



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117860758 A

(43) 申请公布日 2024.04.12

(21) 申请号 202410049431.0

A61K 39/395 (2006.01)

(22) 申请日 2018.05.22

A61K 31/5377 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07K 16/28 (2006.01)

62/510,204 2017.05.23 US

A61P 35/00 (2006.01)

62/518,359 2017.06.12 US

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201880049740.0 2018.05.22

(71) 申请人 梅制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 丹尼尔·P·戈尔德

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理师 徐爱文 武晶晶

(51) Int. Cl.

A61K 31/53 (2006.01)

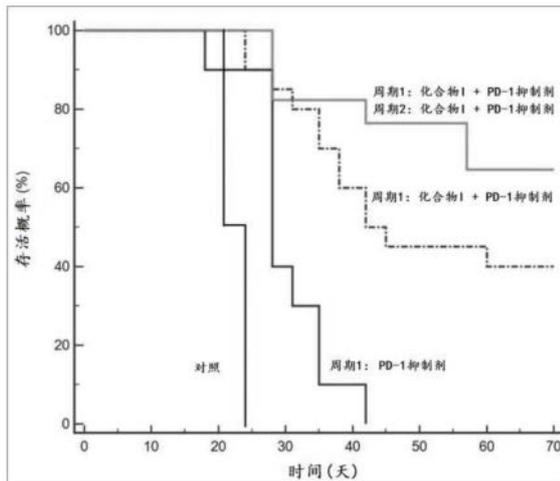
权利要求书4页 说明书116页 附图3页

(54) 发明名称

联合疗法

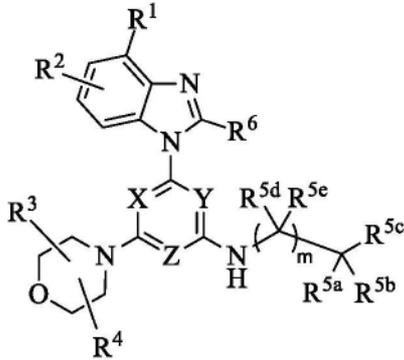
(57) 摘要

本文提供了使用联合疗法来治疗疾病如癌症的方法。在某些实施方案中,所述方法包括向患者施用有效量的磷酸肌醇-3-激酶 (PI3K) 抑制剂和有效量的PD-1或PD-L1抑制剂。



1. 一种治疗或预防癌症的方法,其包括施用:

(i) 有效量的式(I)化合物;



式(I),

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

m为0或1;且

n为0、1、2、3或4;

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

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

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

以及

(ii) 有效量的PD-1或PD-L1抑制剂。

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

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

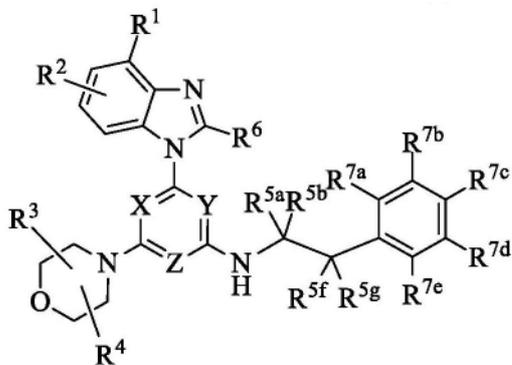
4. 根据权利要求3所述的方法, 其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自为任选地被一个、两个或三个卤代基团取代的甲基。

5. 根据权利要求1所述的方法, 其中n为1。

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

7. 根据权利要求1所述的方法, 其中n为0。

8. 根据权利要求1所述的方法, 其中式(I)化合物为式(XI)化合物:



式(XI),

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

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

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中彼此相邻的两个形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其

各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是pidilizumab、纳武单抗、派姆单抗、阿特殊单抗、avelumab、BMS-936559、BGB-A317、PDR0001、REGN2810或durvalumab,或其变体或生物类似物,或其组合。

10. 一种用于受试者的多周期化疗的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用至少两个化疗周期,其中在每个化疗周期中,向所述受试者施用PI3K抑制剂和PD-1或PD-L1抑制剂。

联合疗法

[0001] 本申请是申请日为2018年05月22日、申请号为201880049740.0、发明名称为“联合疗法”的中国专利申请(其对应PCT申请的申请日为2018年05月22日、申请号为(PCT/US2018/033936)的分案申请。

[0002] 交叉引用

[0003] 本申请要求2017年5月23日提交的第62/510,204号美国专利申请和2017年6月12日提交的第62/518,359号美国专利申请的权益,这些申请均通过引用整体并入本文。

[0004] II

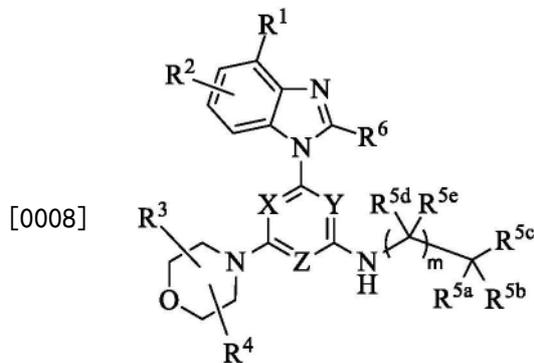
背景技术

[0005] 磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)在正常组织生理学中发挥多种作用(Foukas&Shepherd, Biochem.Soc.Trans.2004,32,330;Shepherd,Acta Physiol.Scand.2005,183,3),其中p110 α 在癌症生长中具有特定作用,p110 β 在整联蛋白 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 介导的血栓形成中具有特定作用(Jackson等人,Nat.Med.2005,11,507),而p110 γ 在炎症、类风湿性关节炎和其它慢性炎症状态中具有特定作用(Barber等人,Nat.Med.2005,11,933;Camps等人,Nat.Med.2005,11,936;Rommel等人,Nat.Rev.2007,7,191;和Ito等人,J.Pharm.Exp.Therap.2007,321,1)。PI3K的抑制剂在包括癌症在内的各种增生性疾病的治疗中具有治疗潜力。

发明内容

[0006] 本文公开了一种治疗或预防疾病的方法,其包括向患者施用:

[0007] (i)有效量的式(I)化合物:



式(I),

[0009] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

[0010] X、Y和Z各自独立地为N或CR^X,条件是X、Y和Z中的至少两个是氮原子;其中R^X为氢或C₁₋₆烷基;

[0011] R¹和R²各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-

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

[0012] R³和R⁴各自独立地为氢或C₁₋₆烷基；或者R³和R⁴连接在一起形成键、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚杂烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚杂烯基；

[0013] R^{5a}为(a)氢或卤代；(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

[0014] R^{5b}为(a)卤代；(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

[0015] R^{5c}为-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C₆₋₁₄芳基)或-(CR^{5f}R^{5g})_n-杂芳基；

[0016] R^{5d}和R^{5e}各自独立地为(a)氢或卤代；(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

[0017] R^{5f}和R^{5g}各自独立地为(a)氢或卤代；(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}；或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；或者(d) 当一个存在的R^{5f}和一个存在的R^{5g}连接至同一碳原子时，所述R^{5f}和R^{5g}与它们所连接的碳原子一起形成C₃₋₁₀环烷基或杂环基；

[0018] R⁶为氢、C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-S(O)-C₁₋₆烷基或-SO₂-C₁₋₆烷基；m为0或1；且

[0019] n为0、1、2、3或4；

[0020] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^x、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}和R^{5g}中的每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代，其中每个取代基Q独立地选自(a)氧

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

[0021] 其中每个 Q^a 独立地选自(a) 氧代、氰基、卤代和硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基；和(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 和 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中每个 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地为(i) 氢；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基；或者(iii) R^f 和 R^g 与它们所连接的N原子一起形成杂环基；或者

[0022] 其中彼此相邻的两个取代基 Q 任选地形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；以及

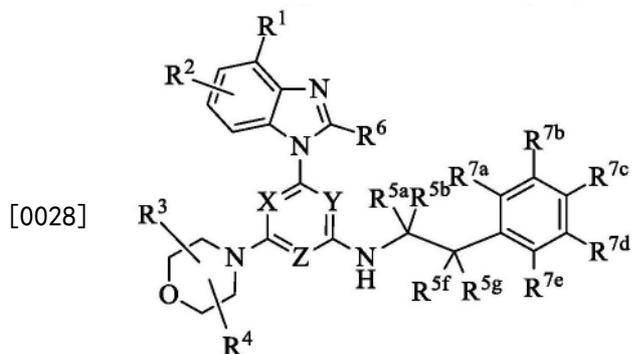
[0023] (ii) 有效量的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

[0024] 在一些实施方案中， R^{5b} 为(a) 卤代；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基或杂芳基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1aS}(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1aS}(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1aS}(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1aS}(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 。

[0025] 在一些实施方案中， R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为(a) 卤代；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1aS}(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1aS}(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1aS}(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1aS}(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 。

[0026] 在一些实施方案中， R^{5a} 和 R^{5b} 各自为任选地被一个、两个或三个卤代基团取代的甲基。在一些实施方案中， n 为1。在一些实施方案中， n 为1且 R^{5f} 和 R^{5g} 各自为氢。在一些实施方案中， n 为0。在一些实施方案中， m 为0。

[0027] 在一些实施方案中，式(I)化合物为式(XI)化合物：



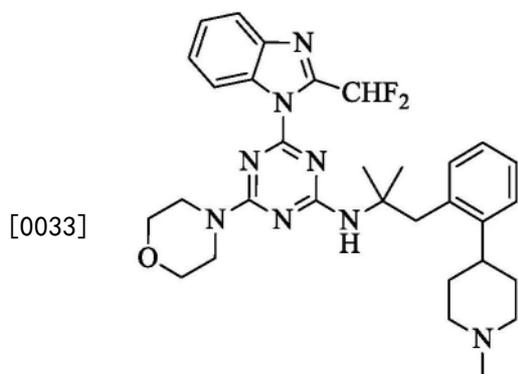
式(XI),

[0029] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中：

[0030] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自独立地为 (a) 氢、氰基、卤代或硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；或 (c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 或 $-S(O)_2NR^bR^c$ ；或者

[0031] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中彼此相邻的两个形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代。

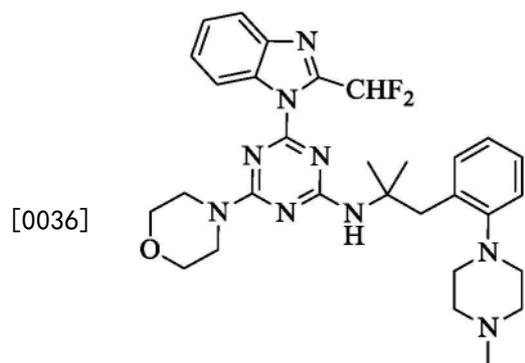
[0032] 在一些实施方案中，式 (I) 化合物是化合物 I：



化合物 I,

[0034] 其同位素变体，其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

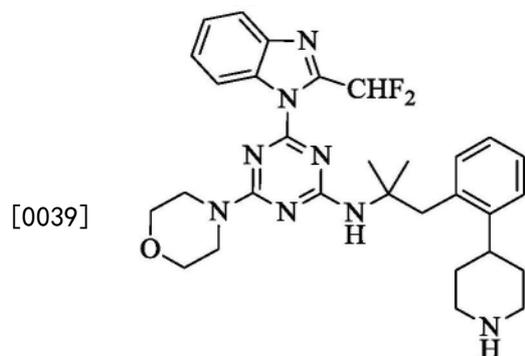
[0035] 在一些实施方案中，式 (I) 化合物是化合物 II：



化合物 II,

[0037] 其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

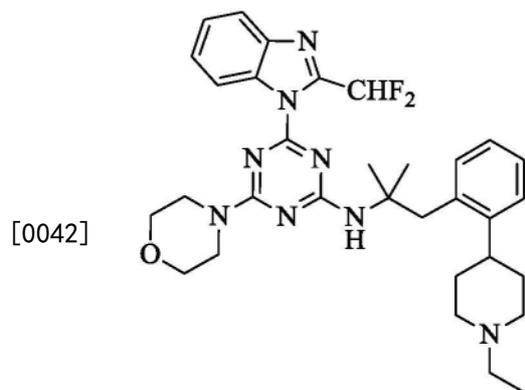
[0038] 在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物III:



化合物 III,

[0040] 其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

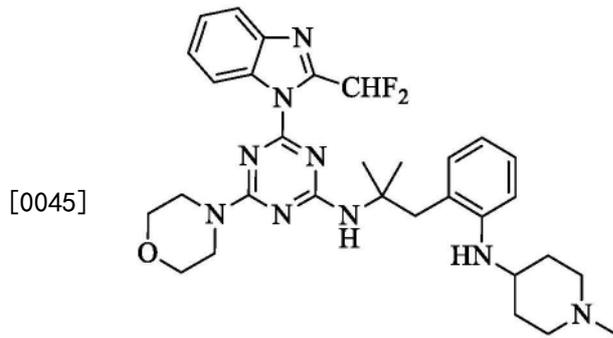
[0041] 在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物IV:



化合物 IV,

[0043] 其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0044] 在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物V:



化合物 V,

[0046] 其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0047] 在一些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是pidilizumab、纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、阿特珠单抗(atenzolizumab)、avelumab、BMS-936559、durvalumab或其组合。在一些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是pidilizumab、纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、avelumab、BMS-936559、BGB-A317、PDR001、REGN2810、durvalumab或其组合。

[0048] 在一些实施方案中,所治疗的疾病是癌症。

[0049] 援引并入

[0050] 本说明书提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同特别地且单独地指出其中每一个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而并入。

附图说明

[0051] 本公开的新特征在随附的权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述和附图,将会对本公开的特征和优点获得更好的理解,在这些附图中:

[0052] 图1示出了从实施例2a获得的Kaplan-Meier存活曲线,其中进行了评价化合物I和PD-1抑制剂(RPM1-14)的联合治疗在MC38鼠腺癌模型中的功效的研究。该图描绘了与一个周期的联合治疗或一个周期的PD-1抑制剂相比,两个周期的联合治疗的功效。

[0053] 图2示出了从实施例2a获得的Kaplan-Meier存活曲线,其中进行了评价化合物I和PD-1抑制剂(RPM1-14)的联合治疗在MC38鼠腺癌模型中的功效的研究。该图描绘了与一个周期的联合治疗或一个周期的联合治疗与另一个周期的化合物I相比,两个周期的联合治疗的功效。

[0054] 图3示出了从实施例2a获得的Kaplan-Meier存活曲线,其中进行了评价化合物I和PD-1抑制剂(RPM1-14)的联合治疗在MC38鼠腺癌模型中的功效的研究。该图描绘了与一个周期的联合治疗或一个周期的联合治疗与另一个周期的PD-1抑制剂相比,两个周期的联合治疗的功效。

具体实施方式

[0055] 本文描述了包含PI3K抑制剂和PD-1或PD-L1抑制剂的药物组合物。在一些情况下,本文所述的药物组合物可用于治疗与过度细胞增殖相关的疾病或病症,如癌症。本文还描

述了用i)PI3K抑制剂和ii)PD-1或PD-L1抑制剂治疗增生性疾病和病症的方法。

[0056] 定义

[0057] 为了便于理解本文所述的公开内容,若干术语定义如下。

[0058] 一般而言,本文所使用的命名法和本文所述的有机化学、药物化学和药理学中的实验程序是本领域公知且常用的。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。术语“受试者”是指动物,包括但不限于灵长类(例如,人)、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“受试者”和“患者”在本文中提及例如哺乳动物受试者如人类受试者(在一个实施方案中,人)时可互换使用。

[0059] 术语“治疗”和“处理”意在包括减轻或消除病症、疾病或病况,或一种或多种与该病症、疾病或病况相关的症状;或减轻或根除该病症、疾病或病况的病因本身。

[0060] 术语“预防”和“防止”意在包括延迟和/或防止病症、疾病或病况和/或其伴随症状的发作;防止受试者患上病症、疾病或病况;或降低受试者患上病症、疾病或病况的风险的方法。

[0061] 术语“治疗有效量”和“有效量”意在包括当施用,足以防止所治疗的病症、疾病或病况的一种或多种症状的发展或将其减轻一定程度的化合物的量。术语“治疗有效量”或“有效量”还指足以引发研究者、兽医、医生或临床医师所寻找的生物分子(例如蛋白质、酶、RNA或DNA)、细胞、组织、系统、动物或人的生物学或医学应答的化合物的量。

[0062] 术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理学上可接受的载体”和“生理学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或包封材料。在一个实施方案中,每种组分从与药物制剂的其它成分相容的意义上来说是“药学上可接受的”,并且适用于与人和动物的组织或器官接触而无过度的毒性、刺激、变应性应答、免疫原性或其它问题或并发症,并与合理的受益/风险比相称。参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,第5版,Rowe等人编,The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2005;以及Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版,Ash和Ash编,Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版,Gibson编,CRC Press LLC:Boca Raton,FL,2009。

[0063] 术语“约”和“大约”是指在本领域普通技术人员测定的特定值的可接受误差内,其部分依赖于该值是如何测量或确定的。在某些实施方案中,术语“约”和“大约”是指在1、2、3或4个标准偏差内。在某些实施方案中,术语“约”和“大约”是指在给定值或范围的50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%内。

[0064] 术语“活性成分”和“活性物质”是指单独施用或与一种或多种药学上可接受的赋形剂联合施用于受试者以治疗、预防或减轻病症、疾病或病况的一种或多种症状的化合物。如本文所用的,“活性成分”和“活性物质”可以是本文所述化合物的旋光性异构体。

[0065] 术语“药物”、“治疗剂”和“化疗剂”是指施用于受试者以治疗、预防或减轻病症、疾病或病况的一种或多种症状的化合物或其药物组合物。

[0066] 术语“天然存在的”或“天然的”当与诸如核酸分子、多肽、宿主细胞等生物材料结

合使用时,是指在自然界中发现的、未经人类操作的物质。类似地,“非天然存在的”或“非天然的”是指未在自然界中发现的或者已由人类进行了结构修饰或合成的物质。

[0067] 术语“PI3K”是指磷脂酰肌醇3-激酶或其变体,其能够将PI的肌醇环在D-3位上磷酸化。术语“PI3K变体”意在包括与天然PI3K基本上同源的蛋白质,即,与天然PI3K的氨基酸序列相比具有一个或多个天然或非天然存在的氨基酸缺失、插入或置换的蛋白质(例如,PI3K衍生物、同源物和片段)。PI3K变体的氨基酸序列与天然PI3K至少约80%相同、至少约90%相同或至少约95%相同。PI3K的实例包括但不限于p110 α 、p110 β 、p110 δ 、p110 γ 、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、mTOR、ATM、ATR和DNA-PK。参见,Fry, *Biochem. Biophys. Acta* 1994, 1226, 237-268; Vanhaesebroeck和Waterfield, *Exp. Cell. Res.* 1999, 253, 239-254; 和Fry, *Breast Cancer Res.* 2001, 3, 304-312。PI3K分为至少四个类别。I类包括p110 α 、p110 β 、p110 δ 和p110 γ 。II类包括PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 和PI3K-C2 γ 。III类包括Vps34。IV类包括mTOR、ATM、ATR和DNA-PK。在某些实施方案中,PI3K是I类激酶。在某些实施方案中,PI3K是p110 α 、p110 β 、p110 δ 或p110 γ 。在某些实施方案中,PI3K是I类激酶的变体。在某些实施方案中,PI3K是p110 α 突变体。p110 α 突变体的实例包括但不限于R38H、G106V、K111N、K227E、N345K、C420R、P539R、E542K、E545A、E545G、E545K、Q546K、Q546P、E453Q、H710P、I800L、T1025S、M1043I、M1043V、H1047L、H1047R和H1047Y (Ikenoue等人, *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567; Gymnopoulos等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, 104, 5569-5574)。在某些实施方案中,PI3K为II类激酶。在某些实施方案中,PI3K是PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 或PI3K-C2 γ 。在某些实施方案中,PI3K是III类激酶。在某些实施方案中,PI3K是Vps34。在某些实施方案中,PI3K是IV类激酶。在某些实施方案中,PI3K是mTOR、ATM、ATR或DNA-PK。

[0068] 术语“PD-1”是指程序性细胞死亡-1受体或程序性细胞死亡蛋白1,也称为分化簇279 (CD279)。人体中的PD-1蛋白由PDCD1基因编码。PD-1是一种细胞表面受体,其通过抑制T细胞炎性活性在下调免疫系统和促进自身耐受中起重要作用。PD-1在活化T细胞的表面上表达,并通过促进淋巴结中抗原特异性T细胞的凋亡(程序性细胞死亡)、同时减少调节性T细胞的凋亡(抗炎、抑制性T细胞)的双重机制防御自身免疫。PD-1抑制剂激活免疫系统以攻击肿瘤,因此用来治疗某些类型的癌症。

[0069] 术语“PD-L1”是指程序性死亡配体1,也称为分化簇274 (CD274) 或B7同源物1 (B7-H1)。PD-L1是由CD274基因编码的蛋白质。PD-L1是一种跨膜蛋白,其在抑制免疫系统中起主要作用。PD-L1与其受体PD-1 (在活化的T细胞、B细胞和髓系细胞上发现) 结合,以调节T细胞应答的活化或抑制。PD-1的配体PD-L1在几种癌症中高度表达。PD-1与PD-L1之间的相互作用的抑制可增强针对癌细胞或肿瘤的T细胞应答,因此可用于治疗癌症。

[0070] 本文所用的术语“协同作用”、“协同性”和“协同的”是指疗法组合(例如,使用式(I)的PI3K抑制剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂),其比任何两种或更多种单一疗法的预期累加效应更有效。例如,疗法组合的协同效应允许使用较低剂量的一种或多种治疗和/或允许较低频率地向受试者施用所述治疗。使用较低剂量的治疗和/或较低频率地施用治疗的能力降低了与向受试者施用治疗相关的毒性,而没有降低所述治疗在预防、控制、治疗或改善给定疾病中的功效,该疾病例如是自身免疫病、炎性疾病或癌症,包括但不限于慢性淋巴细胞白血病或非霍奇金淋巴瘤。另外,协同效应可导致治疗在预防、控制、治疗或改善给定

疾病中的功效得到改善,该疾病例如是自身免疫病、炎性疾病或癌症,包括但不限于慢性淋巴细胞白血病或非霍奇金淋巴瘤。最后,疗法组合的协同效应可以避免或减少与使用任何单一疗法相关的不利或不希望的副作用。组合的“协同作用”或“协同”效应在此可以通过Chou等人 和/或Clarke等人的方法来确定。参见Ting-Chao Chou, *Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies*, *Pharmacol Rev* 58:621-681 (2006), 和Clarke等人, *Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models*, *Breast Cancer Research and Treatment* 46:255-278 (1997), 其通过引用并入用于确定组合的“协同作用”或“协同”效应的方法。

[0071] 术语“同位素变体”是指在构成化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的同位素的化合物。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氢(^1H)、氘(^2H)、氚(^3H)、碳-11(^{11}C)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、氟-18(^{18}F)、磷-31(^{31}P)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-35(^{35}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-36(^{36}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)、碘-123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-127(^{127}I)、碘-129(^{129}I)和碘-131(^{131}I)。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”处于稳定的形式,即非放射性的。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氢(^1H)、氘(^2H)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、磷-31(^{31}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)和碘-127(^{127}I)。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”处于非稳定的形式,即放射性的。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氚(^3H)、碳-11(^{11}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氟-18(^{18}F)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-35(^{35}S)、氯-36(^{36}Cl)、碘-123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-129(^{129}I)和碘-131(^{131}I)。应当理解,在本文提供的化合物中,例如任何氢可以是 ^2H ,或者例如任何碳可以是 ^{13}C ,或者例如任何氮可以是 ^{15}N ,或者例如任何氧可以是 ^{18}O ,只要根据本领域技术人员的判断可行。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的氘(D)。

[0072] 术语“烷基”是指直链或支链饱和一价烃基团,其中所述烷基可以任选地被一个或多个本文所述的取代基Q取代。术语“烷基”还包括直链或支链烷基,除非另有规定。在某些实施方案中,烷基为具有1至20(C_{1-20})、1至15(C_{1-15})、1至10(C_{1-10})或1至6(C_{1-6})个碳原子的直链饱和一价烃基团,或具有3至20(C_{3-20})、3至15(C_{3-15})、3至10(C_{3-10})或3至6(C_{3-6})个碳原子的支链饱和一价烃基团。如本文所用的,直链 C_{1-6} 和支链 C_{3-6} 烷基也被称为“低级烷基”。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基(包括所有异构形式)、正丙基、异丙基、丁基(包括所有异构形式)、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基(包括所有异构形式)和己基(包括所有异构形式)。例如, C_{1-6} 烷基是指1至6个碳原子的直链饱和一价烃基团或3至6个碳原子的支链饱和一价烃基团。

[0073] 术语“亚烷基”是指直链或支链饱和二价烃基团,其中所述亚烷基可以任选地被一

个或多个本文所述的取代基Q取代。术语“亚烷基”包括直链和支链亚烷基,除非另有规定。在某些实施方案中,亚烷基为具有1至20(C₁₋₂₀)、1至15(C₁₋₁₅)、1至10(C₁₋₁₀)或1至6(C₁₋₆)个碳原子的直链饱和二价烃基团,或3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至6(C₃₋₆)个碳原子的支链饱和二价烃基团。如本文所用的,直链C₁₋₆和支链C₃₋₆亚烷基也被称为“低级亚烷基”。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基(包括所有异构形式)、亚正丙基、亚异丙基、亚丁基(包括所有异构形式)、亚正丁基、亚异丁基、亚叔丁基、亚戊基(包括所有异构形式)和亚己基(包括所有异构形式)。例如,C₁₋₆亚烷基是指1至6个碳原子的直链饱和二价烃基团或3至6个碳原子的支链饱和二价烃基团。

[0074] 术语“亚杂烷基”是指在烃链中含有一个或多个杂原子的直链或支链饱和二价烃基团,所述杂原子各自独立地选自O、S和N。例如,C₁₋₆亚杂烷基是指1至6个碳原子的直链饱和二价烃基团或3至6个碳原子的支链饱和二价烃基团。在某些实施方案中,亚杂烷基是具有1至20(C₁₋₂₀)、1至15(C₁₋₁₅)、1至10(C₁₋₁₀)或1至6(C₁₋₆)个碳原子的直链饱和二价烃基团,或3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至6(C₃₋₆)个碳原子的支链饱和二价烃基团。如本文所用的,直链C₁₋₆和支链C₃₋₆亚杂烷基也被称为“低级亚杂烷基”。亚杂烷基的实例包括但不限于-CH₂O-、-CH₂OCH₂-、-CH₂CH₂O-、-CH₂NH-、-CH₂NHCH₂-、-CH₂CH₂NH-、-CH₂S-、-CH₂SCH₂-和-CH₂CH₂S-。在某些实施方案中,亚杂烷基还可以任选地被一个或多个本文所述的取代基Q取代。

[0075] 术语“烯基”是指直链或支链一价烃基团,其含有一个或多个碳-碳双键,在一个实施方案中含有一个、两个、三个、四个或五个碳-碳双键,在另一个实施方案中含有一个碳-碳双键。烯基可以任选地被一个或多个本文所述的取代基Q取代。如本领域普通技术人员所理解的,术语“烯基”也包括具有“顺式”和“反式”构型的基团,或可替代地,具有“E”和“Z”构型的基团。如本文所用的,术语“烯基”包括直链和支链烯基,除非另有规定。例如,C₂₋₆烯基是指2至6个碳原子的直链不饱和一价烃基团,或3至6个碳原子的支链不饱和一价烃基团。在某些实施方案中,烯基是2至20(C₂₋₂₀)、2至15(C₂₋₁₅)、2至10(C₂₋₁₀)或2至6(C₂₋₆)个碳原子的直链一价烃基团,或3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至6(C₃₋₆)个碳原子的支链一价烃基团。烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基和4-甲基丁烯基。

[0076] 术语“亚烯基”是指直链或支链二价烃基团,其含有一个或多个碳-碳双键,在一个实施方案中含有一个、两个、三个、四个或五个碳-碳双键,在另一个实施方案中含有一个碳-碳双键。亚烯基可以任选地被一个或多个本文所述的取代基Q取代。同样地,术语“亚烯基”还包括具有“顺式”和“反式”构型的基团,或可替代地,具有“E”和“Z”构型的基团。如本文所用的,术语“亚烯基”包括直链和支链亚烯基,除非另有规定。例如,C₂₋₆亚烯基是指2至6个碳原子的直链不饱和二价烃基团,或3至6个碳原子的支链不饱和二价烃基团。在某些实施方案中,亚烯基是2至20(C₂₋₂₀)、2至15(C₂₋₁₅)、2至10(C₂₋₁₀)或2至6(C₂₋₆)个碳原子的直链二价烃基团,或3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至6(C₃₋₆)个碳原子的支链二价烃基团。亚烯基的实例包括但不限于亚乙烯基、亚烯丙基、亚丙烯基、亚丁烯基和4-甲基亚丁烯基。

[0077] 术语“亚杂烯基”是指直链或支链二价烃基团,其含有一个或多个碳-碳双键,在一个实施方案中含有一个、两个、三个、四个或五个碳-碳双键,在另一个实施方案中含有一个

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

[0078] 术语“炔基”是指直链或支链一价烃基团,其含有一个或多个碳-碳三键,在一个实施方案中含含有一个、两个、三个、四个或五个碳-碳三键,在另一个实施方案中含含有一个碳-碳三键。炔基可以任选地被一个或多个本文所述的取代基Q取代。术语“炔基”还包括直链和支链炔基,除非另有规定。在某些实施方案中,炔基是2至20(C₂₋₂₀)、2至15(C₂₋₁₅)、2至10(C₂₋₁₀)或2至6(C₂₋₆)个碳原子的直链一价烃基团,或3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至6(C₃₋₆)个碳原子的支链一价烃基团。炔基的实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)和炔丙基(-CH₂C≡CH)。例如,C₂₋₆炔基是指2至6个碳原子的直链不饱和一价烃基团,或3至6个碳原子的支链不饱和一价烃基团。

[0079] 术语“环烷基”是指环状的、饱和的桥连和/或非桥连一价烃基团,其可以任选地被一个或多个本文所述的取代基Q取代。在某些实施方案中,环烷基具有3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至7(C₃₋₇)个碳原子。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、十氢化萘基和金刚烷基。

[0080] 术语“环烯基”是指环状的、不饱和的非芳族桥连和/或非桥连一价烃基团,其可以任选地被一个或多个本文所述的取代基Q取代。在某些实施方案中,环烯基具有3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至7(C₃₋₇)个碳原子。环烯基的实例包括但不限于环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。

[0081] 术语“芳基”是指含有至少一个芳香烃环的单环芳香基团和/或多环一价芳香基团。在某些实施方案中,芳基具有6至20(C₆₋₂₀)、6至15(C₆₋₁₅)或6至10(C₆₋₁₀)个环原子。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、茚基、蒽基、蒽基、菲基、芘基、联苯基和三联苯基。芳基也指双环或三环碳环,其中一个环是芳香族的,其它环可以是饱和的、部分不饱和的或芳香族的,例如,二氢萘基、茛基、茛满基或四氢萘基(四氢化萘基)。在某些实施方案中,芳基可以任选地被一个或多个本文所述的取代基Q取代。

