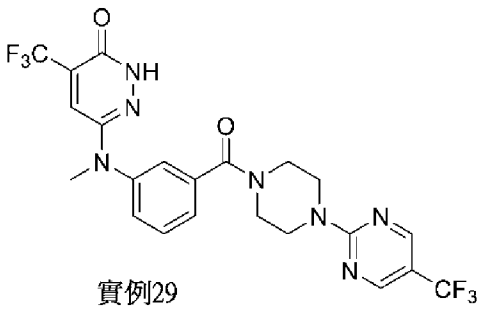
實例28：(S)-4-(三氟甲基)-6-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-羰基)哌啶-1-基)嗒𠯿-3(2H)-酮



實例28

【0354】 如實例27中所述合成標題化合物，惟分別在步驟1及步驟2中使用(S)-1(三級丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸及XPhos Pd G4代替(S)-3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基)丙酸及RuPhos Pd G4。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 11.61 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.33 – 3.32 (m, 8H), 1.95 – 1.53 (m, 4H), 1.26 (m, 3H), 0.89 – 0.80 (m, 1H)。ES/MS m/z = 506.5 $[M+H]^+$。

實例29：6-(甲基(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-羰基)苯基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒𠯿-3(2H)-酮

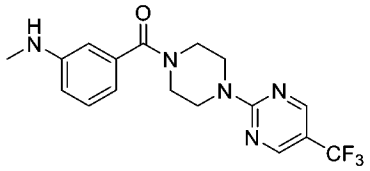


實例29

【0355】 如實例27中所述合成標題化合物，惟在步驟2中分別使用(3-(甲基胺基)苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)甲酮及XPhos Pd G4代替(S)-

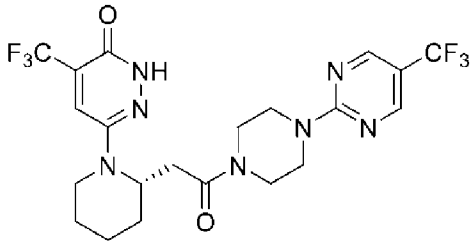
3-(吡咯啶-2-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙-1-酮及RuPhos Pd G4。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.86 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.33 – 1.23 (m, 2H)。ES/MS m/z = 528.5 $[M+H]^+$。

中間物5：(3-(甲基胺基)苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)甲酮



【0356】 在小瓶中放置於DMF (2 mL)中之3-(甲基胺基)苯甲酸(100 mg, 0.662 mmol)、2-(哌啡-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(154 mg, 0.662 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.461 mL, 2.65 mmol)、及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物（50 wt. %丙基膦酸酐於EtOAc中，842 mg，1.32 mmol）。將混合物在RT下攪拌16 h，接著將其裝載至矽膠預裝匣上，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(3-(甲基胺基)苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)甲酮**。ES/MS m/z = 365.8 $[M+H]^+$。

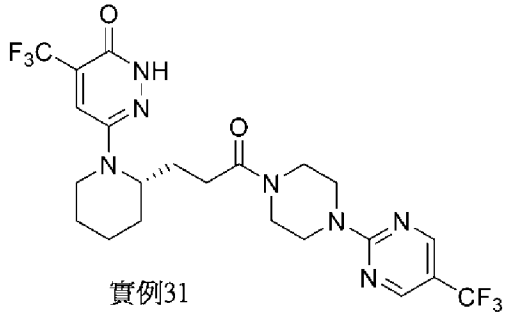
實例30：(S)-6-(2-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)乙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮



實例30

【0357】 如實例27中所述合成標題化合物，惟分別在步驟1及步驟2中使用(S)-2-(1-(三級丁氧基羰基)哌啶-2-基)乙酸及XPhos Pd G4代替(S)-3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基)丙酸及RuPhos Pd G4。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.81 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.07 – 3.51 (m, 6H), 3.04 – 2.87 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.90 – 1.39 (m, 6H), 1.26 (s, 1H), 1.01 – 0.69 (m, 2H)。ES/MS m/z = 520.3 $[M+H]^+$。

實例31：(S)-6-(2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)嗒𠯿-3(2H)-酮

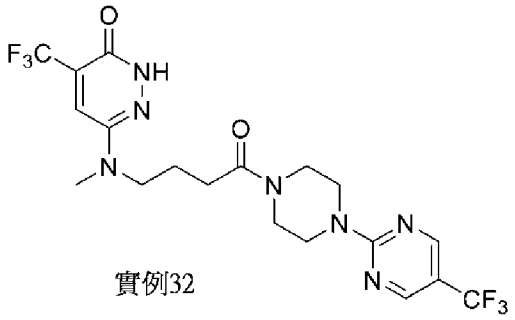


實例31

【0358】 如實例27中所述合成標題化合物，惟分別在步驟1及步驟2中使用(S)-3-(1-(三級丁氧基羰基)哌啶-2-基)丙酸及XPhos Pd G4代替(S)-3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基)丙酸及RuPhos Pd G4。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ

10.29 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.56 – 3.47 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.35 (m 2H), 2.09 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.26 (m, 1H), 0.98 – 0.77 (m, 2H)。ES/MS m/z = 534.6 $[M+H]^+$。

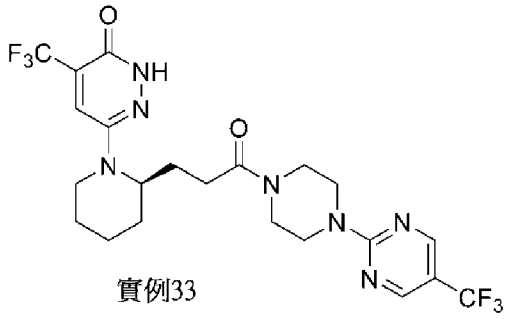
實例32：6-(甲基(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮



實例32

【0359】 如實例27中所述合成標題化合物，使用4-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)丁酸代替(S)-3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基)丙酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.57 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)。ES/MS m/z = 494.5 $[M+H]^+$。

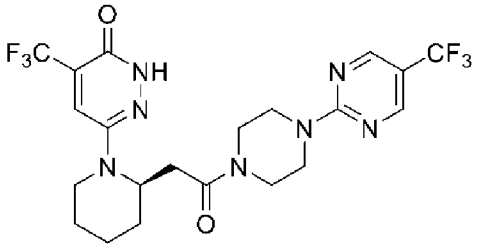
實例33：(R)-6-(2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮



實例33

【0360】 如實例27中所述合成標題化合物，使用(R)-3-(1-(三級丁氧基羰基)哌啶-2-基)丙酸代替(S)-3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基)丙酸。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.84 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.70 (m, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.06 – 2.84 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.79 – 1.15 (m, 5H), 0.89 (m, 1H)。ES/MS m/z = 534.1 $[M+H]^+$。

實例34：(R)-6-(2-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)乙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)嗒𠯿-3(2H)-酮

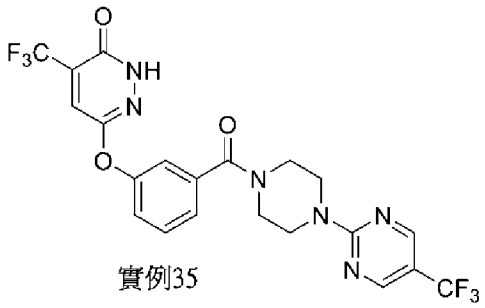


實例34

【0361】 如實例27中所述合成標題化合物，使用(R)-2-(1-(三級丁氧基羰基)哌啶-2-基)乙酸代替(S)-3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基)丙酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.98

– 3.33 (m, 8H), 3.03 – 2.71 (m, 2H), 2.50 (m, 3H), 1.82 – 1.32 (m, 6H)。ES/MS m/z = 520.6 $[M+H]^+$。

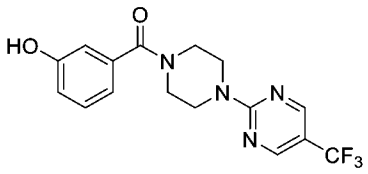
實例35：4-(三氟甲基)-6-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-羰基)苯氧基)嗒𠯿-3(2H)-酮



實例35

【0362】 如實例27中所述合成標題化合物，使用(3-羥基苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)甲酮代替(S)-3-(吡咯啶-2-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丙-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.39 – 7.19 (m, 3H), 4.10 – 3.53 (m, 8H)。ES/MS m/z = 515.2 $[M+H]^+$。

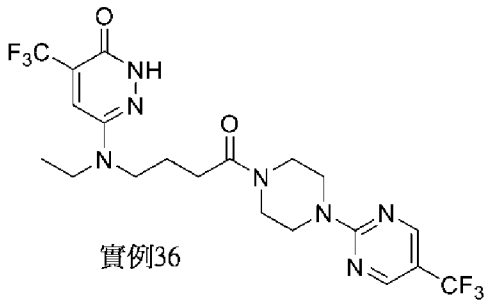
中間物6：(3-羥基苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)甲酮



【0363】 在小瓶中放置於DMF (2 mL)中之2-(哌𠯿-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(200 mg, 0.86 mmol)、3-羥基苯甲酸(131 mg, 0.95 mmol)、N,N-二異丙基乙基

胺(0.60 mL, 3.5 mmol)、及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環已烷-2,4,6-三氧化物（50 wt. %丙基膦酸酐於EtOAc中，1096 mg，1.7 mmol）。將混合物在室溫下攪拌16 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%已烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(3-羥基苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)甲酮**。ES/MS m/z = 353.1 $[M+H]^+$。

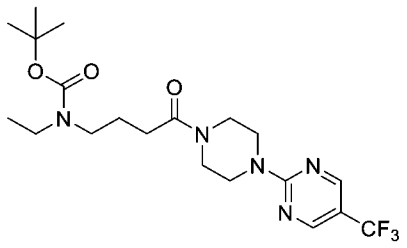
實例36：6-(乙基(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啉-3(2H)-酮



實例36

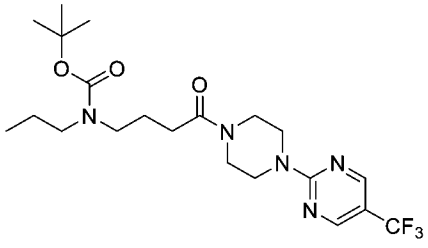
【0364】 如實例27中所述合成標題化合物，使用4-(乙基胺基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丁-1-酮代替(S)-3-(吡咯啶-2-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丙-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.55 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.98 – 7.51 (m, 1H), 4.15 – 3.20 (m, 12H), 2.39 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。ES/MS m/z = 508.2 $[M+H]^+$。

中間物7：乙基(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯



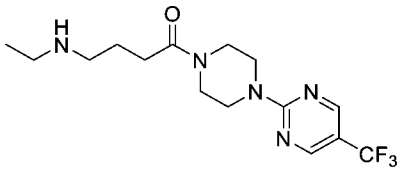
【0365】 在小瓶中放置於DMF (1 mL)中之(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯(100 mg, 0.24 mmol)，且將溶液冷卻至0 ℃。向此添加NaH (60%, 14 mg, 0.36 mmol)。將所得混合物溫熱至室溫並在相同溫度下攪拌10 min，接著添加碘乙烷(75 mg, 0.48 mmol)。在將所得混合物在室溫下攪拌4 h之後，將其用飽和$NaHCO_3$淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**乙基(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 446.3 $[M+H]^+$。

中間物8：(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)(丙基)胺甲酸三級丁酯



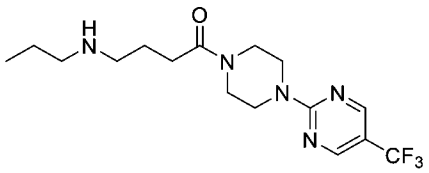
【0366】 如中間物9中所述合成標題中間物，使用1-碘丙烷代替碘乙烷。ES/MS m/z = 460.3 $[M+H]^+$。

中間物9：4-(乙基胺基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁-1-酮



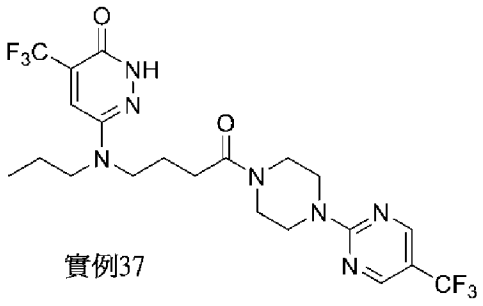
【0367】 在小瓶中放置於DCM (1 mL)中之乙基(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯(80 mg, 0.18 mmol)及TFA (0.14 mL, 1.8 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌1 h之後，將其濃縮且未經純化即用於下一步驟中。

中間物10：4-(丙基胺基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁-1-酮



【0368】 如中間物7中所述合成標題中間物，使用(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁基)(丙基)胺甲酸三級丁酯代替乙基(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯。

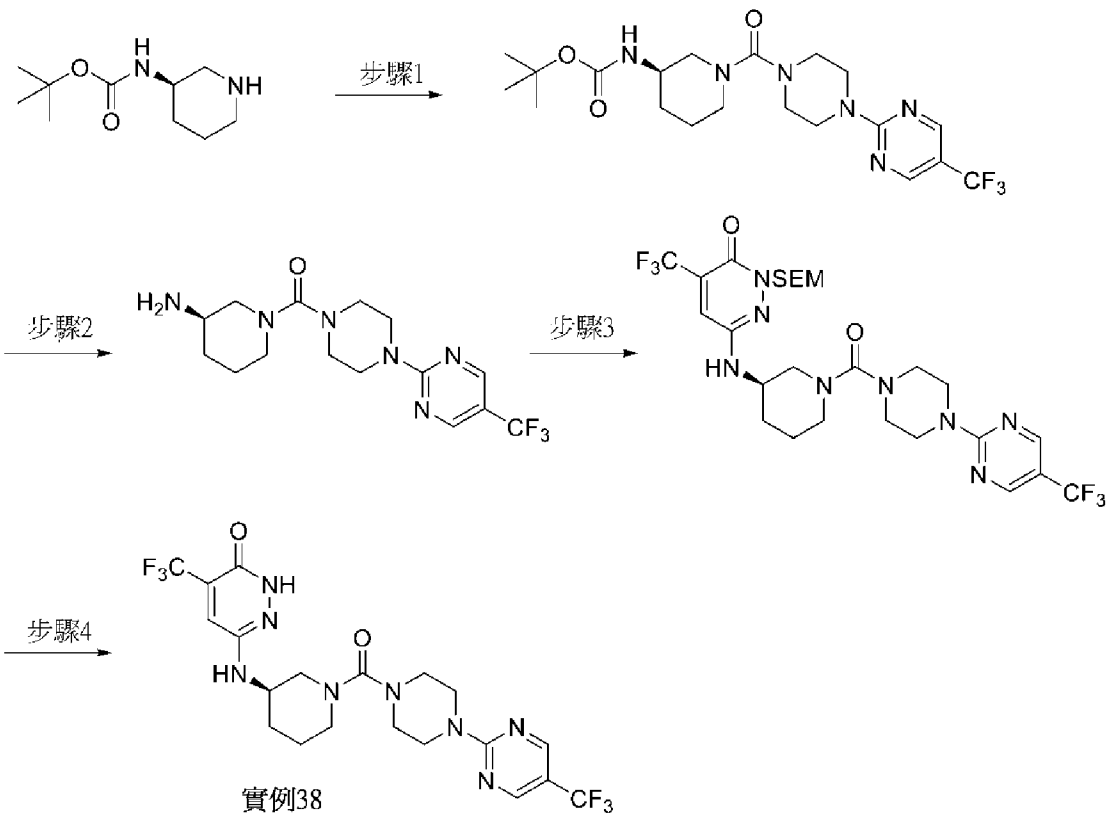
實例37：6-((4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁基)(丙基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒𠯿-3(2H)-酮



實例37

【0369】 如實例27中所述合成標題化合物，使用4-(丙基胺基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁-1-酮代替(S)-3-(吡咯啶-2-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.54 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.67 – 3.23 (m, 8H), 2.39 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z = 522.2 $[M+H]^+$。

實例38：(R)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)哌啶-3-基)胺基)嗒啡-3(2H)-酮



實例38

【0370】 **步驟1.**在小瓶中放置於DCM (1 mL)中之(R)-哌啶-3-基胺甲酸三級丁酯(86 mg, 0.43 mmol)、1,1´-羰基二咪唑(70 mg, 0.43 mmol)、及N,N-二異丙基乙基胺(0.32 mL, 1.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h，接著添加2-(哌啡-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(100 mg, 0.43 mmol)。接著將混合物在80 ℃下攪拌5天，冷卻至室溫，裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(R)-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)哌啶-3-基)胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 459.3 $[M+H]^+$。

【0371】 **步驟2.**在小瓶中放置於DCM (1 mL)中之(R)-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)哌啶-3-基)胺甲酸三級丁酯(62 mg, 0.14 mmol)及TFA

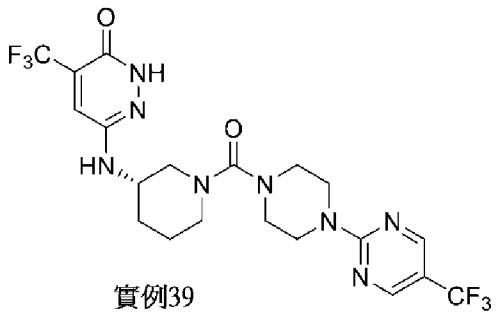
(0.21 mL, 2.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h，濃縮，且未經純化即用於下一步驟中。

【0372】 **步驟3.**在微波反應小瓶中放置於甲苯(1 mL)/二噁烷(0.25 mL)中之6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮(20 mg, 0.061 mmol)、(R)-(3-胺基哌啶-1-基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吡-1-基)甲酮(26 mg, 0.073 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.4 mg, 0.0061 mmol)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(7.6 mg, 0.012 mmol)、及Cs_2CO_3 (99 mg, 0.30 mmol)。將混合物音波處理20秒，用N2吹掃20秒，置於微波反應器中，並在120 C下攪拌1 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(R)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吡-1-羰基)哌啶-3-基)胺基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮**。ES/MS m/z = 651.4 $[M+H]^+$。

【0373】 **步驟4.**在小瓶中放置於DCM (1 mL)中之(R)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吡-1-羰基)哌啶-3-基)胺基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮(65 mg, 0.10 mmol)及TFA (0.38 mL, 5.0 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌1 h之後，將其濃縮並再溶於MeOH (1 mL)中。向此添加乙二胺(0.33 mL, 5.0 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌16 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法純化，接著用逆相層析法再純化，以給出**(R)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌吡-1-羰基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.16 – 3.29 (m, 7H), 3.27 – 3.07 (m, 4H), 2.91 (m,

1H), 2.76 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.47 (m, 2H)。ES/MS m/z = 521.3 $[M+H]^+$。

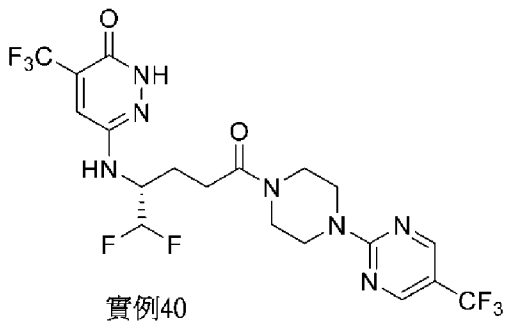
實例39：(S)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-羰基)哌啶-3-基)胺基)嗒𠯿-3(2H)-酮



實例39

【0374】 如實例38中所述合成標題化合物，使用(S)-哌啶-3-基胺甲酸三級丁酯代替(R)-哌啶-3-基胺甲酸三級丁酯。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.69 – 6.48 (m, 1H), 4.21 – 3.59 (m, 5H), 3.51 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.48 (m, 2H)。ES/MS m/z = 521.3 $[M+H]^+$。

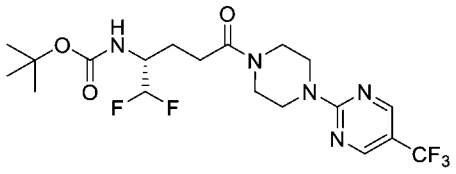
實例40：(R)-6-((1,1-二氟-5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)戊-2-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒𠯿-3(2H)-酮



實例40

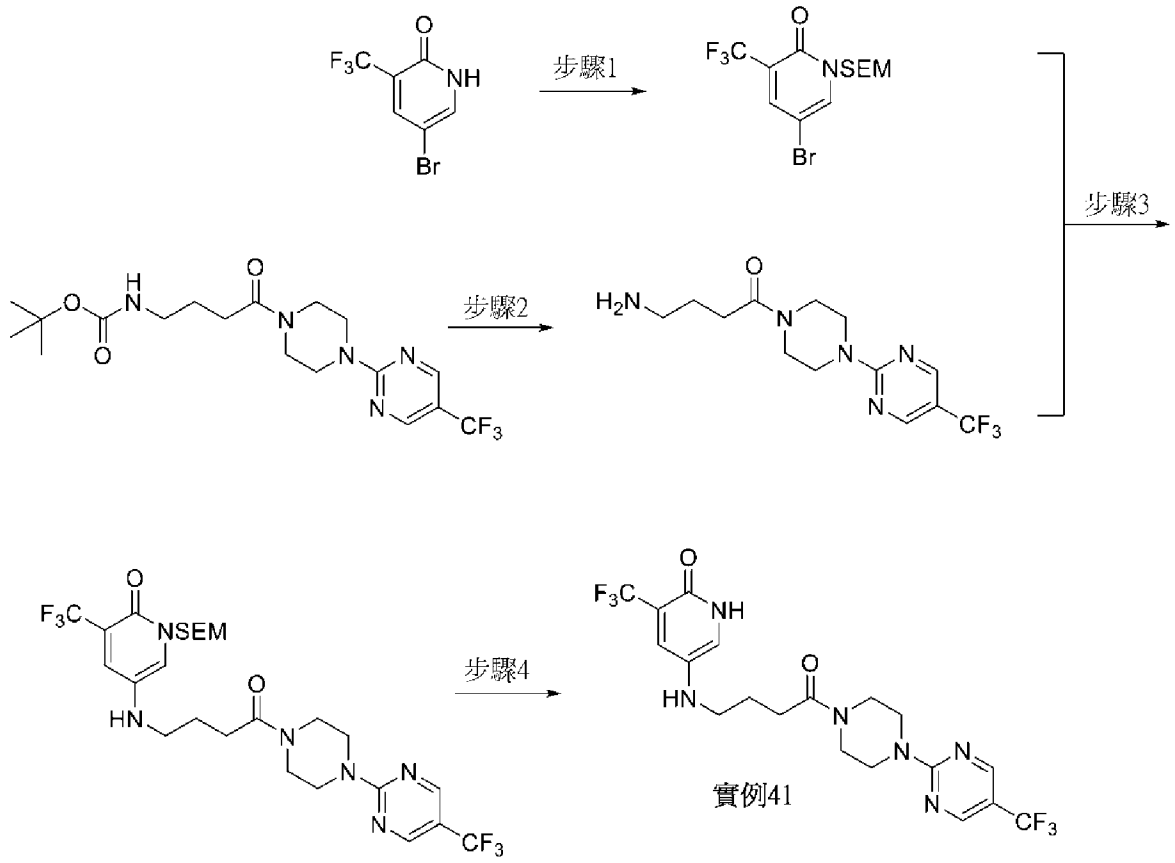
【0375】 如實例38中所述合成標題化合物，使用(R)-(1,1-二氟-5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)戊-2-基)胺甲酸三級丁酯代替(R)-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-羰基)哌啶-3-基)胺甲酸三級丁酯。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.53 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.28 – 7.27 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.01 – 5.82 (m, 1H), 4.10 – 3.45 (m, 6H), 3.04 – 2.36 (m, 6H), 2.25 – 2.01 (m, 2H)。ES/MS m/z = 530.1 $[M+H]^+$。

中間物11：(R)-(1,1-二氟-5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)戊-2-基)胺甲酸三級丁酯



【0376】 在小瓶中放置於DMF (2 mL)中之(R)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)-5,5-二氟戊酸(200 mg, 0.79 mmol)、2-(哌啉-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(183 mg, 0.79 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.55 mL, 3.2 mmol)、及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物（50 wt. %丙基膦酸酐於EtOAc中，1005 mg，1.6 mmol）。將混合物在室溫下攪拌16 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(R)-(1,1-二氟-5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)戊-2-基)胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 468.2 $[M+H]^+$。

實例41：5-((4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丁基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



【0377】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (5 mL)中之5-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(1.0 g, 5.1 mmol)，且將溶液冷卻至0 ℃。在0 ℃下向此分批添加NaH (60%, 0.29 g, 7.6 mmol)。將混合物在相同溫度下攪拌10 min，接著添加2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯化物(1.1 mL, 6.1 mmol)。接著將其緩慢溫熱至室溫並在相同溫度下攪拌16 h。將混合物冷卻至0 ℃，用水淬滅，並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**5-溴-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮**。ES/MS m/z = 372.0 $[M+H]^+$。

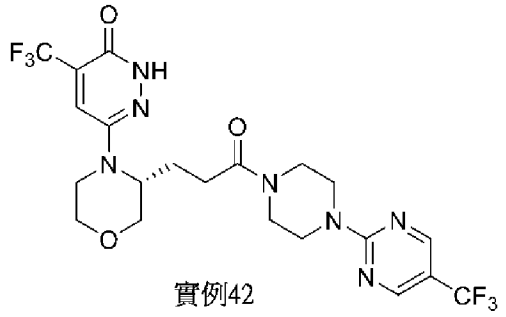
【0378】 **步驟2.**在小瓶中放置於DCM (1 mL)中之(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯(200 mg, 0.48 mmol)及TFA (0.73 mL, 9.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h。接著將其濃縮且未經純化即用於下一步驟中。

