I887465

(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 I887465 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：110129154　(22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 06 日

(51)Int. Cl.：　*C07D413/14 (2006.01)*　*C07D401/14 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01)　*A61K31/4545 (2006.01)*
A61K31/496 (2006.01)　*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/08/07　美國　63/063,011
2021/04/09　美國　63/173,160
2021/06/18　美國　63/212,463

(71)申請人：美商 C 4 醫藥公司 (美國) C4 THERAPEUTICS, INC.　(US)
美國

(72)發明人：普羅亞　大衛 PROIA, DAVID (US)；亨德森　詹姆士　A HENDERSON, JAMES A. (US)；何敏生 HE, MINSHENG (CN)；古德　安德魯　查爾斯 GOOD, ANDREW CHARLES (US)；飛利浦　安德魯　J PHILLIPS, ANDREW J. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO　2019/191112A1

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：75 項　圖式數：64　共 318 頁

(54)名稱

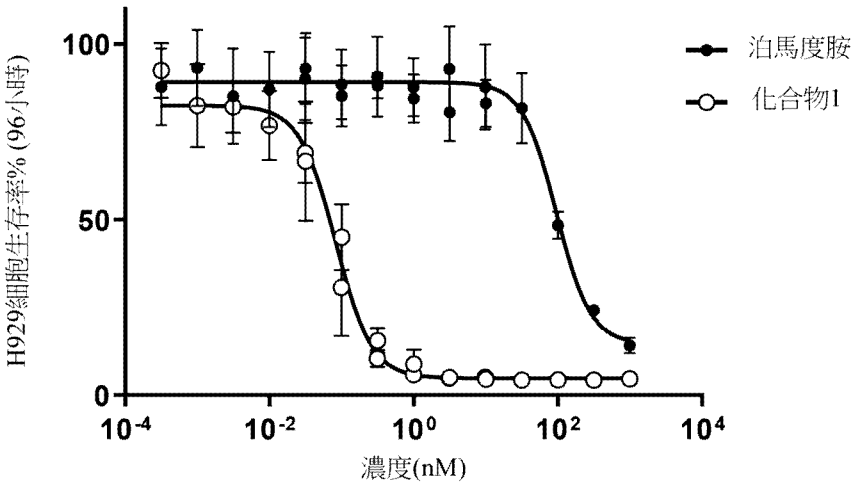
用於伊卡洛斯(IKAROS)或愛露斯(AIOLOS)介導之病症之有利療法

(57)摘要

本發明提供用於伊卡洛斯(Ikaros)及/或愛露斯(Aiolos)介導之病症之新治療，其包含投與有效量之塞勒布隆(cereblon)結合劑，該結合劑藉由泛素蛋白酶體路徑降解伊卡洛斯或愛露斯。

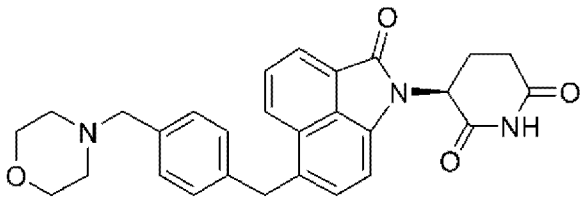
New treatments for Ikaros and/or Aiolos mediated disorders are provided that comprise administering an effective amount of a cereblon binder that degrades Ikaros or Aiolos by the ubiquitin proteasome pathway.

指定代表圖：



【圖1A】

特徵化學式：



化合物1

I887465

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於伊卡洛斯(IKAROS)或愛露斯(AIOLOS)介導之病症之有利療法

【英文發明名稱】

ADVANTAGEOUS THERAPIES FOR DISORDERS MEDIATED BY IKAROS OR AIOLOS

【中文】

本發明提供用於伊卡洛斯(Ikaros)及/或愛露斯(Aiolos)介導之病症之新治療，其包含投與有效量之塞勒布隆(cereblon)結合劑，該結合劑藉由泛素蛋白酶體路徑降解伊卡洛斯或愛露斯。

【英文】

New treatments for Ikaros and/or Aiolos mediated disorders are provided that comprise administering an effective amount of a cereblon binder that degrades Ikaros or Aiolos by the ubiquitin proteasome pathway.

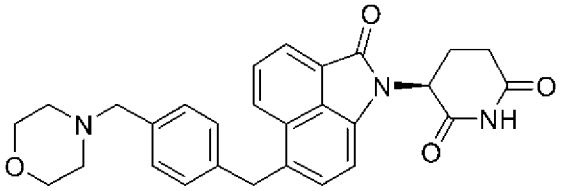
【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



化合物1

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於伊卡洛斯(IKAROS)或愛露斯(AIOLOS)介導之病症之有利療法

【英文發明名稱】

ADVANTAGEOUS THERAPIES FOR DISORDERS MEDIATED BY IKAROS OR AIOLOS

【技術領域】

【0001】本發明提供治療性組合物、組合及其用途以經由泛素蛋白酶體路徑藉由此等蛋白質之降解來治療由轉錄蛋白質伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症。

【先前技術】

【0002】伊卡洛斯家族係一系列鋅指蛋白轉錄因子，其對某些生理過程，尤其為造血細胞及淋巴細胞發育至關重要(參見Fan, Y.及Lu, D.「The Ikaros family of zinc-finger proteins」 Acta Pharmaceutica Sinica B, 2016, 6:513-521)。伊卡洛斯(IKZF1)首次發現於1992年(參見Georgopoulos, K.等人,「Ikaros, an early lymphoid-specific transcription factor and a putative mediator for T cell commitment」 Science, 1992, 258:802-812)，且在隨後的二十年內，已鑑別出四種額外同系物：海洛斯(Helios) (IKZF2)、愛露斯(Aiolos) (IKZF3)、埃厄斯(Eos) (IKZF4)及派格薩斯(Pegasus) (IKZF5) (參見John, L. B.及Ward, A.C. 「The Ikaros gene family: transcriptional regulators of hematopoiesis and immunity」 Mol Immunol, 2011, 48:1272-1278)。伊卡洛斯蛋白質家族之各種成員在體內的分佈差異明顯。

【0003】伊卡洛斯、海洛斯及愛露斯主要發現於淋巴細胞及其相應祖細胞中，另外在腦部中偵測到伊卡洛斯，且在類紅血球中偵測到伊卡洛斯及海洛斯。埃厄斯(Eos)及派格薩斯(Pegasus)更加廣泛地分佈，且在骨胳肌肉、肝臟、腦部及心臟中發現(參見Perdomo, J.等人, 「Eos and Pegasus, two members of the Ikaros family of proteins with distinct DNA binding activities」 J Biol Chem, 2000, 275:38347-38354；Schmitt, C.等人, 「Aiolos and Ikaros: regulators of lymphocyte development, homeostasis and lymphoproliferation」 Apoptosis, 2002, 7:277-284；Yoshida, T.及Georgopoulos, K. 「Ikaros fingers on lymphocyte differentiation」 Int J Hematol, 2014, 100:220-229)。

【0004】伊卡洛斯對於適當淋巴細胞發育至關重要。編碼前三個N端鋅指之外顯子的缺失導致小鼠缺乏T細胞、B細胞、自然殺手(NK)細胞及其祖細胞。伊卡洛斯之基因改變與急性淋巴母細胞白血病(acute lymphoblastic leukemia，ALL)治療中之不良結果相關。伊卡洛斯及愛露斯參與多發性骨髓瘤細胞及淋巴瘤細胞之增殖。

【0005】多發性骨髓瘤(Multiple myeloma，MM)為一種漿細胞惡性疾病，其典型地以單株免疫球蛋白異常產生、骨髓受累、腎功能異常、免疫功能異常及骨骼損傷為特徵。在美國，MM占所有新癌症之幾乎1.8%。儘管患有MM之個體的結果在過去的幾十年中得到顯著改善，但該疾病仍不可治癒，其中目前所預測之五年相對存活率為53.9%。由於可用療法為非治癒性的，幾乎所有患者最終病情都會發展。

【0006】歷史上對MM之處理包括化學療法，包括烷基化劑連同皮質類固醇。1980年代，藉由自體幹細胞移植進一步推進治療。1990年

代，沙利度胺(thalidomide) (第一類免疫調節醯亞胺藥物，IMiD®)在骨髓瘤中之療效的發現引起治療方案之較大變化及患者結果之改善。以下批准之IMiD®，來那度胺(lenalidomide)及泊馬度胺(pomalidomide)如第一類藥劑沙利度胺一樣現較廣泛地用於治療MM。此類藥劑結合E3接合酶底物識別銜接蛋白塞勒布隆(cereblon) (CRBN)且促進伊卡洛斯(IKZF1)及愛露斯(IKZF3)降解，產生抗腫瘤作用、對腫瘤微環境之作用及產生T細胞激活及抗腫瘤活性之免疫調節。許多患有MM之患者用含有此等IMiD之一的多種方案治療。現認為此等藥物與包括地塞米松(dexamethasone)、抗分化叢集38 (CD38)抗體及蛋白酶體抑制劑(諸如硼替佐米(bortezomib))之藥劑組合使用在許多療法中為治療MM之標準護理。儘管此等藥劑已成功延長患有MM之患者的無進展存活期，但在每次復發之後患者一般復發且具有較短的無進展存活期週期。新穎藥劑(貝蘭他單抗(belantamab)及塞利尼索(selinexor))之近期研究顯示出多類難治性骨髓瘤之結果改善，使得FDA近期加速批准；然而，其反應率低(26-31%)且無進展存活期間隔短(3.7-4.9個月)，因此強調此等患者之醫學需求仍然未得到滿足。

【0007】非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma，NHL)為源自T、B或NK細胞之淋巴惡性疾病之非均質群組。其包括彌漫性大B細胞淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、淋巴母細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、外周T細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤及小細胞淋巴球性淋巴瘤。B細胞NHL占主導，而T細胞淋巴瘤卻不太常見。在患有侵襲性NHL之新診斷的患者中，包括環磷醯胺、長春新鹼、普賴松(prednisone)及道諾黴素(daunorubicin) (稱為CHOP)之基於化學治療

之方案仍為主要療法。在B細胞侵襲性淋巴瘤中，利妥昔單抗(rituximab)與CHOP組合為向新診斷患者投與之主要療法。在一些患者，特定言之患有T細胞NHL之患者中，初始化學療法之後為自體幹細胞恢復。在復發性難治性群體中，已研發各種靶向藥劑，因此改良NHL之多種亞型的治療選擇方案，然而此等治療選擇往往為非治癒性的。另外，NHL亞型在生物學上為異質的，限制整個適應症中之治療劑之發展。

【0008】在患有侵襲性淋巴瘤之新診斷患者中，初始治療經常強烈且在治癒意圖下投與。除向B細胞NHL中添加利妥昔單抗至CHOP及向退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)中添加本妥昔單抗(brentuximab)至CHOP外，無其他新穎靶向藥劑展示出存活率改善，且因此尚未有其他藥物被批准用於治療未經治療之患者。復發性NHL之近期治療性進展包括布魯頓酪胺酸激酶(Bruton Tyrosine Kinase，BTK)抑制劑，尤其用於套細胞淋巴瘤(MCL)及NHL之更惰性形式；已批准用於彌漫性大B細胞淋巴瘤(DBLCL)及MCL之嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)療法，及新穎抗體藥物結合物，如波妥珠單抗(polatuzumab)、貝蘭他單抗或達法思單抗(tafasitamab)已經批准用於DLBCL。最近批准用於T細胞NHL之藥物包括羅米地辛(romidepsin)、貝利司他(belinostat)及本妥昔單抗。與此方案中所研究之NHL群體有關，來那度胺已證實B細胞與T細胞NHL之臨床活性，包括MCL、DLBCL及外周T細胞淋巴瘤(PTCL)。在復發性/難治性(r/r) MCL群體中研究來那度胺，且遵循來自II期EMERGE研究之結果於2013年6月獲得美國食品藥物管理局(FDA)批准，該研究檢驗在硼替佐米後患有MCL之r/r個體中之來那度胺的功效及安全性(總反應率[ORR] 28%；反應中值持續時間[DOR] 16.6個月)。來那度胺在DLBCL及PTCL中亦為活性的。

儘管來那度胺及其他新穎靶向療法具有中等至良好的反應率，但在大多數NHL亞型中反應之持久性往往較短。一旦患者在1-2治療方案之後復發，反應之中值持續時間往往較低，且取決於具有足夠體能狀態及器官功能以耐受此等療法之患者。因此，患有r/r NHL之患者中仍存在未滿足之醫學需要。

【0009】蛋白質降解為維持細胞穩態之高度調節且基本的過程。經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)達成受損、摺疊異常或過量蛋白質之選擇性鑑別及移除。UPP對於幾乎所有細胞過程之調節為重要的，包括抗原加工；細胞凋亡；細胞器之生物發生；細胞循環；DNA轉錄及修復；分化及發育；免疫反應及發炎；神經及肌肉退化；神經網路之形態發生；細胞表面受體、離子信道及分泌路徑之調變；對應激及胞外調節劑之反應；核糖體生物發生及病毒感染。藉由E3泛素接合酶將多個泛素分子共價連接至末端離胺酸殘基標誌著該蛋白質用於蛋白酶體降解，其中將該蛋白質消化成小型肽且最終消化成充當新蛋白質之構築嵌段的其構成胺基酸。缺陷蛋白酶體降解已與多種臨床病症有關，包括阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、亨廷頓氏症(Huntington's disease)、肌肉營養不良症、心血管疾病及癌症以及其他。

【0010】描述某些蛋白質降解劑之專利申請案包括WO 2020/210630、WO 2020/006262、WO 2020/010227及WO 2020/010177。

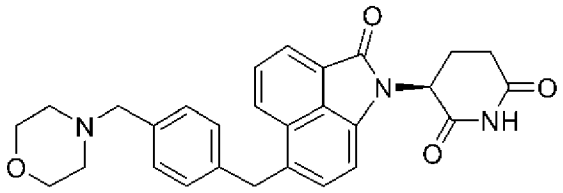
【0011】描述能夠結合至E3泛素接合酶及降解靶蛋白之化合物的由C4 Therapeutics公司申請之專利申請案包括：WO/2021/127561，標題為「Isoindolinone And Indazole Compounds For The Degradation Of

EGFR」；WO/2021/086785，標題為「Bifunctional Compounds」；WO/2021/083949，標題為「Bifunctional Compounds for the Treatment of Cancer」；WO/2020/210630，標題為「Tricyclic Degraders of Ikaros and Aiolos」；WO/2020/181232，標題為「Heterocyclic Compounds for Medical Treatment」；WO/2020/132561，標題為「Targeted Protein Degradation」；WO/2019/236483，標題為「Spirocyclic Compounds」；WO2020/051235，標題為「Compounds for the degradation of BRD9 or MTH1」；WO/2019/191112，標題為「Cereblon binders for the Degradation of Ikaros」；WO/2019/204354，標題為「Spirocyclic Compounds」；WO/2019/099868，標題為「Degraders and Degrons for Targeted Protein Degradation」；WO/2018/237026，標題為「N/O-Linked Degrons and Degronimers for Protein Degradation」；WO 2017/197051，標題為「Amine-Linked C3-Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation」；WO 2017/197055，標題為「Heterocyclic Degronimers for Target Protein Degradation」；WO 2017/197036，標題為「Spirocyclic Degronimers for Target Protein Degradation」；WO 2017/197046，標題為「C3-Carbon Linked Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation」；及WO 2017/197056，標題為「Bromodomain Targeting Degronimers for Target Protein Degradation」。

【0012】本發明之一個目標為提供新物質組合物、其組合、調配物及用途以及製備用於治療伊卡洛斯或愛露斯介導之醫學病症之化合物的方法。

【發明內容】

【0013】化合物**1**為以高親和力結合至塞勒布隆E3接合酶之小分子抗癌劑，由此產生與IKZF1及IKZF3相互作用之塞勒布隆上的新表面(參見WO 2020/210630)。因此，IKZF1及IKZF3藉由塞勒布隆E3接合酶有效泛素化且藉由蛋白酶體降解。化合物**1**之高塞勒布隆結合親和力實現IKZF1/3之快速、深入及持久降解，從而在癌細胞中產生有效活性，該等癌細胞例如包括(但不限於)造血性癌症，諸如多發性骨髓瘤及多種類型之非霍奇金氏淋巴瘤。



(化合物**1**)

【0014】現已發現，可以高度有效治療方案，以一天一次或兩次低劑量方案，視情況具有藥物假期，投與化合物**1**及本文中所描述之其他化合物以治療伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症。例如，已發現抗癌治療可使用本文所描述之化合物中之一者對患者有效，其中劑量為不超過一天一次(QD)或一天兩次(BID)約500、450、400、350、325、300、275、250、225、200、175、150、125或甚至100、75、50、45、40、35、30、25、20、15、10、5或1微克(μg)。在某些實施例中，患者為成年人(通常至少為100磅或以上且有時甚至為125或150磅(例如70 kg或以上且通常至少為18歲或以上)。在一替代實施例中，患者為兒童(且可小於100、125或150磅，且通常小於18歲)。不僅已發現化合物**1**有效作為低劑量療法，其可與有利於患者之藥物假期一起遞送。化合物**1**可一天一次或兩次遞送持續21天，接著為7天之藥物假期。替代給藥方案亦適用於例如包括(但不限於)使藥物假期增加或減少1、2、3、4、5、6或7天之給藥

方案。

【0015】在某些實施例中，本文所描述之化合物**1**或另一化合物調節患者之免疫活性。例如，已發現化合物**1**活化細胞毒性T細胞之增殖，此對於抗癌療法可為關鍵的。

【0016】在非限制性實施例中，化合物**1**或本文所描述之另一化合物可每天或間歇地與地塞米松投與。在某些實施例中，地塞米松或另一皮質類固醇或另一免疫抑制劑或抗炎劑在28天週期內無藥物假期之情況下每天投與。在其他實施例中，地塞米松或另一皮質類固醇或另一免疫抑制劑或抗炎劑與藥物假期一起投與，其可與化合物**1**或本文所描述之另一化合物相同或不同。

【0017】在本發明之一個態樣中，低劑量伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)降解化合物為化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽。

【0018】化合物**1**具有針對塞勒布隆之高結合親和力(解離常數K_d=0.9 nM)。化合物**1**在0.3 nM下在1.5小時內促進多發性骨髓瘤細胞中之>75%之穩態IKZF1之降解。化合物**1**之高結合親和力及降解催化能夠使對來那度胺及泊馬度胺兩者具有抗性(70%最大生長抑制，2.3 nM之平均IC_{50})之先前未經治療之NCIH929多發性骨髓瘤細胞株(96%最大生長抑制，0.071 nM之平均半最大抑制濃度IC_{50})及NCIH929細胞兩者的細胞生長有效抑制。

【0019】本文中所描述之化合物可用於治療對IKZF1或IKZF3介導之癌症之標準護理具有抗性、屈光性或無反應之癌細胞，包括IMiD，包括泊馬度胺或先前技術或實施方式中所描述之彼等中之任一者。

【0020】如實例12中所示，化合物**1**已在一組多發性骨髓瘤細胞株中

展現強抗癌活性(十二組中之八組具有反應性，反應性株中之平均IC_{50}為0.3 nM)。化合物**1**的抗癌活性亦在不同非霍奇金氏淋巴瘤亞型之若干細胞株模型中得到證實，其包括曼特爾細胞淋巴瘤(MCL) (在反應性株中，六株中之四株係經測試反應性平均IC_{50}為13 nM)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL) (在反應性株中，十一株生發中心B細胞樣DLBCL中之六株且六株活化B細胞DLBCL株中之三株具有反應性，平均IC_{50}分別為12 nM及1.6 nM)、退行性大細胞淋巴瘤(ALCL) (在反應性株中，六個細胞株中之四個為反應性的，平均IC_{50}為1.7 nM)及皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL) (在反應性株中，四個細胞株中之三個為反應性的，平均IC_{50}為30 nM)。在小鼠異種移植腫瘤模型中，化合物**1**展現出3 μg/kg/天至100 μg/kg/天之劑量依賴性療效(參見實例13)。在經測試之若干腫瘤異種移植物中，化合物**1**以30 μg/kg/天至100 μg/kg/天之劑量每天給藥引起持久腫瘤消退。如圖45A、圖45B、圖45C、圖52及其他所示，化合物**1**在多種癌症分析中比泊馬度胺有效超過100倍。

【0021】在小鼠異種移植模型中，儘管以比CC-92480低10倍之劑量給藥，但化合物**1**之血漿及腫瘤濃度的可量測時間仍長於CC-92480 (當前由Bristol Myers Squibb的子公司Celgene進行人類臨床試驗)。在用化合物**1**治療後，IKZF3水準之恢復時間亦比用泊馬度胺或CC-92480需要更長時間。例如言，在NCI-H929腫瘤模型中，在投與化合物**1**之後，IKZF3水準需超過48小時才達到其預治療水準之50%，而CC-92480 (在×10較高劑量下)及泊馬度胺(在×30較高劑量下)均在治療48小時內達到IKZF3之預治療水準。

【0022】由於化合物**1**及本文所描述之其他化合物之顯著療效，已發

現伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症之新型有利治療。在本發明之非限制性實施例中，在如下非限制性實例中，可使用本文中所描述之伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)降解化合物：

1. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中化合物以低劑量投與。例如，劑量為不超過一天一次(QD)或一天兩次(BID)約500、450、400、350、325、300、275、250、225、200、175、150、125、100、95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10、5或1微克(μg)，視情況具有藥物假期。

2. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中在包括藥物假期(例如在28天治療週期中1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天之假期)之給藥方案中以有效量投與本文中所描述之化合物。

3. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中首先自患者採集血液或組織樣品且測定一或多種生物標記之濃度，測定例如腫瘤免疫標記(例如細胞介素、腫瘤浸潤性淋巴細胞、T細胞活化及/或增殖，或B細胞標記，諸如BCMA或M蛋白質或其組合)；凋亡標記(例如總及/或裂解之凋亡蛋白酶1、凋亡蛋白酶3、凋亡蛋白酶7、PARP、BIM或存活素或其組合)；或鋅指蛋白(例如IKZF1、IKZF3、ZFP91、WIZ或SALL4或其組合)，且其中若與健康個體相比該患者具有該生物標記之統計學上不同濃度，包括(但不限於)約5%、10%、15%或20%不同，則向該患者投與化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之另一化合物。

4. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中首先自患者採集血液或組織樣品且測定例如IRF-1、凋亡蛋白酶3、IL-2及/或IFN-γ之一或多種生物標記之濃度，且其中若與健康個體相比該患者具有該等生物標記之統計學上較低濃度，包括(但不限於)低至多約5%、10%、15%或20%，則向該患者投與化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之另一化合物。

5. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中首先自患者採集血液或組織樣品且測定例如週期蛋白D1、E2F1、ZFP91、SALL4、IRF-4、BLIMP1及/或MYC之一或多種生物標記之濃度，且其中若與健康個體相比該患者具有該等生物標記之統計學上較高濃度，包括(但不限於)高至多約5%、10%、15%或20%，則向該患者投與化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之另一化合物。

6. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中向患者投與化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之另一化合物，且接著自該患者採集血液或組織樣品且測定例如IRF-1、凋亡蛋白酶3、IL-2及/或IFN-γ之一或多種生物標記之濃度，其中若該生物標記之濃度未顯著增加，例如增加至少約1.25、1.5、1.75或2倍，則該化合物之劑量增加。對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中向患者投與化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之另一化合物，且接著自該患者採集血液或組織樣品且測定例如週期蛋白D1、E2F1、ZFP91、SALL4、IRF-4、BLIMP1及/或MYC之一或多種生物標記之濃度，其中若該生物標記之濃度未顯著降低，例如降低至少約1.25、1.5、1.75或2倍，則該化合物之劑量增加。

7. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中向患者投與化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之另一化合物，且接著自該患者採集血液或組織樣品且測定一或多種生物標記之濃度，測定例如腫瘤免疫標記(例如細胞介素、腫瘤浸潤性淋巴細胞、T細胞活化及/或增殖，或B細胞標記，諸如BCMA或M蛋白質或其組合)；凋亡標記(例如總及/或裂解之凋亡蛋白酶1、凋亡蛋白酶3、凋亡蛋白酶7、PARP、BIM或存活素或其組合)；或鋅指蛋白(例如IKZF1、IKZF3、ZFP91、WIZ或SALL4或其組合)，其中若該生物標記之濃度未顯著變化，例如變化至少約1.25、1.5、1.75或2倍，則該化合物之劑量增加。

8. 用有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療活化彌漫性大B細胞淋巴瘤、生發性彌漫性大B細胞淋巴瘤、結外自然殺手(NK)細胞淋巴瘤或結外T細胞淋巴瘤。

9. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中化合物以低劑量投與。例如，劑量為不超過一天一次(QD)或一天兩次(BID)約500、450、400、350、325、300、275、250、225、200、175、150、125或甚至100、75、50或25微克(μg)，視情況具有藥物假期。

10. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中本文所描述之化合物與BTK抑制劑組合使用，該BTK抑制劑例如選自阿卡替尼(acalabrutinib)、司培替尼(spebrutinib)、澤布替尼(zanubrutinib)、LOXO-305、伊沃替尼(evobrutinib)、TG-1701、托魯替尼(tolebrutinib)、BIIB091、DZD-9008、HZ-A-018、奧布替尼(orelabrutinib)、AC0058TA、SN1011、瑞雜替尼(rilzabrutinib)、ARQ

531、DTRMWXHS-12、JNJ-64264681、巴魯替尼(branebrutinib)、依魯替尼(ibrutinib)及非尼布替尼(fenebrutinib)。

11. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中本文所描述之化合物與CD38抗體組合使用，該CD38抗體例如選自菲澤妥單抗(felzartamab)、達雷木單抗(daratumumab)、GBR 1342、TAK-573、CID-103、OKT10、STI-6129、SGX301、TAK-079及邁澤妥單抗(mezagitamab)。

12. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中本文所描述之化合物與蛋白酶體抑制劑組合使用，該蛋白酶體抑制劑例如選自硼替佐米、卡非佐米(carfilzomib)、檸檬酸依薩佐米(ixazomib citrate)、奧潑佐米(oprozomib)、迪蘭佐米(delanzomib)、乳胞素(lactacystin)、環氧酶素(epoxomicin)、MG132、MG-262、CEP-18770、NEOSH101、TQB3602及KZR-616。

13. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中本文所描述之化合物與IMiD組合使用，該IMiD例如選自沙利度胺、泊馬度胺、來那度胺、伊貝多胺、CC-92480、CC-90009及CC-99282。

14. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中本文所描述之化合物與HDAC抑制劑組合使用，該HDAC抑制劑例如選自特拉卜辛B (trapoxin B)、苯丁酸鈉、泰克地那林(tacedinaline)、莫西司他(mocetinostat)、BRD73954、BG45、多米諾司他(domatinostat)、cay10603、HPOB、TMP269、耐特拉司他A (nexturastat A)、聖克魯斯酸酯A (Santacruzamate A)、斯匹托米星(splitomicin)、LMK-235、丁酸鈉、丁酸特戊醯氧基甲酯、吡咯沙敏(pyroxamide)、艾貝司他

(abexinostat)、瑞米司他(resminostat)、吉維司他(givinostat)、奎西諾司他(quisinostat)、帕馬普林A (Psammaplin A)、KD5170、1-丙胺酸克林黴素(1-Alaninechlamydocin)、低朴第辛(depudecin)、帕比司他(panobinostat)、瑞考司他(ricolinostat)、伏立諾他(vorinostat)及CUDC-101。

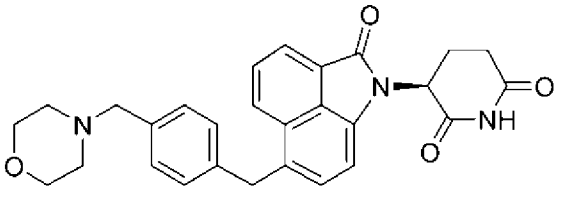
15. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中本文所描述之化合物與另一化合物組合使用，該另一化合物例如選自塞利尼索、利膽酚(oxaphenamide)、貝蘭他單抗莫福汀(belantamab mafodotin)、地諾單抗(denosumab)、唑來膦酸(zoledronic acid)、普樂沙福(plerixafor)、艾曲波帕(eltrombopag)、易普單抗(ipilumumab)、哌柏西利(palbociclib)、瑞考司他、阿弗替布(afuresertib)、地那西利(dinaciclib)、非那西布(filanesib)、雷英妥昔單抗(indatuximab ravtansine)、馬賽替尼(masitinib)、索尼得吉(sonidegib)、索他賽普(sotatercept)、烏洛魯單抗(ulocuplumab)及烏瑞魯單抗(urelumab)。

16. 對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之癌症的治療，其包含投與有效量之化合物**1**以活化T細胞之增殖。

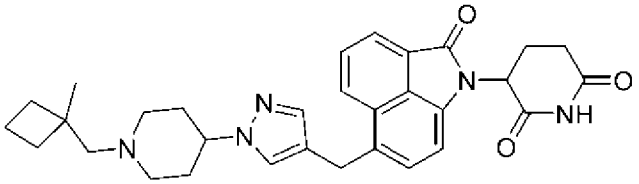
【0023】此等新型治療提供優於目前批准之癌症治療的優點。例如，本文所描述之化合物可以比第一代IMiD更低之劑量投與；可穿透血腦障壁以治療涉及中樞神經系統(CNS)之癌症，例如涉及CNS之淋巴瘤；可治療已復發或難以用標準護理方案治療包括第一代IMiD治療之癌症；及/或可比第1代IMiD，例如沙利度胺、泊馬度胺及來那度胺向患者提供更長之無進展存活期。在某些實施例中，本文所描述之化合物活體內之效力比沙利度胺、泊馬度胺及來那度胺或CC-92480高約30、40、50、60、

70、80、90或100倍。在某些實施例中，本文中所描述之化合物引起IKZF1及/或IKZF3之持久降解(例如IKZF1及/或IKZF3水準需要12小時、18小時、24小時、36小時、48小時或更長時間以恢復至預治療水準)。此持久降解為較高活體內療效、代謝穩定性及/或選擇性之結果。

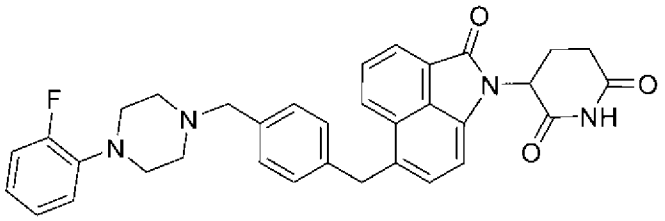
【0024】在一個態樣中，用於本文所描述之治療的化合物係選自：



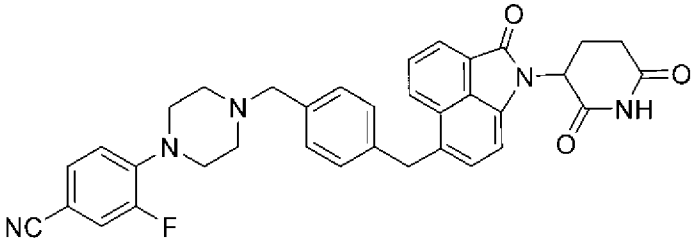
(化合物**1**)



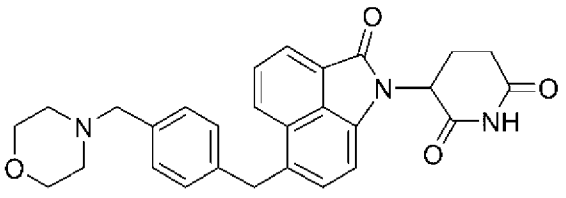
(化合物**2**)



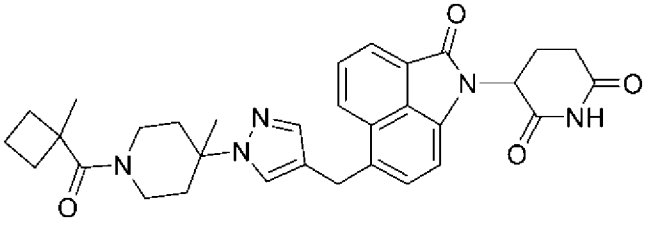
(化合物**3**)



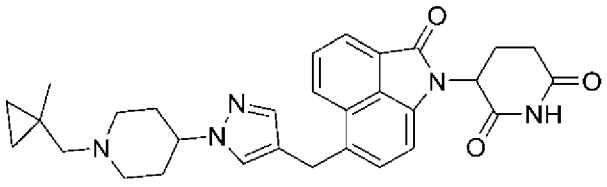
(化合物**4**)



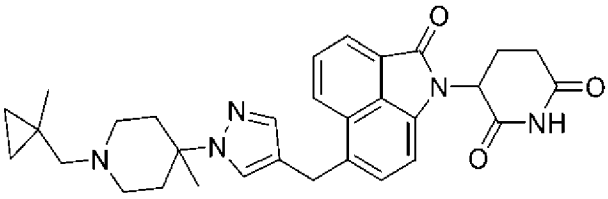
(化合物**5**)



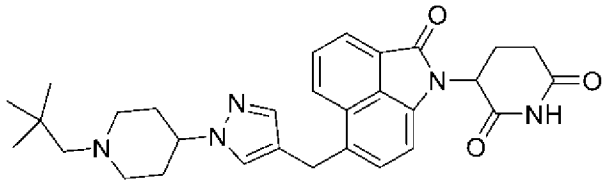
(化合物**6**)



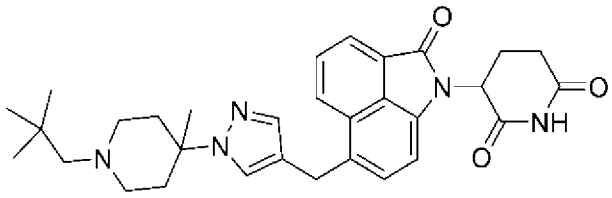
(化合物**7**)



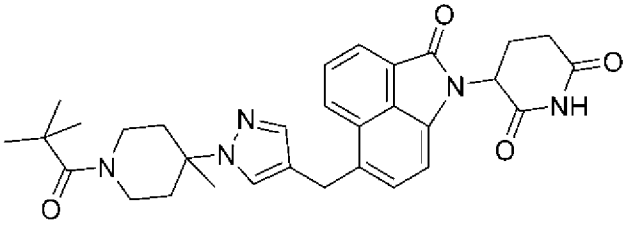
(化合物**8**)



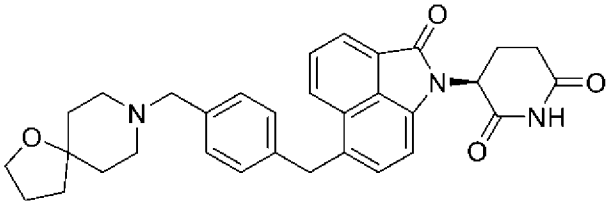
(化合物**9**)



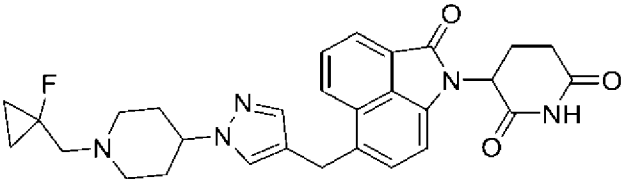
(化合物**10**)



(化合物**11**)



(化合物**12**)



(化合物**13**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0025】本文所描述之化合物調節免疫系統活性，例如活化IFN-α、IFN-β或IFN-γ。藉由活化免疫系統，化合物可更有效地治療癌症。此免疫調節活性增加本文所描述之化合物與諸如達雷木單抗之另一抗癌劑的療

效。

【0026】在某些實施例中，IKZF1及IKZF3自惡性B或T細胞之降解引起腫瘤細胞死亡，且其自腫瘤微環境之耗盡引起T細胞活化。

【0027】化合物可例如經提供用於經口、非經腸或局部遞送。在某些實施例中，化合物以用於經口遞送之固體、凝膠或液體劑型提供，或可經靜脈內提供。在一些實施例中，所選化合物以用於經口投與之軟殼膠囊或固體劑型錠劑形式提供。在某些實施例中，醫藥組合物的劑量強度約為1 μg、5 μg、10 μg、15 μg、20 μg、25 μg、50 μg、75 μg、100 μg、125 μg、150 μg、175 μg、200 μg、225 μg、250 μg、275 μg、300 μg、325 μg、350 μg、375 μg、400 μg、425 μg、450 μg、475 μg、500 μg、525 μg、550 μg、575 μg、600 μg、625 μg、650 μg、675 μg、700 μg、725 μg、750 μg、775 μg或800 μg，其在一個非限制性態樣中，可以在28天治療週期之第1-21天每日一次(QD)或一日兩次(BID)提供。

【0028】在主要態樣中，用於本文所描述之治療中之化合物為化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽。

【0029】在某些實施例中，本文所描述之化合物中之任一者具有至少一種原子的所需同位素取代，其量為約同位素之天然豐度，亦即增濃。在某些實施例中，化合物包括氘或多個氘原子。

【0030】本發明之其他特徵及優勢將自以下實施方式及申請專利範圍而顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0031】

圖1A為描述如實例9中所描述之化合物**1**與泊馬度胺相比對H929細胞

生存率之影響的劑量-反應曲線。x軸為以nM為單位之化合物**1**或泊馬度胺之濃度，且y軸為96小時後之H929細胞生存率%。

圖1B為描述如實例9中所描述之化合物**1**與泊馬度胺相比對IKZF1降解之影響的劑量-反應曲線。x軸為以nM為單位之化合物**1**或泊馬度胺之濃度，且y軸為1.5小時後之剩餘IKZF1%。

圖2A為在用化合物**1**治療小鼠4小時後藉由多重定量蛋白質體學分析的腫瘤裂解物中之資料的散佈圖。藉由多重定量蛋白質體學分析腫瘤裂解物且在散佈圖中描繪用化合物**1**治療與用DMSO對照治療相比之相對豐度的倍數變化。Log2倍數變化顯示於x軸中，且負Log10調節之P值顯示於y軸上。水平虛線標記統計顯著性(經調節之P≤0.01)且垂直線標記倍數變化≥2。IKZF1及IKZF3分別為具有5.5及4.1之倍數變化之唯一顯著下調之蛋白質。所示資料為在單次10-plex TMT實驗中量測之生物複本，其中總共為7,903個蛋白質經定量。P值源自緩和t-統計值且使用Benjamini-Hochberg方法針對多個假設檢定進行校正。實驗程序提供於實例10中。

圖2B為在用化合物**1**治療小鼠24小時後藉由多重定量蛋白質體學分析的腫瘤裂解物中之資料的散佈圖。藉由多重定量蛋白質體學分析腫瘤裂解物且在散佈圖中描繪用化合物**1**治療與用DMSO對照治療相比之相對豐度的倍數變化。Log2倍數變化顯示於x軸中，且負Log10調節之P值顯示於y軸上。水平虛線標記統計顯著性(經調節之P≤0.01)且垂直線標記倍數變化≥2。實驗程序提供於實例10中。

圖3為描述含及不含硼替佐米(蛋白酶體抑制劑)或MLN-4924 (擬素化(neddylation)抑制劑)之化合物**1**對伊卡洛斯降解之影響的劑量-反應曲線。如實例11中所描述，使Ki-JK細胞暴露於含及不含硼替佐米或MLN-

4924之化合物**1**且藉由流式細胞量測術在1.5、3及6小時時測定針對化合物**1**的IKZF1濃度及在6小時時測定針對化合物**1**及硼替佐米或MLN-4924之組合的IKZF1濃度。x軸為化合物**1**單獨或與硼替佐米或MLN-4924組合之濃度。y軸為相對於DMSO以百分比量測之IKZF1-488的剩餘濃度。

圖4為如實例13中所描述之化合物**1**對攜帶多發性骨髓瘤NCI-H929細胞之小鼠之影響的圖示。每天(QD)經口(PO)投與四種不同濃度(3 μg/kg、10 μg/kg、30 μg/kg及100 μg/kg)之化合物**1**，且與泊馬度胺相比。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之NCI-H929腫瘤體積。

圖5為如實例13中所描述之化合物**1**對攜帶多發性骨髓瘤RPMI-8226細胞之小鼠之影響的圖示。每天(QD)經口(PO)投與四種不同濃度(3 μg/kg、10 μg/kg、30 μg/kg及100 μg/kg)之化合物**1**，且與泊馬度胺相比。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之RPMI-8226腫瘤體積。

圖6為比較投與化合物**1**及媒劑之小鼠的影像。如實例14中所描述使用IVIS Lumina II對小鼠進行成像。

圖7為每日(QD)經口(PO)投與化合物**1**或媒劑之小鼠的生物發光信號的圖示，且如實例14中所描述使用IVIS Lumina II進行成像。x軸為以天為單位量測之時間，且y軸為以光子/10^6為單位量測之MM1S-Luc全身性BLI (總生物發光信號)。

圖8為如實例15所描述，注射有NCI-H929泊馬度胺抗性細胞且每天(QD)經口(PO)投與化合物**1** (100 μg/kg)或泊馬度胺(3000 μg/kg)之小鼠的腫瘤體積的圖示。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量

測之腫瘤體積。

圖9為注射有難治性多發性骨髓瘤細胞株RPMI-8226之小鼠的腫瘤體積的圖示。如實例15中所描述，向小鼠中注射RPMI-8226腫瘤且使腫瘤生長至109-158 mm^3之體積(植入後28天)。經媒劑治療之動物繼續治療直至腫瘤達到2211 mm^3之MTV (平均腫瘤體積)。在第17天將經泊馬度胺治療之動物與化合物**1** (100 μg/kg/天)互換持續21天。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之腫瘤體積。

圖10為如實例16所描述，注射有淋巴瘤REC1套細胞且投與化合物**1**或泊馬度胺之小鼠的腫瘤體積的圖示。化合物**1**以四種不同濃度(3 μg/kg、10 μg/kg、30 μg/kg及100 μg/kg)投與，且泊馬度胺以3000 μg/kg之劑量進行投與。每天(QD)經口(PO)投與兩種藥劑。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之腫瘤體積。

圖11為如實例16所描述，注射有淋巴瘤TMD8 DLBCL且每天(QD)經口(PO)投與化合物**1** (100 μg/kg)或泊馬度胺(3000 μg/kg)之小鼠的腫瘤體積的圖示。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之腫瘤體積。

圖12為如實例17所描述，注射有KI-JK ALCL腫瘤且每天經口(QD PO)投與化合物**1** (30 μg/kg或100 μg/kg)或泊馬度胺(3000 μg/kg)或CC-92480 (1000 μg/kg，QD PO)之小鼠腫瘤體積的圖示。小鼠給藥21天。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之腫瘤體積。

圖13A為如實例17所描述，注射有KI-JK ALCL腫瘤且投與化合物**1**或泊馬度胺之小鼠的IKZF1蛋白質表現的條形圖。在單次給藥後6小時及24小時處死小鼠且收集腫瘤。x軸標記為在給藥後處死動物之時間且y軸

為IKZF1蛋白與媒劑對照相比標準化為GAPDH之百分比。

圖13B為如實例17所描述，注射有KI-JK ALCL腫瘤且投與化合物**1**或泊馬度胺之小鼠的IRF4蛋白質表現的條形圖。在單次給藥後6小時及24小時處死小鼠且收集腫瘤。x軸標記為在給藥後處死動物之時間且y軸為IRF4蛋白與媒劑對照相比標準化為GAPDH之百分比。

圖14為如實例18所描述，注射有DL-40 ALCL腫瘤且投與化合物**1**、泊馬度胺或CC-92480之小鼠的腫瘤體積的圖示。每天(QD)經口(PO)以三種不同濃度(10 μg/kg、30 μg/kg或100 μg/kg)投與化合物**1**。每天經口以3000 μg/kg之劑量投與泊馬度胺。每天經口以300 μg/kg之劑量投與CC-92480。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之腫瘤體積。

圖15A為如實例18所描述，注射有DL-40 ALCL腫瘤且投與化合物**1**或泊馬度胺之小鼠的IKZF1蛋白質表現的圖示。在單次給藥後1、4及24小時處死小鼠且收集腫瘤。x軸標記為在給藥後處死動物之時間且y軸為IKZF1蛋白與媒劑對照相比標準化為GAPDH之百分比。

圖15B為如實例18所描述，量測注射有DL-40 ALCL腫瘤且投與化合物**1**或泊馬度胺之小鼠的IKZF1及IKZF3的濃度的西方墨點法。在單次給藥後1、4及24小時處死小鼠且測定濃度。DL-40 ALCL腫瘤。

圖16為如實例19所描述，注射有DL-40 ALCL腫瘤且投與化合物**1**或泊馬度胺之小鼠的腫瘤體積的圖示。每天(QD)經口(PO)以五種不同濃度(3 μg/kg、10 μg/kg、30 μg/kg、100 μg/kg或300 μg/kg)投與化合物**1**。每天經口以3000 μg/kg之劑量投與泊馬度胺。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之腫瘤體積。

圖17為如實例19所描述，注射有DL-40 ALCL腫瘤且投與化合物**1**之小鼠的腫瘤體積的圖示。每天(QD)經口(PO)以三種不同濃度(30 μg/kg、100 μg/kg或300 μg/kg)投與化合物**1**。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以百分比為單位量測之體重變化。

圖18為如實例20所描述，注射有KI-JK ALCL腫瘤且投與化合物**1** (每日(QD)經口(PO) 100 μg/kg)之小鼠的腫瘤體積的圖示。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之腫瘤體積。

圖19為如實例20所描述，注射有KI-JK ALCL腫瘤且投與化合物**1**之小鼠的IKZF1、IKZF3、IRF-4、凋亡蛋白酶3及IRF-1蛋白質表現的圖示。x軸標記為在給藥後處死動物之時間且y軸為蛋白質與媒劑對照相比標準化為GAPDH之百分比。

圖20為如實例13所描述比較化合物**1**、依魯替尼及化合物**1**與依魯替尼之組合對小鼠中之TMD8腫瘤體積的影響的圖示。以50 μg/kg之劑量每天經口投與化合物**1**且以12.5 mg/kg之劑量每天經口投與依魯替尼。組合以每種藥劑之各別劑量給藥。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之腫瘤體積。

圖21為如實例21所描述投與化合物**1**、依魯替尼及化合物**1**與依魯替尼之組合的攜帶TMD8 DLBCL之小鼠的存活百分比的圖示。以50 μg/kg之劑量每天經口投與化合物**1**且以12.5 mg/kg之劑量每天經口投與依魯替尼。組合以每種藥劑之各別劑量給藥。x軸為給藥後天數且y軸為存活百分比。

圖22為如實例22所描述比較化合物**1**、地塞米松及化合物**1**與地塞米松之組合對小鼠中之RPMI-8226多發性骨髓瘤腫瘤體積的影響的圖示。以

5 mg/kg之劑量每週(QW)經靜脈內(IV)投與地塞米松且以10 μg/kg之劑量每天經口投與化合物**1**。在每種藥劑之各別劑量水準及時程下，將化合物**1**與地塞米松組合給藥。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之腫瘤體積。

圖23為如實例22所描述投與化合物**1**、地塞米松及化合物**1**與地塞米松之組合的攜帶RPMI-8226多發性骨髓瘤腫瘤之小鼠的存活百分比的圖示。以5 mg/kg之劑量每週(QW)經靜脈內(IV)投與地塞米松且以10 μg/kg之劑量每天經口投與化合物**1**。在每種藥劑之各別劑量水準及時程下，將化合物**1**與地塞米松組合給藥。x軸為給藥後天數且y軸為存活百分比。

圖24為量測投與化合物**1**之猴中之IKZF1及IKZF3的濃度的圖示。如實例23中所描述，向一隻猴投與化合物**1**且在給藥後0、4及24小時收集血液以測定IKZF1及IKZF3之濃度。x軸為以小時為單位量測之給藥後時間且y軸為IKZF1及IKZF3之平均螢光強度。

圖25A為如實例24中所描述，量測在向猴PO投與化合物**1** (60 μg/kg或100 μg/kg)之後的化合物**1**或化合物**14**之血漿濃度的圖示。x軸為以小時為單位量測之時間且y軸為以ng/mL為單位量測之血漿濃度。

圖25B為如實例24中所描述，量測在向大鼠PO投與化合物**1** (30 mg/kg)之後的化合物**1**或化合物**14**之血漿濃度的圖示。x軸為以小時為單位量測之時間且y軸為以ng/mL為單位量測之血漿濃度。

圖26A為如實例25所描述，量測化合物**1** (100 μg/kg，QD PO)與媒劑相比對注射有H929腫瘤之小鼠的腫瘤體積的影響的圖示。x軸為以天數為單位量測之治療時長且y軸為以mm^3為單位量測之H929腫瘤體積。

圖26B為如實例25所描述，量測化合物**2** (100 μg/kg，QD PO)與媒劑

相比對注射有H929腫瘤之小鼠的腫瘤體積的影響的圖示。x軸為以天數為單位量測之治療時長且y軸為以mm^3為單位量測之H929腫瘤體積。

圖26C為如實例25所描述，量測化合物**3** (100 μg/kg，QD PO)與媒劑相比對注射有H929腫瘤之小鼠的腫瘤體積的影響的圖示。x軸為以天數為單位量測之治療時長且y軸為以mm^3為單位量測之H929腫瘤體積。

圖26D為如實例25所描述，量測化合物**4** (100 μg/kg，QD PO)與媒劑相比對注射有H929腫瘤之小鼠的腫瘤體積的影響的圖示。x軸為以天數為單位量測之治療時長且y軸為以mm^3為單位量測之H929腫瘤體積。

圖26E為如實例25所描述，量測化合物**5** (100 μg/kg，QD PO)與媒劑相比對注射有H929腫瘤之小鼠的腫瘤體積的影響的圖示。x軸為以天數為單位量測之治療時長且y軸為以mm^3為單位量測之H929腫瘤體積。

圖26F為如實例25所描述，量測化合物**6** (100 μg/kg，QD PO)與媒劑相比對注射有H929腫瘤之小鼠的腫瘤體積的影響的圖示。x軸為以天數為單位量測之治療時長且y軸為以mm^3為單位量測之H929腫瘤體積。

圖26G為如實例25所描述，量測化合物**7** (100 μg/kg，QD PO)與媒劑相比對注射有H929腫瘤之小鼠的腫瘤體積的影響的圖示。x軸為以天數為單位量測之治療時長且y軸為以mm^3為單位量測之H929腫瘤體積。

圖26H為如實例25所描述，量測化合物**8** (100 μg/kg，QD PO)與媒劑相比對注射有H929腫瘤之小鼠的腫瘤體積的影響的圖示。x軸為以天數為單位量測之治療時長且y軸為以mm^3為單位量測之H929腫瘤體積。

圖26I為如實例25所描述，量測化合物**9** (100 μg/kg，QD PO)與媒劑相比對注射有H929腫瘤之小鼠的腫瘤體積的影響的圖示。x軸為以天數為單位量測之治療時長且y軸為以mm^3為單位量測之H929腫瘤體積。

圖26J為如實例25所描述，量測化合物**10** (100 μg/kg，QD PO)與媒劑相比對注射有H929腫瘤之小鼠的腫瘤體積的影響的圖示。x軸為以天數為單位量測之治療時長且y軸為以mm^3為單位量測之H929腫瘤體積。

圖26K為如實例25所描述，量測化合物**11** (100 μg/kg，QD PO)與媒劑相比對注射有H929腫瘤之小鼠的腫瘤體積的影響的圖示。x軸為以天數為單位量測之治療時長且y軸為以mm^3為單位量測之H929腫瘤體積。

圖26L為如實例25所描述，量測化合物**12** (100 μg/kg，QD PO)與媒劑相比對注射有DL-40 ALCL腫瘤之小鼠的腫瘤體積的影響的圖示。x軸為以天數為單位量測之治療時長且y軸為以mm^3為單位量測之H929腫瘤體積。

圖26M為如實例25所描述，量測化合物**13** (100 μg/kg，QD PO)與媒劑相比對注射有H929腫瘤之小鼠的腫瘤體積的影響圖示。x軸為以天數為單位量測之治療時長且y軸為以mm^3為單位量測之H929腫瘤體積。

圖27為展示經由螢光偏振實驗量測化合物**1**與純化之塞勒布隆-DDB1的活體外結合的圖示。化合物**1**(圓形)或參考化合物(泊馬度胺)與基於Alexa-647之螢光探針競爭以結合至塞勒布隆-DDB1。探針移位導致用於使用來自陽性及陰性對照之信號計算經結合探針之分率的螢光偏振之水準降低。誤差條表示標準差(SD)。所量測之Kd值如下：化合物**1**: K_d=0.9±0.5 nM；泊馬度胺K_d=712±140 nM。在實例26中描述螢光偏振實驗。

圖28為如實例27中所描述，描述化合物**1**或泊馬度胺在表現塞勒布隆-NanoLuc融合之293T細胞中對塞勒布隆結合示蹤劑分子之移位的劑量-反應曲線。x軸為以nM為單位之化合物**1**或泊馬度胺之濃度，且y軸為相對於

用僅結合示蹤劑(100%)或不含示蹤劑(0%)之塞勒布隆治療之細胞的NanoBRET信號%。50%示蹤劑經化合物**1**置換，其中IC_{50}=0.4 nM；且經泊馬度胺置換，其中IC_{50}=644 nM。

圖29為描述如實例9中所描述之化合物**1**與泊馬度胺相比對IKZF1降解之影響的劑量-反應曲線。x軸為以nM為單位之化合物**1**或泊馬度胺之濃度，且y軸為用化合物**1**或泊馬度胺治療1或2小時後之剩餘IKZF1%。

圖30為顯示在劑量反應中用化合物**1**或泊馬度胺治療4小時後H929細胞中剩餘之愛露斯及伊卡洛斯水準的西方墨點法。此實驗方法描述於實例28中。

圖31為如實例29中所描述，描述在72小時治療後化合物**1**與泊馬度胺相比對NCIH929多發性骨髓瘤細胞株中之凋亡蛋白酶3/7活性之影響的劑量-反應曲線。x軸為以nM為單位之化合物**1**或泊馬度胺之濃度，且y軸為遵循凋亡蛋白酶3/7底物試劑之添加量測之發光信號(RLU)。此實驗方法描述於實例29中。

圖32為顯示如實例30中所描述之化合物**1**與泊馬度胺相比對八個多發性骨髓瘤細胞株之生長的影響的圖。x軸為以nM為單位之化合物**1**或泊馬度胺在96小時抑制細胞生長50% (IC_{50})的濃度，且y軸為所測試細胞株。

圖33為顯示化合物**1**及泊馬度胺在治療攜帶NCI-H929多發性骨髓瘤異種移植腫瘤之雌性NOD SCID小鼠的活體內功效的圖示。吾等用媒劑對照、劑量反應(3、10、30及100 μg/kg/天)之化合物**1**或3000 μg/kg/天之泊馬度胺治療小鼠持續21天。所有化合物每天(QD)經口(PO)投與。給藥21天後，監測腫瘤之再生。箭頭指示第40天開始，30 μg/kg/天之化合物**1**具有再攻擊性。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之

NCI-H929腫瘤體積。此分析描述於實例31中。

圖34為每日(QD)經口(PO)投與化合物**1**或媒劑之小鼠的生物發光信號的圖示，且如實例14中所描述使用IVIS Lumina II進行成像。x軸為以天為單位量測之時間，且y軸為以光子/10^6為單位量測之MM1S-Luc全身性BLI (總生物發光信號)。

圖35為化合物**1**及泊馬度胺在治療攜帶RPM-8226多發性骨髓瘤異種移植腫瘤之雌性CB17 SCID小鼠的活體內功效。小鼠用媒劑對照、劑量(3、10、30及100 μg/kg/天)之化合物**1**或3000 μg/kg/天之泊馬度胺治療持續21天。所有化合物每天(QD)經口(PO)投與。腫瘤個別地用圖表示且表示為其原始體積之百分比，如y軸上所示。

圖36為如實例32所描述，注射有RPMI-8226腫瘤且投與劑量反應之化合物**1**之小鼠的IKZF3蛋白質表現的圖示。x軸標記為在給藥後處死動物之時間且y軸為蛋白質與媒劑對照相比標準化為GAPDH之百分比。

圖37為如實例32所描述，注射有RPMI-8226 MM腫瘤且投與化合物**1**之小鼠的IKZF1、IKZF3、IRF-4、腫瘤蛋白質表現的圖示。x軸標記為在給藥後處死動物之時間且y軸為蛋白質與媒劑對照相比標準化為GAPDH之百分比。

圖38為評估未經治療(親本)，經DMSO (LTC；長期培養)、來那度胺或泊馬度胺治療四個月之H929細胞中之塞勒布隆、IKZF1及IKZF3水準的西方墨點法。使用黏著斑蛋白作為內參考物。使用實例33中所描述之方法進行西方墨點法。

圖39為描述如實例34中所描述之化合物**1**與泊馬度胺相比對IMiD抗性NCIH929多發性骨髓瘤細胞之生長的影響的圖。x軸為以nM為單位之化

合物**1**或泊馬度胺之濃度，且y軸為相對於未經治療之細胞，IMiD抗性NCIH929細胞在96小時後之生存率%。

圖40為注射有難治性多發性骨髓瘤細胞株RPMI-8226之小鼠的腫瘤體積的圖示。除泊馬度胺組外，小鼠每天經口給藥媒劑對照、泊馬度胺(3000 μg/kg/天)或化合物**1** (100 μg/kg/天)持續35天。對於此組，在第17天停止給藥泊馬度胺且在剩餘的研究中替換為給藥化合物**1** (100 μg/kg/天)。此實驗更詳細地描述於實例15中。

圖41為如實例22所描述比較化合物**1**、地塞米松及化合物**1**與地塞米松之組合對小鼠中之RPMI-8226多發性骨髓瘤腫瘤體積的影響的圖示。以5 mg/kg之劑量每週(QW)經靜脈內(IV)投與地塞米松且以10 μg/kg或100 μg/kg之劑量每天經口投與化合物**1**。在每種藥劑之各別劑量水準及時程下，將10 μg/kg之化合物**1**與地塞米松組合給藥。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之腫瘤體積。

圖42為如實例22所描述比較化合物**1**、地塞米松及化合物**1**與地塞米松之組合對小鼠中之RPMI-8226多發性骨髓瘤腫瘤體積的影響的圖示。以5 mg/kg之劑量每週(QW)經靜脈內(IV)投與地塞米松且以10 μg/kg之劑量每天經口投與化合物**1**。在每種藥劑之各別劑量水準及時程下，將化合物**1**與地塞米松組合給藥。一旦腫瘤體積達到1000 mm^3，則自研究移除動物且記錄為死亡。y軸為動物在特定治療下之存活機率，且x軸為動物存活之天數。

圖43為如實例35所描述，注射有REC1 MCL腫瘤且投與化合物**1**之小鼠的IKZF1、IKZF3、IRF-4、腫瘤蛋白質表現的圖示。x軸標記為在給藥後處死動物之時間，且y軸為蛋白質與媒劑對照相比標準化為GAPDH之百

分比。

圖44為如實例35所描述，注射有REC1 MCL腫瘤且投與化合物**1**之小鼠的E2F1及週期蛋白D1蛋白質表現的圖示。x軸標記為在給藥後處死動物之時間，且y軸為蛋白質與媒劑對照相比標準化為GAPDH之百分比。

圖45A、圖45B及圖45C為描述如實例37中所描述之化合物**1**與泊馬度胺相比對NHL細胞株之生長的影響的點條圖。x軸為以nM為單位之化合物**1**或泊馬度胺在96小時抑制細胞生長50% (IC_{50})的濃度，且y軸為所測試之細胞株。空心符號指示，在最高測試濃度(對於化合物**1**，100 nM或10 μM，對於泊馬度胺，10 μM，且對於CC-92480，10 μM)下，生長未受超過50%之抑制，且因此IC_{50}未測定。

圖46為取自已形成KI-JK異種移植物之小鼠的西方墨點法，該小鼠以單次劑量之化合物**1** (100 μg/kg)或每天共投與5天。在單次給藥後4及24小時且每日給藥5次後24小時收集腫瘤。針對IKZF1及IRF-4水準藉由西方墨點法分析腫瘤。實驗程序描述於實例38中。

圖47為顯示攜帶Mino異種移植腫瘤之小鼠中腫瘤體積之變化的線圖，該小鼠一天一次用化合物**1** (100 μg/kg)經口治療，用利妥昔單抗(10 mg/kg)一週一次IV治療，或用兩者以其各別劑量之組合治療。資料表示為平均腫瘤體積±SEM值。實驗程序描述於實例39中。

圖48為顯示用單次劑量之化合物**1** (100 μg/kg)或CC-92480 (1000 μg/kg)治療攜帶已形成NCI-H929異種移植腫瘤的小鼠後濃度隨時間推移之變化的線圖。在單次給藥後1、4、24及48小時收集血漿及腫瘤樣品且藉由LCMS/MS分析。資料表示為總化合物濃度±SEM值。實驗程序提供於實例40中。

圖49為顯示用單次劑量之化合物**1** (100 μg/kg)、CC-92480 (1000 μg/kg)或泊馬度胺(3000 μg/kg)治療攜帶已形成NCI-H929異種移植腫瘤的小鼠後濃度隨時間推移之變化的線圖。在單次給藥後1、4、24及48小時收集腫瘤樣品且藉由西方墨點法分析IKZF3水準。資料表示為與媒劑對照相比剩餘IKZF3之百分比且標準化為GAPDH±SEM值。實驗程序提供於實例40中。

圖50為顯示用化合物**1** (100 μg/kg)、CC-92480 (1000 μg/kg)或泊馬度胺(3000 μg/kg)每日經口治療18天攜帶已形成NCI-H929異種移植腫瘤的小鼠後腫瘤體積隨時間推移之變化的線圖。一週兩次量測腫瘤體積及體重。資料表示為平均腫瘤體積±SEM值。實驗程序提供於實例40中。

圖51為如實例41中所描述，描述在48小時治療後化合物**1**與泊馬度胺相比對TMD8細胞株中之凋亡蛋白酶3/7活性之影響的劑量-反應曲線。x軸為以nM為單位之化合物**1**或泊馬度胺之濃度，且y軸為相對於經DMSO治療之對照，遵循凋亡蛋白酶3/7底物試劑之添加量測之發光信號(RLU)。

圖52為如實例42中所描述，描述在96小時治療後化合物**1**與泊馬度胺相比對TMD8細胞生存率之影響的劑量-反應曲線。x軸為以nM為單位之化合物**1**或泊馬度胺之濃度，且y軸為相對於經DMSO治療之對照，遵循CellTiter Glo試劑之添加量測之細胞生存率%。

圖53為顯示化合物**1**、依魯替尼及化合物**1**與依魯替尼之組合對Mino套細胞淋巴瘤異種移植腫瘤之影響的圖式。以30 μg/kg/天劑量之化合物**1**、25 mg/kg劑量之依魯替尼、以其各別劑量水準之依魯替尼與化合物**1**之組合或媒劑對照每天經口向小鼠投與35天。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之腫瘤體積。使用GraphPad Prism軟體中之

配對t檢定進行統計。實驗程序提供於實例44中。

圖54為展示化合物**1**、CC-92480、泊馬度胺或媒劑對照對RPMI-8226多發性骨髓瘤異種移植腫瘤之影響的圖式。以100 μg/kg/天劑量之化合物**1**、1000或100 μg/kg/天劑量之CC-92480或3000或100 μg/kg/天劑量之泊馬度胺每天經口向小鼠投與19天。x軸為以天數為單位量測之時間且y軸為以mm^3為單位量測之腫瘤體積。使用GraphPad Prism軟體中之配對t檢定進行統計。實驗程序提供於實例45中。

圖55為含有化合物**1**、CC-92480、泊馬度胺或媒劑對照對RPMI-8226多發性骨髓瘤異種移植腫瘤之IKZF3水準的影響的圖式。以100 μg/kg/天劑量之化合物**1**、1000或100 μg/kg/天劑量之CC-92480或3000或100 μg/kg/天劑量之泊馬度胺每天經口向小鼠投與7天。在單次給藥後4及24小時，及每日給藥3、5及7次後24小時對腫瘤進行取樣。資料表示為媒劑對照中存在之目標百分比且針對總蛋白質進行標準化。誤差條表示±SEM值。實驗程序提供於實例45中。

圖56為展示化合物**1**、硼替佐米及化合物**1**與硼替佐米之組合對NCI-H929異種移植物之影響的線圖。向攜帶已形成NCI-H929異種移植物之小鼠投與一定劑量之化合物**1** (10 μg/kg)、硼替佐米(0.5 mg/kg)、化合物**1**與硼替佐米之組合或媒劑對照14天。每日經口投與化合物**1**，同時在每隔一週時程經靜脈內投與硼替佐米。在第14天進行統計分析，最後一天對所有動物均進行研究，使用GraphPad Prism軟體進行雙向方差分析。資料表示為平均腫瘤體積±SEM。

圖57為展示化合物**1**、硼替佐米及化合物**1**與硼替佐米之組合對NCI-H929異種移植物之影響的線圖。向攜帶已形成NCI-H929異種移植物之小

鼠投與一定劑量之化合物**1** (10 μg/kg)、硼替佐米(0.25 mg/kg)、化合物**1**與硼替佐米之組合或媒劑對照14天。每日經口投與化合物**1**，同時一週兩次經靜脈內投與硼替佐米。在第14天進行統計分析，最後一天對所有動物均進行研究，使用GraphPad Prism軟體進行雙向方差分析。資料表示為平均腫瘤體積±SEM。

圖58為含有化合物**1**、化合物**2**、化合物**15**、CC-92480或泊馬度胺對在六日培育之後自抗CD3刺激之T細胞分泌的IL2之濃度之影響的圖示。x軸為以nM為單位之化合物濃度，且y軸為相對於經DMSO治療之對照孔的倍數變化。實驗程序提供於實例46中。

圖59為含有化合物**1**、化合物**2**、化合物**15**、CC-92480或泊馬度胺對在六日培育之後自抗CD3刺激之T細胞分泌的IFNg之濃度之影響的圖示。x軸為以nM為單位之化合物濃度，且y軸為相對於經DMSO治療之對照孔的倍數變化。實驗程序提供於實例46中。

圖60為含有化合物**1**、化合物**2**、化合物**15**、CC-92480或泊馬度胺對在六日培育之後自抗CD3刺激之T細胞分泌的IL21之濃度之影響的圖示。x軸為以nM為單位之化合物濃度，且y軸為相對於經DMSO治療之對照孔的倍數變化。實驗程序提供於實例46中。

圖61為含有化合物**1**、化合物**2**、化合物**15**、CC-92480或泊馬度胺對在六日培育之後自抗CD3刺激之T細胞分泌的IL9之濃度之影響的圖示。x軸為以nM為單位之化合物濃度，且y軸為相對於經DMSO治療之對照孔的倍數變化。實驗程序提供於實例46中。

圖62為含有化合物**1**、化合物**2**、化合物**15**、CC-92480或泊馬度胺對在六日培育之後自抗CD3刺激之T細胞分泌的IL4之濃度之影響的圖示。x

軸為以nM為單位之化合物濃度，且y軸為相對於經DMSO治療之對照孔的倍數變化。實驗程序提供於實例46中。

圖63為含有化合物**1**、化合物**2**、化合物**15**、CC-92480或泊馬度胺對在六日培育之後自抗CD3刺激之T細胞分泌的TNF-α之濃度之影響的圖示。x軸為以nM為單位之化合物濃度，且y軸為相對於經DMSO治療之對照孔的倍數變化。實驗程序提供於實例46中。

圖64為含有化合物**1**、化合物**2**、化合物**15**、CC-92480或泊馬度胺對在六日培育之後自抗CD3刺激之T細胞分泌的IL17A之濃度之影響的圖示。x軸為以nM為單位之化合物濃度，且y軸為相對於經DMSO治療之對照孔的倍數變化。實驗程序提供於實例46中。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0032】本申請案主張2020年8月7日申請之美國臨時申請案第63/063,011號；2021年4月9日申請之美國臨時申請案第63/173,160號；及2021年6月18日申請之美國臨時申請案第63/212,463號的權益。此等申請案之全部內容出於所有目的特此以引用之方式併入本文中。

【0033】本文所描述之新治療(例如低劑量方案)係基於所描述之化合物為異常高活性伊卡洛斯及愛露斯降解劑之發現。據認為，化合物**1**為迄今為止公開揭示之最有效的IKZF1/3降解劑。本文所描述且以其他方式獲得之資料建立化合物**1**與地塞米松之組合的顯著改良抗腫瘤作用。本文所描述之化合物且尤其化合物**1**在活體外及活體內比NHL模型(包括PTCL及MCL)中之泊馬度胺顯著更有效。因此，與沙利度胺、來那度胺及泊馬度胺相比，此等化合物可較佳用於在NHL亞型，其中典型IMiD已展現臨

床活性，但尚未廣泛地用作標準護理(MCL、DLBCL、PTCL等)。

【0034】現已發現，可以高度有效治療模式，一天一次或兩次，視情況具有藥物假期，以低劑量方案投與本文中所描述之化合物以治療伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症。例如，已發現治療可使用本文所描述之化合物中之一者對患者有效，其中劑量不超過一天一次(QD)或一天兩次(BID)約500、450、400、350、325、300、275、250、225、200、175、150、125或甚至100、75、50或25微克(μg)。在某些實施例中，患者為成年人(通常至少為100磅或以上且有時甚至為125或150磅(例如70 kg或以上且通常至少為18歲或以上)。在一替代實施例中，患者為兒童(且可小於100、125或150磅，且通常小於18歲)。

【0035】在某些實施例中，劑量包括藥物假期。藥物假期為在此期間不向患者投與活性化合物之時間段。出於本發明之目的，治療週期通常係基於28天週期。例如，可在28天週期期間內持續21天向患者投與活性化合物或其醫藥學上可接受之鹽且持續7天不投與化學治療劑，且接著視情況此方案重複一次或若干次或更多次。在某些實例中，本文所描述之化合物中之一者可一天一次或兩次投與，持續至少13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26或27個連續日，且接著採取假期直至下一個28天週期。在一些實施例中，化合物一天一次或兩次投與至少20、21、22、23或24個連續日，隨後為藥物假期直至28天週期結束。在又一實施例中，在給藥方案期間每日投與藥物(無假期)以達成連續給藥，該時間段可為1、2、3或4週，或甚至1、2、3、4、5或6或更多個連續或週期性月。在另一實施例中，使用本文所描述之化合物消除在治療期間對週期外、藥物假期或共投與之抗贅生性化合物濃度降低之需求。在又一實

施例中，週期超過28天，諸如超過30或35天，且由患者之保健專家確定適當的週期內及週期外方案。

【0036】在某些實施例中，伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)降解劑與一或多種額外治療劑組合投與。可與本文所描述之降解劑組合使用之治療劑的非限制性實例包括：

1. BTK抑制劑，其選自阿卡替尼、司培替尼、澤布替尼、LOXO-305、伊沃替尼、TG-1701、托魯替尼、BIIB091、DZD-9008、HZ-A-018、奧布替尼、AC0058TA、SN1011、瑞雜替尼、ARQ 531、DTRMWXHS-12、JNJ-64264681、巴魯替尼、依魯替尼及非尼布替尼。

2. CD38抗體，其選自菲澤妥單抗、達雷木單抗、GBR 1342、TAK-573、CID-103、OKT10、STI-6129、SGX301、TAK-079及邁澤妥單抗。

3. 蛋白酶體抑制劑，其選自檸檬酸依薩佐米、奧潑佐米、迪蘭佐米、乳胞素、硼替佐米、卡非佐米、VLX1570、環氧酶素、MG132、MG-262、CEP-18770、NEOSH101、TQB3602及KZR-616。

4. IMiD，其選自泊馬度胺、來那度胺、沙利度胺、伊貝多胺CC-92480、CC-90009及CC-99282。

5. HDAC抑制劑，其選自特拉卜辛B、苯丁酸鈉、泰克地那林、莫西司他、BRD73954、BG45、多米諾司他、cay10603、HPOB、TMP269、耐特拉司他A、聖克魯斯酸酯A、斯匹托米星、LMK-235、丁酸鈉、丁酸特戊醯氧基甲酯、吡咯沙敏、艾貝司他、瑞米司他、吉維司他、奎西諾司他、帕馬普林A、KD5170、1-丙胺酸克林黴素、低朴第辛及CUDC-101。

6. 化合物，其選自塞利尼索、利膽酚、貝蘭他單抗莫福汀、地諾單抗、唑來膦酸、普樂沙福、艾曲波帕、易普單抗、哌柏西利、瑞考司他、阿弗替布、地那西利、非那西布、雷英妥昔單抗、馬賽替尼、索尼得吉、索他賽普、烏洛魯單抗及烏瑞魯單抗。

【0037】

I. 定義

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本申請所屬領域者通常所理解相同的含義。在本說明書中，除非上下文另外清楚地指示，否則單數形式亦包括複數。儘管與本文中所描述之方法及材料類似或等效的方法及材料可用於實踐及測試本申請案，但在下文描述適合的方法及材料。所有公開案、專利申請案、專利及本文所提及之其他參考文獻均以引用之方式併入。不承認本文中所引用之參考文獻為所主張之本申請案的先前技術。倘若有衝突，本說明書(包括定義)將為主。另外，材料、方法及實例僅為說明性的且並不意欲為限制性的。

【0038】使用標準命名法描述化合物。除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有與熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。

【0039】在本文所描述之各化合物之某些實施例中，除非上下文特別排除，否則本文所描述之任一式中之化合物可呈外消旋體、鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、非鏡像異構物、非鏡像異構物之混合物、互變異構體、N-氧化物或異構體形式，諸如旋轉異構體，如同各自經特定描述。

【0040】術語「一(a/an)」不表示數量之限制，而是表示存在所提項

中之至少一者。術語「或」意謂「及/或」。除非本文另外指示，否則值範圍之敍述僅意欲充當個別提及屬於該範圍內之各獨立值之速記方法，且各獨立值併入本說明書中，如同其在本文中個別敍述一般。所有範圍的端點均包括於該範圍內且可獨立地組合。除非本文另外指示或另外明顯與上下文相矛盾，否則本文所描述之所有方法及治療均可以任何適合次序進行。除非另外主張，否則實例或例示性語言(例如「諸如」)的使用僅旨在更好地說明本發明且對本發明之範疇不構成限制。

【0041】本發明包括本文所描述之化合物，其具有至少一種原子的所需同位素取代，其量高於同位素之天然豐度，亦即增濃。同位素為具有相同原子數、但具有不同質量數，亦即，質子數目相同，但中子數目不同的原子。若使用同位素取代，則常見置換為至少一個氘置換氫。

【0042】更一般而言，可併入至本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、氟及氯之同位素，分別諸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O及^{18}F。在一個非限制性實施例中，經同位素標記之化合物可用於代謝研究(使用例如^{14}C)；反應動力學研究(使用例如^{2}H或^{3}H)；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析；或適用於患者之放射性治療。另外，存在於本發明之化合物中之任何氫原子可經^{18}F原子取代，該取代可能對PET或SPECT研究尤其需要。本發明之經同位素標記之化合物及其前藥一般可藉由進行下文所描述的流程中或實例及製備中所揭示之程序藉由用易於得到的經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

【0043】藉助於一般實例且不受其限制，可在達成所要結果之所描

述結構中的任何位置使用氫同位素，例如氘(^{2}H)及氚(^{3}H)。可替代地或另外，可使用碳同位素，例如^{13}C及^{14}C。

【0044】同位素取代(例如氘取代)可為部分的或完全的。部分氘取代意謂至少一個氫經氘取代。在某些實施例中，在所關注之任何位置處的同位素中，該同位素增濃90%、95%或99%或更高。在一個非限制性實施例中，在所需位置處氘增濃90%、95%或99%。

【0045】在一個非限制性實施例中，氫原子對氘原子之取代可提供於本文所描述之任何化合物中。例如，當基團中之任一者為甲基或乙基時，烷基殘基可經氘化(在非限制性實施例中，CDH_2、CD_2H、CD_3、CH_2CD_3、CD_2CD_3、$CHDCH_2D$、CH_2CD_3、$CHDCHD_2$等)。

【0046】本發明化合物可與溶劑(包括水)一起形成溶劑合物。因此，在一個非限制性實施例中，本發明包括本文所描述之化合物之溶合形式。術語「溶劑合物」係指本發明之化合物(包括其鹽)與一或多個溶劑分子之分子錯合物。溶劑之非限制性實例為水、乙醇、異丙醇、二甲亞碸、丙酮及其他常見有機溶劑。術語「水合物」係指包含本發明化合物及水的分子錯合物。根據本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括其中溶劑可經同位素取代之彼等溶劑合物，例如D_2O、d_6-丙酮、d_6-DMSO。溶劑合物可呈液體或固體形式。

【0047】「劑型」意謂活性劑之投與單元。劑型之實例包括錠劑、膠囊、注射液、懸浮液、液體、乳液、植入物、粒子、球粒、乳膏、軟膏、栓劑、可吸入形式、經皮形式、經頰、舌下、局部、凝膠、黏膜及其類似形式。「劑型」亦可包括植入物，例如眼植入物。

【0048】如本文所用，「內源性」係指來自或在生物體、細胞、組織

或系統內部產生之任何物質。

【0049】如本文所用，術語「外源性」係指自生物體、細胞、組織或系統外部引入或產生之任何物質。

【0050】如本文所用，術語「調節」意謂與不存在治療或化合物之患者中之反應水準相比及/或與其他相同但未治療之患者中之反應水準相比，介導患者中之反應水準之可偵測增加或降低。該術語涵蓋擾動及/或影響天然信號或反應，由此介導患者、較佳人類中之有益治療反應。

【0051】「非經腸」投與化合物包括例如皮下(s.c.)、靜脈內(i.v.)、肌肉內(i.m.)或胸骨內注射、或輸注技術。

【0052】如本文所用，「醫藥組合物」為包含至少一種活性劑(諸如本文所描述之所選活性化合物)及至少一種其他物質(諸如載劑)之組合物。「醫藥組合」為至少兩種活性劑之組合，其可組合成單一劑型或以各別劑型與說明書(活性劑一起用於治療本文所描述之任何病症)一起提供。

【0053】如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」為所揭示化合物之衍生物，其中母化合物藉由使其無機及有機、酸或鹼加成鹽具有生物學上可接受之無毒性而修飾。本發明化合物之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母化合物合成。一般而言，該等鹽可藉由使此等化合物之游離酸形式與化學計算量之適當鹼(諸如Na、Ca、Mg或K之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或其類似物)反應，或藉由使此等化合物之游離鹼形式與化學計算量之適當酸反應來製備。該等反應通常在水中或有機溶劑中，或在兩者之混合物中進行。一般而言，在可行之情況下，非水性介質(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈)為典型的。本發明化合物之鹽進一步包括化合物及化合物鹽之溶劑合物。

【0054】醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽；及其類似鹽。醫藥學上可接受之鹽包括母化合物與例如無毒無機酸或有機酸形成之習知無毒鹽及四級銨鹽。例如，習知的無毒酸鹽包括自無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸及其類似酸)衍生之彼等鹽；及由有機酸(諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙基磺酸、HOOC-(CH_2)n-COOH，其中n為0-4，及其類似酸)，或使用產生相同相對離子的不同酸製備的鹽。其他適合鹽之清單可見於例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*,第17版, Mack Publishing公司, Easton, Pa.,第1418頁(1985)。

【0055】術語「載劑」意謂活性劑用於或遞送於其中之稀釋劑、賦形劑或媒劑。

【0056】「醫藥學上可接受之賦形劑」意謂適用於製備醫藥組合物/組合的賦形劑，其一般而言安全且對於投與宿主(通常為人類)而言既無生物學不當、亦無其他不當。在某些實施例中，使用獸醫學用途可接受之賦形劑。

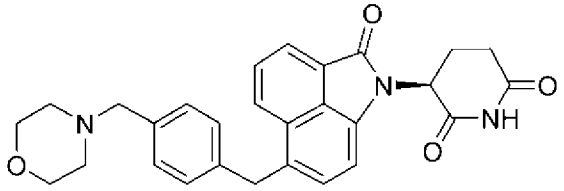
【0057】「患者」或「宿主」為需要治療如本文特定描述之病症中之任一者的人類或非人類動物。通常，宿主為人類。「宿主」可替代地係指例如哺乳動物、靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥及其類似動物。

