



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202021593 A

(43) 公開日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 16 日

(21) 申請案號：108128971

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 14 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/5377(2006.01)**C07D413/14 (2006.01)**C07D413/04 (2006.01)**C07D413/12 (2006.01)**A61K31/4178(2006.01)**A61K31/4427(2006.01)**A61K31/53 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61P35/02 (2006.01)**A61P37/02 (2006.01)*

(30) 優先權：2018/08/14 美國

62/718,926

2019/04/19 美國

62/836,507

(71) 申請人：美商梅製藥公司 (美國) MEI PHARMA, INC. (US)

美國

(72) 發明人：戈德 丹尼爾 P GOLD, DANIEL P. (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：6 共 154 頁

(54) 名稱

復發性濾泡淋巴瘤之治療

(57) 摘要

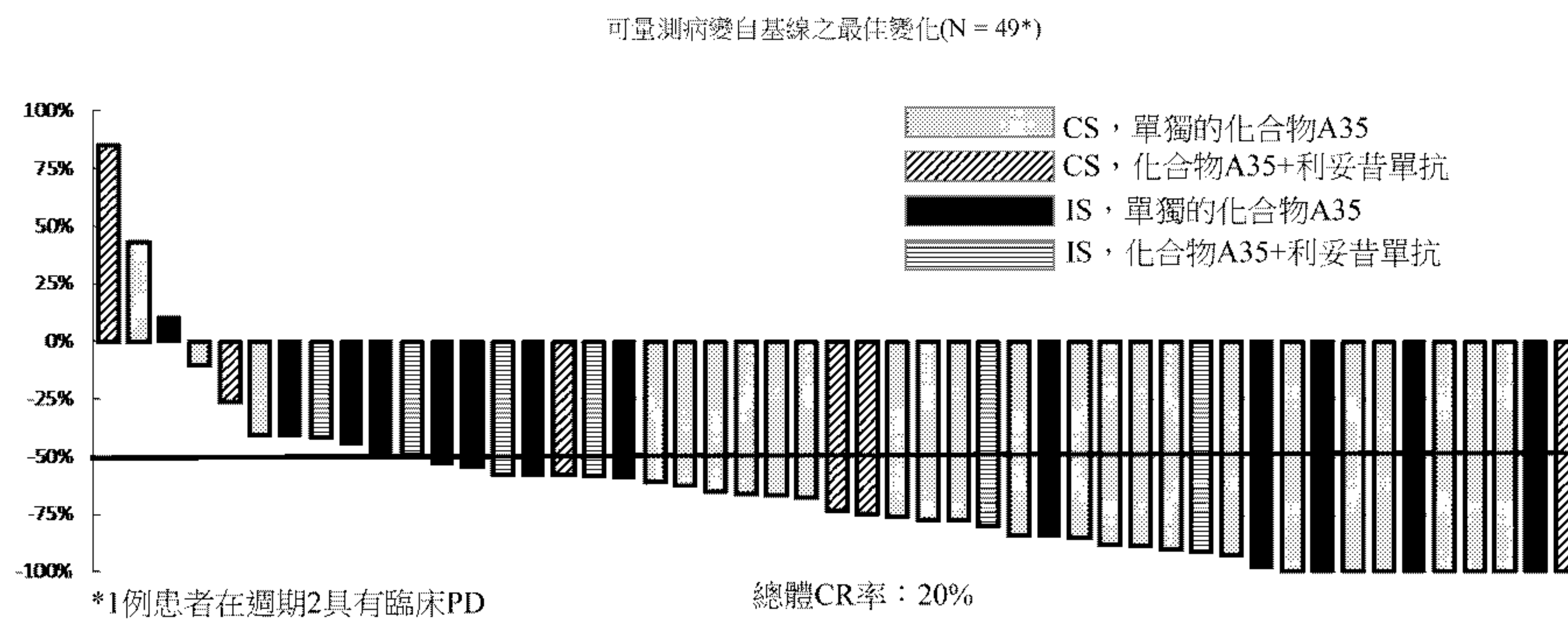
本文提供使用磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)抑制劑治療在免疫化學療法之後具有早期疾病演進之個體之濾泡淋巴瘤(FL)的方法。在某些實施例中，該等方法包含在開始第一線或後續免疫化學療法之 24 個月內使用磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)抑制劑治療出現疾病演進之個體中之 FL。

Provided herein are methods treating follicular lymphoma (FL) in subjects having early disease progression after immunochemotherapy using a phosphoinositide-3-kinase (PI3K) inhibitor. In certain embodiments, the methods comprise treating FL in subjects having disease progression within 24 months of initiating first-line or subsequent immunochemotherapy using a phosphoinositide-3-kinase (PI3K) inhibitor.

指定代表圖：

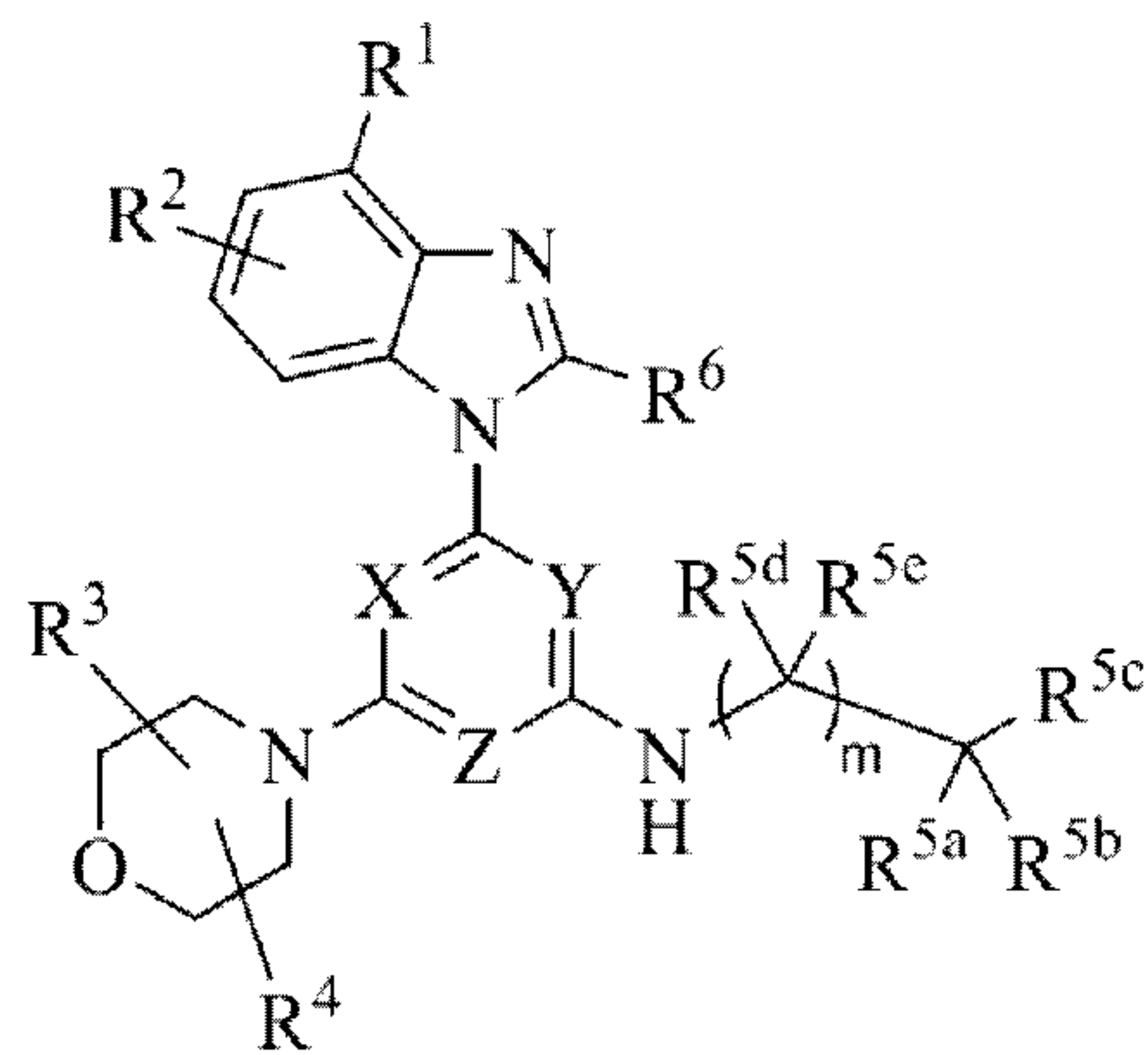
符號簡單說明：

無



【圖2】

特徵化學式：



式(I)



202021593

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

復發性濾泡淋巴瘤之治療

### 【英文發明名稱】

TREATMENT OF RELAPSED FOLLICULAR LYMPHOMA

### 【中文】

本文提供使用磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)抑制劑治療在免疫化學療法之後具有早期疾病演進之個體之濾泡淋巴瘤(FL)的方法。在某些實施例中，該等方法包含在開始第一線或後續免疫化學療法之24個月內使用磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)抑制劑治療出現疾病演進之個體中之FL。

### 【英文】

Provided herein are methods treating follicular lymphoma (FL) in subjects having early disease progression after immunochemotherapy using a phosphoinositide-3-kinase (PI3K) inhibitor. In certain embodiments, the methods comprise treating FL in subjects having disease progression within 24 months of initiating first-line or subsequent immunochemotherapy using a phosphoinositide-3-kinase (PI3K) inhibitor.

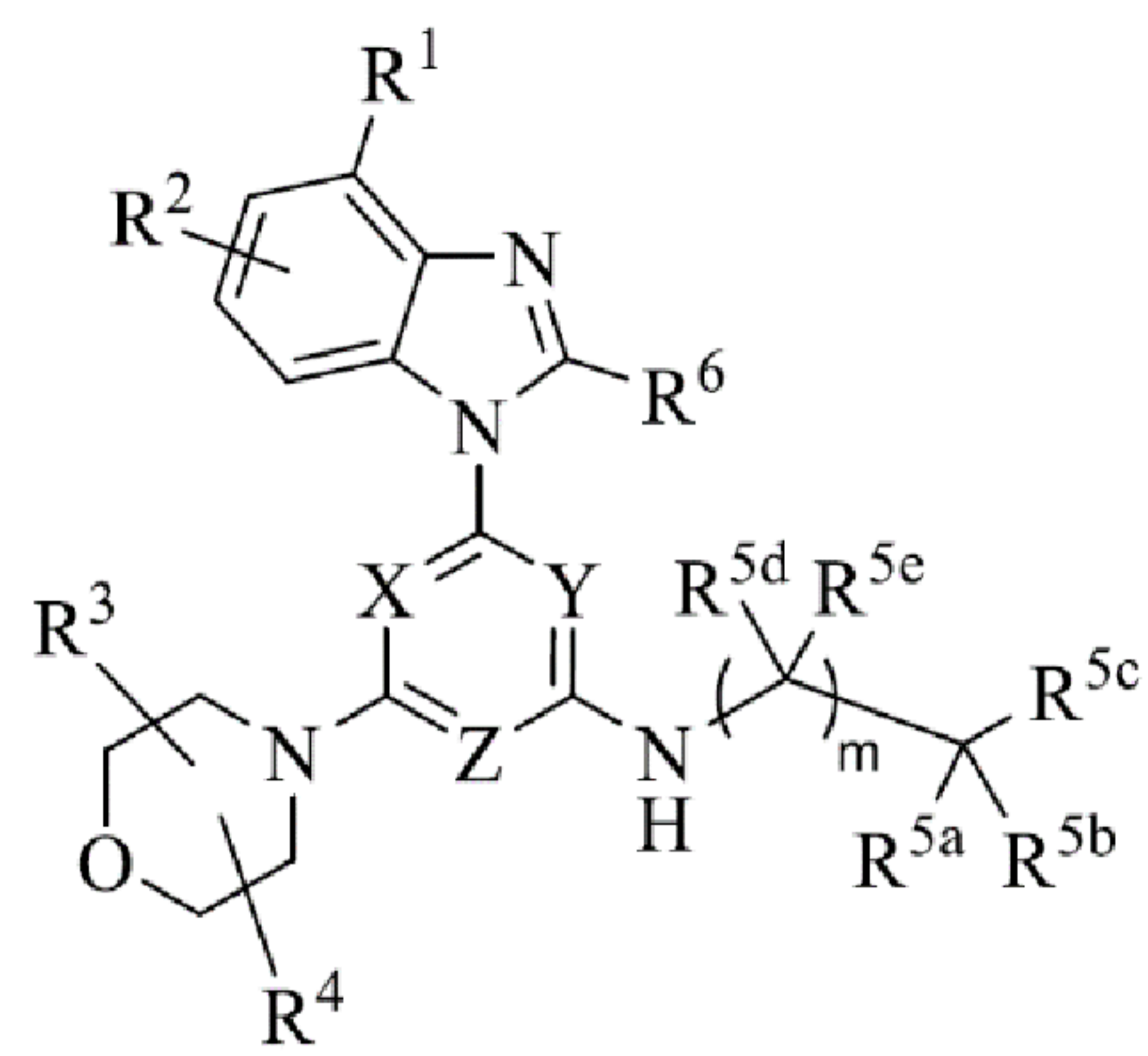
### 【指定代表圖】

圖2

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

### 【特徵化學式】



式(I)

# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

復發性濾泡淋巴瘤之治療

## 【英文發明名稱】

TREATMENT OF RELAPSED FOLLICULAR LYMPHOMA

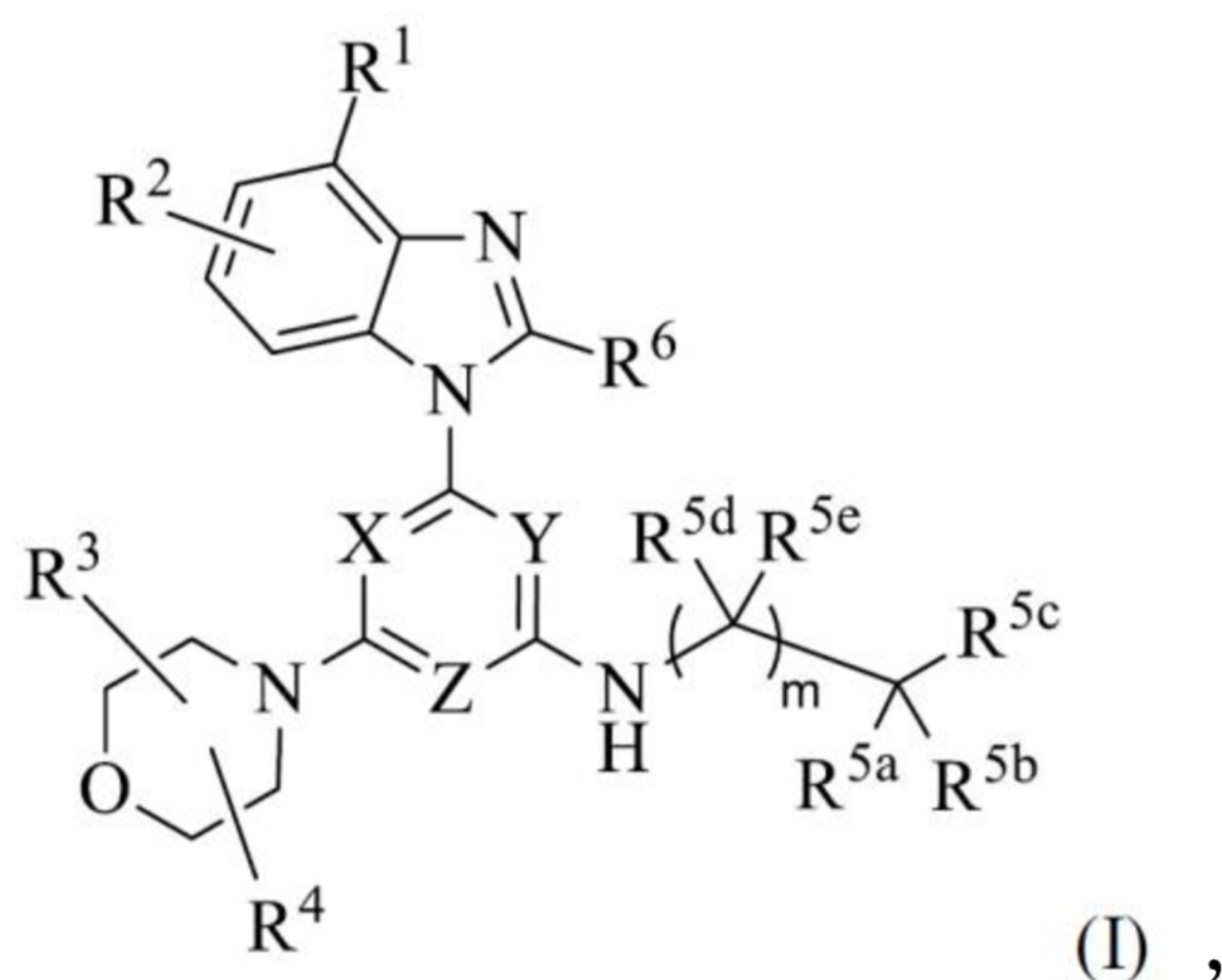
## 【技術領域】

## 【先前技術】

【0001】 濾泡淋巴瘤(FL)係全世界最常見之惡性淋巴瘤，且對於大部分患者而言仍係不可治癒的。

## 【發明內容】

【0002】 本文提供之一些實施例描述一種治療濾泡淋巴瘤(FL)之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其中：

X、Y及Z各自獨立地為N或CR<sup>X</sup>，其限制條件為X、Y及Z中之至少兩者為氮原子；其中R<sup>X</sup>為氫或C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>

烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) -C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>；其中各R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>及R<sup>1d</sup>獨立地為(i)氫；(ii) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R<sup>1b</sup>及R<sup>1c</sup>與其所連接之N原子一起形成雜環基；

R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>各自獨立地為氫或C<sub>1-6</sub>烷基；或R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>連接在一起以形成鍵、C<sub>1-6</sub>伸烷基、C<sub>1-6</sub>伸雜烷基、C<sub>2-6</sub>伸烯基，或

C<sub>2-6</sub>伸雜烯基；

R<sup>5a</sup>為(a)氫或鹵基；(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) -C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>；

$R^{5b}$  為(a)鹵基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

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

$R^{5d}$  及  $R^{5e}$  各自獨立地為(a)氫或鹵基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^{5f}$  及  $R^{5g}$  各自獨立地為(a)氫或鹵基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、

$\text{OS(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、  
 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、  
 $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$ 、  
 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、  
 $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；或(d)當出現一次之 $\text{R}^{5f}$ 及出現一次之 $\text{R}^{5g}$ 連  
 接至同一碳原子時， $\text{R}^{5f}$ 及 $\text{R}^{5g}$ 與其所連接之碳原子一起形成 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基或  
 雜環基；

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

$m$ 為0或1；及

$n$ 為0、1、2、3或4；

其中 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^X$ 、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 、 $\text{R}^{1d}$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、  
 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{5f}$ 及 $\text{R}^{5g}$ 中之各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯  
 基、伸雜烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經  
 一個、兩個、三個或四個取代基 $\text{Q}$ 取代，其中各取代基 $\text{Q}$ 係獨立地選自(a)  
 側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 環  
 烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者進一步視情況經  
 一個、兩個、三個或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；及(c)  $-\text{C(O)R}^a$ 、 $-\text{C(O)OR}^a$ 、  
 $-\text{C(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C(NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC(O)R}^a$ 、 $-\text{OC(O)OR}^a$ 、  
 $-\text{OC(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC(=NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)R}^a$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^a$ 、  
 $-\text{OS(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)OR}^d$ 、  
 $-\text{NR}^a\text{C(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(=NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^d$ 、  
 $-\text{NR}^a\text{S(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S(O)R}^a$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$ 、  
 $-\text{S(O)NR}^b\text{R}^c$ 及 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ，其中各 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 及 $\text{R}^d$ 獨立地為(i)氫；(ii)

C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基或雜環基，其各者進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q<sup>a</sup>取代；或(iii) R<sup>b</sup>及R<sup>c</sup>與其所連接之N原子一起形成雜環基，其進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q<sup>a</sup>取代；

其中各Q<sup>a</sup>獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) -C(O)R<sup>e</sup>、-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OR<sup>e</sup>、-OC(O)R<sup>e</sup>、-OC(O)OR<sup>e</sup>、-OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OS(O)R<sup>e</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-SR<sup>e</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>及-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>；其中各R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>及R<sup>h</sup>獨立地為(i)氫；(ii) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R<sup>f</sup>及R<sup>g</sup>與其所連接之N原子一起形成雜環基；

其中該個體在開始用免疫化學療法治療FL之24個月內出現疾病演進(POD24)，或該個體具有復發性/難治性FL。

【0003】在本文提供之方法之一些實施例中，R<sup>5b</sup>為(a)鹵基；(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基或雜芳基；或(c) -C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-

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

【0004】在本文提供之方法之一些實施例中， $\text{R}^{5a}$ 及 $\text{R}^{5b}$ 各自獨立地為(a)鹵基；(b)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(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 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 。

【0005】在本文提供之方法之一些實施例中， $\text{R}^{5a}$ 及 $\text{R}^{5b}$ 各自為視情況經一個、兩個或三個鹵基取代之甲基。

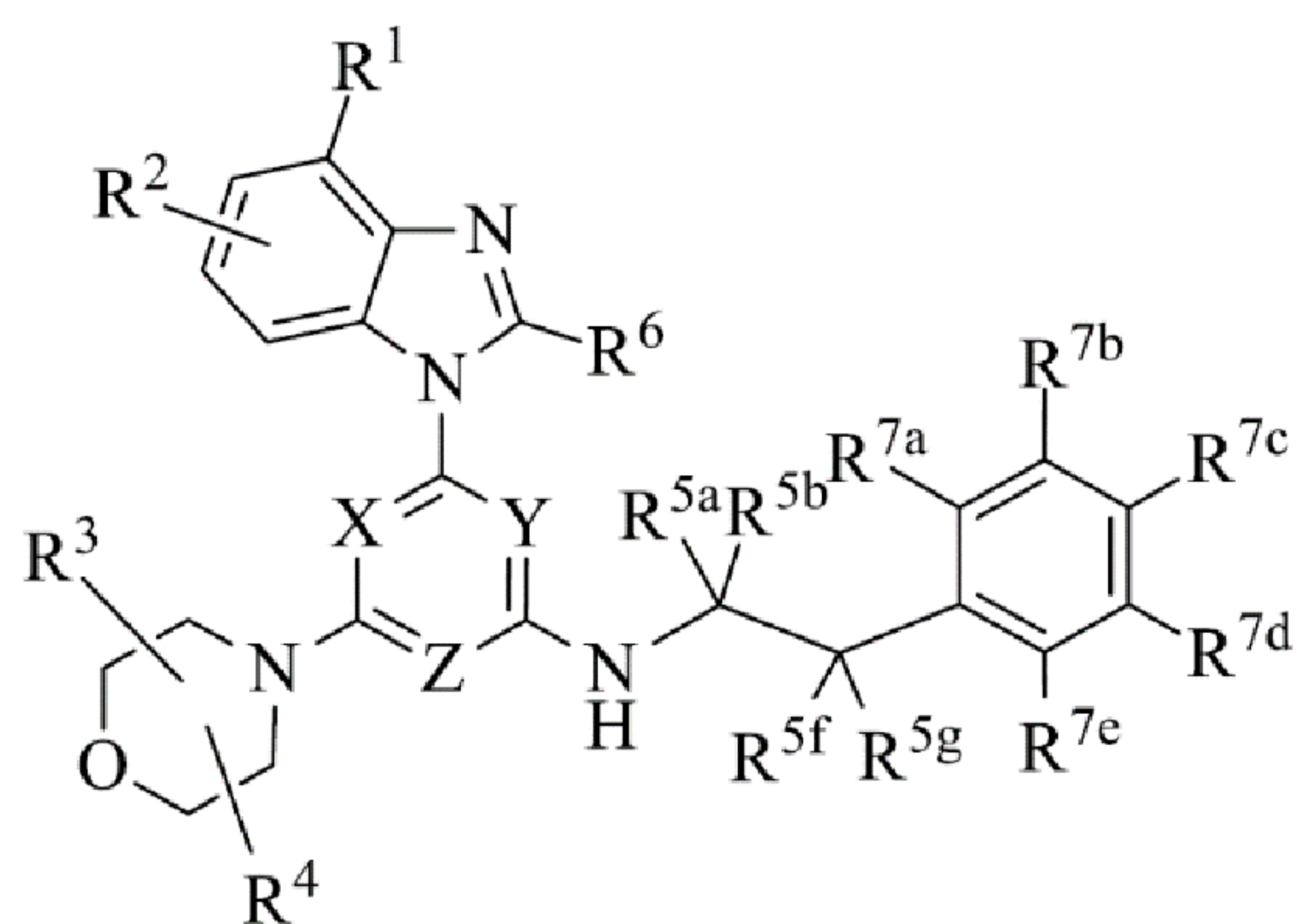
【0006】在本文提供之方法之一些實施例中， $n$ 為1。

【0007】在本文提供之方法之一些實施例中， $\text{R}^{5f}$ 及 $\text{R}^{5g}$ 各自為氫。

【0008】在本文提供之方法之一些實施例中， $n$ 為0。

【0009】在本文提供之方法之一些實施例中， $m$ 為0。

【0010】在本文提供之方法之一些實施例中，式(I)化合物具有式(XI)：



式(XI)，

或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中：

$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 各自獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；  
 (b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；或(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

彼此相鄰之 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之兩者形成

$C_{3-10}$ 環烯基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基或雜環基，其各自視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代。

**【0011】** 在本文提供之方法之一些實施例中：

X、Y及Z各自為N；

$R^1$ 及 $R^2$ 各自為氫；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自為氫；

$R^{5a}$ 為 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^{5b}$ 為 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^{5c}$ 為 $-(CH_2)-$ 苯基，其中 $R^{5c}$ 視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q取代；

$R^{5d}$ 及 $R^{5e}$ 各自為氫；

$R^6$ 為 $CHF_2$ ；

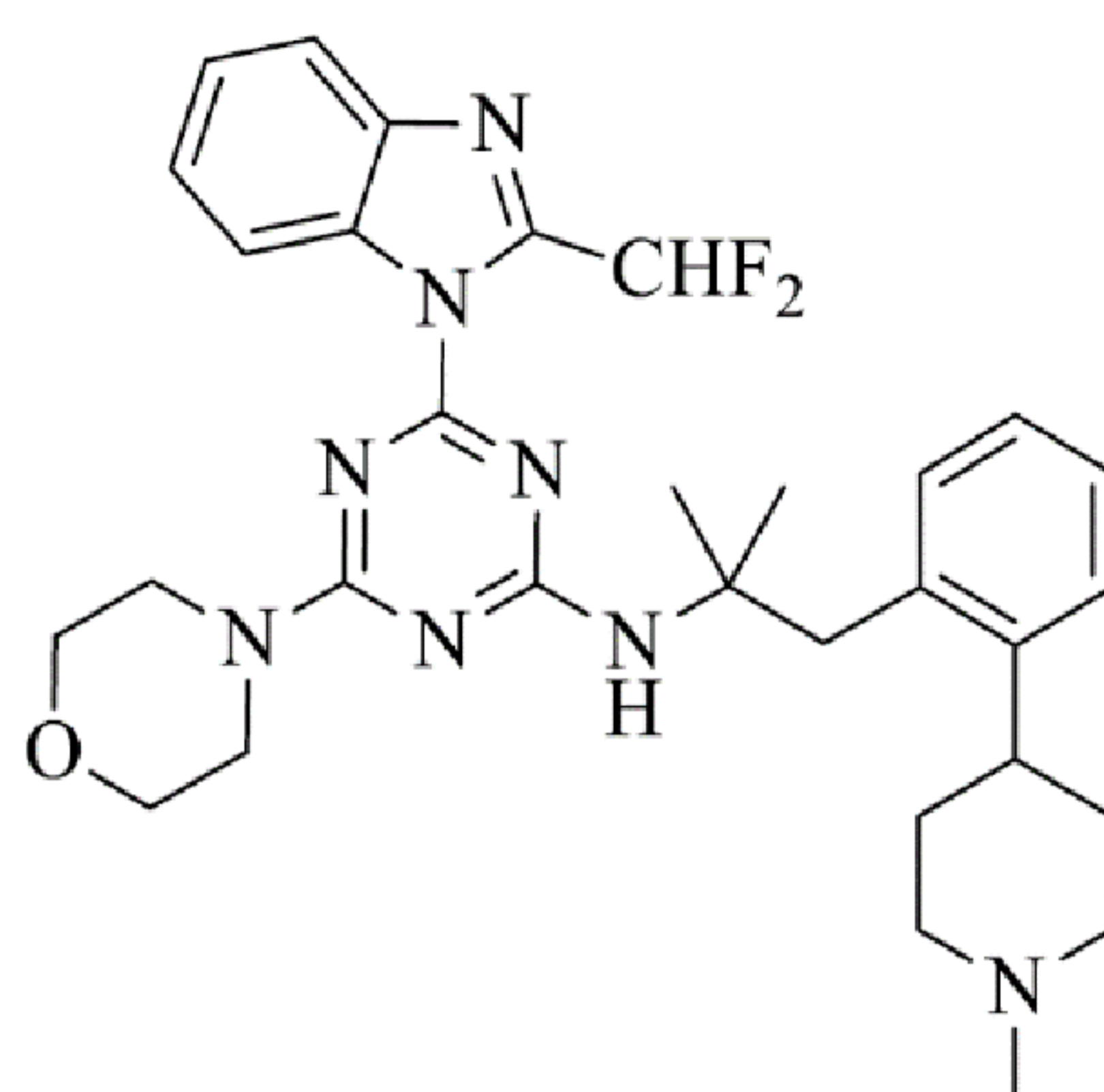
m為0；及

其中各烷基視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q取代，其中各取代基Q獨立地選自 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基及雜環基，其各者進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代，其中雜芳基具有5至10個環原子及一或多個獨立地選自O、S及N之雜原子，且雜環基具有3至15個環原子及一或多個獨立地選自O、S及N之雜原子；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由鹵基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基及 $-OR^e$ 組成之群，其中 $R^e$ 為氫或 $C_{1-6}$ 烷基。

**【0012】** 在本文提供之方法之一些實施例中， $R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 各自為視情況經一或多個鹵基取代之甲基。

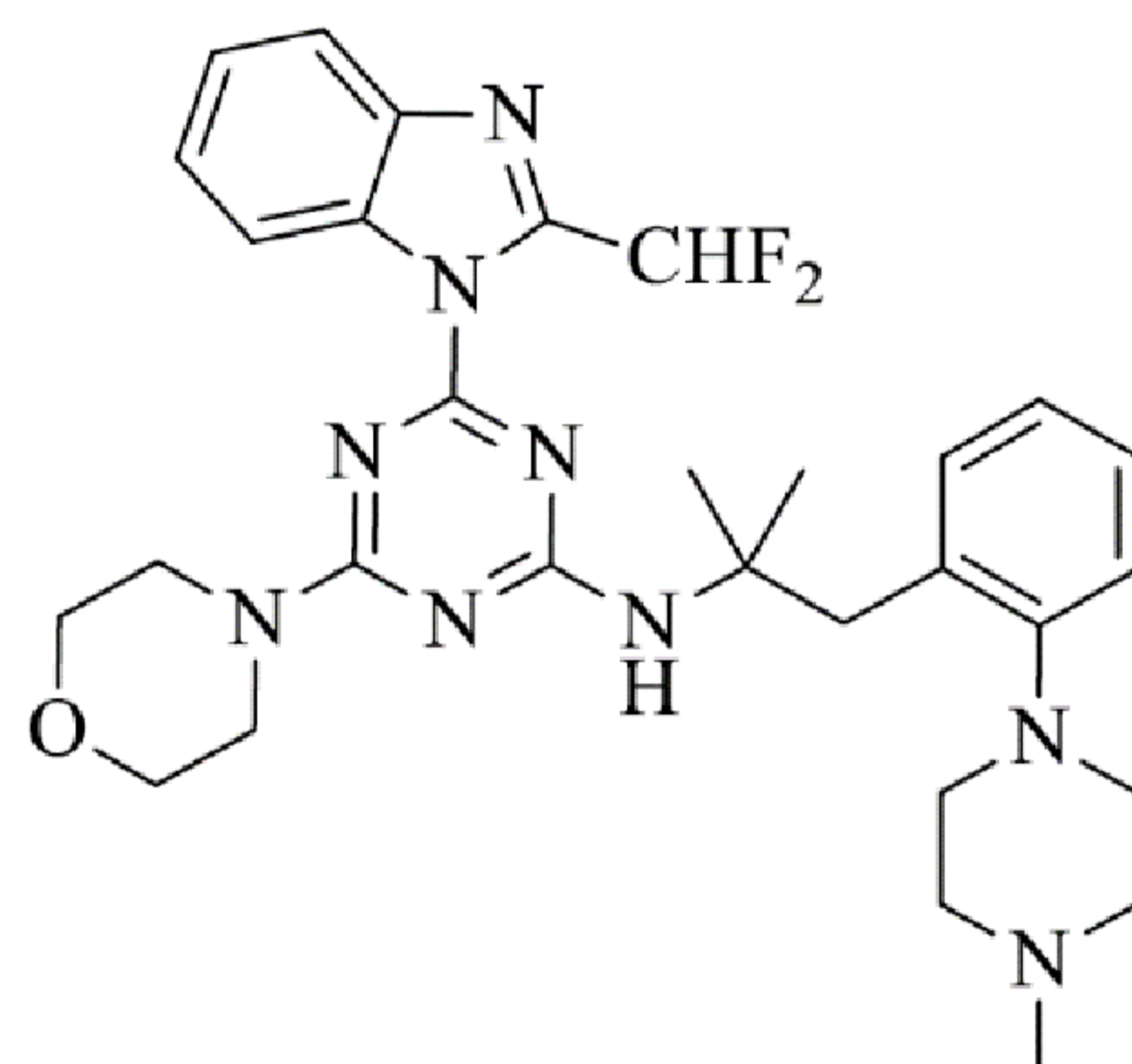
**【0013】** 在本文提供之方法之一些實施例中，式(I)化合物為化合物A35：



化合物A35，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

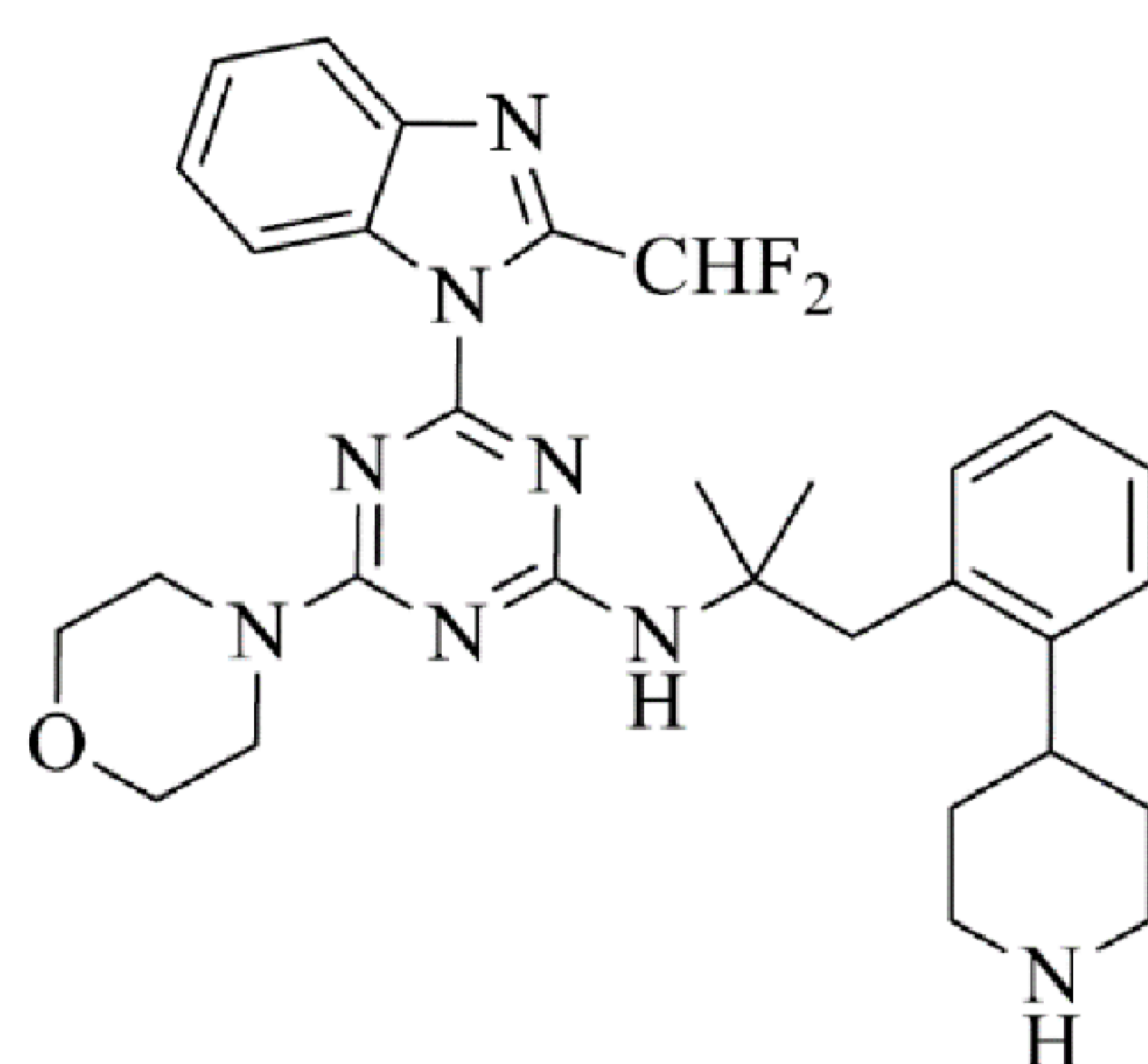
【0014】 在本文提供之方法之一些實施例中，式(I)化合物為化合物A36：



化合物A36，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

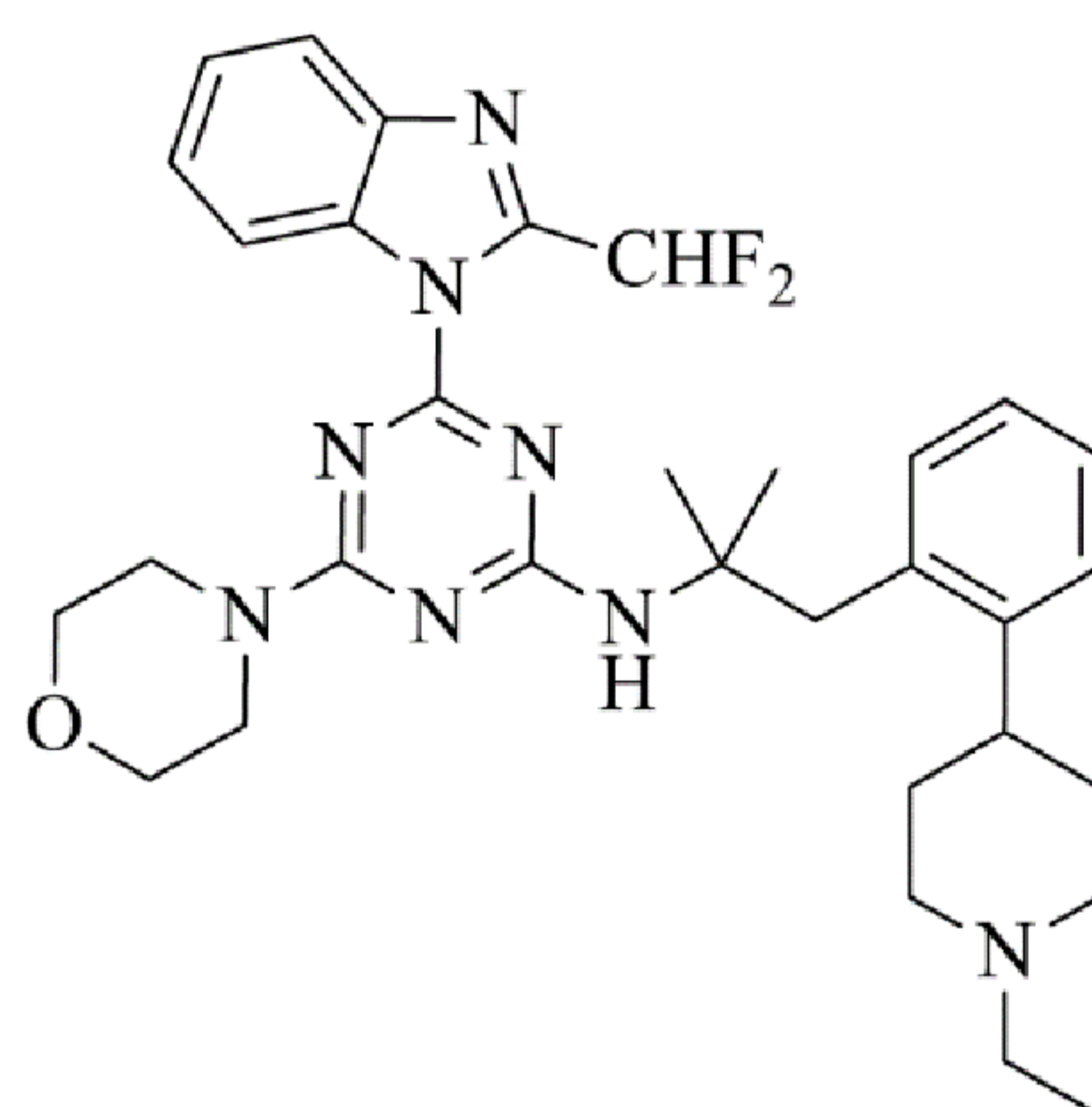
【0015】 在本文提供之方法之一些實施例中，式(I)化合物為化合物A68：



化合物A68，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

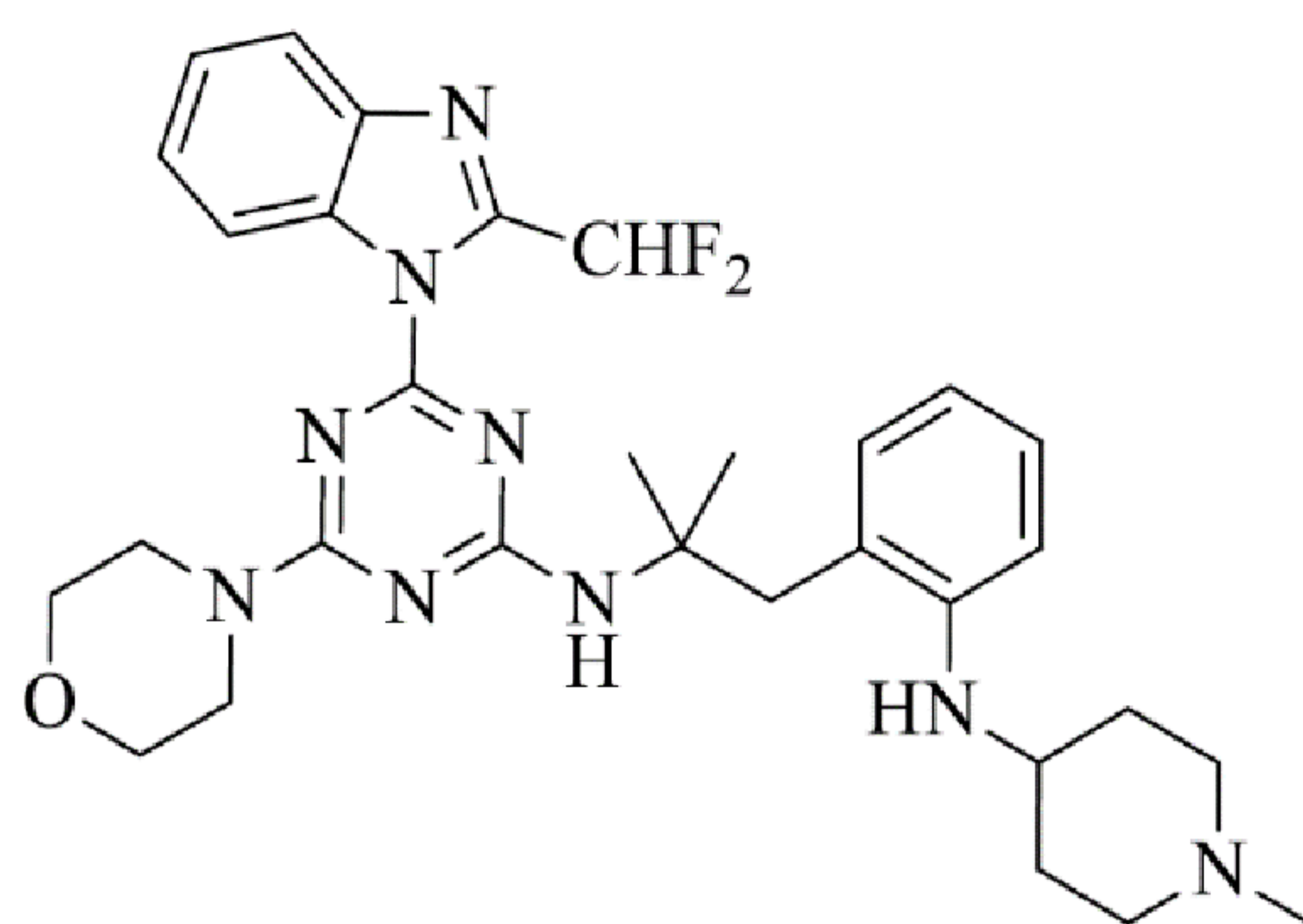
【0016】 在本文提供之方法之一些實施例中，式(I)化合物為化合物A70：



化合物A70，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

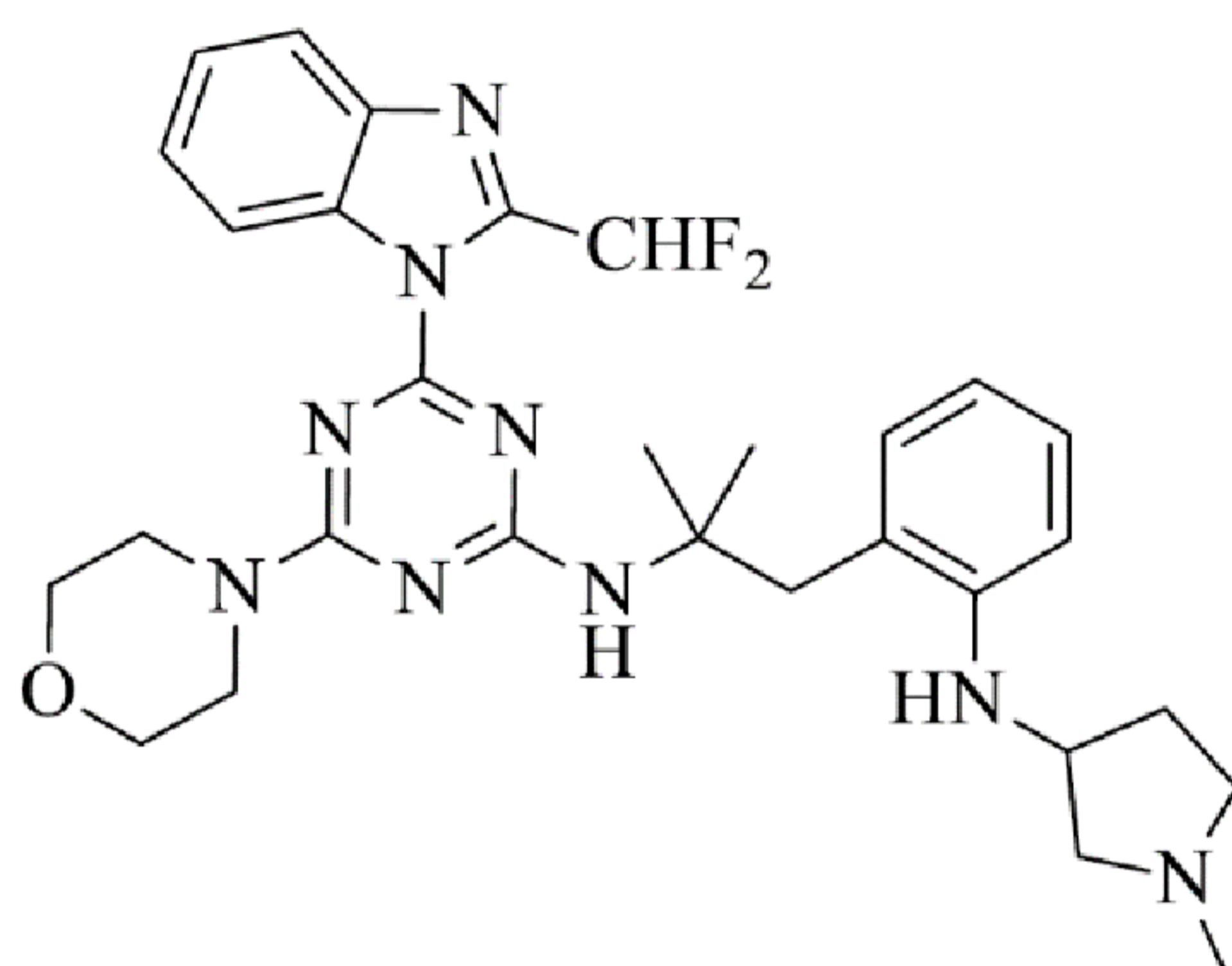
【0017】 在本文提供之方法之一些實施例中，式(I)化合物為化合物A37：



化合物A37，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

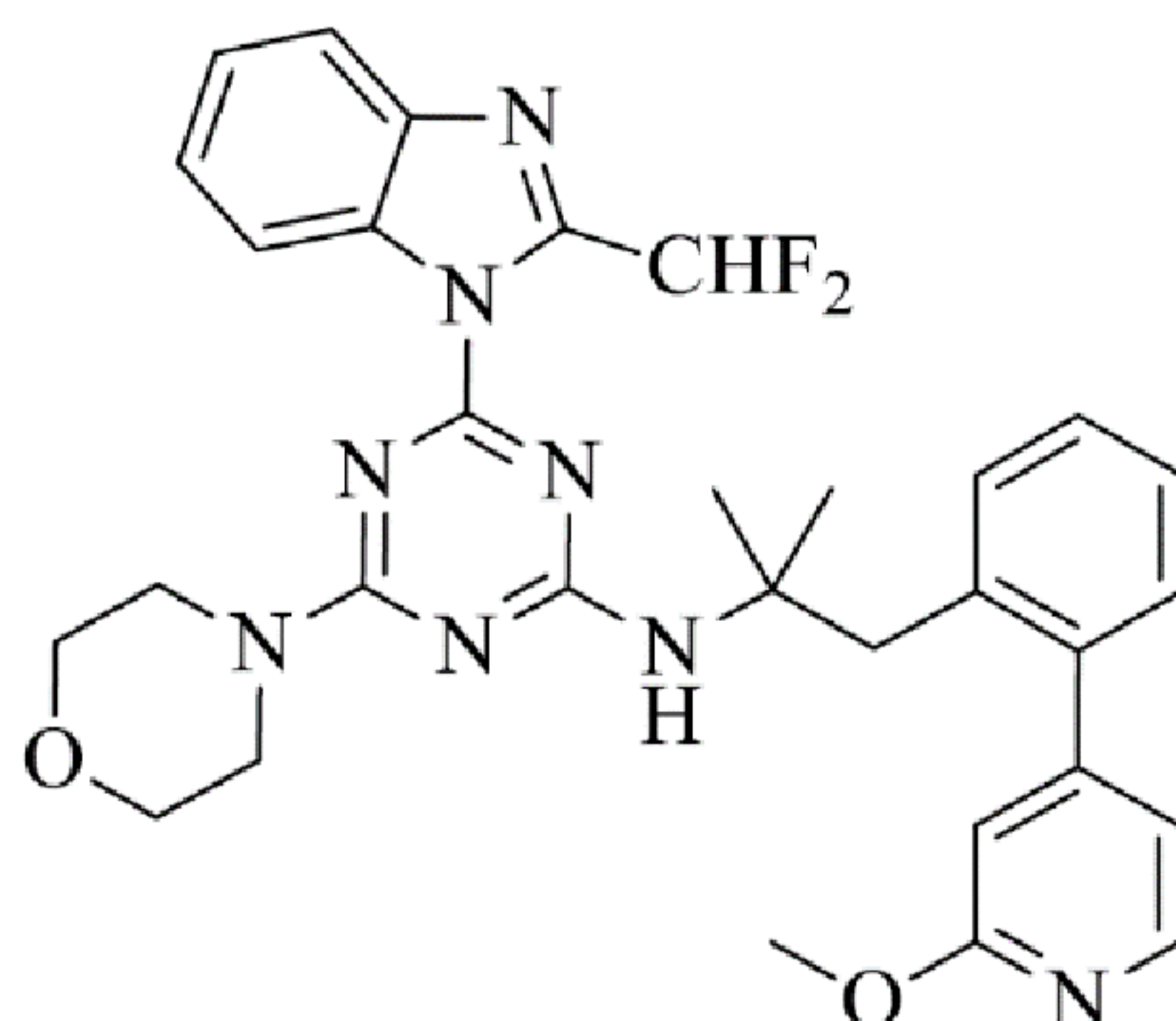
【0018】 在本文提供之方法之一些實施例中，式(I)化合物為化合物A38：



化合物A38，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

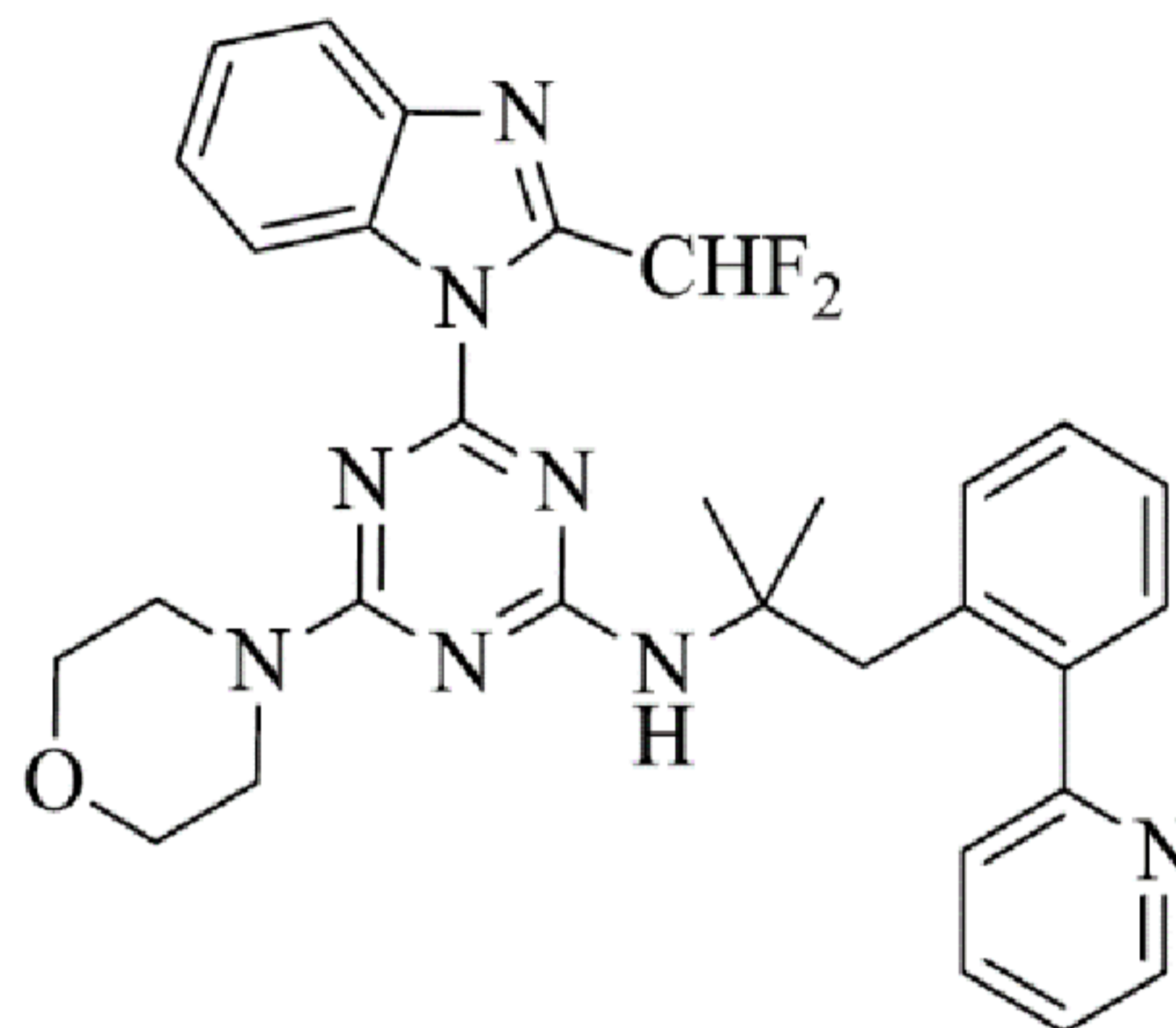
【0019】 在本文提供之方法之一些實施例中，式(I)化合物為化合物A41：



化合物A41，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

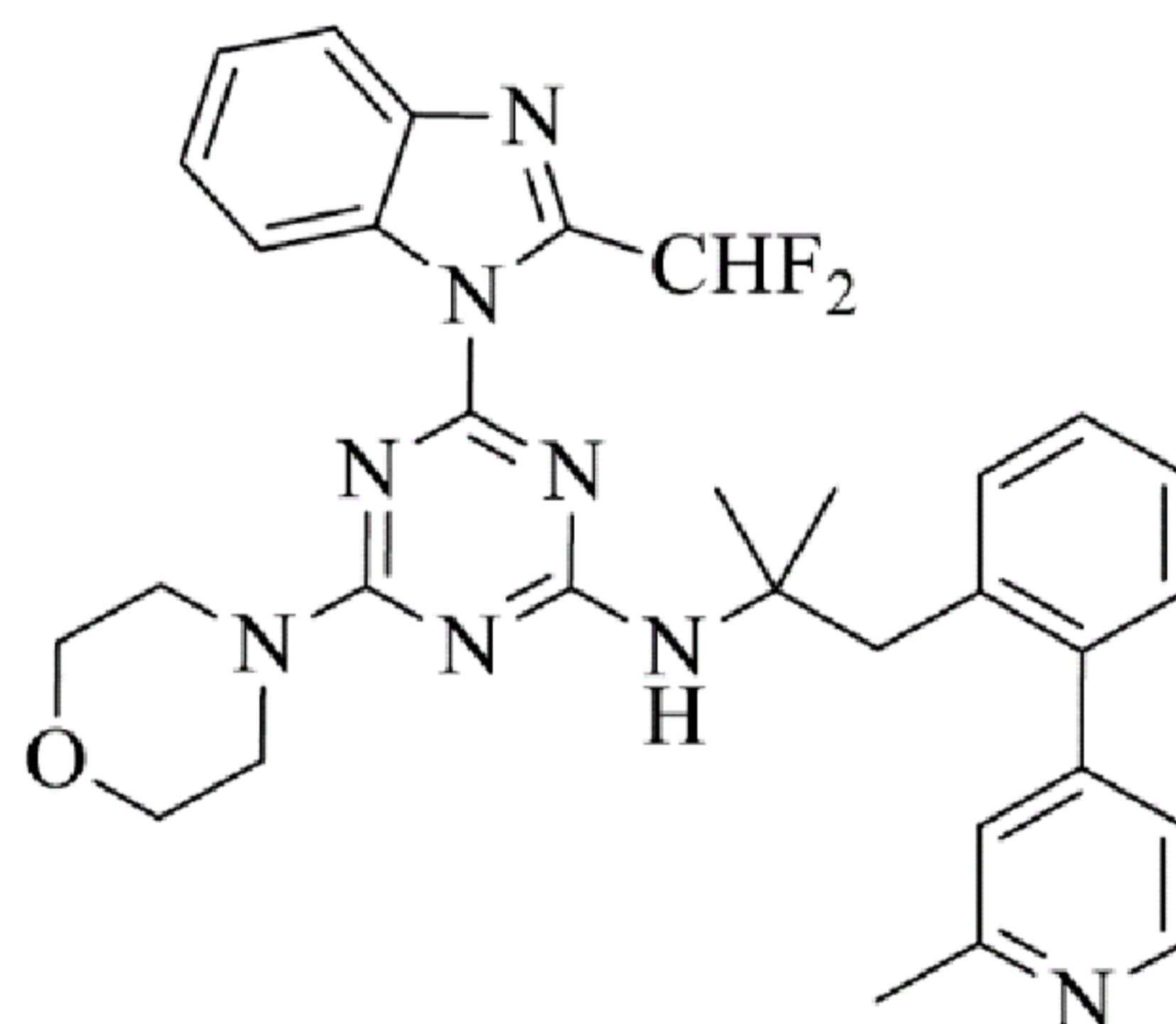
【0020】 在本文提供之方法之一些實施例中，式(I)化合物為化合物A42：



化合物A42，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0021】 在本文提供之方法之一些實施例中，式(I)化合物為化合物A43：

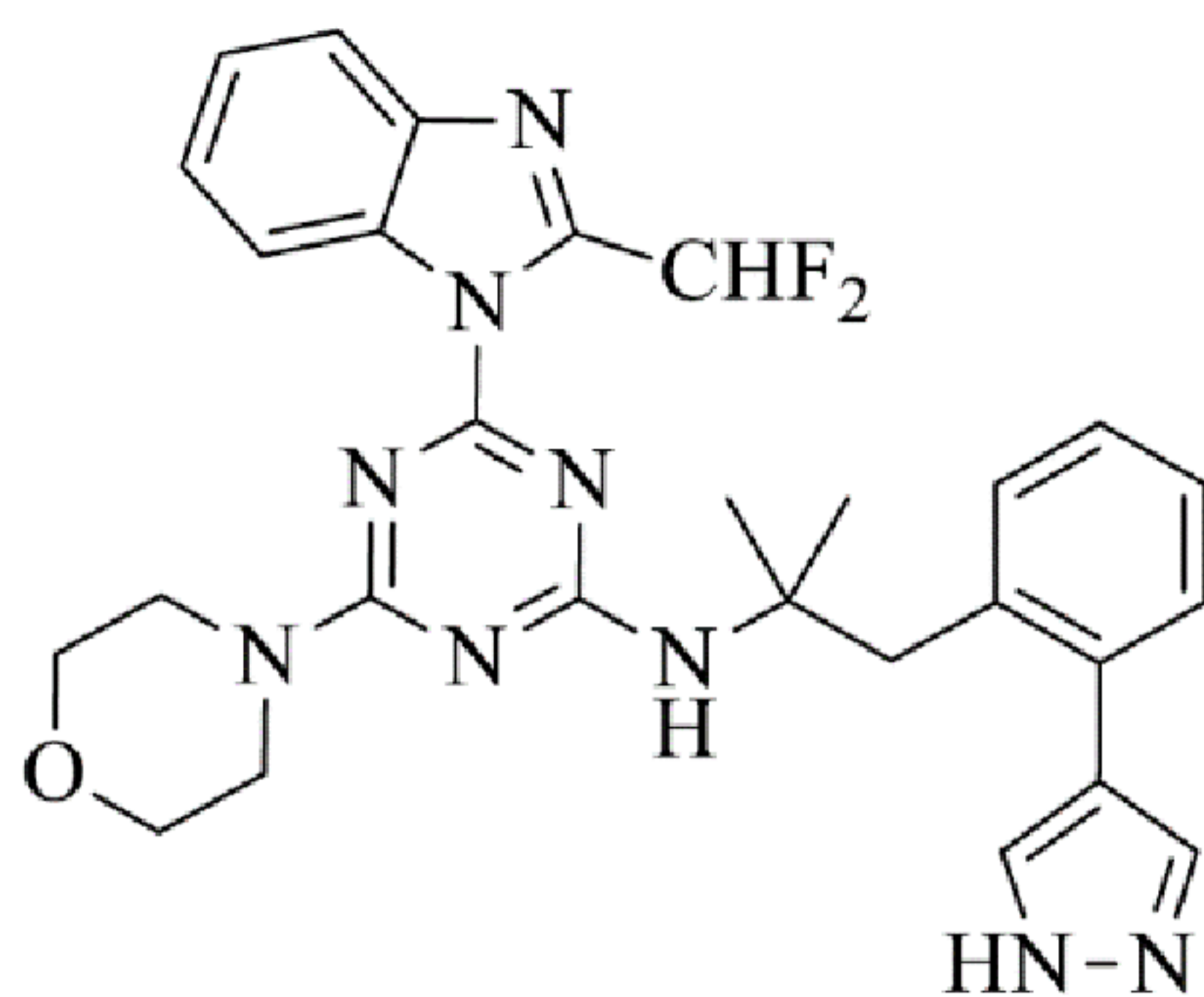


化合物A43，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0022】 在本文提供之方法之一些實施例中，式(I)化合物為化合物

A44：



化合物A44，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0023】** 在本文提供之方法之一些實施例中，向個體投與約30 mg、約60 mg、約120 mg或約180 mg式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0024】** 在本文提供之方法之一些實施例中，向個體投與約60 mg式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0025】** 在本文提供之方法之一些實施例中，經口向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0026】** 在本文提供之方法之一些實施例中，式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥調配成