【0379】 **步驟3.**在小瓶中放置於二噁烷(2 mL)中之5-溴-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(50 mg, 0.13 mmol)、4-胺基-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丁-1-酮(85 mg, 0.27 mmol)、t-BuBrettPhos Pd G3 (23 mg, 0.027 mmol)、及Cs_2CO_3 (263 mg, 0.81 mmol)。將混合物音波處理20秒，用N2吹掃20秒，並在110 ℃下攪拌1 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**5-((4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丁基)胺基)-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮**。ES/MS m/z = 609.8 $[M+H]^+$。

【0380】 **步驟4.**在小瓶中放置於DCM (1 mL)中之5-((4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丁基)胺基)-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(30 mg, 0.049 mmol)及TFA (0.19 mL, 2.5 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌1 h之後，將其濃縮並再溶於MeOH (1 mL)中。向此添加乙二胺(0.066 mL, 0.98 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌16 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法純化，接著用逆相層析法再純化，以給出**5-((4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丁基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (s, 2H), 7.68

(m, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.51 – 2.38 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)。ES/MS m/z = 479.4 $[M+H]^+$。

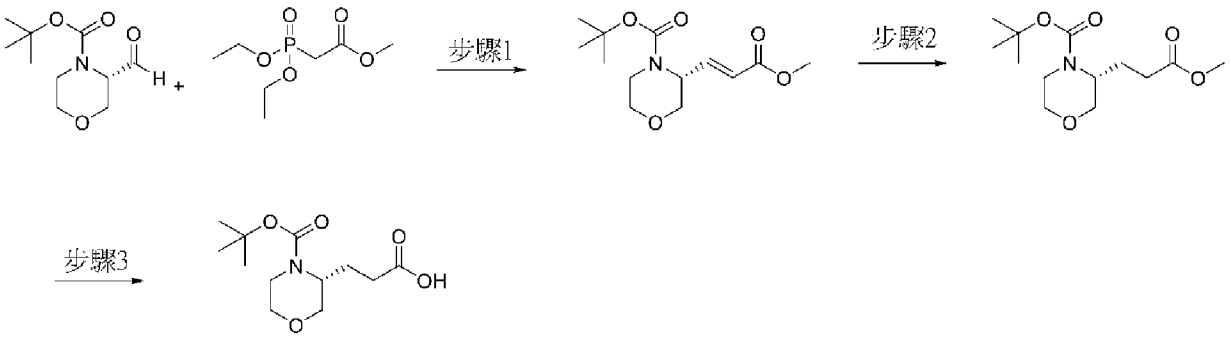
實例42：(R)-6-(3-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)N-味啉基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮



實例42

【0381】 如實例27中所述合成標題化合物，使用3-[(3R)-4-三級丁氧基羰基味啉-3-基]丙酸代替(S)-3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.70 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 3.90 – 3.73 (m, 7H), 3.60 – 3.42 (m, 7H), 3.14 – 3.03 (m, 1H), 2.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.96 (dq, J = 14.6, 7.5, 7.0 Hz, 1H), 1.73 (dq, J = 10.8, 5.4, 4.1 Hz, 1H)。ES/MS m/z = 536.1 $[M+H]^+$。

中間物12：3-[(3R)-4-三級丁氧基羰基味啉-3-基]丙酸



中間物12

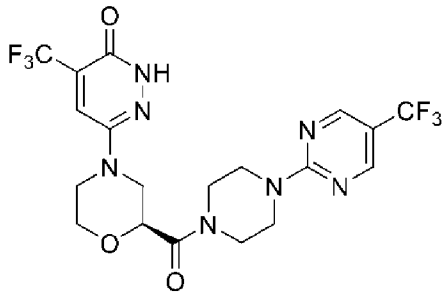
【0382】 **步驟1.**在0℃下向NaH（22.3 mg，0.971 mmol，60%於礦物油中）於THF (1.0 mL)中之攪拌懸浮液中，添加(3S)-3-甲醯基味啉-4-羧酸三級丁酯(200 mg, 0.883 mmol)於THF (2.0 mL)中之溶液。在單獨的燒瓶中，在0℃下向NaH（26.4 mg，1.15 mmol，60%於礦物油中）於THF (1.0 mL)中之攪拌懸浮液中，添加二乙基膦醯基乙酸甲酯(241 mg, 1.15 mmol)於THF (2.2 mL)中之溶液，且將混合物攪拌5分鐘。將二乙基膦醯基乙酸甲酯溶液添加至(3S)-3-甲醯基味啉-4-羧酸三級丁酯陰離子之混合物中，且將所得漿料攪拌16h，並使其逐漸溫熱至室溫。接著將混合物用水稀釋，並用濃HCl酸化至pH 1，並用EA (x3)萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以提供**(3R)-3-[(E)-3-甲氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]味啉-4-羧酸三級丁酯**，其未經進一步純化即供使用。ES/MS: *m/z* 294.1 $[M+Na]^+$。

【0383】 **步驟2.**向(3R)-3-[(E)-3-甲氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]味啉-4-羧酸三級丁酯(239 mg, 0.881 mmol)於甲醇(4.0 mL)中之除氣溶液中，添加10% Pd/C (25 mg)。使用氫氣球將混合物用氫氣飽和，接著在氫氣氛下在環境溫度下攪拌16小時。將催化劑經由過濾移除，且將濾液在真空中濃縮並藉由管柱層析法

（0至100% EA於己烷中）純化，以提供**(3R)-3-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)**味啉**-4-羧酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 294.1 $[M+Na]^+$。

【0384】 **步驟3.**向(3R)-3-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)味啉-4-羧酸三級丁酯(76 mg, 0.278 mmol)於EtOH (1.7 mL)中之溶液中，添加LiOH (66.6 mg, 2.78 mmol)於水(1.7 mL)中之溶液。在2小時之後，將揮發物蒸發，且將殘餘物溶於EA及水中，並用濃HCl酸化至pH 4至5。將有機層以Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以提供**3-[(3R)-4-三級丁氧基羰基**味啉**-3-基]丙酸**。ES/MS: *m/z* 282.1 $[M+Na]^+$。

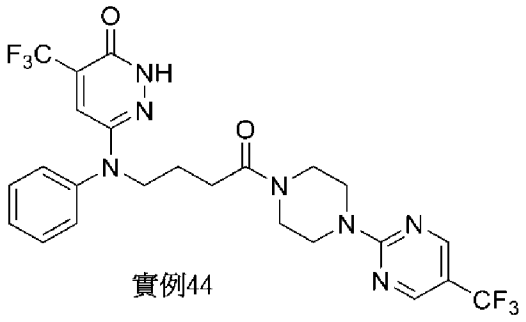
實例43 (S)-4-(三氟甲基)-6-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌呄**-1-羰基)N-**味啉基**)**嗒**呄**-3(2H)-酮**



實例43

【0385】 如實施例27中所述合成標題化合物，使用(S)-4-(三級丁氧基羰基)味啉-2-羧酸代替(S)-3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.78 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 4.41 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 3.93 – 3.65 (m, 10H), 3.58 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 13.0, 9.9 Hz, 1H), 2.91 (td, J = 12.9, 12.2, 3.3 Hz, 1H)。ES/MS: *m/z* 508.1 $[M+H]^+$。

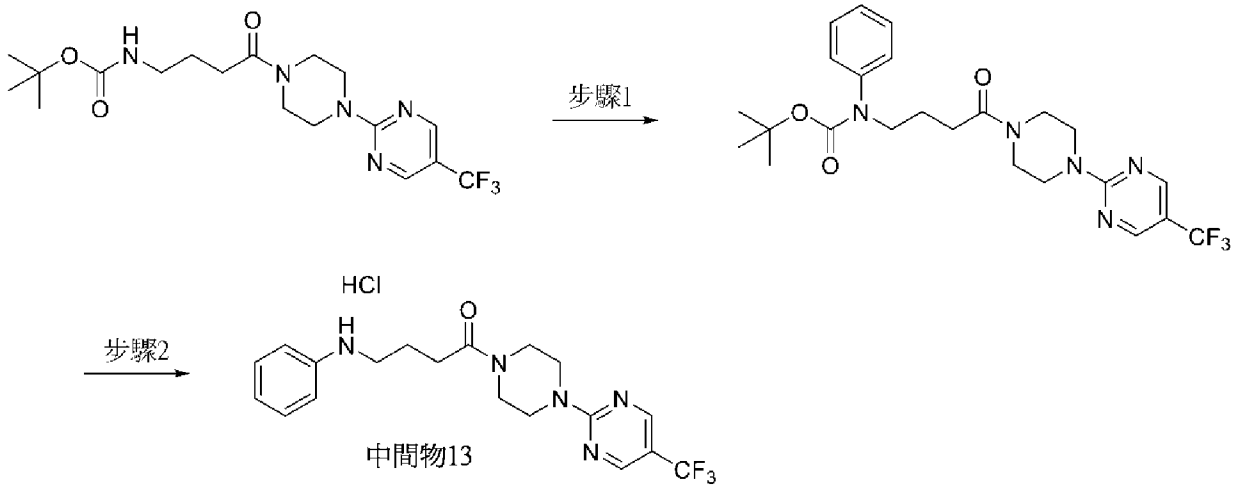
實例44：6-((4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁基)(苯基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒𠯿-3(2H)-酮



實例44

【0386】 如實例15中所述合成標題化合物，使用4-(苯基胺基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁-1-酮鹽酸鹽代替(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁基)胺甲酸三級丁酯。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.82 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 3H), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 6H), 3.52 (dt, J = 13.3, 5.1 Hz, 4H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.81 (p, J = 7.3 Hz, 2H)。ES/MS: *m/z* 556.1 $[M+H]^+$。

中間物13：4-(苯基胺基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁-1-酮鹽酸鹽

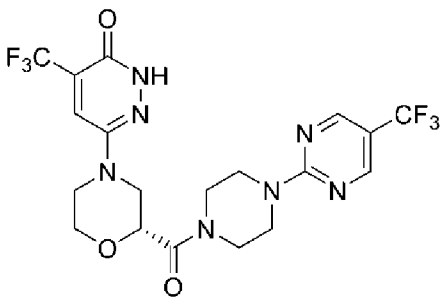


中間物13

【0387】 **步驟1.**將N-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁基]胺甲酸三級丁酯(50 mg, 0.12 mmol)、溴苯(151 mg, 0.96 mmol)、RuPhos Pd G3 (20 mg, 0.02 mmol)、Cs_2CO_3 (156 mg, 0.48 mmol)於二噁烷(0.40 mL)中之混合物用氮氣吹掃，並在85℃下攪拌16小時。在完成後，將混合物用EA稀釋，並通過矽藻土墊過濾。將濾液蒸發，且將殘餘物藉由管柱層析法純化，用於己烷中之5至100% EA洗提，以提供**N-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁基]-N-苯基-胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 494.3 $[M+H]^+$。

【0388】 **步驟2.**將N-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁基]-N-苯基-胺甲酸三級丁酯(33.8 mg, 0.069 mmol)溶於DCM (1.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加TFA (0.12 mL, 3.4 mmol)，且將反應攪拌15分鐘。將揮發物在真空中移除，以提供**4-苯胺基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2基]哌啡-1-基]丁-1-酮；鹽酸鹽**。

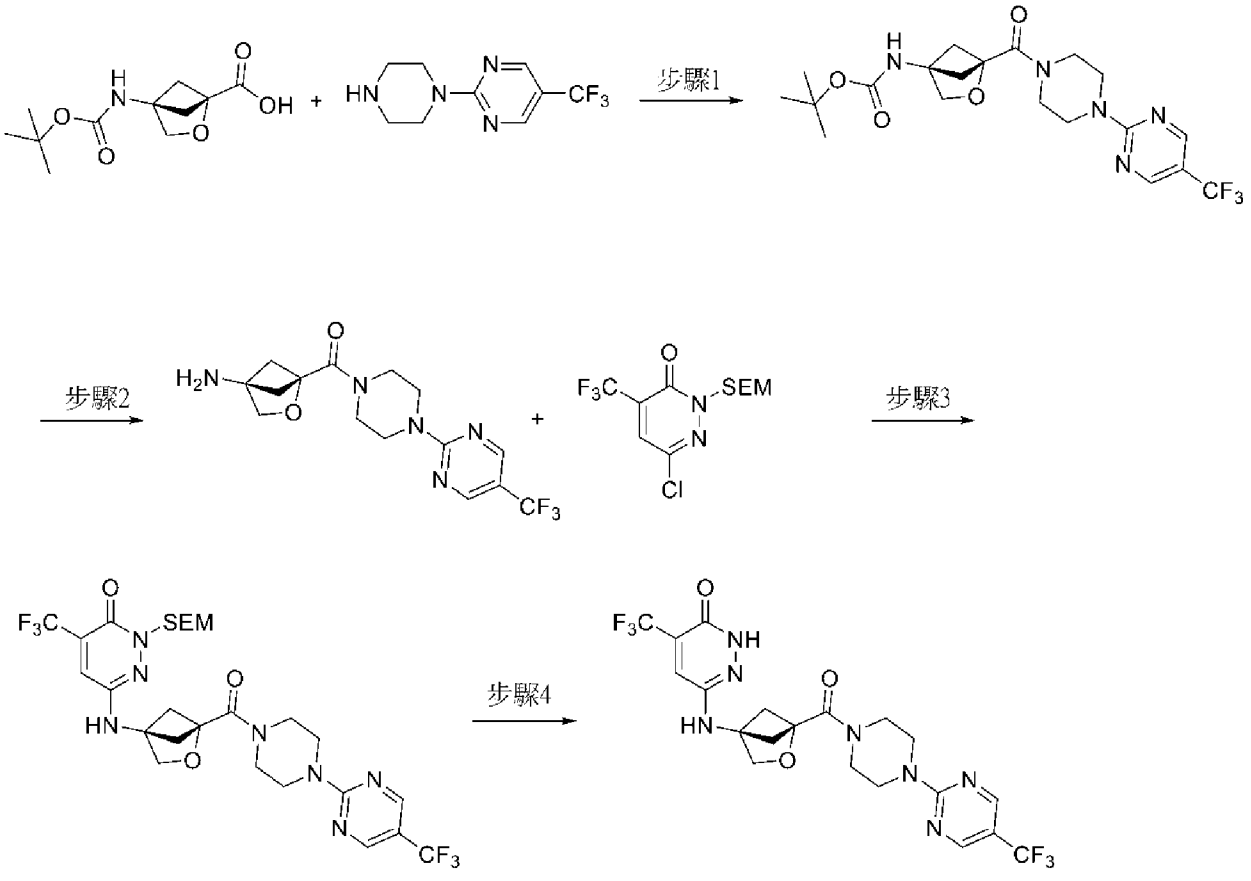
實例45：(R)-4-(三氟甲基)-6-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)N-吡啉基)嗒啡-3(2H)-酮



實例45

【0389】　如實施例27中所述合成標題化合物，使用(R)-4-(三級丁氧基羰基)味啉-2-羧酸代替(S)-3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基)丙酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.78 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 4.41 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 23.7, 18.0 Hz, 7H), 3.59 (d, J = 5.2 Hz, 5H), 3.02 (dd, J = 13.2, 9.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 12.7, 3.3 Hz, 1H)。ES/MS: *m/z* 508.2 $[M+H]^+$。

實例46：5-(三氟甲基)-3-[[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-羰基]-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基]胺基]-1H-喀𠯿-6-酮之合成



實例46

【0390】　**步驟1**：將4-(三級丁氧基羰基胺基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己烷-1-羧酸(100 mg, 0.41 mmol)、2-哌𠯿-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶鹽酸鹽(110 mg, 0.41

mmol)、及HATU (145 mg, 0.62 mmol)懸浮於DCM (3.3 mL)中，並在環境溫度下攪拌。接著添加DIPEA (0.22 mL, 1.2 mmol)，且將反應攪拌2.5小時。將溶液分配於飽和$NaHCO_3$與DCM之間。接著將分離之有機層用10% $KHSO_4$水溶液洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。將此經由快速管柱層析法使用100%己烷→100% EtOAc之梯度純化，以**提供N-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-1-羰基]-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 458.3 $[M+H]^+$。

【0391】 **步驟2**：將N-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-1-羰基]-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基]胺甲酸三級丁酯(104 mg, 0.22 mmol)溶於DCM (4.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加TFA (0.17 mL, 2.2 mmol)。將反應攪拌7小時，此時所有揮發物被蒸發。將殘餘物分配於DCM與1N NaOH水溶液之間。將相分離，且將水相用DCM再萃取3x。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，並蒸發，以提供粗製**(4-胺基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-1-基]甲酮**，其直接用於下一步驟中。ES/MS: *m/z* 358.5 $[M+H]^+$。

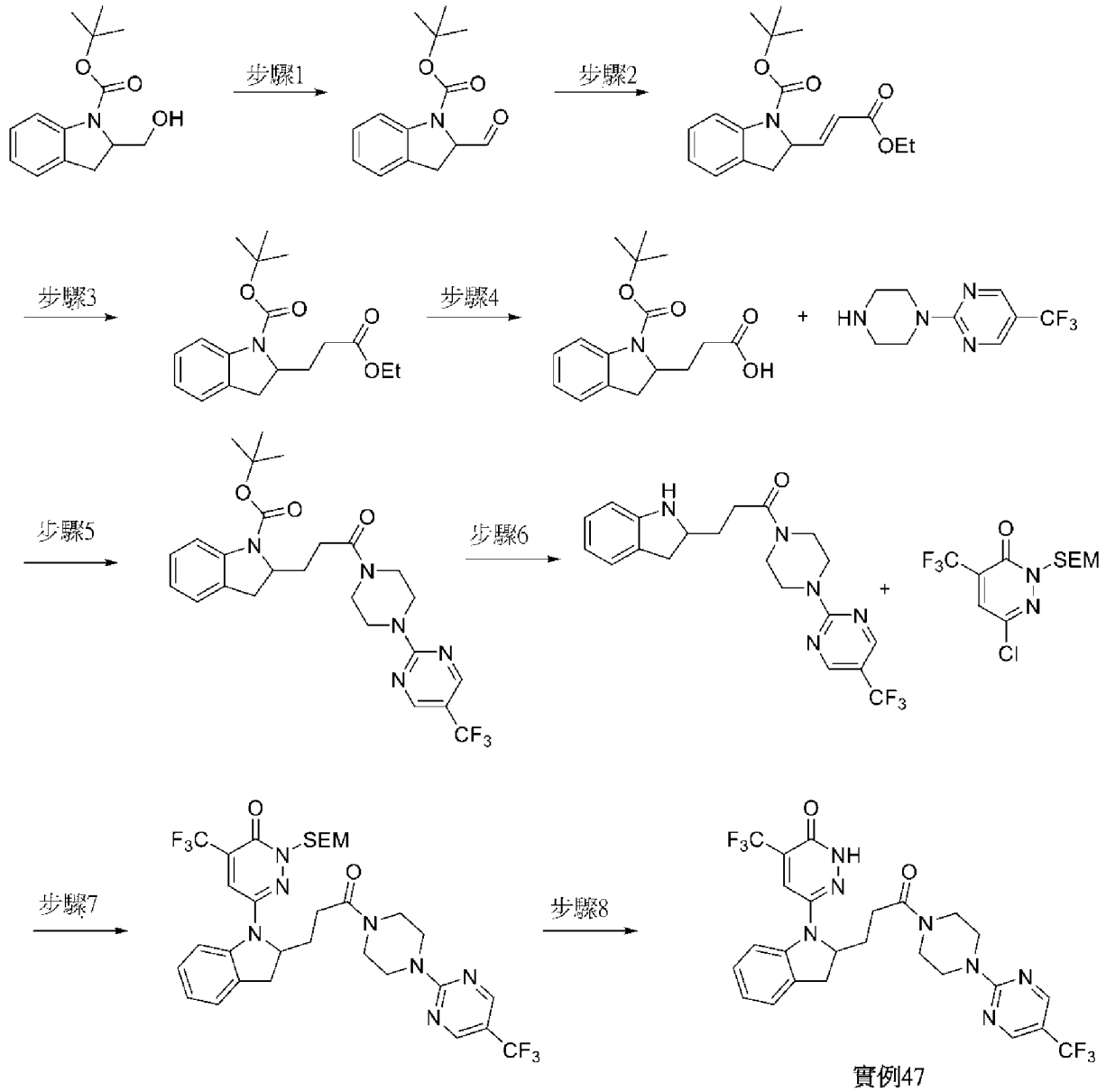
【0392】 **步驟3**：向粗製(4-胺基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-1-基]甲酮中，添加*rac*-BINAP Pd G3 (11 mg, 0.011 mmol)及碳酸銫(141 mg, 0.43 mmol)。將此抽空/用氮氣回填三次，接著添加6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮(142 mg, 0.43 mmol)於PhMe (1.5 mL)中之溶液。接著將反應加熱至100℃並攪拌19小時。接著將反應冷卻，用EtOAc稀釋，並通過矽藻土塞過濾。將矽藻土用額外EtOAc洗堤，且將濾液蒸發。將棕色殘餘物經由快速管柱層析法使用100%己烷→100% EtOAc之梯度純化，以提供**4-(三氟甲基)-6-[[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-1-羰基]-2-氧雜雙**

環[2.1.1]己-4-基]胺基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-酮。ES/MS: *m/z* 650.3 $[M+H]^+$。

【0393】 **步驟4**：將4-(三氟甲基)-6-[[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吽-1-羰基]-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基]胺基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-酮(45 mg, 0.066 mmol)溶於DCM (2.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加TFA (0.05 mL, 0.66 mmol)，且將反應攪拌1小時。接著將揮發物蒸發，且將殘餘物溶於MeOH (1.0 mL)中並在環境溫度下攪拌。添加乙二胺(0.04 mL, 0.66 mmol)，且將反應攪拌30分鐘，此時其被蒸發至乾，且將殘餘物經由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**5-(三氟甲基)-3-[[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吽-1-羰基]-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基]胺基]-1H-嗒吽-6-酮**。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.46 (s, 1H), 8.75 – 8.73 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 6H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 520.2 $[M+H]^+$。

實例47：3-[2-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吽-1-基]丙基]吲哚啉-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒吽-6-酮



實例47

【0394】 **步驟1**：在-78℃下將DMSO (0.68 mL, 9.6 mmol)緩慢添加至於DCM(12 mL)中之草醯氯(0.45 mL, 5.2 mmol)中。在10分鐘之後，逐滴添加於DCM (5 mL)中之2-(羥甲基)吲哚啉-1-羧酸三級丁酯(1.0 g, 4.0 mmol)，且將反應攪拌30分鐘。接著添加TEA (2.8 mL, 20 mmol)且在-78℃下攪拌十分鐘之後，將反應溫熱至環境溫度，此時將其藉由添加水淬滅。用DCM萃取3x，將合併之有機物用飽和NH_4Cl水溶液洗滌，接著以$MgSO_4$乾燥。過濾且將揮發物蒸發，以產出呈橘色殘餘物之**粗製2-甲醯基吲哚啉-1-羧酸丁酯**，其未經純化即供使用。

【0395】 **步驟2**：將來自先前步驟之粗製2-甲醯基吲哚啉-1-羧酸三級丁酯溶於THF (10 mL)中，並在0℃之冰浴中攪拌。添加(乙氧羰基亞甲基)三苯基正膦((carbethoxymethylene)triphenylphosphorane) (840 mg, 2.4 mmol)，且將反應維持在冷卻浴中20分鐘，之後溫熱至環境溫度。在16小時之後，裝入額外(乙氧羰基亞甲基)三苯基正膦(280 mg, 0.8 mmol)，且將反應再攪拌2小時，此時溶劑被蒸發。將所得橘色油狀物溶解於22 mL的2:1二乙醚:己烷中並在環境溫度下攪拌。將固體經由過濾移除，且將濾液蒸發。將此經由快速管柱層析法使用100%己烷→50% EtOAc/Hex之梯度純化，以**提供2-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]吲哚啉-1-羧酸三級丁酯**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (br s, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 6.96 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 15.6, 6.1 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 15.6, 1.3 Hz, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.45 (dd, *J* = 16.4, 10.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 16.5, 3.0 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0396】 **步驟3**：將2-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]吲哚啉-1-羧酸三級丁酯(819 mg, 2.5 mmol)及10% Pd/C (80 mg)溶解於EtOH (25 mL)中，並在氫氣球下攪拌，並在環境溫度下攪拌2小時。將催化劑經由過濾移除，且將濾液蒸發，以產出粗製**2-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)吲哚啉-1-羧酸三級丁酯**，其未經純化即供使用。ES/MS: *m/z* 320.1 $[M+H]^+$。

【0397】 **步驟4**：將2-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)吲哚啉-1-羧酸三級丁酯(801 mg, 2.4 mmol)溶於THF (10 mL)、MeOH (3.0 mL)、及水(2.0 mL)中。將溶液在環境溫度下攪拌，且添加LiOH (171 mg, 7.2 mmol)。在1.5小時之後，揮發物被蒸發，且將殘餘物分配於EtOAc與10% $KHSO_4$水溶液之間。將水溶液用

EtOAc再萃取2x，且將合併之有機物用$MgSO_4$乾燥。過濾及在真空中移除溶劑提供**粗製3-(1-三級丁氧基羰基吲哚啉-2-基)丙酸**，其直接用於下一步驟中。ES/MS: *m/z* 292.1 $[M+H]^+$。

【0398】 **步驟5**：將粗製3-(1-三級丁氧基羰基吲哚啉-2-基)丙酸(300 mg, 0.82 mmol)溶於DCM (5 mL)中，並在環境溫度下攪拌。依序添加2-哌啡-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶鹽酸鹽(221 mg, 0.82 mmol)、HATU (291 mg, 1.2 mmol)、及DIPEA (0.43 mL, 2.5 mmol)，且將反應攪拌2.5小時。接著添加飽和$NaHCO_3$水溶液，且將相分離。將有機層用10% $KHSO_4$水溶液洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。將殘餘物經由快速管柱層析法純化，以**產出2-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙基]吲哚啉-1-羧酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 506.3 $[M+H]^+$。

