



(21)申請案號：113132806

(22)申請日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07D413/14 (2006.01)

C07D491/048(2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2023/09/02 印度

202311058935

(71)申請人：美商必治妥美雅史谷比公司(美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國(72)發明人：席魯德 柏敏 蘇達卡 SHIRUDE, PRAVIN SUDHAKAR (IN)；彭美特薩 蘇芮許
巴布 維什瓦 克里希納 PENMETSA, SURESH BABU VISHWA KRISHNA
(IN)；辛普凱德 巴哈瑞特 丁卡爾 SHIMPUKADE, BHARAT DINKAR (IN)；雀
尼 艾蜜莉 夏洛蒂 CHERNEY, EMILY CHARLOTTE (US)；肯斯提 杜卡羅
KANTHETI, DURGARAO (IN)

(74)代理人：陳長文

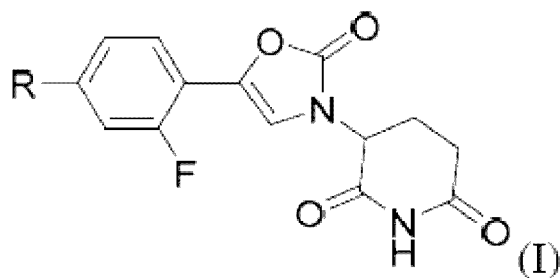
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 160 頁

(54)名稱

經取代之苯基氧代 唑基哌啶二酮化合物

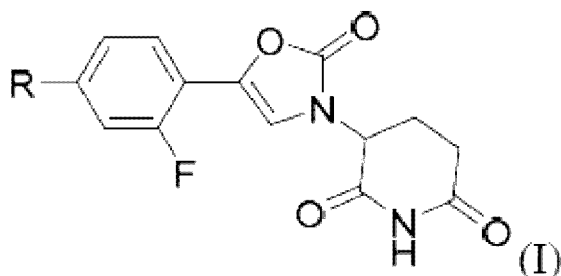
(57)摘要

本發明揭示式(I)化合物：



或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中 R 係本文中定義。本發明亦揭示使用此等化合物降低 Ikaros 蛋白、Helios 蛋白、Aiolos 蛋白及 Eos 蛋白之含量之方法；及包含此等化合物之醫藥組合物。此等化合物可用於治療病毒感染及增生性病變，諸如癌症。

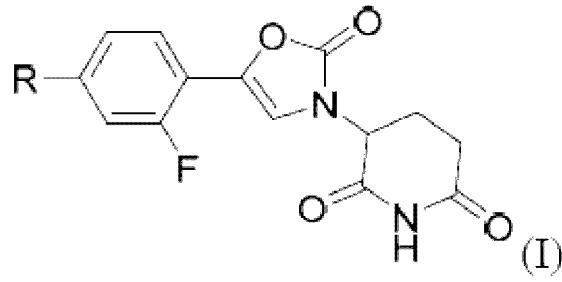
Disclosed are compounds of Formula (I):



or stereoisomers, tautomers, or salts thereof, wherein R is defined herein. Also disclosed are methods of using such compounds to decrease the levels of Ikaros protein, Helios protein, Aiolos protein, and Eos

protein; and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in the treatment of viral infections and proliferative disorders, such as cancer.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

經取代之苯基氧代喹唑基哌啶二酮化合物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED PHENYL OXOOXAZOLYL PIPERIDINE DIONE
COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於經取代之苯基氧代喹唑基哌啶二酮化合物，其降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白之含量。本文中提供經取代之苯基氧代喹唑基哌啶二酮化合物，包含此等化合物之組合物，及其使用方法。本發明進一步關於包含至少一種根據本發明之化合物之醫藥組合物，其可用於治療增生性病徵(諸如癌症)及病毒感染。

【先前技術】

【0002】 轉錄因子(TF)之Ikaros鋅指家族(IKZF)於淋巴球發育及功能中起著關鍵作用(Heizmann等人，2018, *Curr Opin Immunol.* 51: 14-23)。於哺乳動物中，此TF家族之下列五個成員於免疫細胞中表現：Ikaros (由IKZF1編碼)、Helios (IKZF2)、Aiolos (IKZF3)、Eos (IKZF4)及Pegasus (IKZF5)。此等蛋白質之胺基酸序列係高度同源，其中Ikaros及Aiolos、及Helios及Eos為最具同源性的對，且Pegasus為最遠相關IKZF成員。此等TF於淋巴球中同時具有重疊及獨特功能(Read等人，2020, *Immunological Reviews*, 300:1)。IKZF TF之蛋白質含量之降低可加強抗腫瘤T細胞反應。

【0003】 IKZF1編碼Ikaros，其於人類及小鼠B、NK及T淋巴球群體

中廣泛且豐富地表現，及於其他免疫細胞類型(包括骨髓細胞)中適度表現。於T細胞中，Ikaros蛋白之喪失或顯性抑制(dominant-negative)蛋白質之表現減輕與效應T細胞狀態之分化相關之基因座的抑制，從而導致效應細胞激素(包括IFN- γ 、TNF- α 及GM-CSF)之表現增加(Lyon de Ana等人，2019, *Journal of Immunology* 202: 1112-1123；Heller等人，2014, *Journal of Immunology*, 193: 3934-3946；Wang等人，2020, *Cell Transplantation*, 29)。

【0004】 IKZF2編碼Helios，其顯示限於人類及小鼠調節T (Treg)細胞、一些CD8+ T細胞及MAIT細胞及NK細胞之更受限表現概況(Akimova等人，2011, *PLoS One*, 6:e24226；Dias等人，2017, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 114:E5434-E5443；Thornton及Shevach, 2019, *Immunology*, 158:161-170)。

【0005】 IKZF3編碼Aiolos，其於人類及小鼠B淋巴球中廣泛且豐富地表現，及於T及NK細胞中以較低程度廣泛表現。於T細胞中，Aiolos基因抑制靶顯示與Ikaros靶基因之大量重疊(Powell等人，2019, *Frontiers in Immunology*, 10:1299)。與Ikaros相比，Aiolos可具有對濾泡輔助T細胞及T輔助17型反應之更強效應(Quintana等人，2012, *Nature Immunology*, 13:770-777；Read等人，2017 *Journal of Immunology*, 7:2377-2387)，該等反應已牽涉組織免疫反應及於一些情況下，抗腫瘤免疫。

【0006】 IKZF4編碼Eos，其於Treg細胞中豐富地表現，及亦在B、NK及T淋巴球中以低程度廣泛表現。於Treg細胞中，FoxP3+ Treg細胞中之Eos表現之喪失驅動臨床前同基因腫瘤模型中之改善的抗腫瘤反應(Gokhale等人，2019, *Journal of Autoimmunity*, 105:102300)。另外，Eos

表現程度可於習知CD4+及CD8+ T細胞中之T細胞活化後增加，其中其可限制效應T細胞反應(Rieder等人，2015, *Journal of Immunology*, 195:553-563)。

【0007】 在IKZF TF中共有之共同功能與細胞中之基因表現在特定基因組處之抑制相關。IKZF TF可以同型二聚體或異型二聚體(各自諸如Ikaros:Ikaros或Ikaros:Helios)結合至基因座。此等二聚體TF均結合至DNA及與調節組蛋白乙醯化及核小體之複合物相互作用，其繼而導致基因表現調節。機理上，karos、Helios及Aiolos已各顯示與核小體重塑及脫乙醯酶(NuRD)及Sin3組蛋白脫乙醯酶(HDAC)複合物相互作用以抑制基因表現(Zhang等人，2011, *Nature Immunology*, 13:86-94；Georgopoulos等人，2017, *Genes and Development*, 31: 439-450)。相似地，Ikaros、Helios及Aiolos均可與著絲粒異染色質締合及有助於位於著絲粒基因座之基因之表現(Brown等人，1997, *Cell*, 91:845-854；Thompson等人，2007, *Immunity*, 26:335-344)。Eos與Ikaros協作，但是不與Aiolos協作，以與淋巴球中之轉錄抑制劑C-端結合蛋白1 (CtBP1)相互作用(Koipally等人，2002, *Journal of Biological Chemistry*, 277:27697-27705；Pan等人，2009, *Science*, 325:1142-1146)。一併考慮，IKZF TF之重疊功能可部分補償一種或若干種TF之喪失或降解。因此，於表現多個IKZF成員之細胞中，期望此TF家族之廣泛治療性降解以驅動與一種或兩種IKZF TF之選擇性降解相比之更強表現型變化。

【0008】 於T細胞及Treg細胞中，IKZF TF於調節對抗腫瘤免疫反應重要之基因座中之共有的作用由調節編碼介白素-2 (IL-2)之基因來例證。Ikaros可直接結合至CD4+ T細胞中之IL-2基因座及募集HDAC複合

物；Ikaros之喪失導致藉由CD4+及CD8+ T細胞之IL-2產生增加(Bandyopadhyay等人，2007, *Blood*, 109: 2671-2672；Thomas等人，2007, *Journal of Immunology*, 179: 7305-7315；O'Brien等人，2014, *Journal of Immunology*, 192:5118-5129)。Helios直接結合至Treg細胞中之IL-2基因座以募集HDAC複合物且強制IL-2基因沉默(Blaine等人，2013, *Journal of Immunology*, 190:1008-1016)。Eos亦抑制Treg細胞中之IL-2表現及可經由涉及與TF FoxP3相互作用之機理起作用(Pan等人，2009, *Science*, 325: 1142-1146；Sharma等人，2013, *Immunity*, 38:998-1012)。直接Aiolos結合至IL-2喪失之作用尚不清楚，但是已報導，人類Treg細胞中之Aiolos之siRNA敲除增加IL-2產生(Gandhi等人，2010, *Nature Immunology*, 11:846-853)。總之，該等IKZF TF用於調節藉由多個淋巴球亞型，特定言之Treg細胞之IL-2產生，其中此等IKZF TF中之所有四者豐富地表現且IL-2產生通常可忽略不計。

【0009】由轉錄因子FoxP3之表現標記之Treg細胞為使用若干機理維持免疫穩態之免疫抑制淋巴球之子集(Sakaguchi等人，2020, *Annual Review of Immunology*, 38:541-566；Whibley等人，2019, *Nature Immunology*, 20:386-396)。具有編碼FoxP3之基因之有害突變之患者缺少功能Treg細胞且展示免疫失調、多內分泌疾病、腸病、X性聯(IPEX)症候群(一種多器官自體免疫病症)。於腫瘤微環境(TME)中，Treg細胞之活性經增選以促進且維持免疫抑制狀態(Plitas及Rudensky, 2020, *Annual Review of Cancer Biology*, 4:459-477)。藉由分泌抑制性分子、螯合細胞激素(例如，IL-2)及直接阻礙T細胞及抗原呈現細胞活化，Treg細胞可藉由調節癌症-免疫循環中之多個軸來促進TME介導之對免疫療法之抗性

(Chen及Mellman, 2013, *Immunity*, 39:1-10)。於臨床前模型中，Treg細胞之去除導致侵襲性已形成之腫瘤之消退(Bos等人，2013, *Journal of Experimental Medicine*, 210:2435-2466)。

【0010】一旦由特異性抗原活化，Treg細胞就可於活體外以抗原非特異性及旁觀者方式抑制反應T細胞(Takahashi等人，1998, *Int Immunol.* 10:1969-80；Thornton等人，1998, *J Exp. Med.* 188:287-96)。FoxP3+CD25+CD4+Treg細胞能抑制涉及CD4+輔助T細胞、CD8+ T細胞、自然殺手細胞及自然殺手T細胞之廣泛抗腫瘤免疫反應(Tanaka等人，2017, *Cell Research* 27:109-118)。於臨床前模型中，CD25+CD4+Treg細胞之腫瘤內耗盡誘導已形成之腫瘤之消退與腫瘤部位處之細胞激素環境之變化(Yu等人，2005, *J Exp Med.* 201: 779-91)。此外，Treg細胞耗盡之CD4+ T細胞之轉移與Treg細胞充足之CD4+ T細胞之轉移相比顯著增強抗腫瘤免疫反應(Antony等人，2005, *J Immunol* 174:2591-601)。由腫瘤衍生之自體抗原或腫瘤相關抗原活化之腫瘤浸潤性Treg細胞可相似抑制特定抗腫瘤免疫反應。

【0011】臨床上，TME中之增加之Treg細胞頻率與多種實體腫瘤適應症之惡化的結果相關(Shang等人，2015, *Scientific Reports*, 5:15179)。此外，非小細胞肺癌(NSCLC)患者中PD-L1+ Treg細胞頻率與對抗PD-1療法之反應之間的相關性(Wu等人，2018, *Journal of Thoracic Oncology*, 13:521-532)強調靶向TME之Treg細胞之治療潛力。控制Treg細胞分化及/或功能抑制狀態之關鍵因子之活性之調節可代表用於治療某些疾病(包括癌症)及病毒感染之潛在治療策略。

【0012】此外，亦報導FoxP3+ Treg細胞之移除增強疫苗誘導之抗

腫瘤T-細胞反應(Nishikawa等人，2010, *Int. J. Cancer* 127: 759-767)，這表明降低Helios含量可有益於加強癌症疫苗之功效。除了抗腫瘤免疫療法外，在病毒感染期間，Treg細胞可限制由於過度發炎所致之免疫病理學，又潛在抑制有效抗病毒T細胞反應且促進病毒續存(Schmitz等人，2013, *PLOS Pathogens* 9: e1003362)。小鼠經淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒之慢性但是非急性感染導致FoxP3+ Treg細胞之顯著擴增，暗示某些感染性因子可藉由活化及擴增Treg細胞來逃避宿主免疫反應之潛在機理(Punkosdy等人，2011, *PNAS* 108: 3677-3682)。治療效益可藉由於與慢性病毒感染相關之背景下降低經活化之Treg細胞中之Helios含量來達成。

【0013】 靶向腫瘤Treg細胞之方法包括抗體介導之耗盡及/或功能調節(Tanaka及Sakaguchi, 2019, *European Journal of Immunology*, 49:1140-1146)，以及Treg細胞免疫抑制表現型藉由改變此等細胞中之基因表現之小分子介導的「再程式化」(Kim等人，2015, *Science*, 350:334-339；Sebastian等人，2016, *Journal of Immunology*, 196:144-155)。具有經工程化以缺乏Helios之Treg細胞之小鼠未發展出FoxP3缺陷或完全Treg細胞去除之IPEX樣免疫病理學特徵，而是具有顯示更多T效應子樣轉錄程式之Treg細胞(Fu等人，2012, *Nature Immunology*, 13: 972-980；Yates等人，2018, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 115:2162-2167)。重要的是，Helios控制於TME中關鍵之Treg細胞之活性，因為具有Helios缺乏之Treg細胞之小鼠顯示B16F10及MC38腫瘤之改善之控制(Nakagawa等人，2016, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 113:6248-6253)。因此，Helios之治療性調節具有再程式化腫瘤Treg細胞朝向更多效應子樣表現型以驅動抗腫瘤免疫之潛力。應注意，在

臨床前腫瘤模型中，Eos亦驅動TME中之免疫抑制性Treg細胞活性，因為FoxP3 Treg細胞中缺乏Eos表現之小鼠與對照相比更有效控制同基因腫瘤(Gokhale等人，2019, *Journal of Autoimmunity*,105:102300)。具有生殖系功能喪失型IKZF2突變之人類相似地不展示IPEX樣症狀(包括糖尿病、皮膚炎、肝炎症及全身淋巴結病變)，而是顯示與增強之T細胞活化及促發炎性細胞激素產生相關之免疫表現型(Hetemäki等人，2021, *Science Immunology*, 6:eabe3454；Shahin等人，2021, *Science Immunology*, 6:eabe3981)。此等資料指示，Treg細胞中之Helios及Eos蛋白含量之降低將使其更少抑制具有實體腫瘤之患者中之抗腫瘤T細胞反應。

【0014】 降解Treg細胞中之Ikaros及Aiolos之小分子亦可於活體外降低此等細胞之抑制功能(Galustian等人，2008, *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 58:1033-1045)。於經工程化之小鼠模型中，Ikaros及Aiolos降解劑來那度胺(lenalidomide)可適度增加針對高免疫原性同基因腫瘤之抗腫瘤免疫反應(Geng等人，2022, *Cell Chemical Biology*, 29:1260-1272)。靶向Ikaros及Aiolos之降解劑亦已於具有實體腫瘤之患者中進行臨床測試，其有時導致穩定疾病之適度反應。此等研究包括於晚期惡性腫瘤中之阿伐度胺(avadomide) (CC-122) (Rasco等人，2019, *Clin Cancer Research*, 25:90-98)、來那度胺(Semeraro等人，2013, *OncoImmunology*, 2:11)及泊馬度胺(pomalidomide) (Cooney等人，2012, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 70, 755)。另外，已顯示來那度胺於臨床前及臨床研究中增強T及NK細胞功能(Hideshima等人，*Leukemia*, 2021；D'Souza等人，*Frontiers in Immunology*, 2021)。

【0015】 總之，IKZF TF、Ikaros、Helios、Aiolos及Eos於Treg細

胞中豐富地表現。與選擇性靶向單一IKZF TF或TF對，即，Ikaros及Aiolos或Helios及Eos之方法相比，此等四種TF於Treg細胞中之個別蛋白質含量之組合降低將更佳逆轉免疫抑制程式，包括IL-2轉錄及其他T細胞效應基因之抑制。除了Treg細胞外，將期望泛IKZF1-4降解劑增加習知CD4+及CD8+ T細胞效應功能及加強NK細胞活性以驅動患者中之穩健抗腫瘤反應。

【0016】 仍存在對可降低四種IKZF1-4蛋白Ikaros、Helios、Aiolos及Eos之含量之療法的需求。

【0017】 本發明藉由提供可用於降低四種IKZF1-4蛋白Ikaros、Helios、Aiolos及Eos之含量之化合物來滿足上述需求。

【發明內容】

【0018】 本發明提供式(I)之經取代之苯基氧代嘔啶基嘧啶二酮化合物，包含其立體異構體、互變異構體、鹽及前藥，其可用於降低四種蛋白質Ikaros、Helios、Aiolos及Eos之含量。

【0019】 本發明亦提供醫藥組合物，其包含式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或前藥；及醫藥上可接受之載劑。

【0020】 本發明亦提供一種藉由降低四種IKZF1-4蛋白質Ikaros、Helios、Aiolos及Eos之含量來治療疾病或病症之方法，該方法包括向患者投與式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或前藥。