[0082] 术语“芳烷基”和“芳基烷基”是指被一个或多个芳基取代的一价烷基。在某些实施方案中,芳烷基具有7至30(C₇₋₃₀)、7至20(C₇₋₂₀)或7至16(C₇₋₁₆)个碳原子。芳烷基的实例包括但不限于苄基、2-苯基乙基和3-苯基丙基。在某些实施方案中,芳烷基任选地被一个或多个本文所述的取代基Q取代。

[0083] 术语“杂芳基”是指含有至少一个芳环的一价单环芳香基团或一价多环芳香基团,其中至少一个芳环在环中含含有一个或多个独立地选自O、S、N和P的杂原子。杂芳基通过其芳环与分子的其余部分键合。杂芳基的每个环可以含有一个或两个O原子、一个或两个S原子、一个至四个N原子和/或一个或两个P原子,条件是每个环中的杂原子总数为四个或更少,并

且每个环含有至少一个碳原子。在某些实施方案中,杂芳基具有5至20、5至15或5至10个环原子。单环杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基和三唑基。双环杂芳基的实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吲哚基(indoliziny)、吲哚基、吲唑基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。三环杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、苯并吲哚基、咪唑基、二苯并呋喃基、萘嵌间二氮杂苯基(perimidiny)、菲咯啉基、菲啶基、吩吡嗪基(phenarsaziny)、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和咕吨基。在某些实施方案中,杂芳基还可以任选地被一个或多个本文所述的取代基Q取代。

[0084] 术语“杂环基”和“杂环”是指含有至少一个非芳环的一价单环非芳环体系或一价多环体系,其中一个或多个非芳环原子为独立地选自O、S、N和P的杂原子;而其余的环原子为碳原子。在某些实施方案中,杂环基或杂环基团具有3至20、3至15、3至10、3至8、4至7或5至6个环原子。杂环基通过其非芳环与分子的其余部分键合。在某些实施方案中,杂环基是单环、双环、三环或四环环系,其可以是螺环、稠环或桥环环系,并且其中氮或硫原子可以任选地被氧化,氮原子可以任选地被季铵化,并且一些环可以是部分或完全饱和的,或是芳香族的。杂环基可以在任意杂原子或碳原子处连接至主体结构,导致稳定化合物的产生。这样的杂环基团的实例包括但不限于氮杂萘基(azepiny)、苯并二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并吡喃酮基、苯并吡喃基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、苯并噻喃基、苯并噁嗪基、 β -吡啶基、色满基、色原酮基(chromonyl)、噌啉基、香豆素基(coumariny)、十氢异喹啉基、二氢苯并异噻嗪基、二氢苯并异噁嗪基、二氢呋喃基、二氢异吲哚基、二氢吡喃基、二氢吡唑基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧戊环基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑烷基、咪唑啉基、二氢吲哚基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异色满基、异香豆素基、异吲哚啉基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、噁唑烷酮基、噁唑烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、硫杂吗啉基(thiamorpholiny)、噻唑烷基、四氢喹啉基和1,3,5-三噻烷基。在某些实施方案中,杂环基也可以任选地被一个或多个本文所述的取代基Q取代。

[0085] 术语“卤素”、“卤化物”和“卤代”是指氟、氯、溴和/或碘。

[0086] 术语“任选取代的”是指基团或取代基,如烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-6} 烷基和杂环基,可以被一个或多个取代基Q取代,取代基Q各自独立地选自例如(a) 氧代(=O)、卤代、氰基(-CN)和硝基(-NO₂);(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基,其各自进一步任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q^a取代;和(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)

$_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-P(O)R^aR^d$ 、 $-P(O)(OR^a)R^d$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^d)$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 和 $-S(O)_2NR^bR^c$,其中每个 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;或者(iii) R^b 和 R^c 与它们所连接的N原子一起形成杂芳基或杂环基,其任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代。如本文所用的,可以被取代的所有基团是“任选取代的”,除非另有指明。

[0087] 在一个实施方案中,每个取代基 Q^a 独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;和(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-P(O)R^eR^h$ 、 $-P(O)(OR^e)R^h$ 、 $-P(O)(OR^e)(OR^h)$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 和 $-S(O)_2NR^fR^g$;其中每个 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地为(i)氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(ii) R^f 和 R^g 与它们所连接的N原子一起形成杂芳基或杂环基。

[0088] 在某些实施方案中,“旋光性的”和“对映异构纯的”是指分子的集合,其具有不低于约50%、不低于约70%、不低于约80%、不低于约90%、不低于约91%、不低于约92%、不低于约93%、不低于约94%、不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约99%、不低于约99.5%或不低于约99.8%的对映体过量。在某些实施方案中,化合物包括基于所讨论的外消旋物的总重量约95%或更多的所需对映异构体和约5%或更少的不太优选的对映异构体。

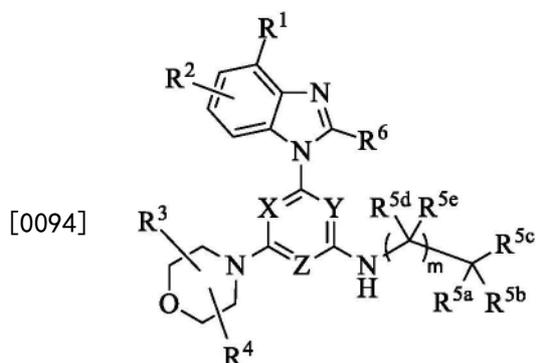
[0089] 在描述旋光性化合物时,前缀R和S用来表示分子绕其手性中心的绝对构型。(+)和(-)用来表示化合物的旋光度,即,偏振光的平面被旋光性化合物旋转的方向。(-)前缀表示该化合物是左旋的,即,该化合物使偏振光的平面向左旋转或逆时针旋转。(+)前缀表示该化合物是右旋的,即,该化合物使偏振光的平面向右旋转或顺时针旋转。然而,旋光度的符号(+)和(-)与分子的绝对构型R和S是不相关的。

[0090] 短语“其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药”与短语“本文所述化合物的对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或本文所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;或本文所述化合物的对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药”具有相同的含义。

[0091] 术语“溶剂化物”是指由一个或多个溶质分子(例如本文提供的化合物)和一个或多个溶剂分子形成的复合物或聚集体,其以化学计量或非化学计量的量存在。合适的溶剂包括但不限于水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和乙酸。在某些实施方案中,该溶剂是药学上可接受的。在一个实施方案中,该复合物或聚集体为结晶形式。在另一个实施方案中,该复合物或聚集体为非结晶形式。当溶剂为水时,溶剂化物是水合物。水合物的实例包括但不限于半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物和五水合物。

[0092] 化合物

[0093] 本文公开了式(I)的PI3K抑制剂:



式(I),

[0095] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

[0096] X、Y和Z各自独立地为N或CR^X,条件是X、Y和Z中的至少两个是氮原子;其中R^X为氢或C₁₋₆烷基;

[0097] R¹和R²各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};其中每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}独立地为(i)氢;(ii)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii)R^{1b}和R^{1c}与它们所连接的N原子一起形成杂环基;

[0098] R³和R⁴各自独立地为氢或C₁₋₆烷基;或者R³和R⁴连接在一起形成键、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚杂烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚杂烯基;

[0099] R^{5a}为(a)氢或卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

[0100] R^{5b}为(a)卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};R^{5c}为-(CR^{5f}R^{5g})_n- (C₆₋₁₄芳基)或-(CR^{5f}R^{5g})_n-杂芳基;

[0101] R^{5d}和R^{5e}各自独立地为(a)氢或卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})

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

[0102] R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;或 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;或者(d)当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;

[0103] R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0104] m 为0或1;且

[0105] n 为0、1、2、3或4;

[0106] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^x 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 和 R^{5g} 中的每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代,其中每个取代基 Q 独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基,其各自进一步任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;和(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,其中每个 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自进一步任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;或者(iii) R^b 和 R^c 与它们所连接的N原子一起形成杂环基,该杂环基进一步任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;

[0107] 其中每个 Q^a 独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 和 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$;其中每个 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii) R^f 和 R^g 与它们所连接的N原子一起形成杂环基;或者

[0108] 其中彼此相邻的两个取代基 Q 任选地形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代。

[0109] 在式(I)化合物的一个实施方案中,

[0110] X、Y和Z各自独立地为N或CR^X,条件是X、Y和Z中的至少两个是氮原子;其中R^X为氢或C₁₋₆烷基;

[0111] R¹和R²各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};其中每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}独立地为(i)氢;(ii)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii)R^{1b}和R^{1c}与它们所连接的N原子一起形成杂环基;

[0112] R³和R⁴各自独立地为氢或C₁₋₆烷基;或者R³和R⁴连接在一起形成键、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚杂烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚杂烯基;

[0113] R^{5a}为(a)氢或卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

[0114] R^{5b}为(a)卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

[0115] R^{5c}为-(CR^{5f}R^{5g})_n-C₆₋₁₄芳基)或-(CR^{5f}R^{5g})_n-杂芳基;

[0116] R^{5d}和R^{5e}各自独立地为(a)氢或卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

[0117] R^{5f}和R^{5g}各自独立地为(a)氢或卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c};或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};或者(d)当一个存在的R^{5f}和一个存在的R^{5g}连接至同一碳原子时,所述R^{5f}和R^{5g}与它们所连接的碳原子一起形成C₃₋₁₀

环烷基或杂环基；

[0118] R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、-S- C_{1-6} 烷基、-S(O)- C_{1-6} 烷基或-SO₂- C_{1-6} 烷基；

[0119] m为0或1；且

[0120] n为0、1、2、3或4；

[0121] 其中每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个，在一个实施方案中被一个、两个、三个、四个或五个本文定义的取代基Q取代。

[0122] 在式(I)化合物的另一个实施方案中，

[0123] X、Y和Z各自独立地为N或CR^X，条件是X、Y和Z中的至少两个是氮原子；其中R^X为氢或C₁₋₆烷基；

[0124] R¹和R²各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基；(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；其中每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}独立地为(i)氢；(ii)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或者(iii)R^{1b}和R^{1c}与它们所连接的N原子一起形成杂环基；

[0125] R³和R⁴各自独立地为氢或C₁₋₆烷基；或者R³和R⁴连接在一起形成键、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚杂烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚杂烯基；

[0126] R^{5a}为(a)氢或卤代；(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

[0127] R^{5b}为(a)卤代；(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

[0128] R^{5c}为-(CR^{5f}R^{5g})_n- (C₆₋₁₄芳基)或-(CR^{5f}R^{5g})_n-杂芳基；

[0129] R^{5d}和R^{5e}各自独立地为(a)氢或卤代；(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

[0130] R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$;或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;或者(d) 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;

[0131] R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)-C_{1-6}$ 烷基或 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基;

[0132] m 为0或1;且

[0133] n 为0、1、2、3或4;

[0134] 其中每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个、四个或五个本文定义的取代基Q取代。

[0135] 在式(I)化合物的又一个实施方案中,

[0136] X 、 Y 和 Z 各自独立地为N或 CR^X ,条件是 X 、 Y 和 Z 中的至少两个是氮原子;其中 R^X 为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0137] R^1 和 R^2 各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;其中每个 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii) R^{1b} 和 R^{1c} 与它们所连接的N原子一起形成杂环基;

[0138] R^3 和 R^4 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;或者 R^3 和 R^4 连接在一起形成键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚杂烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚杂烯基;

[0139] R^{5a} 为(a)卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

[0140] R^{5b} 为(a)卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

[0141] R^{5c} 为 $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}$ 芳基)或 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -杂芳基;

[0142] R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

[0143] R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$;或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;或者(d)当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;

[0144] R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)-C_{1-6}$ 烷基或 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基;

[0145] m 为0或1;且

[0146] n 为0、1、2、3或4;

[0147] 其中每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个、四个或五个本文定义的取代基Q取代。

[0148] 在式(I)化合物的又一个实施方案中,

[0149] X 、 Y 和 Z 为N;

[0150] R^1 和 R^2 各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;其中每个 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii) R^{1b} 和 R^{1c} 与它们所连接的N原子一起形成杂环基;

[0151] R^3 和 R^4 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;或者 R^3 和 R^4 连接在一起形成键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚杂烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚杂烯基;

[0152] R^{5a} 为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

[0153] R^{5b} 为(a)卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基或杂芳基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

[0154] R^{5c} 为 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ (C_{6-14} 芳基)或 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -杂芳基;

[0155] R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

[0156] R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;或者(d) 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;

[0157] R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)-C_{1-6}$ 烷基或 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基;

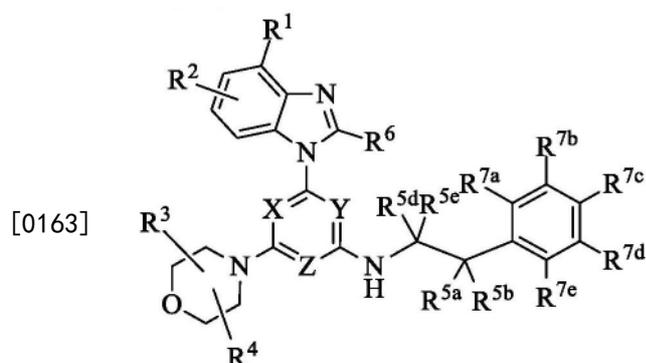
[0158] m为0或1;且

[0159] n为0、1、2、3或4;

[0160] 其中每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个、三个、四个或五个本文定义的取代基Q取代。

[0161] 式(I)化合物的合成在美国专利9,056,852 B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0162] 本文还提供了式(IX)化合物:



式(IX),

[0164] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中：

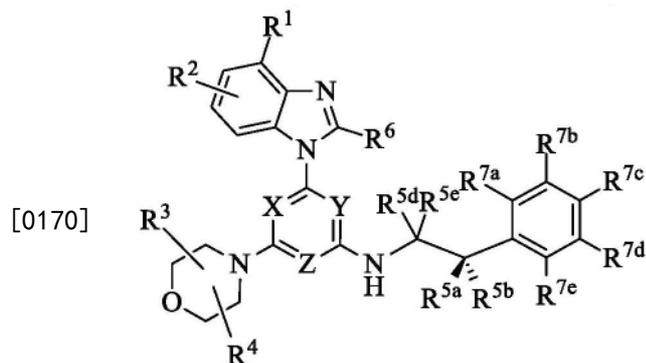
[0165] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自独立地为 (a) 氢、氰基、卤代或硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；或 (c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^{bR^c}$ 、 $-C(NR^a)NR^{bR^c}$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^{bR^c}$ 、 $-OC(=NR^a)NR^{bR^c}$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^{bR^c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{bR^c}$ 、 $-NR^{bR^c}$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^{bR^c}$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^{bR^c}$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^{bR^c}$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^{bR^c}$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^{bR^c}$ 或 $-S(O)_2NR^{bR^c}$ ；或者

[0166] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中彼此相邻的两个形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；且

[0167] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0168] 式 (IX) 化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述，其通过引用并入这些公开内容。

[0169] 在一个实施方案中，式 (IX) 化合物具有式 (IXa) 的结构：



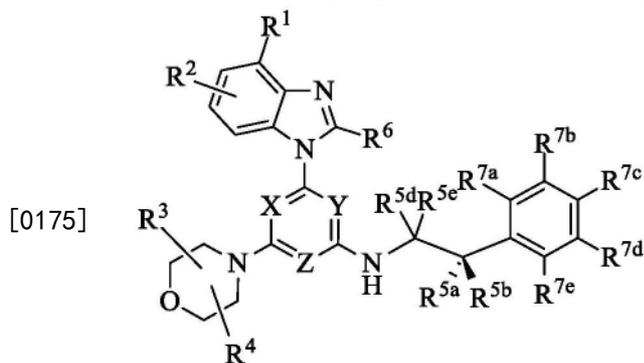
式 (IXa),

[0171] 或其同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；

[0172] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0173] 式 (IXa) 化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述，其通过引用并入这些公开内容。

[0174] 在另一个实施方案中，式 (IX) 化合物具有式 (IXb) 的结构：



式(IXb),

[0176] 或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;

[0177] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0178] 式(IXb)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0179] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基,例如,苯基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为杂芳基,例如,5元或6元杂芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为杂环基,例如,5元或6元杂环基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基;并且在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0180] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中, R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基,例如,苯基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 为

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

[0181] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中,

[0182] R^1 为氢或 $-OR^{1a}$,其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0183] R^2 为氢;

[0184] R^3 和 R^4 为氢;

[0185] R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0186] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢、卤代、 C_{1-6} 烷基,其任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代;

[0187] R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0188] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;

[0189] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢;且

[0190] X、Y和Z各自独立地为N或 CR^x ,条件是X、Y和Z中的至少两个为N;其中 R^x 为氢或任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0191] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中,

[0192] R^1 为氢或甲氧基;

[0193] R^2 为氢;

[0194] R^3 和 R^4 为氢;

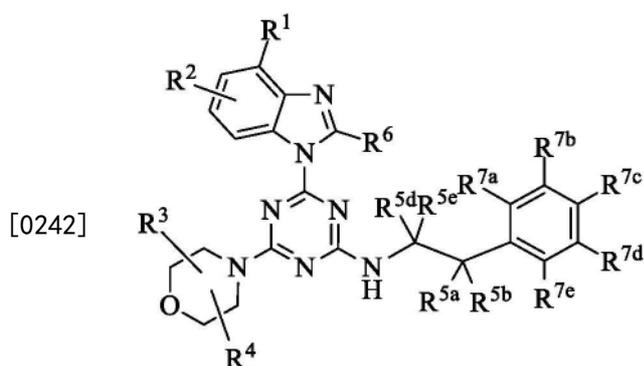
[0195] R^6 为任选地被一个或多个卤代基团取代的 C_{1-6} 烷基;

[0196] R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;

[0197] R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为 C_{1-6} 烷基;

- [0198] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;
- [0199] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢;且
- [0200] X、Y和Z各自独立地为N或CH。
- [0201] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中,
- [0202] R^1 为氢或甲氧基;
- [0203] R^2 为氢;
- [0204] R^3 和 R^4 为氢;
- [0205] R^6 为二氟甲基;
- [0206] R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;
- [0207] R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基;
- [0208] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、单环杂芳基或单环杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;
- [0209] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢;且
- [0210] X、Y和Z各自独立地为N或CH。
- [0211] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中,
- [0212] R^1 为氢或甲氧基;
- [0213] R^2 为氢;
- [0214] R^3 和 R^4 为氢;
- [0215] R^6 为二氟甲基;
- [0216] R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;
- [0217] R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基;
- [0218] R^{7a} 为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;
- [0219] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢;且
- [0220] X、Y和Z各自独立地为N或CH。
- [0221] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中,
- [0222] R^1 为氢或甲氧基;
- [0223] R^2 为氢;
- [0224] R^3 和 R^4 为氢;
- [0225] R^6 为二氟甲基;
- [0226] R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;
- [0227] R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基;
- [0228] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;
- [0229] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢;且
- [0230] X、Y和Z各自独立地为N或CH。
- [0231] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的某些实施方案中,
- [0232] R^1 为氢或甲氧基;

- [0233] R^2 为氢；
 [0234] R^3 和 R^4 为氢；
 [0235] R^6 为二氟甲基；
 [0236] R^{5a} 和 R^{5b} 为氢；
 [0237] R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基；
 [0238] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；
 [0239] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且
 [0240] X、Y和Z各自独立地为N或CH。
 [0241] 本文还提供了式(X)化合物：

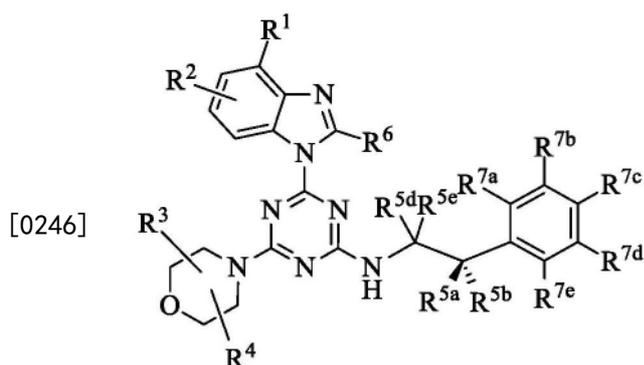


式(X)，

[0243] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自如本文所定义。

[0244] 式(X)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述，其通过引用并入这些公开内容。

[0245] 在一个实施方案中，式(X)化合物具有式(Xa)的结构：



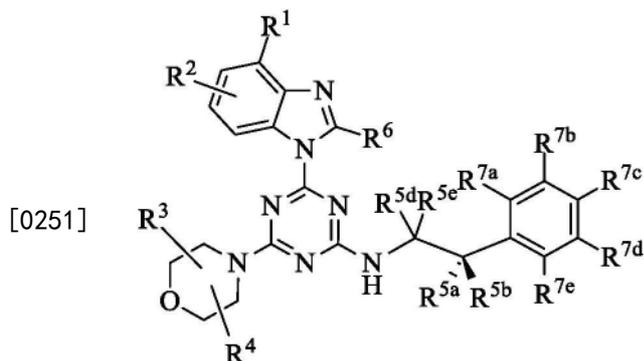
式(Xa)，

[0247] 或其同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；

[0248] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自如本文所定义。

[0249] 式(Xa)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述，其通过引用并入这些公开内容。

[0250] 在另一个实施方案中,式(X)化合物具有式(Xb)的结构:



式(Xb),

[0252] 或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;

[0253] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^{5a}、R^{5b}、R^{5d}、R^{5e}、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}各自如本文所定义。

[0254] 式(Xb)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0255] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}之一为C₆₋₁₄芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代;在某些实施方案中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}之一为C₆₋₁₄芳基,例如,苯基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代;在某些实施方案中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}之一为杂芳基,例如,5元或6元杂芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代;在某些实施方案中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}之一为杂环基,例如,5元或6元杂环基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代;在某些实施方案中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代;在某些实施方案中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代;在某些实施方案中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基;并且在某些实施方案中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0256] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中,R^{7a}为C₆₋₁₄芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代;在某些实施方案中,R^{7a}为C₆₋₁₄芳基,例如,苯基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代;在某些实施方案中,R^{7a}为杂

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

[0257] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中,

[0258] R^1 为氢或 $-OR^{1a}$,其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0259] R^2 为氢;

[0260] R^3 和 R^4 为氢;

[0261] R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0262] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢、卤代、 C_{1-6} 烷基,其任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代;

[0263] R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0264] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且

[0265] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0266] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中,

[0267] R^1 为氢或甲氧基;

[0268] R^2 为氢;

[0269] R^3 和 R^4 为氢;

[0270] R^6 为任选地被一个或多个卤代基团取代的 C_{1-6} 烷基;

[0271] R^{5a} 和 R^{5b} 为氢;

[0272] R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为 C_{1-6} 烷基;

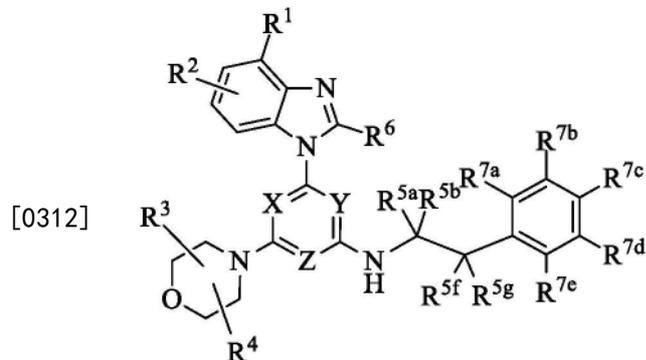
[0273] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且

- [0274] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。
- [0275] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中，
- [0276] R^1 为氢或甲氧基；
- [0277] R^2 为氢；
- [0278] R^3 和 R^4 为氢；
- [0279] R^6 为二氟甲基；
- [0280] R^{5a} 和 R^{5b} 为氢；
- [0281] R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基；
- [0282] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、单环杂芳基或单环杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；且
- [0283] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。
- [0284] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中，
- [0285] R^1 为氢或甲氧基；
- [0286] R^2 为氢；
- [0287] R^3 和 R^4 为氢；
- [0288] R^6 为二氟甲基；
- [0289] R^{5a} 和 R^{5b} 为氢；
- [0290] R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基；
- [0291] R^{7a} 为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；且
- [0292] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。
- [0293] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中，
- [0294] R^1 为氢或甲氧基；
- [0295] R^2 为氢；
- [0296] R^3 和 R^4 为氢；
- [0297] R^6 为二氟甲基；
- [0298] R^{5a} 和 R^{5b} 为氢；
- [0299] R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基；
- [0300] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；且
- [0301] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。
- [0302] 在式(X)、(Xa)或(Xb)化合物的某些实施方案中，
- [0303] R^1 为氢或甲氧基；
- [0304] R^2 为氢；
- [0305] R^3 和 R^4 为氢；
- [0306] R^6 为二氟甲基；
- [0307] R^{5a} 和 R^{5b} 为氢；
- [0308] R^{5d} 和 R^{5e} 为甲基；
- [0309] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、

三个或四个取代基 Q^a 取代;且

[0310] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0311] 本文还提供了式(XI)化合物:



式(XI),

[0313] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

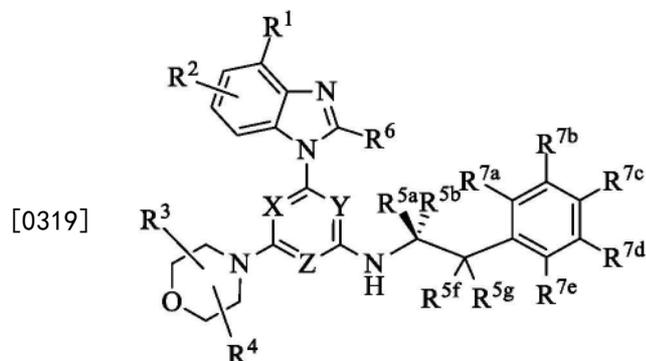
[0314] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;或(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 或 $-S(O)_2NR^bR^c$;或者

[0315] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中彼此相邻的两个形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且

[0316] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0317] 式(XI)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0318] 在一个实施方案中,式(XI)化合物具有式(XIa)的结构:



式(XIa),

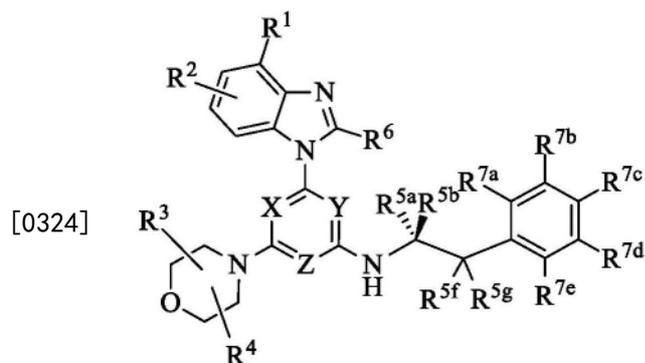
[0320] 或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;

[0321] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定

义。

[0322] 式 (XIa) 化合物的合成在美国专利 9,056,852B2 中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0323] 在另一个实施方案中,式 (XI) 化合物具有式 (XIb) 的结构:



式 (XIb),

[0325] 或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;

[0326] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0327] 式 (XIb) 化合物的合成在美国专利 9,056,852B2 中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0328] 在式 (XI)、(XIa) 或 (XIb) 化合物的某些实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 (a) 卤代; (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或 (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、Z、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 如本文别处所定义。

[0329] 在式 (XI)、(XIa) 或 (XIb) 化合物的某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基,例如,苯基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为杂芳基,例如,5元或6元杂芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为杂环基,例如,5元或6元杂环基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基

吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌啶-1-基；并且在某些实施方案中， R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌啶-1-基。

[0330] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中， R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；在某些实施方案中， R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基，例如，苯基，其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；在某些实施方案中， R^{7a} 为杂芳基，例如，5元或6元杂芳基，其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；在某些实施方案中， R^{7a} 为杂环基，例如，5元或6元杂环基，其任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；在某些实施方案中， R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌啶基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；在某些实施方案中， R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌啶基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；在某些实施方案中， R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌啶-1-基；并且在某些实施方案中， R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌啶-1-基。

[0331] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中，

[0332] R^1 为氢或 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0333] R^2 为氢；

[0334] R^3 和 R^4 为氢；

[0335] R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0336] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0337] R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为氢、卤代、 C_{1-6} 烷基，其任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代；或者 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{1-10} 环烷基或杂环基，其各自

任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代；

[0338] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；

[0339] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且

[0340] X、Y和Z各自独立地为N或 CR^x ，条件是X、Y和Z中的至少两个为N；其中 R^x 为氢或任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0341] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中，

[0342] R^1 为氢或甲氧基；

[0343] R^2 为氢；

[0344] R^3 和 R^4 为氢；

[0345] R^6 为任选地被一个或多个卤代基团取代的 C_{1-6} 烷基；

[0346] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 C_{1-6} 烷基；

[0347] R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；或者 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{1-10} 环烷基；

[0348] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；

[0349] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且

[0350] X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0351] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中，

[0352] R^1 为氢或甲氧基；

[0353] R^2 为氢；

[0354] R^3 和 R^4 为氢；

[0355] R^6 为二氟甲基；

[0356] R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基；

[0357] R^{5f} 和 R^{5g} 为氢；或者 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

[0358] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、单环杂芳基或单环杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；

[0359] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且

[0360] X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0361] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中，

[0362] R^1 为氢或甲氧基；

[0363] R^2 为氢；

[0364] R^3 和 R^4 为氢；

[0365] R^6 为二氟甲基；

[0366] R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基；

[0367] R^{5f} 和 R^{5g} 为氢；或者 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

[0368] R^{7a} 为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个

或四个取代基 Q^a 取代；

[0369] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且

[0370] X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0371] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中，

[0372] R^1 为氢或甲氧基；

[0373] R^2 为氢；

[0374] R^3 和 R^4 为氢；

[0375] R^6 为二氟甲基；

[0376] R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基；

[0377] R^{5f} 和 R^{5g} 为氢；或者 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

[0378] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；

[0379] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且

[0380] X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0381] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的某些实施方案中，

[0382] R^1 为氢或甲氧基；

[0383] R^2 为氢；

[0384] R^3 和 R^4 为氢；

[0385] R^6 为二氟甲基；

[0386] R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基；

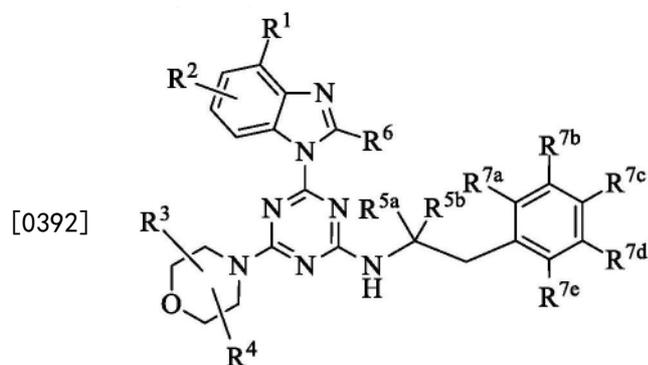
[0387] R^{5f} 和 R^{5g} 为氢；或者 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

