



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111918652 A

(43) 申请公布日 2020.11.10

(21) 申请号 201880085424.9

B·R·王

(22) 申请日 2018.11.05

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

(30) 优先权数据

代理人 张晓威

62/582,284 2017.11.06 US

62/723,415 2018.08.27 US

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/4985 (2006.01)

2020.07.03

A61K 31/519 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/497 (2006.01)

PCT/US2018/059284 2018.11.05

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/090272 EN 2019.05.09

(71) 申请人 拉普特医疗公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 G·卡特勒 W·Y-W·何

P·D·卡斯纳 S·萨斯拉姆

权利要求书35页 说明书145页

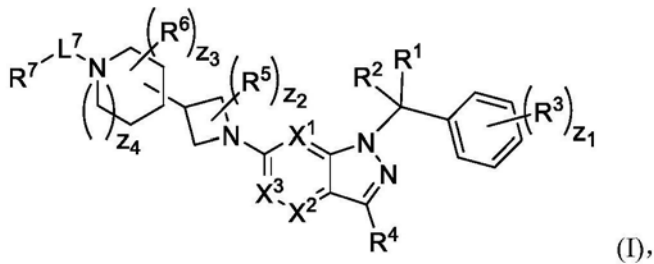
(54) 发明名称

用于治疗EB病毒阳性的癌症的趋化因子受体调节剂

(57) 摘要

本文公开给药调节C-C趋化因子受体4型(CCR4)的化合物用于治疗EB病毒(EBV)阳性的癌症和恶性肿瘤的治疗方法。

1. 治疗EB病毒 (EBV) 阳性的恶性肿瘤的方法, 所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

X¹是CR⁸或N;

X²是CR⁹或N;

X³是CR¹⁰或N;

n₁、n₂、n₃、n₄、n₅、n₆、n₇、n₈、n₉和n₁₀独立地是0至4的整数;

m₁、m₂、m₃、m₄、m₅、m₆、m₇、m₈、m₉、m₁₀、v₁、v₂、v₃、v₄、v₅、v₆、v₇、v₈、v₉和v₁₀独立地是1或2;

z₁是0至5的整数;

z₂是0至2的整数;

z₃是0至11的整数;

z₄是0至2的整数;

L⁷是键、-O-、-S-、-NR^{7.2B}-、-C(O)-、-C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基;

R¹是氢、卤素、-CX^{1.1_3}、-CHX^{1.1_2}、-CH₂X^{1.1}、-CN、-N₃、-SO_{n1}R^{1A}、-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}、-NHN^{1B}R^{1C}、-ONR^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NHN^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}、-N(O)_{m1}、-NR^{1B}R^{1C}、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)NR^{1B}R^{1C}、-OR^{1A}、-NR^{1B}SO₂R^{1A}、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、-NR^{1B}C(O)OR^{1D}、-NR^{1B}OR^{1D}、-OCX^{1.1_3}、-OCHX^{1.1_2}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

R²是氢、卤素、-CX^{2.1_3}、-CHX^{2.1_2}、-CH₂X^{2.1}、-CN、-N₃、-SO_{n2}R^{2A}、-SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}、-NHN^{2B}R^{2C}、-ONR^{2B}R^{2C}、-NHC(O)NHN^{2B}R^{2C}、-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}、-N(O)_{m2}、-NR^{2B}R^{2C}、-C(O)R^{2D}、-C(O)OR^{2D}、-C(O)NR^{2B}R^{2C}、-OR^{2A}、-NR^{2B}SO₂R^{2A}、-NR^{2B}C(O)R^{2D}、-NR^{2B}C(O)OR^{2D}、-NR^{2B}OR^{2D}、-OCX^{2.1_3}、-OCHX^{2.1_2}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

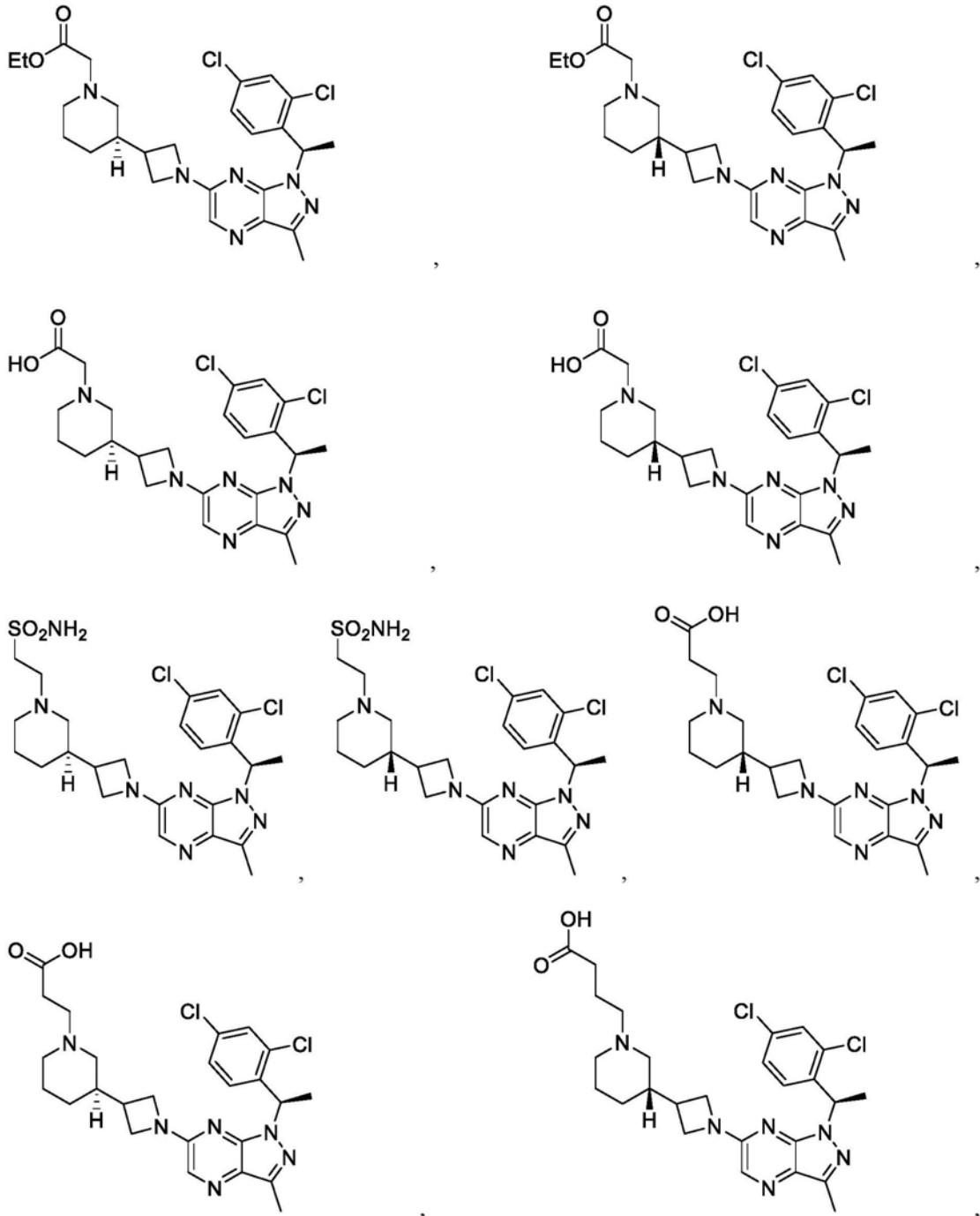
R³独立地是氢、卤素、-CX^{3.1_3}、-CHX^{3.1_2}、-CH₂X^{3.1}、-CN、-N₃、-SO_{n3}R^{3A}、-SO_{v3}NR^{3B}R^{3C}、-NHN^{3B}R^{3C}、-ONR^{3B}R^{3C}、-NHC(O)NHN^{3B}R^{3C}、-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}、-N(O)_{m3}、-NR^{3B}R^{3C}、-C(O)R^{3D}、-C(O)OR^{3D}、-C(O)NR^{3B}R^{3C}、-OR^{3A}、-NR^{3B}SO₂R^{3A}、-NR^{3B}C(O)R^{3D}、-NR^{3B}C(O)OR^{3D}、-NR^{3B}OR^{3D}、-OCX^{3.1_3}、-OCHX^{3.1_2}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

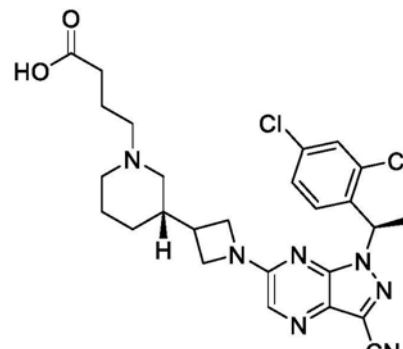
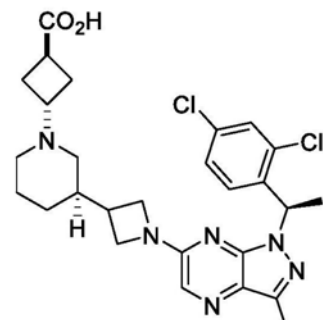
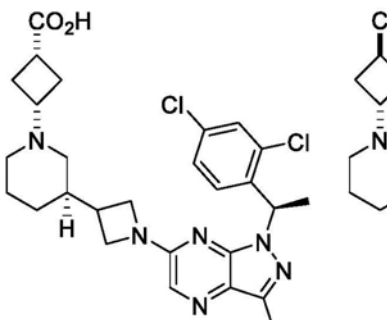
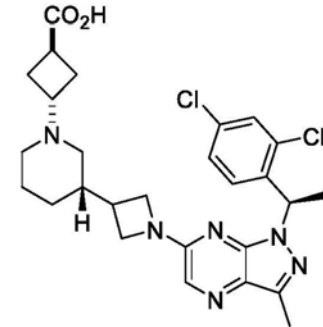
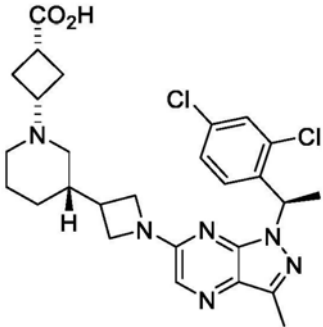
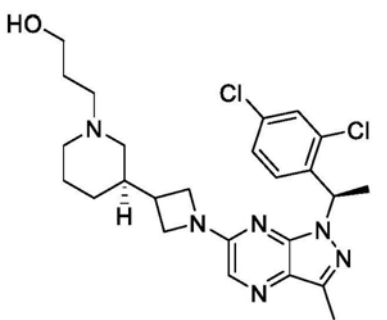
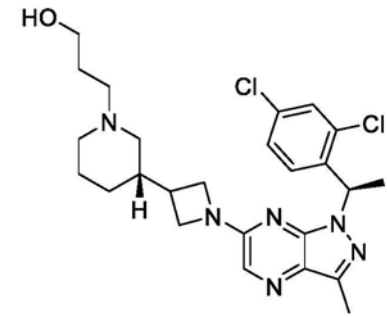
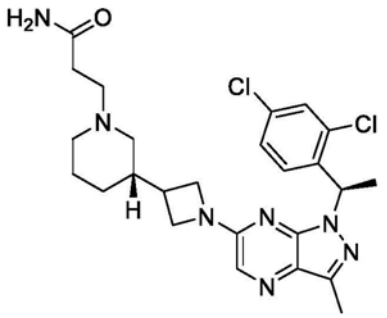
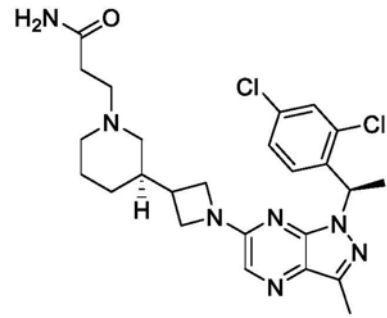
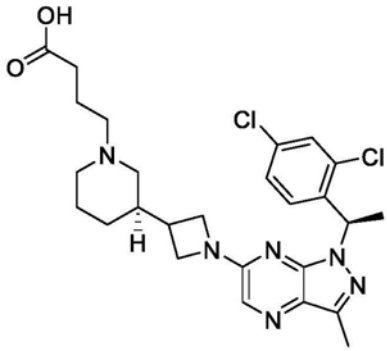
R⁴是氢、卤素、-CX^{4.1_3}、-CHX^{4.1_2}、-CH₂X^{4.1}、-CN、-N₃、-SO_{n4}R^{4A}、-SO_{v4}NR^{4B}R^{4C}、-NHN^{4B}R^{4C}、-ONR^{4B}R^{4C}、-NHC(O)NHN^{4B}R^{4C}、-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}、-N(O)_{m4}、-NR^{4B}R^{4C}、-C(O)R^{4D}、-C(O)OR^{4D}、-C(O)

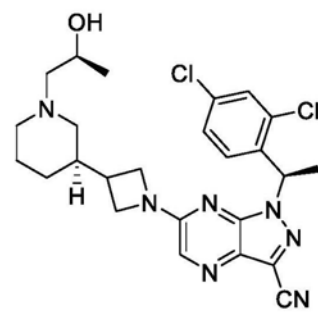
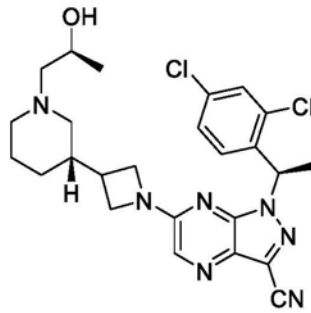
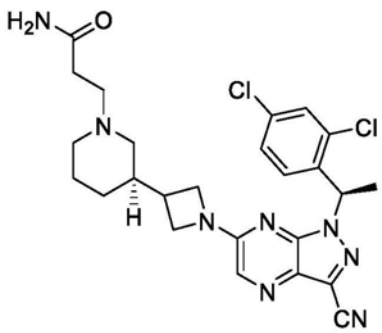
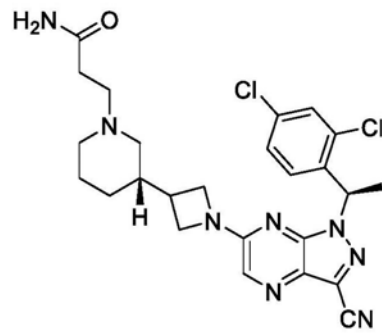
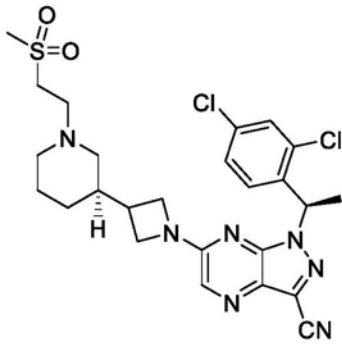
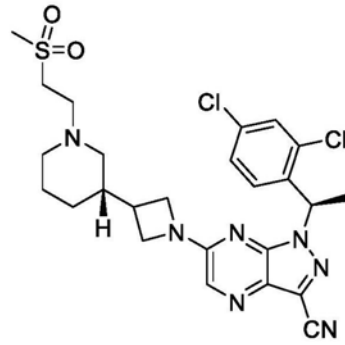
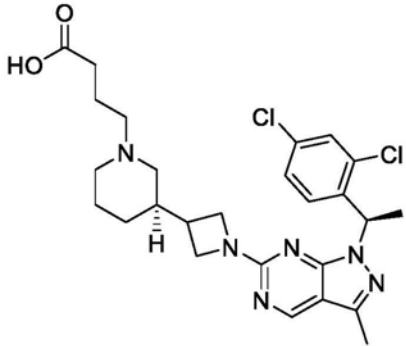
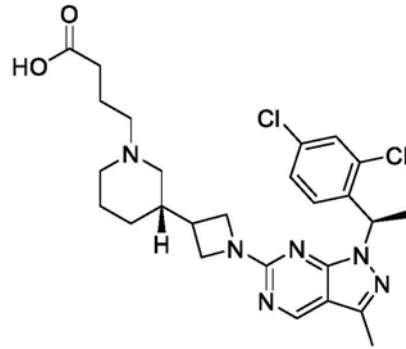
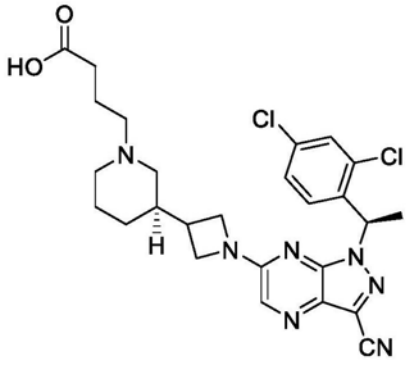
取代的杂芳基;且

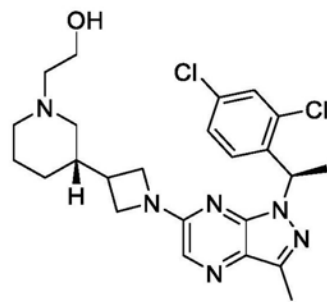
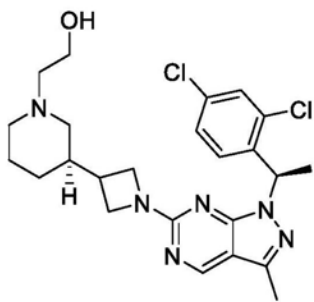
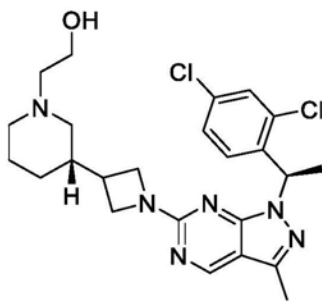
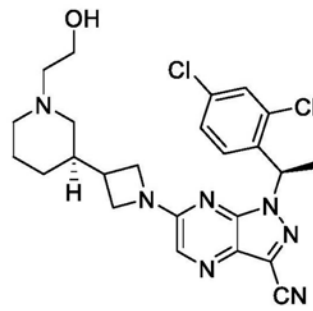
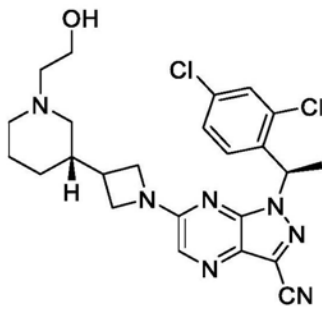
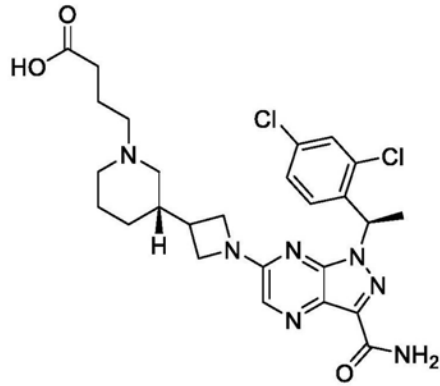
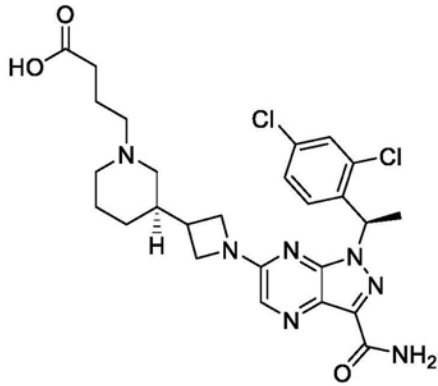
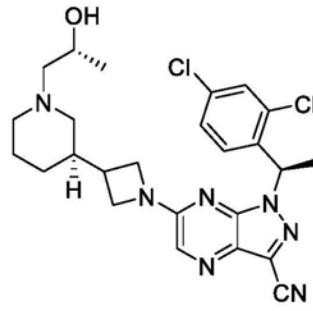
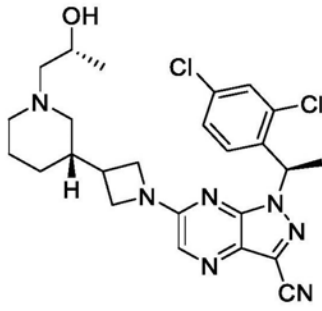
$X^{1.1}$ 、 $X^{2.1}$ 、 $X^{3.1}$ 、 $X^{4.1}$ 、 $X^{5.1}$ 、 $X^{6.1}$ 、 $X^{7.1}$ 、 $X^{8.1}$ 、 $X^{9.1}$ 和 $X^{10.1}$ 独立地是-Cl、-Br、-I或-F,其中 X^1 、 X^2 和 X^3 中的至少一个是N。

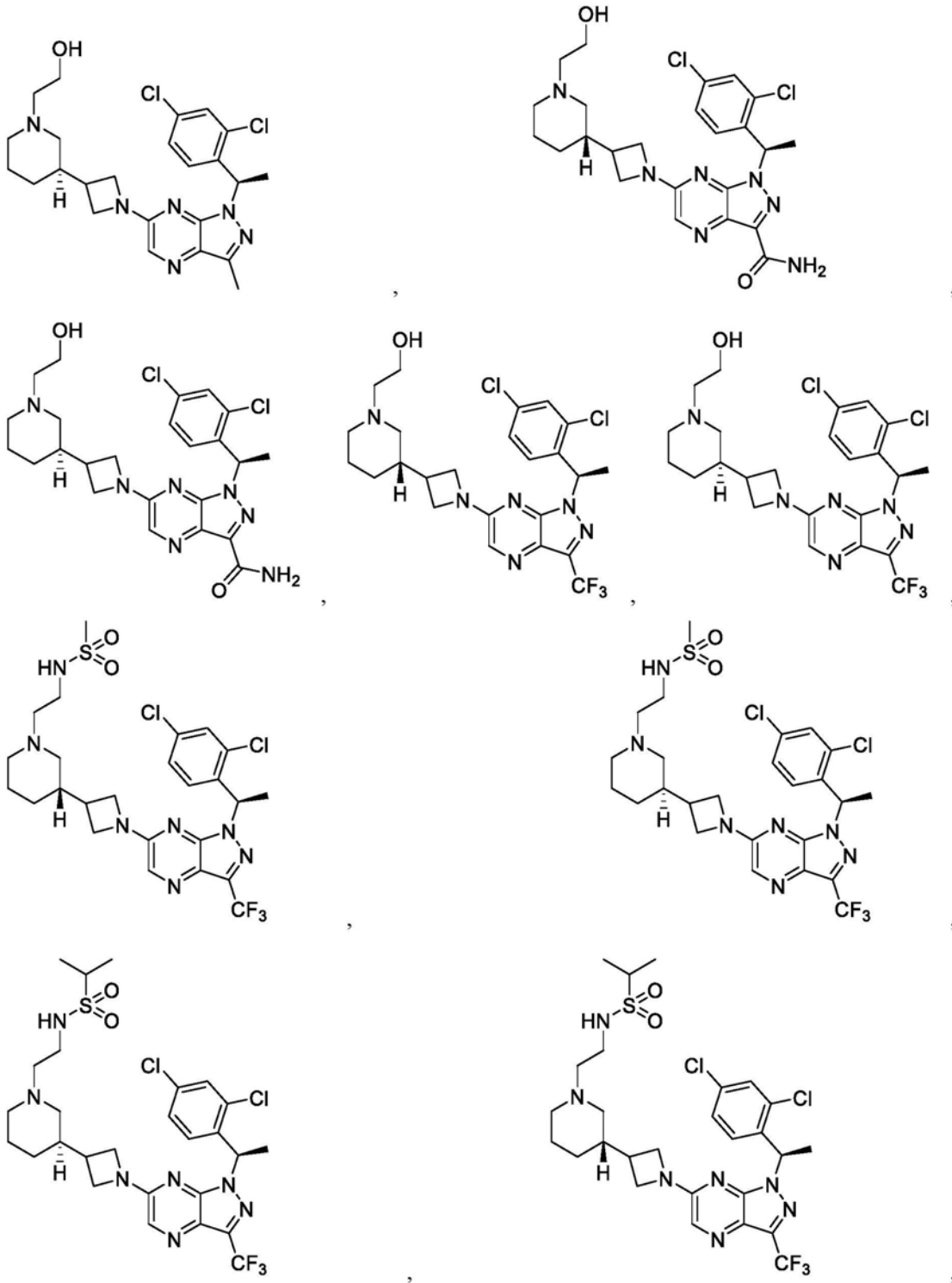
2. 权利要求1的方法,其中所述化合物是:

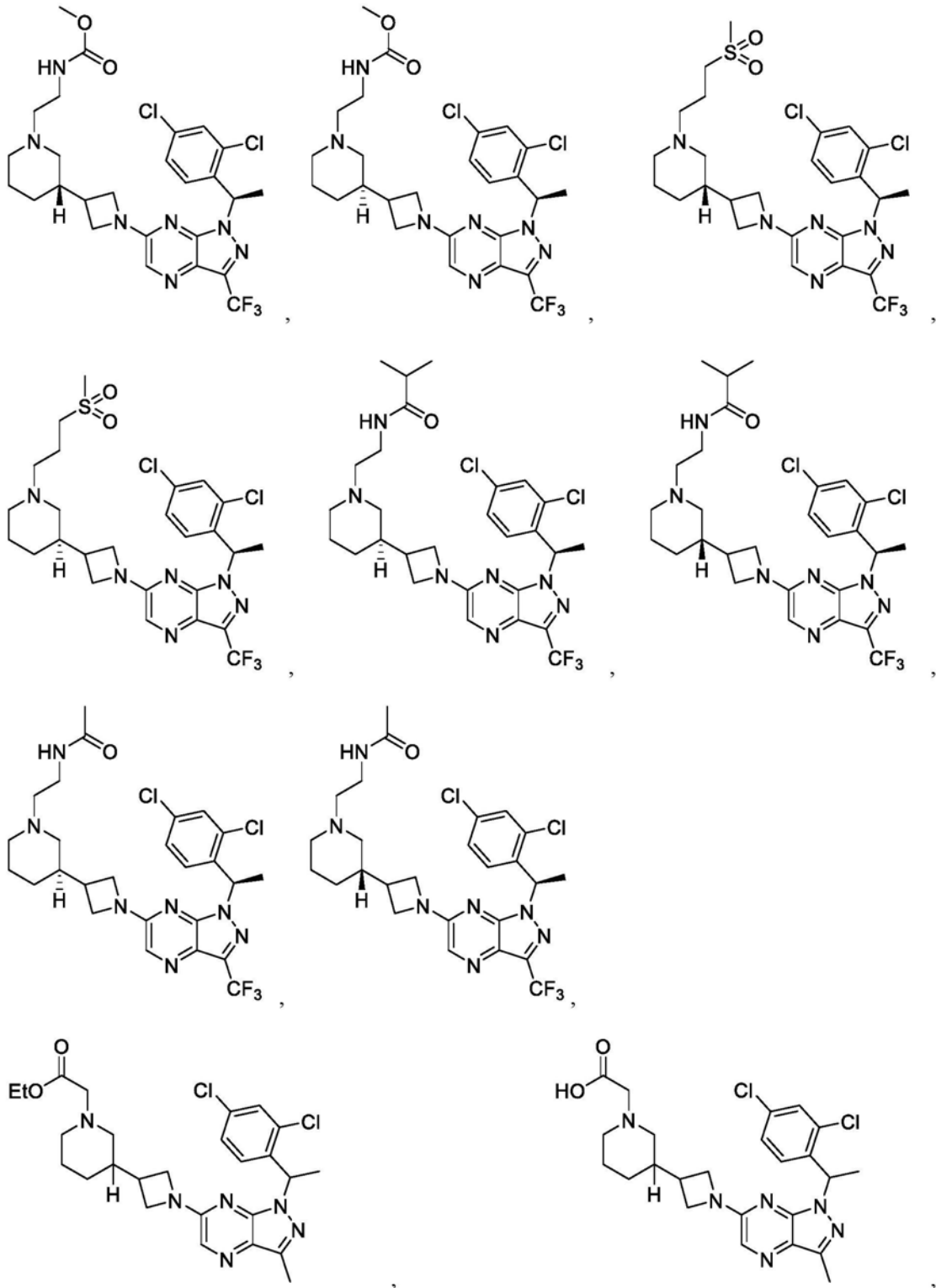


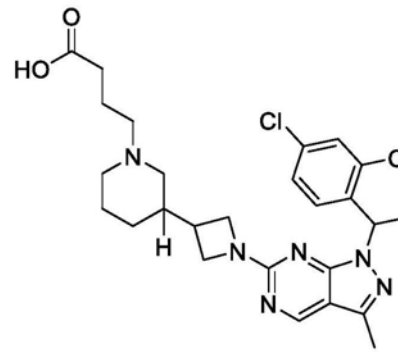
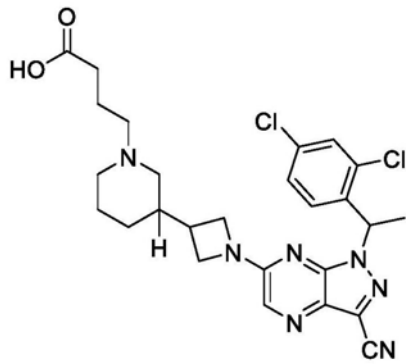
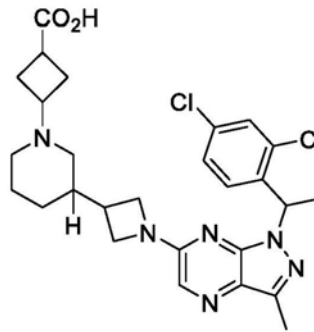
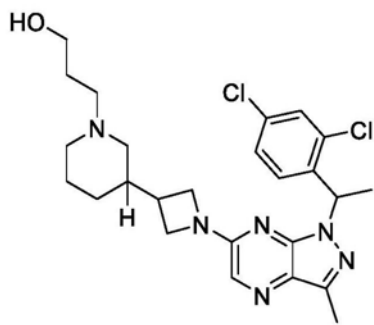
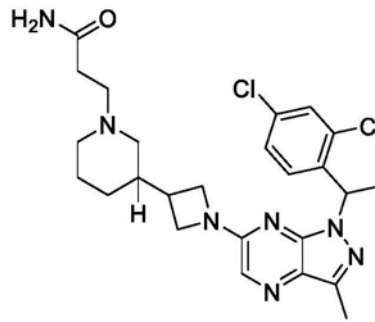
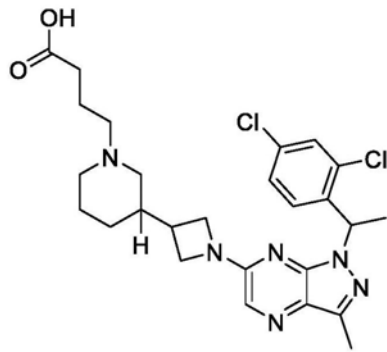
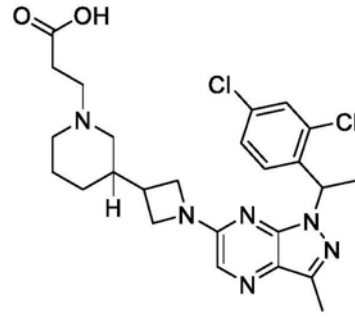
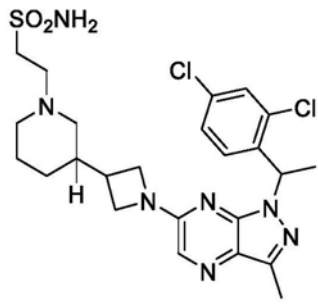


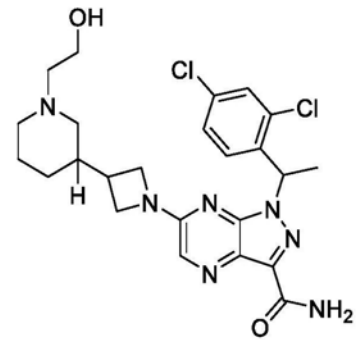
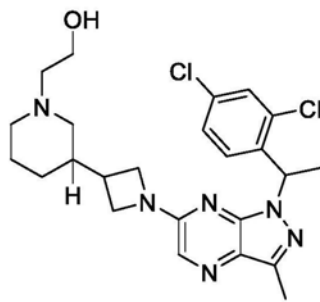
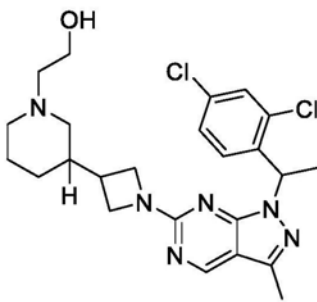
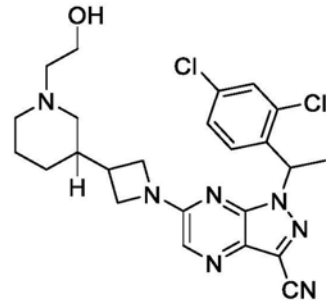
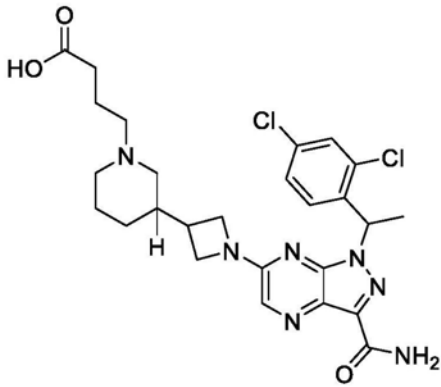
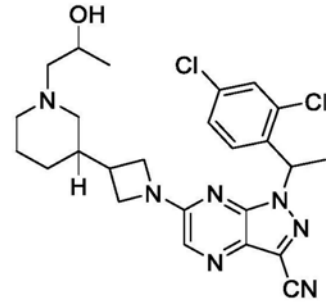
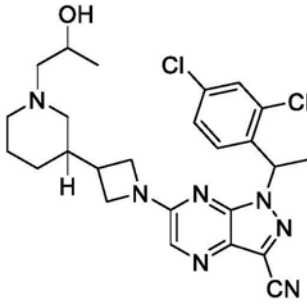
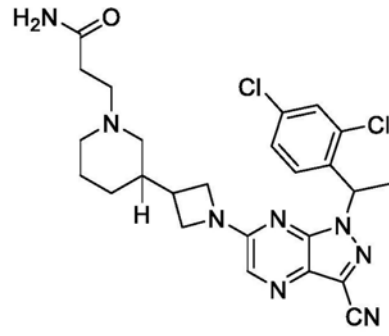
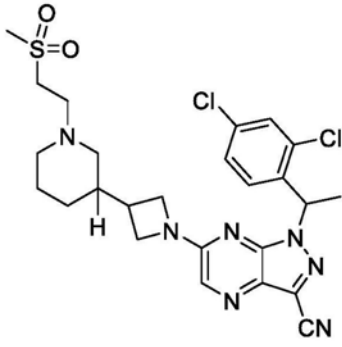


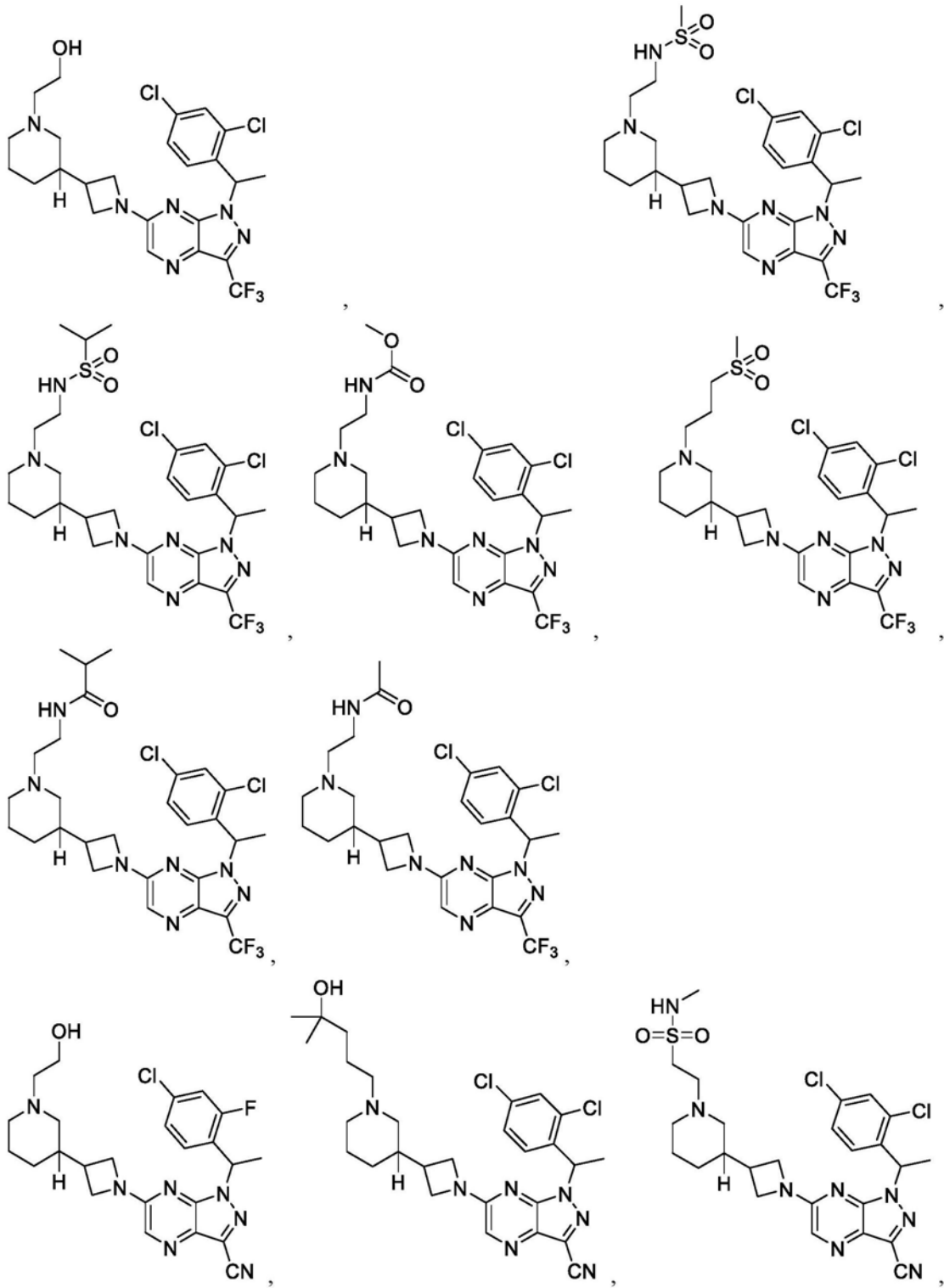


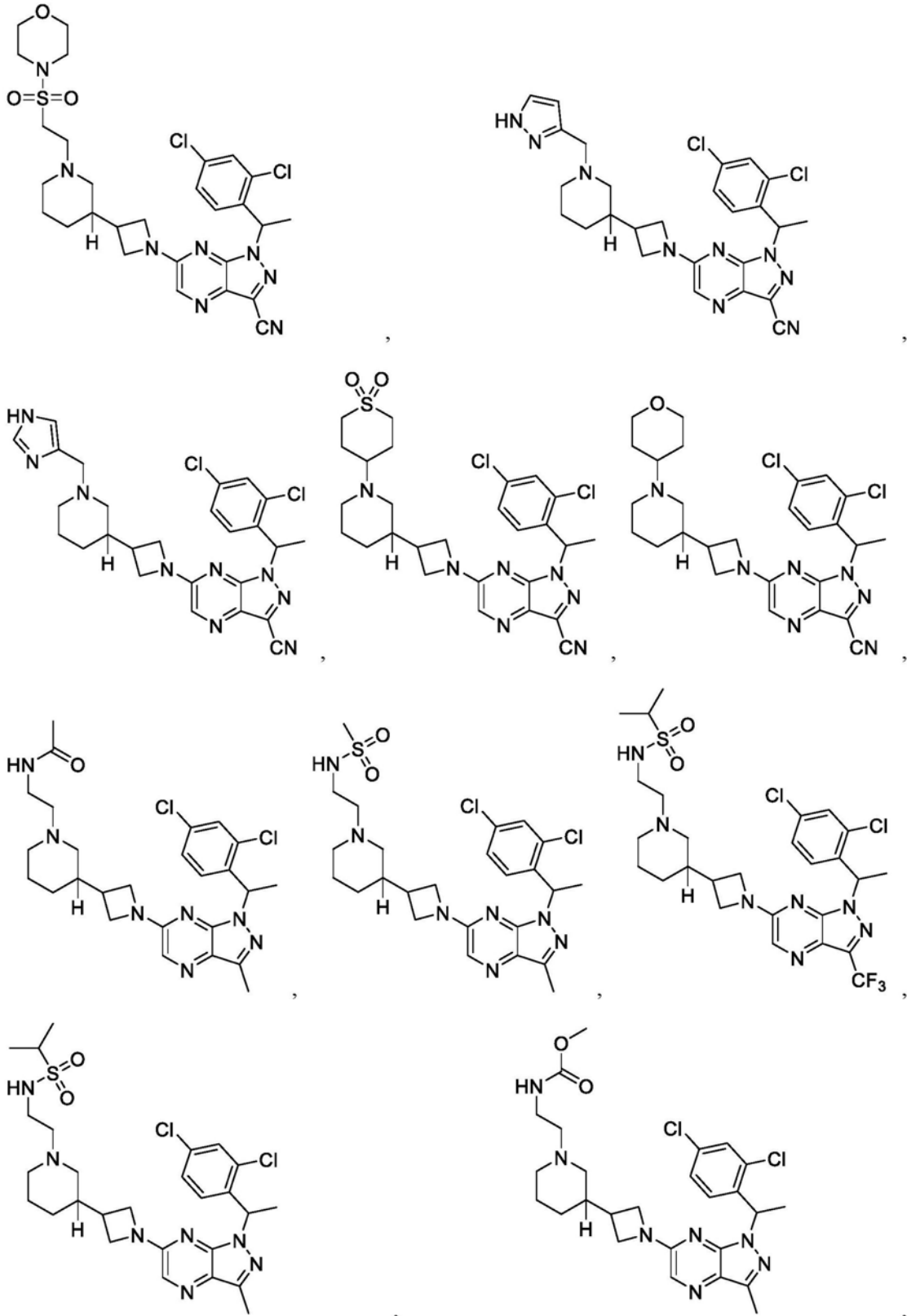


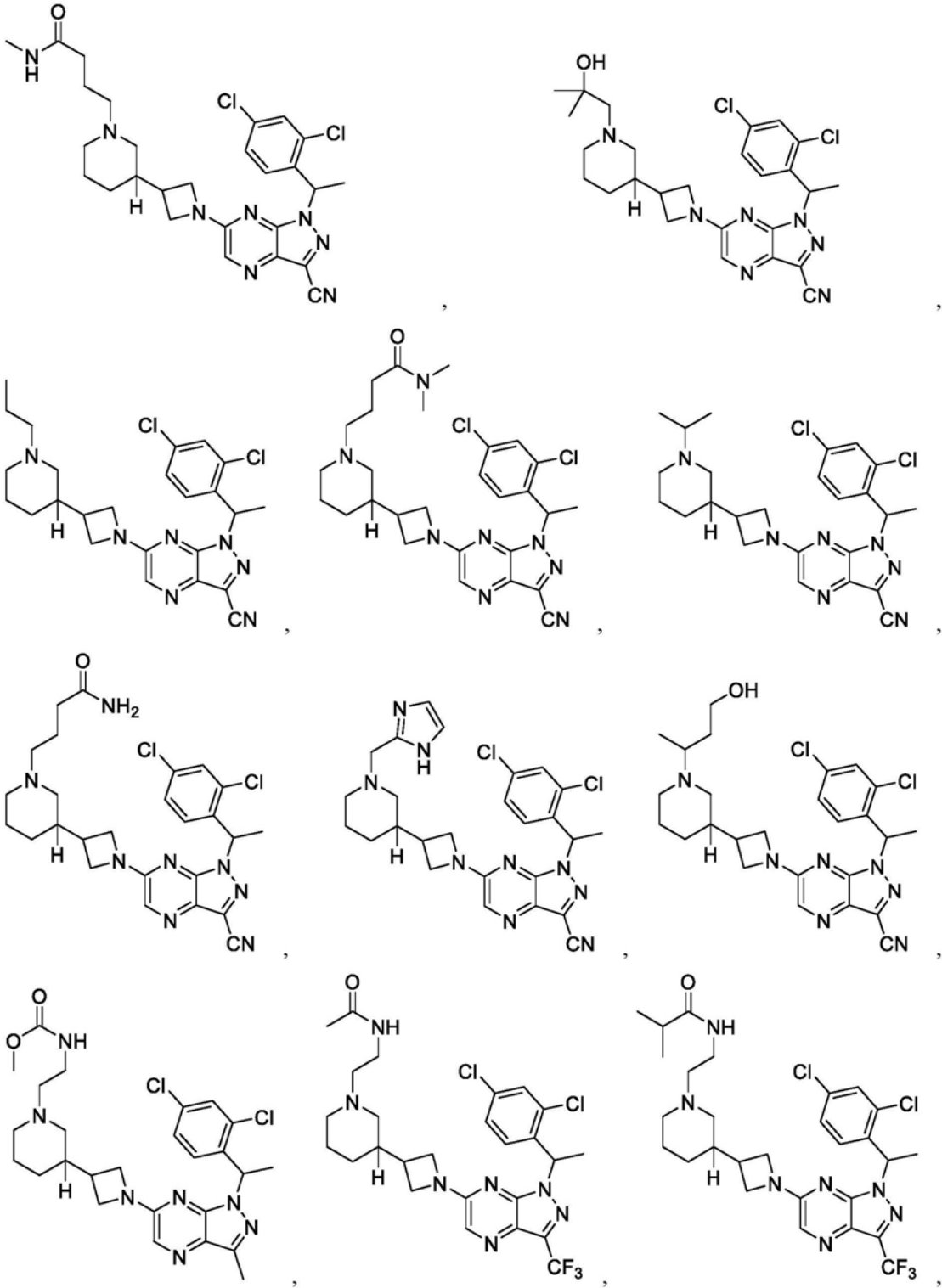


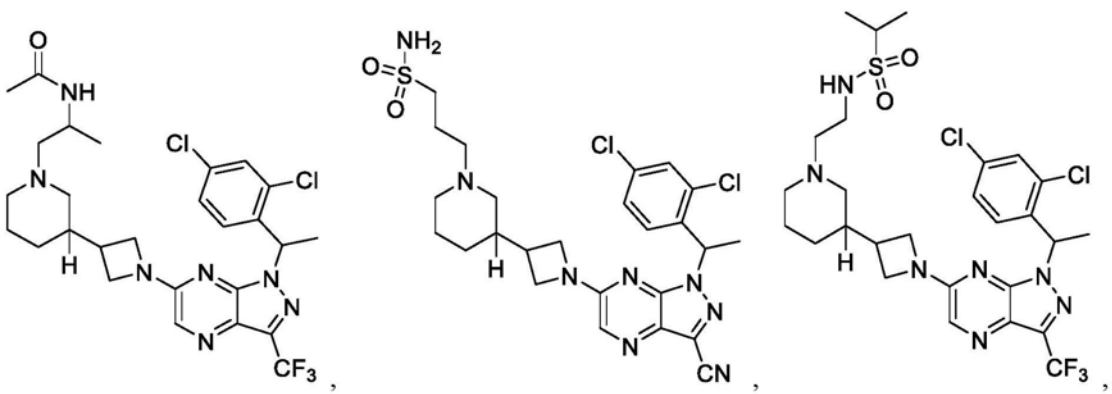
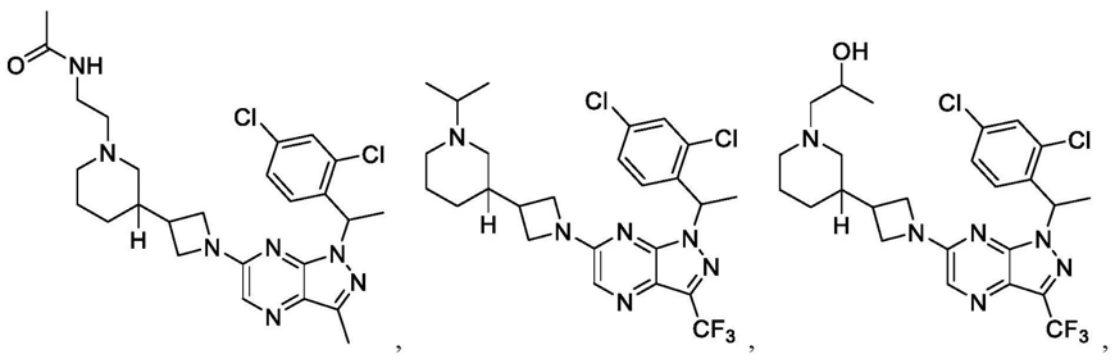
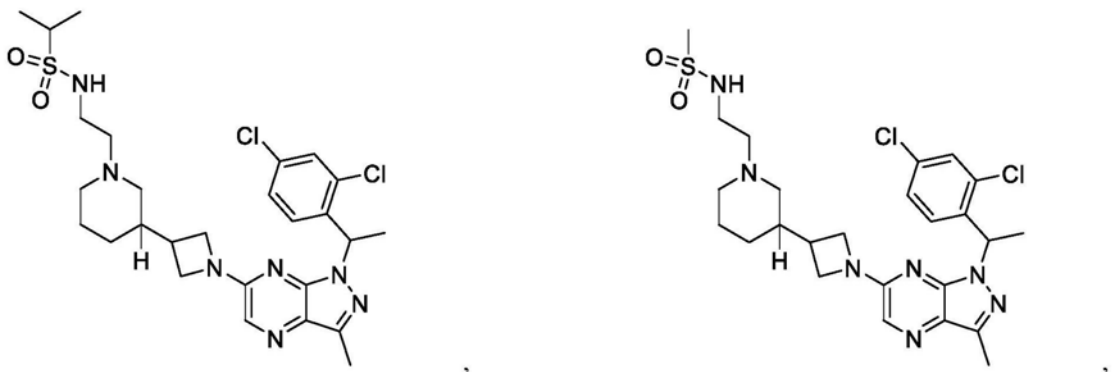
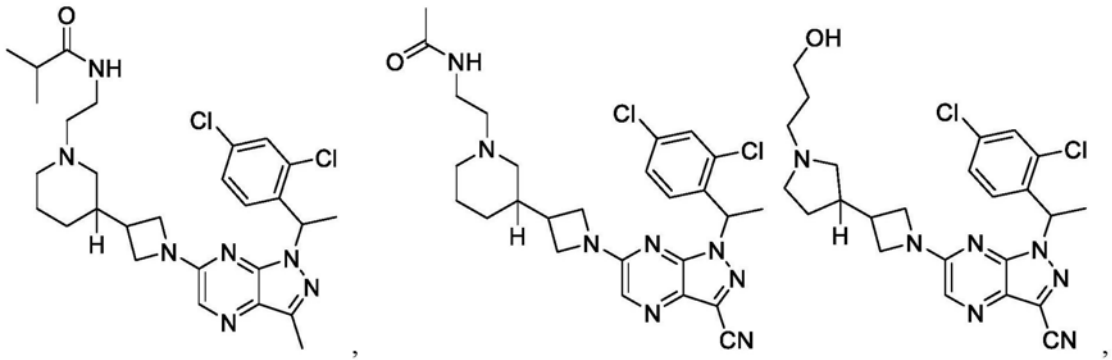


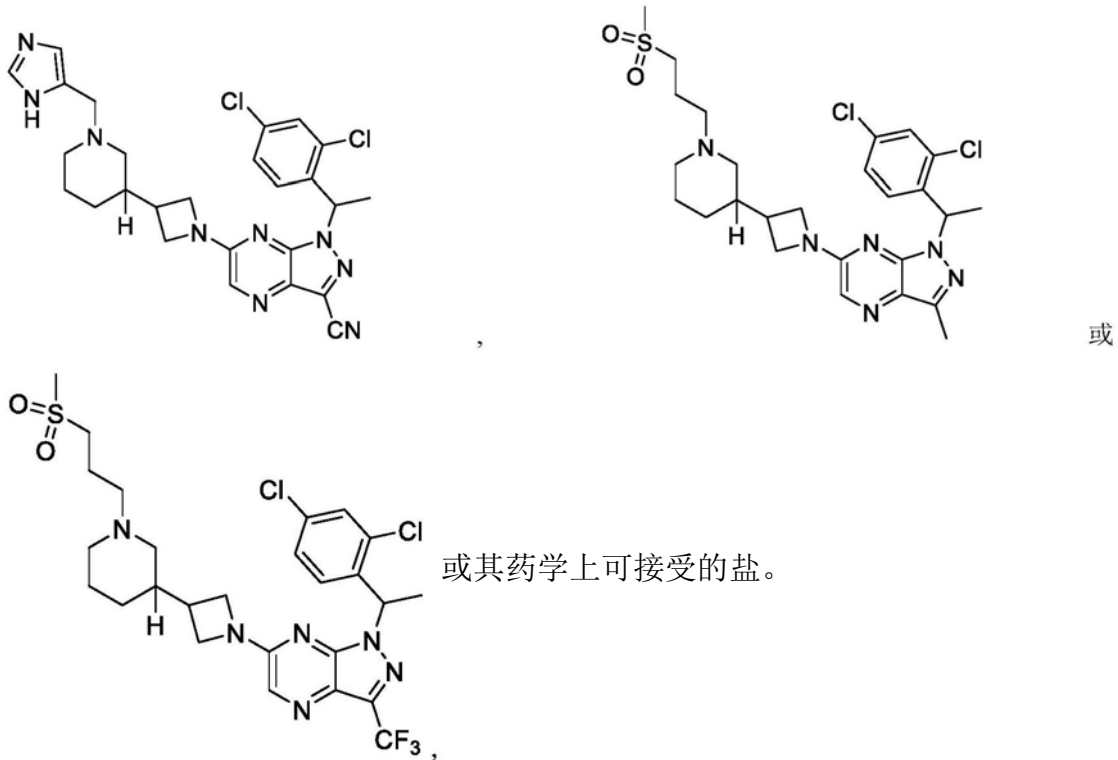




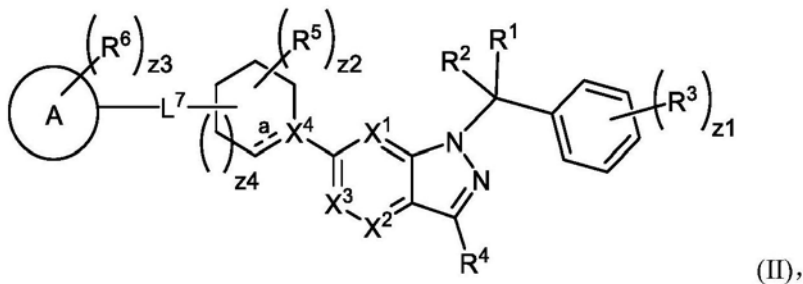








3. 治疗EB病毒 (EBV) 阳性的恶性肿瘤的方法, 所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的式 (II) 的化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中:

A是取代或未取代的杂环烷基;

X¹是CR⁸或N;

X²是CR⁹或N;

X³是CR¹⁰或N;

X⁴是C、CR¹¹或N;

z₁是0至5的整数;

z₂是0至13的整数;

z₃是0至12的整数;

z₄是0至3的整数;

-a-是单键或双键, 其中如果 -a- 是单键, 则X⁴是CR¹¹或N, 并且如果 -a- 是双键, 则X⁴是C;

L⁷是键、-O-、-S-、-NR^{7B}-、-C(O)-、-C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未

取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基；

R^1 是氢、卤素、 $-CX^{1.1}_3$ 、 $-CHX^{1.1}_2$ 、 $-CH_2X^{1.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHN R^{1BR^{1C}}$ 、 $-ONR^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1BSO_2R^{1A}}$ 、 $-NR^{1BC(O)R^{1D}}$ 、 $-NR^{1BC(O)OR^{1D}}$ 、 $-NR^{1BOR^{1D}}$ 、 $-OCX^{1.1}_3$ 、 $-OCHX^{1.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^2 是氢、卤素、 $-CX^{2.1}_3$ 、 $-CHX^{2.1}_2$ 、 $-CH_2X^{2.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHN R^{2BR^{2C}}$ 、 $-ONR^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2BSO_2R^{2A}}$ 、 $-NR^{2BC(O)R^{2D}}$ 、 $-NR^{2BC(O)OR^{2D}}$ 、 $-NR^{2BOR^{2D}}$ 、 $-OCX^{2.1}_3$ 、 $-OCHX^{2.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^3 独立地是氢、卤素、 $-CX^{3.1}_3$ 、 $-CHX^{3.1}_2$ 、 $-CH_2X^{3.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n3}R^{3A}$ 、 $-SO_{v3}NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-NHN R^{3BR^{3C}}$ 、 $-ONR^{3BR^{3C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3BR^{3C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-N(O)_{m3}$ 、 $-NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3BSO_2R^{3A}}$ 、 $-NR^{3BC(O)R^{3D}}$ 、 $-NR^{3BC(O)OR^{3D}}$ 、 $-NR^{3BOR^{3D}}$ 、 $-OCX^{3.1}_3$ 、 $-OCHX^{3.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^4 是氢、卤素、 $-CX^{4.1}_3$ 、 $-CHX^{4.1}_2$ 、 $-CH_2X^{4.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{4A}$ 、 $-SO_{v4}NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-NHN R^{4BR^{4C}}$ 、 $-ONR^{4BR^{4C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4BR^{4C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-N(O)_{m4}$ 、 $-NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4BSO_2R^{4A}}$ 、 $-NR^{4BC(O)R^{4D}}$ 、 $-NR^{4BC(O)OR^{4D}}$ 、 $-NR^{4BOR^{4D}}$ 、 $-OCX^{4.1}_3$ 、 $-OCHX^{4.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^5 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{5.1}_3$ 、 $-CHX^{5.1}_2$ 、 $-CH_2X^{5.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{5A}$ 、 $-SO_{v5}NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-NHN R^{5BR^{5C}}$ 、 $-ONR^{5BR^{5C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{5BR^{5C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-N(O)_{m5}$ 、 $-NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5BSO_2R^{5A}}$ 、 $-NR^{5BC(O)R^{5D}}$ 、 $-NR^{5BC(O)OR^{5D}}$ 、 $-NR^{5BOR^{5D}}$ 、 $-OCX^{5.1}_3$ 、 $-OCHX^{5.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^6 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{6.1}_3$ 、 $-CHX^{6.1}_2$ 、 $-CH_2X^{6.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n6}R^{6A}$ 、 $-SO_{v6}NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHN R^{6BR^{6C}}$ 、 $-ONR^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-N(O)_{m6}$ 、 $-NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-C(O)R^{6D}$ 、 $-C(O)OR^{6D}$ 、 $-C(O)NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-OR^{6A}$ 、 $-NR^{6BSO_2R^{6A}}$ 、 $-NR^{6BC(O)R^{6D}}$ 、 $-NR^{6BC(O)OR^{6D}}$ 、 $-NR^{6BOR^{6D}}$ 、 $-OCX^{6.1}_3$ 、 $-OCHX^{6.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^8 是氢、卤素、 $-CX^{8.1}_3$ 、 $-CHX^{8.1}_2$ 、 $-CH_2X^{8.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v8}NR^{8BR^{8C}}$ 、 $-NHN R^{8BR^{8C}}$ 、 $-ONR^{8BR^{8C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{8BR^{8C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{8BR^{8C}}$ 、 $-N(O)_{m8}$ 、 $-NR^{8BR^{8C}}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8BR^{8C}}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8BSO_2R^{8A}}$ 、 $-NR^{8BC(O)R^{8D}}$ 、 $-NR^{8BC(O)OR^{8D}}$ 、 $-NR^{8BOR^{8D}}$ 、 $-OCX^{8.1}_3$ 、 $-OCHX^{8.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^9 是氢、卤素、 $-CX^{9.1}_3$ 、 $-CHX^{9.1}_2$ 、 $-CH_2X^{9.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9BR^{9C}}$ 、 $-NHN R^{9BR^{9C}}$ 、 $-ONR^{9BR^{9C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{9BR^{9C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{9BR^{9C}}$ 、 $-N(O)_{m9}$ 、 $-NR^{9BR^{9C}}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9BR^{9C}}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9BSO_2R^{9A}}$ 、 $-NR^{9BC(O)R^{9D}}$ 、 $-NR^{9BC(O)OR^{9D}}$ 、 $-NR^{9BOR^{9D}}$ 、 $-OCX^{9.1}_3$ 、 $-OCHX^{9.1}_2$ 、取代

或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^{10} 是氢、卤素、 $-CX^{10.1}_3$ 、 $-CHX^{10.1}_2$ 、 $-CH_2X^{10.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHNR^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10.1}_3$ 、 $-OCHX^{10.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^{11} 是氢、卤素、 $-CX^{11.1}_3$ 、 $-CHX^{11.1}_2$ 、 $-CH_2X^{11.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n11}R^{11A}$ 、 $-SO_{v11}NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHNR^{11B}R^{11C}$ 、 $-ONR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-N(O)_{m11}$ 、 $-NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-C(O)R^{11D}$ 、 $-C(O)OR^{11D}$ 、 $-C(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-OR^{11A}$ 、 $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$ 、 $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$ 、 $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$ 、 $-NR^{11B}OR^{11D}$ 、 $-OCX^{11.1}_3$ 、 $-OCHX^{11.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

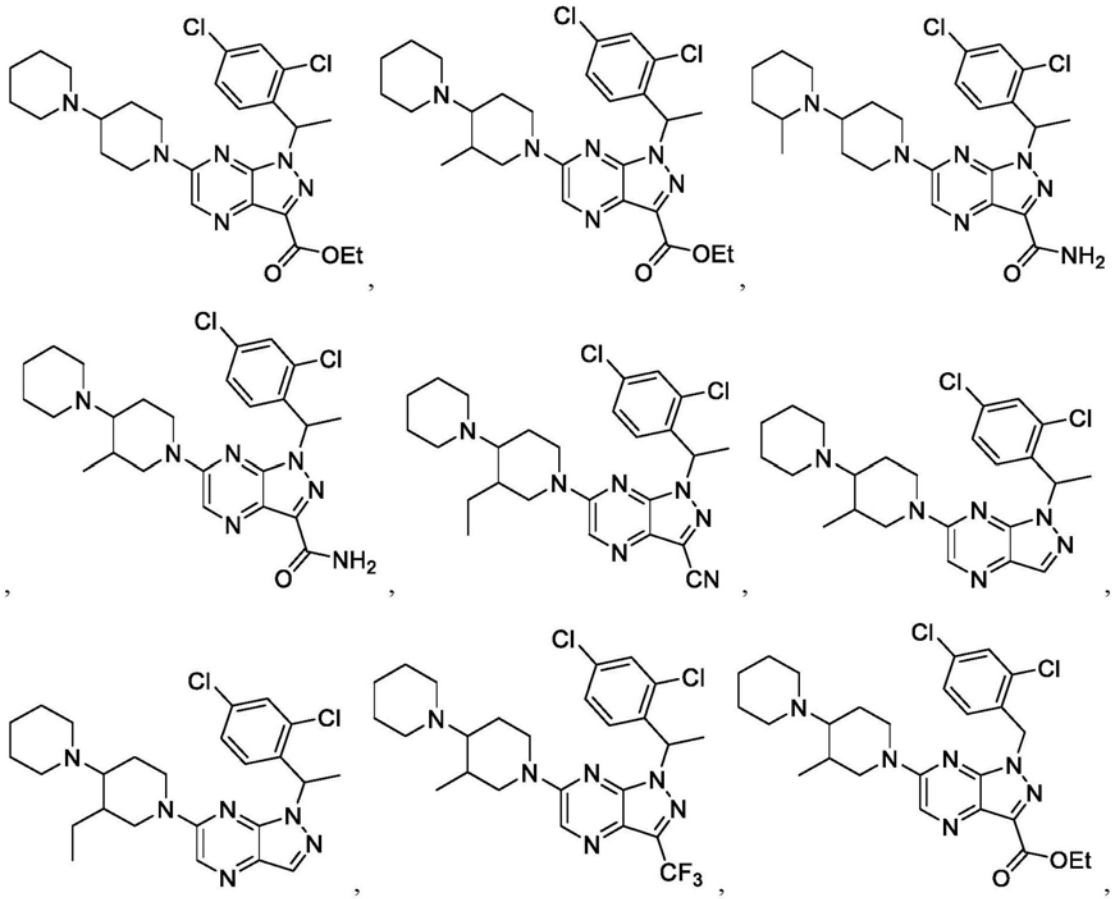
R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{8A} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{8D} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{10D} 、 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 和 R^{11D} 独立地是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^{1B} 和 R^{1C} 、 R^{2B} 和 R^{2C} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 、 R^{4B} 和 R^{4C} 、 R^{5B} 和 R^{5C} 、 R^{6B} 和 R^{6C} 、 R^{8B} 和 R^{8C} 、 R^{9B} 和 R^{9C} 、 R^{10B} 和 R^{10C} 、 R^{11B} 和 R^{11C} 取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；

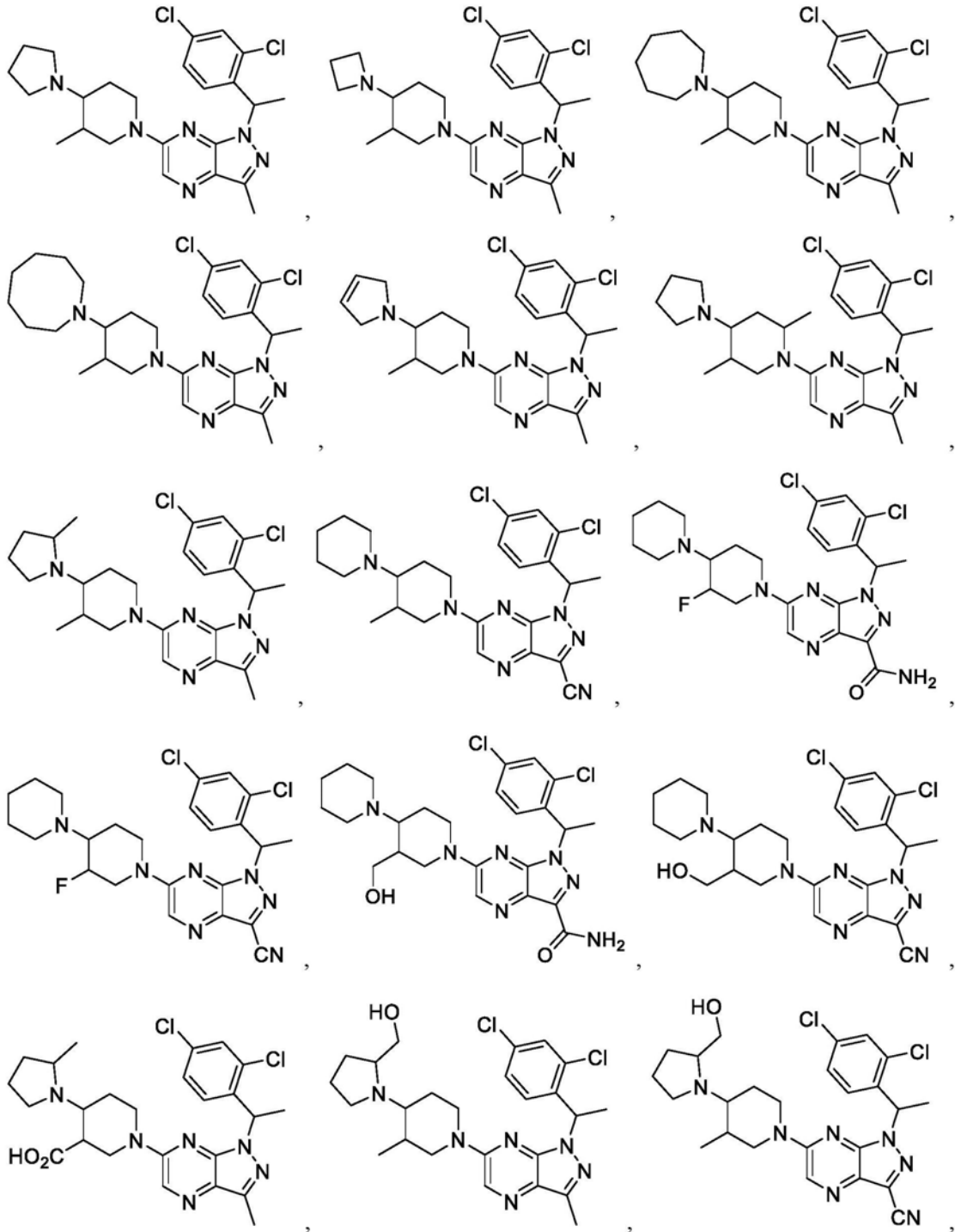
$n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $n8$ 、 $n9$ 、 $n10$ 和 $n11$ 独立地是0至4的整数；

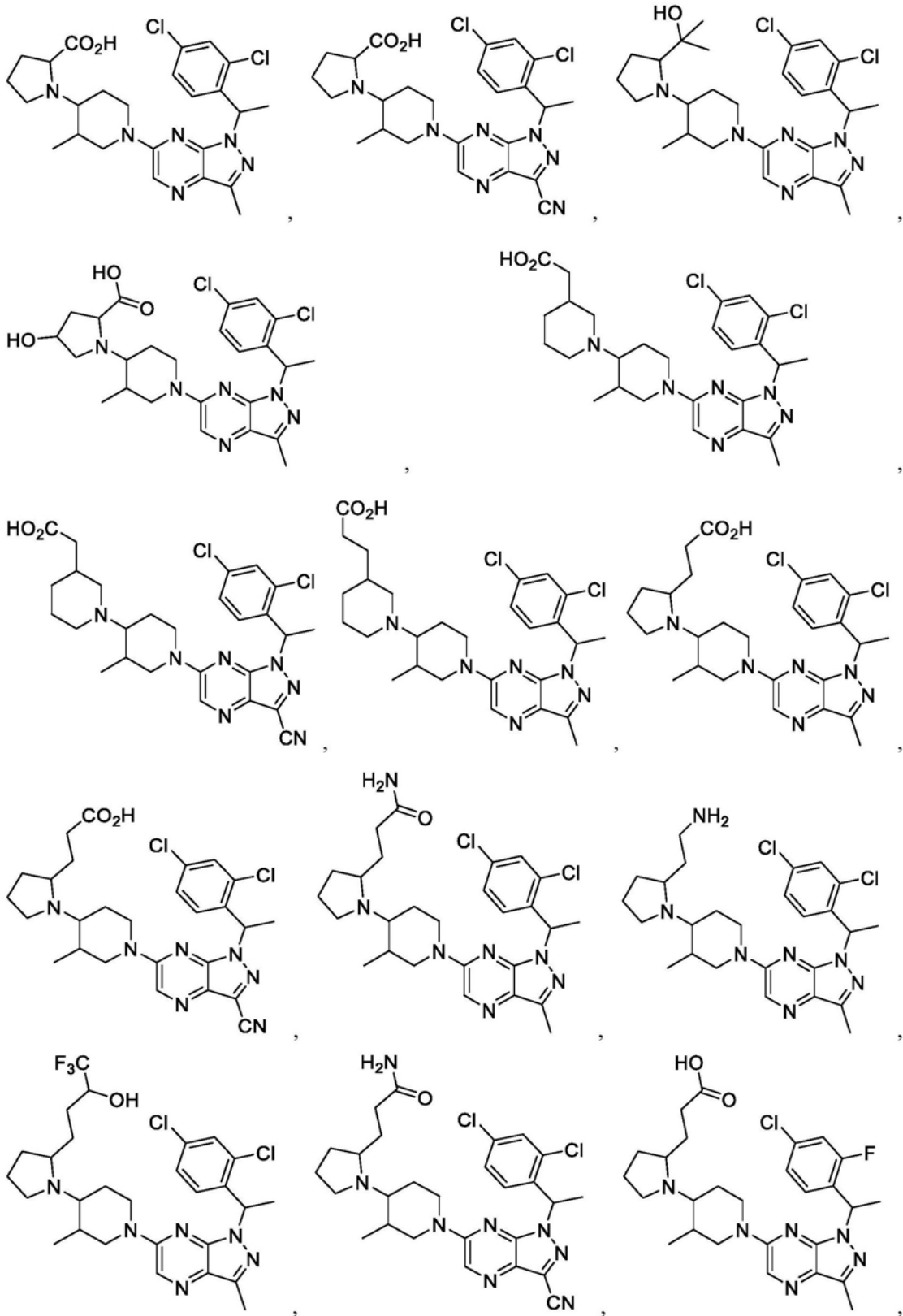
$m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 $m6$ 、 $m8$ 、 $m9$ 、 $m10$ 、 $m11$ 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v3$ 、 $v4$ 、 $v5$ 、 $v6$ 、 $v8$ 、 $v9$ 、 $v10$ 和 $v11$ 独立地是1或2；且

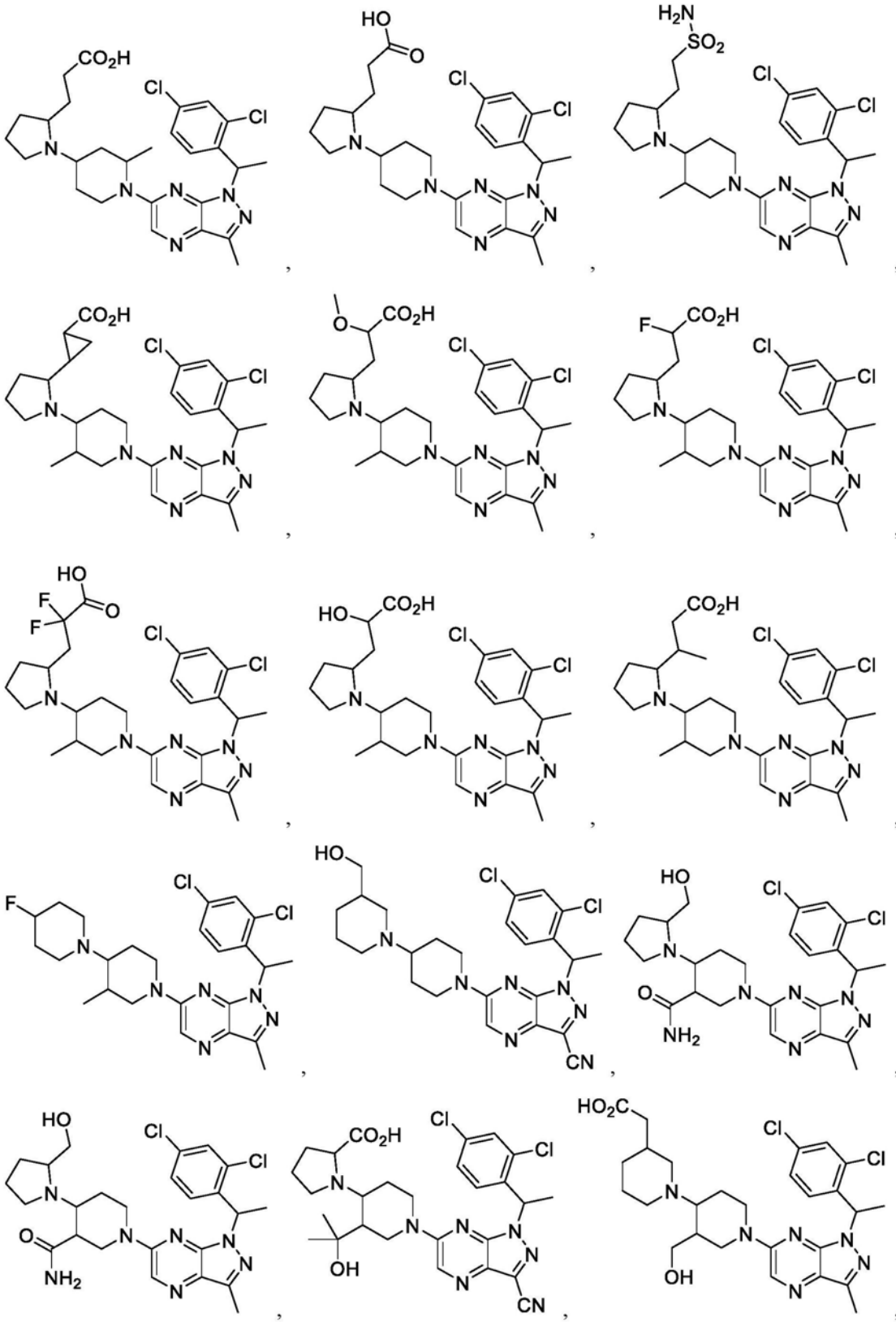
$X^{1.1}$ 、 $X^{2.1}$ 、 $X^{3.1}$ 、 $X^{4.1}$ 、 $X^{5.1}$ 、 $X^{6.1}$ 、 $X^{8.1}$ 、 $X^{9.1}$ 、 $X^{10.1}$ 和 $X^{11.1}$ 独立地是 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ ，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 中的至少一个是N。

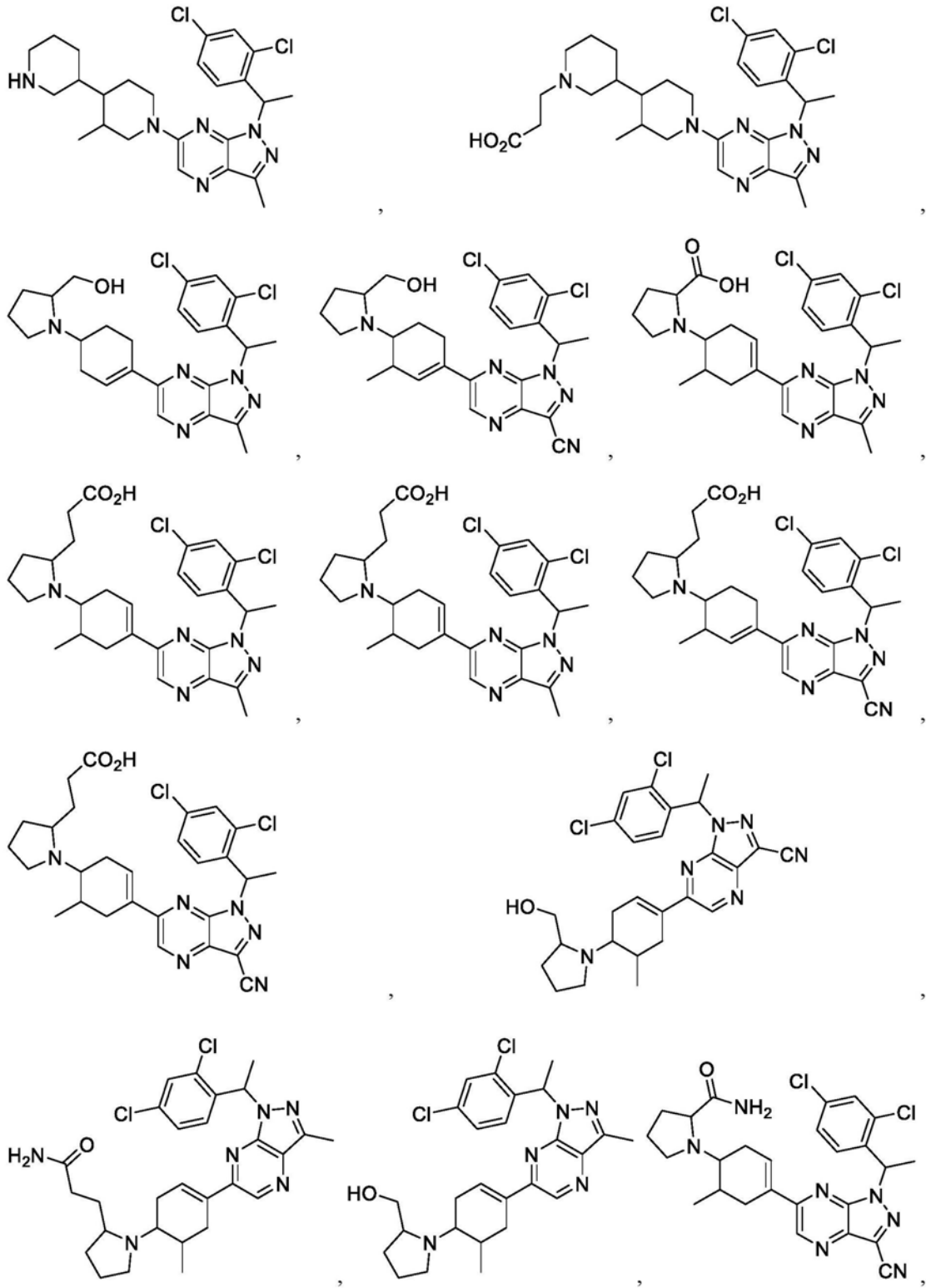
4. 权利要求3的方法，其中所述化合物是：

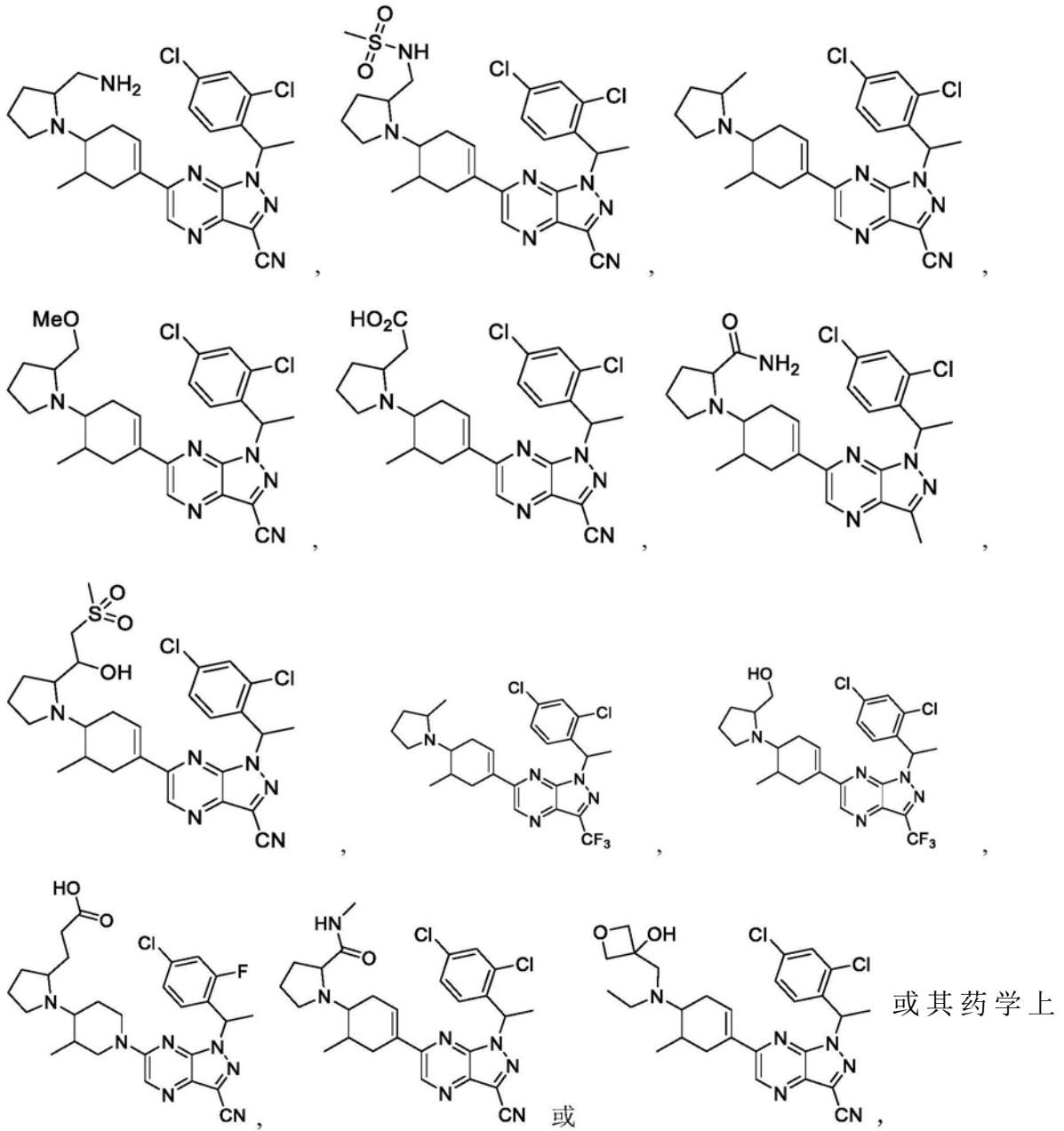






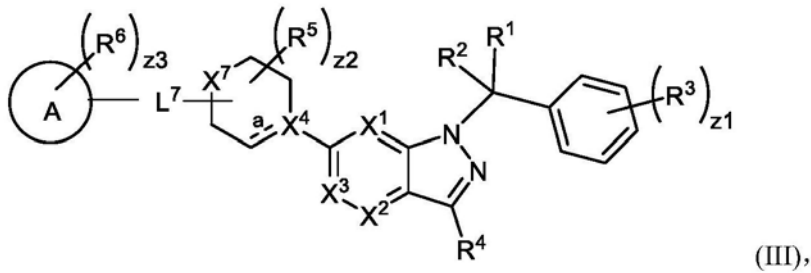






可接受的盐。

5. 治疗EB病毒 (EBV) 阳性的恶性肿瘤的方法, 所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的式 (III) 的化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中:

A是取代或未取代的环烷基或者取代或未取代的杂环烷基;

X^1 是 CR^8 或N;

X^2 是 CR^9 或N;

X^3 是 CR^{10} 或N;

X^4 是C、 CR^{11} 或N;

X^7 是 NR^{17} 或N,其中当 L^7 与 X^7 共价键合时,则 X^7 是N;

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 、 n_6 、 n_8 、 n_9 、 n_{10} 、 n_{11} 和 n_{17} 独立地是0至4的整数;

m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 、 m_8 、 m_9 、 m_{10} 、 m_{11} 、 m_{17} 、 v_1 、 v_2 、 v_3 、 v_4 、 v_5 、 v_6 、 v_8 、 v_9 、 v_{10} 、 v_{11} 和 v_{17} 独立地是1或2;

z_1 是0至5的整数;

z_2 是0至8的整数;

z_3 是0至12的整数;

$\text{--}\underline{\underline{a}}\text{--}$ 是单键或双键,其中如果 $\text{--}\underline{\underline{a}}\text{--}$ 是单键,则 X^4 是 CR^{11} 或N,并且如果 $\text{--}\underline{\underline{a}}\text{--}$ 是双键,则 X^4 是C;

