



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201934128 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：107146238

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/7084(2006.01)**A61K39/39 (2006.01)**A61P31/12 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P37/08 (2006.01)**C07H21/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/12/20

美國

62/608,368

2018/08/31

美國

62/725,848

(71)申請人：捷克科學院有機化學與生物化學研究所 (捷克) INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY OF THE AS CR, V.V.I. (CZ)

捷克

(72)發明人：柏克斯 蓋布里歐 BIRKUS, GABRIEL (US)；帕夫 昂德瑞 PAV, ONDREJ

(CZ)；詹杜斯基 湯瑪士 JANDUSIK, TOMAS (CZ)；羅森伯格 伊凡

ROSENBERG, IVAN (CZ)；南卡 拉迪姆 NENCKA, RADIM (CZ)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：0 共 223 頁

(54)名稱

活化 STING 轉接蛋白之具有膦酸酯鍵之 2'2' 環二核苷酸

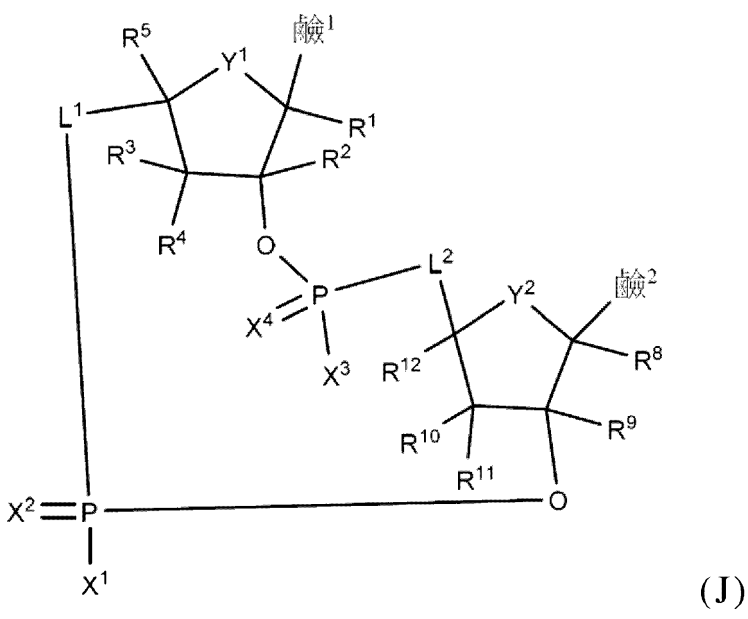
2'2' CYCLIC DINUCLEOTIDES WITH PHOSPHONATE BOND ACTIVATING THE STING ADAPTOR PROTEIN

(57)摘要

本文中提供式(J)之 2'2'環狀膦酸酯二核苷酸、其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，含有其之醫藥組合物以及該等物質與其他藥劑或藥品之組合。本發明亦係關於該等化合物之用途，其係用於治療或預防可藉由 STING 蛋白質調節來改善之疾病或病狀，諸如癌症或病毒性、過敏性及發炎性疾病。此外，二核苷酸可用作疫苗中之佐劑。

Provided herein are 2'2' cyclic phosphonate dinucleotides of formula (J), their pharmaceutically acceptable salts, hydrates or solvates, a pharmaceutical composition containing them and combinations of said substances and other medicaments or pharmaceuticals. The disclosure also relates to the use of said compounds for the treatment or prevention of diseases or conditions modifiable by STING protein modulation, such as cancer or viral, allergic and inflammatory diseases. In addition, the dinucleotides can be used as adjuvants in vaccines.

特徵化學式：



(J)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

活化STING轉接蛋白之具有磷酸酯鍵之2'2'環二核苷酸

【英文發明名稱】

2'2' CYCLIC DINUCLEOTIDES WITH PHOSPHONATE BOND
ACTIVATING THE STING ADAPTOR PROTEIN

【技術領域】

【0001】 本發明係關於2'2'環狀二-核苷酸及其衍生物，其可適用於治療其中調節STING轉接蛋白(干擾素基因之刺激因子)可獲益之疾病，例如炎症、過敏性及自體免疫性疾病、癌症、病毒感染，諸如慢性B型肝炎及人類免疫缺乏病毒，及用於製備免疫原性組合物或疫苗佐劑。

【先前技術】

【0002】 先天性免疫系統藉由一連串模式識別受體(PRR)識別病原體之存在或宿主之內穩定之破壞，該等受體偵測與病原體或損壞相關聯之小型配位體集合。此等配位體通常稱為病原體或損壞相關分子模式(PAMP及DAMP)(Takeuchi O等人，Cell, 2010:140, 805-820)。在過去的二十年，已鑑別多種PRR，包括Toll樣受體、視黃酸誘導性基因(RIG-I)樣受體、核苷酸結合寡聚結構域樣(NOD)受體、C型凝集素受體及胞漿DNA感測器(Brubaker SW等人，Annu Rev Immunol, 2015:33,257-290)。藉由PRR識別PAMP及DAMP最終可引起細胞介素及趨化介素(包括干擾素)之上調，及免疫細胞募集至感染位點。所有此等過程減緩病原體複製且促進適應性免疫性之產生。

【0003】 細胞DNA通常限於健康細胞之細胞核及粒線體。DNA存

在於細胞溶質中，因此代表指示存在病原體或宿主內穩定破壞之信號。外源性DNA之感測由若干DNA感測器起始，諸如IRF之DNA依賴性活化因子(DAI)或DEAD匣多肽41 (DDX41)。其藉由募集蛋白激酶TBK1，經由轉接蛋白STING (干擾素基因之刺激因子，亦稱為TMEM173、MITA、ERIS)進行信號傳導(Unterholzner L, Immunology, 2013: 218, 1312-1321)，該蛋白激酶TBK1觸發轉錄因子NF κ -B (核因子 κ B)及IRF-3 (干擾素調節因子3)。STING之活化最終引起釋放I型及III型干擾素以及多種細胞介素及趨化介素，諸如IL-6、TNF- α 及INF- γ 。

【0004】 或者，STING可由第二信使環狀二核苷酸(CDN)活化(Burdette等人 Nature 2011: 478,515-518)。具有針對STING之親和力之CDN含有與兩個3'-5'(3'3'-CDN)、兩個2'-5'(2'2'-CDN)或2'-5'及3'-5'磷酸二酯鍵(2'3'-CDN)連接之兩個嘌呤核苷酸單磷酸。原型2'3' cGAMP (c[G(2',5')pA(3',5')p])為宿主cGAS在病原體存在下之活化產物或dsDNA本身，且其對所有連接異構體之STING具有最高結合親和力(Zhang等人, Molecular Cell 2013:51,226-235)。

【0005】 I型干擾素(IFN)為免疫調節細胞介素，其在病毒免疫性中起關鍵作用。其誘導樹突狀細胞(DC)及巨噬細胞成熟及活化(Galluci等人, Nat Med, 1999:5, 1249-1255)且促進T細胞及B細胞存活、活化及分化。此外，其活化大量可抑制病毒複製之細胞內路徑。I型干擾素之臨床效用已由其治療慢性B型及C型肝炎中之有效性證明(Lin及Young, Cytokine Growth Factor Rev, 2014:25,369-376)。

【0006】 此外，干擾素在治療人類癌症中展示效用(Cohen等人, N Engl J Med, 2005:353,2477-2490，Tsao等人, N Engl J Med,

2004:351,998-1012)。其可直接抑制腫瘤細胞增殖且可與許多經批准之抗癌劑發揮協同作用。此外，I型IFN可對免疫細胞起作用以誘導抗腫瘤反應(Musella等人, Oncoimmunology 2017:6:e1314424)。證實I型IFN信號傳導在小鼠中之腫瘤起始之T細胞激活中為重要的，且在樹突狀細胞中缺乏IFN- α/β 受體之動物不能排斥免疫原性腫瘤且在針對CD8+ T細胞之抗原交叉呈現中具有缺陷性(Fuertes等人, J Exp Med, 2011:208, 2005-2016，Diamond等人, J Exp Med, 2011:208:1989-2003)。與此等觀測結果一致，最近已證實STING促效劑之瘤內注射可誘導小鼠中之現有腫瘤之消退，且產生能夠抑制遠端癌轉移及提供長期存活之免疫記憶體之實質性全身免疫反應(Corrales等人, Cell Rep, 2015:11,1018-1030)。

【0007】 咸信CDN可促進細胞及體液免疫性之激活。舉例而言，在動物模型中證實CDN為有效佐劑(Dubensky等人, Ther Adv Vaccines, 2013:1,131-143)。

【0008】 專利公開案WO 2014/093936、WO 2014/189805、WO 2013/185052、US 2014/03441976、WO 2015/077354、WO 2015/185565、WO 2016/145102、WO 2017/093933、WO 2017/027646、WO 2017/027645、WO 2017/175156、WO 2017/175147、WO 2017/123657、WO 2018/013908、WO 2018/013887、WO2018/009652、WO 2018/009648及WO 2018/009466揭示某些CDN及其在誘導免疫反應中之用途。

【0009】 仍需要可活化STING之新穎的CDN。

【發明內容】

【0010】 在一個態樣中，本發明描述新穎的2'2'環狀磷酸酯二-核苷

L^1 為 $-O-C(R^6R^7)-$ 且 L^2 為 $-CH(OR^{15})-$ ；

Y^1 及 Y^2 各自獨立地為 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-CH_2-$ ；

X^1 及 X^3 各自獨立地為 OH 、 SH 、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ ；

X^2 及 X^4 各自獨立地為 O 或 S ；

R^1 、 R^5 、 R^8 及 R^{12} 各自獨立地為 H 、 CN 、 N_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $COOR^{15}$ 、 $CON(R^{15})_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ ；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為 H 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 N_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ ；

R^6 、 R^7 、 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地為 H 、 CN 、 N_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $COOR^{15}$ 、 $CON(R^{15})_2$ 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 環烷基、 C_2-C_{10} 雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基或 C_2-C_{10} 雜芳基 ；

各 R^{15} 獨立地為 H 、 $-C(=Z)R^{16}$ 、 $-C(=Z)OR^{16}$ 、 $-C(=Z)SR^{16}$ 、 $-C(=Z)N(R^{16})_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 環烷基、 C_2-C_{10} 雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基或 C_2-C_{10} 雜芳基 ；

各 R^{16} 獨立地為 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 環烷基、 C_2-C_{10} 雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基或 C_2-C_{10} 雜芳基 ；

各 Z 獨立地為 O 、 S 或 NR^{15} ；

K^1 為表示 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^{15}-$ 之變數 ；

鹼¹ 及 鹼² 各自獨立地為 ；

【0012】 本發明包括一種醫藥組合物，其包含式(J)之環狀二核苷酸或其對映異構體或醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑及/或稀釋劑。

【0013】 亦提供治療或預防疾病或病症之方法，例如治療或預防病毒感染、B型肝炎病毒感染、HIV感染、過度增生性疾病或癌症之方法，其包含向有需要之人類或動物投與治療有效量之式(J)之環狀二核苷酸或其對映異構體或醫藥學上可接受之鹽，或前述物質中之任一者之醫藥組合物。

【0014】 亦提供一種增強疫苗功效之方法，其包含投與治療有效量之式(J)之環狀二核苷酸或其對映異構體或醫藥學上可接受之鹽，或前述物質中之任一者之醫藥組合物。

【0015】 此外，本發明提供調節人類或動物中之STING轉接蛋白誘導I型干擾素、細胞介素及/或趨化介素(取決於STING轉接蛋白)產生(例如誘導STING轉接蛋白依賴性I型干擾素)之活性之方法，其包含投與治療有效量之式(J)之環狀二核苷酸或其對映異構體或醫藥學上可接受之鹽，或前述物質中之任一者之醫藥組合物。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0016】 本申請案主張2017年12月20日提交之美國臨時申請案第62/608,368號及2018年8月31日提交之美國臨時申請案第62/725,848號之優先權，其皆以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

序列表

【0017】 本申請案含有序列表，其已以ASCII格式，以電子方式提

交且以全文引用之方式併入本文中。該ASCII複本創建於2018年10月19日，名為052838-533001WO_ST25.txt且大小為7,046個位元組。

I. 總則

【0018】 本發明提供包含至少一個磷酸酯基之新穎的2'2'環狀二核苷酸，其結合於STING蛋白質且調節其活性，例如活化STING蛋白質。二核苷酸具有至少一個4'鍵，其為與糖連接之天然存在之磷酸亞甲酯之變異體，亦即，天然存在之4'-CH₂-O-P-。

II. 定義

【0019】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語皆具有與如一般熟習此項技術者通常理解相同之含義。在化學基團之前端或末端的破折號為方便起見指示與母基團之連接點；化學基團可在具有或不具有一或多個破折號之情況下描繪而不失去其一般含義。字首，諸如「C_{u-v}」或「C_u-C_v」指示後繼基團具有u至v個碳原子，其中u及v為整數。舉例而言，「C₁₋₆烷基」或「C₁-C₆烷基」指示烷基具有1至6個碳原子。

【0020】 「烷基」為直鏈或分支鏈飽和單價烴。舉例而言，烷基可具有1至10個碳原子(亦即，C₁₋₁₀烷基)，或1至8個碳原子(亦即，C₁₋₈烷基)，或1至6個碳原子(亦即，C₁₋₆烷基)，或1至4個碳原子(亦即，C₁₋₄烷基)。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me，-CH₃)、乙基(Et，-CH₂CH₃)、1-丙基(n-pr，正丙基，-CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr，異丙基，-CH(CH₃)₂)、1-丁基(n-Bu，正丁基，-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(i-Bu，異丁基，-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(s-Bu，第二丁基，-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(t-Bu，第三丁基，-C(CH₃)₃)、1-戊基

(正戊基, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-己基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-己基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-己基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-甲基-2-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)及辛基($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$)。烷基可未經取代或經取代。

【0021】「烷氧基」係指基團-O-烷基，其中烷基如上文所定義。舉例而言， C_{1-4} 烷氧基係指具有1至4個碳之-O-烷基。

【0022】「烯基」為具有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈單價烴基。舉例而言，烯基可具有2至8個碳原子(亦即， C_{2-8} 烯基)，或2至6個碳原子(亦即， C_{2-6} 烯基)，或2至4個碳原子(亦即， C_{2-4} 烯基)。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、烯丙基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)及 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 。烯基可未經取代或經取代。

【0023】「炔基」為具有至少一個碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈單價烴基。舉例而言，炔基可具有2至8個碳原子(亦即， C_{2-8} 炔基)，或2至6個碳原子(亦即， C_{2-6} 炔基)，或2至4個碳原子(亦即， C_{2-4} 炔基)。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、炔丙基($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)及 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 。炔基可未經取代或經取代。

【0024】 烷基胺基為-HNR_b基團，其中R_b為烷基。

【0025】 烷硫基為-SR_b基團，其中R_b為烷基。

【0026】 如本文中所使用，「鹵基」或「鹵素」係指氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)及碘(-I)。

【0027】 如本文中所使用，「鹵烷基」係指如本文中所定義之烷基，其中烷基之一或多個氫原子獨立地由鹵基取代基置換，該鹵基取代基可相同或不同。舉例而言，C₁₋₄鹵烷基為C₁₋₄烷基，其中C₁₋₄之一或多個氫原子已由鹵基取代基置換。鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、氟氯甲基、二氟甲基、二氟氯甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基及五氟乙基。

【0028】 如本文中所使用，「芳基」係指單個全碳芳環或多個稠合全碳環系統，其中至少一個環為芳族。舉例而言，在某些實施例中，芳基具有6至20個碳原子、6至14個碳原子或6至12個碳原子。芳基包括苯基。芳基亦包括多個具有約9至20個碳原子之稠環系統(例如，包含2、3或4個環之環系統)，其中至少一個環為芳族且其中其他環可為芳族或不為芳族(亦即，碳環)。此類多稠環系統視情況在多稠環系統之任何碳環部分上經一或多個(例如1、2或3個)側氧基取代。多稠環系統之環在價數要求允許時可經由稠合、螺環及橋聯鍵彼此連接。亦應理解，當參考某一原子範圍之員數之芳基(例如6-10員芳基)時，原子範圍係針對芳基之全部環原子。舉例而言，6員芳基將包括苯基且10員芳基將包括萘基及1,2,3,4-四氫萘基。芳基之非限制性實例包括(但不限於)苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、蒽基及其類似基團。芳基可未經取代或經取代。

【0029】 如本文中所使用，術語「雜芳基」係指環中具有至少一個除碳以外的原子之單芳環，其中該原子係選自由氧、氮及硫組成之群；

「雜芳基」亦包括具有至少一個此類芳環之多稠環系統，該等多稠環系統進一步描述於下文中。因此，「雜芳基」包括具有約1至6個碳原子及約1至4個選自由氧、氮及硫組成之群的雜原子之單芳環。硫及氮原子亦可以氧化形式存在，其限制條件為環為芳族。例示性雜芳基環系統包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、噁唑基或呋喃基。「雜芳基」亦包括多稠環系統(例如，包含2、3或4個環之環系統)，其中如上文所定義之雜芳基與一或多個選自雜芳基(形成例如1,8-噻啶基)、雜環(形成例如1,2,3,4-四氫-1,8-噻啶基)、碳環(形成例如5,6,7,8-四氫喹啉基)及芳基(形成例如吲哚基)之環稠合以形成多稠環系統。因此，雜芳基(單芳環或多稠環系統)在雜芳基環內具有約1-20個碳原子及約1-6個雜原子。此類多稠環系統可視情況在稠環之碳環或雜環部分上經一或多個(例如1、2、3或4個)側氧基取代。多稠環系統之環在價數要求允許時可經由稠合、螺環及橋聯鍵彼此連接。應理解，多稠環系統之個別環可相對於彼此以任何順序連接。應理解，雜芳基或雜芳基多稠環系統之連接點可在雜芳基或雜芳基多稠環系統之任何適合的原子處，包括碳原子及雜原子(例如，氮)。亦應理解，當參考某一原子範圍之員數之雜芳基(例如5至10員雜芳基)時，原子範圍係針對雜芳基之全部環原子且包括碳原子及雜原子。舉例而言，5員雜芳基將包括噻唑基且10員雜芳基將包括喹啉基。例示性雜芳基包括(但不限於)吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、噻吩基、吲哚基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲哚基、喹喔啉基、喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、硫茛基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基-4(3H)-酮及三唑基。雜芳基可未經取代或經取代。

【0030】「環烷基」係指具有3至20個環碳原子(亦即， C_{3-20} 環烷基)，例如3至12個環原子，例如3至10個環原子，或3至8個環原子，或3至6個環原子，或3至5個環原子，或3至4個環原子之單飽和或部分不飽和全碳環。術語「環烷基」亦包括多稠合、飽和及部分不飽和全碳環系統(例如包含2、3或4個碳環之環系統)。因此，環烷基包括多環碳環，諸如雙環碳環(例如，具有約6至12個環碳原子之雙環碳環，諸如雙環[3.1.0]己烷及雙環[2.1.1]己烷)，及多環碳環(例如具有多達約20個環碳原子之三環及四環碳環)。多稠環系統之環在價數要求允許時可經由稠合、螺環及橋聯鍵彼此連接。單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基及1-環己-3-烯基。環烷基可未經取代或經取代。

【0031】如本文中所使用，「雜環基」或「雜環」或「雜環烷基」係指單飽和或部分不飽和非芳環或非芳族多環系統，其在環中具有至少一個雜原子(亦即，至少一個選自氧、氮及硫之環雜原子)。除非另外說明，否則雜環基具有3至約20個環原子，例如3至12個環原子，例如3至10個環原子，或3至8個環原子，或3至6個環原子，或3至5個環原子，或4至6個環原子，或4至5個環原子。因此，該術語包括在環中具有約1至6個環碳原子及約1至3個選自由氧、氮及硫組成之群的環雜原子之單飽和或部分不飽和環(例如3、4、5、6或7員環)。多稠環(例如雙環雜環基)系統之環在價數要求允許時可經由稠合、螺環及橋聯鍵彼此連接。雜環包括(但不限於)氮雜環丁烷、氮丙啶、咪唑啶、嗎啉、環氧乙烷(環氧化物)、氧雜環丁烷、硫雜環丁烷、哌嗪、哌啶、吡啶、吡咯啶、吡咯啶酮、四氫呋喃、四氫噻吩、二氫吡啶、四氫吡啶、吡啶、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]

庚-6-基、6-噁-1-氮雜螺[3.3]庚-1-基、2-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-氮雜螺[2.4]庚基、5-氮雜螺[2.4]庚基及其類似物。雜環基可未經取代或經取代。

【0032】如本文中所使用，「側氧基」係指=O。

【0033】如本文中所使用，「經取代」係指經一或多個(例如1、2、3或4個或更多個)選自由以下組成之群之取代基取代：-OH、-SH、-NH₂、=O、=NH、=S、≡N鹵素、-N₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆二烷基胺基、-CN、-O(C=O)OR^B、-O(C=O)R^B及-COOR^B，其中R^B為氫或C₁至C₆烷基。

【0034】「本發明之化合物」包括本文所揭示之化合物，例如本發明之化合物包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物，包括實例之化合物。

【0035】如本文中所使用，「治療」係指用於獲得有利或所需結果之方法。出於本發明之目的，有利或所需結果包括(但不限於)症狀緩解及/或症狀程度減輕及/或預防與疾病或病狀相關之症狀的惡化。在一個實施例中，「治療」包括以下中之一或多者：a)抑制疾病或病狀(例如，減少由疾病或病狀引起之一或多種症狀，及/或降低疾病或病狀之程度)；b)減緩或遏制與疾病或病狀相關之一或多種症狀的發展(例如使疾病或病狀穩定、延緩疾病或病狀之惡化或進展)；及c)緩解疾病或病狀，例如使臨床症狀消退、改善疾病病況、延緩疾病進展、提高生活品質及/或延長存活期。

【0036】如本文中所使用，「延緩」意謂推遲、阻礙、減緩、扼止、穩定及/或延遲疾病或病狀之發展。視疾病病史及/或所治療之個體而定，此延緩可具有不同時間長度。如熟習此項技術者顯而易見，足夠或顯著延緩可實際上涵蓋預防，從而使個體不出現疾病或病狀。

【0037】如本文中所使用，「防止」或「預防」係指防止疾病或病症發作以使得疾病之臨床症狀不發展的療法。因此，「預防」係指在個體中可偵測到疾病病徵之前向個體投與療法(例如投與治療物質，例如在個體中不存在可偵測之癌症(例如肝細胞癌)之情況下向個體投與治療物質)。個體可為具有發展疾病或病症之風險之個體，諸如具有已知與疾病或病症之發展或發作相關的一或多種風險因素的個體。因此，在某些實施例中，術語「預防癌症」係指向不具有可偵測之癌症之個體投與抗癌治療物質。應理解，使用抗癌預防性療法之個體可為具有發展癌症之風險之個體。亦應理解，預防不需要100%成功率。在一些實例中，預防可理解為降低癌症風險，而非完全消除癌症發生。

【0038】在某些實施例中，術語「預防HBV感染」係指向不具有可偵測之HBV感染之個體投與抗HBV治療物質。應理解，抗HBV預防性療法之個體可為具有感染HBV病毒之風險的個體。亦應理解，預防不需要100%成功率。在一些實例中，預防可理解為降低感染風險，而非完全消除感染發生。

【0039】如本文中所使用，「調節」蛋白質(例如STING轉接蛋白)之活性係指改變活性使得活性增加或降低。在一些實施例中，調節可增加活性。

【0040】如本文所使用，術語「病毒感染」描述一種患病狀態，其

中病毒侵入健康細胞，使用細胞之生殖機器倍增或複製且最終溶解細胞，從而引起細胞死亡，釋放病毒粒子及藉由新產生之後代病毒感染其他細胞。由某些病毒引起之潛在感染亦為病毒感染之可能結果。

【0041】 如本文所使用，術語「增強」係指由向動物或人類投與治療學上有效劑量之本發明之化合物而引起之有效劑量之疫苗之免疫原性活性之任何形式之增加，例如式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之環狀二核苷酸，其中該化合物係在向同一動物或人類投與有效劑量之疫苗之前的時間、同時或之後立即投與。

【0042】 如本文中所使用，「動物」係指非人類哺乳動物，例如家畜，諸如豬、牛、馬、狗、貓、大鼠或小鼠，或非人類靈長類動物，諸如食蟹獼猴或黑猩猩。

【0043】 如本文中所使用，「具有風險之個體」係指具有發展所治療之病狀的風險之個體。「具有風險」之個體可患有或可不患有可偵測之疾病或病狀，且在本文中所描述之方法治療之前可顯示或可不顯示可偵測之疾病。「具有風險」指示個體具有一或多種所謂的風險因素，其為與疾病或病狀之發展相關的可量測參數且為此項技術中已知的。具有此等風險因素中之一或多者的個體比不具有此等風險因素的個體具有更高的發展疾病或病狀之機率。

【0044】 如本文中所使用，「治療有效量」或「有效量」係指可有效地引發所需生物學或醫學反應之量，包括在向個體投與以用於治療疾病時足以實現此類疾病治療之化合物的量。有效量將視化合物、所治療之個體之疾病及其嚴重程度以及年齡、體重等而變化。有效量可包括一系列量。如此項技術中所理解，有效量可為一或多個劑量，亦即，可能需要單

次劑量或多次劑量以實現所需治療終點。因此，在投與一或多種治療劑之情形下可考慮「有效量」，且若與一或多種其他藥劑結合可獲得或已獲得理想或有利的結果，則單一藥劑可視為以有效量投與。任何共同投與之化合物之適合劑量可視情況因化合物之組合作用(例如，加成或協同作用)而降低。

【0045】 在一些實施例中，本文中提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之治療有效量可(i)降低患病細胞之數目；(ii)減小腫瘤尺寸；(iii)在一定程度上抑制、扼止、減緩且較佳停止患病細胞浸潤至周邊器官中；(iv)抑制(例如在一定程度上減緩且較佳停止)腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)預防或延緩腫瘤之出現及/或復發；及/或(vii)在一定程度上緩解一或多種與癌症或過度增生性疾病相關聯之症狀。在一些實施例中，治療有效量足以改善、緩和、減輕及/或延緩癌症或過度增生性疾病之一或多種症狀。

【0046】 「醫藥學上可接受之賦形劑」包括(但不限於)任何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、風味增強劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑，其已由美國食品與藥物管理局(the United States Food and Drug Administration)批准為可接受用於人類或家畜。

【0047】 如本文中所使用，「共同投藥」係指在投與單位劑量之一或多種其他治療劑之前或之後投與單位劑量之本文所揭示之化合物，舉例而言，在投與一或多種其他治療劑的數秒、數分鐘或數小時內投與本文所揭示之化合物。舉例而言，在一些實施例中，首先投與單位劑量之本發明之化合物，接著在數秒或數分鐘內投與單位劑量之一或多種其他治療劑。

或者，在其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種其他治療劑，接著在數秒或數分鐘內投與單位劑量之本發明之化合物。在一些實施例中，首先投與單位劑量之本發明之化合物，接著在數小時(例如1-12小時)之後投與單位劑量之一或多種其他治療劑。在其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種其他治療劑，接著在數小時(例如1-12小時)之後投與單位劑量之本發明之化合物。本文所揭示之化合物與一或多種其他治療劑之共同投藥通常係指同時或依序投與本文所揭示之化合物及一或多種其他治療劑，使得個體體內存在治療有效量之每種藥劑。

【0048】 亦提供本文中所描述之化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構形式、多晶型及前藥。「醫藥學上可接受」或「生理學上可接受」係指化合物、鹽、組合物、劑型及其他物質適用於製備適用於獸醫學或人類醫藥用途之醫藥組合物。

【0049】 本文中所描述之化合物可製備及/或調配為醫藥學上可接受之鹽或在適當時製備及/或調配為游離鹼。醫藥學上可接受之鹽為具有所需游離鹼之藥理學活性的化合物之游離鹼形式之無毒性鹽。此等鹽可來源於無機或有機酸或鹼。舉例而言，含有鹼性氮之化合物可藉由使該化合物與無機或有機酸接觸而製備為醫藥學上可接受之鹽。醫藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸單氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基

苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磺酸鹽、甲基磺酸鹽、丙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽及扁桃酸鹽。其他適合的醫藥學上可接受之鹽的清單見於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA., 2006中。

【0050】 本文所揭示之化合物之「醫藥學上可接受之鹽」之實例亦包括來源於適合的鹼之鹽，該鹼諸如鹼金屬(例如鈉、鉀)、鹼土金屬(例如鎂)、銨及 NX_4^+ (其中X為 C_1 - C_4 烷基)。亦包括鹼加成鹽，諸如鈉或鉀鹽。

【0051】 亦提供本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物，其中連接至碳原子之1至n個氫原子可由氘原子或D置換，其中n為分子中之氫原子的數目。如此項技術中已知，氘原子為氫原子之非放射性同位素。此類化合物可增加抗代謝性，且因此當向哺乳動物投與時，可適用於延長本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物之半衰期。參見例如Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)。藉由此項技術中熟知之手段合成此類化合物，例如藉由使用其中一或多個氫原子已由氘置換之起始物質。

【0052】 可併入所揭示之化合物中的同位素之實例亦包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。用正電子發射同位素(諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)進行之取代適用於正電子

發射斷層攝影術(PET)研究，以檢驗受質受體佔用率。通常可使用適合的經同位素標記之試劑代替先前使用之未經標記之試劑，藉由熟習此項技術者已知的習知技術或藉由與如下文闡述之實例中所描述類似的方法製備經同位素標記之式(J)化合物。

【0053】 本文所揭示之實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，且可因此產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，該等立體異構形式可在絕對立體化學方面針對胺基酸定義為(R)-或(S)-或(D)-或(L)-。本發明意欲包括所有此類可能的異構體，以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(R)-及(S)-或(D)-及(L)-異構體可使用對掌性合成組元或對掌性試劑來製備，或使用習知技術(例如層析及分步結晶)來解析。用於製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合之光學純前驅體進行對掌性合成或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)對外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)進行解析。當本文中所描述之化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時且除非另外規定，否則意欲化合物包括E及Z幾何異構體。同樣，亦意欲包括所有互變異構形式。在化合物以其對掌性形式表示時，應理解，實施例涵蓋(但不限於)特定非對映異構性或對映異構性增濃形式。在未指定但存在對掌性時，應理解，實施例係針對特定非對映異構性或對映異構性增濃形式；或此類化合物之外消旋或非外消旋混合物。如本文中所使用，「非外消旋混合物」為比率不為1:1的立體異構體之混合物。

【0054】 如本文中所使用，「立體異構體」係指由相同鍵所鍵結之相同原子構成但具有不可互換的不同三維結構之化合物。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且包括「對映異構體」，對映異構體係指分子彼此

間為不可重疊之鏡像的兩種立體異構體。

【0055】如本文中所使用，「互變異構體」係指質子自分子之一個原子轉移至同一分子之另一原子。本發明包括任何該等化合物之互變異構體。

【0056】如本文中所使用，「溶劑合物」係指溶劑與化合物之相互相用之產物。亦提供本文中所描述之化合物之鹽的溶劑合物。亦提供本文中所描述之化合物之水合物。

【0057】如本文中所使用，「水合物」係指與一或多個水分子以化學方式締合之本發明之化合物。

【0058】如本文中所使用，「前藥」係指藥物之衍生物，其在投與人體時根據一些化學或酶促路徑轉化成母體藥物。在一些實施例中，前藥為藥物之生物學上非活性衍生物，其在向人體投與時，根據一些化學或酶促路徑轉化成生物學上活性母體藥物。膦酸鹽及磷酸鹽之前藥為此項技術中已知的。可與本發明之化合物一起使用之例示性前藥包括酯，諸如烷基(例如甲基或乙基)、苯甲基(例如經4-OAc或4-OMe取代之苯甲基)、醯氧基烷基(例如特戊醯氧甲基(POM))、烷氧基羰氧基烷基(例如異丙氧基羰氧基甲基(POC))、S-醯基硫烷基(例如S-醯基-2-硫基乙基(SATE)，諸如S-特戊醯基-2-硫基乙基)、類固醇(例如膽固醇基)、甘油脂肪醇(例如-CH₂OCH₂(CH₂)₁₄CH₃)酯及醯胺化物，諸如醯胺化胺基酸(例如醯胺化丙胺酸O-烷基酯)。

III. 化合物

【0059】在一個態樣中，本發明提供式(J)化合物，亦即，環狀二核苷酸：

或 $N(R^{15})_2$ ；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為H、OH、F、Cl、Br、I、CN、 N_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ ；

R^6 、 R^7 、 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地為H、CN、 N_3 、F、Cl、Br、I、 $COOR^{15}$ 、 $CON(R^{15})_2$ 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_2 - C_{10} 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_2 - C_{10} 雜芳基；

各 R^{15} 獨立地為H、 $-C(=Z)R^{16}$ 、 $-C(=Z)OR^{16}$ 、 $-C(=Z)SR^{16}$ 、 $-C(=Z)N(R^{16})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_2 - C_{10} 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_2 - C_{10} 雜芳基；

各 R^{16} 獨立地為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_2 - C_{10} 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_2 - C_{10} 雜芳基；

各Z獨立地為O、S或 NR^{15} ；

K^1 為表示-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NH-或- NR^{15} -之變數；

鹼¹及鹼²各自獨立地為：

CHF_2 、 CF_3 、 CN 、 N_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 COOR^{15} 、 $\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ 、 CH_2OH 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 經取代之烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 經取代之烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 經取代之炔基、 OR^{15} 、 SR^{15} 及 $\text{N}(\text{R}^{15})_2$ ；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立地選自由以下組成之群： H 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 N_3 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 經取代之烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 經取代之烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 經取代之炔基、 OR^{15} 、 SR^{15} 及 $\text{N}(\text{R}^{15})_2$ ；

R^6 、 R^7 、 R^{13} 及 R^{14} 係各自獨立地選自由以下組成之群： H 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CN 、 N_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 COOR^{15} 、 $\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2N_3 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 經取代之烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 經取代之烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 經取代之炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 雜環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 經取代之雜環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 經取代之芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 雜芳基及 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 經取代之雜芳基；

各 R^{15} 係獨立地選自由以下組成之群： H 、 $-\text{C}(=\text{Z})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{Z})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{Z})\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{Z})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 經取代之烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 經取代之烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 經取代之炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 雜環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 經取代之雜環烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 經取代之芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 雜芳基及 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 經取代之雜芳基；

各 R^{16} 係獨立地選自由以下組成之群： H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 經取代之烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 經取代之烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 經取代之炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 雜環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 經取代之雜環烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 經取代之芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 雜芳基及 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 經取代之雜芳基；

各 Z 係獨立地選自由以下組成之群： O 、 S 及 NR^{15} ；

C₁至C₆烷硫基、C₁至C₆烷基胺基、C₁至C₆二烷基胺基、-CN及-COOR_p，其中R_p為氫或C₁至C₆烷基。

【0064】 在式(I)化合物之一些實施例中，烯基為含有至少一個雙鍵之直鏈或分支鏈C₂至C₆烴鏈，例如乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基及其類似物；其中烯基可經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-OH、-SH、-NH₂、=O、=NH、=S、≡N、鹵素、-N₃、C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷氧基、C₁至C₆烷硫基、C₁至C₆烷基胺基、C₁至C₆二烷基胺基、-CN及-COOR_p，其中R_p為氫或C₁至C₆烷基。

【0065】 在式(I)化合物之一些實施例中，炔基為含有至少一個參鍵之直鏈或分支鏈C₂至C₆烴鏈，且可視情況亦含有雙鍵；例如乙炔基或丙炔基，其中炔基可經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-OH、-SH、-NH₂、=O、=NH、=S、≡N、鹵素、-N₃、C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷氧基、C₁至C₆烷硫基、C₁至C₆烷基胺基、C₁至C₆二烷基胺基、-CN及-COOR_p，其中R_p為氫或C₁至C₆烷基。

【0066】 在式(I)化合物之一些實施例中，環烷基為較佳具有3至9個碳原子之環烴鏈，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基；視情況地，其可呈稠環或橋聯環形式。

【0067】 在式(I)化合物之一些實施例中，雜環或雜環基或雜環烷基為滿足以下條件之烴基：其含有2至10個，較佳4至10個碳原子及至少一個雜原子，較佳一至兩個選自由O、S、N組成之群之雜原子，且含有至少一個具有3至12個環成員及1至4個選自N、O及S之雜原子之飽和或部分不飽和環系統。在一些實施例中，其他雜原子亦可適用，包括(但不限

於)B、Al、Si及P。在一些實施例中，雜原子亦可氧化，諸如(但不限於)-S(O)-及-S(O)₂-。在一些實施例中，雜環烷基可包括任何數目之環原子，諸如3至6個、4至6個、5至6個、3至8個、4至8個、5至8個、6至8個、3至9個、3至10個、3至11個或3至12個環成員。雜環烷基中可包括任何適合數目之雜原子，諸如1、2、3或4個、或1至2個、1至3個、1至4個、2至3個、2至4個或3至4個。在一些實施例中，雜環烷基可包括諸如氮丙啶、氮雜環丁烷、吡咯啶、哌啶、氮雜環庚烷、氮雜環辛烷、吡啶、吡唑啶、咪唑啶、哌嗪(1,2-、1,3-及1,4-異構體)、環氧乙烷、氧雜環丁烷、四氫呋喃、噁烷(四氫哌喃)、氧雜環庚烷、環硫乙烷、硫雜環丁烷、硫雜環戊烷(四氫噻吩)、噻吡(四氫硫代哌喃)、噁唑啶、異噁唑啶、噻唑烷、異噻唑啶、二氧雜環戊烷、二硫雜環戊烷、嗎啉、硫代嗎啉、二噁烷或二噻吡之基團。在一些實施例中，雜環烷基亦可與芳環或非芳環系統稠合以形成成員，包括(但不限於)吲哚啉。在一些實施例中，雜環烷基可進一步經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-OH、-SH、-NH₂、鹵素、-N₃、C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷氧基、C₁至C₆烷硫基、C₁至C₆烷基胺基、C₁至C₆二烷基胺基、-CN、-CR_p=O及-COOR_p，其中R_p為氫或C₁至C₆烷基。

【0068】 在式(I)化合物之一些實施例中，烷氧基為-OR_a基團，其中R_a為C₁-C₄烷基。

【0069】 在式(I)化合物之一些實施例中，烷基胺基為-HNR_b基團，其中R_b為C₁-C₄烷基。

【0070】 在式(I)化合物之一些實施例中，烷硫基為-SR_b基團，其中R_b為C₁-C₄烷基。

【0071】 在式(I)化合物之一些實施例中，芳基為含有6至10個碳原

子且含有至少一個芳環之烴基，該至少一個芳環可經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：OH、-SH、-NH₂、鹵素、-N₃、C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷氧基、C₁至C₆烷硫基、C₁至C₆烷基胺基、C₁至C₆二烷基胺基、-CN、-CR_p=O及-COOR_p，其中R_p為氫或C₁至C₆烷基。

【0072】 在式(I)化合物之一些實施例中，雜芳基為滿足以下條件之烴基：其含有2至10個，較佳4至10個碳原子，及至少一個雜原子，較佳一至兩個選自由O、S、N組成之群之雜原子，且含有至少一個芳環。在一些實施例中，雜芳基可進一步經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：-OH、-SH、-NH₂、鹵素、-N₃、C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷氧基、C₁至C₆烷硫基、C₁至C₆烷基胺基、C₁至C₆二烷基胺基、-CN、-CR_p=O及-COOR_p，其中R_p為氫或C₁至C₆烷基。在某些實施例中，雜芳基係選自吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噻唑、噁唑、吡啶及吡啶之群。

