



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119095597 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 06

(21) 申请号 202380032388.0

(22) 申请日 2023.02.02

(30) 优先权数据

63/306344 2022.02.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/012230 2023.02.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/150237 EN 2023.08.10

(71) 申请人 弗特克斯药品有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 B·博雷克 J·拉特鲁尔 J·卢

V·普利埃托森图里翁 D·里

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 于淼 杨思捷

(51) Int.Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

权利要求书6页 说明书80页 附图2页

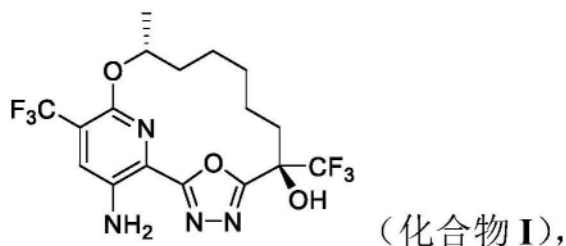
(54) 发明名称

治疗囊性纤维化的方法

(57) 摘要

本公开提供了治疗囊性纤维化或CFTR介导的疾病的方法,所述方法包括施用化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。本公开还提供了药物组合物,所述药物组合物包括化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐,并且任选地包括一种或多种另外的CFTR调节剂。

1. 一种治疗囊性纤维化的方法,所述方法包括向有需要的患者每天施用0.1mg至约50mg的化合物I:



或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法包括每天施用约0.25mg至约50mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中所述方法包括每天施用约0.25mg至约25mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约1mg至约15mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约1.5mg至约14mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约4mg至约13mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约8mg至约13mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法包括每天施用约10mg至约40mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中每天施用约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

10. 一种治疗囊性纤维化的方法,所述方法包括向有需要的患者每天施用约0.1mg至约50mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述方法包括每天施用约0.25mg至约50mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

12. 根据权利要求10或权利要求11所述的方法,其中所述方法包括每天施用约0.25mg至约25mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

13. 根据权利要求10至12中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约1mg至约

15mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

14.根据权利要求10至13中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约1.5mg至约14mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

15.根据权利要求10至14中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约4mg至约13mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

16.根据权利要求10至15中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约8mg至约13mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

17.根据权利要求10所述的方法,其中所述方法包括每天施用约10mg至约40mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

18.根据权利要求10所述的方法,其中每天施用约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中化合物I或其氙化衍生物或药学上可接受的盐以单个剂量施用,每天一次。

20.根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中化合物I或其氙化衍生物或药学上可接受的盐以两个剂量每天施用。

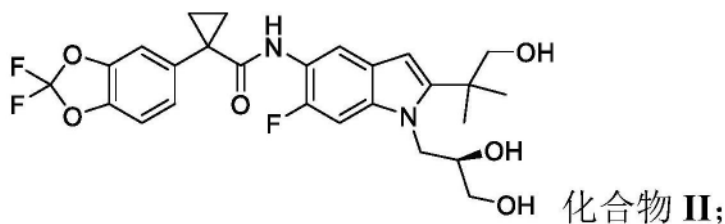
21.根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其进一步包括施用一种或多种另外的治疗剂。

22.根据权利要求21所述的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括具有CFTR调节活性的化合物或其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

23.根据权利要求21或权利要求22所述的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR校正剂。

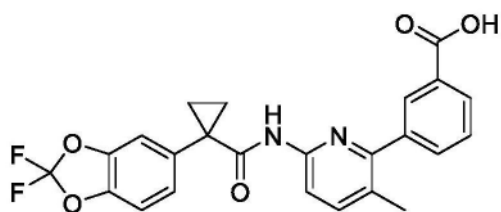
24.根据权利要求21至23中任一项所述的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括选自以下的化合物:

(a) (R) -1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺(化合物II):



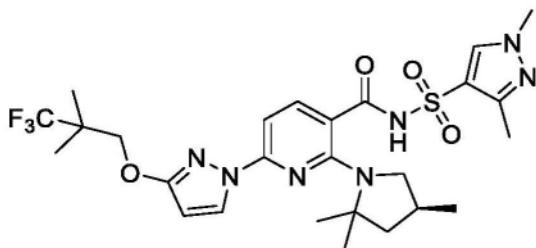
(b) 3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-3-甲基

吡啶-2-基) 苯甲酸(化合物IV) :



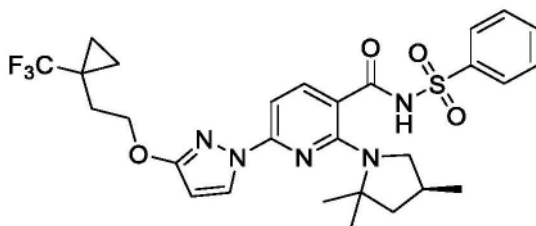
化合物 IV;

(c) N- (1,3-二甲基吡唑-4-基) 磺酰基-6-[3- (3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基) 吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物V) :



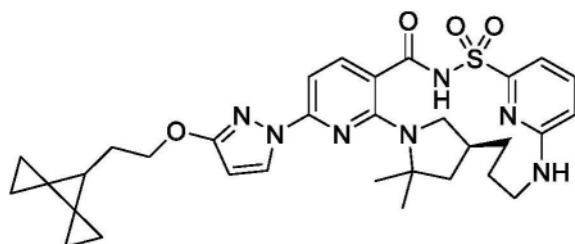
化合物 V;

(d) N- (苯磺酰基) -6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物VI) :



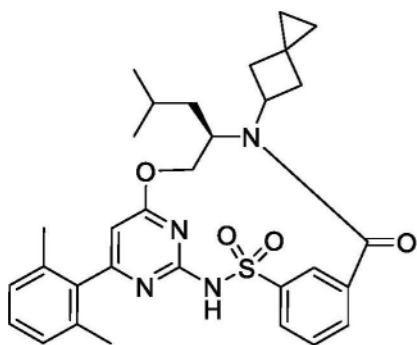
化合物 VI;

(e) (14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物VII) :



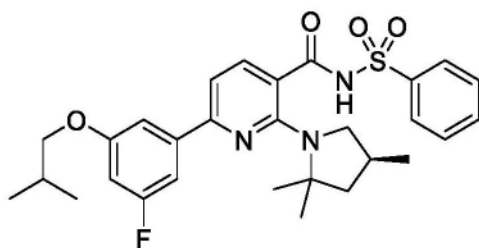
化合物 VII;

(f) (11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2-甲基丙基)-12-{螺[2.3]己-5-基}-9-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮(化合物VIII) :



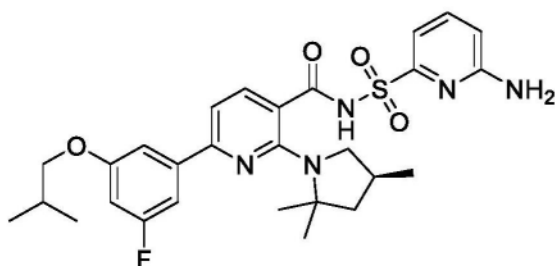
化合物 VIII;

(g) N-(苯磺酰基)-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺 (化合物IX):



化合物 IX;

(h) N-[(6-氨基-2-吡啶基)磺酰基]-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺 (化合物X):



以及其氘化衍生物和药学上可接受的

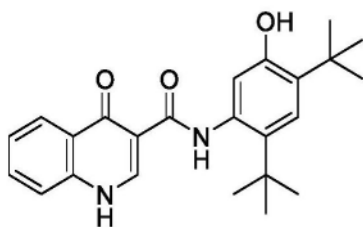
化合物 X;

盐。

25. 根据权利要求21至24中任一项所述的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR增效剂。

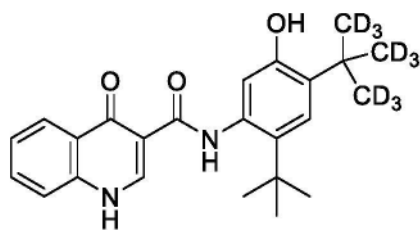
26. 根据权利要求21至25中任一项所述的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括选自以下的化合物:

(a) N-(5-羟基-2,4-二叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺 (化合物III):



化合物 III;

(b) N-(2-(叔丁基)-5-羟基-4-(2-(甲基-d3)丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺 (化合物III-d):



以及其氘化衍生物和药学上可接受的

化合物 III-d;

盐。

27. 一种药物组合物,其包括约0.1mg至约50mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

28. 根据权利要求27所述的药物组合物,其中所述组合物包括约0.25mg至约50mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

29. 根据权利要求27或权利要求28所述的药物组合物,其中所述组合物包括约0.25mg至约25mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

30. 根据权利要求27至29中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括约1mg至约15mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

31. 根据权利要求27至30中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括约1.5mg至约14mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

32. 根据权利要求27至31中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括约4mg至约13mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

33. 根据权利要求27至32中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括约8mg至约13mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

34. 根据权利要求27所述的药物组合物,其中所述组合物包括约10mg至约40mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

35. 根据权利要求27所述的药物组合物,其中所述组合物包括约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9mg、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

36. 根据权利要求27至35中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物进一步包括一种或多种另外的治疗剂。

37. 根据权利要求36所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括具有CFTR调节活性的化合物或其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

38. 根据权利要求36或权利要求37所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR校正剂。

39. 根据权利要求36至38中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括选自以下的化合物:

(h) 化合物II;

(i) 化合物IV;

(j) 化合物V;

- (k) 化合物VI;
- (l) 化合物VII;
- (m) 化合物VIII;
- (n) 化合物IX;以及
- (i) 化合物X;以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐。

40. 根据权利要求36至39中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR增效剂。

41. 根据权利要求36至40中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括选自以下的化合物:化合物III;化合物III-d;以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐。

42. 根据权利要求27至41中任一项所述的化合物I或其氙化衍生物或药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗患者的囊性纤维化的方法中使用,所述方法包括每天施用约0.1mg至约50mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

43. 一种化合物I或其氙化衍生物或药学上可接受的盐或根据权利要求27至41中任一项所述的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗囊性纤维化的药物,其中所述药物包括约0.1mg至约50mg化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

治疗囊性纤维化的方法

[0001] 本申请要求于2022年2月3日提交的美国临时申请第63/306,344号的权益,所述美国临时申请的内容通过引用整体并入。

[0002] 本发明涉及囊性纤维化跨膜转导调节因子(CFTR)的调节剂、含有所述调节剂的药物组合物、使用此类调节剂和药物组合物治疗囊性纤维化和CFTR介导的病症的方法以及用于制备此类调节剂的方法。

[0003] 囊性纤维化(CF)是隐性遗传疾病,在全球范围内大约有88,000名儿童及成人受其影响。尽管CF的治疗取得一定进展,但仍无法治愈。

[0004] 在CF患者中,呼吸道上皮中内源性表达的CFTR的突变导致顶端阴离子分泌减少,从而使得离子和液体转运失衡。由此引起的阴离子转运减少导致肺中粘液累积增加,并且伴随微生物感染,最终导致CF患者死亡。除呼吸系统疾病之外,CF患者通常患有胃肠道问题和胰腺功能不全,如果不治疗,则会导致死亡。另外,大多数患有囊性纤维化的男性不育,并且患有囊性纤维化的女性的生育力降低。

[0005] CFTR基因的序列分析已揭露出多种引起疾病的突变(《切割(Cutting)》,G.R.等人(1990)《自然(Nature)》346:366-369;Dean,M等人(1990)《细胞(Cell)》61:863:870;以及Kerem,B-S.等人(1989)《科学(Science)》245:1073-1080;Kerem,B-S.等人(1990)《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》87:8447-8451)。迄今为止,已识别出CF基因中超过2000个突变;目前,CFTR2数据库含有关于这些已识别突变中的至少322个的信息,有足够的证据将至少281个突变定义为致病性的。最普遍的致病突变是CFTR氨基酸序列的508位处的苯丙氨酸缺失,并且通常被称为F508del突变。此突变出现在许多囊性纤维化病例中,并且与严重疾病相关。

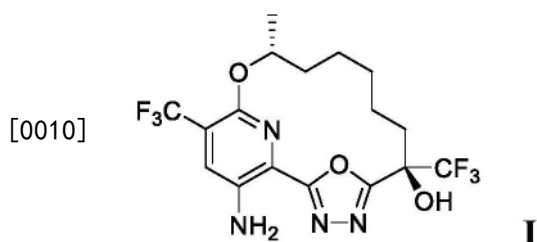
[0006] CFTR是在包含吸收性和分泌性上皮细胞的各种细胞类型中表达的cAMP/ATP介导的阴离子通道,其中所述CFTR调控跨膜的阴离子通量以及其它离子通道和蛋白质的活性。在上皮细胞中,CFTR的正常功能对于维持电解质在全身(包含呼吸和消化组织)的转运至关重要。CFTR由编码蛋白质的1480个氨基酸构成,所述蛋白质由跨膜结构域的串联重复序列构成,每个跨膜结构域含有六个跨膜螺旋和核苷酸结合结构域。两个跨膜结构域通过大的极性调节(R)结构域与多个磷酸化位点连接,从而调控通道活性和细胞运输。

[0007] 氯化物转运由存在于顶端膜上的ENaC(上皮钠通道)和CFTR以及细胞的基底外侧表面上表达的 Na^+/K^+ -ATP酶泵和 Cl^- 通道的协调活性进行。来自腔侧的氯化物的继发性主动转运导致细胞内氯化物的积累,接着其可经由 Cl^- 通道被动地离开细胞,从而导致媒介转运。 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ 共转运蛋白、 Na^+/K^+ -ATP酶泵和基底外侧表面上的基底外侧膜 K^+ 通道以及腔侧上的CFTR的布置协调氯化物的分泌。由于水自身可能无法主动转运,因此其跨上皮的流动取决于由钠和氯化物的大量流动所产生的微小跨上皮渗透梯度。

[0008] 最近已识别出多种CFTR调节剂。这些调节剂可以表征为例如增效剂、校正剂、增效剂增强剂/共增效剂、扩增剂、通读剂和核酸疗法。增加在上皮细胞表面处的突变型和野生型CFTR的通道门控活性的CFTR调节剂被称为增效剂。校正剂改善了错误的蛋白质加工和由此产生的向上皮表面的运输。Ghelani和Schneider-Futschik(2020)《ACS药理学与转化科

学 (ACS Pharmacol. Transl. Sci.) 》3:4-10。美国FDA批准了用于治疗囊性纤维化的三种CFTR校正剂。然而,使用一些CFTR校正剂的单一疗法尚未被发现足够有效,并且因此经常需要与增效剂的组合疗法来增强CFTR活性。目前只有一种CFTR增效剂被批准用于治疗囊性纤维化。因此,需要对囊性纤维化和其它CFTR介导的疾病的新颖治疗。

[0009] 因此,本公开的一方面提供了一种CFTR调节化合物(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇(化合物I)、其氘化衍生物和前述中的任一种的药学上可接受的盐。化合物I可以被描绘为具有以下结构:



[0011] 本公开的其它方面提供了药物组合物,所述药物组合物包括化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐,所述组合物可以进一步包含至少一种另外的活性药物成分和/或至少一种药学上可接受的载体。本公开的又其它方面是治疗CFTR介导的疾病囊性纤维化的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐,任选地作为包括至少一种另外的组分的药物组合物的一部分。

[0012] 本发明的另一方面提供了治疗CFTR介导的疾病囊性纤维化的方法,所述方法包括单独或与一种或多种选自以下的另外的CFTR调节剂组合向有需要的患者施用化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐:(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺(化合物II)、N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺(也被称为N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺)(化合物III)或N-(2-(叔丁基)-5-羟基-4-(2-(甲基-d3)丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺(化合物III-d)、3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸(化合物IV)、N-(1,3-二甲基吡啶-4-基)磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物V)、N-(苯磺酰基)-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡啶-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物VI)、(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物VII)、(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2-甲基丙基)-12-{螺[2.3]己-5-基}-9-氧杂-2 λ^6 -硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮(化合物VIII);N-(苯磺酰基)-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物IX)和N-[(6-氨基-2-吡啶基)磺酰基]-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物X)。在一些实施例中,化合物I、其氘化

衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐以相同的组合物与至少一种选自以下的化合物一起施用:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X、其氙化衍生物和前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,包括化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐的组合物与包括至少一种选自以下的化合物的单独组合物共施用:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X、其氙化衍生物和前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0013] 本发明的另一方面提供了治疗CFTR介导的疾病囊性纤维化的方法,所述方法包括向有需要的患者施用化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐,以及任选地进一步施用一种或多种选自以下的另外的CFTR调节剂:ASP-11,公开于《囊性纤维化期刊(Journal of Cystic Fibrosis)》(2018),17(5),595-606;以及奈索卡托(nesolicaftor)或PTI-428,公开于WO 2016/105485。在一个实施例中,另外的CFTR调节剂是ASP-11。在一个实施例中,另外的CFTR调节剂包括PTI-428。

[0014] 本发明的另一方面提供了治疗CFTR介导的疾病囊性纤维化的方法,所述方法包括向有需要的患者施用化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐,以及任选地进一步施用一种或多种选自以下的另外的CFTR调节剂:加利卡托(galicaftor)或ABBV-2222,公开于美国专利申请公开第2016-0120841号;ABBV-3221,公开于WO 2018/065921;波塞纳卡托(posenacaftor)或PTI-801,公开于WO 2017/062581;ABBV-2851,公开于WO 2017/009804;GLPG2737,公开于美国专利申请公开第2017-0101405号;ABBV-3748;ABBV-3903;以及ABBV-119。

[0015] 在某些实施例中,本发明的药物组合物包括化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐,并且可以任选地进一步包括至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X、其氙化衍生物和前述中的任一种的药学上可接受的盐。

附图说明

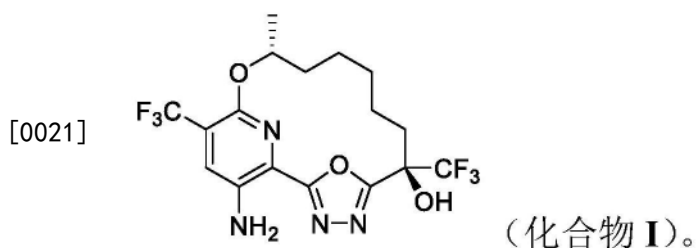
[0016] 图1提供了化合物I的首次人体(FIH)研究的A部分的研究设计,并提供了所研究的剂量。

[0017] 图2提供了化合物I的FIH研究的B部分的研究设计,并提供了所研究的剂量。

[0018] 图3提供了化合物I的FIH研究的C部分的研究设计。

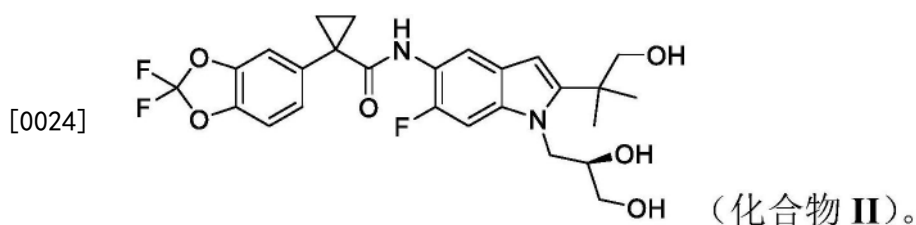
[0019] 定义

[0020] 如贯穿本公开所使用的,“化合物I”是指(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇,所述化合物可以描绘为具有以下结构:



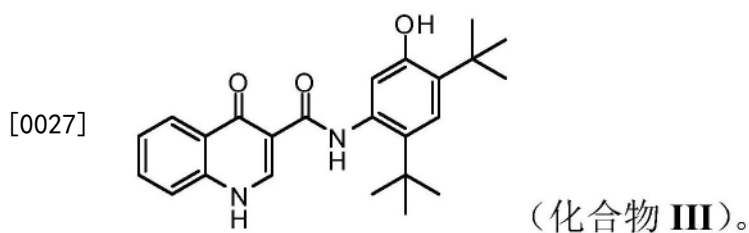
[0022] 化合物I可以是异构体的外消旋混合物或对映异构富集(例如,>90%ee、>95%ee、>98%ee)混合物。化合物I或其氙化衍生物可以呈药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物的形式。化合物I以及用于制备和使用化合物I的方法公开于公开为W0 2022/032068的PCT国际应用第PCT/US2021/044895号,所述文献通过引用并入本文。

[0023] 如本文所使用的,“化合物II”是指(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,所述化合物可以用以下结构描绘:



[0025] 化合物II可以呈药学上可接受的盐的形式。化合物II以及制备和使用化合物II的方法公开于W0 2010/053471、W0 2011/119984、W0 2011/133751、W0 2011/133951和W0 2015/160787,各自通过引用并入本文。

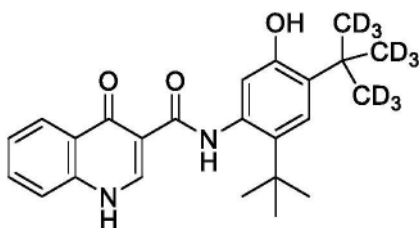
[0026] 如贯穿本公开所使用的,“化合物III”是指N-(5-羟基-2,4-二-叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺(也被称为N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺),所述化合物通过以下结构描绘:



[0028] 化合物III也可以呈药学上可接受的盐的形式。化合物III以及制备和使用化合物III的方法公开于W0 2006/002421、W0 2007/079139、W0 2010/108162和W0 2010/019239,各自通过引用并入本文。

[0029] 在一些实施例中,化合物III的氙化衍生物(化合物III-d)用于本文所公开的组合物和方法中。化合物III-d的化学名称是N-(2-(叔丁基)-5-羟基-4-(2-(甲基-d3)丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺,如以下结构所描绘的:

[0030]

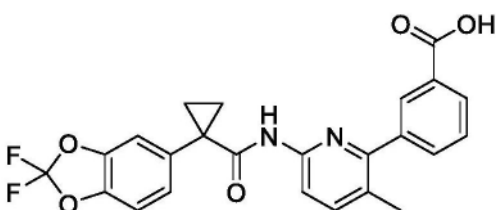


(化合物 III-d)。

[0031] 化合物III-d可以呈药学上可接受的盐的形式。化合物III-d以及制备和使用化合物III-d的方法公开于W0 2012/158885、W0 2014/078842、W0 2019/109021和美国专利第8,865,902号,所述文献通过引用并入本文。

[0032] 如本文所使用的,“化合物IV”是指3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸,所述化合物通过以下化学结构描绘:

[0033]

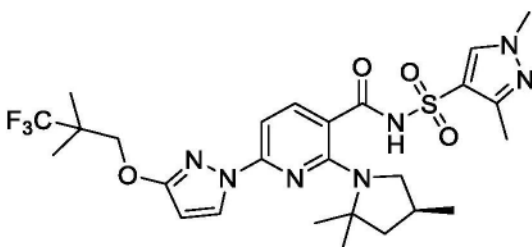


(化合物 IV)。

[0034] 化合物IV可以呈药学上可接受的盐的形式。化合物IV以及制备和使用化合物IV的方法公开于W0 2007/056341、W0 2009/073757和W0 2009/076142,通过引用并入本文。

[0035] 如本文所使用的,“化合物V”是指N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺,所述化合物通过以下化学结构描绘:

[0036]

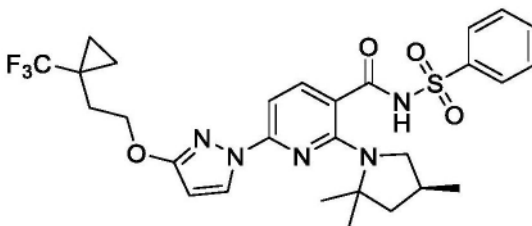


(化合物 V)。

[0037] 化合物V可以呈药学上可接受的盐的形式。化合物V以及制备和使用化合物V的方法公开于W0 2018/107100和W0 2019/113476,通过引用并入本文。

[0038] 如本文所使用的,“化合物VI”是指N-(苯磺酰基)-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺,所述化合物通过以下化学结构描绘:

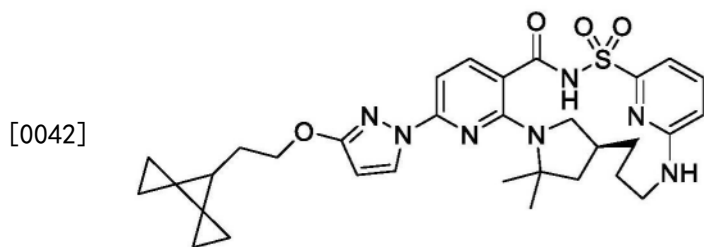
[0039]



(化合物 VI)。

[0040] 化合物VI可以呈药学上可接受的盐的形式。化合物VI以及制备和使用化合物VI的方法公开于W0 2018/064632和W0 2019/113476,通过引用并入本文。

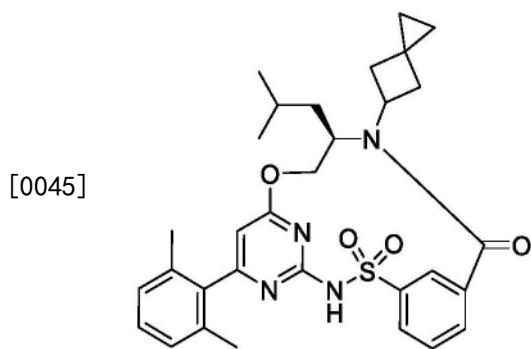
[0041] 如本文所使用的,“化合物VII”是指(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮,所述化合物通过以下化学结构描绘:



(化合物 VII)。

[0043] 化合物VII可以呈药学上可接受的盐的形式。化合物VII以及制备和使用化合物VII的方法公开于W0 2019/161078、W0 2020/102346和W0 2021/030554,通过引用并入本文。

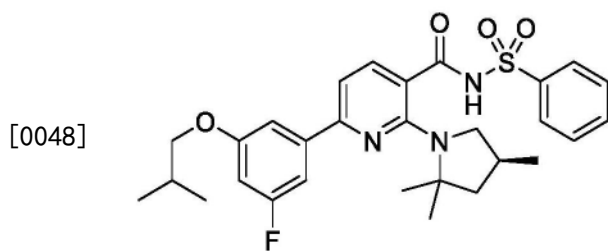
[0044] 如本文所使用的,“化合物VIII”是指(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2-甲基丙基)-12-{螺[2.3]己-5-基}-9-氧杂-2 λ^6 -硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮,所述化合物通过以下化学结构描绘:



(化合物 VIII)。

[0046] 化合物VIII可以呈药学上可接受的盐的形式。化合物VIII以及制备和使用化合物VIII的方法公开于W0 2020/206080,通过引用并入本文。

[0047] 如本文所使用的,“化合物IX”是指N-(苯磺酰基)-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺,所述化合物通过以下化学结构描绘:

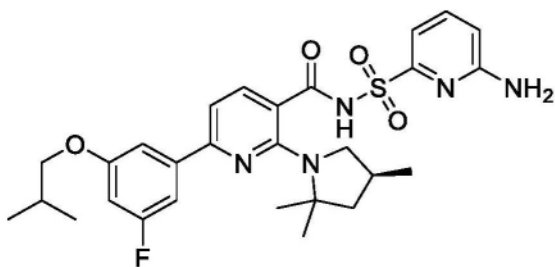


(化合物 IX)。

[0049] 化合物IX可以呈药学上可接受的盐的形式。化合物IX以及制备和使用化合物IX的方法公开于W0 2016/057572,通过引用并入本文。

[0050] 如本文所使用的,“化合物X”是指N-[(6-氨基-2-吡啶基)磺酰基]-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺,所述化合物通过以下化学结构描绘:

[0051]



(化合物 X)。

[0052] 化合物X可以呈药学上可接受的盐的形式。化合物X以及制备和使用化合物X的方法公开于W0 2016/057572,通过引用并入本文。

[0053] 如本文所使用的,“CFTR”意指囊性纤维化跨膜转导调节因子。

[0054] 如本文所使用的,“突变”可以指CFTR基因或CFTR蛋白中的突变。“CFTR基因突变”是指CFTR基因中的突变,并且“CFTR蛋白突变”是指CFTR蛋白中的突变。基因中的遗传缺陷或突变(即,一个或多个核苷酸的变化)通常导致从该基因翻译的CFTR蛋白中的突变(即,一个或多个氨基酸的变化)或移码(即,控制CFTR基因如何翻译成CFTR蛋白的阅读框的变化)。

[0055] 如本文所使用的,术语“F508del”是指在位置508处缺乏氨基酸苯丙氨酸的突变体CFTR蛋白,或是指位置508处编码缺乏氨基酸苯丙氨酸的CFTR蛋白的突变体CFTR基因。

[0056] 如本文所使用的,对于特定基因突变为“纯合”的患者在每个等位基因上具有相同的突变。

[0057] 如本文所使用的,对于特定基因突变为“杂合”的患者在一个等位基因上具有这种突变,并且在另一个等位基因上具有不同的突变。

[0058] 如本文所使用的,术语“CFTR调节剂(CFTR modulator)”、“CFTR调节化合物”和“CFTR调节剂(CFTR-modulating agent)”可互换地指直接或间接增加CFTR的活性的化合物。CFTR调节剂包含但不限于对CFTR进行校正、增强、稳定化和/或扩增的化合物。

[0059] 如本文所使用的,术语“CFTR校正剂”是指促进CFTR的加工和运输以增加细胞表面处的CFTR的量的化合物。本文所公开的化合物II、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX和化合物X是CFTR校正剂。

[0060] 如本文所使用的,术语“CFTR增效剂”是指增加位于细胞表面处的CFTR蛋白的通道活性,从而导致离子转运增强的化合物。本文所公开的化合物III和化合物III-d是CFTR增效剂。

[0061] 如本文所使用的,术语“活性药物成分”(“API”)或“治疗剂”是指生物活性化合物。

[0062] 应当理解,本发明的某些化合物可以作为单独立体异构体或对映异构体和/或那些立体异构体或对映异构体的混合物存在。如本文所公开的化学结构中所使用的,与立体原子的“楔形”(▲)或“散列”(▽)键指示已知绝对立体化学的手性中心(即,一个立体异构体)。如本文所公开的化学结构中所使用的,与立体原子的“波浪”键(~~~~)指示未知绝对立体化学的手性中心(即,一个立体异构体)。如本文所公开的化学结构中所使用的,与双键碳的“波浪”键(~~~~)指示E/Z异构体的混合物。如本文所公开的化学结构中所使用的,与立体原子的—(“直”)键指示其中存在混合物(例如,外消旋体或富集物)。如本文所使用的,与双键碳的两个—(“直”)键指示双键具有如所绘制的E/Z立体化学。如本文所公开的化学结构中所使用的,⊥^A(即,与基团“A”的“直”键垂直的“波浪”线)指示基团“A”是其附着点位

于在“波浪”线处终止的键的末端处的取代基。

[0063] 术语“患者”和“受试者”可互换使用,并且是指包含人的动物。

[0064] 术语“有效剂量”和“有效量”在本文中可互换使用,并且是指产生施用化合物所期望的效应(例如,改善CF或CF的症状,或减轻CF或CF的症状的严重程度)的化合物的量。有效剂量的确切量将取决于治疗目的,并且将由本领域技术人员使用已知技术确定(参见例如,Lloyd(1999)《药物复合的艺术、科学和技术(The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)》)。

[0065] 如本文所使用的,术语“治疗(treatment/treating)”等通常意指改善受试者的CF或其症状中的一种或多种症状或减轻CF或其症状中的一种或多种症状的严重程度。如本文所使用的,“治疗”包含但不限于以下:受试者的生长增加、体重增益增加、肺中粘液减少、胰腺和/或肝功能改善、胸部感染减轻和/或咳嗽或呼吸急促减轻。可以根据本领域已知的标准方法和技术容易地评估这些症状中任一者的改善或其严重程度的减轻。

[0066] 如本文所使用的,当提及两种或更多种化合物、药剂或另外的API时,术语“与…组合”意指在彼此之前、与其同时或在其之后向患者施用两种或更多种化合物、药剂或API。

[0067] 当与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时,术语“约”和“大约”包含由本领域的普通技术人员认为提供与从指定剂量、量或重量百分比所获得的药理学作用等效的药理学作用的指定剂量、量或重量百分比的值、或该剂量、量或重量百分比的范围。术语“约”和“大约”可以指由本领域技术人员确定的特定值的可接受误差,其部分取决于如何测量或确定所述值。在一些实施例中,术语“约”和“大约”意指给定值或范围的15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%或0.5%以内。在一些实施例中,术语“约”和“大约”意指给定值的15%以内。在一些实施例中,术语“约”和“大约”意指给定值的10%以内。

[0068] 如本文所使用的,“最低功能(MF)突变”是指与最低CFTR功能(极低至无功能CFTR蛋白)相关的CFTR基因突变,并且包含例如与CFTR通道打开和关闭的能力的严重缺陷相关的突变,被称为缺陷型通道门控或“门控突变”;与CFTR的细胞加工及其向细胞表面的递送的严重缺陷相关的突变;与没有(或最少)CFTR合成相关的突变;以及与通道转导的严重缺陷相关的突变。

[0069] 如本文所使用的,“氘化衍生物”意指相同的化学结构,其中一个或多个氢原子被氘原子置换。

[0070] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的盐形式,或其氘化衍生物,其中盐是无毒的。本公开的化合物的药学上可接受的盐包含衍生自合适的无机和有机酸和碱的盐。例如,化合物的“游离碱”形式不含离子键结的盐。

[0071] 在提及本发明的一种或多种化合物或式时,短语“其氘化衍生物或药学上可接受的盐”与“其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐”可互换使用。在提及本发明一种或多种化合物或式时,短语“其药学上可接受的盐和氘化衍生物”与“其药学上可接受的盐和前述中的任一种的氘化衍生物”可互换使用。这些短语旨在涵盖所引用的化合物中的任一种的药学上可接受的盐、所引用的化合物中的任一种的氘化衍生物、所引用的化合物中的任一种的药学上可接受的盐的氘化衍生物以及所引用的化合物中的任一种的氘化衍生物的药学上可接受的盐。

[0072] 本领域的普通技术人员将认识到,当公开“化合物或其药学上可接受的盐”的量

时,化合物的药学上可接受的盐形式的量是等效于化合物的游离碱的浓度的量。应当注意,本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐的量是基于其游离碱形式。例如,“100mg的化合物I或其药学上可接受的盐”或“100mg的化合物I或等效量的其药学上可接受的盐”包含100mg的化合物I和一定量的相当于100mg的化合物I的化合物I的药学上可接受的盐。

[0073] 合适的药学上可接受的盐是例如S.M.Berge等人《药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)》,1977,66,1-19中所公开的那些盐。例如,该文章的表1提供了以下药学上可接受的盐:

[0074] 表1:

[0075]	乙酸盐	碘化物	苄星青霉素 (Benzathine)
	苯磺酸盐	羟乙基磺酸盐	氯普鲁卡因 (Chloroprocaine)
	苯甲酸盐	乳酸盐	胆碱

[0076]

碳酸氢盐	乳糖醛酸盐	二乙醇胺
酒石酸氢盐	苹果酸盐	乙二胺
溴化物	马来酸盐	葡甲胺
依地酸钙 (Calcium edetate)	扁桃酸盐	普鲁卡因 (Procaine)
樟脑磺酸盐	甲磺酸盐	铝
碳酸盐	甲基溴	钙
氯化物	甲基硝酸盐	锂
柠檬酸盐	甲基硫酸盐	镁
二盐酸盐	粘液酸盐	钾
依地酸盐	萘磺酸盐	钠
乙二磺酸盐	硝酸盐	锌
依托酸盐 (Estolate)	双羟萘酸盐 (恩波酸盐 (Embonate))	
乙磺酸盐	泛酸盐	
富马酸盐	磷酸盐/二磷酸盐	
葡庚糖酸盐	聚半乳糖醛酸盐	
葡糖酸盐	水杨酸盐	
谷氨酸盐	硬脂酸盐	
乙醇酰氨基苯肿酸盐	碱式乙酸盐	
己基间苯二酚盐	琥珀酸盐	
海巴明 (Hydrabamine)	硫酸盐	
氢溴酸盐	鞣酸盐	
盐酸盐	酒石酸盐	
羟萘甲酸盐	氯茶碱盐 (Teociate)	
	三乙基碘化物	

[0077] 药学上可接受的酸加成盐的非限制性实例包含：用无机酸，如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸或高氯酸形成的盐；用有机酸，如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐；以及通过使用本领域中使用的其它方法，如离子交换形成的盐。药学上可接受的盐的非限制性实例包括己二酸盐、褐藻酸盐、抗坏血酸、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐和戊酸盐。衍生自适当碱的药学上可接受的盐包含碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4})$

烷基)₄盐。本公开还设想本文所公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。碱金属和碱土金属盐的合适的非限制性实例包含钠、锂、钾、钙和镁。药学上可接受的盐的另外的非限制性实例包含铵、季铵以及使用抗衡离子,如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、较低烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的胺阳离子。药学上可接受的盐的其它合适的非限制性实例包含苯磺酸盐和葡萄糖胺盐。

具体实施方式

[0078] 治疗方法

[0079] 化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐可以充当CFTR调节剂,即其调节体内的CFTR活性。编码CFTR的基因中发生突变的个体可以受益于接受CFTR调节剂。CFTR突变可能影响CFTR量,即细胞表面处CFTR通道的数量,或者其可能影响CFTR功能,即每个通道打开和转运离子的功能能力。影响CFTR量的突变包含导致合成缺陷(I类缺陷)的突变、导致加工和运输缺陷(II类缺陷)的突变、导致CFTR合成减少(V类缺陷)的突变以及降低CFTR的表面稳定性(VI类缺陷)的突变。影响CFTR功能的突变包含导致门控缺陷(III类缺陷)的突变和导致转导缺陷(IV类缺陷)的突变。一些CFTR突变表现出多种类别的特征。CFTR基因中的某些突变导致CF。

[0080] 因此,在一些实施例中,本发明提供治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行症状治疗的方法,所述方法包括单独或与如另一种CFTR调节剂等另一种活性成分组合向患者施用有效量的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,患者具有F508del/最小功能(MF)基因型、F508del/F508del基因型(针对F508del突变为纯合的)、F508del/门控基因型,或F508del/残余功能(RF)基因型。在一些实施例中,患者是杂合的并且具有一个F508del突变。在一些实施例中,患者针对N1303K突变是纯合的。

[0081] 在一些实施例中,每天施用5mg至100mg(例如,5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用7mg至90mg的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用10mg至80mg的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用10mg至40mg的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用30mg至60mg的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用50mg至80mg的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0082] 在一些实施例中,每天施用约5mg至约100mg(例如,约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg或约100mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用约7mg至约90mg的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用约10mg至约80mg的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用约10mg至约40mg的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在

一些实施例中,每天施用约30mg至约60mg的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用约50mg至约80mg的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0083] 在一些实施例中,每天施用约0.1mg至约50mg (例如,约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用约0.25mg至约50mg (例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用约0.25mg至约25mg (例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用约1mg至约15mg (例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用约1.5mg至约14mg (例如,约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用约4mg至约13mg (例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用约8mg至约13mg (例如,约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0084] 在一些实施例中,总剂量的约5mg至约100mg (例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg、约50mg至约80mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg或约100mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐以单个剂量施用,每天一次。在一些实施例中,总剂量的约5mg至约100mg (例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg、约50mg至约80mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg或约100mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐以两个剂量施用。

[0085] 在一些实施例中,总剂量的约0.1mg至约50mg (例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约1mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐以单个剂量施用。

在一些实施例中,总剂量的约0.1mg至约50mg (例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约1mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9mg、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐以两个剂量施用。

[0086] 在一些实施例中,患者是杂合的,并且在选自表2的一个等位基因上具有F508del突变并且在另一个等位基因上具有突变:

[0087] 表2:CFTR突变

[0088]	突变				
	Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
	S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
	W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
	G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X

突变				
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C (G970R)	3600+2insT
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kba→G		3850-1G→A
405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdele1		CFTRdele16-17b	1461ins4	
CFTRdele2		CFTRdele17a,17b	1924del7	
CFTRdele2,3		CFTRdele17a-18	2055del9→A	
CFTRdele2-4		CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA	

突变			
[0090]	CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdele19-21	2372del8
	CFTRdele4-7	CFTRdele21	2721del11
	CFTRdele4-11	CFTRdele22-24	2991del32
	CFTR50kdel	CFTRdele22,23	3667ins4
	CFTRdup6b-10	124del23bp	4010del4
	CFTRdele11	602del14	4209TGTT→AA
	CFTRdele13,14a	852del22	
	CFTRdele14b-17b	991del5	
	A46D	V520F	Y569D N1303K
	G85E	A559T	L1065P
	R347P	R560T	R1066C
	L467P	R560S	L1077P
	I507del	A561E	M1101K

[0091] 在一些实施例中,本公开还涉及使用前述化合物的同位素标记的化合物或其药学上可接受的盐的治疗方法,其中此类化合物和盐的式和变量各自并且独立地如上文或上述任何其它实施例所描述的,前提条件是,其中一个或多个原子被一个或多个原子质量或质量数不同于通常天然存在(同位素标记)的原子的原子质量或质量数的原子置换。可商购获得的并且合适用于本公开的同位素的实例包含氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别是²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。

[0092] 同位素标记的化合物和盐可以多种有益的方式使用。其可以合适用于药物和/或各种类型的测定,如底物组织分布测定。例如,氘(³H)和/或碳-14(¹⁴C)标记的化合物因制备相对简单和可侦测性优良而特别可用于各种类型的测定,如底物组织分布测定。例如,氘(²H)标记的化合物在治疗上可用,并且相较于非²H标记的化合物具有潜在的治疗优点。一般来说,与非同位素标记的化合物和盐相比,氘(²H)标记的化合物和盐可以由于以下所述的动力学同位素效应而具有较高的代谢稳定性。较高的代谢稳定性直接转化为增加的体内半衰期或较低的剂量,这可以是所期望的。同位素标记的化合物和盐通常可以通过进行本文中的合成方案和相关描述中、实例部分中和制备部分中所公开的程序,用容易获得的同位素标记的反应物置换非同位素标记的反应物来制备。

[0093] 在一些实施例中,同位素标记的化合物和盐是氘(²H)标记的化合物和盐。在一些具体实施例中,同位素标记的化合物和盐是氘(²H)标记的,其中一个或多个氢原子被氘置换。在化学结构中,氘表示为“²H”或“D”。

[0094] 当发现和开发治疗剂时,本领域技术人员尝试优化药代动力学参数,同时保留期望的体外性质。可以合理地假设,药代动力学特性较差的许多化合物容易发生氧化代谢。

[0095] 氘(²H)标记的化合物和盐可以通过一级动力学同位素效应来调节化合物的氧化代谢。一级动力学同位素效应是由同位素核的交换引起的化学反应的速率的变化,这继而又由此同位素交换后形成共价键所必需的基态能量的变化引起。较重同位素的交换通常导致化学键的基态能量降低,并且因此导致限速键断裂的减少。如果沿着多产物反应的坐标

在鞍点区域中或附近发生键断裂,则产物分布比率可能大幅改变。解释:如果氘在不可交换位置处与碳原子键合,则 $k_M/k_D=2-7$ 的速率差异是典型的。关于进一步的讨论,参见S.L.Harbeson和R.D.Tung,药物发现和开发中的氘(Deuterium In Drug Discovery and Development),《药物化学年度报告(Ann.Rep.Med.Chem.)》2011,46,403-417,所述文献通过引用并入本文。

[0096] 并入到本公开的同位素标记的化合物和盐中的同位素(例如,氘)的浓度可以由同位素富集因子定义。如本文所使用的,术语“同位素富集因子”意指特定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。在一些实施例中,如果本公开的化合物中的取代基表示为氘,则此类化合物对于每个指定氘原子的同位素富集因子为至少3500(在每个指定氘原子处的52.5%氘并入)、至少4000(60%氘并入)、至少4500(67.5%氘并入)、至少5000(75%氘并入)、至少5500(82.5%氘并入)、至少6000(90%氘并入)、至少6333.3(95%氘并入)、至少6466.7(97%氘并入)、至少6600(99%氘并入)或至少6633.3(99.5%氘并入)。

[0097] 组合疗法

[0098] 本文所公开的一方面提供了使用化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种另外的活性药物成分(API)组合治疗CF和其它CFTR介导的疾病的方法。

[0099] 因此,在一些实施例中,本发明提供了治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行症状治疗的方法,所述方法包括单独或与至少一种另外的活性药物成分,例如CFTR调节剂组合向患者施用约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0100] 在一些实施例中,本发明提供了治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行症状治疗的方法,所述方法包括单独或与至少一种另外的活性药物成分,例如CFTR调节剂组合向患者施用约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9mg、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0101] 在一些实施例中,本发明提供了治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行症状治疗的方法,所述方法包括单独或与至少一种另外的活性药物成分,例如CFTR调节剂组合向患者施用约0.1mg至约50mg(例如,约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0102] 在一些实施例中,本发明提供了治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行症状治疗的方法,所述方法包括单独或与至少一种另外的活性药物成分,例如CFTR调

节剂组合向患者施用约0.25mg至约50mg (例如, 约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0103] 在一些实施例中, 本发明提供了治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行症状治疗的方法, 所述方法包括单独或与至少一种另外的活性药物成分, 例如CFTR调节剂组合向患者施用约0.25mg至约25mg (例如, 约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0104] 在一些实施例中, 本发明提供了治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行症状治疗的方法, 所述方法包括单独或与至少一种另外的活性药物成分, 例如CFTR调节剂组合向患者施用约1mg至约15mg (例如, 约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0105] 在一些实施例中, 本发明提供了治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行症状治疗的方法, 所述方法包括单独或与至少一种另外的活性药物成分, 例如CFTR调节剂组合向患者施用约1.5mg至约14mg (例如, 约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0106] 在一些实施例中, 本发明提供了治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行症状治疗的方法, 所述方法包括单独或与至少一种另外的活性药物成分, 例如CFTR调节剂组合向患者施用约4mg至约13mg (例如, 约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0107] 在一些实施例中, 本发明提供了治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行症状治疗的方法, 所述方法包括单独或与至少一种另外的活性药物成分, 例如CFTR调节剂组合向患者施用约8mg至约13mg (例如, 约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0108] 在一些实施例中, 至少一种另外的API选自粘液溶解剂、支气管扩张剂、抗生素、抗感染剂、抗炎剂和营养剂。

[0109] 在一些实施例中, 另外的药剂是粘液溶解剂。可用于本文的示例性粘液溶解剂包含Pulmozyme®。

[0110] 在一些实施例中, 另外的药剂是支气管扩张剂。示例性支气管扩张剂包含沙丁胺醇(albuterol)、硫酸异丙喘宁(metaprotenerol sulfate)、乙酸吡布特罗(pirbuterol acetate)、沙美特罗(salmeterol)和硫酸特曲布尔(tetrabuline sulfate)。

[0111] 在一些实施例中, 另外的治疗剂是抗生素。本文中可用的示例性抗生素包含妥布

霉素 (tobramycin), 包含妥布霉素吸入粉 (TIP); 阿奇霉素 (azithromycin); 氨曲南 (aztreonam), 包含氨曲南的气雾化形式; 阿米卡星 (amikacin), 包含其脂质体调配物; 环丙沙星 (ciprofloxacin), 包含其合适用于通过吸入施用的调配物; 左氧氟沙星 (levofloxacin), 包含其气雾化调配物; 以及两种抗生素的组合, 例如磷霉素 (fosfomycin) 和妥布霉素。

[0112] 在一些实施例中, 另外的药剂是抗炎剂, 即可以减轻肺部炎症的药剂。本文中可用的示例性此类药剂包含布洛芬 (ibuprofen)、二十二碳六烯酸 (DHA)、西地那非 (sildenafil)、吸入型谷胱甘肽 (glutathione)、吡格列酮 (pioglitazone)、羟氯喹 (hydroxychloroquine) 和辛伐他汀 (simvastatin)。

[0113] 在一些实施例中, 另外的药剂是营养剂。示例性营养剂包含胰脂肪酶 (胰酶替代物), 包含 **Pancrease®**、**Pancreacarb®**、**Ultrase®** 或 **Creon®**、**Liprotomase®** (先前为 **Trizyte®**)、**Aquadeks®** 和谷胱甘肽吸入剂。在一个实施例中, 另外的营养剂是胰脂肪酶。

[0114] 在一些实施例中, 至少一种另外的活性药物成分选自 CFTR 调节剂。在一些实施例中, CFTR 调节剂是 CFTR 校正剂。在一些实施例中, CFTR 调节剂是 CFTR 增效剂/共增效剂 (例如, ASP-11)。在一些实施例中, 至少一种另外的活性药物成分是 CFTR 扩增剂。在一些实施例中, 至少一种另外的活性药物成分是 CFTR 通读剂。在一些实施例中, 至少一种另外的活性药物成分是 CFTR 核酸疗法。

[0115] 在一些实施例中, 至少一种另外的活性药物成分是 ENaC 抑制剂。在一些实施例中, 至少一种另外的活性药物成分是 TMEM16A 调节剂。在一些实施例中, 至少一种另外的活性药物成分是 GPR39 激动剂。

[0116] 在一些实施例中, 至少一种另外的活性药物成分选自: (a) 化合物 II、化合物 II 的氘化衍生物和化合物 II 和其氘化衍生物的药学上可接受的盐; (b) 化合物 III、化合物 III 的氘化衍生物和化合物 III 和其氘化衍生物的药学上可接受的盐; (c) 化合物 III-d 和化合物 III-d 的药学上可接受的盐; (d) 化合物 IV、化合物 IV 的氘化衍生物和化合物 IV 和其氘化衍生物的药学上可接受的盐; (e) 化合物 V、化合物 V 的氘化衍生物和化合物 V 和其氘化衍生物的药学上可接受的盐; (f) 化合物 VI、化合物 VI 的氘化衍生物和化合物 VI 和其氘化衍生物的药学上可接受的盐; (g) 化合物 VII、化合物 VII 的氘化衍生物和化合物 VII 和其氘化衍生物的药学上可接受的盐; (h) 化合物 VIII、化合物 VIII 的氘化衍生物和化合物 VIII 和其氘化衍生物的药学上可接受的盐; (i) 化合物 IX、化合物 IX 的氘化衍生物和化合物 IX 和其氘化衍生物的药学上可接受的盐; 以及 (j) 化合物 X、化合物 X 的氘化衍生物和化合物 X 和其氘化衍生物的药学上可接受的盐。因此, 在一些实施例中, 本文所提供的组合疗法包括施用化合物 I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; 以及至少一种选自以下的化合物: 化合物 II、化合物 III、化合物 III-d、化合物 IV、化合物 V、化合物 VI、化合物 VII、化合物 VIII、化合物 IX、化合物 X 以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0117] 在一些实施例中, 本文所提供的组合疗法包括施用: (a) 约 5mg 至约 100mg (例如, 约 7mg 至约 90mg、约 10mg 至约 80mg、约 10mg 至约 40mg、约 30mg 至约 60mg 或约 50mg 至约 80mg) 的化合物 I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 任选地至少一种选自以

下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c)任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物:WO 2016/105485;美国专利申请公开第2016-0120841号;美国专利申请公开第2017-0101405号;WO 2017/009804;WO 2018/065921;WO 2017/062581;WO 2022/076618;WO 2022/076620;WO 2022/076621;WO 2022/076622;WO 2022/076624;WO 2022/076625;WO 2022/076626;WO 2022/076627;WO 2022/076628;WO 2022/076629;美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号;Phuan, P.-W.等人《囊性纤维化杂志(J.Cyst.Fibros.)》2018,17(5),595-606;Pedemonte,N.等人《科学进步(Sci.Adv.)》2020,6(8),论文9669;Phuan,P.-W.等人《科学报告(Sci.Rep.)》2019,9(1),17640;Bose,S.等人《囊性纤维化杂志》2020,19补刊1,S25-S32;Crawford,D.K.《药理学与实验治疗学杂志(J.Pharmacol.Exp.Ther.)》2020,374(2),264-272;Brasell,E.J.等人《公共科学图书馆-综合(PLoS One)》2019,14(12),e0223954;Smith,N.J,Solovay,C.F.,《医药专利分析(Pharm.Pat.Anal.)》2017,6(4),179-188;Kunzelmann,K.等人,《药理学前沿(Front.Pharmacol.)》2019,10,3;或Son,J.-H.等人,《欧洲医药化学杂志(Eur.J.of Med.Chem.)》2020,112888。

[0118] 在一些实施例中,本文所提供的组合疗法包括施用:(a)约0.1mg至约50mg(例如,约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c)任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物:WO 2016/105485;美国专利申请公开第2016-0120841号;美国专利申请公开第2017-0101405号;WO 2017/009804;WO 2018/065921;WO 2017/062581;WO 2022/076618;WO 2022/076620;WO 2022/076621;WO 2022/076622;WO 2022/076624;WO 2022/076625;WO 2022/076626;WO 2022/076627;WO 2022/076628;WO 2022/076629;美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号;Phuan,P.-W.等人《囊性纤维化杂志》2018,17(5),595-606;Pedemonte,N.等人《科学进步》2020,6(8),论文9669;Phuan,P.-W.等人《科学报告》2019,9(1),17640;Bose,S.等人《囊性纤维化杂志》2020,19补刊1,S25-S32;Crawford,D.K.《药理学与实验治疗学杂志》2020,374(2),264-272;Brasell,E.J.等人《公共科学图书馆-综合》2019,14(12),e0223954;Smith,N.J,Solovay,C.F.,《医药专利分析》2017,6(4),179-188;Kunzelmann,K.等人,《药理学前沿》2019,10,3;或Son,J.-H.等人,《欧洲医药化学杂志》2020,112888。

[0119] 在一些实施例中,本文所提供的组合疗法包括施用:(a)约0.25mg至约50mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学

上可接受的盐;以及(c)任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物:WO 2016/105485;美国专利申请公开第2016-0120841号;美国专利申请公开第2017-0101405号;WO 2017/009804;WO 2018/065921;WO 2017/062581;WO 2022/076618;WO 2022/076620;WO 2022/076621;WO 2022/076622;WO 2022/076624;WO 2022/076625;WO 2022/076626;WO 2022/076627;WO 2022/076628;WO 2022/076629;美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号;Phuan, P. -W. 等人《囊性纤维化杂志》2018, 17(5), 595-606;Pedemonte, N. 等人《科学进步》2020, 6(8), 论文9669;Phuan, P. -W. 等人《科学报告》2019, 9(1), 17640;Bose, S. 等人《囊性纤维化杂志》2020, 19补刊1, S25-S32;Crawford, D.K.《药理学与实验治疗学杂志》2020, 374(2), 264-272;Brasell, E.J. 等人《公共科学图书馆-综合》2019, 14(12), e0223954;Smith, N.J, Solovay, C.F., 《医药专利分析》2017, 6(4), 179-188;Kunzelmann, K. 等人,《药理学前沿》2019, 10, 3;或Son, J. -H. 等人,《欧洲医药化学杂志》2020, 112888。

[0120] 在一些实施例中,本文所提供的组合疗法包括施用:(a)约0.25mg至约25mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c)任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物:WO 2016/105485;美国专利申请公开第2016-0120841号;美国专利申请公开第2017-0101405号;WO 2017/009804;WO 2018/065921;WO 2017/062581;WO 2022/076618;WO 2022/076620;WO 2022/076621;WO 2022/076622;WO 2022/076624;WO 2022/076625;WO 2022/076626;WO 2022/076627;WO 2022/076628;WO 2022/076629;美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号;Phuan, P. -W. 等人《囊性纤维化杂志》2018, 17(5), 595-606;Pedemonte, N. 等人《科学进步》2020, 6(8), 论文9669;Phuan, P. -W. 等人《科学报告》2019, 9(1), 17640;Bose, S. 等人《囊性纤维化杂志》2020, 19补刊1, S25-S32;Crawford, D.K.《药理学与实验治疗学杂志》2020, 374(2), 264-272;Brasell, E.J. 等人《公共科学图书馆-综合》2019, 14(12), e0223954;Smith, N.J, Solovay, C.F., 《医药专利分析》2017, 6(4), 179-188;Kunzelmann, K. 等人,《药理学前沿》2019, 10, 3;或Son, J. -H. 等人,《欧洲医药化学杂志》2020, 112888。

[0121] 在一些实施例中,本文所提供的组合疗法包括施用:(a)约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c)任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物:WO 2016/105485;美国专利申请公开第2016-0120841号;美国专利申请公开第2017-0101405号;WO 2017/009804;WO 2018/065921;WO 2017/062581;WO 2022/076618;WO 2022/076620;WO 2022/076621;WO 2022/076622;WO 2022/076624;WO 2022/076625;WO 2022/076626;WO 2022/076627;WO 2022/076628;WO 2022/076629;美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号;Phuan, P. -W. 等人《囊性纤维化杂志》2018, 17(5), 595-606;Pedemonte, N. 等人《科学进步》2020, 6(8), 论文9669;Phuan, P. -W. 等人《科学报告》2019, 9(1), 17640;Bose, S. 等人《囊性纤维化杂志》2020, 19补刊1, S25-S32;

Crawford, D.K.《药理学与实验治疗学杂志》2020, 374(2), 264-272; Brasell, E.J.等人《公共科学图书馆-综合》2019, 14(12), e0223954; Smith, N.J, Solovay, C.F.,《医药专利分析》2017, 6(4), 179-188; Kunzelmann, K.等人,《药理学前沿》2019, 10, 3; 或Son, J.-H.等人,《欧洲医药化学杂志》2020, 112888。

[0122] 在一些实施例中, 本文所提供的组合疗法包括施用: (a) 约1.5mg至约14mg (例如, 约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 任选地至少一种选自以下的化合物: 化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐; 以及 (c) 任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物: WO 2016/105485; 美国专利申请公开第2016-0120841号; 美国专利申请公开第2017-0101405号; WO 2017/009804; WO 2018/065921; WO 2017/062581; WO 2022/076618; WO 2022/076620; WO 2022/076621; WO 2022/076622; WO 2022/076624; WO 2022/076625; WO 2022/076626; WO 2022/076627; WO 2022/076628; WO 2022/076629; 美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号; Phuan, P.-W.等人《囊性纤维化杂志》2018, 17(5), 595-606; Pedemonte, N.等人《科学进步》2020, 6(8), 论文9669; Phuan, P.-W.等人《科学报告》2019, 9(1), 17640; Bose, S.等人《囊性纤维化杂志》2020, 19补刊1, S25-S32; Crawford, D.K.《药理学与实验治疗学杂志》2020, 374(2), 264-272; Brasell, E.J.等人《公共科学图书馆-综合》2019, 14(12), e0223954; Smith, N.J, Solovay, C.F.,《医药专利分析》2017, 6(4), 179-188; Kunzelmann, K.等人,《药理学前沿》2019, 10, 3; 或Son, J.-H.等人,《欧洲医药化学杂志》2020, 112888。