【0058】本發明之醫藥組合物或組合之「治療有效量」意謂在向宿主投與時可有效提供諸如改善疾病症狀或減輕或減弱疾病自身之治療益處的量。

【0059】

II. 本發明之化合物

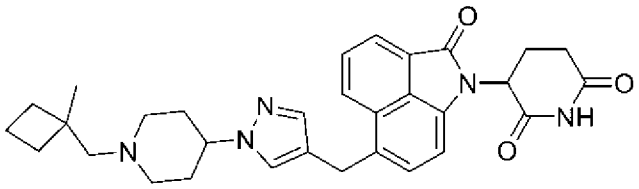
在某些實施例中，本發明中所使用之化合物為



(化合物**1**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

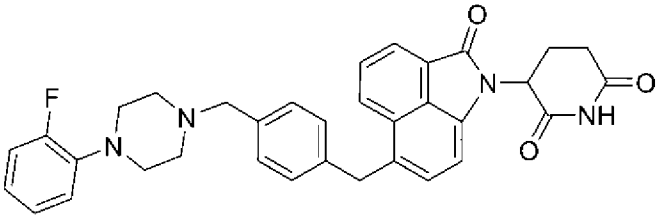
【0060】在某些實施例中，本發明中所使用之化合物為



(化合物**2**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

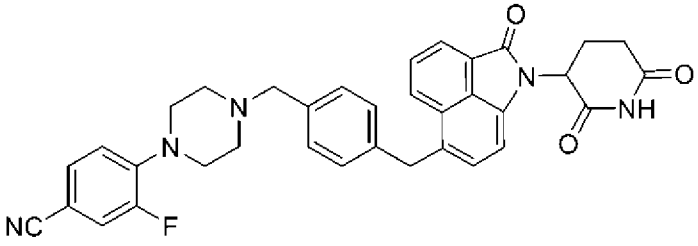
【0061】在某些實施例中，本發明中所使用之化合物為



(化合物**3**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

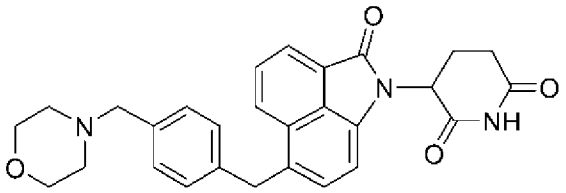
【0062】在某些實施例中，本發明中所使用之化合物為



(化合物**4**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

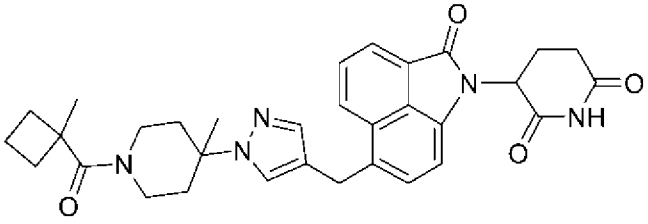
【0063】在某些實施例中，本發明中所使用之化合物為



(化合物**5**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

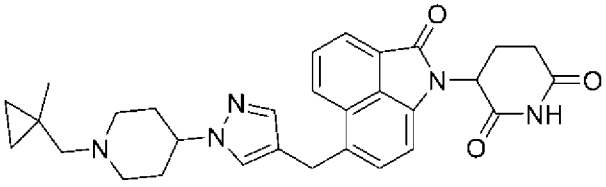
【0064】在某些實施例中，本發明中所使用之化合物為



(化合物**6**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

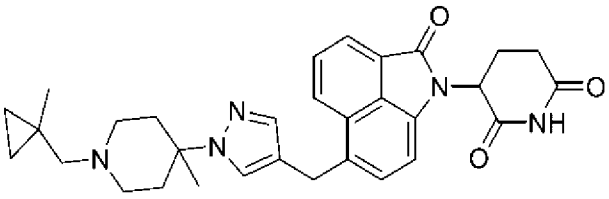
【0065】在某些實施例中，本發明中所使用之化合物為



(化合物**7**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

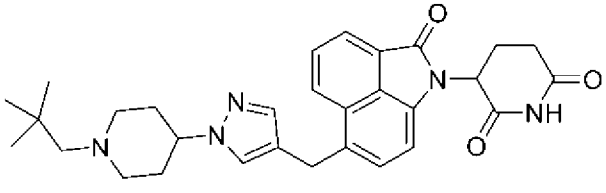
【0066】在某些實施例中，本發明中所使用之化合物為



(化合物**8**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

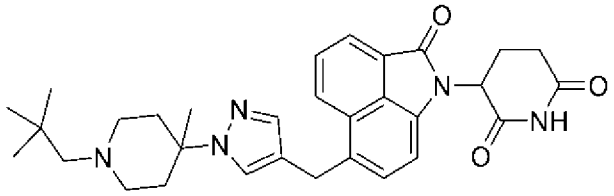
【0067】在某些實施例中，本發明中所使用之化合物為



(化合物**9**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

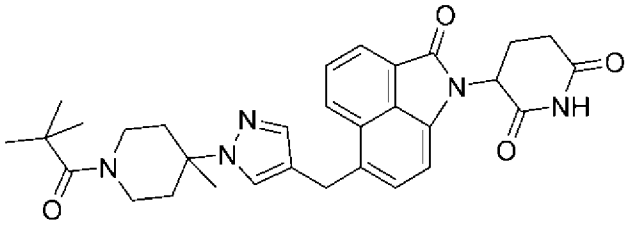
【0068】在某些實施例中，本發明中所使用之化合物為



(化合物**10**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

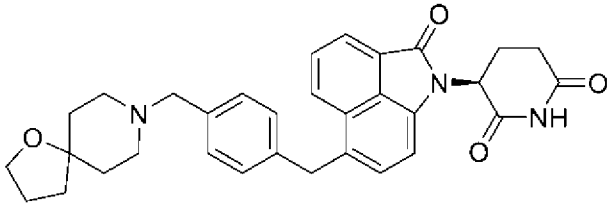
【0069】在某些實施例中，本發明中所使用之化合物為



(化合物**11**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

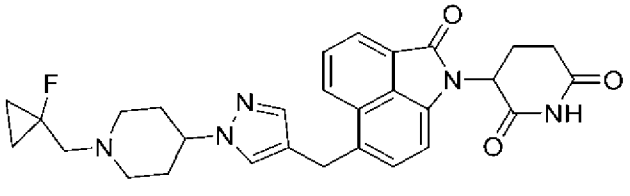
【0070】在某些實施例中，本發明中所使用之化合物為



(化合物**12**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0071】在某些實施例中，本發明中所使用之化合物為



(化合物**13**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0072】

III. 本發明之實施例

1. 在某些實施例中，本發明提供一種對伊卡洛斯及/或愛露斯介導

之病症的治療，其包含在有需要之宿主中投與低劑量治療方案，該治療方案包含投與劑量為不超過一天一次(QD)或一天兩次(BID)約500、450、400、350、300、250、200、150或甚至100微克(μg)之選自以下之化合物：化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**或化合物**13**或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如實施例1之治療，其中該治療方案包括藥物假期。

3. 如實施例2之治療，其中該藥物假期係一天一次或兩次之療法方案實現，持續至少13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26或27個連續日，且接著採取假期直至下一個28天週期。

4. 如實施例3之治療，其中該療法係一天一次或兩次給藥，持續21天，接著為7天之假期。

5. 如實施例1至4中任一項之治療，其中該劑量小於約400 μg。

6. 如實施例1至4中任一項之治療，其中該劑量小於約300 μg。

7. 如實施例1至4中任一項之治療，其中該劑量小於約200 μg。

8. 如實施例1至4中任一項之治療，其中該劑量小於約100 μg。

9. 如實施例1至4中任一項之治療，其中該劑量小於約50或25 μg。

10. 如實施例1至9中任一項之治療，其中該伊卡洛斯或愛露斯介導之病症為彌漫性大B細胞淋巴瘤。

11. 如實施例10之治療，其中該彌漫性大B細胞淋巴瘤係活化之B細胞淋巴瘤。

12. 如實施例10之治療，其中該彌漫性大B細胞淋巴瘤係生發中心

B細胞淋巴瘤。

13. 如實施例1至9中任一項之治療，其中該伊卡洛斯或愛露斯介導之病症為退行性大細胞淋巴瘤。

14. 如實施例1至9中任一項之治療，其中該伊卡洛斯或愛露斯介導之病症為皮膚T細胞淋巴瘤。

15. 如實施例1至9中任一項之治療，其中該伊卡洛斯或愛露斯介導之病症為套細胞淋巴瘤。

16. 如實施例1至9中任一項之治療，其中該伊卡洛斯或愛露斯介導之病症為多發性骨髓瘤。

17. 如實施例1至16中任一項之治療，其中該病症對第一代IMiD藥物之治療具有抗性。

18. 如實施例17之治療，其中該病症對沙利度胺之治療具有抗性。

19. 如實施例17之治療，其中該病症對泊馬度胺之治療具有抗性。

20. 如實施例17之治療，其中該病症對來那度胺之治療具有抗性。

21. 如實施例17之治療，其中該病症對伊貝多胺之治療具有抗性。

22. 一種對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中自患者採集血液或組織樣品且測定例如IRF-1、凋亡蛋白酶3、IL-2及/或IFN-γ之一或多種生物標記之濃度，其中若與健康個體相比該患者具有該等生物標記之統計學上較低濃度，包括(但不限於)低至多約5%、10%、15%或20%，則向該患者投與化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之另一化合物。

23. 一種對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中自患者採集血液或組織樣品且測定例如週期蛋白D1、E2F1、

ZFP91、SALL4、IRF-4、BLIMP1及/或MYC之一或多種生物標記之濃度，其中若與健康個體相比該患者具有該等生物標記之統計學上較高濃度，包括(但不限於)高至多約5%、10%、15%或20%，則向該患者投與化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之另一化合物。

24. 一種對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中向患者投與化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之另一化合物，且接著自該患者採集血液或組織樣品且測定例如IRF-1、凋亡蛋白酶3、IL-2及/或IFN-γ之一或多種生物標記之濃度，其中若該生物標記之濃度未顯著增加，例如至少約1.25、1.5、1.75或2倍，則該化合物之劑量增加。

25. 一種對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中向患者投與化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之另一化合物，且接著自該患者採集血液或組織樣品且測定例如週期蛋白D1、E2F1、ZFP91、SALL4、IRF-4、BLIMP1及/或MYC之一或多種生物標記之濃度，其中若該生物標記之濃度未顯著降低，例如降低至少約1.25、1.5、1.75或2倍，則該化合物之劑量增加。

26. 如實施例22至25中任一項之治療，其中若該生物標記之濃度小於150%，則該劑量增加。

27. 如實施例22至25中任一項之治療，其中若該生物標記之濃度小於160%，則該劑量增加。

28. 如實施例22至25中任一項之治療，其中若該生物標記之濃度小於170%，則該劑量增加。

29. 如實施例22至25中任一項之治療，其中若該生物標記之濃度小

於180%，則該劑量增加。

30. 一種對伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症的治療，其包含向有需要之患者投與有效量的選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**及化合物**13**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症為活化彌漫性大B細胞淋巴瘤或生發中心大B細胞淋巴瘤。

31. 一種對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**及化合物**13**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自以下之BTK抑制劑組合使用：阿卡替尼、司培替尼、澤布替尼、LOXO-305、伊沃替尼、TG-1701、托魯替尼、BIIB091、DZD-9008、HZ-A-018、奧布替尼、AC0058TA、SN1011、瑞雜替尼、ARQ 531、DTRMWXHS-12、JNJ-64264681、巴魯替尼及非尼布替尼。

32. 一種對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**及化合物**13**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自以下之CD38抗體組合使用：菲澤妥單抗、GBR 1342、TAK-573、CID-103、OKT10、STI-6129、SGX301、TAK-079及邁澤妥單抗。

33. 一種對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物

6、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**及化合物**13**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自以下之蛋白酶體抑制劑組合使用：檸檬酸依薩佐米、奧潑佐米、迪蘭佐米、乳胞素、環氧酶素、MG132、MG-262、CEP-18770、NEOSH101、TQB3602及KZR-616。

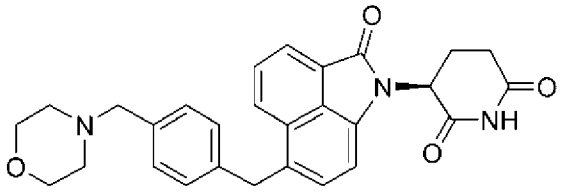
34. 一種對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**及化合物**13**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自以下之IMiD組合使用：CC-92480、CC-90009及CC-99282。

35. 一種對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**及化合物**13**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自以下之HDAC抑制劑組合使用：特拉卜辛B、苯丁酸鈉、泰克地那林、莫西司他、BRD73954、BG45、多米諾司他、cay10603、HPOB、TMP269、耐特拉司他A、聖克魯斯酸酯A、斯匹托米星、LMK-235、丁酸鈉、丁酸特戊醯氧基甲酯、吡咯沙敏、艾貝司他、瑞米司他、吉維司他、奎西諾司他、帕馬普林A、KD5170、1-丙胺酸克林黴素、低朴第辛及CUDC-101。

36. 一種對伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的治療，其中選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**及化合物**13**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自以下之化合物組合使用：塞利尼索、利膽酚、貝蘭他單抗莫福汀、地諾單抗、唑來膦酸、普樂沙

福、艾曲波帕、易普單抗、哌柏西利、瑞考司他、阿弗替布、地那西利、非那西布、雷英妥昔單抗、馬賽替尼、索尼得吉、索他賽普、烏洛魯單抗及烏瑞魯單抗。

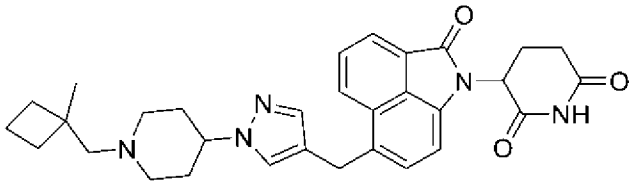
37. 如實施例1至36中任一項之治療，其中該化合物為



(化合物**1**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

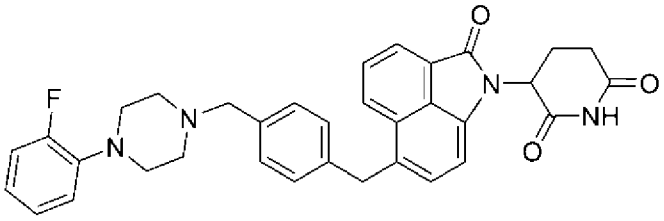
38. 如實施例1至36中任一項之治療，其中該化合物為



(化合物**2**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

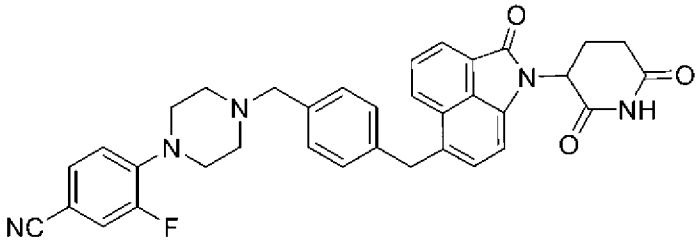
39. 如實施例1至36中任一項之治療，其中該化合物為



(化合物**3**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

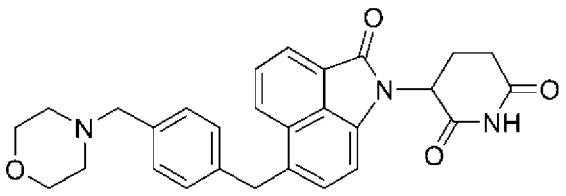
40. 如實施例1至36中任一項之治療，其中該化合物為



(化合物**4**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

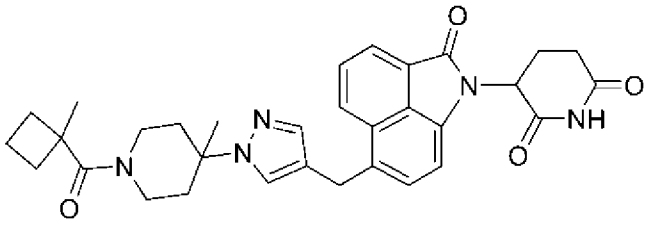
41. 如實施例1至36中任一項之治療，其中該化合物為



(化合物**5**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

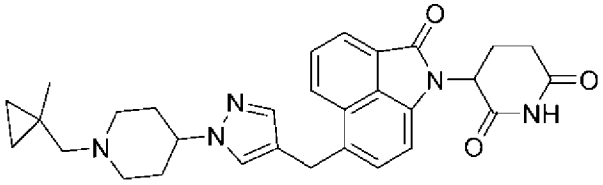
42. 如實施例1至36中任一項之治療，其中該化合物為



(化合物**6**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

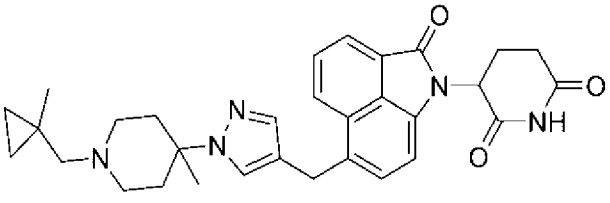
43. 如實施例1至36中任一項之治療，其中該化合物為



(化合物**7**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

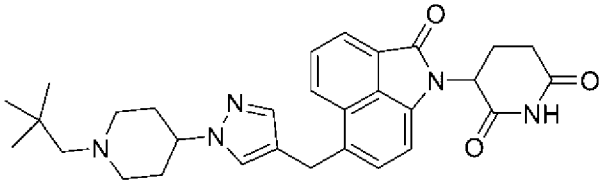
44. 如實施例1至36中任一項之治療，其中該化合物為



(化合物**8**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

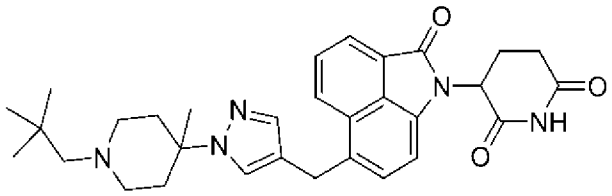
45. 如實施例1至36中任一項之治療，其中該化合物為



(化合物**9**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

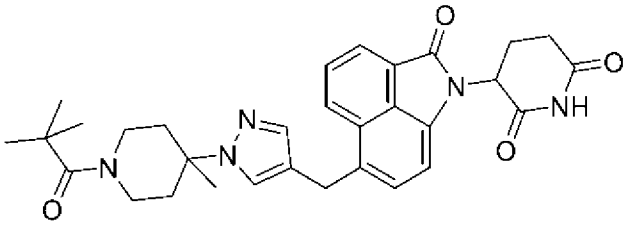
46. 如實施例1至36中任一項之治療，其中該化合物為



(化合物**10**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

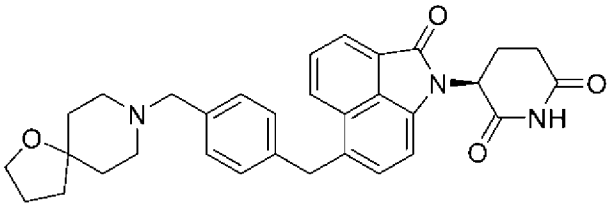
47. 如實施例1至36中任一項之治療，其中該化合物為



(化合物**11**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

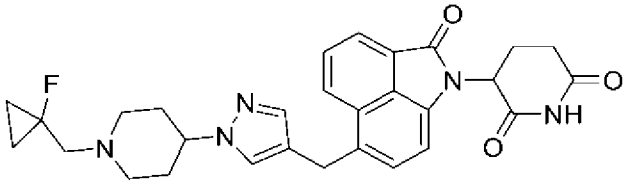
48. 如實施例1至36中任一項之治療，其中該化合物為



(化合物**12**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

49. 如實施例1至36中任一項之治療，其中該化合物為



(化合物**13**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

50. 如實施例1至49中任一項之治療，其中該化合物與布魯頓酪胺酸激酶抑制劑組合投與。

51. 如實施例50之治療，其中該布魯頓酪胺酸激酶抑制劑為依魯替尼。

52. 如實施例1至49中任一項之治療，其中該化合物與皮質類固醇

組合投與。

53. 如實施例52之治療，其中該皮質類固醇為地塞米松。

54. 如實施例1至49中任一項之治療，其中該化合物與CAR T細胞療法一起投與。

55. 如實施例1至49中任一項之治療，其中該化合物與抗體-藥物結合物一起投與。

56. 如實施例1至49中任一項之治療，其中該化合物與BiTE療法一起投與。

57. 如實施例1至49中任一項之治療，其中該化合物與雙特異性抗體一起投與。

58. 如實施例1至49中任一項之治療，其中該化合物與單株抗體一起投與。

59. 如實施例1至49中任一項之治療，其中該化合物與選自以下之BTK抑制劑一起投與：阿卡替尼、司培替尼、澤布替尼、LOXO-305、伊沃替尼、TG-1701、托魯替尼、BIIB091、DZD-9008、HZ-A-018、奧布替尼、AC0058TA、SN1011、瑞雜替尼、ARQ 531、DTRMWXHS-12、JNJ-64264681、巴魯替尼、依魯替尼及非尼布替尼。

60. 如實施例1至49中任一項之治療，其中該化合物與選自以下之CD38抗體一起投與：菲澤妥單抗、達雷木單抗、GBR 1342、TAK-573、CID-103、OKT10、STI-6129、SGX301、TAK-079及邁澤妥單抗。

61. 如實施例1至49中任一項之治療，其中該化合物與選自以下之蛋白酶體抑制劑一起投與：檸檬酸依薩佐米、奧潑佐米、迪蘭佐米、乳胞素、硼替佐米、卡非佐米、VLX1570、環氧酶素、MG132、MG-262、

CEP-18770、NEOSH101、TQB3602及KZR-616。

62. 如實施例1至49中任一項之治療，其中該化合物與選自以下之IMiD一起投與：泊馬度胺、來那度胺、沙利度胺、伊貝多胺CC-92480、CC-90009及CC-99282。

63. 如實施例1至49中任一項之治療，其中該化合物與選自以下之HDAC抑制劑一起投與：特拉卜辛B、苯丁酸鈉、泰克地那林、莫西司他、BRD73954、BG45、多米諾司他、cay10603、HPOB、TMP269、耐特拉司他A、聖克魯斯酸酯A、斯匹托米星、LMK-235、丁酸鈉、丁酸特戊醯氧基甲酯、吡咯沙敏、艾貝司他、瑞米司他、吉維司他、奎西諾司他、帕馬普林A、KD5170、1-丙胺酸克林黴素、低朴第辛及CUDC-101。

64. 如實施例1至49中任一項之治療，其中該化合物與選自以下之化合物一起投與：塞利尼索、利膽酚、貝蘭他單抗莫福汀、地諾單抗、唑來膦酸、普樂沙福、艾曲波帕、易普單抗、哌柏西利、瑞考司他、阿弗替布、地那西利、非那西布、雷英妥昔單抗、馬賽替尼、索尼得吉、索他賽普、烏洛魯單抗及烏瑞魯單抗。

【0073】

IV. 對伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症的治療

提供對伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症的有利治療。在某些實施例中，治療包括一天一次或兩次(視情況具有藥物假期)投與低劑型，其為高度有效治療模式。例如，已發現治療可使用本文所描述之化合物中之一者對患者有效，其中劑量為不超過一天一次(QD)或一天兩次(BID)約500、450、400、350、325、300、275、250、225、200、175、150、125或甚至100、75、50或25微克(μg)，視情況具有治療假期。在一些實施例

中，患者為成年人(通常至少為100磅或以上且通常18歲或以上之人類)。在一替代實施例中，患者為兒童(且可小於100磅，且通常小於18歲)。

【0074】所選化合物(例如化合物**1**)可作為單一療法投與或可與目標腫瘤或癌症之標準護理療法組合，該標準護理療法包括(但不限於)本發明之先前技術中所描述之彼等中之任一者，或諸如蛋白酶體抑制劑及/或抗CD38單株抗體(mAb)。在MCL中，所選化合物可例如與布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或抗CD20單株抗體組合使用。在PTCL，特定言之ALCL中，所選化合物可例如與抗CD30或抗CD38單株抗體組合投與。

【0075】在某些實施例中，化合物**1**用於根據本文所描述之治療方案治療伊卡洛斯或愛露斯介導之病症。

【0076】在某些實施例中，化合物**2**用於根據本文所描述之治療方案治療伊卡洛斯或愛露斯介導之病症。

【0077】在某些實施例中，化合物**3**用於根據本文所描述之治療方案治療伊卡洛斯或愛露斯介導之病症。

【0078】在某些實施例中，化合物**4**用於根據本文所描述之治療方案治療伊卡洛斯或愛露斯介導之病症。

【0079】在某些實施例中，化合物**5**用於根據本文所描述之治療方案治療伊卡洛斯或愛露斯介導之病症。

【0080】在某些實施例中，化合物**6**用於根據本文所描述之治療方案治療伊卡洛斯或愛露斯介導之病症。

【0081】在某些實施例中，化合物**7**用於根據本文所描述之治療方案治療伊卡洛斯或愛露斯介導之病症。

【0082】在某些實施例中，化合物**8**用於根據本文所描述之治療方案

治療伊卡洛斯或愛露斯介導之病症。

【0083】在某些實施例中，化合物**9**用於根據本文所描述之治療方案治療伊卡洛斯或愛露斯介導之病症。

【0084】在某些實施例中，化合物**10**用於根據本文所描述之治療方案治療伊卡洛斯或愛露斯介導之病症。

【0085】在某些實施例中，化合物**11**用於根據本文所描述之治療方案治療伊卡洛斯或愛露斯介導之病症。

【0086】在某些實施例中，化合物**12**用於根據本文所描述之治療方案治療伊卡洛斯或愛露斯介導之病症。

【0087】在某些實施例中，化合物**13**用於根據本文所描述之治療方案治療伊卡洛斯或愛露斯介導之病症。

【0088】在某些實施例中，本文所描述之化合物，例如化合物**1**用於治療已轉移之癌症。在某些實施例中，本文所描述之化合物，例如化合物**1**用於治療已轉移至大腦之癌症。

【0089】

治療週期

在某些實施例中，劑量包括藥物假期。藥物假期為在此期間不向患者投與活性化合物之時間段。例如，可在28天週期期間內持續21天向患者投與活性化合物或其醫藥學上可接受之鹽且持續7天不投與化學治療劑，且接著視情況此方案重複一次、若干次或更多次。在某些實例中，本文所描述之化合物中之一者可一天一次或兩次投與，持續至少18、19、20、21、22、23、24、25、26或27個連續日，且接著採取假期直至下一個28天週期。在一些實施例中，化合物一天一次或兩次投與至少20、

21、22、23或24個連續日，隨後為藥物假期直至28天週期結束。在又一實施例中，在給藥方案期間每日投與藥物(無假期)以達成連續給藥，該時間段可為2、3或4週，或甚至1、2、3、4、5或6或更多個連續月。在另一實施例中，使用本文所描述之化合物消除在治療期間對週期外、藥物假期或共投與之抗贅生性化合物濃度降低之需求。在另一實施例中，週期大於28天，諸如大於30或35天。

【0090】在某些實施例中，在28天之治療週期中，本發明化合物投與10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28天。在某些實施例中，本發明化合物投與14個連續日，隨後為14天之劑量假期。在某些實施例中，本發明化合物投與21個連續日，隨後為7天之劑量假期。

【0091】在某些實施例中，在28天之治療週期中，本發明化合物一天一次投與10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28天。在某些實施例中，本發明化合物每日投與持續14個連續日，隨後為14天之劑量假期。在某些實施例中，本發明化合物每日投與持續21個連續日，隨後為7天之劑量假期。

【0092】在某些實施例中，在28天之治療週期中，本發明化合物一天兩次投與10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28天。在某些實施例中，本發明化合物一天兩次投與14個連續日，隨後為14天之劑量假期。在某些實施例中，本發明化合物一天兩次投與21個連續日，隨後為7天之劑量假期。

【0093】在某些實施例中，在各28天之治療週期內，化合物1係每日經口投與持續21天，隨後為7天之假期。

【0094】

給藥

在某些替代實施例中，本發明化合物係以約800 μg之劑量投與。在某些實施例中，本發明化合物係以小於約600 μg之劑量投與。在某些實施例中，本發明化合物係以小於約400 μg之劑量投與。在某些實施例中，本發明化合物係以小於約300 μg之劑量投與。在某些實施例中，本發明化合物係以小於約200 μg之劑量投與。在某些實施例中，本發明化合物係以小於約100 μg之劑量投與。

【0095】在某些實施例中，本發明化合物係以小於約50 μg之劑量投與。在某些實施例中，本發明化合物以小於約25 μg之劑量投與。

【0096】在某些實施例中，本發明化合物係以約50 μg之劑量投與。

【0097】在某些實施例中，本發明化合物係以約45 μg之劑量投與。

【0098】在某些實施例中，本發明化合物係以約40 μg之劑量投與。

【0099】在某些實施例中，本發明化合物係以約35 μg之劑量投與。

【0100】在某些實施例中，本發明化合物係以約30 μg之劑量投與。

【0101】在某些實施例中，本發明化合物係以約25 μg之劑量投與。

【0102】在某些實施例中，本發明化合物係以約20 μg之劑量投與。

【0103】在某些實施例中，本發明化合物係以約15 μg之劑量投與。

【0104】在某些實施例中，本發明化合物係以約10 μg之劑量投與。

【0105】在某些實施例中，本發明化合物係以約5 μg之劑量投與。

【0106】在某些實施例中，化合物**1**以小於約800 μg之劑量給與。在某些實施例中，化合物**1**以小於約600 μg之劑量給與。在某些實施例中，化合物**1**以小於約400 μg之劑量給與。在某些實施例中，化合物**1**以小於約

300 μg之劑量給與。在某些實施例中，化合物1以小於約200 μg之劑量給與。在某些實施例中，化合物1以小於約100 μg之劑量給與。

【0107】在某些實施例中，化合物1以約800 μg之劑量給與。在某些實施例中，化合物1以約600 μg之劑量給與。在某些實施例中，化合物1以約400 μg之劑量給與。在某些實施例中，化合物1以約300 μg之劑量給與。在某些實施例中，化合物1以約200 μg之劑量給與。在某些實施例中，化合物1以約100 μg之劑量給與。

【0108】在某些實施例中，化合物1以至少約或在25、50、75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975或1,000 μg之間之劑量投與。

【0109】在某些實施例中，化合物1以約25 μg之劑量投與。在某些實施例中，化合物1以約50或75 μg之劑量投與。在某些實施例中，化合物1以約100或150 μg之劑量投與。在某些實施例中，化合物1以約175或200 μg之劑量投與。在某些實施例中，化合物1以約225或250 μg之劑量投與。在某些實施例中，化合物1以約275、300、325或350 μg之劑量投與。在某些實施例中，化合物1以約400或450 μg之劑量投與。在某些實施例中，化合物1以約550 μg之劑量投與。在某些實施例中，化合物1以約650 μg之劑量投與。在某些實施例中，化合物1以約725 μg之劑量投與。在某些實施例中，化合物1以約800 μg之劑量投與。

【0110】

本發明包括至少以下低劑量特徵：

(a) 用於宿主體內之伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症的低劑量治療方案，其包含向有需要之患者投與劑量為不超過一天一次(QD)或一天兩次(BID)約500、450、400、350、300、250、200、150或甚至100微克(μg)之選自以下之化合物：化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**及化合物**13**；

(b) (a)之治療，其中該治療方案包括藥物假期；

(c) (b)之治療，其中該藥物假期係一天一次或兩次之療法方案實現，持續至少13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26或27個連續日，且接著採取假期直至下一個28天週期；

(d) (c)之治療，其中該療法係一天一次或兩次給藥，持續21天，接著為7天之假期；

(e) (a)-(d)之治療，其中單次劑量不超過400微克；

(f) (a)-(d)之治療，其中單次劑量不超過300、200或100微克；

(g) (a)-(d)之治療，其中單次劑量不超過25、50或75微克；

(h) (b)之治療，其可係2、3、4、5或6週，或甚至1、2、3、4、5或6或更多個月，且具有分散之假期時段；

(i) (a)之治療不包括假期時段；

(j) (a)之治療，其中該週期大於28天，諸如大於30或35天，且包括藥物假期；

(k) (a)-(j)之治療，其中該病症選自彌漫性大B細胞淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤，該治療包含向有需要之患者投與有效量之化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化

合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**或化合物**13**；

(l)　(a)-(j)之治療，其中該病症對用其他塞勒布隆配體之治療具有抗性，該治療包含向有需要之患者投與有效量之化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**或化合物**13**；

(m)　(a)-(j)之治療，其中患者患有塞勒布隆介導之病症，該治療包含監測選自IRF-1及凋亡蛋白酶3之一或多種生物標記之濃度；

(n)　(a)-(j)之治療，其中患有塞勒布隆介導之病症之患者的組合治療包含將有效量之化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**或化合物**13**與布魯頓酪胺酸激酶抑制劑、皮質類固醇、CAR T細胞療法、抗體-藥物結合物、BiTE療法、雙特異性抗體或單株抗體以組合或交替形式投與至有需要之患者；

(o)　本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物(包括氘化衍生物)或醫藥學上可接受之載劑的前藥的低劑量醫藥組合物；

(p)　根據本文中所描述之任何病症之(a)-(j)之治療，該治療包含向有需要之患者投與有效量之化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**或化合物**13**；

(q)　本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥，其用於根據伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症的(a)-(j)之治療；

(r)　在根據(a)-(j)之治療中以有效量使用本文所描述之化合物或其

醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥治療患有本文所描述之病症中的任一者的患者(通常為人類)，該病症包括伊卡洛斯及/或愛露斯介導之彼等病症；

(s)　製造用於治療宿主中之本文所描述之病症之低劑量藥劑的方法，其特徵在於本文所描述之化合物以本文所指定之低劑量用於製造；

(t)　本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥之用途，其用於製造用於癌症(包括本文所描述之癌症中之任一者)之根據(a)-(j)之治療的藥劑；

(u)　製造藥劑的方法，該藥劑用於在宿主中治療包括本文所描述之癌症中之任一者之癌症的根據(a)-(j)之治療，其特徵在於本文所描述之化合物用於該製造；

(v)　本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥，其用於宿主中之腫瘤(包括本文所描述之腫瘤中之任一者)的根據(a)-(j)的治療；

(w)　本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥之用途，其用於製造用於腫瘤(包括本文所描述之腫瘤中之任一者)的根據(a)-(j)的治療的藥劑；

(x)　製造用於在宿主腫瘤(包括本文所描述之腫瘤中之任一者)的根據(a)-(j)治療的藥劑的方法，其特徵在於本文所描述之化合物用於該製造；

(y)　本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥，其用於根據(a)-(j)治療宿主中之免疫、自體免疫性或發炎性病症；

(z)　本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥之用途，其用於製造用於根據(a)-(j)治療免疫、自體免疫性或發炎性病症的藥劑；

(aa)　製造根據(a)-(j)治療宿主中免疫、自體免疫性或發炎性病症的藥劑的方法，其特徵在於本文所描述之化合物用於該製造；

(bb)　本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥，其用於根據(a)-(j)治療血液科惡性疾病，諸如多發性骨髓瘤、白血病、淋巴母細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤；

(cc)　本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥之用途，其用於製造用於根據(a)-(j)治療血液科惡性疾病(諸如多發性骨髓瘤、白血病、淋巴母細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤)之藥劑；

(dd)　製造用於根據(a)-(j)治療宿主中血液科惡性疾病(諸如多發性骨髓瘤、白血病、淋巴母細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤)之藥劑的方法，其特徵在於本文所描述之化合物用於該製造；

(ee)　一種醫藥組合物，其包含根據(a)-(j)之有效宿主治療量的本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑；

(ff)　根據(a)-(j)之治療，其中該本文所描述之化合物為鏡像異構物或非鏡像異構物之混合物(如相關的)，包括外消旋體；

(gg)　根據(a)-(j)之治療，其中該本文所描述之化合物呈鏡像異構性

或非鏡像異構性(如相關的)增濃形式，包括經分離之鏡像異構物或非鏡像異構物(亦即，約大於85、90、95、97或99%純)；及

(hh) 用於製備含有低劑量有效量之本文所描述之化合物之治療產的方法。

【0111】在某些替代實施例中，本發明化合物係以小於約800 mg之劑量給與。在某些實施例中，本發明化合物係以小於約600 mg之劑量給與。在某些實施例中，本發明化合物係以小於約400 mg之劑量給與。在某些實施例中，本發明化合物係以小於約300 mg之劑量給與。在某些實施例中，本發明化合物係以小於約200 mg之劑量給與。在某些實施例中，本發明化合物係以小於約100 mg之劑量給與。

【0112】在某些實施例中，本發明化合物以約1,000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、475、450、425、400、375、350、325、300、275、250、225、200、175、150、125、100、90、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10、5或1 mg之劑量投與。

【0113】在某些實施例中，本發明化合物以約1,000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、475、450、425、400、375、350、325、300、275、250、225、200、175、150、125、100、90、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10、5或1 μg之劑量投與。

【0114】在某些實施例中，本發明化合物以至少約1,000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、475、450、425、400、375、350、325、300、275、250、225、200、175、150、125、

100、90、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10、5或1 μg之劑量投與。

【0115】在某些實施例中，本發明化合物以小於至少約1,000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、475、450、425、400、375、350、325、300、275、250、225、200、175、150、125、100、90、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10、5或1 μg之劑量投與。

【0116】

伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症

在本發明之一個態樣中，伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症係藉由化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之另一化合物治療。在某些實施例中，癌症為造血癌。在一些實施例中，癌症為淋巴瘤、白血病或骨髓瘤。在某些態樣中，癌症為非霍奇金氏淋巴瘤或霍奇金氏淋巴瘤。

【0117】在某些實施例中，本發明化合物以治療彌漫性大B細胞淋巴瘤之有效量向有需要之患者投與。在某些實施例中，彌漫性大B細胞淋巴瘤係活化B細胞淋巴瘤或生發中心B細胞淋巴瘤。在某些實施例中，彌漫性大B細胞淋巴瘤係BCL2/6易位攜帶癌。在某些實施例中，彌漫性大B細胞淋巴瘤係雙重打擊攜帶癌。在某些實施例中，彌漫性大B細胞淋巴瘤為BCL2/6 MYC野生型癌症。

【0118】在某些實施例中，本發明之化合物增加凋亡蛋白酶3及/或凋亡蛋白酶7之濃度。在某些實施例中，凋亡蛋白酶3及/或凋亡蛋白酶7之此濃度增加驅動癌細胞死亡，例如介導彌漫性大B細胞淋巴瘤之治療。

【0119】在某些實施例中，本發明化合物以治療退行性大細胞淋巴

瘤之有效量向有需要之患者投與。

【0120】在某些實施例中，本發明化合物以治療皮膚T細胞淋巴瘤之有效量向有需要之患者投與。

【0121】在某些實施例中，本發明化合物以治療套細胞淋巴瘤之有效量向有需要之患者投與。

【0122】在某些實施例中，本發明化合物以治療多發性骨髓瘤之有效量向有需要之患者投與。

【0123】在某些實施例中，本發明化合物以治療對用其他塞勒布隆配體治療具有抗性之病症之有效量向有需要之患者投與。在某些實施例中，本發明化合物用於治療IMiD難治性病症。

【0124】在某些實施例中，化合物**1**以治療彌漫性大B細胞淋巴瘤之有效量向有需要之患者投與。在某些實施例中，彌漫性大B細胞淋巴瘤係活化B細胞淋巴瘤或生發中心B細胞淋巴瘤。在某些實施例中，彌漫性大B細胞淋巴瘤係BCL2/6易位攜帶癌。在某些實施例中，彌漫性大B細胞淋巴瘤係雙重打擊攜帶癌。在某些實施例中，彌漫性大B細胞淋巴瘤為BCL2/6 MYC野生型癌症。

【0125】在某些實施例中，化合物**1**以治療退行性大細胞淋巴瘤之有效量向有需要之患者投與。

【0126】在某些實施例中，化合物**1**以治療皮膚T細胞淋巴瘤之有效量向有需要之患者投與。

【0127】在某些實施例中，化合物**1**以治療套細胞淋巴瘤之有效量向有需要之患者投與。

【0128】在某些實施例中，化合物**1**以治療多發性骨髓瘤之有效量向

有需要之患者投與。

【0129】在某些實施例中，化合物1以治療對用其他塞勒布隆配體治療具有抗性之病症之有效量向有需要之患者投與。在某些實施例中，化合物1以治療IMiD難治性病症之有效量向有需要之患者投與。

【0130】在一個態樣中，向患者投與有效量的本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以治療CNS相關癌症，例如CNS中之淋巴瘤。在某些實施例中，亦向患有CNS相關癌症，例如CNS中之淋巴瘤的患者投與一或多種額外治療劑，例如依魯替尼或利妥昔單抗。在某些實施例中，本文所描述之化合物用於治療周邊中樞神經系統淋巴瘤。

【0131】在某些實施例中，投與化合物1以治療PTCL-NOS (亦即未另外規定之PTCL)。在其他實施例中，投與化合物1以用於治療具有特定亞型之PTCL，例如退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤(AITL)、腸病型T細胞淋巴瘤、結外自然殺手(NK)細胞淋巴瘤或結外T細胞淋巴瘤。

【0132】在某些實施例中，藉由本發明化合物治療之病症為免疫調節病症。在某些實施例中，藉由本發明化合物治療之病症係藉由血管生成介導。在某些實施例中，藉由本發明化合物治療之病症與淋巴系統相關。

【0133】在某些實施例中，視情況以如本文所描述之醫藥組合物形式向有需要之患者投與有效量的本發明化合物或其醫藥鹽以降解伊卡洛斯或愛露斯為介體而影響患者(諸如人類)之病症。藉由本發明化合物中之任一者獲得的蛋白質水準之控制提供對疾病狀態或病況之治療，其藉由降低細胞(例如患者細胞)中之該蛋白質之水準或藉由降低細胞中下游蛋白質之水準而經由伊卡洛斯或愛露斯調節。在某些實施例中，治療包含投與有效

量的如本文所描述之化合物，視情況包括醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、佐劑(亦即醫藥學上可接受之組合物)，視情況與另一生物活性劑或試劑組合以組合或交替形式投與。

【0134】在某些實施例中，本發明化合物以有效量投與有需要之患者以治療病症，該病症包括(但不限於)良性生長、贅瘤、腫瘤、癌症、異常細胞增殖、免疫病症、發炎性病症、移植物抗宿主排斥反應、病毒感染、細菌感染、澱粉樣類蛋白質構象病、蛋白質構象病或纖維化病症。

【0135】當與化合物中之任一者結合使用時，術語「疾病狀態」或「病況」意欲指伊卡洛斯或愛露斯介導之任何疾病狀態或病況，諸如細胞增殖，或伊卡洛斯或愛露斯下游之蛋白質介導，且其中患者中此類蛋白質之降解可向有需要之患者提供有益的療法或症狀緩解。在某些情況下，疾病狀態或病況可治癒。

【0136】在某些實施例中，如本文中所描述之化合物或其對應的醫藥學上可接受之鹽或同位素衍生物或前藥可以有效量投與以治療患有淋巴瘤或淋巴球性或骨髓細胞性增殖病症或異常之宿主，例如人類。例如，可向患有霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤之宿主投與如本文中所描述之化合物。例如，宿主可患有非霍奇金淋巴瘤，諸如(但不限於)：AIDS相關淋巴瘤；退行性大細胞淋巴瘤；血管免疫母細胞淋巴瘤；母細胞性NK細胞淋巴瘤；伯基特氏淋巴瘤；伯基特樣淋巴瘤(小無裂細胞淋巴瘤)；彌漫性小核裂細胞淋巴瘤(diffuse small-cleaved cell lymphoma；DSCCL)；慢性淋巴球性白血病，小淋巴球性淋巴瘤；非霍奇金淋巴瘤NOS，皮膚T細胞淋巴瘤；彌漫性大B細胞淋巴瘤；腸病型T細胞淋巴瘤；濾泡性淋巴瘤；肝脾γ-δ T細胞淋巴瘤；淋巴母細胞淋巴瘤；套細胞淋巴瘤；邊緣區淋巴

瘤；鼻T細胞淋巴瘤；小兒淋巴瘤；周邊淋巴瘤，外周T細胞淋巴瘤；原發性中樞神經系統淋巴瘤；T細胞白血病；轉型淋巴瘤；治療相關T細胞淋巴瘤；蘭格漢氏細胞組織細胞增多症(Langerhans cell histiocytosis)；或瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)。

【0137】在另一實施例中，如本文中所描述之化合物或其對應的醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥可以有效量投與以治療患有諸如(但不限於)以下之霍奇金淋巴瘤的患者(例如人類)：結節硬化性經典霍奇金氏淋巴瘤(CHL)；混合細胞性CHL；淋巴球消耗型CHL；淋巴球豐富型CHL；淋巴球為主型霍奇金氏淋巴瘤(Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma)；或結節性淋巴球為主型HL。

【0138】在另一實施例中，如本文所描述之化合物或其相應醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥可以有效量投與以治療患有免疫調節病況之宿主，例如人類。作為非限制性實例，自體免疫疾病包括類風濕性關節炎、狼瘡、乳糜瀉、牛皮癬、休格連氏症候群、風濕性多肌痛、多發性硬化症、僵直性脊椎炎、1型糖尿病、斑禿、脈管炎、顳動脈炎等。

【0139】在某些實施例中，用本發明化合物治療之病況為與異常細胞增殖相關之病症。異常細胞增殖，尤其過度增殖可由於各種因素，包括基因突變、感染、暴露於毒素、自體免疫病症及良性或惡性腫瘤誘發而出現。

【0140】B細胞、T細胞及/或NK細胞之異常增殖可導致各種疾病，諸如癌症、增殖性病症及發炎性/免疫疾病。罹患此等病症中之任一者的宿主(例如人類)可用有效量之如本文所描述之化合物治療以實現症狀減少(姑息性藥劑)或潛在疾病減少(疾病調節劑)。

【0141】在某些實施例中，如本文中所描述之化合物或其對應的醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥可以有效量投與以治療患有諸如(但不限於)以下之特異性B細胞淋巴瘤或增殖性病症的宿主(例如人類)：多發性骨髓瘤；彌漫性大B細胞淋巴瘤；濾泡性淋巴瘤；黏膜相關淋巴組織淋巴瘤(MALT)；小細胞淋巴球性淋巴瘤；彌漫性分化不良型淋巴球性淋巴瘤；縱隔大B細胞淋巴瘤；結邊緣區B細胞淋巴瘤(NMZL)；脾邊緣區淋巴瘤(SMZL)；血管內大B細胞淋巴瘤；原發性滲出性淋巴瘤；或類淋巴瘤肉芽腫；B細胞前淋巴球性白血病；毛細胞白血病；脾淋巴瘤/白血病，不可分類；脾彌漫性紅髓小B細胞淋巴瘤；毛細胞白血病變異型；淋巴漿細胞淋巴瘤；重鏈病，例如α重鏈病、γ重鏈病、μ重鏈病；漿細胞骨髓瘤；骨孤立性漿細胞瘤；骨外漿細胞瘤；原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤；T細胞/組織細胞豐富之大B細胞淋巴瘤；DLBCL相關之慢性發炎；老年人埃-巴二氏病毒(EBV)+DLBCL；原發性縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤；原發性皮膚DLBCL，腿型；ALK+大B細胞淋巴瘤；漿母細胞淋巴瘤；HHV8相關多中心產生之大B細胞淋巴瘤；卡斯特萊曼病(Castleman disease)；B細胞淋巴瘤，不可分類，特徵介於彌漫性大B細胞淋巴瘤之間；或B細胞淋巴瘤，不可分類，特徵介於彌漫性大B細胞淋巴瘤及典型霍奇金淋巴瘤之間。

【0142】在某些實施例中，如本文中所描述之化合物或其對應的醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥可以有效量投與以治療患有諸如(但不限於)以下之T細胞或NK細胞淋巴瘤的宿主(例如人類)：退行性淋巴瘤激酶(ALK)陽性，ALK陰性退行性大細胞淋巴瘤或原發性皮膚退行性大細胞淋巴瘤；血管免疫母細胞淋巴瘤；皮膚T細胞淋巴瘤，例如蕈樣肉芽

腫、塞紮里症候群(Sézary syndrome)、原發性皮膚退行性大細胞淋巴瘤、原發性皮膚CD30+ T細胞淋巴增生性病症；原發性皮膚侵襲性表皮性CD8+細胞毒性T細胞淋巴瘤；原發性皮膚γ-δ T細胞淋巴瘤；原發性皮膚小/中型CD4+ T細胞淋巴瘤及類淋巴瘤丘疹病；成人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)；母細胞性NK細胞淋巴瘤；腸病型T細胞淋巴瘤；血脾γ-δ T細胞淋巴瘤；淋巴母細胞淋巴瘤；鼻NK/T細胞淋巴瘤；治療相關之T細胞淋巴瘤；例如實體器官或骨髓移植後出現之淋巴瘤；T細胞前淋巴球性白血病；T細胞大顆粒淋巴球性白血病；NK細胞慢性淋巴增生性疾病；侵襲性NK細胞白血病；兒童全身性EBV+ T細胞淋巴增生性疾病(與慢性活躍性EBV感染相關)；水痘樣淋巴瘤；成人T細胞白血病/淋巴瘤；腸病相關T細胞淋巴瘤；肝脾T細胞淋巴瘤；或皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤。

【0143】在某些實施例中，可投與如本文所描述之化合物或其相應醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥以治療患有白血病之主體，例如人類。例如，宿主可罹患淋巴球性或骨髓性來源之急性或慢性白血病，諸如(但不限於)：急性淋巴母細胞白血病(ALL)；急性骨髓性白血病(AML)；慢性淋巴球性白血病(CLL)；慢性骨髓性白血病(CML)；幼年型骨髓單核球性白血病(JMML)；毛細胞白血病(HCL)；急性前髓細胞性白血病(AML之亞型)；大顆粒淋巴球性白血病；或成人T細胞慢性白血病。在某些實施例中，患者罹患急性骨髓性白血病，例如未分化AML (M0)；骨髓母細胞白血病(M1；伴有/不伴有最小細胞成熟)；骨髓母細胞白血病(M2；伴有細胞成熟)；前髓細胞性白血病(M3或者M3變異型[M3V])；骨髓單核球性白血病(M4或者M4變異型，伴有嗜酸性球增多症[M4E])；單核球性白血病(M5)；紅白血病(M6)；或巨核母細胞白血病(M7)。

【0144】存在多種與細胞過度增殖相關聯之皮膚病症。例如，牛皮癬為良性人類皮膚病，其特徵一般為由增厚鱗屑覆蓋之斑。該疾病由未知原因之表皮細胞的增殖增加引起。慢性濕疹亦與表皮之顯著過度增殖相關聯。由皮膚細胞過度增殖引起之其他疾病包括異位性皮炎、扁平苔癬、疣、尋常性天疱瘡、光化性角化症、基底細胞癌及鱗狀細胞癌。

【0145】其他過度增殖細胞病症包括血管增殖病症、纖維化病症、自體免疫病症、移植物抗宿主排斥反應、腫瘤及癌症。

【0146】血管增生性病症包括血管生成及血小管生成病症。平滑肌細胞在血管組織中之斑塊的發展過程中之增殖引起例如再狹窄、視網膜病變及動脈粥樣硬化。細胞遷移及細胞增殖兩者在動脈粥樣硬化病變形成中起作用。

【0147】纖維化病症通常歸因於胞外基質之形成異常。纖維化病症之實例包括肝硬化及腎小球膜增生性細胞病症。肝硬化之特徵在於胞外基質組分增加，導致形成肝臟疤痕。肝硬化(hepatic cirrhosis)會引起疾病，諸如肝硬化(cirrhosis of the liver)。胞外基質增加導致肝臟疤痕亦可由諸如肝炎之病毒感染引起。脂細胞似乎在肝硬化中起主要作用。

【0148】腎小球膜病症由腎小球膜細胞之增殖異常引起。腎小球膜過度增殖性細胞病症包括各種人類腎病，諸如腎小球腎炎、糖尿病性腎病變、惡性腎硬化、血栓性微血管病變症候群、移植排斥反應及腎小球病變。

【0149】具有增生性組分之另一種疾病為類風濕性關節炎。類風濕性關節炎一般被視為自體免疫疾病，其被認為與自體反應性T細胞之活性相關聯，且由針對膠原蛋白及IgE產生之自體抗體引起。

【0150】一般而言，可包括異常細胞增殖性組分之其他病症包括白塞氏症候群(Bechet's syndrome)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、缺血性心臟病、透析後症候群、白血病、後天性免疫不全症候群、血管炎、脂質組織細胞增多病、敗血性休克及炎症。

【0151】如本文中所描述之化合物或其對應的醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥可以有效量投與以治療患有以下增生性病況的宿主(例如人類)，諸如骨髓增生病症(MPD)、真性紅細胞增多症(PV)、原發性血小板增多症(ET)、骨髓化生骨髓纖維化(MMM)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、嗜伊紅白血球增多症候群(HES)、系統肥大細胞疾病(SMCD)及類似者。在另一實施例中，本文提供之化合物適用於治療原發性骨髓纖維化、真性紅細胞增多症後骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化及繼發性急性骨髓性白血病。

【0152】在某些實施例中，如本文中所描述之化合物或其對應的醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥可以有效量投與以治療患有諸如(但不限於)以下之骨髓發育不良症候群(MDS)的宿主(例如人類)：難治性細胞減少症伴單系發育不良，難治性貧血伴環狀鐵粒細胞增多症(RARS)、難治性貧血伴環狀鐵粒細胞增多症-血小板增多症(RARS-t)、難治性細胞減少症伴多系發育不良症(RCMD)，包括RCMD伴多系發育不良症和環狀鐵粒細胞增多症(RCMD-RS)、難治性閉經伴過多的母細胞I(RAEB-I)及II (RAEB-II)、5q症候群、兒童難治性細胞減少症及類似者。

【0153】在某些實施例中，本發明化合物可藉由伊卡洛斯或愛露斯之直接降解提供治療作用，該直接降解可改變伊卡洛斯或愛露斯下游之蛋白質的轉錄調節。

【0154】術語「贅瘤」或「癌症」用於指導致癌性或惡性贅瘤形成及生長的病理過程，亦即藉由細胞增殖生長的異常組織通常比正常更快速且在起始新生長停止的刺激之後繼續生長。惡性贅瘤展示結構組織之部分或完全缺乏及與正常組織及大部分侵襲性周圍組織之功能性配位，可轉移至若干個部位，可能在嘗試移除之後復發且除非充分治療，否則會導致患者死亡。如本文所用，術語贅瘤用於描述所有癌性疾病狀態且包涵或涵蓋與惡性血質、腹水及實體腫瘤相關的病理過程。本發明化合物單獨或與至少一種額外抗癌劑組合可治療之例示性癌症包括鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌瘤及腎細胞癌、膀胱癌、腸癌、乳癌、宮頸癌、結腸癌、食道癌、頭癌、腎癌、肝癌、肺癌、頸癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌及胃癌；白血病；良性及惡性淋巴瘤，尤其伯基特氏淋巴瘤及非霍奇金氏淋巴瘤；良性及惡性黑色素瘤；骨髓增生性疾病；肉瘤，包括尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、脂肪肉瘤、肌肉瘤、周邊神經上皮瘤、滑膜肉瘤、神經膠質瘤、星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、室管膜瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、神經節細胞瘤、神經節神經膠質瘤、髓母細胞瘤、松果體細胞腫瘤、腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經纖維瘤及神經鞘瘤；腸癌、乳癌、前列腺癌、宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲狀腺癌、星形細胞瘤、食道癌、胰臟癌、胃癌、肝癌、結腸癌、黑色素瘤；癌肉瘤、霍奇金氏病、威爾姆斯氏瘤及畸形癌。可使用根據本發明之化合物治療之額外癌症包括例如T系急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)、T系淋巴母細胞淋巴瘤(T-LL)、外周T細胞淋巴瘤、成人T細胞白血病、前B ALL、前B淋巴瘤、大B細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B細胞ALL、費城染色體陽性ALL及費城染色體陽性

CML。

【0155】可使用所揭示之本發明化合物治療之其他癌症包括例如，急性粒細胞白血病、急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、腺癌、腺肉瘤、腎上腺癌、腎上腺皮質癌、肛門癌、退行性星形細胞瘤、血管肉瘤、闌尾癌、星形細胞瘤、基底細胞癌、B細胞淋巴瘤、膽管癌、膀胱癌、骨癌、骨髓癌、腸癌、腦癌、腦幹神經膠質瘤、乳癌、三(雌激素、孕酮及HER-2)陰性乳癌、雙陰性乳癌(雌激素、孕酮及HER-2之兩者為陰性)、單陰性(雌激素、孕酮及HER-2中之一者為陰性)、雌激素受體陽性、HER2陰性乳癌、雌激素受體陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、轉移性乳癌、管腔A型乳癌、luminal B型乳癌、Her2陰性乳癌、Her2陽性或陰性乳癌、孕酮受體陰性乳癌、孕酮受體陽性乳癌、復發性乳癌、類癌、宮頸癌、膽管癌、軟骨肉瘤、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、結腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚淋巴瘤、皮膚黑色素瘤、彌漫性星形細胞瘤、乳腺管原位癌(DCIS)、子宮內膜癌、室管膜瘤、上皮樣肉瘤、食管癌、尤文氏肉瘤、肝外膽管癌、眼癌、輸卵管癌、纖維肉瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道癌、胃腸道類癌、胃腸道基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤多形性膠質母細胞瘤(GBM)、神經膠質瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、血管內皮瘤、霍奇金淋巴瘤、下嚥癌、浸潤性導管癌(IDC)、浸潤性小葉癌(ILC)、炎性乳癌(IBC)、腸癌、肝內膽管癌、侵入性/浸潤性乳癌、胰島細胞癌、頜骨癌、卡波西氏肉瘤、腎癌、喉癌、平滑肌肉瘤、軟腦膜癌轉移、白血病、唇癌、脂肪肉瘤、肝癌、小葉原位癌、低度星形細胞瘤、肺癌、淋巴結癌、淋巴瘤、男性乳癌、髓樣癌、髓母細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、梅克爾細胞癌(Merkel

cell carcinoma)、間質軟骨肉瘤、間質瘤、間皮瘤轉移性乳癌、轉移性黑色素瘤轉移性鱗狀頸癌、混合性神經膠質瘤、單層畸胎瘤、口腔癌黏液癌、黏膜黑色素瘤、多發性骨髓瘤、蕈樣肉芽腫、骨髓發育不良症候群、鼻腔癌、鼻咽癌、頸癌、神經母細胞瘤、神經內分泌腫瘤(NET)、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、燕麥細胞癌、眼癌、眼黑色素瘤、少突神經膠質瘤、口癌、口腔癌、口咽癌、骨原性肉瘤、骨肉瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖細胞瘤、卵巢原發性腹膜癌、卵巢性索間質瘤、佩吉特氏病(Paget's disease)、胰腺癌、乳頭狀癌、副鼻竇癌、副甲狀腺癌、盆腔癌、陰莖癌、周邊神經癌、腹膜癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、毛細胞星形細胞瘤、松果體區腫瘤、松果體母細胞瘤、垂體癌、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂癌、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、軟組織肉瘤、骨肉瘤、肉瘤、鼻竇癌、皮膚癌、小細胞肺癌(SCLC)、小腸癌、脊癌、脊柱癌、脊髓癌、鱗狀細胞癌、胃癌、滑膜肉瘤、T細胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤(thymoma/thymic carcinoma)、甲狀腺癌、舌癌、扁桃體癌、移行細胞癌、輸卵管癌、管狀癌、未診斷癌、輸尿管癌、尿道癌、子宮腺癌、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、T系急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)、T系淋巴母細胞淋巴瘤(T-LL)、外周T細胞淋巴瘤、成人T細胞白血病、前B ALL、前B淋巴瘤、大B細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B細胞ALL、費城染色體陽性ALL、費城染色體陽性CML、幼年型骨髓單核球性白血病(JMML)、急性前髓細胞性白血病(AML之亞型)、大顆粒淋巴球性白血病、成人T細胞慢性白血病、彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤；黏膜相關淋巴組織淋巴瘤(MALT)、小細胞淋巴球性淋巴瘤、縱隔大B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞

淋巴瘤(NMZL)；脾邊緣區淋巴瘤(SMZL)；血管內大B細胞淋巴瘤；原發性滲出性淋巴瘤；或類淋巴瘤肉芽腫；B細胞前淋巴球性白血病；脾淋巴瘤/白血病，不可分類，脾彌漫性紅髓小B細胞淋巴瘤；淋巴漿細胞淋巴瘤；重鏈病，例如α重鏈病、γ重鏈病、μ重鏈病；漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞瘤；骨外漿細胞瘤；原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤，T細胞/組織細胞豐富之大B細胞淋巴瘤，DLBCL相關之慢性發炎；老年人埃-巴二氏病毒(EBV)+DLBCL；原發性縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤；原發性皮膚DLBCL，腿型，ALK+大B細胞淋巴瘤；漿母細胞淋巴瘤；HHV8相關多中心產生之大B細胞淋巴瘤；卡斯特萊曼病；B細胞淋巴瘤，不可分類，特徵介於彌漫性大B細胞淋巴瘤之間；或B細胞淋巴瘤，不可分類，特徵介於彌漫性大B細胞淋巴瘤及典型霍奇金淋巴瘤之間。在某些實施例中，病症係腺樣囊性癌症。在某些實施例中，病症係NUT中線癌。

【0156】在另一實施例中，如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物或前藥可以有效量用於治療患有自體免疫病症之宿主，例如人類。實例包括(但不限於)：急性播散性腦脊髓炎(ADEM)；艾迪森氏病(Addison's disease)；無γ球蛋白血症；斑禿；肌萎縮性側索硬化症(亦為葛雷克氏病(Lou Gehrig's disease)；運動神經元病)；僵直性脊椎炎；抗磷脂症候群；抗合成酶症候群；異位性過敏；異位性皮膚炎；自體免疫性再生障礙性貧血；自體免疫性關節炎；自體免疫性心肌病；自體免疫性腸病；自體免疫性粒細胞減少症；自體免疫性溶血性貧血；自體免疫性肝炎；自體免疫性副甲狀腺低能症；自體免疫性內耳病；自體免疫性淋巴增生症候群；自體免疫性心肌炎；自體免疫性胰腺炎；自體免疫性周邊神經病變；自體免疫性卵巢衰竭；自體免疫性多內分泌症候群；自體免

疫性孕酮皮膚炎；自體免疫性血小板減少性紫癜；自體免疫性甲狀腺病症；自體免疫性蕁麻疹；自體免疫性葡萄膜炎；自體免疫性血管炎；巴洛病/巴洛同心性硬化；貝塞特氏病(Behçet's disease)；伯格氏病(Berger's disease)；比克斯塔夫氏腦炎(Bickerstaff's encephalitis)；布勞症候群(Blau syndrome)；大皰性類天疱瘡；癌症；卡斯特萊曼氏病(Castleman's disease)；乳糜瀉；恰加斯病(Chagas disease)；慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病；慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病；慢性阻塞性肺病；慢性復發性多灶性骨髓炎；查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)；瘢痕性類天疱瘡；科岡症候群(Cogan syndrome)；冷凝集素病；補體組分2缺陷症；接觸性皮炎；顱動脈炎；克雷斯特症候群(CREST syndrome)；克羅恩氏病(Crohn's disease)；庫欣氏症候群(Cushing's Syndrome)；皮膚白血球破裂性血管炎；德戈氏病(Dego's disease)；德爾肯氏病(Dercum's disease)；疱疹樣皮炎；皮肌炎；第1型糖尿病；彌漫性皮膚全身性硬化症；盤狀紅斑狼瘡；德萊斯勒症候群(Dressler's syndrome)；藥物誘發之狼瘡；濕疹；子宮內膜異位症；著骨點炎相關之關節炎；嗜伊紅性筋膜炎；嗜伊紅性胃腸炎；嗜伊紅性肺炎；獲得性大皰性表皮鬆解症；結節性紅斑；胎兒紅血母細胞增多症；原發性混合性冷凝球蛋白血症；埃文氏症候群(Evan's syndrome)；外源性及內源性反應性呼吸道疾病(哮喘)；進行性骨化性纖維發育不良；纖維性肺泡炎(或特發性肺纖維化)；胃炎；胃腸道類天疱瘡；腎小球腎炎；古巴斯德氏症候群(Goodpasture's syndrome)；格雷夫氏病(Graves' disease)；格利-巴瑞症候群(GBS)；橋本氏腦病(Hashimoto's encephalopathy)；橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)；溶血性貧血；過敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura)；妊

娠性疱疹(妊娠期類天疱瘡)；化膿性汗腺炎；休斯-斯托文症候群(Hughes-Stovin syndrome)；低γ球蛋白血症；特發性炎性脫髓鞘疾病；特發性肺纖維化；特發性血小板減少性紫癜；IgA腎病；免疫性腎小球腎炎；免疫性腎炎；免疫性肺炎；包涵體肌炎；發炎性腸道疾病；間質性膀胱炎；幼年特發性關節炎，又稱幼年類風濕性關節炎；川崎氏病(Kawasaki's disease)；蘭伯特-伊頓重肌無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome)；白血球破裂性血管炎；扁平苔蘚；硬化性苔蘚；線性IgA病(LAD)；狼瘡性肝炎，又稱自體免疫性肝炎；紅斑狼瘡；瑪吉德症候群(Majeed syndrome)；顯微多血管炎；米勒-費雪症候群(Miller-Fisher syndrome)；混合性結締組織病；硬斑病；穆哈-哈伯曼病(Mucha-Habermann disease)，又名急性苔蘚痘瘡樣糠疹；多發性硬化症；重症肌無力；肌炎；梅尼埃氏病(Ménière's disease)；嗜睡症；視神經脊髓炎(亦為德維克氏病(Devic's disease))；神經肌強直；隱匿性瘢痕性類天疱瘡；眼陣攣肌陣攣症候群；奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)；陣發性風濕症；與鏈球菌相關之兒童自體免疫性神經精神疾病(PANDAS)；副腫瘤性小腦變性；陣發性夜間血紅素尿症(PNH)；帕瑞隆伯格症候群(Parry Romberg syndrome)；睫狀體扁平部炎；帕森吉-特納症候群(Parsonage-Turner syndrome)；尋常性天疱瘡；靜脈性腦脊髓炎；惡性貧血；POEMS症候群；結節性多動脈炎；風濕性多肌痛；多發性肌炎；原發性膽汁性肝硬化；原發性硬化性膽管炎；進行性炎性神經病；牛皮癬；牛皮癬性關節炎；純紅細胞再生障礙；壞疽性膿皮病；拉斯穆森腦炎(Rasmussen's encephalitis)；雷諾氏現象(Raynaud phenomenon)；萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)；復發性多軟骨炎；腿不寧症候群；腹膜後

纖維化；風濕熱；類風濕性關節炎；類肉瘤病；精神分裂症；斯密特症候群(Schmidt syndrome)；施尼茲勒症候群(Schnitzler syndrome)；鞏膜炎；硬皮病；硬化性膽管炎；血清病；休格倫症候群(Sjögren's syndrome)；脊柱關節病；僵硬人症候群；斯蒂爾氏病(Still's disease)；亞急性細菌性心內膜炎；蘇薩克症候群(Susac's syndrome)；斯威特氏症候群(Sweet's syndrome)；西登哈姆舞蹈病(Sydenham chorea)；交感性眼炎；全身性紅斑狼瘡；高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)；顳動脈炎(亦稱為「巨細胞動脈炎」)；血小板減少；托洛薩-亨特症候群(Tolosa-Hunt syndrome)；橫斷性脊髓炎；潰瘍性結腸炎；未分化結締組織病；未分化脊柱關節病；蕁麻疹性血管炎；血管炎；白癜風；病毒性疾病，諸如埃-巴二氏病毒(EBV)、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、HTLV 1、水痘-帶狀疱疹病毒(VZV)及人類乳頭狀瘤病毒(HPV)；或韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。在一些實施例中，自體免疫性疾病為過敏性病況，包括來自哮喘、食物過敏、異位性皮膚炎、慢性疼痛及鼻炎之疾病。

【0157】皮膚接觸超敏反應及哮喘恰好為可與相當大的發病率相關聯之免疫反應之兩個實例。其他疾病包括異位性皮炎、濕疹、休格倫氏症候群，包括繼發於休格倫氏症候群之乾性角膜結膜炎、斑禿、歸因於節肢動物叮咬反應之過敏反應、克羅恩氏病、口瘡潰瘍、虹膜炎、結膜炎、角膜結膜炎、潰瘍性結腸炎、皮膚紅斑狼瘡、硬皮病、陰道炎、直腸炎及藥疹。此等病況可導致以下症狀或病徵中之任一或多者：發癢、腫脹、發紅、起泡、結痂、潰瘍、疼痛、脫皮、龜裂、脫髮、結疤或涉及皮膚、眼睛或黏膜之滲泌。

【0158】在異位性皮炎及濕疹中，一般而言，免疫介導之白血球浸潤(特定言之單核球、淋巴細胞、嗜中性球及嗜伊紅血球浸潤)至皮膚中對此等疾病之發病機制有重要意義。慢性濕疹亦與表皮之顯著過度增殖相關聯。免疫介導之白血球浸潤亦在除皮膚外之部位，諸如在哮喘之氣管中及在乾燥性角膜結膜炎之眼睛之淚腺中發生。

【0159】如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素變體或前藥可以有效量投與以治療患有皮膚病症，諸如牛皮癬(例如尋常型牛皮癬)、異位性皮膚炎、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏感(例如接觸性皮膚炎或過敏性接觸性皮膚炎)之宿主，例如人類。例如，包括一些藥劑之某些物質在局部施用時可導致皮膚敏感。在一些實施例中，皮膚病症藉由此項技術中已知之化合物與本文所揭示之化合物組合之局部投與來治療。在一個非限制性實施例中，本發明之化合物用作治療接觸性皮炎、異位性皮炎、濕疹性皮炎、牛皮癬、休格倫氏症候群(包括繼發於休格倫氏症候群之乾燥性角膜結膜炎)、斑禿、歸因於節肢動物叮咬反應之過敏反應、克羅恩氏病、口瘡潰瘍、虹膜炎、結膜炎、角膜結膜炎、潰瘍性結腸炎、哮喘、過敏性哮喘、皮膚紅斑狼瘡、硬皮病、陰道炎、直腸炎及藥疹的局部藥劑。

【0160】可使用根據本發明之化合物治療之病況的疾病狀態包括例如哮喘、自體免疫性疾病，諸如多發性硬化症、各種癌症、纖毛病變、齶裂、糖尿病、心臟病、高血壓、發炎性腸道疾病、智力遲鈍、情緒障礙、肥胖症、屈光不正、不孕症、安格爾曼氏症候群(Angelman syndrome)、卡納萬病(Canavan disease)、腹腔病、恰克-馬利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)、囊腫性纖維化、杜興氏肌肉營養不良症(Duchenne

muscular dystrophy)、血色病、血友病、克氏症候群(Klinefelter's syndrome)、神經纖維瘤、苯丙酮尿症、多囊性腎病1 (PKD1)或2 (PKD2)普拉德-威利症候群(Prader-Willi syndrome)、鐮刀型紅血球疾病、泰-薩克斯病(Tay-Sachs disease)、特納症候群(Turner syndrome)。

【0161】可藉由根據本發明之化合物治療之其他疾病狀態或病況包括阿茲海默氏症、肌萎縮性側索硬化症(葛雷克氏病)、神經性厭食症、焦慮疾患、動脈粥樣硬化、注意力不足過動症、自閉症、躁鬱症、慢性疲勞症候群、慢性阻塞性肺病、克羅恩氏病、冠心病、失智症、抑鬱、第1型糖尿病、第2型糖尿病、癲癇症、格利-巴瑞症候群、腸激躁症候群、狼瘡、代謝症候群、多發性硬化症、心肌梗塞、肥胖症、強迫症、恐慌症、帕金森氏症、牛皮癬、類風濕性關節炎、類肉瘤病、精神分裂症、中風、血栓閉塞性脈管炎、妥瑞氏症候群(Tourette syndrome)、血管炎。

【0162】可藉由根據本發明之化合物治療之額外疾病狀態或病況包括血漿銅藍蛋白缺乏症、II型軟骨發育不全、軟骨發育不全、塔頭畸形病(Acrocephaly)、2型高歇氏病(Gaucher disease type 2)、急性間歇卟啉症、卡納萬病、結腸腺瘤息肉病、ALA脫水酶缺陷症，腺苷酸琥珀酸裂解酶缺陷症、腎上腺生殖症候群、腎上腺腦白質營養不良、ALA-D卟啉症、ALA脫水酶缺陷症、黑尿症、亞歷山大病(Alexander disease)、尿黑酸黃褐病、α 1抗胰蛋白酶缺陷症、α-1蛋白酶抑制劑、肺氣腫、肌萎縮性側索硬化症、阿爾斯特倫症候群(Alström syndrome)、亞歷山大病、牙釉質形成不全、ALA脫水酶缺陷症、安德森-法布立病(Anderson-Fabry disease)、雄激素不敏感症候群、貧血、彌漫性體血管角質瘤、視網膜血管瘤病(逢希伯-林道病(von Hippel-Lindau disease))、亞伯氏症候群

(Apert syndrome)、蜘蛛樣指(馬凡氏症候群(Marfan syndrome))、斯蒂克勒症候群(Stickler syndrome)、多發性先天性關節鬆弛症(埃勒斯-當洛氏症候群(Ehlers-Danlos syndrome)#關節鬆弛症型)、共濟失調毛細血管擴張症、雷特氏症候群(Rett syndrome)、原發性肺動脈高壓、桑多霍夫病(Sandhoff disease)、II型神經纖維瘤、比爾-史蒂文森皮膚旋紋症候群(Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome)、家族性地中海熱、本傑明症候群(Benjamin syndrome)、β-地中海貧血症、雙側聽神經纖維瘤(II型神經纖維瘤)、因子V萊頓易栓病、Bloch-Sulzberger症候群(色素失禁症)、布魯姆症候群(Bloom syndrome)、X連鎖性鐵粒幼細胞貧血、布-優症候群(Bonnevie-Ullrich syndrome)特納症候群(特納syndrome))、伯恩威爾病(Bourneville disease) (結節性硬化症)、朊病毒病、Birt-Hogg-Dubé症候群、脆性骨病(成骨不全)、寬拇指-腳拇趾症候群(魯賓斯坦-泰必氏症候群(Rubinstein-Taybi syndrome))、青銅色糖尿病/青銅色肝硬化(血色沉著病)、脊髓性肌肉萎縮症(肯尼迪氏病(Kennedy's disease))、伯格-格魯茨症候群(Burger-Grutz syndrome) (脂蛋白脂肪酶缺陷症)、CGD慢性肉芽腫性疾病、短指發育不良、生物素酶缺陷症、心肌病(努南症候群)、貓哭症(Cri-du-chat)、CAVD (先天性輸精管缺失)、凱勒心面症候群(Caylor cardiofacial syndrome，CBAVD)、先天性紅細胞生成性卟啉症(CEP)、囊腫性纖維化、先天性甲狀腺功能低下症、軟骨營養不良症候群(軟骨發育不全)、耳脊椎骨骺發育不良、萊尼症候群(Lesch-Nyhan syndrome)、半乳糖血症、埃勒斯-當洛氏症候群、致死性發育不良、科芬-勞里症候群、科凱恩氏症候群(Cockayne syndrome) (家族性腺瘤性息肉病)、先天性紅細胞生成性卟啉症、先天性心臟病、變性血紅素血症/先天性高鐵血

紅蛋白血症、軟骨發育不全、X連鎖性鐵粒幼細胞貧血、結締組織病、心臟錐管畸形面症候群、庫利氏貧血(Cooley's Anemia) (β-地中海貧血症)、銅儲積疾病(威爾森氏病(Wilson's disease))、銅轉運病(門克斯病(Menkes disease))、遺傳性冀叶啉症、考登症候群(Cowden syndrome)、顱面關節變形(克魯宗症候群(Crouzon syndrome))、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease) (朊病毒病)、科凱恩氏症候群(Cockayne syndrome)、考登症候群、克-白-施三氏症候群(Curschman-Batten-Steinert syndrome) (肌緊張性營養障礙)、比爾-史蒂文森皮膚旋紋症候群、原發性高草酸鹽尿症、脊椎幹骺端發育不良(Strudwick型)、肌營養不良、杜興氏及貝克爾型(DBMD)、尤塞氏症候群(Usher syndrome)、退行性神經疾病，包括德-格羅烏稀症候群(de Grouchy syndrome)及德熱里納-索塔斯症候群(Dejerine-Sottas syndrome)、發育障礙、V型遠端脊髓性肌萎縮、雄激素不敏感症候群、彌漫性球形體硬化症(克拉培病(Krabbe disease))、迪喬治症候群(Di George's syndrome)、二氫睾酮受體缺陷症、雄激素不敏感症候群、唐氏症候群、侏儒症、紅細胞生成性原叶啉紅系5-胺基乙醯丙酸合成酶缺陷症、紅細胞生成性叶啉症、紅細胞生成性原叶啉症、紅細胞生成性尿叶啉症、弗里德里希共濟失調家族性陣發性多發性性腺炎、遲發性皮膚叶啉症、家族性壓力敏感性神經病、原發性肺動脈高壓(PPH)、胰腺纖維囊性疾病、脆性X症候群、半乳糖血症、遺傳性腦疾病、巨細胞肝炎(新生兒血色素沉著症)、格-斯二氏症候群(彈性假黃瘤)、岡瑟病(Gunther disease) (先天性紅細胞生成性叶啉症)、血色素沉著症、霍爾格倫症候群(Hallgren syndrome)、鐮狀細胞貧血、血友病、肝紅細胞生成性叶啉症(HEP)、希伯-林道病(Hippel-Lindau disease) (逢希伯-林道病)、亨廷頓氏症、哈欽

森-吉爾福德氏早衰症候群(Hutchinson-Gilford progeria syndrome) (早衰症)、雄激素過多症、軟骨發育不全、低色素性貧血、免疫系統病症，包括X連鎖嚴重聯合免疫缺陷、英斯利-阿斯特利症候群(Insley-Astley syndrome)、傑克遜-威斯症候群(Jackson-Weiss syndrome)、朱伯特症候群(Joubert syndrome)、萊尼症候群(Lesch-Nyhan syndrome)、傑克遜-威斯症候群、腎病，包括高草酸鹽尿症、克氏症候群(Klinefelter's syndrome)、克尼斯特發育不良(Kniest dysplasia)、小洞性失智症(Lacunar dementia)、蘭格-薩爾迪諾軟骨發育不全(Langer-Saldino achondrogenesis)、共濟失調毛細血管擴張、林赤氏症候群(Lynch syndrome)、離胺酸羥化酶缺陷症、馬查多-約瑟夫病(Machado-Joseph disease)、代謝病症，包括克尼斯特發育不良、馬凡氏症候群、運動障礙、莫沃特-威爾遜症候群(Mowat-Wilson syndrome)、囊腫性纖維化、沐恩克症候群(Muenke syndrome)、多發性神經纖維瘤、南斯-英斯利症候群(Nance-Insley syndrome)、南斯-斯威尼軟骨發育不良(Nance-Sweeney chondrodysplasia)、尼曼-匹克病(Niemann-Pick disease)、諾阿克症候群(Noack syndrome) (普菲弗症候群(Pfeiffer syndrome))、奧斯勒-韋伯-任督病(Osler-Weber-Rendu disease)、佩茲-傑格症候群(Peutz-Jeghers syndrome)、多囊性腎病、多骨纖維性結構不良(馬科恩-亞百特氏症候群(McCune-Albright syndrome))、佩茲-傑格症候群、普拉德-拉伯哈特-威利症候群(Prader-Labhart-Willi syndrome)、血色素沉著症、原發性高尿酸血症症候群(萊尼症候群)、原發性肺動脈高壓、原發性老年退行性失智症、朊病毒病、早衰(哈欽森-吉爾福德早衰症候群(Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome))、進行性舞蹈病、慢性遺傳性(亨廷頓)(亨廷頓氏

症)、進行性肌萎縮症、脊髓性肌萎縮症、丙酸血症、原卟啉症、近端強直性肌營養不良、肺動脈性高血壓、彈性假黃瘤(PXE)、視網膜母細胞瘤(Rb)、雷克林霍曾病(Recklinghausen disease) (I型神經纖維瘤)、復發性多發性漿膜炎、視網膜病症、視網膜母細胞瘤、雷特氏症候群(Rett syndrome)、RFALS 3型、里克症候群(Ricker syndrome)、里雷-戴症候群(Riley-Day syndrome)、魯西-利維症候群(Roussy-Levy syndrome)、重度軟骨發育不全伴發育遲緩及黑棘皮病(SADDAN)、李-佛美尼症候群(Li-Fraumeni syndrome)、肉瘤、乳腺、白血病及腎上腺(SBLA)症候群、硬化結節(結節性硬化症)、SDAT、先天性SED (先天性脊椎骨骺發育不良)、斯特拉德威克氏SED (脊椎幹骨骺發育不良，斯特拉德威克型)、先天性脊椎骨骺發育不良(SEDc)、SEMD，斯特拉德威克型(脊椎幹骨骺發育不良，斯特拉德威克型)、什普林茨恩症候群(Shprintzen syndrome)、皮膚色素沉著病症、斯-李-奧三氏症候群(Smith-Lemli-Opitz syndrome)、南非遺傳性卟啉症(混合型卟啉症)、嬰幼兒發病型上行性遺傳性痙攣性麻痺、言語及溝通障礙、神經鞘脂病、泰-薩克斯病、脊髓小腦共濟失調、斯蒂克勒症候群、中風、雄激素不敏感症候群、四氫生物喋呤缺陷症、β-地中海貧血症、甲狀腺疾病、臘腸體樣神經病變(Tomaculous neuropathy) (易發生壓力性麻痺之遺傳性神經病變)、特雷徹柯林斯症候群(Treacher Collins syndrome)、Tripo X症候群(三染色體X症候群(triple X syndrome))、21三染色體症(唐氏症)、三染色體症X、VHL症候群(逢希伯-林道病)、視力受損及失明(阿爾斯特倫症候群(Alström syndrome))、夫羅利克病(Vrolik disease)、瓦登伯革氏症候群(Waardenburg syndrome)、Warburg Sjo Fledelius症候群、沃夫-賀許宏氏

症候群(Wolf-Hirschhorn syndrome)、沃爾夫週期性疾病(Wolff Periodic disease)、Weissenbacher-Zweymüller症候群及著色性乾皮病等。

【0163】在某些實施例中，提供治療多發性骨髓瘤之治療，其包含向患者投與有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥，視情況在醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物。在另一實施例中，本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥，視情況在醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物以用於治療多發性骨髓瘤，其中該治療包含向患者投與該化合物。

【0164】在某些實施例中，提供控制多發性骨髓瘤之進展的治療，其包含向患者投與有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥，視情況在醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物。在另一實施例中，本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥，視情況在醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物以用於控制多發性骨髓瘤之進展的治療，其中該治療包含向患者投與該化合物。

【0165】亦為先前已針對多發性骨髓瘤治療但對標準療法(除先前尚未治療之患者以外)無反應之患者提供治療。對已進行手術以嘗試治療多發性骨髓瘤之患者以及未進行手術之彼等患者提供額外治療。除尚未進行移植療法之患者以外，亦向先前已進行移植療法之患者提供治療。

【0166】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為野生型癌症，其中術語「野生型」係指對先前有效治療尚未產生抗性(亦即復發性癌症)且不具有任何抗性賦予突變(亦即難治性癌症)的癌症。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性癌症。在某些實施例中，藉由本發明治療

之病症為難治性癌症。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及難治性癌症。

【0167】本文所描述之化合物，例如化合物1或其醫藥學上可接受之鹽可在復發性、難治性或抗性的多發性骨髓瘤或非霍奇金氏淋巴瘤之治療或控制中投與。在一些實施例中，病症為原發性、繼發性、三級、四級或五級復發性。在某些實施例中，本文所描述之化合物可用於減少、維持或消除微小殘留病變(MRD)。

【0168】可用本文所描述之化合物治療的多發性骨髓瘤類型包括(但不限於)：意義不明單株伽瑪球蛋白症(MGUS)；低風險、中風險或高風險多發性骨髓瘤；新診斷多發性骨髓瘤，包括低風險、中風險或高風險新診斷多發性骨髓瘤)；符合移植條件及不符合移植條件之多發性骨髓瘤；鬱積型(惰性)多發性骨髓瘤(包括低風險、中風險或高風險鬱積型多發性骨髓瘤)；活躍性多發性骨髓瘤；孤立性漿細胞瘤；漿細胞白血病；中樞神經系統多發性骨髓瘤；輕鏈骨髓瘤；非分泌性骨髓瘤；免疫球蛋白D骨髓瘤；和免疫球蛋白E骨髓瘤。

【0169】在某些實施例中，提供用於控制多發性骨髓瘤之治療，其包含向患者投與有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥(視情況存在於醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物)作為誘導療法。

【0170】在某些實施例中，提供治療或控制多發性骨髓瘤，其包含向患者投與有效量的本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥(視情況存在於醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物)作為合併療法。

【0171】在某些實施例中，提供一種治療或控制多發性骨髓瘤之方法，其包含向患者投與有效量的本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥(視情況存在於醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物)作為維持療法。

【0172】在某些實施例中，多發性骨髓瘤為漿細胞白血病。

【0173】在某些實施例中，多發性骨髓瘤為高風險多發性骨髓瘤。在一些實施例中，高風險多發性骨髓瘤為復發性或難治性的。在某些實施例中，高風險多發性骨髓瘤在首次治療12個月內復發。在另一實施例中，高風險多發性骨髓瘤之特徵為基因異常，例如del(17/17p)及t(14；16)(q32；q32)中之一或多者。在一些實施例中，高風險多發性骨髓瘤為一種、兩種或三種先前療法之復發性或難治性的。

