



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112165939 A

(43) 申请公布日 2021.01.01

(21) 申请号 201980034008.0

(22) 申请日 2019.03.20

(30) 优先权数据

62/646,314 2018.03.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.11.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/023172 2019.03.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/183226 EN 2019.09.26

(71) 申请人 梅制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 丹尼尔·P·戈尔德

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 贺淑东

(51) Int.Cl.

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书12页 说明书111页 附图5页

(54) 发明名称

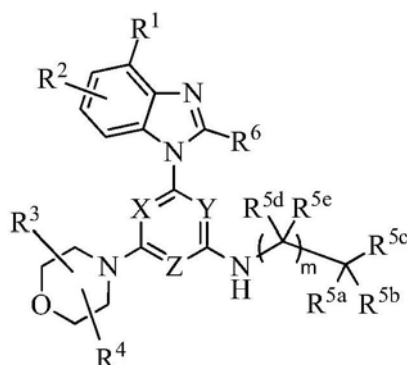
联合疗法

(57) 摘要

本文提供了使用联合疗法来治疗诸如癌症等疾病的方法。在某些实施方案中,所述方法包括向患者施用有效量的磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)抑制剂和有效量的布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。

1. 一种治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用:

(i) 约30mg、约45mg或约60mg式(I)化合物:



式(I),

或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

X、Y和Z各自独立地为N或CR^X,条件是X、Y和Z中的至少两个是氮原子;其中R^X为氢或C₁₋₆烷基;

R¹和R²各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};其中每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}独立地为(i)氢;(ii)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii)R^{1b}和R^{1c}与它们所连接的N原子一起形成杂环基;

R³和R⁴各自独立地为氢或C₁₋₆烷基;或者R³和R⁴连接在一起形成键、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚杂烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚杂烯基;

R^{5a}为(a)氢或卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R^{5b}为(a)卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R^{5c}为-(CR^{5f}R^{5g})_n- (C₆₋₁₄芳基)或-(CR^{5f}R^{5g})_n-杂芳基;

R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$;或者 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;或者(d)当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;

R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)-C_{1-6}$ 烷基或 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基;

m为0或1;且

n为0、1、2、3或4;

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^X 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 和 R^{5g} 中的每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代,其中每个取代基Q独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基,其各自进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;以及(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 和 $-S(O)_2NR^bR^c$,其中每个 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;或者(iii) R^b 和 R^c 与它们所连接的N原子一起形成杂环基,该杂环基进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

其中每个 Q^a 独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基;以及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 和 $-S(O)_2NR^fR^g$;其中每个 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii) R^f 和 R^g 与它们所连接的N原子一起形成杂环基;

其中彼此相邻的两个取代基Q任选地形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各

自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;以及

(ii) 约160mg或约320mg BGB-3111或其药学上可接受的盐,

其中每天一次向所述受试者施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中 R^{5b} 为(a) 卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基或杂芳基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为(a) 卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自为任选地被一个、两个或三个卤代所取代的甲基。

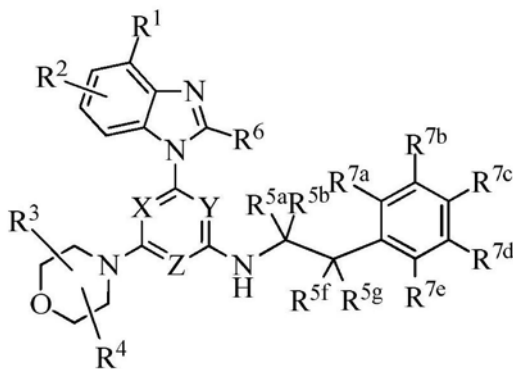
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中n为1。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中 R^{5f} 和 R^{5g} 各自为氢。

7. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中n为0。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中m为0。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的方法,其中式(I)化合物是式(XI)化合物:



式(XI),

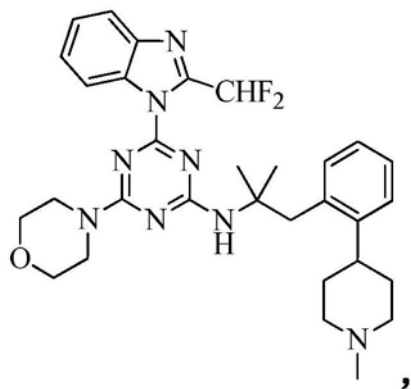
或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自独立地为(a) 氢、氰基、卤代或硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;或者(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS$

(O) $2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}$ (O) R^d 、 $-\text{NR}^a\text{C}$ (O) OR^d 、 $-\text{NR}^a\text{C}$ (O) NR^bR^c 、 $-\text{NR}^a\text{C}$ ($=\text{NR}^d$) NR^bR^c 、 $-\text{NR}^a\text{S}$ (O) R^d 、 $-\text{NR}^a\text{S}$ (O) 2R^d 、 $-\text{NR}^a\text{S}$ (O) NR^bR^c 、 $-\text{NR}^a\text{S}$ (O) $2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}$ (O) R^a 、 $-\text{S}$ (O) 2R^a 、 $-\text{S}$ (O) NR^bR^c 或 $-\text{S}$ (O) $2\text{NR}^b\text{R}^c$; 或者

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中彼此相邻的两个形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代。

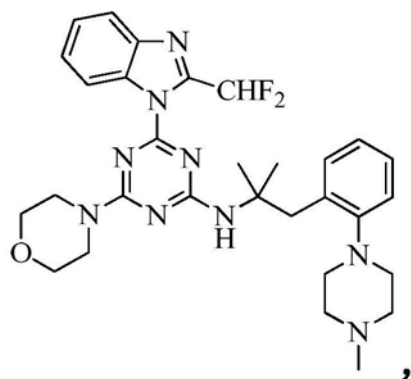
10. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法, 其中式 (I) 化合物是化合物 I:



化合物 I

其同位素变体, 其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

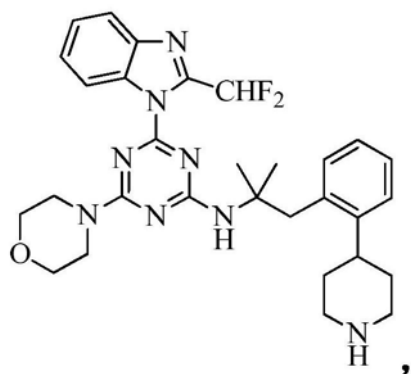
11. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法, 其中式 (I) 化合物是化合物 II:



化合物 II

其同位素变体, 其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

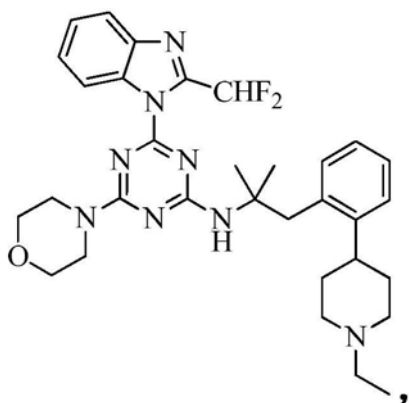
12. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法, 其中式 (I) 化合物是化合物 III:



化合物 III

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

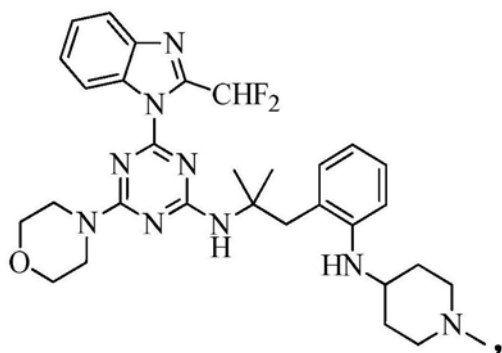
13. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中式(I)化合物是化合物IV:



化合物 IV

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

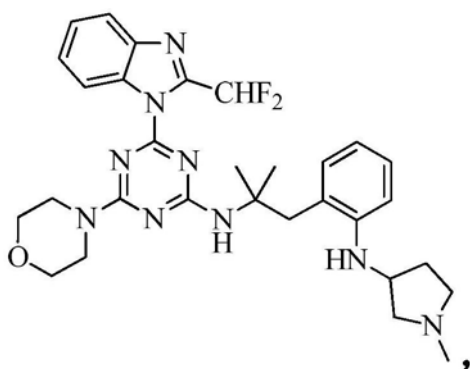
14. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中式(I)化合物是化合物V:



化合物 V

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

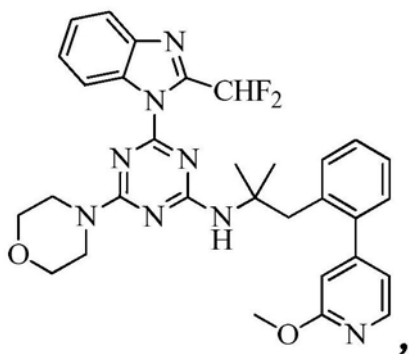
15. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中式(I)化合物是化合物VI:



化合物 VI

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

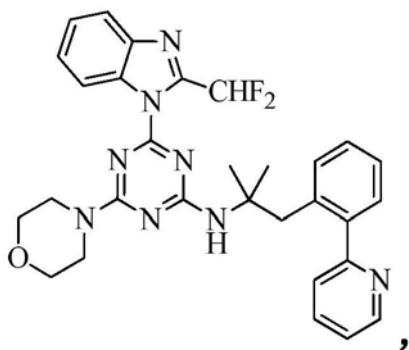
16. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中式(I)化合物是化合物VII:



化合物 VII

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

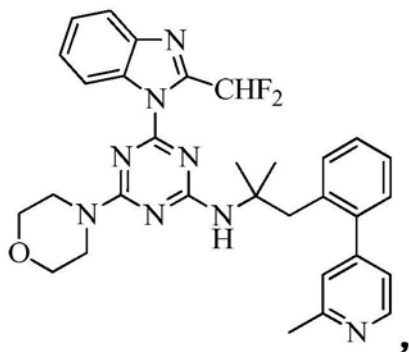
17. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中式(I)化合物是化合物VIII:



化合物 VIII

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

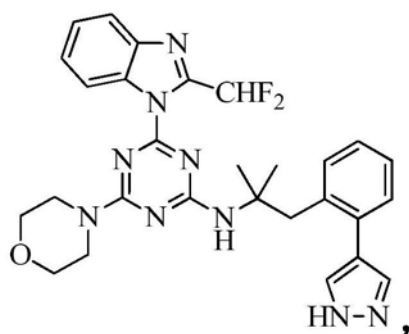
18. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中式(I)化合物是化合物IX:



化合物 IX

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

19. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中式(I)化合物是化合物X:



化合物 X

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症是血液系统恶性肿瘤。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症是B细胞恶性肿瘤。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症是急性淋巴母细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性单核细胞白血病(AMoL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、高危慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、高危小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、非伯基特高等级B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿病。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症是慢性淋巴细胞白血病或非霍奇金淋巴瘤。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症是非霍奇金淋巴瘤——弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症是复发难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(r/r DLBCL)。

26. 根据权利要求24或25所述的方法,其中所述弥漫性大B细胞淋巴瘤是活化B细胞弥漫性大B细胞淋巴瘤(ABC DLBCL)或生发中心B细胞弥漫性大B细胞淋巴瘤(GCB DLBCL)。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用约30mg式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

28. 根据权利要求1-26中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用约45mg式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

29. 根据权利要求1-26中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用约60mg式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

30. 根据权利要求1-29中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用约160mg BGB-

3111或其药学上可接受的盐。

31. 根据权利要求1-29中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用约320mg BGB-3111或其药学上可接受的盐。

32. 根据权利要求1-31中任一项所述的方法,其中每天一次或每天两次向所述受试者施用BGB-3111或其药学上可接受的盐。

33. 根据权利要求1-31中任一项所述的方法,其中每天一次向所述受试者施用BGB-3111或其药学上可接受的盐。

34. 根据权利要求1-31中任一项所述的方法,其中每天两次向所述受试者施用BGB-3111或其药学上可接受的盐。

35. 根据权利要求1-31中任一项所述的方法,其中每天两次向所述受试者施用约160mg BGB-3111或其药学上可接受的盐。

36. 根据权利要求1-31中任一项所述的方法,其中每天一次向所述受试者施用约320mg BGB-3111或其药学上可接受的盐。

37. 根据权利要求1-36中任一项所述的方法,其中同时、大致同时或以任何顺序依次施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,以及BGB-3111或其药学上可接受的盐。

38. 根据权利要求1-36中任一项所述的方法,其中同时或大致同时施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,以及BGB-3111或其药学上可接受的盐。

39. 根据权利要求1-36中任一项所述的方法,其中依次施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,以及BGB-3111或其药学上可接受的盐。

40. 根据权利要求39所述的方法,其中在BGB-3111或其药学上可接受的盐之前施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

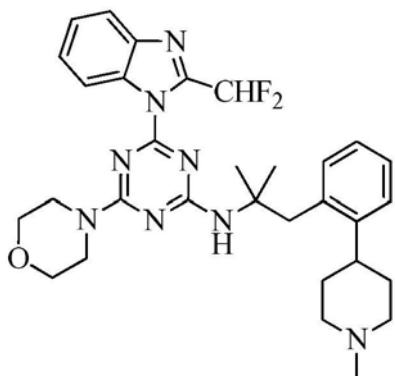
41. 根据权利要求39所述的方法,其中在BGB-3111或其药学上可接受的盐之后施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

42. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药被配制为片剂或胶囊。

43. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中BGB-3111或其药学上可接受的盐被配制为片剂或胶囊。

44. 根据权利要求1-38中任一项所述的方法,其中式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与BGB-3111或其药学上可接受的盐共同配制。

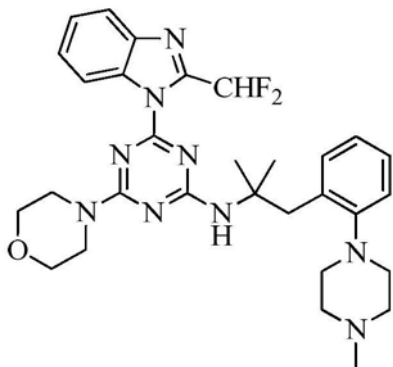
45. 一种药物组合物,其包含化合物I:



化合物 I,

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

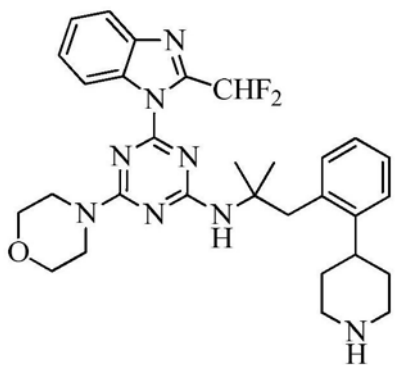
46. 一种药物组合物,其包含化合物II:



化合物 II,

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

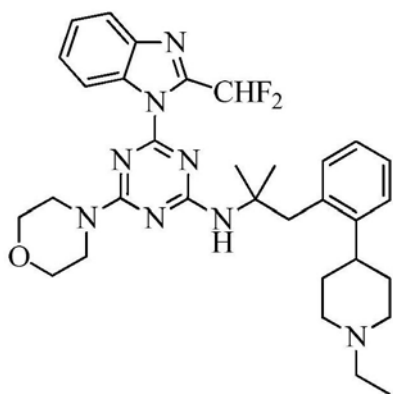
47. 一种药物组合物,其包含化合物III:



化合物 III,

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

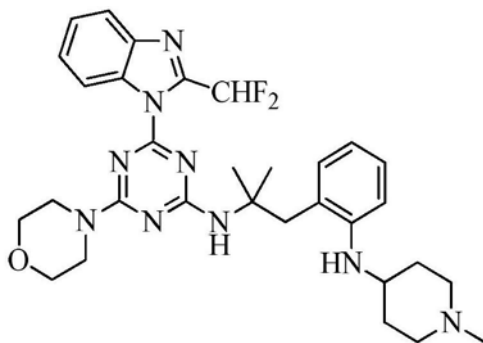
48. 一种药物组合物,其包含化合物IV:



化合物 IV,

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

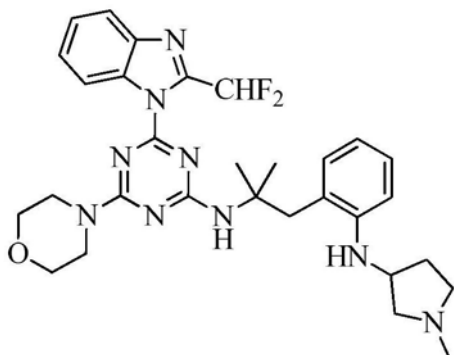
49. 一种药物组合物, 其包含化合物V:



化合物 V,

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

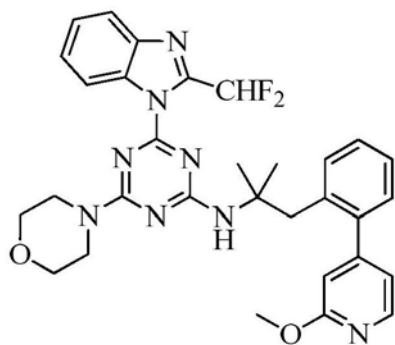
50. 一种药物组合物, 其包含化合物VI:



化合物 VI,

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

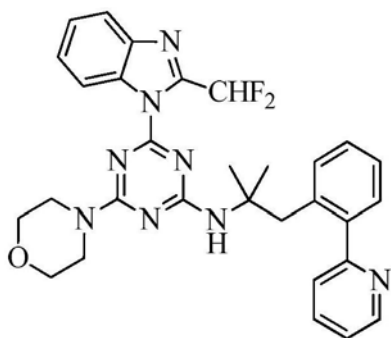
51. 一种药物组合物,其包含化合物VII:



化合物 VII,

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

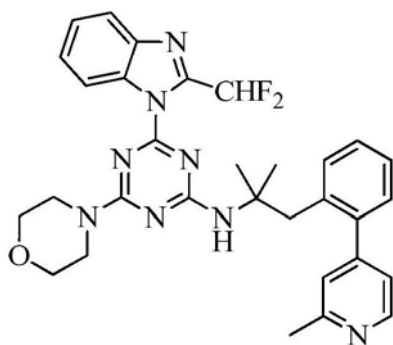
52. 一种药物组合物,其包含化合物VIII:



化合物 VIII,

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

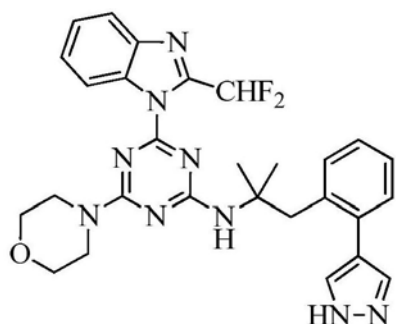
53. 一种药物组合物,其包含化合物IX:



化合物 IX,

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

54. 一种药物组合物,其包含化合物X:



化合物 X,

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

55. 一种治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求45-54中任一项的药物组合物。

56. 根据权利要求55所述的方法,其中所述癌症是血液系统恶性肿瘤。

57. 根据权利要求55所述的方法,其中所述癌症是B细胞恶性肿瘤。

58. 根据权利要求55所述的方法,其中所述癌症是急性淋巴母细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性单核细胞白血病(AMoL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、高危慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、高危小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、非伯基特高等级B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿病。

59. 根据权利要求55所述的方法,其中所述癌症是慢性淋巴细胞白血病或非霍奇金淋巴瘤。

60. 根据权利要求55所述的方法,其中所述癌症是非霍奇金淋巴瘤——弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

61. 根据权利要求55所述的方法,其中所述癌症是复发难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(r/r DLBCL)。

62. 根据权利要求60或61所述的方法,其中所述弥漫性大B细胞淋巴瘤是活化B细胞弥漫性大B细胞淋巴瘤(ABC DLBCL)或生发中心B细胞弥漫性大B细胞淋巴瘤(GCB DLBCL)。

联合疗法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2018年3月21日提交的第62/646,314号美国临时申请的权益,该美国临时申请通过引用并入本申请的公开内容中。

技术领域

[0002] 本文提供了使用用于治疗包括癌症、自身免疫病和炎性疾病在内的增生性疾病的联合疗法来治疗疾病的方法。在某些实施方案中,所述方法包括向患者施用有效量的磷酸肌醇-3-激酶 (PI3K) 抑制剂和有效量的布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂。

背景技术

[0003] 磷酸肌醇-3-激酶 (PI3K) 在正常组织生理学中发挥多种作用,其中p110 α 在癌症生长中具有特定作用,p110 β 在整联蛋白 $\alpha\text{IIb}\beta_3$ 介导的血栓形成中具有特定作用,而p110 γ 在炎症、类风湿性关节炎和其他慢性炎症状态中具有特定作用。PI3K的抑制剂在包括癌症在内的各种增生性疾病的治疗中具有治疗潜力。

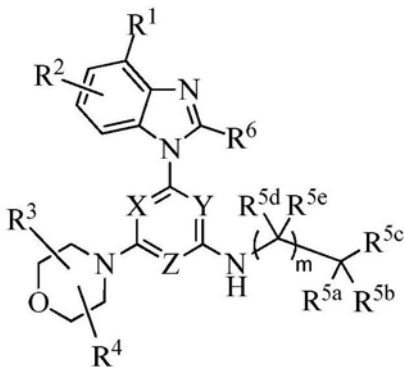
[0004] 布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂是一类抑制布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 的药物,它是Tec激酶家族的成员,在B细胞抗原受体 (SCR) 信号传导中具有非常独特的作用。

[0005] 仍然需要开发有效剂量和给药方案,用于将PI3K抑制剂和BTK抑制剂与第二药剂联合施用,以治疗、预防和控制各种增生性疾病,包括癌症、自身免疫病和/或炎性疾病。

发明内容

[0006] 本文公开了一种治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的患者施用:

(i) 约30mg、约45mg或约60mg式(I)化合物:



式(I),

或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

X、Y和Z各自独立地为N或CR^X,条件是X、Y和Z中的至少两个是氮原子;其中R^X为氢或C₁₋₆烷基;

R¹和R²各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环

烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或者 (c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；其中每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}独立地为(i)氢；(ii)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或者(iii)R^{1b}和R^{1c}与它们所连接的N原子一起形成杂环基；

R³和R⁴各自独立地为氢或C₁₋₆烷基；或者R³和R⁴连接在一起形成键、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚杂烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚杂烯基；

R^{5a}为(a)氢或卤代；(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或者(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

R^{5b}为(a)卤代；(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或者(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

R^{5c}为-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C₆₋₁₄芳基)或-(CR^{5f}R^{5g})_n-杂芳基；

R^{5d}和R^{5e}各自独立地为(a)氢或卤代；(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或者(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

R^{5f}和R^{5g}各自独立地为(a)氢或卤代；(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或者(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}；或者-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；或者(d)当一个存在的R^{5f}和一个存在的R^{5g}连接至同一碳原子时，所述R^{5f}和

R^{5g}与它们所连接的碳原子一起形成C₃₋₁₀环烷基或杂环基；

R⁶为氢、C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-S(O)-C₁₋₆烷基或-SO₂-C₁₋₆烷基；

m为0或1；且

n为0、1、2、3或4；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^X 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 和 R^{5g} 中的每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代,其中每个取代基Q独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基,其各自进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;以及(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 和 $-S(O)NR^bR^c$,其中每个 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;或者(iii) R^b 和 R^c 与它们所连接的N原子一起形成杂环基,该杂环基进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

其中每个 Q^a 独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基;以及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 和 $-S(O)NR^fR^g$;其中每个 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii) R^f 和 R^g 与它们所连接的N原子一起形成杂环基;

其中彼此相邻的两个取代基Q任选地形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;以及

(ii) 约160mg或约320mg BGB-3111或其药学上可接受的盐,其中每天一次向所述受试者施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0007] 在一些实施方案中, R^{5b} 为(a)卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基或杂芳基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1aS}(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1aS}(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1aS}(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1aS}(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 。

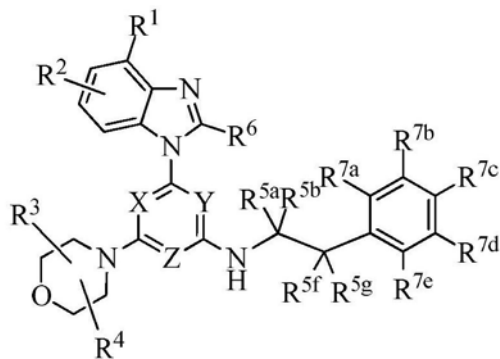
[0008] 在一些实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为(a)卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1aS}(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1aS}(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1aS}(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1aS}(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 。

[0009] 在一些实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 各自为任选地被一个、两个或三个卤代所取代的甲

基。在一些实施方案中, n 为 1。在一些实施方案中, n 为 1 且 R^{5f} 和 R^{5g} 各自为氢。在一些实施方案中, n 为 0。在一些实施方案中, m 为 0。

[0010] 式 (I) 化合物的合成在美国专利 9,056,852B2 中描述, 其通过引用并入这些公开内容。

[0011] 在一些实施方案中, 式 (I) 化合物是式 (XI) 化合物:



式(XI)

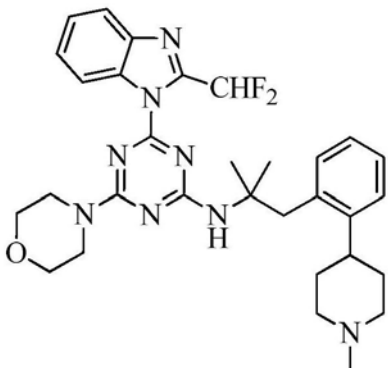
或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药; 其中:

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自独立地为 (a) 氢、氰基、卤代或硝基; (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代; 或者 (c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 或 $-S(O)_2NR^bR^c$; 或者

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中彼此相邻的两个形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代。

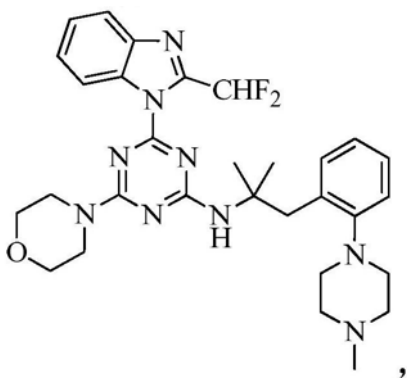
[0012] 式 (XI) 化合物的合成在美国专利 9,056,852B2 中描述, 其通过引用并入这些公开内容。

[0013] 在一些实施方案中, 式 (I) 化合物是化合物 I:



其同位素变体, 其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

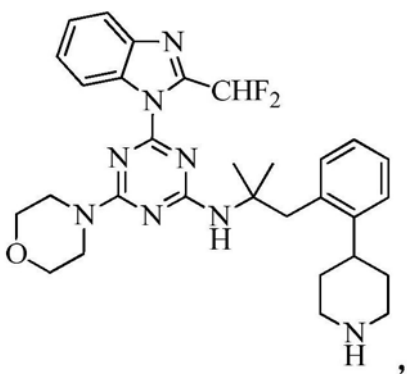
[0014] 在一些实施方案中, 式 (I) 化合物是化合物 II:



化合物 II

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

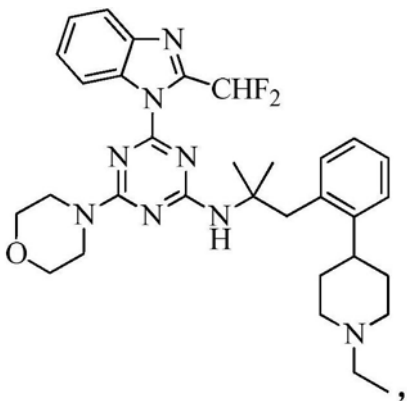
[0015] 在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物III:



化合物 III

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

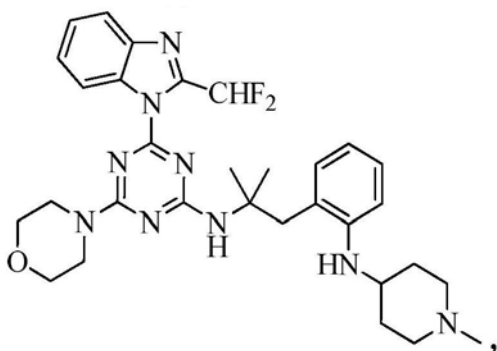
[0016] 在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物IV:



化合物 IV

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

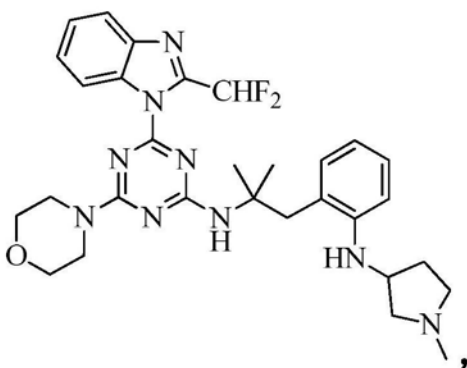
[0017] 在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物V:



化合物 V

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

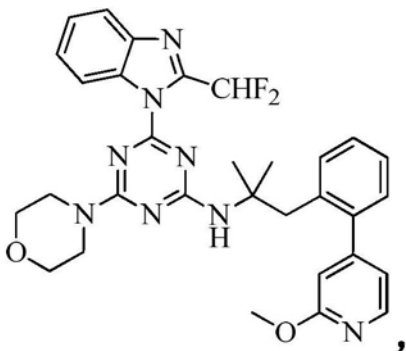
[0018] 在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VI:



化合物 VI

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

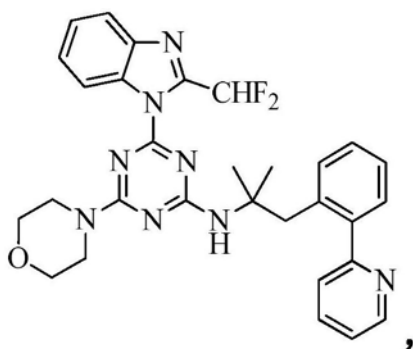
[0019] 在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VII:



化合物 VII

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

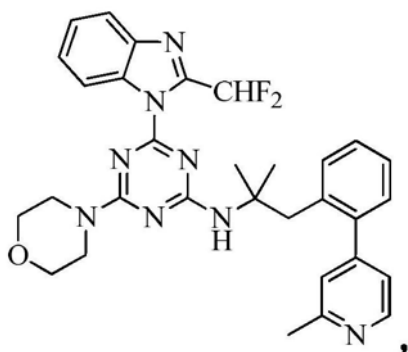
[0020] 在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VIII:



化合物 VIII

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

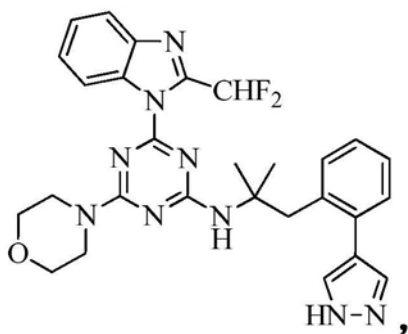
[0021] 在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物IX:



化合物 IX

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0022] 在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物X:



化合物 X

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0023] 在一些实施方案中,所治疗的癌症是血液系统恶性肿瘤。在一些实施方案中,所治疗的癌症是B细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中,所治疗的癌症是急性淋巴母细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性单核细胞白血病(AMoL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、高危慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、高危小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、非伯基特高等级B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、

免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿病。在一些实施方案中,所治疗的癌症是慢性淋巴细胞白血病或非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中,所治疗的癌症是非霍奇金淋巴瘤,并且该非霍奇金淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些实施方案中,所治疗的癌症是复发难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(r/r DLBCL)。在一些实施方案中,该弥漫性大B细胞淋巴瘤是活化B细胞弥漫性大B细胞淋巴瘤(ABC DLBCL)或生发中心B细胞弥漫性大B细胞淋巴瘤(GCB DLBCL)。