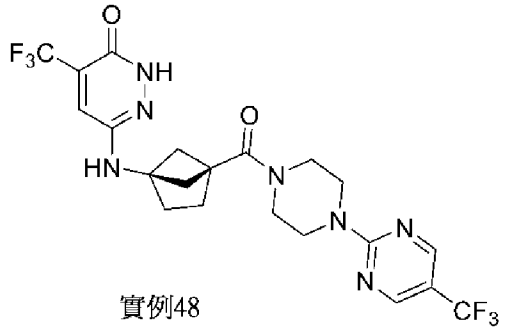
【0399】 **步驟6**：將2-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙基]吲哚啉-1-羧酸三級丁酯(391 mg, 0.77 mmol)溶於DCM (5.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加TFA (0.59 mL, 7.7 mmol)，且將反應攪拌3小時。接著移除揮發物，且將殘餘物溶解於1N NaOH中並用DCM萃取3x。將合併之萃取物以Na_2SO_4乾燥，過濾，並蒸發，以產出**3-吲哚啉-2-基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙-1-酮**。將此直接用於下一步驟中。ES/MS: *m/z* 405.6 [M+]。

【0400】 **步驟7**：向粗製3-吲哚啉-2-基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙-1-酮(100 mg, 0.25 mmol)中裝入RuPhos Pd G4 (11 mg, 0.01 mmol)、RuPhos (12 mg, 0.02 mmol)、及Cs_2CO_3 (161 mg, 0.49 mmol)。接著將此抽空/用氮氣回填三次，且添加6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-

酮(162 mg, 0.49 mmol)於PhMe (1.5 mL)中之溶液。將反應在100℃下攪拌4小時，之後冷卻，用EtOAc稀釋，並通過矽藻土墊過濾。將濾液蒸發，且將琥珀色殘餘物經由快速管柱層析法使用10% EtOAc/Hex→100% EtOAc之梯度純化，以**產出6-[2-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙基]吲哚啉-1-基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮**。ES/MS: *m/z* 698.4 $[M+H]^+$。

【0401】 **步驟8**：將6-[2-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙基]吲哚啉-1-基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮(143 mg, 0.20 mmol)溶於DCM (5.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加TFA (0.15 ml, 2.0 mmol)，且將反應攪拌16小時，此時添加額外TFA (0.15 mL, 2.0 mmol)。在2.5小時之後，反應似乎幾乎完成，且揮發物被蒸發。接著將殘餘物溶於MeOH (5.0 mL)中並在環境溫度下攪拌。添加乙二胺(0.26 mL, 3.9 mmol)，且將反應攪拌30分鐘，之後蒸發至乾。將殘餘物經由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**3-[2-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙基]吲哚啉-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.77 – 8.71 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 6.89 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.68 – 4.58 (m, 1H), 3.94 – 3.75 (m, 4H), 3.67 – 3.47 (m, 4H), 3.30 (dd, J = 16.2, 9.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.3, 2.6 Hz, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 1H)。ES/MS: *m/z* 568.3 $[M+H]^+$。

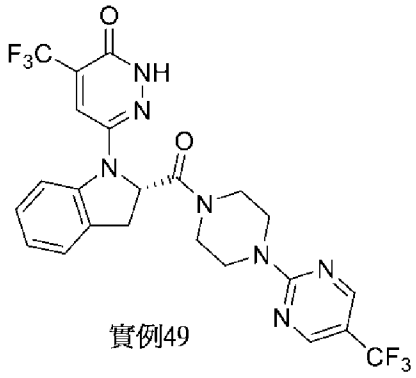
實例48：5-(三氟甲基)-3-[[4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-羰基]-1-雙環[2.1.1]己基]胺基]-1H-嗒𠯿-6-酮



實例48

【0402】 以類似於實例46所使用之途徑的方法製備標題化合物，自市售4-(三級丁氧基羰基胺基)雙環[2.1.1]己烷-1-羧酸開始，以提供**5-(三氟甲基)-3-[[4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-羰基]-1-雙環[2.1.1]己基]胺基]-1H-嗒𠯿-6-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 8.76 – 8.71 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.89 – 3.79 (m, 4H), 3.57 – 3.49 (m, 4H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 1.97 – 1.83 (m, 4H), 1.82 – 1.73 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 518.2[M+H]$^+$。

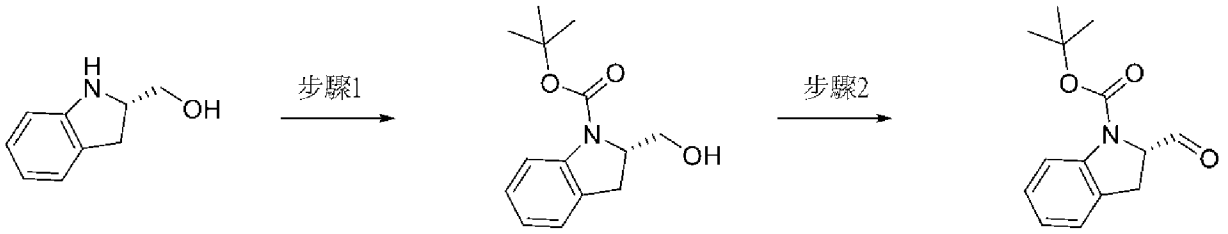
實例49：5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-羰基]吲哚啉-1-基]-1H-嗒𠯿-6-酮



實例49

【0403】　以類似於實例47途徑中步驟6至8的方法製備標題化合物，自Boc-L-吲哚啉-2-羧酸開始，以提供**5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]吲哚啉-1-基]-1H-嗒啡-6-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.04 (s, 1H), 8.77 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 6.89 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 4.20 – 4.01 (m, 2H), 3.90 – 3.77 (m, 2H), 3.76 – 3.56 (m, 4H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 16.4, 4.2 Hz, 1H)。ES/MS: *m/z* 540.2 $[M+H]^+$。

中間物14：(2S)-2-甲醯基吲哚啉-1-羧酸三級丁酯之合成



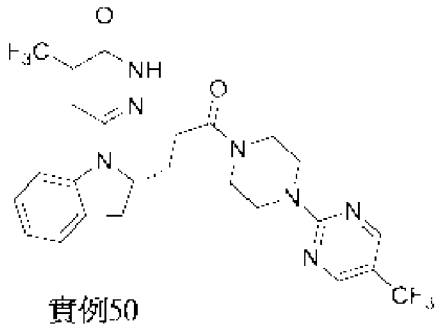
中間物14

【0404】　**步驟1**：將[(2S)-吲哚啉-2-基]甲醇(300 mg, 2.0 mmol)溶於DCM (3.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加Boc_2O (527 mg, 2.4 mmol)，且將反應攪拌16小時，此時其被蒸發至乾。此產出粗製**(2S)-2-(羥甲基)吲哚啉-1-羧酸三級丁酯**，其未經純化即繼續使用。

【0405】　**步驟2**：將粗製(2S)-2-(羥甲基)吲哚啉-1-羧酸三級丁酯溶於DCM (10 mL)中，並在0℃之冰中攪拌。添加DMP (938 mg, 2.2 mmol)，且將反應攪拌3.5小時，同時緩慢溫熱至環境溫度。將固體經由過濾移除，且將濾液蒸發。將殘餘物經由快速管柱層析法使用100% hex→30% EtOAc/Hex之梯度純

化，以提供**(2S)-2-甲醯基吲哚啉-1-羧酸三級丁酯**（391 mg，兩步驟後係75%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 6.95 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.98 – 4.84 (m, 1H), 3.49 – 3.33 (m, 1H), 3.19 – 3.03 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

實例50：3-[(2R)-2-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-基]丙基]吲哚啉-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒𠯿-6-酮

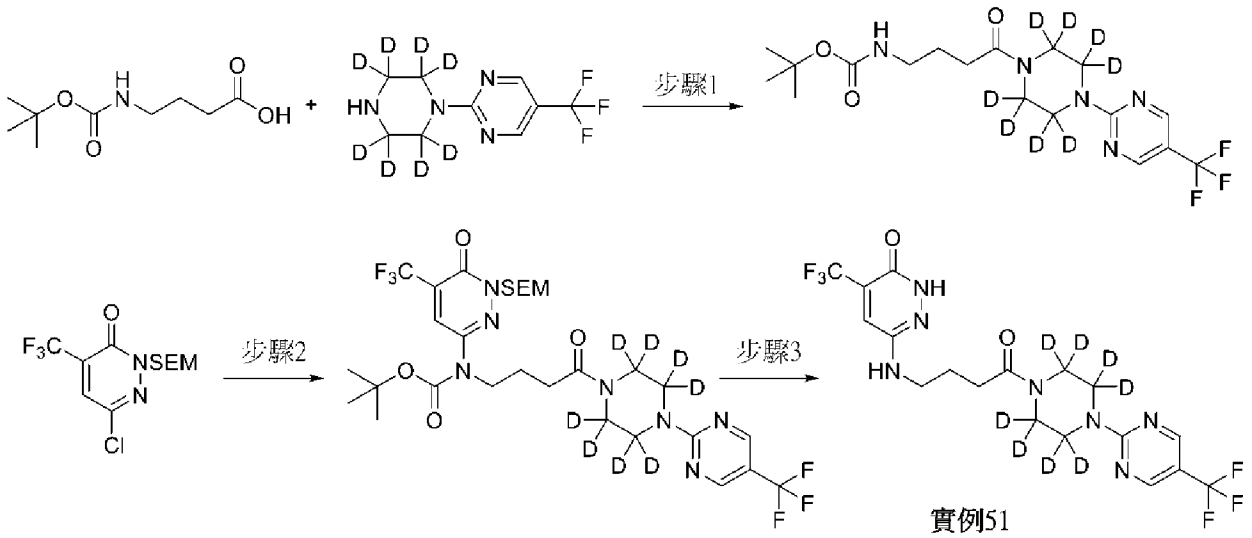


實例50

【0406】 以類似於實例47途徑中步驟2至8的方法製備標題化合物，自(2S)-2-甲醯基吲哚啉-1-羧酸三級丁酯開始，以提供**3-[(2R)-2-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-基]丙基]吲哚啉-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒𠯿-6-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 8.74 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 6.89 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.69 – 4.59 (m, 1H), 3.95 – 3.75 (m, 4H), 3.68 – 3.48 (m, 4H), 3.30 (dd, J = 16.2, 9.3 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.3, 2.5 Hz, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 1H), 1.67 – 1.53 (m, 1H)。ES/MS: *m/z* 568.3[M+H]$^+$。

【0407】

實例51：3-[[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]-4-側氧基-丁基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮



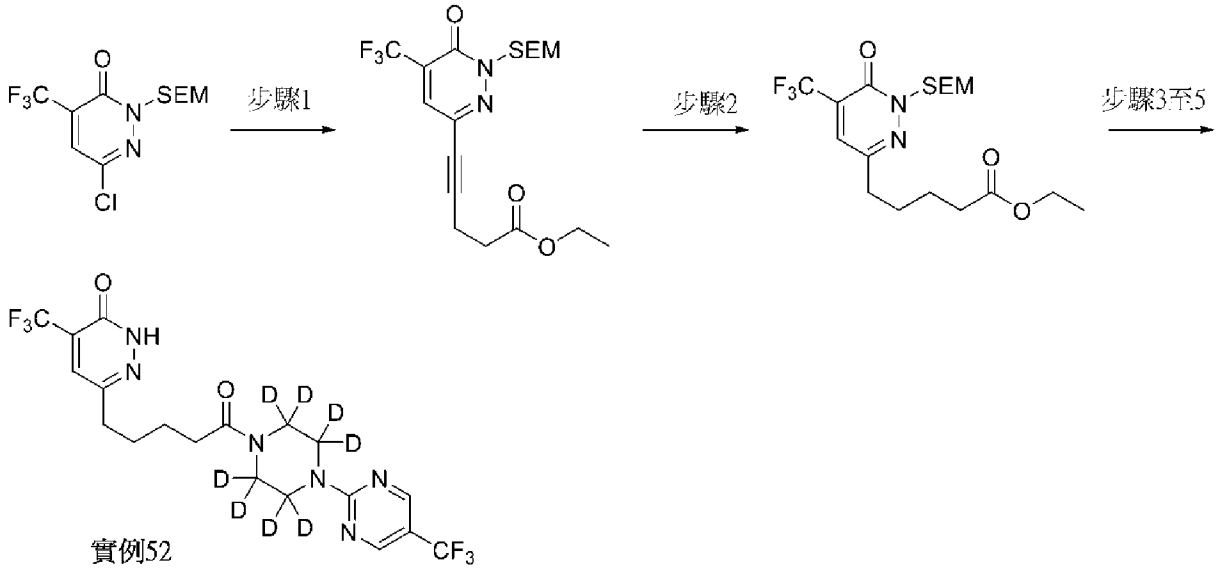
【0408】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (1.13 mL)中之4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸(100 mg, 0.49 mmol)、2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡(118 mg, 0.49 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.257 mL, 1.48 mmol)、及1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(187 mg, 0.492 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na2SO4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]-4-側氧基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 426.269 [M+H]

【0409】 **步驟2.**於二噁烷(5.4 mL)中之N-[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]-4-側氧基-丁基]胺甲酸三級丁酯(182 mg, 0.43 mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒啡-3(2H)-酮(422

mg, 1.3 mmol)、RuPhos Pd G4 (73 mg, 0.086 mmol)、及Cs_2CO_3 (418 mg, 1.3 mmol)。將混合物音波處理20秒，用N_2吹掃20秒，並在80 ℃下攪拌2 h。接著，將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]-4-側氧基-丁基]-N-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 718.489 $[M+H]^+$。

【0410】 **步驟3.**在小瓶中放置於二噁烷(7.4 mL)中之N-[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]-4-側氧基-丁基]-N-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-基]胺甲酸三級丁酯(112 mg, 0.16 mmol)。向此添加於二噁烷中之4M HCl (0.53 mL, 2.1 mmol)。在將混合物攪拌16 h之後，將其濃縮並藉由逆相層析法純化，以給出**3-[[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]-4-側氧基-丁基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.31 (s, 1H), 8.73 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.11 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.43 (q, J = 8.7, 8.1 Hz, 2H), 1.78 (p, J = 7.2 Hz, 2H)。ES/MS m/z = 488.1 $[M+H]^+$。

實例52：3-[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]-5-側氧基-戊基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮



【0411】 **步驟1.**在可密封之厚壁燒瓶中裝入6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮(175 mg, 0.532 mmol)、CuI (10 mg, 0.053 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (49 mg, 0.043 mmol)、THF (2.0 mL)、戊-4-炔酸乙酯(134 mg, 1.06 mmol)、四丁基碘化銨(216 mg, 0.59 mmol)、及二異丙胺(0.15 mL, 1.06 mmol)。將燒瓶密封，且將反應混合物在80℃下攪拌o/n。在冷卻後，將混合物過濾。將水添加至濾液中，接著用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將粗製物藉由管柱層析法（0至100% EtOAc-己烷）純化，以**提供5-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-3-基)戊-4-炔酸乙酯**。ES/MS: *m/z* 441.195 $[M+Na]^+$。

【0412】 **步驟2.**將5-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-3-基)戊-4-炔酸乙酯(109 mg, 0.26 mmol)及Pd/C（28 mg的10% Pd/C，濕）於EtOAc及MeOH（各係1.0 mL）中之混合物在Parr振盪器上以30 psi H_2振盪o/n。將混合物通過矽藻土過濾，且將濾墊用EtOAc/MeOH潤洗。將

濾液濃縮，以提供**5-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吩-3-基)戊酸乙酯**。ES/MS: *m/z* 445.2 $[M+Na]^+$。

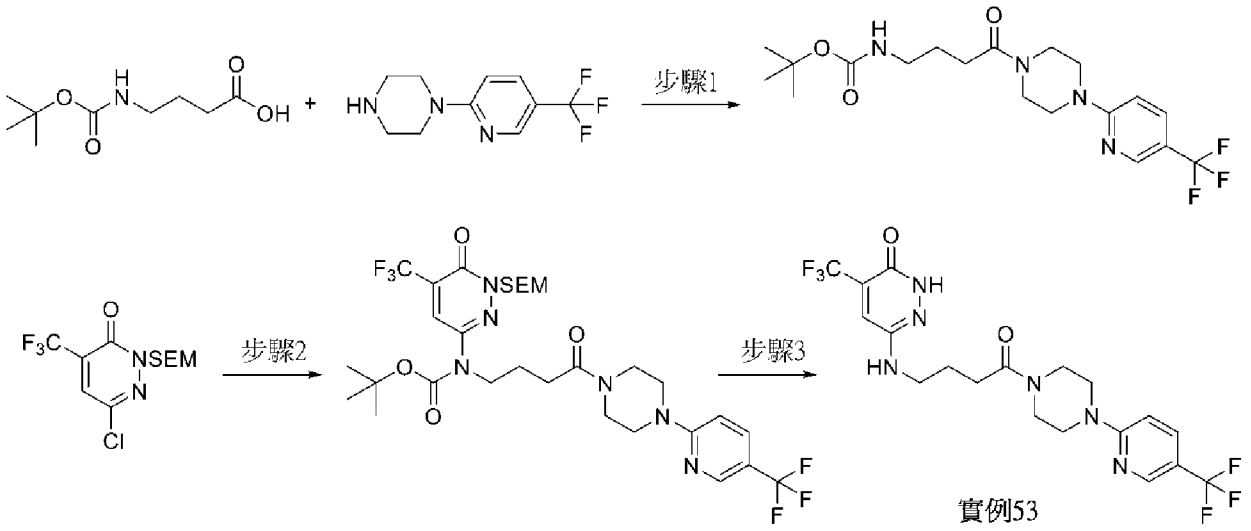
【0413】 **步驟3.**向5-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吩-3-基)戊酸乙酯(88 mg, 0.21 mmol)於THF (3 mL)中之懸浮液中，添加1N LiOH (0.52 mL)。將反應混合物在40℃下攪拌4 h。將混合物用EtOAc稀釋並用1N HCl淬滅。在用EtOAc萃取後，將合併之有機層用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並在真空中濃縮。粗製**5-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吩-3-基)戊酸未經進一步純化即供使用**。ES/MS: *m/z* 395.0 $[M+H]^+$。

【0414】 **步驟4.**將來自以上之粗製5-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吩-3-基)戊酸（大約0.21 mmol）溶於DMF (1.3 mL)中，且添加2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吩(55 mg mg, 0.23 mmol)，接著添加N,N-二異丙基乙基胺(0.13 mL, 0.76 mmol)及HATU (94 mg, 0.25 mmol)。在RT下攪拌30 min之後，將反應混合物分配於EtOAc與水之間。將有機相用鹽水洗滌，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗製物藉由管柱層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以提供**6-[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吩-1-基]-5-側氧基-戊基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-酮**。ES/MS: *m/z* 617.3 $[M+H]^+$。

【0415】 **步驟5.**將6-[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吩-1-基]-5-側氧基-戊基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-酮(35 mg, 0.057 mmol)溶於DCM (1 mL)及TFA (0.13 mL)中。在攪拌1 h之後，將反應

混合物濃縮。將所得殘餘物溶於MeOH (1 mL)中並在RT下用乙二胺(0.03 mL. 0.45 mmol)處理1 h。在濃縮後，將殘餘物直接藉由製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供呈單TFA鹽之3-[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]-5-側氧基-戊基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.47 (s, 1H), 8.73 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.63 (tt, J = 7.6, 5.8 Hz, 2H), 1.58 – 1.49 (m, 2H)。ES/MS m/z = 487.1 $[M+H]^+$。

實例53：3-[[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啡-1-基]丁基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮之合成



【0416】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (1.13 mL)中之4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸(100 mg, 0.49 mmol)、1-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啡(114 mg, 0.49 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.257 mL, 1.48 mmol)、及1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(187 mg, 0.492 mmol)。在

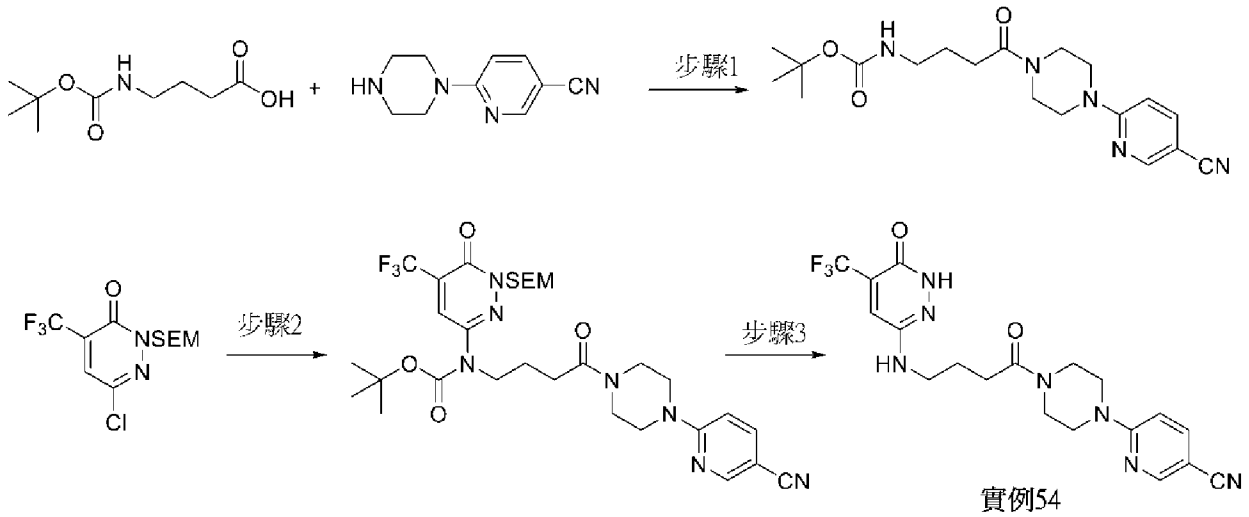
將混合物在室溫下攪拌16 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na2SO4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以**給出N-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啡-1-基]丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 417.27 $[M+H]^+$。

【0417】 **步驟2.**於二噁烷(5.4 mL)中之N-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啡-1-基]丁基]胺甲酸三級丁酯(178 mg, 0.43 mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒啡-3(2H)-酮(422 mg, 1.3 mmol)、RuPhos Pd G4 (73 mg, 0.086 mmol)、及Cs_2CO_3 (418 mg, 1.3 mmol)。將混合物音波處理20秒，用N_2吹掃20秒，並在80 ℃下攪拌2 h。接著，將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啡-1-基]丁基]-N-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 709.43 $[M+H]^+$。

【0418】 **步驟3.**在小瓶中放置於二噁烷(12 mL)中之N-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啡-1-基]丁基]-N-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-基]胺甲酸三級丁酯(187 mg, 0.26 mmol)。向此添加於二噁烷中之4M HCl (2 mL, 7.9 mmol)。在將混合物攪拌16 h之後，將其濃縮並藉由逆相層析法純化，以給出**3-[[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啡-1-基]丁基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.31 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.69 (dd, J = 6.8, 3.8 Hz, 4H), 3.64 – 3.61 (m, 4H),

3.11 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.78 (p, J = 7.2 Hz, 2H)。ES/MS m/z = 479.1 $[M+H]^+$。

實例54：6-[4-[4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吽-3-基]胺基]丁醯基]哌吽-1-基]吡啶-3-甲腈之合成



【0419】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (1.13 mL)中之4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸(100 mg, 0.49 mmol)、6-哌吽-1-基吡啶-3-甲腈(93 mg, 0.49 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.257 mL, 1.48 mmol)、及1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(187 mg, 0.492 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na2SO4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以**給出N-[4-[4-(5-氰基-2-吡啶基)哌吽-1-基]-4-側氧基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 374.2 $[M+H]^+$。

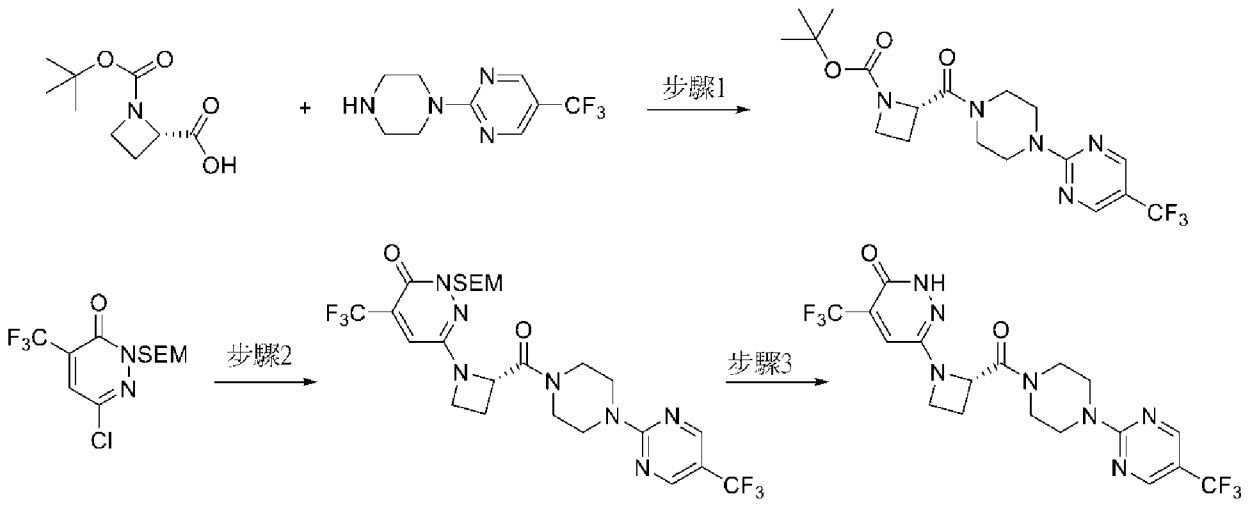
【0420】 **步驟2.**於二噁烷(4.1 mL)中之N-[4-[4-(5-氰基-2-吡啶基)哌吽-1-基]-4-側氧基-丁基]胺甲酸三級丁酯(123 mg, 0.33 mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-