【0174】在一些實施例中，多發性骨髓瘤為符合移植條件之新診斷多發性骨髓瘤。在其他實施例中，多發性骨髓瘤為不符合移植條件之新診斷多發性骨髓瘤。

【0175】在一些實施例中，多發性骨髓瘤在初始治療之後顯示出早期進展(例如少於12個月)。在其他實施例中，多發性骨髓瘤在自體幹細胞移植之後顯示出早期進展(例如少於12個月)。在另一實施例中，多發性骨髓瘤難以用來那度胺治療。在另一實施例中，多發性骨髓瘤難以用泊馬度胺治療。在一些此類實施例中，多發性骨髓瘤預測為難以用泊馬度胺(例如藉由分子表徵)治療。在另一實施例中，多發性骨髓瘤為復發性或難以用3種或更多種治療來治療，且曝露於蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米、卡非佐米、依薩佐米、奧潑佐米或馬瑞佐米(marizomib))及免疫調節化合物(例如沙利度胺、來那度胺、泊馬度胺、伊貝多胺或阿伐度胺

(avadomide))或雙重難以用蛋白酶體抑制劑及免疫調節化合物治療。在另其他實施例中，多發性骨髓瘤為復發性或難以用3種或更多種先前療法來治療，包括例如CD38單株抗體(CD38 mAb，例如達雷木單抗或伊莎妥昔單抗(isatuximab))、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米、卡非佐米、依薩佐米、奧潑佐米或馬瑞佐米)及免疫調節化合物(例如沙利度胺、來那度胺、泊馬度胺、伊貝多胺或阿伐度胺)或雙重難以用蛋白酶體抑制劑或免疫調節化合物及CD38 mAb治療。在另其他實施例中，多發性骨髓瘤為三次難治性的，例如多發性骨髓瘤難以用如本文所描述之蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米、卡非佐米、依薩佐米、奧潑佐米或馬瑞佐米)、免疫調節化合物(例如沙利度胺、來那度胺、泊馬度胺、伊貝多胺或阿伐度胺)及一種其他活性劑來治療。

【0176】在某些實施例中，提供用於控制具有伴有腎功能受損或其症狀之患者之復發性或難治性多發性骨髓瘤的治療，其包含向患者投與有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥(視情況存在於醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物)。

【0177】在另一實施例中，提供用於控制虛弱患者中復發性或難治性多發性骨髓瘤之治療，其包含向患者投與有效量的本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥(視情況存在於醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物)，其中該虛弱患者之特徵在於不符合誘導療法或對地塞米松治療不耐受。在其他實施例中，虛弱患者係老年人，例如年齡大於65歲。

【0178】在另一實施例中，提供用於控制四線復發性或難治性多發性骨髓瘤之治療，其包含向患者投與有效量之本文所描述之化合物或其醫

藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥(視情況存在於醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物)。

【0179】在另一實施例中，提供用於管理新診斷符合移植條件之多發性骨髓瘤之治療，其包含向患者投與有效量的本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥(視情況存在於醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物)作為合併療法。

【0180】在另一實施例中，提供用於控制新診斷符合移植條件之多發性骨髓瘤的治療，其包含向患者投與有效量的本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥(視情況存在於醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物)作為另一療法或移植之後的維持療法。

【0181】在另一實施例中，提供用於控制高風險多發性骨髓瘤，亦即對於一種、兩種或三種前述治療為復發性或難治性的高風險多發性骨髓瘤之治療，其包含向患者投與有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥(視情況存在於醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物)。

【0182】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及/或難治性非霍奇金氏淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性非霍奇金氏淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為難治性非霍奇金氏淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及難治性非霍奇金氏淋巴瘤。

【0183】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及/或難治性多發性骨髓瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性多發性骨髓瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為難治性多發性骨

髓瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及難治性多發性骨髓瘤。

【0184】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及/或難治性外周T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性外周T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為難治性外周T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及難治性外周T細胞淋巴瘤。

【0185】在某些實施例中，投與化合物**1**以治療PTCL-NOS (亦即未另外規定之PTCL)。在其他實施例中，投與化合物**1**以用於治療具有特定亞型之PTCL，例如退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤(AITL)、腸病型T細胞淋巴瘤或結外自然殺手(NK)細胞/T細胞淋巴瘤。

【0186】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及/或難治性全身性退行性大細胞淋巴瘤(ALK^+)。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性全身性退行性大細胞淋巴瘤(ALK^+)。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為難治性全身性退行性大細胞淋巴瘤(ALK^+)。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及難治性全身性退行性大細胞淋巴瘤(ALK^+)。

【0187】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及/或難治性全身性退行性大細胞淋巴瘤(ALK^-)。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性全身性退行性大細胞淋巴瘤(ALK^-)。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為難治性全身性退行性大細胞淋巴瘤(ALK^-)。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及難治性全

身性退行性大細胞淋巴瘤(ALK$^-$)。

【0188】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及/或難治性血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為難治性血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及難治性血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤。

【0189】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及/或難治性退行性大細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性退行性大細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為難治性退行性大細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及難治性退行性大細胞淋巴瘤。

【0190】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及/或難治性套細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性套細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為難治性套細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及難治性套細胞淋巴瘤。

【0191】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及/或難治性濾泡性淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性濾泡性淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為難治性濾泡性淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及難治性濾泡性淋巴瘤。

【0192】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及/或難治性濾泡性T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復

發性濾泡性T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為難治性濾泡性T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及難治性濾泡性T細胞淋巴瘤。

【0193】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及/或難治性外周T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性外周T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為難治性外周T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及難治性外周T細胞淋巴瘤。

【0194】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及/或難治性彌漫性大B細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性彌漫性大B細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為難治性彌漫性大B細胞淋巴瘤。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為復發性及難治性彌漫性大B細胞淋巴瘤。

【0195】在某些實施例中，化合物**1**以治療濾泡性T細胞淋巴瘤之有效量向有需要之患者投與。在某些實施例中，化合物**1**以治療血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤之有效量向有需要之患者投與。在某些實施例中，化合物**1**以治療全身性退行性大細胞淋巴瘤(ALK^-)之有效量向有需要之患者投與。在某些實施例中，化合物**1**以治療全身性退行性大細胞淋巴瘤(ALK^+)之有效量向有需要之患者投與。

【0196】可用本文所描述之化合物治療之非霍奇金氏淋巴瘤之其他實例包括雙重打擊淋巴瘤、三重打擊淋巴瘤、MALT之結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結外NK/T細胞淋巴瘤及骨髓系淋巴瘤。

【0197】

藥效學劑量修飾及生物標記

在某些實施例中，本發明化合物以有效量投與以治療患有塞勒布隆介導之病症的患者，包含向患者投與有效量之化合物及監測選自以下之生物標記的濃度：IRF-1、凋亡蛋白酶1、凋亡蛋白酶3、凋亡蛋白酶7、週期蛋白D1、E2F1、ZFP91、SALL4、IRF-4、BLIMP1、MYC、IL-2、T細胞活化及/或增殖、BCMA、M蛋白質、PARP、BIM、存活素、IKZF1、IKZF3、ZFP91、WIZ及/或IFN-γ或其組合。

【0198】在某些實施例中，在用本文所描述之化合物治療患者後，IRF-1及/或凋亡蛋白酶3之濃度增加。增加之大小可用於確定本文所描述之化合物之劑量是否應增加、減少或保持不變。例如，若IRF-1及/或凋亡蛋白酶3之濃度增加小於1.25、1.5、1.75或2倍，則醫師可增加向正在進行淋巴瘤治療之患者投與的化合物**1**之劑量。

【0199】在某些實施例中，在用本文所描述之化合物治療患者後，週期蛋白D及/或E2F1之濃度降低。降低之大小可用於確定本文所描述之化合物之劑量是否應增加、減少或保持不變。例如，若週期蛋白D及/或E2F1之濃度降低小於1.25、1.5、1.75或2倍，則醫師可增加向正在進行淋巴瘤治療之患者投與的化合物**1**之劑量。

【0200】在某些實施例中，在用本文所描述之化合物治療患者後，週期蛋白D、E2F1、ZFP91、SALL4、IRF-4、BLIMP1及/或MYC之濃度降低。在某些實施例中，患者患有淋巴瘤。降低之大小可用於確定本文所描述之化合物之劑量是否應增加、減少或保持不變。

【0201】在某些實施例中，在用本文所描述之化合物治療患者後，IL-2及/或IFN-γ之濃度增加。在某些實施例中，患者患有骨髓瘤。增加之

大小可用於確定本文所描述之化合物之劑量是否應增加、減少或保持不變。

【0202】在某些實施例中，在遞送有效劑量之本文所描述之化合物(例如化合物**1**)後，生物標記之濃度增加約3、4、5、6、7或8倍。例如，如圖51中所示，在化合物**1**之治療後，凋亡蛋白酶3及凋亡蛋白酶7之活性水準增加超過800%。在某些實施例中，分析凋亡蛋白酶3/7活性之水準且若小於約2、3、4、5、6、7或8倍，則增加化合物**1**之劑量。

【0203】在某些實施例中，生物標記為STAT3。

【0204】在某些實施例中，生物標記為Ki67。

【0205】在某些實施例中，在遞送有效劑量之本文所描述之化合物(例如化合物**1**)後，生物標記之濃度降低約3、4、5、6、7或8倍。

【0206】在某些實施例中，基於生物標記之濃度選擇用選自化合物**1**、化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**及化合物**13**之化合物治療之患者。例如，可基於生物標記之濃度選擇用化合物**1**治療之患者。

【0207】在某些實施例中，生物標記選自IKZF1、IKZF3、MYC、il2、INFy、TNFa、sFLC及sBCMA。

【0208】在某些實施例中，生物標記選自IRF-1、凋亡蛋白酶3、週期蛋白D1、E2F1、ZFP91、SALL4、IRF-4、BLIMP1、MYC、IL-2及/或IFN-γ。

【0209】在某些實施例中，生物標記為腫瘤免疫標記(例如細胞介素、腫瘤浸潤性淋巴細胞、T細胞活化及/或增殖，及B細胞標記，諸如BCMA或M蛋白質，或其組合)。

【0210】在某些實施例中，生物標記為細胞凋亡標記(例如總及/或裂解之凋亡蛋白酶1、凋亡蛋白酶3、凋亡蛋白酶7、PARP、BIM或存活素，或其組合)。

【0211】在某些實施例中，生物標記為鋅指蛋白(例如IKZF1、IKZF3、ZFP91、WIZ或SALL4，或其組合)。

【0212】

治療優點

在本發明之一個態樣中，本文所描述之治療具有優於目前批准之癌症治療，例如多發性骨髓瘤或非霍奇金氏淋巴瘤治療的一或多個優點。例如，與當前審批通過之治療，例如沙利度胺、泊馬度胺或來那度胺相比，如使用本文所描述之治療投與之化合物**1**或其醫藥學上可接受之鹽在以下描述之量測中之一或多者中具有較佳結果(參見實例9、12、13、15-19、26-31及35，證明多發性骨髓瘤及非霍奇金氏淋巴瘤模型中化合物**1**之優異功效)。

【0213】在某些實施例中，相比於當前已知治療，藉由化合物**1**提供之優點為降低產生抗性之傾向。例如，對用泊馬度胺之治療產生抗性之小鼠仍對化合物**1**之治療反應迅速(參見圖40)。另外，當小鼠停止治療足夠長時間以使腫瘤再生，且用化合物**1**再攻擊時，腫瘤之大小仍迅速減小(參見圖33)。

【0214】在其他實施例中，優於當前審批通過之療法的優點為能夠治療難治性腫瘤。例如，在小鼠中低至30 μg/kg之化合物**1**的劑量可有效治療對3,000 μg/kg劑量無反應之NCI-H929腫瘤(參見圖33)。此外，在一組細胞株中，化合物**1**始終比泊馬度胺有效2-3個量值，且甚至證明對用泊

馬度胺難以治療之細胞的有效(參見圖32)。此作用亦藉由追蹤生物標記濃度(諸如凋亡蛋白酶3)來證明(參見圖31)。

【0215】在其他實施例中，優於當前審批通過之療法的優點為IKZF1及IKZF3之降解更為迅速且因此對癌症進行更迅速之治療。例如，當以相同濃度給藥時，化合物**1**在一小時內降解之IKZF1多於泊馬度胺在兩小時內降解之IKZF1 (參見圖29)。

【0216】在某些實施例中，提供治療以用於在多發性骨髓瘤患者中誘導如藉由國際統一反應標準(International Uniform Response Criteria，IURC)針對多發性骨髓瘤評定(描述於Durie B. G. M; 等人; International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006, 10(10):1-7)的治療反應，其包含向患者投與有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥(視情況存在於醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物)。

【0217】在某些實施例中，提供治療以用於在多發性骨髓瘤患者中達成如藉由IURC針對多發性骨髓瘤評定的嚴格完全反應、完全反應或極好部分反應，其包含向患者投與有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥(視情況存在於醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物)。

【0218】在某些實施例中，提供治療以用於在多發性骨髓瘤患者中達成總存活率、無進展存活期、無事件存活期、達至製程時間或無疾病存活期之增加，其包含向患者投與有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素類似物或前藥(視情況存在於醫藥學上可接受之載劑中以形成組合物) (參見實例21及22，其證明動物模型中總存活率的劑量

依賴性增加)。

【0219】化合物**1**之優點可進一步藉由在組合療法中投與額外生物活性劑來增強。例如，在小鼠研究中，當化合物**1**在包括每週地塞米松之治療方案中投與時，其遠比相同劑量之單獨化合物**1**或地塞米松更有效(參見圖41)。

【0220】

具有顯著突變之IKZF1/IKZF3介導之癌症的治療

在某些實施例中，本文所描述之化合物係以治療由具有一或多個突變之蛋白質介導之癌症(例如由具有一或多個突變之蛋白質介導之多發性骨髓瘤)的有效量投與。

【0221】在一些實施例中，本文所描述之化合物可以有效量投與以治療或控制以基因異常為特徵之多發性骨髓瘤，例如但不限於：週期蛋白D易位(例如，t(11;14)(q13;q32)；t(6;14)(p21;32)；t(12;14)(p13;q32)；或t(6;20);)；MMSET易位(例如，t(4;14)(p16;q32)；MAF易位(例如，t(14;16)(q32;a32)；t(20;22)；t(16;22)(q11;q13)； 或t(14;20)(q32;q11)；或其他染色體因子(例如，17p13或染色體13之缺失；del(17/17p)，非超二倍體及增益(1q))。

【0222】在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有p53突變。在某些實施例中，p53突變為Q331突變。在某些實施例中，p53突變為R273H突變。在某些實施例中，p53突變為K132突變。在某些實施例中，p53突變為K132N突變。在某些實施例中，p53突變為R337突變。在某些實施例中，p53突變為R337L突變。在某些實施例中，p53突變為W146突變。在某些實施例中，p53突變為S261突變。在某些實施例中，p53突變為S261T突

變。在某些實施例中，p53突變為E286突變。在某些實施例中，p53突變為E286K突變。在某些實施例中，p53突變為R175突變。在某些實施例中，p53突變為R175H突變。在某些實施例中，p53突變為E258突變。在某些實施例中，p53突變為E258K突變。在某些實施例中，p53突變為A161突變。在某些實施例中，p53突變為A161T突變。

【0223】在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有p53之純合缺失。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有野生型p53之純合缺失。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有野生型p53。

【0224】在某些實施例中，多發性骨髓瘤顯示一或多個致癌驅動子之活化。在某些實施例中，一或多種致癌驅動子選自由以下組成之群：C-MAF、MAFB、FGFR3、MMset、週期蛋白D1及週期蛋白D。在某些實施例中，多發性骨髓瘤顯示C-MAF之活化。在某些實施例中，多發性骨髓瘤顯示MAFB之活化。在某些實施例中，多發性骨髓瘤顯示FGFR3及MMset之活化。在某些實施例中，多發性骨髓瘤顯示C-MAF、FGFR3及MMset之活化。在某些實施例中，多發性骨髓瘤顯示週期蛋白D1之活化。在某些實施例中，多發性骨髓瘤顯示MAFB及週期蛋白D1之活化。在某些實施例中，多發性骨髓瘤顯示週期蛋白D之活化。

【0225】在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有一或多個染色體易位。在某些實施例中，染色體易位為t(14;16)。在某些實施例中，染色體易位為t(14;20)。在某些實施例中，染色體易位為t(4;14)。在某些實施例中，染色體易位為t(4;14)及t(14;16)。在某些實施例中，染色體易位為t(11;14)。在某些實施例中，染色體易位為t(6;20)。在某些實施例中，染色體易位為t(20;22)。在某些實施例中，染色體易位為t(6;20)及t(20;22)。

在某些實施例中，染色體易位為t(16;22)。在某些實施例中，染色體易位為t(14;16)及t(16;22)。在某些實施例中，染色體易位為t(14;20)及t(11;14)。

【0226】在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有Q331 p53突變、C-MAF之活化及t(14;16)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有p53之純合缺失、C-MAF之活化及t(14;16)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有K132N p53突變、MAFB之活化及t(14;20)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有野生型p53、FGFR3及MMset之活化及t(4;14)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有野生型p53、C-MAF之活化及t(14;16)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有p53之純合缺失、FGFR3、MMset及C-MAF之活化及t(4;14)及t(14;16)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有p53之純合缺失、週期蛋白D1之活化及t(11;14)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有R337L p53突變、週期蛋白D1之活化及t(11;14)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有W146 p53突變、FGFR3及MMset之活化及t(4;14)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有S261T p53突變、MAFB之活化及t(6;20)及t(20;22)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有E286K p53突變、FGFR3及MMset之活化及t(4;14)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有R175H p53突變、FGFR3及MMset之活化及t(4;14)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有E258K p53突變、C-MAF之活化及t(14;16)及t(16;22)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有野生型p53、MAFB及週期蛋白D1之活化及

t(14;20)及t(11;14)處之染色體易位。在某些實施例中，多發性骨髓瘤具有A161T p53突變、週期蛋白D之活化及t(11;14)處之染色體易位。

【0227】

患者選擇

在某些實施例中，用本文所描述之化合物治療之患者已接受用IMiD，例如沙利度胺、來那度胺或泊馬度胺之先前治療。

【0228】在某些實施例中，用本文所描述之化合物治療之患者已接受用CD20抗體，例如利妥昔單抗、奧克珠單抗(ocrelizumab)、奧比妥珠單抗(obinutuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、替伊莫單抗(ibritumomab)、托西莫單抗(tositumomab)或烏妥昔單抗(ublituximab)之先前治療。

【0229】在某些實施例中，用本文所描述之化合物治療之患者已接受用CD38抗體，例如達雷木單抗或伊莎妥昔單抗之先前治療。

【0230】在某些實施例中，用本文所描述之化合物治療之患者已接受用CD30抗體，例如本妥昔單抗之先前治療。

【0231】在某些實施例中，用本文所描述之化合物治療之患者已接受用BTK抑制劑，例如依魯替尼、阿卡替尼或澤布替尼之先前治療。

【0232】在某些實施例中，用本文所描述之化合物治療之患者已接受用烷基化劑，例如環磷酸醯胺、美法侖(melphan)、美法侖氟苯醯胺(melphalan flufenamide)或苯達莫司汀(bendamustine)之先前治療。

【0233】在某些實施例中，用本文所描述之化合物治療之患者已接受用蛋白酶體抑制劑，例如硼替佐米、卡非佐米或依薩佐米之先前治療。

【0234】在某些實施例中，用本文所描述之化合物治療之患者已接

受用糖皮質激素，例如地塞米松、普賴松或甲基普賴蘇穠(methylprednisolone)之先前治療。

【0235】在某些實施例中，用本文所描述之化合物治療之患者已接受用骨調節劑，例如地諾單抗、唑來膦酸或帕米膦酸鹽(pamidronate)之先前治療。

【0236】在某些實施例中，用本文所描述之化合物治療之患者已接受用HDAC抑制劑，例如帕比司他之先前治療。

【0237】在某些實施例中，用本文所描述之化合物治療之患者已接受用核輸出抑制劑，例如塞利尼索之先前治療。

【0238】在某些實施例中，多發性骨髓瘤治療之患者已接受至少1、2、3或4種先前抗骨髓瘤或淋巴瘤方案，例如來那度胺、泊馬度胺、蛋白酶體抑制劑、糖皮質激素或抗CD38抗體。例如，已接受至少3種先前抗骨髓瘤方案之患者，方案包括至少兩個連續週期之來那度胺、泊馬度胺、蛋白酶體抑制劑、糖皮質激素或抗CD38抗體。

【0239】在某些實施例中，治療多發性骨髓瘤之患者的M蛋白質水準藉由血清蛋白質電泳(sPEP)≥約.5 g/dL、藉由尿蛋白電泳(uPEP)收集尿液≥200 mg/24小時、涉及輕鏈之血清游離輕鏈(FLC)水準>100 mg/L及不含可量測血清或尿M蛋白質之個體中異常kappa/lambda (κ/λ)比率、及/或血清IgA水準≥0.50 g/dL。

【0240】在某些實施例中，所治療之患者具有外周T細胞淋巴瘤且已經歷至少一種先前基於烷基化劑之化學療法治療。

【0241】在某些實施例中，所治療之患者患有退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)且已經歷至少一種先前基於烷基化劑之化學療法治療且亦已接受

CD30抗體療法。

【0242】在某些實施例中，所治療之患者患有套細胞淋巴瘤且已經歷至少兩種先前療法線，包括CD20抗體及烷基化劑化學療法線及布魯頓酪胺酸激酶抑制劑。

【0243】在某些實施例中，所治療之患者患有濾泡性淋巴瘤且已經歷至少兩種先前療法線，包括CD20抗體及烷基化劑化學療法線。

【0244】在某些實施例中，所治療之患者患有彌漫性大B細胞淋巴瘤且已經歷至少兩種先前療法線，包括CD20抗體療法且已接受先前自體骨髓移植(或不符合骨髓移植條件)。

【0245】在某些實施例中，針對非霍奇金氏淋巴瘤治療之患者患有可利用PET-CT在至少兩個維度中量測的病變，例如最長直徑的最小量測值為至少約15 mm的病變。

【0246】在一些實施例中，待藉由本文所描述之化合物中之一者治療之患者在投與之前尚未經多發性骨髓瘤療法治療。在一些實施例中，待藉由本文所描述之化合物中之一者治療之患者在投與之前已藉由多發性骨髓瘤療法治療。在一些實施例中，待藉由本文所描述之化合物中之一者治療之患者已對多發性骨髓瘤療法展現出藥物抗性。在一些實施例中，待藉由本文所描述之化合物中之一者治療之患者已對一種、兩種或三種多發性骨髓瘤療法展現出抗性，其中該等療法選自CD38單株抗體(CD38 mAb，例如達雷木單抗或伊莎妥昔單抗)、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米、卡非佐米、依薩佐米或馬瑞佐米)及免疫調節化合物(例如沙利度胺、來那度胺、泊馬度胺、伊貝多胺或阿伐度胺)。

【0247】本文所描述之化合物可以有效量投與以治療患者，不論患

者年齡如何。在一些實施例中，患者為18歲或更大。在其他實施例中，患者超過18、25、35、40、45、50、55、60、65或70歲。在其他實施例中，患者小於65歲。在其他實施例中，患者超過65歲。在某些實施例中，患者為老年多發性骨髓瘤患者，諸如年齡大於65歲之患者。在某些實施例中，患者為老年多發性骨髓瘤患者，諸如年齡大於75歲之患者。

【0248】

V. 組合療法

本文所描述之化合物中之任一者可單獨或以組合形式投與，以治療患有如本文所描述之病症的宿主，諸如人類。在某些實施例中，本文所描述之化合物與另一生物活性劑一起投與。

【0249】術語「生物活性劑」用於描述除根據本發明之化合物以外的藥劑，其可與本發明之化合物組合或交替投與以達成所需之療法結果。在某些實施例中，本發明之化合物及生物活性劑係以其在重疊時間段期間在活體內具有活性，例如具有時間段重疊之Cmax、Tmax、AUC或另一藥物動力學參數的方式投與。在另一實施例中，向有需要之宿主投與本發明之化合物及生物活性劑，其不具有重疊之藥物動力學參數，然而，一者對另一者之治療功效具有治療性影響。

【0250】如本文所用，當化合物與另一化合物組合投與時，此組合可同時或不同時間作為一種劑型或多種劑型。另外，組合投與之化合物可以不同給藥時程投與。例如，化合物**1**與地塞米松之組合包括治療方案，其中在28天治療週期中一天一次投與化合物**1**，持續21個連續日，且在治療週期中一週一次投與地塞米松。

【0251】在某些實施例中，化合物**1**與一或多種本文所描述之額外治

療劑組合以有效量投與有需要之患者。

【0252】在某些實施例中，化合物**2**與一或多種本文所描述之額外治療劑組合以有效量投與有需要之患者。

【0253】在某些實施例中，化合物**3**與一或多種本文所描述之額外治療劑組合以有效量投與有需要之患者。

【0254】在某些實施例中，化合物**4**與一或多種本文所描述之額外治療劑組合以有效量投與有需要之患者。

【0255】在某些實施例中，化合物**5**與一或多種本文所描述之額外治療劑組合以有效量投與有需要之患者。

【0256】在某些實施例中，化合物**6**與一或多種本文所描述之額外治療劑組合以有效量投與有需要之患者。

【0257】在某些實施例中，化合物**7**與一或多種本文所描述之額外治療劑組合以有效量投與有需要之患者。

【0258】在某些實施例中，化合物**8**與一或多種本文所描述之額外治療劑組合以有效量投與有需要之患者。

【0259】在某些實施例中，化合物**9**與一或多種本文所描述之額外治療劑組合以有效量投與有需要之患者。

【0260】在某些實施例中，化合物**10**與一或多種本文所描述之額外治療劑組合以有效量投與有需要之患者。

【0261】在某些實施例中，化合物**11**與一或多種本文所描述之額外治療劑組合以有效量投與有需要之患者。

【0262】在某些實施例中，化合物**12**與一或多種本文所描述之額外治療劑組合以有效量投與有需要之患者。

【0263】在某些實施例中，化合物**13**與一或多種本文所描述之額外治療劑組合以有效量投與有需要之患者。

【0264】

皮質類固醇

在某些實施例中，本發明化合物與皮質類固醇組合投與。在某些實施例中，皮質類固醇為地塞米松。在某些實施例中，化合物**1**與皮質類固醇一起投與。在某些實施例中，化合物**1**與地塞米松一起投與，例如以如下所示之劑量方案投與：

研究藥物	劑型	劑量水準	頻率	投與途徑
化合物**1**	膠囊	表A	QD 21/7	口服
≤75歲 地塞米松	錠劑	40 mg	在第1天、第8天、第15天及第22天，每週一次(QW)	口服
>75歲 地塞米松	錠劑	20 mg	在第1天、第8天、第15天及第22天，每週一次(QW)	口服

【0265】在某些態樣中，化合物**1**與另一生物活性劑組合，每28天週期按21/7時程給藥以QD給藥，例如一週一次給藥地塞米松。在某些實施例中，在28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，針對≤75歲之成人的地塞米松劑量為40 mg QW。在某些實施例中，在28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，針對>75歲之成人的地塞米松劑量為20 mg QW。

【0266】在某些實施例中，本文所描述之化合物與皮質類固醇組合投與。皮質類固醇之非限制性實例包括地塞米松、普賴松、氟氫可的松(fludrocortisone)、氫化可的松(hydrocortisone)、可的松(cortisone)、倍他米松(betamethasone)、甲基普賴蘇穠。

【0267】在某些實施例中，化合物**1**與皮質類固醇組合投與。在某些

實施例中，化合物**2**與皮質類固醇組合投與。在某些實施例中，化合物**3**與皮質類固醇組合投與。在某些實施例中，化合物**4**與皮質類固醇組合投與。在某些實施例中，化合物**5**與皮質類固醇組合投與。在某些實施例中，化合物**6**與皮質類固醇組合投與。在某些實施例中，化合物**7**與皮質類固醇組合投與。在某些實施例中，化合物**8**與皮質類固醇組合投與。在某些實施例中，化合物**9**與皮質類固醇組合投與。在某些實施例中，化合物**10**與皮質類固醇組合投與。在某些實施例中，化合物**11**與皮質類固醇組合投與。在某些實施例中，化合物**12**與皮質類固醇組合投與。在某些實施例中，化合物**13**與皮質類固醇組合投與。在某些實施例中，皮質類固醇為地塞米松。

【0268】皮質類固醇之其他非限制性示例包括皮質固酮、醛固酮、普賴蘇穩(prednisolone)、曲安西龍(triamcinolone)、布地奈德(budesonide)、地夫可特(deflazacort)、氟孕酮(flugestone)、氟米龍(fluorometholone)、甲羥松(medrysone)、醋酸潑尼松龍(prebediolone acetate)、氯潑尼松(chloroprednisone)、氯潑尼醇(cloprednol)、二氟潑尼酯(difluprednate)、氟輕鬆(fluocinolone)、氟培龍(fluperolone)、醋酸氟培龍(fluperolone acetate)、氟潑尼松(fluprednisolone)、氯替潑諾(loteprednol)、潑尼卡酯(prednicarbate)、替可的松(tixocortol)、阿氯米松(alclometasone)、阿氯米松二丙酸酯、貝克每松(beclometasone)、倍氯松(clobetasol)、氯倍他松(clobetasone)、氯可托龍(clocortolone)、去羥米松(desoximetasone)、二氟拉松(diflorasone)、二氟拉松二醋酸酯、二氟可龍(difluocortolone)、戊酸二氟可龍(difluocortolone valerate)、氟潑尼定(fluprednidene)、醋酸氟潑尼定、氟替卡松(fluticasone)、糠酸氟

替卡松、鹵米松(halometasone)、甲潑尼松(meprednisone)、莫米松(mometasone)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、帕拉米松(paramethasone)、潑尼立定(prednylidene)、利美索龍(rimexolone)、鹵倍他索(ulobetasol)、安西奈德(amcinonide)、環索奈德(ciclesonide)、地索奈德(desonide)、氟甲醯龍(formocortal)、氟氯奈德(fluclorolone)、氟氯奈德縮丙酮化物(fluclorolone acetonide)、氟氫縮松(fludroxycortide)、氟尼縮松(flunisolide)、氟輕鬆、醋酸氟輕鬆(fluocinolone acetonide)、醋酸氟輕鬆(fluocinonide)、哈西奈德(halcinonide)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、可的伐唑(cortivazol)、RU-28362、地塞米松呋酯(dexamethasone acefurate)、醋酸地塞米松(dexamethasone acetate)、地塞米松培酯(dexamethasone cipecilate)、地塞米松二乙胺基乙酸酯(dexamethasone diethylaminoacetate)、地塞米松二丙酸酯(dexamethasone dipropionate)、地塞米松異菸鹼酸酯(dexamethasone isonicotinate)、地塞米松亞麻油酸酯(dexamethasone linoleate)、地塞米松間磺基苯酸酯(dexamethasone metasulphobenzoate)、地塞米松棕櫚酸酯(dexamethasone palmitate)、地塞米松磷酸酯(dexamethasone phosphate)、地塞米松特戊酸酯(dexamethasone pivalate)、地塞米松丁二酸酯(dexamethasone succinate)、硫酸地塞米松、地塞米松特布酸酯(dexamethasone tebutate)、地塞米松曲松酸酯(dexamethasone troxundate)及地塞米松戊酸酯(dexamethasone valerate)。

【0269】

激酶抑制劑

在某些實施例中，生物活性劑為激酶抑制劑，例如布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑。在某些實施例中，激酶抑制劑係選自磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或脾臟酪胺酸激酶(Syk)抑制劑或其組合。

【0270】在某些實施例中，本發明化合物與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在某些實施例中，BTK抑制劑為阿卡替尼。在某些實施例中，化合物**1**與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，該BTK抑制劑為澤布替尼。在某些實施例中，化合物**1**與依魯替尼組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與澤布替尼組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與阿卡替尼組合投與。

【0271】在某些實施例中，化合物**2**與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**3**與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**4**與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**5**與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**6**與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**7**與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**8**與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**9**與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**10**與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**11**與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**12**與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**13**與BTK抑制劑組合投與。在某些實施例中，BTK抑制劑選自依魯替尼、澤布替尼及阿卡替尼。

【0272】BTK抑制劑之實例包括依魯替尼(亦稱為PCI-32765)(Imbruvica™) (1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)、基於二苯胺基嘧啶之抑制劑(諸如AVL-

101及AVL-291/292 (N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙烯醯胺)) (Avila Therapeutics) (參見美國專利公開案2011/0117073號，其以全文方式併入本文中)、達沙替尼(Dasatinib) ([N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(6-(4-(2-羥乙基)哌啡-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基胺基)噻唑-5-甲醯胺])、LFM-A13 (α-氰基-β-羥基-β-甲基-N-(2,5-二溴苯基)丙烯醯胺)、GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌啡-2-基)苯胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡啡-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺])、CGI-560 4-(三級丁基)-N-(3-(8-(苯胺基)咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基)苯基)苯甲醯胺、CGI-1746 (4-(三級丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(味啉-4-羰基)苯基)胺基)-5-側氧基-4,5-二氫吡啡-2-基)苯基)苯甲醯胺)、CNX-774 (4-(4-((4-((3-丙烯醯胺基苯基)胺基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)苯氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺)、CTA056 (7-苯甲基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹喔啉-6(5H)-酮)、GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌啡-2-基)苯基)胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡啡-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺)、GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌啡-2-基)苯基)胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡啡-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺)、HM-71224、ACP-196、ONO-4059 (Ono Pharmaceuticals)、PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)胺基)-2-(((1R,2S)-2-胺基環己基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺鹽酸鹽)、QL-47 (1-(1-丙烯醯基吲哚啉-6-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮)及RN486 (6-環丙基-8-氟-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌啡-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮)以

及能夠抑制BTK活性之其他分子，例如揭示於Akinleye等人, Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59 (其全部內容以引用的方式併入本文中)中之彼等BTK抑制劑。

【0273】在某些實施例中，BTK抑制劑選自阿卡替尼、司培替尼、澤布替尼、LOXO-305、伊沃替尼、TG-1701、托魯替尼、BIIB091、DZD-9008、HZ-A-018、奧布替尼、AC0058TA、SN1011、瑞雜替尼、ARQ 531、DTRMWXHS-12、JNJ-64264681、巴魯替尼及非尼布替尼。在某些實施例中，化合物**1**與選自以下之BTK抑制劑組合投與：阿卡替尼、司培替尼、澤布替尼、LOXO-305、伊沃替尼、TG-1701、托魯替尼、BIIB091、DZD-9008、HZ-A-018、奧布替尼、AC0058TA、SN1011、瑞雜替尼、ARQ 531、DTRMWXHS-12、JNJ-64264681、巴魯替尼及非尼布替尼。

【0274】PI3激酶抑制劑之實例包括但不限於渥曼青黴素(Wortmannin)、脫甲綠膠黴素(demethoxyviridin)、哌立福新(perifosine)、艾代拉里斯(idelalisib)、匹替利司(Pictilisib)、Palomid 529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907及AEZS-136、杜韋力西布(duvelisib)、GS-9820、BKM120、GDC-0032 (他司利塞(Taselisib)) (2-[4-[2-(2-異丙基-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-d][1,4]苯并氧氮呼-9-基]吡唑-1-基]-2-甲基丙醯胺)、MLN-1117 ((2R)-1-苯氧基-2-丁基氫(S)-甲基膦酸酯；或甲基(側氧基){[(2R)-l-苯氧基-2-丁基]氧基}鏻))、BYL-719 ((2S)-N1-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]-1,2-吡咯啶二甲醯胺)、GSK2126458 (2,4-二氟-N-{2-(甲氧基)-5-[4-(4-嗒咿基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺醯胺) (奧米力絲

(omipalisib))、TGX-221 ((±)-7-甲基-2-(味啉-4-基)-9-(1-苯基胺基乙基)-吡啶并[1,2-a]-嘧啶-4-酮)、GSK2636771 (2-甲基-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基)-6-N-味啉基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酸二鹽酸鹽)、KIN-193 ((R)-2-((1-(7-甲基-2-N-味啉基-4-側氧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)乙基)胺基)苯甲酸)、TGR-1202/RP5264、GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-羥基丙-1-酮)、GS-1101 (5-氟-3-苯基-2-([S)]-1-[9H-嘌呤-6-基胺基]-丙基)-3H-喹唑啉-4-酮)、AMG-319、GSK-2269557、SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-二甲氧基苯基)胺基)喹噁啉-2-基)胺磺醯基)苯基)-3-甲氧基-4甲基苯甲醯胺)、BAY80-6946 (2-胺基-N-(7-甲氧基-8-(3-N-味啉基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑)、AS 252424 (5-[1-[5-(4-氟-2-羥基-苯基)-呋喃-2-基]-甲基-(Z)-亞基]-噻唑啶-2,4-二酮)、CZ 24832 (5-(2-胺基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-三級丁基吡啶-3-磺胺)、布帕利塞(Buparlisib) (5-[2,6-二(4-味啉基)-4-嘧啶基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺)、GDC-0941 (2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲磺醯基)-1-哌啡基]甲基]-4-(4-味啉基)噻吩[3,2-d]嘧啶)、GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-N-味啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6基)甲基)哌啡-1-基)-2-羥基丙-1-酮(亦稱為RG7422))、SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(羧基甲基)-8-(3-胍基丙基)-17-(羥甲基)-3,6,9,12,15-五側氧基-1-(4-(4-側氧基-8-苯基-4H-吭唏-2-基)N-味啉基-4-鎔)-2-氧雜-7,10,13,16-四氮雜十八烷-18-酸酯)、PF-05212384 (N-[4-[[4-(二甲基胺基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-N'-[4-(4,6-二-4-味啉基-1,3,5-三哄-2-基)苯基]脲) (吉達力絲(gedatolisib))、LY3023414、BEZ235 (2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈) (達托利塞(dactolisib))、XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-

二甲氧基苯基胺基)喹噁啉-2-基)胺磺醯基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲醯胺)及GSK1059615 (5-[[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亞甲基]-2,4-噻唑烷二酮)、PX886 ([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[雙(丙-2-烯基)胺基]亞甲基]-5-羥基-9-(甲氧基甲基)-9a,11a-二甲基-l,4,7-三側氧基-2,3,3a,9,10,ll-六氫茚并[4,5h]異呫烯-10-基]乙酸酯(亦稱為索諾昔布(sonolisib)))、LY294002、AZD8186、PF-4989216、皮拉昔布(pilaralisib)、GNE-317、PI-3065、PI-103、NU7441 (KU-57788)、HS 173、VS-5584 (SB2343)、CZC24832、TG100-115、A66、YM201636、CAY10505、PIK-75、PIK-93、AS-605240、BGT226 (NVP-BGT226)、AZD6482、伏他利塞(voxtalisib)、阿吡利塞(alpelisib)、IC-87114、TGI100713、CH5132799、PKI-402、考班昔布(copanlisib) (BAY 80-6946)、XL 147、PIK-90、PIK-293、PIK-294、3-MA (3-甲基腺嘌呤)、AS-252424、AS-604850、阿托昔布(apitolisib) (GDC-0980；RG7422)，且結構描述於WO2014/071109中。

【0275】Syk抑制劑包括例如賽度替尼(Cerdulatinib) (4-(環丙胺基)-2-((4-(4-(乙磺醯基)哌啡-1-基)苯基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺)、恩妥替尼(entospletinib) (6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-N-味啉基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-8-胺)、福他替尼(fostamatinib) (磷酸二氫[6-({5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)胺基]-4-嘧啶基}胺基)-2,2-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁啡-4-基]甲酯)、福他替尼二鈉鹽((6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基-3-側氧基-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁啡-4(3H)-基)甲基磷酸鈉)、BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺基)-菸鹼醯胺HCl)、RO9021 (6-[(1R,2S)-2-

胺基-環己胺基]-4-(5,6-二甲基-吡啶-2-基胺基)-嗒呋-3-甲酸醯胺)、伊馬替尼(imatinib) (格列衛(Gleevac)；4-[(4-甲基哌呋-1-基)甲基]-N-(4-甲基-3-{[4-(吡 啶-3-基)嘧 啶-2-基]胺 基}苯 基)苯 甲 醯 胺)、 星 形 孢 菌 素(staurosporine)、GSK143 (2-(((3R,4R)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-4-(對甲苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺)、PP2 (1-(三級丁基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)、PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-胺基環己基)胺基)-4-(間甲苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺)、PRT-062607 (4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)胺 基)-2-(((1R,2S)-2-胺 基 環 己 基)胺 基)嘧 啶-5-甲 醯 胺 鹽 酸 鹽)、R112 (3,3'-((5-氟嘧啶-2,4-二基)雙(氮二基))二酚)、R348 (3-乙基-4-甲基吡啶)、R406 (6-((5-氟-2-((3,4,5-三 甲 氧 基 苯 基)胺 基)嘧 啶-4-基)胺 基)-2,2-二 甲 基-2H-吡 啶 并[3,2-b][1,4]噁 呋-3(4H)-酮)、 白 皮 杉 醇(piceatannol) (3-羥基白藜蘆醇)、YM193306 (參見Singh等人, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643)、7-氮雜吲哚、白皮杉醇、ER-27319 (參見Singh等人, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、化合物D (參見Singh等人, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、PRT060318 (參見Singh等人, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、葉黃酮(參見Singh等人, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文

中)、芹菜素(參見Singh等人, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、槲皮素(參見Singh等人, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、黃櫨素(參見Singh等人, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、楊梅黃酮(參見Singh等人, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、桑色素(參見Singh等人, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)。

【0276】

蛋白酶體抑制劑

在某些實施例中，本發明化合物與蛋白酶體抑制劑組合投與。在某些實施例中，蛋白酶體抑制劑為硼替佐米。在某些實施例中，蛋白酶體抑制劑為依薩佐米。在某些實施例中，蛋白酶體抑制劑為卡非佐米。在某些實施例中，化合物**1**與蛋白酶體抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與硼替佐米組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與依薩佐米組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與卡非佐米組合投與。

【0277】在某些實施例中，化合物**2**與蛋白酶體抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**3**與蛋白酶體抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**4**與蛋白酶體抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**5**與蛋白酶

體抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**6**與蛋白酶體抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**7**與蛋白酶體抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**8**與蛋白酶體抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**9**與蛋白酶體抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**10**與蛋白酶體抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**11**與蛋白酶體抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**12**與蛋白酶體抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**13**與蛋白酶體抑制劑組合投與。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑係選自硼替佐米、依薩佐米、VLX1570及卡非佐米。

【0278】蛋白酶體抑制劑之額外實例包括檸檬酸依薩佐米、奧潑佐米、迪蘭佐米、乳胞素、環氧酶素、MG132、MG-262、CEP-18770、NEOSH101、TQB3602及KZR-616。在某些實施例中，化合物**1**與選自檸檬酸依薩佐米、奧潑佐米、迪蘭佐米、乳胞素、環氧酶素、MG132、MG-262、CEP-18770、NEOSH101、TQB3602、VLX1570及KZR-616之蛋白酶體抑制劑組合投與。

【0279】

HDAC抑制劑

在某些實施例中，本發明化合物與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，HDAC抑制劑為伏立諾他。在某些實施例中，HDAC抑制劑為羅米地辛。在某些實施例中，HDAC抑制劑為帕比司他。在某些實施例中，HDAC抑制劑為貝利司他。在某些實施例中，化合物**1**與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與伏立諾他組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與羅米地辛組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與帕比司他組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與貝利司他組合投與。

【0280】在某些實施例中，化合物**2**與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**3**與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**4**與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**5**與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**6**與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**7**與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**8**與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**9**與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**10**與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**11**與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**12**與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**13**與HDAC抑制劑組合投與。在某些實施例中，HDAC抑制劑係選自伏立諾他、羅米地辛、帕比司他及貝利司他。

【0281】在某些實施例中，HDAC抑制劑係選自特拉卜辛B、苯丁酸鈉、泰克地那林、莫西司他、BRD73954、BG45、多米諾司他、cay10603、HPOB、TMP269、耐特拉司他A、聖克魯斯酸酯A、斯匹托米星、LMK-235、丁酸鈉、丁酸特戊醯氧基甲酯、吡咯沙敏、艾貝司他、瑞米司他、吉維司他、奎西諾司他、帕馬普林A、KD5170、1-丙胺酸克林黴素、低朴第辛及CUDC-101。在某些實施例中，化合物**1**與選自以下之HDAC抑制劑組合投與：特拉卜辛B、苯丁酸鈉、泰克地那林、莫西司他、BRD73954、BG45、多米諾司他、cay10603、HPOB、TMP269、耐特拉司他A、聖克魯斯酸酯A、斯匹托米星、LMK-235、丁酸鈉、丁酸特戊醯氧基甲酯、吡咯沙敏、艾貝司他、瑞米司他、吉維司他、奎西諾司他、帕馬普林A、KD5170、1-丙胺酸克林黴素、低朴第辛及CUDC-101。

【0282】

IMiD

在某些實施例中，本發明化合物與IMiD組合投與。在某些實施例中，IMiD為沙利度胺。在某些實施例中，IMiD為來那度胺。在某些實施例中，IMiD為泊馬度胺。在某些實施例中，化合物**1**與沙利度胺組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與來那度胺組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與泊馬度胺組合投與。

【0283】在某些實施例中，化合物**2**與IMiD組合投與。在某些實施例中，化合物**3**與IMiD組合投與。在某些實施例中，化合物**4**與IMiD組合投與。在某些實施例中，化合物**5**與IMiD組合投與。在某些實施例中，化合物**6**與IMiD組合投與。在某些實施例中，化合物**7**與IMiD組合投與。在某些實施例中，化合物**8**與IMiD組合投與。在某些實施例中，化合物**9**與IMiD組合投與。在某些實施例中，化合物**10**與IMiD組合投與。在某些實施例中，化合物**11**與IMiD組合投與。在某些實施例中，化合物**12**與IMiD組合投與。在某些實施例中，化合物**13**與IMiD組合投與。在某些實施例中，IMiD係選自泊馬度胺、沙利度胺及來那度胺。

【0284】在某些實施例中，IMiD為CC-90009。在某些實施例中，IMiD為CC-99282。在某些實施例中，IMiD為CC-92480。在某些實施例中，化合物**1**與CC-90009組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與CC-99282組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與CC-92480組合投與。

【0285】在某些實施例中，化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**或化合物**13**與IMiD組合投與。在某些實施例中，IMiD係選自CC-90009、CC-99282及CC-92480。

【0286】

抗體

在某些實施例中，本發明化合物與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，靶向抗體為利妥昔單抗。在某些實施例中，靶向抗體為達雷木單抗。在某些實施例中，靶向抗體為埃羅妥珠單抗(Elotuzumab)。在某些實施例中，靶向抗體為伊莎妥昔單抗。在某些實施例中，化合物**1**與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與利妥昔單抗組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與達雷木單抗組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與埃羅妥珠單抗組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與伊莎妥昔單抗組合投與。

【0287】在某些實施例中，化合物**2**與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**3**與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**4**與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**5**與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**6**與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**7**與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**8**與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**9**與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**10**與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**11**與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**12**與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**13**與靶向CD20、CD30或CD38之抗體組合投與。在某些實施例中，靶向抗體係選自利妥昔

單抗、達雷木單抗、埃羅妥珠單抗及伊莎妥昔單抗。

【0288】在某些實施例中，本發明化合物與抗體-藥物結合物組合投與。在某些實施例中，抗體-藥物結合物為本妥昔單抗維多汀(Brentuximab vedotin)。在某些實施例中，抗體-藥物結合物為替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)。在某些實施例中，抗體-藥物結合物為莫格利珠單抗(Mogamulizumab)。在某些實施例中，抗體-藥物結合物為奧比妥珠單抗。在某些實施例中，抗體-藥物結合物為波妥珠單抗維多汀(Polatuzumab vedotin)。在某些實施例中，抗體-藥物結合物為貝蘭他單抗莫福汀(GSK2857916)。在某些實施例中，抗體-藥物結合物為MEDI2228。在某些實施例中，抗體-藥物結合物為CC-99712。在某些實施例中，化合物**1**與抗體-藥物結合物組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與本妥昔單抗維多汀組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與替伊莫單抗組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與莫格利珠單抗組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與奧比妥珠單抗組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與波妥珠單抗維多汀組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與貝蘭他單抗莫福汀(GSK2857916)組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與MEDI2228組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與CC-99712組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與達法思單抗組合投與。

【0289】在某些實施例中，化合物**2**與抗體-藥物結合物組合投與。在某些實施例中，化合物**3**與抗體-藥物結合物組合投與。在某些實施例中，化合物**4**與抗體-藥物結合物組合投與。在某些實施例中，化合物**5**與抗體-藥物結合物組合投與。在某些實施例中，化合物**6**與抗體-藥物結合物組合投與。在某些實施例中，化合物**7**與抗體-藥物結合物組合投與。在

某些實施例中，化合物**8**與抗體-藥物結合物組合投與。在某些實施例中，化合物**9**與抗體-藥物結合物組合投與。在某些實施例中，化合物**10**與抗體-藥物結合物組合投與。在某些實施例中，化合物**11**與抗體-藥物結合物組合投與。在某些實施例中，化合物**12**與抗體-藥物結合物組合投與。在某些實施例中，化合物**13**與抗體-藥物結合物組合投與。在某些實施例中，抗體-藥物結合物係選自本妥昔單抗維多汀、替伊莫單抗、莫格利珠單抗、奧比妥珠單抗、波妥珠單抗維多汀、貝蘭他單抗莫福汀(GSK2857916)、MEDI2228及CC-99712。

【0290】在某些實施例中，本發明化合物與生物特異性抗體組合投與。在某些實施例中，生物特異性抗體為PF-06863135。在某些實施例中，生物特異性抗體為TNB-383B。在某些實施例中，生物特異性抗體為REGN5458。在某些實施例中，生物特異性抗體為JNJ-64007957。在某些實施例中，化合物**1**與生物特異性抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與PF-06863135組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與TNB-383B組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與REGN5458組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與JNJ-64007957組合投與。

【0291】在某些實施例中，化合物**2**與生物特異性抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**3**與生物特異性抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**4**與生物特異性抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**5**與生物特異性抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**6**與生物特異性抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**7**與生物特異性抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**8**與生物特異性抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**9**與生物特異性抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**10**與生物特異性抗體

組合投與。在某些實施例中，化合物**11**與生物特異性抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**12**與生物特異性抗體組合投與。在某些實施例中，化合物**13**與生物特異性抗體組合投與。在某些實施例中，生物特異性抗體係選自PF-06863135、TNB-383B、REGN5458及JNJ-64007957。

【0292】在某些實施例中，本發明化合物與裸單株抗體(mAb)組合投與。在某些實施例中，裸mAb為SEA-BCMA。在某些實施例中，化合物**1**與裸mAb組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與SEA-BCMA組合投與。

【0293】在某些實施例中，化合物**2**與裸mAb組合投與。在某些實施例中，化合物**3**與裸mAb組合投與。在某些實施例中，化合物**4**與裸mAb組合投與。在某些實施例中，化合物**5**與裸mAb組合投與。在某些實施例中，化合物**6**與裸mAb組合投與。在某些實施例中，化合物**7**與裸mAb組合投與。在某些實施例中，化合物**8**與裸mAb組合投與。在某些實施例中，化合物**9**與裸mAb組合投與。在某些實施例中，化合物**10**與裸mAb組合投與。在某些實施例中，化合物**11**與裸mAb組合投與。在某些實施例中，化合物**12**與裸mAb組合投與。在某些實施例中，化合物**13**與裸mAb組合投與。在某些實施例中，裸mAb為SEA-BCMA。

【0294】CD38抗體之額外非限制性實例包括菲澤妥單抗、達雷木單抗、GBR 1342、TAK-573、CID-103、OKT10、STI-6129、SGX301及邁澤妥單抗。在某些實施例中，化合物**1**與選自以下之CD38抗體組合投與：菲澤妥單抗、GBR 1342、TAK-573、CID-103、OKT10、STI-6129、SGX301、TAK-079及邁澤妥單抗。

【0295】

CAR T細胞療法

在某些實施例中，本發明化合物與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，CAR T細胞療法為阿基侖賽(Axicabtagene ciloleucel)。在某些實施例中，CAR T細胞療法為替沙侖賽(Tisagenlecleucel)。在某些實施例中，CAR T細胞療法為艾基維侖賽(Idecabtagene vicleucel) (ide-cel；bb2121)。在某些實施例中，CAR T細胞療法為LCAR-B38M (JNJ-4528；JNJ-68284528)。在某些實施例中，CAR T細胞療法為P-BCMA-101。在某些實施例中，CAR T細胞療法為PBCAR269A。在某些實施例中，CAR T細胞療法為bb21217。在某些實施例中，CAR T細胞療法為JCARK125 (orva-cel；沃卡基奧侖賽(orvacabtagene autoleucel))。在某些實施例中，CAR T細胞療法為ALLO-715。在某些實施例中，CAR T細胞療法為Descartes-08。在某些實施例中，CAR T細胞療法為FCARH143。在某些實施例中，CAR T細胞療法為CT053。

【0296】在某些實施例中，化合物**1**與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與阿基侖賽組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與替沙侖賽組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與艾基維侖賽(ide-cel；bb2121)組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與LCAR-B38M (JNJ-4528；JNJ-68284528)組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與P-BCMA-101組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與PBCAR269A組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與bb21217組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與JCARK125 (orva-cel；沃卡基奧侖賽)組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與ALLO-715組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與Descartes-08組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與FCARH143組合投與。在某些實施

例中，化合物**1**與CT053組合投與。

【0297】在某些實施例中，化合物**2**與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，化合物**3**與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，化合物**4**與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，化合物**5**與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，化合物**6**與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，化合物**7**與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，化合物**8**與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，化合物**9**與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，化合物**10**與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，化合物**11**與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，化合物**12**與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，化合物**13**與CAR T細胞療法組合投與。在某些實施例中，CAR T細胞療法係選自阿基侖賽、替沙侖賽、艾基維侖賽(ide-cel；bb2121)、LCAR-B38M (JNJ-4528；JNJ-68284528)及P-BCMA-101。在某些實施例中，CAR T細胞療法係選自PBCAR269A、bb21217、JCARK125 (orva-cel；沃卡基奧侖賽)、ALLO-715、Descartes-08、FCARH143及CT053。

【0298】在某些實施例中，CAR T細胞療法係選自ALLO-715、bb21217、BCMA CAR-T、CD138 CAR-T、CD19 CAR-T、西達基奧侖賽(ciltacabtagene autoleucel)、CS1 (SLAMF7) CAR-T、CT053、Descartes-11、艾基維侖賽、NKG2D CAR-T、沃卡基奧侖賽、P-BCMA-101及UCARTCS1。

【0299】

細胞療法

在某些實施例中，本發明化合物與細胞療法組合投與。在某些實施

例中，化合物**1**與細胞療法組合使用。

【0300】細胞療法之非限制性實例包括同種異體HSCT、同種異體NKT、自體HSCT及自體NKT。

【0301】

T細胞接合子

在某些實施例中，本發明化合物與雙特異性T細胞接合子(BiTE)組合投與。在某些實施例中，BiTE為博納吐單抗(Blinatumomab)。在某些實施例中，BiTE為CC-93268。在某些實施例中，BiTE為AMG 420。在某些實施例中，BiTE為AMG 701。在某些實施例中，化合物**1**與雙特異性T細胞接合子(BiTE)組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與博納吐單抗組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與AMG 420組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與CC-93269組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與AMG 701組合投與。

【0302】在某些實施例中，化合物**2**與BiTE組合投與。在某些實施例中，化合物**3**與BiTE組合投與。在某些實施例中，化合物**4**與BiTE組合投與。在某些實施例中，化合物**5**與BiTE組合投與。在某些實施例中，化合物**6**與BiTE組合投與。在某些實施例中，化合物**7**與BiTE組合投與。在某些實施例中，化合物**8**與BiTE組合投與。在某些實施例中，化合物**9**與BiTE組合投與。在某些實施例中，化合物**10**與BiTE組合投與。在某些實施例中，化合物**11**與BiTE組合投與。在某些實施例中，化合物**12**與BiTE組合投與。在某些實施例中，化合物**13**與BiTE組合投與。在某些實施例中，BiTE係選自博納吐單抗、AMG 420、CC-93269及AMG 4701。

【0303】在某些實施例中，化合物**1**與選自以下之雙特異性抗體組合

使用：AMG 420、AMG 701、BFCR4350A、博納吐單抗、CC-93269、elranatamab、EM801、REGN5458、talquetamab、特立妥單抗(teclistamab)及TNB-383B。

【0304】

免疫調節劑檢查點抑制劑

在某些實施例中，本發明化合物與檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，本發明化合物與PD-1檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，本發明化合物與PD-L1檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，本發明化合物與IFNAR檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，檢查點抑制劑為納武單抗(Nivolumab)。在某些實施例中，檢查點抑制劑為帕博利珠單抗(Pembrolizumab)。在某些實施例中，檢查點抑制劑為干擾素α-2b。在某些實施例中，化合物**1**與檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與PD-1檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與PD-L1檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與IFNAR檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與納武單抗組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與帕博利珠單抗組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與干擾素α-2b組合投與。

【0305】在某些實施例中，化合物**2**與檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**3**與檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**4**與檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**5**與檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**6**與檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**7**與檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**8**與檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**9**與檢查點抑制劑組

合投與。在某些實施例中，化合物**10**與檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**11**與檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**12**與檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，化合物**13**與檢查點抑制劑組合投與。在某些實施例中，檢查點抑制劑為PD-1檢查點抑制劑。在某些實施例中，檢查點抑制劑為PD-L1檢查點抑制劑。在某些實施例中，檢查點抑制劑為IFNAR檢查點抑制劑。在某些實施例中，檢查點抑制劑係選自納武單抗、帕博利珠單抗及干擾素α-2b。

【0306】藉由結合至PD-1受體而阻斷PD-1及PD-L1之相互作用且轉而抑制免疫抑止的PD-1抑制劑包括例如納武單抗(Opdivo)、帕博利珠單抗(Keytruda)、皮立珠單抗(pidilizumab)、AMP-224 (AstraZeneca及MedImmune)、PF-06801591 (Pfizer)、MEDI0680 (AstraZeneca)、PDR001 (Novartis)、REGN2810 (Regeneron)、SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company及Incyte Corporation)、TSR-042 (Tesaro)及PD-L1/VISTA抑制劑CA-170 (Curis Inc.)。藉由結合至PD-L1受體而阻斷PD-1及PD-L1之相互作用且轉而抑制免疫抑止的PD-L1抑制劑包括例如阿特珠單抗(atezolizumab) (Tecentriq)、度伐利尤單抗(durvalumab) (AstraZeneca及MedImmune)、KN035 (Alphamab)及BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb)。結合至CTLA-4且抑制免疫抑止之CTLA-4檢查點抑制劑包括(但不限於)伊匹單抗(ipilimumab)、曲美單抗(tremelimumab) (AstraZeneca及MedImmune)、AGEN1884及AGEN2041 (Agenus)。LAG-3檢查點抑制劑包括(但不限於)BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)、GSK2831781 (GlaxoSmithKline)、IMP321 (Prima BioMed)、LAG525 (Novartis)及雙PD-1及LAG-3抑制劑MGD013

(MacroGenics)。TIM-3抑制劑之一個實例為TSR-022 (Tesaro)。

【0307】在某些實施例中，檢查點抑制劑係選自納武單抗/OPDIVO®；帕博利珠單抗/KEYTRUDA®；及皮立珠單抗/CT-011、MPDL3280A/RG7446；MEDI4736；MSB0010718C；BMS 936559、PDL2/lg融合蛋白(諸如AMP 224)或B7-H3之抑制劑(例如MGA271)、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG 3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體或其組合。

【0308】在某些實施例中，PD-1抑制劑為BGB-A317。在某些實施例中，PD-L1抑制劑為MED14736。在某些實施例中，PD-L2抑制劑為rHIgM12B7A。

【0309】在某些實施例中，檢查點抑制劑為B7抑制劑，例如B7-H3抑制劑或B7-H4抑制劑。在某些實施例中，B7-H3抑制劑為MGA271。

【0310】在某些實施例中，檢查點抑制劑為OX40促效劑。在某些實施例中，檢查點抑制劑為抗OX40抗體，例如抗OX-40或MEDI6469。

【0311】在某些實施例中，檢查點抑制劑為GITR促效劑。在某些實施例中，GITR促效劑為抗GITR抗體，例如TRX518。

【0312】在某些實施例中，檢查點抑制劑為CD137促效劑。在某些實施例中，CD137促效劑為抗CD137抗體，例如PF-05082566。

【0313】在某些實施例中，檢查點抑制劑為CD40促效劑。在某些實施例中，CD40促效劑為抗CD40抗體，例如CF-870,893。

【0314】在某些實施例中，檢查點抑制劑為IDO抑制劑，例如INCB24360或吲哚莫德(indoximod)。

【0315】在某些實施例中，檢查點抑制劑係選自阿特珠單抗、阿維魯單抗(avelumab)、度伐利尤單抗、納武單抗及帕博利珠單抗。

【0316】

額外生物活性劑

在另一實施例中，本文所描述之活性化合物可以有效量與有效量之雄激素(諸如睾固酮)抑制劑組合或交替投與以用於治療雄性生殖系統之異常組織(諸如前列腺癌或睾丸癌)，該雄激素抑制劑包括(但不限於)選擇性雄激素受體調節劑、選擇性雄激素受體降解劑、完全雄激素受體降解劑或另一形式之部分或完全雄激素拮抗劑。在某些實施例中，前列腺癌或睾丸癌為耐雄激素的。抗雄激素化合物之非限制性實例提供於WO 2011/156518及美國專利第8,455,534號及第8,299,112號中。抗雄激素化合物之額外非限制性實例包括：恩雜魯胺(enzalutamide)、阿帕魯胺(apalutamide)、乙酸環丙孕酮、乙酸氯地孕酮(chlormadinone acetate)、螺內酯、坎利酮(canrenone)、屈螺酮(drospirenone)、酮康唑(ketoconazole)、托匹魯胺(topilutamide)、乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)及西咪替丁(cimetidine)。

【0317】在某些實施例中，生物活性劑為ALK抑制劑。ALK抑制劑之實例包括(但不限於)克唑替尼(Crizotinib)、阿來替尼(Alectinib)、塞利替尼(ceritinib)、TAE684 (NVP-TAE684)、GSK1838705A、AZD3463、ASP3026、PF-06463922、恩曲替尼(entrectinib) (RXDX-101)及AP26113。

【0318】在某些實施例中，生物活性劑為EGFR抑制劑。EGFR抑制劑之實例包括厄洛替尼(erlotinib) (Tarceva)、吉非替尼(gefitinib)

(Iressa)、阿法替尼(afatinib) (Gilotrif)、羅西替尼(rociletinib) (CO-1686)、奧希替尼(osimertinib) (Tagrisso)、奧莫替尼(olmutinib) (Olita)、納闊替尼(naquotinib) (ASP8273)、那紮替尼(nazartinib) (EGF816)、PF-06747775 (Pfizer)、埃克替尼(icotinib) (BPI-2009)、來那替尼(neratinib) (HKI-272；PB272)、阿維替尼(avitinib) (AC0010)、EAI045、他索替尼(tarloxotinib) (TH-4000；PR-610)、PF-06459988 (Pfizer)、特伐替尼(tesevatinib) (XL647；EXEL-7647；KD-019)；崔斯替尼(transtinib)、WZ-3146、WZ8040、CNX-2006，及達可替尼(dacomitinib) (PF-00299804；Pfizer)。

【0319】在某些實施例中，生物活性劑為HER-2抑制劑。HER-2抑制劑之實例包括曲妥珠單抗(trastuzumab)、拉帕替尼(lapatinib)、曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine)及帕妥珠單抗(pertuzumab)。

【0320】在某些實施例中，生物活性劑為CD20抑制劑。CD20抑制劑之實例包括奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、法木單抗(fatumumab)、替伊莫單抗、托西莫單抗及奧克珠單抗。

【0321】在某些實施例中，生物活性劑為JAK3抑制劑。JAK3抑制劑之實例包括塔索替尼(tasocitinib)。

【0322】在某些實施例中，生物活性劑為JAK抑制劑，例如魯索替尼(ruxolitinib)。

【0323】在某些實施例中，生物活性劑為BCL-2抑制劑。BCL-2抑制劑之實例包括維納妥拉(venetoclax)、ABT-199 (4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基]哌啡-l-基]-N-[[3-硝基-4-[[(四氫-2H-哌

喃-4-基)甲基]胺基]苯基]磺醯基]-2-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基]苯甲醯胺)、ABT-737 (4-[4-[[2-(4-氯苯基)苯基]甲基]哌啡-1-基]-N-[4-[[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯基硫基丁-2-基]胺基]-3-硝基苯基]磺醯基苯甲醯胺) (納維克拉(navitoclax))、ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-氯-4,4-二甲基-3,4,5,6-四氫-[1,1'-聯苯]-2-基)甲基)哌啡-1-基)-N-((4-((4-N-味啉基-1-(苯硫基)丁-2-基)胺基)-3((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺)、GX15-070 (甲磺酸奧巴克拉(obatoclax mesylate)，甲磺酸(2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-甲氧基吡咯-2-亞基]吲哚)、2-甲氧基-抗黴素A3、YC137 (4-(4,9-二側氧基-4,9-二氫萘并[2,3-d]噻唑-2-基胺基)-苯酯)、棉籽酚(pogosin)、2-胺基-6-溴-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4H-吭唏-3-甲酸乙酯、尼羅替尼(Nilotinib)-d3、TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]磺醯基]苯基]-2,3,4-三羥基-5-[[2-(1-甲基乙基)苯基]甲基]苯甲醯胺)、阿普棉酚酮(Apogossypolone) (ApoG2)、HA14-1、AT101、薩布妥克拉(sabutoclax)、藤黃酸(gambogic acid)或G3139 (奧利默森(oblimersen))。

【0324】在某些實施例中，生物活性劑為維納妥拉。

【0325】在某些實施例中，生物活性劑為MEK抑制劑。MEK抑制劑為熟知的，且包括例如曲美替尼(trametinib)/GSKl120212 (N-(3-{3-環丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-l(2H-基}苯基)乙醯胺)、司美替尼(selumetinib) (6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羥基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲醯胺)、派嗎色替(pimasertib)/AS703026/MSC 1935369 ((S)-N-(2,3-二羥基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)胺基)異菸鹼醯胺)、XL-518/GDC-0973 (l-({3,4-二氟-2-[(2-氟-

4-碘苯基)胺基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮雜環丁-3-醇)、瑞法替尼(refametinib)/BAY869766/RDEA1 19 (N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-6-甲氧苯基)-1-(2,3-二羥基丙基)環丙烷-1-磺醯胺)、PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-苯甲醯胺)、TAK733 ((R)-3-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮)、MEK162/ARRY438162 (5-[(4-溴-2-氟苯基)胺基]-4-氟-N-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲醯胺)、R05126766 (3-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基吡唏-2-酮)、WX-554、R04987655/CH4987655 (3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-5-((3-側氧基-1,2-氧氮雜環己-2基)甲基)苯甲醯胺)或AZD8330 (2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-N-(2羥基乙氧基)-1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺)、U0126-EtOH、PD184352 (CI-1040)、GDC-0623、BI-847325、考比替尼(cobimetinib)、PD98059、BIX 02189、BIX 02188、貝美替尼(binimetinib)、SL-327、TAK-733、PD318088。

【0326】在某些實施例中，生物活性劑為Raf抑制劑。Raf抑制劑為熟知的且包括例如維姆拉非尼(Vemurafinib) (N-[3-[[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基]-1-丙磺醯胺)、甲苯磺酸索拉非尼(sorafenib tosylate) (4-甲基苯磺酸4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基胺基]苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲醯胺)、AZ628 (3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基胺基)苯基)苯甲醯胺)、NVP-BHG712 (4-甲基-3-(1-甲基-6-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺)、RAF-265 (1-甲基-5-[2-

[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]吡啶-4-基]氧基-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯并咪唑-2-胺)、2-溴阿爾迪辛(Bromoaldisine) (2-溴-6,7-二氫-1H,5H-吡咯并[2,3-c]氮呼-4,8-二酮)、Raf激酶抑制劑IV (2-氯-5-(2-苯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯酚)、索拉非尼N-氧化物(Sorafenib N-Oxide) (4-[4-[[[[4-氯-3(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]苯氧基]-N-甲基-2吡啶甲醯胺1-氧化物)、PLX-4720、達拉非尼(dabrafenib) (GSK2118436)、GDC-0879、RAF265、AZ 628、SB590885、ZM336372、GW5074、TAK-632、CEP-32496、LY3009120及GX818 (恩拉非尼(Encorafenib))。

【0327】在某些實施例中，生物活性劑為AKT抑制劑，包括(但不限於) MK-2206、GSK690693、哌立福新、(KRX-0401)、GDC-0068、曲西立濱(Triciribine)、AZD5363、和厚樸酚(Honokiol)、PF-04691502及米替福新(Miltefosine)；FLT-3抑制劑，包括(但不限於) P406、多韋替尼(Dovitinib)、奎紮替尼(Quizartinib) (AC220)、阿姆替尼(Amuvatinib) (MP-470)、坦度替尼(Tandutinib) (MLN518)、ENMD-2076及KW-2449，或其組合。

【0328】在某些實施例中，生物活性劑為mTOR抑制劑。mTOR抑制劑之實例包括(但不限於)雷帕黴素(rapamycin)及其類似物、依維莫司(everolimus) (Afinitor)、坦羅莫司(temsirolimus)、地磷莫司(ridaforolimus)、西羅莫司(sirolimus)及德佛莫司(deforolimus)。MEK抑制劑之實例包括(但不限於)曲美替尼/GSKl120212 (N-(3-{3-環丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-l(2H-基}苯基)乙醯胺)、司美替尼(6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羥基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲醯胺)、派嗎色替

/AS703026/MSC1935369 ((S)-N-(2,3-二羥基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)胺基)異菸鹼醯胺)、XL-518/GDC-0973 (l-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮雜環丁-3-醇) (考比替尼)、瑞法替尼/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-6-甲氧苯基)-1-(2,3-二羥基丙基)環丙烷-1-磺醯胺)、PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-苯甲醯胺)、TAK733 ((R)-3-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯胺基)-8-甲基吡啶并[2,3d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮)、MEK162/ARRY438162 (5-[(4-溴-2-氟苯基)胺基]-4-氟-N-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲醯胺)、R05126766 (3-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基吡啡-2-酮)、WX-554、R04987655/CH4987655 (3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-5-((3-側氧基-l,2-氧氮雜環己-2基)甲基)苯甲醯胺)或AZD8330 (2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-1,5-二甲基-6-側氧基-l,6-二氫吡啶-3-甲醯胺)。

【0329】在某些實施例中，生物活性劑為RAS抑制劑。RAS抑制劑之實例包括(但不限於)瑞賴森(Reolysin)及siG12D LODER。

【0330】在某些實施例中，生物活性劑為HSP抑制劑。HSP抑制劑包括(但不限於)格爾德黴素(Geldanamycin)或17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG)及根赤殼菌素(Radicicol)。

【0331】在某些實施例中，生物活性劑為雙膦酸鹽。雙膦酸鹽之實例包括(但不限於)氯膦酸鹽(clodronate)、帕米膦酸鹽及唑來膦酸。

【0332】額外生物活性化合物包括例如依維莫司、曲貝替定(trabectedin)、阿布拉生(abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、帕佐

泮尼(pazopanib)、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩紮妥林(enzastaurin)、凡德他尼(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制劑、VEGFR抑制劑、奧洛拉(aurora)激酶抑制劑、PIK-1調節劑、HDAC抑制劑、c-MET抑制劑、PARP抑制劑、Cdk抑制劑、IGFR-TK抑制劑、抗HGF抗體、局部黏著斑激酶抑制劑、Map激酶(mek)抑制劑、VEGF trap抗體、培美曲塞(pemetrexed)、帕尼單抗(panitumumab)、胺柔比星(amrubicin)、奧戈伏單抗(oregovomab)、Lep-etu、諾拉曲特(nolatrexed)、azd2171、巴他布林(batabulin)、奧法木單抗、紮木單抗(zanolimumab)、艾特咔林(edotecarin)、漢防己鹼(tetrandrine)、盧比替康(rubitecan)、替米利芬(tesmilifene)、奧利默森、替西單抗(ticilimumab)、伊匹單抗、棉籽醇(gossypol)、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西侖吉肽(cilengitide)、吉馬替康(gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR$_1$ KRX-0402、胺甲硫蒽酮(lucanthone)、LY317615、紐拉迪布(neuradiab)、維特斯潘(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、他侖帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、Xr 311、羅米地辛、ADS-100380、舒尼替尼(sunitinib)、5-氟尿嘧啶、伏立諾他、依託泊苷(etoposide)、吉西他濱(gemcitabine)、阿黴素(doxorubicin)、脂質體阿黴素、5'-脫氧-5-氟尿苷、長春新鹼、替莫唑胺(temozolomide)、ZK-304709、塞利希布(seliciclib)；PD0325901、AZD-6244、卡培他濱(capecitabine)、L-麩胺酸、N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-二鈉鹽，七水合物、喜樹鹼

(camptothecin)、PEG標記之伊立替康(irinotecan)、他莫昔芬(tamoxifen)、檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、阿那曲唑(anastrazole)、依西美坦(exemestane)、來曲唑(letrozole)、DES(己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、結合之雌激素、貝伐單抗(bevacizumab)、IMC-1C11、CHIR-258)；3-[5-(甲磺醯基哌甲基)-吲哚基-喹啉酮、凡塔藍尼(vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)、雙羥萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、己酸羥基孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、雷洛昔芬(raloxifene)、比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、乙酸甲地孕酮、CP-724714；TAK-165、HKI-272、厄洛替尼、拉帕替尼(lapatanib)、卡奈替尼(canertinib)、ABX-EGF抗體、艾必妥(erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、愛納法尼(Ionafarnib)、BMS-214662、替吡法尼(tipifarnib)；阿米福汀(amifostine)、NVP-LAQ824、辛二醯基異羥肟酸(suberoyl analide hydroxamic acid)、丙戊酸(valproic acid)、曲古黴素A(trichostatin A)、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、胺麩精(aminoglutethimide)、胺苯吖啶(arnsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、L-天冬醯胺酶、卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin，BCG)疫苗、阿德力黴素(adriamycin)、博萊黴素(bleomycin)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸鹽、環丙孕酮、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、更生黴素

(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、二乙基己烯雌酚(diethylstilbestrol)、表柔比星(epirubicin)、氟達拉濱(fludarabine)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、格列衛、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼、亮丙瑞林(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、6-巰基嘌呤、美司鈉(mesna)、甲胺喋呤、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、尼魯米特(nilutamide)、奧曲肽(octreotide)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、帕米膦酸鹽、噴司他丁(pentostatin)、普卡黴素(plicamycin)、卟吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔單抗、鏈佐星(streptozocin)、替尼泊苷(teniposide)、睪固酮、沙利度胺、硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、維甲酸(tretinoin)、長春地辛(vindesine)、13-順式-視黃酸、苯丙胺酸氮芥(phenylalanine mustard)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、雌莫司汀(estramustine)、六甲蜜胺(altretamine)、氟尿苷(floxuridine)、5-脫氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、6-巰基嘌呤、脫氧助間型黴素(deoxycoformycin)、骨化三醇(calcitriol)、戊柔比星(valrubicin)、光神黴素(mithramycin)、長春花鹼(vinblastine)、長春瑞濱(vinorelbine)、拓朴替康(topotecan)、拉唑辛(razoxin)、馬立馬司他(marimastat)、COL-3、新伐司他(neovastat)、BMS-275291、角鯊胺(squalamine)、內皮抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、白介素-12、IM862、血管抑素、維他辛(vitaxin)、屈洛昔芬(droloxifene)、碘昔芬(idoxyfene)、螺內酯

(spironolactone)、非那雄胺(finasteride)、西咪替丁(cimitidine)、曲妥珠單抗、地尼白介素(denileukin diftitox)、吉非替尼、硼替佐米、紫杉醇(paclitaxel)、不含克列莫佛(cremophor)之紫杉醇、多西他賽(docetaxel)、埃博黴素B(epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羥基他莫昔芬、哌噴昔芬(pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬(arzoxifene)、氟維司群(fulvestrant)、阿考比芬(acolbifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、拓朴替康、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕黴素、40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素、坦羅莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青黴素、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭(PEG-filgrastim)、達貝泊汀(darbepoetin)、紅細胞生成素、粒細胞集落刺激因子、唑來膦酸鹽(zolendronate)、普賴松、西妥昔單抗(cetuximab)、粒細胞巨噬細胞集落刺激因子、組胺瑞林(histrelin)、聚乙二醇化干擾素α-2a、干擾素α-2a、聚乙二醇化干擾素α-2b、干擾素α-2b、阿紮胞苷(azacitidine)、PEG-L-天冬醯胺酶、來那度胺、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、氫化可的松、白介素-11、右雷佐生(dexrazoxane)、阿侖珠單抗(alemtuzumab)、全反視黃酸、酮康唑、白介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基普賴蘇穩、替坦異貝莫單抗(ibritgumomab tiuxetan)、雄激素、地西他濱(decitabine)、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)、貝沙羅汀(bexarotene)、托西莫單抗(tositumomab)、三氧化二砷、可的松、艾迪特龍酸鹽(editronate)、米托坦(mitotane)、環孢黴素(cyclosporine)、脂質體道諾黴素、埃德溫娜

(Edwina)-天冬醯胺酶、鍶89、卡索匹坦(casopitant)、奈妥吡坦(netupitant)、NK-1受體拮抗劑、帕洛諾司瓊(palonosetron)、阿瑞匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羥嗪(hydroxyzine)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、勞拉西泮(lorazepam)、阿普唑侖(alprazolam)、氟哌啶醇(haloperidol)、達哌啶醇(droperidol)、卓那比醇(dronabinol)、地塞米松、甲基普賴蘇穠、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、格拉司瓊(granisetron)、昂丹司瓊(ondansetron)、多拉司瓊(dolasetron)、托烷司瓊(tropisetron)、派非格司亭(pegfilgrastim)、紅細胞生成素、依泊汀α(epoetin alfa)、達貝泊汀α (darbepoetin alfa)及其混合物。

【0333】在某些實施例中，生物活性劑係選自(但不限於)甲磺酸伊馬替尼(Imatinib mesylate) (Gleevac®)、達沙替尼(Sprycel®)、尼羅替尼(Tasigna®)、博蘇替尼(Bosutinib) (Bosulif®)、曲妥珠單抗(Herceptin®)、曲妥珠單抗-DM1、帕妥珠單抗(PerjetaTM)、拉帕替尼(Tykerb®)、吉非替尼(Iressa®)、厄洛替尼(Tarceva®)、西妥昔單抗(Erbitux®)、帕尼單抗(Vectibix®)、凡德他尼(Caprelsa®)、維羅非尼(Vemurafenib) (Zelboraf®)、伏立諾他(Zolinza®)、羅米地辛(Istodax®)、貝沙羅汀(Tagretin®)、亞利崔托寧(Alitretinoin) (Panretin®)、維甲酸(Vesanoid®)、卡非佐米(Carfilizomib) (KyprolisTM)、普拉曲沙(Pralatrexate) (Folotyn®)、貝伐單抗(Avastin®)、阿柏西普(Ziv-aflibercept) (Zaltrap®)、索拉非尼(Nexavar®)、舒尼替尼(Sutent®)、帕佐泮尼(Votrient®)、瑞格非尼(Regorafenib) (Stivarga®)及卡博替尼(Cabozantinib) (CometriqTM)。

【0334】在某些態樣中，生物活性劑為抗炎劑、化學治療劑、放射

性治療、額外治療劑或免疫抑止劑。

【0335】適合之化學治療生物活性劑包括(但不限於)放射性分子、毒素(亦稱作細胞毒素或細胞毒性劑，其包括對細胞之生存率有害的任何藥劑)及脂質體或含有化學治療性化合物之其他囊泡。通用抗癌醫藥劑包括：長春新鹼(Oncovin®)或脂質體長春新鹼(Marqibo®)、道諾黴素(道諾黴素或Cerubidine®)或阿黴素(Adriamycin®)、阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C或Cytosar®)、L-天冬醯胺酶(Elspar®)或PEG-L-天冬醯胺酶(培門冬酶(pegaspargase)或Oncaspar®)、依託泊苷(VP-16)、替尼泊苷(Vumon®)、6-巰基嘌呤(6-MP或Purinethol®)、甲胺喋呤、環磷醯胺(Cytoxan®)、普賴松、地塞米松(地卡特隆(Decadron))、伊馬替尼(Gleevec®)、達沙替尼(Sprycel®)、尼羅替尼(Tasigna®)、博蘇替尼(Bosulif®)及普納替尼(ponatinib) (Iclusig™)。額外適合化學治療劑之實例包括(但不限於) 1-去氫睪固酮、5-氟尿嘧啶、達卡巴嗪、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、放線菌素D、阿德力黴素、阿地白介素(aldesleukin)、烷化劑、別嘌醇鈉(allopurinol sodium)、六甲蜜胺、阿米福汀、阿那曲唑、安麴黴素(anthramycin) (AMC)、抗有絲分裂劑、順式-二氯二胺鉑(II) (DDP) (順鉑)、二胺二氯鉑、蒽環黴素(anthracycline)、抗生素、抗代謝產物、天冬醯胺酶、注射用卡介苗(BCG live) (膀胱內)、倍他米松磷酸鈉(betamethasone sodium phosphate)及乙酸倍他米松、比卡魯胺、硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate)、白消安、葉酸鈣(calcium leucouorin)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡培他濱、卡鉑、洛莫司汀(CCNU)、卡莫司汀(BSNU)、苯丁酸氮芥、順鉑、克拉屈濱、秋水仙鹼(Colchicin)、結合之雌激素、環磷醯胺、環硫磷醯胺(Cyclothosphamide)、阿糖胞苷、阿糖胞