【0073】 在式(J)及/或(I)之化合物之一些實施例中，
L¹為-C(R⁶R⁷)-O-且L²為-C(R¹³R¹⁴)-O-或-O-C(R¹³R¹⁴)-，
L¹為-C(R⁶R⁷)-K¹-C(R⁶R⁷)-且L²為-C(R¹³R¹⁴)-K¹-C(R¹³R¹⁴)-或-O-C(R¹³R¹⁴)-，或
L¹為-CH(OR¹⁵)-且L²為-CH(OR¹⁵)-或-O-C(R¹³R¹⁴)-；
Y¹及Y²各自獨立地為-O-、-S-或-CH₂-；
X¹及X³各自獨立地為OH、SH、OR¹⁵、SR¹⁵或N(R¹⁵)₂；
X²及X⁴各自獨立地為O或S；
R¹、R⁵、R⁸及R¹²各自獨立地為H、CN、N₃、F、Cl、Br、I、COOR¹⁵、CON(R¹⁵)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、OR¹⁵、SR¹⁵或N(R¹⁵)₂；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為H、OH、F、Cl、Br、I、CN、 N_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ ；

R^6 、 R^7 、 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地為H、CN、 N_3 、F、Cl、Br、I、 $COOR^{15}$ 、 $CON(R^{15})_2$ 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_2 - C_{10} 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_2 - C_{10} 雜芳基；

各 R^{15} 獨立地為H、 $-C(=Z)R^{16}$ 、 $-C(=Z)OR^{16}$ 、 $-C(=Z)SR^{16}$ 、 $-C(=Z)N(R^{16})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_2 - C_{10} 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_2 - C_{10} 雜芳基；

各 R^{16} 獨立地為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_2 - C_{10} 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_2 - C_{10} 雜芳基；

各Z獨立地為O、S或 NR^{15} ；

K^1 為-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NH-或- NR^{15} -；

鹼¹及鹼²各自獨立地為：

L^2 為 $-C(R^{13}R^{14})-K^1-C(R^{13}R^{14})-$ ， L^1 為 $-C(R^6R^7)-K^1-C(R^6R^7)-$ 且 L^2 為 $-O-C(R^{13}R^{14})-$ ，或 L^1 為 $-O-C(R^6R^7)-$ 且 L^2 為 $-C(R^{13}R^{14})-K^1-C(R^{13}R^{14})-$ 。在一些實施例中， L^1 為 $-C(R^6R^7)-O-$ 且 L^2 為 $-C(R^{13}R^{14})-O-$ ， L^1 為 $-C(R^6R^7)-O-$ 且 L^2 為 $-O-C(R^{13}R^{14})-$ ， L^1 為 $-O-C(R^6R^7)-$ 且 L^2 為 $-C(R^{13}R^{14})-O-$ ， L^1 為 $-C(R^6R^7)-K^1-C(R^6R^7)-$ 且 L^2 為 $-C(R^{13}R^{14})-K^1-C(R^{13}R^{14})-$ ， L^1 為 $-C(R^6R^7)-K^1-C(R^6R^7)-$ 且 L^2 為 $-O-C(R^{13}R^{14})-$ ，或 L^1 為 $-O-C(R^6R^7)-$ 且 L^2 為 $-C(R^6R^7)-K^1-C(R^6R^7)-$ 。在一些實施例中， L^1 為 $-C(R^6R^7)-O-$ 且 L^2 為 $-C(R^{13}R^{14})-O-$ ， L^1 為 $-C(R^6R^7)-O-$ 且 L^2 為 $-O-C(R^{13}R^{14})-$ ， L^1 為 $-O-C(R^6R^7)-$ 且 L^2 為 $-C(R^{13}R^{14})-O-$ ，或 L^1 為 $-C(R^6R^7)-K^1-C(R^6R^7)-$ 且 L^2 為 $-O-C(R^{13}R^{14})-$ 。在一些實施例中， L^1 為 $-C(R^6R^7)-O-$ 且 L^2 為 $-O-C(R^{13}R^{14})-$ 或 $-C(R^{13}R^{14})-O-$ 。在一些實施例中， L^1 為 $-C(R^6R^7)-O-$ 且 L^2 為 $-O-C(R^{13}R^{14})-$ ，或 L^1 為 $-O-C(R^6R^7)-$ 且 L^2 為 $-C(R^{13}R^{14})-O-$ 。在一些實施例中， L^1 為 $-C(R^6R^7)-O-$ 且 L^2 為 $-O-C(R^{13}R^{14})-$ 。在一些實施例中， L^1 為 $-O-C(R^6R^7)-$ 且 L^2 為 $-C(R^{13}R^{14})-O-$ 。在一些實施例中， L^1 及 L^2 中之至少一者不為 $-O-CH_2-$ 。

【0080】 在式(J)、(I)、(Ia)及/或(IIa)之化合物之一些實施例中， X^1 及 X^3 各自獨立地為 OR^{15} 或 SH 。在一些實施例中， X^1 及 X^3 各自獨立地為 OR^{15} 。在一些實施例中， R^{15} 為視情況經 1 個或 2 個 $-O(C=O)OR^B$ ； $-O(C=O)R^B$ ；或 $-COOR^B$ 取代之 C_1-C_6 烷基，舉例而言， R^{15} 可為經 $-O(C=O)OR^B$ 取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^B 為 C_1-C_6 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、正己基、第二己基或第三己基。在一些實施例中， X^1 及 X^3 各自為 OR^{15} ，其中 R^{15} 為經 $-O(C=O)R^B$ 取代之 CH_2 ，其中 R^B 為第三丁基。在一些實施例中， X^1 及 X^3 各自為 OR^{15} ，其中 R^{15} 為經 $-O(C=O)OR^B$ 取代之 CH_2 ，其中 R^B

些實施例中， R^6 、 R^7 、 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^6 、 R^7 、 R^{13} 為 R^{14} 各自為H。

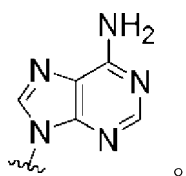
【0091】 在式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物之一些實施例中， R^{10} 為H、OH、F、Cl、Br、I、CN、 N_3 或 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{10} 為H、OH、F、Cl、Br、I、CN、 N_3 、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ 。在一些實施例中， R^{10} 為H、OH、F、CN、 N_3 、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ 。在一些實施例中， R^{10} 為H、OH、F、CN、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ ，其中 R^{15} 各自獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{10} 為H、OH、F、Cl、CN或 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{10} 為H、OH或F。在一些實施例中， R^{10} 為H。在一些實施例中， R^{10} 為OH。在一些實施例中， R^{10} 為F。

【0092】 在式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物之一些實施例中， R^4 為H、OH、F、Cl、Br、I、CN、 N_3 或 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^4 為H、OH、F、Cl、Br、I、CN、 N_3 、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ 。在一些實施例中， R^4 為H、OH、F、CN、 N_3 、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ 。在一些實施例中， R^4 為H、OH、F、CN、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ ，其中 R^{15} 各自獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^4 為H、OH、F、Cl、CN或 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^4 為H、OH或F。在一些實施例中， R^4 為H。在一些實施例中， R^4 為OH。在一些實施例中， R^4 為F。

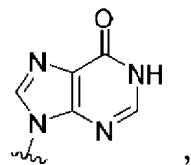
【0093】 在式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物之一些實施例中， R^4 及 R^{10} 各自獨立地為H、OH、F、Cl、Br、I、CN、 N_3 或 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^4 及 R^{10} 各

自獨立地為H、OH、F、Cl、Br、I、CN、N₃、OR¹⁵、SR¹⁵或N(R¹⁵)₂。在一些實施例中，R⁴及R¹⁰各自獨立地為H、OH、F、CN、N₃、OR¹⁵、SR¹⁵或N(R¹⁵)₂。在一些實施例中，R⁴及R¹⁰各自獨立地為H、OH、F、CN、OR¹⁵、SR¹⁵或N(R¹⁵)₂，其中R¹⁵各自獨立地為H或C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R⁴及R¹⁰各自獨立地為H、OH、F或CN。在一些實施例中，R⁴及R¹⁰各自獨立地為H、OH或F。在一些實施例中，R⁴為OH，且R¹⁰為H、OH或F。在一些實施例中，R⁴及R¹⁰各自獨立地為H或OH。在一些實施例中，R⁴及R¹⁰各自獨立地為OH或F。在一些實施例中，R⁴及R¹⁰各自為OH。在一些實施例中，R⁴為H，且R¹⁰為OH。在一些實施例中，R⁴為OH，且R¹⁰為H。在一些實施例中，R⁴為OH，且R¹⁰為F。

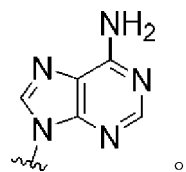
【0094】 在式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物之一些實施例中，R¹⁵為H、-C(=Z)R¹⁶、-C(=Z)OR¹⁶、-C(=Z)SR¹⁶、-C(=Z)N(R¹⁶)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₃-C₇環烷基。在一些實施例中，R¹⁵為H、-C(=Z)R¹⁶、-C(=Z)OR¹⁶、-C(=Z)SR¹⁶、-C(=Z)N(R¹⁶)₂或C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹⁵為H、-C(=Z)R¹⁶、-C(=Z)OR¹⁶、-C(=Z)N(R¹⁶)₂或C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹⁵為H、-C(=Z)OR¹⁶或C₁-C₆烷基，其視情況經C₆-C₁₀芳基取代，該芳基視情況經以下取代：1、2或3個-OH、-CN、鹵素、-O(C=O)OR^B、-O(C=O)R^B或-COOR^B，其中R^B為未經取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹⁵為視情況經1個或2個-O(C=O)OR^B；-O(C=O)R^B；或-COOR^B取代之C₁-C₆烷基，舉例而言，R¹⁵可為經-O(C=O)OR^B取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R^B為C₁-C₆烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、正己基、第二己基



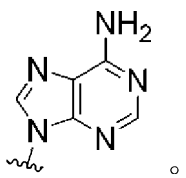
在一些實施例中，鹼¹為



且鹼²為



在一些實施例中，鹼¹及鹼²各自為



【0097】 在式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物之一些實施例中，化合物具有以下結構：

【0099】在某些實施例中，醫藥組合物包含一或多種其他治療劑，如下文更充分闡述。

【0100】包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可用可根據常規實踐選擇的一或多種醫藥學上可接受之賦形劑製備。錠劑可含有包括滑動劑、填充劑、黏合劑及其類似物之賦形劑。水性組合物可以無菌形式製備，且在意欲用於藉由除經口投與以外的途徑進行遞送時一般可為等張的。所有組合物可視情況含有賦形劑，諸如Rowe等人，Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第6版，American Pharmacists Association, 2009中所闡述之賦形劑。賦形劑包括抗壞血酸及其他抗氧化劑、螯合劑(諸如EDTA)、碳水化合物(諸如糊精)、羥烷基纖維素、羥基烷基甲基纖維素、硬脂酸及其類似物。在某些實施例中，組合物以固體劑型提供，包括固體口服劑型。

【0101】組合物包括適用於各種投藥途徑，包括口服投藥之組合物。組合物可以單位劑型存在，且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法製備。此類方法包括使活性成分(例如本發明之化合物或其醫藥學上之鹽)與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑締合之步驟。組合物可藉由使活性成分與液體賦形劑或細粉狀固體賦形劑或其兩者均勻且緊密地締合，且隨後視需要使產物成形來製備。技術及調配物通常可見於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版，Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA., 2006中。

【0102】本文中所描述之適用於口服投藥之組合物可以離散單元(單位劑型)形式存在，包括(但不限於)膠囊、藥囊或錠劑，其各自含有預定量之活性成分。在一個實施例中，醫藥組合物為錠劑。

【0103】 本文所揭示之醫藥組合物包含一或多種本文所揭示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑及視情況選用之其他治療劑。含有活性成分之醫藥組合物可呈適用於所欲投藥方法之任何形式。當用於例如口服使用時，可製備錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、糖漿或酏劑。可根據製造醫藥組合物之技術中已知的任何方法製備意欲用於口服使用的組合物，且此類組合物可含有一或多種賦形劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以便提供可口的製劑。含有與醫藥學上可接受之無毒賦形劑摻合的活性成分之錠劑為可接受的，該等賦形劑適用於製造錠劑。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、單水合乳糖、交聯羧甲纖維素鈉、聚維酮、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，諸如纖維素、微晶纖維素、澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未經包覆或可藉由已知技術(包括微囊封裝)包覆以延緩在胃腸道中之崩解及吸收，且因此提供較長時段的持續作用。舉例而言，可單獨或伴隨蠟使用諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之時間延遲材料。

【0104】 可與非活性成分組合以產生劑型之活性成分的量可視所欲治療個體及特定投藥模式而變化。舉例而言，在一些實施例中，向人類經口投與之劑型可含有約1至1000 mg活性物質，該活性物質與適當且適宜量之醫藥學上可接受之賦形劑一起調配。在某些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑的範圍為總組合物之約5至約95% (重量:重量)。

【0105】 在某些實施例中，包含本發明之化合物(例如式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物)或

其呈一種變化形式之醫藥學上可接受之鹽的組合物不含可影響活性成分代謝速率之試劑。因此，應理解，包含本發明之化合物之組合物在一個態樣中不包含將影響(例如減緩、阻礙或扼止)本發明之化合物或與本發明之化合物分開、依序或同時投與的任何其他活性成分之代謝的試劑。亦應理解，本文中詳細描述之任何方法、套組、製品及其類似物在一個態樣中不包含將影響(例如減緩、阻礙或扼止)本發明之化合物或與本發明之化合物分開、依序或同時投與的任何其他活性成分之代謝的試劑。

【0106】 本發明亦包括如上文所描述之醫藥組合物，其係用於調節STING蛋白質活性，以誘導I型干擾素、細胞介素或趨化介素之STING依賴性產生。

【0107】 本發明亦包括如上文所描述之醫藥組合物，其係用於治療或預防病毒感染、由B型肝炎病毒、HIV引起之感染、過度增生性疾病或癌症。

【0108】 在一些實施例中，上文所描述之醫藥組合物係用於人類或動物。

【0109】 本發明亦包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物，其係作為醫藥學上可接受之組合物之單一活性成分投與，該醫藥學上可接受之組合物可藉由此項技術中已知的習知方法製備，例如藉由使活性成分與醫藥學上可接受之治療學上的惰性有機及/或無機載劑或賦形劑結合或藉由與其混合。

【0110】 在一個態樣中，本發明提供式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物作為第二或其他活性成分之用途，其與已知藥物中之其他活性成分具有協同作用，或式

(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物與此類藥物共同投藥。

【0111】 本發明之式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物亦可以前藥或其他經適當改性之形式使用，該經適當改性之形式活體內釋放活性成分。

V. 方法

【0112】 在一個實施例中，本發明提供治療疾病或病症之方法，其包含向有需要之人類或動物投與治療有效量之本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體或醫藥學上可接受之鹽。

【0113】 亦提供調節STING蛋白質之活性之方法，其包含投與治療有效量之本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體或醫藥學上可接受之鹽。

【0114】 干擾素基因轉接蛋白之刺激劑(STING)，亦稱為STING、STING蛋白質、跨膜蛋白173 (TMEM173)、MPYS、IRF3活化介體(MITA)或內質網干擾素刺激劑(ERIS)，為人類中由TMEM173基因(UniProt碼Q86WV6；NCBI參考序列：NP_938023.1 (同功異型物1)及NP_001288667 (同功異型物2))編碼之蛋白質。咸信STING轉接蛋白經由不同分子機制充當直接胞漿DNA感測器(CDS)及I型干擾素信號傳導之轉接蛋白。已證實STING轉接蛋白可經由TBK1活化下游轉錄因子STAT6及IRF3，且經由IKK β 活化NF- κ B，其可實現針對細胞內病原體之抗病毒反應或先天性免疫反應。當細胞受細胞內病原體(諸如病毒、分枝桿菌及細

胞內寄生蟲)感染時，STING轉接蛋白藉由誘導I型干擾素產生而在先天性免疫性中起作用。由STING轉接蛋白介導之I型干擾素保護受感染之細胞及鄰近細胞避免由自分泌及旁分泌信號傳導引起之局部感染。

【0115】亦提供一種預防或治療對STING轉接蛋白之調節起反應的疾病或病狀之方法，其包含向有需要之人類或動物投與治療有效量之本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

【0116】亦提供一種在人類或動物中誘導STING轉接蛋白依賴性I型干擾素、細胞介素或趨化介素之方法，其包含投與治療有效量之本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

【0117】STING轉接蛋白之活化又活化蛋白激酶TBK1，其接著活化下游轉錄因子NF- κ B及IRF-3。感信STING轉接蛋白之活化最終引起釋放I型及III型干擾素以及多種細胞介素及趨化介素，諸如IL-6、TNF- α 及INF- γ 。因此，在人類或動物中誘導STING轉接蛋白依賴性I型干擾素、細胞介素或趨化介素可引起該人類或動物中NF- κ B、IRF-3、I型干擾素、III型干擾素、IL-6、TNF- α 及INF- γ 中之一或多者之活化。

【0118】亦提供一種治療或預防病毒感染(例如由B型肝炎或HIV引起之感染)之方法，其包含向有需要之人類或動物投與治療有效量之本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接

受之鹽、水合物或溶劑合物。

【0119】 可藉由本發明之方法治療或預防之病毒感染可為任何由病毒引起之感染，例如來自病毒之肝DNA病毒科(Hepadnaviridae family)之病毒，例如B型肝炎；或任何反轉錄病毒，例如 α 逆轉錄病毒屬，諸如勞斯肉瘤病毒(Rous sarcoma virus)； β 逆轉錄病毒屬，諸如猴逆轉錄病毒； δ 逆轉錄病毒屬，諸如牛白血病病毒或人類T-淋巴病毒(HTLV)，包括HTLV-1、HTLV-2及HTLV-3； γ 逆轉錄病毒屬，諸如鼠類白血病病毒或貓白血病病毒；或慢病毒，諸如人類免疫缺乏病毒(HIV)(包括HIV-1及HIV-2)、猿猴免疫缺乏病毒、馬感染性貧血病毒、牛免疫缺乏病毒、K型兔內源性慢病毒(RELIK)或貓免疫缺乏病毒。

【0120】 亦提供一種治療或預防過度增生性疾病或癌症之方法，其包含向有需要之人類或動物投與治療有效量之本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

【0121】 過度增生性疾病包括由非癌細胞之過度生長引起之疾病。此類病狀包括(但不限於)牛皮癬、光化性角化症及皮脂溢性角化症、疣、癬痕瘤及濕疹。

【0122】 可藉由本發明之方法治療或預防之癌症包括實體腫瘤及淋巴瘤，包括(但不限於)腎上腺癌症、膀胱癌、骨癌、腦癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、眼癌、頭頸癌、腎癌(諸如腎細胞癌)、肝癌、肺癌(諸如非小細胞肺癌)、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、皮膚癌(諸如鱗狀細胞癌及黑素瘤)、甲狀腺癌、子宮癌、陰道癌及骨髓瘤(諸如多發性骨髓瘤)。

癌症可為原發性，或復發性及/或難治性。

【0123】 在一些實施例中，癌症為伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、難治性iNHL、多發性骨髓瘤(MM)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、B細胞ALL、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、瓦氏巨球蛋白血症(WM；Waldestrom's macroglobulinemia)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)或邊緣區淋巴瘤(MZL)。在一個實施例中，癌症為微小殘留病(MRD)。在一些實施例中，癌症係選自霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)及難治性iNHL。在一些實施例中，癌症為惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)。在一些實施例中，癌症為難治性iNHL。在一些實施例中，癌症為慢性淋巴細胞性白血病(CLL)。在一些實施例中，癌症為彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0124】 在一些實施例中，癌症為選自由以下組成之群之實體腫瘤：胰臟癌；膀胱癌；結腸直腸癌；乳癌，包括轉移性乳癌；前列腺癌，包括雄激素依賴性及非雄激素依賴性前列腺癌；腎臟癌或腎癌，包括例如轉移性腎細胞癌；肝細胞癌症；肺癌，包括例如非小細胞肺癌(NSCLC)、細支氣管肺泡癌(BAC)及肺部腺癌；卵巢癌，包括例如進行性上皮或原發性腹膜癌；子宮頸癌；胃癌；食道癌；頭頸癌，包括例如頭頸部鱗狀細胞癌；黑素瘤；神經內分泌癌症，包括轉移性神經內分泌腫瘤；腦瘤，包括

例如神經膠質瘤、多形性寡樹突狀神經膠質瘤、成年人多形性膠質母細胞瘤及成年人多形性星形細胞瘤；骨癌；及軟組織肉瘤、肝癌瘤、直腸癌、陰莖癌、外陰癌、甲狀腺癌、唾液腺癌、子宮內膜或子宮癌、肝細胞瘤、肝細胞癌、肝癌、胃部癌症或胃癌(包括胃腸癌)、腹膜癌症、肺部鱗狀癌瘤、胃食道癌、膽道癌、膽囊癌、結腸直腸/闌尾癌、鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)。

【0125】 本文中提供之治療方法中之任一者可用於治療各種階段之癌症。舉例而言，癌症階段包括(但不限於)早期、晚期、局部晚期、緩解期、難治性、在緩解之後復發的及進行性癌症。

個體

【0126】 本文中提供之治療方法中之任一者可用於治療已診斷患有或懷疑患有癌症之個體(例如人類)。如本文中所使用，個體係指哺乳動物，包括例如人類。

【0127】 在一些實施例中，個體可為呈現與癌症或過度增生性疾病相關之一或多種症狀之人類。在一些實施例中，個體可為呈現與癌症相關之一或多種症狀之人類。在一些實施例中，個體處於癌症早期。在其他實施例中，個體處於癌症晚期階段。

【0128】 在一些實施例中，個體可為有發展癌症或過度增生性疾病風險或基因上或以其他方式傾向於(例如風險因子)發展癌症或過度增生性疾病且已經診斷或尚未經診斷之人類。如本文所使用，「有風險之」個體係有發展癌症之風險的個體。在進行本文所描述之治療方法之前，個體可能患有或可能未患有可偵測疾病，且可能顯示或可能未顯示可偵測疾病。有風險之個體可具有一或多種所謂的風險因子，該等風險因子為與本文中

所描述之癌症之發展相關的可量測之參數。具有一或多種此等風險因子的個體比不具有此等風險因子的個體具有更高的發展癌症之概率。此等風險因子可包括例如年齡、性別、種族、飲食、先前疾病之病史、前驅疾病之存在、基因(例如遺傳)因素及環境暴露。在一些實施例中，有癌症風險之個體包括例如親戚已經歷該疾病之個體及藉由基因或生物化學標記物之分析確定具有風險之個體。

【0129】 此外，個體可為經受一或多種標準療法，諸如化學療法、放射線療法、免疫療法、手術或其任何組合之人類。因此，一或多種本文所提供之化合物可在化學療法、放射線療法、免疫療法、手術或其組合之投藥之前、投藥期間或投藥之後投與。

【0130】 在一些實施例中，個體可為滿足以下條件之人類：(i)實質上難以至少一種化學療法用治療，或(ii)在化學療法治療後復發，或滿足(i)及(ii)兩者。在一些實施例中，個體難以用至少兩種、至少三種或至少四種化學療法治療(包括標準或實驗化學療法)來治療。

【0131】 亦提供一種增強疫苗功效之方法，其包含向有需要之人類或動物投與治療有效量之本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

【0132】 本發明包括本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，其適用作人類或動物中之藥劑。

【0133】 本發明包括本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、

(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，其係用於治療人類或動物中之疾病或病症。

【0134】 本發明進一步包括本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，其係用於調節STING蛋白質之活性。

【0135】 本發明進一步包括本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，其係用於預防或治療人類或動物中之對STING蛋白質之調節起反應之疾病或病狀。

【0136】 本發明亦包括本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，其單獨或與一或多種治療活性物質組合用於人類或動物中之I型干擾素、細胞介素或趨化介素之STING依賴性誘導。

【0137】 本發明亦包括本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，其單獨或與一或多種治療活性劑組合用於治療或預防人類或動物中之病毒感染。

【0138】 本發明亦包括本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合

物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，其單獨或與一或多種治療活性物質組合用於治療或預防人類或動物中之由B型肝炎病毒或HIV引起之感染。

【0139】 本發明亦包括本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，其單獨或與一或多種治療活性劑組合用於治療或預防人類或動物中之過度增生性疾病或癌症。

【0140】 本發明亦包括本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，其係用於增強人類或動物中之疫苗功效。

【0141】 本發明亦包括醫藥組合物，其包含本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，其係用於在人類或動物中調節STING蛋白質活性以誘導I型干擾素、細胞介素或趨化介素之STING依賴性產生。

【0142】 本發明亦包括醫藥組合物，其包含本文中提供之環狀二核苷酸，包括式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，其係用於治療或預防人類或動物中之病毒感染、由B型肝炎病毒、HIV引起之感染、過度增生性疾病或癌症。

【0143】 本發明亦包括本文中提供之環狀二核苷酸之用途，包括式

(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，其係用於製備用以治療或預防由B型肝炎病毒、HIV引起之感染、過度增生性疾病或癌症之藥劑。

VI. 投藥

【0144】 本發明之化合物(在本文中亦稱為活性成分)可藉由任何適用於所治療之病狀之途徑投與。適合的途徑包括經口、經直腸、經鼻、局部(包括頰內及舌下)、經皮、經陰道及非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、皮內、瘤內、鞘內及硬膜外)及其類似途徑。應瞭解，較佳途徑可隨例如受體之病狀而變化。本文所揭示之某些化合物之優點為其為經口生物可用且可經口給藥。

【0145】 本發明之化合物可根據有效給藥方案投與個體持續所需時間段或持續時間，諸如至少約一個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月或至少約12個月或更長時間。在一個變化形式中，化合物按每日或間歇性時程投與個體生命之持續時間。

【0146】 本發明之化合物之劑量或給藥頻率可在治療過程內基於投藥醫師之判斷來調節。

【0147】 化合物可以治療有效量投與個體(例如人類)。在某些實施例中，每天一次投與化合物。

【0148】 化合物可藉由任何適用途徑及手段，諸如藉由經口或非經腸(例如靜脈內)投藥來投與。化合物之治療有效量可包括每日每公斤體重約0.00001 mg至每日每公斤體重約10 mg，諸如每日每公斤體重約0.0001 mg至每日每公斤體重約10 mg，或諸如每日每公斤體重約0.001 mg至每日

每公斤體重約1 mg，或諸如每日每公斤體重約0.01 mg至每日每公斤體重約1 mg，或諸如每日每公斤體重約0.05 mg至每日每公斤體重約0.5 mg，或諸如每日約0.3 mg至約30 mg，或諸如每日約30 mg至約300 mg。

【0149】 本發明之化合物可以本發明之化合物之任何給藥量(例如1 mg至1000 mg化合物)與一或多種其他治療劑組合。治療有效量可包括每劑量約1 mg至每劑量約1000 mg，諸如每劑量約50 mg至每劑量約500 mg，或諸如每劑量約100 mg至每劑量約400 mg，或諸如每劑量約150 mg至每劑量約350 mg，或諸如每劑量約200 mg至每劑量約300 mg。本發明之化合物之其他治療有效量係每劑量約100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475或約500 mg。本發明之化合物之其他治療有效量係每劑量約100 mg，或每劑量約125、150、175、200、225、250、275、300、350、400、450或約500 mg。可每小時、每日或每週投與單次劑量。舉例而言，單次劑量可每隔1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時、12小時、16小時投與一次或每隔24小時投與一次。單次劑量亦可每隔1天、2天、3天、4天、5天、6天投與一次或每隔7天投與一次。單次劑量亦可每隔1週、2週、3週投與一次，或每隔4週投與一次。在某些實施例中，單次劑量可每隔一週投與一次。單次劑量亦可每月投與一次。

【0150】 本發明中亦包括一種套組，其包含式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之環狀二核苷酸或其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，或含有以上中之任一者之醫藥組合物。

【0151】 在一個實施例中，提供一種套組，其包含本文所揭示之化

合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一種或兩種，或一至三種，或一至四種)其他治療劑。

VII. 組合療法

【0152】 在某些實施例中，提供一種用於治療或預防患有以下疾病或具有罹患以下疾病的風險的人類之方法：感染性疾病、病毒感染、**B**型肝炎感染、**HIV**感染、癌症或過度增生性疾病，其包含向人類投與治療有效量之本文所揭示之化合物，例如式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一至三種或一至四種)其他治療劑。在一個實施例中，提供一種用於治療患有以下疾病或具有罹患以下疾病的風險的人類之方法：感染性疾病、病毒感染、**B**型肝炎感染、**HIV**感染、癌症或過度增生性疾病，其包含向人類投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一至三種或一至四種)其他治療劑。

【0153】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療病毒感染之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一至三種或一至四種)其他適用於治療病毒感染之治療劑。在一些實施例中，病毒感染為**B**型肝炎感染。在一些實施例中，病毒感染為**HIV**感染。

【0154】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種其他治療劑組合。在某些實施

例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與兩種其他治療劑組合。在其他實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與三種其他治療劑組合。在其他實施例中本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與四種其他治療劑組合。該一種、兩種、三種、四種或更多種其他治療劑可為選自相同類別之治療劑的不同治療劑，及/或其可選自不同類別之治療劑。

組合療法之投藥

【0155】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物係與一或多種其他治療劑一起投與。本文所揭示之化合物與一或多種其他治療劑之共同投藥通常係指同時或依序投與本文所揭示之化合物及一或多種其他治療劑，使得個體體內存在治療有效量之本文所揭示之化合物及一或多種其他治療劑。當依序投與時，該組合可以兩次或更多次投藥形式投與。

【0156】 本文所揭示化合物與一或多種其他治療劑之共同投藥通常係指同時或依序投與本文所揭示化合物及一或多種其他治療劑，使得在患者體內存在治療有效量之每種藥劑。

【0157】 在某些實施例中，如本文中所揭示之化合物(例如任何式J化合物)可以式J化合物之任何給藥量(例如10 mg至1000 mg化合物)與一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一至三種或一至四種)其他治療劑組合。

【0158】 共同投藥包括在投與單位劑量之一或多種其他治療劑之前或之後投與單位劑量的本文所揭示之化合物。本文所揭示之化合物可在投與一或多種其他治療劑的數秒、數分鐘或數小時內進行投與。舉例而言，在一些實施例中，首先投與單位劑量的本文所揭示之化合物，接著在數秒

或數分鐘內投與單位劑量之一或多種其他治療劑。或者，在其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種其他治療劑，接著在數秒或數分鐘內投與單位劑量的本文所揭示之化合物。在一些實施例中，首先，投與單位劑量之本文所揭示之化合物，接著在數小時(例如1-12小時)之後投與單位劑量之一或多種其他治療劑。在其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種其他治療劑，接著在數小時(例如1-12小時)之後投與單位劑量之本文所揭示之化合物。

【0159】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物以單一劑量形式與一或多種其他治療劑組合，以用於同時投與個體，例如以用於口服投藥之固體劑量形式。

【0160】 在某些實施例中，式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物係以錠劑形式調配，該錠劑可視情況含有一或多種其他適用於治療所治療之疾病之化合物。在某些實施例中，錠劑可含有另一種用於治療病毒性疾病，例如B型肝炎病毒或HIV之活性成分。

【0161】 在某些實施例中，此類錠劑適用於每天一次給藥。

【0162】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種(例如一種、兩種、三種、一種或兩種或一至三種)其他治療劑，及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0163】 在一個實施例中，提供一種套組，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一種或兩種，或一至三種，或一至四種)其他治療劑。

病毒組合療法

【0164】 本文中所描述之化合物可與一或多種抗病毒劑一起使用或組合，包括阿巴卡韋(abacavir)、阿昔洛韋(aciclovir)、阿德福韋(adefovir)、金剛胺(amantadine)、安普那韋(amprenavir)、阿比朵爾(arbidol)、阿紮那韋(atazanavir)、立普妥(artipla)、溴夫定(brivudine)、西多福韋(cidofovir)、可比韋(combivir)、依度尿苷(edoxudine)、依法韋侖(efavirenz)、安卓西他賓(emtricitabine)、恩夫韋地(enfuvirtide)、因提弗(entecavir)、弗維森(fomvirsen)、夫沙那韋(fosamprenavir)、膦甲酸(foscarnet)、膦乙醇(fosfonet)、更昔洛韋(ganciclovir)、加德西(gardasil)、伊巴他濱(ibacitabine)、英木洛韋(immunovir)、碘苷(idoxuridine)、咪喹莫特(imiquimod)、茚地那韋(indinavir)、肌苷、整合酶抑制劑、干擾素(包括III型干擾素、II型干擾素、I型干擾素)、拉米夫定(lamivudine)、洛匹那韋(lopinavir)、洛韋胺(loviride)、MK-0518、馬拉維若(maraviroc)、嗎啉脒胍(moroxydine)、奈非那韋(nelfinavir)、奈韋拉平(nevirapine)、多吉美(nexavir)、核苷類似物、奧司他韋(oseltamivir)、噴昔洛韋(penciclovir)、帕拉米韋(peramivir)、普可那利(pleconaril)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、蛋白酶抑制劑、逆轉錄酶抑制劑、利巴韋林(ribavirin)、金剛乙胺(rimantadine)、利托那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)、司他夫定(stavudine)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋雙索酯(tenofovir disoproxil)、替拉那韋(tipranavir)、曲氟尿苷(trifluridine)、曲利志韋(trizivir)、曲金剛胺(tromantadine)、特魯瓦達(truvada)、纈更昔洛韋(valganciclovir)、維克維若(vicriviroc)、阿糖腺苷(vidarabine)、偉拉咪定(viramidine)、紮西他濱(zalcitabine)、紮那米韋

(zanamivir)、齊多夫定(zidovudine)及其組合。

【0165】 在某些實施例中，本文所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽與5-30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide fumarate)、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)或替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與5-10；5-15；5-20；5-25；25-30；20-30；15-30；或10-30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與10 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與25 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺組合。如本文中所揭示之化合物(例如式J化合物)可以化合物之任何給藥量(例如50 mg至500 mg化合物)與本文中提供之藥劑組合，如同特定及個別地列舉各劑量組合一般。

【0166】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與100-400 mg反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或替諾福韋雙索酯組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與100-150；100-200、100-250；100-300；100-350；150-200；150-250；150-300；150-350；150-400；200-250；200-300；200-350；200-400；250-350；250-400；350-400或300-400 mg反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或替諾福韋雙索酯組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽與300 mg反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或替諾福韋雙索酯組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與250 mg反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或替諾福韋雙索酯組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與150 mg反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或替諾福韋雙索酯組合。如本文中所揭示之化合物(例如式J化合物)可以化合物之任何給藥量(例如50 mg至500 mg化合物)與本文中提供之藥劑組合，如同特定及個別地列舉各劑量組合一般。

HIV 組合療法

【0167】 在某些實施例中，提供一種用於治療或預防罹患感染或具有罹患感染的風險之人類或動物中之HIV感染的方法，其包含向人類或動物投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、一種或兩種或一至三種)其他治療劑。在一個實施例中，提供一種用於治療罹患感染或具有罹患感染的風險之人類或動物中之HIV感染之方法，其包含向人類或動物投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、一種或兩種或一至三種)其他治療劑。

【0168】 在某些實施例中，本發明提供用於治療HIV感染之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療有效量之一或多種其他適用於治療HIV感染之治療劑。

【0169】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物係以錠劑形式調

配，其可視情況含有一或多種其他適用於治療HIV之化合物。在某些實施例中，錠劑可含有另一種用於治療HIV之活性成分，諸如HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑及其組合。

【0170】 在某些實施例中，此類錠劑適用於每天一次給藥。

【0171】 在上述實施例中，其他治療劑可為抗HIV劑。在一些實施例中，該其他治療劑係選自由以下組成之群：HIV組合藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV侵入抑制劑、HIV成熟抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體-藥物結合物、基因調節劑、基因編輯劑(諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、細胞療法(諸如嵌合抗原受體T細胞，CAR-T及經工程改造之T細胞受體，TCR-T)、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物(包括衣殼抑制劑)、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、 α -4/ β -7拮抗劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、二硫化蛋白質異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚拮抗劑、HIV-1病毒感染性因子抑制劑、TAT蛋白質抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白質抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、逆

細胞週期素調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕獲非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白質抑制劑、HIV POL蛋白質抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、脫氧胞苷激酶抑制劑、細胞週期素依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解螺旋酶DDX3X抑制劑、逆轉錄酶激活複合抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法及HIV疫苗及其他HIV治療劑及其組合。

【0172】 在一些實施例中，其他治療劑係選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV侵入(融合)抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、衣殼抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體及雙特異性抗體，及「抗體樣」治療性蛋白質，及其組合。

HIV組合藥物

【0173】 組合藥物之實例包括ATRIPLA[®] (依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓西他賓)；COMPLERA[®] (EVIPLERA[®]；利匹韋林(rilpivirine)、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓西他賓)；STRIBILD[®] (埃替格韋(elvitegravir)、考比西他(cobicistat)、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓西他賓)；TRUVADA[®] (反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓西他賓；TDF+FTC)；DESCOVY[®] (替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓)；ODEFSEY[®] (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林)；GENVOYA[®] (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓、考比西他及埃替格韋)；BIKTARVY[®] (比替拉韋(bictegravir)、安卓西他賓、替諾福韋艾拉酚胺)；地瑞那韋(darunavir)、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他

賓及考比西他；依法韋侖、拉米夫定(lamivudine)及反丁烯二酸替諾福韋雙索酯；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋雙索酯；替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓、考比西他及埃替格韋；COMBIVIR[®]（齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC）；EPZICOM[®]（LIVEXA[®]；硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)及拉米夫定；ABC+3TC）；KALETRA[®]（ALUVIA[®]；洛匹那韋及利托那韋）；TRIUMEQ[®]（都魯拉韋、阿巴卡韋及拉米夫定）；TRIZIVIR[®]（硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC）；阿紮那韋及考比西他；硫酸阿紮那韋及考比西他；硫酸阿紮那韋及利托那韋；地瑞那韋及考比西他；都魯拉韋(dolutegravir)及利匹韋林；都魯拉韋及鹽酸利匹韋林；都魯拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；雷特格韋(raltegravir)及拉米夫定；多拉韋林(doravirine)、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋雙索酯；多拉韋林、拉米夫定及替諾福韋雙索酯；都魯拉韋+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、拉米夫定+齊多夫定+奈韋拉平、洛匹那韋+利托那韋；洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、洛匹那韋+利托那韋+齊多夫定+拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定；及反丁烯二酸替諾福韋雙索酯+安卓西他賓+鹽酸利匹韋林；洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定及拉米夫定；Vacc-4x及羅米地辛(romidepsin)；及APH-0812。

HIV蛋白酶抑制劑

【0174】 HIV蛋白酶抑制劑之實例包括安普那韋、阿紮那韋、貝卡

那韋(brecanavir)、地瑞那韋、夫沙那韋、夫沙那韋鈣、茆地那韋、硫酸茆地那韋、洛匹那韋、奈非那韋、甲磺酸奈非那韋、利托那韋、沙喹那韋(saquinavir)、甲磺酸沙喹那韋、替拉那韋、DG-17、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008及TMC-310911。

HIV逆轉錄酶抑制劑

【0175】 HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑之實例包括達匹韋林(dapivirine)、地拉韋定(delavirdine)、甲磺酸地拉韋定、多拉韋林、依法韋侖、依曲韋林(etravirine)、香菇多醣(lentinan)、奈韋拉平、利匹韋林、ACC-007、AIC-292、KM-023、PC-1005及VM-1500。