((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒吩-3(2H)-酮(325 mg, 0.99 mmol)、RuPhos Pd G4 (56 mg, 0.066 mmol)、及Cs_2CO_3 (322 mg, 0.99 mmol)。將混合物音波處理20秒，用N_2吹掃20秒，並在80 ℃下攪拌2 h。接著，將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%已烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[4-[4-(5-氰基-2-吡啶基)哌吩-1-基]-4-側氧基-丁基]-N-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 666.4 $[M+H]^+$。

【0421】 **步驟3.**在小瓶中放置於二噁烷(10 mL)中之N-[4-[4-(5-氰基-2-吡啶基)哌吩-1-基]-4-側氧基-丁基]-N-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-基]胺甲酸三級丁酯(147 mg, 0.22 mmol)。向此添加於二噁烷中之4M HCl (1.7 mL, 6.6 mmol)。在將混合物攪拌16 h之後，將其濃縮並藉由逆相層析法純化，以給出**6-[4-[4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-3-基]胺基]丁醯基]哌吩-1-基]吡啶-3-甲腈**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.31 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 6.7, 3.8 Hz, 2H), 3.65 (dt, J = 7.1, 4.3 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.77 (p, J = 7.2 Hz, 2H)。ES/MS m/z = 436.2 $[M+H]^+$。

【0422】

實例55：5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吩-1-羰基]吖咀-1-基]-1H-嗒吩-6-酮之合成



實例55

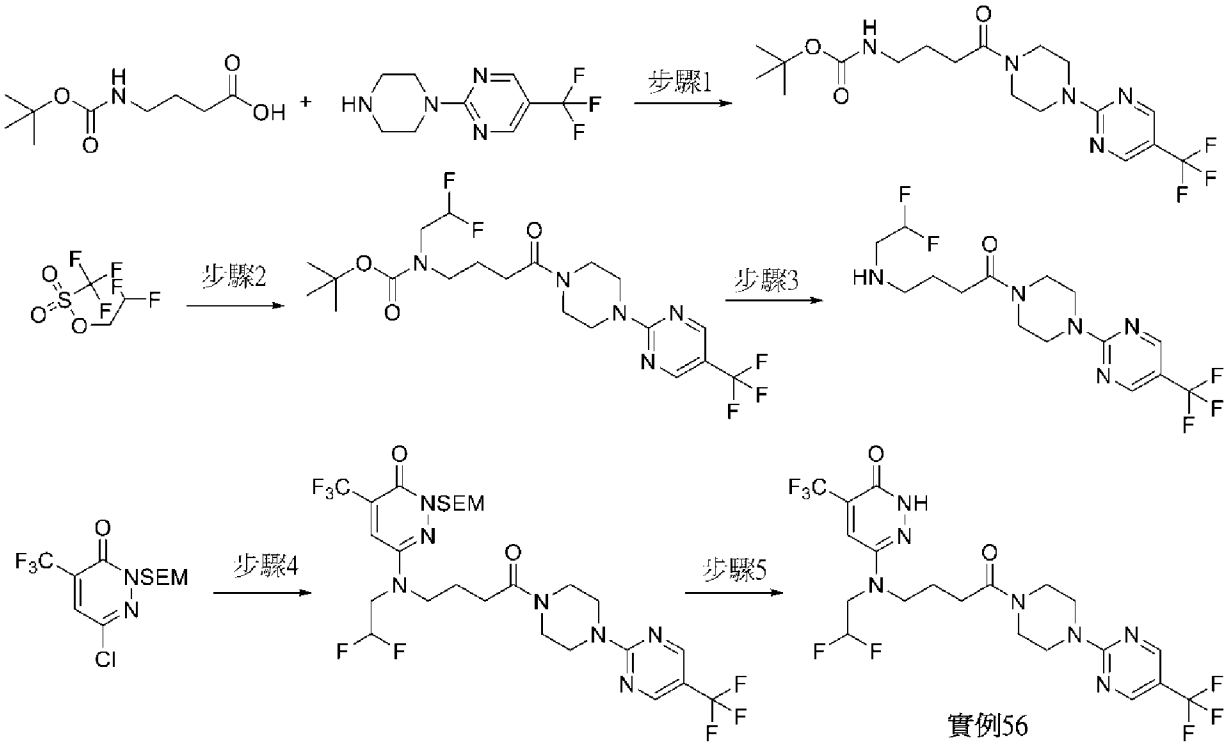
【0423】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (1.14 mL)中之(2S)-1-三級丁氧基羰基吖咀-2-羧酸(100 mg, 0.50 mmol)、2-哌啡-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶鹽酸鹽(134 mg, 0.50 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.26 mL, 1.49 mmol)、及1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(208 mg, 0.547 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na2SO4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以**給出(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]吖咀-1-羧酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 416.2 $[M+H]^+$。

【0424】 **步驟2.**在小瓶中放置於二氯甲烷(3.8 mL)中之(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]吖咀-1-羧酸三級丁酯(179 mg, 0.43 mmol)。向此添加三氟乙酸(0.33 mL, 4.3 mmol)。在將混合物攪拌1 h之後，將其濃縮並繼續使用，以給出**6-[4-[[(2S)-吖咀-2-基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]甲酮**。ES/MS m/z = 317.2 $[M+H]^+$。

【0425】 **步驟3.**於二噁烷(3.3 mL)中之[(2S)-吖咀-2-基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]甲酮(83 mg, 0.26 mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒啡-3(2H)-酮(260 mg, 0.79 mmol)、RuPhos Pd G4 (45 mg, 0.053 mmol)、及Cs_2CO_3 (257 mg, 0.79 mmol)。將混合物音波處理20秒，用N_2吹掃20秒，並在80 ℃下攪拌2 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**4-(三氟甲基)-6-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]吖咀-1-基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮**。ES/MS m/z = 608.3 $[M+H]^+$。

【0426】 **步驟4.**將4-(三氟甲基)-6-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]吖咀-1-基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮(70 mg, 0.11 mmol)溶於DCM (5 mL)及TFA (0.088 mL)中。在攪拌1 h之後，將反應混合物濃縮。將所得殘餘物溶於MeOH (1 mL)中並在RT下用乙二胺(0.08 mL. 1.1 mmol)處理1 h。在濃縮後，將殘餘物直接藉由製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供呈單TFA鹽之**5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]吖咀-1-基]-1H-嗒啡-6-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.61 (s, 1H), 8.75 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 3.94 (td, J = 14.8, 14.1, 7.1 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 3.56 – 3.35 (m, 3H), 2.69 (ddd, J = 16.9, 10.0, 6.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.27 (m, 1H)。ES/MS m/z = 478.2 $[M+H]^+$。

實例56：3-[2,2-二氟乙基-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮之合成



【0427】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (5.64 mL)中之4-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸(500 mg, 2.46 mmol)、2-哌啡-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶鹽酸鹽(661 mg, 2.46 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(1.29 mL, 7.38 mmol)、及1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(935 mg, 2.3 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na2SO4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以**給出N-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 418.2 $[M+H]^+$。

【0428】 **步驟2.**在小瓶中放置於DCM (2.51 mL)中之N-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁基]胺甲酸三級丁酯(150 mg, 0.36 mmol)。將反應冷卻至0℃，且添加氫化鈉(15 mg, 0.40 mmol)。將反應攪拌10 min。向此添加2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(154 mg, 0.72 mmol)。在將混合物攪拌1 h之

後，將其用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，將有機物過濾並濃縮。經由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-(2,2-二氟乙基)-N-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 482.3 $[M+H]^+$。

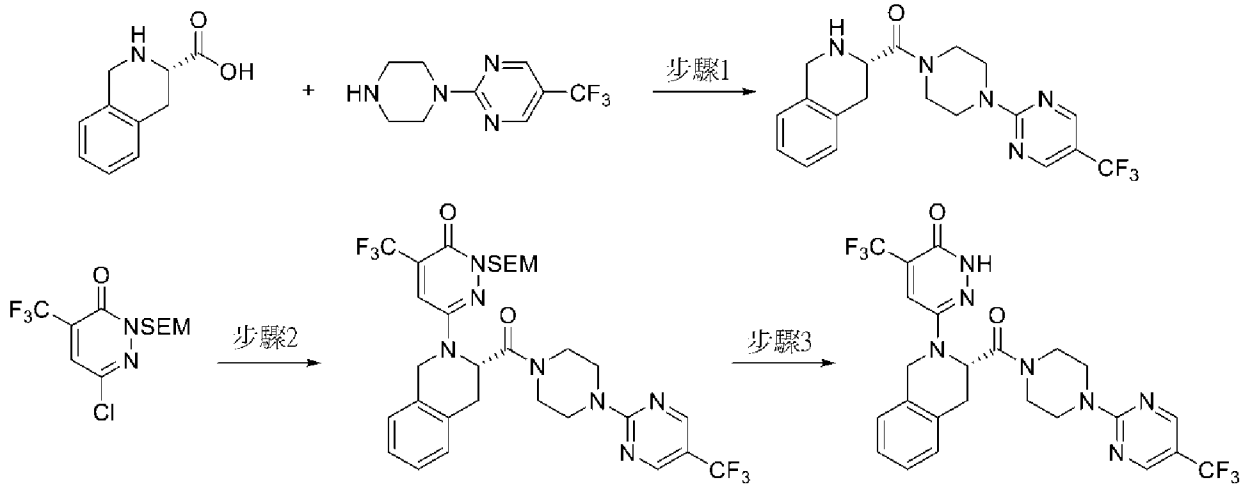
【0429】 **步驟3.**在小瓶中放置於二氯甲烷(3 mL)中之N-(2,2-二氟乙基)-N-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁基]胺甲酸三級丁酯(80 mg, 0.17 mmol)。向此添加三氟乙酸(0.5 mL, 65 mmol)。在將混合物攪拌1 h之後，將其濃縮並繼續使用，以給出**N-(2,2-二氟乙基)-N-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁基]4-(2,2-二氟乙基胺基)-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁-1-酮胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 382.1 $[M+H]^+$。

【0430】 **步驟4.**於二噁烷(1.5 mL)中之4-(2,2-二氟乙基胺基)-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁-1-酮(47 mg, 0.12 mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒啡-3(2H)-酮(122 mg, 0.37 mmol)、RuPhos Pd G4 (21 mg, 0.025 mmol)、及Cs_2CO_3 (121 mg, 0.37 mmol)。將混合物音波處理20秒，用N_2吹掃20秒，並在80 ℃下攪拌2 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**6-[2,2-二氟乙基-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁基]胺基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮**。ES/MS m/z = 674.4 $[M+H]^+$。

【0431】 **步驟5.**將6-[2,2-二氟乙基-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁基]胺基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮(77 mg, 0.11 mmol)溶於DCM (5 mL)及TFA (0.088 mL)中。在攪拌1 h之後，將反應

混合物濃縮。將所得殘餘物溶於MeOH (1 mL)中並在RT下用乙二胺(0.08 mL. 1.1 mmol)處理1 h。在濃縮後，將殘餘物直接藉由製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供呈單TFA鹽之**3-[2,2-二氟乙基-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.70 (s, 1H), 8.74 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.17 (tt, J = 55.9, 3.9 Hz, 1H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.82 – 3.78 (m, 2H), 3.56 (tt, J = 6.8, 3.9 Hz, 4H), 3.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.75 (p, J = 7.0 Hz, 2H)。ES/MS m/z = 544.2 $[M+H]^+$。

實施例57：5-(三氟甲基)-3-[(3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-1H-嗒啡-6-酮之合成



實例57

【0432】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (4.67 mL)中之(3S)-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸(100 mg, 0.56 mmol)、2-哌啡-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶鹽酸鹽(303 mg, 1.13 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.295 mL, 1.69 mmol)、及1-[雙(二甲基胺基)

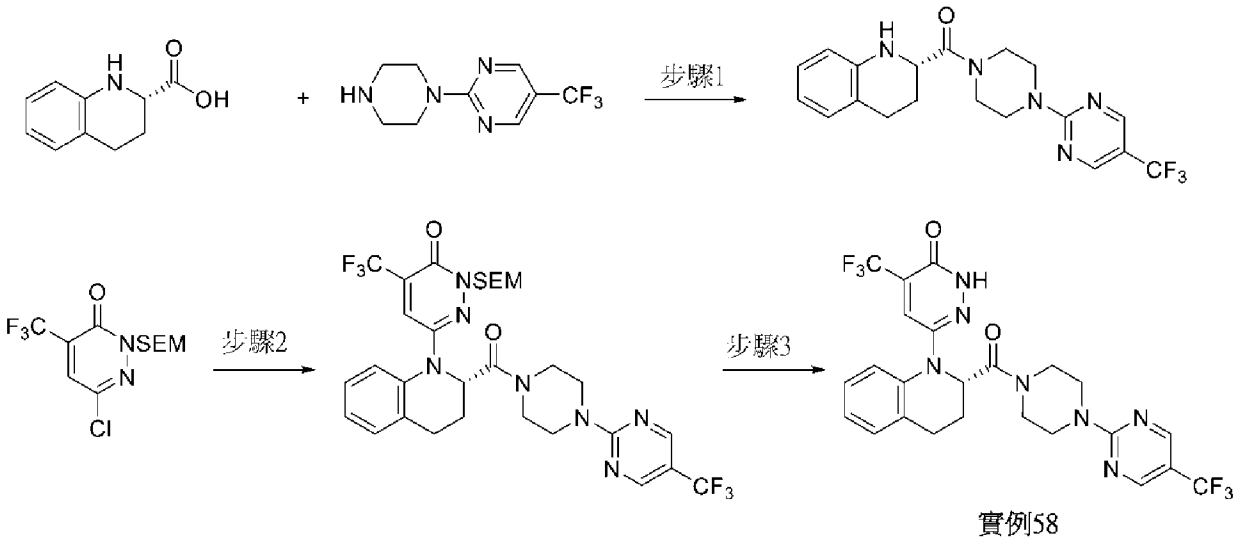
亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(236 mg, 0.621 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na2SO4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**[(3S)-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]甲酮**。ES/MS m/z = 392.1 $[M+H]^+$。

【0433】 **步驟2.**於二噁烷(3.9 mL)中之[(3S)-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]甲酮(121 mg, 0.31 mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒啡-3(2H)-酮(305 mg, 0.93 mmol)、RuPhos Pd G4 (53 mg, 0.062 mmol)、及Cs_2CO_3 (302 mg, 0.93 mmol)。將混合物音波處理20秒，用N_2吹掃20秒，並在80 ℃下攪拌2 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**4-(三氟甲基)-6-[(3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮**。ES/MS m/z = 684.4 $[M+H]^+$。

【0434】 **步驟3.**將4-(三氟甲基)-6-[(3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮(86 mg, 0.13 mmol)溶於DCM (5.5 mL)及TFA (0.096 mL)中。在攪拌1 h之後，將反應混合物濃縮。將所得殘餘物溶於MeOH (1 mL)中並在RT下用乙二胺(0.08 mL. 1.1 mmol)處理1 h。在濃縮後，將殘餘物直接藉由製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供呈單TFA鹽之**5-(三氟甲基)-3-[(3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-1H-嗒啡-6-**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.82 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.30 –

7.04 (m, 4H), 5.32 (dd, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 2H), 3.90 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.25 (dt, J = 18.5, 9.2 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 16.4, 3.3 Hz, 1H)。ES/MS m/z = 554.2 $[M+H]^+$。

實例58：5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-羰基]-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]-1H-嗒𠯿-6-酮之合成



實例58

【0435】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (3.5 mL)中之(2S)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-羧酸(75 mg, 0.42 mmol)、2-哌𠯿-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶鹽酸鹽(227 mg, 0.85 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.221 mL, 1.27 mmol)、及1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(177 mg, 0.47 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na2SO4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100%

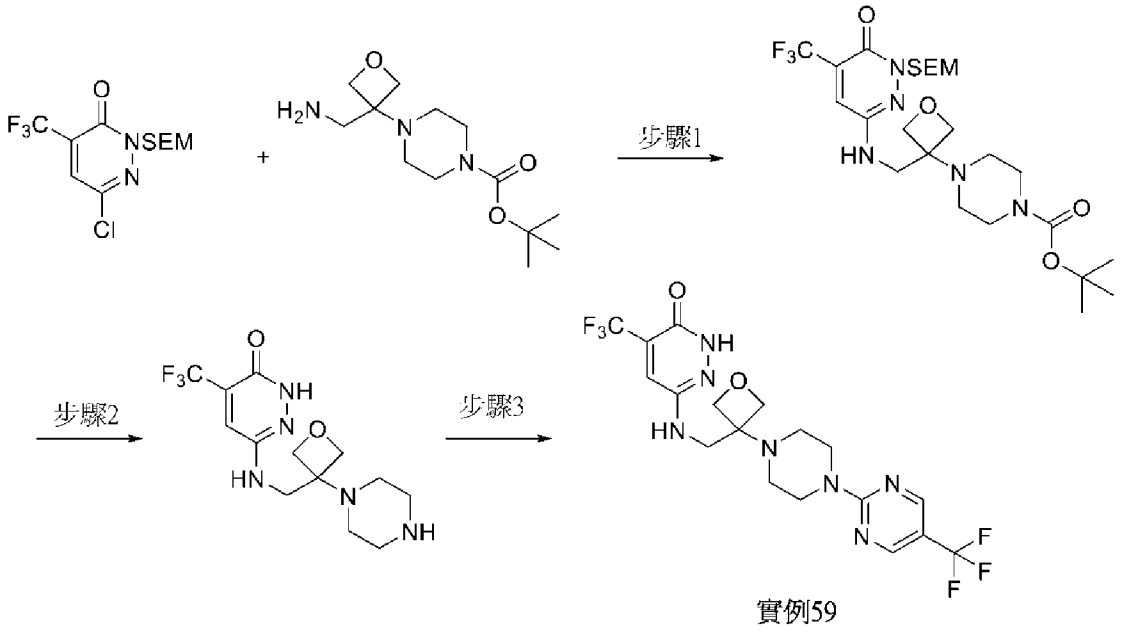
EtOAc）純化，以給出**(2S)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-羧酸**。ES/MS m/z = 392.3 $[M+H]^+$。

【0436】 **步驟2.**於二噁烷(2.6 mL)中之[(2S)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]甲酮(81 mg, 0.21 mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒啡-3(2H)-酮(204 mg, 0.62 mmol)、RuPhos Pd G4 (35 mg, 0.041 mmol)、及Cs_2CO_3 (102 mg, 0.62 mmol)。將混合物音波處理20秒，用N_2吹掃20秒，並在80 ℃下攪拌2 h。接著將其裝載至矽膠預裝匣上無需後處理，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**4-(三氟甲基)-6-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮**。ES/MS m/z = 684.4 $[M+H]^+$。

【0437】 **步驟3.**將4-(三氟甲基)-6-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮(103 mg, 0.15 mmol)溶於DCM (6.6 mL)及TFA (0.12 mL, 1.51 mmol)中。在攪拌1 h之後，將反應混合物濃縮。將所得殘餘物溶於MeOH (1 mL)中並在RT下用乙二胺(0.1 mL. 1.51 mmol)處理1 h。在濃縮後，將殘餘物直接藉由製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供呈單TFA鹽之**5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]-1H-嗒啡-6-酮**。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.76 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.08 – 6.88 (m, 2H), 5.06 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 15.7 Hz, 2H), 3.97 – 3.67 (m, 2H), 3.59 (td, J = 9.5, 4.9 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 14.3, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.45 (dd, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 1.69 – 1.50 (m, 1H)。ES/MS m/z = 554.1 $[M+H]^+$。

實例59：5-(三氟甲基)-3-[[3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-基]氧咀-3-基]甲基胺基]-1H-嗒𠯿-6-酮



實例59

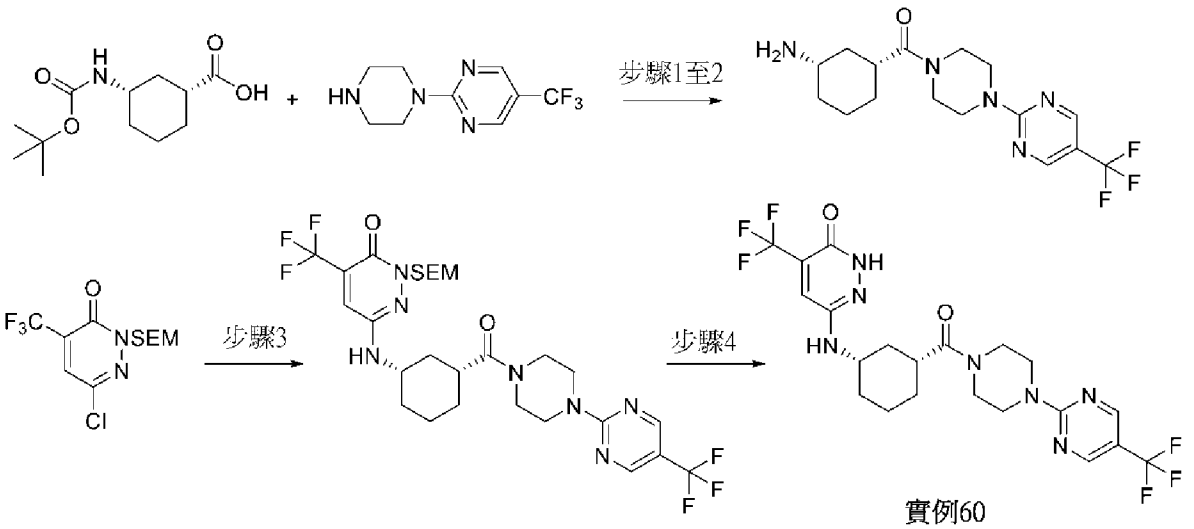
【0438】 **步驟1**：在微波小瓶中放置於甲苯(3 mL)中之6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒𠯿-3-酮(100 mg, 0.30 mmol)、4-[3-(胺甲基)氧咀-3-基]哌𠯿-1-羧酸三級丁酯(99 mg, 0.37 mmol)、乙酸鈀(6.8 mg, 0.03 mmol)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(38 mg, 0.06 mmol)、及碳酸銫(198 mg, 0.61 mmol)。將混合物用氮噴氣並在微波中加熱至120 ℃達3小時。將反應混合物裝載至管柱上並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**4-[3-[[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒𠯿-3-基]胺基]甲基]氧咀-3-基]哌𠯿-1-羧酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 565.4 $[M+H]^+$。

【0439】 **步驟2**：在小瓶中放置4-[3-[[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒𠯿-3-基]胺基]甲基]氧咀-3-基]哌𠯿-1-羧酸三級丁酯(105

mg, 0.19 mmol)、三氟乙酸(0.5 mL)、及DCM (1.0 mL)。將混合物在室溫下攪拌3 h。將反應濃縮，以**給出3-[(3-哌啶-1-基氧咀-3-基)甲基胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮**。ES/MS m/z = 334.7 $[M+H]^+$。

【0440】　**步驟3**：在小瓶中放置於NMP (1 mL)中之3-[(3-哌啶-1-基氧咀-3-基)甲基胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮(62 mg, 0.19 mmol)及碳酸鉀(129 mg, 0.93 mmol)。將混合物加熱至80 ℃達1小時。將混合物冷卻並用MeOH通過矽藻土墊過濾，濃縮，並藉由逆相層析法純化，以給出**5-(三氟甲基)-3-[[3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-1-基]氧咀-3-基]甲基胺基]-1H-嗒啡-6-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.65 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.96 (s, 4H)。ES/MS m/z = 480.1 $[M+H]^+$。

實例60：5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]環己基]胺基]-1H-嗒啡-6-酮之合成



實例60

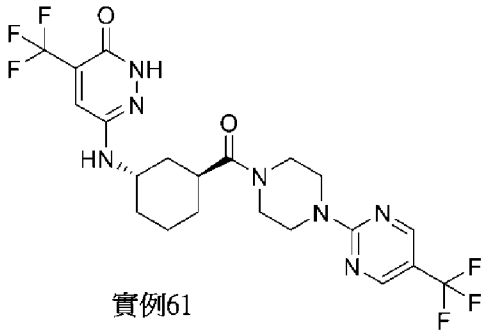
【0441】 **步驟1**：在小瓶中放置(1R,3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸(350 mg, 1.4 mmol)、2-哌啡-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶；鹽酸鹽(386 mg, 1.4 mmol)、HATU (823 mg, 2.2 mmol)、及N,N-二異丙基乙基胺(1.3 mL, 7.2 mmol)（於MeCN (7 mL)中）。將混合物在室溫下攪拌1.5 h。將反應用飽和$NaHCO_3$淬滅，用DCM稀釋，並劇烈攪拌。將有機層濃縮，以給出N-[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]環己基]胺甲酸三級丁酯。ES/MS m/z = 458.3 $[M+H]^+$。

【0442】 **步驟2**：在小瓶中放置N-[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]環己基]胺甲酸三級丁酯(658 mg, 1.4 mmol)、三氟乙酸(1.0 mL)、及DCM (1.0 mL)。將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應濃縮並藉由快速管柱層析法(DCM/MeOH)純化，以給出**[(1R,3S)-3-胺基環己基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]甲酮**。ES/MS m/z = 358.7 $[M+H]^+$。

【0443】 **步驟3**：在微波小瓶中放置於甲苯(3 mL)中之6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮(100 mg, 0.30 mmol)、[(1R,3S)-3-胺基環己基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]甲酮(130 mg, 0.37 mmol)、乙酸鈀(6.8 mg, 0.03 mmol)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(38 mg, 0.06 mmol)、及碳酸銫(198 mg, 0.61 mmol)。將混合物用氮噴氣並在微波中加熱至120 ℃達1小時。將反應混合物通過矽藻土墊過濾，濃縮，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**4-(三氟甲基)-6-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]環己基]胺基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮**。ES/MS m/z = 650.4 $[M+H]^+$。