錠劑或膠囊。

**【0027】** 在本文提供之方法之一些實施例中，每日向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0028】** 在本文提供之方法之一些實施例中，每天一次、每天兩次或每天三次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0029】** 在本文提供之方法之一些實施例中，每天一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0030】** 在本文提供之方法之一些實施例中，向個體投與約60 mg/天的式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0031】** 在本文提供之方法之一些實施例中，個體在開始用第一線免疫化學療法治療FL之24個月內出現疾病演進。

**【0032】** 在本文提供之方法之一些實施例中，免疫化學療法包含向個體投與選自以下之化學療法與免疫治療劑之組合：i) 苯達莫司汀(bendamustine)及利妥昔單抗(rituximab)；ii) RCHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、鹽酸小紅莓(doxorubicin hydrochloride)、硫酸長春新鹼

(vincristine sulfate)及潑尼松(prednisone))；iii) RCVP (利妥昔單抗、環磷醯胺、硫酸長春新鹼、潑尼松)；iv) FCMR (氟達拉賓(fludarabine)、環磷醯胺、米托蒽醌(mitoxantrone)及利妥昔單抗)；v) 氟拉賓+利妥昔單抗；及vi) RFND (利妥昔單抗、氟達拉賓、米托蒽醌、地塞米松(dexamethasone))。

【0033】 在本文提供之方法之一些實施例中，免疫化學療法包含向個體投與R-CHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、鹽酸小紅莓、硫酸長春新鹼及潑尼松)。

【0034】 在本文提供之方法之一些實施例中，免疫化學療法進一步包含向個體投與BTK抑制劑。

【0035】 在本文提供之方法之一些實施例中，該方法包含連續每日給藥時程(CS)，其包含在28天週期內每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，為期連續28日。

【0036】 在本文提供之方法之一些實施例中，繼續CS，直至出現/觀測到至少發生一次的不耐受毒性為止。

【0037】 在本文提供之方法之一些實施例中，至少一種毒性為小腸結腸炎、皮膚毒性、肝毒性、肺毒性、感染或其任何組合。

【0038】 在本文提供之方法之一些實施例中，該方法包含至少三個28天週期，其中：

(i) 前兩個週期包含連續每日給藥時程(CS)，其包含在28天週期內每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合

物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，為期連續28日；及

(ii) 第三及後續週期包含間歇給藥時程(IS)，其包含在28天週期內每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，為期連續7日，隨後21天不進行治療。

**【0039】** 在本文提供之方法之一些實施例中，T細胞在21天不進行治療期間恢復及/或增殖。

**【0040】** 在本文提供之方法之一些實施例中，調節性T細胞(TREG)及/或效應T細胞在21天不進行治療期間恢復及/或增殖

在本文提供之方法之一些實施例中，至少一種毒性之發生率降低。

**【0041】** 在本文提供之方法之一些實施例中，至少一種毒性為小腸結腸炎、皮膚毒性、肝毒性、肺毒性、感染或其任何組合。

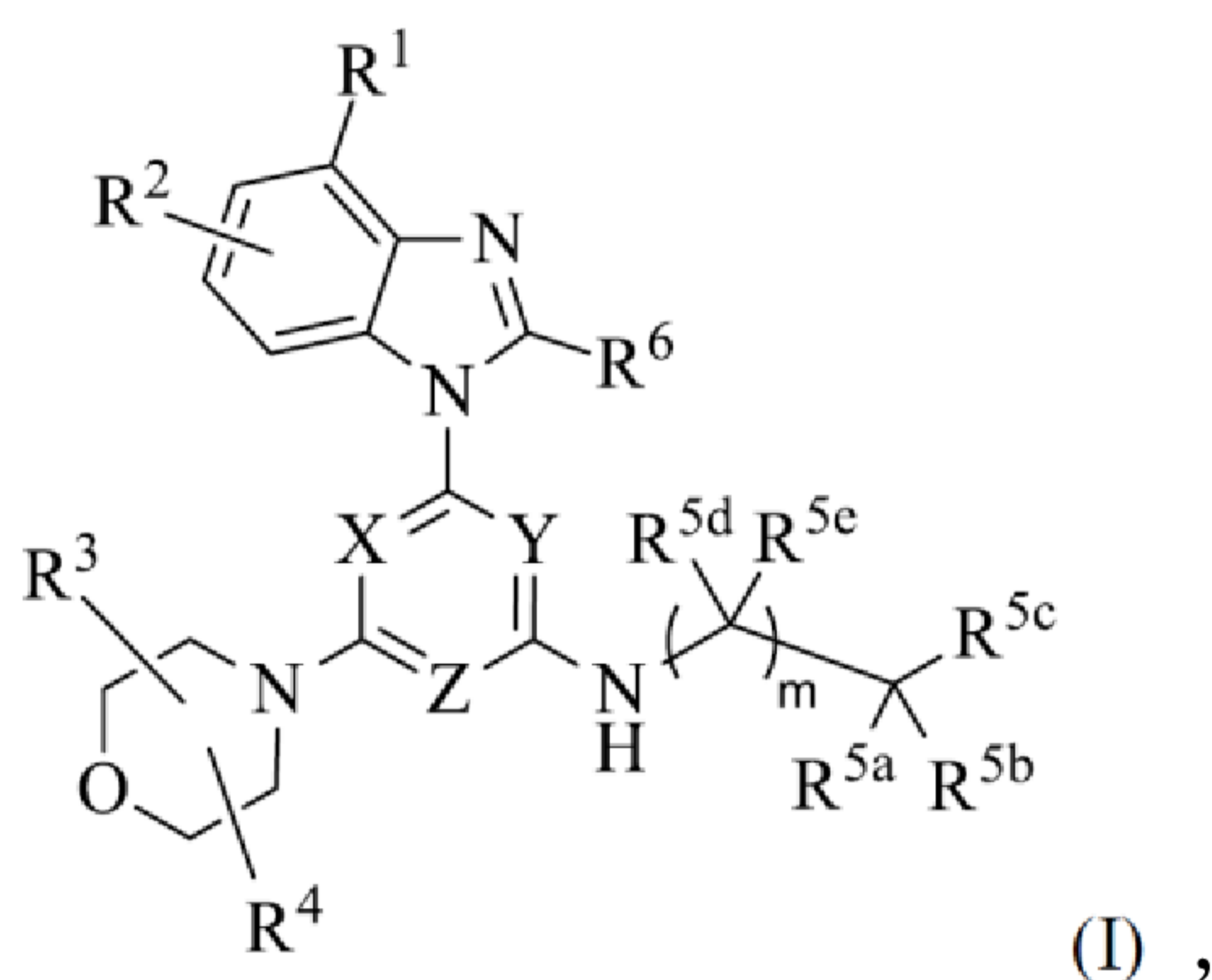
**【0042】** 在本文提供之方法之一些實施例中，繼續IS直至疾病演進。

**【0043】** 在本文提供之方法之一些實施例中，個體在開始用第一線免疫化學療法治療FL之24個月內出現疾病演進(POD24)。在一些實施例中，第一線免疫化學療法包含向個體投與R-CHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、鹽酸小紅莓、硫酸長春新鹼及潑尼松)、G-CHOP (Gazyza、環磷醯胺、鹽酸小紅莓、硫酸長春新鹼及潑尼松)、RB (利妥昔單抗、苯達莫司汀)、R-CVP (利妥昔單抗、環磷醯胺、硫酸長春新鹼及潑尼松)或類似方案。

【0044】 在本文提供之方法之一些實施例中，額外治療劑與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合投與。在本文提供之方法之一些實施例中，額外治療劑為利妥昔單抗。在本文提供之方法之一些實施例中，利妥昔單抗係以約375 mg/m<sup>2</sup>之劑量投與。在本文提供之方法之一些實施例中，經約6個月之時間期向個體投與8個劑量之利妥昔單抗，治療個體約6個月之時間期。

【0045】 在一態樣中，本文提供一種組合物，其包含：

(i) 式(I)化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物；其中：

X、Y及Z各自獨立地為N或CR<sup>X</sup>，其限制條件為X、Y及Z中之至少兩者為氮原子；其中R<sup>X</sup>為氫或C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；

(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) -C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-

$\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；其中各 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 及 $\text{R}^{1d}$ 獨立地為(i)氫；(ii)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)  $\text{R}^{1b}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所連接之N原子一起形成雜環基；

$\text{R}^3$ 及 $\text{R}^4$ 各自獨立地為氫或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；或 $\text{R}^3$ 及 $\text{R}^4$ 連接在一起以形成鍵、 $\text{C}_{1-6}$ 伸烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 伸雜烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 伸烯基，或

$\text{C}_{2-6}$ 伸雜烯基；

$\text{R}^{5a}$ 為(a)氫或鹵基；(b)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(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 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$\text{R}^{5b}$ 為(a)鹵基；(b)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、

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

$\text{R}^{5c}$  為  $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ - $(\text{C}_{6-14}$  芳基) 或  $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -雜芳基；

$\text{R}^{5d}$  及  $\text{R}^{5e}$  各自獨立地為 (a) 氫或鹵基；(b)  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-10}$  環烷基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基、 $\text{C}_{7-15}$  芳烷基、雜芳基或雜環基；或 (c)  $-\text{C(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{1a}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{OC(O)OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$  或  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$\text{R}^{5f}$  及  $\text{R}^{5g}$  各自獨立地為 (a) 氫或鹵基；(b)  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-10}$  環烷基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基、 $\text{C}_{7-15}$  芳烷基、雜芳基或雜環基；或 (c)  $-\text{C(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{1a}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{OC(O)OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$ 、

$\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；或(d)當出現一次之 $\text{R}^{5f}$ 及出現一次之 $\text{R}^{5g}$ 連接至同一碳原子時， $\text{R}^{5f}$ 及 $\text{R}^{5g}$ 與其所連接之碳原子一起形成 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基或雜環基；

$\text{R}^6$ 為氫、 $\text{C}_{1-6}$ 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；

$m$ 為0或1；及

$n$ 為0、1、2、3或4；

其中 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^X$ 、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 、 $\text{R}^{1d}$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{5f}$ 及 $\text{R}^{5g}$ 中之各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $\text{Q}$ 取代，其中各取代基 $\text{Q}$ 獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；及(c)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ，其中各 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 及 $\text{R}^d$ 獨立地為(i)氫；(ii)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基，其各者進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；或(iii)  $\text{R}^b$ 及 $\text{R}^c$ 與其所連接之 $\text{N}$ 原子一起形成雜環基，其進一步視

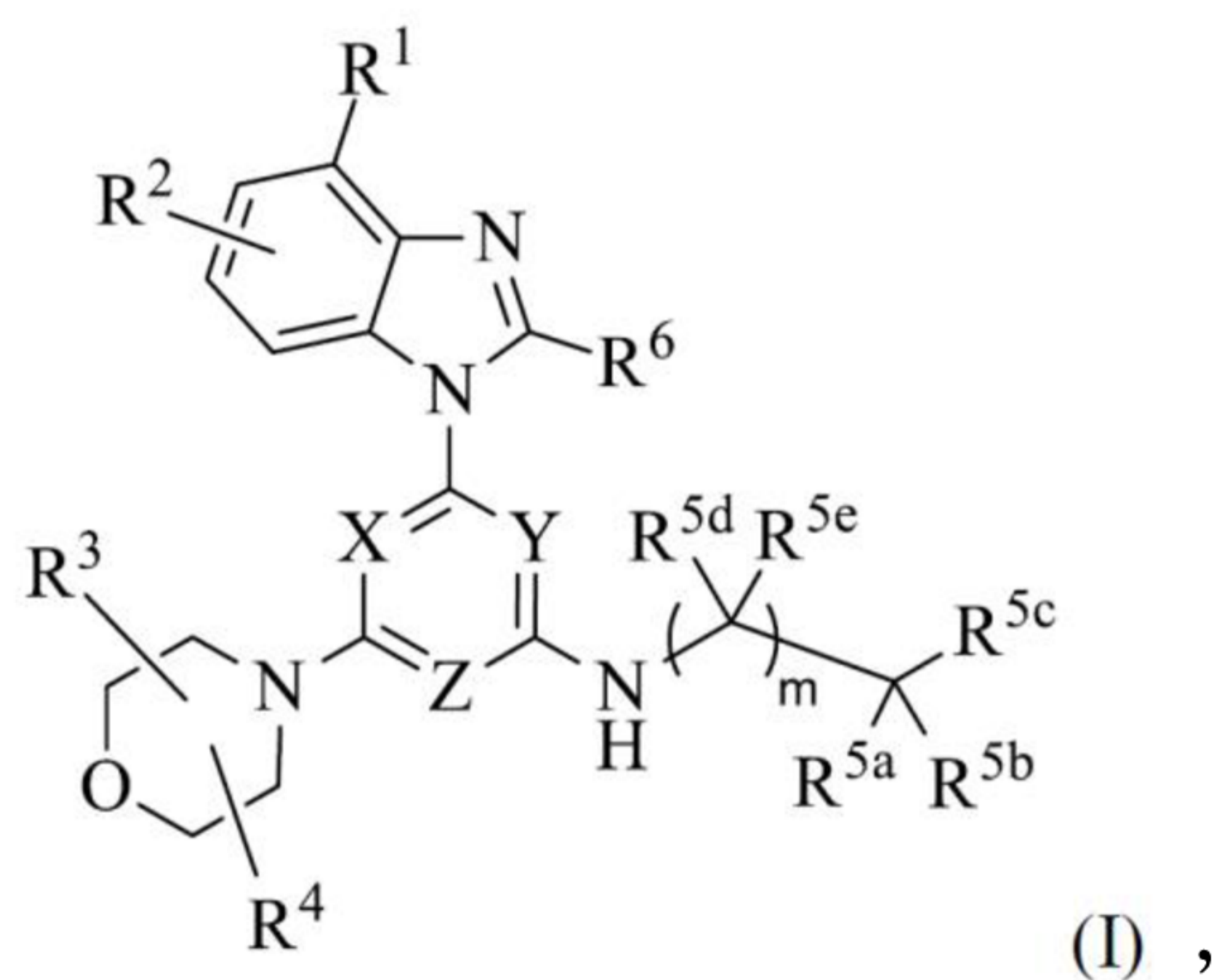
情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c)  $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 獨立地為(i)氫；(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)  $R^f$ 及 $R^g$ 與其所連接之N原子一起形成雜環基；及

(ii)利妥昔單抗、環磷醯胺、鹽酸小紅莓、硫酸長春新鹼、潑尼松、gazyza、氟達拉賓、米托蒽醌、或地塞米松。

【0046】 在另一態樣中，本文提供一種醫藥組合物，其包含：

(i)式(I)化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合

物；其中：

X、Y及Z各自獨立地為N或 $CR^X$ ，其限制條件為X、Y及Z中之至少兩者為氮原子；其中 $R^X$ 為氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；

(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；其中各 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 及 $R^{1d}$ 獨立地為(i)氫；(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)  $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 與其所連接之N原子一起形成雜環基；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地為氫或 $C_{1-6}$ 烷基；或 $R^3$ 及 $R^4$ 連接在一起以形成鍵、 $C_{1-6}$ 伸烷基、 $C_{1-6}$ 伸雜烷基、 $C_{2-6}$ 伸烯基，或

$C_{2-6}$ 伸雜烯基；

$R^{5a}$ 為(a)氫或鹵基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、

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

$\text{R}^{5b}$  為 (a) 鹵基 ; (b)  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-10}$  環烷基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基、 $\text{C}_{7-15}$  芳烷基、雜芳基或雜環基 ; 或 (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  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$  ;

$\text{R}^{5c}$  為  $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$  ( $\text{C}_{6-14}$  芳基) 或  $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$  雜芳基 ;

$\text{R}^{5d}$  及  $\text{R}^{5e}$  各自獨立地為 (a) 氫或鹵基 ; (b)  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-10}$  環烷基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基、 $\text{C}_{7-15}$  芳烷基、雜芳基或雜環基 ; 或 (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  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$  ;

$R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 各自獨立地為(a)氫或鹵基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；或(d)當出現一次之 $R^{5f}$ 及出現一次之 $R^{5g}$ 連接至同一碳原子時， $R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 與其所連接之碳原子一起形成 $C_{3-10}$ 環烷基或雜環基；

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

$m$ 為0或1；及

$n$ 為0、1、2、3或4；

其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^X$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 中之各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q取代，其中各取代基Q獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；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<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>及-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>，其中各R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>獨立地為(i)氫；(ii) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基或雜環基，其各者進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q<sup>a</sup>取代；或(iii) R<sup>b</sup>及R<sup>c</sup>與其所連接之N原子一起形成雜環基，其進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q<sup>a</sup>取代；

其中各Q<sup>a</sup>獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) -C(O)R<sup>e</sup>、-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OR<sup>e</sup>、-OC(O)R<sup>e</sup>、-OC(O)OR<sup>e</sup>、-OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OS(O)R<sup>e</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-SR<sup>e</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>及-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>；其中各R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>及R<sup>h</sup>獨立地為(i)氫；(ii) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R<sup>f</sup>及R<sup>g</sup>與其所連接之N原子一起形成雜環基；

(ii)利妥昔單抗、環磷醯胺、鹽酸小紅莓、硫酸長春新鹼、潑尼松、gazyza、氟達拉賓、米托蒽醌、或地塞米松；及

(iii)至少一種醫藥學上可接受之賦形劑或醫藥學上可接受之載劑。

### 【圖式簡單說明】

【0047】 圖 1A 至 1B. 給藥時程之示意性表示：A 描繪連續時程 (CS)；且 B 描繪間歇時程 (IS)。

【0048】 圖 2. 展示針對在濾泡淋巴瘤患者 (N=49) 中以連續給藥時程 (CS) 或間歇給藥時程 (IS) 用化合物 A35 單獨地或與利妥昔單抗組合進行治療的可量測病變自基線之最佳變化的圖形表示。

【0049】 圖 3. 展示在 4 小時及 24 小時時間期內化合物 A35 之較佳腫瘤暴露之圖形表示。

【0050】 圖 4. 展示與艾德昔布 (idelalisib) 相比，化合物 A35 在鼠類 B 細胞腫瘤中之較佳留存的圖形表示。

【0051】 圖 5. 在具有 R/R FL 之患者中用化合物 A35 進行單一療法治療範例之示意性表示。

【0052】 圖 6A 至 6B. 與帕昔布 (B) 相比，用化合物 A35 (A) 維持疾病控制之間歇給藥時程之圖形表示。

#### 【實施方式】

#### 相關申請之交叉參考

【0053】 本申請案主張 2018 年 8 月 14 日申請之美國臨時申請案第 62/718,926 號及 2019 年 4 月 19 日申請之美國臨時申請案第 62/836,507 號的權益；該等先前申請案中之每一者的揭示內容被視為本申請案之部分且以引用之方式併入於本申請案之揭示內容中。

#### 參考文獻併入

【0054】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如各單獨的公開案、專利或專利申請案經特定及單獨地指示以引用的方式併入一般。

【0055】 本文提供之一些實施例描述用於治療在免疫化學療法之後具有早期疾病演進之患有濾泡淋巴瘤之患者的醫藥組合物及方法。在一些情況下，患者在用免疫化學療法進行第一線療法之後具有早期疾病演進。

【0056】 大型觀測研究及臨床研究資料庫已鑑別患有濾泡淋巴瘤 (FL) 之患者亞群，其具有特別不良之長期結果，不管利用標準免疫化學療法之初始療法如何。特定言之，在國家淋巴保健研究 (National LymphoCare Study) 中，發現疾病已在第一線R-CHOP療法之24個月內演進(稱為POD24)的患有FL之患者與未處於POD24之患者之參考組中的90%相比具有50%的5年總存活率(Casulo 2015)。此趨勢在針對FL國際預後指數(危險比，6.44；95% CI，4.33至9.58)調節之後得以維持且在驗證組中加以證實。

【0057】 在在導致12個月(EFS12)或24個月(EFS24)之無事件存活(EFS)的第一線免疫化學療法後具有早期事件(亦即疾病演進)之患有FL的患者亞群中亦報導不良存活率，該等患者登記於University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma SPORE Molecular Epidemiology Resource (MER)，其隨後在Lyon，France之2個醫院的驗證組中得到證實(Maurer 2016)。

【0058】 據估計，大致20%用初始基於抗CD20之免疫化學療法治療之患有FL的患者具有早期疾病演進(亦即，限定為POD24或EFS24)，但不存在基於治療前特徵鑑別此患者亞群的明確方法。因此，具有不良長期存活率之此FL患者亞群之特徵仍為臨床定義且係基於在完成初始化學免疫療法之24個月內觀測到疾病演進。資料指示此FL患者亞群獨特地處於具有不同疾病生物學之風險下，且可受益於替代療法，不管在復發之前抑或復發之時。

**【0059】** 具有早期疾病演進之患者通常用第二線化學免疫療法再治療，通常使用利用抗CD20抗體之替代化學療法方案來再治療，但結果在大部分患者中通常不充分，如藉由<5年之中值總存活率所記錄。淋巴瘤專家已指示接受標準療法之POD24患者之反應率為約50%且中值無演進存活期為約1年。對於此患者群體，需要替代治療策略，包括具有不同作用機制之藥物。在一些實施例中，本文提供醫藥組合物，其包含相比於習知FL療法具有不同作用機制之治療劑，且提供用於治療獨特地位處於風險下之此組患者的方法，其中該治療提供高反應率。在一些實施例中，適用於治療此患者組之治療劑為單獨的PI3K  $\delta$ 抑制劑或PI3K  $\delta$ 抑制劑與CD20抑制劑之組合。

## 定義

**【0060】** 為便於理解本文所闡述之本發明，下文定義多個術語。

**【0061】** 一般而言，本文所使用之命名法及本文所描述之有機化學、醫藥化學及藥理學中之實驗室程序係熟知的且常用於此項技術中。除非另外規定，否則本文所用之所有技術及科學術語一般具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。術語「個體」係指動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、牛、豬、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠或小鼠。術語「個體」及「患者」在本文中可互換使用，其指例如哺乳動物個體，諸如人類個體，在一個實施例中，人類。

**【0062】** 術語「治療(treat/treating/treatment)」意欲包括緩解或消除病症、疾病或病狀、或與該病症、疾病或病狀相關聯之一或多種症狀；或緩解或根除該病症、疾病或病狀本身之起因。

**【0063】** 術語「預防(prevent/preventing/prevention)」意欲包括以

下之方法：延緩及/或排除病症、疾病或病狀及/或其伴隨症狀之發作；防止個體罹患病症、疾病或病狀；或降低個體罹患病症、疾病或病狀之風險。

【0064】術語「治療有效量」或「有效量」意欲包括在投與時足以預防所治療之病症、疾病或病狀之一或多種症狀的發展或在一定程度上緩解該一或多種症狀之化合物的量。術語「治療有效量」或「有效量」亦指足以引起研究人員、獸醫、醫生或臨床醫師所尋求之生物分子(例如蛋白質、酶、RNA或DNA)、細胞、組織、系統、動物或人類之生物學或醫學反應的化合物之量。

【0065】術語「醫藥學上可接受之載劑」、「醫藥學上可接受之賦形劑」、「生理學上可接受之載劑」或「生理學上可接受之賦形劑」係指醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封材料。在一個實施例中，各組分在以下意義上為「醫藥學上可接受的」：與醫藥調配物之其他成分相容且適用於與人類及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相匹配。參見*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，編，The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005；及*Handbook of Pharmaceutical Additives*，第3版，Ash及Ash編，Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation*，第2版，Gibson編，CRC Press LLC: Boca Raton，FL，2009。

【0066】術語「約」或「大致」意謂如藉由一般熟習此項技術者所判定之特定值的可接受誤差，其部分取決於如何量測或判定該值。在某些實施例中，術語「約」或「大致」意謂在1、2、3或4個標準差內。在某些實施例中，術語「約」或「大致」意謂在既定值或範圍之50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%內。

【0067】術語「活性成分」及「活性物質」係指單獨或與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑組合向個體投與以用於治療、預防或改善病症、疾病或病狀之一或多種症狀的化合物。如本文所用，「活性成分」及「活性物質」可為本文所描述之化合物的光學活性異構體。

【0068】術語「藥物」、「治療劑」及「化學治療劑」係指向個體投與以用於治療、預防或改善病症、疾病或病狀之一或多種症狀的化合物或其醫藥組合物。

【0069】術語「天然存在」或「天然」當與諸如核酸分子、多肽、宿主細胞及其類似物之生物物質結合使用時係指自然界中發現且不由人操縱之物質。類似地，「非天然存在」或「非天然」係指並非在自然界中發現或已由人在結構上修飾或合成之材料。

【0070】術語「PI3K」係指磷酸肌醇-3-激酶或其變異體，其能夠使在D-3位置中PI之肌醇環磷酸化。與天然PI3K之胺基酸序列相比，術語「PI3K變異體」意欲包括實質上與天然PI3K同源之蛋白質，亦即具有一或多個天然或非天然存在之胺基酸缺失、插入或取代之蛋白質(例如PI3K衍生物、同源物及片段)。PI3K變異體之胺基酸序列與天然PI3K至少約80%一致、至少約90%一致或至少約95%一致。PI3K之實例包括(但不限

於) p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\delta$ 、p110 $\gamma$ 、PI3K-C2 $\alpha$ 、PI3K-C2 $\beta$ 、PI3K-C2 $\gamma$ 、Vps34、mTOR、ATM、ATR及DNA-PK。參見Fry, *Biochem. Biophys. Acta* 1994, 1226, 237-268; Vanhaesebroeck及Waterfield, *Exp. Cell. Res.* 1999, 253, 239-254; 及Fry, *Breast Cancer Res.* 2001, 3, 304-312。PI3K分類為至少四個類別。I類包括p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\delta$ 及p110 $\gamma$ 。II包括PI3K-C2 $\alpha$ 、PI3K-C2 $\beta$ 及PI3K-C2 $\gamma$ 。III類包括Vps34。IV類包括mTOR、ATM、ATR及DNA-PK。在某些實施例中, PI3K為I類激酶。在某些實施例中, PI3K為p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\delta$ 或p110 $\gamma$ 。在某些實施例中, PI3K為PI3K  $\delta$ 。在某些實施例中, PI3K為I類激酶之變異體。在某些實施例中, PI3K為p110 $\alpha$ 突變異體。p110 $\alpha$ 突變異體之實例包括(但不限於) R38H、G106V、K111N、K227E、N345K、C420R、P539R、E542K、E545A、E545G、E545K、Q546K、Q546P、E453Q、H710P、I800L、T1025S、M1043I、M1043V、H1047L、H1047R及H1047Y (Ikenoue等人, *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567; Gymnopoulos等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, 104, 5569-5574)。在某些實施例中, PI3K為II類激酶。在某些實施例中, PI3K為PI3K-C2 $\alpha$ 、PI3K-C2 $\beta$ 或PI3K-C2 $\gamma$ 。在某些實施例中, PI3K為III類激酶。在某些實施例中, PI3K為Vps34。在某些實施例中, PI3K為IV類激酶。在某些實施例中, PI3K為mTOR、ATM、ATR或DNA-PK。

**【0071】** 術語「CD20」係指在前B期(CD45R+, CD117+)開始且在濃度逐漸增加直至成熟期表現在所有B細胞之表面上之經活化糖基化磷蛋白。人類中之CD20蛋白質由MS4A1基因編碼。此基因編碼膜跨越4A基因家族之一員。此初生蛋白家族之成員之特徵為常見結構特徵及類似的內含

子/外顯子剪接界限且在造血細胞及非淋巴組織中呈現獨特的表現模式。此基因編碼B淋巴細胞表面分子，其在B細胞發育及分化為漿細胞中起作用。在家庭成員之叢集中，此家族成員侷限於11q12。此基因之替代性剪接產生編碼相同蛋白質之兩個轉錄變異體。蛋白質不具有已知天然配體，且其功能為實現特異性針對T獨立抗原之最佳B細胞免疫反應。懷疑其充當細胞膜中之鈣通道。已展示，CD20在B細胞之微環境相互作用中起作用且因此用於治療一些類型之癌症。

**【0072】** 術語「抗體」係指(a)免疫球蛋白多肽及免疫球蛋白多肽之免疫活性部分，亦即免疫球蛋白家族之多肽或其片段，其含有特異性結合於特異性抗原之抗原結合位點，或(b)特異性結合於抗原之此類免疫球蛋白多肽或片段之經保守取代衍生物。抗體片段之實例包括(但不限於) Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fd、Fv、scFv及scFv-Fc片段、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、線抗體、單鏈抗體及其他由抗體片段形成之多特異性抗體。(參見Holliger及Hudson，2005，Nat. Biotechnol. 23: 1126-1136)。免疫球蛋白分子可為任何類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類別之免疫球蛋白分子。術語免疫球蛋白中包括在恆定區中具有修飾(包括與Fey受體相互作用之胺基酸殘基中的修飾(例如取代、缺失或添加))的彼等免疫球蛋白分子。抗體一般描述於例如Harlow & Lane，Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press，1988)中。

**【0073】** 術語「單株抗體」(mAb)係指自一群實質上均質之抗體(亦即構成該群體之個別抗體為相同的，除了可少量存在的天然存在之突變外)獲得的抗體。單株抗體針對單一抗原決定子(亦被稱作抗原決定基)具

有高度特異性。修飾語「單株」指示針對相同抗原決定基之實質上均質的抗體群，且不應視為需要藉由任何特殊方法來產生該抗體。單株抗體可藉由此項技術中已知之任何技術或方法製得；例如，首先由Kohler等人，1975，Nature 256:495中描述之融合瘤方法或此項技術中已知之重組DNA方法(參見例如美國專利第4,816,567號)。在另一實例中，單株抗體亦可使用Clackson等人，1991，Nature 352: 624-628及Marks等人，1991，J. Mol. Biol. 222:581-597中描述之技術自噬菌體抗體庫分離。相比之下，多株抗體之製劑中之抗體通常為免疫球蛋白同型及/或類別之異質群體且亦展現多種抗原決定基特異性。

**【0074】** 術語「生物類似物」或「後續生物製品」或「後入生物製品)」係指近似為由不同公司製造之原始產品之相同複製物的生物醫學產品。生物類似物為經官方批准版本之原始「創新」產品，且可在原始產品之專利過期時製造。對創新產品之參考為該批准之整體組成部分。生物類似生物產品高度類似於參考產品，儘管臨床上惰性組分存在微小差異，且就產品之安全、純度及效能而言，生物產品與參考產品之間無臨床上有意義的差異。

**【0075】** 當提及如本文所揭示之抗體時，術語「變異體」可包括保留參考抗體之活性(例如抗原結合活性)中之至少一些但結構上不同的任何抗體。變異體包括抗體之片段(例如Fab、Fab'及F(ab')<sub>2</sub>、Fd、Fv、單鏈Fv (scFv)、單鏈抗體、二硫鍵連接之Fv (sdFv)片段)以及例如歸因於胺基酸取代、缺失或插入而在可變域中具有改變之胺基酸序列的抗體。變異體可自然地存在或有意地經構築。有意地經構築之變異體可使用技術中已知之突變誘發技術產生。變異體抗體可包含保守性或非保守性胺基酸取代、

缺失或添加。變化受到以下約束條件限制：抗體維持參考抗體之功能，例如與參考抗體結合於相同抗原決定基，或競爭性地抑制參考抗體。

**【0076】** 如本文所使用之術語「協同性」、「協同作用」或「協同的」係指療法之組合(例如，使用式(I)之PI3K抑制劑及抗CD20抗體)，其比任何兩種或更多種單一療法之預期累加效應更有效。舉例而言，療法之組合的協同效應准許使用較低劑量之一或多種療法及/或向個體較不頻繁地投與該等療法。利用較低劑量之療法及/或較不頻繁地投與療法的能力降低與向個體投與療法相關的毒性，而不降低該等療法在預防、管理、治療或改善既定疾病，諸如B細胞惡性病。另外，協同效應可使得療法在預防、管理、治療或改善既定疾病，諸如自體免疫疾病、發炎疾病或癌症，諸如B細胞惡性病。最後，療法組合之協同效應可避免或減少與使用任何單一療法相關之不良或非所需副作用。組合之「協同性」、「協同作用」或「協同」效應可在本文中藉由Chou等人及/或Clarke等人之方法測定。參見Ting-Chao Chou, *Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies*, *Pharmacol Rev* 58:621-681 (2006), 及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), 其均以引用之方式併入以用於判定組合之「協同性」、「協同作用」或「協同」效應的方法。

**【0077】** 術語「同位素變異體」係指在構成此類化合物之原子中之一或多者處含有非天然比例之同位素的化合物。在某些實施例中，化合物

之「同位素變異體」含有非天然比例之一或多種同位素，包括(但不限於)氫( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、氚( $^3\text{H}$ )、碳-11 ( $^{11}\text{C}$ )、碳-12 ( $^{12}\text{C}$ )、碳-13 ( $^{13}\text{C}$ )、碳-14 ( $^{14}\text{C}$ )、氮-13 ( $^{13}\text{N}$ )、氮-14 ( $^{14}\text{N}$ )、氮-15 ( $^{15}\text{N}$ )、氧-14 ( $^{14}\text{O}$ )、氧-15 ( $^{15}\text{O}$ )、氧-16 ( $^{16}\text{O}$ )、氧-17 ( $^{17}\text{O}$ )、氧-18 ( $^{18}\text{O}$ )、氟-17 ( $^{17}\text{F}$ )、氟-18 ( $^{18}\text{F}$ )、磷-31 ( $^{31}\text{P}$ )、磷-32 ( $^{32}\text{P}$ )、磷-33 ( $^{33}\text{P}$ )、硫-32 ( $^{32}\text{S}$ )、硫-33 ( $^{33}\text{S}$ )、硫-34 ( $^{34}\text{S}$ )、硫-35 ( $^{35}\text{S}$ )、硫-36 ( $^{36}\text{S}$ )、氯-35 ( $^{35}\text{Cl}$ )、氯-36 ( $^{36}\text{Cl}$ )、氯-37 ( $^{37}\text{Cl}$ )、溴-79 ( $^{79}\text{Br}$ )、溴-81 ( $^{81}\text{Br}$ )、碘-123 ( $^{123}\text{I}$ )、碘-125 ( $^{125}\text{I}$ )、碘-127 ( $^{127}\text{I}$ )、碘-129 ( $^{129}\text{I}$ )及碘-131 ( $^{131}\text{I}$ )。在某些實施例中，化合物之「同位素變異體」呈穩定形式，亦即非放射性。在某些實施例中，化合物之「同位素變異體」含有非天然比例之一或多種同位素，包括(但不限於)氫( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、碳-12 ( $^{12}\text{C}$ )、碳-13 ( $^{13}\text{C}$ )、氮-14 ( $^{14}\text{N}$ )、氮-15 ( $^{15}\text{N}$ )、氧-16 ( $^{16}\text{O}$ )、氧-17 ( $^{17}\text{O}$ )、氧-18 ( $^{18}\text{O}$ )、氟-17 ( $^{17}\text{F}$ )、磷-31 ( $^{31}\text{P}$ )、硫-32 ( $^{32}\text{S}$ )、硫-33 ( $^{33}\text{S}$ )、硫-34 ( $^{34}\text{S}$ )、硫-36 ( $^{36}\text{S}$ )、氯-35 ( $^{35}\text{Cl}$ )、氯-37 ( $^{37}\text{Cl}$ )、溴-79 ( $^{79}\text{Br}$ )、溴-81 ( $^{81}\text{Br}$ )及碘-127 ( $^{127}\text{I}$ )。在某些實施例中，化合物之「同位素變異體」呈不穩定形式，亦即放射性。在某些實施例中，化合物之「同位素變異體」含有非天然比例之一或多種同位素，包括(但不限於)氚( $^3\text{H}$ )、碳-11 ( $^{11}\text{C}$ )、碳-14 ( $^{14}\text{C}$ )、氮-13 ( $^{13}\text{N}$ )、氧-14 ( $^{14}\text{O}$ )、氧-15 ( $^{15}\text{O}$ )、氟-18 ( $^{18}\text{F}$ )、磷-32 ( $^{32}\text{P}$ )、磷-33 ( $^{33}\text{P}$ )、硫-35 ( $^{35}\text{S}$ )、氯-36 ( $^{36}\text{Cl}$ )、碘-123 ( $^{123}\text{I}$ )、碘-125 ( $^{125}\text{I}$ )、碘-129 ( $^{129}\text{I}$ )及碘-131 ( $^{131}\text{I}$ )。應瞭解，在如本文提供之化合物中，在根據熟習此項技術者之判斷為可行時，任何氫可為例如 $^2\text{H}$ ，或任何碳可為例如 $^{13}\text{C}$ ，或任何氮可為例如 $^{15}\text{N}$ ，且任何氧可為 $^{18}\text{O}$ 。在某些實施例中，化合物之「同位素變異體」含有非天然比例之氘(D)。

【0078】術語「烷基」係指直鏈或分支鏈飽和單價烴基，其中伸烷基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。除非另外說明，否則術語「烷基」亦涵蓋直鏈與分支鏈烷基。在某些實施例中，烷基為具有1至20個(C<sub>1-20</sub>)、1至15個(C<sub>1-15</sub>)、1至10個(C<sub>1-10</sub>)或1至6個(C<sub>1-6</sub>)碳原子之直鏈飽和單價烴基，或具有3至20個(C<sub>3-20</sub>)、3至15個(C<sub>3-15</sub>)、3至10個(C<sub>3-10</sub>)或3至6個(C<sub>3-6</sub>)碳原子之分支鏈飽和單價烴基。如本文所用，直鏈C<sub>1-6</sub>及分支鏈C<sub>3-6</sub>烷基亦稱為「低碳烷基」。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基(包括所有異構形式)、正丙基、異丙基、丁基(包括所有異構形式)、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(包括所有異構形式)及己基(包括所有異構形式)。舉例而言，C<sub>1-6</sub>烷基係指具有1至6個碳原子之直鏈飽和單價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈飽和單價烴基。

【0079】術語「伸烷基」係指直鏈或分支鏈飽和二價烴基，其中伸烷基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。除非另外說明，否則術語「伸烷基」亦涵蓋直鏈與分支鏈伸烷基。在某些實施例中，伸烷基為具有1至20個(C<sub>1-20</sub>)、1至15個(C<sub>1-15</sub>)、1至10個(C<sub>1-10</sub>)或1至6個(C<sub>1-6</sub>)碳原子之直鏈飽和二價烴基，或具有3至20個(C<sub>3-20</sub>)、3至15個(C<sub>3-15</sub>)、3至10個(C<sub>3-10</sub>)或3至6個(C<sub>3-6</sub>)碳原子之分支鏈飽和二價烴基。如本文所使用，直鏈C<sub>1-6</sub>及分支鏈C<sub>3-6</sub>伸烷基亦稱為「低碳伸烷基」。伸烷基之實例包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸丙基(包括所有異構形式)、伸正丙基、伸異丙基、伸丁基(包括所有異構形式)、伸正丁基、伸異丁基、第三伸丁基、伸戊基(包括所有異構形式)及伸己基(包括所有異構形式)。舉例而言，C<sub>1-6</sub>伸烷基係指具有1至6個碳原子之直鏈飽和二價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈飽和二價烴基。

【0080】術語「伸雜烷基」係指在烴鏈中含有一或多個各獨立地選自O、S及N之雜原子之直鏈或分支鏈飽和二價烴基。舉例而言，C<sub>1-6</sub>伸雜烷基係指具有1至6個碳原子之直鏈飽和二價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈飽和二價烴基。在某些實施例中，伸雜烷基為具有1至20個(C<sub>1-20</sub>)、1至15個(C<sub>1-15</sub>)、1至10個(C<sub>1-10</sub>)或1至6個(C<sub>1-6</sub>)碳原子之直鏈飽和二價烴基，或具有3至20個(C<sub>3-20</sub>)、3至15個(C<sub>3-15</sub>)、3至10個(C<sub>3-10</sub>)或3至6個(C<sub>3-6</sub>)碳原子之分支鏈飽和二價烴基。如本文所使用，直鏈C<sub>1-6</sub>及分支鏈C<sub>3-6</sub>伸雜烷基亦稱為「低碳伸雜烷基」。伸雜烷基之實例包括(但不限於)-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>S-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-及-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-。在某些實施例中，伸雜烷基亦可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。

【0081】術語「烯基」係指含有一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個、四個或五個，在另一實施例中，一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈單價烴基。烯基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。如一般熟習此項技術者所理解，術語「烯基」亦包涵具有「順式」及「反式」組態，或替代性地，「Z」及「E」組態的基團。除非另外說明，否則如本文所使用，術語「烯基」涵蓋直鏈及分支鏈烯基二者。舉例而言，C<sub>2-6</sub>烯基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和單價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和單價烴基。在某些實施例中，烯基為具有2至20個(C<sub>2-20</sub>)、2至15個(C<sub>2-15</sub>)、2至10個(C<sub>2-10</sub>)或2至6個(C<sub>2-6</sub>)碳原子之直鏈單價烴基，或具有3至20個(C<sub>3-20</sub>)、3至15個(C<sub>3-15</sub>)、3至10個(C<sub>3-10</sub>)或3至6個(C<sub>3-6</sub>)碳原子之分支鏈單價烴基。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基及4-甲基丁烯基。

【0082】術語「伸烯基鏈」係指含有一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個、四個或五個，在另一實施例中，一個碳-碳雙鍵的直鏈或分支鏈二價烴基。伸烯基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。類似地，術語「伸烯基」亦包涵具有「順式」及「反式」組態，或替代性地，「E」及「Z」組態的基團。除非另外說明，否則術語「伸烯基」涵蓋直鏈與分支鏈伸烯基。舉例而言，C<sub>2-6</sub>伸烯基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和二價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和二價烴基。在某些實施例中，伸烯基為具有2至20個(C<sub>2-20</sub>)、2至15個(C<sub>2-15</sub>)、2至10個(C<sub>2-10</sub>)或2至6個(C<sub>2-6</sub>)碳原子之直鏈二價烴基，或具有3至20個(C<sub>3-20</sub>)、3至15個(C<sub>3-15</sub>)、3至10個(C<sub>3-10</sub>)或3至6個(C<sub>3-6</sub>)碳原子之分支鏈二價烴基。伸烯基之實例包括(但不限於)伸乙烯基、伸烯丙基、伸丙烯基、伸丁烯基及4-甲基伸丁烯基。

【0083】術語「伸雜烯基」係指直鏈或分支鏈二價烴基，其含有一或多個，在一個實施例中、一個、兩個、三個、四個或五個，在另一個實施例中，一個碳-碳雙鍵且在烴鏈中含有一或多個各自獨立地選自O、S及N之雜原子。伸雜烯基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。如一般熟習此項技術者所瞭解，術語「伸雜烯基」包涵具有「順式」或「反式」組態或其混合物，或替代性地，「Z」或「E」組態或其混合物之基團。舉例而言，C<sub>2-6</sub>伸雜烯基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和二價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和二價烴基。在某些實施例中，伸雜烯基為具有2至20個(C<sub>2-20</sub>)、2至15個(C<sub>2-15</sub>)、2至10個(C<sub>2-10</sub>)或2至6個(C<sub>2-6</sub>)碳原子之直鏈二價烴基，或具有3至20個(C<sub>3-20</sub>)、3至15個(C<sub>3-15</sub>)、3至10個(C<sub>3-10</sub>)或3至6個(C<sub>3-6</sub>)碳原子之分支鏈二價烴基。伸雜烯基之

實例包括(但不限於)  $-\text{CH}=\text{CHO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHS}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHSCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{S}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}-$ 。

**【0084】** 術語「炔基」係指含有一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個、四個或五個，在另一實施例中，一個碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈單價烴基。炔基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。除非另外說明，否則術語「炔基」亦涵蓋直鏈與分支鏈炔基。在某些實施例中，炔基為具有2至20個( $\text{C}_{2-20}$ )、2至15個( $\text{C}_{2-15}$ )、2至10個( $\text{C}_{2-10}$ )或2至6個( $\text{C}_{2-6}$ )碳原子之直鏈單價烴基，或具有3至20個( $\text{C}_{3-20}$ )、3至15個( $\text{C}_{3-15}$ )、3至10個( $\text{C}_{3-10}$ )或3至6個( $\text{C}_{3-6}$ )碳原子之分支鏈單價烴基。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ )及炔丙基( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ )。舉例而言， $\text{C}_{2-6}$ 炔基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和單價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和單價烴基。

**【0085】** 術語「環烷基」係指可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代之環狀飽和橋聯及/或非橋聯單價烴基。在某些實施例中，環烷基具有3至20個( $\text{C}_{3-20}$ )、3至15個( $\text{C}_{3-15}$ )、3至10個( $\text{C}_{3-10}$ )或3至7個( $\text{C}_{3-7}$ )碳原子。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、十氫萘基及金剛烷基。

**【0086】** 術語「環烯基」係指可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代之環狀不飽和、非芳族橋聯及/或非橋聯單價烴基。在某些實施例中，環烯基具有3至20個( $\text{C}_{3-20}$ )、3至15個( $\text{C}_{3-15}$ )、3至10個( $\text{C}_{3-10}$ )或3至7個( $\text{C}_{3-7}$ )碳原子。環烷基之實例包括(但不限於)環丁烯基、環戊烯基、環己烯基或環庚烯基。

**【0087】** 術語「芳基」係指含有至少一個芳族烴環之單環芳族基團

及/或多環單價芳族基團。在某些實施例中，芳基具有6至20個(C<sub>6-20</sub>)、6至15個(C<sub>6-15</sub>)或6至10個(C<sub>6-10</sub>)環原子。芳基之實例包括(但不限於)苯基、萘基、蒽基、萵基、菲基、芘基、聯二苯及聯三苯。芳基亦指雙環或三環碳環，其中環中之一者為芳族且其他環可為飽和、部分不飽和或芳族環，例如二氫萘基、茛基、二氫茛基或四氫萘基(萘滿基)。在某些實施例中，芳基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。

**【0088】** 術語「芳烷基」或「芳基烷基」係指經一或多個芳基取代之單價烷基。在某些實施例中，芳烷基具有7至30個(C<sub>7-30</sub>)、7至20個(C<sub>7-20</sub>)或7至16個(C<sub>7-16</sub>)碳原子。芳烷基之實例包括(但不限於)苯甲基、2-苯基乙基及3-苯基丙基。在某些實施例中，芳烷基視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。

**【0089】** 術語「雜芳基」係指含有至少一個芳環之單價單環芳族基團或單價多環芳族基團，其中至少一個芳環在環中含有一或多個獨立地選自O、S、N及P之雜原子。雜芳基經由其芳環鍵結至分子之其餘部分。雜芳基之各環可含有一個或兩個O原子、一個或兩個S原子、一至四個N原子及/或一個或兩個P原子，其限制條件為各環中之雜原子的總數為四個或少於四個且各環含有至少一個碳原子。在某些實施例中，雜芳基具有5至20個、5至15個或5至10個環原子。單環雜芳基之實例包括(但不限於)呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基及三唑基。雙環雜芳基之實例包括(但不限於)苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并哌喃基、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、



基、異苯并四氫呋喃基、異苯并四氫噻吩基、異吡啶基、異香豆素基、異吡啶基、異噻啞啞基、異噁啞啞基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、噁啞啞酮基、噁啞啞基、環氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡啶基、吡咯啞基、吡咯啞基、吡啶基、四氫呋喃基、四氫異噻啞基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、噻嗎啉基、噻啞啞基、四氫噻啞基及1,3,5-三噻烷基。在某些實施例中，雜環基亦可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。

**【0091】** 術語「鹵素」、「鹵化物」或「鹵基」係指氟、氯、溴及/或碘。

**【0092】** 術語「視情況經取代」意欲意指基團或取代基(諸如烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基-C<sub>1-6</sub>烷基及雜環基可經一或多個取代基Q取代，該一或多個取代基Q中之每一者獨立地選自例如(a)側氧基(=O)、鹵基、氰基(-CN)及硝基(-NO<sub>2</sub>)；(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者進一步視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個、四個或五個取代基Q<sup>a</sup>取代；及(c) -C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)OR<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)R<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-P(O)R<sup>a</sup>R<sup>d</sup>、-P(O)(OR<sup>a</sup>)R<sup>d</sup>、-P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>d</sup>)、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>及-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>，其中各R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>獨立地為

(i) 氫；(ii)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；或(iii)  $R^b$ 及 $R^c$ 與其所連接之N原子一起形成雜芳基或雜環基，其視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代。如本文所使用，除非另外說明，否則所有可經取代之基團均為「視情況經取代」。

**【0093】** 在一個實施例中，各取代基 $Q^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a) 側氧基、氰基、鹵基及硝基；及(b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c)  $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-P(O)R^eR^h$ 、 $-P(O)(OR^e)R^h$ 、 $-P(O)(OR^e)(OR^h)$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 獨立地為(i) 氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)  $R^f$ 及 $R^g$ 與其所連接之N原子一起形成雜芳基或雜環基。

**【0094】** 在某些實施例中，「光學活性」及「對映異構活性」係指分子之集合，其對映異構體過量不小於約50%、不小於約70%、不小於約80%、不小於約90%、不小於約91%、不小於約92%、不小於約93%、不小於約94%、不小於約95%、不小於約96%、不小於約97%、不小於約

98%、不小於約99%、不小於約99.5%或不小於約99.8%。在某些實施例中，以所述外消旋體之總重量計，化合物包含約95%或更高之所需對映異構體及約5%或更低之次較佳對映異構體。

**【0095】** 在描述光學活性化合物時，使用前綴R及S表示分子圍繞其對掌性中心之絕對組態。(+)及(-)用於指示化合物之旋光度，亦即偏光平面藉由光血活性化合物旋轉之方向。(-)前綴指示化合物為左旋性，亦即化合物向左或逆時針旋轉偏光平面。(+)前綴指示化合物為右旋性，亦即化合物向右或順時針旋轉偏光平面。然而，旋光度之符號(+)及(-)與分子之絕對組態R及S無關。

**【0096】** 片語「其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥」具有與片語「其中提及之化合物之對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其中提及之化合物之醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；或其中提及之化合物之對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體的醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥」相同的含義。

**【0097】** 術語「溶劑合物」係指由一或多個溶質分子(例如本文所提供之化合物)與一或多個溶劑分子(其以化學計量或非化學計量之量存在)形成的複合物或聚集物。適合的溶劑包括(但不限於)水、甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇及乙酸。在某些實施例中，溶劑為醫藥學上可接受者。在一個實施例中，複合物或聚集物呈結晶形式。在另一個實施例中，複合物或聚集物呈非結晶形式。在溶劑為水的情況下，溶劑合物為水合物。水合物

之實例包括(但不限於)半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物及五水合物。

**【0098】** 術語「抗性」、「復發性」或「難治性」係指對治療之反應性減小的癌症，例如癌症對所嘗試之治療形式沒有反應時。癌症可能在治療開始時便具有抗性或其可能在治療期間變得具有抗性。術語「難治性」可指已證實治療(例如化學療法藥物、生物劑及/或放射療法)無效之癌症。難治之癌症腫瘤可能縮小，但未達到判定治療有效之程度。然而，通常，腫瘤的尺寸保持與其在治療之前相同(疾病穩定)，或仍在生長(進行性疾病)。

**【0099】** 術語「間歇給藥時程」或「IS」係指藥物(例如式(I)化合物，或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物，或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥)之劑量或投藥係低於每日一次。在本文之一些實施例中，IS係指在28天週期內約7天之時間期，每日一次向個體給藥或投與藥物(例如式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥)。在本文中之其他實施例中，IS係指每日給藥或投與藥物(例如式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥)，持續至多三個(例如兩個) 28天期，且在第三週期及後續週期中，在28天週期內約7天之時間期，每日一次向個體給藥或投與藥物。在一些實施例中，繼續IS，直至出現/觀測到疾病演進或直至至少一種毒性之發生率降低為止。

**【0100】** 術語「連續給藥時程」或「CS」係指每日給藥或投與一次藥物(例如式(I)化合物，或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物，或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥)。在本文之一些實施例中，CS係指在28天週期內每日向個體給藥或投與藥物(例如式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥)。在本文中之其他實施例中，CS係指每日給藥或投與藥物(例如式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥)，持續>三個28天週期，且在一或多個後續週期中，在28天週期內約7天之時間期，每日一次向個體給藥或投與藥物(亦即之後切換至IS)。在一些實施例中，處於CS之個體從不切換至IS。在一些實施例中，繼續CS，直至出現/觀測到不耐受毒性為止。

**【0101】** 如本文所使用，「反應」或對治療「作出反應」，且此術語之其他形式係指個體對用治療劑(例如PI3K抑制劑)單獨地或以組合形式(例如單藥療法或組合療法)治療之反應。對療法(例如單獨或以組合形式用PI3K抑制劑治療)之反應性可藉由使用一或多個臨床準則(諸如，例如描述於Hallek，M.等人(2008) *Blood* 111 (12): 5446-5456中之WCLL 2008 (用於CLL)；例如描述於Cheson，B.D.等人 *Journal of Clinical Oncology*，32(27): 3059-3067中之Lugano分類及其類似者)比較個體對療法之反應來評估。提供反應性之其他分類。此等準則提供一組公佈之規則，該等規則定義癌症患者在治療期間何時改善(「反應」)、保持相同

(「穩定」)或惡化(「演進」)。

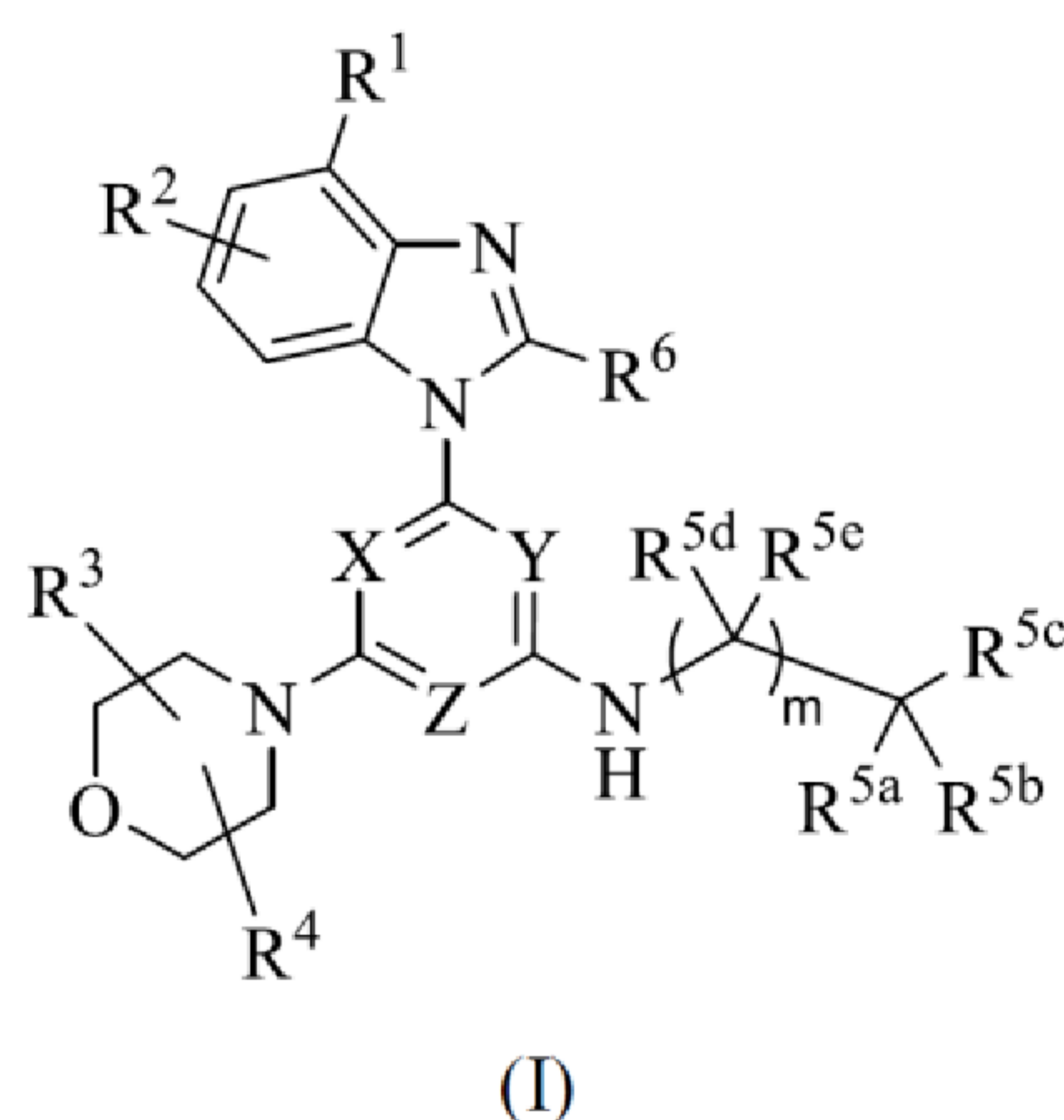
**【0102】** 舉例而言，患有CLL之個體可經判定為完全緩解(CR)或部分緩解(PR)。舉例而言，根據IWCLL 2008，若滿足療法完成後評定之至少所有以下準則，則個體視為處於CR中：(i)在 $4 \times 10^9/L$  (4000  $\mu l$ )以下之末梢血液淋巴球(藉由血液及不同計數評估)；(ii)藉由物理檢驗，無肝腫大或脾腫大；(iii)不存在體質性症狀；及(iv)高於Hallek, M.等人中所闡述之值的血液計數(例如嗜中性白血球、血小板、血紅素)。CLL之部分緩解(PR)根據IWCLL 2008定義為包括以下中之一者：(i)血液淋巴球之數目自療法之前的值減少50%或更多；(ii)如藉由CT掃描或回觸診所偵測，淋巴結病之減輕；或(iii)如藉由CT掃描或觸診所偵測，脾或肝臟之治療前擴大降低50%或更多；及根據Hallek, M.等人中所闡述之值的血液計數(例如嗜中性白血球、血小板、血紅素)。在其他實施例中，患有CLL之個體經判定患有進行性疾病(PD)或穩定疾病(SD)。舉例而言，根據IWCLL 2008，若滿足以下準則中之至少一者，則個體被視為在療法期間或療法之後處於PD中：(i)淋巴結病演進 (ii)脾或肝臟之治療前擴大增加50%或更多，或重新出現肝腫大或脾腫大；(iii)血液淋巴球之數目增加50%或更多，其中每微升有至少5000個B淋巴球；(iv)轉化為侵襲性更高之組織學(例如Richter症候群)；或(v)可歸因於CLL之血球減少症(嗜中性球減少症、貧血或血小板減少症)之出現。CLL之穩定疾病(SD)根據IWCLL 2008定義為未實現CR或PR且未展現進行性疾病之患者。

**【0103】** 舉例而言，在一些實施例中，若根據IWCLL之疾病演進之準則中之至少一者遲延或減少例如約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多，則患有CLL之個體對單獨或以組合形式

用PI3K抑制劑治療起反應。在另一實例中，若個體在未投與治療之情況下經歷預期壽命延長，例如延長超過預測之預期壽命約5%、10%、20%、30%、40%、50%或更多，則個體對單獨或以組合形式用PI3K抑制劑治療起反應。在另一實例中，若個體具有以下中之一或多者，則個體對單獨或以組合形式用PI3K抑制劑治療起反應：無演進存活期增加、總存活率或演進時間(TTP)增加，例如，如Hallek, M.等人中所描述。

### PI3K抑制劑

【0104】 本文提供之一些實施例描述適用於治療鑑定為早期演進之復發性癌症患者的PI3K抑制劑。在一些實施例中，PI3K抑制劑對PI3K  $\delta$  具有選擇性。在一些實施例中，本文中提供式(I)之PI3K抑制劑：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中：

X、Y及Z各自獨立地為N或CR<sup>X</sup>，其限制條件為X、Y及Z中之至少兩者為氮原子；其中R<sup>X</sup>為氫或C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基或雜環

基；或(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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；其中各 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 及 $R^{1d}$ 獨立地為(i)氫；(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)  $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 與其所連接之N原子一起形成雜環基；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地為氫或 $C_{1-6}$ 烷基；或 $R^3$ 及 $R^4$ 連接在一起以形成鍵、 $C_{1-6}$ 伸烷基、 $C_{1-6}$ 伸雜烷基、 $C_{2-6}$ 伸烯基，或 $C_{2-6}$ 伸雜烯基；

$R^{5a}$ 為(a)氫或鹵基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^{5b}$ 為(a)鹵基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_6-$

$_{14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

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

$R^{5d}$ 及 $R^{5e}$ 各自獨立地為(a)氫或鹵基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 各自獨立地為(a)氫或鹵基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(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<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>；或(d)當出現一次之R<sup>5f</sup>及出現一次之R<sup>5g</sup>連接至同一碳原子時，R<sup>5f</sup>及R<sup>5g</sup>與其所連接之碳原子一起形成C<sub>3-10</sub>環烷基或雜環基；

R<sup>6</sup>為氫、C<sub>1-6</sub>烷基、-S-C<sub>1-6</sub>烷基、-S(O)-C<sub>1-6</sub>烷基或-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基；

m為0或1；及

n為0、1、2、3或4；

其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>X</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>及R<sup>5g</sup>中之各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基Q取代，其中各取代基Q係獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q<sup>a</sup>取代；及(c) -C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)OR<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)R<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>及-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>，其中各R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>獨立地為(i)氫；(ii) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>

芳烷基、雜芳基或雜環基，其各者進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；或(iii)  $R^b$ 及 $R^c$ 與其所連接之N原子一起形成雜環基，其進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c)  $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 獨立地為(i)氫；(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)  $R^f$ 及 $R^g$ 與其所連接之N原子一起形成雜環基；

其中彼此相鄰之兩個取代基 $Q$ 視情況形成

$C_{3-10}$ 環烯基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基或雜環基，其各自視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代。

**【0105】** 在一些實施例中，結構式(I)之化合物不為4-(2-(二氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-6-N-嗎啉基-N-(2-苯基-2-(吡咯啉-1-基)乙基)-1,3,5-三嗪-2-胺或6-(2-(二氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(1-(4-((*R*)-3-(甲氧基甲基)N-嗎啉基)苯基)乙基)-2-N-嗎啉基嘧啶-4-胺。

**【0106】** 在式(I)化合物之一個實施例中，X、Y及Z各自獨立地為N或 $CR^x$ ，其限制條件為X、Y及Z中之至少兩者為氮原子；其中 $R^x$ 為氫或

C<sub>1-6</sub>烷基。在式(I)化合物之另一實施例中，X、Y及Z為N。在一些實施例中，R<sup>5b</sup>為(a)鹵基；(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基或雜芳基；或(c) -C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>。

【0107】 在一些實施例中，R<sup>5a</sup>及R<sup>5b</sup>各自獨立地為(a)鹵基；(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) -C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>。

【0108】 在一些實施例中，R<sup>5a</sup>及R<sup>5b</sup>各自為視情況經一或多個鹵基取代之甲基。

【0109】 在一些實施例中，R<sup>5f</sup>及R<sup>5g</sup>各自為氫。

【0110】 在結構式(I)之化合物之一些實施例中：

X、Y及Z各自為N；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自為氫；

R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>各自為氫；

R<sup>5a</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>5b</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>5c</sup>為-(CH<sub>2</sub>)-苯基，其中R<sup>5c</sup>視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q取代；

R<sup>5d</sup>及R<sup>5e</sup>各自為氫；

R<sup>6</sup>為CHF<sub>2</sub>；及

m為0；

其中各烷基視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q取代，其中各取代基Q獨立地選自C<sub>6-14</sub>芳基、雜芳基及雜環基，其各者進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q<sup>a</sup>取代，其中雜芳基具有5至10個環原子及一或多個獨立地選自O、S及N之雜原子，且雜環基具有3至15個環原子及一或多個獨立地選自O、S及N之雜原子；

其中各Q<sup>a</sup>獨立地選自由鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基及-OR<sup>e</sup>組成之群，其中R<sup>e</sup>為氫或C<sub>1-6</sub>烷基。