[0024] 在一些实施方案中,向受试者施用约30mg式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,向受试者施用约45mg式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,向受试者施用约60mg式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0025] 在一些实施方案中,向受试者施用约160mg BGB-3111或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,向受试者施用约320mg BGB-3111或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天一次或每天两次向受试者施用BGB-3111或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天一次向受试者施用BGB-3111或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天两次向受试者施用BGB-3111或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天两次向受试者施用约160mg BGB-3111或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天一次向受试者施用约320mg BGB-3111或其药学上可接受的盐。

[0026] 在一些实施方案中,同时、大致同时或以任何顺序依次施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,以及BGB-3111或其药学上可接受的盐。

[0027] 在一些实施方案中,同时或大致同时施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,以及BGB-3111或其药学上可接受的盐。

[0028] 在一些实施方案中,依次施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,以及BGB-3111或其药学上可接受的盐。

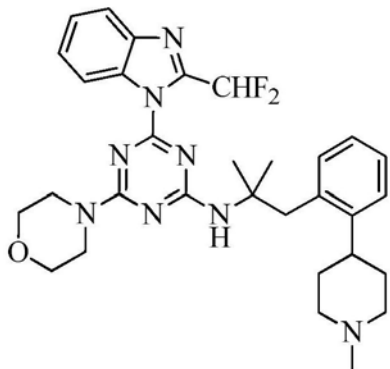
[0029] 在一些实施方案中,在BGB-3111或其药学上可接受的盐之前施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0030] 在一些实施方案中,在BGB-3111或其药学上可接受的盐之后施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0031] 在一些实施方案中,式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物

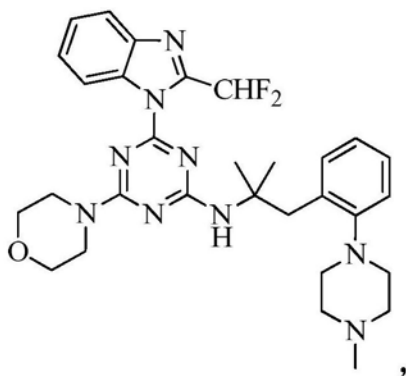
或前药被配制为片剂或胶囊。在一些实施方案中,BGB-3111或其药学上可接受的盐被配制为片剂或胶囊。在一些实施方案中,式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与BGB-3111或其药学上可接受的盐共同配制。

[0032] 本文公开了一种药物组合物,其包含化合物I:



其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

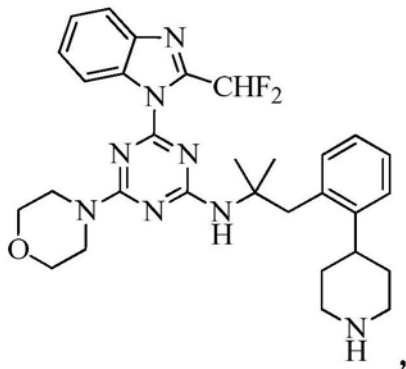
[0033] 本文公开了一种药物组合物,其包含化合物II:



化合物 II

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

[0034] 本文公开了一种药物组合物,其包含化合物III:

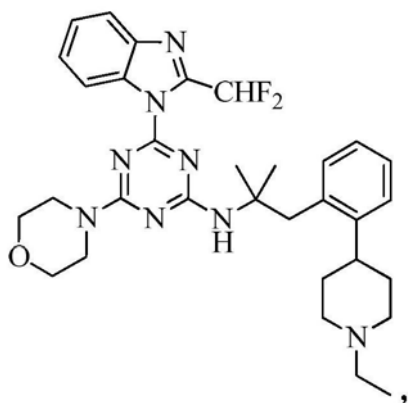


化合物 III

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上

可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

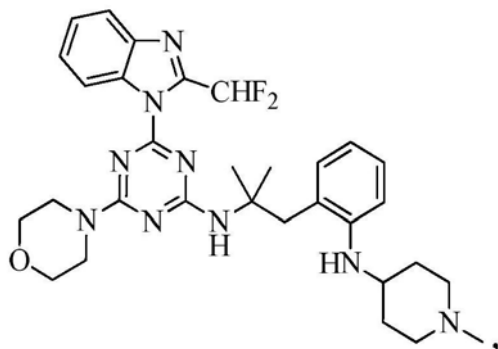
[0035] 本文公开了一种药物组合物,其包含化合物IV:



化合物 IV

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

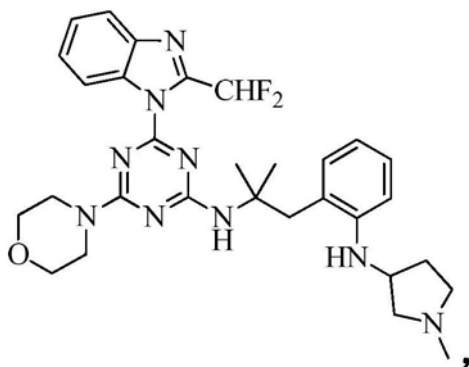
[0036] 本文公开了一种药物组合物,其包含化合物V:



化合物 V

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

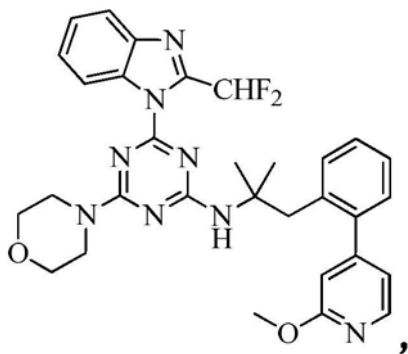
[0037] 本文公开了一种药物组合物,其包含化合物VI:



化合物 VI

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

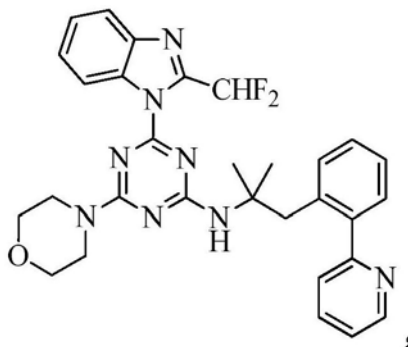
[0038] 本文公开了一种药物组合物,其包含化合物VII:



化合物 VII

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

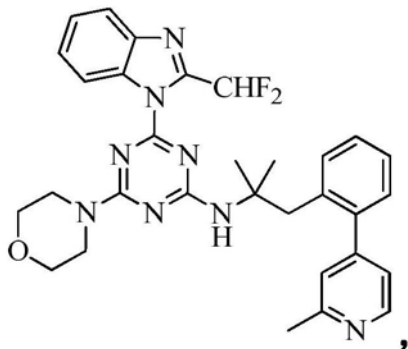
[0039] 本文公开了一种药物组合物,其包含化合物VIII:



化合物 VIII

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

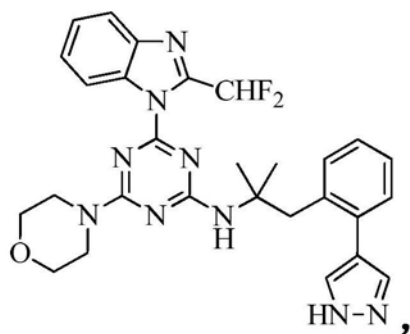
[0040] 本文公开了一种药物组合物,其包含化合物IX:



化合物 IX

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

[0041] 本文公开了一种药物组合物,其包含化合物X:



化合物 X

其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

[0042] 本文公开了一种治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的药物组合物,该药物组合物包含化合物I,其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

[0043] 本文公开了一种治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的药物组合物,该药物组合物包含化合物II,其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

[0044] 本文公开了一种治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的药物组合物,该药物组合物包含化合物III,其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

[0045] 本文公开了一种治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的药物组合物,该药物组合物包含化合物IV,其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

[0046] 本文公开了一种治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的药物组合物,该药物组合物包含化合物V,其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

[0047] 本文公开了一种治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的药物组合物,该药物组合物包含化合物VI,其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

[0048] 本文公开了一种治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的药物组合物,该药物组合物包含化合物VII,其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

[0049] 本文公开了一种治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的药物组合物,该药物组合物包含化合物VIII,其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

[0050] 本文公开了一种治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的药物组合物,该药物组合物包含化合物IX,其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

[0051] 本文公开了一种治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的

药物组合物,该药物组合物包含化合物X,其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;BGB-3111或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

援引并入

[0052] 本说明书提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同特别地且单独地指出其中每一个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而并入。

附图说明

[0053] 本发明的新特征在随附的权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述和附图,将会对本发明的特征和优点获得更好的理解,在这些附图中:

[0054] 图1示出了如在ATPLite试验中测量的,在DB细胞中的%生长抑制相对于化合物I的浓度。

[0055] 图2示出了如在ATPLite试验中测量的,在DOHH-2细胞中的%生长抑制相对于化合物I的浓度。

[0056] 图3示出了如在ATPLite试验中测量的,在HT细胞中的%生长抑制相对于化合物I的浓度。

[0057] 图4示出了如在ATPLite试验中测量的,在NU-DHL-1细胞中的%生长抑制相对于化合物I的浓度。

[0058] 图5示出了如在ATPLite试验中测量的,在OCI-Ly19细胞中的%生长抑制相对于化合物I的浓度。

[0059] 图6示出了如在ATPLite试验中测量的,在OCI-Ly3细胞中的%生长抑制相对于化合物I的浓度。

[0060] 图7示出了如在ATPLite试验中测量的,在Pfeiffer细胞中的%生长抑制相对于化合物I的浓度。

[0061] 图8示出了如在ATPLite试验中测量的,在SU-DHL-10细胞中的%生长抑制相对于化合物I的浓度。

[0062] 图9示出了化合物I在所测试的细胞系中的生长抑制(GI₅₀)。

[0063] 图10示出了化合物I在所测试的细胞系中的%生长抑制。

具体实施方式

[0064] 本文描述了包含i) PI3K抑制剂和ii) BTK抑制剂的药物组合物。在一些情况下,本文所述的药物组合物可用于治疗疾病或病症,如癌症。本文还描述了用i) PI3K抑制剂和ii) BTK抑制剂的组合治疗疾病和病症如癌症的方法。

[0065] 为了便于理解本文所述的公开内容,若干术语定义如下。

[0066] 一般而言,本文所使用的命名法和本文所述的有机化学、药物化学和药理学中的实验程序是本领域公知且常用的。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。术语“受试者”是指动物,包括但不限于灵长类(例如,人)、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。

定义

[0067] 术语“受试者”和“患者”在本文中提及例如哺乳动物受试者如人类受试者(在一个实施方案中,人)时可互换使用。

[0068] 术语“治疗”和“处理”意在包括减轻或消除病症、疾病或病况,或一种或多种与该病症、疾病或病况相关的症状;或减轻或根除该病症、疾病或病况的病因本身。

[0069] 术语“预防”和“防止”意在包括延迟和/或防止病症、疾病或病况和/或其伴随症状的发作;防止受试者患上病症、疾病或病况;或降低受试者患上病症、疾病或病况的风险的方法。

[0070] 术语“治疗有效量”和“有效量”意在包括当施用,足以防止所治疗的病症、疾病或病况的一种或多种症状的发展或将其减轻一定程度的化合物的量。术语“治疗有效量”或“有效量”还指足以引发研究者、兽医、医生或临床医师所寻找的生物分子(例如蛋白质、酶、RNA或DNA)、细胞、组织、系统、动物或人的生物学或医学应答的化合物的量。

[0071] 术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理学上可接受的载体”和“生理学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或封装材料。在一个实施方案中,每种组分从与药物制剂的其他成分相容的意义上来说是“药学上可接受的”,并且适用于与人和动物的组织或器官接触而无过度的毒性、刺激、变应性应答、免疫原性或其他问题或并发症,并与合理的受益/风险比相称。参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,第5版,Rowe等人编,The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2005;以及Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版,Ash和Ash编,Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版,Gibson编,CRC Press LLC:Boca Raton,FL,2009。

[0072] 术语“约”和“大约”是指在本领域普通技术人员测定的特定值的可接受误差内,其部分依赖于该值是如何测量或确定的。在某些实施方案中,术语“约”和“大约”是指在1、2、3或4个标准偏差内。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”是指在给定值或范围的50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%内。

[0073] 术语“活性成分”和“活性物质”是指单独施用或与一种或多种药学上可接受的赋形剂联合施用于受试者以治疗、预防或减轻病症、疾病或病况的一种或多种症状的化合物。如本文所用的,“活性成分”和“活性物质”可以是本文所述化合物的旋光性异构体。

[0074] 术语“药物”、“治疗剂”和“化疗剂”是指施用于受试者以治疗、预防或减轻病症、疾病或病况的一种或多种症状的化合物或其药物组合物。

[0075] 术语“天然存在的”和“天然的”当与诸如核酸分子、多肽、宿主细胞等生物材料结合使用时,是指在自然界中发现的、未经人类操作的物质。类似地,“非天然存在的”或“非天然的”是指未在自然界中发现的或者已由人类进行了结构修饰或合成的物质。

[0076] 术语“PI3K”是指磷脂酰肌醇3-激酶或其变体,其能够将PI的肌醇环在D-3位上磷酸化。术语“PI3K变体”意在包括与天然PI3K基本上同源的蛋白质,即,与天然PI3K的氨基酸序列相比具有一个或多个天然或非天然存在的氨基酸缺失、插入或置换的蛋白质(例如,PI3K衍生物、同源物和片段)。PI3K变体的氨基酸序列与天然PI3K至少约80%相同、至少约90%相同或至少约95%相同。PI3K的实例包括但不限于p110 α 、p110 β 、p110 δ 、p110 γ 、PI3K-

C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、mTOR、ATM、ATR和DNA-PK。参见, Fry, Biochem. Biophys. Acta 1994, 1226, 237-268; Vanhaesebroeck和Waterfield, Exp. Cell. Res. 1999, 253, 239-254; 和Fry, Breast Cancer Res. 2001, 3, 304-312。PI3K分为至少四个类别。I类包括p110 α 、p110 β 、p110 δ 和p110 γ 。II类包括PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 和PI3K-C2 γ 。III类包括Vps34。IV类包括mTOR、ATM、ATR和DNA-PK。在某些实施方案中, PI3K是I类激酶。在某些实施方案中, PI3K是p110 α 、p110 β 、p110 δ 或p110 γ 。在某些实施方案中, PI3K是I类激酶的变体。在某些实施方案中, PI3K是p110 α 突变体。p110 α 突变体的实例包括但不限于R38H、G106V、K111N、K227E、N345K、C420R、P539R、E542K、E545A、E545G、E545K、Q546K、Q546P、E453Q、H710P、I800L、T1025S、M1043I、M1043V、H1047L、H1047R和H1047Y (Ikenoue等人, Cancer Res. 2005, 65, 4562-4567; Gymnopoulos等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 2007, 104, 5569-5574)。在某些实施方案中, PI3K为II类激酶。在某些实施方案中, PI3K是PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 或PI3K-C2 γ 。在某些实施方案中, PI3K是III类激酶。在某些实施方案中, PI3K是Vps34。在某些实施方案中, PI3K是IV类激酶。在某些实施方案中, PI3K是mTOR、ATM、ATR或DNA-PK。

[0077] 如本文所用的, “BTK”是指布鲁顿酪氨酸激酶。BTK属于Tec酪氨酸激酶家族 (Vetrie等人, Nature 361:226-233, 1993; Bradshaw, Cell Signal. 22:1175-84, 2010)。BTK主要在大多数造血细胞如B细胞、肥大细胞和巨噬细胞中表达 (Smith等人, J. Immunol. 152: 557-565, 1994), 并且定位于骨髓、脾和淋巴结组织中。BTK在参与B细胞发育、分化的B细胞受体 (BCR) 和FcR信号传导途径中起重要作用 (Khan, Immunol. Res. 23:147, 2001)。BTK抑制剂可以选自以下文献中公开的化合物: 美国专利8,084,620B2; 7,514,444B2; 7,718,662B1; 和7,393,848B1; 美国公开No. 2016/0083392A1; 2015/0005277A1; 2015/0259354A1; 2012/053189A1; 2010/254905A1; 2008/0139582A1; 2012/0077832A1; 2012/0232054A1; 2012/082702A1; 2010/0160303A1; 2012/129852A1; 2006/0178367A1; 2006/0183746A1; 2012/040961A1; 2010/144705A1; 2012/0028981A1; 2012/058996A1; 2009/0318448A1; 2010/0016301A1; 2009/105209A1; 2010/0222325A1; 和2010/0004231A1; 国际公开No. WO 2011/153514; WO 2011/046964; WO 2010/009342; WO 2008/121742; WO 2008/054827; WO 2007/087068; WO 2011/090760; WO 2010/028236; WO 2009/158571; WO 2009/051822; WO 2010/123870; WO 2010/126960; WO 2011/162515; WO 2012/135801; WO 2011/152351; WO 2007/136790A2; WO 2002/050071; WO 2008/116064; WO 2010/011837; WO 2011/159857; WO 2011/019780; WO 2011/029043; WO 2011/029046; WO 2005/005429; WO 2005/014599; WO 2005/047290; WO 2006/053121; WO 2008/033834; WO 2008/033858; WO 2006/099075; WO 2008/033854; WO 2008/033857; WO 2009/039397; WO 2009/137596; WO 2010/056875; WO 2010/068788; WO 2010/068806; WO 2010/068810; WO 2011/140488; WO 2012/030990; WO 2012/031004; WO 2005/011597; WO 2008/045627; WO 2008/144253; WO 2007/140222; WO 2013/008095; WO 2012/170976A2; WO 2012/135944A1; WO 2010/065898A2; WO 2012/158795A1; WO 2012/158764A1; WO 2012/158810A1; WO 2012/156334A1; WO 2012/020008; WO 2010/122038; WO 2010/006970; WO 2010/006947; WO 2010/000633; WO 2009/077334; WO 2009/098144; WO 2006/065946; WO 2007/027594; WO 2007/027729和EP2068849。BTK抑制剂也可以选自依鲁替尼、BGB-3111、CC-292 (AVL-292)、ACP 196 (Acalabrutinib)、CNX-774、CGI1746、LFM-A13、

CNX-774、ON0-4059、RN486 CPI-0610、DUAL946、GSK525762、I-BET151、JQ1、OTX015、PFI-1、RVX-208、RVX2135、TEN-010及其组合。在一个实施方案中，BTK抑制剂是依鲁替尼或BGB-3111。

[0078] 本文所用的术语“协同作用”、“协同性”和“协同的”是指疗法组合(例如,使用式(I)的PI3K抑制剂和BTK抑制剂),其比任何两种或更多种单一疗法的预期累加效应更有效。例如,疗法组合的协同效应允许使用较低剂量的一种或多种治疗和/或允许较低频率地向受试者施用所述治疗。使用较低剂量的治疗和/或较低频率地施用治疗的能力降低了与向受试者施用治疗相关的毒性,而没有降低所述治疗在预防、控制、治疗或改善给定疾病中的功效,该疾病例如是自身免疫病、炎性疾病或癌症,包括但不限于慢性淋巴细胞白血病或非霍奇金淋巴瘤。另外,协同效应可导致治疗在预防、控制、治疗或改善给定疾病中的功效得到改善,该疾病例如是自身免疫病、炎性疾病或癌症,包括但不限于慢性淋巴细胞白血病或非霍奇金淋巴瘤。最后,疗法组合的协同效应可以避免或减少与使用任何单一疗法相关的不良或不希望的副作用。组合的“协同作用”或“协同”效应在此可以通过Chou等人 and/or Clarke等人的方法来确定。参见Ting-Chao Chou, Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies, Pharmacol Rev 58:621-681 (2006), 和Clarke等人, Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models, Breast Cancer Research and Treatment 46:255-278 (1997), 其通过引用并入用于确定组合的“协同作用”或“协同”效应的方法。

[0079] 术语“同位素变体”是指在构成化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的同位素的化合物。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氢(^1H)、氘(^2H)、氚(^3H)、碳-11(^{11}C)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、氟-18(^{18}F)、磷-31(^{31}P)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-35(^{35}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-36(^{36}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)、碘-123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-127(^{127}I)、碘-129(^{129}I)和碘-131(^{131}I)。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”处于稳定的形式,即非放射性的。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氢(^1H)、氘(^2H)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、磷-31(^{31}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)和碘-127(^{127}I)。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”处于非稳定的形式,即放射性的。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氚(^3H)、碳-11(^{11}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氟-18(^{18}F)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-35(^{35}S)、氯-36(^{36}Cl)、碘-123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-129(^{129}I)和碘-131(^{131}I)。应当理解,在本文提供的化合物中,例如任何氢可以是 ^2H ,或者例如任何碳可以是 ^{13}C ,或者例如任何氮可以是 ^{15}N ,或者例如任何氧可以是 ^{18}O ,只要根据本领域技术人员的判断可行。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的氘(D)。

[0080] 术语“烷基”是指直链或支链饱和一价烃基团,其中所述烷基可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基Q所取代。术语“烷基”还包括直链或支链烷基,除非另有规定。在某些实施方案中,烷基为具有1至20 (C_{1-20})、1至15 (C_{1-15})、1至10 (C_{1-10}) 或1至6 (C_{1-6}) 个碳原子的直链饱和一价烃基团,或具有3至20 (C_{3-20})、3至15 (C_{3-15})、3至10 (C_{3-10}) 或3至6 (C_{3-6}) 个碳原子的支链饱和一价烃基团。如本文所用的,直链 C_{1-6} 和支链 C_{3-6} 烷基也被称为“低级烷基”。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基(包括所有异构形式)、正丙基、异丙基、丁基(包括所有异构形式)、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基(包括所有异构形式)和己基(包括所有异构形式)。例如, C_{1-6} 烷基是指1至6个碳原子的直链饱和一价烃基团或3至6个碳原子的支链饱和一价烃基团。

[0081] 术语“亚烷基”是指直链或支链饱和二价烃基团,其中所述亚烷基可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基Q所取代。术语“亚烷基”包括直链和支链亚烷基,除非另有规定。在某些实施方案中,亚烷基为具有1至20 (C_{1-20})、1至15 (C_{1-15})、1至10 (C_{1-10}) 或1至6 (C_{1-6}) 个碳原子的直链饱和二价烃基团,或3至20 (C_{3-20})、3至15 (C_{3-15})、3至10 (C_{3-10}) 或3至6 (C_{3-6}) 个碳原子的支链饱和二价烃基团。如本文所用的,直链 C_{1-6} 和支链 C_{3-6} 亚烷基也被称为“低级亚烷基”。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基(包括所有异构形式)、亚正丙基、亚异丙基、亚丁基(包括所有异构形式)、亚正丁基、亚异丁基、亚叔丁基、亚戊基(包括所有异构形式)和亚己基(包括所有异构形式)。例如, C_{1-6} 亚烷基是指1至6个碳原子的直链饱和二价烃基团或3至6个碳原子的支链饱和二价烃基团。

[0082] 术语“亚杂烷基”是指在烃链中含有一个或多个杂原子的直链或支链饱和二价烃基团,所述杂原子各自独立地选自O、S和N。例如, C_{1-6} 亚杂烷基是指1至6个碳原子的直链饱和二价烃基团或3至6个碳原子的支链饱和二价烃基团。在某些实施方案中,亚杂烷基是具有1至20 (C_{1-20})、1至15 (C_{1-15})、1至10 (C_{1-10}) 或1至6 (C_{1-6}) 个碳原子的直链饱和二价烃基团,或3至20 (C_{3-20})、3至15 (C_{3-15})、3至10 (C_{3-10}) 或3至6 (C_{3-6}) 个碳原子的支链饱和二价烃基团。如本文所用的,直链 C_{1-6} 和支链 C_{3-6} 亚杂烷基也被称为“低级亚杂烷基”。亚杂烷基的实例包括但不限于 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 和 $-CH_2CH_2S-$ 。在某些实施方案中,亚杂烷基还可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基Q所取代。

[0083] 术语“烯基”是指直链或支链一价烃基团,其含有一个或多个碳-碳双键,在一个实施方案中含有一个、两个、三个、四个或五个碳-碳双键,在另一个实施方案中含有一个碳-碳双键。烯基可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基Q所取代。如本领域普通技术人员所理解的,术语“烯基”也包括具有“顺式”和“反式”构型的基团,或可替代地,具有“E”和“Z”构型的基团。如本文所用的,术语“烯基”包括直链和支链烯基,除非另有规定。例如, C_{2-6} 烯基是指2至6个碳原子的直链不饱和一价烃基团,或3至6个碳原子的支链不饱和一价烃基团。在某些实施方案中,烯基是2至20 (C_{2-20})、2至15 (C_{2-15})、2至10 (C_{2-10}) 或2至6 (C_{2-6}) 个碳原子的直链一价烃基团,或3至20 (C_{3-20})、3至15 (C_{3-15})、3至10 (C_{3-10}) 或3至6 (C_{3-6}) 个碳原子的支链一价烃基团。烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基和4-甲基丁烯基。

[0084] 术语“亚烯基”是指直链或支链二价烃基团,其含有一个或多个碳-碳双键,在一个实施方案中含有一个、两个、三个、四个或五个碳-碳双键,在另一个实施方案中含有一个

碳-碳双键。亚烯基可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基Q所取代。同样地,术语“亚烯基”还包括具有“顺式”和“反式”构型的基团,或可替代地,具有“E”和“Z”构型的基团。如本文所用的,术语“亚烯基”包括直链和支链亚烯基,除非另有规定。例如,C₂₋₆亚烯基是指2至6个碳原子的直链不饱和二价烃基团,或3至6个碳原子的支链不饱和二价烃基团。在某些实施方案中,亚烯基是2至20 (C₂₋₂₀)、2至15 (C₂₋₁₅)、2至10 (C₂₋₁₀) 或2至6 (C₂₋₆) 个碳原子的直链二价烃基团,或3至20 (C₃₋₂₀)、3至15 (C₃₋₁₅)、3至10 (C₃₋₁₀) 或3至6 (C₃₋₆) 个碳原子的支链二价烃基团。亚烯基的实例包括但不限于亚乙烯基、亚烯丙基、亚丙烯基、亚丁烯基和4-甲基亚丁烯基。

[0085] 术语“亚杂烯基”是指直链或支链二价烃基团,其含有一个或多个碳-碳双键,在一个实施方案中含有一个、两个、三个、四个或五个碳-碳双键,在另一个实施方案中含有一个碳-碳双键,并且在烃链中包含一个或多个杂原子,所述杂原子各自独立地选自O、S和N。亚杂烯基可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基Q所取代。如本领域普通技术人员所理解的,术语“亚杂烯基”包括具有“顺式”或“反式”构型或其混合物的基团,或可替代地,具有“E”或“Z”构型或其混合物的基团。例如,C₂₋₆亚杂烯基是指2至6个碳原子的直链不饱和二价烃基团或3至6个碳原子的支链不饱和二价烃基团。在某些实施方案中,亚杂烯基是2至20 (C₂₋₂₀)、2至15 (C₂₋₁₅)、2至10 (C₂₋₁₀) 或2至6 (C₂₋₆) 个碳原子的直链二价烃基团,或3至20 (C₃₋₂₀)、3至15 (C₃₋₁₅)、3至10 (C₃₋₁₀) 或3至6 (C₃₋₆) 个碳原子的支链二价烃基团。亚杂烯基的实例包括但不限于-CH=CHO-、-CH=CHOCH₂-、-CH=CHCH₂O-、-CH=CHS-、-CH=CHSCH₂-、-CH=CHCH₂S-或-CH=CHCH₂NH-。

[0086] 术语“炔基”是指直链或支链一价烃基团,其含有一个或多个碳-碳三键,在一个实施方案中含有一个、两个、三个、四个或五个碳-碳三键,在另一个实施方案中含有一个碳-碳三键。炔基可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基Q所取代。术语“炔基”还包括直链和支链炔基,除非另有规定。在某些实施方案中,炔基是2至20 (C₂₋₂₀)、2至15 (C₂₋₁₅)、2至10 (C₂₋₁₀) 或2至6 (C₂₋₆) 个碳原子的直链一价烃基团,或3至20 (C₃₋₂₀)、3至15 (C₃₋₁₅)、3至10 (C₃₋₁₀) 或3至6 (C₃₋₆) 个碳原子的支链一价烃基团。炔基的实例包括但不限于乙炔基 (-C≡CH) 和炔丙基 (-CH₂C≡CH)。例如,C₂₋₆炔基是指2至6个碳原子的直链不饱和一价烃基团,或3至6个碳原子的支链不饱和一价烃基团。

[0087] 术语“环烷基”是指环状的、饱和的桥连和/或非桥连一价烃基团,其可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中,环烷基具有3至20 (C₃₋₂₀)、3至15 (C₃₋₁₅)、3至10 (C₃₋₁₀) 或3至7 (C₃₋₇) 个碳原子。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、十氢化萘基和金刚烷基。

[0088] 术语“环烯基”是指环状的、不饱和的非芳族桥连和/或非桥连一价烃基团,其可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中,环烯基具有3至20 (C₃₋₂₀)、3至15 (C₃₋₁₅)、3至10 (C₃₋₁₀) 或3至7 (C₃₋₇) 个碳原子。环烯基的实例包括但不限于环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。

[0089] 术语“芳基”是指含有至少一个芳香烃环的单环芳香基团和/或多环一价芳香基团。在某些实施方案中,芳基具有6至20 (C₆₋₂₀)、6至15 (C₆₋₁₅) 或6至10 (C₆₋₁₀) 个环原子。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、茚基、蒽基、蒽基、菲基、芘基、联苯基和三联苯基。芳基也指双环或三环碳环,其中一个环是芳香族的,其他环可以是饱和的、部分不饱和的或芳香族

的,例如,二氢萘基、茛基、茛满基或四氢萘基(四氢化萘基)。在某些实施方案中,芳基可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基Q所取代。

[0090] 术语“芳烷基”和“芳基烷基”是指被一个或多个芳基取代的一价烷基。在某些实施方案中,芳烷基具有7至30 (C_{7-30})、7至20 (C_{7-20}) 或7至16 (C_{7-16}) 个碳原子。芳烷基的实例包括但不限于苄基、2-苯基乙基和3-苯基丙基。在某些实施方案中,芳烷基任选地被一个或多个如本文所述的取代基Q所取代。

[0091] 术语“杂芳基”是指含有至少一个芳环的一价单环芳香基团或一价多环芳香基团,其中至少一个芳环在环中含有一个或多个独立地选自O、S、N和P的杂原子。杂芳基通过其芳环与分子的其余部分键合。杂芳基的每个环可以含有一个或两个O原子、一个或两个S原子、一个至四个N原子和/或一个或两个P原子,条件是每个环中的杂原子总数为四个或更少,并且每个环含有至少一个碳原子。在某些实施方案中,杂芳基具有5至20、5至15或5至10个环原子。单环杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基和三唑基。双环杂芳基的实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吲哚基(indoliziny)、吲哚基、吲唑基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、蔡啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。三环杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、苯并吲哚基、呋唑基、二苯并呋喃基、蔡嵌间二氮杂苯基(perimidiny)、菲咯啉基、菲啶基、吩吡嗪基(phenarsaziny)、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和咕吨基。在某些实施方案中,杂芳基还可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基Q所取代。