[0388] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；

[0389] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且

[0390] X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0391] 本文还提供了式(XVI)化合物：



式(XVI)，

[0393] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、

R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自如本文所定义。

[0394] 式 (XVI) 化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0395] 在式 (XVI) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z ,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0396] 在式 (XVI) 化合物的另一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的 C_{6-14} 芳基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z ,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0397] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂芳基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z ,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0398] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的5元或6元杂芳基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z ,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0399] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂环基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z ,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0400] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的5元或6元杂环基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z ,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0401] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z ,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0402] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z ,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0403] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0404] 在式 (XVI) 化合物的又一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯

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

[0405] 在式(XVI)化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0406] 在式(XVI)化合物的另一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的 C_{6-14} 芳基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0407] 在式(XVI)化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂芳基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0408] 在式(XVI)化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的5元或6元杂芳基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0409] 在式(XVI)化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂环基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0410] 在式(XVI)化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的5元或6元杂环基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0411] 在式(XVI)化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0412] 在式(XVI)化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0413] 在式(XVI)化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0414] 在式(XVI)化合物的又一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡

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

[0415] 在式 (XVI) 化合物的一个实施方案中，

[0416] R^1 为氢或 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代的 C_{1-6} 烷基；

[0417] R^2 为氢；

[0418] R^3 和 R^4 为氢；

[0419] R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代的 C_{1-6} 烷基；

[0420] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代的 C_{1-6} 烷基；

[0421] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；且

[0422] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0423] 在式 (XVI) 化合物的一个实施方案中，

[0424] R^1 为氢或甲氧基；

[0425] R^2 为氢；

[0426] R^3 和 R^4 为氢；

[0427] R^6 为任选地被一个或多个卤代基团取代的 C_{1-6} 烷基；

[0428] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 C_{1-6} 烷基；

[0429] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；且

[0430] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0431] 在式 (XVI) 化合物的一个实施方案中，

[0432] R^1 为氢或甲氧基；

[0433] R^2 为氢；

[0434] R^3 和 R^4 为氢；

[0435] R^6 为二氟甲基；

[0436] R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基；

[0437] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、单环杂芳基或单环杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；且

[0438] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0439] 在式 (XVI) 化合物的一个实施方案中，

[0440] R^1 为氢或甲氧基；

[0441] R^2 为氢；

[0442] R^3 和 R^4 为氢；

[0443] R^6 为二氟甲基；

[0444] R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基；

[0445] R^{7a} 为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；且

[0446] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0447] 在式(XVI)化合物的一个实施方案中,

[0448] R^1 为氢或甲氧基;

[0449] R^2 为氢;

[0450] R^3 和 R^4 为氢;

[0451] R^6 为二氟甲基;

[0452] R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基;

[0453] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代;且

[0454] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0455] 在式(XVI)化合物的一个实施方案中,

[0456] R^1 为氢或甲氧基;

[0457] R^2 为氢;

[0458] R^3 和 R^4 为氢;

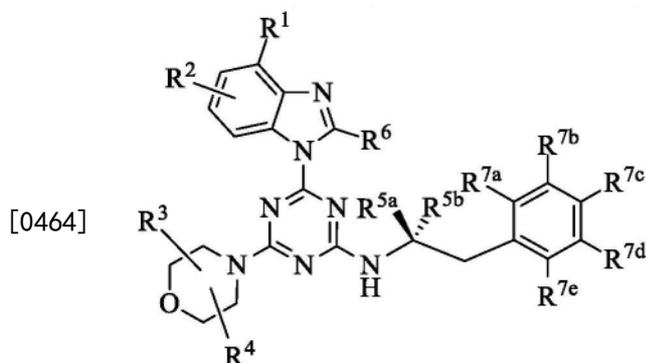
[0459] R^6 为二氟甲基;

[0460] R^{5a} 和 R^{5b} 为甲基;

[0461] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且

[0462] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0463] 在一个实施方案中,式(XVI)化合物具有式(XVIa)的结构:



式(XVIa),

[0465] 或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;

[0466] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自如本文所定义。

[0467] 式(XVIa)化合物的合成在美国专利9,056,852B2中描述,其通过引用并入这些公开内容。

[0468] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0469] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的 C_{6-14} 芳基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、X、Y、Z,以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些,各自如本文所定义。

[0470] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂芳基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0471] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的5元或6元杂芳基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0472] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的一个为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂环基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0473] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的5元或6元杂环基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0474] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0475] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0476] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基) 苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0477] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0478] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0479] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代

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

[0480] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂芳基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0481] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的5元或6元杂芳基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0482] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂环基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0483] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的5元或6元杂环基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0484] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0485] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0486] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0487] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中， R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0488] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中，

[0489] R^1 为氢或 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0490] R^2 为氢；

[0491] R^3 和 R^4 为氢；

[0492] R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0493] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基；

- [0494] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且
- [0495] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。
- [0496] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中,
- [0497] R^1 为氢或甲氧基;
- [0498] R^2 为氢;
- [0499] R^3 和 R^4 为氢;
- [0500] R^6 为任选地被一个或多个卤代基团取代的 C_{1-6} 烷基;
- [0501] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;
- [0502] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且
- [0503] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。
- [0504] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中,
- [0505] R^1 为氢或甲氧基;
- [0506] R^2 为氢;
- [0507] R^3 和 R^4 为氢;
- [0508] R^6 为二氟甲基;
- [0509] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;
- [0510] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、单环杂芳基或单环杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且
- [0511] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。
- [0512] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中,
- [0513] R^1 为氢或甲氧基;
- [0514] R^2 为氢;
- [0515] R^3 和 R^4 为氢;
- [0516] R^6 为二氟甲基;
- [0517] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;
- [0518] R^{7a} 为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且
- [0519] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。
- [0520] 在式(XVIa)化合物的一个实施方案中,
- [0521] R^1 为氢或甲氧基;
- [0522] R^2 为氢;
- [0523] R^3 和 R^4 为氢;
- [0524] R^6 为二氟甲基;
- [0525] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;
- [0526] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且
- [0527] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0528] 在式 (XVIa) 化合物的一个实施方案中,

[0529] R^1 为氢或甲氧基;

[0530] R^2 为氢;

[0531] R^3 和 R^4 为氢;

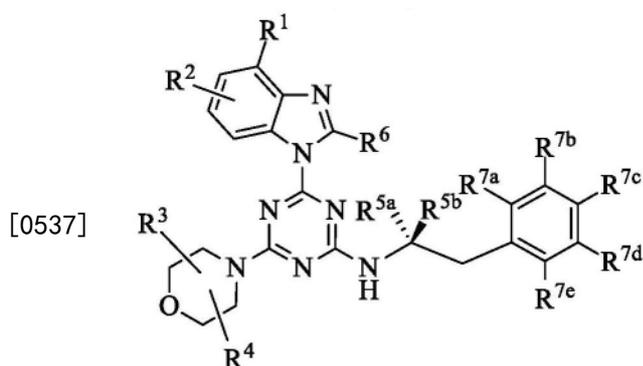
[0532] R^6 为二氟甲基;

[0533] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0534] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代; 且

[0535] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0536] 在另一个实施方案中, 式 (XVI) 化合物具有式 (XVIb) 的结构:



式 (XVIb),

[0538] 或其同位素变体; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;

[0539] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自如本文所定义。

[0540] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0541] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的 C_{6-14} 芳基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0542] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂芳基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0543] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的 5 元或 6 元杂芳基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0544] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂环基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0545] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的 5 元或 6 元杂环基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0546] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0547] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0548] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲氨基丙基) 苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0549] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 之一为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 、 Y 、 Z , 以及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中的其余那些, 各自如本文所定义。

[0550] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0551] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的 C_{6-14} 芳基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0552] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂芳基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0553] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的5元或6元杂芳基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0554] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂环基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0555] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的5元或6元杂环基; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0556] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基

或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0557] 在式(XVIb)化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0558] 在式(XVIb)化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0559] 在式(XVIb)化合物的一个实施方案中, R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y和Z各自如本文所定义。

[0560] 在式(XVIb)化合物的一个实施方案中,

[0561] R^1 为氢或 $-OR^{1a}$,其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代的 C_{1-6} 烷基;

[0562] R^2 为氢;

[0563] R^3 和 R^4 为氢;

[0564] R^6 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代的 C_{1-6} 烷基;

[0565] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代的 C_{1-6} 烷基;

[0566] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且

[0567] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

[0568] 在式(XVIb)化合物的一个实施方案中,

[0569] R^1 为氢或甲氧基;

[0570] R^2 为氢;

[0571] R^3 和 R^4 为氢;

[0572] R^6 为任选地被一个或多个卤代基团取代的 C_{1-6} 烷基;

[0573] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0574] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;且

[0575] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。

- [0576] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中,
- [0577] R^1 为氢或甲氧基;
- [0578] R^2 为氢;
- [0579] R^3 和 R^4 为氢;
- [0580] R^6 为二氟甲基;
- [0581] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;
- [0582] R^{7a} 为 C_{6-14} 芳基、单环杂芳基或单环杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代; 且
- [0583] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。
- [0584] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中,
- [0585] R^1 为氢或甲氧基;
- [0586] R^2 为氢;
- [0587] R^3 和 R^4 为氢;
- [0588] R^6 为二氟甲基;
- [0589] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;
- [0590] R^{7a} 为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代; 且
- [0591] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。
- [0592] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中,
- [0593] R^1 为氢或甲氧基;
- [0594] R^2 为氢;
- [0595] R^3 和 R^4 为氢;
- [0596] R^6 为二氟甲基;
- [0597] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;
- [0598] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代; 且
- [0599] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。
- [0600] 在式 (XVIb) 化合物的一个实施方案中,
- [0601] R^1 为氢或甲氧基;
- [0602] R^2 为氢;
- [0603] R^3 和 R^4 为氢;
- [0604] R^6 为二氟甲基;
- [0605] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;
- [0606] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代; 且
- [0607] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢。
- [0608] 在式 (XVI)、(XVIa) 或 (XVIb) 化合物的一个实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 (a) 卤代; (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基; 或 (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC$

(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};且R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}如本文别处所定义。

[0609] 在本文提供的任何通式的化合物的一个实施方案中,

[0610] R¹为氢或-OR^{1a},其中R^{1a}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代的C₁₋₆烷基;

[0611] R²为氢;

[0612] R³和R⁴为氢;

[0613] R⁶为任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代的C₁₋₆烷基;

[0614] R^{5a}和R^{5b}各自独立地为氢或任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代的C₁₋₆烷基;

[0615] R^{7a}为C₆₋₁₄芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代;

[0616] R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}为氢;且

[0617] X、Y和Z各自独立地为N或CR^x,条件是X、Y和Z中的至少两个为N;其中R^x为氢或任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代的C₁₋₆烷基。

[0618] 在本文提供的任何通式的化合物的一个实施方案中,

[0619] R¹为氢或甲氧基;

[0620] R²为氢;

[0621] R³和R⁴为氢;

[0622] R⁶为任选地被一个或多个卤代基团取代的C₁₋₆烷基;

[0623] R^{5a}和R^{5b}各自独立地为氢或C₁₋₆烷基;

[0624] R^{7a}为C₆₋₁₄芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代;

[0625] R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}为氢;且

[0626] X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0627] 在本文提供的任何通式的化合物的一个实施方案中,

[0628] R¹为氢或甲氧基;

[0629] R²为氢;

[0630] R³和R⁴为氢;

[0631] R⁶为二氟甲基;

[0632] R^{5a}和R^{5b}各自独立地为氢或C₁₋₆烷基;

[0633] R^{7a}为C₆₋₁₄芳基、单环杂芳基或单环杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代;

[0634] R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}为氢;且

[0635] X、Y和Z各自独立地为N或CH。

[0636] 在本文提供的任何通式的化合物的一个实施方案中,

- [0637] R^1 为氢或甲氧基；
- [0638] R^2 为氢；
- [0639] R^3 和 R^4 为氢；
- [0640] R^6 为二氟甲基；
- [0641] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；
- [0642] R^{7a} 为苯基、5元或6元杂芳基或5元或6元杂环基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；
- [0643] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且
- [0644] X、Y和Z各自独立地为N或CH。
- [0645] 在本文提供的任何通式的化合物的一个实施方案中，
- [0646] R^1 为氢或甲氧基；
- [0647] R^2 为氢；
- [0648] R^3 和 R^4 为氢；
- [0649] R^6 为二氟甲基；
- [0650] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；
- [0651] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；
- [0652] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且
- [0653] X、Y和Z各自独立地为N或CH。
- [0654] 在本文提供的任何通式的化合物的一个实施方案中，
- [0655] R^1 为氢或甲氧基；
- [0656] R^2 为氢；
- [0657] R^3 和 R^4 为氢；
- [0658] R^6 为二氟甲基；
- [0659] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；
- [0660] R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代；
- [0661] R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 为氢；且
- [0662] X、Y和Z各自独立地为N或CH。
- [0663] 在本文提供的任何通式，例如，式(I)、(IX)、(X)、(XI)、(XVI)、(IXa)、(Xa)、(XIa)、(XVIa)、(IXb)、(Xb)、(XIb)、(XVIb)中，基团或变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、m、n、X、Y和Z在本文描述的实施方案中进一步限定。本文提供的实施方案针对这类基团和/或变量的所有组合均在本发明的范围内。
- [0664] 在某些实施方案中， R^1 为氢。在某些实施方案中， R^1 为氰基。在某些实施方案中， R^1 为卤代。在某些实施方案中， R^1 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中， R^1 为硝基。在某些实施方案中， R^1 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^1 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中， R^1 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中， R^1 为任选地被一个、两个、三个、四个或五

个本文所述的取代基Q取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,R¹为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₆₋₁₄芳基。在某些实施方案中,R¹为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₇₋₁₅芳烷基。在某些实施方案中,R¹为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的杂芳基。在某些实施方案中,R¹为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的杂环基。

[0665] 在某些实施方案中,R¹为-C(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-C(O)OR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-C(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-OR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-O-C₁₋₆烷基,其中所述烷基任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代。在某些实施方案中,R¹为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中,R¹为-OC(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-OC(O)OR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-OC(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-OS(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-OS(O)₂R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-OS(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-NR^{1a}C(O)R^{1d},其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-NR^{1a}C(O)OR^{1d},其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-NR^{1a}S(O)R^{1d},其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-NR^{1a}S(O)₂R^{1d},其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-SR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-S(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-S(O)₂R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-S(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R¹为-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。

[0666] 在某些实施方案中,R²为氢。在某些实施方案中,R²为氰基。在某些实施方案中,R²为卤代。在某些实施方案中,R²为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中,R²为硝基。在某些实施方案中,R²为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R²为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₂₋₆烯基。在某些实施方案中,R²为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₂₋₆炔基。在某些实施方案中,R²为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,R²为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₃₋₇环烷基。在某些实施方案中,R²为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₆₋₁₄芳基。在某些实施方案中,R²为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₇₋₁₅芳烷基。在某些实施方案中,R²为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的杂芳基。在某

些实施方案中, R^2 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的杂环基。

[0667] 在某些实施方案中, R^2 为 $-C(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^1 为 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其中所述烷基任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代。在某些实施方案中, R^1 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中, R^2 为 $-OC(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-OC(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-OS(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-OS(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为氨基 ($-NH_2$)。在某些实施方案中, R^2 为 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-SR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-S(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-S(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^2 为 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。

[0668] 在某些实施方案中, R^3 为氢。在某些实施方案中, R^3 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^3 为氢、甲基、乙基或丙基 (例如, 正丙基、异丙基或2-异丙基)。

[0669] 在某些实施方案中, R^4 为氢。在某些实施方案中, R^4 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^4 为氢、甲基、乙基或丙基 (例如, 正丙基、异丙基或2-异丙基)。

[0670] 在某些实施方案中, R^3 和 R^4 连接在一起形成键。在某些实施方案中, R^3 和 R^4 连接在一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{1-6} 亚烷基。在某些实施方案中, R^3 和 R^4 连接在一起形成亚甲基、亚乙基或亚丙基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代。在某些实施方案中, R^3 和 R^4 连接在一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{1-6} 亚杂烷基。在某些实施方案中, R^3 和 R^4 连接在一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{2-6} 亚烯基。在某些实施方案中, R^3 和 R^4 连接在一起形成任选地被一个、两个、三个、

四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₂₋₆亚杂烯基。

[0671] 在某些实施方案中,R⁶为氢。在某些实施方案中,R⁶为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R⁶为任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个或三个卤代基团取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R⁶为任选地被一个或多个,在一个实施方案中被一个、两个或三个氟代基团取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R⁶为甲基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。在某些实施方案中,R⁶为二氟甲基。在某些实施方案中,R⁶为-S-C₁₋₆烷基,其中所述烷基任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代。在某些实施方案中,R⁶为-S(O)-C₁₋₆烷基,其中所述烷基任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代。在某些实施方案中,R⁶为-SO₂-C₁₋₆烷基,其中所述烷基任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代。

[0672] 在某些实施方案中,R^{5a}为氢。在某些实施方案中,R^{5a}不是氢。在某些实施方案中,R^{5a}为卤代。在某些实施方案中,R^{5a}为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中,R^{5a}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{5a}为甲基、乙基、丙基或丁基,其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代。在某些实施方案中,R^{5a}为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中,R^{5a}为甲基。在某些实施方案中,R^{5a}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₂₋₆烯基。在某些实施方案中,R^{5a}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₂₋₆炔基。在某些实施方案中,R^{5a}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,R^{5a}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₃₋₇环烷基。在某些实施方案中,R^{5a}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₆₋₁₄芳基。在某些实施方案中,R^{5a}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₇₋₁₅芳烷基。在某些实施方案中,R^{5a}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的杂芳基。在某些实施方案中,R^{5a}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的杂环基。

[0673] 在某些实施方案中,R^{5a}为-C(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为-C(O)OR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为-C(O)OR^{1a},其中R^{1a}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{5a}为-C(O)OCH₃。在某些实施方案中,R^{5a}为-C(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为-OR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为-OC(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为-OC(O)OR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为-OC(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为-OS(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为-OS(O)₂R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为-OS(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为-NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5a}为氨基(-NH₂)。在某些实施方案中,R^{5a}为-NR^{1a}C(O)

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

[0674] 在某些实施方案中, R^{5a} 为(a) 氢或卤代; (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基或杂芳基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代; 或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 。在某些实施方案中, R^{5a} 为(a) 氢或卤代; 或(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基或杂芳基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基Q取代。

[0675] 在某些实施方案中, R^{5b} 为卤代。在某些实施方案中, R^{5b} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5b} 为甲基、乙基、丙基或丁基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代。在某些实施方案中, R^{5b} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中, R^{5b} 为甲基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{5b} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的杂环基。在某些实施方案中, R^{5b} 不是杂环基。

[0676] 在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-C(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-C(O)OCH_3$ 。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案

中, R^{5b} 为 $-OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-OC(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-OC(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-OS(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-OS(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为氨基 ($-NH_2$)。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-SR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-S(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-S(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5b} 为 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。

[0677] 在某些实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代。在某些实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, 其各自任选地被一个或多个卤代基因取代。在某些实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 各自为甲基。

[0678] 在某些实施方案中, R^{5c} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{5b} 为在 2-位被一个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{5c} 为苯基或萘基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为苯基、萘-1-基或萘-2-基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基或萘-2-基。在某些实施方案中, R^{5c} 为任选地被一个或多个本文所述的取代基取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{5c} 为任选地被一个或多个本文所述的取代基取代的单环杂芳基。在某些实施方案中, R^{5c} 为任选地被一个或多个本文所述的取代基取代的 5 元或 6 元杂芳基。在某些实施方案中, R^{5c} 为任选地被一个或多个本文所述的取代基取代的双环杂芳基。

[0679] 在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-(CR^{5f}R^{5g})_n - (C_{6-14}$ 芳基), 其中所述 C_{6-14} 芳基任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为苄基、2-苄乙基、3-苄基丙基或 4-苄基丁基, 其中每个苄基部分任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为苄基、2-苄乙基、3-苄基丙基或 4-苄基丁基。在某些实施方案中, R^{5c} 为苄基、氟苄基、氯苄基、溴苄基、氰基苄基、甲基苄基或甲氧基苄

基。在某些实施方案中, R^{5c} 为(萘-1-基)甲基、(萘-2-基)甲基、2-(萘-1-基)乙基、2-(萘-2-基)乙基、3-(萘-1-基)丙基、3-(萘-2-基)丙基、4-(萘-1-基)丁基或4-(萘-2-基)丁基, 其中每个萘基部分任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代。在某些实施方案中, n 为0或1。在一个实施方案中, n 为1。在一个实施方案中, n 为1、2、3或4。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-\text{CH}_2-(\text{C}_{6-14}\text{芳基})$, 其中所述 C_{6-14} 芳基任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{C}_{6-14}\text{芳基})$, 其中所述 C_{6-14} 芳基任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-\text{CH}_2$ -苯基或 $-\text{CH}_2$ -萘基, 其中所述苯基或萘基各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代, 例如, 任选地被一个或多个F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CF₃、-OCH₃或-OCF₃取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-\text{CH}_2$ -苯基、 $-\text{CH}_2$ -萘-1-基或 $-\text{CH}_2$ -萘-2-基, 其中所述苯基或萘基各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代, 例如, 任选地被一个或多个F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CF₃、-OCH₃或-OCF₃取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-\text{CH}_2$ -苯基、 $-\text{CH}_2$ -萘-1-基或 $-\text{CH}_2$ -萘-2-基, 其中所述苯基或萘基各自任选地被一个或多个F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CF₃、-OCH₃或-OCF₃取代。在其它实施方案中, R^{5c} 为 $-\text{CH}_2$ -苯基、 $-\text{CH}_2$ -萘-1-基或 $-\text{CH}_2$ -萘-2-基, 其中所述苯基或萘基各自任选地被一个或多个以下基团取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-O-(C₁₋₄亚烷基)-N-(C₁₋₄烷基)₂ (例如, -O-CH₂CH₂-N(CH₃)₂)、-O-杂环基 (例如, -O-(N-甲基哌啶基) 或 -O-哌啶基)、-O-杂芳基 (例如, -O-吡啶基)、-NH-杂环基 (例如, -NH-(N-甲基哌啶基)、-NH-(N-甲基吡咯烷基)、-NH-哌啶基或 -NH-吡咯烷基)、-NH-杂芳基 (例如, -NH-吡啶基)、-NCH₃-杂环基 (例如, -NCH₃-(N-甲基哌啶基)、-NCH₃-(N-甲基吡咯烷基)、-NCH₃-哌啶基或 -NCH₃-吡咯烷基)、-NCH₃-杂芳基 (例如, -NCH₃-吡啶基)、杂环基 (例如, 哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌啶基或 N-甲基哌嗪基) 或杂芳基 (例如, 吡啶基或咪唑基)。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-\text{CH}_2$ -苯基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -苯基、 $-\text{CH}_2$ -(2-甲基苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(2-甲氧基1苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(2-氟苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(2-氯苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(2-溴苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(3-甲基苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(3-甲氧基1苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(3-氟苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(3-氯苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(3-溴苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(4-甲基苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(4-甲氧基1苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(4-氟苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(4-氯苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(4-溴苯基)、 $-\text{CH}_2$ -萘-1-基或 $-\text{CH}_2$ -萘-2-基。

[0680] 在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})-(\text{C}_{6-14}\text{芳基})$, 其中所述 C_{6-14} 芳基任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代, 且其中 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成3元至6元环烷基或杂环基。在一个实施方案中, R^{5c} 为-环丙基-苯基。在一个实施方案中, R^{5c} 为-环丁基-苯基。在一个实施方案中, R^{5c} 为-环戊基-苯基。在一个实施方案中, R^{5c} 为-环己基-苯基。

[0681] 在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代, 其中 n 如本文别处所定义。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-\text{CH}_2$ -(单环杂芳基), 其中所述杂芳基任选地被一个或多个本文所述的取代基取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-\text{CH}_2$ -(5元或6元杂芳基), 其中所述杂芳基任选地被一个或多个本文所述的取代基取代。在某些实施方案中, R^{5c} 为 $-\text{CH}_2$ -(双环杂芳基), 其中所述杂芳基任选地被一个或多个本文所述的取代基取代。

[0682] 在某些实施方案中, R^{5d} 为氢。在某些实施方案中, R^{5d} 为卤代。在某些实施方案中, R^{5d} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{5d} 为任选地被一个、两个、三个、四个或

五个本文所述的取代基Q取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{5d}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的甲基。在某些实施方案中,R^{5d}为甲基。在某些实施方案中,R^{5d}为甲基、乙基、丙基或丁基,其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代。在某些实施方案中,R^{5d}为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中,R^{5d}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₂₋₆烯基。在某些实施方案中,R^{5d}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₂₋₆炔基。在某些实施方案中,R^{5d}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,R^{5d}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₆₋₁₄芳基。在某些实施方案中,R^{5d}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₇₋₁₅芳烷基。在某些实施方案中,R^{5d}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的杂芳基。在某些实施方案中,R^{5d}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的杂环基。

[0683] 在某些实施方案中,R^{5d}为-C(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-C(O)OR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-C(O)OR^{1a},其中R^{1a}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{5d}为-C(O)OCH₃。在某些实施方案中,R^{5d}为-C(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-OR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-OC(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-OC(O)OR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-OC(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-OS(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-OS(O)₂R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-OS(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为氨基(-NH₂)。在某些实施方案中,R^{5d}为-NR^{1a}C(O)R^{1d},其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-NR^{1a}C(O)OR^{1d},其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-NR^{1a}S(O)R^{1d},其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-NR^{1a}S(O)₂R^{1d},其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-SR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-S(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-S(O)₂R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-S(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5d}为-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。

[0684] 在某些实施方案中,R^{5e}为氢。在某些实施方案中,R^{5e}为卤代。在某些实施方案中,R^{5e}为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中,R^{5e}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{5e}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的甲基。在某些实施方案中,R^{5e}为甲基。在某些实施

方案中, R^{5e} 为甲基、乙基、丙基或丁基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代。在某些实施方案中, R^{5e} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{5e} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的杂环基。

[0685] 在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-C(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-C(O)OCH_3$ 。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OC(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OC(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OS(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OS(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为氨基 ($-NH_2$)。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-SR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-S(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-S(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5e} 为 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。

[0686] 在某些实施方案中, R^{5f} 为氢。在某些实施方案中, R^{5f} 为卤代。在某些实施方案中, R^{5f} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的甲基。在某些实施方案中, R^{5f} 为甲基。在某些实施方案中, R^{5f} 为甲基、乙基、丙基或丁基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代。在某些实施方案中, R^{5f} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或

叔丁基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{5f} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的杂环基。

[0687] 在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-C(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-C(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-C(O)OCH_3$ 。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OC(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OC(O)OR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OS(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OS(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为氨基 ($-NH_2$)。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1d} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-SR^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-S(O)R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-S(O)_2R^{1a}$, 其中 R^{1a} 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{5f} 为 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 各自如本文所定义。

[0688] 在某些实施方案中, R^{5g} 为氢。在某些实施方案中, R^{5g} 为卤代。在某些实施方案中, R^{5g} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{5g} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{5g} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的甲基。在某些实施方案中, R^{5g} 为甲基。在某些实施方案中, R^{5g} 为甲基、乙基、丙基或丁基, 其各自任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代。在某些实施方案中, R^{5g} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中, R^{5g} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基 Q 取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{5g} 为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述

的取代基Q取代的C₂₋₆炔基。在某些实施方案中,R^{5g}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,R^{5g}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₆₋₁₄芳基。在某些实施方案中,R^{5g}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₇₋₁₅芳烷基。在某些实施方案中,R^{5g}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的杂芳基。在某些实施方案中,R^{5g}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的杂环基。

[0689] 在某些实施方案中,R^{5g}为-C(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-C(O)OR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-C(O)OR^{1a},其中R^{1a}为任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{5g}为-C(O)OCH₃。在某些实施方案中,R^{5g}为-C(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-OR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-OC(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-OC(O)OR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-OC(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-OS(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-OS(O)₂R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-OS(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为氨基(-NH₂)。在某些实施方案中,R^{5g}为-NR^{1a}C(O)R^{1d},其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-NR^{1a}C(O)OR^{1d},其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-NR^{1a}S(O)R^{1d},其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-NR^{1a}S(O)₂R^{1d},其中R^{1a}和R^{1d}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c},其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-SR^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-S(O)R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-S(O)₂R^{1a},其中R^{1a}如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-S(O)NR^{1b}R^{1c},其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。在某些实施方案中,R^{5g}为-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};其中R^{1b}和R^{1c}各自如本文所定义。

[0690] 在某些实施方案中,当一个存在的R^{5f}和一个存在的R^{5g}连接至同一碳原子时,所述R^{5f}和R^{5g}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,当一个存在的R^{5f}和一个存在的R^{5g}连接至同一碳原子时,所述R^{5f}和R^{5g}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的C₃₋₇环烷基。在某些实施方案中,当一个存在的R^{5f}和一个存在的R^{5g}连接至同一碳原子时,所述R^{5f}和R^{5g}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的环丙基。在某些实施方案中,当一个存在的R^{5f}和一个存在的R^{5g}连接至同一碳原子时,所述R^{5f}和R^{5g}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的环丁基。在某些实施方案中,当一个存在的R^{5f}和一个存在的R^{5g}连接至同一碳原子时,所述R^{5f}和R^{5g}与它们所连

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

[0691] 在某些实施方案中,当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的杂环基。在某些实施方案中,当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的3元杂环基。在某些实施方案中,当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的4元杂环基。在某些实施方案中,当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的5元杂环基。在某些实施方案中,当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个、四个或五个本文所述的取代基Q取代的6元杂环基。

[0692] 在某些实施方案中, R^{7a} 为氢。在某些实施方案中, R^{7a} 为氰基。在某些实施方案中, R^{7a} 为卤代。在某些实施方案中, R^{7a} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{7a} 为硝基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的苯基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个或多个取代基取代的苯基,这些取代基各自独立地选自氟代、氯代、溴代、甲基和甲氧基。在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的单环杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的5元杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 为咪唑基或吡唑基,其任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代。在某些实施方案中, R^{7a} 为咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基或2-甲基吡唑-3-基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本