L^7 是键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{7B}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基;

R^1 是氢、卤素、 $-CX^{1.1}_3$ 、 $-CHX^{1.1}_2$ 、 $-CH_2X^{1.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHNr^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1.1}_3$ 、 $-OCHX^{1.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

R^2 是氢、卤素、 $-CX^{2.1}_3$ 、 $-CHX^{2.1}_2$ 、 $-CH_2X^{2.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v_2}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHNr^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_{m_2}$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2.1}_3$ 、 $-OCHX^{2.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

R^3 独立地是氢、卤素、 $-CX^{3.1}_3$ 、 $-CHX^{3.1}_2$ 、 $-CH_2X^{3.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_3}R^{3A}$ 、 $-SO_{v_3}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHNr^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_{m_3}$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3.1}_3$ 、 $-OCHX^{3.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

R^4 是氢、卤素、 $-CX^{4.1}_3$ 、 $-CHX^{4.1}_2$ 、 $-CH_2X^{4.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_4}R^{4A}$ 、 $-SO_{v_4}NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHNr^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_{m_4}$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4.1}_3$ 、 $-OCHX^{4.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

R^5 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{5.1}_3$ 、 $-CHX^{5.1}_2$ 、 $-CH_2X^{5.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_5}R^{5A}$ 、 $-SO_{v_5}NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHNr^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_{m_5}$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5.1}_3$ 、 $-OCHX^{5.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未

取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^6 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{6.1}_3$ 、 $-CHX^{6.1}_2$ 、 $-CH_2X^{6.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n6}R^{6A}$ 、 $-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHNr^{6B}R^{6C}$ 、 $-ONR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-N(O)_{m6}$ 、 $-NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-C(O)R^{6D}$ 、 $-C(O)OR^{6D}$ 、 $-C(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-OR^{6A}$ 、 $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ 、 $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ 、 $-NR^{6B}OR^{6D}$ 、 $-OCX^{6.1}_3$ 、 $-OCHX^{6.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^8 是氢、卤素、 $-CX^{8.1}_3$ 、 $-CHX^{8.1}_2$ 、 $-CH_2X^{8.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHNr^{8B}R^{8C}$ 、 $-ONR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-N(O)_{m8}$ 、 $-NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8.1}_3$ 、 $-OCHX^{8.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^9 是氢、卤素、 $-CX^{9.1}_3$ 、 $-CHX^{9.1}_2$ 、 $-CH_2X^{9.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHNr^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_{m9}$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9.1}_3$ 、 $-OCHX^{9.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^{10} 是氢、卤素、 $-CX^{10.1}_3$ 、 $-CHX^{10.1}_2$ 、 $-CH_2X^{10.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHNr^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10.1}_3$ 、 $-OCHX^{10.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^{11} 是氢、卤素、 $-CX^{11.1}_3$ 、 $-CHX^{11.1}_2$ 、 $-CH_2X^{11.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n11}R^{11A}$ 、 $-SO_{v11}NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHNr^{11B}R^{11C}$ 、 $-ONR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-N(O)_{m11}$ 、 $-NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-C(O)R^{11D}$ 、 $-C(O)OR^{11D}$ 、 $-C(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-OR^{11A}$ 、 $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$ 、 $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$ 、 $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$ 、 $-NR^{11B}OR^{11D}$ 、 $-OCX^{11.1}_3$ 、 $-OCHX^{11.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

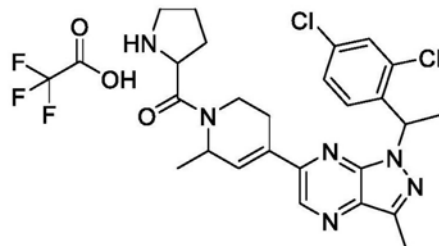
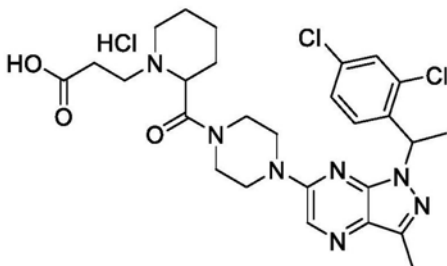
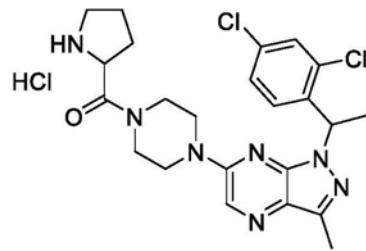
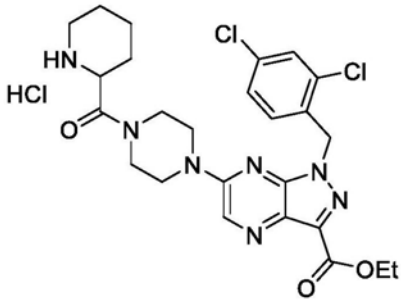
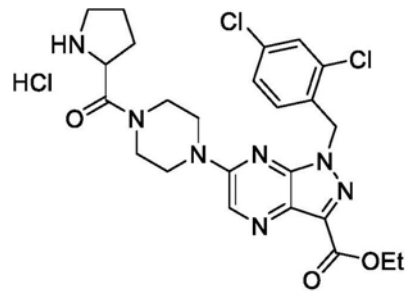
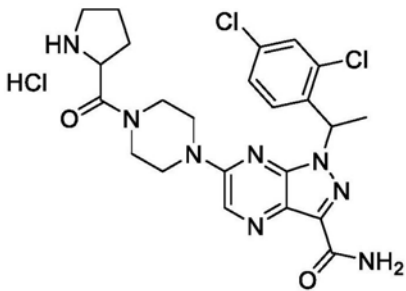
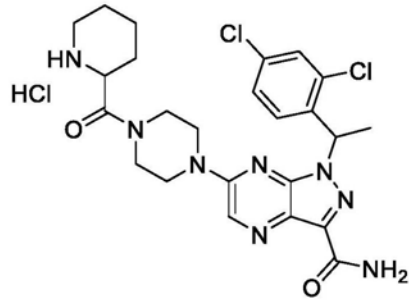
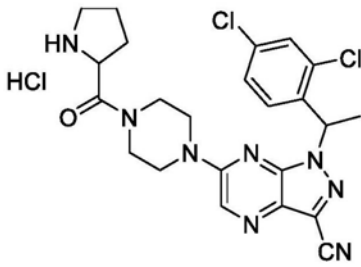
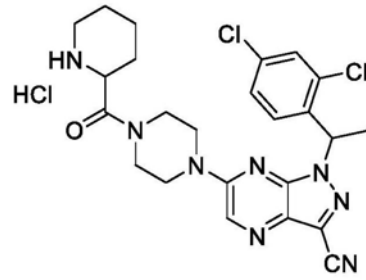
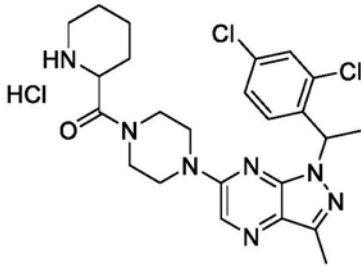
R^{17} 是氢、卤素、 $-CX^{17.1}_3$ 、 $-CHX^{17.1}_2$ 、 $-CH_2X^{17.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n17}R^{17A}$ 、 $-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$ 、 $-NHNr^{17B}R^{17C}$ 、 $-ONR^{17B}R^{17C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{17B}R^{17C}$ 、 $-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$ 、 $-N(O)_{m17}$ 、 $-NR^{17B}R^{17C}$ 、 $-C(O)R^{17D}$ 、 $-C(O)OR^{17D}$ 、 $-C(O)NR^{17B}R^{17C}$ 、 $-OR^{17A}$ 、 $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$ 、 $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$ 、 $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$ 、 $-NR^{17B}OR^{17D}$ 、 $-OCX^{17.1}_3$ 、 $-OCHX^{17.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

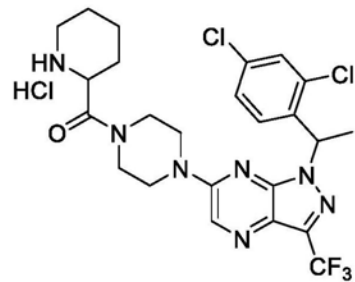
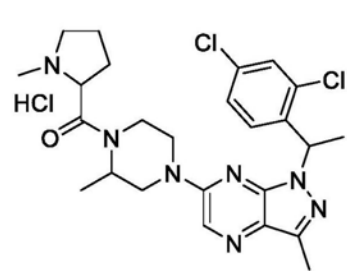
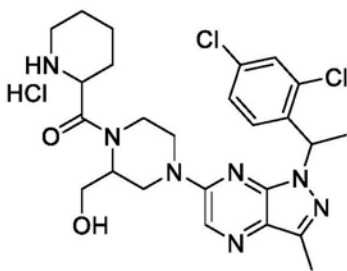
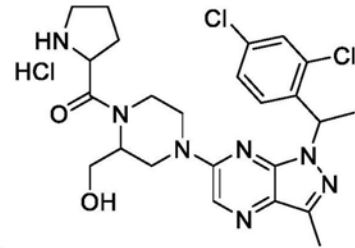
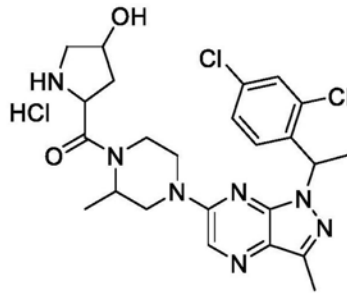
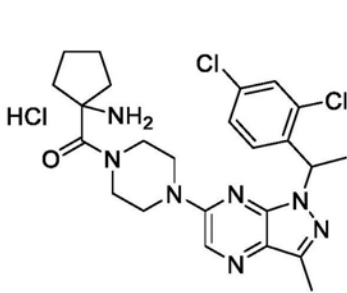
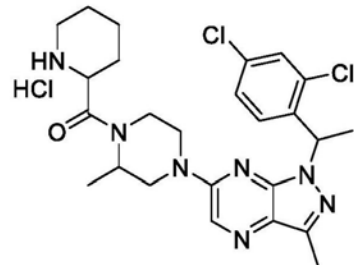
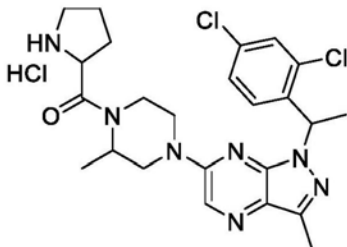
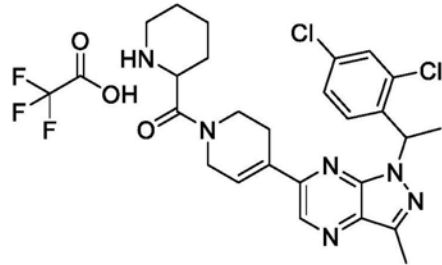
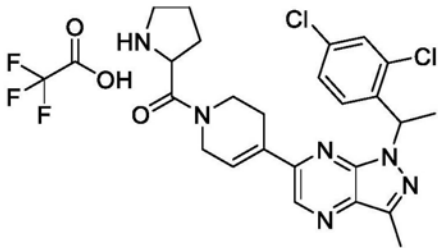
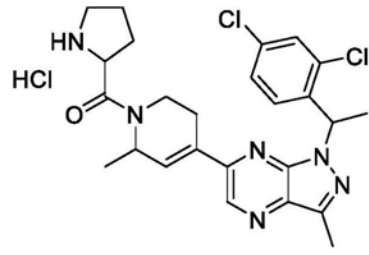
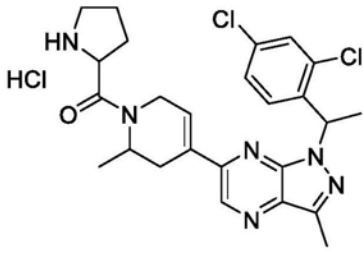
R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{8A} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{8D} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{10D} 、 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 、 R^{11D} 、 R^{17A} 、 R^{17B} 、 R^{17C} 和 R^{17D} 独立地是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^{1B} 和 R^{1C} 、 R^{2B} 和 R^{2C} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 、 R^{4B} 和 R^{4C} 、 R^{5B} 和 R^{5C} 、 R^{6B} 和 R^{6C} 、 R^{8B} 和 R^{8C} 、 R^{9B} 和 R^{9C} 、 R^{10B} 和 R^{10C} 、 R^{11B} 和 R^{11C} 以及 R^{17B} 和 R^{17C} 取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；且

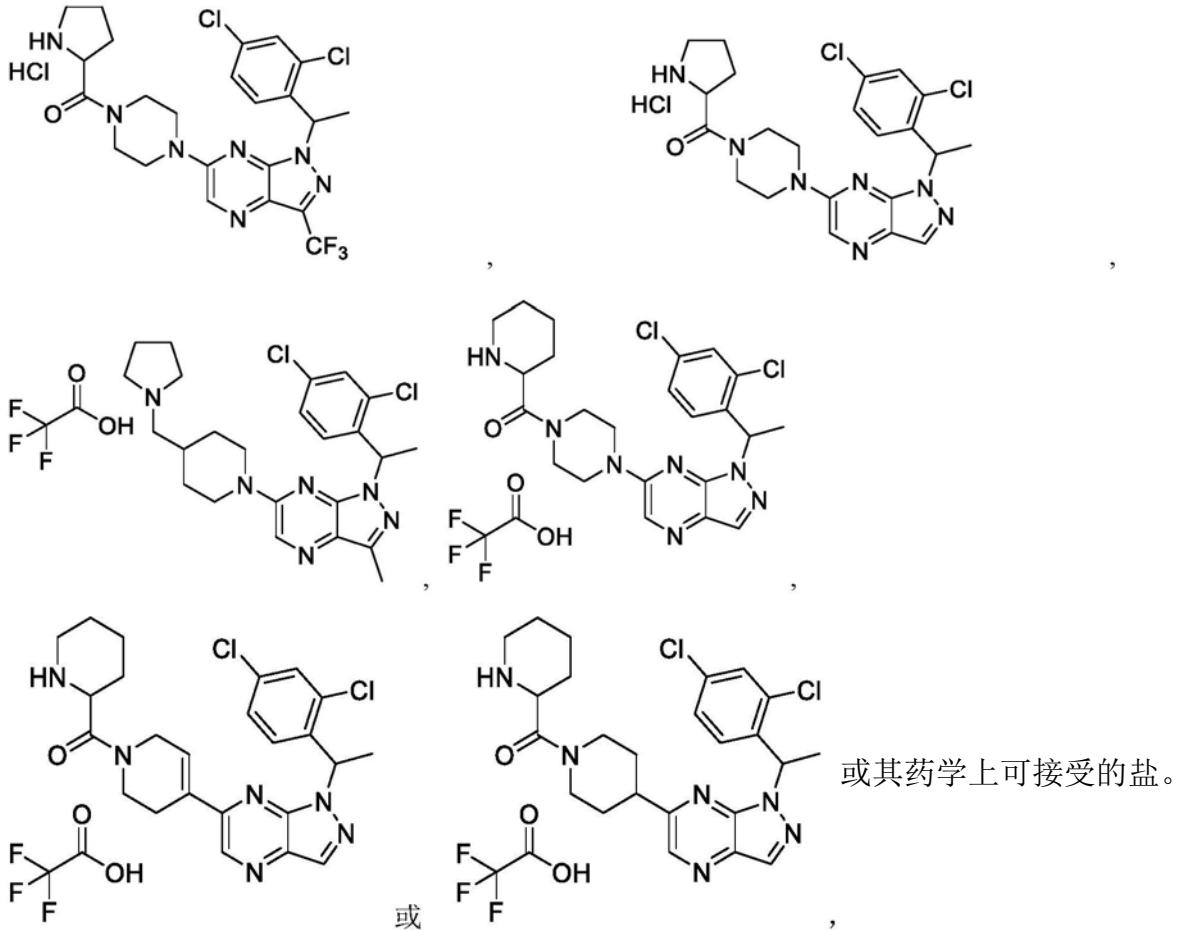
$X^{1.1}$ 、 $X^{2.1}$ 、 $X^{3.1}$ 、 $X^{4.1}$ 、 $X^{5.1}$ 、 $X^{6.1}$ 、 $X^{8.1}$ 、 $X^{9.1}$ 、 $X^{10.1}$ 、 $X^{11.1}$ 和 $X^{17.1}$ 独立地是 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ ，其中

X^1 、 X^2 和 X^3 中的至少一个是N。

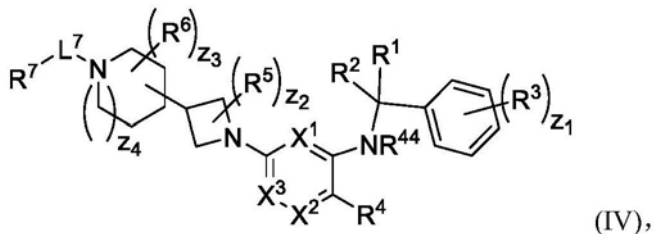
6. 权利要求5的方法,其中所述化合物是:







7. 治疗EB病毒 (EBV) 阳性的恶性肿瘤的方法, 所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的式 (IV) 的化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中:

X¹是CR⁸或N;

X²是CR⁹或N;

X³是CR¹⁰或N;

n₁、n₂、n₃、n₄、n₅、n₆、n₇、n₈、n₉、n₁₀和n₄₄独立地是0至4的整数;

m₁、m₂、m₃、m₄、m₅、m₆、m₇、m₈、m₉、m₁₀、v₁、v₂、v₃、v₄、v₅、v₆、v₇、v₈、v₉、v₁₀和v₄₄独立地是1或2;

z₁是0至5的整数;

z₂是0至4的整数;

z₃是0至11的整数;

z₄是0至2的整数;

L^7 是键、-O-、-S-、-NR^{7.2B}-、-C(O)-、-C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基；

R^1 是氢、卤素、-CX^{1.1}₃、-CHX^{1.1}₂、-CH₂X^{1.1}、-CN、-N₃、-SO_{n1}R^{1A}、-SO_{v1}NR^{1BR1C}、-NHN^{1BR1C}、-ONR^{1BR1C}、-NHC(O)NHN^{1BR1C}、-NHC(O)NR^{1BR1C}、-N(O)_{m1}、-NR^{1BR1C}、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)NR^{1BR1C}、-OR^{1A}、-NR^{1BSO2R1A}、-NR^{1BC}(O)R^{1D}、-NR^{1BC}(O)OR^{1D}、-NR^{1BOR1D}、-OCX^{1.1}₃、-OCHX^{1.1}₂、-OCH₂X^{1.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^2 是氢、卤素、-CX^{2.1}₃、-CHX^{2.1}₂、-CH₂X^{2.1}、-CN、-N₃、-SO_{n2}R^{2A}、-SO_{v2}NR^{2BR2C}、-NHN^{2BR2C}、-ONR^{2BR2C}、-NHC(O)NHN^{2BR2C}、-NHC(O)NR^{2BR2C}、-N(O)_{m2}、-NR^{2BR2C}、-C(O)R^{2D}、-C(O)OR^{2D}、-C(O)NR^{2BR2C}、-OR^{2A}、-NR^{2BSO2R2A}、-NR^{2BC}(O)R^{2D}、-NR^{2BC}(O)OR^{2D}、-NR^{2BOR2D}、-OCX^{2.1}₃、-OCHX^{2.1}₂、-OCH₂X^{2.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^3 独立地是卤素、-CX^{3.1}₃、-CHX^{3.1}₂、-CH₂X^{3.1}、-CN、-N₃、-SO_{n3}R^{3A}、-SO_{v3}NR^{3BR3C}、-NHN^{3BR3C}、-ONR^{3BR3C}、-NHC(O)NHN^{3BR3C}、-NHC(O)NR^{3BR3C}、-N(O)_{m3}、-NR^{3BR3C}、-C(O)R^{3D}、-C(O)OR^{3D}、-C(O)NR^{3BR3C}、-OR^{3A}、-NR^{3BSO2R3A}、-NR^{3BC}(O)R^{3D}、-NR^{3BC}(O)OR^{3D}、-NR^{3BOR3D}、-OCX^{3.1}₃、-OCHX^{3.1}₂、-OCH₂X^{3.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^4 是氢、卤素、-CX^{4.1}₃、-CHX^{4.1}₂、-CH₂X^{4.1}、-CN、-N₃、-SO_{n4}R^{4A}、-SO_{v4}NR^{4BR4C}、-NHN^{4BR4C}、-ONR^{4BR4C}、-NHC(O)NHN^{4BR4C}、-NHC(O)NR^{4BR4C}、-N(O)_{m4}、-NR^{4BR4C}、-C(O)R^{4D}、-C(O)OR^{4D}、-C(O)NR^{4BR4C}、-OR^{4A}、-NR^{4BSO2R4A}、-NR^{4BC}(O)R^{4D}、-NR^{4BC}(O)OR^{4D}、-NR^{4BOR4D}、-OCX^{4.1}₃、-OCHX^{4.1}₂、-OCH₂X^{4.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基，或当X²是CR⁹时，则R⁴和R⁹可任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^5 独立地是卤素、氧代、-CX^{5.1}₃、-CHX^{5.1}₂、-CH₂X^{5.1}、-CN、-N₃、-SO_{n5}R^{5A}、-SO_{v5}NR^{5BR5C}、-NHN^{5BR5C}、-ONR^{5BR5C}、-NHC(O)NHN^{5BR5C}、-NHC(O)NR^{5BR5C}、-N(O)_{m5}、-NR^{5BR5C}、-C(O)R^{5D}、-C(O)OR^{5D}、-C(O)NR^{5BR5C}、-OR^{5A}、-NR^{5BSO2R5A}、-NR^{5BC}(O)R^{5D}、-NR^{5BC}(O)OR^{5D}、-NR^{5BOR5D}、-OCX^{5.1}₃、-OCHX^{5.1}₂、-OCH₂X^{5.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^6 独立地是卤素、氧代、-CX^{6.1}₃、-CHX^{6.1}₂、-CH₂X^{6.1}、-CN、-N₃、-SO_{n6}R^{6A}、-SO_{v6}NR^{6BR6C}、-NHN^{6BR6C}、-ONR^{6BR6C}、-NHC(O)NHN^{6BR6C}、-NHC(O)NR^{6BR6C}、-N(O)_{m6}、-NR^{6BR6C}、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-C(O)NR^{6BR6C}、-OR^{6A}、-NR^{6BSO2R6A}、-NR^{6BC}(O)R^{6D}、-NR^{6BC}(O)OR^{6D}、-NR^{6BOR6D}、-OCX^{6.1}₃、-OCHX^{6.1}₂、-OCH₂X^{6.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^7 是氢、卤素、-CX^{7.1}₃、-CHX^{7.1}₂、-CH₂X^{7.1}、-CN、-N₃、-SO_{n7}R^{7A}、-SO_{v7}NR^{7BR7C}、-NHN^{7BR7C}、-ONR^{7BR7C}、-NHC(O)NHN^{7BR7C}、-NHC(O)NR^{7BR7C}、-N(O)_{m7}、-NR^{7BR7C}、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-C(O)NR^{7BR7C}、-OR^{7A}、-NR^{7BSO2R7A}、-NR^{7BC}(O)R^{7D}、-NR^{7BC}(O)OR^{7D}、-NR^{7BOR7D}、-OCX^{7.1}₃、-OCHX^{7.1}₂、-OCH₂X^{7.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未

取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^8 是氢、卤素、 $-CX^{8.1}_3$ 、 $-CHX^{8.1}_2$ 、 $-CH_2X^{8.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-ONR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-N(O)_{m8}$ 、 $-NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8.1}_3$ 、 $-OCHX^{8.1}_2$ 、 $-OCH_2X^{8.1}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^9 是氢、卤素、 $-CX^{9.1}_3$ 、 $-CHX^{9.1}_2$ 、 $-CH_2X^{9.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_{m9}$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9.1}_3$ 、 $-OCHX^{9.1}_2$ 、 $-OCH_2X^{9.1}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基，或当 X^2 是 CR^9 时，则 R^4 和 R^9 可任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；或当 X^2 是 CR^9 且 X^3 是 CR^{10} 时，则 R^9 和 R^{10} 可任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^{10} 是氢、卤素、 $-CX^{10.1}_3$ 、 $-CHX^{10.1}_2$ 、 $-CH_2X^{10.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10.1}_3$ 、 $-OCHX^{10.1}_2$ 、 $-OCH_2X^{10.1}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；或当 X^2 是 CR^9 且 X^3 是 CR^{10} 时，则 R^9 和 R^{10} 可任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

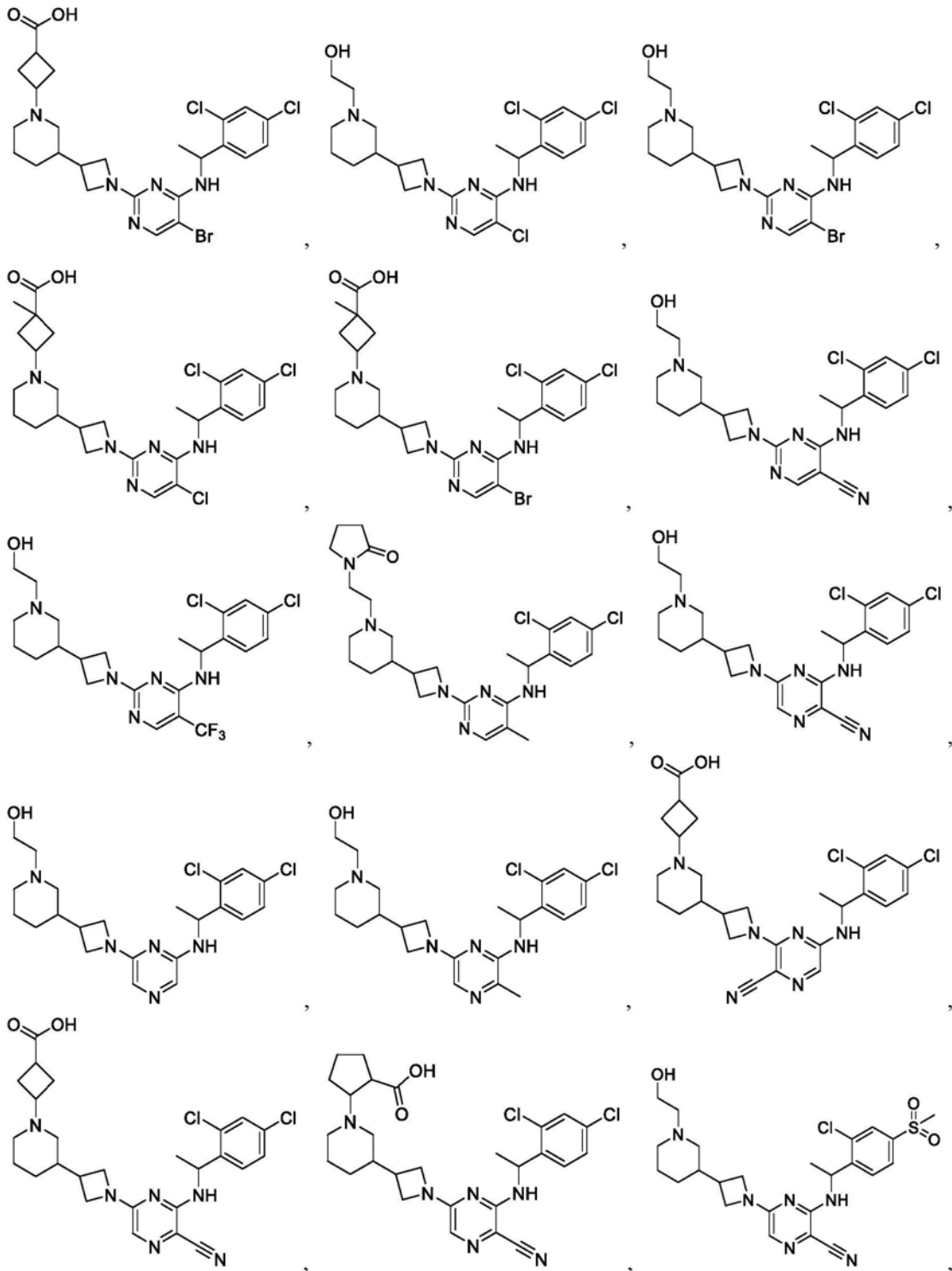
R^{44} 是氢、 $-CX^{44.1}_3$ 、 $-CHX^{44.1}_2$ 、 $-CH_2X^{44.1}$ 、 $-SO_{n44}R^{44A}$ 、 $-SO_{v44}NR^{44B}R^{44C}$ 、 $-C(O)R^{44D}$ 、 $-C(O)OR^{44D}$ 、 $-C(O)NR^{44B}R^{44C}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

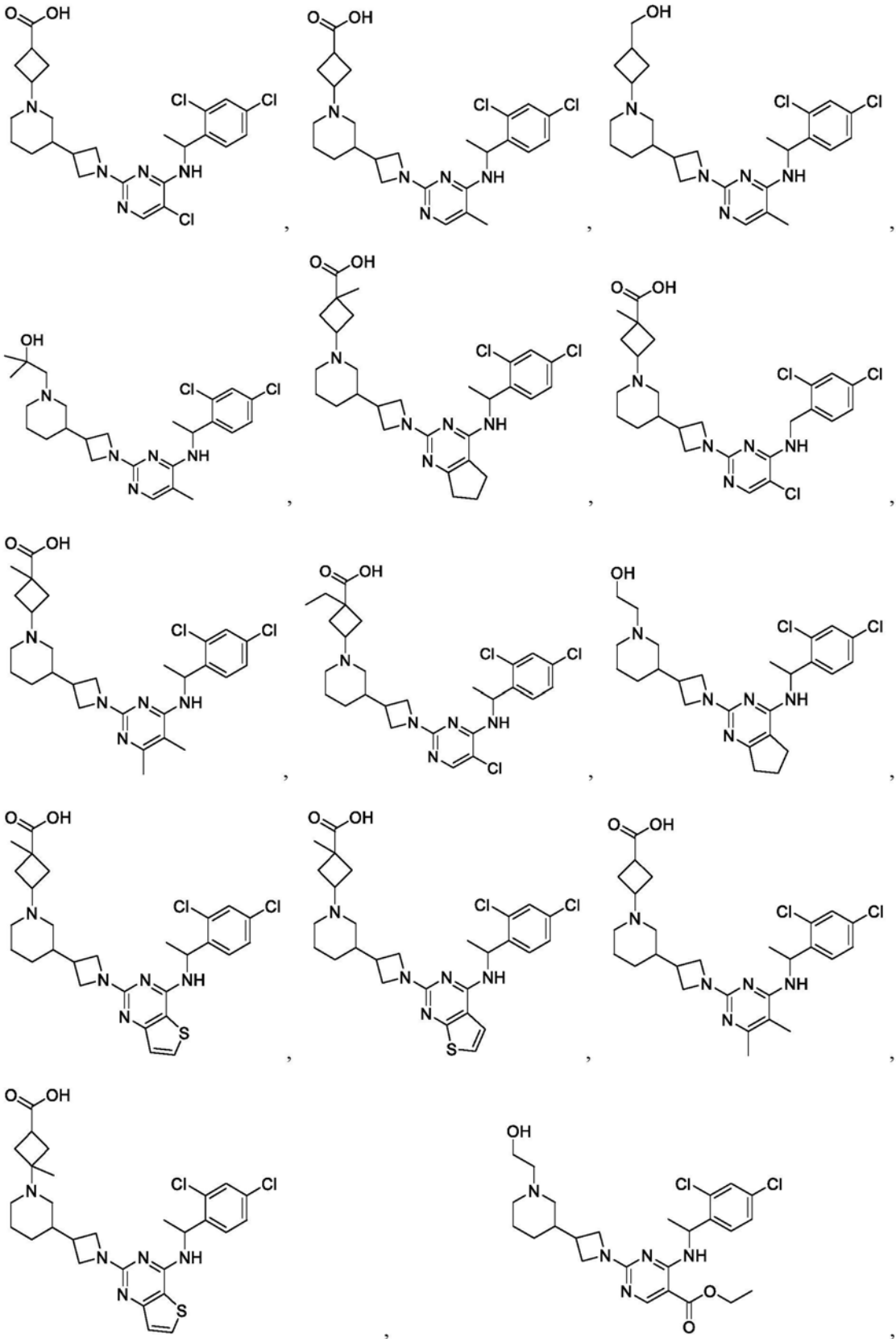
R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{7D} 、 $R^{7.2B}$ 、 R^{8A} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{8D} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{10D} 、 R^{44A} 、 R^{44B} 、 R^{44C} 和 R^{44D} 独立地是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{44B} 和 R^{44C} 取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；且

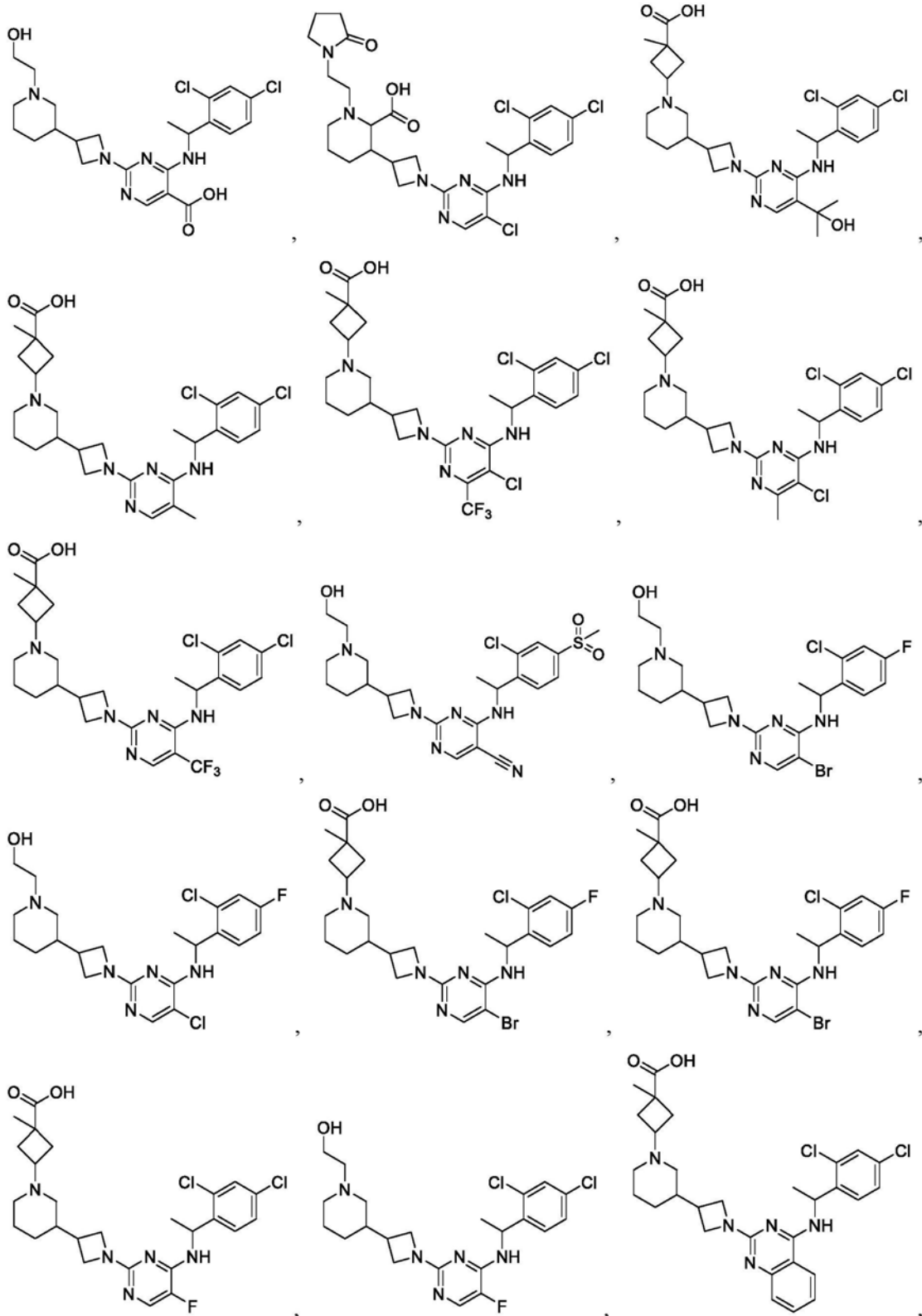
$X^{1.1}$ 、 $X^{2.1}$ 、 $X^{3.1}$ 、 $X^{4.1}$ 、 $X^{5.1}$ 、 $X^{6.1}$ 、 $X^{7.1}$ 、 $X^{8.1}$ 、 $X^{9.1}$ 、 $X^{10.1}$ 和 $X^{44.1}$ 独立地是 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ ；

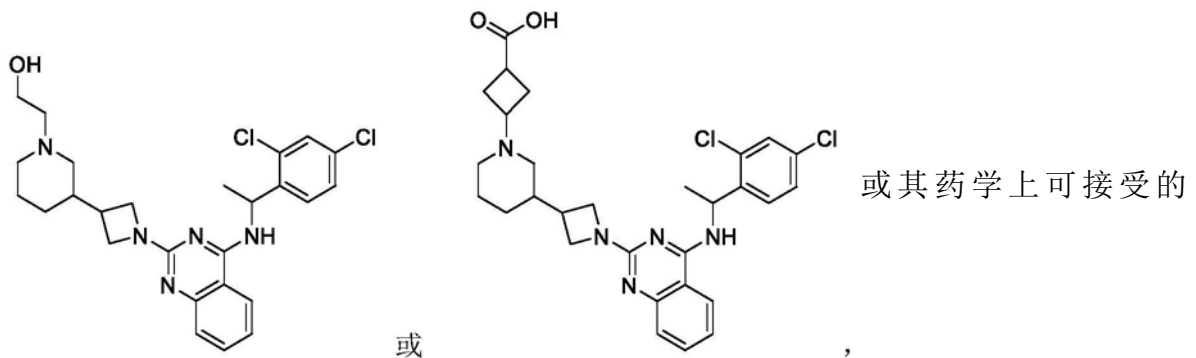
其中 X^1 、 X^2 和 X^3 中的至少一个是 N 。

8. 权利要求7的方法，其中所述化合物是：



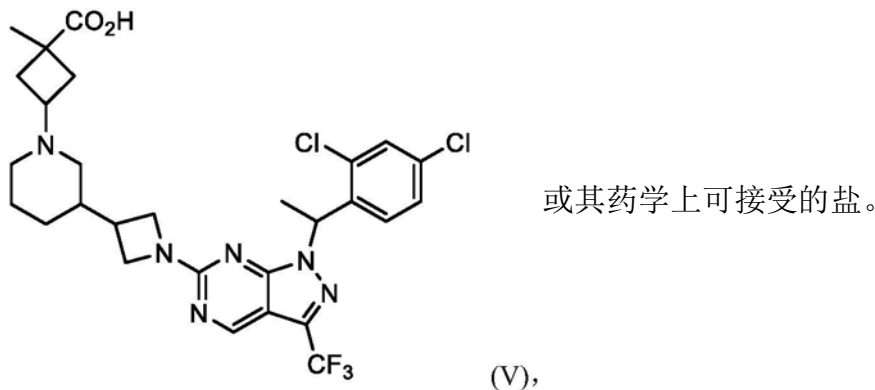






盐。

9. 治疗EB病毒 (EBV) 阳性的恶性肿瘤的方法, 所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的式 (V) 的化合物:



10. 权利要求1的方法, 其中所述EBV阳性的恶性肿瘤是伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、NK/T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、鼻咽癌、胃癌、外阴鳞状细胞癌、唾液腺癌、眼眶脉络膜黑色素瘤或胰胆管腺癌。

11. 权利要求10的方法, 其还包括向有需要的个体联合给药化疗剂或抗癌剂。

12. 权利要求11的方法, 其中所述化疗剂或抗癌剂是抗增殖/抗肿瘤药物、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、抗有丝分裂剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞生长抑制剂、雌激素受体下调剂、抗雄激素类药、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂、孕激素、芳香酶抑制剂、5 α -还原酶的抑制剂、抑制癌细胞入侵的药剂、生长因子功能的抑制剂、法呢基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、表皮生长因子家族的抑制剂、血小板衍生生长因子家族的抑制剂、肝细胞生长因子家族的抑制剂、抗血管生成剂、血管损伤剂、反义治疗剂、抗-ras反义物、基因治疗剂、免疫治疗剂或抗体。

13. 权利要求12的方法, 其中所述化疗剂或抗癌剂是抗增殖剂、化疗剂、抗代谢物、抗微管剂、烷化剂、铂剂、蒽环类药物、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、嘌呤拮抗剂、嘧啶拮抗剂、细胞成熟剂、DNA修复酶抑制剂、阻止细胞存活的酶、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、细胞毒性剂、激素、抗体、免疫调节剂、Bcr-Ab1激酶抑制剂、激素激动剂或拮抗剂、部分激动剂或部分拮抗剂、激酶抑制剂、手术、放疗、内分泌疗法、生物反应调节剂、热疗剂、冷冻治疗剂、免疫调节剂、减轻任何副作用的药剂、纺锤体毒剂、鬼臼毒素、抗生素或亚硝基脲。

14. 权利要求13的方法, 其中所述抗代谢物是5-氟尿嘧啶、氨甲蝶呤、阿扎胞苷、地西他滨、氟达拉滨或阿糖胞苷。

15. 权利要求13的方法, 其中所述抗微管剂是长春花生物碱或紫杉烷类。

16. 权利要求13的方法,其中所述烷化剂是氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑、卡莫司汀、洛莫司汀、异环磷酰胺、卡莫司汀、白消安、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺、双氯乙基亚硝基脲或羟基脲。

17. 权利要求13的方法,其中所述铂剂是顺铂、卡铂、奥沙利铂、沙铂(JM-216)或CI-973。

18. 权利要求12的方法,其中所述化疗剂或抗癌剂是抗体。

19. 权利要求12的方法,其中所述化疗剂或抗癌剂是免疫调节剂。

20. 权利要求1的化合物用于治疗EB病毒(EBV)阳性的恶性肿瘤的用途。

21. 权利要求1的化合物在制备用于治疗EB病毒(EBV)阳性的恶性肿瘤的药物中的用途。

22. 一种治疗EB病毒(EBV)阳性的恶性肿瘤的方法,所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的C-C趋化因子受体4型(CCR4)调节剂。

23. 权利要求22的方法,其中所述CCR4调节剂是在以下中公开的化合物:Hobbs等人,US 2012/0015932;Cheshire等人,US 2010/0144759;Cheshire等人,US 2008/0293742;Cheshire,US 2006/0189613;Metz等人,US 2006/0128723;Harrison等人,US 2006/0122195;Habashita等人,US 2006/0004010;Collins等人,US 2004/0039035;Collins等人,US 2003/0018022;Collins等人,US 2002/0173524;Dairaghi等人,US 2002/0132836;美国专利5,300,498;美国专利6,509,357;US 2003/149018;WO 01/005758;WO 03/051876;WO 97/042174;WO 2006/101456;WO 2007/065683;WO 2007/065924;WO 2007/115231;WO 2008/045529;WO 2008/094575;WO 2008/094602;WO 2010/118367和WO 2013/082429。

24. 权利要求22的方法,其中所述CCR4调节剂是抗体。

25. 权利要求24的方法,其中所述CCR4调节剂是以下中公开的抗体:Marasco等人,US 2017/0290911;Lin等人,US 2017/0088627;Marasco等人,US 2016/0185865;Ishii等人,US 2015/0147321;Shitara等人,US 2013/0295045;Wu等人,US 2007/0031896;Shitara等人,US 2007/0020263和Iida等人,US 2005/0287138。

用于治疗EB病毒阳性的癌症的趋化因子受体调节剂

[0001] I. 领域

[0002] 本文尤其提供使用调节C-C趋化因子受体4型 (CCR4) 的化合物或其药学上可接受的盐来治疗或控制某些癌症和恶性肿瘤的方法。例如, 本文提供单独给药CCR4调节剂或CCR4调节剂与一种或多种抗癌剂组合给药以治疗某些癌症和恶性肿瘤的方法。此外, 本文提供用于这样的方法的药物组合物。

[0003] II. 背景

[0004] 癌症是主要的全球公共健康问题; 仅在美国, 2005年预计约有570,000例与癌症相关的死亡。参见例如Jemal等人, CA Cancer J.Clin.55(1):10-30(2005)。随着总体人口老龄化和新形式癌症的发展, 癌症的发病率持续攀升。

[0005] EB病毒 (EBV) 是一种普遍存在的疱疹病毒, 最初发现是伯基特淋巴瘤的病原体。随后发现EBV的患病率很高, 超过95%的成年人群被感染。感染通常是无症状的, 但EBV可能是传染性单核细胞增多症的原因。EBV阳性还与多种癌症有关, 包括各种淋巴瘤、鼻咽癌 (NPC) 和胃癌 (Hjalgrim, H., Friborg, J. 和 Melbye, M. 2007. Human Herpesviruses)。

[0006] 多年以来, 研究人员一直尝试增强免疫反应以抵抗癌症。尽管早期的干预措施取得的成功有限, 但是近来抗CTLA-4和抗PD-1/PD-L1 (也称为免疫检查点抑制剂 (CPI)) 等抗体的使用, 已在多种类型的癌症中实现重要的抗肿瘤免疫应答 (Pardoll, 2012; Sharma, 2015; Shin, 2015)。

[0007] 肿瘤能够适应、选择天然的免疫抑制机制来逃避免疫系统的监测 (Hanahan, 2011; Dunn, 2002)。癌症做到这一点的重要方式是募集和破坏被称为调节性T细胞 (T_{reg}) 的免疫抑制性淋巴细胞。尽管这些抑制性细胞有助于保持对诸如病毒、共生细菌和异物等外来抗原的免疫反应, 检查和限制自身免疫性疾病, 但 T_{reg} 还能干扰免疫监视并允许肿瘤逃避免疫系统的根除 (Chaudrhy, 2013; Nishikawa, 2014; Tanaka, 2017)。

[0008] 对人类癌症的大量研究发现, T_{reg} 在肿瘤内部和周围积累, 可阻止细胞毒性 (效应) T细胞 (T_{eff}) 杀伤肿瘤细胞或抑制杀伤肿瘤细胞 (Fridman, 2017)。肿瘤中 T_{reg} 数量增加, 或 T_{eff} 与 T_{reg} 比率降低, 与许多癌症 (包括黑色素瘤、肺癌和乳腺癌) 的患者预后差有关 (Fridman, 2011; Gobert, 2009; Bates, 2006; Curiel, 2004)。诸如此类的的数据触发了遏制 T_{reg} 细胞活性的研究, 以启动或增强治疗性抗肿瘤免疫反应。通过消除它们对原本有效的抗肿瘤反应的抑制作用, 靶向 T_{reg} 细胞的疗法可能有助于根除肿瘤。

[0009] 抑制 T_{reg} 细胞的策略包括调节细胞因子信号传导、抗体耗竭或用细胞毒性剂治疗。但是, 这些方法经常会影响强大的免疫反应所需的其他细胞群, 并且由于干扰 T_{reg} 细胞在健康组织中的正常作用而可能引发副作用 (Kurose, 2015)。另一种方法是抑制 T_{reg} 募集到肿瘤微环境 (TME) 中。

[0010] 白细胞的全身循环是实现免疫监视的重要因素。趋化因子是较小的分泌蛋白, 其形成梯度以组织特异性方式从循环中吸引白细胞的子集 (Solaris, 2015)。为了能够募集至各种组织中, T_{reg} 表达许多趋化因子受体, 但主要是C-C趋化因子受体4型 (CCR4) (Lellem, 2001; Hirahara, 2006)。CCR4是一种G蛋白偶联受体 (GPCR), 可选择性地与趋化因子配体

CCL17 (TARC) 和CCL22 (MDC) 结合,这种配体结合在T_{reg}的募集及其在TME中的积累中起关键作用(Curiel,2004;Gobert,2009;Li,2013)。因此,CCR4可以是选择性阻断T_{reg}细胞募集进入TME的理想靶标。CCR4拮抗作用可能使免疫系统引发更强的抗肿瘤反应,尤其是与其它免疫调节剂组合使用时。

[0011] EBV潜伏蛋白LMP1可能导致CCL17和CCL22的表达(Nakayama等,J Virol,2004;Takegawa等,Cancer Sci 2008)。与EBV阴性胃癌相比,EBV相关的胃癌的T_{reg}升高(Zhang等,Sci.Reports,2015),并与EBV+胃癌中CCL22的更高产量相关。鼻咽癌与EBV有关(Neparidze,N.和Lacy,J.2014.Malignancies associated with Epstein-Barr Virus: Pathobiology,Clinical Features,and Evolving Treatments.Clinical advances in hematology&oncology:H&O.12,6(2014),358-71),并且随着阶段的增加,NPC中的T_{reg}数量也越来越多(Ren等,Clinical Onc and Cancer Res,2011)。

[0012] III.发明概述

[0013] 一方面,本文提供使用具有式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物治疗或控制EBV相关癌症的方法。

[0014] 在实施方案中,本文公开的方法中使用的化合物公开于Beck等人于2017年7月28日提交的美国专利申请15/662,861中(例如,式I至VII的化合物),其出于所有目的整体援引加入本文。在实施方案中,化合物具有根据本文中式I的化学结构。

[0015] 在实施方案中,本文公开的方法中使用的化合物公开于Beck等人于2017年9月8日提交的美国专利申请15/700,040中(例如,式I至X的化合物),其出于所有目的整体援引加入本文。在实施方案中,化合物具有根据本文中式II的化学结构。

[0016] 在实施方案中,本文公开的方法中使用的化合物公开于Beck等人于2017年4月4日提交的美国专利申请62/481,515中(例如,式I至VI的化合物),其出于所有目的整体援引加入本文。在实施方案中,化合物具有根据本文中式III的化学结构。

[0017] 在实施方案中,本文公开的方法中使用的化合物公开于Robles-Resendiz等人于2018年1月26日提交的美国专利申请62/622,774中(例如,式I至VII的化合物),其出于所有目的整体援引加入本文。在实施方案中,化合物具有根据本文中式IV的化学结构。

[0018] 在实施方案中,本文公开的方法中使用的化合物公开于Jackson等人于2018年1月26日提交的美国专利申请62/622,771中(例如,式I的化合物),其出于所有目的整体援引加入本文。在实施方案中,化合物具有根据本文中式V的化学结构。

[0019] 在实施方案中,CCR4调节剂是在以下公开的专利申请之一中公开的化合物:Hobbs等人,US 2012/0015932;Cheshire等人,US 2010/0144759;Cheshire等人,US 2008/0293742;Cheshire,US 2006/0189613;Mete等人,US 2006/0128723;Harrison等人,US 2006/0122195;Habashita等人,US 2006/0004010;Collins等人,US 2004/0039035;Collins等人,US 2003/0018022;Collins等人,US 2002/0173524;Dairaghi等人,US 2002/0132836;美国专利5,300,498;美国专利6,509,357;US 2003/149018;WO 01/005758;WO 03/051876;WO 97/042174;WO 2006/101456;WO 2007/065683;WO 2007/065924;WO 2007/115231;WO 2008/045529;WO 2008/094575;WO 2008/094602;WO 2010/118367;和WO 2013/082429,其中公开的CCR4调节化合物援引加入本文。

[0020] 在实施方案中,CCR4调节剂是在以下公开的专利申请之一中公开的抗体:Marasco

等人,US 2017/0290911;Lin等人,US 2017/0088627;Marasco等人,US 2016/0185865;Ishii等人,US 2015/0147321;Shitara等人,US 2013/0295045;Wu等人,US 2007/0031896;Shitara等人,US 2007/0020263;和Iida等人,US 2005/0287138,其中公开的CCR4结合抗体援引加入本文。

[0021] 在实施方案中,EBV相关的癌症是实体瘤。在一个实施方案中,EBV相关的癌症是复发性或难治性的。在另一个实施方案中,本发明的方法用于治疗EBV相关的癌症。在一个实施方案中,EBV相关的癌症是鼻咽癌。在一个实施方案中,EBV相关的癌症是胃癌。在实施方案中,EBV相关的癌症是淋巴细胞增生性疾病(例如,伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、NK/T细胞白血病或淋巴瘤等)。

[0022] 在实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物口服或肠胃外给药。在一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物口服给药。在实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物向有需要的个体给药持续的一段时间。在实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物向有需要的个体周期地给药(例如,给药一天或几天,然后间歇一段时间)。在实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物经多个给药周期向有需要的个体给药。在一个实施方案中,其它抗癌剂口服或肠胃外给药。在一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物通过与一种或多种其它抗癌剂相同的途径来给药。在一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物通过与一种或多种其它抗癌剂不同的途径来给药(例如,一个口服给药,另一个肠胃外给药)。

[0023] 在实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物以特定的给药周期给药。在一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物和一种或多种其它抗癌剂(包括但不限于,罗米地辛、卡铂、紫杉醇或Abraxane®)以特定的给药周期联合给药。在特定的实施方案中,首先将式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物向有需要的个体给药一天或多天(例如,7天或更长时间),并且将一种或多种其它抗癌剂给药至个体(例如,从治疗周期的第8天或更晚开始)。在特定的实施方案中,当将一种或多种其它抗癌剂给药至个体时,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物也给药至个体。在特定的实施方案中,当将一种或多种其它抗癌剂给药至个体时,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物不同时给药至个体。

[0024] 在实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物以单一药剂单独给药至有需要的个体。在一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物和一种或多种其它抗癌剂(尤其包括但不限于,罗米地辛、卡铂、紫杉醇或Abraxane®(紫杉醇蛋白质结合颗粒))组合给药。在一个实施方案中,其它抗癌剂是烷化剂、细胞毒性剂、抗血管生成剂、抗微管蛋白剂、抗代谢物、激酶抑制剂、生物制剂或任何其它已知的抗癌剂(例如,本文其它地方提供的抗癌剂)。在某些实施方案中,除了式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物或一种或多种其它抗癌剂(s)外,将镇吐药给药至有需要的个体。在一个特定的实施方案中,将式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物与卡铂组合给药。在另一个实

施方案中,将式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物与Abraxane®组合给药。在另一个实施方案中,将式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物与罗米地辛组合给药。在一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物与一种或多种其它免疫调节剂组合给药,其它免疫调节剂包括但不限于,(1)靶向PD-1、PD-L1、CTLA-4、CD40、GITR、LAG3和/或CD137的抗体;(2)IDO、TDO、A2AR、A2BR、CD39、CD73、USP7、GCN2和/或HPK1的抑制剂;(3)先天免疫的激活剂,包括TLR、STING、cGAS等;(4)细胞免疫疗法,包括过继性T细胞转移、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞转移、NK细胞治疗等;(5)疫苗策略,包括细菌、病毒或合成疫苗接种;(6)溶瘤病毒疗法和/或(7)双特异性/三特异性T细胞接合剂(engager)。

[0025] 一方面,本文提供一种包含式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物的药物组合物,其用于本文所述方法中的任一种。

[0026] 在实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物被配制为本文提供的口服剂型(例如,片剂或胶囊)。

[0027] 在实施方案中,本文提供包含式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物的药物组合物,其中该组合物经口服给药基本上在胃中释放活性药物成分(API)。在实施方案中,本文提供包含式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物的药物组合物,其中该组合物经口服给药基本上在胃中和/或在上肠道中释放API。在实施方案中,本文提供包含式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物的药物组合物,其中该组合物经口服给药基本上在胃中、在上肠道中和/或在下肠道中释放API。还提供用于制备该组合物的方法,以及使用该组合物治疗或控制疾病和病症的方法,疾病和病症包括EBV相关的癌症、异常细胞增殖相关的病症、实体瘤和血液病症。

[0028] 一方面,本文提供一种包含式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其盐、溶剂化物或水合物的药盒,其用于本文所述方法中的任一种。

[0029] IV. 发明详述

[0030] 除非另有定义,否则本文中使用的所有科技术语具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。本文提及的所有出版物和专利均整体援引加入本文。

[0031] V. 定义

[0032] 如说明书中所用,术语“约”或“大约”意指由本领域普通技术人员测定的特定值的可接受误差,其部分取决于如何测量或测定该值。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”意指在1、2、3或4个标准偏差之内。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”意指在给定值或范围的30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%或0.05%内。

[0033] 本文所用的缩写具有其在化学和生物学领域中的常规含义。本文阐述的化学结构和化学式根据化学领域已知的化学价标准规则构造。

[0034] 取代基团用其常规化学式指定,从左到右书写时,其同样涵盖从右到左书写结构会产生化学上相同的取代基,例如,-CH₂O-相当于-OCH₂-。

[0035] 除非另有规定,否则术语“烷基”,本身或作为另一取代基的一部分,意指直链(即,未分支)或分支碳链(或碳),或其组合,其可为完全饱和、单或多不饱和并且可包括单价、二

价或多价基。烷基可包括指定碳原子数(例如, C₁-C₁₀意指一至十个碳)。烷基为未环化链。饱和和烃基的实例包括但不限于以下基团, 诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、甲基、(例如)正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同系物和异构体。不饱和烷基是具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基及高级同系物和异构体。烷氧基是经由氧接头(-O-)连接到分子其余部分的烷基。烷基部分可以是烯基部分。烷基部分可以是炔基部分。烷基部分可以是完全饱和的。烯基可以包括超过一个双键和/或除了一个或多个双键以外的一个或多个三键。炔基可以包括超过一个三键和/或除了一个或多个三键以外的一个或多个双键。

[0036] 除非另有规定, 否则术语“亚烷基”, 本身或作为另一取代基的一部分, 意指源自烷基的二价基, 例如但不限于-CH₂CH₂CH₂CH₂-。通常, 烷基(或亚烷基)会具有1至24个碳原子, 本文优选具有10个或更少碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是短链烷基或亚烷基, 通常具有8个或更少的碳原子。除非另有规定, 否则术语“亚烯基”, 本身或作为另一取代基的一部分, 意指源自烯烃的二价基。

[0037] 除非另有规定, 否则术语“杂烷基”, 本身或与另一术语组合, 意指稳定的直链或支链, 或其组合, 包括至少一个碳原子和至少一个杂原子(例如, O、N、P、Si和S), 并且其中氮和硫原子可任选地被氧化, 并且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子(例如, N、S、Si或P)可位于杂烷基的任一内部位置或烷基连接到分子其余部分的位置。杂烷基为未环化链。实例包括但不限于: -CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂、-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃、-CH=CH-N(CH₃)-CH₃、-O-CH₃、-O-CH₂-CH₃和-CN。多达两个或三个杂原子可以是连续的, 例如, -CH₂-NH-OCH₃和-CH₂-O-Si(CH₃)₃。杂烷基部分可包括一个杂原子(例如, O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可包括两个任选地不同的杂原子(例如, O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可包括三个任选地不同的杂原子(例如, O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可包括四个任选地不同的杂原子(例如, O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可包括五个任选地不同的杂原子(例如, O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可包括至多8个任选地不同的杂原子(例如, O、N、S、Si或P)。

[0038] 类似地, 除非另有规定, 否则术语“亚杂烷基”, 本身或作为另一取代基的一部分, 意指源自杂烷基的二价基, 例如但不限于-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-和-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-。对于亚杂烷基而言, 杂原子也可占用任一或两个链末端(例如, 亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。再进一步地, 对于亚烷基和亚杂烷基连接基团而言, 书写连接基团的式的方向并不表明连接基团的取向。例如, 式-C(O)₂R'-表示-C(O)₂R'-和-R'C(O)₂-。如上所述, 杂烷基, 如本文所用, 包括通过杂原子连接到分子其余部分的那些基团, 诸如-C(O)R'、-C(O)NR'、-NR'R'、-OR'、-SR'和/或-SO₂R'。叙述“杂烷基”, 接着叙述具体的杂烷基, 如-NR'R'等时, 会理解术语杂烷基和-NR'R'不是冗余的或互相排斥的。相反, 叙述具体的杂烷基是为了更加清楚。因此, 本文不应将术语“杂烷基”解释为除去了具体的杂烷基, 如-NR'R'等。

[0039] 除非另有规定, 否则术语“环烷基”和“杂环烷基”, 本身或与其它术语组合, 分别意指“烷基”和“杂烷基”的环状形式。环烷基和杂环烷基不是芳香族。另外, 对于杂环烷基而言, 杂原子可占据杂环连接到分子其余部分的位置。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环

丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包括但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。“亚环烷基”和“亚杂环烷基”，单独地或作为另一取代基的一部分，分别意指源自环烷基和杂环烷基的二价基。“环烷基”也意指双环和多环烃环，例如，双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。


[0040] 除非另有规定，否则术语“卤代”或“卤素”，本身或作为另一取代基的一部分，意指氟、氯、溴或碘原子。另外，术语如“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代(C₁-C₄)烷基”包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0041] 除非另有规定，否则术语“酰基”意指-C(O)R，其中R为取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。

[0042] 除非另有规定，否则术语“芳基”意指多不饱和、芳香族、烃取代基，其可以是单环或稠合在一起(即，稠环芳基)或共价连接的多个环(优选1至3个环)。稠环芳基是指稠合在一起的多个环，其中至少一个稠环为芳基环。术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子如N、O或S的芳基(或环)，其中氮和硫原子任选地被氧化，并且氮原子任选地被季铵化。因此，术语“杂芳基”包括稠环杂芳基(即，稠合在一起的多个环，其中至少一个稠环为芳杂环)。5,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有5元且另一个环具有6元，且并且其中至少一个环为杂芳基环。同样，6,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6元且另一个环具有6元，并且其中至少一个环为杂芳基环。并且6,5-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6元且另一个环具有5元，并且其中至少一个环为杂芳基环。杂芳基可通过碳或杂原子连接到分子其余部分。芳基和杂芳基的非限制性实例包括苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、嘌呤基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基((thienyl))、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基((benzothiophenyl))、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡啶基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上面提到的每个芳基和杂芳基环系的取代基选自下面描述的可接受的取代基。“亚芳基”和“亚杂芳基”，单独地或作为另一取代基的一部分，分别意指源自芳基和杂芳基的二价基。杂芳基取代基可以是-O-键合至环杂原子氮上。

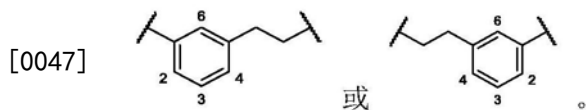
[0043] 螺环是两个或更多个环，其中相邻环通过单个原子连接。螺环内的单个环可以相同或不同。螺环内的单个环可以是取代的或未被取代的并且可具有不同于一组螺环内其它单个环的取代基。螺环内单个环的可能取代基，在不是螺环的一部分时，是相同环的可能取代基(例如，环烷基或杂环烷基环的取代基)。螺环可以是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的亚杂环烷基并且螺环基团内的单个环可以是前一列表中的任一种，包括具有一种类型的所有环(例如，所有环均为

取代的亚杂环烷基,其中每个环可以是相同或不同的取代的亚杂环烷基)。当提到螺环环系时,杂环螺环意指其中至少一个环为杂环并且其中每个环可以是不同环的螺环。当提到螺环环系时,取代的螺环意指至少一个环被取代并且每个取代基可以任选地不同。

[0044] 符号“”表示化学部分与分子或化学式的其余部分的连接点。

[0045] 如本文中所示,术语“氧代”意指与碳原子双键键合的氧。

[0046] 术语“亚烷基芳基”为亚芳基部分与亚烷基部分(本文也称为亚烷基接头)共价键合。在实施方案中,亚烷基芳基具有下式:



[0048] 亚烷基芳基部分可以在亚烷基部分或亚芳基接头(例如,在碳2、3、4或6)上被以下取代(例如被取代基取代):卤素、氧代、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_5 烷基或者取代或未取代的2至5元杂烷基。在实施方案中,亚烷基芳基是未被取代的。

[0049] 以上每个术语(例如,“烷基”、“杂烷基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”和“杂芳基”)包括指定基团的被取代和未被取代形式两种。下面提供了每种类型的基团的优选取代基。

[0050] 烷基和杂烷基(包括常常称为亚烷基、烯基、亚杂烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基可以是选自但不限于以下的各种基团中的一种或多种: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR''''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''NR'''R''''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$,数量范围从零至 $(2m'+1)$,其中 m' 是此类基团中碳原子的总数。 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 各自优选独立地指氢、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基(例如,被1-3个卤素取代的芳基)、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳烷基。当本文所述的化合物包括一个以上的 R 基团时,例如,如同每个 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 基团一样(当这些基团中的一个以上存在时)独立地选择每个 R 基团。当 R' 和 R'' 连接到相同氮原子上时,它们可与氮原子组合形成4-、5-、6-或7-元环。例如, $-NR'R''$ 包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。从上面对取代基的讨论看,本领域的技术人员会理解术语“烷基”意在包括含有与除氢基以外的基团结合的碳原子的基团,如卤代烷基(例如, $-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$)和酰基(例如, $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 等)。

[0051] 与针对烷基描述的取代基类似,芳基和杂芳基的取代基是变化的并且选自,例如: $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR''''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''NR'''R''''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟(C_1 - C_4)烷氧基和氟(C_1 - C_4)烷基、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$,数量范围从零到芳香环系上开放化合价的总数;并且其中

R'、R''、R'''和R''''优选独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、和取代或未取代的杂芳基。当本文所述的化合物包括一个以上的R基团时,例如,如同每个R'、R''、R'''和R''''基团一样(当这些基团中的一个以上存在时)独立地选择每个R基团。

[0052] 环(例如环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基或亚杂芳基)的取代基可描述为环上,而不是环的特定原子上的取代基(通常称为浮动取代基)。在这种情况下,取代基可连接到任一环原子(遵照化学价规则)并且在稠环或螺环的情况下,描述为与稠环或螺环的一个成员相关的取代基(单环上的浮动取代基),可以是任一稠环或螺环上的取代基(多个环上的浮动取代基)。当取代基连接到环上,而不是特定原子上(浮动取代基),并且取代基的下标是大于1的整数时,多个取代基可以在相同原子、相同环、不同原子、不同稠环、不同螺环上,并且每个取代基可任选地不同。环与分子其余部分的连接点不限于单个原子时(浮动取代基),连接点可以是环的任一原子并且在稠环或螺环的情况下,任一稠环或螺环的任一原子同时遵照化学价规则。环,稠环或螺环含有一个或多个环杂原子并且显示该环,稠环或螺环具有一个或多个浮动取代基(包括但不限于,与分子其余部分的连接点)时,浮动取代基可与杂原子键合。当具有浮动取代基的结构或式中显示环杂原子与一个或多个氢结合时(例如,环氮具有两个至环原子的键和至氢的第三键),当杂原子与浮动取代基键合时,取代基会被理解为置换氢,同时遵照化学价规则。

[0053] 两个或更多个取代基可任选地连接形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。此类所谓的成环取代基,不一定但通常,发现与环状基础结构连接。在一个实施方案中,成环取代基与基础结构的相邻成员连接。例如,与环状基础结构的相邻成员连接的两个成环取代基产生稠环结构。在另一个实施方案中,成环取代基与基础结构的单个成员连接。例如,与环状基础结构的单个成员连接的两个成环取代基产生螺环结构。在再一个实施方案中,成环取代基与基础结构的非相邻成员连接。

[0054] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地形成式-T-C(O)-(CRR')_q-U-的环,其中T和U独立地为-NR-、-O-、-CRR'-或单键,并且q为0至3的整数。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式-A-(CH₂)_r-B-的取代基置换,其中A和B独立地为-CRR'-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-或单键,并且r为1至4的整数。这样形成的新环的一个单键可任选地被双键置换。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d-的取代基置换,其中s和d独立地为0至3的整数,并且X'为-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂NR'-。取代基R、R'、R''和R'''优选独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、和取代或未取代的杂芳基。

[0055] 如本文中所示,术语“杂原子”或“环杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)。

[0056] 如本文中所示,“取代基”意指选自以下部分的基团:

[0057] (A) 氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷

基或2至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基),和

[0058] (B) 烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基,其被选自以下的至少一个取代基取代:

[0059] (i) 氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基),和

[0060] (ii) 烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基,其被选自以下的至少一个取代基取代:

[0061] (a) 氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基),和

[0062] (b) 烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基,其被选自以下的至少一个取代基取代:氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基)。

[0063] 如本文中所用,“大小受限的取代基”或“大小受限的取代基基团”意指选自以上针对“取代基基团”所描述的所有取代基的基团,其中每个取代或未取代的烷基是取代或未取代的C₁-C₂₀烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2-20元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的C₃-C₈环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3-8元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀芳基,并且每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5-10元杂芳基。

[0064] 如本文中所示，“低级取代基”或“低级取代基基团”，意指选自以上针对“取代基基团”所描述的所有取代基的基团，其中每个取代或未取代的烷基是取代或未取代的C₁-C₈烷基，每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2-8元杂烷基，每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的C₃-C₇环烷基，每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3-7元杂环烷基，每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀芳基，并且每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5-9元杂芳基。

[0065] 在一些实施方案中，在本文化合物中描述的每个取代的基团是被至少一个取代基基团取代。更具体地，在一些实施方案中，在本文化合物中描述的每个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基和/或取代的亚杂芳基是被至少一个取代基基团取代。在其它实施方案中，这些基团中的至少一个或全部被至少一个大小受限的取代基基团取代。在其它实施方案中，这些基团中的至少一个或全部被至少一个低级取代基基团取代。

[0066] 在本文化合物的其它实施方案中，每个取代或未取代的烷基可以是取代或未取代的C₁-C₂₀烷基，每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2至20元杂烷基，每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的C₃-C₈环烷基，每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3至8元杂环烷基，每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀芳基，和/或每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5至10元杂芳基。在本文化合物的一些实施方案中，每个取代或未取代的亚烷基是取代或未取代的C₁-C₂₀亚烷基，每个取代或未取代的亚杂烷基是取代或未取代的2至20元亚杂烷基，每个取代或未取代的亚环烷基是取代或未取代的C₃-C₈亚环烷基，每个取代或未取代的亚杂环烷基是取代或未取代的3至8元亚杂环烷基，每个取代或未取代的亚芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀亚芳基，和/或每个取代或未取代的亚杂芳基是取代或未取代的5至10元亚杂芳基。

[0067] 在一些实施方案中，每个取代或未取代的烷基是取代或未取代的C₁-C₈烷基，每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2至8元杂烷基，每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的C₃-C₇环烷基，每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3至7元杂环烷基，每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀芳基，和/或每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5至9元杂芳基。在一些实施方案中，每个取代或未取代的亚烷基是取代或未取代的C₁-C₈亚烷基，每个取代或未取代的亚杂烷基是取代或未取代的2至8元亚杂烷基，每个取代或未取代的亚环烷基是取代或未取代的C₃-C₇亚环烷基，每个取代或未取代的亚杂环烷基是取代或未取代的3至7元亚杂环烷基，每个取代或未取代的亚芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀亚芳基，和/或每个取代或未取代的亚杂芳基是取代或未取代的5至9元亚杂芳基。在一些实施方案中，化合物是下面实例部分、附图或表中阐述的化学物类。

[0068] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;依据绝对立体化学,对于氨基酸和单个异构体而言可以定义为(R)-或(S)-,或(D)-或(L)-的对映异构体、外消旋物、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、立体异构体形式涵盖在本发明的范围内。本发明的化合物不包括本领域中已知太不稳定而无法合成和/或分离的那些。本发明意在包括呈外消旋和光学纯形式的化合物。光学活性的(R)-和(S)-或者(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。当本文描述的化合物含有烯键

或其它几何不对称中心,并且除非另有说明时,意图是所述化合物包括E和Z几何异构体两种。

[0069] 如本文中所用,术语“异构体”是指具有相同数量和种类的原子,并因此具有相同分子量,但是关于原子的结构排列或构型不同的化合物。

[0070] 如本文中所用,术语“互变异构体”是指平衡存在并且易于从一种异构体形式转化为另一种的两种或更多种结构异构体中的一种。

[0071] 对本领域的技术人员会显然的是,本发明的某些化合物可呈互变异构体形式存在,化合物的所有此类互变异构体形式均在本发明范围内。

[0072] 除非另有规定,否则本文描述的结构也意在包括该结构的所有立体化学形式;即,每个不对称中心的R和S构型。因此,本化合物的单个立体化学异构体以及对映异构体和非对映异构体混合物在本发明的范围内。

[0073] 除非另有规定,否则本文描述的结构也意在包括仅在一个或多个富含同位素的原子的存在上不同的化合物。例如,除了氢被氘或氚置换或碳被富含 ^{13}C 或 ^{14}C 的碳置换以外,具有本结构的化合物在本发明的范围内。

[0074] 本发明的化合物也可在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可用放射性同位素,例如氚(^3H)、碘-125 (^{125}I) 或碳-14 (^{14}C) 进行放射性标记。本发明化合物的所有同位素变型,不管是否是放射性的,都涵盖在本发明的范围内。

[0075] 应当注意的是,在整个申请中,替代方案是写成马库什群组,例如,含有超过一个可能氨基酸的各氨基酸位置。具体涵盖的是,马库什群组的各成员应视为分开的,由此包含另一实施方案,并且马库什群组不应解读为单一单元。

[0076] “类似物”根据其在化学和生物学中的简单普通含义使用并且是指在结构上与另一种化合物(即,所谓的“参考”化合物)类似,但在组成上不同,例如一个原子被不同元素的原子置换,或在特定官能团的存在上,或一个官能团被另一个官能团置换,或参考化合物的一个或多个手性中心的绝对立体化学上不同的化学化合物。因此,类似物是在功能和外观上而不是在结构或来源上与参考化合物相似或类似的化合物。

[0077] 如本文中所用,术语“一”或“一种(一个)”意指一个或多个。另外,如本文中所用,短语“被……取代”意指指定基团可以被任何或所有命名取代基中的一个或多个取代。例如,当基团,如烷基或杂烷基,是“被未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基或未取代的2至20元杂烷基取代”时,该基团可含一个或多个未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基和/或一个或多个未取代的2至20元杂烷基。

[0078] 此外,当一个部分被R取代基取代时,该基团可以称为“被R取代”。当一个部分被R取代时,该部分是被至少一个R取代基取代并且每个R取代基任选地不同。在化学种类的描述(如式(I))中存在特定R基团时,可以使用罗马字母符号来区分该特定R基团的每种外观。例如,存在多个 R^{13} 取代基时,可将每个 R^{13} 取代基区分为 $\text{R}^{13\text{A}}$ 、 $\text{R}^{13\text{B}}$ 、 $\text{R}^{13\text{C}}$ 、 $\text{R}^{13\text{D}}$ 等,其中 $\text{R}^{13\text{A}}$ 、 $\text{R}^{13\text{B}}$ 、 $\text{R}^{13\text{C}}$ 、 $\text{R}^{13\text{D}}$ 等中的每一个在 R^{13} 的定义范围内定义并且任选地不同。

[0079] 本文所用的“可检测部分”是指可以例如采用本领域已知的技术检测到的可共价或非共价连接到化合物或生物分子的部分。在实施方案中,可检测部分是共价连接。可检测部分可以提供所连接的化合物或生物分子成像。可检测部分可以指示两种化合物之间的接触。示例性可检测部分为荧光团、抗体、反应性染料、放射性标记的部分、磁造影剂和量子

点。示例性荧光团包括荧光素、罗丹明、GFP、香豆素、FITC、Alexa fluor、Cy3、Cy5、BODIPY和花青染料。示例性放射性核素包括氟-18、镓-68和铜-64。示例性磁造影剂包括钆、氧化铁与铂铁和锰。

[0080] 对本发明化合物的描述受本领域技术人员已知的化学键合原理限制。因此，基团可以被许多取代基中的一种或多种取代时，选择此类取代基以便遵从化学键合原理并产生并非本来就不稳定和/或会为本领域普通技术人员已知很可能在环境条件下(例如含水、中性和几种已知的生理条件下)不稳定的化合物。例如，杂环烷基或杂芳基依照本领域技术人员已知的化学键合原理通过环杂原子与分子其余部分连接，从而避免有本来就不稳定的化合物。

[0081] 如本文中所示，除非另有说明，否则术语“治疗”是指根除或改善疾病或病症或者与疾病或病症有关的一种或多种症状。在某些实施方案中，该术语是指由于向患有这种疾病或病症的个体给药一种或多种预防剂或治疗剂而最小化疾病或病症的扩散或恶化。在一些实施方案中，该术语是指在特定疾病的症状发作后，在有或没有一种或多种其它活性剂的情况下给药本文提供的化合物或剂型。

[0082] 在一些实施方案中，该术语是指预防疾病或病症或者疾病或病症的一种或多种症状的发作、复发或扩散。在某些实施方案中，该术语是指症状发作之前的治疗，特别是指有患本文提供的疾病或病症风险的个体。该术语包括抑制或减轻特定疾病的症状。在某些实施方案中，具有家族病史的个体是预防方案的潜在候选者。此外，具有复发病史史的个体也是预防的潜在候选者。在这方面，术语“预防”可以与术语“预防性治疗”互换使用。

[0083] 如本文中所示，除非另有说明，否则术语“控制”是指预防或减缓疾病或病症或者疾病或病症的一种或多种症状的进展、扩散或恶化。通常，个体来自预防和/或治疗剂的有益作用不会导致疾病或病症的治愈。在这方面，术语“控制”包括治疗患有特定疾病的个体以试图预防或最小化疾病的复发。

[0084] 如本文中所示，通过给药特定药物组合物来“改善”特定病症的症状是指归因于组合物的给药或与组合物的给药有关的任何减轻，无论是永久的或暂时的、持久的或短暂的。

[0085] 如本文中所示，除非另有说明，否则术语化合物的“治疗有效量”和“有效量”意指足以在疾病或病症的治疗或控制中提供治疗益处，或延迟或最小化与疾病或病症相关的一种或多种症状的量。化合物的“治疗有效量”和“有效量”意指治疗剂(单独或与一种或多种其它药剂组合)的量，其在疾病或病症的治疗或控制中提供治疗益处。术语“治疗有效量”和“有效量”可以包括改善总体治疗、减少或避免疾病或病症的症状或原因、或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0086] 如本文中所示，除非另有说明，否则化合物的“预防有效量”是足以预防疾病或病症或防止其复发的量。化合物的预防有效量意指治疗剂(单独或与一种或多种其它药剂组合)的量，其可提供预防疾病的预防益处。术语“预防有效量”可包括改善总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0087] 如本文中所示，除非另有说明，否则术语“个体”在本文中定义为包括动物，如哺乳动物，包括但不限于灵长类(例如，人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在特定的实施方案中，个体是人。术语“个体”和“患者”在本文中可互换使用，例如参考哺乳动物个体，如人。

[0088] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“肿瘤”是指所有增生性细胞生长和增殖,无论是恶性还是良性的,以及所有癌前及癌细胞和组织。如本文中所示,“增生性”是指任何形式的失调或不受控制的细胞生长,无论是恶性还是良性的,导致异常的组织生长。因此,“增生性细胞”包括细胞生长失调或不受控制的恶性和良性细胞。

[0089] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“癌症”和“癌”是指或描述哺乳动物中通常以不受控制的细胞生长为特征的生理状况。癌症的实例包括但不限于血源性(例如,淋巴瘤、白血病)和实体瘤。

[0090] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“增殖性”病症或疾病是指多细胞生物体中一个或多个细胞子集的有害细胞增殖,从而导致对多细胞生物体的伤害(即不适或预期生命缩短)。例如,如本文所示,增殖性病症或疾病包括增生性病症和其他增殖性病症。

[0091] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“复发”是指其中在治疗后癌症已缓解的个体癌细胞复发的情况。

[0092] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“难治的”或“抗性的”是指即使在强化治疗后个体体内仍具有残留癌细胞的状况。

[0093] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“耐药性”是指疾病对一种或多种药物的治疗没有反应的情况。耐药性可以是固有的,这意味着该疾病从未对一种或多种药物有反应,也可以是获得的,这意味着该疾病对一种或多种先前对其有反应的药物停止反应。在某些实施方案中,耐药性是固有的。在某些实施方案中,耐药性是获得的。

[0094] 如本文中所示,术语“EB病毒”和“EBV”在本文可互换使用,是指有时也称为人疱疹病毒4(HHV-4)的病毒。该病毒是疱疹家族中八种已知的人类疱疹病毒类型之一,并且是人类中最常见的病毒之一。该病毒最熟知的是引起传染性单核细胞增多症(腺热)的原因。它还与特定形式的癌症相关,如霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、胃癌、鼻咽癌,以及与人类免疫缺陷病毒(HIV)相关的病状,如毛状白斑和中枢神经系统淋巴瘤。

[0095] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“EBV相关”、“EBV阳性”和“EBV+”用于描述癌症或恶性肿瘤(malignancy)时,是指与EB病毒(EBV)相关的癌症或恶性肿瘤,即包含EBV基因组,或以miRNA、mRNA或蛋白质形式表达EBV基因组的一个或多个基因的癌症。

[0096] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“C-C趋化因子受体4型”和“CCR4”指C-C型趋化因子(例如,CCL2(MCP-1)、CCL4(MIP-1)、CCL5(RANTES)、CCL17(TARC)和CCL22(MDC))的高亲和性受体的蛋白质(包括同源物、异形体和其功能片段)。其在科学文献中被称为许多不同名称,包括“CC-CKR-4”、“C-C CKR-4”、“K5-5”、“CD194”、“CMKBR4”、“ChemR13”、“HGCN”和“14099”。该术语包括维持CCR4活性(例如,相比于野生型CCR4,在至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%活性内)的其CCR4变体的任何重组体或天然存在的形式。该术语包括维持CCR4活性(例如,相比于野生型CCR4,在至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%活性内)的其CCR4变体的任何突变形式(例如,移码突变)。在实施方案中,由CCR4基因编码的CCR4蛋白质具有如Entrez 1233、UniProt P51679或RefSeq(蛋白质)NP_005499.1所示或与其对应的氨基酸序列。在实施方案中,CCR4基因具有如RefSeq(mRNA)NM_005508所示的核酸序列。在实施方案中,该氨基酸序列或核酸序列是本申请提交时已知的序列。在实施方案中,该序列对应于GI:5031627。在实施方案中,该序列对应于NP_005499.1。在实施方案中,该序列对应于NM_005508.4。在实施方案中,该序列对

应于GI:48762930。在实施方案中,CCR4为人CCR4,如引起人类癌症的CCR4。虽然经常在树突细胞、巨噬细胞、NK细胞、血小板和嗜碱性粒细胞上发现,但CCR4主要与T细胞有关。其在多种炎症相关病症的进展中起作用,并且如本文所述,其还在许多其它病状中涉及。CCR4的基因组序列存在于染色体3(NC_000003.12)上,且CCR4基因在许多物种中是保守的,包括黑猩猩、恒河猴、狗、牛、小鼠、大鼠、鸡和斑马鱼。CCR4多肽包含360个氨基酸残基(NP_005499.1),且如同其它趋化因子受体,CCR4是在白细胞表面上发现的G蛋白偶联受体(参见Horuk(1994) Trends Pharm.Sci.15:159-165)。

[0097] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“抗癌剂”或“癌症治疗剂”意指包括抗增殖剂和化疗剂,包括但不限于抗代谢物(例如,5-氟尿嘧啶、氨甲蝶呤、阿扎胞苷、地西他滨、氟达拉滨、阿糖胞苷(也称为胞嘧啶阿糖腺苷或Ara-C)和大剂量阿糖胞苷)、抗微管剂(例如,诸如长春新碱和长春碱的长春花生物碱;以及诸如紫杉醇和多西他赛的紫杉烷类)、烷化剂(例如,氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑、卡莫司汀、洛莫司汀、异环磷酰胺、卡莫司汀、白消安、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺和亚硝基脲,如双氯乙基亚硝基脲和羟基脲)、铂药剂(例如,顺铂、卡铂、奥沙利铂、沙铂(JM-216)和CI-973)、蒽环类药物(例如,多柔比星和柔红霉素)、抗肿瘤抗生素(例如,丝裂霉素、博来霉素、伊达比星、阿霉素、道诺霉素(也称为柔红霉素、红比霉素或正定霉素),以及拓扑异构酶抑制剂(例如,依托泊苷、米托蒽醌和喜树碱)、嘌呤拮抗剂或嘧啶拮抗剂(例如,6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、氟达拉滨和吉西他滨)、细胞成熟剂(例如,三氧化二砷和维A酸)、DNA修复酶抑制剂(例如,鬼臼毒素、依托泊苷、伊立替康、拓扑替康和替尼泊苷)、阻止细胞存活的酶(例如,天冬酰胺酶和培门冬酶)、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(例如,伏立诺他和罗米地辛)、任何其它细胞毒性剂(例如,雌莫司汀磷酸、地塞米松、泼尼莫司汀和甲基苄肼)、激素(例如,地塞米松、泼尼松、甲泼尼龙、他莫昔芬、亮丙瑞林、氟他胺和甲地孕酮)、单克隆抗体(例如,吉妥珠单抗奥佐米星、阿仑单抗、利妥昔单抗和钇-90-替伊莫单抗)、免疫调节剂(例如,沙利度胺和来那度胺)、Bcr-Abl激酶抑制剂(例如,AP23464、AZD0530、CGP76030、PD180970、SKI-606、伊马替尼、BMS354825(达沙替尼)、AMN107(尼洛替尼)和VX-680)、激素激动剂或拮抗剂、部分激动剂或部分拮抗剂、激酶抑制剂、手术、放疗(例如, γ -放射、中子束放射治疗、电子束放射治疗、质子治疗、近距离放射治疗和全身放射性同位素)、内分泌疗法、生物反应调节剂(例如,干扰素、白细胞介素和肿瘤坏死因子)、热疗和冷冻治疗、免疫系统调节剂和减轻任何副作用的药剂(例如,镇吐药)以及其它批准的化疗药物,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、大剂量阿糖胞苷和氨甲蝶呤)、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)、纺锤体毒剂(长春碱、长春新碱、长春瑞滨、多西他赛和紫杉醇,例如Abraxane®)、鬼臼毒素(依托泊苷、伊立替康和拓扑替康)、抗生素(柔红霉素、多柔比星、博来霉素和丝裂霉素)、亚硝基脲(卡莫司汀和洛莫司汀)、无机离子(顺铂和卡铂)、酶(天冬酰胺酶)和激素(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。有关其它可用的癌症疗法,请参见例如<http://www.nci.nih.gov/>;有关FDA批准的肿瘤药物清单,请参见例如<http://www.fda.gov/>,The Merck Manual,第18版,2006,以及PDR:Physician Desk Reference,2010,第64版,2009;上述每一个的内容整体援引加入本文中。