苷、細胞遲緩素B (cytochalasin B)、環磷氮介(Cytoxan)、達卡巴嗪、更生黴素、更生黴素(以前為放線菌素(actinomycin))、道諾黴素HCL (daunirubicin HCL)、檸檬酸道諾黴素(daunorucbicin citrate)、地尼白介素、右雷佐生、二溴甘露醇、二羥基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、多西他賽、甲磺酸多拉司瓊、阿黴素HCL、屈大麻酚、大腸桿菌L-天冬醯胺酶(E. coli L-asparaginase)、吐根素(emetine)、依伯汀-α、歐文氏菌屬L-天冬醯胺酶(Erwinia L-asparaginase)、酯化雌激素、雌二醇、雌莫司汀磷酸鈉、溴化乙錠(ethidium bromide)、乙炔基雌二醇(ethinyl estradiol)、依替膦酸鹽(etidronate)、依託泊苷嗜橙菌因子(etoposide citrororum factor)、磷酸依託泊苷、非格司亭、氟尿苷、氟康唑、磷酸氟達拉濱、氟尿嘧啶、氟他胺、醛葉酸、吉西他濱HCL、糖皮質激素、乙酸戈舍瑞林、短桿菌素D (gramicidin D)、格拉司瓊HCL、羥基脲、伊達比星HCL、異環磷醯胺、干擾素α-2b、伊立替康HCL、來曲唑、甲醯四氫葉酸鈣(leucovorin calcium)、乙酸亮丙立德、左旋咪唑HCL、利多卡因(lidocaine)、洛莫司汀、類美登素(maytansinoid)、二氯甲二乙胺HCL、乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮、美法侖HCL、巰基嘌呤(mercaptipurine)、美司鈉、甲胺喋呤、甲基睪固酮(methyltestosterone)、光神黴素、絲裂黴素C (mitomycin C)、米托坦、米托蒽醌、尼魯胺、乙酸奧曲肽(octreotide acetate)、昂丹司瓊HCL、紫杉醇、帕米膦酸二鈉、噴司他丁、匹魯卡品HCL (pilocarpine HCL)、皮利黴素(plimycin)、具有卡莫司汀植入之聚苯丙生20 (polifeprosan 20 with carmustine implant)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、普魯卡因(procaine)、丙卡巴肼HCL、普萘洛爾(propranolol)、利妥昔單抗、沙格

司亭(sargramostim)、鏈脲佐菌素(streptozotocin)、他莫昔芬、紫杉醇(taxol)、替尼泊苷、特諾波賽(tenoposide)、睪內酯、四卡因(tetracaine)、噻替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、硫鳥嘌呤、噻替派、拓朴替康HCL、檸檬酸托瑞米芬、曲妥珠單抗、維甲酸、戊柔比星、硫酸長春花鹼(vinblastine sulfate)、硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)及酒石酸長春瑞濱(vinorelbine tartrate)。

【0336】在一些實施例中，本發明化合物係與化學治療劑(例如，細胞毒性劑或適用於治療癌症之另一化學化合物)組合投與。化學治療劑之實例包括烷化劑、抗代謝物、葉酸類似物、嘧啶類似物、嘌呤類似物及相關抑制劑、長春花生物鹼(vinca alkaloid)、表鬼臼毒素(epipodopyyllotoxins)、抗生素、L-天冬醯胺酶、拓樸異構酶抑制劑、干擾素、鉑配位複合物、經蒽二酮取代之脲、甲基肼衍生物、腎上腺皮質抑制劑、腎上腺皮質類固醇、孕激素、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素及促性腺激素釋放激素類似物。亦包括5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲醯四氫葉酸(LV)、伊里諾坎(irenotecan)、奧沙利鉑、卡培他濱、紫杉醇及多西他賽(doxetaxel)。化學治療劑之非限制性實例包括烷基化劑，諸如噻替派及環磷醯胺(cyclosphosphamide)；磺酸烷基酯，諸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、曲他胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三甲密胺(trimethylolomelamine)；乙醯精寧(acetogenins)(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括合成類似物拓朴

替康)；苔蘚抑素(bryostatin)；海洋抑素(callystatin)；CC-1065 (包括阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；隱藻素(cryptophycin) (特定言之隱藻素1及隱藻素8)；尾海兔素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin) (包括合成類似物，KW-2189及CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌莫司汀、異環磷醯胺、二氯甲二乙胺、氧化二氯甲二乙胺鹽酸鹽、美法侖、新氮芥(novembichin)、膽固醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimnustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素γ1及卡奇黴素ω1 (參見例如，Agnew, Chem. Inti. Ed Engl. 33:183-186 (1994))；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新製癌菌素(neocarzinostatin)發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素、安麴黴素、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、放線菌素C (cactinomycin)、卡拉比辛(carabicin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、更生黴素、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN® (阿黴素，包括N-味啉基-阿黴素、氰基-N-味啉基-阿黴素、2-吡咯啉基-阿黴素及脫氧阿黴素)、表柔

比星、依索比星(esorubicin)、伊達比星、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素諸如絲裂黴素C、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈佐星、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、二去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷；雄激素，諸如卡魯睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾內酯；抗腎上腺，諸如胺麩精、米托坦、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；乙醯葡醛酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比山群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃坡黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；磨菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；類美登素，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；丙脒腙(mitoguazone)；米托蒽醌；莫比達摩

(mopidanmol)；二胺硝吖啶(nitraerine)；噴司他丁；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼；PSK®多醣錯合物(JHS Natural Products，Eugene，OR)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofuran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecene)(尤其T-2毒素、疣孢黴素A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及胺癸叮(anguidine))；尿烷；長春地辛；達卡巴嗪；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；類紫杉醇，例如TAXOL® (紫杉醇；Bristol-Myers Squibb Oncology，Princeton,NJ)、ABRAXANE®、不含克列莫佛、紫杉醇之白蛋白工程設計之奈米粒子調配物(American Pharmaceutical Partners，Schaumberg，IL)及TAXOTERE®多西他賽(Rhone-Poulenc Rorer，Antony，France)；苯丁酸氮芥；GEMZAR®吉西他濱；6-硫代鳥嘌呤；巰基嘌呤；甲胺喋呤；鉑配合錯合物，諸如順鉑、奧沙利鉑及卡鉑；長春花鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；NAVELBINE®長春瑞濱；諾安托(novantrone)；替尼泊苷；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素；胺基喋呤；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；伊立替康(例如CPT-1 1)；拓樸異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃素諸如視黃酸；卡培他濱；及以上各者中之任一者的醫藥學上可接受鹽、酸或衍生物。兩種或更多種化學治療劑可用於與本發明之化合物組合投與之混合液中。組合

化學療法之適合給藥方案為此項技術中已知的。例如，組合給藥方案描述於Saltz等人, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 18:233a (1999)及Douillard等人, Lancet 355(9209): 1041 -1047 (2000)中。

【0337】可與本文所揭示之化合物組合投與的另外治療劑可包括貝伐珠單抗、蘇替尼(sutinib)、索拉非尼、2-甲氧基雌二醇或2ME2、菲那舒那(finasunate)、凡塔藍尼、凡德他尼、阿柏西普(aflibercept)、沃洛昔單抗(volociximab)、埃達珠單抗(etaracizumab) (MEDI-522)、西侖吉肽、厄洛替尼、西妥昔單抗、帕尼單抗、吉非替尼、曲妥珠單抗、多韋替尼、非吉單抗(figitumumab)、阿塞西普(atacicept)、利妥昔單抗、阿侖單抗、阿地白介素(aldesleukine)、阿利珠單抗(atlizumab)、托西利單抗(tocilizumab)、坦羅莫司、依維莫司、魯卡木單抗(lucatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、HLL1、huN901-DM1、阿替莫德(atiprimod)、那他珠單抗(natalizumab)、硼替佐米、卡非佐米、馬瑞佐米(marizomib)、坦螺旋黴素(tanespimycin)、甲磺酸沙喹那韋(saquinavir mesylate)、利托那韋(ritonavir)、甲磺酸奈非那韋(nelfinavir mesylate)、硫酸茚地那韋(indinavir sulfate)、貝利司他、帕比司他(panobinostat)、馬帕木單抗(mapatumumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、杜拉樂明(dulanermin)、ABT-737、奧利默森、普替德新(plitidepsin)、他匹莫德(talmapimod)、P276-00、恩紮妥林(enzastaurin)、替吡法尼、哌立福新、伊馬替尼、達沙替尼、來那度胺、沙利度胺、辛伐他汀(simvastatin)、塞內昔布(celecoxib)、巴多昔芬、AZD4547、里樂木單抗(rilotumumab)、奧沙利鉑(樂沙定(Eloxatin))、PD0332991、瑞博昔布(ribociclib) (LEE011)、玻瑪西林(amebaciclib) (LY2835219)、HDM201、氟維司群(芙仕得

(Faslodex))、依西美坦(阿諾新(Aromasin))、PIM447、魯索替尼(INC424)、BGJ398、奈妥木單抗(necitumumab)、培美曲塞(力比泰(Alimta))及雷莫蘆單抗(ramucirumab) (IMC-1121B)。

【0338】在某些實施例中，額外療法為單株抗體(mAb)。一些MAb刺激毀壞癌細胞之免疫反應。類似於由B細胞天然產生之抗體，此等MAb可「包覆」癌症細胞表面，從而由免疫系統觸發其毀壞。例如，貝伐單抗靶向促進腫瘤血管發展之血管內皮生長因子(VEGF)，該血管內皮生長因子為由腫瘤細胞及腫瘤微環境中之其他細胞分泌的蛋白質。當結合至貝伐單抗時，VEGF無法與其細胞受體相互作用，從而阻止引起新血管生長之信號傳導。類似地，西妥昔單抗及帕尼單抗靶向表皮成長因子受體(EGFR)，及曲妥珠單抗靶向人類表皮生長因子受體2(HER-2)。結合至細胞表面生長因子受體之MAb防止靶向受體發送其促進正常生長之信號。其亦可觸發細胞凋亡及活化免疫系統以破壞腫瘤細胞。

【0339】在本發明之一個態樣中，生物活性劑為免疫抑止劑。免疫抑止劑可為鈣調神經磷酸酶抑制劑，例如環孢素(cyclosporin)或子囊黴素(ascomycin)，例如環孢素A (NEORAL®)、FK506 (他克莫司(tacrolimus))、吡美莫司(pimecrolimus)；mTOR抑制劑，例如雷帕黴素或其衍生物(例如西羅莫司(RAPAMUNE®)、依維莫司(Certican®)、坦羅莫司、佐他莫司(zotarolimus)、百里莫司(biolimus)-7、百里莫司-9)、雷帕黴素類似物(rapalog) (例如地磷莫司、硫唑嘌呤、坎帕斯1H (campath 1H)；S1P受體調節劑，例如芬戈莫德(fingolimod)或其類似物、抗IL-8抗體、黴酚酸或其鹽(例如鈉鹽)或其前藥，例如黴酚酸脂(Mycophenolate Mofetil) (CELLCEPT®)、OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®)、普賴松、

ATGAM®、THYMOGLOBULIN®、布喹那鈉(Brequinar Sodium)、OKT4、T10B9.A-3A、33B3.1、15-脫氧斯匹胍素(deoxyspergualin)、曲培莫司(tresperimus)、來氟米特(Leflunomide) ARAVA®、CTLAI-Ig、抗CD25、抗IL2R、巴利昔單抗(Basiliximab) (SIMULECT®)、達利珠單抗(Daclizumab) (ZENAPAX®)、咪唑立賓(mizorbine)、甲胺喋呤、地塞米松、ISAtx-247、SDZ ASM 981 (吡美莫司，Elidel®)、CTLA4lg (阿巴西普(Abatacept))、貝拉西普(belatacept)、LFA3lg、依那西普(etanercept) (藉由Immunex以Enbrel®出售)、阿達木單抗(adalimumab) (Humira®)、英利昔單抗(infliximab) (Remicade®)、抗LFA-1抗體、那他珠單抗(natalizumab) (Antegren®)、恩莫單抗(Enlimomab)、加維莫單抗(gavilimomab)、抗胸腺細胞免疫球蛋白、西利珠單抗(siplizumab)、阿來西普(Alefacept)、依法珠單抗(efalizumab)、潘他沙(pentasa)、美色拉嗪(mesalazine)、亞沙可(asacol)、磷酸可待因(codeine phosphate)、貝諾酯(benorylate)、芬布芬(fenbufen)、萘普生(naprosyn)、雙氯芬酸(diclofenac)、依託度酸(etodolac)及吲哚美辛(indomethacin)、阿司匹靈(aspirin)及布洛芬(ibuprofen)。

【0340】在一些實施例中，生物活性劑為作為生物製劑之治療劑，諸如用於癌症治療中之細胞介素(例如干擾素或介白素(例如IL-2))。在一些實施例中，生物製劑為抗血管生成劑，諸如抗VEGF劑，例如貝伐單抗(AVASTIN®)。在一些實施例中，生物製劑為促效目標以刺激抗癌反應或拮抗對於癌症而言重要之抗原的基於免疫球蛋白之生物製劑，例如單株抗體(例如人類化抗體、完全人類抗體、Fc融合蛋白或其功能片段)。此類藥劑包括RITUXAN® (利妥昔單抗)；ZENAPAX® (達利珠單抗)；

SIMULECT® (巴利昔單抗)；SYNAGIS® (帕利珠單抗(palivizumab))；REMICADE® (英利昔單抗)；HERCEPTIN® (曲妥珠單抗)；MYLOTARG® (吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin))；CAMPATH® (阿侖珠單抗)；ZEVALIN® (替伊莫單抗)；HUMIRA® (阿達木單抗)；XOLAIR® (奧馬珠單抗(omalizumab))；BEXXAR® (托西莫單抗-I-131)；RAPTIVA® (依法珠單抗)；ERBITUX® (西妥昔單抗)；AVASTIN® (貝伐單抗)；TYSABRI® (那他珠單抗)；ACTEMRA® (托西利單抗)；VECTIBIX® (帕尼單抗)；LUCENTIS® (蘭比珠單抗(ranibizumab))；SOURIS® (依庫珠單抗(eculizumab))；CIMZIA® (聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol))；SIMPONI® (戈利木單抗(golimumab))；ILARIS® (卡那單抗(canakinumab))；STELARA® (烏司奴單抗(ustekinumab))；ARZERRA® (奧法木單抗)；PROLIA® (地諾單抗)；NUMAX® (莫維珠單抗(motavizumab))；ABTHRAX® (雷昔庫單抗(raxibacumab))；BENLYSTA® (貝利單抗(belimumab))；YERVOY® (伊匹單抗)；ADCETRIS® (本妥昔單抗維多汀)；PERJETA® (帕妥珠單抗)；KADCYLA® (曲妥珠單抗-美坦新偶聯物)；及GAZYVA® (奧比妥珠單抗)。亦包括抗體-藥物結合物。

【0341】在某些實施例中，額外療法為苯達莫司汀。在某些實施例中，額外療法為奧比妥單抗(obinutuzmab)。在某些實施例中，額外治療為蛋白酶體抑制劑，例如依薩佐米或奧潑佐米。在某些實施例中，額外療法為組蛋白脫乙醯酶抑制劑，例如ACY241。在某些實施例中，額外療法為BET抑制劑，例如GSK525762A、OTX015、BMS-986158、TEN-010、CPI-0610、INCB54329、BAY1238097、FT-1101、ABBV-075、

BI 894999、GS-5829、GSK1210151A (I-BET-151)、CPI-203、RVX-208、XD46、MS436、PFI-1、RVX2135、ZEN3365、XD14、ARV-771、MZ-1、PLX5117、4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-2-甲基異喹啉-1(2H)-酮、EP11313及EP11336。在某些實施例中，額外療法為MCL-1抑制劑，例如AZD5991、AMG176、MIK665、S64315或S63845。在某些實施例中，額外療法為LSD-1抑制劑，例如ORY-1001、ORY-2001、INCB-59872、IMG-7289、TAK-418、GSK-2879552、4-[2-(4-胺基-哌啶-1-基)-5-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-2-氟-苯甲腈或其鹽。在某些實施例中，額外療法為CS1抗體，例如埃羅妥珠單抗。在某些實施例中，額外治療為CD38抗體，例如達雷木單抗或伊莎妥昔單抗。在某些實施例中，額外療法為BCMA抗體或抗體結合物，例如GSK2857916或BI 836909。

【0342】在某些實施例中，生物活性劑為塞利尼索。在某些實施例中，化合物**1**與塞利尼索組合投與。在某些實施例中，化合物**1**與阿司匹靈組合投與。

【0343】在某些實施例中，化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**或化合物**13**與塞利尼索組合投與。在某些實施例中，化合物**2**、化合物**3**、化合物**4**、化合物**5**、化合物**6**、化合物**7**、化合物**8**、化合物**9**、化合物**10**、化合物**11**、化合物**12**或化合物**13**與阿司匹靈組合投與。

【0344】在其他實施例中，本文所描述之化合物與選自以下之藥物組合投與：塞利尼索、利膽酚、貝蘭他單抗莫福汀、地諾單抗、唑來膦酸、普樂沙福、艾曲波帕、易普單抗、哌柏西利、瑞考司他、阿弗替布、

地那西利、非那西布、雷英妥昔單抗、馬賽替尼、索尼得吉、索他賽普、烏洛魯單抗及烏瑞魯單抗。

【0345】在某些實施例中，化合物1與趨化因子受體拮抗劑(例如普樂沙福)組合使用。

【0346】在某些實施例中，化合物1與疫苗(例如PVX-410)組合使用。

【0347】在某些實施例中，化合物1與化學治療劑組合使用，例如苯達莫司汀、白消安、卡莫司汀、環磷醯胺、阿黴素、依託泊苷、氟達拉濱、美法侖或長春新鹼。

【0348】在某些實施例中，化合物1與結合之抗體組合使用，例如貝蘭他單抗莫福汀、CC-99712、HDP-101或MEDI2228。

【0349】在某些實施例中，化合物1與磷脂-藥物結合物，例如CLR 131組合使用。

【0350】在某些實施例中，本文所描述之化合物與趨化因子受體拮抗劑(例如普樂沙福)組合使用。

【0351】在某些實施例中，本文所描述之化合物與疫苗(例如PVX-410)組合使用。

【0352】在某些實施例中，本文所描述之化合物與化學治療劑組合使用，例如苯達莫司汀、白消安、卡莫司汀、環磷醯胺、阿黴素、依託泊苷、氟達拉濱、美法侖或長春新鹼。

【0353】在某些實施例中，本文所描述之化合物與結合之抗體組合使用，例如貝蘭他單抗莫福汀、CC-99712、HDP-101或MEDI2228。

【0354】在某些實施例中，本文所描述之化合物與磷脂-藥物結合

物，例如CLR 131組合使用。

【0355】在某些實施例中，本文所描述之化合物與CHOP方案(環磷醯胺、長春新鹼、普賴松及道諾黴素)組合使用。在某些實施例中，化合物**1**與CHOP方案(環磷醯胺、長春新鹼、普賴松及道諾黴素)組合使用。在某些實施例中，組合投與化合物**1**、利妥昔單抗及CHOP。

【0356】在某些實施例中，本文所描述之化合物與CVP方案(環磷醯胺、長春新鹼及普賴松)組合使用。在某些實施例中，化合物**1**與CVP方案(環磷醯胺、長春新鹼及普賴松)組合使用。在某些實施例中，組合投與化合物**1**、利妥昔單抗及CVP。

【0357】在某些實施例中，本文所描述之化合物與羅米地辛、貝利司他或本妥昔單抗組合使用以治療癌症，例如T-NHL。在某些實施例中，化合物**1**與羅米地辛、貝利司他或本妥昔單抗組合使用以治療癌症，例如T-NHL。

【0358】在某些實施例中，本文所描述之化合物與波妥珠單抗、達法思單抗、CAR-T、BTK抑制劑或PI3K激酶抑制劑組合使用以治療癌症，例如B-NHL。在某些實施例中，化合物**1**與波妥珠單抗、達法思單抗、CAR-T、BTK抑制劑或PI3K激酶抑制劑組合使用以治療癌症，例如B-NHL。

【0359】在某些實施例中，化合物**1**用於治療復發性及/或難治性套細胞白血病。在某些實施例中，化合物**1**及利妥昔單抗用於治療復發性及/或難治性套細胞白血病。在某些實施例中，化合物**1**、利妥昔單抗及苯達莫司汀用於治療復發性及/或難治性套細胞白血病。在某些實施例中，化合物**1**、利妥昔單抗及依魯替尼用於治療復發性及/或難治性套細胞白血

病。

【0360】在某些實施例中，化合物1用於治療復發性及/或難治性邊緣區白血病。在某些實施例中，化合物1及利妥昔單抗用於治療復發性及/或難治性邊緣區白血病。在某些實施例中，化合物1、利妥昔單抗及地塞米松用於治療復發性及/或難治性邊緣區白血病。

【0361】在某些實施例中，化合物1與利妥昔單抗及DHAP(地塞米松、阿糖胞苷及順鉑)組合使用。在某些實施例中，化合物1與DHAP (地塞米松、阿糖胞苷及順鉑)組合使用。在某些實施例中，化合物1與利妥昔單抗及ICE (異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)組合使用。在某些實施例中，化合物1與ICE (異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)組合使用。在某些實施例中，化合物1與利妥昔單抗及GemOx (吉西他濱及奧沙利鉑)組合使用。在某些實施例中，化合物1與GemOx (吉西他濱及奧沙利鉑)組合使用。在某些實施例中，化合物1與波妥珠單抗及本妥昔單抗組合使用。在某些實施例中，化合物1與波妥珠單抗組合使用。在某些實施例中，化合物1與達法思單抗組合使用。在某些實施例中，化合物1與達法思單抗及來那度胺組合使用。在某些實施例中，化合物1與利妥昔單抗及來那度胺組合使用。在某些實施例中，化合物1與抗CD19 CART (例如阿基侖賽、益基利侖賽(lisocabtagene)、tisafenlucleucel、朗妥昔單抗(loncastuximab)或特司林(tesirine))組合使用。在某些實施例中，以上組合中之一者用於治療DLBCL或B-NHL。

【0362】在某些實施例中，化合物1與普拉曲沙組合使用。在某些實施例中，化合物1與苯達莫司汀組合使用。在某些實施例中，化合物1與brexucabtagene組合使用。在某些實施例中，化合物1與硼替佐米及利妥

昔單抗組合使用。在某些實施例中，化合物**1**與苯達莫司汀及利妥昔單抗組合使用。在某些實施例中，化合物**1**與VR-CAP (利妥昔單抗、環磷醯胺、阿黴素、普賴松及硼替佐米)組合使用。

【0363】在某些實施例中，化合物**1**與卡非佐米及達雷木單抗組合使用。

【0364】在某些實施例中，本文所描述之化合物，例如化合物**1**用於下表中之療法中。在其他實施例中，化合物**1**經本文所描述之不同化合物置換。

疾病	**特徵**	**藥劑**
MCL	復發性及/或難治性	化合物**1**
MCL	復發性及/或難治性	化合物**1**及利妥昔單抗
MCL	復發性及/或難治性	化合物**1**、利妥昔單抗及苯達莫司汀
MCL	復發性及/或難治性	化合物**1**、利妥昔單抗及依魯替尼
濾泡性或邊緣區淋巴瘤	復發性及/或難治性	化合物**1**
濾泡性、邊緣區、黏膜相關淋巴組織或小淋巴球性淋巴瘤	復發性及/或難治性	化合物**1**及利妥昔單抗
套細胞淋巴瘤	復發性及/或難治性	化合物**1**及利妥昔單抗
濾泡性、邊緣區、黏膜相關淋巴組織或小淋巴球性淋巴瘤	復發性及/或難治性	化合物**1**、利妥昔單抗及地塞米松
套細胞淋巴瘤	復發性及/或難治性	化合物**1**、利妥昔單抗及地塞米松
彌漫性大**B**細胞、套細胞或濾泡性淋巴瘤	復發性及/或難治性	化合物**1**
轉化：彌漫性大**B**細胞、套細胞或濾泡性淋巴瘤	復發性及/或難治性	化合物**1**
彌漫性大**B**細胞、套細胞或濾泡性淋巴瘤	復發性及/或難治性	化合物**1**及利妥昔單抗
轉化：彌漫性大**B**細胞、套細胞或濾泡性淋巴瘤	復發性及/或難治性	化合物**1**、利妥昔單抗及苯達莫司汀
MCL	一線	化合物**1**
MCL	一線	化合物**1**及利妥昔單抗
MCL	一線	化合物**1**、利妥昔單抗及苯達莫司汀
濾泡性、邊緣區或小淋巴球性淋巴瘤	一線	化合物**1**及利妥昔單抗
濾泡性、邊緣區或小淋巴球性淋巴瘤	一線	化合物**1**、利妥昔單抗及CHOP

疾病	特徵	藥劑
彌漫性大B細胞淋巴瘤	一線	化合物1、利妥昔單抗及CHOP

【0365】

VI. 醫藥組合物

如本文所揭示之化合物中之任一者可以純化學品形式投與，但更典型地作為醫藥組合物投與，該醫藥組合物包括針對需要此類治療之宿主(通常人類)以有效量投與以治療本文所描述之病症中之任一者。因此，本發明提供包含有效量之化合物或醫藥學上可接受之鹽連同至少一種醫藥學上可接受之載劑一起的醫藥組合物以用於本文所描述之用途中之任一者。醫藥組合物可含有化合物或鹽作為唯一活性劑，或在一個替代性實施例中，含有化合物及至少一種其他活性劑。

【0366】在某些實施例中，醫藥組合物呈含有約0.1 mg至約2000 mg、約10 mg至約1000 mg、約50 mg至約600 mg或約100 mg至約400 mg活性化合物之劑型。在另一實施例中，醫藥組合物呈含有約0.1 mg至約100 mg、約0.5 mg至約100 mg、約1 mg至約50 mg或約2 mg至約25 mg活性化合物之劑型。在另一實施例中，醫藥組合物呈含有約0.1 mg至約10 mg、約0.5 mg至約8 mg、約0.5 mg至約6 mg或約0.5 mg至約5 mg活性化合物之劑型。實例為具有至少或在一些實施例中具有不超過0.1、1、5、10、25、50、100、200、250、300、400、500、600、700或750 mg活性化合物或其鹽之劑型。

【0367】在某些實施例中，醫藥組合物呈含有約1 μg至約2000 μg、約10 μg至約1000 μg、約50 μg至約600 μg或約100 μg至約400 μg活性化合物之劑型。在另一實施例中，醫藥組合物呈含有約1 μg至約400 μg、約5 μg至約400 μg、約10 mg至約250 μg或約25 μg至約250 μg活性化合物之

劑型。實例為具有至少或在一些實施例中具有不超過0.1、1、5、10、25、50、100、200、250、300、400、500、600、700或750 μg活性化合物或其鹽之劑型。

【0368】醫藥組合物亦可包括一定莫耳比之活性化合物及額外生物活性劑。例如，醫藥組合物可含有莫耳比為約0.0005:1、約0.001:1、約0.01:1、約0.05:1或約0.1:1之活性化合物與抗炎劑或免疫抑制劑。例如，醫藥組合物可含有莫耳比為約0.5:1、約1:1、約2:1、約3:1或約1.5:1至約4:1之活性化合物與抗炎劑或免疫抑制劑。本文所揭示之化合物可以含有習知醫藥學上可接受之載劑的劑量單位調配物形式經口、局部、非經腸、吸入或噴霧、舌下、經由植入(包括眼部植入)、經皮、經由頰內投與、直腸、眼用溶液、注射(包括眼部注射)、靜脈內、主動脈內、顱內、真皮下、腹膜內、皮下、經鼻、舌下或直腸或藉由其他方式投與。對於經眼遞送，化合物可視需要投與，例如經由玻璃體內、基質內、前房內、球筋膜囊下、視網膜下、眼球後(retro-bulbar)、眼球周、脈絡膜周隙、結膜、結膜下、鞏膜上、眼周、經鞏膜、眼球後(retrobulbar)、後近鞏膜、角膜周或淚管注射投與，或經由黏液、黏蛋白或黏膜障壁、以立即或控制釋放方式或經由眼部裝置投與。

【0369】醫藥組合物可調配為任何醫藥學上適用之形式，例如呈氣溶膠、乳膏、凝膠、丸劑、注射或輸注溶液、膠囊、錠劑、糖漿、經皮貼片、皮下貼片、乾粉、吸入調配物、醫療裝置、栓劑、經頰或舌下調配物、非經腸調配物或眼用溶液形式。一些劑型(諸如錠劑及膠囊)細分成含有適量之活性組分(例如達成所要目的的有效量)的適當尺寸化單位劑量。

【0370】載劑包括賦形劑及稀釋劑，且必須具有足夠高純度及足夠

低毒性以使其適於向正在治療之患者投與。載劑可呈惰性或其本身可具有醫藥益處。結合化合物使用的載劑之量足以根據單位劑量之化合物提供用於投與的實際量之材料。

【0371】載劑類別包括但不限於黏合劑、緩衝劑、著色劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、調味劑、滑動劑、潤滑劑、防腐劑、穩定劑、界面活性劑、製錠劑及濕潤劑。一些載劑可列入超過一種類別中，例如植物油可在一些調配物中用作潤滑劑且可在其他調配物中用作稀釋劑。醫藥學上可接受之載劑係當以相應醫藥組合物形式使用之量給藥時在人體中不引起任何嚴重不良反應的載劑。例示性醫藥學上可接受之載劑包括糖、澱粉、纖維素、粉末狀黃蓍膠、麥芽、明膠；滑石及植物油。視情況存選用之活性劑可包括在醫藥組合物中，該等活性劑基本上不干擾本發明之化合物之活性。

【0372】醫藥組合物/組合可經調配以用於經口投與。此等組合物可含有達成所需結果的任何量之活性化合物，例如介於0.1與99重量%(wt.%)之間的化合物且通常至少約5重量%的化合物。一些實施例含有約25 wt.%至約50 wt.%或約5 wt.%至約75 wt.%的化合物。

【0373】適用於直腸投與之調配物通常以單位劑量栓劑呈遞。此等物可藉由將活性化合物與一或多種習知固體載劑(例如可可脂)混合且接著使所得混合物成形來製備。

【0374】適用於局部施用至皮膚之調配物較佳呈軟膏、乳膏、洗劑、膏劑、凝膠、噴霧劑、氣溶膠或油之形式。可使用的載劑包括石油膠、羊毛脂、聚乙二醇、醇、經皮增強劑，及其兩者或更多者之組合。

【0375】適用於經皮投與之醫藥組合物可以離散貼片形式呈遞，該

等貼片經調適可與受者之表皮保持長時間之緊密接觸。適用於經皮投與之調配物亦可藉由離子導入療法遞送(參見例如*Pharmaceutical Research* 3(6):318 (1986))及通常呈活性化合物之視情況存在之緩衝水溶液形式。在某些實施例中，提供微針貼片或裝置以將藥物遞送跨越或進入生物組織，特定言之皮膚。微針貼片或裝置允許藥物以臨床上相關的速率遞送跨越皮膚或其他組織障壁或至皮膚或其他組織障壁中，而對組織的損傷、疼痛或刺激最小或無。

【0376】適用於投與肺的調配物可藉由廣泛範圍之被動式呼吸驅動及主動式電驅動單劑量/多劑量乾粉吸入器(DPI)來進行遞送。呼吸遞送最常用之裝置包括噴霧器、定劑量吸入器及乾粉吸入器。有若干類型的噴霧器可利用，包括噴射噴霧器、超音波噴霧器及振動式網狀噴霧器。選擇適合的肺遞送裝置視參數而定，諸如藥物及其調配物之性質、作用位點及肺病理生理學。

【0377】在某些實施例中，本文所描述之化合物，例如化合物**1**如表A中所描述調配。

表A：實例藥品組合物

物品#	成分	A mg/caps	B mg/caps	C mg/caps
1	化合物**1**	0.40	0.10	0.025
2	PEG 400	1187.48	296.87	249.21
	總計	1200.00	300.00	250.00

【0378】在某些實施例中，本發明提供包含化合物**1**、非水性溶劑、防腐劑及/或pH控制劑之醫藥組合物。

【0379】在某些實施例中，本文所描述之化合物，例如化合物**1**，如本文所描述例如如表B或表C中所描述調配。

【0380】防腐劑之非限制性實例包括醇(例如乙醇、苯甲醇)、乙酸

鋁、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、苄索氯銨(benzethonium chloride)、苯甲酸及其鹽(例如苯甲酸鉀、苯甲酸鈉)、酮酸及其鹽(例如酮酸鈉)、溴硝醇、丁二醇、丁基化羥基茴香醚、乙酸鈣、氯化鈣、溴化十六基三甲銨(cetrimide)、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、單水合檸檬酸、甲酚、二甲醚、依地酸及其鹽、明膠、甘油、海克替啶(hexetidine)、咪唑烷基脲(imidurea)、乳酸及其鹽(例如乳酸鈣、乳酸鈉)、單硫代甘油、對羥基苯甲酸酯(例如對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丙酯鈉)、戊酸及其鹽、苯酚、苯氧基乙醇、苯乙醇、乙酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、沒食子酸丙酯、焦亞硫酸鉀(potassium metabisulfite)、山梨酸及其鹽(例如山梨酸鉀)、丙酸及其鹽(例如丙酸鈉)、丙二醇、乙酸鈉、亞硫酸鈉、二氧化硫、硫柳汞及木糖醇。

【0381】術語pH控制劑可與pH調整劑、pH調節劑及/或緩衝劑互換使用。pH控制劑之非限制性實例包括乙酸、冰乙酸、己二酸、強氨溶液及其鹽(例如碳酸銨、氯化銨、磷酸銨)、精胺酸、酮酸及其鹽(例如酮酸鈉)、碳酸鈣、氫氧化鈣、乳酸鈣、磷酸鈣、三元酸鹽、檸檬酸(無水或單水合物)及其鹽(例如檸檬酸鉀、檸檬酸鈉)、二乙醇胺、富馬酸及其鹽、甘胺酸、葡糖酸、鹽酸、稀鹽酸、α-乳白蛋白、乳酸及其鹽(例如乳酸鈉溶液)、離胺酸鹽酸鹽、順丁烯二酸、蘋果酸、甲硫胺酸、單乙醇胺、味精(monosodium glutamate)、葡甲胺、硝酸、磷酸及其鹽(例如磷酸二氫鈉、磷酸二氫鈉、磷酸鉀、磷酸氫鉀、二元酸鹽、磷酸鉀)、稀磷酸、碳酸氫鉀、氫氧化鉀、偏磷酸鉀(potassium metaphosphate)、一元酸鹽、丙酸、外消旋甲硫胺酸、乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、丁二酸、硫酸、酒石酸、三乙胺、氫氧化物、胺及其鹽。

【0382】緩衝劑之非限制性實例包括(但不限於)己二酸、氨溶液、硼酸、碳酸鈣、氫氧化鈣、乳酸鈣、磷酸鈣、檸檬酸、磷酸鈉、二乙醇胺、順丁烯二酸、蘋果酸、甲硫胺酸、單乙醇胺、麩胺酸鈉、磷酸、檸檬酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、酬酸鈉、碳酸鈉、檸檬酸鈉、氫氧化鈉、乳酸鈉及三乙醇胺。

【0383】在某些實施例中，緩衝劑選自碳酸鹽、檸檬酸鹽、葡糖酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、酒石酸鹽、偏磷酸鉀、磷酸鉀、一元酸鹽、乙酸鈉、檸檬酸鈉、無水及二水合物。

【0384】在某些實施例中，醫藥組合物包括水。

【0385】在某些實施例中，醫藥組合物包括非水或無水溶劑。

【0386】非水溶劑之非限制性實例包括醇(例如乙醇)、PEG 300、PEG 400、丙二醇、克列莫佛、caplex 355、CapryolTM 90、LauroglycolTM 90、TranscutolHP、丁基化羥基甲苯、苯甲醇、檸檬酸、三醋精、丙二醇、脂肪及油。

表B：25 μg強度調配物

成分	mg/膠囊 (25 μg)	百分比 w/w	功能
化合物**1**	0.0250	0.010	藥物物質
PEG 400	247.4125	98.965	非水溶劑
丁基化羥基甲苯	0.0625	0.025	防腐劑
檸檬酸，無水	2.500	1.000	pH控制
總計	250.0000	100.000	

表C：100 μg強度調配物

成分	mg/膠囊 (100 μg)	百分比 w/w	功能
化合物**1**	0.100	0.033	藥物物質
PEG 400	296.825	98.942	非水溶劑
丁基化羥基甲苯	0.075	0.025	防腐劑
檸檬酸，無水	3.000	1.000	pH控制
總計	300.0000	100.000	

1. 在某些實施例中，化合物**1**提供於包含溶劑、防腐劑及pH控制劑之液體填充膠囊中。

2. 如實施例1之醫藥組合物，其中該膠囊填充有包含約0.001、0.005、0.01、0.015、0.02、0.025、0.03、0.033、0.035、0.04、0.045、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5或5重量%之化合物**1**的溶液。

3. 如實施例1之醫藥組合物，其中該膠囊填充有包含至少約0.001、0.005、0.01、0.015、0.02、0.025、0.03、0.033、0.035、0.04、0.045、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5或5重量%化合物**1**之溶液。

4. 如實施例1至3中任一項之醫藥組合物，其中該溶劑不含水。

5. 如實施例4之醫藥組合物，其中該溶劑為PEG。

6. 如實施例5之醫藥組合物，其中該溶劑為PEG 400。

7. 如實施例1至6中任一項之醫藥組合物，其中該膠囊填充有包含約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98、98.1、98.2、98.3、98.4、98.5、98.6、98.65、98.7、98.75、98.8、98.85、98.9、99、99.1、99.2、99.3、99.4或99.5重量%溶劑之溶液。

8. 如實施例1至6中任一項之醫藥組合物，其中該膠囊填充有包含至少約85、90、95、95.5、96、96.5、97、97.5、98、98.1、98.2、98.3、98.4、98.5、98.6、98.65、98.7、98.75、98.8、98.85、98.9、99、99.1、99.2、99.3、99.4或99.5重量%溶劑之溶液。

9. 如實施例1至8中任一項之醫藥組合物，其中該防腐劑為丁基化

羥基甲苯。

10. 如實施例1至9中任一項之醫藥組合物，其中該膠囊填充有包含至少約0.01、0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、065、0.8、0.85、0.9、0.95或1重量%防腐劑之溶液。

11. 如實施例1至9中任一項之醫藥組合物，其中該膠囊填充有包含約0.01、0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、065、0.8、0.85、0.9、0.95或1重量%防腐劑之溶液。

12. 如實施例1至11中任一項之醫藥組合物，其中該pH控制劑為檸檬酸。

13. 如實施例1至11中任一項之醫藥組合物，其中該pH控制劑為無水檸檬酸。

14. 如實施例1至13中任一項之醫藥組合物，其中該膠囊填充有包含至少約0.01、0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、065、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.25、2.5、2.75或3重量% pH控制劑之溶液。

15. 如實施例1至13中任一項之醫藥組合物，其中該膠囊填充有包含約0.01、0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、065、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.25、2.5、2.75或3重量% pH控制劑之溶液。

【0387】

其他賦形劑

在某些實施例中，本文所描述之化合物作為包含一或多種來自醫藥賦形劑手冊第9版(或更早)之賦形劑的醫藥組合物投與。

【0388】在某些實施例中，本文所描述之化合物溶解或分散於油或脂肪組分中。在經口投與後，油或脂肪組分可在消化系統中形成微乳液以使得化合物更快速吸收於體內。

【0389】在某些實施例中，油為可食用油、藥物油、醫藥學上可接受之脂肪及油或食品可接受之脂肪及油。例如，醫藥學上可接受之脂肪及油或食品可接受之脂肪及油包括(但不限於)植物油、動物油、魚油或礦物油。

【0390】在某些實施例中，可食用油係選自由以下組成之群：中鏈脂肪酸甘油三酯、莧菜油、杏油、蘋果油、阿甘油、朝鮮薊油、鱷梨油、杏仁油、阿薩伊漿果提取物(acai berry extract)、花生油、布法羅南瓜油(buffalo pumpkin oil)、琉璃苣籽油、琉璃苣油、巴巴蘇油、椰子油、玉米油、棉籽油(cotton seed oil)、腰果油、角豆油(carob oil)、芫荽油、山茶花油(Camellia oil)、花椰菜油、角栗油(cape chestnut oil)、桂皮油、鹿油、月見草油、葡萄糖漿油(木槿油)、葡萄籽油、葫蘆油、榛子油、大麻油、木棉油、磷蝦油、亞麻籽油、澳洲堅果油、蒙古油、辣木油、馬魯拉油(malula oil)、白芒花籽油(meadowfoam oil)、芥籽油、皂腳油(niger seed oil)、橄欖油、秋葵子油(okrao oil)、木槿油)、棕櫚油、棕櫚仁油、花生油、山核桃油、松油、開心果油、南瓜油、番木瓜油、紫蘇油(oil)、罌粟籽油、李子油(prune oil)、鋸棕櫚油、藜麥油、菜籽油、大米胚芽油、米糠油、米油、瑞爾曼油(rarelman cheer oil)、紅花油(safflower oil)、大豆油、芝麻油、葵花籽油、薊油、番茄油、小麥胚芽油、核桃油、西瓜油、二十二碳六烯酸(DHA)、二十碳五烯酸(EPA)及其任何組合。

【0391】在某些實施例中，脂溶性油為維生素，包括(但不限於)維

生素A油、維生素D油、維生素E油、維生素K油及其衍生物；及甘油磷脂(諸如卵磷脂)及其任何組合；亦可用作本發明中之脂肪及油。

【0392】在某些實施例中，本發明中之油在室溫下可為液體(諸如脂肪油)或固體(脂肪或其類似物)。在某些實施例中，本發明中之油在於活體內溫度(特定言之，胃溫度約37℃)下為液體。在某些實施例中，脂肪包括許多飽和脂肪酸(例如棕櫚酸、硬脂酸)，及/或脂肪油含有許多不飽和脂肪酸(例如油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸)；且其中此等脂肪酸及油可經酯化。

【0393】在某些實施例中，具有2至4個碳原子之脂肪酸稱為短鏈脂肪酸(低級脂肪酸)、5至12個脂肪酸稱為中鏈脂肪酸，及具有12或更多個碳原子之長鏈脂肪酸(高級脂肪酸)。因為脂肪酸一般在碳原子數較少時具有高親水性，所以本發明之油包括中鏈脂肪酸(例如中鏈脂肪酸甘油三酯，諸如三(辛酸/癸酸)丙三醇及三辛酸甘油酯)及長鏈脂肪酸。

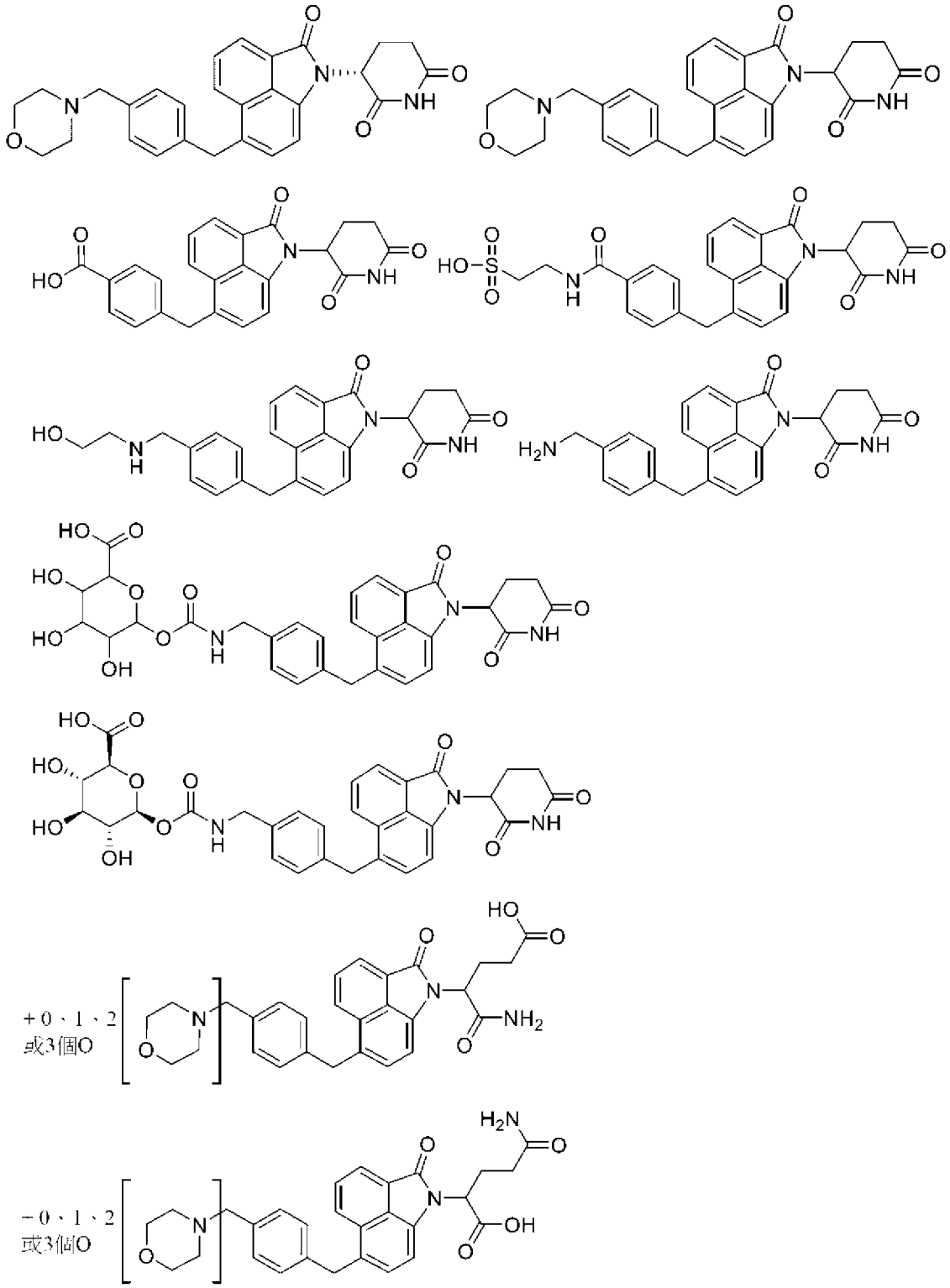
【0394】在某些實施例中，脂肪酸與藉由氫化植物油與聚乙二醇之聚醣解獲得之飽和聚乙二醇化甘油酯、甘油單酯、甘油二酯或甘油三酯及聚乙二醇之單脂肪酸酯或二脂肪酸酯組合使用。

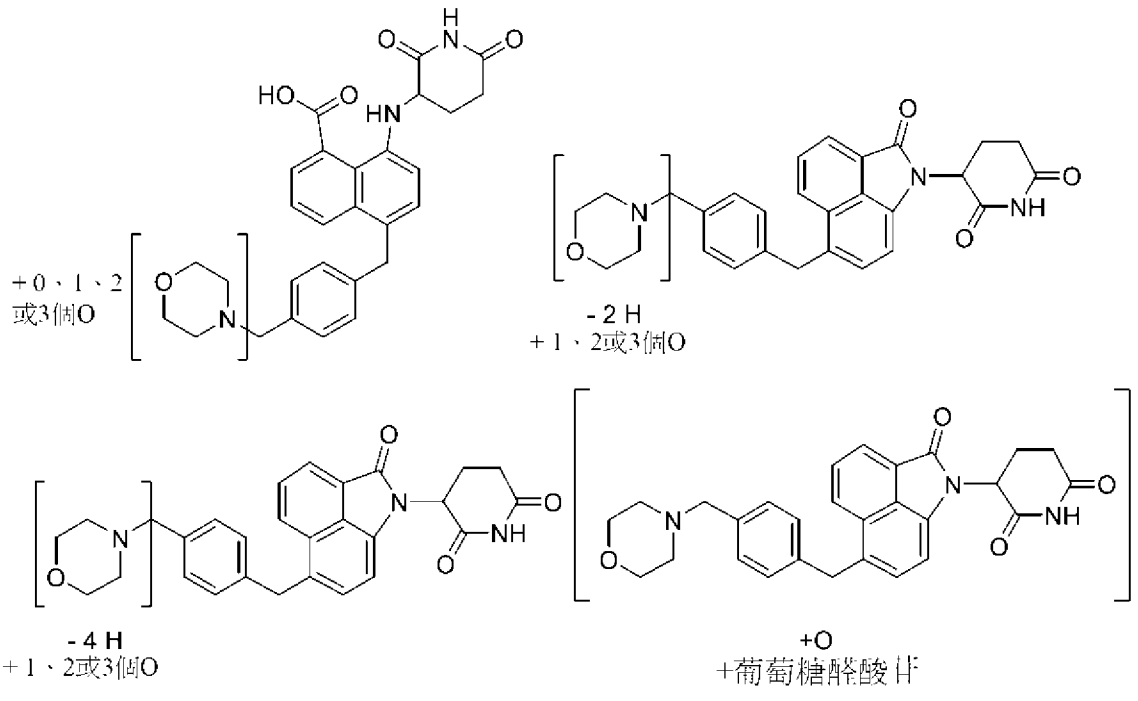
【0395】在某些實施例中，醫藥組合物包括稀釋劑。用於膠囊中之稀釋劑之非限制性實例包括(但不限於)碳酸鈣、磷酸鈣二或三鹽、高嶺土、乳糖、乳糖醇、甘露醇、微晶纖維素、粉末狀纖維素、乙酸纖維素、山梨糖醇、澱粉、硫酸鈣、葡萄糖結合劑、糊精、右旋糖、麥芽糊精、赤藻糖醇、棕櫚基硬脂酸甘油酯、異麥芽糖、碳酸鎂、氧化鎂、甘露醇、氯化鈉、蔗糖、磺基丁醚b-環糊精、滑石及木糖醇。

【0396】

VII. 代謝物

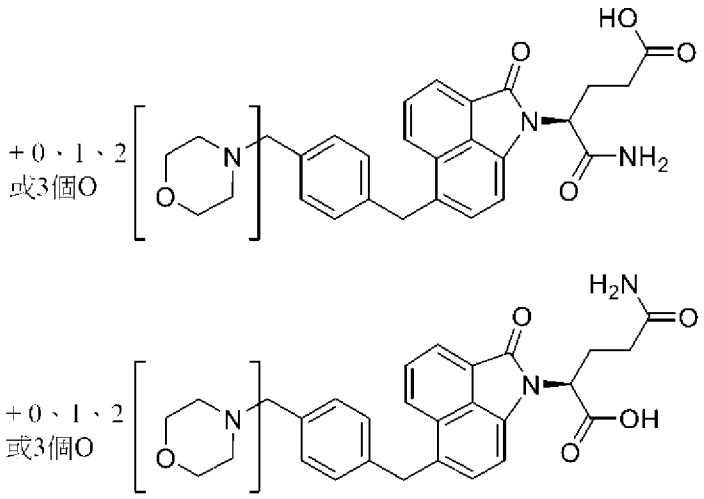
在本發明之某些態樣中，化合物**1**之代謝物用作(i)活性劑，其以有效量投與有需要之患者以治療任一病症及本文所描述之任一方法中，或(ii)合成製程中間物。化合物**1**代謝物之實例為：

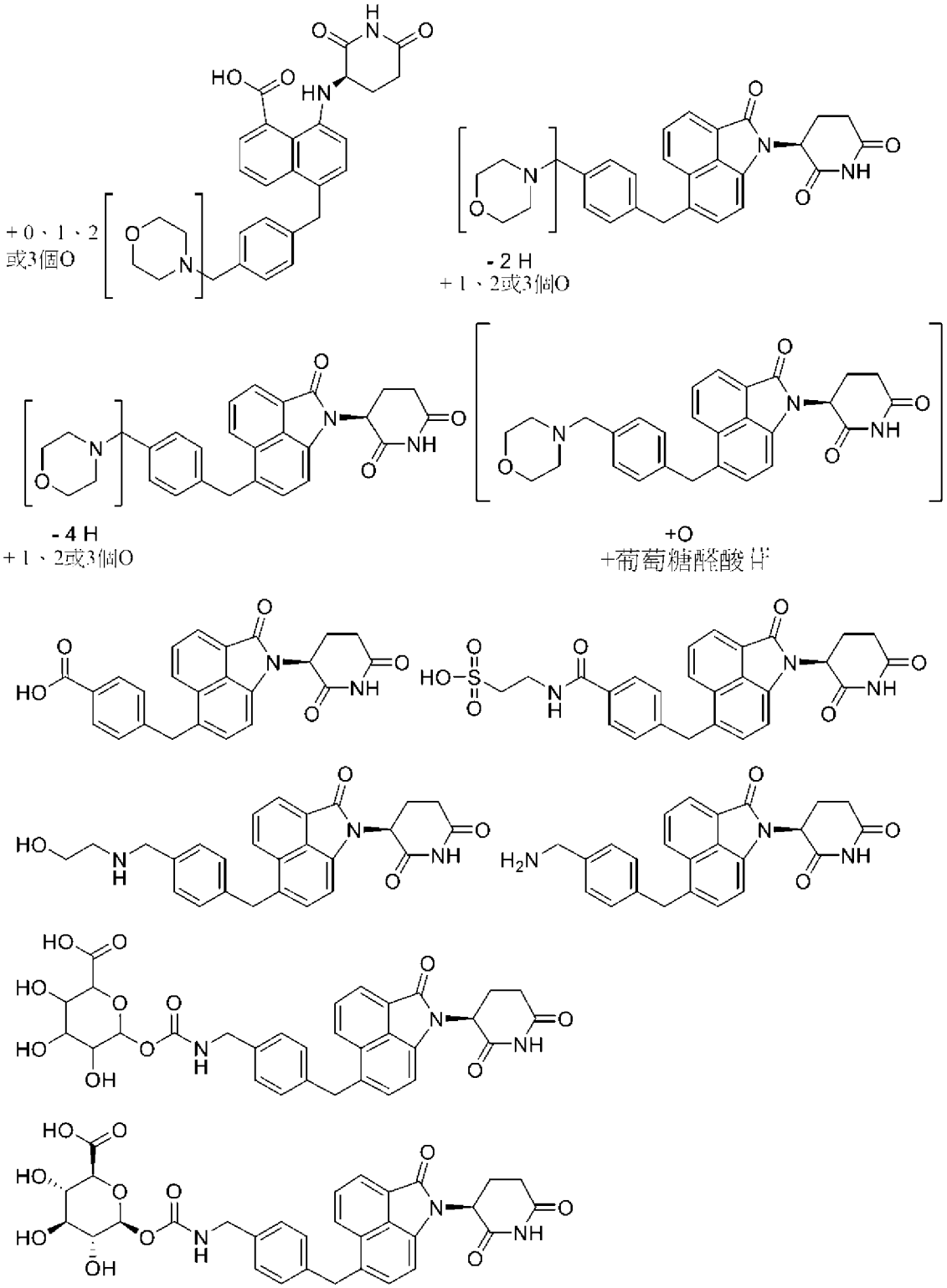


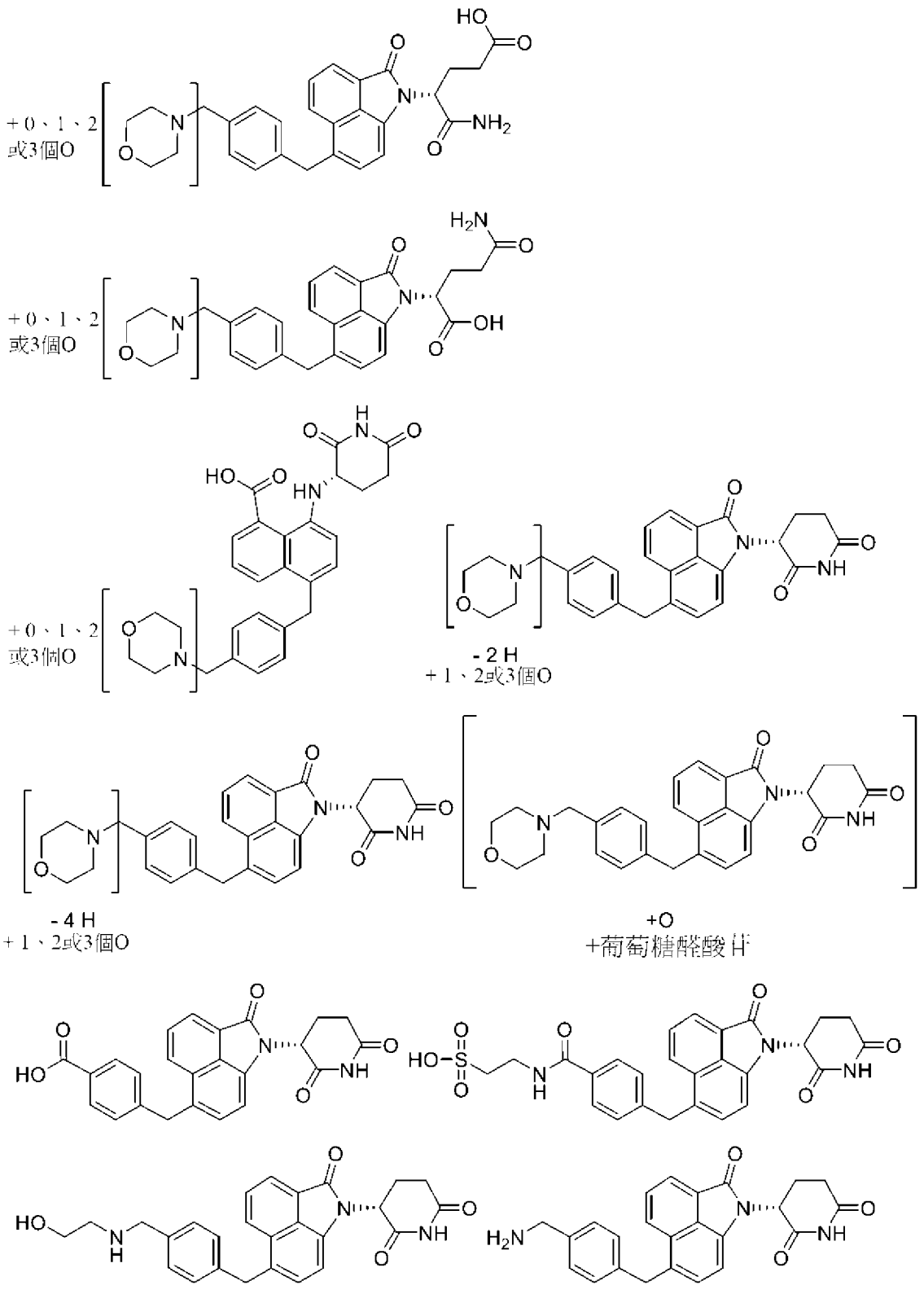


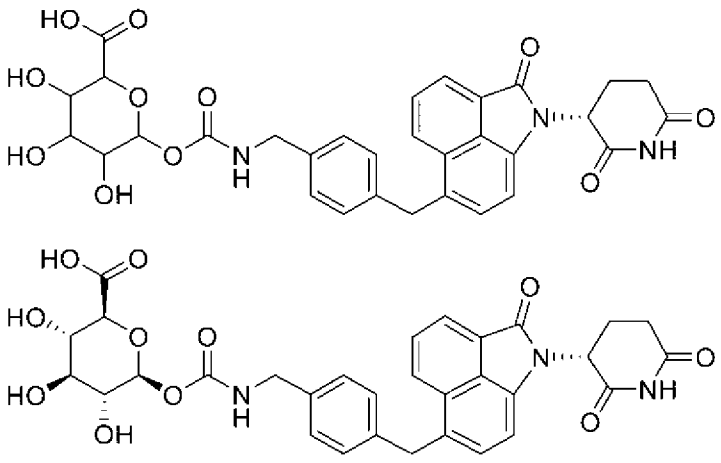
。

【0397】在某些實施例中，化合物**1**之代謝物鏡像異構性或非鏡像異構性增濃：




+0、1、2
或3個O
- 2 H
+1、2或3個O
- 4 H
+1、2或3個O
+O
+葡萄糖醛酸甘


+0、1、2
或3個O
+0、1、2
或3個O
+0、1、2
或3個O
- 2 H
+ 1、2或3個O
- 4 H
+ 1、2或3個O
+O
+葡萄糖醛酸甘



【0398】在某些實施例中，化合物**1**代謝物用於本文所描述之治療。

【0399】在某些實施例中，化合物**1**代謝物在製備化合物**1**中用作中間物。

【0400】

VIII. 通用合成

可藉由熟習此項技術者已知之方法製備本文所描述之化合物。在一個非限制性實例中，所揭示之化合物可使用以下流程製備。

【0401】為方便起見，具有立體異構中心之本發明化合物可不以立體化學繪製。熟習此項技術者將認識到，純或增濃鏡像異構物及非鏡像異構物可藉由此項技術中已知之方法製備。獲得光學活性材料之方法之實例至少包括以下：

i) 結晶之物理分離-藉以將個別鏡像異構物之宏觀結晶人工分離之技術。若個別鏡像異構物之晶體存在，亦即物質為聚結物且晶體在視覺上明顯，則可使用此技術；

ii) 同時結晶-個別鏡像異構物分別自外消旋體之溶液結晶的技術，僅在鏡像異構物為固態聚結物時才可能；

iii) 酶促解析-藉助於鏡像異構物與酶之反應速率不同而部分或完

全分離外消旋體的技術；

iv) 酶促不對稱合成-合成之至少一個步驟使用酶促反應以獲得所需鏡像異構物之鏡像異構純或增濃合成前驅體的合成技術；

v) 化學不對稱合成-在於產物中產生不對稱性(亦即對掌性)之條件下自非對掌性前驅體合成所需鏡像異構物的合成技術，其可藉由對掌性催化劑或對掌性助劑達成；

vi) 非鏡像異構物分離-使外消旋化合物與將個別鏡像異構物轉化為非鏡像異構物之鏡像異構性純的試劑(對掌性助劑)反應的技術。隨後所得非鏡像異構物藉由層析或結晶藉助於其現在更明顯之結構差異分離且稍後移除對掌性助劑，獲得所需鏡像異構物；

vii) 第一及第二級不對稱轉化-如下技術，其中來自外消旋體之非鏡像異構物快速平衡以優先溶解來自所需鏡像異構物之非鏡像異構物，其中來自所需鏡像異構物之非鏡像異構物優先結晶干擾平衡以使得最終大體上所有物質均轉化為來自所需鏡像異構物之結晶非鏡像異構物。隨後自非鏡像異構物釋放所要鏡像異構物；

viii) 動力學解析-此技術指藉助於鏡像異構物與對掌性非外消旋試劑或催化劑在動力學條件下不相等之反應速率達成外消旋體之部分或完全解析(或部分解析化合物之進一步解析)；

ix) 自非外消旋前驅體進行鏡像異構特異性合成-自非對掌性起始物質獲得所要鏡像異構物且其中立體化學完整性在合成過程中不會或僅最低限度地受損的合成技術；

x) 對掌性液相層析-外消旋體之鏡像異構物藉助於其與固定相之不同相互作用(包括經由對掌性HPLC)以液體流動相分離之技術。固定相可

由對掌性物質製得或流動相可含有另一對掌性物質以引起不同相互作用；

xi) 對掌性氣相層析-外消旋體揮發且鏡像異構物藉助於其在氣體流動相中與含有固定非外消旋對掌性吸附劑相之管柱之不同相互作用分離的技術；

xii) 用對掌性溶劑萃取-藉助於一種鏡像異構物優先溶解於特定對掌性溶劑中來分離鏡像異構物的技術；

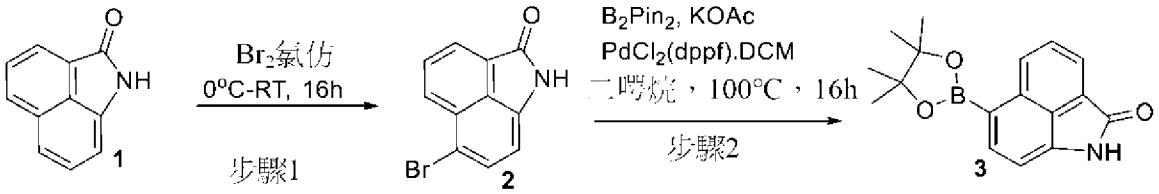
xiii) 跨越對掌性膜轉運-使外消旋體與薄膜障壁接觸的技術。障壁通常分離兩種可互溶流體，一種含有外消旋體，且驅動力(諸如濃度或壓力差)引起跨膜障壁之優先轉運。分離藉由膜之非外消旋對掌性性質而進行，該性質僅允許外消旋體之一種鏡像異構物穿過；

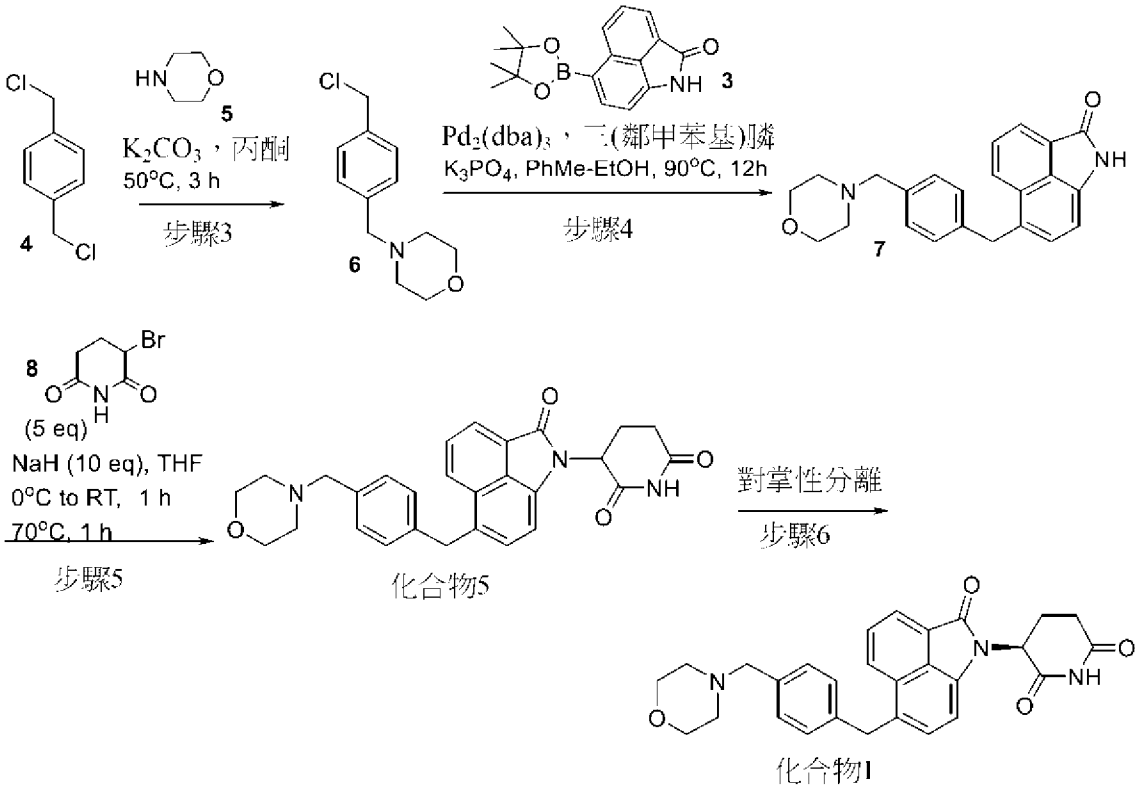
xiv) 模擬移動床層析用於一個實施例中。多種對掌性固定相為市售的。

【0402】

本發明之實例

實例1. 3-(6-(4-(N-味啉基甲基)苯甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物5)及鏡像異構物1 3-(6-(4-(N-味啉基甲基)苯甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物1)之合成





【0403】**步驟1：6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)之合成：**在0℃下將分子溴(354.23 g，2.22 mol，113.53 mL)於氯仿(500 mL)中之溶液逐滴添加至1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(1)** (250 g，1.48 mol)於氯仿(2.5 L)中之攪拌懸浮液中，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應物質倒入硫代硫酸鈉於水中之飽和溶液中。所形成之黃色固體經由燒結漏斗過濾，用水洗滌，用戊烷洗滌且用甲苯汽提，得到呈黃色固體狀之6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(2)** (350 g，90%產率)，將其在環境溫度下儲存於Tarson塑膠瓶中。LC MS：ES+2 (248.2及250.2)。

【0404】**步驟2：6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)之合成：**將雙(頻哪醇根基)二硼(30.71 g，120.93 mmol)，接著將經充分乾燥之乙酸鉀(23.74 g，241.86 mmol，15.12 mL)添加至6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(2)** (20 g，80.62 mmol)於1,4二噁烷(500 mL)中之攪拌溶液中。將所得反應物質用氬氣充分脫氣15分

鐘。隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (6.58 g，8.06 mmol)，且將反應物質在100℃下加熱16小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物冷卻至室溫(RT)，經由矽藻土墊過濾，且用乙酸乙酯(1 L)洗滌。隨後用冷水(3×300 mL)洗滌經合併之濾液，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈棕色膠狀之粗6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(3)** (23 g，46.76 mmol，58.00%產率)，將其在5℃下儲存於冷凍機內部之圓底燒瓶中。其不經進一步純化即轉遞；LC MS：ES+ 295.7。

【0405】**步驟3：4-(4-(氯甲基)苯甲基)味啉(6)之合成：**在室溫下向味啉**(5)** (8 g，91.83 mmol，8.03 mL)於分析級丙酮(15 mL)中之攪拌溶液中添加99%碳酸鉀，無水(12.69 g，91.83 mmol，5.54 mL)且在50℃下加熱所得反應混合物20分鐘。隨後將1,4-雙(氯甲基)苯**(4)** (16.07 g，91.83 mmol，11.32 mL)添加至反應混合物中且繼續加熱3小時。反應完成後(藉由TLC及LCMS監測)，在真空下移除揮發物且將由此獲得之固體溶於乙酸乙酯(50 mL)中，用水(3×25 ml)及鹽水(2×15 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，梯度：10-30%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質得到呈無色黏性固體狀之4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]味啉**(6)** (10 g，44.30 mmol，48.25%產率)，將其在5℃下儲存於冷凍機內部之圓底燒瓶中；LC MS：ES+ 226.2。

【0406】**步驟4：6-(4-(N-味啉甲基)苯甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(7)之合成：**向4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]味啉**(6)** (8 g，35.44 mmol)及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3) (20.92 g，70.89 mmol)於乙醇(20 mL)及甲苯(40 mL)之混合物中之充分經脫氣之溶液中添加無水磷酸三鉀(22.57 g，106.33 mmol)，隨後添加三(鄰

甲苯基)膦(2.16 g，7.09 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (3.25 g，3.54 mmol)。接著在90℃下加熱所得混合物12小時。反應完成後(如藉由LCMS監測)，反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。接著用水(3×50 mL)及鹽水(2×40 mL)洗滌經合併之濾液，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，梯度：0-20%乙酸乙酯/DCM)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之6-[[4-(N-味啉甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(7)** (6.5 g，17.59 mmol，49.63%產率)，將其在環境溫度下儲存於Tarson塑膠瓶中。LC MS：ES+ 359.3。

【0407】**步驟5：3-(6-(4-(N-味啉甲基)苯甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮之合成：**向6-[[4-(N-味啉甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(7)** (4.8 g，13.39 mmol)於無水THF (50 mL)中之冰冷卻溶液中分批添加氫化鈉(60%分散於礦物油中) (3.08 g，133.92 mmol)，將溫度保持在<5℃。一旦添加完成，在室溫下攪拌所得混合物15分鐘。隨後將反應混合物再次冷卻至0℃且分批向其中添加3-溴哌啶-2,6-二酮**(8)** (12.86 g，66.96 mmol)。在完全添加之後，在70℃下加熱所得溶液1小時。完成後(由TLC證明)，將反應混合物再次冷卻至0℃且用冰冷水(40 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取水層。合併之萃取物經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，梯度：2.5% MeOH/DCM)純化粗物質得到呈黃色固體狀之3-[6-[[4-(N-味啉甲基)苯基]甲基]-2-側氧基-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮**化合物5** (4 g，8.36 mmol，62.44%產率)，將其在5℃下儲存於冷凍機內部之圓底燒瓶中。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.92 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.24 Hz, 1H),

7.24-7.17 (m, 4H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 12.36, 4.76 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.51 (br s, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.28 (br s, 4H), 2.10-2.07 (m, 1H); LC MS: ES+ 470.2。

【0408】**步驟6：對掌性分離：R-及S-3-(6-(4-(N-味啉甲基)苯甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮之製備：**將3.8 g之3-(6-(4-(N-味啉甲基)苯甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮化合物**5**藉由以下對掌性正相製備型HPLC方法分離成鏡像異構物。首先在減壓下分別蒸發溶離份，獲得固體物質。隨後將固體懸浮於乙腈及水(2:3)之混合物中，且隨後將其置於乾冰/丙酮浴中直至乙腈-水混合物固化為止。冷凍混合物接著經凍乾器冷凍乾燥20小時，得到3-(6-(4-(N-味啉甲基)苯甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮化合物**1** (第一溶離峰，滯留時間=9.33 min，'S'ABS) (1.3 g，%ee 99.9)。

【0409】

製備型對掌性HPLC方法：

管柱：Chiralpak IC (20×250 mm)，5 μ

偵測器波長：258 nm

注射體積：500 μL

流動速率：18 ml/分鐘

管柱溫度：NA

樣品溫度：NA

運行時間：25分鐘

稀釋劑：流動相

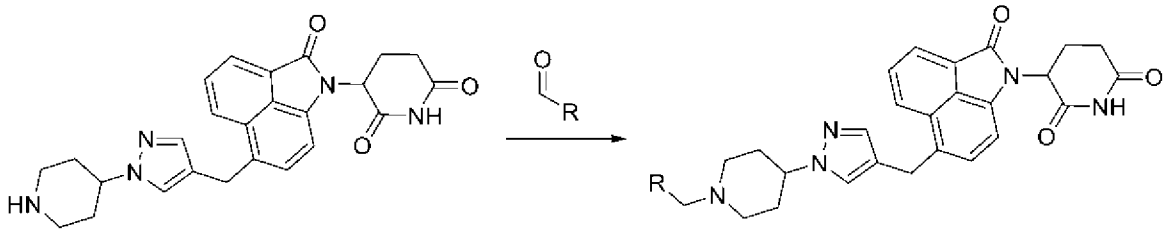
洗針液：DCM

密封洗滌液：NA

流動相：混合500 mL之DCM及500 mL之異丙醇且經音波處理以脫氣。

【0410】

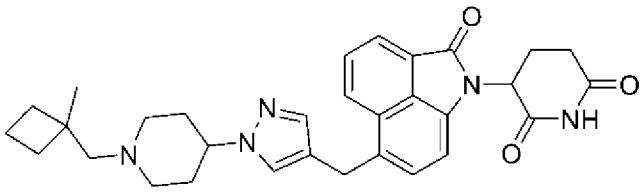
實例2. 化合物2、化合物7、化合物9以及化合物13之合成



【0411】在0℃下向胺(1.0當量)於THF(6 mL/mmol)中之攪拌溶液中添加三乙胺(2.0當量)。接著將醛(1.0當量)、苯基矽烷(1.0當量)及二丁基二氯化錫(1.2當量)添加至反應混合物中。在90℃下攪拌所得溶液16小時。接著反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且用$NaHCO_3$水溶液、水(×3)及鹽水洗滌。接著有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。隨後藉由CombiFlash ISCO管柱純化粗物質，用3%甲醇/DCM溶離，得到最終化合物。

【0412】

化合物2：

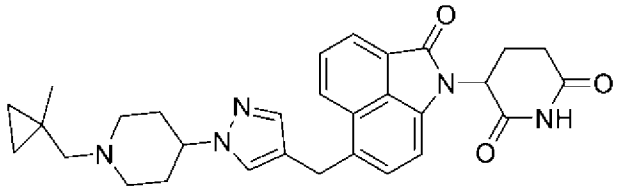


黃色固體，3.8 g，71.92%產率，99.49%純度。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 7.28

(s, 1H), 7.06 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 12.64, 4.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 4H), 2.22 (s, 2H), 2.09-2.02 (m, 3H), 1.99-1.69 (m, 8H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.13 (s, 3H); LC MS: ES+ 526.4。

【0413】

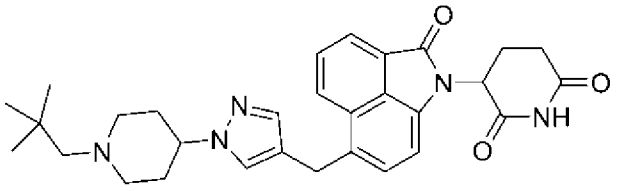
化合物7：



黃色固體，119.0 mg，43.26%產率，96.88%純度。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.88 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.64 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00-3.99 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 3H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.11-2.10 (m, 3H), 1.91-1.88 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.26-0.21 (m, 4H); LC MS: ES+ 512.3。

【0414】

化合物9：

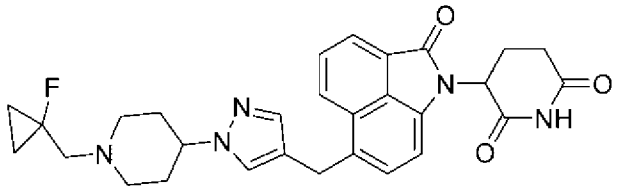


黃色固體，75.0 mg，42.55%產率，97.14%純度。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.76 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.54 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.64 Hz,

1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.99-3.97 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.05-2.04 (m, 3H), 1.89-1.83 (m, 4H), 1.60-1.58 (m, 1H), 0.83 (s, 9H); LC MS: ES+ 514.7。

【0415】

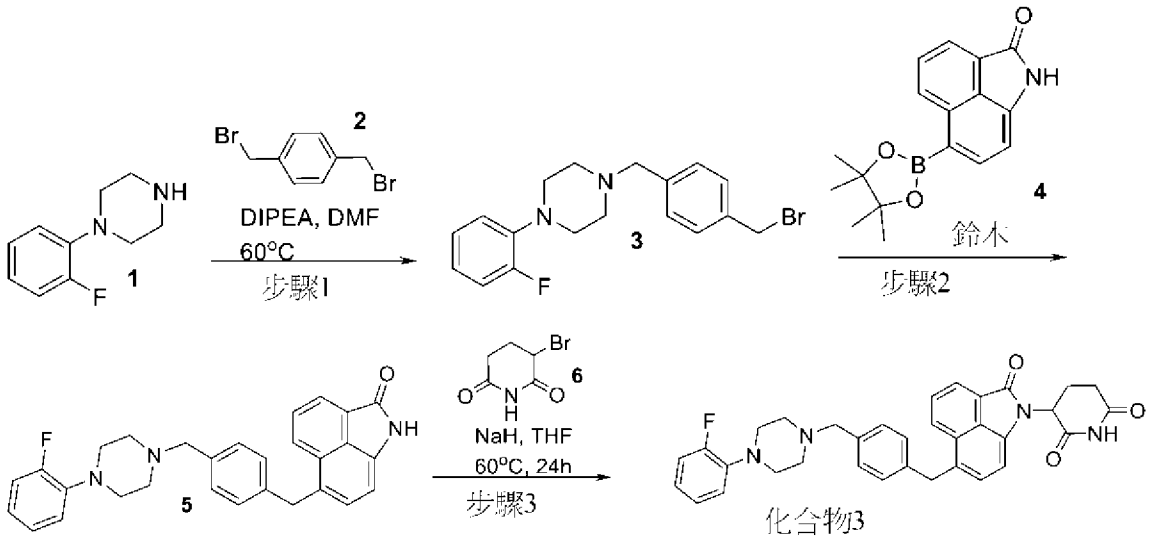
化合物13：



黃色固體，100.0 mg，59.76%產率，96.30%純度。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.12-2.90 (m, 3H), 2.80-2.62 (m, 4H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 4H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.66-0.65 (m, 2H); LC MS: ES+ 516.3。

【0416】

實例3. 3-[6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌啡-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-側氧基-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物3)之合成



【0417】**步驟1：1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-(2-氟苯基)哌啡(3)之合成：**向1-(2-氟苯基)哌啡**(1)** (2 g，11.10 mmol)於無水級DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (4.30 g，33.29 mmol，5.80 mL)，隨後添加1,4-雙(氯甲基)苯**(2)** (3.89 g，22.19 mmol，2.74 mL)。將所得反應混合物在60℃下加熱12小時。反應完成後(由LC MS證明)，將冰冷水(25 mL)添加至反應混合物中且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。將有機部分分離，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，梯度：0-40%乙酸乙酯/己烷)純化粗反應物質得到呈黃色固體狀之1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-(2-氟苯基)哌啡**(3)** (3 g，8.47 mmol，76.31%產率，90%純度)；LC MS：ES+ 319.4。

【0418】**步驟2：6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌啡-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)之合成：**向6-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧環戊-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(4)** (500 mg, 1.68 mmol)及1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-(2-氟苯基)哌啡**(3)** (536.10 mg, 1.68 mmol)於乙醇(1 mL)及甲苯(2 mL)中之攪拌溶液中添加磷酸三鉀(892.33 mg，4.20 mmol)，隨後添加0.5 ml水，且將反應物質於氮氣氛圍中脫氣10分鐘。隨後將三(鄰甲苯基)

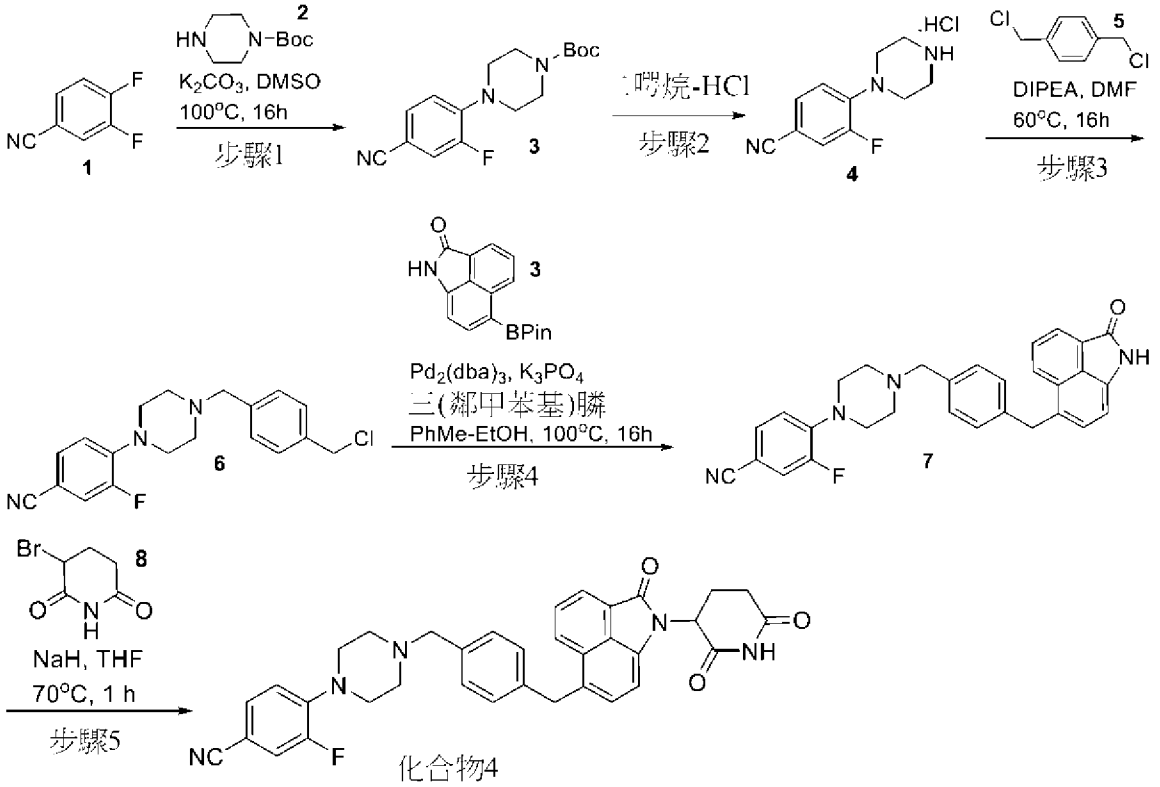
膦(102.36 mg，336.31 umol)及(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮鈀(153.98 mg，168.15 umol)添加至此反應物質且將所得反應混合物在90℃下加熱隔夜。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL)洗滌。收集濾液且用水(2×20 mL)/鹽水(20 mL)洗滌。將經合併之有機層分離，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，梯度：0-40%乙酸乙酯/己烷)純化粗品得到呈黃色固體狀之6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌啡-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(5)** (280 mg，539.49 umol，32.08%產率，87%純度)；LC MS：452.4。