[0092] 术语“杂环基”和“杂环”是指含有至少一个非芳环的一价单环非芳环体系或一价多环体系,其中一个或多个非芳环原子为独立地选自O、S、N和P的杂原子;而其余的环原子为碳原子。在某些实施方案中,杂环基或杂环基团具有3至20、3至15、3至10、3至8、4至7或5至6个环原子。杂环基通过其非芳环与分子的其余部分键合。在某些实施方案中,杂环基是单环、双环、三环或四环体系,其可以是螺环、稠环或桥环体系,并且其中氮或硫原子可以任选地被氧化,氮原子可以任选地被季铵化,并且一些环可以是部分或完全饱和的,或是芳香族的。杂环基可以在任意杂原子或碳原子处连接至主体结构,导致稳定化合物的产生。这样的杂环基团的实例包括但不限于氮杂茛基(azepiny)、苯并二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并吡喃酮基、苯并吡喃基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、苯并噻喃基、苯并噁嗪基、 β -咔啉基、色满基、色原酮基(chromonyl)、噌啉基、香豆素基(coumariny)、十氢异喹啉基、二氢苯并异噻嗪基、二氢苯并异噁嗪基、二氢呋喃基、二氢异吲哚基、二氢吡喃基、二氢吡唑基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧戊环基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑烷基、咪唑啉基、二氢吲哚基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异色满基、异香豆素基、异吲哚啉基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、噁唑烷酮基、噁唑烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、硫杂吗啉基(thiamorpholiny)、噻唑烷基、四氢喹啉基和1,3,5-三噻

烷基。在某些实施方案中,杂环基也可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基Q所取代。

[0093] 术语“卤素”、“卤化物”和“卤代”是指氟、氯、溴和/或碘。

[0094] 术语“任选取代的”是指基团或取代基,如烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₆烷基和杂环基,可以被一个或多个取代基Q所取代,取代基Q各自独立地选自例如(a)氧代(=O)、卤代、氰基(-CN)和硝基(-NO₂);(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基和杂环基,其各自进一步任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q^a所取代;和(c)-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-P(O)R^aR^d、-P(O)(OR^a)R^d、-P(O)(OR^a)(OR^d)、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c和-S(O)₂NR^bR^c,其中每个R^a、R^b、R^c和R^d独立地为(i)氢;(ii)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个或四个取代基Q^a所取代;或者(iii)R^b和R^c与它们所连接的N原子一起形成杂芳基或杂环基,其任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个或四个取代基Q^a所取代。如本文所用的,可以被取代的所有基团是“任选取代的”,除非另有指明。

[0095] 在一个实施方案中,每个取代基Q^a独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;和(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c)-C(O)R^e、-C(O)OR^e、-C(O)NR^fR^g、-C(NR^e)NR^fR^g、-OR^e、-OC(O)R^e、-OC(O)OR^e、-OC(O)NR^fR^g、-OC(=NR^e)NR^fR^g、-OS(O)R^e、-OS(O)₂R^e、-OS(O)NR^fR^g、-OS(O)₂NR^fR^g、-NR^fR^g、-NR^eC(O)R^h、-NR^eC(O)OR^h、-NR^eC(O)NR^fR^g、-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g、-NR^eS(O)R^h、-NR^eS(O)₂R^h、-NR^eS(O)NR^fR^g、-NR^eS(O)₂NR^fR^g、-P(O)R^eR^h、-P(O)(OR^e)R^h、-P(O)(OR^e)(OR^h)、-SR^e、-S(O)R^e、-S(O)₂R^e、-S(O)NR^fR^g和-S(O)₂NR^fR^g;其中每个R^e、R^f、R^g和R^h独立地为(i)氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(ii)R^f和R^g与它们所连接的N原子一起形成杂芳基或杂环基。

[0096] 在某些实施方案中,“旋光性的”和“对映异构活性的”是指分子的集合,其具有不低于约50%、不低于约70%、不低于约80%、不低于约90%、不低于约91%、不低于约92%、不低于约93%、不低于约94%、不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约99%、不低于约99.5%或不低于约99.8%的对映体过量。在某些实施方案中,化合物包括基于所讨论的外消旋物的总重量约95%或更多的所需对映异构体和约5%或更少的不太优选的对映异构体。

[0097] 在描述旋光性化合物时,前缀R和S用来表示分子绕其手性中心的绝对构型。(+)和(-)用来表示化合物的旋光度,即,偏振光的平面被旋光性化合物旋转的方向。(-)前缀表示该化合物是左旋的,即,该化合物使偏振光的平面向左旋转或逆时针旋转。(+)前缀表示该化合物是右旋的,即,该化合物使偏振光的平面向右旋转或顺时针旋转。然而,旋光度的符号(+)和(-)与分子的绝对构型R和S是不相关的。

[0098] 短语“其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合

物、或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药”与短语“本文所述化合物的对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体；或本文所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；或本文所述化合物的对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药”具有相同的含义。

[0099] 术语“溶剂化物”是指由一个或多个溶质分子（例如本文提供的化合物）和一个或多个溶剂分子形成的复合物或聚集体，其以化学计量或非化学计量的量存在。合适的溶剂包括但不限于水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和乙酸。在某些实施方案中，该溶剂是药学上可接受的。在一个实施方案中，该复合物或聚集体为结晶形式。在另一个实施方案中，该复合物或聚集体为非结晶形式。当溶剂为水时，溶剂化物是水合物。水合物的实例包括但不限于半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物和五水合物。

[0100] 抗性、复发性或难治性是指癌症对治疗的反应性降低，例如，直到癌症对治疗无响应的时间点。癌症可以在治疗开始时即为抗性的，或者可以在治疗期间变为抗性的。术语“难治性”可指已证明治疗（例如，化疗药物、生物制剂和/或放射疗法）对其无效的癌症。难治性癌症肿瘤可能会缩小，但不能达到确定治疗有效的程度。然而，一般而言，肿瘤保持与治疗前相同的大小（病情稳定），或者增长（疾病进展）。

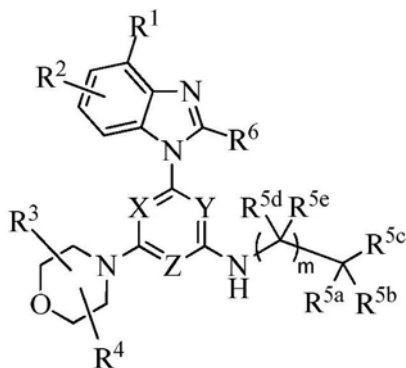
[0101] 如本文所用的，术语对治疗的“反应性”或“响应”以及该术语的其他形式是指受试者对单独或联合使用治疗剂如PI3K抑制剂的治疗，例如单药疗法或联合疗法的反应。可以使用一种或多种临床标准，例如在Hallek, M. 等人 (2008) Blood 111 (12) :5446-5456中描述的IWCLL 2008 (用于CLL)，例如在Cheson, B.D. 等人. Journal of Clinical Oncology, 32 (27) :3059-3067中描述的Lugano分类，等等，通过比较受试者对治疗的反应，来评价对治疗（例如，单独或联合使用PI3K抑制剂的治疗）的反应性。提供了反应性的其他分类。这些标准提供了一组已公布的规则，这些规则定义了癌症患者在治疗期间何时改善（“响应”）、保持不变（“稳定”）或恶化（“进展”）。

[0102] 例如，可以确定患有CLL的受试者处于完全缓解 (CR) 或部分缓解 (PR)。例如，根据IWCLL 2008，如果在治疗完成后评估时至少满足以下所有标准，则认为受试者为CR：(i) 外周血淋巴细胞（通过血细胞计数和分类计数评价的）低于 $4 \times 10^9/L$ ($4000 \mu l$)；(ii) 体格检查无肝肿大或脾肿大；(iii) 没有全身症状；以及 (iv) 血细胞计数（例如，嗜中性粒细胞、血小板、血红蛋白）高于Hallek, M. 等人所述的值。根据IWCLL 2008，将CLL的部分缓解 (PR) 定义为包括以下之一：(i) 血液淋巴细胞数比治疗前的值减少50%或更多；(ii) 通过CT扫描或触诊检测到淋巴结病减轻；或者 (iii) 通过CT扫描或触诊检测到脾脏或肝脏的肿大相比治疗前减少了50%或更多；以及根据Hallek, M. 等人所述的值的血细胞计数（例如，嗜中性粒细胞、血小板、血红蛋白）。在其他实施方案中，确定患有CLL的受试者为疾病进展 (PD) 或病情稳定 (SD)。例如，根据IWCLL 2008，如果满足以下至少一项标准，则认为受试者在治疗期间或在治疗后为PD：(i) 淋巴结病进展；(ii) 脾脏或肝脏的肿大相比治疗前增加了50%或更多，或者从头出现肝肿大或脾肿大；(iii) 血液淋巴细胞数增加了50%或更多，每微升至少5000个B淋巴细胞；(iv) 转化为更具侵略性的组织学（例如，Richter综合征）；或者 (v) 发生可归因于CLL的血细胞减少（嗜中性粒细胞减少、贫血或血小板减少）。根据IWCLL 2008，CLL的病情稳定 (SD) 被定义为患者未达到CR或PR且尚未表现出疾病进展。

[0103] 例如, 在一些实施方案中, 如果根据IWCLL的疾病进展的至少一项标准被延迟或降低, 例如, 约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多, 则患有CLL的受试者对单独或联合使用PI3K抑制剂的治疗有反应。在另一个实例中, 如果与不进行治疗时预测的预期寿命相比, 受试者经历预期寿命延长, 例如, 延长约5%、10%、20%、30%、40%、50%或更多, 则受试者对单独或联合使用PI3K抑制剂的治疗有反应。在另一个实例中, 如果受试者满足以下一项或多项, 则对单独或联合使用PI3K抑制剂的治疗有反应: 无进展生存期、总生存期延长, 或进展前时间 (TTP) 延长, 例如, 如Hallek, M. 等人所述。

化合物

[0104] 本文公开了式 (I) 的PI3K抑制剂:



式(I)

或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药; 其中:

X、Y和Z各自独立地为N或CR^X, 条件是X、Y和Z中的至少两个是氮原子; 其中R^X为氢或C₁₋₆烷基;

R¹和R²各自独立地为 (a) 氢、氰基、卤代或硝基; (b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基; 或者 (c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; 其中每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}独立地为 (i) 氢; (ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基; 或者 (iii) R^{1b}和R^{1c}与它们所连接的N原子一起形成杂环基;

R³和R⁴各自独立地为氢或C₁₋₆烷基; 或者R³和R⁴连接在一起形成键、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚杂烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚杂烯基;

R^{5a}为 (a) 氢或卤代; (b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基; 或者 (c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R^{5b}为 (a) 卤代; (b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂

芳基或杂环基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5c} 为 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -(C_{6-14} 芳基)或 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -杂芳基;

R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$;或者 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;或者(d) 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;

R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)-C_{1-6}$ 烷基或 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基;

m为0或1;且

n为0、1、2、3或4;

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^X 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 和 R^{5g} 中的每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代,其中每个取代基Q独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基,其各自进一步任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;以及(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 和 $-S(O)_2NR^bR^c$,其中每个 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自进一步任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;或者(iii) R^b 和 R^c 与它们所连接的N原子一起形成杂环基,该杂环基进一步任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

其中每个 Q^a 独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基;以及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)$

NR^fR^g 、 $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ；其中每个 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地为(i)氢；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基；或者(iii) R^f 和 R^g 与它们所连接的N原子一起形成杂环基；或者

其中彼此相邻的两个取代基Q任选地形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代。

[0105] 在式(I)化合物的一个实施方案中，

X、Y和Z各自独立地为N或 CR^X ，条件是X、Y和Z中的至少两个是氮原子；其中 R^X 为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^1 和 R^2 各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基；或者(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；其中每个 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 独立地为(i)氢；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基；或者(iii) R^{1b} 和 R^{1c} 与它们所连接的N原子一起形成杂环基；

R^3 和 R^4 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；或者 R^3 和 R^4 连接在一起形成键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚杂烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚杂烯基；

R^{5a} 为(a)氢或卤代；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基；或者(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

R^{5b} 为(a)卤代；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基；或者(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

R^{5c} 为 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ (C_{6-14} 芳基)或 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ 杂芳基；

R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为(a)氢或卤代；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基；或者(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;或者 $-\text{S}(\text{O})2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;或者(d)当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;

R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

m为0或1;且

n为0、1、2、3或4;

其中每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个、四个或五个如本文定义的取代基Q所取代。

[0106] 在式(I)化合物的另一个实施方案中,

X、Y和Z各自独立地为N或 CR^X ,条件是X、Y和Z中的至少两个是氮原子;其中 R^X 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^1 和 R^2 各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;其中每个 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii) R^{1b} 和 R^{1c} 与它们所连接的N原子一起形成杂环基;

R^3 和 R^4 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;或者 R^3 和 R^4 连接在一起形成键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚杂烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚杂烯基;

R^{5a} 为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5b} 为(a)卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

(O) $2R^{1a}$ 、-S(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 或-S(O) $2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5c} 为-($CR^{5f}R^{5g}$)_n-(C₆₋₁₄芳基)或-($CR^{5f}R^{5g}$)_n-杂芳基;

R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c)-C(O) R^{1a} 、-C(O) OR^{1a} 、-C(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-C(NR^{1a}) $NR^{1b}R^{1c}$ 、- OR^{1a} 、-OC(O) R^{1a} 、-OC(O) OR^{1a} 、-OC(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-OC(=NR^{1a}) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-OS(O) R^{1a} 、-OS(O) $2R^{1a}$ 、-OS(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-OS(O) $2NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、- $NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、- $NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1aS}(O)R^{1d}$ 、- $NR^{1aS}(O)2R^{1d}$ 、- $NR^{1aS}(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1aS}(O)2NR^{1b}R^{1c}$ 、- SR^{1a} 、-S(O) R^{1a} 、-S(O) $2R^{1a}$ 、-S(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 或-S(O) $2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c)-C(O) R^{1a} 、-C(O) OR^{1a} 、-C(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-C(NR^{1a}) $NR^{1b}R^{1c}$ 、- OR^{1a} 、-OC(O) R^{1a} 、-OC(O) OR^{1a} 、-OC(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-OC(=NR^{1a}) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-OS(O) R^{1a} 、-OS(O) $2R^{1a}$ 、-OS(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-OS(O) $2NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、- $NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、- $NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1aS}(O)R^{1d}$ 、- $NR^{1aS}(O)2R^{1d}$ 、- $NR^{1aS}(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1aS}(O)2NR^{1b}R^{1c}$ 、- SR^{1a} 、-S(O) R^{1a} 、-S(O) $2R^{1a}$ 、-S(O) $NR^{1b}R^{1c}$;或者-S(O) $2NR^{1b}R^{1c}$;或者(d)当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成C₃₋₁₀环烷基或杂环基;

R^6 为氢、C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-S(O)-C₁₋₆烷基或-SO₂-C₁₋₆烷基;

m为0或1;且

n为0、1、2、3或4;

其中每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个、四个或五个如本文定义的取代基Q所取代。

[0107] 在式(I)化合物的又一个实施方案中,

X、Y和Z各自独立地为N或 CR^X ,条件是X、Y和Z中的至少两个是氮原子;其中 R^X 为氢或C₁₋₆烷基;

R^1 和 R^2 各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c)-C(O) R^{1a} 、-C(O) OR^{1a} 、-C(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-C(NR^{1a}) $NR^{1b}R^{1c}$ 、- OR^{1a} 、-OC(O) R^{1a} 、-OC(O) OR^{1a} 、-OC(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-OC(=NR^{1a}) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-OS(O) R^{1a} 、-OS(O) $2R^{1a}$ 、-OS(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-OS(O) $2NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、- $NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、- $NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1aS}(O)R^{1d}$ 、- $NR^{1aS}(O)2R^{1d}$ 、- $NR^{1aS}(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1aS}(O)2NR^{1b}R^{1c}$ 、- SR^{1a} 、-S(O) R^{1a} 、-S(O) $2R^{1a}$ 、-S(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 或-S(O) $2NR^{1b}R^{1c}$;其中每个 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 独立地为(i)氢;(ii)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii) R^{1b} 和 R^{1c} 与它们所连接的N原子一起形成杂环基;

R^3 和 R^4 各自独立地为氢或C₁₋₆烷基;或者 R^3 和 R^4 连接在一起形成键、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚杂烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚杂烯基;

R^{5a} 为(a)卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c)-C(O) R^{1a} 、-C(O) OR^{1a} 、-C(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-C(NR^{1a}) $NR^{1b}R^{1c}$ 、- OR^{1a} 、-OC(O) R^{1a} 、-OC(O) OR^{1a} 、-OC(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-OC(=NR^{1a}) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-OS(O) R^{1a} 、-OS(O) $2R^{1a}$ 、-OS(O) $NR^{1b}R^{1c}$ 、-OS(O) $2NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、- $NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、- $NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1a}C(=NR^{1d})$

$\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5b} 为(a)卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5c} 为 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ - (C_{6-14} 芳基)或 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -杂芳基;

R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;或者 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;或者(d)当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;

R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

m 为0或1;且

n 为0、1、2、3或4;

其中每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个、四个或五个如本文定义的取代基Q所取代。

[0108] 在式(I)化合物的再一个实施方案中,

X、Y和Z为N;

R^1 和 R^2 各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;其中每个 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii) R^{1b} 和 R^{1c} 与它们所连接的N原子一起形成杂环基;

R^3 和 R^4 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;或者 R^3 和 R^4 连接在一起形成键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚杂烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚杂烯基;

R^{5a} 为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5b} 为(a)卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基或杂芳基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5c} 为 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ - (C_{6-14} 芳基) 或 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ - 杂芳基;

R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$;或者 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;或者(d) 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;

R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)-C_{1-6}$ 烷基或 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基;

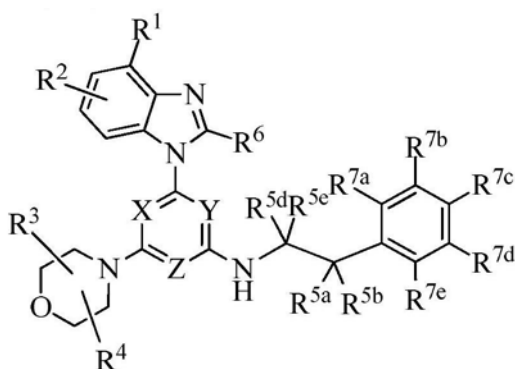
m 为0或1;且

n 为0、1、2、3或4;

其中每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个、四个或五个如本文定义的取代基Q所取代。

[0109] 式(I)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0110] 本文还提供了式(IX)化合物:



式(IX),

或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

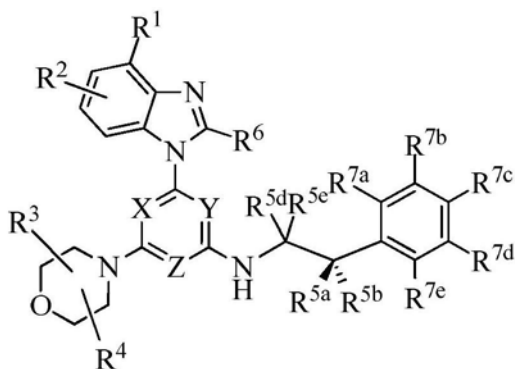
R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;或者(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 或 $-S(O)_2NR^bR^c$;或者

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中彼此相邻的两个形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0111] 式(IX)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0112] 在一个实施方案中,式(IX)化合物具有式(IXa)的结构:

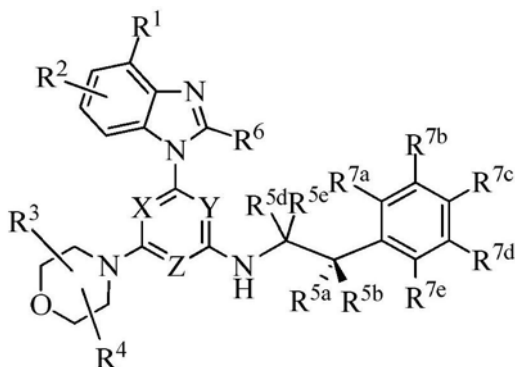


式(IXa),

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0113] 式(IXa)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0114] 在另一个实施方案中,式(IX)化合物具有式(IXb)的结构:



式(IXb),

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0115] 式(IXb)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0116] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基,例如,苯基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为杂芳基,例如,5元或6元杂芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为杂环基,例如,5元或6元杂环基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基;并且在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0117] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中, R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基,例如,苯基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为杂芳基,例如,5元或6元杂芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

在某些实施方案中, R^{7a} 为杂环基, 例如, 5元或6元杂环基, 其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代; 在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代; 在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代; 在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基; 并且在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基) 苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0118] 在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或 $-OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢、卤代、任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢; 且

X 、 Y 和 Z 各自独立地为 N 或 CR^x , 条件是 X 、 Y 和 Z 中的至少两个为 N ; 其中 R^x 为氢或任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的 C_{1-6} 烷基。

[0119] 在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为任选地被一个或多个卤代所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;

R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢;且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0120] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为二氟甲基;

R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;

R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基;

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、单环杂芳基或单环杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢;且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0121] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为二氟甲基;

R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;

R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基;

R^{7a} 为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢;且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0122] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为二氟甲基;

R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;

R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基;

R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢;且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0123] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

R^6 为二氟甲基；

R^{5a} 和 R^{5b} 为氢；

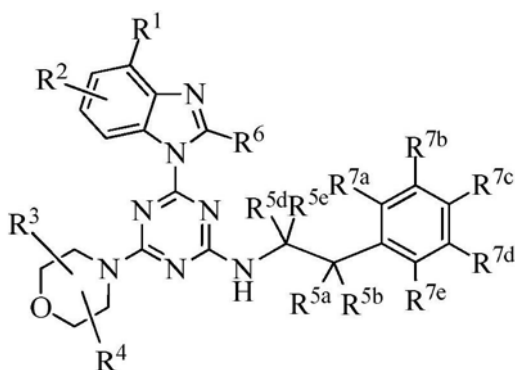
R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基；

R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0124] 本文还提供了式(X)化合物：

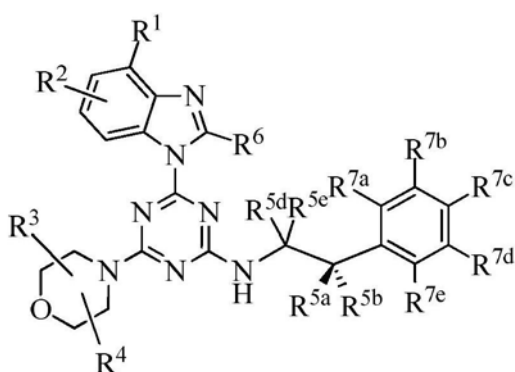


式(X)，

或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自如本文所定义。

[0125] 式(X)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述，其通过引用并入这些公开内容。

[0126] 在一个实施方案中，式(X)化合物具有式(Xa)的结构：

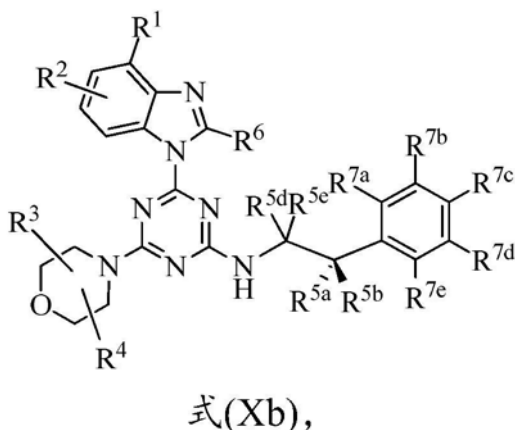


式(Xa)，

或其同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自如本文所定义。

[0127] 式(Xa)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述，其通过引用并入这些公开内容。

[0128] 在另一个实施方案中,式(X)化合物具有式(Xb)的结构:



或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自如本文所定义。

[0129] 式(Xb)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0130] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基,例如,苯基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为杂芳基,例如,5元或6元杂芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为杂环基,例如,5元或6元杂环基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基;并且在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0131] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中, R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个或多个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基,例如,苯基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为杂芳基,

例如,5元或6元杂芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为杂环基,例如,5元或6元杂环基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基;并且在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0132] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或-OR^{1a},其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代的C₁₋₆烷基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代的C₁₋₆烷基;

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢、卤代、任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代的C₁₋₆烷基;

R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代的C₁₋₆烷基;

R^{7a} 为C₆₋₁₄芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0133] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为任选地被一个或多个卤代所取代的C₁₋₆烷基;

R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;

R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为C₁₋₆烷基;

R^{7a} 为C₆₋₁₄芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0134] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为二氟甲基;

R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;

R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基;

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、单环杂芳基或单环杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0135] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为二氟甲基;

R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;

R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基;

R^{7a} 为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0136] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为二氟甲基;

R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;

R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基;

R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0137] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为二氟甲基;

R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;

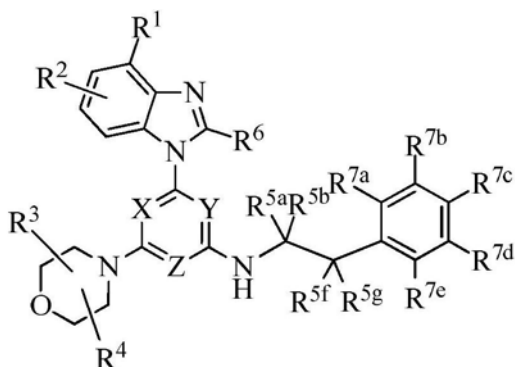
R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基;

R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三

个或四个取代基 Q^a 所取代;且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0138] 本文提供了式(XI)化合物:



式(XI),

或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

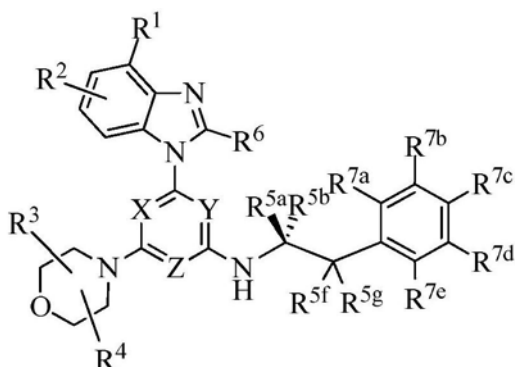
R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;或者(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 或 $-S(O)_2NR^bR^c$;或者

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中彼此相邻的两个形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0139] 式(XI)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0140] 在一个实施方案中,式(XI)化合物具有式(XIa)的结构:

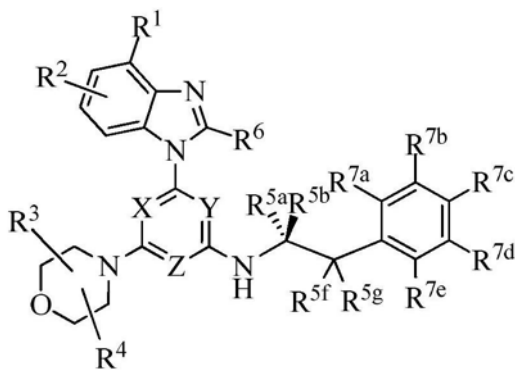


式(XIa),

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0141] 式 (XIa) 化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0142] 在另一个实施方案中,式 (XI) 化合物具有式 (XIb) 的结构:



式(XIb),

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0143] 式 (XIb) 化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0144] 在式 (XI)、(XIa) 或 (XIb) 化合物的某些实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为(a) 卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、Z、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 如本文别处所定义。

[0145] 在式 (XI)、(XIa) 或 (XIb) 化合物的某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基,例如,苯基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为杂芳基,例如,5元或6元杂芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为杂环基,例如,5元或6元杂环基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个或多个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基;并且在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-

二甲基氨基丙基) 苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0146] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中, R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基,例如,苯基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为杂芳基,例如,5元或6元杂芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为杂环基,例如,5元或6元杂环基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基;并且在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基) 苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0147] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或 $-OR^{1a}$,其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为氢、卤代、任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 所取代的 C_{1-6} 烷基;或者 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{1-10} 环烷基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 所取代;

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢;且

X、Y和Z各自独立地为N或 CR^x ,条件是X、Y和Z中的至少两个为N;其中 R^x 为氢或任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的 C_{1-6} 烷基。

[0148] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为任选地被一个或多个卤代所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 C_{1-6} 烷基;

R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;或者 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{1-10} 环烷基;

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢;且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0149] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为二氟甲基;

R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基;

R^{5f} 和 R^{5g} 为氢;或者 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、单环杂芳基或单环杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢;且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0150] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为二氟甲基;

R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基;

R^{5f} 和 R^{5g} 为氢;或者 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

R^{7a} 为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0151] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中，

R^1 为氢或甲氧基；

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

R^6 为二氟甲基；

R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基；

R^{5f} 和 R^{5g} 为氢；或者 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0152] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中，

R^1 为氢或甲氧基；

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

R^6 为二氟甲基；

R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基；

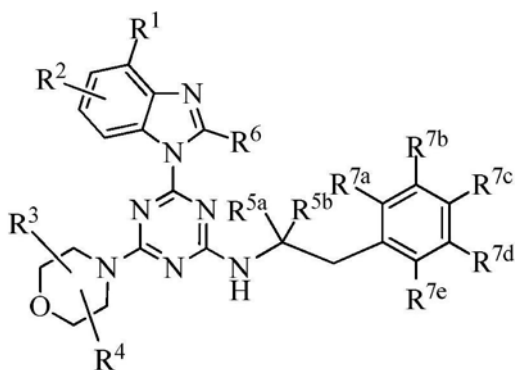
R^{5f} 和 R^{5g} 为氢；或者 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0153] 本文提供了式(XVI)化合物：



式(XVI),

或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自如本文所定义。

[0154] 式 (XVI) 化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0155] 在式 (XVI) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0156] 在式 (XVI) 化合物的另一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的 C_{6-14} 芳基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0157] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂芳基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0158] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂芳基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0159] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂环基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0160] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂环基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0161] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0162] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0163] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0164] 在式 (XVI) 化合物的再一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、

4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z，以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些，各自如本文所定义。

[0165] 在式 (XVI) 化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0166] 在式 (XVI) 化合物的另一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的 C_{6-14} 芳基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0167] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂芳基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0168] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂芳基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0169] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂环基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0170] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂环基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0171] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0172] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0173] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0174] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、

4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌啶-1-基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0175] 在式 (XVI) 化合物的一个实施方案中，

R^1 为氢或 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基；

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个或多个取代基 Q^a 所取代；且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0176] 在式 (XVI) 化合物的一个实施方案中，

R^1 为氢或甲氧基；

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

R^6 为任选地被一个或多个卤代所取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0177] 在式 (XVI) 化合物的一个实施方案中，

R^1 为氢或甲氧基；

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

R^6 为二氟甲基；

R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基；

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、单环杂芳基或单环杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0178] 在式 (XVI) 化合物的一个实施方案中，

R^1 为氢或甲氧基；

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

R^6 为二氟甲基；

R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基；

R^{7a} 为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0179] 在式 (XVI) 化合物的一个实施方案中，

R^1 为氢或甲氧基；

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

R^6 为二氟甲基；

R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基；

R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代；且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0180] 在式 (XVI) 化合物的一个实施方案中，

R^1 为氢或甲氧基；

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

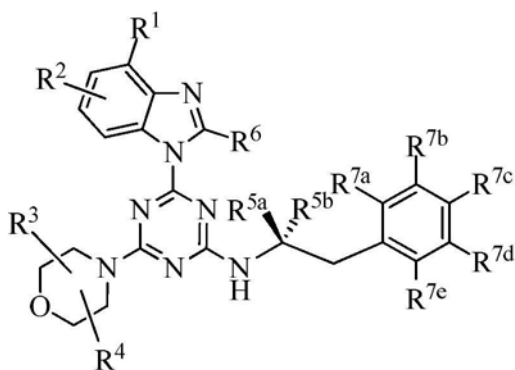
R^6 为二氟甲基；

R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基；

R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0181] 在一个实施方案中，式 (XVI) 化合物具有式 (XVIa) 的结构：