[0098] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“联合给药”和“与……组合”包括同时、并

行或顺序地(在没有特定时间限制内,除非另有指明)给药两种或更多种治疗剂。在一个实施方案中,该药剂同时存在于细胞中或个体体内,或同时发挥其生物学或治疗作用。在一个实施方案中,治疗剂在相同的组合物或单位剂型中。在其它实施方案中,治疗剂在分开的组合物或单位剂型中。在某些实施方案中,可以在给药第二治疗剂之前(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之前),与给药第二治疗剂基本上同时,或在给药第二治疗剂之后(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之后)给药第一药剂。

[0099] 如本文中所示,术语“组合物”、“制剂”和“剂型”旨在包括包含指定成分(以指定量,如果指明的话)的组合物以及由指定量的指定成分组合直接或间接产生的任何产品。“药物”或“药学上可接受的”意指组合物、制剂或剂型中的任何稀释剂、赋形剂或载体与其它成分相容且对其接受者无害。除非另有指出,否则术语“组合物”、“制剂”和“剂型”在本文中可互换使用。

[0100] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“速释”在用于关于本文所提供的组合物、制剂或剂型时意指该组合物、制剂或剂型不包含用于延迟口服后组合物、制剂或剂型中一些或全部API的空间和/或时间释放的组分(例如,包衣)。在某些实施方案中,速释组合物、制剂或剂型是在口服给药后基本上在胃中释放API的组合物、制剂或剂型。在某些实施方案中,速释组合物、制剂或剂型是在口服给药后基本上在胃中或上肠道中释放API的组合物、制剂或剂型。在具体的实施方案中,速释组合物、制剂或剂型是不延迟释放的组合物、制剂或剂型。在具体的实施方案中,速释组合物、制剂或剂型是不包含肠溶包衣的组合物、制剂或剂型。

[0101] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“非肠溶包衣”是指不包含旨在将活性成分释放到胃外(例如在肠道内)的包衣的药物组合物、制剂或剂型。在某些实施方案中,将非肠溶包衣的组合物、制剂或剂型设计为基本上在胃中释放活性成分。在某些实施方案中,将非肠溶包衣的组合物、制剂或剂型设计为基本上在胃中或在上肠道中释放活性成分。

[0102] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“基本上在胃中”在本文中用于关于本文提供的组合物、制剂或剂型时,意指至少约99%、至少约95%、至少约90%、至少约85%、至少约80%、至少约75%、至少约70%、至少约65%、至少约60%、至少约55%、至少约50%、至少约45%、至少约40%、至少约35%、至少约30%、至少约25%、至少约20%、至少约15%或至少约10%的CCR4调节剂在胃中释放。如本文中所示,术语“在胃中释放”以及相关术语是指这样的过程,其中CCR4调节剂可由内衬胃的细胞吸收或转运穿过内衬胃的细胞,然后给身体利用。

[0103] 本文公开的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;依据绝对立体化学,对于氨基酸和单个异构体而言可以定义为(R)-或(S)-,或(D)-或(L)-的对映异构体、外消旋物、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、立体异构体形式涵盖在本公开的范围。本公开的化合物不包括本领域中已知太不稳定而无法合成和/或分离的那些。本公开的化合物包括呈外消旋和光学纯形式的化合物。光学活性的(R)-和(S)-或者(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。当本文描述的化合物含有烯键或其它几何不对称中心,并且除非另有说明时,意图是所述化合物包括E和Z几何异

构体两种。

[0104] 对本领域的技术人员会显然的是,某些化合物可呈互变异构体形式存在,化合物的所有此类互变异构体形式均在本文范围内。

[0105] 除非另有规定,否则本文描述的结构也意在包括该结构的所有立体化学形式;即,每个不对称中心的R和S构型。因此,本化合物的单个立体化学异构体以及对映异构体和非对映异构体混合物在本文的范围内。

[0106] 除非另有规定,否则本文描述的结构也意在包括仅在一个或多个富含同位素的原子的存在上不同的化合物。例如,除了氢被氘或氚置换或碳被富含 ^{13}C 或 ^{14}C 的碳置换以外,具有本结构的化合物在本文的范围内。

[0107] 本公开的化合物也可在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可用放射性同位素,例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)进行放射性标记。本公开的化合物的所有同位素变型,不管是否是放射性的,都涵盖在本公开的范围内。

[0108] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“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”或“生理学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或载体,例如,液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。在一个实施方案中,各组分在与药物制剂的其他成分相容的意义上是“药学上可接受的”,并且适合用于与人和动物的组织或器官接触而没有过度的毒性、刺激性、变态反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理的获益/风险比相称。在一个实施方案中,“药物”或“药学上可接受的”意指组合物、制剂或剂型中的任何稀释剂、赋形剂或载体与其它成分相容且对其接受者无害。参见例如Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版; Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第5版; Rowe等人编辑, *The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association*: 2005; 以及 *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第3版; Ash和Ash编辑, Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson编辑, CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2004。

[0109] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“水合物”意指本文提供的化合物或其盐,其还包括通过非共价分子间力键合的化学计量或非化学计量的水。

[0110] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“溶剂化物”意指由一种或多种溶剂分子与本文提供的化合物缔合而形成的溶剂化物。术语“溶剂化物”包括水合物(例如,一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等)。

[0111] 如本文中所示,除非另有说明,否则本文所述的化合物旨在包括所有可能的立体异构体,除非指定特定的立体化学。当化合物的结构异构体可通过低能屏障相互转化时,该化合物可能以单个互变异构体或互变异构体的混合物存在。其可以表现为质子互变异构;或者化合物中所谓的价互变异构,例如,含有芳族部分。

[0112] 如本文中所示,除非另有说明,否则术语“接触”根据其简单普通含义使用并且是指使至少两种不同的物类(例如化学化合物,包括生物分子或细胞)变得足够接近以便反应、相互作用或物理性触碰的过程。然而,应认识到,所得反应产物可直接由所加试剂之间的反应生成或由反应混合物中可生成的来自一种或多种所加试剂的中间产物生成。术语

“接触”可包括使两种物类反应、相互作用或物理性接碰，其中两种物类可以是本文描述的化合物和蛋白质或酶。在一些实施方案中，接触包括使本文描述的化合物与信号通路中所涉及的蛋白质或酶相互作用。

[0113] 如本文中所示，除非另有说明，否则术语“调节(modulation, modulate)”或“调节剂”是根据它们的普通含义使用的，并且是指改变或变化一种或多种性质的行为。“调节剂”是指增加或降低靶分子的水平或靶分子的功能或分子的靶标的物理状态的组合物。“调节”是指改变或变化一个或多个性质的过程。例如，当应用于调节剂对生物靶标的作用时，调节意指通过增加或减少生物靶标的性质或功能或生物靶标的量来进行改变。

[0114] 如本文中所示，除非另有说明，否则术语“CCR4调节剂”是指增加或降低细胞或组织中CCR4的水平、增加或降低CCR4的功能或其物理状态的化合物或组合物。

[0115] 如本文中所示，除非另有说明，否则关于靶标-抑制剂相互作用的术语“活化(activation, activate, activating)”等意指相对于没有抑制剂的靶标(例如，蛋白质)的活性或功能正面影响(例如，增加)靶标(例如，蛋白质)的活性或功能。该术语涉及活化、激活、敏化或上调疾病中信号转导或酶活性或蛋白质减少的量。

[0116] 如本文中所示，除非另有说明，否则术语“激动剂”、“活化剂”、“上调剂”等指相对于对照(例如，没有激动剂)能够可检测地增加给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。相比于没有激动剂的对照，激动剂可以增加表达或活性10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高。在某些实例中，表达或活性比没有激动剂的表达或活性是1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更高。在实施方案中，激动剂是与靶标相互作用而导致或促进靶标活化增加的分子。在实施方案中，活化剂是增加、活化、促进、增强活化、敏化或上调例如基因、蛋白质、配体、受体或细胞的分子。

[0117] 如本文所定义，除非另有说明，否则关于靶标-抑制剂相互作用的术语“抑制(inhibition, inhibit, inhibiting)”等意指相对于没有抑制剂的靶标(例如，蛋白质)的活性或功能，负面影响(例如，降低)靶标(例如，蛋白质)的活性或功能。在实施方案中，抑制意指相对于没有抑制剂的靶标(例如，蛋白质)的浓度或水平，负面影响(例如，降低)靶标(例如，蛋白质)的浓度或水平。在实施方案中，抑制是指减少疾病或疾病症状。在实施方案中，抑制是指降低特定蛋白质靶标的活性。因此，抑制包括至少部分、部分地或完全地阻断刺激，降低、防止或延迟活化，或失活、减敏或下调信号转导或酶活性或靶标(例如，蛋白质)的量。在实施方案中，抑制是指直接相互作用(例如，抑制剂结合靶标(例如，蛋白质))导致的靶标(例如，蛋白质)的活性降低。在实施方案中，抑制是指间接相互作用(例如，抑制剂与活化靶标(例如，蛋白质)的蛋白质结合，由此防止靶标(例如，蛋白质)活化)导致的靶标(例如，蛋白质)的活性降低。

[0118] 如本文所定义，除非另有说明，否则术语“抑制剂”、“阻遏物”或“拮抗剂”或“下调剂”可互换使用，是指相对于对照(例如，没有抑制剂)能够可检测地降低给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。相比于没有拮抗剂的对照，拮抗剂可以降低表达或活性10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在某些实例中，表达或活性比没有拮抗剂的表达或活性是1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更低。拮抗剂阻止、降低、抑制或中和激动剂的活性，且即使没有确定的激动剂，拮抗剂也可阻止、抑制或降低靶标(例如，靶受体)的固有活性。在实施方案中，抑制剂是降低、阻断、阻止、延迟活化、失活、减敏或下调例如基

因、蛋白质、配体、受体或细胞的分子。抑制剂也可以定义为降低、阻断或失活固有活性的分子。“拮抗剂”是与激动剂作用相反分子。

[0119] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“表达”包括多肽产生中涉及的任何步骤,包括但不限于转录、转录后修饰、翻译、翻译后修饰和分泌。可采用用于检测蛋白质的常规技术来检测表达(例如,ELISA、免疫印迹、流式细胞术、免疫荧光、免疫组织化学等)。

[0120] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“疾病”或“病状”是指可通过本文所提供的化合物或方法治疗的患者或个体的状态或健康状态。该疾病可以为癌症。该疾病可以为自身免疫疾病。该疾病可以为炎性疾病。该疾病可以为感染性疾病。在一些其它实例中,“癌症”是指人类癌症和癌、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病等,包括实体和淋巴癌、肾脏、乳房、肺、膀胱、结肠、卵巢、前列腺、胰腺、胃、脑、头颈、皮肤、子宫、睪丸、胶质瘤、食管和肝脏癌症(包括肝细胞癌)、淋巴瘤(包括B-急性淋巴细胞淋巴瘤)、非霍奇金淋巴瘤(例如,伯基特、小细胞和大细胞淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤、白血病(包括MDS、AML、ALL、ATLL和CML)或多发性骨髓瘤。

[0121] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“炎性疾病”是指特征为异常发炎的疾病或病状(例如,与对照如未患有疾病的健康人相比,炎症水平增加)。炎性疾病的实例包括自身免疫疾病、关节炎、类风湿关节炎、银屑病关节炎、幼年特发性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、幼年型糖尿病、1型糖尿病、吉兰-巴雷综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病、干燥综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病、炎性肠病、艾迪生病、白癜风、哮喘、变应性哮喘、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、盆腔炎、再灌注损伤、缺血再灌注损伤、卒中、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化、硬皮病和特应性皮炎。这些病状经常与其它疾病、病症和病状密不可分。可以例如由炎性细胞因子引起的炎症相关疾病、病症和病状的非限制性列表包括关节炎、肾衰、狼疮、哮喘、银屑病、结肠炎、胰腺炎、变态反应、纤维化、外科并发症(例如,其中炎性细胞因子阻止愈合)、贫血和纤维肌痛。可与慢性炎症相关的其它疾病和病症包括阿尔茨海默病、充血性心力衰竭、卒中、主动脉瓣狭窄、动脉硬化、骨质疏松症、帕金森氏症、感染、炎性肠病(IBD)、变应性接触性皮炎和其它湿疹、系统性硬化病、移植和多发性硬化。对于一些上述疾病、病症和病状可特别有效的(因为例如受限于当前疗法)本文所述的化合物(例如,CCR4抑制剂)于下文中更详细地描述。炎性疾病的实例包括颅脑损伤、关节炎、类风湿关节炎、银屑病关节炎、幼年特发性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、幼年型糖尿病、1型糖尿病、吉兰-巴雷综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病、干燥综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病、炎性肠病、艾迪生病、白癜风、哮喘、哮喘、变应性哮喘、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、炎性肠病、盆腔炎、再灌注损伤、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化和特应性皮炎。

[0122] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“癌症”是指在哺乳动物(例如人类)中发现的所有类型的癌症、肿瘤或恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤、癌和肉瘤。可用本文提供的化合物或方法治疗的癌症例如包括脑癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、宫颈癌、胃癌、卵巢癌、肺癌和头部癌症。可用本文提供的化合物或

方法治疗的癌症例如包括甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌、成神经管细胞瘤、结肠直肠癌、胰腺癌。其它实例包括甲状腺癌、胆管癌、胰腺癌、皮肤黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食管癌、头颈鳞状细胞癌、乳腺浸润癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑瘤、癌症、恶性胰岛瘤 (insulinoma)、恶性类癌瘤、尿膀胱癌、癌前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、成神经细胞瘤、食管癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺肿瘤、甲状腺髓样癌、甲状腺髓样癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、甲状腺乳头状癌、肝细胞癌或前列腺癌。

[0123] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“白血病”广泛地指血液形成器官的进行性恶性肿瘤,通常以血液和骨髓中白细胞及其前体的变形增殖和发育为特征。白血病在临床上通常基于如下情况分类:(1)疾病的持续时间和特征-急性或慢性;(2)涉及的细胞类型;髓样(骨髓性)、淋巴样(淋巴性)或单核细胞样;及(3)血液中异常细胞数量的增加或未增加-白细胞过多或白细胞减少性(亚白血病)。可用本文提供的化合物或方法治疗的白血病例例如包括例如急性非淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性粒细胞性白血病、急性早幼粒细胞白血病、成人T细胞白血病、非白血病性白血病、leukocythemic白血病、basophylic白血病、母细胞白血病、牛白血病、慢性粒细胞性白血病、皮肤白血病、胚胎性白血病、嗜酸性粒细胞白血病、Gross白血病、毛细胞白血病、成血细胞性白血病(hemoblastic leukemia)、成血细胞性白血病(hemocyto-blastic leukemia)、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核细胞白血病、白细胞减少性白血病、淋巴细胞性白血病(lymphatic leukemia)、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞性白血病(lymphocytic leukemia)、淋巴源性白血病、淋巴样白血病、淋巴肉瘤细胞白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞性白血病、微小粒细胞白血病、单核细胞白血病、成髓细胞性白血病、髓细胞性白血病、髓粒细胞白血病、髓单核细胞白血病、Naegeli白血病、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞性白血病、早幼粒细胞白血病、Rieder细胞白血病、Schilling's白血病、干细胞白血病、亚白血病性白血病或未分化细胞白血病。

[0124] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“淋巴瘤”是指影响造血组织和淋巴组织的一组癌症。其开始于淋巴细胞,主要在淋巴结、脾、胸腺和骨髓中发现的血细胞。淋巴瘤的两种主要类型是非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤。霍奇金病约占所有诊断出的淋巴瘤的15%。这是与Reed-Sternberg恶性B淋巴细胞相关的癌症。非霍奇金淋巴瘤(NHL)可根据癌症的生长速率和涉及的细胞类型进行分类。NHL有侵袭性(程度高)和惰性(程度低)类型。根据涉及的细胞类型,有B细胞和T细胞NHL。可以用本文提供的化合物或方法治疗的示例性B细胞淋巴瘤包括但不限于小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、结外(MALT)淋巴瘤、淋巴结(单核细胞样B细胞)淋巴瘤、脾淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、免疫母细胞大细胞淋巴瘤或前体B淋巴母细胞淋巴瘤。可以用本文提供的化合物或方法治疗的示例性T细胞淋巴瘤包括但不限于皮肤T细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿病和前体T淋巴母细胞淋巴瘤。

[0125] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“肉瘤”通常指由类似胚胎结缔组织的物

质组成的肿瘤,通常由包埋在纤维状或均质物质中的密集的细胞组成。可以用本文提供的化合物或方法治疗的肉瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、Abemethy's肉瘤、脂肉瘤、脂肪肉瘤、肺泡样软组织肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄肉瘤、绿色瘤、绒毛膜癌、胚胎肉瘤、Wilms'瘤肉瘤、子宫内膜肉瘤、间质肉瘤、Ewing's肉瘤、筋膜肉瘤、成纤维细胞肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞肉瘤、Hodgkin's肉瘤、特发性多发性色素性出血性肉瘤、B细胞免疫母细胞肉瘤、淋巴瘤、T细胞免疫母细胞肉瘤、Jensen氏肉瘤、Kaposi's肉瘤、Kupffer细胞肉瘤、血管肉瘤、白细胞肉瘤、恶性间叶瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、网状肉瘤、Rous肉瘤、serocystic肉瘤、滑膜肉瘤或telangiectaltic肉瘤。

[0126] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“黑色素瘤”被认为是由皮肤和其它器官的黑素细胞系统引起的肿瘤。可用本发明提供的化合物或方法治疗的黑色素瘤包括例如肢端-雀斑样痣黑色素瘤、无黑色素性黑色素瘤、良性幼年黑色素瘤、Cloudman黑色素瘤、S91黑色素瘤、Harding-Passey黑色素瘤、幼年黑色素瘤、恶性雀斑样痣黑色素瘤、恶性黑色素瘤、结节性黑色素瘤、甲下黑色素瘤或表面扩散黑色素瘤。

[0127] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“癌”是指由上皮细胞构成的恶性新生长,其倾向于浸润周围组织并引起转移。可用本文提供的化合物或方法治疗的癌包括例如甲状腺癌、胆管癌、胰腺癌、皮肤黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食管癌、头颈鳞状细胞癌、乳腺浸润癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、甲状腺髓样癌、家族性甲状腺髓样癌、腺泡癌(acinar carcinoma)、腺泡状癌(acinous carcinoma)、腺样囊性癌(adenocystic carcinoma)、腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma)、腺癌(carcinoma adenomatosum)、肾上腺皮质癌、肺泡上皮癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌、基底上皮细胞癌、基底细胞样癌、基底鳞状细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管癌、髓样癌(cerebriform carcinoma)、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶样癌、粉刺癌、子宫体癌、筛状癌、铠甲状癌、皮肤癌、柱状细胞癌(cylindrical carcinoma)、柱状细胞癌、导管癌(duct carcinoma)、导管癌(carcinoma durum)、胚胎性癌、髓样癌、表皮样癌(epiermoid carcinoma)、腺样上皮癌、外生性癌、前癌性溃疡、纤维癌、gelatiniforni癌、胶状癌、巨细胞癌、巨细胞癌、腺癌、颗粒细胞癌、毛基质癌、多血癌、肝细胞癌、Hurthle细胞癌、胶样癌、肾上腺样癌、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、Krompecher's癌、Kulchitzky细胞癌、大细胞癌、豆状癌、脂肪瘤癌、淋巴上皮癌、髓样癌(carcinoma medullare)、髓样癌(medullary carcinoma)、黑色素癌、carcinoma molle、粘液癌(mucinous carcinoma)、粘液癌(carcinoma muciparum)、粘液细胞癌、粘液表皮样癌、粘液癌(carcinoma mucosum)、粘液癌、粘液瘤样癌、鼻咽癌、燕麦细胞癌(oat cell carcinoma)、骨样癌(carcinoma ossificans)、骨样癌、乳头状癌、门静脉周癌、蔓延前癌、棘细胞癌、脑样癌、肾脏肾细胞癌、储藏细胞癌、肉瘤样癌、schneiderian癌、硬癌、阴囊癌、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、solanoid癌、球状细胞癌、梭形细胞癌、髓样癌、鳞状癌、鳞状细胞癌、string癌、血管扩张性癌(carcinoma telangiectaticum)、癌毛细血管扩张、移行细胞癌、结节性癌(carcinoma tuberosum)、结节性癌(tuberous carcinoma)、疣状癌或绒毛状癌。

[0128] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“自身免疫疾病”是指个体的免疫系统对通常不会在健康个体中引发免疫应答的物质具有异常免疫应答的疾病或病状。可以用本文所述的化合物、药物组合物或方法治疗的自身免疫疾病的实例包括急性播散性脑脊髓炎

(ADEM)、急性坏死出血性白质脑炎、艾迪生病、无 γ 球蛋白血症、斑秃、淀粉样变、强直性脊柱炎、抗-GBM/抗-TBM肾炎、抗磷脂综合征(APS)、自身免疫血管性水肿、自身免疫再生障碍性贫血、自身免疫自主神经障碍、自身免疫性肝炎、自身免疫性高脂血症、自身免疫性免疫缺陷、自身免疫性内耳疾病(AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性血小板减少性紫癜(ATP)、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性荨麻疹、轴突或神经元神经病变、巴洛病、白塞病、大疱性类天疱疮、心肌病、卡斯特尔曼病(Castleman disease)、乳糜泻、查加斯病(Chagas disease)、慢性疲劳综合征、慢性炎性脱髓鞘多神经病(CIDP)、慢性复发性多病灶性骨髓炎(CRMO)、Churg-Strauss综合征、瘢痕性类天疱疮/良性黏膜类天疱疮、克罗恩病、柯根综合征(Cogans syndrome)、冷凝集素症、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇病毒性心肌炎、CREST疾病、特发性混合型冷球蛋白血症、脱髓鞘性神经病、疱疹样皮炎、皮炎、德维克氏病(Devic's disease)(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德雷斯勒综合征(Dressler's Syndrome)、子宫内膜异位症、嗜酸细胞食道炎、嗜酸细胞性筋膜炎、结节性红斑、实验性变态反应性脑脊髓炎、伊文思综合征、纤维肌痛、纤维化肺泡炎、巨细胞动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞心肌炎、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、肉芽肿并多血管炎(GPA)(过去称为韦氏肉芽肿病)、格雷夫斯病、吉兰-巴雷综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、过敏性紫癜、妊娠疱疹、低丙球蛋白血症、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、IgA肾病、IgG4-相关的硬化性疾病、免疫调节性脂蛋白、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、幼年型关节炎、幼年型糖尿病(1型糖尿病)、幼年型肌炎、川崎综合征、兰伯特-伊顿综合征、白细胞破坏性脉管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、木样结膜炎、线状IgA疾病(LAD)、狼疮(SLE)、莱姆病、慢性美尼尔病、显微镜下多血管炎、混合性结缔组织病(MCTD)、蚕蚀性角膜溃疡(Mooren's ulcer)、Mucha-Habermann病、多发性硬化、重症肌无力、肌炎、发作性睡病、视神经脊髓炎(Devic's)、中性粒细胞减少、眼瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿病、PANDAS(与链球菌有关的小儿自身免疫性神经精神病症)、副肿瘤性小脑变性、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、Parry Romberg综合征、Parsonnage-Turner综合征、平坦部炎(周围性葡萄膜炎)、天疱疮、周围神经病变、静脉周围脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、I型、II型和III型自身免疫性多内分泌腺综合征、风湿性多肌痛、多肌炎、心肌梗死后综合征、心包切开后综合征、孕酮皮炎、原发性胆汁性肝硬变、原发性硬化性胆管炎、银屑病、银屑病关节炎、特发性肺纤维化、坏疽性脓皮病、纯红细胞再生障碍、雷诺氏现象(Raynauds phenomenon)、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、莱特尔综合征、复发性多软骨炎、下肢不宁综合征、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿关节炎、结节病、施密特综合征、巩膜炎、硬皮病、干燥综合征、精子与睪丸自身免疫、硬人综合征、亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、Susac综合征、交感性眼炎、大动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、血小板减少性紫癜(TTP)、托洛萨-亨特综合征、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织疾病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、水疱性皮肤病、白癜风或韦氏肉芽肿病(即肉芽肿并多血管炎(GPA))。

[0129] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“治疗”是指成功治疗或改善损伤、疾病、病理或病状的任何标记,包括任何客观或主观参数,如症状的减轻;缓解;减少或者使得损伤、病理或病状更为患者所耐受;退化或衰退速率减缓;使得退化终点衰弱程度较小;改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数,包括身体检查、神经

精神检查和/或精神病学评价的结果。术语“治疗”及其变形可包括预防损伤、病理、病状或疾病。在实施方案中,治疗是预防。在实施方案中,治疗不包括预防。在实施方案中,治疗是非预防性治疗。

[0130] 本文所用的“治疗”(且如本领域公知的)还广泛地包括任何可在个体的病状上获得有利或期望结果(包括临床结果)的方法。有利或期望临床结果可包括但不限于减轻或改善一或多种症状或病状、减少疾病程度、稳定疾病状态(即不恶化)、预防疾病传播或扩散、延迟或减缓疾病进展、改善或缓和疾病状态、减少疾病复发及缓解,不论部分或完全及不论可检测或不可检测。换言之,本文所用“治疗”包括疾病的任何治愈、改善或预防。治疗可以预防该疾病发生;抑制该疾病扩散;减轻该疾病的症状(例如,眼痛、在灯光周围看到光晕、赤眼、眼内压非常高)、完全或部分去除该疾病的根本原因、缩短疾病持续时间或这些事件的组合。

[0131] 本文所用的“治疗”包括预防性治疗。治疗方法包括向个体给药治疗有效量的本文所述的化合物。给药步骤可以包括单次给药或可以包括一系列给药。治疗期长度取决于多种因素,如病状严重性、患者年龄、化合物浓度、用于治疗的组合物的活性及其组合。还应理解,用于治疗或预防的剂的有效量可随特定治疗或预防方案的过程而增加或减少。通过本领域已知的标准诊断分析可以得到剂量的改变并且变得明显。在一些实例中,可能需要长期给药。例如,将组合物以足以治疗患者的量及持续时间向个体给药。

[0132] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“预防”是指减少患者的疾病症状发生。如上所述,预防可以为完全(没有可检测的症状)或部分预防,使得观察到的症状比不治疗时可能发生的症状更少。在实施方案中,预防是指减缓疾病、病症或病状的进展,或者抑制其进展到有害或其它不期望的状态。

[0133] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“患者”或“有需要的个体”是指患有或易患可通过给药本文所提供的药物组合物来治疗的疾病或病状的活生物体。非限制性实例包括人、其它哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、狗、猴子、山羊、绵羊、奶牛、鹿和其它非哺乳类动物。在一些实施方案中,患者是人。

[0134] 如本文所定义,除非另有说明,否则“有效量”是相对于不存在化合物足以使化合物实现规定目的(例如达到其给药的效果,治疗疾病,降低酶活性,增加酶活性,减少信号通路或者减轻疾病或病状的一种或多种症状)的量。“有效量”的实例是足以促进疾病的一种或多种症状的治疗、预防或减轻的量,也可称为“治疗有效量”。一种或多种症状的“减轻”(以及该短语的语法同等词)意指降低症状的严重程度或频率,或消除症状。药物的“预防有效量”是药物向个体给药时会具有预期的预防效果的量,所述预防效果例如预防或延迟损伤、疾病、病理或病状的发作(或复发),或降低损伤、疾病、病理或病状或其症状发作(或复发)的可能性。完全的预防效果不一定通过给药一个剂量而出现,并且可能只有在给药一系列剂量之后出现。因此,预防有效量可以是在一次或多次给药的过程中给药的。如本文中所示,“活性减少量”指相对于不存在拮抗剂降低酶活性需要的拮抗剂的量。如本文中所示,“功能破坏量”指相对于不存在拮抗剂破坏酶或蛋白质的功能需要的拮抗剂的量。确切的量会取决于治疗目的,并且会由本领域技术人员使用已知技术确定(参见,例如,Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3卷,1992);Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999);Pickar, *Dosage Calculations*

(1999);及Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,2003,Gennaro, Ed.,Lippincott,Williams&Wilkins)。治疗有效量可以通过测量相关生理效应来确定,并且可以结合个体的病状的给药方案和诊断分析等进行调整。举例来说,在给药后的特定时间测量CCR4抑制剂(或者,例如,其代谢物)的血清水平可指示是否已给药治疗有效量。

[0135] 对于本文所述的任何化合物,治疗有效量可以首先从细胞培养测定中确定。目标浓度会是一种或多种活性化合物的能够实现本文所述方法的那些浓度,如使用本文所述或本领域已知的方法所测得的。

[0136] 如本领域中所公知的,在人体中使用的治疗有效量也可以从动物模型确定。例如,用于人体的剂量可以配制或达到已在动物中发现有效的浓度。如上所述,可以通过监测化合物有效性并向上或向下调整剂量来调整人体中的剂量。基于上述方法和其他方法来调整剂量以达到在人体中的最大功效,这完全在本领域普通技术人员的能力范围内。基于上述方法和其他方法来调整剂量以达到在人体中的最大治疗窗功效或毒性,这完全在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0137] 如本文所定义,除非另有说明,否则如本文所用的术语“治疗有效量”是指如上所述足以改善病症的治疗剂的量。例如,对于给定参数,治疗有效量会增加或减少至少5%、10%、15%、20%、25%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或至少100%。治疗效果还可表达为“倍”增加或减少。例如,治疗有效量可比对照具有至少1.2倍、1.5倍、2倍、5倍或更高的效果。

[0138] 剂量可以根据患者的需求和所用的化合物而变化。在本发明的情况中,给药至患者的剂量应当足以随时间在患者体内实现有益的治疗反应。剂量的大小还会由任何不良反应的存在、性质和程度来确定。确定特定情形的适当剂量在从业者的技术范围内。一般来讲,治疗以小于化合物最佳剂量的较小剂量开始。随后,剂量小幅增加,直到达到在情况下的最佳效果为止。剂量和间隔可以单独调整,以提供对正在治疗的特定临床适应症有效的所给药化合物的水平。这会提供与个体疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0139] 如本文所定义,除非另有说明,否则术语“给药”意指口服给药、作为栓剂给药、局部接触、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌内、病灶内、鞘内、颅内、鼻内或皮下给药,或向个体植入缓释装置,例如微量渗透泵。通过任何途径给药,包括肠胃外和经粘膜(例如,口腔、舌下、腭、牙龈、鼻部、阴道、直肠或透皮)。肠胃外给药包括,例如静脉内、肌内、小动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其它递送模式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉输注、透皮贴剂等。用“联合给药”意指在给药一种或多种附加疗法(例如,抗癌剂、化疗或治疗神经退行性疾病)的同时、就在之前或就在之后给药本文描述的组合物。在实施方案中,给药不包括给药除了所述的活性剂之外的任何活性剂。本发明的化合物可以单独给药或可以向患者联合给药。联合给药意在包括化合物单独地或组合地(一种以上化合物或剂)同时或依次给药。因此,需要时,也可将制剂与其它活性物质组合(例如减少代谢降解)。本发明的组合物可以通过局部途径透皮递送,可以配制成涂抹棒、溶液剂、混悬剂、乳剂、凝胶剂、霜剂、软膏剂、糊剂、胶冻剂、涂布剂、散剂和气雾剂。口服制剂包括适合患者摄取的片剂、丸剂、散剂、糖衣丸、胶囊剂、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶剂、糖浆剂、浆液、混悬剂等。固体形式制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和分散性颗粒剂。液体形式制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂,例如水溶液剂或水/丙二醇溶液剂。本发明的组合物可以另外包含提供持续释放和/

或舒适性的组分。此类组分包括高分子量的阴离子类粘液状(mucomimetic)聚合物、胶凝多糖和细碎的药物载体基质。这些组分在美国专利No.4,911,920、5,403,841、5,212,162和4,861,760中有更详细的讨论。这些专利的全部内容整体援引加入本文,用于所有目的。本发明的组合物也可以作为微球体递送,以便在体内缓慢释放。例如,微球体可以通过皮内注射在皮下缓慢释放的含药微球体而给药(参见Rao,J.Biomater Sci.Polym.第7版,623-645,1995;可以作为可生物降解和可注射的凝胶制剂而给药(参见例如Gao Pharm.Res.12:857-863,1995);或者作为用于口服给药的微球体而给药(参见例如Eyles,J.Pharm.Pharmacol.49:669-674,1997)。在另一个实施方案中,本发明组合物的制剂可以通过使用与细胞膜融合或被细胞内吞的脂质体来递送,即,通过采用与脂质体连接的受体配体来递送,这些受体配体结合到细胞的表面膜蛋白受体,从而引起细胞内吞作用。通过使用脂质体,特别是在脂质体表面携带了特别针对靶细胞或者说是优先涉及特定器官的受体配体的情况下,可以集中地将本发明的组合物递送到体内的靶细胞中。(参见例如,A1-Muhammed,J.Microencapsul.13:293-306,1996;Chonn,Curr.Opin.Biotechnol.6:698-708,1995;Ostro,Am.J.Hosp.Pharm.46:1576-1587,1989)。本发明的组合物也可以作为纳米粒递送。在实施方案中,给药不包括给药除了所述的活性剂之外的任何活性剂。

[0140] 如本文所定义,除非另有说明,否则“联合给药”意指在给药一种或多种附加疗法的同时、就在之前或就在之后给药本文描述的组合物。本发明的化合物可以单独给药或可以向患者联合给药。联合给药意在包括化合物单独地或组合地(一种以上化合物)同时或依次给药。本发明的组合物可以通过局部途径透皮递送,或可以配制成涂抹棒、溶液剂、混悬剂、乳剂、凝胶剂、霜剂、软膏剂、糊剂、胶冻剂、涂布剂、散剂和气雾剂。

[0141] 对于本文所述的任何化合物,治疗有效量可以首先从细胞培养测定中确定。目标浓度会是一种或多种活性化合物的能够实现本文所述方法的那些浓度,如使用本文所述或本领域已知的方法所测得的。

[0142] 如本领域中所公知的,在人体中使用的治疗有效量也可以从动物模型确定。例如,用于人体的剂量可以配制成达到已在动物中发现有效的浓度。如上所述,可以通过监测化合物有效性并向上或向下调整剂量来调整人体中的剂量。基于上述方法和其他方法来调整剂量以达到在人体中的最大功效,这完全在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0143] 剂量可以根据患者的需求和所用的化合物而变化。在本发明的情况中,给药至患者的剂量应当足以随时间在患者体内实现有益的治疗反应。剂量的大小还会由任何不良副作用的存在、性质和程度来确定。确定特定情形的适当剂量在从业者的技术范围内。一般来讲,治疗以小于化合物最佳剂量的较小剂量开始。随后,剂量小幅增加,直到达到在情况下的最佳效果为止。

[0144] 剂量和间隔可以单独调整,以提供对正在治疗的特定临床适应症有效的所给药化合物的水平。这会提供与个体疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0145] 利用本文所提供的教导内容,可以计划有效的预防性或治疗性治疗方案,该方案不会引起显著的毒性,但对于治疗特定患者所表现的临床症状是有效的。该计划应当涉及通过考虑诸如化合物效力、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的存在及其严重性、优选的给药方式和所选剂的毒性特征的因素来仔细地选择活性化合物。

[0146] 本文描述的化合物可相互组合,与已知在治疗癌症(例如结肠癌)、心血管疾病、代

谢疾病、免疫或炎性疾病或病症中有用的其它活性剂组合。

[0147] 在一些实施方案中,联合给药包括在第二活性剂0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、16小时、20小时、24小时、2天、4天、1星期或1个月内给药一种活性剂。联合给药包括同时、大约同时(例如,在彼此约1、5、10、15、20或30分钟内)或以任何顺序依次给药两种活性剂。在一些实施方案中,联合给药可通过共同配制实现,即制备包括两种活性剂的单一药物组合物。在其它实施方案中,活性剂可单独配制。在另一实施方案中,活性剂和/或辅助剂可相互连接或偶联。在一些实施方案中,本文描述的化合物可与用于癌症(例如结肠癌)、心血管疾病、代谢疾病、免疫或炎性疾病或病症的治疗联合。

[0148] 如本文所定义,除非另有说明,否则“心血管药剂”是依据其一般普通含义使用,是指以任何方式用于相对于对照治疗心脏或循环系统或血管系统的病状的组合物(例如,化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在一些实施方案中,心血管药剂是本文中确认的在治疗心血管疾病或病症的方法中有用的剂。在一些实施方案中,心血管药剂是FDA或美国以外的其它国家的类似管理机构批准用于治疗心血管疾病或病症的剂。

[0149] 如本文所定义,除非另有说明,否则“消炎剂”是依据其一般普通含义使用,是指以任何方式用于相对于对照(例如,没有所述药剂)减轻炎症或肿胀的组合物(例如,化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在一些实施方案中,消炎剂是本文中确认的在治疗炎性疾病或病症的方法中有用的剂。在一些实施方案中,消炎剂是FDA或美国以外的其它国家的类似管理机构批准用于减轻肿胀和炎症的剂。

[0150] 可给药本文所述化合物来治疗免疫或炎性疾病或病症、心血管或代谢疾病或病症和/或癌症。在这一点上,本文所公开的化合物可以单独给药来治疗这样的疾病或病症,或者可以与另一种治疗剂联合给药来治疗这样的疾病或病症。

[0151] 本文所公开的化合物可以与细胞因子或细胞因子功能的激动剂或拮抗剂联合给药(包括作用在细胞因子信号通路的药剂,如SOCS系统的调节剂),包括 α -、 β -和 γ -干扰素;胰岛素样生长因子I型(IGF-1);白细胞介素(IL)包括IL1至17,以及白细胞介素拮抗剂或抑制剂,如安纳希拉(analcinra);肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制剂,如抗-TNF单克隆抗体(例如英夫利昔单抗;阿达木单抗和CDP-870)和TNF受体拮抗剂,包括免疫球蛋白分子(如依那西普)和低分子量剂,如喷托维林。

[0152] 本文所公开的化合物可以与消炎剂联合给药,如沙利度胺或其衍生物、类视黄素、葱三酚或钙泊三醇、非甾体消炎剂(下文称为NSAID),包括非选择性环加氧酶COX-1/COX-2抑制剂,不论是局部还是全身施用(如吡罗昔康、双氯芬酸、丙酸类如萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬、芬那酸类如甲芬那酸、吲哚美辛、舒林酸、阿扎丙酮、吡唑酮类如苯基丁氮酮、水杨酸盐类如阿司匹林);选择性COX-2抑制剂(如美洛昔康、塞来昔布、罗非昔布、伐地考昔、鲁米昔布(lumarocoxib)、帕瑞考昔和依托考昔);环加氧酶抑制性一氧化氮供体(CINOD);糖皮质激素(不论是局部、口服、肌内、静脉内或关节内途径给药);氨甲蝶呤;来氟米特;羟氯喹;d-青霉胺;金诺芬或其它肠胃外或口服黄金制剂;镇痛药;双醋瑞因;关节内疗法,如透明质酸衍生物;以及营养补充剂,如葡糖胺。

[0153] 本文所公开的化合物可以与以下联合给药:钙通道阻滞剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、血管紧张素-2受体拮抗剂;降脂剂,如胆固醇合成酶抑制剂或苯氧酸类;血细胞形态调节剂,如喷托维林;溶血栓药或抗凝剂,如抗血小板凝集药。

[0154] 如本文所定义,除非另有说明,否则“抗癌剂”是根据其平常的普通含义来使用的,并且是指具有抗肿瘤特性或者抑制细胞生长或增殖的能力的组合物(例如化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在一些实施方案中,抗癌剂是化学治疗剂。在一些实施方案中,抗癌剂是本文中鉴定的可用于治疗癌症的方法的药剂。在一些实施方案中,抗癌剂是经FDA或美国以外国家的类似监管机构批准用于治疗癌症的药剂。抗癌剂的实例包括,但不限于,MEK(例如MEK1、MEK2或MEK1和MEK2)抑制剂(例如XL518,CI-1040,PD035901,司美替尼/AZD6244,GSK1120212/曲美替尼(trametinib),GDC-0973,ARRY-162,ARRY-300,AZD8330,PD0325901,U0126,PD98059,TAK-733,PD318088,AS703026,BAY 869766),烷化剂(例如,环磷酰胺,异环磷酰胺,苯丁酸氮芥,白消安,美法仑,氮芥,尿嘧啶氮芥,塞替派,亚硝基脲,氮芥(例如,二氯甲基二乙胺(mechloroethamine),环磷酰胺,苯丁酸氮芥,美法仑),乙烯亚胺和甲基三聚氰胺类(例如,六甲嘧胺,塞替派),烷基磺酸盐(例如,白消安),亚硝基脲(例如,卡莫司汀,环己亚硝脲,司莫司汀,链佐星),三氮烯(达卡巴)),抗代谢物(例如,5-硫唑嘌呤,甲酰四氢叶酸,卡培他滨,氟达拉滨,吉西他滨,培美曲塞,雷替曲塞,叶酸类似物(例如,氨甲蝶呤),或嘧啶类似物(例如,氟尿嘧啶,氟尿苷,阿糖胞苷),嘌呤类似物(例如,巯嘌呤,硫鸟嘌呤,喷司他丁)等),植物生物碱(例如,长春新碱,长春碱,长春瑞滨,长春地辛,鬼臼毒素,紫杉醇,多西他赛等),拓扑异构酶抑制剂(例如,伊立替康,拓扑替康,安吡啶,依托泊苷(VP16),依托泊苷磷酸盐,替尼泊苷等),抗肿瘤抗生素(例如,多柔比星,阿霉素,柔红霉素,表柔比星,放线菌素,博莱霉素,丝裂霉素,米托蒽醌,普卡霉素,等),基于铂的化合物(如顺铂,奥沙利铂,卡铂),葱二酮(例如米托蒽醌),取代的脲(例如,羟基脲),甲基胍衍生物(例如,甲基胍),肾上腺皮质抑制剂(例如,米托坦,氨鲁米特),表鬼臼毒素(例如,依托泊苷),抗生素(例如,柔红霉素,多柔比星,博莱霉素),酶(例如,L-天冬酰胺酶),促分裂原活化蛋白激酶信号传导(例如U0126,PD98059的抑制剂,PD184352,PD0325901,ARRY-142886,SB239063,SP600125,BAY 43-9006,渥曼青霉素或LY294002)的抑制剂,Syk的抑制剂,mTOR抑制剂,抗体(例如,利妥昔单抗),棉子酚,genasense,多酚E,Chlorofusin,全反式视黄酸(ATRA),苔藓抑素,肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL),5-氮杂-2'-脱氧胞苷,全反式视黄酸,多柔比星,长春新碱,依托泊苷,吉西他滨,伊马替尼(Gleevec.RTM.),格尔德霉素,17-N-二烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG),夫拉平度(flavopiridol),LY294002,硼替佐米,曲妥单抗,BAY 11-7082,PKC412,PD184352,20-表-1,25二羟维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基亚甲基环戊二烯(acylfulvene);腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;amidox;氨磷汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯;抗背测化形态发生蛋白-1;抗雄激素,前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素;细胞凋亡基因调节;细胞凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin 1;axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼;阿扎霉素;重氮酪氨酸;巴卡亭III衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;benzochlorins;苯甲酰基星状孢子素; β -内酰胺衍生物; β -alethine; β -clamycin B;桦木酸;BFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双氮杂环丙烷基精胺;双奈法德;bistratene A;比折来新;breflate;溴匹立明;布度钛;丁硫氨酸硫酸亚砷;卡泊三醇;钙磷酸蛋白C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨;甲酰胺-氨基-

三唑;羧胺三唑;CaRest M3;CARN 700;关节软骨抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗树精胺;天蚕抗菌肽B;西曲瑞克;二氢卞酚;氯喹啉磺酰胺;西卡前列素;顺卞啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;考布他汀A4;考布他汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克立那托;念珠藻环肽8;念珠藻环肽A衍生物;库拉素A;环戊萘醌;cycloplatam;cypemycin;阿糖胞苷十八烷基磷酸盐;细胞溶解因子;磷酸己烷雌酚;达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素B;地洛瑞林;地塞米松;右雷佐生;右丙亚胺;右维拉帕米;地吡醌;膜海鞘素B;didox;二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞苷;9-二氧霉素;二苯基螺莫司汀;二十二烷醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;多卡米星SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙噻替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法杂拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度;氟唑斯汀;fluasterone;氟达拉滨;氟代柔红霉素盐酸盐;福酚美克;福美坦;福司曲星;福莫司汀;钆特沙弗林;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;调蛋白;六亚甲基双乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吡啶酮;咪喹莫特;免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素受体激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍;碘代多柔比星;4-甘薯苦醇;伊洛普拉;依索拉定;isobengazole;isohomohalicondrin B;依他司琼;jasplakinolide;kahalalide F;片螺素-N三乙酸盐;兰瑞肽;leinamycin;来格司亭;硫酸香菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;醋酸亮丙瑞林+雌激素+黄体酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索萘醌;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;镱特沙弗林;lysofylline;溶解肽;美坦辛;制甘糖霉素A;马立马司他;马索罗酚;乳腺丝抑蛋白;基质溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;麦尔巴隆;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配的双链RNA;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘胺;迈拓毒素成纤维细胞生长因子-皂草素;米托萘醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体,人绒毛膜促性腺激素;单磷酸脂质A+分枝杆菌属细胞壁SK;莫哐达醇;多药耐药性基因抑制剂;基于多肿瘤抑制基因I的治疗;氮芥抗癌剂;印度洋海绵B;分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那林;N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林;nagrestip;纳洛酮+喷他佐辛;napavin;naphterpin;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性内肽酶;尼鲁米特;nisamycin;一氧化氮调制剂;硝基氧抗氧化剂;nitrullyn;6-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥纳司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;oracin;口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;oxaunomycin;帕劳胺(Palauamine);棕榈酰根霉素(Palmitoylrhizoxin);帕米膦酸;人参炔三醇;帕诺米芬;副细菌素(Parabactin);帕折普汀;培门冬酶;培得星;戊聚糖聚硫酸钠;喷司他丁;pentrozole;全氟溴烷;过磷酸胺;紫苏醇;苯连氮霉;乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;溶链菌;普鲁卡品盐酸盐;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂配合物;铂化合物;铂-三胺络合物;卞菲尔钠;甲基丝裂霉素;泼尼松;丙基双吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;蛋白A是基础的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;多种蛋白激酶C抑制剂,微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素;吡唑啉吡啶;吡醇羟乙酯血红蛋白聚氧化乙烯共轭物;

raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;Ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基瑞替普汀;依替膦酸铈Re 186;根霉素;核酶;RII视黄酰胺;罗谷亚胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;肌植醇A;沙格司亭;Sdi 1类似物;司莫司汀;衰老衍生抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调制剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;螺旋霉素D;螺莫司汀;斯耐潘定;软海绵素1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;基质降解酶抑制剂;sulfinosine;超活性血管活性肠肽拮抗剂;suradista;苏拉明;苦马豆素;合成的葡糖氨基聚糖;他莫司汀;他莫昔芬碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊苷;四氯癸烧氧化物;Tetrazomine;菌体胚素Thaliblastine);噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;促胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;tin ethyl etiopurpurin;替拉扎明;二氯化茂钛;topsentin;托瑞米芬;全能性干细胞因子;翻译抑制剂;维A酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦衍生的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;载体系统,红细胞基因治疗;维拉雷琐;藜芦明(Veramine);verdins;维替泊芬;长春瑞滨;vinxaltine;vitaxin;伏氯唑;扎诺特隆;折尼拉汀;亚苾维;净司他丁斯酯,阿霉素,更生霉素,博莱霉素,长春碱,顺铂,阿西维辛;阿柔比星;阿考达唑盐酸盐;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;子囊霉素;阿美葱醌醋酸酯;氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;光辉霉素;天冬酰胺酶;曲林霉素;阿扎胞苷;氮替派;阿奇霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;葱双咪唑盐酸盐;双奈法德二甲磺酸酯;比折来新;硫酸博莱霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素;二甲睾酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;卡柔比星盐酸盐;卡折来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;克拉屈滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎呱宁;甲磺酸地扎呱宁;地吡醌;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;屈洛昔芬柠檬酸;丙酸屈他雄酮;偶氮霉素;依达曲沙;依氟鸟氨酸盐酸盐;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;厄布洛唑盐酸盐;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;氯苯乙嘧啶;盐酸法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;白细胞介素II(包括重组白细胞介素II,或r1L.sub.2),干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂;盐酸伊立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;利罗唑盐酸盐;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索葱醌;马索丙考;美登素;盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美伦孕酮;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;氨甲蝶呤;氨甲蝶呤钠;氯苯氨啶;美乌替派;米丁度胺;米托卡星;丝裂红素;米托菌素;米托马星;丝裂霉素;丝裂帕菌素;米托坦;盐酸米托葱醌;麦考酚酸;诺考达唑;诺加霉素;奥马铂;亚磺酰吡啶;培门冬酶;佩里霉素;戊氮芥;培洛霉素硫酸盐;过磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗葱醌;普卡霉素;普洛美坦;卟菲尔钠;甲基丝裂霉素;泼尼莫司汀;盐酸甲基苄肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑咪喃菌素;利波腺苷;罗谷亚胺;沙芬戈;沙芬戈盐酸盐;司莫司汀;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠;稀疏霉素;螺环铂盐酸盐;螺莫司汀;螺铂;链黑菌素;链脲佐菌素;磺氯苯脲;茴香霉素;替可加兰钠;替加氟;

盐酸替洛萘醌;替莫泊芬;替尼泊昔;替罗昔隆;鞣内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;塞替派;噻唑呋林;拉扎明;枸橼酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;三甲曲沙葡萄糖醛酸;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;尿嘧啶氮芥;尿烷亚胺;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗辛;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸盐长春利定;伏氯唑;折尼拉汀;新制癌菌素;盐酸佐柔比星,阻滞细胞在G2-M期和/或调节微管的形成或稳定的试剂,(例如Taxol.TM(即紫杉醇),泰索帝(Taxotere.TM),含有紫杉烷骨架的化合物,厄布洛唑(Erbulozole)(即R-55104),多拉司他汀10(即DLS-10和NSC-376128),Mivobulin isethionate(即是CI-980),长春新碱,NSC-639829,海绵内酯(即是NVP-XX-A-296),ABT-751(雅培,即E-7010),Altorhyrtins(如Altorhyrtin A和Altorhyrtin C),Spongistatins(如Spongistatin 1,Spongistatin 2,Spongistatin 3,Spongistatin 4,Spongistatin 5,Spongistatin 6,Spongistatin 7,Spongistatin 8和Spongistatin 9),西马多丁盐酸盐(即LU-103793和NSC-D-669356),埃博霉素(例如埃博霉素A,埃博霉素B,埃博霉素C(即脱氧埃博霉素A或dEpoA),埃博霉素D(即KOS-862,dEpoB和脱氧埃博霉素B),埃博霉素E,埃博霉素F,埃博霉素B N-氧化物,埃博霉素A N-氧化物,16-氮杂-埃博霉素B,21-氨基埃博霉素B(即BMS-310705),21-脱氢埃博霉素D(即脱氧埃博霉素F和dEpoF),26-氟代埃博霉素,他汀PE(即NSC-654663),索利多丁(即TZT-1027),LS-4559-P(法玛西亚,即LS-4577),LS-4578(法玛西亚,即LS-477-P),LS-4477(法玛西亚),LS-4559(法玛西亚),RPR-112378(安万特),硫酸长春新碱,DZ-3358(Daiichi),FR-182877(藤泽,即WS-9885B),GS-164(武田),GS-198(武田),KAR-2(匈牙利科学院),BSF-223651(BASF,即ILX-651和LU-223651),SAH-49960(礼来/诺华),SDZ-268970(礼来/诺华),AM-97(Armad/协和发酵),AM-132(Armad),AM-138(Armad/协和发酵),IDN-5005(Indena),Cryptophycin 52(即LY-355703),AC-7739(味之素,即AVE-8063A和CS-39.HCl),AC-7700(味之素,即AVE-8062,AVE-8062A,CS-39-L-Ser.HCl和RPR-258062A),Vitilevuamide,Tubulysin A,Canadensol,矢车菊黄素(即NSC-106969),T-138067(Tularik,即T-67,TL-138067和TI-138067),COBRA-1(Parker Hughes Institute,即DDE-261和WHI-261),H10(堪萨斯州立大学),H16(堪萨斯州立大学),Oncocidin A1(即BTO-956和DIME),DDE-313(Parker Hughes Institute),Fijianolide B,Laulimalide,SPA-2(Parker Hughes Institute),SPA-1(Parker Hughes Institute,即SPIKET-P),3-IAABU(Cytoskeleton/西奈山医学院,即MF-569),那可丁(也称作NSC-5366),Nascapine,D-24851(爱斯达医药),A-105972(雅培),Hemiasterlin,3-BAABU(Cytoskeleton/西奈山医学院,即MF-191),TMPN(亚利桑那州立大学),Vanadocene acetylacetonate,T-138026(Tularik),Monsatrol,lnanocine(即NSC-698666),3-IAABE(Cytoskeleton/西奈山医学院),A-204197(雅培),T-607(Tularik,即T-900607),RPR-115781(安万特),Eleutherobins(诸如Desmethyleleutherobin,Desaetylleleutherobin,lsoeleutherobin A和Z-Eleutherobin),Caribaeoside,Caribaeolin,Halichondrin B,D-64131(爱斯达医药),D-68144(爱斯达医药),Diazonamide A,A-293620(雅培),NPI-2350(Nereus),Taccalonolide A,TUB-245(安万特),A-259754(雅培),Diozostatin,(-)-Phenylahistin(即NSCL-96F037),D-68838(爱斯达医药),D-68836(爱斯达医药),Myoseverin B,D-43411(Zentaris,即D-81862),A-289099(雅培),A-318315(雅培),HTI-286(即SPA-110,三氟乙酸

盐) (惠氏), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatin 磷酸钠, BPR-0Y-007 (国家卫生研究院) 和 SSR-250411 (赛诺菲)), 类固醇 (例如, 地塞米松), 非那雄胺, 芳香酶抑制剂, 促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH) 如戈舍瑞林或亮丙瑞林, 肾上腺皮质类固醇 (例如, 泼尼松), 孕激素 (例如, 己酸羟孕酮, 醋酸甲地孕酮, 醋酸甲羟孕酮), 雌激素 (例如, diethylstilbestrol, 炔雌醇), 抗雌激素 (例如, 他莫昔芬), 雄激素 (例如, 丙酸睾酮, 氟甲睾酮), 抗雄激素 (例如, 氟他胺), 免疫刺激剂 (例如, 卡介苗-Guerin (BCG), 左旋咪唑, 白细胞介素-2, α -干扰素等), 单克隆抗体 (例如, 抗-CD20, 抗-HER2, 抗-CD52, 抗-HLA-DR, 和抗-VEGF 单克隆抗体), 免疫毒素 (例如, 抗-CD33 单克隆抗体-加利车霉素缀合物, 抗-CD22 单克隆抗体-假单胞菌外毒素缀合物, 等), 放射免疫治疗 (例如, 抗-CD20 单克隆抗体缀合至 ^{111}In , ^{90}Y , 或 ^{131}I 等), 雷公藤, 高三尖杉酯, 更生霉素, 多柔比星, 表柔比星, 拓扑替康, 伊曲康唑, 长春地辛, 西伐他汀, 长春新碱, 脱氧腺苷, 舍曲林, 匹伐他汀, 伊立替康, 氯法齐明, 5-nonyloxytryptamine, vemurafenib, 达拉非尼, 厄洛替尼, 吉非替尼, EGFR 抑制剂, 表皮生长因子受体 (EGFR) 的靶向疗法或治疗 (例如, 吉非替尼 (易瑞沙TM), 埃罗替尼 (特罗凯TM), 西妥昔单抗 (爱必妥TM), 拉帕替尼 (泰立沙TM), 帕尼单抗 (维克替比TM), 凡德他尼 (CaprelsaTM), 阿法替尼/BIBW2992, CI-1033/卡奈替尼, 来那替尼/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinib/PF299804, OSI-420/去甲基厄洛替尼, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), 索拉非尼, 伊马替尼, 舒尼替尼, 达沙替尼等。

[0155] “化学治疗剂”或“化疗剂”是依据其一般普通含义使用, 是指具有抗肿瘤性质或具有抑制细胞生长或增殖的能力的化学组合物或化合物。

[0156] 此外, 本文所述的化合物可以与常规的免疫治疗剂联合给药, 包括但不限于免疫兴奋药 (例如, 卡介苗、左旋咪唑、白细胞介素-2、 α -干扰素等)、单克隆抗体 (例如, 抗-CD20、抗-HER2、抗-CD52、抗-HLA-DR 和抗-VEGF 单克隆抗体)、免疫毒素 (例如, 抗-CD33 单克隆抗体-卡奇霉素缀合物、抗-CD22 单克隆抗体-假单胞菌外毒素缀合物等) 和放射免疫治疗 (例如, 缀合 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 的抗-CD20 单克隆抗体等)。

[0157] 本文所公开的化合物可以与用于肿瘤内科的抗增殖/抗肿瘤药物或其组合联合给药, 如烷化剂 (例如, 顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、马法兰 (melphalan)、苯丁酸氮芥、白消安 (busulphan) 或亚硝基脲); 抗代谢物 (例如抗叶酸剂如氟嘧啶, 如 5-氟尿嘧啶或替加氟、雷替曲塞、氨甲蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲、吉西他滨或紫杉醇); 抗肿瘤抗生素 (例如, 蒽环类药物如阿霉素、博来霉素、多柔比星 (doxorubicin)、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素或光神霉素); 抗有丝分裂剂 (例如, 长春花生物碱如长春新碱、长春花碱、长春地辛或长春瑞滨, 或紫杉烷如紫杉醇或泰索帝); 或拓扑异构酶抑制剂 (例如, 表鬼臼毒素如依托泊苷、替尼泊苷、安吡啶、拓扑替康或喜树碱); (ii) 细胞生长抑制剂如抗雌激素 (例如, 他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬或碘昔芬 (iodoxyfene)), 雌激素受体下调剂 (例如, 氟维司群), 抗雄激素类药 (例如, 比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特或乙酸环丙孕酮), LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂 (例如, 戈舍瑞林、亮丙瑞林或布舍瑞林), 孕激素 (例如, 醋酸甲地孕酮), 芳香酶抑制剂 (例如, 阿那曲唑、来曲唑、氯唑 (vorazole) 或依西美坦) 或 5 α -还原酶的抑制剂如非那雄胺; (iii) 抑制癌细胞入侵的药剂 (例如, 金属蛋白酶抑制剂如马立马司他或尿激酶纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂); (iv) 生长因子功能的抑制剂, 例如: 生长

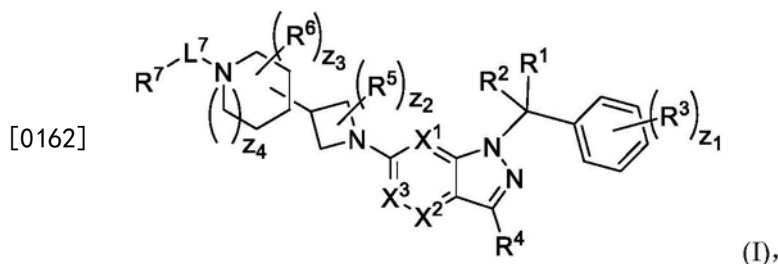
因子抗体(例如,抗-erbb2抗体曲妥珠单抗、或抗-erbb1抗体西妥昔单抗[C225])、法呢基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、表皮生长因子家族的抑制剂(例如,EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼,AZD 1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼,OSI-774)或6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))、血小板衍生生长因子家族的抑制剂或肝细胞生长因子家族的抑制剂;(v)抗血管生成剂如抑制血管内皮生长因子作用的药剂(例如,抗血管内皮生长因子抗体贝伐单抗,在WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856或WO 98/13354中公开的化合物)或按另一种机转工作的化合物(例如,三羧胺基喹啉,整合素 $\alpha.v.\beta.3$ 功能的抑制剂或血管抑素);(vi)血管损伤剂如考布他汀A4,或在WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434或WO 02/08213中公开的化合物;(vii)用于反义治疗的药剂,例如,针对上述一种靶标的剂如ISIS 2503、抗-ras反义物;(viii)用于基因治疗的药剂,例如,替换异常基因的方法,如异常p53或异常BRCA1或BRCA2,GDEPT(基因导向酶促前药治疗)方法,如那些使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的方法,以及增加患者对化疗或放疗耐受性的方法,如多药耐药基因治疗;或(ix)用于免疫疗法的药剂,例如,增加患者肿瘤细胞免疫原性的体外和体内方法,如用细胞因子(如白细胞介素2、白细胞介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)转染,降低T-细胞无反应性的方法,使用已转染的免疫细胞(如细胞因子转染的树状细胞)的方法,使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法,以及使用抗独特型抗体的方法。

[0158] VI.CCR4调节剂

[0159] 任何已知的CCR4调节剂均可用于进行本公开的治疗方法。在某些实施方案中,CCR4调节剂是适合口服给药的CCR4调节剂。在其它实施方案中,CCR4调节剂是适合肠胃外给药的CCR4调节剂。在其它实施方案中,CCR4调节剂是CCR4结合抗体。

[0160] 口服给药的CCR4调节剂

[0161] 提供用于治疗EBV+恶性肿瘤的化合物。一组CCR4调节剂是Beck等人于2017年7月28日提交的美国专利申请15/662,861中公开的化合物(例如,式I至VII的化合物),其出于所有目的整体援引加入本文。在实施方案中,化合物具有式I:



[0163] 或其药学上可接受的盐,

[0164] 其中:

[0165] X^1 是 CR^8 或N;

[0166] X^2 是 CR^9 或N;

[0167] X^3 是 CR^{10} 或N;

[0168] n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 、 n_6 、 n_7 、 n_8 、 n_9 和 n_{10} 独立地是0至4的整数;

[0169] $m_1, m_2, m_3, m_4, m_5, m_6, m_7, m_8, m_9, m_{10}, v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_7, v_8, v_9$ 和 v_{10} 独立地是 1 或 2;

[0170] z_1 是 0 至 5 的整数;

[0171] z_2 是 0 至 2 的整数;

[0172] z_3 是 0 至 11 的整数;

[0173] z_4 是 0 至 2 的整数;

[0174] L^7 是键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{7.2B}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基;

[0175] R^1 是氢、卤素、 $-CX^{1.1}_3$ 、 $-CHX^{1.1}_2$ 、 $-CH_2X^{1.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHNR^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1.1}_3$ 、 $-OCHX^{1.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0176] R^2 是氢、卤素、 $-CX^{2.1}_3$ 、 $-CHX^{2.1}_2$ 、 $-CH_2X^{2.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHNR^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2.1}_3$ 、 $-OCHX^{2.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0177] R^3 独立地是氢、卤素、 $-CX^{3.1}_3$ 、 $-CHX^{3.1}_2$ 、 $-CH_2X^{3.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n3}R^{3A}$ 、 $-SO_{v3}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHNR^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_{m3}$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3.1}_3$ 、 $-OCHX^{3.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0178] R^4 是氢、卤素、 $-CX^{4.1}_3$ 、 $-CHX^{4.1}_2$ 、 $-CH_2X^{4.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n4}R^{4A}$ 、 $-SO_{v4}NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHNR^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_{m4}$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4.1}_3$ 、 $-OCHX^{4.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0179] R^5 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{5.1}_3$ 、 $-CHX^{5.1}_2$ 、 $-CH_2X^{5.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n5}R^{5A}$ 、 $-SO_{v5}NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHNR^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_{m5}$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5.1}_3$ 、 $-OCHX^{5.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0180] R^6 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{6.1}_3$ 、 $-CHX^{6.1}_2$ 、 $-CH_2X^{6.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n6}R^{6A}$ 、 $-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHNR^{6B}R^{6C}$ 、 $-ONR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-N(O)_{m6}$ 、 $-NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-C(O)R^{6D}$ 、 $-C(O)OR^{6D}$ 、 $-C(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-OR^{6A}$ 、 $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ 、 $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ 、 $-NR^{6B}OR^{6D}$ 、 $-OCX^{6.1}_3$ 、 $-OCHX^{6.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0181] R^7 是氢、卤素、 $-CX^{7.1}_3$ 、 $-CHX^{7.1}_2$ 、 $-CH_2X^{7.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n7}R^{7A}$ 、 $-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHNR^{7B}R^{7C}$ 、 $-ONR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$ 、 $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-N(O)_{m7}$ 、 $-NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-C(O)R^{7D}$ 、 $-C(O)OR^{7D}$ 、 $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ 、 $-OR^{7A}$ 、 $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ 、 $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$ 、 $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ 、 $-NR^{7B}OR^{7D}$ 、 $-OCX^{7.1}_3$ 、 $-OCHX^{7.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0182] R^8 是氢、卤素、 $-CX^{8.1}_3$ 、 $-CHX^{8.1}_2$ 、 $-CH_2X^{8.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHNR^{8B}R^{8C}$ 、 $-ONR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-N(O)_{m8}$ 、 $-NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8.1}_3$ 、 $-OCHX^{8.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0183] R^9 是氢、卤素、 $-CX^{9.1}_3$ 、 $-CHX^{9.1}_2$ 、 $-CH_2X^{9.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHNR^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_{m9}$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9.1}_3$ 、 $-OCHX^{9.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0184] R^{10} 是氢、卤素、 $-CX^{10.1}_3$ 、 $-CHX^{10.1}_2$ 、 $-CH_2X^{10.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHNR^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10.1}_3$ 、 $-OCHX^{10.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

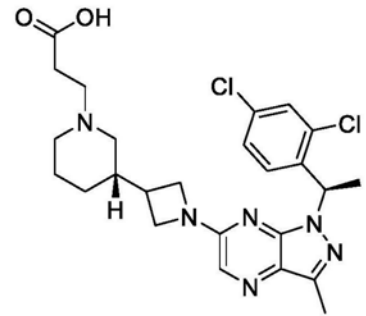
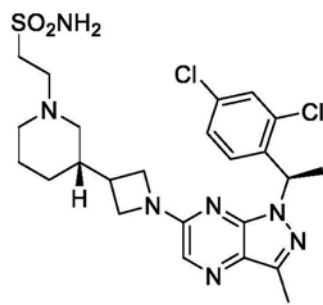
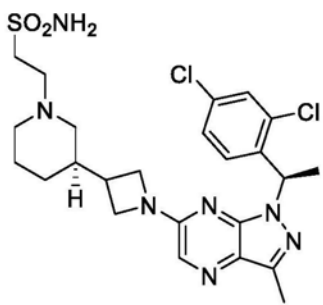
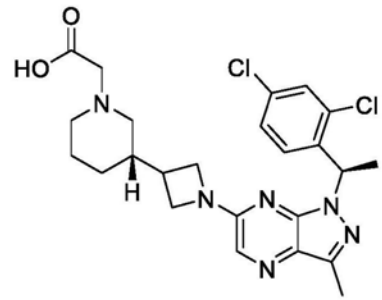
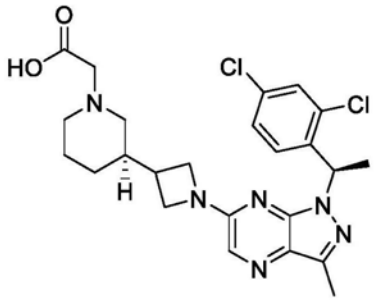
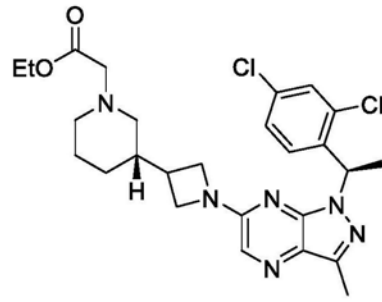
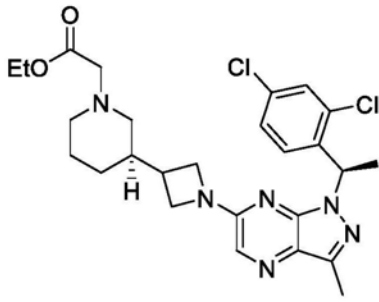
[0185] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{7D} 、 R^{8A} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{8D} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 和 R^{10D} 独立地是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{10B} 和 R^{10C} 取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；且

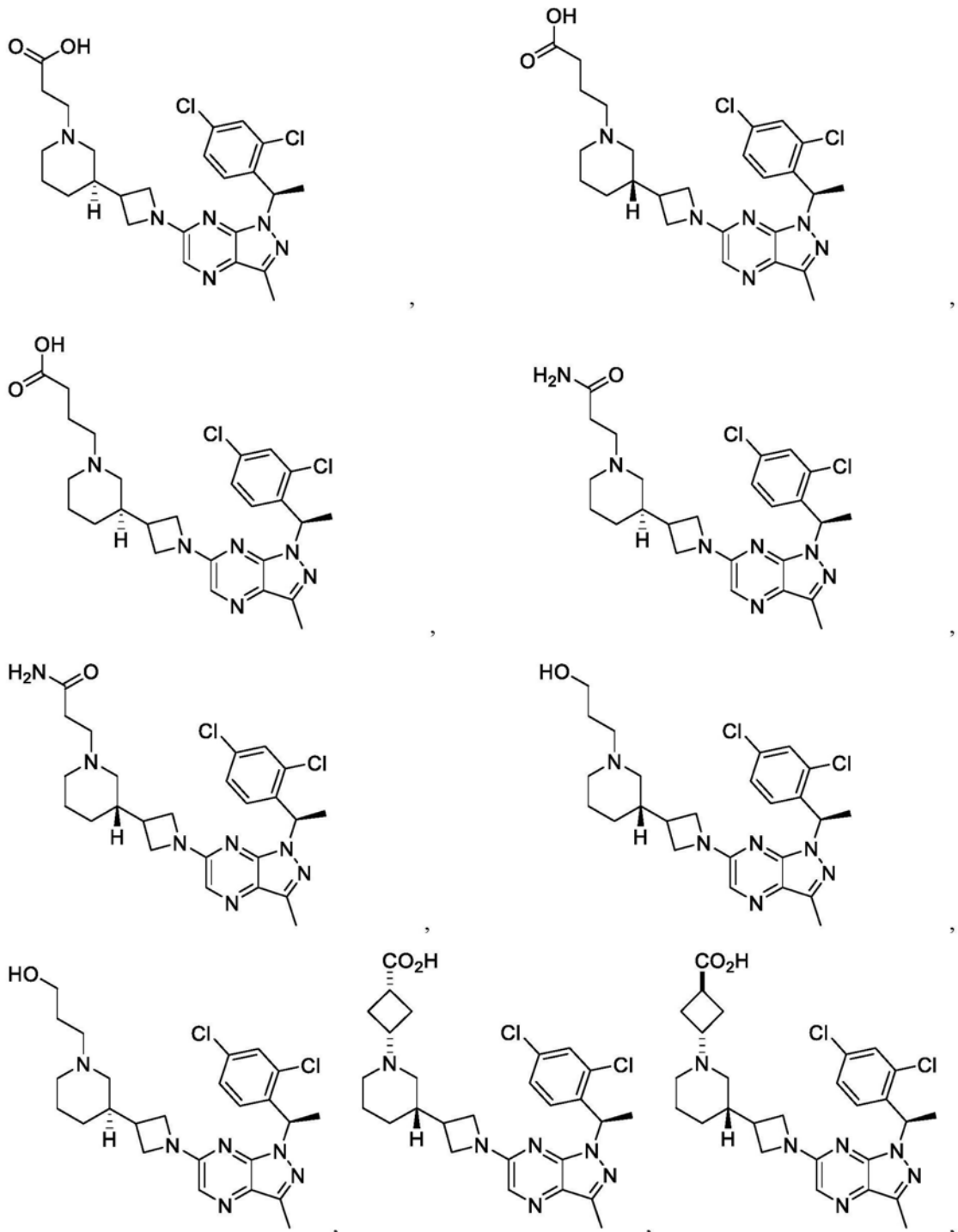
[0186] $X^{1.1}$ 、 $X^{2.1}$ 、 $X^{3.1}$ 、 $X^{4.1}$ 、 $X^{5.1}$ 、 $X^{6.1}$ 、 $X^{7.1}$ 、 $X^{8.1}$ 、 $X^{9.1}$ 和 $X^{10.1}$ 独立地是 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ ，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 中的至少一个是 N 。

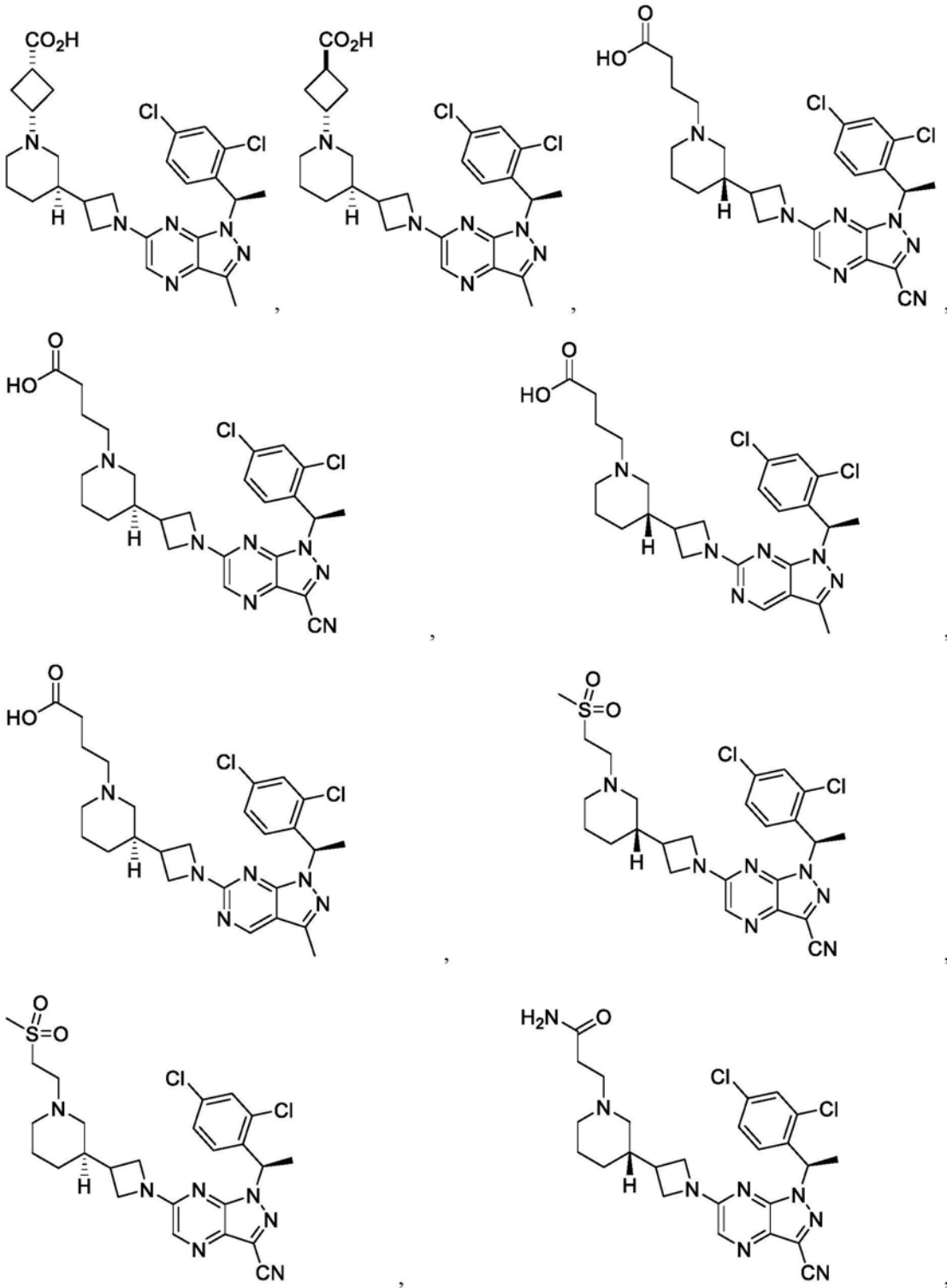
[0187] 在实施方案中，式(I)的化合物是CCR4活性的调节剂。在实施方案中，式(I)的化合物是CCR4拮抗剂。

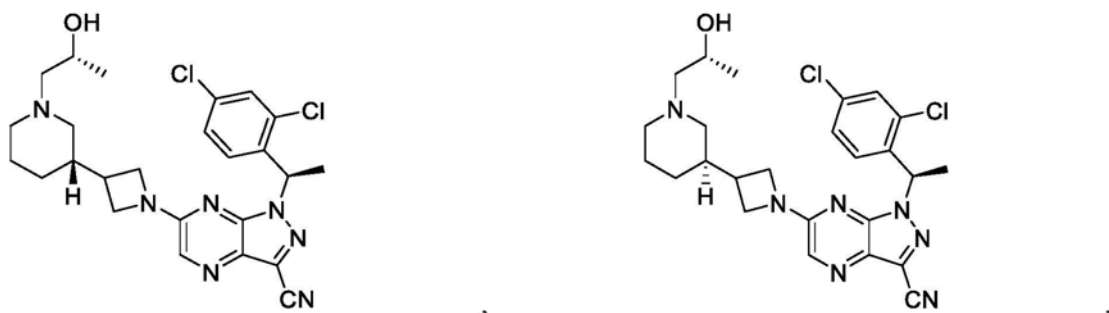
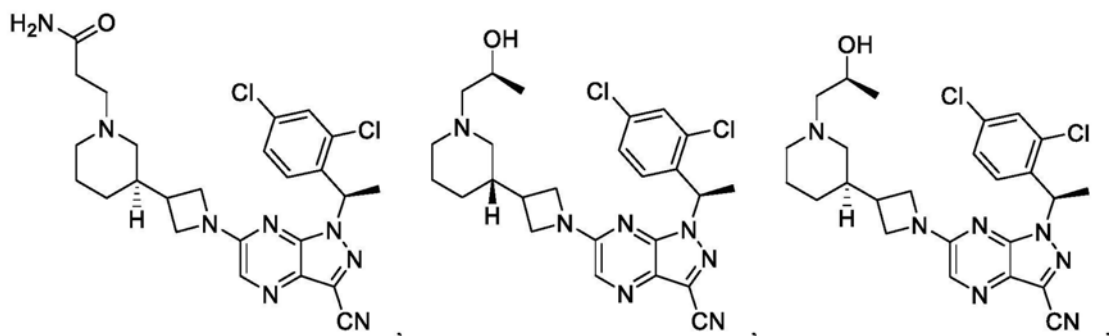
[0188] 在实施方案中，Beck等人于2017年7月28日提交的美国专利申请15/662,861中公开的化合物(例如，式I至VII的化合物)的药学上可接受的盐用作CCR4调节剂。在实施方案中，CCR4调节剂是选自以下的化合物：

[0189]

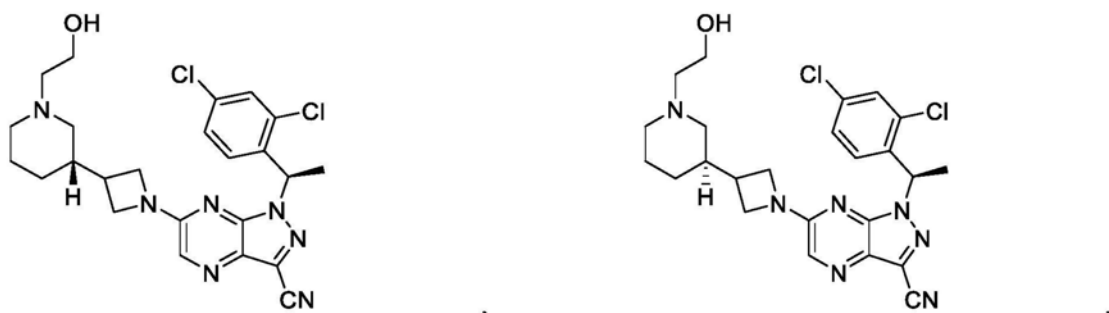
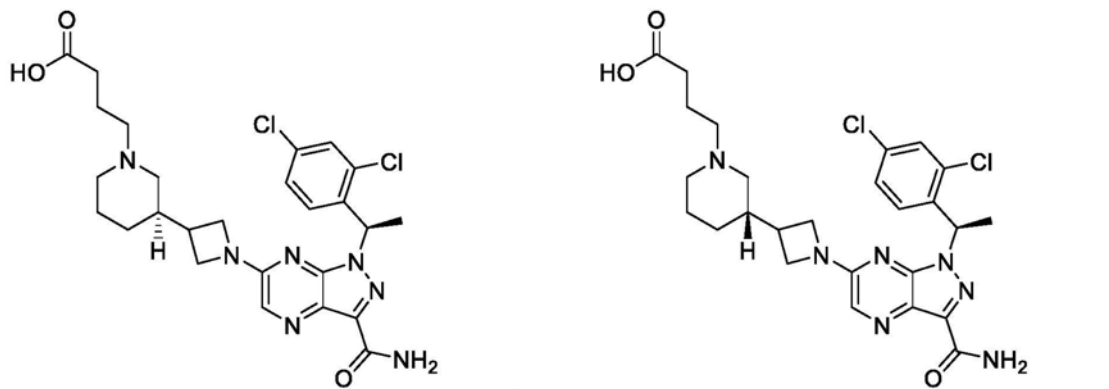


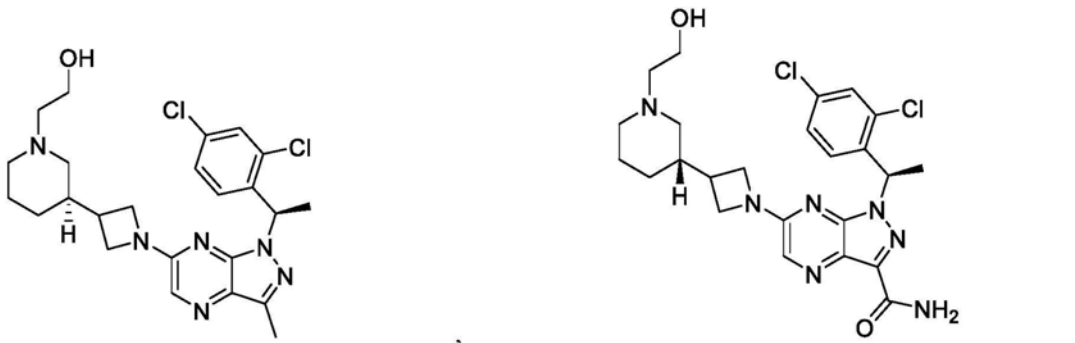
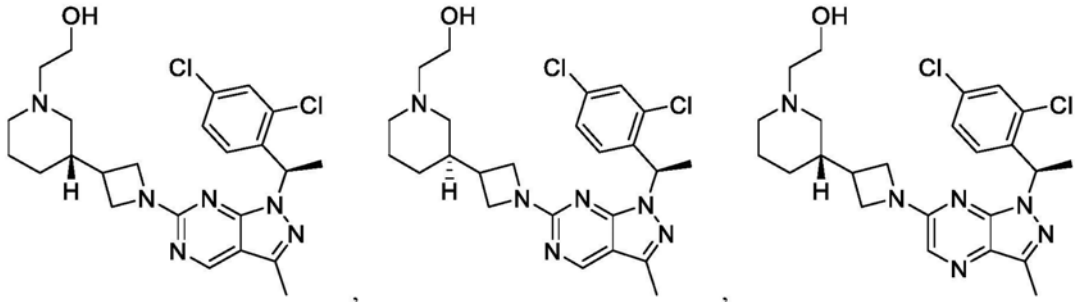




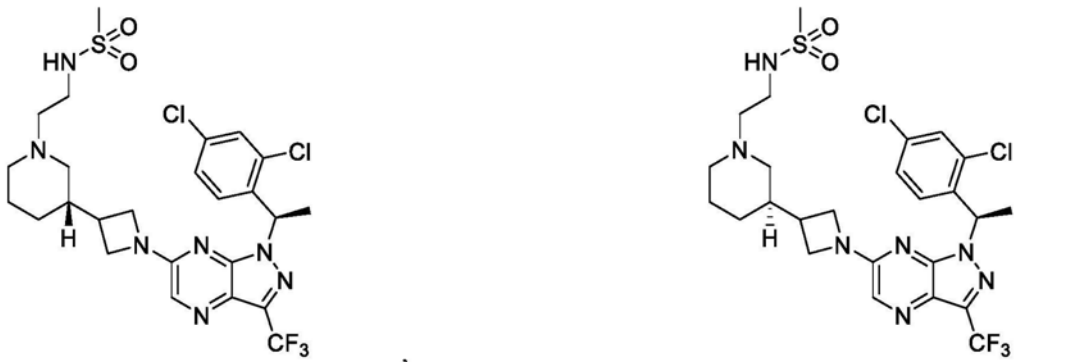
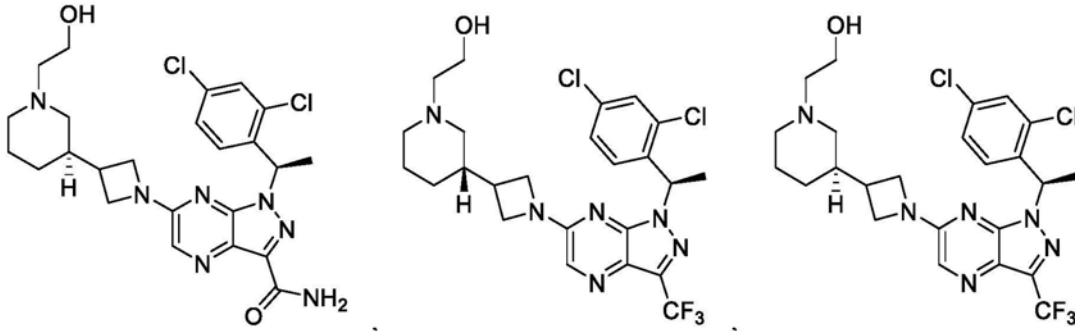