**【0111】** 在結構式(I)之化合物之一些實施例中：

X、Y及Z各自為N；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自為氫；

R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>各自為氫；

R<sup>5a</sup>及R<sup>5b</sup>各自為視情況經一或多個鹵基取代之甲基；

R<sup>5c</sup>為-(CH<sub>2</sub>)-苯基，其中R<sup>5c</sup>視情況經一個、兩個、三個或四個取代

基Q取代；

$R^{5d}$ 及 $R^{5e}$ 各自為氫；

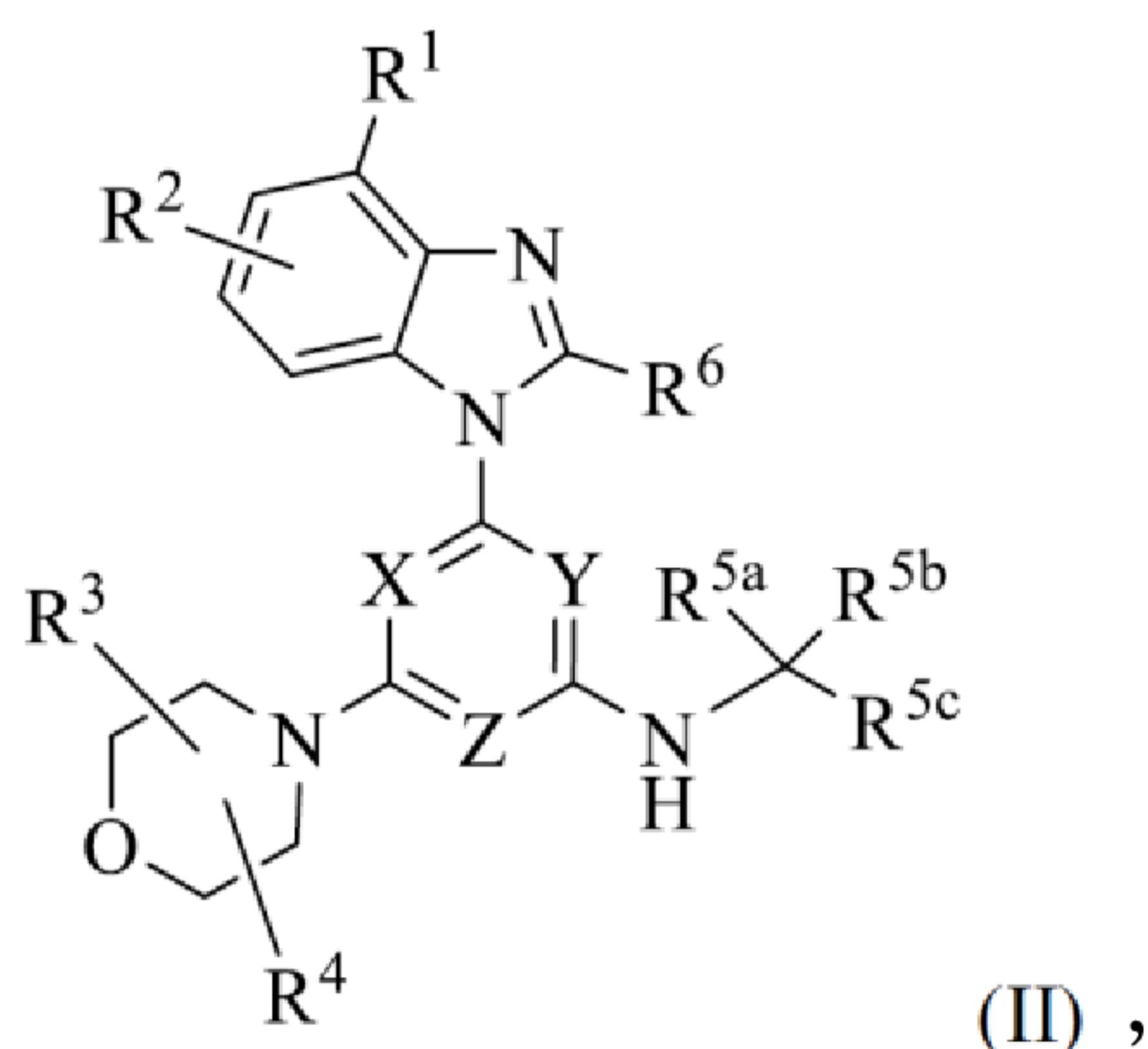
$R^6$ 為 $CHF_2$ ；及

m為0；

其中各烷基視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q取代，其中各取代基Q獨立地選自 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基及雜環基，其各者進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代，其中雜芳基具有5至10個環原子及一或多個獨立地選自O、S及N之雜原子，且雜環基具有3至15個環原子及一或多個獨立地選自O、S及N之雜原子；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由鹵基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基及 $-OR^e$ 組成之群，其中 $R^e$ 為氫或 $C_{1-6}$ 烷基。

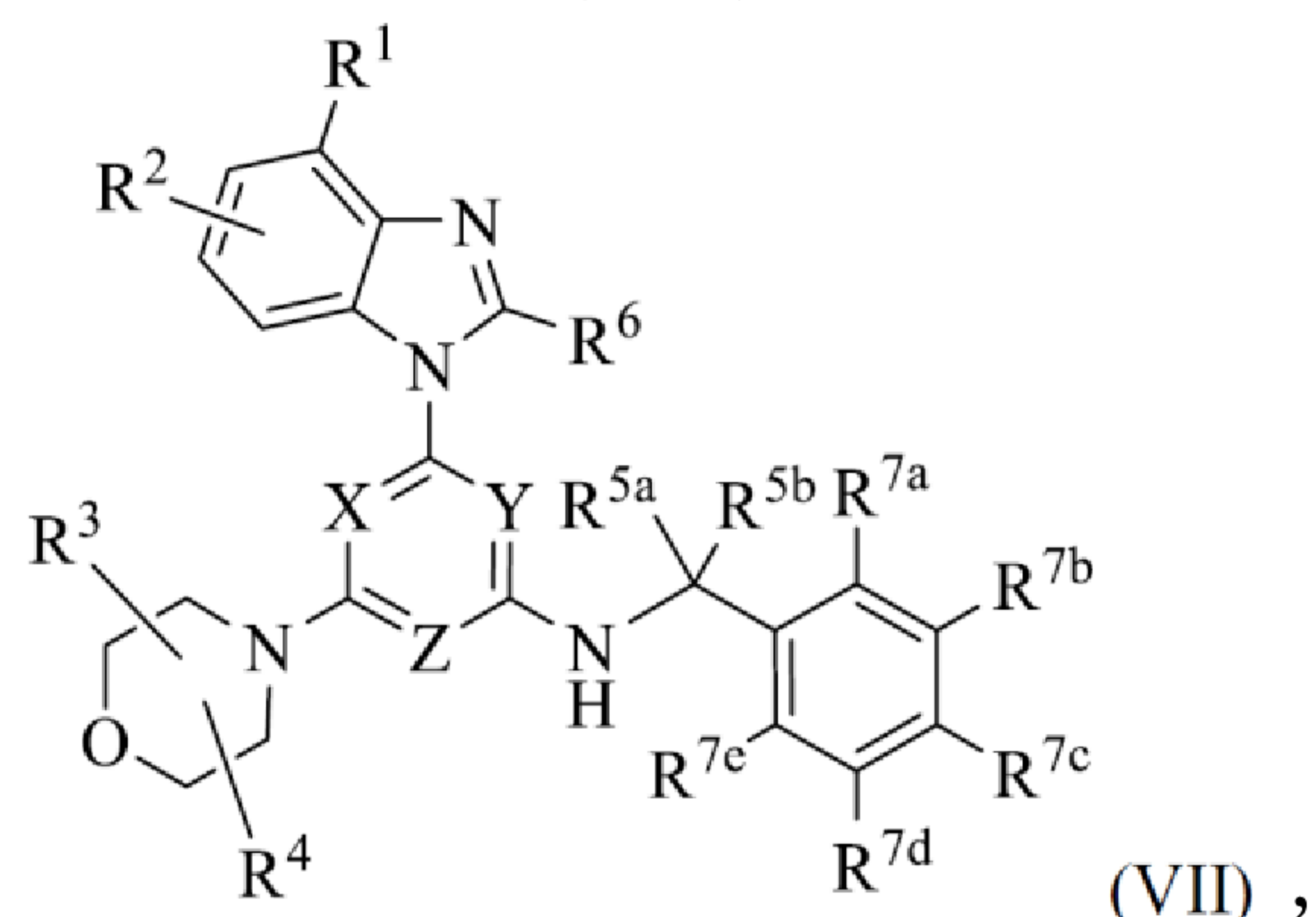
【0112】 本文提供一種式(II)化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中， $R^{5c}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。在一些實施例中， $R^{5c}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之苯基。在一些實施例中， $R^{5c}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之萘基。在一些實施例中， $R^{5c}$ 為 $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}$ 芳基)，其中芳基視情況經一或多個取

代基Q取代。在一些實施例中， $R^{5c}$ 為 $-(CH_2)$ -苯基，其中苯基視情況經一或多個取代基Q取代。在一些實施例中， $R^{5c}$ 為 $-(CH_2)$ -萘基，其中萘基視情況經一或多個取代基Q取代。在一些實施例中， $R^{5c}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在一些實施例中， $R^{5c}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之單環雜芳基。在一些實施例中， $R^{5c}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之5員或6員雜芳基。在一些實施例中， $R^{5c}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之雙環雜芳基。在一些實施例中， $R^{5c}$ 為 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -雜芳基，其中雜芳基視情況經一或多個取代基Q取代。在一些實施例中， $R^{5c}$ 為 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -（單環雜芳基），其中雜芳基視情況經一或多個取代基Q取代。 $R^{5c}$ 為 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -（5員或6員雜芳基），其中雜芳基視情況經一或多個取代基Q取代。在一些實施例中， $R^{5c}$ 為 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -（雙環雜芳基），其中雜芳基視情況經一或多個取代基Q取代。

【0113】 本文亦提供一種式(VII)化合物：

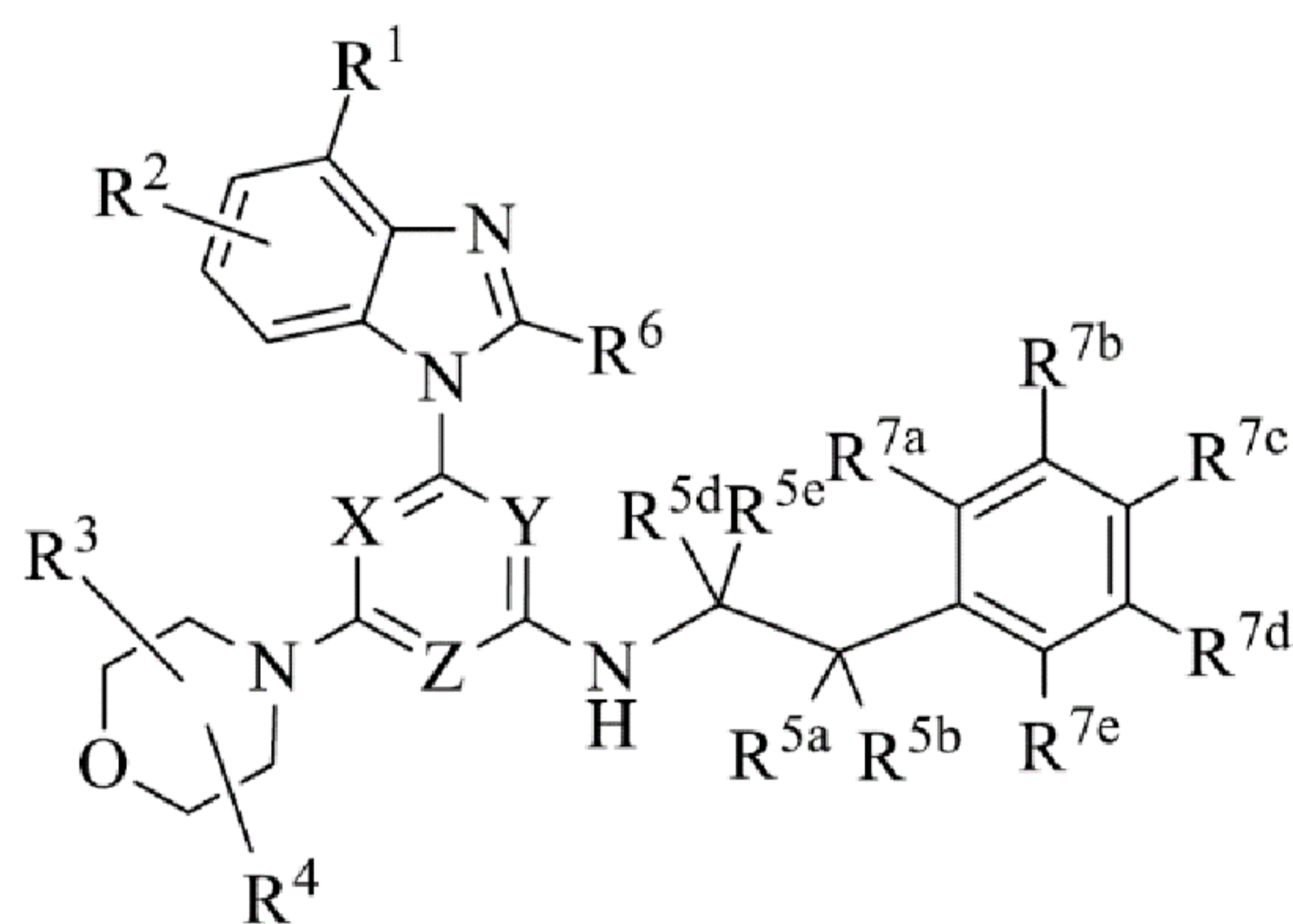


或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中：

$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 各自獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；  
(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷

基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一或多個取代基Q取代；或(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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；或彼此相鄰之 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之兩者形成 $C_{3-10}$ 環烯基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基或雜環基，其各自視情況經一或多個取代基Q取代。

【0114】 本文亦提供一種式(IX)化合物：



式(IX)，

或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，

其中：

$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 各自獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；  
(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$

取代；或(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 $-S(O)_2NR^bR^c$ ；或彼此相鄰之 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之兩者形成 $C_{3-10}$ 環烯基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基或雜環基，其各自視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代。

【0115】 在一些實施例中， $R^{7a}$ 為氫、鹵基、視情況經一或多個取代基 $Q$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基或 $-OR^{1a}$ 。

【0116】 在一些實施例中， $R^{7a}$ 為氫。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為(a)氰基、鹵基或硝基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一或多個取代基 $Q$ 取代；或(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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為(i)鹵基；(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一或多個取代基 $Q$ 取代；或(iii)  $-OR^{1a}$ 或 $-NR^{1b}R^{1c}$ 。

【0117】 在一些實施例中， $R^{7b}$ 為氫、鹵基、視情況經一或多個取

代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基或 $-OR^{1a}$ 。在一些實施例中， $R^{7b}$ 為氫。

【0118】 在一些實施例中， $R^{7c}$ 為氫、鹵基、視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基或 $-OR^{1a}$ 。在一些實施例中， $R^{7c}$ 為氫、鹵基或 $-OR^{1a}$ 。在一些實施例中， $R^{7c}$ 為氫。在一些實施例中， $R^{7c}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基。

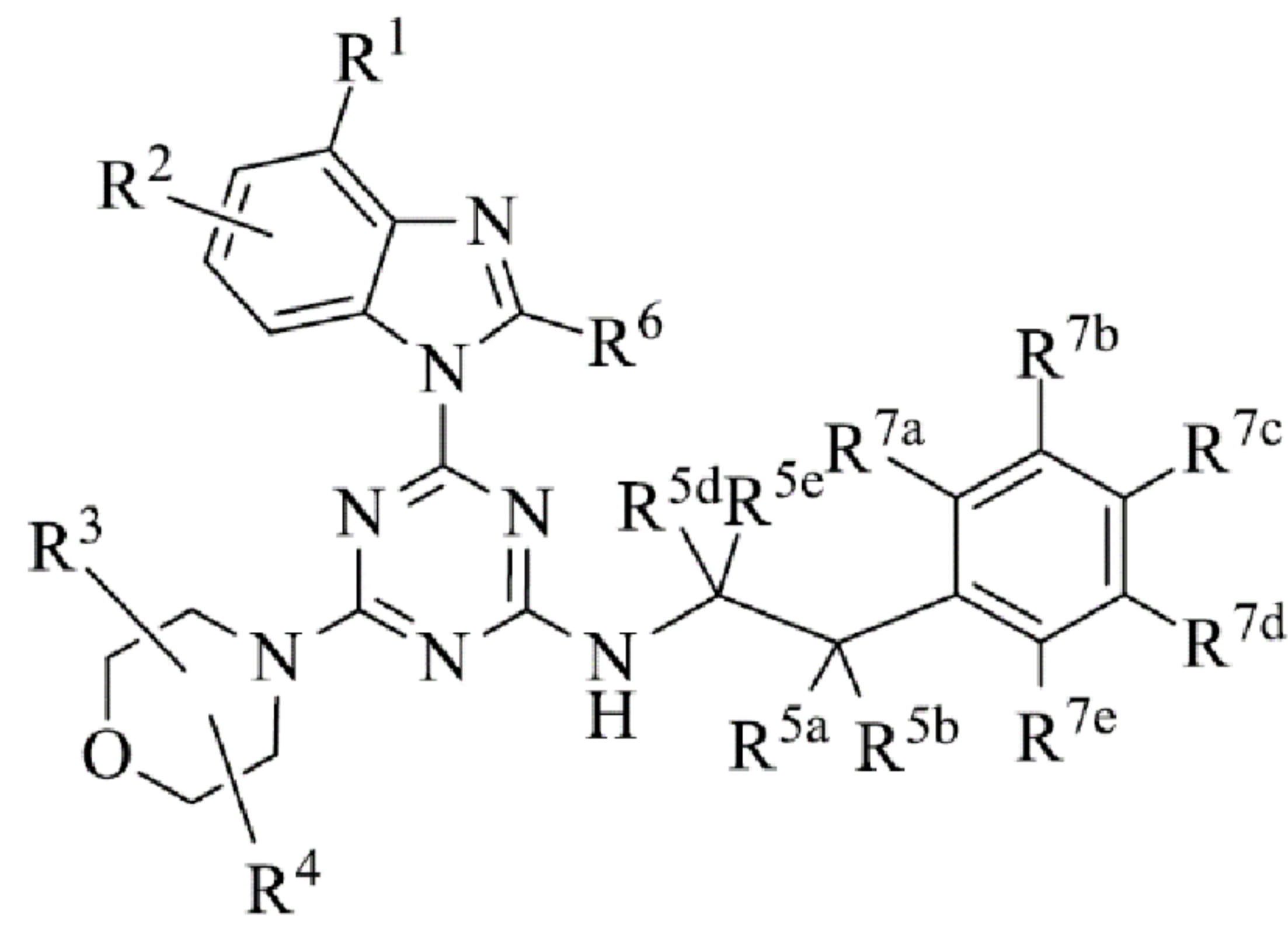
【0119】 在一些實施例中， $R^{7d}$ 為氫、鹵基、視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基或 $-OR^{1a}$ 。在一些實施例中， $R^{7d}$ 為氫。

【0120】 在一些實施例中， $R^{7e}$ 為氫、鹵基、視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基或 $-OR^{1a}$ 。在一些實施例中， $R^{7e}$ 為氫。在一些實施例中，彼此相鄰之 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之兩者形成 $C_{3-10}$ 環烯基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基或雜環基，其各自視情況經一或多個取代基Q取代。在一些實施例中， $R^{7a}$ 及 $R^{7b}$ 與其所連接之碳原子一起形成 $C_{6-14}$ 芳基，其視情況經一或多個取代基Q取代。

【0121】 在一些實施例中， $R^{5a}$ 為氫。在一些實施例中， $R^{5a}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， $R^{5a}$ 為氫、甲基或乙基。

【0122】 在一些實施例中， $R^{5b}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， $R^{5b}$ 為甲基、乙基或丙基。在一些實施例中， $R^{5b}$ 為 $-C(O)OR^{1a}$ 。在一些實施例中， $R^{5b}$ 為 $-C(O)O-C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， $R^{5b}$ 為 $-C(O)OCH_3$ 。

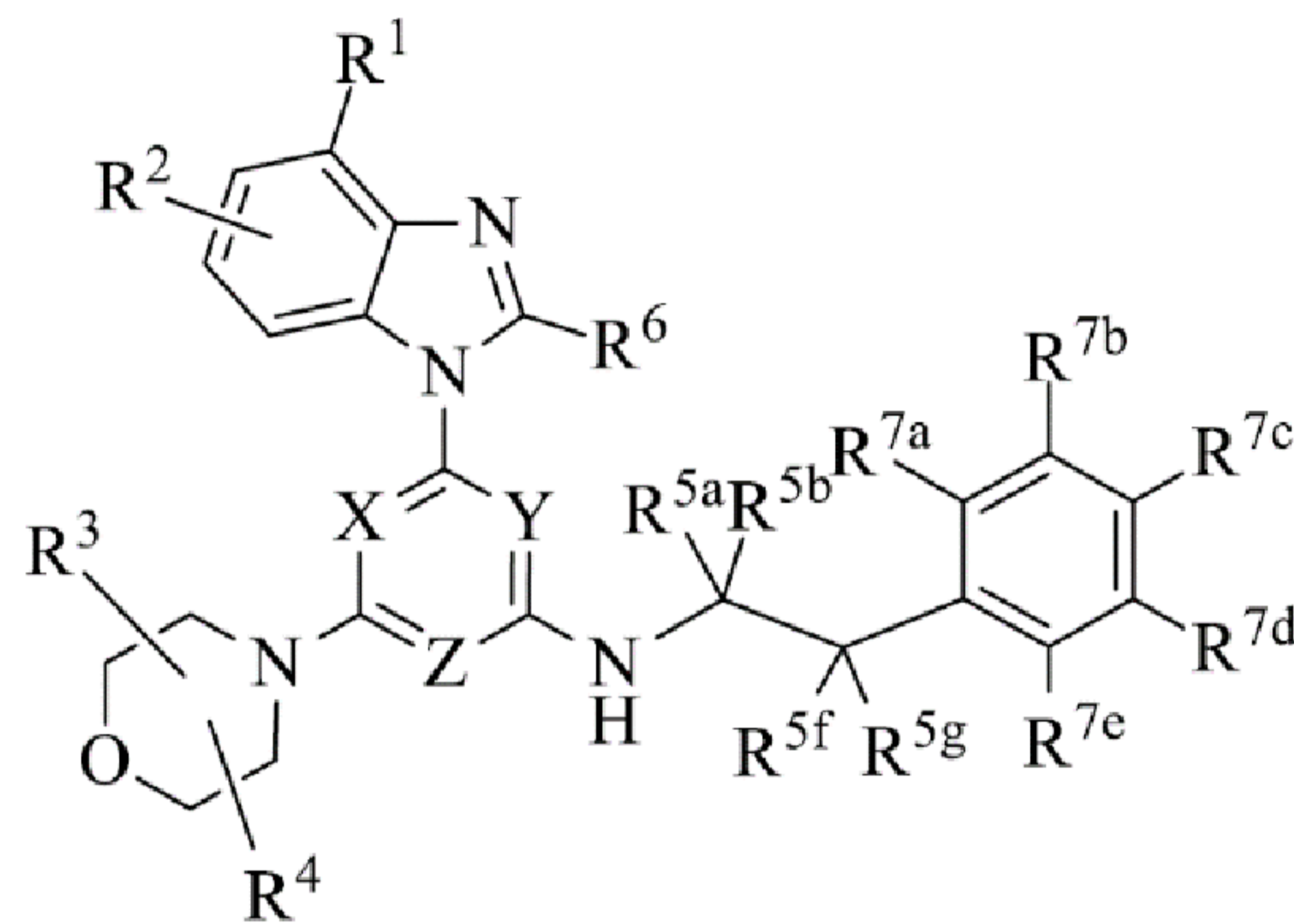
【0123】 本文亦提供一種式(X)化合物：



式(X)，

或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0124】 本文提供一種式(XI)化合物：



式(XI)，

或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，

其中：

R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>及R<sup>7e</sup>各自獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；  
 (b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q<sup>a</sup>取代；或(c) -C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)OR<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-

OS(O)R<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>；或彼此相鄰之R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>及R<sup>7e</sup>中之兩者形成C<sub>3-10</sub>環烯基、C<sub>6-14</sub>芳基、雜芳基或雜環基，其各自視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q<sup>a</sup>取代。

【0125】 在某些實施例中，R<sup>5a</sup>及R<sup>5b</sup>各自獨立地為(a)鹵基；(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) -C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>。在某些實施例中，R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>及R<sup>7e</sup>中之一者為C<sub>6-14</sub>芳基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q<sup>a</sup>取代；在某些實施例中，R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>及R<sup>7e</sup>中之一者為C<sub>6-14</sub>芳基，例如視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q<sup>a</sup>取代之苯基；在某些實施例中，R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>及R<sup>7e</sup>中之一者為雜芳基，例如視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q<sup>a</sup>取代之5員或6員雜芳基；在某些實施例中，R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>及R<sup>7e</sup>中之一者為雜環基，例如視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q<sup>a</sup>取代之5員或6員雜環基；在某些實施例中，R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>及

$R^{7e}$ 中之一者為苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；在某些實施例中， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之一者為苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自視情況經一或多個取代基 $Q^a$ 取代；在某些實施例中， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之一者為苯基、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；且在某些實施例中， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之一者為苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基胺基丙基)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-嗎啉-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、吡咯啶-3-基、1-甲基吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-異丙基哌啶-4-基、1-乙醯基哌啶-4-基、1-甲基磺醯基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

【0126】 在某些實施例中， $R^{7a}$ 為 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；在某些實施例中， $R^{7a}$ 為 $C_{6-14}$ 芳基，例如視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代之

苯基；在某些實施例中， $R^{7a}$ 為雜芳基，例如視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代之5員或6員雜芳基；在某些實施例中， $R^{7a}$ 為雜環基，例如視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代之5員或6員雜環基；在某些實施例中， $R^{7a}$ 為苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；在某些實施例中， $R^{7a}$ 為苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；在某些實施例中， $R^{7a}$ 為苯基、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；且在某些實施例中， $R^{7a}$ 為苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基胺基丙基)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-嗎啉-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、吡咯啶-3-基、1-甲基吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-異丙基哌啶-4-基、1-乙醯基哌啶-4-基、1-甲基磺醯基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

**【0127】** 在某些實施例中：

$R^1$  為氫或  $-OR^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基 Q 取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$R^2$  為氫；

$R^3$  及  $R^4$  為氫；

$R^6$  為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基 Q 取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{5a}$  及  $R^{5b}$  各自獨立地為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基 Q 取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{5f}$  及  $R^{5g}$  各自獨立地為氫、鹵基、視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基 Q 取代之  $C_{1-6}$  烷基；或  $R^{5f}$  及  $R^{5g}$  與其所連接之碳原子一起形成  $C_{1-10}$  環烷基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基 Q 取代；

$R^{7a}$  為  $C_{6-14}$  芳基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基  $Q^a$  取代；

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$  及  $R^{7e}$  為氫；及

X、Y 及 Z 各自獨立地為 N 或  $CR^x$ ，其限制條件為 X、Y 及 Z 中之至少兩者為 N；其中  $R^x$  為氫或視情況經一個、兩個、三個或四個取代基  $Q^a$  取代之  $C_{1-6}$  烷基。

**【0128】** 在某些實施例中：

$R^1$  為氫或甲氧基；

$R^2$  為氫；

$R^3$  及  $R^4$  為氫；

$R^6$  為視情況經一或多個鹵基取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 各自獨立地為 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 各自獨立地為氫或 $C_{1-6}$ 烷基；或 $R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 與其所連接之碳原子一起形成 $C_{1-10}$ 環烷基；

$R^{7a}$ 為 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 為氫；及

X、Y及Z各自獨立地為N或CH。

**【0129】** 在某些實施例中：

$R^1$ 為氫或甲氧基；

$R^2$ 為氫；

$R^3$ 及 $R^4$ 為氫；

$R^6$ 為二氟甲基；

$R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 為甲基；

$R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 為氫；或 $R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 與其所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

$R^{7a}$ 為 $C_{6-14}$ 芳基、單環雜芳基或單環雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 為氫；及

X、Y及Z各自獨立地為N或CH。

**【0130】** 在某些實施例中：

$R^1$ 為氫或甲氧基；

$R^2$ 為氫；

$R^3$ 及 $R^4$ 為氫；

$R^6$ 為二氟甲基；

$R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 為甲基；

$R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 為氫；或 $R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 與其所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

$R^{7a}$ 為苯基、5員或6員雜芳基或5員或6員雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 為氫；及

X、Y及Z各自獨立地為N或CH。

**【0131】** 在某些實施例中：

$R^1$ 為氫或甲氧基；

$R^2$ 為氫；

$R^3$ 及 $R^4$ 為氫；

$R^6$ 為二氟甲基；

$R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 為甲基；

$R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 為氫；或 $R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 與其所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

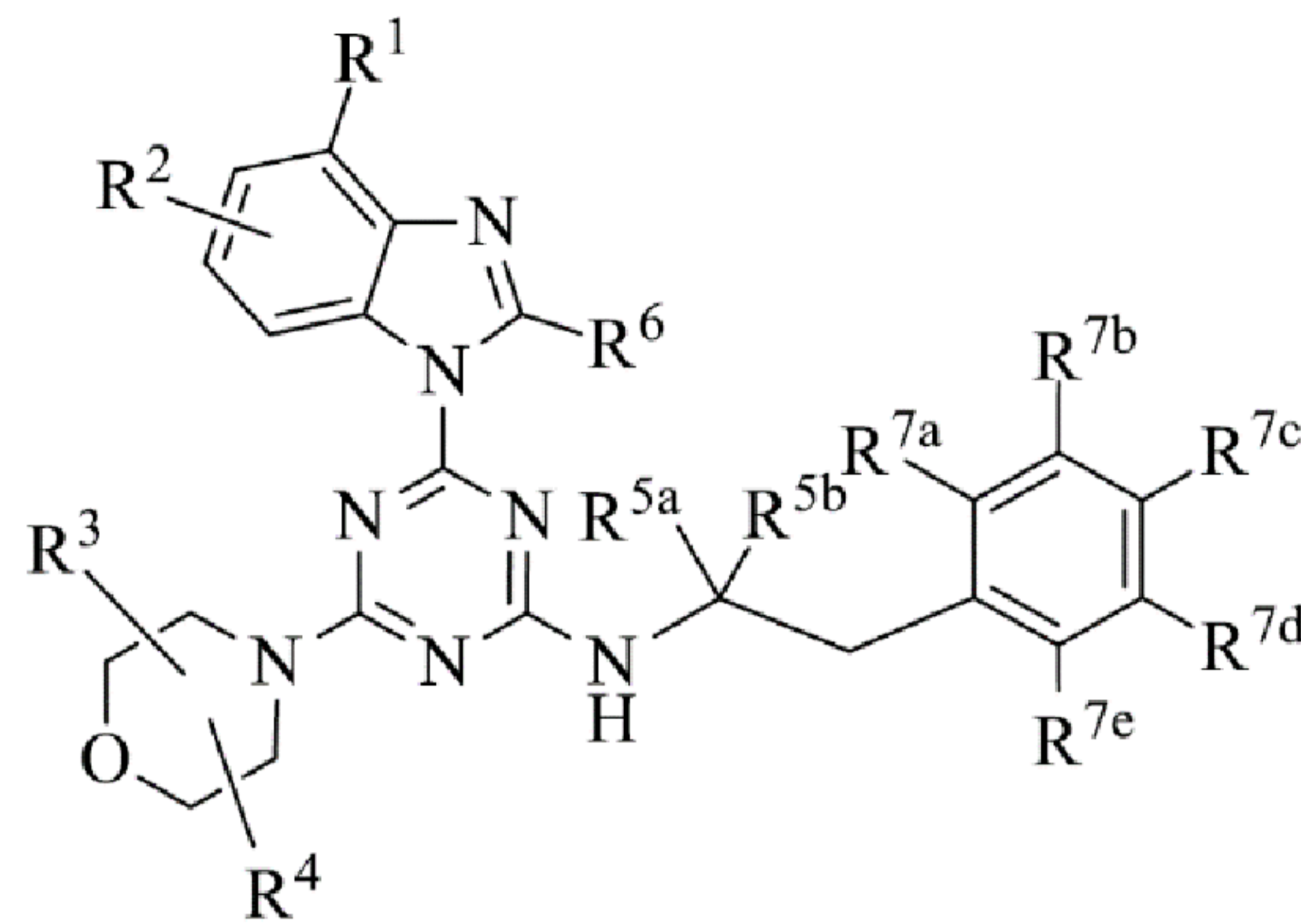
$R^{7a}$ 為苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、哌啶基或哌嗪基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 為氫；及

X、Y及Z各自獨立地為N或CH。

**【0132】** 在某些實施例中， $R^{7a}$ 為苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代。

【0133】 本文提供一種式(XVI)化合物：



式(XVI)，

或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0134】 在一些實施例中， $R^{5a}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， $R^{5a}$ 為甲基。

【0135】 在一些實施例中， $R^{5b}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， $R^{5b}$ 為甲基。

【0136】 在一些實施例中， $R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 為甲基。

【0137】 在一些實施例中， $R^{7a}$ 為氫、鹵基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基或雜環基，其中烷基、芳基、雜芳基及雜環基各自視情況經一或多個取代基Q取代。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之苯基。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基胺基丙基)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-甲氧基苯基或3-嗎啉-4-基甲基苯基。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為

視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之單環雜芳基。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為5員或6員雜芳基，其各自視情況經一或多個取代基Q取代。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為咪唑基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基，其各自視情況經一或多個取代基Q取代。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為咪唑-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。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之單環雜環基。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為5員或6員雜環基，其各自視情況經一或多個取代基Q取代。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為吡咯啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自視情況經一或多個取代基Q取代。在一些實施例中， $R^{7a}$ 為吡咯啶-3-基、1-甲基吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-異丙基哌啶-4-基、1-乙醯基哌啶-4-基、1-甲基磺醯基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

【0138】 在一些實施例中， $R^{7b}$ 為氫、鹵基或視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， $R^{7b}$ 為氫。

【0139】 在一些實施例中， $R^{7c}$ 為氫、鹵基或視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， $R^{7c}$ 為氫。

【0140】 在一些實施例中， $R^{7d}$ 為氫、鹵基或視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， $R^{7d}$ 為氫。

【0141】 在一些實施例中， $R^{7e}$ 為氫、鹵基或視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， $R^{7e}$ 為氫。

【0142】 在一些實施例中， $R^{7a}$ 為 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基或雜環基，其各自視情況經一或多個取代基 $Q$ 取代；且 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 為氫。

【0143】 在式(XVI)化合物之一個實施例中， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之一者為 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ ， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之剩餘者， $X$ 、 $Y$ 及 $Z$ 各自係如本文所定義。

【0144】 在式(XVI)化合物之另一實施例中， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之一者為 $C_{6-14}$ 芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ ， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之剩餘者， $X$ 、 $Y$ 及 $Z$ 各自係如本文所定義。

【0145】 在式(XVI)化合物之另一實施例中， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之一者為雜芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ ， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之剩餘者， $X$ 、 $Y$ 及 $Z$ 各自係如本文所定義。

【0146】 在式(XVI)化合物之另一實施例中， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之一者為雜環基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ ， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之剩餘者， $X$ 、 $Y$ 及 $Z$ 各自係如本文所定義。

【0147】 在式(XVI)化合物之另一實施例中， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之一者為5員或6員雜環基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ ， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之剩餘者， $X$ 、 $Y$ 及 $Z$ 各自係如本文所定義。

【0148】 在式(XVI)化合物之另一實施例中， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及

$R^{7e}$ 中之一者為苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ ， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之剩餘者，X、Y及Z各自係如本文所定義。

【0149】在式(XVI)化合物之另一實施例中， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之一者為苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基胺基丙基)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-嗎啉-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、吡咯啶-3-基、1-甲基吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-異丙基哌啶-4-基、1-乙醯基哌啶-4-基、1-甲基磺醯基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

【0150】在式(XVI)化合物之再一實施例中， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之一者為苯基、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 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ ， $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之剩餘者，X、Y及Z各自係如本文所定義。

【0151】 在式(XVI)化合物之一個實施例中， $R^{7a}$ 為 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 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及Z各自係如本文所定義。

【0152】 在式(XVI)化合物之另一實施例中， $R^{7a}$ 為雜環基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 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及Z各自係如本文所定義。

【0153】 在式(XVI)化合物之另一實施例中， $R^{7a}$ 為5員或6員雜環基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 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及Z各自係如本文所定義。

【0154】 在式(XVI)化合物之另一實施例中， $R^{7a}$ 為苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 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及Z各自係如本文所定義。

【0155】 在式(XVI)化合物之另一實施例中， $R^{7a}$ 為苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基胺基丙基)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-嗎啉-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、吡咯啶-

3-基、1-甲基吡咯啉-3-基、哌啉-4-基、1-甲基哌啉-4-基、1-乙基哌啉-4-基、1-異丙基哌啉-4-基、1-乙醯基哌啉-4-基、1-甲基磺醯基哌啉-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

**【0156】** 在式(XVI)化合物之另一實施例中， $R^{7a}$ 為苯基、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-甲基哌啉-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及Z各自係如本文所定義。

**【0157】** 在式(XVI)化合物之一個實施例中，

$R^1$ 為氫或-OR<sup>1a</sup>，其中 $R^{1a}$ 為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基Q取代之C<sub>1-6</sub>烷基；

$R^2$ 為氫；

$R^3$ 及 $R^4$ 為氫；

$R^6$ 為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基Q取代之C<sub>1-6</sub>烷基；

$R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 各自獨立地為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基Q取代之C<sub>1-6</sub>烷基；

$R^{7a}$ 為C<sub>6-14</sub>芳基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一或多個取代基Q<sup>a</sup>取代；及

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 為氫。

**【0158】** 在式(XVI)化合物之一個實施例中：

$R^1$  為氫或甲氧基；

$R^2$  為氫；

$R^3$  及  $R^4$  為氫；

$R^6$  為視情況經一或多個鹵基取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{5a}$  及  $R^{5b}$  各自獨立地為  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{7a}$  為  $C_{6-14}$  芳基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基  $Q^a$  取代；及

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$  及  $R^{7e}$  為氫。

**【0159】** 在式(XVI)化合物之一個實施例中：

$R^1$  為氫或甲氧基；

$R^2$  為氫；

$R^3$  及  $R^4$  為氫；

$R^6$  為二氟甲基；

$R^{5a}$  及  $R^{5b}$  為甲基；

$R^{7a}$  為苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、哌啶基或哌嗪基，其各者視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基  $Q$  取代；及

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$  及  $R^{7e}$  為氫。

**【0160】** 在式(XVI)之化合物之一個實施例中， $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  各自獨立地為：(a) 鹵基；(b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、-

$\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$  或  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；且  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^{7b}$ 、 $\text{R}^{7c}$ 、 $\text{R}^{7d}$ 、 $\text{R}^{7e}$ 、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$  及  $\text{R}^{1d}$  係在本文中之其他地方所定義。

**【0161】** 在本文提供之任何式之一個實施例中：

$\text{R}^1$  為氫或  $-\text{OR}^{1a}$ ，其中  $\text{R}^{1a}$  為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基 Q 取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

$\text{R}^2$  為氫；

$\text{R}^3$  及  $\text{R}^4$  為氫；

$\text{R}^6$  為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基 Q 取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

$\text{R}^{5a}$  及  $\text{R}^{5b}$  各自獨立地為氫或視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基 Q 取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

$\text{R}^{7a}$  為  $\text{C}_{6-14}$  芳基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基  $\text{Q}^a$  取代；

$\text{R}^{7b}$ 、 $\text{R}^{7c}$ 、 $\text{R}^{7d}$  及  $\text{R}^{7e}$  為氫；及

$\text{X}$ 、 $\text{Y}$  及  $\text{Z}$  各自獨立地為  $\text{N}$  或  $\text{CR}^x$ ，其限制條件為  $\text{X}$ 、 $\text{Y}$  及  $\text{Z}$  中之至少兩者為  $\text{N}$ ；其中  $\text{R}^x$  為氫或視情況經一個、兩個、三個或四個取代基  $\text{Q}^a$  取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

**【0162】** 在本文提供之任何式之一個實施例中：

$\text{R}^1$  為氫或甲氧基；

$R^2$  為氫；

$R^3$  及  $R^4$  為氫；

$R^6$  為視情況經一或多個鹵基取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{5a}$  及  $R^{5b}$  各自獨立地為氫或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{7a}$  為  $C_{6-14}$  芳基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基  $Q^a$  取代；

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$  及  $R^{7e}$  為氫；及

X、Y 及 Z 各自獨立地為 N 或 CH。

**【0163】** 在本文提供之任何式之一個實施例中：

$R^1$  為氫或甲氧基；

$R^2$  為氫；

$R^3$  及  $R^4$  為氫；

$R^6$  為二氟甲基；

$R^{5a}$  及  $R^{5b}$  各自獨立地為氫或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{7a}$  為  $C_{6-14}$  芳基、單環雜芳基或單環雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基  $Q^a$  取代；

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$  及  $R^{7e}$  為氫；及

X、Y 及 Z 各自獨立地為 N 或 CH。

**【0164】** 在本文提供之任何式之一個實施例中：

$R^1$  為氫或甲氧基；

$R^2$  為氫；

$R^3$  及  $R^4$  為氫；

$R^6$  為二氟甲基；

$R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 各自獨立地為氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^{7a}$ 為苯基、5員或6員雜芳基或5員或6員雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 為氫；及

X、Y及Z各自獨立地為N或CH。

**【0165】** 在本文提供之任何式之一個實施例中：

$R^1$ 為氫或甲氧基；

$R^2$ 為氫；

$R^3$ 及 $R^4$ 為氫；

$R^6$ 為二氟甲基；

$R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 各自獨立地為氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^{7a}$ 為苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、哌啶基或哌嗪基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 為氫；及

X、Y及Z各自獨立地為N或CH。

**【0166】** 在本文提供之任何式之一個實施例中：

$R^1$ 為氫或甲氧基；

$R^2$ 為氫；

$R^3$ 及 $R^4$ 為氫；

$R^6$ 為二氟甲基；

$R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 各自獨立地為氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^{7a}$ 為苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 為氫；及

X、Y及Z各自獨立地為N或CH。

【0167】 在本文提供之任何式之一個實施例中， $R^1$ 為氫。在本文提供之任何式之一個實施例中， $R^1$ 為 $-OR^{1a}$ 。在本文提供之任何式之一個實施例中， $R^1$ 為 $-O-C_{1-6}$ 烷基。在本文提供之任何式之一個實施例中， $R^1$ 為甲氧基。

【0168】 在本文提供之任何式之一個實施例中， $R^2$ 為氫。在本文提供之任何式之一個實施例中， $R^2$ 為 $-NR^{1b}R^{1c}$ 。在本文提供之任何式之一個實施例中， $R^2$ 為胺基。

【0169】 在本文提供之任何式之一個實施例中， $R^3$ 為氫。

【0170】 在本文提供之任何式之一個實施例中， $R^4$ 為氫。

【0171】 在本文提供之任何式之一個實施例中， $R^6$ 為視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。

【0172】 在本文提供之任何式之一個實施例中， $R^6$ 為甲基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。在本文提供之任何式之一個實施例中， $R^6$ 為二氟甲基。

【0173】 本文所描述之實施例中進一步定義本文所提供之式(例如式(I)、(II)、(VII)、(IX)、(X)、(XI)、(XVI))中之基團或變數，即 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 、 $R^{7e}$ 、m、n、X、Y及Z。本文針對此類基團及/或變數提供之實施例的所有組合在本發明之範疇內。

【0174】 在某些實施例中，m為0。在某些實施例中，m為1。

【0175】 在某些實施例中，n為0。在某些實施例中，n為1。在某些

實施例中， $n$ 為2。在某些實施例中， $n$ 為3。在某些實施例中， $n$ 為4。在某些實施例中， $n$ 為0、1或2。在某些實施例中， $n$ 為0、1、2或3。在某些實施例中， $n$ 為1、2或3。在某些實施例中， $n$ 為1或2。

【0176】 在某些實施例中， $m$ 為0，且 $n$ 為0、1、2或3。在某些實施例中， $m$ 為0， $n$ 為0、1或2。在某些實施例中， $m$ 為0， $n$ 為0或1。在某些實施例中， $m$ 為0， $n$ 為0。在某些實施例中， $m$ 為0且 $n$ 為1。在某些實施例中， $m$ 為1， $n$ 為0、1、2或3。在某些實施例中， $m$ 為1， $n$ 為0、1或2。在某些實施例中， $m$ 為1， $n$ 為0或1。在某些實施例中， $m$ 為1， $n$ 為0。在某些實施例中， $m$ 為1， $n$ 為1。

【0177】 在特定實施例中， $m$ 為0， $n$ 為1，且 $R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 各為甲基。

【0178】 在某些實施例中， $X$ 為 $N$ 。在某些實施例中， $X$ 為 $CR^x$ ，其中 $R^x$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $X$ 為 $CH$ 。

【0179】 在某些實施例中， $Y$ 為 $N$ 。在某些實施例中， $Y$ 為 $CR^x$ ，其中 $R^x$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $Y$ 為 $CH$ 。

【0180】 在某些實施例中， $Z$ 為 $N$ 。在某些實施例中， $Z$ 為 $CR^x$ ，其中 $R^x$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $Z$ 為 $CH$ 。

【0181】 在某些實施例中， $X$ 、 $Y$ 及 $Z$ 為 $N$ 。在某些實施例中， $X$ 及 $Y$ 為 $N$ ，且 $Z$ 為 $CH$ 。在某些實施例中， $X$ 及 $Z$ 為 $N$ ，且 $Y$ 為 $CH$ 。在某些實施例中， $Y$ 及 $Z$ 為 $N$ ，且 $X$ 為 $CH$ 。

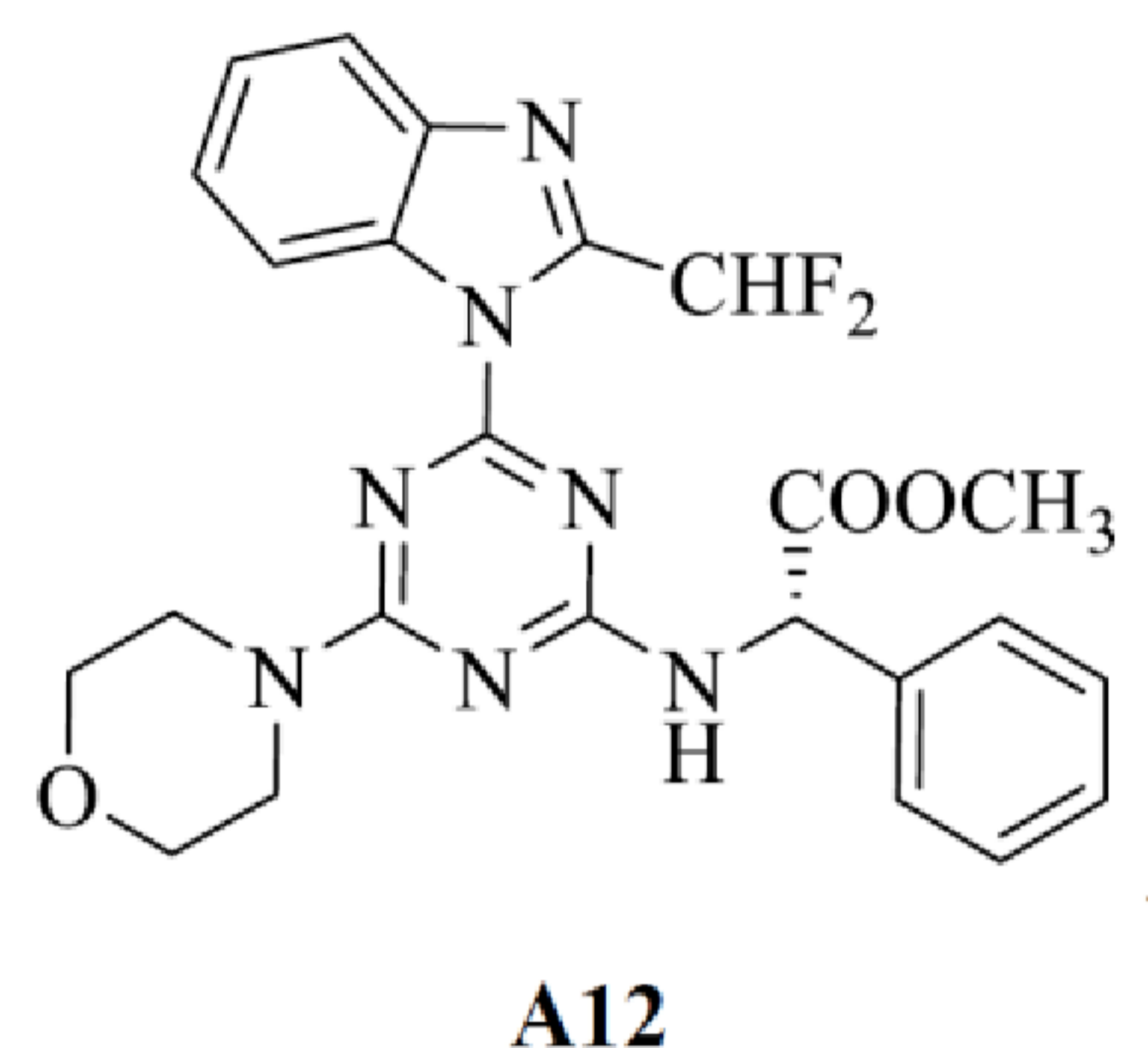
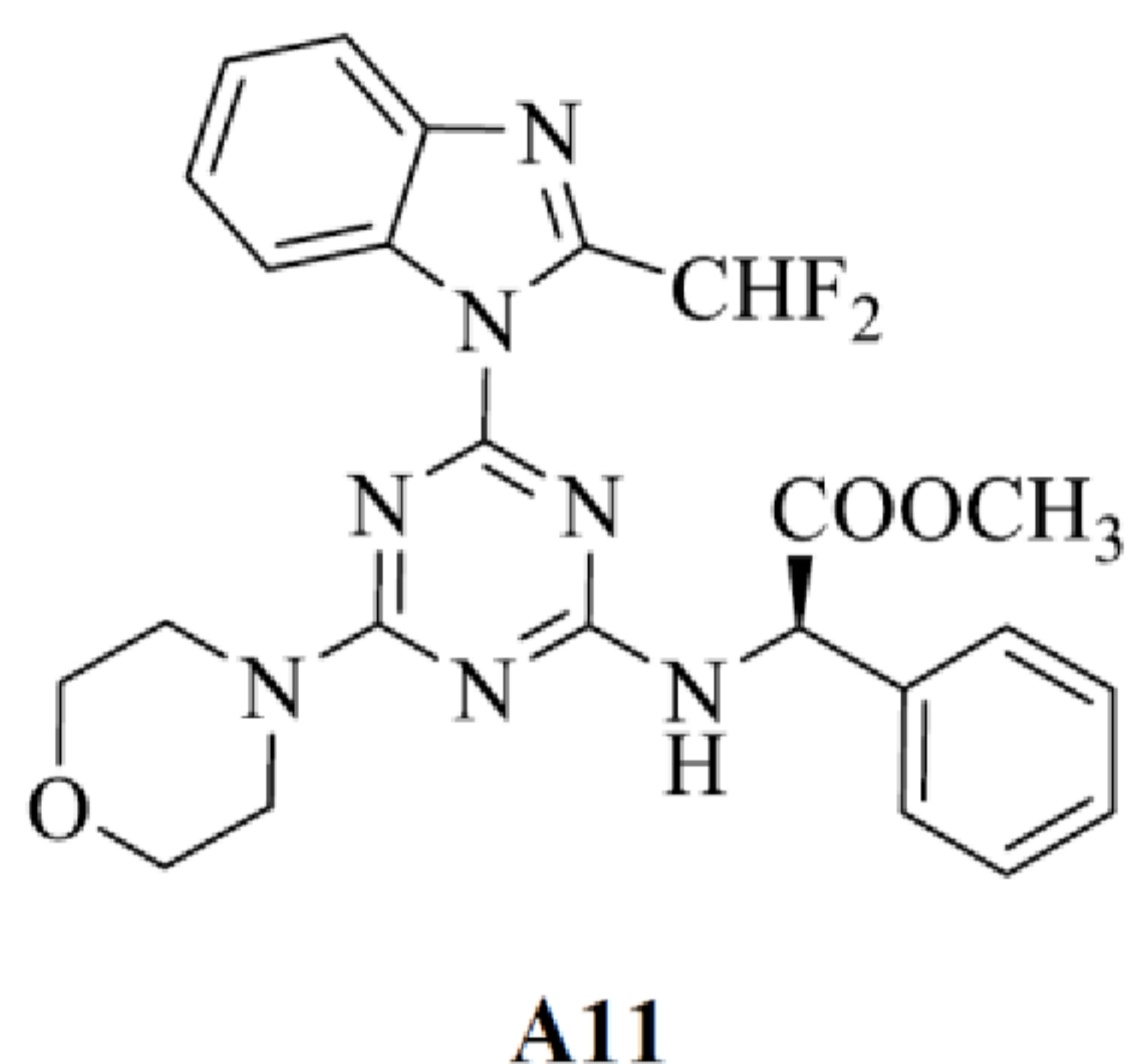
【0182】 在某些實施例中，本文提供之化合物不為4-(2-(二氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-6-*N*-嗎啉基-*N*-(2-苯基-2-(吡咯啉-1-基)乙基)-1,3,5-三嗪-2-胺。在某些實施例中，本文提供之化合物不為6-(2-(二氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)-*N*-(1-(4-((*R*)-3-(甲氧基甲基)*N*-嗎啉基)苯基)乙

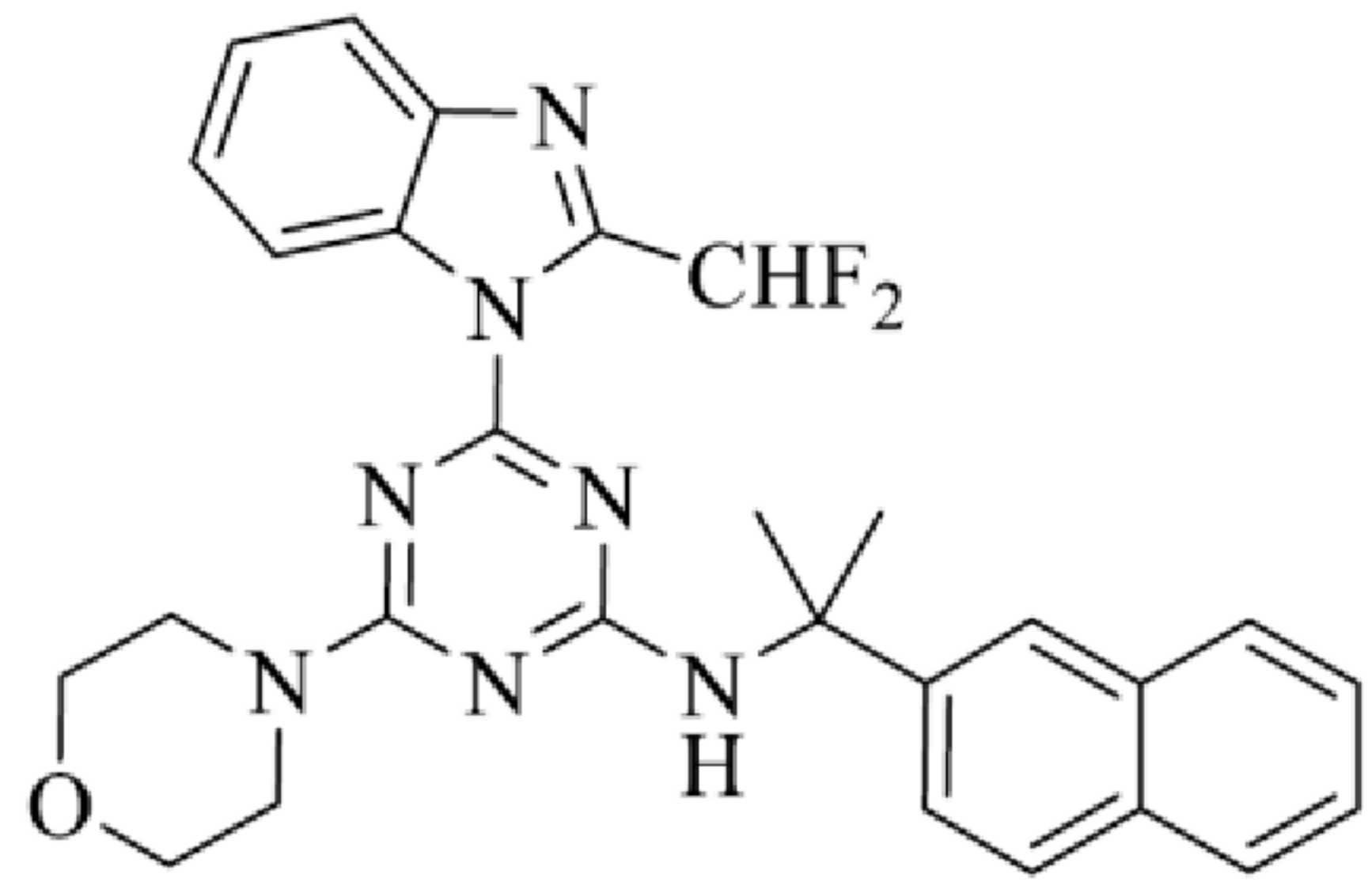
基)-2-N-嗎啉基嘓啶-4-胺。

【0183】 在某些實施例中，當X、Y及Z為N且R<sup>5a</sup>為氫時，R<sup>5b</sup>不為雜環基。在某些實施例中，當X、Y及Z為N且R<sup>5a</sup>為氫時，R<sup>5b</sup>不為5員雜環基。在某些實施例中，當X、Y及Z為N且R<sup>5a</sup>為氫時，R<sup>5b</sup>不為吡咯啶基。在某些實施例中，當X、Y及Z為N且R<sup>5a</sup>為氫時，R<sup>5b</sup>不為吡咯啶-1-基。

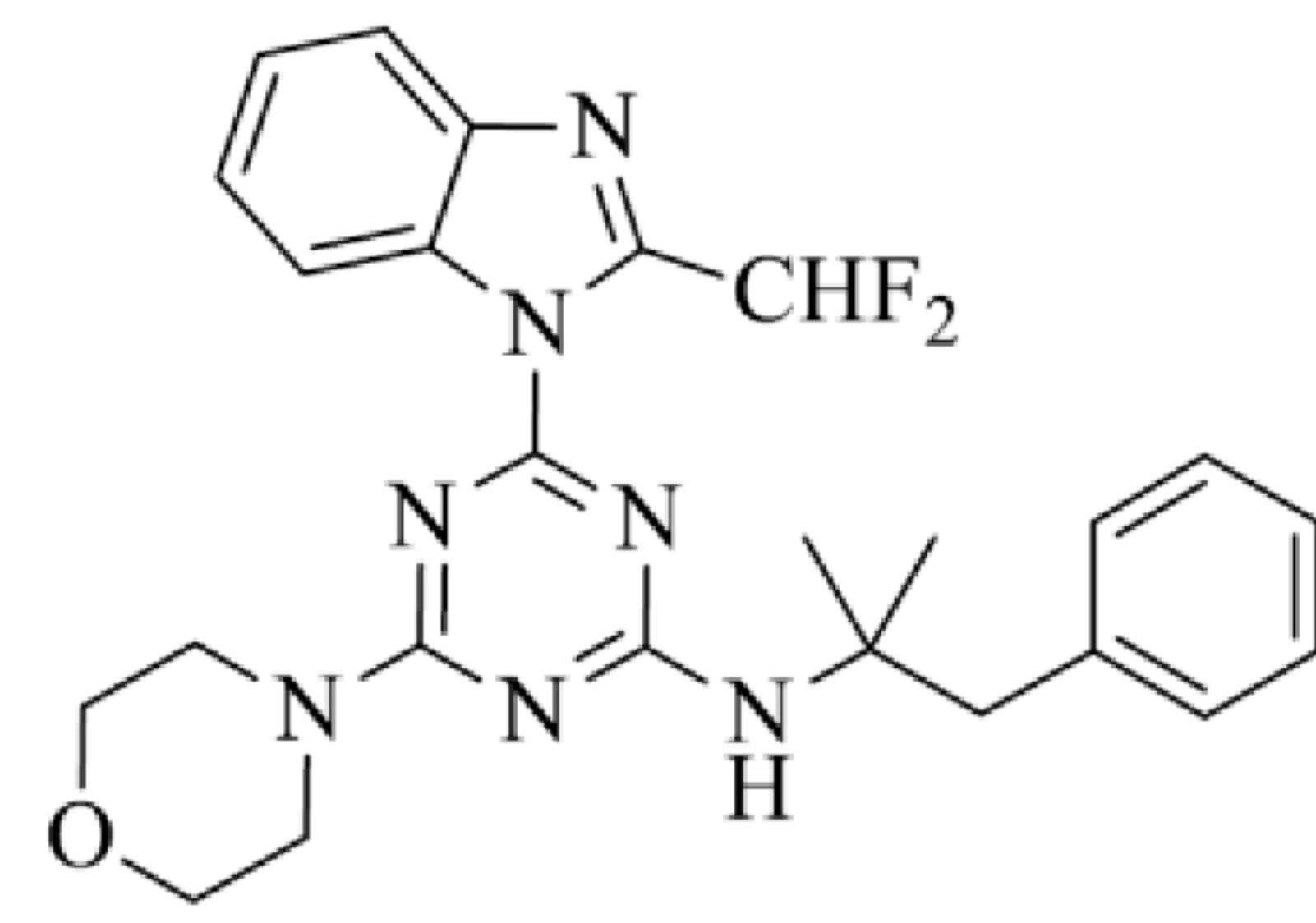
【0184】 在某些實施例中，當X及Z為N，Y為CH且R<sup>5a</sup>為氫時，R<sup>5b</sup>為經N-嗎啉基取代之苯基。在某些實施例中，當X及Z為N，Y為CH且R<sup>5a</sup>為氫時，R<sup>5b</sup>不為4-((R)-3-(甲氧基甲基)N-嗎啉基)苯基。