【0419】**步驟3：3-[6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌啡-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-側氧基-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮之製備：**向6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌啡-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**5** (80 mg，177.17 umol)於無水THF (8 mL)中之冰冷卻溶液中分批添加氫化鈉(於油分散液中) (60%分散於礦物油中) (67.89 mg, 1.77 mmol，60%純度)，同時將溫度保持在<5℃。一旦添加結束，在室溫下攪拌所得混合物15分鐘。隨後將反應混合物再次冷卻至0℃且分批向其中添加3-溴哌啶-2,6-二酮**6** (170.10 mg，885.87 umol)。在完全添加之後，在70℃下加熱所得溶液1小時。完成後(由TLC證明)，將反應混合物再次冷卻至0℃且用冰冷水(40 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取水層。合併之萃取物經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，梯度：3% MeOH/DCM)純化粗物質得到3-[6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌啡-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-側氧基-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物**3** (20 mg，34.69 umol，19.58%產率，97.59%純度)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.92 Hz, 1H),

7.81 (t, J = 7.92 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 4H), 7.11-7.05 (m, 3H), 7.0-6.93 (br m, 2H), 5.43 (dd, J = 12.64, 4.76 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.96 (br s, 5H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.50 (br s, 4H), 2.10-2.09 (m, 1H); LC MS: ES+ 563.5。

【0420】

實例4. 4-[4-[[4-[[1-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-2-側氧基-苯并[cd]吲哚-6基]甲基]苯基]甲基]哌啡-1-基]-3-氟-苯甲腈(化合物4)之合成



【0421】步驟-1：4-(4-氰基-2-氟-苯基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(3)之合成：向3,4-二氟苯甲腈**(1)** (13 g，93.46 mmol)於DMSO (80 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(19.37 g，140.18 mmol，8.46 mL)及哌啡-1-甲酸三級丁酯**(2)** (19.15 g，102.80 mmol)，且在100℃下加熱所得反應混合物16小時。完成後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻且向其中添加水(500 ml)。隨後濾出形成之固體，用水洗滌，且在真空下乾燥，獲得呈白色固

體狀之4-(4-氰基-2-氟-苯基)哌啡-1-甲酸三級丁酯**(3)** (20 g，66%產率)。LC MS：ES+ 306.2。

【0422】步驟-2：3-氟4-哌啡-1-基-苯甲腈鹽酸鹽(4)之合成：向4-(4-氰基-2-氟-苯基)哌啡-1-甲酸三級丁酯**(3)** (20 g，65.50 mmol)於二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷-HCl (65.50 mmol，50 mL)，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下移除所有揮發物。用醚濕磨所獲得之固體，得到呈白色固體狀之3-氟-4-哌啡-1-基-苯甲腈；鹽酸鹽**(4)** (17 g，88%產率)。LC MS：ES+ 206.4。

【0423】步驟-3：4-[4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌啡-1-基]-3-氟-苯甲腈(6)之合成：向3-氟-4-哌啡-1-基-苯甲腈；鹽酸鹽**(4)** (15 g，62.06 mmol)於DMF (75 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (24.06 g，186.19 mmol，32.43 mL)，且將反應混合物攪拌5分鐘。隨後一次性添加1,4-雙(氯甲基)苯**(5)** (10.86 g，62.06 mmol，7.65 mL)，且在60℃下加熱反應16小時。完成後(藉由TLC監測)，反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，梯度：10-30% EtOAc/己烷)純化因此獲得之粗品得到呈白色固體狀之4-[4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌啡-1-基]-3-氟-苯甲腈**(6)** (7 g，32%產率)。LC MS：(Es, ES+2) 344.2, 346.4。

【0424】步驟-4：3-氟-4-[4-[[4-[(2-側氧基-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌啡-1-基]苯甲腈(7)之合成：向4-[4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌啡-1-基]-3-氟-苯甲腈**(6)** (7 g，20.36 mmol)及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧環戊-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(3)** (9.08 g，30.54 mmol)於乙醇(30 mL)及甲苯(60 mL)中之充分經脫氣之溶液中添加無水磷酸三鉀

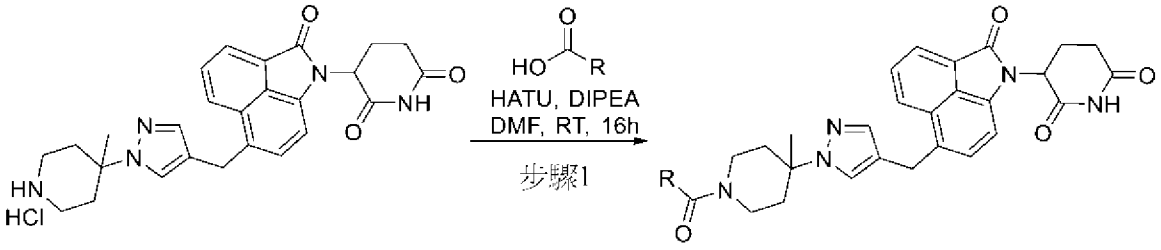
(10.80 g，50.90 mmol)，隨後添加三(鄰甲苯基)膦(1.24 g，4.07 mmol)及Pd2(dba)3 (1.86 g，2.04 mmol)。接著在100℃下加熱所得混合物16小時。反應完成後(如藉由LCMS監測)，反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯洗滌。經合併之濾液用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，梯度：0-40%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質得到呈黃色固體狀之3-氟-4-[4-[[4-[(2-側氧基-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌啡-1-基]苯甲腈**(7)** (5.5 g，52%產率)。LC MS：ES+ 477.4。

【0425】步驟-5：4-[4-[[4-[[1-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-2-側氧基-苯并[cd]吲哚-6基]甲基]苯基]甲基]哌啡-1-基]-3-氟-苯甲腈之合成：向氟-4-[4-[[4-[(2-側氧基-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌啡-1-基]苯甲腈**(7)** (5.5 g，11.54 mmol)於無水THF (30 mL)中之冷卻溶液中分批添加氫化鈉(60%分散於礦物油中) (2.65 g，115.41 mmol)，將溫度保持在<5℃。一旦添加結束，在室溫下攪拌所得混合物15分鐘。隨後將反應混合物再次冷卻至0℃且分批向其中添加3-溴哌啶-2,6-二酮**(8)** (11.08 g，57.71 mmol)。在完全添加之後，在70℃下加熱所得溶液1小時。完成後(由TLC證明)，將反應混合物冷卻至0℃且用冰冷水淬滅。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取水層。將經合併之有機物分離，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，梯度：30-100% EtOAc/DCM)純化粗物質得到呈黃色固體狀之4-[4-[[4-[[1-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-2-側氧基-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]哌啡-1-基]-3-氟-苯甲腈化合物**4** (4.4 g，63%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.92 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.66 Hz, 1H),

7.66 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 4H), 7.11-7.05 (m, 2H), 5.44 (dd, J = 12.64, 4.84 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.12 (br s, 4H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.45 (br s, 4H), 2.10-2.07 (m, 1H); LC MS: ES+ 588.48。

【0426】

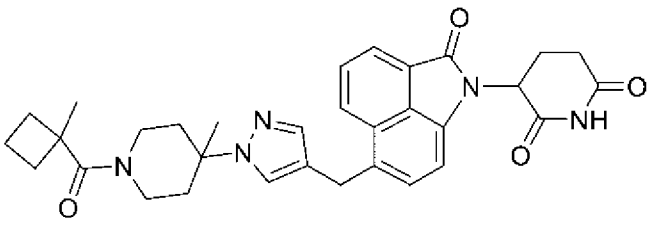
實例5. 醯胺偶合條件



在0℃下向胺與酸於DMF(6 mL/mmol)中之等莫耳混合物種添加HATU (1.5當量)及DIPEA (5.0當量)。所得溶液在環境溫度下攪拌16小時。接著反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且用$NaHCO_3$水溶液、水(×3)及鹽水洗滌。接著有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。隨後藉由CombiFlash ISCO管柱純化粗物質，用2%甲醇/DCM溶離。

【0427】

化合物6：

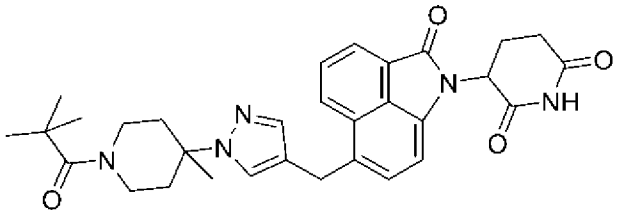


黃色固體，110 mg，48.55%產率，98.94%純度。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.39 (d, J = Hz, 1H), 8.08 (d, J = Hz, 1H), 7.82 (t, J = Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.07 (d, J = Hz,

1H), 5.43 (dd, J = Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.29-3.28 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 4H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); LC MS: ES+ 554.2。

【0428】

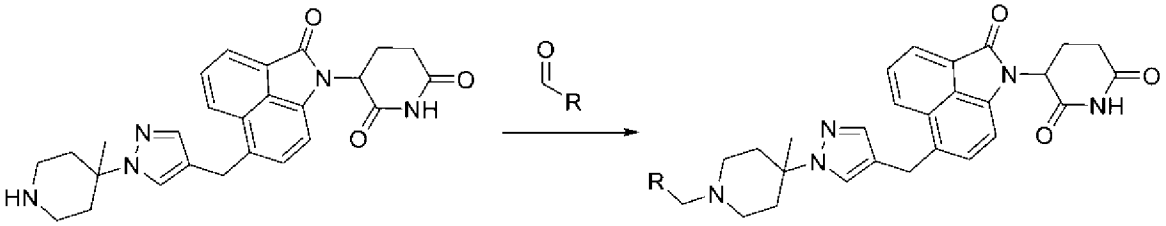
化合物11：



黃色固體，120 mg，43.48%產率，99.32%純度。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.92 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.27-2.26 (m, 2H), 2.09-2.08 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.16 (s, 9H); LC MS: ES+ 542.2。

【0429】

實例6. 化合物8及化合物10之合成

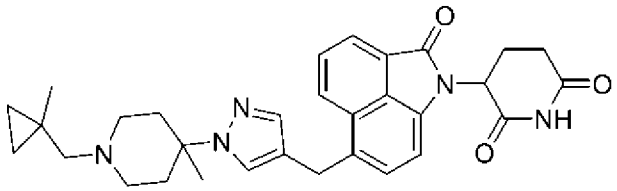


在0℃下向胺(1.0當量)於THF(6 mL/mmol)中之攪拌溶液中添加三乙胺(2.0當量)。接著將醛(1.0當量)、苯基矽烷(1.0當量)及二丁基二氯化錫

(1.2當量)添加至反應混合物中。在90℃下攪拌所得溶液16小時。接著反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且用$NaHCO_3$水溶液、水(×3)及鹽水洗滌。接著有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。隨後藉由CombiFlash ISCO管柱純化粗物質，用3%甲醇/DCM溶離。

【0430】

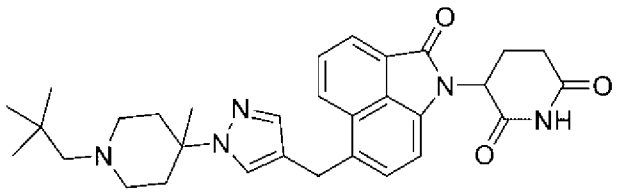
化合物8：



黃色固體，130.0 mg，60.22%產率，98.59%純度。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.88 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 12.64, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 3H), 2.34-2.32 (m, 2H), 2.15-1.92 (m, 4H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); LC MS: ES+ 526.6。

【0431】

化合物10：

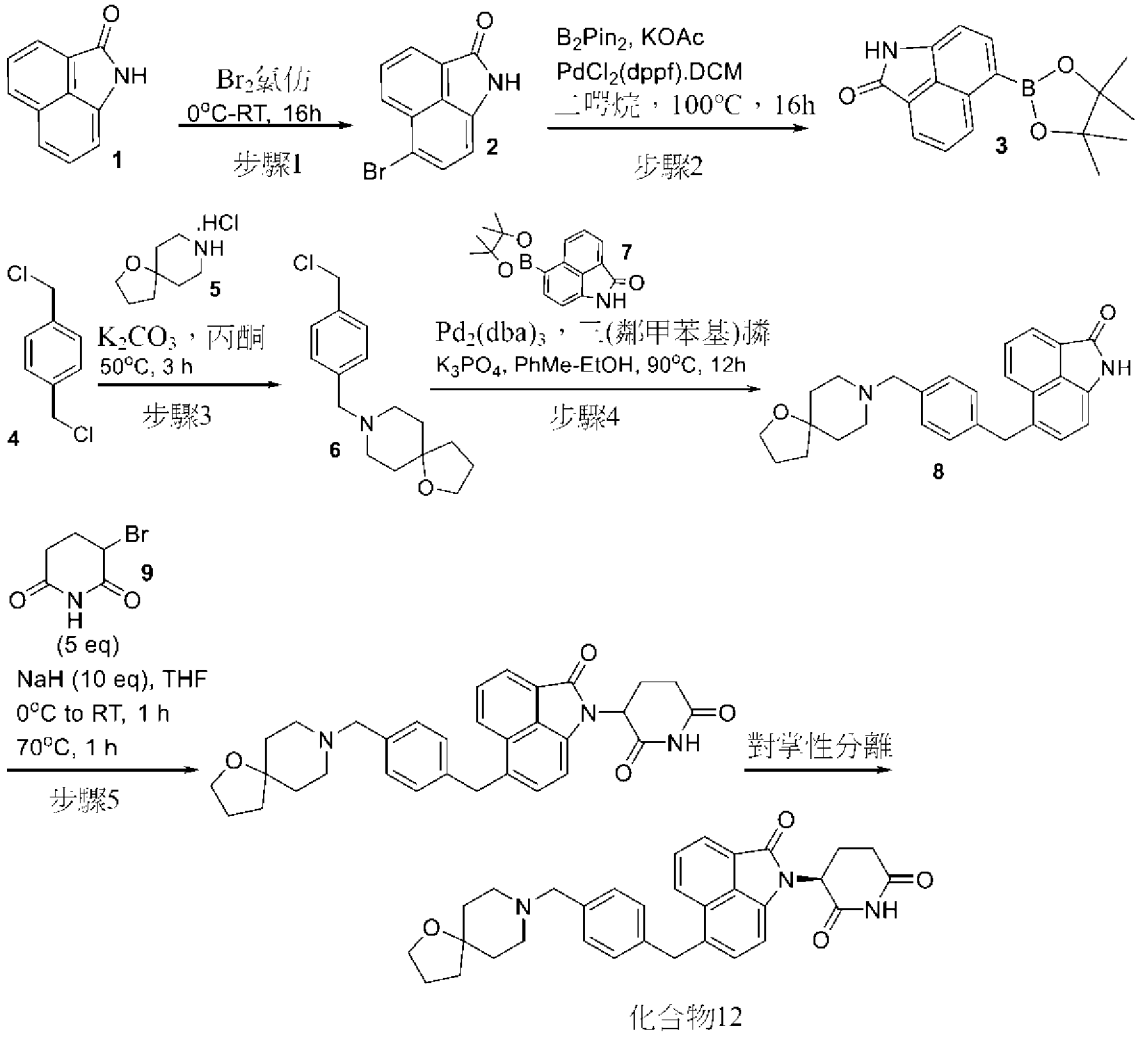


黃色固體，130.0 mg，57%產率，94.32%純度。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.10 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.62 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.24 Hz, 1H),

7.30 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 12.64, 4.88 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 4H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.81 (s, 9H); LC MS: ES+ 528.5。

【0432】

實例7. 3-(6-(4-((1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)甲基)苯甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物12)之合成



【0433】**步驟1：6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)之合成：**在0℃下向1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(1)** (250 g，1.48 mol)於氯仿(2.5 L)中之攪拌懸浮液中逐滴添加分子溴(354.23 g，2.22 mol，113.53 mL)於氯仿(500 mL)中之

溶液，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應物質倒入硫代硫酸鈉於水中之飽和溶液中。所形成之黃色固體經由燒結漏斗過濾，用水洗滌，用戊烷洗滌且用甲苯汽提，得到呈黃色固體狀之6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(2)** (350 g，90%產率)。LC MS：ES+2 (248.2及250.2)。

【0434】步驟2：6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮之合成：向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(2)** (100 g，403.10 mmol)於1,4-二噁烷(1 L)中之攪拌溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(153.55 g，604.66 mmol)，接著添加經充分乾燥之乙酸鉀(118.68 g，1.21 mmol，75.60 mL)。將所得反應物質用氬氣充分脫氣15分鐘。添加PdCl2(dppf).DCM (32.92 g，40.31 mmol)，且將反應物質在100℃下加熱16小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土墊過濾，且用乙酸乙酯洗滌。合併之濾液接著用冷水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈棕色膠狀物之粗6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(3)** (110 g，64%產率)。其不經進一步純化即轉遞，LC MS：ES+ 295.7。

【0435】步驟3：8-(4-(氯甲基)苯甲基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(6)之合成：在室溫下向1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷；鹽酸鹽**(5)** (5 g，28.14 mmol)於無水級丙酮(50 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (3.64 g，28.14 mmol，4.90 mL)，隨後添加99%無水碳酸鉀(11.67 g，84.43 mmol，5.10 mL)且在50℃下加熱所得反應混合物20分鐘。隨後將1,4-雙(氯甲基)苯**(4)** (9.85 g，56.28 mmol，6.94 mL)添加至反應混合物中且繼續加熱3小時。反應完成後(藉由TLC及LCMS監測)，在真空下移除揮發物

且將由此獲得之固體溶於乙酸乙酯(20 mL)中，用水及鹽水(×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，梯度：0-5% MeOH/DCM)純化粗物質得到呈無色黏性固體狀之8-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷**(6)** (4.68 g，16.56 mmol，58.84%產率，99%純度)。LC MS：ES+ 280.4。

【0436】**步驟4：6-(4-((1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)甲基)苯甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(8)之合成：**向8-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷**(6)** (4.68 g，16.73 mmol)及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(7)** (9.87 g，33.45 mmol)於乙醇(20.0 mL)-甲苯(40.0 mL)中之充分經脫氣之溶液中添加無水磷酸三鉀(10.65 g，50.18 mmol)，隨後添加三(鄰甲苯基)膦(1.02 g，3.35 mmol)及Pd2(dba)3 (1.53 g，1.67 mmol)。接著在90℃下加熱所得混合物12小時。反應完成後(如藉由LCMS監測)，反應混合物經由矽藻土床過濾，用乙酸乙酯洗滌。經合併之濾液用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，梯度：0-5% MeOH/DCM)純化粗物質得到呈黃色固體狀之6-[[4-(1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(8)** (2.83 g，6.17 mmol，36.91%產率，90%純度)。LC MS：ES+ 413.0。

【0437】**步驟5：3-(6-(4-((1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)甲基)苯甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮之合成：**向6-[[4-(1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮**(8)** (2.83 g，6.86 mmol)於無水THF (20 mL)中之冰冷卻溶液中分批添加氫化鈉(60%分散於礦物油中) (2.63 g，68.60 mmol，60%純度)。將溫度保持

在<5℃。一旦添加結束，在室溫下攪拌所得混合物15分鐘。隨後將反應混合物再次冷卻至0℃且分批向其中添加3-溴哌啶-2,6-二酮**(9)** (6.59 g，34.30 mmol)。在完全添加之後，在70℃下加熱所得溶液1小時。完成後(藉由TLC證明)，將反應混合物再次冷卻至0℃且用冰冷水淬滅。用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取水層。經合併之萃取物經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。用乙醚/戊烷洗滌粗物質，得到外消旋體，其接著進行對掌性分離，得到呈黃色固體狀之(S)-3-[6-[[4-(1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基甲基)苯基]甲基]-2-側氧基-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮**化合物12** (2.7 g，5.15 mmol，75.1%產率)。LC MS：ES+ 524.3。

【0438】**步驟6：對掌性分離：**藉由以下對掌性正相製備型HPLC方法將1.2 g之3-(6-(4-((1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)甲基)苯甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮分離成鏡像異構物。首先在減壓下分別蒸發溶離份以獲得固體物質。隨後將固體懸浮於乙腈及水(2:3)之混合物中，且將其保存於乾冰/丙酮浴中直至乙腈-水混合物固化為止。冷凍混合物接著經凍乾器冷凍乾燥20小時，得到3-[6-[[4-(1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基甲基)苯基]甲基]-2-側氧基-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物**12** (第一溶離峰，RT=6.29 min，'S'ABS) (420 mg，%ee 99.28)。

【0439】

製備型對掌性HPLC方法：

管柱：Chiralpak IC (20×250 mm)，5 μ

偵測器波長：224 nm

注射體積：500 μL

流動速率：18 ml/分鐘

管柱溫度：NA

樣品溫度：NA

運行時間：20分鐘

稀釋劑：流動相

洗針液：DCM

密封洗滌液：NA

流動相：混合600 mL之DCM及400 mL之異丙醇且經音波處理以脫氣。

【0440】

通用實驗性資訊：

獲得以下實例中所描述之各種細胞株且如表1中所描述進行培養。

表1. 細胞株之供應商及培養條件

細胞株	供應商	目錄號	培養條件
NCI-H929	ATCC	CRL-9068	RPMI-1640，10% FBS，0.05 mM 2-巰基乙醇
KI-JK	ATCC	CRL-9068	RPMI-1640，10% FBS
DL-40	JCRB	JCRB1337	RPMI-1640，20% FBS
TMD8	Shanghai Rongbo biotech Co.LTD	CVCL_A442	RPMI-1640，10% FBS
RPMI-8226	ATCC	CCL-155	RPMI-1640，10% FBS
MM1.S-Luc	ATCC	CRL-2947	RPMI+ 10% FBS及1000ng/mL嘌呤黴素

【0441】

實例8 化合物1之獨特特性

攜帶MM及ALCL腫瘤之研究中之生物標記評估顯示IKZF1/3之化合物**1**在24小時持續時間內深降解(>75%)。化合物**1**在對泊馬度胺具有抗性之MM動物模型中有效。攜帶RPMI-8226人類MM腫瘤異種移植物之小鼠在用泊馬度胺(3000 μg/kg/天，臨床上相關劑量)治療17天時顯示無反應，

且一旦以100 μg/kg/天投與化合物**1**時，則產生快速腫瘤消退。

【0442】攜帶已形成之RPMI-8226異種移植物之CB17 SCID小鼠在每日PO方案上投與泊馬度胺(3000 μg/kg/天)持續3週。接著停止泊馬度胺治療，且以每天方案用化合物**1** (100 μg/kg/天)治療小鼠2週。資料表示為平均腫瘤體積±SEM。

【0443】在攜帶單一MM腫瘤之研究中，化合物**1**單獨達到消退；然而，相比於單獨化合物**1**或單獨地塞米松，地塞米松(5 mg/kg，QW)與化合物**1** (10 μg/kg/天)之組合獲得更長的消退耐久性。

【0444】IKZF1/3在用沙利度胺或其IMiD®類似物治療之小鼠細胞中未降解，因為小鼠塞勒布隆與人類塞勒布隆相比之單個胺基酸差異造成位阻且阻止IKZF1/3之募集。在小鼠、大鼠、狗及猴之周邊血細胞(PBMC)中進行離體研究以基於化合物**1**之IKZF1降解程度鑑別用於IND-啟用毒性研究之相關物種。在小鼠或大鼠細胞中化合物**1**未降解IKZF1，因此儘管大鼠可不被視為用於人類風險評估之藥理學上相關物種，但其被選為用於毒理學研究之嚙齒動物物種，因為其廣泛用於毒性測試且有實質性的歷史毒理學資料庫可供使用。化合物**1**在降解食蟹獼猴細胞中之IKZF1/3方面高度有效，但對犬細胞中之IKZF1/3無影響。因此，選擇食蟹獼猴進行非-嚙齒動物毒理學研究。

【0445】進行二級藥效學(PD)研究以評估化合物**1**之脫靶活性。單次劑量之化合物**1** (100 μg/kg)後4小時自小鼠分離之ALCL腫瘤異種移植物之整體蛋白質體學研究表明化合物**1**具有高度選擇性，僅降解組織中所偵測之>7900種蛋白質中之IKZF1/3。

【0446】進行特定研究以評估化合物**1**分解Sal樣蛋白質4 (SALL4)之

能力，該蛋白質涉及由IMiD®類IKZF1/IKZF3降解劑誘導之致畸性)。在KELLY神經母細胞瘤細胞株中，化合物**1**在10 nM下使SALL4之降解促進超過85%，表明化合物**1**具有致畸性潛力。已展示少量塞勒布隆E3接合酶調節劑以促進轉譯終止因子GSPT1之降解。自基於靶向細胞之分析，化合物**1**對高達10 μM中G1至S期轉化1 (GSPT1)無顯著影響。

【0447】針對化合物**1** (100 nM)之特異性結合或活性對87個潛在非預期分子目標之活體外測試展示，在與最大活體內功效相關之500X游離血漿暴露(C_{max})下，無目標抑制>50%。在不含IKZF1及IKZF3之HepG2肝癌細胞中進行之生存率分析顯示，化合物**1**在濃度高達3.3 μM時對生存率無顯著影響。

【0448】

實例9. 化合物1之效能及催化率

使用NCI-H929生存率分析測定化合物**1**之效能且與泊馬度胺進行比較。基於ATP之定量使用CellTiter-Glo® 2.0發光分析套組測定NCIH929細胞生存率，該分析套組傳信代謝活性細胞之存在。簡言之，將測試化合物以1 μM之最高濃度在10點半對數滴定下一式兩份地添加至384孔盤中。在含有10% FBS及0.05 mM 2-巰基乙醇之RPMI培養基中以每孔750個細胞之細胞密度將NCIH929細胞接種至384孔盤中。在缺乏測試化合物的情況下治療之細胞為陰性對照且在缺乏CellTiter-Glo® 2.0的情況下治療之細胞為陽性對照。將用測試化合物治療之細胞在37℃下在5% CO_2下培育96小時。隨後將CellTiter-Glo試劑添加至細胞中且在EnVision™多標記讀取儀(PerkinElmer，Santa Clara，CA，USA)上獲得發光。藉由用相同微量滴定盤之陽性及DMSO治療之陰性對照校正信號來測定生存率%。結果顯

示於圖1A及表2中。如表2中所示，化合物**1**呈現0.071 μM之IC_{50}。圖1A中之資料表示為3個獨立實驗的平均值±SD，其中n=2。藉由4參數回歸分析進行曲線擬合及IC_{50}測定。表1中之資料為針對指定數目之獨立實驗測定之IC_{50}值之幾何平均值及95%信賴區間及Emax值之線性平均值±SD。

表2. 化合物1對H929細胞生存率及IKZF1降解之影響

	治療	平均值IC_{50} (nM)	IC_{50} 95% CI (nM)	平均值E_{max} (%) ± SD
H929生存率(96小時)	泊馬度胺(n = 14)	141	97 - 204	15.6 ± 4.2
	化合物**1** (n = 3)	0.071	0.033 - 0.149	4.0 ± 0.5
IKZF1降解(1.5小時)	泊馬度胺(n = 24)	> 833	NA	55.7 ± 6.0
	化合物**1** (n = 2)	0.27	NA	22.4 ± 3.1

【0449】亦測定化合物**1**對NCI-H929 IKZF1降解之影響。藉由使用CRISPR-Cas9向NCIH929細胞株添加N端HiBiT標記測定IKZF1在NCIH929細胞中之內源性表現。簡言之，將測試化合物以1 μM之最高濃度在10點半對數滴定下一式兩份地添加至384孔盤中。在含有10% FBS及0.05 mM 2-巰基乙醇之RPMI培養基中以每孔15000個細胞之細胞密度將表現HiBiT標記之IKZF1的NCIH929細胞接種至384孔盤中。在缺乏測試化合物的情況下治療之細胞為陰性對照且僅含有培養基之孔為陽性對照。在化合物治療之後，細胞在37℃下在5% CO_2下培育1.5小時。使用Nano-Glo™ HiBiT裂解分析系統(Promega，N3050)測定HiBiT信號且在EnVision™多標記讀取儀(PerkinElmer，Santa Clara，CA，USA)上獲得發光。藉由用相同微量滴定盤之陽性及陰性對照使信號標準化來測定剩餘IKZF1%。結果顯示於圖1B及表2中。如表2中所示，化合物**1**呈現0.27 μM之IC_{50}。圖1B中之資料表示為2個獨立實驗的平均值±SD，其中n=2。藉由4參數回歸分析進行曲線擬合及IC_{50}測定。表1中之資料為針對指定數目之獨立實驗測定之IC_{50}值之幾何平均值及95%信賴區間及線性平均值

±SD。

【0450】藉由在使用CRISPR-Cas9向NCIH929細胞株添加N端HiBiT標記以內源性表現IKZF1之後量測IKZF1降解來得到圖29中之資料。將測試化合物以對於化合物**1**的1 μM之最高濃度及對於泊馬度胺的10 μM之最高濃度在22點2倍滴定下一式兩份地添加至384孔盤中。在含有10% FBS及0.05 mM 2-巰基乙醇之RPMI培養基中以每孔15000個細胞之細胞密度將表現HiBiT標記之IKZF1的NCIH929細胞接種至384孔盤中。在缺乏測試化合物的情況下治療之細胞為陰性對照且僅含有培養基之孔為陽性對照。在化合物治療之後，細胞在37℃下在5% CO_2下培育1或2小時。使用Nano-Glo™ HiBiT裂解分析系統(Promega，N3050)測定HiBiT信號且在EnVision™多標記讀取儀(PerkinElmer，Santa Clara，CA，USA)上獲得發光。藉由用相同微量滴定盤之陽性及陰性對照使信號標準化來測定剩餘IKZF1%。藉由4參數回歸分析進行曲線擬合及IC_{50}測定。化合物**1**誘發IKZF1之快速降解，在1小時治療之後產生50%降解且在用21 pM之DC50治療2小時之後產生>80%最大降解。泊馬度胺在1小時內降解小於25% IKZF1，且化合物**1**在2小時時顯示出比泊馬度胺大於>2000倍之效能。

【0451】

實例10. 使用全球蛋白質體學之ALCL腫瘤異種移植物中之化合物1選擇性

攜帶ALCL ALK+DL40異種移植物之NOD SCI小鼠用100 μg/kg化合物**1**經口治療。在1、4、24及48小時治療後，收集腫瘤細胞之生物複製物，用PBS洗滌兩次且快速冷凍於液氮中。將樣品再懸浮於溶解緩衝液[8 M脲，50 mM EPPS (pH 8.5)，50 mM NaCl，1×蛋白酶抑制劑混合液]中

且藉由音波處理裂解。裂解物以最大速度離心，在室溫下用5 mM TCEP還原1小時，且半胱胺酸殘基隨後用15 mM碘乙醯胺(室溫，在黑暗中，30分鐘)烷基化。藉由甲烷-氯仿沈澱及後續冰冷丙酮洗滌來萃取蛋白質含量兩次。將蛋白質集結粒再懸浮於8 M脲、50 mM EPPS (pH 8.5)緩衝液中，且藉由BCA分析量測蛋白質濃度。隨後將樣品用50 mM EPPS (pH 8.5)稀釋至4 M脲，且在37℃下以1/100酶/蛋白質比率用內切蛋白酶Lys -C消化1小時。隨後將混合物用50 mM EPPS (pH 8.5)稀釋至1 M脲，且以1/50酶/蛋白質比率添加胰蛋白酶。在37℃下培育反應物隔夜且藉由用甲酸0.5% (v/v)酸化停止。將肽負載於tC18 SepPak固相萃取筒柱上且凍乾。

【0452】對於肽標記，在200 mM EPPS (pH 8.5)中以1 μg/μl濃度製備每樣品100 μg肽，添加ACN至30%之最終濃度，且隨後添加50 μg之每一TMT10試劑。在室溫下培育1小時之後，反應物用0.3%羥胺淬滅15分鐘且同等混合。使用tC18 SepPak固相萃取筒柱將混合樣品脫鹽，且凍乾。將乾燥肽再懸浮於5% ACN、10 mM NH_4HCO_3 Ph 8中且使用配備有3.5 μm XBridge肽BEH C18管柱之HPLC在鹼性pH逆相層析中分級。收集96個溶離份，其合併成24個溶離份，其中僅分析12個不相鄰樣品。使樣品脫鹽，經由真空離心乾燥且在12 μL之5%甲酸中復原用於LCMS/MS分析。

【0453】使用安裝於與Orbitrap Fusion Lumos Tribid質譜儀耦合的EASY-nLC 1200 LC泵中的EASY-Spray C18管柱(2 μm粒徑，250 mm長×75 μm ID)藉由逆相層析分離各樣品中之三分之一(4 μL)。使用420 min梯度之2至30%乙腈以約300 nL/min之流動速率分離肽。使用多凹口MS3 (SPS-MS3)掃描進行各分析。為了鑑別及相對定量，使用基於SEQUEST

軟體轉換獲自質譜儀之所有RAW檔案。簡言之，針對人類Uniprot資料庫(2016年2月)搜尋質譜，以由呈反向順序之所有蛋白質序列以及已知污染物構成的資料庫串接。在所有SEQUEST搜尋中，前驅體離子耐受性設定在25 ppm且產物離子耐受性設定在0.9 Da，包括甲硫胺酸氧化(+15.9949 Da)及半胱胺酸脲甲基化(+57.0215 Da)作為可變修飾。離胺酸殘基及肽N端上之TMT標籤(+229.1629 Da)設定為靜態修飾。使用線性判別分析進行肽譜匹配(PSM)且將其調節至2% FDR2。藉由提取信號雜訊比定量肽強度且蛋白質進一步摺疊至2%之最終蛋白質水準FDR。將蛋白質定量值輸出至Excel、GraphPad Prism 7或Perseus14以供進一步分析。所得資料示於圖2A中且24小時實驗示於圖2B中。

【0454】所鑑別之蛋白質示於下表3及表4中

表3 自4小時蛋白質體學研究鑑別之蛋白質

4小時蛋白質體學			
基因符號	**總肽**	**Log2 FC對比媒劑**	**P值**
IKZF1	26	-2.466	4.50E-14
IKZF3	11	-2.006	4.70E-14

表4 自24小時蛋白質體學研究鑑別之蛋白質

24小時蛋白質體學			
基因符號	**總肽**	**Log2 FC對比媒劑**	**P值**
MYH7	14	-2.977	9.20E-04
IKZF1	26	-2.515	1.70E-14
IKZF3	11	-1.761	1.70E-14
CKMT2	47	-1.544	1.90E-11
MYLPF	128	-1.434	1.70E-14
ATP2A1	102	-1.427	1.70E-14
TNNI2	29	-1.377	1.70E-14
MYBPC1	58	-1.366	1.70E-14
APOBEC2	8	-1.355	8.70E-07
MYL4	13	-1.344	5.30E-07
CASQ1	25	-1.333	1.70E-14
FHL1	21	-1.311	6.90E-04
ACTN2	91	-1.304	1.70E-14
MYL1	174	-1.3	1.70E-14
ZFP91	7	-1.279	4.40E-05
MYH1	274	-1.258	1.70E-14

SRL	33	-1.252	2.00E-14
CKM	125	-1.248	1.70E-14
MYH7B	84	-1.231	1.70E-14
MYOM1	47	-1.201	1.70E-14
MYH2	632	-1.188	1.70E-14
NEB	241	-1.184	1.70E-14
MYH3	49	-1.165	1.70E-14
MYBPC2	45	-1.146	1.70E-14
TPM1	36	-1.146	9.00E-14
KLHL41	13	-1.142	3.30E-08
PYGM	71	-1.139	1.70E-14
LDB3	35	-1.136	2.10E-13
JPH2	6	-1.117	4.20E-05
TTN	1070	-1.117	1.70E-14
PVALB	5	-1.105	8.50E-04
MYH13	14	-1.102	6.40E-10
ACTA1	93	-1.089	1.70E-14
TRIM72	8	-1.083	3.10E-05
MYH4	174	-1.05	1.70E-14
AK1	18	-1.041	2.70E-05
TNNC2	54	-1.035	1.70E-14
SPR	9	1.088	1.20E-09
OAS1	5	1.172	1.80E-04

【0455】

實例11. Ki-JK (ALK+)細胞中化合物1誘導之伊卡洛斯降解

使用流式細胞量測術評估伊卡洛斯降解特徵且評估化合物**1**之機制。在含及不含在硼替佐米(蛋白酶體抑制劑，10 μM)或MLN-4924 (擬素化抑制劑，10 μM)下，在用劑量反應(11點，複製，0.001-100 nM)之化合物**1**預點樣之96孔盤中接種Ki-JK細胞(DSMZ，ACC 695)。在1.5、3及6小時時，根據製造商說明書使用FOXP3 Fix/Perm緩衝劑套件(BioLegend，421403)製備細胞以進行染色。在Perm緩衝劑中以1:100稀釋IKZF1-AF488 (564867)及IgG1-488 (557782) (BD Biosciences)。使用Guava® easyCyte™流式細胞儀偵測信號。如圖3中所示，觀測到化合物**1**隨時間推移之有效劑量反應降解且在6小時時觀測到最大降解。使用化合物**1**與硼替佐米或MLN-4924之組合中未觀測到降解。

【0456】

實例12. 血液癌中化合物1抗增殖活性

評估血液癌細胞株中化合物**1**之抗增殖活性且與泊馬度胺進行對比。治療細胞96小時且結果顯示於表5中。在每一細胞株中化合物**1**比泊馬度胺更有效，且在多個細胞株中，其活性超過5,000倍。

表5. 血液癌細胞株中化合物1之抗增殖活性

細胞株	描述	化合物1 IC_{50} (nM)	泊馬度胺IC_{50} (nM)
OCI-LY10	ABC-DLBCL	0.03	47.7
TMD8	ABC-DLBCL	0.078	326.7
SU-DHL-2	ABC-DLBCL	4.55	> 10000
KARPASS422	GCB-DLBCL	0.189	24.4
Pfeiffer	GCB-DLBCL	1.08	> 10000
RL	GCB-DLBCL	2.32	> 10000
DOHH-2	GCB-DLBCL	2.73	1153
WSU-DLCL2	GCB-DLBCL	2.8	> 10000
SU-DHL-5	GCB-DLBCL	6.37	> 10000
Farage	GCB-DLBCL	56.3	> 10000
SU-DHL-1	ALCL	0.415	378
KIJK	ALCL	0.583	4326
DL40	ALCL	0.91	> 10000
SR	ALCL	16.2	> 10000
HuT 102	CTCL	15.4	> 10000
HH	CTCL	58	> 10000
Mino	MCL	0.194	426
Rec-1	MCL	0.353	44.8
Maver-1	MCL	12.1	> 10000
Jeko-1	MCL	43.2	> 10000
MM.1S	MM	0.036	71
OPM-2	MM	0.058	93.3
KMM-1	MM	0.059	527
H929	MM	0.073	171
MM.1R	MM	0.083	193
LP-1	MM	0.642	576
RPMI 8226	MM	0.698	> 10000
KMS-26	MM	0.789	2093

【0457】

實例13. 化合物1在多發性骨髓瘤中之功效

在四種不同劑量下評估兩種多發性骨髓瘤細胞株(NCI-H929)及

(RPMI-8226)中之化合物**1**功效：3 μg/kg、10 μg/kg、30 μg/kg及100 μg/kg。每天(QD)經口(PO)投與化合物**1**。比較化合物**1**與泊馬度胺(以3000 μg/kg投與)之功效。NCI-H929及RPMI-8826細胞株中之結果分別示於圖4及圖5中。表6描述各劑量下各細胞株中之實驗的統計顯著性。所有四種濃度之化合物**1**比以3000 μg/kg劑量投與之泊馬度胺減少腫瘤體積更多。

表6. 化合物1與媒劑相比之統計顯著性

治療	劑量水準(μg/kg)	與媒劑相比之統計顯著性
NCI-H929細胞		
媒劑	N/A	N/A
化合物**1**	3	0.04
化合物**1**	10	0.0002
化合物**1**	30	0.0004
化合物**1**	100	0.0004
泊馬度胺	3000	0.718
RPMI-8226		
化合物**1**	3	NS
化合物**1**	10	NS
化合物**1**	30	0.01
化合物**1**	100	0.009

【0458】對於NCI-H929細胞，在攜帶NCI-H929多發性骨髓瘤腫瘤之雌性NOD SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之5×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到84-267 mm^3之體積範圍(植入後18天)，將動物隨機分成6組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為149-150 mm^3的皮下NCI-H929腫瘤。

【0459】所有藥劑在第0天向攜有NCI-H929腫瘤之小鼠投與且每天

PO給藥持續21天，除媒劑組外，其給藥持續18天。以3、10、30或100 μg/kg對化合物**1**進行給藥且在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配。以3000 μg/kg對泊馬度胺進行給藥且使用與化合物**1**相同之調配物。以每週2次之時程量測體重及MTV，且研究終點為第18天媒劑對照組中2460 mm^3之MTV。使用雙向方差分析(ANOVA)進行統計分析。資料表示為MTV±SEM。

【0460】對於RPMI-8226 MM模型，雌性CB17 SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6 RPMI-8226細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到109-158 mm^3之體積範圍(植入後28天)，將動物隨機分成6組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為130 mm^3的皮下RPMI-8226腫瘤。

【0461】所有藥劑在第0天向攜帶RPMI-8226腫瘤之小鼠投與且每天PO給藥持續31天。以3、10、30或100 μg/kg對化合物**1**進行給藥且在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配。以每週2次之時程量測體重及MTV，且研究終點為第31天媒劑對照組中2211 mm^3之MTV。使用雙向方差分析(ANOVA)進行統計分析。資料表示為MTV±SEM。

【0462】

實例14. 化合物1展示多發性骨髓瘤模型中之快速腫瘤消除

在第0天，以300 μg/kg每天(QD)向具有可量測之MM1.S腫瘤負荷的具有散播性MM1.S多發性骨髓瘤腫瘤之雌性NOD SCID小鼠經口投與化合

物**1**，且每天PO給藥持續3週。於PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中調配化合物**1**。以每週2次之時程量測體重及腫瘤負荷，且研究終點為給藥後20天(第41天)。資料表示為平均值BLI±SEM。

【0463】進行異種移植物研究。雌性SCID動物用200 rads Co60輻射器來源照射且在24小時之後，動物經由尾部靜脈注射接種有於200 μL PBS中之1×107 MM1.S-Luc。使用成像分析每週量測腫瘤負荷兩次。將小鼠腹膜內注射15 mg/mL之D-螢光素且用1-2%異氟醚吸入麻醉。在螢光素注射後10分鐘，使用IVIS Lumina II (Perkin Elmer)使小鼠成像且在所關注區(ROI)中量測總生物發光信號(BLI，光子/s)。定量來自ROI之BLI且用作腫瘤負荷之指標。腫瘤細胞接種後29天，將小鼠隨機分為兩組，每組3隻小鼠且平均BLI為17×10^6個光子。圖6為投與化合物**1**之小鼠相比於投與媒劑之小鼠的影像。在第4、7、11、14及18天拍攝影像。如圖8中所示，投與化合物**1**之小鼠之總生物發光信號顯著低於投與媒劑之小鼠。此資料亦呈現於圖34中。

【0464】

實例15. 泊馬度胺抗性或難治性骨髓瘤模型中之化合物1

在對泊馬度胺(H929 PomR)具有抗性之多發性骨髓瘤細胞株及難治性多發性骨髓瘤細胞株(RPMI-8226)中測試化合物**1**。結果顯示於圖8(H929 PomR細胞)及圖9(RPMI-8226細胞)中。

【0465】藉由用泊馬度胺進行之活體外持續治療直至不再抑制細胞增殖來產生對泊馬度胺具有抗性之H929多發性骨髓瘤細胞(H929 PomR)。將H929 PomR細胞於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠

=1:1)中以10×10^{6}個腫瘤細胞之濃度皮下植入NOD SCID小鼠之右側腹中。接著每天用泊馬度胺(5000 μg/公斤/天)治療小鼠14天，直至將小鼠分組為8組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。

【0466】在單日的藥物清除之後，以每天PO方案向小鼠投與化合物**1** (100 μg/kg/天)或泊馬度胺(3000 μg/kg/天)。於PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中調配兩種化合物。以每週2次之時程量測體重及MTV，且研究終點為第24天在泊馬度胺對照組中1048 mm^{3}之MTV。資料表示為MTV±SEM。如圖8中所示，在研究過程中投與化合物**1**之小鼠中的腫瘤小於投與泊馬度胺之小鼠。

【0467】對於RPMI-8226 MM模型，雌性CB17 SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6 RPMI-8226細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：(w2×l)/2=mm^3，假定1 mg等效於1 mm^{3}腫瘤體積。一旦腫瘤達到109-158 mm^{3}之體積範圍(植入後28天)，將動物隨機分成6組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為130 mm^{3}的皮下RPMI-8226腫瘤。

【0468】所有藥劑在第0天向攜帶RPMI-8226腫瘤之小鼠投與且PO給藥。以3000 μg/kg對泊馬度胺進行給藥持續17天且在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配。經媒劑治療之動物繼續治療28天直至腫瘤達到2211 mm^{3}之MTV。在第18天起始將經泊馬度胺治療之動物與化合物**1** (100 μg/kg/天)互換且再給藥21天。資料表示為MTV±SEM。如圖9中所示，當小鼠自泊馬度胺換至化合物**1**時，腫瘤體積開始減少。

【0469】對於RPMI-8226 MM模型，雌性CB17 SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6 RPMI-8226細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到109-158 mm^3之體積範圍(植入後28天)，將動物隨機分成6組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為130 mm^3的皮下RPMI-8226腫瘤。

【0470】所有藥劑在第0天向攜帶RPMI-8226腫瘤之小鼠投與且每天PO給藥持續31天。以3、10、30或100 μg/kg對化合物**1**進行給藥且在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配。以每週2次之時程量測體重及MTV，且研究終點為第31天媒劑對照組中2211 mm^3之MTV。使用雙向方差分析(ANOVA)進行統計分析。資料表示為MTV±SEM。來自此實驗之資料呈現於圖35中。

【0471】在另一實驗中，將各小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之RPMI-8226腫瘤細胞(10×10^6個)。在整個研究期間監測腫瘤生長。使用卡尺在二維中量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。每週兩次量測。監測小鼠健康，且記錄值得注意的臨床觀測結果。可接受之毒性定義為在研究期間組平均BW損失小於20%，且十隻治療動物中不超過一例治療相關死亡或10%。

【0472】一旦腫瘤達到108-158 mm^3之體積範圍時(植入後28天)，將動物隨機分為6組。第0天開始治療，其中已形成MTV為130 mm^3的皮下RPMI-8226腫瘤。以每週兩次之時程對動物進行稱重。以每天一次PO方

案向小鼠投與化合物(100 μg/kg/天)或泊馬度胺(3000 μg/kg/天)。於PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中調配兩種化合物。在17天的泊馬度胺給藥之後，執行單日的藥物清除，且在第18天開始，向此組中之小鼠投與化合物**1** (100 μg/kg/天)。以每週2次之時程量測體重及平均腫瘤體積(MTV)，且研究終點為媒劑對照組達到2211 mm^3之MTV。來自此實驗之資料呈現於圖40中。

【0473】

實例16. 淋巴瘤細胞株中之化合物1

在套細胞異種移植模型(REC1)及DLBLC腫瘤異種移植模型(TMD8)中測試化合物**1**。結果示於圖10 (REC1)及圖11 (TMD8)中。表7描述各劑量下各模型中之實驗的統計顯著性。

表7. 化合物1與媒劑相比之統計顯著性

治療	劑量水準(μg/kg)	與媒劑相比之統計顯著性
REC1套細胞異種移植模型		
泊馬度胺	3000	NS
化合物**1**	3	NS
化合物**1**	10	NS
化合物**1**	30	0.04
化合物**1**	100	0.04
TMD8 DLBCL異種移植模型		
泊馬度胺	3000	NS
化合物**1**	100	<0.0001

【0474】異種移植物研究在攜帶REC1套細胞淋巴瘤腫瘤之雌性balb/c裸小鼠中進行。雌性裸小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之5×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到102-121 mm^3之體積範圍(植入後10天)，將動物隨機分成6組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤

大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為112 mm^3的皮下REC1腫瘤。

【0475】所有藥劑在第0天向攜帶REC1腫瘤之小鼠投與且每天PO給藥持續18天。以3、10、30或100 μg/kg對化合物**1**進行給藥且在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配。以3000 μg/kg對泊馬度胺進行給藥且使用與化合物**1**相同之調配物。以每週2次之時程量測體重及MTV，且研究終點為第18天媒劑對照組中1608 mm^3之MTV。使用雙向方差分析(ANOVA)進行統計分析。資料表示為MTV±SEM。如圖10中所示，投與10、30或100 μg/kg化合物**1**之小鼠中腫瘤體積降低，但投與泊馬度胺之小鼠中腫瘤體積增加。

【0476】亦在攜帶TMD8 DLBCL腫瘤之雌性NOD SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.1 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之1×10^7個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到94-238 mm^3之體積範圍(植入後12天)，將動物隨機分成8組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為187 mm^3的皮下TMD8腫瘤。

【0477】所有藥劑在第0天向攜帶TMD8腫瘤之小鼠投與且每天PO給藥持續18天。化合物**1**以100 μg/kg進行給藥且泊馬度胺以3000 μg/kg進行給藥。於PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中調配兩種化合物。以每週2次之時程量測體重及MTV，且研究終點為第18天媒劑對照組中2120 mm^3之MTV。使用雙向方差分析(ANOVA)

進行統計分析。資料表示為MTV±SEM。如圖11中所示，投與化合物**1**之小鼠中腫瘤體積降低，但投與泊馬度胺之小鼠中腫瘤體積增加。

【0478】

實例17. 化合物1誘導KI-JK ALCL腫瘤中之IZKF1及IRF4之深入且持久缺失

在攜帶KI-JK ALCL腫瘤之雌性NOD SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到117-272 mm^3之體積範圍(植入後27天)，將動物隨機分成3組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為195-196 mm^3的皮下KI-JK腫瘤。

【0479】所有藥劑在第0天向攜帶KI-JK腫瘤之小鼠投與且每天PO給藥持續21天。以30或100 μg/kg對化合物**1**進行給藥且在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配。以3000 μg/kg對泊馬度胺進行給藥且使用與化合物**1**相同之調配物。以每週2次之時程量測體重及MTV，且研究終點為第21天媒劑對照組中1339 mm^3之MTV。資料表示為MTV±SEM。圖12係投與化合物**1**或泊馬度胺之小鼠中之腫瘤體積歷經21天時段的圖。如圖12中所示，腫瘤體積在投與化合物**1**之小鼠中降低。

【0480】亦在攜帶KI-JK ALCL腫瘤之雌性NOD SCID小鼠中進行藥效學研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL

PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到450 mm^3之體積，則將其分層為3個治療組，各組由4隻小鼠組成。

【0481】向攜帶KI-JK腫瘤之小鼠給與單劑量媒劑、泊馬度胺(3000 μg/kg)或化合物**1** (30或100 μg/kg)。於PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中調配所有化合物。在單次給藥後6小時及24小時處死小鼠且收集腫瘤。將腫瘤機械均勻化，且使用RIPA緩衝液(Sigma Aldrich)萃取蛋白質。使用Pierce™ BCA蛋白質分析套組定量蛋白質濃度，減少樣品，且隨後將相同蛋白質量加載於西方墨點凝膠上進行分析。分析樣品之IKZF1 (Invitrogen，PA5-23728)及IRF-4 (CST，15106)表現。IKZF1表現示於圖13A中且IRF-4表現示於圖13B中。資料表示為與媒劑對照相比IKZF1或IRF-4之百分比且標準化為GAPDH水準以控制蛋白質負載。誤差條表示±SEM值。如圖13A及圖13B中所示，與在6小時及24小時時間點投與泊馬度胺之小鼠相比，在投與化合物**1**之小鼠中IKZF1及IRF-4之百分比較小。

【0482】

實例18. 化合物1誘導DL-40 ALCL腫瘤中之IZKF1及IRF4之深入且持久缺失

在攜帶DL-40 ALCL腫瘤之雌性NOD SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1

mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到187-335 mm^3之體積範圍(植入後31天)，將動物隨機分成3組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為241-247 mm^3的皮下DL-40腫瘤。

【0483】所有藥劑在第0天向攜帶DL-40腫瘤之小鼠投與且每天PO給藥持續21天。以3、10、30、100或300 μg/kg對化合物**1**進行給藥且在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配。以3000 μg/kg對泊馬度胺進行給藥且使用與化合物**1**相同之調配物。以每週2次之時程量測體重及MTV，且研究終點為第21天媒劑對照組中1110 mm^3之MTV。資料表示為MTV±SEM。圖14為在21天時段內小鼠中之腫瘤體積之圖，且如圖14中所示，化合物**1**在降低腫瘤體積方面比泊馬度胺更成功。

【0484】在攜帶DL-40 ALCL腫瘤之雌性NOD SCID小鼠中進行藥效學研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到324 mm^3之體積，則將其分層成3個治療組。

【0485】向攜帶DL-40腫瘤之小鼠給與單劑量媒劑、泊馬度胺(3000 μg/kg)或化合物**1** (30或100 μg/kg)。於PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中調配所有化合物。對於媒劑對照組，處死3隻小鼠，且給藥後24小時收集腫瘤。給藥後1、4及24小時處死給與泊馬度胺之小鼠，其中每個時間點取樣兩隻小鼠。在給藥後1、4、

24及48小時對化合物**1**組中之小鼠進行取樣，其中每個時間點收集四個腫瘤。接著將腫瘤機械均勻化，且使用RIPA緩衝液(Sigma Aldrich)萃取蛋白質。使用Pierce™ BCA蛋白質分析套組定量蛋白質濃度，減少樣品，且隨後將相同蛋白質量加載於西方墨點凝膠上進行分析，如圖15B中所示。如圖15A中所示分析樣品之IKZF1 (Invitrogen，PA5-23728)表現。資料表示為與媒劑對照相比IKZF1之百分比且標準化為GAPDH水準以控制蛋白質負載。誤差條表示±SEM值。

【0486】

實例19. 化合物1在具有DL-40腫瘤之小鼠中之功效

在攜帶DL-40 ALCL腫瘤之雌性NOD SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到135-372 mm^3之體積範圍(植入後32天)，將動物隨機分成6組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為238-240 mm^3的皮下DL-40腫瘤。表8描述各劑量之化合物**1**與媒劑相比之統計顯著性。

表8. 化合物1與媒劑相比之統計顯著性

治療	劑量水準(μg/kg)	與媒劑相比之統計顯著性
泊馬度胺	3000	NS
化合物**1**	3	0.0111
化合物**1**	10	0.0006
化合物**1**	30	0.0004
化合物**1**	100	0.0004
化合物**1**	300	0.0004

所有藥劑在第0天向攜帶DL-40腫瘤之小鼠投與且每天PO給藥持續21天。以3、10、30、100或300 μg/kg對化合物**1**進行給藥且在PEG400

(30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配。以3000 μg/kg對泊馬度胺進行給藥且使用與化合物**1**相同之調配物。以每週2次之時程量測體重及MTV，且研究終點為第21天媒劑對照組中2007 mm^3之MTV。使用雙向方差分析(ANOVA)進行統計分析。資料表示為MTV±SEM。圖16為在21天療程內用化合物**1**或泊馬度胺投與之小鼠腫瘤體積之圖示，且顯示在30、100及300 μg/kg下之化合物**1**能夠減小腫瘤體積。圖17為在21天研究時段內小鼠之體重變化之圖示。

【0487】

實例20. 化合物1促進ALCL模型中IRF4之穩健缺失及凋亡蛋白酶3 (MoA)及IRF-1 (BmX)之升高

在攜帶KI-JK ALCL腫瘤之雌性NOD SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到147-365 mm^3之體積範圍(植入後39天)，將動物隨機分成4組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為257-269 mm^3的皮下KI-JK腫瘤。

【0488】在第0天向攜有KI-JK腫瘤之小鼠投與化合物**1** (100 μg/kg)及媒劑對照且每天PO給藥持續21天。化合物**1**在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配，其亦用作媒劑對照。以每週2次之時程量測體重及MTV，且研究終點為第24天媒劑對照組中1885 mm^3之MTV。資料表示為MTV±SEM。圖18為研究過程之腫瘤

體積的圖式，且如所示，化合物**1**減小腫瘤體積。

【0489】在攜帶KI-JK ALCL腫瘤之雌性NOD SCID小鼠中進行第二異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到450 mm^3之平均腫瘤體積(MTV)，則將其分層成兩組。

【0490】向攜有KI-JK腫瘤之小鼠PO給藥化合物**1** (100 μg/kg)或媒劑對照。於PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中調配化合物**1**。對於媒劑對照組，處死2隻小鼠，且單次劑量後24小時收集腫瘤。在單次劑量給藥後4及24小時對化合物**1**組中之小鼠進行取樣，其中每個時間點收集兩個腫瘤。其他小鼠每日給藥持續5或7天，其中最後一次劑量給藥後24小時收集腫瘤，其中每個時間點取樣2隻小鼠。接著將腫瘤機械均勻化，且使用RIPA緩衝液(Sigma Aldrich)萃取蛋白質。使用Pierce™ BCA蛋白質分析套組定量蛋白質濃度，減少樣品，且隨後將相同蛋白質量加載於西方墨點凝膠上進行分析。分析腫瘤之IKZF1 (Invitrogen，PA5-23728)、IKZF3 (CST，15103)、IRF-1 (CST，8478)、IFR-4 (CST，15106)及凋亡蛋白酶3 (CST，9662)表現。如圖19中所示，IKZF1、IKZF3及IRF-4之百分比降低且凋亡蛋白酶3及IRF-1之濃度增加。資料表示為與媒劑對照中量測之目標水準相比各目標之百分比且標準化為GAPDH水準以控制蛋白質負載。誤差條表示±SEM值。

【0491】

實例21. 化合物1與依魯替尼之組合

在攜帶TMD8 DLBCL腫瘤之雌性CB17 SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之5×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到82-130 mm^3之體積範圍(植入後13天)，將動物隨機分成6組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為107-108 mm^3的皮下TMD8腫瘤。

【0492】所有藥劑在第0天投與攜帶TMD8腫瘤之小鼠且每天PO給藥直至個別腫瘤體積達到或超出1500 mm^3為止，此時停止給藥且自研究移除個別小鼠。以50 μg/kg對化合物**1**進行給藥且在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配。依魯替尼以12.5 mg/kg進行給藥且調配於0.5% MC+0.4%克列莫佛EL+0.1%月桂基硫酸鈉中。在各別單一藥劑劑量下，將化合物**1**與依魯替尼組合給藥。以每週2次之時程量測體重及MTV，且研究終點為在第54天自研究移除所有小鼠時。使用存活分析及對數秩檢驗(Mantel-Cox檢驗)進行統計分析。資料表示為MTV±SEM。圖20為用媒劑、化合物**1**、依魯替尼或化合物**1**與依魯替尼之組合投與之小鼠腫瘤體積之圖示，且如所示，該組合在減小腫瘤體積方面最有效。圖21為描述在該研究過程中小鼠存活百分比之圖示。在該組合下觀察到存活小鼠之最高百分比。表9描述與媒劑相比之藥劑之統計顯著性且表10描述與依魯替尼及化合物**1**相比組合之統計顯著性。

表9. 與媒劑相比化合物1、依魯替尼及組合之統計顯著性

治療	劑量水準(μg/kg)	中值存活	與媒劑相比之統計顯著性
媒劑	NA	25	NA
化合物**1**	50	30	0.02

依魯替尼	12500	28	NS
組合	50 μg/kg化合物1及 12500 μg/kg依魯替尼	52	0.0009

表10. 與化合物1及依魯替尼相比組合之統計顯著性

治療	中值存活	與依魯替尼相比之統計顯著性	與化合物1相比之統計顯著性
組合	52	0.0009	0.0005

【0493】

實例22. 化合物1與地塞米松之組合

在攜帶RPMI-8226多發性骨髓瘤腫瘤之雌性CB17 SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到108-158 mm^3之體積範圍(植入後28天)，將動物隨機分成6組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為130 mm^3的皮下RPMI-8226腫瘤。

【0494】所有藥劑在第0天投與攜帶RPMI-8226腫瘤之小鼠且給藥直至個別腫瘤體積達到或超出1000 mm^3為止，此時小鼠自研究移除且停止給藥。以10 μg/kg對化合物1進行每日PO給藥且在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配。地塞米松以5000 μg/kg一週一次IV給藥且在生理鹽水中進行調配。在各別劑量水準及時程下，將化合物1與地塞米松組合給藥。以每週2次之時程量測體重及MTV。研究終點為達到大於1000 mm^3之TV，此時自研究移除任何到達此截止TV之具有TV的小鼠。在第52天，自研究移除最後一隻小鼠。存活分析使用對數秩(Mantel-Cox測試)。資料表示為MTV±SEM。圖22為用

媒劑、化合物**1**、地塞米松或化合物**1**與地塞米松之組合投與之小鼠腫瘤體積之圖示，且如所示，該組合在減小腫瘤體積方面最有效。在該組合下觀察到存活小鼠之最高百分比(圖23)。表11描述與媒劑相比之藥劑之統計顯著性且表12描述與依魯替尼及化合物**1**相比組合之統計顯著性。此資料亦呈現於圖41及圖42中。

表11. 與媒劑相比化合物1、地塞米松及組合之統計顯著性

治療	劑量水準(μg/kg)	中值存活	與媒劑相比之統計顯著性
媒劑	NA	24	NA
化合物**1**	10	33	0.007
地塞米松	5000	30	NS
組合	10 μg/kg化合物**1**及5000 μg/kg地塞米松	44	0.0007

表12. 與化合物1及地塞米松相比組合之統計顯著性

治療	中值存活	與地塞米松相比之統計顯著性	與化合物1相比之統計顯著性
組合(50 μg/kg化合物**1**及5000 μg/kg地塞米松)	44	0.001	0.03

【0495】

實例23. 投與化合物1之猴中IKZF1及IKZF3之濃度

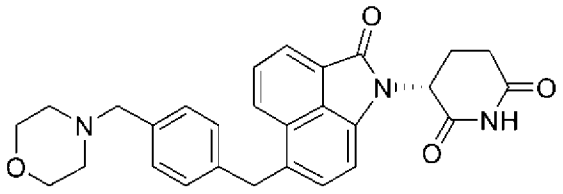
一隻禁食雄性食蟹獼猴藉由經口管飼投與在1%羧甲基纖維素鈉+20% PEG400於檸檬酸鹽緩衝液中調配之30 μg/kg的化合物**1**。在指定時間點，自周邊血管自受約束非鎮靜猴收集血液。將50 uL全血添加至具有1 ml PBS之流動管中，以400×g離心5分鐘，且棄去上清液。在室溫下將血液裂解於1 mL之裂解緩衝液中持續10至15分鐘，在400×下離心5分鐘，且棄去上清液。將PBS (1 mL)添加至各管中，以400×g離心5分鐘且棄去上清液。將PBS (1 mL)與1 ul Zombie NIR染料一起添加至白血球中且在室溫下培育20分鐘。細胞在400×g下離心5分鐘且棄去上清液。添加固定緩

衝液(1 mL)且在室溫下培育20分鐘。細胞用滲透緩衝液(1 mL)洗滌且以400×g離心5分鐘且棄去上清液。添加滲透緩衝液(1 mL)，在室溫下培育20分鐘，細胞以400×g離心5分鐘且移除上清液。添加Fc嵌段(1 mL)，在室溫下培育15分鐘。添加IKZF1-AF488及IKZF3-AF647或IgG對照且在室溫下在震盪(200 rpm)下培育60分鐘。細胞用PBS (1 mL)洗滌兩次，再懸浮於PBS中且在BD LSR Fortessa流式細胞儀上分析。圖24為與給藥前樣品相比，給藥後4小時及24小時IKZF1及IZKF3之平均螢光強度百分比之圖示。在4小時及24小時時間點，IKZF1及IKZF3之水準小於劑量前之濃度。

【0496】

實例24. 大鼠及猴中之化合物1相互作用

化合物**1**以30 mg/kg之濃度向大鼠PO投與及以60 μg/kg或100 μg/kg之濃度向猴PO投與。在圖25A及圖25B中所示之指示時間點處，收集血漿樣品且測定化合物**1**及化合物**1**之代謝物即化合物**14**之C_{max}、半衰期及$AUC_{0\text{-}inf}$。亦測定化合物**14**之百分比(表13)。PK值劑量標準化為1 mg/kg。圖25A為量測投與100 μg/kg或60 μg/kg化合物**1**之猴中歷經24小時之時程的化合物**1**或化合物**14**之濃度的圖示。圖25B為量測投與30 mg/kg化合物**1**之大鼠中歷經24小時之時程的化合物**1**或化合物**14**之濃度的圖示。



(化合物**14**)

表13. 投與化合物1之大鼠及猴的PK值

	化合物1	化合物14
C_{max} (ng/mL)	110/83	6/5

大鼠/猴		
T ½ (H) 大鼠/猴	2.3/9	2.7/ND
AUC_{0-inf} (ng.h/mL) 大鼠/猴	784/1278	47/ND
所形成之化合物14之百分比	C_{max}：大鼠5%；猴6% AUC：大鼠6%；猴ND	

【0497】

實例25. 選擇化合物針對多發性骨髓瘤之功效

在攜帶NCI-H929多發性骨髓瘤腫瘤之雌性NOD SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之5×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到112-194 mm^3之體積範圍(植入後14天)，將動物隨機分成2組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為146-154 mm^3的皮下NCI-H929腫瘤。

【0498】在第0天向攜有NCI-H929腫瘤之小鼠投與化合物**1**但化合物**11**及化合物**13**且每天PO給藥持續5天。以100 μg/kg給藥化合物且於PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中調配。以每週2次之時程量測體重及MTV，且研究終點為給藥5天後。圖26A至圖26K及圖26M為量測在研究過程中小鼠之腫瘤體積的圖示。資料表示為MTV±SEM。

【0499】在攜帶DL-40 ALCL腫瘤之雌性NOD SCID小鼠中進行第二異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維

中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：(w2×l)/2=mm^3，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到187-335 mm^3之體積範圍(植入後31天)，將動物隨機分成2組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為242-244 mm^3的皮下DL-40腫瘤。

【0500】在第0天向攜有DL-40腫瘤之小鼠投與化合物**12**及媒劑對照且PO給藥持續5天。於PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中調配化合物**12**。以每週2次之時程量測體重及MTV，且研究終點為給藥7天後。圖26L為量測在5天研究過程中小鼠之腫瘤體積的圖示。資料表示為MTV±SEM。

【0501】

實例26 螢光偏振

使用聲技術將化合物自低死體積培養盤中之連續稀釋之DMSO儲備液分配至黑色384孔相容FP培養盤中，達到總反應體積之1%。化合物以A至P列垂直排列。濃度系列為水平的：行1-11，且接著在行12-22中複製。第23行及第24行分別保留0% (5 nM探針)及100%對照(高濃度下之蛋白質，5 nM探針)。

【0502】將含有10 nM塞勒布隆-DDB1及5 nM探針染料於50 mM HEPES、pH 7.4、200 mM NaCl、1 mM TCEP、0.1% BSA及0.05%普洛尼克酸(Pluronic Acid) F-127之20 μL混合物添加至含有化合物之孔中且在室溫下培育1.5小時。具有100%結合探針之對照孔含有100 nM塞勒布隆。不包括塞勒布隆-DDB1之匹配對照盤用於校正背景螢光。在Envision讀盤器上用適當FP過濾器組讀取培養盤。在此分析中測試化合物**1**及泊馬度胺

之結果示於圖27中。

【0503】

實例27 細胞內塞勒布隆競爭

化合物1及泊馬度胺與細胞塞勒布隆(CRBN)之細胞滲透性及結合親和力藉由可逆地結合至293T細胞中塞勒布隆-NanoLuc®融合蛋白之NanoBRET™示蹤劑之競爭性移位來測定。293T細胞藉由慢病毒轉染修飾以表現塞勒布隆及NanoLuc®螢光素酶之融合。經修飾塞勒布隆-NanoLuc 293T細胞株用不同濃度之測試化合物及與NanoBRET螢光示蹤劑以其預定K_D濃度(300 nM)結合之探針共治療且在37℃下培育2小時以達到平衡。藉由添加NanoBRET試劑(Promega)之後NanoBRET示蹤劑信號之移位測定測試化合物之親和力。使用Multidrop Combi試劑分配器(Thermo Fisher)將40 uL以2×10^5個細胞/毫升懸浮於OptiMEM介質中之塞勒布隆-NanoLuc 293T細胞分配至384孔白色TC處理之微量培養盤(Corning 3570)之各孔(8000個細胞/孔)中。將10 mM DMSO測試化合物儲備溶液在DMSO中連續稀釋(半對數)以產生聲學備用384孔低死體積微量盤(Labcyte)之11點劑量系列。使用Echo 550聲學液體處理器(Labcyte)，將40 nL連續稀釋之化合物溶液一式兩份地分配至含有塞勒布隆-NanoLuc 293T細胞之各384孔白色TC處理之微量培養盤中。將40 nL DMSO轉移至所有對照孔。在預定K_D濃度(300 nM)下，將40 nL NanoBRET示蹤劑分配至行1-23中之所有孔。將40 nL其他DMSO分配至行24。所有樣品之DMSO之最終濃度為0.2%。短暫旋轉培養盤且將細胞在37℃；5% CO2下培育2小時。將20 uL NanoBRET TE分析試劑添加至各孔中且在EnVision多標記讀取器(PerkinElmer)上獲得NanoBRET信號。在450 nm下使用

NanoLuc 460/50過濾器偵測到塞勒布隆-NanoLuc之供體排放，且在600 nm長通道NanoBRET過濾器之情況下偵測到NanoBRET-泊馬度胺示蹤劑(618 nm)之受體螢光。計算各孔之受體信號/供體信號之比率。行24 (無NanoBRET-泊馬度胺示蹤劑添加之細胞)用作陽性對照(P)。在背景(亦即陽性對照)信號減除之後，藉由將各孔之受體/供體比率標準化為同一微量滴定盤上經DMSO治療之陰性(N)對照計算經化合物治療之樣品(T)的反應百分比：反應%=100×(信號(T)-平均(P))/(平均(N)-平均(P))。在此分析中測試化合物**1**及泊馬度胺之結果示於圖28中。

【0504】

實例28 IKZF1/IKZF3降解

使用西方墨點法評估化合物**1**之愛露斯(IKZF3)及伊卡洛斯(IKZF1)降解特徵。在以劑量反應(5點，0.01-100 nM)預點樣有化合物**1**或泊馬度胺之6孔培養盤中接種NCI-H929細胞(ATCC，CRL-9068)。用化合物進行4小時培育期之後，用PBS洗滌集結粒且在-80℃下冷凍。細胞集結粒在冰上裂解於裂解緩衝液[RIPA(Thermo，Ref 89901)、1× Halt蛋白酶及磷酸酶抑制劑混合液(Thermo，Pro#1361281)，核酸酶(Sigma，E1014-5JU)]中持續10分鐘。藉由離心(21.2×g，10分鐘)自裂解物清除不溶性蛋白質。

【0505】使用BCA蛋白質分析套組(Thermo，23228)來量測蛋白質濃度。用BSA製備蛋白質標準曲線且使用Envision多標記讀取器(PerkinElmer)讀取樣品蛋白質濃度。裂解物濃度用裂解緩衝液及Laemmli 6X、SDS-樣品緩衝液(還原) (Boston BioProducts, Inc. Part #BP-111R-50ml)標準化。將標準化樣品及Chameleon® Duo預染色蛋白梯(LI-COR，928-60000)加載至4-15% Criterion™ Tris-HCl蛋白質凝膠(Bio-Rad，

#3450028)。凝膠在120 V下運行1.5小時。按照製造商的建議，使用Trans-Blot-Turbo RTA Midi 0.2μm硝化纖維素轉移套組(Bio-Rad，目錄#1704271)，在25 V下使用Trans-Blot Turbo轉移系統(Bio-Rad，1704150EDU)完成7分鐘的蛋白質轉移。

【0506】膜在Intercept®阻斷緩衝液(TBS) (LICOR，目錄#927-50000)搖盪一小時時阻斷。初級抗體稀釋於以Intercept® T20 (TBS)無蛋白質抗體稀釋劑(LI-COR，目錄#927-85001)中且在4℃下搖盪隔夜。

	抗體(物種)	供應商/目錄#/批次	稀釋
初級	伊卡洛斯(兔)	Cell Signaling/14859S/1	1:1000
	愛露斯(兔)	Cell Signaling/15103S/1	1:1000
	β-肌動蛋白(小鼠)	Cell Signaling/3700S/3	1:3000
二級	IR染料800 CW山羊抗兔	LiCor/926-32211/C91030-13	1:5000
	IR染料680 RD山羊抗小鼠	LiCor/926-68072/C90910-21	1:5000

【0507】在搖盪的同時，在TBS-T中洗滌膜3次，持續5分鐘。二級抗體在Intercept® T20 (TBS)無蛋白質抗體稀釋劑(LI-COR，目錄#927-85001)中稀釋，且在室溫下搖盪時在膜上培養1小時。如先前所描述洗滌膜且使膜成像於Odyssey CLx上。資料表示為與媒劑對照相比愛露斯或伊卡洛斯之百分比且標準化為β-肌動蛋白對照以用於樣品負載。所得西方墨點法示於圖30中。

【0508】

實例29 細胞凋亡誘導分析

藉由使用凋亡蛋白酶3/7分析系統(Promega，G8091)量測在用化合物**1**治療72小時後之凋亡蛋白酶3/7活性來測定NCIH929多發性骨髓瘤細胞中之細胞凋亡誘導。簡言之，對於化合物**1**，以100 nM之最高濃度添加測試化合物至白色384孔TC處理盤中，及對於泊馬度胺以10 μM之最高濃度，其中以10點半對數滴定一式兩份添加。在含有10% FBS及0.05 mM 2-

巰基乙醇之RPMI培養基中以每孔1000個細胞之細胞密度將30 μL NCIH929細胞接種至384孔盤中。在不存在測試化合物之情況下治療之細胞為陰性對照。在化合物治療之後，細胞在37℃下在5% CO_2下培育72小時。將30 μL重組凋亡蛋白酶3/7分析偵測試劑添加至各孔中且在EnVision™多標記讀取儀(PerkinElmer，Santa Clara，CA，USA)上獲得發光。在72小時之後觀測到>2倍之最大凋亡蛋白酶3/7活性，其中EC50對於化合物**1**為0.58 nM及對於泊馬度胺為407 nM。來自此方法之資料呈現於圖31中。

【0509】

實例30 抗增殖活性分析

基於使用CellTiter-Glo® 2.0發光分析套組之ATP定量，在用化合物**1**或泊馬度胺治療96小時後測定8個多發性骨髓瘤細胞株之生長，其傳信代謝活性細胞之存在。簡言之，對於化合物**1**，以100 nM之最高濃度添加測試化合物至384孔盤中，及對於泊馬度胺以10 μM之最高濃度，其中以10點半對數滴定一式兩份添加。使用Multidrop Combi試劑分配器(Thermo Fisher)將50 uL以表14中之各細胞株指定之細胞密度懸浮於生長介質中之細胞分配至含有重複濃度範圍之測試化合物及DMSO對照的384孔黑色TC處理之微量培養盤中。在缺乏測試化合物的情況下治療之細胞為陰性對照且在缺乏CellTiter-Glo® 2.0的情況下治療之細胞為陽性對照。在37℃ 5% CO_2下培育細胞96小時。隨後將CellTiter-Glo試劑添加至細胞中且在EnVision™多標記讀取儀(PerkinElmer，Santa Clara，CA，USA)上獲得發光。藉由用相同微量滴定盤之陽性及DMSO治療之陰性對照校正信號來測定生存率%。化合物**1**抑制所有八個多發性骨髓瘤細胞株之生長，最大

抑制大於50%且IC50小於1 nM，且比泊馬度胺有效1000倍。所得資料示於圖32中。

表14. 多發性骨髓瘤細胞株：來源供應商、癌細胞類型之描述、生長培養基條件及實驗接種密度。

細胞株	供應商	完全培養基	接種密度(細胞/孔)
KMM-1	JCRB	RPMI1640+10%FBS	2500
KMS-26	JCRB	RPMI1640+10%FBS	2500
LP-1	DSMZ	IMDM+20%FBS	2500
MM.1R	ATCC	RPMI 1640+10% FBS	4000
MM.1S	ATCC	RPMI1640+10%FBS	5000
NCI-H929	ATCC	RPMI-1640+10%FBS + 0.05mM 2-巯基乙醇	5000
OPM-2	DSMZ	RPMI 1640 + 10% FBS	2500
RPMI 8226	ATCC	RPMI1640+10%FBS	2500

【0510】

實例31. 化合物1在多發性骨髓瘤中之功效

在四種不同濃度下評估多發性骨髓瘤細胞株(NCI-H929)中之化合物**1**功效：3 μg/kg、10 μg/kg、30 μg/kg及100 μg/kg。每天(QD)經口(PO)投與化合物**1**。比較化合物**1**與泊馬度胺(以3000 μg/kg投與)之功效。NCI-H929中之結果顯示於圖7中。表15描述各劑量之實驗的統計顯著性。用10、30及100 μg/kg之化合物**1**治療比以3000 μg/kg投與之泊馬度胺減少腫瘤體積更多。

表15. 化合物1與媒劑相比之統計顯著性

治療	劑量水準(mg/kg)	與媒劑相比之統計顯著性
NCI-H929細胞		
媒劑	N/A	N/A
化合物**1**	3	NS
化合物**1**	10	<0.0001
化合物**1**	30	<0.0001
化合物**1**	100	<0.0001
泊馬度胺	3000	NS

【0511】對於NCI-H929細胞，在攜帶NCI-H929多發性骨髓瘤腫瘤

之雌性NOD SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之5×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到84-267 mm^3之體積範圍(植入後18天)，將動物隨機分成6組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為149-150 mm^3的皮下NCI-H929腫瘤。

【0512】所有藥劑在第0天向攜有NCI-H929腫瘤之小鼠投與且每天PO給藥持續21天，除媒劑組外，其給藥持續18天。在給藥期之後，監測腫瘤生長45天。以3、10、30或100 μg/kg對化合物**1**進行給藥且在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配。以3000 μg/kg對泊馬度胺進行給藥且使用與化合物**1**相同之調配物。以每週2次之時程量測體重及MTV。在初始給藥21天之後，監測所有化合物**1**組的腫瘤生長。在第39天自研究移除10 μg/kg組。30 μg/kg組腫瘤開始再生，且在第40天開始每日PO給藥，再持續23天。使用雙向方差分析(ANOVA)進行統計分析。資料表示為MTV±SEM。所得資料示於圖33中。

【0513】

實例32 劑量依賴性IKZF3降解

在攜帶RPMI-8226多發性骨髓瘤腫瘤之雌性CB17 SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1

mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到用於多劑量研究的265 mm^3之平均體積時或用於單次劑量研究的380 mm^3之平均體積時，則隨機分為3組。

【0514】在第0天向攜有RPMI-8226腫瘤之小鼠投與化合物**1** (100 μg/kg)及媒劑對照且每天PO給藥持續5天。化合物**1**在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配，其亦用作媒劑對照。以每週2次之時程量測體重及MTV。對於媒劑對照組，處死3隻小鼠，且單次劑量後24小時收集腫瘤。在單次劑量給藥後4及24小時對化合物**1**組中之小鼠進行取樣，其中每個時間點收集3個腫瘤。其他小鼠每日給藥持續3或5天，其中最後一次劑量給藥後24小時收集腫瘤，其中每個時間點取樣3隻小鼠。接著將腫瘤機械均勻化，且使用RIPA緩衝液(Sigma Aldrich)萃取蛋白質。使用Pierce™ BCA蛋白質分析套組定量蛋白質濃度，減少樣品，且隨後將相同蛋白質量加載於西方墨點凝膠上進行分析。分析腫瘤之IKZF1 (Invitrogen，PA5-23728)、IKZF3 (CST，15103)或IRF-4 (CST，15106)表現。使用Image Studio NIR軟體量測個別頻帶之強度以用於資料分析。相對於參考蛋白質GAPDH，定量蛋白質表現，以控制總蛋白質濃度。接著將資料標準化為經化合物**1**治療之樣品中與媒劑對照樣品相比之目標量。資料表示為媒劑對照中存在之目標百分比且針對總蛋白質進行標準化。誤差條表示±SEM值。此研究用於產生圖36及圖37中之資料。

【0515】

實例33 慢性IMiD給藥降低塞勒布隆表現

細胞在10 uM來那度胺中培養兩個月。細胞之一部分接著繼代至1

uM泊馬度胺中或繼續同時在來那度胺中培養額外兩個月。用蛋白酶抑制劑在RIPA中裂解細胞，且將30 ug蛋白質加載至4-12%T TGX凝膠之各孔中且在120伏特下運行90分鐘。將蛋白質轉移至硝化纖維素膜且在室溫下對指示蛋白質進行印跡(塞勒布隆：Sigma目錄#HPA045910；IKZF1 CST目錄#14859；IKZF3 CST目錄#15103；黏著斑蛋白EMD目錄#MAB3574)持續1小時。膜洗滌三次且與抗家兔800或抗小鼠700 (LiCor)一起培育且在Odyssey CLx上成像。此實驗產生圖38中之資料。

【0516】

實例34 化合物1在IMiD抗性H929 MM細胞中保持活性

在含有10 μM來那度胺的培養基中持續培養NCIH929人類多發性骨髓瘤細胞株8週，隨後在1 μM泊馬度胺連續培養4週以產生對IMiD之抗性。基於使用CellTiter-Glo® 2.0發光分析套組之ATP定量，在用化合物**1**或泊馬度胺治療96小時後測定IMiD-抗性NCIH929細胞之生長，該分析套組與代謝活性細胞之數目成比例。簡言之，將測試化合物以10 μM之最高濃度在14點半對數滴定下一式兩份地添加至384孔盤中。在含有10% FBS及0.05 mM 2-巰基乙醇之RPMI培養基中以每孔750個細胞之細胞密度將NCIH929細胞接種至384孔盤中。在缺乏測試化合物的情況下治療之細胞為陰性對照且在缺乏CellTiter-Glo® 2.0的情況下治療之細胞為陽性對照。將用測試化合物治療之細胞在37℃下在5% CO_2下培育96小時。隨後將CellTiter-Glo試劑添加至細胞中且在EnVision™多標記讀取儀(PerkinElmer，Santa Clara，CA，USA)上獲得發光。藉由用相同微量滴定盤之陽性及DMSO治療之陰性對照校正信號來測定生存率%。化合物**1**抑制IMiD抗性NCIH929細胞的增殖，IC_{50}為2.3 nM且最大抑制率為

70%，而在濃度高達10 μM時，泊馬度胺誘導的生長抑制率低於50%。此實驗產生圖39中之資料。

【0517】

實例35 化合物1在REC1細胞中具有活性

在第0天向攜有REC1腫瘤之小鼠投與化合物**1** (30 μg/kg)及媒劑對照且每天PO給藥持續3天。化合物**1**在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配，其亦用作媒劑對照。以每週2次之時程量測體重及MTV。對於媒劑對照組，處死3隻小鼠，且單次劑量後24小時收集腫瘤。在單次劑量給藥後4及24小時對化合物**1**組中之小鼠進行取樣，其中每個時間點收集3個腫瘤。其他小鼠每日給藥持續3天，其中最後一次劑量給藥後24小時收集腫瘤，其中每個時間點取樣3隻小鼠。接著將腫瘤機械均勻化，且使用RIPA緩衝液(Sigma Aldrich)萃取蛋白質。使用Pierce™ BCA蛋白質分析套組定量蛋白質濃度，減少樣品，且隨後將相同蛋白質量加載於西方墨點凝膠上進行分析。分析腫瘤之IKZF1 (Invitrogen，PA5-23728)、IKZF3 (CST，15103)、IFR-4 (CST，15106)、週期蛋白D1 (CST，2922)及E2F1 (CST，3742)表現。使用Image Studio NIR軟體量測個別頻帶之強度以用於資料分析。相對於參考蛋白質GAPDH，定量蛋白質表現，以控制總蛋白質濃度。接著將資料標準化為經化合物**1**治療之樣品中與媒劑對照樣品相比之目標量。資料表示為媒劑對照中存在之目標百分比且針對總蛋白質進行標準化。誤差條表示±SEM值。此分析用於產生圖43及44中所示之資料。

【0518】

實例36. 細胞生存率分析

材料

RPMI 1640培養基、胎牛血清(FBS)及2-巯基乙醇購自Gibco (Grand Island，NY，USA)。CellTiter-Glo® 2.0分析購自Promega (Madison，WI，USA)。NCIH929.1細胞株購自ATCC (Manassas，VA，USA)。細胞培養燒瓶及384孔培養盤購自VWR (Radnor，PA，USA)。

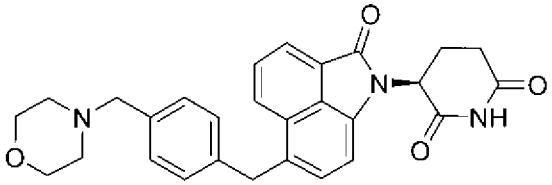
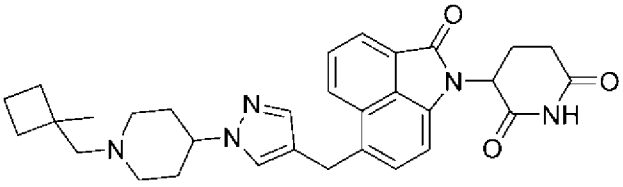
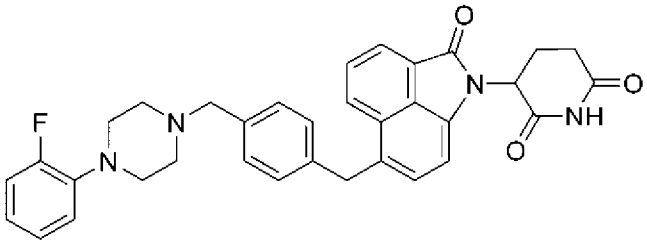
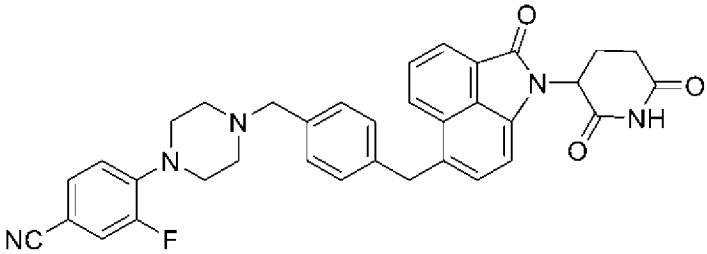
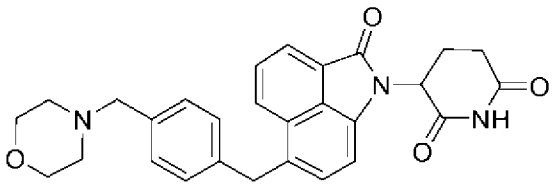
【0519】

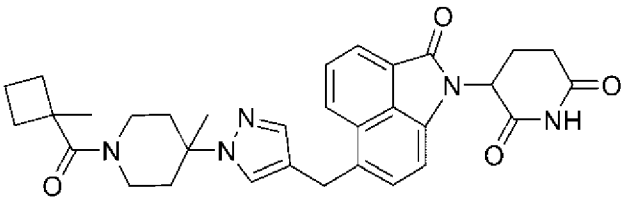
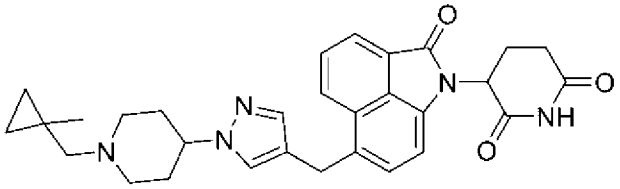
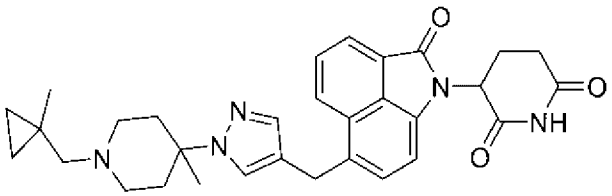
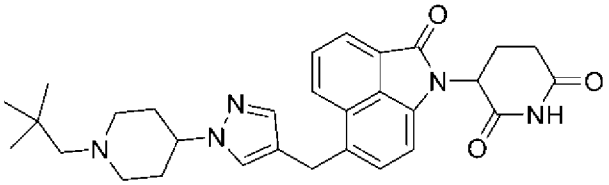
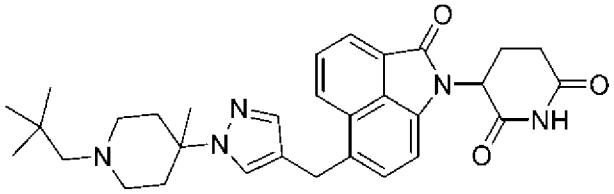
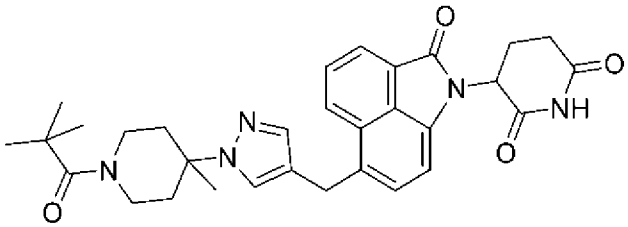
細胞生存率分析

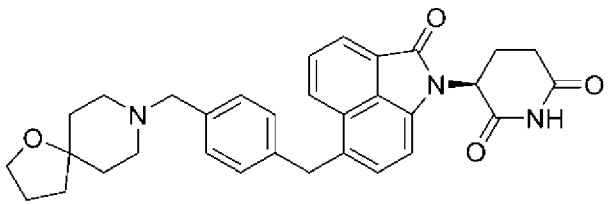
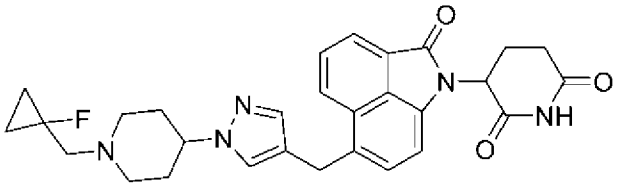
基於ATP之定量使用CellTiter-Glo® 2.0發光分析套組測定NCIH929.1細胞生存率，該分析套組傳信代謝活性細胞之存在。簡言之，將測試化合物以1 μM之最高濃度在10點半對數滴定下一式兩份地添加至384孔盤中。在含有10% FBS及0.05 mM 2-巯基乙醇之RPMI培養基中以每孔750個細胞之細胞密度將NCIH929.1細胞接種至384孔盤中。在缺乏測試化合物的情況下治療之細胞為陰性對照且在缺乏CellTiter-Glo® 2.0的情況下治療之細胞為陽性對照。在化合物治療之同一天，將CellTiter-Glo® 2.0添加至具有在無測試化合物存在下治療之細胞的盤中以建立細胞生長抑制對照值(C_{T0})。將用測試化合物治療之細胞在37℃下在5% CO2下培育96小時。隨後將CellTiter-Glo試劑添加至細胞中且在EnVision™多標記讀取儀(PerkinElmer，Santa Clara，CA，USA)上獲得發光。

【0520】使用以上分析，測定下表16中之代表性化合物的GI_{50}資料。

表16.