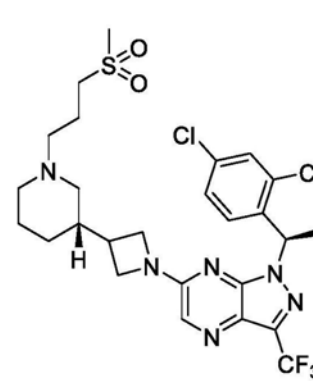
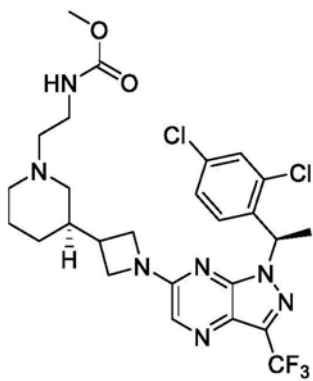
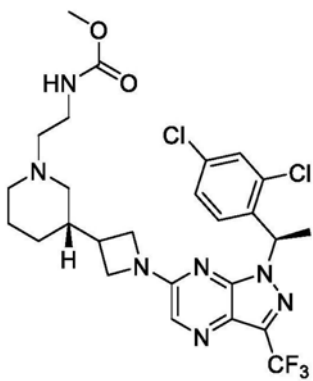
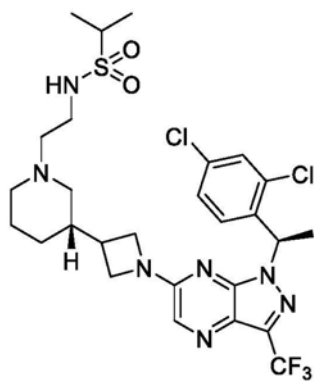
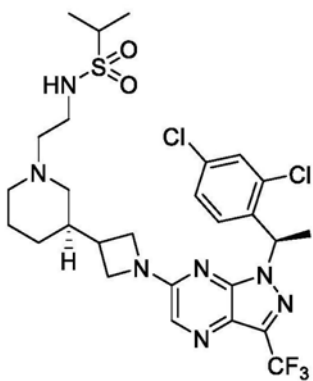
[0192]



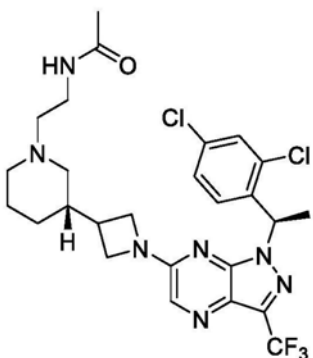
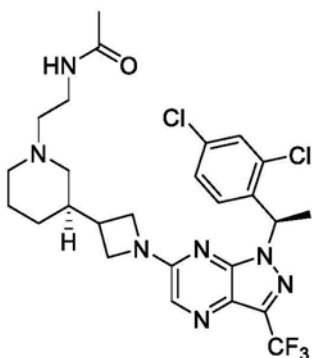
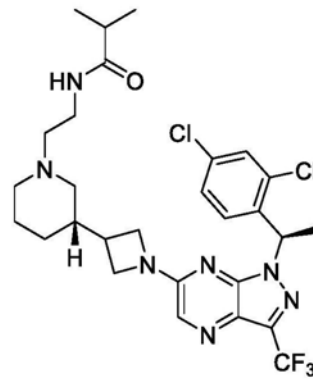
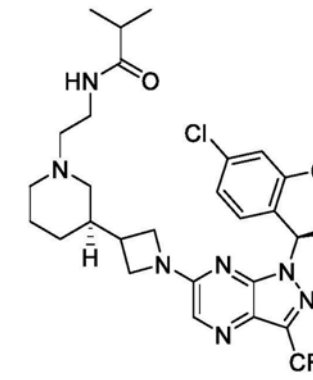
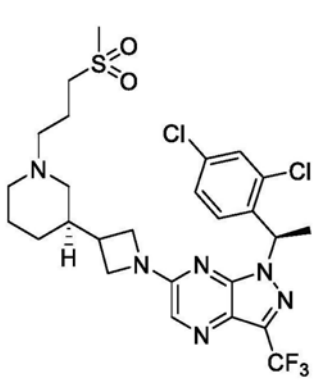


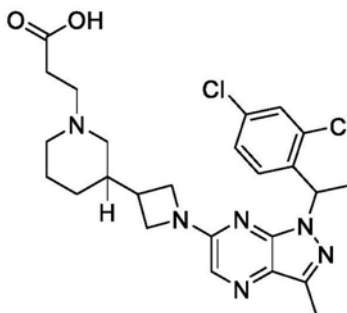
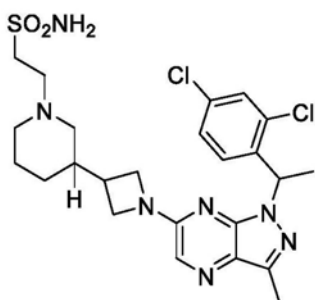
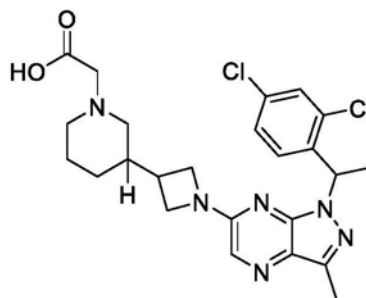
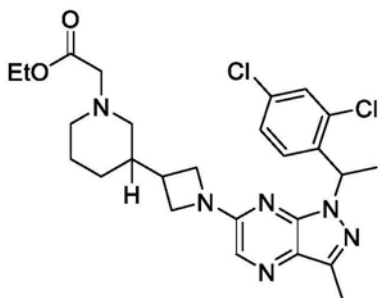
[0193]



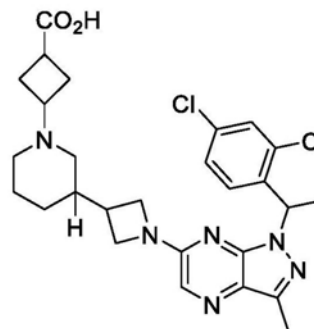
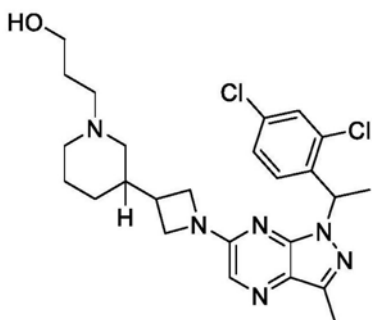
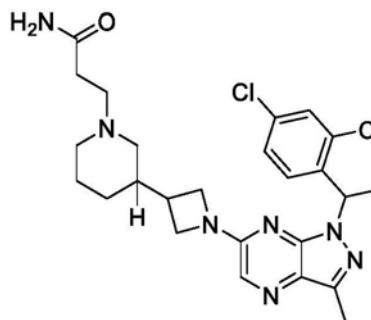
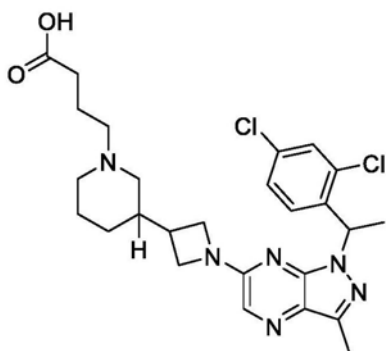


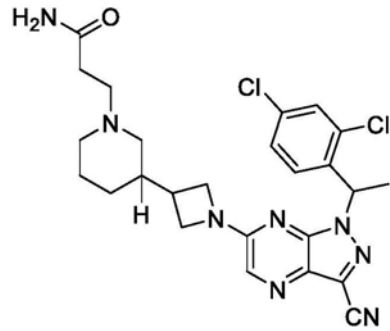
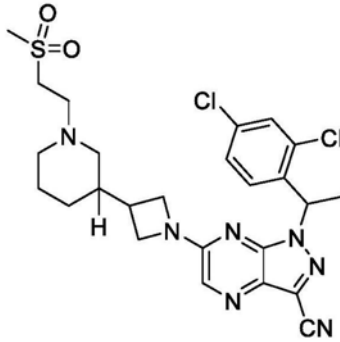
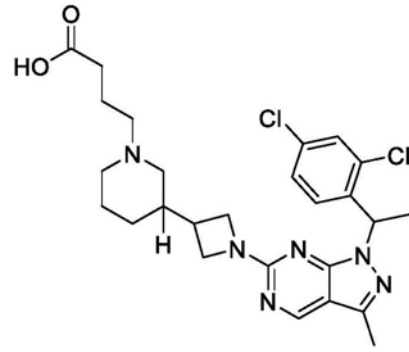
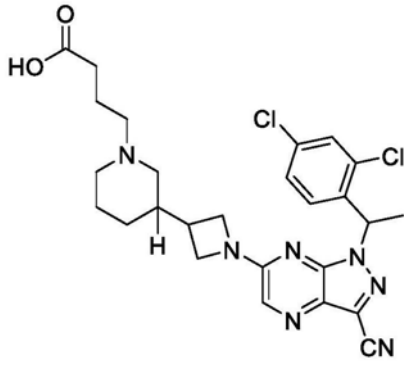
[0194]



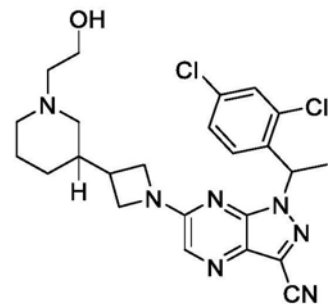
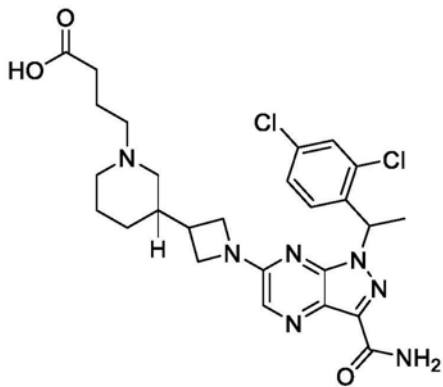
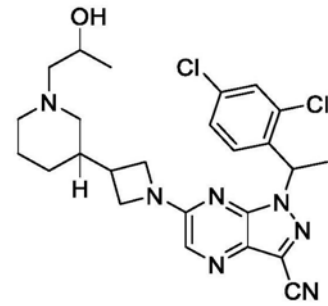
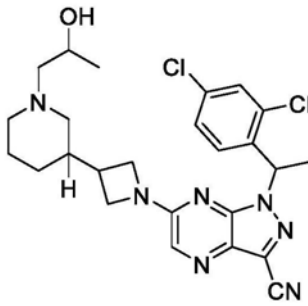


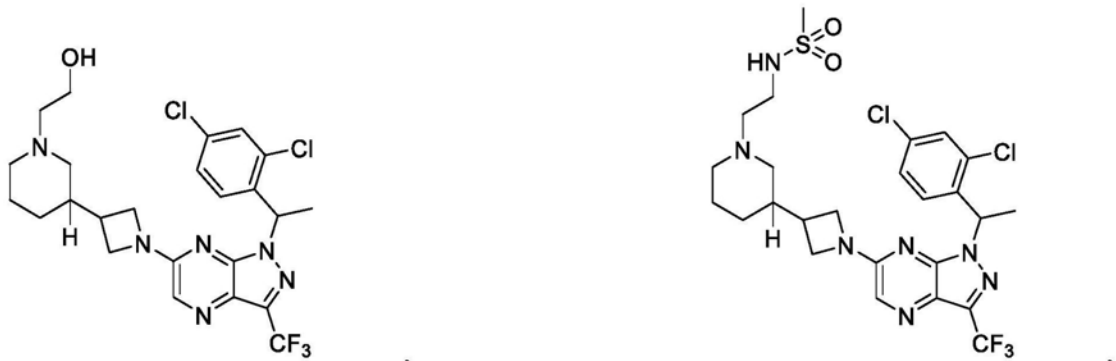
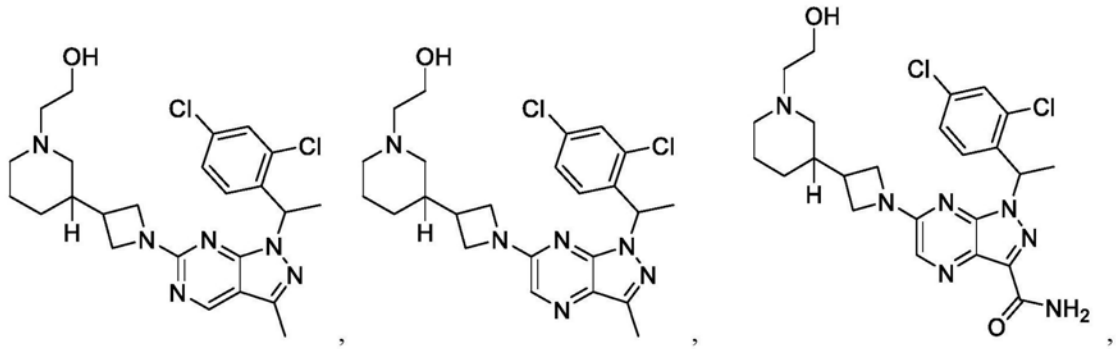
[0195]



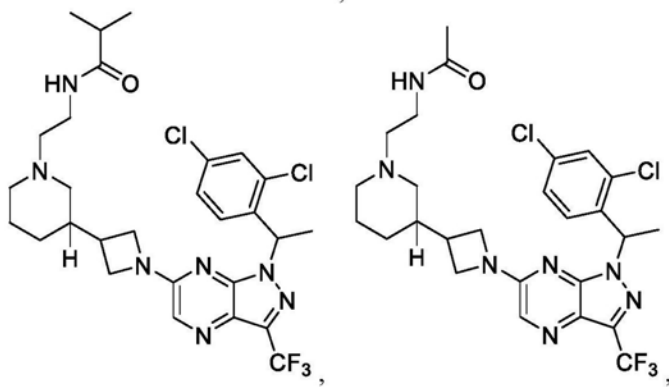
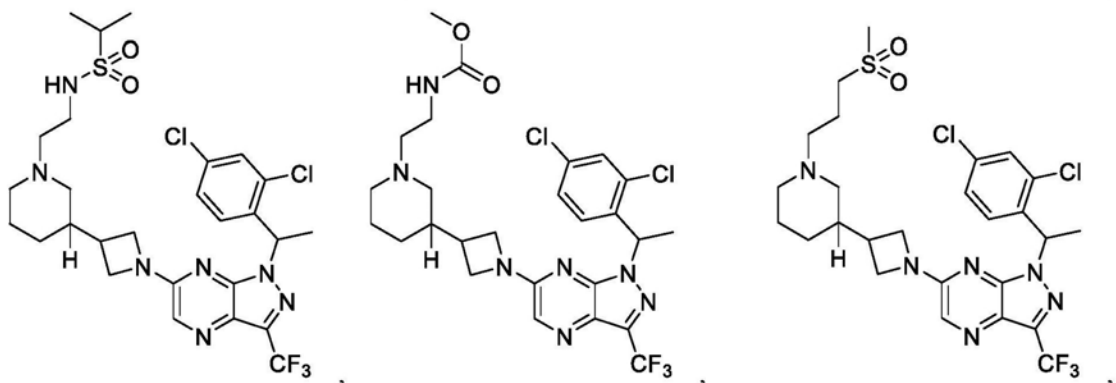


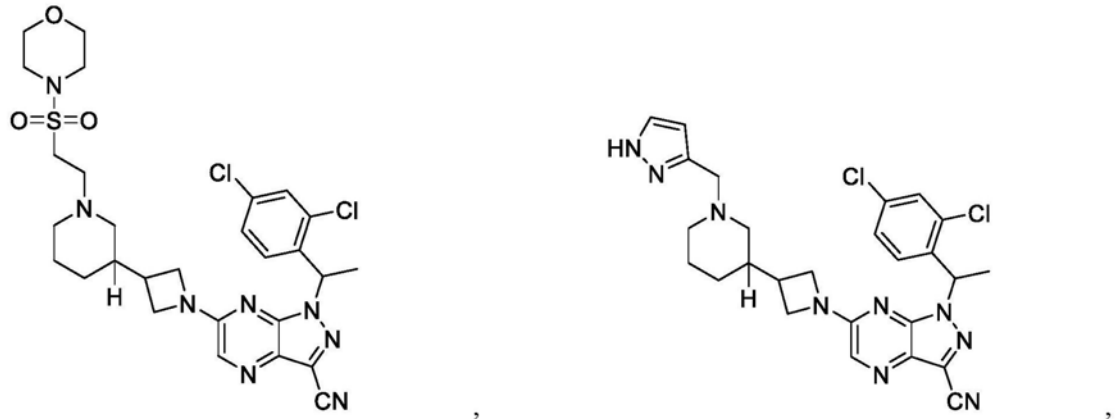
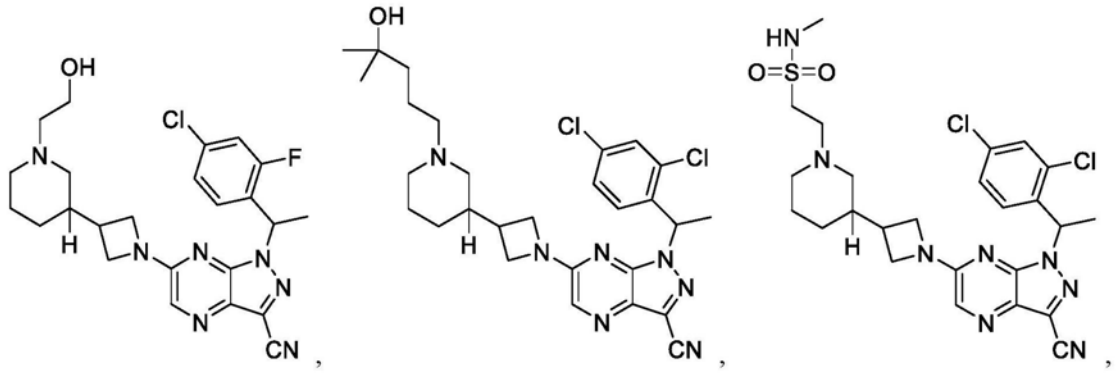
[0196]



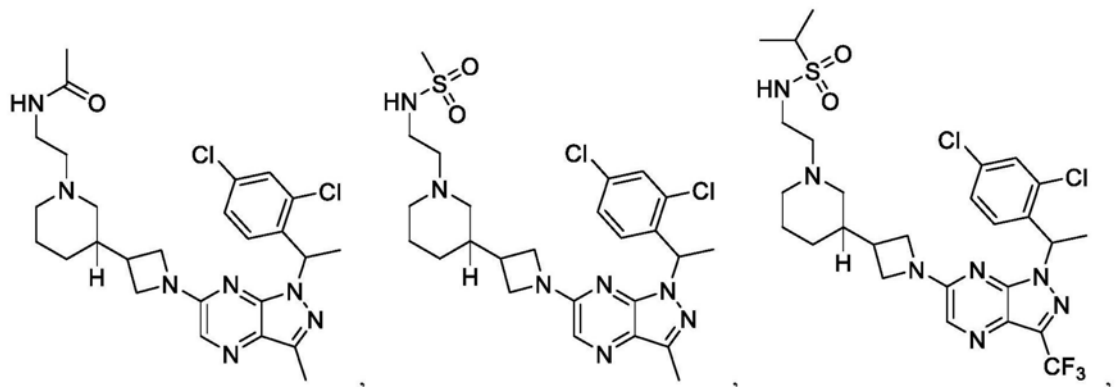
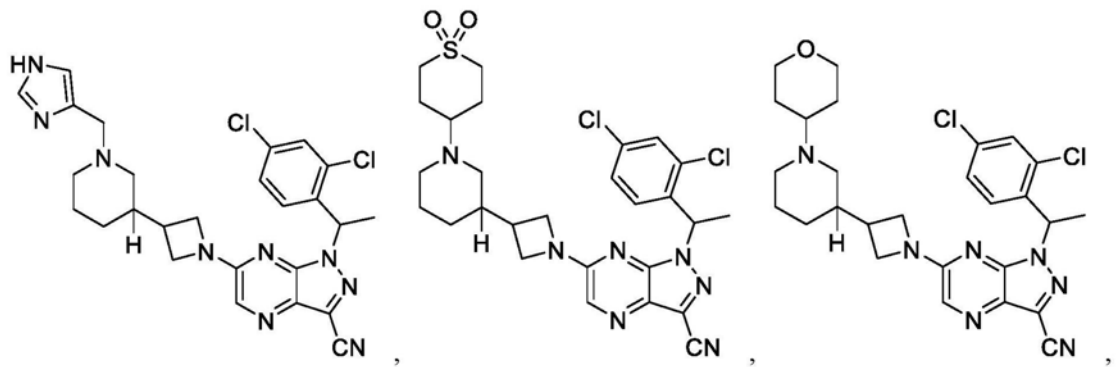


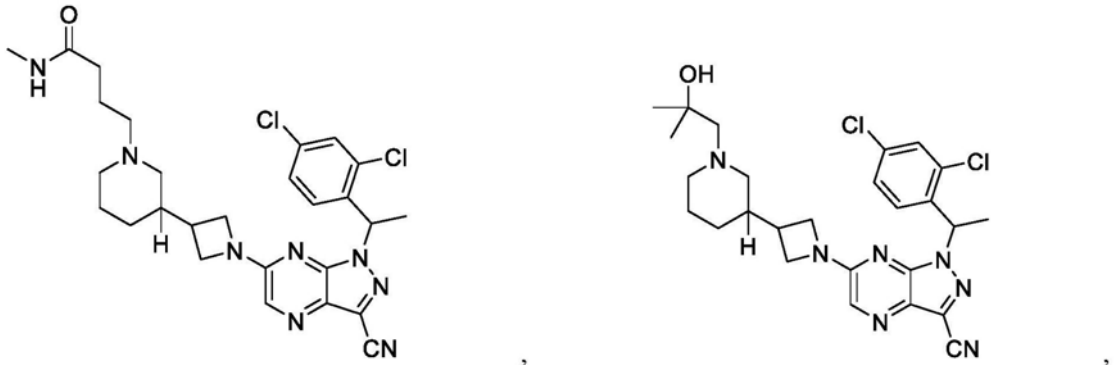
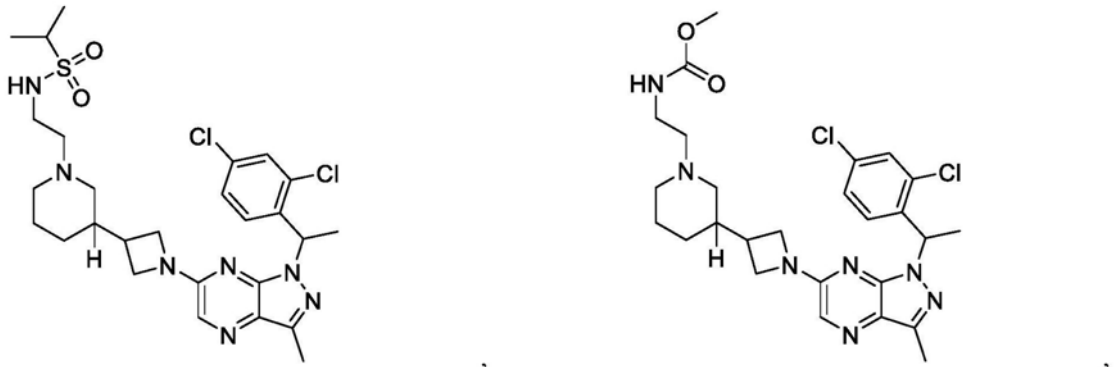
[0197]



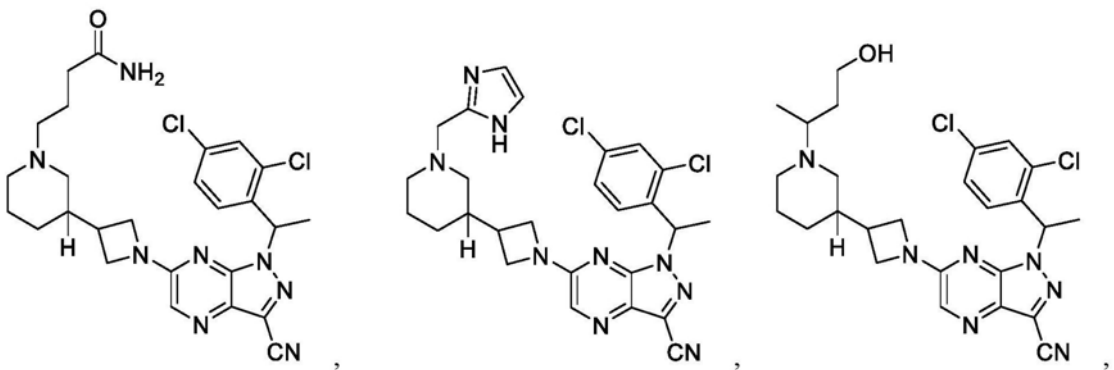
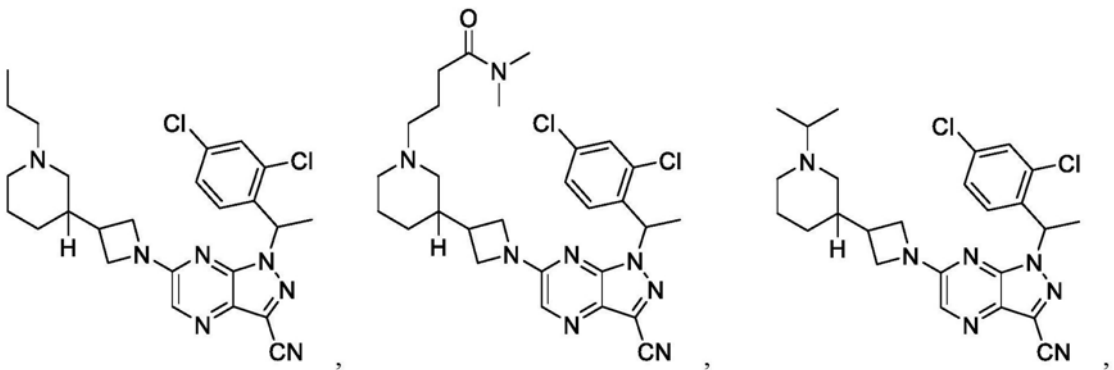


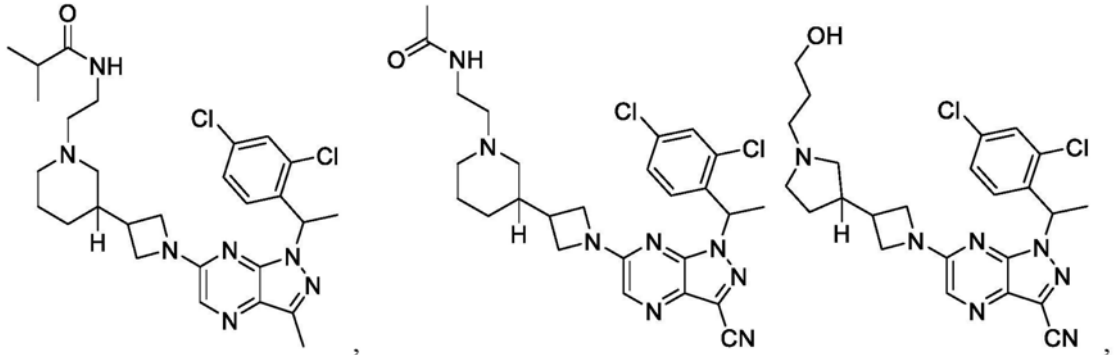
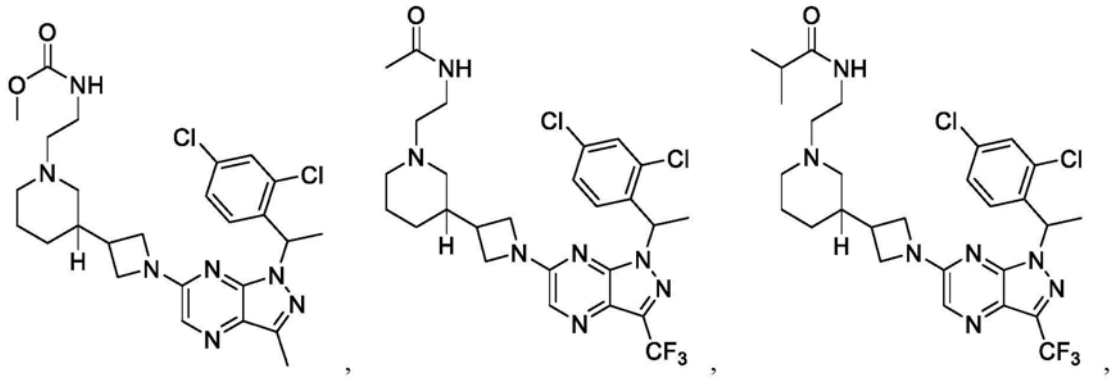
[0198]



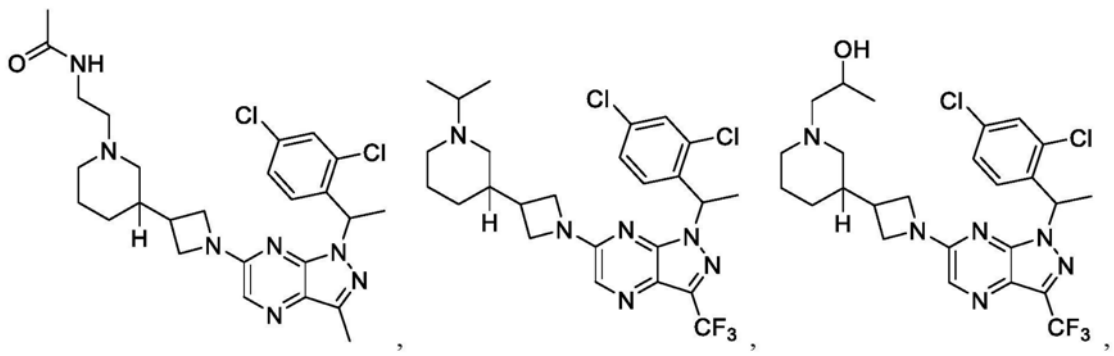
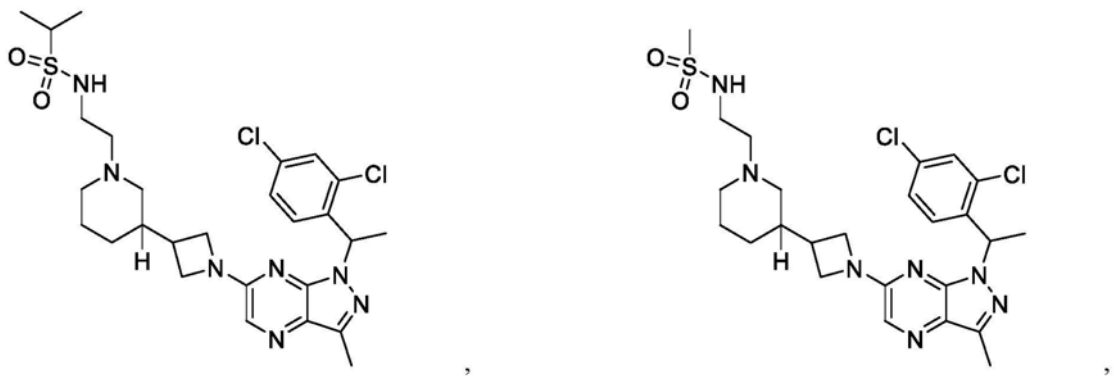


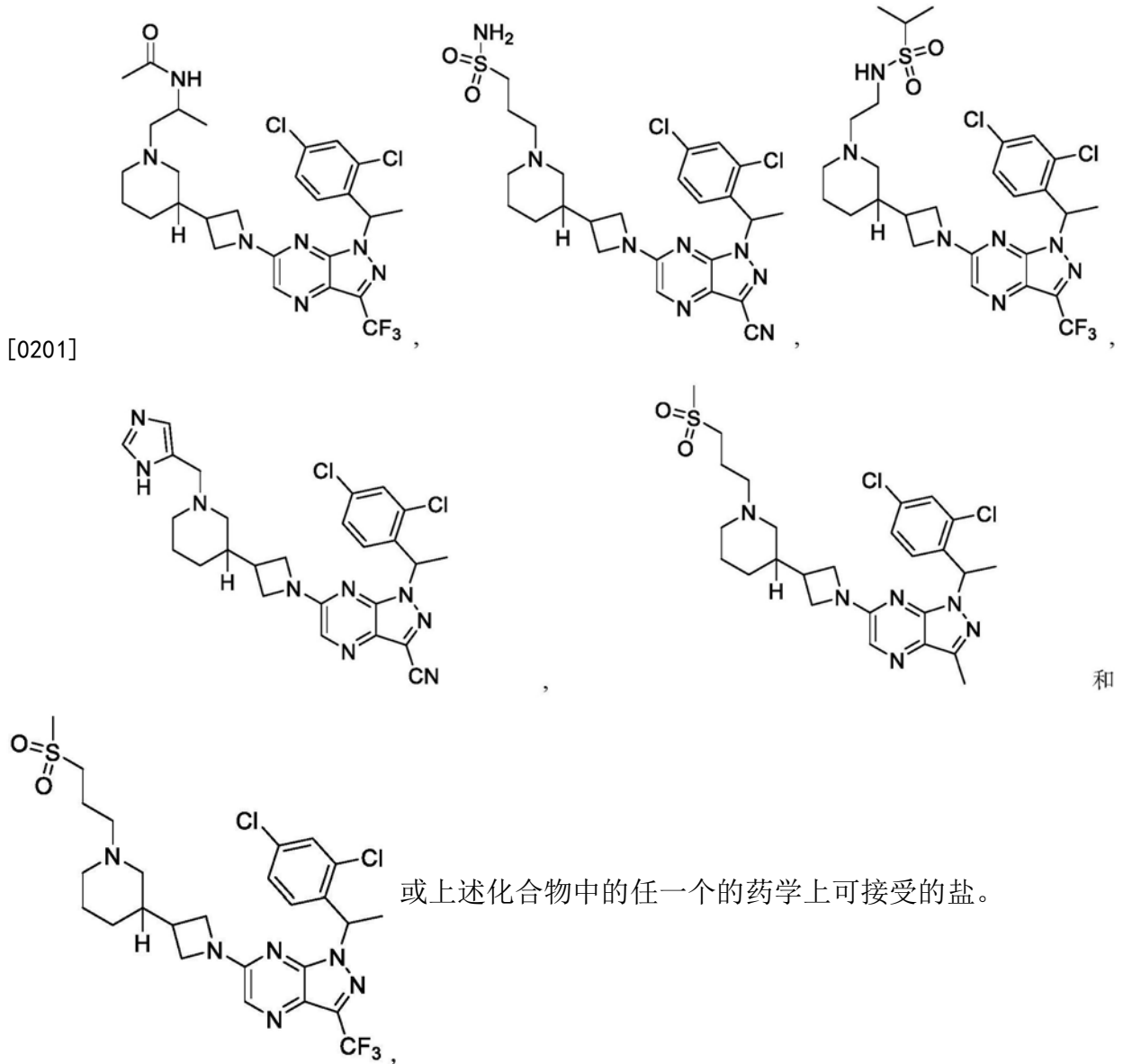
[0199]



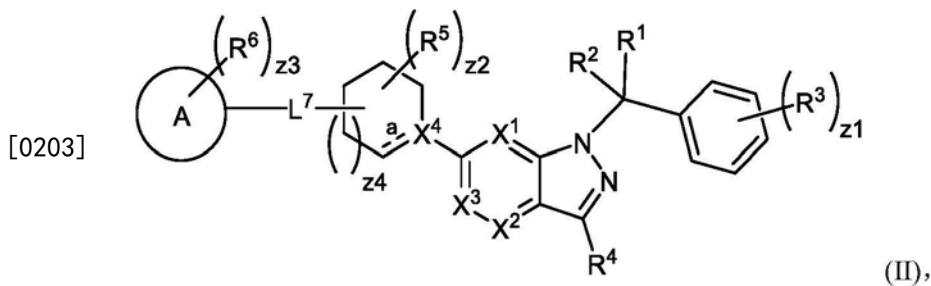


[0200]





[0202] 另一组CCR4调节剂是Beck等人于2017年9月8日提交的美国专利申请15/700,040中公开的化合物(例如,式I至X的化合物),其出于所有目的整体援引加入本文。在实施方案中,化合物具有式II:



[0204] 或其药学上可接受的盐,

[0205] 其中:

[0206] A是取代或未取代的杂环烷基;

[0207] X¹是CR⁸或N;

- [0208] X^2 是 CR^9 或N;
- [0209] X^3 是 CR^{10} 或N;
- [0210] X^4 是C、 CR^{11} 或N;
- [0211] z1是0至5的整数;
- [0212] z2是0至13的整数;
- [0213] z3是0至12的整数;
- [0214] z4是0至3的整数;
- [0215] -a-是单键或双键,其中如果-a-是单键,则 X^4 是 CR^{11} 或N,并且如果-a-是双键,则 X^4 是C;
- [0216] L^7 是键、-O-、-S-、 $-NR^{7B}$ -、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基;
- [0217] R^1 是氢、卤素、 $-CX^{1.1}_3$ 、 $-CHX^{1.1}_2$ 、 $-CH_2X^{1.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHNR^{1BR^{1C}}$ 、 $-ONR^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1BSO_2R^{1A}}$ 、 $-NR^{1BC(O)R^{1D}}$ 、 $-NR^{1BC(O)OR^{1D}}$ 、 $-NR^{1BOR^{1D}}$ 、 $-OCX^{1.1}_3$ 、 $-OCHX^{1.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0218] R^2 是氢、卤素、 $-CX^{2.1}_3$ 、 $-CHX^{2.1}_2$ 、 $-CH_2X^{2.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHNR^{2BR^{2C}}$ 、 $-ONR^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2BSO_2R^{2A}}$ 、 $-NR^{2BC(O)R^{2D}}$ 、 $-NR^{2BC(O)OR^{2D}}$ 、 $-NR^{2BOR^{2D}}$ 、 $-OCX^{2.1}_3$ 、 $-OCHX^{2.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0219] R^3 独立地是氢、卤素、 $-CX^{3.1}_3$ 、 $-CHX^{3.1}_2$ 、 $-CH_2X^{3.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n3}R^{3A}$ 、 $-SO_{v3}NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-NHNR^{3BR^{3C}}$ 、 $-ONR^{3BR^{3C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{3BR^{3C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-N(O)_{m3}$ 、 $-NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3BSO_2R^{3A}}$ 、 $-NR^{3BC(O)R^{3D}}$ 、 $-NR^{3BC(O)OR^{3D}}$ 、 $-NR^{3BOR^{3D}}$ 、 $-OCX^{3.1}_3$ 、 $-OCHX^{3.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0220] R^4 是氢、卤素、 $-CX^{4.1}_3$ 、 $-CHX^{4.1}_2$ 、 $-CH_2X^{4.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{4A}$ 、 $-SO_{v4}NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-NHNR^{4BR^{4C}}$ 、 $-ONR^{4BR^{4C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{4BR^{4C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-N(O)_{m4}$ 、 $-NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4BSO_2R^{4A}}$ 、 $-NR^{4BC(O)R^{4D}}$ 、 $-NR^{4BC(O)OR^{4D}}$ 、 $-NR^{4BOR^{4D}}$ 、 $-OCX^{4.1}_3$ 、 $-OCHX^{4.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0221] R^5 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{5.1}_3$ 、 $-CHX^{5.1}_2$ 、 $-CH_2X^{5.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{5A}$ 、 $-SO_{v5}NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-NHNR^{5BR^{5C}}$ 、 $-ONR^{5BR^{5C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{5BR^{5C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-N(O)_{m5}$ 、 $-NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5BSO_2R^{5A}}$ 、 $-NR^{5BC(O)R^{5D}}$ 、 $-NR^{5BC(O)OR^{5D}}$ 、 $-NR^{5BOR^{5D}}$ 、 $-OCX^{5.1}_3$ 、 $-OCHX^{5.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0222] R^6 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{6.1}_3$ 、 $-CHX^{6.1}_2$ 、 $-CH_2X^{6.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n6}R^{6A}$ 、 $-SO_{v6}NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHNR^{6BR^{6C}}$ 、 $-ONR^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-N(O)_{m6}$ 、 $-NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-C(O)R^{6D}$ 、 $-C(O)OR^{6D}$ 、 $-C(O)NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-OR^{6A}$ 、 $-NR^{6BSO_2R^{6A}}$ 、 $-NR^{6BC(O)R^{6D}}$ 、 $-NR^{6BC(O)OR^{6D}}$ 、 $-NR^{6BOR^{6D}}$ 、 $-OCX^{6.1}_3$ 、 $-OCHX^{6.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

OR^{6D} 、 $-C(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-OR^{6A}$ 、 $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ 、 $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ 、 $-NR^{6B}OR^{6D}$ 、 $-OCX^{6.1_3}$ 、 $-OCHX^{6.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0223] R^8 是氢、卤素、 $-CX^{8.1_3}$ 、 $-CHX^{8.1_2}$ 、 $-CH_2X^{8.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHNr^{8B}R^{8C}$ 、 $-ONR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-N(O)_{m8}$ 、 $-NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8.1_3}$ 、 $-OCHX^{8.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0224] R^9 是氢、卤素、 $-CX^{9.1_3}$ 、 $-CHX^{9.1_2}$ 、 $-CH_2X^{9.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHNr^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_{m9}$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9.1_3}$ 、 $-OCHX^{9.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0225] R^{10} 是氢、卤素、 $-CX^{10.1_3}$ 、 $-CHX^{10.1_2}$ 、 $-CH_2X^{10.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHNr^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10.1_3}$ 、 $-OCHX^{10.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0226] R^{11} 是氢、卤素、 $-CX^{11.1_3}$ 、 $-CHX^{11.1_2}$ 、 $-CH_2X^{11.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n11}R^{11A}$ 、 $-SO_{v11}NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHNr^{11B}R^{11C}$ 、 $-ONR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-N(O)_{m11}$ 、 $-NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-C(O)R^{11D}$ 、 $-C(O)OR^{11D}$ 、 $-C(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-OR^{11A}$ 、 $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$ 、 $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$ 、 $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$ 、 $-NR^{11B}OR^{11D}$ 、 $-OCX^{11.1_3}$ 、 $-OCHX^{11.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0227] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{8A} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{8D} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{10D} 、 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 和 R^{11D} 独立地是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^{1B} 和 R^{1C} 、 R^{2B} 和 R^{2C} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 、 R^{4B} 和 R^{4C} 、 R^{5B} 和 R^{5C} 、 R^{6B} 和 R^{6C} 、 R^{8B} 和 R^{8C} 、 R^{9B} 和 R^{9C} 、 R^{10B} 和 R^{10C} 、 R^{11B} 和 R^{11C} 取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；

[0228] $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $n8$ 、 $n9$ 、 $n10$ 和 $n11$ 独立地是0至4的整数；

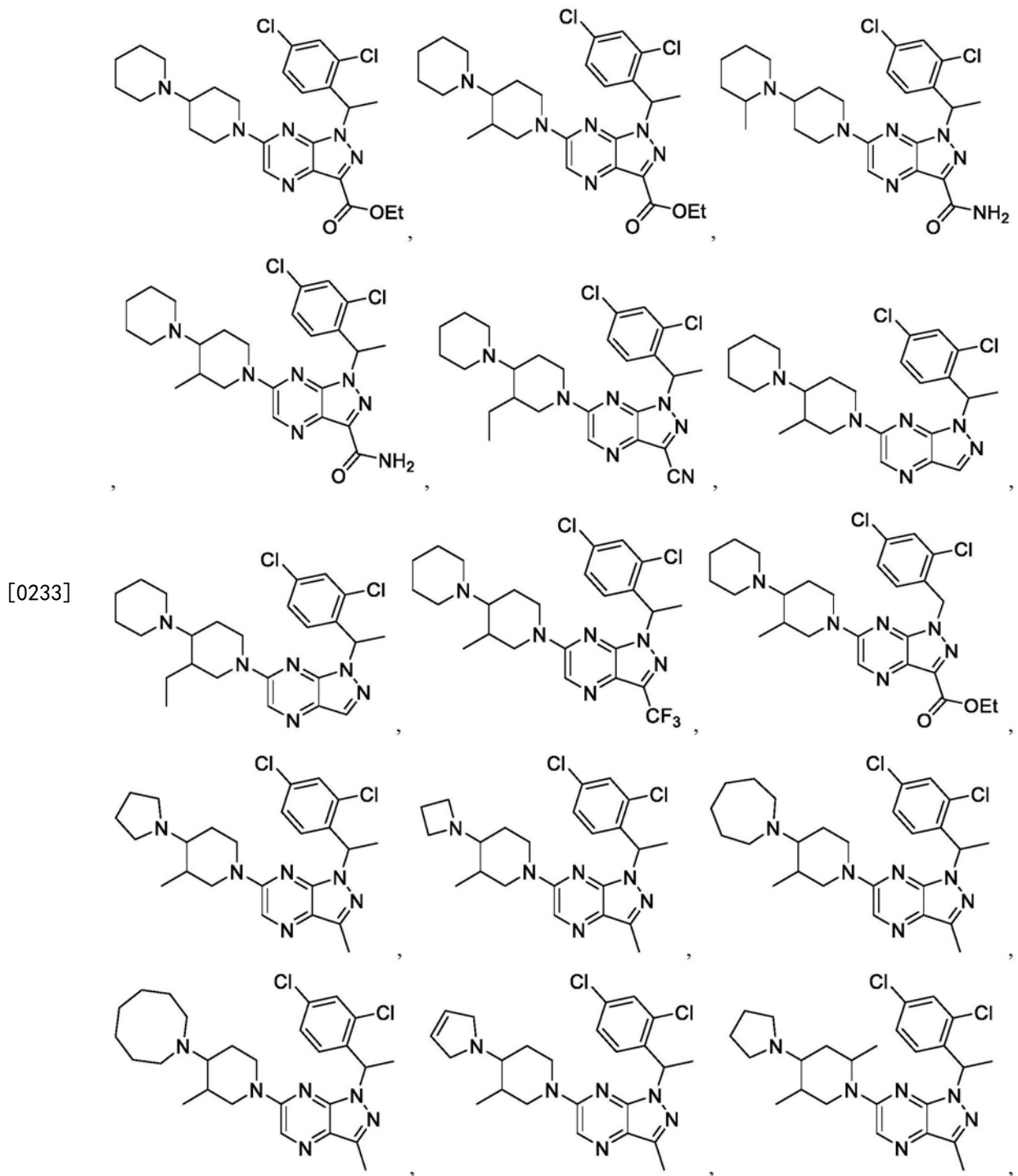
[0229] $m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 $m6$ 、 $m8$ 、 $m9$ 、 $m10$ 、 $m11$ 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v3$ 、 $v4$ 、 $v5$ 、 $v6$ 、 $v8$ 、 $v9$ 、 $v10$ 和 $v11$ 独立地是1或2；且

[0230] $X^{1.1}$ 、 $X^{2.1}$ 、 $X^{3.1}$ 、 $X^{4.1}$ 、 $X^{5.1}$ 、 $X^{6.1}$ 、 $X^{8.1}$ 、 $X^{9.1}$ 、 $X^{10.1}$ 和 $X^{11.1}$ 独立地是 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ ，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 中的至少一个是N。

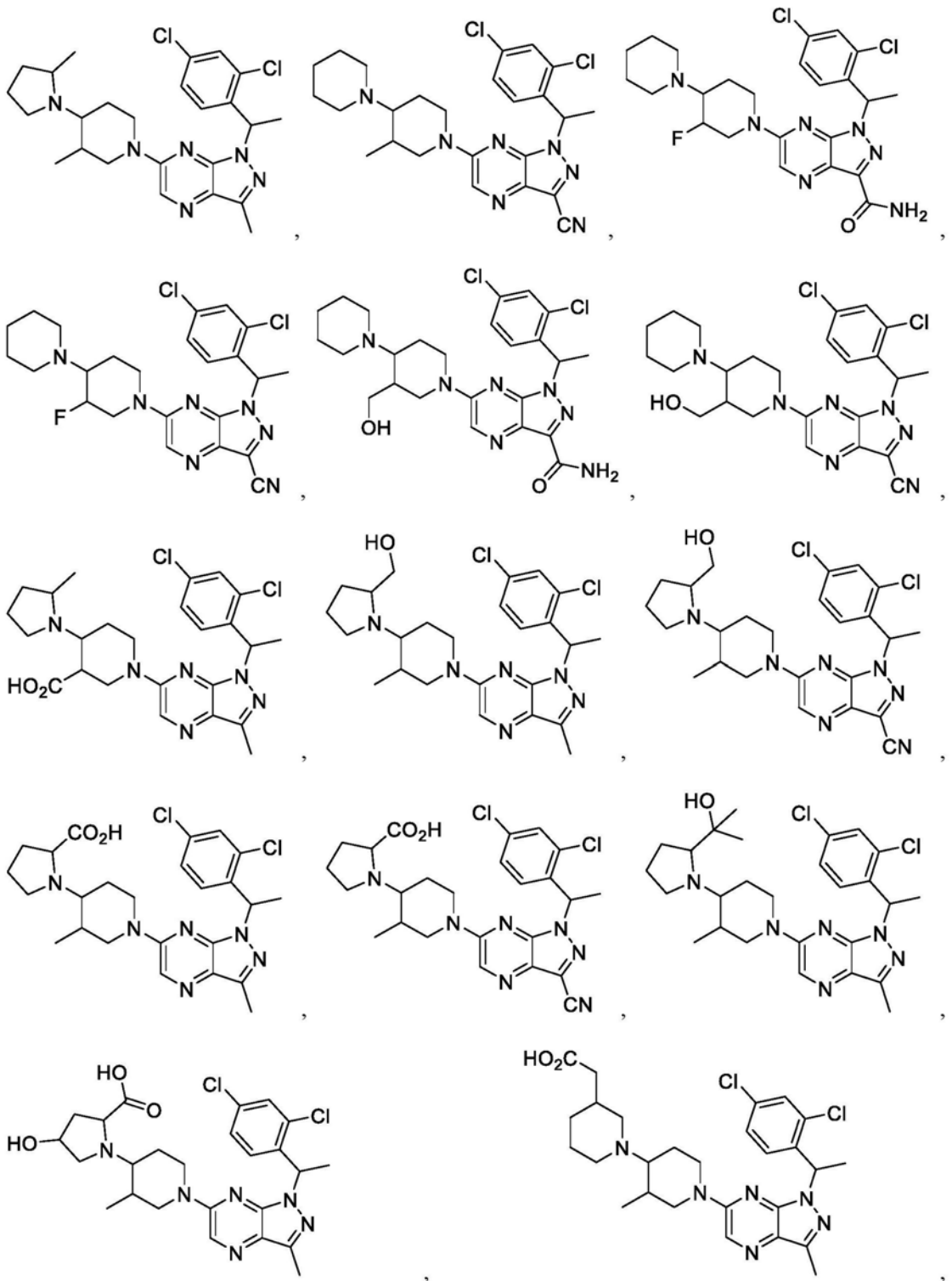
[0231] 在实施方案中，式(II)的化合物是CCR4活性的调节剂。在实施方案中，式(II)的化合物是CCR4拮抗剂。

[0232] 在实施方案中，Beck等人于2017年9月8日提交的美国专利申请15/700,040中公开的化合物(例如，式I至X的化合物)的药学上可接受的盐用作CCR4调节剂。在实施方案中，

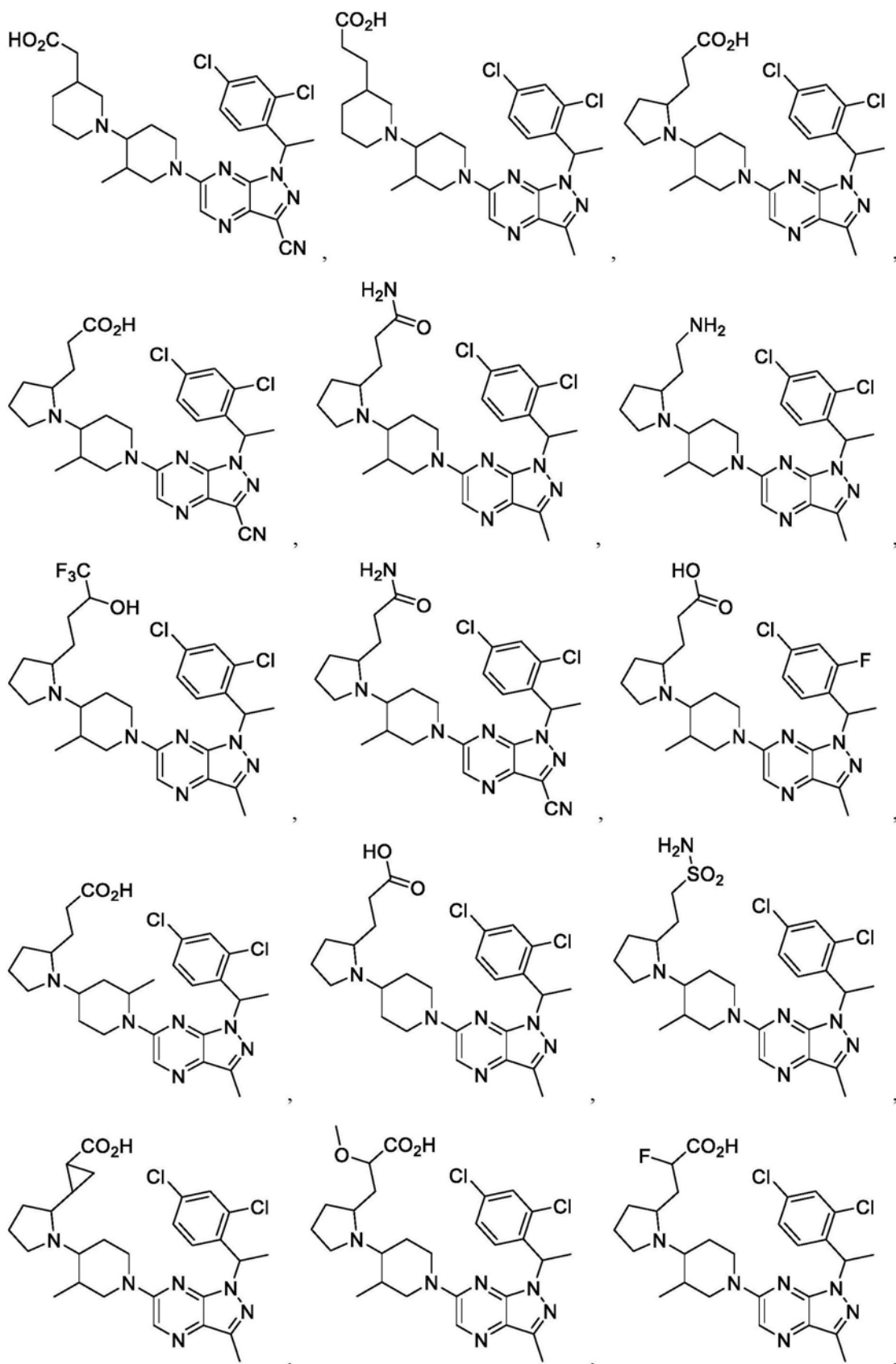
CCR4调节剂是选自以下的化合物：



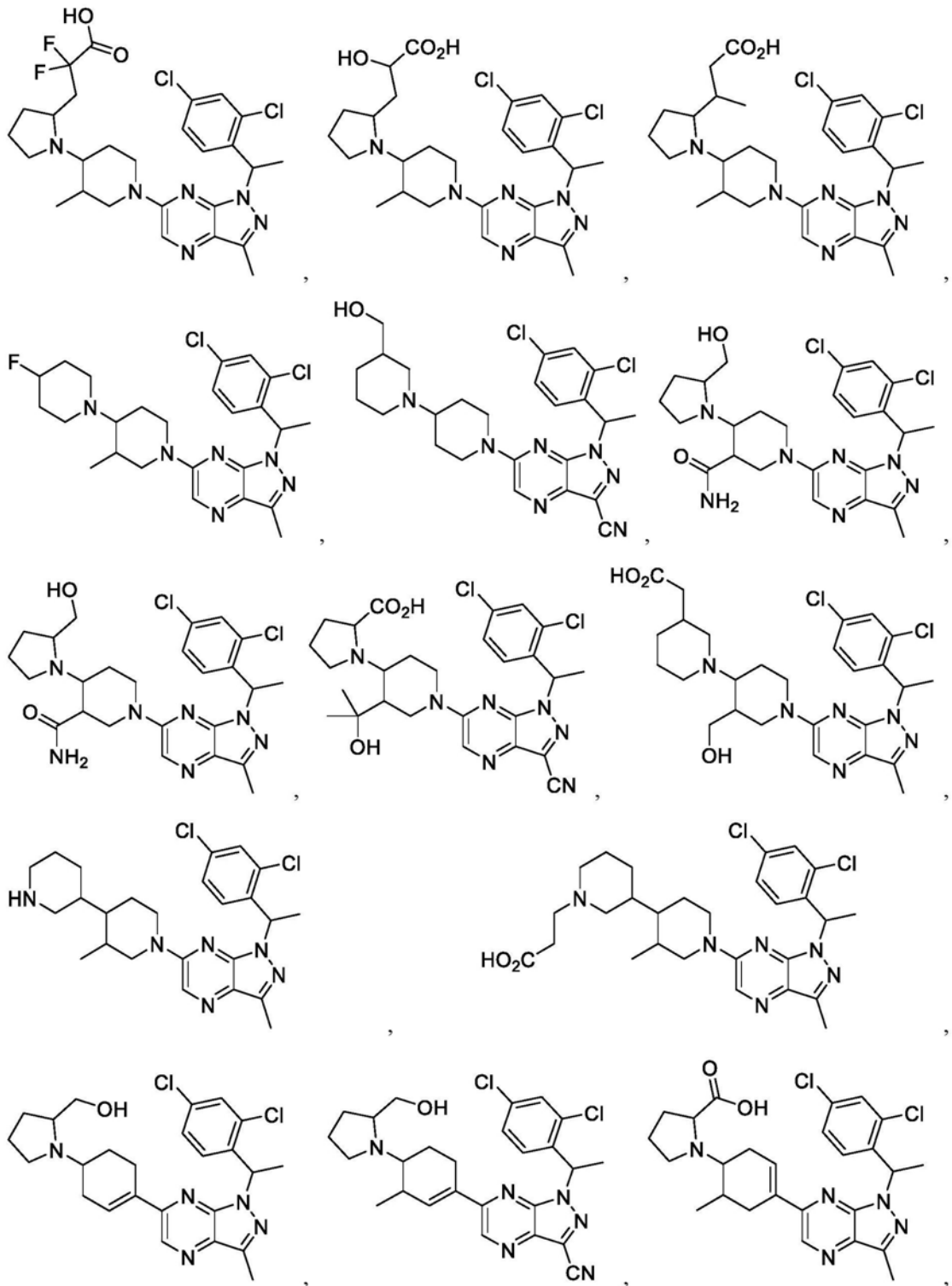
[0234]



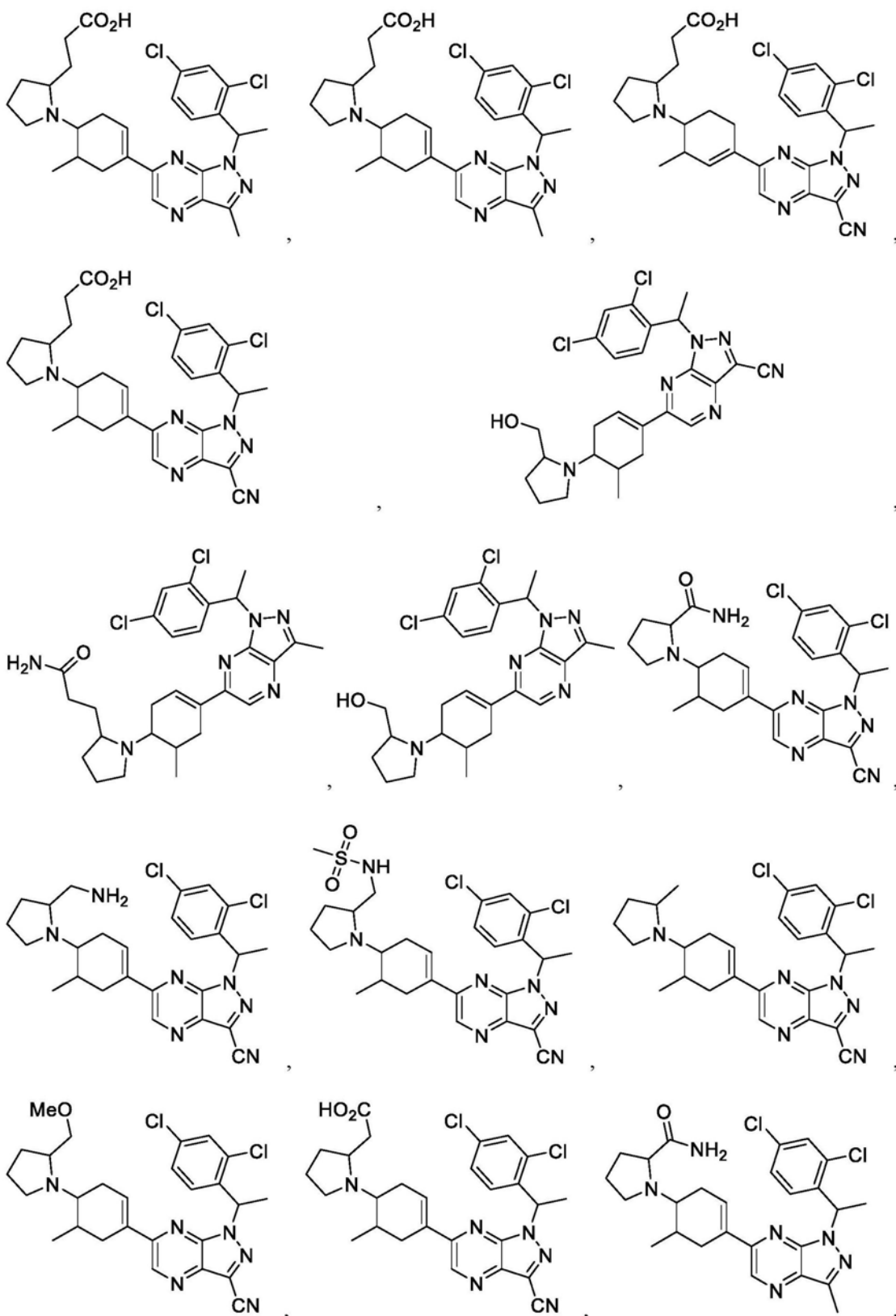
[0235]

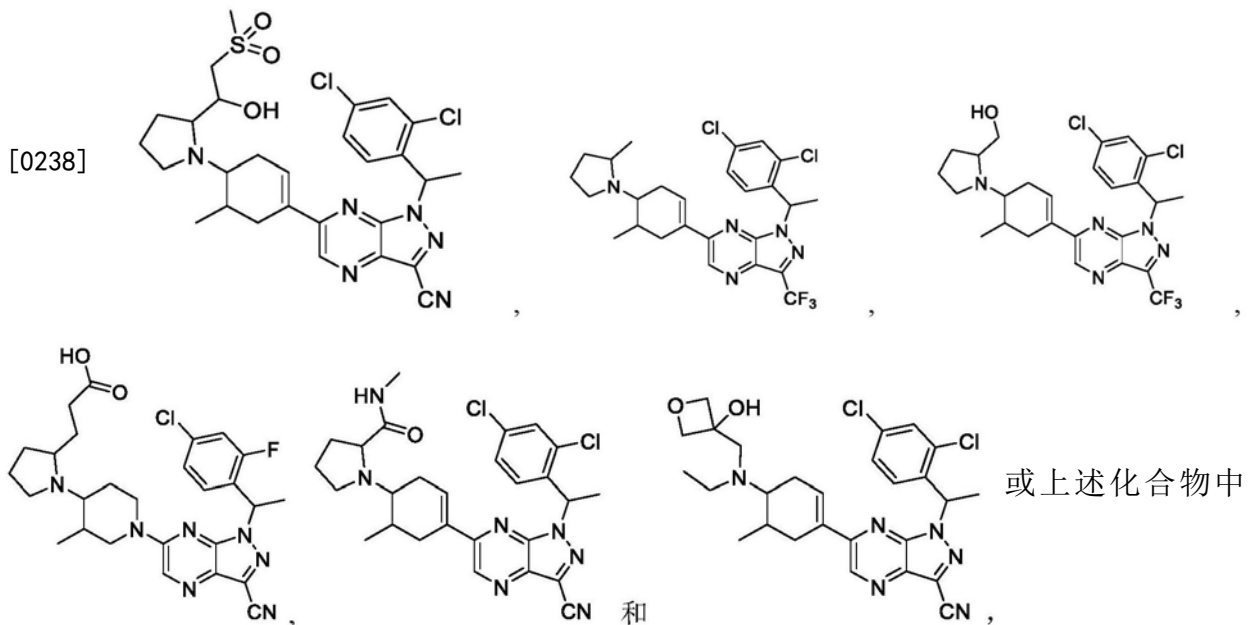


[0236]



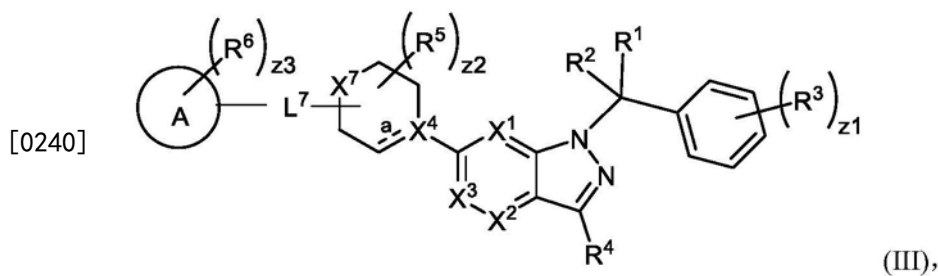
[0237]





的任一个的药学上可接受的盐。

[0239] 另一组CCR4调节剂是Beck等人于2017年4月4日提交的美国专利申请62/481,515中公开的化合物(例如,式I至VI的化合物),其出于所有目的整体援引加入本文。在实施方案中,化合物具有式III:



[0241] 或其药学上可接受的盐,

[0242] 其中:

[0243] A是取代或未取代的环烷基或者取代或未取代的杂环烷基;

[0244] X^1 是 CR^8 或N;

[0245] X^2 是 CR^9 或N;

[0246] X^3 是 CR^{10} 或N;

[0247] X^4 是C、 CR^{11} 或N;

[0248] X^7 是 NR^{17} 或N,其中当 L^7 与 X^7 共价键合时,则 X^7 是N;

[0249] n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 、 n_6 、 n_8 、 n_9 、 n_{10} 、 n_{11} 和 n_{17} 独立地是0至4的整数;

[0250] m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 、 m_8 、 m_9 、 m_{10} 、 m_{11} 、 m_{17} 、 v_1 、 v_2 、 v_3 、 v_4 、 v_5 、 v_6 、 v_8 、 v_9 、 v_{10} 、 v_{11} 和 v_{17} 独立地是1或2;

[0251] z_1 是0至5的整数;

[0252] z_2 是0至8的整数;

[0253] z_3 是0至12的整数;

[0254] $\text{--}\underline{\underline{a}}\text{--}$ 是单键或双键,其中如果 $\text{--}\underline{\underline{a}}\text{--}$ 是单键,则 X^4 是 CR^{11} 或N,并且如果 $\text{--}\underline{\underline{a}}\text{--}$ 是双键,则

X^4 是C;

[0255] L^7 是键、-O-、-S-、-NR^{7B}-、-C(O)-、-C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基;

[0256] R^1 是氢、卤素、-CX^{1.1}₃、-CHX^{1.1}₂、-CH₂X^{1.1}、-CN、-SO_{n1}R^{1A}、-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}、-NHNR^{1B}R^{1C}、-ONR^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}、-N(O)_{m1}、-NR^{1B}R^{1C}、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)NR^{1B}R^{1C}、-OR^{1A}、-NR^{1B}SO₂R^{1A}、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、-NR^{1B}C(O)OR^{1D}、-NR^{1B}OR^{1D}、-OCX^{1.1}₃、-OCHX^{1.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0257] R^2 是氢、卤素、-CX^{2.1}₃、-CHX^{2.1}₂、-CH₂X^{2.1}、-CN、-SO_{n2}R^{2A}、-SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}、-NHNR^{2B}R^{2C}、-ONR^{2B}R^{2C}、-NHC(O)NHNR^{2B}R^{2C}、-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}、-N(O)_{m2}、-NR^{2B}R^{2C}、-C(O)R^{2D}、-C(O)OR^{2D}、-C(O)NR^{2B}R^{2C}、-OR^{2A}、-NR^{2B}SO₂R^{2A}、-NR^{2B}C(O)R^{2D}、-NR^{2B}C(O)OR^{2D}、-NR^{2B}OR^{2D}、-OCX^{2.1}₃、-OCHX^{2.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0258] R^3 独立地是氢、卤素、-CX^{3.1}₃、-CHX^{3.1}₂、-CH₂X^{3.1}、-CN、-SO_{n3}R^{3A}、-SO_{v3}NR^{3B}R^{3C}、-NHNR^{3B}R^{3C}、-ONR^{3B}R^{3C}、-NHC(O)NHNR^{3B}R^{3C}、-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}、-N(O)_{m3}、-NR^{3B}R^{3C}、-C(O)R^{3D}、-C(O)OR^{3D}、-C(O)NR^{3B}R^{3C}、-OR^{3A}、-NR^{3B}SO₂R^{3A}、-NR^{3B}C(O)R^{3D}、-NR^{3B}C(O)OR^{3D}、-NR^{3B}OR^{3D}、-OCX^{3.1}₃、-OCHX^{3.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0259] R^4 是氢、卤素、-CX^{4.1}₃、-CHX^{4.1}₂、-CH₂X^{4.1}、-CN、-SO_{n4}R^{4A}、-SO_{v4}NR^{4B}R^{4C}、-NHNR^{4B}R^{4C}、-ONR^{4B}R^{4C}、-NHC(O)NHNR^{4B}R^{4C}、-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}、-N(O)_{m4}、-NR^{4B}R^{4C}、-C(O)R^{4D}、-C(O)OR^{4D}、-C(O)NR^{4B}R^{4C}、-OR^{4A}、-NR^{4B}SO₂R^{4A}、-NR^{4B}C(O)R^{4D}、-NR^{4B}C(O)OR^{4D}、-NR^{4B}OR^{4D}、-OCX^{4.1}₃、-OCHX^{4.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0260] R^5 独立地是氢、卤素、氧代、-CX^{5.1}₃、-CHX^{5.1}₂、-CH₂X^{5.1}、-CN、-SO_{n5}R^{5A}、-SO_{v5}NR^{5B}R^{5C}、-NHNR^{5B}R^{5C}、-ONR^{5B}R^{5C}、-NHC(O)NHNR^{5B}R^{5C}、-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}、-N(O)_{m5}、-NR^{5B}R^{5C}、-C(O)R^{5D}、-C(O)OR^{5D}、-C(O)NR^{5B}R^{5C}、-OR^{5A}、-NR^{5B}SO₂R^{5A}、-NR^{5B}C(O)R^{5D}、-NR^{5B}C(O)OR^{5D}、-NR^{5B}OR^{5D}、-OCX^{5.1}₃、-OCHX^{5.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0261] R^6 独立地是氢、卤素、氧代、-CX^{6.1}₃、-CHX^{6.1}₂、-CH₂X^{6.1}、-CN、-SO_{n6}R^{6A}、-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}、-NHNR^{6B}R^{6C}、-ONR^{6B}R^{6C}、-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}、-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}、-N(O)_{m6}、-NR^{6B}R^{6C}、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-C(O)NR^{6B}R^{6C}、-OR^{6A}、-NR^{6B}SO₂R^{6A}、-NR^{6B}C(O)R^{6D}、-NR^{6B}C(O)OR^{6D}、-NR^{6B}OR^{6D}、-OCX^{6.1}₃、-OCHX^{6.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0262] R^8 是氢、卤素、-CX^{8.1}₃、-CHX^{8.1}₂、-CH₂X^{8.1}、-CN、-SO_{n8}R^{8A}、-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}、-NHNR^{8B}R^{8C}、-ONR^{8B}R^{8C}、-NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}、-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}、-N(O)_{m8}、-NR^{8B}R^{8C}、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)NR^{8B}R^{8C}、-OR^{8A}、-NR^{8B}SO₂R^{8A}、-NR^{8B}C(O)R^{8D}、-NR^{8B}C(O)OR^{8D}、-NR^{8B}OR^{8D}、-OCX^{8.1}₃、-OCHX^{8.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0263] R^9 是氢、卤素、 $-CX^{9.1}_3$ 、 $-CHX^{9.1}_2$ 、 $-CH_2X^{9.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHNR^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_{m9}$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9.1}_3$ 、 $-OCHX^{9.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0264] R^{10} 是氢、卤素、 $-CX^{10.1}_3$ 、 $-CHX^{10.1}_2$ 、 $-CH_2X^{10.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHNR^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10.1}_3$ 、 $-OCHX^{10.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0265] R^{11} 是氢、卤素、 $-CX^{11.1}_3$ 、 $-CHX^{11.1}_2$ 、 $-CH_2X^{11.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n11}R^{11A}$ 、 $-SO_{v11}NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHNR^{11B}R^{11C}$ 、 $-ONR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-N(O)_{m11}$ 、 $-NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-C(O)R^{11D}$ 、 $-C(O)OR^{11D}$ 、 $-C(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-OR^{11A}$ 、 $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$ 、 $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$ 、 $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$ 、 $-NR^{11B}OR^{11D}$ 、 $-OCX^{11.1}_3$ 、 $-OCHX^{11.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

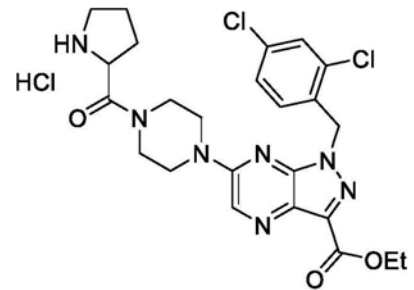
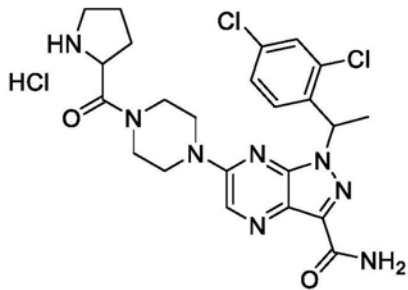
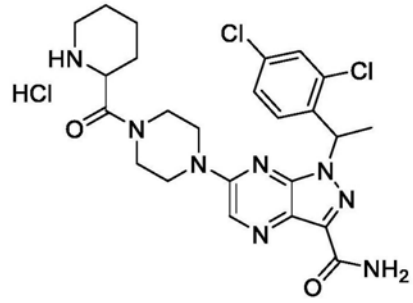
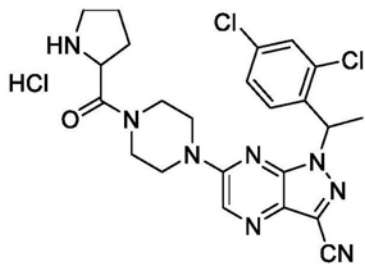
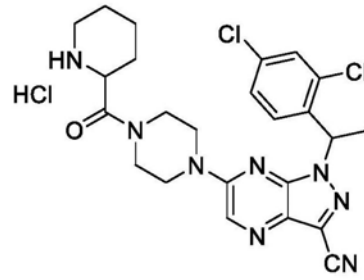
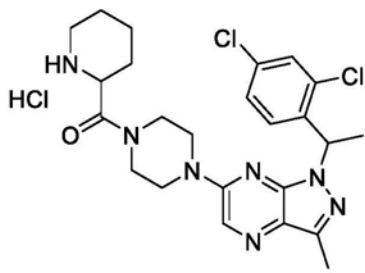
[0266] R^{17} 是氢、卤素、 $-CX^{17.1}_3$ 、 $-CHX^{17.1}_2$ 、 $-CH_2X^{17.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n17}R^{17A}$ 、 $-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$ 、 $-NHNR^{17B}R^{17C}$ 、 $-ONR^{17B}R^{17C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$ 、 $-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$ 、 $-N(O)_{m17}$ 、 $-NR^{17B}R^{17C}$ 、 $-C(O)R^{17D}$ 、 $-C(O)OR^{17D}$ 、 $-C(O)NR^{17B}R^{17C}$ 、 $-OR^{17A}$ 、 $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$ 、 $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$ 、 $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$ 、 $-NR^{17B}OR^{17D}$ 、 $-OCX^{17.1}_3$ 、 $-OCHX^{17.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0267] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{8A} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{8D} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{10D} 、 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 、 R^{11D} 、 R^{17A} 、 R^{17B} 、 R^{17C} 和 R^{17D} 独立地是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^{1B} 和 R^{1C} 、 R^{2B} 和 R^{2C} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 、 R^{4B} 和 R^{4C} 、 R^{5B} 和 R^{5C} 、 R^{6B} 和 R^{6C} 、 R^{8B} 和 R^{8C} 、 R^{9B} 和 R^{9C} 、 R^{10B} 和 R^{10C} 、 R^{11B} 和 R^{11C} 以及 R^{17B} 和 R^{17C} 取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；且

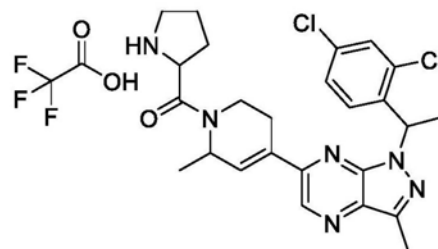
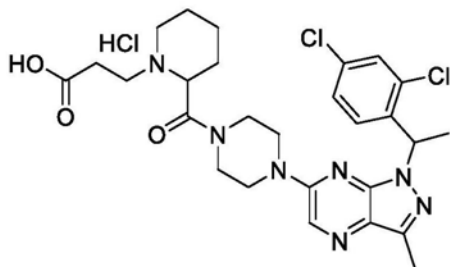
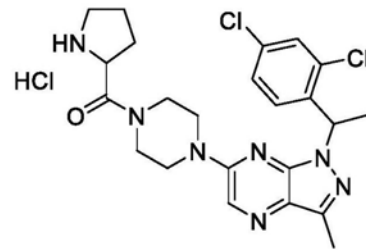
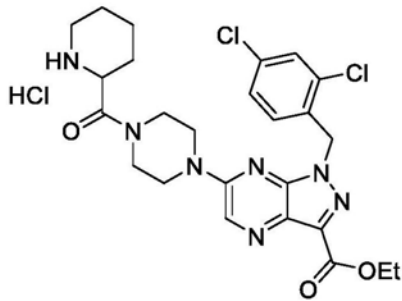
[0268] $X^{1.1}$ 、 $X^{2.1}$ 、 $X^{3.1}$ 、 $X^{4.1}$ 、 $X^{5.1}$ 、 $X^{6.1}$ 、 $X^{8.1}$ 、 $X^{9.1}$ 、 $X^{10.1}$ 、 $X^{11.1}$ 和 $X^{17.1}$ 独立地是 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ ，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 中的至少一个是N。

[0269] 在实施方案中，式(III)的化合物是CCR4活性的调节剂。在实施方案中，式(III)的化合物是CCR4拮抗剂。

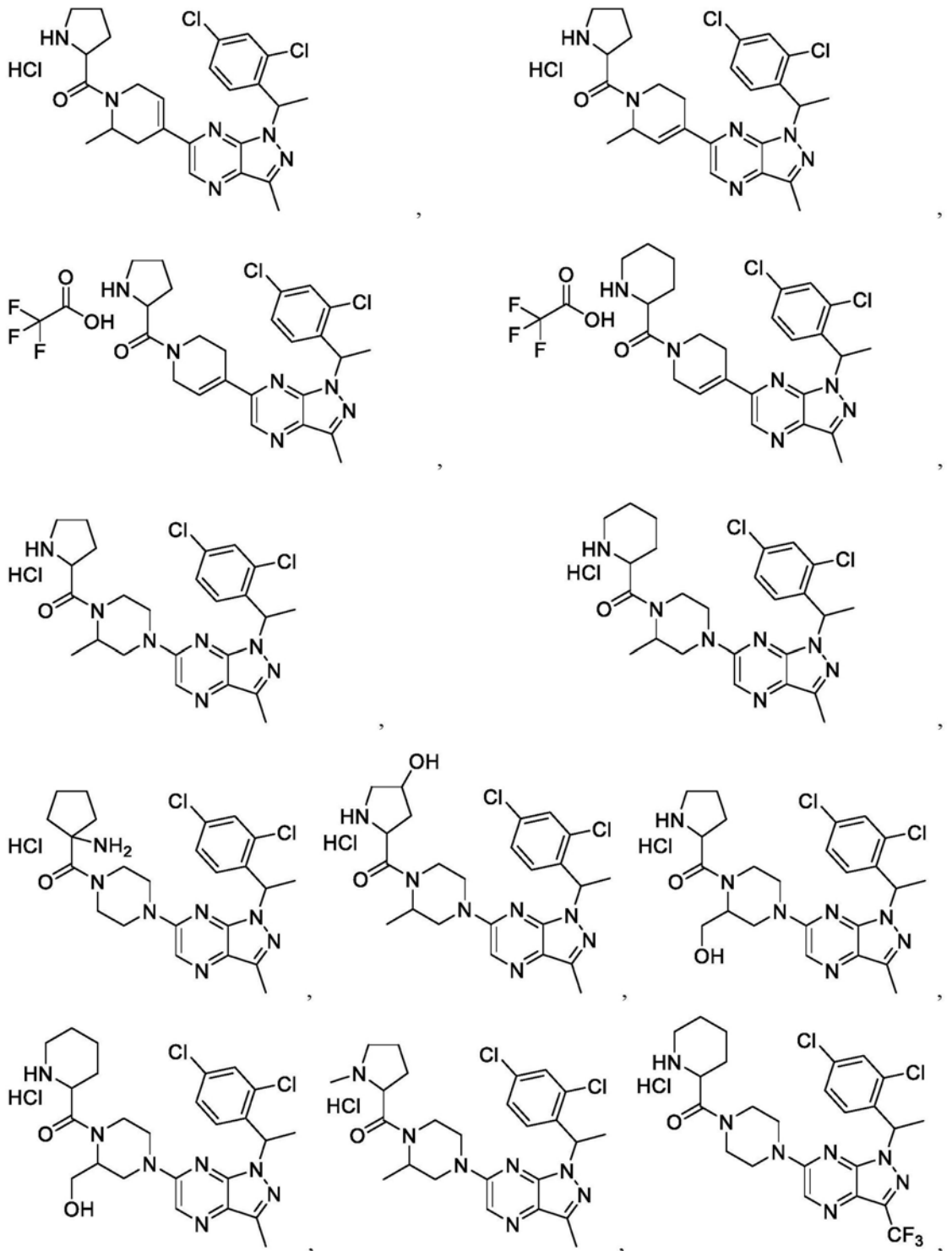
[0270] 在实施方案中，Beck等人于2017年4月4日提交的美国专利申请62/481,515中公开的化合物(例如，式I至VI的化合物)的药学上可接受的盐用作CCR4调节剂。在实施方案中，CCR4调节剂是选自以下的化合物：

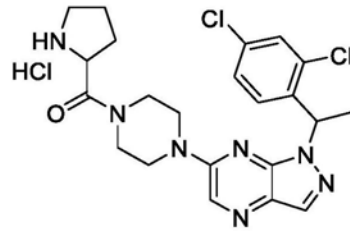
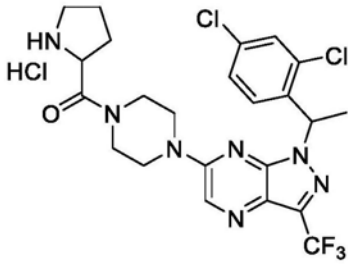


[0271]

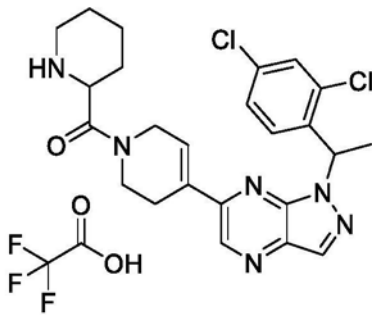
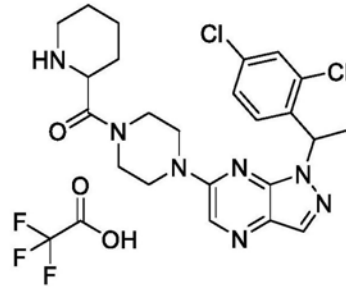
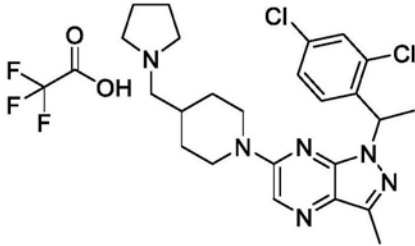


[0272]

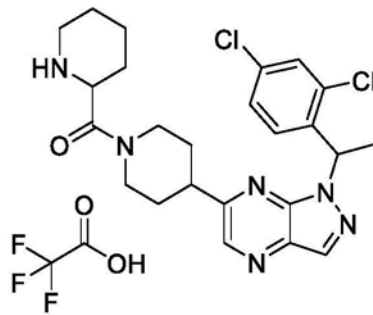




[0273]



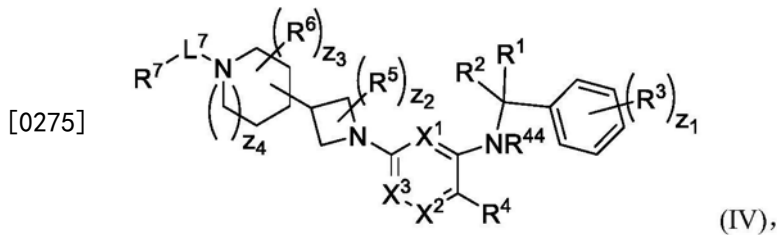
和



或上述化合物中的任一个的

药学上可接受的盐。

[0274] 另一组CCR4调节剂是Robles-Resendiz等人于2018年1月26日提交的美国专利申请62/622,774中公开的化合物(例如,式I至VII的化合物),其出于所有目的整体援引加入本文。在实施方案中,化合物具有式IV:



[0276] 或其药学上可接受的盐,

[0277] 其中:

[0278] X^1 是 CR^8 或N;

[0279] X^2 是 CR^9 或N;

[0280] X^3 是 CR^{10} 或N;

[0281] $n_1, n_2, n_3, n_4, n_5, n_6, n_7, n_8, n_9, n_{10}$ 和 n_{44} 独立地是0至4的整数;

[0282] $m_1, m_2, m_3, m_4, m_5, m_6, m_7, m_8, m_9, m_{10}, v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_7, v_8, v_9, v_{10}$ 和 v_{44} 独立地是1或2;

[0283] z_1 是0至5的整数;