式(XVIa)

或其同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自如本文所定义。

[0182] 式 (XVIa) 化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述，其通过引用并入这些公开内容。

[0183] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中， R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z，以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些，各自如本文所定义。

[0184] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中， R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的 C_{6-14} 芳基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z，以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些，各自如本文所定义。

[0185] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂芳基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0186] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂芳基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0187] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的一个为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂环基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0188] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂环基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0189] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0190] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0191] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基) 苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0192] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0193] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0194] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代

基 Q^a 所取代的 C_{6-14} 芳基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0195] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂芳基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0196] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂芳基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0197] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂环基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0198] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂环基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0199] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0200] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0201] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0202] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0203] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中，

R^1 为氢或-OR^{1a}，其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基；

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代的

C₁₋₆烷基；

R^{7a}为C₆₋₁₄芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a所取代；且

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}为氢。

[0204] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中，

R¹为氢或甲氧基；

R²为氢；

R³和R⁴为氢；

R⁶为任选地被一个或多个卤代所取代的C₁₋₆烷基；

R^{5a}和R^{5b}各自独立地为氢或C₁₋₆烷基；

R^{7a}为C₆₋₁₄芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a所取代；且

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}为氢。

[0205] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中，

R¹为氢或甲氧基；

R²为氢；

R³和R⁴为氢；

R⁶为二氟甲基；

R^{5a}和R^{5b}各自独立地为氢或C₁₋₆烷基；

R^{7a}为C₆₋₁₄芳基、单环杂芳基或单环杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a所取代；且

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}为氢。

[0206] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中，

R¹为氢或甲氧基；

R²为氢；

R³和R⁴为氢；

R⁶为二氟甲基；

R^{5a}和R^{5b}各自独立地为氢或C₁₋₆烷基；

R^{7a}为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a所取代；且

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}为氢。

[0207] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中，

R¹为氢或甲氧基；

R²为氢；

R³和R⁴为氢；

R⁶为二氟甲基；

R^{5a}和R^{5b}各自独立地为氢或C₁₋₆烷基；

R^{7a}为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a所取代；且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0208] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为二氟甲基;

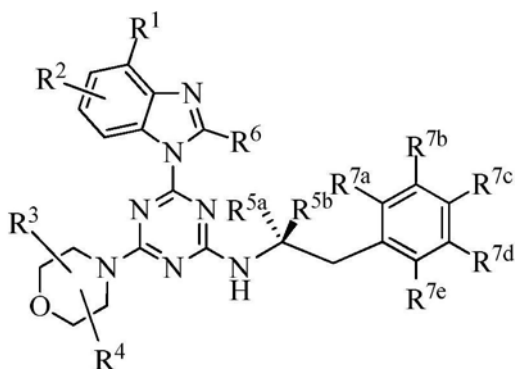
R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0209] 式 (XVIa) 化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0210] 在另一个实施方案中,式 (XVI) 化合物具有式 (XVIb) 的结构:



式(XVIb)

或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自如本文所定义。

[0211] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0212] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的 C_{6-14} 芳基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0213] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂芳基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0214] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂芳基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0215] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂环基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0216] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂环基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z ,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0217] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z ,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0218] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z ,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0219] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0220] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z ,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0221] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 所取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0222] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的 C_{6-14} 芳基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0223] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂芳基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0224] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂芳基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0225] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂环基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0226] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的 5 元或 6 元杂环基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0227] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0228] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0229] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基) 苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或 4-甲基哌嗪-1-基。

[0230] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或 4-甲基哌嗪-1-基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0231] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中,

R^1 为氢或 $-OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代; 且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0232] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为任选地被一个或多个卤代所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0233] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中，

R^1 为氢或甲氧基；

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

R^6 为二氟甲基；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、单环杂芳基或单环杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0234] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中，

R^1 为氢或甲氧基；

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

R^6 为二氟甲基；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0235] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中，

R^1 为氢或甲氧基；

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

R^6 为二氟甲基；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0236] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中，

R^1 为氢或甲氧基；

R^2 为氢；

R^3 和 R^4 为氢；

R^6 为二氟甲基；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代；且

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0237] 在式 (XVI)、(XVIa) 或 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 (a) 卤代; (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基; 或者 (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 如本文别处所定义。

[0238] 在本文提供的任何通式的一个实施方案中,

R^1 为氢或 $-OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢; 且

X、Y和Z各自独立地为N或 CR^x , 条件是X、Y和Z中的至少两个为N; 其中 R^x 为氢或任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的 C_{1-6} 烷基。

[0239] 在本文提供的任何通式的一个实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为任选地被一个或多个卤代所取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代;

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢; 且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0240] 在本文提供的任何通式的一个实施方案中,

R^1 为氢或甲氧基;

R^2 为氢;

R^3 和 R^4 为氢;

R^6 为二氟甲基;

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、单环杂芳基或单环杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取

代基Q^a所取代；

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}为氢；且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0241] 在本文提供的任何通式的一个实施方案中，

R¹为氢或甲氧基；

R²为氢；

R³和R⁴为氢；

R⁶为二氟甲基；

R^{5a}和R^{5b}各自独立地为氢或C₁₋₆烷基；

R^{7a}为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a所取代；

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}为氢；且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0242] 在本文提供的任何通式的一个实施方案中，

R¹为氢或甲氧基；

R²为氢；

R³和R⁴为氢；

R⁶为二氟甲基；

R^{5a}和R^{5b}各自独立地为氢或C₁₋₆烷基；

R^{7a}为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a所取代；

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}为氢；且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0243] 在本文提供的任何通式的一个实施方案中，

R¹为氢或甲氧基；

R²为氢；

R³和R⁴为氢；

R⁶为二氟甲基；

R^{5a}和R^{5b}各自独立地为氢或C₁₋₆烷基；

R^{7a}为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a所取代；

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}为氢；且

X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0244] 在本文提供的通式，例如式(I)、(IX)、(X)、(XI)、(XVI)、(Ia)、(IXa)、(Xa)、(XIa)、(XVIa)、(Ib)、(IXb)、(Xb)、(XIb)、(XVIb)中，基团或变量R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、m、n、X、Y和Z在本文描述的实施方案中进一步限定。本文提供的实施方案针对这类基团和/或变量的所有组合均在本公开的范围内。

[0245] 在某些实施方案中，R¹为氢。在某些实施方案中，R¹为氰基。在某些实施方案中，R¹为卤代。在某些实施方案中，R¹为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中，R¹为硝基。在

某些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂环基。

[0246] 在某些实施方案中, R^1 为 $-C(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其中该烷基任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中, R^1 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中, R^1 为 $-OC(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-OC(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-OS(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-OS(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-SR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-S(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-S(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。

[0247] 在某些实施方案中, R^2 为氢。在某些实施方案中, R^2 为氰基。在某些实施方案中, R^2 为卤代。在某些实施方案中, R^2 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^2 为硝基。在某些实施方案中, R^2 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^2 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^2 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^2 为任选地被一个、两个、三

个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中，R²为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的C₃₋₇环烷基。在某些实施方案中，R²为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的C₆₋₁₄芳基。在某些实施方案中，R²为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的C₇₋₁₅芳烷基。在某些实施方案中，R²为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂芳基。在某些实施方案中，R²为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂环基。

[0248] 在某些实施方案中，R²为-C(O)R^{1a}，其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-C(O)OR^{1a}，其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-C(O)NR^{1b}R^{1c}，其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}，其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-OR^{1a}，其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中，R¹为-O-C₁₋₆烷基，其中该烷基任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中，R¹为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中，R²为-OC(O)R^{1a}，其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-OC(O)OR^{1a}，其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-OC(O)NR^{1b}R^{1c}，其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}，其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-OS(O)R^{1a}，其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-OS(O)₂R^{1a}，其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-OS(O)NR^{1b}R^{1c}，其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}，其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-NR^{1b}R^{1c}，其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为氨基(-NH₂)。在某些实施方案中，R²为-NR^{1a}C(O)R^{1d}，其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-NR^{1a}C(O)OR^{1d}，其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}，其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}，其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-NR^{1a}S(O)R^{1d}，其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}，其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}，其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}，其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-SR^{1a}，其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-S(O)R^{1a}，其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-S(O)₂R^{1a}，其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-S(O)NR^{1b}R^{1c}，其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中，R²为-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。

[0249] 在某些实施方案中，R³为氢。在某些实施方案中，R³为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中，R³为氢、甲基、乙基或丙基(例如，正丙基、异丙基或2-异丙基)。

[0250] 在某些实施方案中，R⁴为氢。在某些实施方案中，R⁴为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中，R⁴为氢、甲基、乙基或丙基(例如，正丙基、异丙基或2-异丙基)。

[0251] 在某些实施方案中，R³和R⁴连接在一起形成键。在某些实施方案中，R³和R⁴连接在一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的C₁₋₆亚烷

基。在某些实施方案中， R^3 和 R^4 连接在一起形成亚甲基、亚乙基或亚丙基，其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中， R^3 和 R^4 连接在一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 亚杂烷基。在某些实施方案中， R^3 和 R^4 连接在一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 亚烯基。在某些实施方案中， R^3 和 R^4 连接在一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 亚杂烯基。

[0252] 在某些实施方案中， R^6 为氢。在某些实施方案中， R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^6 为任选地被一个或多个，在一个实施方案中被一个、两个或三个卤代所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^6 为任选地被一个或多个，在一个实施方案中被一个、两个或三个氟代所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^6 为甲基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。在某些实施方案中， R^6 为二氟甲基。在某些实施方案中， R^6 为-S- C_{1-6} 烷基，其中该烷基任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中， R^6 为-S(O)- C_{1-6} 烷基，其中该烷基任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中， R^6 为-SO₂- C_{1-6} 烷基，其中该烷基任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。

[0253] 在某些实施方案中， R^{5a} 为氢。在某些实施方案中， R^{5a} 不是氢。在某些实施方案中， R^{5a} 为卤代。在某些实施方案中， R^{5a} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中， R^{5a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^{5a} 为甲基、乙基、丙基或丁基，其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中， R^{5a} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中， R^{5a} 为甲基。在某些实施方案中， R^{5a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中， R^{5a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中， R^{5a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中， R^{5a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中， R^{5a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中， R^{5a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中， R^{5a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂芳基。在某些实施方案中， R^{5a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂环基。

[0254] 在某些实施方案中， R^{5a} 为-C(O) R^{1a} ，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5a} 为-C(O)OR^{1a}，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5a} 为-C(O)OR^{1a}，其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^{5a} 为-C(O)OCH₃。在某些实施方案中， R^{5a} 为-C(O)NR^{1b}R^{1c}，其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5a} 为-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5a} 为-OR^{1a}，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5a} 为-OC(O) R^{1a} ，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5a} 为-OC(O)OR^{1a}，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5a} 为-OC(O)NR^{1b}R^{1c}，其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5a} 为-OC(=

$\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为氨基 $(-\text{NH}_2)$ 。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{SR}^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5a} 为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。

[0255] 在某些实施方案中, R^{5a} 为(a)氢或卤代; (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基或杂芳基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代; 或者(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 。在某些实施方案中, R^{5a} 为(a)氢或卤代; 或者(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基或杂芳基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q所取代。

[0256] 在某些实施方案中, R^{5b} 为卤代。在某些实施方案中, R^{5b} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5b} 为甲基、乙基、丙基或丁基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中, R^{5b} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中, R^{5b} 为甲基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q

所取代的杂环基。在某些实施方案中， R^{5b} 不是杂环基。

[0257] 在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-C(O)OCH_3$ 。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-OS(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-OS(O)_2R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为氨基($-NH_2$)。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ，其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-SR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-S(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-S(O)_2R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中， R^{5b} 为 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。

[0258] 在某些实施方案中， R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中， R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，其各自任选地被一个或多个卤代所取代。在某些实施方案中， R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中， R^{5a} 和 R^{5b} 各自为甲基。

[0259] 在某些实施方案中， R^{5c} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中， R^{5b} 为在2位被一个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中， R^{5c} 为苯基或萘基，其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中， R^{5c} 为苯基、萘-1-基或萘-2-基，其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中， R^{5c} 为苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基或萘-2-基。在某些实施方案中， R^{5c} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂芳基。在某些实施方案中， R^{5c} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的单环杂芳基。在某

些实施方案中, R^{5c} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的5元或6元杂芳基。在某些实施方案中, R^{5c} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的双环杂芳基。

[0260] 在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}\text{芳基})$, 其中该 C_{6-14} 芳基任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为苄基、2-苄乙基、3-苄基丙基或4-苄基丁基, 其中每个苄基部分任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为苄基、2-苄乙基、3-苄基丙基或4-苄基丁基。在某些实施方案中, R^{5c} 为苄基、氟苄基、氯苄基、溴苄基、氰基苄基、甲基苄基或甲氧基苄基。在某些实施方案中, R^{5c} 为(萘-1-基)甲基、(萘-2-基)甲基2-(萘-1-基)乙基、2-(萘-2-基)乙基、3-(萘-1-基)丙基、3-(萘-2-基)丙基、4-(萘-1-基)丁基或4-(萘-2-基)丁基, 其中每个萘基部分任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中, n 为0或1。在一个实施方案中, n 为1。在一个实施方案中, n 为1、2、3或4。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-CH_2-(C_{6-14}\text{芳基})$, 其中该 C_{6-14} 芳基任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-C(CH_3)_2-(C_{6-14}\text{芳基})$, 其中该 C_{6-14} 芳基任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-CH_2-$ 苯基或 $-CH_2-$ 萘基, 其中该苯基或萘基各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代, 例如, 任选地被一个或多个F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CF₃、-OCH₃或-OCF₃所取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-CH_2-$ 苯基、 $-CH_2-$ 萘-1-基或 $-CH_2-$ 萘-2-基, 其中该苯基或萘基各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代, 例如, 任选地被一个或多个F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CF₃、-OCH₃或-OCF₃所取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-CH_2-$ 苯基、 $-CH_2-$ 萘-1-基或 $-CH_2-$ 萘-2-基, 其中该苯基或萘基各自任选地被一个或多个F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃所取代。在其他实施方案中, R^{5c} 为 $-CH_2-$ 苯基、 $-CH_2-$ 萘-1-基或 $-CH_2-$ 萘-2-基, 其中该苯基或萘基各自任选地被一个或多个以下基团所取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-O-(C₁₋₄亚烷基)-N-(C₁₋₄烷基)₂ (例如, -O-CH₂CH₂-N(CH₃)₂)、-O-杂环基 (例如, -O-(N-甲基哌啶基) 或 -O-哌啶基)、-O-杂芳基 (例如, -O-吡啶基)、-NH-杂环基 (例如, -NH-(N-甲基哌啶基)、-NH-(N-甲基吡咯烷基)、-NH-哌啶基或 -NH-吡咯烷基)、-NH-杂芳基 (例如, -NH-吡啶基)、-NCH₃-杂环基 (例如, -NCH₃-(N-甲基哌啶基)、-NCH₃-(N-甲基吡咯烷基)、-NCH₃-哌啶基或 -NCH₃-吡咯烷基)、-NCH₃-杂芳基 (例如, -NCH₃-吡啶基)、杂环基 (例如, 哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌啶基或 N-甲基哌嗪基) 或杂芳基 (例如, 吡啶基或咪唑基)。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-CH_2-$ 苯基、 $-C(CH_3)_2-$ 苯基、 $-CH_2-$ (2-甲基苯基)、 $-CH_2-$ (2-甲氧基1苯基)、 $-CH_2-$ (2-氟苯基)、 $-CH_2-$ (2-氯苯基)、 $-CH_2-$ (2-溴苯基)、 $-CH_2-$ (3-甲基苯基)、 $-CH_2-$ (3-甲氧基1苯基)、 $-CH_2-$ (3-氟苯基)、 $-CH_2-$ (3-氯苯基)、 $-CH_2-$ (3-溴苯基)、 $-CH_2-$ (4-甲基苯基)、 $-CH_2-$ (4-甲氧基1苯基)、 $-CH_2-$ (4-氟苯基)、 $-CH_2-$ (4-氯苯基)、 $-CH_2-$ (4-溴苯基)、 $-CH_2-$ 萘-1-基或 $-CH_2-$ 萘-2-基。

[0261] 在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-(CR^{5f}R^{5g})-(C_{6-14}\text{芳基})$, 其中该 C_{6-14} 芳基任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代, 并且其中 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环基。在一个实施方案中, R^{5c} 为-环丙基-苯基。在一个实施方案中, R^{5c} 为-环丁基-苯基。在一个实施方案中, R^{5c} 为-环戊基-苯基。在一个实施方案中, R^{5c} 为-环己基-苯基。

[0262] 在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -杂芳基, 其中该杂芳基任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代, 其中n如本文别处所定义。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-CH_2-$ (单环杂芳基), 其中该杂芳基任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-CH_2-$ (5元或6元杂芳基), 其中该杂芳基任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-CH_2-$ (双环杂芳基), 其中该杂芳基任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基所取代。

[0263] 在某些实施方案中, R^{5d} 为氢。在某些实施方案中, R^{5d} 为卤代。在某些实施方案中, R^{5d} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{5d} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5d} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的甲基。在某些实施方案中, R^{5d} 为甲基。在某些实施方案中, R^{5d} 为甲基、乙基、丙基或丁基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中, R^{5d} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中, R^{5d} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{5d} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{5d} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{5d} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{5d} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{5d} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{5d} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂环基。

[0264] 在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-C(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-C(O)OCH_3$ 。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-OC(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-OC(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-OS(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-OS(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为氨基 ($-NH_2$)。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在

某些实施方案中, R^{5d} 为 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-SR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-S(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-S(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5d} 为 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。

[0265] 在某些实施方案中, R^{5e} 为氢。在某些实施方案中, R^{5e} 为卤代。在某些实施方案中, R^{5e} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的甲基。在某些实施方案中, R^{5e} 为甲基。在某些实施方案中, R^{5e} 为甲基、乙基、丙基或丁基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中, R^{5e} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂环基。

[0266] 在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-C(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-C(O)OCH_3$ 。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OC(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OC(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OS(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OS(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为氨基 ($-NH_2$)。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在

某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-SR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-S(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-S(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。

[0267] 在某些实施方案中, R^{5f} 为氢。在某些实施方案中, R^{5f} 为卤代。在某些实施方案中, R^{5f} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的甲基。在某些实施方案中, R^{5f} 为甲基。在某些实施方案中, R^{5f} 为甲基、乙基、丙基或丁基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中, R^{5f} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂环基。

[0268] 在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-C(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-C(O)OCH_3$ 。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OC(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OC(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OS(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OS(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为氨基 ($-NH_2$)。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在

某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-SR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-S(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-S(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。

[0269] 在某些实施方案中, R^{5g} 为氢。在某些实施方案中, R^{5g} 为卤代。在某些实施方案中, R^{5g} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{5g} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5g} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的甲基。在某些实施方案中, R^{5g} 为甲基。在某些实施方案中, R^{5g} 为甲基、乙基、丙基或丁基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代。在某些实施方案中, R^{5g} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中, R^{5g} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{5g} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{5g} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{5g} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{5g} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{5g} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{5g} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂环基。

[0270] 在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-C(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-C(O)OCH_3$ 。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-OC(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-OC(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-OS(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-OS(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为氨基 ($-NH_2$)。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在

某些实施方案中, R^{5g} 为 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-SR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-S(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-S(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5g} 为 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。

[0271] 在某些实施方案中, 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时, 所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时, 所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中, 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时, 所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的环丙基。在某些实施方案中, 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时, 所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的环丁基。在某些实施方案中, 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时, 所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的环戊基。在某些实施方案中, 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时, 所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的环己基。在某些实施方案中, 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时, 所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的环庚基。在某些实施方案中, 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时, 所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基。

[0272] 在某些实施方案中, 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时, 所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的杂环基。在某些实施方案中, 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时, 所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的3元杂环基。在某些实施方案中, 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时, 所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的4元杂环基。在某些实施方案中, 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时, 所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的5元杂环基。在某些实施方案中, 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时, 所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个如本文所述的取代基Q所取代的6元杂环基。

[0273] 在某些实施方案中, R^{7a} 为氢。在某些实施方案中, R^{7a} 为氰基。在某些实施方案中, R^{7a} 为卤代。在某些实施方案中, R^{7a} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{7a} 为硝

基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的苯基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个或多个取代基所取代的苯基, 这些取代基各自独立地选自氟代、氯代、溴代、甲基和甲氧基。在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的单环杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的5元杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 为咪唑基或吡唑基, 其任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代。在某些实施方案中, R^{7a} 为咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基或2-甲基吡唑-3-基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的6元杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的吡啶基。在某些实施方案中, R^{7a} 为吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基或2-甲氧基吡啶-4-基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的杂环基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的单环杂环基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的5元杂环基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的6元杂环基。在某些实施方案中, R^{7a} 为哌啶基或哌嗪基, 其任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代。在某些实施方案中, R^{7a} 为1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0274] 在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-C(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-C(O)OR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-C(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-C(NR^a)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^a 为 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其中该烷基任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代。在某些实施方案中, R^a 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OC(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OC(O)OR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OC(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OS(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OS(O)_2R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OS(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a}

为-OS(O)₂NR^bR^c,其中R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为-NR^bR^c,其中R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为氨基(-NH₂)。在某些实施方案中,R^{7a}为-NR^aC(O)R^d,其中R^a和R^d各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为-NR^aC(O)OR^d,其中R^a和R^d各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为-NR^aC(O)NR^bR^c,其中R^a、R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c,其中R^a、R^b、R^c和R^d各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为-NR^aS(O)R^d,其中R^a和R^d各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为-NR^aS(O)R^d,其中R^a和R^d各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为-NR^aS(O)NR^bR^c,其中R^a、R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为-NR^aS(O)₂NR^bR^c,其中R^a、R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为-SR^a,其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为-S(O)R^a,其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为-S(O)₂R^a,其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为-S(O)NR^bR^c,其中R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7a}为-S(O)₂NR^bR^c;其中R^b和R^c各自如本文所定义。

[0275] 在某些实施方案中,R^{7a}为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a所取代。在某些实施方案中,R^{7a}为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0276] 在某些实施方案中,R^{7b}为氢。在某些实施方案中,R^{7b}为氰基。在某些实施方案中,R^{7b}为卤代。在某些实施方案中,R^{7b}为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中,R^{7b}为硝基。在某些实施方案中,R^{7b}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{7b}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的C₂₋₆烯基。在某些实施方案中,R^{7b}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的C₂₋₆炔基。在某些实施方案中,R^{7b}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,R^{7b}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的C₃₋₇环烷基。在某些实施方案中,R^{7b}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的C₆₋₁₄芳基。在某些实施方案中,R^{7b}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的C₇₋₁₅芳烷基。在某些实施方案中,R^{7b}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的杂芳基。在某些实施方案中,R^{7b}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的杂环基。

[0277] 在某些实施方案中,R^{7b}为-C(O)R^a,其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7b}为-C(O)OR^a,其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7b}为-C(O)NR^bR^c,其中R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7b}为-C(NR^a)NR^bR^c,其中R^a、R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{7b}为-OR^a,其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中,R^a为-O-C₁₋₆烷基,其中

该烷基任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代。在某些实施方案中, R^a 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OC(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OC(O)OR^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OC(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OS(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OS(O)_2R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OS(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OS(O)_2NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为氨基 $(-NH_2)$ 。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aC(O)R^d$,其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aC(O)OR^d$,其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aC(O)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aS(O)R^d$,其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aS(O)_2R^d$,其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aS(O)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-SR^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-S(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-S(O)_2R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-S(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-S(O)_2NR^bR^c$;其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。

[0278] 在某些实施方案中, R^{7b} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代。在某些实施方案中, R^{7b} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0279] 在某些实施方案中, R^{7c} 为氢。在某些实施方案中, R^{7c} 为氰基。在某些实施方案中, R^{7c} 为卤代。在某些实施方案中, R^{7c} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{7c} 为硝基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些

实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的杂环基。

[0280] 在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-C(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-C(O)OR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-C(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-C(NR^a)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^a 为 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其中该烷基任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代。在某些实施方案中, R^a 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或 3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OC(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OC(O)OR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OC(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OS(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OS(O)_2R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OS(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OS(O)_2NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为氨基 ($-NH_2$)。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aC(O)R^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aC(O)OR^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aC(O)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aS(O)R^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aS(O)_2R^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aS(O)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-SR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-S(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-S(O)_2R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-S(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-S(O)_2NR^bR^c$; 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。

[0281] 在某些实施方案中, R^{7c} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代。在某些实施方案中, R^{7c} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或 4-甲基哌嗪-1-基。

[0282] 在某些实施方案中, R^{7d} 为氢。在某些实施方案中, R^{7d} 为氰基。在某些实施方案中, R^{7d} 为卤代。在某些实施方案中, R^{7d} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{7d} 为硝基。在某些实施方案中, R^{7d} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取

代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中，R^{7d}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的C₂₋₆烯基。在某些实施方案中，R^{7d}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的C₂₋₆炔基。在某些实施方案中，R^{7d}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中，R^{7d}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的C₃₋₇环烷基。在某些实施方案中，R^{7d}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的C₆₋₁₄芳基。在某些实施方案中，R^{7d}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的C₇₋₁₅芳烷基。在某些实施方案中，R^{7d}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的杂芳基。在某些实施方案中，R^{7d}为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代的杂环基。

[0283] 在某些实施方案中，R^{7d}为-C(O)R^a，其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-C(O)OR^a，其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-C(O)NR^bR^c，其中R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-C(NR^a)NR^bR^c，其中R^a、R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-OR^a，其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中，R^a为-O-C₁₋₆烷基，其中该烷基任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基Q^a所取代。在某些实施方案中，R^a为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中，R^{7d}为-OC(O)R^a，其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-OC(O)OR^a，其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-OC(O)NR^bR^c，其中R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-OC(=NR^a)NR^bR^c，其中R^a、R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-OS(O)R^a，其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-OS(O)₂R^a，其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-OS(O)NR^bR^c，其中R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-OS(O)₂NR^bR^c，其中R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-NR^bR^c，其中R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为氨基(-NH₂)。在某些实施方案中，R^{7d}为-NR^aC(O)R^d，其中R^a和R^d各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-NR^aC(O)OR^d，其中R^a和R^d各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-NR^aC(O)NR^bR^c，其中R^a、R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c，其中R^a、R^b、R^c和R^d各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-NR^aS(O)R^d，其中R^a和R^d各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-NR^aS(O)₂R^d，其中R^a和R^d各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-NR^aS(O)NR^bR^c，其中R^a、R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-NR^aS(O)₂NR^bR^c，其中R^a、R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-SR^a，其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-S(O)R^a，其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-S(O)₂R^a，其中R^a如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-S(O)NR^bR^c，其中R^b和R^c各自如本文所定义。在某些实施方案中，R^{7d}为-S(O)₂NR^bR^c；其中R^b和R^c各自如本文所定义。

[0284] 在某些实施方案中，R^{7d}为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a所取代。在某些实施方案中，R^{7d}为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-

基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0285] 在某些实施方案中, R^{7e} 为氢。在某些实施方案中, R^{7e} 为氰基。在某些实施方案中, R^{7e} 为卤代。在某些实施方案中, R^{7e} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{7e} 为硝基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代的杂环基。

[0286] 在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-C(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-C(O)OR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-C(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-C(NR^a)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-OR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^a 为 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其中该烷基任选地被一个、两个、三个或四个如本文所述的取代基 Q^a 所取代。在某些实施方案中, R^a 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或 3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-OC(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-OC(O)OR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-OC(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-OS(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-OS(O)_2R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-OS(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-OS(O)_2NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为氨基 ($-NH_2$)。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-NR^aC(O)R^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-NR^aC(O)OR^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-NR^aC(O)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-NR^aS(O)R^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-NR^aS(O)_2R^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-NR^aS(O)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-SR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-S(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-S(O)_2R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-S(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-S$

(O) $2NR^bR^c$; 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。

[0287] 在某些实施方案中, R^{7e} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代。在某些实施方案中, R^{7e} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基) 苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0288] 在某些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代。在某些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的 C_{3-10} 环烯基。在某些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的环己烯基。在某些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的苯基。在某些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的单环杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的双环杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂环基。在某些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的单环杂环基。在某些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂环基。在某些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的双环杂环基。

[0289] 在某些实施方案中, R^{7b} 和 R^{7c} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代。在某些实施方案中, R^{7b} 和 R^{7c} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的 C_{3-10} 环烯基。在某些实施方案中, R^{7b} 和 R^{7c} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的环己烯基。在某些实施方案中, R^{7b} 和 R^{7c} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{7b} 和 R^{7c} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的苯基。在某些实施方案中, R^{7b} 和 R^{7c} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{7b} 和 R^{7c} 与它

基。在某些实施方案中， R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂芳基。在某些实施方案中， R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的双环杂芳基。在某些实施方案中， R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的杂环基。在某些实施方案中， R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的单环杂环基。在某些实施方案中， R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的5元或6元杂环基。在某些实施方案中， R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 所取代的双环杂环基。

[0292] 在某些实施方案中， m 为0。在某些实施方案中， m 为1。

[0293] 在某些实施方案中， n 为0。在某些实施方案中， n 为1。在某些实施方案中， n 为2。在某些实施方案中， n 为3。在某些实施方案中， n 为4。在某些实施方案中， n 为0、1或2。在某些实施方案中， n 为0、1、2或3。在某些实施方案中， n 为1、2或3。在某些实施方案中， n 为1或2。

[0294] 在某些实施方案中， m 为0，且 n 为0、1、2或3。在某些实施方案中， m 为0， n 为0、1或2。在某些实施方案中， m 为0， n 为0或1。在某些实施方案中， m 为0， n 为0。在某些实施方案中， m 为0，且 n 为1。在某些实施方案中， m 为1， n 为0、1、2或3。在某些实施方案中， m 为1， n 为0、1或2。在某些实施方案中， m 为1， n 为0或1。在某些实施方案中， m 为1， n 为0。在某些实施方案中， m 为1， n 为1。

[0295] 在特定实施方案中， m 为0， n 为1，且 R^{5a} 和 R^{5b} 各自为甲基。

[0296] 在某些实施方案中， X 为N。在某些实施方案中， X 为 CR^x ，其中 R^x 如本文所定义。在某些实施方案中， X 为CH。

[0297] 在某些实施方案中， Y 为N。在某些实施方案中， Y 为 CR^x ，其中 R^x 如本文所定义。在某些实施方案中， Y 为CH。

[0298] 在某些实施方案中， Z 为N。在某些实施方案中， Z 为 CR^x ，其中 R^x 如本文所定义。在某些实施方案中， Z 为CH。

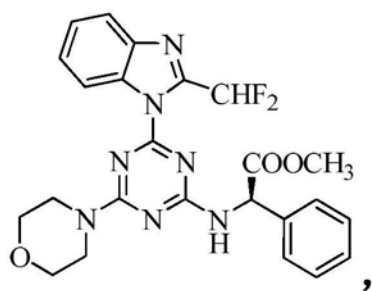
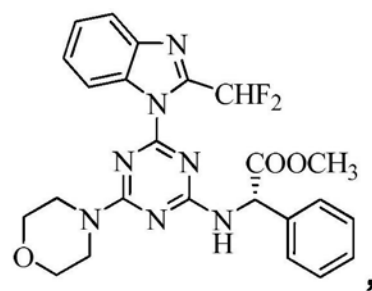
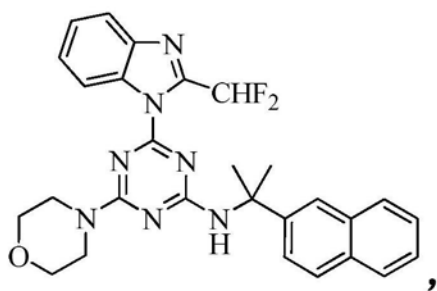
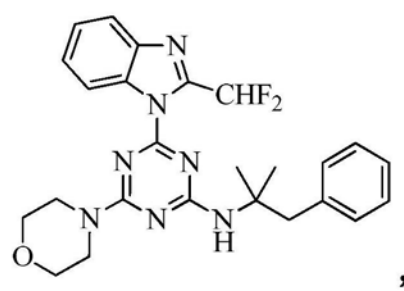
[0299] 在某些实施方案中， X 、 Y 和 Z 为N。在某些实施方案中， X 和 Y 为N，且 Z 为CH。在某些实施方案中， X 和 Z 为N，且 Y 为CH。在某些实施方案中， Y 和 Z 为N，且 X 为CH。