【0185】 在一個實施例中，本文中提供選自以下之化合物：

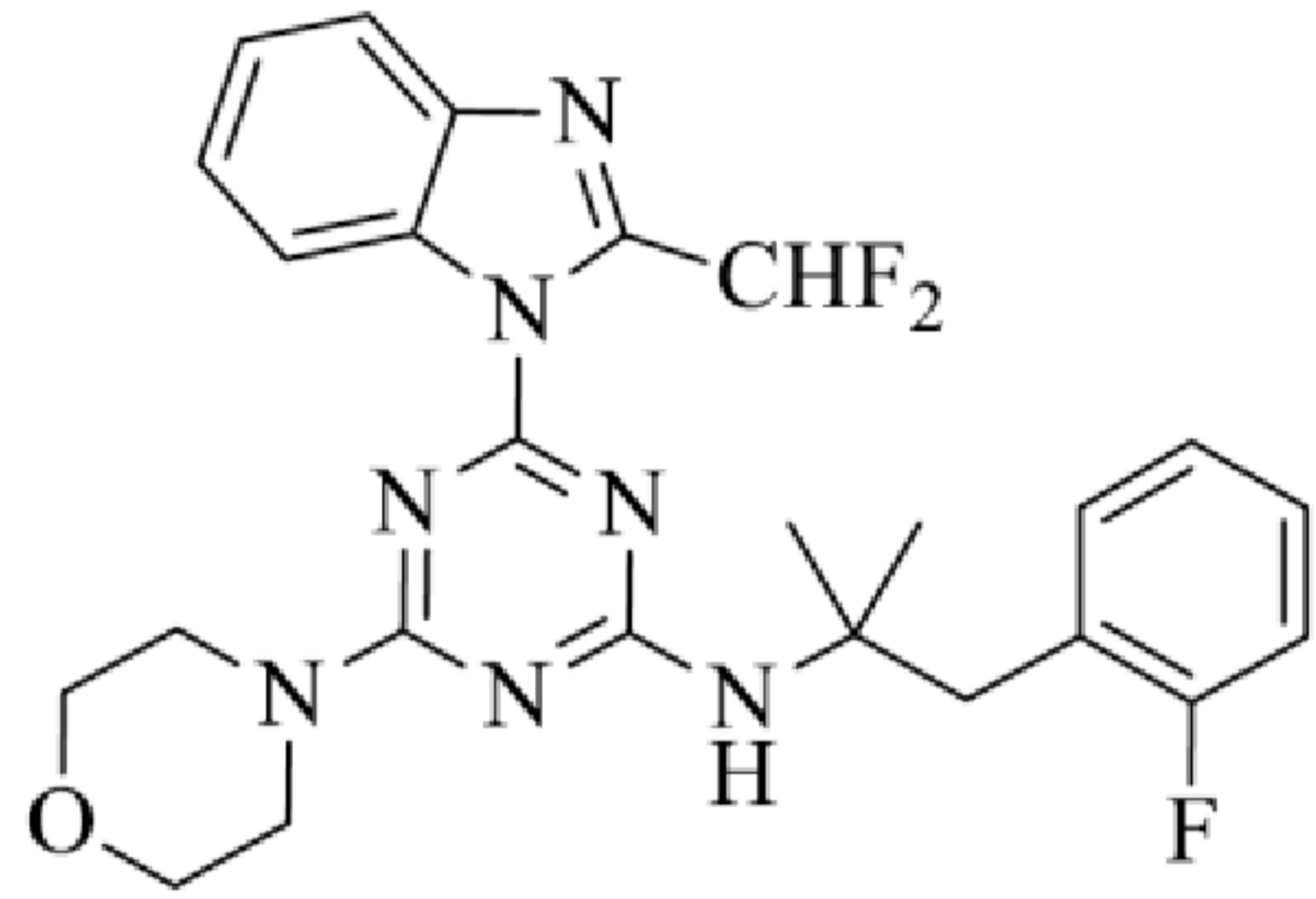




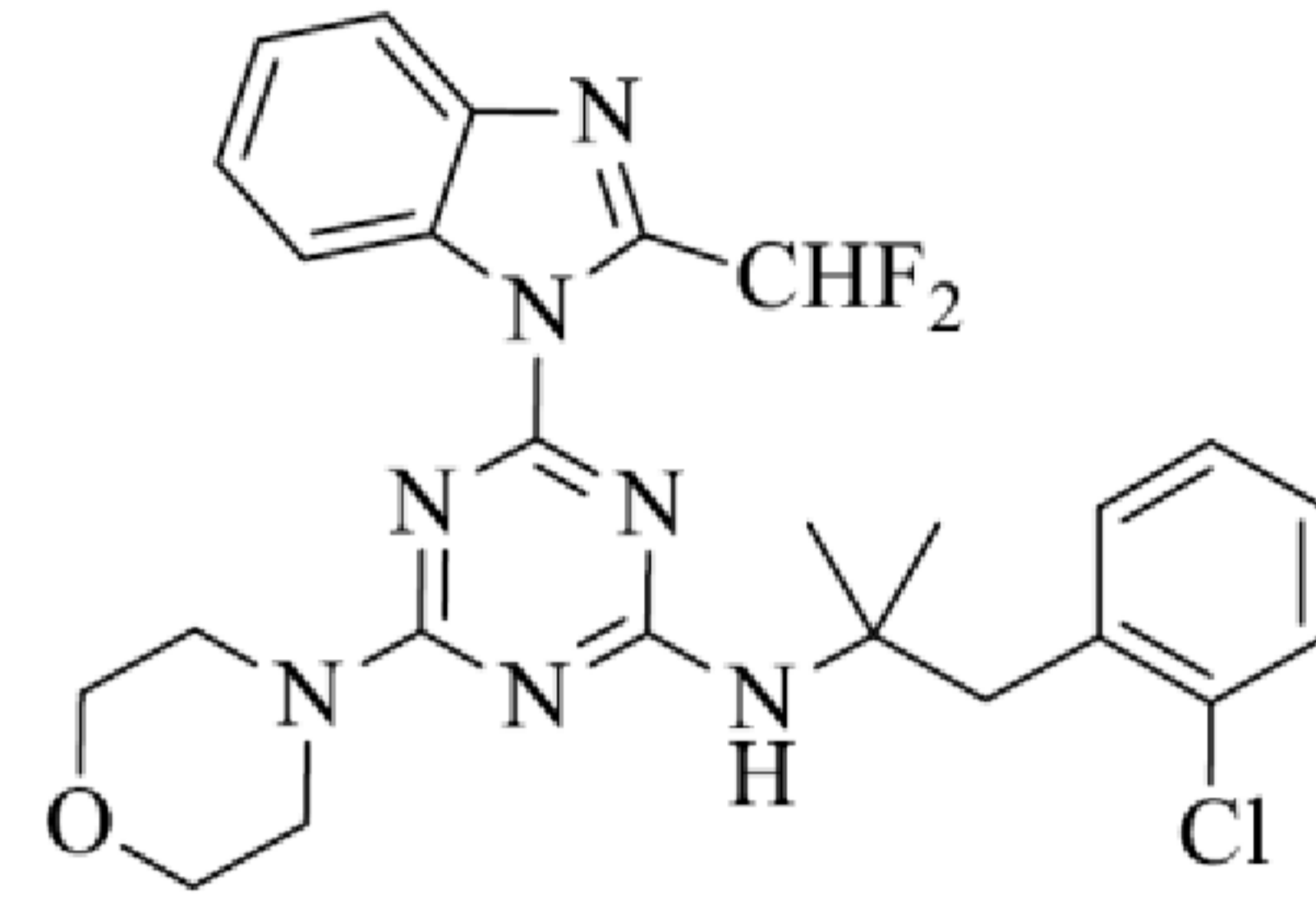
A13



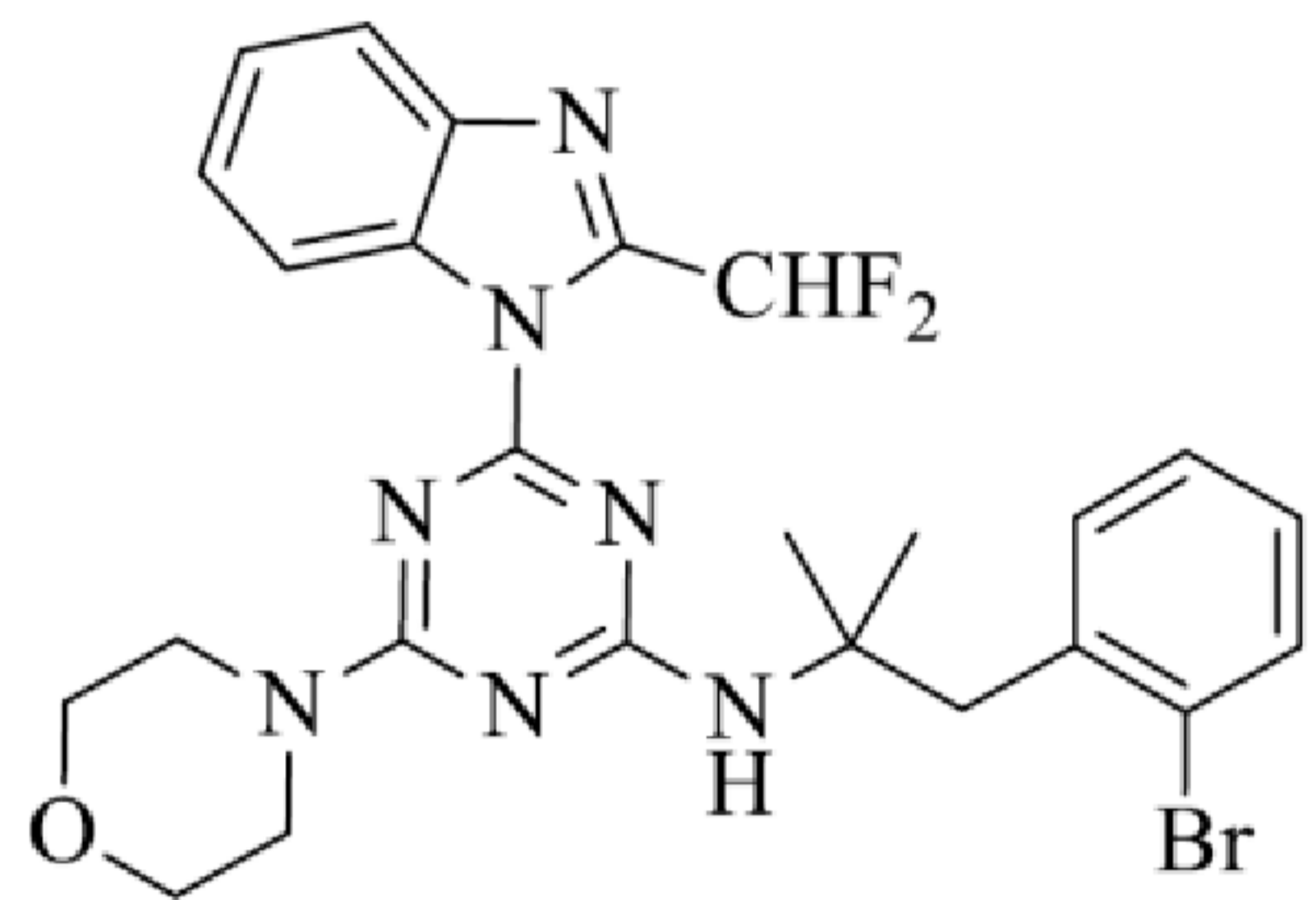
A14



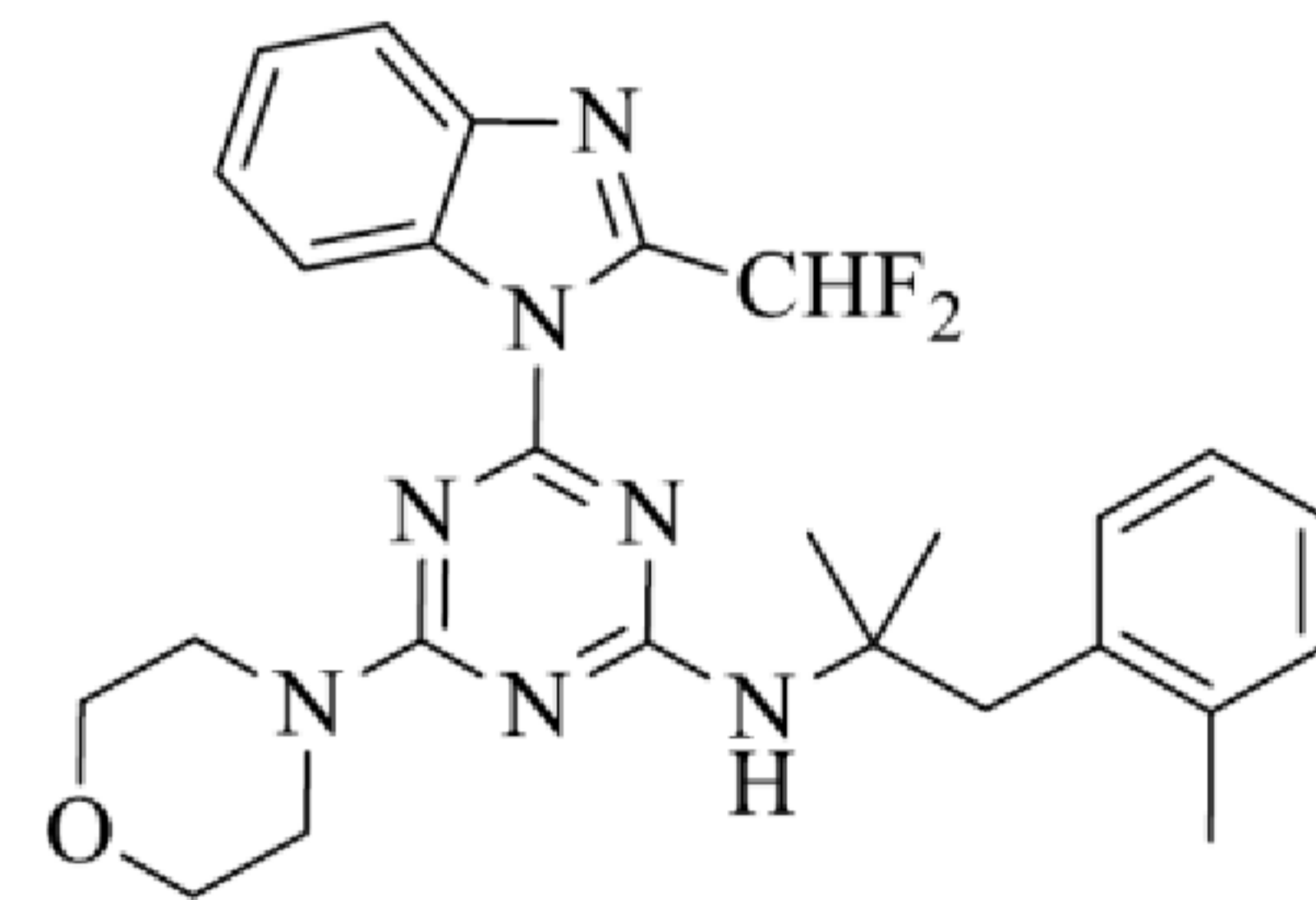
A15



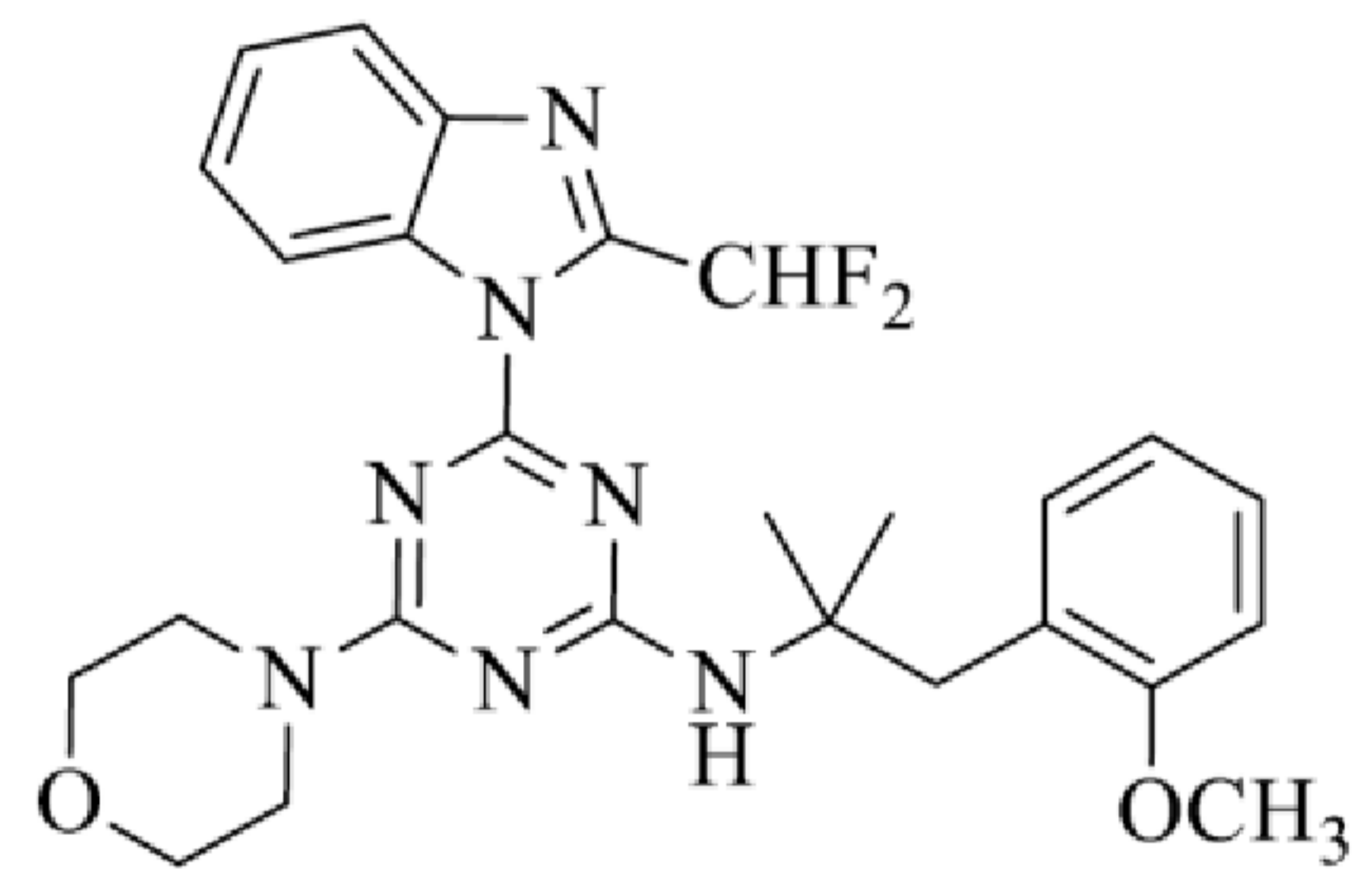
A16



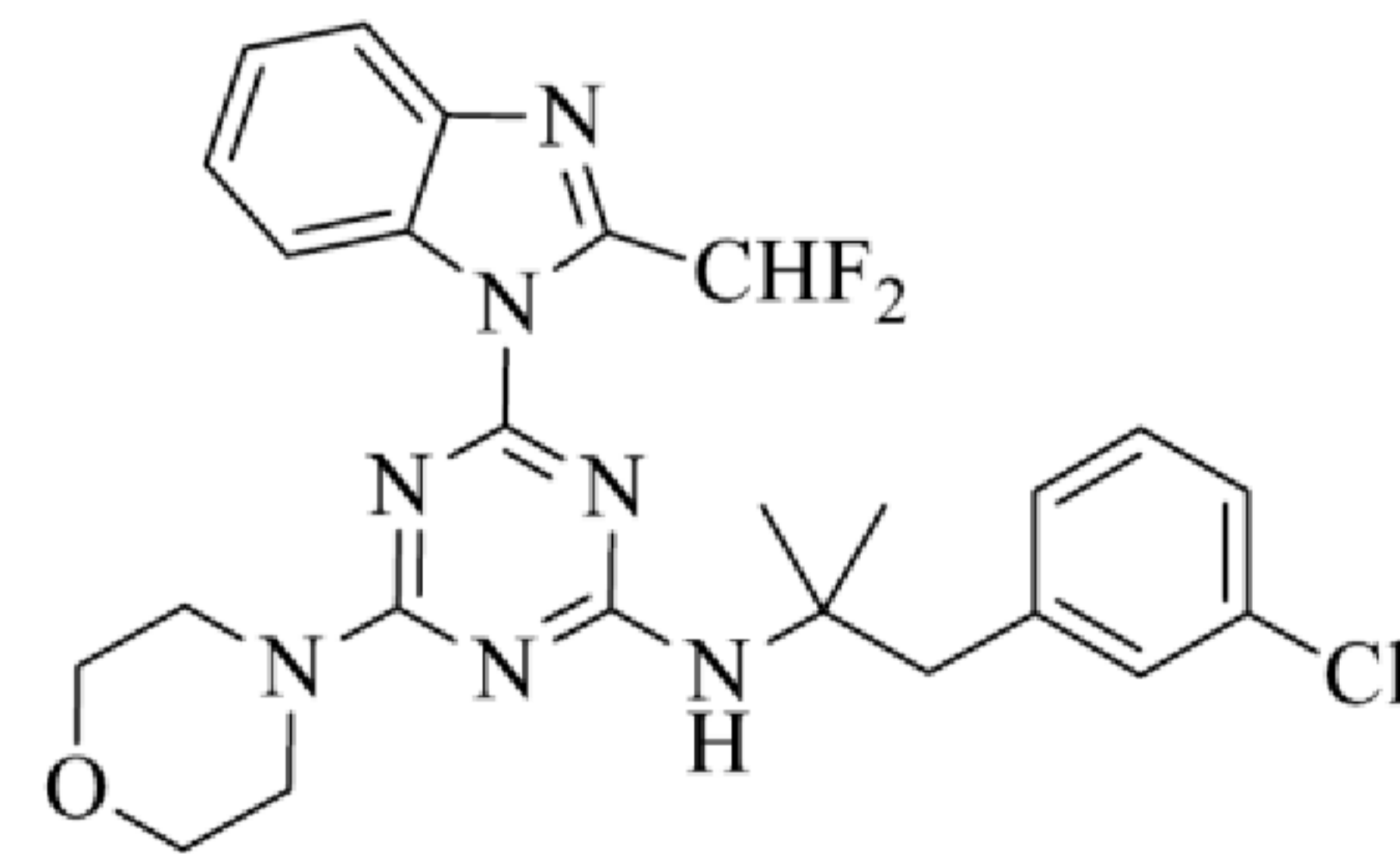
A17



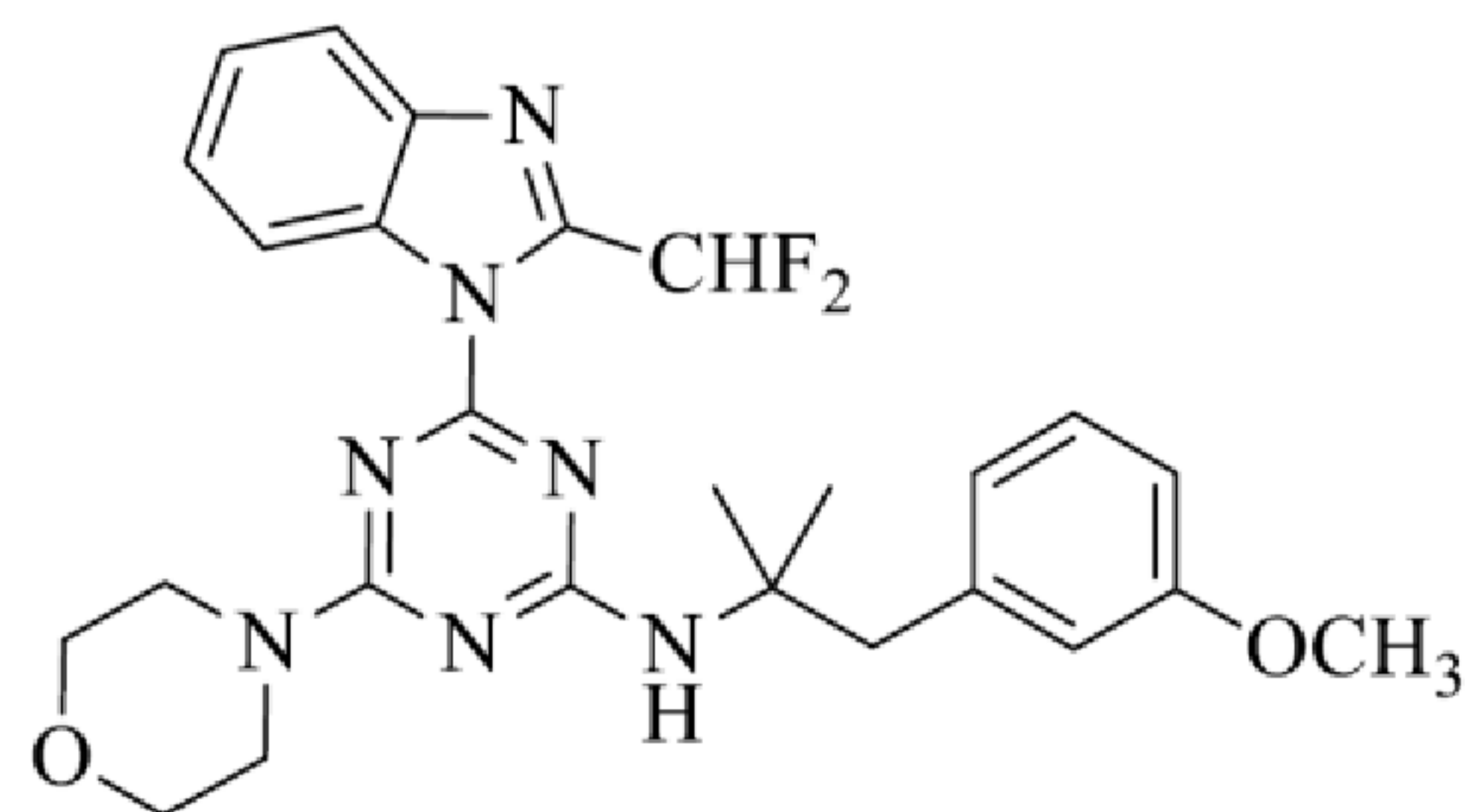
A18



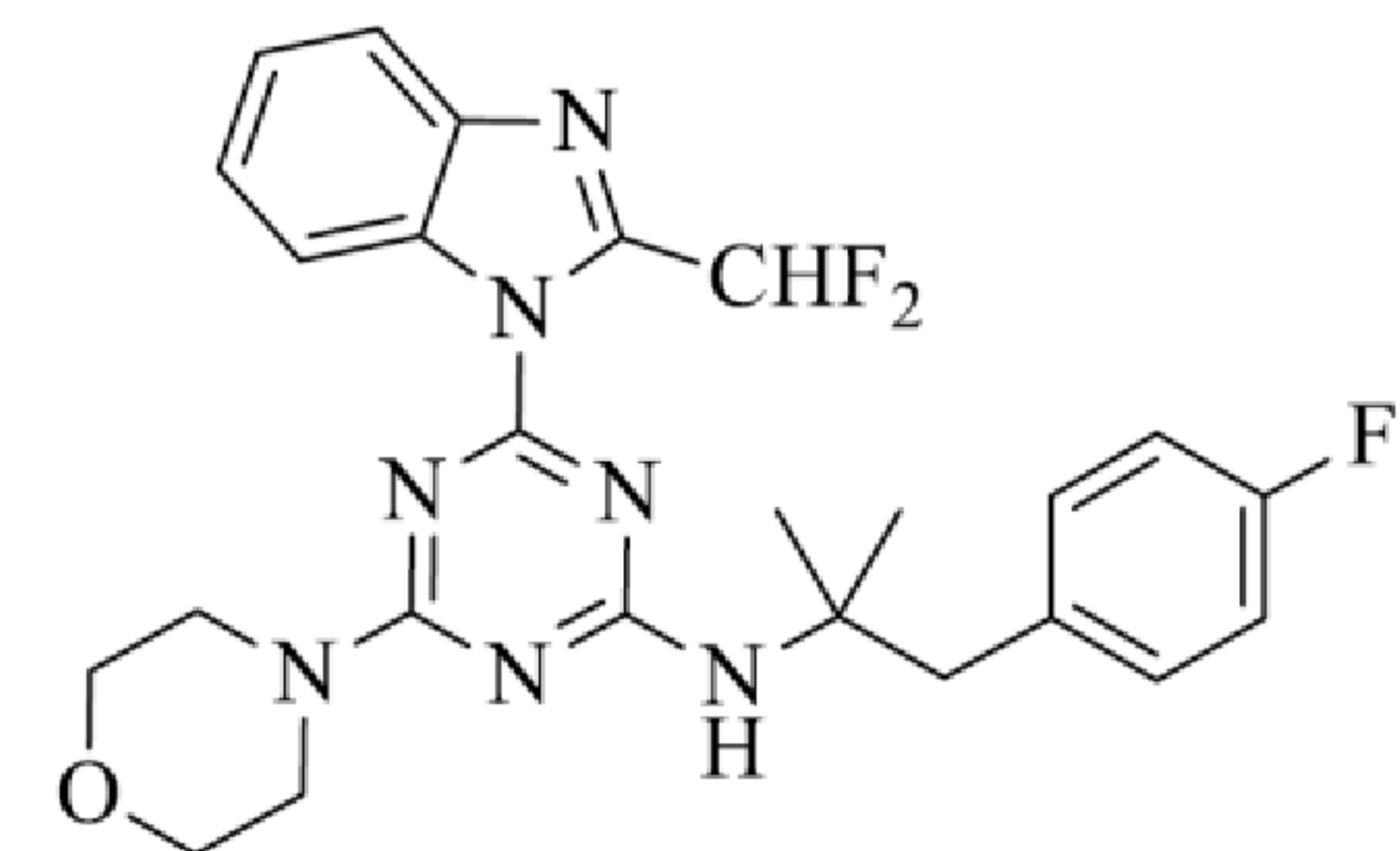
A19



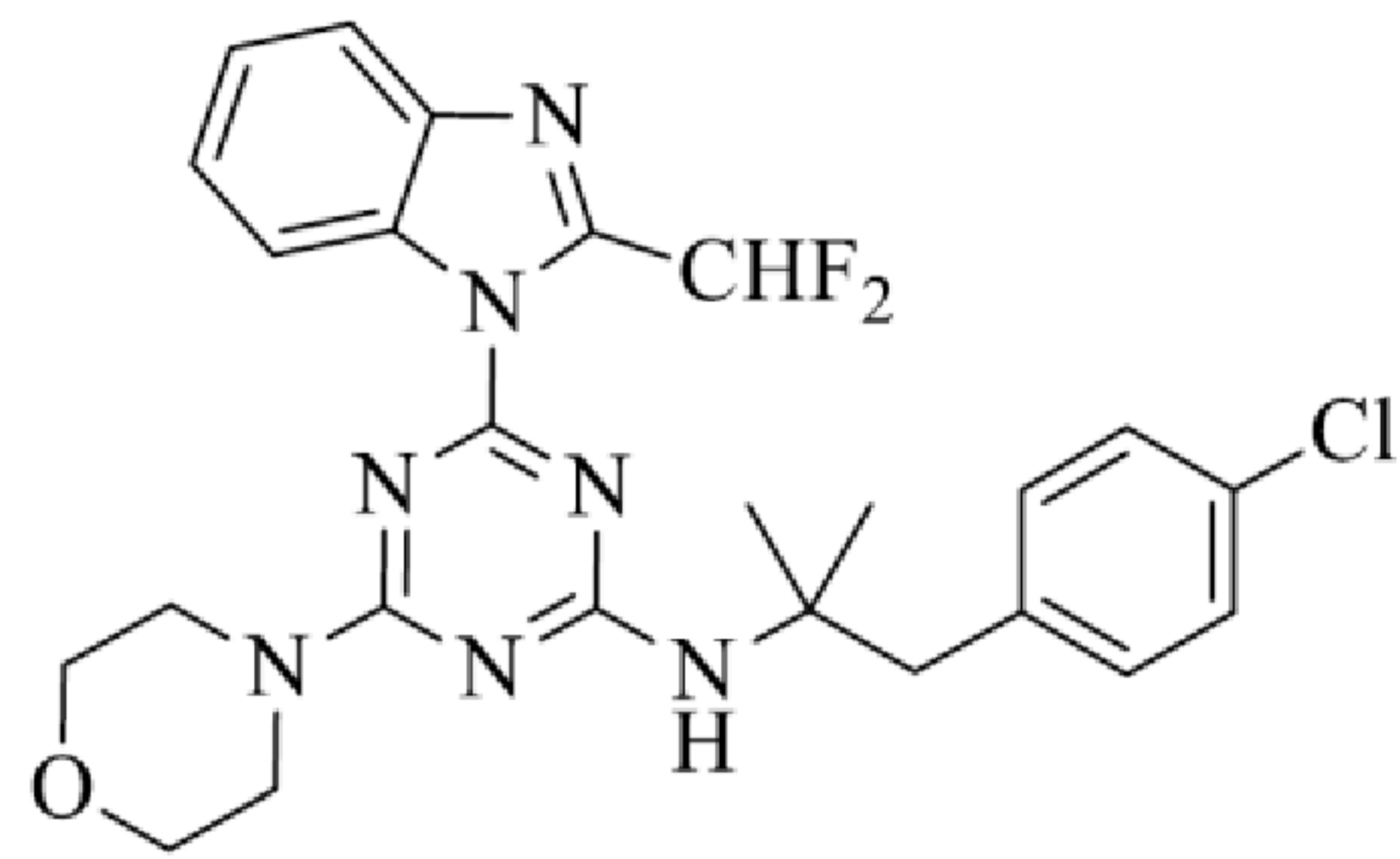
A20



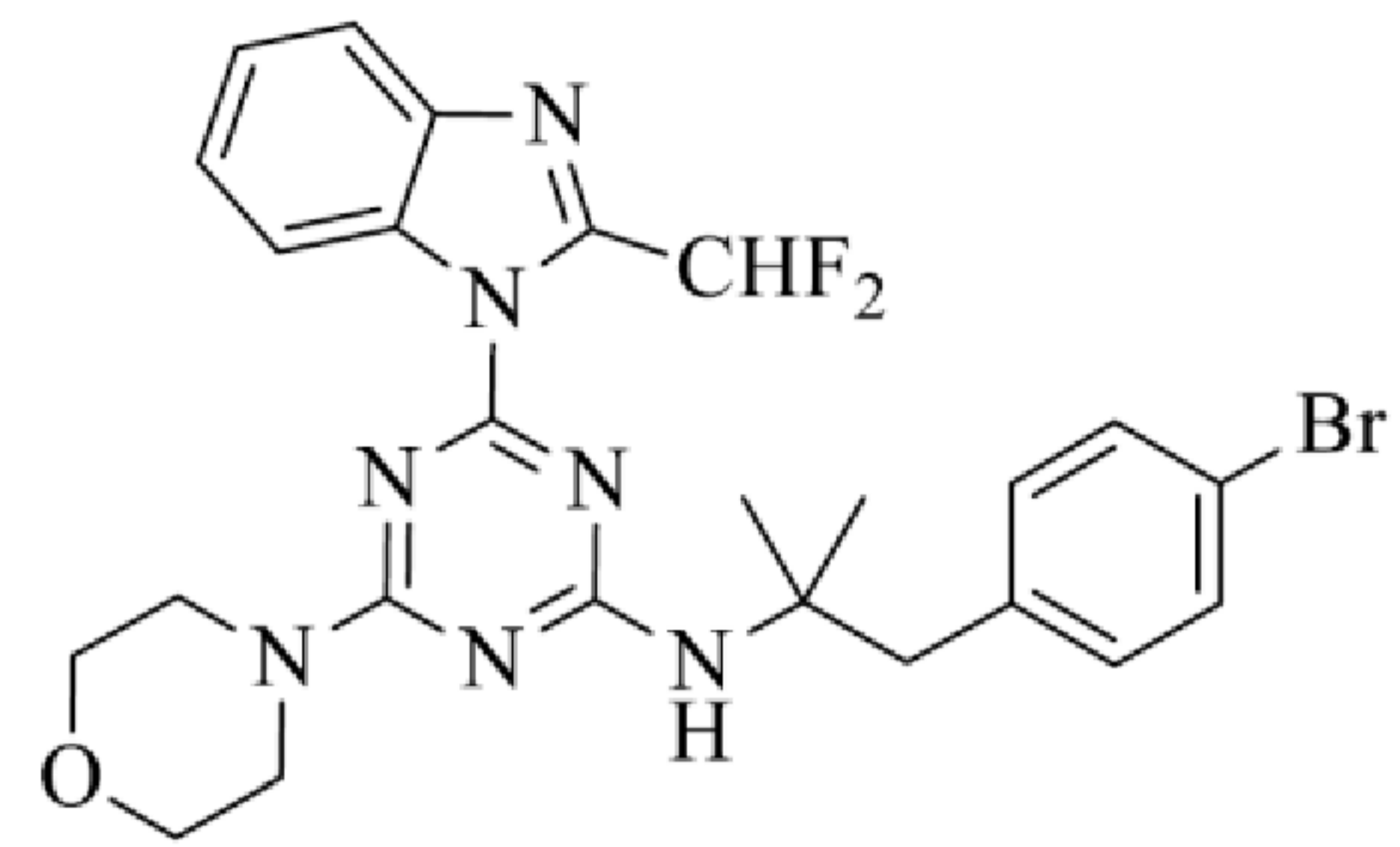
A21



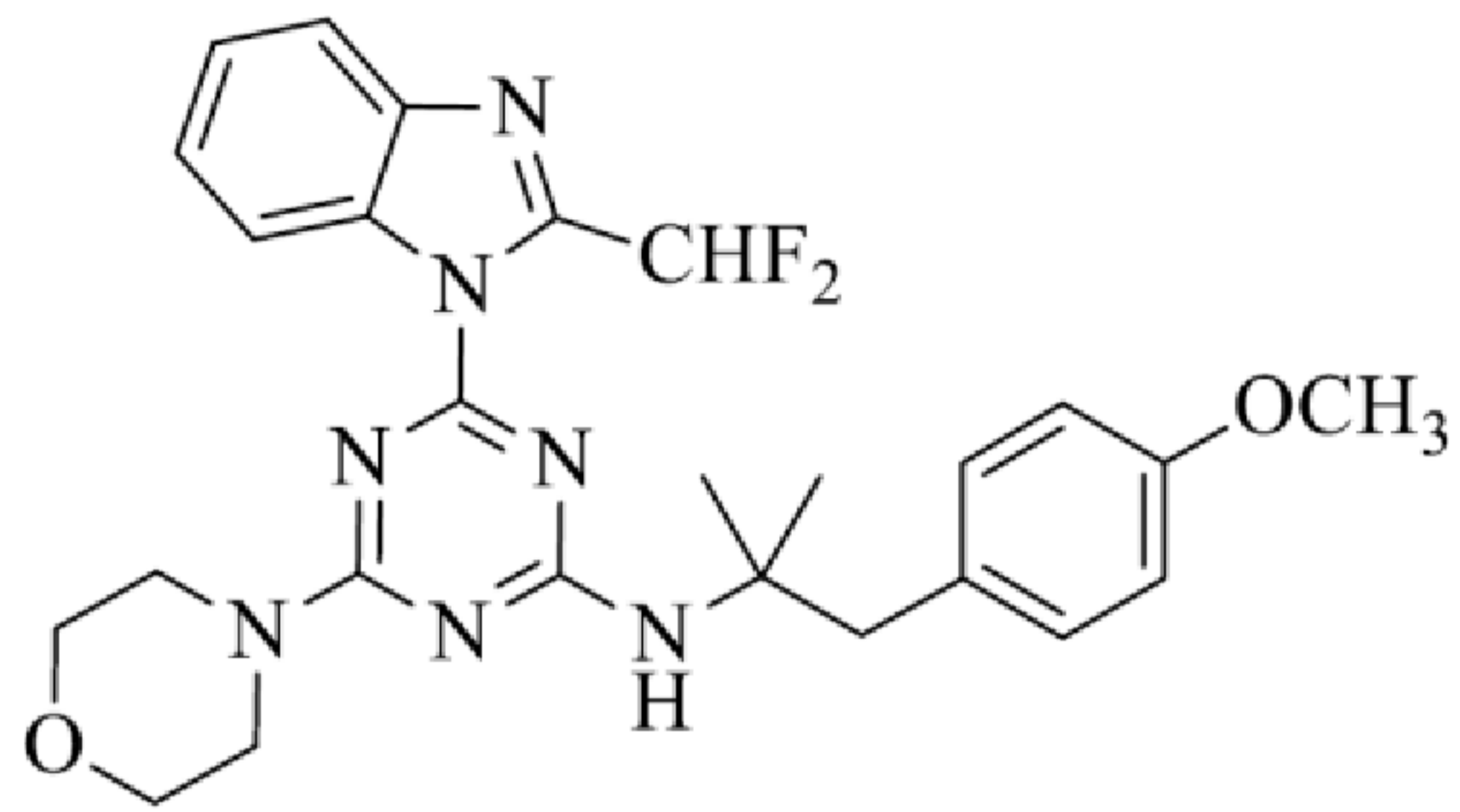
A22



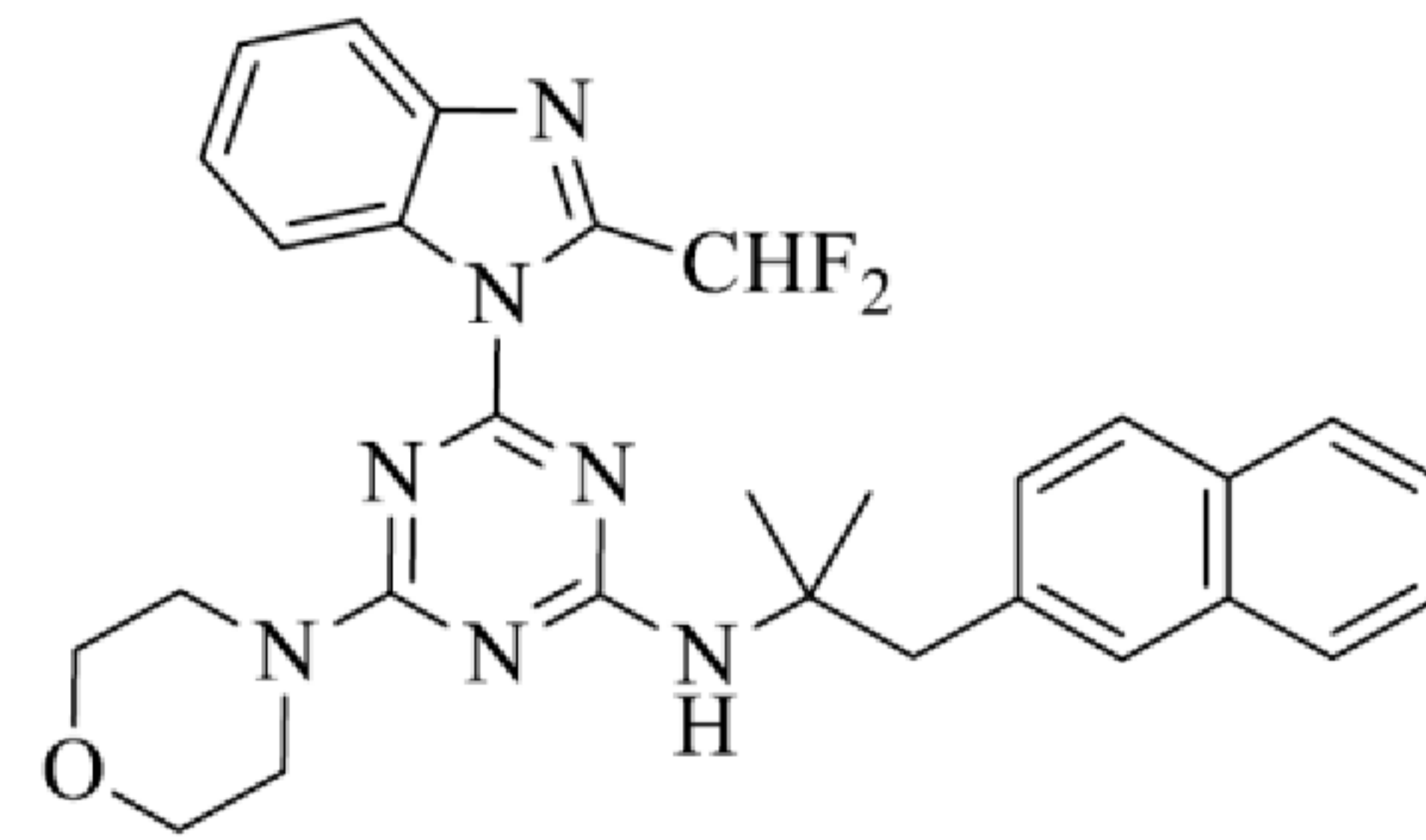
A23



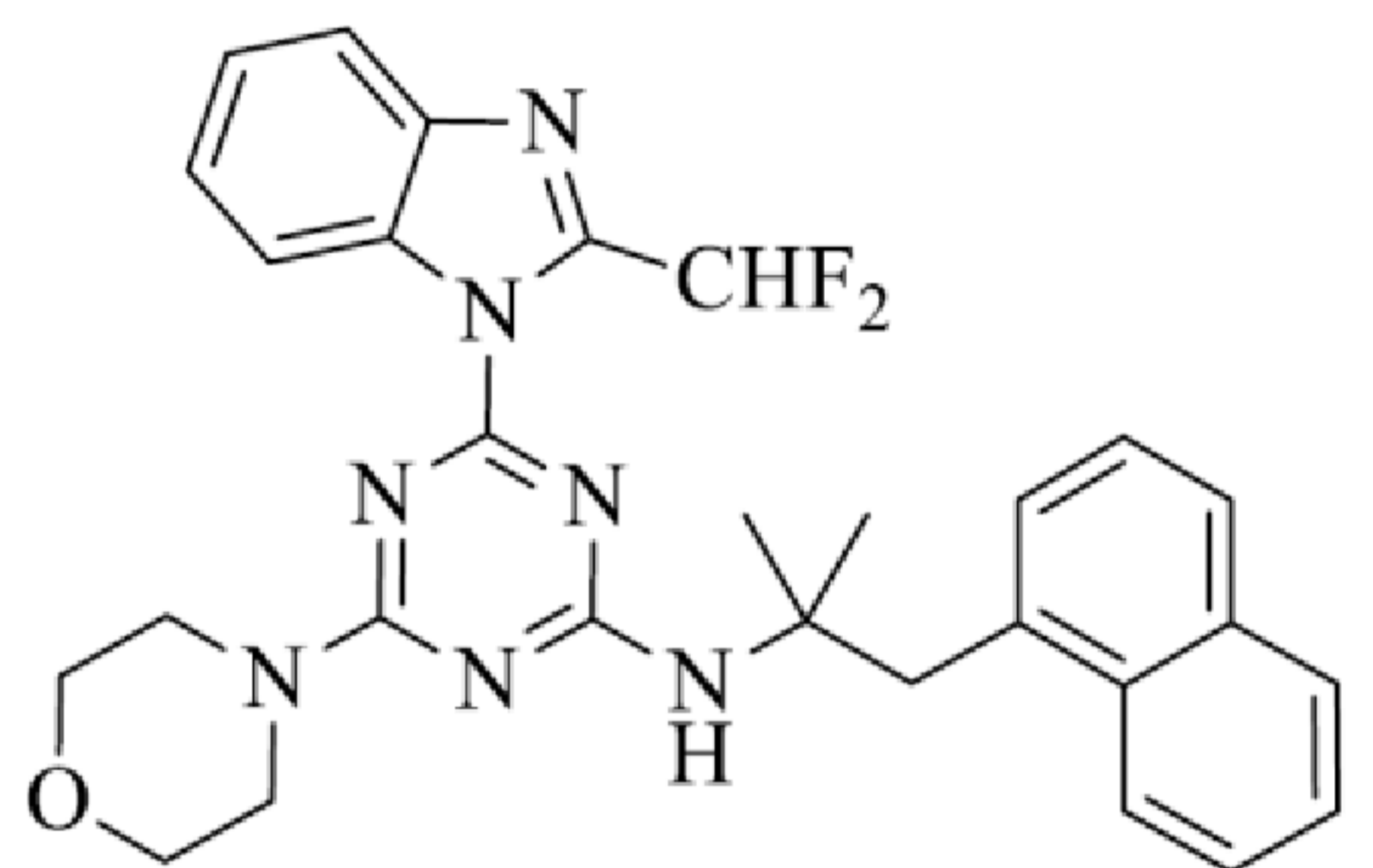
A24



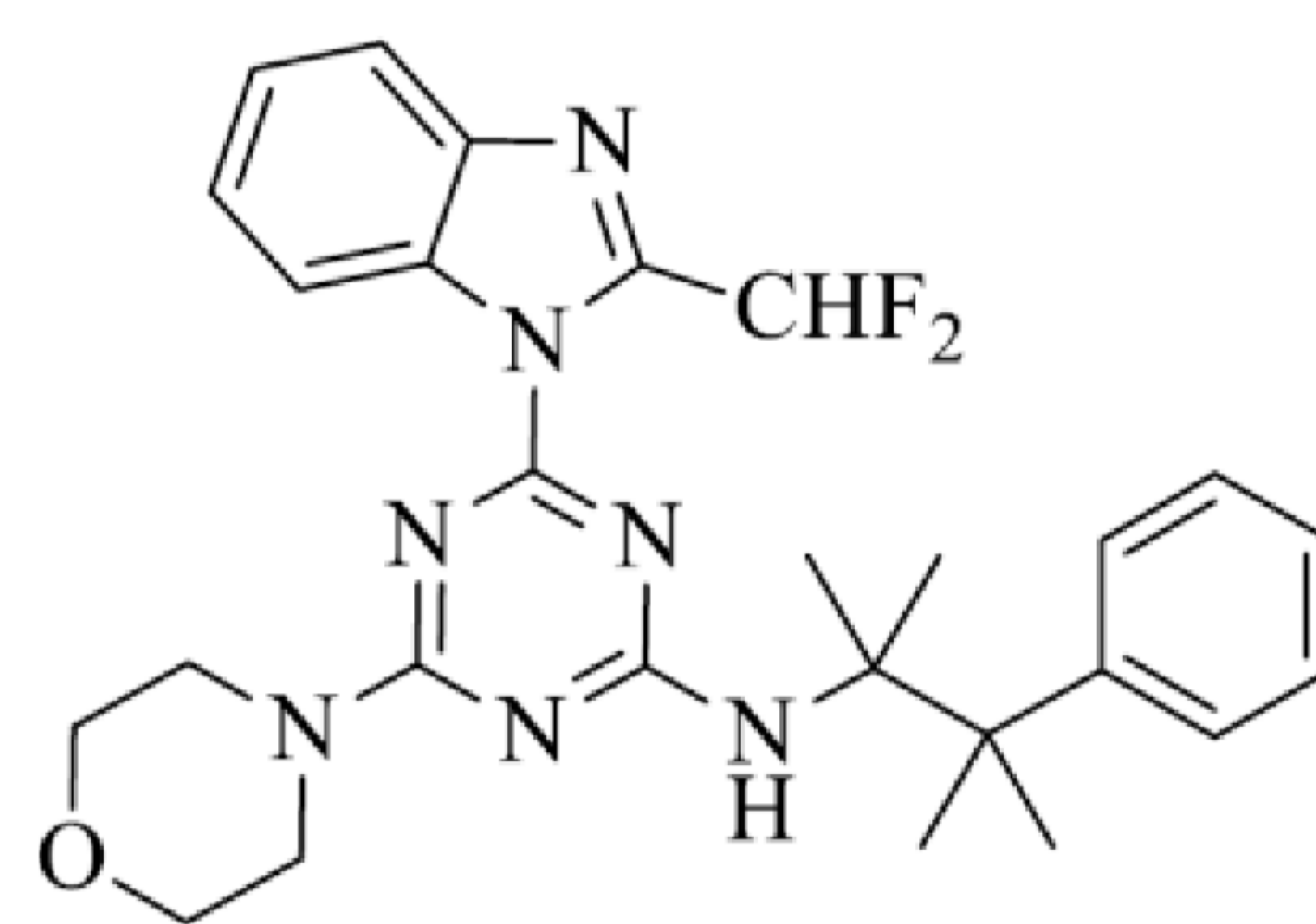
A25



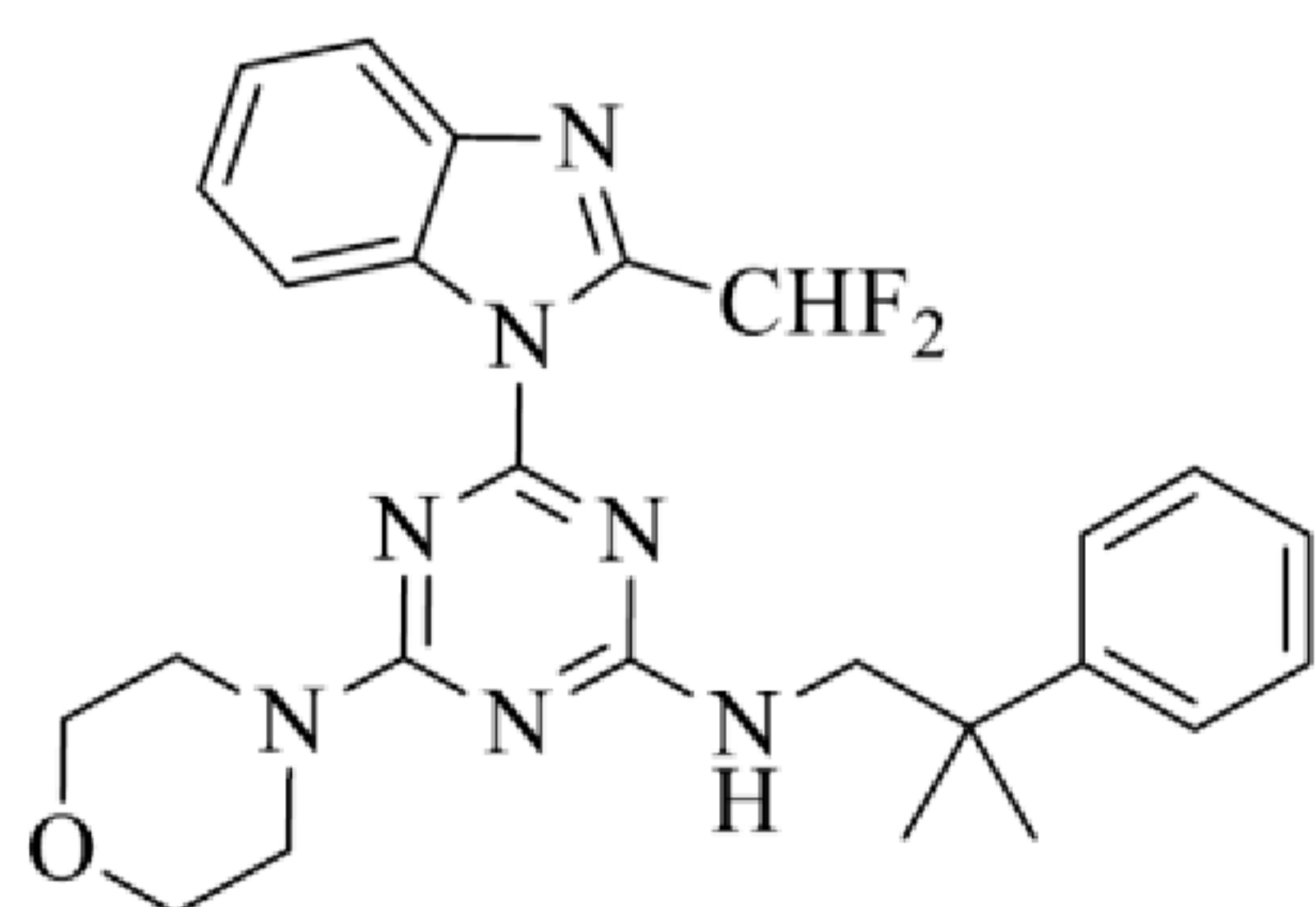
A26



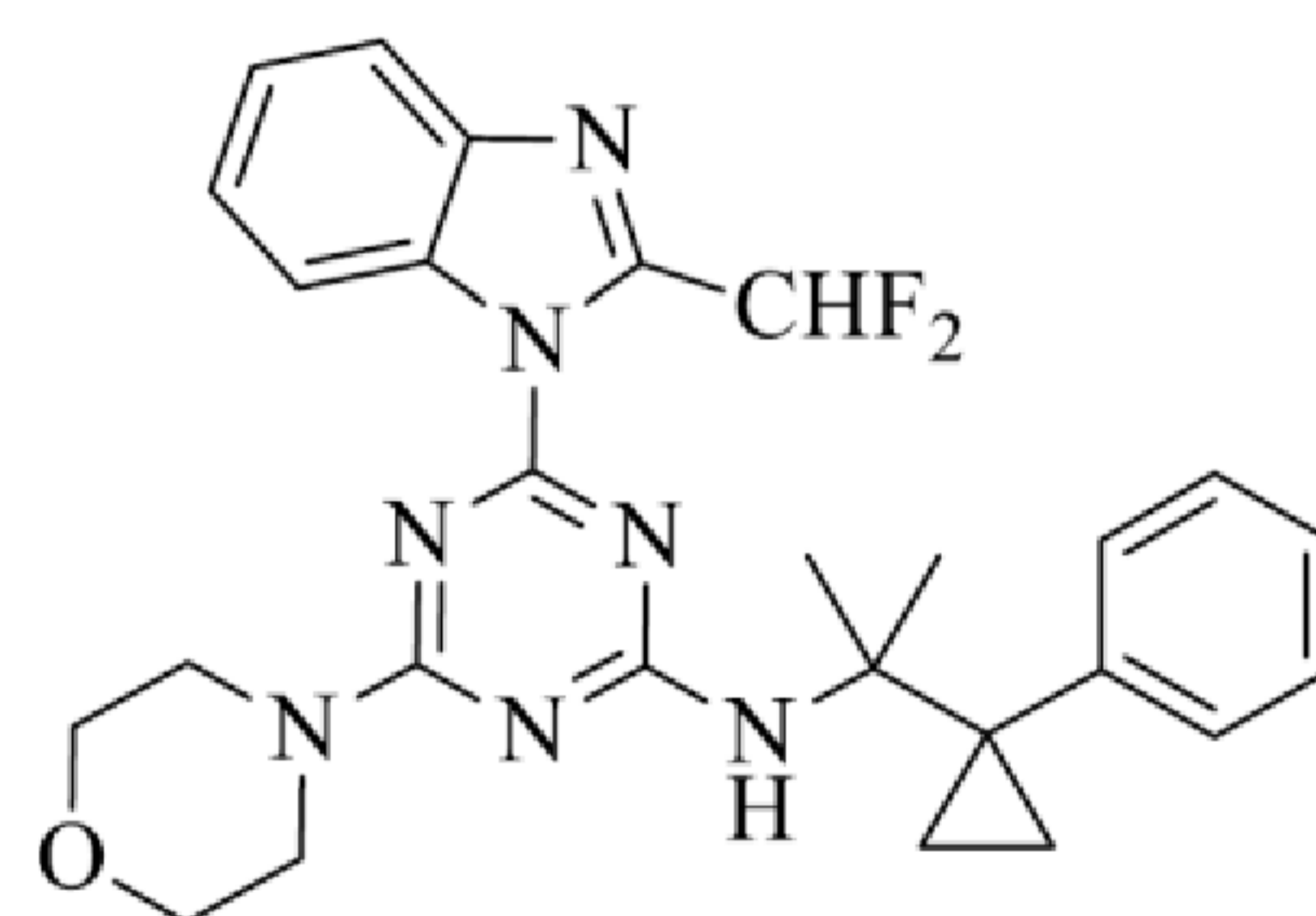
A27



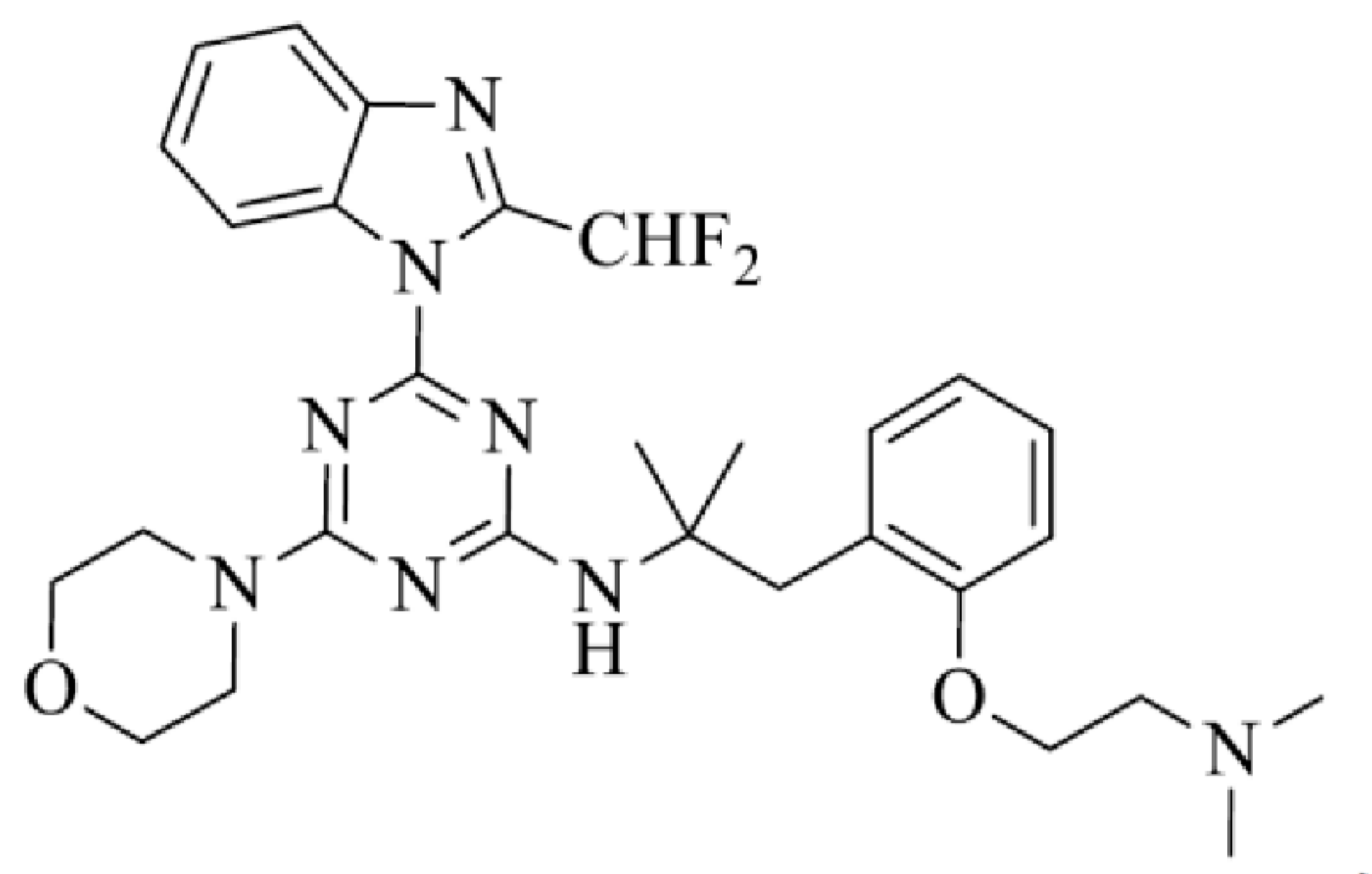
A28



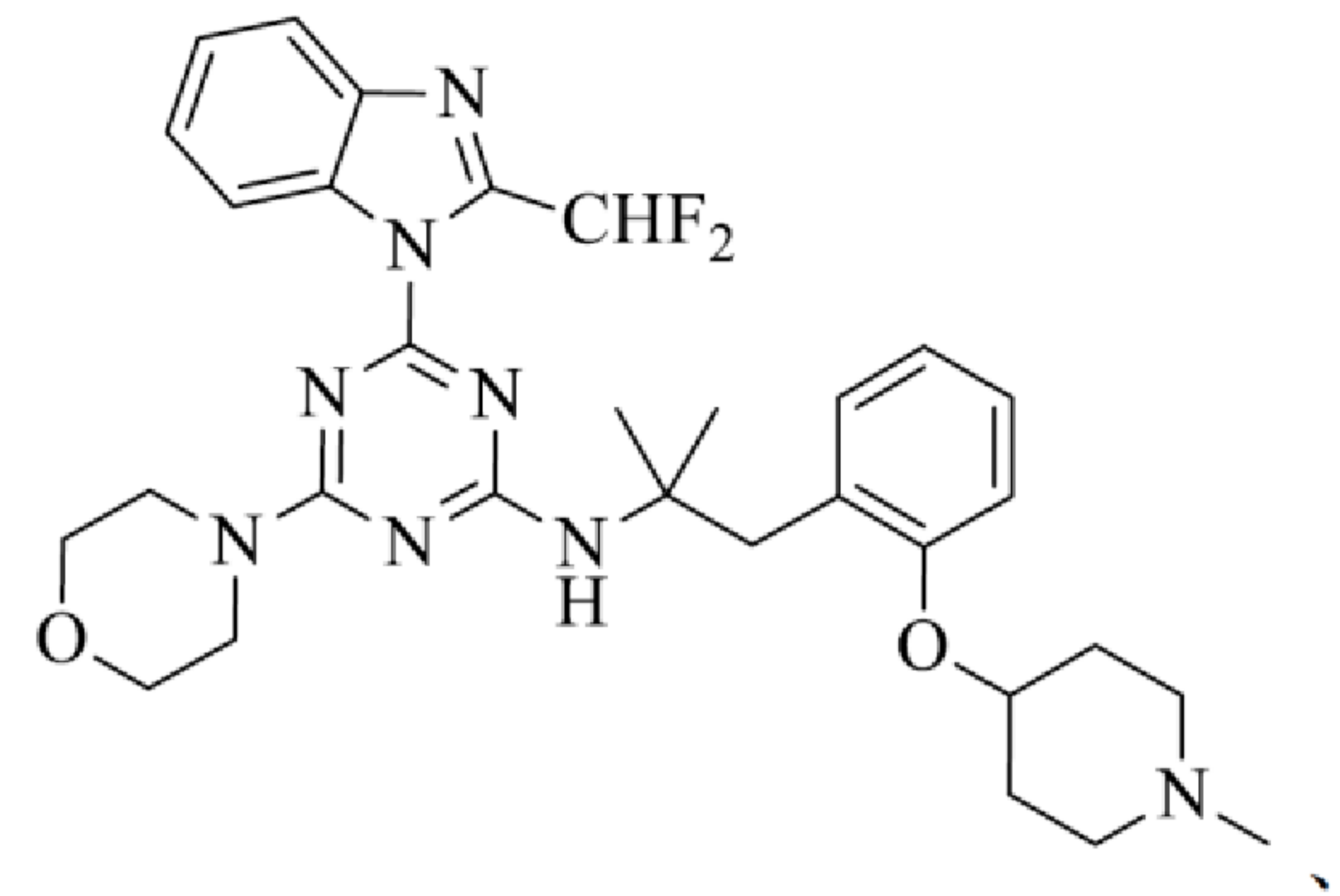
A29



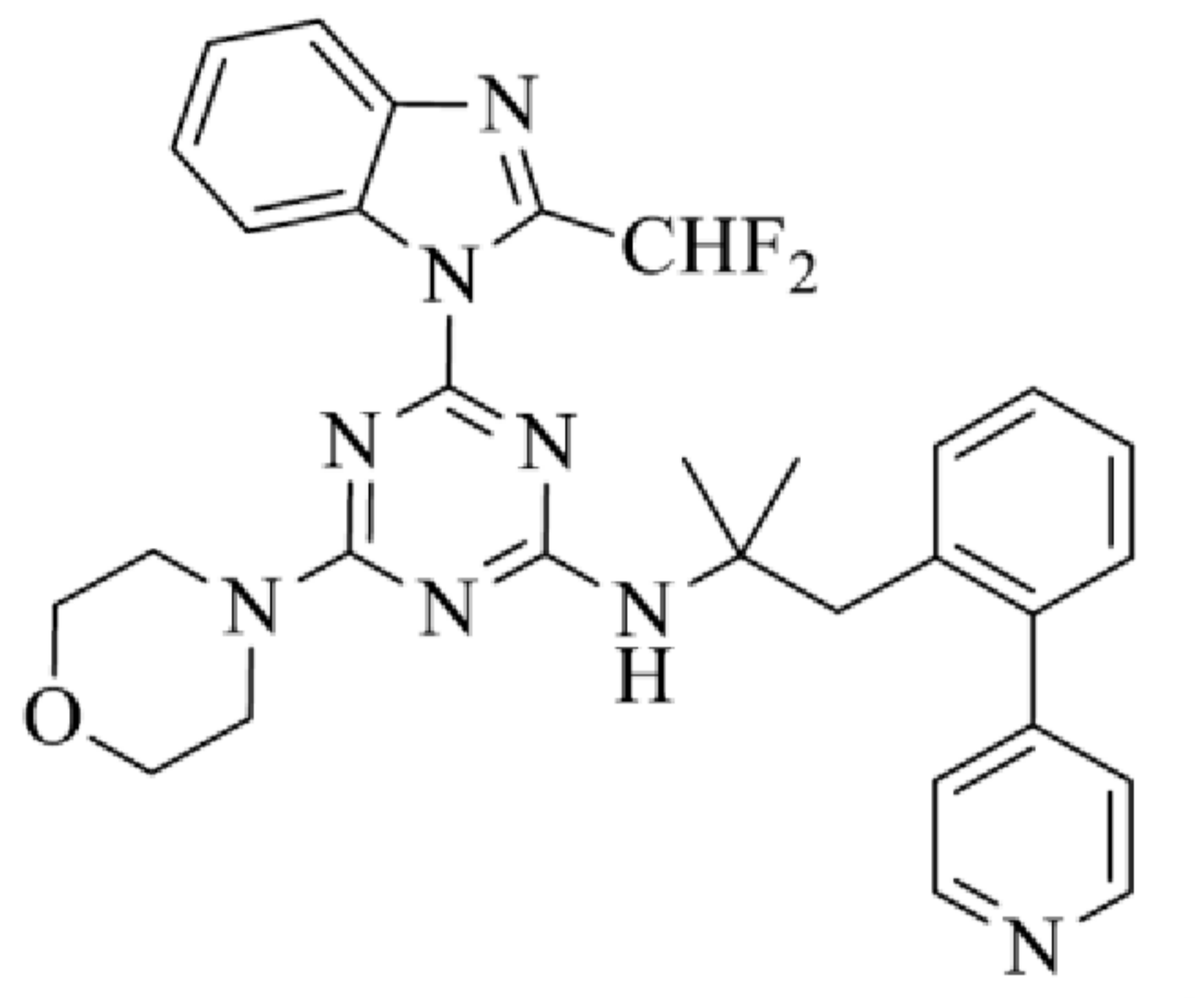
A30



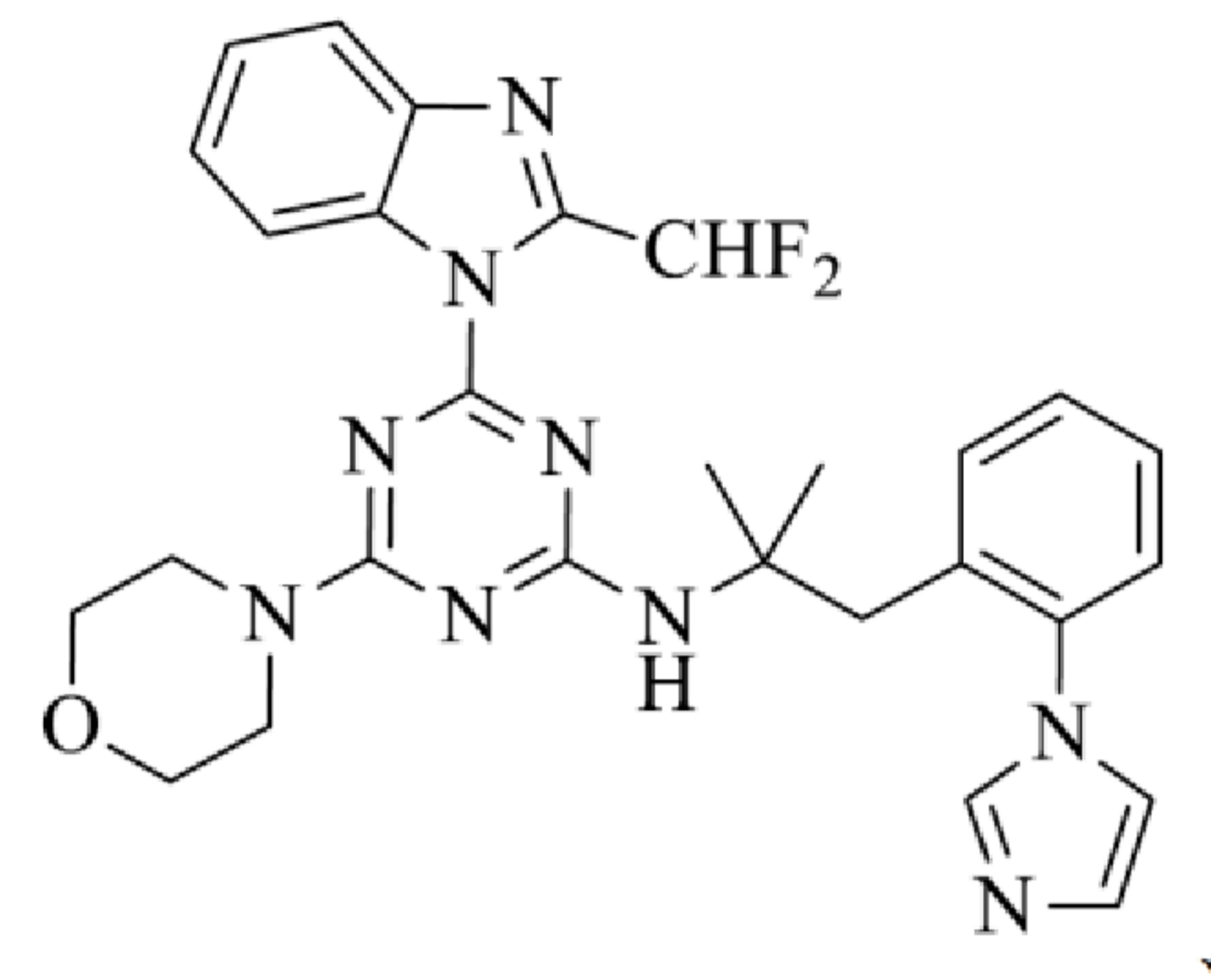
A31



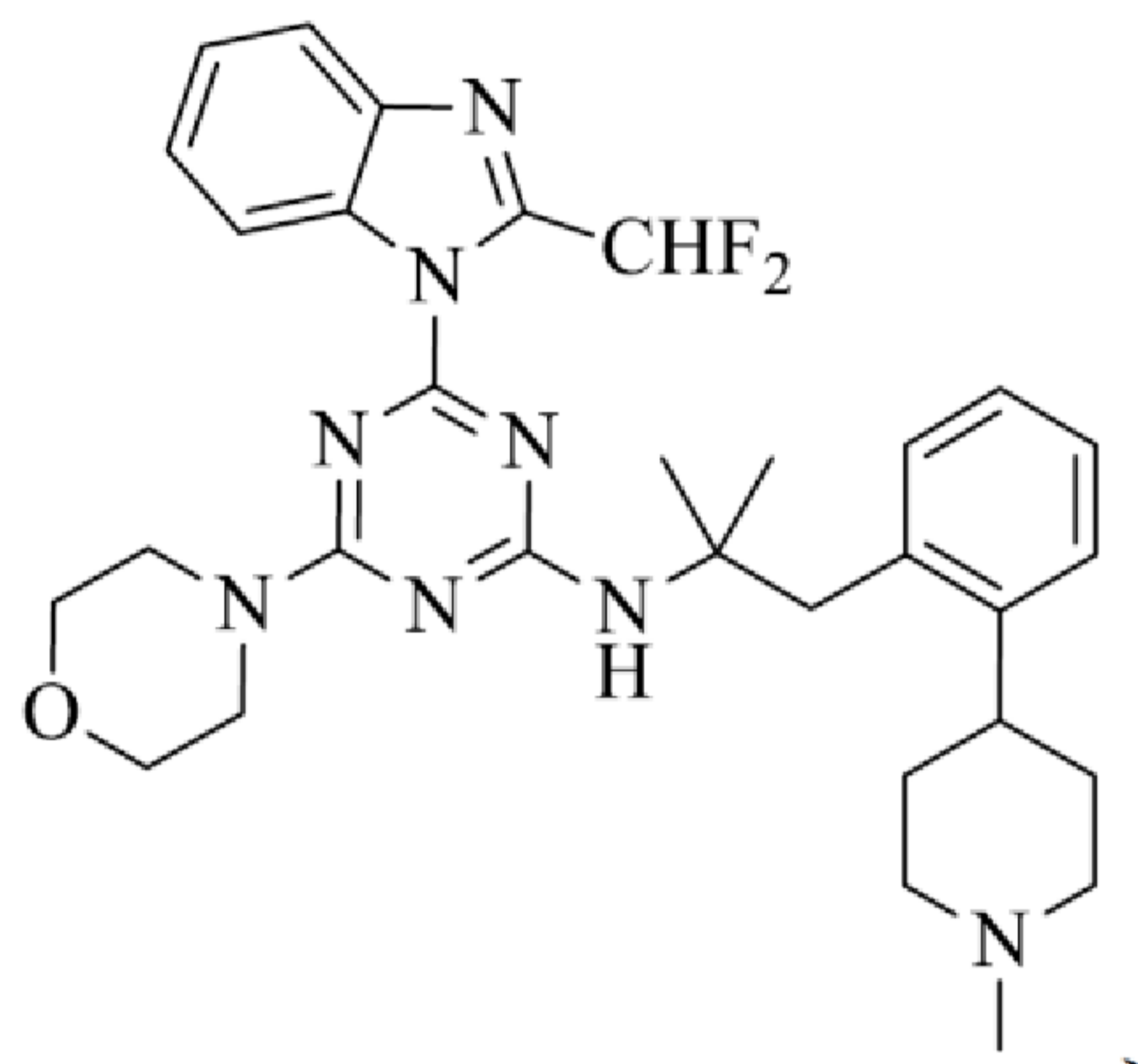
A32



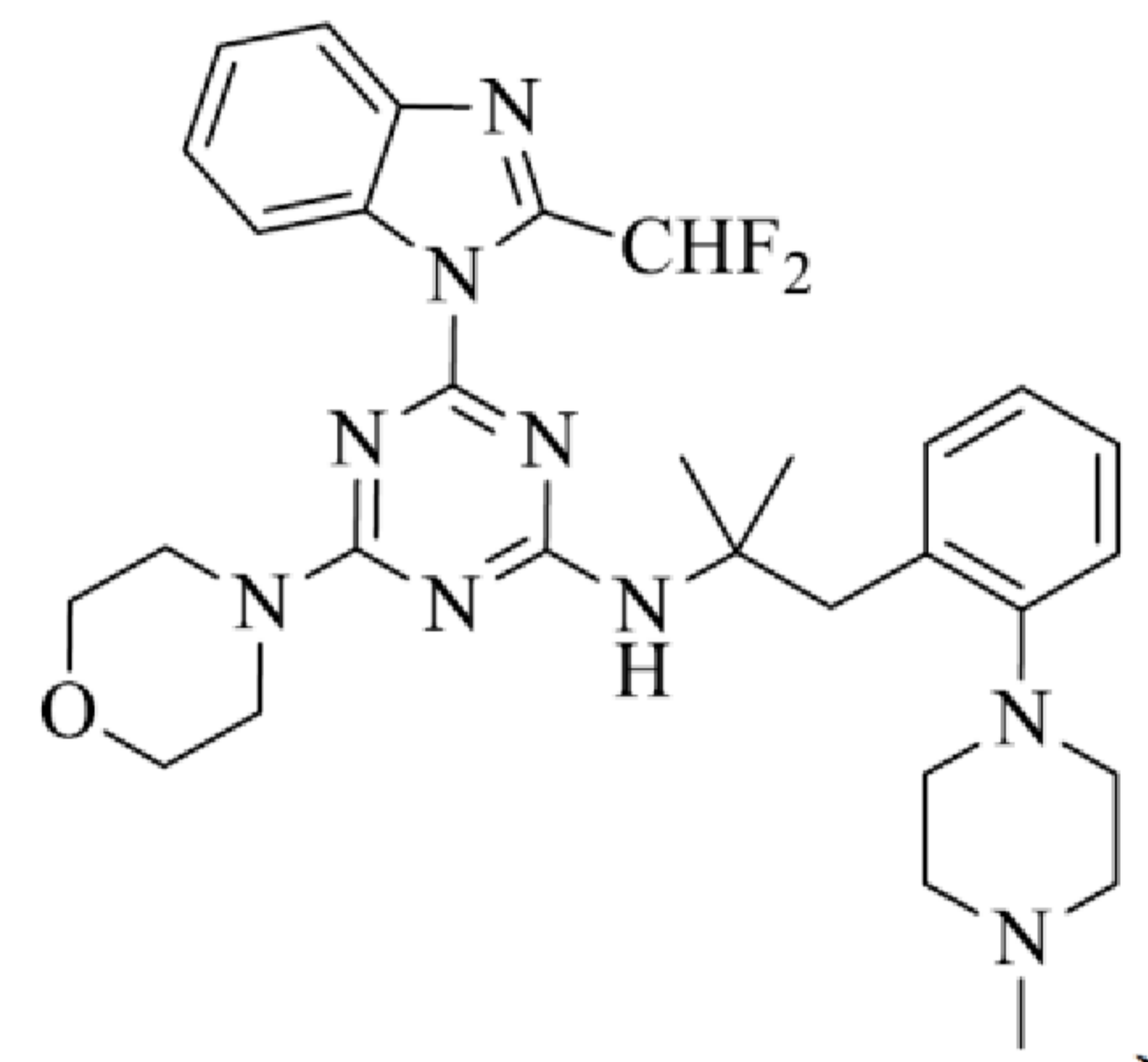
A33



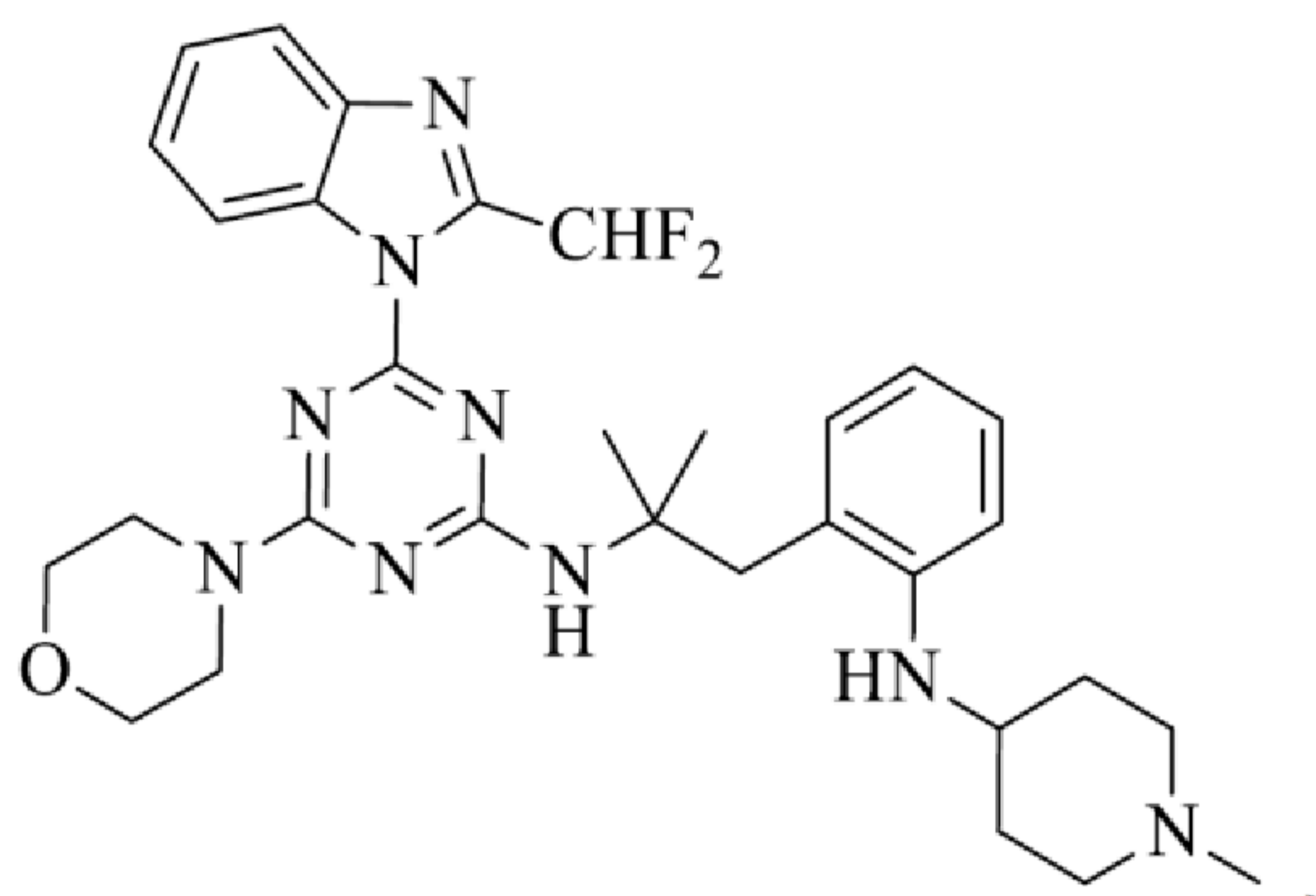
A34



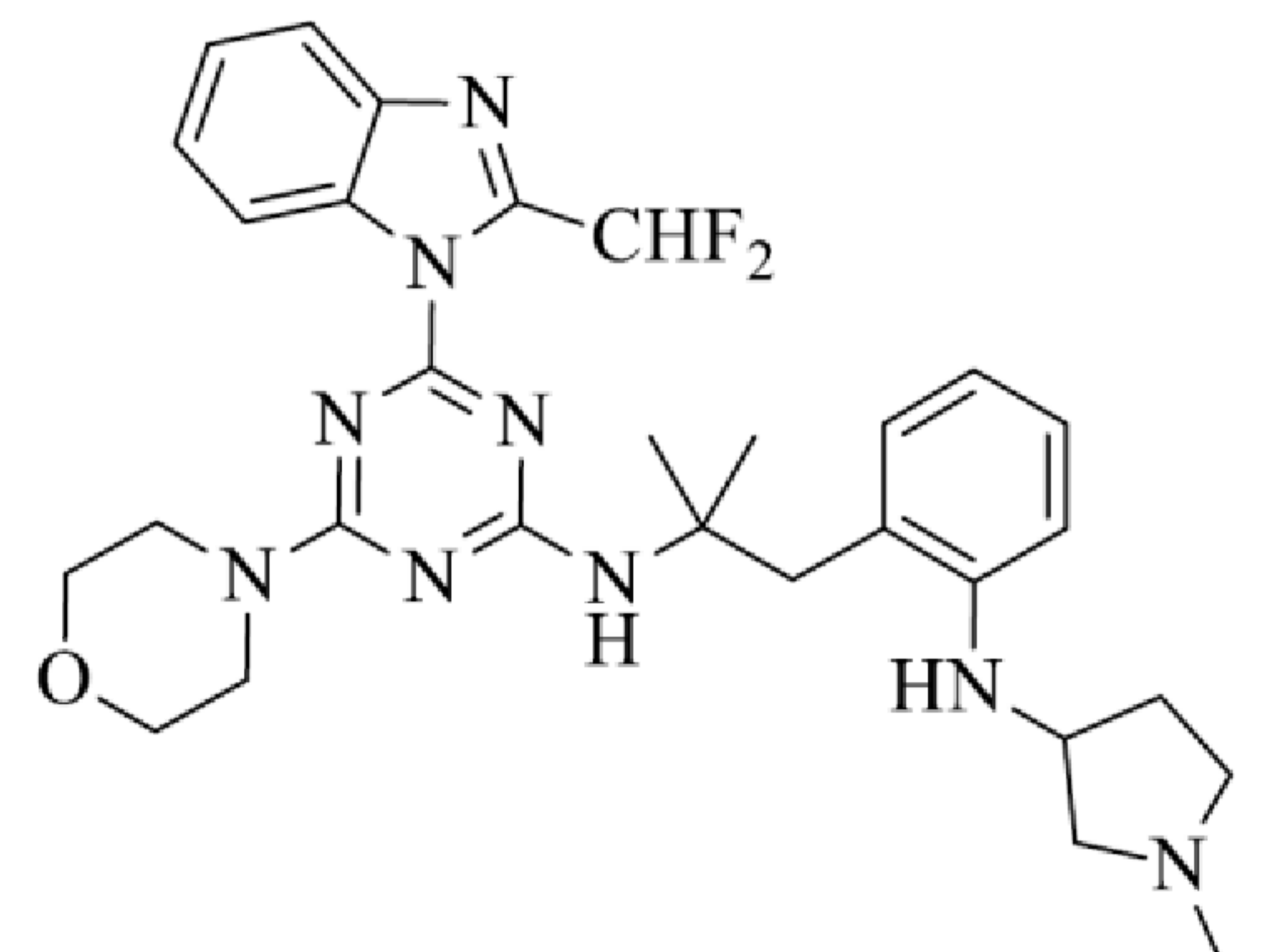
A35



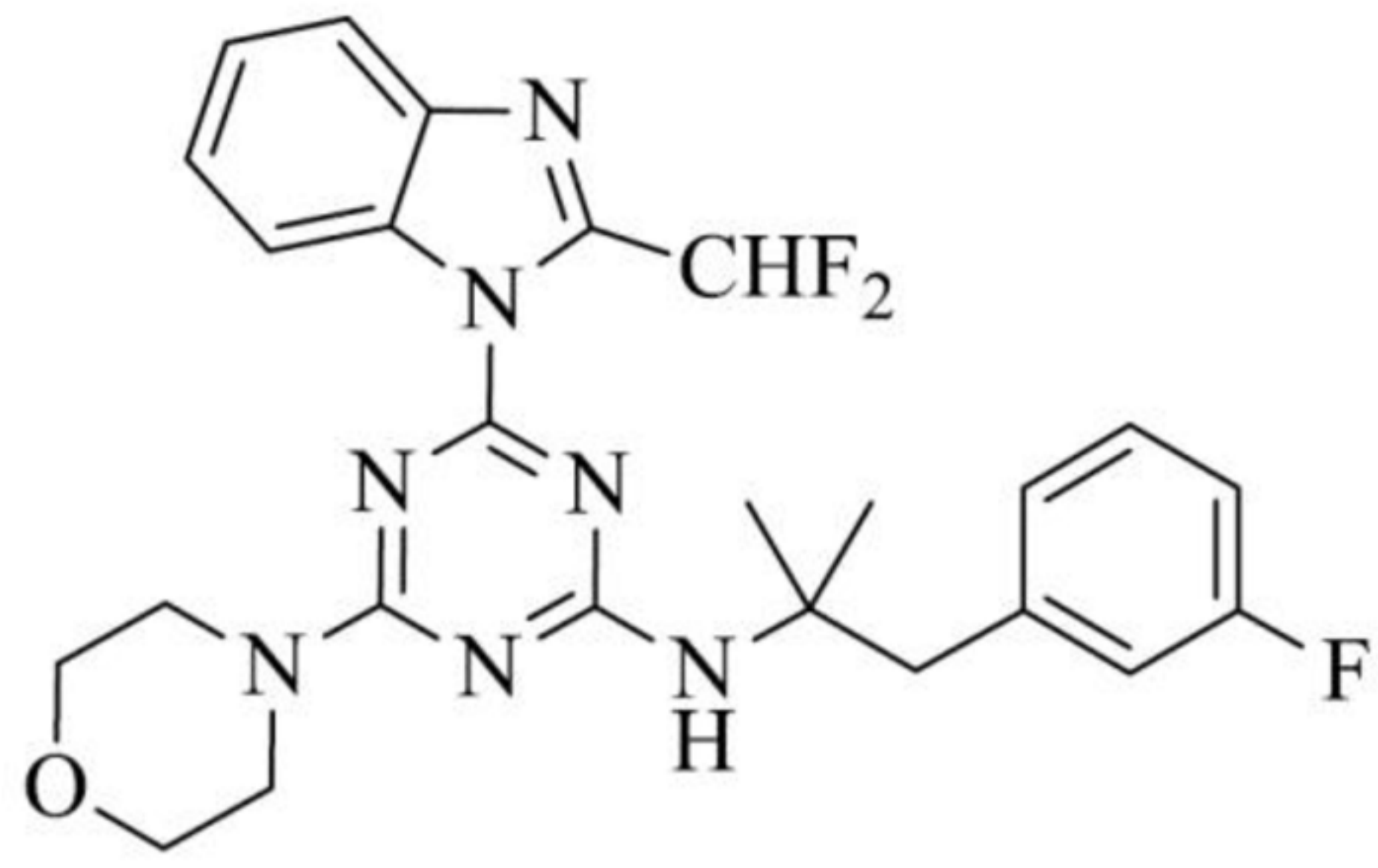
A36



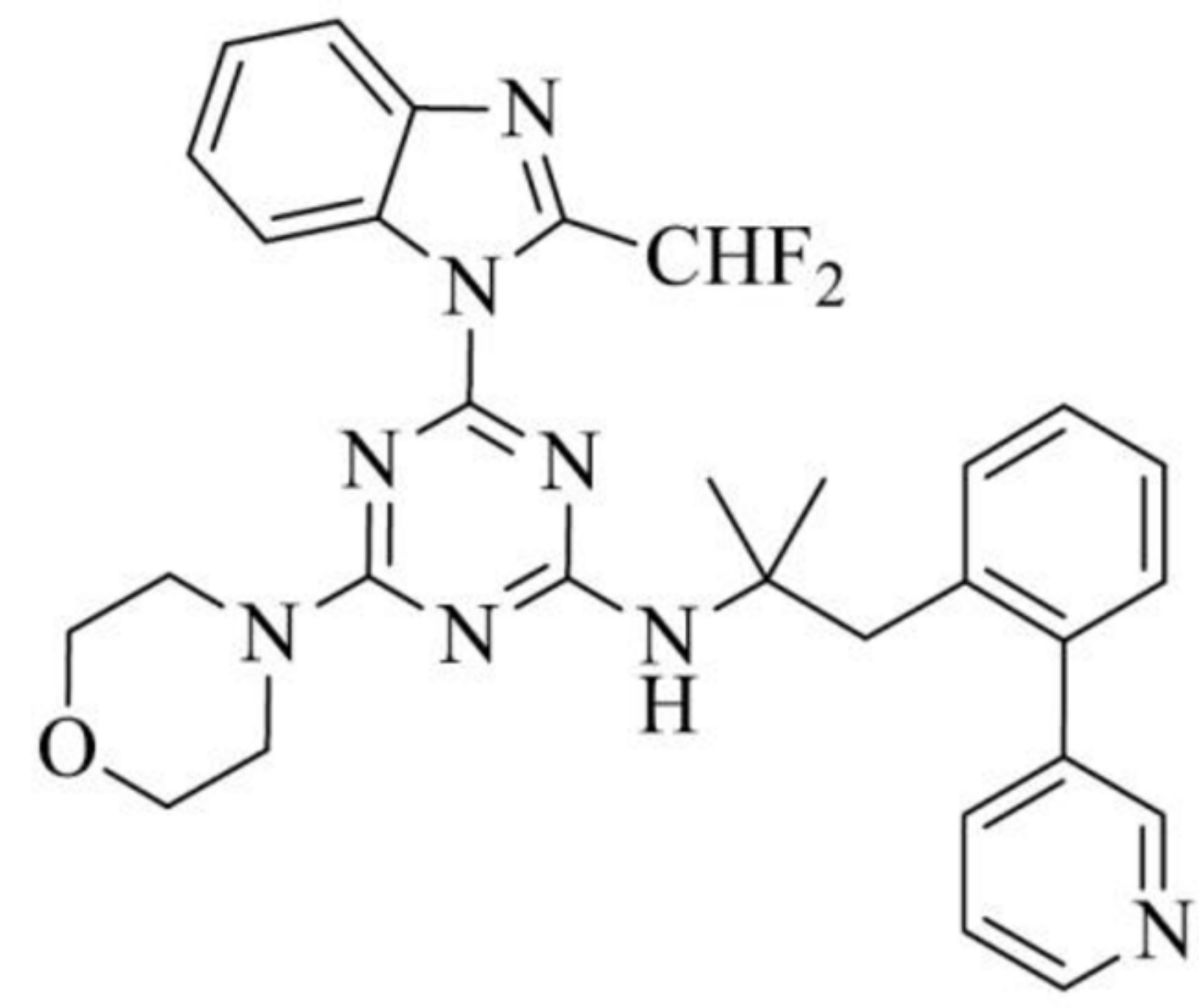
A37



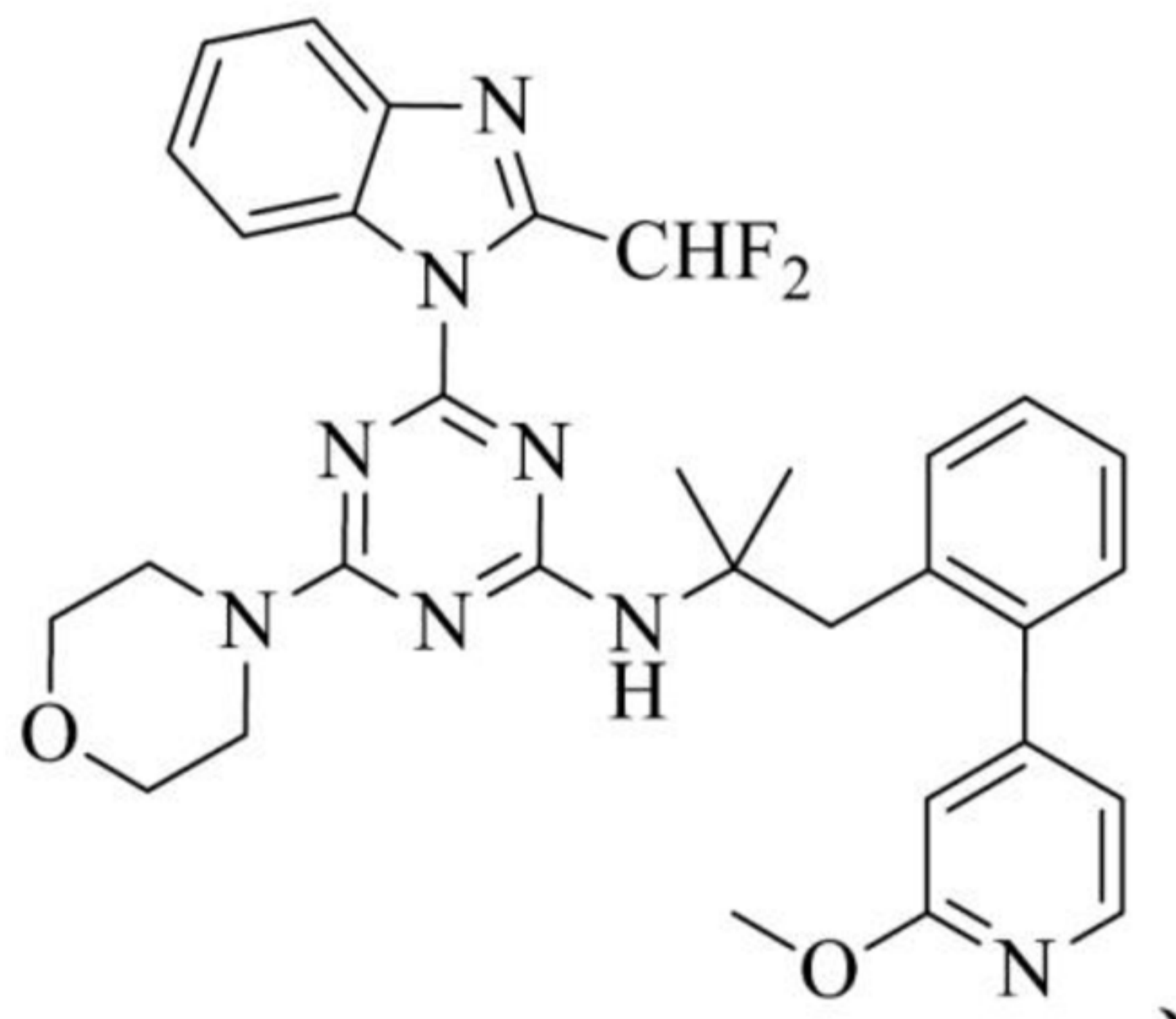
A38



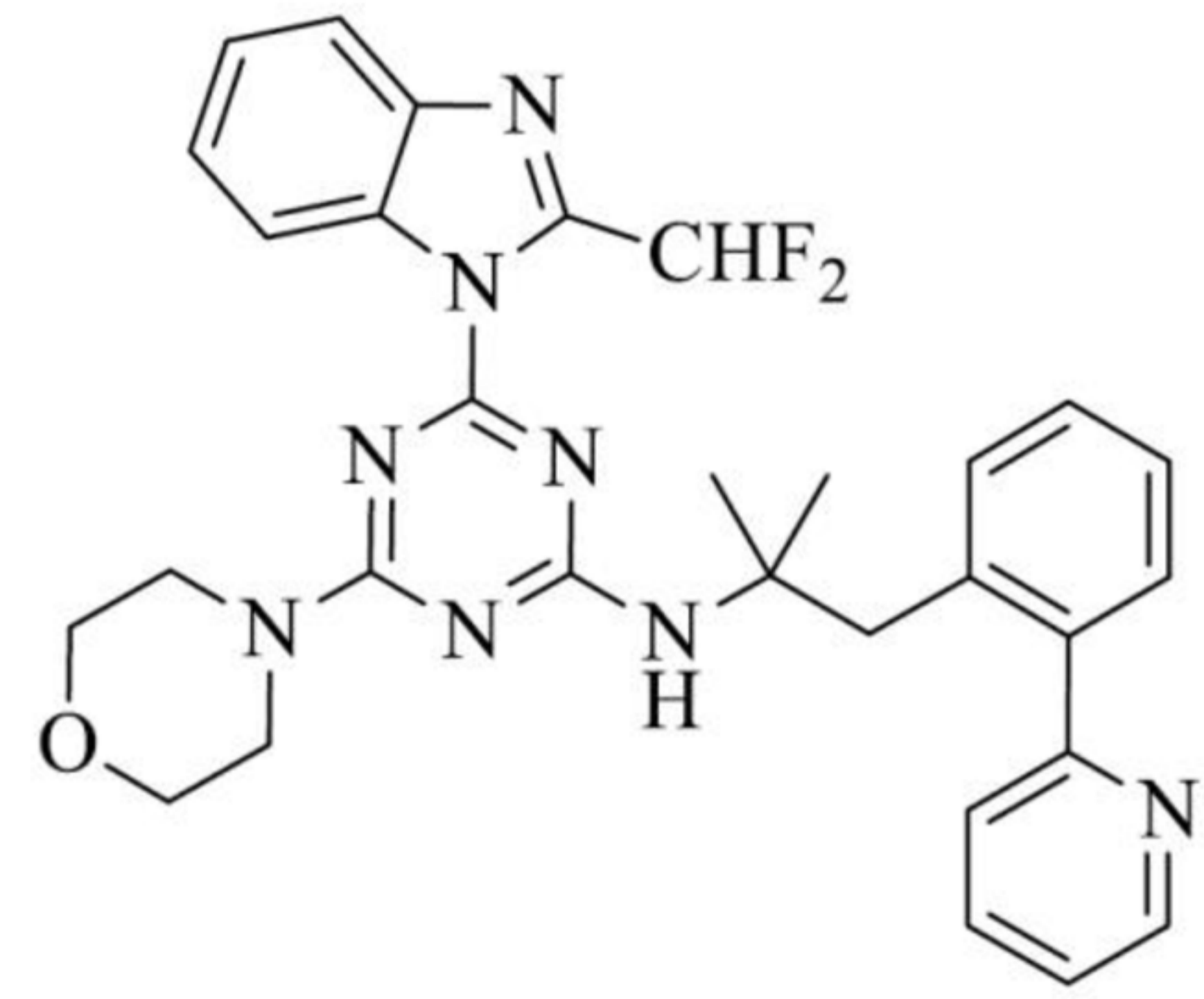
A39



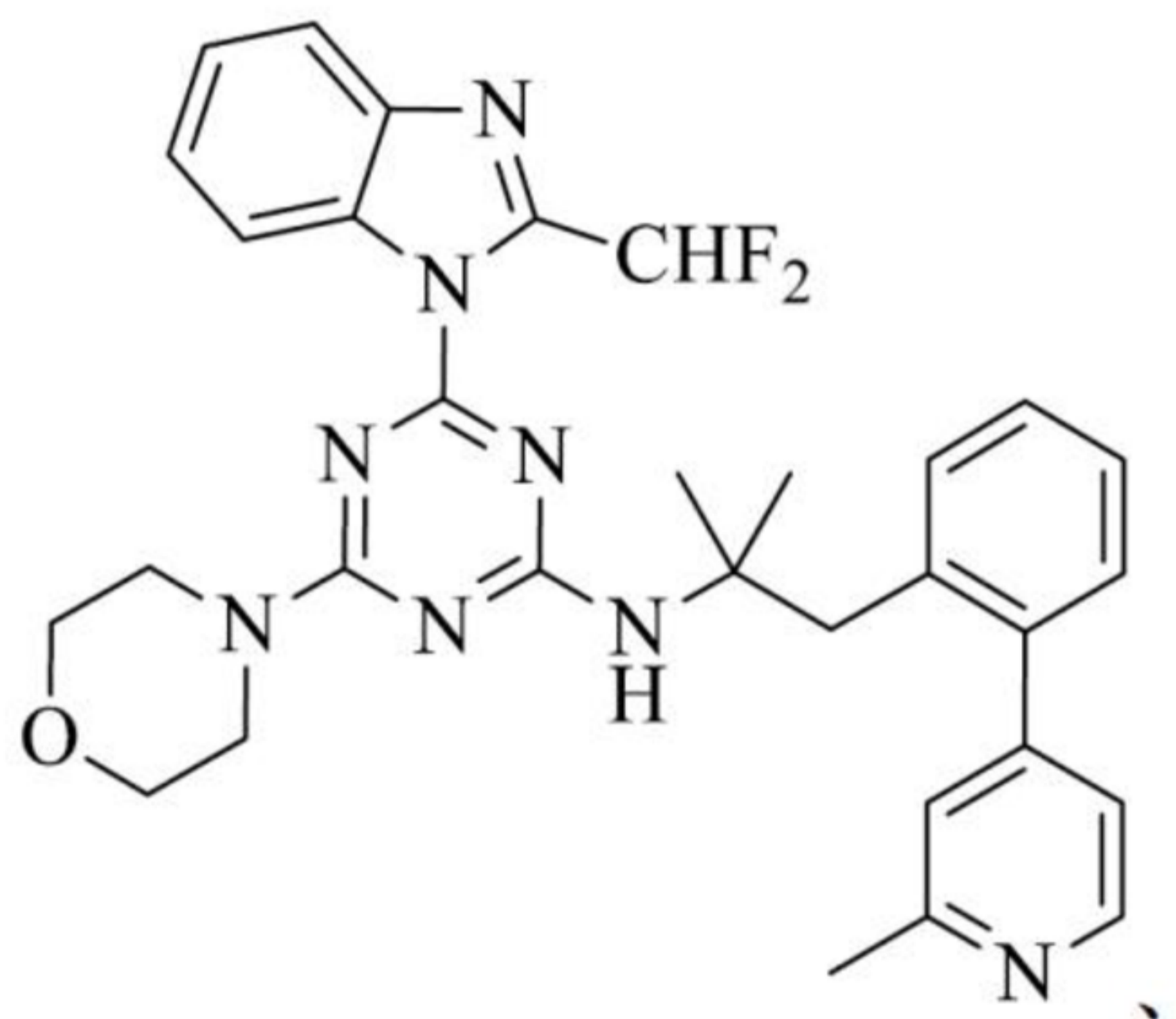
A40



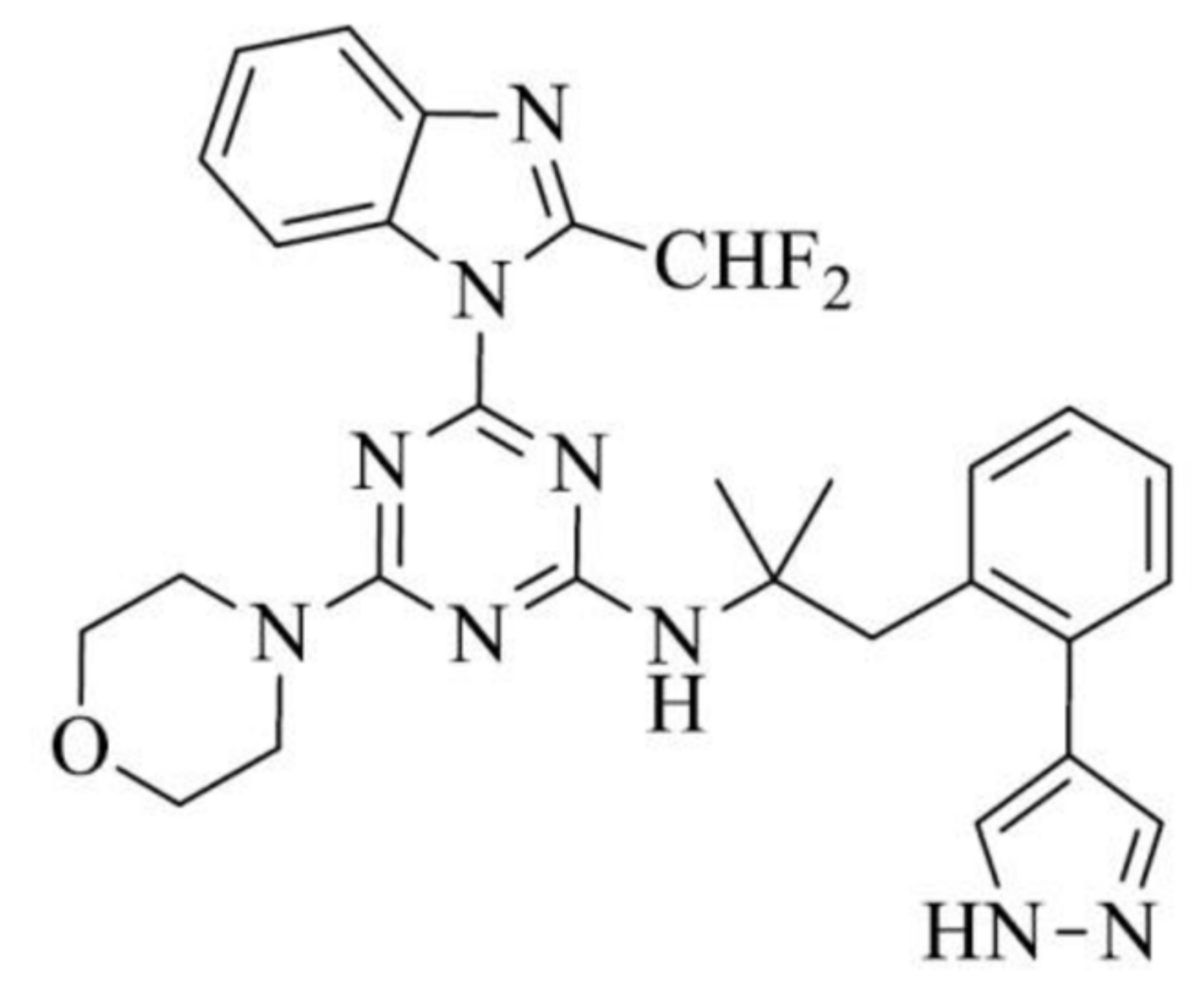
A41



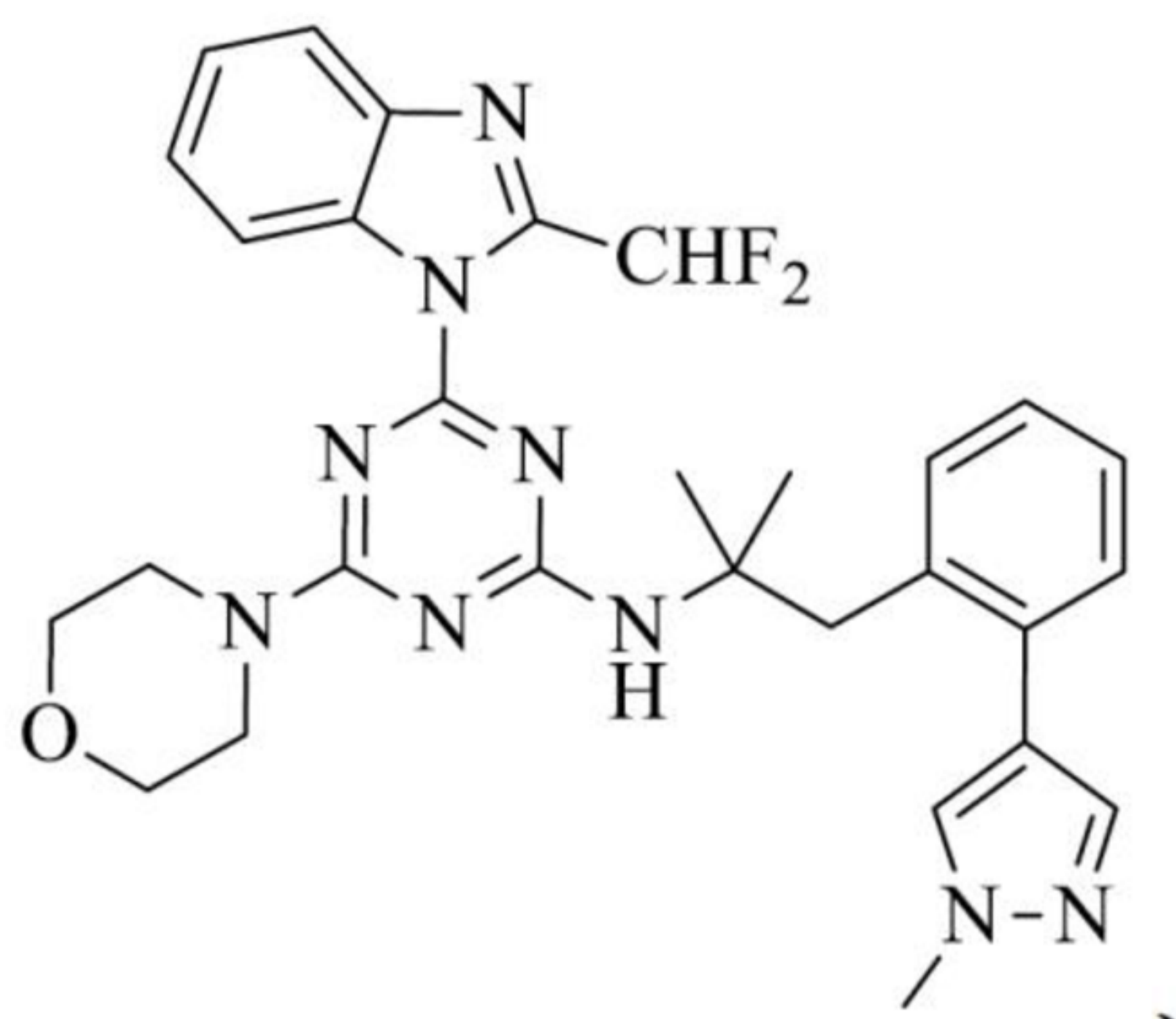
A42



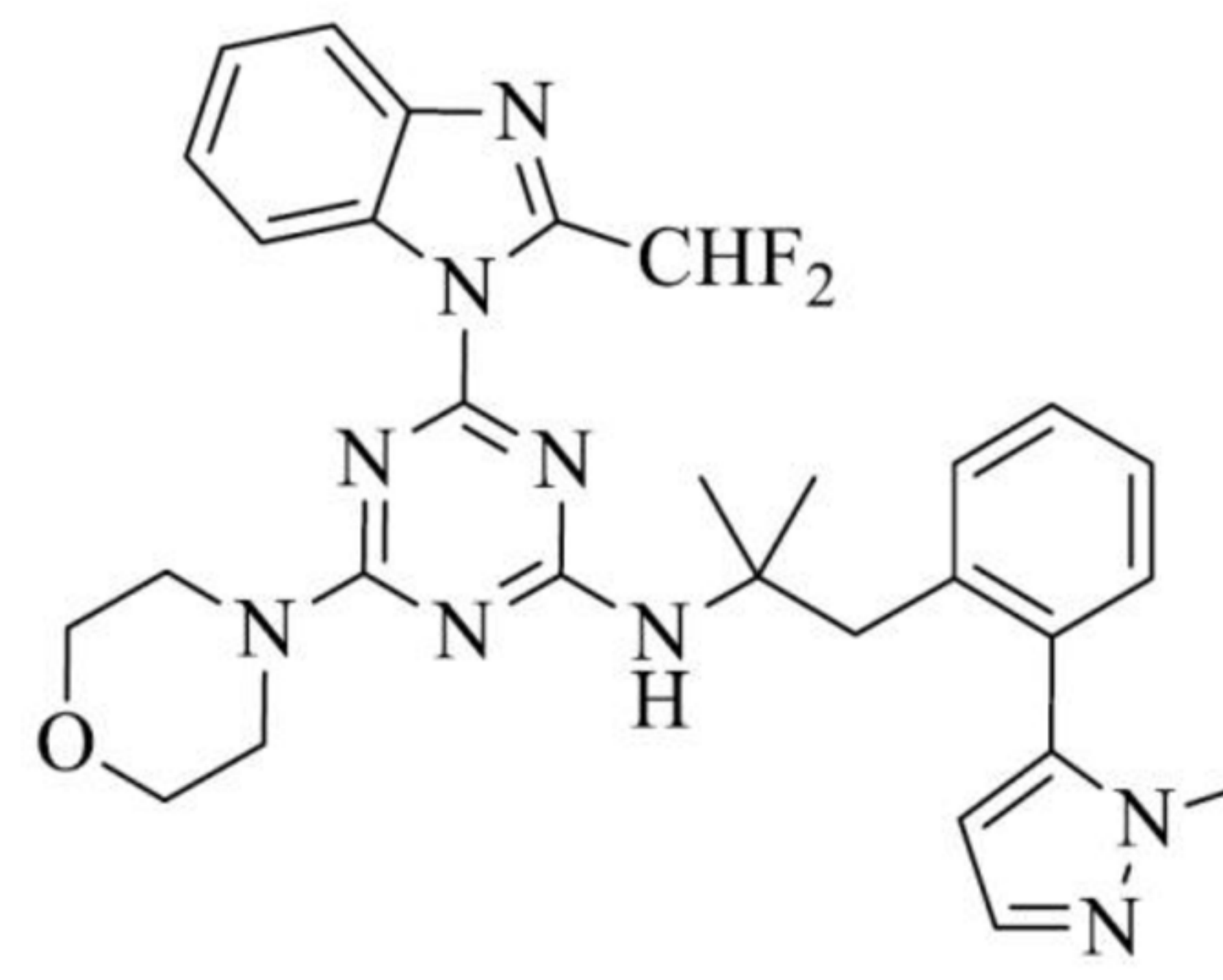
A43



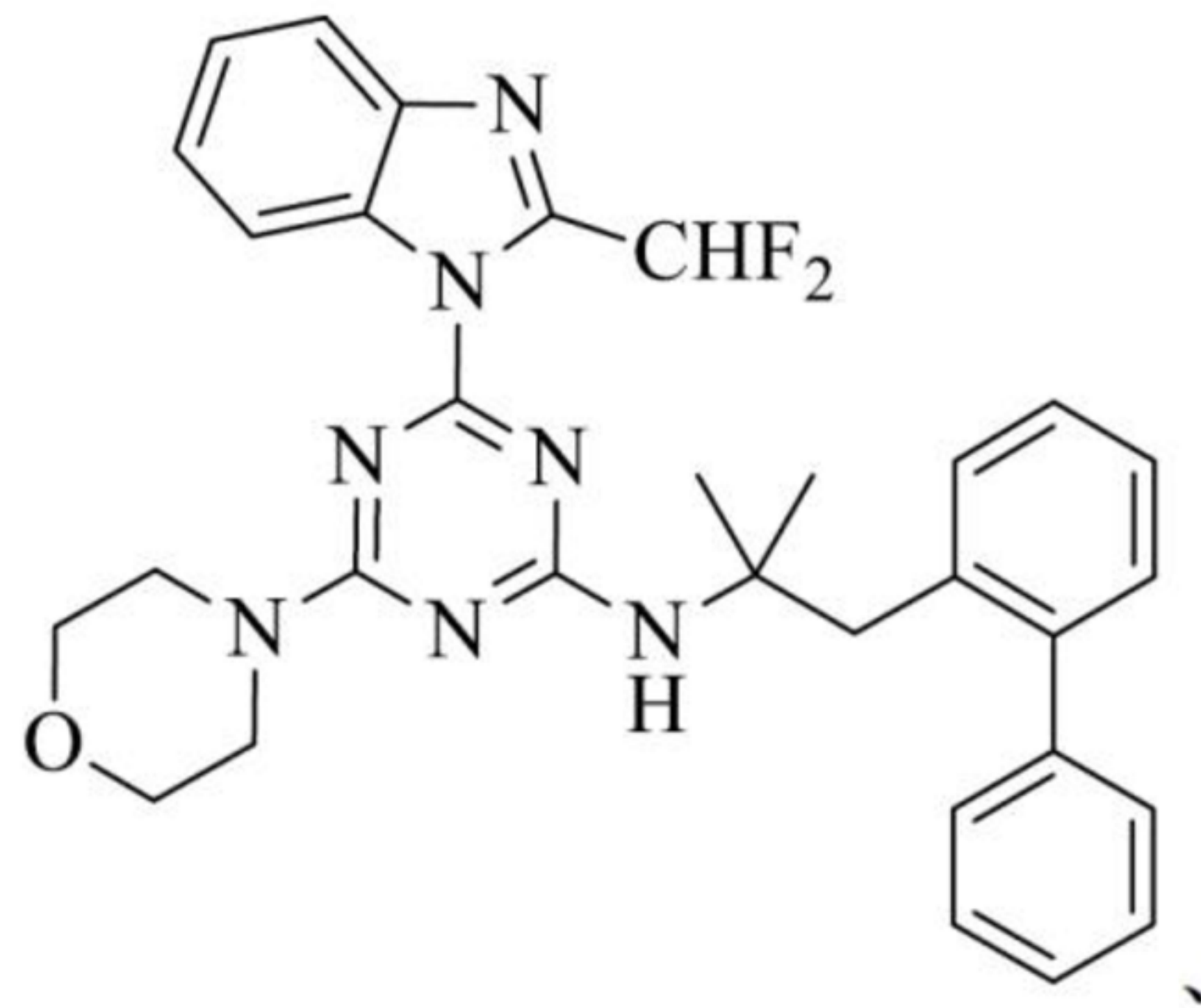
A44



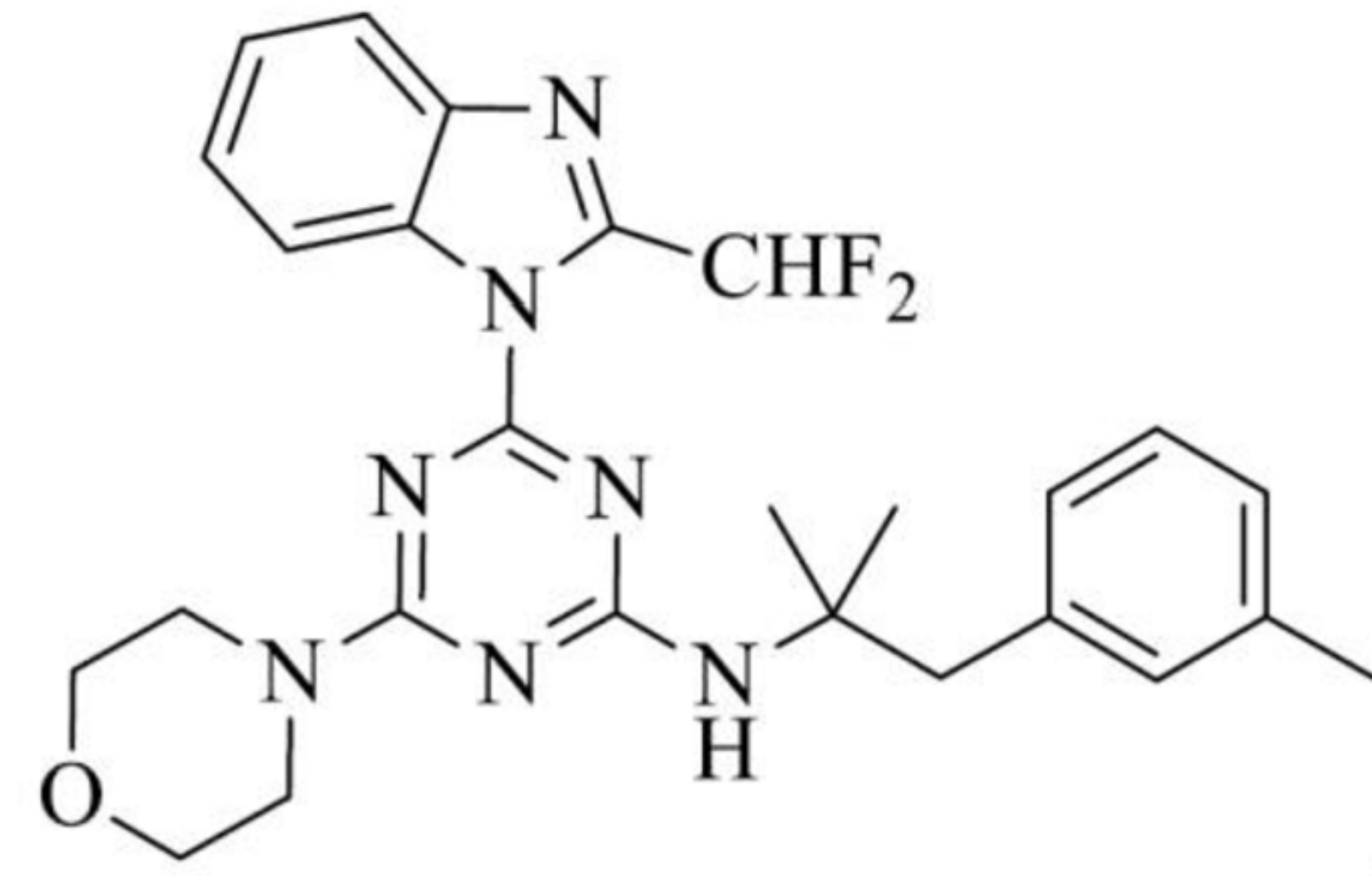
A45



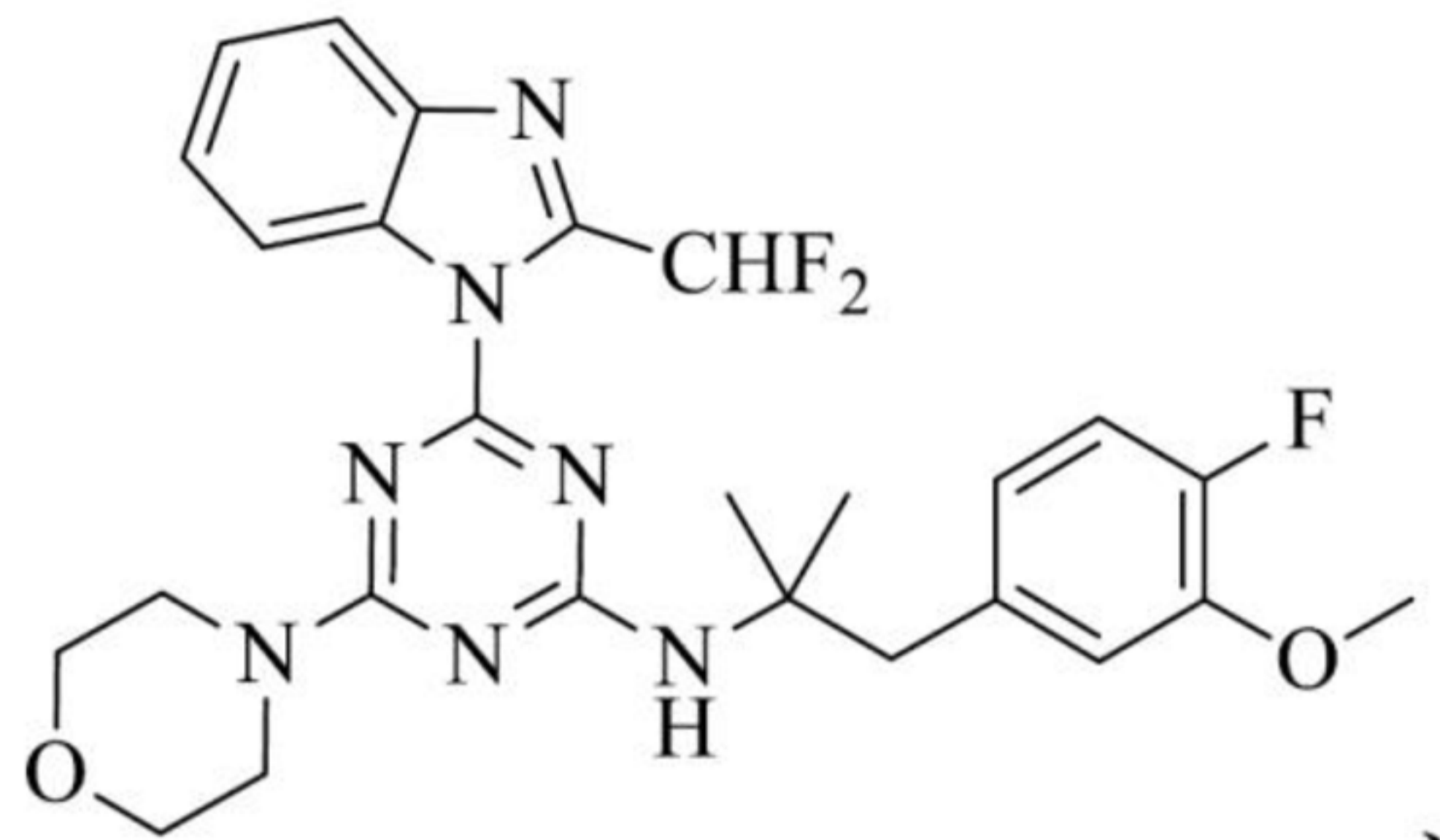
A46



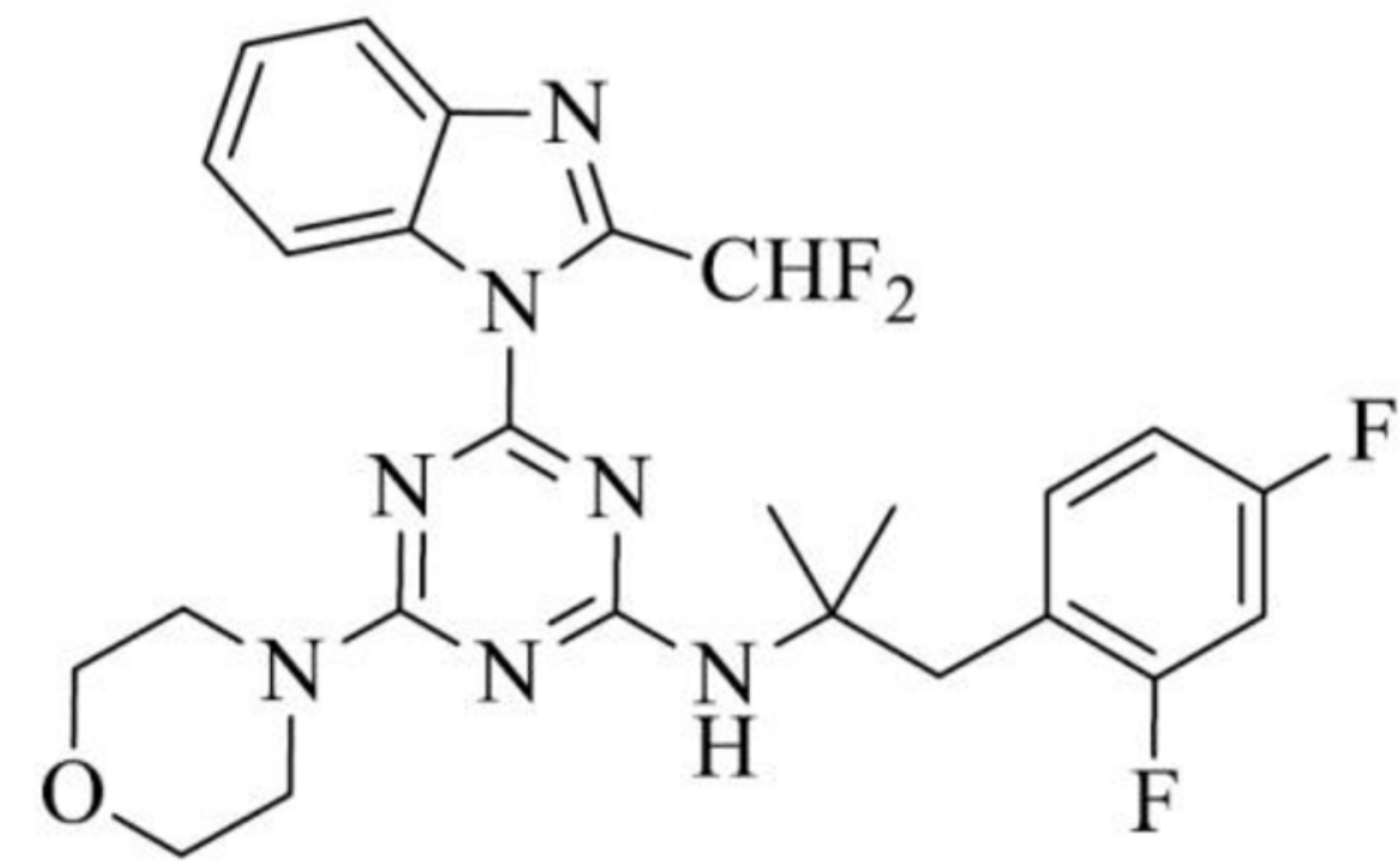
A47



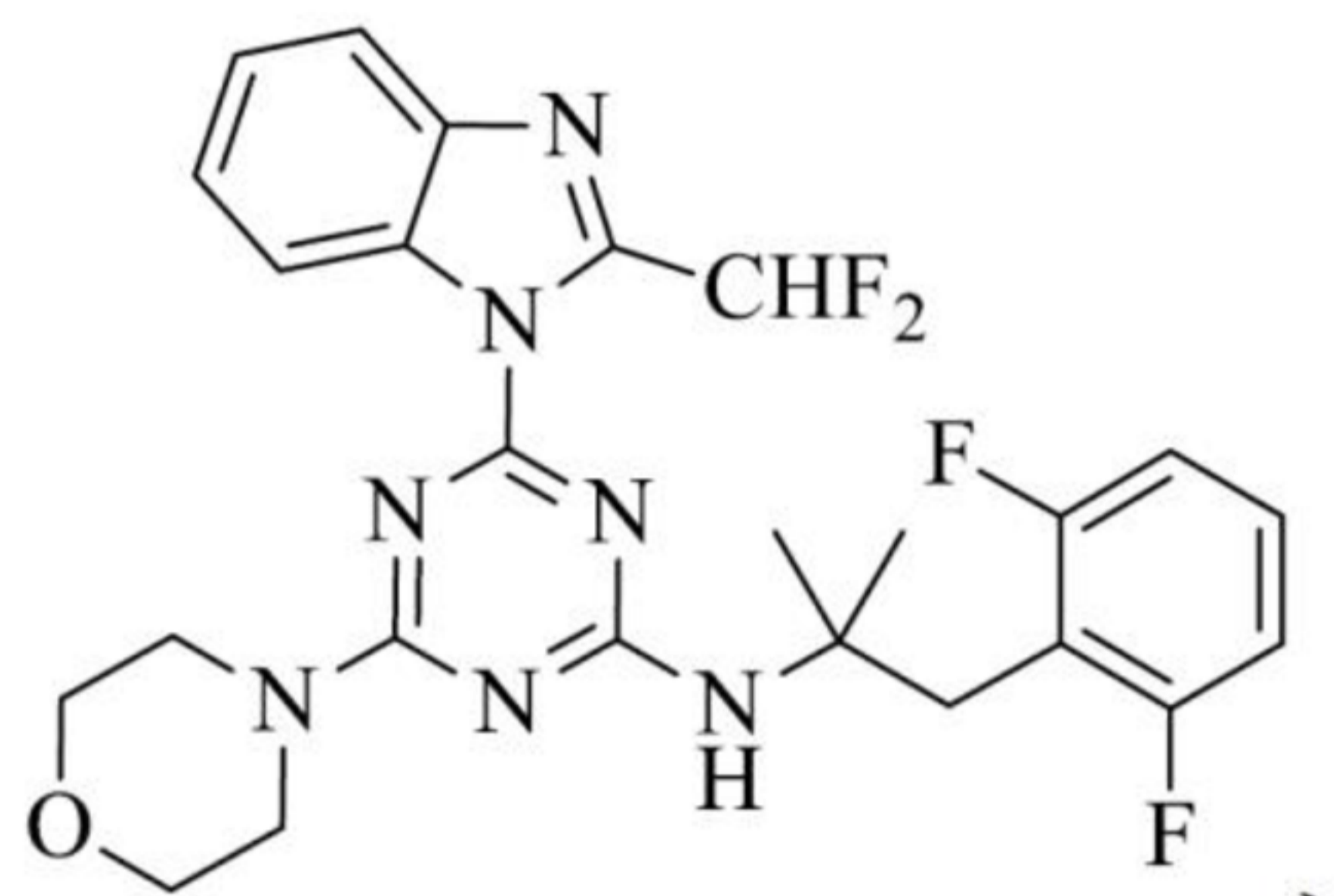
A49



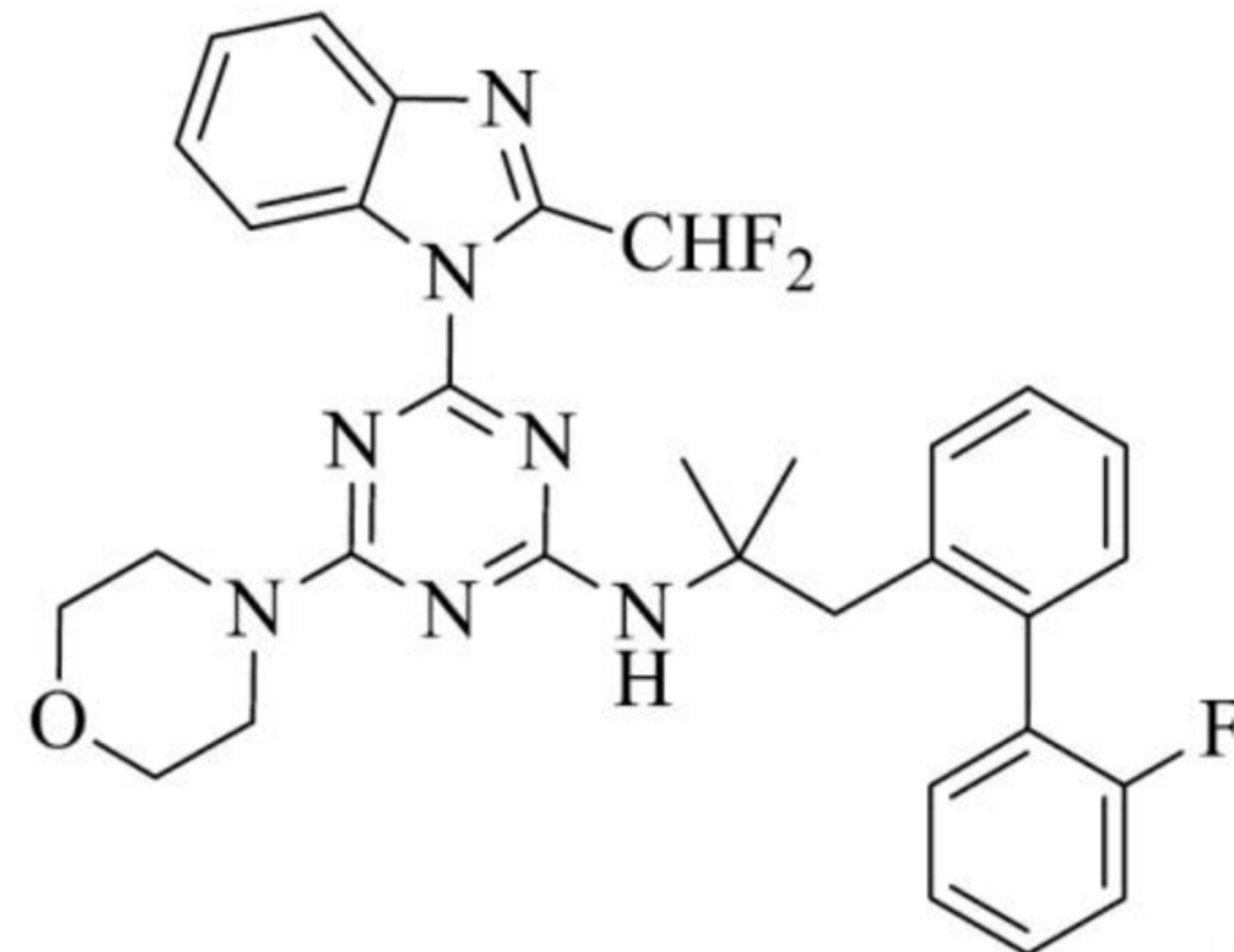
A50



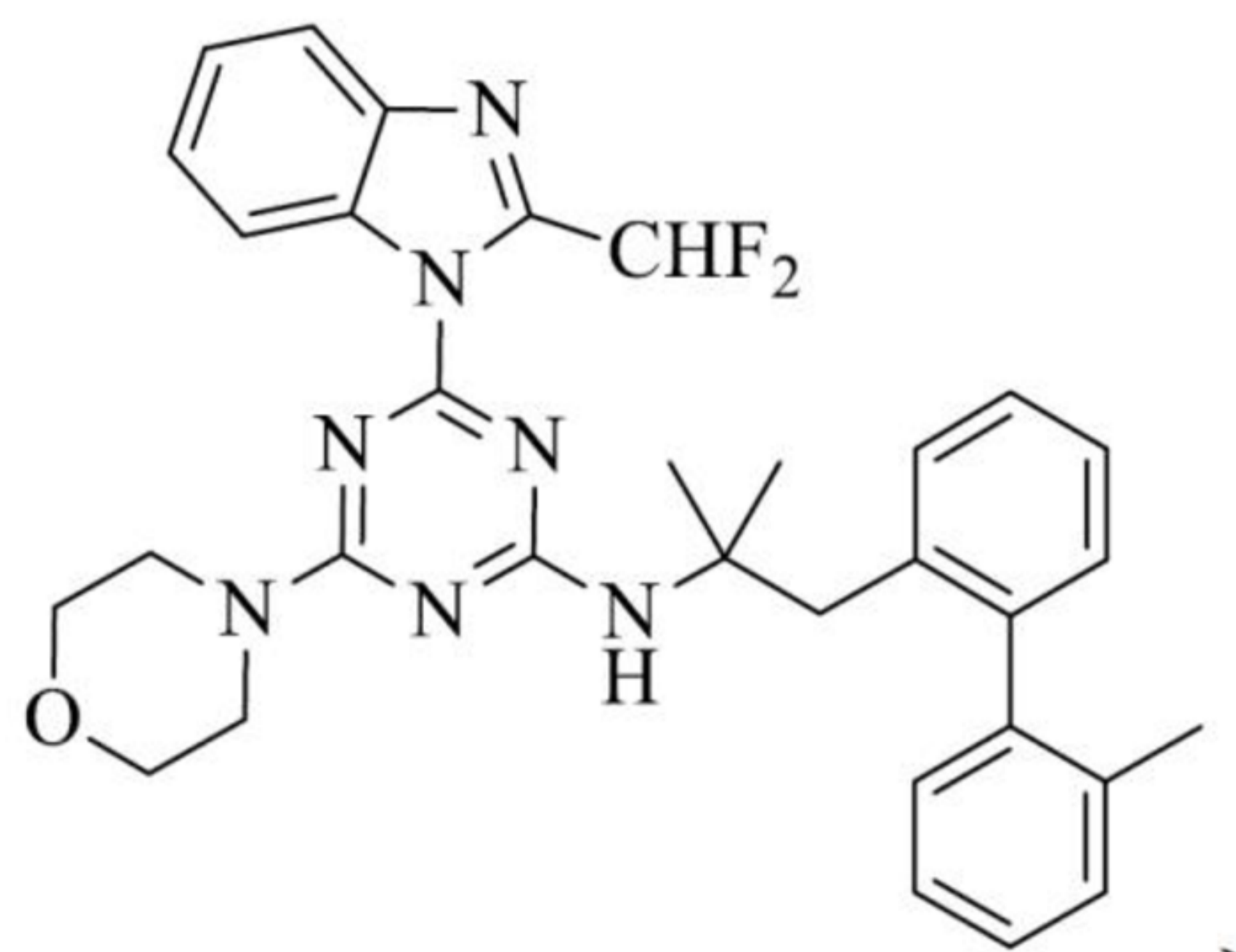
A51



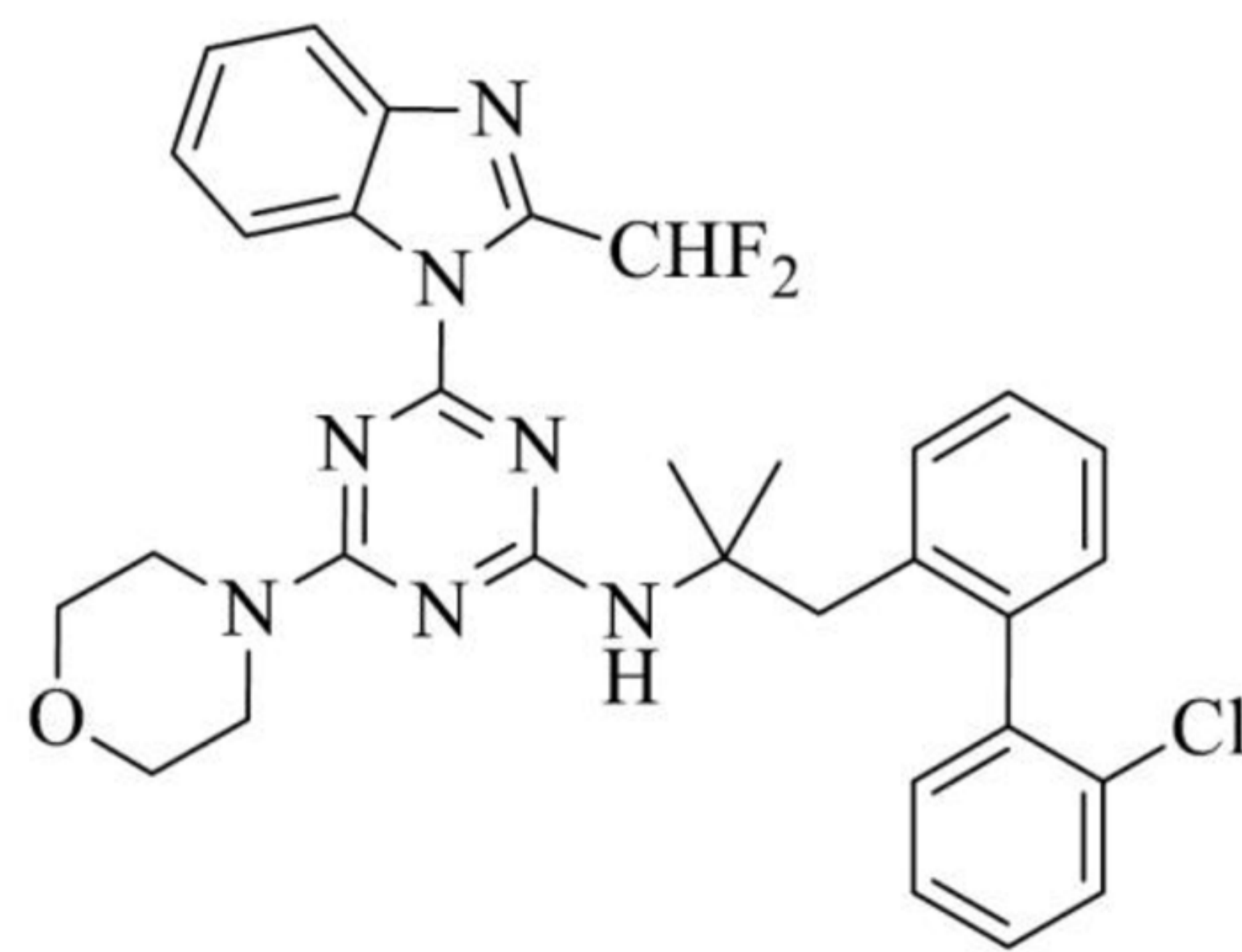
A52



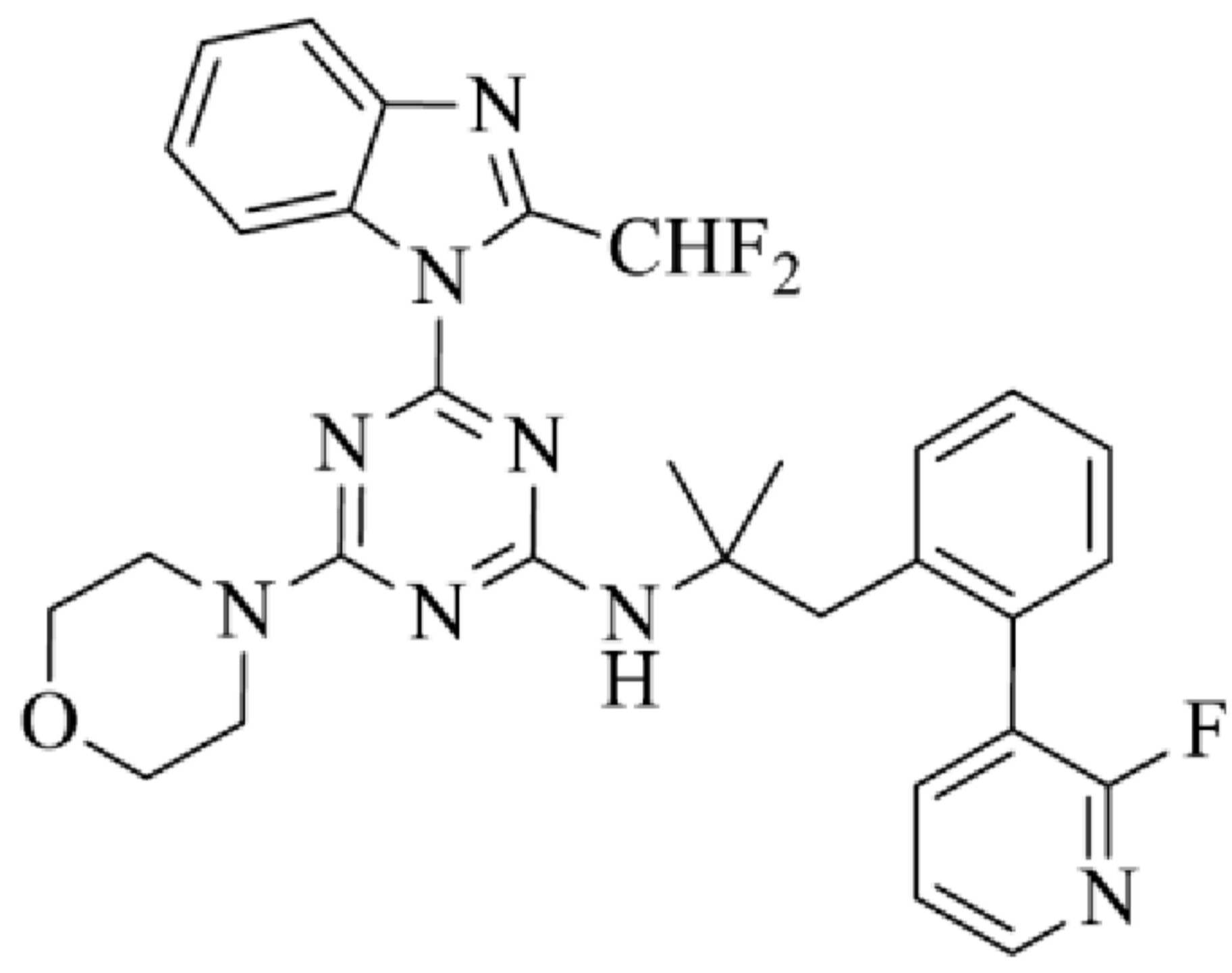
A59



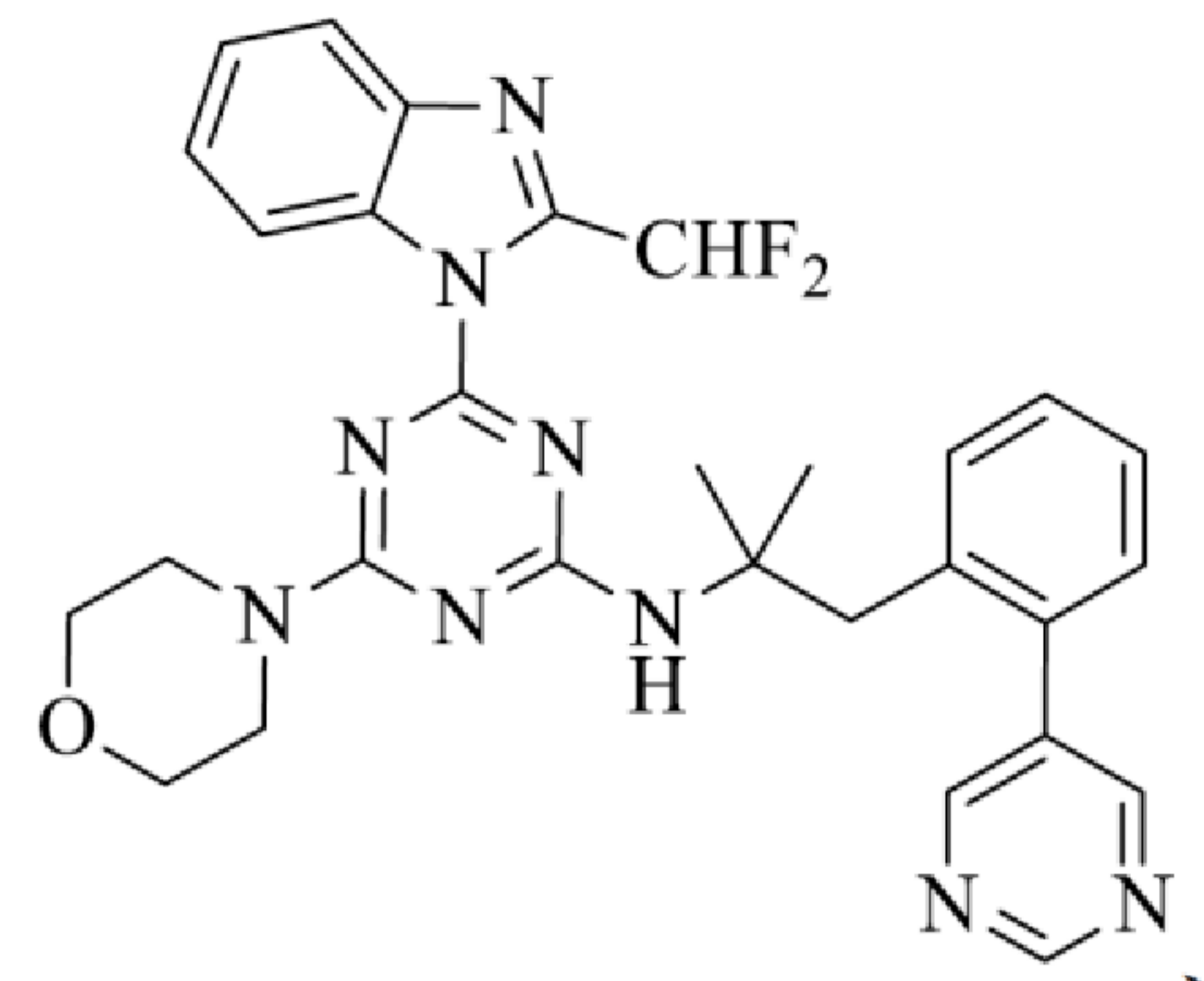
A60



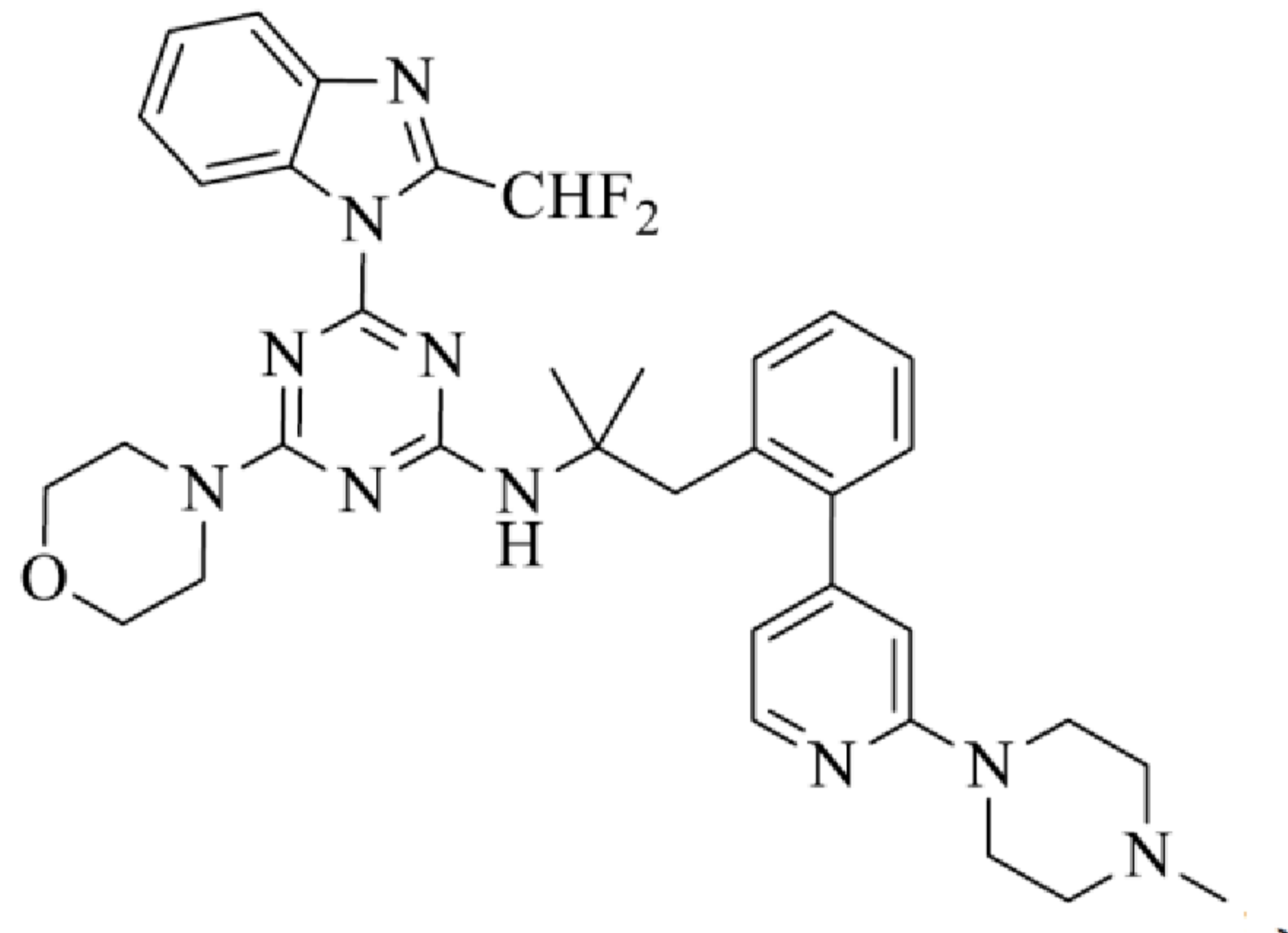
A61



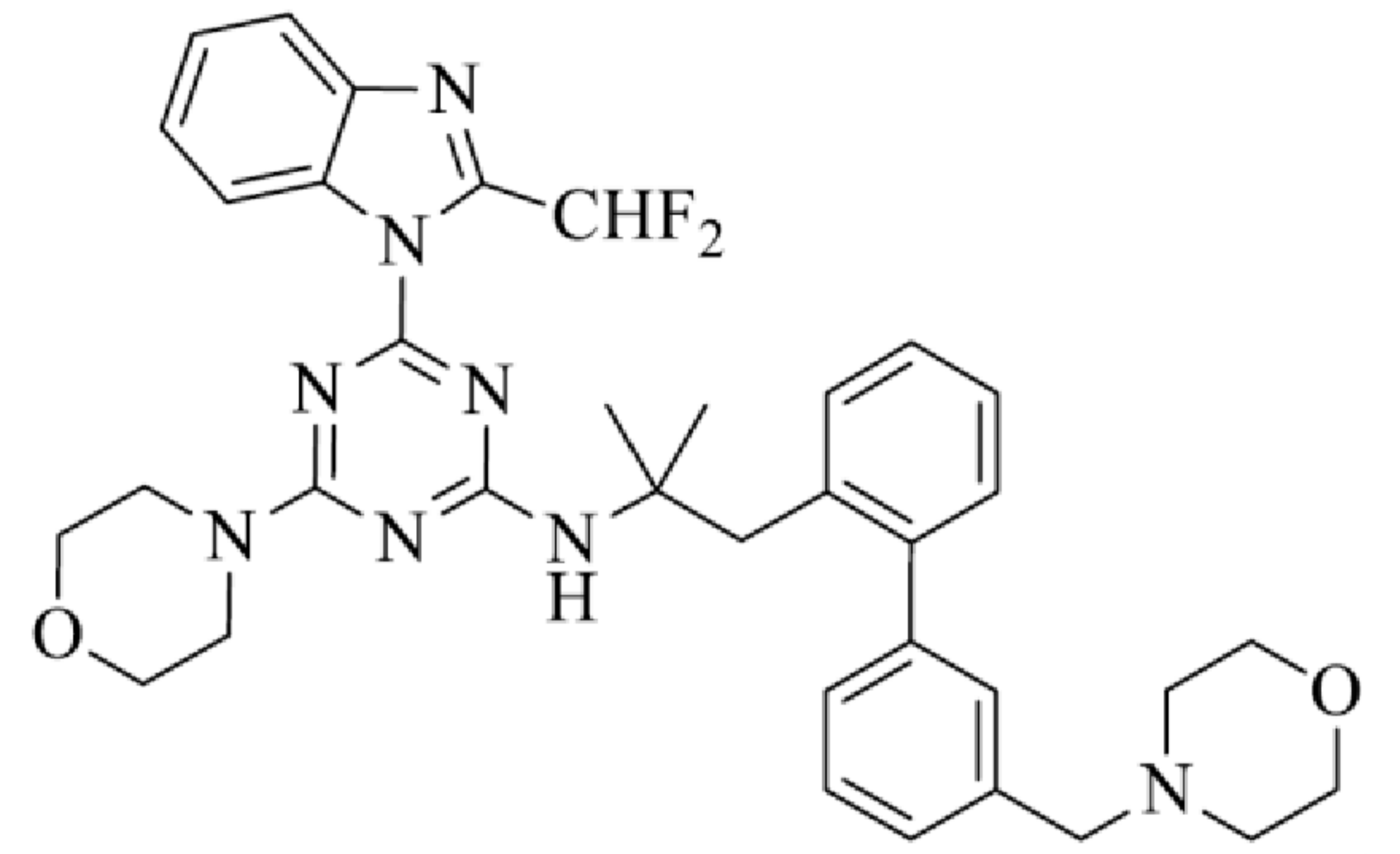
A62



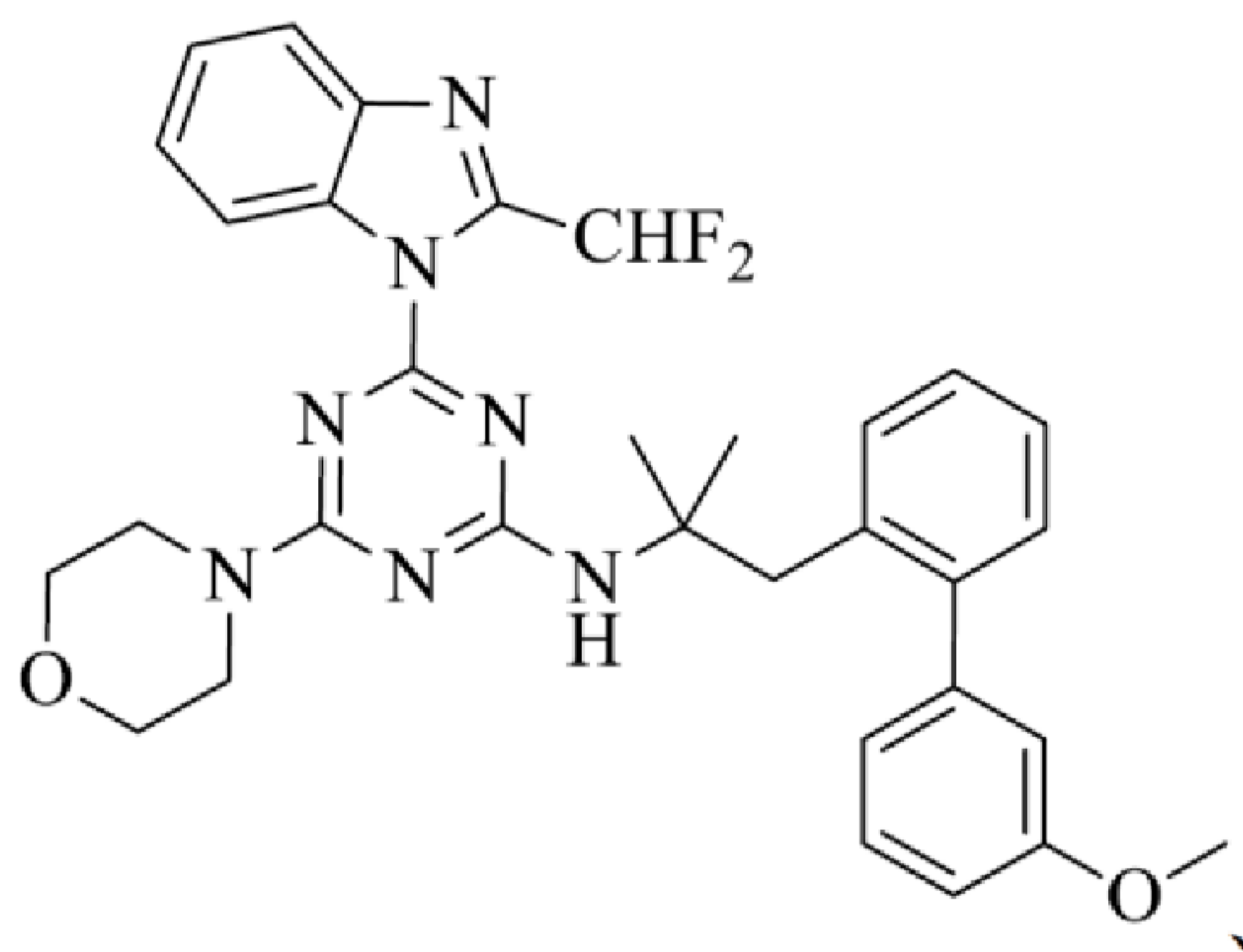
A63



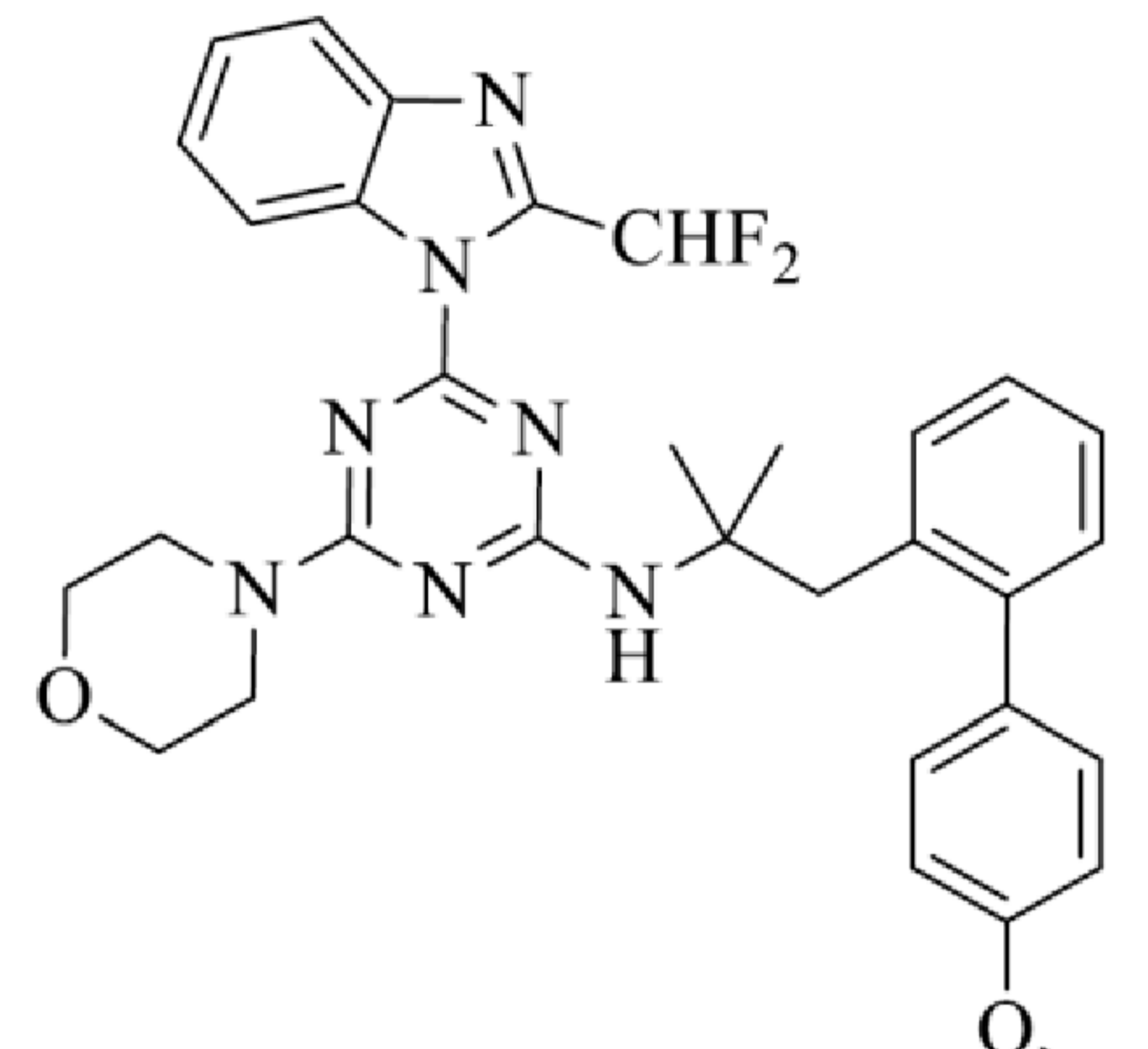
A64



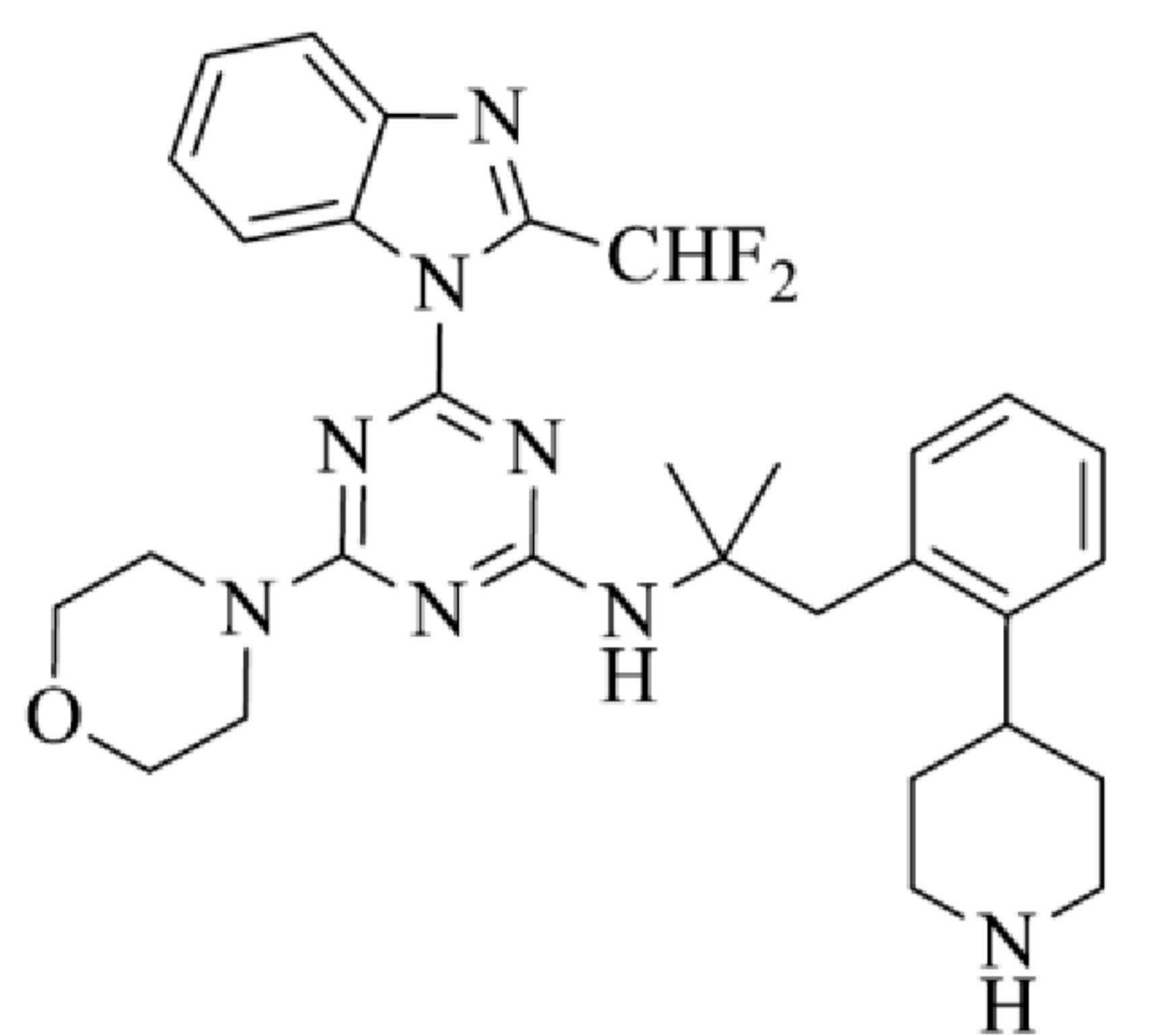
A65



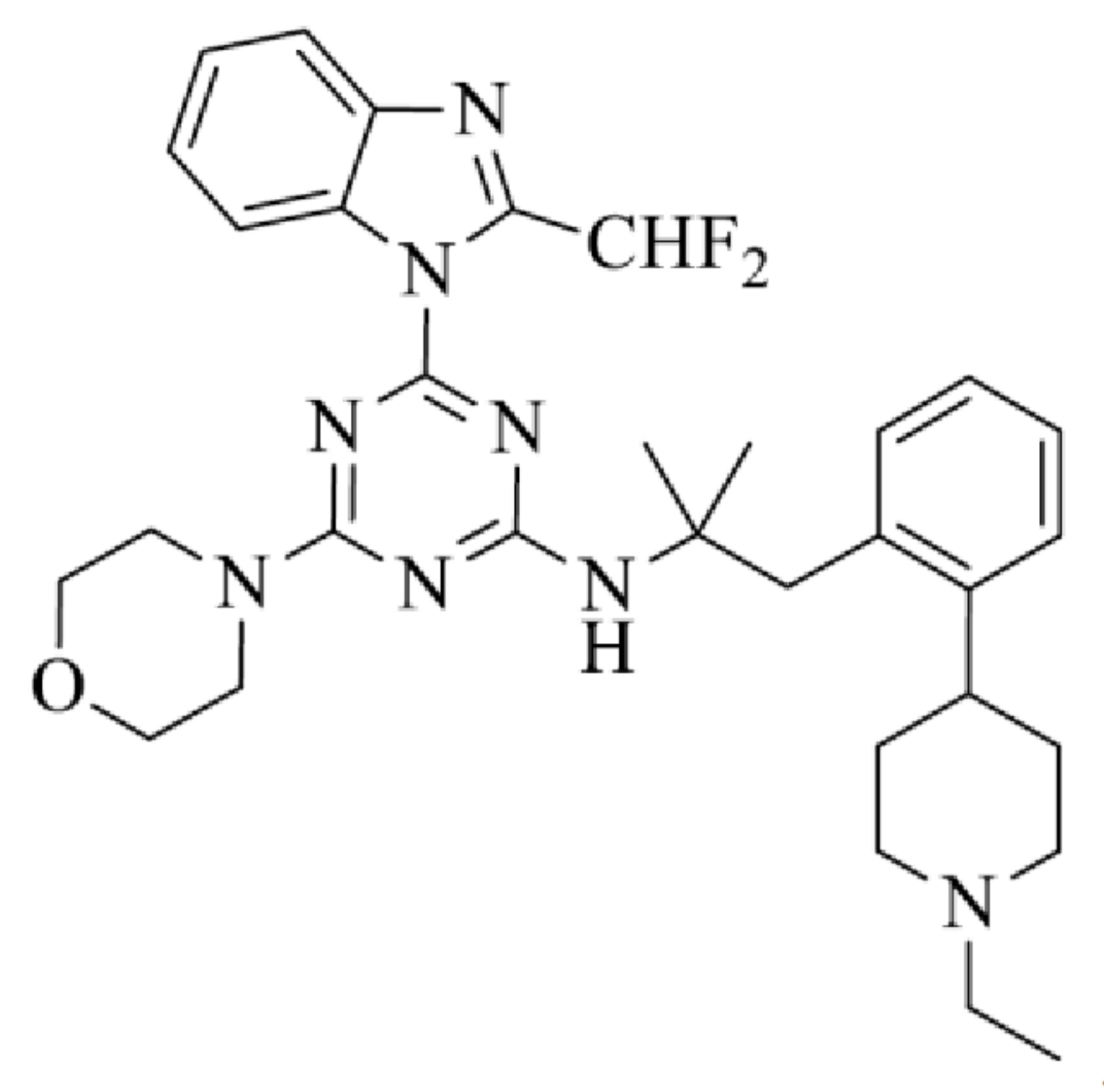
A66



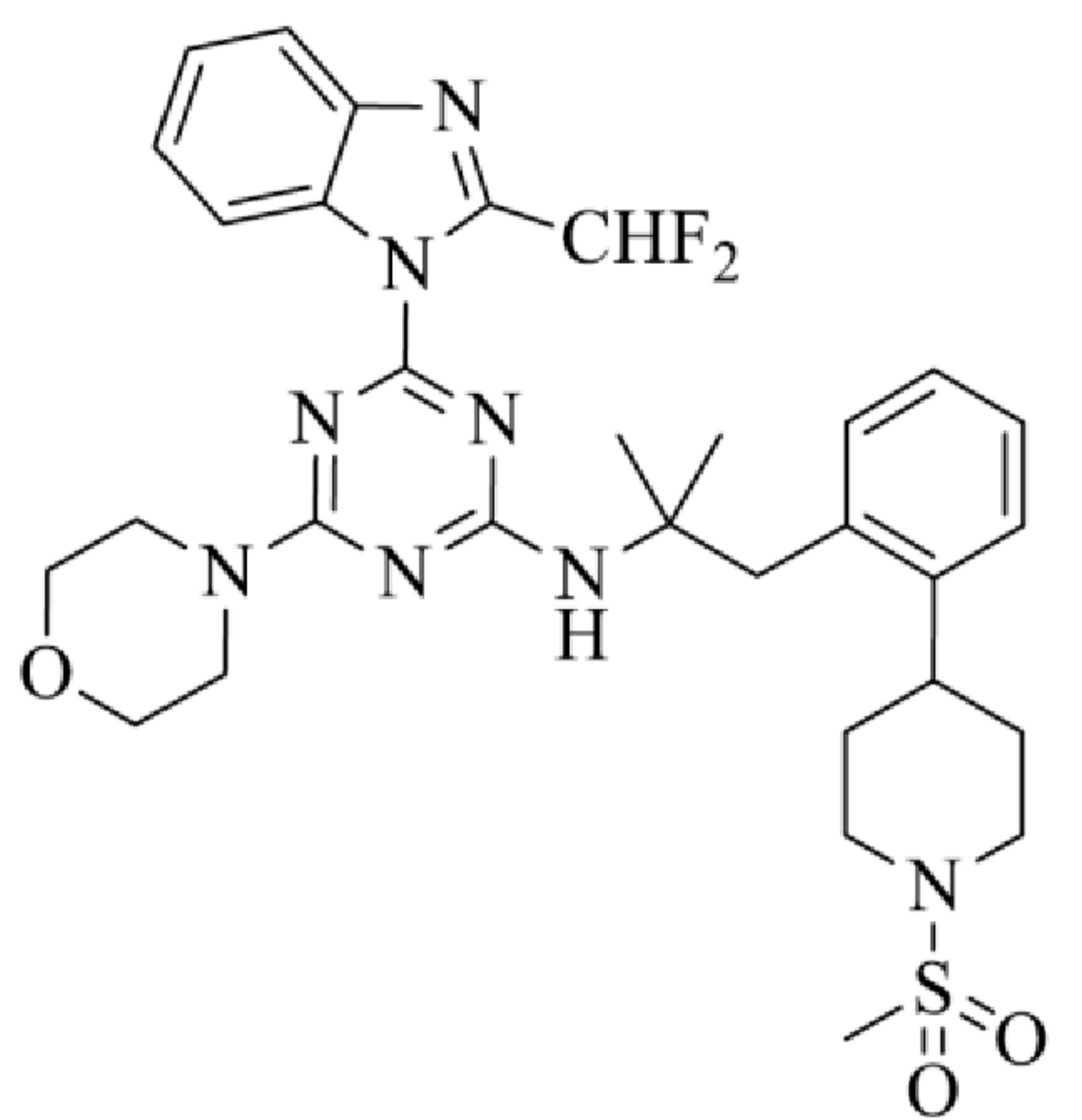
A67



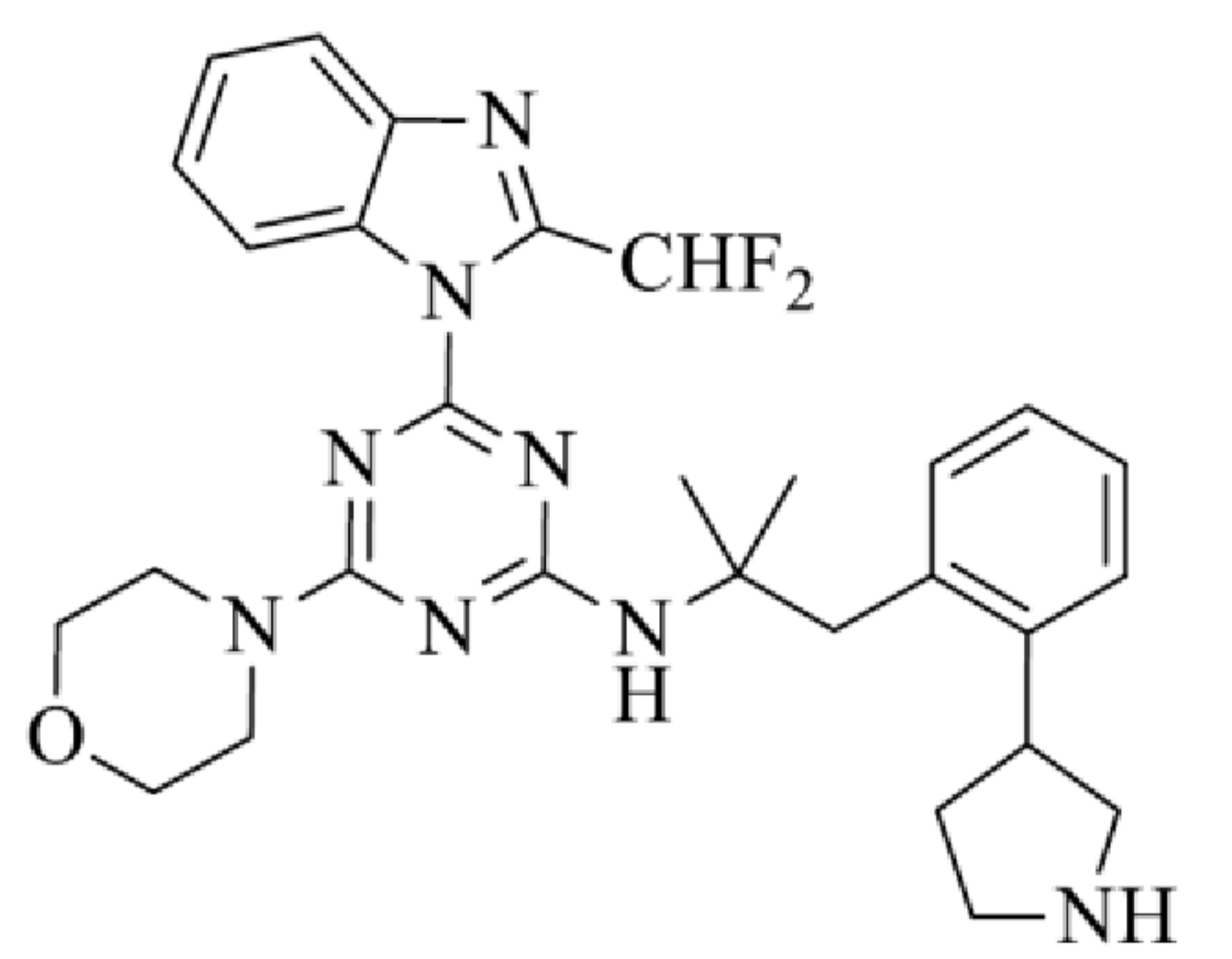
A68



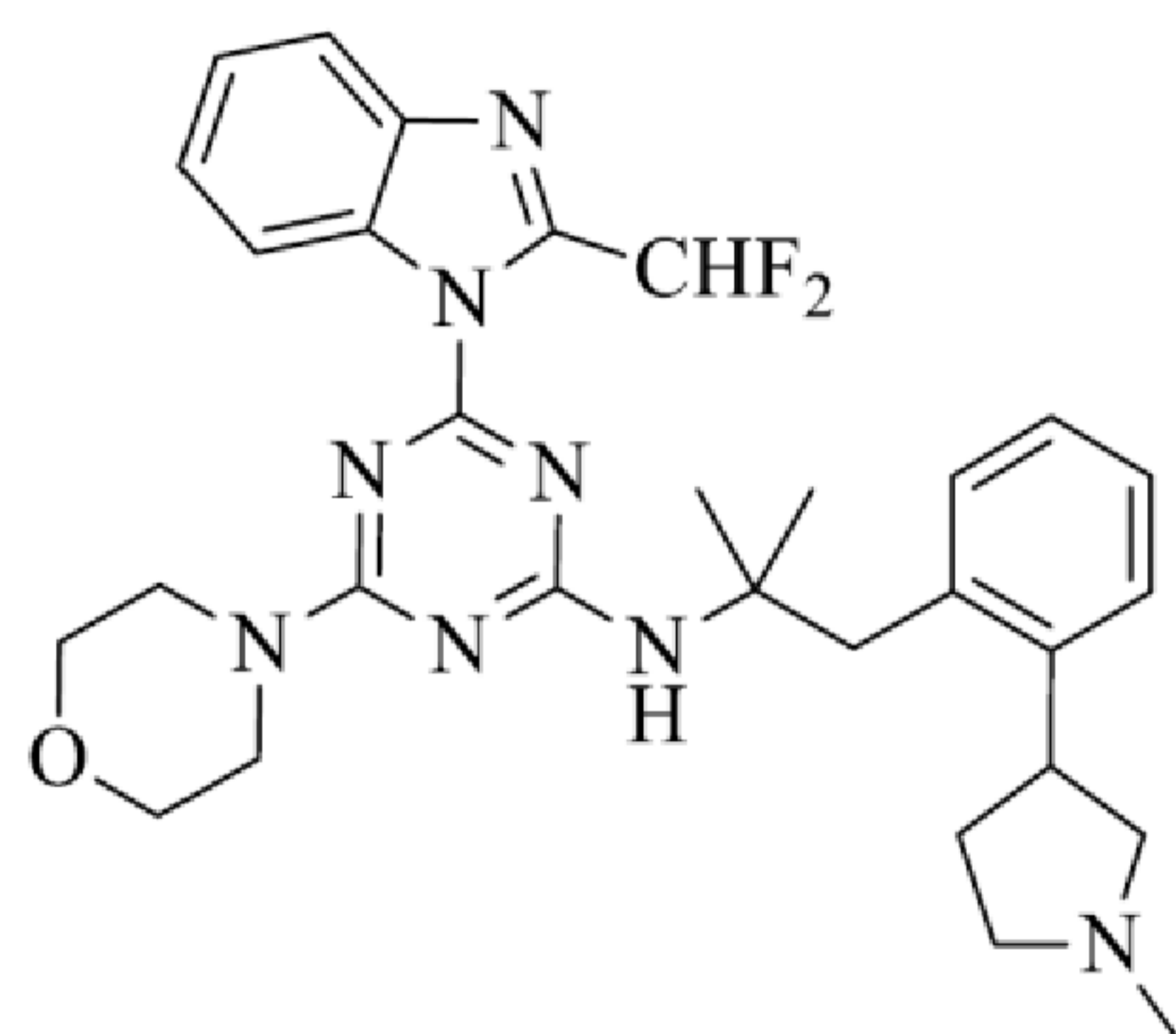
A70



A73

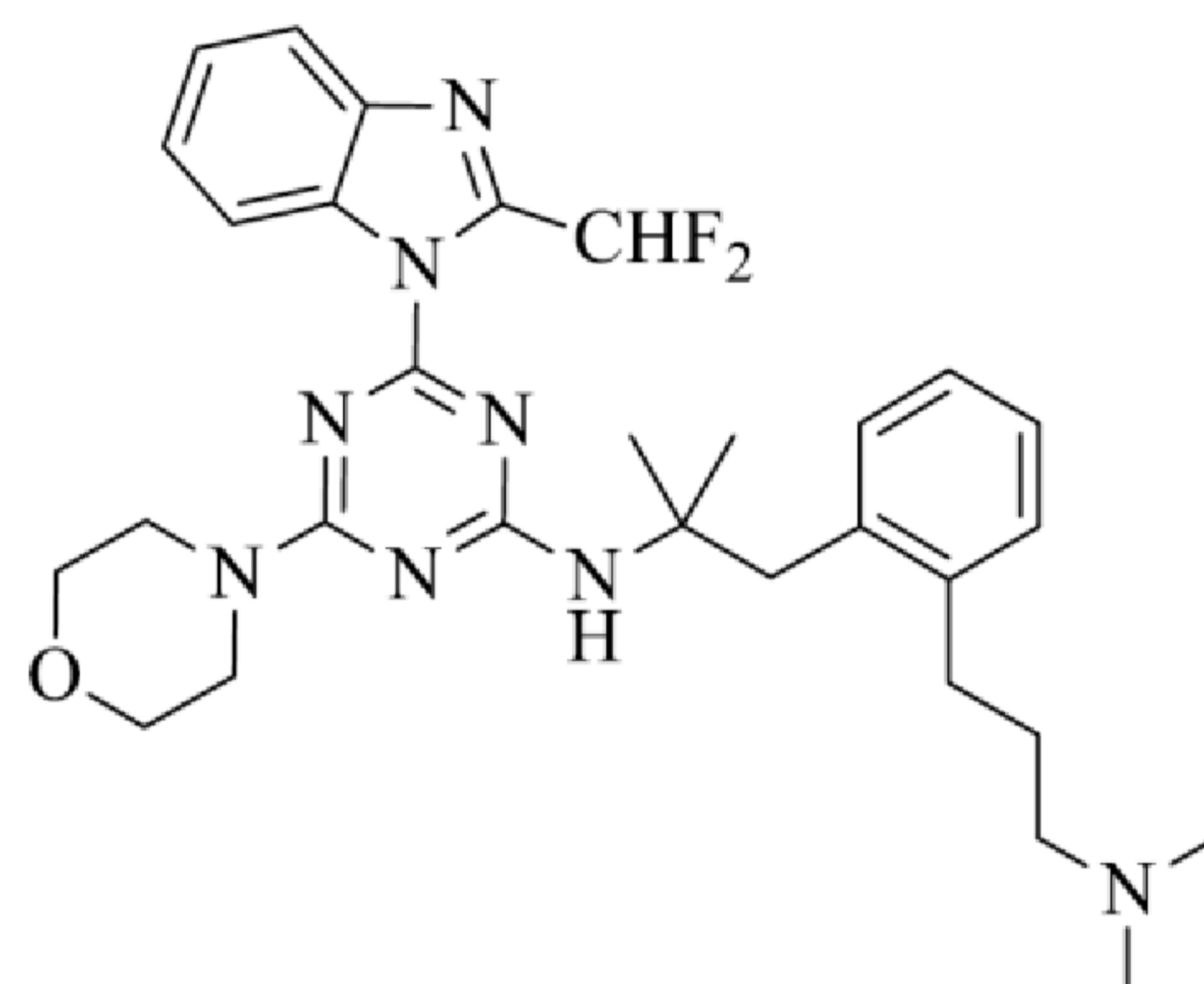


A74



A75

及



A76

;

或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0186】 在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A35、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例

中，PI3K抑制劑為化合物A36、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A68、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A70、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A37、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A38、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A41、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A42、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A43、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A44、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A62、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A63、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A64、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A65、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A66、或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，PI3K抑制劑為化合物A67、或

其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0187】 本文提供之任何式(例如式(I)、(II)、(VII)、(IX)、(X)、(XI)、(XVI))之化合物之合成描述於美國專利第9,056,852 B2號中，此等揭示內容已以引用之方式併入。

### **CD20抑制劑**

【0188】 在一些實施例中，本文描述與適用於治療鑑別為早期演進之復發癌症患者之PI3K抑制劑與CD20抑制劑之組合。

【0189】 B淋巴球為體液免疫之來源，代表大部分造血惡性疾病，且促成自體免疫。因此，由B細胞及其惡性對應物表現之細胞表面分子為免疫療法之重要標靶。CD20，即MS4A基因家族之B細胞特異性成員，係表現於不成熟與成熟B細胞及其惡性對應物之表面上。

【0190】 小鼠細胞株及組織中CD20轉錄本之有限分析表明小鼠CD20亦為B細胞特異性。人類及小鼠CD20 cDNA均編碼具有足夠長度以通過膜四次之疏水性區域的膜嵌入蛋白。小鼠及人類CD20之胺基酸序列，尤其跨膜及長的胺基及羧基末端細胞質域已被良好保留(73%)。細胞質域富含絲胺酸及蘇胺酸以及許多用於磷酸化之共同序列。人類CD20未經糖基化，但由單一蛋白質在不同絲胺酸及蘇胺酸殘基上之差異性磷酸化產生三種同功異構物(33-、35-及37,000 Mr)。

【0191】 CD20在調節人類B細胞活化、增殖及Ca<sup>2+</sup>轉運中起作用。CD20之抗體接合可產生跨膜信號，該等跨膜信號造成增強CD20磷酸化、誘導c-myc及B-myb致癌基因表現、誘導細胞蛋白質之絲胺酸/蘇胺酸及酪胺酸磷酸化、提高CD18、CD58及MHC II類分子表現、及活化蛋白質酪胺酸激酶而誘導B細胞黏附。CD20接合促進跨膜Ca<sup>2+</sup>轉運，但除了在廣

泛交聯之後，通常不導致細胞內鈣( $[Ca^{2+}]_i$ )<sub>3</sub>含量增加。結合於CD20之抗體抑制在有絲分裂原刺激之後自G1期進入細胞週期之S/G2+M階段之B細胞演進，且抑制有絲分裂原誘導之B細胞分化及抗體分泌。廣泛CD20交聯亦可影響細胞凋亡。此等發散觀測結果可部分藉由以下研究結果來解釋：CD20為寡聚複合物之組分，該寡聚複合物形成在細胞週期進程期間活化之膜轉運蛋白或Ca<sup>2+</sup>離子通道。儘管如此，報導在缺乏CD20 (CD20<sup>-/-</sup>)小鼠之細胞株中B細胞發展及功能為正常的。