【0176】 HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑之實例包括阿德福韋、阿德福韋酯(adeфовir dipivoxil)、阿茲夫定(azvudine)、安卓西他賓、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋雙索酯、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、VIDEX[®]及VIDEX EC[®] (地達諾新(didanosine), ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿普瑞西他濱(apricitabine)、森沙戊定(censavudine)、地達諾新、艾夫他濱(elvucitabine)、非替那韋(festinavir)、氟沙定替酯(fosavudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸替諾福韋雙索酯、福齊夫定替酯(fozavudine tidoxil)、拉米夫定、福斯非茲(phosphazid)、司他夫定、紮西他濱、齊多夫定、GS-9131、GS-9148、MK-8504及KP-1461。

HIV整合酶抑制劑

【0177】 HIV整合酶抑制劑之實例包括埃替格韋、薑黃素、薑黃素

之衍生物、菊苣酸、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸之衍生物、金黃三羧酸、金黃三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯之衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑、酪胺酸磷酸化抑制劑之衍生物、槲皮素、槲皮素之衍生物、雷特格韋、都魯拉韋、JTK-351、比替拉韋(bictegravir)、AVX-15567、卡伯拉韋(cabotegravir) (長效可注射)、二酮喹啉-4-1 衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊德金(ledgins)、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、芪二磺酸、T-169及卡伯拉韋。

【0178】 HIV非催化位點或異位整合酶抑制劑(NCINI)之實例包括CX-05045、CX-05168及CX-14442。

HIV侵入抑制劑

【0179】 HIV 侵入(融合)抑制劑之實例包括森尼韋若(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4連接抑制劑、gp120抑制劑及CXCR4抑制劑。

【0180】 CCR5抑制劑之實例包括阿普納維(aplaviroc)、維克維若(vicriviroc)、馬拉維若(maraviroc)、森尼韋若、PRO-140、艾達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680及vMIP (海米普(Haimipu))。

【0181】 gp41抑制劑之實例包括艾博韋他(albuvirtide)、恩夫韋地(enfuvirtide)、BMS-986197、恩夫韋地生物更佳藥、恩夫韋地生物類似藥、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-

12三聚體及西夫韋他(sifuvirtide)。

【0182】 CD4 連接抑制劑之實例包括伊利祖單抗(ibalizumab)及CADA類似物。

【0183】 gp120抑制劑之實例包括Radha-108 (瑞西普托(receptol)) 3B3-PE38、BanLec、基於膨潤土之奈米醫學、福斯薩維緩血酸胺(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831及BMS-663068。

【0184】 CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽及vMIP (海米普)。

HIV成熟抑制劑

【0185】 HIV 成熟抑制劑之實例包括 BMS-955176 及 GSK-2838232。

潛伏逆轉劑

【0186】 潛伏逆轉劑之實例包括組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑、諸如萬珂(velcade)之蛋白酶體抑制劑、蛋白質激酶C (PKC)活化劑、Smyd2抑制劑、BET-溴結構域4 (BRD4)抑制劑、離子黴素(ionomycin)、PMA、SAHA (辛二醯苯胺異羧肟酸，或辛二醯基、苯胺，及氧肟酸)、AM-0015、ALT-803、NIZ-985、NKTR-255、IL-15調節抗體、JQ1、二硫龍、兩性黴素B，及諸如拉格唑拉類似物(largazole analog)之泛素抑制劑，及GSK-343。

【0187】 HDAC抑制劑之實例包括羅米地辛、伏立諾他(vorinostat)及帕比諾他(panobinostat)。

【0188】 PKC活化劑之實例包括吲哚內醯胺(indolactam)、普羅斯坦(prostratin)、巨大戟醇B (ingenol B)及DAG內酯。

衣殼抑制劑

【0189】 衣殼抑制劑之實例包括衣殼聚合抑制劑或衣殼分裂化合物、諸如偶氮二甲醯胺之HIV核衣殼p7 (NCp7)抑制劑、HIV p24衣殼蛋白質抑制劑、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301及AVI-CAN1-15系列。

基於免疫之療法

【0190】 基於免疫之療法之實例包括toll樣受體調節劑，諸如TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12及TLR13；漸進式細胞死亡蛋白質1 (Pd-1)調節劑；漸進式死亡配位體1 (Pd-L1)調節劑；IL-15促進劑；德瑪韋(DermaVir)；介白素-7；氯奎寧(plaquenil)(羥基氯奎)；普留淨(proleukin)(阿地白介素(aldesleukin)，IL-2)；干擾素 α ；干擾素 α -2b；干擾素 α -n3；聚乙二醇化干擾素 α ；干擾素 γ ；羥基脲；黴酚酸嗎啉乙酯(MPA)及其酯衍生物黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)；利巴韋林；瑞他立德(rintatolimod)、聚合物聚乙二亞胺(PEI)；吉朋(gepon)；瑞他立德；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107、介白素-15/Fc融合蛋白、諾姆福隆(normferon)、聚乙二醇化干擾素 α -2a、聚乙二醇化干擾素 α -2b、重組型介白素-15、RPI-MN、GS-9620、STING調節劑、RIG-I調節劑、NOD2調節劑及IR-103。

【0191】 TLR8調節劑之實例包括莫托莫特(motolimod)、雷西莫特(resiquimod)、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463以及以下文獻中揭示之調節劑：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、

WO2014/076221 (Janssen) 、 WO2014/128189 (Janssen) 、
 US20140350031 (Janssen) 、 WO2014/023813 (Janssen) 、
 US20080234251 (Array Biopharma) 、 US20080306050 (Array
 Biopharma) 、 US20100029585 (Ventirx Pharma) 、 US20110092485
 (Ventirx Pharma) 、 US20110118235 (Ventirx Pharma) 、 US20120082658
 (Ventirx Pharma) 、 US20120219615 (Ventirx Pharma) 、 US20140066432
 (Ventirx Pharma) 、 US20140088085 (VentirxPharma) 、 US20140275167
 (Novira therapeutics) 、 US20130251673 (Novira therapeutics) 、 美國專
 利 第 9670205 號 (Gilead Sciences Inc.) 、 US20160289229 (Gilead
 Sciences Inc.) 、 美國專利申請案第15/692161號(Gilead Sciences Inc.)及
 美國專利申請案第15/692093號(Gilead Sciences Inc.)。

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0192】 PI3K抑制劑之實例包括艾德斯布(idelalisib)、艾培昔布
 (alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)、CAI 乳清酸鹽、考班昔布
 (copanlisib)、杜維力絲(duvelisib)、吉達力絲(gedatolisib)、來那替尼
 (neratinib)、帕努昔布(panulisib)、哌立福新(perifosine)、皮克立西
 (pictilisib)、皮拉力絲(pilaralisib)、普喹替尼甲磺酸酯(puquitinib
 mesylate)、瑞戈替布(rigosertib)、瑞戈替布鈉(rigosertib sodium)、索諾
 昔布(sonolisib)、泰尼西布(taselisib)、AMG-319、AZD-8186、BAY-
 1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、
 GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-
 3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、
 SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-

5584、XL-765及ZSTK-474。

α -4/ β -7拮抗劑

【0193】 整合素 α -4/ β -7拮抗劑之實例包括PTG-100、TRK-170、阿布里單抗(abrilumab)、艾托珠單抗(etrolizumab)、卡洛斯特甲基(carotegrast methyl)及維多珠單抗(vedolizumab)。

HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質

【0194】 HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質之實例包括DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物、bnABs (廣譜中和HIV-1抗體)、BMS-936559、TMB-360及靶向HIV gp120或gp41之抗體、靶向HIV之抗體募集分子、抗CD63單株抗體、抗GB病毒C抗體、抗GP120/CD4、CCR5雙特異性抗體、抗nef單域抗體、抗Rev抗體、駱駝衍生之抗CD18抗體、駱駝衍生之抗ICAM-1抗體、DCVax-001、靶向gp140之抗體、基於gp41之HIV治療性抗體、人類重組型mAb (PGT-121)、伊利祖單抗(ibalizumab)、Immuglo及MB-66。

【0195】 以此方式靶向HIV之抗體之實例包括巴維昔單抗(bavituximab)、UB-421、C2F5、2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、8ANC195、3BNC117、3BNC60、10-1074、PGT145、PGT121、PGT-151、PGT-133、MDX010 (伊派利單抗(ipilimumab))、DH511、N6、VRC01 PGDM1400、A32、7B2、10E8、10E8v4、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、VRC-07-523、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、MGD-014及VRC07。HIV雙特異性抗體之實例包括MGD014。

藥物動力學增強劑

【0196】 藥物動力學增強劑之實例包括考比西他及利托那韋。

HIV疫苗

【0197】 HIV疫苗之實例包括肽疫苗、重組型子單元蛋白疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、CD4衍生之肽疫苗、疫苗組合、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、單體gp120 HIV-1次型C疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多進化枝DNA重組型腺病毒-5 (rAd5)、Pennvax-G、Pennvax-GP、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚-ICLC佐劑化疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、gp140[δ]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env進化枝C+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001及病毒樣顆粒疫苗(諸如假病毒顆粒疫苗)、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基於GTU之DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、共軛多肽疫苗、樹突狀細胞疫苗、基於gag之DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫

苗、HIV疫苗(PIKA佐劑)、I i-key/MHC II類抗原決定基雜交肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多進化枝Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺失型HCMV載體HIV gag疫苗、重組型肽疫苗(HIV感染)、NCI、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、治療性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x+羅米地辛、變異型gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI及MVA.HTI。

其他HIV治療劑

【0198】其他治療劑之實例包括揭示於以下中之化合物：WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2014/100323 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US 2014/0221378 (Japan Tobacco)、US 2014/0221380 (Japan Tobacco)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792 (Pharma Resources)、US 20140221356 (Gilead Sciences)、US 20100143301 (Gilead Sciences)及WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)。

【0199】用於治療HIV之其他藥物之實例包括乙醯嗎喃(acemannan)、阿拉泊韋(alisporivir)、BanLec、去鐵酮(deferiprone)、格瑪木因(Gamimune)、米特法林(metenkefalin)、納曲酮(naltrexone)、普

拉斯汀(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-二咖啡醯奎寧酸、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因療法、MazF基因療法、BlockAide、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、MK-8507、MK-8591、NOV-205、PA-1050040 (PA-040)、PGN-007、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、Immuglo及VIR-576。

基因療法及細胞療法

【0200】 基因療法及細胞療法包括用於使基因沉默之基因修飾；用於直接殺死受感染之細胞之基因方法；經設計以將個體之大部分自身免疫系統替換以增強對受感染之細胞之免疫反應或使個體之自身免疫系統活化以殺死受感染之細胞或尋找且殺死受感染之細胞之免疫細胞輸注；用於修飾細胞活性以進一步改變針對感染之內源性免疫反應之基因方法。

【0201】 樹突狀細胞療法之實例包括AGS-004。

基因編輯劑

【0202】 基因編輯系統之實例包括CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統及大範圍核酸酶系統。

【0203】 靶向HIV之CRISPR/Cas9系統之實例包括EBT101。

CAR-T細胞療法

【0204】 CAR-T細胞療法包括工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞之群體，其中CAR包含HIV抗原結合域。HIV抗原包括HIV包膜蛋白或其一部分、gp120或其一部分、gp120上之CD4結合位

點、gp120上之CD4誘導結合位點、gp120上之N聚糖、gp120之V2、gp41上之近膜區域。免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞為CD4+ T細胞、CD8+ T細胞或其組合。

【0205】 HIV CAR-T之實例包括VC-CAR-T。

TCR-T細胞療法

【0206】 TCR-T細胞療法包括工程改造以靶向受病毒感染之細胞表面上之HIV衍生的肽之T細胞。

【0207】 熟習此項技術者應瞭解，可包括超過一種上文所列之類別的上文所列之其他治療劑。特定類別不意欲限制此等類別中所列舉之彼等化合物之功能性。

【0208】 在特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑組合。在另一特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另一實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在另一實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與兩種HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑組合。

【0209】 在特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種選自以下之其他治療劑組合：ATRIPLA[®]（依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓西他賓）；

COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及
 安卓西他賓)；STRIBILD® (埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋
 雙索酯及安卓西他賓)；TRUVADA® (反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓
 西他賓；TDF+FTC)；DESCOVY® (替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓)；
 ODEFSEY® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林)；
 GENVOYA® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓、考比西他及埃替格韋)；
 BIKTARVY® (比替拉韋、安卓西他賓、替諾福韋艾拉酚胺)；阿德福韋；
 阿德福韋酯；考比西他；安卓西他賓；替諾福韋；替諾福韋雙索酯；反丁
 烯二酸替諾福韋雙索酯；替諾福韋艾拉酚胺；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉
 酚胺；TRIUMEQ® (都魯拉韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；都魯拉韋、硫酸
 阿巴卡韋及拉米夫定；雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；馬拉維若；恩夫
 韋地；ALUVIA® (KALETRA®；洛匹那韋及利托那韋)；COMBIVIR®
 (齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM® (LIVEXA®；硫酸阿巴
 卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及
 拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿紮那韋
 及考比西他；阿紮那韋及考比西他；地瑞那韋及考比西他；阿紮那韋；硫
 酸阿紮那韋；都魯拉韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿紮那韋及利托那
 韋；地瑞那韋；拉米夫定；普拉斯汀；夫沙那韋；夫沙那韋鈣依法韋侖；
 依曲韋林；奈非那韋；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地達諾新；司他夫定；
 茚地那韋；硫酸茚地那韋；替諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；
 沙奎那韋；甲磺酸沙喹那韋；阿地白介素；紮西他濱；替拉那韋；安普那
 韋；地拉韋定；甲磺酸地拉韋定；Radha-108 (瑞西普托)；拉米夫定及反
 丁烯二酸替諾福韋雙索酯；依法韋侖、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋雙

索酯；福斯非茲；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

【0210】 在特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋雙索酯、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或比替拉韋。

【0211】 在特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：替諾福韋、替諾福韋雙索酯、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或比替拉韋。

【0212】 在特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群的第一其他治療劑：硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋雙索酯、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及比替拉韋；及選自由安卓西他賓及拉米夫定組成之群的第二其他治療劑。

【0213】 在特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：選自由替諾福韋、替諾福韋雙索酯、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及比替拉韋組成之群的第一其他治療劑及第二其他治療劑，其中第二其他治療劑為安卓西他賓。

【0214】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與5-30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與5-10、5-15、5-20、

5-25、25-30、20-30、15-30或10-30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與10 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與25 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg安卓西他賓組合。如本文中所揭示之化合物(例如式J化合物)可以化合物之任何給藥量(例如1 mg至500 mg化合物)與本文中提供之藥劑組合，如同特定及個別地列舉各劑量組合一般。

【0215】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與200-400 mg反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或替諾福韋雙索酯及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與200-250、200-300、200-350、250-350、250-400、350-400、300-400或250-400 mg反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或替諾福韋雙索酯及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與300 mg反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或替諾福韋雙索酯及200 mg安卓西他賓組合。如本文中所揭示之化合物(例如式J化合物)可以化合物之任何給藥量(例如1 mg至500 mg化合物)與本文中提供之藥劑組合，如同特定及個別地列舉各劑量組合一般。

HBV組合療法

【0216】 在某些實施例中，提供一種用於治療或預防罹患感染或具有罹患感染的風險之人類中之HBV感染之方法，其包含向人類投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一至三種或一至四種)其他治療劑。在一個實施例中，提供一種用於治療罹患感染或具有罹患感染的風險之人類中之HBV感染之方法，其包含向人類投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一至三種或一至四種)其他治療劑。

【0217】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療HBV感染之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一種或兩種、一至三種或一至四種)其他適用於治療HBV感染之治療劑。

【0218】 本文所描述之化合物可與以下中之一或多者一起使用或組合：化學治療劑、免疫調節劑、免疫治療劑、治療性抗體、治療性疫苗、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質(諸如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗體-藥物結合物(ADC)、基因修飾劑或基因編輯劑(諸如CRISPR Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸內切酶、合成核酸酶、TALEN)、細胞療法(諸如CAR-T (嵌合抗原受體T細胞)及TCR-T (經工程改造之T細胞受體)藥劑)或其任何組合。

【0219】 在某些實施例中，式(I)化合物係以錠劑形式調配，該錠劑可視情況含有一或多種其他適用於治療HBV之化合物。在某些實施例

中，錠劑可含有另一種用於治療HBV之活性成分，諸如3-雙加氧酶(IDO)抑制劑、脂蛋白元A1調節劑、精胺酸酶抑制劑、B及T淋巴球衰減因子抑制劑、布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase；BTK)抑制劑、CCR2趨化介素拮抗劑、CD137抑制劑、CD160抑制劑、CD305抑制劑、CD4促效劑及調節劑、靶向HBcAg之化合物、靶向B型肝炎核心抗原(HBcAg)之化合物、核心蛋白變構調節劑、共價閉合環狀DNA(cccDNA)抑制劑、親環蛋白抑制劑、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4(ipi4)抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、核酸內切酶調節劑、表觀遺傳修飾劑、法尼醇X受體促效劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV複製抑制劑、HBV RNA酶抑制劑、HBV病毒侵入抑制劑、HBx抑制劑、B型肝炎大包膜蛋白調節劑、B型肝炎大包膜蛋白刺激劑、B型肝炎結構蛋白調節劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或組裝抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、B型肝炎病毒複製抑制劑、肝炎病毒結構蛋白抑制劑、HIV-1逆轉錄酶抑制劑、玻尿酸酶抑制劑、IAPs抑制劑、IL-2促效劑、IL-7促效劑、免疫調節劑、吡啶胺-2、核糖核苷酸還原酶抑制劑、介白素-2配位體、ipi4抑制劑、離胺酸脫甲基酶抑制劑、組蛋白脫甲基酶抑制劑、KDM1抑制劑、KDM5抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、淋巴球活化基因3抑制劑、淋巴毒素β受體活化劑、Ax1調節劑、B7-H3調節劑、B7-H4調節劑、CD160調節劑、CD161調節劑、CD27調節劑、CD47調節劑、CD70調節劑、GITR調節劑、HEVEM調節劑、ICOS調節劑、Mer調節劑、NKG2A調節劑、NKG2D調節劑、OX40調節劑、SIRPα調節劑、TIGIT調節劑、Tim-4調節劑、Tyro調節劑、牛磺膽酸鈉共輸送多肽(NTCP)抑制劑、自然

殺手細胞受體2B4抑制劑、NOD2基因刺激劑、核蛋白抑制劑、核蛋白調節劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、肽基脯胺醯異構酶抑制劑、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、逆轉錄酶抑制劑、核糖核酸酶抑制劑、RNA DNA聚合酶抑制劑、SLC10A1基因抑制劑、SMAC模擬物、Src酪胺酸激酶抑制劑、干擾素基因刺激劑(STING)促效劑、NOD1刺激劑、T細胞表面醣蛋白CD28抑制劑、T細胞表面醣蛋白CD8調節劑、胸腺素促效劑、胸腺素 α 1配位體、Tim-3抑制劑、TLR-3促效劑、TLR-7促效劑、TLR-9促效劑、TLR9基因刺激劑、toll樣受體(TLR)調節劑、病毒核糖核苷酸還原酶抑制劑及其組合。

HBV組合藥物

【0220】 用於治療HBV之組合藥物的實例包括TRUVADA[®] (反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓西他賓)；ABX-203、拉米夫定(lamivudine)及PEG-IFN- α ；ABX-203阿德福韋(adefovair)及PEG-IFN α ；及INO-1800 (INO-9112及RG7944)。

其他HBV藥物

【0221】 用於治療HBV之其他藥物的實例包括 α -羥基草酚酮、安多索韋(amdoxovir)、 β -羥基胞嘧啶核苷、AL-034、CCC-0975、艾夫他濱(elvucitabine)、依澤替米貝(ezetimibe)、環孢素A、龍膽苦苷(gentiopicrosin/gentiopicroside)、JNJ-56136379、硝唑尼特(nitazoxanide)、比林納潘特(birinapant)、NJK14047、NOV-205 (莫里克桑(molixan)、BAM-205)、寡核苷酸、米沃替酯(mivotilate)、菲隆(feron)、GST-HG-131、左旋咪唑(levamisole)、卡舒寧(Ka Shu Ning)、阿洛菲隆(alloferon)、WS-007、Y-101 (替芬泰(Ti Fen Tai))、rSIFN-

co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齊墩果酸(oleanolic acid)、HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、赫普巴納(Hepbarna)、IBPB-006IA、和普印芬(Hepuyinfen)、DasKloster 0014-01、ISA-204、將安泰(Jiangantai) (肝西康(Ganxikang))、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、胡黃連苷(picroside)、DasKloster-0039、和普蘭太(hepulantai)、IMB-2613、TCM-800B、還原麩胱甘肽、RO-6864018、RG-7834、UB-551及ZH-2N，及US20150210682 (Roche)、US 2016/0122344 (Roche)、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A (Roche)、WO16128335A1 (Roche)、WO16120186A1 (Roche)、US2016237090A (Roche)、WO16107833A1 (Roche)、WO16107832A1 (Roche)、US2016176899A (Roche)、WO16102438A1 (Roche)、WO16012470A1 (Roche)、US2016220586A (Roche)及US2015031687A (Roche)中所揭示之化合物。

HBV疫苗

【0222】 HBV疫苗包括預防性及治療性疫苗。HBV預防性疫苗之實例包括Vaxelis、Hexaxim、Heplisav、Mosquirix、DTwP-HBV疫苗、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101；LBVW-0101)、DTwP-Hepb-Hib-IPV疫苗、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、B型肝炎預防性疫苗(Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、ENGERIX B[®]、重組型B型肝炎疫苗(肌肉內，Kangtai Biological Products)、重組型B型肝炎疫苗(漢遜多形酵母(Hansensual polymorpha yeast)，肌肉內，Hualan Biological Engineering)、重組B型

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

【0223】HBV治療性疫苗之實例包括HBsAG-HBIG複合物、ARB-1598、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB（靜脈內）、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、肽疫苗(εPA-44)、Hepatrol-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2、TG-1050、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原疫苗、Mega-CD40L佐劑化疫苗、HepB-v、RG7944 (INO-1800)、基於重組型VLP之治療性疫苗(HBV感染，VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910、AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050及Lm HBV。

HBV DNA聚合酶抑制劑

【0224】HBV DNA聚合酶抑制劑之實例包括阿德福韋(HEPSERA[®])、安卓西他賓(EMTRIVA[®])、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯(VIREAD[®])、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、替諾福韋、替諾福韋雙索酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾

拉酚胺、替諾福韋迪皮夕(tenofovir dipivoxil)、反丁烯二酸替諾福韋迪皮夕、替諾福韋十八烷氧基乙酯、CMX-157、拜斯福韋(besifovir)、因提弗(entecavir) (BARACLUDE[®])、順丁烯二酸因提弗、替比夫定(telbivudine)(TYZEKA[®])、非洛西韋(filocilovir)、帕拉德福韋(pradefovir)、克來夫定(clevudine)、利巴韋林、拉米夫定(EPIVIR-HBV[®])、疊氮磷(phosphazide)、泛昔洛韋(famciclovir)、弗索林(fusolin)、美他卡韋(metacavir)、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天冬胺酸替諾福韋雙索酯、乳清酸替諾福韋雙索酯及HS-10234。

免疫調節劑

【0225】 免疫調節劑之實例包括瑞他立德、鹽酸艾咪朵爾(imidol hydrochloride)、因加容(ingaron)、德瑪韋、氯奎寧(羟基氯奎)、普留淨、羟基脲、黴酚酸嗎啉乙酯(MPA)及其酯衍生物黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)、JNJ-440、WF-10、AB-452、利巴韋林、IL-12、INO-9112、聚合物聚乙二亞胺(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、CRV-431、JNJ-0535、TG-1050、ABI-H2158、BMS-936559、GS-9688、RO-7011785、RG-7854、AB-506、RO-6871765、AIC-649及IR-103。

Toll樣受體(TLR)調節劑

【0226】 TLR調節劑包括TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12及TLR13之調節劑。TLR3調節劑之實例包括瑞他立德、聚-ICLC、RIBOXXON[®]、Apoxxim、RIBOXXIM[®]、IPH-33、MCT-465、MCT-475及ND-1.1。

【0227】 TLR7調節劑之實例包括GS-9620、GSK-2245035、咪喹

莫特、雷西莫特、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、D、特拉莫德(telratolimod)、SP-0509、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、LHC-165、RG-7854及US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)及US20090047249 (Gilead Sciences)中揭示之化合物。

【0228】 TLR8調節劑之實例包括莫托莫特、雷西莫特、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463、GS-9688及以下中揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、美國專利案第9670205號、US20160289229、美國專利申請案第15/692161號及美國專利申請案第15/692093號。

【0229】 TLR9調節劑之實例包括BB-001、BB-006、CYT-003、IMO-2055、IMO-2125、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、利福莫特(leftolimod) (MGN-1703)、利騰莫特(litenimod)及CYT-

003-QbG10。

【0230】 TLR7、TLR8及TLR9調節劑之實例包括以下中揭示之化合物：WO2017047769 (Teika Seiyaku)、WO2015014815 (Janssen)、WO2018045150(Gilead Sciences Inc)、WO2018045144 (Gilead Sciences Inc)、WO2015162075(Roche)、WO2017034986 (University of Kansas)、WO2018095426 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd)、WO2016091698(Roche)、WO2016075661 (GlaxoSmithKline Biologicals)、WO2016180743 (Roche)、WO2018089695 (Dynavax Technologies)、WO2016055553 (ROche)、WO2015168279 (Novartis)、WO2016107536 (Medshine Discovery)、WO2018086593 (Livo (Shanghai) Pharmaceutical)、WO2017106607(Merck)、WO2017061532 (Sumitomo Dainippon Pharma)、WO2016023511 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical)、WO2017076346 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical)、WO2017046112(ROche)、WO2018078149(Roche)、WO2017040233 (3M Co)、WO2016141092 (Gilead Sciences)、WO2018049089 (BristolMyers Squibb)、WO2015057655 (Eisai Co Ltd)、WO2017001307 (Roche)、WO2018005586 (BristolMyers Squibb)、WO201704023(3M Co)、WO2017163264 (Council of Scientific and Industrial Research (India))、WO2018046460 (GlaxoSmithKline Biologicals)、WO2018047081 (Novartis)、WO2016142250 (Roche)、WO2015168269 (Novartis)、WO201804163 (Roche)、WO2018038877 (3M Co)、WO2015057659 (Eisai Co Ltd)、WO2017202704 (Roche)、WO2018026620 (BristolMyers Squibb)、WO2016029077 (Janus

Biotherapeutics)、WO201803143 (Merck)、WO2016096778 (Roche)、WO2017190669 (Shanghai De Novo Pharmatech)、US09884866 (University of Minnesota)、WO2017219931 (Sichuan KelunBiotech Biopharmaceutical)、WO2018002319 (Janssen Sciences)、WO2017216054(Roche)、WO2017202703 (Roche)、WO2017184735 (IFM Therapeutics)、WO2017184746 (IFM Therapeutics)、WO2015088045 (Takeda Pharmaceutical)、WO2017038909 (Takeda Pharmaceutical)、WO2015095780 (University of Kansas)、WO2015023958 (University of Kansas)。

干擾素 α 受體配位體

【0231】 干擾素 α 受體配位體之實例包括干擾素 α -2b (INTRON A[®])、聚乙二醇化干擾素 α -2a (PEGASYS[®])、聚乙二醇化干擾素 α -1b、干擾素 α 1b (HAPGEN[®])、Veldona、Infradure、Roferon-A、YPEG-干擾素 α -2a (YPEG-rhIFN α -2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron (干擾素 γ)、rSIFN-co (重組型超級化合物干擾素)、Ypeg干擾素 α -2b (YPEG-rhIFN α -2b)、MOR-22、peg干擾素 α -2b (PEG-INTRON[®])、Bioferon、Novaferon、Inmutag (Inferon)、MULTIFERON[®]、干擾素 α -n1 (HUMOFERON[®])、干擾素 β -1a (AVONEX[®])、Shaferon、干擾素 α -2b (Axxo)、Alfaferone、干擾素 α -2b (BioGeneric Pharma)、干擾素- α 2 (CJ)、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-A、BLAUFERON-B、Intermax α 、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B PDferon-B、干擾素 α -2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma)、 α 干擾素2b、Kalferon、Pegnano、Feronure、PegiHep、干擾素 α 2b (Zydus-Cadila)、干擾素 α

2a、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、干擾素 α -2b (Amega)、干擾素 α -2b (Virchow)、ropeg干擾素 α -2b、rHSA-IFN α -2a (重組型人血清白蛋白干擾素 α 2a融合蛋白)、rHSA-IFN α 2b、重組型人干擾素 α -(1b、2a、2b)、peg 干擾素 α -2b (Amega)、peg 干擾素 α -2a、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干擾素 α -2b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、Layfferon、上生雷泰 (Shang Sheng Lei Tai)、INTEFEN、SINOGEN、福康泰(Fukangtai)、Pegstat、rHSA-IFN α -2b、SFR-9216及Interapo (Interapa)。

玻尿酸酶抑制劑

【0232】 玻尿酸酶抑制劑之實例包括阿斯君默(astodrimer)。

B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑

【0233】 HBsAg 抑制劑之實例包括 HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031及REP-006及REP-9AC'。

【0234】 HBsAg分泌抑制劑之實例包括BM601。

細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4(ipi4)抑制劑

【0235】 細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (ipi4)抑制劑之實例包括AGEN-2041、AGEN-1884、伊匹魯密單抗(ipilumimab)、貝拉西普(belatacept)、PSI-001、PRS-010、Probody mAb、曲美木單抗(tremelimumab)及JHL-1155。

親環蛋白抑制劑

【0236】 親環蛋白抑制劑之實例包括CPI-431-32、EDP-494、

OCB-030、SCY-635、NVP-015、NVP-018、NVP-019、STG-175，及US8513184 (Gilead Sciences)、US20140030221 (Gilead Sciences)、US20130344030 (Gilead Sciences)及US20130344029 (Gilead Sciences)中所揭示之化合物。

HBV病毒侵入抑制劑

【0237】 HBV病毒侵入抑制劑之實例包括Myrcludex B。

靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸

【0238】 靶向病毒 mRNA 之反義寡核苷酸的實例包括 ISIS-HBVR_x、IONIS-HBVR_x、IONIS-GSK6-LR_x、GSK-3389404、RG-6004。

短干擾RNA (siRNA)及ddRNAi

【0239】 siRNA 之實例包括 TKM-HBV (TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、HepB-nRNA，及ARC-520、ARC-521、ARB-1740、ARB-1467。

【0240】 DNA定向RNA干擾(ddRNAi)之實例包括BB-HB-331。

核酸內切酶調節劑

【0241】 核酸內切酶調節劑之實例包括PGN-514。

核糖核苷酸還原酶抑制劑

【0242】 核糖核苷酸還原酶抑制劑之實例包括Trimidox。

HBV E抗原抑制劑

【0243】 HBV E抗原抑制劑之實例包括漢黃芩素(wogonin)。

共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑

【0244】 cccDNA抑制劑之實例包括BSBI-25及CHR-101。

法尼醇X受體促效劑

【0245】 法尼醇X受體促效劑之實例為諸如EYP-001、GS-9674、EDP-305、MET-409、Tropifexor、AKN-083、RDX-023、BWD-100、LMB-763、INV-3、NTX-023-1、EP-024297及GS-8670。

HBV抗體

【0246】 靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體之實例包括GC-1102、XTL-17、XTL-19、KN-003、IV Hepabulin SN及完全人類單株抗體療法(B型肝炎病毒感染，Humabs BioMed)。

【0247】 包括單株抗體及多株抗體之HBV抗體之實例包括Zutectra、上生甘迪(Shang Sheng Gan Di)、Uman Big (B型肝炎超免疫)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、igantibe、Niuliva、CT-P24、B型肝炎免疫球蛋白(靜脈內，pH4，HBV感染，Shanghai RAAS Blood Products)及Fovepta (BT-088)。

【0248】 完全人類單株抗體包括HBC-34。

CCR2趨化介素拮抗劑

【0249】 CCR2 趨化介素拮抗劑之實例包括丙帕鎢(propagermanium)。

胸腺素促效劑

【0250】 胸腺素促效劑之實例包括胸腺法新(Thymalfasin)，重組型胸腺素 α 1 (GeneScience)。

細胞介素

【0251】 細胞介素之實例包括重組型IL-7、CYT-107、介白素-2 (IL-2，Immunex)、重組型人類介白素-2 (Shenzhen Neptunus)、IL-15、

IL-21、IL-24及西莫介白素(celmoleukin)。

核蛋白調節劑

【0252】核蛋白調節劑可為HBV核心或衣殼蛋白抑制劑。核蛋白調節劑之實例包括GS-4882、AB-423、AT-130、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、AL-3778、BAY 41-4109、甲磺酸莫非賽定(morphothiadine mesilate)、ARB-168786、ARB-880、JNJ-379、RG-7907、HEC-72702、AB-506、ABI-H0731、JNJ-440、ABI-H2158及DVR-23。

【0253】衣殼抑制劑之實例包括以下中揭示之化合物：
US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、US20140343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、US20130267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324 (Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)、WO2017198744(Roche)、US 20170334882(Novira)、US 20170334898 (Roche)、WO2017202798(Roche)、WO2017214395(Enanta)、WO2018001944 (Roche)、WO2018001952(Roche)、WO2018005881(Novira)、WO2018005883(Novira)。

WO2018011100(Roche) 、 WO2018011160(Roche) 、
 WO2018011162(Roche) 、 WO2018011163(Roche) 、
 WO2018036941(Roche) 、 WO2018043747(Kyoto Univ) 、
 US20180065929 (Janssen) 、 WO2016168619 (Indiana University) 、
 WO2016195982 (The Penn State Foundation) 、 WO2017001655
 (Janssen) 、 WO2017048950 (Assembly Biosciences) 、 WO2017048954
 (Assembly Biosciences) 、 WO2017048962 (Assembly Biosciences) 、
 US20170121328 (Novira) 、 US20170121329 (Novira) 。

【0254】轉錄抑制劑之實例包括以下中揭示之化合物：
 WO2017013046 (Roche) 、 WO2017016960 (Roche) 、 WO2017017042
 (Roche) 、 WO2017017043 (Roche) 、 WO2017061466 (Toyoma
 chemicals) 、 WO2016177655 (Roche) 、 WO2016161268 (Enanta) 、
 WO2017001853 (Redex Pharma) 、 WO2017211791 (Roche) 、
 WO2017216685 (Novartis) 、 WO2017216686 (Novartis) 、
 WO2018019297 (Ginkgo Pharma) 、 WO2018022282 (Newave Pharma) 、
 US20180030053 (Novartis) 、 WO2018045911 (Zhejiang Pharma) 。

視黃酸誘導型基因1刺激劑

【0255】視黃酸誘導型基因1刺激劑之實例包括SB-9200、SB-40、
 SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198及
 ORI-7170、RGT-100。

NOD2刺激劑

【0256】NOD2刺激劑之實例包括SB-9200。

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0257】 PI3K抑制劑之實例包括艾德昔布(idelalisib)、ACP-319、AZD-8186、AZD-8835、布帕昔布(buparlisib)、CDZ-173、CLR-457、皮克昔布(pictilisib)、來那替尼(neratinib)、瑞戈替布(rigosertib)、瑞戈替布鈉、EN-3342、TGR-1202、艾培昔布(alpelisib)、杜維昔布(duvelisib)、IPI-549、UCB-5857、泰尼昔布(taselisib)、XL-765、吉達昔布(gedatolisib)、ME-401、VS-5584、考班昔布(copanlisib)、乳清酸CAI、哌立福新(perifosine)、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、帕努昔布(panulisib)、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-40093、皮拉昔布(pilaralisib)、BAY-1082439、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、索諾昔布(sonolisib)、LY-3023414、SAR-260301、TAK-117、HMPL-689、特納昔布(tenalisib)、沃塔昔布(voxtalisib)及CLR-1401。

吡啶胺-2,3-雙加氧酶(IDO)路徑抑制劑

【0258】 IDO 抑制劑之實例包括艾帕斯塔(epacadostat)(INCB24360)、雷米諾他(resminostat)(4SC-201)、因多莫得(indoximod)、F-001287、SN-35837、NLG-919、GDC-0919、GBV-1028、GBV-1012、NKTR-218，及US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)及WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.)中所揭示之化合物。

PD-1抑制劑

【0259】 PD-1抑制劑之實例包括測米匹單抗(cemiplimab)、尼沃單

抗 (nivolumab) 、 派 立 珠 單 抗 (pembrolizumab) 、 皮 立 珠 單 抗 (pidilizumab) 、 BGB-108 、 STI-A1014 、 SHR-1210 、 PDR-001 、 PF-06801591 、 IBI-308 、 GB-226 、 STI-1110 、 JNJ-63723283 、 CA-170 、 德瓦魯單抗 (durvalumab) 、 阿特珠單抗 (atezolizumab) 及 mDX-400 、 JS-001 、 坎立珠單抗 (Camrelizumab) 、 斯迪利單抗 (Sintilimab) 、 斯迪利單抗 、 緹勒珠單抗 (tislelizumab) 、 BCD-100 、 BGB-A333 、 JNJ-63723283 、 GLS-010 (WBP-3055) 、 CX-072 、 AGEN-2034 、 GNS-1480 (表皮生長因子受體拮抗劑；漸進式細胞死亡配位體1抑制劑) 、 CS-1001 、 M-7824 (PD-L1/TGF- β 雙功能融合蛋白) 、 傑諾珠單抗 (Genolimzumab) 、 BMS-936559 。

PD-L1 抑制劑

【0260】 PD-L1 抑制劑之實例包括阿特珠單抗、艾維路單抗 (avelumab) 、 AMP-224 、 MEDI-0680 、 RG-7446 、 GX-P2 、 德瓦魯單抗 、 KY-1003 、 KD-033 、 MSB-0010718C 、 TSR-042 、 ALN-PDL 、 STI-A1014 、 GS-4224 、 CX-072 及 BMS-936559 。

【0261】 PD-1 抑制劑之實例包括以下中揭示之化合物：
WO2017112730 (Incyte Corp) 、 WO2017087777 (Incyte Corp) 、
WO2017017624 、 WO2014151634 (BristolMyers Squibb Co) 、
WO201317322 (BristolMyers Squibb Co) 、 WO2018119286 (Incyte Corp) 、
WO2018119266 (Incyte Corp) 、 WO2018119263 (Incyte Corp) 、
WO2018119236 (Incyte Corp) 、 WO2018119221 (Incyte Corp) 、
WO2018118848 (BristolMyers Squibb Co) 、
WO20161266460 (BristolMyers Squibb Co) 、 WO2017087678

(BristolMyers Squibb Co) 、 WO2016149351 (BristolMyers Squibb Co) 、
WO2015033299 (Aurigene Discovery Technologies Ltd) 、
WO2015179615(Eisai Co Ltd ; Eisai Research Institute) 、
WO2017066227(BristolMyers Squibb Co) 、 WO2016142886 (Aurigene
Discovery Technologies Ltd) 、 WO2016142852(Aurigene Discovery
Technologies Ltd) 、 WO2016142835 (Aurigene Discovery Technologies
Ltd; Individual) 、 WO2016142833 (Aurigene Discovery Technologies
Ltd) 、 WO2018085750 (BristolMyers Squibb Co) 、 WO2015033303
(Aurigene Discovery Technologies Ltd) 、 WO2017205464 (Incyte
Corp) 、 WO2016019232 (3M Co ; Individual ; Texas A&M University
System) 、 WO2015160641 (BristolMyers Squibb Co) 、 WO2017079669
(Incyte Corp) 、 WO2015033301 (Aurigene Discovery Technologies
Ltd) 、 WO2015034820 (BristolMyers Squibb Co) 、 WO2018073754
(Aurigene Discovery Technologies Ltd) 、 WO2016077518 (BristolMyers
Squibb Co) 、 WO2016057624 (BristolMyers Squibb Co) 、
WO2018044783 (Incyte Corp) 、 WO2016100608 (BristolMyers Squibb
Co) 、 WO2016100285 (BristolMyers Squibb Co) 、 WO2016039749
(BristolMyers Squibb Co) 、 WO2015019284 (Cambridge Enterprise
Ltd) 、 WO2016142894 (Aurigene Discovery Technologies Ltd) 、
WO2015134605 (BristolMyers Squibb Co) 、 WO2018051255 (Aurigene
Discovery Technologies Ltd) 、 WO2018051254 (Aurigene Discovery
Technologies Ltd) 、 WO2017222976 (Incyte Corp) 、 WO2017070089
(Incyte Corp) 、 WO2018044963 (BristolMyers Squibb Co) 、