#	結構	GI_{50} (nM)
1	 (S)-3-(6-(4-(N-味啉基甲基)苯甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	0.0743
2	 3-(6-((1-(1-((1-甲基環丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	0.00933
3	 3-(6-(4-((4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)苯甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	0.0409
4	 4-(4-(4-((1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苯甲基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈	0.0201
5	 3-(6-(4-(N-味啉基甲基)苯甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	0.0498

6	 3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-甲基環丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	0.0146+
7	 3-(6-((1-(1-((1-甲基環丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	0.0159
8	 3-(6-((1-(4-甲基-1-((1-甲基環丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	0.138
9	 3-(6-((1-(1-新戊基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	0.0297
10	 3-(6-((1-(4-甲基-1-新戊基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	0.0621
11	 3-(6-((1-(4-甲基-1-新戊醯哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	0.0272

12	 (S)-3-(6-(4-((1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)甲基)苯甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	0.0107
13	 3-(6-((1-(1-((1-氟環丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-側氧基苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	0.155

【0521】

實例37. NHL細胞株生長抑制分析

基於使用CellTiter-Glo® 2.0發光分析套組之ATP定量，在用化合物**1**、泊馬度胺或CC-92480治療96小時後測定NHL細胞株之生長，其傳信代謝活性細胞之存在。對於化合物**1**，以100 nM或10 μM之最高濃度添加測試化合物至384孔盤中，及對於泊馬度胺及CC-92480以10 μM之最高濃度，其中以10點半對數滴定一式兩份添加。使用Multidrop Combi試劑分配器(Thermo Fisher)將50 uL以表17中之各細胞株指定之細胞密度懸浮於生長介質中之細胞分配至含有重複濃度範圍之測試化合物及DMSO對照的384孔黑色TC處理之微量培養盤中。在缺乏測試化合物的情況下治療之細胞為陰性對照且在缺乏CellTiter-Glo® 2.0的情況下治療之細胞為陽性對照。在37℃ 5% CO_2下培育細胞96小時。隨後將CellTiter-Glo試劑添加至細胞中且在EnVision™多標記讀取儀(PerkinElmer，Santa Clara，CA，USA)上獲得發光。藉由用相同微量滴定盤之陽性及DMSO治療之陰性對照校正信號來測定生存率%。所得資料示於圖45A、圖45B及圖45C中。

表17. 淋巴瘤細胞株：來源供應商、癌細胞類型之描述、生長培養基條件

及實驗接種密度。

細胞株	供應商	描述	完全培養基	接種密度(細胞/孔)
DB	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI1640+10%FBS	2000
DOHH-2	DSMZ	GCB-DLBCL	RPMI 1640+10%FBS	4000
Farage	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI 1640+10%FBS	2500
GRANTA-519	DSMZ	MCL	DMEM+10%FBS	5000
HH	ATCC	CTCL	RPMI-1640 +10%FBS	4000
HT	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI-1640+10%FBS	2500
HuT 102	ATCC	CTCL	RPMI-1640+10%FBS+100U/ml IL-2	2500
JeKo-1	ATCC	MCL	RPMI 1640+20%FBS	5000
Maver-1	ATCC	MCL	RPMI 1640+10%FBS	2500
Mino	ATCC	MCL	RPMI-1640+15%FBS	2500
MJ	ATCC	CTCL	IMDM+20%FBS	3000
DL40	JCRB	ALCL	RPMI 1640+20%FBS	2000
KIJK	DSMZ	ALCL	RPMI 1640+20%FBS	2000
L82	DSMZ	ALCL	RPMI 1640+10%FBS	2000
SR	ATCC	ALCL	RPMI 1640+10%FBS	2000
SU-DHL-1	ATCC	ALCL	RPMI 1640+10%FBS	2000
SUPM2	DSMZ	ALCL	RPMI 1640+20%FBS	2000
OCI-LY-19	DSMZ	ABC-DLBCL	alpha-MEM + 10% FBS	5000
Pfeiffer	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI-1640+10%FBS	7000
REC-1	ATCC	MCL	RPMI-1640 +10%FBS	2000
RL	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI1640+10%FBS	2500
SU-DHL-2	ATCC	ABC-DLBCL	RPMI1640+10%FBS	2500
SU-DHL-4	DSMZ	GCB-DLBCL	RPMI 1640+10%FBS	2500
SU-DHL-5	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI 1640+10%FBS	5000
SU-DHL-6	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI-1640 +10%FBS	2500
Toledo	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI-1640+10%FBS	2500
WSU-DLCL2	DSMZ	GCB-DLBCL	RPMI 1640+10%FBS	2000
Z-138	ATCC	MCL	IMDM+10%Horse Serum	2500
OCI-LY10	DSMZ	ABC-DLBCL	IMDM+20%FBS	6000
OCI-LY3	DSMZ	ABC-DLBCL	IMDM+20%FBS	6000
U-2932	DSMZ	ABC-DLBCL	IMDM+20%FBS	6000

細胞株	供應商	描述	完全培養基	接種密度(細胞/孔)
KARPAS-422	DSMZ	GCB-DLBCL	RPMI1640+20%FBS	6000
TMD-8	Tokyo Medical and Dental University	ABC-DLBCL	IMDM+20%FBS	6000

【0522】

實例38. KI-JK ALCL異種移植物研究

在攜帶KI-JK ALCL腫瘤之雌性CB17 SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到313 mm^3之平均體積，將小鼠隨機分為4組。

【0523】在第0天向攜有KI-JK腫瘤之小鼠投與化合物**1** (100 μg/kg)及媒劑對照且每天PO給藥持續5天。化合物**1**在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配，其亦用作媒劑對照。以每週2次之時程量測體重及MTV。對於媒劑對照組，處死3隻小鼠，且單次劑量後24小時收集腫瘤。在單次劑量給藥後4及24小時對化合物**1**組中之小鼠進行取樣，其中每個時間點收集3個腫瘤。其他小鼠每日給藥持續5天，其中最後一次劑量給藥後24小時收集腫瘤，其中每個時間點取樣3隻小鼠。接著將腫瘤機械均勻化，且使用RIPA緩衝液(Sigma Aldrich)萃取蛋白質。使用Pierce™ BCA蛋白質分析套組定量蛋白質濃度，減少樣品，且隨後將相同蛋白質量加載於西方墨點凝膠上進行分析。分析腫瘤之IKZF3 (CST，15103)及IRF-4 (CST，15106)表現。使用

Image Studio NIR軟體量測個別頻帶之強度以用於資料分析。相對於參考蛋白質GAPDH，定量蛋白質表現，以控制總蛋白質濃度。接著將資料標準化為經化合物**1**治療之樣品中與媒劑對照樣品相比之目標量。資料表示為媒劑對照中存在之目標百分比且針對總蛋白質進行標準化。誤差條表示±SEM值。所得資料示於圖46中。

【0524】

實例39. Mino異種移植物研究

異種移植物研究在攜帶Mino套細胞淋巴瘤腫瘤之雌性CB17 SCID小鼠中進行。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到129 mm^3之平均腫瘤體積(植入後21天)，將動物隨機分成4組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為134 mm^3的皮下Mino腫瘤。

【0525】所有藥劑在第0天向攜帶Mino腫瘤之小鼠投與且給藥持續34天。以30 μg/kg對化合物**1**進行每日PO給藥且在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配。利妥昔單抗以10 mg/kg一週一次IV給藥且在生理鹽水中進行調配。在各別劑量水準及時程下，將化合物**1**與利妥昔單抗組合給藥。以每週2次之時程量測體重及MTV。研究終點為第34天當媒劑對照達到2320 mm^3之MTV時。使用配對t檢定分析進行統計分析。資料表示為MTV±SEM。所得資料示於圖47中。

【0526】

實例40. NCI-H929異種移植物研究

在攜帶NCI-H929 MM腫瘤之雌性NOD SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。對於此研究之功效部分，一旦腫瘤達到419 mm^3之平均體積時，將小鼠隨機分為4組，其中各4隻小鼠。對於研究之藥效學及藥物動力學部分，一旦腫瘤達到620 mm^3之平均腫瘤體積時，將小鼠隨機分為4組，其中每組12隻小鼠。

【0527】對於研究之功效部分，在第0天向攜帶NCI-H929腫瘤之小鼠投與化合物**1** (100 μg/kg)、CC-92480 (1000 μg/kg)、泊馬度胺(3000 μg/kg)及媒劑對照且每天PO給藥持續18天。化合物**1**、CC-92480及泊馬度胺在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配，其亦用作媒劑對照。以每週2次之時程量測體重及MTV。研究終點為第18天當媒劑對照達到2460 mm^3之MTV時。資料表示為MTV±SEM。

【0528】對於此研究之藥效學及藥物動力學部分，每個時間點處死3隻小鼠，收集腫瘤及血漿，其中媒劑對照組中之小鼠在單次給藥後24時處死。在單次給藥後1、4、24及48小時對研究化合物**1** (100 μg/kg)、CC-92480 (1000 μg/kg)及泊馬度胺(3000 μg/kg)組中之小鼠取樣，其中每個時間點取樣3隻小鼠。接著將腫瘤機械均勻化，且使用RIPA緩衝液(Sigma Aldrich)萃取蛋白質。使用Pierce™ BCA蛋白質分析套組定量蛋白質濃

度，減少樣品，且隨後將相同蛋白質量加載於西方墨點凝膠上進行分析。分析腫瘤之IKZF3 (CST，15103)表現。使用Image Studio NIR軟體量測個別頻帶之強度以用於資料分析。相對於參考蛋白質GAPDH，定量蛋白質表現，以控制總蛋白質濃度。接著將資料標準化為經化合物**1**治療之樣品中與媒劑對照樣品相比之目標量。資料表示為媒劑對照中存在之目標百分比且針對總蛋白質進行標準化。對於血漿及腫瘤樣品之藥物動力學分析，腫瘤樣品使用均質化溶液(MeOH/15 mM PBS (1:2，v:v))機械均質化，且進行血漿蛋白質沈澱。藉由LC-MS/MS分析淬滅樣品且與標準曲線相比。誤差條表示±SEM值。所得資料示於圖48、圖49及圖50中。

【0529】

實例41. TMD8細胞中細胞凋亡誘導

藉由使用凋亡蛋白酶3/7分析系統(Promega，G8091)量測在用化合物**1**或泊馬度胺治療48小時後之凋亡蛋白酶3/7活性來測定TMD8細胞中之細胞凋亡誘導。對於化合物**1**及泊馬度胺，以10 μM之最高濃度添加測試化合物至白色384孔TC處理盤中，其中以10-14點半對數滴定一式兩份添加。在含有10% FBS之RPMI培養基中以每孔2000個細胞之細胞密度將30 μL TMD8細胞接種至384孔盤中。在不存在測試化合物之情況下治療之細胞為陰性對照。在化合物治療之後，細胞在37℃下在5% CO_2下培育48小時。將30 μL重組凋亡蛋白酶3/7分析偵測試劑添加至各孔中且在EnVision™多標記讀取儀(PerkinElmer，Santa Clara，CA，USA)上獲得發光。在48小時之後觀測到>8倍之最大凋亡蛋白酶3/7活性，其中EC50對於化合物**1**為2.7 nM及對於泊馬度胺為1.2 μM。藉由用相同微量滴定盤之DMSO治療之對照使信號標準化來測定凋亡蛋白酶3/7活性%。所得資料

示於圖51中。

【0530】

實例42. TMD8細胞中之細胞生存率

基於ATP之定量使CellTiter-Glo® 2.0發光分析套組測定TMD8細胞生存率，該分析套組傳信代謝活性細胞之存在。對於化合物**1**，以100 nM之最高濃度添加測試化合物至384孔盤中，或對於泊馬度胺以10 μM之最高濃度，其中以11點半對數滴定一式兩份添加。在含有10% FBS之RPMI培養基中以每孔6000個細胞之細胞密度將TMD8細胞接種至384孔盤中。在缺乏測試化合物的情況下治療之細胞為陰性對照，標準化為100%生存率，且在缺乏CellTiter-Glo® 2.0的情況下治療之細胞為陽性對照，標準化為0%生存率。在37℃ 5% CO2下培育細胞96小時。隨後將CellTiter-Glo試劑添加至細胞中且在EnVision™多標記讀取儀(PerkinElmer，Santa Clara，CA，USA)上獲得發光。所得資料示於圖52中。

【0531】

實例43. 基因本體研究

在經口投與100 μg/kg化合物**1**或媒劑之後48小時自小鼠分離DL-40 ALCL異種移植腫瘤，且如實例10中所描述進行定量整體蛋白質體學。藉由使用BINGO (一種作為Cytoscape之外掛程式實施之基於Java的工具)進行基因本體分析。使用預設設置來評估GO類別之過度表現，且使用STRING資料庫確定改變之蛋白質之間的相互作用，截止評分為700。干擾素(IFN)傳信為受化合物**1**影響之最顯著網路。表現之主要變化之基因概述於表18中。研究展示化合物**1**之主要作用係針對干擾素反應基因。

表18. 化合物1之基因表現調節

基因符號	肽之數量	48小時之0.1 nM化合物1對比媒劑之Log2	48小時之0.1 nM化合物1對比媒劑之P值
AAAS	27	0.043	7.80E-01
ABCE1	110	-0.112	2.80E-03
ADAR	174	0.065	3.00E-04
ARIH1	26	0.023	3.00E-01
B2M	50	-0.048	8.20E-02
BST2	8	0.241	2.20E-02
CAMK2A	2	-0.697	5.50E-01
CAMK2B	18	0.054	5.30E-01
CAMK2D	19	0.038	7.20E-01
CAMK2G	17	-0.054	3.00E-02
CD44	28	-0.377	4.70E-06
CIITA	8	-0.076	1.50E-01
DDX58	7	0.455	3.20E-02
EIF2AK2	52	0.527	1.60E-14
EIF4A1	83	0.13	8.90E-03
EIF4A2	128	0.08	5.00E-02
EIF4A3	164	0.079	2.90E-03
EIF4E2	27	0.179	1.30E-02
EIF4E3	3	0.208	2.30E-02
EIF4G1	182	-0.048	1.60E-03
EIF4G2	93	-0.071	3.70E-02
EIF4G3	40	-0.108	3.00E-02
FLNA	802	1.179	1.60E-14
FLNB	203	0.234	1.60E-14
GBP1	35	0.343	2.90E-08
GBP2	4	-0.269	1.20E-01
GBP4	23	0.388	3.60E-06
HERC5	8	-0.149	2.30E-01
HLA-A	137	-0.128	2.10E-04
HLA-B	145	0.066	3.90E-01
HLA-C	121	-0.065	3.00E-02
HLA-DPA1	34	-0.139	1.20E-02
HLA-DPB1	73	-0.023	3.70E-01
HLA-DQA2	49	-0.144	4.30E-05
HLA-DQB1	41	0.055	2.30E-01
HLA-DRA	189	-0.133	1.10E-09
HLA-DRB1	74	-0.1	1.80E-01
HLA-E	17	-0.167	9.80E-05
HLA-F	19	0.408	9.90E-12
ICAM1	28	0.31	1.60E-07
IFI30	11	0.217	2.30E-01
IFI35	40	0.153	1.60E-03
IFIT2	3	-0.186	3.80E-02
IFIT3	7	0.736	6.20E-03
IRF1	4	0.147	3.00E-01
IRF2	16	-0.265	1.40E-03
IRF3	24	0.114	6.90E-01

基因符號	肽之數量	48小時之0.1 nM化合物1對比媒劑之Log2	48小時之0.1 nM化合物1對比媒劑之P值
IRF4	59	-0.452	1.60E-14
IRF5	21	0.192	2.10E-04
IRF7	1	0.264	4.70E-02
IRF9	12	0.535	1.20E-06
ISG15	26	0.241	8.00E-05
ISG20	22	-0.168	7.40E-01
JAK1	28	0.036	7.80E-01
KPNA1	57	0.045	7.70E-01
KPNA2	72	0.058	1.40E-02
KPNA3	39	0	5.20E-01
KPNA4	47	0.075	1.30E-02
KPNB1	435	0.038	1.00E-01
MAPK3	42	-0.042	7.00E-01
MT2A	5	-0.297	3.40E-01
MX1	49	1.715	1.60E-14
MX2	65	0.83	1.60E-14
NCAM1	8	-0.127	6.70E-01
NDC1	33	-0.063	3.30E-01
NEDD4	18	0.375	6.40E-08
NUP107	55	0.033	4.50E-04
NUP133	88	-0.019	2.40E-01
NUP153	177	-0.013	1.40E-01
NUP155	89	0.001	2.40E-01
NUP160	85	0.026	1.20E-01
NUP188	88	0.029	6.90E-01
NUP205	106	-0.001	4.00E-01
NUP210	155	0.045	2.40E-01
NUP214	91	-0.08	1.50E-01
NUP35	34	-0.023	9.60E-01
NUP37	22	-0.009	3.50E-01
NUP43	20	-0.042	3.10E-01
NUP50	84	-0.009	6.40E-01
NUP54	50	0.014	8.30E-01
NUP62	38	-0.019	9.00E-01
NUP85	49	-0.05	6.10E-03
NUP88	36	0.031	5.30E-01
NUP93	97	0.029	1.60E-02
NUPL2	18	0.073	3.70E-01
OAS1	5	1.414	3.60E-07
OAS2	35	0.478	9.20E-14
OAS3	46	0.884	1.60E-14
OASL	26	0.111	8.50E-01
PDE12	38	0.013	3.80E-01
PIAS1	12	-0.114	5.50E-01
PIN1	33	0.05	1.10E-01
PLCG1	41	0.052	1.70E-01
PML	64	0.176	1.50E-04

基因符號	肽之數量	48小時之0.1 nM化合物1對比媒劑之Log2	48小時之0.1 nM化合物1對比媒劑之P值
POM121	43	-0.05	4.40E-01
POM121C	7	-0.039	4.90E-01
PPM1B	41	-0.001	6.30E-01
PRKCD	44	0.506	1.60E-14
PSMB8	98	0.021	2.60E-01
PTPN1	44	0.009	5.40E-01
PTPN11	43	0.001	8.60E-01
PTPN6	51	0.402	1.60E-14
RAE1	60	-0.034	1.90E-01
RANBP2	355	-0.044	8.30E-03
RNASEL	24	-0.218	2.50E-04
RPS27A	285	-0.054	3.40E-02
SAMHD1	68	0.128	3.50E-03
SP100	52	-0.028	1.50E-01
STAT1	175	0.218	1.60E-14
STAT2	26	0.271	2.80E-03
TPR	274	-0.053	3.90E-02
TRIM14	15	0.183	8.60E-02
TRIM21	15	0.175	1.00E-02
TRIM22	5	0.331	5.10E-03
TRIM25	59	0.161	1.50E-04
TRIM26	27	0.019	3.20E-01
TRIM35	1	0.144	8.10E-01
TRIM38	9	0.119	1.60E-01
TRIM5	11	0.107	1.90E-01
TYK2	64	-0.039	6.20E-01
UBA7	10	0.366	1.10E-02
UBE2E1	5	-0.218	3.60E-01
UBE2L6	54	0.13	2.60E-01
UBE2N	43	0.02	1.70E-01
VCAM1	91	-0.744	1.60E-14

【0532】

實例44 CB17 SCID Mino套細胞淋巴瘤異種移植物研究

異種移植物研究在攜帶Mino多套細胞淋巴瘤腫瘤之雌性CB17 SCID小鼠中進行。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。一旦腫瘤達到129 mm^3之平均腫瘤體積(植入後21天)，將動物隨機分成5組，分層以在各治療組中產生約相等平均腫瘤大

小。第0天開始治療，其中已形成平均腫瘤體積(MTV)為134 mm^3的皮下Mino腫瘤。

【0533】所有藥劑在第0天向攜帶Mino腫瘤之小鼠投與且給藥持續34天。以30 μg/kg對化合物**1**進行每日PO給藥且在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配。以25 mg/kg每天PO給藥依魯替尼且調配於0.5% MC+0.4% EL+0.1% SDS中。在各別劑量水準及時程下，將化合物1與依魯替尼組合給藥。以每週2次之時程量測體重及MTV。研究終點為第35天當媒劑對照達到2320 mm^3之MTV時。使用配對t檢定分析進行統計分析。資料表示為MTV±SEM。

【0534】所得資料示於圖53中。

【0535】

實例45 CB17 SCID RPMI-8226異種移植物研究

在攜帶RPMI-8226多發性骨髓瘤腫瘤之雌性CB17 SCID小鼠中進行異種移植物研究。雌性SCID小鼠在右側腹皮下接種有於補充有基質膠之0.2 mL PBS (PBS:基質膠=1:1)中之10×10^6個腫瘤細胞。使用卡尺在二維中每週兩次量測腫瘤體積，且使用下式計算體積：$(w2\times l)/2=mm^3$，假定1 mg等效於1 mm^3腫瘤體積。對於功效研究，一旦腫瘤達到101 mm^3之平均體積時，或對於多劑量藥效學研究，一旦腫瘤達到342 mm^3之平均體積時，則分別隨機分為4或3組。

【0536】對於研究之功效部分，在第0天向攜帶RPMI-8226腫瘤之小鼠投與化合物**1** (100 μg/kg)、泊馬度胺(3000 μg/kg)、CC-92480 (1000 μg/kg)及媒劑對照且每天PO給藥持續19天。化合物在PEG400 (30% v/v)+70% v/v HPMC (1% w/v)於檸檬酸鹽緩衝液(pH 5)中進行調配，其亦

用作媒劑對照。以每週2次之時程量測體重及MTV。研究終點為第19天當媒劑對照達到1789 mm^3之MTV時。使用配對t檢定分析進行統計分析。資料表示為MTV±SEM。

【0537】對於研究之藥效學部分，在第0天向攜帶RPMI-8226腫瘤之小鼠投與化合物**1** (100 μg/kg)、泊馬度胺(3000 μg/kg)、CC-92480 (1000 μg/kg)及媒劑對照且每天給藥。小鼠經口給藥7天，在單次給藥後4及24小時或在每日3、5或7次給藥後24小時收集腫瘤。接著將腫瘤機械均勻化，且使用RIPA緩衝液(Sigma Aldrich)萃取蛋白質。使用Pierce™ BCA蛋白質分析套組定量蛋白質濃度，減少樣品，且隨後將相同蛋白質量加載於西方墨點凝膠上進行分析。分析腫瘤之IKZF3 (CST，15103)表現。使用Image Studio NIR軟體量測個別頻帶之強度以用於資料分析。相對於參考蛋白質GAPDH，定量蛋白質表現，以控制總蛋白質濃度。接著將資料標準化為經化合物**1**治療之樣品中與媒劑對照樣品相比之目標量。資料表示為媒劑對照中存在之目標百分比且針對總蛋白質進行標準化。誤差條表示±SEM值。

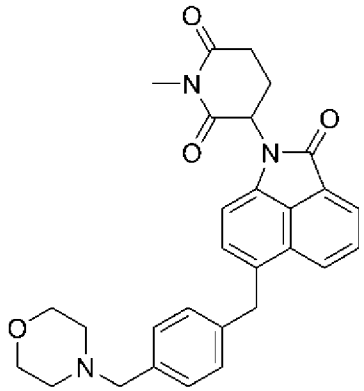
【0538】所得資料示於圖54及圖55中。

【0539】

實例46 細胞介素剖析

使用磁性陰性選擇增濃套組(StemCell T細胞增濃目錄#17851)自白血病患者中分離出$CD4^+$/$CD8^+$人類T細胞。將T細胞以500,000個細胞/mL接種於RPMI1640+10%胎牛血清中之經抗CD3塗佈之細胞(OKT3純系；10 ug/mL)中，且用七點稀釋系列泊馬度胺、CC-92480、化合物**1**、化合物**15**或化合物**2**一式兩份地治療。六天之後，收集上清液，離心以清除殘

渣，且快速冷凍直至分析。為測定細胞介素濃度，使用製造商方案(Thermo目錄#EPX450-12171-901)進行45-plex Procarta繪圖。簡言之，將經抗體塗佈之珠粒與上清液一起培育，洗滌且添加藉由添加鏈親和素RPE偵測之生物素化偵測抗體。經由非線性回歸自標準曲線外推各細胞介素之絕對值。將細胞介素水準標準化且相對於經DMSO治療之對照測定倍數變化水準。

【0540】化合物**15**為：

【0541】結果以圖形方式概述於圖58-64及表19中。

細胞介素	上調倍數變化	下調倍數變化
IL21	100	
IL6	60	
IL2	40	
IL9	10	
IL13	6	
MCP-1 (CCL2)	6	
TNF-α	5	
IL1A	4	
Eotaxin	4	
IP10	4	
IL1B	3	
IL4	2.5	
IFNg	2	
GMCSF	2	
IL22	2	
IL10	2	
IL18	2	
IL1RA	2	
PIGF1	2	
IL5	1.5	2
TNF-β	1.4	
IL17A		2.5
LIF		2

【0542】表19概括化合物**1**、化合物**2**、化合物**15**、CC-92480或泊馬度胺對在六日培育之後自抗CD3刺激之T細胞分泌的細胞介素水準之影響。數值為相對於經DMSO治療之對照孔的倍數變化。

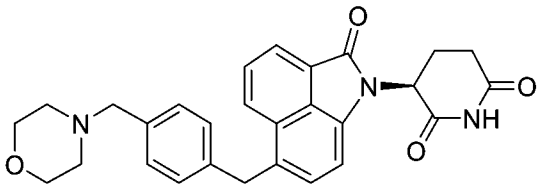
【0543】本說明書中所引用之所有公開案及專利申請案以引用的方式併入本文中，就如同各個別公開案或專利申請案特定地且個別地指示以引用的方式併入一般。

【0544】儘管已出於清楚理解之目的藉由說明及實例相當詳細地描述前述發明，但根據本發明之教示，一般熟習此項技術者將顯而易知，可在不背離如申請專利範圍中所定義之本發明的精神或範疇的情況下對其進行某些改變或修改。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種劑量為介於約1微克及約300微克(μg)之化合物之用途，其係用以製備治療患者之伊卡洛斯(Ikaros)及/或愛露斯(Aiolos)介導之病症的藥物，其中該化合物具下式：



或其溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中該藥物係一天一次(QD)或一天兩次(BID)投與。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該藥物係投與多天，其中在後續治療週期之間存在藥物假期。

【請求項3】

如請求項2之用途，其中該藥物係一天一次或兩次投與，持續14個連續日，且接著採取該藥物假期直至下一個28天週期。

【請求項4】

如請求項2之用途，其中該藥物係一天一次或兩次投與，持續21天，接著為7天之假期。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中該劑量小於或等於約200 μg。

【請求項6】

如請求項1之用途，其中該劑量小於或等於約100 μg。

【請求項7】

如請求項1之用途，其中該劑量小於或等於約75 μg。

【請求項8】

如請求項1之用途，其中該劑量小於或等於約50 μg。

【請求項9】

如請求項1之用途，其中該劑量小於或等於約25 μg。

【請求項10】

如請求項1之用途，其中該劑量小於或等於約10 μg。

【請求項11】

如請求項1之用途，其中該劑量小於或等於約5 μg。

【請求項12】

如請求項1之用途，其中該劑量為約100 μg。

【請求項13】

如請求項1之用途，其中該劑量為約75 μg。

【請求項14】

如請求項1之用途，其中該劑量為約50 μg。

【請求項15】

如請求項1之用途，其中該劑量為約25 μg。

【請求項16】

如請求項1之用途，其中該劑量為約10 μg。

【請求項17】

如請求項1之用途，其中該劑量為約5 μg。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該病症為B細胞淋巴瘤。

【請求項19】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該病症為彌漫性大B細胞淋巴瘤。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中該彌漫性大B細胞淋巴瘤係活化之B細胞淋巴瘤。

【請求項21】

如請求項19之用途，其中該彌漫性大B細胞淋巴瘤係生發中心B細胞淋巴瘤。

【請求項22】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該病症為退行性大細胞淋巴瘤。

【請求項23】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該病症為皮膚T細胞淋巴瘤。

【請求項24】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該病症為套細胞淋巴瘤。

【請求項25】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該病症為多發性骨髓瘤。

【請求項26】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該病症為非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma)。

【請求項27】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該病症為外周T細胞淋巴瘤。

【請求項28】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該病症為成人T細胞白血病。

【請求項29】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該病症為血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤。

【請求項30】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該病症為邊緣區淋巴瘤。

【請求項31】

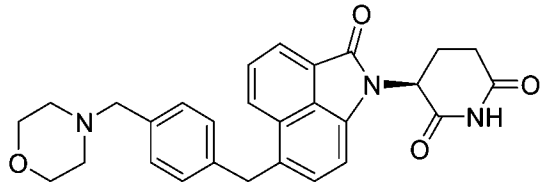
如請求項1至17中任一項之用途，其中該病症為漿母細胞淋巴瘤。

【請求項32】

如請求項1至17中任一項之用途，其中該病症對第一代IMiD藥物之治療具有抗性，其中該第一代IMiD藥物係選自由沙利度胺(thalidomide)、泊馬度胺(pomalidomide)、來那度胺(lenalidomide)及伊貝多胺(iberdomide)組成之群。

【請求項33】

一種化合物之用途，其係用以製備治療患者之伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的藥物，其中該化合物具下式：



或其溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中若自該患者採集血液或組織樣品後，該患者之一或多種選自由IRF-1、凋亡蛋白酶3、IL-2及IFN-γ組成之群之生物標記之濃度經測定為與平均健康患者之一或多種生物標記之濃度相比為統計學上較低濃度，則向該患者投與該藥物。

【請求項34】

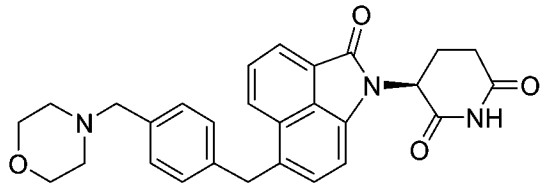
如請求項33之用途，其中該(該等)生物標記之統計學上較低濃度比該平均健康患者低5%。

【請求項35】

如請求項33之用途，其中該(該等)生物標記之統計學上較低濃度比該平均健康患者低20%。

【請求項36】

一種化合物之用途，其係用以製備治療患者之伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的藥物，其中該化合物具下式：



或其溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中若自該患者採集血液或組織樣品後，該患者之一或多種選自由週期蛋白D1、E2F1、ZFP91、SALL4、IRF-4、BLIMP1及MYC組成之群之生物標記之濃度經測定為與平均健康個體之一或多種生物標記之濃度相比為統計學上較高濃度，則向該患者投與該藥物。

【請求項37】

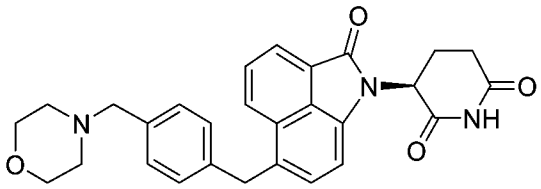
如請求項36之用途，其中該(該等)生物標記之統計學上較高濃度比該平均健康患者高5%。

【請求項38】

如請求項36之用途，其中該(該等)生物標記之統計學上較高濃度比該平均健康患者高20%。

【請求項39】

一種化合物之用途，其係用以製備治療患者之伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的藥物，其中該化合物具下式：



或其溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中向該患者投與該藥物，且接著自該患者採集血液或組織樣品且測定一或多種選自由IRF-1、凋亡蛋白酶3、IL-2及IFN-γ組成之群之生物標記之濃度，其中若該一或多種生物標記之濃度未顯著增加，則該化合物之劑量增加。

【請求項40】

如請求項39之用途，其中若該(該等)生物標記之濃度未增加至少約25%，則該化合物之劑量增加。

【請求項41】

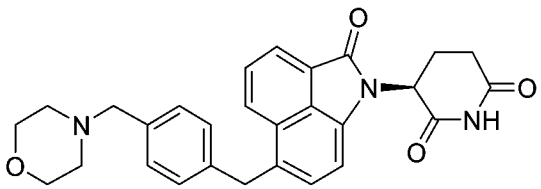
如請求項39之用途，其中若該(該等)生物標記之濃度未增加至少約100%，則該化合物之劑量增加。

【請求項42】

如請求項39之用途，其中若該(該等)生物標記之濃度未增加至少約200%，則該化合物之劑量增加。

【請求項43】

一種化合物之用途，其係用以製備治療患者之伊卡洛斯(IKZF1)及/或愛露斯(IKZF3)介導之病症的藥物，其中該化合物具下式：



或其溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中向該患者投與該藥物，

且接著自該患者採集血液或組織樣品且測定一或多種選自由週期蛋白D1、E2F1、ZFP91、SALL4、IRF-4、BLIMP1及MYC組成之群之生物標記之濃度，其中若該(該等)生物標記之濃度未顯著降低，則該化合物之劑量增加。

【請求項44】

如請求項43之用途，其中若該(該等)生物標記之濃度未降低至少約10%，則該化合物之劑量增加。

【請求項45】

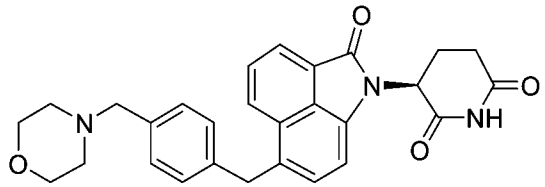
如請求項43之用途，其中若該(該等)生物標記之濃度未降低至少約25%，則該化合物之劑量增加。

【請求項46】

如請求項43之用途，其中若該(該等)生物標記之濃度未降低至少約50%，則該化合物之劑量增加。

【請求項47】

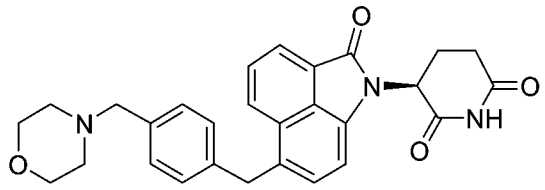
一種化合物之用途，其係用以製備治療患者之伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症的藥物，其中該化合物具下式：



或其溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中該伊卡洛斯或愛露斯介導之病症為活化彌漫性大B細胞淋巴瘤或生發中心大B細胞淋巴瘤。

【請求項48】

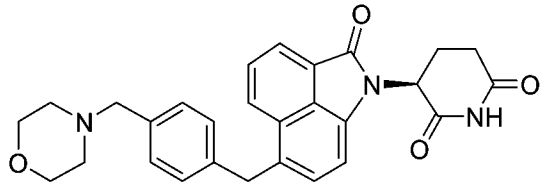
一種化合物之用途，其係用以製備治療患者之伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症的藥物，其中該化合物具下式：



或其溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中該患者亦接受選自由以下組成之群之BTK抑制劑：阿卡替尼(acalabrutinib)、司培替尼(spebrutinib)、澤布替尼(zanubrutinib)、LOXO-305、伊沃替尼(evobrutinib)、TG-1701、托魯替尼(tolebrutinib)、BIIB091、DZD-9008、HZ-A-018、奧布替尼(orelabrutinib)、AC0058TA、SN1011、瑞雜替尼(rilzabrutinib)、ARQ 531、DTRMWXHS-12、JNJ-64264681、巴魯替尼(branebrutinib)及非尼布替尼(fenebrutinib)。

【請求項49】

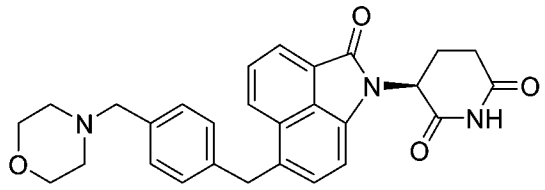
一種化合物之用途，其係用以製備治療患者之伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症的藥物，其中該化合物具下式：



或其溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中該患者亦接受選自由以下組成之群之CD38抗體：菲澤妥單抗(felzartamab)、GBR 1342、TAK-573、CID-103、OKT10、STI-6129、SGX301、TAK-079及邁澤妥單抗(mezagitamab)。

【請求項50】

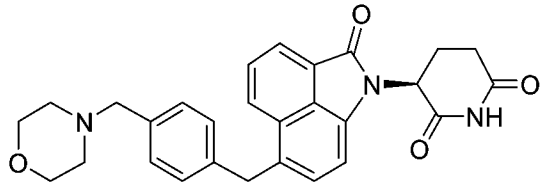
一種化合物之用途，其係用以製備治療患者之伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症的藥物，其中該化合物具下式：



或其溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中該患者亦接受選自由以下組成之群之蛋白酶體抑制劑：檸檬酸依薩佐米(ixazomib citrate)、奧潑佐米(oprozomib)、迪蘭佐米(delanzomib)、乳胞素(lactacystin)、環氧酶素(epoxomicin)、MG132、MG-262、CEP-18770、NEOSH101、TQB3602及KZR-616。

【請求項51】

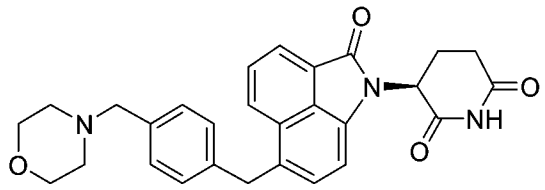
一種化合物之用途，其係用以製備治療患者之伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症的藥物，其中該化合物具下式：



或其溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中該患者亦接受選自由以下組成之群之IMiD：CC-92480、CC-90009及CC-99282。

【請求項52】

一種化合物之用途，其係用以製備治療患者之伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症的藥物，其中該化合物具下式：

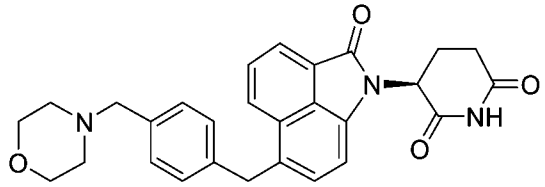


或其溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中該患者亦接受選自由以下組成之群之HDAC抑制劑：特拉卜辛B (trapoxin B)、苯丁酸鈉、泰克地那林(tacedinaline)、莫西司他(mocetinostat)、BRD73954、BG45、多

米諾司他(domatinostat)、cay10603、HPOB、TMP269、耐特拉司他A (nexturastat A)、聖克魯斯酸酯A (Santacruzamate A)、斯匹托米星(splitomicin)、LMK-235、丁酸鈉、丁酸特戊醯氧基甲酯、吡咯沙敏(pyroxamide)、艾貝司他(abexinostat)、瑞米司他(resminostat)、吉維司他(givinostat)、奎西諾司他(quisinostat)、帕馬普林A (Psammaplin A)、KD5170、1-丙胺酸克林黴素(1-Alaninechlamydocin)、低朴第辛(depudecin)及CUDC-101。

【請求項53】

一種化合物之用途，其係用以製備治療患者之伊卡洛斯及/或愛露斯介導之病症的藥物，其中該化合物具下式：



或其溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中該患者亦接受選自由以下組成之群之化合物：塞利尼索(selinexor)、利膽酚(oxaphenamide)、貝蘭他單抗莫福汀(belantamab mafodotin)、地諾單抗(denosumab)、唑來膦酸(zoledronic acid)、普樂沙福(plerixafor)、艾曲波帕(eltrombopag)、易普單抗(ipilumumab)、哌柏西利(palbociclib)、瑞考司他(ricolinostat)、阿弗替布(afuresertib)、地那西利(dinaciclib)、非那西布(filanesib)、雷英妥昔單抗(indatuximab ravtansine)、馬賽替尼(masitinib)、索尼得吉(sonidegib)、索他賽普(sotatercept)、烏洛魯單抗(ulocuplumab)及烏瑞魯單抗(urelumab)。

【請求項54】

如請求項1至17、33至47及49至53中任一項之用途，其中亦向該患

者投與布魯頓酪胺酸激酶抑制劑(Bruton tyrosine kinase inhibitor)。

【請求項55】

如請求項54之用途，其中該布魯頓酪胺酸激酶抑制劑為依魯替尼(ibrutinib)。

【請求項56】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中亦向該患者投與皮質類固醇。

【請求項57】

如請求項56之用途，其中該皮質類固醇為地塞米松(dexamethasone)。

【請求項58】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中亦向該患者投與CAR T細胞療法。

【請求項59】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中亦向該患者投與抗體-藥物結合物。

【請求項60】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中亦向該患者投與BiTE療法。

【請求項61】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中亦向該患者投與雙特異性抗體。

【請求項62】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中亦向該患者投與單株抗體。

【請求項63】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中亦向該患者投與選自由以下組成之群之BTK抑制劑：阿卡替尼、司培替尼、澤布替尼、LOXO-305、伊沃替尼、TG-1701、托魯替尼、BIIB091、DZD-9008、HZ-A-018、奧布替尼、AC0058TA、SN1011、瑞雜替尼、ARQ 531、DTRMWXHS-12、JNJ-64264681、巴魯替尼、依魯替尼及非尼布替尼。

【請求項64】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中亦向該患者投與選自由以下組成之群之CD38抗體：菲澤妥單抗、達雷木單抗(daratumumab)、GBR 1342、TAK-573、CID-103、OKT10、STI-6129、SGX301、TAK-079及邁澤妥單抗。

【請求項65】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中亦向該患者投與選自由以下組成之群之蛋白酶體抑制劑：檸檬酸依薩佐米、奧潑佐米、迪蘭佐米、乳胞素、硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、VLX1570、環氧酶素、MG132、MG-262、CEP-18770、NEOSH101、TQB3602及KZR-616。

【請求項66】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中亦向該患者投與選自由以下組成之群之IMiD：泊馬度胺、來那度胺、沙利度胺、伊貝多胺CC-92480、CC-90009及CC-99282。

【請求項67】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中亦向該患者投與選自由以下組成之群之HDAC抑制劑：特拉卜辛B、苯丁酸鈉、泰克地那林、莫西司他、BRD73954、BG45、多米諾司他、cay10603、HPOB、TMP269、耐特拉司他A、聖克魯斯酸酯A、斯匹托米星、LMK-235、丁酸鈉、丁酸特戊醯氧基甲酯、吡咯沙敏、艾貝司他、瑞米司他、吉維司他、奎西諾司他、帕馬普林A、KD5170、1-丙胺酸克林黴素、低朴第辛及CUDC-101。

【請求項68】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中亦向該患者投與選自由以下組成之群之化合物：塞利尼索、利膽酚、貝蘭他單抗莫福汀、地諾單抗、唑來膦酸、普樂沙福、艾曲波帕、易普單抗、哌柏西利、瑞考司他、阿弗替布、地那西利、非那西布、雷英妥昔單抗、馬賽替尼、索尼得吉、索他賽普、烏洛魯單抗及烏瑞魯單抗。

【請求項69】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中一天一次投與該藥物。

【請求項70】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中一天兩次投與該藥物。

【請求項71】

如請求項33至46及48至53中任一項之用途，其中該病症為非霍奇金氏淋巴瘤。

【請求項72】

如請求項33至46及48至53中任一項之用途，其中該病症為多發性骨髓瘤。

【請求項73】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中該病症為復發性。

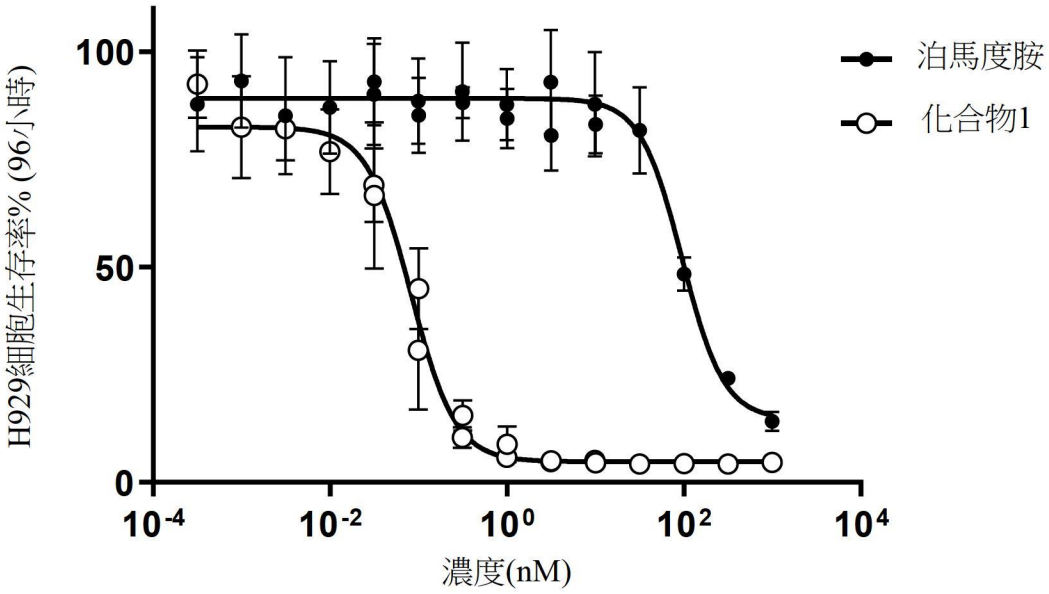
【請求項74】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中該病症為難治性。

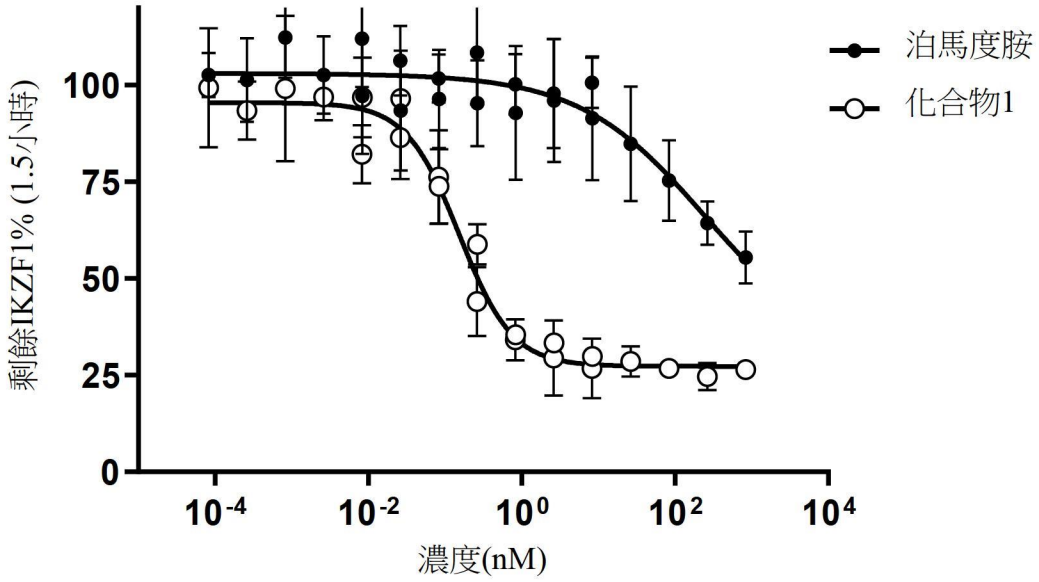
【請求項75】

如請求項1至17及33至53中任一項之用途，其中該病症為復發性及/或難治性。

【發明圖式】

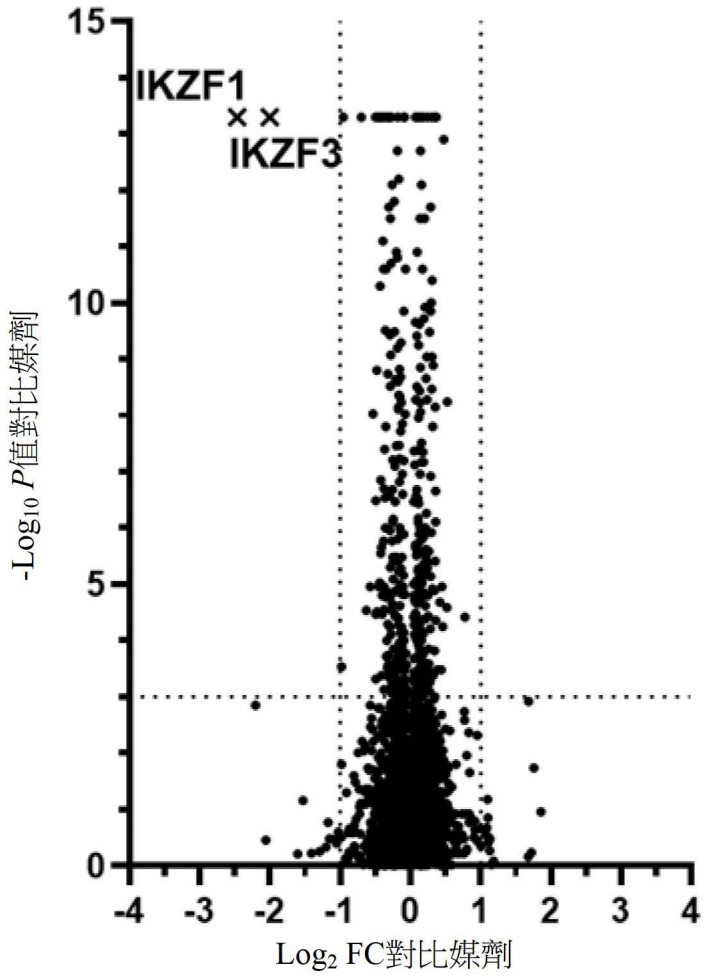

H929細胞生存率% (96小時)
100
50
0
10-4
10-2
100
102
104
濃度(nM)
泊馬度胺
化合物1

【圖1A】


剩餘IKZF1% (1.5小時)
100
75
50
25
0
10-4
10-2
100
102
104
濃度(nM)
泊馬度胺
化合物1

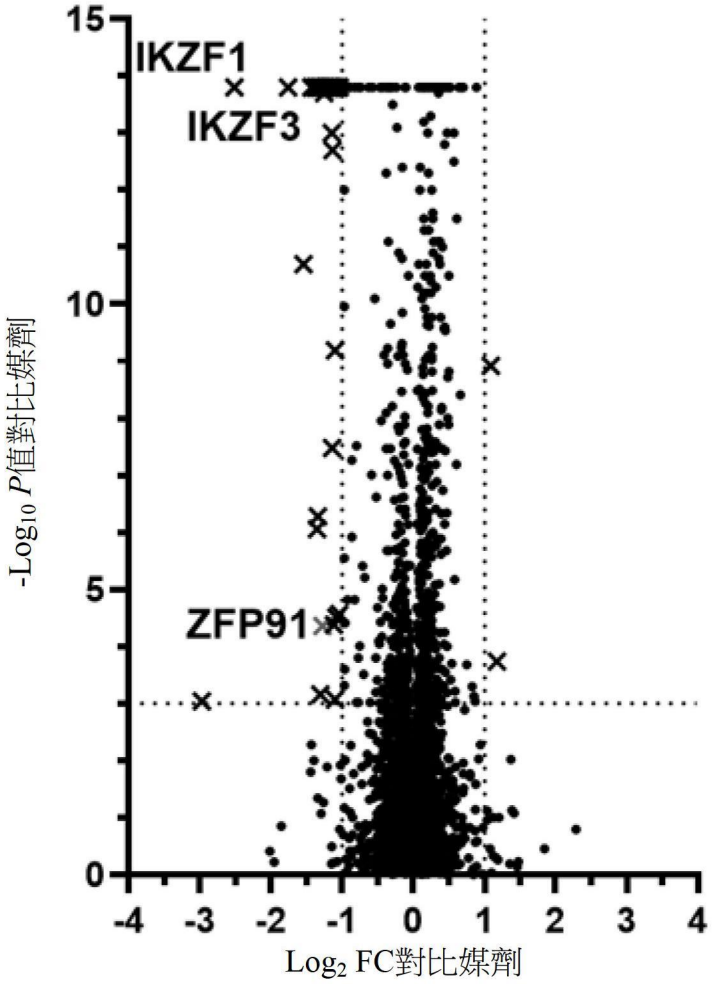
【圖1B】

化合物**1** (100 μg/kg)
給藥後4小時，DL-40 ALCL腫瘤

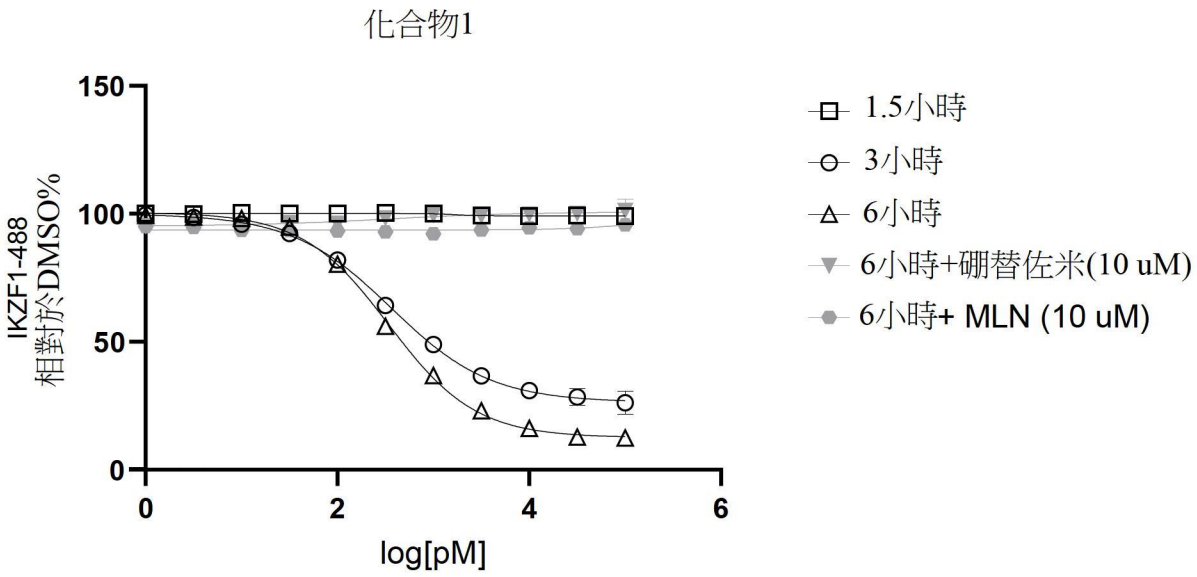


【圖2A】

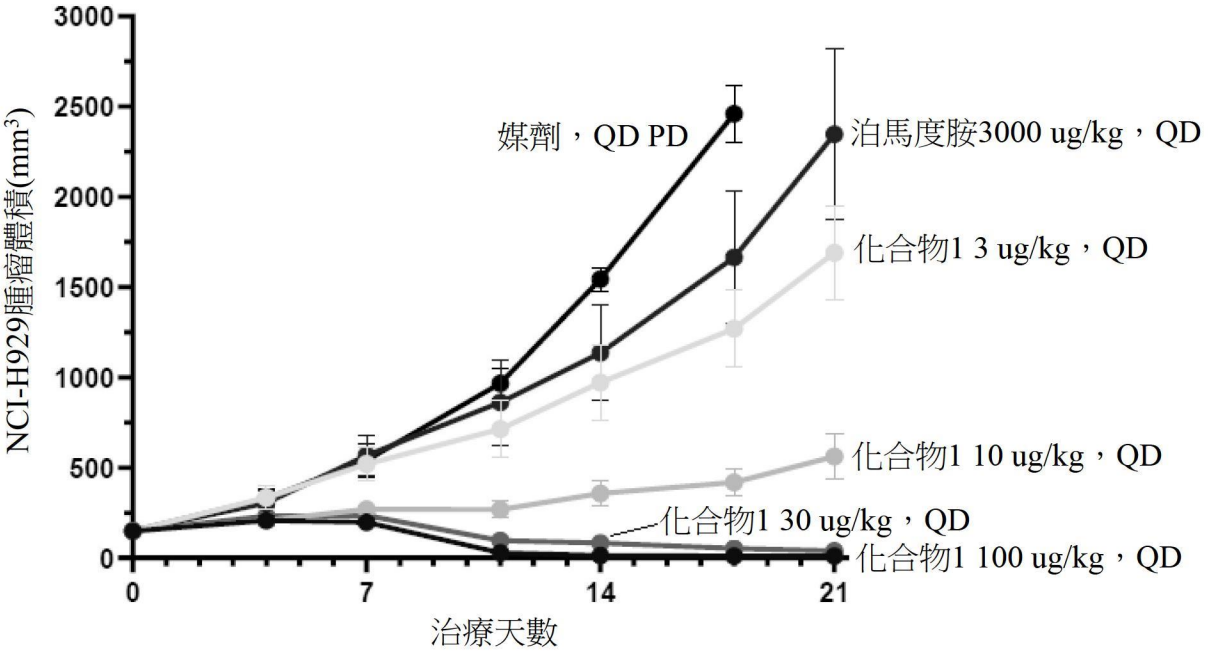
化合物**1** (100 μg/kg)
給藥後24小時，DL-40 ALCL腫瘤



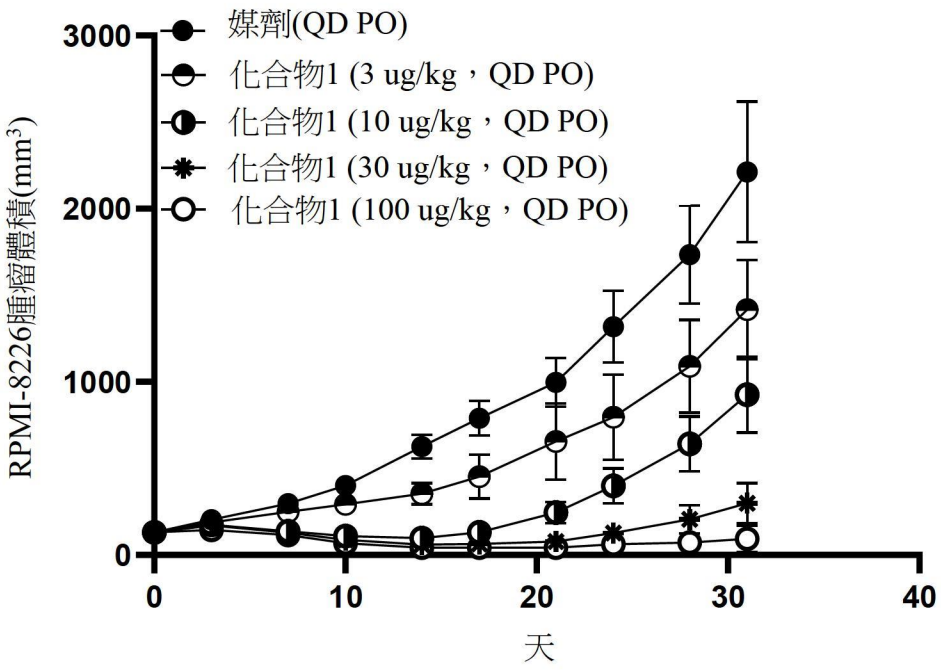
【圖2B】


化合物1
150
100
50
0
IKZF1-488
相對於DMSO%
0
2
4
6
log[pM]
1.5小時
3小時
6小時
6小時+硼替佐米(10 uM)
6小時+ MLN (10 uM)

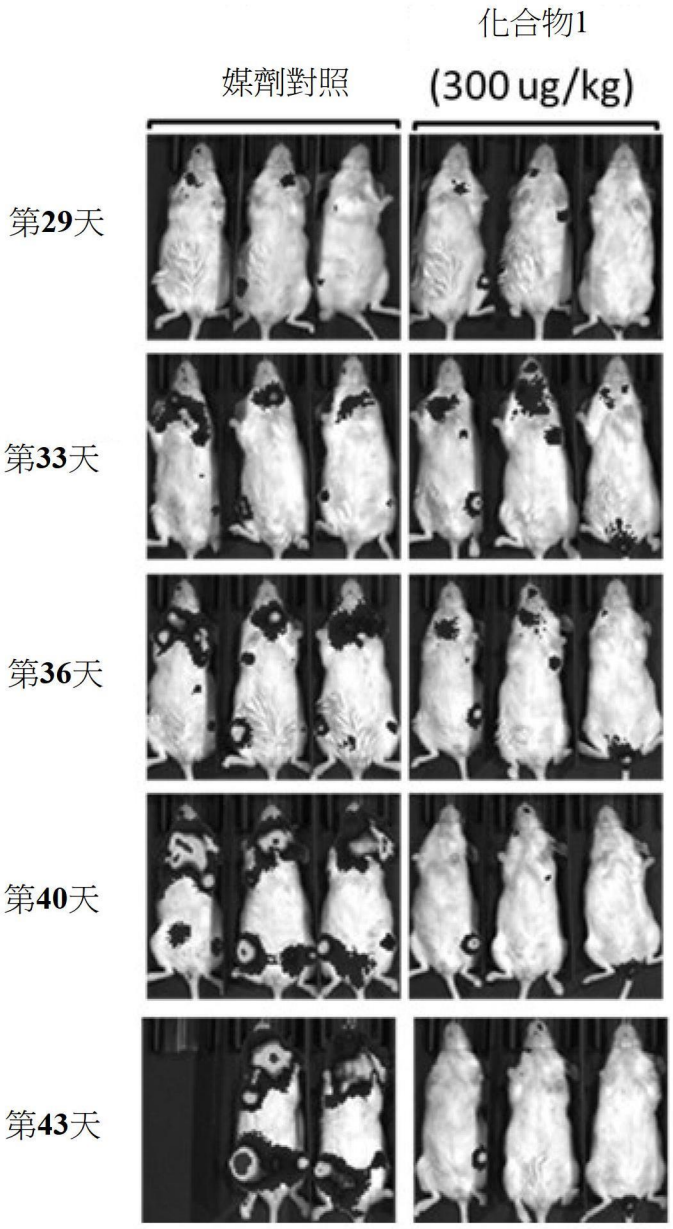
【圖3】


3000
2500
2000
1500
1000
500
0
NCI-H929腫瘤體積(mm3)
0
7
14
21
治療天數
媒劑，QD PD
泊馬度胺3000 ug/kg，QD
化合物1 3 ug/kg，QD
化合物1 10 ug/kg，QD
化合物1 30 ug/kg，QD
化合物1 100 ug/kg，QD

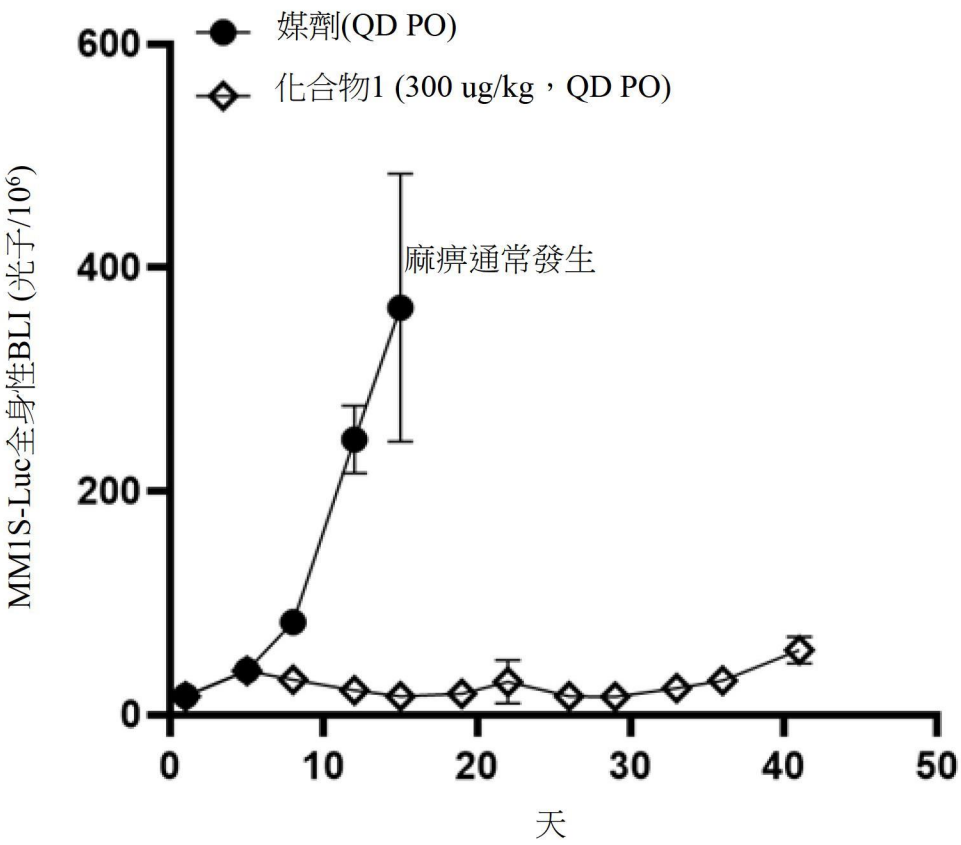
【圖4】


媒劑(QD PO)
化合物1 (3 ug/kg，QD PO)
化合物1 (10 ug/kg，QD PO)
化合物1 (30 ug/kg，QD PO)
化合物1 (100 ug/kg，QD PO)
RPMI-8226腫瘤體積(mm3)
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
天

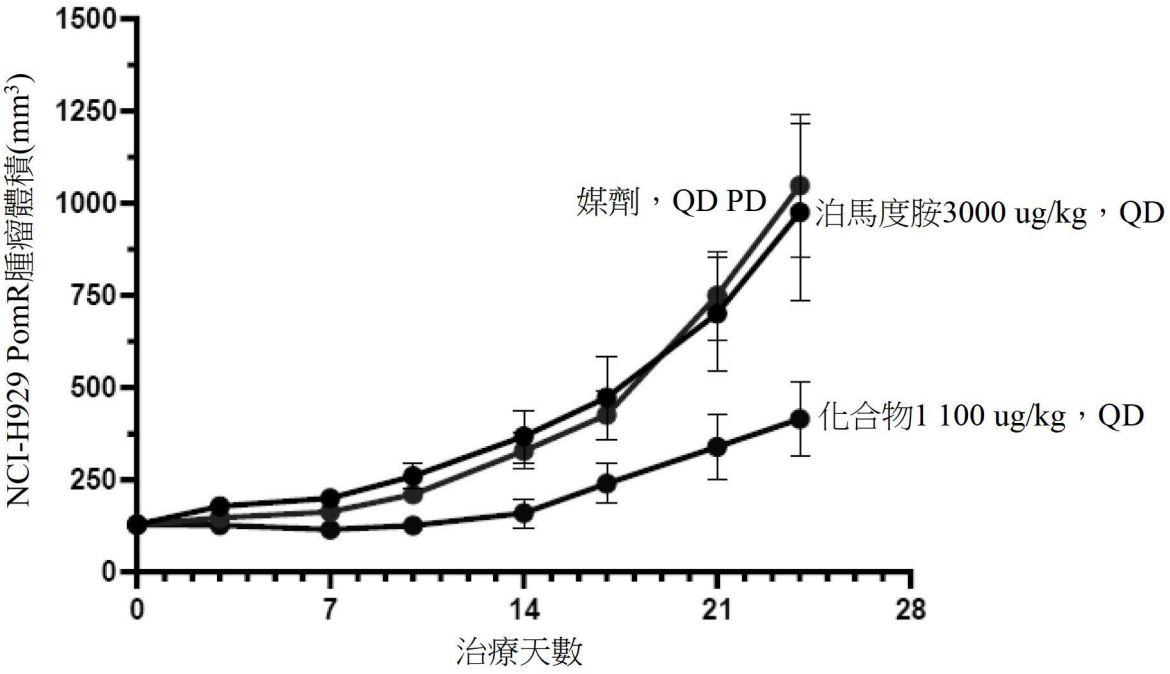
【圖5】



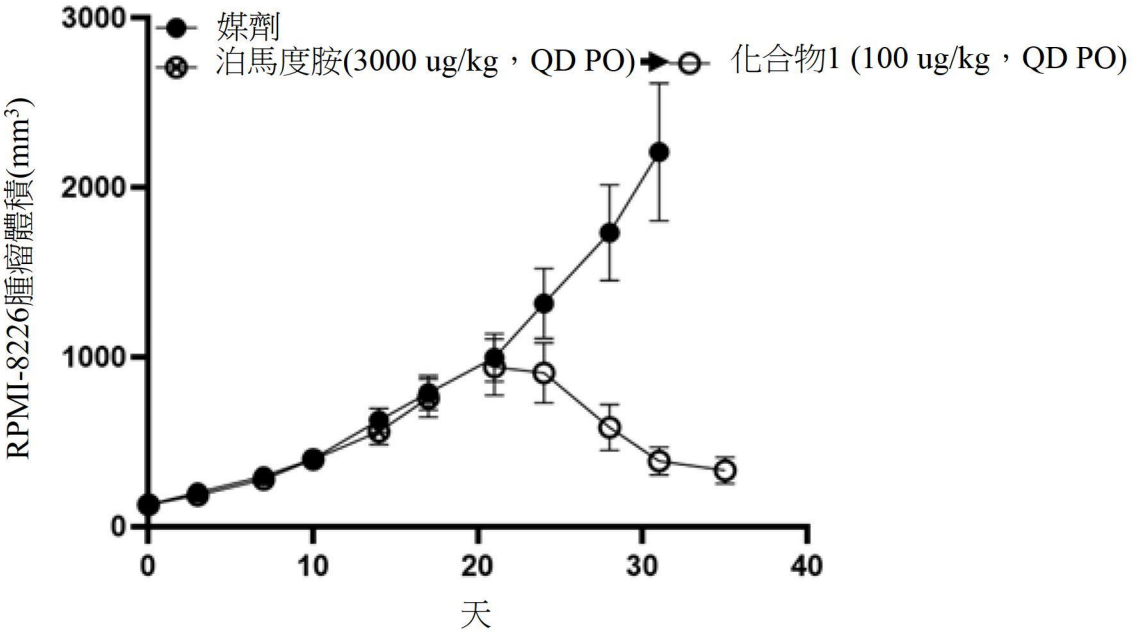
【圖6】


媒劑(QD PO)
化合物1 (300 ug/kg，QD PO)
MM1S-Luc全身性BLI (光子/10⁶)
600
400
200
0
麻痺通常發生
0
10
20
30
40
50
天

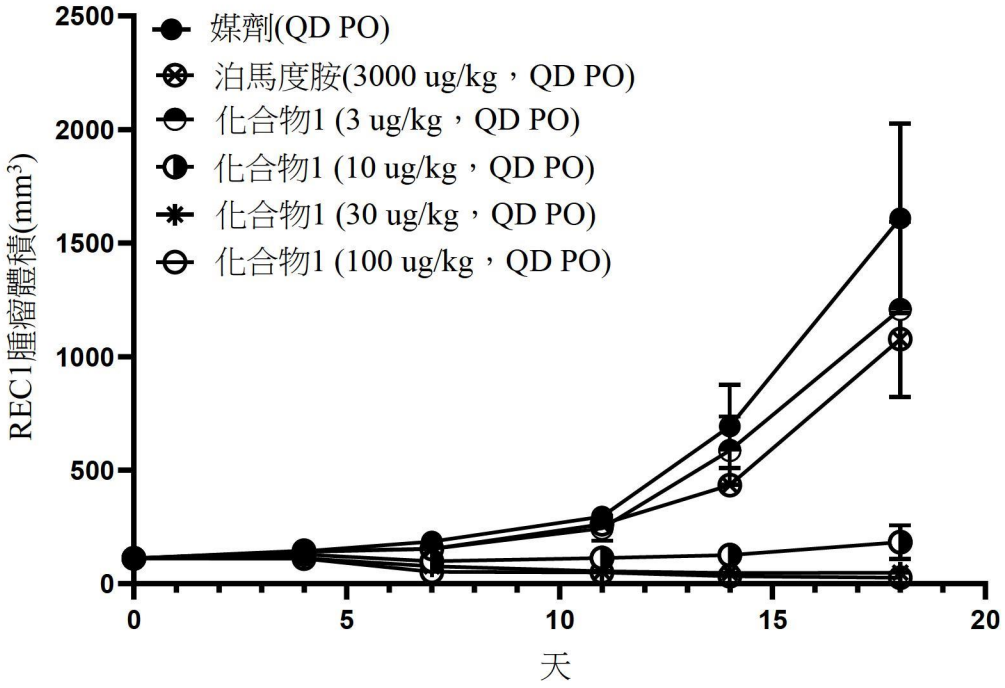
【圖7】


1500
1250
1000
750
500
250
0
NCI-H929 PomR腫瘤體積(mm3)
0
7
14
21
28
治療天數
媒劑，QD PD
泊馬度胺3000 ug/kg，QD
化合物1 100 ug/kg，QD

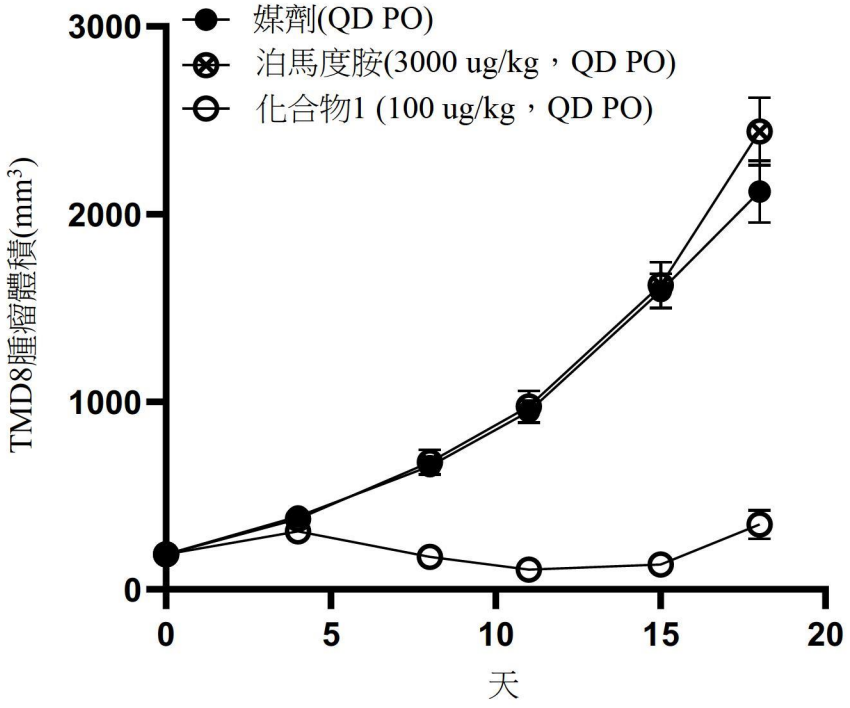
【圖8】


媒劑
泊馬度胺(3000 ug/kg，QD PO)
化合物1 (100 ug/kg，QD PO)
RPMI-8226腫瘤體積(mm³)
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
天

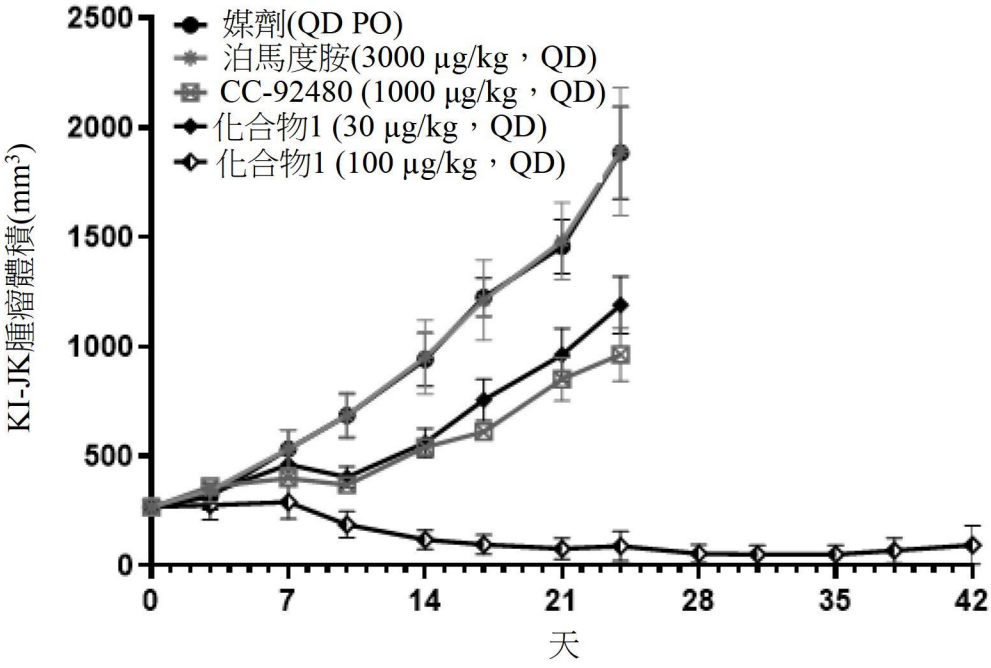
【圖9】


媒劑(QD PO)
泊馬度胺(3000 ug/kg，QD PO)
化合物1 (3 ug/kg，QD PO)
化合物1 (10 ug/kg，QD PO)
化合物1 (30 ug/kg，QD PO)
化合物1 (100 ug/kg，QD PO)
REC1腫瘤體積(mm³)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
天

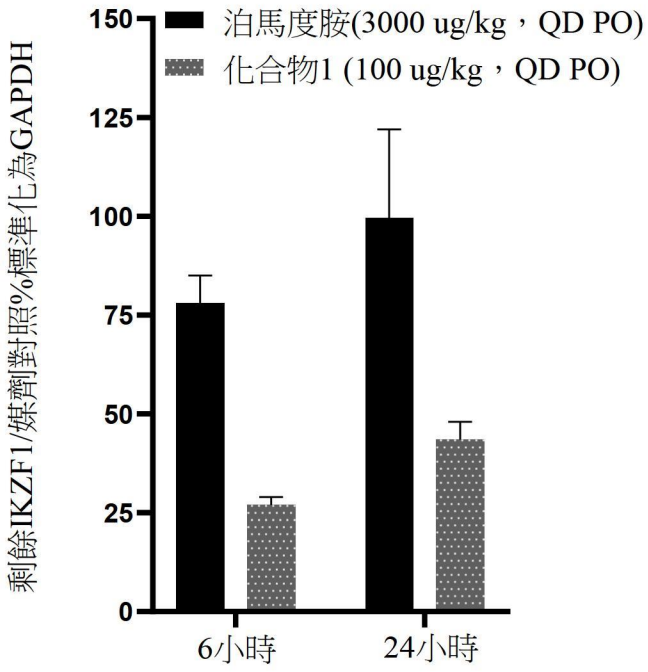
【圖10】


媒劑(QD PO)
泊馬度胺(3000 ug/kg，QD PO)
化合物1 (100 ug/kg，QD PO)
TMD8腫瘤體積(mm3)
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
天

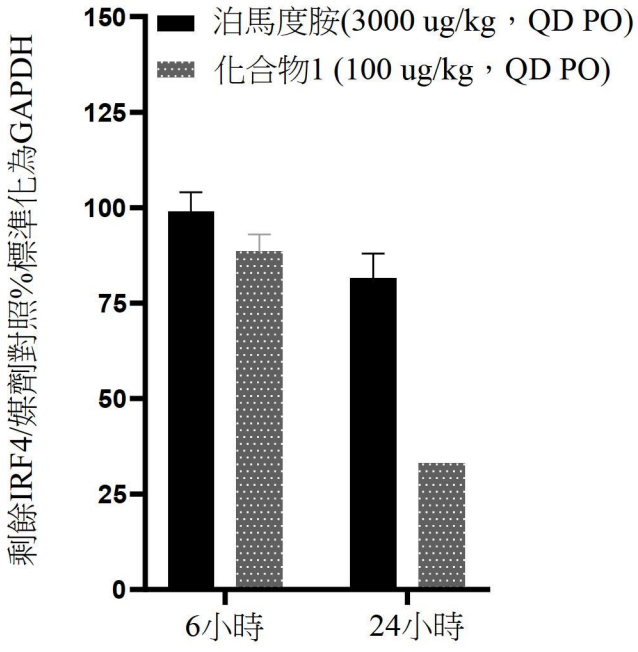
【圖11】


媒劑(QD PO)
泊馬度胺(3000 μg/kg，QD)
CC-92480 (1000 μg/kg，QD)
化合物1 (30 μg/kg，QD)
化合物1 (100 μg/kg，QD)
KI-JK腫瘤體積(mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
天

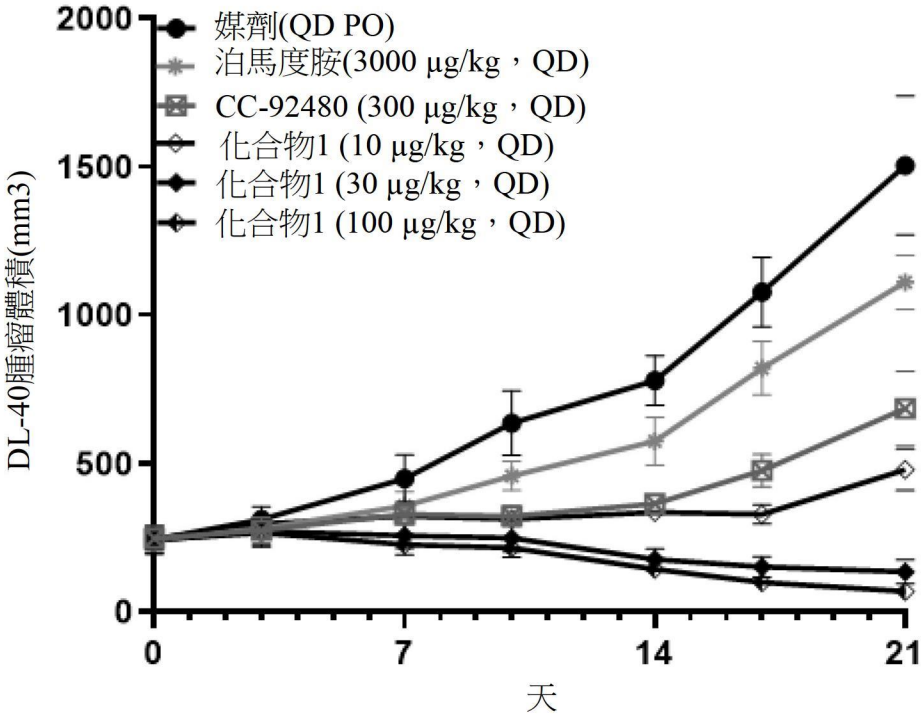
【圖12】


泊馬度胺(3000 ug/kg，QD PO)
化合物1 (100 ug/kg，QD PO)
剩餘IKZF1/媒劑對照%標準化為GAPDH
150
125
100
75
50
25
0
6小時
24小時

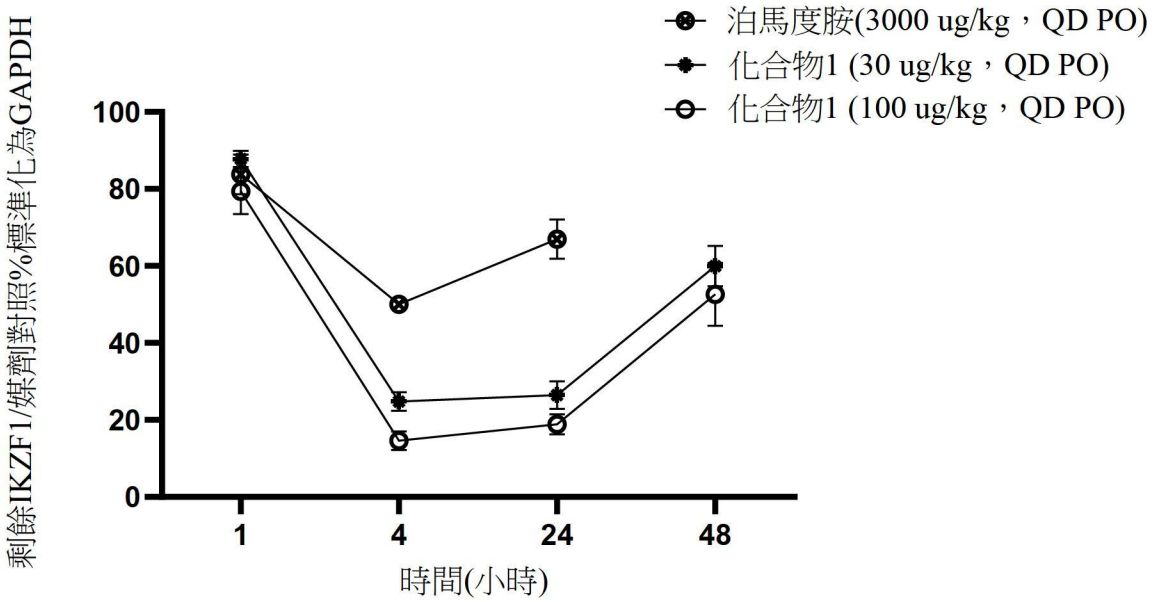
【圖13A】


泊馬度胺(3000 ug/kg，QD PO)
化合物1 (100 ug/kg，QD PO)
剩餘IRF4/媒劑對照%標準化為GAPDH
150
125
100
75
50
25
0
6小時
24小時

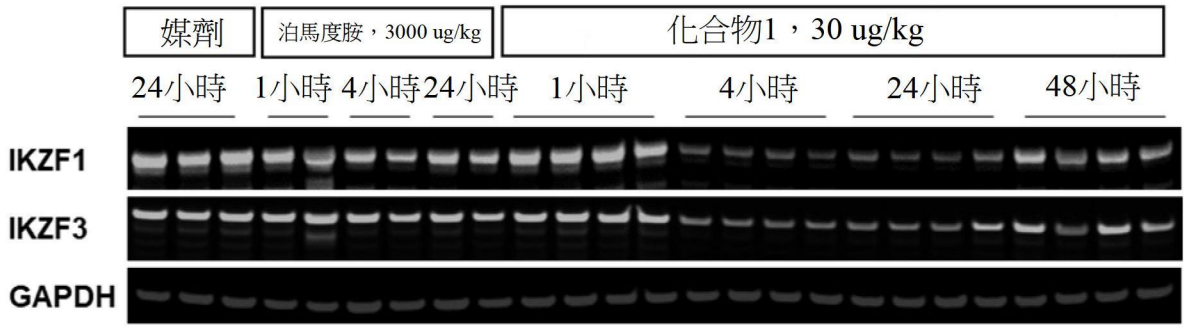
【圖13B】


媒劑(QD PO)
泊馬度胺(3000 μg/kg，QD)
CC-92480 (300 μg/kg，QD)
化合物1 (10 μg/kg，QD)
化合物1 (30 μg/kg，QD)
化合物1 (100 μg/kg，QD)
DL-40腫瘤體積(mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
天

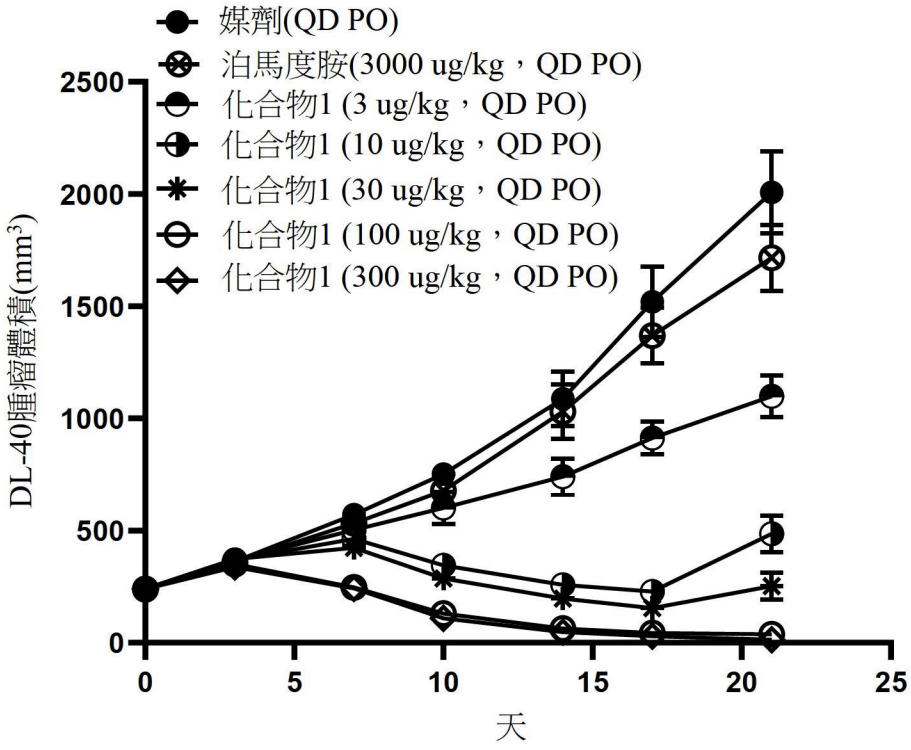
【圖14】


泊馬度胺(3000 ug/kg，QD PO)
化合物1 (30 ug/kg，QD PO)
化合物1 (100 ug/kg，QD PO)
剩餘IKZF1/媒劑對照%標準化為GAPDH
100
80
60
40
20
0
1
4
24
48
時間(小時)

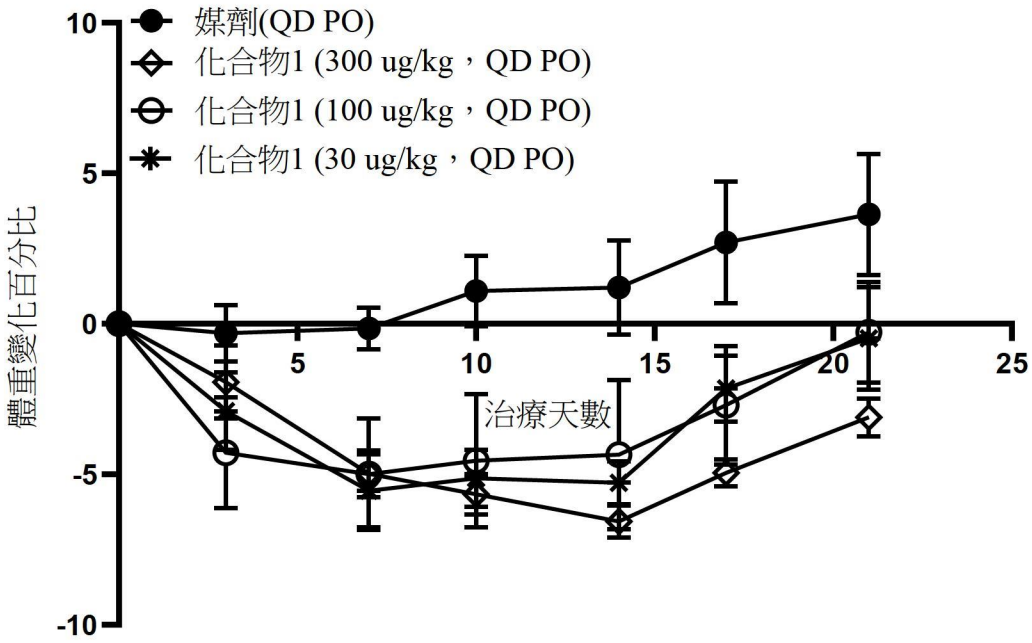
【圖15A】


媒劑
泊馬度胺，3000 ug/kg
化合物1，30 ug/kg
24小時
1小時
4小時
24小時
1小時
4小時
24小時
48小時
IKZF1
IKZF3
GAPDH

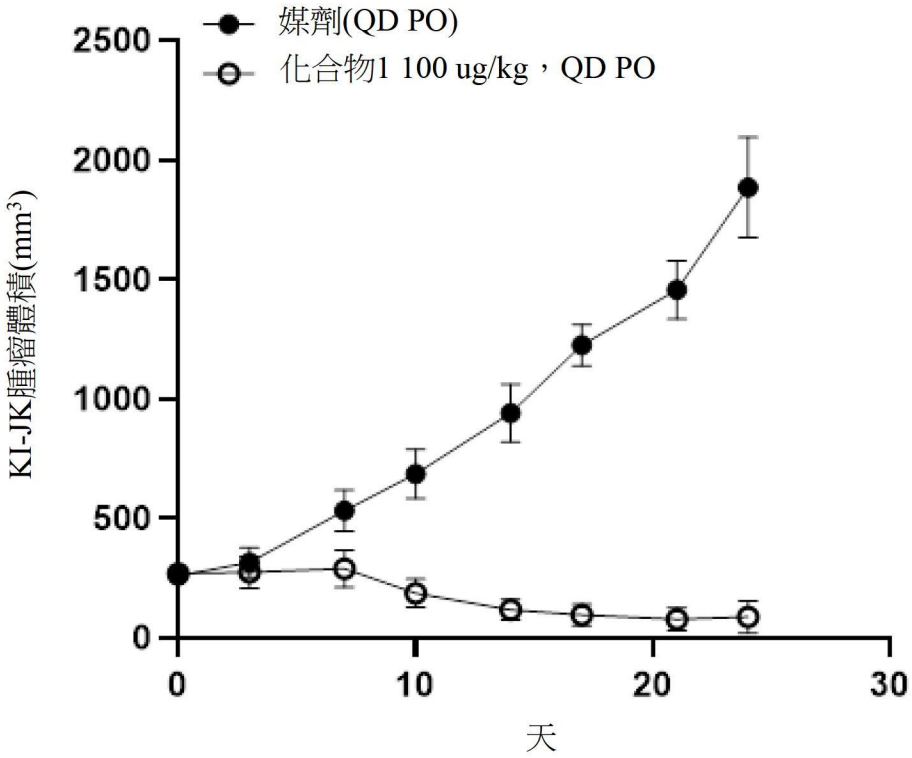
【圖15B】


媒劑(QD PO)
泊馬度胺(3000 ug/kg，QD PO)
化合物1 (3 ug/kg，QD PO)
化合物1 (10 ug/kg，QD PO)
化合物1 (30 ug/kg，QD PO)
化合物1 (100 ug/kg，QD PO)
化合物1 (300 ug/kg，QD PO)
DL-40腫瘤體積(mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
天

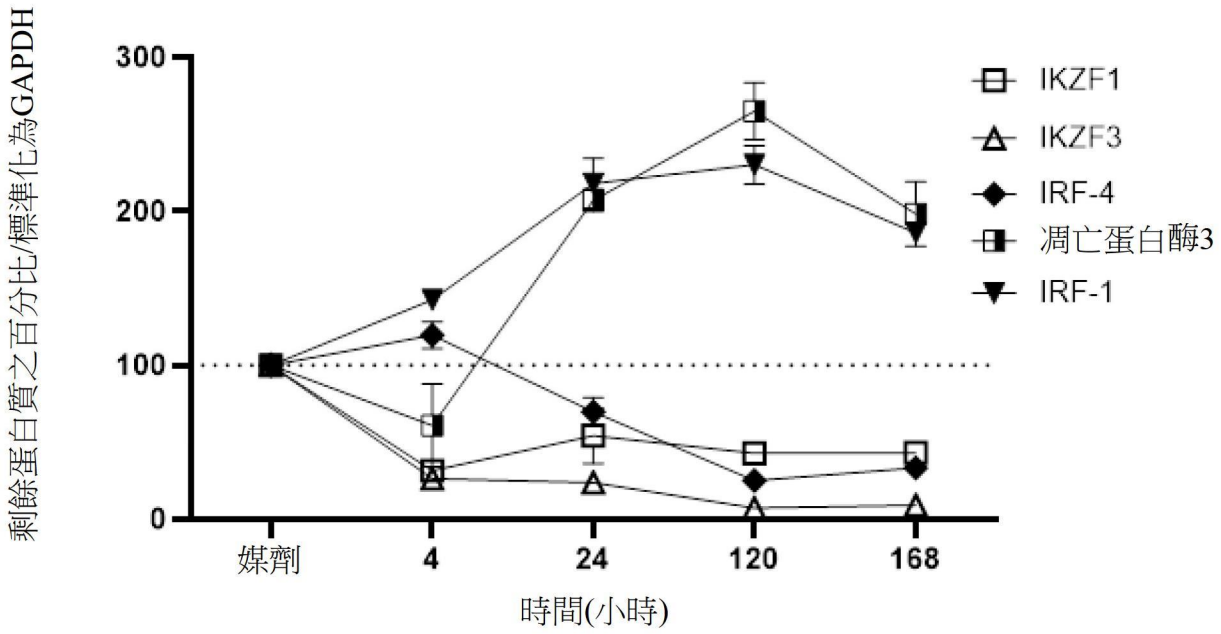
【圖16】


媒劑(QD PO)
化合物1 (300 ug/kg，QD PO)
化合物1 (100 ug/kg，QD PO)
化合物1 (30 ug/kg，QD PO)
體重變化百分比
治療天數
10
5
0
-5
-10
5
10
15
20
25

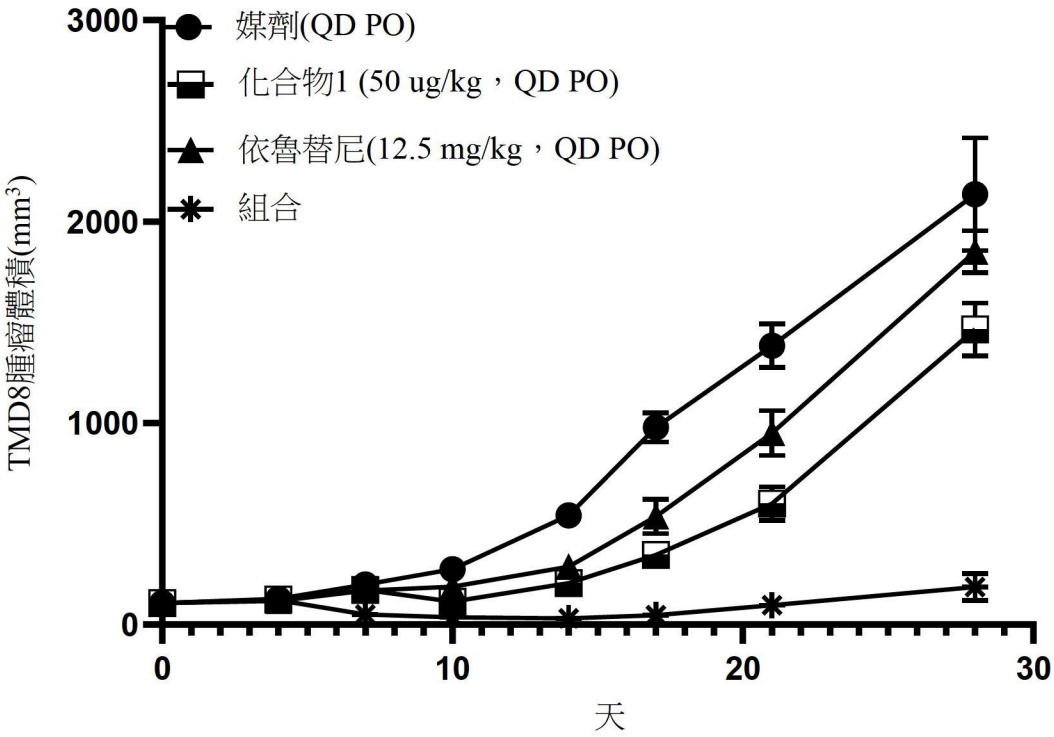
【圖17】


媒劑(QD PO)
化合物1 100 ug/kg，QD PO
KI-JK腫瘤體積(mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
天

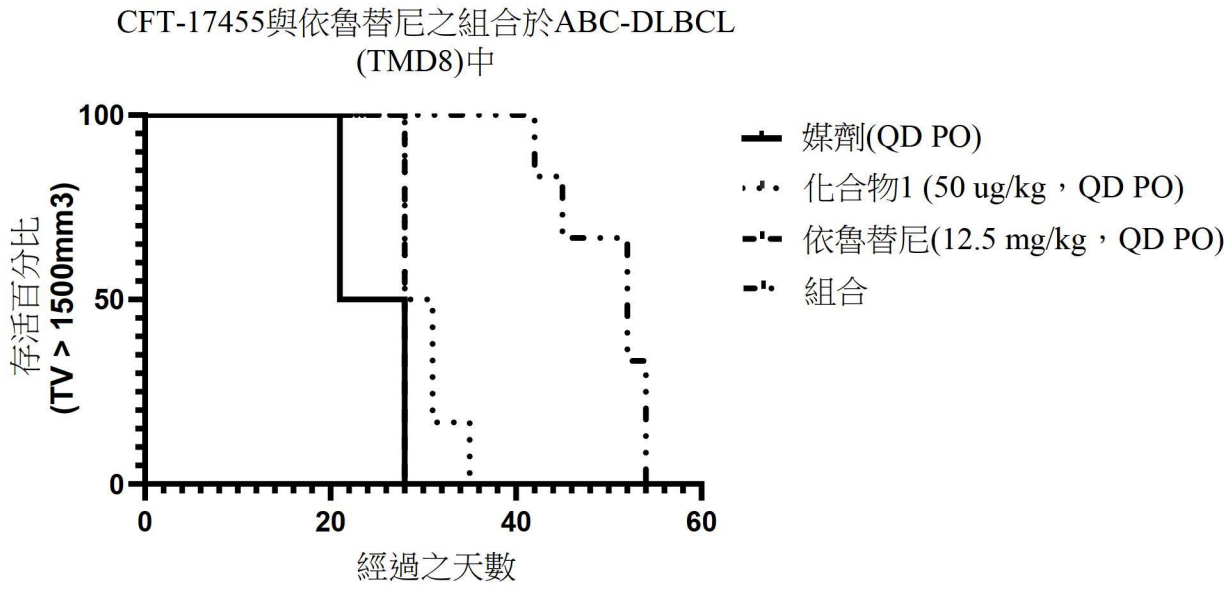
【圖18】


剩餘蛋白質之百分比/標準化為GAPDH
300
200
100
0
媒劑
4
24
120
168
時間(小時)
IKZF1
IKZF3
IRF-4
凋亡蛋白酶3
IRF-1

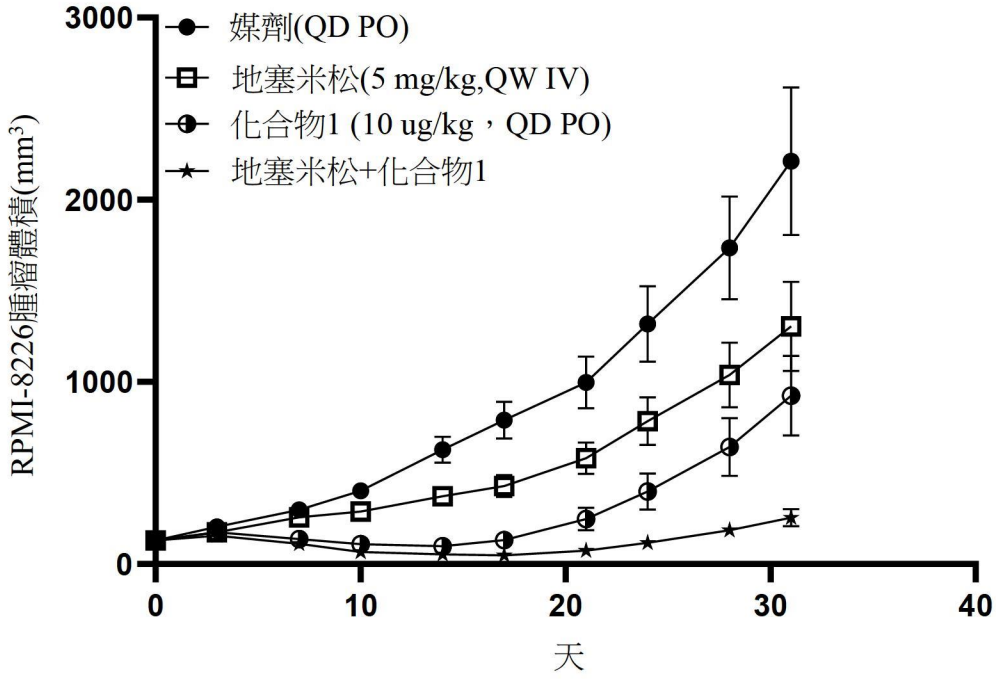
【圖19】


TMD8腫瘤體積(mm3)
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
天
媒劑(QD PO)
化合物1 (50 ug/kg，QD PO)
依魯替尼(12.5 mg/kg，QD PO)
組合

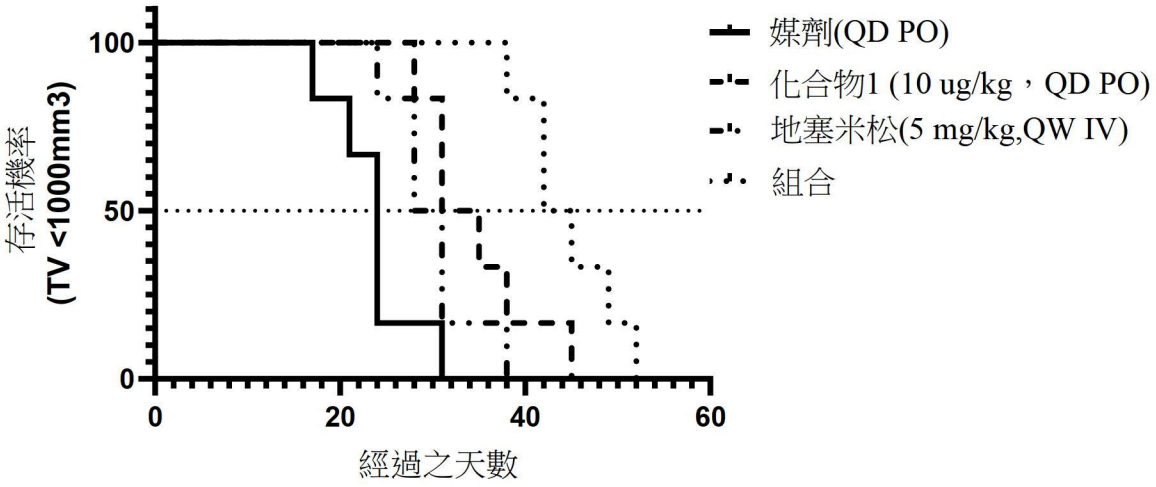
【圖20】


CFT-17455與依魯替尼之組合於ABC-DLBCL
(TMD8)中
存活百分比
(TV > 1500mm3)
100
50
0
0
20
40
60
經過之天數
媒劑(QD PO)
化合物1 (50 ug/kg，QD PO)
依魯替尼(12.5 mg/kg，QD PO)
組合

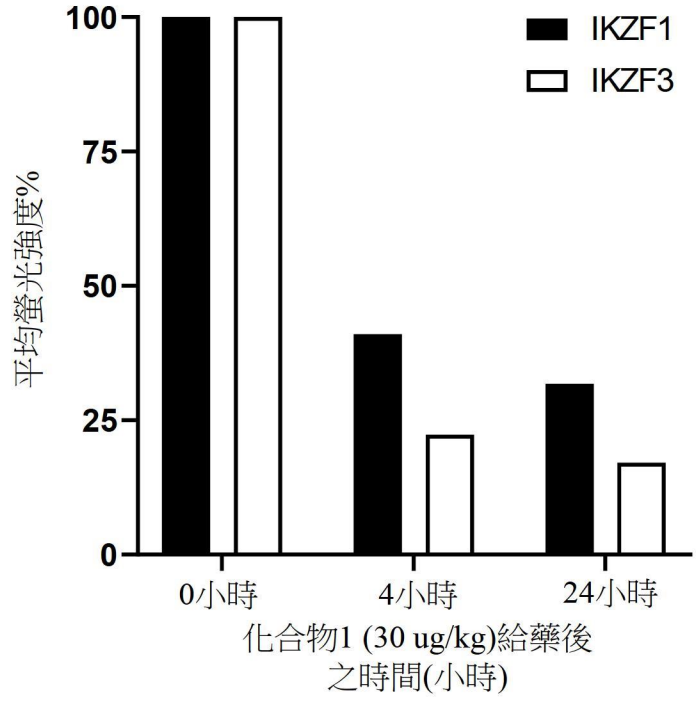
【圖21】


RPMI-8226腫瘤體積(mm3)
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
天
媒劑(QD PO)
地塞米松(5 mg/kg,QW IV)
化合物1 (10 ug/kg，QD PO)
地塞米松+化合物1

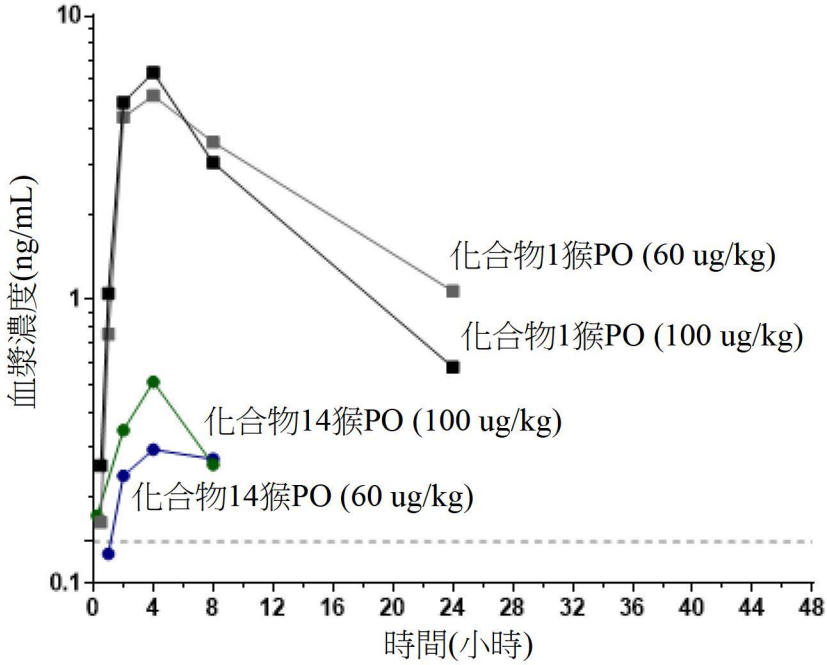
【圖22】


媒劑(QD PO)
化合物1 (10 ug/kg，QD PO)
地塞米松(5 mg/kg,QW IV)
組合
存活機率
(TV <1000mm3)
100
50
0
0
20
40
60
經過之天數

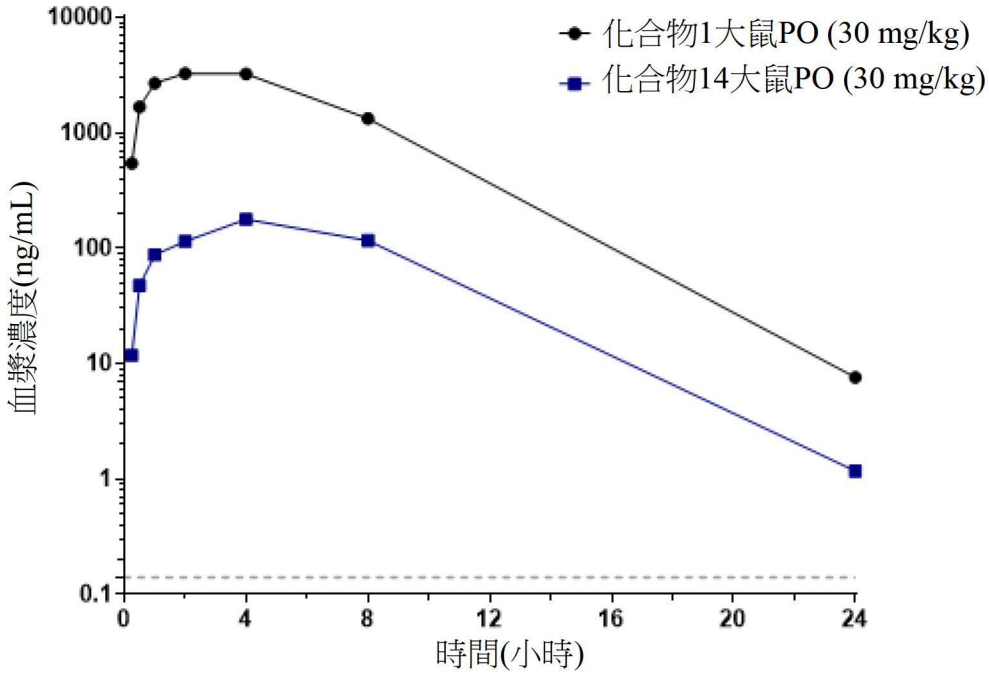
【圖23】


IKZF1
IKZF3
平均螢光強度%
100
75
50
25
0
0小時
4小時
24小時
化合物1 (30 ug/kg)給藥後
之時間(小時)

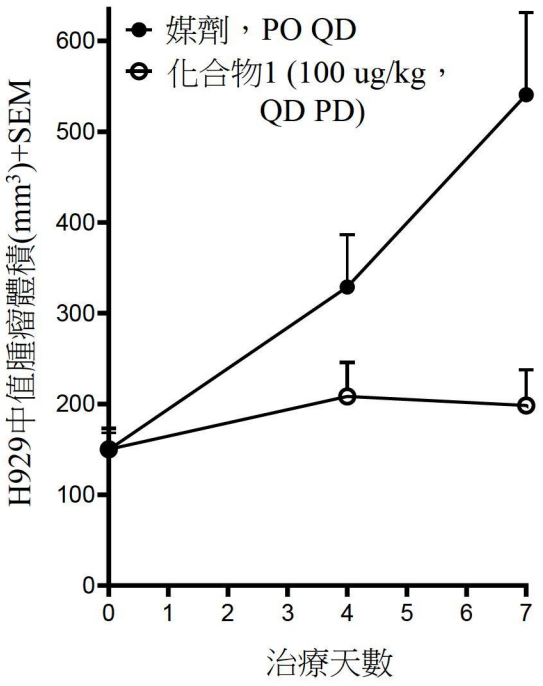
【圖24】


10
1
0.1
血漿濃度(ng/mL)
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
時間(小時)
化合物1猴PO (60 ug/kg)
化合物1猴PO (100 ug/kg)
化合物14猴PO (100 ug/kg)
化合物14猴PO (60 ug/kg)

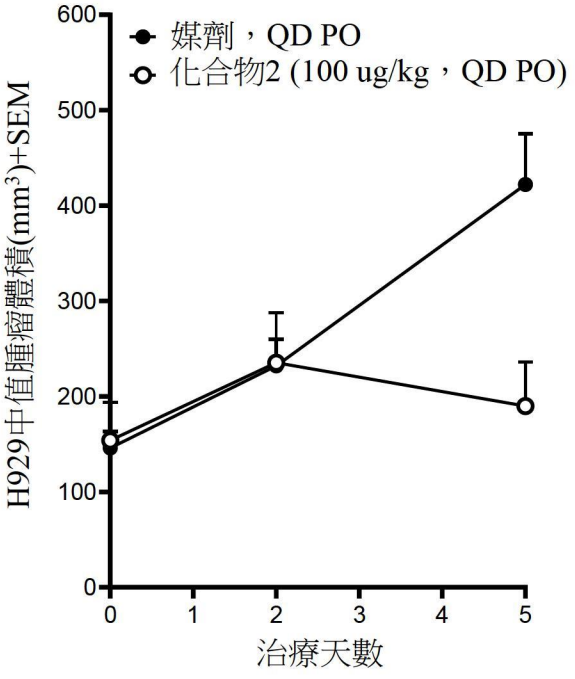
【圖25A】


10000
1000
100
10
1
0.1
血漿濃度(ng/mL)
0
4
8
12
16
20
24
時間(小時)
化合物1大鼠PO (30 mg/kg)
化合物14大鼠PO (30 mg/kg)

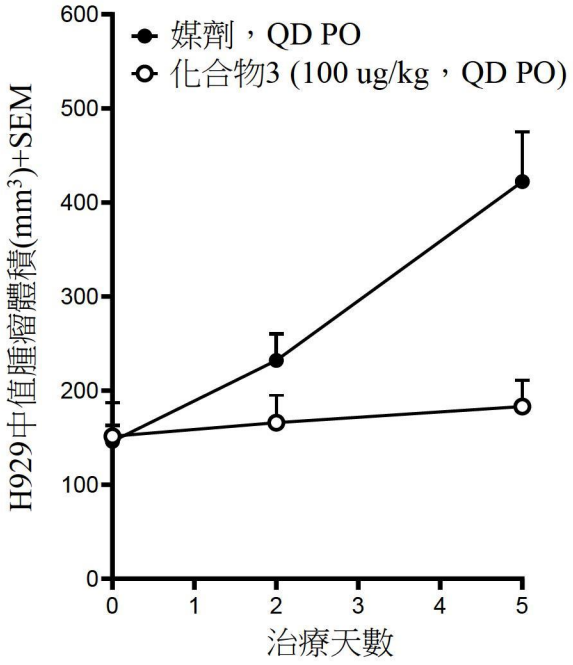
【圖25B】


媒劑，PO QD
化合物1 (100 ug/kg，QD PD)
H929中值腫瘤體積(mm3)+SEM
600
500
400
300
200
100
0
0 1 2 3 4 5 6 7
治療天數

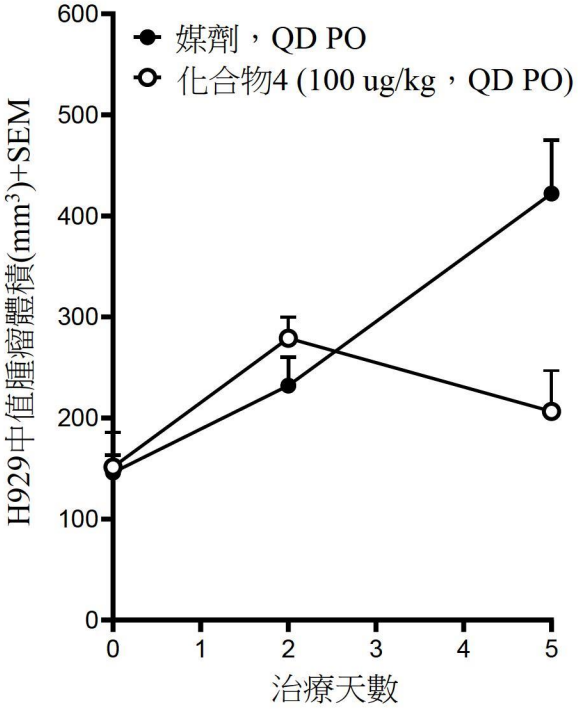
【圖26A】


媒劑，QD PO
化合物2 (100 ug/kg，QD PO)
H929中值腫瘤體積(mm3)+SEM
600
500
400
300
200
100
0
0 1 2 3 4 5
治療天數

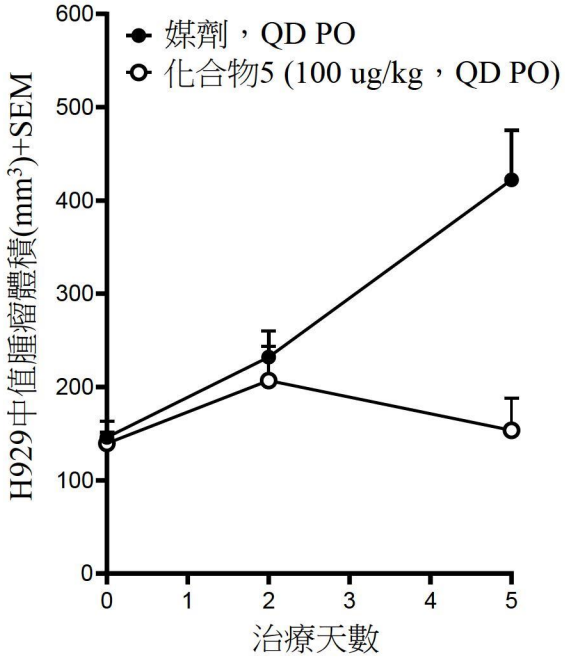
【圖26B】


媒劑，QD PO
化合物3 (100 ug/kg，QD PO)
H929中值腫瘤體積(mm3)+SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
治療天數

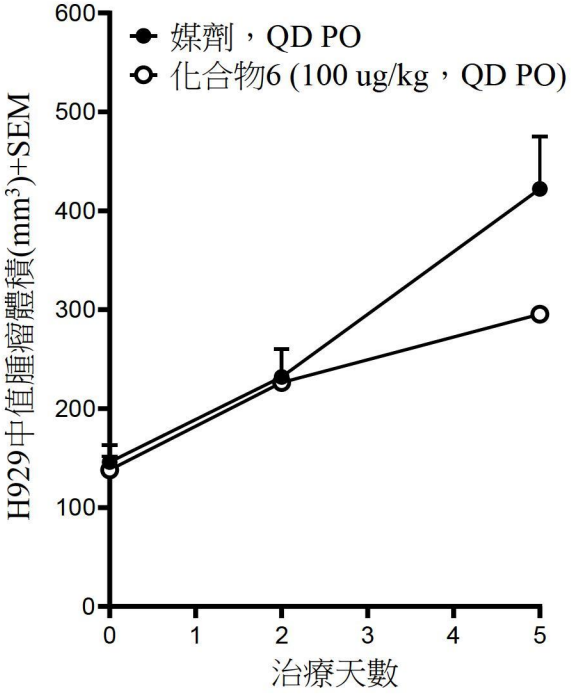
【圖26C】


媒劑，QD PO
化合物4 (100 ug/kg，QD PO)
H929中值腫瘤體積(mm3)+SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
治療天數

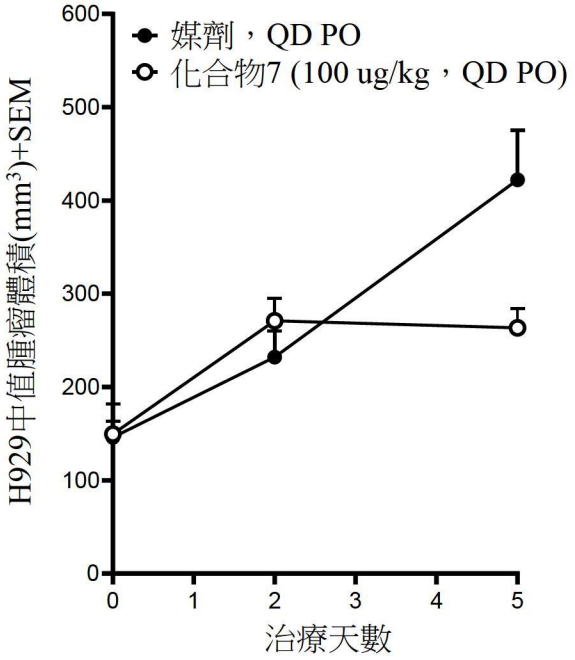
【圖26D】


媒劑，QD PO
化合物5 (100 ug/kg，QD PO)
H929中值腫瘤體積(mm3)+SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
治療天數

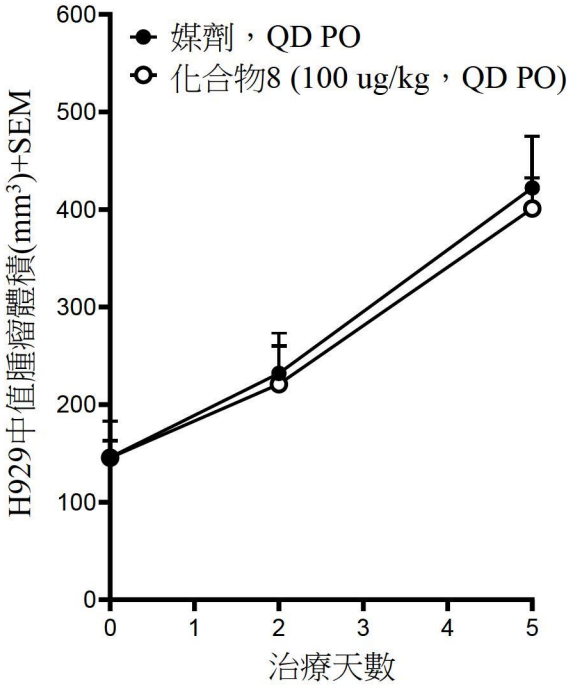
【圖26E】


媒劑，QD PO
化合物6 (100 ug/kg，QD PO)
H929中值腫瘤體積(mm3)+SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
治療天數

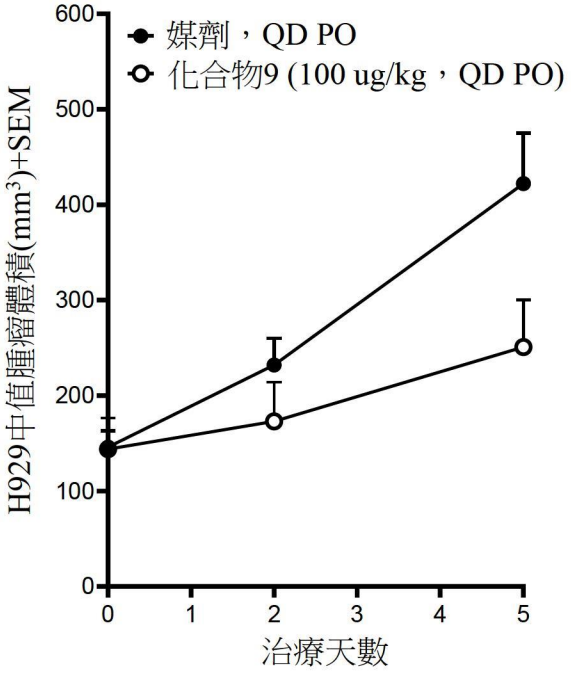
【圖26F】


媒劑，QD PO
化合物7 (100 ug/kg，QD PO)
H929中值腫瘤體積(mm3)+SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
治療天數

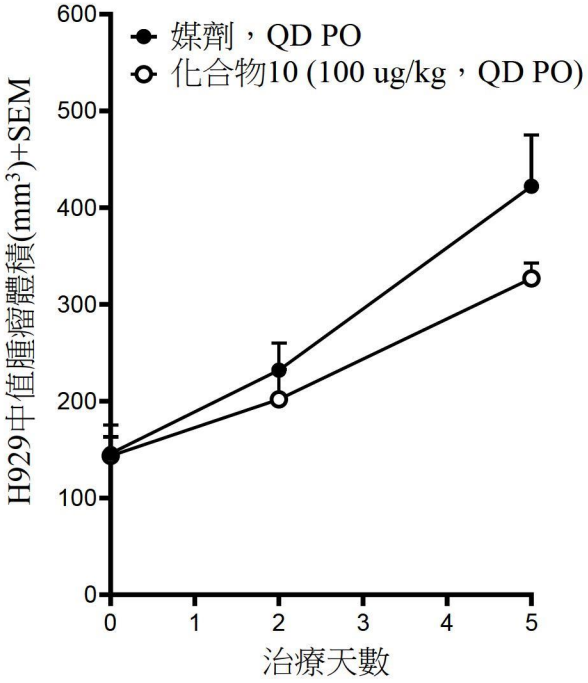
【圖26G】


媒劑，QD PO
化合物8 (100 ug/kg，QD PO)
H929中值腫瘤體積(mm3)+SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
治療天數

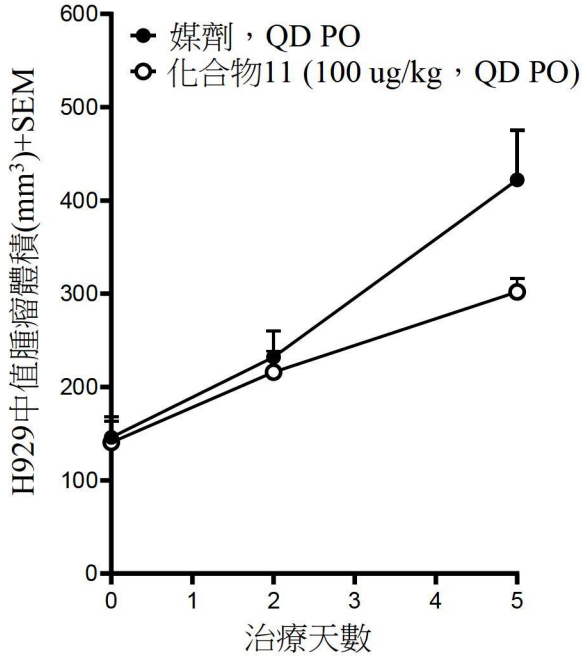
【圖26H】


媒劑，QD PO
化合物9 (100 ug/kg，QD PO)
H929中值腫瘤體積(mm3)+SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
治療天數

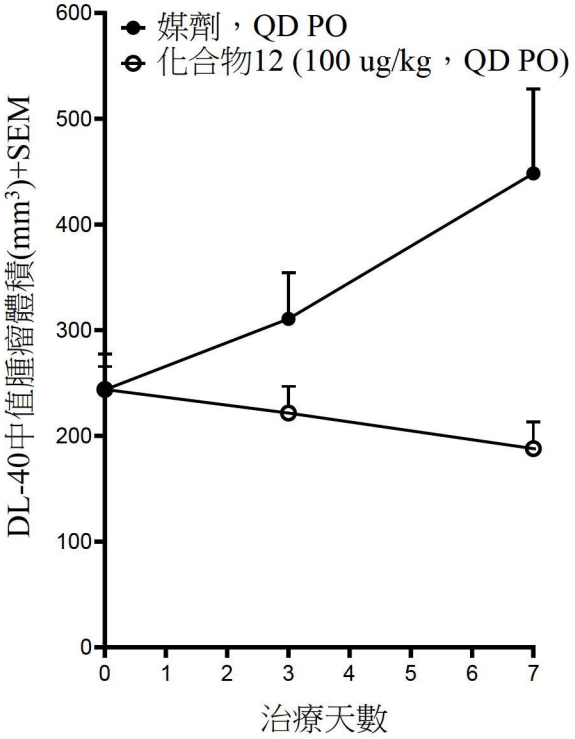
【圖26I】


媒劑，QD PO
化合物10 (100 ug/kg，QD PO)
H929中值腫瘤體積(mm3)+SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
治療天數

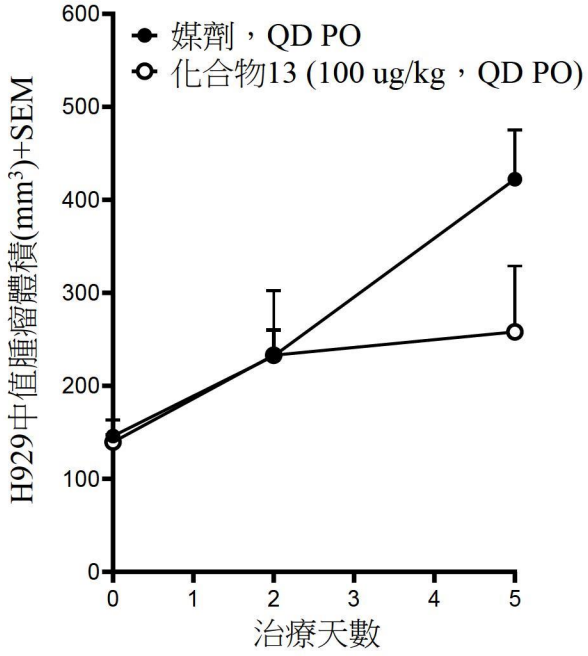
【圖26J】


媒劑，QD PO
化合物11 (100 ug/kg，QD PO)
H929中值腫瘤體積(mm3)+SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
治療天數

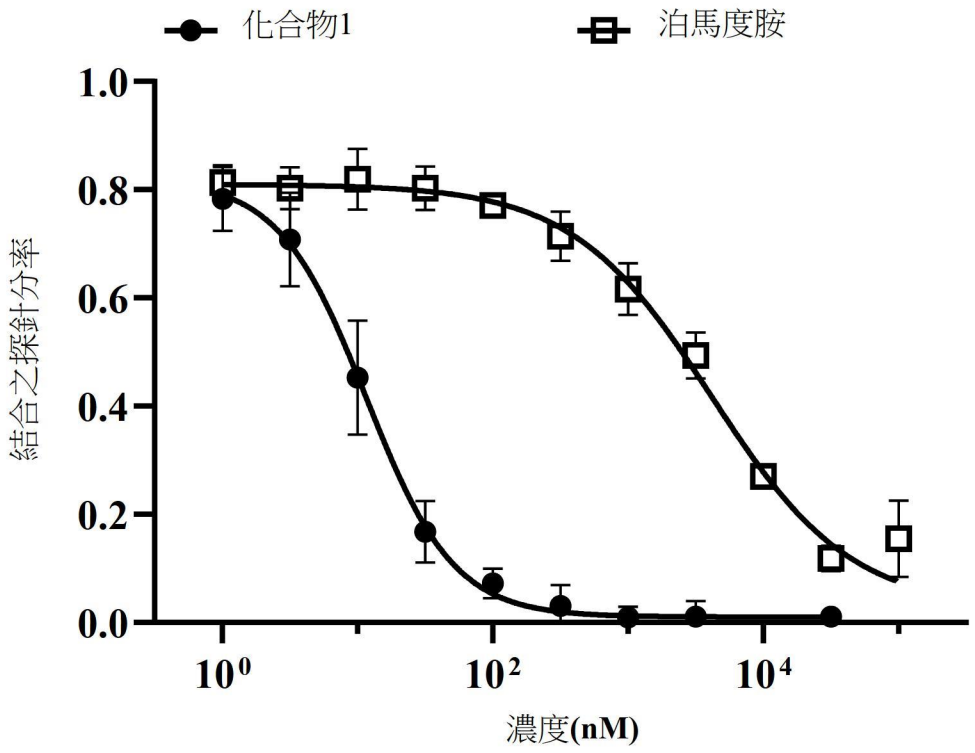
【圖26K】


媒劑，QD PO
化合物12 (100 ug/kg，QD PO)
DL-40中值腫瘤體積(mm3)+SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
6
7
治療天數

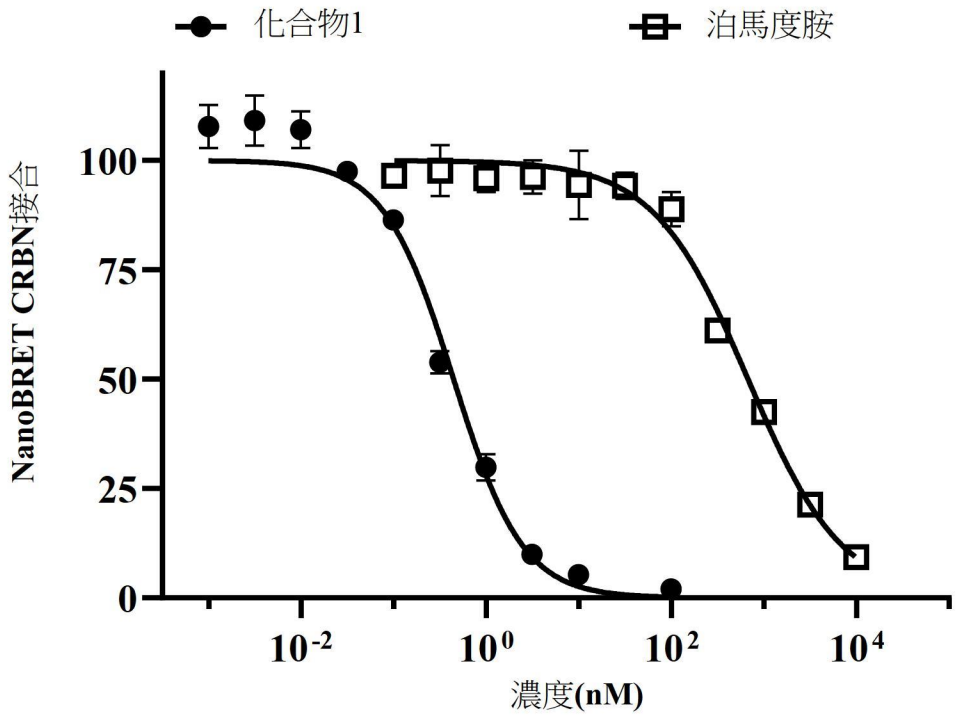
【圖26L】


媒劑，QD PO
化合物13 (100 ug/kg，QD PO)
H929中值腫瘤體積(mm3)+SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
治療天數

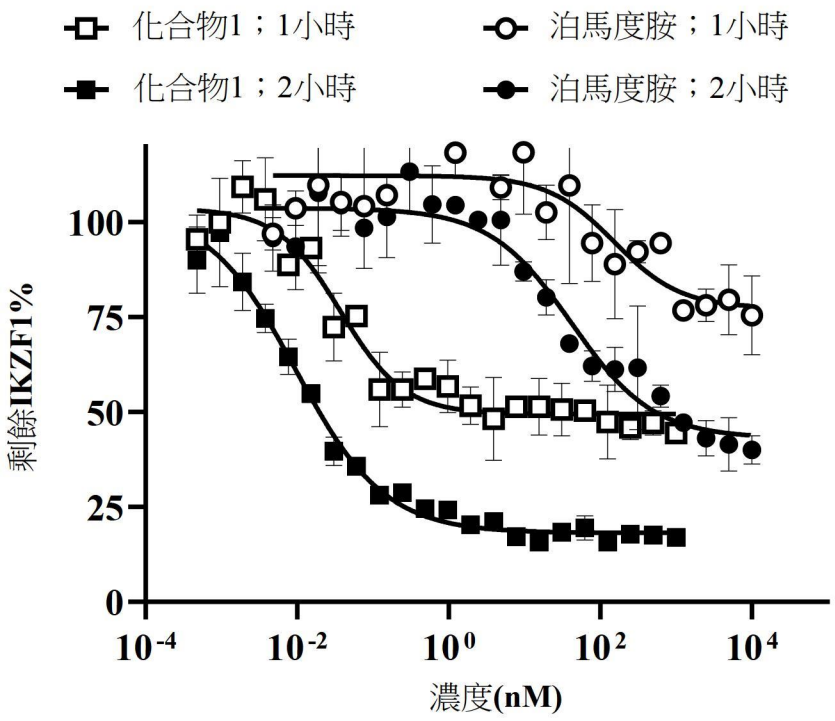
【圖26M】



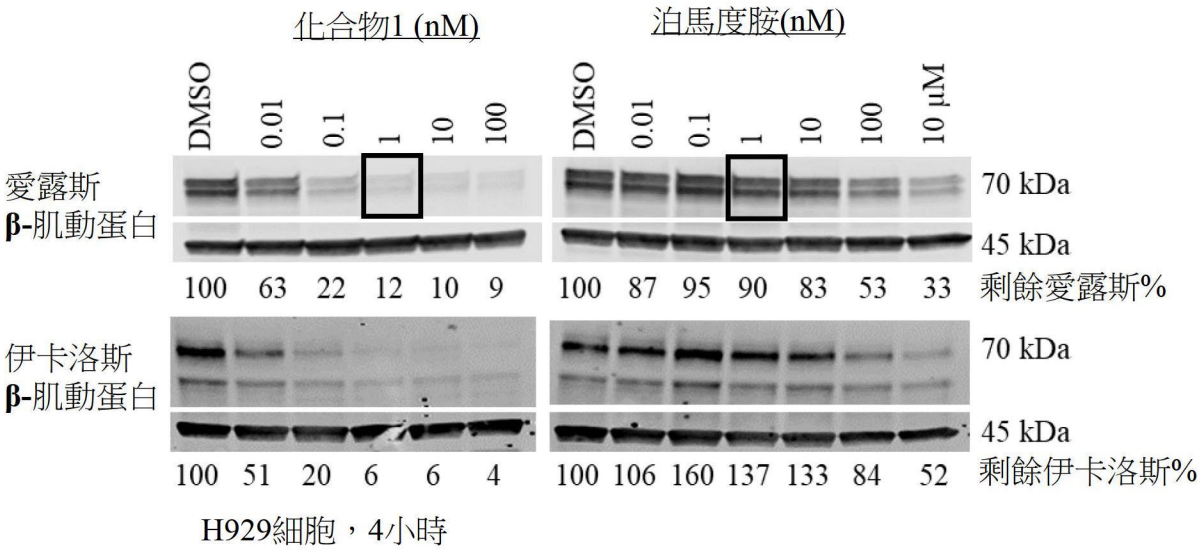
【圖27】



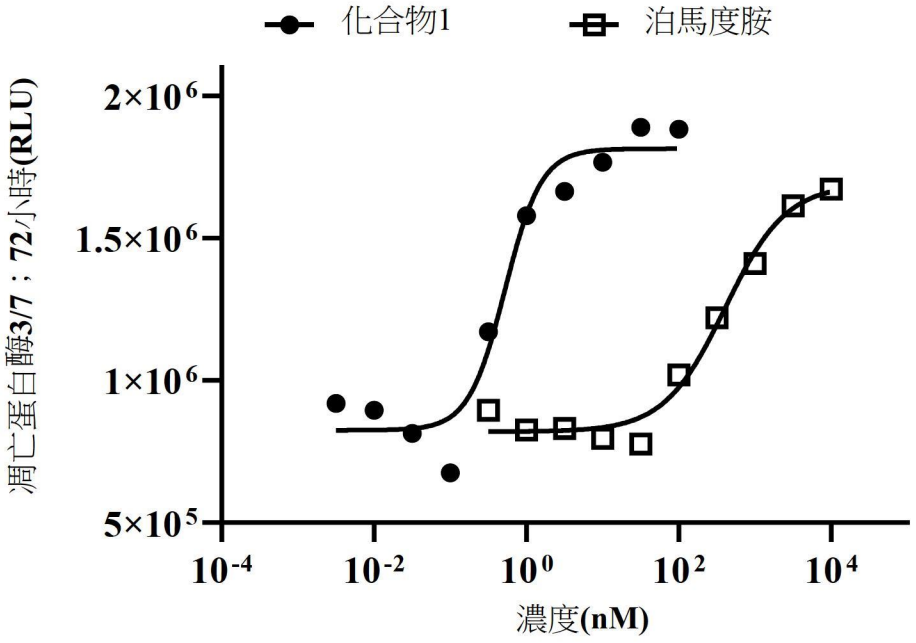
【圖28】


化合物1；1小時
泊馬度胺；1小時
化合物1；2小時
泊馬度胺；2小時
剩餘IKZF1%
100
75
50
25
0
10-4
10-2
100
102
104
濃度(nM)

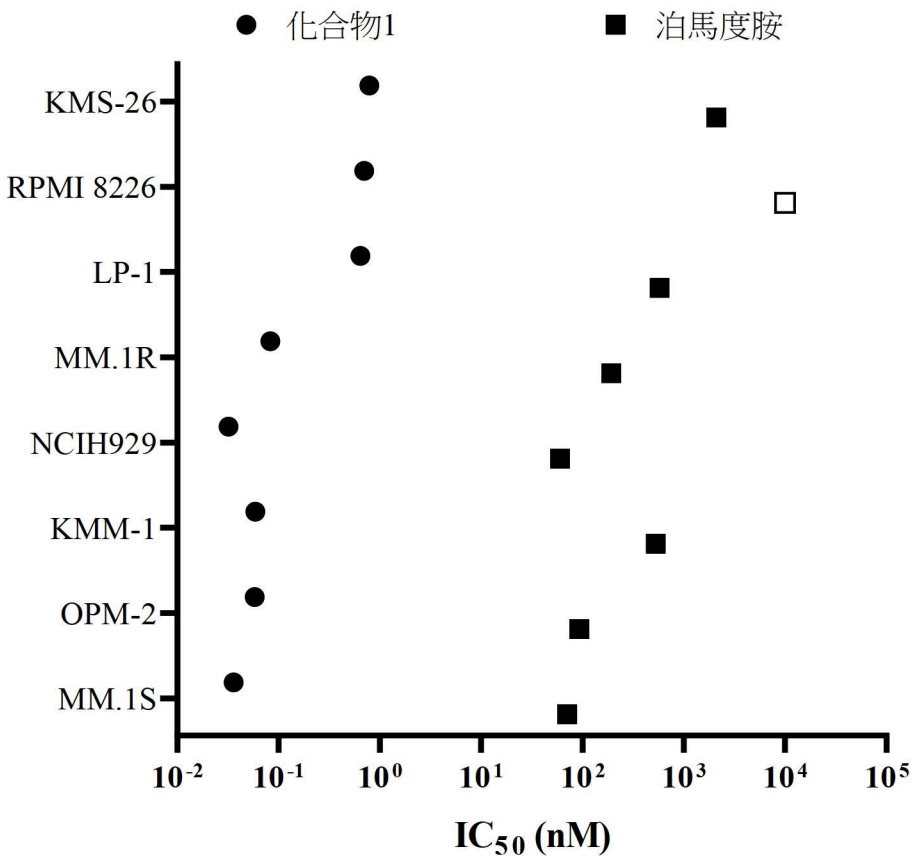
【圖29】


化合物1 (nM)
泊馬度胺(nM)
DMSO
0.01
0.1
1
10
100
DMSO
0.01
0.1
1
10
100
10 μM
愛露斯
β-肌動蛋白
70 kDa
45 kDa
100 63 22 12 10 9
100 87 95 90 83 53 33
剩餘愛露斯%
伊卡洛斯
β-肌動蛋白
70 kDa
45 kDa
100 51 20 6 6 4
100 106 160 137 133 84 52
剩餘伊卡洛斯%
H929細胞，4小時

【圖30】

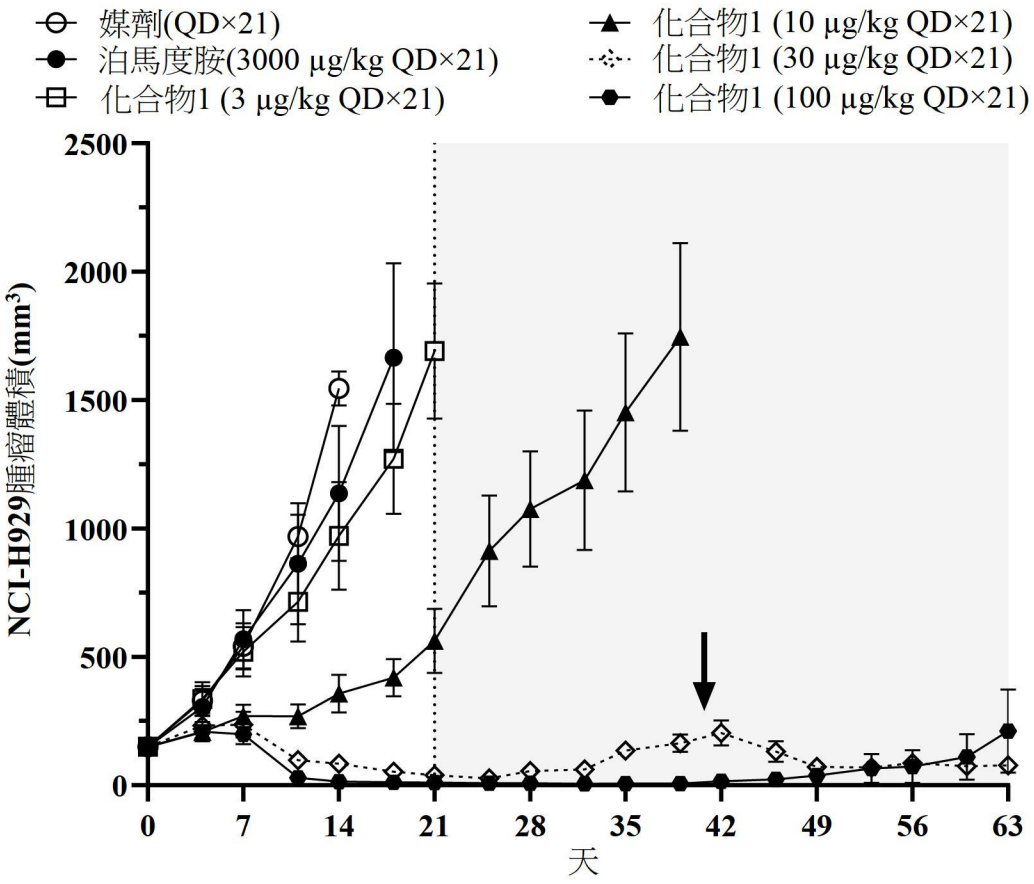

化合物1
泊馬度胺
凋亡蛋白酶3/7；72小時(RLU)
2×10⁶
1.5×10⁶
1×10⁶
5×10⁵
10⁻⁴
10⁻²
10⁰
10²
10⁴
濃度(nM)

【圖31】

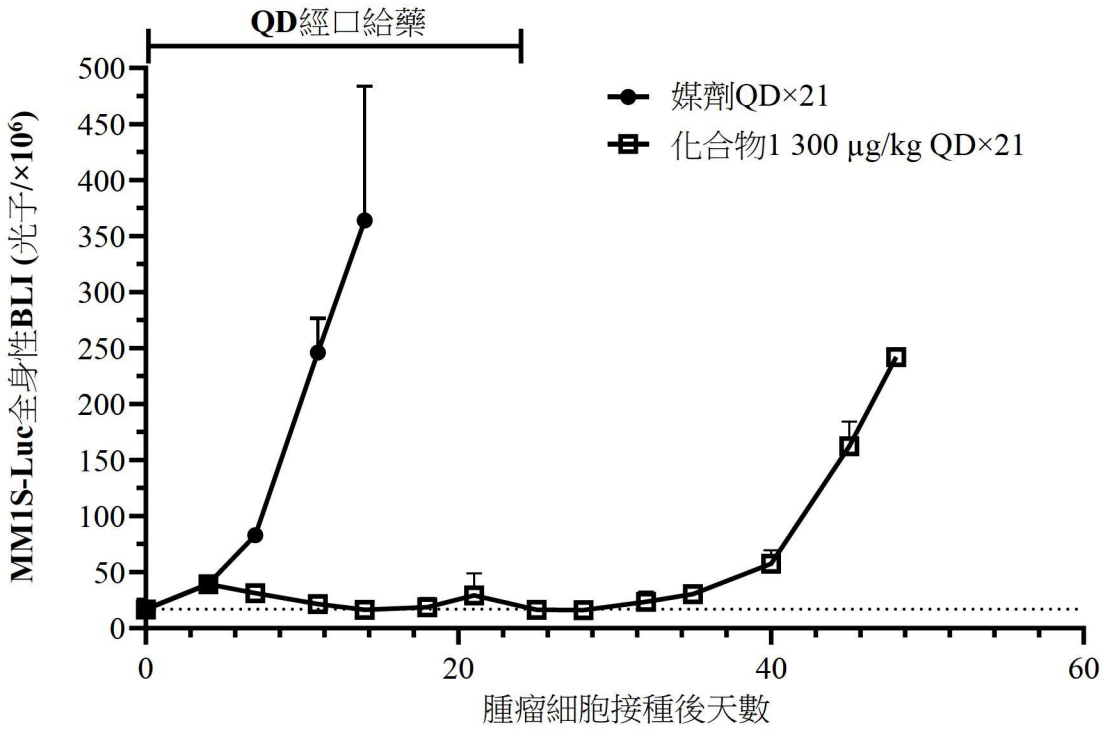


*空心符號表示生長未被抑制超過50%之最高測試濃度

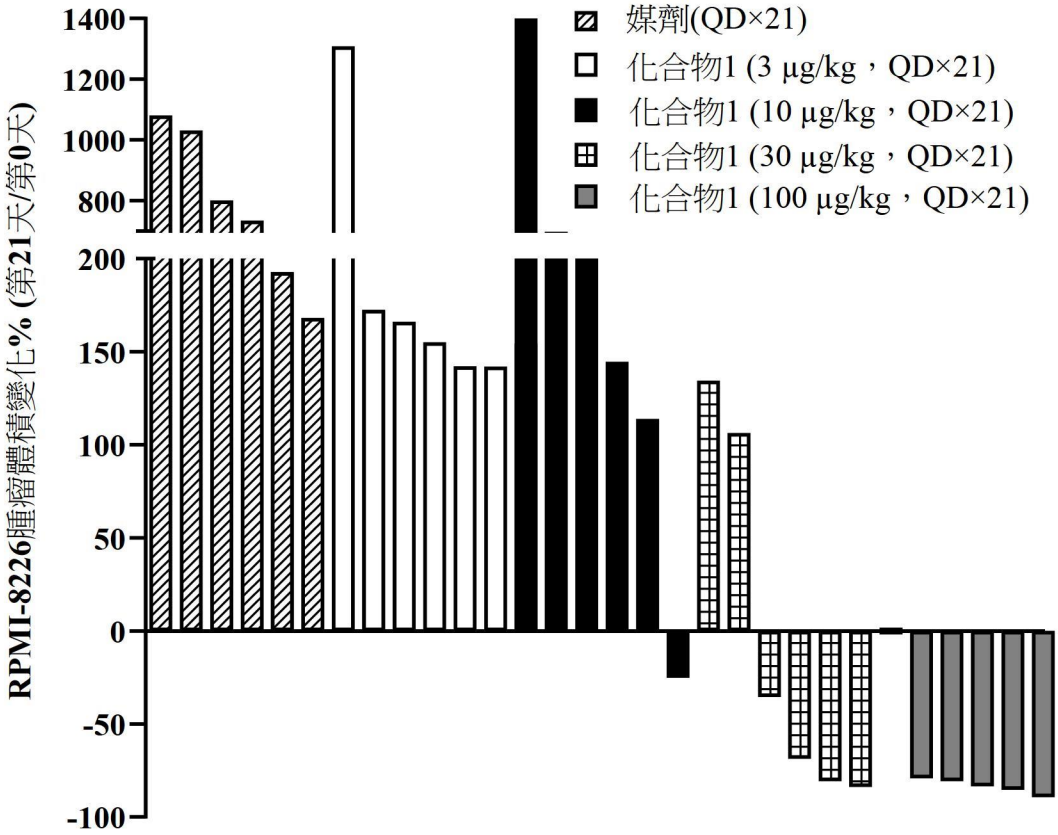
【圖32】


媒劑(QD×21)
泊馬度胺(3000 μg/kg QD×21)
化合物1 (3 μg/kg QD×21)
化合物1 (10 μg/kg QD×21)
化合物1 (30 μg/kg QD×21)
化合物1 (100 μg/kg QD×21)
NCI-H929腫瘤體積(mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
天

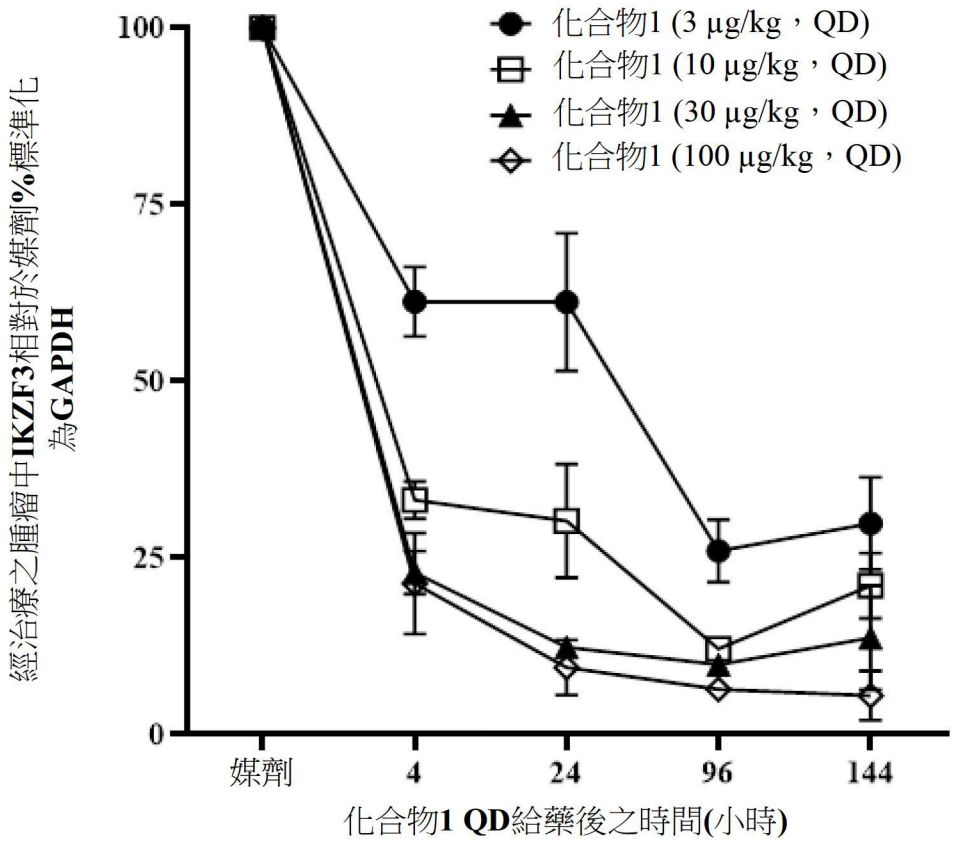
【圖33】


QD經口給藥
媒劑QD×21
化合物1 300 μg/kg QD×21
MM1S-Luc全身性BLI (光子/×10⁶)
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
20
40
60
腫瘤細胞接種後天數