**【0192】** 大部分人類B細胞譜系惡性病表現CD20。針對CD20之基於嵌合或放射性標記單株抗體之療法已用於B細胞惡性病，諸如非霍奇金氏淋巴瘤。

**【0193】** 任何適合之CD20抑制劑可與本文中所描述之PI3K抑制劑組合使用。在一些實施例中，CD20抑制劑為CD20之拮抗劑。在一些實施例中，CD20抑制劑為抗體、其變異體或生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為單株抗體。

**【0194】** 本文中所提供之一些實施例描述醫藥組合物或使用該等醫藥組合物之方法，該等醫藥組合物包含本文所描述之PI3K抑制劑與CD20抑制劑之組合。用於本文所提供之醫藥組合物及方法中之CD20抑制劑包括(但不限於)奧法木單抗(ofatumumab)、奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、利妥昔單抗、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧克珠單抗(ocrelizumab)、托西莫單抗(tositumomab)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、維多汀替索圖單抗(tisotumab vedotin)、烏妥昔單抗(ublituximab)、TRU-015、維托珠單抗(veltuzumab)、BTCT4465A (RG7828)、EDC9、MT-3724、BLX-301、1 F5、ATCC沈積物HB-

96450、BM-ca、C2H7、PRO131921、BVX-20、MEDI-522，或其變異體或生物類似物，或其組合。在一些實施例中，用於本文所提供之醫藥組合物及方法中之CD20抑制劑為奧法木單抗、奧濱尤妥珠單抗、利妥昔單抗、奧卡拉珠單抗、奧克珠單抗、托西莫單抗、替伊莫單抗、維多汀替索圖單抗、烏妥昔單抗、TRU-015、維托珠單抗、BTCT4465A (RG7828)、EDC9、MT-3724或其變異體或生物類似物，或其組合。在一些實施例中，用於本文所提供之醫藥組合物及方法中之CD20抑制劑為奧法木單抗、奧濱尤妥珠單抗、利妥昔單抗、奧卡拉珠單抗、奧克珠單抗、托西莫單抗、替伊莫單抗、維多汀替索圖單抗、烏妥昔單抗、維托珠單抗、或其變異體或生物類似物，或其組合。在一些實施例中，用於本文所提供之醫藥組合物及方法中之CD20抑制劑為奧濱尤妥珠單抗或利妥昔單抗，或其變異體或生物類似物，或其組合。

**【0195】** 在一些實施例中，CD20抑制劑為奧法木單抗、奧法木單抗變異體或奧法木單抗生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為奧濱尤妥珠單抗、奧濱尤妥珠單抗變異體或奧濱尤妥珠單抗生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為利妥昔單抗、利妥昔單抗變異體或利妥昔單抗生物類似物。在一些實施例中，利妥昔單抗生物類似物為CT-P10、Reditux<sup>®</sup>、ABP 798、AcellBia、BI 695500、Maball、JHL1101、Novex、MabionCD20、PF-05280586、Kikuzubam、SAIT101、GP 2013、HLX01、CMAB304、BT-D004、AP-052或TL-011。在一些實施例中，CD20抑制劑為奧卡拉珠單抗、奧卡拉珠單抗變異體或奧卡拉珠單抗生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為奧克珠單抗、奧克珠單抗變異體或奧克珠單抗生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為托

西莫單抗、托西莫單抗變異體或托西莫單抗生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為替伊莫單抗、替伊莫單抗變異體或替伊莫單抗生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為維多汀替索圖單抗、維多汀替索圖單抗變異體或維多汀替索圖單抗生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為烏妥昔單抗、烏妥昔單抗變異體或烏妥昔單抗生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為TRU-015、TRU 015變異體或TRU-015生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為維托珠單抗、維托珠單抗變異體或維托珠單抗生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為BTCT4465A (RG7828)、BTCT4465A (RG7828)變異體或BTCT4465A (RG7828)生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為EDC9、EDC9變異體或EDC9生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為MT-3724、MT-3724變異體或MT-3724生物類似物。