WO2013144704 (Aurigene Discovery Technologies Ltd) 、
WO2018013789 (Incyte Corp) 、 WO2017176608 (BristolMyers Squibb Co) 、 WO2018009505 (BristolMyers Squibb Co) 、 WO2011161699 (Aurigene Discovery Technologies Ltd) 、 WO2015119944 (Incyte Corp; Merck Sharp & Dohme Corp) 、 WO2017192961 (Incyte Corp) 、 WO2017106634 (Incyte Corp) 、 WO2013132317 (Aurigene Discovery Technologies Ltd) 、 WO2012168944 (Aurigene Discovery Technologies Ltd) 、 WO2015036927 (Aurigene Discovery Technologies Ltd) 、 WO2015044900 (Aurigene Discovery Technologies Ltd) 、 WO2018026971 (Arising International) 。

重組型胸腺素 α -1

【0262】 重組型胸腺素 α -1之實例包括NL-004及聚乙二醇化胸腺素 α -1 。

布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑

【0263】 BTK 抑制劑之實例包括 ABBV-105 、 阿卡替尼 (acalabrutinib) (ACP-196) 、 ARQ-531 、 BMS-986142 、 達沙替尼 (dasatinib) 、 依魯替尼(ibrutinib) 、 GDC-0853 、 PRN-1008 、 SNS-062 、 ONO-4059 、 BGB-3111 、 ML-319 、 MSC-2364447 、 RDX-022 、 X-022 、 AC-058 、 RG-7845 、 斯比替尼(spebrutinib) 、 TAS-5315 、 TP-0158 、 TP-4207 、 HM-71224 、 KBP-7536 、 M-2951 、 TAK-020 、 AC-0025 及 US20140330015 (Ono Pharmaceutical) 、 US20130079327 (Ono Pharmaceutical)及US20130217880 (Ono Pharmaceutical)中所揭示之化合物。

KDM抑制劑

【0264】 KDM5 抑制劑之實例包括以下中揭示之化合物：
WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals) 、
US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals) 、
US20140371195 (Epitherapeutics)及US20140371214 (Epitherapeutics) 、
US20160102096 (Epitherapeutics) 、 US20140194469 (Quanticel) 、
US20140171432 、 US20140213591 (Quanticel) 、 US20160039808
(Quanticel) 、 US20140275084 (Quanticel) 、 WO2014164708
(Quanticel)。

【0265】 KDM1 抑制劑之實例包括 US9186337B2 (Oryzon Genomics)中所揭示之化合物、GSK-2879552及RG-6016。

STING 促效劑

【0266】 STING 促效劑之實例包括 SB-11285 、 AdVCA0848 、
STINGVAX 及以下中揭示之化合物：WO 2018065360 (Biolog Life
Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH,
Germany) 、 WO 2018009466 (Aduro Biotech) 、 WO 2017186711
(InvivoGen) 、 WO 2017161349 (Immune Sensor) 、 WO 2017106740
(Aduro Biotech) 、 US 20170158724 (Glaxo Smithkiline) 、 WO
2017075477 (Aduro Biotech) 、 US 20170044206 (Merck) 、 WO
2014179760 (University of California) 、 WO2018098203 (Janssn) 、
WO2018118665 (Merck) 、 WO2018118664 (Merck) 、 WO2018100558
(Takeda) 、 WO2018067423 (Merck) 、 WO2018060323 (Boehringer)。

非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)

【0267】 NNRTI之實例包括以下中揭示之化合物：WO2018118826 (Merck) 、 WO2018080903(Merck) 、 WO2018119013 (Merck) 、 WO2017100108 (Idenix) 、 WO2017027434 (Merck) 、 WO2017007701 (Merck) 、 WO2008005555 (Gilead) 。

HBV複製抑制劑

【0268】 B型肝炎病毒複製抑制劑之實例包括異噻氟定(isothiafludine)、IQP-HBV、RM-5038及Xingantie。

精胺酸酶抑制劑

【0269】 精胺酸酶抑制劑之實例包括CB-1158、C-201及雷米諾他。

基因療法及細胞療法

【0270】 基因療法及細胞療法包括用於使基因沉默之基因修飾；用於直接殺死受感染之細胞之基因方法；經設計以將患者之大部分自身免疫系統替換以增強對受感染之細胞之免疫反應或使患者之自身免疫系統活化以殺死受感染之細胞或尋找且殺死受感染之細胞之免疫細胞輸注；用於修飾細胞活性以進一步改變針對感染之內源性免疫反應之基因方法。

基因編輯劑

【0271】 基因組編輯系統之實例包括CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統及大範圍核酸酶系統；例如經由靶向裂解進行之cccDNA消除，及改變B型肝炎病毒(HBV)病毒基因中之一或多者。改變(例如基因剔除及/或阻斷基因表現)PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P或SP基因係指(1)減少或消除PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P或SP基因表現，(2)干擾前核蛋白(Precore)、核心蛋白

(Core)、X蛋白質、長表面蛋白質、中表面蛋白質、S蛋白質(亦稱為HBs抗原及HBsAg)、聚合酶蛋白質及/或B型肝炎剪接蛋白質功能(HBe、HBc、HBx、PreS1、PreS2、S、Pol及/或HBSP)或(3)減少或消除細胞內、血清及/或腦實質內的HBe、HBc、HBx、LHBs、MHBs、SHBs、Pol及/或HBSP蛋白質含量。PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P及/或SP基因中之一或多者的基因表現阻斷係藉由靶向處於HBV cccDNA及/或整合式HBV DNA內之基因來進行。

CAR-T細胞療法

【0272】 CAR T細胞療法包括經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群體，其中CAR包含HBV抗原結合域。免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞為CD4+ T細胞、CD8+ T細胞或其組合。細胞可為自體或同種異體的。

TCR-T細胞療法

【0273】 TCR T細胞療法包括表現HBV特異性T細胞受體之T細胞。TCR-T細胞經工程改造以靶向受病毒感染之細胞之表面上的HBV衍生之肽。在一些實施例中，T細胞表現HBV表面抗原(HBsAg)特異性TCR。針對HBV之治療的TCR-T療法之實例包括LTCR-H2-1。

【0274】 在另一特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：HBV DNA聚合酶抑制劑；一或兩種選自由以下組成之群的其他治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療性蛋白質(諸如DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab

衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑；及一或兩種選自由以下組成之群的其他治療劑：HBV病毒侵入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0275】在另一特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HBV DNA聚合酶抑制劑及至少一種選自由以下組成之群的第二其他治療劑組合：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療性蛋白質(諸如DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑。

【0276】在另一特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HBV DNA聚合酶抑制劑及至少一種選自由以下組成之群的第二其他治療劑組合：HBV病毒侵入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白抑制劑)。

【0277】在特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽與以下組合：化合物，諸如美國公開案第2010/0143301號(Gilead Sciences)、美國公開案第2011/0098248號(Gilead Sciences)、美國公開案第2009/0047249號(Gilead Sciences)、美國專利第8722054號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0045849號(Janssen)、美國公開案第2014/0073642號(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、美國公開案第2014/0350031號(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、美國公開案第2008/0234251號(Array Biopharma)、美國公開案第2008/0306050號(Array Biopharma)、美國公開案第2010/0029585號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2011/0092485號(Ventirx Pharma)、US2011/0118235(Ventirx Pharma)、美國公開案第2012/0082658號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2012/0219615號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0066432號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0088085號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0275167號(Novira Therapeutics)、美國公開案第2013/0251673號(Novira Therapeutics)、美國專利第8513184號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0030221號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344030號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344029號(Gilead Sciences)、US20140275167(Novira Therapeutics)、US20130251673(Novira Therapeutics)、美國公開案第2014/0343032號(Roche)、WO2014037480(Roche)、美國公開案第2013/0267517號(Roche)、WO2014131847(Janssen)、WO2014033176(Janssen)、WO2014033170(Janssen)、WO2014033167(Janssen)、WO2015/059212(Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281

(Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324 (Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)、US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.)、美國公開案第2014/0330015號(Ono Pharmaceutical)、美國公開案第2013/0079327號(Ono Pharmaceutical)、美國公開案第2013/0217880號(Ono pharmaceutical)、WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitheraapeutics)及US20140371214 (Epitheraapeutics)、US20160102096 (Epitheraapeutics)、US20140194469 (Quantice)、US20140171432 (Epitheraapeutics)、US20140213591 (Quantice)、US20160039808 (Quantice)、US20140275084 (Quantice)、WO2014164708 (Quantice)、US9186337B2 (Oryzon Genomics)中所揭示之化合物，及用於治療HBV之其他藥物及其組合。

癌症組合療法

【0278】在一個實施例中，本發明之化合物可與癌症治療之其他治療方法一起使用。較佳地，涵蓋具有化學治療劑、激素、抗體、手術及/或輻射治療之組合療法。

【0279】 在一些實施例中，其他抗癌療法為手術及/或放射線療法。

【0280】 在一些實施例中，其他抗癌療法為至少一種其他癌症藥劑。

【0281】 在一些實施例中，提供一種組合，其包含式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種其他癌症藥劑。

【0282】 在一些實施例中，提供一種組合，其包含式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種其他癌症藥劑，其係用於療法。

【0283】 在一些實施例中，提供一種組合之用途，該組合包含式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種癌症藥劑，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

【0284】 其他癌症藥劑之實例包括嵌入物質，諸如蒽環黴素(anthracycline)、小紅莓(doxorubicin)、伊達比星(idarubicin)、表柔比星(epirubicin)及道諾黴素(daunorubicin)；拓撲異構酶抑制劑，諸如伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、喜樹鹼(camptothecin)、片螺素D(lamellarin D)、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、米托蒽醌(mitoxantrone)、安吡啶(amsacrine)、玫瑰樹鹼(ellipticines)及金黃三羧酸(aurintricarboxylic acid)；亞硝基脲化合物，諸如卡莫司汀(carmustine)(BCNU)、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)及鏈脲菌素(streptozocin)；氮芥，諸如環磷醯胺、雙氯乙基甲胺(mechlorethamine)、烏拉莫司汀(uramustine)、苯達莫司汀

(bendamustine)、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、馬磷醯胺(mafosfamide)、曲洛磷胺(trofosfamid)及異環磷醯胺(ifosfamide)；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)及曲奧舒凡(treosulfan)；烷基化劑，諸如普卡巴嗪(procarbazine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomid)及噻替派(thiotepa)；鉑類似物，諸如順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、賽特鉑(satraplatin)及四硝酸三鉑(triplatin tetranitrate)；微管破壞藥物，諸如長春鹼(vinblastine)、秋水仙醯胺(colcemid)及諾考達唑(nocodazole)；抗葉酸劑，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、胺基喋呤(aminopterin)、二氯甲胺喋呤(dichloromethotrexate)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)及普拉曲沙(普拉曲沙)；嘌呤類似物，諸如硫唑嘌呤(azathioprine)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、氟達拉濱(fludarabine)、磷酸氟達拉賓、噴司他汀(pentostatin)及克拉屈濱(cladribine)；嘧啶類似物，諸如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-氮尿嘧啶、吉西他濱(gemcitabine)；類固醇，諸如吉西他津(gestagene)、安德羅津(androgene)、糖皮質激素(glucocorticoids)、地塞米松(dexamethasone)、潑尼龍(prednisolone)及潑尼松(prednisone)；抗癌抗體，諸如單株抗體，例如阿侖單抗(alemtuzumab)、阿泊珠單抗(apolizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、加利昔單抗(galiximab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、伊派利單抗(ipilimumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、帕尼單抗(panitumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、馬帕木單抗

(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、rhMab ICR62及帕妥珠單抗(pertuzumab)、放射性標記抗體及抗體-藥物結合物；抗癌肽，諸如放射性標記肽及肽-藥物結合物；及紫杉烷(taxane)及紫杉烷類似物，諸如太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(docetaxel)。

【0285】 在某些實施例中，提供一種用於治療或預防罹患過度增生性病變或癌症或具有罹患過度增生性病變或癌症的風險之人類或動物中之過度增生性病變或癌症之方法，其包含向人類或動物投與治療有效量之如本文中所揭示之式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、一種或兩種或一至三種)其他治療劑。在一個實施例中，提供一種用於治療罹患過度增生性病變或癌症或具有罹患過度增生性病變或癌症的風險之人類或動物中之過度增生性病變或癌症之方法，其包含向人類或動物投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、一種或兩種或一至三種)其他治療劑。

【0286】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療過度增生性病變或癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療有效量之一或多種其他適用於治療過度增生性病變或癌症之治療劑。

【0287】 本文中所描述之化合物可與以下中之一或多者一起使用或組合：化學治療劑、抗癌劑、抗血管生成劑、抗纖維化劑、免疫治療劑、治療性抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質(諸如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗體-藥物

結合物(ADC)、放射線治療劑、抗腫瘤劑、抗增殖劑、溶瘤病毒、基因調節劑或編輯劑(諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶或合成核酸酶、TALENs)、CAR(嵌合抗原受體)T細胞免疫治療劑、經工程改造之T細胞受體(TCR-T)或其任何組合。此等治療劑可呈化合物、抗體、多肽或聚核苷酸之形式。在一個實施例中，本發明提供一種產品，其包含用於同時、單獨或依序用於療法的呈組合製劑形式的本文中所描述之化合物及其他治療劑。

【0288】該一或多種治療劑包括(但不限於)基因、配位體、受體、蛋白質或因子之抑制劑、促效劑、拮抗劑、配位體、調節劑、刺激劑、阻斷劑、活化因子或抑制劑。其他治療劑之非限制性實例包括：阿貝爾森(Abelson)鼠類白血病毒癌基因同系物1基因(ABL，諸如ABL1)、乙醯基-CoA羧化酶(諸如ACC1/2)、經活化之CDC激酶(ACK，諸如ACK1)、腺苷脫胺酶、腺苷受體(諸如A2B、A2a、A3)、腺苷酸環化酶、ADP核糖基環化酶-1、促腎上腺皮質激素受體(ACTH)、氣單胞菌溶素(Aerolysin)、AKT1基因、Alk-5蛋白激酶、鹼性磷酸酶、 α 1腎上腺素受體、 α 2腎上腺素受體、 α -酮戊二酸去氫酶(KGDH)、胺基肽酶N、AMP活化之蛋白激酶、多形性淋巴瘤激酶(ALK，諸如ALK1)、雄激素受體、血管生成素(諸如配位體-1、配位體-2)、血管緊縮素原(AGT)基因、鼠類胸腺瘤病毒癌基因同系物1(AKT)、蛋白激酶(諸如AKT1、AKT2、AKT3)、載脂蛋白A-I(APOA1)基因、凋亡誘導因子、凋亡蛋白質(諸如1、2)、凋亡信號調節激酶(ASK，諸如ASK1)、精胺酸酶(I)、精胺酸脫亞胺酶、芳香酶、星狀同系物1(ASTE1)基因、共濟失調毛細管擴張及Rad3相關(ATR)絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶、極光蛋白激酶(諸如1、2)、Ax1酪胺

酸激酶受體、含有5號基因之桿狀病毒IAP重複物(BIRC5)、基礎免疫球蛋白(Basigin)、B細胞淋巴瘤2 (BCL2)基因、Bcl2結合組分3、Bcl2蛋白質、BCL2L11基因、BCR (斷點叢集區域)蛋白質及基因、β腎上腺素受體、β-連環蛋白、B-淋巴細胞抗原CD19、B-淋巴細胞抗原CD20、B-淋巴細胞細胞黏附分子、B-淋巴細胞刺激劑配位體、骨形態生成蛋白質-10配位體、骨形態生成蛋白質-9配位體調節劑、短尾畸型蛋白質、緩激肽受體、B-Raf原癌基因(BRAF)、Bcr-Abl酪胺酸激酶、溴結構域及外部結構域(BET)、含有溴結構域之蛋白質(諸如BRD2、BRD3、BRD4)、布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)、調鈣蛋白、調鈣蛋白依賴性蛋白激酶(CaMK，諸如CAMKII)、癌症睪丸抗原2、癌症睪丸抗原NY-ESO-1、癌症/睪丸抗原1B (CTAG1)基因、大麻素受體(諸如CB1、CB2)、碳酸酐酶、酪蛋白激酶(CK，諸如CKI、CKII)、卡斯蛋白酶(Caspase)(諸如卡斯蛋白酶-3、卡斯蛋白酶-7、卡斯蛋白酶-9)、卡斯蛋白酶8凋亡相關半胱胺酸胺酶CASP8-FADD樣調節劑、卡斯蛋白酶募集域蛋白質-15、組織蛋白酶G、CCR5基因、CDK活化激酶(CAK)、檢查點激酶(諸如CHK1、CHK2)、趨化介素(C-C主結構)受體(諸如CCR2、CCR4、CCR5)、趨化介素(C-X-C主結構)受體(諸如CXCR4、CXCR1及CXCR2)、趨化介素CC21配位體、膽囊收縮素CCK2受體、絨膜促性腺激素、c-Kit (酪胺酸-蛋白激酶套組或CD117)、緊密連接蛋白(諸如6、18)、分化叢集(CD)，諸如CD4、CD27、CD29、CD30、CD33、CD37、CD40、CD40配位體受體、CD40配位體、CD40LG基因、CD44、CD45、CD47、CD49b、CD51、CD52、CD55、CD58、CD66e、CD70基因、CD74、CD79、CD79b、CD79B基因、CD80、CD95、CD99、CD117、CD122、CDw123、

CD134、CDw137、CD158a、CD158b1、CD158b2、CD223、CD276抗原；群集素(CLU)基因、群集素、c-Met (肝細胞生長因子受體(HGFR))、補體C3、結締組織生長因子、COP9信號體子單元5、CSF-1 (群落刺激因子1受體)、CSF2基因、CTLA-4 (細胞毒性T淋巴球蛋白質4)受體、細胞週期素D1、細胞週期素G1、細胞週期素依賴性激酶(CDK，諸如CDK1、CDK1B、CDK2-9)、環加氧酶(諸如1、2)、CYP2B1基因、豪豬半胱胺酸棕櫚醯基轉移酶、細胞色素P450 11B2、細胞色素P450 17、細胞色素P450 17A1、細胞色素P450 2D6、細胞色素P450 3A4、細胞色素P450還原酶、細胞介素信號傳導-1、細胞介素信號傳導-3、細胞質異檸檬酸去氫酶、胞嘧啶脫胺酶、胞嘧啶DNA甲基轉移酶、細胞毒性T淋巴球蛋白質-4、DDR2基因、 δ 樣蛋白質配體(諸如3、4)、脫氧核糖核酸酶、Dickkopf-1配位體、二氫葉酸還原酶(DHFR)、二氫嘧啶去氫酶、二肽基肽酶IV、盤狀結構域受體(DDR，諸如DDR1)、DNA結合蛋白質(諸如HU- β)、DNA依賴性蛋白激酶、DNA旋轉酶、DNA甲基轉移酶、DNA聚合酶(諸如 α)、DNA引子酶、dUTP焦磷酸酶、L-多巴色素互變異構酶、棘皮動物微管樣蛋白質4、EGFR酪胺酸激酶受體、彈性蛋白酶、延長因子1 α 2、延長因子2、內皮因子、核酸內切酶、內質網素、內皮唾酸蛋白、內皮生長抑素、內皮素(諸如ET-A、ET-B)、zeste同系物2之強化子(EZH2)、艾普瑞林(Ephrin；EPH)酪胺酸激酶(諸如Epha3、Ephb4)、艾普瑞林B2配位體、表皮生長因子、表皮生長因子受體(EGFR)、表皮生長因子受體(EGFR)基因、後生因子(Epigen)、上皮細胞黏附分子(EpCAM)、Erb-b2 (v-erb-b2禽類有核紅血球白血病毒癌基因同系物2)酪胺酸激酶受體、Erb-b3酪胺酸激酶受體、Erb-b4酪胺酸激酶受體、E-選擇蛋白、雌二醇

17 β 去氫酶、雌激素受體(諸如 α 、 β)、雌激素相關受體、真核轉譯始動因子5A (EIF5A)基因、輸出蛋白1 (Exportin 1)、細胞外信號相關激酶(諸如1、2)、胞外信號調節激酶(ERK)、因子(諸如Xa、VIIa)、法尼醇X受體(FXR)、Fas配位體、脂肪酸合成酶(FASN)、鐵蛋白、FGF-2配位體、FGF-5配位體、纖維母細胞生長因子(FGF，諸如FGF1、FGF2、FGF4)、纖維結合蛋白、Fms相關酪胺酸激酶3 (Flt3)、局部黏著斑激酶(FAK，諸如FAK2)、葉酸羥化酶前列腺特異性膜抗原1 (FOLH1)、葉酸受體(諸如 α)、葉酸、葉酸轉運體1、FYN酪胺酸激酶、配對鹼性胺基酸裂解酶(FURIN)、 β -葡萄糖苷酸酶、半乳糖苷基轉移酶、半乳糖凝集素-3、神經節苷脂GD2、糖皮質激素、糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白GITR受體、麩胺酸羧肽酶II、麩醯胺酸酶、谷胱甘肽S-轉移酶P、肝糖合成酶激酶(GSK，諸如3- β)、磷脂肌醇蛋白聚糖3 (GPC3)、促性腺激素釋放激素(GNRH)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)受體、粒細胞群落刺激因子(GCSF)配位體、生長因子受體結合蛋白質2 (GRB2)、Grp78 (78 kDa葡萄糖調節蛋白)鈣結合蛋白質、分子伴隨蛋白groEL2基因、熱休克蛋白質(諸如27、70、90 α 、 β)、熱休克蛋白質基因、熱穩定腸毒素受體、刺蝟蛋白質、肝素酶、肝細胞生長因子、HERV-H LTR相關蛋白質2、己醣激酶、組織胺H2受體、組蛋白甲基轉移酶(DOT1L)、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC，諸如1、2、3、6、10、11)、組蛋白H1、組蛋白H3、I類HLA抗原(A-2 α)、II類HLA抗原、同源盒蛋白質NANOG、HSPB1基因、人類白細胞抗原(HLA)、人類乳頭狀瘤病毒(諸如E6、E7)蛋白質、玻尿酸、玻尿酸酶、低氧誘導型因子-1 α (HIF1 α)、印記母體表現轉錄(H19)基因、有絲分裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1 (MAP4K1)、酪胺酸蛋白激酶

HCK、I- κ -B激酶(IKK，諸如IKKbe)、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-12、IL-12基因、IL-15、IL-17、IL-2基因、IL-2受體 α 子單元、IL-2、IL-3受體、IL-4、IL-6、IL-7、IL-8、免疫球蛋白(諸如G、G1、G2、K、M)、免疫球蛋白Fc受體、免疫球蛋白 γ Fc受體(諸如I、III、IIIA)、吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO，諸如IDO1)、吲哚胺吡咯2,3-雙加氧酶1抑制劑、胰島素受體、類胰島素生長因子(諸如1、2)、整合素 α -4/ β -1、整合素 α -4/ β -7、整合素 α -5/ β -1、整合素 α -V/ β -3、整合素 α -V/ β -5、整合素 α -V/ β -6、細胞間黏附分子1(ICAM-1)、干擾素(諸如 α 、 α 2、 β 、 γ)、黑素瘤2中不存在的干擾素誘導型蛋白質(AIM2)、I型干擾素受體、介白素1配位體、介白素13受體 α 2、介白素2配位體、介白素-1受體相關激酶4(IRAK4)、介白素-2、介白素-29配位體、異檸檬酸去氫酶(諸如IDH1、IDH2)、傑納斯激酶(Janus kinase；JAK，諸如JAK1、JAK2)、Jun N端激酶、激肽釋放酶相關肽酶3(KLK3)基因、殺手細胞Ig樣受體、激酶插入域受體(KDR)、驅動蛋白樣蛋白質KIF11、Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同系物(KRAS)基因、吻素(Kisspeptin)(KiSS-1)受體、KIT基因、v-kit Hardy-Zuckerman 4貓肉瘤病毒癌基因同系物(KIT)、酪胺酸激酶、乳鐵傳遞蛋白、羊毛甾醇-14去甲基酶、LDL受體相關蛋白質-1、白三烯A4羥化酶、李斯特菌溶胞素(Listeriolysin)、L-選擇素、促黃體素受體、解離酶、淋巴球活化基因3蛋白質(LAG-3)、淋巴細胞抗原75、淋巴細胞功能抗原-3受體、淋巴細胞特異性蛋白質酪胺酸激酶(LCK)、淋巴細胞趨化介素、Lyn(新型Lck/Yes)酪胺酸激酶、離胺酸去甲基酶(諸如KDM1、KDM2、KDM4、KDM5、KDM6、A/B/C/D)、溶血磷脂酸-1受體、溶酶體相關膜蛋白質家族(LAMP)基因、離胺醯氧化酶同系物2、離胺醯氧化酶蛋白質(LOX)、離胺

醯氧化酶樣蛋白質(LOXL，諸如LOXL2)、造血祖細胞激酶1 (HPK1)肝細胞生長因子受體(MET)基因、巨噬細胞群落刺激因子(MCSF)配位體、巨噬細胞遷移抑制性因子、MAGEC1基因、MAGEC2基因、大核頂蛋白、MAPK活化蛋白激酶(諸如MK2)、Mas相關G蛋白偶合受體、基質金屬蛋白酶(MMP，諸如MMP2、MMP9)、Mcl-1分化蛋白質、Mdm2 p53結合蛋白質、Mdm4蛋白質、Melan-A (MART-1)黑素瘤抗原、黑色素細胞蛋白質 Pmel 17、黑色素細胞刺激激素配位體、黑素瘤抗原家族 A3 (MAGEA3)基因、黑素瘤相關抗原(諸如1、2、3、6)、膜銅胺氧化酶、間皮素、MET酪胺酸激酶、代謝型麩胺酸受體1、金屬還原酶STEAP1 (前列腺六跨膜上皮抗原1)、轉移抑素、甲硫胺酸胺基肽酶-2、甲基轉移酶、粒線體3酮脂醯CoA硫解酶、有絲分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、有絲分裂原活化蛋白激酶(MEK，諸如MEK1、MEK2)、mTOR (雷帕黴素(絲胺酸/蘇胺酸激酶)之機理目標)、mTOR複合物(諸如1、2)、黏蛋白(諸如1、5A、16)、mut T同系物(MTH，諸如MTH1)、Myc原癌基因蛋白質、骨髓細胞白血病1 (MCL1)基因、肉豆蔻醯基化富含丙胺酸之蛋白激酶C受質(MARCKS)蛋白質、NAD ADP核糖基轉移酶、利鈉肽受體C、類神經細胞黏附分子1、神經激肽1 (NK1)受體、神經激肽受體、神經菌毛素2、NFκB活化蛋白質、NIMA相關激酶9 (NEK9)、氧化氮合成酶、NK細胞受體、NK3受體、NKG2 A B活化NK受體、去甲腎上腺素轉運子、Notch (諸如Notch-2受體、Notch-3受體、Notch-4受體)、細胞核紅細胞2相關因子2、核因子(NF)κB、核仁素、核仁磷酸蛋白、核仁磷酸蛋白-多形性淋巴瘤激酶(NPM-ALK)、2側氧基戊二酸酯去氫酶、2,5-寡腺苷酸合成酶、O-甲基鳥嘌呤DNA甲基轉移酶、類鴉片受體(諸如δ)、鳥胺酸脫羧酶、乳

清酸磷酸核糖轉移酶、孤兒細胞核激素受體NR4A1、骨鈣化素、破骨細胞分化因子、骨橋蛋白、OX-40 (腫瘤壞死因子受體超家族成員4；TNFRSF4，或CD134)受體、P3蛋白質、p38激酶、p38 MAP激酶、p53腫瘤抑制劑蛋白質、副甲狀腺激素配位體、過氧化體增植物活化受體(PPAR，諸如 α 、 δ 、 γ)、P-醣蛋白(諸如1)、磷酸酶及張力蛋白同系物(PTEN)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、磷酸肌醇-3激酶(PI3K，諸如 α 、 δ 、 γ)、磷酸化酶激酶(PK)、PKN3基因、胎盤生長因子、血小板衍生之生長因子(PDGF，諸如 α 、 β)、血小板衍生之生長因子(PDGF，諸如 α 、 β)、多效性耐藥性轉運子、Plexin B1、PLK1基因、polo樣激酶(PLK)、Polo樣激酶1、聚ADP核糖聚合酶(PARP，諸如PARP1、2及3)、黑素瘤中優先表現之抗原(PRAME)基因、戊烯基結合蛋白質(PrPB)、可能轉錄因子PML、孕酮受體、漸進式細胞死亡1 (PD-1)、漸進式細胞死亡配位體1抑制劑(PD-L1)、鞘脂激活蛋白原(PSAP)基因、前列腺素受體(EP4)、前列腺特異性抗原、前列腺酸磷酸酶、蛋白酶體、蛋白質E7、蛋白質法呢基轉移酶、蛋白激酶(PK，諸如A、B、C)、蛋白質酪胺酸激酶、蛋白質酪胺酸磷酸酶 β 、原癌基因絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶(PIM，諸如PIM-1、PIM-2、PIM-3)、P-選擇蛋白、嘌呤核苷磷酸化酶、嘌呤受體P2X配位體閘控離子通道7 (P2X7)、丙酮酸去氫酶(PDH)、丙酮酸去氫酶激酶、丙酮酸激酶(PYK)、5- α -還原酶、Raf蛋白激酶(諸如1、B)、RAF1基因、Ras基因、Ras GTP酶、RET基因、Ret酪胺酸激酶受體、視網膜母細胞瘤相關蛋白、視黃酸受體(諸如 γ)、類視黃素X受體、Rheb(大腦中富含之Ras同系物)GTP酶、Rho (Ras同系物)相關蛋白激酶2、核糖核酸酶、核糖核苷酸還原酶(諸如M2子單元)、核糖體蛋白S6激酶、RNA聚合酶(諸如I、

II)、Ron (Recepteur d'Origine Nantais)酪胺酸激酶、ROS1 (ROS原癌基因1, 受體酪胺酸激酶)基因、Ros1酪胺酸激酶、Runt相關轉錄因子3、 γ -分泌酶、S100鈣結合蛋白質A9、Sarco內質網鈣ATP酶、第二粒線體衍生之半胱天冬酶活化因子(SMAC)蛋白質、分泌型捲曲相關蛋白質-2、信號蛋白-4D、絲胺酸蛋白酶、絲胺酸/蘇胺酸激酶(STK)、絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶(TBK, 諸如TBK1)、信號轉導及轉錄(STAT, 諸如STAT-1、STAT-3、STAT-5)、信號傳導淋巴球性活化分子(SLAM)家族成員7、前列腺之六跨膜上皮抗原(STEAP)基因、SL細胞介素配位體、平滑(SMO)受體、碘化鈉共運輸蛋白、磷酸鈉共運輸蛋白2B、生長抑素受體(諸如1、2、3、4、5)、音蝟因子蛋白質、鳥嘌呤核苷交換因子(Son of sevenless; SOS)、特異性蛋白質1 (Sp1)轉錄因子、鞘磷脂合成酶、神經鞘胺醇激酶(諸如1、2)、神經鞘胺醇-1-磷酸受體-1、脾酪胺酸激酶(SYK)、SRC基因、Src酪胺酸激酶、STAT3基因、類固醇硫酸酯酶、干擾素基因刺激劑(STING)受體、干擾素基因蛋白質刺激劑、基質細胞衍生之因子1配位體、SUMO(小型泛素樣調節劑)、超氧化歧化酶、存活素蛋白質、突觸蛋白3、多配體蛋白聚糖-1、共核蛋白 α 、T細胞表面醣蛋白CD28、槽結合激酶(TBK)、TATA匣結合蛋白質相關因子RNA聚合酶I子單元B (TAF1B)基因T細胞CD3醣蛋白 ζ 鏈、T細胞分化抗原CD6、含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白結構域-3 (TIM-3)、T細胞表面醣蛋白CD8、Tec蛋白質酪胺酸激酶、Tek酪胺酸激酶受體、端粒酶、端粒酶逆轉錄酶(TERT)基因、腭生蛋白、TGF β 2配位體、血小板生成素受體、胸苷激酶、胸苷磷酸化酶、胸苷酸合成酶、胸腺素(諸如 α 1)、甲狀腺激素受體、促甲狀腺激素受體、組織因子、TNF相關凋亡誘導配位體、TNFR1相關死亡結構域

蛋白質、TNF相關凋亡誘導配位體(TRAIL)受體、TNFSF11基因、TNFSF9基因、Toll樣受體(TLR，諸如1-13)、拓撲異構酶(諸如I、II、III)、轉錄因子、轉移酶、鐵傳遞蛋白、轉型生長因子(TGF，諸如 β)激酶、轉型生長因子TGF- β 受體激酶、轉麩胺醯胺酶、易位相關蛋白、跨膜醣蛋白NMB、Trop-2鈣信號轉導子、滋胚層醣蛋白(TPBG)基因、滋胚層醣蛋白、肌旋蛋白受體激酶(Trk)受體(諸如TrkA、TrkB、TrkC)、色胺酸5-羥化酶、微管蛋白、腫瘤壞死因子(TNF，諸如 α 、 β)、腫瘤壞死因子13C受體、腫瘤進程基因座2 (TPL2)、腫瘤蛋白質53 (TP53)基因、腫瘤抑制劑候選物2 (TUSC2)基因、酪胺酸酶、酪胺酸羥化酶、酪胺酸激酶(TK)、酪胺酸激酶受體、具有免疫球蛋白樣及EGF樣結構域之酪胺酸激酶(TIE)受體、酪胺酸蛋白激酶ABL1抑制劑、泛素、泛素羧基羥化酶同功酶L5、泛素硫酯酶-14、泛素結合酶E2I (UBE2I、UBC9)、尿素酶、尿激酶纖維蛋白溶酶原活化物、子宮球蛋白、香草精VR1、血管細胞黏附蛋白質1、血管內皮生長因子受體(VEGFR)、T細胞活化V域Ig抑制劑(VISTA)、VEGF-1受體、VEGF-2受體、VEGF-3受體、VEGF-A、VEGF-B、波形蛋白、維生素D3受體、原癌基因酪胺酸-蛋白激酶Yes、Wee-1蛋白激酶、威耳姆士腫瘤抗原1 (Wilms' tumor antigen 1)、威耳姆士腫瘤蛋白質、凋亡蛋白質之X關聯抑制劑、鋅指蛋白質轉錄因子或其任何組合。

【0289】 其他治療劑之非限制性實例可由其作用機制分類成例如以下各組：

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

- 嘌呤類似物、葉酸拮抗劑(諸如普拉曲沙(pralatrexate))及相關抑制劑；
- 抗增生/抗有絲分裂劑，包括天然產物，諸如長春花生物鹼(長春鹼、長春新鹼)及微管瓦解劑，諸如紫杉烷(太平洋紫杉醇、多西他賽(docetaxel))、長春鹼、諾考達唑(nocodazole)、埃博黴素(epothilone)、長春瑞賓(NAVELBINE[®])，及表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins)(依託泊苷、替尼泊苷)；
- DNA損傷劑，諸如放射菌素、安吡啶、白消安、卡鉑、苯丁酸氮芥、順鉑、環磷醯胺(CYTOXAN[®])、放線菌素D、道諾黴素、小紅莓、表柔比星、異環磷醯胺、美法侖、二氯甲二乙胺、絲裂黴素C、米托蒽醌、亞硝基脲、丙卡巴肼、紫杉醇、克癌易(Taxotere)、替尼泊苷、依託泊苷及三伸乙基硫代磷醯胺；
- DNA低甲基化劑，諸如瓜達西汀(guadecitabine)(SGI-110)、ASTX727；
- 抗生素，諸如放線菌素D、道諾黴素、小紅莓、伊達比星、蒽環黴素、米托蒽醌、博來黴素(bleomycins)、普卡黴素(plicamycin)(光神黴素(mithramycin))；
- 酶，諸如系統地代謝L-天冬醯胺且剝奪不具有合成其自身天冬醯胺之能力的細胞之L-天冬醯胺酶；
- 抗血小板劑；
- 靶向Bcl-2之DNAi寡核苷酸，諸如PNT2258；
- 活化或再活化潛在人類免疫缺乏病毒(HIV)之藥劑，諸如帕比諾他及羅米地辛；

- 天冬醯胺酶刺激劑，諸如克立他酶(crisantaspase)(Erwinase®)及 GRASPA (ERY-001、ERY-ASP)、聚乙二醇化卡拉斯酶(calaspargase pegol)；
- 泛Trk、ROS1及ALK抑制劑，諸如恩曲替尼(entrectinib)、TPX-0005；
- 多形性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑，諸如艾樂替尼(alectinib)、色瑞替尼(ceritinib)；
- 抗增生/抗有絲分裂烷基化劑，諸如氮芥環磷醯胺及類似物(美法侖、氮芥苯丁酸、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)及噻替派)、烷基亞硝基脲(卡莫司汀)及類似物、鏈脲菌素及三氮烯(達卡巴嗪)；
- 抗增生/抗有絲分裂抗代謝物，諸如葉酸類似物(甲胺喋呤)；
- 鉑配位複合物(順鉑、奧沙利鉑(oxiloplatinim)及卡鉑)、丙卡巴肼、羥脲、米托坦及胺麩精(aminoglutethimide)；
- 激素、激素類似物(雌激素、他莫昔芬(tamoxifen)、戈舍瑞林(goserelin)、比卡魯胺(bicalutamide)及尼魯胺(nilutamide))及芳香酶抑制劑(來曲唑(letrozole)及阿那曲唑(anastrozole))；
- 抗凝劑，諸如肝素、合成肝素鹽及其他凝血酶之抑制劑；
- 纖維蛋白溶解劑，諸如組織纖維蛋白溶酶原活化因子、鏈球菌激酶、尿激酶、阿司匹林(aspirin)、雙嘧達莫(dipyridamole)、噻氯匹定(ticlopidine)及克羅匹多(clopidogrel)；
- 抗遷移劑；
- 抗分泌劑(布瑞汀(breveldin))；
- 免疫抑制劑，諸如他克莫司(tacrolimus)、西羅莫司(sirolimus)、