[0284] z_2 是0至4的整数;

[0285] z_3 是0至11的整数；

[0286] z_4 是0至2的整数；

[0287] L^7 是键、-O-、-S-、-NR^{7.2B-}、-C(O)-、-C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基；

[0288] R^1 是氢、卤素、-CX^{1.1_3}、-CHX^{1.1_2}、-CH₂X^{1.1}、-CN、-N₃、-SO_{n1}R^{1A}、-SO_{v1}NR^{1BR^{1C}}、-NHNR^{1BR^{1C}}、-ONR^{1BR^{1C}}、-NHC(O)NHNR^{1BR^{1C}}、-NHC(O)NR^{1BR^{1C}}、-N(O)_{m1}、-NR^{1BR^{1C}}、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)NR^{1BR^{1C}}、-OR^{1A}、-NR^{1BSO₂R^{1A}}、-NR^{1BC(O)R^{1D}}、-NR^{1BC(O)OR^{1D}}、-NR^{1BOR^{1D}}、-OCX^{1.1_3}、-OCHX^{1.1_2}、-OCH₂X^{1.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0289] R^2 是氢、卤素、-CX^{2.1_3}、-CHX^{2.1_2}、-CH₂X^{2.1}、-CN、-N₃、-SO_{n2}R^{2A}、-SO_{v2}NR^{2BR^{2C}}、-NHNR^{2BR^{2C}}、-ONR^{2BR^{2C}}、-NHC(O)NHNR^{2BR^{2C}}、-NHC(O)NR^{2BR^{2C}}、-N(O)_{m2}、-NR^{2BR^{2C}}、-C(O)R^{2D}、-C(O)OR^{2D}、-C(O)NR^{2BR^{2C}}、-OR^{2A}、-NR^{2BSO₂R^{2A}}、-NR^{2BC(O)R^{2D}}、-NR^{2BC(O)OR^{2D}}、-NR^{2BOR^{2D}}、-OCX^{2.1_3}、-OCHX^{2.1_2}、-OCH₂X^{2.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0290] R^3 独立地是卤素、-CX^{3.1_3}、-CHX^{3.1_2}、-CH₂X^{3.1}、-CN、-N₃、-SO_{n3}R^{3A}、-SO_{v3}NR^{3BR^{3C}}、-NHNR^{3BR^{3C}}、-ONR^{3BR^{3C}}、-NHC(O)NHNR^{3BR^{3C}}、-NHC(O)NR^{3BR^{3C}}、-N(O)_{m3}、-NR^{3BR^{3C}}、-C(O)R^{3D}、-C(O)OR^{3D}、-C(O)NR^{3BR^{3C}}、-OR^{3A}、-NR^{3BSO₂R^{3A}}、-NR^{3BC(O)R^{3D}}、-NR^{3BC(O)OR^{3D}}、-NR^{3BOR^{3D}}、-OCX^{3.1_3}、-OCHX^{3.1_2}、-OCH₂X^{3.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0291] R^4 是氢、卤素、-CX^{4.1_3}、-CHX^{4.1_2}、-CH₂X^{4.1}、-CN、-N₃、-SO_{n4}R^{4A}、-SO_{v4}NR^{4BR^{4C}}、-NHNR^{4BR^{4C}}、-ONR^{4BR^{4C}}、-NHC(O)NHNR^{4BR^{4C}}、-NHC(O)NR^{4BR^{4C}}、-N(O)_{m4}、-NR^{4BR^{4C}}、-C(O)R^{4D}、-C(O)OR^{4D}、-C(O)NR^{4BR^{4C}}、-OR^{4A}、-NR^{4BSO₂R^{4A}}、-NR^{4BC(O)R^{4D}}、-NR^{4BC(O)OR^{4D}}、-NR^{4BOR^{4D}}、-OCX^{4.1_3}、-OCHX^{4.1_2}、-OCH₂X^{4.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基，或当 X^2 是CR⁹时，则 R^4 和 R^9 可任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0292] R^5 独立地是卤素、氧代、-CX^{5.1_3}、-CHX^{5.1_2}、-CH₂X^{5.1}、-CN、-N₃、-SO_{n5}R^{5A}、-SO_{v5}NR^{5BR^{5C}}、-NHNR^{5BR^{5C}}、-ONR^{5BR^{5C}}、-NHC(O)NHNR^{5BR^{5C}}、-NHC(O)NR^{5BR^{5C}}、-N(O)_{m5}、-NR^{5BR^{5C}}、-C(O)R^{5D}、-C(O)OR^{5D}、-C(O)NR^{5BR^{5C}}、-OR^{5A}、-NR^{5BSO₂R^{5A}}、-NR^{5BC(O)R^{5D}}、-NR^{5BC(O)OR^{5D}}、-NR^{5BOR^{5D}}、-OCX^{5.1_3}、-OCHX^{5.1_2}、-OCH₂X^{5.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0293] R^6 独立地是卤素、氧代、-CX^{6.1_3}、-CHX^{6.1_2}、-CH₂X^{6.1}、-CN、-N₃、-SO_{n6}R^{6A}、-SO_{v6}NR^{6BR^{6C}}、-NHNR^{6BR^{6C}}、-ONR^{6BR^{6C}}、-NHC(O)NHNR^{6BR^{6C}}、-NHC(O)NR^{6BR^{6C}}、-N(O)_{m6}、-NR^{6BR^{6C}}、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-C(O)NR^{6BR^{6C}}、-OR^{6A}、-NR^{6BSO₂R^{6A}}、-NR^{6BC(O)R^{6D}}、-NR^{6BC(O)OR^{6D}}、-NR^{6BOR^{6D}}、-OCX^{6.1_3}、-OCHX^{6.1_2}、-OCH₂X^{6.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0294] R^7 是氢、卤素、-CX^{7.1_3}、-CHX^{7.1_2}、-CH₂X^{7.1}、-CN、-N₃、-SO_{n7}R^{7A}、-SO_{v7}NR^{7BR^{7C}}、-NHNR^{7BR^{7C}}、-ONR^{7BR^{7C}}、-NHC(O)NHNR^{7BR^{7C}}、-NHC(O)NR^{7BR^{7C}}、-N(O)_{m7}、-NR^{7BR^{7C}}、-C(O)R^{7D}、-C(O)

OR^{7D}、-C(O)NR^{7B}R^{7C}、-OR^{7A}、-NR^{7B}SO₂R^{7A}、-NR^{7B}C(O)R^{7D}、-NR^{7B}C(O)OR^{7D}、-NR^{7B}OR^{7D}、-OCX^{7.1.3}、-OCHX^{7.1.2}、-OCH₂X^{7.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0295] R⁸是氢、卤素、-CX^{8.1.3}、-CHX^{8.1.2}、-CH₂X^{8.1}、-CN、-N₃、-SO_{n8}R^{8A}、-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}、-NHNR^{8B}R^{8C}、-ONR^{8B}R^{8C}、-NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}、-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}、-N(O)_{m8}、-NR^{8B}R^{8C}、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)NR^{8B}R^{8C}、-OR^{8A}、-NR^{8B}SO₂R^{8A}、-NR^{8B}C(O)R^{8D}、-NR^{8B}C(O)OR^{8D}、-NR^{8B}OR^{8D}、-OCX^{8.1.3}、-OCHX^{8.1.2}、-OCH₂X^{8.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0296] R⁹是氢、卤素、-CX^{9.1.3}、-CHX^{9.1.2}、-CH₂X^{9.1}、-CN、-N₃、-SO_{n9}R^{9A}、-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}、-NHNR^{9B}R^{9C}、-ONR^{9B}R^{9C}、-NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}、-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}、-N(O)_{m9}、-NR^{9B}R^{9C}、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-C(O)NR^{9B}R^{9C}、-OR^{9A}、-NR^{9B}SO₂R^{9A}、-NR^{9B}C(O)R^{9D}、-NR^{9B}C(O)OR^{9D}、-NR^{9B}OR^{9D}、-OCX^{9.1.3}、-OCHX^{9.1.2}、-OCH₂X^{9.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基，或当X²是CR⁹时，则R⁴和R⁹可任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；或当X²是CR⁹且X³是CR¹⁰时，则R⁹和R¹⁰可任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0297] R¹⁰是氢、卤素、-CX^{10.1.3}、-CHX^{10.1.2}、-CH₂X^{10.1}、-CN、-N₃、-SO_{n10}R^{10A}、-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}、-NHNR^{10B}R^{10C}、-ONR^{10B}R^{10C}、-NHC(O)NHNR^{10B}R^{10C}、-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}、-N(O)_{m10}、-NR^{10B}R^{10C}、-C(O)R^{10D}、-C(O)OR^{10D}、-C(O)NR^{10B}R^{10C}、-OR^{10A}、-NR^{10B}SO₂R^{10A}、-NR^{10B}C(O)R^{10D}、-NR^{10B}C(O)OR^{10D}、-NR^{10B}OR^{10D}、-OCX^{10.1.3}、-OCHX^{10.1.2}、-OCH₂X^{10.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；或当X²是CR⁹且X³是CR¹⁰时，则R⁹和R¹⁰可任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0298] R⁴⁴是氢、-CX^{44.1.3}、-CHX^{44.1.2}、-CH₂X^{44.1}、-SO_{n44}R^{44A}、-SO_{v44}NR^{44B}R^{44C}、-C(O)R^{44D}、-C(O)OR^{44D}、-C(O)NR^{44B}R^{44C}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0299] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{7.2B}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}、R^{9D}、R^{10A}、R^{10B}、R^{10C}、R^{10D}、R^{44A}、R^{44B}、R^{44C}和R^{44D}独立地是氢、卤素、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-COOH、-CONH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}、R^{9C}、R^{10B}、R^{10C}、R^{44B}和R^{44C}取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；且

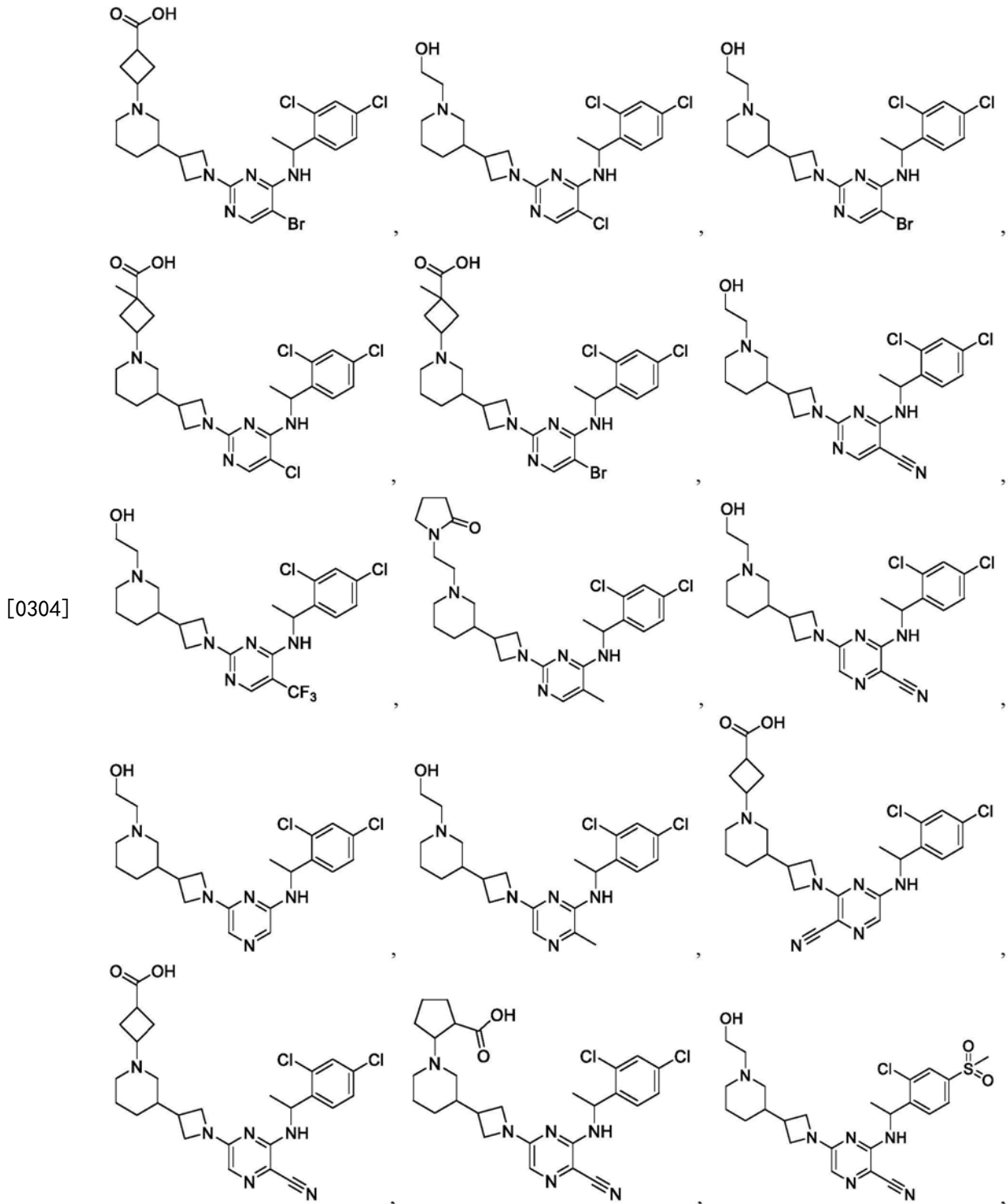
[0300] X^{1.1}、X^{2.1}、X^{3.1}、X^{4.1}、X^{5.1}、X^{6.1}、X^{7.1}、X^{8.1}、X^{9.1}、X^{10.1}和X^{44.1}独立地是-Cl、-Br、-I或-F；

[0301] 其中X¹、X²和X³中的至少一个是N。

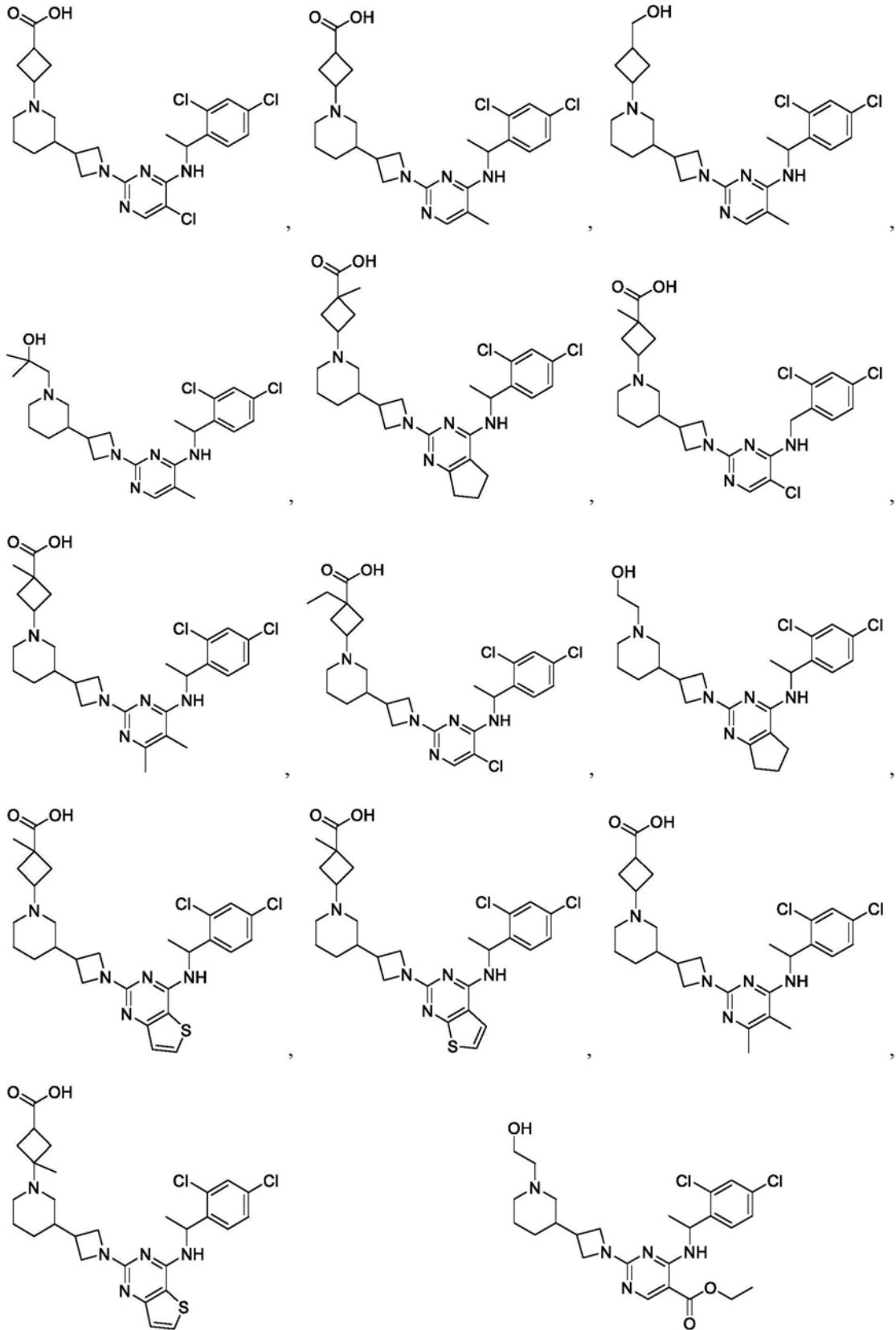
[0302] 在实施方案中，式(IV)的化合物是CCR4活性的调节剂。在实施方案中，式(IV)的化合物是CCR4拮抗剂。

[0303] 在实施方案中，Robles-Resendiz等人于2018年1月26日提交的美国专利申请62/

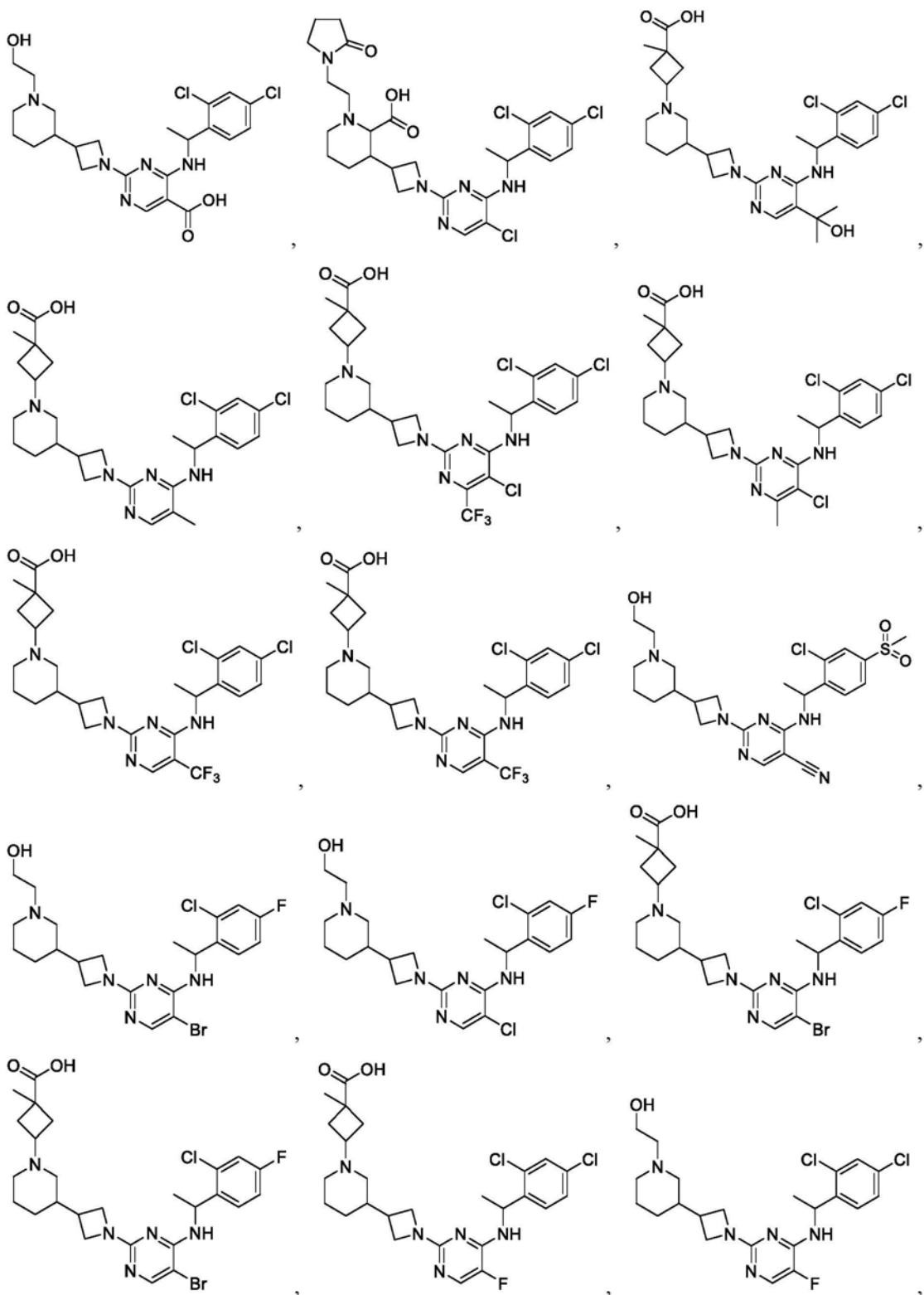
622,774中公开的化合物(例如,式I至VII的化合物)的药学上可接受的盐用作CCR4调节剂。
在实施方案中,CCR4调节剂是选自以下的化合物:

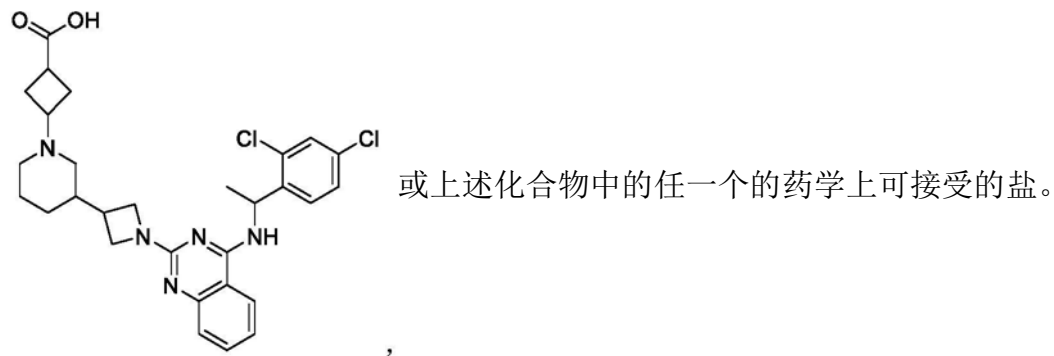
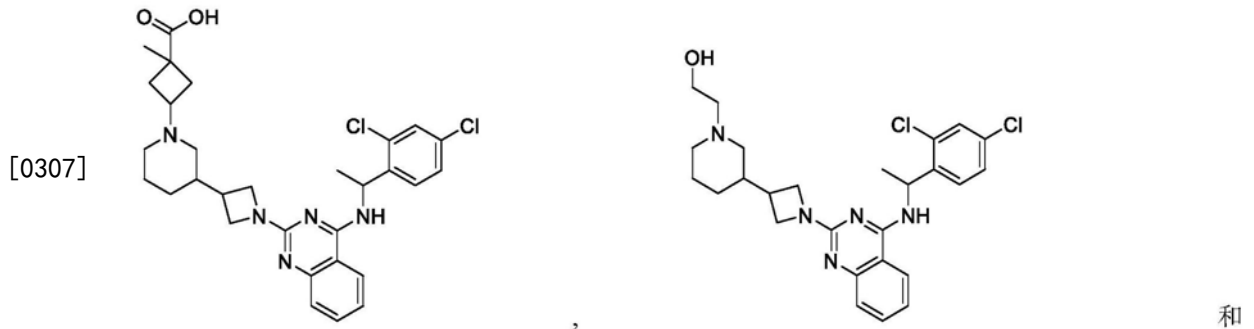


[0305]

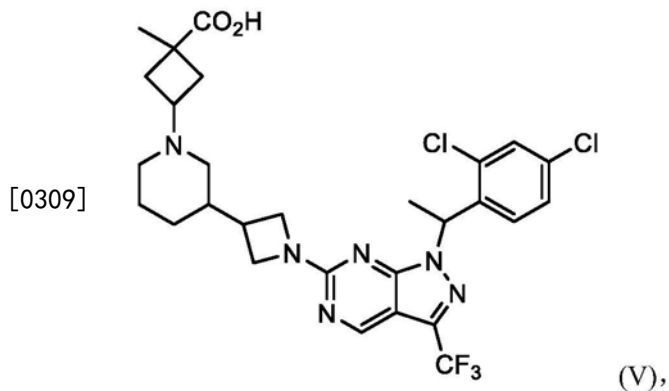


[0306]





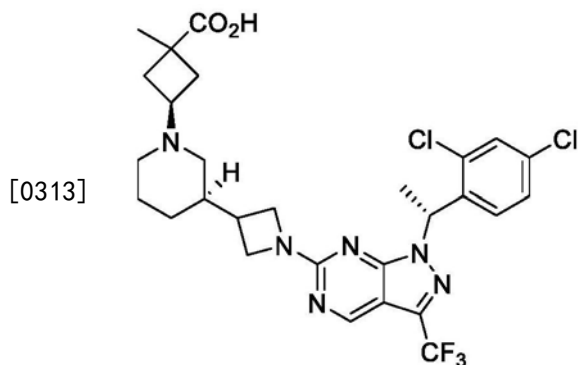
[0308] 另一组CCR4调节剂是Jackson等人于2018年1月26日提交的美国专利申请62/622,771中公开的化合物,其出于所有目的整体援引加入本文。在实施方案中,该化合物具有式V:



[0310] 或其药学上可接受的盐。

[0311] 在实施方案中,式(V)的化合物是CCR4活性的调节剂。在实施方案中,式(V)的化合物是CCR4拮抗剂。

[0312] 在实施方案中, Jackson等人于2018年1月26日提交的美国专利申请62/622,771中公开的化合物的药学上可接受的盐用作CCR4调节剂。在实施方案中,该CCR4调节剂是式V的化合物:



[0314] 其它口服给药的CCR4调节剂包括以下公开的专利申请中公开的化合物:US 2012/0015932 (Hobbs等人);US 2010/0144759 (Cheshire等人);US 2008/0293742 (Cheshire等人);US 2006/0189613 (Cheshire);US 2006/0128723 (Mete等人);US 2006/0122195 (Harrison等人);US 2006/0004010 (Habashita等人);US 2004/0039035 (Collins等人);US 2003/0018022 (Collins等人);US 2002/0173524 (Collins等人);US 2002/0132836 (Dairaghi等人);美国专利5,300,498;美国专利6,509,357;US 2003/149018;WO 01/005758;WO 03/051876;WO 97/042174;WO 2006/101456;WO 2007/065683;WO 2007/065924;WO 2007/115231;WO 2008/045529;WO 2008/094575;WO 2008/094602;WO 2010/118367;和WO 2013/082429,它们全部整体援引加入本文。

[0315] 肠胃外给药的CCR4调节剂

[0316] 本文公开的治疗方法中使用的CCR4调节剂也可以是CCR4结合抗体。这样的抗体公开于以下公开的专利申请中:US 2017/0290911 (Marasco等人);US 2017/0088627 (Lin等人);US 2016/0185865 (Marasco等人);US 2015/0147321 (Ishii等人);US 2013/0295045 (Shitara等人);US 2007/0031896 (Wu等人);US 2007/0020263 (Shitara等人);以及US 2005/0287138 (Lida等人),其全部整体援引加入本文。

[0317] 在本文的某些实施方案中,提供了本文提供的CCR4调节剂的盐、共晶、溶剂化物(例如水合物)、络合物、前药、前体、代谢物和/或其它衍生物。例如,特定实施方案提供CCR4调节剂的盐、共晶、溶剂化物(例如水合物)、络合物、前体、代谢物和/或其它衍生物。某些实施方案提供不是本文提供的CCR4调节剂的盐、共晶、溶剂化物(例如,水合物)或络合物的CCR4调节剂。例如,特定实施方案提供非离子化、非溶剂化(例如,无水)、非络合形式的CCR4调节剂。

[0318] 应该注意的是,如果所示结构与该结构给定的化学名称之间存在差异,则应使所示结构具有更大的权重。此外,如果未用例如粗线或虚线指示结构或结构的一部分的立体化学,则该结构或结构的一部分应解释为包括所有立体异构体。当本文提供的化合物包含烯基或亚烯基时,该化合物可作为一种几何(即,顺/反或E/Z)异构体或几何(即,顺/反或E/Z)异构体的混合物存在。除非另有说明,否则本文提供的化合物旨在包括所有几何异构体。

[0319] 当结构异构体可相互转化时,该化合物可作为单一互变异构体或互变异构体的混合物存在。在含有例如亚氨基、酮或肟基的化合物中,其可表现为质子互变异构的形式;或者在含有例如芳族部分的化合物中表现为所谓的价互变异构。因此单一化合物可表现出超过一种类型的异构现象。会理解,除非另有说明,否则本文提供的化合物旨在包括所有可能的互变异构体。类似地,除非另有说明,否则本文提供的化合物旨在包括所有可能的立体异

构体。

[0320] 本文提供的化合物可以是对映体纯的,如单一对映异构体或单一非对映异构体,或者是立体异构体混合物,如对映异构体的混合物,例如两种对映异构体的外消旋混合物;或两种或更多种非对映异构体的混合物。制备/分离单个对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体合成,由非手性原料进行不对称合成,或拆分对映异构体混合物,例如通过手性色谱法、重结晶、拆分、非对映异构体成盐或衍生化成非对映异构体加合物,然后分离。在一些情况下,对于在体内经历差向异构化的化合物,本领域技术人员会认识到,以其(R)形式的化合物的给药等同于以其(S)形式的化合物的给药,反之亦然。

[0321] 当本文提供的化合物包含酸性或碱性部分时,其也可以以药学上可接受的盐提供(参见,Berge等人,J.Pharm.Sci.1977,66,1-19;以及“Handbook of Pharmaceutical Salts,Properties,and Use”,Stahl和Wermuth编辑;Wiley-VCH和VHCA,Zurich,2002)。

[0322] 用于制备药学上可接受的盐的合适的酸包括但不限于:乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、硼酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、1,2-乙二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 α -氧代戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(+)-L-乳酸、(.+.)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(.+.)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸、高氯酸、磷酸、L-焦谷氨酸、糖二酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸。

[0323] 用于制备药学上可接受的盐的合适的碱包括但不限于:无机碱,如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠;和有机碱,如伯胺、仲胺、叔胺和季胺、脂族胺和芳族胺,包括L-精氨酸、苄乙苄胺、苄星青霉素、胆碱、地阿诺、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二异丙胺、2-(二乙氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N-甲基葡糖胺、海巴青霉素、1H-咪唑、L-赖氨酸、吗啉、4-(2-羟乙基)吗啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、吡啶、奎宁环、喹啉、异喹啉、仲胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇和氨丁三醇。

[0324] 本文提供的化合物也可以作为前药提供,其为本文提供的化合物的功能性衍生物,并且在体内易于转化为母体化合物。前药通常是有用的,因为在一些情况下,它们可能比母体化合物更容易给药。例如,它们可以通过口服给药而生物可利用,而母体化合物则不能。与母体化合物相比,前药还可以在药物组合物中具有增强的溶解性。前药可以通过多种机制转化为母体药物,包括酶促过程和代谢水解。参见Harper,Progress in Drug Research,1962,4,221-294;Morozowich等人,“Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs”,Roche编辑,APHA Acad.Pharm.Sci.1977;“Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design,Theory and Application”,Roche编辑,APHA Acad.Pharm.Sci.1987;“Design of Prodrugs”,Bundgaard,Elsevier,1985;Wang等人,Curr.Pharm.Design 1999,5,265-287;Pauletti等人,Adv.Drug.Delivery Rev.1997,27,235-256;Mizen等人,Pharm.Biotech.1998,11,345-365;Gaignault等人,

Pract.Med.Chem.1996,671-696;Asgharnejad“Transport Processes in Pharmaceutical Systems”,Amidon等人编辑,Marcell Dekker,185-218,2000;Balant等人,Eur.J Drug Metab.Pharmacokinet.1990,15,143-53;Balimane和Sinko,Adv Drug Delivery Rev.1999,39,183-209;Browne,Clin.Neuropharmacol.1997,20,1-12;Bundgaard, Arch.Pharm.Chem.1979,86,1-39;Bundgaard,Controlled Drug Delivery 1987,17,179-96;Bundgaard,Adv Drug Delivery Rev.1992,8,1-38;Fleisher等人,Adv Drug Delivery Rev.1996,19,115-130;Fleisher等人,Methods Enzymol,1985,112,360-381;Farquhar等人,J.Pharm.Sci.1983,72,324-325;Freeman等人,J.Chem.Soc.,Chem.Commun.1991,875-877;Friis和Bundgaard,Eur.J.Pharm.Sci.1996,4,49-59;Gangwar等人, Des.Biopharm.Prop.Prodrugs Analogs,1977,409-421;Nathwani和Wood,Drugs 1993,45, 866-94;Sinhbabu和Thakker,Adv Drug Delivery Rev.1996,19,241-273;Stella等人, Drugs 1985,29,455-73;Tan等人,Adv Drug Delivery Rev.1999,39,117-151;Taylor, Adv Drug Delivery Rev.1996,19,131-148;Valentino和Borchardt,Drug Discovery Today 1997,2,148-155;Wiebe和Knaus,Adv Drug Delivery Rev.1999,39,63-80;以及 Waller等人,Br.J.Clin.Pharmac.1989,28,497-507。

[0325] 药物组合物

[0326] 在一方面,提供用于治疗EBV+恶性肿瘤的组合物。本公开的化合物(式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物)可以为适合给药至个体的组合物的形式。通常,这样的组合物为包含化合物(例如,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物)和一种或多种药学上可接受或生理学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂的“药物组合物”。在某些实施方案中,化合物(例如,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物)是以治疗上可接受的量存在。药物组合物可以用于本公开的方法;因此,例如,药物组合物可以体外或体内给药至个体,以便操作本文所述的治疗方法和预防方法以及用途。

[0327] 本公开的药物组合物可配制成与预期的给药方法或途径相容;示例性的给药途径如本文所述。

[0328] 含有活性成分(例如,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物)的药物组合物可以为适合口服的形式,例如,片剂、胶囊、锭剂(troche)、锭剂(lozenge)、含水的或含油的悬浮剂、可分散粉末剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊、或糖浆剂、溶液剂、微珠或酞剂。旨在用于口服的药物组合物可以根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法进行制备,并且这样的组合物可以含有一种或多种剂(例如,甜味剂、芳香剂、着色剂和防腐剂)以提供药学上美观且适口的制剂。片剂、胶囊等含有活性成分与适合其制备的无毒药学上可接受的赋形剂混合。这些赋形剂可以为例如:稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如,玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如,淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如,硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。

[0329] 适合口服给药的片剂、胶囊等可以没有包衣或通过已知技术包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,由此提供持续作用。可以使用例如延时材料,如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们还可以通过本领域已知的技术包衣,以形成用于控制释放的渗透性治疗片剂。其它剂包括生物可降解的或生物相容的颗粒或聚合物,如聚酯、多胺酸、水凝胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚酸酐、聚乙醇酸、乙烯-醋酸乙烯酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素、硫酸鱼精

蛋白或丙交酯/乙交酯共聚物、聚丙烯交酯/乙交酯共聚物或乙烯醋酸乙烯酯共聚物,以控制所给药组合物的传递。例如,口服剂可以包埋在通过凝聚技术或界面聚合作用,分别使用羟甲基纤维素或明胶-微胶囊或聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊制备的微胶囊中,或在胶体药物递送系统中。胶体分散系统包括大分子复合物、纳米胶囊、微球、微珠和基于脂质的系统,包括水包油乳剂、胶束、混合胶束和脂质体。制备上述制剂的方法对于本领域技术人员而言是显然的。

[0330] 口服制剂也可呈硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂混合,例如,碳酸钙、磷酸钙、高岭土或微晶纤维素,或者可以呈软明胶胶囊,其中活性成分是与水或油介质混合,例如,花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0331] 含水悬浮剂含有活性材料与适合其制备的赋形剂混合。这样的赋形剂可为助悬剂,例如,羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟基-丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂,例如,天然存在的磷脂(例如,卵磷脂),或环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯),或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如,十七乙氧基鲸蜡醇),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的部分酯的缩合产物(例如,聚乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。含水悬浮剂还可以含有一种或多种防腐剂。

[0332] 含油的悬浮剂可通过将活性成分悬浮于植物油中配制,例如,花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,或于矿物油中,如液体石蜡。含油悬浮剂可以含有增稠剂,例如,蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂(如上述的那些)和芳香剂,以提供适口的口服制剂。

[0333] 适合制备含水悬浮剂的可分散的粉末和颗粒通过加水提供活性成分与分散剂或润湿剂以及任选存在的一种或多种助悬剂和/或防腐剂混合。本文举例说明合适的分散剂或润湿剂和助悬剂。

[0334] 本公开的药物组合物还可以为水包油乳剂的形式。油相可为植物油,例如,橄榄油或花生油,或者为矿物油,例如,液体石蜡,或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的胶,例如,阿拉伯胶或黄芪胶;天然存在的磷脂,例如,大豆卵磷脂以及衍生自脂肪酸的酯或部分酯;己糖醇酸酐,例如,山梨糖醇酐单油酸酯;以及部分酯与环氧乙烷的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。

[0335] 药物组合物通常包含治疗有效量的本公开涵盖的CCR4调节剂和一种或多种药学上和生理学上可接受的制剂。合适的药学上可接受或生理学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂包括但不限于抗氧化剂(例如,抗坏血酸和硫酸氢钠)、防腐剂(例如,苯甲醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯)、乳化剂、助悬剂、分散剂、溶剂、填充剂、增容剂、洗涤剂、缓冲剂、载体、稀释剂和/或辅剂。例如,合适载体可为生理盐水溶液或柠檬酸盐缓冲盐水,可补充常用于肠胃外给药的药物组合物中的其它材料。其它示例性载体为中性缓冲盐水或与血清白蛋白混合的盐水。本领域技术人员会容易认识到多种缓冲剂可以用于本文所涵盖的药物组合物和剂型中。典型缓冲剂包括但不限于药学上可接受的弱酸、弱碱或其混合物。例如,缓冲剂组分可为水溶性材料,如磷酸、酒石酸、乳酸、琥珀酸、柠檬酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸及其盐。可接受的缓冲剂包括例如Tris缓冲剂;N-(2-羟基乙基)哌嗪-N'-(2-乙磺酸)(HEPES);2-(N-吗啉基)乙磺酸(MES);2-(N-吗啉基)乙磺酸钠盐(MES);3-(N-吗啉基)丙磺酸(MOPS);以及N-三[羟基甲基]甲基-3-氨基丙磺酸(TAPS)。

[0336] 药物组合物配制后,可呈溶液剂、悬浮剂、凝胶剂、乳剂、固体或脱水或冻干粉末存放在无菌小瓶中。这样的制剂可以呈即用的形式、使用前需要复原的冻干形式、使用前需要稀释的液体形式或其它可接受的形式。在一些实施方案中,药物组合物是以单次使用的容器提供(例如,单次使用的小瓶、安瓿、注射器或自动注射器(类似于例如EpiPen®)),而其它实施方案中则提供多次使用容器(例如,多次使用小瓶)。

[0337] 制剂还可包括载体,以保护组合物免于快速降解或从身体消除,如控制释放制剂,包括脂质体、水凝胶、前药和微囊递送系统。例如,可使用延时材料,如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯单独地或与蜡组合使用。任何药物传递装置均可以用于递送CCR4调节剂,包括植入物(例如,可植入泵)和导管系统、缓慢注射泵和装置,这些都是本领域技术人员已知的。

[0338] 还可以使用通常经皮下或肌内给药的储积式注射剂,从而经一段确定的时间释放本文所公开的化合物(例如,CCR4调节剂)。储积式注射剂通常基于固体或油,并且一般包含至少一种本文所述的制剂组分。本领域的普通技术人员熟悉储积式注射剂的可能制剂和用法。

[0339] 药物组合物可以为无菌注射用含水或含油悬浮剂的形式。此悬浮剂可以根据已知技术使用本文所述的合适的分散剂或润湿剂和助悬剂进行配制。无菌的注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液剂或悬浮剂(例如,在1,3-丁二醇中的溶液剂)。可以使用的可接受的稀释剂、溶剂和分散介质包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等渗氯化钠溶液、Cremophor®EL (BASF, Parsippany, NJ) 或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)及其合适混合物。此外,常使用无菌的不挥发性油作为溶剂或助悬介质;为了此目的,任何温和的不挥发性油均可使用,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸(如油酸)可用于制备注射剂。可通过包括延缓吸收的药剂(例如,单硬脂酸铝或明胶)来延长特定注射制剂的吸收。

[0340] 本公开涵盖以用于直肠给药的栓剂形式给药化合物(例如,CCR4调节剂)。栓剂可以通过混合药物与合适的无刺激性赋形剂而制备,赋形剂在常温下为固体,但在直肠温度下为液体,因此可在直肠中融化而释放药物。这样的材料包括但不限于可可油和聚乙二醇。

[0341] 本公开涵盖的化合物(例如,CCR4调节剂)可以为目前已知或未来将开发的任何其它合适药物组合物的形式(例如,鼻用或吸入用喷雾剂)。

[0342] 其它治疗剂

[0343] 在一些实施方案中,本文提供一种药物组合物,其包含一种、两种、三种或更多种其它药理活性物质(在本文中也称为“其它治疗剂”、“第二活性剂”等)(例如,除了CCR4调节剂外)。在一些实施方案中,本文提供的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物的制剂还包含一种、两种、三种或更多种其它药理活性物质(本文中也称为“其它治疗剂”、“第二活性剂”等)。在其它实施方案中,本文提供的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物的制剂与一种、两种、三种或更多种其它药理活性物质联合给药。在特定实施方案中,本文提供的口服制剂包含治疗有效量的其它治疗剂。在特定实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物的制剂和其它治疗剂以相同的剂型使用共配制活性药物成分的方法(包括本文公开的方法和本领域已知的方法)一起共同配制。在其它实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物与其它治疗剂的制剂以分开的剂型联合给药。据信,某些组合在特定疾

病或病症的治疗中协同作用,包括例如EBV相关的癌症的类型以及与不期望的血管生成或异常细胞增殖相关或以不期望的血管生成或异常细胞增殖为特征的某些疾病和病症,例如实体瘤。本文提供的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物的制剂也可用于减轻与某些第二活性剂相关的副作用,并且一些第二活性剂可用于减轻与本文提供的CCR4调节剂剂型有关的副作用。在某些实施方案中,本文提供的CCR4调节剂的制剂与一种或多种治疗剂联合给药,以在有需要的个体中提供再敏化作用。其它治疗剂可以是例如大分子(例如,蛋白质)或小分子(例如,合成的无机、有机金属或有机分子)。

[0344] 可用于本文公开的组合物和方法的特定其它治疗剂的实例包括但不限于,例如,细胞毒性剂、抗代谢物、抗叶酸剂、HDAC抑制剂(例如,恩替诺特,也称为SNDX-275或MS-275);或伏立诺他,也称为辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)或N-羟基-N-苯基辛二酰胺)、DNA嵌入剂、DNA交联剂、DNA烷化剂、DNA裂解剂、拓扑异构酶抑制剂、HDAC抑制剂诸如MGCD0103(又名N-(2-氨基苯基)-4-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)甲基)苯甲酰胺)、CDK抑制剂、JAK抑制剂、抗血管生成剂、Bcr-Abl抑制剂、HER2抑制剂、EGFR抑制剂、VEGFR抑制剂、PDGFR抑制剂、HGFR抑制剂、IGFR抑制剂、c-Kit抑制剂、Ras通路抑制剂、PI3K抑制剂、多靶点激酶抑制剂、mTOR抑制剂、抗雌激素、抗雄激素、芳香酶抑制剂、生长抑素类似物、ER调节剂、抗微管蛋白剂、长春花生物碱、紫杉烷类、HSP抑制剂、平滑化拮抗剂、端粒酶抑制剂、COX-2抑制剂、抗转移剂、免疫抑制剂、生物制剂诸如抗体、以及激素疗法。在具体特定实施方案中,联合给药的治疗剂是免疫调节剂。在具体实施方案中,免疫调节化合物是沙利度胺、来那度胺或泊马度胺。在特定实施方案中,联合给药的治疗剂是卡铂。在特定实施方案中,联合给药的治疗剂是紫杉醇(例如, Abraxane®)。参见例如美国专利7,758,891、7,771,751、7,820,788、7,923,536、8,034,375;美国专利公开No.2007/0082838和No.2010/0048499;美国专利5,916,596;6,506,405;6,749,868和6,537,579;PCT公开No.W008/057562、W009/126938、W009/126401和W009/126175;其整体援引加入本文。

[0345] 在实施方案中,联合给药的药剂可以口服给药。在另一个实施方案中,联合给药的药剂可以通过注射来给药。在一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物的给药途径与第二/联合给药的疗法的给药途径无关。在一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物口服给药。在另一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物静脉或皮下给药。在某些实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物口服给药,并且第二治疗经以下方式给药:口服、肠胃外、腹腔内、静脉、动脉、经皮、舌下、肌肉内、直肠、经颊、鼻内、脂质体、通过吸入、阴道、眼内、通过导管或支架局部递送、皮下、脂肪内、关节内、鞘内或缓慢释放剂型。在一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物和第二治疗剂通过相同的给药方式给药,例如口服、静脉或皮下。在另一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物通过一种给药方式(例如,口服)给药,而第二药剂(例如,抗癌剂)通过另一种给药方式(例如,静脉或皮下)给药。在又一实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物通过一种给药方式(例如,静脉或皮下)给药,而第二药剂(例如,抗癌剂)通过另一种给药方式(例如,口服)给药。

[0346] 其它治疗剂的其它实例包括但不限于,造血细胞生长因子、细胞因子、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、促红细胞生成素(EPO)、白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、奥利默森、美法仑、拓扑替康、己酮可可碱、泰索帝、伊立替康、环

丙沙星、多柔比星、长春新碱、达卡巴嗪、Ara-C、长春瑞滨、泼尼松、环磷酰胺、硼替佐米、三氧化二砷。这样的其它治疗剂在本文公开的方法和组合物中特别有用,包括但不限于,与伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、NK/T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、鼻咽癌和胃癌有关的那些。

[0347] 其它治疗剂的其它实例包括但不限于,抗体(例如,利妥昔单抗、抗CD33)、造血细胞生长因子、细胞因子、抗生素、cox-2抑制剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、皮质类固醇或其药理学活性突变体或衍生物。参见,例如,S.Nand等人,Leukemia and Lymphoma,2008,49(11):2141-47(描述了一项II期研究,该研究涉及向患有AML和高危MDS的老年患者给药羟基脲、阿扎胞苷和低剂量吉妥珠单抗奥佐米星的组合,并得出以下结论:这种组合似乎是治疗该组患者的AML和高危MDS的安全有效方案)。这样的其它治疗剂在本文公开的方法和组合物中特别有用,包括但不限于,与本文公开的疾病和病症的治疗有关的那些。

[0348] 大分子活性剂的实例包括但不限于,造血细胞生长因子、细胞因子以及单克隆和多克隆抗体。典型的大分子活性剂是生物分子,如天然存在的或人工制造的蛋白质。特别有用的蛋白质包括在体外或体内刺激造血前体细胞和免疫活性形成细胞的存活和/或增殖的蛋白质。其它刺激体外或体内细胞中定向红细胞系祖细胞的分裂和分化。特定蛋白质包括但不限于:白细胞介素,如IL-2(包括重组IL-II(“rIL2”)和金丝雀痘IL-2)、IL-10、IL-12和IL-18;干扰素,如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -1a和干扰素 γ -1b;GM-CSF和GM-CSF;以及EPO。

[0349] 可用于本文提供的方法和组合物中的特定蛋白质包括但不限于:非格司亭,其在美国以商品名Neupogen®(Amgen,Thousand Oaks,Calif.)出售;沙格司亭,其在美国以商品名Leukine®(Immunex,Seattle,Wash.)出售;以及重组EPO,其在美国以商品名Epogen®(Amgen,Thousand Oaks,Calif.)出售。

[0350] GM-CSF的重组形式和突变形式可以如以下美国专利中所述制备:5,391,485;5,393,870;和5,229,496;其全部内容援引加入本文。G-CSF的重组形式和突变形式可以如以下美国专利所述制备:4,810,643;4,999,291;5,528,823;和5,580,755;其全部内容援引加入本文。

[0351] 本文的实施方案包括使用自有(native)蛋白质、天然存在的蛋白质和重组蛋白质。特定实施方案包括天然存在的蛋白质的突变体和衍生物(例如,修饰形式),其在体内表现出它们所基于的蛋白质的至少一些药理活性。突变体的实例包括但不限于,具有一个或多个不同于天然存在形式的蛋白质中的相应残基的氨基酸残基的蛋白质。术语“突变体”还包括缺乏通常以其天然存在的形式(例如,非糖基化形式)存在的碳水化合物部分的蛋白质。衍生物的实例包括但不限于,聚乙二醇化衍生物和融合蛋白,如通过将IgG1或IgG3与目标蛋白质或目标蛋白质的活性部分融合而形成的蛋白质。参见,例如,Penichet,M.L.和Morrison,S.L.,J.Immunol.方法248:91-101(2001)。

[0352] 可以与式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物联合给药的抗体包括单克隆抗体和多克隆抗体。抗体的实例包括但不限于,曲妥珠单抗(Herceptin®)、利妥昔单抗(Rituxan®)、贝伐单抗(Avastin™)、帕妥珠单抗(Omnitarg™)、托西莫单抗(Bexxar®)、依决洛单抗(Panorex®)、纳武单抗(Opdivo™)、派姆单抗(Keytruda™)、阿维鲁单抗(Bavencio™)、阿特殊单抗(Tecentriq™)、德瓦鲁单抗(Imfinzi™)和伊匹单抗(Yervoy™)以及G250。本文公开的口服

制剂还可包含抗TNF- α 抗体,可与抗TNF- α 抗体组合,或与抗TNF- α 抗体组合使用。

[0353] 大分子活性剂可以抗癌疫苗的形式给药。例如,分泌细胞因子(如IL-2、G-CSF和GM-CSF)或引起细胞因子(如IL-2、G-CSF和GM-CSF)分泌的疫苗可用于本文提供的方法、药物组合物和试剂盒中。参见,例如,Emens, L.A.等人, *Curr. Opin. Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001)。

[0354] 在实施方案中,其它治疗剂(例如,大分子化合物或小分子化合物)减少、消除或预防与给药(例如,口服给药)本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物相关的副作用。根据治疗的疾病或病症,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物的副作用可包括但不限于,贫血、中性粒细胞减少症、粒细胞减少性发热、血小板减少症、肝毒性(例如,包括但不限于,原有肝功能不全患者的肝毒性)、血清肌酐升高、肾功能衰竭、肾小管性酸中毒、低钾血症、肝昏迷、恶心、呕吐、消化不良、腹痛、发热、白细胞减少症、腹泻、便秘、瘀斑、瘀点、僵直、乏力、肺炎、焦虑、失眠、嗜睡和体重减轻等本领域已知的与CCR4调节剂给药相关的症状。

[0355] 与一些大分子一样,许多小分子化合物当与本文公开的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物一起(例如,之前、之后或同时)给药时被认为能够提供协同作用。小分子第二活性剂的实例包括但不限于,抗癌剂、抗生素、免疫抑制剂、免疫刺激剂和类固醇。

[0356] 抗癌剂的实例包括,但不限于阿西维辛;阿柔比星;阿考达唑盐酸盐;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;子囊霉素;阿美蒽醌醋酸酯;安吡啶;阿那曲唑;光辉霉素;天冬酰胺酶;曲林霉素;阿扎胞苷;氮替派;阿奇霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;葱双咪唑盐酸盐;双奈法德二甲磺酸酯;比折来新;硫酸博莱霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素;二甲睾酮;卡醋酸;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;卡柔比星盐酸盐;卡折来新;西地芬戈;塞来昔布(COX-2抑制剂);苯丁酸氮芥;西罗霉素;顺铂;克拉屈滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;放线菌素;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎呱宁;甲磺酸地扎呱宁;地吡酮;多西他赛;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;屈洛昔芬柠檬酸;丙酸屈他雄酮;偶氮霉素;依达曲沙;依氟鸟氨酸盐酸盐;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;厄布洛唑盐酸盐;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;氯苯乙嘧啶;盐酸法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;异丙铂;伊立替康;盐酸伊立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;利罗唑盐酸盐;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌;马索丙考;美登素;盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美伦孕酮;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;氨甲蝶呤;氨甲蝶呤钠;氯苯氨啶;美乌替派;米丁度胺;米托卡星;丝裂红素;米托菌素;米托马星;丝裂霉素;丝裂帕菌素;米托坦;盐酸米托蒽醌;麦考酚酸;诺考达唑;诺加霉素;奥马铂;亚磺酰吡啶;紫杉醇;培门冬酶;佩里霉素;戊氮芥;培洛霉素硫酸盐;过磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗蒽醌;普卡霉素;普洛美坦;卜菲尔钠;甲基丝裂霉素;泼尼莫司汀;盐酸甲基苄肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑咪喃菌素;利波腺苷;沙芬戈;沙芬戈盐酸盐;司莫司汀;辛曲秦;磷乙酰胺天冬氨酸钠;稀疏霉素;螺环锗盐酸盐;螺莫司汀;螺铂;链黑菌素;链脲佐菌素;磺氯苯脲;茴香霉素;替可加兰钠;泰索帝;替加氟;盐酸替洛蒽醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;塞替派;噻唑咪林;拉扎明;枸橼酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸

曲西立滨;三甲曲沙;三甲曲沙葡萄糖醛酸;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;尿嘧啶氮芥;尿烷亚胺;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗辛;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸盐长春利定;伏氯唑;折尼拉汀;新制癌菌素;和盐酸佐柔比星。

[0357] 其它抗癌药物包括但不限于:20-表-1,25二羟维生素D₃;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基亚甲基环戊二烯(acylfulvene);腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;amidox;氨磷汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯;抗背测化形态发生蛋白-1;抗雄激素,前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素;细胞凋亡基因调节;细胞凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin 1;axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼;阿扎霉素;重氮酪氨酸;巴卡亭III衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;benzochlorins;苯甲酰基星状孢子素; β -内酰胺衍生物; β -alethine; β -clamycin B;桦木酸;BFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双氮杂环丙烷基精胺;双奈法德;bistratene A;比折来新;breflate;溴匹立明;布度钛;丁硫氨酸硫酸亚砷;卡泊三醇;钙磷酸蛋白C;喜树碱衍生物;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧胺三唑;CaRest M3;CARN 700;关节软骨抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗树精胺;天蚕抗菌肽B;西曲瑞克;二氢卞酚;氯喹啉磺酰胺;西卡前列素;顺卞啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;考布他汀A4;考布他汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克立那托;念珠藻环肽8;念珠藻环肽A衍生物;库拉素A;环戊萘醌;cycloplata;cypemycin;阿糖胞苷十八烷基磷酸盐;细胞溶解因子;磷酸己烷雌酚;达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素B;地洛瑞林;地塞米松;右雷佐生;右丙亚胺;右维拉帕米;地吡醌;膜海鞘素B;didox;二乙基去甲精胺;二氢-CCR4调节剂;二氢紫杉醇,9-;二氧霉素;二苯基螺莫司汀;多西他赛;二十二烷醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;多柔比星;屈洛昔芬;屈大麻酚;多卡米星SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法杂拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度;氟唑斯汀;fluasterone;氟达拉滨;氟代柔红霉素盐酸盐;福酚美克;福美坦;福司曲星;福莫司汀;钆特沙弗林;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;调蛋白;六亚甲基双乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;伊马替尼(例如Gleevec®);咪喹莫特;免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素受体激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苜瓜;碘代多柔比星;4-甘薯苦醇;伊洛普拉;依索拉定;isobengazole;isohomohalicondrin B;依他司琼;jasplakinolide;kahalalide F;片螺素-N三乙酸盐;兰瑞肽;leinamycin;来格司亭;硫酸香菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;醋酸亮丙瑞林+雌激素+黄体酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索萘醌;;洛索立宾;勒托替康;钆特沙弗林;lysofylline;溶解肽;美坦辛;制甘糖霉素A;马立马司他;马索罗酚;乳腺丝抑蛋白;基质溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;麦尔巴隆;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立

司亭;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托蒽胺;迈拓毒素成纤维细胞生长因子-皂草素;米托蒽醌;莫法罗汀;莫拉司亭;Erbix,人绒毛膜促性腺激素;单磷酸脂质A+分枝杆菌属细胞壁SK;莫派达醇;氮芥抗癌剂;印度洋海绵B:分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那林;N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林;nagrestip;纳洛酮+喷他佐辛;napavin;naphterpin;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;尼鲁米特;nisamycin;一氧化氮调制剂;硝基氧抗氧化剂;nitrullyn;奥利默森(Genasense®);6-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥纳司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;oracin;口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;oxaunomycin;紫杉醇;紫杉醇类似物;紫杉醇衍生物;帕劳胺(Palauamine);棕榈酰根霉素(Palmitoylrhizoxin);帕米膦酸;人参炔三醇;帕诺米芬;副细菌素(Parabactin);帕折普汀;培门冬酶;培得星;戊聚糖聚硫酸钠;喷司他丁;pentrozole;全氟溴烷;过磷酸胺;紫苏醇;苯连氮霉;乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;溶链菌;普鲁卡品盐酸盐;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B:纤溶酶原激活物抑制剂;铂配合物;铂化合物;铂-三胺络合物;吡菲尔钠;甲基丝裂霉素;泼尼松;丙基双吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;蛋白A是基础的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;多种蛋白激酶C抑制剂;微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素;吡唑啉吡啶;吡醇羟乙酯血红蛋白聚氧化乙烯共轭物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;Ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基瑞替普汀;依替膦酸铼 Re 186;根霉素;核酶;RII视黄酰胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;肌植醇A;沙格司亭;Sdi 1类似物;司莫司汀;衰老衍生抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;螺旋霉素D;螺莫司汀;斯耐潘定;软海绵素1;角鲨胺;stipiamide;基质降解酶抑制剂;sulfinosine;超活性血管活性肠肽拮抗剂;suradista;苏拉明;苦马豆素;他莫司汀;他莫昔芬碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替尼泊昔;四氯癸烧氧化物;Tetrazomine;菌体胚素Thaliblastine);噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;促胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;tin ethyl etiopurpurin;替拉扎明;二氯化茂钛;topsentin;托瑞米芬;翻译抑制剂;维A酸;三乙酰基尿昔;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦衍生的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;维拉雷琐;藜芦明(veramine);verdins;维替泊芬;长春瑞滨;vinxaltine;vitaxin;伏氯唑;扎诺特隆;折尼拉汀;亚苄维;和净司他丁斯酯。

[0358] 具体的其它治疗剂包括但不限于,奥利默森(Genasense®)、类克、多西他赛、塞来昔布、美法仑、地塞米松(Decadron®)、类固醇、吉西他滨、顺铂、替莫唑胺、依托泊昔、环磷酸胺、temodar、卡铂、甲基苄肼、格立得(gliadel)、他莫昔芬、拓扑替康、氨甲蝶呤、Arisa®、紫杉醇(taxol)、泰索帝、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、伊立替康、希罗达、CPT-11、干扰素 α 、聚乙二醇干扰素 α (例如,PEG INTRON-A)、卡培他滨、顺铂、塞替派、氟达拉滨、卡铂、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、多西他赛、紫杉醇(pacilitaxel)、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来膦酸、palmitronate、biaxin(克拉霉素)、白消安、泼尼松、双磷酸盐、三氧化二砷、长春新碱、多柔比星(Doxil)、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、雌莫司汀磷酸钠(Emcyt®)、舒林酸和依托

泊昔。

[0359] 使用方法

[0360] 在一方面,本文提供通过向患有癌症的个体给药式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药学上可接受的盐来治疗或控制EBV相关的癌症的方法。在一个实施方案中,该方法包括用式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药学上可接受的盐治疗EBV相关的癌症。在一个实施方案中,该方法包括用式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药学上可接受的盐来控制EBV相关的癌症。在某些实施方案中,该方法包括联合给药一种或多种其它活性剂(例如,本文公开的抗癌剂)。在某些实施方案中,个体是哺乳动物。在某些实施方案中,个体是人。在特定实施方案中,EBV相关的癌症是实体瘤(例如,复发性或难治性实体瘤)。

[0361] 在实施方案中,本文提供式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或控制EBV相关的癌症(例如,复发性或难治性实体瘤)的药物中的用途。

[0362] 在实施方案中,本文提供式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗 and/或控制EBV相关的癌症(例如,复发性或难治性实体瘤)。

[0363] 在实施方案中,本文提供治疗或控制某些类型的EBV相关的癌症的方法,所述癌症包括但不限于,EBV相关的实体瘤;难治性EBV相关的癌症或复发性EBV相关的癌症;或难治性EBV相关的实体瘤或复发性EBV相关的实体瘤。在一个实施方案中,本文提供治疗或控制某些类型的EBV相关的癌症的方法,所述癌症包括但不限于,伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、NK/T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、鼻咽癌、胃癌、外阴鳞状细胞癌、唾液腺癌、眼眶脉络膜黑色素瘤和胰胆管腺癌(adenocarcinoma consistent with pancreaticobiliary)。

[0364] 在实施方案中,本文提供治疗或控制EBV相关的癌症的方法,所述癌症包括伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、NK/T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、鼻咽癌、胃癌、外阴鳞状细胞癌、唾液腺癌、眼眶脉络膜黑色素瘤和胰胆管腺癌。

[0365] 在实施方案中,本文提供治疗或控制胰胆管腺癌的方法。

[0366] 在实施方案中,本文提供治疗或控制淋巴瘤的方法。在实施方案中,本文提供治疗或控制伯基特淋巴瘤的方法。

[0367] 在实施方案中,本文提供治疗或控制鼻咽癌的方法。在一个实施方案中,鼻咽癌是角化鳞状细胞癌(以前是WHO I型)。在一个实施方案中,鼻咽癌是非角化性癌。在一个实施方案中,鼻咽癌是基底样鳞状细胞癌。在一个实施方案中,非角化性癌是分化型非角化性癌(以前是WHO II型)。在一个实施方案中,非角化性癌是未分化型非角化性癌(以前是WHO III型)。

[0368] 在实施方案中,该方法包括通过向患有这样的癌症的个体给药式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药学上可接受的盐来治疗或控制EBV相关的癌症的某些阶段(例如,0期、I期、II期、III期和IV期)的方法。癌症的分期可以根据本领域已知的方法来定义,例如,根据American Joint Committee on Cancer(AJCC)提供的指南。在一个实施方案中,在患有EBV相关的癌症的个体中,基于TNM分类,即基于原发性肿瘤(例如,TX、T0、Tis、T1、T2、T3、T4)、局部淋巴结(例如,NX、N0、N1、N2、N3)和/或远隔转移(例如,MX、M0、M1)的状

态的分类,对癌症的分期进行命名和分组。

[0369] 特定实施方案提供使用本文提供的一种或多种方法结合手术来治疗患有EBV相关的癌症的个体。特定实施方案提供使用本文提供的一种或多种方法结合化疗来治疗患有EBV相关的癌症的个体。特定实施方案提供使用本文提供的一种或多种方法结合免疫疗法来治疗患有EBV相关的癌症的个体。特定实施方案提供使用本文提供的一种或多种方法结合靶向疗法来治疗患有EBV相关的癌症的个体。特定实施方案提供使用本文提供的一种或多种方法结合放射疗法来治疗患有EBV相关的癌症的个体。特定实施方案提供使用本文提供的一种或多种方法结合细胞疗法来治疗患有EBV相关的癌症的个体。特定实施方案提供使用本文提供的一种或多种方法结合疫苗接种疗法来治疗患有EBV相关的癌症的个体。特定实施方案提供使用本文提供的一种或多种方法结合基因疗法来治疗患有EBV相关的癌症的个体。特定实施方案提供使用本文提供的一种或多种方法结合选自手术、化疗、免疫疗法、靶向疗法、放射疗法、细胞疗法、疫苗接种疗法或基因疗法的两种或更多种治疗来治疗患有EBV相关的癌症的个体。特定实施方案提供使用本文提供的一种或多种方法结合选自手术、化疗、免疫疗法和放射疗法的两种或更多种疗法来治疗患有EBV相关的癌症的个体。

[0370] 在实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的个体在给药式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物之前未用抗癌疗法治疗。在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的个体在给药式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物之前已经用一种或多种抗癌疗法治疗。在某些实施方案中,如本文所述,待用本文提供的方法之一治疗的个体已经用癌症治疗剂治疗。在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的个体已产生对抗癌疗法的耐药性。在某些实施方案中,待用本文提供的方法治疗的个体患有复发性EBV相关的癌症。在某些实施方案中,待用本文提供的方法治疗的个体患有难治性EBV相关的癌症。在某些实施方案中,待用本文提供的方法治疗的个体患有转移性EBV相关的癌症。在某些实施方案中,待用本文提供的方法治疗的个体患有EBV相关的淋巴瘤。在某些实施方案中,待用本文提供的方法治疗的个体患有伯基特淋巴瘤。

[0371] 在实施方案中,本文提供的方法包括与患者年龄无关治疗个体,但一些疾病或病症在某些年龄组中更常见。本文还提供一种用于治疗经历过手术的个体以试图治疗待治疗疾病或病症的方法。本文还提供一种用于治疗未经历手术的个体以试图治疗待治疗疾病或病症的方法。由于患有EBV相关的癌症的个体具有各种临床表现和不同的临床结果,所以对特定个体的治疗可能根据其预后而不同。熟练的临床医生能够在没有过多实验的情况下容易地确定可以有效用于治疗患有EBV相关的癌症的单个个体的具体辅助药剂(secondary agent)、手术类型以及基于非药物的标准疗法的类型。

[0372] 在本文提供的实施方案中,该方法还可包括一个或多个诊断步骤,以确定例如个体中EBV相关的癌症的类型、特定细胞类型的存在、个体的遗传情况和/或疾病的分期。

[0373] 在本文提供的实施方案中,该方法还可包括在已经将式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物给药至个体之后进行疾病评估的步骤,以确定例如个体中如本文其它地方所述的一种或多种分子标志物的变化、肿瘤大小和位置的变化和/或本领域技术人员用来确定EBV相关的癌症的预后的其它基准。

[0374] 本文的实施方案提供通过例如静脉(IV)、皮下(SC)或口服给药途径给药式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物。本文的某些方法提供通过口服给药途径给药式(I)、

(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物。本文的某些实施方案提供式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物与一种或多种其它活性剂联合给药,以在有需要的个体中提供协同治疗作用。如本文所述,联合给药的药剂可以是癌症治疗剂。在某些实施方案中,可以例如口服或通过注射(例如,IV或SC)来给药一种或多种联合给药的药剂。

[0375] 本文的实施方案提供用于治疗异常细胞增殖病症的方法,其包括使用例如IV、SC和/或口服给药方法给药式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物。本文的某些实施方案提供用于治疗异常细胞增殖病症的方法,其包括使用口服给药方法给药式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物。在某些实施方案中,治疗周期包括经多天(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或多于28天)向有需要的个体给药多次剂量,任选地之后包括治疗给药假期(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或多于28天)。本文提供的方法的合适剂量包括例如,治疗有效量和预防有效量。在具体实施方案中,治疗周期包括每天一次或每天多于一次向有需要的个体给药多次剂量3天、5天、7天、14天、21天或28天。在具体实施方案中,治疗周期包括1天、2天、3天、4天、5天、7天、14天、21天或28天的休息期。在具体实施方案中,个体进行多个治疗周期的治疗,例如多个7天、多个14天、多个21天、多个28天、多个35天或多个42天的治疗周期,总治疗期为约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个月,或大于24个月。在具体实施方案中,个体进行多个治疗周期的治疗,所述多个治疗周期可以相同或不同(例如7天的治疗周期,然后是14天、21天或28天的治疗周期)。

[0376] 在实施方案中,以本文提供的方法给药的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物的量可以例如约1mg/天至约2,000mg/天、约1mg/天至约1,000mg/天、约50mg/天至约500mg/天或约100mg/天至约400mg/天。在某些实施方案中,特定剂量为例如约50mg/天、约75mg/天、约100mg/天、约120mg/天、约140mg/天、约160mg/天、约180mg/天、约200mg/天、约220mg/天、约240mg/天、约240mg/天、约260mg/天、约280mg/天、约300mg/天、约320mg/天、约340mg/天、约360mg/天、约380mg/天、约400mg/天、约420mg/天、约440mg/天、约460mg/天、约480mg/天或约500mg/天。在某些实施方案中,特定剂量为例如最高约50mg/天、最高约75mg/天、最高约100mg/天、最高约125mg/天、最高约150mg/天、最高约175mg/天、最高约200mg/天、最高约225mg/天、最高约250mg/天、最高约275mg/天、最高约300mg/天、最高约325mg/天、最高约350mg/天、最高约325mg/天、最高约350mg/天、最高约375mg/天、最高约400mg/天、最高约425mg/天、最高约450mg/天、最高约475mg/天、最高约500mg/天、最高约750mg/天或最高约1000mg/天。

[0377] 在实施方案中,依据待治疗的疾病和个体的状况,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物可以通过口服、肠胃外(例如,肌内、腹腔内、静脉、CIV、脑池内(intracistemal)注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、鼻内、阴道、直肠、舌下或局部(例如,经皮或局部)给药途径给药。在一些实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物可以单独或与一种或多种活性剂一起以合适的剂量单位与适合每种给药途径的药理学上可接受的赋形剂、载体、辅剂和载剂进行配制。在一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物口服给药。在另一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物肠胃外给药。在又一个实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物静脉给药。在又一个实施方案中,式

(I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物皮下给药。

[0378] 在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物以单剂量(例如单次推注或口服片剂或丸剂)递送;或随时间递送,例如,随时间连续输注或随时间分次推注剂量。在实施方案中,如果需要,可以重复给药式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物,例如,直到患者疾病稳定或消退,或直到患者疾病进展或有不可接受的毒性。例如,实体瘤的稳定疾病通常意指可测量病变的垂直直径自上次测量未增加25%或更多。参见,例如,Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92 (3):205-216 (2000)。通过本领域已知的方法来确定稳定疾病或缺乏稳定疾病,例如患者症状的评估,身体检查,使用X射线、CAT、PET或MRI扫描成像的肿瘤可视化,以及其它通常接受的评估方式。

[0379] 在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天一次(QD)给药,或分为多个日剂量给药,如每天两次(BID)、每天三次(TID)和每天四次(QID)。在实施方案中,给药是连续的(即,连续几天每天或每天),或者是间歇的(例如,按周期(即,包括数天、数周或数月的休息时间不给药))。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天给药,例如,一段时间内每天一次或多于一次。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物在至少7天的不间断时间内每天给药,在一些实施方案中,最多52周。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物间歇地给药,即以规则或不规则的间隔停止和开始。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每周给药1至6天。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物周期给药(例如,约1、2、3、4、5、6、7或8个连续周每天给药,然后约1、2、3或4周不给药的休息期)。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物隔天给药。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物周期给药(例如,每天给药,或连续一定时间给药,间歇休息期)。

[0380] 在实施方案中,给药频率为约每天至约每月。在某些实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每隔一天一次、每周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次给药。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天一次给药。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天两次给药。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天三次给药。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天四次给药。

[0381] 在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天给药一次,持续一天至六个月、一周至三个月、一周至四周、一周至三周或一周至两周。在某些实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天给药一次,持续一周、两周、三周或四周。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天给药一次,持续一周。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天给药一次,持续两周。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天给药一次,持续三周。在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天给药一次,持续四周。

[0382] 在实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物每天给药一次,持续约1周、约2周、约3周、约4周、约6周、约9周、约12周、约15周、约18周、约21周或约26周。在某些实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物间歇给药。在某些实施方案中,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物以约50mg/天至约1,000mg/天的量间歇给药。在某些实施

方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物以约100mg/天至约500mg/天的量间歇给药。在某些实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物连续给药。在某些实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物以约50mg/天至约1,000mg/天的量连续给药。在某些实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物以约100mg/天至约500mg/天的量连续给药。

[0383] 在某些实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物周期性给药至患者。周期疗法包括给药活性剂一段时间,然后休息一段时间,重复该顺序给药。周期疗法可以减少耐药性的产生,避免或减少副作用,和/或提高治疗效果。

[0384] 药盒

[0385] 本文另一方面提供药盒,其包括本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药物组合物。药盒通常是容纳各种组分的物理结构的形式,如下所述,并可以用于例如实践本文所述的方法。

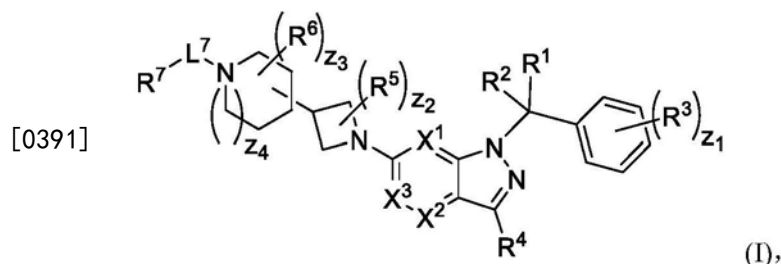
[0386] 在实施方案中,药盒包括一种或多种本文公开的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物(例如,于无菌容器中提供),其可为适合给药至个体的药物组合物的形式。本文所述的化合物可以即用的形式(例如,口服制剂如片剂或胶囊,或可注射形式如无菌溶液)或以给药前需要例如复原或稀释的形式(例如,散剂)提供。在实施方案中,当式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物为需要由使用者复原或稀释的形式时,药盒还包括稀释剂(例如,无菌水)、缓冲剂、药学上可接受的赋形剂等,与化合物一起包装或分开包装。在实施方案中,药盒的各组分可以封装在单独的容器中,并且所有各种容器可以在单个包装内。在实施方案中,本公开的药盒可以设计成用于适当保持其中所容纳组分所需的条件(例如,冷藏或冷冻)。

[0387] 在实施方案中,药盒含有标签或包装插页,包括其中组分的说明信息及其使用说明(例如,给药参数、活性成分的临床药理学,包括作用机制、药代动力学和药效学、副作用、禁忌症等)。标签或插页包括制造商的信息,如批号和有效期。在实施方案中,标签或包装插页整合在容纳组分的物理结构中、分开含在物理结构内或者固定在药盒的组件上(例如,安瓿、管或小瓶)。

[0388] 在实施方案中,标签或插页另外包括或整合在计算机可读取载体中,如磁盘(例如,硬盘、卡、存储磁盘),光盘,如CD-或DVD-ROM/RAM、DVD、MP3、磁带,或电子存储介质,如RAM和ROM或这些的混合式,如磁盘/光盘存储介质、FLASH介质或存储型卡。在一些实施方案中,药盒中没有真实的说明书,但会提供从例如网络的远程来源获取说明书的方式。

[0389] P实施方案

[0390] 实施方案P1. 治疗EB病毒(EBV)阳性的恶性肿瘤的方法,所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的式(I)的化合物:



[0392] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0393] X^1 是 CR^8 或N;

[0394] X^2 是 CR^9 或N;

[0395] X^3 是 CR^{10} 或N;

[0396] $n_1, n_2, n_3, n_4, n_5, n_6, n_7, n_8, n_9$ 和 n_{10} 独立地是0至4的整数;

[0397] $m_1, m_2, m_3, m_4, m_5, m_6, m_7, m_8, m_9, m_{10}, v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_7, v_8, v_9$ 和 v_{10} 独立地是1或2;

[0398] z_1 是0至5的整数;

[0399] z_2 是0至2的整数;

[0400] z_3 是0至11的整数;

[0401] z_4 是0至2的整数;

[0402] L^7 是键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{7.2B}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基;

[0403] R^1 是氢、卤素、 $-CX^{1.1_3}$ 、 $-CHX^{1.1_2}$ 、 $-CH_2X^{1.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n_1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1.1_3}$ 、 $-OCHX^{1.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0404] R^2 是氢、卤素、 $-CX^{2.1_3}$ 、 $-CHX^{2.1_2}$ 、 $-CH_2X^{2.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n_2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v_2}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_{m_2}$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2.1_3}$ 、 $-OCHX^{2.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0405] R^3 独立地是氢、卤素、 $-CX^{3.1_3}$ 、 $-CHX^{3.1_2}$ 、 $-CH_2X^{3.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n_3}R^{3A}$ 、 $-SO_{v_3}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_{m_3}$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3.1_3}$ 、 $-OCHX^{3.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0406] R^4 是氢、卤素、 $-CX^{4.1_3}$ 、 $-CHX^{4.1_2}$ 、 $-CH_2X^{4.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n_4}R^{4A}$ 、 $-SO_{v_4}NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_{m_4}$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4.1_3}$ 、 $-OCHX^{4.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0407] R^5 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{5.1_3}$ 、 $-CHX^{5.1_2}$ 、 $-CH_2X^{5.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n_5}R^{5A}$ 、 $-SO_{v_5}NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_{m_5}$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5.1_3}$ 、 $-OCHX^{5.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0408] R^6 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{6.1}_3$ 、 $-CHX^{6.1}_2$ 、 $-CH_2X^{6.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n6}R^{6A}$ 、 $-SO_{v6}NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHN R^{6BR^{6C}}$ 、 $-ONR^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-N(O)_{m6}$ 、 $-NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-C(O)R^{6D}$ 、 $-C(O)OR^{6D}$ 、 $-C(O)NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-OR^{6A}$ 、 $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6BC}(O)R^{6D}$ 、 $-NR^{6BC}(O)OR^{6D}$ 、 $-NR^{6B}OR^{6D}$ 、 $-OCX^{6.1}_3$ 、 $-OCHX^{6.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0409] R^7 是氢、卤素、 $-CX^{7.1}_3$ 、 $-CHX^{7.1}_2$ 、 $-CH_2X^{7.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n7}R^{7A}$ 、 $-SO_{v7}NR^{7BR^{7C}}$ 、 $-NHN R^{7BR^{7C}}$ 、 $-ONR^{7BR^{7C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{7BR^{7C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{7BR^{7C}}$ 、 $-N(O)_{m7}$ 、 $-NR^{7BR^{7C}}$ 、 $-C(O)R^{7D}$ 、 $-C(O)OR^{7D}$ 、 $-C(O)NR^{7BR^{7C}}$ 、 $-OR^{7A}$ 、 $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ 、 $-NR^{7BC}(O)R^{7D}$ 、 $-NR^{7BC}(O)OR^{7D}$ 、 $-NR^{7B}OR^{7D}$ 、 $-OCX^{7.1}_3$ 、 $-OCHX^{7.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0410] R^8 是氢、卤素、 $-CX^{8.1}_3$ 、 $-CHX^{8.1}_2$ 、 $-CH_2X^{8.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v8}NR^{8BR^{8C}}$ 、 $-NHN R^{8BR^{8C}}$ 、 $-ONR^{8BR^{8C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{8BR^{8C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{8BR^{8C}}$ 、 $-N(O)_{m8}$ 、 $-NR^{8BR^{8C}}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8BR^{8C}}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8BC}(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8BC}(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8.1}_3$ 、 $-OCHX^{8.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0411] R^9 是氢、卤素、 $-CX^{9.1}_3$ 、 $-CHX^{9.1}_2$ 、 $-CH_2X^{9.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9BR^{9C}}$ 、 $-NHN R^{9BR^{9C}}$ 、 $-ONR^{9BR^{9C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{9BR^{9C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{9BR^{9C}}$ 、 $-N(O)_{m9}$ 、 $-NR^{9BR^{9C}}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9BR^{9C}}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9BC}(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9BC}(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9.1}_3$ 、 $-OCHX^{9.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

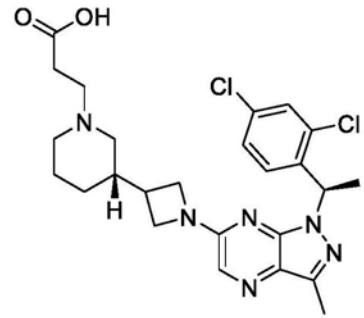
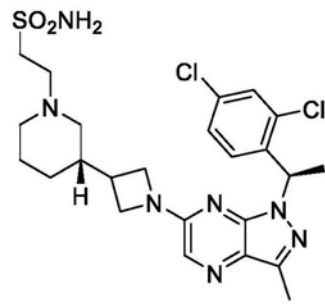
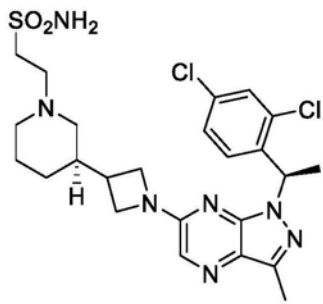
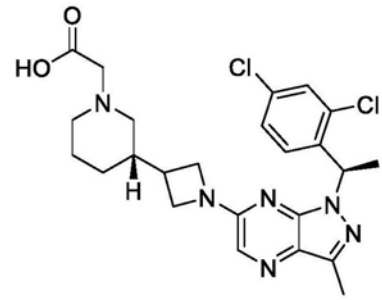
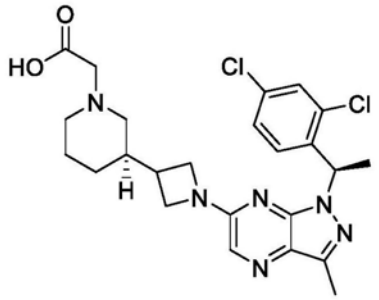
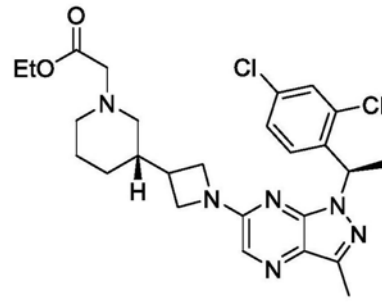
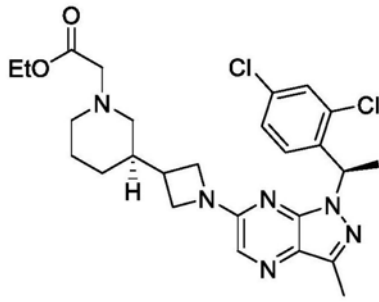
[0412] R^{10} 是氢、卤素、 $-CX^{10.1}_3$ 、 $-CHX^{10.1}_2$ 、 $-CH_2X^{10.1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10BR^{10C}}$ 、 $-NHN R^{10BR^{10C}}$ 、 $-ONR^{10BR^{10C}}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{10BR^{10C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{10BR^{10C}}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10BR^{10C}}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10BR^{10C}}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10BC}(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10BC}(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10.1}_3$ 、 $-OCHX^{10.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

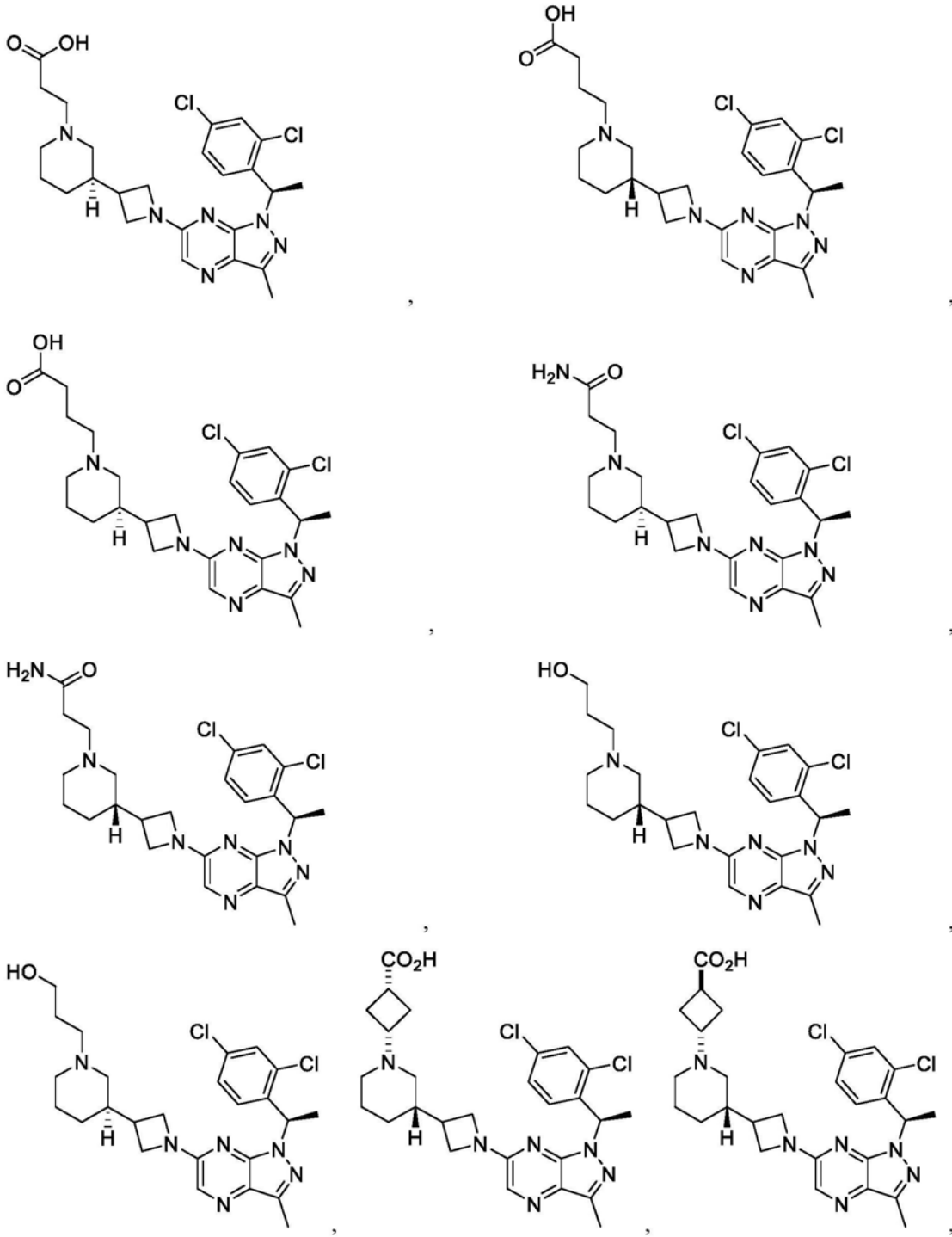
[0413] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{7D} 、 R^{8A} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{8D} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 和 R^{10D} 独立地是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{10B} 和 R^{10C} 取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；且

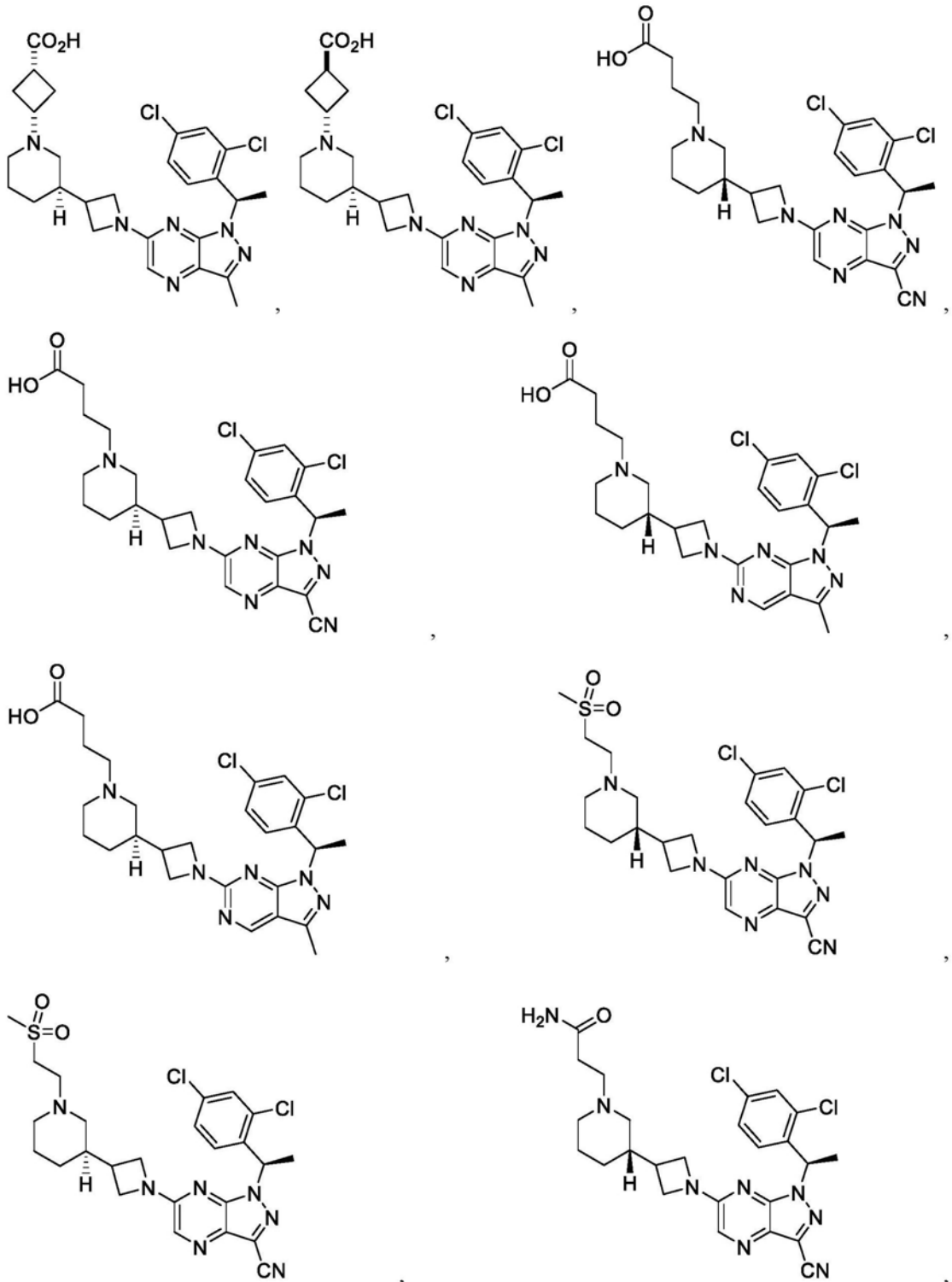
[0414] $X^{1.1}$ 、 $X^{2.1}$ 、 $X^{3.1}$ 、 $X^{4.1}$ 、 $X^{5.1}$ 、 $X^{6.1}$ 、 $X^{7.1}$ 、 $X^{8.1}$ 、 $X^{9.1}$ 和 $X^{10.1}$ 独立地是 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ ，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 中的至少一个是N。

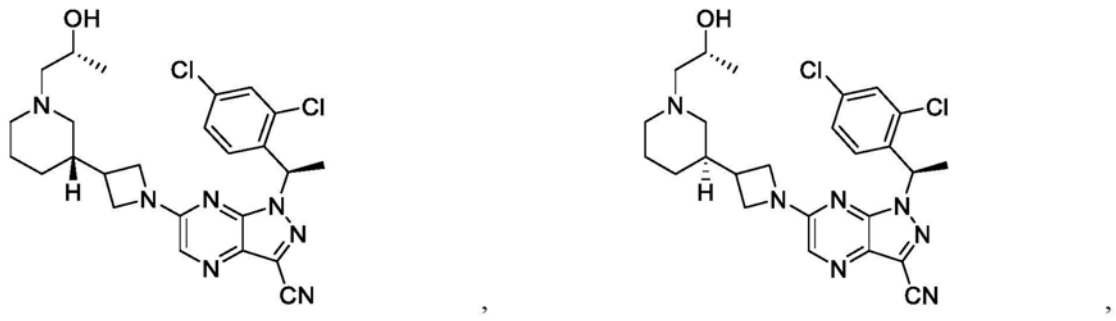
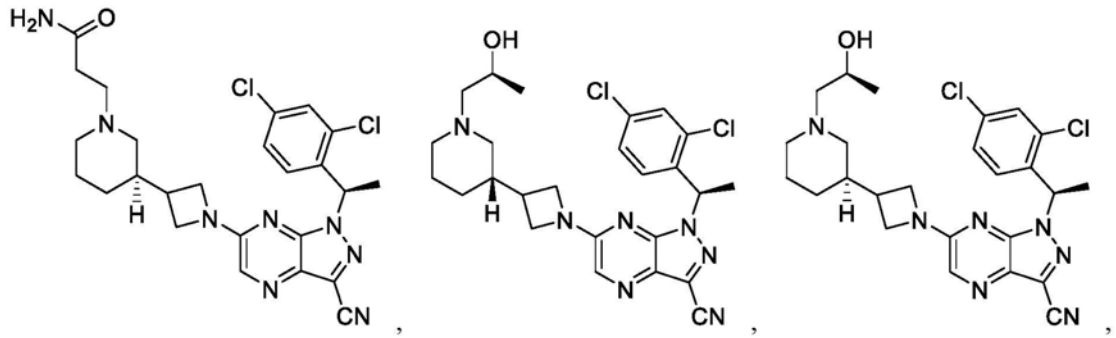
[0415] 实施方案P2.实施方案P1的方法，其中所述化合物是：

[0416]

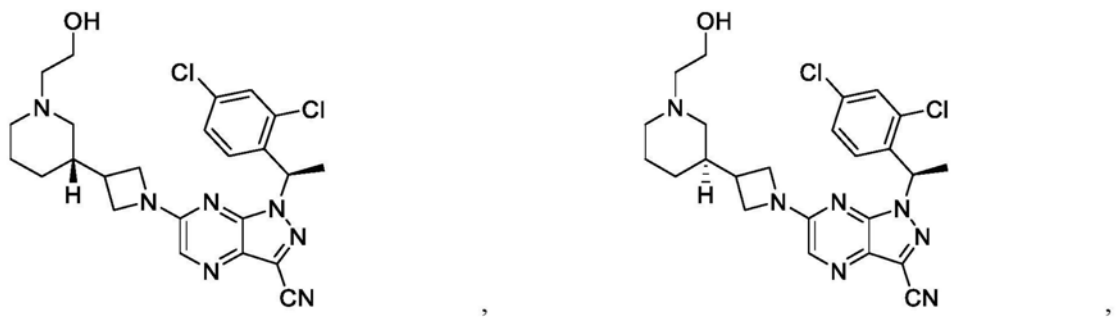
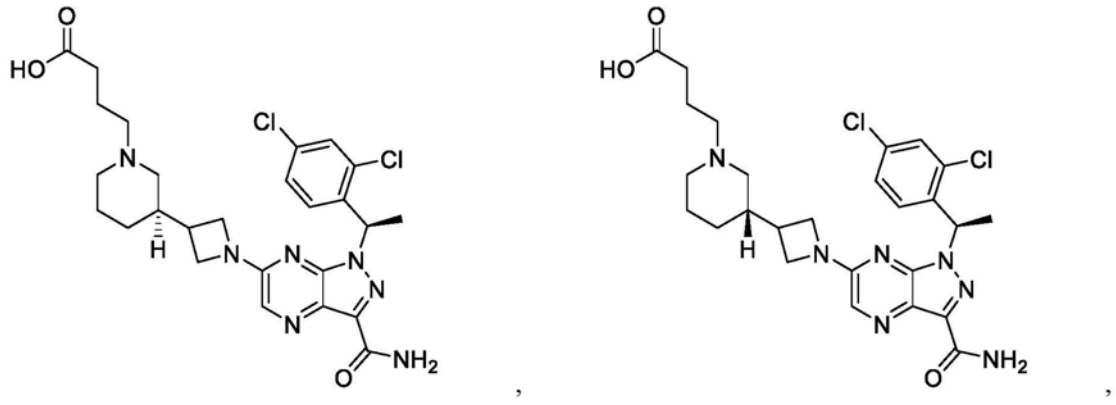


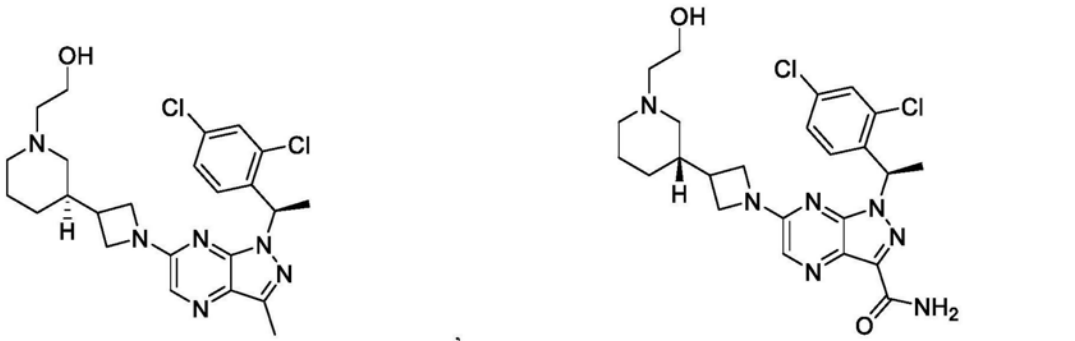
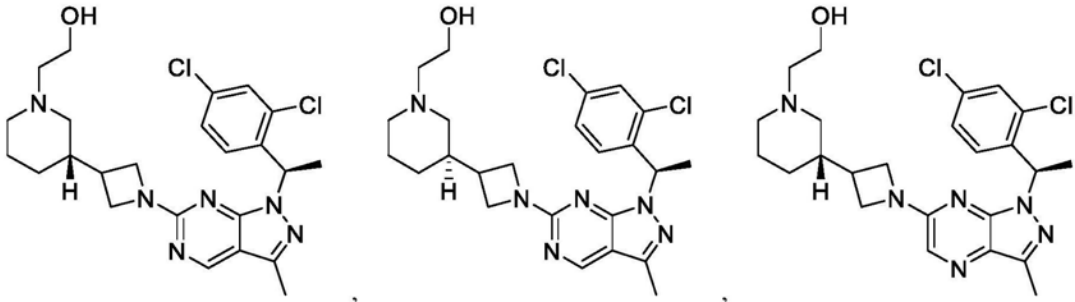




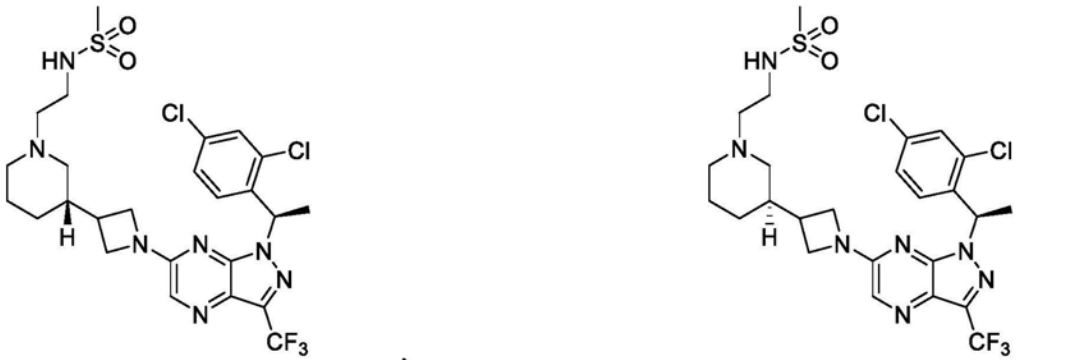
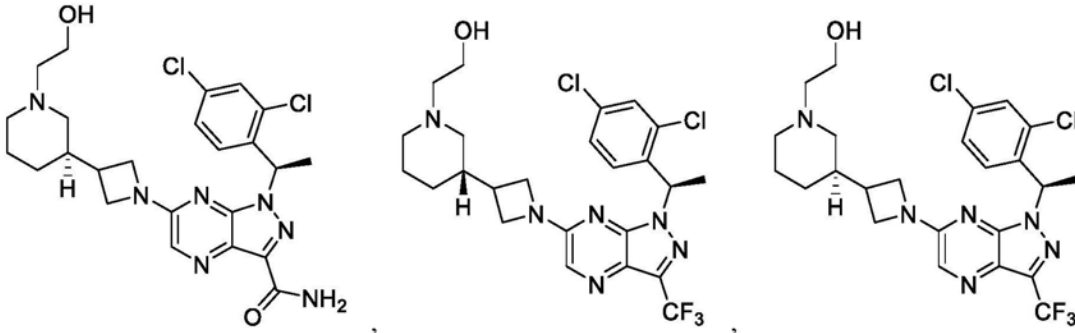


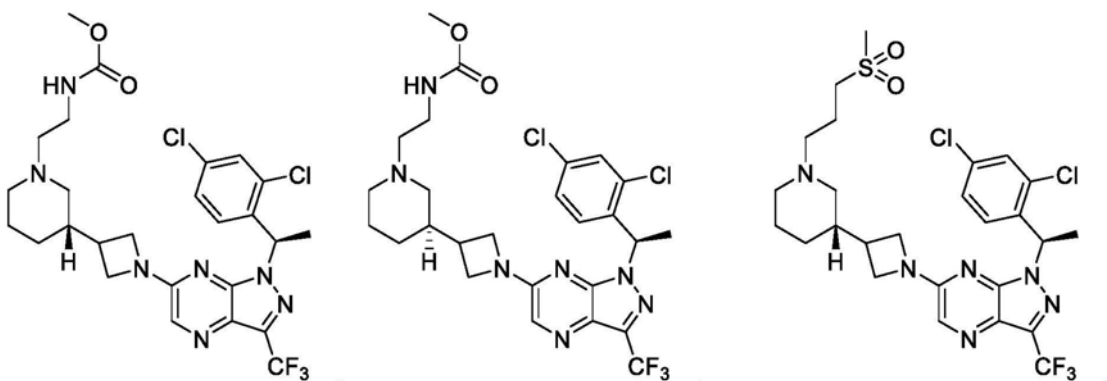
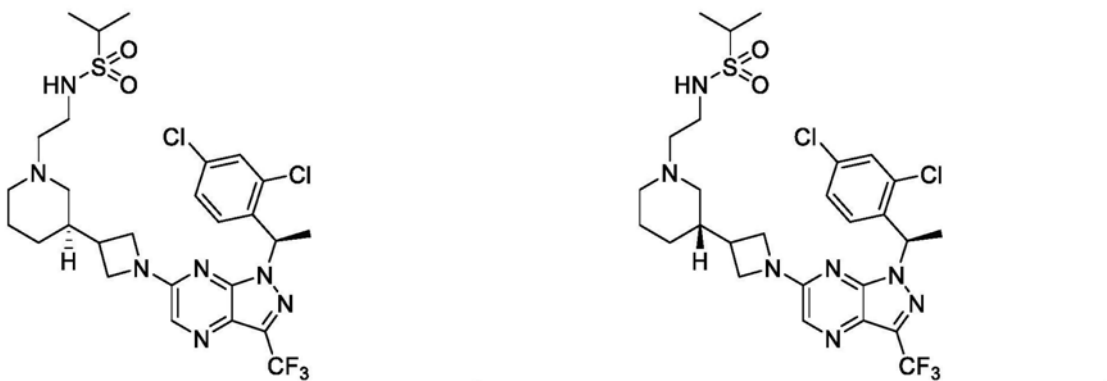
[0419]



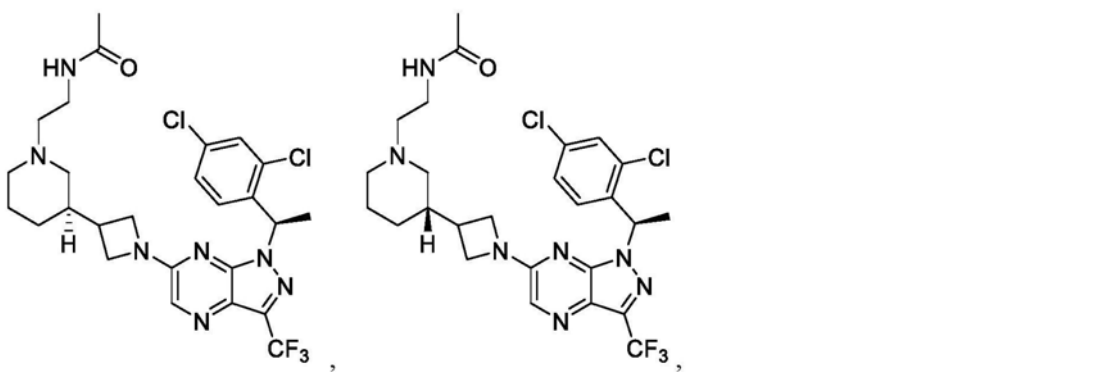
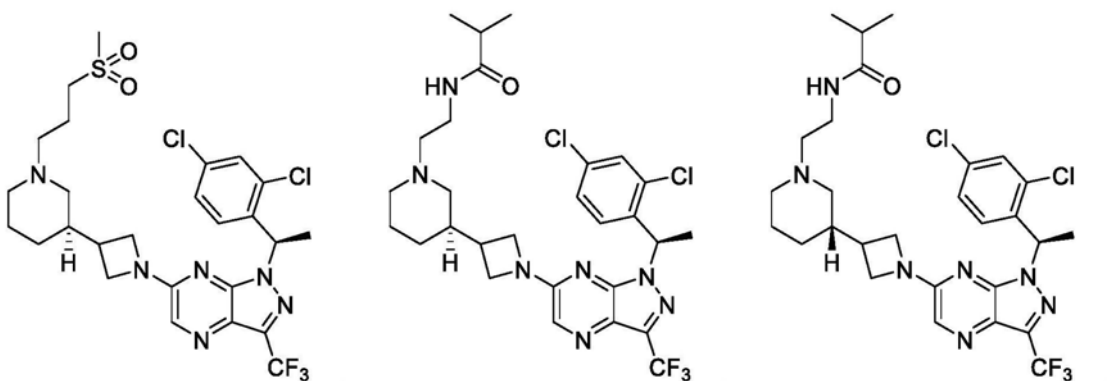


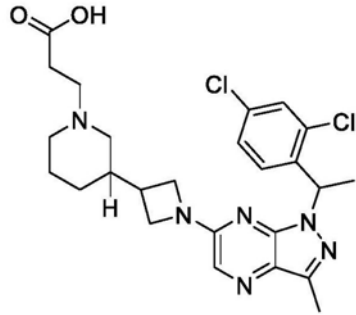
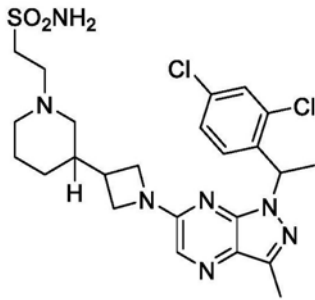
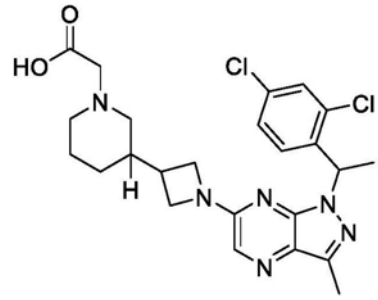
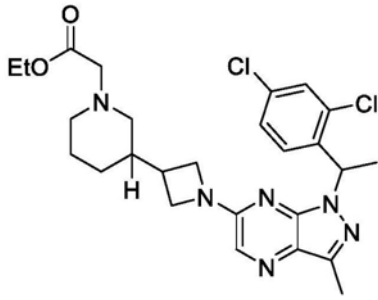
[0420]



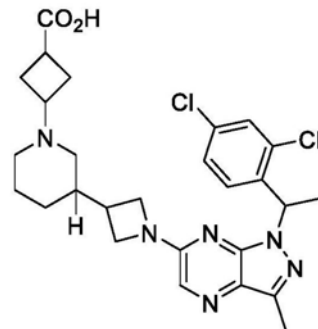
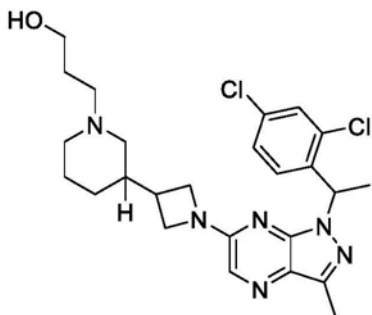
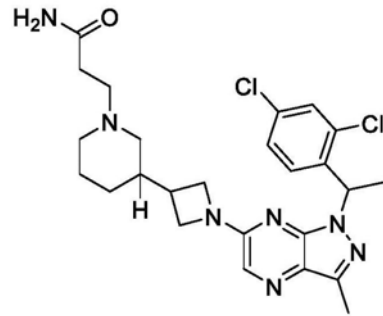
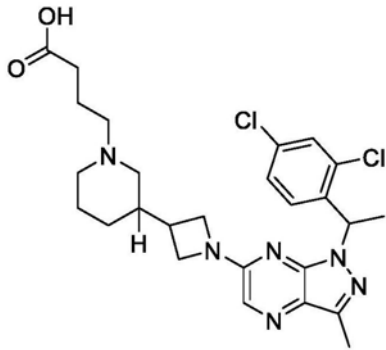


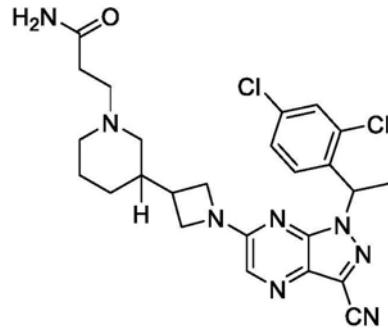
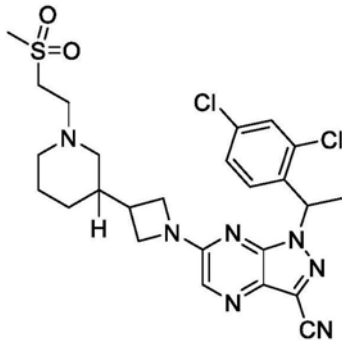
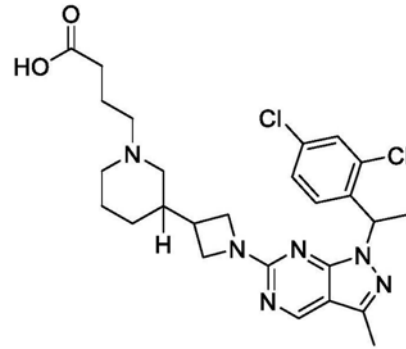
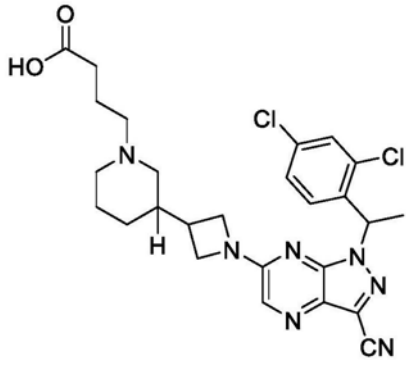
[0421]



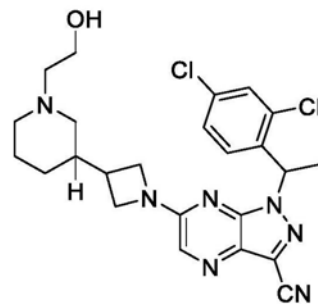
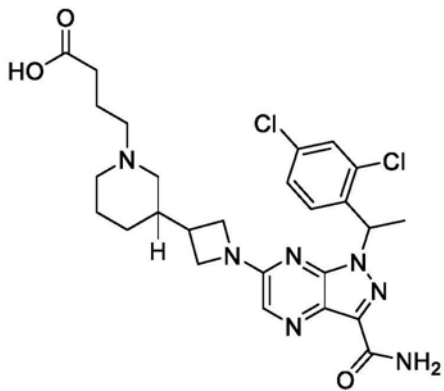
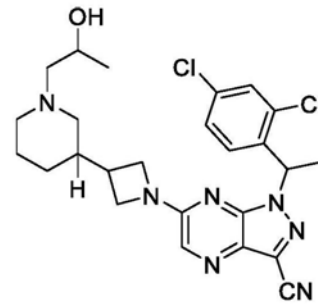
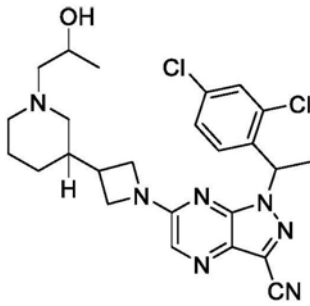


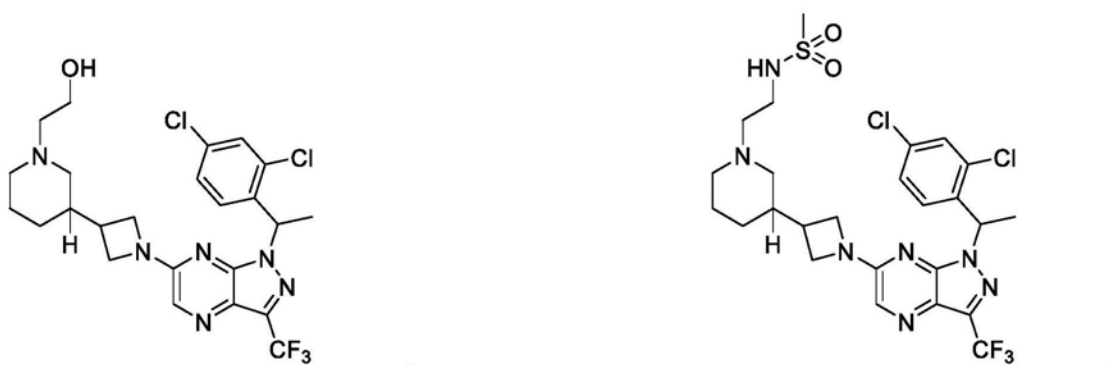
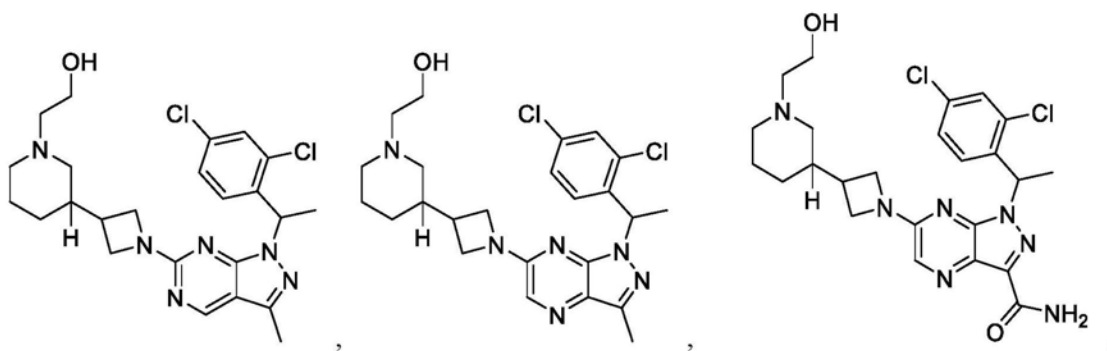
[0422]



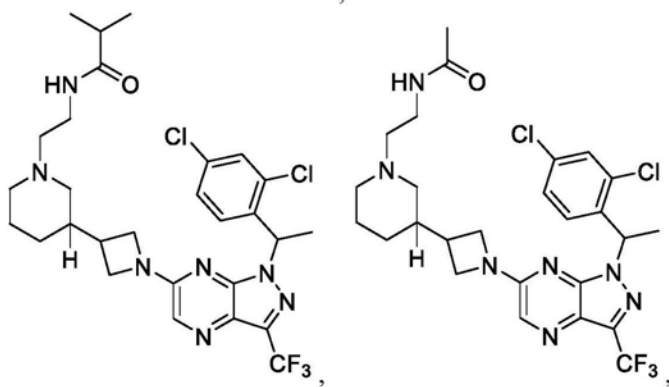
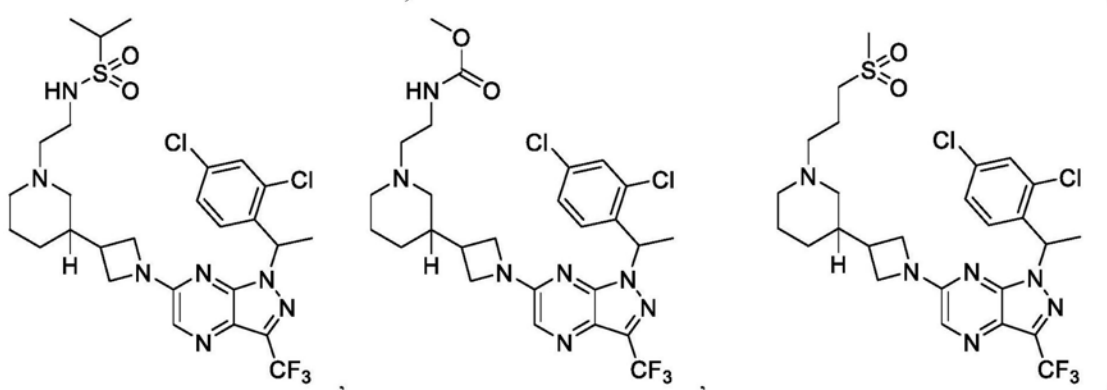


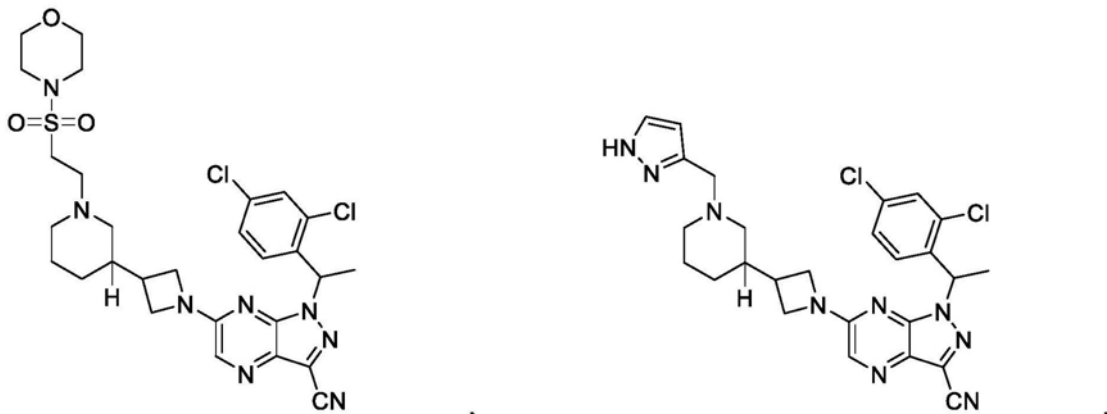
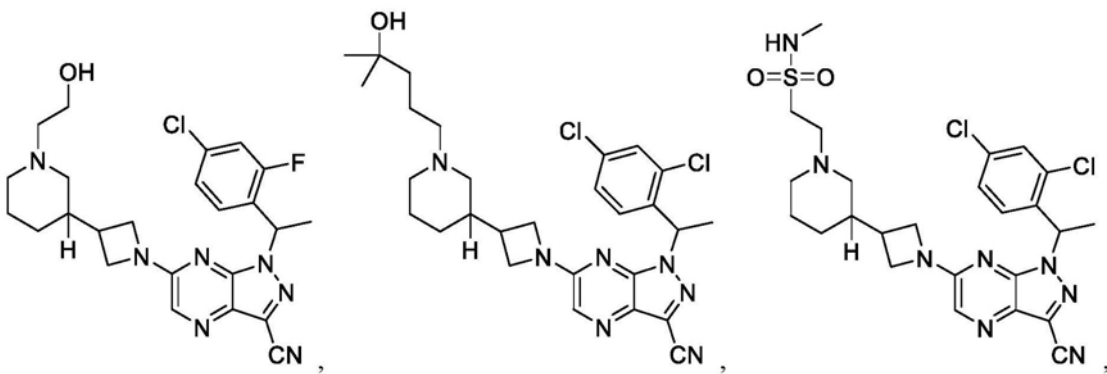
[0423]



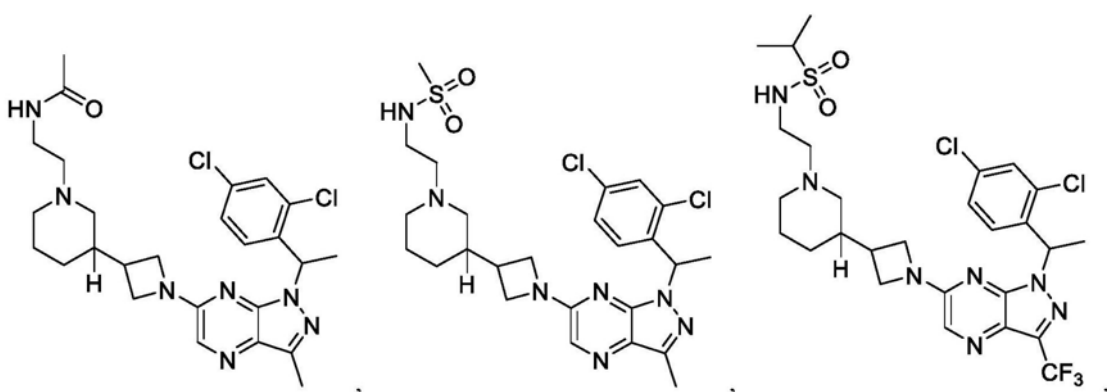
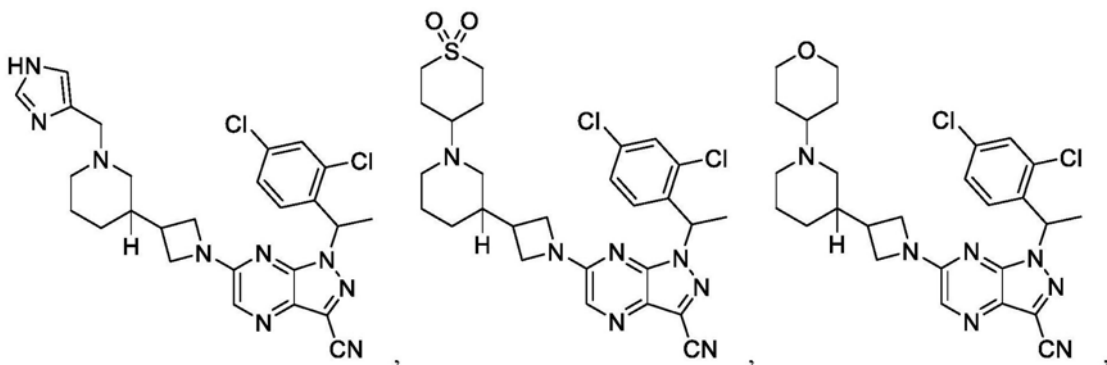


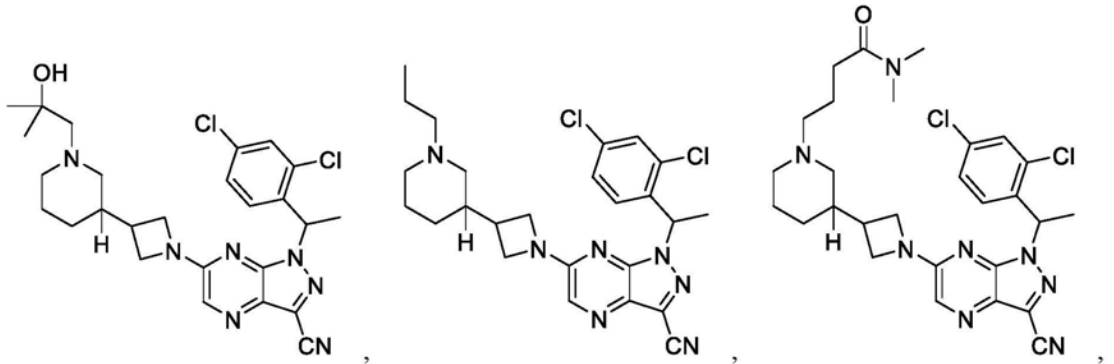
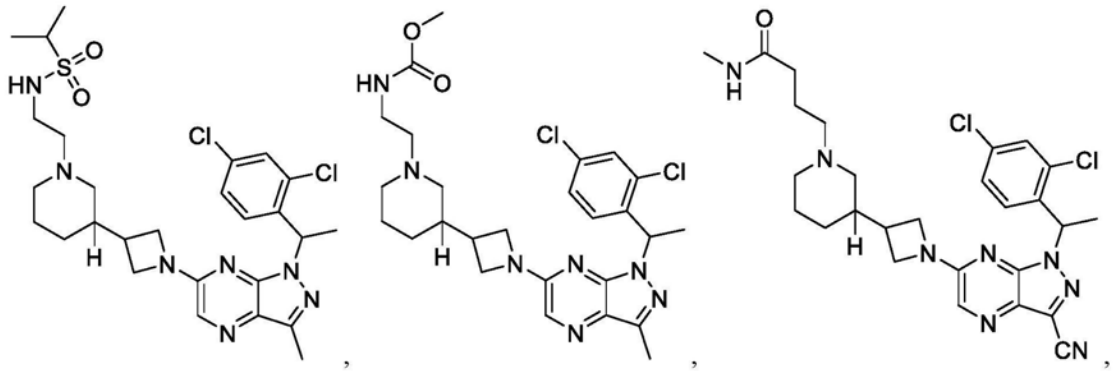
[0424]



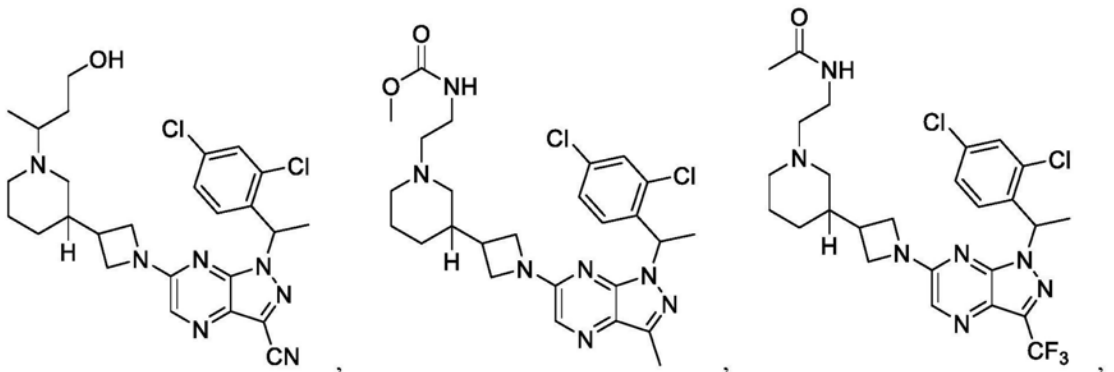
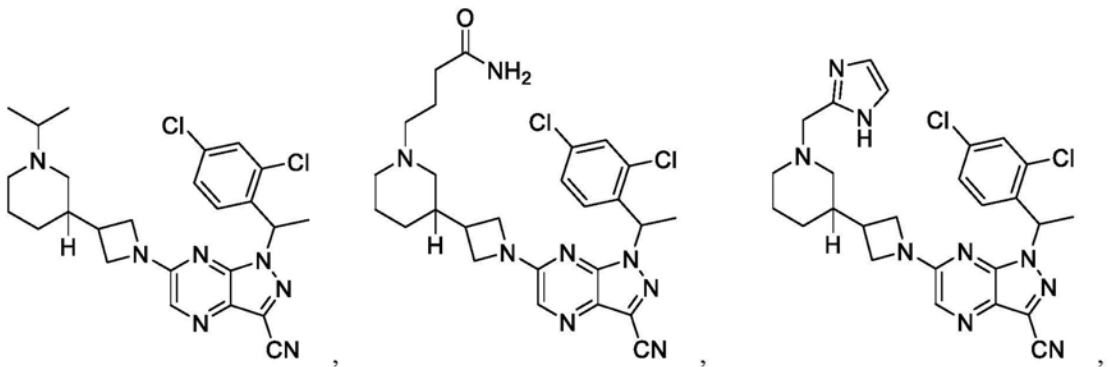


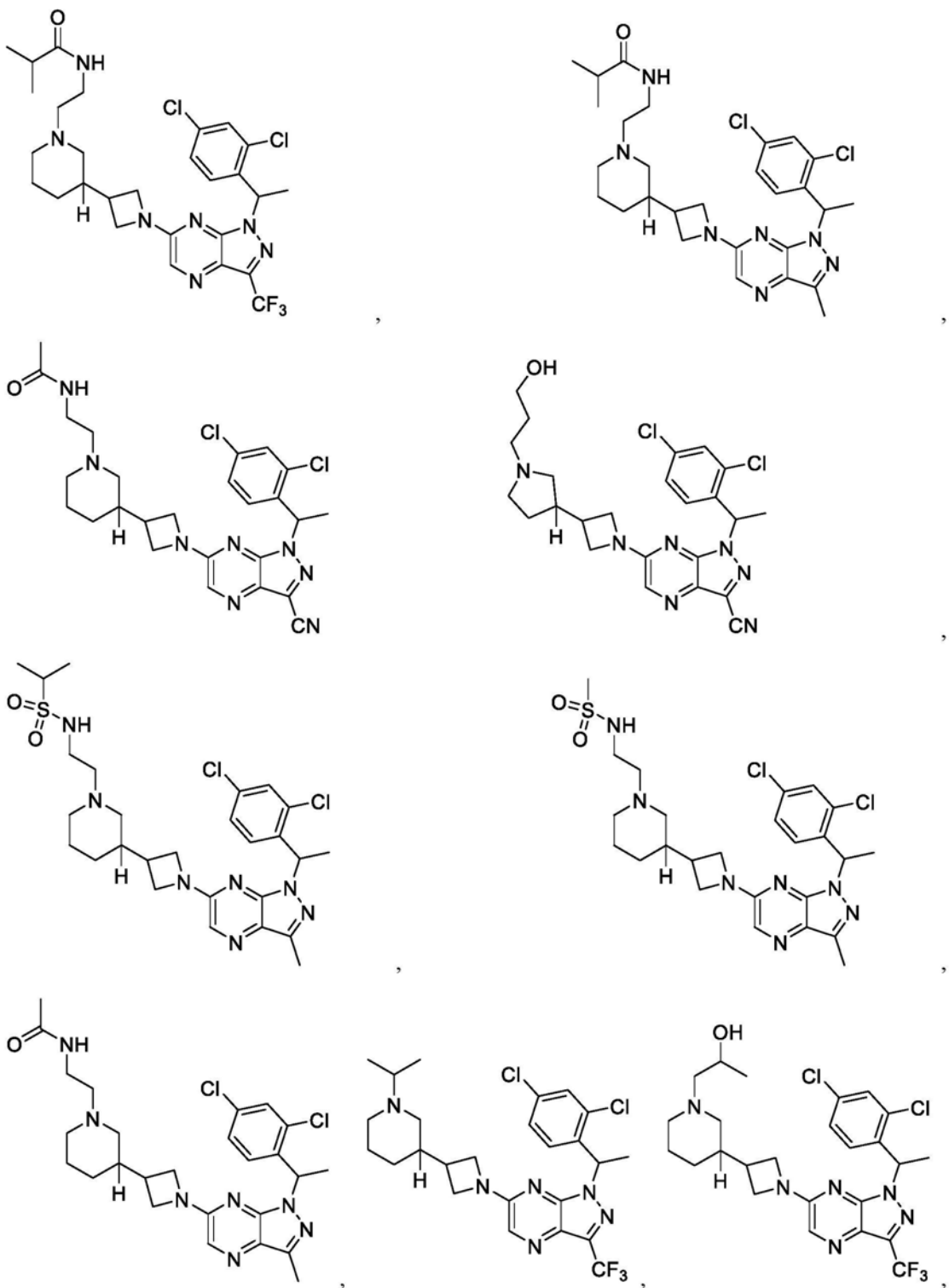
[0425]

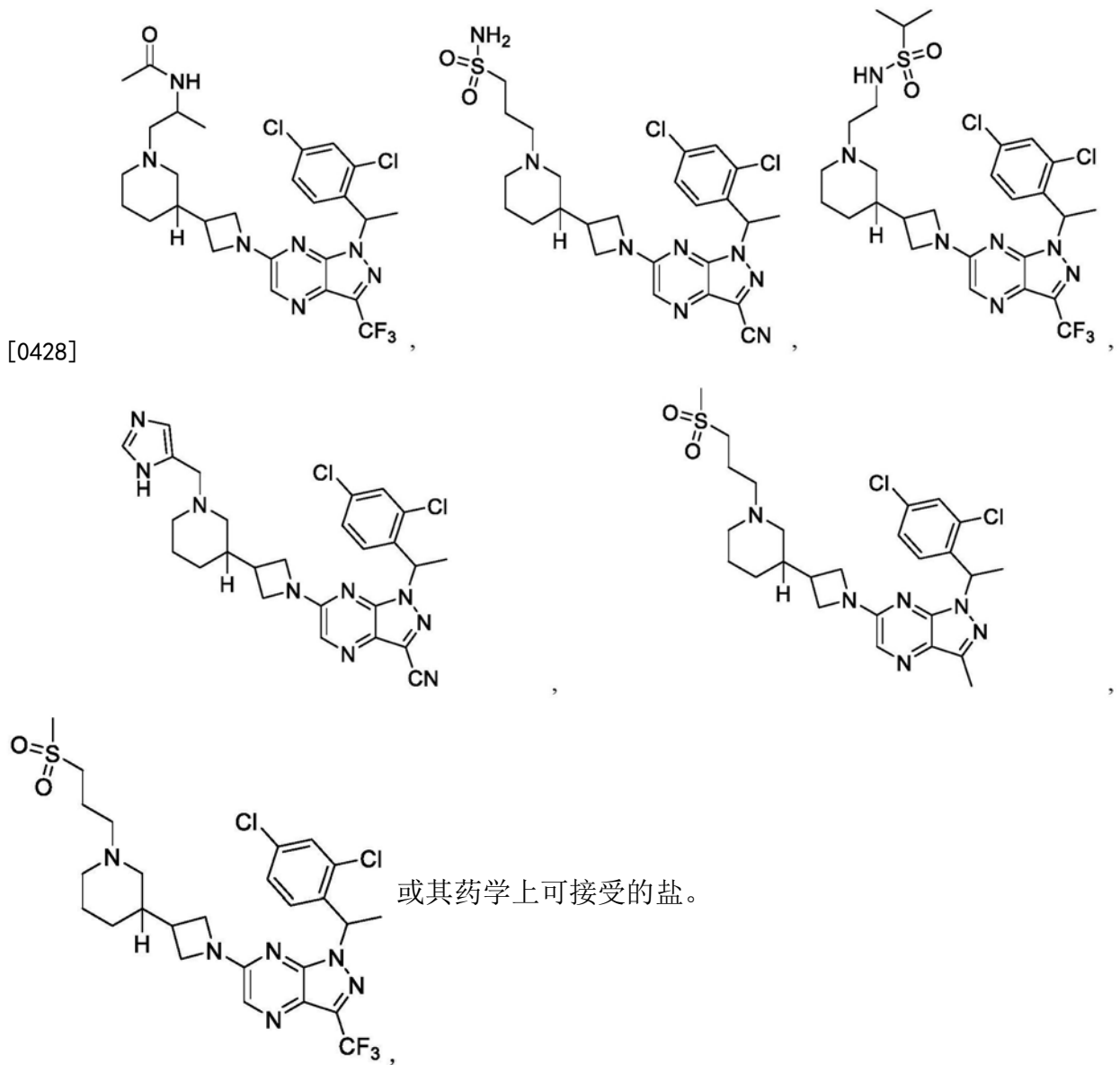




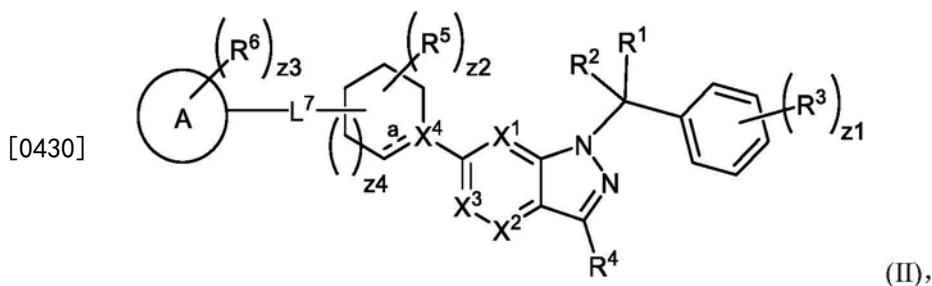
[0426]







[0429] 实施方案P3. 治疗EB病毒 (EBV) 阳性的恶性肿瘤的方法, 所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的式 (II) 的化合物:



[0431] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0432] A是取代或未取代的杂环烷基;

[0433] X¹是CR⁸或N;

[0434] X²是CR⁹或N;

[0435] X³是CR¹⁰或N;

- [0436] X^4 是C、 CR^{11} 或N;
- [0437] z_1 是0至5的整数;
- [0438] z_2 是0至13的整数;
- [0439] z_3 是0至12的整数;
- [0440] z_4 是0至3的整数;
- [0441] $\text{-}\underline{\underline{a}}\text{-}$ 是单键或双键,其中如果 $\text{-}\underline{\underline{a}}\text{-}$ 是单键,则 X^4 是 CR^{11} 或N,并且如果 $\text{-}\underline{\underline{a}}\text{-}$ 是双键,则 X^4 是C;
- [0442] L^7 是键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{7B}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基;
- [0443] R^1 是氢、卤素、 $-CX^{1.1_3}$ 、 $-CHX^{1.1_2}$ 、 $-CH_2X^{1.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHNR^{1BR^{1C}}$ 、 $-ONR^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1BSO_2R^{1A}}$ 、 $-NR^{1BC(O)R^{1D}}$ 、 $-NR^{1BC(O)OR^{1D}}$ 、 $-NR^{1BOR^{1D}}$ 、 $-OCX^{1.1_3}$ 、 $-OCHX^{1.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0444] R^2 是氢、卤素、 $-CX^{2.1_3}$ 、 $-CHX^{2.1_2}$ 、 $-CH_2X^{2.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHNR^{2BR^{2C}}$ 、 $-ONR^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2BSO_2R^{2A}}$ 、 $-NR^{2BC(O)R^{2D}}$ 、 $-NR^{2BC(O)OR^{2D}}$ 、 $-NR^{2BOR^{2D}}$ 、 $-OCX^{2.1_3}$ 、 $-OCHX^{2.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0445] R^3 独立地是氢、卤素、 $-CX^{3.1_3}$ 、 $-CHX^{3.1_2}$ 、 $-CH_2X^{3.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n3}R^{3A}$ 、 $-SO_{v3}NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-NHNR^{3BR^{3C}}$ 、 $-ONR^{3BR^{3C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{3BR^{3C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-N(O)_{m3}$ 、 $-NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3BSO_2R^{3A}}$ 、 $-NR^{3BC(O)R^{3D}}$ 、 $-NR^{3BC(O)OR^{3D}}$ 、 $-NR^{3BOR^{3D}}$ 、 $-OCX^{3.1_3}$ 、 $-OCHX^{3.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0446] R^4 是氢、卤素、 $-CX^{4.1_3}$ 、 $-CHX^{4.1_2}$ 、 $-CH_2X^{4.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{4A}$ 、 $-SO_{v4}NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-NHNR^{4BR^{4C}}$ 、 $-ONR^{4BR^{4C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{4BR^{4C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-N(O)_{m4}$ 、 $-NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4BSO_2R^{4A}}$ 、 $-NR^{4BC(O)R^{4D}}$ 、 $-NR^{4BC(O)OR^{4D}}$ 、 $-NR^{4BOR^{4D}}$ 、 $-OCX^{4.1_3}$ 、 $-OCHX^{4.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0447] R^5 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{5.1_3}$ 、 $-CHX^{5.1_2}$ 、 $-CH_2X^{5.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{5A}$ 、 $-SO_{v5}NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-NHNR^{5BR^{5C}}$ 、 $-ONR^{5BR^{5C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{5BR^{5C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-N(O)_{m5}$ 、 $-NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5BSO_2R^{5A}}$ 、 $-NR^{5BC(O)R^{5D}}$ 、 $-NR^{5BC(O)OR^{5D}}$ 、 $-NR^{5BOR^{5D}}$ 、 $-OCX^{5.1_3}$ 、 $-OCHX^{5.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0448] R^6 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{6.1_3}$ 、 $-CHX^{6.1_2}$ 、 $-CH_2X^{6.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n6}R^{6A}$ 、 $-SO_{v6}NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHNR^{6BR^{6C}}$ 、 $-ONR^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-N(O)_{m6}$ 、 $-NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-C(O)R^{6D}$ 、 $-C(O)OR^{6D}$ 、 $-C(O)NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-OR^{6A}$ 、 $-NR^{6BSO_2R^{6A}}$ 、 $-NR^{6BC(O)R^{6D}}$ 、 $-NR^{6BC(O)OR^{6D}}$ 、 $-NR^{6BOR^{6D}}$ 、 $-OCX^{6.1_3}$ 、 $-OCHX^{6.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未

取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0449] R^8 是氢、卤素、 $-CX^{8.1}_3$ 、 $-CHX^{8.1}_2$ 、 $-CH_2X^{8.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-ONR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-N(O)_{m8}$ 、 $-NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8.1}_3$ 、 $-OCHX^{8.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0450] R^9 是氢、卤素、 $-CX^{9.1}_3$ 、 $-CHX^{9.1}_2$ 、 $-CH_2X^{9.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_{m9}$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9.1}_3$ 、 $-OCHX^{9.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0451] R^{10} 是氢、卤素、 $-CX^{10.1}_3$ 、 $-CHX^{10.1}_2$ 、 $-CH_2X^{10.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10.1}_3$ 、 $-OCHX^{10.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0452] R^{11} 是氢、卤素、 $-CX^{11.1}_3$ 、 $-CHX^{11.1}_2$ 、 $-CH_2X^{11.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n11}R^{11A}$ 、 $-SO_{v11}NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHN R^{11B}R^{11C}$ 、 $-ONR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-N(O)_{m11}$ 、 $-NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-C(O)R^{11D}$ 、 $-C(O)OR^{11D}$ 、 $-C(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-OR^{11A}$ 、 $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$ 、 $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$ 、 $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$ 、 $-NR^{11B}OR^{11D}$ 、 $-OCX^{11.1}_3$ 、 $-OCHX^{11.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0453] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{8A} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{8D} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{10D} 、 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 和 R^{11D} 独立地是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^{1B} 和 R^{1C} 、 R^{2B} 和 R^{2C} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 、 R^{4B} 和 R^{4C} 、 R^{5B} 和 R^{5C} 、 R^{6B} 和 R^{6C} 、 R^{8B} 和 R^{8C} 、 R^{9B} 和 R^{9C} 、 R^{10B} 和 R^{10C} 、 R^{11B} 和 R^{11C} 取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；

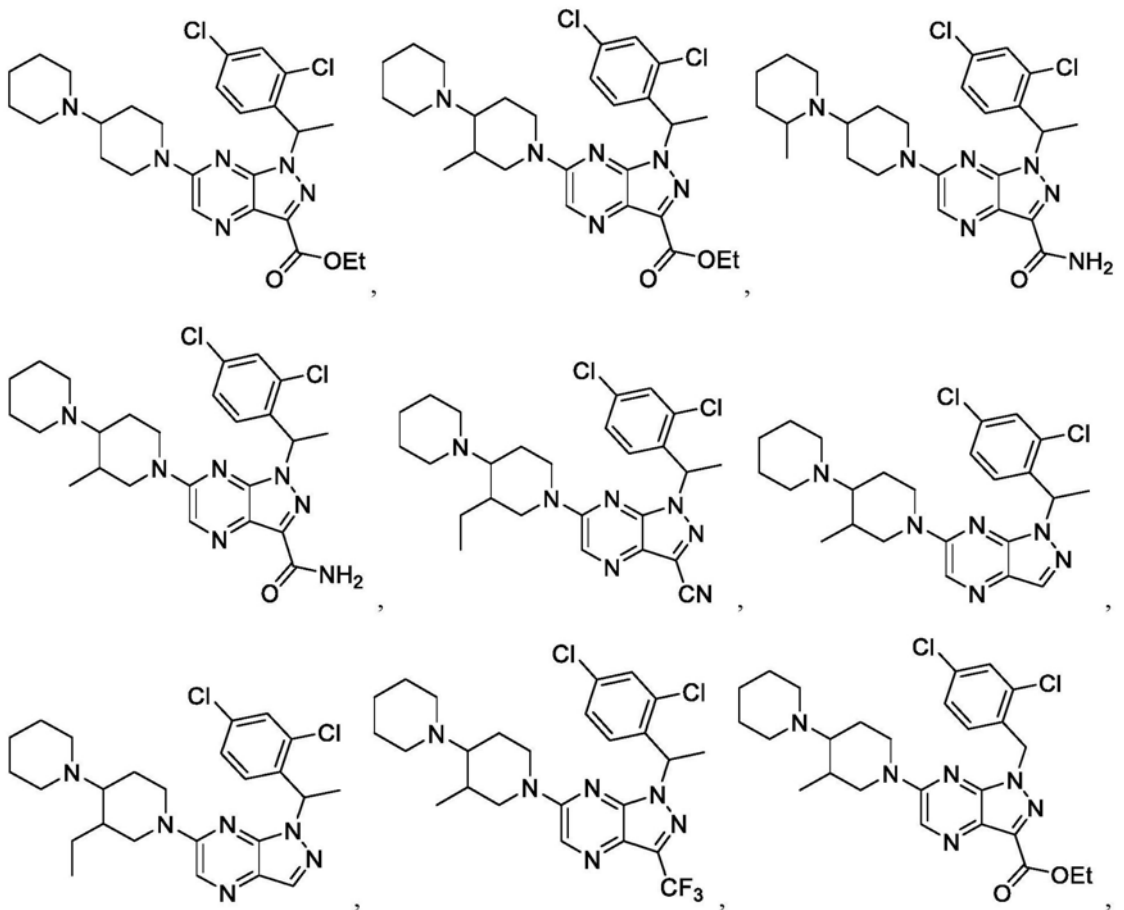
[0454] $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $n8$ 、 $n9$ 、 $n10$ 和 $n11$ 独立地是0至4的整数；

[0455] $m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 $m6$ 、 $m8$ 、 $m9$ 、 $m10$ 、 $m11$ 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v3$ 、 $v4$ 、 $v5$ 、 $v6$ 、 $v8$ 、 $v9$ 、 $v10$ 和 $v11$ 独立地是1或2；且

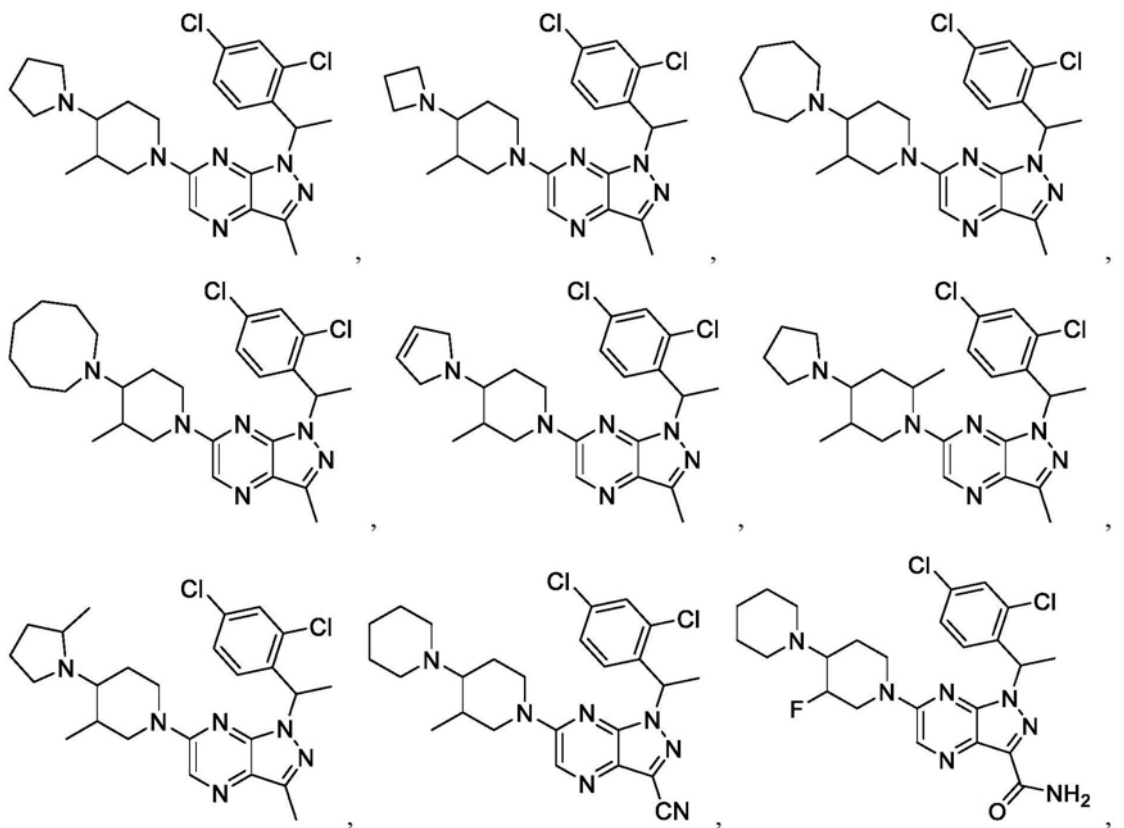
[0456] $X^{1.1}$ 、 $X^{2.1}$ 、 $X^{3.1}$ 、 $X^{4.1}$ 、 $X^{5.1}$ 、 $X^{6.1}$ 、 $X^{8.1}$ 、 $X^{9.1}$ 、 $X^{10.1}$ 和 $X^{11.1}$ 独立地是 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ ，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 中的至少一个是N。

[0457] 实施方案P4. 实施方案P3的方法，其中所述化合物是：

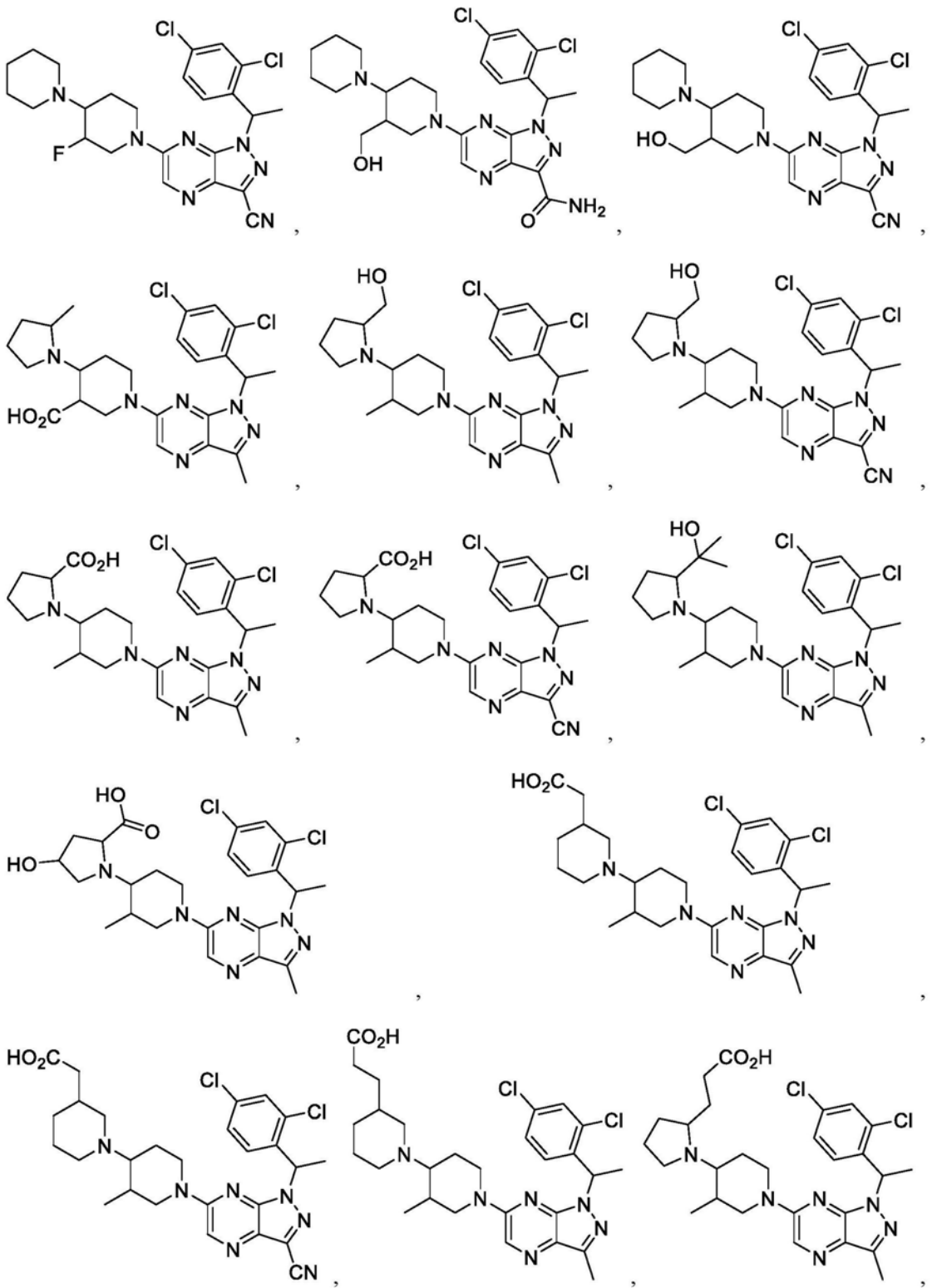
[0458]



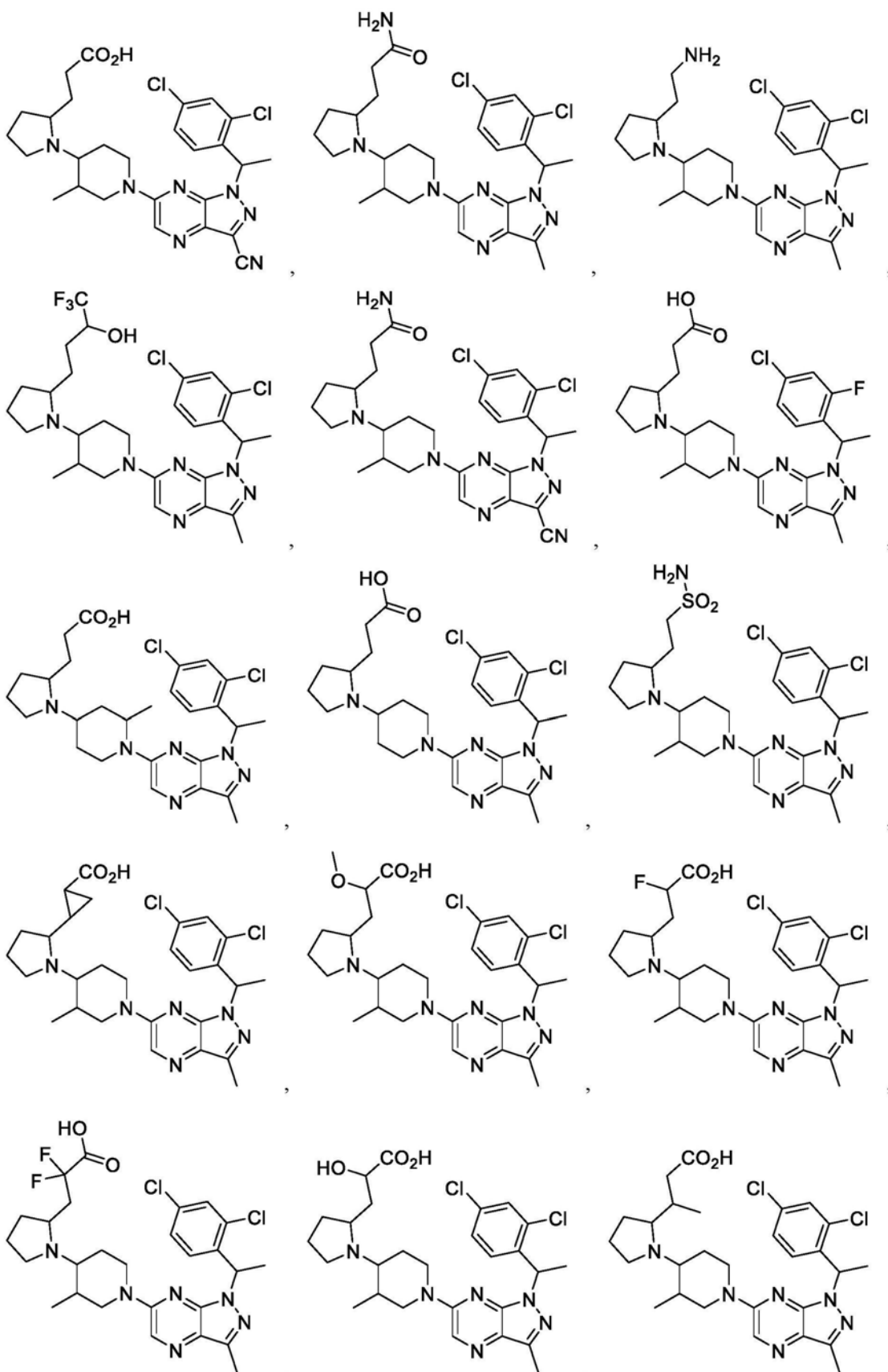
[0459]



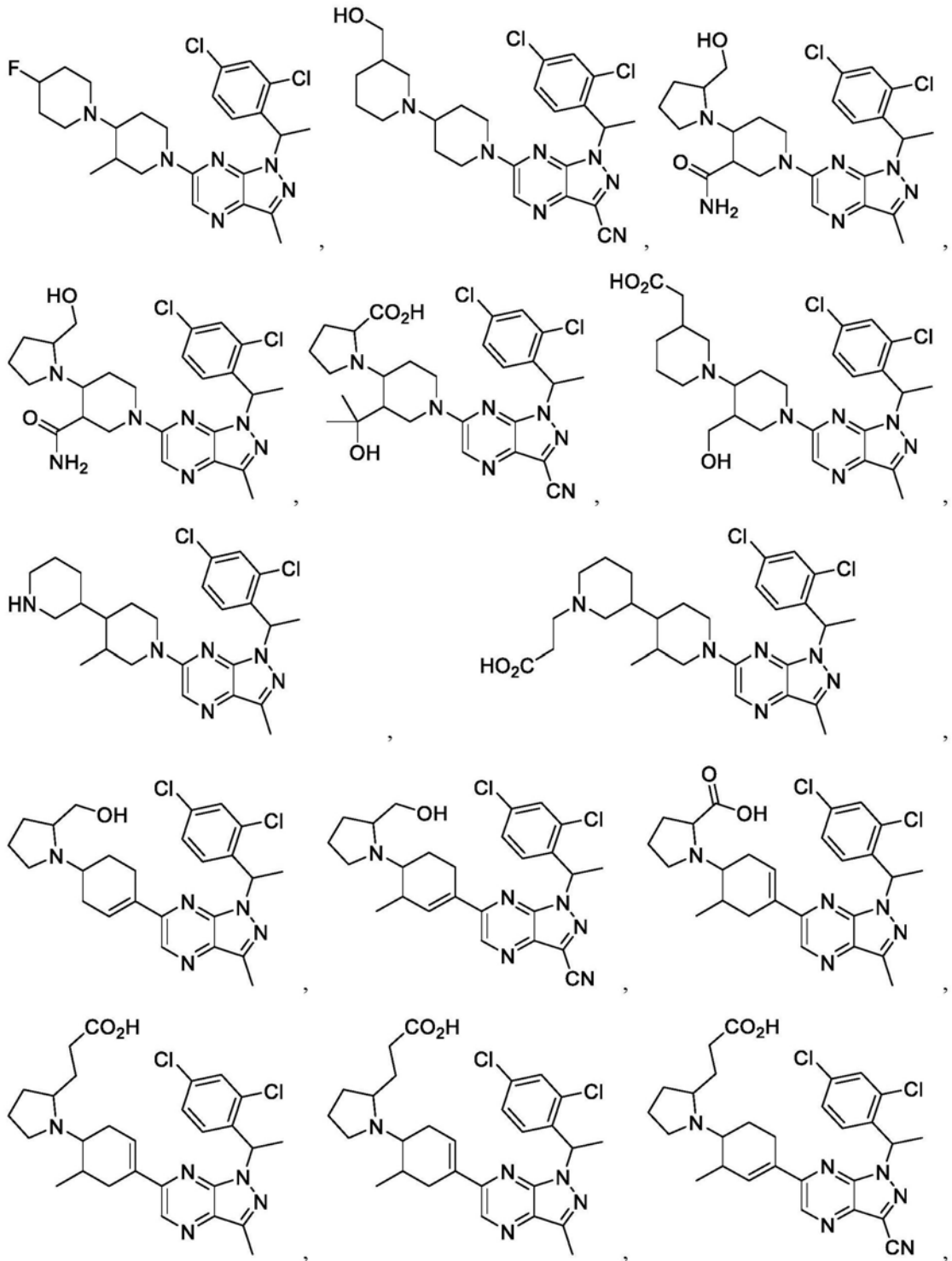
[0460]



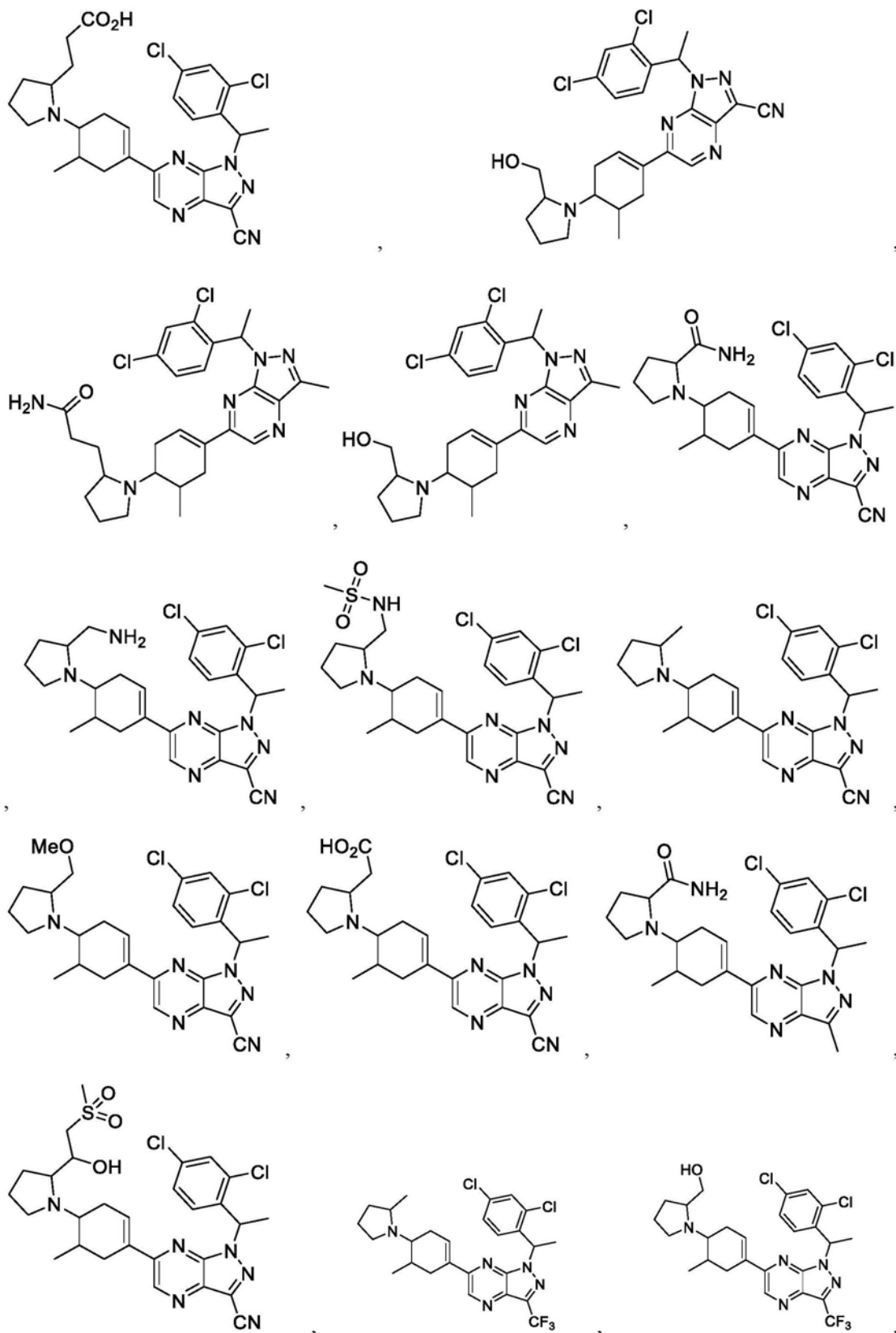
[0461]

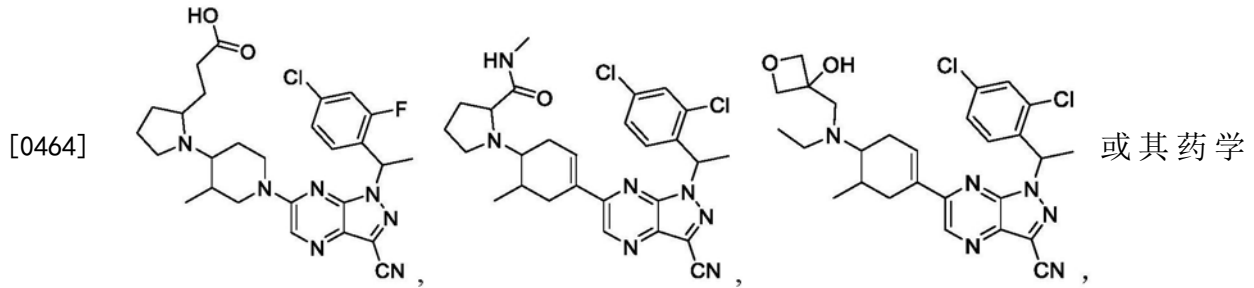


[0462]



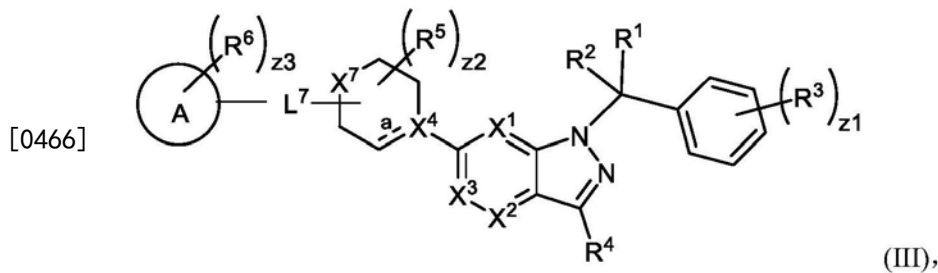
[0463]





上可接受的盐。

[0465] 实施方案P5. 治疗EB病毒 (EBV) 阳性的恶性肿瘤的方法, 所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的式 (III) 的化合物:



[0467] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0468] A是取代或未取代的环烷基或者取代或未取代的杂环烷基;

[0469] X¹是CR⁸或N;

[0470] X²是CR⁹或N;

[0471] X³是CR¹⁰或N;

[0472] X⁴是C、CR¹¹或N;

[0473] X⁷是NR¹⁷或N, 其中当L⁷与X⁷共价键合时, 则X⁷是N;

[0474] n₁、n₂、n₃、n₄、n₅、n₆、n₈、n₉、n₁₀、n₁₁和n₁₇独立地是0至4的整数;

[0475] m₁、m₂、m₃、m₄、m₅、m₆、m₈、m₉、m₁₀、m₁₁、m₁₇、v₁、v₂、v₃、v₄、v₅、v₆、v₈、v₉、v₁₀、v₁₁和v₁₇独立地是1或2;

[0476] z₁是0至5的整数;

[0477] z₂是0至8的整数;

[0478] z₃是0至12的整数;

[0479] -a-是单键或双键, 其中如果-a-是单键, 则X⁴是CR¹¹或N, 并且如果-a-是双键, 则X⁴是C;

[0480] L⁷是键、-O-、-S-、-NR^{7B}-、-C(O)-、-C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基;

[0481] R¹是氢、卤素、-CX^{1.1}₃、-CHX^{1.1}₂、-CH₂X^{1.1}、-CN、-SO_{n1}R^{1A}、-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}、-NHN^{1B}R^{1C}、-ONR^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NHN^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}、-N(O)_{m1}、-NR^{1B}R^{1C}、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)NR^{1B}R^{1C}、-OR^{1A}、-NR^{1B}SO₂R^{1A}、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、-NR^{1B}C(O)OR^{1D}、-NR^{1B}OR^{1D}、-OCX^{1.1}₃、-OCHX^{1.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0482] R²是氢、卤素、-CX^{2.1}₃、-CHX^{2.1}₂、-CH₂X^{2.1}、-CN、-SO_{n2}R^{2A}、-SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}、-NHN^{2B}R^{2C}、-

ONR^{2B}R^{2C}、-NHC(O)NHN^{2B}R^{2C}、-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}、-N(O)_{m2}、-NR^{2B}R^{2C}、-C(O)R^{2D}、-C(O)OR^{2D}、-C(O)NR^{2B}R^{2C}、-OR^{2A}、-NR^{2B}SO₂R^{2A}、-NR^{2B}C(O)R^{2D}、-NR^{2B}C(O)OR^{2D}、-NR^{2B}OR^{2D}、-OCX^{2.1}₃、-OCHX^{2.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0483] R³独立地是氢、卤素、-CX^{3.1}₃、-CHX^{3.1}₂、-CH₂X^{3.1}、-CN、-SO_{n3}R^{3A}、-SO_{v3}NR^{3B}R^{3C}、-NHN^{3B}R^{3C}、-ONR^{3B}R^{3C}、-NHC(O)NHN^{3B}R^{3C}、-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}、-N(O)_{m3}、-NR^{3B}R^{3C}、-C(O)R^{3D}、-C(O)OR^{3D}、-C(O)NR^{3B}R^{3C}、-OR^{3A}、-NR^{3B}SO₂R^{3A}、-NR^{3B}C(O)R^{3D}、-NR^{3B}C(O)OR^{3D}、-NR^{3B}OR^{3D}、-OCX^{3.1}₃、-OCHX^{3.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0484] R⁴是氢、卤素、-CX^{4.1}₃、-CHX^{4.1}₂、-CH₂X^{4.1}、-CN、-SO_{n4}R^{4A}、-SO_{v4}NR^{4B}R^{4C}、-NHN^{4B}R^{4C}、-ONR^{4B}R^{4C}、-NHC(O)NHN^{4B}R^{4C}、-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}、-N(O)_{m4}、-NR^{4B}R^{4C}、-C(O)R^{4D}、-C(O)OR^{4D}、-C(O)NR^{4B}R^{4C}、-OR^{4A}、-NR^{4B}SO₂R^{4A}、-NR^{4B}C(O)R^{4D}、-NR^{4B}C(O)OR^{4D}、-NR^{4B}OR^{4D}、-OCX^{4.1}₃、-OCHX^{4.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0485] R⁵独立地是氢、卤素、氧代、-CX^{5.1}₃、-CHX^{5.1}₂、-CH₂X^{5.1}、-CN、-SO_{n5}R^{5A}、-SO_{v5}NR^{5B}R^{5C}、-NHN^{5B}R^{5C}、-ONR^{5B}R^{5C}、-NHC(O)NHN^{5B}R^{5C}、-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}、-N(O)_{m5}、-NR^{5B}R^{5C}、-C(O)R^{5D}、-C(O)OR^{5D}、-C(O)NR^{5B}R^{5C}、-OR^{5A}、-NR^{5B}SO₂R^{5A}、-NR^{5B}C(O)R^{5D}、-NR^{5B}C(O)OR^{5D}、-NR^{5B}OR^{5D}、-OCX^{5.1}₃、-OCHX^{5.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0486] R⁶独立地是氢、卤素、氧代、-CX^{6.1}₃、-CHX^{6.1}₂、-CH₂X^{6.1}、-CN、-SO_{n6}R^{6A}、-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}、-NHN^{6B}R^{6C}、-ONR^{6B}R^{6C}、-NHC(O)NHN^{6B}R^{6C}、-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}、-N(O)_{m6}、-NR^{6B}R^{6C}、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-C(O)NR^{6B}R^{6C}、-OR^{6A}、-NR^{6B}SO₂R^{6A}、-NR^{6B}C(O)R^{6D}、-NR^{6B}C(O)OR^{6D}、-NR^{6B}OR^{6D}、-OCX^{6.1}₃、-OCHX^{6.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0487] R⁸是氢、卤素、-CX^{8.1}₃、-CHX^{8.1}₂、-CH₂X^{8.1}、-CN、-SO_{n8}R^{8A}、-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}、-NHN^{8B}R^{8C}、-ONR^{8B}R^{8C}、-NHC(O)NHN^{8B}R^{8C}、-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}、-N(O)_{m8}、-NR^{8B}R^{8C}、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)NR^{8B}R^{8C}、-OR^{8A}、-NR^{8B}SO₂R^{8A}、-NR^{8B}C(O)R^{8D}、-NR^{8B}C(O)OR^{8D}、-NR^{8B}OR^{8D}、-OCX^{8.1}₃、-OCHX^{8.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0488] R⁹是氢、卤素、-CX^{9.1}₃、-CHX^{9.1}₂、-CH₂X^{9.1}、-CN、-SO_{n9}R^{9A}、-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}、-NHN^{9B}R^{9C}、-ONR^{9B}R^{9C}、-NHC(O)NHN^{9B}R^{9C}、-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}、-N(O)_{m9}、-NR^{9B}R^{9C}、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-C(O)NR^{9B}R^{9C}、-OR^{9A}、-NR^{9B}SO₂R^{9A}、-NR^{9B}C(O)R^{9D}、-NR^{9B}C(O)OR^{9D}、-NR^{9B}OR^{9D}、-OCX^{9.1}₃、-OCHX^{9.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0489] R¹⁰是氢、卤素、-CX^{10.1}₃、-CHX^{10.1}₂、-CH₂X^{10.1}、-CN、-SO_{n10}R^{10A}、-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}、-NHN^{10B}R^{10C}、-ONR^{10B}R^{10C}、-NHC(O)NHN^{10B}R^{10C}、-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}、-N(O)_{m10}、-NR^{10B}R^{10C}、-C(O)R^{10D}、-C(O)OR^{10D}、-C(O)NR^{10B}R^{10C}、-OR^{10A}、-NR^{10B}SO₂R^{10A}、-NR^{10B}C(O)R^{10D}、-NR^{10B}C(O)OR^{10D}、-NR^{10B}OR^{10D}、-OCX^{10.1}₃、-OCHX^{10.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

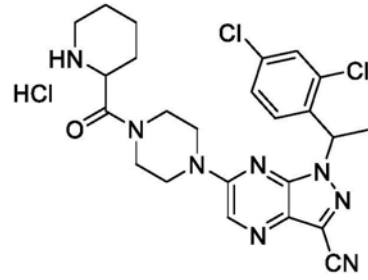
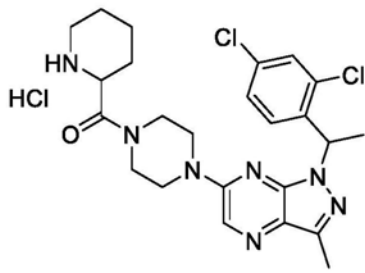
[0490] R^{11} 是氢、卤素、 $-CX^{11.1}_3$ 、 $-CHX^{11.1}_2$ 、 $-CH_2X^{11.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n11}R^{11A}$ 、 $-SO_{v11}NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHNR^{11B}R^{11C}$ 、 $-ONR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-N(O)_{m11}$ 、 $-NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-C(O)R^{11D}$ 、 $-C(O)OR^{11D}$ 、 $-C(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-OR^{11A}$ 、 $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$ 、 $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$ 、 $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$ 、 $-NR^{11B}OR^{11D}$ 、 $-OCX^{11.1}_3$ 、 $-OCHX^{11.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0491] R^{17} 是氢、卤素、 $-CX^{17.1}_3$ 、 $-CHX^{17.1}_2$ 、 $-CH_2X^{17.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n17}R^{17A}$ 、 $-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$ 、 $-NHNR^{17B}R^{17C}$ 、 $-ONR^{17B}R^{17C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$ 、 $-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$ 、 $-N(O)_{m17}$ 、 $-NR^{17B}R^{17C}$ 、 $-C(O)R^{17D}$ 、 $-C(O)OR^{17D}$ 、 $-C(O)NR^{17B}R^{17C}$ 、 $-OR^{17A}$ 、 $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$ 、 $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$ 、 $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$ 、 $-NR^{17B}OR^{17D}$ 、 $-OCX^{17.1}_3$ 、 $-OCHX^{17.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

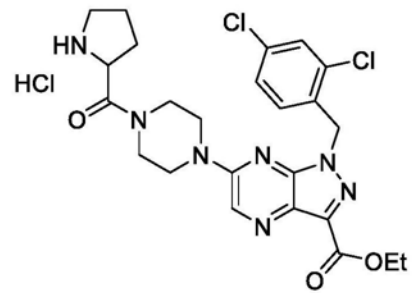
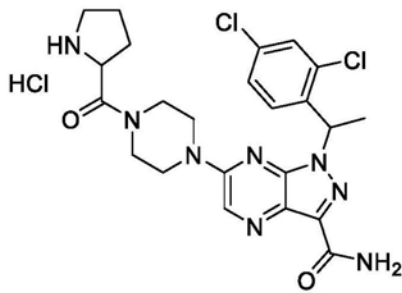
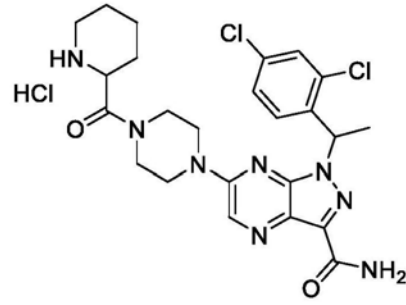
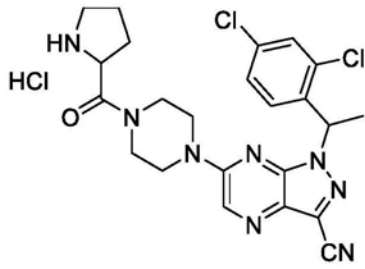
[0492] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{8A} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{8D} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{10D} 、 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 、 R^{11D} 、 R^{17A} 、 R^{17B} 、 R^{17C} 和 R^{17D} 独立地是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^{1B} 和 R^{1C} 、 R^{2B} 和 R^{2C} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 、 R^{4B} 和 R^{4C} 、 R^{5B} 和 R^{5C} 、 R^{6B} 和 R^{6C} 、 R^{8B} 和 R^{8C} 、 R^{9B} 和 R^{9C} 、 R^{10B} 和 R^{10C} 、 R^{11B} 和 R^{11C} 以及 R^{17B} 和 R^{17C} 取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；且

[0493] $X^{1.1}$ 、 $X^{2.1}$ 、 $X^{3.1}$ 、 $X^{4.1}$ 、 $X^{5.1}$ 、 $X^{6.1}$ 、 $X^{8.1}$ 、 $X^{9.1}$ 、 $X^{10.1}$ 、 $X^{11.1}$ 和 $X^{17.1}$ 独立地是 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ ，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 中的至少一个是 N 。

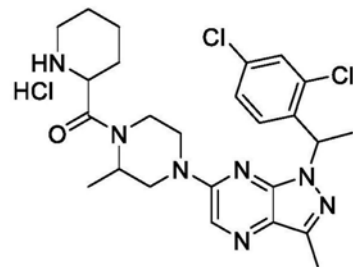
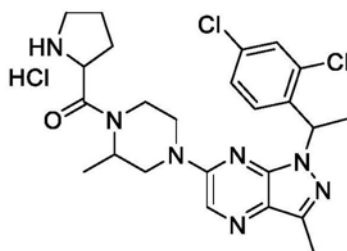
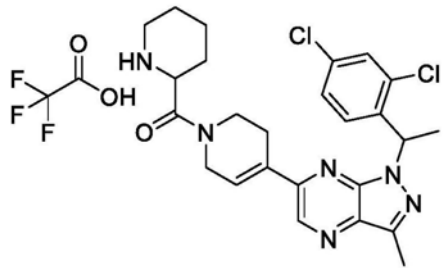
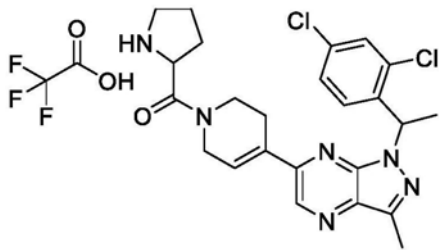
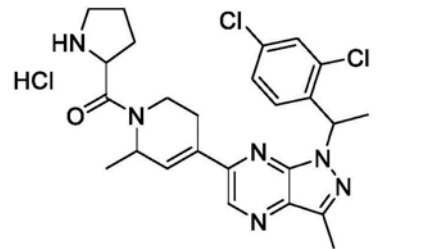
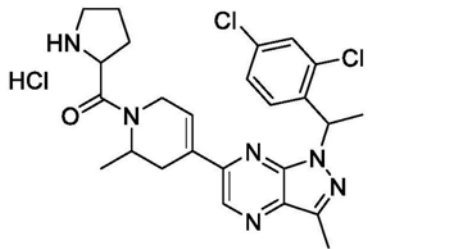
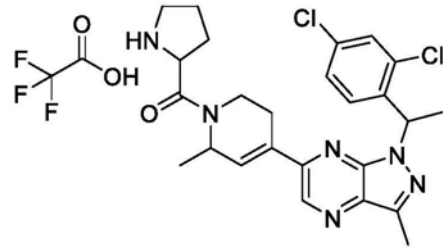
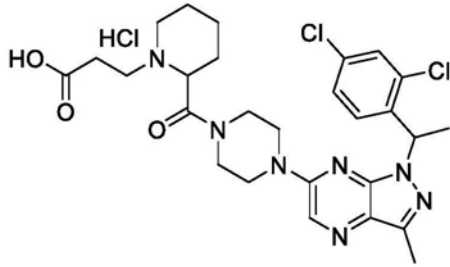
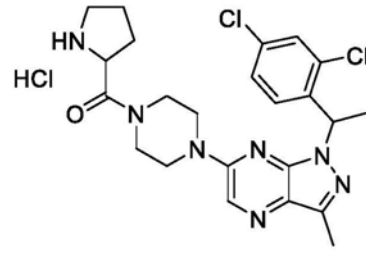
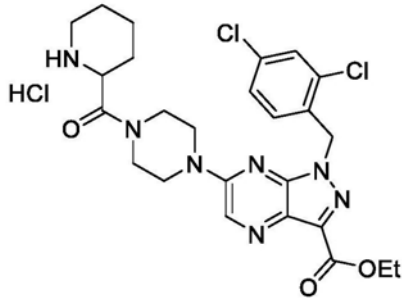
[0494] 实施方案 P6. 实施方案 P5 的方法，其中所述化合物是：

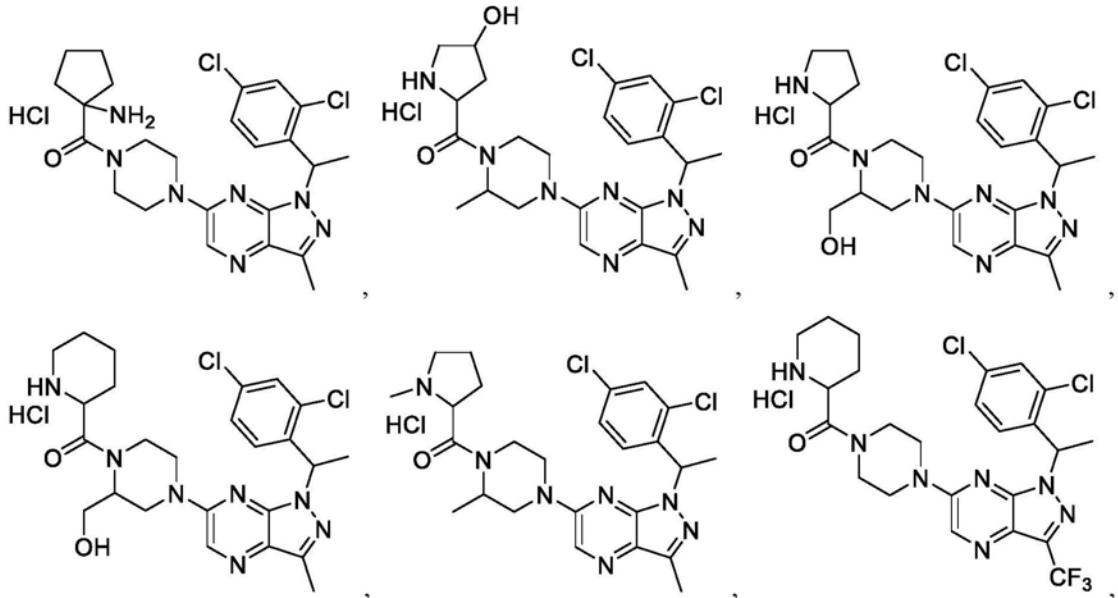


[0495]

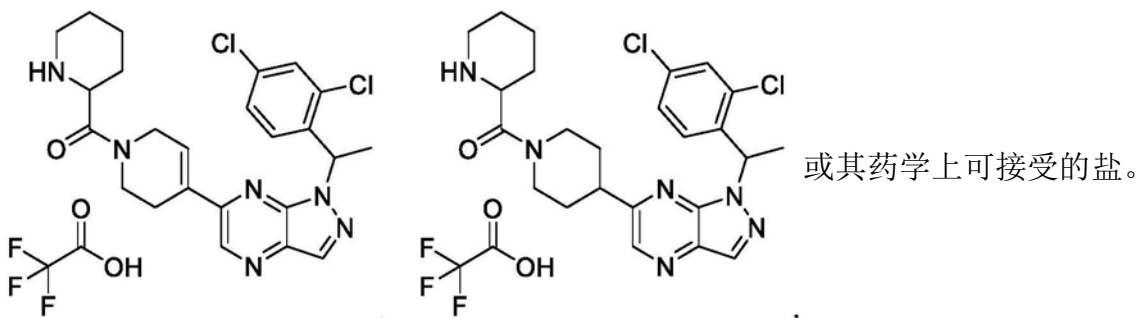
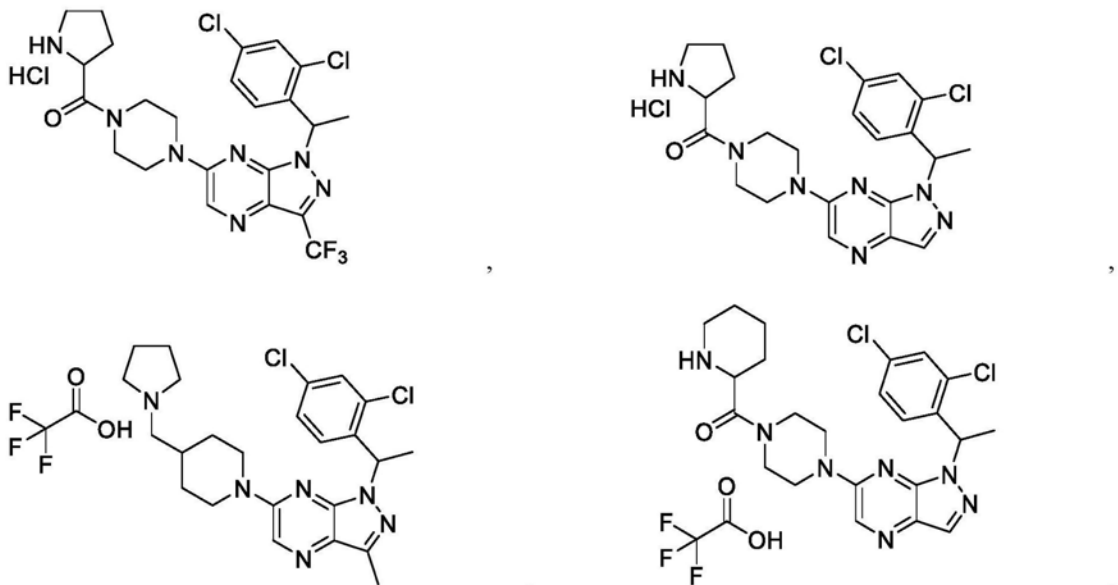


[0496]





[0497]



[0498] 实施方案P7.实施方案P1至P6中任一项的方法,其中所述EBV阳性的恶性肿瘤是伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、NK/T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、鼻咽癌、胃癌、外阴鳞状细胞癌、唾液腺癌、眼眶脉络膜黑色素瘤或胰胆管腺癌。

[0499] 实施方案P8.实施方案P7的方法,其还包括向有需要的个体联合给药化疗剂或抗癌剂。

[0500] 实施方案P9.实施方案P8的方法,其中所述化疗剂或抗癌剂是抗增殖/抗肿瘤药

物、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、抗有丝分裂剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞生长抑制剂、雌激素受体下调剂、抗雄激素类药、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂、孕激素、芳香酶抑制剂、5 α -还原酶的抑制剂、抑制癌细胞入侵的药剂、生长因子功能的抑制剂、法呢基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、表皮生长因子家族的抑制剂、血小板衍生生长因子家族的抑制剂、肝细胞生长因子家族的抑制剂、抗血管生成剂、血管损伤剂、反义治疗剂、抗-ras反义物、基因治疗剂、免疫治疗剂或抗体。

[0501] 实施方案P10.实施方案P9的方法,其中所述化疗剂或抗癌剂是抗增殖剂、化疗剂、抗代谢物、抗微管剂、烷化剂、铂剂、葱环类药物、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、嘌呤拮抗剂、嘧啶拮抗剂、细胞成熟剂、DNA修复酶抑制剂、阻止细胞存活的酶、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、细胞毒性剂、激素、抗体、免疫调节剂、Bcr-Abl激酶抑制剂、激素激动剂或拮抗剂、部分激动剂或部分拮抗剂、激酶抑制剂、手术、放疗、内分泌疗法、生物反应调节剂、热疗剂、冷冻治疗剂、免疫调节剂、减轻任何副作用的药剂、纺锤体毒剂、鬼臼毒素、抗生素或亚硝基脲。

[0502] 实施方案P11.实施方案P10的方法,其中所述抗代谢物是5-氟尿嘧啶、氨甲蝶呤、阿扎胞苷、地西他滨、氟达拉滨或阿糖胞苷。

[0503] 实施方案P12.实施方案P10的方法,其中所述抗微管剂是长春花生物碱或紫杉烷类。

[0504] 实施方案P13.实施方案P10的方法,其中所述烷化剂是氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑、卡莫司汀、洛莫司汀、异环磷酰胺、卡莫司汀、白消安、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺、双氯乙基亚硝基脲或羟基脲。

[0505] 实施方案P14.实施方案P10的方法,其中所述铂剂是顺铂、卡铂、奥沙利铂、沙铂(JM-216)或CI-973。

[0506] 实施方案P15.实施方案P9的方法,其中所述化疗剂或抗癌剂是抗体。

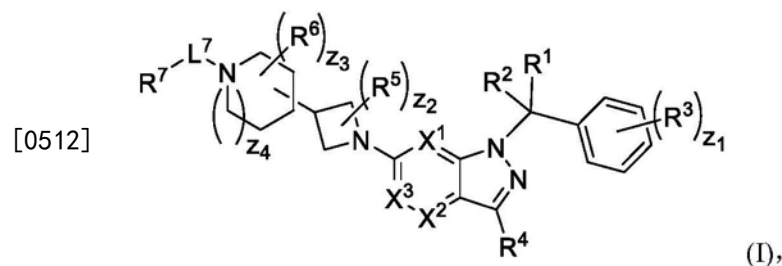
[0507] 实施方案P16.实施方案P9的方法,其中所述化疗剂或抗癌剂是免疫调节剂。

[0508] 实施方案P17.实施方案P1至P6中任一项的化合物用于治疗EB病毒(EBV)阳性的恶性肿瘤的用途。

[0509] 实施方案P18.实施方案P1至P6中任一项的化合物在制备用于治疗EB病毒(EBV)阳性的恶性肿瘤的药物中的用途。

[0510] 其它实施方案

[0511] 实施方案1.治疗EB病毒(EBV)阳性的恶性肿瘤的方法,所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的式(I)的化合物:



[0513] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0514] X¹是CR⁸或N;

- [0515] X^2 是 CR^9 或N;
- [0516] X^3 是 CR^{10} 或N;
- [0517] $n_1, n_2, n_3, n_4, n_5, n_6, n_7, n_8, n_9$ 和 n_{10} 独立地是0至4的整数;
- [0518] $m_1, m_2, m_3, m_4, m_5, m_6, m_7, m_8, m_9, m_{10}, v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_7, v_8, v_9$ 和 v_{10} 独立地是1或2;
- [0519] z_1 是0至5的整数;
- [0520] z_2 是0至2的整数;
- [0521] z_3 是0至11的整数;
- [0522] z_4 是0至2的整数;
- [0523] L^7 是键、-O-、-S-、 $-NR^{7.2B}$ -、-C(O)-、-C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基;
- [0524] R^1 是氢、卤素、 $-CX^{1.1_3}$ 、 $-CHX^{1.1_2}$ 、 $-CH_2X^{1.1}$ 、-CN、-N₃、 $-SO_{n_1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-ONR^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ 、 $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1B}R^{1C}$ 、-C(O) R^{1D} 、-C(O) OR^{1D} 、-C(O) $NR^{1B}R^{1C}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ 、 $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ 、 $-NR^{1B}OR^{1D}$ 、 $-OCX^{1.1_3}$ 、 $-OCHX^{1.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0525] R^2 是氢、卤素、 $-CX^{2.1_3}$ 、 $-CHX^{2.1_2}$ 、 $-CH_2X^{2.1}$ 、-CN、-N₃、 $-SO_{n_2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v_2}NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-ONR^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{2B}R^{2C}$ 、 $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-N(O)_{m_2}$ 、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、-C(O) R^{2D} 、-C(O) OR^{2D} 、-C(O) $NR^{2B}R^{2C}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ 、 $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ 、 $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ 、 $-NR^{2B}OR^{2D}$ 、 $-OCX^{2.1_3}$ 、 $-OCHX^{2.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0526] R^3 独立地是氢、卤素、 $-CX^{3.1_3}$ 、 $-CHX^{3.1_2}$ 、 $-CH_2X^{3.1}$ 、-CN、-N₃、 $-SO_{n_3}R^{3A}$ 、 $-SO_{v_3}NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-ONR^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ 、 $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-N(O)_{m_3}$ 、 $-NR^{3B}R^{3C}$ 、-C(O) R^{3D} 、-C(O) OR^{3D} 、-C(O) $NR^{3B}R^{3C}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$ 、 $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$ 、 $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$ 、 $-NR^{3B}OR^{3D}$ 、 $-OCX^{3.1_3}$ 、 $-OCHX^{3.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0527] R^4 是氢、卤素、 $-CX^{4.1_3}$ 、 $-CHX^{4.1_2}$ 、 $-CH_2X^{4.1}$ 、-CN、-N₃、 $-SO_{n_4}R^{4A}$ 、 $-SO_{v_4}NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-ONR^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ 、 $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-N(O)_{m_4}$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、-C(O) R^{4D} 、-C(O) OR^{4D} 、-C(O) $NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$ 、 $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$ 、 $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$ 、 $-NR^{4B}OR^{4D}$ 、 $-OCX^{4.1_3}$ 、 $-OCHX^{4.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0528] R^5 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{5.1_3}$ 、 $-CHX^{5.1_2}$ 、 $-CH_2X^{5.1}$ 、-CN、-N₃、 $-SO_{n_5}R^{5A}$ 、 $-SO_{v_5}NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_{m_5}$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、-C(O) R^{5D} 、-C(O) OR^{5D} 、-C(O) $NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5.1_3}$ 、 $-OCHX^{5.1_2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;
- [0529] R^6 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{6.1_3}$ 、 $-CHX^{6.1_2}$ 、 $-CH_2X^{6.1}$ 、-CN、-N₃、 $-SO_{n_6}R^{6A}$ 、 $-SO_{v_6}NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHN R^{6B}R^{6C}$ 、 $-ONR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-N(O)_{m_6}$ 、 $-NR^{6B}R^{6C}$ 、-C

(O) R^{6D}、-C(O) OR^{6D}、-C(O) NR^{6B}R^{6C}、-OR^{6A}、-NR^{6B}SO₂R^{6A}、-NR^{6B}C(O) R^{6D}、-NR^{6B}C(O) OR^{6D}、-NR^{6B}OR^{6D}、-OCX^{6.1}₃、-OCHX^{6.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0530] R⁷是氢、卤素、-CX^{7.1}₃、-CHX^{7.1}₂、-CH₂X^{7.1}、-CN、-N₃、-SO_nR^{7A}、-SO_vNR^{7B}R^{7C}、-NHNR^{7B}R^{7C}、-ONR^{7B}R^{7C}、-NHC(O) NHNR^{7B}R^{7C}、-NHC(O) NR^{7B}R^{7C}、-N(O)_{m7}、-NR^{7B}R^{7C}、-C(O) R^{7D}、-C(O) OR^{7D}、-C(O) NR^{7B}R^{7C}、-OR^{7A}、-NR^{7B}SO₂R^{7A}、-NR^{7B}C(O) R^{7D}、-NR^{7B}C(O) OR^{7D}、-NR^{7B}OR^{7D}、-OCX^{7.1}₃、-OCHX^{7.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0531] R⁸是氢、卤素、-CX^{8.1}₃、-CHX^{8.1}₂、-CH₂X^{8.1}、-CN、-N₃、-SO_nR^{8A}、-SO_vNR^{8B}R^{8C}、-NHNR^{8B}R^{8C}、-ONR^{8B}R^{8C}、-NHC(O) NHNR^{8B}R^{8C}、-NHC(O) NR^{8B}R^{8C}、-N(O)_{m8}、-NR^{8B}R^{8C}、-C(O) R^{8D}、-C(O) OR^{8D}、-C(O) NR^{8B}R^{8C}、-OR^{8A}、-NR^{8B}SO₂R^{8A}、-NR^{8B}C(O) R^{8D}、-NR^{8B}C(O) OR^{8D}、-NR^{8B}OR^{8D}、-OCX^{8.1}₃、-OCHX^{8.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

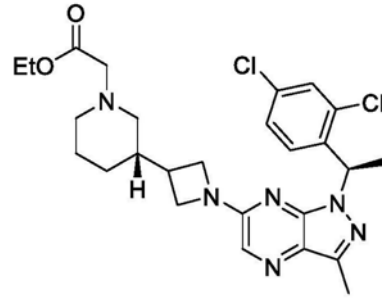
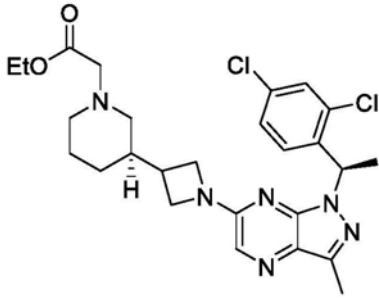
[0532] R⁹是氢、卤素、-CX^{9.1}₃、-CHX^{9.1}₂、-CH₂X^{9.1}、-CN、-N₃、-SO_nR^{9A}、-SO_vNR^{9B}R^{9C}、-NHNR^{9B}R^{9C}、-ONR^{9B}R^{9C}、-NHC(O) NHNR^{9B}R^{9C}、-NHC(O) NR^{9B}R^{9C}、-N(O)_{m9}、-NR^{9B}R^{9C}、-C(O) R^{9D}、-C(O) OR^{9D}、-C(O) NR^{9B}R^{9C}、-OR^{9A}、-NR^{9B}SO₂R^{9A}、-NR^{9B}C(O) R^{9D}、-NR^{9B}C(O) OR^{9D}、-NR^{9B}OR^{9D}、-OCX^{9.1}₃、-OCHX^{9.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0533] R¹⁰是氢、卤素、-CX^{10.1}₃、-CHX^{10.1}₂、-CH₂X^{10.1}、-CN、-N₃、-SO_nR^{10A}、-SO_vNR^{10B}R^{10C}、-NHNR^{10B}R^{10C}、-ONR^{10B}R^{10C}、-NHC(O) NHNR^{10B}R^{10C}、-NHC(O) NR^{10B}R^{10C}、-N(O)_{m10}、-NR^{10B}R^{10C}、-C(O) R^{10D}、-C(O) OR^{10D}、-C(O) NR^{10B}R^{10C}、-OR^{10A}、-NR^{10B}SO₂R^{10A}、-NR^{10B}C(O) R^{10D}、-NR^{10B}C(O) OR^{10D}、-NR^{10B}OR^{10D}、-OCX^{10.1}₃、-OCHX^{10.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

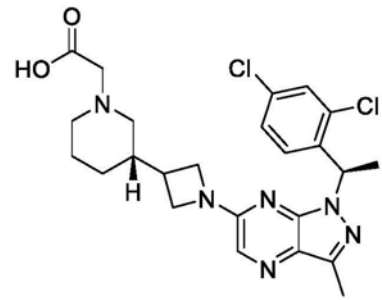
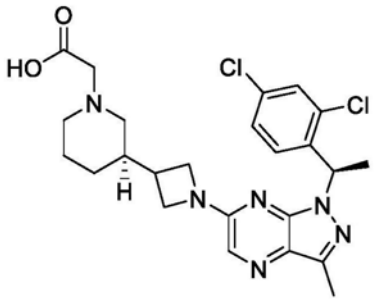
[0534] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}、R^{9D}、R^{10A}、R^{10B}、R^{10C}和R^{10D}独立地是氢、卤素、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-COOH、-CONH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}、R^{9C}、R^{10B}和R^{10C}取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；且

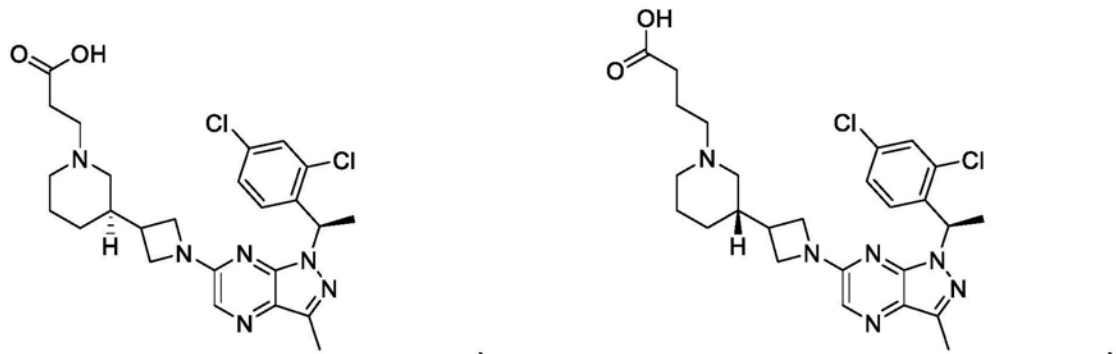
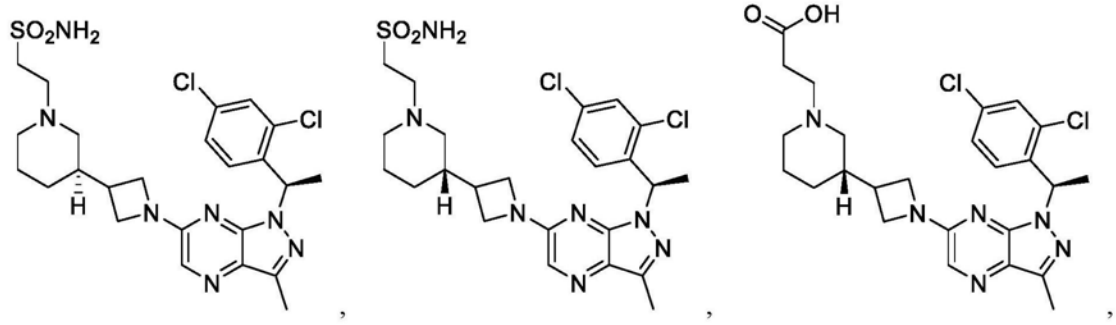
[0535] X^{1.1}、X^{2.1}、X^{3.1}、X^{4.1}、X^{5.1}、X^{6.1}、X^{7.1}、X^{8.1}、X^{9.1}和X^{10.1}独立地是-Cl、-Br、-I或-F，其中X¹、X²和X³中的至少一个是N。

[0536] 实施方案2. 实施方案1的方法，其中所述化合物是：

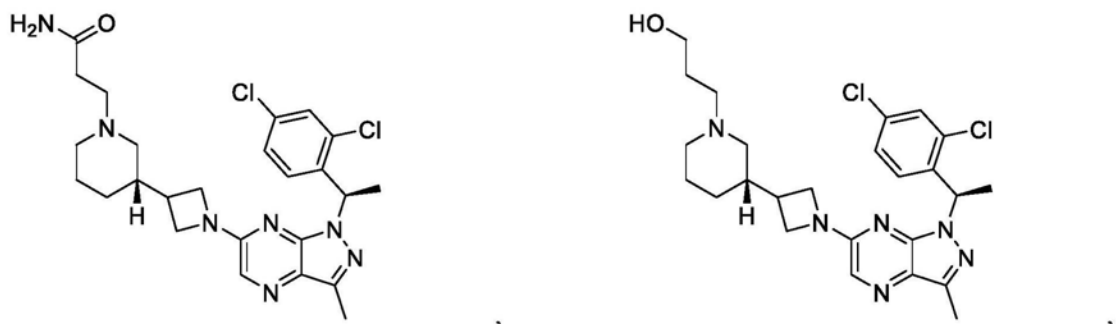
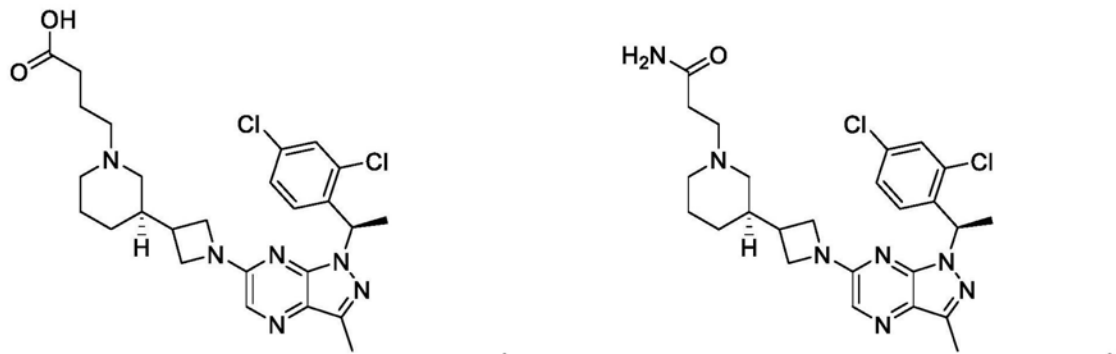


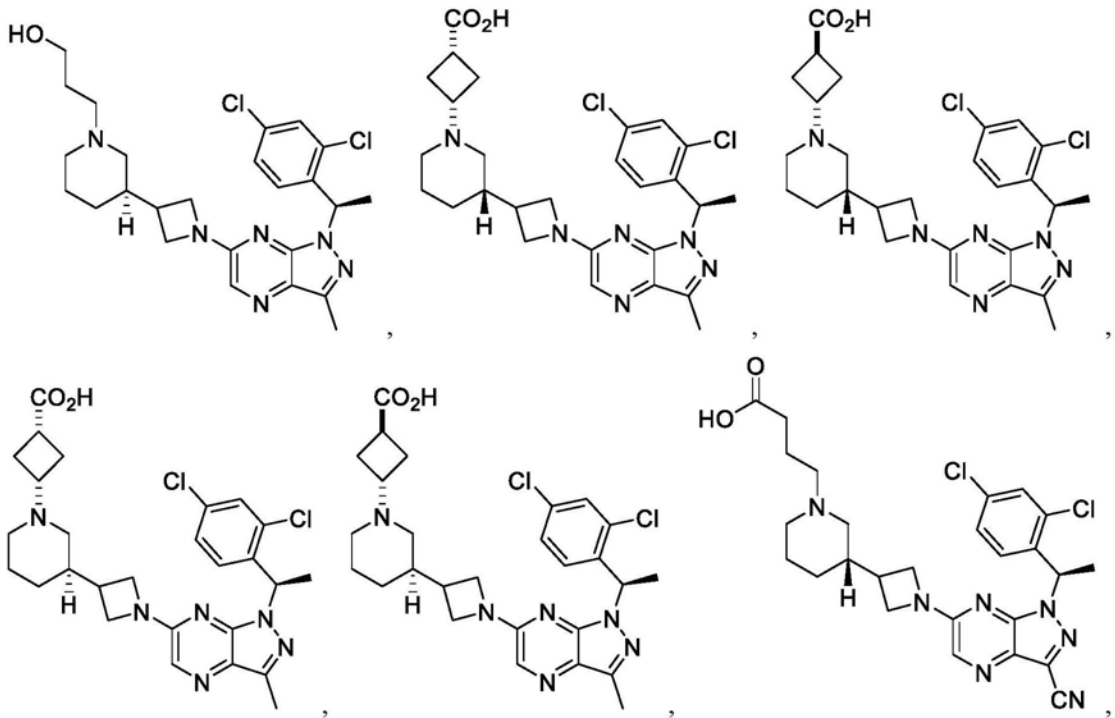
[0537]



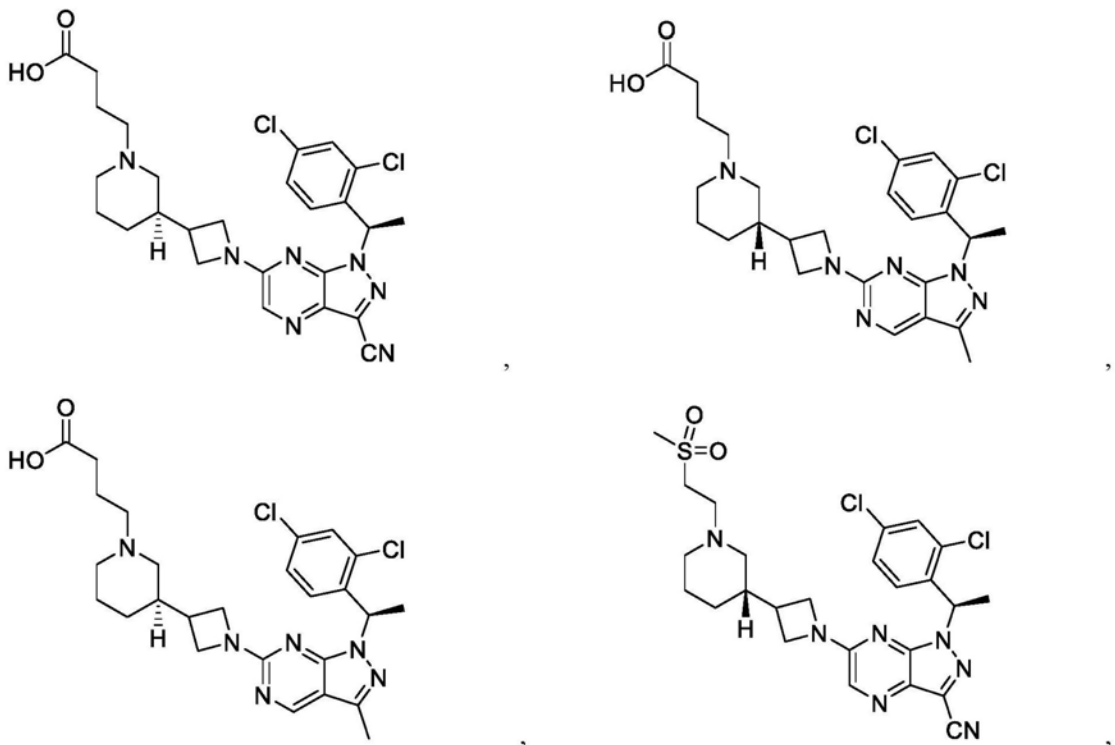


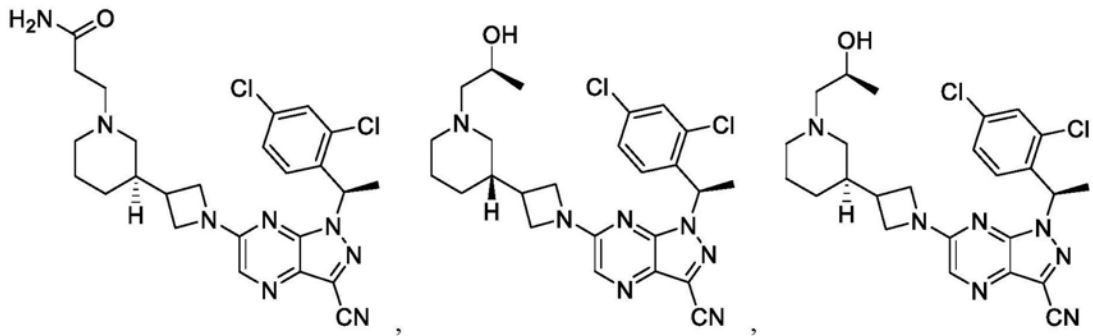
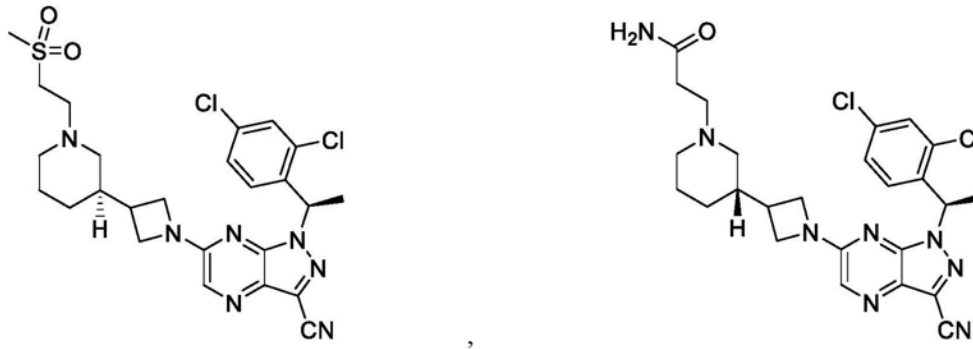
[0538]



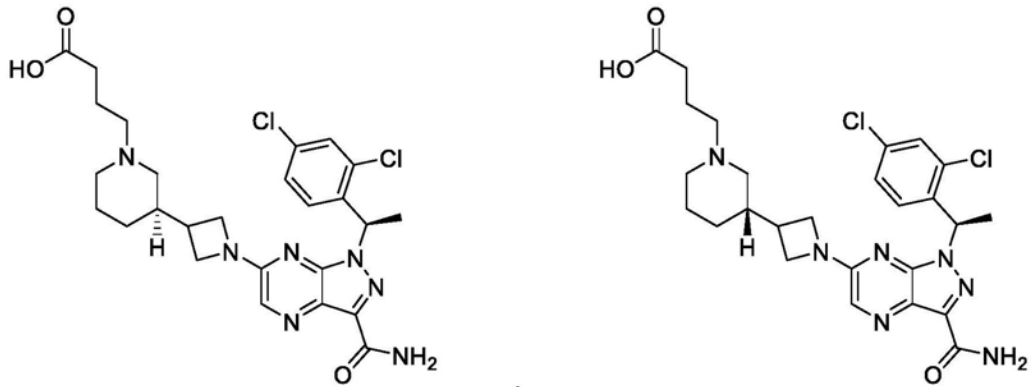
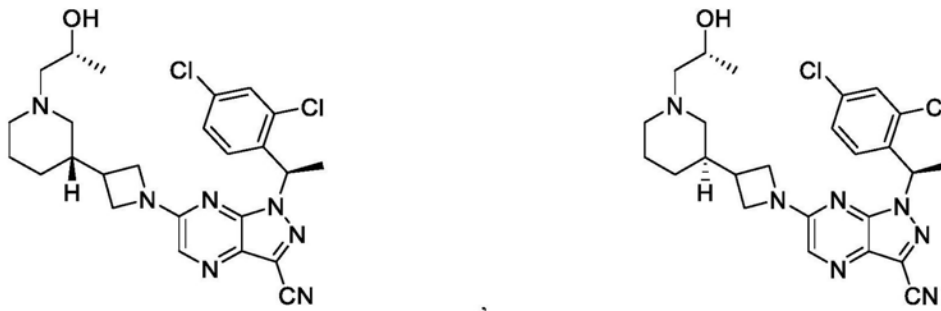


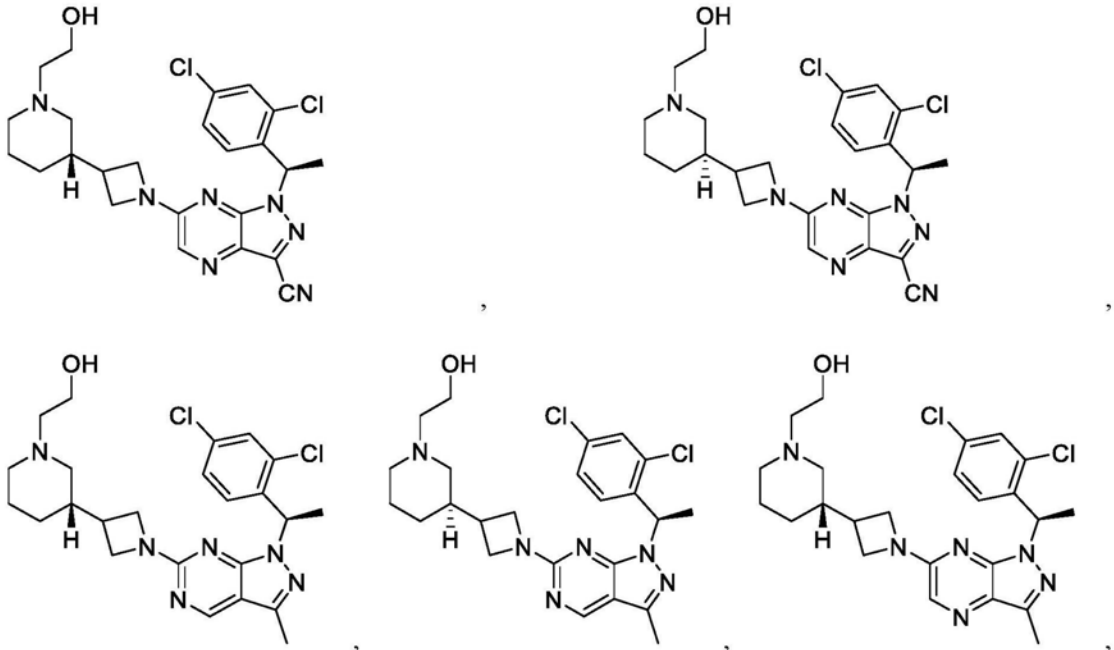
[0539]



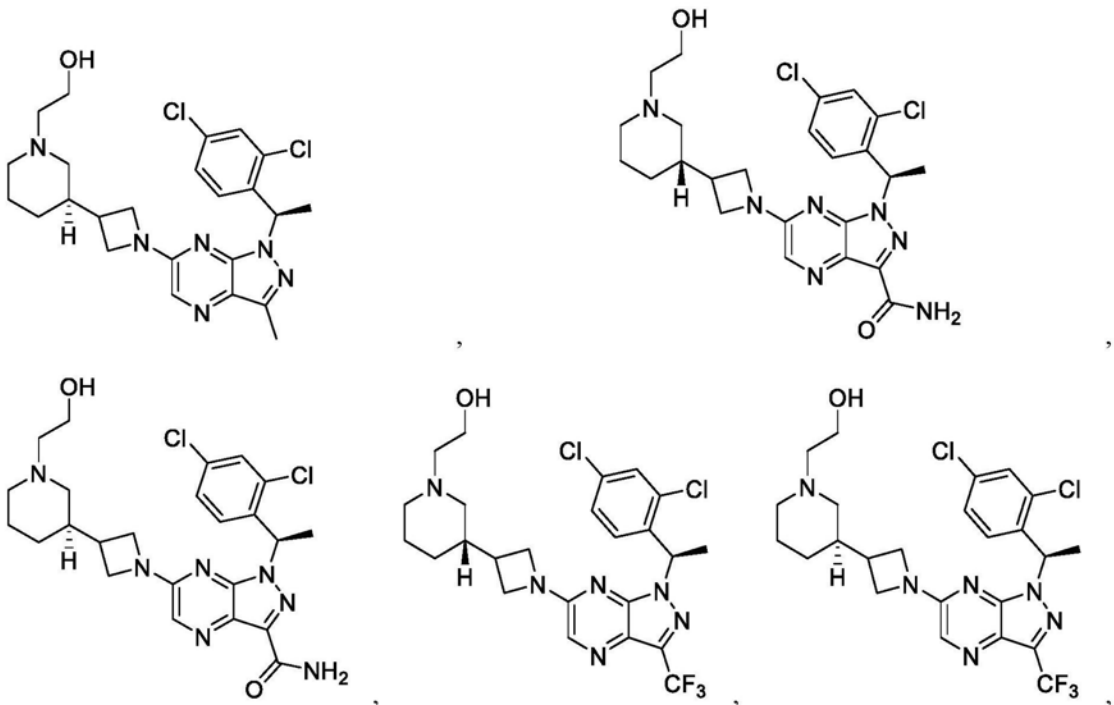


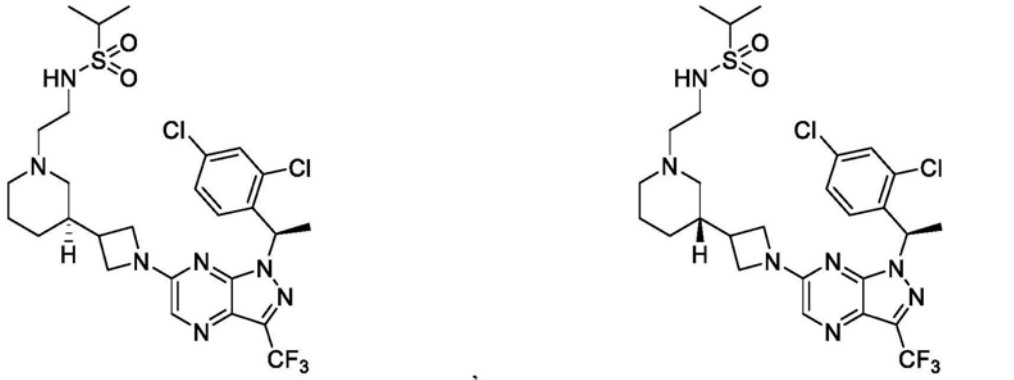
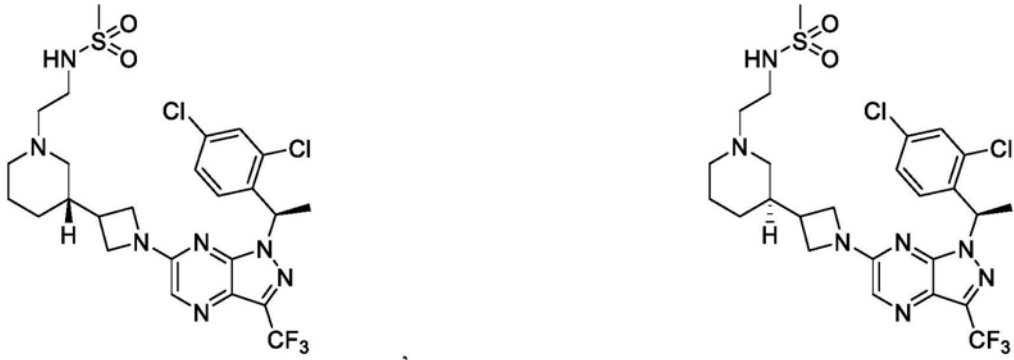
[0540]



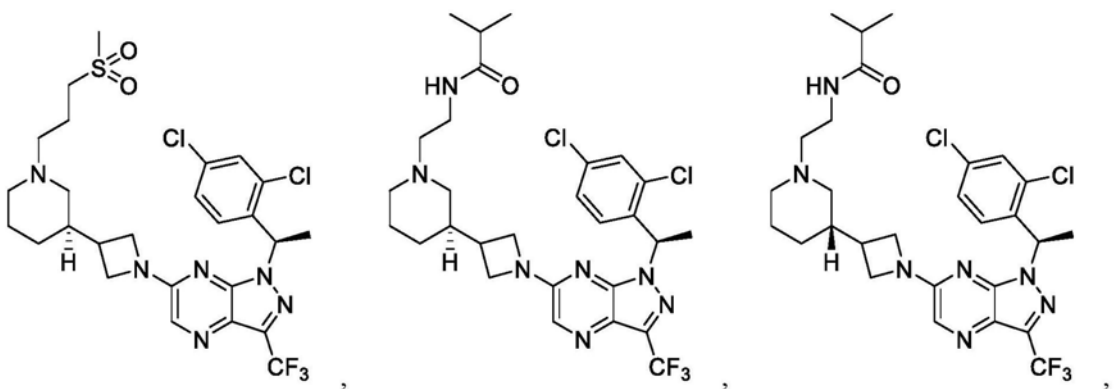
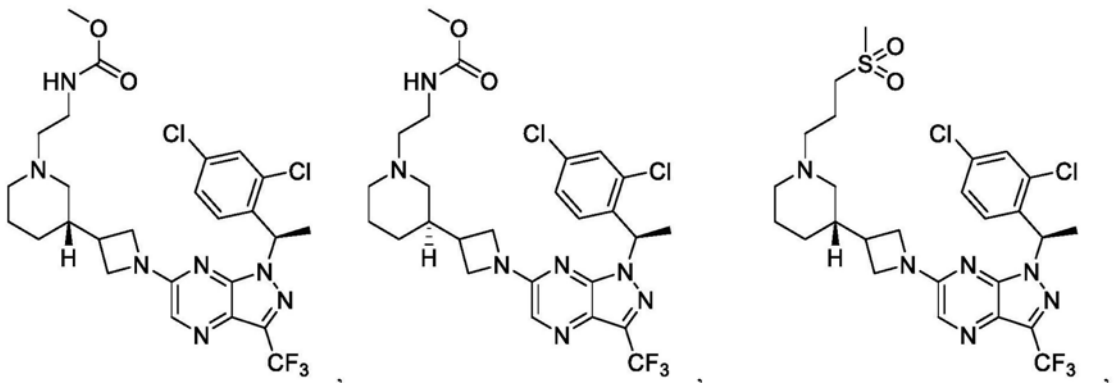


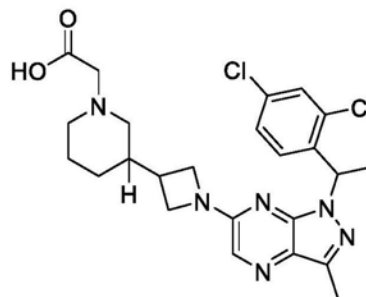
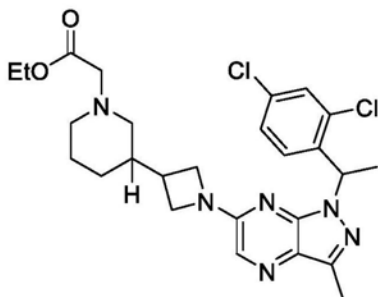
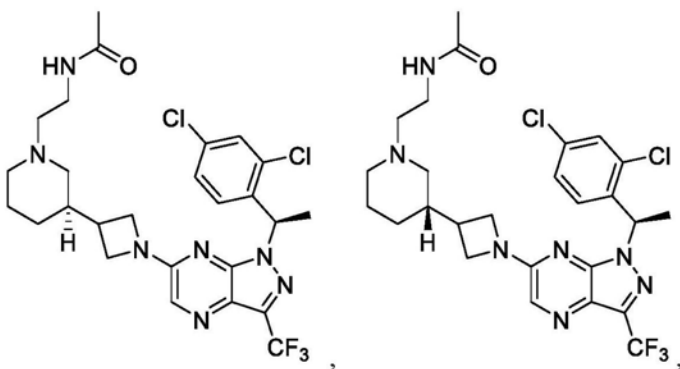
[0541]



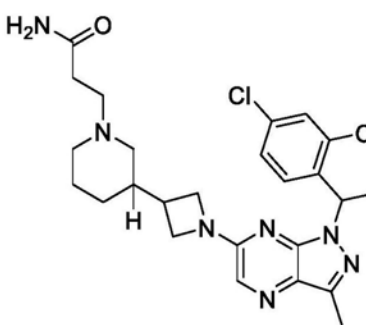
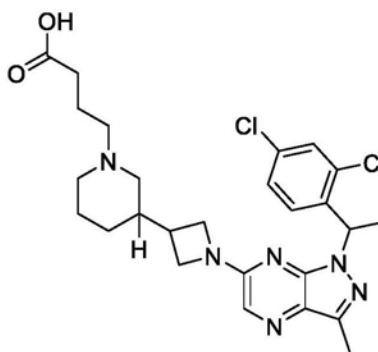
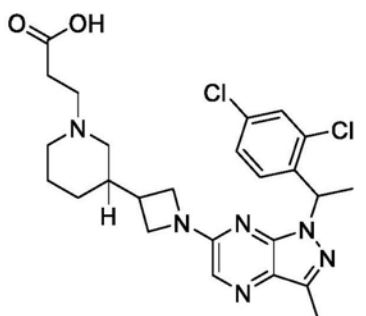
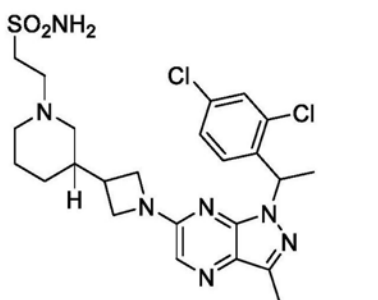


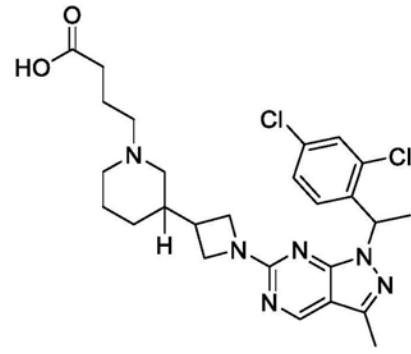
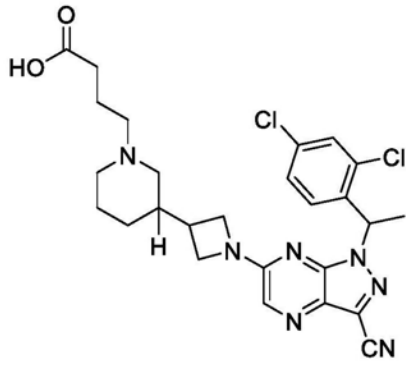
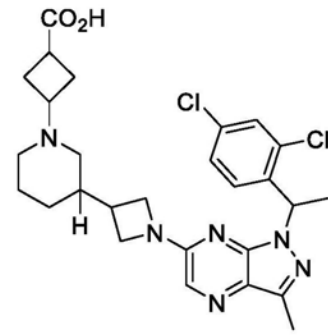
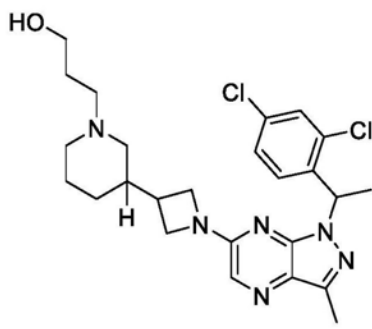
[0542]



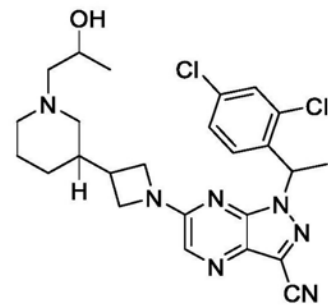
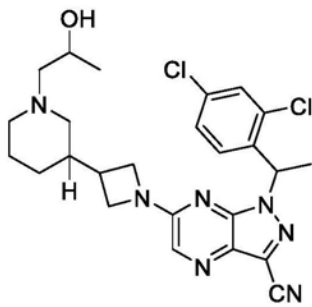
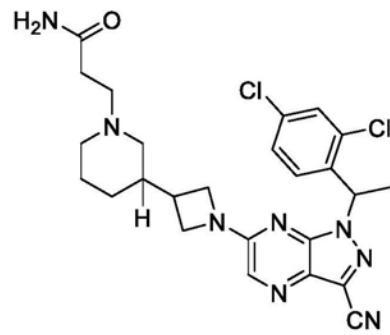
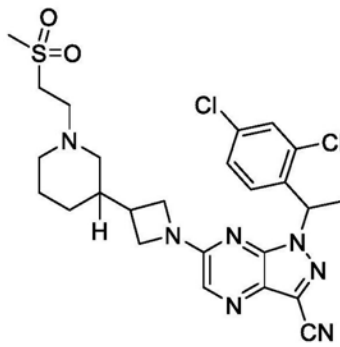


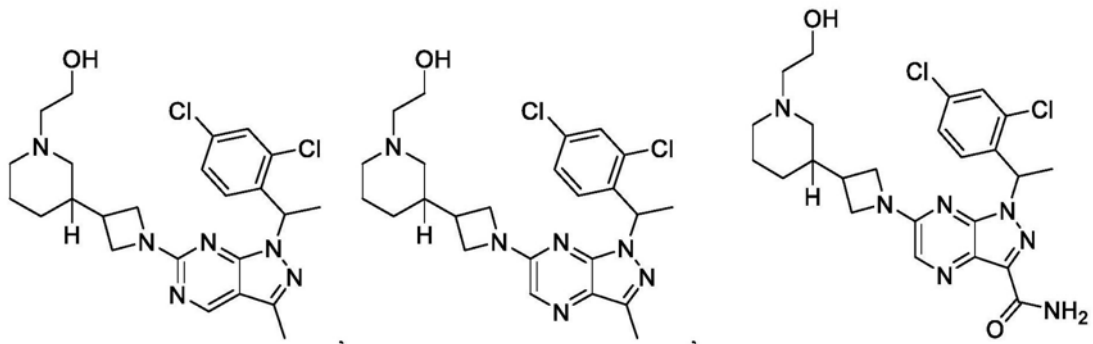
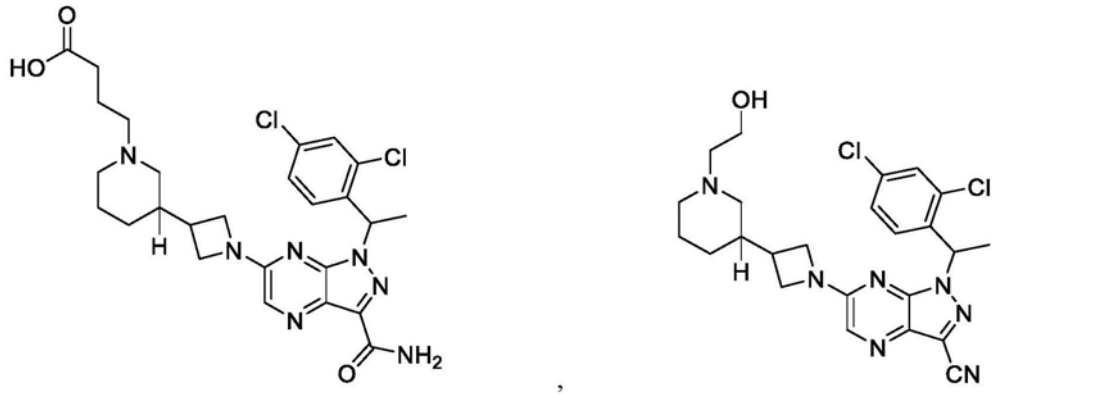
[0543]



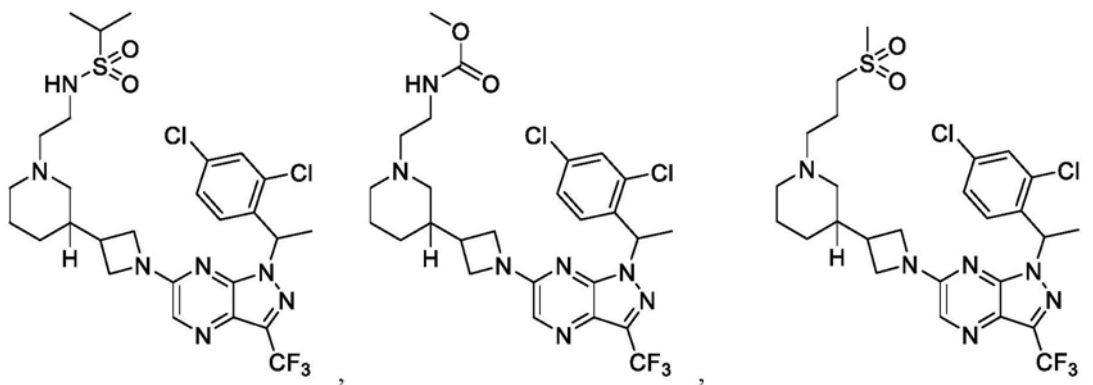
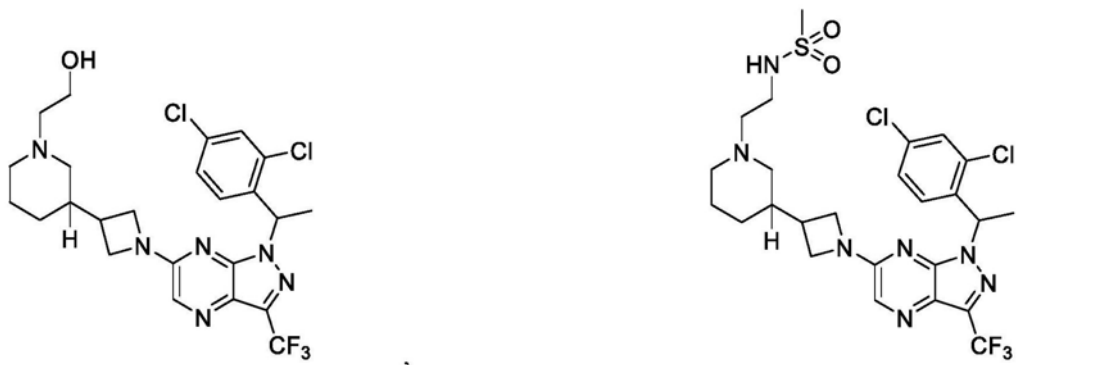


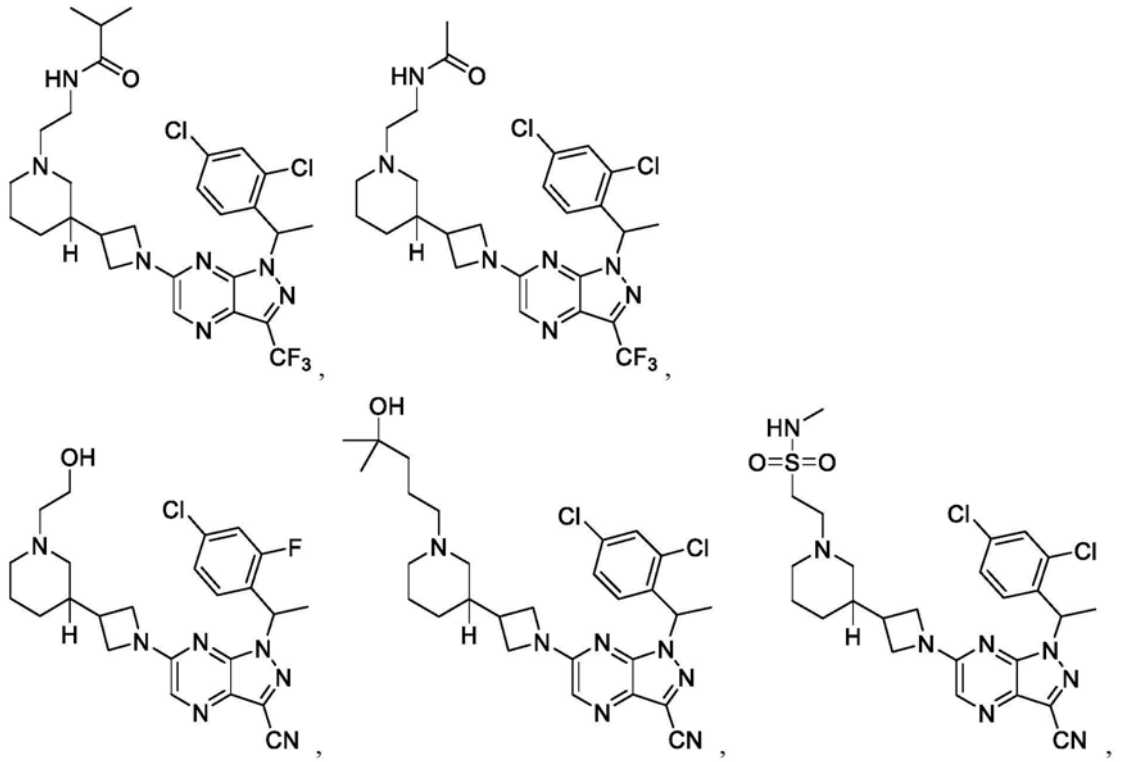
[0544]



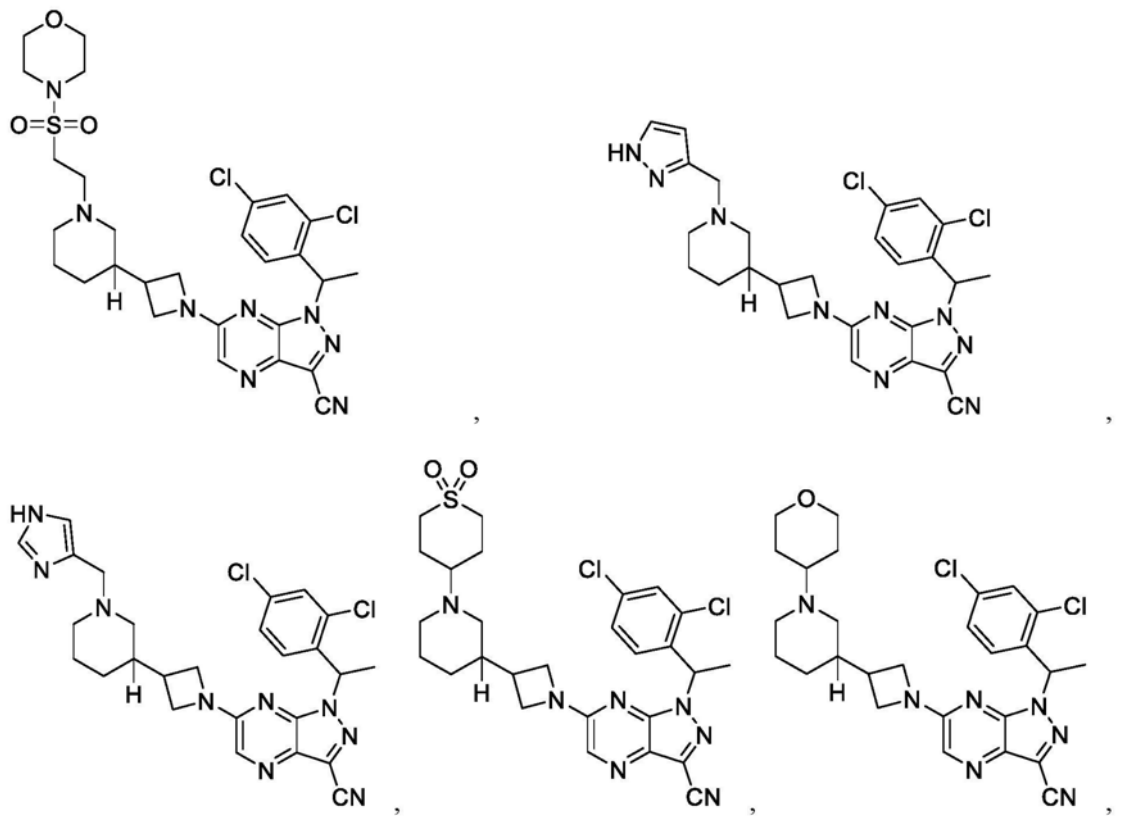


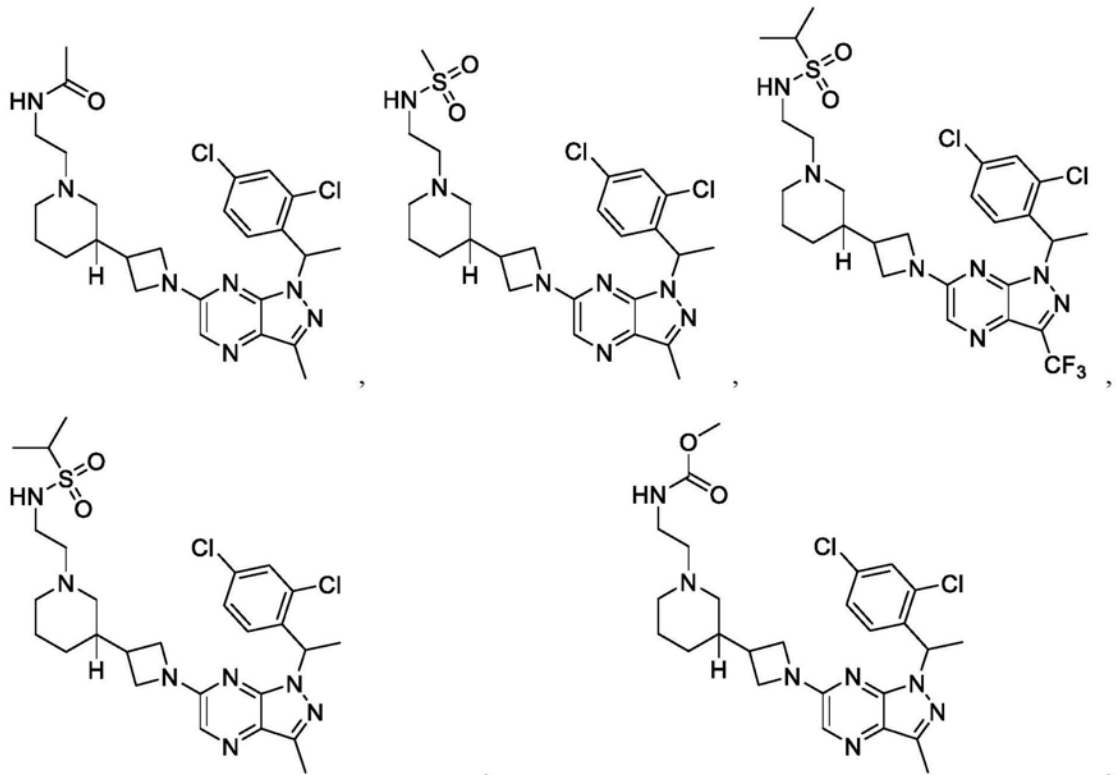
[0545]



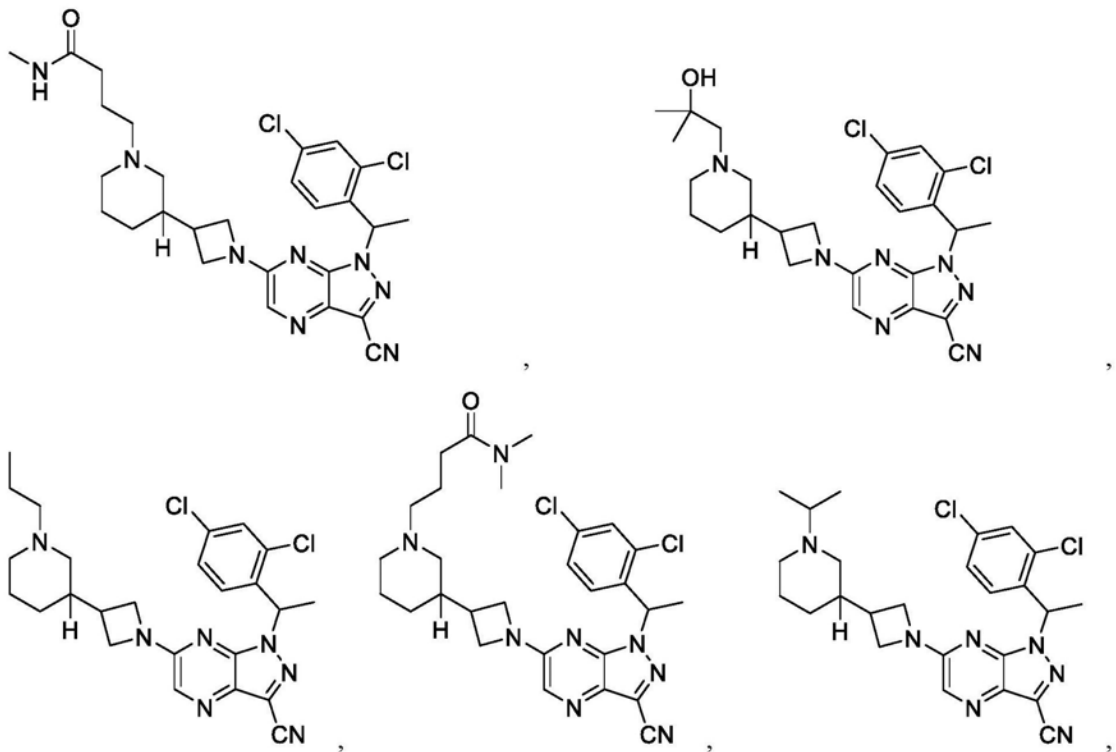


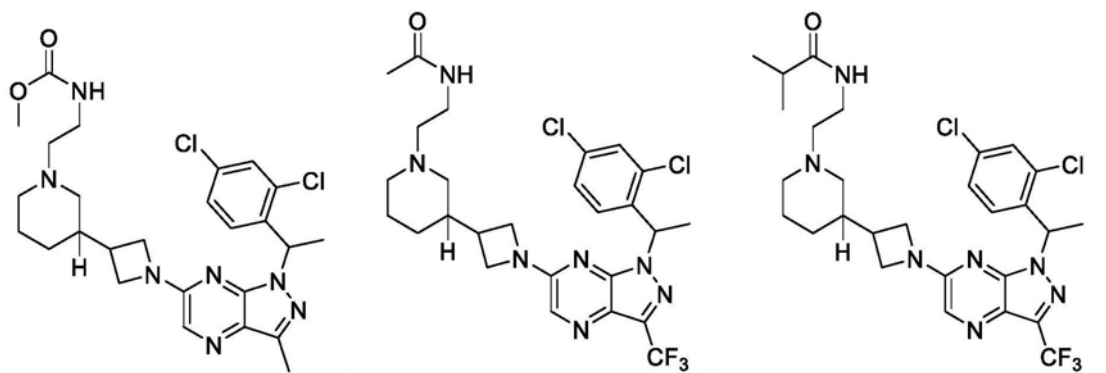
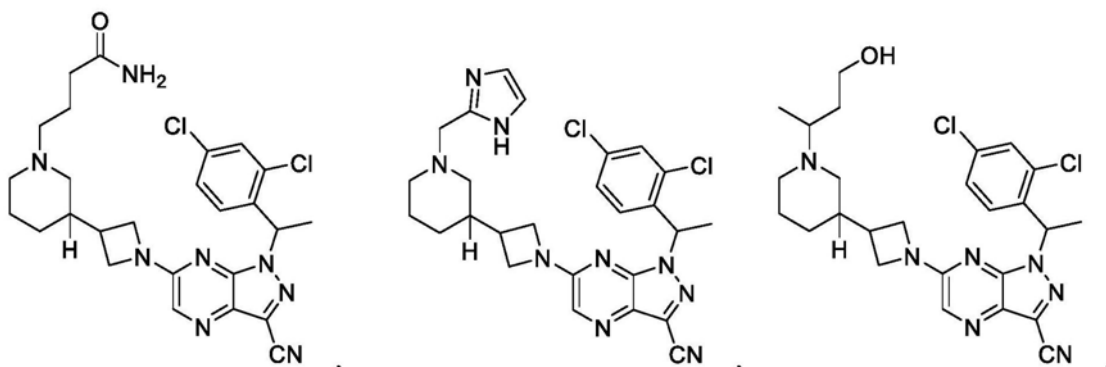
[0546]



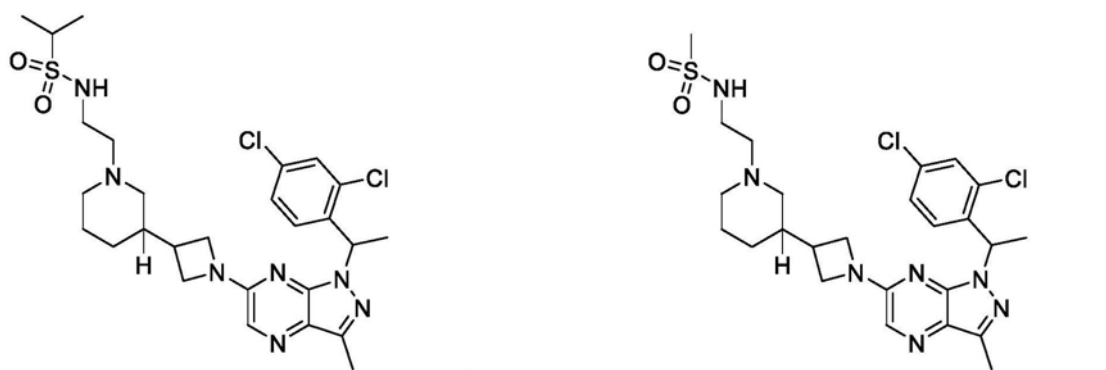
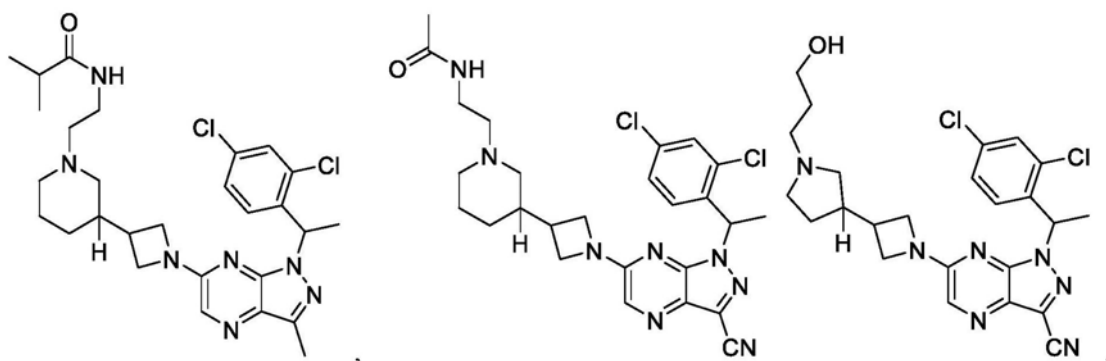


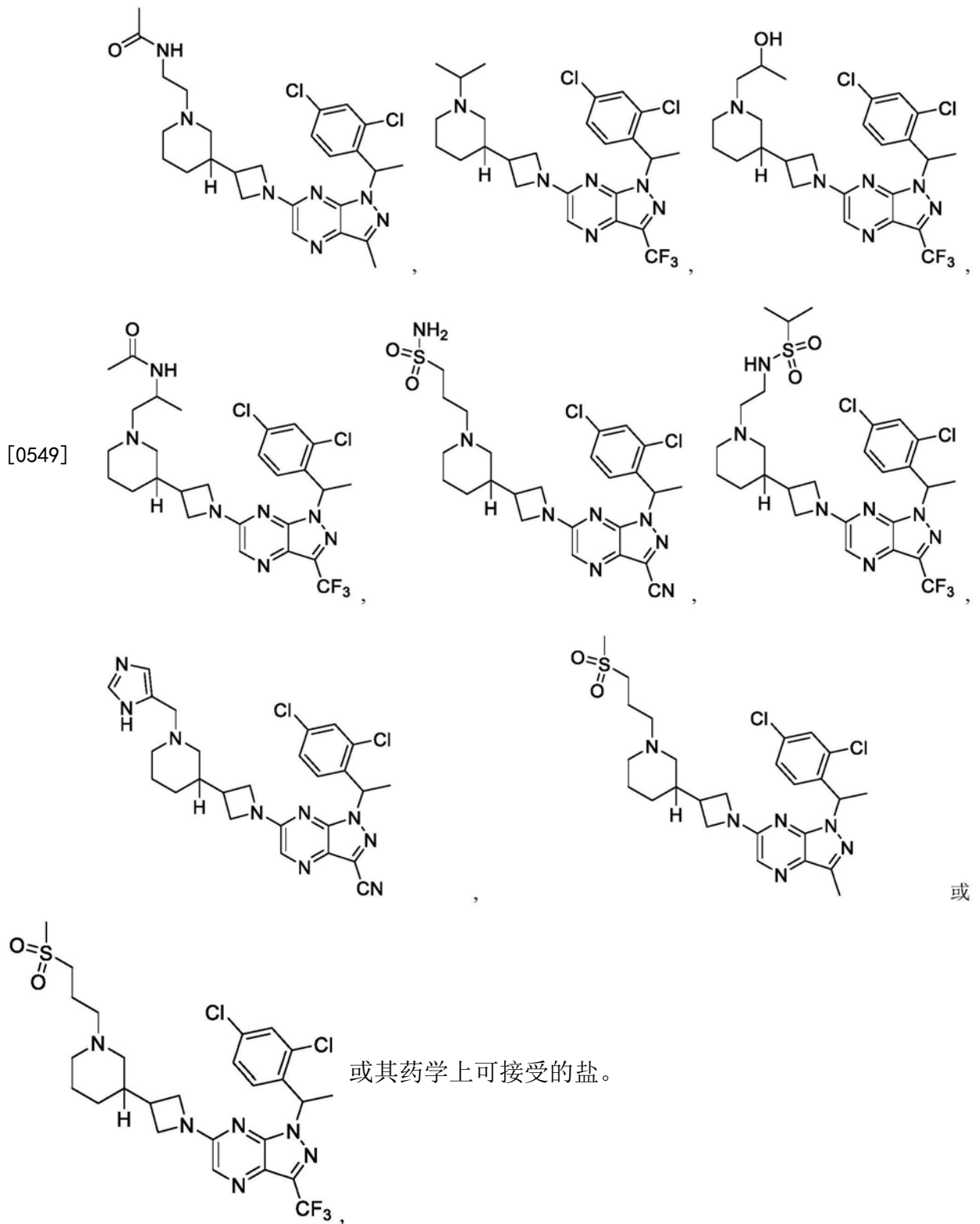
[0547]