【0444】 **步驟4**：在小瓶中放置4-(三氟甲基)-6-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]環己基]胺基]-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮(115 mg, 0.18 mmol)、三氟乙酸(1.0 mL)、及DCM (1.0 mL)。將混合物在室溫下攪拌90分鐘並濃縮。添加MeOH (1.0 mL)及乙二胺(0.1 mL)。將反應在室溫下攪拌30分鐘並藉由逆相層析法純化，以給出**5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]環己基]胺基]-1H-嗒啡-6-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.31 (s, 1H), 8.73 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.49 – 7.27 (m, 1H), 4.04 – 3.40 (m, 6H), 2.91 – 2.72 (m, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.85 – 1.59 (m, 1H), 1.54 – 0.95 (m, 4H)。ES/MS m/z = 520.1 $[M+H]^+$。

實例61：5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]環己基]胺基]-1H-嗒啡-6-酮。

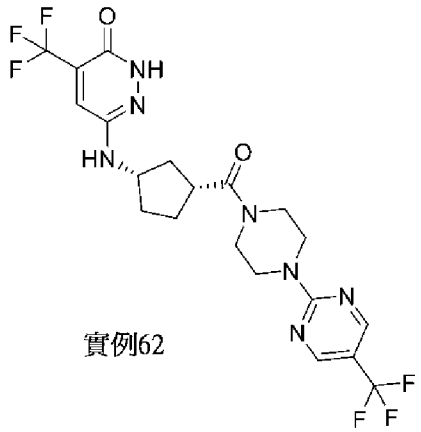


實例61

【0445】 如實例60中所述合成標題化合物，使用反式-3-(三級丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸代替(1R,3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.31 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.86 (dtd, J = 19.8, 14.1, 8.8 Hz, 4H), 3.49 (s, 5H), 2.79 (td, J = 11.5, 10.0, 5.8 Hz, 1H),

2.01 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.88 – 1.62 (m, 3H), 1.52 – 0.99 (m, 5H)。ES/MS m/z = 520.2 $[M+H]^+$。

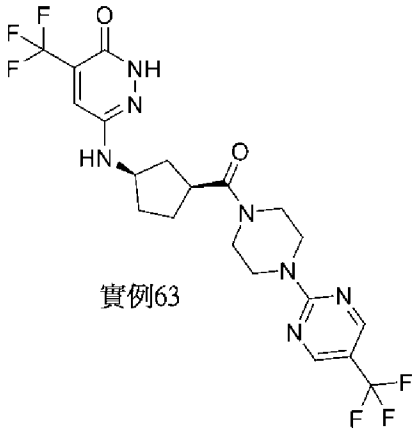
實例62：5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-羰基]環戊基]胺基]-1H-嗒𠯿-6-酮



實例62

【0446】 如實例60中所述合成標題化合物，使用(1R,3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)環戊烷羧酸代替(1R,3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.50 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 3.97 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.85 (dt, J = 18.8, 5.3 Hz, 4H), 3.61 (q, J = 6.1, 5.6 Hz, 5H), 3.20 – 3.10 (m, 3H), 2.24 (dt, J = 13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.01 – 1.53 (m, 5H)。ES/MS m/z = 506.2 $[M+H]^+$。

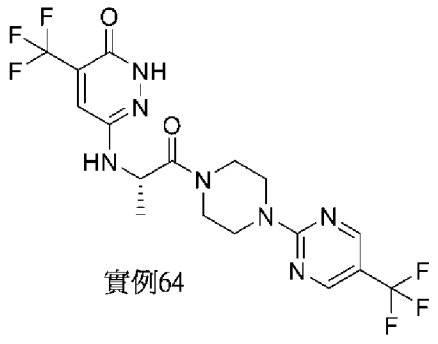
實例63：5-(三氟甲基)-3-[[(1R,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-羰基]環戊基]胺基]-1H-嗒𠯿-6-酮



實例63

【0447】 如實例60中所述合成標題化合物，使用(1S,3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)環戊烷羧酸代替(1R,3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.30 (s, 1H), 8.74 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 4H), 3.68 – 3.52 (m, 4H), 3.13 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 2.24 (dt, J = 12.7, 7.6 Hz, 1H), 1.94 (dq, J = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 1.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.66 (dt, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 1.50 (dq, J = 12.0, 7.2 Hz, 1H)。ES/MS m/z = 506.2 $[M+H]^+$。

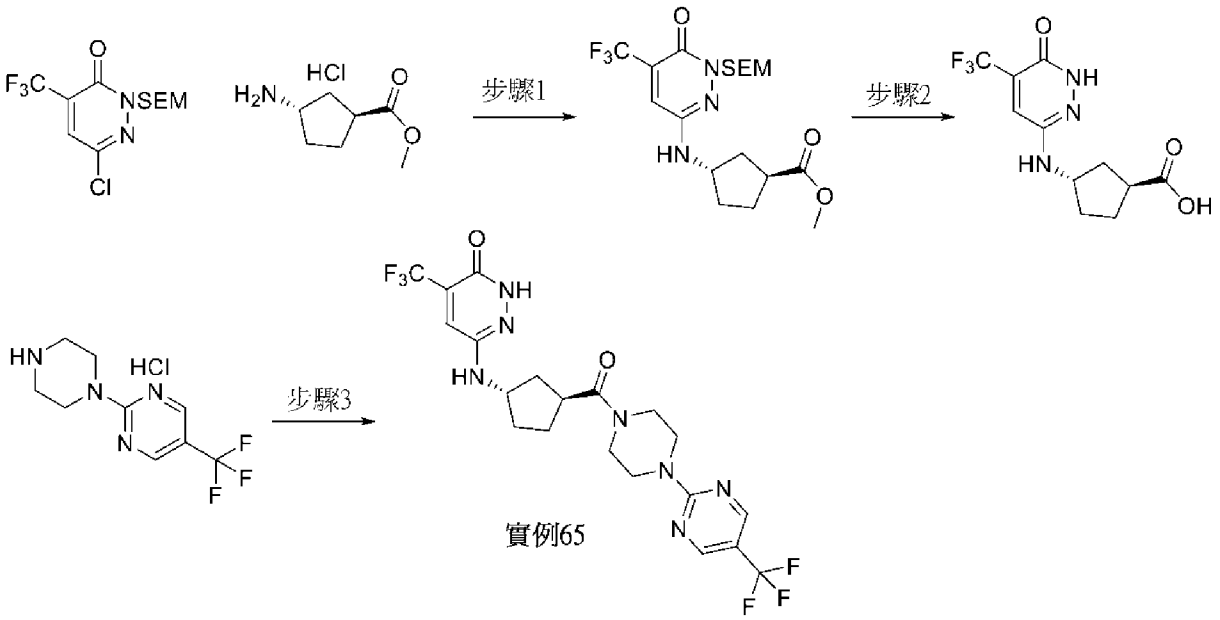
實例64：3-[[(1S)-1-甲基-2-側氧基-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-基]乙基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒𠯿-6-酮



實例64

【0448】　如實例60中所述合成標題化合物，使用(2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸代替(1R,3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 8.75 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.63 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.09 – 3.37 (m, 7H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。ES/MS m/z = 466.1 $[M+H]^+$。

實例65：5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]環戊基]胺基]-1H-嗒啡-6-酮



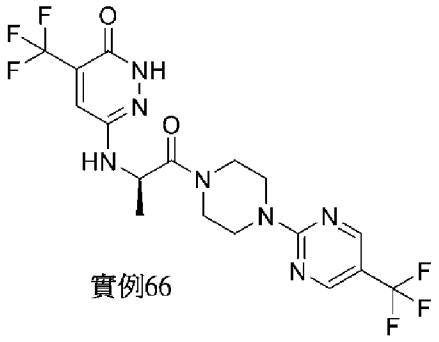
【0449】　**步驟1**：在微波小瓶中放置6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒啡-3-酮(100 mg, 0.30 mmol)、(1S,3S)-3-胺基環戊烷羧酸甲酯；鹽酸鹽(66 mg, 0.37 mmol)、乙酸鈀(6.8 mg, 0.03 mmol)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(38 mg, 0.06 mmol)、及碳酸銫(297 mg, 0.91 mmol)（於甲苯(3 mL)中）。將混合物用氮噴氣並在微波中加熱至120 ºC達1小時。將反應混合物通過矽藻土

墊過濾，濃縮，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**(1S,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-基]胺基]環戊烷羧酸甲酯**。ES/MS m/z = 436.2 $[M+H]^+$。

【0450】　**步驟2**：在小瓶中放置(1S,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-3-基]胺基]環戊烷羧酸甲酯(51 mg, 0.12 mmol)、於二噁烷中之4M HCl (1.0 mL)、及水(1.0 mL)。將混合物加熱至80 ºC並攪拌整夜。將反應濃縮，以給出**(1S,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吽-3-基]胺基]環戊烷羧酸**。ES/MS m/z = 292.1 $[M+H]^+$。

【0451】　**步驟3**：在小瓶中放置(1S,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吽-3-基]胺基]環戊烷羧酸(34 mg, 0.12 mmol)、2-哌吽-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶；鹽酸鹽(39 mg, 0.14 mmol)、HATU (69 mg, 0.18 mmol)、及N,N-二異丙基乙基胺(0.2 mL, 1.2 mmol)（於DMF (1.2 mL)中）。將混合物在室溫下攪拌3 h。將反應用飽和$NaHCO_3$淬滅，用DCM稀釋，並劇烈攪拌。將有機層濃縮並藉由逆相層析法純化，以給出**5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吽-1-羰基]環戊基]胺基]-1H-嗒吽-6-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.31 (s, 1H), 8.74 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.04 – 3.71 (m, 3H), 3.70 – 3.49 (m, 4H), 3.37 – 3.11 (m, 1H), 2.18 – 1.86 (m, 3H), 1.72 (ddd, J = 12.9, 9.0, 5.8 Hz, 2H), 1.52 (dt, J = 12.4, 6.0 Hz, 1H)。ES/MS m/z = 506.2 $[M+H]^+$。

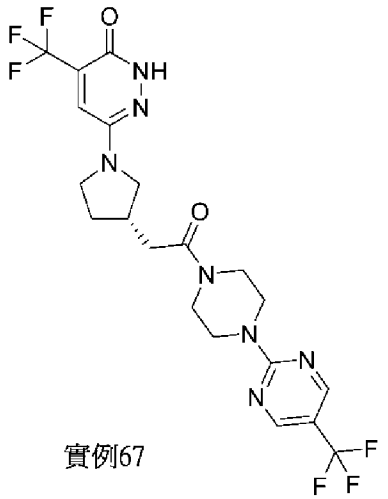
實例66：3-[[(1R)-1-甲基-2-側氧基-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吽-1-基]乙基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒吽-6-酮



實例66

【0452】 如實例65中所述合成標題化合物，惟使用(2R)-2-胺基丙酸甲酯；鹽酸鹽代替(1S,3S)-3-胺基環戊烷羧酸甲酯；鹽酸鹽。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.51 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.20 – 3.27 (m, 10H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。ES/MS m/z = 466.1 $[M+H]^+$。

實例67：3-[(3S)-3-[2-側氧基-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-基]乙基]吡咯啶-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒𠯿-6-酮



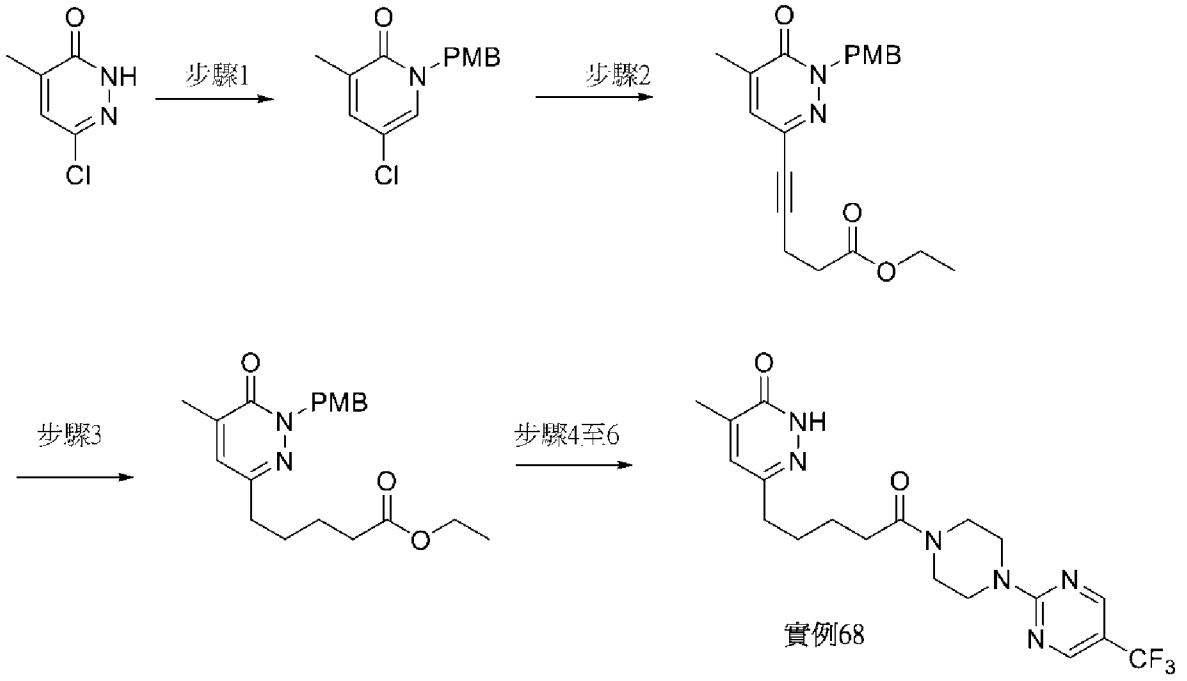
實例67

【0453】 如實例65中所述合成標題化合物，惟使用2-[(3S)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒𠯿-3-基]吡咯啶-3-基]乙酸代替(1S,3S)-3-胺基環戊烷羧酸甲酯；鹽酸鹽。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.50 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J =

1.1 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 18.0, 5.5 Hz, 4H), 3.71 – 3.25 (m, 7H), 3.10 – 2.90 (m, 1H), 2.80 – 2.43 (m, 3H), 2.26 – 2.09 (m, 1H), 1.67 (dq, J = 12.4, 8.2 Hz, 1H)。

ES/MS m/z = 506.2 $[M+H]^+$。

實例68：5-甲基-3-[5-側氧基-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-基]戊基]-1H-嗒𠯿-6-酮



【0454】 **步驟1.**向3-氯-5-甲基-1H-嗒𠯿-6-酮(1.0 g, 6.92 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中，添加K_2CO_3 (956 mg, 6.92 mmol)，接著添加1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(1.08 g, 6.92 mmol)。使反應混合物在RT下攪拌16 h。將混合物用冷水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（0至100% EtOAc-己烷）純化，以**提供6-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-嗒𠯿-3-酮**。ES/MS: *m/z* 265.4 $[M+H]^+$。

【0455】 **步驟2.**在可密封之厚壁燒瓶中裝入6-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-嗒吡-3-酮(200 mg, 0.76 mmol)、CuI (14 mg, 0.076 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (70 mg, 0.060 mmol)、THF (2.0 mL)、戊-4-炔酸乙酯(143 mg, 1.13 mmol)、四丁基碘化銨(279 mg, 0.755 mmol)、及二異丙胺(0.21 mL , 1.51 mmol)。將燒瓶密封，且將反應混合物在80℃下攪拌o/n。在冷卻後，將混合物過濾。將水添加至濾液中，接著用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮。將粗製物藉由管柱層析法（0至50% EtOAc-己烷）純化，以提供**5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-6-側氧基-嗒吡-3-基]戊-4-炔酸乙酯**。ES/MS: *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

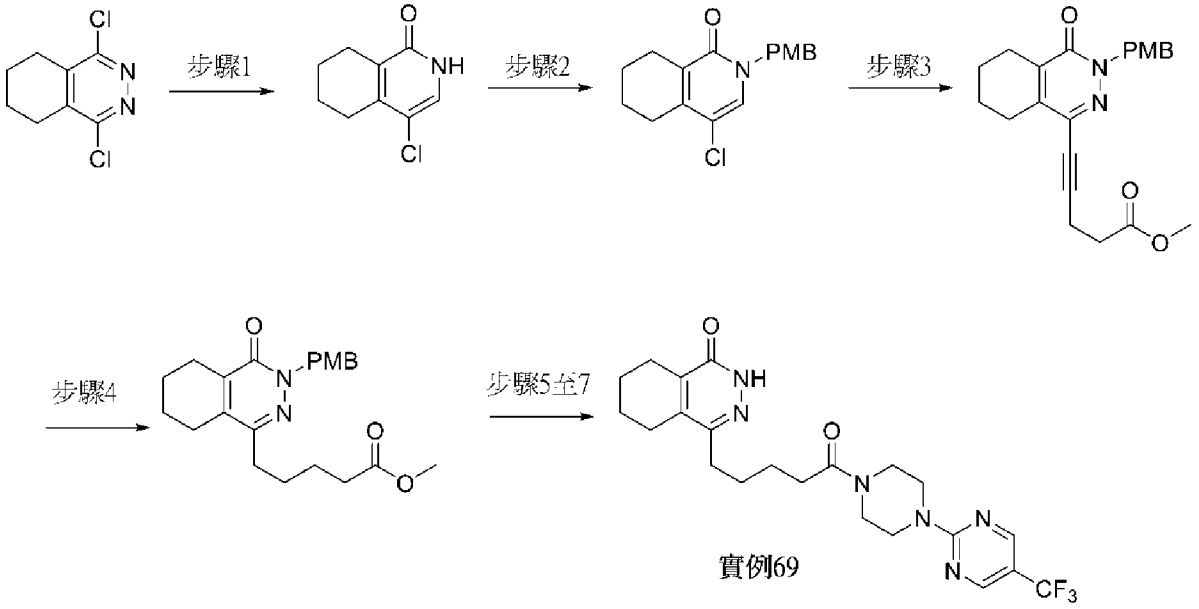
【0456】 **步驟3.**將5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-6-側氧基-嗒吡-3-基]戊-4-炔酸乙酯(225 mg, 0.6 mmol)及Pd/C（35 mg的10% Pd/C，濕）於MeOH (5.0 mL)中之混合物在H_2氣球下攪拌o/n。將混合物通過矽藻土過濾，且將濾墊用MeOH潤洗。將濾液濃縮，以提供**5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-6-側氧基-嗒吡-3-基]戊酸乙酯**。ES/MS: *m/z* 359.5 $[M+H]^+$。

【0457】 **步驟4.**向5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-6-側氧基-嗒吡-3-基]戊酸乙酯(236 mg, 0.66 mmol)於THF (3 mL)中之懸浮液中，添加1N LiOH (1.3 mL)。將反應混合物在RT下攪拌16 h。將混合物用EtOAc稀釋並用1N HCl淬滅。在用EtOAc萃取後，將合併之有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮。粗製**5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-6-側氧基-嗒吡-3-基]戊酸**。ES/MS: *m/z* 331.5 $[M+H]^+$。

【0458】 **步驟5.**將來自以上之粗製5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-6-側氧基-嗒吡-3-基]戊酸(70 mg. 0.212 mmol)溶於DMF (3 mL)中，且添加2-哌吡-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶（鹽酸鹽，57 mg mg，0.212 mmol），接著添加N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.64 mmol)及HATU (81 mg, 0.21 mmol)。在RT下攪拌30 min之後，將反應混合物分配於EtOAc與水之間。將有機相用鹽水洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗製物藉由管柱層析法（0至100% EtOAc-己烷）純化，以**提供2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6-[5-側氧基-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吡-1-基]戊基]嗒吡-3-酮**。ES/MS: *m/z* 545.5 $[M+H]^+$。

【0459】 **步驟6.**將2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6-[5-側氧基-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吡-1-基]戊基]嗒吡-3-酮(80 mg, 0.146 mmol))溶於TFA (0.7 mL)及濃硫酸（2滴）中。將所得物在80℃下攪拌1 h，之後將反應混合物濃縮。將所得殘餘物直接藉由製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**5-甲基-3-[5-側氧基-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吡-1-基]戊基]-1H-嗒吡-6-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.62 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 21.7, 5.3 Hz, 4H), 3.56 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.57 (dp, J = 27.3, 7.2 Hz, 4H)。ES/MS: *m/z* 425.1 $[M+H]^+$。

實例69：5-甲基-3-[5-側氧基-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌吡-1-基]戊基]-1H-嗒吡-6-酮



【0460】 **步驟1**：將1,4-二氯-5,6,7,8-四氫呔啡(500 mg, 2.5 mmol)溶於6N HCl (3.2 mL)中並加熱至85℃達6 h。將反應混合物冷卻並用水稀釋。將所得固體過濾，用水洗滌，並在高真空下乾燥，以提供**4-氯-5,6,7,8-四氫-2H-呔啡-1-酮**。ES/MS: *m/z* 185.9 $[M+H]^+$。

【0461】 **步驟2**：向4-氯-5,6,7,8-四氫-2H-呔啡-1-酮(600 mg, 3.25 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中，添加K_2CO_3 (449 mg, 3.25 mmol)，接著添加1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(509 mg, 3.25 mmol)。使反應混合物在RT下攪拌16 h。將混合物用冷水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（0至100% EtOAc-己烷）純化，以提供**4-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,6,7,8-四氫呔啡-1-酮**。ES/MS: *m/z* 305.5 $[M+H]^+$。

【0462】 **步驟3**：在可密封之厚壁燒瓶中裝入4-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,6,7,8-四氫呔啡-1-酮(200 mg, 0.67 mmol)、CuI (13 mg, 0.067 mmol)、

$Pd(PPh_3)_4$ (61 mg, 0.052 mmol)、THF (2.0 mL)、戊-4-炔酸甲酯(110 mg, 0.98 mmol)、四丁基碘化銨(267 mg, 0.722 mmol)、及二異丙胺(0.18 mL , 1.31 mmol)。將燒瓶密封，且將反應混合物在80℃下攪拌o/n。在冷卻後，將混合物過濾。將水添加至濾液中，接著用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮。將粗製物藉由管柱層析法（0至50% EtOAc-己烷）純化，以提供**5-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-側氧基-5,6,7,8-四氫呔呫-1-基]戊-4-炔酸甲酯**。ES/MS: *m/z* 381.5 $[M+H]^+$。

【0463】　**步驟4**：將5-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-側氧基-5,6,7,8-四氫呔呫-1-基]戊-4-炔酸甲酯(111 mg, 0.29 mmol)及Pd/C（16 mg的10% Pd/C，濕）於MeOH (5.0 mL)中之混合物在H_2氣球下攪拌o/n。將混合物通過矽藻土過濾，且將濾墊用MeOH潤洗。將濾液濃縮，以提供**5-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-側氧基-5,6,7,8-四氫呔呫-1-基]戊酸甲酯**。ES/MS: *m/z* 385.5 $[M+H]^+$。

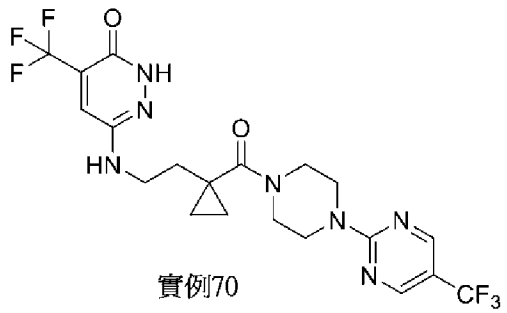
【0464】　**步驟5**：向5-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-側氧基-5,6,7,8-四氫呔呫-1-基]戊酸甲酯(81 mg, 0.21 mmol)於THF (3 mL)中之懸浮液中，添加1N LiOH (0.42 mL)。將反應混合物在RT下攪拌16 h。將混合物用EtOAc稀釋並用1N HCl淬滅。在用EtOAc萃取後，將合併之有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮。粗製**5-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-側氧基-5,6,7,8-四氫呔呫-1-基]戊酸**。ES/MS: *m/z* 371.5 $[M+H]^+$。

【0465】　**步驟6**：將來自以上之粗製5-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-側氧基-5,6,7,8-四氫呔呫-1-基]戊酸(80 mg. 0.216 mmol)溶於DMF (3 mL)中，且添加2-哌呫-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶（鹽酸鹽，58 mg mg，0.216 mmol），接著添加N,N-

二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.64 mmol)及HATU (82 mg, 0.216 mmol)。在RT下攪拌30 min之後，將反應混合物分配於EtOAc與水之間。將有機相用鹽水洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗製物藉由管柱層析法（0至100% EtOAc-己烷）純化，以提供**2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-[5-側氧基-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]戊基]-5,6,7,8-四氫呔啡-1-酮**。ES/MS: *m/z* 585.1 $[M+H]^+$。

【0466】 **步驟7**：將2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-[5-側氧基-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]戊基]-5,6,7,8-四氫呔啡-1-酮(71 mg, 0.121 mmol))溶於TFA (0.6 mL)及濃硫酸（2滴）中。將所得物在80℃下攪拌1 h，之後將反應混合物濃縮。將所得殘餘物直接藉由製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**4-[5-側氧基-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]戊基]-5,6,7,8-四氫-2H-呔啡-1-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.86 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 2.38 (dt, J = 11.3, 6.2 Hz, 4H), 1.81 – 1.42 (m, 8H)。ES/MS: *m/z* 465.2$[M+H]^+$。

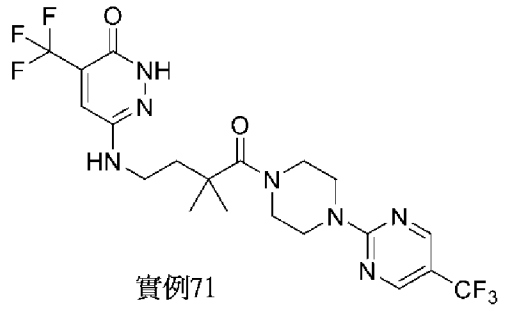
實例70：5-(三氟甲基)-3-[2-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]環丙基]乙基胺基]-1H-嗒啡-6-酮