硫唑嘌呤及黴酚酸酯；

- 生長因子抑制劑，及血管內皮生長因子抑制劑；
- 纖維母細胞生長因子抑制劑，諸如FPA14；
- 抗 VEGFR 抗 體 ， 諸 如 IMC-3C5 、 GNR-011 、 塔 尼 比 單 抗 (tanibirumab)；
- 抗VEGF/DDL4抗體，諸如ABT-165；
- 抗鈣黏素抗體，諸如HKT-288；
- 抗CD70抗體，諸如AMG-172；含有抗富含白胺酸之重複物之15號 (LRRC15)抗體，諸如ABBV-085.ARGX-110；
- 血管收縮素受體阻斷劑、氧化氮供體；
- 反義寡核苷酸，諸如 AEG35156 、 IONIS-KRAS-2.5Rx 、 EZN-3042 、 RX-0201 、 IONIS-AR-2.5Rx 、 BP-100 (普 瑞 博 森 (prexigebersen))、IONIS-STAT3-2.5Rx；
- DNA干擾寡核苷酸，諸如PNT2258、AZD-9150；
- 抗ANG-2抗體，諸如MEDI3617及LY3127804；
- 抗ANG -1/ANG-2抗體，諸如AMG-780；
- 抗-MET/EGFR抗體，諸如LY3164530；
- 抗 EGFR 抗 體 ， 諸 如 ABT-414 、 AMG-595 、 萊 西 單 抗 (necitumumab)、ABBV-221、馬佛多坦德帕土西珠單抗(depatuxizumab mafodotin)(ABT-414)、托木妥昔單抗(tomuzotuximab)、ABT-806、維必施(vectibix)、莫多西單抗(modotuximab)、RM-1929；
- 抗CSF1R抗體，諸如艾瑪圖單抗(emactuzumab)、LY3022855、AMG-820、FPA-008 (卡比拉單抗(cabiralizumab))；

- 抗CD40抗體，諸如RG7876、SEA-CD40、APX-005M、ABBV-428；
- 抗內皮因子抗體，諸如TRC105 (卡妥昔單抗(carotuximab))；
- 抗CD45抗體，諸如131I-BC8 (lomab-B)；
- 抗HER3抗體，諸如LJM716、GSK2849330；
- 抗HER2抗體，諸如馬爾吉土西單抗(margetuximab)、MEDI4276、BAT-8001；
- 抗HLA-DR抗體，諸如IMMU-114；
- 抗IL-3抗體，諸如JNJ-56022473；
- 抗OX40抗體，諸如MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562 (塔沃西單抗(tavolixizumab))、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368；
- 抗EphA3抗體，諸如KB-004；
- 抗CD20抗體，諸如奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、IGN-002；
- 抗CD20/CD3抗體，諸如RG7828；
- 抗CD37抗體，諸如AGS67E、奧特勒土珠單抗(otlertuzumab)(TRU-016)；
- 抗ENPP3抗體，諸如AGS-16C3F；
- 抗FGFR-3抗體，諸如LY3076226、B-701；
- 抗FGFR-2抗體，諸如GAL-F2；
- 抗C5抗體，諸如ALXN-1210；
- 抗CD27抗體，諸如瓦里木單抗(varlilumab)(CDX-1127)；
- 抗TROP-2抗體，諸如IMMU-132；

- 抗NKG2a抗體，諸如莫納珠單抗(monalizumab)；
- 抗VISTA抗體，諸如HMBD-002；
- 抗PVRIG抗體，諸如COM-701；
- 抗EpCAM抗體，諸如VB4-845；
- 抗BCMA抗體，諸如GSK-2857916；
- 抗CEA抗體，諸如RG-7813；
- 抗分化叢集3 (CD3)抗體，諸如MGD015；
- 抗葉酸受體 α 抗體，諸如IMGN853；
- MCL-1 抑制劑，諸如 AMG-176、S-64315 及 AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037；
- epha2抑制劑，諸如MM-310；
- 抗LAG-3 抗體，諸如瑞拉單抗(relatlimab)(ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767；
- raf激酶/VEGFR抑制劑，諸如RAF-265；
- 多蜂房蛋白(EED)抑制劑，諸如MAK683；
- 抗纖維母細胞活化蛋白(FAP)/IL-2R抗體，諸如RG7461；
- 抗纖維母細胞活化蛋白(FAP)/TRAIL-R2抗體，諸如RG7386；
- 抗墨角藻糖基-GM1抗體，諸如BMS-986012；
- p38 MAP激酶抑制劑，諸如那力替尼(ralimetinib)；
- PRMT1抑制劑，諸如MS203；
- 神經鞘胺醇激酶2 (SK2)抑制劑，諸如奧帕尼布(opaganib)；
- FLT3-ITD抑制劑，諸如BCI-332；
- 細胞核紅細胞2相關因子2刺激劑，諸如奧瑪韋隆

(omaveloxolone)(RTA-408)；

- 肌旋蛋白受體激酶(TRK)抑制劑，諸如LOXO-195、ONO-7579；
- 抗ICOS抗體，諸如JTX-2011、GSK3359609；
- 抗DR5 (TRAIL2)抗體，諸如DS-8273；
- 抗GD2抗體，諸如APN-301；
- 抗介白素-17 (IL-17)抗體，諸如CJM-112；
- 抗碳酸酐酶IX抗體，諸如TX-250；
- 抗CD38阿騰金(anti-CD38-attenukine)，諸如TAK573；
- 抗黏蛋白1抗體，諸如加迪珠單抗(gatipotuzumab)；
- 黏蛋白1抑制劑，諸如GO-203-2C；
- MARCKS蛋白質抑制劑，諸如BIO-11006；
- 葉酸拮抗劑，諸如阿弗地林(arfolitixorin)；
- 半乳糖凝集素-3抑制劑，諸如GR-MD-02；
- 磷酸化P68抑制劑，諸如RX-5902；
- CD95/TNF調節劑，諸如奧弗沃巴(ofranergene obadenovec)；
- PI3K/Akt/mTOR抑制劑，諸如ABTL-0812；
- 泛PIM激酶抑制劑，諸如INCB-053914；
- IL-12 基因刺激劑，諸如EGEN-001、塔沃特德(tavokinogene telseplasmid)；
- 熱休克蛋白HSP90抑制劑，諸如TAS-116、PEN-866；
- VEGF/HGF拮抗劑，諸如MP-0250；
- SYK酪胺酸激酶/FLT3酪胺酸激酶抑制劑，諸如TAK-659；
- SYK酪胺酸激酶/JAK酪胺酸激酶抑制劑，諸如ASN-002；

- FLT3酪胺酸激酶抑制劑，諸如FF-10101；
- FLT3酪胺酸激酶促效劑，諸如CDX-301；
- FLT3/MEK1抑制劑，諸如E-6201；
- IL-24拮抗劑，諸如AD-IL24；
- RIG-I促效劑，諸如RGT-100；
- 氣單胞菌溶素刺激劑，諸如托普欣(topsalysin)；
- P-醣蛋白1抑制劑，諸如HM-30181A；
- CSF-1拮抗劑，諸如ARRY-382、BLZ-945；
- 抗間皮素抗體，諸如SEL-403；
- 胸苷激酶刺激劑，諸如阿格維克(aglatimagene besadenovec)；
- Polo樣激酶1抑制劑，諸如PCM-075；
- TLR-7促效劑，諸如TMX-101 (咪喹莫特)；
- NEDD8抑制劑，諸如佩沃塔特(pevonedistat)(MLN-4924)、TAS-4464；
- 多效性路徑調節劑，諸如阿多米德(avadomide)(CC-122)；
- FoxM1抑制劑，諸如硫鏈絲菌(thiostrepton)；
- 抗MUC1抗體，諸如Mab-AR-20.5；
- 抗CD38抗體，諸如伊薩土西單抗(isatuximab)、MOR-202；
- UBA1抑制劑，諸如TAK-243；
- Src酪胺酸激酶抑制劑，諸如VAL-201；
- VDAC/HK抑制劑，諸如VDA-1102；
- BRAF/PI3K抑制劑，諸如ASN-003；
- Elf4a抑制劑，諸如羅西替布(rohinitib)、eFT226；

- TP53基因刺激劑，諸如ad-p53；
- PD-L1/EGFR抑制劑，諸如GNS-1480；
- 視黃酸受體 α (RAR α)抑制劑，諸如SY-1425；
- SIRT3抑制劑，諸如YC8-02；
- 基質細胞衍生之因子1配位體抑制劑，諸如聚乙二醇化奧拉希德(olaptosed pegol)(NOX-A12)；
- IL-4受體調節劑，諸如MDNA-55；
- 精胺酸酶-I刺激劑，諸如佩拉酶(pegzilarginase)；
- 拓撲異構酶I抑制劑/低氧誘導型因子-1 α 抑制劑，諸如PEG-SN38(聚乙二醇化非特坎(firtecan pegol))；
- 低氧誘導型因子-1 α 抑制劑，諸如PT-2977、PT-2385；
- CD122促效劑，諸如NKTR-214；
- p53腫瘤抑制劑蛋白質刺激劑，諸如克維林(kevetrin)；
- Mdm4/Mdm2 p53結合蛋白質抑制劑，諸如ALRN-6924；
- 驅動蛋白軸蛋白質(KSP)抑制劑，諸如非那西布(filanesib)(ARRY-520)；
- CD80-fc融合蛋白抑制劑，諸如FPT-155；
- 多發性內分泌腺瘤蛋白及混合系白血病(MLL)抑制劑，諸如KO-539；
- 肝x受體促效劑，諸如RGX-104；
- IL-10促效劑，諸如AM-0010；
- EGFR/ErbB-2抑制劑，諸如瓦尼替尼(varlitinib)；
- VEGFR/PDGFR抑制劑，諸如沃羅拉尼(vorolanib)；

- IRAK4抑制劑，諸如CA-4948；
- 抗TLR-2抗體，諸如OPN-305；
- 調鈣蛋白調節劑，諸如CBP-501；
- 糖皮質激素受體拮抗劑，諸如瑞拉蘭特(relacorilant)(CORT-125134)；
- 半胱天冬酶之第二粒線體衍生之活化因子(SMAC)蛋白質抑制劑，諸如BI-891065；
- 乳鐵傳遞蛋白調節劑，諸如LTX-315；
- Kit酪胺酸激酶/PDGF受體 α 拮抗劑，諸如DCC-2618；
- KIT抑制劑，諸如PLX-9486；
- Exportin 1抑制劑，諸如艾塔尼西(eltanexor)；
- EGFR/ErbB2/Ephb4抑制劑，諸如特色瓦替尼(tesevatinib)；
- 抗CD33抗體，諸如IMGN-779；
- 抗KMA抗體，諸如MDX-1097；
- 抗TIM-3抗體，諸如TSR-022、LY-3321367、MBG-453；
- 抗CD55抗體，諸如PAT-SC1；
- 抗PSMA抗體，諸如ATL-101；
- 抗CD100抗體，諸如VX-15；
- 抗EPHA3抗體，諸如非巴珠單抗(fibatuzumab)；
- 抗ErbB抗體，諸如CDX-3379、HLX-02、塞里班土單抗(seribantumab)；
- 抗APRIL抗體，諸如BION-1301；
- 抗Tigit抗體，諸如BMS-986207、RG-6058；

- CHST15基因抑制劑，諸如STNM-01；
- RAS抑制劑，諸如NEO-100；
- 生長抑素受體拮抗劑，諸如OPS-201；
- CEBPA基因刺激劑，諸如MTL-501；
- DKK3基因調節劑，諸如MTG-201；
- p70s6k抑制劑，諸如MSC2363318A；
- 甲硫胺酸胺基肽酶2 (MetAP2)抑制劑，諸如M8891、APL-1202；
- 精胺酸N-甲基轉移酶5抑制劑，諸如GSK-3326595；
- 抗漸進式細胞死亡蛋白質1 (抗PD-1)抗體，諸如尼沃單抗(OPDIVO®、BMS-936558、MDX-1106)、派立珠單抗(KEYTRUDA®、MK-3477、SCH-900475、拉立珠單抗(lambrolizumab)，CAS登記號1374853-91-4)、皮立珠單抗、PF-06801591、BGB-A317、GLS-010(WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、MGA-012、BI-754091、REGN-2810(測米匹單抗(cemiplimab))、AGEN-2034、JS-001、JNJ-63723283、傑諾珠單抗(genolimzumab)(CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、BAT-1306，及抗漸進式死亡配位體1 (抗PD-L1)抗體，諸如BMS-936559、阿特珠單抗(MPDL3280A)、德瓦魯單抗(MEDI4736)、艾維路單抗、CK-301 (MSB0010718C)、MEDI0680、CX-072、CBT-502、PDR-001 (斯帕塔利單抗(spartalizumab))、TSR-042 (多斯利單抗(dostarlimab))、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155、KN-035、IBI-308、FAZ-053及MDX1105-01)；
- PD-L1/VISTA拮抗劑，諸如CA-170；
- 抗PD-L1/TGFβ抗體，諸如M7824；

- 抗鐵傳遞蛋白抗體，諸如CX-2029；
- 抗IL-8 (介白素-8)抗體，諸如HuMax-Inflam；
- ATM (共濟失調毛細管擴張)抑制劑，諸如AZD0156；
- CHK1 抑制劑，諸如 GDC-0575、LY2606368 (普瑞替布 (prexasertib))、SRA737、RG7741 (CHK1/2)；
- CXCR4 拮抗劑，諸如 BL-8040、LY2510924、布利沙福 (burixafor)(TG-0054)、X4P-002、X4P-001-IO；
- EXH2抑制劑，諸如GSK2816126；
- HER2 抑制劑，諸如來那替尼 (neratinib)、圖卡替尼 (tucatinib)(ONT-380)；
- KDM1 抑制劑，諸如 ORY-1001、IMG-7289、INCB-59872、GSK-2879552；
- CXCR2拮抗劑，諸如AZD-5069；
- GM-CSF抗體，諸如朗齊魯單抗(lenzilumab)；
- DNA 依賴性蛋白激酶抑制劑，諸如MSC2490484A (尼瑟替布 (nedisertib))、VX-984、AsiDNA (DT-01)；
- 蛋白激酶 C (PKC) 抑制劑，諸如 LXS-196、索塔妥林 (sotrastaurin)；
- 選擇性雌激素受體下調劑 (SERD)，諸如氟維司群 (fulvestrant)(Faslodex®)、RG6046、RG6047、艾拉司群 (elacestrant)(RAD-1901)及AZD9496；
- 選擇性雌激素受體共價拮抗劑(SERCA)，諸如H3B-6545；
- 選擇性雄激素受體調節劑(SARM)，諸如GTX-024、達諾米德

(darolutamide)；

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

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

- 雙特異性抗體，諸如MM-141 (IGF-1/ErbB3)、MM-111 (Erb2/Erb3)、JNJ-64052781 (CD19/CD3)、PRS-343 (CD-137/HER2)、AFM26 (BCMA/CD16A)、JNJ-61186372 (EGFR/cMET)、AMG-211 (CEA/CD3)、RG7802 (CEA/CD3)、ERY-974 (CD3/GPC3)、范茨珠單抗 (vancizumab)(血管生成素/VEGF)、PF-06671008 (鈣黏素/CD3)、AFM-13 (CD16/CD30)、APVO436 (CD123/CD3)、弗圖珠單抗 (flotetuzumab)(CD123/CD3)、REGN-1979 (CD20/CD3)、MCLA-117 (CD3/CLEC12A)、MCLA-128 (HER2/HER3)、JNJ-0819、JNJ-7564 (CD3/血紅素)、AMG-757 (DLL3-CD3)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、AK-104 (CTLA-4/PD-1)、AMG-330 (CD33/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、BI-836880 (VEFG/ANG2)、JNJ-63709178 (CD123/CD3)、MGD-007 (CD3/gpA33)、MGD-009 (CD3/B7H3)；

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

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

- 抗 δ 樣蛋白質配體3 (DDL3) 抗體，諸如特西諾瓦單抗

(rovalpituzumab tesirine)；

- 抗群集素抗體，諸如AB-16B5；
- 抗艾普瑞林-A4 (EFNA4)抗體，諸如PF-06647263；
- 抗RANKL抗體，諸如德諾單抗(denosumab)；
- 抗間皮素抗體，諸如BMS-986148、抗MSLN-MMAE；
- 抗磷酸鈉共運輸蛋白 2B (NaP2B) 抗體，諸如立伐土珠單抗

(lifastuzumab)；

- 抗c-Met抗體，諸如ABBV-399；
- 腺苷 A2A 受體拮抗劑，諸如 CPI-444、AZD-4635、普雷迪南

(preladenant)、PBF-509；

- α -酮戊二酸去氫酶(KGDH)抑制劑，諸如CPI-613；
- XPO1抑制劑，諸如西林俄(selinexor)(KPT-330)；
- 異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)抑制劑，諸如艾那尼布(enasidenib)(AG-

221)；

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

- 介白素-3受體(IL-3R)調節劑，諸如SL-401；
- 精胺酸脫亞胺酶刺激劑，諸如聚乙二醇精胺酸酶(ADI-PEG-20)；
- 抗體-藥物結合物，諸如MLN0264 (抗GCC、鳥苷酸環化酶C)、T-

DM1 (曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine)、Kadcycla)、米拉珠單抗(milatumuzumab)-小紅莓(hCD74-DOX)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)、DCDT2980S、保納珠單抗維多汀(polatumuzumab vedotin)、SGN-CD70A、SGN-CD19A、英妥珠單抗奧米欣(inotuzumab

ozogamicin)、洛瓦土珠單抗美登素(lorvotuzumab mertansine)、SAR3419、尹薩珠單抗戈維特坎(isactuzumab govitecan)、因福土單抗維多汀(enfortumab vedotin)(ASG-22ME)、ASG-15ME、DS-8201 (曲妥珠單抗德魯特坎(trastuzumab deruxtecan))、225Ac-林妥珠單抗(225Ac-lintuzumab)、U3-1402、177Lu-特特拉克斯坦-特圖瑪(177Lu-tetraxetan-tetuloma)、替索圖單抗維多汀(tisotumab vedotin)、阿內圖單抗拉夫坦辛(anetumab ravtansine)、CX-2009、SAR-566658、W-0101、保納珠單抗維多汀(polatuzumab vedotin)、ABBV-085；

- 緊密連接蛋白-18抑制劑，諸如克迪西單抗(claudiximab)；
- β -連環蛋白抑制劑，諸如CWP-291；
- 抗CD73抗體，諸如MEDI-9447 (奧勒魯單抗(oleclumab))、CPX-006、IPH-53、BMS-986179；
- CD73拮抗劑，諸如AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425；
- CD39/CD73拮抗劑，諸如PBF-1662；
- 趨化介素受體2 (CCR)抑制劑，諸如PF-04136309、CCX-872、BMS-813160 (CCR2/CCR5)；
- 胸苷酸合成酶抑制劑，諸如ONX-0801；
- ALK/ROS1抑制劑，諸如勞拉替尼(lorlatinib)；
- 端粒酶抑制劑，諸如G007-LK；
- Mdm2 p53-結合蛋白質抑制劑，諸如CMG-097、HDM-201；
- c-PIM抑制劑，諸如PIM447；
- BRAF 抑制劑，諸如達拉非尼(dabrafenib)、維羅非尼

(vemurafenib)、恩拉菲尼(encorafenib)(LGX818)、PLX8394；

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

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

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

- 抗CTLA-4 (細胞毒性T淋巴球蛋白質-4)抑制劑，諸如曲美木單抗(tremelimumab)、AGEN-1884、BMS-986218；

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

- c-Met/VEGFR抑制劑，諸如BMS-817378、TAS-115；

- c-Met/RON抑制劑，諸如BMS-777607；

- BRAF/EGFR抑制劑，諸如BGB-283；

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

- MNK1/MNK2抑制劑，諸如eFT-508；

- mTOR抑制劑/細胞色素P450 3A4刺激劑，諸如TYME-88；

- 離胺酸特異性去甲基酶-1 (LSD1)抑制劑，諸如CC-90011；

- 泛RAF抑制劑，諸如LY3009120、LXH254、TAK-580；

- Raf/MEK抑制劑，諸如RG7304；

- CSF1R/KIT 及 FLT3 抑制劑，諸如派西尼布 (pexidartinib)(PLX3397)；
- 激酶抑制劑，諸如凡德他尼(vandetanib)；
- E選擇蛋白拮抗劑，諸如GMI-1271；
- 分化誘導劑，諸如維甲酸(tretinoin)；
- 表皮生長因子受體 (EGFR) 抑制劑，諸如奧希替尼 (osimertinib)(AZD-9291)；
- 拓撲異構酶抑制劑，諸如小紅莓、道諾黴素、放線菌素D、艾尼西德(eniposide)、表柔比星、依託泊苷、伊達比星、伊立替康、米托蒽醌、匹蒽醌 (pixantrone)、索布佐生(sobuzoxane)、拓朴替康、伊立替康、MM-398 (微脂體伊立替康)、沃薩洛辛(vosaroxin)及GPX-150、阿多比欣 (aldoxorubicin)、AR-67、瑪韋替尼(mavelertinib)、AST-2818、阿維替尼(avitinib)(ACEA-0010)、伊洛福芬(irofulven)(MGI-114)；
- 皮質類固醇，諸如可的松(cortisone)、地塞米松、氫化可的松、甲基潑尼龍、潑尼松、潑尼龍；
- 生長因子信號轉導激酶抑制劑；
- 核苷類似物，諸如DFP-10917；
- Axl抑制劑，諸如BGB-324 (貝西替尼(bemcentinib))、SLC-0211；
- BET抑制劑，諸如INCB-054329、INCB057643、TEN-010、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、GSK525762 (莫尼西布 (molibresib))、NHWD-870、ODM-207、GSK-2820151、GSK-1210151A、ZBC246、ZBC260、ZEN3694、FT-1101、RG-6146、CC-

90010、米韋西布(mivebresib)、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610、GS-5829；

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

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

- 麩醯胺酸酶抑制劑，諸如CB-839；

- 疫苗，諸如肽疫苗TG-01 (RAS)、GALE-301、GALE-302、萊尼哌嗎-s(nelipepimut-s)、SurVaxM、DSP-7888、TPIV-200、PVX-410、VXL-100、DPX-E7、ISA-101、6MHP、OSE-2101、加利哌嗎-S(galinpepimut-S)、SVN53-67/M57-KLH、IMU-131；細菌載體疫苗，諸如CRS-207/GVAX、阿利莫金非洛巴克(axalimogene filolisbac)(ADXS11-001)；腺病毒載體疫苗，諸如那多拉金非拉維克(nadofaragene firadenovec)；自體Gp96疫苗；樹突狀細胞疫苗，諸如CVactm、斯塔賽爾-T(stapul dendcel-T)、艾他賽爾-T(eltrapuldencel-T)、SL-701、BSK01TM、洛卡賽爾-T(rocapul dendcel-T)(AGS-003)、DCVAC、CVactm、斯塔賽爾-T、艾他賽爾-T、SL-701、BSK01TM、ADXS31-142；溶瘤疫苗，諸如塔里穆尼拉赫韋克(talimogene laherparepvec)、派替莫金德瓦維克(pexastimogene devacirepvec)、GL-ONC1、MG1-MA3、小病毒H-1、ProstAtak、恩那希瑞(enadenotucirev)、MG1MA3、ASN-002 (TG-1042)；治療性疫苗，諸如CVAC-301、CMP-001、PF-06753512、VBI-1901、TG-4010、ProscavaxTM；腫瘤細胞疫苗，諸如Vigil® (IND-14205)、Oncoquest-L疫

苗；活滅毒、重組型、血清型1脊髓灰白質炎病毒疫苗，諸如PVS-RIPO；阿達洛德西莫林(Adagloxad simolenin)；MEDI-0457；DPV-001，一種腫瘤衍生之自噬小體增濃型癌症疫苗；RNA疫苗，諸如CV-9209、LV-305；DNA疫苗，諸如MEDI-0457、MVI-816、INO-5401；表現p53之經修飾之牛痘病毒安卡拉(vaccinia virus Ankara)疫苗，諸如MVA-p53；DPX-Survivac；BriaVax™；GI-6301；GI-6207；GI-4000；

- 抗DLL4 (δ樣配位體4)抗體，諸如登西珠單抗(demcizumab)；
- STAT-3抑制劑，諸如那帕布新(napabucasin)(BBI-608)；
- ATPase p97抑制劑，諸如CB-5083；
- 平滑(SMO)受體抑制劑，諸如Odomzo® (索尼德吉(sonidegib)，先前LDE-225)、LEQ506、維莫德吉(vismodegib)(GDC-0449)、BMS-833923、格萊德吉(glasdegib)(PF-04449913)、LY2940680及伊曲康唑(itraconazole)；

- 干擾素α配位體調節劑，諸如干擾素α-2b、干擾素α-2a生物類似物(Biogenomics)、羅派干擾素(ropeginterferon)α-2b (AOP-2014、P-1101、PEG IFN α-2b)、穆提非隆(Multiferon)(阿法耐提(Alfanative)，維拉金(Viragen))、干擾素α 1b、羅擾素-A (Roferon-A)(坎非隆(Canferon)、Ro-25-3036)、干擾素α-2a後續生物製劑(拜斯度(Biosidus))(Inmutag、Inter 2A)、干擾素α-2b後續生物製劑(Biosidus(拜斯度)-Bioferon(拜非隆)、Citopheron(斯托非隆)、Ganapar(嘎納帕)，Beijing Kawin Technology-卡非隆(Kaferon))、阿法干擾素(Alfaferone)、聚乙二醇化干擾素α-1b、聚乙二醇化干擾素α-2b後續生物製劑(Amega)、重組型人類干擾素α-1b、重組型人類干擾素α-2a、重組型

人類干擾素 α -2b、維托珠單抗(veltuzumab)-IFN α 2b結合物、Dynavax(SD-101)及干擾素 α -n1(霍莫非隆(Humoferon)、SM-10500、蘇米非隆(Sumiferon))；

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

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

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

- DNA甲基轉移酶抑制劑，諸如替莫唑胺(temozolomide)(CCRG-81045)、地西他濱(decitabine)、瓜達西汀(guadecitabine)(S-110、SGI-110)、KRX-0402、RX-3117、RRx-001及阿紮胞苷(azacitidine)；

- DNA旋轉酶抑制劑，諸如匹蔥醌(pixantrone)及索布佐生(sobuzoxane)；

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

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

- 抗肌肉抑制素抑制劑，諸如蘭多單抗(landogrozumab)；

- 玻尿酸酶刺激劑，諸如PEGPH-20；

- Wnt路徑抑制劑，諸如SM-04755、PRI-724、WNT-974；

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

- Grb-2(生長因子受體結合蛋白質-2)抑制劑，諸如BP1001；

- TRAIL路徑誘導化合物，諸如ONC201、ABBV-621；
- 局部黏著斑激酶抑制劑，諸如VS-4718、迪法替尼(defactinib)、GSK2256098；
- 刺蝟抑制劑，諸如薩瑞德吉(saridegib)、索尼蒂吉伯(sonidegib)(LDE225)、格拉吉伯(glasdegib)及維莫德吉(vismodegib)；
- 極光激酶抑制劑，諸如阿立塞替(alisertib)(MLN-8237)及AZD-2811、AMG-900、巴塞替尼(barasertib)、ENMD-2076；
- HSPB1調節劑(熱休克蛋白質27，HSP27)，諸如溴夫定(brivudine)、阿帕托森(apatorsen)；
- ATR抑制劑，諸如BAY-937、AZD6738、AZD6783、VX-803、VX-970(貝佐替布(berzosertib))及VX-970；
- mTOR抑制劑，諸如賽泮替布(sapanisertib)及維塞替布(vistusertib)(AZD2014)、ME-344；
- mTOR/PI3K抑制劑，諸如吉達力絲(gedatolisib)、GSK2141795、奧米力絲(omipalisib)、RG6114；
- Hsp90抑制劑，諸如AUY922、奧那勒斯(onalespib)(AT13387)、SNX-2112、SNX5422；
- 鼠類雙重微小(mdm2)癌基因抑制劑，諸如DS-3032b、RG7775、AMG-232、HDM201及伊達努素(idasanutlin)(RG7388)；
- CD137促效劑，諸如優瑞路單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab)(PF-05082566)；
- STING促效劑，諸如ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-

8291；

- FGFR 抑制劑，諸如 FGF-401、INCB-054828、BAY-1163877、AZD4547、JNJ-42756493、LY2874455、Debio-1347；
- 脂肪酸合成酶(FASN)抑制劑，諸如TVB-2640；
- 抗KIR單株抗體，諸如利瑞路單抗(lirilumab)(IPH-2102)、IPH-4102；
- 抗原CD19抑制劑，諸如MOR208、MEDI-551、AFM-11、因厄比利珠單抗(inebilizumab)；
- CD44結合劑，諸如A6；
- 蛋白質磷酸酶2A (PP2A)抑制劑，諸如LB-100；
- CYP17抑制劑，諸如西維諾尼(seviteronel)(VT-464)、ASN-001、ODM-204、CFG920、乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)；
- RXR促效劑，諸如IRX4204；
- 刺蝟/平滑(hh/Smo)拮抗劑，諸如塔拉吉伯(taladegib)、帕替吉伯(patidegib)；
- 補體C3調節劑，諸如因普拉姆PGG (Imprime PGG)；
- IL-15促效劑，諸如ALT-803、NKTR-255及hetIL-15；
- EZH2 (zeste 同系物 2 之強化子)抑制劑，諸如塔澤斯塔(tazemetostat)、CPI-1205、GSK-2816126；
- 溶瘤病毒，諸如派拉瑞普(pelareorep)、CG-0070、MV-NIS 療法、HSV-1716、DS-1647、VCN-01、ONCOS-102、TBI-1401、塔沙圖瑞(tasadenoturev)(DNX-2401)、沃西金阿米維克(vocimagene amiretrorepevec)、RP-1、CVA21、Celyvir、LOAd-703、OBP-301；

- DOT1L (組蛋白甲基轉移酶)抑制劑，諸如皮諾斯塔 (pinometostat)(EPZ-5676)；
- 毒素，諸如霍亂毒素(Cholera toxin)、蓖麻毒素、假單胞菌外毒素 (Pseudomonas exotoxin)、百日咳博特氏菌(Bordetella pertussis)腺苷酸環化酶毒素、白喉毒素及半胱天冬酶活化劑；
- DNA質體，諸如BC-819；
- PLK 1、2及3之PLK抑制劑，諸如沃納塞替(volasertib)(PLK1)；
- WEE1抑制劑，諸如AZD1775 (阿達替布(adavosertib))；
- Rho激酶(ROCK)抑制劑，諸如AT13148、KD025；
- ERK抑制劑，諸如GDC-0994、LY3214996、MK-8353；
- IAP 抑制劑，諸如 ASTX660、debio-1143、比林納潘特 (birinapant)、APG-1387、LCL-161；
- RNA聚合酶抑制劑，諸如魯尼特丁(lurbinectedin)(PM-1183)、CX-5461；
- 微管蛋白抑制劑，諸如PM-184、BAL-101553 (利沙布林 (lisavanbulin))及OXI-4503、弗拉帕欣(fluorapacin)(AC-0001)、普拉布林(plinabulin)；
- Toll樣受體4 (TL4)促效劑，諸如G100、GSK1795091及PEPA-10；
- 延長因子1 α 2抑制劑，諸如普替德新(plitidepsin)；
- CD95 抑制劑，諸如 APG-101、APO-010、阿蘇賽普 (asunercept)；
- WT1抑制劑，諸如DSP-7888；

- 剪接因子3B子單元1 (SF3B1)抑制劑，諸如H3B-8800；
- PDGFR α /KIT突變體特異性抑制劑，諸如BLU-285；
- SHP-2抑制劑，諸如TNO155 (SHP-099)、RMC-4550；及
- 類視黃素Z受體 γ (ROR γ)促效劑，諸如LYC-55716。

【0290】 在一些實施例中，本文中提供治療或預防罹患過度增生性病變或癌症或具有罹患過度增生性病變或癌症的風險之人類或動物中之過度增生性病變或癌症之方法，其包含向人類或動物投與治療有效量之如本文中所揭示之式(J)、(I)、(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)及/或(IVc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、一種或兩種或一至三種)選自由以下組成之群之其他治療劑：凋亡信號調節激酶(ASK)抑制劑；布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑；分化叢集47 (CD47)抑制劑；週期蛋白依賴型激酶(CDK)抑制劑；盤狀結構域受體(DDR)抑制劑；組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑；吲哚胺-吡咯-2,3-雙加氧酶(IDO1)抑制劑；Janus激酶(JAK)抑制劑；離胺醯氧化酶樣蛋白質(LOXL)抑制劑；基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑；有絲分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制劑；磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑；脾酪胺酸激酶(SYK)抑制劑；toll樣受體8 (TLR8)抑制劑；toll樣受體9 (TLR9)抑制劑；酪胺酸激酶抑制劑(TKI)及其任何組合或其醫藥學上可接受之鹽。非限制性實例包括：

- *凋亡信號調節激酶(ASK)抑制劑*：ASK抑制劑包括ASK1抑制劑。ASK1抑制劑之實例包括(但不限於)WO 2011/008709 (Gilead Sciences)及WO 2013/112741 (Gilead Sciences)中描述之抑制劑；
- *布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑*：BTK抑制劑之實例包括(但不

限於)(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔基)吡咯啉-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib)(ACP-196)、BGB-3111、CB988、HM71224、依魯替尼、M-2951(伊沃替尼(evobrutinib))、M7583、替拉替尼(tirabrutinib)(ONO-4059)、PRN-1008、斯比替尼(spebrutinib)(CC-292)、TAK-020、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、TAS-5315；

- *分化叢集47 (CD47)抑制劑*：CD47抑制劑之實例包括(但不限於)抗CD47 mAb (Vx-1004)、抗人類CD47 mAb (CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人類化抗CD47抗體(Hu5F9-G4)、NI-1701、NI-1801、RCT-1938及TTI-621；

- *週期蛋白依賴型激酶(CDK)抑制劑*：CDK抑制劑包括CDK 1、2、3、4、6、7及9之抑制劑，諸如阿貝力布(abemaciclib)、阿昔迪布(alvociclib)(HMR-1275、夫拉平度(flavopiridol))、AT-7519、戴那西里(dinaciclib)、艾博蘭斯(ibrance)、FLX-925、LEE001、帕泊昔布(palbociclib)、利伯西利(ribociclib)、瑞戈替布(rigosertib)、西林俄(selinexor)、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米西西尼(milciclib)、曲拉西利(trilaciclib)及TG-02；

- *盤狀結構域受體(DDR)抑制劑*：DDR抑制劑包括DDR1及/或DDR2之抑制劑。DDR抑制劑之實例包括(但不限於)WO 2014/047624 (Gilead Sciences)、US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical)、US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals)、WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical)及WO 2013/034933 (Imperial Innovations)中揭示之抑制劑；

- *組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑*：HDAC抑制劑之實例包括(但不限於)阿貝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林諾他(belinostat)、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CUDC-907 (非米斯他(fimepinostat))、恩替諾特(entinostat)、吉韋諾他(givinostat)、莫塞諾他(mocetinostat)、帕比諾他(panobinostat)、普拉諾他(pracinostat)、奎西諾他(quisinostat)(JNJ-26481585)、雷米諾他(resminostat)、瑞科諾他(ricolinostat)、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立諾他(vorinostat)、替諾斯汀(tinostamustine)、雷米斯特(remetinostat)、恩替諾特(entinostat)；

- *吡咯-2,3-雙加氧酶(IDO1)抑制劑*：IDO1抑制劑之實例包括(但不限於)BLV-0801、艾帕斯塔(epacadostat)、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、因多莫得(indoximod)、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃并蔡醌衍生物(SN-35837)、雷米諾他(resminostat)、SBLK-200802、BMS-986205及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916；

- *Janus 激酶(JAK)抑制劑*：JAK抑制劑抑制JAK1、JAK2及/或JAK3。JAK抑制劑之實例包括(但不限於)AT9283、AZD1480、巴瑞替尼(baricitinib)、BMS-911543、非達替尼(fedratinib)、費戈替尼(filgotinib)(GLPG0634)、甘多替尼(gandotinib)(LY2784544)、INCB039110 (伊他替尼(itacitinib))、來他替尼(lestaurtinib)、莫羅替尼(momelotinib) (CYT0387)、NS-018、帕瑞替尼(pacritinib)(SB1518)、皮非替尼(peficitinib)(ASP015K)、蘆可替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)(先前塔索替尼(tasocitinib))、INCB052793及XL019；

- 離胺醯氧化酶樣蛋白質(LOXL) 抑制劑：LOXL抑制劑包括LOXL1、LOXL2、LOXL3、LOXL4及/或LOXL5之抑制劑。LOXL抑制劑之實例包括(但不限於)WO 2009/017833 (Arresto Biosciences)中描述之抗體。LOXL2抑制劑之實例包括(但不限於)WO 2009/017833 (Arresto Biosciences)、WO 2009/035791 (Arresto Biosciences) 及 WO 2011/097513 (Gilead Biologics)中描述之抗體；

- 基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑：MMP抑制劑包括MMP1至10之抑制劑。MMP9抑制劑之實例包括(但不限於)馬立馬司他(marimastat)(BB-2516)、西馬司他(cipemastat)(Ro 32-3555)、GS-5745 (安德西單抗(andedaliximab))及WO 2012/027721 (Gilead Biologics)中描述之抑制劑；

- 有絲分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制劑：MEK抑制劑包括安奎諾爾 (antroquinol)、畢尼替尼 (binimetinib)、考比替尼 (cobimetinib)(GDC-0973、XL-518)、MT-144、司美替尼 (selumetinib)(AZD6244)、索拉非尼 (sorafenib)、曲美替尼 (trametinib)(GSK1120212)、阿瑟替布 (uprosertib)+ 曲美替尼 (trametinib)、PD-0325901、皮馬瑟替 (pimasertib)、LTT462、AS703988、CC-90003、瑞法美替尼(refametinib)；

- 磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑：PI3K抑制劑包括PI3K γ 、PI3K δ 、PI3K β 、PI3K α 及/或泛PI3K之抑制劑。PI3K抑制劑之實例包括(但不限於)ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY 10824391、BEZ235、布帕昔布(buparlisib)(BKM120)、BYL719 (艾培昔布(alpelisib))、CH5132799、考班昔布(copanlisib)(BAY 80-

6946)、杜維力絲(duvelisib)、GDC-0032、GDC-0077、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、艾德斯布(idelalisib)(Zydelig®)、INCB50465、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、瑞戈替布(rigosertib)、RP5090、RP6530、SRX3177、泰尼西布(taselisib)、TG100115、TGR-1202(溫布昔布(umbralisib))、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147(SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青黴素(wortmannin)、ZSTK474以及WO 2005/113556 (ICOS)、WO 2013/052699 (Gilead Calistoga)、WO 2013/116562 (Gilead Calistoga)、WO 2014/100765 (Gilead Calistoga)、WO 2014/100767 (Gilead Calistoga)及WO 2014/201409 (Gilead Sciences)中描述之化合物；

- 脾酪胺酸激酶(SYK)抑制劑：SYK抑制劑之實例包括(但不限於)6-(1H-吡啶-6-基)-N-(4-(N-嗎啉基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺、BAY-61-3606、瑟杜替尼(cerdulatinib) (PRT-062607)、恩妥替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib)(R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205 AA、R112、R343、塔馬替尼(tamatinib)(R406)以及US 8450321 (Gilead Connecticut)中所描述之抑制劑及U.S. 2015/0175616中所描述之抑制劑；

- Toll樣受體8 (TLR8)抑制劑：TLR8抑制劑之實例包括(但不限於)E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫特(motolimod)、雷西莫特(resiquimod)、VTX-1463及VTX-763；

- Toll樣受體9 (TLR9)抑制劑：TLR9抑制劑之實例包括(但不限於)AST-008、IMO-2055、IMO-2125、勒菲妥莫特(leftolimod)、利騰莫