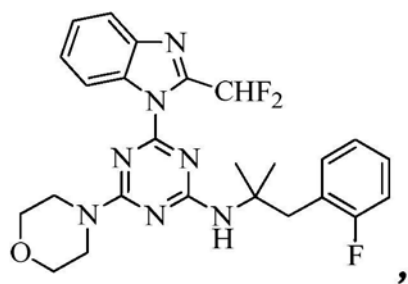
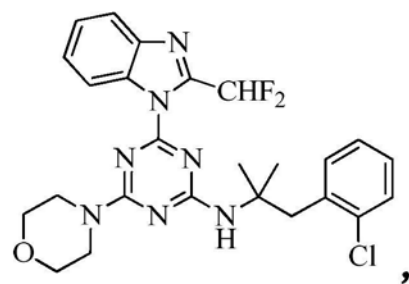
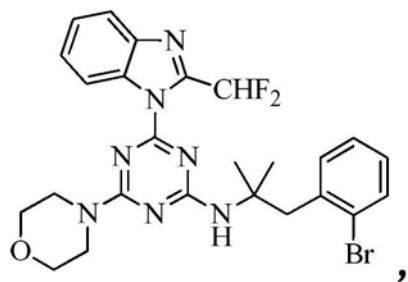
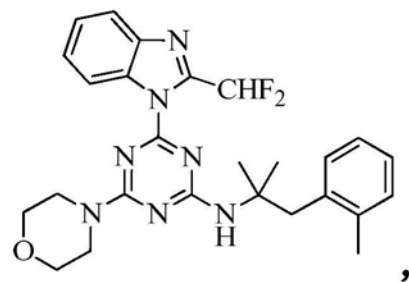
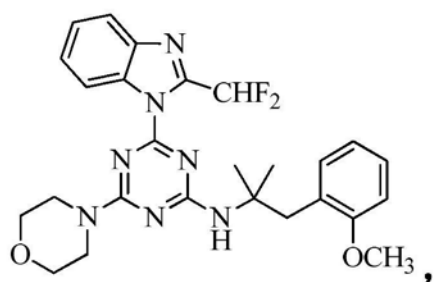
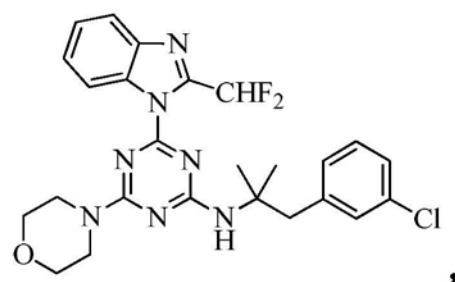
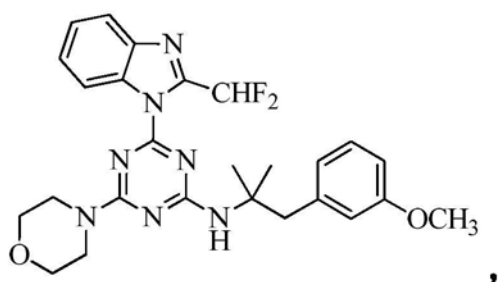
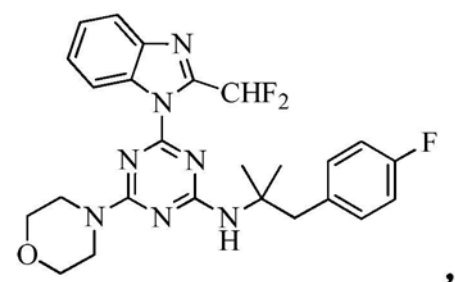
[0300] 在某些实施方案中，本文提供的化合物不是4-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-吗啉代-N-(2-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,3,5-三嗪-2-胺。在某些实施方案中，本文提供的化合物不是6-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(1-(4-((R)-3-(甲氧基甲基)吗啉代)苯基)乙基)-2-吗啉代嘧啶-4-胺。

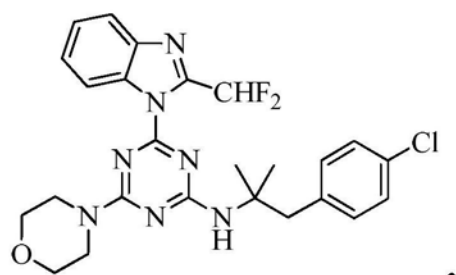
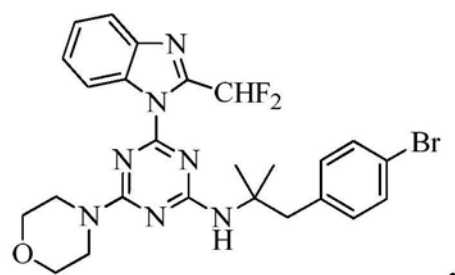
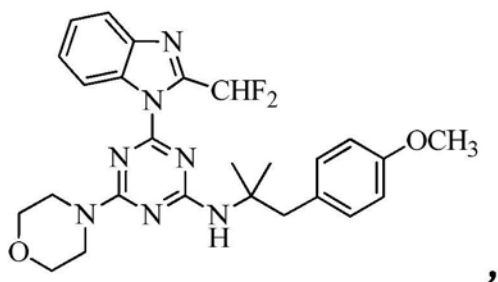
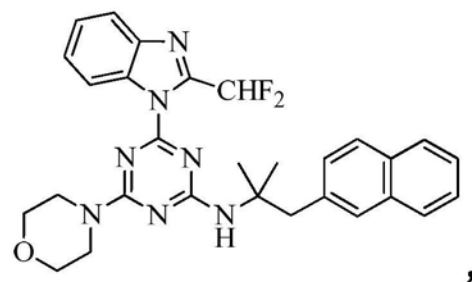
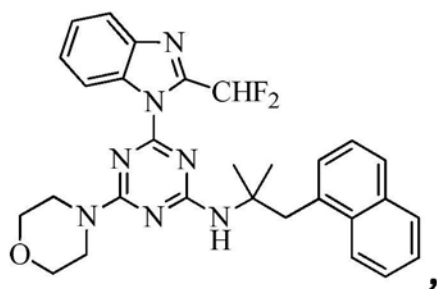
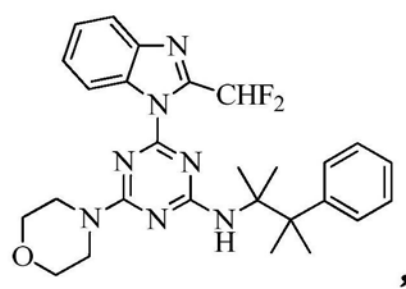
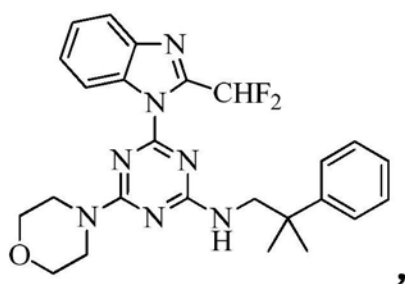
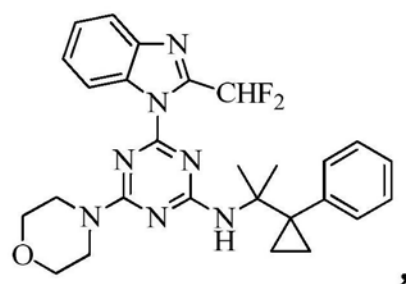
[0301] 在某些实施方案中，当 X 、 Y 和 Z 为N，且 R^{5a} 为氢时， R^{5b} 不是杂环基。在某些实施方案中，当 X 、 Y 和 Z 为N，且 R^{5a} 为氢时， R^{5b} 不是5元杂环基。在某些实施方案中，当 X 、 Y 和 Z 为N，且 R^{5a} 为氢时， R^{5b} 不是吡咯烷基。在某些实施方案中，当 X 、 Y 和 Z 为N，且 R^{5a} 为氢时， R^{5b} 不是吡咯烷-1-基。

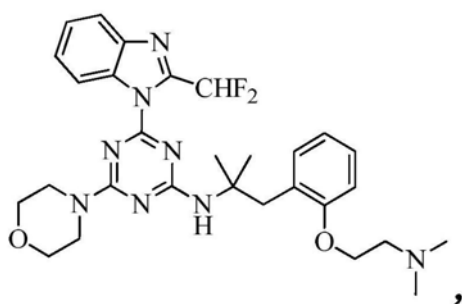
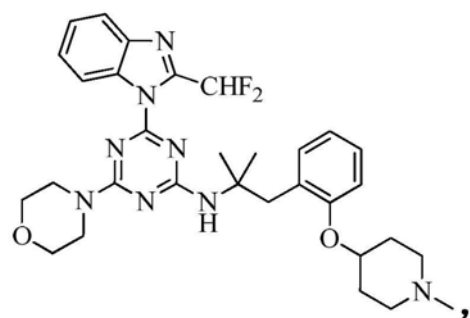
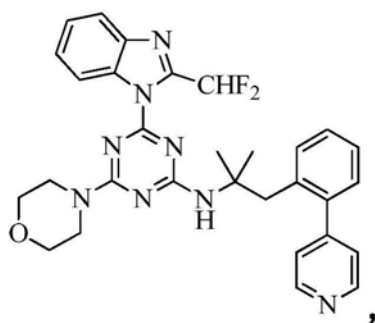
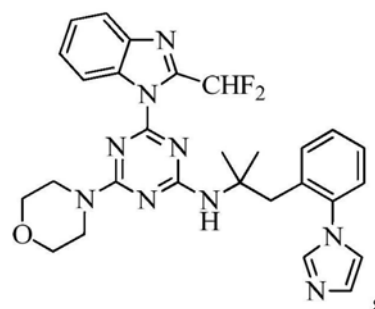
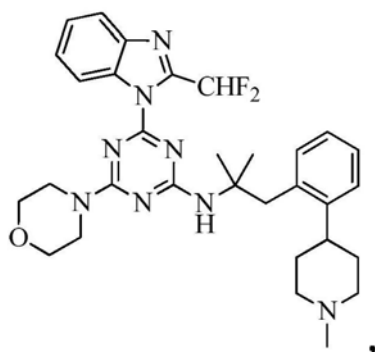
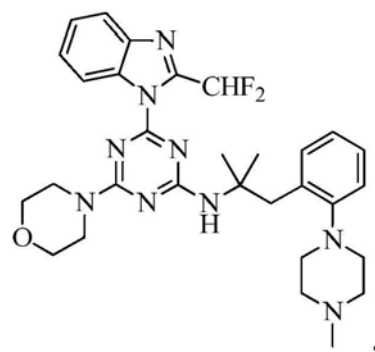
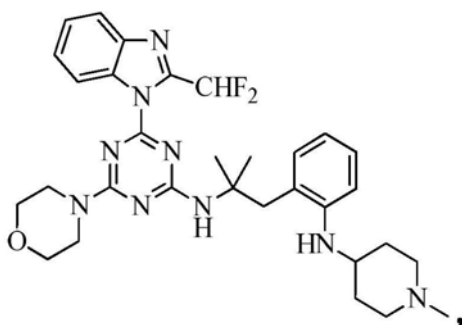
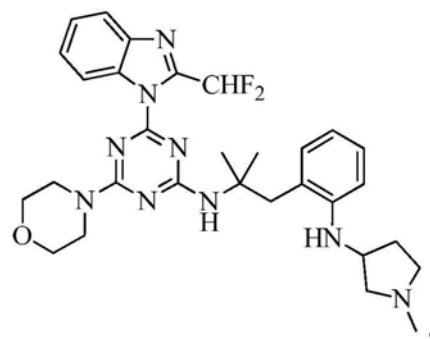
[0302] 在某些实施方案中，当 X 和 Z 为N， Y 为CH，且 R^{5a} 为氢时， R^{5b} 为吗啉代取代的苯基。在某些实施方案中，当 X 和 Z 为N， Y 为CH，且 R^{5a} 为氢时， R^{5b} 不是4-((R)-3-(甲氧基甲基)吗啉代)苯基。

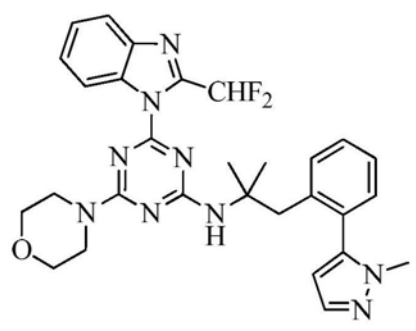
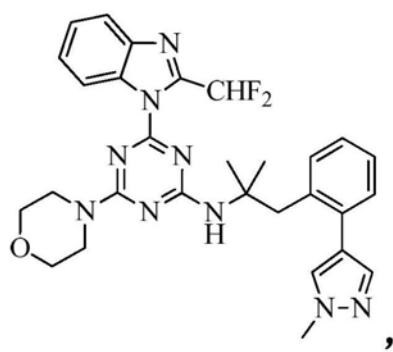
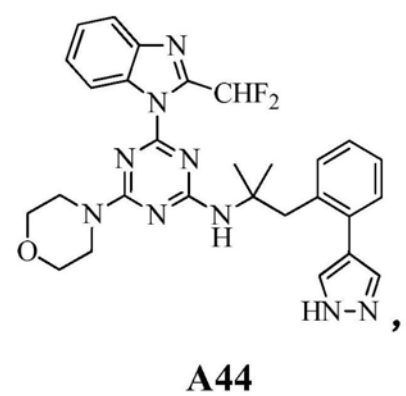
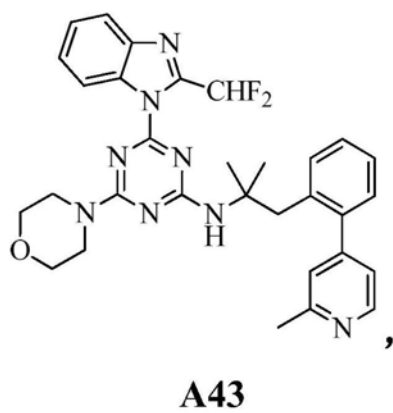
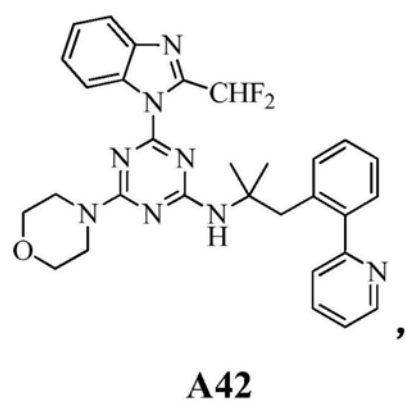
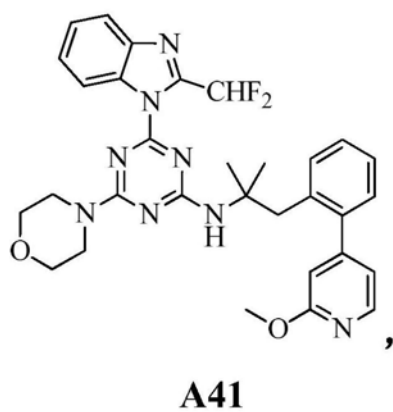
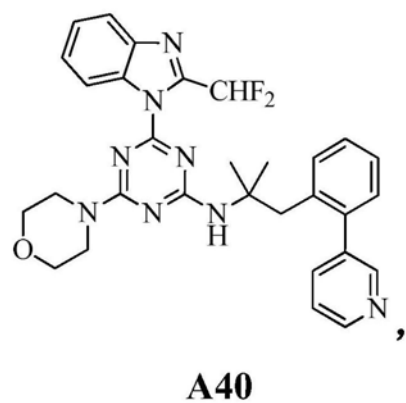
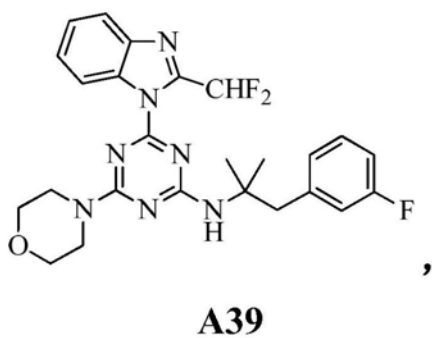
[0303] 在一个实施方案中，本文提供了选自以下的化合物：

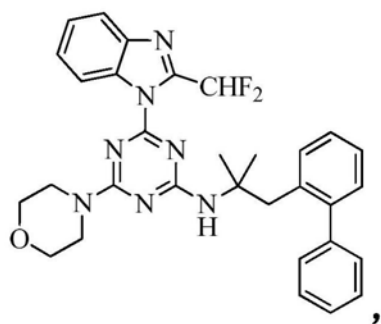
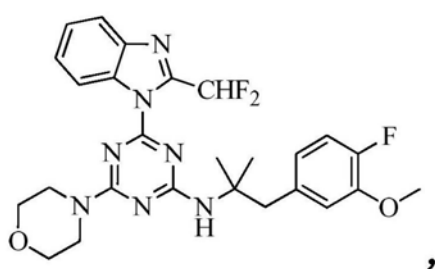
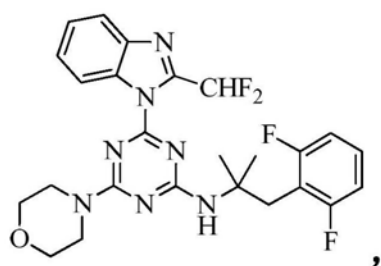
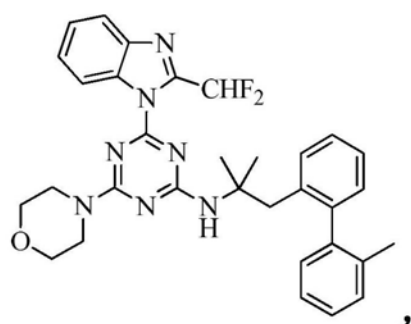
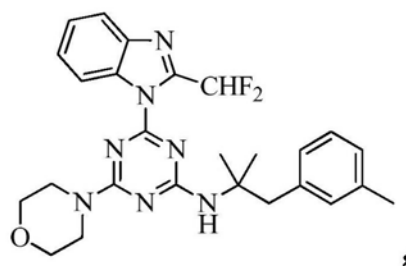
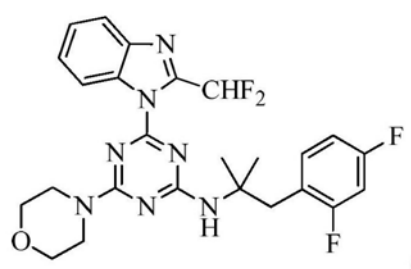
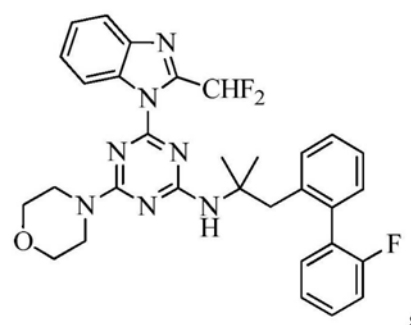
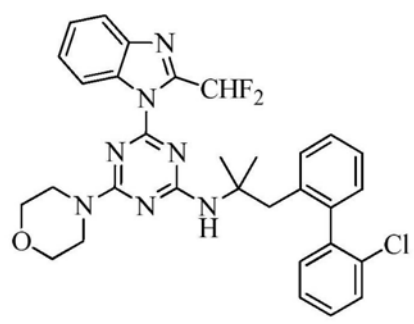
**A11****A12****A13****A14**

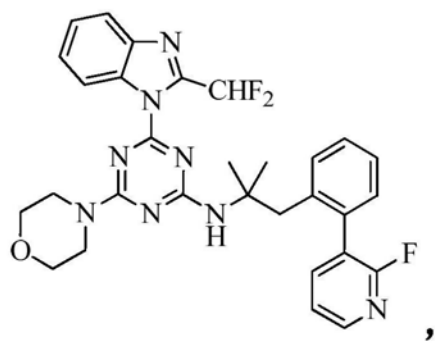
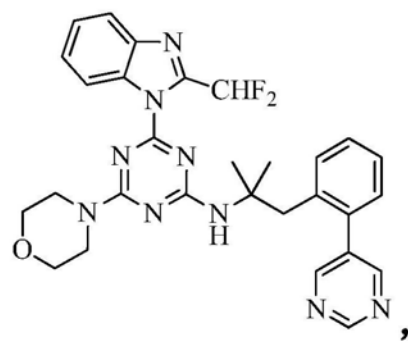
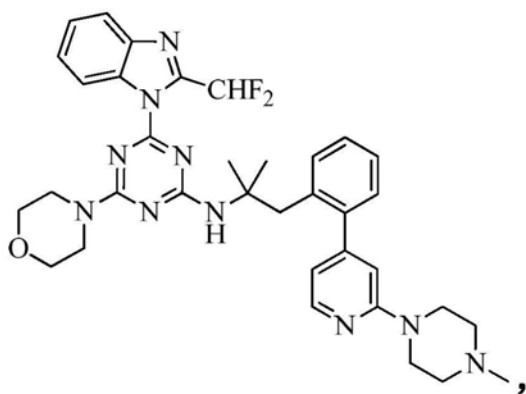
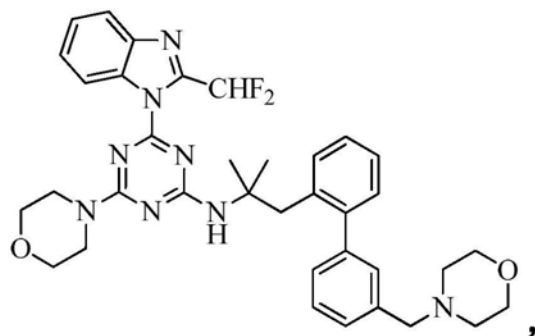
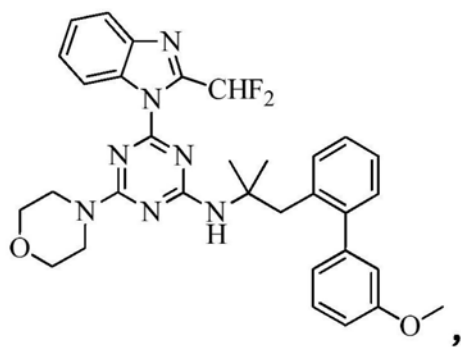
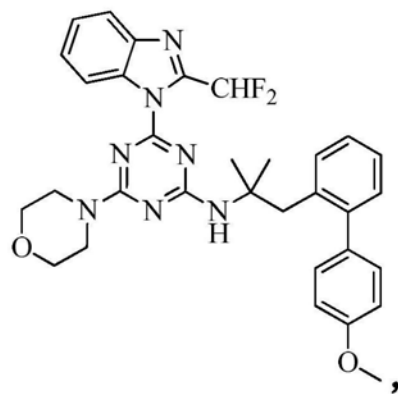
**A15****A16****A17****A18****A19****A20****A21****A22**

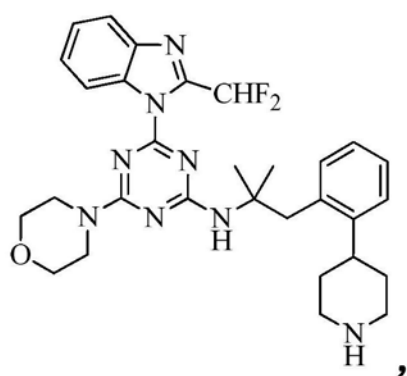
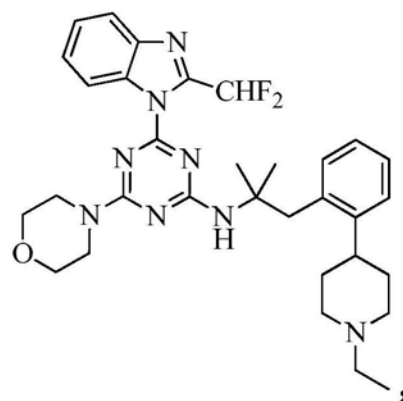
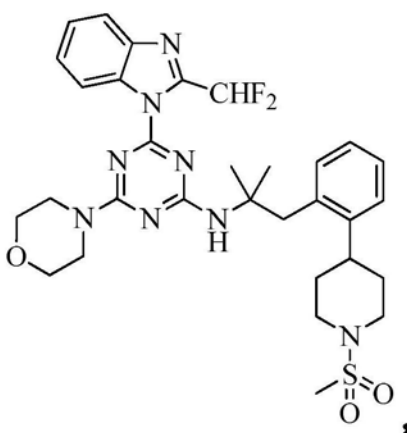
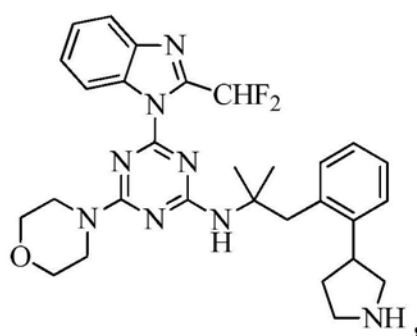
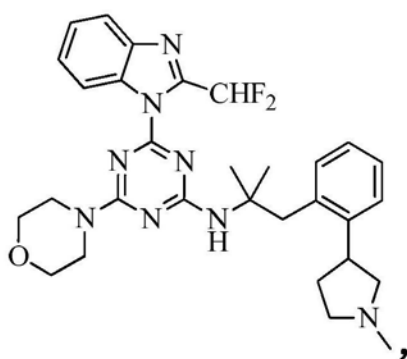
**A23****A24****A25****A26****A27****A28****A29****A30**

**A31****A32****A33****A34****A35****A36****A37****A38**

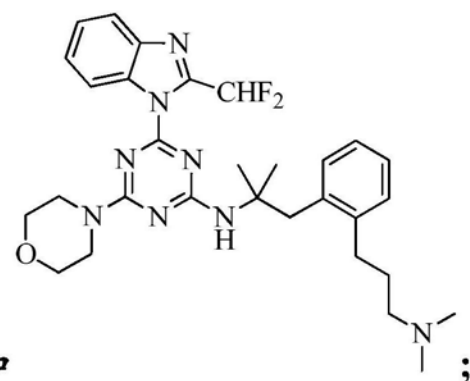


A45**A47****A50****A52****A60****A46****A49****A51****A59****A61**

**A62****A63****A64****A65****A66****A67**

**A68****A70****A73****A74****A75**

和

**A76**

[0304] 在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物I,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物II,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物III,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物IV,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物V,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水

合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物VI,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物VII,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物VIII,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物IX,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物X,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物XI,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物XII,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物XIII,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物XIV,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物XV,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,该PI3K抑制剂是化合物XVI,其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

第二药剂

[0305] 本文提供的一些实施方案描述了包含本文所述PI3K抑制剂与BTK抑制剂的组合的药物组合物或使用所述药物组合物的方法。

[0306] 任何合适的BTK抑制剂可以与本文所述的PI3K抑制剂联合使用。在一些实施方案中,该BTK抑制剂是依鲁替尼、BGB-3111、CC-292、ACP 196、CNX-774、CGI1746、LFM-A13、CNX-774、ONO-4059、RN486CPI-0610、DUAL946、GSK525762、I-BET151、JQ1、OTX015、PFI-1、RVX-208、RVX2135、TEN-010或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该BTK抑制剂是依鲁替尼或其药学上可接受的盐,或BGB-3111或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,该BTK抑制剂是依鲁替尼或其药学上可接受的盐。在又一个实施方案中,该BTK抑制剂是BGB-3111或其药学上可接受的盐。

使用方法

[0307] 在某些实施方案中,本文提供了治疗或预防疾病的方法,其包括施用有效量的式(I)化合物,或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,以及有效量的BTK抑制剂。在一些实施方案中,该BTK抑制剂是依鲁替尼或BGB-3111或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该BTK抑制剂是BGB-3111或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物I或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物II或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物III或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物IV或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物V或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VI或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VIII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物IX或

其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物X或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XI或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XIII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XIV或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XV或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XVI或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0308] 在一个实施方案中,本文提供了治疗或预防癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,以及有效量的BTK抑制剂。在一个实施方案中,该BTK抑制剂是依鲁替尼或BGB-3111或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物I。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物II。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物III。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物IV。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物V。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VI。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VII。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VIII。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物IX。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物X。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XI。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XII。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XIII。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XIV。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XV。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XVI。

[0309] 在某些实施方案中,所述增生性疾病是癌症。在某些实施方案中,所述增生性疾病是血液系统癌症或恶性肿瘤。

[0310] 在某些实施方案中,所述增生性疾病是乳腺癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、卵巢癌、睾丸癌、膀胱癌、肺癌、肝癌、喉癌、口腔癌、结肠和胃肠道癌(例如食道癌、胃癌、胰腺癌)、脑癌、甲状腺癌、血癌和淋巴系统癌症。

[0311] 在某些实施方案中,可使用本文提供的方法治疗的癌症包括但不限于:(1)白血病,包括但不限于急性白血病,急性淋巴细胞白血病,急性髓细胞白血病,如髓母细胞性、早幼粒细胞性、髓单核细胞性、单核细胞性白血病、红白血病和骨髓增生异常综合征或其症状(如贫血、血小板减少、嗜中性粒细胞减少、两系血细胞减少(bicytopenia)或全血细胞减少),难治性贫血(RA),RA伴环形铁粒幼细胞(RARS),RA伴母细胞过多(RAEB),转化中的RAEB(RAEB-T),白血病前期和慢性粒单核细胞白血病(CMML),(2)慢性白血病,包括但不限于慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病、慢性淋巴细胞性白血病和毛细胞白血病;(3)真性红细胞增多症;(4)淋巴瘤,包括但不限于霍奇金病和非霍奇金病;(5)多发性骨髓瘤,包括但不限于郁积型多发性骨髓瘤、非分泌型骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤;(6)瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症;(7)意义未明的单克隆丙种球蛋白病;(8)良性单克隆丙种球蛋白病;(9)重链病;(10)骨和结缔组织肉瘤,包括但不限于骨肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤文肉瘤、恶性巨细胞瘤、骨纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉

瘤、血管肉瘤(血管内皮瘤)、纤维肉瘤、卡波西肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、转移性癌症、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤;(11)脑肿瘤,包括但不限于神经胶质瘤、星形细胞瘤、脑干胶质细胞瘤、室管膜瘤、少突胶质细胞瘤、非神经胶质瘤、听神经瘤、颅咽管瘤、成神经管细胞瘤、脑膜瘤、成松果体细胞瘤、松果体母细胞瘤和原发性脑淋巴瘤;(12)乳腺癌,包括但不限于腺癌、小叶(小细胞)癌、导管内癌、髓样乳腺癌、粘液性乳腺癌、管状乳腺癌、乳头状乳腺癌、原发性、佩吉特病和炎性乳腺癌;(13)肾上腺癌,包括但不限于嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌;(14)甲状腺癌,包括但不限于乳头状或滤泡性甲状腺癌、髓样甲状腺癌和未分化甲状腺癌;(15)胰腺癌,包括但不限于胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、血管活性肠肽瘤、生长激素抑制素分泌肿瘤和类癌或胰岛细胞瘤;(16)垂体癌,包括但不限于库欣病、催乳素分泌肿瘤、肢端肥大症和尿崩症;(17)眼癌,包括但不限于眼黑素瘤,如虹膜黑素瘤、脉络膜黑素瘤、睫状体黑素瘤和视网膜母细胞瘤;(18)阴道癌,包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌和黑素瘤;(19)外阴癌,包括但不限于鳞状细胞癌、黑素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和佩吉特病;(20)宫颈癌,包括但不限于鳞状细胞癌和腺癌;(21)子宫癌,包括但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤;(22)卵巢癌,包括但不限于卵巢上皮癌、交界性肿瘤、生殖细胞瘤和间质瘤;(23)食道癌,包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌、腺样囊性癌、粘液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑素瘤、浆细胞瘤、疣状癌和燕麦细胞(小细胞)癌;(24)胃癌,包括但不限于腺癌,蕈样(息肉样)、溃疡性、浅表扩散性、弥漫性扩散性、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和癌肉瘤;(25)结肠癌;(26)直肠癌;(27)肝癌,包括但并不限于肝细胞癌和肝母细胞瘤;(28)胆囊癌,包括但不限于腺癌;(29)胆管癌,包括但不限于乳头状、结节性和弥漫性;(30)肺癌,包括但不限于非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌和小细胞肺癌;(31)睾丸癌,包括但不限于生殖细胞瘤、精原细胞瘤、间变性、经典性(典型性)、精母细胞性、非精原细胞瘤、胚胎性癌、畸胎瘤和绒毛膜癌(卵黄囊瘤);(32)前列腺癌,包括但不限于腺癌、平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤;(33)阴茎癌(penal cancer);(34)口腔癌,包括但不限于鳞状细胞癌;(35)基底细胞癌;(36)唾液腺癌,包括但不限于腺癌、粘液表皮样癌和腺样囊性癌;(37)咽癌,包括但不限于鳞状细胞癌和疣状;(38)皮肤癌,包括但不限于基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑素瘤、浅表扩散性黑素瘤、结节性黑素瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤和肢端雀斑样痣黑素瘤;(39)肾癌,包括但不限于肾细胞癌、腺癌、肾上腺样瘤、纤维肉瘤和移行细胞癌(肾盂和/或输尿管(uterer));(40)维尔姆斯瘤;(41)膀胱癌,包括但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌和癌肉瘤;和其他癌症,包括但不限于粘液肉瘤、骨源性肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管-内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、血管母细胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌和乳头状腺癌(参见,Fishman等人,1985,Medicine,第2版,J.B.Lippincott Co.,Philadelphia和Murphy等人,1997,Informed Decisions:The Complete Book of Cancer Diagnosis,Treatment,and Recovery,Viking Penguin,Penguin Books U.S.A., Inc.,United States of America)。

[0312] 在某些实施方案中,本文提供了用有效量的式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与有效量的BTK抑制剂(例如,BGB-3111)联合治疗患者的血液系统恶性肿瘤的方法。在某些实施方案中,该血液系统恶性肿瘤是白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、T细胞恶性肿瘤或B细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中,该血液系统恶性肿瘤是慢性淋巴细胞白血病、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋

巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中,该血液系统恶性肿瘤是慢性淋巴细胞白血病或非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中,该血液系统恶性肿瘤是慢性淋巴细胞白血病。在其他实施方案中,该血液系统恶性肿瘤是非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中,该血液系统恶性肿瘤是滤泡性淋巴瘤。在其他实施方案中,该血液系统恶性肿瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物I或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物II或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物III或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物IV或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物V或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VI或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VIII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物IX或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物X或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XI或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XIII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XIV或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XV或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XVI或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0313] 在某些实施方案中,所述血液系统恶性肿瘤是T细胞恶性肿瘤。在某些实施方案中,T细胞恶性肿瘤包括未另外指定的外周T细胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤或治疗相关的T细胞淋巴瘤。

[0314] 在某些实施方案中,所述血液系统恶性肿瘤是B细胞恶性肿瘤。在某些实施方案中,B细胞恶性肿瘤包括急性淋巴母细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性单核细胞白血病(AMoL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、高危慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、高危小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、非伯基特高级别B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿病。在某些实施方案中,该B细胞恶性肿瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在

某些实施方案中,该血液系统恶性肿瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在某些实施方案中,该DLBCL是活化B细胞DLBCL(ABC-DLBCL)、生发中心B细胞样DLBCL(GBC-DLBCL)、二次打击(double hit)DLBCL(DH-DLBCL)或三次打击DLBCL(TH-DLBCL)。在某些实施方案中,该血液系统恶性肿瘤是复发难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(r/r DLBCL)。

[0315] 在一些实施方案中,所述血液系统恶性肿瘤是B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在一些实施方案中,该血液系统恶性肿瘤是B细胞惰性非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在某些实施方案中,该B细胞恶性肿瘤选自慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、边缘区B细胞淋巴瘤(MZL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和高等级非霍奇金淋巴瘤。在某些实施方案中,该B细胞恶性肿瘤选自慢性淋巴细胞白血病(CLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、边缘区B细胞淋巴瘤(MZL)或弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[0316] 在某些实施方案中,所述血液系统恶性肿瘤是复发性或难治性血液系统恶性肿瘤。在某些实施方案中,该复发性或难治性血液系统恶性肿瘤是复发性或难治性T细胞恶性肿瘤。在某些实施方案中,该复发性或难治性血液系统恶性肿瘤是复发性或难治性B细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中,该癌症是复发性B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)或慢性淋巴细胞白血病(CLL)。在一些实施方案中,该血液系统恶性肿瘤是复发性B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)或慢性淋巴细胞白血病(CLL)。

[0317] 本文提供的一些实施方案描述了治疗或预防增生性疾病或病症的方法,其包括联合施用PI3K抑制剂与BTK抑制剂。在一些实施方案中,本文提供了预防增生性疾病或病症复发的方法,该方法包括联合施用PI3K抑制剂与BTK抑制剂。在一些实施方案中,本文提供了实现和保持部分癌症缓解的方法,该方法包括联合施用PI3K抑制剂与BTK抑制剂。在一些实施方案中,本文提供了实现和保持完全癌症缓解的方法,该方法包括联合施用PI3K抑制剂与BTK抑制剂。在一些实施方案中,本文所述的PI3K抑制剂(例如,式(I)化合物)与BTK抑制剂(例如,BGB-3111)的联合疗法提供协同效应。在一些实施方案中,本文所述的PI3K抑制剂(例如,式(I)化合物)与BTK抑制剂(例如,BGB-3111)的联合疗法提供协同抗肿瘤或抗癌活性。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法允许使用较低剂量的PI3K抑制剂和/或BTK抑制剂(例如,BGB-3111)。在一些实施方案中,本文所述的联合疗法允许较低频率地向受试者施用PI3K抑制剂和/或BTK抑制剂(例如,BGB-3111)。在一些实施方案中,本文所述的联合疗法降低与向受试者施用PI3K抑制剂和/或BTK抑制剂(例如,BGB-3111)相关的毒性,而不降低在预防、控制、治疗或改善癌症如慢性淋巴细胞白血病中的效力。在一些实施方案中,用本文所述的联合疗法观察到的协同效应导致疗法在预防、控制、治疗或改善癌症如慢性淋巴细胞白血病中的效力得到提高。

[0318] 在一些实施方案中,本文所述的联合疗法避免或减少与使用PI3K抑制剂和/或BTK抑制剂(例如,BGB-3111)相关的不良或不希望的副作用。

[0319] 在一些实施方案中,本文所述的联合疗法避免或减少与PI3K抑制剂和/或BTK抑制剂的使用相关的不良或不希望的副作用。在一些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化由感染引起的死亡风险。在一些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化接受该联合疗法的患者中的感染、嗜中性粒细胞减少、腹泻/结肠炎、肝转氨酶升高(丙氨酸氨基转移酶/天冬氨酸氨基转移酶>正常范围上限的5倍)、肺炎、皮疹、肝损害、肾损害、发热、甘油三酯升高或其组合。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最

小化与使用PI3K抑制剂和/或BTK0抑制剂相关的感染的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化嗜中性粒细胞减少的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化腹泻/结肠炎的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化肝转氨酶升高的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化肺炎的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化皮疹的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化肝损害或肾损害的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化发热的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化甘油三酸酯升高的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化小肠结肠炎(表现为腹泻)、皮肤毒性、肝毒性(表现为转氨酶升高)、肺毒性(表现为非感染性肺炎)、感染或其组合。

[0320] 在一些实施方案中,本文所述的联合疗法提供了高客观反应率(OR),如通过放射学检查和/或体格检查对肿瘤的评估所确定的。在一些实施方案中,本文所述的联合疗法在受试者或患者中提供了持久反应(DR)和/或提高的持久反应率(DRR;在治疗12个月内开始并且持续 ≥ 6 个月的连续反应[完全或部分客观反应])。在一些实施方案中,本文所述的联合疗法提供了完全缓解。在一些实施方案中,与式(I)化合物和/或BTK0抑制剂的单药治疗相比,本文所述的联合疗法提供了更好的反应。在一些实施方案中,本文所述的联合疗法提供了在治疗12个月内开始并且持续 ≥ 6 个月的完全缓解。在一些实施方案中,本文所述的联合疗法提供了在治疗12个月内开始并且持续 ≥ 6 个月的完全反应(CR)和/或无疾病迹象(NED)。

[0321] 在一些实施方案中,本文所述的联合疗法在接受该联合疗法的患者中避免、减少或最小化感染、嗜中性粒细胞减少、腹泻、肺炎、贫血、血小板减少、恶心、呕吐、四肢肿胀或其组合。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化感染的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化嗜中性粒细胞减少的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化腹泻/结肠炎的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化肺炎或局限性肺炎的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化贫血的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化血小板减少的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化恶心的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化呕吐的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化四肢肿胀的发生率。

[0322] 抗性、复发性或难治性是指癌症对治疗的反应性降低,例如,直到癌症对治疗无响应的时间点。癌症可以在治疗开始时即为抗性的,或者可以在治疗期间变为抗性的。术语“难治性”可指已证明治疗(例如,化疗药物、生物制剂和/或放射疗法)对其无效的癌症。难治性癌症肿瘤可能会缩小,但不能达到确定治疗有效的程度。然而,一般而言,肿瘤保持与治疗前相同的大小(病情稳定),或者增长(疾病进展)。

[0323] 根据待治疗的病症、疾病或病况以及受试者的状况,本文提供的化合物或药物组合物可以通过口服、肠胃外(例如,肌肉内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、经鼻、阴道、直肠、舌下或局部(例如,透皮或局部)给药途径来施用,并且

可以以单独或一起与适用于本文别处所述的每种给药途径的药理学上可接受的赋形剂、载体、佐剂和媒介物配制成合适的剂量单位。

剂量和给药方案

[0324] 在某些实施方案中,本文提供的方法包括同时或依次通过相同或不同的给药途径向患者施用式(I)化合物,或其同位素变体,或其药理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,和BTK抑制剂(例如BGB-3111或zanubrutinib)。

[0325] 特定给药途径对于特定活性剂的适用性将取决于活性剂本身(例如,它是否能够口服施用而在进入血流之前不分解)和所治疗的疾病。

[0326] 在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和BTK抑制剂在基本上相同的时间同时施用或依次施用。如果依次进行施用,则BTK抑制剂可以在施用式(I)化合物或其同位素变体或其药理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药之前或之后施用。在一些实施方案中,BTK抑制剂在施用式(I)化合物或其同位素变体或其药理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药之前施用。在一些实施方案中,BTK抑制剂与施用式(I)化合物、其同位素变体或其药理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药同时施用。在一些实施方案中,BTK抑制剂在施用式(I)化合物、其同位素变体或其药理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药之后施用。

[0327] 式(I)化合物,或其同位素变体或其药理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和BTK抑制剂不需要借助于相同的媒介物来施用。在一些实施方案中,BTK抑制剂和式(I)化合物,或其同位素变体或其药理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药在不同的媒介物中施用。BTK抑制剂可以施用一次或多次,并且该组合的每种组分的施用次数可以是相同或不同的。另外,式(I)化合物或其同位素变体或其药理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和BTK抑制剂不需要在相同部位施用。

[0328] 在一些情况下,本文所述的方法进一步包括以多个周期向有需要的受试者或患者联合施用PI3K抑制剂与BTK抑制剂,所述周期按规律的时间表重复,并且在每个周期之间有休息期。例如,在一些情况下,给予治疗一周,然后休息三周,此为一个治疗周期。

[0329] 在一些情况下,一个周期包括与施用BTK抑制剂同时施用PI3K抑制剂。在一些情况下,PI3K抑制剂和BTK抑制剂施用约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天或约28天。

[0330] 在一些情况下,一个周期包括先施用PI3K抑制剂,然后施用BTK抑制剂。在一些情况下,施用PI3K抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天或约14天,然后施用BTK抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天或约14天。

[0331] 在一些情况下,一个周期包括先施用PI3K抑制剂,然后并行施用BTK抑制剂。在一些情况下,先施用PI3K抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天或约14天,然后并行施用BTK抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天或约14天。在一些情况下,先施用PI3K抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天或约7天,然后并行施用BTK抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、

约11天、约12天、约13天或约14天。在一些情况下,先施用PI3K抑制剂约7天,然后并行施用BTK抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天或约14天。在一些情况下,先施用PI3K抑制剂约7天,然后并行施用BTK抑制剂约10天、约11天、约12天、约13天或约14天。

[0332] 在一些情况下,一个周期仅包括施用PI3K抑制剂。在一些情况下,PI3K抑制剂施用于约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天或约28天。

[0333] 在一些情况下,一个周期仅包括施用BTK抑制剂。在一些情况下,BTK抑制剂施用于约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天或约28天。

[0334] 在一些情况下,用于多周期化疗的方法包括在约60天或约3个月内施用第二周期。在一些情况下,用于多周期化疗的方法包括在50天内施用第二周期。在另一种情况下,第二周期在第一周期后的45、40、35、30、25、21、20、15、14、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1天内施用。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在上一周期后的50天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在上一周期后的10天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在上一周期后的9天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在上一周期后的8天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在上一周期后的7天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在上一周期后的6天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在上一周期后的5天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在上一周期后的4天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在上一周期后的3天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在上一周期后的2天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在上一周期后的1天内。在另一个实施方案中,另外的周期在上一周期后的45、40、35、30、25、21、20、15、14、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1天内施用。

[0335] 治疗周期的长度取决于所给予的治疗。在一些实施方案中,治疗周期的长度在两至六周的范围内。在一些实施方案中,治疗周期的长度在四至六周的范围内。在一些实施方案中,治疗周期的长度为28天。在一些实施方案中,治疗周期的长度为56天。在一些实施方案中,治疗周期持续一、二、三或四周。在一些实施方案中,治疗周期持续四周。每个周期内安排的治疗剂量数也随所给予的药物而不同。

[0336] 在某些情况下,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以28天周期施用于受试者。在一些实施方案中,向受试者施用式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药至少一个28天周期。在一些实施方案中,向受试者施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药至少两个28天周期。

[0337] 在某些实施方案中,向受试者施用式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药至多约7天的一段时间。在一些实施方案中,施用式(I)化合物,或其

对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的天数是间歇性的。在一些实施方案中，在28天周期中大约连续7天向受试者施用式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0338] 在一些实施方案中，所述方法包括间歇给药时间表(IS)，该IS包括在28天周期中连续7天每天一次向受试者施用式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药，随后21天无治疗。在一些实施方案中，向受试者施用式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药至少一个28天周期。在一些实施方案中，该IS避免或减少了与使用PI3K抑制剂相关的不良或不希望的副作用，如小肠结肠炎(表现为腹泻)、皮肤毒性、肝毒性(表现为转氨酶升高)、肺毒性(表现为非感染性肺炎)和感染。在一些实施方案中，该IS避免或减少了小肠结肠炎、皮疹、转氨酶或其组合。

[0339] 在一些实施方案中，所述方法包括连续每天给药时间表(CS)，该CS包括在28天周期中连续28天每天一次向受试者施用式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中，向受试者施用式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药至少两个CS 28天周期。在某些情况下，所述方法包括连续每天给药时间表(CS)至少两个CS 28天周期，随后是间歇给药时间表(IS)，该IS包括在至少两个CS28天周期后在28天周期中连续7天每天一次向受试者施用式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药，随后21天无治疗。在一些实施方案中，该给药时间表避免或减少了与使用PI3K抑制剂相关的不良或不希望的副作用，如小肠结肠炎(表现为腹泻)、皮肤毒性、肝毒性(表现为转氨酶升高)、肺毒性(表现为非感染性肺炎)和感染。在一些实施方案中，该给药方案避免或减少了小肠结肠炎、皮疹、转氨酶或其组合。

[0340] 在治疗方案包括在两个连续每天给药(CS)周期中施用式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药，随后仅在每个后续(IS)周期的前七天每天给药的某些情况下，该CS和IS周期是28天的周期，其中该IS周期重复进行，直到不再观察到疾病进展。在一些或其他实施方案中，如果在受试者中观察到疾病进展，则该受试者重新进行28天的连续每天给药(CS)周期，直到观察到疾病消退或稳定。

[0341] 在治疗方案包括在两个28天的连续每天给药(CS)周期中施用式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药，随后仅在每个后续(IS)28天周期的前七天每天给药的某些情况下；其中在间歇给药时间表(IS)周期上在受试者中不再观察到观察到疾病消退或稳定，该受试者重新进行28天的连续每天给药(CS)周期，直到观察到疾病消退或稳定。

[0342]

[0343] 在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物I或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物II或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物III或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物IV或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物V或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VI或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VIII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物IX或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物X或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XI或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XIII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XIV或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XV或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XVI或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0344] 特定给药途径对于特定活性剂的适用性将取决于活性剂本身(例如,它是否能够口服施用而在进入血流之前不分解)和待治疗的疾病。第二活性剂的推荐给药途径是本领域普通技术人员已知的。参见,例如,Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (第56版, 2002)。

[0345] 在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和BTK抑制剂同时、在基本上相同的时间或依次施用。如果依次进行施用,则BTK抑制剂可以在施用式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药之前或之后施用。在一些实施方案中,BTK抑制剂在施用式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药之前施用。在一些实施方案中,BTK抑制剂与式(I)化合物、其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药同时施用。在一些实施方案中,BTK抑制剂在施用式(I)化合物、其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药之后施用。在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和BTK抑制剂不需要借助于相同的媒介物来施用。在一些实施方案中,BTK抑制剂和式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药在不同的媒介物中施用。BTK抑制剂可以施用一次或多次,并且该组合的每种组分的施用次数可以是相同或不同的。另外,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和BTK抑制剂不必在相同部位施用。

[0346] 在某些实施方案中,周期性地向患者施用式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,以及BTK抑制剂。周期疗法包括施用活性剂或活性剂的组合一段时间,然后休息一段时间,并重复该顺序给药。周期疗法可减少对一种或多种疗法的抗性的发展,避免或减少一种疗法的副作用,并且/或者改善治疗的功效。

[0347] 在一些实施方案中,式(I)化合物每天、每隔一天、每隔一天每周3次、每2周、每3周、每4周、每5周、每3天、每4天、每5天、每6天、每周、每两周、每周3次、每周4次、每周5次、每周6次、每月一次、每月两次、每月3次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每5个月一次或每6个月一次施用。在一些实施方案中,每天施用式(I)化合物。在一些实施方案中,每天施用式(I)化合物,持续至多约28天的一段时间。在一些实施方案中,每天施用式(I)化合物,持续至多约7天的一段时间。

[0348] 在一些实施方案中,BTK抑制剂每天、每隔一天、每隔一天每周3次、每3天、每4天、每5天、每6天、每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每两周、每周3次、每周4次、每周5次、每周6次、每月一次、每月两次、每月3次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每5个月一次或每6个月一次施用。在一些实施方案中,BTK抑制剂在6个月内施用8次。

[0349] 在一些情况下,式(I)化合物或BTK抑制剂任选地连续给予;或者,所施用的药物剂量暂时减少或临时中止一定的时间长度(即,“休药期”)。在一些实施方案中,休药期的长度在2天至1年之间不等,仅作为示例,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、12天、14天、15天、20天、21天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。休药期期间的剂量减少包括10%–100%,仅作为示例,包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

[0350] 在某些实施方案中,在本文所述病症、疾病或病况的一种或多种症状的治疗、预防或改善中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的适当剂量水平通常为约1至1000mg、约1至约500mg、约5至约500mg、约5至约200mg、约5至约250mg或约10至约150mg,其可以单剂量或多剂量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量为约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、450或500mg。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量为约60mg、约120mg、约150mg或约180mg。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量为约30mg。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量为约45mg。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量约为60mg。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量为约1、约5、约10、约15、约20、约25、约30、约35、约40、约45、约50、约55、约60、约65、约70、约75、约80、约85、约90、约95、约100、约105、约110、约115、约120、约125、约130、约135、约140、约145、约150、约155、约160、约165、约170、约175、约180、约185、约190、约195、约200、约225、约250、约275、约300、约325、约350、约375、约400、约450或约500mg。在某

些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量约为90mg。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量约为120mg。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量约为150mg。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量约为180mg。

[0351] 在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量为约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、450或500mg/天。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量约为45mg/天。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量约为60mg/天。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量约为90mg/天。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量约为120mg/天。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量约为150mg/天。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量约为180mg/天。

[0352] 对于口服给药,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂或胶囊的形式,该片剂含有约1.0至约1,000mg式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,在一个实施方案中,含有约1、约5、约10、约15、约20、约25、约30、约45、约50、约60、约75、约90、约100、约120、约150、约180、约200、约250、约300、约400、约500、约600、约750、约800、约900和约1,000mg式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,用于针对待治疗的患者进行剂量的对症调整。

[0353] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约45、60、90、120、150或180mg式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。该药物组合物可以按每天1-4次的方案施用,包括每天一次、两次、三次和四次。在一些实施方案中,每天一次施用式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,每天一次施用约30mg、约45mg或约60mg式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0354] 在某些实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约45mg的量施用于有需要的患者,持续28天或56天。在某些特定实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约45mg的量施用于有需要的患者,持续28天。在其他特定实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约45mg的量施用于有需要的患者,持续56天。

[0355] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约60mg式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。该药物组合物可以按每天1-4次的方案施用,包括每天一次、两次、三次和四次。在某些实施

方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约60mg的量施用于有需要的患者,持续28天或56天。在某些特定实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约60mg的量施用于有需要的患者,持续28天。在其他特定实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约60mg的量施用于有需要的患者,持续56天。

[0356] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约90mg式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。该药物组合物可以按每天1-4次的方案施用,包括每天一次、两次、三次和四次。在某些实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约90mg的量施用于有需要的患者,持续28天或56天。在某些特定实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约90mg的量施用于有需要的患者,持续28天。在其他特定实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约90mg的量施用于有需要的患者,持续56天。

[0357] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约120mg式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。该药物组合物可以按每天1-4次的方案施用,包括每天一次、两次、三次和四次。在某些实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约120mg的量施用于有需要的患者,持续28天或56天。在某些特定实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约120mg的量施用于有需要的患者,持续28天。在其他特定实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约120mg的量施用于有需要的患者,持续56天。

[0358] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约150mg式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。该药物组合物可以按每天1-4次的方案施用,包括每天一次、两次、三次和四次。在某些实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约150mg的量施用于有需要的患者,持续28天或56天。在某些特定实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约150mg的量施用于有需要的患者,持续28天。在其他特定实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约150mg的量施用于有需要的患者,持续56天。

[0359] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约180mg式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。该药物组合物可以按每天1-4次的方案施用,包括每天一次、两次、三次和四次。在某些实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约180mg的量施用于有需要的患者,持续28天或56天。在某些特定实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约180mg

的量施用于有需要的患者,持续28天。在其他特定实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约180mg的量施用于有需要的患者,持续56天。

[0360] 在治疗、预防或改善本文所述病症、疾病或病况的一种或多种症状的方法中,BTK抑制剂的适当剂量水平通常在每天约0.1至2000毫克的范围内。例如,每天一次或多次1-500毫克可有效获得所需结果。

[0361] 在某些实施方案中,所述BTK抑制剂是依鲁替尼,并且依鲁替尼的给药量为约10mg/天直至(并且包括)1000mg/天。在某些实施方案中,依鲁替尼的给药量为约10mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,依鲁替尼的给药量为约100mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,依鲁替尼的每天给药量为约10mg、约50mg、约100mg、约140mg、约280mg、约420mg或约560mg。

[0362] 在某些实施方案中,所述BTK抑制剂是BGB-3111,并且BGB-3111的给药量为约10mg/天直至(并且包括)1000mg/天。在某些实施方案中,BGB-3111的给药量为约10mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,BGB-3111的给药量为约100mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,BGB-3111的每天给药量为约10mg、约30mg、约45mg、约50mg、约100mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约220mg、约240mg、约260mg、约280mg、约300mg、约320mg、约340mg、约360mg、约400mg、约440mg、约480mg、约520mg或约560mg。

[0363] 在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、365、370、375、400、450、500或560mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、365、370、375、400、450、500或560mg/天的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约160mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约320mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约10mg、约30mg、约45mg、约50mg、约100mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约220mg、约240mg、约260mg、约280mg、约300mg、约320mg、约340mg、约360mg、约400mg、约440mg、约480mg、约520mg或约560mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约80mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约160mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约200mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约240mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约280mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约320mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约360mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约400mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约440mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约480mg的量

施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约520mg的量施用。在某些实施方案中,所述BTK抑制剂或其药学上可接受的盐以约560mg的量施用。

[0364] 在一些实施方案中,每天一次施用约30mg式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,并且每天两次施用约160mg BTK抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天一次施用约30mg式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,并且每天两次施用约160mg BTK抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0365] 在一些实施方案中,每天一次施用约45mg式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,并且每天两次施用约160mg BTK抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天一次施用约45mg式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,并且每天两次施用约160mg BTK抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0366] 在一些实施方案中,每天一次施用约60mg式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,并且每天两次施用约160mg BTK抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天一次施用约60mg式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,并且每天两次施用约160mg BTK抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0367] 对于口服给药,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂或胶囊的形式,该形式含有约1.0至约1,000mg BTK抑制剂或其药学上可接受的盐,在一个实施方案中,含有约1、约25、约50、约100、约125、约150、约160、约170、约180、约190、约200、约300、约310、约320、约330、约340、约350、约360、约370、约380、约390、约400、约500、约600、约700和约1,000mg BTK抑制剂或其药学上可接受的盐,用于针对待治疗的患者进行剂量的对症调整。该药物组合物可以按每天1-4次的方案施用,包括每天一次、两次、三次和四次。在某些实施方案中,BTK抑制剂每天一次、每天两次、每天三次或每天四次施用。在某些实施方案中,每天一次施用BTK抑制剂。在某些实施方案中,每天两次施用BTK抑制剂。在一些实施方案中,每天一次施用约320mg BTK抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天两次施用约160mg BTK抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0368] 在某些实施方案中,每天一次(例如,以单一剂型)共施用BTK抑制剂。在某些实施方案中,每天两次(例如,以单一剂型)共施用BTK抑制剂。

[0369] 在某些实施方案中,每天一次施用约30mg、约45mg或约60mg式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,并且每天两次施用约160mg BTK抑制剂(例如,BGB-3111)。在某些实施方案中,每天一次施用约30mg、约45mg或约60mg式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,并且每天一次施用约320mg BTK抑制剂(例如,BGB-3111)。

[0370] 然而,应当理解,对于任何特定患者,具体剂量水平和给药频率可有所不同,并且取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长度、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄速率、药物组合、具体病况的严重程度以及接受治疗的主体。

另外的联合疗法

[0371] 在某些实施方案中,包含式(I)化合物、其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和BTK抑制剂的联合治疗方法也可以与可用于治疗、预防或改善增生性病症、疾病或病况的一种或多种症状的第三药剂或疗法联合或组合使用。

[0372] 合适的第三治疗药剂还可以包括但不限于:(1) α -肾上腺素能药物;(2) 抗心律失常药物;(3) 抗动脉粥样硬化药物,如ACAT抑制剂;(4) 抗生素,如蒽环类、博来霉素、丝裂霉素、更生霉素和普卡霉素;(5) 抗癌药物和细胞毒性剂,例如,烷化剂,如氮芥类、烷基磺酸酯类、亚硝基脲类、乙烯亚胺类和三氮烯类;(6) 抗凝血剂,如醋硝香豆素、阿加曲班、比伐卢定、来匹卢定、磺达肝素、肝素、苯茚二酮、华法林和希美加群(xirnelagatran);(7) 抗糖尿病药物,如双胍类(例如,二甲双胍)、葡萄糖苷酶抑制剂(例如,阿卡波糖)、胰岛素、氯茴苯酸类(例如,瑞格列奈)、磺脲类(例如,格列美脲、格列本脲和格列吡嗪)、噻唑烷二酮类(例如,曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮)和PPAR- γ 激动剂;(8) 抗真菌剂,如阿莫罗芬、两性霉素B、阿尼芬净、联苯苄唑、布替萘芬、布康唑、卡泊芬净、环吡酮、克霉唑、益康唑、芬替康唑、非律平、氟康唑、异康唑、伊曲康唑、酮康唑、米卡芬净、咪康唑、萘替芬、纳他霉素、制霉菌素、奥昔康唑、雷夫康唑、泊沙康唑、龟裂霉素、舍他康唑、硫康唑、特比萘芬、特康唑、噻康唑和伏立康唑;(9) 抗炎药,例如,非甾体抗炎药,如抗炎剂,如醋氯芬酸、阿西美辛、amoxiprin、阿司匹林、阿扎丙宗、贝诺酯、溴芬酸、卡洛芬、塞来昔布、胆碱水杨酸镁、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、依托考昔、氨水杨酸(faislamine)、芬布芬、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、洛索洛芬、罗美昔布、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康、安乃近、水杨酸甲酯、水杨酸镁、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、羟基保泰松、帕瑞考昔、保泰松、吡罗昔康、双水杨酸酯、舒林酸、磺吡酮、舒洛芬、替诺昔康、噻洛芬酸和托美丁;(10) 抗代谢物,如叶酸拮抗剂、嘌呤类似物和嘧啶类似物;(11) 抗血小板药物,如GPIIb/IIIa阻断剂(例如,阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班)、P2Y₁₂(AC)拮抗剂(例如,氯吡格雷、噻氯匹定和CS-747)、西洛他唑、双嘧达莫和阿司匹林;(12) 抗增生剂,如氨甲蝶呤、FK506(他克莫司)和霉酚酸酯;(13) 抗TNF抗体或可溶性TNF受体,如依那西普、雷帕霉素和来氟米特(leflunimide);(14) α P2抑制剂;(15) β -肾上腺素能药物,如卡维地洛和美托洛尔;(16) 胆汁酸螯合剂,如考来烯胺;(17) 钙通道阻滞剂,如苯磺酸氨氯地平;(18) 化疗剂;(19) 环加氧酶-2(COX-2)抑制剂,如塞来昔布和罗非昔布;(20) 环孢菌素;(21) 细胞毒性药物,如硫唑嘌呤和环磷酰胺;(22) 利尿剂,如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲氯噻嗪、三氯噻嗪、泊利噻嗪、苯并噻嗪、依他尼酸、替尼酸、氯噻酮、呋塞米、莫唑胺、布美他尼、氨苯蝶啶、阿米洛利和安体舒通;(23) 内皮素转化酶(ECE)抑制剂,如膦酰二肽;(24) 酶,如L-天冬酰胺酶;(25) 因子VIIa抑制剂和因子Xa抑制剂;(26) 法呢基蛋白转移酶抑制剂;(27) 贝特类药物;(28) 生长因子抑制剂,如PDGF活性调节剂;(29) 生长激素促分泌素;(30) HMG辅酶A还原酶抑制剂,如普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、NK-104(又名伊伐他汀、尼伐他汀或nisbastatin)和ZD-4522(也称为瑞舒伐他汀、阿伐他汀或visastatin);中性内肽酶(NEP)抑制剂;(31) 激素类药物,如糖皮质激素(例如,可的松)、雌激素/抗雌激素、雄激素/抗雄激素、孕激素、促黄体生成激素释放激素拮抗剂和醋酸奥曲肽;(32) 免疫抑制剂;(33) 盐皮质激素受体拮抗剂,如螺内酯和依普利酮;(34) 微管破坏剂,如海鞘素;(35) 微管稳定剂,如紫杉醇、多西紫杉醇和埃博霉素A-F;(36) MTP抑制剂;(37) 烟酸;(38) 磷酸二酯酶抑制剂,如PDE III抑制剂(例如,西洛他唑)和PDE V抑制剂(例如,西地那非、他达那非和伐