### ***用於治療具有早期疾病演進之FL患者之用途***

**【0196】** 在一態樣中，本文中提供一種用於治療在免疫化學療法治療之後具有早期疾病演進之患有濾泡淋巴瘤(FL)的患者的方法，其包含向該患者投與有效量之式(I)之PI3K抑制劑。本文中亦提供一種預防在免疫化學療法治療之後具有早期疾病演進之患有濾泡淋巴瘤的患者中之復發的方法，其包含向該患者投與有效量之式(I)之PI3K抑制劑。在一些實施例中，本文中提供一種用於在免疫化學療法治療之後具有早期疾病演進之患有濾泡淋巴瘤的患者中實現或保持部分癌症緩解的方法，其包含向該患者投與有效量之式(I)之PI3K抑制劑。在一些實施例中，本文中提供一種用於在免疫化學療法治療之後具有早期疾病演進之患有濾泡淋巴瘤的患者中實現或保持完全癌症緩解的方法，其包含向該患者投與有效量之式(I)之

PI3K抑制劑。在一些實施例中，上文所描述之方法進一步包含向患者投與有效量之CD20抑制劑。在上文所描述之方法之一些實施例中，患者在治療FL之24個月內出現疾病演進。在上文所描述之方法之一些實施例中，患者在開始用免疫化學療法治療FL之後出現疾病演進。在上文所描述之方法之一些實施例中，患者在開始用免疫化學療法治療FL之後24個月內出現疾病演進。在上文所描述之方法之一些實施例中，免疫化學療法治療為第一線的。在上文所描述之方法之一些實施例中，在第一線治療之後進行免疫化學療法治療。

**【0197】** 在一些實施例中，本文中所描述之方法避免及/或減少與PI3K抑制劑或免疫化學療法之使用相關之不良或非所需副作用。在一些實施例中，本文中所描述之方法避免、降低或最小化歸因於與PI3K抑制劑治療或免疫化學療法相關之感染之死亡風險。在一些實施例中，本文所描述之方法在接受本文所描述之治療之患者中避免、減少或最小化感染、嗜中性白血球減少症、腹瀉/結腸炎、肝轉胺酶升高(丙胺酸轉胺酶/天冬胺酸轉胺酶 $>5\times$ 正常上限)、肺炎、皮疹、肝損傷、腎損傷、發燒、或三酸甘油酯增加或其組合。在某些實施例中，本文所描述之方法避免、降低或最小化感染發生率。在某些實施例中，本文所描述之方法避免、降低或最小化嗜中性白血球減少症之發生率。在某些實施例中，本文所描述之方法避免、降低或最小化腹瀉/結腸炎之發生率。在某些實施例中，本文所描述之方法避免、降低或最小化肝轉胺酶升高之發生率。在某些實施例中，本文所描述之方法避免、降低或最小化肺炎之發生率。在某些實施例中，本文所描述之方法避免、降低或最小化皮疹之發生率。在某些實施例中，本文所描述之方法避免、降低或最小化肝損傷或腎損傷之發生率。在某些實

施例中，本文所描述之方法避免、降低或最小化發燒之發生率。在某些實施例中，本文所描述之方法避免、降低或最小化三酸甘油酯增加之發生率。在某些實施例中，本文所描述之方法避免、減少或最小化小腸結腸炎(症狀為腹瀉)、皮膚毒性、肝毒性(症狀為轉胺酶升高)、肺毒性(症狀為非感染性肺炎)、感染或其組合。

**【0198】** 在一些實施例中，本文所描述之方法提供高客觀反應率(ORR)，如藉由來自放射學測試及/或物理檢驗之腫瘤評定所測定。在一些實施例，本文所描述之方法在個體或患者中提供持久反應(DR)及/或增加之持久反應率(DRR；在治療12個月內開始且持續足 $\geq 6$ 個月的連續反應[完全或部分客觀反應])。在一些實施例中，本文所描述之方法提供完全緩解。在一些實施例中，相較於式(I)化合物及/或CD20抑制劑之單一療法治療，本文所描述之方法提供較好反應。在一些實施例中，本文所描述之方法提供在治療12個月內開始且持續 $\geq 6$ 個月之完全緩解。在一些實施例中，本文所描述之方法在治療12個月內開始且持續 $\geq 6$ 個月內提供完全反應(CR)及/或無疾病(NED)跡象。

**【0199】** 在治療包括復發性或難治性FL之濾泡性淋巴瘤(FL)之方法的一些實施例中，由於不良事件所致之停藥率小於25%、小於20%、小於15%、小於10%、小於8%、小於5%。

**【0200】** 「停藥率」經定義為在研究完成之前停用研究藥物之個體的數目除以所治療個體之數目。

**【0201】** 在一些實施例中，由於不良事件所致之停藥率小於25%、小於20%、小於15%、小於10%、小於8%、小於5%。在一些實施例中，由於不良事件所致之停藥率小於25%。在一些實施例中，由於不良事件所

致之停藥率小於20%。在一些實施例中，由於不良事件所致之停藥率小於15%。在一些實施例中，由於不良事件所致之停藥率小於10%。在一些實施例中，由於不良事件所致之停藥率小於8%。在一些實施例中，由於不良事件所致之停藥率為約4%。

**【0202】** 在一些實施例中，對於在間歇給藥時程(IS)下之個體，在以間歇給藥時程(IS)向個體投與式(I)化合物或其同位素變異體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥時由於不良事件所致之停藥率低於在連續給藥時程(CS)下針對個體所觀測到之停藥率。

**【0203】** 在某些實施例中，本文提供用於治療或預防疾病之方法，其包含投與有效量之式(I)化合物或其同位素變異體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A35或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A36或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A68或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A70或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A37或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A38或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A41或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A42或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或

前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A43或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A44或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A62或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A63或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A64或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A65或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A66或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，式(I)化合物為化合物A67或其同位素變異體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0204】** 在一些實施例中，該等方法進一步包含向患者或個體投與CD20抑制劑，其中CD20抑制劑為奧法木單抗、奧濱尤妥珠單抗、利妥昔單抗、奧卡拉珠單抗、奧克珠單抗、托西莫單抗、替伊莫單抗、維多汀替索圖單抗、烏妥昔單抗、TRU-015、維托珠單抗(veltuzumab)、BTCT4465A (RG7828)、EDC9、MT-3724，或其變異體或生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為利妥昔單抗、奧濱尤妥珠單抗、奧法木單抗、奧卡拉珠單抗、托西莫單抗、替伊莫單抗、烏妥昔單抗、EDC9、MT-3724、或其變異體或生物類似物。在一些實施例中，CD20抑制劑為利妥昔單抗或其變異體或生物類似物。

抗性、復發性或難治性係指對治療之反應性減小的癌症，例如達到

癌症不對治療起反應的程度。癌症可在治療開始時具有抗性或其可在治療期間變得具有抗性。術語「難治性」可指已證實治療(例如化學療法藥物、生物劑及/或放射療法)無效之癌症。難治之癌症腫瘤可縮小，但未達到判定治療有效之程度。然而，通常，腫瘤的尺寸保持與其在治療之前相同(疾病穩定)或其生長(進行性疾病)。

### 劑量及給藥方案

**【0205】** 在一些實施例中，本文所提供之方法包含投與式(I)化合物或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0206】** 在某些實施例中，該方法進一步包含藉由相同或不同投與途徑向患者同時或依序投與CD20抑制劑。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係與CD20抑制劑同時、基本上同時或依序投與。若依序進行投與，則可在投與式(I)化合物或其同位素變異體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之前或之後投與CD20抑制劑。在一些實施例中，CD20抑制劑係在投與式(I)化合物或其同位素變異體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之前投與。在一些實施例中，CD20抑制劑之投與係與式(I)化合物、其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之投與同時。在一些實施例中，CD20抑制劑係在投與式(I)化合物、其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之後投與。

**【0207】** 在一些情況下，本文所描述之方法進一步包含以在各週期之間具有休息期的規則時程上重複的多個週期向有需要之個體或患者投與

PI3K抑制劑與CD20抑制劑之組合。舉例而言，在一些情況下，治療給予一週，繼而剩餘三週為一個治療週期。

**【0208】** 在一些情況下，一個週期包含在與投與CD20抑制劑的同時投與PI3K抑制劑。在一些情況下，PI3K抑制劑及CD20抑制劑係投與約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天、約14天、約15天、約16天、約17天、約18天、約19天、約20天、約21天、約22天、約23天、約24天、約25天、約26天、約27天或約28天。

**【0209】** 在一些情況下，一個週期包含首先投與PI3K抑制劑，隨後其次投與CD20抑制劑。在一些情況下，PI3K抑制劑係投與約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天或約14天，隨後投與CD20抑制劑約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天或約14天。

**【0210】** 在一些情況下，一個週期包含首先投與PI3K抑制劑，隨後同時投與CD20抑制劑。在一些情況下，首次投與PI3K抑制劑約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天或約14天，隨後同時投與CD20抑制劑約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天或約14天。在一些情況下，首次投與PI3K抑制劑約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天或約7天，隨後同時投與CD20抑制劑約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天或約14天。在一些情況

下，首次投與PI3K抑制劑約7天，隨後同時投與CD20抑制劑約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天或約14天。在一些情況下，首先投與PI3K抑制劑約7天，隨後同時投與CD20抑制劑約10天、約11天、約12天、約13天或約14天。

**【0211】** 在一些情況下，一個週期包含僅投與PI3K抑制劑。在一些情況下，PI3K抑制劑係投與約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天、約14天、約15天、約16天、約17天、約18天、約19天、約20天、約21天、約22天、約23天、約24天、約25天、約26天、約27天或約28天。

**【0212】** 在一些情況下，用於多週期化學療法之方法包含約60天或約3個月內之第二週期之投與。在一些情況下，用於多週期化學療法之方法包含50天內之第二週期之投與。在另一情況下，第二週期在第一週期之45、40、35、30、25、21、20、15、14、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1天內投與。在一些實施例中，任何額外週期之投與在上一週期之50天內。在一些實施例中，任何額外週期之投與在上一週期之10天內。在一些實施例中，任何額外週期之投與在上一週期之9天內。在一些實施例中，任何額外週期之投與在上一週期之8天內。在一些實施例中，任何額外週期之投與在上一週期之7天內。在一些實施例中，任何額外週期之投與在上一週期之6天內。在一些實施例中，任何額外週期之投與在上一週期之5天內。在一些實施例中，任何額外週期之投與在上一週期之4天內。在一些實施例中，任何額外週期之投與在上一週期之3天內。在一些實施例中，任何額外週期之投與在上一週期之2天內。在一些實施例中，任何額

外週期之投與在前一週期之1天內。在另一實施例中，額外週期在前一週期之45、40、35、30、25、21、20、15、14、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1天內投與。

**【0213】** 治療週期之長度視給予之治療而定。在一些實施例中，治療週期之長度在兩週至六週範圍內。在一些實施例中，治療週期之長度在四至六週的範圍內。在一些實施例中，治療週期之長度為28天。在一些實施例中，治療週期之長度為56天。在一些實施例中，治療週期持續一、二、三或四週。在一些實施例中，治療週期持續四週。在每一週期內預定之治療劑量之數目亦視給予之藥物而變化。

**【0214】** 在某些情況下，以28天週期向該個體投與式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，向個體投與式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續至少一個28天週期。在一些實施例中，向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續至少兩個28天週期。

**【0215】** 在某些實施例中，向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續至多約7天之時間期。在一些實施例中，式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之投藥日為間歇性。在一些實施例中，在28天週期內向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、

對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，為期連續約7日。

**【0216】** 在一些實施例中，該方法包含間歇給藥時程(IS)，其包含在28天週期內每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，為期連續7日，隨後21天不進行治療。在一些實施例中，向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續至少一個28天週期。在一些實施例中，IS避免或減少與PI3K抑制劑之使用相關之不良或非所需副作用，諸如小腸結腸炎(症狀為腹瀉)、皮膚毒性、肝毒性(症狀為轉胺酶升高)、肺毒性(症狀為非感染性肺炎)及感染。在一些實施例中，IS避免或減少小腸結腸炎、皮疹、轉胺酶升高(transaminitis)或其組合。

**【0217】** 在一些實施例中，該方法包含在28天週期內向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一些實施例中，向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續至少一個28天週期。

**【0218】** 在一些實施例中，在28天週期內每日一次向個體投與式(I)

化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，為期連續28日。在一些實施例中，式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係按連續給藥時程(CS)向個體投與。在一些實施例中，連續給藥時程(CS)包含在28天週期中向個體每日一次投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，為期連續28日。

**【0219】** 在一些實施例中，向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續至少兩個28天週期。在一些實施例中，向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續至少三個28天週期。在一些實施例中，按28天連續時程每日向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，直至疾病演進或無法耐受毒性為止。

**【0220】** 在一些實施例中，在28天週期內每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續至多約7天之時間期。在一些實施例中，在28天週期內每

日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續至多約7個間歇日之時間期。在一些實施例中，在28天週期內每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續至多約7個連續日之時間期。在一些實施例中，在28天週期內每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續至多約7個連續日之時間期。在一些實施例中，式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以間歇給藥時程(IS)向個體投與。在一些實施例中，間歇給藥時程(IS)包含在28天週期中每日一次投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，為期連續7日，隨後21天不進行治療。

**【0221】** 在本文所提供之方法之一些實施例中，向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續至少三個28天週期，其中：前兩個28天週期包含連續每日給藥時程(CS)，其包含每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素

變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續兩個28天週期；且第三個28天週期包含間歇給藥時程(IS)，其包含每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續28天週期之前7個連續日。在本文所提供之方法之一些實施例中，向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續至少三個週期，其中：該前兩個週期包含連續每日給藥時程(CS)，其包含每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續兩個週期；且後續週期包含間歇給藥時程(IS)，其包含每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，僅持續各後續週期中前7個連續日。在本文所提供之方法之一些實施例中，向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續四個或更多個28天週期，其中：前兩個或三個28天週期包含連續每日給藥時程(CS)，其包含每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續三個或更多個28天週期；且後續28天週期包含間歇給藥時程

(IS)，其包含每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續28天週期之前7個連續日。

**【0222】** 在某些情況下，CS係指每日一次以28天時程向個體給藥式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，不切換至IS。在某些情況下，CS係指每日一次以28天時程向個體給藥式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續四個或更多個週期，隨後切換至IS(亦即稍後切換至IS)。在一些實施例中，按間歇給藥時程(IS)向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，直至疾病演進為止。在一些實施例中，在疾病演進後，個體恢復連續每日劑量(CS)之式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0223】** 在某些情況下，該方法包含連續每日給藥時程(CS)，持續至少兩個CS 28天週期，隨後為至少兩個CS 28天週期之後的間歇給藥時程(IS)，其包含在28天週期中每日一次向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，為期連

續7日，隨後21天不進行治療。在一些實施例中，給藥時程避免或減少與PI3K抑制劑之使用相關之不良或非所需副作用，諸如小腸結腸炎(症狀為腹瀉)、皮膚毒性、肝毒性(症狀為轉胺酶升高)、肺毒性(症狀為非感染性肺炎)及感染。在一些實施例中，給藥時程避免或減少小腸結腸炎、皮疹、轉胺酶升高(transaminitis)或其組合。

**【0224】** 在本文所提供之方法之一些實施例中，以間歇給藥時程(IS)向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，直至出現疾病演進為止。

**【0225】** 在本文所提供之方法之一些或額外實施例中，在疾病演進以間歇給藥時程(IS)出現之後，以連續給藥時程(CS)每日向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0226】** 在一些實施例中，本文所描述之治療方法及給藥方案及時程提高與PI3K  $\delta$ 抑制劑相關之不良事件(AE)之發生的頻率、嚴重程度及時間。在一些實施例中，本文所描述之治療方法及給藥方案及時程(包括IS給藥方案)引起部分或完全緩解。

**【0227】** 在一些實施例中，以間歇給藥時程(IS)向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，使得疾病穩定。在一些實施例中，以間歇給藥時程(IS)向個體投與式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非

對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，使得疾病消退。在一些實施例中，以間歇給藥時程 (IS) 向個體投與式 (I) 化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，引起客觀反應。在一些實施例中，以間歇給藥時程 (IS) 向個體投與式 (I) 化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，直至不再觀測到疾病穩定為止。在一些實施例中，以間歇給藥時程 (IS) 向個體投與式 (I) 化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，直至觀測到疾病演進為止。

**【0228】** 在治療方案之某些情況下，該治療方案包含投與式 (I) 化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，持續兩個連續每日投與 (CS) 週期，隨後每日投與，僅持續每一後續 (IS) 週期之前七天，CS 及 IS 週期為 28 天週期，其中 IS 週期重複，直至不再觀測到疾病消退為止。在一些或其他實施例中，若在個體中觀測到疾病演進，則個體恢復連續每日投與 (CS) 之 28 天週期，直至觀測到疾病消退或穩定為止。

**【0229】** 在治療方案之某些情況下，該治療方案包含投與式 (I) 化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或

前藥，持續連續每日投與(CS)之兩個28天週期，隨後每日投與，僅持續每一後續(IS) 28天週期之前七天；其中在間歇給藥時程(IS)週期時，在個體中不再觀測到疾病消退或穩定，該個體恢復連續每日投與(CS)之28天週期，直至觀測到疾病消退或穩定為止。

【0230】 在一些實施例中，本文所描述之治療方法及給藥方案及時程提供癌症之有效及可忍受治療。在一些實施例中，本文所描述之治療方法及給藥方案及時程提高與PI3K  $\delta$ 抑制劑相關之不良事件(AE)之發生的頻率、嚴重程度及時間。在一些實施例中，本文所描述之治療方法及給藥方案及時程(包括IS給藥方案)引起部分或完全緩解。

【0231】 在一些情況下，投與多種化合物之方法包含在彼此間隔48小時或小於48小時內投與化合物。在一些實施例中，在24小時、12小時、6小時、3小時、1小時或15分鐘內進行投與。在一些情況下，同時投與化合物。同時投與之一個實例為緊接在經口投與第二化合物之前、之後或期間注射一種化合物，緊接係指小於約5分鐘之時間。

【0232】 在一些情況下，投與多種化合物之方法以依序次序進行，其中在CD20抑制劑之前投與PI3K抑制劑。在另一情況下，在PI3K抑制劑之前投與CD20抑制劑。

【0233】 在一些情況下，用於投與PI3K抑制劑之方法為經口，且用於投與CD20抑制劑之方法為藉由注射。在一些情況下，用於投與PI3K抑制劑之方法係藉由吸入且用於投與CD20抑制劑之方法係藉由注射。在一些情況下，用於投與PI3K抑制劑之方法係藉由注射且用於投與CD20抑制劑之方法係藉由注射。

【0234】 在某些實施例中，循環地向患者投與式(I)化合物或其同位

素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與CD20抑制劑。如上文所論述，循環療法涉及持續一段時間投與活性劑或活性劑之組合，隨後休息一段時間，且重複此依序投與。在一些實施例中，循環療法減少對一或多種療法之抵抗性的產生，避免或減少療法中之一者之副作用及/或改良治療之功效。在一些實施例中，式(I)化合物係每日、每隔一天、每隔一天一週3次、每2週、每3週、每4週、每5週、每3天、每4天、每5天、每6天、每週、每兩週、一週3次、一週4次、一週5次、一週6次、每月一次、一月兩次、一月三次、每2個月一次、每3個月一次、每4個月一次、每5個月一次或每6個月一次投與。在一些實施例中，每日投與式(I)化合物。

**【0235】** 在一些實施例中，CD20抑制劑係每日、每隔一天、每隔一天一週3次、每3天、每4天、每5天、每6天、每週、每2週、每3週、每4週、每5週、每兩週、一週3次、一週4次、一週5次、一週6次、一月一次、一月兩次、一月三次、每2個月一次、每3個月一次、每4個月一次、每5個月一次或每6個月一次投與。在一些實施例中，CD20抑制劑係在6個月內投與8次。

**【0236】** 在一些情況下，視情況連續給與式(I)化合物或CD20抑制劑；或者，在一定時間長度內暫時減少或暫時暫停使用所投與藥物的劑量(亦即，「藥物假期」)。在一些實施例中，藥物假期長度在2天與1年之間變化，僅舉例而言包括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。在藥物假期期間之劑量減少包括10%至100%，僅舉例而

言包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

【0237】 在某些實施例中，在本文所描述之病症、疾病或病狀之一或多種症狀之治療、預防或改善中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之適當劑量水平通常在約1至1000 mg、約1至約500 mg、約5至約500 mg、約5至約200 mg、約5至約250 mg、或約10至約150 mg的範圍內，其可以單次或多次劑量投與。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以約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500 mg之量投與。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以約60 mg、約120 mg、約150 mg或約180 mg之量投與。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以約60 mg之量投與。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約155、約160、約165、約170、約175、約180、約185、約190、約195、約200、約225、約250、約275、約

300、約325、約350、約375、約400、約450或約500 mg/天之量投與。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以約45 mg/天之量投與。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以約60 mg/天之量投與。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以約90 mg/天之量投與。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以約120 mg/天之量投與。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以約150 mg/天之量投與。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以約180 mg/天之量投與。

**【0238】** 對於經口投與，本文所提供之醫藥組合物可以錠劑之形式調配，其含有約1.0至約1,000 mg式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，在一個實施例中約1、約5、約10、約15、約20、約25、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300、約400、約500、約600、約750、約800、約900及約1,000 mg式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，以便根據症狀調節給予待治療患者之劑量。

**【0239】** 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物可以錠劑形式調配，其含有約45 mg式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。醫藥組合物可以每天1至4次之方案投與，包括每天一次、兩次、三次及四次。在某些實施例中，式(I)化合物

或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約45 mg之量投與有需要之患者，持續28天或56天。在某些特定實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約45 mg之量投與有需要之患者，持續28天。在某些特定實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約45 mg之量投與有需要之患者，持續56天。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約45 mg之量投與有需要之患者，直至疾病演進或無法耐受毒性為止。

**【0240】** 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物可以錠劑形式調配，其含有約60 mg式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。醫藥組合物可以每天1至4次之方案投與，包括每天一次、兩次、三次及四次。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約60 mg之量投與有需要之患者，持續28天或56天。在某些特定實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約60 mg之量投與有需要之患者，持續28天。在其他特定實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約60 mg之量投與有需要之患者，持續56天。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約60 mg之量投與有需要之患者，直至疾病演進或無法耐受毒性為止。

**【0241】** 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物可以錠劑形式

調配，其含有約90 mg式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。醫藥組合物可以每天1至4次之方案投與，包括每天一次、兩次、三次及四次。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約90 mg之量投與有需要之患者，持續28天或56天。在某些特定實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約90 mg之量投與有需要之患者，持續28天。在其他特定實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約90 mg之量投與有需要之患者，持續56天。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約90 mg之量投與有需要之患者，直至疾病演進或無法耐受毒性為止。

**【0242】** 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物可以錠劑形式調配，其含有約120 mg式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。醫藥組合物可以每天1至4次之方案投與，包括每天一次、兩次、三次及四次。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約120 mg之量投與有需要之患者，持續28天或56天。在某些特定實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約120 mg之量投與有需要之患者，持續28天。在其他特定實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約120 mg之量投與有需要之患者，持續56天。在某些實施例中，式(I)化合物或其

同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約120 mg之量投與有需要之患者，直至疾病演進或無法耐受毒性為止。

**【0243】** 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物可以錠劑形式調配，其含有約150 mg式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。醫藥組合物可以每天1至4次之方案投與，包括每天一次、兩次、三次及四次。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約150 mg之量投與有需要之患者，持續28天或56天。在某些特定實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約150 mg之量投與有需要之患者，持續28天。在其他特定實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約150 mg之量投與有需要之患者，持續56天。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約150 mg之量投與有需要之患者，直至疾病演進或無法耐受毒性為止。

**【0244】** 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物可以錠劑形式調配，其含有約180 mg式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。醫藥組合物可以每天1至4次之方案投與，包括每天一次、兩次、三次及四次。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約180 mg之量投與有需要之患者，持續28天或56天。在某些

特定實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約180 mg之量投與有需要之患者，持續28天。在其他特定實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約180 mg之量投與有需要之患者，持續56天。在某些實施例中，式(I)化合物或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係以每日約180 mg之量投與有需要之患者，直至疾病演進或無法耐受毒性為止。

**【0245】** 在某些實施例中，與式(I)化合物或其同位素變異體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合使用之CD20抑制劑為利妥昔單抗。在某些實施例中，本文所描述之方法進一步包含在28天週期中以靜脈內輸注形式投與利妥昔單抗。在某些實施例中，利妥昔單抗係以靜脈內輸注形式投與，持續多個28天週期。在某些實施例中，利妥昔單抗在第一週期中係以375 mg/m<sup>2</sup>之劑量及在週期2至6中以500 mg/m<sup>2</sup>之劑量以靜脈內輸注形式投與。在某些實施例中，利妥昔單抗係以輸注形式以每週期375 mg/m<sup>2</sup>之劑量靜脈內投與。在某些實施例中，利妥昔單抗在6個月內以375 mg/m<sup>2</sup>之劑量以靜脈內輸注形式投與，持續總計8次劑量。在某些實施例中，利妥昔單抗或其變異體或生物類似物係以靜脈內輸注形式以375 mg/m<sup>2</sup>之劑量投與，直至疾病演進或無法耐受毒性為止。

**【0246】** 在某些實施例中，與式(I)化合物或其同位素變異體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合使用之CD20抑制劑為奧法木單抗。在某些實施例中，本文所描述之方法進一步包含每週以靜脈內輸注形式投與奧法木單抗。在某些實施例中，奧法木單抗係以靜脈內輸

注形式投與多個週期。在某些實施例中，奧法木單抗係以300 mg初始劑量之劑量以靜脈內輸注形式投與，1週後每週投與2,000 mg，持續7次劑量，4週後每4週投與2,000 mg，持續4次劑量。

**【0247】** 在某些實施例中，與式(I)化合物或其同位素變體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合使用之CD20抑制劑為奧濱尤妥珠單抗。在某些實施例中，本文所描述之方法進一步包含在28天週期中以靜脈內輸注形式投與奧濱尤妥珠單抗。在某些實施例中，奧濱尤妥珠單抗係以靜脈內輸注形式投與，持續多個週期，28天週期。在某些實施例中，奧濱尤妥珠單抗係以靜脈內輸注形式在週期1之第1天以100 mg之劑量及在第2天以900 mg之劑量投與，在週期1之第8天及第15天以1000 mg之劑量投與，且在週期2至6之第1天以1000 mg之劑量投與。在某些實施例中，奧濱尤妥珠單抗係以靜脈內輸注形式在週期1之第1天、第8天及第15天以1000 mg之劑量投與，且在週期2至6之第1天並接著每2個月以1000 mg之劑量投與，持續2年。

**【0248】** 在某些實施例中，與式(I)化合物或其同位素變異體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合使用之CD20抑制劑為奧卡拉珠單抗。在某些實施例中，本文所描述之方法進一步包含每週以皮下注射形式投與奧卡拉珠單抗。在某些實施例中，奧卡拉珠單抗係以皮下注射形式投與多個週期。在某些實施例中，奧卡拉珠單抗係以每週約20 mg至約100 mg之間的劑量投與。在某些實施例中，奧卡拉珠單抗係以每週約40 mg之劑量投與。在某些實施例中，在某些實施例中，奧卡拉珠單抗係以每週約80 mg之劑量投與。

**【0249】** 在某些實施例中，與式(I)化合物或其同位素變異體、或醫

藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合使用之CD20抑制劑為奧克珠單抗。在某些實施例中，本文所描述之方法進一步包含在24週週期中以靜脈內輸注形式投與奧克珠單抗。在某些實施例中，奧克珠單抗係以靜脈內輸注形式投與多個週期。在某些實施例中，奧克珠單抗對於第一劑量係在第1天及第15天以600 mg之劑量以300 mg輸注形式投與，且對於所有後續輸注係每24週以600 mg之單次輸注形式投與。

**【0250】** 在某些實施例中，與式(I)化合物或其同位素變異體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合使用之CD20抑制劑為利妥昔單抗。在某些實施例中，本文所描述之方法進一步包含在各週期內以靜脈內輸注形式投與烏妥昔單抗。在某些實施例中，烏妥昔單抗係以靜脈內輸注形式投與多個週期。在某些實施例中，烏妥昔單抗係在每個週期之第1天、第8天及第15天以靜脈內輸注形式投與。

**【0251】** 在某些實施例中，與式(I)化合物或其同位素變異體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合使用之CD20抑制劑為BTCT4465A。在某些實施例中，本文所描述之方法進一步包含在21天週期中以靜脈內輸注形式投與BTCT4465A。在某些實施例中，BTCT4465A係以靜脈內輸注形式投與多個週期。在某些實施例中，BTCT4465A係在各21天週期之第1天以靜脈內輸注形式投與。在某些實施例中，BTCT4465A係在週期1的第1天、第8天及第15天及此後在各21天週期的第1天以靜脈內輸注形式投與。

**【0252】** 在某些實施例中，與式(I)化合物或其同位素變異體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合使用之CD20抑制劑為維托珠單抗。在某些實施例中，本文所描述之方法進一步包含在每週週期

中以靜脈內輸注或皮下注射形式投與維托珠單抗。在某些實施例中，維托珠單抗係以靜脈內輸注或皮下注射形式投與多個每週週期。在某些實施例中，維托珠單抗係以靜脈內輸注或皮下注射形式以80 mg/m<sup>2</sup>之劑量每週投與一次，持續4週。在某些實施例中，維托珠單抗係以靜脈內輸注或皮下注射形式以120 mg/m<sup>2</sup>之劑量每週投與一次，持續4週。在某些實施例中，維托珠單抗係以靜脈內輸注或皮下注射形式以200 mg/m<sup>2</sup>之劑量每週投與一次，持續4週。在某些實施例中，維托珠單抗係以靜脈內輸注或皮下注射形式以375 mg/m<sup>2</sup>之劑量每週投與一次，持續4週。

**【0253】** 在某些實施例中，與式(I)化合物或其同位素變異體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合使用之CD20抑制劑為TRU-015。在某些實施例中，本文所描述之方法進一步包含在每週週期中以靜脈內輸注形式投與TRU-015。在某些實施例中，TRU-015係以靜脈內輸注形式投與，持續多個每週週期。在某些實施例中，TRU-015係以每週約100 mg至約1200 mg之間的劑量投與。在某些實施例中，TRU-015係每週以約400 mg之劑量投與。在某些實施例中，TRU-015係每週以約700 mg之劑量投與。在某些實施例中，TRU-015係每週以約1000 mg之劑量投與。

**【0254】** 在某些實施例中，CD20抑制劑係每週投與。在某些實施例中，CD20抑制劑係每兩週、三週、四週或五週投與一次。在某些實施例中，CD20抑制劑係每四週投與一次。在某些實施例中，CD20抑制劑係以21天週期投與。在某些實施例中，CD20抑制劑係以28天週期投與。在某些實施例中，CD20抑制劑係靜脈內投與。在某些實施例中，CD20抑制劑係以靜脈內輸注形式投與。在某些實施例中，CD20抑制劑係皮下投

與。

**【0255】** 然而，應理解，對於任何特定患者，具體劑量水準及給藥頻率均可變化，且將視多種因素而定，該等因素包括所採用具體化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用長度、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病狀之嚴重程度及進行療法之宿主。

### **免疫化學療法**

**【0256】** 本文所提供之一些實施例描述治療在免疫化學療法治療之後具有早期疾病演進之患有濾泡淋巴瘤的患者。在一些實施例中，免疫化學療法治療為第一線治療或第一線療法。在一些實施例中，免疫化學療法治療為額外(或後續)線治療或額外(或後續)線療法。在一些實施例中，免疫化學療法治療為第二線治療或第二線療法。在一些實施例中，免疫化學療法治療為第三線治療或第三線療法。在一些實施例中，免疫化學療法治療為第四線治療或第四線療法。在本文所提供之方法之一些實施例中，FL為復發性/難治性FL。在本文所提供之方法之一些實施例中，FL為個體中至少兩個先前各線之全身性療法失敗之後的復發性/難治性FL。在本文所提供之方法之一些實施例中，FL為個體中至少兩個先前各線之全身性療法失敗之後的復發性/難治性FL，其中該全身性療法包含抗CD20抗體及/或使用烷基化劑或嘌呤類似物之化學療法。在一些實施例中，兩個先前各線之全身性療法包含抗CD20抗體及/或使用烷基化劑或嘌呤類似物之化學療法。

**【0257】** 在一些實施例中，患者先前接受之免疫化學療法治療為i) BR (苯達莫司汀及利妥昔單抗)；ii) RCHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、小

紅莓、長春新鹼及潑尼松)；iii) RCVP (利妥昔單抗、環磷醯胺、硫酸長春新鹼、潑尼松)；iv) FCMR (氟達拉賓、環磷醯胺、米托蒽醌及利妥昔單抗)；v) 氟達拉賓及利妥昔單抗；vi) RFND (利妥昔單抗、氟達拉賓、米托蒽醌、地塞米松)；vii) R-MCP (利妥昔單抗+米托蒽醌、苯丁酸氮芥及潑尼龍(prednisolone))；viii) R-FM (利妥昔單抗+氟達拉賓及米托蒽醌)；ix) G-CHOP (Gazyza、環磷醯胺、鹽酸小紅莓、硫酸長春新鹼及潑尼松)；或其組合。

**【0258】** 在一些實施例中，患者先前接受之免疫化學療法治療為i) BR (苯達莫司汀及利妥昔單抗)；ii) RCHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松)；iii) RCVP (利妥昔單抗、環磷醯胺、硫酸長春新鹼、潑尼松)；iv) FCMR (氟達拉賓、環磷醯胺、米托蒽醌及利妥昔單抗)；v) 氟達拉賓及利妥昔單抗；vi) RFND (利妥昔單抗、氟達拉賓、米托蒽醌、地塞米松)；或其組合。

**【0259】** 在一些實施例中，患者先前接受之免疫化學療法治療為i) RB (利妥昔單抗及苯達莫司汀)；ii) RCHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、鹽酸小紅莓、硫酸長春新鹼及潑尼松)；iii) RCVP (利妥昔單抗、環磷醯胺、硫酸長春新鹼、潑尼松)；iv) FCMR (氟達拉賓、環磷醯胺、米托蒽醌及利妥昔單抗)；v) 氟達拉賓及利妥昔單抗；vi) RFND (利妥昔單抗、氟達拉賓、米托蒽醌、地塞米松)；或其組合。

**【0260】** 在一些實施例中，患者先前接受之免疫化學療法治療為RB (利妥昔單抗及苯達莫司汀)。在一些實施例中，患者先前接受之免疫化學療法治療為R-CHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松)。在一些實施例中，患者先前接受之免疫化學療法治療為RCVP (利妥昔單

抗、環磷醯胺、硫酸長春新鹼、潑尼松)。在一些實施例中，患者先前接受之免疫化學療法治療為FCMR (氟達拉賓、環磷醯胺、米托蒽醌及利妥昔單抗)。在一些實施例中，患者先前接受之免疫化學療法治療為氟達拉賓及利妥昔單抗。在一些實施例中，患者先前接受之免疫化學療法治療為RFND (利妥昔單抗、氟達拉賓、米托蒽醌、地塞米松)。在一些實施例中，患者先前接受之免疫化學療法治療為R-MCP (利妥昔單抗+米托蒽醌、苯丁酸氮芥及潑尼龍)。在一些實施例中，患者先前接受之免疫化學療法治療為R-FM (利妥昔單抗+氟達拉賓及米托蒽醌)。在一些實施例中，患者先前接受之免疫化學療法治療為G-CHOP (Gazyza、環磷醯胺、鹽酸小紅莓、硫酸長春新鹼及潑尼松)。

【0261】 在一些實施例中，患者先前接受之第一線免疫化學療法治療為RB (利妥昔單抗及苯達莫司汀)。在一些實施例中，患者先前接受之第一線免疫化學療法治療為RCHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松)。在一些實施例中，患者先前接受之第一線免疫化學療法治療為RCVP (利妥昔單抗、環磷醯胺、硫酸長春新鹼、潑尼松)。在一些實施例中，患者先前接受之第一線免疫化學療法治療為FCMR (氟達拉賓、環磷醯胺、米托蒽醌及利妥昔單抗)。在一些實施例中，患者先前接受之第一線免疫化學療法治療為氟達拉賓及利妥昔單抗。在一些實施例中，患者先前接受之第一線免疫化學療法治療為RFND (利妥昔單抗、氟達拉賓、米托蒽醌、地塞米松)。在一些實施例中，患者先前接受之第一線免疫化學療法治療為R-MCP (利妥昔單抗+米托蒽醌、苯丁酸氮芥及潑尼龍)。在一些實施例中，患者先前接受之第一線免疫化學療法治療為R-FM (利妥昔單抗+氟達拉賓及米托蒽醌)。

【0262】 在一些實施例中，患者先前接受之額外(或後續)線治療為BR (苯達莫司汀及利妥昔單抗)。在一些實施例中，患者先前接受之額外(或後續)線治療為RCHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松)。在一些實施例中，患者先前接受之額外(或後續)線治療為RCVP (利妥昔單抗、環磷醯胺、硫酸長春新鹼、潑尼松)。在一些實施例中，患者先前接受之額外(或後續)線治療為FCMR (氟達拉賓、環磷醯胺、米托蒽醌及利妥昔單抗)。在一些實施例中，患者先前接受之額外(或後續)線治療為氟達拉賓及利妥昔單抗。在一些實施例中，患者先前接受之額外(或後續)線治療為RFND (利妥昔單抗、氟達拉賓、米托蒽醌、地塞米松)。在一些實施例中，患者先前接受之額外(或後續)線治療為R-MCP (利妥昔單抗+米托蒽醌、苯丁酸氮芥及潑尼龍)。在一些實施例中，患者先前接受之額外(或後續)線治療為R-FM (利妥昔單抗+氟達拉賓及米托蒽醌)。

【0263】 在一些實施例中，上述免疫化學療法治療進一步包含BTK抑制劑。在某些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼(ibrutinib)、BGB-3111、CC-292 (AVL-292)、ACP 196 (阿卡拉布魯替尼(Acalabrutinib))、CNX-774、CGI1746、LFM-A13、CNX-774、ONO-4059、RN486、CPI-0610、DUAL946、GSK525762、I-BET151、JQ1、OTX015、PFI-1、RVX-208、RVX2135或TEN-010或其組合。在某些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。

## 製品

【0264】 本文中提供之化合物亦可使用熟習此項技術者熟知之封裝材料以製品形式提供。參見例如美國專利第5,323,907號；第5,052,558號；及第5,033,252號。醫藥封裝材料之實例包括(但不限於)泡殼包裝、瓶

子、導管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器及適合於所選調配物及預定投與及治療模式的任何封裝材料。

**【0265】** 本文亦提供當由醫學從業者使用時可簡化向個體投與適量活性成分的套組。在某些實施例中，本文所提供之套組包括一或多個容器及一定劑型之式(I)化合物或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及CD20抑制劑。

**【0266】** 在某些實施例中，本文所提供之套組包括一或多個容器及一定劑型之式(I)化合物或其同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及CD20抑制劑。本文所提供之套組可進一步包括用於投與活性成分之裝置。此類裝置之實例包括(但不限於)注射器、無針注射器滴液袋、貼片及吸入器。

**【0267】** 本文中提供之套組可進一步包括可用於投與一或多種活性成分之醫藥學上可接受之媒劑。舉例而言，若活性成分以必須經復原以用於非經腸投與之固體形式提供，則套組可包含適合媒劑之密封容器，其中活性成分可溶解以形成適用於非經腸投與之不含微粒的無菌溶液。醫藥學上可接受之媒劑的實例包括(但不限於)：水性媒劑，包括(但不限於)注射用水USP、氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水可混溶性媒劑，包括(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，包括(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苯甲酯。

**【0268】** 將藉由以下非限制性實例進一步理解本發明。

## 實例

**【0269】** 如本文所使用，無論是否具體地定義特定縮寫，此等方

法、流程及實例中所使用之符號及慣例皆與當代科學文獻(例如美國化學會志(Journal of the American Chemical Society)或生物化學雜誌(Journal of Biological Chemistry))中所使用一致。具體而言但不限於，以下縮寫可用於實例中及整個說明書中：g (公克)；mg (毫克)；mL (毫升)； $\mu$ L (微升)；M (莫耳)；mM (毫莫耳)、 $\mu$ M (微莫耳)；eq. (當量)；mmol (毫莫耳)，Hz (赫茲)，MHz (兆赫茲)；hr或hrs (一或多個小時)；min (分鐘)；及MS (質譜法)。

**【0270】** 對於所有以下實例，可使用熟習此項技術者已知之標準處理及純化方法。除非另有指示，否則所有溫度以 $^{\circ}$ C (攝氏度)表示。除非另外說明，否則所有反應在室溫下進行。本文中說明之合成方法意欲經由使用具體實例來例示可適用之化學方法且不指示本發明之範疇。

**【0271】** 化合物I-XVI之合成描述於美國專利第9,056,852 B2號中，其對於此類揭示內容以引用之方式併入。

**【0272】 實例1：對於具有早期疾病演進之患者之治療的研究**

**【0273】** 在進行中的階段1b研究中，向具有復發性B細胞惡性病之患者以單一藥劑形式或與抗CD20抗體利妥昔單抗(Rituxan<sup>®</sup>)組合之形式投與化合物A35。迄今為止，總計90例個體參與研究：

- 31例個體參與以60、120及180 mg之日劑量以單一藥劑形式投與之化合物A35之劑量遞增組；

- 21例個體參與進行中的化合物A35擴增組，該化合物A35係以單一藥劑之形式以60 mg/天僅按每日連續時程(CS)或隨後在第3週期中開始切換至間歇給藥時程(SC)按每日給藥投與。

- 38例個體參與按CS或IS給藥呈60 mg/天之化合物A35加劑量為375

mg/m<sup>2</sup>之輸注式利妥昔單抗，其在6個月內投與總共8個劑量。

【0274】 呈現關於54例參與研究之患有濾泡淋巴瘤(FL)之個體的資訊，其中30例(56%)個體之特徵在於具有POD24 (亦即，在2年(或24個月)內經歷疾病演進(POD)之FL的個體開始使用R-CHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松)之第一線免疫化學療法或類似方案。

表1. 濾泡淋巴瘤患者特徵

|                                     | 化合物A35<br>單藥療法<br>(N = 40) | 化合物<br>A35+利妥<br>昔單抗<br>(N = 14) | IS組<br>(N = 23)       | CS組<br>(N = 31)        | 總患者<br>(N = 54)          |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|
| 年齡(週歲)<br>中值(範圍)<br>個體數目(%)≥65<br>歲 | 66 (47-82)<br>22 (55%)     | 61(38-81)<br>4 (29%)             | 61 (38-82)<br>9 (39%) | 65 (47-81)<br>17 (55%) | 63.5 (42-82)<br>26 (48%) |
| 性別：男性/女<br>性，%                      | 67.5 / 32.5                | 78.6 / 21.4                      | 69.6 / 30.4           | 71 / 29                | 70 / 30                  |
| <b>先前淋巴瘤療法</b>                      |                            |                                  |                       |                        |                          |
| 先前療法之中值<br>(範圍)數目                   | 2 (1-6)                    | 3 (1-10)                         | 2 (1-6)               | 2 (1-10)               | 2 (1-10)                 |
| 使用≥2個先前各<br>線療法之患者                  | 25 (63%)                   | 10 (72%)                         | 18 (78%)              | 17 (55%)               | 35 (65%)                 |
| 先前抗 CD20 抗<br>體                     | 38 (95%)                   | 14 (100%)                        | 22 (95%)              | 30 (97%)               | 52 (96%)                 |

### POD24中之功效結果

【0275】 在參與時為POD24之FL個體之亞群中存在極高反應率，其中反應率類似於在參與時不為POD24之個體亞群中所見，如表2中所示。在研究期間，僅兩例POD24個體(均在利妥昔單抗組合隊組中)未獲得反應：一例個體在療法之第48天出現疾病演進(POD)且一例個體在研究期間保持穩定疾病(SD)。

**表2：在所有功效可評估之POD24患者中的反應率**

| 群組        | POD24       |                | 非POD24      |                |
|-----------|-------------|----------------|-------------|----------------|
|           | 反應可評估之個體之數目 | 具有反應之個體之數目 (%) | 反應可評估之個體之數目 | 具有反應之個體之數目 (%) |
| 單獨的A35    | 16          | 16 (100%)      | 22          | 14 (64%)       |
| A35+利妥昔單抗 | 10          | 8 (80%)        | 2           | 2 (100%)       |
| 總計        | 26          | 24 (92%)       | 24          | 16 (67%)       |

【0276】 在實現反應之其他24例POD24個體中，6例患有PD，12例仍處於研究中，其中自參與以來之中值隨訪為8.5個月(範圍3.4至25.8個月)，且6例停藥而無PD停藥跡象，其中研究中之中值隨訪為在4.4個月(範圍3.0至8.8個月)。使用單獨的A35或與CD20抑制劑組合之治療在POD24患者中實現極高反應率，其比使用習知FL療法所預期的高。

【0277】 **實例2：化合物A35及利妥昔單抗對FL中之治療功效之作用**

【0278】 用單獨的化合物A35 (N=40)或與抗CD20抗體利妥昔單抗 (N=14)組合治療具有FL之病患。利妥昔單抗組合組中之大部分患者在每日給藥化合物A35之2個週期之後藉由間歇時程(IS)接受化合物A35。

【0279】 在14例用化合物A35及利妥昔單抗治療之個體中，可評估12例之反應且10例實現客觀反應，如表2及表3中所概述，表2展示使用化合物A35加利妥昔單抗之高反應率，表3展示所有患者組的高反應率。

**表3：疾病反應率**

| 患者群          | 客觀反應***     |
|--------------|-------------|
| 所有FL患者       | 40/50 (80%) |
| POD24        | 24/26 (92%) |
| 單獨的化合物A35    | 30/38 (79%) |
| 化合物A35+利妥昔單抗 | 10/12 (83%) |
| IS組          | 15/20 (75%) |
| CS組          | 25/30 (83%) |

\*\*\*至少一個基線後評定

**【0280】 實例3：單獨的化合物A35或使用利妥昔單抗之給藥時程在復發性/難治性(R/R)濾泡淋巴瘤(FL)中的作用**

**【0281】** 在1b期研究中在具有R/R B細胞惡性病之患者(pts)中評估化合物A35，一種強效及選擇性經口PI3k $\delta$ 抑制劑。

**【0282】 方法：**無先前PI3K療法及在 $\geq 1$ 次先前療法之後無疾病演進(POD)之具有ECOG $\leq 2$ 之患者最初參與劑量遞增階段(60至180 mg)，接著作為單一療法或與利妥昔單抗組合參與60 mg擴增組。在28天週期中給出治療且繼續直至POD或毒性不可接受為止。最初以連續每日給藥時程給予化合物A35。隨後在2個每日給藥週期或 $\geq 3$ 個每日給藥週期之後評估在28天週期之第1至7天的間歇給藥時程，以降低免疫相關不良事件之風險。對於此分析，間歇時程(IS)組經定義為每日接受單獨的化合物A35或化合物A35+利妥昔單抗達2個週期，隨後切換至每週期1週之間歇時程之患者，且連續時程(CS)組經定義為從未切換至間歇給藥或在週期4或後續週期中切換至間歇給藥之患者。CS上之毒性係藉由切換至IS來管理。IS上之疾病演進(POD)係藉由切換至CS來管理。

**【0283】 結果：**58例FL患者接受單獨的化合物A35 (n=40)或化合物A35+利妥昔單抗(n=14)。中值年齡63.5週歲(範圍48至82)，中值先前療法2 (範圍1至 10)，35 (65%)經過 $\geq 3$ 個先前療法且27 (50%)為POD24。在分析時，在0.9至25.8個月範圍內之情況下，32例患者(59%)仍處於治療中，且22例患者停藥：9例POD，4例有不良事件(AE)，5例同意停藥及4例接受幹細胞移植。與CS組(N=31)相比，3級免疫相關不良事件在IS組中較不常見(N=23)，如表4及5中所示。

表4：具有特別受關注之不良事件患者

| AEI       | 所有等級            |                 | 等級3             |                 |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|           | CS組<br>(N = 31) | IS組<br>(N = 23) | CS組<br>(N = 31) | IS組<br>(N = 23) |
| 腹瀉/結腸炎    | 11 (35.5%)      | 11 (47.8%)*     | 5 (16.1%)       | 2 (8.7%)        |
| 所有類型之皮疹   | 11 (35.5%)      | 2 (8.7%)        | 4 (12.9%)       | 0               |
| ALT/AST增加 | 8 (25.8%)       | 7 (30.4%)       | 3 (9.7%)        | 1 (4.3%)        |
| 肺炎        | 2 (6.5%)        | 0               | 2 (6.5%)        | 0               |
| 黏膜炎       | 6 (19.4%)       | 1 (4.3%)        | 1 (3.2%)        | 0               |

\*排除在POD之後腹瀉之1個個體及在無劑量變化下腹瀉僅持續一天之1個個體

表5：具有關於化合物A35單一藥劑療法之特別受關注之不良事件的患者

| AEI                           | 所有等級         |               |                 | 相關等級3        |                 |                 |
|-------------------------------|--------------|---------------|-----------------|--------------|-----------------|-----------------|
|                               | 全部<br>(N=40) | CS組 (N = 25)  | IS組<br>(N = 15) | 全部<br>(N=40) | CS組<br>(N = 25) | IS組<br>(N = 15) |
| 腹瀉/結腸炎                        | 17 (42.5%)   | 10<br>(40.0%) | 7<br>(46.7%)    | 6<br>(15.0%) | 5<br>(20.0%)    | 1<br>(6.7%)     |
| 所有類型之皮疹                       | 12 (30.0%)   | 11<br>(44.0%) | 1 (6.7%)        | 4<br>(10.0%) | 4<br>(16.0%)    | 0               |
| ALT/AST增加                     | 9 (22.5%)    | 6<br>(24.0%)  | 3<br>(20.0%)    | 3<br>(7.5%)  | 3<br>(12.0%)    | 0               |
| 肺炎<br>(Pneumonia/Pneumonitis) | 2 (5.0%)     | 2 (8.0%)      | 0               | 2<br>(5.0%)  | 2 (8.0%)        | 0               |
| 黏膜炎                           | 6 (15.0%)    | 6<br>(24.0%)  | 0               | 1<br>(2.5%)  | 1 (4.0%)        | 0               |

\*排除在POD之後腹瀉之1個個體及在無劑量變化下腹瀉僅持續一天之1個個體

【0284】由於不良事件，IS組中之治療停止速率亦低於CS組，如表6及7中所示，表明IS方案之耐受性更佳。

表6.按間歇或連續時程之患者處置

| 患者處置   | CS組<br>(N=31) | IS組<br>(N=23) |
|--------|---------------|---------------|
| 繼續進行療法 | 14 (45%)      | 18 (78%)      |
| 停止療法   | 7 (23%)       | 2 (9%)        |
| 進行性疾病  | 4 (13%)       | 0 (0%)        |
| 不良事件   | 3 (10%)       | 1 (4%)        |

|                  |                |                |
|------------------|----------------|----------------|
| 幹細胞移植/<br>同意停藥   | 3 (10%)        | 2 (9%)         |
| 隨訪(數月)<br>中值(範圍) | 6.5 (0.9-25.8) | 5.5 (0.9-15.5) |

**表7.**在單獨化合物A35的隊組中處於間歇或連續時程之患者處置

| 患者處置             | CS組<br>(N=25)  | IS組<br>(N=15)  |
|------------------|----------------|----------------|
| 繼續進行療法           | 10 (40%)       | 11 (73%)       |
| 停止療法             | 5 (20%)        | 3 (20%)        |
| 進行性疾病            | 4 (16%)        | 0              |
| 不良事件             | 3 (12%)        | 1 (7%)         |
| 幹細胞移植            | 3 (12%)        | 0              |
| 同意停藥             |                |                |
| 隨訪(數月)<br>中值(範圍) | 6.0 (0.9-25.8) | 5.5 (0.9-15.5) |

**【0285】** 在隨訪疾病評定下50例患者中之40例(80%)的客觀反應：79%使用單獨化合物A35 (包括20%形態學/代謝CR)、83%使用化合物A35加利妥昔單抗、92%處於POD24、75%處於IS組及83%處於CS組。

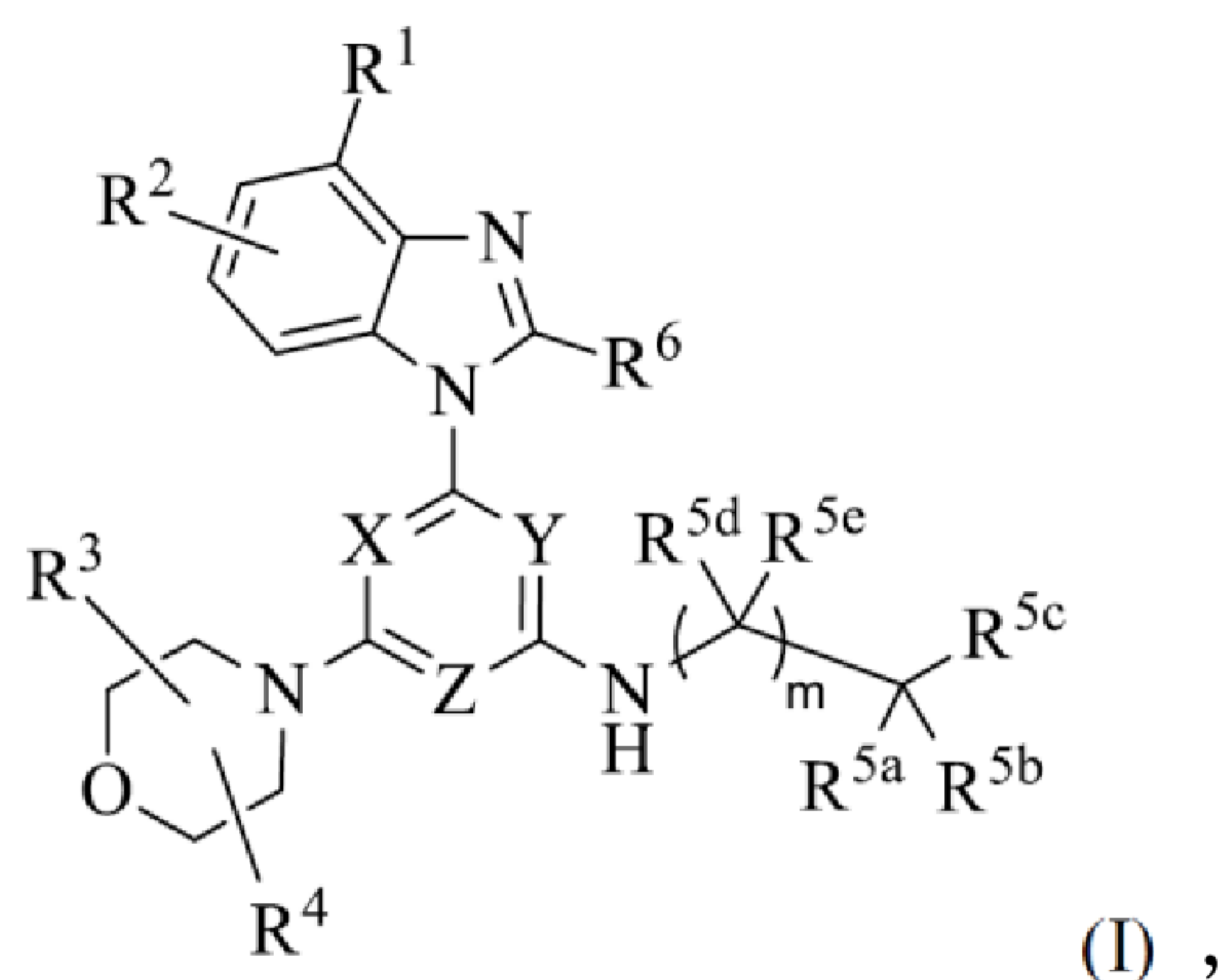
**【0286】** 研究結果指示化合物A35在R/R FL中達成較高速率之持久反應。IS似乎降低免疫相關不良事件(irAE)之發生率且維持對治療之反應。可藉由恢復至CS來挽救按IS之疾病演進(POD)。用以評估藉由IS或CS給出之化合物A35的隨機研究係使具有R/R FL之患者參與，其中對於irAE切換至IS且若POD處於IS則切換至CS。

**【0287】** 雖然已在本文中展示並描述本揭示之較佳實施例，但對於熟習此項技術者應顯而易見，此等實施例僅以舉例方式提供。熟習此項技術者現將在不背離本揭示案之情況下想到許多變化、改變及取代。應理解，本文所描述之本發明實施例之各種替代例可用於實踐本發明。預期以下申請專利範圍界定本發明之範疇，且因此涵蓋此等申請專利範圍及其等效者之範疇內的方法及結構。

## 【發明申請專利範圍】

## 【第1項】

一種治療濾泡淋巴瘤(FL)之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物；其中：

X、Y及Z各自獨立地為N或CR<sup>X</sup>，其限制條件為X、Y及Z中之至少兩者為氮原子；其中R<sup>X</sup>為氫或C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) -C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>；其中各R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、

$R^{1c}$ 及 $R^{1d}$ 獨立地為(i)氫；(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)  $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 與其所連接之N原子一起形成雜環基；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地為氫或 $C_{1-6}$ 烷基；或 $R^3$ 及 $R^4$ 連接在一起以形成鍵、 $C_{1-6}$ 伸烷基、 $C_{1-6}$ 伸雜烷基、 $C_{2-6}$ 伸烯基，或

$C_{2-6}$ 伸雜烯基；

$R^{5a}$ 為(a)氫或鹵基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^{5b}$ 為(a)鹵基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(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

$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$  ;

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

$R^{5d}$  及  $R^{5e}$  各自獨立地為 (a) 氫或鹵基 ; (b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基或雜環基 ; 或 (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$  ;

$R^{5f}$  及  $R^{5g}$  各自獨立地為 (a) 氫或鹵基 ; (b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基或雜環基 ; 或 (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$  ; 或 (d) 當出現一次之  $R^{5f}$  及出現一次之  $R^{5g}$  連接至同一碳原子時， $R^{5f}$  及  $R^{5g}$  與其所連接之碳原子一起形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基 ;

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

m為0或1；及

n為0、1、2、3或4；

其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^X$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 中之各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q取代，其中各取代基Q係獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；及(c)  $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 及 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，其中各 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 及 $R^d$ 獨立地為(i)氫；(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基，其各者進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；或(iii)  $R^b$ 及 $R^c$ 與其所連接之N原子一起形成雜環基，其進一步視情況經一或多個，在一個實施例中係經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c)  $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、-

$C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、  
 $OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、  
 $OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、  
 $NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、  
 $NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、  
 $S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 獨立地為(i)氫；(ii)  
 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、  
 雜芳基或雜環基；或(iii)  $R^f$ 及 $R^g$ 與其所連接之N原子一起形成雜環基；

其中該個體在開始用免疫化學療法治療FL之24個月內出現疾病演進(POD24)，或該個體患有復發性/難治性FL。

### 【第2項】

如請求項1之方法，其中： $R^{5b}$ 為(a)鹵基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、  
 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 。

### 【第3項】

如請求項1之方法，其中 $R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 各自獨立地為(a)鹵基；(b)  $C_{1-6}$ 烷  
 基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基

或雜環基；或 (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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 。

**【第4項】**

如請求項3之方法，其中 $R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 各自為視情況經一個、兩個或三個鹵基取代之甲基。

**【第5項】**

如請求項1至4中任一項之方法，其中 $n$ 為1。

**【第6項】**

如請求項1至5中任一項之方法，其中 $R^{5f}$ 及 $R^{5g}$ 各自為氫。

**【第7項】**

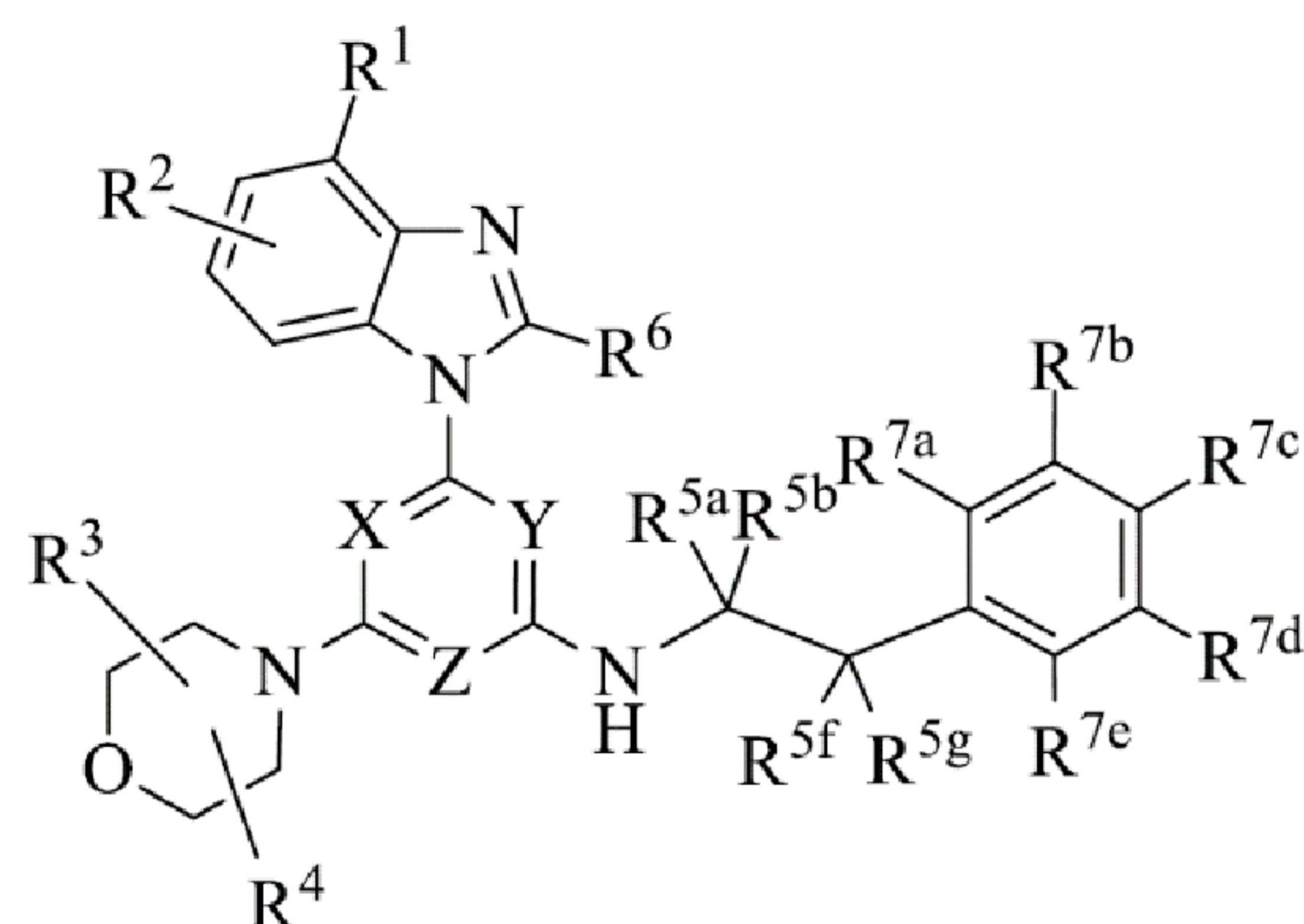
如請求項1至4中任一項之方法，其中 $n$ 為0。

**【第8項】**

如請求項1至7中任一項之方法，其中 $m$ 為0。

**【第9項】**

如請求項1至8中任一項之方法，其中該式(I)化合物係如式(XI)：



式(XI)，

或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中：

$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 各自獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基或雜環基，其各者視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代；或(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

彼此相鄰之 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{7e}$ 中之兩者形成 $C_{3-10}$ 環烯基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基或雜環基，其各自視情況經一個、兩個、三個或四個取代基 $Q^a$ 取代。

### 【第10項】

如請求項1之方法，

其中：

X、Y及Z各自為N；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自為氫；

R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>各自為氫；

R<sup>5a</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>5b</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>5c</sup>為-(CH<sub>2</sub>)-苯基，其中R<sup>5c</sup>視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q取代；

R<sup>5d</sup>及R<sup>5e</sup>各自為氫；

R<sup>6</sup>為CHF<sub>2</sub>；

m為0；及

其中各烷基視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q取代，其中各取代基Q獨立地選自C<sub>6-14</sub>芳基、雜芳基及雜環基，其各者進一步視情況經一個、兩個、三個或四個取代基Q<sup>a</sup>取代，其中該雜芳基具有5至10個環原子及一或多個獨立地選自O、S及N之雜原子，且該雜環基具有3至15個環原子及一或多個獨立地選自O、S及N之雜原子；