【圖34】

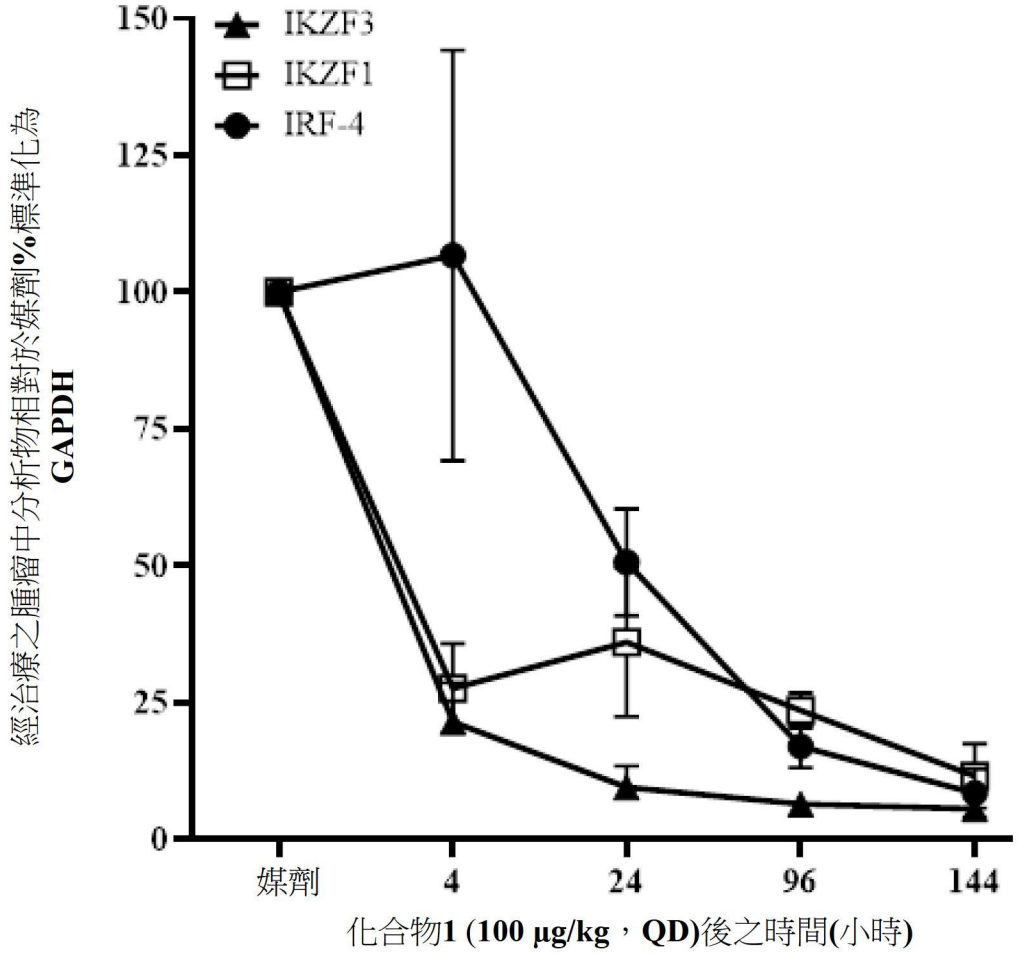

媒劑(QD×21)
化合物1 (3 μg/kg，QD×21)
化合物1 (10 μg/kg，QD×21)
化合物1 (30 μg/kg，QD×21)
化合物1 (100 μg/kg，QD×21)
RPMI-8226腫瘤體積變化% (第21天/第0天)
1400
1200
1000
800
200
150
100
50
0
-50
-100

【圖35】

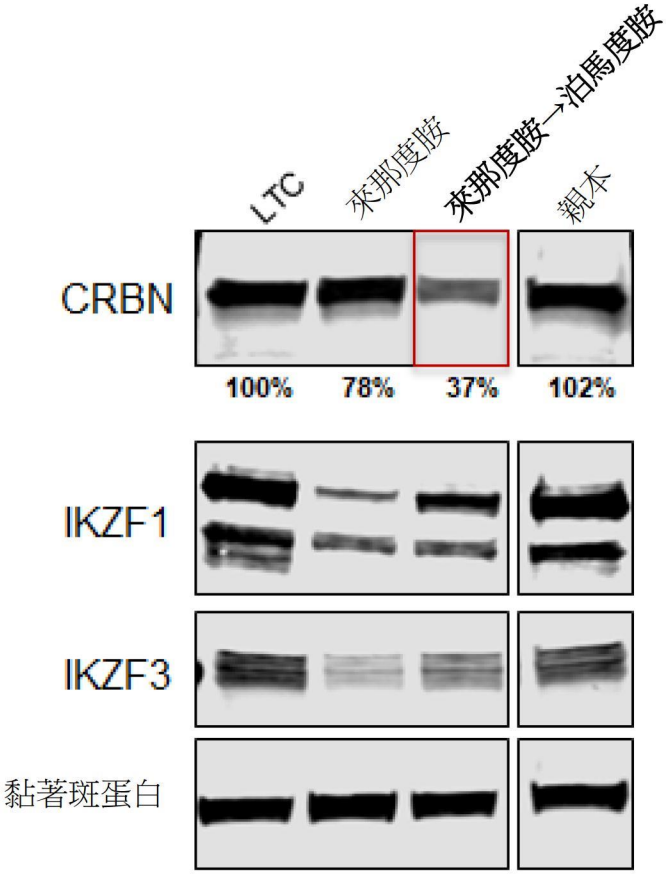

化合物1 (3 μg/kg，QD)
化合物1 (10 μg/kg，QD)
化合物1 (30 μg/kg，QD)
化合物1 (100 μg/kg，QD)
經治療之腫瘤中IKZF3相對於媒劑%標準化為GAPDH
100
75
50
25
0
媒劑
4
24
96
144
化合物1 QD給藥後之時間(小時)

【圖36】

經由**IKZF1/3**降解之**IRF-4**缺失

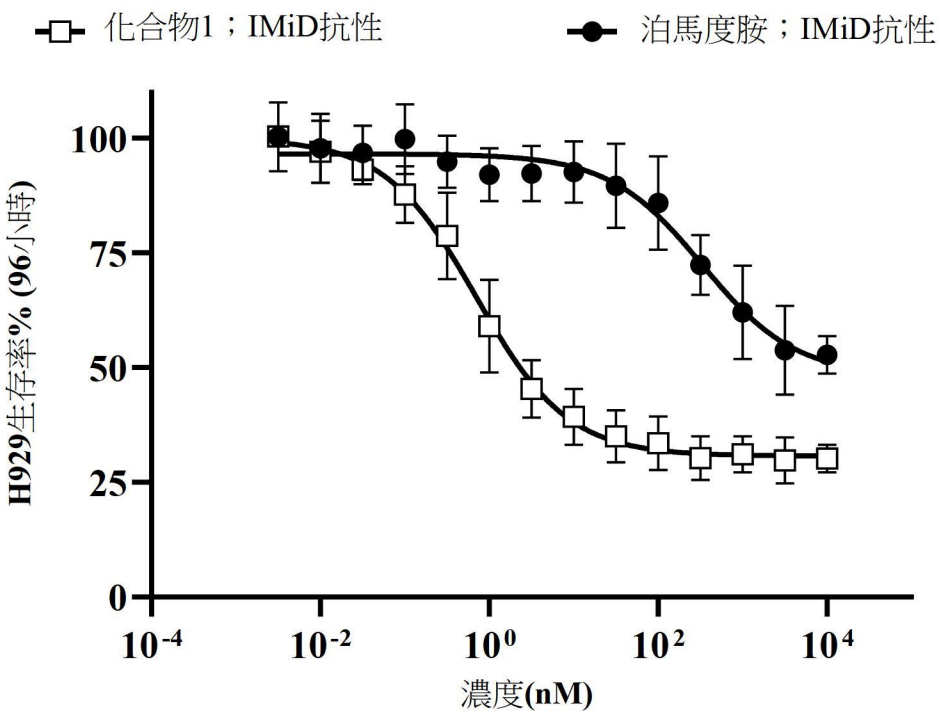


【圖37】

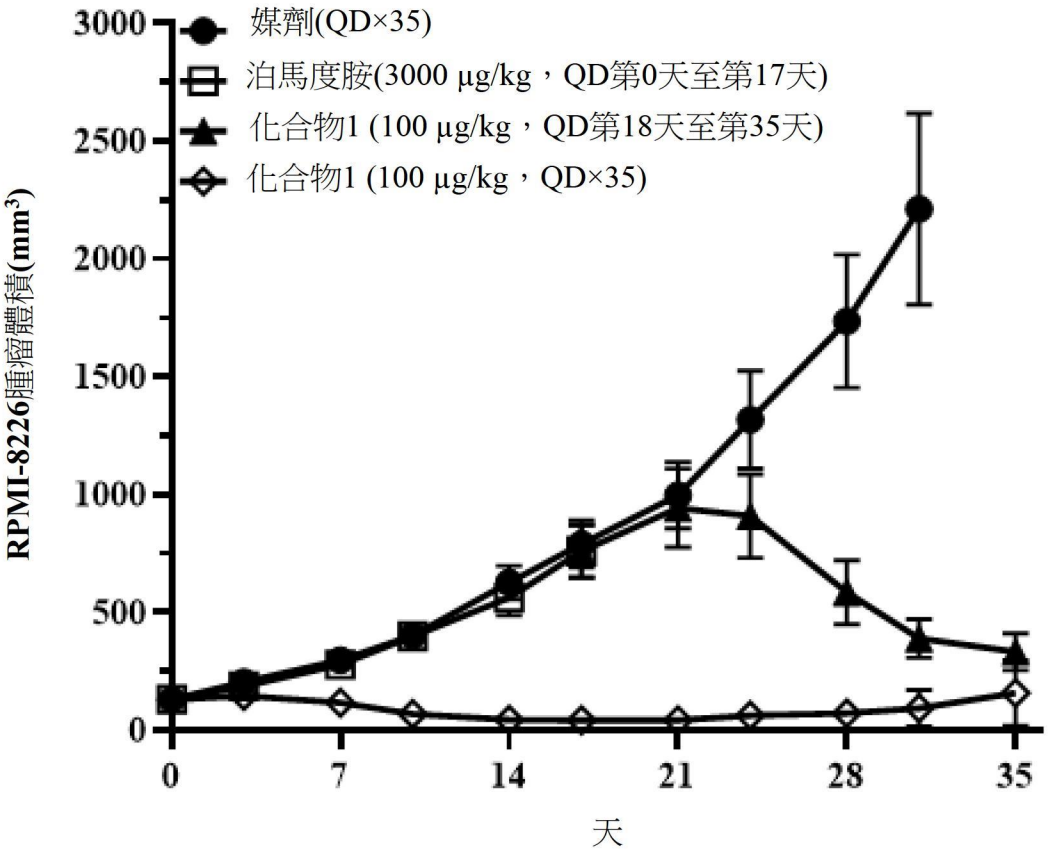


LTC=在DMSO中長期培養
親本=原始未處理之H929細胞

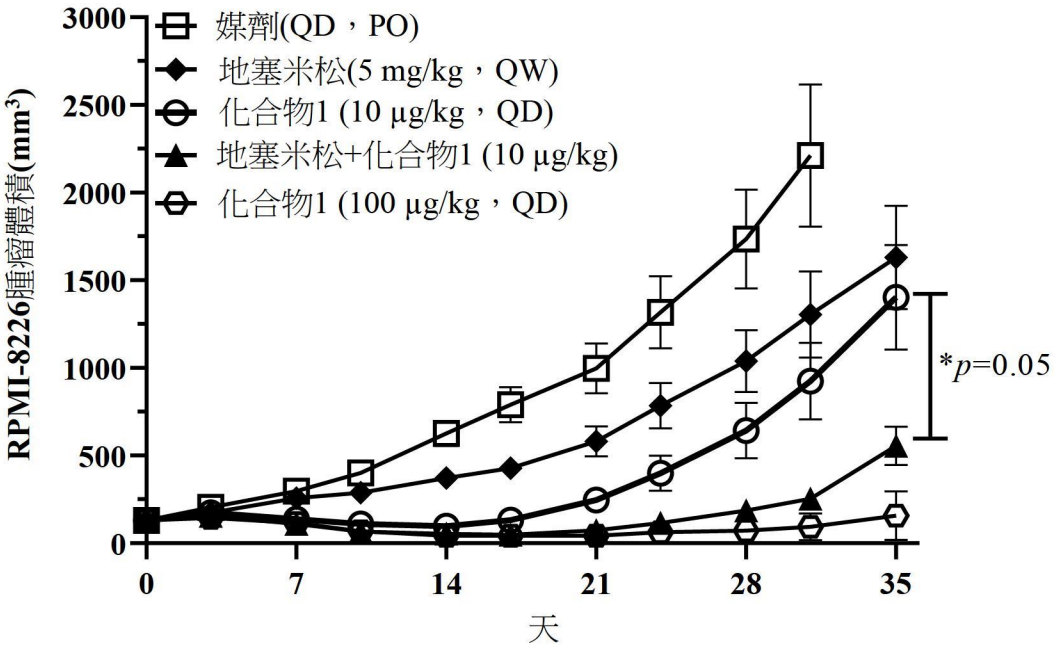
【圖38】


化合物1；IMiD抗性
泊馬度胺；IMiD抗性
H929生存率% (96小時)
100
75
50
25
0
10-4
10-2
100
102
104
濃度(nM)

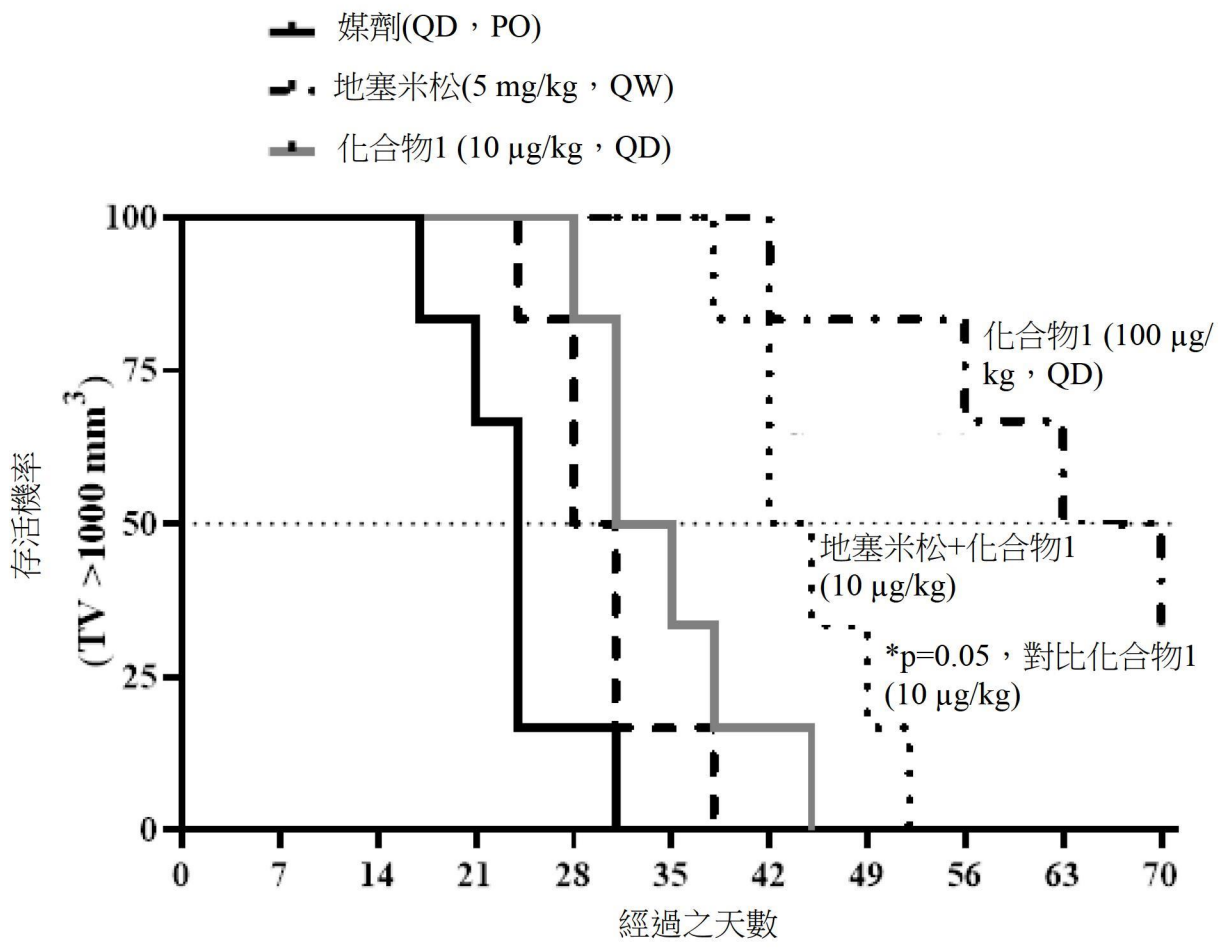
【圖39】


媒劑(QD×35)
泊馬度胺(3000 μg/kg，QD第0天至第17天)
化合物1 (100 μg/kg，QD第18天至第35天)
化合物1 (100 μg/kg，QD×35)
RPMI-8226腫瘤體積(mm³)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
天

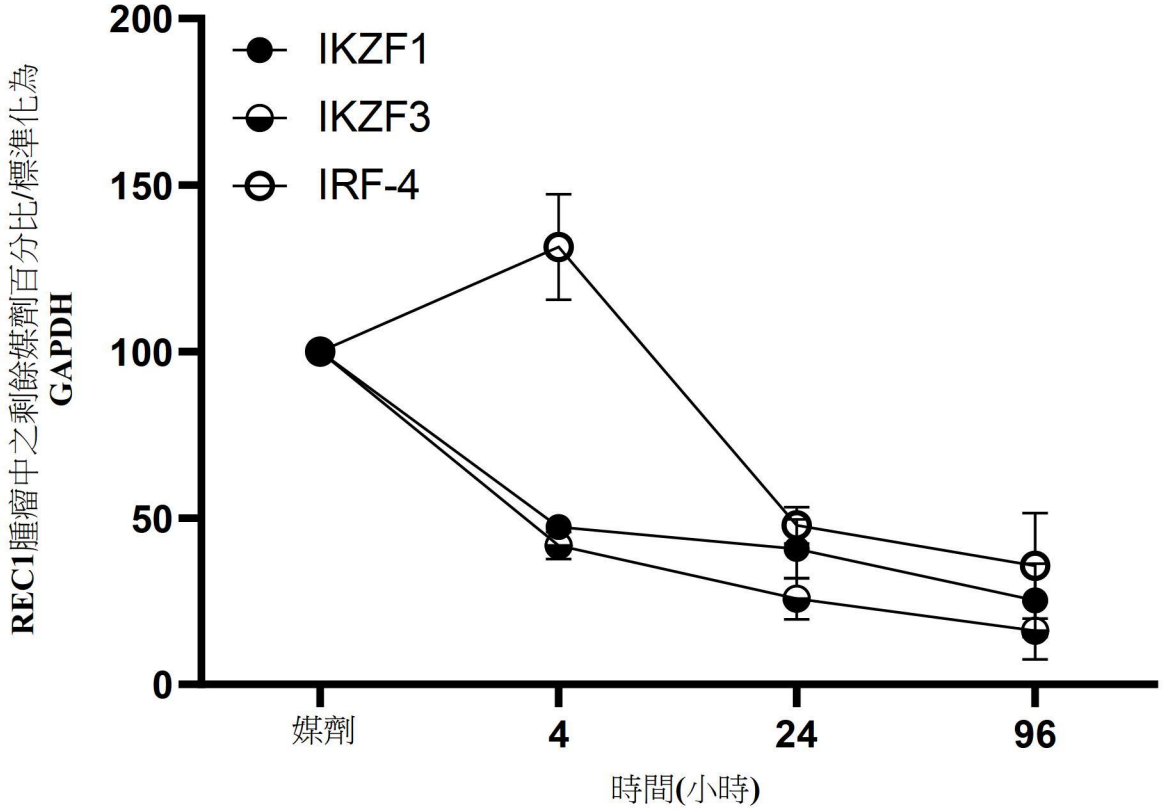
【圖40】


媒劑(QD，PO)
地塞米松(5 mg/kg，QW)
化合物1 (10 μg/kg，QD)
地塞米松+化合物1 (10 μg/kg)
化合物1 (100 μg/kg，QD)
RPMI-8226腫瘤體積(mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
天
*p=0.05

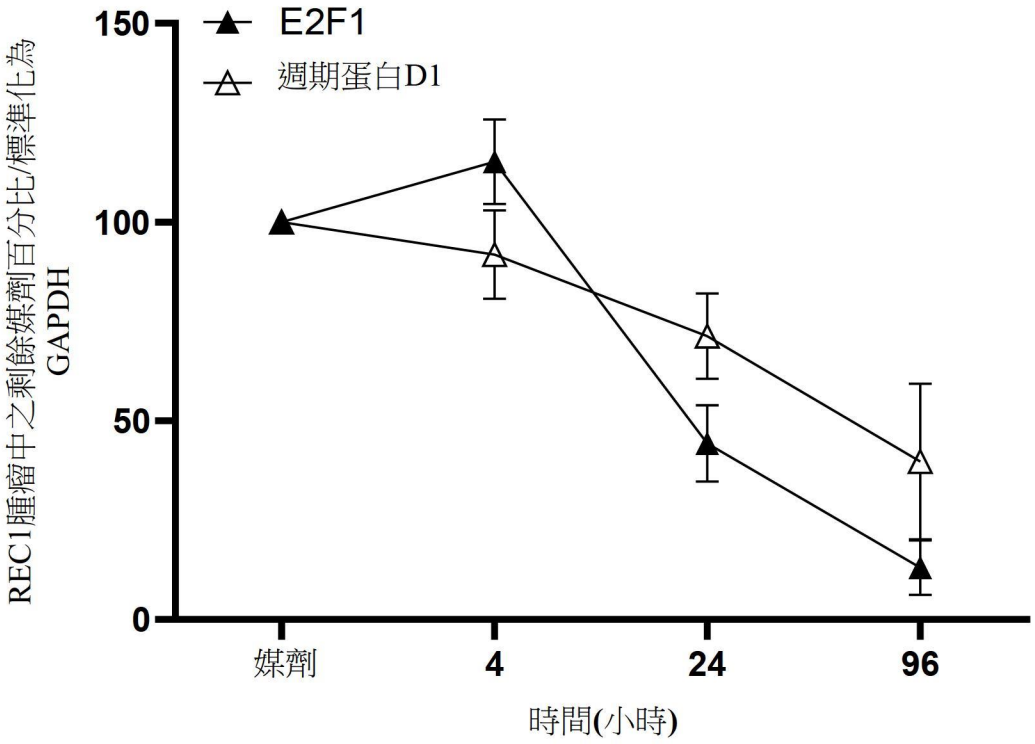
【圖41】


媒劑(QD，PO)
地塞米松(5 mg/kg，QW)
化合物1 (10 μg/kg，QD)
化合物1 (100 μg/kg，QD)
地塞米松+化合物1 (10 μg/kg)
*p=0.05，對比化合物1 (10 μg/kg)
存活機率 (TV >1000 mm3)
100
75
50
25
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
經過之天數

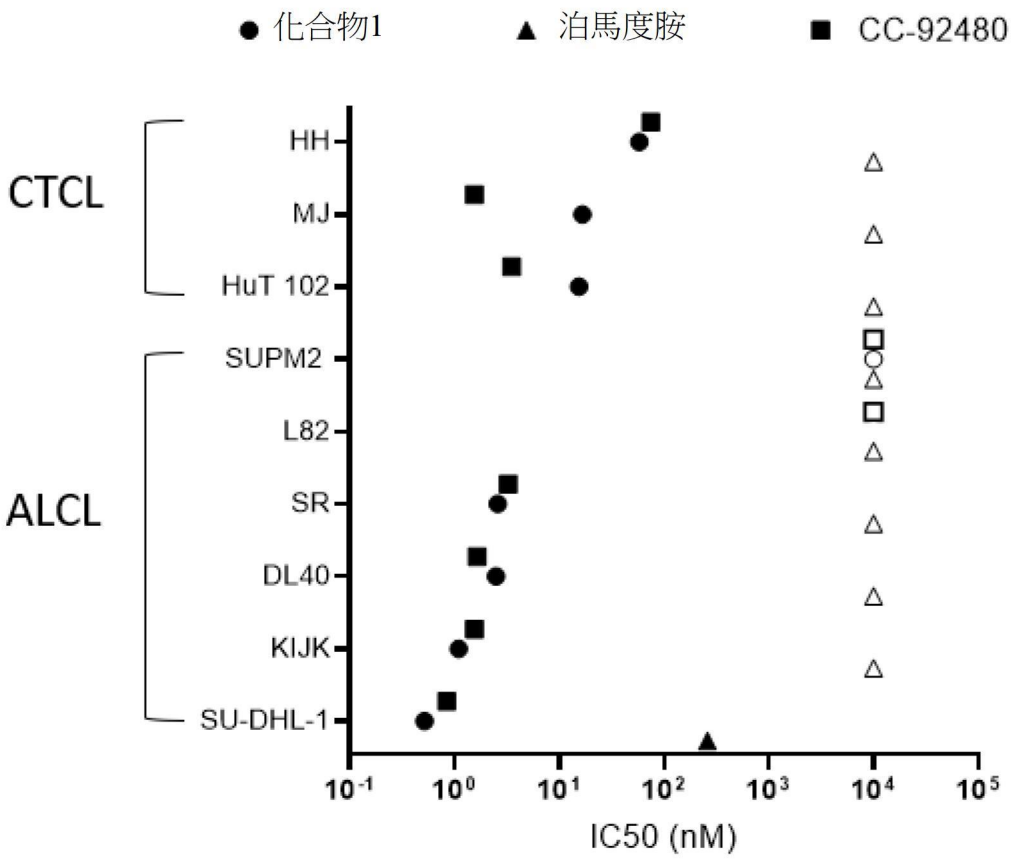
【圖42】


200
150
100
50
0
IKZF1
IKZF3
IRF-4
REC1腫瘤中之剩餘媒劑百分比/標準化為GAPDH
媒劑
4
24
96
時間(小時)

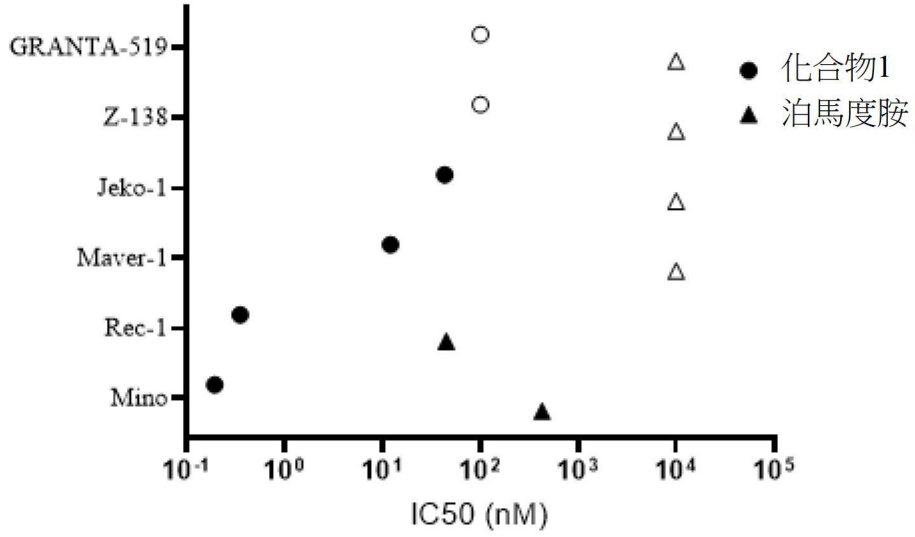
【圖43】


E2F1
週期蛋白D1
150
100
50
0
REC1腫瘤中之剩餘媒劑百分比/標準化為GAPDH
媒劑
4
24
96
時間(小時)

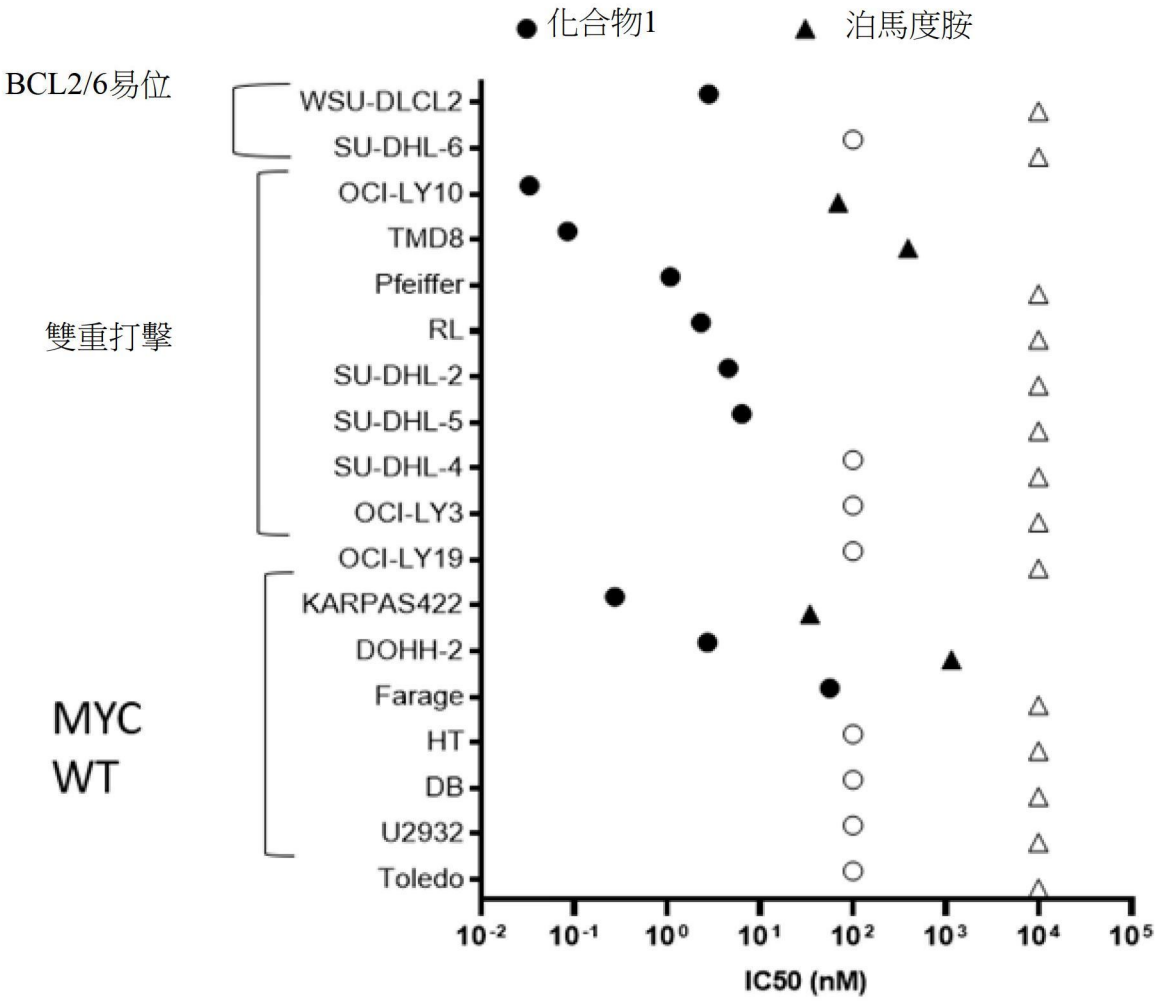
【圖44】


化合物1
泊馬度胺
CC-92480
CTCL
ALCL
HH
MJ
HuT 102
SUPM2
L82
SR
DL40
KIJK
SU-DHL-1
10-1
100
101
102
103
104
105
IC50 (nM)

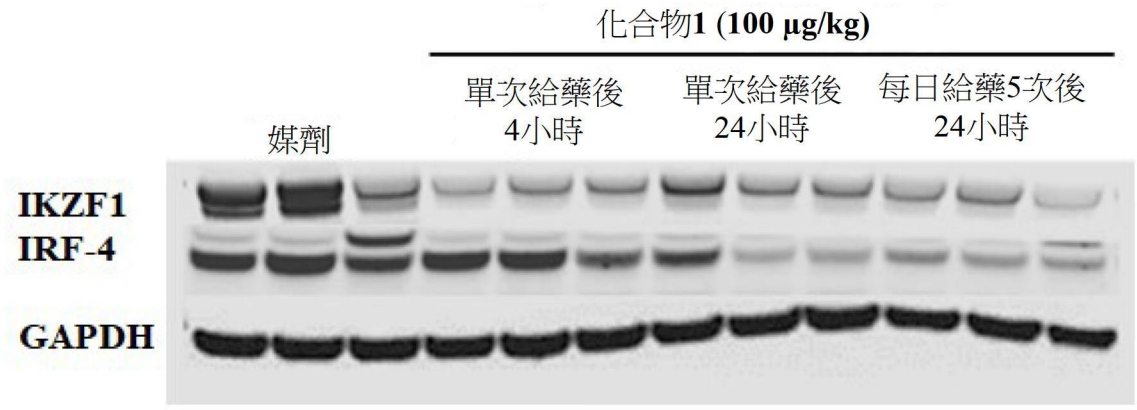
【圖45A】


GRANTA-519
Z-138
Jeko-1
Maver-1
Rec-1
Mino
化合物1
泊馬度胺
10-1
100
101
102
103
104
105
IC50 (nM)

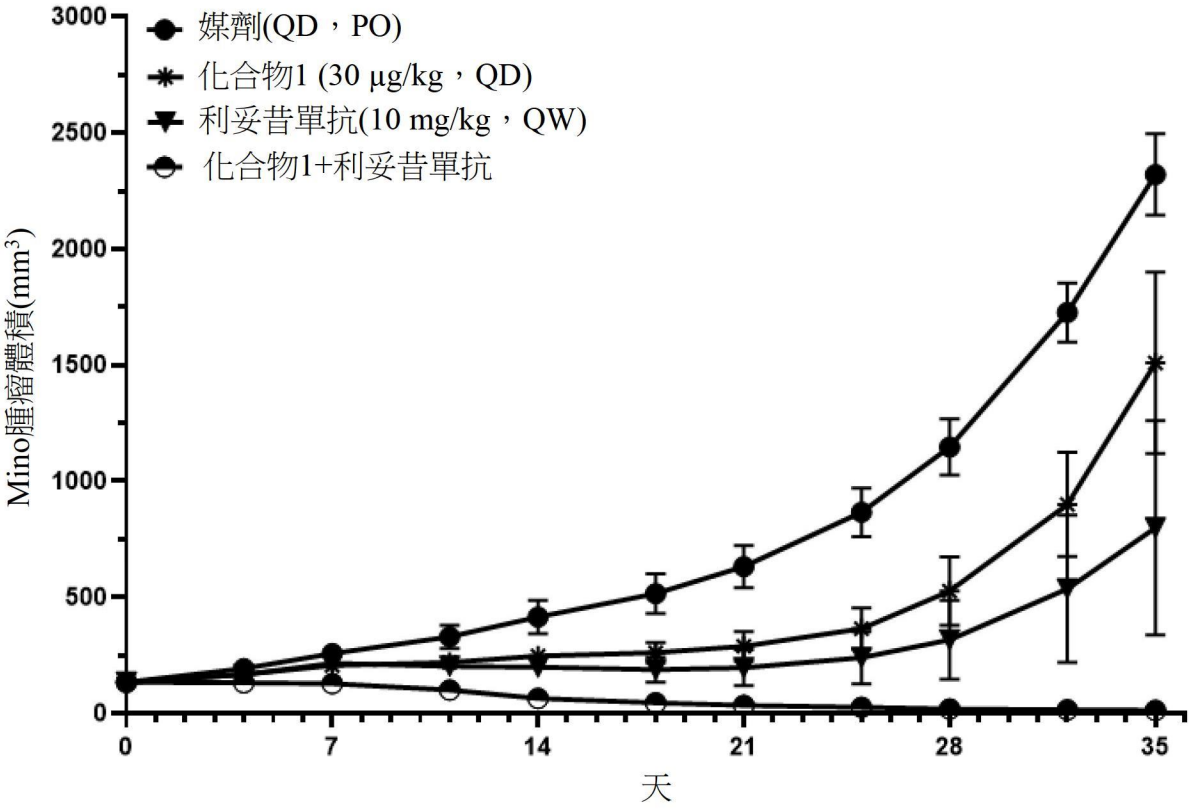
【圖45B】


化合物1
泊馬度胺
BCL2/6易位
雙重打擊
MYC
WT
WSU-DLCL2
SU-DHL-6
OCI-LY10
TMD8
Pfeiffer
RL
SU-DHL-2
SU-DHL-5
SU-DHL-4
OCI-LY3
OCI-LY19
KARPAS422
DOHH-2
Farage
HT
DB
U2932
Toledo
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
IC50 (nM)

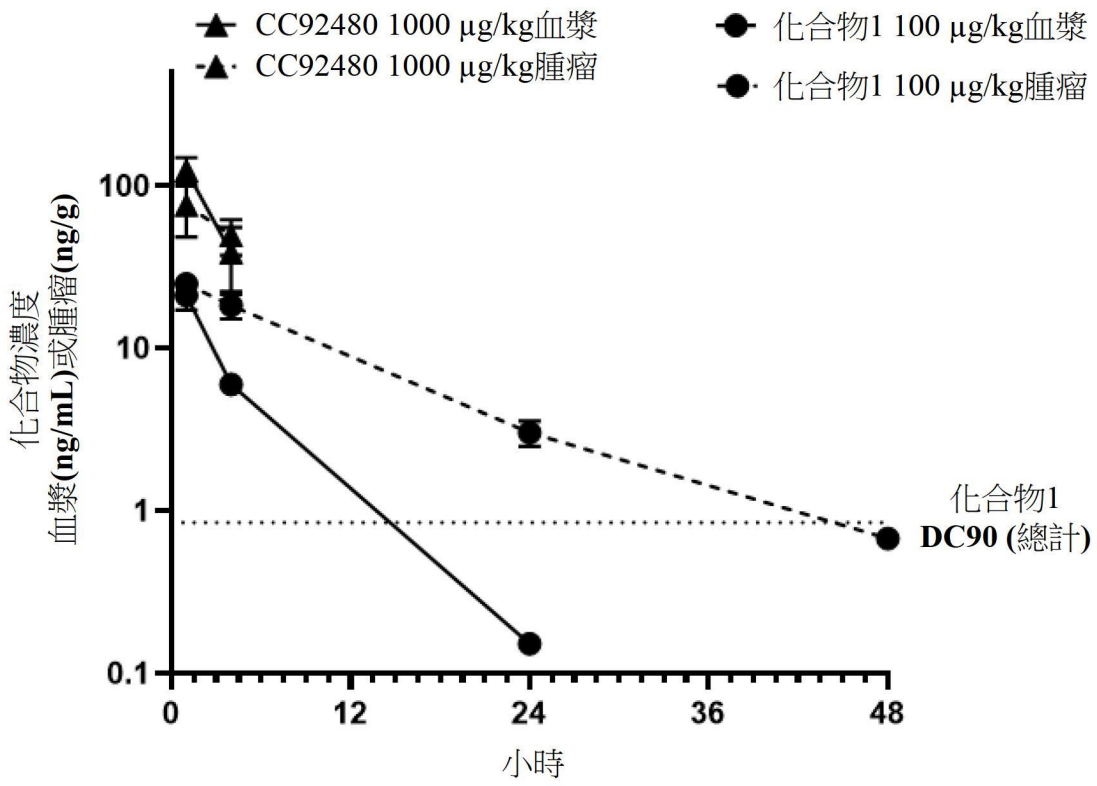
【圖45C】


化合物1 (100 μg/kg)
媒劑
單次給藥後
4小時
單次給藥後
24小時
每日給藥5次後
24小時
IKZF1
IRF-4
GAPDH

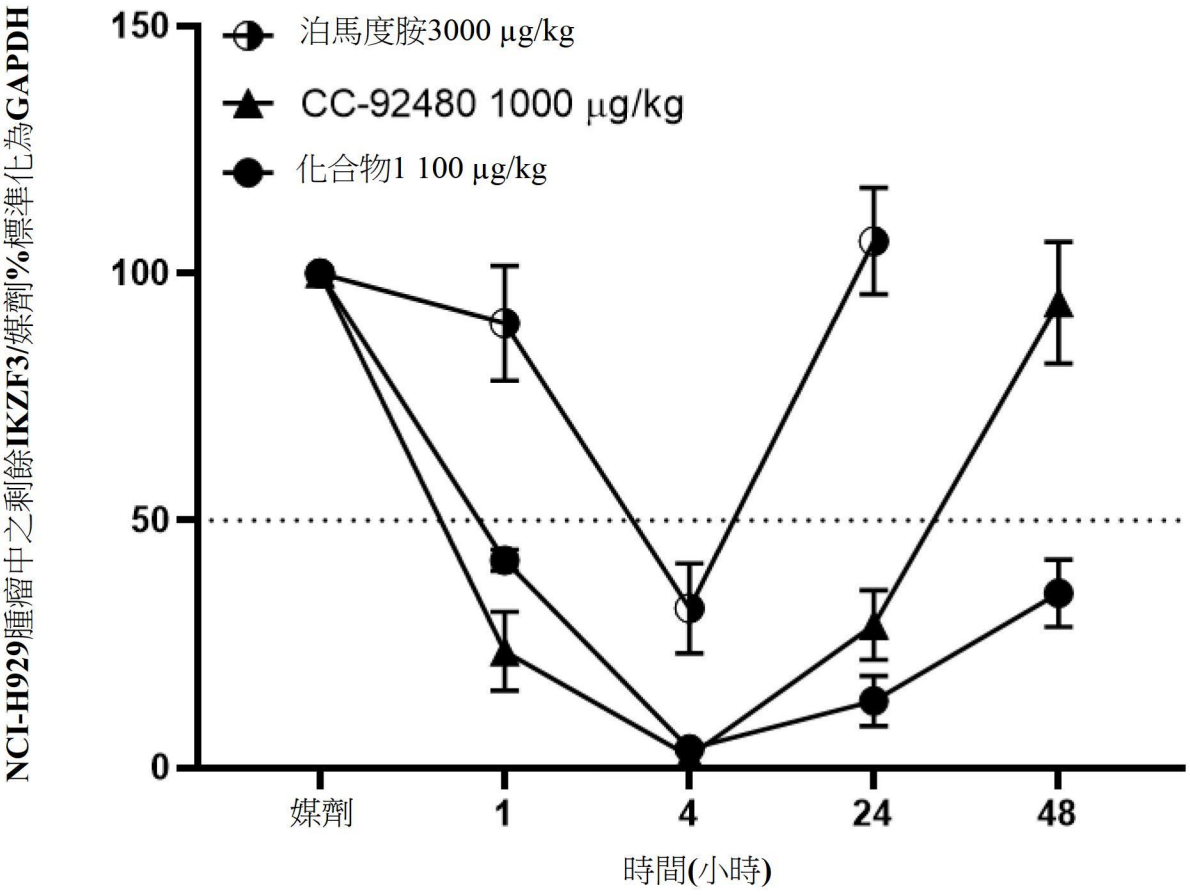
【圖46】


媒劑(QD，PO)
化合物1 (30 μg/kg，QD)
利妥昔單抗(10 mg/kg，QW)
化合物1+利妥昔單抗
Mino腫瘤體積(mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
天

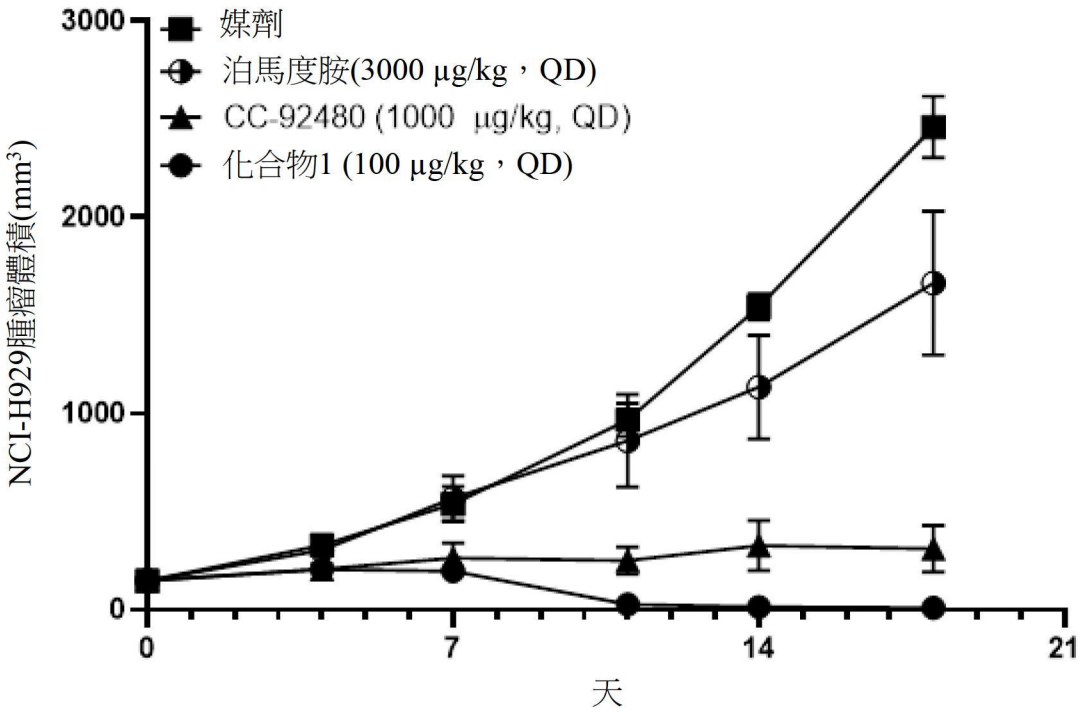
【圖47】


CC92480 1000 µg/kg血漿
CC92480 1000 µg/kg腫瘤
化合物1 100 µg/kg血漿
化合物1 100 µg/kg腫瘤
化合物濃度
血漿(ng/mL)或腫瘤(ng/g)
100
10
1
0.1
0
12
24
36
48
小時
化合物1
DC90 (總計)

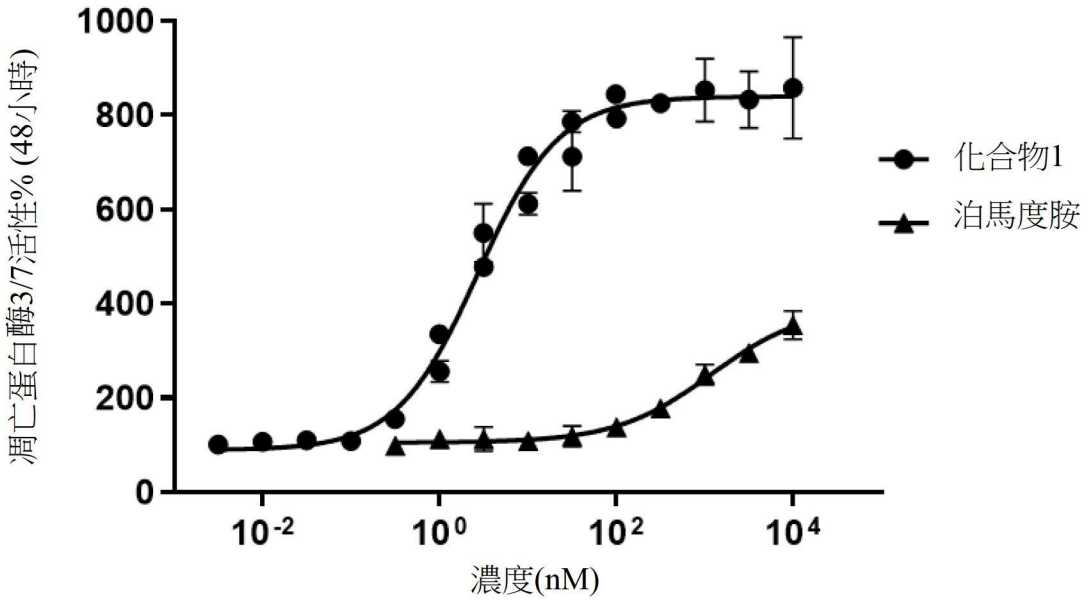
【圖48】


NCI-H929腫瘤中之剩餘IKZF3/媒劑%標準化為GAPDH
150
100
50
0
泊馬度胺3000 μg/kg
CC-92480 1000 μg/kg
化合物1 100 μg/kg
媒劑
1
4
24
48
時間(小時)

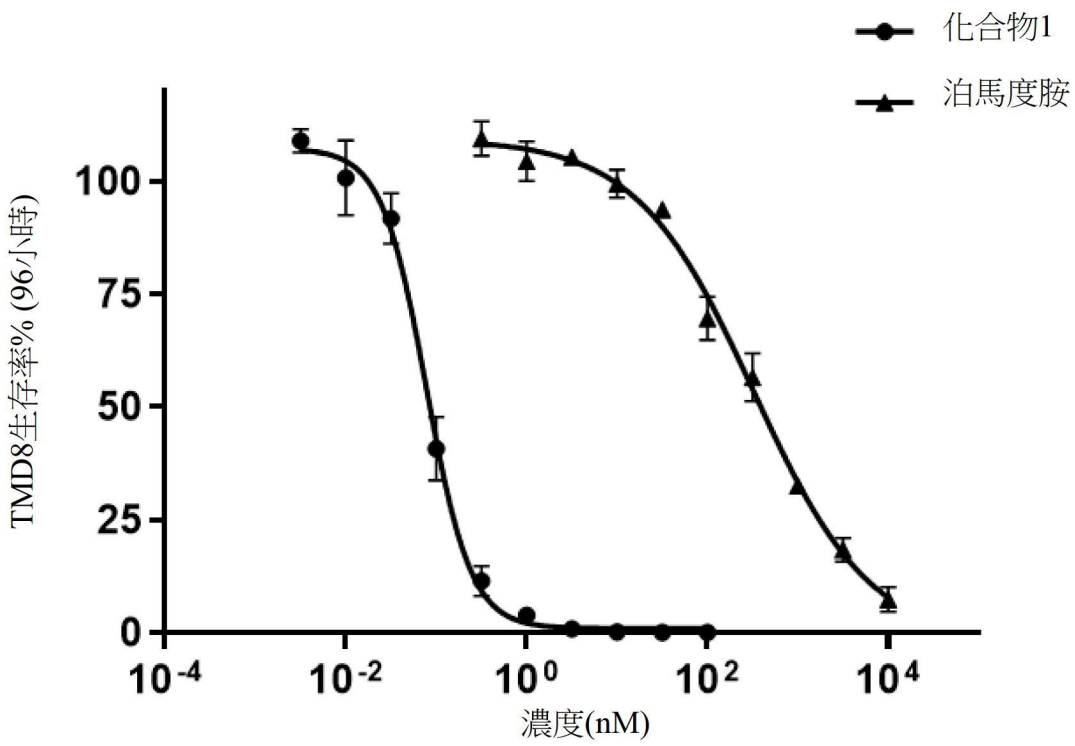
【圖49】


媒劑
泊馬度胺(3000 μg/kg，QD)
CC-92480 (1000 μg/kg, QD)
化合物1 (100 μg/kg，QD)
NCI-H929腫瘤體積(mm3)
3000
2000
1000
0
0
7
14
21
天

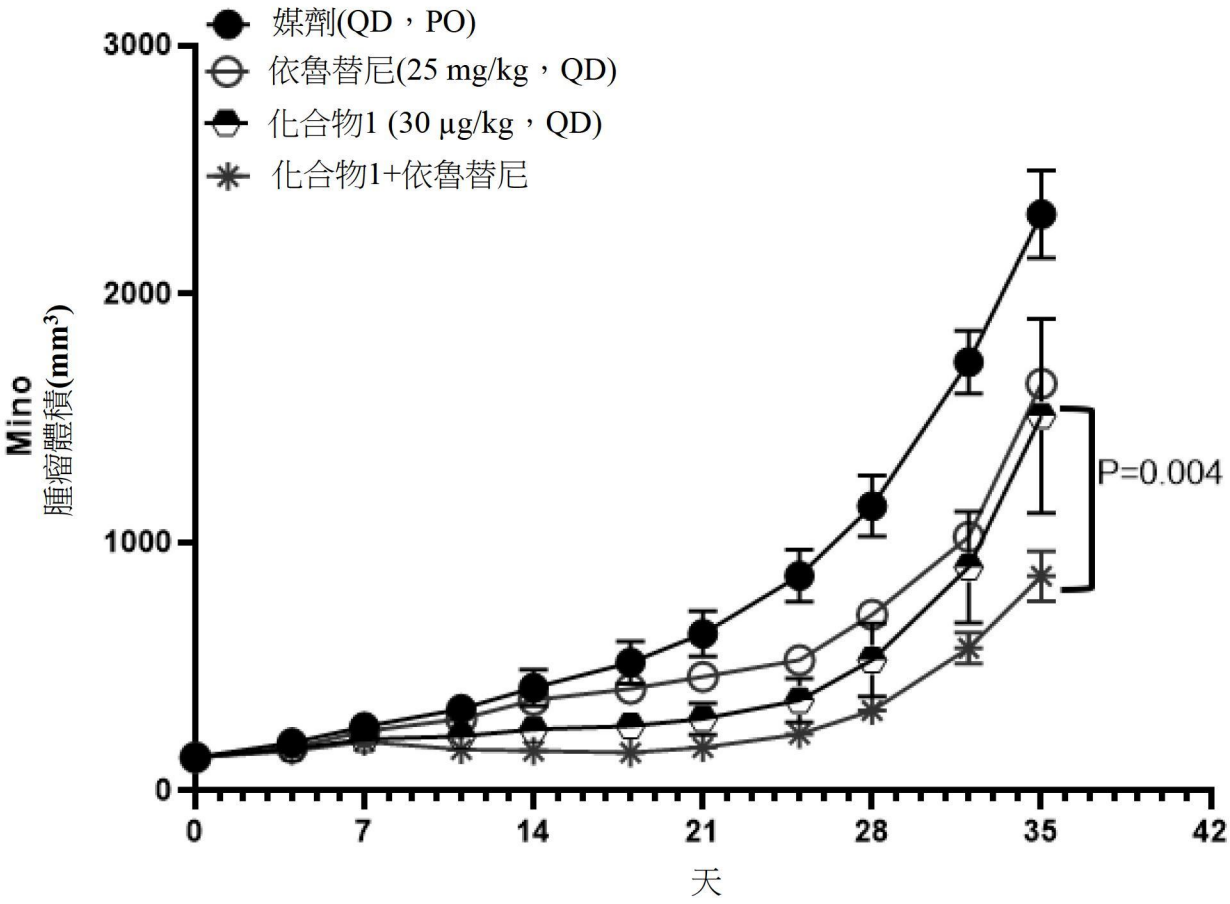
【圖50】


凋亡蛋白酶3/7活性% (48小時)
1000
800
600
400
200
0
10-2
100
102
104
濃度(nM)
化合物1
泊馬度胺

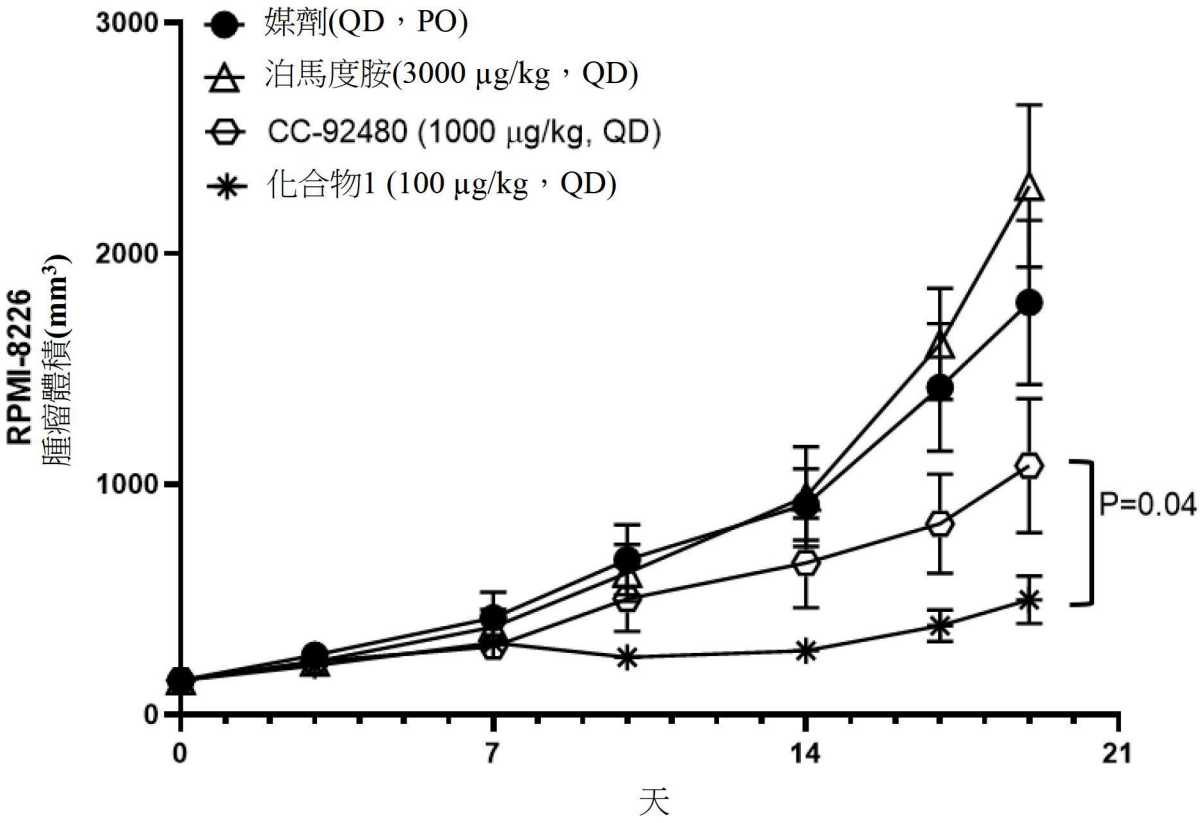
【圖51】



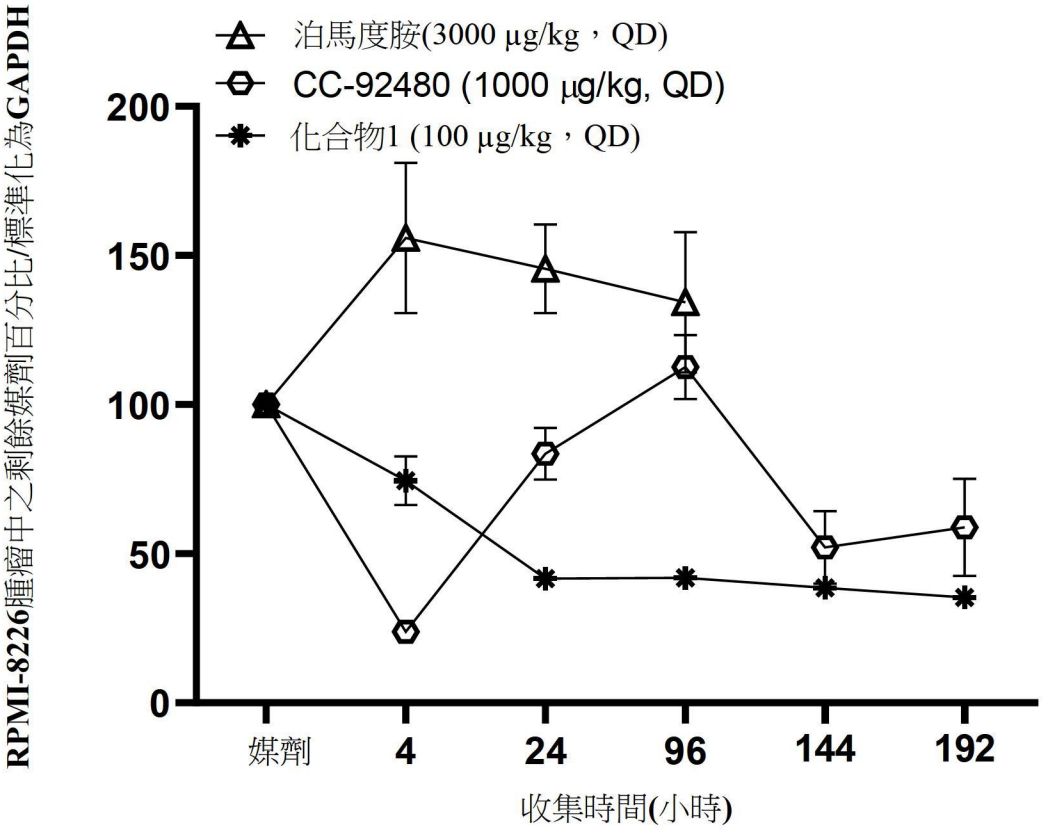
【圖52】


媒劑(QD，PO)
依魯替尼(25 mg/kg，QD)
化合物1 (30 µg/kg，QD)
化合物1+依魯替尼
Mino
腫瘤體積(mm3)
3000
2000
1000
0
0
7
14
21
28
35
42
天
P=0.004

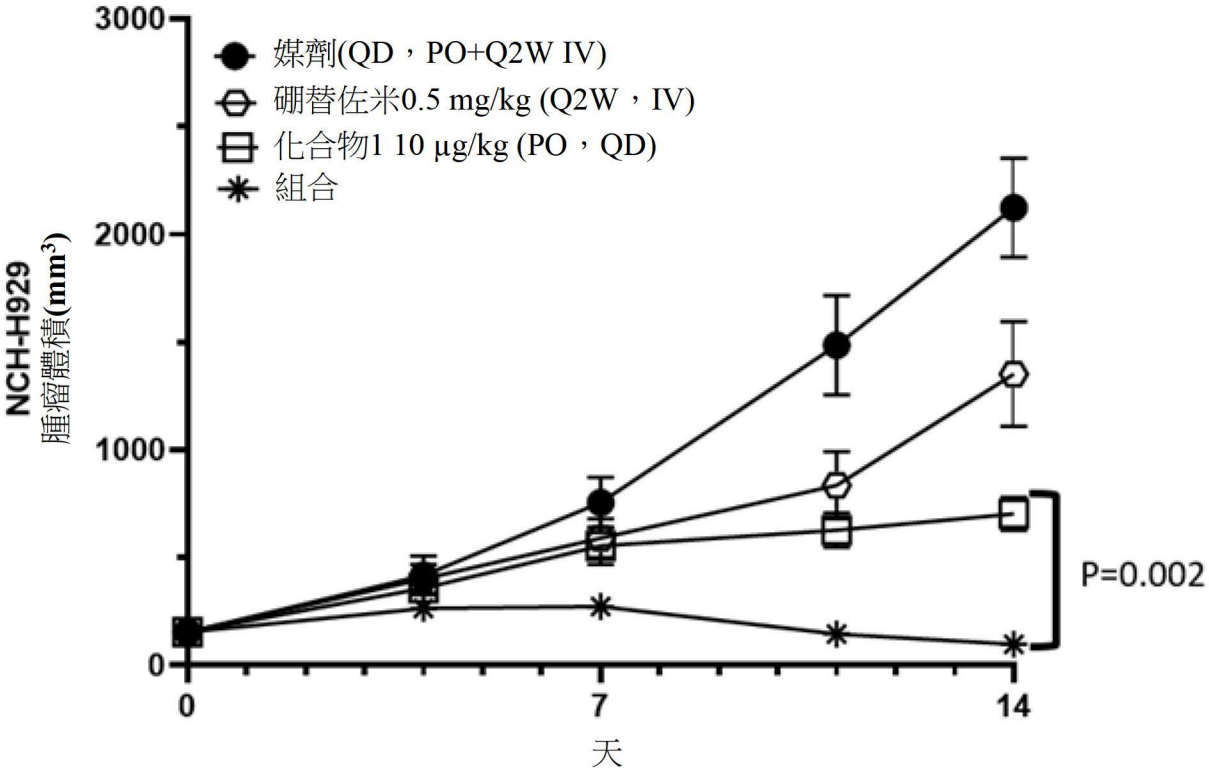
【圖53】


媒劑(QD，PO)
泊馬度胺(3000 μg/kg，QD)
CC-92480 (1000 μg/kg, QD)
化合物1 (100 μg/kg，QD)
RPMI-8226
腫瘤體積(mm³)
3000
2000
1000
0
0
7
14
21
天
P=0.04

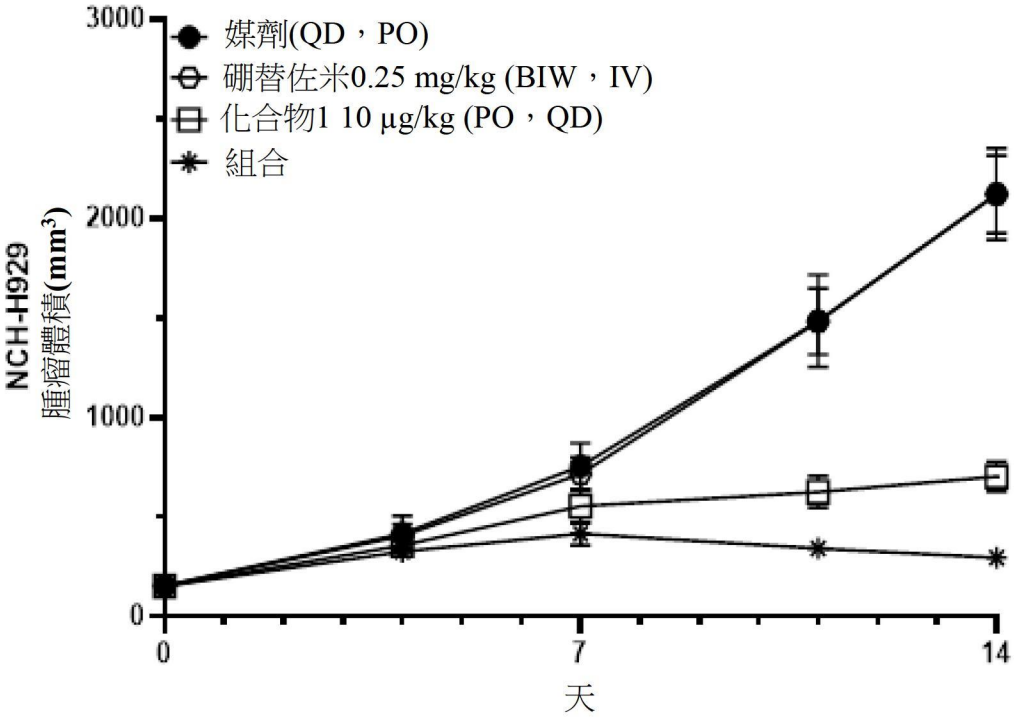
【圖54】


泊馬度胺(3000 μg/kg，QD)
CC-92480 (1000 μg/kg, QD)
化合物1 (100 μg/kg，QD)
RPMI-8226腫瘤中之剩餘媒劑百分比/標準化為GAPDH
200
150
100
50
0
媒劑
4
24
96
144
192
收集時間(小時)

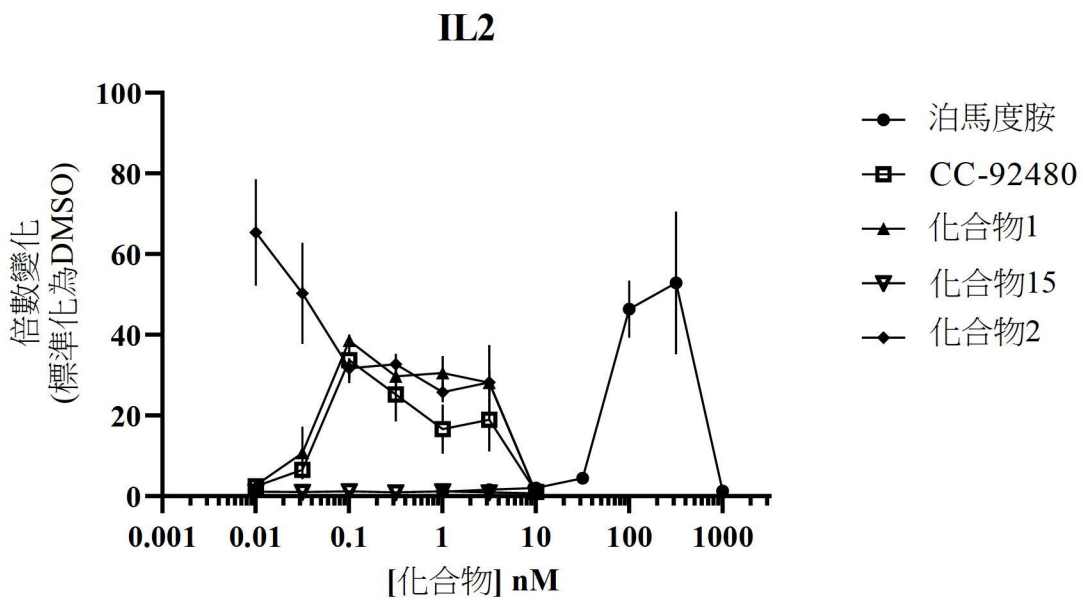
【圖55】


3000
2000
1000
0
媒劑(QD，PO+Q2W IV)
硼替佐米0.5 mg/kg (Q2W，IV)
化合物1 10 μg/kg (PO，QD)
組合
NCH-H929
腫瘤體積(mm³)
P=0.002
0
7
14
天

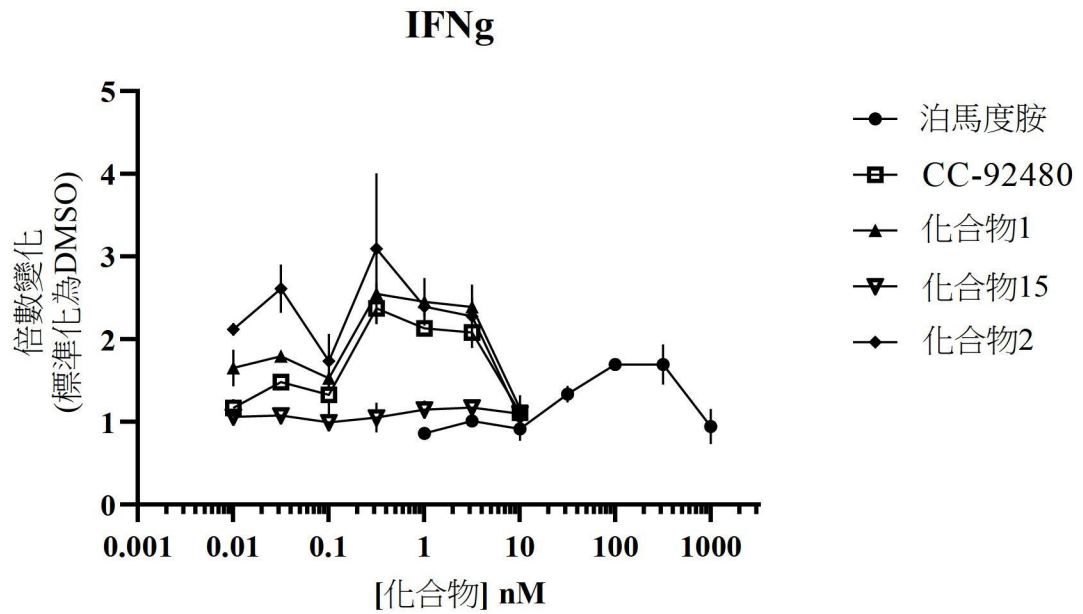
【圖56】


媒劑(QD，PO)
硼替佐米0.25 mg/kg (BIW，IV)
化合物1 10 μg/kg (PO，QD)
組合
NCH-H929
腫瘤體積(mm3)
3000
2000
1000
0
0
7
14
天

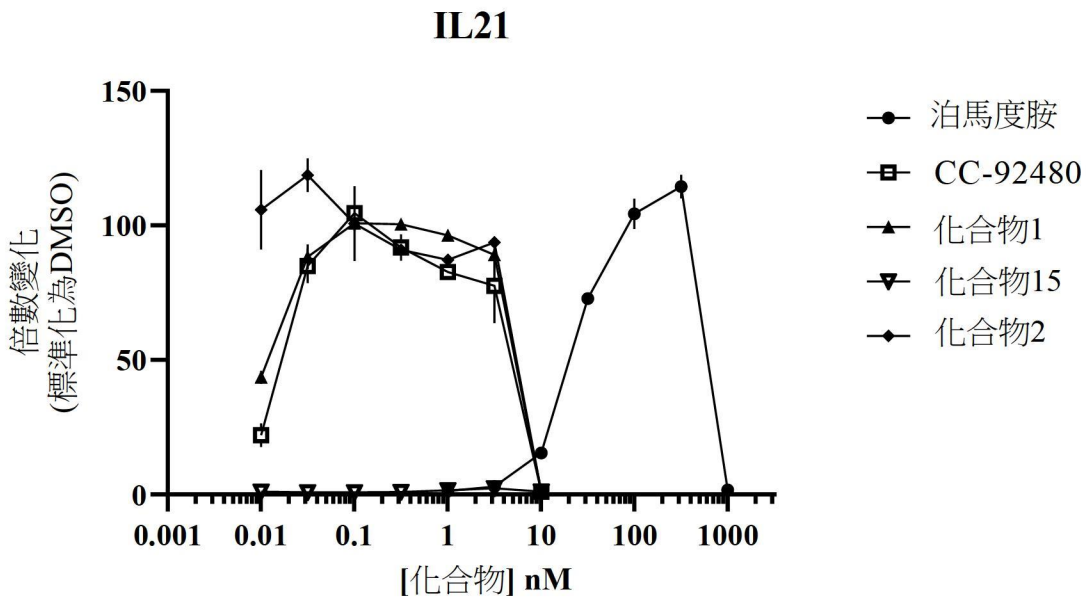
【圖57】


IL2
倍數變化
(標準化為DMSO)
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[化合物] nM
泊馬度胺
CC-92480
化合物1
化合物15
化合物2

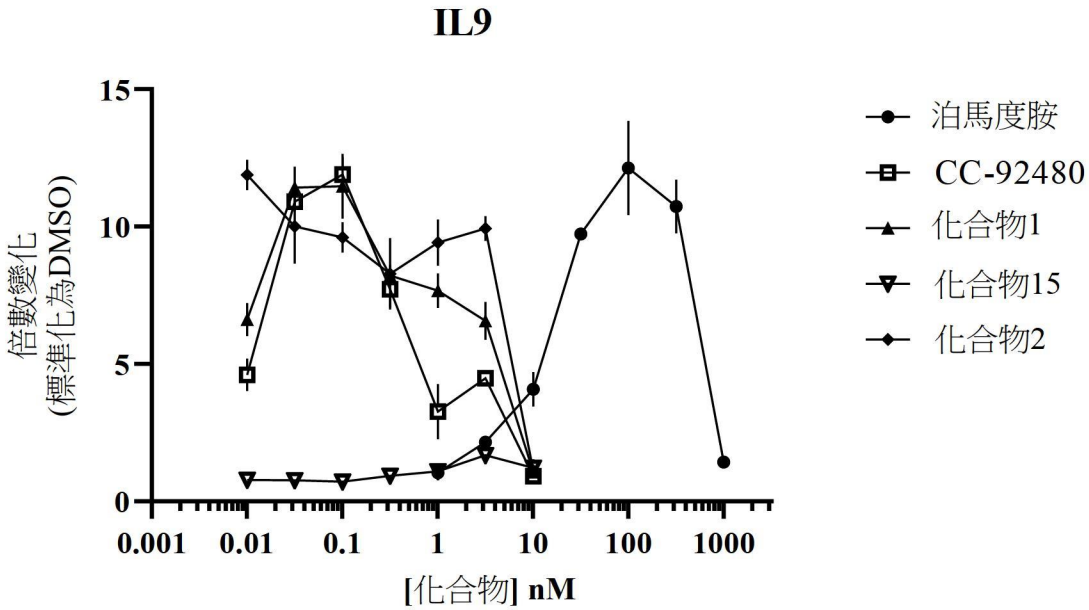
【圖58】


IFNg
倍數變化
(標準化為DMSO)
5
4
3
2
1
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[化合物] nM
泊馬度胺
CC-92480
化合物1
化合物15
化合物2

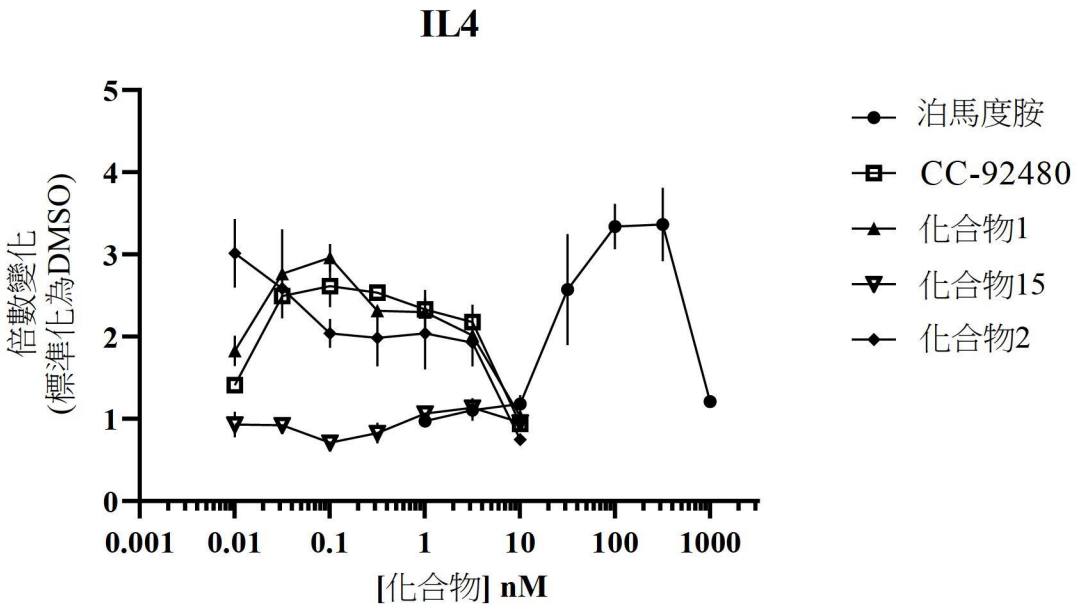
【圖59】


IL21
150
100
50
0
倍數變化
(標準化為DMSO)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[化合物] nM
泊馬度胺
CC-92480
化合物1
化合物15
化合物2

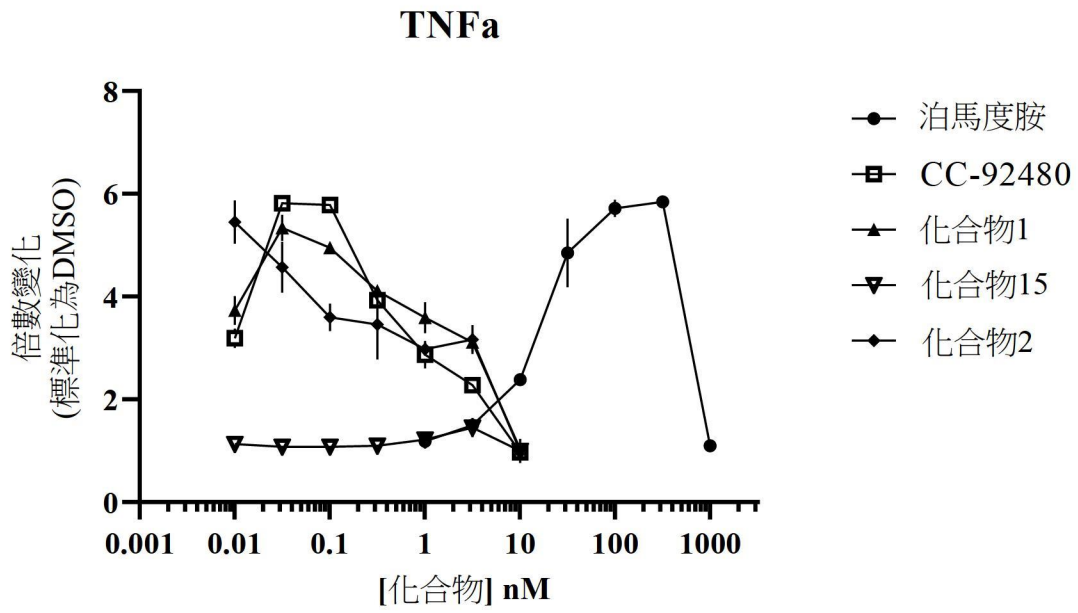
【圖60】


IL9
15
10
5
0
倍數變化
(標準化為DMSO)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[化合物] nM
泊馬度胺
CC-92480
化合物1
化合物15
化合物2

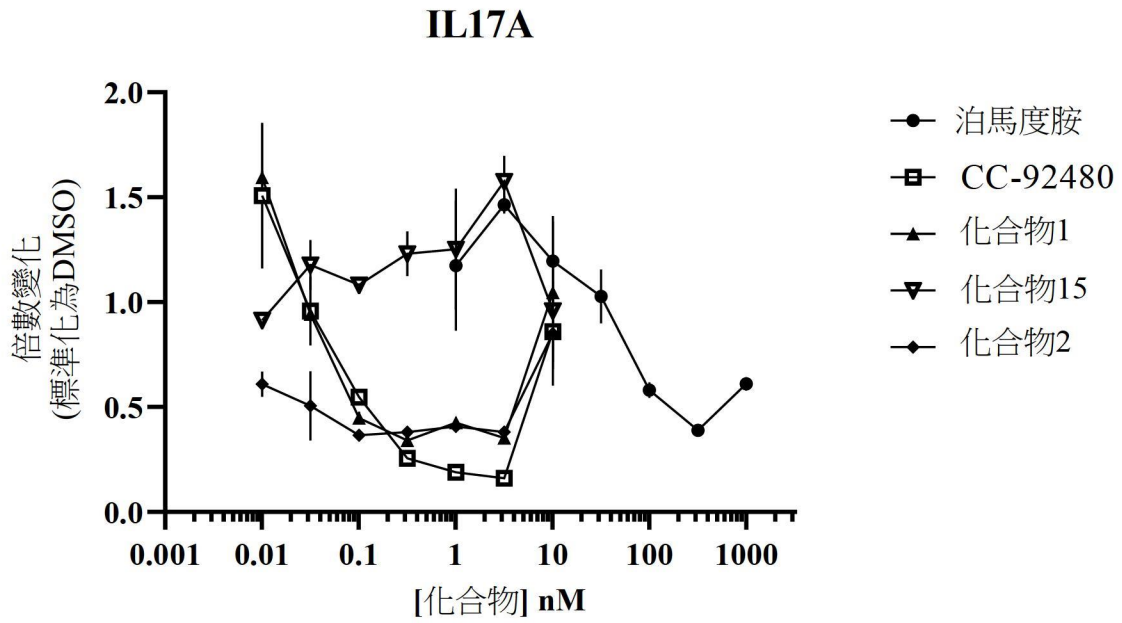
【圖61】


IL4
倍數變化
(標準化為DMSO)
5
4
3
2
1
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[化合物] nM
泊馬度胺
CC-92480
化合物1
化合物15
化合物2

【圖62】


TNFa
倍數變化
(標準化為DMSO)
8
6
4
2
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[化合物] nM
泊馬度胺
CC-92480
化合物1
化合物15
化合物2

【圖63】


IL17A
倍數變化
(標準化為DMSO)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[化合物] nM
泊馬度胺
CC-92480
化合物1
化合物15
化合物2

【圖64】