地那非); (39) 植物来源的产品, 如长春花生物碱类、表鬼臼毒素和紫杉烷类; (40) 血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂; (41) 铂配位络合物, 如顺铂、赛特铂和卡铂; (42) 钾通道开放剂; (43) 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂; (44) 蛋白酪氨酸激酶抑制剂; (45) 肾素抑制剂; (46) 角鲨烯合成酶抑制剂; (47) 类固醇, 如醛固酮、倍氯米松、倍他米松、醋酸去氧皮质酮、氟氢可的松、氢化可的松 (皮质醇)、泼尼松龙、强的松、甲基强的松龙、地塞米松和曲安西龙; (48) TNF- α 抑制剂, 如替尼达普; (49) 凝血酶抑制剂, 如蛭素; (50) 血栓溶解剂, 如阿尼普酶、瑞替普酶、替奈普酶、组织纤溶酶原激活剂 (tPA)、重组 tPA、链激酶、尿激酶、尿激酶原和茴酰化纤溶酶原链激酶激活剂复合物 (APSAC); (51) 血栓烷受体拮抗剂, 如伊非曲班; (52) 拓扑异构酶抑制剂; (53) 血管肽酶抑制剂 (双重 NEP-ACE 抑制剂), 如奥马曲拉和格莫曲拉; 和 (54) 其他杂项药物, 如羟基脲、丙卡巴肼、米托坦、六甲基蜜胺和金化合物。

[0373] 在某些实施方案中, 可以与本文提供的方法联合使用的第三疗法包括但不限于手术、内分泌疗法、生物反应调节剂 (例如, 干扰素、白介素和肿瘤坏死因子 (TNF))、过热和冷冻疗法, 和减弱任何不良反应的药物 (例如, 止吐药)。

[0374] 在某些实施方案中, 可以与本文提供的化合物联合使用的第三治疗剂包括但不限于烷化药物 (氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑和异环磷酰胺)、抗代谢物 (阿糖胞苷 (也被称为胞嘧啶阿拉伯糖苷或 Ara-C) 和氨甲蝶呤)、嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂 (6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷和吉西他滨)、纺锤体毒素 (长春碱、长春新碱和长春瑞滨)、鬼臼毒素类 (依托泊苷、伊立替康和拓扑替康)、抗生素 (柔红霉素、阿霉素、博来霉素和丝裂霉素)、亚硝基脲类 (卡莫司汀和洛莫司汀)、酶 (天冬酰胺酶)、激素 (他莫昔芬、亮丙瑞林、氟他胺和甲地孕酮)、伊马替尼、阿霉素、地塞米松和环磷酰胺。关于更新的癌症疗法的更全面讨论, 参见 <http://www.nci.nih.gov/>, 经 FDA 批准的肿瘤药物的列表见 <http://www.fda.gov/cder/cancer/dniglistframe.htm>, 和 The Merck Manual, 第 17 版, 1999, 其全部内容通过引用并入本文。

[0375] 在另一个实施方案中, 本文提供的方法包括施用式 (I) 化合物, 或其同位素变体, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药, 和 BTK 抑制剂, 一起施用选自以下的一种或多种化疗剂和/或疗法: 烷化剂 (例如, 顺铂、卡铂); 抗代谢物 (例如, 氨甲蝶呤和 5-FU); 抗肿瘤抗生素 (例如, 阿霉素和博来霉素); 抗肿瘤植物生物碱类 (例如, 紫杉醇和依托泊苷); 抗肿瘤激素 (例如, 地塞米松和他莫昔芬), 抗肿瘤免疫剂 (例如, 干扰素 α 、 β 、 γ); 放射疗法; 和手术。在某些实施方案中, 在施用式 (I) 化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和 BTK 抑制剂之前、期间或之后向受试者施用所述一种或多种化疗剂和/或疗法。

[0376] 这类其他药剂或药物可以通过其常用的途径并以其常用的量, 与式 (I) 化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和 BTK 抑制剂同时或依次施用。当式 (I) 化合物和 BTK 抑制剂与一种或多种其他药物同时使用时, 可以使用除式 (I) 化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和 BTK 抑制剂外还含有这类其他药物的药物组合物, 但不是必须的。因此, 本文提供的药物组合物包括除式 (I) 化合物外还含有一种或多种其他活性成分或治疗剂的药物组合物。

药物组合物和给药途径

[0377] 本文提供了一种药物组合物, 其包含本文提供的化合物 (式 (I) 化合物和/或 BTK 抑

制剂)以及药学上可接受的赋形剂、佐剂、载体、缓冲液或稳定剂。在一些实施方案中,式(I)化合物和BTK抑制剂存在于同一药物组合物中。在一些实施方案中,式(I)化合物和BTK抑制剂在不同的药物组合物中。

[0378] 在一个实施方案中,所述药物组合物以用于口服给药的剂型提供,该剂型包含本文提供的化合物,和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。配制用于口服给药的本文提供的药物组合物可以是片剂、胶囊、粉末或液体形式。在一些实施方案中,片剂包含固体载体或佐剂。液体药物组合物通常包含液体载体,如水、石油、动物或植物油、矿物油或合成油。可以包括生理盐水溶液、右旋糖或其他糖溶液,或二醇类如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇。在一些实施方案中,胶囊包含固体载体如明胶。

[0379] 在另一个实施方案中,所述药物组合物以用于肠胃外给药的剂型提供,该剂型包含本文提供的化合物,和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。当药物组合物可以配制用于静脉内、皮肤或皮下注射时,活性成分为肠胃外可接受的水溶液的形式,其为无热原的并具有合适的pH、等渗性和稳定性。本领域相关技术人员使用例如等渗媒介物,如氯化钠注射液、林格氏注射液或乳酸林格氏注射液,能够很好地制备合适的溶液。在一些实施方案中,根据需要包含防腐剂、稳定剂、缓冲液、抗氧化剂和/或其他添加剂。

[0380] 在又一个实施方案中,所述药物组合物以用于局部给药的剂型提供,该剂型包含本文提供的化合物,和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0381] 所述药物组合物还可以配制成改进释放剂型,包括延迟释放、延伸释放(extended)、延长释放(prolonged)、持续释放、脉冲释放、控制释放、加速释放、快速释放、靶向释放和程序化释放,以及胃滞留剂型。这些剂型可以根据本领域技术人员已知的传统方法和技术来制备(参见,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,同上;Modified-Release Drug Delivery Technology,第2版,Rathbone等人编,Marcel Dekker, Inc.:New York,NY,2008)。

[0382] 本文提供的药物组合物可以以单位剂量形式或多重剂量形式提供。如本文所用的单位剂量形式是指适合人和动物受试者给药并且如本领域所知单独包装的物理离散单元。每个单位剂量包含足以产生所需治疗效果的预定量的活性成分以及所需的药用载体或赋形剂。单位剂量形式的实例包括安瓿、注射器和独立包装的片剂和胶囊。可分成几份或多次施用单位剂量形式。多重剂量形式是包装在单一容器内从而以分离的单位剂量形式施用的多个相同的单位剂量形式。多重剂量形式的实例包括装有片剂或胶囊的小瓶、瓶子,或品脱瓶或加仑瓶。

[0383] 本文提供的药物组合物可以一次施用,或按时间间隔多次施用。应当理解,精确的剂量和治疗持续时间可以根据受治疗的患者的年龄、体重和状况而变化,并且可以使用已知的测试方案或通过从体内或体外测试或诊断数据推算来经验性地确定。进一步理解,对于任何特定的个体,应根据个体需要以及施用该制剂或监督该制剂的施用的人的专业判断而随时间调整具体剂量方案。

[0384] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物进一步包含一种或多种如本文所定义的化疗剂。

A. 口服给药

[0385] 用于口服给药的本文提供的药物组合物可以以用于口服给药的固体、半固体或液

体剂型提供。如本文所用的,口服给药也包括颊部、舌和舌下给药。合适的口服剂型包括但不限于片剂、速熔剂(fastmelts)、咀嚼片、胶囊、丸剂、条状剂(strips)、含片、糖锭剂、锭剂、扁囊剂、微丸、含药口香糖、整装粉剂、泡腾或非泡腾粉末或颗粒、口服薄雾剂、溶液、乳剂、悬浮液、囊剂(wafers)、撒布胶囊(sprinkles)、酞剂和糖浆。除活性成分外,所述药物组合物还可含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,包括但不限于粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂、着色剂、染料泳移抑制剂、甜味剂、调味剂、乳化剂、悬浮和分散剂、防腐剂、溶剂、非水性液体、有机酸和二氧化碳源。

[0386] 粘合剂或造粒剂对片剂赋予聚结力,以确保片剂在压制后保持完整。合适的粘合剂或造粒剂包括但不限于淀粉,如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉(例如,STARCH1500);明胶;糖类,如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖;天然和合成胶,如阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸盐、爱尔兰藓提取物、panwar胶、印度胶、isabgol皮胶浆、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、Veegum、落叶松阿拉伯半乳糖、黄蓍胶粉和瓜尔胶;纤维素类,如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC);微晶纤维素,如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICELRC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA);及其混合物。合适的填充剂包括但不限于滑石、碳酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉及其混合物。本文提供的药物组合物中粘合剂或填充剂的量随制剂类型而变化,并且对本领域的普通技术人员而言是容易辨别的。在本文提供的药物组合物中,可存在约50重量%至约99重量%的粘合剂或填充剂。

[0387] 合适的稀释剂包括但不限于磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉和糖粉。一些稀释剂,如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇,当以足够量存在时,可对一些压缩片剂赋予特性,从而允许其在口中通过咀嚼而崩解。这类压缩片剂可用作咀嚼片。本文提供的药物组合物中稀释剂的量随制剂类型而变化,并且对本领域的普通技术人员而言是容易辨别的。

[0388] 合适的崩解剂包括但不限于琼脂;膨润土;纤维素,如甲基纤维素和羧甲基纤维素;木质品;天然海绵;阳离子交换树脂;海藻酸;树胶,如瓜尔胶和VeegumHV;柑橘渣;交联纤维素,如交联羧甲基纤维素;交联聚合物,如交联维酮;交联淀粉;碳酸钙;微晶纤维素,如羟基乙酸淀粉钠;聚克立林钾;淀粉,如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预胶化淀粉;粘土;aligns;及其混合物。本文提供的药物组合物中崩解剂的量随制剂类型而变化,并且对本领域的普通技术人员而言是容易辨别的。本文提供的药物组合物中崩解剂的量随制剂类型而变化,并且对本领域的普通技术人员而言是容易辨别的。本文提供的药物组合物可包含约0.5重量%至约15重量%或约1重量%至约5重量%的崩解剂。

[0389] 合适的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙;硬脂酸镁;矿物油;轻质矿物油;甘油;山梨醇;甘露醇;二醇,如山萘酸甘油酯和聚乙二醇(PEG);硬脂酸;月桂基硫酸钠;滑石;氢化植物油,包括花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;硬脂酸锌;油酸乙酯;月桂酸乙酯;琼脂;淀粉;石松;二氧化硅或硅胶,如AEROSIL®200(W.R.Grace Co., Baltimore, MD)和CAB-O-SIL®(Cabot Co., Boston, MA);及其混合物。本文提供的药物组合物可包含约0.1重量%至约5重量%的润滑剂。

[0390] 合适的助流剂包括但不限于胶体二氧化硅、CAB-O-SIL®(Cabot Co. of

Boston, MA) 和无石棉滑石。合适的着色剂包括但不限于任何批准的、经检验的、水溶性FD&C染料,和悬浮于水合氧化铝上的水不溶性FD&C染料,和色淀及其混合物。色淀是这样的组合,其通过将水溶性染料吸收到重金属水合氧化物中,得到不溶形式的染料。合适的调味剂包括但不限于从植物如水果中提取的天然香料,和产生令人愉悦味觉的合成的化合物混合物如薄荷和水杨酸甲酯。合适的甜味剂包括但不限于蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆、甘油和人工甜味剂如糖精和阿斯巴甜。合适的乳化剂包括但不限于明胶、阿拉伯胶、黄蓍胶、膨润土和表面活性剂如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯(TWEEN®20)、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯80(TWEEN®80)和三乙醇胺油酸酯。合适的悬浮和分散剂包括但不限于羧甲基纤维素钠、果胶、黄蓍胶、Veegum、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的防腐剂包括但不限于甘油、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和醇。合适的润湿剂包括但不限于丙二醇单硬脂酸酯、失水山梨醇单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。合适的溶剂包括但不限于甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。乳剂中使用的合适的非水性液体包括但不限于矿物油和棉籽油。合适的有机酸包括但不限于柠檬酸和酒石酸。合适的二氧化碳源包括但不限于碳酸氢钠和碳酸钠。

[0391] 应当理解,即使在同一剂型中,许多载体和赋形剂也可能发挥数种功能。

[0392] 用于口服给药的本文提供的药物组合物可以作为压缩片、模印片、咀嚼锭、速溶片、多重压缩片或肠溶衣片、糖衣片或薄膜衣片提供。肠溶衣片是被可抵抗胃酸作用但在肠中溶解或崩解的物质包被,从而保护活性成分免于胃的酸性环境影响的压缩片。肠溶衣包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡类、虫胶、氨合虫胶和醋酸纤维素酞酸酯。糖衣片是包裹有糖衣的压缩片,其可有利地掩盖令人不快的味道或气味并保护片剂避免氧化。薄膜衣片是覆盖有水溶性材料的薄层或薄膜的压缩片。薄膜衣片包括但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和醋酸纤维素酞酸酯。薄膜衣赋予与糖衣相同的共性。多重压缩片是通过多于一个压缩循环制得的压缩片,其包括分层片剂和压制包衣片或干包衣片。

[0393] 片剂剂型可从粉状、结晶或颗粒形式的活性成分,单独或与一种或多种本文所述的载体或赋形剂(包括粘合剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂)组合制得。调味和甜味剂在咀嚼片剂和锭剂的形成中尤其有用。

[0394] 用于口服给药的本文提供的药物组合物可以作为软胶囊或硬胶囊提供,其可从明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙制得。硬明胶胶囊也被称为干填充胶囊(DFC),由两部分组成,一部分塞入另一部分中;因此完全包封活性成分。软弹性胶囊(SEC)是软的、球形壳,例如明胶壳,其通过加入甘油、山梨醇或类似的多元醇而塑化。软明胶壳可包含防腐剂以防止微生物生长。合适的防腐剂是如本文描述的那些防腐剂,包括对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯,以及山梨酸。本文提供的液体、半固体和固体剂型可包封在胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯的溶液和悬浮剂。包含这类溶液的胶囊可如美国专利4,328,245、4,409,239和4,410,545中所述制备。所述胶囊也可如本领域技术人员已知的那样进行包被,以改善或维持活性成分的溶出。

[0395] 着色剂和调味剂可在所有上述剂型中使用。

[0396] 用于口服给药的本文提供的药物组合物可配制成立即释放或改进释放剂型,包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序化释放形式。

B. 肠胃外给药

[0397] 本文提供的药物组合物可以通过注射、输注或植入进行肠胃外施用,以供局部或全身给药。本文所用的肠胃外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内、滑膜内、膀胱内和皮下给药。

[0398] 用于肠胃外给药的本文提供的药物组合物可以配制成适合于肠胃外给药的任何剂型,包括溶液、悬浮液、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米体系和适合在注射前在液体中制成溶液或悬浮液的固体形式。这样的剂型可以按照制药科学领域技术人员已知的常规方法制备(参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,同上)。

[0399] 计划用于肠胃外给药的药物组合物可包含一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂,包括但不限于水性媒介物、水混溶性媒介物、非水性媒介物、抵抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、溶解性增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮和分散剂、润湿或乳化剂、络合剂、掩蔽或螯合剂、冷冻保护剂(cryoprotectants)、冻干保护剂(lyoprotectants)、增稠剂、pH调节剂和惰性气体。

[0400] 合适的水性媒介物包括但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、右旋糖和乳酸林格氏注射液。合适的非水性媒介物包括但不限于植物来源的不挥发性油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油和椰子油的中链甘油三酯和棕榈籽油。合适的水混溶性媒介物包括但不限于乙醇、1,3-丁二醇、液态聚乙二醇(例如聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺和二甲亚砜。

[0401] 合适的抗微生物剂或防腐剂包括但不限于苯酚、甲酚、汞制剂、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵(例如,苄索氯铵)、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和山梨酸。合适的等渗剂包括但不限于氯化钠、甘油和右旋糖。合适的缓冲剂包括但不限于磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂是如本文所述的那些,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的局部麻醉剂包括但不限于盐酸普鲁卡因。合适的悬浮和分散剂是如本文所述的那些,包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂是如本文所述的那些,包括聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯80和三乙醇胺油酸酯。合适的掩蔽或螯合剂包括但不限于EDTA。合适的pH调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括但不限于环糊精,包括 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、磺基丁基醚- β -环糊精和磺基丁基醚7- β -环糊精(CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS)。

[0402] 当本文提供的药物组合物被配制用于多剂量给药时,多剂量肠胃外制剂必须含有处于抑制细菌或抑制真菌浓度的抗微生物剂。所有肠胃外制剂都必须是无菌的,正如本领域已知的和实践的。

[0403] 在一个实施方案中,用于肠胃外给药的药物组合物作为即用型无菌溶液提供。在另一个实施方案中,该药物组合物作为无菌的干燥可溶性产品提供,包括冻干粉末和皮下注射用片剂,其在临用前用媒介物重建。在又一个实施方案中,该药物组合物作为即用型无菌悬浮液提供。在又一个实施方案中,该药物组合物作为无菌的干燥不溶性产品提供,其在临用前用媒介物重建。在再一个实施方案中,该药物组合物作为即用型无菌乳剂提供。

[0404] 用于肠胃外给药的本文提供的药物组合物可以配制成立即释放或改进释放剂型,包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序化释放形式。

[0405] 用于肠胃外给药的本文提供的药物组合物可以配制成悬浮液、固体、半固体或触变性液体,以供作为植入贮库(implanted depot)施用。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物分散于固体内部基质中,该基质被在体液中不溶但允许药物组合物中的活性成分通过其扩散的外部聚合物膜包围。

[0406] 合适的内部基质包括但不限于聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化的聚氯乙烯、增塑尼龙、塑化聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅氧烷碳酸酯共聚物、亲水性聚合物(如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶)、胶原、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0407] 合适的外部聚合物膜包括但不限于聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶、表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

C.改进释放

[0408] 本文提供的药物组合物可以被配制成改进释放剂型。如本文所用的,术语“改进释放”是指这样的剂型,其中当通过相同途径施用时,活性成分释放的速率或位置不同于速释剂型。改进释放剂型包括但不限于延迟释放、延伸释放(extended)、延长释放(prolonged)、持续释放、脉冲释放、控制释放、加速释放、快速释放、靶向释放、程序化释放以及胃滞留剂型。改进释放剂型的药物组合物可使用多种本领域技术人员已知的改进释放装置和方法进行制备,包括但不限于基质控释装置、渗透控释装置、多颗粒控释装置、离子交换树脂、肠溶衣、多层包衣、微球、脂质体及其组合。活性成分的释放速率还可以通过改变活性成分的颗粒大小和多态性进行改变。

[0409] 改进释放的实例包括但不限于在以下美国专利中描述的那些:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556;5,639,480;5,733,566;5,739,108;5,891,474;5,922,356;5,972,891;5,980,945;5,993,855;6,045,830;6,087,324;6,113,943;6,197,350;6,248,363;6,264,970;6,267,981;6,376,461;6,419,961;6,589,548;6,613,358;和6,699,500。

[0410] 本文还提供了试剂盒,当由医师使用时,可以简化适量的活性成分向受试者的施用。在某些实施方案中,本文提供的试剂盒包括一个或多个容器和式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和BTK抑制剂的剂型。

[0411] 在某些实施方案中,本文提供的试剂盒包括一个或多个容器和式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和BTK抑制剂的剂型。本文提供的试剂盒可以进一步包括用于施用活性成分的装置。这类装置的实例包括但不限于注射器和无针注射器点滴袋。

[0412] 本文提供的试剂盒可以进一步包括可以用于施用一种或多种活性成分的药学上

可接受的媒介物。例如,如果活性成分以必须重建才能肠胃外施用的固体形式提供,那么试剂盒可以包括合适的媒介物的密封容器,活性成分可以溶于该媒介物中以形成适用于肠胃外施用的无微粒的无菌溶液。药学上可接受的媒介物的实例包括但不限于:水性媒介物,包括但不限于注射用水USP、氯化钠注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖和氯化钠注射液以及乳酸林格氏注射液;可与水混溶的媒介物,包括但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;以及非水性媒介物,包括但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0413] 将通过以下非限制性实施例进一步理解本公开内容。

实施例

[0414] 如本文所用的,在这些过程、方案和实施例中使用的符号和惯例,不论是否具体定义了特定的缩写,均与在当代科学文献中所使用的那些是一致的,所述科学文献例如是Journal of the American Chemical Society或Journal of Biological Chemistry。具体地但非限制性地,可以在实施例和整个说明书中使用以下缩写:g(克);mg(毫克);mL(毫升); μ L(微升);M(摩尔);mM(毫摩尔浓度); μ M(微摩尔浓度);eq.(当量);mmol(毫摩尔);Hz(赫兹);MHz(兆赫兹);hr或hrs(小时);min(分钟);和MS(质谱法)。

[0415] 对于以下所有实施例,可以使用本领域技术人员已知的标准后处理和纯化方法。除非另有说明,否则所有温度均以 $^{\circ}\text{C}$ (摄氏度)表示。所有反应均在室温下进行,除非另有说明。本文说明的合成方法意在通过使用具体实例来例示适用的化学过程,并不表示本公开的范围。

[0416] 化合物I的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

实施例1:4-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-甲基-1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)丙烷-2-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物I)的合成

[0417] 将4-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-甲基-1-(2-(哌啶-4-基)苯基)丙烷-2-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-胺(80mg,0.14mmol)、甲醛水溶液(37%,23mg)和氰基硼氢化钠(11mg,0.17mmol)在甲醇(2mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物I(11mg,13%产率):99%纯度(HPLC);MS m/z :577.3(M+1); ^1H NMR(CDCl_3 ,500MHz) δ 8.37(d,1H),7.90(d,1H),7.64(t,1H),7.42(m,2H),7.32(d,1H),7.24(t,1H),7.13(t,1H),7.07(d,1H),5.15(s,1H),4.00-3.70(m,8H),3.28(s,2H),2.94(m,2H),2.78(m,2H),2.28(s,3H),1.89-1.60(m,6H),1.53(s,6H) ppm。

实施例2:组合研究

[0418] 在以下示出的一组8种DLBCL细胞系(7种GCB亚型细胞系和1种ABC亚型细胞系)中,检查化合物I与PCI-32765(依鲁替尼)组合的活性。

表1

细胞系	亚型
DB	GCB
DOHH-2	GCB
HT	GCB
NU-DHL-1	GCB
Pfeiffer	GCB
SU-DHL-10	GCB
OCI-Ly19	GCB
OCI-Ly3	ABC

ATPLite试验

[0419] 在ATPLite试验中确定测试化合物和组合对作为细胞活力的量度的生长抑制的效果。该试验的终点读数基于作为活细胞指标的ATP的定量。

[0420] 从液氮保存状态解冻细胞。一旦细胞扩充并且在其预期的倍增时间分裂即开始筛选。将细胞以500个细胞/孔接种在黑色384孔组织培养处理板中的生长培养基中(在分析仪中记录的情况除外)。经由离心将细胞在测定板中平衡,并在处理之前放置在与给药模块附接的37℃培养箱中24小时。在处理时,收集一组测定板(未接受处理),并通过添加ATPLite (Perkin Elmer)测定ATP水平。在Envision Plate Readers上使用超灵敏发光来读取这些T-零(T₀)板。将经处理的测定板与化合物一起孵育72小时。所有数据点均经由自动化过程进行收集;质量控制;并使用Horizon Discovery专有软件进行分析。如果测定板通过以下质量控制标准,则被接受:相对萤光素酶值在整个实验中是一致的,Z-因子评分大于0.6,未处理/媒介物对照在板上表现一致。

[0421] 使用生长抑制(GI)作为细胞活力的量度。在给药时(T₀)和72小时后(T₇₂)测量媒介物的细胞活力。GI读数为0%表示没有生长抑制—用化合物处理的细胞与T₇₂或T₁₂₀媒介物信号匹配。GI为100%表示完全生长抑制—用化合物处理的细胞与T₀媒介物信号匹配。在GI为100%的孔中,细胞数在处理期间没有增加,并且可以提示化合物的细胞抑制效果,在该效果水平下达到平台期。GI为200%表示培养孔中的所有细胞完全死亡。达到GI 200%的活性平台的化合物被认为是细胞毒性的。通过应用以下检验和方程式计算GI:

$$\text{若 } T < V_0: 100 \cdot \left(1 - \frac{T - V_0}{V_0}\right)$$

$$\text{若 } T \geq V_0: 100 \cdot \left(1 - \frac{T - V_0}{V - V_0}\right)$$

其中T是测试物的信号测量值,V是媒介物处理的对照的测量值,而V₀是时间为零时媒介物对照的测量值。该公式来源于国家癌症研究所(National Cancer Institute)的[sic]NCI[sic]-60高通量筛选中使用的生长抑制计算。

[0422] 图1-8提供了在表1所示的细胞系中,化合物I引起的生长抑制的信号剂剂量响应

曲线。

[0423] 如图9中所示,化合物I在细胞系组中具有不同的活性水平。所有细胞系均达到>50%的生长抑制水平,中值GI₅₀为1.73μM。

[0424] 如图10中所示,化合物I在3种细胞系(DOHH-2、OCI-Ly3和OCI-Ly19)中诱导细胞毒性效应,而在3种细胞系(SU-DIAL-10、Pfeiffer和NU-DHL-1)中诱导亚细胞抑制效应。

Loewe累加模型

[0425] 使用Loewe累加模型来测定药物组合的效果。该Loewe累加模型是基于剂量的,并且其仅适用于单药所达到的活性水平。使用Loewe Volume来评估组合相互作用超过Loewe累加模型的总量级。当区分表型活性(正Loewe Volume)相对于协同拮抗作用(负Loewe Volume)的协同增加时,Loewe Volume特别有用。当观察到拮抗作用时,应评估Loewe Volume,以检查拮抗作用与特定药物靶标活性或细胞基因型之间是否存在任何相关性。该模型将累加性定义为非协同组合相互作用,其中组合剂量矩阵表面应与任何与其自身交叉的药物无法区分。关于累加性的计算为:

满足 $(X/X_I) + (Y/Y_I) = 1$ 的 I_{Loewe}

其中 X_I 和 Y_I 是观察到的组合效应I的单药有效浓度。例如,如果1mM药物A或1mM药物B分别实现50%抑制,则0.5mM A和0.5mM B的组合也应抑制50%。

协同作用评分

[0426] 为了测量超过Loewe累加性的组合效应,设计用来表征协同相互作用强度的标度测量,并将其称为协同作用评分。协同作用评分如下计算:

协同作用评分 = $\log f_X \log f_Y \sum \max(0, I_{data}) (I_{data} - I_{Loewe})$

[0427] 相对于所有经媒介物处理的对照孔的中值来计算矩阵中的每个组分药剂和组合点的分数抑制。协同作用评分方程式将矩阵中超过模型表面的每个点处经实验观察到的活性体积进行积分,该模型表面在数值上使用Loewe累加模型由成分药剂的活性得出。协同作用评分方程(如上)中的其他项用来针对用于各个药剂的各种稀释因数进行归一化,并允许在整个实验中比较协同作用评分。正抑制门控或 I_{data} 乘数的引入消除了零效应水平附近的噪音,并且消除了在高活性水平下发生的协同相互作用所导致的偏差。

[0428] 使用等效效应图来评价功效的偏移,其证明了与达到所需效应所需的单药剂量相比,在组合中需要减少多少药物即可达到该效应水平。通过确定对应于交叉所示抑制水平的浓度轨迹来绘制等效效应图。这通过查找剂量矩阵中每种单药浓度与其他单药浓度的交叉点来完成。实际上,将每个垂直浓度 C_Y 保持固定,而使用二分算法来确定在响应表面Z(C_X , C_Y)中得到所选效应水平的水平浓度 C_X 与垂直剂量的组合。然后通过线性插值将这些浓度连接以产生等效效应图显示。对于协同相互作用,等效效应图由线降至累加阈值以下并接近原点,而拮抗相互作用将位于累加阈值之上。误差条表示用来生成等效效应图的各个数据点所产生的不确定性。通过使用二分法查找 $Z - \sigma_Z(C_X, C_Y)$ 和 $Z + \sigma_Z(C_X, C_Y)$ 与 I_{cut} 交叉时的浓度,由响应误差来估算每个交叉点的不确定性,其中 σ_Z 是效应标度上残余误差的标准偏差。

[0429] 测试组合的协同作用评分在以下表2中提供。

[0430] 在某些实施方案中,协同作用评分为0是累加结果。在某些实施方案中,协同作用评分为0至2可被认为是累加或恰好在累加之上。在某些实施方案中,协同作用评分值越高,两种药剂的协同作用结果越强。

表2:

	DLBCL-GCB							DLBCL-ABC
	DB	DOHH- 2	HT	NU-DHL-1	Pfeiffer	SU-DHL-10	OCI-Ly19	OCI-Ly3
化合物 I+依鲁替尼	0.39	34.70	9.94	10.40	30.10	20.70	1.32	0.25

[0431] 由数据可以看出,在GCB-DLBCL细胞系中观察到化合物I与依鲁替尼的组合具有强的活性广度。在DOHH-2细胞系中观察到依鲁替尼的强协同作用。

[0432] 提供以上所阐述的实施例是为本领域普通技术人员提供如何作出和使用所请求保护的实施方案的完整公开和描述,而非旨在限制本文所公开的范围。对于本领域技术人员而言显而易见的修改将落入以下权利要求的范围内。

实施例3:PI3K抑制剂与依鲁替尼的组合在慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 患者中的研究

[0433] 本研究的目的是评价化合物I、II、III或IV (3种剂量:60mg/天、120mg/天和150mg/天) 和依鲁替尼在CLL患者中的安全性和有效性。