【0021】 本發明亦提供用於製備式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或鹽之方法及中間體。

【0022】 本發明亦提供式(I)化合物、或其立體異構體、互變異構

體、醫藥上可接受之鹽或前藥之用途，其用於製造降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量來治療某些疾病(包括癌症)及病毒感染之藥劑。

【0023】 式(I)化合物及包含式(I)化合物之組合物可用於治療、預防或治癒各種增生性病徵，諸如癌症。包含此等化合物之醫藥組合物可用於治療、預防各種治療領域之疾病或病徵(諸如癌症)或減慢其進展。

【0024】 式(I)化合物及包含式(I)化合物之組合物可用於治療、預防或治癒病毒感染。包含此等化合物之醫藥組合物可用於治療、預防疾病或病徵(諸如病毒感染)或減慢其進展。

【0025】 本發明之此等及其他特徵將隨著本發明繼續以擴展形式闡述。

【實施方式】

【0026】

交互參照

本申請案主張2023年9月2日申請之印度臨時申請案序列號202311058935之權益，其全文係以引用的方式併入本文中。

【0027】 申請者已發現，經取代之苯基氧代嘔啞基哌啶二酮化合物，其降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白之含量。據信，經取代之苯基氧代嘔啞基哌啶二酮化合物促進Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白與對應E3泛素連接酶複合物(Cullin4-Cereblon，CUL4-CRBN)之間之相互作用，伴隨Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白之降解。此等化合物降低Ikaros蛋白、Helios蛋白、Aiolos蛋白及Eos蛋白之含量。此等化合物可用於治療某些疾病(包括癌症)及病毒感染。提供該等化合物可用作具有對其成藥性重要之所需穩定性、生物可利用率、治療指數及毒性值之醫藥劑。

苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮(1)；

反式3-(5-(4-(6-胺基-5-(3-甲氧基環丁氧基)-4-甲基吡啶-2-基)-2-氟

苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮(2)；

3-(5-(4-(6-胺基-4-甲基-5-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮(3)；

3-(5-(4-(6-胺基-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮(4)；或

3-(5-(4-(6-胺基-4-甲基-5-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮。

【0043】 一個實施例提供式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物為3-(5-(4-(7-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0044】 一個實施例提供式(I)化合物或其互變異構體或鹽，其中該化合物為(*R*)-3-(5-(4-(7-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0045】 一個實施例提供式(I)化合物或其互變異構體或鹽，其中該化合物為(*S*)-3-(5-(4-(7-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0046】 一個實施例提供式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物為反式3-(5-(4-(6-胺基-5-(3-甲氧基環丁氧基)-4-甲基

吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0047】 一個實施例提供式(I)化合物或其互變異構體或鹽，其中該化合物為反式(*R*)-3-(5-(4-(6-胺基-5-(3-甲氧基環丁氧基)-4-甲基吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0048】 一個實施例提供式(I)化合物或其互變異構體或鹽，其中該化合物為反式(*S*)-3-(5-(4-(6-胺基-5-(3-甲氧基環丁氧基)-4-甲基吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0049】 一個實施例提供式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物為3-(5-(4-(6-胺基-4-甲基-5-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0050】 一個實施例提供式(I)化合物或其互變異構體或鹽，其中該化合物為(*R*)-3-(5-(4-(6-胺基-4-甲基-5-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0051】 一個實施例提供式(I)化合物或其互變異構體或鹽，其中該化合物為(*S*)-3-(5-(4-(6-胺基-4-甲基-5-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0052】 一個實施例提供式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體

或鹽，其中該化合物為3-(5-(4-(6-胺基-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0053】 一個實施例提供式(I)化合物或其互變異構體或鹽，其中該化合物為(*R*)-3-(5-(4-(6-胺基-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0054】 一個實施例提供式(I)化合物或其互變異構體或鹽，其中該化合物為(*S*)-3-(5-(4-(6-胺基-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0055】 一個實施例提供式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物為3-(5-(4-(6-胺基-4-甲基-5-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0056】 一個實施例提供式(I)化合物或其互變異構體或鹽，其中該化合物為(*R*)-3-(5-(4-(6-胺基-4-甲基-5-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

【0057】 一個實施例提供式(I)化合物或其互變異構體或鹽，其中該化合物為(*S*)-3-(5-(4-(6-胺基-4-甲基-5-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮。包含於此實施例中為一或多種醫藥上可接受之鹽。

指與在與式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或鹽接觸或用其處理之前之初始蛋白質含量相比，藉由降解及/或不活化及/或抑制及/或降低蛋白質之表現程度或其組合來降低蛋白質之含量。

【0080】 可採用各種方法量測IKZF1-4蛋白之蛋白質含量，該等方法包括下文中所述之下列分析：(i) IKZF1：CD8⁺ T細胞再程式化分析；(ii) IKZF2：Jurkat細胞降解分析；(iii) IKZF3：人類CD8⁺ T細胞再程式化分析；及(iv) IKZF4：人類調節T細胞再程式化分析。

【0081】 本發明可在不背離其精神或基本屬性下以其他特定形式體現。本發明包含本文中指定之本發明之態樣及/或實施例之所有組合。應瞭解，本發明之任何及所有實施例可結合任何其他實施例採用以描述另外實施例。亦應瞭解，該等實施例之各個別要素意欲與來自任何實施例之任何及所有其他要素組合以描述另外實施例。

【0082】 本發明之特徵及優點可藉由一般技術者在閱讀下列實施方式後更容易理解。應瞭解，出於清楚原因，上文及下文在分開實施例之背景下描述之本發明之某些特徵亦可經組合以形成單一實施例。相反，出於簡潔原因，在單一實施例之背景下描述之本發明之各種特徵亦可經組合以便形成其子組合。本文中識別為示例性或較佳之實施例意欲係說明性且非限制性。

【0083】 除非本文中另有明確指定，否則以單數進行之提及物亦可包含複數。例如，「一(a/an)」可係指一個或一或多個。

【0084】 如本文中所用，短語「化合物及/或其鹽」係指至少一種化合物、至少一種化合物之鹽、或其組合。例如，式(I)化合物及/或其鹽包含式(I)化合物；兩種式(I)化合物；式(I)化合物之鹽；式(I)化合物及一或

鹽之毒性或生物活性。然而，其他鹽可用於(例如)在製備期間可採用之分離或純化步驟中，及因此，涵蓋於本發明之範圍內。式(I)化合物之鹽可(例如)藉由使式(I)化合物與一定量之酸或鹼(諸如當量)於諸如其中鹽沉澱者之介質中或於水性介質中反應，接著凍乾來形成。

【0098】 示例性酸加成鹽包括乙酸鹽(諸如與乙酸或三鹵乙酸，例如三氟乙酸形成之彼等)、己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽(與鹽酸形成)、氫溴酸鹽(與溴化氫形成)、氫碘酸鹽、馬來酸鹽(與馬來酸形成)、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、甲磺酸鹽(與甲磺酸形成)、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽(諸如與硫酸形成之彼等)、磺酸鹽(諸如本文中提及彼等)、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate/tosylate)、十一酸鹽及類似者。

【0099】 式(I)化合物可呈非晶型固體或結晶固體提供。可採用凍乾以提供呈固體之式(I)化合物。

【0100】 應進一步瞭解，式(I)化合物之溶劑合物(例如，水合物)亦於本發明之範圍內。術語「溶劑合物」意指式(I)化合物與一或多種溶劑分子(無論有機或無機)之物理締合。此物理締合包含氫鍵結。於某些實例中，例如，當將一或多種溶劑分子併入結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能分離。「溶劑合物」包含溶液相及可分離溶劑合物二者。示例性溶劑合物包括水合物、乙醇酸鹽、甲醇酸鹽、異丙酸鹽、乙腈溶劑合物及乙酸乙

酯溶劑合物。溶劑化之方法係此項技術中已知。

【0101】 各種形式之前藥係此項技術中熟知及述於Rautio, J.等人，*Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587 (2018)中。

【0102】 此外，繼式(I)化合物之製備後，可將其分離及純化以獲得含有等於或大於99重量%之量之式(I)化合物的組合物(「實質上純」)，然後將其如本文中所述使用或調配。本文中亦考慮此等「實質上純」式(I)化合物作為本發明之部分。

【0103】 「穩定化合物」及「穩定結構」意欲指示足以穩健以自反應混合物生存分離至可用純度，及調配成有效治療劑之化合物。本發明意欲體現穩定化合物。

【0104】 術語「IKZF1降解劑」及「Ikaros降解劑」係指能藉由降解及/或不活化及/或抑制及/或降低IKZF1蛋白之表現程度或其組合來降低IKZF1蛋白之含量的劑。

【0105】 術語「IKZF2降解劑」及「Helios降解劑」係指能藉由降解及/或不活化及/或抑制及/或降低IKZF2蛋白之表現程度或其組合來降低IKZF2蛋白之含量的劑。

【0106】 術語「IKZF3降解劑」及「Aiolos降解劑」係指能藉由降解及/或不活化及/或抑制及/或降低IKZF3蛋白之表現程度或其組合來降低IKZF3蛋白之含量的劑。

【0107】 術語「IKZF4降解劑」及「Eos降解劑」係指能藉由降解及/或不活化及/或抑制及/或降低IKZF4蛋白之表現程度或其組合來降低IKZF4蛋白之含量的劑。

【0108】 術語「IKZF1-4 蛋白」係指 Ikaros (IKZF1)、Helios

(IKZF2)、Aiolos (IKZF3)及Eos (IKZF4)蛋白。

【0109】術語「泛IKZF1-4降解劑」係指能降低四種IKZF1-4蛋白 Ikaros、Helios、Aiolos及Eos之蛋白質含量之劑。

【0110】如本文中所用，「Ikaros」蛋白藉由IKZF1基因編碼。Ikaros亦稱作IKAROS家族鋅指1、ZNFN1A1、鋅指蛋白亞家族1A, 1、Ikaros 家族鋅指蛋白1、IK1、淋巴轉錄因子LyF-1、Hs.54452、PPP1R92、蛋白磷酸酶1、調節次單元92、PRO0758、CVID13及CLL相關抗原KW-6。「Ikaros」蛋白包含藉由以下所列之下列人類同功異型物編碼之同功異型物：

同功異型物1 (UniPort Q13422-1)

MDADEGQDMSQVSGKESPPVSDTPDEGDPEMPIPEDLSTTSGG
 QQSSKSDRVVASNVKVETQSDEENGRACEMNGEECAEDLRMLDAS
 GEKMNGSHRDQGSSALSGVGGIRLPNGKCLKDICGIICIGPNVLMVH
 KRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLSHSGEKPFKCHLCNY
 ACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCGYCGRSYKQRSSLEEHLKERCHNY
 LESMGLPGTLYPVIKEETNHSEMAEDLCKIGSERSLVLDRLASNVAK
 RKSSMPQKFLGDKGLSDTPYDSSASYEKENEMMKSHVMDQAINNAI
 NYLGAESLRPLVQTPPGGSEVVPVISPMYQLHKPLAEGTPRSNHSAQ
 DSAVENLLLLSKAKLVPSEREASPSNSCQDSTDTESNNEEQRSGLIYL
 TNHIAPHARNGLSLKEEHRAVDLLRAASENSQDALRVVSTSGEQMK
 VYKCEHCRVFLDHVMYTIHMGCHGFRDPFECNMCGYHSQDRYEFS
 SHITRGEHRFHMS (SEQ ID NO: 1)

同功異型物2 (UniProt Q13422-2)

MDADEGQDMSQVSGKESPPVSDTPDEGDEPMPIPEDLSTTSGG
 QQSSKSDRVVGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLSGEEKPFKC
 HLCNYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCGYCGRSYKQRSSLEEHKE
 RCHNYLESMGLPGTLYPVIKEETNHSEMAEDLCKIGSERSLVLDRLA
 SNVAKRKSSMPQKFLGDKGLSDTPYDSSASYEKENEMMKSHVMDQ
 AINNAINYLGAESLRPLVQTPPGGSEVVPVISPMYQLHKPLAEGTPRS
 NHSAQDSAVENLLLLSKAKLVPSEREASPSNSCQDSTDTESNNEEQR
 SGLIYLTNHIAPHARNGLSLKEEHRAYDLLRAASENSQDALRVVSTS
 GEQMKVYKCEHCRVFLDHVMYTIHMGCHGFRDPFECNMCGYHSQ
 DRYEFSSHITRGEHRFHMS (SEQ ID NO: 2)

同功異型物3 (UniProt Q13422-3)

MDADEGQDMSQVSGKESPPVSDTPDEGDEPMPIPEDLSTTSGG
 QQSSKSDRVVASNVKVETQSDEENGRACEMNGEECAEDLRMLDAS
 GEKMNGSHRDQGSSALSGVGGIRLPNGKCLKDICGIICIGPNVLMVH
 KRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLSGEEKPFKCHLCNY
 ACRRRDALTGHLRTHSGDKGLSDTPYDSSASYEKENEMMKSHVMD
 QAINNAINYLGAESLRPLVQTPPGGSEVVPVISPMYQLHKPLAEGTPR
 SNHSAQDSAVENLLLLSKAKLVPSEREASPSNSCQDSTDTESNNEEQ
 RSGLIYLTNHIAPHARNGLSLKEEHRAYDLLRAASENSQDALRVVST
 SGEQMKVYKCEHCRVFLDHVMYTIHMGCHGFRDPFECNMCGYHS
 QDRYEFSSHITRGEHRFHMS (SEQ ID NO: 3)

同功異型物4 (UniProt Q13422-4)

MDADEGQDMASNVKVETQSDEENGRACEMNGEECAEDLRML

DASGEKMNGSHRDQGSSALSGVGGIRLPNGKCLKCDICGIICIGPNVL
 MVHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLSHSGEKPFKCHL
 CNYACRRRDALTGHLRTHSGDKGLSDTPYDSSASYEKENEMMKSHV
 MDQAINNAINYLGAESLRPLVQTPPGGSEVVPVISPMYQLHKPLAEG
 TPRSNHSAQDSA VENLLLLSKAKLVPSEREASPSNSCQDSTDTE SNNE
 EQRSGLIYLTNHIAPHARNGLSLKEEHRA YDLLRAASENSQDALRVV
 STSGEQMKVYKCEHCRVFLDHV MYTIHMGCHGFRDPFECNMCGY
 HSQDRYEFSSHITRGEHRFHMS (SEQ ID NO: 4)

同功異型物7 (UniProt Q13422-7)

MDADEGQDMSQVSGKESPPVSDTPDEGDEPMPIPEDLSTTSGG
 QQSSKSDRVVASNVKVETQSDEENGRACEMNGEECAEDLRMLDAS
 GEKMNGSHRDQGSSALSGVGGIRLPNGKCLKCDICGIICIGPNVLMVH
 KRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLSHSGEKPFKCHLCNY
 ACRRRDALTGHLRTHSVIKEETNHSEMAEDLCKIGSERSLVLDRLAS
 NVAKRKSSMPQKFLGDKGLSDTPYDSSASYEKENEMMKSHVMDQAI
 NNAINYLGAESLRPLVQTPPGGSEVVPVISPMYQLHKPLAEGTPRSN
 HSAQDSA VENLLLLSKAKLVPSEREASPSNSCQDSTDTE SNNEEQRS
 GLIYLTNHIAPHARNGLSLKEEHRA YDLLRAASENSQDALRVVSTSG
 EQMKVYKCEHCRVFLDHV MYTIHMGCHGFRDPFECNMCGYHSQD
 RYEFSSHITRGEHRFHMS (SEQ ID NO: 5)

同功異型物8 (UniProt Q13422-8)

MDADEGQDMSQVSGKESPPVSDTPDEGDEPMPIPEDLSTTSGG
 QQSSKSDRVVASNVKVETQSDEENGRACEMNGEECAEDLRMLDAS

GEKMNGSHRDQGSSALSGVGGIRLPNGKCLKDICGIICIGPNVLMVH
 KRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLSHSGEKPFKCHLCNY
 ACRRRDALTGHLRTHSVIKEETNHSEMAEDLCKIGSEISRAGQTSK
 (SEQ ID NO: 6)

【0111】 以上所列之「Ikaros」蛋白同功異型物1、2、3、4、7及8包含降解決定子**FQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLSH** (SEQ ID NO: 22)，其與「Aiolos」蛋白之降解決定子相同。Ikaros蛋白亦包含由胺基酸序列Q13422-5及Q13422-6編碼之同功異型物。

【0112】 如本文中所用，「Helios」蛋白係指為鋅指蛋白之Ikaros家族之成員的蛋白。於人類中，Helios藉由IKZF2基因編碼。Helios亦稱作IKAROS家族鋅指2、ANF1A2、ZNF1A2、ZNFN1A2、鋅指蛋白亞家族1A, 2及Ikaros家族鋅指蛋白2。如本文中所用，Helios蛋白包含各種同功異型物，其包含以下所列之同功異型物。

同功異型物1 (UniProt Q9UKS7-1)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHM
 TSTNSVKLEMQSDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVAD
 NRKVQELQGEGERLPNGKCLKDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGER
 PFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLSHSGEKPFKCPFCSYACRRRDALT
 GHLRTHSVGKPHKCNYCGRSYKQRSSLEEHEKERCHNYLQNVSMEEA
 GQVMSSHVPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRK
 SSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINN
 AITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRET
 ADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQS

QGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGSCLKDIYKVFNGEGE
QIRAFKCEHCRVFLDHV/MYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYE
FSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 7)

同功異型物2 (UniProt Q9UKS7-2)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHM
TSTNSVKLEMQSDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVAD
NRKVQELQGEGGIRLPNGERPFFHCNQCASFTQKGNLLRHIKLHS
GEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCNYCGRSYKQRS
SLEEHKERCHNYLQNVSMEEAAGQVMSSHVPPMEDCKEQEPIMDNNI
SLVPPERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMN
LTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAP
VISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREA
SPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKAL
DTTKAPKGSCLKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVFLDHT/MYTIHM
GCHGYRDPLECNICGYRSQDRYE FS SHIVRG EHTFH (SEQ ID NO: 8)

同功異型物4 (UniProt Q9UKS7-4)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHM
TSTNSVKLEMQSDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVAD
NRKVQELQGEGGIRLPNGERPFFHCNQCASFTQKGNLLRHIKLHS
GEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCNYCGRSYKQRS
SLEEHKERCHNYLQNVSMEEAAGQVMSSHGGEKLMRFSYPDIHFDMN
LTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAP
VISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREA

SPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKAL
 DTTKAPKGSCLKDIYKVFNGEGEQRAFKCEHCRVLFLDHVMTIHM
 CHGYRDPLECNICGYRSQDRYEF SSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 9)

同功異型物6 (UniProt Q9UKS7-6)

METEADGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHM
 TSTNSVKLEMQSDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVAD
 NRKVQELQGEGERLPNGKCLKDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGER
PFHCNQCASFTQKGNLLRHIKLSGEKPFKCPFCSYACRRRDALT
 GHLRTHSVGKPHKCNFCGRSYKQRSSLEEHEKCHNYLQNVSMEEA
 GQVMSHHDS (SEQ ID NO: 10)

同功異型物7 (UniProt Q9UKS7-7)

METEADGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHM
 TSTNSVKLEMQSDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVAD
 NRKVQELQGEGERLPNGER**PFHCNQCASFTQKGNLLRHIKLS**
 GEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSVPPMEDCKEQEPIMDNNIS
 LVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNL
 TYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAP
 VISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREA
 SPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKAL
 DTTKAPKGSCLKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLFLDHVMTIHM
 CHGYRDPLECNICGYRSQDRY EFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 11)

【0113】 以上所列之「Helios」同功異型物1、2、4、6及7包含降
 解決定子**FHCNQCASFTQKGNLLRHIKLS** (SEQ ID NO: 23)。降解

決定子為於調節蛋白質降解速率中起作用之蛋白質之一部分。Helios蛋白亦包含由胺基酸序列Q9UKS7-3、Q9UKS7-5及Q9UKS7-8編碼之同功異型物。

【0114】如本文中所用，「Aiolos」蛋白藉由IKZF3基因編碼。Aiolos蛋白亦稱作IKAROS家族鋅指3、ZNFN1A3、鋅指蛋白亞家族1A, 3、Ikaros家族鋅指蛋白3及AIO。Aiolos蛋白包含以下所列之下列人類同功異型物：

同功異型物1 (UniProt Q9UKT9-1)

MEDIQTNAELKSTQEQSVP AESAAVLNDYSLTKSHEMENVDSG
EGPANEDDEDIGDDSMKVKDEYSERDENVLKSEPMGNAEPEIPYSYS
REYNEYENIKLERHVVSFDSSRPTSGKMNC DVCGLSCISFNVL MVHK
RSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNYA
CQRRDALTGHLRTHSVEKPYKCEFCGRSYKQRSSLEEHKERCRTFLQ
STDPGDTASAEARHIKAEMGSERALVLDRLASNVAKRKSSMPQKFIG
EKRHCFDVNYNSSYMYEKESELIQTRMMDQAINNAISYLGAEALRPL
VQTPPAPTSEMVPVISSMYPIALTRAEMSNGAPQELEKCSIHLPEKSV
PSERGLSPNNSGHDSTDTDSNHEERQNHIIYQQNHMVLSRARNGMPL
LKEVPRSYELLKPPPICPRDSVKVINKEGEVMDVYRCDHCRVFLFDY
VMFTIHMGC HGF RDPFECNMCGYRSHDRYEFSSHIARGEHRALLK
(SEQ ID NO: 12)

同功異型物3 (UniProt Q9UKT9-3)

MEDIQTNAELKSTQEQSVP AESAAVLNDYSLTKSHEMENVDSG
EGPANEDDEDIGDDSMKVKDEYSERDENVLKSEPMGNAEPEIPYSYS

REYNEYENIKLERHVVSFDSSRPTSGKMNCDCGLSCISFNVLMVHK
 RSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNYA
 CQRDALTGHLRTHSASAEARHIKAEMGSERALVLDRLASNVAKRK
 SSMPQKFIGEKRHCFDVNYNSSYMYEKESELIQTRMMDQAINNAISY
 LGAEALRPLVQTPPAPTSEMVPVISSMYPIALTRAEMSNGAPQELEK
 KSIHLPEKSVPSERGLSPNNSGHDSTDTDSNHEERQNHIIYQQNHMVL
 SRARNGMPLLKEVPRSYELLKPPPICPRDSVKVINKEGEVMDVYRCD
 HCRVFLDYVMFTIHMGCCHGFRDPFECNMCGYRSHDRYEFSSHIAR
 GEHRALLK (SEQ ID NO: 13)

同功異型物4 (UniProt Q9UKT9-4)

MEDIQTNAELKSTQEQSVPAESAAVLNDYSLTKSHEMENVDSG
 EGPANEDEDIGDDSMKVKDEYSERDENVLKSEPMGNAEPEIPYSYS
 REYNEYENIKLERHVVSFDSSRPTSGKMNCDCGLSCISFNVLMVHK
 RSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNYA
 CQRDALTGHLRTHSVEKPYKCEFCGRSYKQRSSLEEHKERCRTFLQ
 STDPGDTGEKRHCFDVNYNSSYMYEKESELIQTRMMDQAINNAISYL
 GAEALRPLVQTPPAPTSEMVPVISSMYPIALTRAEMSNGAPQELEKKS
 IHLPEKSVPSERGLSPNNSGHDSTDTDSNHEERQNHIIYQQNHMVLSR
 ARNGMPLLKEVPRSYELLKPPPICPRDSVKVINKEGEVMDVYRCDHC
 RVLFLDYVMFTIHMGCCHGFRDPFECNMCGYRSHDRYEFSSHIARGEH
 RALLK (SEQ ID NO: 14)

同功異型物6 (UniProt Q9UKT9-6)

MEDIQTNAELKSTQEQSVPAESAAVLNDYSLTKSHEMENVDSG

EGPANEDDIGDDSMKVKDEYSERDENVLKSEPMGNAEPEIPYSYS
 REYNEYENIKLERHVVSFDSSRPTSGKMNCDCGLSCISFNVL MVHK
 RSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNYA
 CQRRDALTGHLRTHSGEKRHCFDVNYNSSYMYEKESELIQTRMMDQ
 AINNAISYLGAEALRPLVQTPPAPTSEMVPVISSMYPIALTRAEMSNG
 APQELEKKSIIHLPEKSVPSERGLSPNNSGHDSTDTDSNHEERQNHIIYQ
 QNHMVLSRARNGMPLLKEVPRSYELLKPPPICPRDSVKVINKEGEV
 DVYRCDHCRVFLDYVMFTIHMGC HGFDRDPFECNMCGYRSHDRYEF
 SSIARGEHRALLK (SEQ ID NO: 15)

同功異型物7 (UniProt Q9UKT9-7)

MEDIQTNAELKSTQEQSVPADDSMKVKDEYSERDENVLKSEPM
 GNAEPEIPYSYSREYNEYENIKLERHVVSFDSSRPTSGKMNCDCG
 LSCISFNVL MVHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTG
 EKPFKCHLCNYACQRRDALTGHLRTHSVEKPYKCEFCGRSYKQRSSL
 EEHKERCRTFLQSTDPGDTASAEARHIKAEMGSERALVLDRLASNVA
 KRKSSMPQKFIGEKRHCFDVNYNSSYMYEKESELIQTRMMDQAINN
 AISYLGAEALRPLVQTPPAPTSEMVPVISSMYPIALTRAEMSNGAPQE
 LEKKSIIHLPEKSVPSERGLSPNNSGHDSTDTDSNHEERQNHIIYQQNH
 MVLSRARNGMPLLKEVPRSYELLKPPPICPRDSVKVINKEGEVMDVY
 RCDHCRVFLDYVMFTIHMGC HGFDRDPFECNMCGYRSHDRYEFSSHI
 ARGHRALLK (SEQ ID NO: 16)

同功異型物8 (UniProt Q9UKT9-8)

MEDIQTNAELKSTQEQSVPADDSMKVKDEYSERDENVLKSEPM

GNAEPEIPYSYSREYNEYENIKLERHVVSFDSSRPTSGKMNCDVCG
LSCISFNVL MVHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTG
EKPFKCHLCNYACQRRDALTGHLRTHSASAEARHIKAEMGSERALV
LDRLASNVAKRKSSMPQKFIGEKRHCFDVNYNSSYMYEKESELIQTR
MMDQAINNAISYLGAEALRPLVQTPPAPTSEMVPVISSMYPIALTRAE
MSNGAPQELEKKSIIHLPEKSVPSERGLSPNNSGHDSTDTDSNHEERQ
NHIYQQNHMVLSRARNGMPLLKEVPRSYELLKPPPICPRDSVKVINK
EGEVMDVYRCDHCRVFLDYVMFTIHMGCCHGFRDPFECNMCGYRS
HDRYEFSSHIARGEHRALLK (SEQ ID NO: 17)

同功異型物9 (UniProt Q9UKT9-9)

MEDIQTNAELKSTQEQSVP AESAAVLNDYSLTKSHEMENVDSG
EGPANEDDEDIGGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTG EKPFK
HLCNYACQRRDALTGHLRTHSVEKPYKCEFCGRSYKQRSSLEEHKE
RCRTFLQSTDPGDTASAEARHIKAEMGSERALVLDRLASNVAKRKSS
MPQKFIGEKRHCFDVNYNSSYMYEKESELIQTRMMDQAINNAISYLG
AEALRPLVQTPPAPTSEMVPVISSMYPIALTRAEMSNGAPQELEKKS
IHLPEKSVPSERGLSPNNSGHDSTDTDSNHEERQNHIYQQNHMVLSRA
RNGMPLLKEVPRSYELLKPPPICPRDSVKVINKEGEVMDVYRCDHCR
VFLDYVMFTIHMGCCHGFRDPFECNMCGYRSHDRYEFSSHIARGEHR
ALLK (SEQ ID NO: 18)

同功異型物14 (UniProt Q9UKT9-14)

MEDIQTNAELKSTQEQSVP AESAAVLNDYSLTKSHEMENVDSG
EGPANEDDEDIGDDSMKVKDEYSERDENVLKSEPMGNAEPEIPYSYS

REYNEYENIKLERHVVSFDSSRPTSGKMNCDCGLSCISFNVLMLVHK
 RSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNYA
 CQRRDALTGHLRTHSVEKPYKCEFCGRSYKQRSSLEEHKERCRTFLQ
 STDPGDTGTGWGWVELSHLGIRLQDLNVPWCRLH (SEQ ID NO: 19)

【0115】 以上所列之「Aiolos」蛋白同功異型物1、3、4、6、7、8、9及14包含降解決定子**FQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH** (SEQ ID NO: 24)，其與「Ikaros」蛋白之降解決定子相同。Aiolos蛋白亦包含由胺基酸序列 Q9UKT9-2、Q9UKT9-5、Q9UKT9-10、Q9UKT9-11、Q9UKT9-12、及Q9UKT9-13、Q9UKT9-15及Q9UKT9-16編碼之同功異型物。

【0116】 如本文中所示，「Eos」蛋白藉由IKZF4基因編碼，及亦稱作IKAROS家族鋅指4、ZNFN1A4、鋅指蛋白亞家族1A, 4、Ikaros家族鋅指蛋白4及KIAA1782。「Eos」蛋白包含藉由下列兩種人類同功異型物1 (Q9H2S9-1)及2 (Q9H2S9-2)編碼之同功異型物：

同功異型物1 (UniProt Q9H2S9-1)

MHTPPALPRRFQGGGRV RTPGSHRQGKDNLERDPSGGCVPDFL
 PQAQDSNHFIMESLFCESGDSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSSPSR
 SLSANSIKVEMYSDEESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCD
 GSGPEPHSPGGIRLPNGKCLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERPF
HCN**Q**CGASFT**Q**KGNLLRHIKLHS**G**EKPFK**C**PF**C**NYACRRRDAL**T**G
 HLRTHSVSSPTVGKPYKCNYCGRSYKQQSTLEEHKERCHNYLQSLST
 EAQALAGQPGDEIRDLEMVPDSMLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRST
 PQKFVGEKQMRFSLSLDLPYDVNSGGYEKDVELVAHHSLEPGFGSSLA

FVGAEHLRPLRLPPTNCISELTPVISSVYTQMQPLPGRLELPGSREAGE
 GPEDLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTDTESNHEDRVAG
 WSLPQGPPPQPPPTIWGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGTPGPSKEVLR
 WGESGEPVKAFKCEHCRILFLDHVMFTIHMGCCHGFRDPFECNICGYH
 SQDRYEFSSHIVRGEHKVG (SEQ ID NO: 20)

同功異型物2 (UniProt Q9H2S9-2)

MDSRYLQLQLYLPSCSLLQSGDSSLEKEFLGAPVGPSVSTPNS
 QHSSPSRSLANSIKVEMYSDEESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSE
 PLGYCDGSGPEPHSPGGIRLPNGKCLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRS
 HTGERPFHCNQCASFTQKGNLLRHIKLSHSGEKPFKCPFCNYACRR
 RDALTGHLRTHSVSSPTVGKPYKCNYCGRSYKQQSTLEEHKERCHN
 YLQSLSTEAQALAGQPGEIRDLEMVPDSMLHSSSERPTFIDRLANSL
 TKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLSDLPYDVNSGGYEKDVELVAHHSLE
 PGFGSSLAFVGAEHLRPLRLPPTNCISELTPVISSVYTQMQPLPGRLEL
 PGSREAGEGPEDLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTDTESN
 HEDRVAGWSLPQGPPPQPPPTIWGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGTPG
 PSKEVLRWGESGEPVKAFKCEHCRILFLDHVMFTIHMGCCHGFRDPFE
 CNICGYHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG (SEQ ID NO: 21)

【0117】 以上所列之「Eos」蛋白同功異型物1及2包含降解決定子
FHCNQCASFTQKGNLLRHIKLSH (SEQ ID NO: 25)，其與「Helios」
 蛋白之降解決定子相同。

【0118】 如本文中所用，「Pegasus」蛋白亦稱作IKAROS家族鋅指
 5、ZNFN1A5、鋅指蛋白亞家族1A, 5及Ikaros家族鋅指蛋白5。Pegasus藉

由IKZF5基因編碼。

【0119】 如本文中所用，術語「接觸」係指將指定部分一起帶入活體外系統或活體內系統中。例如，使IKZF1-4蛋白與式(I)化合物「接觸」包括向具有Ikaros蛋白、Helios蛋白、Aiolos蛋白及Eos蛋白之個體或患者(諸如人類)投與本發明之化合物，以及例如將式(I)化合物引入含有細胞之樣本或含有Ikaros蛋白、Helios蛋白、Aiolos蛋白及Eos蛋白之經純化的製劑中。

【0120】 如本文中所用，術語「治療(treat/treating/treatment)」係指在個體上進行之任何類型之干預或處理，或向個體投與活性劑，目標為逆轉、減輕、改善、抑制、或減慢下來或防止與疾病相關之症狀、併發症、病狀或生化標記之進展、發展、嚴重度或復發。相比之下，「預防(prophylaxis/prevention)」係指向未患有疾病之個體投與以防止該疾病發生。「治療(treat/treating/treatment)」不包含預防(prophylaxis/prevention)。

【0121】 「治療上有效量」意欲包含本發明化合物單獨之量或所主張化合物之組合之量或本發明化合物與有效降低細胞中之IKZF1-4蛋白之含量或有效治療或預防病毒感染及增生性病徵(諸如癌症)之其他活性成分組合的量。

【0122】 如本文中所用，術語「細胞」意欲係指活體外、離體或活體內細胞。於一些實施例中，離體細胞可為自生物體(諸如哺乳動物)切除之組織樣本之一部分。於一些實施例中，活體外細胞可為細胞培養物中之細胞。於一些實施例中，活體內細胞為於生物體(諸如哺乳動物)中生活之細胞。

【0123】術語「患者」包含人類個體。

【0124】如本文中所用，短語「醫藥上可接受之載劑」意指醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填料、稀釋劑、賦形劑、製造助劑(例如，潤滑劑、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅、或硬脂酸)或涉及將標的化合物自身體之一個器官或部分攜帶或轉運至身體之另一器官或部分之溶劑封裝材料。各載劑在與調配物之其他成分相容之意義上必須係「可接受」，包括(即)佐劑、賦形劑或媒劑，諸如稀釋劑、防腐劑、填料、流動調節劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、矯味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分散劑，取決於投與模式之性質及劑型；且對患者無害。

【0125】術語「醫藥組合物」意指包含本發明之化合物與至少一種另外醫藥上可接受之載劑組合之組合物。

【0126】

效用

式(I)化合物可用於治療癌症。

【0127】式(I)化合物可用於治療病毒感染。

【0128】於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【0129】於一個實施例中，提供一種治療患者之病毒感染之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【0130】於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包

含量降低至少30%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少50%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0137】 於實施例2中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少40%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少50%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少40%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少50%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0138】 於實施例3中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少50%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少50%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少50%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少50%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0139】 於實施例4中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少60%；

(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少50%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少60%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少50%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0140】 於實施例5中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少30%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少60%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少30%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0141】 於實施例6中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少40%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少60%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少40%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0142】 於實施例7中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及

Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少50%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少60%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少50%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0143】 於實施例8中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少60%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少60%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少60%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0144】 於實施例9中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少30%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少70%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少30%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少65%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0145】 於實施例10中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，

其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少40%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少70%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少40%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少65%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0146】 於實施例11中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少50%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少70%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少50%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少65%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0147】 於實施例12中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少60%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少70%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少60%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少65%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0148】於實施例13中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少30%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少80%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少30%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0149】於實施例14中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少40%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少80%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少40%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0150】於實施例15中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少50%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少80%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少50%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑

為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0151】 於實施例16中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少60%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少80%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少60%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0152】 於實施例17中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少30%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少85%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少30%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0153】 於實施例18中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少40%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少85%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少40%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其

中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0154】 於實施例19中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少50%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少85%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少50%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0155】 於實施例20中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少60%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少85%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少60%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0156】 於實施例21中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少30%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少90%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少30%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於

此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0157】 於實施例22中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少40%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少90%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少40%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0158】 於實施例23中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少50%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少90%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少50%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0159】 於實施例24中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少60%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少90%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白

含量降低至少60%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0160】 於實施例25中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少30%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少90%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少30%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少65%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0161】 於實施例26中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少40%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少90%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少40%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少65%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0162】 於實施例27中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少50%；

(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少90%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少50%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少65%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0163】於實施例28中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量降低至少60%；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少90%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量降低至少60%；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少65%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0164】於實施例29中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量於40至70%之範圍內降低；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少50%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量於40至70%之範圍內降低；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少50%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0165】於實施例30中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，