特(litenimod)、MGN-1601及PUL-042；及

- 酪胺酸激酶抑制劑(TKI)：TKI可靶向表皮生長因子受體(EGFR)以及纖維母細胞生長因子(FGF)、血小板衍生之生長因子(PDGF)及血管內皮生長因子(VEGF)之受體。TKI之實例包括(但不限於)阿法替尼(afatinib)、ARQ-087 (德贊替尼(derazantinib))、asp5878、AZD3759、AZD4547、伯舒替尼(bosutinib)、布加替尼(brigatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、西地尼布(cediranib)、克諾拉尼(crenolanib)、達可替尼(dacomitinib)、達沙替尼(dasatinib)、多韋替尼(dovitinib)、E-6201、厄達替尼(erdafitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、吉列替尼(gilteritinib)(ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼(icotinib)、伊馬替尼(imatinib)、KX2-391 (Src)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼(lestaurtinib)、樂伐替尼(lenvatinib)、米哌妥林(midostaurin)、尼達尼布(nintedanib)、ODM-203、奧希替尼(osimertinib)(AZD-9291)、普納替尼(ponatinib)、波齊奧替尼(pozotinib)、喹雜替尼(quizartinib)、拉多替尼(radotinib)、羅西替尼(rociletinib)、索凡替尼(sulfatinib)(HMPL-012)、舒尼替尼(sunitinib)、替沃尼布(tivoanib)及TH-4000、MEDI-575 (抗PDGFR抗體)。

【0291】如本文中所用，術語「化學治療劑」或「化學治療」(或在用化學治療劑治療之情況下之「化學療法」)意欲涵蓋適用於治療癌症之任何非蛋白質(亦即，非肽)化合物。化學治療劑之實例包括(但不限於)：烷基化劑，諸如噻替派及環磷醯胺(CYTOXAN[®])；磺酸烷基酯，諸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯佐替派(benzodepa)、卡波醯(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)及烏瑞

替派(uredepa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三米蜜胺(trimemylolomelamine)；多聚乙醯(acetogenins)，尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone)；喜樹鹼，包括合成類似物拓朴替康；苔蘚蟲素(bryostatin)、海洋抑素(callystatin)；CC-1065，包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物；念珠藻環肽(cryptophycins)，尤其克瑞托欣1 (cryptophycin 1)及克瑞托欣8；海兔毒素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin)，包括合成類似物KW-2189及CBI-TMI；艾榴塞洛素(eleutherobin)；5-氮雜胞苷；盤克斯塔叮(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、環磷醯胺、葡磷醯胺(glufosfamide)、伊沃醯胺(evofosfamide)、苯達莫司汀(bendamustine)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、雙氯乙基甲胺(mechlorethamine)、氧化雙氯乙基甲胺鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)及尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(foremustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ II及卡奇黴素 ϕ II)、達米辛(dyemycin)(包括達米辛A)、雙膦酸鹽(諸如氯屈膦酸鹽(clodronate))、埃斯培拉黴素(esperamicin)、新抑癌蛋白發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素(aclacinomycins)、放射菌素、安麴黴素

(authramycin)、偶氮絲胺酸、博來黴素(bleomycins)、放線菌素C、卡拉比辛(carabycin)、卡尼米辛(carrninomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycins)、放線菌素D、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓(包括(N-嗎啉基)-小紅莓、氰基(N-嗎啉基)-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓及去氧小紅莓)、表柔比星、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、泊非羅黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)及左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶；葉酸類似物，諸如迪莫林(demopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)及曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)及硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)及氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)及甾內酯；抗腎上腺素，諸如胺麩精(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)及曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；放射性治療劑，諸如鐳-223；單端孢黴烯(trichothecenes)，尤其T-2毒素、弗納庫林A (verracurin

A)、桿孢菌素A (roridin A)及胺癸叮(anguidine)；類紫杉醇(taxoids)，諸如太平洋紫杉醇(TAXOL[®])、阿布拉生(abraxane)、多烯紫杉醇(docetaxel)(TAXOTERE[®])、卡巴利他索(cabazitaxel)、BIND-014、替司他賽(tesetaxel)；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑、NC-6004 奈鉑(nanoplatin)；乙醯葡醛酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；赫布西爾(hestrabucil)；比山群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吡醌(diaziquone)；艾弗欣(elformthine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃坡黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；香菇多糖(lentinan)；甲醯四氫葉酸(leucovorin)；氯尼達明(lonidamine)；類美登素(maytansinoid)，諸如美登素及安絲菌素(ansamitocins)；丙脒脒(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他汀(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；氟嘧啶；醛葉酸；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)多醣-K(PSK)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofiran)；螺旋鍺；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；曲貝替定(trabectedin)、三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-特洛米安(2,2',2''-tricUorotriemylamine)；胺基甲酸酯；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside)(「Ara-C」)；環磷醯胺；賽派塔(thiopeta)；苯丁酸氮芥；

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

【0292】「化學治療劑」之定義亦包括抗激素劑，諸如用於調節或抑制腫瘤上之激素作用的抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、芳香酶抑制劑、抗雄激素及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

抗激素劑

【0293】抗雌激素及SERM之實例包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEXTM)、雷諾昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene)(FARESTON[®])。

【0294】芳香酶抑制劑調節腎上腺中之雌激素產生。實例包括4(5)-咪唑、胺甦精、乙酸甲地孕酮(MEGACE[®])、依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、伏羅唑(vorozole)(RIVISOR[®])、來曲唑(letrozole)(FEMARA[®])及阿那曲唑(anastrozole)(ARIMIDEX[®])。

【0295】 抗雄激素之實例包括阿帕魯胺(apalutamide)、阿比特龍(abiraterone)、恩雜魯胺(enzalutamide)、氟他胺(flutamide)、加利特龍(galeterone)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林、ODM-201、APC-100、ODM-204。

【0296】 孕酮受體拮抗劑之實例包括奧那司酮。

抗血管生成劑

【0297】 抗血管生成劑包括(但不限於)類視黃素酸及其衍生物、2-甲氧雌二醇、ANGIOSTATIN[®]、ENDOSTATIN[®]、瑞戈非尼(regorafenib)、尼庫拉布(necuparanib)、蘇拉明(suramin)、角鯊胺(squalamine)、金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、金屬蛋白酶-2之組織抑制劑、纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑-1、纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑-2、軟骨衍生之抑制劑、太平洋紫杉醇(白蛋白結合型太平洋紫杉醇)、血小板因子4、硫酸魚精蛋白(鯡精蛋白)、硫酸鹽化幾丁質衍生物(由雪蟹殼製備)、硫酸鹽化多醣肽聚醣複合物(sp-pg)、星形孢菌素、基質代謝調節劑(包括脯胺酸類似物，諸如1-氮雜環丁烷-2-甲酸(LACA)、順羥基脯胺酸、d,I-3,4-脫氫脯胺酸、硫脯胺酸)、 α,α' -二吡啶基、 β -胺基丙腈反丁烯二酸鹽、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-噁唑酮、甲胺喋呤、米托蒽醌、肝素、干擾素、2巨球蛋白-血清、金屬蛋白酶-3之抑制劑(ChIMP-3)、胰凝乳蛋白酶抑制劑、十四硫酸 β -環糊精、艾尼米欣(eponemycin)、煙黴素(fumagillin)、硫代蘋果酸金鈉、d-青黴胺、 β -1-抗膠原酶-血清、 α -2-抗纖維蛋白溶酶、比山群、氯苯紮利二鈉(lobenzarit disodium)、n-2-羧基苯基-4-氯胺基苯甲酸二鈉或「CCA」、沙力度胺(thalidomide)、血管生成抑制性類固醇、羧基胺基咪唑、金屬蛋白酶抑制劑(諸如BB-94)、S100A9

之抑制劑(諸如他喹莫德(tasquinimod))。其他抗血管生成劑包括抗體，較佳針對此等血管生成生長因子之單株抗體： β -FGF、 α -FGF、FGF-5、VEGF同功異型物、VEGF-C、HGF/SF及Ang-1/Ang-2。

抗纖維化劑

【0298】 抗纖維化劑包括(但不限於)諸如 β -胺基丙腈(BAPN)之化合物，以及揭示於與離胺醯氧化酶之抑制劑及其在治療與膠原蛋白之異常沈積相關之疾病及病狀中之用途相關的US 4965288中之化合物及揭示於與抑制LOX以治療各種病理性纖維化病況之化合物相關的US 4997854中之化合物，該等申請案以引用之方式併入本文中。其他例示性抑制劑描述於與諸如2-異丁基-3-氟-烯丙胺、2-異丁基-3-氯-烯丙胺或2-異丁基-3-溴-烯丙胺之化合物相關的US 4943593中；US 5021456、US 5059714、US 5120764、US 5182297、與2-(1-萘基氧基甲基)-3-氟烯丙胺相關之US 5252608中；及US 2004-0248871中，該等申請案以引用之方式併入本文中。

【0299】 例示性抗纖維化劑亦包括與離胺醯氧化酶之活性位點之羰基反應的一級胺，且更尤其在結合羰基之後生成共振穩定化產物的一級胺，諸如以下一級胺：乙二胺(ethylenediamine)、胼、苯胼及其衍生物；胺脲及脲衍生物；胺基腈，諸如BAPN或2-硝基乙胺；不飽和或飽和鹵胺，諸如2-溴基-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺及對鹵基苯甲基胺；及硒基高半胱胺酸內酯。

【0300】 其他抗纖維化劑係滲透或不滲透細胞之銅螯合劑。例示性化合物包括阻斷來源於藉由離胺醯氧化酶使離胺醯殘基及羥離胺醯殘基氧化去胺之醛衍生物的間接抑制劑。實例包括硫醇胺(尤其D-青黴胺)及其類

似物，諸如2-胺基-5-巰基-5-甲基己酸、D-2-胺基-3-甲基-3-((2-乙醯胺基乙基)二硫基)丁酸、對-2-胺基-3-甲基-3-((2-胺基乙基二硫基)丁酸、硫化鈉-4-((對-1-二甲基-2-胺基-2-羧基乙基)二硫基)丁烷、2-乙醯胺基乙基-2-乙醯胺基乙硫醇磺酸鹽及三水合鈉-4-巰基丁烷亞磺酸鹽。

免疫治療劑

【0301】 免疫治療劑包括且不限於適用於治療個體之治療性抗體。治療性抗體之一些實例包括阿巴伏單抗(abagovomab)、ABP-980、阿達木單抗(adecatumumab)、阿夫妥珠單抗(afutuzumab)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿妥莫單抗(altumomab)、阿瑪西單抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、巴維昔單抗(bavituximab)、貝妥莫單抗(bectumomab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、比伐珠單抗(bivatuzumab)、布林莫單抗(blinatumomab)、貝倫妥單抗(brentuximab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、CC49、西妥昔單抗(cetuximab)、西他土珠(citatumomab)、西妥木單抗(cixutumumab)、昔瓦土單抗(clivatuzumab)、康納木單抗(conatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、達洛圖單抗(dalotuzumab)、達雷木單抗(daratumumab)、地莫單抗(detumomab)、迪奴圖單抗(dinutuximab)、德珠單抗(droxitumab)、杜里土單抗(duligotumab)、杜西吉土單抗(dusigitumab)、依美昔單抗(ecromeximab)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、艾米貝珠單抗(emibetuzumab)、恩斯土昔單抗(ensituximab)、鄂托默單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、伐吐珠單抗(farletuzumab)、費拉妥珠單抗

(ficlatuzumab)、非吉單抗(figitumumab)、法蘭土單抗(flanvotumab)、浮土西單抗(futuximab)、加尼圖單抗(ganitumab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、吉瑞昔單抗(girentuximab)、格雷巴土木單抗(glembatumumab)、異貝莫單抗(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、伊姆加土珠單抗(imgatuzumab)、因達西單抗(indatuximab)、伊諾妥珠單抗(inotuzumab)、英妥木單抗(intetumumab)、伊派利單抗(ipilimumab)(YERVOY®、MDX-010、BMS-734016及MDX-101)、伊妥木單抗(iratumumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、洛瓦土珠單抗(lorvotuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、馬帕木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米拉珠單抗、明瑞莫單抗(minretumomab)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫昔土莫單抗(moxetumomab)、那莫單抗(naptumomab)、納納土單抗(narnatumab)、萊西單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾非單抗(nofetumomab)、OBI-833、奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、奧那組單抗(onartuzumab)、奧普珠單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕薩珠單抗(parsatuzumab)、帕蘇多托克斯(pasudotox)、帕特里土單抗(patritumab)、潘妥莫單抗(pemtumomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、平妥單抗(pintumomab)、普托木單抗(pritumumab)、拉克莫單抗(racotumomab)、拉德瑞單抗(radretumab)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)(Cyramza®)、里樂木單抗(rilotumumab)、利

妥昔單抗(rituximab)、羅妥木單抗(robatumumab)、薩馬里珠(samalizumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、司妥昔單抗(siltuximab)、索利托單抗(solitomab)、辛圖珠單抗(simtuzumab)、他卡珠單抗(tacatuzumab)、他普莫單抗(taplutumomab)、泰納莫單抗(tenatumomab)、泰普洛單抗(teprotumumab)、替加珠單抗(tigatuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、土庫珠單抗(tucotuzumab)、烏妥昔單抗(ublrituximab)、維托珠單抗(veltuzumab)、沃爾希珠單抗(vorsetuzumab)、伏妥莫單抗(votumumab)、紮魯姆單抗(zalutumumab)及3F8。利妥昔單抗可用於治療惰性B細胞癌症，其包括邊緣區淋巴瘤、WM、CLL及小淋巴細胞性淋巴瘤。利妥昔單抗與化學治療劑之組合尤其有效。

例示性治療性抗體可進一步用放射性同位素粒子，諸如銥-111、釷-90 (90Y-昔瓦土單抗(90Y-clivatuzumab))或碘-131標記或與其組合。

癌症基因療法及細胞療法

【0302】 癌症基因療法及細胞療法包括將正常基因插入癌細胞中以置換突變或改變的基因；用於使突變型基因沉默之基因修飾；用於直接殺死癌細胞之基因方法；經設計以將個體之大部分自身免疫系統替換以增強對癌細胞之免疫反應或使個體之自身免疫系統活化以殺死癌細胞或尋找且殺死癌細胞之免疫細胞輸注；用於修飾細胞活性以進一步改變針對癌症之內源性免疫反應之基因方法。

基因編輯劑

【0303】 基因組編輯系統之實例包括CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統及大範圍核酸酶系統。

CAR-T細胞療法及TCR-T細胞療法

【0304】 CAR-T細胞療法包括經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群體，其中CAR包含腫瘤抗原結合域。免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。TCR-T細胞療法包括經工程改造以靶向腫瘤細胞表面上之腫瘤衍生的肽之TCR-T細胞。細胞可為自體或同種異體的。

【0305】 在一些實施例中，CAR包含抗原結合域、跨膜域及細胞內信號傳導域。

【0306】 在一些實施例中，細胞內結構域包含一級信號傳導域、共刺激結構域或一級信號傳導域及共刺激結構域兩者。

【0307】 在一些實施例中，一級信號傳導域包含一或多種選自由以下組成之群的蛋白質之功能信號傳導域：CD3 ζ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、共同FcR γ (FCERIG)、FcR β (Fc ϵ R1b)、CD79a、CD79b、Fc γ RIIa、DAP10及DAP12。

【0308】 在一些實施例中，共刺激結構域包含一或多種選自由以下組成之群的蛋白質之功能域：CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、與CD83特異性結合之配位體、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、Nkp80 (KLRF1)、CD160、CD19、CD4、CD8 α 、CD8 β 、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R α 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、

TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46及NKG2D。

【0309】 在一些實施例中，跨膜域包含選自由以下組成之群的蛋白質之跨膜域：T細胞受體之 α 、 β 或 ζ 鏈、CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1 (CD11a、CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、CD160、CD19、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R α 、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D及NKG2C。

【0310】 在一些實施例中，抗原結合域結合腫瘤抗原。

【0311】 在一些實施例中，腫瘤抗原係選自由以下組成之群：

CD19 ; CD123 ; CD22 ; CD30 ; CD171 ; CS-1 (亦稱為CD2子集1、CRACC、SLAMF7、CD319及19A24) ; C型凝集素樣分子-1 (CLL-1或CLECLI) ; CD33 ; 表皮生長因子受體變異體III (EGFRvIII) ; 神經節苷脂G2 (GD2) ; 神經節苷脂GD3 (aNeuSAc(2-8)aNeuSAc(2-3)bDGalp(1-4)bDGlc(1-1)Cer) ; TNF受體家族成員B細胞成熟(BCMA) ; Tn抗原((TnAg)或(GaINAcu-Ser/Thr)) ; 前列腺特異性膜抗原(PSMA) ; 受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (RORI) ; Fms樣酪胺酸激酶3 (FLT3) ; 腫瘤相關糖蛋白72 (TAG72) ; CD38 ; CD44v6 ; 癌胚抗原(CEA) ; 上皮細胞黏附分子(EPCAM) ; B7H3 (CD276) ; KIT (CD117) ; 介白素-13受體子單元 α -2 (IL-13Ra2或CD213A2) ; 間皮素 ; 介白素11受體 α (IL-11Ra) ; 前列腺幹細胞抗原(PSCA) ; 蛋白酶絲胺酸21 (羣蛋白或PRSS21) ; 血管內皮生長因子受體2 (VEGFR2) ; 路易斯(Y)抗原 ; CD24 ; 血小板衍生之生長因子受體 β (PDGFR- β) ; 階段特異性胚胎抗原-4 (SSEA-4) ; CD20 ; δ 樣3 (DLL3) ; 葉酸受體 α ; 受體酪胺酸-蛋白激酶ERBB2 (Her2/neu) ; 細胞表面相關黏蛋白1 (MUC1) ; 表皮生長因子受體(EGFR) ; 類神經細胞黏附分子(NCAM) ; 前列腺酶 ; 前列腺酸磷酸酶(PAP) ; 突變型延長因子2 (ELF2M) ; 艾普瑞林B2 ; 纖維母細胞活化蛋白 α (FAP) ; 類胰島素生長因子1受體(IGF-I受體) 、碳酸酐酶IX (CAIX) ; 蛋白酶體(前體，巨蛋白因子)子單元， β 型，9 (LMP2) ; 糖蛋白100 (gp100) ; 由斷點叢集區域(BCR)及Abelson 鼠類白血病毒癌基因同系物1 (Abl)組成之癌基因融合蛋白(bcr-abl) ; 酪胺酸酶 ; 艾普瑞林型A受體2 (EphA2) ; 墨角藻糖基GM1 ; 唾液酸基路易斯黏附分子(sLe) ; 神經節苷脂GM3 (aNeuSAc(2-3)bDGalp(1-4)bDGlc(1-1)Cer) ; 轉羧胺醯胺酶5 (TGS5) ; 高分子量黑素

瘤相關抗原(HMWMAA)；鄰乙醯基-GD2神經節苷脂(OAcGD2)；葉酸受體 β ；腫瘤內皮標記物1 (TEM1/CD248)；相關腫瘤內皮標記物7 (TEM7R)；前列腺六跨膜上皮抗原I (STEAP1)；緊密連接蛋白6 (CLDN6)；促甲狀腺激素受體(TSHR)；C類G蛋白質偶合受體，第5組，成員D (GPCSD)；X染色體開放閱讀框架61 (CXORF61)；CD97；CD179a；多形性淋巴瘤激酶(ALK)；聚唾液酸；胎盤特異性1 (PLAC1)；globoH糖基神經醯胺之六醣部分(GloboH)；乳腺分化抗原(NY-BR-1)；尿溶蛋白2 (UPK2)；A型肝炎病毒細胞受體1 (HAVCR1)；腎上腺素受體 β 3 (ADRB3)；泛連接蛋白3 (PANX3)；G蛋白質偶合受體20 (GPR20)；淋巴細胞抗原6複合物，基因座K 9 (LY6K)；Olfactory受體51E2 (ORS IE2)；TCR γ 替代性閱讀框架蛋白質(TARP)；威爾姆斯腫瘤蛋白質(Wilms tumor protein；WT1)；癌症/睪丸抗原1 (NY-ESO-1)；癌症/睪丸抗原2 (LAGE-1a)；黑素瘤相關抗原1 (MAGE-A1)；ETS易位變異型基因6，位於染色體12p上(ETV6-AML)；精子蛋白質17 (SPA17)；X抗原家族，成員1A (XAGE1)；血管生成素結合細胞表面受體2 (Tie 2)；黑素瘤癌症睪丸抗原-1 (MADCT-1)；黑素瘤癌症睪丸抗原-2 (MAD-CT-2)；Fos相關抗原1；腫瘤蛋白質p53 (p53)；p53突變體；前列腺蛋白；存活素；端粒酶；前列腺癌腫瘤抗原-1 (PCTA-1或半乳糖凝集素8)、由T細胞識別之黑素瘤抗原1 (MelanA或MART1)；大鼠肉瘤(Ras)突變體；人類端粒酶逆轉錄酶(hTERT)；肉瘤易位斷點；黑素瘤凋亡抑制劑(ML-IAP)；ERG(跨膜蛋白酶，絲胺酸2 (TMPRSS2)ETS融合基因)；N-乙醯基葡萄糖胺基-轉移酶V (NA17)；配對匣蛋白質Pax-3 (PAX3)；雄激素受體；細胞週期素B1；v-myc禽類髓細胞瘤病毒癌基因神經母細胞瘤衍生之同系物

(MYCN)；Ras同系物家族成員C (RhoC)；酪胺酸酶相關蛋白質2 (TRP-2)；細胞色素P450 1B1 (CYP 1B1)；CCCTC結合因子(鋅指蛋白質)樣(印記位點之調節劑之BORIS或Brother)、由T細胞識別之鱗狀細胞癌抗原3 (SART3)；配對匣蛋白質Pax-5 (PAX5)；前頂體素結合蛋白質sp32 (OYTES 1)；淋巴細胞特異性蛋白質酪胺酸激酶(LCK)；A激酶錨式蛋白質4 (AKAP-4)；滑膜肉瘤，X斷點2 (SSX2)；晚期糖化最終產物之受體 (RAGE-I)；腎泛素1 (RUI)；腎泛素2 (RU2)；豆莢蛋白；人類乳頭狀瘤病毒E6 (HPV E6)；人類乳頭狀瘤病毒E7 (HPV E7)；腸羧基酯酶；突變型熱休克蛋白質70-2 (mut hsp70-2)；CD79a；CD79b；CD72；白細胞相關免疫球蛋白樣受體1 (LAIR1)；IgA受體之Fc片段(FCAR或CD89)；白細胞免疫球蛋白樣受體子族A成員2 (LILRA2)；CD300分子樣家族成員f (CD300LF)；C型凝集素結構域家族12成員A (CLEC12A)；骨髓基質細胞抗原2 (BST2)；含有黏蛋白樣類荷爾蒙受體之EGF樣模組2 (EMR2)；淋巴細胞抗原 75 (LY75)；磷脂肌醇蛋白聚醣-3 (GPC3)；類Fc受體 5 (FCRL5)；及免疫球蛋白λ樣多肽1 (IGLL1)。

【0312】 在一些實施例中，腫瘤抗原係選自CD150、5T4、ActRIIA、B7、BMCA、CA-125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-B纖維結合蛋白、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、GD2、GD3、

HER1-HER2 組合、HER2-HER3 組合、HERV-K、HIV-1 包膜醣蛋白 gp120、HIV-1 包膜醣蛋白 gp41、HLA-DR、HM1.24、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11R α 、IL-13R- α 2、IL-2、IL-22R- α 、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1細胞黏附分子、Lewis Y、L1-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2C配位體、NKG2D配位體、NYESO-1、OEPHa2、PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-R1 (DR4)、TRAIL-R2 (DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、G蛋白偶合受體、 α 胎蛋白(AFP)、血管生成因子、外源性同源結合分子(ExoCBM)、癌基因產物、抗葉酸受體、c-Met、癌胚抗原(CEA)、細胞週期素(D1)、肝配蛋白B2、上皮腫瘤抗原、雌激素受體、胚胎乙醯膽鹼e受體、葉酸結合蛋白質、gp100、B型肝炎表面抗原、 κ 鏈、 κ 輕鏈、kdr、 λ 鏈、livin、黑素瘤相關抗原、間皮素、小鼠雙微小2同系物(MDM2)、黏蛋白16 (MUC16)、突變型p53、突變型ras、壞死抗原、癌胚抗原、ROR2、孕酮受體、前列腺特異性抗原、tEGFR、腱生蛋白、P2-微球蛋白、類Fc受體5 (FcRL5)。

【0313】細胞療法之非限制性實例包括 Algenpantucel-L、Sipuleucel-T、(BPX-501) 瑞沃賽爾 (rivogenlecleucel)US9089520、WO2016100236、AU-105、ACTR-087、經活化之同種異體自然殺手細胞CNDO-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835 造血幹細胞、Imilecleucel-T、巴塔賽爾-T (baltaleucel-T)、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、ET-190、CD19-ARTEMIS、ProHema、經 FT-1050 處理之骨髓幹細胞療法、CD4CARNK-92細胞、CryoStim、AlloStim、慢病毒轉導之huCART-內

消旋細胞、CART-22細胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T細胞、自體4H11-28z/fIL-12/EFGRt T細胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGFbRII-NY-ESOc259T、Ad-RTS-IL-12、IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502、CMD-601、CMD-602、CSG-005。

【0314】 在一些實施例中，腫瘤靶向抗原包括： α -胎蛋白，諸如ET-1402及AFP-TCR；煤質毒素受體1，諸如抗TEM8 CAR T細胞療法；B細胞成熟抗原(BCMA)，諸如bb-2121、UCART-BCMA、ET-140、KITE-585、MCM-998、LCAR-B38M、CART-BCMA、SEA-BCMA、BB212、UCART-BCMA、ET-140、P-BCMA-101、AUTO-2 (APRIL-CAR)；抗-CLL-1抗體，諸如-796；B7同系物6，諸如CAR-NKp30及CAR-B7H6；B-淋巴細胞抗原CD19，諸如TBI-1501、CTL-119 huCART-19 T細胞、JCAR-015 US7446190、JCAR-014、JCAR-017、(WO2016196388、WO2016033570、WO2015157386)、西卡思羅(axicabtagene ciloleucel)(KTE-C19)、US7741465、US6319494、UCART-19、EBV-CTL、T替沙津魯-T (T tisagenlecleucel-T)(CTL019)、WO2012079000、WO2017049166、CD19CAR-CD28-CD3 ζ -EGFRt表現T細胞、CD19/4-1BBL鎧裝CAR T細胞療法、C-CAR-011、CIK-CAR.CD19、CD19CAR-28- ζ T細胞、PCAR-019、MatchCART、DSCAR-01、IM19 CAR-T；B-淋巴細胞抗原CD20，諸如ATTCK-20；B-淋巴細胞細胞黏附物，諸如UCART-22、JCAR-018 WO2016090190；NY-ESO-1，諸如GSK-3377794、TBI-1301；碳酸酐酶，諸如DC-Ad-GMCAIX；卡斯蛋白酶9自殺基因，諸如CaspacIDE DLI、BPX-501；

CCR5，諸如SB-728；CDw123，諸如MB-102、UCART-123；CD20m，諸如CBM-C20.1；CD4，諸如ICG-122；CD30，諸如CART30 (CBM-C30.1；CD33，諸如CIK-CAR.CD33；CD38，諸如T-007、UCART-38；CD40配位體，諸如BPX-201；CEACAM蛋白質4調節劑，諸如MG7-CART；緊密連接蛋白6，諸如CSG-002；靶向EBV，諸如CMD-003；EGFR，諸如自體4H11-28z/fIL-12/EFGRt T細胞；核酸內切酶，諸如PGN-514、PGN-201；埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)特異性T淋巴球，諸如TT-10；ErbB2，諸如CST-102、CIDE CAR；神經節苷脂(GD2)，諸如4SCAR-GD2；麩胺酸羧肽酶II，諸如CIK-CAR.PSMA、CART-PSMA-TGFβRDN、P-PSMA-101；磷脂肌醇蛋白聚糖-3 (GPC3)，諸如TT-16、GLYCAR；血紅蛋白，諸如PGN-236；肝細胞生長因子受體，諸如抗cMet RNA CAR T；人類乳頭狀瘤病毒E7蛋白質，諸如KITE-439；免疫球蛋白γ Fc受體III，諸如ACTR087；IL-12，諸如DC-RTS-IL-12；IL-12促效劑/黏蛋白16，諸如JCAR-020；IL-13α2，諸如MB-101；IL-2，諸如CST-101；K-Ras GTPase，諸如抗KRAS G12V mTCR細胞療法；類神經細胞黏附分子L1 L1CAM (CD171)，諸如JCAR-023；潛伏性膜蛋白質1/潛伏性膜蛋白質2，諸如Ad5f35-LMPd1-2轉導之自體樹突狀細胞；黑素瘤相關抗原10，諸如MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR；黑素瘤相關抗原3/黑素瘤相關抗原6 (MAGE A3/A6)，諸如KITE-718；間皮素，諸如CSG-MESO、TC-210；NKG2D，諸如NKR-2；Ntrkr1酪胺酸激酶受體，諸如JCAR-024；T細胞受體，諸如BPX-701、IMCgp100；T淋巴細胞，諸如TT-12；腫瘤浸潤性淋巴細胞，諸如LN-144、LN-145；及威爾姆斯腫瘤蛋白質，諸如JTCR-016、WT1-CTL。

淋巴瘤或白血病組合療法

【0315】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療淋巴瘤或白血病。此等藥劑包括阿地白介素、阿昔迪布、三水合阿米福汀(amifostine trihydrate)、胺基喜樹鹼(aminocamptothecin)、antineoplaston A10 (antineoplaston A10)、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、Bcl-2家族蛋白質抑制劑ABT-263、β阿立辛(beta alethine)、BMS-345541、硼替佐米(bortezomib)(VELCADE®)、硼替佐米(VELCADE®, PS-341)、苔蘚蟲素1、布舒凡(bulsulfan)、坎帕斯-1H (campath-1H)、卡鉑、卡非佐米(carfilzomib)(Kyprolis®)、卡莫司汀、乙酸卡泊芬淨(caspofungin acetate)、CC-5103、苯丁酸氮芥、CHOP (環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松)、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱、薑黃素、CVP (環磷醯胺、長春新鹼及潑尼松)、環磷醯胺、環孢靈(cyclosporine)、阿糖胞苷、地尼白介素(denileukin diftitox)、地塞米松、多烯紫杉醇、海兔毒素10、小紅莓、鹽酸阿黴素、DT-PACE (地塞米松、沙力度胺、順鉑、小紅莓、環磷醯胺及依託泊苷)、恩紮妥林(enzastaurin)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、依託泊苷、依維莫司(everolimus)(RAD001)、FCM (氟達拉濱、環磷醯胺及米托蒽醌)、FCR (氟達拉濱、環磷醯胺及利妥昔單抗)、非瑞替尼(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)、夫拉平度(flavopiridol)、氟達拉濱、FR (氟達拉濱及利妥昔單抗)、格爾德黴素(geldanamycin)(17-AAG)、hyperCVAD (超分割環磷醯胺、長春新鹼、小紅莓、地塞米松、甲胺喋呤及阿糖胞苷)、ICE (異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)、異環磷醯胺、鹽酸伊立替康、干擾素α-2b、伊沙匹隆、來那度胺(REVLIMID®, CC-5013)、淋巴介質活化之殺手細胞、MCP (米托蒽醌、苯丁酸氮芥及潑

尼龍)、美法侖、美司鈉(mesna)、甲胺喋呤、鹽酸米托蒽醌、莫特沙芬釷(motexafin gadolinium)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、奈拉濱(nelarabine)、奧巴克拉(obatoclax)(GX15-070)、奧利默森(oblimersen)、乙酸奧曲肽(octreotide acetate)、 Ω -3脂肪酸、Omr-IgG-am (WNIG, Omrix)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕泊昔布(palbociclib)(PD0332991)、派非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇化微脂體鹽酸阿黴素、派瑞弗辛(perifosin)、潑尼龍、潑尼松、重組型flt3配位體、重組型人類血小板生成素、重組型干擾素 α 、重組型介白素-11、重組型介白素-12、利妥昔單抗、R-CHOP (利妥昔單抗及CHOP)、R-CVP (利妥昔單抗及CVP)、R-FCM (利妥昔單抗及FCM)、R-ICE (利妥昔單抗及ICE)及R-MCP (利妥昔單抗及MCP)、R-羅斯維汀(R-roscovitine)(塞利希布(seliciclib)、CYC202)、沙格司亭(sargramostim)、檸檬酸西地那非(sildenafil citrate)、辛伐他汀(simvastatin)、西羅莫司(sirolimus)、苯乙烯基噻、他克莫司(tacrolimus)、坦螺旋黴素(tanespimycin)、坦羅莫司(temsirolimus)(CC1-779)、沙力度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼(tipifarnib)、長春新鹼、硫酸長春新鹼、酒石酸氫長春瑞賓、SAHA (辛二醯苯胺異羧酐酸，或辛二醯基、苯胺及氧酐酸)、維羅非尼(Zelboraf®)、維奈托克(ABT-199)。

【0316】 一種經改良之方法係放射免疫療法，其中單株抗體與放射性同位素粒子，諸如銨-111、釷-90及碘-131組合。組合療法之實例包括(但不限於)碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)、釷-90替伊莫單抗(ZEVALIN®)及BEXXAR®與CHOP。

【0317】 上述療法可補充有幹細胞移植或治療或與其組合。治療性

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

非霍奇金氏淋巴瘤組合療法

【0318】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，尤其B細胞起源之非霍奇金氏淋巴瘤，該等治療劑包括單株抗體、標準化學療法方法(例如CHOP、CVP、FCM、MCP及其類似物)、放射免疫療法及其組合，尤其抗體療法與化學療法之組合。

【0319】 用於NHL/B細胞癌症之治療的未結合的單株抗體之實例包括利妥昔單抗、阿侖單抗、人類或人類化抗CD20抗體、盧米西單抗(lumiliximab)、抗TNF相關細胞凋亡誘導配位體(抗TRAIL)、貝伐珠單抗、加利昔單抗、依帕珠單抗、SGN-40及抗CD74。

【0320】 用於NHL/B細胞癌症之治療的實驗抗體藥劑之實例包括奧伐木單抗、ha20、PRO131921、阿侖單抗、加利昔單抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠單抗、盧米西單抗、阿泊珠單抗、米拉珠單抗及貝伐珠單抗。

【0321】 用於NHL/B細胞癌症之化學療法的標準方案之實例包括CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP、R-FCM、R-CVP及R-MCP。

【0322】 用於NHL/B細胞癌症之放射免疫療法之實例包括釷-90布突默單抗泰澤坦(ibritumomab tiuxetan)(ZEVALIN[®])及碘-131托西莫單抗(BEXXAR[®])。

套細胞淋巴瘤組合療法

【0323】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療套細胞淋巴瘤(MCL)，其包括組合化學療法，諸如CHOP、hyperCVAD及FCM。此等方案亦可補充有單株抗體利妥昔單抗以形成組合療法R-CHOP、hyperCVAD-R及R-FCM。上述療法中之任一者可與幹細胞移植或ICE組合以治療MCL。

【0324】 適用於治療MCL之治療劑之其他實例包括：

- 免疫療法，諸如單株抗體(例如利妥昔單抗)及癌症疫苗，諸如GTOP-99，其係基於個別個體之腫瘤之基因組成；
- 放射免疫療法，其中單株抗體與放射性同位素粒子組合，諸如碘-131托西莫單抗(BEXXAR[®])、釔-90替伊莫單抗(ZEVALIN[®])及BEXXAR[®]依序與CHOP一起用於治療；
- 與高劑量化學療法偶合之自體幹細胞移植，投與蛋白酶體抑制劑，諸如硼替佐米(VELCADE[®]或PS-341)，或投與抗血管生成劑，諸如沙力度胺，尤其與利妥昔單抗組合；
- 引起Bcl-2蛋白質分解且提高對化學療法之癌細胞敏感性之藥物，諸如奧利默森，與其他化學治療劑組合；
- mTOR抑制劑，其可引起抑制細胞生長及甚至細胞死亡。非限制性實例為西羅莫司、坦羅莫司(TORISEL[®]、CCI-779)、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309 (必米力絲(bimiralisib))、沃塔力絲(voxtalisib)、GSK-2126458及坦羅莫司與RITUXAN[®]、VELCADE[®]或其他化學治療劑之組合；
- 其他藥劑，諸如夫拉平度、帕泊昔布(PD0332991)、R-羅斯維汀

(塞利希布，CYC202)、苯乙烯基砒、奧巴克拉(GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL死亡受體DR4及DR5抗體、坦羅莫司(TORISEL[®]，CCI-779)、依維莫司(RAD001)、BMS-345541、薑黃素、SAHA、沙力度胺、來那度胺(REVLIMID[®]，CC-5013)及格爾德黴素(17-AAG)。

瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)組合療法

【0325】 在一些實施例中，該等其他治療劑適用於治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)，其包括阿地白介素、阿侖單抗、阿昔迪布、三水合阿米福汀、胺基喜樹鹼、抗新普拉通A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、自體人類腫瘤衍生之HSPPC-96、Bcl-2家族蛋白質抑制劑ABT-263、β阿立辛、硼替佐米(VELCADE[®])、苔蘚蟲素1、白消安、坎帕斯-1H、卡鉑、卡莫司汀、乙酸卡泊芬淨、CC-5103、順鉑、氯法拉濱、環磷醯胺、環孢靈、阿糖胞苷、地尼白介素、地塞米松、多西他賽、海兔毒素10、鹽酸阿黴素、DT-PACE、恩紮妥林、阿法依泊汀、依帕珠單抗(hLL2-抗CD22人類化抗體)、依託泊苷、依維莫司、非瑞替尼、非格司亭、氟達拉濱、異環磷醯胺、銨-111單株抗體MN-14、碘-131托西莫單抗、鹽酸伊立替康、伊沙匹隆、淋巴介質活化之殺手細胞、美法侖、美司鈉、甲胺喋呤、鹽酸米托蒽醌、單株抗體CD19(諸如替沙津魯-T、CART-19、CTL-019)、單株抗體CD20、莫特沙芬釐、黴酚酸嗎啉乙酯、奈拉濱、奧利默森、乙酸奧曲肽、Ω-3脂肪酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、派非格司亭、聚乙二醇化微脂體鹽酸阿黴素、噴司他汀、哌立福新、潑尼松、重組型flt3配位體、重組型人類血小板生成素、重組型干擾素α、重組型介白素-11、重組型介白素-12、利妥昔單抗、沙格司亭、檸

檬酸西地那非(VIAGRA[®])、辛伐他汀、西羅莫司、他克莫司、坦螺旋黴素、沙力度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼、托西莫單抗、維托珠單抗、硫酸長春新鹼、酒石酸氫長春瑞賓、伏立諾他、WT1 126-134肽疫苗、WT-1類似物肽疫苗、釷-90替伊莫單抗、釷-90人類化依帕珠單抗及其任何組合。

【0326】 用於治療WM之治療性程序之其他實例包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、幹細胞輸注、在幹細胞支持下之骨髓消融、經活體外處理之周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60 γ 射線療法、博萊黴素、習知手術、輻射療法及非清髓性同種異體造血幹細胞移植。

瀰漫性大型B細胞淋巴瘤組合療法

【0327】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)，其包括環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、潑尼松、抗CD20單株抗體、依託泊苷、博萊黴素、關於WM所列出之許多藥劑及其任何組合，諸如ICE及R-ICE。

慢性淋巴細胞性白血病組合療法

【0328】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療慢性淋巴細胞性白血病(CLL)，其包括苯丁酸氮芥、環磷醯胺、氟達拉濱、噴司他汀、克拉屈濱、小紅莓、長春新鹼、潑尼松、潑尼龍、阿侖單抗、關於WM所列出之許多藥劑以及組合化學療法及化學免疫療法，包括以下常用組合方案：CVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR及FR。

骨髓纖維化組合療法

【0329】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療骨髓纖維化，其包括刺蝟抑制劑、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑及酪胺酸激酶抑制劑。刺蝟抑制劑之非限制性實例為薩瑞德吉及維莫德吉。