實例70

【0467】 如實例15中所述合成標題化合物，使用1-[2-(三級丁氧基羰基胺基)乙基]環丙烷羧酸代替4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.34 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.84 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.62 (s, 4H), 3.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 0.83 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 0.65 (s, 2H).)。ES/MS m/z = 506.1 $[M+H]^+$。

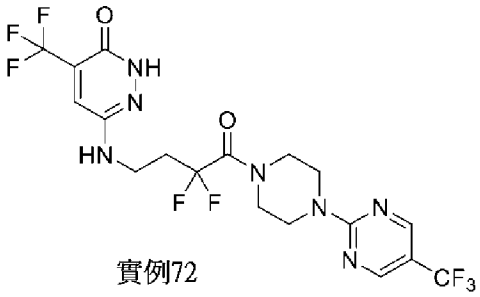
實例71：3-[[3,3-二甲基-4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-基]丁基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-喀𠯿-6-酮



實例71

【0468】 如實例15中所述合成標題化合物，使用4-(三級丁氧基羰基胺基)-2,2-二甲基-丁酸代替4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.33 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.82 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.66 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.17 – 2.89 (m, 2H), 1.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H)。ES/MS m/z = 508.1 $[M+H]^+$。

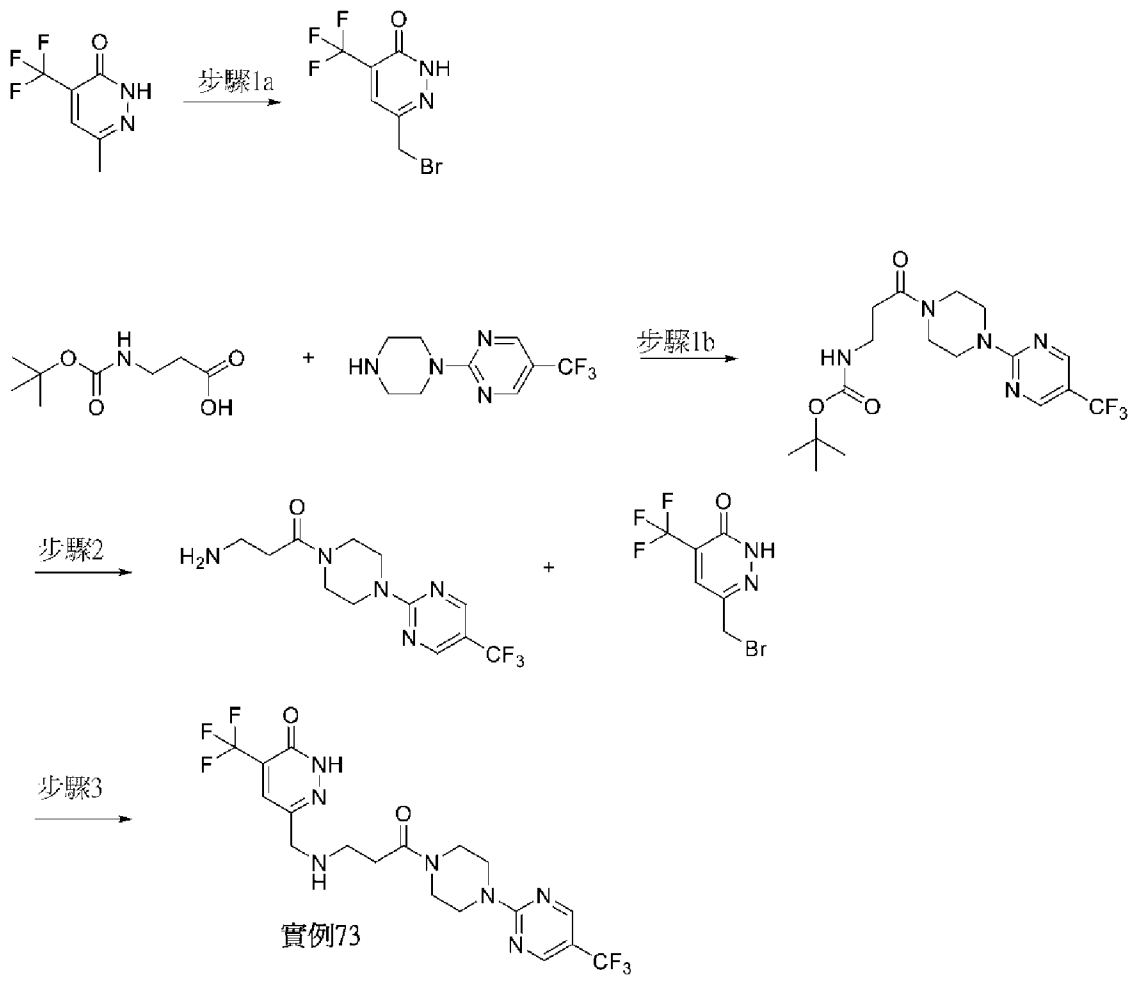
實例72：3-[[3,3-二氟-4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-基]丁基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-喀𠯿-6-酮



實例72

【0469】 如實例15中所述合成標題化合物，使用4-(三級丁氧基羰基胺基)-2,2-二氟-丁酸代替4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 4H), 3.76 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 2H)。ES/MS m/z = 516.1 $[M+H]^+$。

實例73：6-(((3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丙基)胺基)甲基)-4-(三氟甲基)嗒啉-3(2H)-酮



【0470】 **步驟1a**：向3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-嗒咔-6-酮(2 g, 11.2 mmol)於CCl_4 (20 mL)中之攪拌混合物中，添加N-溴琥珀醯亞胺(3 g, 16.9 mmol)，接著添加過氧化苯甲醯(100 mg, 0.4 mmol)。使反應混合物在回流下攪拌18 h。將混合物倒入冰水中並用DCM萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（0至100% EtOAc-己烷）純化，以提供**3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)-1H-嗒咔-6-酮**。ES/MS: *m/z* 257.3 $[M+H]^+$。

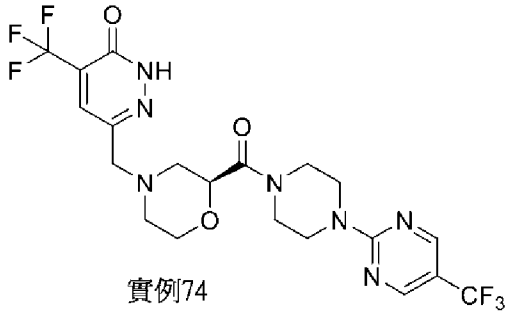
【0471】 **步驟1b**：在小瓶中放置於DMF (4 mL)中之3-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸(0.3 g, 1.59 mmol)、2-哌咔-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶鹽酸鹽(0.42 g, 1.59 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.83 mL, 4.76 mmol)、及1-[雙(二甲基胺基)亞甲

基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(0.6 g, 1.59 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌1 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na2SO4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以**給出N-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 404.1 $[M+H]^+$

【0472】 **步驟2**：在小瓶中放置N-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙基]胺甲酸三級丁酯(400 mg, 1 mmol)、TFA (4.6 mL)、及DCM (4 mL)。將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應濃縮，以給出**4-胺基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丁-1-酮**。ES/MS m/z = 305.2 $[M+H]^+$。

【0473】 **步驟3**：將3-胺基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙-1-酮(116 mg mg, 0.382 mmol))及3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮(98 mg, 0.382 mmol)溶於MeCN (3 mL)中。將所得物在RT下攪拌1 h，之後將反應混合物濃縮。將所得殘餘物直接藉由製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**3-[[[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙基]胺基]甲基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (s, 2H), 8.75 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.90 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H)。ES/MS: *m/z* 480.1 $[M+H]^+$。

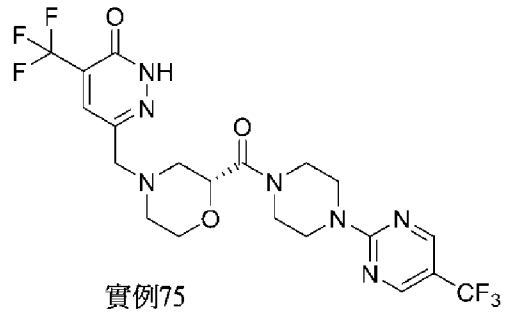
實例74：5-(三氟甲基)-3-[[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]味啉-4-基]甲基]-1H-嗒啡-6-酮



實例74

【0474】 如實例73中所述合成標題化合物，使用(2S)-4-三級丁氧基羰基味啉-2-羧酸代替3-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 3.9, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.89 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 3.81 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 3.60 (d, J = 20.3 Hz, 8H)。ES/MS m/z = 522.1 $[M+H]^+$。

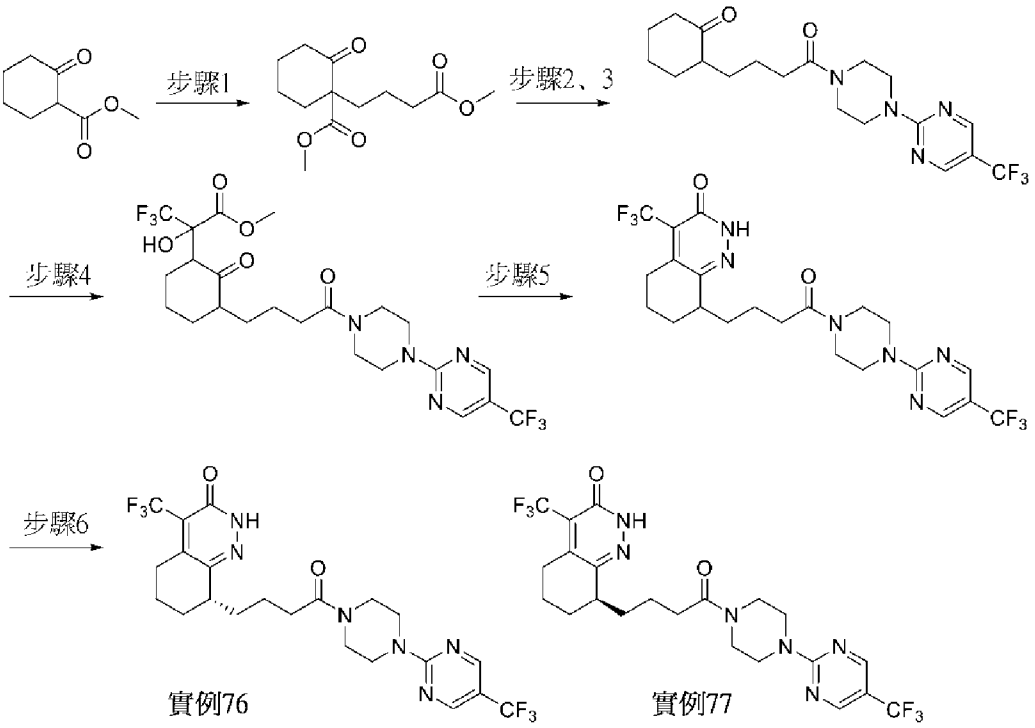
實例75：5-(三氟甲基)-3-[[(2R)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌𠯿-1-羰基]味啉-4-基]甲基]-1H-嗒𠯿-6-酮



實例75

【0475】 如實例73中所述合成標題化合物，使用(2R)-4-三級丁氧基羰基味啉-2-羧酸代替3-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 3.9, 1.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 4.67 (d, J = 37.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (d, J = 20.8 Hz, 8H)。ES/MS m/z = 522.1 $[M+H]^+$。

實例76及實例77：(S)-8-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3(2H)-及(R)-8-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啉-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3(2H)-酮之製備



【0476】 **步驟1**：在0℃下向2-側氧基環己烷-1-羧酸甲酯(1.8 g, 11.5 mmol)於DMF (12 mL)中之攪拌溶液中，分批添加NaH（530 mg，13.8 mmol，60%於礦物油中）。將混合物在0℃下攪拌45分鐘，接著添加4-溴丁酸甲酯(6.2 g, 34.6 mmol)。使反應混合物在RT下攪拌o/n。將混合物用冷水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以MgSO4乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（0至70% EtOAc-己烷）純化，以提供**1-(4-甲氧基-4-側氧基丁基)-2-側氧基環己烷-1-羧酸甲酯**。ES/MS: m/z 257.2 $[M+H]^+$。

【0477】 **步驟2**：將1-(4-甲氧基-4-側氧基丁基)-2-側氧基環己烷-1-羧酸甲酯(766 mg, 2.99 mmol)於10% HCl (24 mL)中之溶液在回流下攪拌o/n。在冷卻後，將混合物用Et2O萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，以MgSO4乾燥，並在真空中濃縮。粗製**4-(2-側氧基環己基)丁酸**係直接用於下一步驟中。ES/MS: m/z 171.1 $[M+H]^+$。

【0478】 **步驟3**：將粗製4-(2-側氧基環己基)丁酸（大約1.95 mmol）溶於DMF (5 mL)中，且添加2-哌啡-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶（鹽酸鹽，966 mg mg，1.95 mmol），接著添加N,N-二異丙基乙基胺(1.36 mL, 7.82 mmol)及HATU (966 mg, 2.54 mmol)。在RT下攪拌30 min之後，將反應混合物分配於EtOAc與水之間。將有機相用鹽水洗滌，用MgSO4乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗製物藉由管柱層析法（10至100% EtOAc-己烷）純化，以提供**2-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)環己-1-酮**。ES/MS: m/z 399.2 $[M+H]^+$。

【0479】 **步驟4**：在-78℃下向2-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)環己-1-酮(500 mg, 1.25 mmol)於THF中之溶液中，添加2.0 M LDA (0.690 mL, 1.38 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌30分鐘，接著逐滴添加3,3,3-三氟-2-側氧基-丙酸甲酯(215 mg, 1.38 mmol)。在-78℃下攪拌30 min之後，將反應混合物用飽和NH4Cl水溶液淬滅並用EtOAc萃取兩次。將有機相用鹽水洗滌，用MgSO4乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗製物藉由管柱層析法（10至100% EtOAc-己烷）純化，以提供呈非鏡像異構物之混合物之**3,3,3-三氟-2-羥基-2-(2-側氧基-3-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)環己基)丙酸甲酯**。ES/MS: m/z 555.2 $[M+H]^+$。

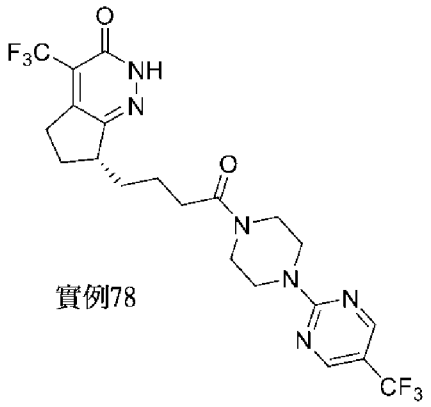
【0480】 **步驟5**：在115℃下向3,3,3-三氟-2-羥基-2-(2-側氧基-3-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)環己基)丙酸甲酯(245 mg, 0.442 mmol)於AcOH中之溶液中，添加NH2NH2.H2O (64 μL, 1.33 mmol)。將混合物在115℃下攪拌2h，接著再添加3次NH2NH2.H2O (64 μL, 1.33 mmol)，每次間隔2 h。在冷卻後，將混合物濃縮。將殘餘物直接藉由製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供呈單TFA鹽之**8-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.38 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 3.91 - 3,76 (m, 4H), 3.59 - 3.51 m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 1.96 – 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.45 (m, 3H)。ES/MS: m/z 519.1 $[M+H]^+$。

【0481】 **步驟6：實例76及實例77**係經由掌性SFC（AD-H，5 μm，21x250 mm管柱；35% EtOH作為共溶劑；100巴；40℃）分離。第一洗提峰係指定為(S)-構形（**實例76**），且第二洗提峰係指定為(R)-構形（**實例77**）。最終化合物不含TFA。

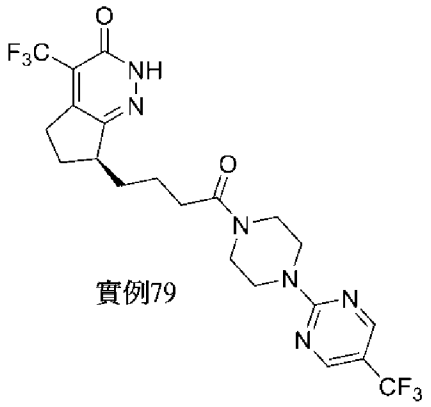
【0482】 **實例76**：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.38 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 3.91 - 3,76 (m, 4H), 3.59 - 3.51 m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 1.96 – 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.45 (m, 3H)。ES/MS: m/z 519.1 $[M+H]^+$。

【0483】 **實例77**：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.38 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 3.91 - 3,76 (m, 4H), 3.59 - 3.51 m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 1.96 – 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.45 (m, 3H)。ES/MS: m/z 519.1 $[M+H]^+$。

實例78及實例79：(R)-7-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氫-3H-環戊[c]嗒𠯿-3-酮及(S)-7-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氫-3H-環戊[c]嗒𠯿-3-酮。依照與實例76及實例77類似之程序製備，在步驟1中使用2-側氧基環戊烷-1-羧酸乙酯代替2-側氧基環已烷-1-羧酸甲酯。



實例78

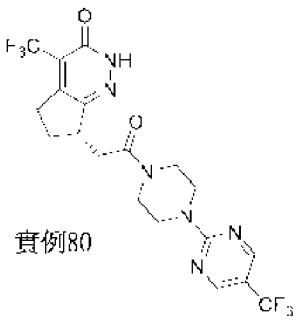


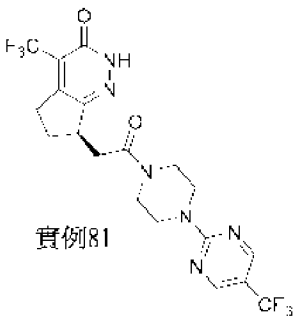
實例79

【0484】 **實例78**：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.11 – 2.84 (m, 3H), 2.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.76 – 1.58 (m, 3H), 1.49 - 1.38 (m, 1H)。ES/MS: m/z 505.2 $[M+H]^+$。

【0485】 **實例79**：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.11 – 2.84 (m, 3H), 2.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.76 – 1.58 (m, 3H), 1.49 - 1.38 (m, 1H)。ES/MS: m/z 505.2 $[M+H]^+$。

實例80及實例81：(S)-7-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氫-3H-環戊[c]喀𠯿-3-酮(S)-7-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌𠯿-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氫-3H-環戊[c]喀𠯿-3-酮。依照與實例76及實例77類似之程序，自步驟3開始使用市售2-(2-側氧基環戊基)乙酸製備。





【0486】 **實例80：**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 3.94 – 3.76 (m, 4H), 3.66 – 3.51 (m, 4H), 3.39 (qd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 3.12 – 2.93 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 16.4, 4.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 16.4, 8.5 Hz, 1H), 2.36 (dtd, J = 12.1, 8.3, 3.6 Hz, 1H), 1.75 (dq, J = 12.6, 8.9 Hz, 1H)。ES/MS: m/z 477.2 $[M+H]^+$。

【0487】 **實例81：**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (s, 1H), 3.94 – 3.76 (m, 4H), 3.66 – 3.51 (m, 4H), 3.39 (qd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 3.12 – 2.93 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 16.4, 4.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 16.4, 8.5 Hz, 1H), 2.36 (dtd, J = 12.1, 8.3, 3.6 Hz, 1H), 1.75 (dq, J = 12.6, 8.9 Hz, 1H)。ES/MS: m/z 477.2 $[M+H]^+$。

化合物表

【0488】 下列化合物係根據本文所述之實例及程序（及在實例/程序下之**表1**中所指示）使用適當的（多種）起始材料及視需要之適當的保護基化學製備

實例	名稱
1	6-(5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
2	6-(6-側氧基-6-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)己基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
3	6-(2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)苯基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
4	6-(2-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)乙基)苯基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
5	6-(2-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)苯基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
6	4-(三氟甲基)-6-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)苄基)嗒啡-3(2H)-酮
7	6-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
8	6-(6-側氧基-6-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)己-2-基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
9	4-(三氟甲基)-6-(3-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)環丙基)丙基)嗒啡-3(2H)-酮
10	6-(4,4-二甲基-5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
11	6-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
12	6-(((1-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)乙基)環丙基)甲基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
13	3-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-3-基)丙基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羧酸酯
14	(E)-3-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-3-基)烯丙基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羧酸酯
15	6-((4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮

16	6-((2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)乙基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
17	6-((3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
18	4-(三氟甲基)-6-((3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)苯基)胺基)嗒啡-3(2H)-酮
19	4-(三氟甲基)-6-((3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)苄基)胺基)嗒啡-3(2H)-酮
20	2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-3-基)胺基)乙基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羧酸酯
21	4-(三氟甲基)-6-((3-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)磺醯基)丙基)胺基)嗒啡-3(2H)-酮
22	4-(三氟甲基)-6-((((1R,2R)-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)環丙基)甲基)胺基)嗒啡-3(2H)-酮
23	6-((5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)戊基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
24	順式-(+)-4-(三氟甲基)-6-(((2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)環丙基)甲基)胺基)嗒啡-3(2H)-酮
25	(S)-6-((3-羥基-4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
26	(R)-6-((3-羥基-4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
27	(S)-6-(2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)吡咯啶-1-基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
28	(S)-4-(三氟甲基)-6-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)哌啶-1-基)嗒啡-3(2H)-酮
29	6-(甲基(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)苯基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
30	(S)-6-(2-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)乙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
31	(S)-6-(2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
32	6-(甲基(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
33	(R)-6-(2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
34	(R)-6-(2-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)乙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮

35	4-(三氟甲基)-6-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)苯氧基)嗒啡-3(2H)-酮
36	6-(乙基(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
37	6-((4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)(丙基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
38	(R)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)哌啶-3-基)胺基)嗒啡-3(2H)-酮
39	(S)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)哌啶-3-基)胺基)嗒啡-3(2H)-酮
40	(R)-6-((1,1-二氟-5-側氧基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)戊-2-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
41	5-((4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮
42	(R)-6-(3-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)N-味啉基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
43	(S)-4-(三氟甲基)-6-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)N-味啉基)嗒啡-3(2H)-酮
44	6-((4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)(苯基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
45	(R)-4-(三氟甲基)-6-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-羰基)N-味啉基)嗒啡-3(2H)-酮
46	5-(三氟甲基)-3-[[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基]胺基]-1H-嗒啡-6-酮
47	3-[2-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙基]吲哚啉-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮
48	5-(三氟甲基)-3-[[4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]-1-雙環[2.1.1]己基]胺基]-1H-嗒啡-6-酮
49	5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基]吲哚啉-1-基]-1H-嗒啡-6-酮
50	3-[(2R)-2-[3-側氧基-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]丙基]吲哚啉-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮
51	3-[[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]-4-側氧基-丁基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮
52	3-[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-基]-5-側氧基-戊基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮
53	3-[[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啡-1-基]丁基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-6-酮

54	6-[4-[4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-3-基]胺基]丁醯基]哌啉-1-基]吡啶-3-甲腈
55	5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-羰基]吖咀-1-基]-1H-嗒吡-6-酮
56	3-[2,2-二氟乙基-[4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-基]丁基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-6-酮
57	5-(三氟甲基)-3-[(3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-羰基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-1H-嗒吡-6-酮
58	5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-羰基]-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]-1H-嗒吡-6-酮
59	5-(三氟甲基)-3-[[3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-基]氧咀-3-基]甲基胺基]-1H-嗒吡-6-酮
60	5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-羰基]環己基]胺基]-1H-嗒吡-6-酮
61	5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-羰基]環己基]胺基]-1H-嗒吡-6-酮
62	5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-羰基]環戊基]胺基]-1H-嗒吡-6-酮
63	5-(三氟甲基)-3-[[(1R,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-羰基]環戊基]胺基]-1H-嗒吡-6-酮
64	3-[[(1S)-1-甲基-2-側氧基-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-基]乙基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-6-酮
65	5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-羰基]環戊基]胺基]-1H-嗒吡-6-酮
66	3-[[(1R)-1-甲基-2-側氧基-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-基]乙基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-6-酮
67	3-[(3S)-3-[2-側氧基-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-基]乙基]吡咯啶-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-6-酮
68	5-甲基-3-[5-側氧基-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-基]戊基]-1H-嗒吡-6-酮
69	4-[5-側氧基-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-基]戊基]-5,6,7,8-四氫-2H-呔啉-1-酮
70	5-(三氟甲基)-3-[2-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-羰基]環丙基]乙基胺基]-1H-嗒吡-6-酮
71	3-[[3,3-二甲基-4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-基]丁基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-6-酮
72	3-[[3,3-二氟-4-側氧基-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啉-1-基]丁基]胺基]-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-6-酮

73	6-(((3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙基)胺基)甲基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮
74	5-(三氟甲基)-3-[[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基] 味啉-4-基]甲基]-1H-嗒啡-6-酮
75	5-(三氟甲基)-3-[[(2R)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啡-1-羰基] 味啉-4-基]甲基]-1H-嗒啡-6-酮
76	(S)-8-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫啐啉-3(2H)-酮
77	(R)-8-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫啐啉-3(2H)-酮
78	(R)-7-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氫-3H-環戊[c]嗒啡-3-酮
79	(S)-7-(4-側氧基-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氫-3H-環戊[c]嗒啡-3-酮
80	(S)-7-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氫-3H-環戊[c]嗒啡-3-酮
81	(R)-7-(2-側氧基-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氫-3H-環戊[c]嗒啡-3-酮