其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量於40至70%之範圍內降低；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少60%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量於40至70%之範圍內降低；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0166】 於實施例31中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量於40至70%之範圍內降低；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少70%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量於40至70%之範圍內降低；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少65%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0167】 於實施例32中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量於40至70%之範圍內降低；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少70%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量於40至70%之範圍內降低；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少70%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。

亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0168】 於實施例33中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量於40至70%之範圍內降低；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少80%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量於40至70%之範圍內降低；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少65%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0169】 於實施例34中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量於40至70%之範圍內降低；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少90%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量於40至70%之範圍內降低；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少65%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0170】 於實施例35中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及

Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量於50至70%之範圍內降低；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少50%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量於50至70%之範圍內降低；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少50%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0171】 於實施例36中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量於50至70%之範圍內降低；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少60%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量於50至70%之範圍內降低；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0172】 於實施例37中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量於50至70%之範圍內降低；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少70%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量於50至70%之範圍內降低；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少65%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含

於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0173】 於實施例38中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量於50至70%之範圍內降低；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少70%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量於50至70%之範圍內降低；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少70%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0174】 於實施例39中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量於50至70%之範圍內降低；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少80%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量於50至70%之範圍內降低；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少65%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0175】 於實施例40中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之劑，其中：(i)該Ikaros (IKZF1)蛋白含量於50至70%之範

圍內降低；(ii)該Helios (IKZF2)蛋白含量降低至少90%；(iii)該Aiolos (IKZF3)蛋白含量於50至70%之範圍內降低；及(iv)該Eos (IKZF4)蛋白含量降低至少90%。包含於此實施例中為其中該疾病或病症為癌症之方法。亦包含於此實施例中為其中該疾病或病症為病毒感染之方法。另外，包含於此實施例中為其中該劑為式(I)、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽之方法。

【0176】 於實施例1至40中，該等IKZF1-4蛋白之蛋白含量之降低可使用下文中所述之下列分析量測：(i) IKZF1：人類CD8⁺ T細胞再程式化分析；(ii) IKZF2：Jurkat細胞降解分析；(iii) IKZF3：人類CD8⁺ T細胞再程式化分析；及(iv) IKZF4：人類調節T細胞再程式化分析。

【0177】 可利用式(I)化合物治療之癌症類型包括(但不限於)腦癌、皮膚癌、膀胱癌、卵巢癌、乳癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸癌、血液癌、肺癌及骨癌。此等癌症類型之實例包括神經母細胞瘤、腸癌(諸如直腸癌、結腸癌、肛門癌、家族性腺瘤性息肉癌及遺傳性非息肉性結腸直腸癌)、食道癌、鼻咽癌、唇癌、喉癌、咽癌、舌癌、唾腺癌、胸腺癌、食道胃癌、胃癌、腺癌、髓樣甲狀腺癌、乳突甲狀腺癌、腎癌、腎實質癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮體癌、子宮內膜癌、絨膜癌、胰臟癌、前列腺癌、睪丸癌、乳癌、尿道癌、黑色素瘤、腦瘤(諸如神經膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、神經管胚細胞瘤及外周神經外胚層母細胞瘤)、霍奇金氏(Hodgkin)淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特氏(Burkitt)淋巴瘤、急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T-細胞白血病淋巴瘤、瀰漫性大B-細胞淋巴瘤(DLBCL)、肝細胞癌、膽囊癌、支氣管癌、

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、間皮瘤、多發性骨髓瘤、基底細胞瘤、畸胎瘤、視網膜母細胞瘤、脈絡膜黑色素瘤、精原細胞瘤、橫紋肌肉瘤、顱咽管瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤、尤因氏(Ewing)肉瘤及漿細胞瘤。

【0178】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為黑色素瘤。

【0179】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為肺癌，包括小細胞肺癌(SCLC)及非小細胞肺癌(NSCLC)。

【0180】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為間皮瘤。

【0181】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為乳癌，包括導管癌、浸潤性導管癌、轉移性乳癌、三陰性乳癌、人類表皮生長因子受體2 (HER2)-陽性乳癌、雌激素受體(ER)-陽性乳癌、激素受體陽性乳癌及激素受體陰性乳癌。

【0182】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為前列腺癌，包括前列腺之腺

癌及去勢抗性前列腺癌。

【0183】於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為胰臟癌，包括胰腺癌、外分泌胰臟癌及神經內分泌胰臟癌。

【0184】於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為腎癌，包括腎細胞癌、透明細胞腎細胞癌及非透明細胞腎細胞癌、乳突腎細胞癌、威爾姆氏瘤(Wilms tumor)及腎肉瘤。

【0185】於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為胃癌(gastric cancer)，包括胃癌(gastric carcinoma)。

【0186】於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為腎癌(kidney cancer)，包括腎癌(renal carcinoma)及腎實質癌。

【0187】於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為肝癌，包括肝細胞癌。

【0188】於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互

變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為卵巢癌(ovarian cancer)，包括卵巢癌(ovarian carcinoma)。

【0189】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為淋巴瘤，包括霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T-細胞白血病、及瀰漫性大B-細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0190】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為白血病，包括急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T-細胞白血病淋巴瘤及瀰漫性大B-細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0191】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為多發性骨髓瘤。

【0192】 式(I)化合物及包含至少一種式(I)化合物之醫藥組合物可用於治療或預防與IKZF1-4蛋白之活性相關聯之任何疾病或病狀。此等包括病毒及其他感染(例如，皮膚感染、GI感染、尿道感染、泌尿生殖道感染、全身感染)、及增生性疾病(例如，癌症)。可使用任何投與方法向患者遞送該化合物或醫藥組合物。於某些實施例中，式(I)化合物或包含至少一種式(I)化合物之醫藥組合物係經口投與。於其他實施例中，式(I)化

合物或包含至少一種式(I)化合物之醫藥組合物係非經腸投與。

【0193】 於一個實施例中，提供一種治療患者之病毒感染之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該病毒感染藉由暴露於HIV、肝炎(A、B或C型)、疱疹病毒(例如，VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II及CMV、艾伯斯坦-巴爾(Epstein Barr)病毒)、腺病毒、流感病毒、黃病毒、艾柯病毒(echovirus)、鼻病毒、柯薩奇(coxsackie)病毒、冠狀病毒、呼吸道融合病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、細小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革熱(dengue)病毒、乳頭瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰質炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒及蟲媒病毒性腦炎病毒引起。

【0194】 式(I)化合物可選擇性降低細胞中之四種IKZF1-4蛋白之蛋白含量以控制Treg分化及/或免疫調節狀態。例如，藉由投與有效量之式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或鹽，式(I)化合物可用於選擇性降低細胞中之四種IKZF1-4蛋白各者之蛋白含量、降低其活性程度及/或抑制其表現程度以控制需要降低四種IKZF1-4蛋白各者之蛋白含量、降低其活性程度及/或抑制其表現程度之細胞或個體中的Treg分化及/或免疫調節狀態。

【0195】 於一個實施例中，本發明提供式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽及另外治療劑之組合製劑以同時、分開或依序用於治療及/或預防與IKZF1-4蛋白之活性相關聯之多種疾病或病症。該組合製劑可用於降低四種IKZF1-4蛋白各者之蛋白含量、降低蛋白活性程度及/或抑制其表現程度。

【0196】 於一個態樣中，該(等)式(I)化合物在投與免疫腫瘤劑之前

依序投與。於另一態樣中，式(I)化合物係與免疫腫瘤劑同時投與。於又一態樣中，式(I)化合物於投與免疫腫瘤劑後依序投與。

【0197】 於另一態樣中，式(I)化合物可與免疫腫瘤劑共同調配。

【0198】 免疫腫瘤劑包括(例如)小分子藥物、抗體或其他生物或小分子。生物免疫腫瘤劑之實例包括(但不限於)癌症疫苗、抗體及細胞激素。於一個態樣中，該抗體為單株抗體。於另一態樣中，該單株抗體為人源化或人類。

【0199】 於一個態樣中，該免疫腫瘤劑為(i)刺激性(包含共刺激性)受體之促效劑或(ii) T細胞上之抑制性(包含共抑制)信號之拮抗劑，其二者均導致抗原特異性T細胞反應放大(通常稱作免疫檢查點調節劑)。

【0200】 某些刺激性及抑制性分子為免疫球蛋白超家族(IgSF)之成員。結合至共刺激性或共抑制性受體之膜結合配位體之一個重要家族為B7家族，其包含B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)及B7-H6。結合至共刺激性或共抑制性受體之膜結合配位體之另一家族為結合至同源TNF受體家族成員之分子之TNF家族，其包含CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT β R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素 α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、LT β R、淋巴毒素 α 1 β 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

【0201】於一個態樣中，T細胞反應可藉由式(I)化合物及下列中之一或多者之組合刺激：(i)抑制T細胞活化之蛋白質之拮抗劑(例如，免疫檢查點抑制劑)，諸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4，及(ii)刺激T細胞活化之蛋白質之促效劑，諸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H。

【0202】可與式(I)化合物組合用於治療癌症之其他劑包括NK細胞上之抑制性受體之拮抗劑或NK細胞上之活化受體之促效劑。例如，式(I)化合物可與 KIR之拮抗劑組合，諸如利瑞魯單抗(lirilumab)。

【0203】用於組合療法之又其他劑包括抑制或耗盡巨噬細胞或單核細胞之劑，包括(但不限於) CSF-1R拮抗劑，諸如CSF-1R拮抗劑抗體，包括 RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044) 或 FPA-008 (WO11/140249、WO13169264、WO14/036357)。

【0204】於另一態樣中，式(I)化合物可與下列中之一或多者使用：連接陽性共刺激性受體之促效劑、使透過抑制性受體之信號減弱之阻斷劑、拮抗劑及增加全身性抗腫瘤T細胞之頻率之一或多種劑、克服腫瘤微環境內之不同免疫抑制路徑(例如，阻斷抑制性受體接合(例如，PD-L1/PD-1相互作用)、耗盡或抑制Treg (例如，使用抗CD25單株抗體(例如，達利珠單抗(daclizumab))或藉由離體抗CD25珠耗盡)、抑制代謝酶(諸如IDO)或逆轉/防止T細胞無能或耗竭)之劑及觸發腫瘤部位處之先天

性免疫活化及/或發炎之劑。

【0205】於一個態樣中，該免疫腫瘤劑為CTLA-4拮抗劑，諸如拮抗性CTLA-4抗體。適宜CTLA-4抗體包括(例如) YERVOY (伊匹單抗(ipilimumab))或曲美木單抗(tremelimumab)。

【0206】於另一態樣中，該免疫腫瘤劑為PD-1拮抗劑，諸如拮抗性PD-1抗體。適宜PD-1抗體包括(例如) OPDIVO (納武單抗(nivolumab))、KEYTRUDA (派姆單抗(pembrolizumab))、MEDI-0680 (AMP-514 ; WO2012/145493)、LIBTAYO (西米普利單抗(cemiplimab))、JEMPERLI (多塔利單抗(dostarlimab))及ZYNYZ (瑞弗利單抗(retifanlimab))。免疫腫瘤劑亦可包括匹地利珠單抗(pidilizumab) (CT-011)，儘管已討論其針對PD-1結合之特異性。靶向PD-1受體之另一方法為由融合至IgG1之Fc部分之PD-L2 (B7-DC)之細胞外域組成的重組蛋白(稱作AMP-224)。

【0207】於另一態樣中，該免疫腫瘤劑為PD-L1拮抗劑，諸如拮抗性PD-L1抗體。適宜PD-L1抗體包括(例如) MPDL3280A (RG7446 ; WO2010/077634)、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)、BMS-936559 (WO207/005874)、MSB0010718C (WO2013/79174)、TECENTRIQ (阿特珠單抗(atezolizumab))及BAVENCIO (阿伐單抗(avelumab))。

【0208】於另一態樣中，該免疫腫瘤劑為LAG-3拮抗劑，諸如拮抗性LAG-3抗體。適宜LAG3抗體包括(例如) BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)或IMP-731或IMP-321 (WO08/132601、WO09/44273)。

【0209】於另一態樣中，該免疫腫瘤劑為CD137 (4-1BB)促效

劑，諸如促效性CD137抗體。適宜CD137抗體包括(例如)烏瑞蘆單抗(urelumab)及PF-05082566 (WO12/32433)。

【0210】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為GITR促效劑，諸如促效性GITR抗體。適宜GITR抗體包括(例如) BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO06/105021、WO09/009116) 及 MK-4166 (WO11/028683)。

【0211】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為IDO拮抗劑。適宜IDO拮抗劑包括(例如) INCB-024360 (WO206/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)、吲哚莫德(indoximod)或NLG-919 (WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237)。

【0212】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為OX40促效劑，諸如促效性OX40抗體。適宜OX40抗體包括(例如) MEDI-6383或MEDI-6469。

【0213】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為OX40L拮抗劑，諸如拮抗性OX40抗體。適宜OX40L拮抗劑包括(例如) RG-7888 (WO06/029879)。

【0214】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為CD40促效劑，諸如促效性CD40抗體。於又一實施例中，該免疫腫瘤學劑為CD40拮抗劑，諸如拮抗性CD40抗體。適宜CD40抗體包括(例如)蘆卡木單抗(lucatumumab)或達西組單抗(dacetuzumab)。

【0215】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為CD27促效劑，諸如促效性CD27抗體。適宜CD27抗體包括(例如)伐立魯單抗(varlilumab)。

【0216】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為MGA271 (至B7H3) (WO11/109400)。

【0217】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為抗TIGIT劑。適宜抗TIGIT劑包括抗體，諸如BMS-986207、替瑞利尤單抗(tiragolumab)或MK-7684。

【0218】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為KRAS G12C抑制劑。適宜KRAS G12C抑制劑包括LUMAKRAS (索托拉西布(sotorasib))或KRAZATI (阿達格拉西布(adagrasib))。

【0219】組合療法意欲包含以依序方式投與此等治療劑，即，其中各治療劑在不同時間投與，以及以實質上同時方式投與此等治療劑或該等治療劑中之至少兩者。實質上同時投與可(例如)藉由向個體投與具有固定比率之各治療劑之單一劑型或以針對治療劑各者之多個單一劑型來實現。各治療劑之依序或實質上同時投與可藉由任何適宜途徑實現，包括(但不限於)口服途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑及透過黏膜組織直接吸收。治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投與。例如，所選組合之第一治療劑可藉由靜脈內注射投與，而組合之其他治療劑可經口投與。或者，例如，所有治療劑可經口投與或所有治療劑可藉由靜脈內注射投與。組合療法亦可包含以與其他生物活性成分及非藥物療法(例如，手術或放射治療)之進一步組合投與如上所述之治療劑。在組合療法進一步包含非藥物治療之情況下，該非藥物治療可在任何適宜時間進行，只要達成來自治療劑及非藥物治療之組合之共同作用之有益效果。例如，在適宜情況下，當自投與治療劑暫時移除非藥物治療可能幾天或甚至幾週時，仍達成有益效果。

【0220】一或多種另外醫藥劑或治療方法，諸如，例如，抗病毒劑、化療劑或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫抑制劑、輻射、抗腫瘤及抗病毒疫苗、細胞激素療法(例如，IL-2及GM-CSF)及/或酪胺酸激酶抑制劑

可視情況與式(I)化合物組合使用用於治療IKZF1-4蛋白相關之疾病、病症或病狀。該等劑可呈單一劑型與本發明化合物組合，或該等劑可呈單獨劑型同時或依序投與。

【0221】 適宜化療劑或其他抗癌劑包括(例如)烷基化劑(包括不限於氮芥、乙烯亞胺衍生物、烷基磺酸酯、亞硝基脲及三氮烯)，諸如尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺(CYTOXAN®)、異環磷醯胺、美法崙(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三乙烯-三聚氰胺、三伸乙基硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、羅莫司汀(lomustine)、鏈佐星(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。

【0222】 於治療黑色素瘤中，與式(I)化合物組合使用之適宜劑包括：達卡巴嗪(DTIC)，視情況連同其他化療藥物，諸如卡莫司汀(BCNU)及順鉑(cisplatin)；「Dartmouth方案」，其由DTIC、BCNU、順鉑及他莫昔芬(tamoxifen)組成；順鉑、長春鹼(vinblastine)及DTIC、替莫唑胺或YERVOY™之組合。式(I)化合物亦可與免疫療法藥物，包括細胞激素，諸如干擾素 α 、介白素2及腫瘤壞死因子(TNF)組合治療黑色素瘤。

【0223】 式(I)化合物亦可與疫苗療法組合用於治療黑色素瘤。抗黑色素瘤疫苗在某些方面與抗病毒疫苗相似，該等抗病毒疫苗用於預防由病毒(諸如脊髓灰質炎(polio)、麻疹(measles)及流行性腮腺炎(mumps))引起之疾病。可將稱作抗原之變弱之黑色素瘤細胞或黑色素瘤細胞之一部分注射至患者中以刺激身體之免疫系統以識別並破壞黑色素瘤細胞。

【0224】 侷限於手臂或腿之黑色素瘤亦可利用包含一或多種式(I)化合物之劑之組合使用高溫隔離肢體灌注技術治療。此治療協定暫時將涉及

肢體之循環自身體之其餘部分分開及注射高劑量之化療劑至供養肢體之動脈，因此對腫瘤區域提供高劑量而不將內部器官暴露於原本可引起嚴重副作用之此等劑量。通常，將流體升溫至38.9°C至40°C。美法崙為此化療程序中最常用之藥物。此可利用稱作腫瘤壞死因子(TNF)之另一劑提供。

【0225】 適宜化療劑或其他抗癌劑包括(例如)抗代謝劑(包括不限於葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷脫胺酶抑制劑)，諸如胺甲喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巰嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine)、噴司他丁(pentostatine)及吉西他濱(gemcitabine)。

【0226】 適宜化療劑或其他抗癌劑進一步包括(例如)某些天然產物及其衍生物(例如，長春花生物鹼、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴因子及表鬼臼毒素)，諸如長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博來黴素(bleomycin)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、ara-C、紫杉醇(paclitaxel) (Taxol)、光神黴素(mithramycin)、脫氧助間型黴素(deoxyco-formycin)、絲裂黴素(mitomycin)-C、L-天冬醯胺酶、干擾素(尤其IFN- α)、依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

【0227】 其他細胞毒性劑包括諾維本(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、卡培他濱(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)及屈洛昔芬(droloxafine)。