文所述的取代基 Q^a 取代的6元杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的吡啶基。在某些实施方案中, R^{7a} 为吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基或2-甲氧基吡啶-4-基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的杂环基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的单环杂环基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的5元杂环基。在某些实施方案中, R^{7a} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的6元杂环基。在某些实施方案中, R^{7a} 为哌啶基或哌嗪基,其任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代。在某些实施方案中, R^{7a} 为1-甲基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0693] 在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-C(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-C(O)OR^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-C(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-C(NR^a)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OR^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^a 为 $-O-C_{1-6}$ 烷基,其中所述烷基任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代。在某些实施方案中, R^a 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OC(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OC(O)OR^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OC(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OS(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OS(O)_2R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OS(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-OS(O)_2NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为氨基($-NH_2$)。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-NR^aC(O)R^d$,其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-NR^aC(O)OR^d$,其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-NR^aC(O)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-NR^aS(O)R^d$,其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-NR^aS(O)_2R^d$,其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-NR^aS(O)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-SR^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-S(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-S(O)_2R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-S(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7a} 为 $-S(O)_2NR^bR^c$;其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。

[0694] 在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代。在某些实施方案中, R^{7a} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-

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

[0695] 在某些实施方案中, R^{7b} 为氢。在某些实施方案中, R^{7b} 为氰基。在某些实施方案中, R^{7b} 为卤代。在某些实施方案中, R^{7b} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{7b} 为硝基。在某些实施方案中, R^{7b} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{7b} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{7b} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{7b} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7b} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7b} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{7b} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{7b} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{7b} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的杂环基。

[0696] 在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-C(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-C(O)OR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-C(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-C(NR^a)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^a 为 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其中所述烷基任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代。在某些实施方案中, R^a 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或 3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OC(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OC(O)OR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OC(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OS(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OS(O)_2R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OS(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-OS(O)_2NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为氨基 ($-NH_2$)。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aC(O)R^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aC(O)OR^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aC(O)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aS(O)R^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aS(O)_2R^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aS(O)NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-SR^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-S(O)R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-S(O)_2R^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-S(O)NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7b} 为 $-S(O)_2NR^bR^c$; 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。

[0697] 在某些实施方案中, R^{7b} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基

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

[0698] 在某些实施方案中, R^{7c} 为氢。在某些实施方案中, R^{7c} 为氰基。在某些实施方案中, R^{7c} 为卤代。在某些实施方案中, R^{7c} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{7c} 为硝基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{7c} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的杂环基。

[0699] 在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-C(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-C(O)OR^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-C(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-C(NR^a)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OR^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^a 为 $-O-C_{1-6}$ 烷基,其中所述烷基任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代。在某些实施方案中, R^a 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OC(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OC(O)OR^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OC(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OS(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OS(O)_2R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OS(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-OS(O)_2NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为氨基($-NH_2$)。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aC(O)R^d$,其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aC(O)OR^d$,其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aC(O)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aS(O)R^d$,其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aS(O)_2R^d$,其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aS(O)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和

R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-SR^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-S(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-S(O)_2R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-S(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7c} 为 $-S(O)_2NR^bR^c$;其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。

[0700] 在某些实施方案中, R^{7c} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代。在某些实施方案中, R^{7c} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0701] 在某些实施方案中, R^{7d} 为氢。在某些实施方案中, R^{7d} 为氰基。在某些实施方案中, R^{7d} 为卤代。在某些实施方案中, R^{7d} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{7d} 为硝基。在某些实施方案中, R^{7d} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{7d} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{7d} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{7d} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7d} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7d} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{7d} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{7d} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{7d} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的杂环基。

[0702] 在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-C(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-C(O)OR^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-C(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-C(NR^a)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-OR^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^a 为 $-O-C_{1-6}$ 烷基,其中所述烷基任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代。在某些实施方案中, R^a 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-OC(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-OC(O)OR^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-OC(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-OS(O)R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-OS(O)_2R^a$,其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-OS(O)NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-OS(O)_2NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-NR^bR^c$,其中 R^b 和 R^c 各自

如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为氨基 ($-\text{NH}_2$)。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$, 其中 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, 其中 R^a 和 R^d 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-\text{SR}^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7d} 为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$; 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。

[0703] 在某些实施方案中, R^{7d} 为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代。在某些实施方案中, R^{7d} 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0704] 在某些实施方案中, R^{7e} 为氢。在某些实施方案中, R^{7e} 为氰基。在某些实施方案中, R^{7e} 为卤代。在某些实施方案中, R^{7e} 为氟代、氯代、溴代或碘代。在某些实施方案中, R^{7e} 为硝基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的 C_{7-15} 芳烷基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{7e} 为任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代的杂环基。

[0705] 在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, 其中 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自如本文所定义。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-\text{OR}^a$, 其中 R^a 如本文所定义。在某些实施方案中, R^a 为 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 其中所述烷基任选地被一个、两个、三个或四个本文所述的取代基 Q^a 取代。在某些实施方案中, R^a 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或3-二甲基氨基丙氧基。在某些实施方案中, R^{7e} 为 $-\text{OC}$

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

[0706] 在某些实施方案中, R^{7e}为苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代。在某些实施方案中, R^{7e}为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-(3-二甲基氨基丙基)苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-吗啉-4-基甲基苯基、咪唑-1-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-氟吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、1-甲基磺酰基哌啶-4-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0707] 在某些实施方案中, R^{7a}和R^{7b}与它们所连接的碳原子一起形成C₃₋₁₀环烯基、C₆₋₁₄芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代。在某些实施方案中, R^{7a}和R^{7b}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代的C₃₋₁₀环烯基。在某些实施方案中, R^{7a}和R^{7b}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代的环己烯基。在某些实施方案中, R^{7a}和R^{7b}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代的C₆₋₁₄芳基。在某些实施方案中, R^{7a}和R^{7b}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代的苯基。在某些实施方案中, R^{7a}和R^{7b}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a}和R^{7b}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代的单环杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a}和R^{7b}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基Q^a取代的5元或6元杂芳基。在某些实施方案中, R^{7a}和R^{7b}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被

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

[0710] 在某些实施方案中, R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代。在某些实施方案中, R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的 C_{3-10} 环烯基。在某些实施方案中, R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的环己烯基。在某些实施方案中, R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的苯基。在某些实施方案中, R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的单环杂芳基。在某些实施方案中, R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的5元或6元杂芳基。在某些实施方案中, R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的双环杂芳基。在某些实施方案中, R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的杂环基。在某些实施方案中, R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的单环杂环基。在某些实施方案中, R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的5元或6元杂环基。在某些实施方案中, R^{7d} 和 R^{7e} 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代的双环杂环基。

[0711] 在某些实施方案中, m 为0。在某些实施方案中, m 为1。

[0712] 在某些实施方案中, n 为0。在某些实施方案中, n 为1。在某些实施方案中, n 为2。在某些实施方案中, n 为3。在某些实施方案中, n 为4。在某些实施方案中, n 为0、1或2。在某些实施方案中, n 为0、1、2或3。在某些实施方案中, n 为1、2或3。在某些实施方案中, n 为1或2。

[0713] 在某些实施方案中, m 为0,且 n 为0、1、2或3。在某些实施方案中, m 为0,且 n 为0、1或2。在某些实施方案中, m 为0,且 n 为0或1。在某些实施方案中, m 为0,且 n 为0。在某些实施方案中, m 为0,且 n 为1。在某些实施方案中, m 为1,且 n 为0、1、2或3。在某些实施方案中, m 为1,且 n 为0、1或2。在某些实施方案中, m 为1,且 n 为0或1。在某些实施方案中, m 为1,且 n 为0。在某些实施方案中, m 为1,且 n 为1。

[0714] 在特定实施方案中, m 为0, n 为1,且 R^{5a} 和 R^{5b} 各自为甲基。

[0715] 在某些实施方案中, X 为N。在某些实施方案中, X 为 CR^x ,其中 R^x 如本文所定义。在某些实施方案中, X 为CH。

[0716] 在某些实施方案中, Y 为N。在某些实施方案中, Y 为 CR^x ,其中 R^x 如本文所定义。在某些实施方案中, Y 为CH。

[0717] 在某些实施方案中,Z为N。在某些实施方案中,Z为CR^x,其中R^x如本文所定义。在某些实施方案中,Z为CH。

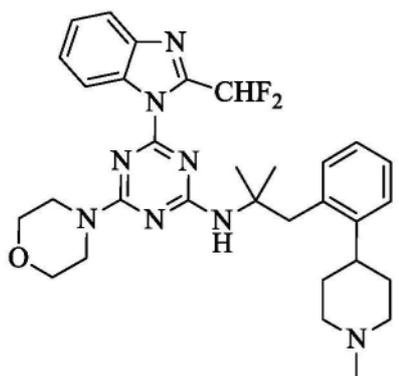
[0718] 在某些实施方案中,X、Y和Z为N。在某些实施方案中,X和Y为N,且Z为CH。在某些实施方案中,X和Z为N,且Y为CH。在某些实施方案中,Y和Z为N,且X为CH。

[0719] 在某些实施方案中,本文提供的化合物不是4-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-吗啉代-N-(2-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,3,5-三嗪-2-胺。在某些实施方案中,本文提供的化合物不是6-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(1-(4-((R)-3-(甲氧基甲基)吗啉代)苯基)乙基)-2-吗啉代嘧啶-4-胺。

[0720] 在某些实施方案中,当X、Y和Z为N,且R^{5a}为氢时,R^{5b}不是杂环基。在某些实施方案中,当X、Y和Z为N,且R^{5a}为氢时,R^{5b}不是5元杂环基。在某些实施方案中,当X、Y和Z为N,且R^{5a}为氢时,R^{5b}不是吡咯烷基。在某些实施方案中,当X、Y和Z为N,且R^{5a}为氢时,R^{5b}不是吡咯烷-1-基。

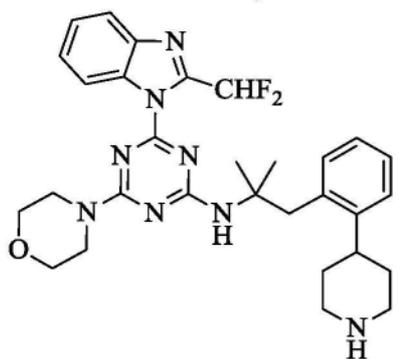
[0721] 在某些实施方案中,当X和Z为N,Y为CH,且R^{5a}为氢时,R^{5b}为吗啉代-取代的苯基。在某些实施方案中,当X和Z为N,Y为CH,且R^{5a}为氢时,R^{5b}不是4-((R)-3-(甲氧基甲基)吗啉代)苯基。

[0722] 在一个实施方案中,本文提供了选自以下的化合物:

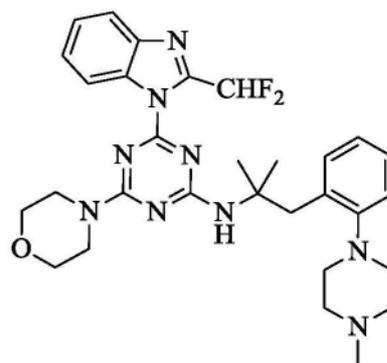


化合物 I,

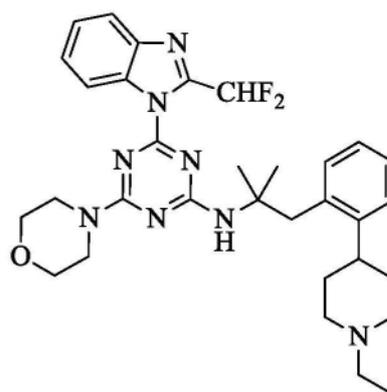
[0723]

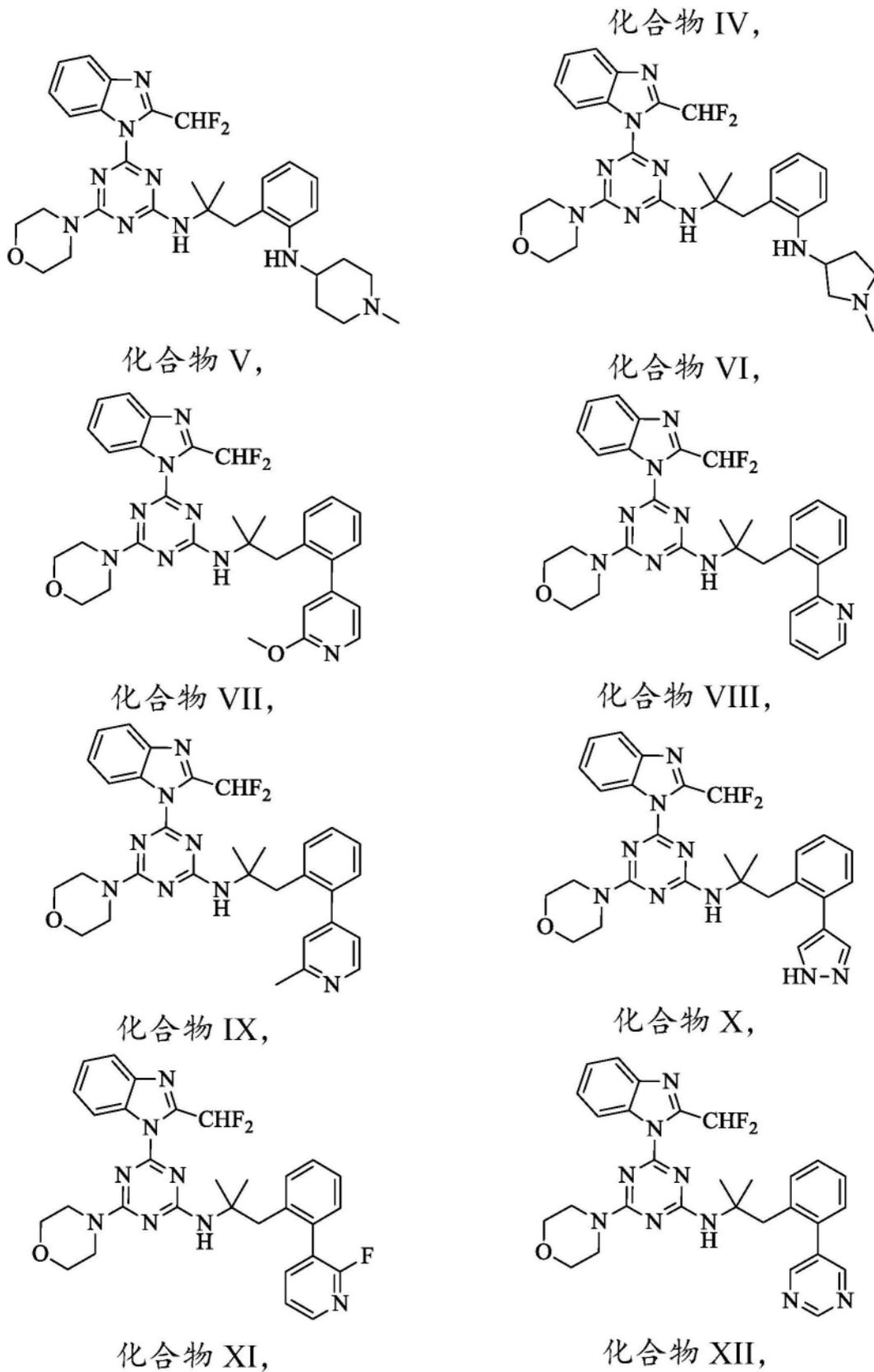


化合物 III,

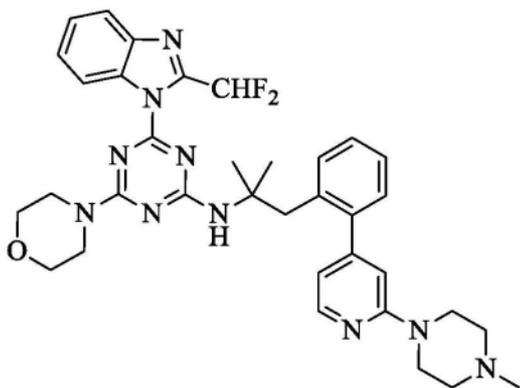


化合物 II,



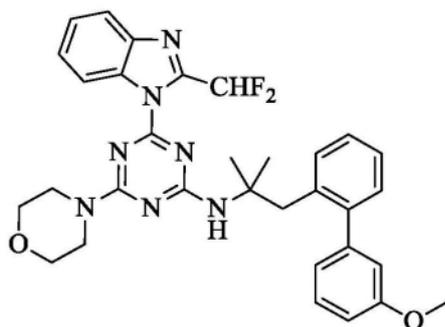


[0724]

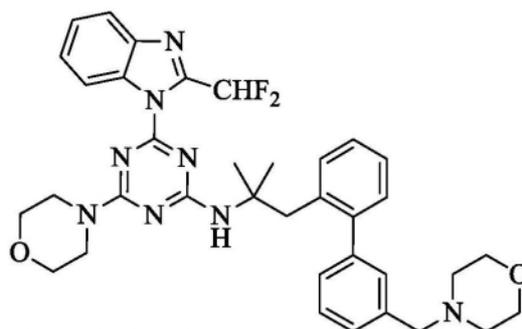


化合物 XIII,

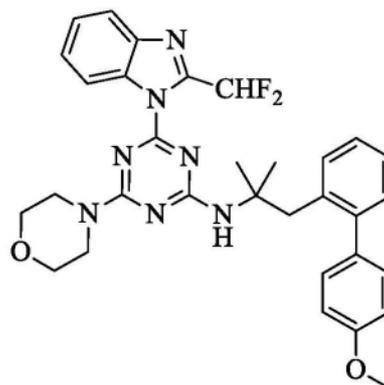
[0725]



化合物 XV, 和



化合物 XIV,



化合物 XVI。

[0726] 在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物I,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物II,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物III,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物IV,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物V,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物VI,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物VII,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物VIII,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物IX,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物X,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物XI,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物XII,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物XIII,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物XIV,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物XV,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,所述PI3K抑制剂是化合物XVI,或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶

剂化物、水合物或前药。

[0727] PD-1和PD-L1抑制剂

[0728] 本文描述了PI3K抑制剂与PD-1或PD-L1抑制剂的组合。

[0729] PD-1(程序性细胞死亡-1)受体(也称为CD279)在活化T细胞的表面上表达。其配体PD-L1通常在树突细胞或巨噬细胞的表面上表达。在一些情况下,PD1和PD-L1的相互作用停止或限制T细胞应答的发展。当PD-L1与PD-1结合时,抑制信号被传递到T细胞中,这减少了细胞因子的产生并抑制了T细胞的增殖。在一些情况下,癌细胞或肿瘤细胞利用该信号传导途径作为逃避检测和抑制免疫应答的机制。在一些情况下,PD-L1在肿瘤微环境中的癌细胞或肿瘤细胞或未转化的细胞上过表达。在一些情况下,在肿瘤细胞上表达的PD-L1与活化T细胞上的PD-1受体结合,这导致细胞毒性T细胞的抑制。这些灭活的T细胞在肿瘤微环境中仍然受到抑制。PD-1/PD-L1途径代表了由癌细胞或肿瘤细胞响应于内源性抗肿瘤活性而发挥作用的适应性免疫抗性机制。

[0730] PD-1抑制剂(或抗-PD-1剂)和PD-L1抑制剂(或抗-PD-L1剂)阻断PD-1与PD-L1之间的相互作用,并增强针对癌细胞的免疫应答。在一些情况下,对受体接合的阻断导致针对癌细胞的抗原特异性T细胞应答的扩增。在一些情况下,阻断PD-1/PD-L1相互作用的抗体靶向淋巴细胞受体或其配体,以增强内源性抗肿瘤活性。在一些情况下,PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂克服了肿瘤微环境内不同的免疫抑制途径。在一些情况下,PD-1抑制剂和/或PD-L1抑制剂可用于治疗癌症。

[0731] 任何合适的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂均可与本文所述的PI3K抑制剂组合使用。在一些实施方案中,该PD-1抑制剂是PD-1的拮抗剂。在一些实施方案中,该PD-L1抑制剂是PD-L1的拮抗剂。在一些实施方案中,该PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂是抗体、其变体或生物类似物。在一些实施方案中,该PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂是单克隆抗体。在一些实施方案中,用本文所述的PI3K抑制剂与PD-1或PD-L1抑制剂联合治疗癌症的方法导致全身免疫抑制水平的短暂降低。

[0732] 本文提供的一些实施方案描述了包含本文所述的PI3K抑制剂与PD-1抑制剂的组合的药物组合物或使用该药物组合物的方法。在本文提供的药物组合物和方法中使用的PD-1抑制剂包括但不限于纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)、MEDI0680(AMP-514)、AMP-224、AMP-514(Amplimmune)、BGB-A317、PDR001、REGN2810、JS001、AGEN2034及其变体和生物类似物。在一些实施方案中,该PD-1抑制剂是纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)、MEDI0680(AMP-514)、AMP-224、AMP-514(Amplimmune)或其变体或生物类似物。在一些实施方案中,该PD-1抑制剂是pidilizumab(CT-011),或其变体或生物类似物。在一些实施方案中,该PD-1抑制剂是纳武单抗(Opdivo®)或派姆单抗(Keytruda®),或其变体或生物类似物。在一些实施方案中,该PD-1抑制剂是纳武单抗(Opdivo®)、纳武单抗变体或纳武单抗生物类似物。在一些实施方案中,该PD-1抑制剂是派姆单抗(Keytruda®)、派姆单抗变体或派姆单抗生物类似物。在一些实施方案中,该PD-1抑制剂是BGB-A317、BGB-A317变体或BGB-A317生物类似物。在一些实施方案中,该PD-1抑制剂是PDR001、PDR001变体或PDR001生物类似物。在一些实施方案中,该PD-1抑制剂是REGN2810、

REGN2810变体或REGN2810生物类似物。

[0733] 本文提供的一些实施方案描述了包含本文所述的PI3K抑制剂与PD-L1抑制剂的组合的药物组合物或使用该药物组合物的方法。在本文提供的药物组合物和方法中使用的PD-L1抑制剂包括但不限于阿特殊单抗 (**Tecentriq®**或MPDL3280A)、avelumab (**Bavencio®**)、Durvalumab (MEDI4736)、MPDL3280A (RG7446)、BMS-936559 (MDX-1105)、MSB0010718C、YW243.55.S70及其变体和生物类似物。在一些实施方案中,该PD-L1抑制剂是阿特殊单抗 (**Tecentriq®**或MPDL3280A)、avelumab (**Bavencio®**)或Durvalumab (MEDI4736),或其变体或生物类似物。在一些实施方案中,该PD-L1抑制剂是阿特殊单抗 (**Tecentriq®**或MPDL3280A)或avelumab (**Bavencio®**),或其变体或生物类似物。在一些实施方案中,该PD-L1抑制剂是阿特殊单抗 (**Tecentriq®**或MPDL3280A)、阿特殊单抗变体或阿特殊单抗生物类似物。在一些实施方案中,该PD-L1抑制剂是avelumab (**Bavencio®**)、avelumab变体或avelumab生物类似物。在一些实施方案中,该PD-L1抑制剂是BMS-936559 (MDX-1105)、BMS-936559变体或BMS-936559生物类似物。在一些实施方案中,该PD-L1抑制剂是durvalumab (MEDI4736)、durvalumab变体或durvalumab生物类似物。

[0734] 在一些实施方案中,与包括但不限于idelalisib的其它PI3K抑制剂相比,式(I)化合物或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药对PI3K(例如,PI3K δ)表现出更高的亲合力和生物活性。在一些实施方案中,与包括但不限于idelalisib的其它PI3K抑制剂相比,式(I)化合物或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药表现出改善的或优异的药物向血细胞的分布。

[0735] 在一些实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂与式(I)化合物或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的联合疗法显示出对正常细胞的低毒性。在多个实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与PD-1或PD-L1抑制剂的组合对快速增殖的细胞,例如癌性肿瘤,比对正常细胞具有选择性毒性或更高的毒性。

[0736] 在一些实施方案中,本文所述的联合疗法避免或减少与使用PI3K抑制剂(例如idelalisib)和/或PD-1或PD-L1抑制剂相关的不良或不希望的、严重的或致命的副作用。在一些实施方案中,本文所述的联合疗法在接受该联合疗法的患者中避免、减少或最小化(严重的)感染、嗜中性粒细胞减少、(严重的)腹泻、结肠炎症、结肠炎、肺组织炎症(肺炎)、肠穿孔、肺炎、贫血、血小板减少、恶心、发热、疲劳、咳嗽、腹痛、发冷、皮疹、呕吐、高甘油三酯血症、高血糖症、肝酶(例如ALT和ALST)水平升高、肝毒性、四肢肿胀或其组合。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化包括严重感染在内的感染的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化嗜中性粒细胞减少的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化包括严重腹泻在内的腹泻的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化结肠炎症的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化结肠炎的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化肺组织炎症(肺炎)的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化肠穿孔的发生率。在某些实施方案中,本文所述的

联合疗法避免、减少或最小化肺炎的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化贫血的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化血小板减少的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化恶心的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化发热的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化疲劳的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化咳嗽的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化腹痛的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化发冷的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化皮疹的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化呕吐的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化高甘油三酯血症的发生率。

[0737] 在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化高血糖症的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化肝酶(例如,ALT和ALST)水平升高的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化肝毒性的发生率。在某些实施方案中,本文所述的联合疗法避免、减少或最小化四肢肿胀的发生率。

[0738] 在一些实施方案中,本文所述的联合疗法避免或减少与化疗、放疗或癌症疗法相关的不良或不希望的副作用。在一些情况下,本文所述的联合疗法和/或组合物为非癌细胞提供化学保护和/或放射保护性质。在进一步的或另外的实施方案中,较低量/剂量的PI3K抑制剂减少或最小化与化疗相关的任何不良副作用。与化疗、放疗或癌症疗法相关的副作用的非限制性实例包括疲劳、贫血、食欲改变、出血问题、腹泻、便秘、脱发、恶心、呕吐、疼痛、周围神经病变、肿胀、皮肤和指甲变化、尿和膀胱变化以及吞咽困难。

[0739] 使用方法

[0740] 本文提供的一些实施方案描述了用于治疗或预防增生性疾病或病症的方法,其包括与PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂联合施用PI3K抑制剂。在某些实施方案中,本文提供了治疗或预防疾病的方法,其包括施用有效量的式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和有效量的PD-1或PD-L1抑制剂。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物I或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物II或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物III或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物IV或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物V或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VI或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物VIII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物IX或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物X或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XI或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前

药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XIII或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XIV或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XV或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,式(I)化合物是化合物XVI或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是pidilizumab、纳武单抗、派姆单抗、阿特殊单抗、avelumab、BMS-936559、BGB-A317、PDR001、REGN2810或durvalumab。在其它实施方案中,该PD-1或PD-L1抑制剂是纳武单抗、派姆单抗、阿特殊单抗、BGB-A317、PDR001、REGN2810或avelumab。在一些实施方案中,该PD-1或PD-L1抑制剂是pidilizumab、纳武单抗、派姆单抗、阿特殊单抗、avelumab、BMS-936559或durvalumab。在其它实施方案中,该PD-1或PD-L1抑制剂是纳武单抗、派姆单抗、阿特殊单抗或avelumab。

[0741] 在一些实施方案中,所述增生性疾病为癌症。在某些实施方案中,所述增生性疾病为血液系统癌症。在某些实施方案中,所述增生性疾病为乳腺癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、卵巢癌、睾丸癌、膀胱癌、肺癌、肝癌、喉癌、口腔癌、结肠和胃肠道癌(例如食道癌、胃癌、胰腺癌)、脑癌、甲状腺癌、血癌和淋巴系统癌症。

[0742] 在某些实施方案中,可使用本文提供的方法治疗的癌症包括但不限于:(1)白血病,包括但不限于急性白血病,急性淋巴细胞白血病,急性髓细胞白血病,如髓母细胞性、早幼粒细胞性、髓单核细胞性、单核细胞性白血病、红白血病和骨髓增生异常综合征或其症状(如贫血、血小板减少、嗜中性粒细胞减少、两系血细胞减少(bicytopenia)或全血细胞减少),难治性贫血(RA),RA伴环形铁粒幼细胞(RARS),RA伴母细胞过多(RAEB),转化中的RAEB(RAEB-T),白血病前期和慢性粒单核细胞白血病(CMML),(2)慢性白血病,包括但不限于慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病、慢性淋巴细胞性白血病和毛细胞白血病;(3)真性红细胞增多症;(4)淋巴瘤,包括但不限于霍奇金病和非霍奇金病;(5)多发性骨髓瘤,包括但不限于郁积型多发性骨髓瘤、非分泌型骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤;(6)瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症;(7)意义未明的单克隆丙种球蛋白病;(8)良性单克隆丙种球蛋白病;(9)重链病;(10)骨和结缔组织肉瘤,包括但不限于骨肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤文肉瘤、恶性巨细胞瘤、骨纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤(血管内皮瘤)、纤维肉瘤、卡波西肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、转移性癌症、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤;(11)脑肿瘤,包括但不限于神经胶质瘤、星形细胞瘤、脑干胶质细胞瘤、室管膜瘤、少突胶质细胞瘤、非神经胶质瘤、听神经瘤、颅咽管瘤、成神经管细胞瘤、脑膜瘤、成松果体细胞瘤、松果体母细胞瘤和原发性脑淋巴瘤;(12)乳腺癌,包括但不限于腺癌、小叶(小细胞)癌、导管内癌、髓样乳腺癌、粘液性乳腺癌、管状乳腺癌、乳头状乳腺癌、原发性、佩吉特病和炎性乳腺癌;(13)肾上腺癌,包括但不限于嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌;(14)甲状腺癌,包括但不限于乳头状或滤泡性甲状腺癌、髓样甲状腺癌和未分化甲状腺癌;(15)胰腺癌,包括但不限于胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、血管活性肠肽瘤、生长激素抑制素分泌肿瘤和类癌或胰岛细胞瘤;(16)垂体癌,包括但不限于库欣病、催乳素分泌肿瘤、肢端肥大症和尿崩症;(17)眼癌,包括但不限于眼黑素瘤,如虹膜黑素瘤、脉络膜黑素瘤、睫状体黑素瘤和视网膜母细胞瘤;(18)阴道癌,包括但不限于鳞状细胞