[0434] 主要结果评价指标:确定与治疗相关的可接受的不良事件[时间范围:6个月的治疗]。确定不良事件的发生率、任何潜在的实验室异常结果和任何剂量限制性毒性。

[0435] 次要结果评价指标:总体反应率[时间范围:最长1年]。用化合物I、II、III或IV和依鲁替尼的组合治疗的CLL患者的总体反应率 (ORR) 。

组	指定的干预措施
实验: 依鲁替尼+化合物 I、 II、 III 或 IV 依鲁替尼口服每日剂量- 420 mg、 280 mg 或 140 mg 化合物 I、 II、 III 或 IV 口服每日剂量- 60 mg	PI3K 抑制剂: 化合物 I、 II、 III 或 IV 每日一次口服药剂 依鲁替尼 每日一次口服药剂
实验: 依鲁替尼+化合物 I、 II、 III 或 IV 依鲁替尼口服每日剂量- 420 mg、 280 mg 或 140 mg 化合物 I、 II、 III 或 IV 口服每日剂量- 120 mg	PI3K 抑制剂: 化合物 I、 II、 III 或 IV 每日一次口服药剂 依鲁替尼 每日一次口服药剂
实验: 依鲁替尼+化合物 I、 II、 III 或 IV 依鲁替尼口服每日剂量- 420 mg、 280 mg 或 140 mg 化合物 I、 II、 III 或 IV 口服每日剂量- 150 mg	PI3K 抑制剂: 化合物 I、 II、 III 或 IV 每日一次口服药剂 依鲁替尼 每日一次口服药剂

[0436] 患者在进入研究之前不应暴露于化合物。患者在试验开始2周内不得接受针对其癌症的治疗。治疗包括使用化学疗法、造血生长因子和生物疗法如单克隆抗体。患者必须已经从与先前治疗相关的所有毒性中恢复(至0或1级)。对所有受试者评价安全性,并按照日程收集用于药代动力学分析的所有血液收集物。所有研究均在机构伦理委员会批准和患者的同意下进行。

[0437] 化合物的剂量可基于以下概述的评估而得到保持或针对毒性进行修改。在不存在不可接受的毒性的情况下,每28天重复治疗。根据国家癌症研究所(NCI)不良事件通用术语(CTCAE) 3.0版(2006年8月9日)所设定的定义和标准来确定剂量限制性毒性。

[0438] 在施用化合物之前和之后通过直接静脉穿刺来抽取血液采样连续血液。在给药前约10分钟以及在给药后大约第1、8和15天获得用于测定血清浓度的静脉血样品(5mL)。将每个血清样品分为两个等份。所有血清样品均在-20℃下储存。血清样品在干冰上运输。

[0439] 药代动力学:患者在开始治疗前以及第1、8和15天进行血浆/血清样品采集以供药代动力学评价。在Digital Equipment Corporation VAX 8600计算机上使用最新版本的BIOAVL软件,通过模型独立方法计算药代动力学参数。确定以下药代动力学参数:峰值血清浓度(C_{max});达到峰值血清浓度的时间(t_{max});使用线性梯形规则计算的从零时间点到最后血液取样时间的浓度-时间曲线下面积(AUC)(AUC_{0-72});以及根据消除速率常数计算的终末消除半衰期($t_{1/2}$)。该消除速率常数通过对数-线性浓度-时间图的终末线性区域中的连续数据点的线性回归来估算。对于每次处理,计算药代动力学参数的平均值、标准偏差(SD)和变异系数(CV)。计算参数平均值的比例(保留的制剂/非保留的制剂)。

[0440] 患者对联合疗法的反应:经由采用X射线、CT扫描和MRI的成像来评估患者的反应,并且在开始研究之前和第一周期结束时进行成像,其中每四周或在后续周期结束时进行额外的成像。基于癌症类型和可行性/可用性来选择成像模式,并对相似的癌症类型以及在每名患者的整个研究过程中使用相同的成像模式。还通过全血细胞计数和/或骨髓活检来评估患者的反应。使用RECIST标准确定反应率。(Therasse等人, J.Natl.Cancer Inst.2000年2月2日;92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>)。研究治疗完成后,定期随访患者4周。

实施例4:PI3K抑制剂与BGB-3111的组合在复发难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(r/r DLBCL)患者中的研究

[0441] 本研究的目的是评价化合物I、II、III或IV(3种剂量:30mg/天、45mg/天和60mg/天)和BGB-3111在r/r DLBCL患者中的安全性和有效性。

[0442] 主要结果评价指标:确定与治疗相关的可接受的不良事件[时间范围:6个月的治疗]。确定不良事件的发生率,任何潜在的实验室异常结果和任何剂量限制性毒性。

[0443] 次要结果评价指标:总体反应率[时间范围:最长1年]。用化合物I、II、III或IV和BGB-3111的组合治疗的r/r DLBCL患者的总体反应率(ORR)。

组	指定的干预措施
实验: BGB-3111 + 化合物 I、II、III 或 IV BGB-3111 口服每日剂量 - 160mg BD 或 320 mg QD 化合物 I、II、III 或 IV 口服每日剂量- 30 mg	PI3K 抑制剂: 化合物 I、II、III 或 IV 每日一次口服药剂 BGB-3111 每日口服药剂
实验: BGB-3111 + 化合物 I、II、III 或 IV BGB-3111 口服每日剂量 - 160 mg BD 或 320 QD mg 化合物 I、II、III 或 IV 口服每日剂量- 45 mg	PI3K 抑制剂: 化合物 I、II、III 或 IV 每日一次口服药剂 BGB-3111 每日口服药剂
实验: BGB-3111 + 化合物 I、II、III 或 IV BGB-3111 口服每日剂量 - 160 mg BD 或 320 mg QD 化合物 I、II、III 或 IV 口服每日剂量- 60 mg	PI3K 抑制剂: 化合物 I、II、III 或 IV 每日一次口服药剂 BGB-3111 每日口服药剂

[0444] 患者在进入研究之前不应暴露于化合物。患者在试验开始2周内不得接受针对其癌症的治疗。治疗包括使用化学疗法、造血生长因子和生物疗法如单克隆抗体。患者必须已经从与先前治疗相关的所有毒性中恢复(至0或1级)。对所有受试者评价安全性,并按照日程收集用于药代动力学分析的所有血液收集物。所有研究均在机构伦理委员会批准和患者的同意下进行。

[0445] 化合物的剂量可基于以下概述的评估而得到保持或针对毒性进行修改。在不存在不可接受的毒性的情况下,每28天重复治疗。根据国家癌症研究所(NCI)不良事件通用术语(CTCAE) 3.0版(2006年8月9日)所设定的定义和标准来确定剂量限制性毒性。

[0446] 在施用化合物之前和之后通过直接静脉穿刺来抽取血液采样连续血液。在给药前约10分钟以及在给药后大约第1、8和15天获得用于测定血清浓度的静脉血样品(5mL)。将每个血清样品分为两个等份。所有血清样品均在-20℃下储存。血清样品在干冰上运输。

[0447] 药代动力学:患者在开始治疗前以及第1、8和15天进行血浆/血清样品采集以供药代动力学评价。在Digital Equipment Corporation VAX 8600计算机上使用最新版本的BIOAVL软件,通过模型独立方法计算药代动力学参数。确定以下药代动力学参数:峰值血清浓度(C_{max});达到峰值血清浓度的时间(t_{max});使用线性梯形规则计算的从零时间点到最后血液取样时间的浓度-时间曲线下面积(AUC) (AUC_{0-72});以及根据消除速率常数计算的终

末消除半衰期 ($t_{1/2}$)。该消除速率常数通过对数-线性浓度-时间图的终末线性区域中的连续数据点的线性回归来估算。对于每次处理,计算药代动力学参数的平均值、标准偏差 (SD) 和变异系数 (CV)。计算参数平均值的比例 (保留的制剂/非保留的制剂)。患者对联合疗法的反应:经由采用X射线、CT扫描和MRI的成像来评估患者的反应,并且在开始研究之前和第一周期结束时进行成像,其中每四周或在后续周期结束时进行额外的成像。基于癌症类型和可行性/可用性来选择成像模式,并对相似的癌症类型以及在每名患者的整个研究过程中使用相同的成像模式。还通过全血细胞计数和/或骨髓活检来评估患者的反应。使用RECIST标准确定反应率。(Therasse等人, J.Natl.Cancer Inst.2000年2月2日;92 (3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>)。研究治疗完成后,定期随访患者4周。

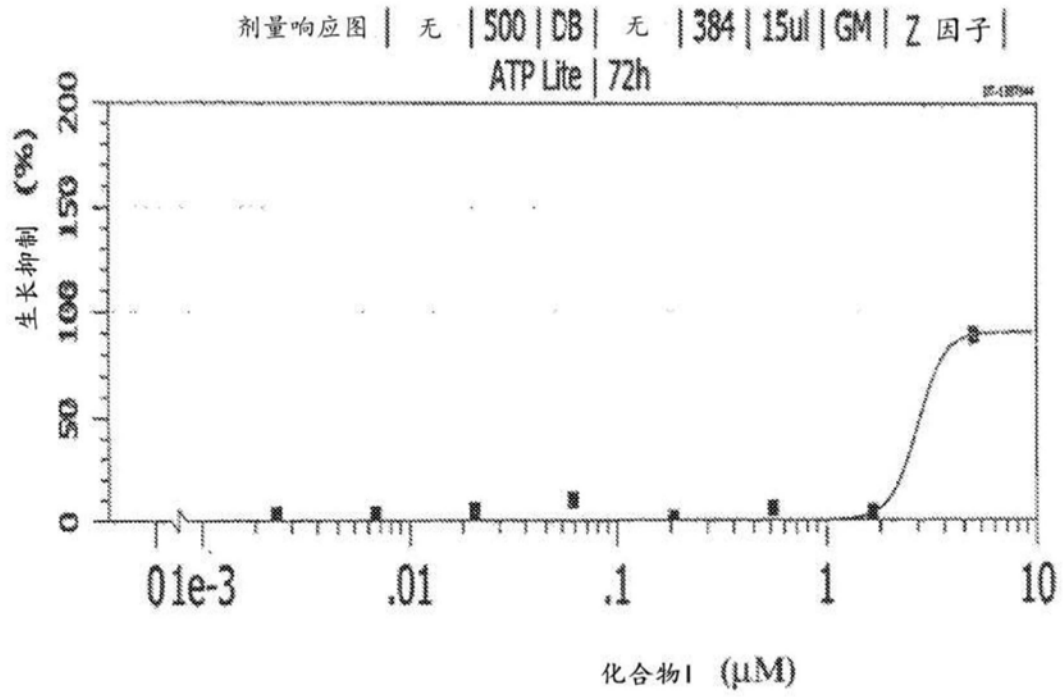


图1

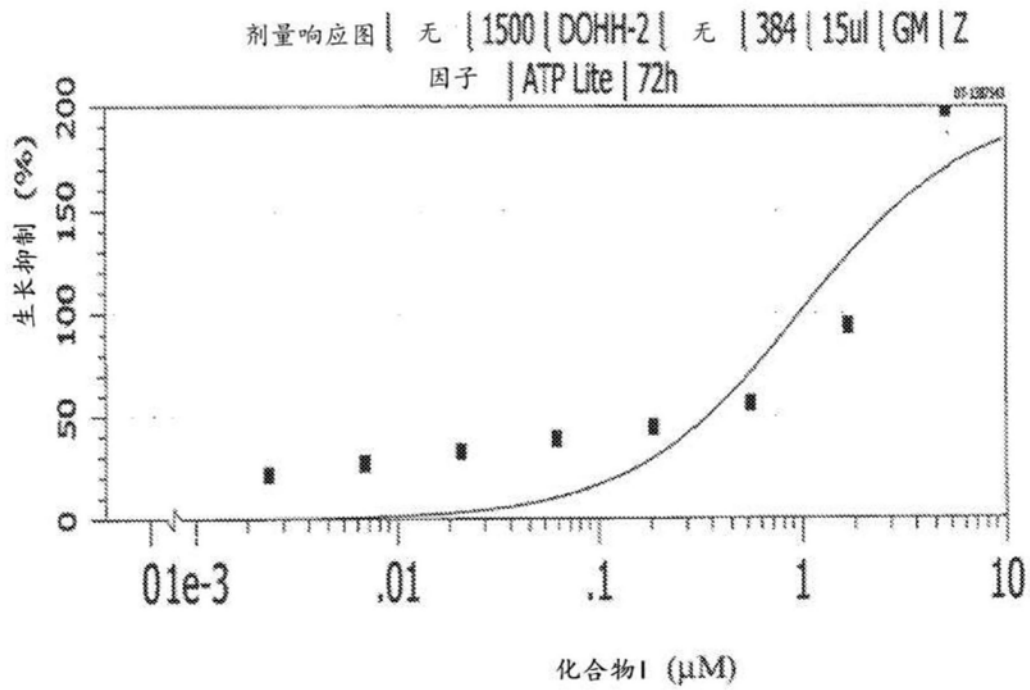


图2

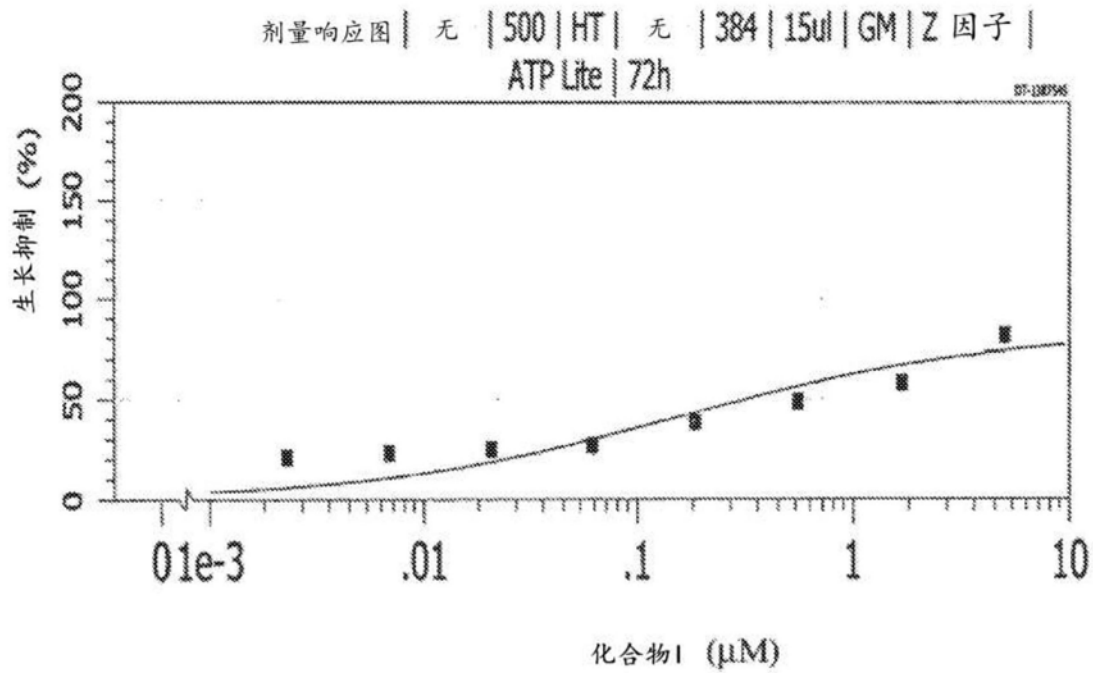


图3

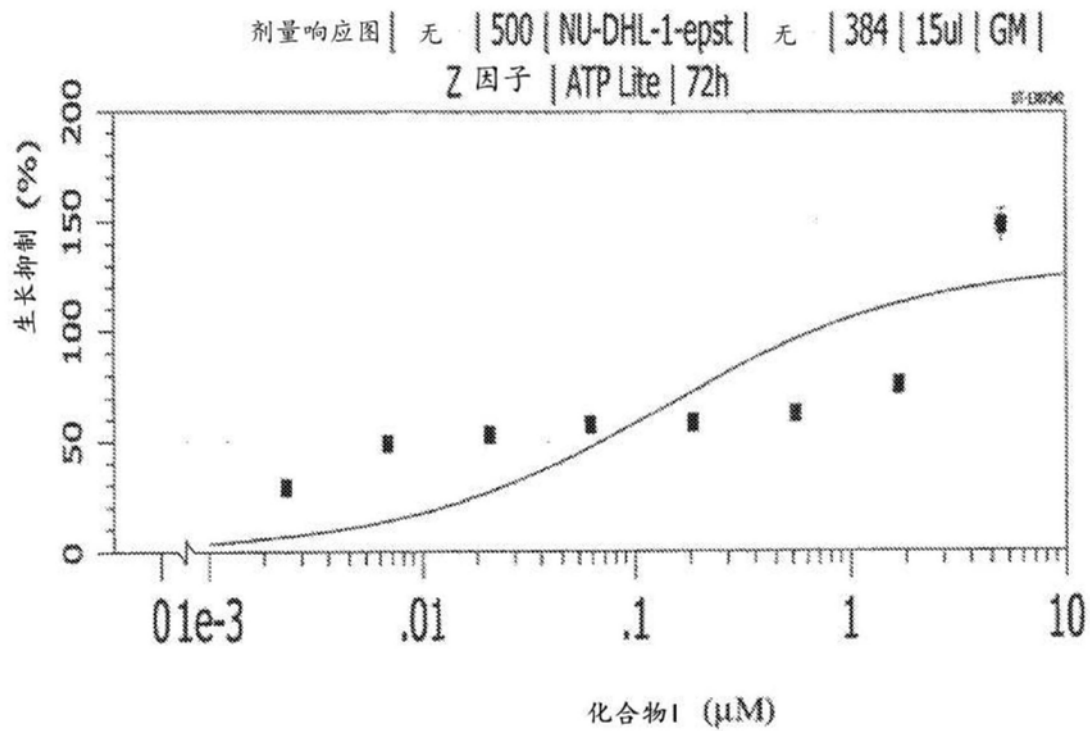


图4

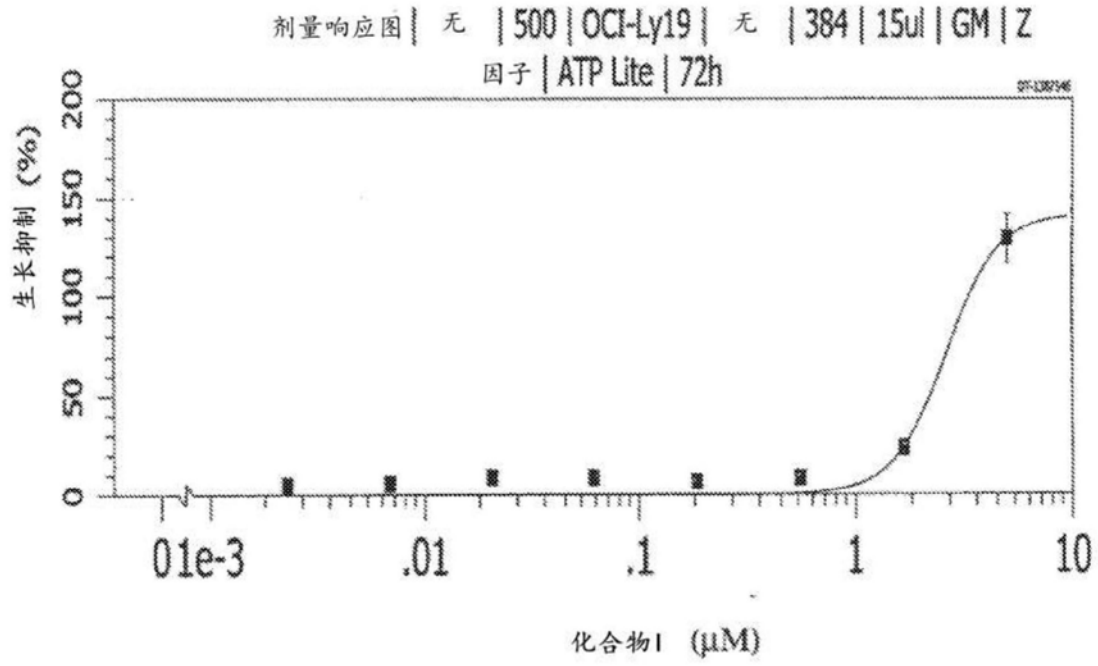


图5

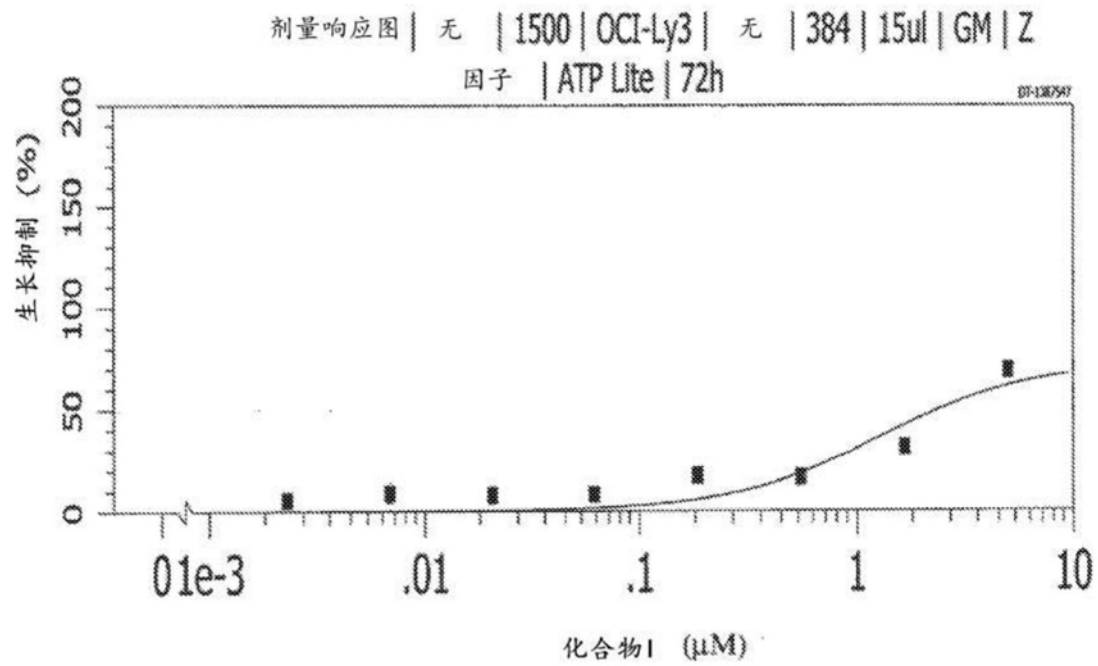


图6

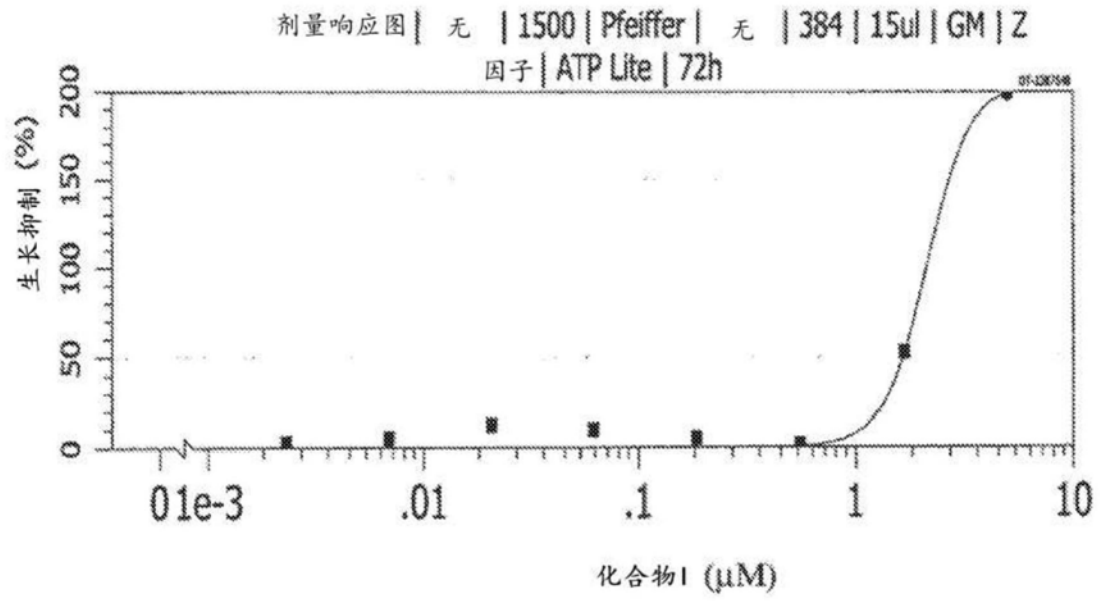


图7

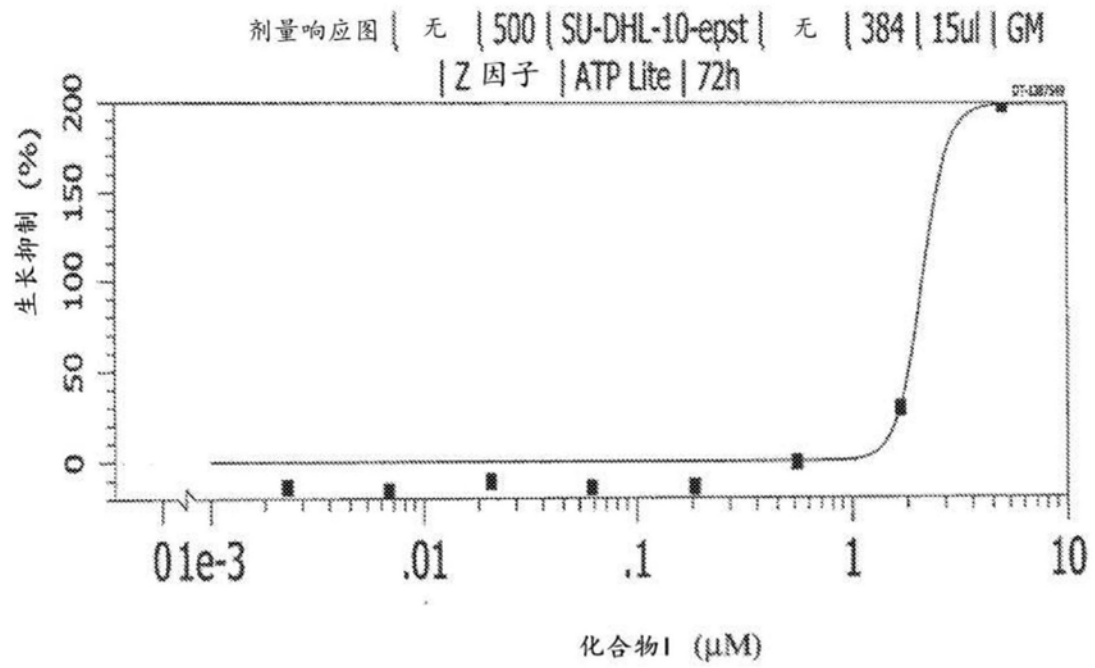


图8

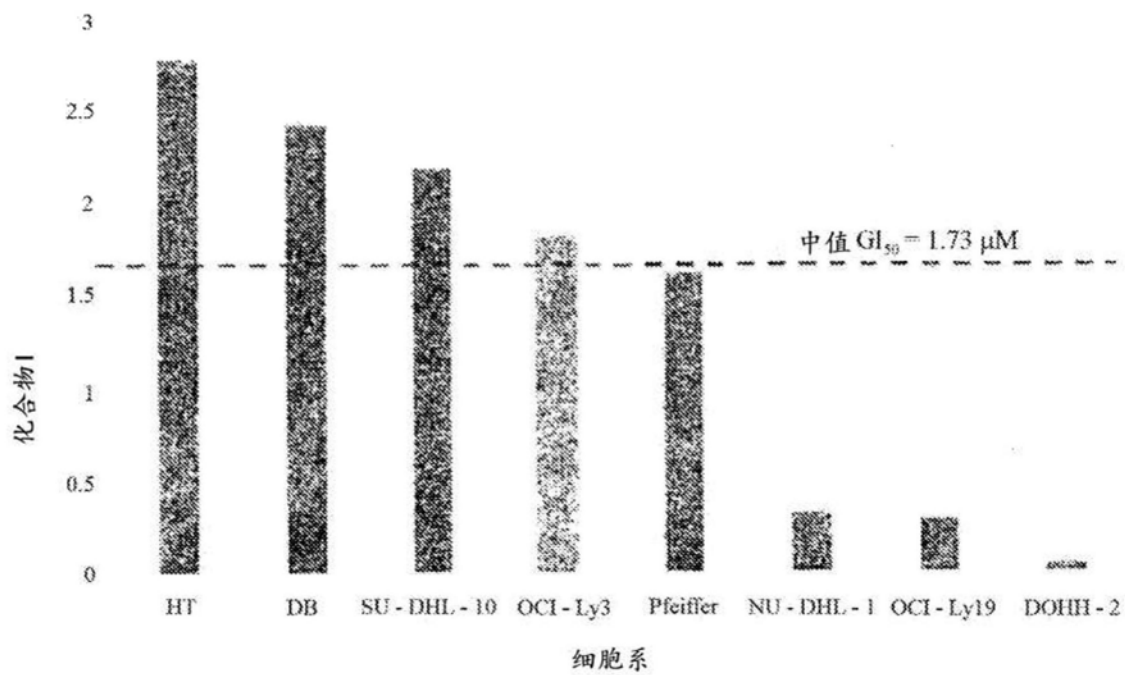


图9

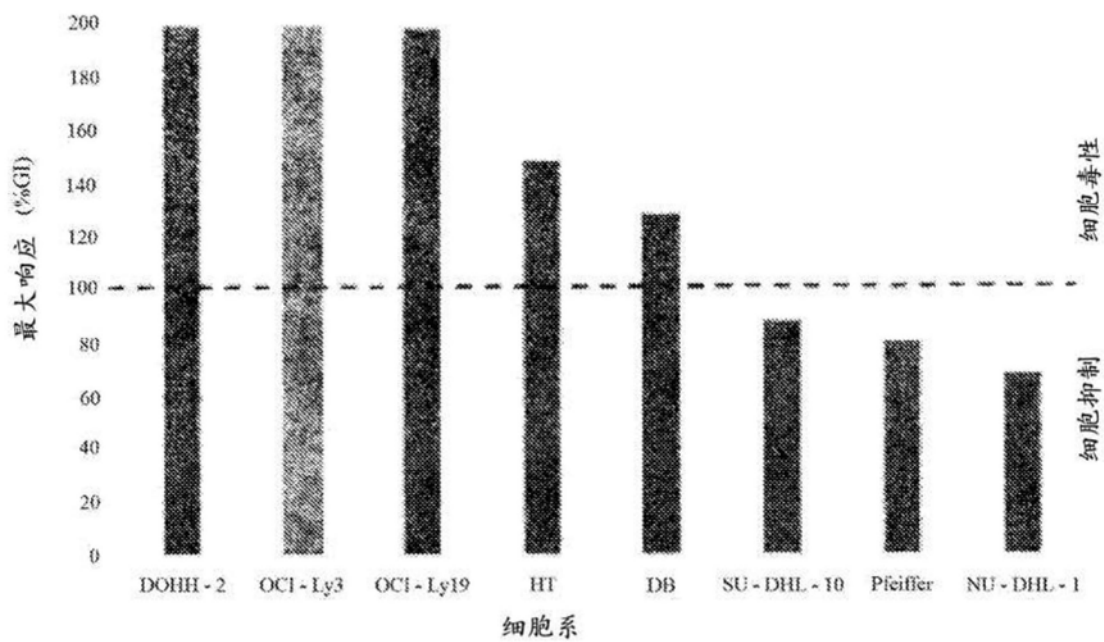


图10