生物數據

針對PARP7之探針置換檢定

【0489】 使用Mesoscale Discovery電化學發光檢定，在體外測量生物素化探針(RBN011147; Wigle et al., Cell Chemical Biology, 2020, pp. 877-887)自PARP7 NAD+結合位點之置換。將於PBS緩衝液中之二十微升的生物素化探針(78nM, 2x Kd)在經MSD鏈親和素塗佈之盤（目錄號L21SA）中在室溫下培養1小時。接著將盤用PBS洗滌3x，隨後在含有1% BSA之PBS緩衝液中阻斷整夜。將BSA用3x PBS洗滌移除，將剩餘的PBS自盤中彈出，且將10 ml的PARP7檢定緩衝液(20 mM Hepes pH 7.4, 100 mM NaCl, 0.1% BSA, 1 mM DTT, 0.002% Tween-20)添加至384孔MSD盤之各孔中。接下來，將10 ml的10nM PARP7蛋白

在室溫下培養1小時，其中將於Greiner LDV聚丙烯盤(#781201)中各測試化合物之劑量反應曲線添加至含有經固定探針之MSD盤中。使交互作用達到平衡1.5小時，接著將10ul的經SULFO-TAG標示之抗GST抗體（目錄號R32AA-1）添加至各孔中，並使其在室溫下再培養1.5小時。最後，使用Bravo液體處理器將10 ml的MSD讀取緩衝液T（4x，目錄號R92C-1）添加至各孔中，以防止孔中出現氣泡，且隨後在MSD儀器中讀取盤。接著測量光強度以定量與盤上經固定探針結合之PARP7的量。因此，化合物置換PARP7/探針交互作用之能力導致發光減少。含有DMSO（陰性）及10uM (R)-5-((1-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙氧基)丙-2-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮（陽性）之對照孔用係於計算抑制%，且接著將值繪製為化合物濃度之函數，且應用4參數擬合以導出IC_{50}值。

磷酸化STAT1 (Tyr701 LANCE Ultra TR-FRET偵測檢定

【0490】 LANCE *Ultra*磷酸化STAT1 (Tyr701)套組可購自Perkin Elmer，其經設計以使用簡單、均質地LANCE *Ultra*三明治檢定（目錄號TRF4028M）偵測細胞裂解物中之磷酸化STAT1。此檢定意欲用於評估NCI-H1373細胞中之細胞STAT1（在Tyr701磷酸化）之內源性水平的化合物誘導。將NCI-H1373細胞在含有10%熱去活化FBS、GlutaMAX、1%青黴素-鏈黴素之RPMI 1640培養基中培養。Echo聲學液體處理器係用於將60奈升的化合物稀釋液使用Echo Qualified之384孔聚丙烯微量盤透明平底源盤轉移至Greiner (#781080)細胞培養微量盤中。將NCI-H1373細胞以30,000個細胞/孔於60uL體積之生長培養基中接種至此等經化合物點樣培養盤中。將盤在5% CO_2加濕培養箱中在37 ºC下培養

48小時。移除培養基，且將細胞根據製造商之建議規程處理。簡言之，將20 mL的補充裂解緩衝液添加至各孔中，並使其以400 rpm振盪1小時。接下來，將於偵測緩衝液中製備之5ul的重新混合抗體溶液(vol/vol)添加至各孔中，並使其在室溫下培養整夜。在將盤以300 rpm離心1min之後，在針對Eu3+ Cryptate設定之EnVision盤讀取儀上讀取盤，且在兩個不同波長（665 nm及620 nm）下測量螢光發射。接著，計算各孔之HTRF比率(665nM/620nM)，以判定細胞裂解物中pSTAT1之量，且接著將數據標準化至10uM外消旋-(R)-5-((1-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)丙氧基)丙-2-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒啡-3(2H)-酮陽性及DMSO陰性對照。接著將值繪製為化合物濃度之函數，且應用4參數擬合以導出EC50值。

生物數據

實例	MSD ProbeDisp PARP7 IC_{50} (nM)	NH1373 pSTAT1 EC_{50} (nM)
1	0.288	60.611
2		10000
3		10000
4	36.271	10000
5	33.333	10000
6	0.405	128.7
7	0.958	348.99
8	1.388	708.23
9	1.442	1796.2
10	33.333	10000
11	4.67	1497.2
12	0.364	200.92
13	1.334	1161.8
14	1.219	1002.7

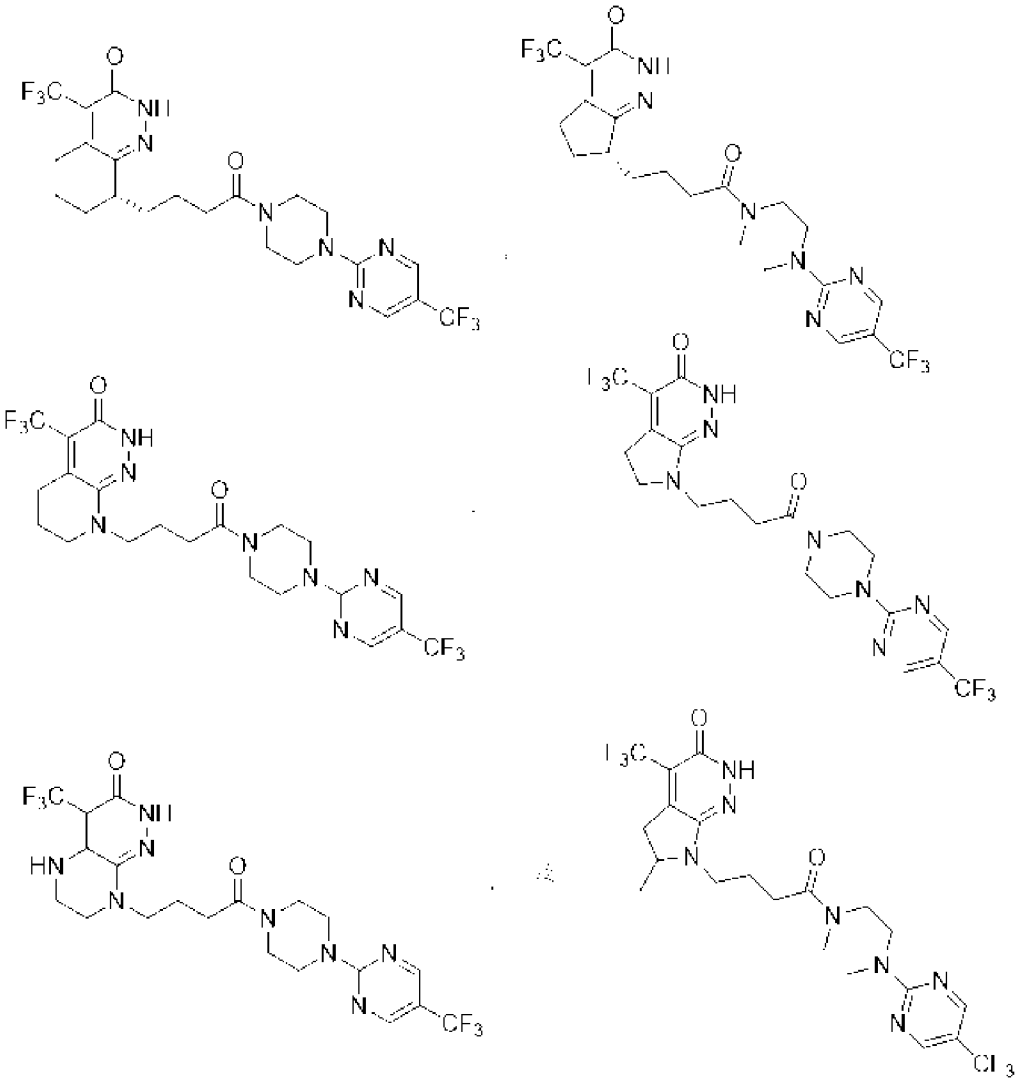
15	0.263	71.941
16	1.145	171.19
17	12.112	972.95
18	32.693	10000
19	16.279	10000
20	1.759	10000
21	18.647	10000
22	2.57	10000
23	0.521	531.79
24	1.022	2944.3
25	0.141	21.253
26	1.599	901.09
27	0.212	9.308
28	0.879	264.45
29	30.552	10000
30	2.323	779.44
31	0.671	172.23
32	0.233	75.588
33	2.915	1219.2
34	4.455	1687.3
35	33.333	10000
36	0.179	51.616
37	0.28	133.53
38	2.707	1871.7
39	0.719	1026.5
40	0.275	63.035
41	33.333	10000
42	0.598	901.49
43	20.114	10000
44	0.151	74.082
45	33.333	10000
46	33.333	10000
47	0.232	178.54
48	33.333	10000
49	1.103	857.78

50	0.357	220.88
51	0.165	122.9
52	0.359	208.56
53	0.34	218.03
54	0.408	690.5
55	0.339	282.26
56	0.877	452.42
57	4.37	1713.7
58	4.363	2110.3
59	33.333	10000
60	1.073	10000
61	1.781	10000
62	1.289	2198
63	33.333	10000
64	0.918	335.36
65	33.333	10000
66	33.333	10000
67	0.848	2272.1
68	5.664	1315.4
69	0.755	159.84
70	0.372	318.64
71	1.335	2559.2
72	0.497	206.29
73	1.788	2029.1
74	2.014	1794.8
75	5.116	1352.1
76	0.225	37.8
77	1.412	523.38
78	0.142	24.126
79	2.712	316.26
80	1.007	428.9
81	33.333	10000

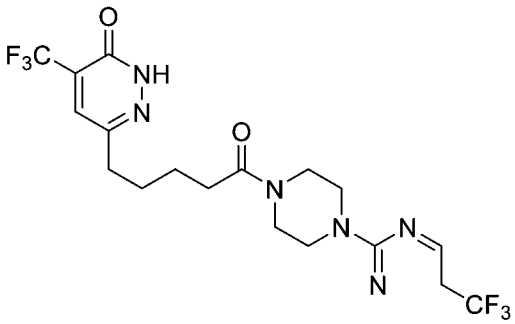
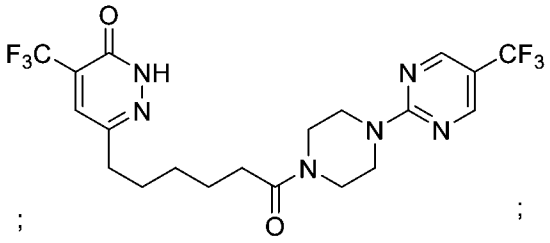
【符號說明】無

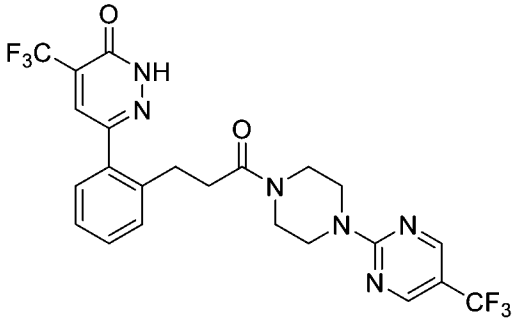
【發明申請專利範圍】

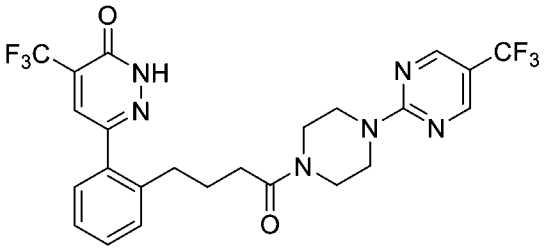
【請求項1】一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或立體異構物之混合物，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：

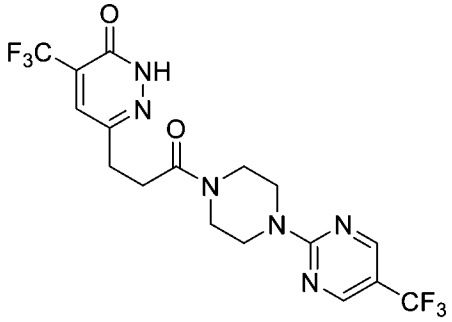
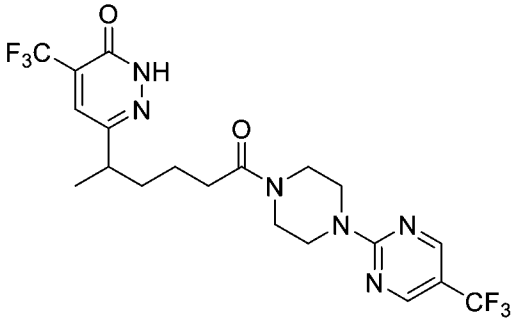


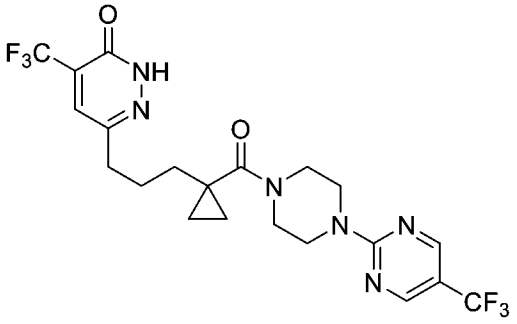
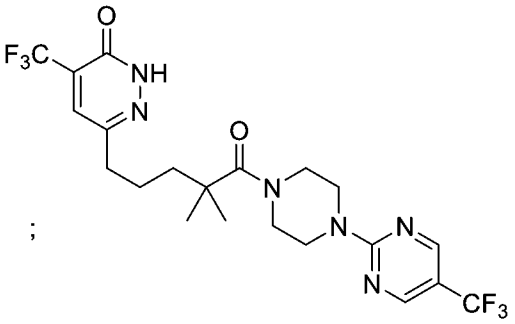
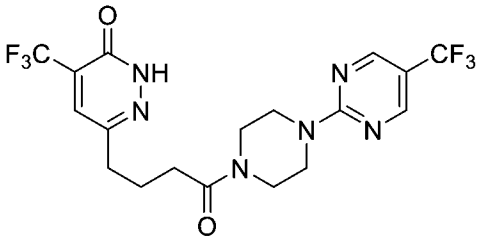
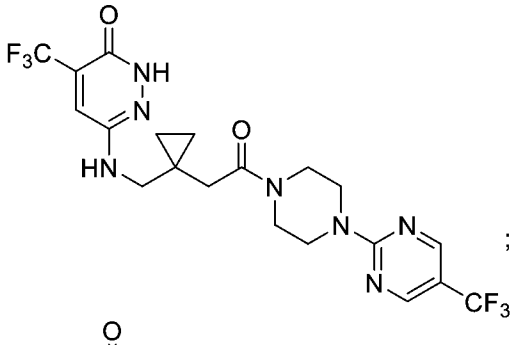
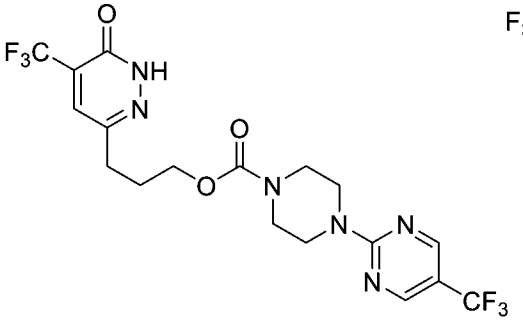
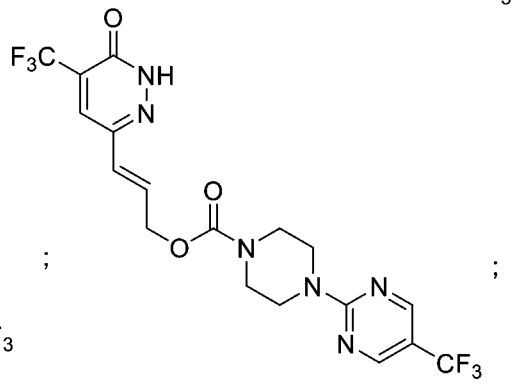
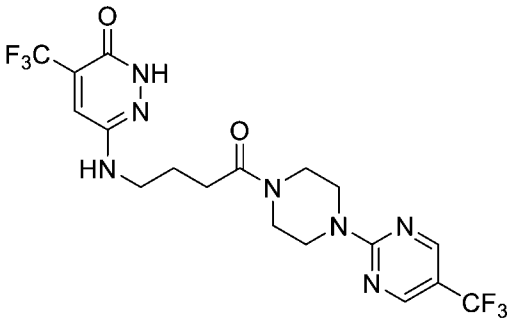
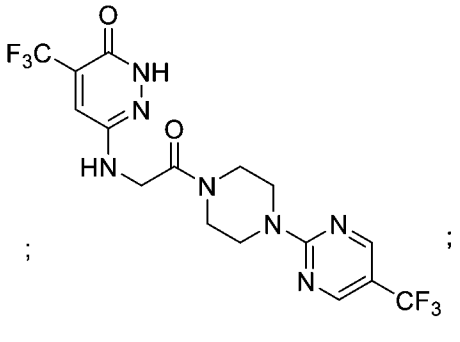
【請求項2】一種化合物，其係選自由下列所組成之群組：

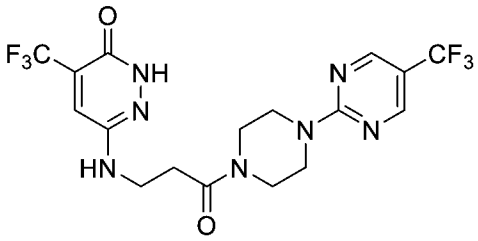
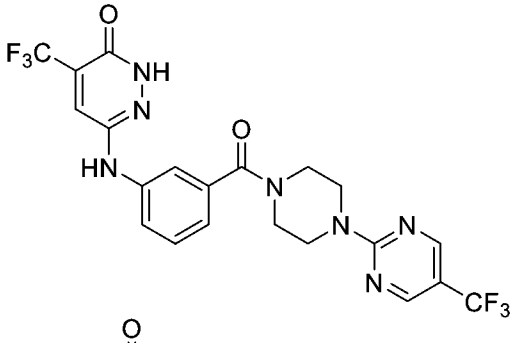
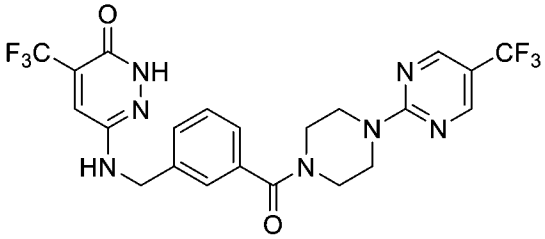
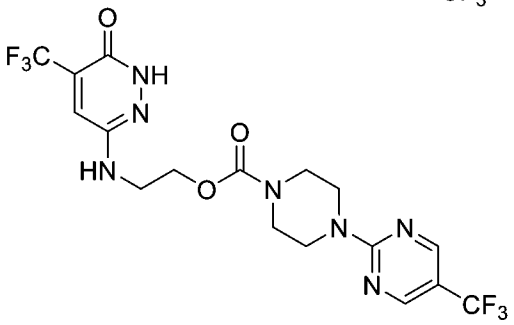
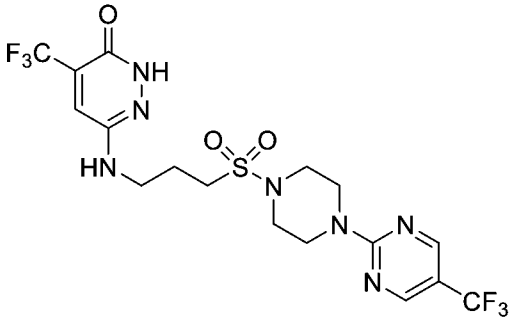
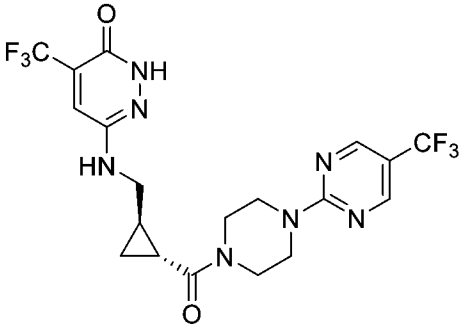
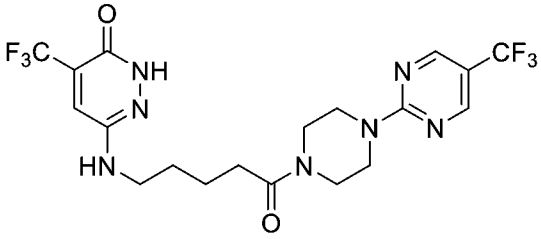
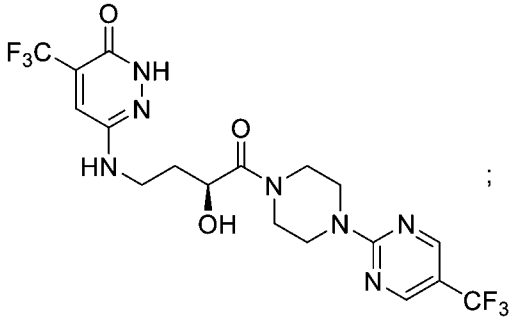

;

;

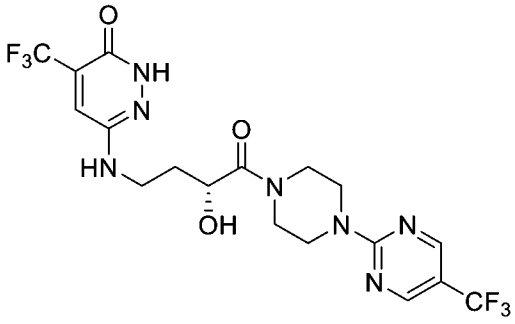
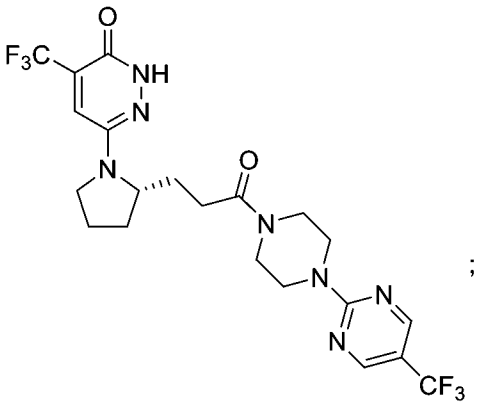
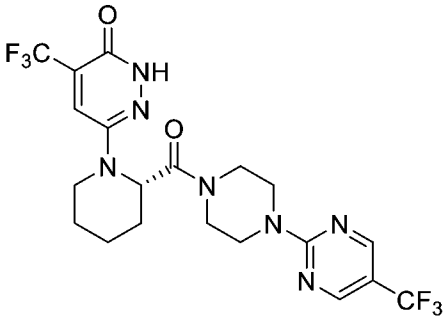
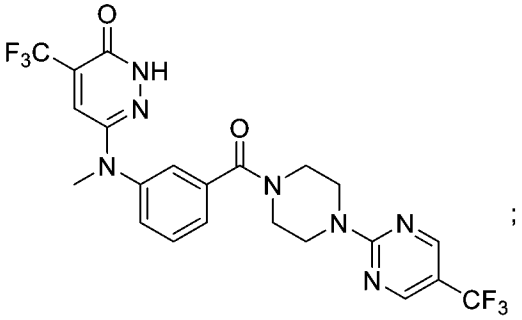
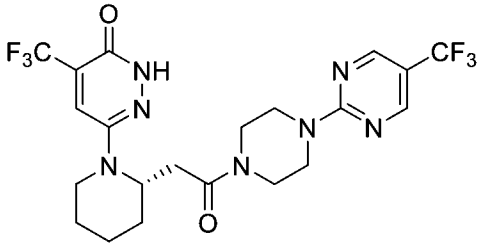
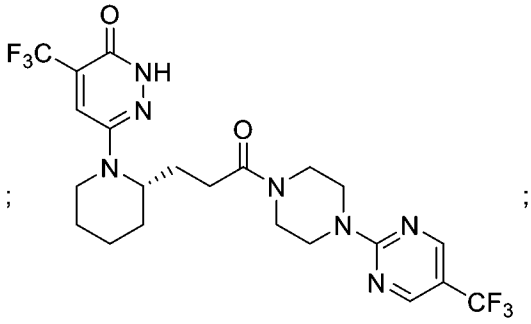
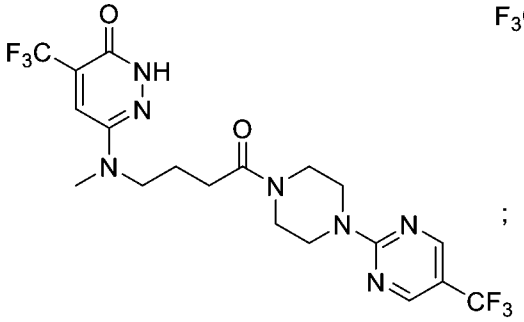
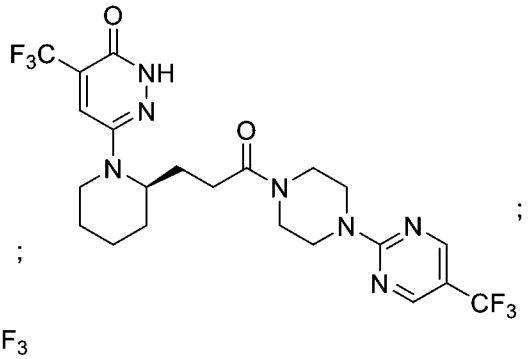

;