【0228】 亦適宜為細胞毒性劑，諸如表鬼臼毒素(epidophyllotoxin)、抗腫瘤酶、拓撲異構酶抑制劑、丙卡巴嗪(procarbazine)、米托蒽醌

(mitoxantrone)、鉑配合錯合物(諸如順鉑及卡鉑(carboplatin))、生物反應調節劑、生長抑制劑、抗激素治療劑、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、替加氟(tegafur)及造血生長因子。

【0229】 其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®)、共刺激性分子(諸如CTLA-4、4-1BB及PD-1)之抗體或細胞激素(IL-10或TGF-β)之抗體。

【0230】 其他抗癌劑亦包含阻斷免疫細胞遷移之彼等，諸如趨化因子受體(包括CCR2及CCR4)之拮抗劑。

【0231】 其他抗癌劑亦包含增強免疫系統之彼等，諸如佐劑或授受性T細胞轉移。

【0232】 抗癌疫苗包括樹突狀細胞、合成肽、DNA疫苗及重組病毒。

【0233】 本發明之醫藥組合物可視情況包含至少一種信號轉導抑制劑(STI)。「信號轉導抑制劑」為選擇性抑制癌細胞之正常功能中之信號路徑中之一或多個重要步驟，從而導致細胞凋亡的劑。適宜STI包括(但不限於)：(i) bcr/abl激酶抑制劑，諸如，例如，STI 571 (GLEEVEC®)；(ii) 表皮生長因子(EGF)受體抑制劑，諸如，例如，激酶抑制劑(IRESSA®，SSI-774)及抗體(Imclone：C225 [Goldstein等人，*Clin. Cancer Res.*, 1:1311-1318 (1995)]，及Abgenix：ABX-EGF)；(iii) her-2/neu受體抑制劑，諸如法呢基轉移酶抑制劑(FTI)，諸如，例如，L-744,832 (Kohl等人，*Nat. Med.*, 1(8):792-797 (1995))；(iv) Akt家族激酶或Akt路徑之抑制劑，諸如，例如，雷帕黴素(rapamycin) (參見，例如，Sekulic等人，*Cancer Res.*, 60:3504-3513 (200))；(v)細胞週期激酶抑制劑，諸如，例

如，夫拉平度(flavopiridol)及UCN-O1 (參見，例如，Sausville, *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*, 3:47-56 (203))；及(vi)磷脂醯肌醇激酶抑制劑，諸如，例如，LY294002 (參見，例如，Vlahos等人，*J. Biol. Chem.*, 269:5241-5248 (1994))。或者，至少一種STI及至少一種式(I)化合物可於分開醫藥組合物中。於本發明之特定實施例中，至少一種式(I)化合物及至少一種STI可同時或依序向患者投與。換言之，可首先投與至少一種式(I)化合物，可首先投與至少一種STI，或可同時投與至少一種式(I)化合物及至少一種STI。另外，當使用超過一種式(I)化合物及/或STI時，該等化合物可以任何順序投與。

【0234】 本發明進一步提供用於治療患者之慢性病毒感染之醫藥組合物，其包含至少一種式(I)化合物，視情況，至少一種化療藥物，及視情況，至少一種抗病毒劑於醫藥上可接受之載劑中。

【0235】 亦提供一種藉由投與有效量之以上醫藥組合物來治療患者之慢性病毒感染之方法。

【0236】 於本發明之特定實施例中，至少一種式(I)化合物及至少一種化療劑同時或依序向患者投與。換言之，可首先投與至少一種式(I)化合物，可首先投與至少一種化療劑，或可同時投與至少一種式(I)化合物及至少一種STI。另外，當使用超過一種式(I)化合物及/或化療劑時，該等化合物可以任何順序投與。相似地，與投與式(I)化合物相比，任何抗病毒劑或STI亦可在任何點投與。

【0237】 可使用本發明組合治療治療之慢性病毒感染包括(但不限於)由以下引起之疾病：C型肝炎病毒(HCV)、人類乳頭瘤病毒(HPV)、巨細胞病毒(CMV)、單純性疱疹病毒(HSV)、艾伯斯坦-巴爾病毒(EBV)、水

痘帶狀疱疹病毒、柯薩奇病毒、及人類免疫缺陷病毒(HIV)。

【0238】 考慮與式(I)化合物組合使用之適宜抗病毒劑可包括核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑及其他抗病毒藥物。

【0239】 適宜NRTI之實例包括齊多夫定(zidovudine) (AZT)、地達諾新(didanosine) (ddl)、紮西他濱(zalcitabine) (ddC)、司他夫定(stavudine) (d4T)、拉米夫定(lamivudine) (3TC)、阿巴卡韋(abacavir) (1592U89)、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil) [雙(POM)-PMEA]、洛布卡韋(lobucavir) (BMS-180194)、BCH-I0652、恩曲他濱(emitricitabine) [(-)-FTC]、 β -L-FD4 (亦稱作 β -L-D4C及稱作 β -L-2',3'-二脫氧基-5-氟-胞苷)、DAPD ((-)- β -D-2,6-二胺基-嘌呤二噁茂烷)、及洛德諾新(Iodensosine) (FddA)。典型適宜NNRTI包括奈韋拉平(nevirapine) (BI-RG-587)、地拉韋定(delaviradine) (BHAP, U-90152)、依法韋崙(efavirenz) (DMP-266)、PNU-142721、AG-1549、MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘓啶二酮)、及(+)-胡桐素(calanolide) A (NSC-675451)及B。典型適宜蛋白酶抑制劑包括沙奎那韋(saquinavir) (Ro 31-8959)、利托那韋(ritonavir) (ABT-538)、茚地那韋(indinavir) (MK-639)、奈非那韋(nelfnavir) (AG-1343)、安普那韋(amprenavir) (141W94)、拉西那韋(lasinavir) (BMS-234475)、DMP-450、BMS-2322623、ABT-378及AG-1549。其他抗病毒劑包括羥基脲、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12、噴他夫西(pentafuside)及Yissum計劃編號11607。

【0240】 組合療法意欲包含以依序方式投與此等治療劑，即，其中

各治療劑在不同時間投與，以及以實質上同時方式投與此等治療劑或該等治療劑中之至少兩者。實質上同時投與可(例如)藉由向個體投與具有固定比率之各治療劑之單一劑型或以針對治療劑各者之多個單一劑型來實現。各治療劑之依序或實質上同時投與可藉由任何適宜途徑實現，包括(但不限於)口服途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑及通過黏膜組織直接吸收。治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投與。例如，所選組合之第一治療劑可藉由靜脈內注射投與，而組合之其他治療劑可經口投與。或者，例如，所有治療劑可經口投與或所有治療劑可藉由靜脈內注射投與。組合療法亦可包含以與其他生物活性成分及非藥物療法(例如，手術或放射治療)之進一步組合投與如上所述之治療劑。在組合療法進一步包含非藥物治療之情況下，該非藥物治療可在任何適宜時間進行，只要達成來自治療劑及非藥物治療之組合之共同作用之有益效果。例如，在適宜情況下，當自投與治療劑暫時移除非藥物治療可能幾天或甚至幾週時，仍達成有益效果。

【0241】

醫藥組合物

本發明亦提供醫藥組合物，其包含治療上有效量之與一或多種醫藥上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配之式(I)化合物中的一或多者，及視情況，上述一或多種另外治療劑。

【0242】 式(I)化合物可藉由任何適宜途徑，較佳地以適於此途徑之醫藥組合物之形式，及以針對意欲治療有效之劑量投與。該等化合物及式(I)化合物之組合物可針對本文中所述用途中之任一者藉由任何適宜方式投與，例如，口服，諸如錠劑、膠囊(其各者包含持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、粉末、顆粒、酏劑、酹劑、懸浮液(包括奈米懸浮液、微懸

浮液、噴霧乾燥懸浮液)、糖漿及乳液；經舌下；經頰；非經腸，諸如藉由皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射或輸注技術(例如，呈無菌可注射水性溶液或非水性溶液或懸浮液)；經鼻，包括向鼻膜投與，諸如藉由吸入噴霧；經局部，諸如以乳霜或軟膏之形式；或經直腸，諸如以栓劑之形式。其可單獨投與，但是一般與基於所選投與途徑及標準醫藥實務選擇之醫藥載劑投與。

【0243】 針對口服投與，該醫藥組合物可呈(例如)錠劑、膠囊、液體膠囊、懸浮液或液體之形式。該醫藥組合物較佳地以含有特定量之活性成分之劑量單位之形式製備。例如，該醫藥組合物可呈包含約0.1至1000 mg，較佳地約0.25至250 mg，及更佳地約0.5至100 mg之範圍之量之活性成分的錠劑或膠囊提供。針對人類或其他哺乳動物之適宜每日劑量可取決於患者之狀況及其他因素廣泛變化，但是可使用例行方法測定。

【0244】 本文中涵蓋之任何醫藥組合物可(例如)經由任何可接受且適宜口服製劑經口遞送。示例性口服製劑包括(但不限於)例如，錠劑、片劑、口含錠、水性及油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬及軟膠囊、液體膠囊、糖漿及酞劑。意欲用於口服投與之醫藥組合物可根據此項技術中已知用於製造意欲用於口服投與之醫藥組合物之任何方法製備。為提供醫藥上可口製劑，根據本發明之醫藥組合物可含有選自甜味劑、矯味劑、著色劑、緩和劑、抗氧化劑及防腐劑之至少一種劑。

【0245】 錠劑可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽與適用於製造錠劑之至少一種無毒醫藥上可接受之賦形劑混合來製備。示例性賦形劑包括(但不限於)例如惰性稀釋劑，諸如，例如，碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣及磷酸鈉；造粒及崩解劑，諸如，例

如，微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉及藻酸；黏合劑，諸如，例如，澱粉、明膠、聚乙烯吡咯啉酮及阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石。另外，錠劑可未經塗覆，或藉由已知技術塗覆以掩蓋不愉快品嘗藥物之壞口味，或延遲活性成分於胃腸道中之崩解及吸收，從而使活性成分之效應持續更長時間。示例性水溶性味道掩蓋材料包括(但不限於)羥丙基-甲基纖維素及羥丙基-纖維素。示例性時間延遲材料包括(但不限於)乙基纖維素及乙酸丁酸纖維素。

【0246】 硬明膠膠囊可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其鹽與至少一種惰性固體稀釋劑(諸如，例如，碳酸鈣、磷酸鈣及高嶺土)混合來製備。

【0247】 軟明膠膠囊可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽與至少一種水溶性載劑(諸如，例如，聚乙二醇)及至少一種油性介質(諸如，例如，花生油、液體石蠟及橄欖油)混合來製備。

【0248】 水性懸浮液可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽與適用於製造水性懸浮液之至少一種賦形劑混合來製備。適用於製造水性懸浮液之示例性賦形劑包括(但不限於)例如，懸浮劑，諸如，例如，羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、藻酸、聚乙烯吡咯啉酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；分散或潤濕劑，諸如，例如，天然產生之磷脂，例如，卵磷脂；環氧烷烴與脂肪酸之縮合產物，諸如，例如，聚氧乙烯硬脂酸酯；環氧乙烷與長鏈脂肪醇之縮合產物，諸如，例如，十七烯-氧基鯨蠟醇；環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之部分酯之縮合產物，諸如，例如，聚氧乙烯山梨醇單油酸酯；及環

氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之部分酯之縮合產物，諸如，例如，聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有至少一種防腐劑，諸如，例如，對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸正丙酯；至少一種著色劑；至少一種矯味劑；及/或至少一種甜味劑，包括(但不限於)例如，蔗糖、糖精及阿斯巴甜。

【0249】 油性懸浮液可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽懸浮於植物油(諸如，例如，花生油、橄欖油、芝麻油及椰子油)或礦物油(諸如，例如，液體石蠟)中來製備。油性懸浮液亦可含有至少一種增稠劑，諸如，例如，蜂蠟、硬石蠟及鯨蠟醇。為提供可口油性懸浮液，可將上文已述之甜味劑中之至少一者及/或至少一種矯味劑添加至油性懸浮液中。油性懸浮液可進一步含有至少一種防腐劑，包括(但不限於)例如，抗氧化劑，諸如，例如，丁基化羥基苯甲醚及 α -生育酚。

【0250】 可分散粉末及顆粒可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽與至少一種分散劑及/或潤濕劑、至少一種懸浮劑、及/或至少一種防腐劑混合來製備。以上已描述適宜分散劑、潤濕劑及懸浮劑。示例性防腐劑包括(但不限於)例如，抗氧化劑，例如，抗壞血酸。此外，可分散粉末及顆粒亦可含有至少一種賦形劑，包括(但不限於)例如，甜味劑、矯味劑及著色劑。

【0251】 至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽之乳液可(例如)呈水包油乳液製備。包含式(I)化合物之乳液之油相可以已知方式自己知成分構成。油相可藉由(但不限於)例如植物油(諸如，例如，橄欖油及花生油)、礦物油(諸如，例如，液體石蠟)及其混合物提

供。雖然該相可僅包含乳化劑，但是其可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油二者之混合物。適宜乳化劑包括(但不限於)例如，天然產生之磷脂，例如，大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或部分酯，諸如，例如，脫水山梨糖醇單油酸酯；及部分酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如，例如，聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。較佳地，包含親水性乳化劑連同充當穩定劑之親脂性乳化劑。亦較佳地包含油及脂肪二者。一併考慮，具有或不具有穩定劑之該(等)乳化劑組成所謂之乳化蠟，及該蠟與油及脂肪一起組成所謂之乳化軟膏基，其形成乳霜調配物之油性分散相。乳液亦可含有甜味劑、矯味劑、防腐劑及/或抗氧化劑。適用於本發明之調配物之乳化劑及乳液穩定劑包括吐溫(Tween) 60、司盤(Span) 80、鯨蠟硬脂醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸鈉、二硬脂酸甘油酯單獨或與蠟、或此項技術中熟知之其他物質。

【0252】 式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽亦可(例如)經由任何醫藥上可接受且適宜可注射形式經靜脈內、經皮下及/或經肌肉內遞送。示例性可注射形式包括(但不限於)例如，包含可接受媒劑及溶劑(諸如，例如，水、林格氏(Ringer's)溶液及等滲氯化鈉溶液)之無菌水性溶液、無菌水包油微乳液及水性或油性懸浮液。

【0253】 用於非經腸投與之調配物可呈水性或非水性等滲無菌注射溶液或懸浮液之形式。此等溶液及懸浮液可自無菌粉末或顆粒使用用於口服投與之調配物提及之載劑或稀釋劑中之一或多者或藉由使用其他適宜分散或潤濕劑及懸浮劑來製備。可將化合物溶解於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苜蓿醇、氯化鈉、黃耆膠及/或各種緩衝劑中。其他佐劑及投與模式於醫藥技術中熟知且廣泛已知。活

性成分亦可呈與適宜載劑，包括鹽水、右旋糖或水，或與環糊精(即，Captisol)、共溶劑增溶(即，丙二醇)或膠束增溶(即，吐溫80)之組合物藉由注射投與。

【0254】 無菌可注射製劑亦可為含於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如，呈含於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習慣採用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和固定油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。此外，發現脂肪酸(諸如油酸)用於可注射劑之製備中。

【0255】 無菌可注射水包油微乳液可(例如)藉由以下製備：1)將至少一種式(I)化合物溶解於油相(諸如，例如，大豆油及卵磷脂之混合物)中；2)將含有油相之式(I)與水及甘油混合物組合；及3)將該組合加工，以形成微乳液。

【0256】 無菌水性或油性懸浮液可根據此項技術中已知方法製備。例如，無菌水性溶液或懸浮液可利用無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑(諸如，例如，1,3-丁二醇)製備；及無菌油性懸浮液可利用無菌無毒可接受之溶劑或懸浮介質(諸如，例如，無菌固定油，例如，合成單甘油酯或二甘油酯；及脂肪酸，諸如，例如，油酸)製備。

【0257】 醫藥上可接受之載劑係根據一般技術者之權限內之許多因素調配。此等包括(不限於)：正在調配之活性劑之類型及性質、待投與含劑組合物之個體、組合物之意欲投與途徑、及正在靶向之治療適應症。醫藥上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質二者，以及各種固體及半固體劑型。此等載劑可包含許多不同成分及除了活性劑之添加劑，此等另外

成分出於一般技術者熟知之各種原因(例如，穩定活性劑、黏合劑等)包含於調配物中。適宜醫藥上可接受之載劑及涉及其選擇之因素之描述見於各種易得資源，諸如，例如，Allen, L. V. Jr.等人，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2卷)，第22版(2012)，Pharmaceutical Press 中。

【0258】 可用於本發明之醫藥組合物中之醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、自乳化藥物遞送系統(SEDDS) (諸如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸鹽)、用於醫藥劑型之表面活性劑(諸如吐溫、聚乙氧基化蓖麻油(諸如CREMOPHOR表面活性劑(BASF))或其他相似聚合物遞送基質)、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘油、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。環糊精(諸如 α -、 β -及 γ -環糊精)或經化學修飾衍生物(諸如羥烷基環糊精，包括2-及3-羥丙基環糊精)或其他增溶衍生物亦可有利地用於增強本文所述式之化合物之遞送。

【0259】 本發明之醫藥活性化合物可根據習知配藥方法處理以產生向患者(包括人類及其他哺乳動物)投與之醫藥劑。醫藥組合物可經受習知醫藥操作(諸如滅菌)及/或可含有習知佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑等。錠劑及丸劑可另外利用腸塗層製備。此等組合物亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑。

【0260】 出於治療目的，本發明之活性化合物一般與適於指定投與途徑之一或多種佐劑組合。若經口投與，則可將化合物與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉及鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮及/或聚乙烯醇混合，及然後製錠或封裝用於方便投與。此等膠囊或錠劑可含有控制釋放調配物，如可以含於羥丙基甲基纖維素中之活性化合物之分散液提供。

【0261】 投與之化合物之量及利用本發明之化合物及/或組合物治療病狀之劑量方案取決於各種因素，包括個體之年齡、體重、性別、醫療狀況、疾病類型、疾病嚴重度、投與途徑及頻率及所採用之特定化合物。因此，劑量方案可廣泛變化，但是可使用標準方法常規確定。約0.001至100 mg/kg體重，較佳地約0.0025與約50 mg/kg體重之間及最佳地約0.005至10 mg/kg體重之每日劑量可係適宜。每日劑量可以每天1至4個劑量投與。其他給藥時程表包含每週一個劑量及每兩天週期一個劑量。

【0262】 本發明之醫藥組合物包含至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽，及視情況選自任何醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑之另外劑。本發明之替代組合物包含本文中所述之式(I)化合物或其前藥，及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【0263】 本發明亦包含可用於(例如)治療或預防IKZF1-4蛋白相關疾病或病症及本文中提及之其他疾病之醫藥套組，其包含含有醫藥組合物之一或多個容器，該醫藥組合物包含治療上有效量之式(I)化合物。若所需，則此等套組可進一步包含各種習知醫藥套組組件之一或多者，諸如，例如，具有一或多種醫藥上可接受之載劑之容器、另外容器，如對熟

習此項技術者顯而易見。作為插入物或標籤之指示待投與之組分量、投與指南、及/或將組分混合之指南的說明書亦可包含於套組中。

【0264】 本發明之化合物之劑量方案當然將取決於諸如以下之已知因素變化：特定劑之藥效動力學特徵及其投與模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康、醫療狀況及體重；症狀之性質及程度；合併治療之種類；治療頻率；投與途徑、患者之腎及肝功能及所需效應。

【0265】 經由一般指南，當用於指定效應時，各活性成分之每日口服劑量範圍為約0.001至約5000 mg/天，較佳地約0.01至約1000 mg/天及最佳地約0.1至約250 mg/天。經靜脈內，在恆定速率輸注期間之最佳劑量範圍為約0.01至約10 mg/kg/分鐘。式(I)化合物可以單次每日劑量投與，或總每日劑量可以每日兩次、三次或四次之分開劑量投與。

【0266】 該等化合物通常與相對於意欲投與形式，例如，口服錠劑、膠囊、酞劑及糖漿適宜選擇之適宜醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(本文中統稱作醫藥載劑)混合投與，且與習知醫藥實務一致。

【0267】 適用於投與之劑型(醫藥組合物)可含有約1毫克至約200毫克活性成分/劑量單位。於此等醫藥組合物中，活性成分一般以基於組合物之總重量計約0.1至95重量%之量存在。

【0268】 用於口服投與之典型膠囊含有式(I)化合物中之至少一者(250 mg)、乳糖(75 mg)及硬脂酸鎂(15 mg)。將混合物通過60目篩及包裝至1號明膠膠囊中。

【0269】 典型可注射製劑藉由將式(I)化合物中之至少一者(250 mg)無菌放入小瓶中，無菌冷凍乾燥及密封來生產。針對使用，將小瓶之內容物與2 mL生理鹽水混合，以產生可注射製劑。

【0270】 本發明於其範圍內包含包含活性成分、治療上有效量之式(I)化合物中之至少一者單獨或與醫藥載劑組合之醫藥組合物。視情況，式(I)化合物可單獨，與其他式(I)化合物組合，或與一或多種其他治療劑(例如，抗癌劑或其他醫藥活性物質)組合使用。

【0271】 不管所選投與途徑，可以適宜水合物形式使用之式(I)化合物及/或本發明之醫藥組合物藉由熟習此項技術者已知之習知方法調配成醫藥上可接受之劑型。

【0272】 可改變本發明之醫藥組合物中之活性成分之實際劑量水平以便獲得一定量之活性成分，其有效達成針對特定患者、組合物及投與模式之治療反應而對患者無毒。

【0273】 所選劑量水平將取決於各種因素，包括所採用之特定式(I)化合物或其酯、鹽或醯胺之活性、投與途徑、投與時間、正在採用之特定化合物之排洩速率或代謝、吸收速率及程度、治療之持續時間、與所採用之特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質、正在治療之患者之年齡、性別、體重、狀況、一般健康及先前醫療史及醫療技術中熟知之類似因素。

【0274】 一般熟習此項技術之醫生或獸醫可容易確定所需醫藥組合物之有效量及開處方。例如，醫生或獸醫可以低於為達成治療效應所需之含量開始醫藥組合物中採用之式(I)化合物之劑量及逐漸增加劑量直至達成效應。

【0275】 一般而言，式(I)化合物之適宜每日劑量將為有效產生治療效應之最低劑量之化合物的量。此有效劑量一般取決於上述因素。一般地，式(I)化合物針對患者之口服、靜脈內、腦室內及皮下劑量範圍為約

0.01至約50 mg/kg體重/天。

【0276】 若所需，則活性化合物之有效每日劑量可在整天以適宜間隔分開投與之兩個、三個、四個、五個、六個或更多個子劑量，視情況，以單位劑型投與。於本發明之某些態樣中，給藥為一次投與/天。

【0277】 雖然式(I)化合物可單獨投與，但是較佳地呈醫藥調配物(組合物)投與化合物。

【0278】 當與式(I)化合物組合採用時，以上其他治療劑可(例如)以醫生桌上參考手冊(Physicians' Desk Reference/PDR)中所指示或如藉由一般技術者以其他方式測定之彼等量使用。於本發明之方法中，此(等)其他治療劑可在投與本發明化合物之前、同時或之後投與。

【0279】

製備方法

本發明之化合物可以熟習有機合成之技術者熟知之許多方法製備。本發明之化合物可使用下述方法，連同合成有機化學之技術中已知之合成方法或如由熟習此項技術者所瞭解之其變型合成。較佳方法包括(但不限於)下述彼等。本文中引用之所有參考文獻之全文係引用的方式併入本文中。

【0280】 本發明之化合物可使用此節中所述之反應及技術製備。反應係於適於所採用之試劑及材料之溶劑中進行及適用於正在實現之轉化。同樣，於下述合成方法之描述中，應瞭解，選擇所有建議之反應條件，包括溶劑、反應氛圍、反應溫度、實驗之持續時間及處理程序之選擇為該反應之標準條件，其應由熟習此項技術者容易識別。熟習有機合成技術者應瞭解，分子之各種部分上存在之功能性必須與建議之試劑及反應相容。與

反應條件相容之取代基之此等限制將對熟習此項技術者顯而易見及然後必須使用替代方法。此有時需要判斷以修改合成步驟之順序或選擇一個特定製程方案優於另一者以獲得本發明之化合物。亦應知曉，在計劃此領域之任何合成途徑中之另一主要考量為明智選擇用於保護存在於本發明中所述化合物中之反應性官能基之保護基。對經訓練實踐者描述許多替代之權威性報道為Greene及Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, 第4版, Wiley and Sons, 2007)。

【0281】

實例

下列實例說明本發明之特定實施例且不限制本發明之範圍。除非另有指定，否則化學縮略語及符號以及科學縮略語及符號具有其通常且習慣含義。以上定義於實例及本申請案之其他地方中所採用之另外縮略語。常見中間體一般可用於製備超過一個實例。實例之化合物藉由製備其之實例及步驟(例如，「1-A」表示實例1，步驟A)或僅藉由其中化合物為實例之標題化合物之實例(例如，「1」表示實例1之標題化合物)識別。於一些實例中，描述中間體或實例之替代製法。經常，熟習合成技術之化學家可基於一或多個考量，諸如更短反應時間、更少昂貴起始物質、容易操作或分離、提高產率、適合於催化、避免毒性試劑、專用儀器之可及性及降低之線性步數等設計替代製法，其可係所需。描述替代製法之意圖為進一步使能製備本發明之實例。於一些實例中，實例及申請專利範圍中概述之一些官能基可藉由此項技術中已知之熟知生物電子等排替換物來替換，例如，將羧酸基團用四唑或磷酸酯部分替換。

縮略語

ACN	乙腈
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
n-BuLi	正丁基鋰
CatacXium PD G3	甲磺酸[(二(1-金剛烷基)-正丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II)
CDI	羰二咪唑
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DME	二甲醚
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
dppf	雙(二苯基膦基)二茂鐵
EtOAc	乙酸乙酯
HPLC	高效液相層析法
Me	甲基
MeOH	甲醇
min	分鐘
mL	毫升
NCS	<i>N</i> -氯琥珀醯亞胺
NH ₄ OAc	乙酸銨
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯啉酮

pet ether	石油醚
Pd ₂ (dba) ₃	參-(二仲苄基丙酮)二鈀
SEM-Cl	2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯化物
TEA	三乙胺
TEMED	四甲基乙二胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
XPhos Pd G2	氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)

【0282】

分析型LCMS條件

方法A：ACQUITY UPLC® BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm；流動相A：95:5水:乙腈與2.5 mM NH₄OAc；流動相B：5:95水:乙腈與2.5 mM NH₄OAc；溫度：40°C；梯度：20%B至100%B歷時2分鐘；流率：0.7 mL/min；檢測：MS及UV (220 nm)。

方法B：管柱：XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm，2.5 μm；流動相A：95:5水:乙腈與10 mM NH₄OAc；流動相B：5:95 水:乙腈與10 mM NH₄OAc；溫度：50°C；梯度：0%B至100%B歷時3分鐘；流率：1.1 mL/min；檢測：MS及UV (220 nm)。

【0283】

合成嘮唑酮中間體A

3-(5-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-2-氧代嘮唑-3(2H)-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮

水、20% DCM /石油醚洗滌，及於真空中乾燥，得到呈淺棕色固體之5-胺基-4-(5-(4-溴-2-氟苯基)-2-氧代呋啶-3(2*H*)-基)-5-氧代戊酸第三丁酯(1.57 g, 66%)。LCMS (方法A)滯留時間1.64 min, [M-H]⁺ 440.8; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.81-7.68 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.44-7.32 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 2.33-2.06 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。

【0290】

製備Int-B：5-胺基-4-(5-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-2-氧代呋啶-3(2*H*)-基)-5-氧代戊酸第三丁酯

在室溫下，向經攪拌之含於1,4-二噁烷(26 mL)中之5-胺基-4-(5-(4-溴-2-氟苯基)-2-氧代呋啶-3(2*H*)-基)-5-氧代戊酸第三丁酯(1.31 g, 2.75 mmol)之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(105 g, 412 mmol)及乙酸鉀(53.9 g, 550 mmol)。將反應混合物用氬氣沖洗10分鐘，及添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) DCM複合物(0.22 g, 0.27 mmol)。將反應混合物在90°C下加熱3小時，冷卻至室溫，及通過矽藻土墊過濾。將濾液於真空中濃縮，得到粗製殘留物，將其藉由急驟管柱層析法(SiO₂, 0至40% EtOAc /石油醚)純化，得到呈淡棕色固體之5-胺基-4-(5-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)-2-氧代呋啶-3(2*H*)-基)-5-氧代戊酸第三丁酯(0.96 g, 68%)。LCMS (方法B)滯留時間3.23 min, [M+H]⁺ 491.15; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.79 (br s, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 1.31 (s, 12H)。

【0291】

合成中間體C

2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮(0.1 g, 0.14 mmol)之溶液中添加三氟乙酸(5 mL, 64.9 mmol)。將反應混合物升溫至室溫，攪拌16小時，及然後於真空中濃縮。將所得殘留物溶解於DME (5 mL)中及冷卻至0°C。逐滴添加*N,N'*-二甲基乙二胺(0.07 mL, 0.682 mmol)及將反應混合物在0°C下攪拌30分鐘。將反應利用添加乙酸(0.5 mL, 8.73 mmol)淬滅。將反應混合物升溫至室溫，並攪拌30分鐘。將反應混合物於真空中濃縮以得到粗製殘留物，將其藉由製備型HPLC (管柱：Sun Fire C18 (250*19*5)流動相A：含10 mM乙酸銨之水(pH: 4.5)；流動相B：ACN；梯度：A 保持在10% B下0分鐘，15至50% B歷時10分鐘，保持在50% B下2分鐘；流率：20 mL/min；管柱溫度：25°C)純化，得到呈白色固體之3-(5-(4-(7-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫咪喃并[2,3-*c*]吡啶-5-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮(40 mg, 65%)。LCMS (方法A)滯留時間1.40 min, [M+H]⁺ 453.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.13 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.13 (dt, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 6H)。

【0298】

實例2

反式3-(5-(4-(6-胺基-5-(3-甲氧基環丁氧基)-4-甲基吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮

2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 7H), 1.38 (s, 9H)。

【0304】

實例2：反式3-(5-(4-(6-胺基-5-(3-甲氧基環丁氧基)-4-甲基吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮

在室溫下，向經攪拌之含於乙腈(5 mL)中之反式5-胺基-4-(5-(4-(6-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-5-(3-甲氧基環丁氧基)-4-甲基吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2H)-基)-5-氧代戊酸第三丁酯(200 mg, 0.277 mmol)之溶液中添加甲磺酸(0.054 mL, 0.832 mmol)及在90°C下加熱3小時。將反應混合物冷卻至室溫，及於真空中濃縮，得到粗製殘留物，將其藉由逆相製備型HPLC (管柱：YMC EXRS C18 (250 mm*20 mm) 5 μm；流動相A：含10 mM乙酸銨之水pH-4.5；流動相B：ACN；流率：20.0 mL/min)純化，得到呈灰白色固體之反式3-(5-(4-(6-胺基-5-(3-甲氧基環丁氧基)-4-甲基吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(50 mg, 36%)。LCMS (方法B)滯留時間1.89 min, [M+H]⁺ 497.15；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.12 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.81 (br s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 1H)。

【0305】

實例3

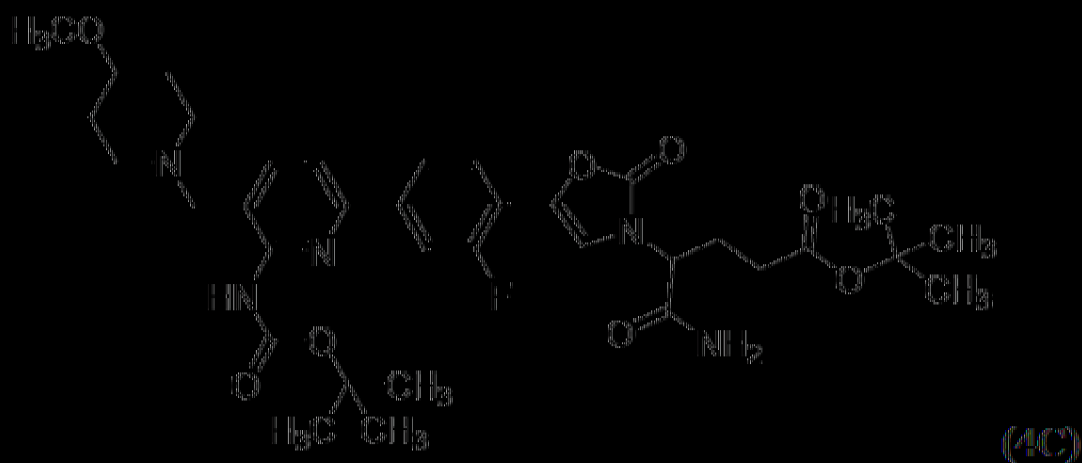
3-(5-(4-(6-胺基-4-甲基-5-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)吡啶-2-基)-2-

二甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-5-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)-5-氧代戊酸第三丁酯(300 mg, 0.409 mmol)之溶液中添加甲磺酸(66 μ L, 1.02 mmol)。將反應混合物在90°C下加熱2小時，冷卻至室溫及於真空中濃縮，得到粗製殘留物，將其藉由逆相製備型HPLC(管柱：YMC Triate c18 EXRS1 (250*20*5)；流動相A：含10 mM乙酸銨之水；流動相B：ACN；時間/%B：00/20，15/60，17/95)純化，得到呈灰白色固體之3-(5-(4-(6-胺基-4-甲基-5-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮(19 mg, 9%)。LCMS(方法B)滯留時間1.45 min, [M+H]⁺ 510.20；¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.12 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 3.92-3.82 (m, 3H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.76 (br t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.70 (br d, *J* = 10.8 Hz, 3H), 1.26-1.15 (m, 2H)。

【0309】

實例4

3-(5-(4-(6-胺基-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮



在室溫下，向經攪拌之含於DCM (5 mL)、DMF (1 mL)中之4-甲氧基哌啶(47.3 mg, 0.41 mmol)及5-胺基-4-(5-(4-(6-((第三丁氧羰基)胺基)-5-甲醯基吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代噁唑-3(2*H*)-基)-5-氧代戊酸第三丁酯(120 mg, 0.20 mmol)之溶液中添加三乙胺(0.024 mL, 0.41 mmol)。將反應混合物攪拌過夜。然後，添加MOP-氟基硼氟化物(200 mg)及將反應混合物再次攪拌過夜。將反應混合物通過矽藻土墊過濾及於真空中濃縮，得到粗製殘留物，將其藉由急驟管柱層析法(SiO₂, 12 g管柱, 0至10% MeOH / DCM)純化，得到呈黃色固體之5-胺基-4-(5-(4-(6-((第三丁氧羰基)胺基)-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代噁唑-3(2*H*)-基)-5-氧代戊酸第三丁酯(120 mg, 58%)。LCMS (方法A)：滯留時間2.01 min, [M+H]⁺ 684.5。

[(0312)]

實例4：3-(5-(4-(6-胺基-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代噁唑-3(2*H*)-基)哌啶-2,6-二酮

在室溫下，向經攪拌之含於乙腈(5 mL)中之5-胺基-4-(5-(4-(6-((第三丁氧羰基)胺基)-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代噁唑-3(2*H*)-基)-5-氧代戊酸第三丁酯(120 mg, 0.18 mmol)之溶液中添加苯磺酸(0.04 mL, 0.36 mmol)。將反應混合物在90°C下加熱16小時，冷

第 113 頁(發明說明書)

LCMS (方法A)：滯留時間2.02 min， $[M-H]^+$ 735.5； 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92-7.81 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 5.89 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.51 (br s, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.70 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (tt, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1H), 3.40 (ddd, $J = 11.8, 9.5, 2.7$ Hz, 2H), 2.37 (br d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.57 (br d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0318】

實例5：3-(5-(4-(6-胺基-4-甲基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代噁唑-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮

在室溫下，向經攪拌之含於乙腈(2 mL)中之5-胺基-4-(5-(4-(6-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代噁唑-3(2H)-基)-5-氧代戊酸第三丁酯(230 mg, 0.31 mmol)之溶液中添加甲磺酸(102 μ L, 1.56 mmol)。將反應混合物在90°C下加熱2小時。接下來，將反應混合物冷卻至室溫，於真空中濃縮，得到粗製殘留物，將其藉由逆相製備型HPLC (XSelect CSH C18 (250 mm x 19 mm x 5 μ m)；流動相A：含10 mM乙酸銨之水(pH 4.5)；流動相B：乙腈；梯度：T/%B – 0/20%，3/30%，15/55%，13/95%；流率：20 mL/min)純化，得到呈白色非晶型固體之3-(5-(4-(6-胺基-4-甲基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯基)-2-氧代噁唑-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(37 mg, 27%)。LCMS (方法B)滯留時間1.66 min， $[M+H]^+$ 511.15；

3.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 5.3, 13.3$ Hz, 1H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 1H)。

【0325】

生物學分析

本發明之化合物之藥理學性質可藉由許多生物學分析確認。跟隨之例示生物學分析已利用本發明之化合物進行。

【0326】

JURKAT細胞降解分析

將Jurkat細胞於384孔細胞培養板中於40 μ L RPMI + 10% FBS中以80,000個細胞/孔平板接種，之後使用聲學分配技術以添加所關注之化合物。將細胞培養物在37°C及5% CO₂下培育24小時。為促進分析，將細胞培養物在200 rpm下離心5分鐘及遺棄上清液。於將板振盪以移走細胞沉澱物後，在室溫下，將細胞再懸浮於50 μ L固定緩衝液(eBioScience FoxP3緩衝液集00-5523-00)中持續60分鐘。於離心及遺棄上清液後，在室溫下，將細胞用50 μ L透化緩衝液(eBioScience FoxP3緩衝液集00-5523-00)透化10分鐘。於透化後，將細胞離心及將上清液用20 μ L含針對Helios、Ikaros及Aiolos之螢光標記抗體或對應同型對照之1x透化緩衝液(Ikaros-Alexa488 [Biolegend，目錄號368408，1:50]、Helios-PE [CST，目錄號29360，1:50]、Aiolos-Alexa647 [Biolegend，目錄號371106 Biolegend，1:25])替換及將染色反應物在室溫下培育1小時，同時避光。隨後，添加30 μ L 1x透化緩衝液，之後將細胞離心及遺棄上清液。將經染色之細胞再懸浮於25 μ L流動式細胞測量術染色緩衝液(PBS + 0.2%牛血清白蛋白(BSA))中及使用Intellicyt Ique Plus流動式細胞測量儀分析。

表A-1

Jurkat細胞降解分析：最大降解實測值

實例編號	IKZF1	IKZF2	IKZF3
	Ikaros 最大降解%實測 值	Helios 最大降解%實測 值	Aiolos 最大降解%實測 值
1	63%	89%	55%
2	64%	92%	48%
3	57%	92%	54%
4	69%	91%	61%
5	51%	92%	38%
比較化合物A	70%	27%	52%
比較化合物B	24%	11%	25%

【0327】 表A-1列出IKZF1蛋白、IKZF2蛋白及IKZF3蛋白之最大降解實測值，如Jurkat細胞降解分析中所量測。表A-1中之結果經圓整至兩位數。於Jurkat細胞降解分析中，100%之值指示沒有剩餘可檢測之蛋白質或蛋白質之完全降解；及0%之值指示沒有蛋白質藉由測試化合物之可檢測之降解。於表A-1中所報告之研究中，觀察到如由實例1至5所例示之本發明化合物降解至少89%之IKZF2 (Helios)蛋白。相比之下，觀察到比較化合物A及比較化合物B降解小於30%之IKZF2蛋白。

表A-2

Jurkat細胞降解分析：DC₅₀*

實例編號	IKZF1 Ikaros DC ₅₀ (nM)	IKZF2 Helios DC ₅₀ (nM)	IKZF3 Aiolos DC ₅₀ (nM)
1	1505	22	600
2	4380	37	2320
3	5600	36	9490
4	1200	34	3005
5	7900	50	>10,000
比較化合物A	1,520	>10,000	>10,000
比較化合物B	>10,000	>10,000	>10,000

*DC₅₀經定義為與單獨利用DMSO處理相比，將給定蛋白質之含量降低50%所需之化合物的濃度。

【0328】

人類調節T細胞降解分析

將經冷凍保存之人類調節T細胞於RPMI + 10%FBS + 20 ng/mL IL-2中解凍。於1200 rpm下離心5分鐘後，將細胞再懸浮於RPMI + 10% FBS+ 20 ng/mL人類IL-2中及在37°C與5% CO₂下靜置3小時。然後將細胞於384孔細胞培養板中於40 µL RPMI + 10% FBS + 20 ng/mL人類IL-2中以40,000個細胞/孔平板接種，之後使用聲學分配技術(ECHO 555)以添加所關注之化合物。將細胞培養物在37°C及5% CO₂下培育20小時。為促進分析，將細胞培養物在1200 rpm下離心5分鐘及使用EL406板洗滌器遺棄上清液。於利用70 µL PBS洗滌三次後，將細胞沉澱物再懸浮於50 µL近IR活性染色溶液(Life Technologies，目錄號L34975) 中及在冰上避光培育30分鐘。使用EL406板洗滌器將細胞用70 µL PBS + 0.5% BSA洗滌三次。

於將板振盪以移走細胞沉澱物後，在室溫下，將細胞再懸浮於50 μ L固定緩衝液(eBioScience FoxP3緩衝液集00-5523-00)中持續60分鐘。於離心及遺棄上清液後，在室溫下，將細胞用50 μ L透化緩衝液(eBioScience FoxP3緩衝液集00-5523-00)透化10分鐘。於透化後，將細胞離心及將上清液用30 μ L含針對細胞內標靶Helios (Helios-APC [BioLegend，目錄號137222，1:50])、Aiolos及Ikaros之螢光標記抗體之1x透化緩衝液替換及將染色反應物在室溫下培育1小時；避光。隨後，添加30 μ L 1x透化緩衝液，之後將細胞離心及遺棄上清液。將經染色之細胞再懸浮於30 μ L流動式細胞測量術染色緩衝液(PBS + 0.5% BSA)中及使用Intellicyt Ique Plus流動式細胞測量儀分析。

表B-1

人類調節T細胞降解分析：最大降解實測值

實例編號	IKZF1	IKZF2	IKZF3	IKZF4
	Ikaros 最大降解%實 測值	Helios 最大降解%實 測值	Aiolos 最大降解%實 測值	Eos 最大降解%實 測值
1	51%	98%	22%	56%
2	56%	98%	25%	62%
3	58%	98%	25%	59%
4	67%	98%	35%	62%
5	52%	98%	29%	67%

【0329】表B-1列出IKZF1-4蛋白之最大降解實測值，如人類調節T細胞降解分析中所量測。表B-1中之結果經圓整至兩位數。於人類調節T細胞降解分析中，100%之值指示沒有剩餘可檢測之蛋白質或蛋白質之完全降解；及0%之值指示沒有蛋白質藉由測試化合物之可檢測之降解。於表B-1中所報告之研究中，觀察到如由實例1至5所例示之本發明化合物各

自降解 (i) IKZF1 (Ikaros) 蛋白之 51%、56%、58%、67% 及 52%；(ii) IKZF2 (Helios) 蛋白之 98%；(iii) IKZF3 (Aiolos) 蛋白之 22%、25%、25%、35% 及 29%；(iv) IKZF4 (Eos) 蛋白之 56%、62%、59%、62% 及 67%。

表B-2

人類調節T細胞降解分析：DC₅₀*

實例編號	IKZF1	IKZF2	IKZF3	IKZF4
	Ikaros DC ₅₀ (nM)	Helios DC ₅₀ (nM)	Aiolos DC ₅₀ (nM)	Eos DC ₅₀ (nM)
1	8227	52	>10,000	55
2	950	71	>10000	193
3	6466	51	>10,000	141
4	3788	59	>10,000	203
5	6500	46	>10,000	575

*DC₅₀經定義為與單獨利用DMSO處理相比，將給定蛋白質之含量之降低50%所需之化合物的濃度。

【0330】

人類調節T細胞再程式化分析

使用RosetteSep人類CD4⁺ T細胞增濃混合物(Stemcell Technologies)及Ficoll密度梯度離心自新鮮健康白血球採集物(leukopak) (Stemcell Technologies)分離人類CD4⁺ T細胞。將leukopaks用等體積之補充有2%胎牛血清(FBS, VWR Lifescience)之磷酸鹽-緩衝鹽水(PBS [Gibco])稀釋及用RosetteSep人類CD4⁺ T細胞增濃混合物培育20分鐘，之後在Ficoll-Paque Plus溶液(GE Health Care)上分層。收穫富細胞界面層及用補充有2% FBS之PBS洗滌兩次。然後使用EasySep人類CD4⁺CD127^{low}CD25⁺調節T細胞分離套組(Stemcell Technologies)根據製造商之說明手動分離調節T

細胞。將細胞於補充有10% FBS、Pen/Strep (Gibco)、MEM-NEAA (Gibco)及丙酮酸鈉(Gibco)之羅斯維·帕克紀念研究所(Roswell Park Memorial Institute (RPMI)) 1640培養基(Gibco)中於加濕培育箱(37°C, 5% CO₂)中靜置過夜。然後將細胞針對CD4 (純系: RPA-T4, Biolegend)、CD25 (純系: 2A3, BD Biosciences)及CD127 (純系: hIL-7R-M21, BD Biosciences)染色。將CD4⁺CD127^低CD25⁺細胞在BD FACS Aria融合分選器上分選至95%或更大之純度。立即使用經分選之細胞或冷凍保存用於下游分析。

【0331】 將新鮮或經冷凍保存之經FACS分選之CD4⁺CD127^低CD25⁺ Treg細胞於補充有10% FBS、Pen/Strep (Gibco)、MEM-NEAA (Gibco)及丙酮酸鈉(Gibco)之RPMI 1640培養基(Gibco)中以25,000至50,000個細胞/96孔圓底板之孔培養。在存在500 U/mL重組人類IL-2 (Proleukin)下,用Treg Xpander珠(Thermo Fisher)以1:4之細胞與珠比率刺激細胞。以滴定劑量添加化合物及將細胞在37°C, 5% CO₂下培育12至13天。在整個培養持續時間期間,每2至3天補充重組人類IL-2及化合物。在第12或13天,在存在蛋白質轉運抑制劑佈雷菲德菌素(brefeldin) A及莫能菌素(monensin) (eBioscience細胞刺激混合物加上蛋白質轉運抑制劑, 500x, 目錄號00-4975-93)下用12-豆蔻酸13-乙酸佛波酯(PMA)及離子黴素(ionomycin)重新刺激細胞,之後進行流動式細胞測量術染色及分析。

【0332】 針對流動式細胞測量術染色,將細胞用流動式細胞測量術染色緩衝液(Thermo Fisher)洗滌兩次及於人類Tru-染色Fc塊(Biolegend)中培育10分鐘,之後在4°C下添加eFluor780存活染料(Thermo Fisher)及表面標誌物抗體混合物持續30分鐘。然後按照套組製造商之說明藉由在

4°C下用FoxP3轉錄因子染色緩衝液(Thermo Fisher)培育30分鐘將細胞固定及透化。將細胞按照製造商之說明用套組中供應之透化/洗滌緩衝液洗滌兩次及在4°C下用包含特異性針對表C中所示之轉錄因子之抗體的細胞內抗體混合物培育過夜。在採集之前，將細胞用透化/洗滌緩衝液洗滌兩次及再懸浮於流動式細胞測量術染色緩衝液(Thermo Fisher)中。使用BD LSRFortessa (BD Biosciences)流動式細胞測量儀進行樣本採集及分析。使用UltraComp eBead補償珠(Thermo Fisher)製備各螢光染料之單一染色對照。使用FlowJo版本10及GraphPad Prism軟體分析數據。

表C

用於流動分選及分析之抗體

標誌物	螢光染料
存活率	eFluor780
CD3	BUV395
CD4	BUV805
CD8	FITC
CD25	BV606
FoxP3	BV421
HELIOS	PE-Cy7
EOS	PE

表C-1

人類調節T細胞再程式化分析-最大降解實測值

實例編號	IKZF2 Helios	IKZF4 Eos
	最大降解%實測值	最大降解%實測值
1	72%	84%
2	74%	72%
3	73%	84%
4	66%	80%
5	-	46%

比較化合物A	1%	0%
比較化合物B	6%	11%

【0333】 表C-1列出IKZF2蛋白及IKZF4蛋白之最大降解實測值，如人類調節T細胞再程式化分析中所量測。表C-1中之結果經圓整至兩位數。於人類調節T細胞再程式化分析中，100%之值指示沒有剩餘可檢測之蛋白質或蛋白質之完全降解；及0%之值指示沒有蛋白質藉由測試化合物之可檢測之降解。

表C-2

人類調節T細胞再程式化分析：DC₅₀*

實例編號	IKZF2 Helios DC ₅₀ (nM)	IKZF4 Eos DC ₅₀ (nM)
1	45	2
2	205	3
3	247	4
4	155	4
5	-	7
比較化合物A	>1000	>1000
比較化合物B	>1000	>1000

*DC₅₀經定義為與單獨利用DMSO處理相比，將給定蛋白質之含量降低50%所需之化合物的濃度。

【0334】

人類CD8⁺ T細胞降解分析

將來自健康供體之經冷凍保存之健康供體人類外周血單核細胞(PBMC)解凍及於補充有10% FBS、Pen/Strep (Gibco)、MEM-NEAA (Gibco)及丙酮酸鈉(Gibco)之RPMI 1640培養基(Gibco)中以500,000個細胞/96孔圓底板之孔接種。將細胞在37°C，5% CO₂下用滴定劑量之化合物

處理24小時，之後藉由流動式細胞測量術分析。

【0335】 針對流動式細胞測量術染色，將細胞用流動式細胞測量術染色緩衝液(Thermo Fisher)洗滌兩次及於人類 Tru- 染色 Fc 塊(Biolegend)中培育10分鐘，之後在4°C下添加eFluor780存活染料(Thermo Fisher)及含有 LD-eFluor780、CD3-BUV-395、CD4-BUV805、CD8-FITC及CD25-BV605之表面標誌物抗體混合物持續30分鐘。然後按照套組製造商之說明藉由在4°C下用透化緩衝液(eBioscience FoxP3緩衝液集00-5523-00)培育30分鐘將細胞固定及透化。將細胞按照製造商之說明用套組中供應之透化/洗滌緩衝液洗滌兩次及在4°C下用包含特異性針對轉錄因子(即，Foxp3-BV421、HELIOS-PE-Cy7、EOS-PE、IKAROS-PECF594、AIOLOS-AF647)之抗體之細胞內抗體混合物培育過夜。在採集之前，將細胞用透化/洗滌緩衝液洗滌兩次及再懸浮於流動式細胞測量術染色緩衝液(Thermo Fisher)中。使用BD LSRFortessa (BD Biosciences)流動式細胞測量儀進行樣本採集及分析。使用UltraComp eBead補償珠(Thermo Fisher)製備各螢光染料之單一染色對照。使用FlowJo版本10及GraphPad Prism軟體分析數據。

表D-1

人類CD8⁺ T細胞再程式化分析-最大降解實測值

實例編號	IKZF1 Ikaros	IKZF3 Aiolos
1	76%	76%
2	52%	58%
3	67%	67%
4	80%	77%
5	56%	72%
比較化合物A	74%	80%
比較化合物B	17%	0%

表D-2

人類CD8⁺ T細胞再程式化分析：DC₅₀*

實例編號	IKZF1 Ikaros DC ₅₀ (nM)	IKZF3 Aiolos DC ₅₀ (nM)
1	53	18
2	132	86
3	181	193
4	15	18
5	366	131
比較化合物A	113	21
比較化合物B	>1000	>1000

*DC₅₀經定義為與單獨利用DMSO處理相比，將給定蛋白質之含量降低50%所需之化合物的濃度。

【0336】表D-1列出IKZF1蛋白及IKZF3蛋白之最大降解實測值，如人類 CD8⁺ T細胞再程式化分析中所量測。表D-1中之結果經圓整至兩位數。於人類CD8⁺ T細胞再程式化分析中，100%之值指示沒有剩餘可檢測之蛋白質或蛋白質之完全降解；及0%之值指示沒有蛋白質藉由測試化合物之可檢測之降解。

表E

IKZF1-4之最大降解實測值：實例1至5與比較化合物A及B之比較

實例編號	IKZF1*	IKZF2**	IKZF3*	IKZF4***
	Ikaros 最大降解%實 測值	Helios 最大降解%實 測值	Aiolos 最大降解%實 測值	Eos 最大降解%實 測值
1	76%	89%	76%	84%
2	53%	92%	58%	72%
3	67%	92%	67%	84%
4	80%	91%	77%	80%

5	56%	92%	72%	46%
比較化合物A	74%	27%	80%	0%
比較化合物B	17%	11%	0%	11%

* IKZF1及IKZF3：人類CD8⁺ T細胞再程式化分析(D-1)

** IKZF2：Jurkat細胞降解分析(A-1)

*** IKZF4：人類調節T細胞再程式化分析(C-1)

【0337】實例1至5已與WO 2019/060693 A1中所揭示之比較化合物A及比較化合物B比較，且已發現尤其有利。實例1至5具有降低四種IKZF1-4蛋白Ikaros、Helios、Aiolos及Eos之含量之出人意料的優點。如報導之試驗中之表A-1、C-1及D-1中所示：(i)實例1至5將IKZF1 (Ikaros)之含量降低至少53% (表D-1)；(ii)實例1至4將IKZF2 (Helios)蛋白之含量降低至少89% (表A-1)；(iii)實例1至4將IKZF3 (Aiolos)之含量降低至少58% (表D-1)；及(iv)實例1至4將IKZF4 (Eos)之含量降低至少46% (表C-1)。相比之下，於相似試驗中，觀察到比較化合物A及比較化合物B將IKZF2 (Helios)蛋白(表A-1)降解27%或更少；及將IKZF4 (Eos)蛋白(表C-1)降解11%或更少。