癌、腺癌和黑素瘤；(19) 外阴癌, 包括但不限于鳞状细胞癌、黑素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和佩吉特病；(20) 宫颈癌, 包括但不限于鳞状细胞癌和腺癌；(21) 子宫癌, 包括但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤；(22) 卵巢癌, 包括但不限于卵巢上皮癌、交界性肿瘤、生殖细胞瘤和间质瘤；(23) 食道癌, 包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌、腺样囊性癌、粘液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑素瘤、浆细胞瘤、疣状癌和燕麦细胞(小细胞) 癌；(24) 胃癌, 包括但不限于腺癌、蕈样(息肉样)、溃疡性、浅表扩散性、弥漫性扩散性、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和癌肉瘤；(25) 结肠癌；(26) 直肠癌；(27) 肝癌, 包括但并不限于肝细胞癌和肝母细胞瘤；(28) 胆囊癌, 包括但不限于腺癌；(29) 胆管癌, 包括但不限于乳头状、结节性和弥漫性；(30) 肺癌, 包括但不限于非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌和小细胞肺癌；(31) 睾丸癌, 包括但不限于生殖细胞瘤、精原细胞瘤、间变性、经典性(典型性)、精母细胞性、非精原细胞瘤、胚胎性癌、畸胎瘤和绒毛膜癌(卵黄囊瘤)；(32) 前列腺癌, 包括但不限于腺癌、平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤；(33) 阴茎癌(penal cancer)；(34) 口腔癌, 包括但不限于鳞状细胞癌；(35) 基底细胞癌；(36) 唾液腺癌, 包括但不限于腺癌、粘液表皮样癌和腺样囊性癌；(37) 咽癌, 包括但不限于鳞状细胞癌和疣状；(38) 皮肤癌, 包括但不限于基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑素瘤、浅表扩散性黑素瘤、结节性黑素瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤和肢端雀斑样痣黑素瘤；(39) 肾癌, 包括但不限于肾细胞癌、腺癌、肾上腺样瘤、纤维肉瘤和移行细胞癌(肾盂和/或输尿管(uterer))；(40) 维尔姆斯瘤；(41) 膀胱癌, 包括但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌和癌肉瘤；(42) 生殖系统癌症, 如宫颈癌、子宫癌、卵巢癌或睾丸癌；(43) 食道癌；(44) 喉癌；(45) 头颈癌(如口腔癌、鼻癌、喉癌、咽癌、鼻窦癌或唾液腺癌)；和其它癌症, 包括但不限于粘液肉瘤、骨源性肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管-内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、血管母细胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌和乳头状腺癌(参见, Fishman等人, 1985, Medicine, 第2版, J.B.Lippincott Co., Philadelphia和Murphy等人, 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America)。在一些实施方案中, 该癌症是非小细胞肺癌、黑素瘤、肾细胞癌、头颈癌、结肠癌或间皮瘤。在一些实施方案中, 该癌症是非小细胞肺癌。在一些实施方案中, 该癌症是黑素瘤。

[0743] 在某些实施方案中, 本文提供了用有效量的式(I) 化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与有效量的PD-1或PD-L1抑制剂联合治疗患者的血液系统恶性肿瘤的方法。在某些实施方案中, 该血液系统恶性肿瘤为白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、T细胞恶性肿瘤或B细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中, 该血液系统恶性肿瘤为霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中, 该血液系统恶性肿瘤为慢性淋巴细胞白血病、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中, 该血液系统恶性肿瘤为慢性淋巴细胞白血病或非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中, 该血液系统恶性肿瘤为慢性淋巴细胞白血病。在其它实施方案中, 该血液系统恶性肿瘤为非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中, 该血液系统恶性肿瘤为滤泡性淋巴瘤。在其它实施方案中, 该血液系统恶性肿瘤为弥漫性大B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中, 式(I) 化合物是化合物I或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中, 式(I) 化合物是化合物II或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中, 式(I) 化合物是化合物III或其同位素变体、药学上可接受的盐、溶剂化

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

[0744] 在某些实施方案中,所述血液系统恶性肿瘤是T细胞恶性肿瘤。在某些实施方案中,T细胞恶性肿瘤包括未另外指定的外周T细胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤或治疗相关的T细胞淋巴瘤。

[0745] 在某些实施方案中,所述血液系统恶性肿瘤是B细胞恶性肿瘤。在某些情况下,B细胞恶性肿瘤包括急性淋巴母细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性单核细胞白血病(AMoL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、高危慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、高危小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、非伯基特高恶性B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿病。在某些实施方案中,该B细胞恶性肿瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在某些实施方案中,该血液系统恶性肿瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在某些实施方案中,该DLBCL是活化B细胞DLBCL(ABC-DLBCL)、生发中心B细胞样DLBCL(GBC-DLBCL)、二次打击(double hit)DLBCL(DH-DLBCL)或三次打击DLBCL(TH-DLBCL)。在某些实施方案中,该血液系统恶性肿瘤是复发难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(r/r DLBCL)。

[0746] 在某些实施方案中,所述血液系统恶性肿瘤是复发性或难治性血液系统恶性肿瘤。在某些实施方案中,该复发性或难治性血液系统恶性肿瘤是复发性或难治性T细胞恶性肿瘤。在某些实施方案中,该复发性或难治性血液系统恶性肿瘤是复发性或难治性B细胞恶性肿瘤。

[0747] 根据待治疗的病症、疾病或病况以及受试者的状况,本文提供的化合物或药物组合可以通过口服、肠胃外(例如,肌肉内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、经鼻、阴道、直肠、舌下或局部(例如,透皮或局部)给药途径来施用,并且可以以单独或一起与适用于本文别处所述的每种给药途径的药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂和媒介物配制成合适的剂量单位。

[0748] 剂量和给药方案

[0749] 在某些实施方案中,本文提供的方法包括同时或依次通过相同或不同的给药途径向患者施用式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,和PD-1或PD-L1抑制剂。

[0750] 特定给药途径对于特定活性剂的适用性将取决于活性剂本身(例如,它是否能够口服施用而在进入血流之前不分解)和待治疗的疾病。第二活性剂的推荐给药途径是本领域普通技术人员已知的。参见,例如,Physicians' Desk Reference,1755-1760(第56版,2002)。

[0751] 在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和PD-1或PD-L1抑制剂在基本上相同的时间同时施用或依次施用。如果依次进行施用,则PD-1或PD-L1抑制剂可以在施用式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药之前或之后施用。在一些实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂在施用式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药之前施用。在一些实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂与式(I)化合物、其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药同时施用。在一些实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂在施用式(I)化合物、其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药之后施用。

[0752] 在某些实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和PD-1或PD-L1抑制剂不需要借助于相同的媒介物来施用。在一些实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂和式(I)化合物,或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药在不同的媒介物中施用。PD-1或PD-L1抑制剂可以施用一次或多次,并且该组合的每种组分的施用次数可以是相同或不同的。另外,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和PD-1或PD-L1抑制剂不需要在相同部位施用。

[0753] 在一些情况下,本文所述的方法进一步包括以多个周期向有需要的受试者或患者联合施用PI3K抑制剂与PD-1或PD-L1抑制剂,所述周期按规律的时间表重复,并且在每个周期之间有休息期。例如,在一些情况下,给予治疗一周,然后休息三周,此为一个治疗周期。

[0754] 在一些情况下,一个周期包括与施用PD-1或PD-L1抑制剂同时施用PI3K抑制剂。在一些情况下,PI3K抑制剂和PD-1或PD-L1抑制剂施用约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天或约28天。

[0755] 在一些情况下,一个周期包括先施用PI3K抑制剂,然后施用PD-1或PD-L1抑制剂。在一些情况下,施用PI3K抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约

9天、约10天、约11天、约12天、约13天或约14天,然后施用PD-1或PD-L1抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天或约14天。

[0756] 在一些情况下,一个周期包括先施用PI3K抑制剂,然后并行施用PD-1或PD-L1抑制剂。在一些情况下,先施用PI3K抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天或约14天,然后并行施用PD-1或PD-L1抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天或约14天。在一些情况下,先施用PI3K抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天或约7天,然后并行施用PD-1或PD-L1抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天或约14天。在一些情况下,先施用PI3K抑制剂约7天,然后并行施用PD-1或PD-L1抑制剂约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天或约14天。在一些情况下,先施用PI3K抑制剂约7天,然后并行施用PD-1或PD-L1抑制剂约10天、约11天、约12天、约13天或约14天。

[0757] 在一些情况下,一个周期仅包括施用PI3K抑制剂。在一些情况下,PI3K抑制剂施用约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天或约28天。

[0758] 在一些情况下,一个周期仅包括施用PD-1或PD-L1抑制剂。在一些情况下,PD-1或PD-L1抑制剂施用约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天或约28天。

[0759] 在一些情况下,用于多周期化疗的方法包括在约60天或约3个月内施用第二周期。在一些情况下,用于多周期化疗的方法包括在50天内施用第二周期。在另一种情况下,第二周期在第一周期后的45、40、35、30、25、21、20、15、14、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1天内施用。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在前一周期后的50天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在前一周期后的10天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在前一周期后的9天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在前一周期后的8天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在前一周期后的7天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在前一周期后的6天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在前一周期后的5天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在前一周期后的4天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在前一周期后的3天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在前一周期后的2天内。在一些实施方案中,任何另外的周期的施用在前一周期后的1天内。在另一个实施方案中,另外的周期在前一周后的45、40、35、30、25、21、20、15、14、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1天内施用。

[0760] 治疗周期的长度取决于所给予的治疗。在一些实施方案中,治疗周期的长度在两至六周的范围内。在一些实施方案中,治疗周期的长度在四至六周的范围内。在一些实施方案中,治疗周期的长度为28天。在一些实施方案中,治疗周期的长度为56天。在一些实施方案中,治疗周期持续一、二、三或四周。在一些实施方案中,治疗周期持续四周。每个周期内安排的治疗剂量数也随所给予的药物而不同。

[0761] 在一些情况下,施用多种化合物的方法包括彼此在48小时或更短时间内施用化合物。在一些实施方案中,施用在24小时、12小时、6小时、3小时、1小时或15分钟内进行。在一些情况下,化合物同时施用。同时施用的一个实例是在口服施用第二化合物之前、之后或期间立即注射一种化合物,立即是指少于约5分钟的时间。

[0762] 在一些情况下,施用多种化合物的方法以连续的顺序进行,其中在PD-1或PD-L1抑制剂之前施用PI3K抑制剂。在另一种情况下,在PI3K抑制剂之前施用PD-1或PD-L1抑制剂。

[0763] 在一些情况下,施用PI3K抑制剂的方法是口服,而施用PD-1或PD-L1抑制剂的方法是通过注射。在一些情况下,施用PI3K抑制剂的方法是通过吸入,而施用PD-1或PD-L1抑制剂的方法是通过注射。在一些情况下,施用PI3K抑制剂的方法是通过注射,而施用PD-1或PD-L1抑制剂的方法是通过注射。

[0764] 在某些实施方案中,周期性地向患者施用式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,和PD-1或PD-L1抑制剂。如上所述,周期疗法包括施用活性剂或活性剂的组合一段时间,然后休息一段时间,并重复该顺序给药。在一些实施方案中,周期疗法减少对一种或多种疗法的抗性的发展,避免或减少一种疗法的副作用,并且/或者改善治疗的功效。

[0765] 在一些实施方案中,式(I)化合物每天、每隔一天、每隔一天每周3次、每2周、每3周、每4周、每5周、每3天、每4天、每5天、每6天、每周、每两周、每周3次、每周4次、每周5次、每周6次、每月一次、每月两次、每月3次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每5个月一次或每6个月一次施用。在一些实施方案中,式(I)化合物每天施用。

[0766] 在一些实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂每天、每隔一天、每隔一天每周3次、每3天、每4天、每5天、每6天、每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每两周、每周3次、每周4次、每周5次、每周6次、每月一次、每月两次、每月3次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每5个月一次或每6个月一次施用。

[0767] 在一些情况下,式(I)化合物或PD-1或PD-L1抑制剂任选地连续给予;或者,所施用的药物剂量暂时减少或临时中止一定的时间长度(即,“休药期”)。在一些实施方案中,休药期的长度在2天至1年之间不等,仅作为示例,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、12天、14天、15天、20天、21天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。休药期期间的剂量减少包括10%-100%,仅作为示例,包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

[0768] 在某些实施方案中,在本文所述病症、疾病或病况的一种或多种症状的治疗、预防或改善中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的适当剂量水平通常为约1至1000mg、约1至约500mg、约5至约500mg、约5至约200mg、约5至约250mg或约10至约150mg,其可以单剂量或多剂量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量为约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、450或500mg。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的给药量为约1、约5、约10、约15、约20、约25、约30、

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

[0769] 对于口服给药,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂或胶囊形式,该片剂或胶囊含有约1.0至约1,000mg的式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,在一个实施方案中,含有约1、约5、约10、约15、约20、约25、约50、约75、约100、约150、约200、约250、约300、约400、约500、约600、约750、约800、约900和约1,000mg的式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,用于针对待治疗的患者进行剂量的对症调节。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂,该片剂含有约60mg的式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。该药物组合物可以按每天1-4次的方案施用,包括每天一次、两次、三次和四次。在一些实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天施用一次。在一些实施方案中,约30mg、约45mg或约60mg的式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天施用一次。在一些实施方案中,式(I)化合物,或其同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约60mg的量施用于有需要的患者,持续28天或56天。在某些

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

[0770] 在治疗、预防或改善本文所述病症、疾病或病况的一种或多种症状的方法中,PD-1或PD-L1抑制剂的适当剂量水平通常在每天约0.1至2000mg的范围内。在一些实施方案中,每天一次或多次1-500mg有效获得所需结果。

[0771] 在某些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是pidilizumab,并且pidilizumab的给药量为约10mg/天直至(并且包括)1000mg/天。在某些实施方案中,pidilizumab的给药量为约10mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,pidilizumab的给药量为约100mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,pidilizumab的每天给药量为约10mg、约50mg、约100mg、约120mg、约240mg、约420mg或约560mg。

[0772] 在某些实施方案中,本文所述的方法进一步包括每周以1-10mg/kg的剂量静脉内施用pidilizumab。在某些实施方案中,每周以3mg/kg的剂量静脉内施用pidilizumab。在另一个实施方案中,每周以约100mg、约150mg、约240mg、约360mg或约450mg的剂量静脉内施用pidilizumab。

[0773] 在某些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是纳武单抗,并且纳武单抗的给药量为约10mg/天直至(并且包括)1000mg/天。在某些实施方案中,纳武单抗的给药量为约10mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,纳武单抗的给药量为约100mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,纳武单抗的每天给药量为约约10mg、约60mg、约120mg、约180mg、约240mg、约420mg或约560mg。

[0774] 在某些实施方案中,本文所述的方法进一步包括每两周以1-10mg/kg的剂量静脉内施用纳武单抗。在某些实施方案中,每两周以3mg/kg的剂量静脉内施用纳武单抗。在某些实施方案中,每两周在60分钟内以静脉内输注的形式施用3mg/kg的纳武单抗。在另一个实施方案中,纳武单抗的给药量为每两周约100mg、约150mg、约240mg、约360mg或约450mg。

[0775] 在某些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是派姆单抗,并且派姆单抗的给药量为约10mg/天直至(并且包括)1000mg/天。在某些实施方案中,派姆单抗的给药量为约10mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,派姆单抗的给药量为约100mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,派姆单抗的每天给药量为约10mg、约60mg、约120mg、约180mg、约240mg、约420mg或约560mg。

[0776] 在某些实施方案中,本文所述的方法进一步包括每三周以1-10mg/kg的剂量静脉内施用派姆单抗。在某些实施方案中,每三周以2mg/kg的剂量静脉内施用派姆单抗。在某些实施方案中,每三周在30分钟内以静脉内输注的形式施用2mg/kg的派姆单抗。在另一个实施方案中,派姆单抗的给药量为每三周约50mg、约100mg、约200mg、约300mg或约400mg。

[0777] 在某些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是BGB-A317,并且BGB-A317以0.5至10mg/kg范围内的剂量施用于有需要的受试者。在一些实施方案中,BGB-A317以约2mg/kg或约5mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,BGB-A317以约2mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,BGB-A317以约5mg/kg的剂量施用。

[0778] 在某些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是BGB-A317,并且BGB-A317以0.5至

10mg/kg范围内的每两周静脉内剂量施用于有需要的受试者。在一些实施方案中,每两周一次以约2mg/kg或约5mg/kg的剂量施用BGB-A317。在一些实施方案中,每两周一次以约2mg/kg的剂量施用BGB-A317。在一些实施方案中,每两周一次以约5mg/kg的剂量施用BGB-A317。在一些实施方案中,每两周一次以约2mg/kg或约5mg/kg的剂量静脉内施用BGB-A317。

[0779] 在一些实施方案中,每三周一次以约0.5至10mg/kg范围内的剂量静脉内施用BGB-A317。在一些实施方案中,每三周一次以约2mg/kg或约5mg/kg的剂量施用BGB-A317。在一些实施方案中,每三周一次以约2mg/kg的剂量施用BGB-A317。在一些实施方案中,每三周一次以约5mg/kg的剂量施用BGB-A317。在一些实施方案中,每三周一次以约2mg/kg或约5mg/kg的剂量静脉内施用BGB-A317。

[0780] 在一些实施方案中,将BGB-A317以约200mg或300mg的量施用于有需要的受试者。在一些实施方案中,每两周一次以约200mg的量向有需要的受试者施用BGB-A317。在一些实施方案中,每两周一次以约300mg的量向有需要的受试者施用BGB-A317。在一些实施方案中,每三周一次以约200mg的量向有需要的受试者施用BGB-A317。在一些实施方案中,每三周一次以约300mg的量向有需要的受试者施用BGB-A317。

[0781] 在一些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是PDR001,并且在30分钟内经由静脉内输注将PDR001施用于有需要的受试者。在其它实施方案中,经由静脉内输注将PDR001施用于有需要的受试者可达2小时。在一些实施方案中,每4或8周一次将PDR001施用于有需要的受试者。在某些实施方案中,每4周一次将PDR001施用于有需要的受试者。在其它实施方案中,每8周一次将PDR001施用于有需要的受试者。

[0782] 在一些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是REGN2810,并且每2周将REGN2810静脉内施用于有需要的受试者。在一些实施方案中,REGN2810以约200mg的量施用于有需要的受试者。在一些实施方案中,REGN2810以约3mg/kg的量施用于有需要的受试者。在其它实施方案中,REGN2810以约1mg/kg的量施用于有需要的受试者。在一些实施方案中,每两周一次以约200mg的量向有需要的受试者施用REGN2810。在一些实施方案中,每两周一次以约3mg/kg的量向有需要的受试者施用REGN2810。在其它实施方案中,每两周一次以约1mg/kg的量向有需要的受试者施用REGN2810。

[0783] 在某些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是阿特珠单抗,并且阿特珠单抗的给药量为约10mg/天直至(并且包括)1200mg/天。在某些实施方案中,阿特珠单抗的给药量为约10mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,阿特珠单抗的给药量为约100mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,阿特珠单抗的每天给药量为约10mg、约60mg、约120mg、约180mg、约240mg、约420mg或约560mg。

[0784] 在某些实施方案中,本文所述的方法进一步包括以单剂1200mg/20mL的剂量施用阿特珠单抗。在某些实施方案中,以单剂15mg/kg的剂量施用阿特珠单抗。在一些实施方案中,以静脉内输注的形式以1200mg的剂量施用阿特珠单抗。在一些实施方案中,每3周以静脉内输注的形式以1200mg的剂量施用阿特珠单抗。在一些实施方案中,每3周在60分钟内以静脉内输注的形式以1200mg的剂量施用阿特珠单抗。在另一个实施方案中,阿特珠单抗的给药量为单剂约600mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg、约1500mg或约1800mg。

[0785] 在某些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是avelumab,并且avelumab的给药量

为约10mg/天直至(并且包括)1000mg/天。在某些实施方案中,avelumab的给药量为约10mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,avelumab的给药量为约100mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,avelumab的每天给药量为约10mg、约50mg、约100mg、约300mg、约500mg、约700mg或约900mg。

[0786] 在某些实施方案中,本文所述的方法进一步包括每两周以10mg/kg的剂量施用avelumab。在一些实施方案中,每两周以静脉内输注的形式施用10mg/kg的avelumab。在一些实施方案中,每两周在60分钟内以静脉内输注的形式施用10mg/kg的avelumab。在某些实施方案中,每两周以20mg/kg的剂量施用avelumab。在另一个实施方案中,avelumab的给药量为每两周约100mg、300mg、500mg、750mg、1200mg或1500mg。在一些情况下,患者在前4次输注中预先使用对乙酰氨基酚和/或抗组胺药,然后根据需要用药。

[0787] 在某些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是BMS-936559,并且BMS-936559的给药量为约10mg/天直至(并且包括)1000mg/天。在某些实施方案中,BMS-936559的给药量为约10mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,BMS-936559的给药量为约100mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,BMS-936559的每天给药量为约10mg、约30mg、约80mg、约100mg、约200mg、约300mg或约500mg。

[0788] 在某些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是BMS-936559,并且BMS-936559的给药量为每两周3mg/kg。在某些实施方案中,BMS-936559的给药量为每两周2mg/kg。在另一个实施方案中,BMS-936559的给药量为每两周约50mg、100mg、100mg、250mg、350mg或500mg。

[0789] 在某些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是durvalumab,并且durvalumab的给药量为约10mg/天直至(并且包括)1000mg/天。在某些实施方案中,durvalumab的给药量为约10mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,durvalumab的给药量为约100mg/天至600mg/天。在某些实施方案中,durvalumab的每天给药量为约10mg、约50mg、约100mg、约300mg、约500mg、约700mg或约900mg。

[0790] 在某些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂是durvalumab,并且durvalumab的给药量为每两周10mg/kg。在某些实施方案中,durvalumab的给药量为每四周20mg/kg。在另一个实施方案中,durvalumab的给药量为单剂约100mg、400mg、800mg、1200mg、1500mg或2000mg。

[0791] 在某些实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂每天施用一次、每天施用两次或每天施用三次。在某些实施方案中,该PD-1或PD-L1抑制剂每天施用一次。在某些实施方案中,该PD-1或PD-L1抑制剂每天施用一次、每天施用两次或每天施用三次。在某些实施方案中,该PD-1或PD-L1抑制剂每天施用一次。在某些实施方案中,该PD-1或PD-L1抑制剂共同施用(例如,在单一剂型中),每天一次。

[0792] 在某些实施方案中,所述PD-1或PD-L1抑制剂每周施用一次。在某些实施方案中,该PD-1或PD-L1抑制剂每两周、三周、四周或五周施用一次。在某些实施方案中,该PD-1或PD-L1抑制剂经静脉内或通过直接注射施用。在本文所述的联合疗法的某些实施方案中,一种药剂经口服施用,而另一种药剂经静脉内施用。

[0793] 然而,应当理解,对于任何特定患者,具体剂量水平和给药频率可有所不同,并且取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长度、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄速率、药物组合、具体病况的严

重程度以及接受治疗的主体。

[0794] 另外的联合疗法

[0795] 在某些实施方案中,包含式(I)化合物、其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和PD-1或PD-L1抑制剂的联合治疗方法也可以与可用于治疗、预防或改善增生性病征、疾病或病况的一种或多种症状的第三药剂或疗法联合或组合使用。

[0796] 合适的第三治疗药剂还可以包括但不限于:(1) α -肾上腺素能药物;(2) 抗心律失常药物;(3) 抗动脉粥样硬化药物,如ACAT抑制剂;(4) 抗生素,如蒽环类、博来霉素、丝裂霉素、更生霉素和普卡霉素;(5) 抗癌药物和细胞毒性剂,例如,烷化剂,如氮芥类、烷基磺酸酯类、亚硝基脲类、乙烯亚胺类和三氮烯类;(6) 抗凝血剂,如醋硝香豆素、阿加曲班、比伐卢定、来匹卢定、磺达肝素、肝素、苯茛二酮、华法林和希美加群(xirnelagatran);(7) 抗糖尿病药物,如双胍类(例如,二甲双胍)、葡萄糖苷酶抑制剂(例如,阿卡波糖)、胰岛素、氯茴苯酸类(例如,瑞格列奈)、磺脲类(例如,格列美脲、格列本脲和格列吡嗪)、噻唑烷二酮类(例如,曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮)和PPAR- γ 激动剂;(8) 抗真菌剂,如阿莫罗芬、两性霉素B、阿尼芬净、联苯苄唑、布替萘芬、布康唑、卡泊芬净、环吡酮、克霉唑、益康唑、芬替康唑、非律平、氟康唑、异康唑、伊曲康唑、酮康唑、米卡芬净、咪康唑、萘替芬、纳他霉素、制霉菌素、奥昔康唑、雷夫康唑、泊沙康唑、龟裂霉素、舍他康唑、硫康唑、特比萘芬、特康唑、噻康唑和伏立康唑;(9) 抗炎药,例如,非甾类抗炎药,如抗炎剂,如醋氯芬酸、阿西美辛、amoxiprin、阿司匹林、阿扎丙宗、贝诺酯、溴芬酸、卡洛芬、塞来昔布、胆碱水杨酸镁、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、依托考昔、氨水扬酸(faislamine)、芬布芬、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、洛索洛芬、罗美昔布、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康、安乃近、水杨酸甲酯、水杨酸镁、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、羟基保泰松、帕瑞考昔、保泰松、吡罗昔康、双水杨酸酯、舒林酸、磺吡酮、舒洛芬、替诺昔康、噻洛芬酸和托美丁;(10) 抗代谢物,如叶酸拮抗剂、嘌呤类似物和嘧啶类似物;(11) 抗血小板药物,如GPIIb/IIIa阻断剂(例如,阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班)、P2Y(AC)拮抗剂(例如,氯吡格雷、噻氯匹定和CS-747)、西洛他唑、双嘧达莫和阿司匹林;(12) 抗增生剂,如氨甲蝶呤、FK506(他克莫司)和霉酚酸酯;(13) 抗TNF抗体或可溶性TNF受体,如依那西普、雷帕霉素和来氟米特(leflunimide);(14) α 2抑制剂;(15) β -肾上腺素能药物,如卡维地洛和美托洛尔;(16) 胆汁酸螯合剂,如考来烯胺;(17) 钙通道阻滞剂,如苯磺酸氨氯地平;(18) 化疗剂;(19) 环加氧酶-2(COX-2)抑制剂,如塞来昔布和罗非昔布;(20) 环孢菌素;(21) 细胞毒性药物,如硫唑嘌呤和环磷酰胺;(22) 利尿剂,如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲氯噻嗪、三氯噻嗪、泊利噻嗪、苯并噻嗪、依他尼酸、替尼酸、氯噻酮、呋塞米、莫唑胺、布美他尼、氨苯蝶啶、阿米洛利和安体舒通;(23) 内皮素转化酶(ECE)抑制剂,如膦酰二肽;(24) 酶,如L-天冬酰胺酶;(25) 因子VIIa抑制剂和因子Xa抑制剂;(26) 法呢基蛋白转移酶抑制剂;(27) 贝特类药物;(28) 生长因子抑制剂,如PDGF活性调节剂;(29) 生长激素促分泌素;(30) HMG辅酶A还原酶抑制剂,如普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、NK-104(又名伊伐他汀、尼伐他汀或nisbastatin)和ZD-4522(也称为瑞舒伐他汀、阿伐他汀或visastatin);中性内肽酶(NEP)抑制剂;(31) 激素类药物,如糖皮质激素(例如,可的松)、雌激素/抗雌激素、雄激素/抗雄激素、孕激素、促黄体生成激素释放激素拮抗剂和醋酸奥曲肽;(32) 免疫抑制剂;(33) 盐皮质激素受体拮抗剂,如螺内酯和依普利酮;(34) 微管破坏剂,如海鞘素;(35) 微管

稳定剂,如紫杉醇、多西紫杉醇和埃博霉素A-F; (36) MTP抑制剂; (37) 烟酸; (38) 磷酸二酯酶抑制剂,如PDE III抑制剂(例如,西洛他唑)和PDE V抑制剂(例如,西地那非、他达那非和伐地那非); (39) 植物来源的产品,如长春花生物碱类、表鬼臼毒素和紫杉烷类; (40) 血小板活化因子(PAF)拮抗剂; (41) 铂配位络合物,如顺铂、赛特铂和卡铂; (42) 钾通道开放剂; (43) 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂; (44) 蛋白酪氨酸激酶抑制剂; (45) 肾素抑制剂; (46) 角鲨烯合成酶抑制剂; (47) 类固醇,如醛固酮、倍氯米松、倍他米松、醋酸去氧皮质酮、氟氢可的松、氢化可的松(皮质醇)、泼尼松龙、强的松、甲基强的松龙、地塞米松和曲安西龙; (48) TNF- α 抑制剂,如替尼达普; (49) 凝血酶抑制剂,如蛭素; (50) 血栓溶解剂,如阿尼普酶、瑞替普酶、替奈普酶、组织纤溶酶原激活剂(tPA)、重组tPA、链激酶、尿激酶、尿激酶原和茴酰化纤溶酶原链激酶激活剂复合物(APSAC); (51) 血栓烷受体拮抗剂,如伊非曲班; (52) 拓扑异构酶抑制剂; (53) 血管肽酶抑制剂(双重NEP-ACE抑制剂),如奥马曲拉和格莫曲拉;和(54) 其它杂项药物,如羟基脲、丙卡巴肼、米托坦、六甲基蜜胺和金化合物。

[0797] 在某些实施方案中,可以与本文提供的方法联合使用的第三疗法包括但不限于手术、内分泌疗法、生物反应调节剂(例如,干扰素、白介素和肿瘤坏死因子(TNF))、过热和冷冻疗法,和减弱任何不良反应的药物(例如,止吐药)。

[0798] 在某些实施方案中,可以与本文提供的化合物联合使用的第三治疗剂包括但不限于烷化药物(氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑和异环磷酰胺)、抗代谢物(阿糖胞苷(也被称为胞嘧啶阿拉伯糖苷或Ara-C)和氨甲蝶呤)、嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂(6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷和吉西他滨)、纺锤体毒素(长春碱、长春新碱和长春瑞滨)、鬼臼毒素类(依托泊苷、伊立替康和拓扑替康)、抗生素(柔红霉素、阿霉素、博来霉素和丝裂霉素)、亚硝基脲类(卡莫司汀和洛莫司汀)、酶(天冬酰胺酶)、激素(他莫昔芬、亮丙瑞林、氟他胺和甲地孕酮)、伊马替尼、阿霉素、地塞米松和环磷酰胺。关于更新的癌症疗法的更全面讨论,参见<http://www.nci.nih.gov/>,经FDA批准的肿瘤药物的列表见<http://www.fda.gov/cder/cancer/dniglistframe.htm>,和The Merck Manual,第17版,1999,其全部内容通过引用并入本文。

[0799] 在另一个实施方案中,本文提供的方法包括施用式(I)化合物,或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,和PD-1或PD-L1抑制剂,一起施用选自以下的一种或多种化疗剂和/或疗法:烷化剂(例如,顺铂、卡铂);抗代谢物(例如,氨甲蝶呤和5-FU);抗肿瘤抗生素(例如,阿霉素和博来霉素);抗肿瘤植物生物碱类(例如,紫杉醇和依托泊苷);抗肿瘤激素(例如,地塞米松和他莫昔芬),抗肿瘤免疫剂(例如,干扰素 α 、 β 、 γ);放射疗法;和手术。在某些实施方案中,在施用式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和PD-1或PD-L1抑制剂之前、期间或之后向受试者施用所述一种或多种化疗剂和/或疗法。

[0800] 这类其它药剂或药物可以通过其常用的途径并以其常用的量,与式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和PD-1或PD-L1抑制剂同时或序贯施用。当式(I)化合物和PD-1或PD-L1抑制剂与一种或多种其它药物同时使用时,可以使用除式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和PD-1或PD-L1抑制剂外还含有这类其它药物的药物组合物,但不是必须的。因此,本文提供的药物组合物包括除式(I)化合物外还含有一种或多种其它活性成分或治疗剂的药物组合