[0123] 在一些实施例中, 本文所提供的组合疗法包括施用: (a) 约4mg至约13mg (例如, 约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 任选地至少一种选自以下的化合物: 化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐; 以及 (c) 任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物: WO 2016/105485; 美国专利申请公开第2016-0120841号; 美国专利申请公开第2017-0101405号; WO 2017/009804; WO 2018/065921; WO 2017/062581; WO 2022/076618; WO 2022/076620; WO 2022/076621; WO 2022/076622; WO 2022/076624; WO 2022/076625; WO 2022/076626; WO 2022/076627; WO 2022/076628; WO 2022/076629; 美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号; Phuan, P.-W.等人《囊性纤维化杂志》2018, 17(5), 595-606; Pedemonte, N.等人《科学进步》2020, 6(8), 论文9669; Phuan, P.-W.等人《科学报告》2019, 9(1), 17640; Bose, S.等人《囊性纤维化杂志》2020, 19补刊1, S25-S32; Crawford, D.K.《药理学与实验治疗学杂志》2020, 374(2), 264-272; Brasell, E.J.等人《公共科学图书馆-综合》2019, 14(12), e0223954; Smith, N.J, Solovay, C.F.,《医药专利分析》2017, 6(4), 179-188; Kunzelmann, K.等人,《药理学前沿》2019, 10, 3; 或Son, J.-H.等人,《欧洲医药化学杂志》2020, 112888。

[0124] 在一些实施例中, 本文所提供的组合疗法包括施用: (a) 约8mg至约13mg (例如, 约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约

13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 任选地至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐；以及(c) 任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物：WO 2016/105485；美国专利申请公开第2016-0120841号；美国专利申请公开第2017-0101405号；WO 2017/009804；WO 2018/065921；WO 2017/062581；WO 2022/076618；WO 2022/076620；WO 2022/076621；WO 2022/076622；WO 2022/076624；WO 2022/076625；WO 2022/076626；WO 2022/076627；WO 2022/076628；WO 2022/076629；美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号；Phuan, P. -W. 等人《囊性纤维化杂志》2018, 17 (5), 595-606；Pedemonte, N. 等人《科学进步》2020, 6 (8), 论文9669；Phuan, P. -W. 等人《科学报告》2019, 9 (1), 17640；Bose, S. 等人《囊性纤维化杂志》2020, 19 补刊1, S25-S32；Crawford, D.K.《药理学与实验治疗学杂志》2020, 374 (2), 264-272；Brasell, E.J. 等人《公共科学图书馆-综合》2019, 14 (12), e0223954；Smith, N.J., Solovay, C.F.,《医药专利分析》2017, 6 (4), 179-188；Kunzelmann, K. 等人,《药理学前沿》2019, 10, 3；或Son, J. -H. 等人,《欧洲医药化学杂志》2020, 112888。

[0125] 在一些实施例中,本文所提供的组合疗法包括施用：(a) 约5mg至约100mg (例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 任选地至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐；以及(c) 任选地至少一种选自以下的化合物：PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托 (Icenticaftor))、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托 (Navocaftor))、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利 (amiloride)、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039。

[0126] 在一些实施例中,本文所提供的组合疗法包括施用：(a) 约0.1mg至约50mg (例如,约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 任选地至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐；以及(c) 任选地至少一种选自以下的化合物：PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039。

[0127] 在一些实施例中,本文所提供的组合疗法包括施用:(a) 约0.25mg至约50mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b) 任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c) 任选地至少一种选自以下的化合物:PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251(伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067(纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037(VX-371)、P-1055(VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039。

[0128] 在一些实施例中,本文所提供的组合疗法包括施用:(a) 约0.25mg至约25mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b) 任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c) 任选地至少一种选自以下的化合物:PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251(伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067(纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037(VX-371)、P-1055(VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039。

[0129] 在一些实施例中,本文所提供的组合疗法包括施用:(a) 约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b) 任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c) 任选地至少一种选自以下的化合物:PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251(伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067(纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037(VX-371)、P-1055(VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039。

[0130] 在一些实施例中,本文所提供的组合疗法包括施用:(a) 约1.5mg至约14mg(例如,约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b) 任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、

化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐；以及(c) 任选地至少一种选自以下的化合物：PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039。

[0131] 在一些实施例中，本文所提供的组合疗法包括施用：(a) 约4mg至约13mg (例如，约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 任选地至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐；以及(c) 任选地至少一种选自以下的化合物：PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039。

[0132] 在一些实施例中，本文所提供的组合疗法包括施用：(a) 约8mg至约13mg (例如，约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 任选地至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐；以及(c) 任选地至少一种选自以下的化合物：PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039。

[0133] 在一些实施例中，将约5mg至约100mg (例如，约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物II以及其药学上可接受的盐和氘化衍生物的化合物组合施用。在一些实施例中，将约5mg至约100mg (例如，约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物III以及其药学上可接受的盐和氘化衍生物的化合物组合施用。在一些实施例中，将约5mg至约100mg (例如，约7mg

至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物III-d和其药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物IV以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物V以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物VI以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物VII以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物VIII以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物IX以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。

[0134] 在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物II以及其药学上可接受的盐和氙化衍生物的化合物组合施用。在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的

盐与至少一种选自化合物IV以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物V以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物VI以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物VII以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物VIII以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物IX以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg

至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。

[0135] 在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物III以及其药学上可接受的盐和氙化衍生物的化合物组合施用。在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物III-d和其药学上可接受的盐的化合物组合施用。

[0136] 在一些实施例中,将约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自化合物V以及其药学上可接受的盐和氙化衍生物的化合物组合施用。在一些实施例中,将约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自化合物VI以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自化合物VII以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自化合物VIII以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。

[0137] 在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自化合物V以及其药学上可接受的盐和氙化衍生物的化合物组合施用。在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自化合物VI以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自化合物VII以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,将约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐与至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自化合物VIII以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。

[0138] 化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及选自以下的化合物中的每一种可以独立地每天施用一次、每天施用两次或每天施用三次:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐。

[0139] 在一些实施例中,化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐

每天施用一次。在一些实施例中,化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐每天施用两次。在一些实施例中,化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐,以及至少一种选自以下的化合物每天施用一次:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐。在一些实施例中,化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐,以及至少一种选自以下的化合物每天施用两次:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐。在一些实施例中,化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐,以及至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物每天施用一次。在一些实施例中,化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐,以及至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物每天施用两次。

[0140] 化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及另外的治疗剂可以以单一药物组合物或单独药物组合物施用。因此, (a) 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及 (b) 选自以下的化合物可以以包括 (a) 和 (b) 的单一药物组合物施用, 或者以单独药物组合物施用: 化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐, 其中第一组合物包括 (a) 并且第二组合物包括 (b)。此类药物组合物可以每天施用一次或每天施用多次, 如每天施用两次或三次。如本文所使用的, 短语给定量的API (例如, 化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐) 每天施用一次或两次或每天施用意指所述给定量通过每天给药 (可能每天发生一次或两次) 来施用。

[0141] 化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及另外的治疗剂可以以单一药物组合物或单独药物组合物施用。因此, (a) 约0.1mg至约50mg (例如, 约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及 (b) 选自以下的化合物可以以包括 (a) 和 (b) 的单一药物组合物施用, 或者以单独药物组合物施用: 化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐, 其中第一组合物包括 (a) 并且第二组合物包括 (b)。此类药物组合物可以每天施用一次或每天施用多次, 如每天施用两次或三次。如本文所使用的, 短语给定量的API (例如, 化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐) 每天施用一次或两次或每天施用意指所述给定量通过每天给药 (可能每天发生一次或两次) 来施用。

[0142] 在一些实施例中, 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约

10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐以第一药物组合物施用;并且至少一种选自以下的化合物以第二药物组合物施用:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0143] 在一些实施例中,约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐以第一药物组合物施用;并且至少一种选自以下的化合物以第二药物组合物施用:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0144] 本领域已知的任何合适的药物组合物可以用于化合物I、化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐。用于化合物II以及其药学上可接受的盐的一些示例性药物组合物可见于WO 2011/119984和WO 2014/014841中,通过引用并入本文。用于化合物III以及其药学上可接受的盐的一些示例性药物组合物可见于WO 2007/134279、WO 2010/019239、WO 2011/019413、WO 2012/027731和WO 2013/130669,并且用于化合物III-d以及其药学上可接受的盐的一些示例性药物组合物可见于US 8,865,902、US 9,181,192、US 9,512,079、WO 2017/053455和WO 2018/080591,这些专利中的所有专利均通过引用并入本文。用于化合物IV以及其药学上可接受的盐的一些示例性药物组合物可见于WO 2010/037066、WO 2011/127421和WO 2014/071122中,通过引用并入本文。用于化合物V以及其药学上可接受的盐的一些示例性药物组合物可见于WO 2019/152940中,通过引用并入本文。用于化合物VI以及其药学上可接受的盐的一些示例性药物组合物可见于WO 2019/079760中,通过引用并入本文。

[0145] 药物组合物

[0146] 本发明的另一方面提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体。

[0147] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约5mg至约100mg的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(b) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约7mg至约90mg的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(b) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约10mg至约80mg的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(b) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约10mg至约40mg的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(b) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实

施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约30mg至约60mg的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(b) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约50mg至约80mg的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(b) 至少一种药学上可接受的载体。

[0148] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约0.1mg至约50mg (例如,约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(b) 至少一种药学上可接受的载体。

[0149] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约0.25mg至约50mg (例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(b) 至少一种药学上可接受的载体。

[0150] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约0.25mg至约25mg (例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(b) 至少一种药学上可接受的载体。

[0151] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约1mg至约15mg (例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(b) 至少一种药学上可接受的载体。

[0152] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约1.5mg至约14mg (例如,约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(b) 至少一种药学上可接受的载体。

[0153] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约4mg至约13mg (例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(b) 至少一种药学上可接受的载体。

[0154] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约8mg至约13mg (例如,约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(b) 至少一种药学上可接受的载体。

[0155] 在一些实施例中,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包括:约5mg至约100mg (例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及任选地

至少一种另外的活性药物成分。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是CFTR调节剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是CFTR校正剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是CFTR增效剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是增强CFTR增效的化合物,即,CFTR增效剂增强剂/共增效剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是CFTR扩增剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是CFTR通读剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是CFTR核酸疗法。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是ENaC抑制剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是TMEM16A调节剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是GPR39激动剂。在一些实施例中,药物组合物包括:化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及作为CFTR校正剂的至少一种另外的活性药物成分。在一些实施例中,药物组合物包括:化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及至少两种另外的活性药物成分,其中的每一种是CFTR校正剂。

[0156] 在一些实施例中,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包括:约0.1mg至约50mg(例如,约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约25mg、约0.5mg至约15mg、约1.5mg至约14mg、约4mg至约13mg、约8mg至约13mg、约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及任选地至少一种另外的活性药物成分。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是CFTR调节剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是CFTR校正剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是CFTR增效剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是增强CFTR增效的化合物,即,CFTR增效剂增强剂/共增效剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是CFTR扩增剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是CFTR通读剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是CFTR核酸疗法。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是ENaC抑制剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是TMEM16A调节剂。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是GPR39激动剂。在一些实施例中,药物组合物包括:化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及作为CFTR校正剂的至少一种另外的活性药物成分。在一些实施例中,药物组合物包括:化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及至少两种另外的活性药物成分,其中的每一种是CFTR校正剂。

[0157] 在一些实施例中,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b) 至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b) 至少两种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化

合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐；以及(c)至少一种药学上可接受的载体。

[0158] 在一些实施例中，本发明提供了药物组合物，所述药物组合物包括：(a) 约0.1mg至约50mg (例如，约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐；以及(c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本发明提供了药物组合物，所述药物组合物包括：(a) 约0.1mg至约50mg (例如，约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 至少两种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐；以及(c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0159] 在一些实施例中，本发明提供了药物组合物，所述药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约50mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐；以及(c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本发明提供了药物组合物，所述药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约50mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 至少两种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐；以及(c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0160] 在一些实施例中，本发明提供了药物组合物，所述药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约25mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐；以及(c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本发明提供了药物组合物，所述药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约25mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 至少两种选自以下的化合物：化合物

II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐；以及(c)至少一种药学上可接受的载体。

[0161] 在一些实施例中,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a)约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a)约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)至少两种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。

[0162] 在一些实施例中,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a)约1.5mg至约14mg(例如,约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a)约1.5mg至约14mg(例如,约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)至少两种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。

[0163] 在一些实施例中,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a)约4mg至约13mg(例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a)约4mg至约13mg(例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)至少两种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。

[0164] 在一些实施例中,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a)约8mg至约

13mg (例如, 约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 至少一种选自以下的化合物: 化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本发明提供了药物组合物, 所述药物组合物包括: (a) 约8mg至约13mg (例如, 约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 至少两种选自以下的化合物: 化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0165] 在一些实施例中, 本发明提供了药物组合物, 所述药物组合物包括: (a) 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0166] 在一些实施例中, 本发明提供了一种药物组合物, 所述药物组合物包括: (a) 约0.1mg至约50mg (例如, 约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0167] 在一些实施例中, 本公开提供了一种药物组合物, 所述药物组合物包括: (a) 约0.25mg至约50mg (例如, 约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0168] 在一些实施例中, 本发明提供了药物组合物, 所述药物组合物包括: (a) 约0.25mg至约25mg (例如, 约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0169] 在一些实施例中, 本发明提供了药物组合物, 所述药物组合物包括: (a) 约1mg至约15mg (例如, 约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0170] 在一些实施例中, 本发明提供了药物组合物, 所述药物组合物包括: (a) 约1.5mg至约14mg (例如, 约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 至少一种选自化合物II以及其氙

化衍生物和药学上可接受的盐的化合物；以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0171] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约4mg至约13mg(例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b) 至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物;以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0172] 在一些实施例中,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约8mg至约13mg(例如,约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b) 至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物;以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0173] 在一些实施例中,本公开提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b) 至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物;(c) 至少一种选自以下的化合物:化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及 (d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0174] 在一些实施例中,本公开提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约0.1mg至约50mg(例如,约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b) 至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物;(c) 至少一种选自以下的化合物:化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及 (d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0175] 在一些实施例中,本公开提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约0.25mg至约50mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b) 至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物;(c) 至少一种选自以下的化合物:化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及 (d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0176] 在一些实施例中,本公开提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a) 约0.25mg至约25mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b) 至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物;(c) 至

少一种选自以下的化合物:化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0177] 在一些实施例中,本公开提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a)约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物;(c)至少一种选自以下的化合物:化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0178] 在一些实施例中,本公开提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a)约1.5mg至约14mg(例如,约1.5mg、约4mg、约6.5mg、约9mg、约11.5mg或约14mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物;(c)至少一种选自以下的化合物:化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0179] 在一些实施例中,本公开提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a)约4mg至约13mg(例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物;(c)至少一种选自以下的化合物:化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0180] 在一些实施例中,本公开提供了药物组合物,所述药物组合物包括:(a)约8mg至约13mg(例如,约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)至少一种选自化合物II以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物;(c)至少一种选自以下的化合物:化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0181] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;(c)任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物:WO 2016/105485;美国专利申请公开第2016-0120841号;美国专利申请公开第2017-0101405号;WO 2017/009804;WO 2018/065921;WO 2017/062581;WO 2022/076618;WO 2022/076620;WO 2022/076621;WO 2022/076622;WO 2022/076624;WO 2022/076625;WO 2022/076626;WO 2022/076627;WO 2022/076628;WO 2022/076629;美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号;Phuan,

P.-W.等人《囊性纤维化杂志》2018,17(5),595-606;Pedemonte,N.等人《科学进步》2020,6(8),论文9669;Phuan,P.-W.等人《科学报告》2019,9(1),17640;Bose,S.等人《囊性纤维化杂志》2020,19补刊1,S25-S32;Crawford,D.K.《药理学与实验治疗学杂志》2020,374(2),264-272;Brasell,E.J.等人《公共科学图书馆-综合》2019,14(12),e0223954;Smith,N.J.,Solovay,C.F.,《医药专利分析》2017,6(4),179-188;Kunzelmann,K.等人,《药理学前沿》2019,10,3;或Son,J.-H.等人,《欧洲医药化学杂志》2020,112888;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0182] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.1mg至约50mg(例如,约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;(c)任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物:WO 2016/105485;美国专利申请公开第2016-0120841号;美国专利申请公开第2017-0101405号;WO 2017/009804;WO 2018/065921;WO 2017/062581;WO 2022/076618;WO 2022/076620;WO 2022/076621;WO 2022/076622;WO 2022/076624;WO 2022/076625;WO 2022/076626;WO 2022/076627;WO 2022/076628;WO 2022/076629;美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号;Phuan,P.-W.等人《囊性纤维化杂志》2018,17(5),595-606;Pedemonte,N.等人《科学进步》2020,6(8),论文9669;Phuan,P.-W.等人《科学报告》2019,9(1),17640;Bose,S.等人《囊性纤维化杂志》2020,19补刊1,S25-S32;Crawford,D.K.《药理学与实验治疗学杂志》2020,374(2),264-272;Brasell,E.J.等人《公共科学图书馆-综合》2019,14(12),e0223954;Smith,N.J.,Solovay,C.F.,《医药专利分析》2017,6(4),179-188;Kunzelmann,K.等人,《药理学前沿》2019,10,3;或Son,J.-H.等人,《欧洲医药化学杂志》2020,112888;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0183] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.25mg至约50mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;(c)任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物:WO 2016/105485;美国专利申请公开第2016-0120841号;美国专利申请公开第2017-0101405号;WO 2017/009804;WO 2018/065921;WO 2017/062581;WO 2022/076618;WO 2022/076620;WO 2022/076621;WO 2022/076622;WO 2022/076624;WO 2022/076625;WO 2022/076626;WO 2022/076627;WO 2022/076628;WO 2022/076629;美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号;Phuan,P.-W.等人《囊性纤维化杂志》2018,17(5),595-606;Pedemonte,N.等人《科学进步》2020,6(8),论文9669;Phuan,P.-W.等人《科学报告》2019,9(1),17640;Bose,S.等人《囊性纤维化杂志》2020,19补刊1,S25-S32;Crawford,D.K.《药理学与实验治疗学杂志》2020,374

(2), 264-272; Brasell, E. J. 等人《公共科学图书馆-综合》2019, 14(12), e0223954; Smith, N. J., Solovay, C. F., 《医药专利分析》2017, 6(4), 179-188; Kunzelmann, K. 等人, 《药理学前沿》2019, 10, 3; 或 Son, J. -H. 等人, 《欧洲医药化学杂志》2020, 112888; 以及 (d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0184] 在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括: (a) 约0.25mg至约25mg (例如, 约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 任选地至少一种选自以下的化合物: 化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐; (c) 任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物: WO 2016/105485; 美国专利申请公开第2016-0120841号; 美国专利申请公开第2017-0101405号; WO 2017/009804; WO 2018/065921; WO 2017/062581; WO 2022/076618; WO 2022/076620; WO 2022/076621; WO 2022/076622; WO 2022/076624; WO 2022/076625; WO 2022/076626; WO 2022/076627; WO 2022/076628; WO 2022/076629; 美国临时专利申请第63/328, 097号和第63/393, 405号; Phuan, P. -W. 等人《囊性纤维化杂志》2018, 17(5), 595-606; Pedemonte, N. 等人《科学进步》2020, 6(8), 论文9669; Phuan, P. -W. 等人《科学报告》2019, 9(1), 17640; Bose, S. 等人《囊性纤维化杂志》2020, 19补刊1, S25-S32; Crawford, D. K. 《药理学与实验治疗学杂志》2020, 374(2), 264-272; Brasell, E. J. 等人《公共科学图书馆-综合》2019, 14(12), e0223954; Smith, N. J., Solovay, C. F., 《医药专利分析》2017, 6(4), 179-188; Kunzelmann, K. 等人, 《药理学前沿》2019, 10, 3; 或 Son, J. -H. 等人, 《欧洲医药化学杂志》2020, 112888; 以及 (d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0185] 在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括: (a) 约1mg至约15mg (例如, 约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 任选地至少一种选自以下的化合物: 化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐; (c) 任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物: WO 2016/105485; 美国专利申请公开第2016-0120841号; 美国专利申请公开第2017-0101405号; WO 2017/009804; WO 2018/065921; WO 2017/062581; WO 2022/076618; WO 2022/076620; WO 2022/076621; WO 2022/076622; WO 2022/076624; WO 2022/076625; WO 2022/076626; WO 2022/076627; WO 2022/076628; WO 2022/076629; 美国临时专利申请第63/328, 097号和第63/393, 405号; Phuan, P. -W. 等人《囊性纤维化杂志》2018, 17(5), 595-606; Pedemonte, N. 等人《科学进步》2020, 6(8), 论文9669; Phuan, P. -W. 等人《科学报告》2019, 9(1), 17640; Bose, S. 等人《囊性纤维化杂志》2020, 19补刊1, S25-S32; Crawford, D. K. 《药理学与实验治疗学杂志》2020, 374(2), 264-272; Brasell, E. J. 等人《公共科学图书馆-综合》2019, 14(12), e0223954; Smith, N. J., Solovay, C. F., 《医药专利分析》2017, 6(4), 179-188; Kunzelmann, K. 等人, 《药理学前沿》2019, 10, 3; 或 Son, J. -H. 等人, 《欧洲医药化学杂志》2020, 112888; 以及 (d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0186] 在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括: (a) 约1.5mg至约14mg (例如, 约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg) 的化合物I、其氘化衍生物或前

述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 任选地至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐；(c) 任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物：WO 2016/105485；美国专利申请公开第2016-0120841号；美国专利申请公开第2017-0101405号；WO 2017/009804；WO 2018/065921；WO 2017/062581；WO 2022/076618；WO 2022/076620；WO 2022/076621；WO 2022/076622；WO 2022/076624；WO 2022/076625；WO 2022/076626；WO 2022/076627；WO 2022/076628；WO 2022/076629；美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号；Phuan, P. -W. 等人《囊性纤维化杂志》2018, 17 (5), 595-606；Pedemonte, N. 等人《科学进步》2020, 6 (8), 论文9669；Phuan, P. -W. 等人《科学报告》2019, 9 (1), 17640；Bose, S. 等人《囊性纤维化杂志》2020, 19 补刊1, S25-S32；Crawford, D.K.《药理学与实验治疗学杂志》2020, 374 (2), 264-272；Brasell, E.J. 等人《公共科学图书馆-综合》2019, 14 (12), e0223954；Smith, N.J, Solovay, C.F.,《医药专利分析》2017, 6 (4), 179-188；Kunzelmann, K. 等人,《药理学前沿》2019, 10, 3；或Son, J. -H. 等人,《欧洲医药化学杂志》2020, 112888；以及 (d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0187] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括：(a) 约4mg至约13mg (例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 任选地至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐；(c) 任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物：WO 2016/105485；美国专利申请公开第2016-0120841号；美国专利申请公开第2017-0101405号；WO 2017/009804；WO 2018/065921；WO 2017/062581；WO 2022/076618；WO 2022/076620；WO 2022/076621；WO 2022/076622；WO 2022/076624；WO 2022/076625；WO 2022/076626；WO 2022/076627；WO 2022/076628；WO 2022/076629；美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号；Phuan, P. -W. 等人《囊性纤维化杂志》2018, 17 (5), 595-606；Pedemonte, N. 等人《科学进步》2020, 6 (8), 论文9669；Phuan, P. -W. 等人《科学报告》2019, 9 (1), 17640；Bose, S. 等人《囊性纤维化杂志》2020, 19 补刊1, S25-S32；Crawford, D.K.《药理学与实验治疗学杂志》2020, 374 (2), 264-272；Brasell, E.J. 等人《公共科学图书馆-综合》2019, 14 (12), e0223954；Smith, N.J, Solovay, C.F.,《医药专利分析》2017, 6 (4), 179-188；Kunzelmann, K. 等人,《药理学前沿》2019, 10, 3；或Son, J. -H. 等人,《欧洲医药化学杂志》2020, 112888；以及 (d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0188] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括：(a) 约8mg至约13mg (例如,约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 任选地至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐；(c) 任选地至少一种选自公开于以下文献的化合物的化合物：WO 2016/105485；美国专利申请公开第2016-0120841号；美国专利申请公开第2017-0101405号；WO 2017/009804；WO 2018/065921；WO 2017/062581；WO 2022/076618；WO 2022/076620；WO 2022/076621；WO 2022/

076622;WO 2022/076624;WO 2022/076625;WO 2022/076626;WO 2022/076627;WO 2022/076628;WO 2022/076629;美国临时专利申请第63/328,097号和第63/393,405号;Phuan, P.-W.等人《囊性纤维化杂志》2018,17(5),595-606;Pedemonte,N.等人《科学进步》2020,6(8),论文9669;Phuan,P.-W.等人《科学报告》2019,9(1),17640;Bose,S.等人《囊性纤维化杂志》2020,19补刊1,S25-S32;Crawford,D.K.《药理学与实验治疗学杂志》2020,374(2),264-272;Brasell,E.J.等人《公共科学图书馆-综合》2019,14(12),e0223954;Smith,N.J.,Solovay,C.F.,《医药专利分析》2017,6(4),179-188;Kunzelmann,K.等人,《药理学前沿》2019,10,3;或Son,J.-H.等人,《欧洲医药化学杂志》2020,112888;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0189] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐;(c)任选地至少一种选自以下的化合物:PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251(伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067(纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037(VX-371)、P-1055(VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0190] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.1mg至约50mg(例如,约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐;(c)任选地至少一种选自以下的化合物:PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251(伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067(纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037(VX-371)、P-1055(VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0191] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.25mg至约50mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、

化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐；(c) 任选地至少一种选自以下的化合物：PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0192] 在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约25mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 任选地至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐；(c) 任选地至少一种选自以下的化合物：PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0193] 在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约1mg至约15mg (例如，约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 任选地至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐；(c) 任选地至少一种选自以下的化合物：PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0194] 在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约1.5mg至约14mg (例如，约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 任选地至少一种选自以下的化合物：化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐；(c) 任选地至少一种选自以下的化合物：PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-

801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0195] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约4mg至约13mg(例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;(c)任选地至少一种选自以下的化合物:PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0196] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约8mg至约13mg(例如,约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)任选地至少一种选自以下的化合物:化合物II、化合物III、化合物III-d、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X以及其氙化衍生物和药学上可接受的盐;(c)任选地至少一种选自以下的化合物:PTI-428、ASP-11、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766、PTI-801、FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托)、ABBV-191、ELX-02、MRT5005、Lunar-CF、RCT223、阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162、ARO-ENaC1001、ETD002和DS-1039;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0197] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物III、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约5mg至约100mg(例如,约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg

至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 化合物III-d、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括: (a) 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 化合物IV、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括: (a) 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 化合物V、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括: (a) 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 化合物VI、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括: (a) 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 化合物VII、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括: (a) 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 化合物VIII、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括: (a) 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 化合物IX、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括: (a) 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 化合物X、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0198] 在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括: (a) 约0.1mg至约50mg (例如, 约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; (b) 化合物II、其氘化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐; 以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括: (a) 约0.1mg至约50mg (例如, 约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氘化衍生物或前述中的任一种

[illegible]

5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物X、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。

[illegible]

的任一种的药学上可接受的盐；以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约50mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物VIII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约50mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物IX、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约50mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物X、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0200] 在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约25mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约25mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物III、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约25mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物III-d、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约25mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物IV、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约25mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物V、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及 (c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约25mg (例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化

合物VI、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a)约0.25mg至约25mg(例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b)化合物VII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a)约0.25mg至约25mg(例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b)化合物VIII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a)约0.25mg至约25mg(例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b)化合物IX、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a)约0.25mg至约25mg(例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b)化合物X、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(c)至少一种药学上可接受的载体。

[0201] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物III、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物III-d、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物IV、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物V、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物VI、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。

中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约1.5mg至约14mg(例如,约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物VIII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约1.5mg至约14mg(例如,约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物IX、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约1.5mg至约14mg(例如,约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物X、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。

[0203] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约4mg至约13mg(例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约4mg至约13mg(例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物III、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约4mg至约13mg(例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物III-d、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约4mg至约13mg(例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物IV、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约4mg至约13mg(例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物V、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约4mg至约13mg(例如,约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物VI、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(c)至少一种药学上可接受的载体。在一

的药物组合物包括：(a) 约8mg至约13mg (例如, 约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物VI、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括：(a) 约8mg至约13mg (例如, 约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物VII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括：(a) 约8mg至约13mg (例如, 约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物VIII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括：(a) 约8mg至约13mg (例如, 约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物IX、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(c) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括：(a) 约8mg至约13mg (例如, 约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物X、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(c) 至少一种药学上可接受的载体。

[0205] 在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括：(a) 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c) 化合物V、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括：(a) 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c) 化合物VI、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括：(a) 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c) 化合物VII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 本文所提供的药物组合物包括：(a) 约5mg至约100mg (例如, 约7mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约40mg、约30mg至约60mg或约50mg至约80mg) 的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c) 化合物VIII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0206] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.1mg至约50mg(例如,约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(c)化合物V、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.1mg至约50mg(例如,约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(c)化合物VI、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.1mg至约50mg(例如,约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(c)化合物VII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.1mg至约50mg(例如,约0.1mg、约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(c)化合物VIII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0207] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.25mg至约50mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(c)化合物V、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.25mg至约50mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg)的化合物I、其

氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c) 化合物VII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约0.25mg至约50mg（例如，约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg）的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c) 化合物VIII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0208] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.25mg至约25mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(c)化合物V、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.25mg至约25mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(c)化合物VI、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.25mg至约25mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(c)化合物VII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约0.25mg至约25mg(例如,约0.25mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg或约25mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(c)化合物VIII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0209] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(c)化合物V、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;(c)化合物VI、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐;以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括:(a)约1mg至约15mg(例如,约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约

15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c)化合物VII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a)约1mg至约15mg(例如，约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c)化合物VIII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0210] 在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a)约1.5mg至约14mg(例如，约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c)化合物V、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a)约1.5mg至约14mg(例如，约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c)化合物VI、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a)约1.5mg至约14mg(例如，约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c)化合物VII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a)约1.5mg至约14mg(例如，约1.5mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约14mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c)化合物VIII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0211] 在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a)约4mg至约13mg(例如，约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c)化合物V、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a)约4mg至约13mg(例如，约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b)化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c)化合物VI、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d)至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a)约4mg至约13mg(例如，约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约

10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c) 化合物VII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约4mg至约13mg(例如，约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c) 化合物VIII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0212] 在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约8mg至约13mg(例如，约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c) 化合物V、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约8mg至约13mg(例如，约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c) 化合物VI、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约8mg至约13mg(例如，约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c) 化合物VII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，本文所提供的药物组合物包括：(a) 约8mg至约13mg(例如，约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg或约13mg)的化合物I、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(b) 化合物II、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；(c) 化合物VIII、其氙化衍生物或前述中的任一种的药学上可接受的盐；以及(d) 至少一种药学上可接受的载体。

[0213] 本文所公开的任何药物组合物可以包括至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，至少一种药学上可接受的载体选自药学上可接受的媒介物和药学上可接受的佐剂。在一些实施例中，至少一种药学上可接受的选自药学上可接受的填充剂、崩解剂、表面活性剂、粘合剂和润滑剂。

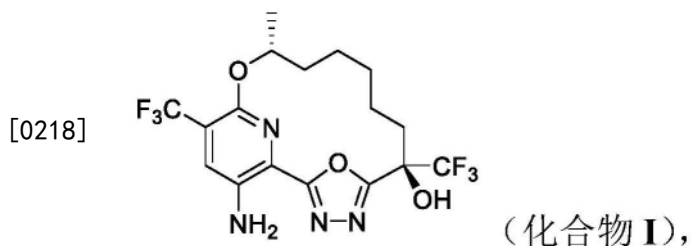
[0214] 本文所描述的药物组合物可用于治疗囊性纤维化和其它CFTR介导的疾病。

[0215] 如上文所描述的，本文所公开的药物组合物可以任选地进一步包括至少一种药学上可接受的载体。至少一种药学上可接受的载体可以选自佐剂和媒剂。如本文所使用的，至少一种药学上可接受的载体包含适合于所需的特定剂型的任何和所有溶剂、稀释剂、其它液体媒剂、分散助剂、悬浮液助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂和润滑剂。《雷明顿：药学的科学与实践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)》，第21版，2005，D.B.Troy编辑，费城的利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司

(Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia) 以及《药剂百科全书 (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology)》, J. Swarbrick 和 J. C. Boylan 编辑, 1988-1999, 纽约的马赛尔德克出版社 (Marcel Dekker, New York) 公开了用于调配药物组合物的各种载体和用于制备其的已知技术。除非任何常规载体与本公开的化合物不兼容, 如通过产生任何不期望的生物效应或另外以有害方式与药物组合物的任何其它组分相互作用, 否则其用途被预期在本公开的范围之内。合适的药学上可接受的载体的非限制性实例包含但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白 (如人血清白蛋白)、缓冲物质 (如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸和山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐和电解质 (如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠和锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖 (如乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉 (如玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素及其衍生物 (如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素)、粉状黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石、赋形剂 (如可可脂和栓剂蜡)、油类 (如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、二醇类 (如丙二醇和聚乙二醇)、酯类 (如油酸乙酯和月桂酸乙酯)、琼脂、缓冲剂 (如氢氧化镁和氢氧化铝)、海藻酸、无热原质水、等渗盐水、林格氏溶液 (Ringer's solution)、乙醇、磷酸盐缓冲液、无毒兼容润滑剂 (如硫酸月桂酸钠和硬脂酸镁)、着色剂、释放剂、包裹剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0216] 非限制性示例性实施例

[0217] 1. 一种治疗囊性纤维化的方法, 所述方法包括向有需要的患者每天施用约5mg至约100mg的化合物I:



[0219] 或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0220] 2. 根据实施例1所述的方法, 其中所述方法包括每天施用约7mg至约90mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0221] 3. 根据实施例1或实施例2所述的方法, 其中所述方法包括每天施用约10mg至约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0222] 4. 根据实施例1至3中任一项所述的方法, 其中所述方法包括每天施用约10mg至约40mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0223] 5. 根据实施例1至3中任一项所述的方法, 其中所述方法包括每天施用约30mg至约60mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0224] 6. 根据实施例1至3中任一项所述的方法, 其中所述方法包括每天施用约50mg至约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0225] 7. 根据实施例1至3中任一项所述的方法, 其中每天施用约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg或约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0226] 8. 根据实施例1至3中任一项所述的方法,其中每天施用约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg或约80mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

[0227] 9. 一种治疗囊性纤维化的方法,所述方法包括向有需要的患者每天施用约0.1mg至约50mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

[0228] 10. 根据实施例9所述的方法,其中所述方法包括每天施用约0.25mg至约50mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

[0229] 11. 根据实施例9或实施例10所述的方法,其中所述方法包括每天施用约0.25mg至约25mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

[0230] 12. 根据实施例9至11中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约1mg至约15mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

[0231] 13. 根据实施例9至12中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约1.5mg至约14mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

[0232] 14. 根据实施例9至13中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约4mg至约13mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

[0233] 15. 根据实施例9至14中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约8mg至约13mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

[0234] 16. 根据实施例9所述的方法,其中每天施用约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

[0235] 17. 一种治疗囊性纤维化的方法,所述方法包括向有需要的患者每天施用约5mg至约100mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0236] 18. 根据实施例17所述的方法,其中所述方法包括每天施用约7mg至约90mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0237] 19. 根据实施例17或实施例18所述的方法,其中所述方法包括每天施用约10mg至约80mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0238] 20. 根据实施例17至19中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约10mg至约40mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0239] 21. 根据实施例17至19中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约30mg至约60mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0240] 22. 根据实施例17至19中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约50mg

至约80mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0241] 23. 根据实施例17至19中任一项所述的方法,其中每天施用约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg或约80mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0242] 24. 根据实施例17至19中任一项所述的方法,其中每天施用约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg或约80mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0243] 25. 一种治疗囊性纤维化的方法,所述方法包括向有需要的患者每天施用约0.1mg至约50mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0244] 26. 根据实施例25所述的方法,其中所述方法包括每天施用约0.25mg至约50mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0245] 27. 根据实施例25或实施例26所述的方法,其中所述方法包括每天施用约0.25mg至约25mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0246] 28. 根据实施例25至27中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约1mg至约15mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0247] 29. 根据实施例25至28中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约1.5mg至约14mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0248] 30. 根据实施例25至29中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约4mg至约13mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0249] 31. 根据实施例25至30中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用约8mg至约13mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0250] 32. 根据实施例25所述的方法,其中每天施用约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0251] 33. 根据实施例1至33中任一项所述的方法,其中化合物I或其氙化衍生物或药学上可接受的盐以单个剂量施用,每天一次。

[0252] 34. 根据实施例1至33中任一项所述的方法,其中化合物I或其氙化衍生物或药学

上可接受的盐以两个剂量每天施用。

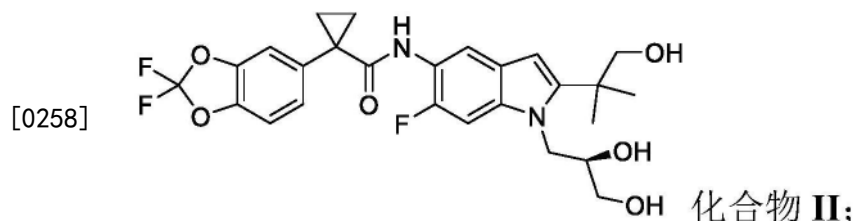
[0253] 35. 根据实施例1至34中任一项所述的方法, 其进一步包括施用一种或多种另外的治疗剂。

[0254] 36. 根据实施例35所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括具有CFTR调节活性的化合物或其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

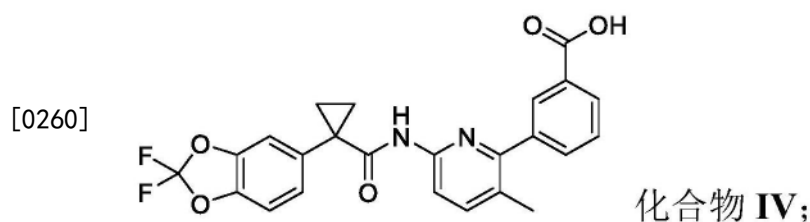
[0255] 37. 根据实施例35或实施例36所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR校正剂。

[0256] 38. 根据实施例35至37中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括选自以下的化合物:

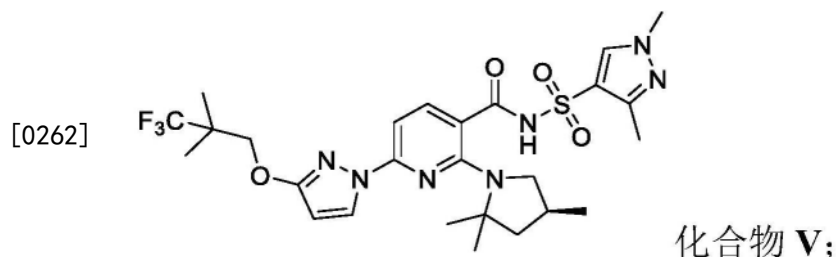
[0257] (a) (R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺(化合物II):



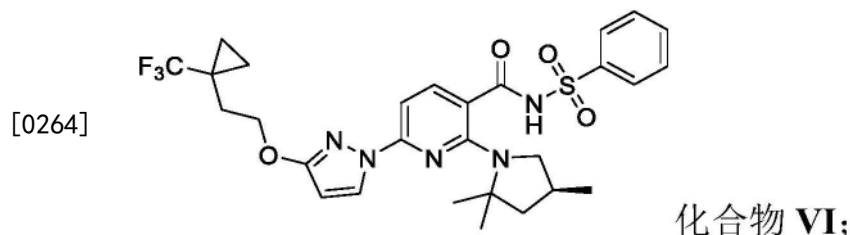
[0259] (b) 3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸(化合物IV):



[0261] (c) N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物V):

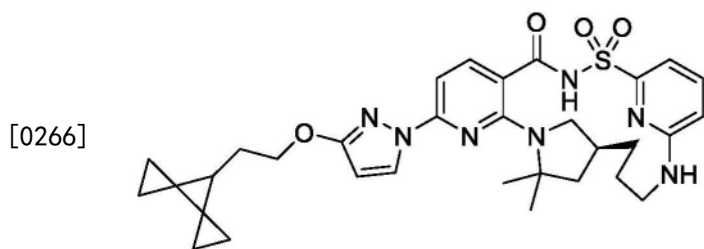


[0263] (d) N-(苯磺酰基)-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物VI):



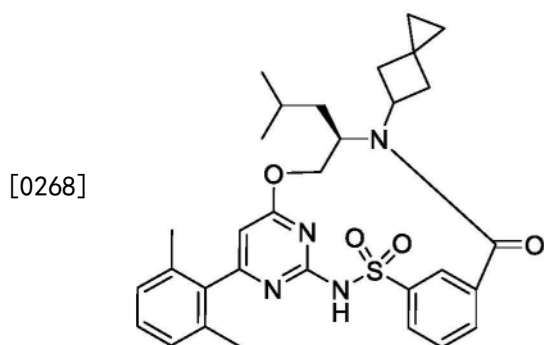
[0265] (e) (14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二

甲基-2 λ^6 -硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物VII):



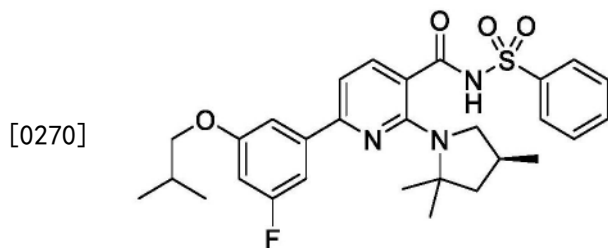
化合物 VII;

[0267] (f) (11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2-甲基丙基)-12-{螺[2.3]己-5-基}-9-氧杂-2 λ^6 -硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮(化合物VIII):



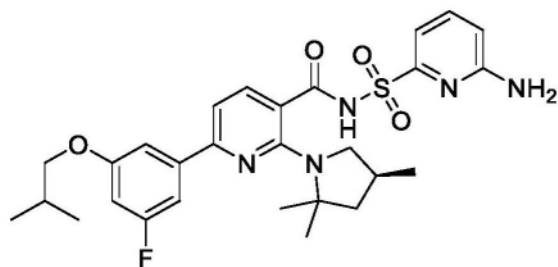
化合物 VIII;

[0269] (g) N-(苯磺酰基)-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物IX):



化合物 IX;

[0271] (h) N-[(6-氨基-2-吡啶基)磺酰基]-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物X):



以及其氘化衍生物和药学上可接受的

化合物 X;

盐。

[0272] 39. 根据实施例35至38中任一项所述的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括至少一种选自以下的化合物:PTI-428、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、ABBV-2851、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766和PTI-801。

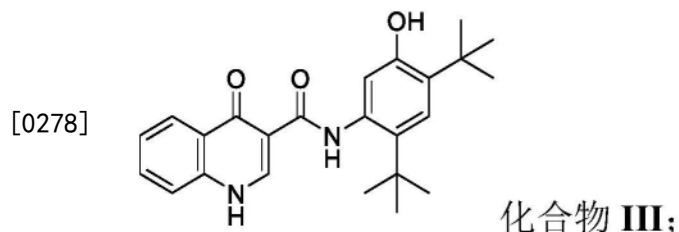
[0273] 40. 根据实施例35至39中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR增效剂增强剂。

[0274] 41. 根据实施例35至40中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ASP-11。

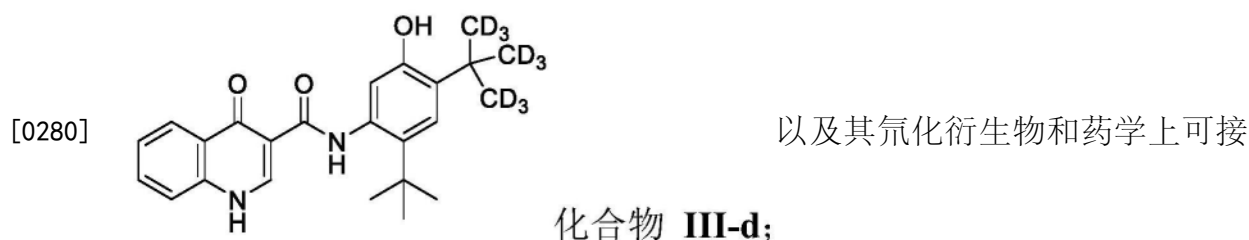
[0275] 42. 根据实施例35至41中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR增效剂。

[0276] 43. 根据实施例35至42中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括选自以下的化合物:

[0277] (a) N-(5-羟基-2,4-二叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺(化合物III):



[0279] (b) N-(2-(叔丁基)-5-羟基-4-(2-(甲基-d3)丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺(化合物III-d):



受的盐。

[0281] 44. 根据实施例35至43中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括至少一种选自以下的化合物: FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251(伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067(纳沃卡托)和ABBV-191。

[0282] 45. 根据实施例35至44中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR扩增剂。

[0283] 46. 根据实施例35至45中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括PTI-428。

[0284] 47. 根据实施例35至46中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR通读剂。

[0285] 48. 根据实施例35至46中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ELX-02。

[0286] 49. 根据实施例35至48中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括核酸疗法。

[0287] 50. 根据实施例35至49中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括至少一种选自以下的药剂: MRT5005、Lunar-CF和RCT223。

[0288] 51. 根据实施例35至50中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂

包括ENaC抑制剂。

[0289] 52. 根据实施例35至51中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162或ARO-ENaC1001。

[0290] 53. 根据实施例35至52中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括TMEM16A调节剂。

[0291] 54. 根据实施例35至53中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ETD002。

[0292] 55. 根据实施例35至54中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括GPR39激动剂。

[0293] 56. 根据实施例35至55中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括DS-1039。

[0294] 57. 一种药物组合物, 其包括约5mg至约100mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0295] 58. 根据实施例57所述的药物组合物, 其中所述组合物包括约7mg至约90mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0296] 59. 根据实施例57或实施例58所述的药物组合物, 其中所述组合物包括约10mg至约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0297] 60. 根据实施例57至59中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物包括约10mg至约40mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0298] 61. 根据实施例57至59中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物包括约30mg至约60mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0299] 62. 根据实施例57至59中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物包括约50mg至约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0300] 63. 根据实施例57至59中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物包括约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg或约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0301] 64. 根据实施例57至59中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物包括约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg或约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0302] 65. 一种药物组合物, 其包括约0.1mg至约50mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0303] 66. 根据实施例65所述的药物组合物, 其中所述组合物包括约0.25mg至约50mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0304] 67. 根据实施例65或实施例66所述的药物组合物, 其中所述组合物包括约0.25mg至约25mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0305] 68. 根据实施例65至67中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物包括约1mg至约15mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0306] 69. 根据实施例65至68中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物包括约1.5mg

至约14mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0307] 70. 根据实施例65至69中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括约4mg至约13mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0308] 71. 根据实施例65至70中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括约8mg至约13mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0309] 72. 根据实施例65所述的药物组合物,其中所述组合物包括约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0310] 73. 根据实施例57至72中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物进一步包括一种或多种另外的治疗剂。

[0311] 74. 根据实施例73所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括具有CFTR调节活性的化合物或其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0312] 75. 根据实施例73或实施例74所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR校正剂。

[0313] 76. 根据实施例73至75中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括选自以下的化合物:

[0314] (a) 化合物II;

[0315] (b) 化合物IV;

[0316] (c) 化合物V;

[0317] (d) 化合物VI;

[0318] (e) 化合物VII;

[0319] (f) 化合物VIII;

[0320] (g) 化合物IX;以及

[0321] (i) 化合物X;以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0322] 77. 根据实施例73至76中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括至少一种选自以下的化合物:PTI-428、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、ABBV-2851、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766和PTI-801。

[0323] 78. 根据实施例73至77中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR增效剂增强剂。

[0324] 79. 根据实施例73至78中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ASP-11。

[0325] 80. 根据实施例73至79中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR增效剂。

[0326] 81. 根据实施例73至80中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括选自以下的化合物:化合物III;化合物III-d;以及其氘化衍生物和药学上可接

受的盐。

[0327] 82. 根据实施例73至81中任一项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括至少一种选自以下的化合物: FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托) 和 ABBV-191。

[0328] 83. 根据实施例73至82中任一项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR扩增剂。

[0329] 84. 根据实施例73至83中任一项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括PTI-428。

[0330] 85. 根据实施例73至84中任一项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR通读剂。

[0331] 86. 根据实施例73至85中任一项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ELX-02。

[0332] 87. 根据实施例73至86中任一项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括核酸疗法。

[0333] 88. 根据实施例73至87中任一项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括至少一种选自以下的药剂: MRT5005、Lunar-CF和RCT223。

[0334] 89. 根据实施例73至88中任一项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ENaC抑制剂。

[0335] 90. 根据实施例73至89中任一项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162或ARO-EnaC1001。

[0336] 91. 根据实施例73至90中任一项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括TMEM16A调节剂。

[0337] 92. 根据实施例73至91中任一项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ETD002。

[0338] 93. 根据实施例73至92中任一项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括GPR39激动剂。

[0339] 94. 根据实施例73至93中任一项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括DS-1039。

[0340] 95. 根据实施例57至94中任一项所述的化合物I或其氙化衍生物或药学上可接受的盐或药物组合物, 其用于治疗患者的囊性纤维化的方法中使用, 所述方法包括每天施用约5mg至约100mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

[0341] 96. 根据实施例95所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物, 其中所述方法包括每天施用约7mg至约90mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

[0342] 97. 根据实施例95或实施例96所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物, 其中所述方法包括每天施用约10mg至约80mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

[0343] 98. 根据实施例95至97中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物, 其中所述方法包括每天施用约10mg至约40mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药

学上可接受的盐。

[0344] 99. 根据实施例95至97中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合合物,其中所述方法包括每天施用约30mg至约60mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药理学上可接受的盐。

[0345] 100. 根据实施例95至97中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合合物,其中所述方法包括每天施用约50mg至约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药理学上可接受的盐。

[0346] 101. 根据实施例95至97中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合合物,其中所述方法包括每天施用约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg或约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药理学上可接受的盐。

[0347] 102. 根据实施例95至97中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合合物,其中所述方法包括每天施用约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg或约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药理学上可接受的盐。

[0348] 103. 根据实施例57至94中任一项所述的化合物I或其氘化衍生物或药理学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗患者的囊性纤维化的方法中使用,所述方法包括每天施用约0.1mg至约50mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药理学上可接受的盐。

[0349] 104. 根据实施例103所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合合物,其中所述方法包括每天施用约0.25mg至约50mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药理学上可接受的盐。

[0350] 105. 根据实施例103或实施例104所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合合物,其中所述方法包括每天施用约0.25mg至约25mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药理学上可接受的盐。

[0351] 106. 根据实施例103至105中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合合物,其中所述方法包括每天施用约1mg至约15mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药理学上可接受的盐。

[0352] 107. 根据实施例103至106中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合合物,其中所述方法包括每天施用约1.5mg至约14mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药理学上可接受的盐。

[0353] 108. 根据实施例103至107中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合合物,其中所述方法包括每天施用约4mg至约13mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药理学上可接受的盐。

[0354] 109. 根据实施例103至108中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合合物,其中所述方法包括每天施用约8mg至约13mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药理学上可接受的盐。

[0355] 110. 根据实施例103所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合合物,其中所述方法包括每天施用约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约

22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg的化合物I或等效量的其其氙化衍生物或药学上可接受的盐。

[0356] 111.根据实施例57至94中任一项所述的化合物I或其氙化衍生物或药学上可接受的盐或药物组合物,其在治疗患者的囊性纤维化的方法中使用,所述方法包括每天施用约5mg至约100mg化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0357] 112.根据实施例111所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括每天施用约7mg至约90mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0358] 113.根据实施例111或实施例112所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括每天施用约10mg至约80mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0359] 114.根据实施例111至113中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括每天施用约10mg至约40mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0360] 115.根据实施例111至113中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括每天施用约30mg至约60mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0361] 116.根据实施例111至113中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括每天施用约50mg至约80mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0362] 117.根据实施例111至113中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括每天施用约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg或约80mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0363] 118.根据实施例111至113中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括施用约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg或约80mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0364] 119.根据实施例57至94中任一项所述的化合物I或其氙化衍生物或药学上可接受的盐或药物组合物,其在治疗患者的囊性纤维化的方法中使用,所述方法包括每天施用约0.1mg至约50mg化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0365] 120.根据实施例119所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括每天施用约0.25mg至约50mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0366] 121.根据实施例119或实施例120所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括每天施用约0.25mg至约25mg的化合物I或等效量的其氙化衍生物或

药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0367] 122.根据实施例119至121中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括每天施用约1mg至约15mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0368] 123.根据实施例119至122中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括每天施用约1.5mg至约14mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0369] 124.根据实施例119至123中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括每天施用约4mg至约13mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0370] 125.根据实施例119至124中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括每天施用约8mg至约13mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0371] 126.根据实施例119所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括每天施用约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐,并且其中所述患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0372] 127.根据实施例95至127中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括以单个剂量施用化合物I或其氘化衍生物或药学上可接受的盐,每天一次。

[0373] 128.根据实施例95至127中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述方法包括以两个剂量每天施用化合物I或其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0374] 129.根据实施例95至129中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述方法进一步包括施用一种或多种另外的治疗剂。

[0375] 130.根据实施例129所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括具有CFTR调节活性的化合物或其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0376] 131.根据实施例129或实施例130所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR校正剂。

[0377] 132.根据实施例129至131中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括选自以下的化合物:

[0378] (a) 化合物II;

[0379] (b) 化合物IV;

[0380] (c) 化合物V;

[0381] (d) 化合物VI;

[0382] (e) 化合物VII;

[0383] (f) 化合物VIII;

[0384] (g) 化合物IX;以及

[0385] (h) 化合物X;以及其氙化衍生物和前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0386] 133. 根据实施例129至132中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括至少一种选自以下的化合物:PTI-428、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、ABBV-2851、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766和PTI-801。

[0387] 134. 根据实施例129至133中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR增效剂增强剂。

[0388] 135. 根据实施例129至134中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ASP-11。

[0389] 136. 根据实施例129至135中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR增效剂。

[0390] 137. 根据实施例129至136中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括选自以下的化合物:化合物III;化合物III-d;以及其药学上可接受的盐和氙化衍生物。

[0391] 138. 根据实施例129至137中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括至少一种选自以下的化合物:FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托) 和ABBV-191。

[0392] 139. 根据实施例129至138中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR扩增剂。

[0393] 140. 根据实施例129至139中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括PTI-428。

[0394] 141. 根据实施例129至140中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR通读剂。

[0395] 142. 根据实施例129至141中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ELX-02。

[0396] 143. 根据实施例129至142中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括核酸疗法。

[0397] 144. 根据实施例129至143中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括至少一种选自以下的药剂:MRT5005、Lunar-CF和RCT223。

[0398] 145. 根据实施例129至144中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ENaC抑制剂。

[0399] 146. 根据实施例129至145中任一项所述的供使用的化合物、氙化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162和ARO-ENaC1001。

[0400] 147. 根据实施例129至146中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括TMEM16A调节剂。

[0401] 148. 根据实施例129至147中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ETD002。

[0402] 149. 根据实施例129至148中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括GPR39激动剂。

[0403] 150. 根据实施例129至149中任一项所述的供使用的化合物、氘化衍生物、盐或组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括DS-1039。

[0404] 151. 一种化合物I或其氘化衍生物或药学上可接受的盐或根据实施例57至94中任一项所述的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗囊性纤维化的药物,其中所述药物包括约5mg至约100mg化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0405] 152. 根据实施例151所述的用途,其中所述药物包括约7mg至约90mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0406] 153. 根据实施例151或实施例152所述的用途,其中所述药物包括约10mg至约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0407] 154. 根据实施例151至153中任一项所述的用途,其中所述药物包括约10mg至约40mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0408] 155. 根据实施例151至153中任一项所述的用途,其中所述药物包括约30mg至约60mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0409] 156. 根据实施例151至153中任一项所述的用途,其中所述药物包括约50mg至约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0410] 157. 根据实施例151至153中任一项所述的用途,其中所述药物包括施用约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg或约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0411] 158. 根据实施例151至153中任一项所述的用途,其中所述药物包括每天施用约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg或约80mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0412] 159. 一种化合物I或其氘化衍生物或药学上可接受的盐或根据实施例57至94中任一项所述的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗囊性纤维化的药物,其中所述药物包括约0.1mg至约50mg化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0413] 160. 根据实施例159所述的用途,其中所述药物包括约0.25mg至约50mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0414] 161. 根据实施例159或实施例160所述的用途,其中所述药物包括约0.25mg至约25mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0415] 162. 根据实施例159至161中任一项所述的用途,其中所述药物包括约1mg至约15mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0416] 163. 根据实施例159至162中任一项所述的用途,其中所述药物包括约1.5mg至约14mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0417] 164. 根据实施例159至162中任一项所述的用途,其中所述药物包括约4mg至约

13mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0418] 165. 根据实施例159至163中任一项所述的用途, 其中所述药物包括约8mg至约13mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0419] 166. 根据实施例159所述的用途, 其中所述药物包括施用约0.1mg、约0.25mg、约1mg、约1.5mg、约2.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9、约9.5mg、约10mg、约10.5mg、约11mg、约11.5mg、约12mg、约12.5mg、约13mg、约14mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg或约50mg的化合物I或等效量的其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0420] 167. 根据实施例151至166中任一项所述的用途, 其中所述药物被调配成以单个剂量施用, 每天一次。

[0421] 168. 根据实施例151至166中任一项所述的用途, 其中所述药物被调配成以两个剂量每天施用。

[0422] 169. 根据实施例151至168中任一项所述的用途, 其中所述药物被调配成与一种或多种另外的治疗剂组合施用。

[0423] 170. 根据实施例169所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括具有CFTR调节活性的化合物或其氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0424] 171. 根据实施例169或实施例170所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR校正剂。

[0425] 172. 根据实施例169至171中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括选自以下的化合物:

[0426] (a) 化合物II;

[0427] (b) 化合物IV;

[0428] (c) 化合物V;

[0429] (d) 化合物VI;

[0430] (e) 化合物VII;

[0431] (f) 化合物VIII;

[0432] (g) 化合物IX; 以及

[0433] (h) 化合物X; 以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0434] 173. 根据实施例169至172中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括至少一种选自以下的化合物: PTI-428、ABBV-2222、ABBV-2851、GLPG2737、ABBV-3221、ABBV-3748、ABBV-3903、ABBV-119、ABBV-2851、FDL-169、ARN5562、ARN21586、ARN22081、ARN22652、ARN23765、ARN23766和PTI-801。

[0435] 174. 根据实施例169至173中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR增效剂增强剂。

[0436] 175. 根据实施例169至174中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ASP-11。

[0437] 176. 根据实施例169至175中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR增效剂。

[0438] 177. 根据实施例169至176中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括选自以下的化合物: 化合物III; 化合物III-d; 以及其氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0439] 178. 根据实施例169至177中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括至少一种选自以下的化合物: FDL-176、PTI-808、GLPG1837/ABBV-974、GLPG2451/ABBV-2451、QBW251 (伊森卡托)、GLPG3067/ABBV-3067 (纳沃卡托) 和ABBV-191。

[0440] 179. 根据实施例169至178中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR扩增剂。

[0441] 180. 根据实施例169至179中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括PTI-428。

[0442] 181. 根据实施例169至180中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括CFTR通读剂。

[0443] 182. 根据实施例169至181中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ELX-02。

[0444] 183. 根据实施例169至182中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括核酸疗法。

[0445] 184. 根据实施例169至183中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括至少一种选自以下的药剂: MRT5005、Lunar-CF和RCT223。

[0446] 185. 根据实施例169至184中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ENaC抑制剂。

[0447] 186. 根据实施例169至185中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括阿米洛利、ETD001、CF552、GS-9411、GS-5737、P-1037 (VX-371)、P-1055 (VX-551)、AZD5634、SPX-101、Ionis-ENaC-2.5Rx、BI 1265162或ARO-ENaC1001。

[0448] 187. 根据实施例169至186中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括TMEM16A调节剂。

[0449] 188. 根据实施例169至187中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括ETD002。

[0450] 189. 根据实施例169至188中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括GPR39激动剂。

[0451] 190. 根据实施例169至189中任一项所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂包括DS-1039。

[0452] 实例

[0453] 缩写

[0454] AE: 不良事件

[0455] AUC: 浓度对时间曲线下面积

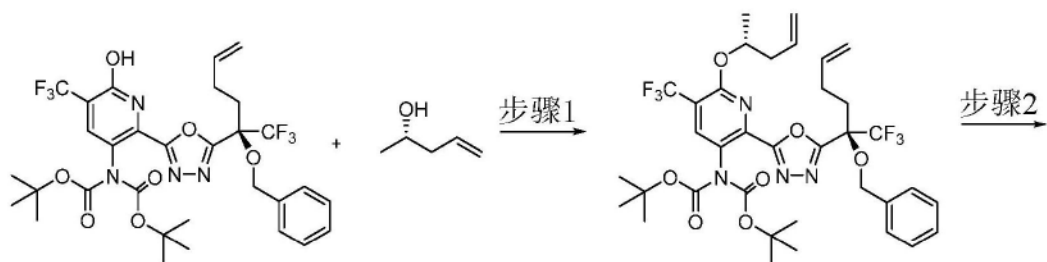
[0456] $AUC_{0-\infty}$: 从给药时间外推到无穷大的AUC

[0457] AUC_{0-24h} : 从给药时间至24小时的AUC

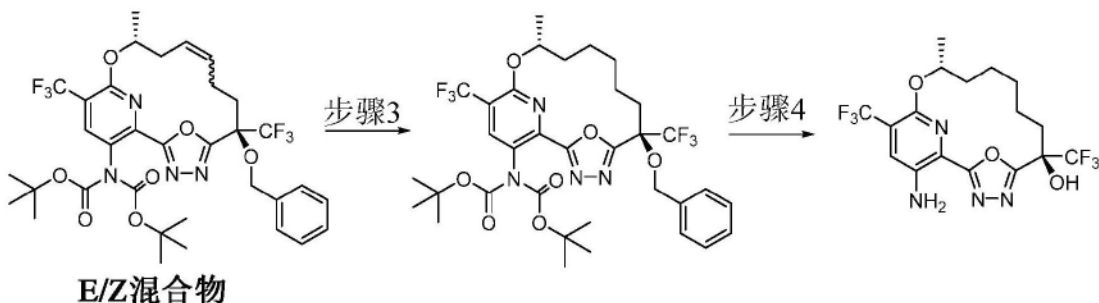
[0458] $AUC_{0-t_{last}}$: 从给药时间到最后可测量浓度的AUC

[0459] Boc酸酐 ((Boc)₂O): 二碳酸二叔丁酯

- [0460] Boc:叔丁氧基羰基
[0461] C_{max}:最大观察浓度
[0462] DCE:1,2-二氯乙烷
[0463] DDI:药物-药物相互作用
[0464] DIAD:偶氮二甲酸二异丙酯
[0465] DMSO:二甲亚砜
[0466] DMSO-d₆:二甲亚砜-d₆
[0467] EtOAc:乙酸乙酯
[0468] ESI-MS:电喷雾电离质谱法
[0469] FIH:首次人体(研究)
[0470] HBE:人支气管上皮(细胞)
[0471] HPLC:高效液相色谱法
[0472] LC:液相色谱法
[0473] MS:质谱法
[0474] n:受试者数量
[0475] NMR:核磁共振
[0476] NOAEL:未观察到副作用水平
[0477] PD:药效学、药效动力学
[0478] Pd/C:钯碳
[0479] PK:药代动力学(pharmacokinetic/pharmacokinetics)
[0480] q12h:每12小时
[0481] qd:每天一次
[0482] RT或rt:室温
[0483] TBD:待确定
[0484] TFA:三氟乙酸
[0485] UPLC:超高效液相色谱法
[0486] 实例1:(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.1^{2,5}]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇(化合物I)的制备

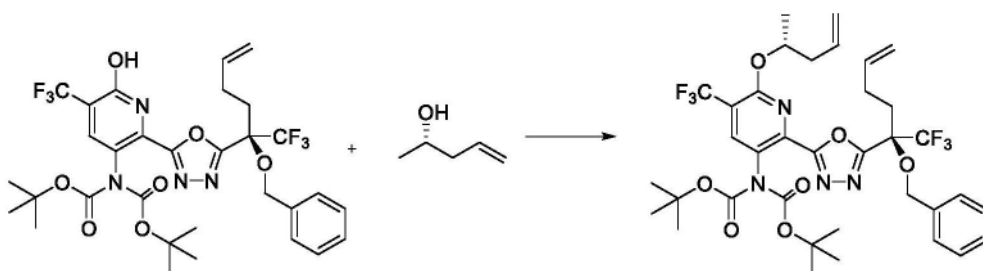


[0487]



[0488] 步骤1: N-[2-[5-[(1R)-1-苄氧基-1-(三氟甲基)戊-4-烯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-[(1R)-1-甲基丁-3-烯氧基]-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯

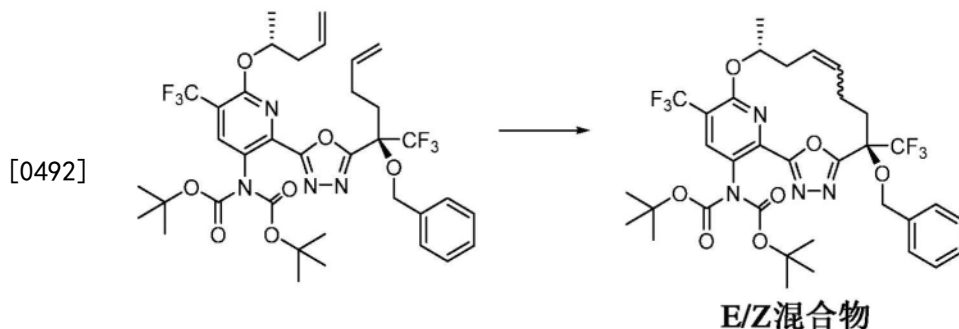
[0489]



[0490] 将N-[2-[5-[(1R)-1-苄氧基-1-(三氟甲基)戊-4-烯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-羟基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(159.3g, 231.3mmol)和三苯基膦(72.9g, 277.9mmol)溶解于甲苯(1L)中,然后添加(2S)-戊-4-烯-2-醇(28.7mL, 278.9mmol)。将该混合物加热至45℃,然后在40分钟内缓慢添加DIAD(58.3mL, 296.1mmol)(放热)。在接下来的大约2小时,将混合物冷却至室温。在此冷却期间,在前10分钟之后,添加三苯基膦(6.07g, 23.14mmol)。在另外1小时后,添加另外的三苯基膦(3.04g, 11.59mmol)。在另外23分钟后,添加DIAD(2.24mL, 11.57mmol)。在约2小时时间段冷却至室温之后,将混合物冷却至15℃,并且添加DIAD-三苯基膦氧化物复合物的品种,这引起沉淀,然后添加1000mL庚烷。将混合物在-20℃下储存3天。将沉淀滤出并丢弃并将滤液浓缩,以得到红色残余物/油。将残余物在45℃下溶解于613mL庚烷中,然后冷却至0℃,用DIAD-三苯基膦氧化物复合物接种,在0℃下搅拌30分钟,然后过滤溶液。将滤液浓缩至较小体积,然后加载到1.5kg硅胶柱上(柱体积=2400mL,流速=600毫升/分钟)。在32分钟(8柱体积)内运行1%至6%的EtOAc/己烷梯度,然后保持在6%的EtOAc/己烷,直到产物洗脱完成,得到N-[2-[5-[(1R)-1-苄氧基-1-(三氟甲基)戊-4-烯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-[(1R)-1-甲基丁-3-烯氧基]-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(163.5g, 93%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.82(s, 1H), 7.43-7.27(m, 5H), 5.88-5.69(m, 2H), 5.35(h, J=6.2Hz, 1H), 5.16-4.94(m, 4H), 4.81(d, J=10.7Hz, 1H), 4.63(d, J=10.7Hz, 1H), 2.58-2.15

(m, 6H), 1.42 (s, 18H), 1.36 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值 756.2958, 实验值 757.3 ($M+1$)⁺; 保留时间: 4.0 分钟。最终纯度通过反相 UPLC 使用 Waters 制造的 Acquity UPLC BEH C_{18} 柱 ($50\times 2.1\text{mm}$, $1.7\mu\text{m}$ 颗粒) (pn: 186002350) 和在 4.5 分钟内从 1% - 99% 流动相 B 运行的双梯度来确定。流动相 A = 水 (0.05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)。流动相 B = 乙腈 (0.035% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)。流速 = 1.2 毫升/分钟, 进样体积 = $1.5\mu\text{L}$, 并且柱温 = 60°C 。

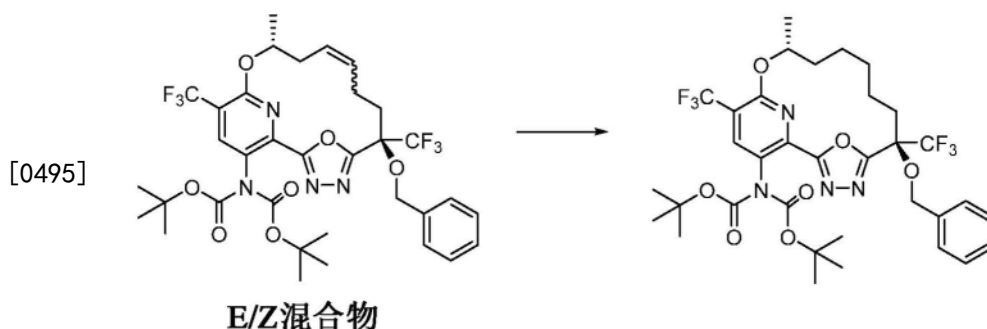
[0491] 步骤 2: N-[(6R, 12R) -6-苄氧基-12-甲基-6, 15-双(三氟甲基)-13, 19-二氧杂-3, 4, 18-三氮杂三环[12.3.1.12, 5]十九碳-1(18), 2, 4, 9, 14, 16-六烯-17-基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯 (E/Z 混合物)



[0493] 运行以下反应, 在平行运行的两个 12L 反应烧瓶之间等分。采用机械搅拌, 并且使用过程孔隙度气体分散管使反应经受恒定氮气吹扫。向每个烧瓶中添加溶解于 DCE (每个烧瓶中 8L) 中的 N-[2-[5-[(1R) -1-苄氧基-1-(三氟甲基) 戊-4-烯基]-1, 3, 4-噁二唑-2-基]-6-[(1R) -1-甲基丁-3-烯氧基]-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯 (每个烧瓶中 54g, 71.36mmol), 并在室温下用氮气强烈吹扫两个烧瓶。将两个烧瓶加热至 62°C , 并且将 Grubbs 第 1 代催化剂 (每个烧瓶中 9g, 10.94mmol) 添加到每个反应中, 并且在 400rpm 下搅拌, 同时将内部温度控制设定成 75°C , 用强氮气吹扫 (两个反应在大约 20 分钟之后达到约 75°C)。在 5 小时 15 分钟之后, 将内部温度控制设定为 45°C 。在大约 2 小时之后, 将 2-硫醇基吡啶-3-甲酸 (每个烧瓶中 11g, 70.89mmol) 添加到每个烧瓶中, 随后添加三乙胺 (每个烧瓶中 10mL, 71.75mmol)。在完成添加之后, 关闭氮气吹扫, 并将两个反应烧瓶在 45°C 下露天搅拌过夜。然后将反应从加热中去除, 并将 130g 的硅胶添加到每个反应中, 并且将每个反应在室温下搅拌。在大约 2 小时之后, 将绿色混合物合并, 并且经硅藻土过滤, 然后在 43°C 下通过旋转蒸发浓缩。将获得的残余物溶解于二氯甲烷/庚烷 1:1 (400mL) 中, 并且通过过滤去除形成的橙色固体。将绿色母液蒸发, 以得到 115.5g 的绿色泡沫。将该物质溶解于 500mL 的 1:1 二氯甲烷/己烷中, 然后加载到 3kg 硅胶柱上 (柱体积 = 4800mL, 流速 = 900 毫升/分钟)。在 43 分钟 (8 柱体积) 内运行 2% 至 9% 的 EtOAc/己烷梯度, 然后在 9% EtOAc 下运行, 直到产物完成洗脱, 得到 77.8g 的不纯产物。将该材料与甲醇 (约 500mL) 共蒸发, 然后用甲醇 (200mL) 稀释, 以得到 234.5g 的甲醇溶液, 分成两半, 并且每一半通过反相色谱法 (3.8kg, C_{18} 柱, 柱体积 = 3300mL, 流速 = 375 毫升/分钟, 以甲醇溶液形式加载) 纯化。将柱在 55% 乙腈下运行约 5 分钟 (0.5 柱体积), 然后在约 170 分钟 (19-20 柱体积) 内以 55% 至 100% 乙腈/水梯度运行, 然后保持在 100% 乙腈下, 直至产物和杂质洗脱完成。将来自两个柱的清洁产物级分合并并通过旋转蒸发浓缩, 然后用乙醇转移到 5L 烧瓶中, 蒸发并仔细干燥 (成为泡沫), 以得到烯烃异构体的混合物 N-[(6R, 12R) -6-苄氧基-12-甲基-6, 15-双(三氟甲基)-13, 19-二氧杂-3, 4, 18-三氮杂三环[12.3.1.12, 5]十九碳-1(18), 2, 4, 9, 14, 16-六烯-17-基]-N-叔丁

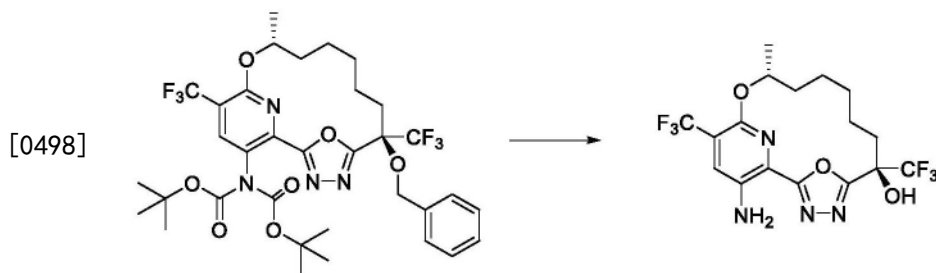
氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(E/Z混合物)(55.5g, 53%)。ESI-MS m/z 计算值728.26447, 实验值729.0 ($M+1$)⁺; 保留时间: 3.82分钟。最终纯度通过反相UPLC使用Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18} 柱(50×2.1mm, 1.7 μ m颗粒)(pn:186002350)和在4.5分钟内从1%-99%流动相B运行的双梯度来确定。流动相A=水(0.05% CF_3CO_2H)。流动相B=乙腈(0.035% CF_3CO_2H)。流速=1.2毫升/分钟, 进样体积=1.5 μ L, 并且柱温=60°C。

[0494] 步骤3: N-[(6R, 12R) -6-苄氧基-12-甲基-6, 15-双(三氟甲基)-13, 19-二氧杂-3, 4, 18-三氮杂三环[12.3.1.12, 5]十九碳-1(18), 2, 4, 14, 16-五烯-17-基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯



[0496] 将N-[(6R, 12R) -6-苄氧基-12-甲基-6, 15-双(三氟甲基)-13, 19-二氧杂-3, 4, 18-三氮杂三环[12.3.1.12, 5]十九碳-1(18), 2, 4, 9, 14, 16-六烯-17-基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(E/Z混合物)(11.7g, 16.06mmol)溶解于搅拌的乙醇(230mL)中并使烧瓶在真空/氮气中循环3次, 并用10% Pd/C(50%水湿润, 2.2g, 5% w/w, 1.034mmol)处理。使混合物在真空/氮气之间循环3次并且在真空/氢气之间循环3次。然后将混合物在氢气(气球)下强烈搅拌7.5小时。通过过滤去除催化剂, 替换为新鲜的10% Pd/C(50%水湿润, 2.2g的5% w/w, 1.034mmol)并且在氢气(气球)下剧烈搅拌过夜。然后, 再次通过过滤去除催化剂, 将滤液蒸发, 并且将残余物(11.3g, 1g留用)溶解于乙醇(230mL)中, 装入新鲜的10% Pd/C(50%水湿润, 2.2g, 5% w/w, 1.034mmol), 并在氢气(气球)下剧烈搅拌6小时, 再次重新装入新鲜的10% Pd/C(50%水湿润, 2.2g, 5% w/w, 1.034mmol)并在氢气(气球)下剧烈搅拌过夜。通过过滤去除催化剂, 并且蒸发滤液(获得10g的残余物)。该粗物质(10g+1g上述留用)通过硅胶色谱法(330g柱, 液体加载在二氯甲烷中), 用0%至15%乙酸乙酯/己烷的线性梯度纯化, 直到产物洗脱, 随后用15%至100%乙酸乙酯/己烷纯化, 以得到呈无色泡沫的N-[(6R, 12R) -6-苄氧基-12-甲基-6, 15-双(三氟甲基)-13, 19-二氧杂-3, 4, 18-三氮杂三环[12.3.1.12, 5]十九碳-1(18), 2, 4, 14, 16-五烯-17-基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(9.1g, 78%)。ESI-MS m/z 计算值730.2801, 实验值731.0 ($M+1$)⁺; 保留时间: 3.89分钟。最终纯度通过反相UPLC使用Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18} 柱(50×2.1mm, 1.7 μ m颗粒)(pn:186002350)和在4.5分钟内从1%-99%流动相B运行的双梯度来确定。流动相A=水(0.05% CF_3CO_2H)。流动相B=乙腈(0.035% CF_3CO_2H)。流速=1.2毫升/分钟, 进样体积=1.5 μ L, 并且柱温=60°C。

[0497] 步骤4: (6R, 12R) -17-氨基-12-甲基-6, 15-双(三氟甲基)-13, 19-二氧杂-3, 4, 18-三氮杂三环[12.3.1.12, 5]十九碳-1(18), 2, 4, 14, 16-五烯-6-醇, 化合物I



[0499] 将N-[(6R,12R)-6-苄氧基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-17-基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(8.6g,11.77mmol)溶解于乙醇(172mL)中,然后使烧瓶在真空/氮气之间循环3次。用10% Pd/C(50%水湿润,1.8g,5%w/w,0.8457mmol)处理混合物,然后在真空/氮气之间循环3次,并在真空/氢气之间循环3次,然后在氢气(气球)下在室温下剧烈搅拌18小时。将混合物在真空/氮气之间循环3次,在硅藻土上过滤,用乙醇洗涤,然后蒸发滤液,以得到7.3g的呈类白色固体的N-叔丁氧基羰基-N-[(6R,12R)-6-羟基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-17-基]氨基甲酸叔丁酯。将该材料溶解在二氯甲烷(69mL)中,在氮气下在冰浴中冷却,并且用TFA(23mL,298.5mmol)缓慢处理。将溶液在冰浴中搅拌5分钟然后于室温搅拌1小时。将淡黄色溶液用庚烷(约100mL)稀释并蒸发,以得到黄色固体物质。将残余物再次用庚烷(约100-200mL)稀释,并且在温热下添加二氯甲烷,直到获得黄色溶液为止。通过旋转蒸发(35℃水浴,100毫巴压力)去除大部分二氯甲烷,以得到精细黄色悬浮液。将悬浮液在室温下涡旋约1小时,将固体用干冰冷却的庚烷过滤洗涤,并且然后在真空下在氮气泄漏下在50℃下干燥3天,以得到呈淡黄色固体的(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇(4.68g,90%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.77(s,1H),7.55(s,1H),6.34(s,2H),4.90-4.70(m,1H),2.47(dd,J=7.8,5.5Hz,1H),2.29(t,J=11.2Hz,1H),2.11(ddd,J=14.4,8.7,6.1Hz,1H),1.73(dt,J=12.7,7.6Hz,2H),1.59-1.38(m,4H),1.35(d,J=6.3Hz,3H),1.18(ddt,J=12.4,9.6,6.2Hz,1H) ppm。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.42(d,J=0.8Hz,1H),5.20(s,2H),4.75(dtt,J=12.6,6.3,3.2Hz,1H),3.98(s,1H),2.68(dtd,J=12.9,7.6,2.3Hz,1H),2.38-2.18(m,2H),2.03(d,J=7.9Hz,1H),1.75-1.46(m,5H),1.41(d,J=6.3Hz,3H),1.35-1.27(m,1H) ppm。¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ-63.95,-77.34 ppm。ESI-MS m/z 计算值440.1283,实验值441.0(M+1)⁺;保留时间:2.87分钟。最终纯度通过反相UPLC使用Waters制造的Acquity UPLC BEH C₁₈柱(50×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002350)和在4.5分钟内从1%-99%流动相B运行的双梯度来确定。流动相A=水(0.05% CF₃CO₂H)。流动相B=乙腈(0.035% CF₃CO₂H)。流速=1.2毫升/分钟,进样体积=1.5μL,并且柱温=60℃。

[0500] 实例2:生物活性测定

[0501] CFTR介导的短路电流的尤斯室测定

[0502] 使用衍生自CF受试者的F508del和最小功能CFTR突变(F508del/MF-HBE)杂合的人支气管上皮(HBE)细胞进行尤斯室实验,并且如先前所描述(Neuberger T.,Burton B.,Clark H.,Van Goor F.《分子生物学方法(Methods Mol Biol)》2011:741:39-54)进行培养。在四天之后,去除顶端培养基,并且在使用前在空气液体界面生长细胞>14天。这导致有

纤毛的完全分化的柱状细胞的单层,所述细胞的特征是人支气管气道上皮的特征。

[0503] 为了分离CFTR介导的短路 (I_{sc}) 电流,将Costar® Snapwell™细胞培养插入物上生长的F508del/MF-HBE安装在尤斯室中,并且在电压钳记录条件 ($V_{保持}=0mV$) 下在37°C下测量跨上皮 I_{sc} 。基底外侧溶液含有(以mM为单位) 145NaCl、0.83K₂HPO₄、3.3KH₂PO₄、1.2MgCl₂、1.2CaCl₂、10葡萄糖、10HEPES (用NaOH将pH调节至7.4),并且顶端溶液含有(以mM为单位) 145葡萄糖酸钠、1.2MgCl₂、1.2CaCl₂、10葡萄糖、10HEPES (用NaOH将pH调节至7.4) 和30μM阿米洛利以阻断上皮钠通道。将佛司可林 (20μM) 添加到顶端表面以活化CFTR,随后顶端添加由BPO、GlyH-101和CFTR抑制剂172 (各自在20μM最终测定浓度下) 组成的CFTR抑制剂混合物以特异性分离CFTR电流。根据抑制后对稳态电流的佛司可林峰响应确定每种条件下的CFTR介导的 I_{sc} (μA/cm²)。

[0504] 增效剂化合物的鉴定

[0505] 在尤斯室研究中如上所述确定了CFTR增效剂化合物对CFTR介导的 I_{sc} 的活性。在37°C下并且在20%人血清存在的情况下将F508del/MF-HBE细胞培养物用以一定浓度范围的增效剂化合物与10μM的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮相合并温育18-24小时。将在18-24小时温育期间使用的增效剂化合物和(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮的浓度在贯穿CFTR-介导的 I_{sc} 的尤斯室测量期间保持恒定,以确保贯穿整个实验都存在化合物。将假定的F508del增效剂的功效和效力与已知的顶点增效剂依伐卡托(ivacaftor) (N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺或N-(5-羟基-2,4-二叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺) 的功效和效力进行比较。

[0506] 表3表示使用该实例中描述的测定的化合物I的CFTR调节活性 (EC_{50} :+++是<500nM)。

[0507] 表3:化合物I的测定数据

[0508]	分子	EC_{50}
	化合物I	+++

[0509] 实例3

[0510] 研究原理

[0511] 在设计用于评估化合物I在健康受试者中的安全性、耐受性和药代动力学(PK)的化合物I的首次人体(FIH)临床研究中,对化合物I与伊曲康唑(itraconazole)和咪达唑仑(midazolam)之间的药物-药物相互作用(DDI)进行评估。

[0512] 研究设计

[0513] 化合物I的首次人体(FIH)研究包含三个部分(A、B和C部分)。

[0514] 计划将大约154名健康成人受试者纳入到计划的群组中。计划将大约76名受试者纳入到A部分中,将大约48名受试者纳入到B部分中,并且将大约30名受试者纳入到C部分中。没有预先指定的男性与女性比率,但已尽合理努力将无生育潜力的女性纳入到所有给药群组中。每个分析集中的最终受试者数量在表4中提供。

[0515] 表4:分析群体

	A 部分	B 部分	C 部分	总计
[0516] 所有受试者集	101	47	30	178
安全性集	101	47	30	178
[0517]	A 部分	B 部分	C 部分	总计

[0518] 注意:所有受试者集:研究中随机分组(对于除A9和B部分群组之外的A部分群组)或纳入(对于群组A9、C1、C2;定义为在临床数据库中具有数据的受试者)或接受至少1剂量的研究药物的所有受试者;安全性集:接受至少1剂量的研究药物的所有受试者。A部分包含群组A1至A8、A9和A10。B部分包含群组B1至B6。C部分包含群组C1和C2。

[0519] A部分和B部分:

[0520] A部分和B部分各自计划了六个剂量递增群组。基于来自先前群组的数据,纳入了A部分中的另外的群组。在每个群组中,大约八名受试者在禁食或进食条件下以3:1随机接受悬浮液形式的化合物I或安慰剂。将八名受试者纳入到食物效应群组A9中以接受开放标签化合物I;后续群组在进食条件下给药。将二十八名受试者纳入到相对生物利用度和食物效应群组A10中,以在群组A10中接受开放标签化合物I。启动连续群组和剂量选择的决定基于来自先前剂量组的安全性和耐受性数据,以及来自先前群组的可用PK数据。

[0521] A部分:

[0522] A部分(除了群组A9和A10)是评估向健康受试者施用的化合物I的单个递增剂量的随机化、双盲、安慰剂对照研究(图1)。图1提供了所研究的剂量。起始剂量(群组A1)为0.6mg。群组A2、A3、A4、A5、A6、A7和A8的剂量分别为2mg、6mg、20mg、60mg、180mg、540mg和315mg。在A部分中交错受试者给药(不包括群组A9和A10的所有群组),使得在每个群组中的其余六名受试者之前至少48小时向两名前哨受试者给药(一名用化合物I给药,并且一名用安慰剂给药)。在审查来自前哨受试者的安全性数据之后,对群组中的其余受试者进行给药。剂量递增最初以最大半对数(3.3倍)的增量发生,并且随着暴露接近PK终止标准,增量增加以不超过两倍发生。基于新数据重复或修改剂量。

[0523] 在开放标签、单序列群组A9中评估食物效应,以基于剂量递增期间的新PK数据评估食物对化合物I的PK的影响。

[0524] 群组A10是随机化、开放标签、单个剂量、4周期、4序列、交叉研究,以评估与化合物I的悬浮液1相比,化合物I的悬浮液2的相对生物利用度以及食物(高脂肪和低脂肪)对化合物I的悬浮液2的PK的影响,以为调配物开发提供信息。悬浮液1和悬浮液2具有不同组成。群组A10是施用悬浮液2的唯一群组。

[0525] 使用平衡的拉丁方形设计,在第1天将群组A10中的受试者相等地随机化(1:1:1:1)到4个处理序列中的一个(表5)。有4种处理:

[0526] 处理A:化合物I悬浮液1,禁食

[0527] 处理B:化合物I悬浮液2,禁食

[0528] 处理C:化合物I悬浮液2,进食高脂肪

[0529] 处理D:化合物I悬浮液2,进食低脂肪

[0530] 表5:群组A10的给药时间段和处理序列

	处理序列 (n)	给药时间段 1	给药时间段 2	给药时间段 3	给药时间段 4
[0531]	1 (n = 7)	A	B	C	D
	2 (n = 7)	B	C	D	A
	3 (n = 7)	C	D	A	B
	4 (n = 7)	D	A	B	C

[0532] n:受试者数量注意:处理A:化合物I悬浮液1,禁食;处理B:化合物I悬浮液2,禁食;处理C:化合物I悬浮液2,进食高脂肪;处理D:化合物I悬浮液2,进食低脂肪。

[0533] B部分:

[0534] B部分是评估向健康受试者施用的化合物I的单次递增剂量的随机化、双盲和安慰剂对照研究(图2)。图2提供了所研究的剂量。在审查安全性、耐受性和PK数据之后,在A部分正在进行时启动B部分。群组B1、B2、B3、B4、B5和B6的总日剂量分别为2mg、6mg、20mg、60mg、200mg和315mg。在B部分中,在每个群组中进行前哨给药,直到在A部分中已经探索整个范围的预期暴露。在群组中的其余受试者之前至少五天,向前两名受试者给药(一名用化合物I给药,并且一名用安慰剂给药)。在审查来自前哨受试者的可用安全性数据之后,对群组中的其余受试者进行给药。剂量递增最初以最大半对数(3.3倍)的增量发生,并且随着暴露接近PK终止标准,增量增加以不超过两倍发生。群组B1至B5中的受试者给药十天。群组B6中的受试者给药6天。

[0535] C部分:

[0536] C部分是开放标签、单序列、DDI研究(图3)。将十五名受试者纳入到每个群组中。群组C1评估伊曲康唑对单个剂量的化合物I的PK的影响。群组C2在不存在和存在化合物I的情况下评估咪达唑仑的PK。

[0537] 结论

[0538] 化合物I在所有群组中通常安全且耐受良好。

[0539] 其它实施例

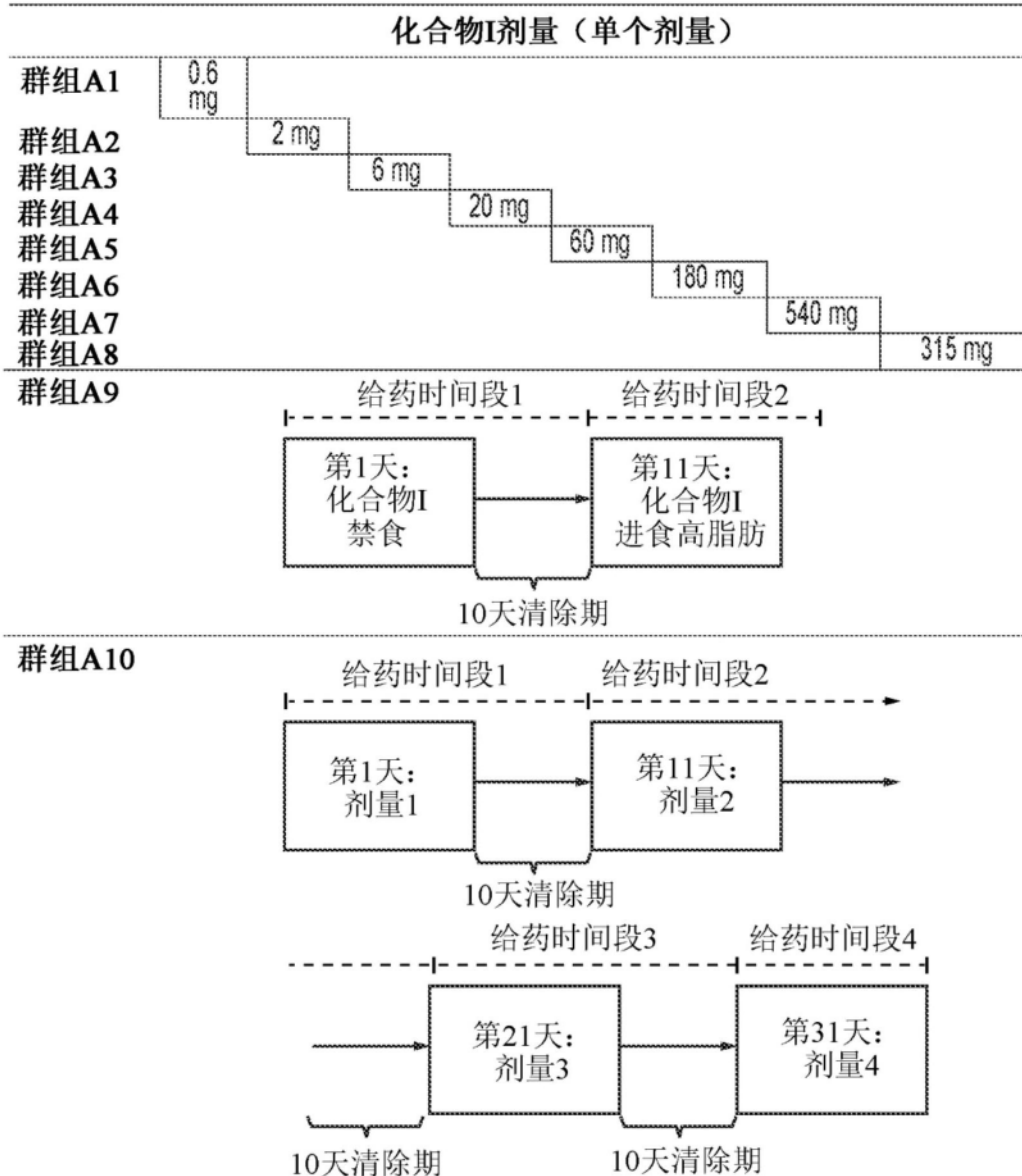
[0540] 前述讨论仅公开并描述了本公开的示例性实施例。所属领域的技术人员将从此类论述以及从附图和权利要求书中容易地认识到,在不脱离如以下权利要求书中限定的本公开的精神和范围的情况下,可在其中进行各种改变、修改和变化。

A部分的研究设计**A部分：单个递增剂量**

群组A1至A8：每个群组8名受试者^a，随机化3:1（化合物I:安慰剂）

群组A9：8名受试者，开放标签

群组A10：28名受试者，开放标签



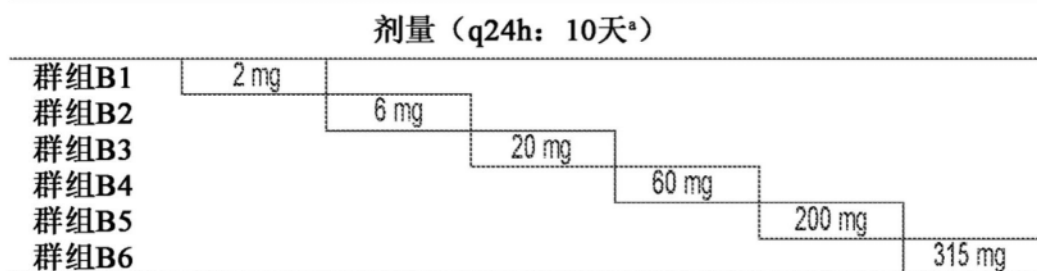
注意：图未按比例绘制。群组A1至A7在禁食条件下给药，并且群组A8在进食条件下给药。根据处理序列，群组A10在进食或禁食条件下给药。

^a群组A2纳入9名受试者。

图1

B部分的研究设计**B部分：多个递增剂量**

每个群组8名受试者^a，随机化3:1（化合物I:安慰剂）



q24H：每天一次

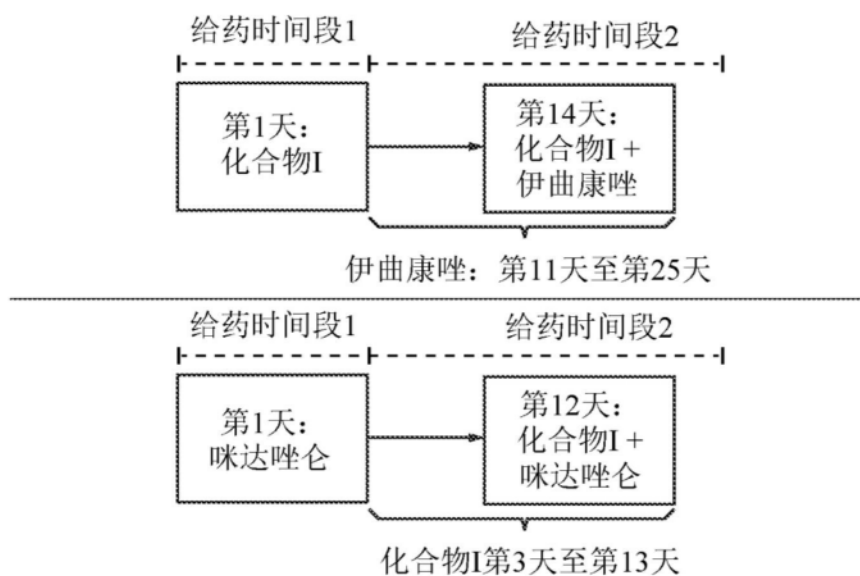
注意：图未按比例绘制。群组B1至B5在禁食条件下给药。群组B6在进食条件下给药。

^a群组B6纳入7名受试者。由于与肌张力障碍/运动障碍相关的AE，在第6天停止给药。

图2

C部分的研究设计**C部分：DDI研究**

每个群组15名受试者，开放标签



DDI：药物-药物相互作用

注意：图未按比例绘制。群组C1和C2在禁食条件下给药

图3