【0338】本發明藉由提供可用於降低四種IKZF1-4蛋白Ikaros、Helios、Aiolos及Eos之含量之化合物來滿足上述需求。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing dtdVersion="V1_3" fileName="C267795SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-12-
03">
  <ApplicantFileReference>14456-NP</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>IN</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>202311058935</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-09-02</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商必治妥美雅史谷比公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">經取代之苯基氧代唑基哌啶二酮化合物
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>25</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>519</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..519</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MDAEGQDMSQVSGKESPPVSDTPDEGDEPMPIPEDLSTTSGGQQSSKSDRVVASNVKVTQ
SDEENGRACEMNGEECAEDLRMLDASGEKMNGSHRDQGSALSQVGGIRLPNGKLCDCIGIICIGPNVLMVHKRSHTGE
```

RPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCHLCNYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCGYCGRSYKQRSSLEEHKER
 CHNYLESMGLPGTLYPVIKEETNHSEMAEDLCKIGSERSLVLDRLASNVAKRKSSMPQKFLGDKGLSDTPYDSSASYEKE
 NEMMKSHVMDQAINNAINYLGAESLRPLVQTPPGGSEVVPVISPMPQLHKPLAEGTPRSNHSQAQDSAVENLLLLSKAKLV
 PSEREASPSNSCQDSTDTESNNEEQRSGLIYLTNHIAPHARNGLSLKEEHRAYDLLRAASENSQDALRVVSTSGEQMKVY
 KCEHCRVFLFDHVMYTIHMGCHGFRDPFECNMGYHSQDRYEFSSHITRGEHRFHMS</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="2">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>432</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..432</INSDFeature_location>

<INSDFeature_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q2">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature_qual>

</INSDFeature>

</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>MDAEGQDMSQVSGKESPPVSDTPDEGDEPMPIPEDLSTTSGGQQSSKSDRVVGERPFCNQ
 CGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCHLCNYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCGYCGRSYKQRSSLEEHKERCHNYLES
 MGLPGTLYPVIKEETNHSEMAEDLCKIGSERSLVLDRLASNVAKRKSSMPQKFLGDKGLSDTPYDSSASYEKENEMMKSH
 VMDQAINNAINYLGAESLRPLVQTPPGGSEVVPVISPMPQLHKPLAEGTPRSNHSQAQDSAVENLLLLSKAKLVPSEREAS
 PSNSCQDSTDTESNNEEQRSGLIYLTNHIAPHARNGLSLKEEHRAYDLLRAASENSQDALRVVSTSGEQMKVYKCEHCRV
 LFLDHVMYTIHMGCHGFRDPFECNMGYHSQDRYEFSSHITRGEHRFHMS</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="3">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>432</INSDSeq_length>

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..432</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q3">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MDA DEGQDMSQVSGKESPPVSDTPDEGDEPMPIPEDLSTTSGGQQSSKSDRVVASNVK VETQ
SDEENGRACEMNGEECAEDLRMLDASGEKMNGSHRDQGSSALSGVGGIRLPNGK LKCDICGICIGPNVLMVHKRSHTGE
RPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCHLCNYACRRRDAL TGHLRTHSGDKGLSDTPYDSSASYEKENEMMKSH
VMDQAINNA INYLGAESLRPLVQTPPGGSEVVPVISP MYQLHKPLAEGTPRSNHS AQDSA VENLLLLSKAKLVPSEREAS
PSNSCQDSTDTESNNEEQRSGLIYLTNHIAPHARNGLSLKEEH RAYDLLRAASENSQDALRVVSTSGEQMKVYKCEHCRV
LFLDHVMYTIHMGCHGFRDPFECNMCGYHSQDRYEFSSHITRGEHRFHMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>388</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..388</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q4">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MDA DEGQDMASNVK VETQSDE ENGRACEMNGEECAEDLRMLDASGEKMNGSHRDQGSSALSG
VGGIRLPNGK LKCDICGI ICIGPNVLMVHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCHLCNYACRRRD
ALTGHLRTHSGDKGLSDTPYDSSASYEKENEMMKSHVMDQAINNA INYLGAESLRPLVQTPPGGSEVVPVISP MYQLHKP
LAEGTPRSNHS AQDSAVENLLLLSKAKLVPSEREASPSNSCQDSTDTESNNEEQRSGLIYLTNHIAPHARNGLSLKEEHR
AYDLLRAASENSQDALRVVSTSGEQMKVYKCEHCRVFLDHV MYTIHMGCHGFRDPFECNMCGYHSQDRYEFSSHITRGE
HRFHMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>477</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..477</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MDA DEGQDMSQVSGKESPPVSDTPDEGDEPMPIPEDLSTTSGGQQSSKSDRVVASNVK VETQ
SDE ENGRACEMNGEECAEDLRMLDASGEKMNGSHRDQGSSALSGVGGIRLPNGK LKCDICGI ICIGPNVLMVHKRSHTGE
RPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCHLCNYACRRRDALTGHLRTHSVIKEETNHSEMAEDLCKIGSERSLVL

```

DRLASNVAKRKSSMPQKFLGDKGLSDTPYDSSASYEKENEMMKSHVMDQAINNAINYLGAESLRPLVQTPPGGSEVVPVI
 SPMYQLHKPLAEGTPRSNHSQAQSAVENLLLLSKAKLVPSEREASPSNSCQDSTDTESNNEEQRSGLIYLTNHIAPHARN
 GLSLKEEHRAYDLLRAASENSQDALRVVSTSGEQMKVYKCEHCRVFLFDHVMYTIHMGCHGFRDPFECNMCGYHSQDRYE
 FSSHITRGEHRFHMS</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>

<INSDFeature_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q6">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature_qual>

</INSDFeature>

</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>MDAEGQDMSQVSGKESPPVSDTPDEGDEPMPIPEDLSTTSGGQQSSKSDRVVASNVKVETQ
 SDEENGRACEMNGEECAEDLRMLDASGEKMNGSHRDQGSALSGVGGIRLPNGKCLKCDICGICIGPNVLMVHKRSHTGE
 RPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCHLCNYACRRRDALTGHLRTHSVIKEETNHSEMAEDLCKIGSEISRAG
 QTSK</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber=" 7" >

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>525</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..525</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q7">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQSDEECDR
KPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGIRLPNGKCLKDVCGMVCI GPNVLMVHKRSHTGERPFHC
NQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFPKPCFSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCNYSYGRSYKQRSSLEEHHKERCHNYL
QNVSM EAAGQVM SHHVPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMN
LTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAELHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDG
PISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGH PALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGLKDIYKVFN
GEGEQIRAFKCEHCRVFLDHMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH</INSDSeq_sequenc
e>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>500</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..500</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <INSDQualifier id="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQSDEECDR
KPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGIRLPNGERPFHCNQCASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPF
KCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCNCGRSYKQRSSLEEHHKERCHNYLQNVSMEEAAGQVMSHHVPPMEDCKEQE
PIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYL
GAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDST
DSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGLKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVFLDHTMYTI
HMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q9">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQSDEECDR
KPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGIRLPNGERPFHCNQCASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPF
KCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCNCGRSYKQRSSLEEHHKERCHNYLQNVSMEEAAGQVMSHHGKLMRFSYDP

```

```
IHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSH
ENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGS�KD
IYKVFNGEGEQRAFKCEHCRVFLDHVMTIHMGCCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH</INSDSeq_s
equence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>239</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..239</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q10">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQSDEECDR
KPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGIRLPNGKCLKDVCGMVCI GPNVLMVHKRSHTGERPFHC
NQCASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCNKYCGRSYKQRSSLEEHHKERCHNYL
QNVSMEAAGQVMSHHDS</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q11">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQSDEECDR
KPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGIRLPNGERPFHCNQCASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPF
KCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSVPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSY
PDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAELHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETAD
SHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGS
LDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVFLDHVMTIHMGCYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH</INSDSeq_
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>509</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..509</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q12">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEDIQTNAELKSTQEQSVPAESA AVLNDYSLTKSHEMENVDSGEGPANEDEDIGDDSMKVVD
EYSERDENVLKSEPMGNAEEPEIPYSYSREYNEYENIKLERHVVSFDSSRPTSGKMNC DVCGLSCI SFNVLMVHKRSHTG
ERPFQCNQCGASFTQKGNLLRH IKLHTGEKPFKCHLCNYACQRRDAL TGHLRTHSVEKPYKCEFCGRSYKQRSSLEEHKE
RCRTFLQSTDPGDTASAEARHIKAEMGSERALVLDRLASNVAKRKSSMPQKFIGEKRHCFDVNYNSSYMYEKESEL IQTR
MMDQAINNAISYLGAEALRPLVQTPPAPTSEMVPV ISSMYPIALTRAEMSNGAPQELEKKS IHLPEKSVP SERGLSPNNS
GHDSTDTDSNHEERQNH IYQNHMVL SRARNGMPLLKEVPRSYELLKPPP ICPRDSVKVINKEGEVMDVYRCDHCRVLF
L DYMFTIHMGC HGRDPFECNMCGYRSHDRYEFSSHIARGEHRALLK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>470</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..470</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MEDIQTNAELKSTQEQSVPAESA AVLNDYSLTKSHEMENVDSGEGPANEDEDIGDDSMKVVD
EYSERDENVLKSEPMGNAEEPEIPYSYSREYNEYENIKLERHVVSFDSSRPTSGKMNC DVCGLSCI SFNVLMVHKRSHTG
ERPFQCNQCGASFTQKGNLLRH IKLHTGEKPFKCHLCNYACQRRDAL TGHLRTHSASAEARHIKAEMGSERALVLDRLAS
NVAKRKSSMPQKFIGEKRHCFDVNYNSSYMYEKESEL IQTRMMDQAINNAISYLGAEALRPLVQTPPAPTSEMVPV ISSM

```

YPIALTRAEMSNGAPQELEKKS IHLPEKSVPSERGLSPNNSGHDSTDTDSNHEERQNH IYQQNHMVLSRARNGMPLLKEV
 PRSYELLPKPPICPRDSVKVINKEGEVMDVYRCDHCRVLF LDYVMFT IHMGCHGFRDPFECNMCGYRSHDRYEFSSHIAR
 GEHRALLK</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="14">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>470</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..470</INSDFeature_location>

<INSDFeature_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q14">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature_qual>

</INSDFeature>

</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>MEDIQTNAELKSTQEQSVPAESA AVLNDYSLTKSHEMENVDSGEGPANED EIGDDSMKVVD
 EYSERDENVLKSEPMGNAEPEIPYSYSREYNEYENIKLERHVVSFDSSRPTSGKMNC DVCGLSCI SFNVLMVHKRSHTG
 ERPFQCNQCGASFTQKGNLLRH IKLHTGEKPFKCHLCNYACQRRDAL TGHLRTHSVEKPYKCEFCGRSYKQRSSLEEHKE
 RCRTFLQSTDPGDTGEKRHCFD VNYNSSYMEKESELIQTRMMDQAINNAISYLGAEALRPLVQTPPAPTSEMVPV I SSM
 YPIALTRAEMSNGAPQELEKKS IHLPEKSVPSERGLSPNNSGHDSTDTDSNHEERQNH IYQQNHMVLSRARNGMPLLKEV
 PRSYELLPKPPICPRDSVKVINKEGEVMDVYRCDHCRVLF LDYVMFT IHMGCHGFRDPFECNMCGYRSHDRYEFSSHIAR
 GEHRALLK</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="15">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>431</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..431</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q15">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEDIQTNALKSTQEQSVPAESA AVLNDYSLTKSHEMENVDSGEGPANEDEDI GDDSMKVKD
EYSERDENVLKSEPMGNAEEPEIPYSYSREYNEYENIKLERHVVSFSSRPTSGKMNC DVCGLSCISFNVLMVHKRSHTG
ERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNYACQRRDALTGHLRTHSGEKRHC FDVNYNSSYMYEKESELIQ
TRMMDQAINNAISYLGAEALRPLVQTPPAPTSEMVPVISSMYPIALTRAEMSNGAPQELEKKS IHLPEKSVPSERGLSPN
NSGHDSTDTDSNHEERQNH IYQQNHMVL SRARNGMPLLKEVPRSYELLKPPPICPRDSVKVINKEGEVMDVYRCDHCRVL
FLDYVMFTIHMGC HGRDPFECNMCGYRSHDRYEFSSHIARGEHRALLK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>475</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..475</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEDIQTNAELKSTQEQSVPADDSMKVKDEYSERDENVLKSEPMGNAEEPEIPYSSSREYNEY
ENIKLERHVVSFSSRPTSGKMNCVCGLSCSFNVLMVHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRH IKLHTGEKPFKC
HLCNYACQRRDALTGHLRTHSVEKPYKCEFCGRSYKQRSSLEEHKERCRTFLQSTDPGDTASAEARHIKAEMGSERALVL
DRLASNVAKRKSSMPQKF IGEKRHCFDVNYNSSYMYEKESEL IQTRMMDQA INNAISYLGAEALRPLVQTPPAPTSEMVP
VISSMYPIALTRAEMSNGAPQELEKKS IHLPEKSVPSERGLSPNNSGH DSTDTDSNHEERQNH IYQQNHMVL SRARNGMP
LLKEVPRSYELLKPPPICPRDSVKVINKEGEVMDVYRCDHCRVFLDYVMFT IHMGCHGFRDPFECNMCGYRSHDRYEF S
SHIARGEHRALLK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>436</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..436</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q17">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MEDIQTNAELKSTQEQSVPADDSMKVKDEYSERDENVLKSEPMGNAEEPEIPYSSSREYNEY
ENIKLERHVVSFSSRPTSGKMNCVCGLSCSFNVLMVHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRH IKLHTGEKPFKC
HLCNYACQRRDALTGHLRTHSASAEARHIKAEMGSERALVLDRLASNVAKRKSSMPQKF IGEKRHCFDVNYNSSYMYEKE

```

```

SELIQTRMMDQAINNAISYLGAEALRPLVQTPPAPTSEMVPVIVSSMYPIALTRAEMSNGAPQELEKKSIIHLPEKSVPSER
GLSPNNSGHDSTDTDSNHEERQNHIIYQQNHMVLSRARNGMPLLKEVPRSYELLKPPPICPRDSVKVINKEGEVMDVYRCD
HCRVFLDYVMFTIHMGGHGRDPFECNMCGYRSHDRYEFSSHIARGEHRALLK</INSDSeq_sequence>

```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>422</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..422</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q18">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```

<INSDSeq_sequence>MEDIQTNAEKSTQEQSVPAESA AVLNDYSLTKSHEMENVDSGEGPANEDEDI GGERPFQCN
QCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNYACQRRDAL TGHLRTHSVEKPYKCEFCGRSYKQRSSLEEHKERCRTFLQ
STDPGDTASAEARHIKAEMGSERALVLDRLASNVAKRKSSMPQKF IGEKRHCFDVNYNSSYMYEKESELIQTRMMDQAIN
NAISYLGAEALRPLVQTPPAPTSEMVPVIVSSMYPIALTRAEMSNGAPQELEKKSIIHLPEKSVPSERGLSPNNSGHDSTDT
DSNHEERQNHIIYQQNHMVLSRARNGMPLLKEVPRSYELLKPPPICPRDSVKVINKEGEVMDVYRCDHCRVFLDYVMFTI
HMGGHGRDPFECNMCGYRSHDRYEFSSHIARGEHRALLK</INSDSeq_sequence>

```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>263</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..263</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q19">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEDIQTNALKSTQEQSVPAESA AVLNDYSLTKSHEMENVDSGEGPANEDEDI GDDSMKVKD
EYSERDENVLKSEPMGNAEPEIPYSYSREYNEYENIKLERHVVSFDSRPTSGKMNCDCVGLSCI SFNVLMVHKRSHTG
ERPFQCNQCGASFTQKGNLLRH IKLHTGEKPFKCHLCNYACQRRDALTGHLRTHSVEKPYKCEFCGRSYKQRSSLEEHKE
RCRTFLQSTDPGDTGTGWGWVLSHLGIRLQDLNVPWCRLH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>582</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..582</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MHTPPALPRRFQGGGRVPTPGSHRQKDNLERDPSGGCVPDFLPQAQDSNHFIMESLFCES
GDSSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSSPSRSLANSIKVEMYSDEESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGS
GPEPHSPGGIRLPNGKCLKDVCGMVCI GPNVLMVHKRSHTGERPFHCNQCASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFCNY
ACRRRDALTGHLRTHSVSSPTVGKPYKCNYCGRSYKQQSTLEEHKERCHNYLQSLSTEALAGQPGDEIRDLEMVPDSM
LHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLSLDPYDVNSGGYEKDVELVAHHSLEPGFGSSLA FVGAEHLR
PLRLPPTNCISELTPVISSVYTQMQLPGRLELPGSREAGEGPEDLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTDTESN
HEDRVAGWSLPQPPPQPPTIWGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGTGPGSKEVLRWGESGEPVKAFKCEHCRILFLDHVMF
TIHMGCHGFRDPFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>541</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..541</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q21">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MDSRYLQLQLYLPCSLQSGDSSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSSPSRSLANSIKVEM
YSDEESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGGIRLPNGKCLKDVCGMVCI GPNVLMVHKRSHTG
ERPFCNQCASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFCNYACRRRDALTGHLRTHSVSSPTVGKPYKCNYCGRSYKQQSTL
EEHKERCHNYLQSLSTEALAGQPGDEIRDLEMVPDSMLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLSL
DPYDVNSGGYEKDVELVAHHSLEPGFGSSLA FVGAEHLRPLRLPPTNCISELTPVISSVYTQMQLPGRLELPGSREAGE

```

```

GPEDLADGGPLL YRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTDTESNHEDRVAGWSLPQGPPPQPPPTIWGRHSPAYAKEDPKPQEGL
LRGTPGPSKEVLRWGESGEPVKAFKCEHCRILFLDHVMFTIHMGCCHGFRDPFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG<
/INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 22" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q22">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q23">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q24">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">

```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q25">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```


列；

b)該Helios蛋白為由SEQ ID NO: 7、8、9、10或11編碼之胺基酸序列；

列；

c)該Aiolos蛋白為由SEQ ID NO: 12、13、14、15、16、17、18或19編碼之胺基酸序列；及

d)該Eos蛋白為由SEQ ID NO: 20或21編碼之胺基酸序列。

【請求項12】

如請求項11之用途，其中

a)該Ikaros蛋白含量降低至少30%；

b)該Helios蛋白含量降低至少50%；

c)該Aiolos蛋白含量降低至少20%；及

d)該Eos蛋白含量降低至少50%。

【請求項13】

如請求項12之用途，其中該治療進一步包括在投與該化合物之前、同時或之後向該患者投與治療上有效量之第二藥劑，其中該第二藥劑選自PD1/PD-L1軸之拮抗劑、CTLA4之拮抗劑、化療劑、放射或抗腫瘤疫苗。

【請求項14】

一種活體外降低細胞中之Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之方法，其包括使該等細胞與如請求項1至6中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽接觸。

【請求項15】

一種如請求項1至6中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體

或醫藥上可接受之鹽於製造用於降低細胞中之Ikaros、Helios、Aiolos及Eos蛋白含量之藥劑中的用途。