物。

[0801] 药物组合物和给药途径

[0802] 本文提供了一种药物组合物,其包含式(I)化合物、PD-1或PD-L1抑制剂以及药学上可接受的赋形剂、佐剂、载体、缓冲液或稳定剂。在一些实施方案中,式(I)化合物和PD-1或PD-L1抑制剂存在于同一药物组合物中。在一些实施方案中,式(I)化合物和PD-1或PD-L1抑制剂在不同的药物组合物中。

[0803] 在一个实施方案中,所述药物组合物以用于口服给药的剂型提供,该剂型包含本文提供的化合物,和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。配制用于口服给药的本文提供的药物组合物可以是片剂、胶囊、粉末或液体形式。在一些实施方案中,片剂包含固体载体或佐剂。液体药物组合物通常包含液体载体,如水、石油、动物或植物油、矿物油或合成油。可以包括生理盐水溶液、右旋糖或其它糖溶液,或二醇类如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇。在一些实施方案中,胶囊包含固体载体如明胶。

[0804] 在另一个实施方案中,所述药物组合物以用于肠胃外给药的剂型提供,该剂型包含本文提供的化合物,和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。当药物组合物可以配制用于静脉内、皮肤或皮下注射时,活性成分为肠胃外可接受的水溶液的形式,其为无热原的并具有合适的pH、等渗性和稳定性。本领域相关技术人员使用例如等渗媒介物,如氯化钠注射液、林格氏注射液或乳酸林格氏注射液,能够很好地制备合适的溶液。在一些实施方案中,根据需要包含防腐剂、稳定剂、缓冲液、抗氧化剂和/或其它添加剂。

[0805] 在又一个实施方案中,所述药物组合物以用于局部给药的剂型提供,该剂型包含本文提供的化合物,和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0806] 所述药物组合物还可以配制成改进释放剂型,包括延迟释放、延伸释放(extended)、延长释放(prolonged)、持续释放、脉冲释放、控制释放、加速释放、快速释放、靶向释放和程序化释放,以及胃滞留剂型。这些剂型可以根据本领域技术人员已知的传统方法和技术来制备(参见,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,同上; Modified-Release Drug Delivery Technology,第2版,Rathbone等人编,Marcel Dekker, Inc.:New York,NY,2008)。

[0807] 本文提供的药物组合物可以以单位剂量形式或多重剂量形式提供。如本文所用的单位剂量形式是指适合人和动物受试者给药并且如本领域所知单独包装的物理离散单元。每个单位剂量包含足以产生所需治疗效果的预定量的活性成分以及所需的药用载体或赋形剂。单位剂量形式的实例包括安瓿、注射器和独立包装的片剂和胶囊。可分成几份或多次施用单位剂量形式。多重剂量形式是包装在单一容器内从而以分离的单位剂量形式施用的多个相同的单位剂量形式。多重剂量形式的实例包括装有片剂或胶囊的小瓶、瓶子,或品脱瓶或加仑瓶。

[0808] 本文提供的药物组合物可以一次施用,或按时间间隔多次施用。应当理解,精确的剂量和治疗持续时间可以根据受治疗的患者的年龄、体重和状况而变化,并且可以使用已知的测试方案或通过从体内或体外测试或诊断数据推算来经验性地确定。进一步理解,对于任何特定的个体,应根据个体需要以及施用该制剂或监督该制剂的施用的人的专业判断而随时间调整具体剂量方案。

[0809] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物进一步包含一种或多种如本文所定义

的化疗剂。

[0810] A. 口服给药

[0811] 用于口服给药的本文提供的药物组合物可以以用于口服给药的固体、半固体或液体剂型提供。如本文所用的,口服给药也包括颊部、舌和舌下给药。合适的口服剂型包括但不限于片剂、速熔剂(fastmelts)、咀嚼片、胶囊、丸剂、条状剂(strips)、含片、糖锭剂、锭剂、扁囊剂、微丸、含药口香糖、整装粉剂、泡腾或非泡腾粉末或颗粒、口服薄雾剂、溶液、乳剂、悬浮液、囊剂(wafers)、撒布胶囊(sprinkles)、酞剂和糖浆。除活性成分外,所述药物组合物还可含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,包括但不限于粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂、着色剂、染料泳移抑制剂、甜味剂、调味剂、乳化剂、悬浮和分散剂、防腐剂、溶剂、非水性液体、有机酸和二氧化碳源。

[0812] 粘合剂或造粒剂对片剂赋予聚结力,以确保片剂在压制后保持完整。合适的粘合剂或造粒剂包括但不限于淀粉,如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉(例如,STARCH1500);明胶;糖类,如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖;天然和合成胶,如阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸盐、爱尔兰藓提取物、panwar胶、印度胶、isabgol皮胶浆、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、Veegum、落叶松阿拉伯半乳糖、黄蓍胶粉和瓜尔胶;纤维素类,如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC);微晶纤维素,如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICELRC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA);及其混合物。合适的填充剂包括但不限于滑石、碳酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉及其混合物。本文提供的药物组合物中粘合剂或填充剂的量随制剂类型而变化,并且对本领域的普通技术人员而言是容易辨别的。在本文提供的药物组合物中,可存在约50重量%至约99重量%的粘合剂或填充剂。

[0813] 合适的稀释剂包括但不限于磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉和糖粉。一些稀释剂,如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇,当以足够量存在时,可对一些压缩片剂赋予特性,从而允许其在口中通过咀嚼而崩解。这类压缩片剂可用作咀嚼片。本文提供的药物组合物中稀释剂的量随制剂类型而变化,并且对本领域的普通技术人员而言是容易辨别的。

[0814] 合适的崩解剂包括但不限于琼脂;膨润土;纤维素,如甲基纤维素和羧甲基纤维素;木质品;天然海绵;阳离子交换树脂;海藻酸;树胶,如瓜尔胶和Veegum HV;柑橘渣;交联纤维素,如交联羧甲基纤维素;交联聚合物,如交联维酮;交联淀粉;碳酸钙;微晶纤维素,如羟基乙酸淀粉钠;聚克立林钾;淀粉,如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预胶化淀粉;粘土;aligns;及其混合物。本文提供的药物组合物中崩解剂的量随制剂类型而变化,并且对本领域的普通技术人员而言是容易辨别的。本文提供的药物组合物中崩解剂的量随制剂类型而变化,并且对本领域的普通技术人员而言是容易辨别的。本文提供的药物组合物可包含约0.5重量%至约15重量%或约1重量%至约5重量%的崩解剂。

[0815] 合适的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙;硬脂酸镁;矿物油;轻质矿物油;甘油;山梨醇;甘露醇;二醇,如山萘酸甘油酯和聚乙二醇(PEG);硬脂酸;月桂基硫酸钠;滑石;氢化植物油,包括花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;硬脂酸锌;油酸乙酯;月桂酸乙酯;琼脂;淀粉;石松;二氧化硅或硅胶,如AEROSIL® 200(W.R.Grace Co.,

Baltimore, MD) 和 **CAB-O-SIL®** (Cabot Co., Boston, MA); 及其混合物。本文提供的药物组合物可包含约0.1重量%至约5重量%的润滑剂。

[0816] 合适的助流剂包括但不限于胶体二氧化硅、**CAB-O-SIL®** (Cabot Co. of Boston, MA) 和无石棉滑石。合适的着色剂包括但不限于任何批准的、经检验的、水溶性FD&C染料, 和悬浮于水合氧化铝上的水不溶性FD&C染料, 和色淀及其混合物。色淀是这样的组合, 其通过将水溶性染料吸收到重金属水合氧化物中, 得到不溶形式的染料。合适的调味剂包括但不限于从植物如水果中提取的天然香料, 和产生令人愉悦味觉的合成的化合物混合物如薄荷和水杨酸甲酯。合适的甜味剂包括但不限于蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆、甘油和人工甜味剂如糖精和阿斯巴甜。合适的乳化剂包括但不限于明胶、阿拉伯胶、黄蓍胶、膨润土和表面活性剂如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯 (**TWEEN®** 20)、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯80 (**TWEEN®** 80) 和三乙醇胺油酸酯。合适的悬浮和分散剂包括但不限于羧甲基纤维素钠、果胶、黄蓍胶、Veegum、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的防腐剂包括但不限于甘油、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和醇。合适的润湿剂包括但不限于丙二醇单硬脂酸酯、失水山梨醇单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。合适的溶剂包括但不限于甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。乳剂中使用的合适的非水性液体包括但不限于矿物油和棉籽油。合适的有机酸包括但不限于柠檬酸和酒石酸。合适的二氧化碳源包括但不限于碳酸氢钠和碳酸钠。

[0817] 应当理解, 即使在同一剂型中, 许多载体和赋形剂也可能发挥数种功能。

[0818] 用于口服给药的本文提供的药物组合物可以作为压缩片、模印片、咀嚼锭、速溶片、多重压缩片或肠溶衣片、糖衣片或薄膜衣片提供。肠溶衣片是被可抵抗胃酸作用但在肠中溶解或崩解的物质包被, 从而保护活性成分免于胃的酸性环境影响的压缩片。肠溶衣包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡类、虫胶、氮合虫胶和醋酸纤维素酞酸酯。糖衣片是包裹有糖衣的压缩片, 其可有利地掩盖令人不快的味道或气味并保护片剂避免氧化。薄膜衣片是覆盖有水溶性材料的薄层或薄膜的压缩片。薄膜衣片包括但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和醋酸纤维素酞酸酯。薄膜衣赋予与糖衣相同的共性。多重压缩片是通过多于一个压缩循环制得的压缩片, 其包括分层片剂和压制包衣片或干包衣片。

[0819] 片剂剂型可从粉状、结晶或颗粒形式的活性成分, 单独或与一种或多种本文所述的载体或赋形剂(包括粘合剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂)组合制得。调味和甜味剂在咀嚼片剂和锭剂的形成中尤其有用。

[0820] 用于口服给药的本文提供的药物组合物可以作为软胶囊或硬胶囊提供, 其可从明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙制得。硬明胶胶囊也被称为干填充胶囊(DFC), 由两部分组成, 一部分塞入另一部分中; 因此完全包封活性成分。软弹性胶囊(SEC)是软的、球形壳, 例如明胶壳, 其通过加入甘油、山梨醇或类似的多元醇而塑化。软明胶壳可包含防腐剂以防止微生物生长。合适的防腐剂是如本文描述的那些防腐剂, 包括对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯, 以及山梨酸。本文提供的液体、半固体和固体剂型可包封在胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯的溶液和悬浮剂。包含这类溶液的胶囊可如美国专利4,328,245、4,409,239和4,410,545中所述制备。所述胶囊也可如本领域技术人员已知的那样进行包被, 以改善或维持活性成分的溶出。

[0821] 用于口服给药的本文提供的药物组合物可以以液体和半固体剂型提供,其包括乳剂、溶液、悬浮液、酞剂和糖浆剂。乳剂为两相系统,其中一种液体以小球形式完全分散在另一种液体中,其可以是水包油型或油包水型。乳剂可包含药学上可接受的非水性液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。悬浮剂可包括药学上可接受的悬浮剂和防腐剂。水性醇溶液可包括药学上可接受的缩醛,例如低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛,如乙醛二乙基缩醛;和具有一个或多个羟基的水可混溶性溶剂,例如丙二醇和乙醇。酞剂是透明的、甜味的水醇溶液。糖浆剂是糖例如蔗糖的浓缩水溶液,并且还可包含防腐剂。对于液体剂型,例如,在聚乙二醇中的溶液可用足量的药学上可接受的液体载体例如水稀释,从而方便地测量以供给药。

[0822] 其它有用的液体和半固体剂型包括但不限于包含本文提供的活性成分和二烷基化单亚烷基二醇或多亚烷基二醇的那些剂型,所述单亚烷基二醇或多亚烷基二醇包括1,2-二甲氧基甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚,其中350、550和750是指聚乙二醇的近似平均分子量。这些制剂可进一步包含一种或多种抗氧化剂,例如丁羟甲苯(BHT)、丁羟茴醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、焦亚硫酸钠、硫代二丙酸及其酯和二硫代氨基甲酸酯。

[0823] 用于口服给药的本文提供的药物组合物还可以以脂质体、胶束、微球或纳米系统的形式提供。胶束剂型可以如美国专利6,350,458所述制备。

[0824] 用于口服给药的本文提供的药物组合物可以作为非泡腾或泡腾颗粒和粉末提供,以复成液体剂型。在非泡腾颗粒剂或粉剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。在泡腾颗粒或粉末中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳源。

[0825] 着色剂和调味剂可在所有上述剂型中使用。

[0826] 用于口服给药的本文提供的药物组合物可配制成立即释放或改进释放剂型,包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序化释放形式。

[0827] B. 肠胃外给药

[0828] 本文提供的药物组合物可以通过注射、输注或植入进行肠胃外施用,以供局部或全身给药。本文所用的肠胃外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内、滑膜内、膀胱内和皮下给药。

[0829] 用于肠胃外给药的本文提供的药物组合物可以配制成适合于肠胃外给药的任何剂型,包括溶液、悬浮液、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米体系和适合在注射前在液体中制成溶液或悬浮液的固体形式。这样的剂型可以按照制药科学领域技术人员已知的常规方法制备(参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,同上)。

[0830] 计划用于肠胃外给药的药物组合物可包含一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂,包括但不限于水性媒介物、水混溶性媒介物、非水性媒介物、抵抗微生物生长的抗菌生物剂或防腐剂、稳定剂、溶解性增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮和分散剂、润湿或乳化剂、络合剂、掩蔽或螯合剂、冷冻保护剂(cryoprotectants)、冻干保护剂(lyoprotectants)、增稠剂、pH调节剂和惰性气体。

[0831] 合适的水性媒介物包括但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、右旋糖和乳酸林格氏注射液。

合适的非水性媒介物包括但不限于植物来源的不挥发性油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油和椰子油的中链甘油三酯和棕榈籽油。合适的水混溶性媒介物包括但不限于乙醇、1,3-丁二醇、液态聚乙二醇(例如聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺和二甲亚砜。

[0832] 合适的抗微生物剂或防腐剂包括但不限于苯酚、甲酚、汞制剂、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵(例如,苄索氯铵)、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和山梨酸。合适的等渗剂包括但不限于氯化钠、甘油和右旋糖。合适的缓冲剂包括但不限于磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂是如本文所述的那些,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的局部麻醉剂包括但不限于盐酸普鲁卡因。合适的悬浮和分散剂是如本文所述的那些,包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂是如本文所述的那些,包括聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯80和三乙醇胺油酸酯。合适的掩蔽或螯合剂包括但不限于EDTA。合适的pH调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括但不限于环糊精,包括 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、磺基丁基醚- β -环糊精和磺基丁基醚7- β -环糊精(CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

[0833] 当本文提供的药物组合物被配制用于多剂量给药时,多剂量肠胃外制剂必须含有处于抑制细菌或抑制真菌浓度的抗微生物剂。所有肠胃外制剂都必须是无菌的,正如本领域已知的和实践的。

[0834] 在一个实施方案中,用于肠胃外给药的药物组合物作为即用型无菌溶液提供。在另一个实施方案中,该药物组合物作为无菌的干燥可溶性产品提供,包括冻干粉末和皮下注射用片剂,其在临用前用媒介物重建。在又一个实施方案中,该药物组合物作为即用型无菌悬浮液提供。在又一个实施方案中,该药物组合物作为无菌的干燥不溶性产品提供,其在临用前用媒介物重建。在再一个实施方案中,该药物组合物作为即用型无菌乳剂提供。

[0835] 用于肠胃外给药的本文提供的药物组合物可以配制成立即释放或改进释放剂型,包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序化释放形式。

[0836] 用于肠胃外给药的本文提供的药物组合物可以配制成悬浮液、固体、半固体或触变性液体,以供作为植入贮库(implanted depot)施用。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物分散于固体内部基质中,该基质被在体液中不溶但允许药物组合物中的活性成分通过其扩散的外部聚合物膜包围。

[0837] 合适的内部基质包括但不限于聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化的聚氯乙烯、增塑尼龙、塑化聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅氧烷碳酸酯共聚物、亲水性聚合物(如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶)、胶原、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0838] 合适的外部聚合物膜包括但不限于聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶、表氯醇橡胶、乙烯/乙醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙醇三元共聚

物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

[0839] C. 局部给药

[0840] 本文提供的药物组合物可以局部施用到皮肤、孔或粘膜。如本文所用的,局部施用包括皮肤(皮内)、结膜、角膜内、眼内、经眼、经耳、经皮、经鼻、阴道、尿道、经呼吸系统和直肠施用。

[0841] 本文提供的药物组合物可以配制为适用于局部给药以产生局部或全身效果的任何剂型,包括乳剂、溶液、悬浮液、乳膏、凝胶、水凝胶、软膏、扑粉、敷料剂、酞剂、洗剂、悬浮剂、酞剂、糊剂、泡沫剂、膜剂、气雾剂、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带和皮肤贴剂。本文提供的药物组合物的局部制剂还可以包括脂质体、胶束、微球、纳米体系及其混合物。

[0842] 适用于本文提供的局部制剂的药学上可接受的载体和赋形剂包括但不限于水性媒介物、水混溶性媒介物、非水性媒介物、抵抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、溶解性增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮和分散剂、润湿或乳化剂、络合剂、掩蔽或螯合剂、冷冻保护剂(cryoprotectants)、冻干保护剂(lyoprotectants)、增稠剂、pH调节剂和惰性气体。

[0843] 药物组合物还可以通过电穿孔、离子电渗、超声透入、超声促渗或微针或无针注射如POWDERJECT™(Chiron Corp., Emeryville, CA)和BIOJECT™(Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR)局部施用。

[0844] 本文提供的药物组合物可以以软膏、乳膏和凝胶的形式提供。合适的软膏媒介物包括油质或烃媒介物,包括猪油、安息香化猪油(benzoated lard)、橄榄油、棉籽油和其它油、白凡士林;可乳化的或吸收媒介物,如亲水凡士林、羟基硬脂酸甘油硫酸酯和无水羊毛脂;可除去水的媒介物,如亲水性软膏;水溶性软膏媒介物,包括各种分子量的聚乙二醇;乳剂媒介物,油包水(W/O)乳剂或水包油(O/W)乳剂,包括鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸(参见,Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 同上)。这些媒介物是润肤剂,但通常需要加入抗氧化剂和防腐剂。

[0845] 合适的乳膏基质可以是水包油或油包水的。合适的乳膏媒介物可以是可水洗的,并含有油相、乳化剂和水相。油相也被称为“内”相,通常由凡士林和脂肪醇如鲸蜡醇或硬脂醇组成。虽然不是必须的,但水相通常在体积上超过油相,并通常含有湿润剂。在一些实施方案中,乳膏制剂中的乳化剂是非离子型的、阴离子型的、阳离子型的或两性的表面活性剂。

[0846] 凝胶是半固体的、悬浮液类型的体系。单相凝胶含有在液体载体中基本均匀分布的有机大分子。合适的胶凝剂包括但不限于交联丙烯酸聚合物,如卡波姆、羧聚亚烷基聚合物和CARBOPOL®亲水性聚合物,如聚氧化乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和聚乙烯醇;纤维素聚合物,如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基纤维素;树胶,如黄蓍胶和黄原胶;藻酸钠;和明胶。为了制备均匀的凝胶,可以加入分散剂如乙醇或甘油,或可以通过研磨、机械混合和/或搅拌分散胶凝剂。

[0847] 本文提供的药物组合物可以经直肠、尿道、阴道或阴道周,以栓剂、阴道栓、探条(bougies)、泥敷剂或泥罨剂、糊剂、粉末、绷带、乳膏、膏药、避孕药、软膏、溶液、乳剂、悬浮液、卫生棉条、凝胶、泡沫剂、喷雾剂或灌肠剂的形式施用。这些剂型可以使用如Remington: The Science and Practice of Pharmacy(同上)描述的常规方法制备。

[0848] 直肠、尿道和阴道栓剂是用于插入身体孔中的固体实体,其在常温下是固体,但是在体温下融化或软化以在孔内释放活性成分。在直肠和阴道栓剂中使用的药学上可接受的载体包括基质或媒介物,如硬化剂,当其与本文提供的药物组合物配制时,产生接近于体温的熔点;以及如本文所述的抗氧化剂,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢盐。合适的媒介物包括但不限于可可油(可可豆油)、甘油-明胶、卡波蜡(聚氧乙二醇)、鲸蜡、石蜡、白蜡和黄蜡,以及脂肪酸的单、二和三甘油酯的合适混合物,和水凝胶,如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羟乙酯和聚丙烯酸。还可以使用各种媒介物的组合。直肠和阴道栓剂可以通过压制或模制制备。直肠和阴道栓剂的典型重量为约2g至约3g。

[0849] 本文提供的药物组合物可以以溶液、悬浮液、软膏、乳剂、成凝胶溶液、用于溶液的粉末、凝胶、眼部插入物和植入物的形式经眼施用。

[0850] 本文提供的药物组合物可以鼻内或通过吸入施用到呼吸道。该药物组合物可以以气雾剂或溶液的形式提供,以使用加压的容器、泵、喷雾器、雾化器(如使用电动力学产生细雾的雾化器)或喷洒器单独地或与合适的推进剂如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷组合地进行递送。该药物组合物还可以作为干粉提供,以单独地或与惰性载体如乳糖或磷脂组合地用于吹入;以及作为滴鼻剂。为了鼻内使用,粉末可以包含生物粘附剂,包括壳聚糖或环糊精。

[0851] 在加压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器中使用的溶液或悬浮液可以配制成含有乙醇、乙醇水溶液或用于使本文提供的活性成分分散、增溶或延长释放的合适的供选择的试剂;作为溶剂的推进剂;和/或表面活性剂,如失水山梨醇三油酸酯、油酸或低聚乳酸。

[0852] 本文提供的药物组合物可以被微粒化到适用于通过吸入递送的大小,如约50微米或更小,或约10微米或更小。这样的大小的颗粒可以使用本领域技术人员已知的粉碎方法制备,如螺旋喷射研磨、流体床喷射研磨、形成纳米颗粒的超临界流体加工、高压均化或喷雾干燥。

[0853] 用于吸入器或吹入器中的胶囊、泡罩和药筒可以配制成含有本文提供的药物组合物的粉末混合物;适合的粉末基质,如乳糖或淀粉;和性能调节剂,如L-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁。乳糖可以是无水的或是一水合物的形式。其它合适的赋形剂或载体包括但不限于葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。用于吸入/鼻内给药的本文提供的药物组合物还可以包含合适的香料,如薄荷醇和左薄荷脑;和/或甜味剂,如糖精和糖精钠。

[0854] 用于局部给药的本文提供的药物组合物可以被配制成立即释放或改进释放剂型,包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序化释放形式。

[0855] D.改进释放

[0856] 本文提供的药物组合物可以被配制成改进释放剂型。如本文所用的,术语“改进释放”是指这样的剂型,其中当通过相同途径施用时,活性成分释放的速率或位置不同于速释剂型。改进释放剂型包括但不限于延迟释放、延伸释放(extended)、延长释放(prolonged)、持续释放、脉冲释放、控制释放、加速释放、快速释放、靶向释放、程序化释放以及胃滞留剂型。改进释放剂型的药物组合物可使用多种本领域技术人员已知的改进释放装置和方法进行制备,包括但不限于基质控释装置、渗透控释装置、多颗粒控释装置、离子交换树脂、肠溶衣、多层包衣、微球、脂质体及其组合。活性成分的释放速率还可以通过改变活性成分的颗

粒大小和多态性进行改变。

[0857] 改进释放的实例包括但不限于在以下美国专利中描述的那些:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556;5,639,480;5,733,566;5,739,108;5,891,474;5,922,356;5,972,891;5,980,945;5,993,855;6,045,830;6,087,324;6,113,943;6,197,350;6,248,363;6,264,970;6,267,981;6,376,461;6,419,961;6,589,548;6,613,358;和6,699,500。

[0858] 1. 基质控释装置

[0859] 本文提供的改进释放剂型的药物组合物可使用本领域技术人员已知的基质控释装置来制造(参见,Takada等人“Encyclopedia of Controlled Drug Delivery,”Vol.2, Mathiowitz Ed.,Wiley,1999)。

[0860] 在某些实施方案中,本文提供的改进释放制剂的药物组合物使用易蚀性基质装置进行配制,该基质装置为水溶胀的、易蚀的或可溶性的聚合物,包括但不限于合成聚合物和天然存在的聚合物和衍生物,如多糖和蛋白质。

[0861] 可用于形成易蚀基质的材料包括但不限于壳多糖、壳聚糖、葡聚糖和支链淀粉;琼脂胶、阿拉伯胶、刺梧桐胶、刺槐豆胶、黄蓍胶、角叉菜胶、盖提胶、瓜尔胶、黄原胶和硬葡聚糖;淀粉,如糊精和麦芽糊精;亲水胶体,如果胶;磷脂,如卵磷脂;海藻酸盐;海藻酸丙二醇;明胶;胶原;纤维素,如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、醋酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、醋酸丁酸纤维素(CAB)、CAP、CAT、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、偏苯三酸醋酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAT)和乙基羟乙基纤维素(EHEC);聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯醇;聚乙酸乙烯酯;甘油脂肪酸酯;聚丙烯酰胺;聚丙烯酸;乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT®,Rohm America,Inc.,Piscataway,NJ);聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯);聚乳酸;L-谷氨酸和L-谷氨酸乙酯的共聚物;可降解的乳酸-羟基乙酸共聚物;聚-D-(-)-3-羟基丁酸;和其它丙烯酸衍生物,如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯和(三甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯氯化物的均聚物和共聚物。

[0862] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物用非易蚀性基质装置进行配制。活性成分被溶解或分散于惰性基质中,一旦施用,主要通过扩散透过惰性基质进行释放。适于用作非易蚀性基质装置的材料包括但不限于不溶性塑料,如聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、氯乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶、表氯醇橡胶、乙烯/乙醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙醇三元共聚物、乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化尼龙、塑化聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅氧烷碳酸酯共聚物;亲水性聚合物,如乙基纤维素、醋酸纤维素、交聚维酮和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯;和脂肪化合物,如加诺巴蜡、微晶蜡和甘油三酯。

[0863] 在基质控释系统中,期望的释放动力学可以通过例如使用的聚合物类型、聚合物

粘度、聚合物和/或活性成分的颗粒大小、活性成分与聚合物的比例和组合物中的其它赋形剂或载体进行控制。

[0864] 改进释放剂型的本文提供的药物组合物可通过本领域技术人员已知的方法制备,包括直接压制、干法或湿法造粒后压制和熔融-造粒后压制。

[0865] 2. 渗透控释装置

[0866] 改进释放剂型的本文提供的药物组合物可使用渗透控释装置来制造,包括但不限于单室系统、双室系统、不对称膜技术 (AMT) 和挤出核心系统 (ECS)。一般而言,这样的装置具有至少两个组件:(a) 含有活性成分的核心;和 (b) 具有至少一个递送口的半透膜,该半透膜将核心包封。该半透膜控制水从使用的水性环境向核心的流入,以便通过经递送口挤出而引起药物释放。

[0867] 除了活性成分以外,渗透装置的核心任选地还包含渗透剂,该渗透剂产生驱动力,使水从使用的环境转运到该装置的核心内。一类渗透剂是水溶胀性亲水性聚合物,其也被称为“渗透聚合物”和“水凝胶”。作为渗透剂的合适的水溶胀性亲水性聚合物包括但不限于亲水性乙烯基和丙烯酸聚合物、多糖例如藻酸钙、聚环氧乙烷 (PEO)、聚乙二醇 (PEG)、聚丙二醇 (PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、交联PVP、聚乙烯醇 (PVA)、PVA/PVP共聚物、PVA/PVP与疏水性单体如甲基丙烯酸甲酯和乙酸乙烯酯的共聚物、含有大PEO嵌段的亲水性聚氨酯、交联羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素 (CMC) 和羧乙基纤维素 (CEC)、海藻酸钠、聚卡波非 (polycarbophil)、明胶、黄原胶和羟基乙酸淀粉钠。

[0868] 另一类渗透剂是渗透原 (osmogen),其能够吸水以影响跨周围包衣屏障的渗透压梯度。合适的渗透原包括但不限于无机盐,如硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、磷酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾和硫酸钠;糖类,如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、棉籽糖、山梨醇、蔗糖、海藻糖和木糖醇;有机酸,如抗坏血酸、苯甲酸、富马酸、柠檬酸、马来酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸 (edetic acid)、谷氨酸、对甲苯磺酸、琥珀酸和酒石酸;尿素;和它们的混合物。

[0869] 可以使用具有不同溶出率的渗透剂来影响在开始时多快地由该剂型递送活性成分。例如,可以使用无定形糖,如MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) 来提供在前面数个小时较快地递送,以快速产生所需的治疗效果,而剩下的量逐渐和连续释放以在延长的一段时间内维持治疗或预防效果的所需水平。在这种情况下,活性成分以这样的速率释放以代替代谢和排泄的活性成分的量。

[0870] 所述核心也可以包含各种各样的如本文所述的其它赋形剂和载体,以增强剂型的性能或提高稳定性或加工。

[0871] 可用于形成半透膜的材料包括各种等级的丙烯酸、乙烯基化合物、醚、聚酰胺、聚酯和纤维素衍生物,它们在生理相关的pH下都是水渗透性的和水不溶性的,或者易于通过化学改变如交联而成为水不溶性的。可用于形成包衣的合适聚合物的实例包括塑化的、未塑化的和强化的醋酸纤维素 (CA)、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、醋酸丁酸纤维素 (CAB)、CA氨基甲酸乙酯、CAP、CA氨基甲酸甲酯、CA琥珀酸酯、偏苯三酸醋酸纤维素 (CAT)、CA二甲基氨基乙酸酯、CA碳酸乙酯、CA氯乙酸酯、CA草酸乙酯、CA磺酸

甲酯、CA磺酸丁酯、CA对甲苯磺酸酯、琼脂乙酸酯、直链淀粉三乙酸酯、乙酸 β 葡聚糖、三乙酸 β 葡聚糖、乙醛二甲基乙酸酯、刺槐豆胶的三乙酸酯、羟基化乙烯-乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯酸)和聚(丙烯酸酯)和聚(甲基丙烯酸)和聚(甲基丙烯酸酯)及其共聚物、淀粉、葡聚糖、糊精、壳聚糖、胶原、明胶、聚烯、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯基卤化物、聚乙烯基酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0872] 半透膜也可以是疏水性微孔膜,其中孔基本上被气体充填并且不被水性介质润湿但水汽可透过,如美国专利5,798,119中所公开的。这样的疏水性但水汽可透过的膜一般由疏水性聚合物如聚烯、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯基卤化物、聚偏二氟乙烯、聚乙烯基酯和醚、天然蜡和合成蜡组成。

[0873] 半透膜上的递送口可以在包衣后通过机械或激光钻孔而形成。递送口也可以通过腐蚀水溶性材料的塞子或者通过破坏在核心中压痕上方的膜的较薄部分而原位形成。另外,递送口可以在包衣过程中形成,如在美国专利5,612,059和5,698,220中公开的类型的不对称膜包衣的情况下。

[0874] 活性成分的释放总量和释放速率可以基本上通过半透膜的厚度和孔隙率、核心的组成以及递送口的数目、大小和位置进行调节。

[0875] 渗透控释剂型的药物组合物还可包含另外的如本文所述的常规赋形剂或载体,以提高制剂的性能或加工。

[0876] 渗透控释剂型可以按照本领域技术人员已知的常规方法和技术来制备(参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 同上; Santus和Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma等人, Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma等人, J. Controlled Release 2002, 79, 7-27)。

[0877] 在某些实施方案中,将本文提供的药物组合物配制为AMT控释剂型,其包含包裹核心的不对称渗透膜,该核心包含活性成分和其它药学上可接受的赋形剂或载体。参见美国专利5,612,059和WO 2002/17918。AMT控释剂型可以按照本领域技术人员已知的常规方法和技术来制备,包括直接压制、干法制粒、湿法制粒和浸涂法。

[0878] 在某些实施方案中,将本文提供的药物组合物配制为ESC控释剂型,其包含包裹核心的渗透膜,该核心包含活性成分、羟乙基纤维素和其它药学上可接受的赋形剂或载体。

[0879] 3. 多颗粒控释装置

[0880] 改进释放剂型的本文提供的药物组合物可以被制备为多颗粒控释装置,其包含多个约10 μ m至约3mm、约50 μ m至约2.5mm或约100 μ m至约1mm直径的颗粒、微粒或微丸。这类多颗粒可通过本领域技术人员已知的方法来制备,包括湿法和干法制粒、挤出/滚圆、辊压、熔融-冷凝以及通过喷涂种子核心。参见,例如, Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; 和 Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989。

[0881] 本文所述的其它赋形剂或载体可以与药物组合物共混以辅助加工和形成多颗粒。得到的颗粒自身可以构成多颗粒装置或者可以用各种成膜材料如肠溶性聚合物、水膨胀性和水溶性聚合物进行包被。多颗粒可进一步加工为胶囊或片剂。

[0882] 4. 靶向递送

[0883] 本文提供的药物组合物还可以配制成靶向待治疗的受试者的特定组织、受体或其它身体区域,包括基于脂质体、基于再密封的红细胞和基于抗体的递送系统。实例包括但不限于在以下美国专利中公开的那些:6,316,652;6,274,552;6,271,359;6,253,872;6,139,865;6,131,570;6,120,751;6,071,495;6,060,082;6,048,736;6,039,975;6,004,534;5,985,307;5,972,366;5,900,252;5,840,674;5,759,542;和5,709,874。

[0884] 制品

[0885] 本文提供的化合物也可以使用本领域技术人员公知的包装材料提供为制品。参见,例如美国专利5,323,907、5,052,558和5,033,252。药物包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器,和任何适于选定制剂和预期给药和治疗模式的包装材料。

[0886] 本文还提供了试剂盒,当由医师使用时,可以简化适量的活性成分向受试者的施用。在某些实施方案中,本文提供的试剂盒包括一个或多个容器和式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和PD-1或PD-L1抑制剂的剂型。

[0887] 在某些实施方案中,本文提供的试剂盒包括一个或多个容器和式(I)化合物或其同位素变体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和PD-1或PD-L1抑制剂的剂型。本文提供的试剂盒可以进一步包括用于施用活性成分的装置。这类装置的实例包括但不限于注射器、无针注射器点滴袋、贴剂和吸入器。

[0888] 本文提供的试剂盒可以进一步包括可以用于施用一种或多种活性成分的药学上可接受的媒介物。例如,如果活性成分以必须重建才能肠胃外施用的固体形式提供,那么试剂盒可以包括合适的媒介物的密封容器,活性成分可以溶于该媒介物中以形成适用于肠胃外施用的无微粒的无菌溶液。药学上可接受的媒介物的实例包括但不限于:水性媒介物,包括但不限于注射用水USP、氯化钠注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖和氯化钠注射液以及乳酸林格氏注射液;可与水混溶的媒介物,包括但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;以及非水性媒介物,包括但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

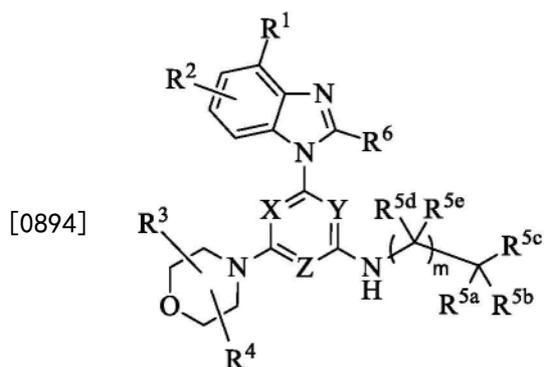
[0889] 将通过以下非限制性实例进一步理解本公开内容。

[0890] 其它实施方案

[0891] 实施方案包括以下实施方案P1至P31。

[0892] 实施方案P1.一种治疗或预防疾病的方法,其包括施用:

[0893] (i) 有效量的式(I)化合物;



式(I),

[0895] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中：

[0896] X、Y和Z各自独立地为N或CR^X，条件是X、Y和Z中的至少两个是氮原子；其中R^X为氢或C₁₋₆烷基；

[0897] R¹和R²各自独立地为 (a) 氢、氰基、卤代或硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或 (c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；其中每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}独立地为 (i) 氢；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或者 (iii) R^{1b}和R^{1c}与它们所连接的N原子一起形成杂环基；

[0898] R³和R⁴各自独立地为氢或C₁₋₆烷基；或者R³和R⁴连接在一起形成键、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚杂烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚杂烯基；

[0899] R^{5a}为 (a) 氢或卤代；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或 (c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

[0900] R^{5b}为 (a) 卤代；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或 (c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

[0901] R^{5c}为-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C₆₋₁₄芳基)或-(CR^{5f}R^{5g})_n-杂芳基；

[0902] R^{5d}和R^{5e}各自独立地为 (a) 氢或卤代；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基；或 (c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})

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

[0903] R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;或 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;或者(d)当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;

[0904] R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基; m 为0或1;且

[0905] n 为0、1、2、3或4;

[0906] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^x 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 和 R^{5g} 中的每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代,其中每个取代基 Q 独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基,其各自进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;和(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,其中每个 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;或者(iii) R^b 和 R^c 与它们所连接的N原子一起形成杂环基,该杂环基进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;

[0907] 其中每个 Q^a 独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 和 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$;其中每个 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii) R^f 和 R^g 与它们所连接的N原子一起形成杂环基;或者

[0908] 其中彼此相邻的两个取代基 Q 任选地形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;以及

[0909] (ii)有效量的PD-1或PD-L1抑制剂,其中所述疾病是癌症。

[0910] 实施方案P2.实施方案P1的方法,其中 R^{5b} 为(a)卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔

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

[0911] 实施方案P3. 实施方案P1的方法, 其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为(a) 卤代; (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基; 或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 。

[0912] 实施方案P4. 实施方案P3的方法, 其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自为任选地被一个、两个或三个卤代基团取代的甲基。

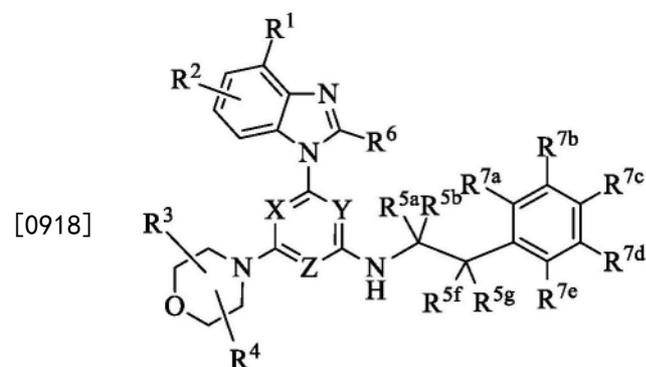
[0913] 实施方案P5. 实施方案P1-P4中任一项的方法, 其中n为1。

[0914] 实施方案P6. 实施方案P1-P5中任一项的方法, 其中 R^{5f} 和 R^{5g} 各自为氢。

[0915] 实施方案P7. 实施方案P1-P4中任一项的方法, 其中n为0。

[0916] 实施方案P8. 实施方案P1-P7中任一项的方法, 其中m为0。

[0917] 实施方案P9. 实施方案P1-P8中任一项的方法, 其中式(I)化合物为式(XI)化合物:



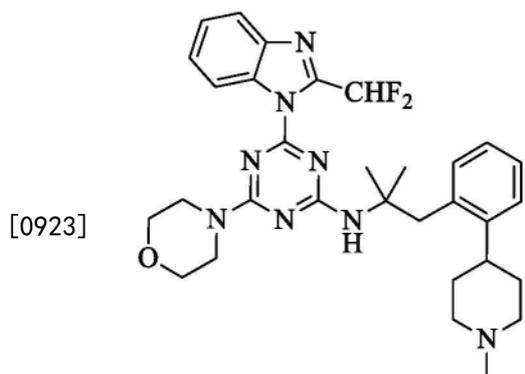
式(XI),

[0919] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药; 其中:

[0920] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自独立地为(a) 氢、氰基、卤代或硝基; (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代; 或(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 或 $-S(O)_2NR^bR^c$; 或者

[0921] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中彼此相邻的两个形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代。

[0922] 实施方案P10. 实施方案P1-P9中任一项的方法, 其中式(I)化合物是化合物I:



化合物 I,

[0924] 或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0925] 实施方案P11.实施方案P1-P10中任一项的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是pidilizumab、纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、avelumab、BMS-936559、BGB-A317、PDR001、REGN2810或durvalumab,或其变体或生物类似物,或其组合。

[0926] 实施方案P12.实施方案P11的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是pidilizumab,或其变体或生物类似物。

[0927] 实施方案P13.实施方案P11的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是纳武单抗,或其变体或生物类似物。

[0928] 实施方案P14.实施方案P11的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是派姆单抗,或其变体或生物类似物。

[0929] 实施方案P15.实施方案P11的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是阿特珠单抗,或其变体或生物类似物。

[0930] 实施方案P16.实施方案P11的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是BMS-936559,或其变体或生物类似物。

[0931] 实施方案P17.实施方案P11的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是durvalumab,或其变体或生物类似物。

[0932] 实施方案P18.实施方案P11的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是BGB-A317,或其变体或生物类似物。

[0933] 实施方案P19.实施方案P11的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是PDR001,或其变体或生物类似物。

[0934] 实施方案P20.实施方案P11的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是REGN2810,或其变体或生物类似物。

[0935] 实施方案P21.实施方案P1-P20中任一项的方法,其中所述癌症是非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、黑素瘤、肾细胞癌、头颈癌、结肠癌或间皮瘤。

[0936] 实施方案P22.实施方案P1-P21中任一项的方法,其中所述癌症是黑素瘤。

[0937] 实施方案P23.实施方案P1-P22中任一项的方法,其中化合物的施用以一个或多个周期进行。

[0938] 实施方案P24.一种用于受试者的多周期化疗的方法,其中该方法包括向该受试者施用至少两个化疗周期,其中在每个化疗周期中,向该受试者施用PI3K抑制剂和PD-1或PD-

L1抑制剂。

[0939] 实施方案P25. 实施方案24的方法, 其中所述化合物彼此在6小时或更短时间内施用。

[0940] 实施方案P26. 实施方案P24或P25的方法, 其中所述化合物彼此在1小时或更短时间内施用。

[0941] 实施方案P27. 实施方案P24-P26中任一项的方法, 其中所述化合物同时施用。

[0942] 实施方案P28. 实施方案P24-P26中任一项的方法, 其中所述化合物顺序施用。

[0943] 实施方案P29. 实施方案P24-P28中任一项的方法, 其中所述PI3K抑制剂经口服施用, 并且所述PD-1或PD-L1抑制剂通过注射施用。

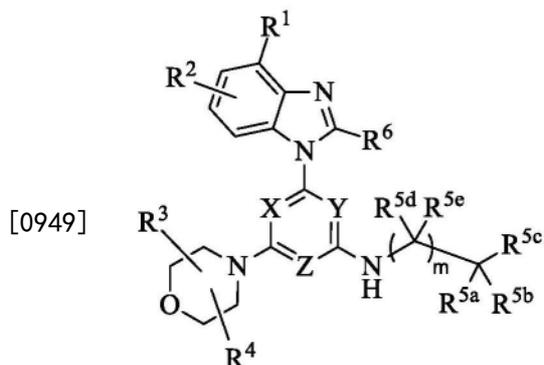
[0944] 实施方案P30. 实施方案P24-P29中任一项的方法, 其中第二周期的施用在50天内。

[0945] 实施方案P31. 实施方案P24-P29中任一项的方法, 其中任何另外的周期的施用在前一周期后的50天内。

[0946] 进一步的实施方案包括以下实施方案1至42。

[0947] 实施方案1. 一种治疗或预防癌症的方法, 其包括施用:

[0948] (i) 有效量的式(I)化合物;



式(I),

[0950] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药; 其中:

[0951] X、Y和Z各自独立地为N或CR^X, 条件是X、Y和Z中的至少两个是氮原子; 其中R^X为氢或C₁₋₆烷基;

[0952] R¹和R²各自独立地为 (a) 氢、氰基、卤代或硝基; (b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基; 或 (c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; 其中每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}独立地为 (i) 氢; (ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基; 或者 (iii) R^{1b}和R^{1c}与它们所连接的N原子一起形成杂环基;

[0953] R³和R⁴各自独立地为氢或C₁₋₆烷基; 或者R³和R⁴连接在一起形成键、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚杂烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚杂烯基;

[0954] R^{5a} 为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

[0955] R^{5b} 为(a)卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

[0956] R^{5c} 为 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ (C_{6-14} 芳基)或 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ 杂芳基;

[0957] R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

[0958] R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$;或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;或者(d) 当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;

[0959] R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)-C_{1-6}$ 烷基或 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基; m 为0或1;且

[0960] n 为0、1、2、3或4;

[0961] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^X 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 和 R^{5g} 中的每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代,其中每个取代基 Q 独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基,其各自进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;和(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 和 $-S(O)_2NR^bR^c$,其中每个 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环

基,其各自进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;或者(iii) R^b 和 R^c 与它们所连接的N原子一起形成杂环基,该杂环基进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;

[0962] 其中每个 Q^a 独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 和 $-S(O)_2NR^fR^g$;其中每个 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii) R^f 和 R^g 与它们所连接的N原子一起形成杂环基;或者

[0963] 其中彼此相邻的两个取代基 Q 任选地形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;以及

[0964] (ii)有效量的PD-1或PD-L1抑制剂。

[0965] 实施方案2.实施方案1的方法,其中 R^{5b} 为(a)卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基或杂芳基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 。

[0966] 实施方案3.实施方案1的方法,其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为(a)卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 。

[0967] 实施方案4.实施方案3的方法,其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自为任选地被一个、两个或三个卤代基团取代的甲基。

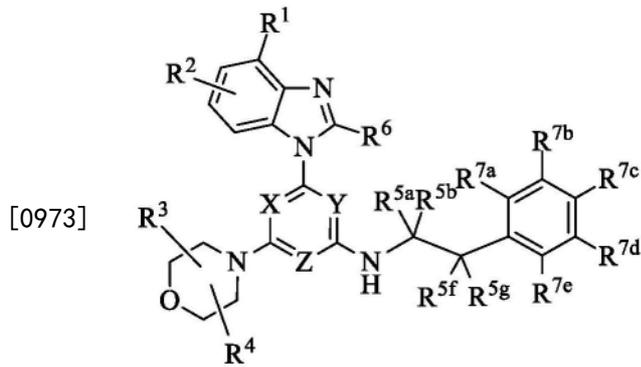
[0968] 实施方案5.实施方案1-4中任一项的方法,其中n为1。

[0969] 实施方案6.实施方案1-5中任一项的方法,其中 R^{5f} 和 R^{5g} 各自为氢。

[0970] 实施方案7.实施方案1-4中任一项的方法,其中n为0。

[0971] 实施方案8.实施方案1-7中任一项的方法,其中m为0。

[0972] 实施方案9.实施方案1-6或8中任一项的方法,其中式(I)化合物为式(XI)化合物:



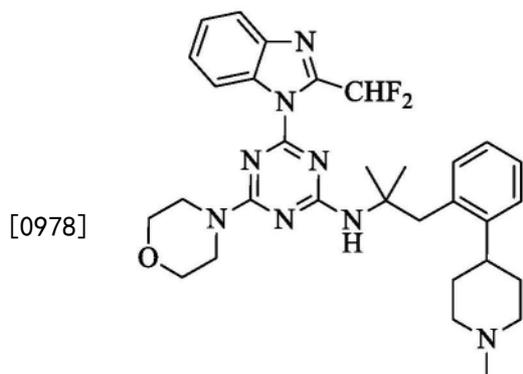
式(XI),

[0974] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

[0975] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自独立地为 (a) 氢、氰基、卤代或硝基; (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;或 (c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 或 $-S(O)_2NR^bR^c$;或者

[0976] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中彼此相邻的两个形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代。

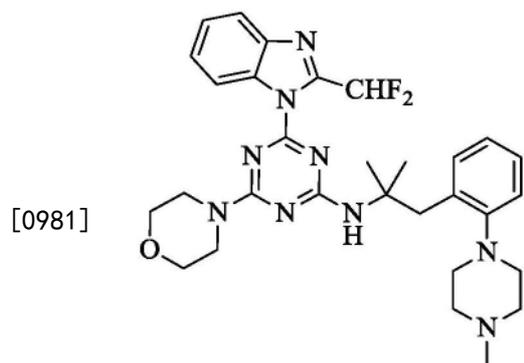
[0977] 实施方案10. 实施方案1-9中任一项的方法,其中式(I)化合物是化合物I:



化合物 I,

[0979] 或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

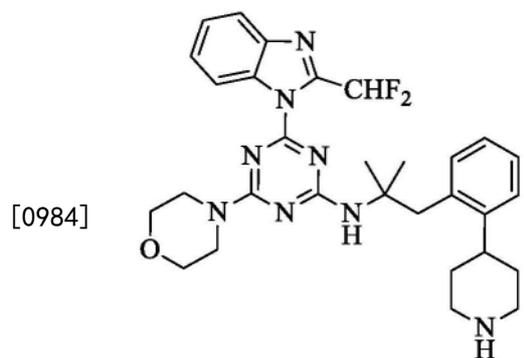
[0980] 实施方案11. 实施方案1-9中任一项的方法,其中式(I)化合物是化合物II:



化合物 II,

[0982] 或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

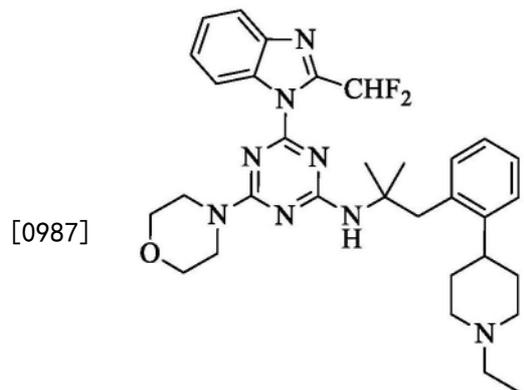
[0983] 实施方案12. 实施方案1-9中任一项的方法,其中式 (I) 化合物是化合物III:



化合物 III,

[0985] 或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

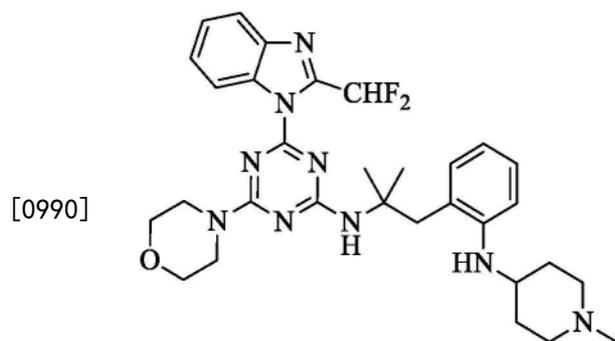
[0986] 实施方案13. 实施方案1-9中任一项的方法,其中式 (I) 化合物是化合物IV:



化合物 IV,

[0988] 或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

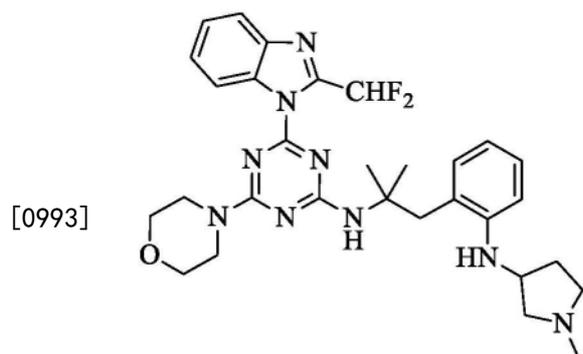
[0989] 实施方案14. 实施方案1-9中任一项的方法,其中式 (I) 化合物是化合物V:



化合物 V,

[0991] 或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

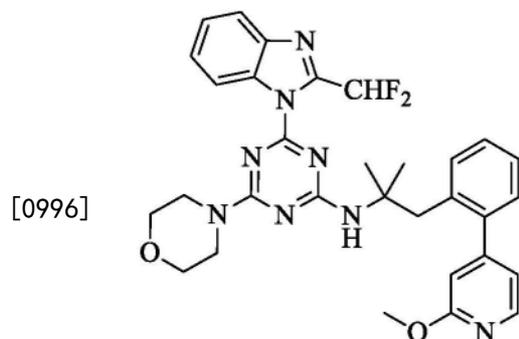
[0992] 实施方案15. 实施方案1-9中任一项的方法,其中式(I)化合物是化合物VI:



化合物 VI,

[0994] 或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0995] 实施方案16. 实施方案1-9中任一项的方法,其中式(I)化合物是化合物VII:

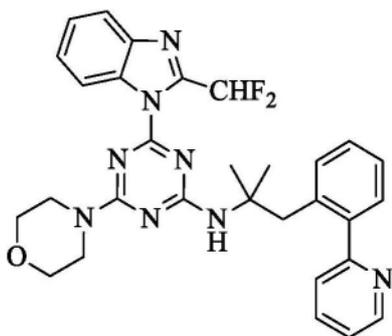


化合物 VII,

[0997] 或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0998] 实施方案17. 实施方案1-9中任一项的方法,其中式(I)化合物是化合物VIII:

[0999]

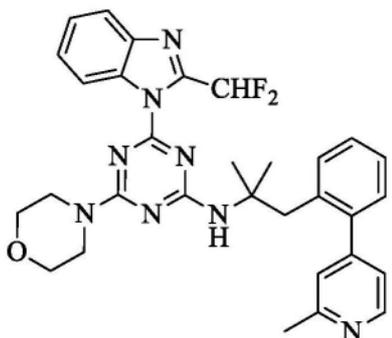


化合物 VIII,

[1000] 或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[1001] 实施方案18.实施方案1-9中任一项的方法,其中式(I)化合物是化合物IX:

[1002]

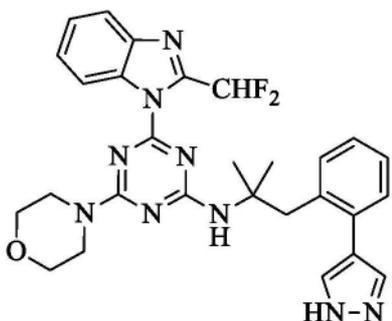


化合物 IX,

[1003] 或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[1004] 实施方案19.实施方案1-9中任一项的方法,其中式(I)化合物是化合物X:

[1005]



化合物 X,

[1006] 或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[1007] 实施方案20.实施方案1-19中任一项的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是pidilizumab、纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、avelumab、BMS-936559、BGB-A317、PDR001、REGN2810或durvalumab,或其变体或生物类似物,或其组合。

[1008] 实施方案21.实施方案20的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是pidilizumab,或其变体或生物类似物。

[1009] 实施方案22.实施方案20的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是纳武单抗,或其变体或生物类似物。

[1010] 实施方案23.实施方案20的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是派姆单抗,或其

变体或生物类似物。

[1011] 实施方案24. 实施方案20的方法, 其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是阿特殊单抗, 或其变体或生物类似物。

[1012] 实施方案25. 实施方案20的方法, 其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是BMS-936559, 或其变体或生物类似物。

[1013] 实施方案26. 实施方案20的方法, 其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是durvalumab, 或其变体或生物类似物。

[1014] 实施方案27. 实施方案20的方法, 其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是BGB-A317, 或其变体或生物类似物。

[1015] 实施方案28. 实施方案20的方法, 其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是PDR001, 或其变体或生物类似物。

[1016] 实施方案29. 实施方案20的方法, 其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是REGN2810, 或其变体或生物类似物。

[1017] 实施方案30. 实施方案1-29中任一项的方法, 其中所述癌症是非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌、头颈癌、结肠癌或间皮瘤。

[1018] 实施方案31. 实施方案1-30中任一项的方法, 其中所述癌症是黑色素瘤。

[1019] 实施方案32. 实施方案1-31中任一项的方法, 其中化合物的施用以一个或多个周期进行。

[1020] 实施方案33. 一种用于受试者的多周期化疗的方法, 其中该方法包括向该受试者施用至少两个化疗周期, 其中在每个化疗周期中, 向该受试者施用PI3K抑制剂和PD-1或PD-L1抑制剂。

[1021] 实施方案34. 实施方案33的方法, 其中所述化合物彼此在6小时或更短时间内施用。

[1022] 实施方案35. 实施方案33或34的方法, 其中所述化合物彼此在1小时或更短时间内施用。

[1023] 实施方案36. 实施方案33-35中任一项的方法, 其中所述化合物同时施用。

[1024] 实施方案37. 实施方案33-35中任一项的方法, 其中所述化合物顺序施用。

[1025] 实施方案38. 实施方案33-35或37中任一项的方法, 其中所述PI3K抑制剂在所述PD-1或PD-L1抑制剂之前施用。

[1026] 实施方案39. 实施方案33-35或37中任一项的方法, 其中所述PI3K抑制剂在所述PD-1或PD-L1抑制剂之后施用。

[1027] 实施方案40. 实施方案33-39中任一项的方法, 其中所述PI3K抑制剂经口服施用, 并且所述PD-1或PD-L1抑制剂通过注射施用。

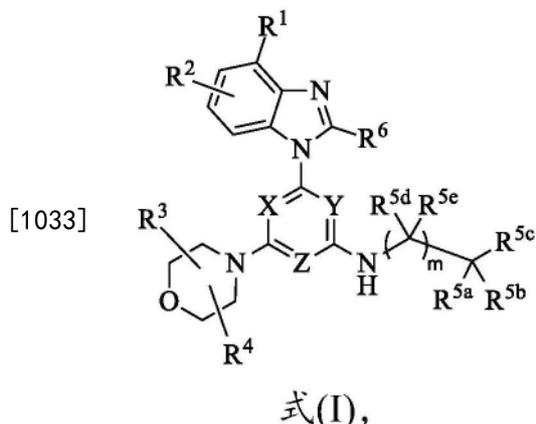
[1028] 实施方案41. 实施方案33-40中任一项的方法, 其中第二周期的施用在第一周期完成后的50天内。

[1029] 实施方案42. 实施方案33-40中任一项的方法, 其中任何另外的周期的施用在前一周期完成后的50天内。

[1030] 本发明提供了包括但不限于以下实施方式:

[1031] 1. 一种治疗或预防癌症的方法, 其包括施用:

[1032] (i) 有效量的式(I)化合物;



[1034] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

[1035] X、Y和Z各自独立地为N或CR^X,条件是X、Y和Z中的至少两个是氮原子;其中R^X为氢或C₁₋₆烷基;

[1036] R¹和R²各自独立地为(a)氢、氰基、卤代或硝基;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};其中每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}独立地为(i)氢;(ii)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii)R^{1b}和R^{1c}与它们所连接的N原子一起形成杂环基;

[1037] R³和R⁴各自独立地为氢或C₁₋₆烷基;或者R³和R⁴连接在一起形成键、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚杂烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚杂烯基;

[1038] R^{5a}为(a)氢或卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

[1039] R^{5b}为(a)卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

[1040] R^{5c}为-(CR^{5f}R^{5g})_n- (C₆₋₁₄芳基)或-(CR^{5f}R^{5g})_n-杂芳基;

[1041] R^{5d}和R^{5e}各自独立地为(a)氢或卤代;(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})

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

[1042] R^{5f} 和 R^{5g} 各自独立地为(a)氢或卤代;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;或 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;或者(d)当一个存在的 R^{5f} 和一个存在的 R^{5g} 连接至同一碳原子时,所述 R^{5f} 和 R^{5g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;

[1043] R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[1044] m 为0或1;且

[1045] n 为0、1、2、3或4;

[1046] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^x 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 和 R^{5g} 中的每个烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂环基任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基 Q 取代,其中每个取代基 Q 独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基,其各自进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;和(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,其中每个 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;或者(iii) R^b 和 R^c 与它们所连接的N原子一起形成杂环基,该杂环基进一步任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;

[1047] 其中每个 Q^a 独立地选自(a)氧代、氰基、卤代和硝基;(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 和 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$;其中每个 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地为(i)氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或者(iii) R^f 和 R^g 与它们所连接的N原子一起形成杂环基;或者

[1048] 其中彼此相邻的两个取代基 Q 任选地形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代;

[1049] 以及

[1050] (ii) 有效量的PD-1或PD-L1抑制剂。

[1051] 2. 根据实施方式1所述的方法, 其中 R^{5b} 为(a) 卤代; (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基或杂芳基; 或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 。

[1052] 3. 根据实施方式1所述的方法, 其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为(a) 卤代; (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基; 或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 。

[1053] 4. 根据实施方式3所述的方法, 其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自为任选地被一个、两个或三个卤代基团取代的甲基。

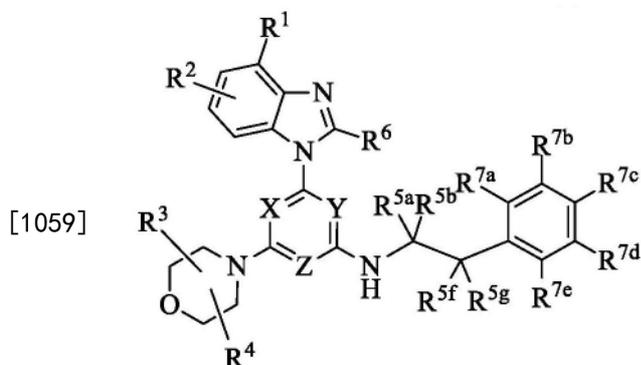
[1054] 5. 根据实施方式1所述的方法, 其中n为1。

[1055] 6. 根据实施方式1所述的方法, 其中 R^{5f} 和 R^{5g} 各自为氢。

[1056] 7. 根据实施方式1所述的方法, 其中n为0。

[1057] 8. 根据实施方式1所述的方法, 其中m为0。

[1058] 9. 根据实施方式1所述的方法, 其中式(I)化合物为式(XI)化合物:



式(XI),

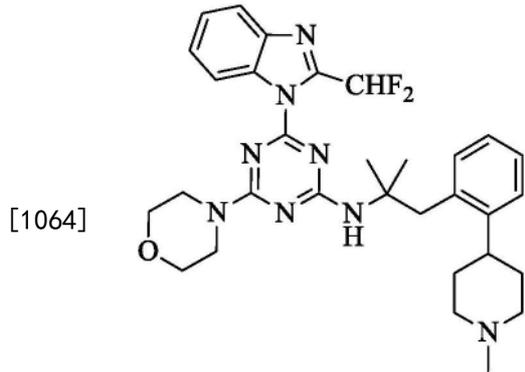
[1060] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或更多种非对映异构体的混合物、或同位素变体; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药; 其中:

[1061] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 各自独立地为(a) 氢、氰基、卤代或硝基; (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代; 或(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 或 $-S(O)_2NR^bR^c$; 或者

[1062] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 和 R^{7e} 中彼此相邻的两个形成 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环

基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个取代基 Q^a 取代。

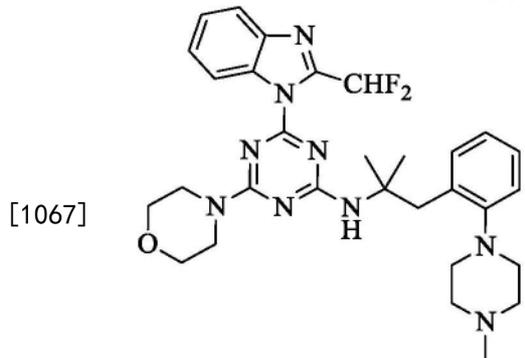
[1063] 10. 根据实施方式1所述的方法,其中式(I)化合物是化合物I:



化合物 I,

[1065] 或其同位素变体,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

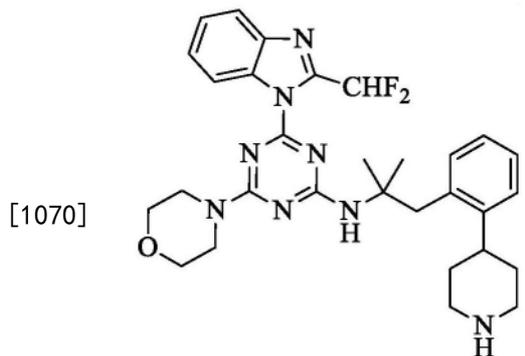
[1066] 11. 根据实施方式1所述的方法,其中式(I)化合物是化合物II:



化合物 II,

[1068] 或其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

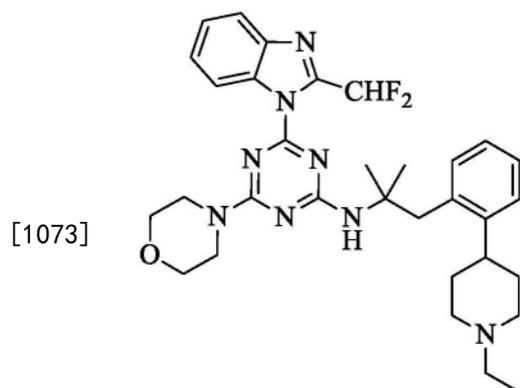
[1069] 12. 根据实施方式1所述的方法,其中式(I)化合物是化合物III:



化合物 III,

[1071] 或其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

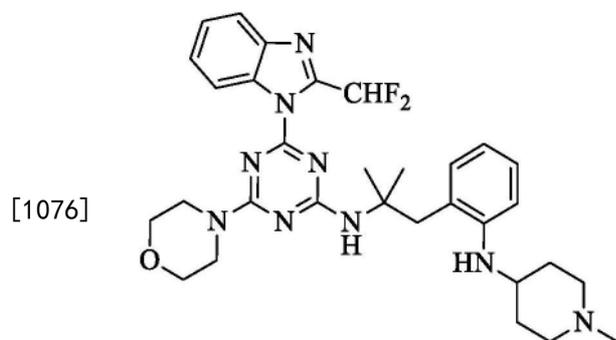
[1072] 13. 根据实施方式1所述的方法,其中式(I)化合物是化合物IV:



化合物 IV,

[1074] 或其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

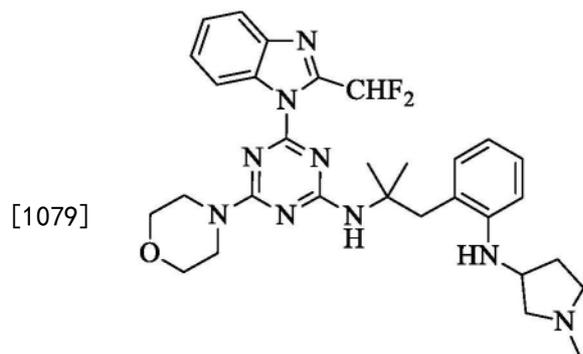
[1075] 14. 根据实施方式1所述的方法,其中式 (I) 化合物是化合物V:



化合物 V,

[1077] 或其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

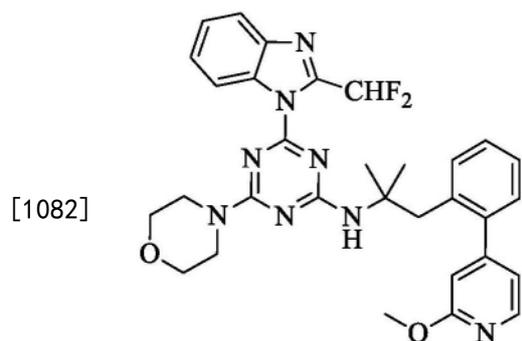
[1078] 15. 根据实施方式1所述的方法,其中式 (I) 化合物是化合物VI:



化合物 VI,

[1080] 或其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

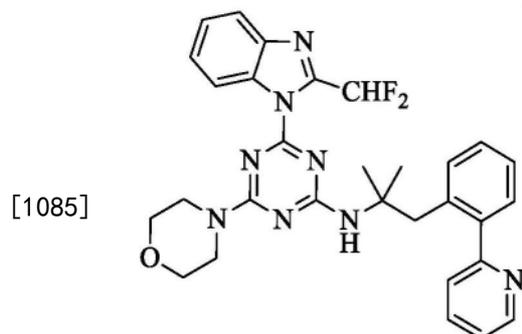
[1081] 16. 根据实施方式1所述的方法,其中式 (I) 化合物是化合物VII:



化合物 VII,

[1083] 或其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

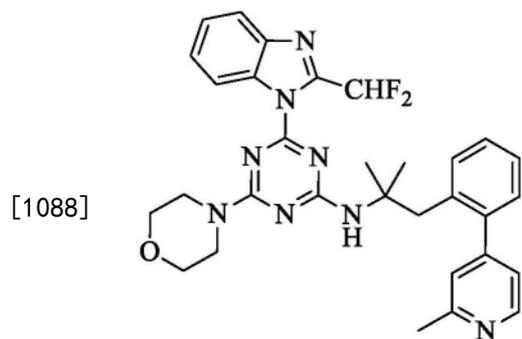
[1084] 17. 根据实施方式1所述的方法,其中式 (I) 化合物是化合物VIII:



化合物 VIII,

[1086] 或其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

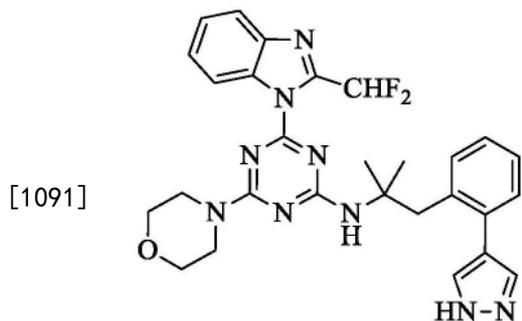
[1087] 18. 根据实施方式1所述的方法,其中式 (I) 化合物是化合物IX:



化合物 IX,

[1089] 或其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[1090] 19. 根据实施方式1所述的方法,其中式 (I) 化合物是化合物X:



化合物 X,

[1092] 或其同位素变体,其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[1093] 20. 根据实施方式1所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是pidilizumab、纳武单抗、派姆单抗、阿特殊单抗、avelumab、BMS-936559、BGB-A317、PDR0001、REGN2810或durvalumab,或其变体或生物类似物,或其组合。

[1094] 21. 根据实施方式20所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是pidilizumab,或其变体或生物类似物。

[1095] 22. 根据实施方式20所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是纳武单抗,或其变体或生物类似物。

[1096] 23. 根据实施方式20所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是派姆单抗,或其变体或生物类似物。

[1097] 24. 根据实施方式20所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是阿特殊单抗,或其变体或生物类似物。

[1098] 25. 根据实施方式20所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是BMS-936559,或其变体或生物类似物。

[1099] 26. 根据实施方式20所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是durvalumab,或其变体或生物类似物。

[1100] 27. 根据实施方式20所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是BGB-A317,或其变体或生物类似物。

[1101] 28. 根据实施方式20所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是PDR001,或其变体或生物类似物。

[1102] 29. 根据实施方式20所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂是REGN2810,或其变体或生物类似物。

[1103] 30. 根据实施方式1所述的方法,其中所述癌症是非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、黑素瘤、肾细胞癌、头颈癌、结肠癌或间皮瘤。

[1104] 31. 根据实施方式1所述的方法,其中所述癌症是黑素瘤。

[1105] 32. 根据实施方式1所述的方法,其中化合物的施用以一个或多个周期进行。

[1106] 33. 一种用于受试者的多周期化疗的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用至少两个化疗周期,其中在每个化疗周期中,向所述受试者施用PI3K抑制剂和PD-1或PD-L1抑制剂。

[1107] 34. 根据实施方式33所述的方法,其中所述化合物彼此在6小时或更短时间内施用。

[1108] 35. 根据实施方式33所述的方法, 其中所述化合物彼此在1小时或更短时间内施用。

[1109] 36. 根据实施方式33所述的方法, 其中所述化合物同时施用。

[1110] 37. 根据实施方式33所述的方法, 其中所述化合物顺序施用。

[1111] 38. 根据实施方式33所述的方法, 其中所述PI3K抑制剂在所述PD-1或PD-L1抑制剂之前施用。

[1112] 39. 根据实施方式33所述的方法, 其中所述PI3K抑制剂在所述PD-1或PD-L1抑制剂之后施用。

[1113] 40. 根据实施方式33所述的方法, 其中所述PI3K抑制剂经口服施用, 并且所述PD-1或PD-L1抑制剂通过注射施用。

[1114] 41. 根据实施方式24所述的方法, 其中第二周期的施用在第一周期完成后的50天内。

[1115] 42. 根据实施方式24所述的方法, 其中任何另外的周期的施用在前一周期完成后的50天内。

[1116] 实施例

[1117] 如本文所用的, 在这些过程、方案和实施例中使用的符号和惯例, 不论是否具体定义了特定的缩写, 均与在当代科学文献中所使用的那些是一致的, 所述科学文献例如是Journal of the American Chemical Society或Journal of Biological Chemistry。具体地但非限制性地, 可以在实施例和整个说明书中使用以下缩写: g (克); mg (毫克); mL (毫升); μ L (微升); M (摩尔); mM (毫摩尔); μ M (微摩尔); eq. (当量); mmol (毫摩尔); Hz (赫兹); MHz (兆赫兹); hr或hrs (小时); min (分钟); 和MS (质谱法)。

[1118] 对于以下所有实施例, 可以使用本领域技术人员已知的标准后处理和纯化方法。除非另有说明, 否则所有温度均以 $^{\circ}$ C (摄氏度) 表示。所有反应均在室温下进行, 除非另有说明。本文说明的合成方法意在通过使用具体实例来例示适用的化学法, 并不表示本公开的范围。

[1119] 化合物I的合成在美国专利9,056,852B2中描述, 其通过引用并入这些公开内容。

[1120] 实施例1: 4-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-甲基-1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)丙烷-2-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物I)的合成

[1121] 将4-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-甲基-1-(2-(哌啶-4-基)苯基)丙烷-2-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-胺(80mg, 0.14mmol)、甲醛水溶液(37%, 23mg)和氰基硼氢化钠(11mg, 0.17mmol)在甲醇(2mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物I(11mg, 13%产率); 99%纯度(HPLC); MS m/z : 577.3(M+1); 1 H NMR(CDC $_3$, 500MHz) δ 8.37(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.64(t, 1H), 7.42(m, 2H), 7.32(d, 1H), 7.24(1, 1H), 7.13(t, 1H), 7.07(d, 1H), 5.15(s, 1H), 4.00-3.70(m, 8H), 3.28(s, 2H), 2.94(m, 2H), 2.78(m, 2H), 2.28(s, 3H), 1.89-1.60(m, 6H), 1.53(s, 6H) ppm。

[1122] 实施例2: 用于PI3K抑制剂与PD-1抑制剂的组合的MC38鼠结肠癌模型

[1123] 利用在具有免疫能力的雌性C57BL/6小鼠中的MC38鼠结肠癌同基因模型评价了PI3K抑制剂(化合物I)与PD-1抑制剂(RPM1-14)的组合。该研究旨在绘制鼠样本在用化合物I和PD-1抑制剂的组合治疗时的存活时间。

[1124] 每周制备化合物I给药溶液。化合物I的制剂如下制备：将适量的20%VE-TPGS、80%100mM柠檬酸盐缓冲液pH 3.5溶液(媒介物)加入化合物I中。将所得悬浮液搅拌过夜，得到5mg/mL剂量的溶液。该溶液在10mL/kg的给药体积中提供50mg/kg的剂量。不用时，将化合物I给药溶液保存在4°C下。

[1125] PD-1抑制剂(抗PD-1抗体克隆RMP1-14,批号5792-599016J1)由CR Discovery Services从Bio X Cell购买,并在收到后于4°C保存。通过无菌PBS中将储备液(6.37mg/mL)的等份稀释至0.5mg/mL来制备抗PD-1抗体给药溶液,在0.2mL/动物的固定给药体积中产生100µg/动物的剂量。

[1126] 每周两次测量肿瘤。根据经治疗小鼠与对照小鼠相比的肿瘤生长延迟(TGD)、至终点时间(TTE)中值的增加以及使用logrank分析对存活曲线的比较来评价治疗反应。当每只动物的肿瘤达到1000mm³体积终点时,将其标记为肿瘤进展,并且在研究结束时对任何未达到终点的动物实施安乐死,并为其分配等于研究最后一天(第45天)的TTE值。

[1127] 对照组1的TTE中值为19.0天,为该研究确立了137%的最大TGD。该研究中评价的所有治疗均具有可接受的耐受性,具有可接受的平均体重损失,且无治疗相关的(TR)死亡。

[1128] 肿瘤生长延迟(TGD)分析

[1129] 单独监测动物的肿瘤生长直至第45天。研究方案基于治疗组相对于对照组的至终点时间(TTE)中值指定了肿瘤生长延迟试验。当每只动物的肿瘤达到1000mm³体积终点时,将其标记为肿瘤进展(TP)。使用以下公式计算每只小鼠的TTE:

$$[1130] \quad TTE = \frac{\log_{10}(\text{终点体积}) - b}{m}$$

[1131] 其中b为通过对数转换的肿瘤生长数据集的线性回归而获得的直线的截距,且m为其斜率。该数据集由超过研究终点体积的第一个观察值和达到终点体积之前紧接的三个连续观察值组成。在研究结束时对任何未达到终点的动物实施安乐死,并为其分配等于研究最后一天(第45天)的TTE值。在对数转换的经计算的TTE在达到终点前一天之前或超过达到肿瘤体积终点之日的情况下,进行线性插值以近似估算TTE。

[1132] 在第45天,将MTV(n)定义为存活至最后一天且其肿瘤尚未达到体积终点的动物数n的肿瘤体积中值。任何确定死于TR原因的动物均被分配等于死亡日的TTE值。从该分析中排除任何死于NTR原因的动物。根据TGD评价治疗结果,TGD被定义为治疗组与对照组相比的TTE中值增加:

$$[1133] \quad TGD = T - C$$

[1134] 以天表示,或表示为相对于对照组TTE中值的百分比:

$$[1135] \quad \% TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

[1136] 其中

[1137] T=治疗组的TTE中值,

[1138] C=对照组的TTE中值。

[1139] 通过Kaplan-Meier方法分析存活率。logrank(Mantel-Cox)和Gehan-Breslow-Wilcoxon检验基于TTE值确定两组总体存活经历(存活曲线)之间差异的显著性。构建散点图以按组显示单个小鼠的TTE值。将组肿瘤体积中值对时间作图。当动物因肿瘤大小而退出

研究时,包括为该动物记录的最终肿瘤体积,以及用来计算后续时间点的体积中值的数据。构建了Kaplan-Meier图,以显示研究中每组剩余动物的百分比与时间之间的关系。

[1140] 实施例2a

[1141] 在研究的第1天,四组C57BL/6小鼠(对照组和PD-1单药治疗组 $n=10$;联合治疗组 $n=20$)开始给药。在10mL/kg的给药体积中以50mg/kg的剂量通过口饲(p.o.)施用化合物I,并根据最新的体重测量对其进行调整。在0.2mL/动物的固定给药体积中以100 μ g/动物的剂量腹膜内(i.p.)施用PD-1抑制剂。

[1142] 第1组未经治疗,并用作%TGD的对照组。

[1143] 第2组用PD-1抑制剂以100 μ g/动物的剂量腹膜内治疗,每周两次,持续2周。

[1144] 第3组从第1天开始以50mg/kg qd x 7经口接受化合物I。然后从第8天开始,以100 μ g/动物biwk \times 2用PD-1抑制剂腹膜内治疗该组。

[1145] 第4组从第1天开始以50mg/kg qd \times 7经口接受化合物I。从第8天开始,以100 μ g/动物biwk \times 2用PD-1抑制剂腹膜内治疗该组,最后的给药在第18天进行。在第22天,以每天一次50mg/kg重新开始化合物I的治疗,持续5天(qd \times 5,从第22天开始)。

[1146] 第5组从第1天开始以50mg/kg qd \times 7经口接受化合物I。在第8天,这些动物以100 μ g/动物biwk \times 2腹膜内接受PD-1抑制剂,最后的给药在第18天进行。从第27天开始,以biwk \times 2施用PD-1抑制剂的第二个疗程。

[1147] 第6组从第1天开始以50mg/kg qd \times 7经口接受化合物I。在第8天,这些动物以100 μ g/动物biwk \times 2腹膜内接受PD-1抑制剂,最后的给药在第18天进行。在第22天,以50mg/kg qd \times 5重新开始化合物I的治疗。从第27天开始,以biwk \times 2施用PD-1抑制剂的第二个疗程。

[1148] 采用化合物I和PD-1抑制剂的治疗耐受性良好。所有化合物I/PD-1抑制剂组合均导致统计学上显著的存活益处。以两个化疗周期施用化合物I和PD-1抑制剂的联合方案比一个化疗周期更有效(第6组相比于第3组),并且比一个周期的PD-1抑制剂更有效(第6组相比于第2组)。结果在图1中示出。

[1149] 以两个化疗周期施用化合物I和PD-1抑制剂的联合方案比施用一个联合周期和一个化合物I周期更有效(第6组相比于第4组),并且比施用一个周期的化合物I与PD-1抑制剂的联合治疗更有效(第6组相比于第3组)。结果在图2中示出。

[1150] 以两个化疗周期施用化合物I和PD-1抑制剂的联合方案比施用一个联合周期和一个PD-1抑制剂周期更有效(第6组相比于第5组),并且比施用一个周期的化合物I与PD-1抑制剂的联合治疗更有效(第6组相比于第3组)。结果在图3中示出。

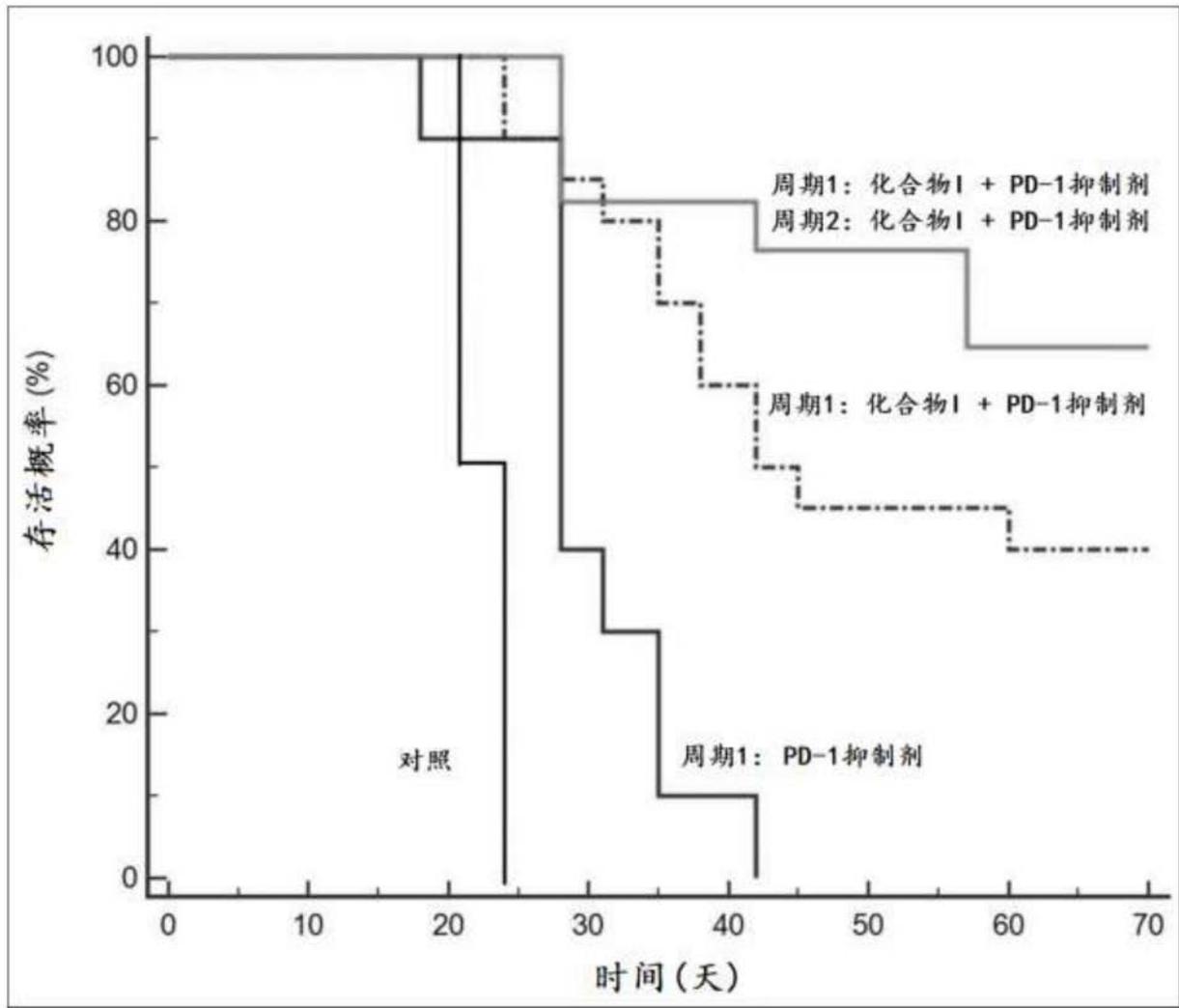


图1

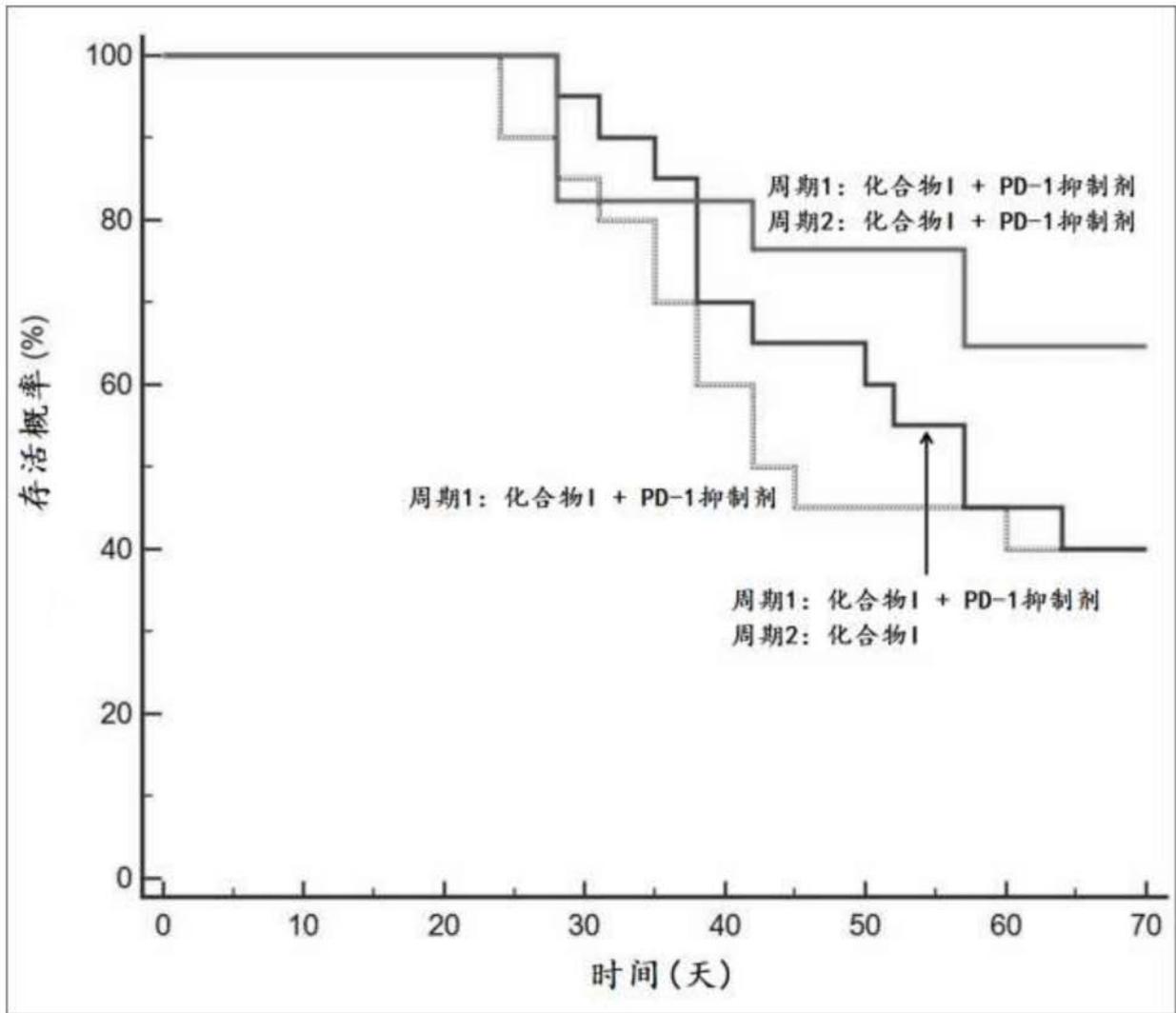


图2

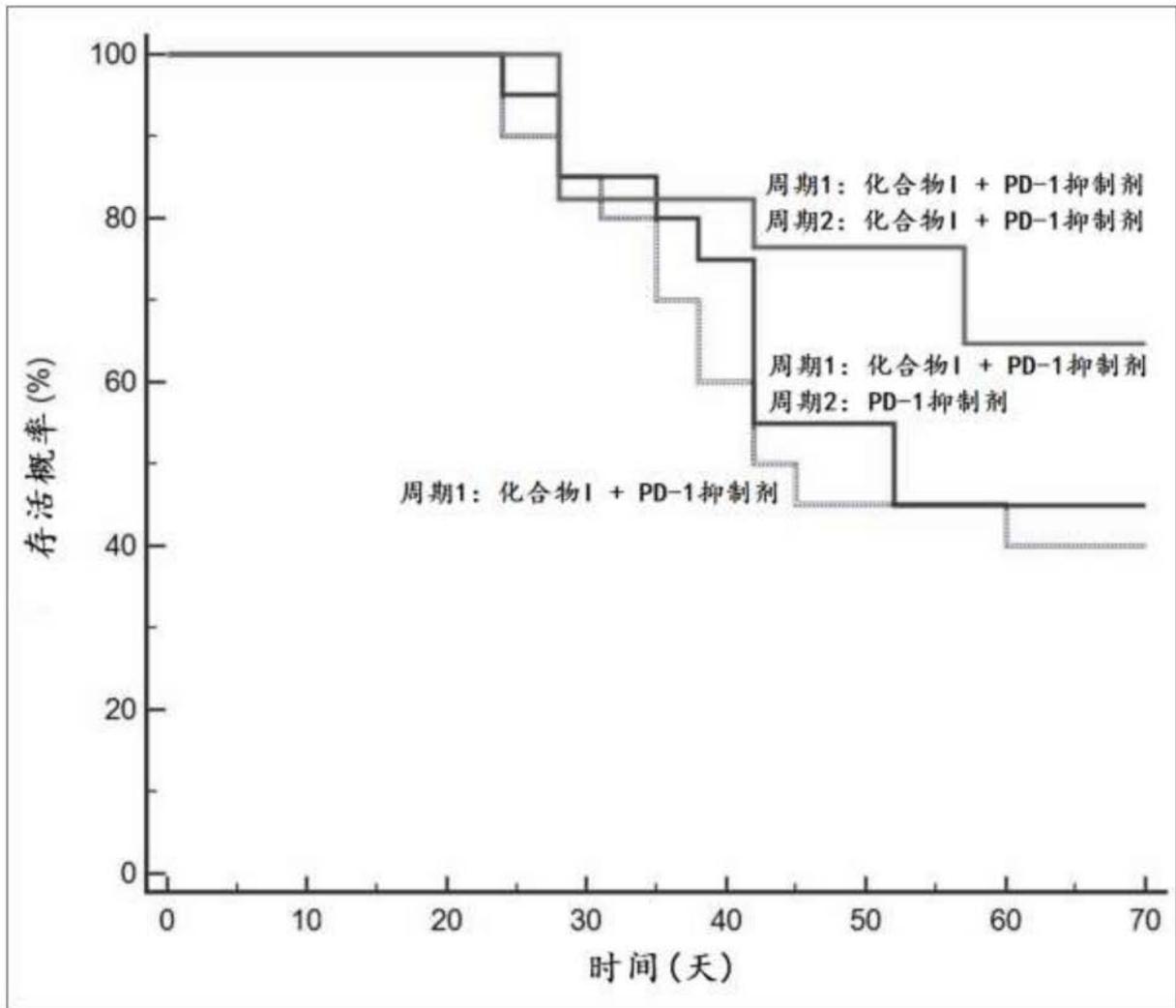


图3