【0330】 HDAC抑制劑之實例包括(但不限於)普拉諾他及帕比諾他。

【0331】 酪胺酸激酶抑制劑之非限制性實例為來他替尼、伯舒替尼、伊馬替尼、吉爾替尼、拉多替尼及卡博替尼。

過度增生性疾病組合療法

【0332】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療過度增生性疾病，其包括吉西他濱、白蛋白結合型太平洋紫杉醇及吉西他濱/白蛋白結合型太平洋紫杉醇與JAK抑制劑及/或PI3K δ 抑制劑。

膀胱癌組合療法

【0333】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療膀胱癌，其包括阿特珠單抗、卡鉑、順鉑、多西他賽、小紅莓、氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他濱、伊多米德(idosfamide)、干擾素 α -2b、甲胺喋呤、絲裂黴素、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、太平洋紫杉醇、培美曲塞、噻替派、長春鹼及其任何組合。

乳癌組合療法

【0334】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療乳癌，其包括白蛋白結合之太平洋紫杉醇、阿那曲唑、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多烯紫杉醇、小紅莓、表柔比星、依維莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟維司群、吉西他濱、伊沙匹隆、拉帕替尼、來曲唑、甲胺喋呤、米托蒽醌、太平洋紫杉醇、聚乙二醇化微脂體小紅莓、帕妥珠單抗他莫昔芬、托

瑞米芬、曲妥珠單抗、長春瑞賓及其任何組合。

三陰性乳癌組合療法

【0335】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療三陰性乳癌，其包括環磷醯胺、多西他賽、小紅莓、表柔比星、氟尿嘧啶、太平洋紫杉醇及其組合。

結腸直腸癌組合療法

【0336】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療結腸直腸癌，其包括貝伐珠單抗、卡培他濱、西妥昔單抗、氟尿嘧啶、伊立替康、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑、帕尼單抗、阿柏西普及其任何組合。

去勢抵抗性前列腺癌組合療法

【0337】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療去勢抵抗性前列腺癌，其包括阿比特龍、卡巴利他索、多西他賽、恩雜魯胺、潑尼松、西普亮塞-T及其任何組合。

食道及食道胃接合處癌症組合療法

【0338】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療食道及食道胃接合處癌症，其包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多烯紫杉醇、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗及其任何組合。

胃癌組合療法

【0339】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療胃癌，其包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多烯紫杉醇、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲醯四氫葉酸、絲裂黴素、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗及其任何組合。

頭頸癌組合療法

【0340】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療頭頸癌，其包括阿法替尼、博萊黴素、卡培他濱、卡鉑、西妥昔單抗、順鉑、多烯紫杉醇、氟尿嘧啶、吉西他濱、羥基脲、甲胺喋呤、尼沃單抗、太平洋紫杉醇、派立珠單抗、長春瑞賓及其任何組合。

肝膽癌組合療法

【0341】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療肝膽癌，其包括卡培他濱、順鉑、氟嘧啶、5-氟尿嘧啶、吉米他賓(gemecitabine)、奧沙利鉑、索拉非尼及其任何組合。

肝細胞癌組合療法

【0342】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療肝細胞癌，其包括卡培他濱、小紅莓、吉西他濱、索拉非尼及其任何組合。

非小細胞肺癌組合療法

【0343】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)，其包括阿法替尼、白蛋白結合之太平洋紫杉醇、艾樂替尼、貝伐珠單抗、貝伐珠單抗、卡博替尼、卡鉑、順鉑、克卓替尼、達拉非尼、多烯紫杉醇、埃羅替尼、依託泊苷、吉西他濱、尼沃單抗、太平洋紫杉醇、派立珠單抗、培美曲塞、雷莫蘆單抗、曲美替尼、曲妥珠單抗、凡德他尼、維羅非尼、長春鹼、長春瑞賓及其任何組合。

小細胞肺癌組合療法

【0344】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療小細胞肺癌(SCLC)，其包括本達斯米(bendamustine)、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西他賽、小紅莓、依託泊苷、吉西他濱、伊皮利單抗(ipillimumab)、伊立

替康、尼沃單抗、太平洋紫杉醇、替莫唑胺、拓朴替康、長春新鹼、長春瑞賓及其任何組合。

黑素瘤組合療法

【0345】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療黑素瘤，其包括白蛋白結合之太平洋紫杉醇、卡鉑、順鉑、克比替尼(cobimetinib)、達拉非尼、達拉巴嗪(dacrabazine)、IL-2、伊馬替尼、干擾素 α -2b、伊派利單抗、亞硝基脲、尼沃單抗、太平洋紫杉醇、派立珠單抗、皮利木單抗(pilimumab)、替莫唑胺、曲美替尼、維羅非尼、長春鹼及其任何組合。

卵巢癌組合療法

【0346】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療卵巢癌，其包括5-氟尿嘧啶、白蛋白結合之太平洋紫杉醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、貝伐珠單抗、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多烯紫杉醇、小紅莓、依託泊苷、依西美坦、吉西巴賓(gemcitabine)、異環磷醯胺、伊立替康、來曲唑、乙酸亮丙立德、微脂體小紅莓、乙酸甲地孕酮、美法侖、奧拉帕尼、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕佐泮尼、培美曲塞、他莫昔芬、拓朴替康、長春瑞賓及其任何組合。

胰臟癌組合療法

【0347】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療胰臟癌，其包括5-氟尿嘧啶、白蛋白結合之太平洋紫杉醇、卡培他濱、順鉑、多西他賽、埃羅替尼、氟嘧啶、吉西他濱、伊立替康、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇及其任何組合。

腎細胞癌組合療法

【0348】 在一些實施例中，其他治療劑適用於治療腎細胞癌，其包

括阿西替尼、貝伐珠單抗、卡博替尼、埃羅替尼、依維莫司、樂瓦替尼(levantinib)、尼沃單抗、帕佐泮尼、索拉非尼、舒尼替尼、坦羅莫司及其任何組合。

VIII. 套組

【0349】 本發明提供一種套組，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。該套組可進一步包含例如用於治療病毒感染、癌症或過度增生性疾病之使用說明書。使用說明書通常係書面說明書，但含有說明書之電子儲存媒體(例如磁碟或光碟)亦為可接受的。

【0350】 本發明亦提供一種醫藥套組，其包含有包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一或多個容器。與此類容器視情況相關聯的可為由管理醫藥產物之製造、使用或銷售之政府機構所規定形式的注意事項，該注意事項反映由用於人類投藥之製造、使用或銷售機構的批准。各種組分(若存在超過一種組分)可封裝於獨立容器中，或在交叉反應性及存放期允許的情況下，可以將一些組分合併於一個容器中。套組可呈單位劑型、散裝包裝(例如多劑量包裝)或次單位劑量。套組亦可包括化合物之多個單位劑量及使用說明書，且足量包裝以供藥房(例如醫院藥房及混配藥房)儲存及使用。

【0351】 亦提供製品，其包含單位劑量之本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以適合包裝用於本文所描述之方法。適合的包裝為此項技術中已知，且包括例如小瓶、容器、安瓿、瓶子、罐、軟包裝及其類似物。製品可進一步經滅菌及/或密封。

IX. 實例

【0352】 實施例亦關於適用於製備標的化合物或其醫藥學上可接受

之鹽的方法及中間物。

【0353】 提供適用於合成所揭示之化合物的通常已知之化學合成流程及條件的許多一般參考文獻為可用的(參見例如 Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第7版, Wiley-Interscience, 2013)。

【0354】 如本文所描述之化合物可藉由此項技術中已知之任何方法純化, 包括層析法, 諸如高效液相層析(HPLC)、製備型薄層層析、急驟管柱層析及離子交換層析。可使用任何適合的固定相, 包括正相及反相以及離子樹脂。所揭示之化合物最通常經由矽膠及/或氧化鋁層析來純化。參見例如 *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 第2版, L. R. Snyder及J. J. Kirkland編, John Wiley and Sons, 1979; 及 *Thin Layer Chromatography*, E. Stahl(編), Springer-Verlag, New York, 1969。

【0355】 在用於製備標的化合物之任何過程期間, 可能必要及/或需要保護所涉及之任何分子上的敏感性或反應性基團。此可藉助於習知保護基達成, 如描述於標準著作中, 諸如 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, 「*Protective Groups in Organic Synthesis*,」 第4版, Wiley, New York 2006。可在適宜後續階段使用此項技術已知之方法移除保護基。

【0356】 適用於實施例之方法的例示性化學實體現將參考說明性合成流程關於本文中其通用製備及隨後特定實例來描述。業內人士應認識到, 為獲得本文之各種化合物, 起始物質可經適當選擇, 以使得按需要在存在或不存在保護措施下經由反應流程帶有最終所需取代基, 得到所需產物。或者, 可能需要或希望在最終所需取代基之位置利用可經由反應流程攜帶且適當時經所需取代基置換的適合基團。此外, 熟習此項技術者應認

識到，以下流程中所展示之轉化可按與特定側基之官能性相容之任何順序執行。一般流程中所描繪之各反應較佳在約0°C至所用有機溶劑之回流溫度的溫度下運行。

【0357】 本文所提供之實例描述本文所揭示之化合物的合成以及用於製備該等化合物之中間物。應理解，可組合本文所描述之個別步驟。亦應理解，獨立批次之化合物可組合且隨後在下一合成步驟中繼續闡述。

【0358】 在以下實例描述中，描述特定實施例。足夠詳細地描述此等實施例以使熟習此項技術者能夠實施本發明之某些實施例。可使用其他實施例，且可在不脫離本發明之範疇的情況下進行邏輯及其他改變。因此，以下描述並不意欲限制本發明之範疇。

【0359】 本發明之方法一般提供特定對映異構體或非對映異構體作為所需產物，但在所有情況下均未確定對映異構體或非對映異構體之立體化學。當未確定對映異構體或非對映異構體中特定立體中心之立體化學時，在不展示該特定立體中心處的任何立體化學之情況下繪製化合物，儘管該化合物可為實質上對映異構性或非對映異構性純。

【0360】 本發明之化合物之代表性合成描述於以下流程及隨後特定實例中。

【0361】 實例中詳細描述之特定2'2'-環狀二核苷酸係根據下文所描述之一般合成方法合成。除非另有指示，否則化合物係使用ChemDraw專業版 17.0.0.206 (121) (PerkinElmer Informatics, Inc., Cambridge, MA USA)命名。

實例1. 縮寫

【0362】 下文展示之實例中使用之縮寫包括以下：

【0364】根據 Kim, C. U. 等人, (1991). *Journal of Organic Chemistry* **56**(8): 2642-2647 製備化合物**1**。

【0365】向核苷**1** (1.6 g ; 8 mmol) 及 Et₃N (2.8 ml ; 20 mmol) 於 DCM (80 ml) 中之懸浮液中添加 BzCN (2.6 g ; 20 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 16 小時。反應物用 1 ml MeOH 淬滅且蒸發。藉由矽膠層析(0-3% EtOH/CHCl₃, 在溶液之情況下, 始終規定體積百分比)分離化合物**2** 且自二噁烷凍乾, 得到 2.3 g (90%) : HRMS (M+Na)⁺ C₁₆H₁₃O₂N₅Na 計算值: 330.09615; 量測值: 330.09618; IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3406, 3236, 1695, 1609, 1581, 1489, 1454, 1407, 1375, 1336, 1292, 1185, 1132, 1039, 1002, 926, 710, 646, 615; NMR: 表1及2。

【0366】在 -25 °C 下, 將溶解於 50 ml DCM 中之 IBr (2.4 g, 12 mmol) 逐滴添加至核苷**2** (1.9 g, 6.0 mmol) 及 (iPrO)₂P(O)CH₂OH (4.7 g ; 24 mmol) 於 DCM (50 ml) 中之溶液中。在 -25 °C 下攪拌混合物 2 小時且用 1.7 ml Et₃N 淬滅。接著, 相繼在氯仿(300 ml) 與 Na₂S₂O₃ 溶液(3×50 ml) 及 NaHCO₃ (3×50 mL) 之間萃取。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥且藉由矽膠層析(0-7% EtOH/CHCl₃) 分離產物(3) 且自二噁烷凍乾, 得到 2.0 g (53%) : HRMS (M+Na)⁺ C₂₃H₂₉O₆N₅INaP 計算值: 652.07923; 量測值: 652.07941; IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3088, 3066, 2980, 1695, 1608, 1601, 1580, 1512, 1512, 1490, 1452, 1418, 1386, 1375, 1337, 1251, 1236, 1178, 1142, 1098, 1070, 1002, 989, 812, 798, 710, 692, 640, 586, 502; NMR: 表1及2。

【0367】在 65 °C 下加熱磷酸酯**3** (2.0 g, 3.2 mmol) 及 DBU (0.9 ml, 6 mmol) 於 THF (30 ml) 中之溶液。在 50 分鐘之後, 濃縮異質混合物, 用氯仿稀釋且在氯仿(100 ml) 與 10% 檸檬酸溶液(3×50 ml) 之間萃取。

有機相經 Na_2SO_4 乾燥且藉由矽膠層析(0-7% $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$)分離產物(4)且自二噁烷凍乾，得到1.4 g (90%)：HRMS ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_5\text{NaP}$ 計算值：524.16694；量測值：524.16696；IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3411, 3224, 3087, 3066, 1694, 1607, 1601, 1579, 1512, 1512, 1491, 1452, 1386, 1376, 1332, 1287, 1251, 1178, 1142, 1103, 1073, 1002, 991, 835, 820, 798, 710, 691；NMR: 表1及2。

【0368】 向磷酸酯4 (2.6 g, 5.1 mmol)於丙酮(35 ml)及水(15 ml)中之溶液中添加NMMNO (1.2 g, 10.5 mmol)及 OsO_4 之4%水溶液(1 ml)。在室溫下16小時之後，藉由添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.5 g)淬滅反應物，接著濃縮反應混合物，用氯仿(100 ml)稀釋且在氯仿(300 ml)與水(3×100 ml)萃取。有機相經 Na_2SO_4 乾燥且藉由矽膠層析(0-10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$)分離產物(5)且自二噁烷凍乾，得到2.5 g (90%)：HRMS ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{N}_5\text{NaP}$ 計算值：558.17242；量測值：558.17226；IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3279, 2981, 1702, 1614, 1601, 1583, 1514, 1514, 1488, 1458, 1387, 1376, 1353, 1335, 1296, 1248, 1177, 1140, 1134, 1103, 1007, 995, 995, 848, 798, 709, 691, 640；NMR: 表1及2。

【0369】 向磷酸酯5 (2.4 g, 4.6 mmol)及DBU (0.9 ml, 6 mmol)於DCM (50 ml)中之溶液中添加DMTr-Cl (1.9 g, 5.5 mmol)，在室溫下攪拌反應混合物16小時。藉由添加MeOH (1 ml)淬滅反應物且濃縮反應混合物，用氯仿(150 ml)稀釋且在氯仿(300 ml)與水(3×100 ml)之間萃取。有機相經 Na_2SO_4 乾燥。藉由矽膠層析(0-50%丙酮/甲苯)分離產物(6)。藉由 C_{18} 逆相層析分離區位異構體6a及6b之混合物且用75% $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 進行等度溶離，以1.8 g (46%)6a (更快溶離的區位異構體)及1.0 g (26%)6b (較

慢溶離的區位異構體)之產率自二噁烷凍乾純產物：**6a**: HRMS ($M+Na$)⁺ $C_{44}H_{48}O_{10}N_5NaP$ 計算值: 860.30310; 量測值: 860.30341; IR ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3300, 3127, 2980, 2935, 2837, 1703, 1609, 1582, 1510, 1491, 1454, 1412, 1406, 1386, 1376, 1335, 1300, 1252, 1177, 1132, 1103, 1074, 1055, 992, 798, 727, 643; NMR: 表 1 及 2。**6b**: HRMS ($M+Na$)⁺ $C_{44}H_{48}O_{10}N_5NaP$ 計算值: 860.30310; 量測值: 860.30330; IR ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3287, 3178, 2980, 2931, 2837, 1703, 1609, 1583, 1510, 1473, 1457, 1403, 1386, 1376, 1332, 1299, 1252, 1178, 1156, 1102, 1056, 990, 798; NMR: 表1及2。

【0370】向膦酸酯**6a** (1.6 g, 1.9 mmol)及DBU (1.5 ml, 9.6 mmol)於DCM (50 ml)中之溶液中添加TBDMSCl (1.5 g, 9.6 mmol)且在室溫下攪拌混合物16小時。藉由添加MeOH (1 ml)淬滅反應物且在氯仿 (300 ml)與水(3×100 ml)之間萃取反應混合物。有機相經 Na_2SO_4 乾燥。藉由矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/甲苯)分離產物(**7a**)且自二噁烷凍乾，得到1.5 g (83%)；HRMS ($M+Na$)⁺ $C_{50}H_{62}O_{10}N_5NaPS$ 計算值: 974.38958; 量測值: 974.38973; IR ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3410, 3172, 2978, 2954, 2933, 2837, 1701, 1609, 1582, 1510, 1491, 1463, 1454, 1447, 1415, 1406, 1386, 1375, 1337, 1297, 1297, 1253, 1253, 1177, 1153, 1106, 1073, 1034, 1005, 988, 829, 785, 727, 674, 645, 595, 585; NMR: 表1及2。

【0371】向膦酸二異丙酯**7a** (1.5 g, 1.6 mmol)及2,6-二甲基吡啶 (2.2 ml, 19 mmol)於ACN (20 ml)中之溶液中添加溴三乙基矽烷(1.3 ml, 9.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時，濃縮，用氯仿(200 ml)稀釋且用0.2 mol.l⁻¹ TEAB (3×30 ml)萃取。有機相經 Na_2SO_4 乾燥，濃

縮且與二噁烷及吡啶一起共蒸餾。對於下一步驟，粗膦酸未經進一步純化即使用。

【0372】 向膦酸、4-甲氧基-1-氧離子基-2-吡啶基甲醇(0.6 g，3.7 mmol)及4-甲氧基-1-氧離子基-2-吡啶(0.5 g，3.7 mmol)於吡啶(20 ml)中之混合物中添加CDDO (0.9 g；4.8 mmol)。在室溫下攪拌反應物16小時，藉由添加2 M TEAB (5 ml)淬滅且蒸發反應混合物。濃縮物用氯仿(200 ml)稀釋且用0.2 M TEAB (3×30 ml)萃取。有機相經Na₂SO₄乾燥，濃縮且與二噁烷一起共蒸餾。對於下一步驟，粗膦酸之diMOP酯未經進一步純化即使用。

【0373】 向diMOP膦酸酯於二噁烷(10 ml)中之溶液中添加Et₃N (1.4 ml)及苯硫酚(1 ml)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，得到**8a**單酯。接著，用乙酸乙酯(50 ml)稀釋且直接用於Et₃N緩衝矽膠管柱。藉由矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/乙醇/丙酮/水，4:1:1:1，於乙酸乙酯中)分離產物(**8a**)且自二噁烷凍乾，得到 1.3 g (71%)：HRMS (M+Na)⁺ for C₅₁H₅₇O₁₂N₆NaPSi計算值: 1027.34336; 量測值: 1027.34399; IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2951, 2833, 1696, 1609, 1581, 1510, 1509, 1488, 1466, 1446, 1334, 1300, 1253, 1219, 1163, 1034, 868, 838, 709, 686, 594, 585; NMR: 表1及2。

【0374】 表1 DMSO-d₆中之¹H NMR資料。相互相用常數提供於括號J(H,P)中。

化合物	H-1'	H-2'	H-2''	H-3'	H-4'	P-CH ₂ -O		H-2 a H-8	
1 ^a	6.74 dd (4.4 ; 9.6)	3.10 dddd (4.4 ; 16.9 ; 2.6 ; 2.0)	3.21 dddd (9.6 ; 16.9 ; 2.1 ; 2.8)	5.28 ddd (2.6 ; 2.1 ; 2.8)	6.60 td (2.8 ; 2.0)	--	--	8.17 s	8.18 s

化合物	H-1'	H-2'	H-2''	H-3'	H-4'	P-CH ₂ -O		H-2 a H-8	
2^b	6.91 dd (4.3 ; 9.5)	3.19 dddd (4.3 ; 9.5 ; 17.0 ; 2.6)	3.27 dddd (9.5 ; 17.0 ; 2.2 ; 2.7)	5.34 ddd (2.6 ; 2.2 ; 2.8)	6.64 td (2.0 ; 2.7 ; 2.8)	--	--	8.78 s	8.53 s
3^c	6.72 dd (7.0 ; 6.6)	3.34 ddd (7.0 ; 15.2 ; 6.3)	2.94 ddd (6.6 ; 15.2 ; 2.6)	4.42 ddd (6.3 ; 2.6 ; 1.2)	5.64 d (1.2)	3.88 dd (13.8 ; 8.7)	3.77 dd (13.8 ; 9.1)	8.78 s	8.54 s
4^d	7.02 ddd (1.8 ; 1.5 ; 0.7)	6.54 ddd (1.8 ; 5.9 ; 1.2)	--	6.64 ddd (1.5 ; 5.9 ; 1.1)	5.99 ddd (0.7 ; 1.2 ; 1.1)	3.84 m (2H)		8.79 s	8.24 s
5^e	6.24 d (6.7)	4.80 dd (6.7 ; 4.4)	--	4.06 d (4.4)	5.10 s	3.84 dd (13.8 ; 9.2)	3.81 dd (13.8 ; 8.9)	8.75 s	8.53 s
6a^f	6.52 d (6.8)	4.64 dd (6.8 ; 4.1)	--	2.91 br dd (4.1 ; 5.1)	4.97 s	3.73 dd (13.6 ; 9.3)	3.69 dd (13.6 ; 8.7)	8.76 s	8.21 s
7a^g	6.46 d (7.1)	4.91 dd (7.1 ; 3.6)	--	3.09 br d (3.6)	5.03 s	3.76 d (2H) (8.4)		8.74 s	8.27 s
8a^h	6.45 d (6.7)	4.72 dd (6.7 ; 3.5)	--	3.09 br d (3.5)	4.95 s	3.46 dd (12.5 ; 10.5)	3.34 (12.5 ; 8.2)	8.78 s	8.52 s
6bⁱ	6.43 d (7.0)	4.77 td (7.0 ; 6.9 ; 4.8)	--	4.06 d (4.8)	3.37 s	3.50 dd (10.0 ; 13.1)	3.02 dd (10.0 ; 13.3)	8.79 s	8.49 s

其他信號：

^a 6-NH₂: 7.32 br ；

^b 6-NHBz: 11.23 br (NH), 8.04 m (2x o- ArH), 7.55 (2x m- ArH), 7.65 (p- ArH) ；

^c 6-NHBz: 11.24 br (NH), 8.04 m (2x o- ArH), 7.55 (2x m- ArH), 7.65 (p- ArH); -P(=O)(O-iPr)₂: 4.59 m (2x O-CH<), 1.24 d, J = 6.2 Hz, 1.23 d, J = 6.2 Hz, 1.22 d, J = 6.2 Hz, 1.20 d, J = 6.2 Hz (4x -CH₃) ；

^d 6-NHBz: 11.25 br (NH), 8.04 m (2x o- ArH), 7.55 (2x m- ArH),

7.64 (p- ArH); -P(=O)(O-iPr)₂: 4.53 m (2x O-CH<), 1.20 d, J = 6.2 Hz, 1.185 d, J = 6.2 Hz, 1.18 d, J = 6.2 Hz, 1.13 d, J = 6.2 Hz (4x -CH₃) ;

^e 6-NHBz: 11.23 br (NH), 8.05 m (2x o- ArH), 7.55 (2x m- ArH), 7.64 (p- ArH); -P(=O)(O-iPr)₂: 4.63 m (2x O-CH<), 1.263 d, J = 6.2 Hz, 1.259 d, J = 6.2 Hz, 1.246 d, J = 6.2 Hz, 1.243 d, J = 6.2 Hz (4x -CH₃) ;

^f 6-NHBz: 11.32 br (NH), 8.07 m (2x o- ArH), 7.57 (2x m- ArH), 7.66 (p- ArH); 2'-ODMTr: 7.27 m (2x m- ArH), 7.16 m (2x o- ArH), 7.12 m (2x o- ArH a p-ArH), 7.02 m (2x o- ArH), 6.70 m (2x m- ArH), 6.57 m (2x m- ArH), 3.69 s a 3.65 s (2x OCH₃); -P(=O)(O-iPr)₂: 4.55 m (2x O-CH<), 1.217 d, J = 6.2 Hz, 1.211 d, J = 6.2 Hz, 1.174 d, J = 6.2 Hz, 1.160 d, J = 6.2 Hz (4x -CH₃) ;

^g 6-NHBz: 11.33 br (NH), 8.06 m (2x o- ArH), 7.57 (2x m- ArH), 7.66 (p- ArH); 2'-ODMTr: 7.31 m (2x m- ArH), 7.22 m (2x o- ArH a p-ArH), 7.08 m (2x o- ArH), 6.98 (2x o- ArH), 6.70 m (2x m- ArH), 6.55 m (2x m- ArH), 3.69 s a 3.65 s (2x OCH₃); 3'-OTBDMS: 0.95 s (t-Bu), 0.02 s (-CH₃), -0.02 s (-CH₃); -P(=O)(O-iPr)₂: 4.56 m (2x O-CH<), 1.225 d, J = 6.1 Hz, 1.216 d, J = 6.1 Hz, 1.184 d, J = 6.3 Hz, 1.170 d, J = 6.3 Hz (4x -CH₃) ;

^h 6-NHBz: 11.30 br (NH), 8.08 m (2x o- ArH), 7.57 (2x m- ArH), 7.66 (p- ArH); 2'-ODMTr: 7.22 m (2x o- ArH), 7.12 m (2x m- ArH a p-ArH), 7.06 m (2x o- ArH), 6.96 (2x o- ArH), 6.71 m (2x m- ArH), 6.51 m (2x m- ArH), 3.66 s a 3.62 s (2x OCH₃); 3'-OTBDMS: 0.95 s (t-Bu), 0.02 s (-CH₃), -0.01 s (-CH₃); -P(=O)-Pic: 4.88 d, J = 8.1 Hz (P-OCH₂), 8.13

d, J = 7.2 Hz (o- ArH), 6.93 dd, J = 7.2 a 3.6 Hz (m- ArH), 7.12 br d, J = 3.6 Hz (m- ArH), 3.77 s (OCH₃) ;

¹ 6-NHBz: 11.29 br (NH), 8.05 m (2x o- ArH), 7.55 (2x m- ArH), 7.65 (p- ArH); 2'-OH: 6.21 br d, J = 6.9 Hz; 3'-ODMTr: 7.62 m (2x o- ArH), 7.49 m (2x o- ArH), 7.43 m (2x o- ArH), 7.36 m (2x m- ArH), 7.28 m (p-ArH), 6.94 m (2x m- ArH), 6.93 m (2x m- ArH), 3.756 s a 3.752 s (2x OCH₃); -P(=O)(O-iPr)₂: 4.54 m (2x O-CH<), 1.216 d, J = 6.2 Hz, 1.206 d, J = 6.2 Hz, 1.172 d, J = 6.2 Hz, 1.168 d, J = 6.2 Hz (4x -CH₃) ;

【0375】 表2 DMSO-d₆中之¹³C NMR資料。相互相用常數提供於括號J(H,P)中。

化合物	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	P-CH ₂ -O	C-2	C-4	C-5	C-6	C-8
1	83.24	34.42	100.30	144.35	--	153.10	149.22	118.86	156.26	138.60
2 ^a	83.64	34.36	100.53	144.39	--	152.15	152.02	125.70	150.62	142.48
3 ^b	83.84	40.44	22.19	111.45 (12.1)	61.33 (166.2)	152.02	152.34	125.56	150.64	142.60
4 ^c	85.95	132.07	130.58	108.77 (13.6)	61.84 (166.7)	152.09	152.03	125.58	150.77	142.17
5 ^d	86.92	74.48	73.92	108.35 (11.8)	61.31 (167.1)	152.14	152.80	125.69	151.19	142.36
6a ^e	85.73	77.39	72.67	108.43 (12.1)	61.03 (167.3)	152.09	152.62	125.56	150.81	142.33
7a ^f	85.34	76.80	74.36	106.52 (10.3)	60.73 (165.1)	152.15	152.65	125.74	150.82	142.61
8a ^g	84.93	78.51	74.56	107.17 (10.6)	64.32 (156.0)	152.13	152.86	125.19	150.51	143.15
6b ^h	87.24	73.48	76.51	106.85 (14.8)	62.25 (168.5)	152.16	152.89	125.72	150.78	142.31

其他信號：

^a 6-NHBz: 165.81 (C=O), 133.49 (i- ArC), 128.68 (2x o- a 2x m-

ArC), 132.68 (p- ArC) ;

^b 6-NHBz: 165.84 (C=O), 133.55 (i- ArC), 128.66 (2x o- ArC), 128.64 (2x m- ArC), 132.62 (p- ArC); -P(=O)(O-iPr)₂: 70.75 d, J = 6.3 Hz (O-CH<), 70.74 d, J = 6.3 Hz (O-CH<), 23.83 d, J = 3.5 Hz (-CH₃), 23.86 d, J = 3.5 Hz (-CH₃), 23.92 d, J = 3.8 Hz (-CH₃), 23.97 d, J = 3.7 Hz (-CH₃) ;

^c 6-NHBz: 165.89 (C=O), 133.61 (i- ArC), 128.66 (2x o- ArC), 128.63 (2x m- ArC), 132.59 (p- ArC); -P(=O)(O-iPr)₂: 70.57 d, J = 6.2 Hz (O-CH<), 70.54 d, J = 6.3 Hz (O-CH<), 23.90 d, J = 4.5 Hz (-CH₃), 23.87 d, J = 4.5 Hz (-CH₃), 23.79 d, J = 4.6 Hz (-CH₃), 23.71 d, J = 4.4 Hz (-CH₃) ;

^d 6-NHBz: 166.07 (C=O), 133.89 (i- ArC), 128.71 (2x o- ArC), 128.63 (2x m- ArC), 132.53 (p- ArC); -P(=O)(O-iPr)₂: 70.77 d, J = 6.2 Hz (O-CH<), 70.72 d, J = 6.2 Hz (O-CH<), 24.02 d, J = 3.6 Hz (-CH₃), 23.99 d, J = 3.7 Hz (-CH₃), 23.91 d, J = 4.5 Hz (-CH₃), 23.89 d, J = 4.5 Hz (-CH₃) ;

^e 6-NHBz: 165.91 (C=O), 133.66 (i- ArC), 128.75 (2x o- ArC a 2x m- ArC), 132.73 (p- ArC); 2'-ODMTr: 158.46 (p- ArC), 158.28 (p- ArC), 145.16 (i- ArC), 135.40 (i- ArC), 135.21 (i- ArC), 130.14 (2x o- ArC), 129.59 (2x o- ArC), 127.85 (2x o- ArC), 127.62 (2x m- ArC), 127.00 (p- ArC), 113.20 (2x m- ArC), 113.10 (2x m- ArC), 86.85 (>C<), 55.20 a 55.13 (2x OCH₃), -P(=O)(O-iPr)₂: 70.82 d, J = 6.3 Hz (O-CH<), 70.78 d, J = 6.3 Hz (O-CH<), 24.00 d, J = 3.8 Hz (-CH₃), 23.97 d, J = 3.8 Hz (-

CH₃), 23.88 d, J = 4.0 Hz (-CH₃), 23.85 d, J = 4.0 Hz (-CH₃) ;

^f 6-NHBz: 165.97 (C=O), 133.63 (i- ArC), 128.79 (2x o- ArC a 2x m- ArC), 132.78 (p- ArC); 2'-ODMTr: 158.60 (p- ArC), 158.35 (p- ArC), 145.10 (i- ArC), 135.43 (i- ArC), 134.97 (i- ArC), 130.26 (2x o- ArC), 129.95 (2x o- ArC), 129.61 (2x o- ArC), 128.09 (2x m- ArC), 127.00 (p- ArC), 113.26 (2x m- ArC), 113.08 (2x m- ArC), 86.66 (>C<), 55.28 a 55.19 (2x OCH₃), 3'-OTBDMS: 25.82 a 18.03 (t-Bu), -4.29 (-CH₃), -4.67 (-CH₃); -P(=O)(O-iPr)₂: 70.79 d, J = 6.3 Hz (O-CH<), 70.77 d, J = 6.3 Hz (O-CH<), 24.02 d, J = 3.6 Hz (-CH₃), 24.00 d, J = 3.6 Hz (-CH₃), 23.90 d, J = 4.2 Hz (-CH₃), 23.86 d, J = 4.2 Hz (-CH₃) ;

^g 6-NHBz: 165.83 (C=O), 133.63 (i- ArC), 128.76 (2x o- ArC), 128.77 (2x m- ArC), 132.75 (p- ArC); 2'-ODMTr: 158.54 (p- ArC), 158.24 (p- ArC), 145.09 (i- ArC), 135.56 (i- ArC), 134.91 (i- ArC), 130.26 (2x o- ArC), 129.55 (2x o- ArC), 127.84 (2x m- ArC), 127.74 (2x o- ArC), 127.13 (p- ArC), 113.30 (2x m- ArC), 113.06 (2x m- ArC), 86.58 (>C<), 55.22 a 55.10 (2x OCH₃), 3'-OTBDMS: 25.94 a 18.03 (t-Bu), -4.10 (-CH₃), -4.63 (-CH₃); -P(=O)-Pic: 61.69 d, J = 3.4 Hz (P-OCH₂), 156.82 (p- ArC), 151.30 (o- ArC), 139.51 (o- ArC), 110.47 (m- ArC), 108.58 (m- ArC), 56.24 (OCH₃) ;

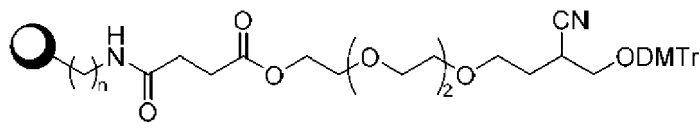
^h 6-NHBz: 165.97 (C=O), 133.57 (i- ArC), 128.75 (2x o- ArC), 128.73(2x m- ArC), 132.73 (p- ArC); 2'-ODMTr: 158.67 (p- ArC), 158.63 (p- ArC), 145.25 (i- ArC), 136.13 (i- ArC), 135.76 (i- ArC), 130.32 (2x o- ArC), 130.24 (2x o- ArC), 128.23 (2x m- ArC), 128.14 (2x

o- ArC), 127.23 (p- ArC), 113.66 (2x m- ArC), 113.64 (2x m- ArC), 87.01 (>C<), 55.33 a 55.32 (2x OCH₃), -P(=O)(O-iPr)₂: 70.84 d, J = 6.4 Hz (O-CH<), 70.79 d, J = 6.4 Hz (O-CH<), 23.96 d, J = 3.8 Hz (2x -CH₃), 23.87 d, J = 4.7 Hz (-CH₃), 23.82 d, J = 4.4 Hz (-CH₃) ;

實例3. 合成二核苷酸

【0376】 製備經改質之固體支撐物CE-CPG

CE-CPG



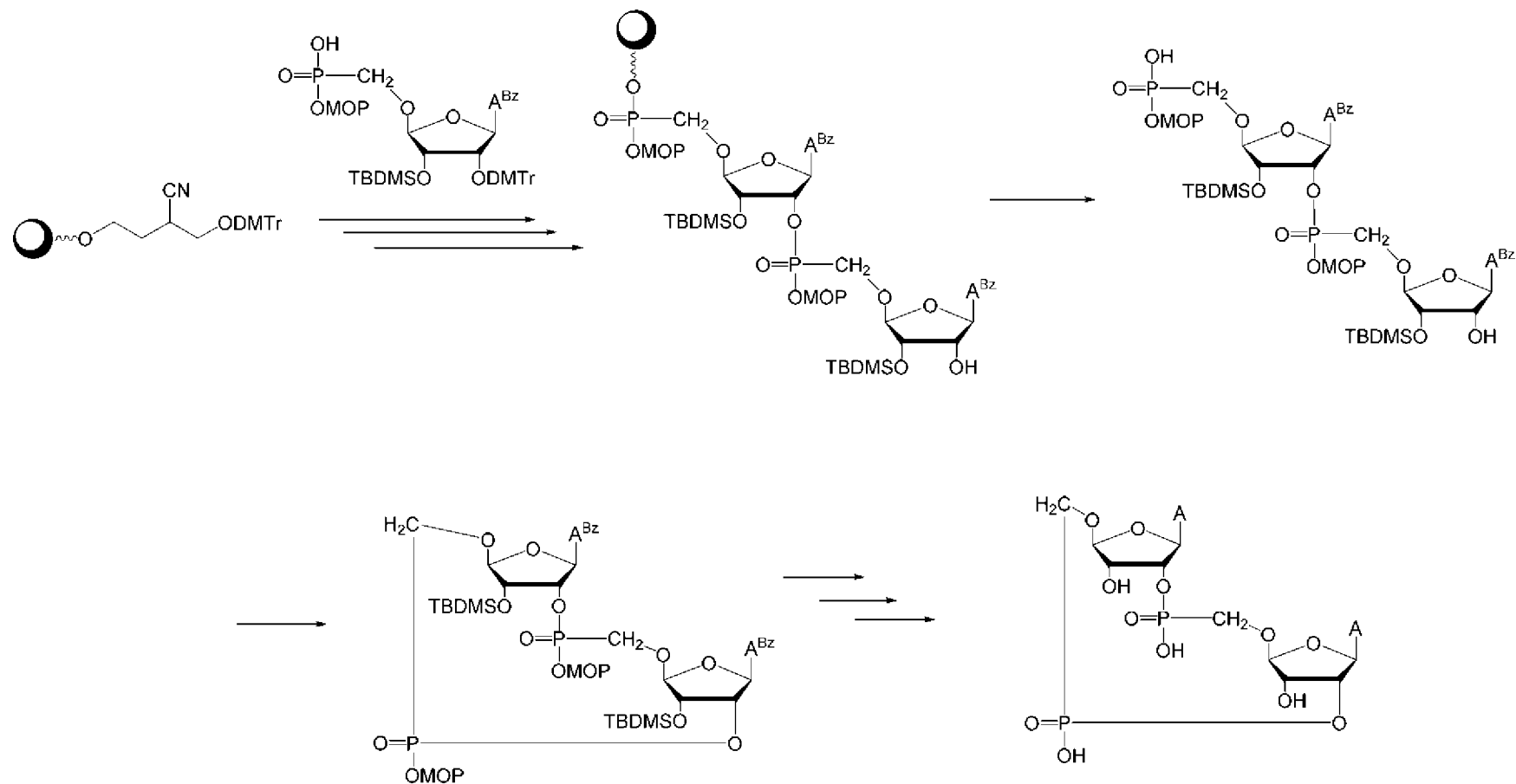
【0377】 根據Pačes, O.等人, (2008). Collection of Czechoslovak Chemical Communications **73**(1): 32-43 製備經氫琥珀酸 12- 氰基 -13- [(4,4'-二甲氧基三苯甲基)氧基]-3,6,9-三氧雜十三烷(CE-CPG)改質之固體支撐物(LCAA-CPG)。

來源於4'-磷醯基甲氧基核苷之二核苷酸

【0378】 使用CE-CPG固體支撐物(20 mg)，藉由「三苯甲基剔除」方法以1 μmol規模，沿5'→2'方向合成二核苷酸，參見流程2。使用磷酸三酯方法之合成方案展示於表3中。縮合之平均產率在93-95%範圍內(傳導性檢測器，DMTr⁺)。

【0379】 表3. 用於合成二核苷酸之方案

磷酸三酯縮合方法			
操作	試劑	體積(ml)	時間(s)
1. 去三苯甲基化	含3% CHCl ₂ COOH之DCM	3	135
2. 縮合	含0.1 mol.l ⁻¹ 單體之吡啶	0.1	600
	含0.3 mol.l ⁻¹ TIPSCI之吡啶	0.1	
3. 封端	Ac ₂ O/吡啶/THF 1:1:8	0.1	150
	1-Melm/THF 1:9	0.1	



流程2. 來源於4'-磷醯基甲氧基核苷之CDN之合成實例

製備來源於核苷-5'-甲基磷酸酯之單體

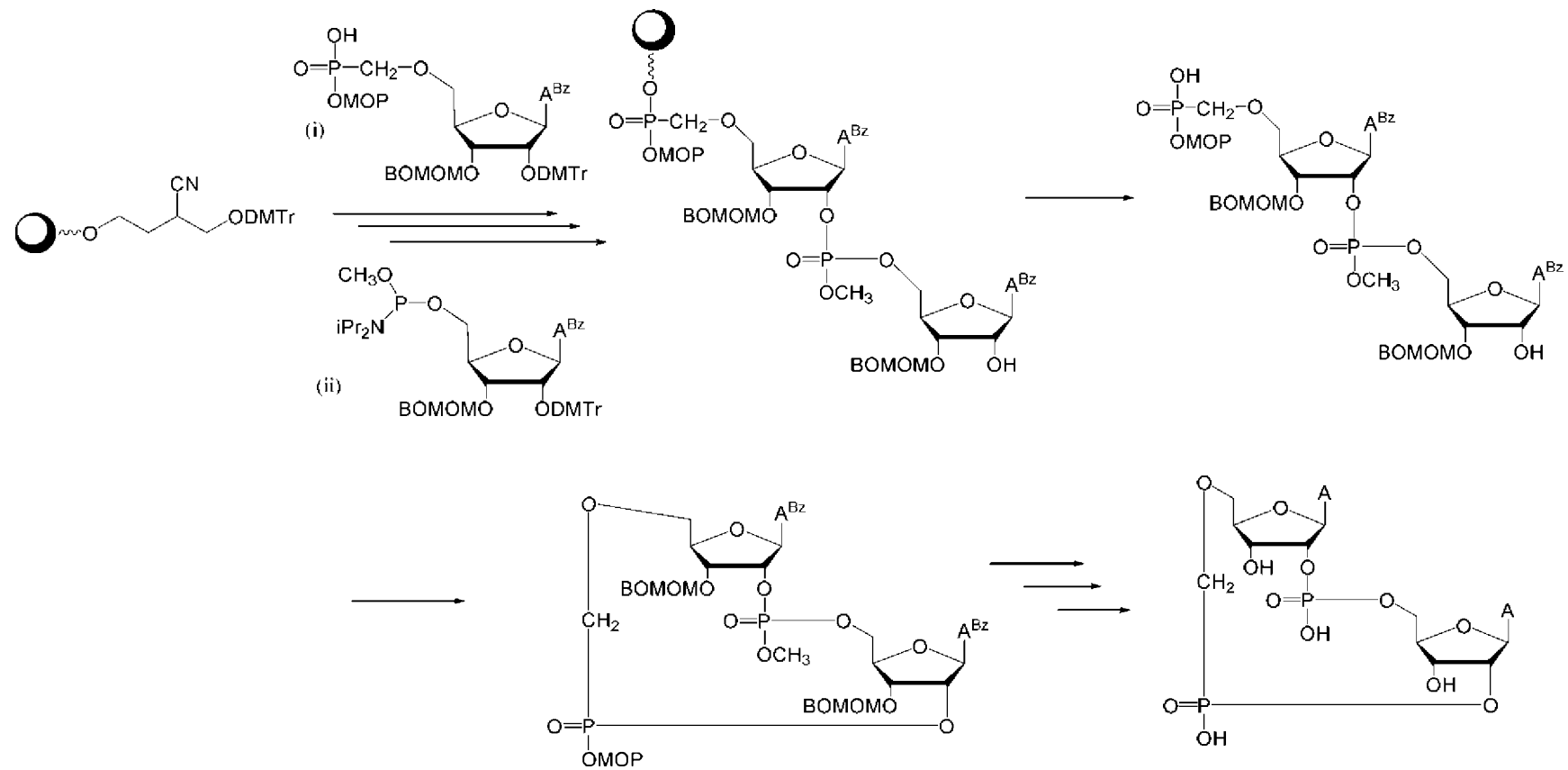
【0380】 根據Páv, O; Košiová, I.; Barvík, I.; Pohl, R.; Buděšínský, M.; Rosenberg, I. Synthesis of oligoribonucleotides with phosphonate-modified linkages. Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 6120 - 6126及Páv, O.; Panova, N.; Snášel, J.; Zborníková, E.; Rosenberg I. Activation of human RNase L by 2'- and 5'-O-methylphosphonate-modified oligoadenylates. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 181 - 185製備磷酸酯及胺基磷酸酯單體。

合成來源於核苷-5'-甲基磷酸酯之二核苷酸

【0381】 使用CE-CPG (20 mg)，藉由「三苯甲基剔除」方法以1 μ mol規模，沿5'→2'方向合成二核苷酸，參見流程3。藉由磷酸三酯及胺基磷酸酯方法進行之合成方案展示於表4中。偶合步驟之平均產率在93-95%範圍內(傳導性檢測器，DMTr⁺)。

【0382】 表4 用於合成二核苷酸之方案

磷酸三酯縮合方法			
操作	試劑	體積(ml)	時間(s)
1. 去三苯甲基化	含3% CHCl ₂ COOH之DCM	3	135
2. 縮合	含0.1 mol.l ⁻¹ 單體之吡啶	0.1	600
	含0.3 mol.l ⁻¹ TIPSCI之吡啶	0.1	
3. 封端	Ac ₂ O/吡啶/THF 1:1:8	0.1	150
	1-Melm/THF 1:9	0.1	
胺基磷酸酯縮合方法			
操作	試劑	體積(ml)	時間(s)
1. 去三苯甲基化	含3% CHCl ₂ COOH之DCM	3	135
2. 縮合	含0.1 mol.l ⁻¹ 單體之ACN	0.1	600
	含0.3 mol.l ⁻¹ ETT之ACN	0.1	
3. 封端	Ac ₂ O/吡啶/THF 1:1:8	0.1	150
	1-Melm/THF 1:9	0.1	
4. 氧化	tBuOOH/DCM 1:4	0.2	180



流程3. 合成來源於核苷-5'-甲基磷酸酯之CDN之實例

實例4. 二核苷酸之環化、去保護及純化

來源於4'-磷鹽基甲氧基核苷

【0383】 向結合於CE-CPG固體支撐物之直鏈二聚物中添加10% Et₂NH之ACN溶液(500 μl)，且在室溫下用Eppendorf Thermomixer舒適型振盪器振盪異質混合物2小時。蒸發溶劑且向固體支撐物中添加CDDO (18 mg)於吡啶(400 μl)中之溶液。在室溫下振盪異質混合物2小時。接著，向反應混合物中添加10 μl Et₃N及266 μl水且在65°C下繼續振盪16小時。蒸發反應混合物。

【0384】 向反應混合物中添加33% MeNH₂於EtOH (300 μl)及50% MeOH/水(600 μl)之溶液，接著在室溫下振盪8小時。接著蒸發溶劑。向反應混合物中添加50%水性MeOH (600 μl)且藉由傾析自溶液分離固體支撐物，且用50%水性MeOH洗滌若干次。合併且蒸發甲醇溶液。使殘餘物溶解於10% ACN/0.1 mol.l⁻¹ TEAB (1.5 ml)中且裝載於SEP-PAK管柱上。管柱用0.1 mol.l⁻¹ TEAB (5 ml)洗滌。接著，產物用80% ACN/水溶液(5 ml)溶離。蒸發溶離劑且殘餘物與iPrOH (3×200 μl)一起共蒸餾。

【0385】 使矽烷化二核苷酸溶解於DMSO (115 μl)、Et₃N (60 μl)及Et₃N·3HF (75 μl)之混合物中且在65°C下加熱反應混合物3小時。溶液用1 mol.l⁻¹乙酸銨(385 μl)及水(0.5 ml)稀釋且裝載至半製備型C18管柱(Luna 5 μm C18 250×10 mm)上。藉由逆相層析(第一個15分鐘用0.1 mol.l⁻¹ TEAB進行等度溶離，接著35分鐘梯度0-15% ACN/0.1 mol.l⁻¹ TEAB)分離環狀二核苷酸。

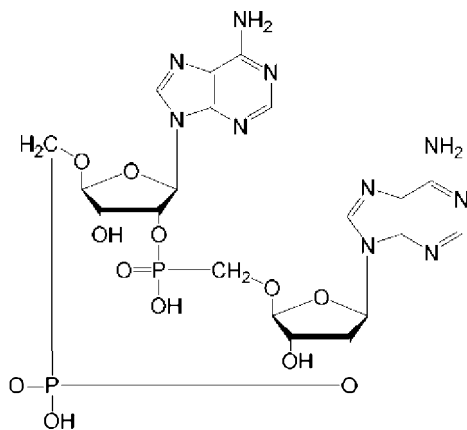
來源於5'-甲基磷酸酯

【0386】 向具有結合之直鏈二聚物之CE-CPG固體支撐物中添加

10%Et₂NH之ACN溶液(500 μl)，且在室溫下用Eppendorf Thermomixer 舒適型振盪器振盪異質混合物2小時。蒸發溶劑且向載劑中添加CDDO (18 mg)於吡啶(400 μl)中之溶液。在室溫下振盪異質混合物2小時。接著，向反應混合物中添加10 μl Et₃N及266 μl水且在65°C下繼續振盪16小時。蒸發反應混合物。

【0387】 向反應混合物中添加50%水性MeOH (600 μl)且藉由傾析自溶液分離固體支撐物，且用50%水性MeOH (3×200 μl)洗滌。向甲醇溶液中添加33% MeNH₂之EtOH溶液(600 μl)且在室溫下振盪混合物8小時。接著蒸發溶劑。使殘餘物溶解於0.1 mol.l⁻¹ TEAB (1.5 ml)中且施用於半製備型C18管柱(Luna 5 μm C18 250x10 mm)。藉由逆相層析(第一個15分鐘用0.1 mol.l⁻¹ TEAB進行等度溶離，接著35分鐘梯度0-15% ACN/0.1 mol.l⁻¹ TEAB)分離環狀二核苷酸。

實例5. 化合物11：3,11-二氧化(1R,6R,8R,9R,14R,16R,17S,18S)-8,16-雙(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-3,11,17,18-四羥基-2,5,7,10,13,15-六氧雜-3,11-二磷雜三環[12.2.1.1^{6,9}]十八烷



【0388】 HRMS (M-H)⁻ C₂₀H₂₃O₁₂N₁₀P₂計算值：657.09776；量測值：657.09749。

【0389】 D₂O中環狀二核苷酸之¹H及³¹P NMR資料。相互相用常數

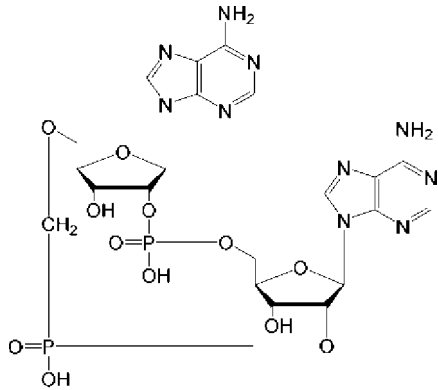
提供於括號J(H,P)中。

H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	P-CH ₂ -O		H-2 a H-8		³¹ P
6.22 d (7.7)	5.65 td (8.1 ; 7.7 ; 3.2)	4.58 d (3.2)	5.11 s	4.07 dd (12.2 ; 10.5)	3.85 dd (12.2 ; 9.6)	7.93 s	8.38 s	16.17

【0390】 D₂O中環狀二核苷酸之¹³C NMR資料。相互相用常數提供於括號J(H,P)中。

C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	P-CH ₂ -O	C-2	C-4	C-5	C-6	C-8
84.59 (5.3)	77.93 (4.0)	74.06 (2.3)	106.34 (15.1)	64.88 (148.6)	151.82	148.82	118.58	155.12	140.59

實例6. 化合物12：3,11-二氧化(1R,6R,8R,9R,15R,17R,18R,19R)-8,17-雙(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-3,11,18,19-四羥基-2,4,7,10,13,16-六氧雜-3,11-二磷雜三環[13.2.1.1^{6,9}]十九烷



【0391】 ESI-MS (M-H)⁻ C₂₁H₂₅O₁₂N₁₀P₂計算值：671.1；量測值：671.2。

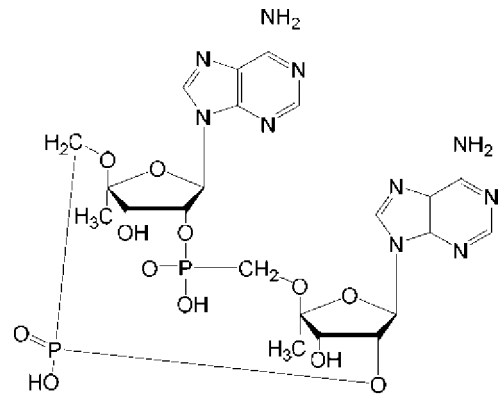
【0392】 D₂O中環狀二核苷酸之¹H及³¹P NMR資料。相互相用常數提供於括號(J(H, P))中。

H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'a	H-5'b	P-CH ₂ -O		H-2 a H-8		³¹ P
6.28 d (8.3)	5.13 td (8.3 ; 4.4 ; 8.3)	4.68 d (4.4)	4.43 t (1.8 ; 1.9)	3.93 dd (11.3 ; 1.8)	3.68 dd (11.3 ; 1.9)	3.84 dd (12.8 ; 10.8)	3.72 dd (12.8 ; 9.9)	8.23 s	8.71 s	16.76
6.25 d (8.3)	5.36 ddd (8.3 ; 4.9 ; 9.0)	4.57 d (4.9 ; 約0)	4.50 dd (1.5 ; 2.4 ; 約0)	4.13 ddd (11.6 ; 1.5 ; 3.6)	4.09 ddd (11.6 ; 2.4 ; 1.4)	--	--	8.18 s	8.46 s	-0.28

【0393】 D₂O中環狀二核苷酸之¹³C NMR資料。相互相用常數提供於括號(J(H,P))中。

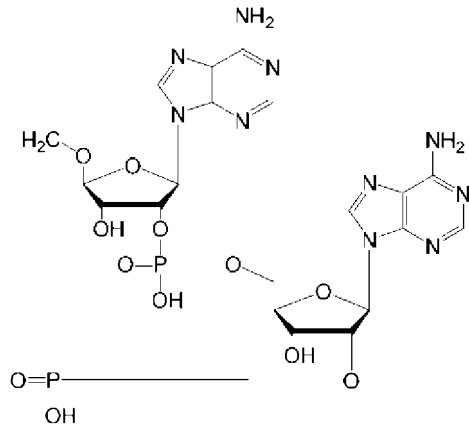
C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5	P-CH ₂ -O	C-2	C-4	C-5	C-6	C-8
86.45 (4.7)	79.99 (5.5)	74.92 (4.5)	86.96	76.43 (~0)	70.74 (157.0)	155.36	152.43	121.16	158.25	143.28
87.77 (3.8)	79.80 (4.8)	75.05 (1.5)	87.60 (10.0)	68.11 (5.2)	--	155.44	152.34	121.36	158.22	142.69

實例7. 化合物13：3,11-二氧化(1R,6R,8R,9R,14R,16R,17S,18S)-8,16-雙(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-3,11,17,18-四羥基-6,14-二甲基-2,5,7,10,13,15-六氧雜3,11-二磷雜三環[12.2.1.1^{6,9}]十八烷



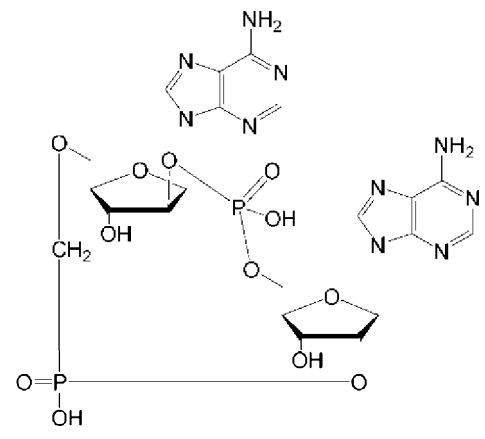
【0394】 HRMS (M-H)⁻ C₂₂H₂₇N₁₀O₁₂P₂ 計算值：685.1；量測值：685.1。

實例8. 化合物14：3,11-二氧化(1R,6R,8R,9R,14R,16R,17S,18R)-8,16-雙(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-3,11,17,18-四羥基-2,4,7,10,13,15-六氧雜-3,11-二磷雜三環[12.2.1.1^{6,9}]十八烷



【0395】 HRMS (M-H)⁻ C₂₀H₂₃N₁₀O₁₂P₂ 計算值：657.1；量測值：657.1。

實例9. 化合物15：3,11-二氧化(1S,6R,8R,9R,15R,17R,18R,19R)-8,17-雙(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-3,11,18,19-四羥基-2,4,7,10,13,16-六氧雜-3,11-二磷雜三環[13.2.1.16,9]十九烷



【0396】 HRMS (M-H)⁻ C₂₁H₂₅N₁₀O₁₂P₂ 計算值：671.1；量測值：671.1。

實例10. 生物學評估

【0397】 環狀二核苷酸測定為STING促效劑：(A)若在STING差示掃描螢光測定分析法(DSF)中證明其在熱偏移>0.5℃之情況下結合於人類STING蛋白質之AQ等位基因形式，及(B)若其在EC₅₀ <100 μmol.l⁻¹之情況下顯示經由螢火蟲螢光素酶報導子之IRF-3依賴性表現之STING活化。

ISRE報導子質體(pGL64.27-4xISRE)

【0398】 藉由Sigma Aldrich (Czech Republic, Prague)合成含有四個干擾素敏感性反應元件 (ISRE) 之序列 AAAGATCTTGGAAAGTGAAACCTTGGAAAACGAACTGGACAAA GGGAAACTGCAGAACTGAAACAAAGCTTAA (SEQ ID NO:1) 及 TTAAGCTTTGTTTCAGTTTCTGCAGTTTCCCTTTGTCCAGTTTCGTT

TTCCAAGGTTTCACTTTCCAAGATCTTT (SEQ ID NO:2)之兩個互補寡核苷酸。寡核苷酸以等莫耳量混合，雜交且藉由限制性核酸內切酶HindIII (目錄號R0104S，NEB, Ipswich, USA)及BglII (目錄號R0144S，NEB, Ipswich, USA)裂解。最終，其接合至由相同酶線性化之質體pGL4.27 (目錄號E6651，Promega, Madison, USA)。因此，具有四個ISRE位點之序列安置於螢火蟲螢光素酶報導基因之最小啟動子之上游。

293T wtSTING-FL報導子細胞

【0399】在轉染之前一天，293T細胞(目錄號CRL-3216，ATCC, Manassas, USA))在具有高葡萄糖(目錄號D5796，Sigma Aldrich, Czech Republic)之補充有10%熱滅活FBS (目錄號S1520，Biowest, Riverside, USA)之不含抗生素之DMEM中，以125,000個細胞/平方公分之密度接種至經聚-D-離胺酸(目錄號P6407，Sigma Aldrich, Czech Republic)塗佈之六孔盤上。在轉染當天，編碼人類野生型STING (WT STING)之2.5 µg質體pUNO1-hSTING-WT (目錄號punol-hstingwt，InvivoGen, San Diego, USA)在125 µL OptiMEM培養基(目錄號31985062，ThermoFisher, Waltham, USA)中稀釋且與含有12.5 µL脂染胺2000 (目錄號11668019，ThermoFisher, Waltham, USA)之125 µL相同培養基混合。在室溫(RT)下培育5分鐘之後，向一個孔中之細胞中逐滴添加250 µL混合物。細胞在37℃，5% CO₂下培育36小時，且接著用0.05%胰蛋白酶及0.22 g/L之EDTA(目錄號皆為L0941，Biowest, Riverside, USA)剝離。

【0400】經轉染之細胞在具有高葡萄糖之含有10%熱滅活FBS、30 µg/mL之殺稻瘟菌素(目錄號ant-bl-05，InvivoGen, San Diego, USA)、0.06 mg/ml之青黴素G及0.1 mg/ml之硫酸鏈黴素(目錄號皆為L0018，

Biowest, Riverside, USA)之DMEM培養基中，以50,000個細胞/1平方公分之密度接種至經聚-D-離胺酸塗佈之六孔盤上。每3-4天補充培養基一次，直至形成對殺稻瘟菌素具有抗性之可見細胞群落。

【0401】 根據如上文所描述之相同程序，穩定表現WT STING之殺稻瘟菌素抗性細胞用pGL64.27-4xISRE質體進一步轉染。在具有高葡萄糖之含有10%熱滅活FBS、30 µg/mL之殺稻瘟菌素、0.06 mg/ml之青黴素G及0.1 mg/ml之硫酸鏈黴素之DMEM中，關於對300 µg/mL之潮黴素(目錄號10687010，ThermoFisher, Waltham, USA)之抗性選擇經轉染之細胞。藉由在96孔盤中限制稀釋細胞來製備經穩定地雙重轉染的細胞之均質培養物，且選擇具有來源於單一細胞之細胞之孔。擴增此等細胞，且使用單株小鼠抗STING抗體(目錄號MAB7169，1:1000稀釋；2°抗體目錄號HAF007，1:2000稀釋，皆來自R&D Systems, Minneapolis, USA)藉由西方墨點法(western blot)及藉由在50 µM STING促效劑2'3'cGAMP (目錄號tlrl-nacga23，InvivoGen, San Diego, USA)存在下誘導螢火蟲螢光素酶表現來確認WT STING之表現。用與pUNO1質體互補之引子pUNO1_Seq_F (TGCTTGCTCAACTCTACGTC)(SEQ ID NO:3) 及 pUNO1_Seq_R (GTGGTTTGTCCAAACTCATC)(SEQ ID NO:4)擴增來自經轉染的細胞之基因組DNA，且藉由DNA測序來確認經轉染的細胞中存在WT STING基因。

使用293T wtSTING-FL報導子細胞之毛地黃皂苷(Digitonin)分析法

【0402】 293T wtSTING-FL細胞在具有高葡萄糖之補充有10%熱滅活FBS之100 µl DMEM中，以250,000個細胞/平方公分之密度接種至經聚-D-離胺酸塗佈之96孔盤上。次日，移除培養基且向細胞中添加化合物於

含有以下之毛地黃皂苷緩衝液中之三倍連續稀釋物：50 mmol.l⁻¹ HEPES (目錄號H3375，Sigma Aldrich, Czech Republic) pH 7.0、100 mmol.l⁻¹ KCl、3 mmol.l⁻¹ MgCl₂、0.1 mmol.l⁻¹ DTT (目錄號D0632，Sigma Aldrich, Czech Republic)、85 mmol.l⁻¹ Sucrose (目錄號S7903，Sigma Aldrich, Czech Republic)、0.2% BSA (目錄號A2153，Sigma Aldrich, Czech Republic)、1 mmol.l⁻¹ ATP (目錄號A1852, Sigma Aldrich, Czech Republic)、0.1 mmol.l⁻¹ GTP (目錄號G8877，Sigma Aldrich, Czech Republic)及10 µg/mL之毛地黃皂苷A (目錄號D141，Sigma Aldrich, Czech Republic)。在37℃，5% CO₂下培育30分鐘後移除緩衝液，細胞用100 µl培養基洗滌一次，且將100 µl培養基添加至各孔中。具有細胞之盤在37℃，5% CO₂下培育5小時，移除50 µl培養基且向各孔中添加30 µl ONE-Glo™ Luciferase Assay System 試劑(目錄號E6120，Promega, Madison, USA)。用Synergy H1 (Biotek, Winooski, USA)讀取發光。使用GrafPad Prism (La Jolla, USA)由8點劑量-反應曲線計算50%有效濃度(EC₅₀)。對照化合物3'3'-c-二-GMP (目錄號tlrl-nacdg)、3'3'-c-二-AMP (目錄號tlrl-nacda)、3'3'-cGAMP (目錄號tlrl-nacga)、2'3'-cGAMP (目錄號tlrl-nacga23)及2'2'-cGAMP (目錄號tlrl-nacga22)係自Invivogen (San Diego, USA)購得。

WT STING及AQ STING蛋白質

【0403】 使用PCR (Phusion® High-Fidelity DNA Polymerase，目錄號M0530S，NEB, Ipswich, USA)，使用來自pUNO1-hSTING-WT (目錄號puno1-hstingwt，InvivoGen, San Diego, USA)及pUNO1-hSTING-HAQ 質體 (puno1-hsting-haq，InvivoGen, San Diego, USA)之寡核苷酸

hSTING140-BamH-For (GTGGGATCCGCCCCAGCTGAGATCTCTGCAG)
(SEQ ID NO:5) 及 hSTING379-Not-Rev3
(TATGCGGCCGCCTATTACACAGTAACCTCTTCCTTTTC)(SEQ ID
NO:6)擴增WT及AQ人類STING (G230A-R293Q)cDNA。經純化之PCR產
物用限制酶BamHI (目錄號R0136S, NEB, Ipswich, USA)及NotI (目錄號
R0189S, NEB, Ipswich, USA)裂解且選殖至經相同酶線性化之pSUMO載
體中。藉由在pHis-parallel2質體(Clontech, Mountain View, USA)之NdeI
與BamHI位點之間引入8-His-SUMO序列來產生質體pSUMO。因此，
pSUMO-STING WT或pSUMO-STING AQ質體編碼具有N端8xHis及
SUMO標籤之經截短之人類WT STING或AQ STING (胺基酸殘基140-
343)。

【0404】重組型WT STING及AQ STING蛋白質在Rosetta-gami B
(DE3)勝任細胞(目錄號71136-3, Merck Millipore, Billerica, USA)中過
表現。使用Dounce均質器，使細菌集結粒再懸浮於含有50 mmol.l⁻¹
TrisCl (目錄號T1503, Sigma Aldrich, Czech Republic) pH 8.0、300
mmol.l⁻¹ NaCl、3 mmol.l⁻¹ β-巯基乙醇(目錄號M6250, Sigma Aldrich,
Czech Republic)、10% 甘油(目錄號G5516, Sigma Aldrich, Czech
Republic)及20 mmol.l⁻¹ 咪唑(目錄號I5513, Sigma Aldrich, Czech
Republic)之冰冷的溶解緩衝液中。向均質物中添加DNase I (目錄號
D5025, Sigma Aldrich, Czech Republic)及RNase A (目錄號R6513,
Sigma Aldrich, Czech Republic)(最終濃度50 µg/ml)以及MgCl₂ (最終濃
度5 mmol.l⁻¹)且使用French Press G-M™ High-Pressure Cell Press
Homogenizer (1500 psi, 3個循環)使細菌溶解。溶解物在30,000 g下旋轉

描述了前述發明，但熟習此項技術者應瞭解，可在隨附申請專利範圍之範疇內實踐某些改變及修改。此外，本文中所提供之各參考文獻係以全文引用之方式併入本文中，其併入程度如同各參考文獻單獨以引用的方式併入之程度相同。當本申請案與本文所提供之參考文獻之間存在衝突時，應以本申請案為準。

【序列表】

<110> 捷克科學院有機化學與生物化學研究所

<120> 活化STING轉接蛋白之具有磷酸酯鍵之2'環二核苷酸

<130> 052838-533001WO

<150> 62/608,368
<151> 2017-12-20

<150> 62/725,848
<151> 2018-08-31

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 1
aaagatcttg gaaagtgaaa ccttggaataa cgaaactgga caaagggaac ctgcagaaac 60
tgaaacaaag cttaa 75

<210> 2
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 2
ttaagctttg tttcagtttc tgcagtttcc ctttgtccag tttcgttttc caaggtttca 60

ctttccaaga tcttt	75
<210> 3	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成構築體	
<400> 3	
tgcttgctca actctacgtc	20
<210> 4	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成構築體	
<400> 4	
gtggtttgtc caaactcatc	20
<210> 5	
<211> 31	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成構築體	
<400> 5	
gtgggatccg ccccagctga gatctctgca g	31
<210> 6	
<211> 38	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成構築體	
<400> 6	

tatgcggccg cctattacac agtaacctct tccttttc 38

<210> 7
<211> 330
<212> DNA
<213> 人H序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 7
atgtcgcac accatcatca tcaccacccat gggatgtcgg actcagaagt caatcaagaa 60
gctaagccag aggtcaagcc agaagtcaag cctgagactc acatcaattt aaaggtgtcc 120
gatggatctt cagagatctt cttcaagatc aaaaagacca ctcctttaag aaggctgatg 180
gaagcggttcg ctaaaagaca gggtaaggaa atggactcct taagattctt gtacgacggg 240
attagaattc aagctgatca gacccctgaa gatttggaca tggaggataa cgatattatt 300
gaggctcacc gcgaacagat tggatgatcc 330

<210> 8
<211> 110
<212> PRT
<213> 人H序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8

Met Ser His His His His His His His His Gly Met Ser Asp Ser Glu
1 5 10 15

Val Asn Gln Glu Ala Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu
20 25 30

Thr His Ile Asn Leu Lys Val Ser Asp Gly Ser Ser Glu Ile Phe Phe
35 40 45

Lys Ile Lys Lys Thr Thr Pro Leu Arg Arg Leu Met Glu Ala Phe Ala

50					55						60				
Lys	Arg	Gln	Gly	Lys	Glu	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Phe	Leu	Tyr	Asp	Gly
65					70					75					80
Ile	Arg	Ile	Gln	Ala	Asp	Gln	Thr	Pro	Glu	Asp	Leu	Asp	Met	Glu	Asp
				85					90					95	
Asn	Asp	Ile	Ile	Glu	Ala	His	Arg	Glu	Gln	Ile	Gly	Gly	Ser		
			100					105					110		

<210> 9
<211> 204
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9

Ala	Pro	Ala	Glu	Ile	Ser	Ala	Val	Cys	Glu	Lys	Gly	Asn	Phe	Asn	Val
1				5				10						15	
Ala	His	Gly	Leu	Ala	Trp	Ser	Tyr	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Leu	Arg	Leu	Ile
			20					25					30		
Leu	Pro	Glu	Leu	Gln	Ala	Arg	Ile	Arg	Thr	Tyr	Asn	Gln	His	Tyr	Asn
		35					40					45			
Asn	Leu	Leu	Arg	Gly	Ala	Val	Ser	Gln	Arg	Leu	Tyr	Ile	Leu	Leu	Pro
	50					55				60					
Leu	Asp	Cys	Gly	Val	Pro	Asp	Asn	Leu	Ser	Met	Ala	Asp	Pro	Asn	Ile
65					70					75					80
Arg	Phe	Leu	Asp	Lys	Leu	Pro	Gln	Gln	Thr	Gly	Asp	Arg	Ala	Gly	Ile
				85					90					95	

Lys Asp Arg Val Tyr Ser Asn Ser Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly
100 105 110

Gln Arg Ala Gly Thr Cys Val Leu Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr
115 120 125

Leu Phe Ala Met Ser Gln Tyr Ser Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp
130 135 140

Arg Leu Glu Gln Ala Lys Leu Phe Cys Arg Thr Leu Glu Asp Ile Leu
145 150 155 160

Ala Asp Ala Pro Glu Ser Gln Asn Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln
165 170 175

Glu Pro Ala Asp Asp Ser Ser Phe Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg
180 185 190

His Leu Arg Gln Glu Glu Lys Glu Glu Val Thr Val
195 200

<210> 10
<211> 204
<212> PRT
<213> 人H序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10

Ala Pro Ala Glu Ile Ser Ala Val Cys Glu Lys Gly Asn Phe Asn Val
1 5 10 15

Ala His Gly Leu Ala Trp Ser Tyr Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile
20 25 30

Leu Pro Glu Leu Gln Ala Arg Ile Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn

35					40					45						
Asn	Leu	Leu	Arg	Gly	Ala	Val	Ser	Gln	Arg	Leu	Tyr	Ile	Leu	Leu	Pro	
50					55					60						
Leu	Asp	Cys	Gly	Val	Pro	Asp	Asn	Leu	Ser	Met	Ala	Asp	Pro	Asn	Ile	
65					70					75					80	
Arg	Phe	Leu	Asp	Lys	Leu	Pro	Gln	Gln	Thr	Ala	Asp	Arg	Ala	Gly	Ile	
85					90					95						
Lys	Asp	Arg	Val	Tyr	Ser	Asn	Ser	Ile	Tyr	Glu	Leu	Leu	Glu	Asn	Gly	
100					105					110						
Gln	Arg	Ala	Gly	Thr	Cys	Val	Leu	Glu	Tyr	Ala	Thr	Pro	Leu	Gln	Thr	
115					120					125						
Leu	Phe	Ala	Met	Ser	Gln	Tyr	Ser	Gln	Ala	Gly	Phe	Ser	Arg	Glu	Asp	
130					135					140						
Arg	Leu	Glu	Gln	Ala	Lys	Leu	Phe	Cys	Gln	Thr	Leu	Glu	Asp	Ile	Leu	
145					150					155					160	
Ala	Asp	Ala	Pro	Glu	Ser	Gln	Asn	Asn	Cys	Arg	Leu	Ile	Ala	Tyr	Gln	
165					170					175						
Glu	Pro	Ala	Asp	Asp	Ser	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Gln	Glu	Val	Leu	Arg	
180					185					190						
His	Leu	Arg	Gln	Glu	Glu	Lys	Glu	Glu	Val	Thr	Val					
195					200											



【發明摘要】

【中文發明名稱】

活化STING轉接蛋白之具有膦酸酯鍵之2'2'環二核苷酸

【英文發明名稱】

2'2' CYCLIC DINUCLEOTIDES WITH PHOSPHONATE BOND
ACTIVATING THE STING ADAPTOR PROTEIN

【中文】

本文中提供式(J)之2'2'環狀膦酸酯二核苷酸、其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，含有其之醫藥組合物以及該等物質與其他藥劑或藥品之組合。本發明亦係關於該等化合物之用途，其係用於治療或預防可藉由STING蛋白質調節來改善之疾病或病狀，諸如癌症或病毒性、過敏性及發炎性疾病。此外，二核苷酸可用作疫苗中之佐劑。

【英文】

Provided herein are 2'2' cyclic phosphonate dinucleotides of formula (J), their pharmaceutically acceptable salts, hydrates or solvates, a pharmaceutical composition containing them and combinations of said substances and other medicaments or pharmaceuticals. The disclosure also relates to the use of said compounds for the treatment or prevention of diseases or conditions modifiable by STING protein modulation, such as cancer or viral, allergic and inflammatory diseases. In addition, the dinucleotides can be used as adjuvants in vaccines.

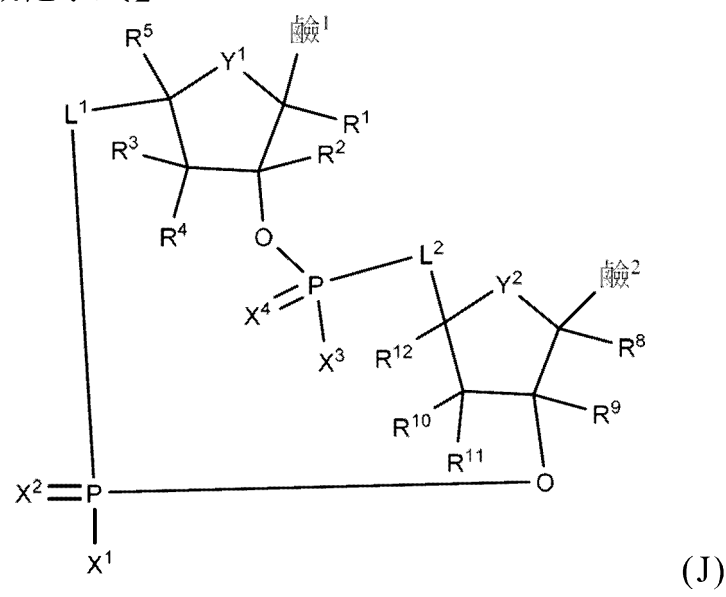
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



X^2 及 X^4 各自獨立地為O或S；

R^1 、 R^5 、 R^8 及 R^{12} 各自獨立地為H、CN、 N_3 、F、Cl、Br、I、 $COOR^{15}$ 、 $CON(R^{15})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ ；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為H、OH、F、Cl、Br、I、CN、 N_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ ；

R^6 、 R^7 、 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地為H、CN、 N_3 、F、Cl、Br、I、 $COOR^{15}$ 、 $CON(R^{15})_2$ 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_2 - C_{10} 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_2 - C_{10} 雜芳基；

各 R^{15} 獨立地為H、 $-C(=Z)R^{16}$ 、 $-C(=Z)OR^{16}$ 、 $-C(=Z)SR^{16}$ 、 $-C(=Z)N(R^{16})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_2 - C_{10} 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_2 - C_{10} 雜芳基；

各 R^{16} 獨立地為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_2 - C_{10} 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_2 - C_{10} 雜芳基；

各Z獨立地為O、S或 NR^{15} ；

K^1 為-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NH-或- NR^{15} -；

鹼¹及鹼²各自獨立地為：

$\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中各 R^{15} 獨立地為H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

【第16項】

如請求項1至15中任一項之化合物，其中
 R^6 、 R^7 、 R^{13} 及 R^{14} 各自為H。

【第17項】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中
 R^4 及 R^{10} 各自獨立地為H、OH或F。

【第18項】

如請求項1至17中任一項之化合物，其中
鹼¹及鹼²各自獨立地為：

生。

【第23項】

如請求項21之醫藥組合物，其係用於治療或預防人類或動物中之病毒感染、B型肝炎病毒感染、HIV感染、過度增生性疾病或癌症。

【第24項】

一種如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用以治療或預防人類或動物中之疾病或病症之藥劑。

【第25項】

一種如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用以調節STING轉接蛋白之活性之藥劑。

【第26項】

一種如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用以治療或預防人類或動物中之對STING轉接蛋白之調節起反應的疾病或病狀之藥劑。

【第27項】

一種如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用以在人類或動物中誘導STING轉接蛋白依賴性I型干擾素、細胞介素或趨化介素之藥劑。

【第28項】

一種如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用以治療或預防人類或動物中之病毒感染之藥劑。

【第29項】

一種如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途

途，其係用於製備用以治療或預防人類或動物中之**B**型肝炎病毒感染、**HIV**感染、過度增生性疾病或癌症之藥劑。

【第30項】

一種如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用以在人類或動物中增強疫苗之功效之藥劑。

【第31項】

如請求項24至30中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含另一種治療活性劑或與其組合投藥。

【第32項】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療或預防有需要之人類或動物中之疾病或病症。

【第33項】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於調節**STING**轉接蛋白之活性。

【第34項】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係單獨或與一或多種治療活性劑組合用於治療或預防人類或動物中之對**STING**轉接蛋白之調節起反應之疾病或病狀。

【第35項】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於在人類或動物中誘導**STING**轉接蛋白依賴性**I**型干擾素、細胞介素或趨化介素。

【第36項】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係單獨或與一或多種治療活性劑組合用於治療或預防人類或動物中之病毒感染。

【第37項】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係單獨或與一或多種治療活性劑組合用於治療或預防人類或動物中之**B**型肝炎病毒或HIV感染。

【第38項】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係單獨或與一或多種治療活性劑組合用於治療或預防人類或動物中之過度增生性疾病或癌症。

【第39項】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於在人類或動物中增強疫苗之功效。