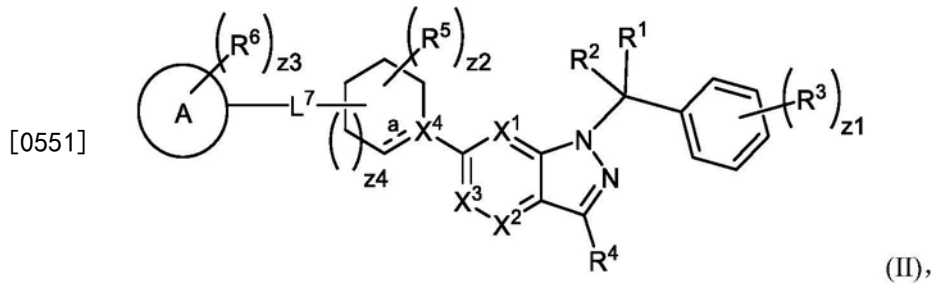


[0548]





[0550] 实施方案3. 治疗EB病毒 (EBV) 阳性的恶性肿瘤的方法, 所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的式 (II) 的化合物:



[0552] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0553] A是取代或未取代的杂环烷基;

[0554] X¹是CR⁸或N;

[0555] X²是CR⁹或N;

[0556] X³是CR¹⁰或N;

[0557] X⁴是C、CR¹¹或N;

[0558] z₁是0至5的整数;

[0559] z₂是0至13的整数;

[0560] z₃是0至12的整数;

[0561] z₄是0至3的整数;

[0562] -a-是单键或双键,其中如果-a-是单键,则X⁴是CR¹¹或N,并且如果-a-是双键,则X⁴是C;

[0563] L⁷是键、-O-、-S-、-NR^{7B}-、-C(O)-、-C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基;

[0564] R¹是氢、卤素、-CX^{1.1}₃、-CHX^{1.1}₂、-CH₂X^{1.1}、-CN、-SO_{n1}R^{1A}、-SO_{v1}NR^{1BR1C}、-NHNR^{1BR1C}、-ONR^{1BR1C}、-NHC(O)NHNR^{1BR1C}、-NHC(O)NR^{1BR1C}、-N(O)_{m1}、-NR^{1BR1C}、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)NR^{1BR1C}、-OR^{1A}、-NR^{1BSO2R1A}、-NR^{1BC}(O)R^{1D}、-NR^{1BC}(O)OR^{1D}、-NR^{1BOR1D}、-OCX^{1.1}₃、-OCHX^{1.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0565] R²是氢、卤素、-CX^{2.1}₃、-CHX^{2.1}₂、-CH₂X^{2.1}、-CN、-SO_{n2}R^{2A}、-SO_{v2}NR^{2BR2C}、-NHNR^{2BR2C}、-ONR^{2BR2C}、-NHC(O)NHNR^{2BR2C}、-NHC(O)NR^{2BR2C}、-N(O)_{m2}、-NR^{2BR2C}、-C(O)R^{2D}、-C(O)OR^{2D}、-C(O)NR^{2BR2C}、-OR^{2A}、-NR^{2BSO2R2A}、-NR^{2BC}(O)R^{2D}、-NR^{2BC}(O)OR^{2D}、-NR^{2BOR2D}、-OCX^{2.1}₃、-OCHX^{2.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0566] R³独立地是氢、卤素、-CX^{3.1}₃、-CHX^{3.1}₂、-CH₂X^{3.1}、-CN、-SO_{n3}R^{3A}、-SO_{v3}NR^{3BR3C}、-NHNR^{3BR3C}、-ONR^{3BR3C}、-NHC(O)NHNR^{3BR3C}、-NHC(O)NR^{3BR3C}、-N(O)_{m3}、-NR^{3BR3C}、-C(O)R^{3D}、-C(O)OR^{3D}、-C(O)NR^{3BR3C}、-OR^{3A}、-NR^{3BSO2R3A}、-NR^{3BC}(O)R^{3D}、-NR^{3BC}(O)OR^{3D}、-NR^{3BOR3D}、-OCX^{3.1}₃、-OCHX^{3.1}₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0567] R⁴是氢、卤素、-CX^{4.1}₃、-CHX^{4.1}₂、-CH₂X^{4.1}、-CN、-SO_{n4}R^{4A}、-SO_{v4}NR^{4BR4C}、-NHNR^{4BR4C}、-ONR^{4BR4C}、-NHC(O)NHNR^{4BR4C}、-NHC(O)NR^{4BR4C}、-N(O)_{m4}、-NR^{4BR4C}、-C(O)R^{4D}、-C(O)OR^{4D}、-C(O)NR^{4BR4C}、-OR^{4A}、-NR^{4BSO2R4A}、-NR^{4BC}(O)R^{4D}、-NR^{4BC}(O)OR^{4D}、-NR^{4BOR4D}、-OCX^{4.1}₃、-OCHX^{4.1}₂、取代

或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0568] R^5 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{5.1}_3$ 、 $-CHX^{5.1}_2$ 、 $-CH_2X^{5.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{5A}$ 、 $-SO_{v5}NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHNR^{5B}R^{5C}$ 、 $-ONR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{5B}R^{5C}$ 、 $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-N(O)_{m5}$ 、 $-NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$ 、 $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$ 、 $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$ 、 $-NR^{5B}OR^{5D}$ 、 $-OCX^{5.1}_3$ 、 $-OCHX^{5.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0569] R^6 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{6.1}_3$ 、 $-CHX^{6.1}_2$ 、 $-CH_2X^{6.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n6}R^{6A}$ 、 $-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHNR^{6B}R^{6C}$ 、 $-ONR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}$ 、 $-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-N(O)_{m6}$ 、 $-NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-C(O)R^{6D}$ 、 $-C(O)OR^{6D}$ 、 $-C(O)NR^{6B}R^{6C}$ 、 $-OR^{6A}$ 、 $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ 、 $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ 、 $-NR^{6B}OR^{6D}$ 、 $-OCX^{6.1}_3$ 、 $-OCHX^{6.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0570] R^8 是氢、卤素、 $-CX^{8.1}_3$ 、 $-CHX^{8.1}_2$ 、 $-CH_2X^{8.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHNR^{8B}R^{8C}$ 、 $-ONR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}$ 、 $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-N(O)_{m8}$ 、 $-NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ 、 $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ 、 $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ 、 $-NR^{8B}OR^{8D}$ 、 $-OCX^{8.1}_3$ 、 $-OCHX^{8.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0571] R^9 是氢、卤素、 $-CX^{9.1}_3$ 、 $-CHX^{9.1}_2$ 、 $-CH_2X^{9.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHNR^{9B}R^{9C}$ 、 $-ONR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}$ 、 $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-N(O)_{m9}$ 、 $-NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 、 $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ 、 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ 、 $-NR^{9B}OR^{9D}$ 、 $-OCX^{9.1}_3$ 、 $-OCHX^{9.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0572] R^{10} 是氢、卤素、 $-CX^{10.1}_3$ 、 $-CHX^{10.1}_2$ 、 $-CH_2X^{10.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n10}R^{10A}$ 、 $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHNR^{10B}R^{10C}$ 、 $-ONR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{10B}R^{10C}$ 、 $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-N(O)_{m10}$ 、 $-NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-C(O)R^{10D}$ 、 $-C(O)OR^{10D}$ 、 $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$ 、 $-OR^{10A}$ 、 $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$ 、 $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$ 、 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$ 、 $-NR^{10B}OR^{10D}$ 、 $-OCX^{10.1}_3$ 、 $-OCHX^{10.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0573] R^{11} 是氢、卤素、 $-CX^{11.1}_3$ 、 $-CHX^{11.1}_2$ 、 $-CH_2X^{11.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n11}R^{11A}$ 、 $-SO_{v11}NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHNR^{11B}R^{11C}$ 、 $-ONR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{11B}R^{11C}$ 、 $-NHC(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-N(O)_{m11}$ 、 $-NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-C(O)R^{11D}$ 、 $-C(O)OR^{11D}$ 、 $-C(O)NR^{11B}R^{11C}$ 、 $-OR^{11A}$ 、 $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$ 、 $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$ 、 $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$ 、 $-NR^{11B}OR^{11D}$ 、 $-OCX^{11.1}_3$ 、 $-OCHX^{11.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

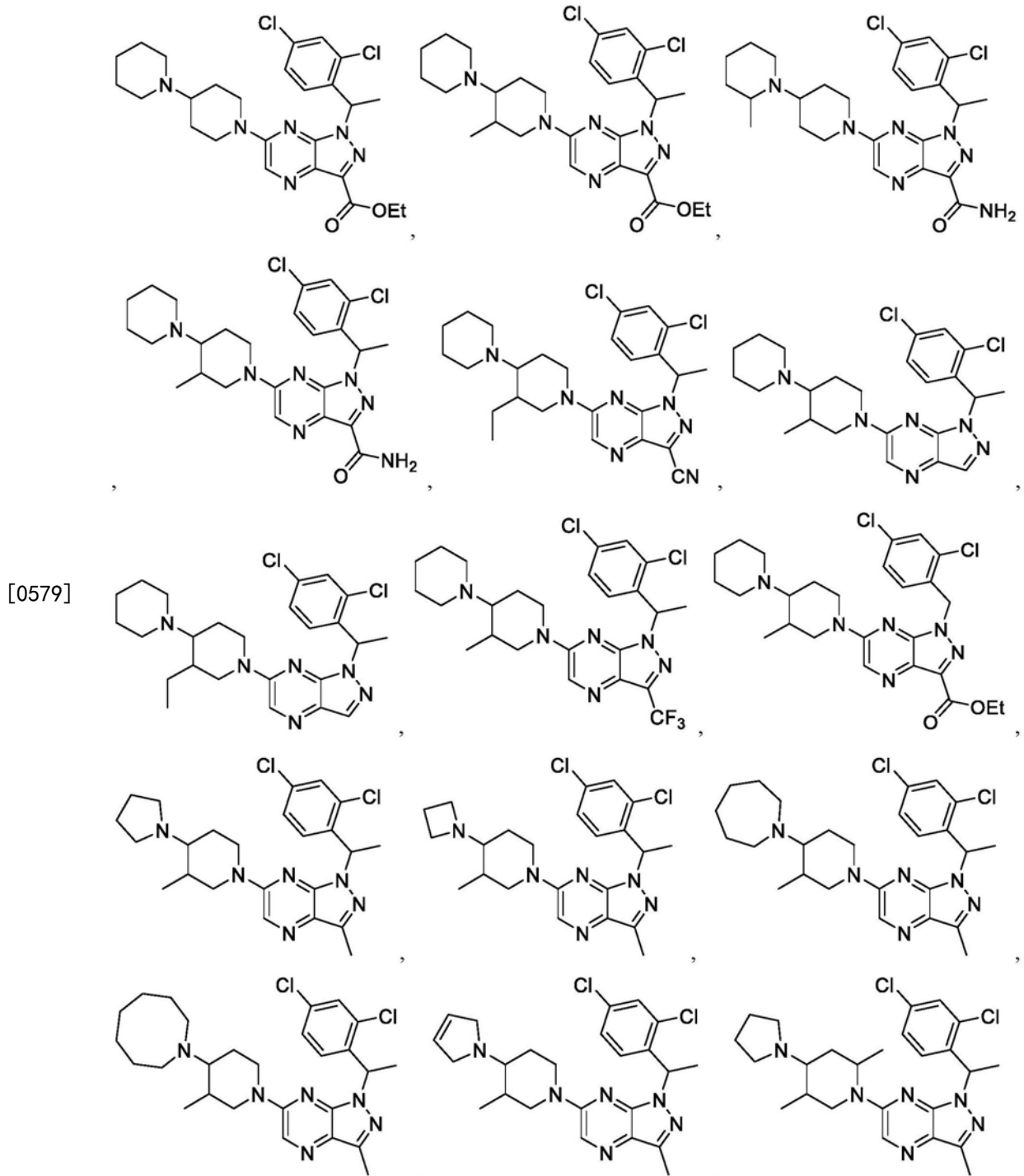
[0574] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{8A} 、 R^{8B} 、 R^{8C} 、 R^{8D} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{10C} 、 R^{10D} 、 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 和 R^{11D} 独立地是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^{1B} 和 R^{1C} 、 R^{2B} 和 R^{2C} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 、 R^{4B} 和 R^{4C} 、 R^{5B} 和 R^{5C} 、 R^{6B} 和 R^{6C} 、 R^{8B} 和 R^{8C} 、 R^{9B} 和 R^{9C} 、 R^{10B} 和 R^{10C} 、 R^{11B} 和 R^{11C} 取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；

[0575] $n_1, n_2, n_3, n_4, n_5, n_6, n_8, n_9, n_{10}$ 和 n_{11} 独立地是 0 至 4 的整数;

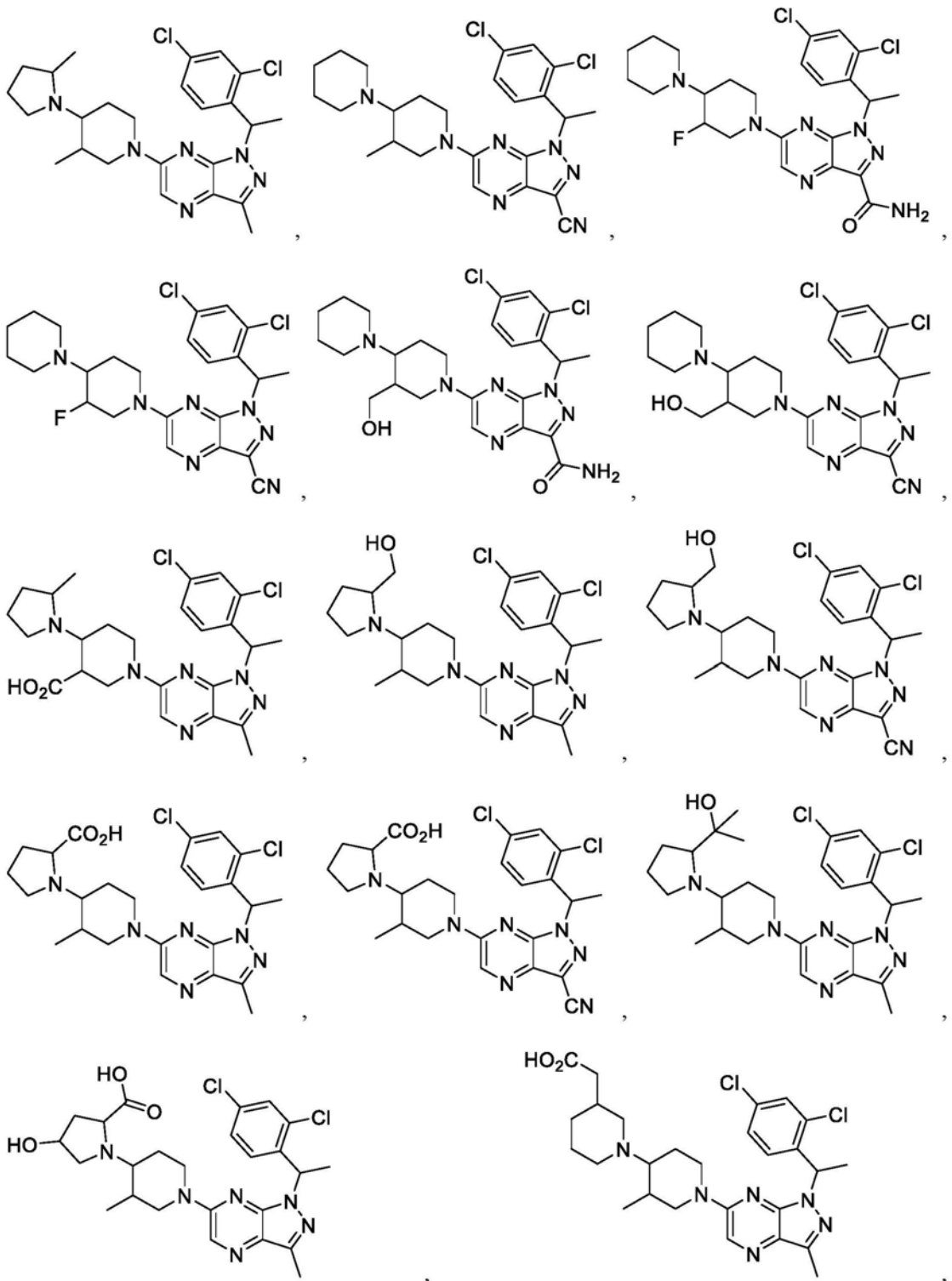
[0576] $m_1, m_2, m_3, m_4, m_5, m_6, m_8, m_9, m_{10}, m_{11}, v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_8, v_9, v_{10}$ 和 v_{11} 独立地是 1 或 2; 且

[0577] $X^{1.1}, X^{2.1}, X^{3.1}, X^{4.1}, X^{5.1}, X^{6.1}, X^{8.1}, X^{9.1}, X^{10.1}$ 和 $X^{11.1}$ 独立地是 -Cl、-Br、-I 或 -F, 其中 X^1, X^2 和 X^3 中的至少一个是 N。

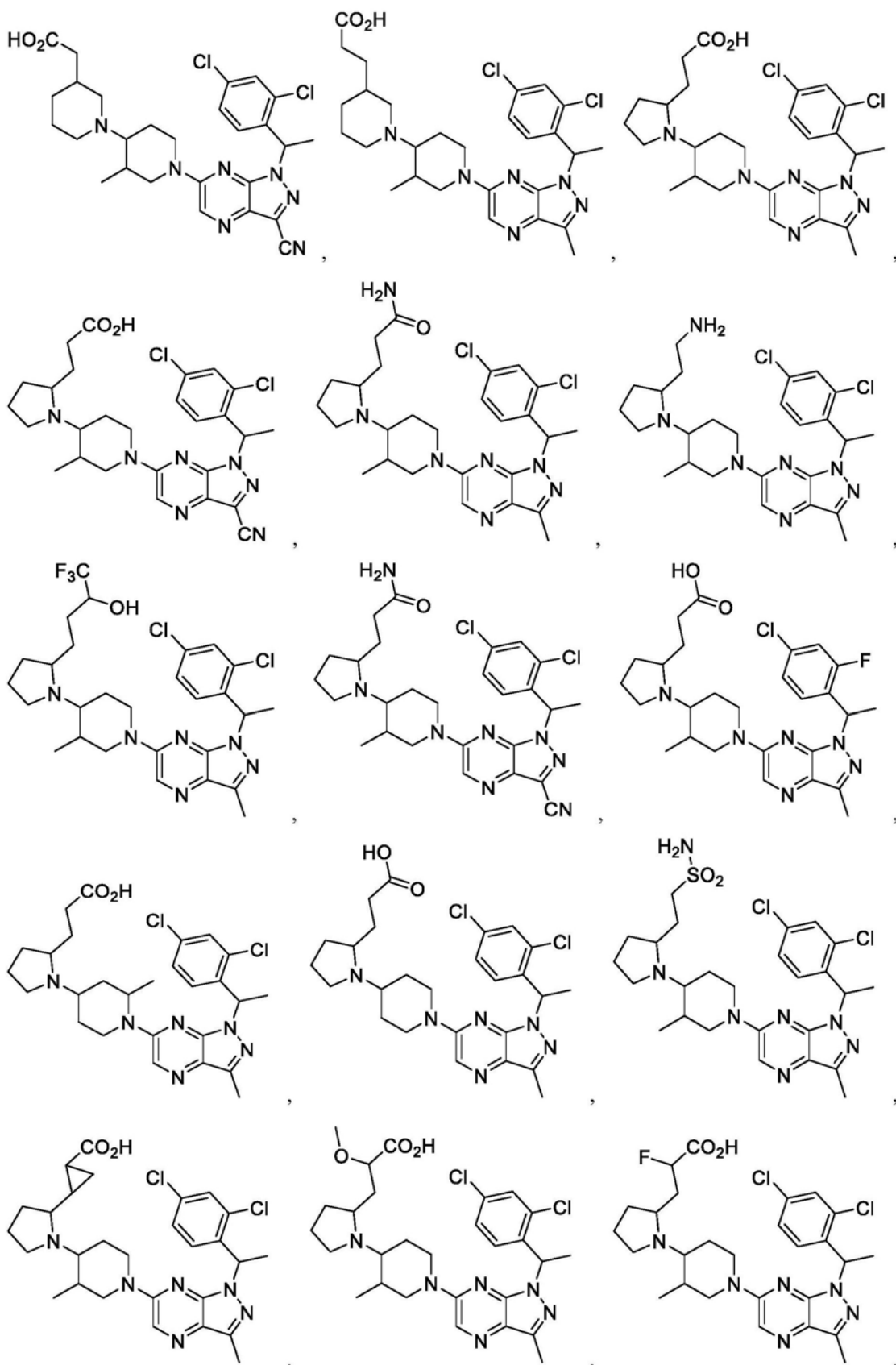
[0578] 实施方案 4. 实施方案 3 的方法, 其中所述化合物是:

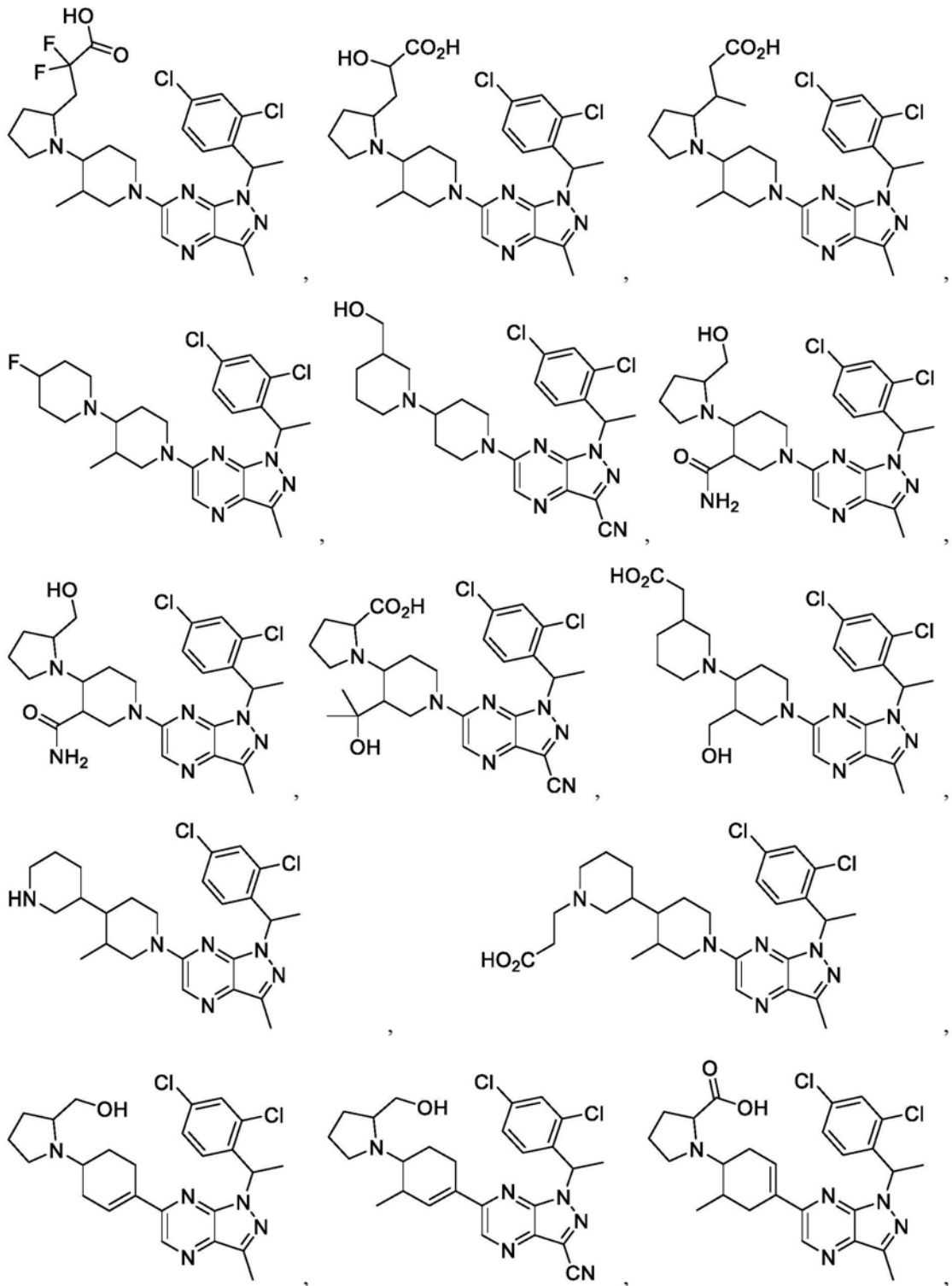


[0580]

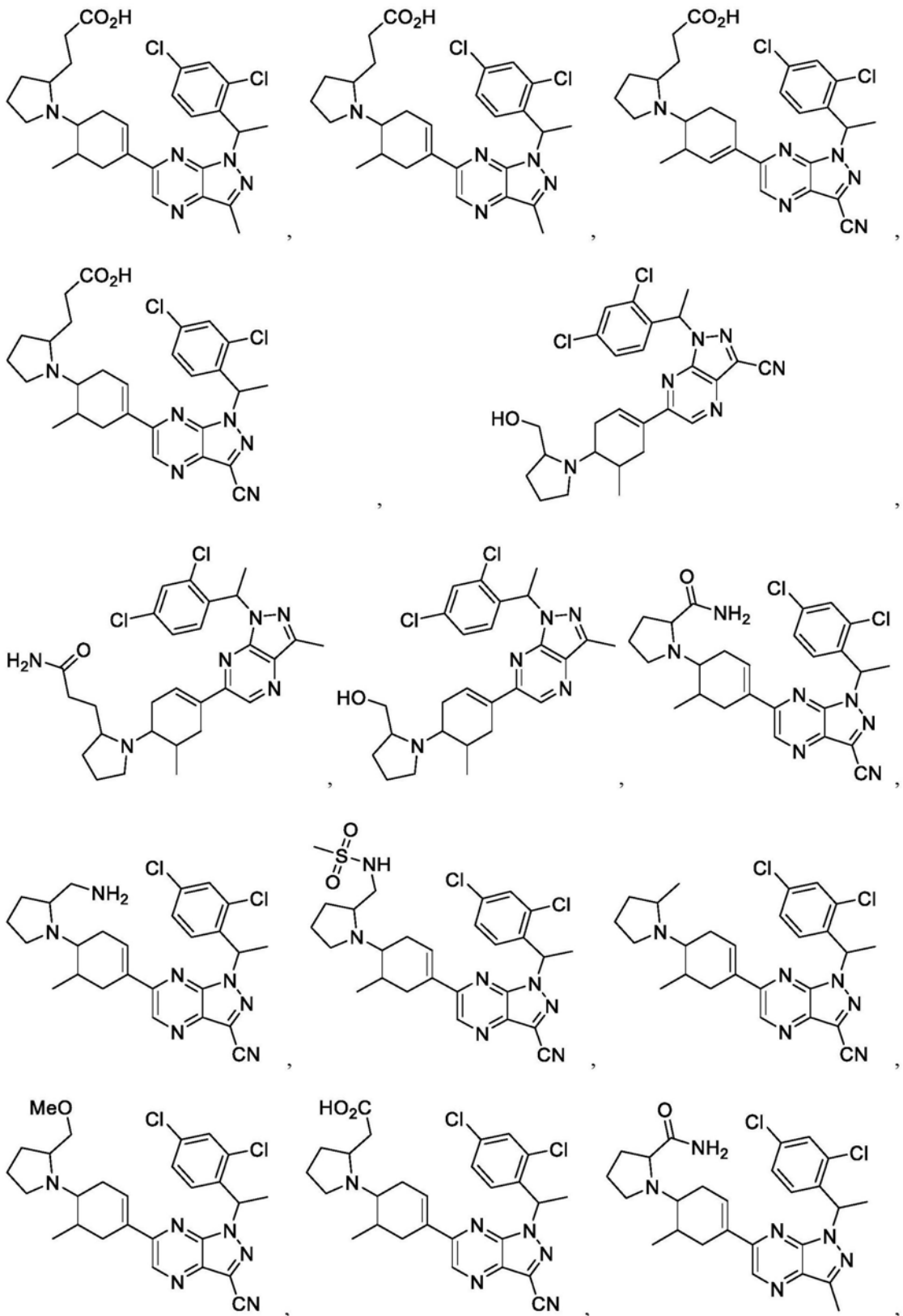


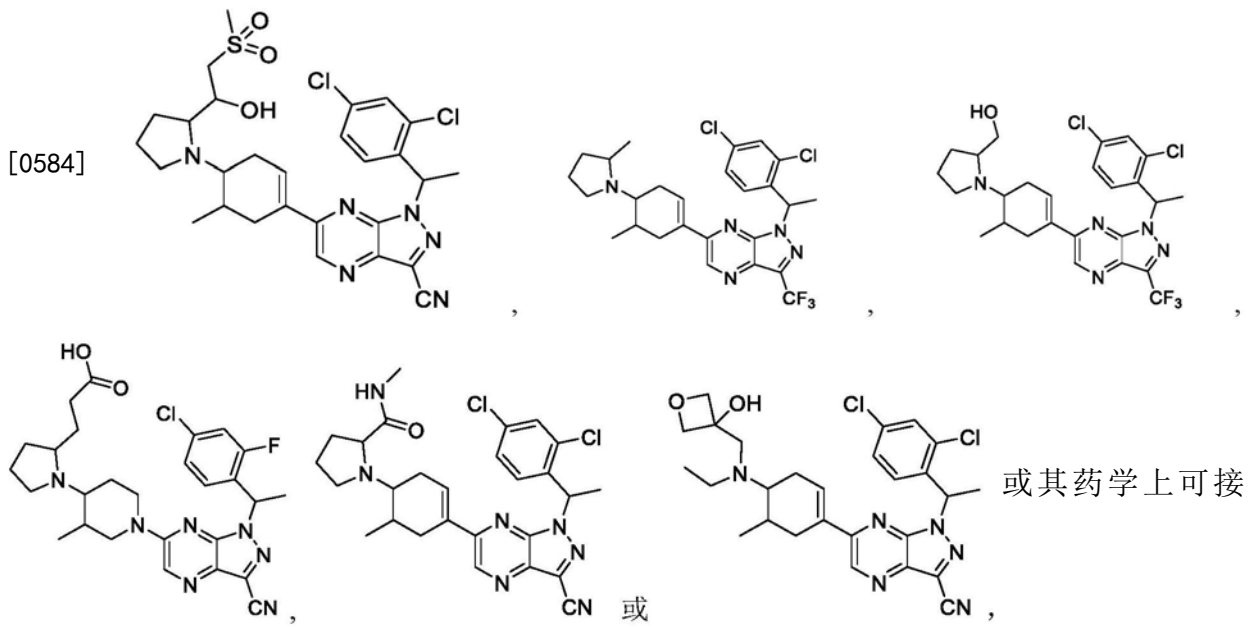
[0581]



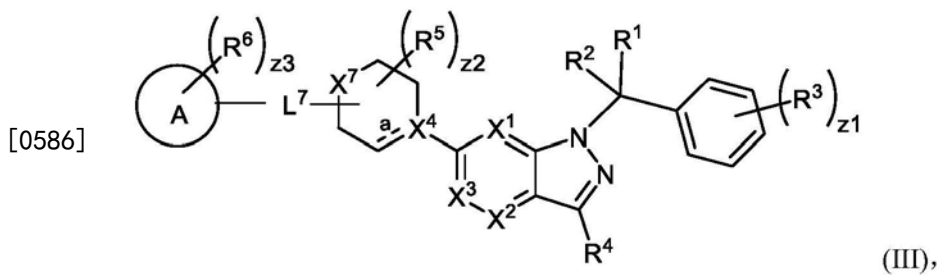


[0583]





[0585] 实施方案5. 治疗EB病毒 (EBV) 阳性的恶性肿瘤的方法, 所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的式 (III) 的化合物:



[0587] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0588] A是取代或未取代的环烷基或者取代或未取代的杂环烷基;

[0589] X^1 是 CR^8 或N;

[0590] X^2 是 CR^9 或N;

[0591] X^3 是 CR^{10} 或N;

[0592] X^4 是C、 CR^{11} 或N;

[0593] X^7 是 NR^{17} 或N, 其中当 L^7 与 X^7 共价键合时, 则 X^7 是N;

[0594] n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 、 n_6 、 n_8 、 n_9 、 n_{10} 、 n_{11} 和 n_{17} 独立地是0至4的整数;

[0595] m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 、 m_8 、 m_9 、 m_{10} 、 m_{11} 、 m_{17} 、 v_1 、 v_2 、 v_3 、 v_4 、 v_5 、 v_6 、 v_8 、 v_9 、 v_{10} 、 v_{11} 和 v_{17} 独立地是1或2;

[0596] z_1 是0至5的整数;

[0597] z_2 是0至8的整数;

[0598] z_3 是0至12的整数;

[0599] $\text{--}\underline{\underline{a}}\text{--}$ 是单键或双键, 其中如果 $\text{--}\underline{\underline{a}}\text{--}$ 是单键, 则 X^4 是 CR^{11} 或N, 并且如果 $\text{--}\underline{\underline{a}}\text{--}$ 是双键, 则 X^4 是C;

[0600] L^7 是键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{7B}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、取代或未取代的亚烷

基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基；

[0601] R^1 是氢、卤素、 $-CX^{1.1}_3$ 、 $-CHX^{1.1}_2$ 、 $-CH_2X^{1.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1A}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHNR^{1BR^{1C}}$ 、 $-ONR^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{1BR^{1C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-C(O)R^{1D}$ 、 $-C(O)OR^{1D}$ 、 $-C(O)NR^{1BR^{1C}}$ 、 $-OR^{1A}$ 、 $-NR^{1BSO_2R^{1A}}$ 、 $-NR^{1BC(O)R^{1D}}$ 、 $-NR^{1BC(O)OR^{1D}}$ 、 $-NR^{1BOR^{1D}}$ 、 $-OCX^{1.1}_3$ 、 $-OCHX^{1.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0602] R^2 是氢、卤素、 $-CX^{2.1}_3$ 、 $-CHX^{2.1}_2$ 、 $-CH_2X^{2.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2A}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHNR^{2BR^{2C}}$ 、 $-ONR^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{2BR^{2C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-C(O)R^{2D}$ 、 $-C(O)OR^{2D}$ 、 $-C(O)NR^{2BR^{2C}}$ 、 $-OR^{2A}$ 、 $-NR^{2BSO_2R^{2A}}$ 、 $-NR^{2BC(O)R^{2D}}$ 、 $-NR^{2BC(O)OR^{2D}}$ 、 $-NR^{2BOR^{2D}}$ 、 $-OCX^{2.1}_3$ 、 $-OCHX^{2.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0603] R^3 独立地是氢、卤素、 $-CX^{3.1}_3$ 、 $-CHX^{3.1}_2$ 、 $-CH_2X^{3.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n3}R^{3A}$ 、 $-SO_{v3}NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-NHNR^{3BR^{3C}}$ 、 $-ONR^{3BR^{3C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{3BR^{3C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-N(O)_{m3}$ 、 $-NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-C(O)R^{3D}$ 、 $-C(O)OR^{3D}$ 、 $-C(O)NR^{3BR^{3C}}$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3BSO_2R^{3A}}$ 、 $-NR^{3BC(O)R^{3D}}$ 、 $-NR^{3BC(O)OR^{3D}}$ 、 $-NR^{3BOR^{3D}}$ 、 $-OCX^{3.1}_3$ 、 $-OCHX^{3.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0604] R^4 是氢、卤素、 $-CX^{4.1}_3$ 、 $-CHX^{4.1}_2$ 、 $-CH_2X^{4.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{4A}$ 、 $-SO_{v4}NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-NHNR^{4BR^{4C}}$ 、 $-ONR^{4BR^{4C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{4BR^{4C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-N(O)_{m4}$ 、 $-NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-C(O)R^{4D}$ 、 $-C(O)OR^{4D}$ 、 $-C(O)NR^{4BR^{4C}}$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4BSO_2R^{4A}}$ 、 $-NR^{4BC(O)R^{4D}}$ 、 $-NR^{4BC(O)OR^{4D}}$ 、 $-NR^{4BOR^{4D}}$ 、 $-OCX^{4.1}_3$ 、 $-OCHX^{4.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0605] R^5 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{5.1}_3$ 、 $-CHX^{5.1}_2$ 、 $-CH_2X^{5.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{5A}$ 、 $-SO_{v5}NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-NHNR^{5BR^{5C}}$ 、 $-ONR^{5BR^{5C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{5BR^{5C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-N(O)_{m5}$ 、 $-NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-C(O)R^{5D}$ 、 $-C(O)OR^{5D}$ 、 $-C(O)NR^{5BR^{5C}}$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5BSO_2R^{5A}}$ 、 $-NR^{5BC(O)R^{5D}}$ 、 $-NR^{5BC(O)OR^{5D}}$ 、 $-NR^{5BOR^{5D}}$ 、 $-OCX^{5.1}_3$ 、 $-OCHX^{5.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0606] R^6 独立地是氢、卤素、氧代、 $-CX^{6.1}_3$ 、 $-CHX^{6.1}_2$ 、 $-CH_2X^{6.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n6}R^{6A}$ 、 $-SO_{v6}NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHNR^{6BR^{6C}}$ 、 $-ONR^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{6BR^{6C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-N(O)_{m6}$ 、 $-NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-C(O)R^{6D}$ 、 $-C(O)OR^{6D}$ 、 $-C(O)NR^{6BR^{6C}}$ 、 $-OR^{6A}$ 、 $-NR^{6BSO_2R^{6A}}$ 、 $-NR^{6BC(O)R^{6D}}$ 、 $-NR^{6BC(O)OR^{6D}}$ 、 $-NR^{6BOR^{6D}}$ 、 $-OCX^{6.1}_3$ 、 $-OCHX^{6.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0607] R^8 是氢、卤素、 $-CX^{8.1}_3$ 、 $-CHX^{8.1}_2$ 、 $-CH_2X^{8.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n8}R^{8A}$ 、 $-SO_{v8}NR^{8BR^{8C}}$ 、 $-NHNR^{8BR^{8C}}$ 、 $-ONR^{8BR^{8C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{8BR^{8C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{8BR^{8C}}$ 、 $-N(O)_{m8}$ 、 $-NR^{8BR^{8C}}$ 、 $-C(O)R^{8D}$ 、 $-C(O)OR^{8D}$ 、 $-C(O)NR^{8BR^{8C}}$ 、 $-OR^{8A}$ 、 $-NR^{8BSO_2R^{8A}}$ 、 $-NR^{8BC(O)R^{8D}}$ 、 $-NR^{8BC(O)OR^{8D}}$ 、 $-NR^{8BOR^{8D}}$ 、 $-OCX^{8.1}_3$ 、 $-OCHX^{8.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0608] R^9 是氢、卤素、 $-CX^{9.1}_3$ 、 $-CHX^{9.1}_2$ 、 $-CH_2X^{9.1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n9}R^{9A}$ 、 $-SO_{v9}NR^{9BR^{9C}}$ 、 $-NHNR^{9BR^{9C}}$ 、 $-ONR^{9BR^{9C}}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{9BR^{9C}}$ 、 $-NHC(O)NR^{9BR^{9C}}$ 、 $-N(O)_{m9}$ 、 $-NR^{9BR^{9C}}$ 、 $-C(O)R^{9D}$ 、 $-C(O)OR^{9D}$ 、 $-C(O)NR^{9BR^{9C}}$ 、 $-OR^{9A}$ 、 $-NR^{9BSO_2R^{9A}}$ 、 $-NR^{9BC(O)R^{9D}}$ 、 $-NR^{9BC(O)OR^{9D}}$ 、 $-NR^{9BOR^{9D}}$ 、 $-OCX^{9.1}_3$ 、 $-OCHX^{9.1}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

$\text{NR}^{9\text{B}}\text{R}^{9\text{C}}$ 、 $-\text{OR}^{9\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{9\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{OR}^{9\text{D}}$ 、 $-\text{OCX}^{9.1.3}$ 、 $-\text{OCHX}^{9.1.2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0609] R^{10} 是氢、卤素、 $-\text{CX}^{10.1.3}$ 、 $-\text{CHX}^{10.1.2}$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{10.1}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{\text{n}10}\text{R}^{10\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_{\text{v}10}\text{NR}^{10\text{B}}\text{R}^{10\text{C}}$ 、 $-\text{NHNR}^{10\text{B}}\text{R}^{10\text{C}}$ 、 $-\text{ONR}^{10\text{B}}\text{R}^{10\text{C}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{10\text{B}}\text{R}^{10\text{C}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{10\text{B}}\text{R}^{10\text{C}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}10}$ 、 $-\text{NR}^{10\text{B}}\text{R}^{10\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10\text{B}}\text{R}^{10\text{C}}$ 、 $-\text{OR}^{10\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{10\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{10\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{10\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{10\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{10\text{B}}\text{OR}^{10\text{D}}$ 、 $-\text{OCX}^{10.1.3}$ 、 $-\text{OCHX}^{10.1.2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

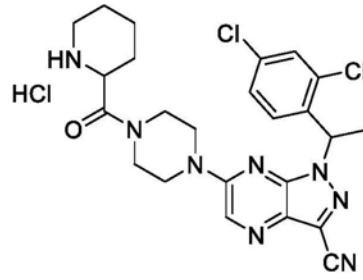
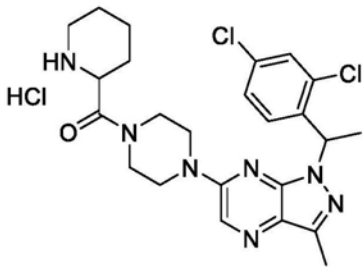
[0610] R^{11} 是氢、卤素、 $-\text{CX}^{11.1.3}$ 、 $-\text{CHX}^{11.1.2}$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{11.1}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{\text{n}11}\text{R}^{11\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_{\text{v}11}\text{NR}^{11\text{B}}\text{R}^{11\text{C}}$ 、 $-\text{NHNR}^{11\text{B}}\text{R}^{11\text{C}}$ 、 $-\text{ONR}^{11\text{B}}\text{R}^{11\text{C}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{11\text{B}}\text{R}^{11\text{C}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11\text{B}}\text{R}^{11\text{C}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}11}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{B}}\text{R}^{11\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11\text{B}}\text{R}^{11\text{C}}$ 、 $-\text{OR}^{11\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{11\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{B}}\text{OR}^{11\text{D}}$ 、 $-\text{OCX}^{11.1.3}$ 、 $-\text{OCHX}^{11.1.2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0611] R^{17} 是氢、卤素、 $-\text{CX}^{17.1.3}$ 、 $-\text{CHX}^{17.1.2}$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{17.1}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{\text{n}17}\text{R}^{17\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_{\text{v}17}\text{NR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$ 、 $-\text{NHNR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$ 、 $-\text{ONR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}17}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$ 、 $-\text{OR}^{17\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{17\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{OR}^{17\text{D}}$ 、 $-\text{OCX}^{17.1.3}$ 、 $-\text{OCHX}^{17.1.2}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

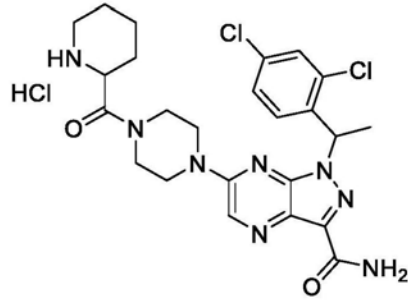
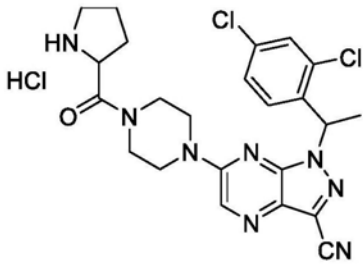
[0612] $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $\text{R}^{1\text{C}}$ 、 $\text{R}^{1\text{D}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 、 $\text{R}^{2\text{B}}$ 、 $\text{R}^{2\text{C}}$ 、 $\text{R}^{2\text{D}}$ 、 $\text{R}^{3\text{A}}$ 、 $\text{R}^{3\text{B}}$ 、 $\text{R}^{3\text{C}}$ 、 $\text{R}^{3\text{D}}$ 、 $\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $\text{R}^{4\text{D}}$ 、 $\text{R}^{5\text{A}}$ 、 $\text{R}^{5\text{B}}$ 、 $\text{R}^{5\text{C}}$ 、 $\text{R}^{5\text{D}}$ 、 $\text{R}^{6\text{A}}$ 、 $\text{R}^{6\text{B}}$ 、 $\text{R}^{6\text{C}}$ 、 $\text{R}^{6\text{D}}$ 、 $\text{R}^{8\text{A}}$ 、 $\text{R}^{8\text{B}}$ 、 $\text{R}^{8\text{C}}$ 、 $\text{R}^{8\text{D}}$ 、 $\text{R}^{9\text{A}}$ 、 $\text{R}^{9\text{B}}$ 、 $\text{R}^{9\text{C}}$ 、 $\text{R}^{9\text{D}}$ 、 $\text{R}^{10\text{A}}$ 、 $\text{R}^{10\text{B}}$ 、 $\text{R}^{10\text{C}}$ 、 $\text{R}^{10\text{D}}$ 、 $\text{R}^{11\text{A}}$ 、 $\text{R}^{11\text{B}}$ 、 $\text{R}^{11\text{C}}$ 、 $\text{R}^{11\text{D}}$ 、 $\text{R}^{17\text{A}}$ 、 $\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $\text{R}^{17\text{C}}$ 和 $\text{R}^{17\text{D}}$ 独立地是氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 $\text{R}^{1\text{B}}$ 和 $\text{R}^{1\text{C}}$ 、 $\text{R}^{2\text{B}}$ 和 $\text{R}^{2\text{C}}$ 、 $\text{R}^{3\text{B}}$ 和 $\text{R}^{3\text{C}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 和 $\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $\text{R}^{5\text{B}}$ 和 $\text{R}^{5\text{C}}$ 、 $\text{R}^{6\text{B}}$ 和 $\text{R}^{6\text{C}}$ 、 $\text{R}^{8\text{B}}$ 和 $\text{R}^{8\text{C}}$ 、 $\text{R}^{9\text{B}}$ 和 $\text{R}^{9\text{C}}$ 、 $\text{R}^{10\text{B}}$ 和 $\text{R}^{10\text{C}}$ 、 $\text{R}^{11\text{B}}$ 和 $\text{R}^{11\text{C}}$ 以及 $\text{R}^{17\text{B}}$ 和 $\text{R}^{17\text{C}}$ 取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；且

[0613] $\text{X}^{1.1}$ 、 $\text{X}^{2.1}$ 、 $\text{X}^{3.1}$ 、 $\text{X}^{4.1}$ 、 $\text{X}^{5.1}$ 、 $\text{X}^{6.1}$ 、 $\text{X}^{8.1}$ 、 $\text{X}^{9.1}$ 、 $\text{X}^{10.1}$ 、 $\text{X}^{11.1}$ 和 $\text{X}^{17.1}$ 独立地是 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 或 $-\text{F}$ ，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 中的至少一个是N。

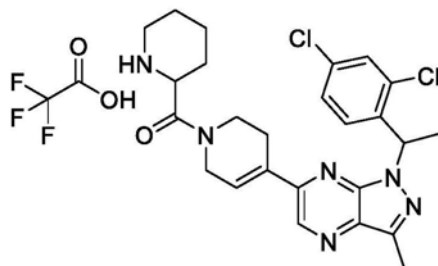
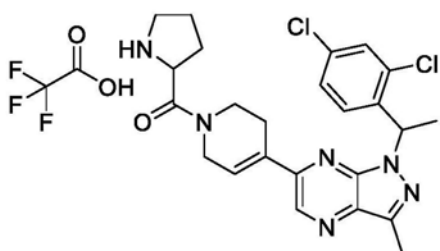
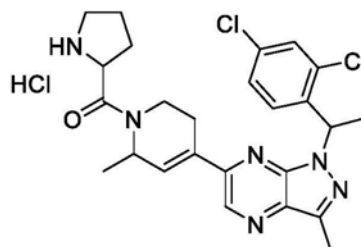
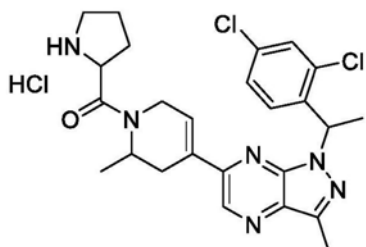
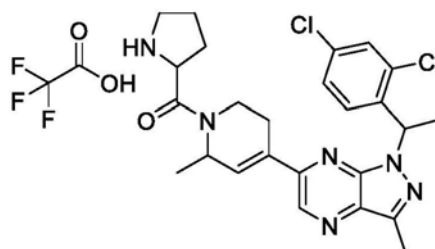
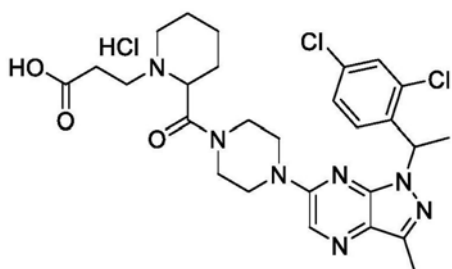
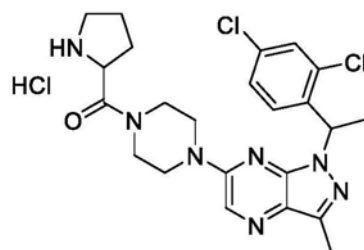
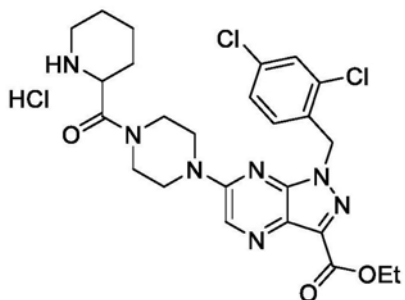
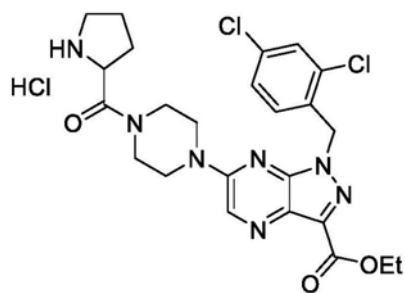
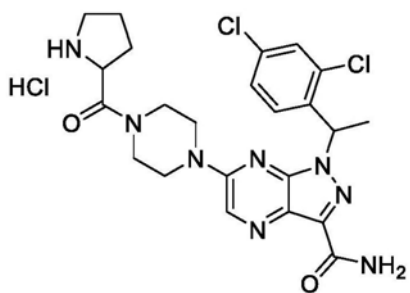
[0614] 实施方案6. 实施方案5的方法，其中所述化合物是：

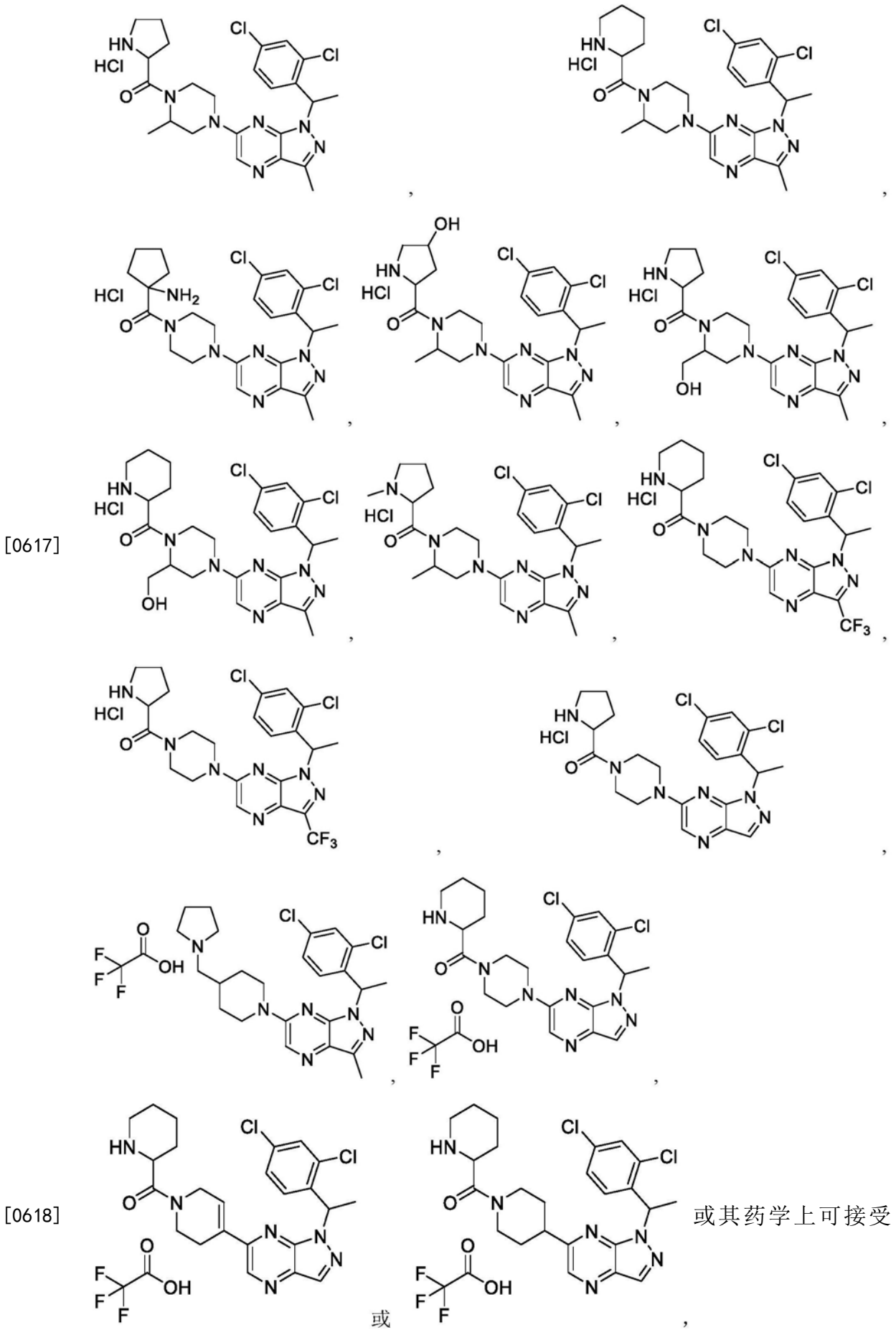


[0615]



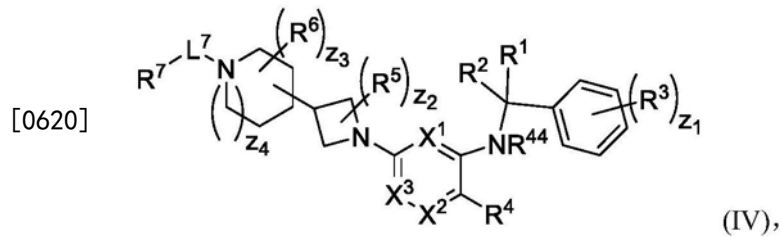
[0616]





的盐。

[0619] 实施方案7. 治疗EB病毒 (EBV) 阳性的恶性肿瘤的方法, 所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的式 (IV) 的化合物:



[0621] 或其药学上可接受的盐,

[0622] 其中:

[0623] X¹是CR⁸或N;

[0624] X²是CR⁹或N;

[0625] X³是CR¹⁰或N;

[0626] n₁、n₂、n₃、n₄、n₅、n₆、n₇、n₈、n₉、n₁₀和n₄₄独立地是0至4的整数;

[0627] m₁、m₂、m₃、m₄、m₅、m₆、m₇、m₈、m₉、m₁₀、v₁、v₂、v₃、v₄、v₅、v₆、v₇、v₈、v₉、v₁₀和v₄₄独立地是1或2;

[0628] z₁是0至5的整数;

[0629] z₂是0至4的整数;

[0630] z₃是0至11的整数;

[0631] z₄是0至2的整数;

[0632] L⁷是键、-O-、-S-、-NR^{7.2B}-、-C(O)-、-C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基;

[0633] R¹是氢、卤素、-CX^{1.1}₃、-CHX^{1.1}₂、-CH₂X^{1.1}、-CN、-N₃、-SO_{n1}R^{1A}、-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}、-NHNR^{1B}R^{1C}、-ONR^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}、-N(O)_{m1}、-NR^{1B}R^{1C}、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)NR^{1B}R^{1C}、-OR^{1A}、-NR^{1B}SO₂R^{1A}、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、-NR^{1B}C(O)OR^{1D}、-NR^{1B}OR^{1D}、-OCX^{1.1}₃、-OCHX^{1.1}₂、-OCH₂X^{1.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0634] R²是氢、卤素、-CX^{2.1}₃、-CHX^{2.1}₂、-CH₂X^{2.1}、-CN、-N₃、-SO_{n2}R^{2A}、-SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}、-NHNR^{2B}R^{2C}、-ONR^{2B}R^{2C}、-NHC(O)NHNR^{2B}R^{2C}、-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}、-N(O)_{m2}、-NR^{2B}R^{2C}、-C(O)R^{2D}、-C(O)OR^{2D}、-C(O)NR^{2B}R^{2C}、-OR^{2A}、-NR^{2B}SO₂R^{2A}、-NR^{2B}C(O)R^{2D}、-NR^{2B}C(O)OR^{2D}、-NR^{2B}OR^{2D}、-OCX^{2.1}₃、-OCHX^{2.1}₂、-OCH₂X^{2.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0635] R³独立地是卤素、-CX^{3.1}₃、-CHX^{3.1}₂、-CH₂X^{3.1}、-CN、-N₃、-SO_{n3}R^{3A}、-SO_{v3}NR^{3B}R^{3C}、-NHNR^{3B}R^{3C}、-ONR^{3B}R^{3C}、-NHC(O)NHNR^{3B}R^{3C}、-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}、-N(O)_{m3}、-NR^{3B}R^{3C}、-C(O)R^{3D}、-C(O)OR^{3D}、-C(O)NR^{3B}R^{3C}、-OR^{3A}、-NR^{3B}SO₂R^{3A}、-NR^{3B}C(O)R^{3D}、-NR^{3B}C(O)OR^{3D}、-NR^{3B}OR^{3D}、-OCX^{3.1}₃、-OCHX^{3.1}₂、-OCH₂X^{3.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0636] R⁴是氢、卤素、-CX^{4.1}₃、-CHX^{4.1}₂、-CH₂X^{4.1}、-CN、-N₃、-SO_{n4}R^{4A}、-SO_{v4}NR^{4B}R^{4C}、-

NHNR^{4B}R^{4C}、-ONR^{4B}R^{4C}、-NHC(O)NHNR^{4B}R^{4C}、-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}、-N(O)_{m4}、-NR^{4B}R^{4C}、-C(O)R^{4D}、-C(O)OR^{4D}、-C(O)NR^{4B}R^{4C}、-OR^{4A}、-NR^{4B}SO₂R^{4A}、-NR^{4B}C(O)R^{4D}、-NR^{4B}C(O)OR^{4D}、-NR^{4B}OR^{4D}、-OCX^{4.1}₃、-OCHX^{4.1}₂、-OCH₂X^{4.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基,或当X²是CR⁹时,则R⁴和R⁹可任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0637] R⁵独立地是卤素、氧代、-CX^{5.1}₃、-CHX^{5.1}₂、-CH₂X^{5.1}、-CN、-N₃、-SO_{n5}R^{5A}、-SO_{v5}NR^{5B}R^{5C}、-NHNR^{5B}R^{5C}、-ONR^{5B}R^{5C}、-NHC(O)NHNR^{5B}R^{5C}、-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}、-N(O)_{m5}、-NR^{5B}R^{5C}、-C(O)R^{5D}、-C(O)OR^{5D}、-C(O)NR^{5B}R^{5C}、-OR^{5A}、-NR^{5B}SO₂R^{5A}、-NR^{5B}C(O)R^{5D}、-NR^{5B}C(O)OR^{5D}、-NR^{5B}OR^{5D}、-OCX^{5.1}₃、-OCHX^{5.1}₂、-OCH₂X^{5.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0638] R⁶独立地是卤素、氧代、-CX^{6.1}₃、-CHX^{6.1}₂、-CH₂X^{6.1}、-CN、-N₃、-SO_{n6}R^{6A}、-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}、-NHNR^{6B}R^{6C}、-ONR^{6B}R^{6C}、-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}、-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}、-N(O)_{m6}、-NR^{6B}R^{6C}、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-C(O)NR^{6B}R^{6C}、-OR^{6A}、-NR^{6B}SO₂R^{6A}、-NR^{6B}C(O)R^{6D}、-NR^{6B}C(O)OR^{6D}、-NR^{6B}OR^{6D}、-OCX^{6.1}₃、-OCHX^{6.1}₂、-OCH₂X^{6.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0639] R⁷是氢、卤素、-CX^{7.1}₃、-CHX^{7.1}₂、-CH₂X^{7.1}、-CN、-N₃、-SO_{n7}R^{7A}、-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}、-NHNR^{7B}R^{7C}、-ONR^{7B}R^{7C}、-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}、-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}、-N(O)_{m7}、-NR^{7B}R^{7C}、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-C(O)NR^{7B}R^{7C}、-OR^{7A}、-NR^{7B}SO₂R^{7A}、-NR^{7B}C(O)R^{7D}、-NR^{7B}C(O)OR^{7D}、-NR^{7B}OR^{7D}、-OCX^{7.1}₃、-OCHX^{7.1}₂、-OCH₂X^{7.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0640] R⁸是氢、卤素、-CX^{8.1}₃、-CHX^{8.1}₂、-CH₂X^{8.1}、-CN、-N₃、-SO_{n8}R^{8A}、-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}、-NHNR^{8B}R^{8C}、-ONR^{8B}R^{8C}、-NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}、-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}、-N(O)_{m8}、-NR^{8B}R^{8C}、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)NR^{8B}R^{8C}、-OR^{8A}、-NR^{8B}SO₂R^{8A}、-NR^{8B}C(O)R^{8D}、-NR^{8B}C(O)OR^{8D}、-NR^{8B}OR^{8D}、-OCX^{8.1}₃、-OCHX^{8.1}₂、-OCH₂X^{8.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0641] R⁹是氢、卤素、-CX^{9.1}₃、-CHX^{9.1}₂、-CH₂X^{9.1}、-CN、-N₃、-SO_{n9}R^{9A}、-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}、-NHNR^{9B}R^{9C}、-ONR^{9B}R^{9C}、-NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}、-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}、-N(O)_{m9}、-NR^{9B}R^{9C}、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-C(O)NR^{9B}R^{9C}、-OR^{9A}、-NR^{9B}SO₂R^{9A}、-NR^{9B}C(O)R^{9D}、-NR^{9B}C(O)OR^{9D}、-NR^{9B}OR^{9D}、-OCX^{9.1}₃、-OCHX^{9.1}₂、-OCH₂X^{9.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基,或当X²是CR⁹时,则R⁴和R⁹可任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;或当X²是CR⁹且X³是CR¹⁰时,则R⁹和R¹⁰可任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0642] R¹⁰是氢、卤素、-CX^{10.1}₃、-CHX^{10.1}₂、-CH₂X^{10.1}、-CN、-N₃、-SO_{n10}R^{10A}、-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}、-NHNR^{10B}R^{10C}、-ONR^{10B}R^{10C}、-NHC(O)NHNR^{10B}R^{10C}、-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}、-N(O)_{m10}、-NR^{10B}R^{10C}、-C(O)R^{10D}、-C(O)OR^{10D}、-C(O)NR^{10B}R^{10C}、-OR^{10A}、-NR^{10B}SO₂R^{10A}、-NR^{10B}C(O)R^{10D}、-NR^{10B}C(O)OR^{10D}、-NR^{10B}OR^{10D}、-OCX^{10.1}₃、-OCHX^{10.1}₂、-OCH₂X^{10.1}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、

取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；或当X²是CR⁹且X³是CR¹⁰时，则R⁹和R¹⁰可任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

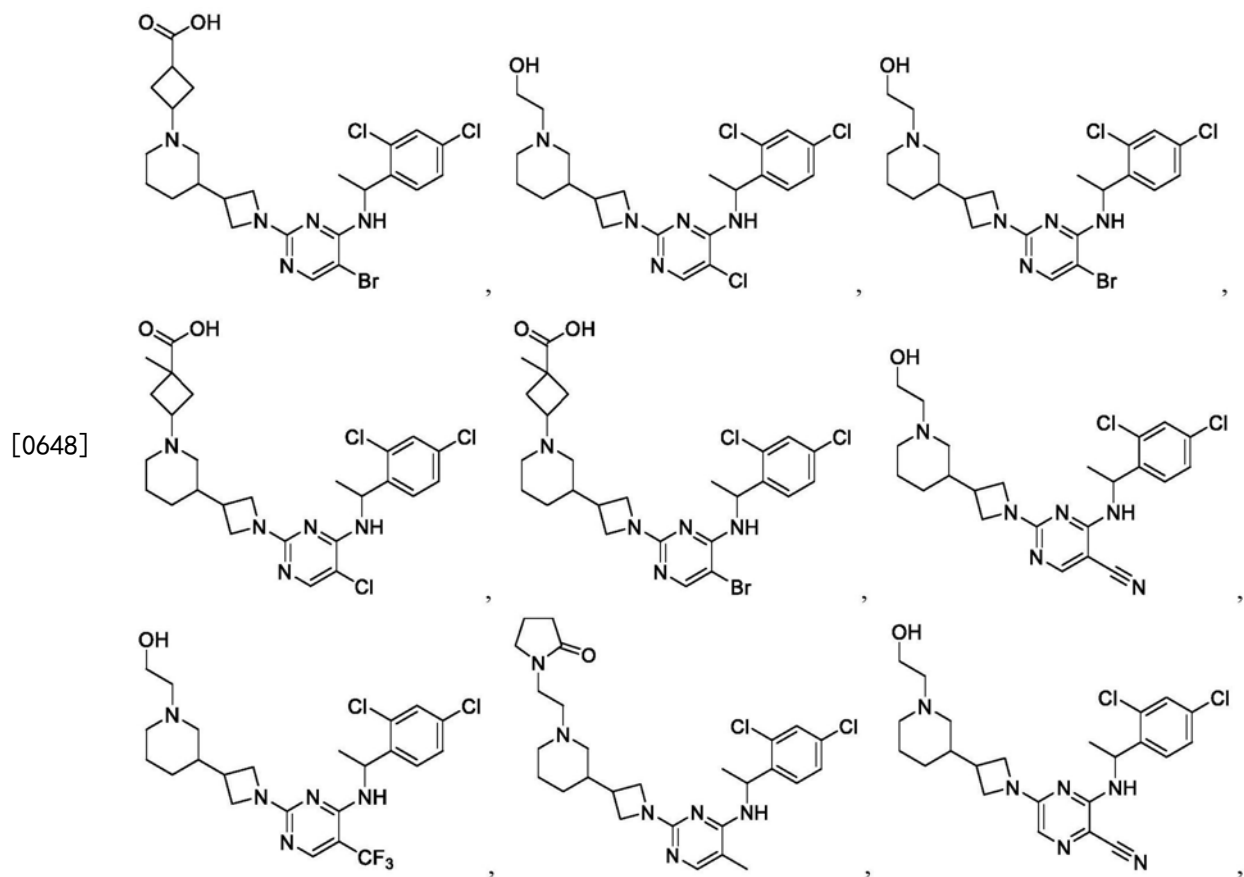
[0643] R⁴⁴是氢、-CX^{44.1}₃、-CHX^{44.1}₂、-CH₂X^{44.1}、-SO_{n44}R^{44A}、-SO_{v44}NR^{44B}R^{44C}、-C(O)R^{44D}、-C(O)OR^{44D}、-C(O)NR^{44B}R^{44C}、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0644] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{7.2B}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}、R^{9D}、R^{10A}、R^{10B}、R^{10C}、R^{10D}、R^{44A}、R^{44B}、R^{44C}和R^{44D}独立地是氢、卤素、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-COOH、-CONH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}、R^{9C}、R^{10B}、R^{10C}、R^{44B}和R^{44C}取代基可任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；且

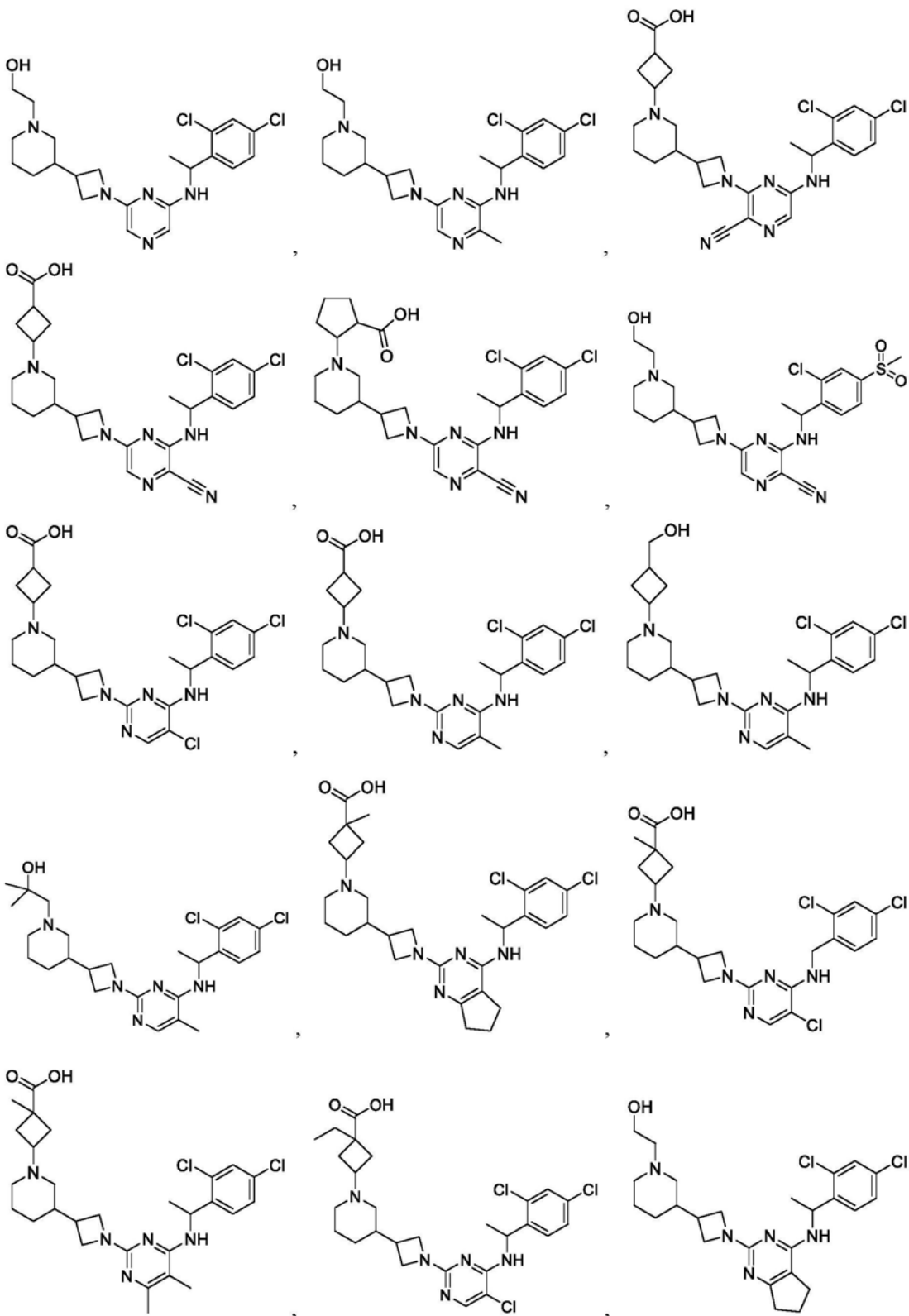
[0645] X^{1.1}、X^{2.1}、X^{3.1}、X^{4.1}、X^{5.1}、X^{6.1}、X^{7.1}、X^{8.1}、X^{9.1}、X^{10.1}和X^{44.1}独立地是-Cl、-Br、-I或-F；

[0646] 其中X¹、X²和X³中的至少一个是N。

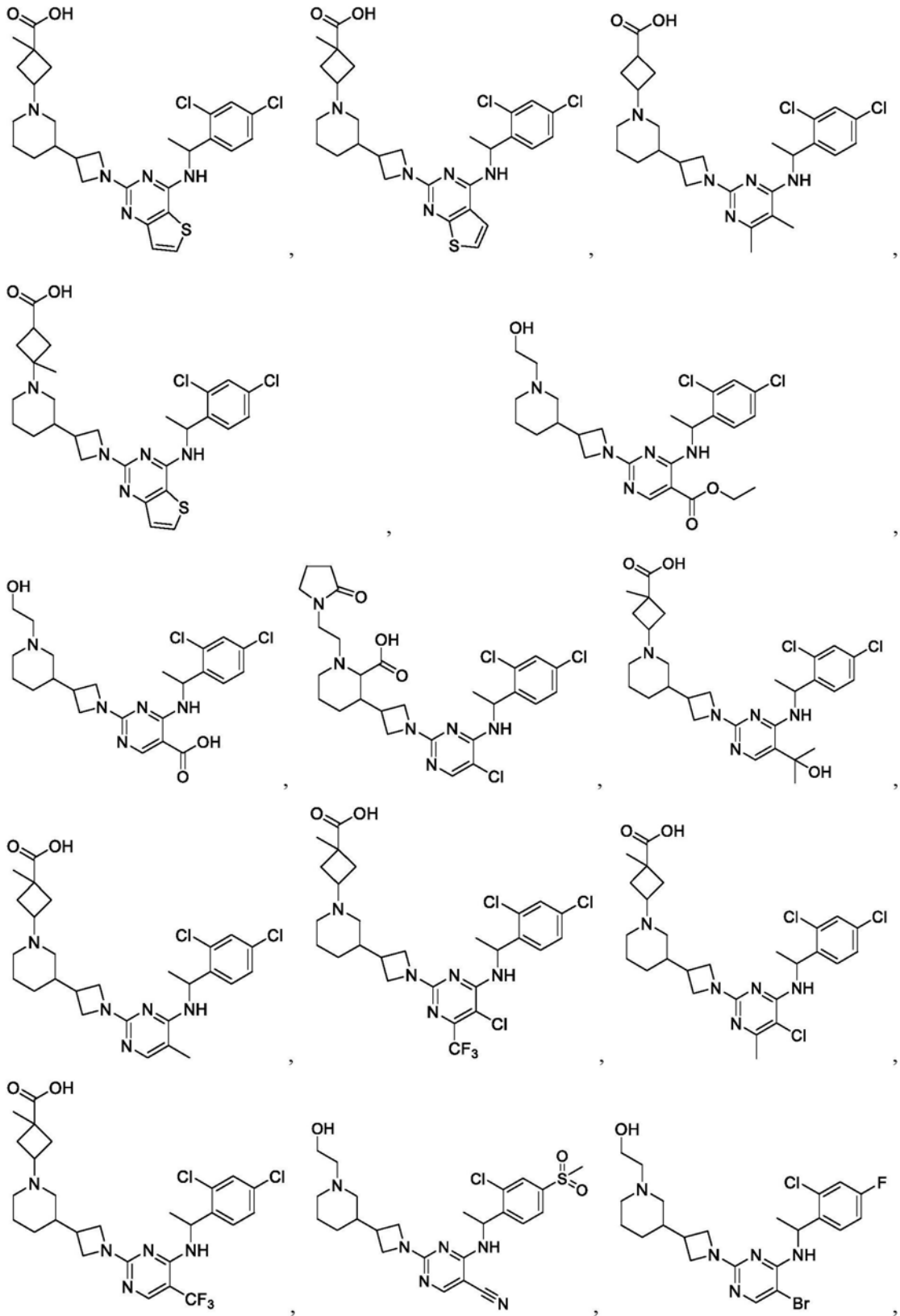
[0647] 实施方案8.实施方案7的方法，其中所述化合物是：

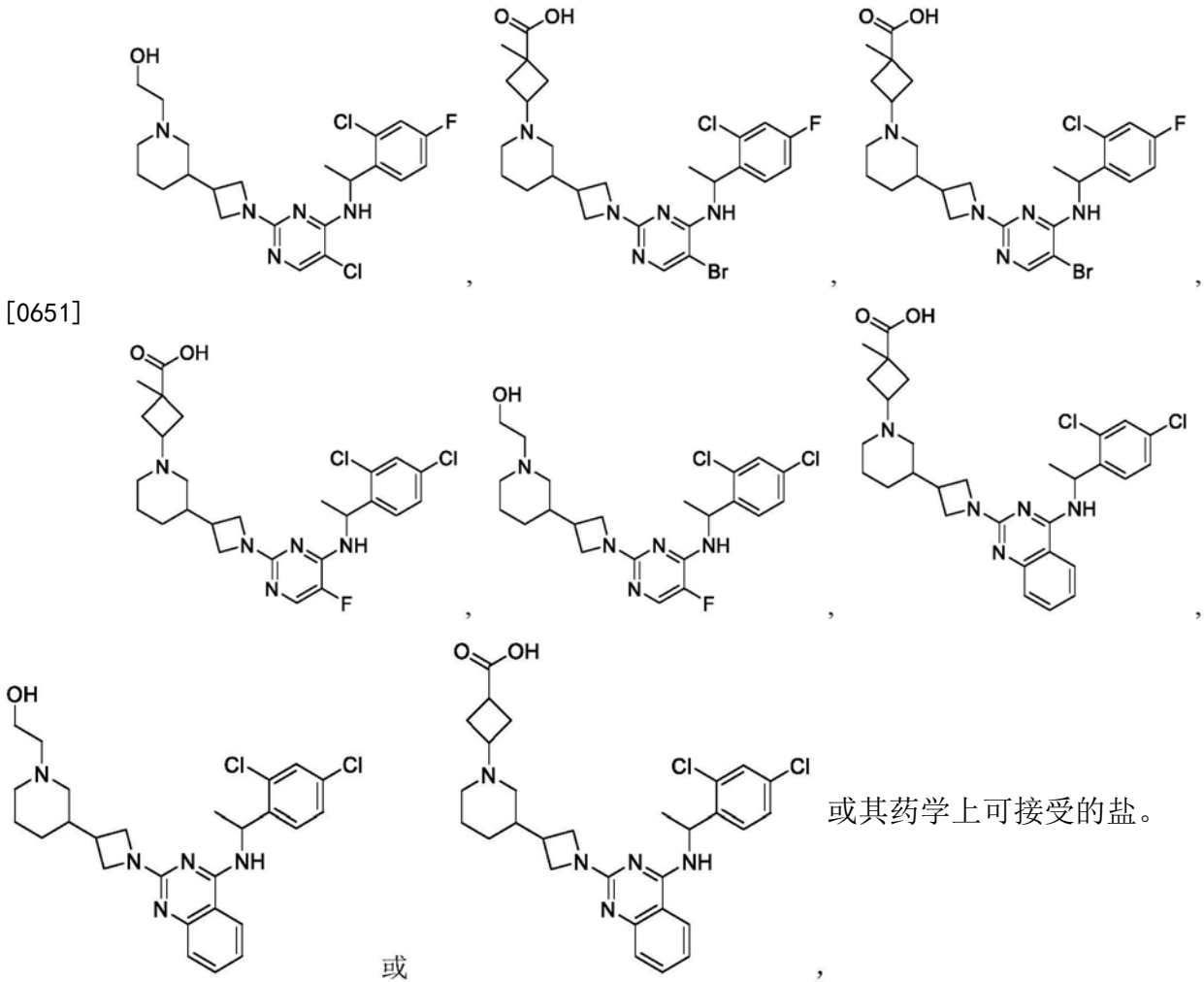


[0649]

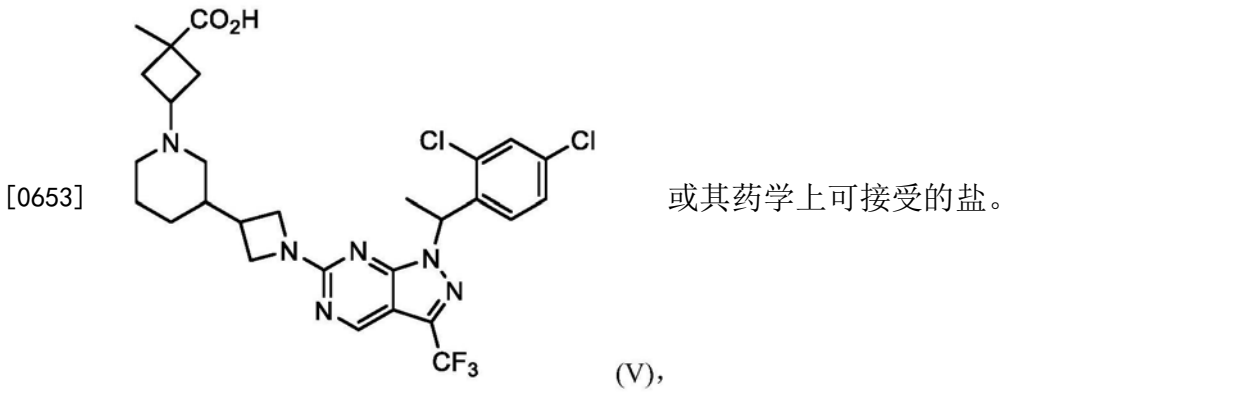


[0650]





[0652] 实施方案9. 治疗EB病毒 (EBV) 阳性的恶性肿瘤的方法, 所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的式 (V) 的化合物:



[0654] 实施方案10. 实施方案1至9中任一项的方法, 其中所述EBV阳性的恶性肿瘤是伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、NK/T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、鼻咽癌、胃癌、外阴鳞状细胞癌、唾液腺癌、眼眶脉络膜黑色素瘤或胰胆管腺癌。

[0655] 实施方案11. 实施方案10的方法, 其还包括向有需要的个体联合给药化疗剂或抗癌剂。

[0656] 实施方案12. 实施方案11的方法, 其中所述化疗剂或抗癌剂是抗增殖/抗肿瘤药物、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、抗有丝分裂剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞生长抑制剂、雌激素

受体下调剂、抗雄激素类药、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂、孕激素、芳香酶抑制剂、5 α -还原酶的抑制剂、抑制癌细胞入侵的药剂、生长因子功能的抑制剂、法呢基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、表皮生长因子家族的抑制剂、血小板衍生生长因子家族的抑制剂、肝细胞生长因子家族的抑制剂、抗血管生成剂、血管损伤剂、反义治疗剂、抗-ras反义物、基因治疗剂、免疫治疗剂或抗体。

[0657] 实施方案13. 实施方案12的方法, 其中所述化疗剂或抗癌剂是抗增殖剂、化疗剂、抗代谢物、抗微管剂、烷化剂、铂剂、蒽环类药物、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、嘌呤拮抗剂、嘧啶拮抗剂、细胞成熟剂、DNA修复酶抑制剂、阻止细胞存活的酶、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、细胞毒性剂、激素、抗体、免疫调节剂、Bcr-Abl激酶抑制剂、激素激动剂或拮抗剂、部分激动剂或部分拮抗剂、激酶抑制剂、手术、放疗、内分泌疗法、生物反应调节剂、热疗剂、冷冻治疗剂、免疫调节剂、减轻任何副作用的药剂、纺缍体毒剂、鬼臼毒素、抗生素或亚硝基脲。

[0658] 实施方案14. 实施方案13的方法, 其中所述抗代谢物是5-氟尿嘧啶、氨甲蝶呤、阿扎胞苷、地西他滨、氟达拉滨或阿糖胞苷。

[0659] 实施方案15. 实施方案13的方法, 其中所述抗微管剂是长春花生物碱或紫杉烷类。

[0660] 实施方案16. 实施方案13的方法, 其中所述烷化剂是氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑、卡莫司汀、洛莫司汀、异环磷酰胺、卡莫司汀、白消安、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺、双氯乙基亚硝基脲或羟基脲。

[0661] 实施方案17. 实施方案13的方法, 其中所述铂剂是顺铂、卡铂、奥沙利铂、沙铂(JM-216)或CI-973。

[0662] 实施方案18. 实施方案12的方法, 其中所述化疗剂或抗癌剂是抗体。

[0663] 实施方案19. 实施方案12的方法, 其中所述化疗剂或抗癌剂是免疫调节剂。

[0664] 实施方案20. 实施方案1至9中任一项的化合物用于治疗EB病毒(EBV)阳性的恶性肿瘤的用途。

[0665] 实施方案21. 实施方案1至9中任一项的化合物在制备用于治疗EB病毒(EBV)阳性的恶性肿瘤的药物中的用途。

[0666] 实施方案22. 一种治疗EB病毒(EBV)阳性的恶性肿瘤的方法, 所述方法包括向有需要的个体给药治疗有效量的C-C趋化因子受体4型(CCR4)调节剂。

[0667] 实施方案23. 实施方案22的方法, 其中所述CCR4调节剂是在以下中公开的化合物: Hobbs等人, US 2012/0015932; Cheshire等人, US 2010/0144759; Cheshire等人, US 2008/0293742; Cheshire, US 2006/0189613; Mete等人, US 2006/0128723; Harrison等人, US 2006/0122195; Habashita等人, US 2006/0004010; Collins等人, US 2004/0039035; Collins等人, US 2003/0018022; Collins等人, US 2002/0173524; Dairaghi等人, US 2002/0132836; 美国专利5,300,498; 美国专利6,509,357; US 2003/149018; WO 01/005758; WO 03/051876; WO 97/042174; WO 2006/101456; WO 2007/065683; WO 2007/065924; WO 2007/115231; WO 2008/045529; WO 2008/094575; WO 2008/094602; WO 2010/118367和WO 2013/082429。

[0668] 实施方案24. 实施方案22的方法, 其中所述CCR4调节剂是抗体。

[0669] 实施方案25. 实施方案24的方法, 其中所述CCR4调节抗体是以下中公开的抗体:

Marasco等人,US 2017/0290911;Lin等人,US 2017/0088627;Marasco等人,US 2016/0185865;Ishii等人,US 2015/0147321;Shitara等人,US 2013/0295045;Wu等人,US 2007/0031896;Shitara等人,US 2007/0020263和Iida等人,US 2005/0287138。

[0670] 援引加入

[0671] 在整个说明书中引用的所有公开内容(例如,专利、出版物和网页)均整体援引加入本文。

[0672] 本公开结合某些实施方案和实例进行描述;然而,除非另有指明,否则权利要求不应过分受限于所公开的这样的具体实施方案和实例。