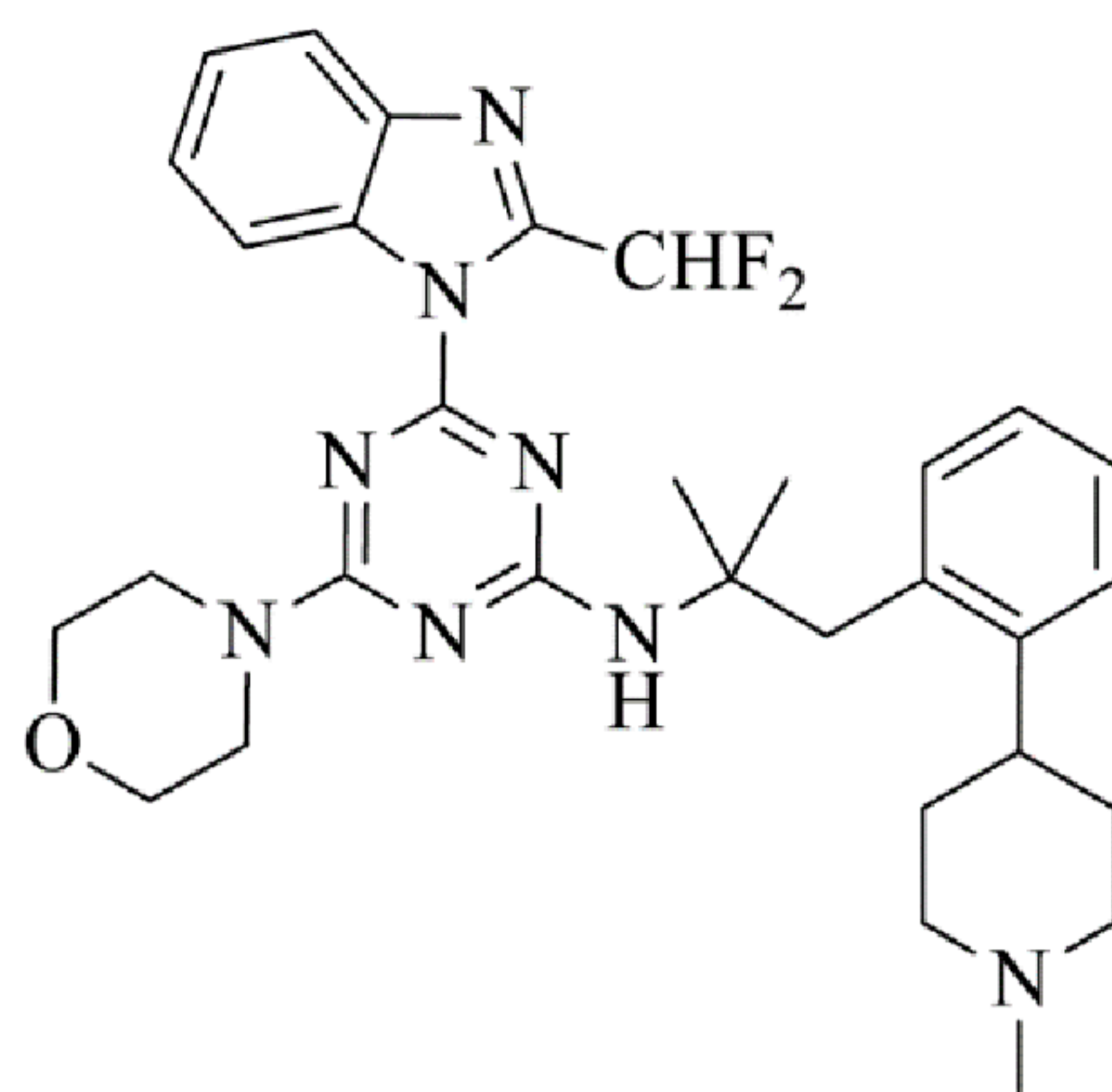
其中各Q<sup>a</sup>獨立地選自由鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基及-OR<sup>e</sup>組成之群，其中R<sup>e</sup>為氫或C<sub>1-6</sub>烷基。

### 【第11項】

如請求項10之方法，其中R<sup>5a</sup>及R<sup>5b</sup>各自為視情況經一或多種鹵基取代之甲基。

### 【第12項】

如請求項1至11中任一項之方法，其中該式(I)化合物為化合物A35：

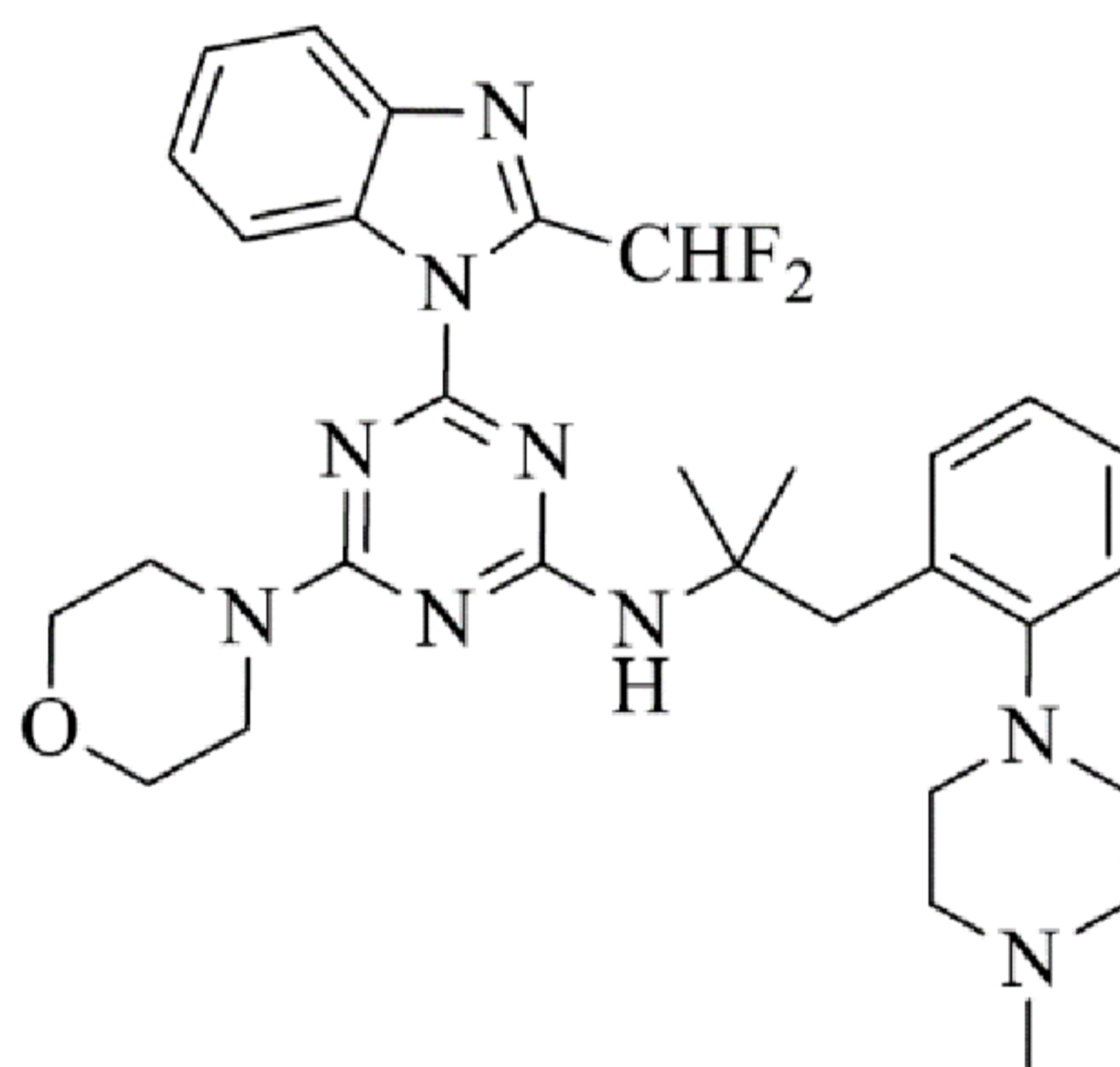


化合物A35,

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【第13項】**

如請求項1至11中任一項之方法，其中該式(I)化合物為化合物A36：

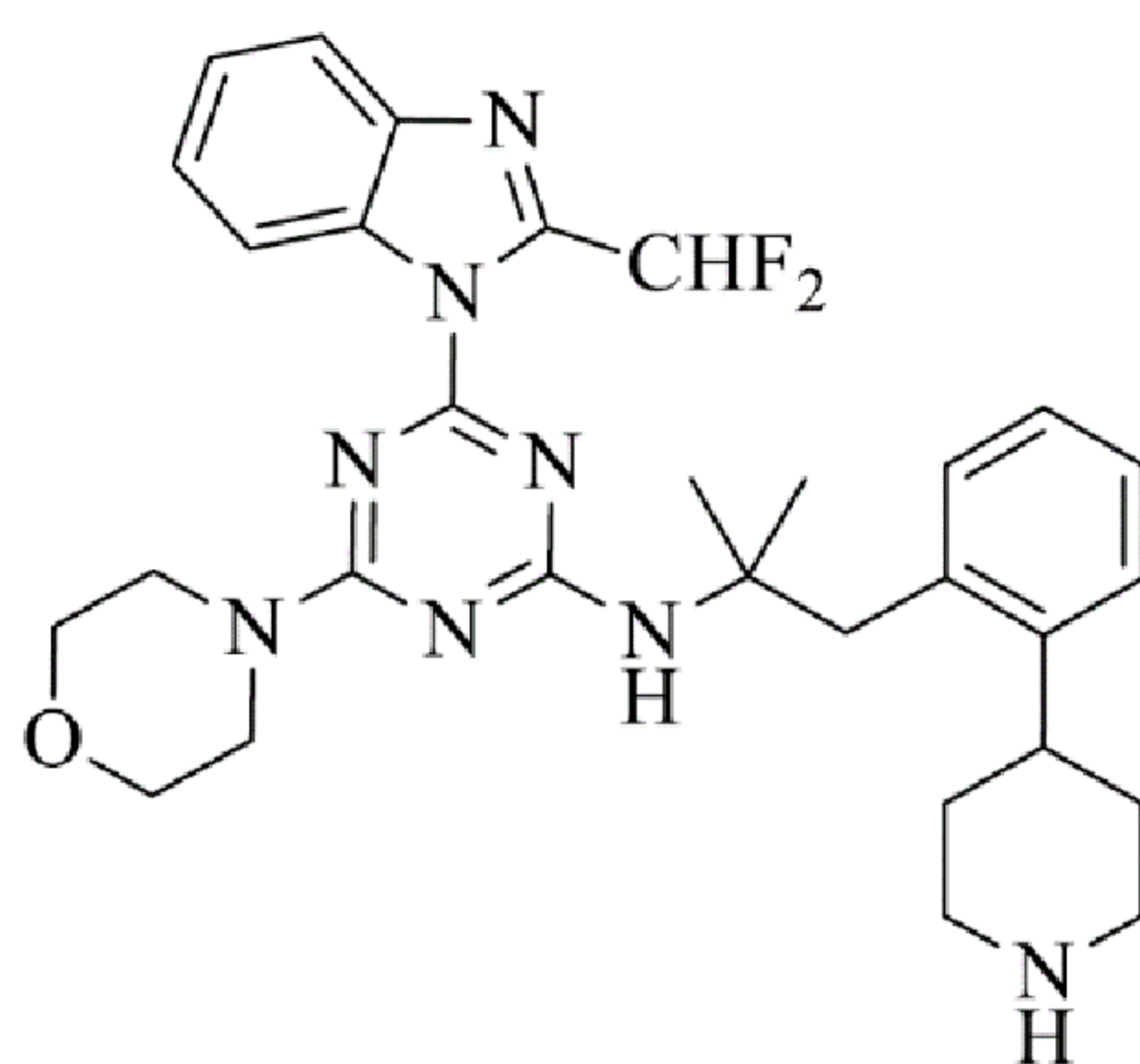


化合物A36，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【第14項】**

如請求項1至11中任一項之方法，其中該式(I)化合物為化合物A68：

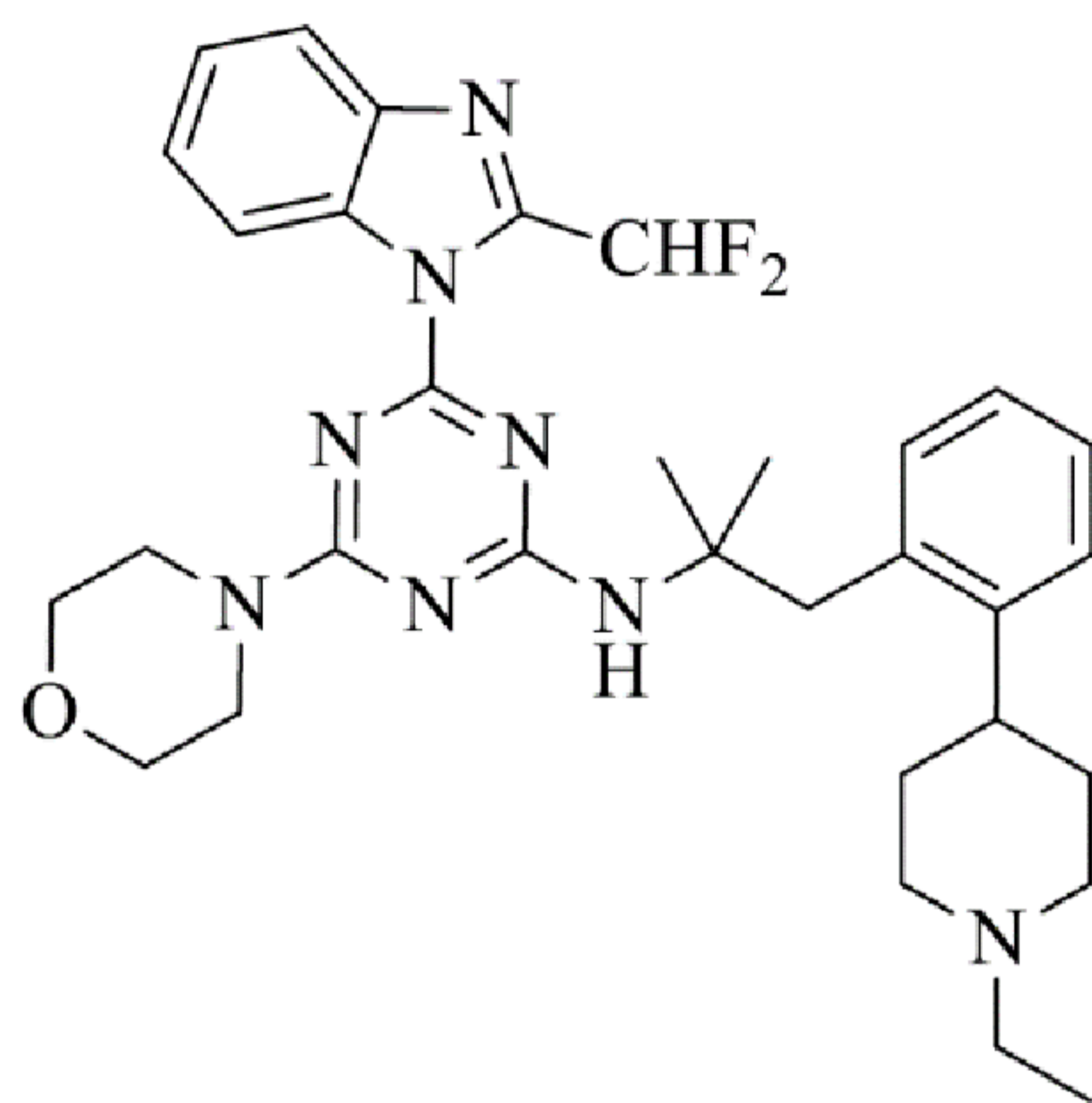


化合物A68，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【第15項】**

如請求項1至11中任一項之方法，其中該式(I)化合物為化合物A70：

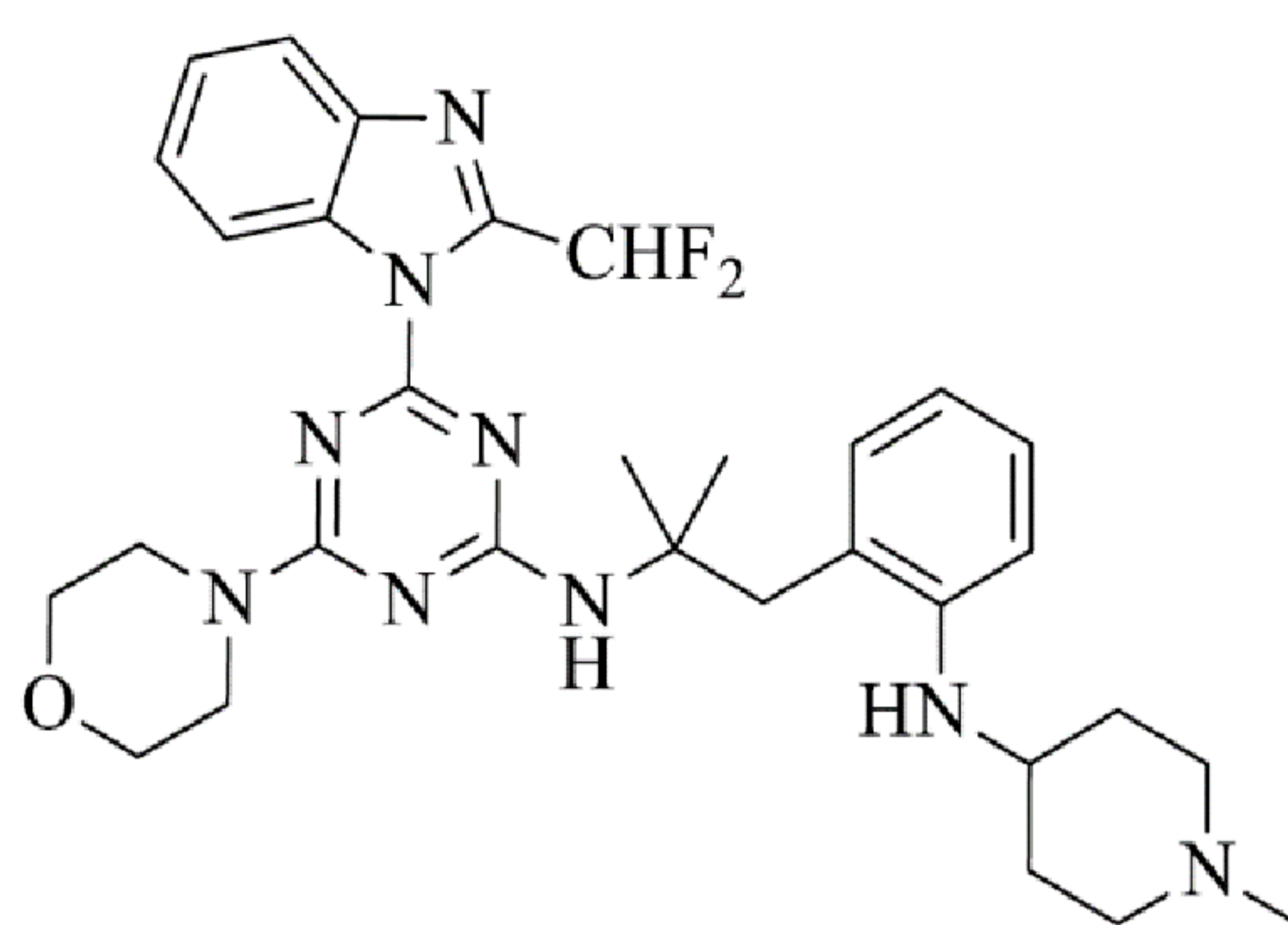


化合物A70，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【第16項】**

如請求項1至11中任一項之方法，其中該式(I)化合物為化合物A37：

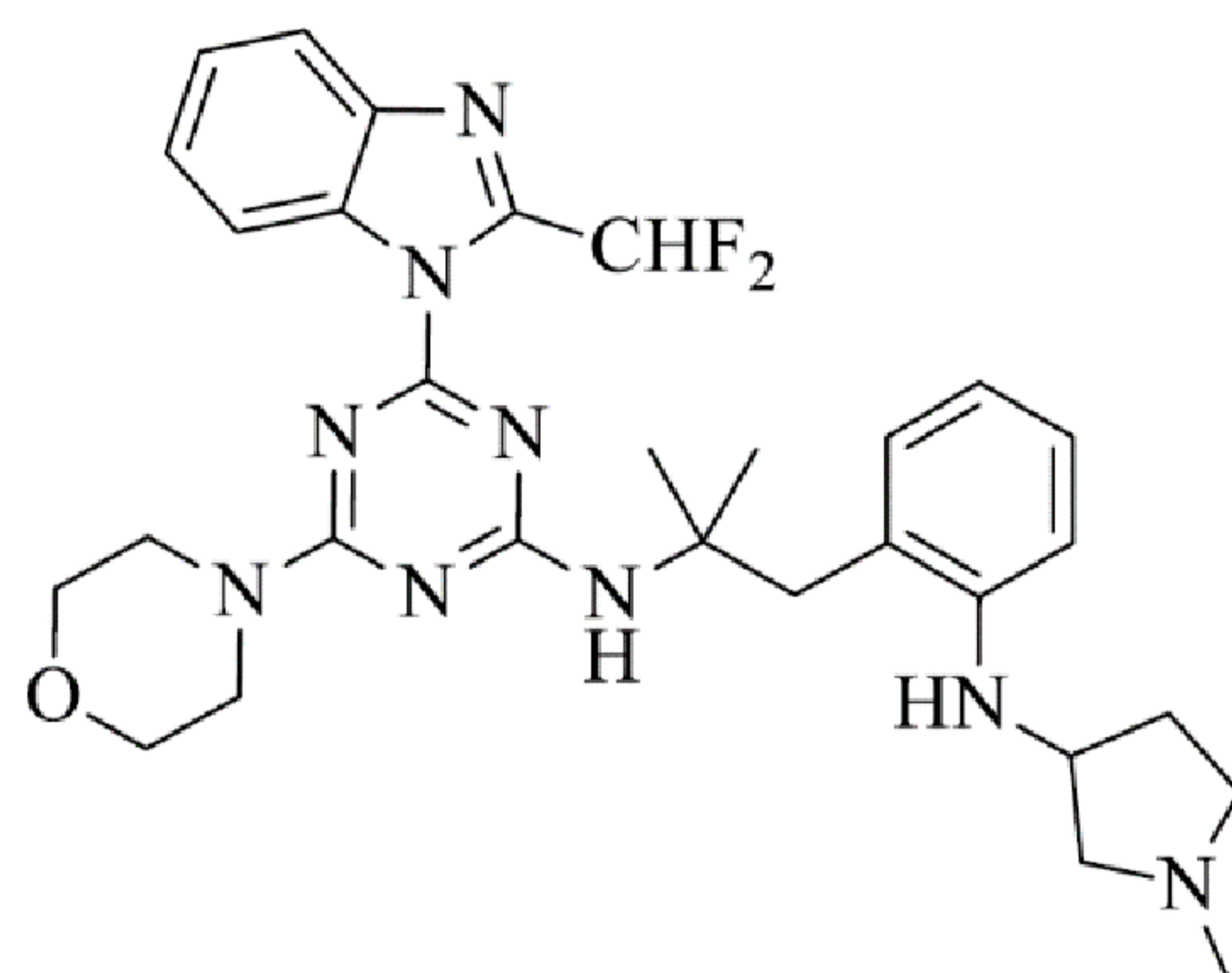


化合物A37，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

## 【第17項】

如請求項1至11中任一項之方法，其中該式(I)化合物為化合物A38：

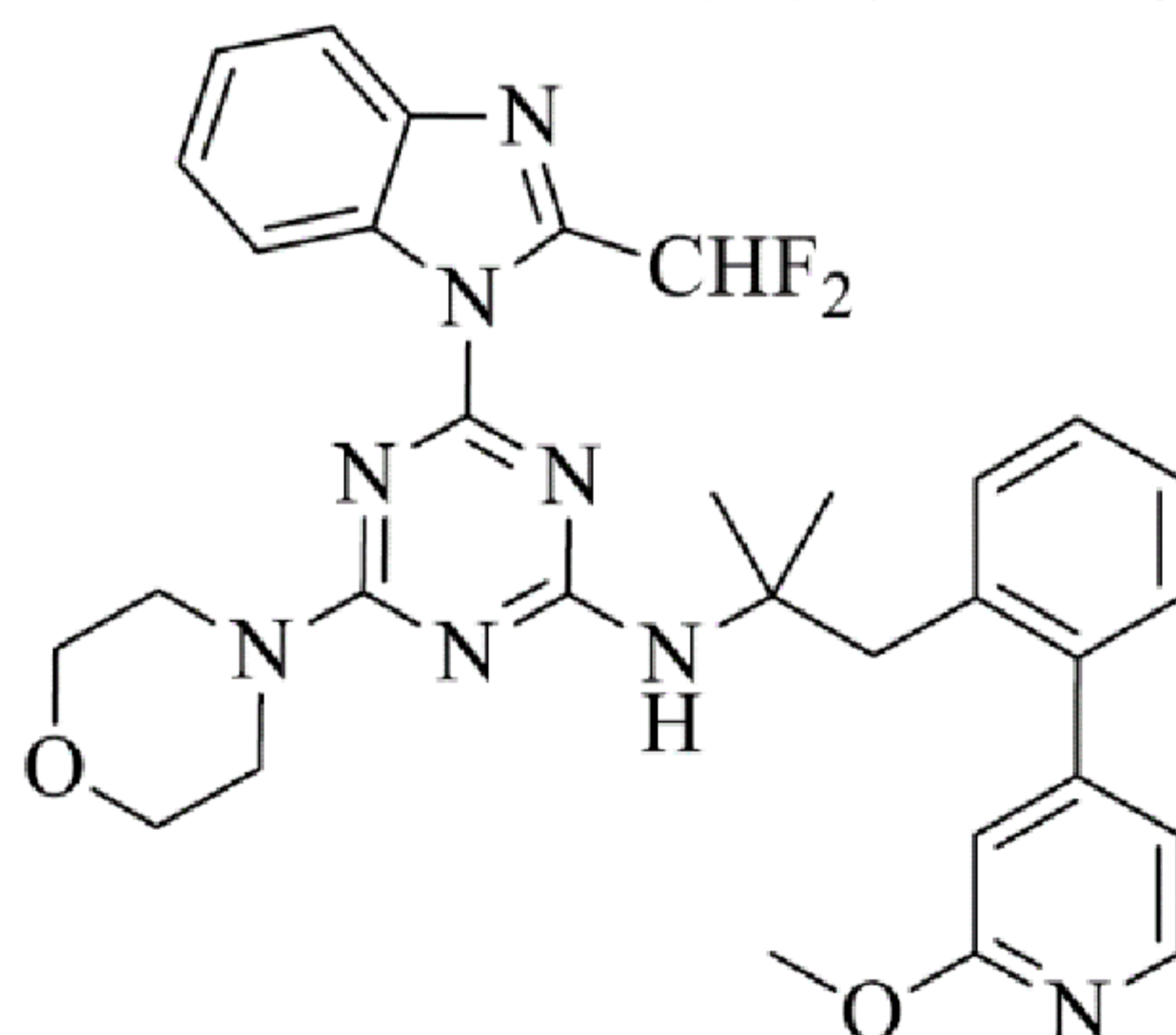


化合物A38，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

## 【第18項】

如請求項1至11中任一項之方法，其中該式(I)化合物為化合物A41：

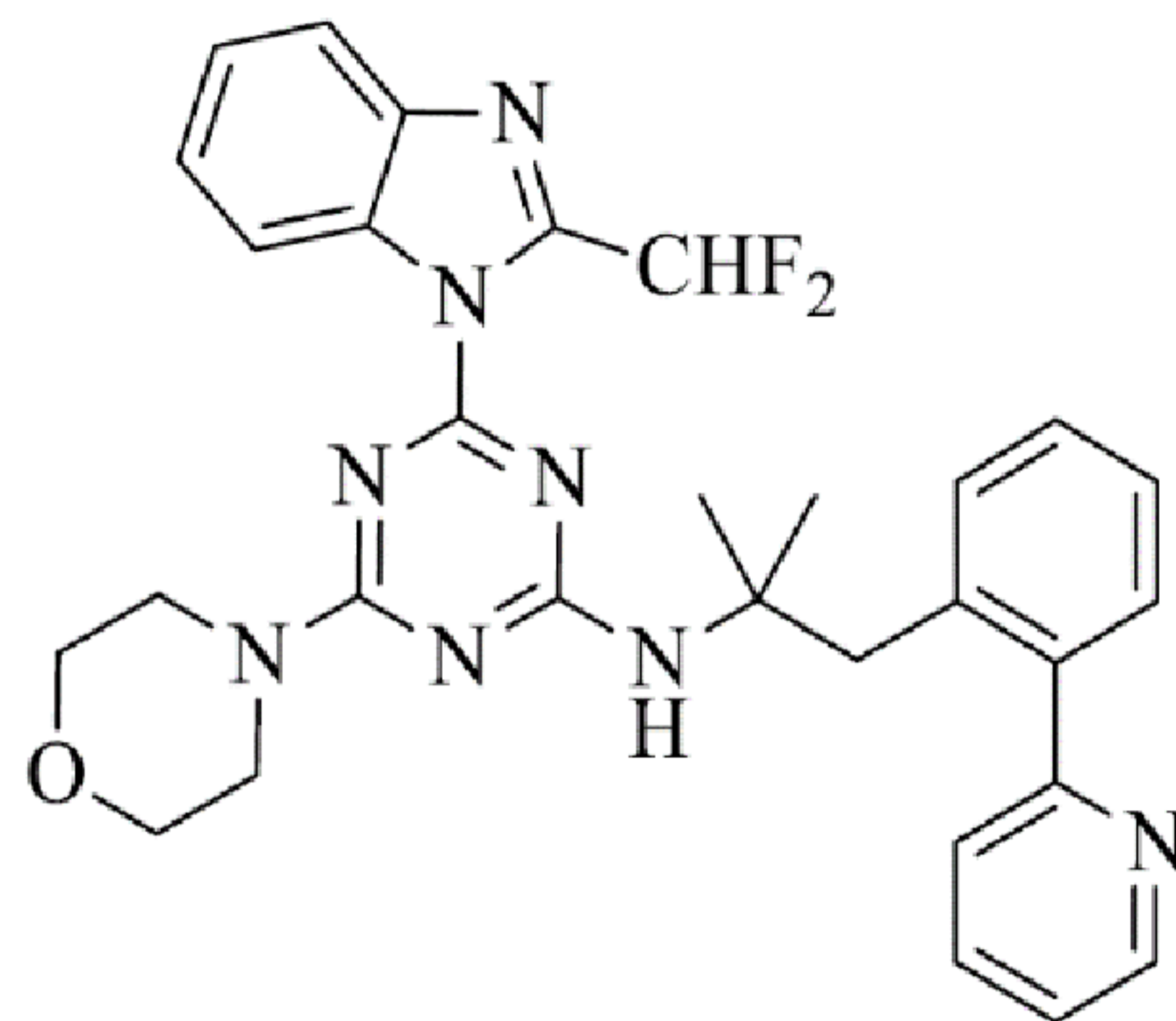


化合物A41，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【第19項】**

如請求項1至11中任一項之方法，其中該式(I)化合物為化合物A42：

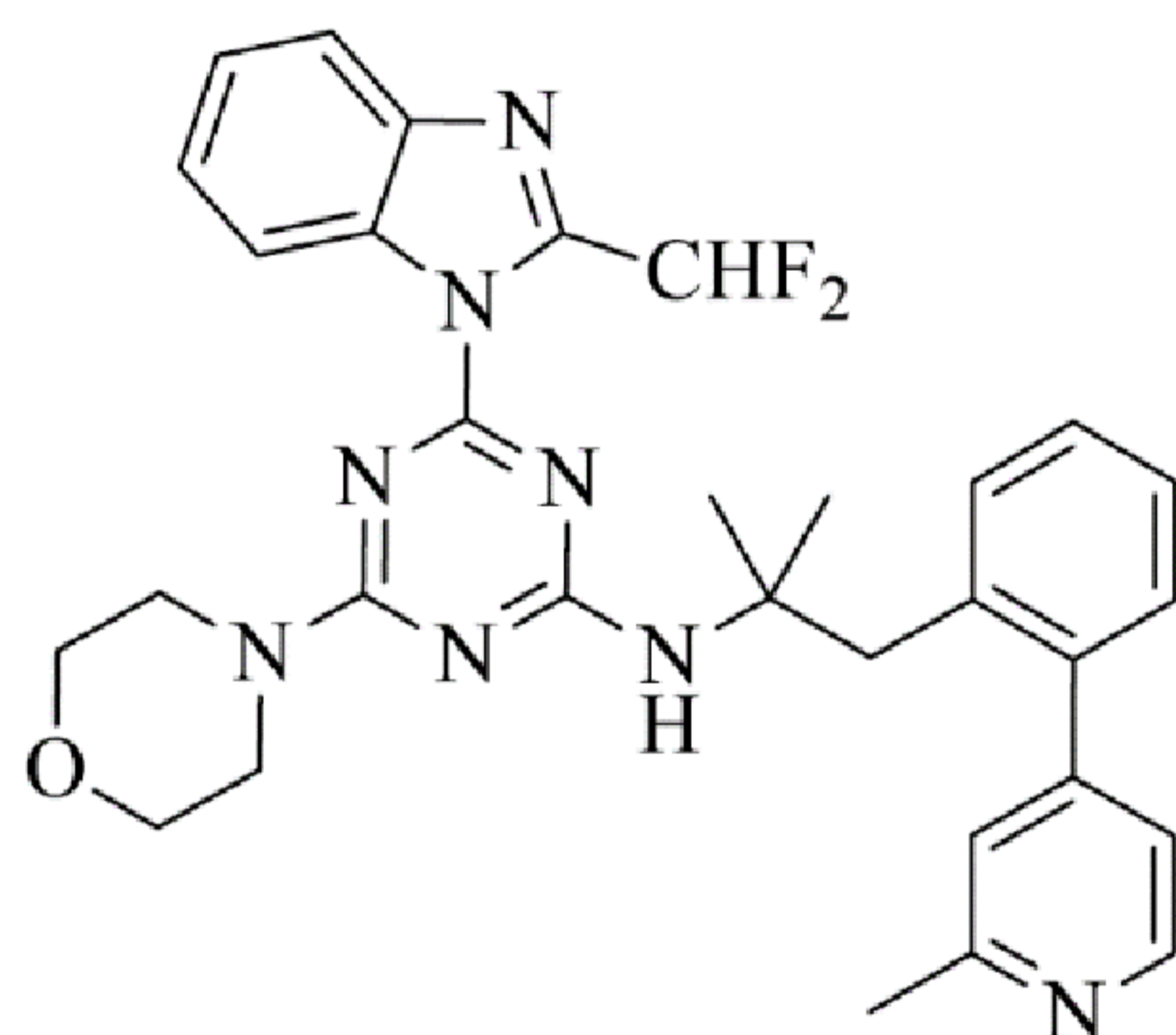


化合物A42，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【第20項】**

如請求項1至11中任一項之方法，其中該式(I)化合物為化合物A43：

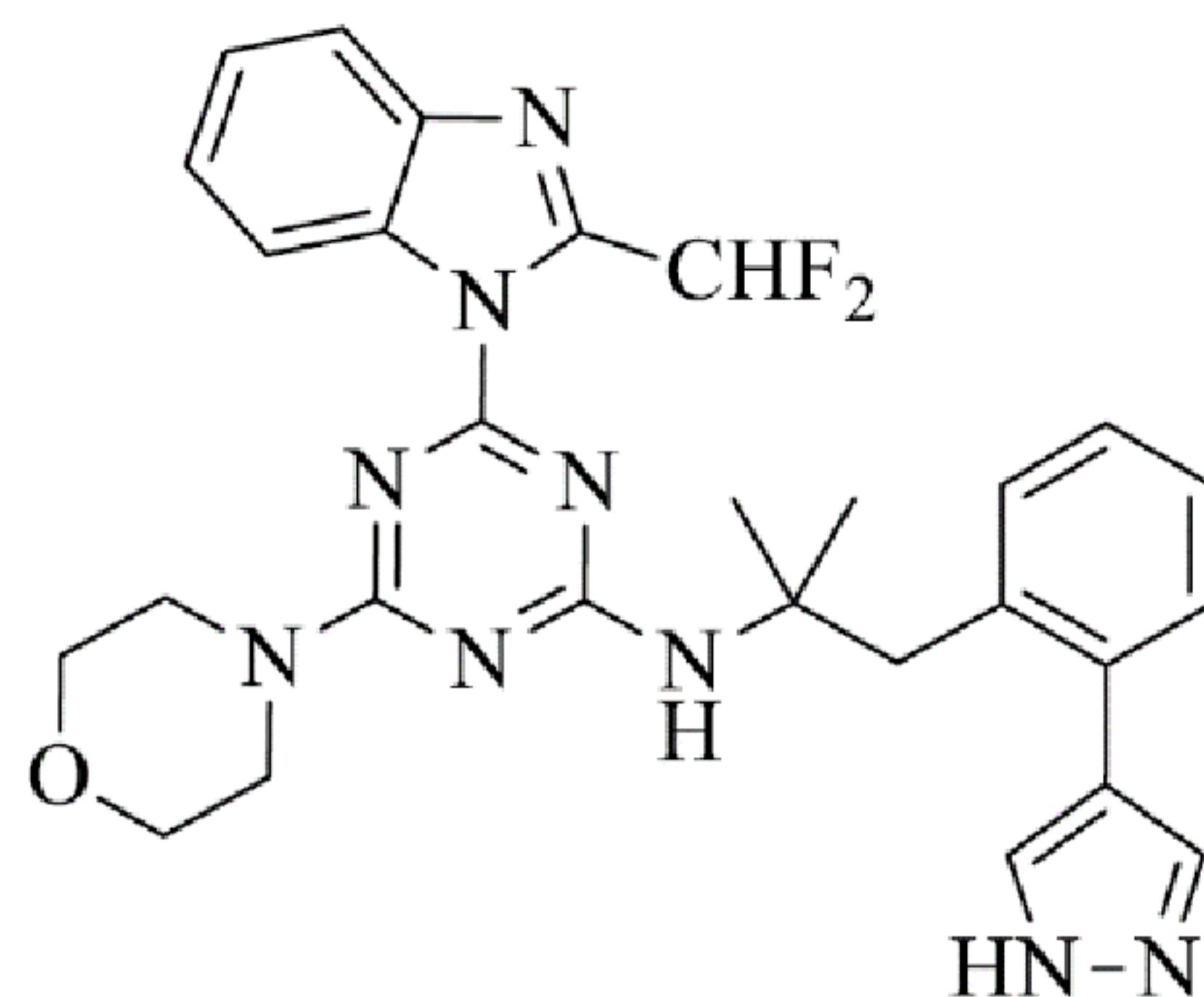


化合物A43，

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【第21項】**

如請求項1至11中任一項之方法，其中該式(I)化合物為化合物A44：



化合物A44

或其同位素變異體、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

### 【第22項】

如請求項1至22中任一項之方法，其中向該個體投與約30 mg、約60 mg、約120 mg或約180 mg式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

### 【第23項】

如請求項1至22中任一項之方法，其中向該個體投與約60 mg式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

### 【第24項】

如前述請求項中任一項之方法，其中經口向該個體投與該式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【第25項】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係調配成錠劑或膠囊。

**【第26項】**

如前述請求項中任一項之方法，其中每日向該個體投與該式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【第27項】**

如前述請求項中任一項之方法，其中每天一次、每天兩次或每天三次向該個體投與該式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【第28項】**

如前述請求項中任一項之方法，其中每天一次向該個體投與該式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【第29項】**

如前述請求項中任一項之方法，其中向該個體投與約60 mg/天之式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映

異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

### 【第30項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該個體在開始用第一線免疫化學療法治療FL之24個月內出現疾病演進。

### 【第31項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該個體具有POD24且該免疫化學療法包含向該個體投與選自以下之化學療法與免疫治療劑的組合：i) BR (利妥昔單抗(rituximab)與苯達莫司汀(bendamustine))；ii) RCHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、鹽酸小紅莓(doxorubicin hydrochloride)、硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)與潑尼松(prednisone))；iii) RCVP (利妥昔單抗、環磷醯胺、硫酸長春新鹼、潑尼松)；iv) FCMR (氟達拉賓(fludarabine)、環磷醯胺、米托蒽醌(mitoxantrone)與利妥昔單抗)；v) 氟達拉賓+利妥昔單抗；vi) RFND (利妥昔單抗、氟達拉賓、米托蒽醌、地塞米松(dexamethasone))；及vii) GCHOP (Gazyza、環磷醯胺、鹽酸小紅莓、硫酸長春新鹼與潑尼松)。

### 【第32項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該免疫化學療法包含向該個體投與RCHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、鹽酸小紅莓、硫酸長春新鹼與潑尼松)。

### 【第33項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該免疫化學療法進一步包含向該個體投與BTK抑制劑。

**【第34項】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該方法包含連續每日給藥時程(CS)，其包含在28天週期中每日一次向該個體投與該式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，為期連續28日。

**【第35項】**

如請求項34之方法，其中繼續該CS，直至出現/觀測到至少發生一次的不耐受毒性為止。

**【第36項】**

如請求項35之方法，其中該至少一種毒性為小腸結腸炎、皮膚毒性、肝毒性、肺毒性、感染或其任何組合。

**【第37項】**

如請求項1至33中任一項之方法，其中該方法包含至少三個28天週期，

其中：

(i) 前兩個週期包含連續每日給藥時程(CS)，其包含在28天週期內每日一次向個體投與該式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，為期連續28日；及

(ii) 第三及後續週期包含間歇給藥時程(IS)，其包含在28天週期內每日一次向個體投與該式(I)化合物或其對映異構體、對映異構

體之混合物、兩種或更多非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，為期連續7日，隨後21天不進行治療。

**【第38項】**

如請求項37之方法，其中T細胞在不進行治療的該等21天期間恢復及/或增殖。

**【第39項】**

如請求項37或38之方法，其中調節性T細胞(TREG)及/或效應T細胞在不進行治療的該等21天期間恢復及/或增殖。

**【第40項】**

如請求項37至39中任一項之方法，其中至少一種毒性之發生率降低。

**【第41項】**

如請求項40之方法，其中該至少一種毒性為小腸結腸炎、皮膚毒性、肝毒性、肺毒性、感染或其任何組合。

**【第42項】**

如請求項37至41中任一項之方法，其中繼續該IS，直至疾病演進為止。

**【第43項】**

如請求項1至42中任一項之方法，其中該個體在開始用第一線免疫化學療法治療FL之24個月內出現疾病演進(POD24)，且其中該免疫化學療法包含向該個體投與RCHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、鹽酸小紅莓、硫酸長春新鹼及潑尼松)。

**【第44項】**

如前述請求項中任一項之方法，其中額外治療劑係與該式(I)化合物或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物或同位素變異體、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合投與。

**【第45項】**

如請求項44之方法，其中該額外治療劑為利妥昔單抗。

**【第46項】**

如請求項45之方法，其中利妥昔單抗係以約 $375\text{ mg/m}^2$ 之劑量投與。

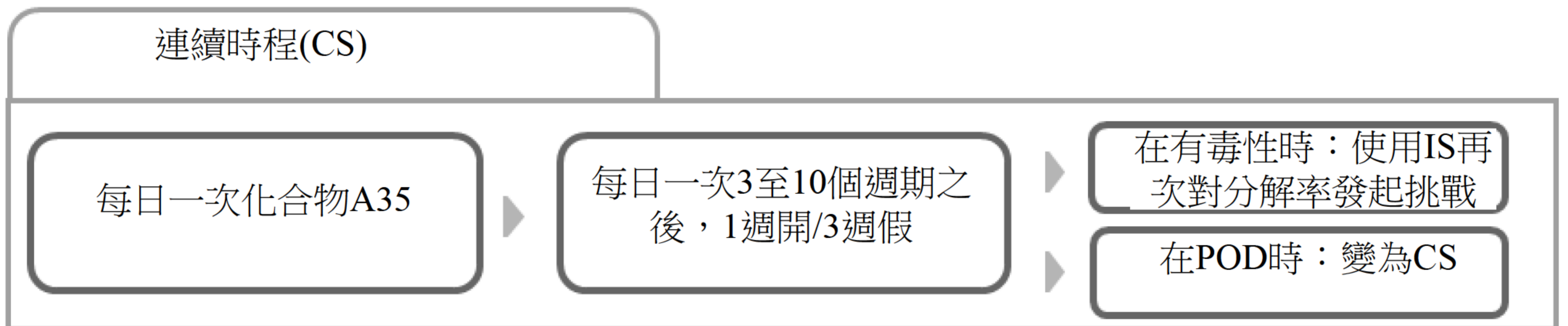
**【第47項】**

如請求項45或46之方法，其中在約6個月之時間期內向該個體投與8次劑量之利妥昔單抗。

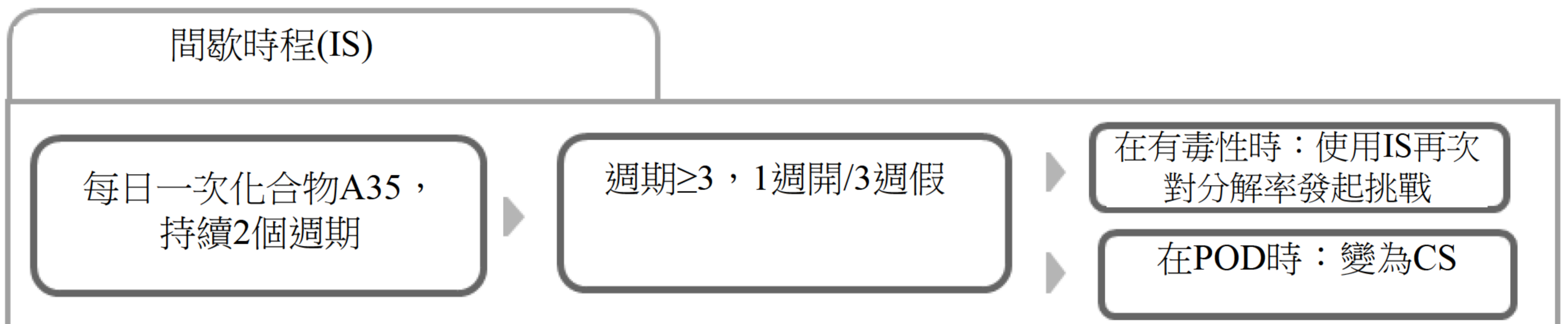
**【第48項】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該個體接受治療約6個月之時間期。

## 【發明圖式】

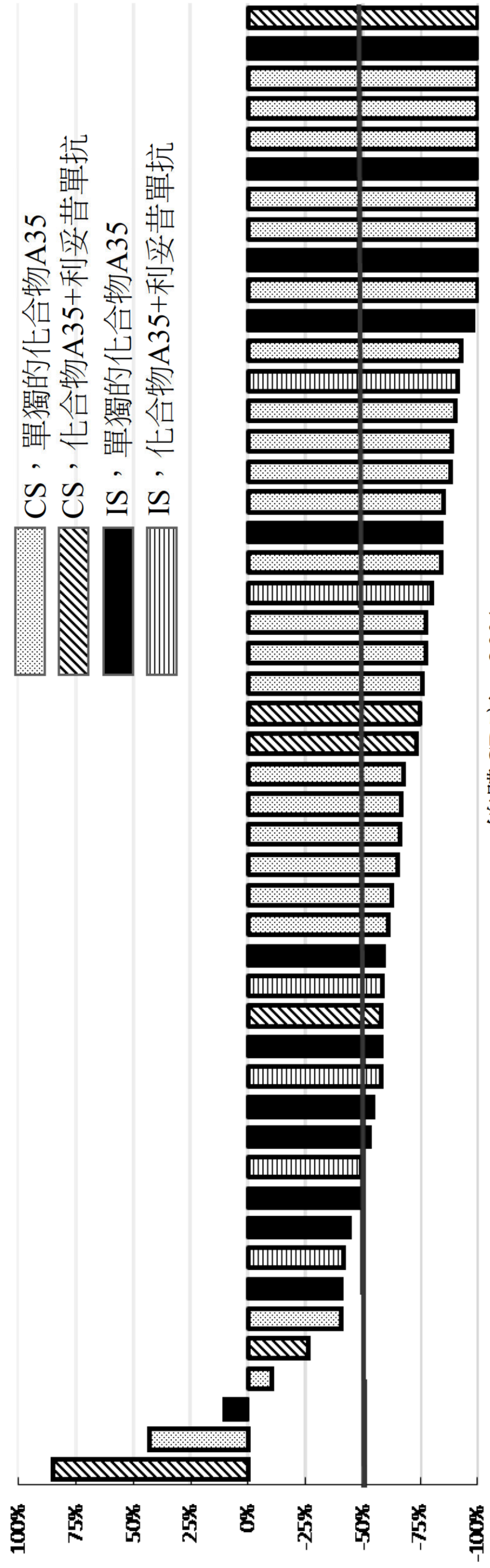


【圖1A】

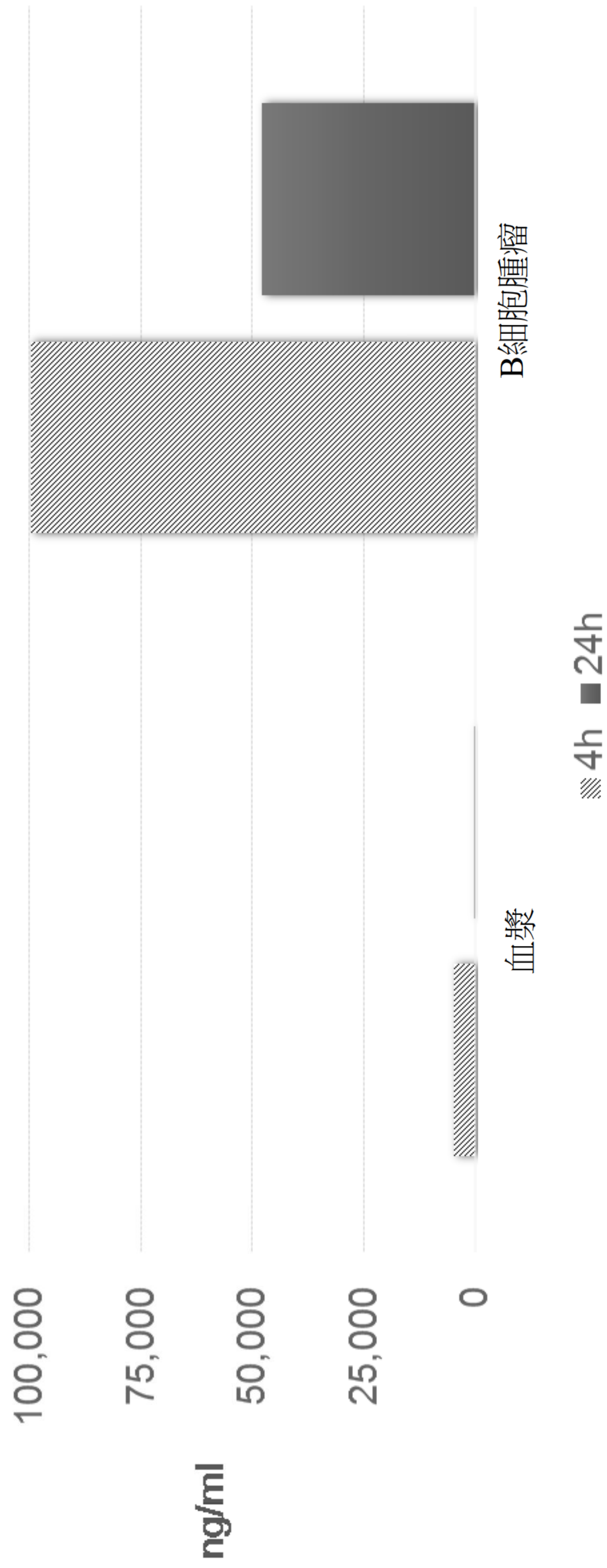


【圖1B】

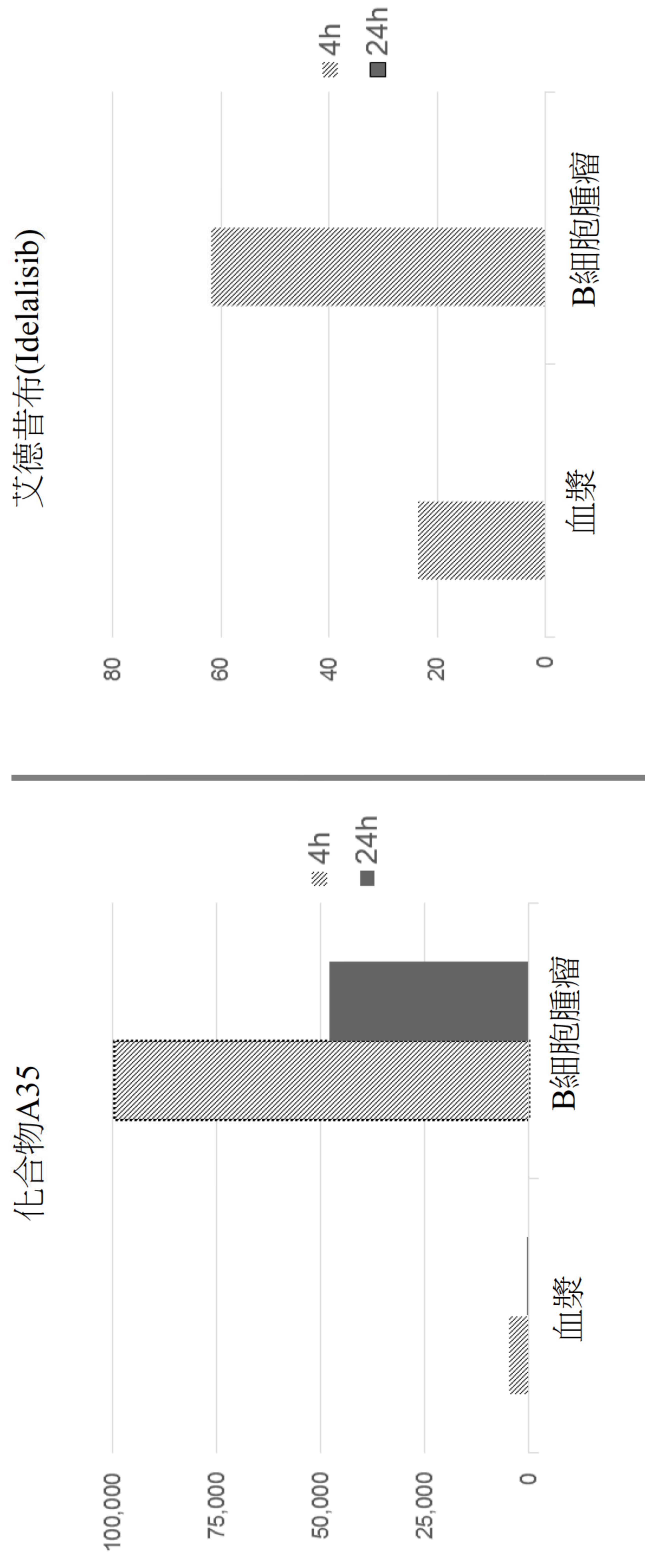
可量測病變自基線之最佳變化(N = 49\*)



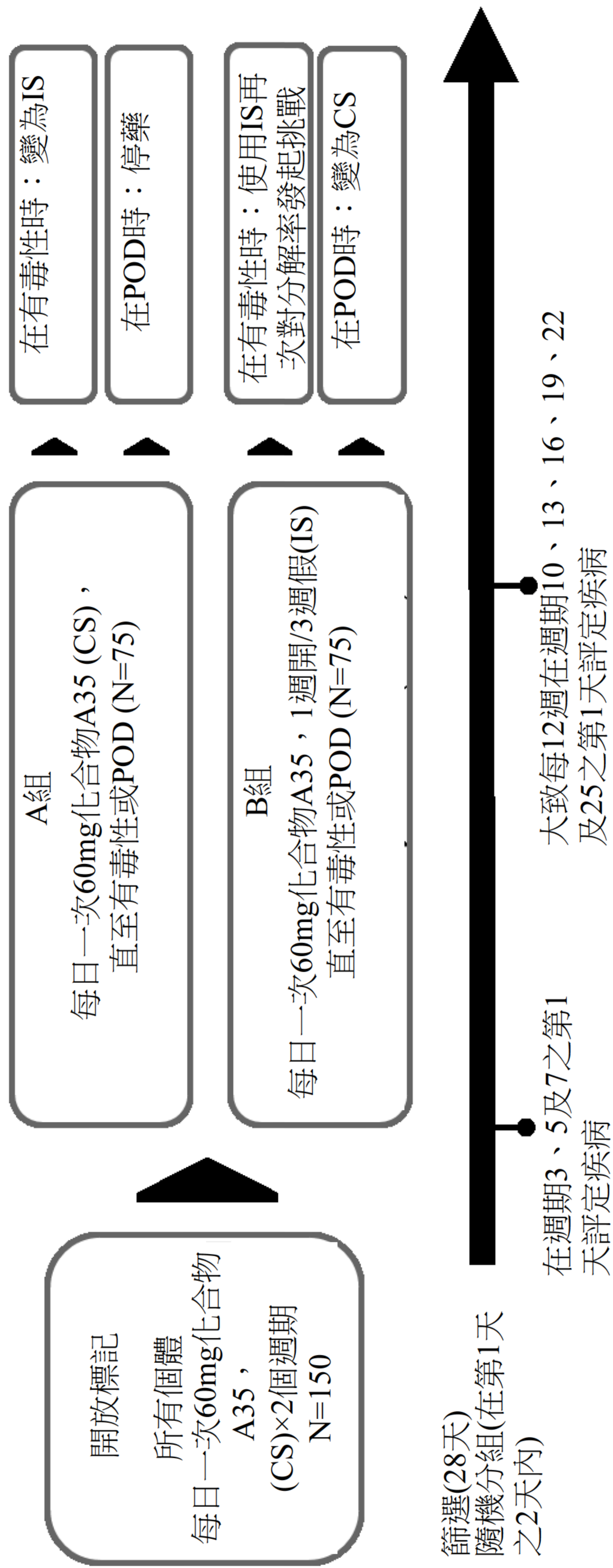
【圖2】



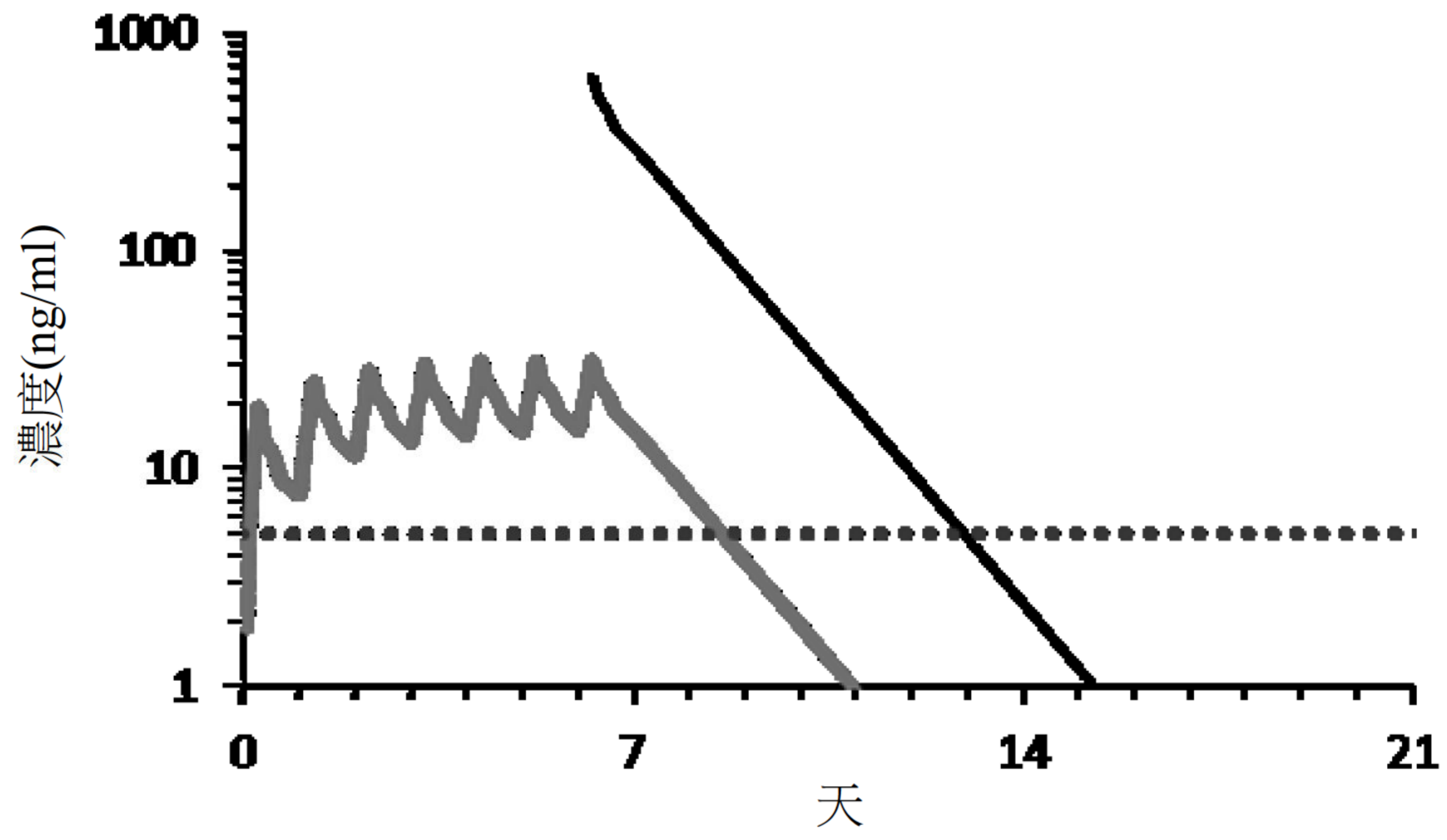
【圖3】



【圖4】

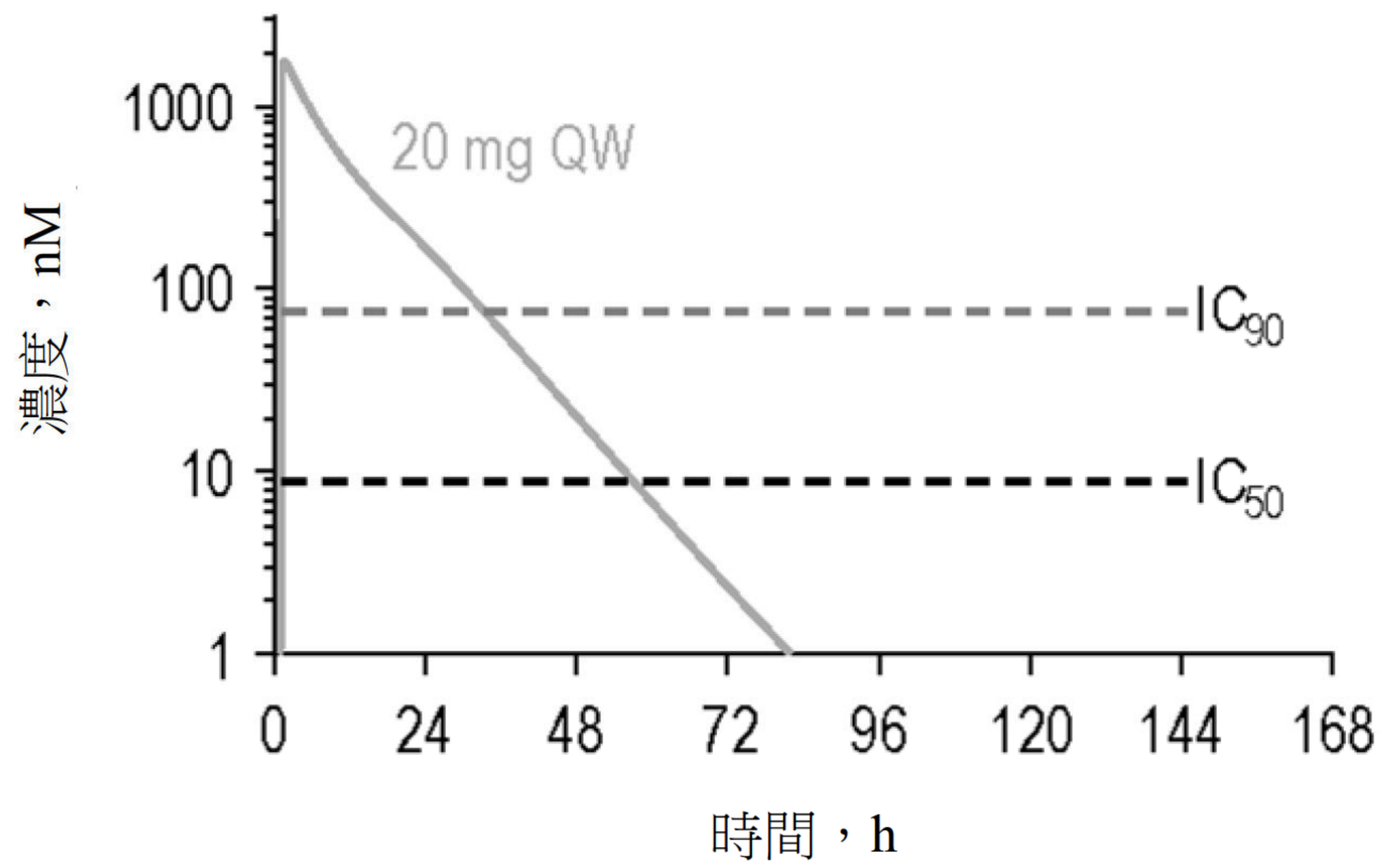


【圖5】



【圖6A】

QW給藥建模



【圖6B】