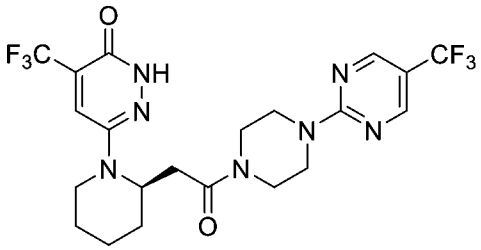
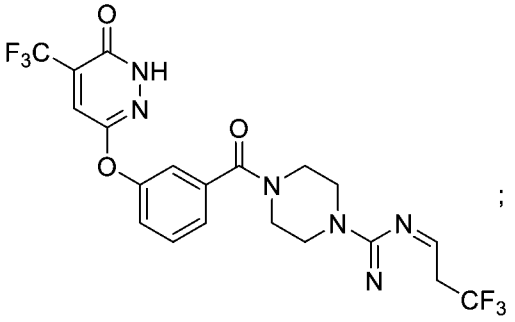
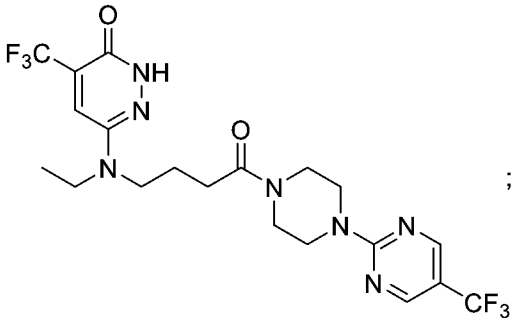
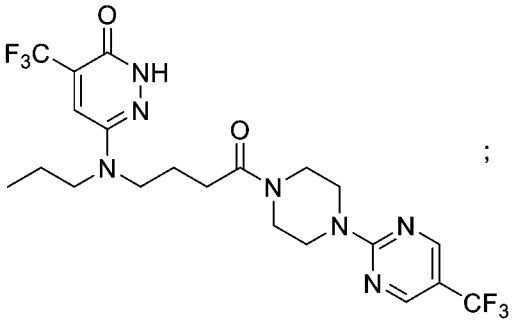
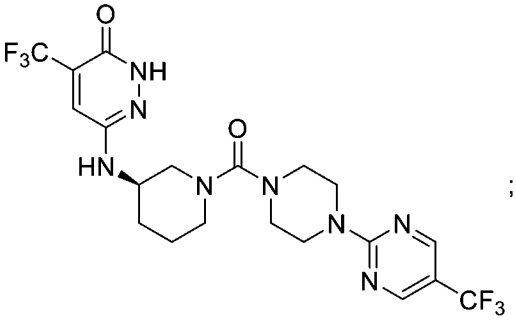
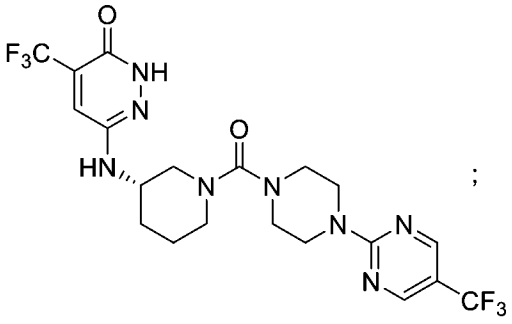
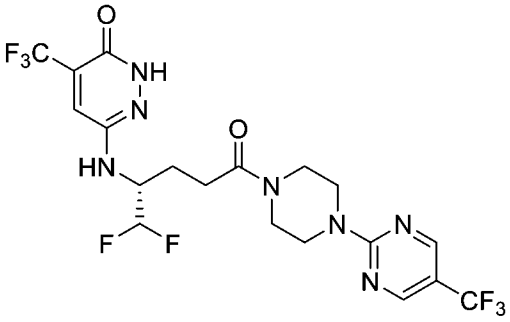
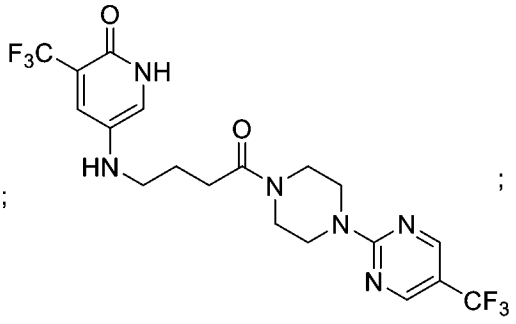

;

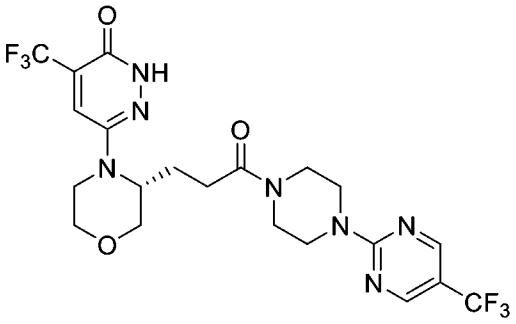
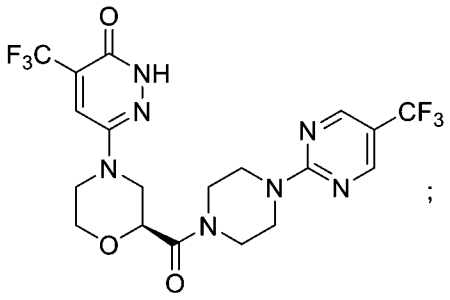
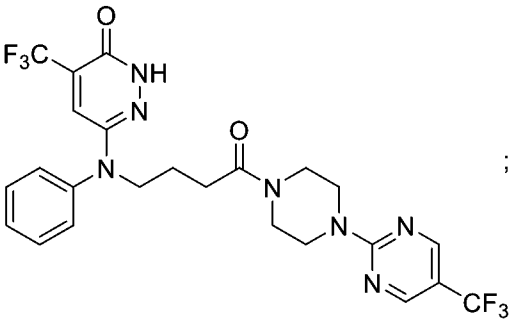
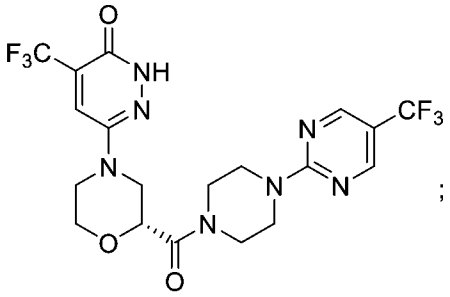
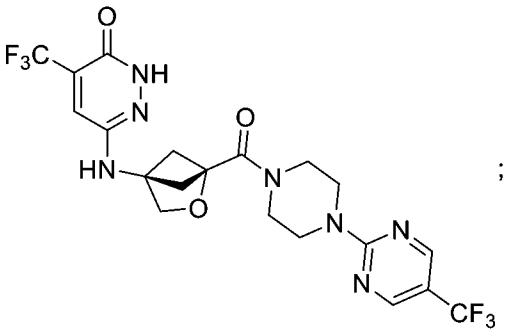
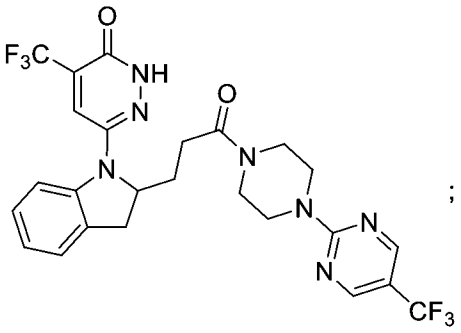
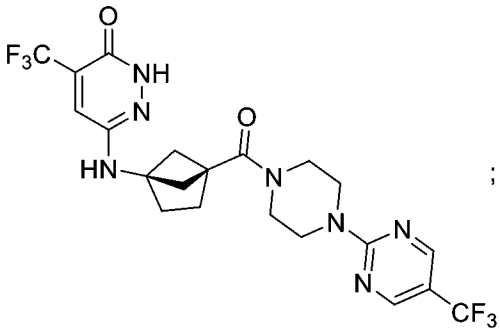
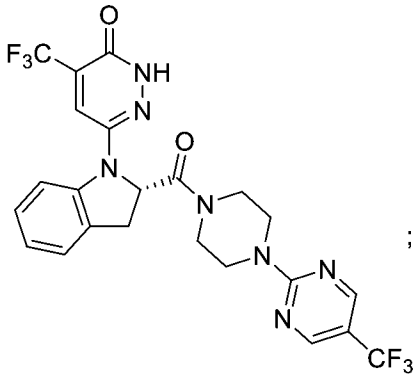

;

;

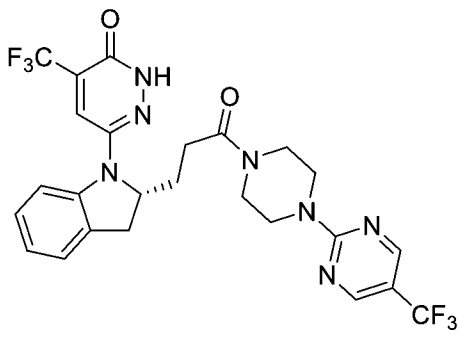
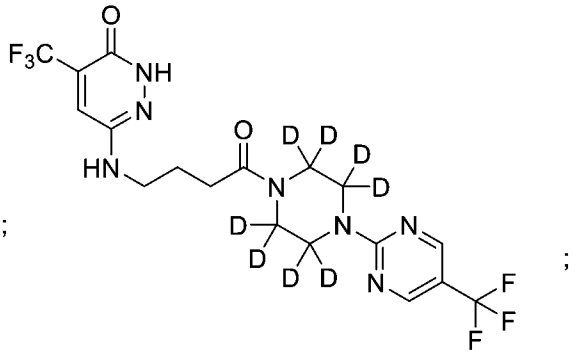
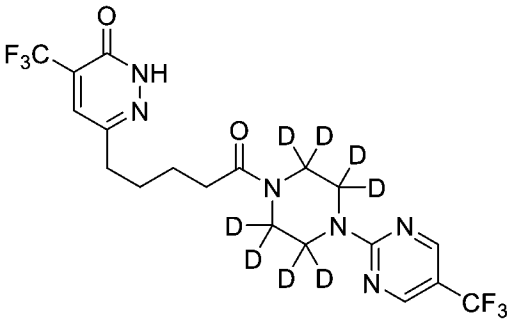
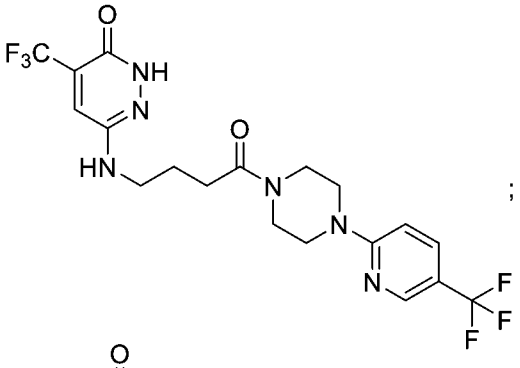
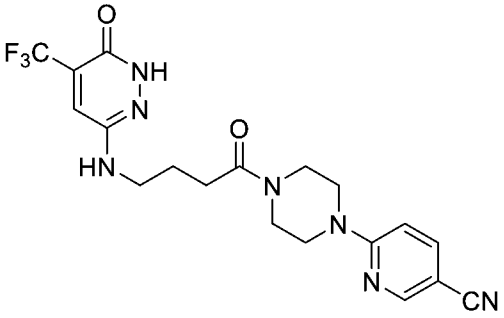
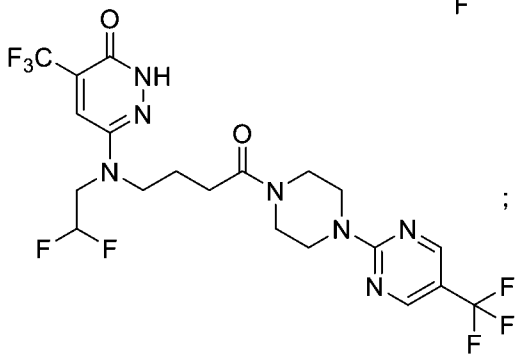
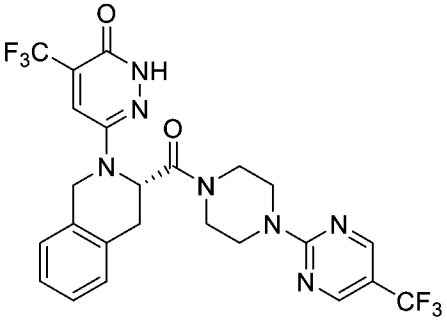
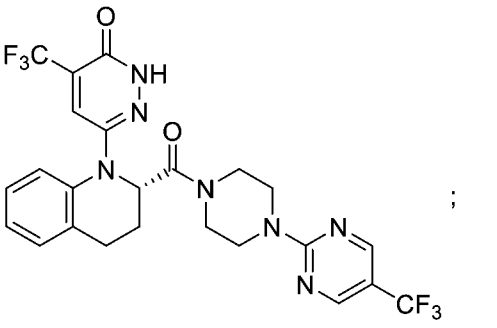

;

;

;

;

;

;

;

;

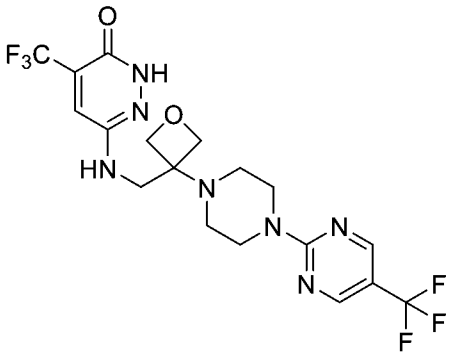
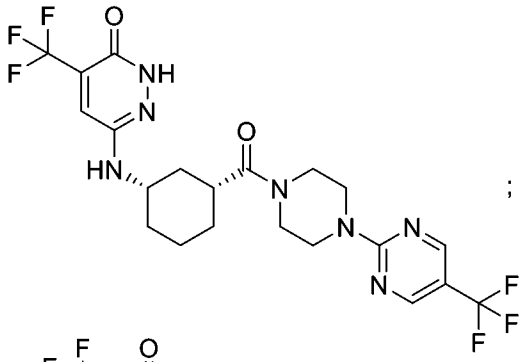
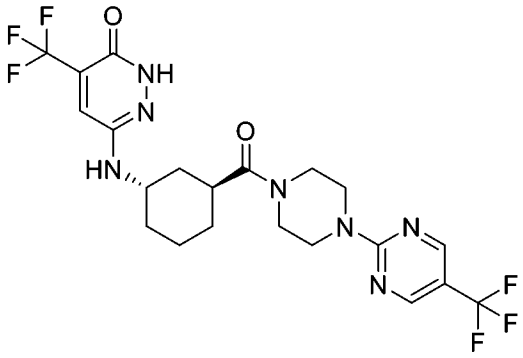
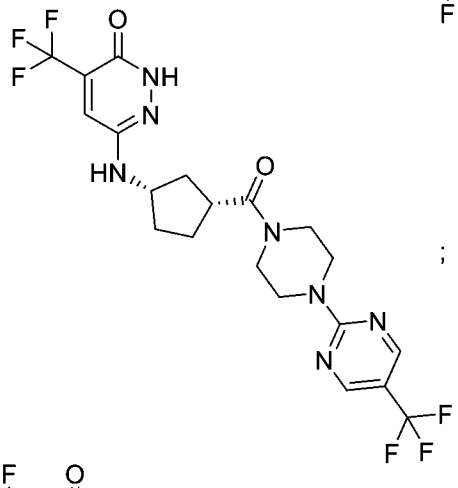
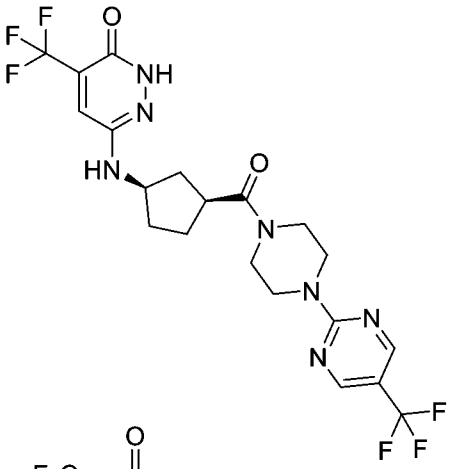
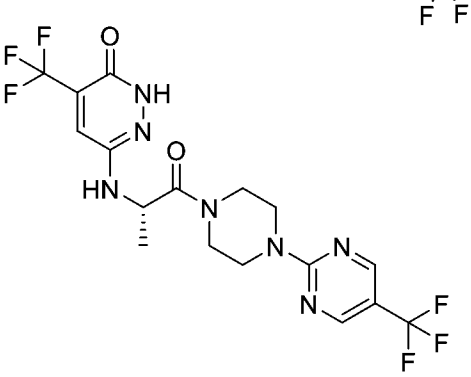
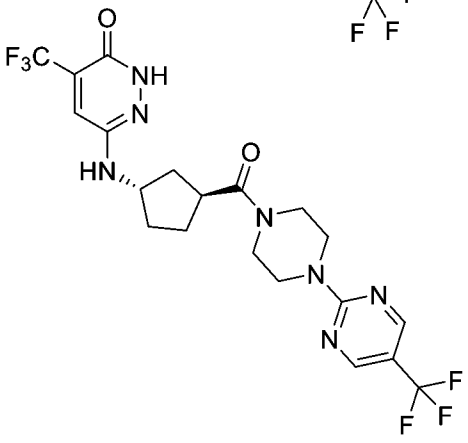
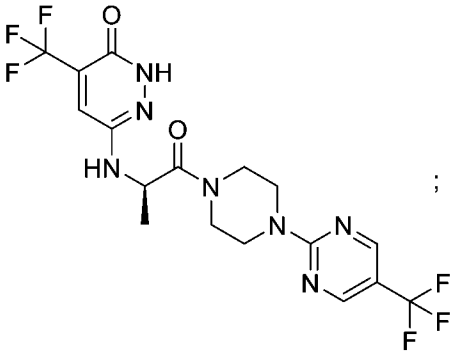

;

;

;

;

;

I

;

;

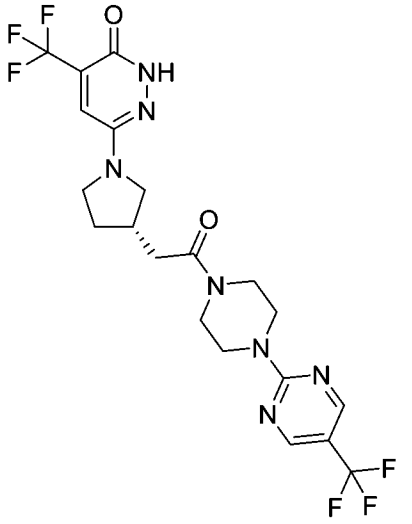
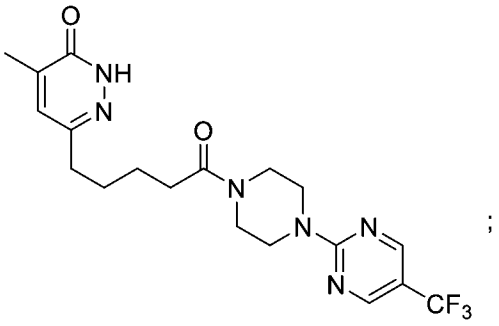
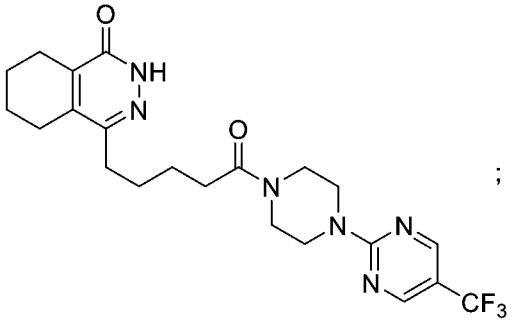
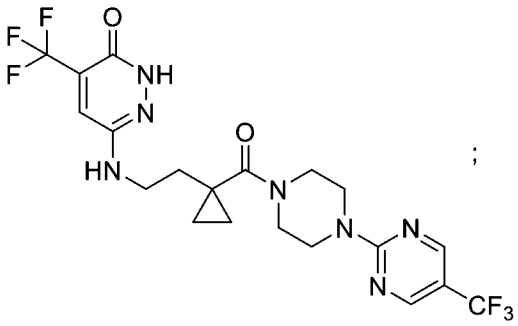
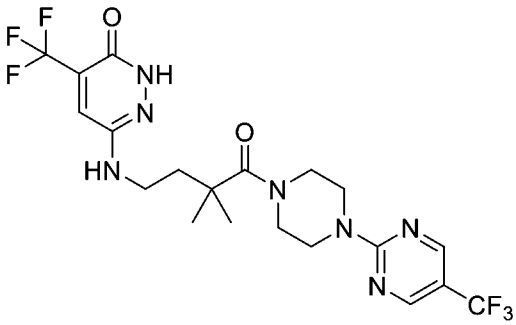
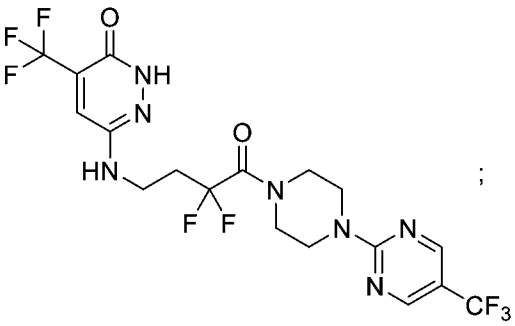
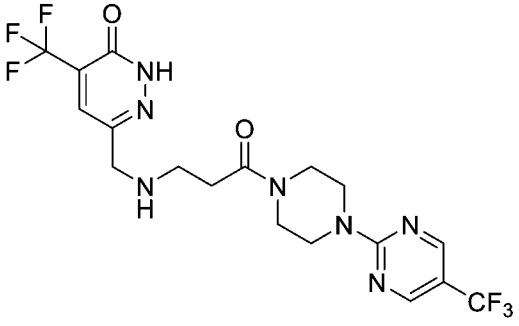
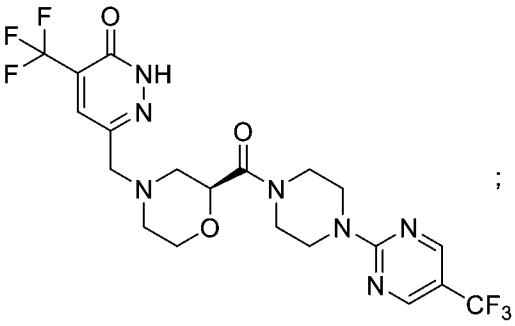

;

;

;

;

;

;

;

;

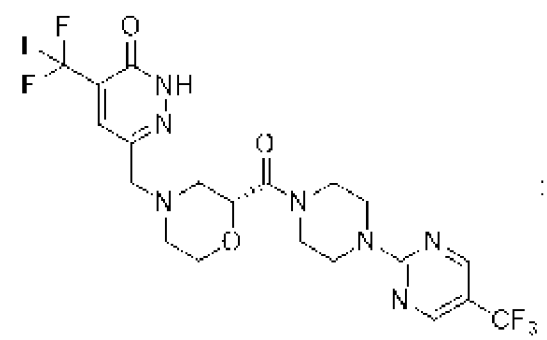

;

;

;

;

;

;

;

;

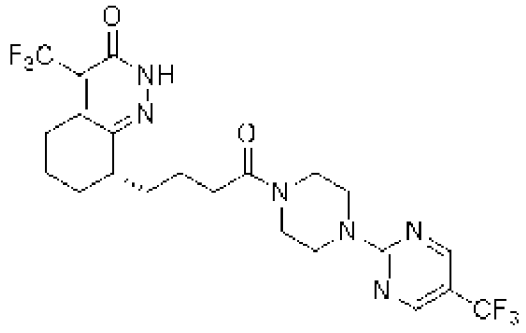

;

;

;

;

;

;

;

;

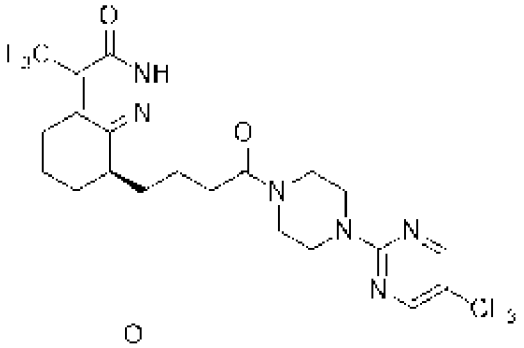

;

;

;

;

;

;

;

;

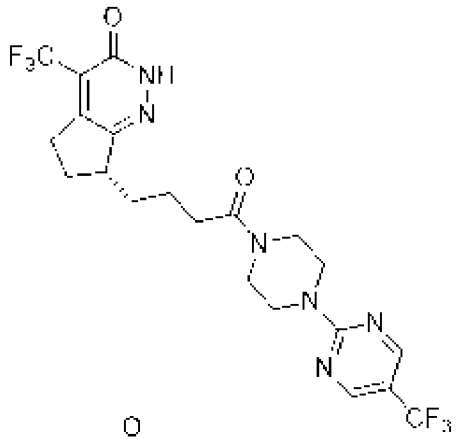

;

;

;

;

;

;

;

;

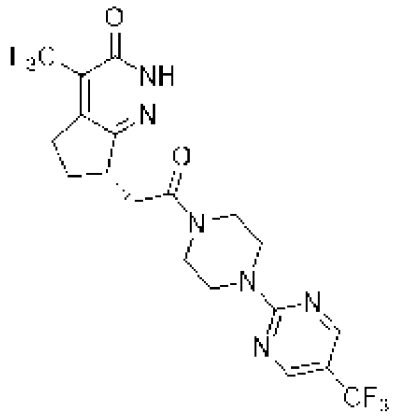

;

;

;

;

;

;

;

;

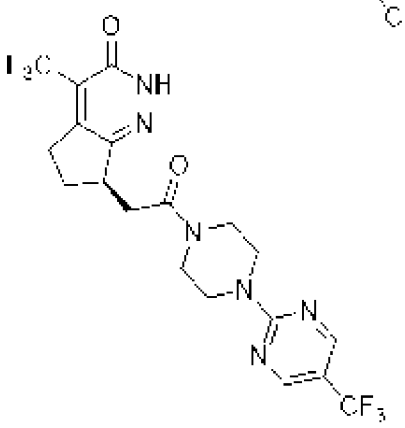












或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項3】一種醫藥組成物，其包含如請求項1之化合物或醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或立體異構物之混合物或如請求項2之化合物或醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑。