

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190361** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.18

(51) Int. Cl. **A61K 31/5377** (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.08.13

(54) ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ Фолликулярной Лимфомы

(31) 62/718,926; 62/836,507

(32) 2018.08.14; 2019.04.19

(33) US

(86) PCT/US2019/046408

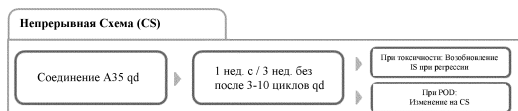
(87) WO 2020/036997 2020.02.20

(71) Заявитель:
МЕЙ ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Голд Дэниел П. (US)

(74) Представитель:
**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)**

(57) Изобретение относится к способам лечения фолликулярной лимфомы (FL) у субъектов с ранним прогрессированием заболевания после иммунохимиотерапии с применением ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). В конкретных вариантах выполнения изобретения способы включают лечение FL у субъектов, имеющих прогрессирование заболевания в пределах 24 месяцев после начала иммунохимиотерапии первой линии или последующей иммунохимиотерапии с применением ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K).



A1

202190361

202190361

A1

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

Описание

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

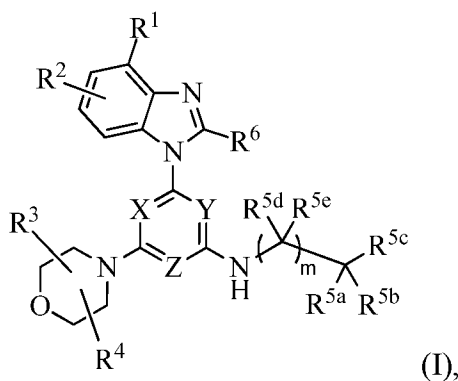
[0001] По этой заявке испрашивается приоритет по Предварительной Заявке США No. 62/718,926, поданной 14 августа 2018 г., и Предварительной Заявке США No. 62/836,507, поданной 19 апреля 2019 г.; раскрытие каждой из предшествующих заявок считается частью раскрытия этой заявки и включается в нее посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Фолликулярная лимфома (FL) является одной из наиболее распространенных злокачественных лимфом в мире и остается неизлечимой для большинства пациентов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Некоторые варианты выполнения изобретения, раскрытые в настоящем документе, описывают способ лечения фолликулярной лимфомы (FL), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I):



или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; где:

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R¹ и R² каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро;

(b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; где каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой (i) водород;

(ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R³ и R⁴ каждый независимо представляют собой водород или C₁₋₆ алкил; или R³ и R⁴ связаны вместе с образованием связи, C₁₋₆ алкилена, C₁₋₆ гетероалкилена, C₂₋₆ алкенилена или

C₂₋₆ гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (a) водород или гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5b} представляет собой (a) гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил,

C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -(C₆₋₁₄ арил) или $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляют собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или (d) когда один R^{5f} и один R^{5g} присоединены к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-S-C_{1-6}$ алкил, $-S(O)-C_{1-6}$ алкил или $-SO_2-C_{1-6}$ алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил в R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} и R^{5g} необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбирается из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$,

$-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ и $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый R^a , R^b , R^c и R^d независимо представляет собой

(i) водород; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a;

где каждый Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$, где каждый R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

где субъект имеет прогрессирование заболевания в пределах 24 месяцев после начала лечения FL иммунохимиотерапией (POD24) или субъект имеет рецидивирующую/рефрактерную FL.

[0004] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, R^{5b} представляет собой (a) гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил или гетероарил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

[0005] В некоторых вариантах способов, раскрытых в настоящем документе, R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой (a) гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

[0006] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, R^{5a} и R^{5b} каждый представляют собой метил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя гало.

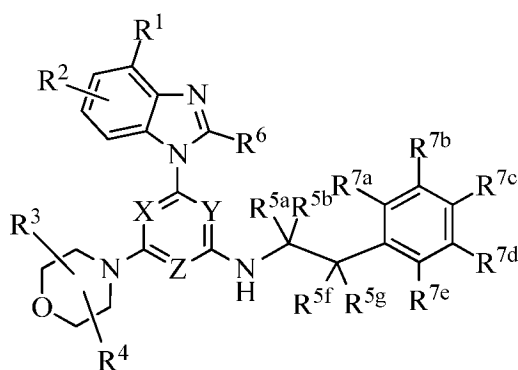
[0007] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, n равно 1.

[0008] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, R^{5f} и R^{5g} каждый представляют собой водород.

[0009] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, n равно 0.

[0010] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, m равно 0.

[0011] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, соединение Формулы (I) имеет Формулу (XI):



Формула (XI),

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарств; где:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ или $-S(O)_2NR^bR^c$; или

два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые находятся рядом друг с другом, образуют

C₃₋₁₀ циклоалкенил, C₆₋₁₄ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a.

[0012] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе:

X, Y и Z каждый представляет собой N;

R¹ и R² каждый представляет собой водород;

R³ и R⁴ каждый представляет собой водород;

R^{5a} представляет собой C₁₋₆ алкил;

R^{5b} представляет собой C₁₋₆ алкил;

R^{5c} представляет собой $-(CH_2)-$ фенил, где R^{5c} необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q;

R^{5d} и R^{5e} каждый представляет собой водород;

R⁶ представляет собой CHF₂;

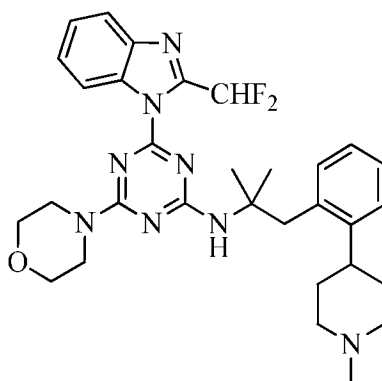
m равно 0; и

где каждый алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбирается из C₆₋₁₄ арила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a, где гетероарил имеет от 5 до 10 атомов кольца и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, а гетероциклил имеет от 3 до 15 атомов кольца и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S, и N;

где каждый Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из гало, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкилсульфонила и $-OR^e$, где R^e представляет собой водород или C₁₋₆ алкил.

[0013] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, R^{5a} и R^{5b} каждый представляют собой метил, необязательно замещенный одним или более гало.

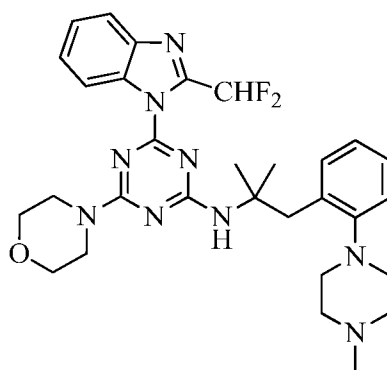
[0014] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A35:



Соединение A35,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

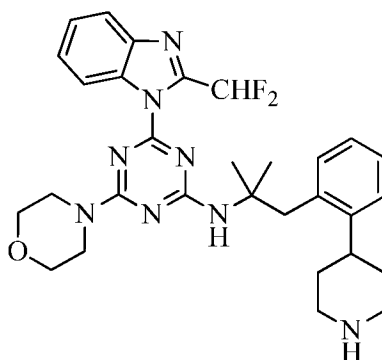
[0015] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A36:



Соединение A36,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

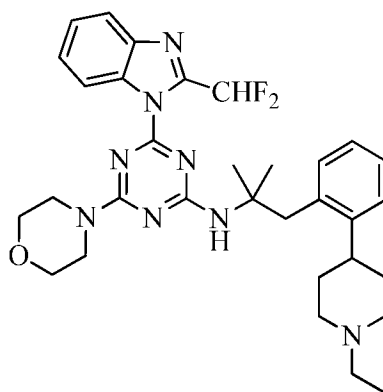
[0016] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A68:



Соединение A68,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

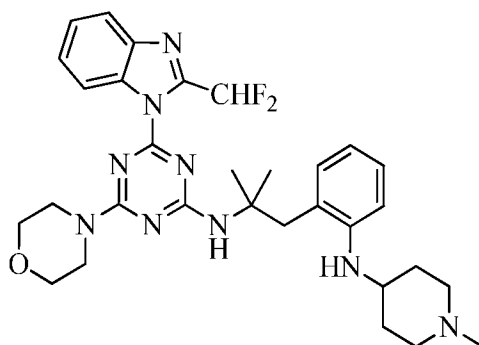
[0017] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A70:



Соединение A70,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

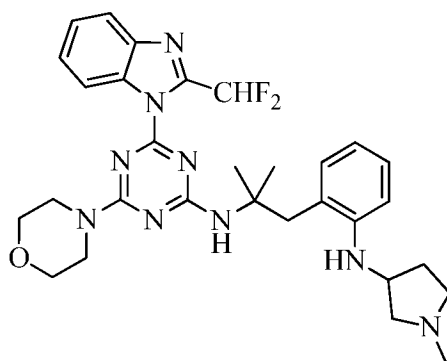
[0018] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A37:



Соединение A37,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

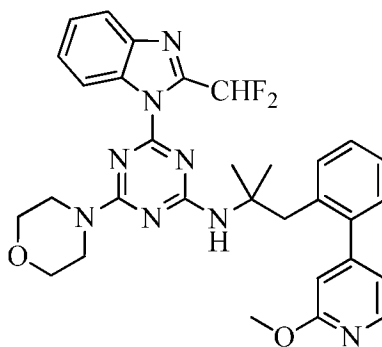
[0019] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A38:



Соединение A38,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

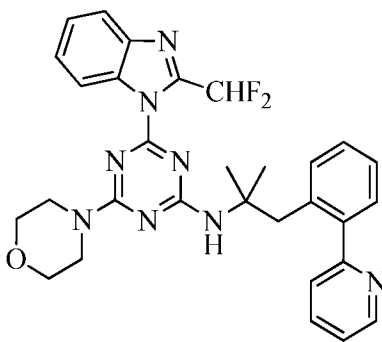
[0020] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A41:



Соединение A41,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

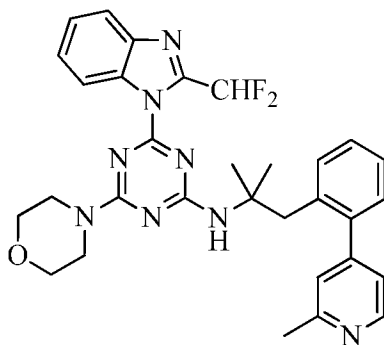
[0021] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A42:



Соединение A42,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

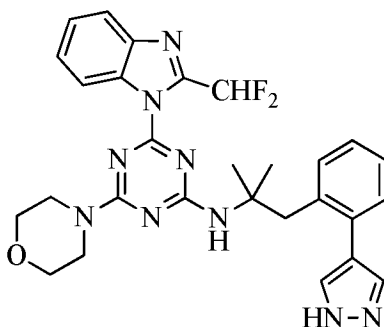
[0022] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A43:



Соединение A43,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0023] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A44:



Соединение A44,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0024] В некоторых вариантах выполнения способов, раскрытых в настоящем документе, субъекту вводят около 30 мг, около 60 мг, около 120 мг или около 180 мг соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0025] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, субъекту вводят около 60 мг соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0026] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух

или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту перорально.

[0027] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство составляют в виде таблетки или капсулы.

[0028] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, субъекту ежедневно вводят соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0029] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в день, два раза в день или три раза в день.

[0030] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в день.

[0031] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, субъекту вводят около 60 мг/сут соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0032] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, субъект имеет прогрессирование заболевания в пределах 24 месяцев после начала лечения FL иммунохимиотерапией первой линии.

[0033] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, иммунохимиотерапия включает введение субъекту комбинации химиотерапевтических и иммунотерапевтических агентов, выбранных из i) бендамустина и ритуксимаба; ii) RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винкристина сульфат и преднизон); iii) RCVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристина сульфат, преднизон); iv) FCMR (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон и ритуксимаб); v) флударабин + ритуксимаб; и vi) RFND (ритуксимаб, флударабин, митоксантрон, дексаметазон).

[0034] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, иммунохимиотерапия включает введение субъекту R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винкристина сульфат и преднизон).

[0035] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, иммунохимиотерапия дополнительно включает введение субъекту ингибитора ВТК.

[0036] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, способ включает непрерывную ежедневную схему дозирования (CS), включающий введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение 28 последовательных дней в 28-дневном цикле.

[0037] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, CS продолжают до тех пор, пока не произойдет/не будет наблюдаться по меньшей мере один случай непереносимой токсичности.

[0038] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, по меньшей мере одной токсичностью является энтероколит, кожная токсичность, печеночная токсичность, легочная токсичность, инфекция или любая их комбинация.

[0039] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, способ включает по меньшей мере три 28-дневных цикла, где:

(i) первые два цикла включают непрерывную ежедневную схему дозирования (CS), включающую введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение 28 последовательных дней в 28-дневном цикле; и

(ii) третий и последующие циклы включают прерывистую схему дозирования (IS), включающую введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение 7 последовательных дней с последующим 21 днем без лечения в 28-дневном цикле.

[0040] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, Т-клетки восстанавливаются и/или снова заселяются в течение 21 дня без лечения.

[0041] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, регуляторные Т-клетки (TREG) и/или эффекторные Т-клетки восстанавливаются и/или снова заселяются в течение 21 дня без лечения.

В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, частота по меньшей мере одной токсичности снижается.

[0042] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, по меньшей мере одной токсичностью является энтероколит, кожная токсичность, печеночная токсичность, легочная токсичность, инфекция или любая их комбинация.

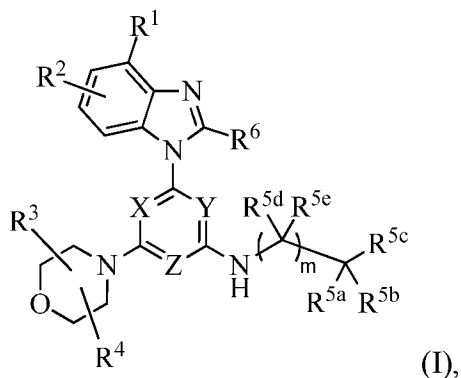
[0043] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, IS продолжают до прогрессирования заболевания.

[0044] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, субъект имеет прогрессирование заболевания в пределах 24 месяцев (POD24) после начала лечения FL иммунохимиотерапией первой линии. В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапия первой линии включает введение субъекту R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винкристина сульфат и преднизон), G-CHOP (Gazyza, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винкристина сульфат и преднизон), RB (ритуксимаб, бендамустин), R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристина сульфат и преднизон) или аналогичные режимы.

[0045] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, дополнительный терапевтический агент вводят в комбинации с соединением Формулы (I) или его энантиомером, смесью энантиомеров, смесью двух или более диастереомеров или изотопным вариантом; или их фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством. В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, дополнительным терапевтическим агентом является ритуксимаб. В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, ритуксимаб вводят в дозе около 375 мг/м². В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, субъекту вводят 8 доз ритуксимаба в течение периода около 6 месяцев, субъект лечится в течение периода около 6 месяцев.

[0046] В аспекте, представленном в настоящем документе, изобретение относится к композиции, содержащей:

(i) соединение Формулы (I):



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; где:

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$,

$-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$,

$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; где каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет (i) собой водород;

(ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^3 и R^4 каждый независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил; или R^3 и R^4 связаны вместе с образованием связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или

C_{2-6} гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-$

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

R^{5b} представляет собой (а) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил,

C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-\text{C(O)R}^{1a}$, $-\text{C(O)OR}^{1a}$,
 $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)R}^{1a}$, $-\text{OC(O)OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$,
 $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$,
 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$,
 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)R}^{1a}$,
 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n-(\text{C}_{6-14} \text{ арил})$ или $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-\text{C(O)R}^{1a}$, $-\text{C(O)OR}^{1a}$, $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)R}^{1a}$, $-\text{OC(O)OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-\text{C(O)R}^{1a}$, $-\text{C(O)OR}^{1a}$, $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)R}^{1a}$, $-\text{OC(O)OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; или (d) когда один R^{5f} и один R^{5g} присоединены к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{S(O)}-\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероцикл в $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^X, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}$ и R^{5g} необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбирается из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$,

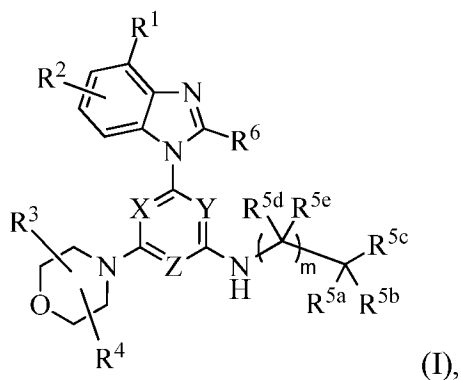
$-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ и $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

где каждый Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$, и $-S(O)_2NR^fR^g$; где каждый R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород; и (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл; и

ii) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубина гидрохлорид, винкристина сульфат, преднизон, газиза, флударабин, митоксантрон, митоксантрон или дексаметазон.

[0047] В другом аспекте, представленном в настоящем документе, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей:

(i) соединение Формулы (I):



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; где:

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$,

$-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$,

$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; где R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} каждый независимо представляет собой (i) водород;

(ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^3 и R^4 каждый независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил; или R^3 и R^4 связаны вместе с образованием связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или

C_{2-6} гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-$

$\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$,

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

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

R^{5b} представляет собой (а) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил,

C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-\text{C(O)R}^{1a}$, $-\text{C(O)OR}^{1a}$,

$-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)R}^{1a}$, $-\text{OC(O)OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$,

$-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$,

$-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$,

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

$-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n-(\text{C}_{6-14} \text{ арил})$ или $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-\text{C(O)R}^{1a}$, $-\text{C(O)OR}^{1a}$, $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)R}^{1a}$, $-\text{OC(O)OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-\text{C(O)R}^{1a}$, $-\text{C(O)OR}^{1a}$, $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)R}^{1a}$, $-\text{OC(O)OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; или (d) когда один R^{5f} и один R^{5g} присоединены к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{S(O)}-\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероцикл в $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^X, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}$ и R^{5g} необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбирается из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероцикла, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$,

$-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ и $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляют собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

где каждый Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероцикла; и (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$, где каждый R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

ii) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубина гидрохлорид, винкристина сульфат, преднизон, газиза, флударабин, митоксантрон, митоксантрон или дексаметазон;

(iii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент или фармацевтически приемлемый носитель.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0048] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0049] ФИГ. 1А-1Б. Схематические представления схем дозирования: **А** раскрывает Непрерывную Схему (CS); **Б** раскрывает Прерывистую Схему (IS).

[0050] ФИГ. 2. Графическое представление, показывающее наилучшее изменение по отношению к исходному уровню измеримых поражений при лечении Соединением A35 отдельно или в комбинации с ритуксимабом по непрерывной схеме дозирования (CS) или прерывистой схеме дозирования (IS) у пациентов с фолликулярной лимфомой (N = 49).

[0051] ФИГ. 3. Графическое представление, показывающее преимущественное воздействие Соединения A35 на опухоль в течение 4-часового и 24-часового периодов.

[0052] ФИГ. 4. Графическое представление, показывающее преимущественное удержание Соединения A35 по сравнению с иделалисибом в В-клеточных опухолях мыши.

[0053] ФИГ. 5. Схематическое представление парадигмы монотерапии Соединением A35 у пациентов с R/R FL.

[0054] ФИГ. 6А-6Б. Графическое представление Прерывистой Схемы Дозирования Соединения A35 (**А**) по сравнению с парсаклизимом (**Б**) для поддержания контроля заболевания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0055] Некоторые варианты выполнения изобретения, представленные в настоящем документе, описывают фармацевтические композиции и способы лечения пациентов с фолликулярной лимфомой, у которых наблюдается раннее прогрессирование заболевания после иммунохимиотерапии. В некоторых случаях пациенты имеют раннее прогрессирование заболевания после терапии иммунохимиотерапией первой линии.

[0056] Крупные обсервационные исследования и базы данных клинических исследований выявили подгруппу пациентов с фолликулярной лимфомой (FL) с особенно плохим долгосрочным исходом, несмотря на начальную терапию стандартной иммунохимиотерапией. В частности, в National LymphoCare Study было обнаружено, что пациенты с FL, заболевание которых прогрессировало в пределах 24 месяцев терапии R-СНОР первой линии, обозначенной POD24, имели 5-летнюю общую выживаемость 50% по

сравнению с 90% в контрольной группе пациентов, которые не являлись POD24 (Casulo 2015). Эта тенденция сохранялась после поправки на Международный Прогностический Индекс FL (отношение рисков, 6,44; 95% CI, от 4,33 до 9,58) и подтверждалась в валидационной когорте.

[0057] Плохая выживаемость была также зарегистрирована в подгруппе пациентов с FL, поступивших в University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma SPORE Molecular Epidemiology Resource (MER) с ранними событиями (т.е. прогрессированием заболевания) после иммунохимиотерапии первой линии, что привело к бессобытийной выживаемости (EFS) в течение 12 месяцев (EFS12) или 24 месяцев (EFS24), что затем было подтверждено в валидационной когорте из 2 больниц Лиона, Франция (Mauger 2016).

[0058] Подсчитано, что приблизительно 20% пациентов с FL, получавших начальную иммунохимиотерапию на основе анти-CD20, имеют раннее прогрессирование заболевания (т.е. квалифицируются как POD24 или EFS24), но четкие способы идентификации этой подгруппы пациентов на основе характеристик до лечения отсутствуют. Таким образом, характеристика этой подгруппы пациентов с FL с плохой долгосрочной выживаемостью остается клиническим определением и основана на наблюдении прогрессирования заболевания в пределах 24 месяцев после завершения начальной химиоиммунотерапии. Эти данные указывают на то, что эта подгруппа пациентов с FL однозначно подвержена риску с различной биологией заболевания и может извлечь выгоду из альтернативных способов лечения либо заранее, либо во время рецидива.

[0059] Пациентов с ранним прогрессированием заболевания обычно лечат с помощью химиоиммунотерапии второй линии, часто используя альтернативный режим химиотерапии с антителом к CD20, но результаты обычно недостаточны у большинства пациентов, что подтверждается медианой общей выживаемости < 5 лет. Специалисты по лимфоме показали, что частота ответа у пациентов с POD24, получающих стандартную терапию, составляет приблизительно 50%, а медиана выживаемости без прогрессирования составляет приблизительно 1 год. Для этой популяции пациентов необходимы альтернативные стратегии лечения, включая лекарственные средства с различными механизмами действия. Представленные в настоящем документе некоторые варианты выполнения изобретения относятся к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтическое средство с отличающимся механизмом действия по сравнению с обычной терапией FL, и способы лечения этой группы пациентов, которые однозначно относятся к группе риска, при этом лечение обеспечивает высокую частоту ответа. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтический агент, пригодный для лечения этой

группы пациентов, представляет собой ингибитор PI3K дельта отдельно или в комбинации с ингибитором CD20.

Определения

[0060] Для того чтобы облегчить понимание изложенного в настоящем документе, ниже даны определения ряду терминов.

[0061] Как правило, используемая в настоящем документе номенклатура и лабораторные процедуры в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в настоящем документе, являются хорошо известными и широко используемыми в данной области техники. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, как правило, имеют то же значение, которое обычно понимается средним специалистом в области техники, к которой относится настоящее раскрытие. Термин «субъект» относится к животному, включая, но без ограничения, примата (напр., человека), корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как человек, в одном варианте выполнения изобретения человека.

[0062] Термины «лечить», «вылечивание» и «лечение» означают облегчение или устранение расстройства, заболевания или состояния или одного или более симптомов, связанных с расстройством, заболеванием или состоянием; или облегчение или устранение причины(причин) самого расстройства, заболевания или состояния.

[0063] Термины «предотвращать», «предотвращая» и «предотвращение» подразумевают способ отсрочки и/или препятствования возникновению расстройства, заболевания или состояния и/или сопутствующих симптомов; недопущения субъекту приобрести расстройство, заболевание или состояние; или снижения риска для субъекта приобрести расстройство, заболевание или состояние.

[0064] Термины «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» означают количество соединения, которое при введении является достаточным для предотвращения развития или облегчения в некоторой степени одного или более симптомов расстройства, заболевания или состояния, подлежащего лечению. Термины «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» также относятся к количеству соединения, которое является достаточным для того, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ биологической молекулы (напр., белка, фермента, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, животного или человека, которую ищет исследователь, ветеринар, врач или клиницист.

[0065] Термин «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически приемлемый эксципиент», «физиологически приемлемый носитель» или «физиологически приемлемый эксципиент» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или средству доставки, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте выполнения изобретения каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами фармацевтической композиции и пригодным для применения в контакте с тканью или органом людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск. См., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe *et al.*, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; и *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

[0066] Термин «около» или «приблизительно» означает допустимую погрешность для определенной величины, определяемую средним специалистом в данной области, которая частично зависит от того, как измеряется или определяется эта величина. В конкретных вариантах выполнения изобретения термин «около» или «приблизительно» означает в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В конкретных вариантах выполнения изобретения термин «около» или «приблизительно» означает в пределах 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, или 0,05% от заданного значения или диапазона.

[0067] Термины «активный ингредиент» и «активное вещество» относятся к соединению, которое вводится отдельно или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами субъекту для лечения, предотвращения или улучшения одного или более симптомов расстройства, заболевания или состояния. Используемые в настоящем документе «активный ингредиент» и «активное вещество» могут быть оптически активным изомером соединения, описанного в настоящем документе.

[0068] Термины «лекарственное средство», «терапевтический агент» и «химиотерапевтический агент» относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которое вводится субъекту для лечения, предотвращения или улучшения одного или более симптомов расстройства, заболевания или состояния.

[0069] Термин «встречающийся в природе» или «нативный», когда он используется в связи с биологическими материалами, такими как молекулы нуклеиновых кислот, полипептиды, клетки-хозяева и тому подобное, относится к материалам, которые находятся в природе и не были манипулированы человеком. Точно так же «встречающийся в природе» или «искусственный» относится к материалу, который не встречается в природе или который был структурно модифицирован или синтезирован человеком.

[0070] Термин «PI3K» относится к фосфоинозитид-3-киназе или ее варианту, которая способна фосфорилировать инозитоловое кольцо PI в положении D-3. Термин «вариант PI3K» предназначен для включения белков, по существу гомологичных нативной PI3K, т.е. белков, имеющих одну или более встречающихся или не встречающихся в природе аминокислотных делеций, вставок или замен (напр., производных, гомологов и фрагментов PI3K) по сравнению с аминокислотной последовательностью нативной PI3K. Аминокислотная последовательность варианта PI3K по меньшей мере на около 80% идентична, по меньшей мере на около 90% идентична или по меньшей мере на около 95% идентична нативной PI3K. Примеры PI3K включают, но без ограничения, p110 α , p110 β , p110 γ , p110 δ , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, mTOR, ATM, ATR и DNA-PK. См., Fry, *Biochem. Biophys. Acta* 1994, 1226, 237-268; Vanhaesebroeck and Waterfield, *Exp. Cell. Res.* 1999, 253, 239-254; и Fry, *Breast Cancer Res.* 2001, 3, 304-312. PI3K классифицируются по меньшей мере на четыре класса. Класс I включает p110 α , p110 β , p110 δ и p110 γ . Класс II включает PI3K-C2 α , PI3K-C2 β и PI3K-C2 γ . Класс III включает Vps34. Класс IV включает mTOR, ATM, ATR и DNA-PK. В конкретных вариантах выполнения изобретения PI3K является киназой Класса I. В конкретных вариантах выполнения изобретения PI3K представляет собой p110 α , p110 β , p110 δ или p110 γ . В конкретных вариантах выполнения изобретения PI3K представляет собой PI3K дельта. В конкретных вариантах выполнения изобретения PI3K представляет собой вариант киназы Класса I. В конкретных вариантах выполнения изобретения PI3K представляет собой мутант p110 α . Примеры мутантов p110 α включают, но без ограничения, R38H, G106V, K111N, K227E, N345K, C420R, P539R, E542K, E545A, E545G, E545K, Q546K, Q546P, E453Q, H710P, I800L, T1025S, M1043I, M1043V, H1047L, H1047R и H1047Y (Ikenoue *et al.*, *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567; Gymnopoulos *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, 104, 5569-5574). В конкретных вариантах выполнения изобретения PI3K является киназой Класса II. В конкретных вариантах выполнения изобретения PI3K представляет собой PI3K-C2 α , PI3K-C2 β или PI3K-C2 γ . В конкретных вариантах выполнения изобретения PI3K является киназой Класса III. В конкретных вариантах выполнения изобретения PI3K представляет собой Vps34. В конкретных вариантах выполнения изобретения PI3K является киназой Класса IV. В

конкретных вариантах выполнения изобретения PI3K представляет собой mTOR, ATM, ATR или DNA-PK.

[0071] Термин «CD20» относится к активированному гликозилированному фосфопротеину, экспрессирующемуся на поверхности всех В-клеток, начиная с про-В-фазы (CD45R+, CD117+) и постепенно увеличивающемуся в концентрации до зрелости. Белок CD20 у человека кодируется геном MS4A1. Этот ген кодирует член семейства трансмембранных генов 4A. Члены этого семейства растущих белков характеризуются общими структурными особенностями и сходными границами сращения интрон/экзон и демонстрируют уникальные паттерны экспрессии среди гемопоэтических клеток и нелимфоидных тканей. Этот ген кодирует поверхностную молекулу В-лимфоцитов, которая играет важную роль в развитии и дифференцировке В-клеток в плазматические клетки. Этот член семейства локализован в 11q12, среди кластера членов семейства. Альтернативный сплайсинг этого гена приводит к двум транскрипционным вариантам, кодирующим один и тот же белок. Белок не имеет известного природного лиганда и его функция заключается в обеспечении оптимального иммунного ответа В-клеток, особенно против Т-независимых антигенов. Предполагается, что он действует как кальциевый канал в клеточной мембране. Было показано, что CD20 играет определенную роль во взаимодействиях в микроокружении В-клеток и поэтому применяется для лечения некоторых видов рака.

[0072] Термин «антитело» относится к (a) иммуноглобулиновым полипептидам и иммунологически активным частям иммуноглобулиновых полипептидов, т.е. к полипептидам семейства иммуноглобулинов или их фрагментам, которые содержат сайт связывания антигена, который специфически связывается со специфическим антигеном, или (b) консервативно замещенным производным таких иммуноглобулиновых полипептидов или фрагментов, которые специфически связываются с антигеном. Примеры фрагментов антител включают, но без ограничения, фрагмент Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, scFv и scFv-Fc, диатело, триатело, тетратело, линейное антитело, одноцепочечное антитело и другие мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. (См. Holliger and Hudson, 2005, Nat. Biotechnol. 23: 1126-1136.) Молекулы иммуноглобулина могут быть любого типа (напр., IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (напр., IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса молекулы иммуноглобулина. В термин иммуноглобулин входят те молекулы иммуноглобулина, которые имеют модификации в константной области, включая модификации (напр., замены, делеции или добавления) в аминокислотных остатках, которые взаимодействуют с рецепторами Fcγ. Антитела в целом описаны,

например, в Harlow & Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988).

[0073] Термин «моноклональное антитело» (mAb) относится к антителу, полученному из популяции по существу однородных антител; то есть индивидуальные антитела, составляющие популяцию, идентичны, за исключением встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными, направленными против одного антигенного детерминанта, также называемого эпитопом. Модификатор «моноклональное» указывает на по существу однородную популяцию антител, направленных на идентичный эпитоп, и не должен истолковываться как требующий получения антитела каким-либо конкретным способом. Моноклональные антитела могут быть получены любым способом или методикой, известным в данной области техники; например, методом гибридом, впервые описанным Kohler et al., 1975, *Nature* 256:495, или методами рекомбинантной ДНК, известными в данной области (см., напр., Патент США No. 4,816,567). В другом примере моноклональные антитела также могут быть выделены из библиотек фаговых антител с использованием методик, описанных в Clackson et al., 1991, *Nature* 352: 624-628 и Marks et al., 1991, *J. Mol. Biol.* 222:581-597. Напротив, антитела в препарате поликлональных антител обычно представляют собой гетерогенную популяцию изотипов и/или классов иммуноглобулинов и также проявляют разнообразную эпитопную специфичность.

[0074] Термин «биоподобный» или «воспроизведенный биологический» или «регистрируемый после оригинального препарата биологический» относится к биологическому медицинскому продукту, который является почти идентичной копией оригинального продукта, изготовленного другой компанией. Биоаналоги являются официально разрешенными для использования версиями оригинальных продуктов «инноватора» и могут быть изготовлены по истечении срока действия патентов на оригинальный продукт. Ссылка на инновационный продукт является неотъемлемой составляющей для разрешения на использование. Биоподобный биологический продукт очень похож на референсный продукт, несмотря на незначительные различия в клинически неактивных компонентах, и нет никаких клинически значимых различий между биологическим продуктом и референсным продуктом с точки зрения безопасности, чистоты и эффективности продукта.

[0075] Термин «вариант» при упоминании в отношении антитела, раскрытого в настоящем документе, может включать любое антитело, которое сохраняет по меньшей мере часть активности, напр., антигенсвязывающую активность, референтного антитела, но которое отличается структурно. Варианты включают фрагменты антител (напр., Fab, Fab' и F(ab')₂,

Fd, Fv, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, дисульфидсвязанные фрагменты Fv (sdFv)), а также антитела с измененными аминокислотными последовательностями, напр., в вариабельных доменах, вследствие аминокислотных замен, делеций или вставок. Варианты могут возникать спонтанно или быть намеренно сконструированы. Намеренно сконструированные варианты могут быть получены с помощью известных в данной области техники методик мутагенеза. Вариантные антитела могут содержать консервативные или неконсервативные аминокислотные замены, делеции или добавления. На вариации наложено такое ограничение, чтобы антитело поддерживало функцию референсного антитела, напр., связывание с тем же эпитопом, что и референсное антитело, или конкурентное ингибирование референсного антитела.

[0076] Термины «синергия», «синергизм» или «синергетический», используемые в настоящем документе, относятся к комбинации терапий (напр., применение ингибитора PI3K Формулы (I) и антитела к CD20), которая является более эффективной, чем ожидаемые аддитивные эффекты любых двух или более одиночных терапий. Например, синергический эффект комбинации терапий позволяет использовать более низкие дозы одной или более терапий и/или менее частое введение указанных терапий субъекту. Способность использовать более низкие дозы терапий и/или реже назначать терапии снижает токсичность, связанную с введением терапий субъекту, без снижения эффективности указанных терапий в предотвращении, управлении, лечении или улучшении данного заболевания, такого как злокачественная опухоль В-клеток. Кроме того, синергетический эффект может привести к повышению эффективности терапий в предотвращении, управлении, лечении или улучшении данного заболевания, такого как злокачественная опухоль В-клеток. Наконец, при синергических эффектах комбинации терапий можно избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением любой отдельной терапии. «Синергия» «синергизм» и «синергический» эффект комбинации могут быть определены в настоящем документе способами по Chou et al., и/или по Clarke et al. См. Ting-Chao Chou, Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies, *Pharmacol Rev* 58:621-681 (2006), and Clarke et al., Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models, *Breast Cancer Research and Treatment* 46:255-278 (1997), которые оба включены посредством ссылки для способов определения «синергии», «синергизма» или «синергического» эффекта комбинации.

[0077] Термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит не встречающуюся в природе пропорцию изотопа в одном или более атомах, составляющих

такое соединение. В конкретных вариантах выполнения изобретения «изотопный вариант» соединения содержит не встречающуюся в природе пропорцию одного или более изотопов, включая, но без ограничения, водород (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F), фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), сера-32 (^{32}S), сера-33 (^{33}S), сера-34 (^{34}S), сера-35 (^{35}S), сера-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-127 (^{127}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). В конкретных вариантах выполнения изобретения «изотопный вариант» соединения находится в стабильной форме, то есть нерадиоактивен. В конкретных вариантах выполнения изобретения «изотопный вариант» соединения содержит не встречающиеся в природе пропорции одного или более изотопов, включая, но без ограничения, водород (^1H), дейтерий (^2H), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фосфор-31 (^{31}P), сера-32 (^{32}S), сера-33 (^{33}S), сера-34 (^{34}S), сера-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br) и йод-127 (^{127}I). В конкретных вариантах выполнения изобретения «изотопный вариант» соединения находится в нестабильной форме, то есть радиоактивен. В конкретных вариантах выполнения изобретения «изотопный вариант» соединения содержит не встречающиеся в природе пропорции одного или более изотопов, включая, но без ограничения, тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), фтор-18 (^{18}F), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), сера-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). Следует понимать, что в соединении, представленном в настоящем документе, любой водород может быть ^2H , например, или любой углерод может быть ^{13}C , например, или любой азот может быть ^{15}N , например, или любой кислород может быть ^{18}O , например, где это возможно в соответствии с суждением специалиста в данной области техники. В конкретных вариантах выполнения изобретения «изотопный вариант» соединения содержит не встречающиеся в природе пропорции дейтерия (D).

[0078] Термин «алкил» относится к линейному или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, в котором алкилен может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин «алкил» также охватывает как линейный, так и разветвленный алкил, если не указано иное. В конкретных вариантах выполнения изобретения алкил представляет собой линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, который имеет от 1 до 20 (C_{1-20}), от 1 до 15 (C_{1-15}), от 1 до 10 (C_{1-10}) или от 1 до 6 (C_{1-6}) атомов углерода, или разветвленный

насыщенный одновалентный углеводородный радикал с от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомами углерода. Как используется в настоящем документе, линейные C_{1-6} и разветвленные C_{3-6} алкильные группы также называются «низшими алкилами». Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил, этил, пропил (включая все изомерные формы), *n*-пропил, изопропил, бутил (включая все изомерные формы), *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил (включая все изомерные формы) и гексил (включая все изомерные формы). Например, C_{1-6} алкил относится к линейному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу от 1 до 6 атомов углерода или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с от 3 до 6 атомами углерода.

[0079] Термин «алкилен» относится к линейному или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, в котором алкилен может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин «алкилен» охватывает как линейный, так и разветвленный алкилен, если не указано иное. В конкретных вариантах выполнения изобретения алкилен представляет собой линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который имеет от 1 до 20 (C_{1-20}), от 1 до 15 (C_{1-15}), от 1 до 10 (C_{1-10}) или от 1 до 6 (C_{1-6}) атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомами углерода. Как используется в настоящем документе линейные C_{1-6} и разветвленные C_{3-6} алкиленовые группы также называются «низшими алкиленами». Примеры алкиленовых групп включают, но без ограничения, метилен, этилен, пропилен (включая все изомерные формы), *n*-пропилен, изопропилен, бутилен (включая все изомерные формы), *n*-бутилен, изобутилен, *трет*-бутилен, пентилен (включая все изомерные формы) и гексилен (включая все изомерные формы). Например, C_{1-6} алкилен относится к линейному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с от 1 до 6 атомами углерода или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с от 3 до 6 атомами углерода.

[0080] Термин «гетероалкилен» относится к линейному или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит один или более гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N в углеводородной цепи. Например, C_{1-6} гетероалкилен относится к линейному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с от 1 до 6 атомами углерода или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с от 3 до 6 атомами углерода. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероалкилен представляет собой линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который имеет от 1 до 20 (C_{1-20}), от

1 до 15 (C_{1-15}), от 1 до 10 (C_{1-10}) или от 1 до 6 (C_{1-6}) атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомами углерода. Используемые в настоящем документе линейные C_{1-6} и разветвленные C_{3-6} гетероалкиленовые группы также называются «низшими гетероалкиленами». Примеры гетероалкиленовых групп включают, но без ограничения, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$ и $-CH_2CH_2S-$. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероалкилен также может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе.

[0081] Термин «алкенил» относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в одном варианте выполнения изобретения одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте выполнения изобретения, одну углерод-углеродную двойную связь(и). Алкенил может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин «алкенил» также охватывает радикалы, имеющие конфигурации «*цис*» и «*транс*», или альтернативно конфигурации «*Z*» и «*E*», как это понимается средним специалистом в данной области техники. Используемый в настоящем документе термин «алкенил» охватывает как линейный, так и разветвленный алкенил, если не указано иное. Например, C_{2-6} алкенил относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу от 2 до 6 атомов углерода или разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу от 3 до 6 атомов углерода. В конкретных вариантах выполнения изобретения алкенил представляет собой линейный одновалентный углеводородный радикал с от 2 до 20 (C_{2-20}), от 2 до 15 (C_{2-15}), от 2 до 10 (C_{2-10}) или от 2 до 6 (C_{2-6}) атомами углерода или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомами углерода. Примеры алкенильных групп включают, но без ограничения, этенил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, аллил, бутенил и 4-метилбутенил.

[0082] Термин «алкенилен» относится к линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в одном варианте выполнения изобретения одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте выполнения изобретения, одну углерод-углеродную двойную связь(и). Алкенилен может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. Аналогично, термин «алкенилен» также охватывает радикалы, имеющие конфигурации «*цис*» и «*транс*», или альтернативно конфигурации «*E*» и «*Z*». Используемый в настоящем документе термин «алкенилен» охватывает как линейный, так

и разветвленный алкенилен, если не указано иное. Например, C_{2-6} алкенилен относится к линейному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с от 2 до 6 атомами углерода или разветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с от 3 до 6 атомами углерода. В конкретных вариантах выполнения изобретения алкенилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал с от 2 до 20 (C_{2-20}), от 2 до 15 (C_{2-15}), от 2 до 10 (C_{2-10}) или от 2 до 6 (C_{2-6}) атомами углерода или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал с от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомами углерода. Примеры алкениленовых групп включают, но без ограничения, этенилен, аллилен, пропенилен, бутенилен и 4-метилбутенилен.

[0083] Термин «гетероалкенилен» относится к линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в одном варианте выполнения изобретения одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте выполнения изобретения, одну углерод-углеродную двойную связь(и) и который содержит один или более гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N в углеводородной цепи. Гетероалкенилен может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин «гетероалкенилен» охватывает радикалы, имеющие конфигурацию «*цис*» или «*транс*» или их смесь, или альтернативно конфигурацию «*Z*» или «*E*» или их смесь, как это понимается средним специалистом в данной области техники. Например, C_{2-6} гетероалкенилен относится к линейному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с от 2 до 6 атомами углерода или разветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с от 3 до 6 атомами углерода. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероалкенилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал с от 2 до 20 (C_{2-20}), от 2 до 15 (C_{2-15}), от 2 до 10 (C_{2-10}) или от 2 до 6 (C_{2-6}) атомами углерода или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал с от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомами углерода. Примеры гетероалкениленовых групп включают, но без ограничения, $-CH=CHO-$, $-CH=CHOCH_2-$, $-CH=CHCH_2O-$, $-CH=CHS-$, $-CH=CHSCH_2-$, $-CH=CHCH_2S-$ или $-CH=CHCH_2NH-$.

[0084] Термин «алкинил» относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в одном варианте выполнения изобретения одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте выполнения изобретения одну углерод-углеродную тройную связь(и). Алкинил может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин «алкинил» также охватывает как линейный, так и разветвленный

алкинил, если не указано иное. В конкретных вариантах выполнения изобретения алкинил представляет собой линейный одновалентный углеводородный радикал с от 2 до 20 (C_{2-20}), от 2 до 15 (C_{2-15}), от 2 до 10 (C_{2-10}) или от 2 до 6 (C_{2-6}) атомами углерода или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомами углерода. Примеры алкинильных групп включают, но без ограничения, этинил ($-C\equiv CH$) и пропаргил ($-CH_2C\equiv CH$). Например, C_{2-6} алкинил относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с от 2 до 6 атомами углерода или разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с от 3 до 6 атомами углерода.

[0085] Термин «циклоалкил» относится к циклическому насыщенному мостиковому и/или не мостиковому одновалентному углеводородному радикалу, который может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения циклоалкил имеет от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 7 (C_{3-7}) атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, декалинил и адамантил.

[0086] Термин «циклоалкенил» относится к циклическому ненасыщенному, неароматическому мостиковому и/или не мостиковому одновалентному углеводородному радикалу, который может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения циклоалкенил имеет от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 7 (C_{3-7}) атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклобутенил, цикlopентенил, циклогексенил или циклогептенил.

[0087] Термин «арил» относится к моноциклической ароматической группе и/или мультициклической одновалентной ароматической группе, которые содержат по меньшей мере одно ароматическое углеводородное кольцо. В конкретных вариантах выполнения изобретения арил имеет от 6 до 20 (C_{6-20}), от 6 до 15 (C_{6-15}) или от 6 до 10 (C_{6-10}) атомов кольца. Примеры арильных групп включают, но без ограничения, фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил. Арил также относится к бициклическим или трициклическим углеродным кольцам, где одно из колец ароматическое, а другие могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). В конкретных вариантах выполнения изобретения арил может быть

необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе.

[0088] Термин «аралкил» или «арилалкил» относится к одновалентной алкильной группе, замещенной одной или более арильными группами. В конкретных вариантах выполнения изобретения аралкил имеет от 7 до 30 (C₇₋₃₀), от 7 до 20 (C₇₋₂₀) или от 7 до 16 (C₇₋₁₆) атомов углерода. Примеры аралкильных групп включают, но без ограничения, бензил, 2-фенилэтил и 3-фенилпропил. В конкретных вариантах выполнения изобретения аралкил необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе.

[0089] Термин «гетероарил» относится к одновалентной моноциклической ароматической группе или одновалентной полициклической ароматической группе, которые содержат по меньшей мере одно ароматическое кольцо, где по меньшей мере одно ароматическое кольцо содержит один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S, N и P в кольце. Гетероарильная группа связана с остальной частью молекулы через ее ароматическое кольцо. Каждое кольцо гетероарильной группы может содержать один или два атома O, один или два атома S, от одного до четырех атомов N и/или один или два атома P при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце равно четырем или меньше и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероарил имеет от 5 до 20, от 5 до 15 или от 5 до 10 атомов кольца. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают, но без ограничения, фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазинил и триазолил. Примеры бициклических гетероарильных групп включают, но без ограничения, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуридил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиадиазолопиримидил и тиенопиридил. Примеры трициклических гетероарильных групп включают, но без ограничения, акридинил, бензиндолил, карбазолил, дибензофуранил, перимидинил, фенантролинил, фенантридинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и ксантенил. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероарил также может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе.

[0090] Термин «гетероциклильная» или «гетероциклическая» относится к моновалентной моноциклической неароматической кольцевой системе или моновалентной полициклической кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере одно неароматическое кольцо, где один или более атомов неароматического кольца являются гетероатомами, независимо выбранными из O, S, N и P; а остальные атомы кольца являются атомами углерода. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероциклильная или гетероциклическая группа имеет от 3 до 20, от 3 до 15, от 3 до 10, от 3 до 8, от 4 до 7 или от 5 до 6 атомов кольца. Гетероциклильная группа связана с остальной частью молекулы через ее неароматическое кольцо. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероцикл представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может быть спиро-, слитой или мостиковой, и в которой атомы азота или серы могут быть необязательно окислены, атомы азота могут быть необязательно кватернизированы, а некоторые кольца могут быть частично или полностью насыщенными или ароматическими. Гетероциклил может быть присоединен к основной структуре на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к созданию стабильного соединения. Примеры таких гетероциклических групп включают, но без ограничения, азепинил, бензодиоксанил, бензодиоксолил, бензофуранонил, бензопиранонил, бензопиранил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротиенил, бензотиопиранил, бензоксазинил, β -карболинил, хроманил, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидроизохинолинил, дигидробензизотиазинил, дигидробензизоксазинил, дигидрофурил, дигидроизоиндолил, дигидропиранил, дигидропиразолил, дигидропиразинил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, диоксоланил, 1,4-дитианил, фуранонил, имидазолидинил, имидазолинил, индолинил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидротиенил, изохроманил, изокумаринил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, тиаморфолинил, тиазолидинил, тетрагидрохинолинил и 1,3,5-тритианил. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероциклил также может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе.

[0091] Термины «галоген», «галид» или «гало» относятся к фтору, хлору, бром и/или йоду.

[0092] Термин «необязательно замещенный» означает, что группа или заместитель, такой как алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил,

циклоалкил, циклоалкенил, арил, аралкил, гетероарил, гетероарил-С₁₋₆ алкил и гетероциклильная группа может быть замещена одним или более заместителями Q, каждый из которых независимо выбирается из, напр., (a) оксо (=O), гало, циано (–CN) и нитро (–NO₂); (b) С₁₋₆ алкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₃₋₁₀ циклоалкила, С₆₋₁₄ арила, С₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или более, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q^a; и (c) –C(O)R^a, –C(O)OR^a, –C(O)NR^bR^c, –C(NR^a)NR^bR^c, –OR^a, –OC(O)R^a, –OC(O)OR^a, –OC(O)NR^bR^c, –OC(=NR^a)NR^bR^c, –OS(O)R^a, –OS(O)₂R^a, –OS(O)NR^bR^c, –OS(O)₂NR^bR^c, –NR^bR^c, –NR^aC(O)R^d, –NR^aC(O)OR^d, –NR^aC(O)NR^bR^c, –NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, –NR^aS(O)R^d, –NR^aS(O)₂R^d, –NR^aS(O)NR^bR^c, –NR^aS(O)₂NR^bR^c, –P(O)R^aR^d, –P(O)(OR^a)R^d, –P(O)(OR^a)(OR^d), –SR^a, –S(O)R^a, –S(O)₂R^a, –S(O)NR^bR^c и –S(O)₂NR^bR^c, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой (i) водород; (ii) С₁₋₆ алкил, С₂₋₆ алкенил, С₂₋₆ алкинил, С₃₋₁₀ циклоалкил, С₆₋₁₄ арил, С₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых является необязательно замещенным одним или более, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил, необязательно замещенный одним или более, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a. Как используется в настоящем документе, все группы, которые могут быть замещены, являются «необязательно замещенными», если не указано иное.

[0093] В одном варианте выполнения изобретения каждый заместитель Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из (a) оксо, циано, гало и нитро; и (b) С₁₋₆ алкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₃₋₁₀ циклоалкила, С₆₋₁₄ арила, С₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) –C(O)R^e, –C(O)OR^e, –C(O)NR^fR^g, –C(NR^e)NR^fR^g, –OR^e, –OC(O)R^e, –OC(O)OR^e, –OC(O)NR^fR^g, –OC(=NR^e)NR^fR^g, –OS(O)R^e, –OS(O)₂R^e, –OS(O)NR^fR^g, –OS(O)₂NR^fR^g, –NR^fR^g, –NR^eC(O)R^h, –NR^eC(O)OR^h, –NR^eC(O)NR^fR^g, –NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, –NR^eS(O)R^h, –NR^eS(O)₂R^h, –NR^eS(O)NR^fR^g, –NR^eS(O)₂NR^fR^g, –P(O)R^eR^h, –P(O)(OR^e)R^h, –P(O)(OR^e)(OR^h), –SR^e, –S(O)R^e, –S(O)₂R^e, –S(O)NR^fR^g и –S(O)₂NR^fR^g; где каждый R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород, С₁₋₆ алкил, С₂₋₆ алкенил, С₂₋₆ алкинил, С₃₋₁₀ циклоалкил, С₆₋₁₄ арил, С₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил.

[0094] В конкретных вариантах выполнения изобретения «оптически активный» и «энантиомерно активный» относятся к совокупности молекул, которая имеет энантиомерный избыток не менее чем около 50%, не менее чем около 70%, не менее чем около 80%, не менее чем около 90%, не менее чем около 91%, не менее чем около 92%, не

менее чем около 93%, не менее чем около 94%, не менее чем около 95%, не менее чем около 96%, не менее чем около 97%, не менее чем около 98%, не менее чем около 99%, не менее чем около 99,5% или не менее чем около 99,8%. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение содержит около 95% или более желаемого энантиомера и около 5% или менее менее предпочтительного энантиомера на основе общей массы рассматриваемого рацемата.

[0095] При описании оптически активного соединения префиксы R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы около ее хирального центра(ов). (+) и (-) используются для обозначения оптического вращения соединения, то есть направления, в котором плоскость поляризованного света вращается оптически активным соединением. Префикс (-) указывает на то, что соединение левовращающее, то есть соединение вращает плоскость поляризованного света влево или против часовой стрелки. Префикс (+) указывает на то, что соединение является правовращающим, то есть соединение вращает плоскость поляризованного света вправо или по часовой стрелке. Однако знак оптического вращения (+) и (-) не связан с абсолютной конфигурацией молекулы R и S.

[0096] Фраза «его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство» имеет то же значение, что и фраза «энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант указанного в настоящем документе соединения; или фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство указанного в настоящем документе соединения; или фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство указанного в настоящем документе энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта указанного в настоящем документе соединения.»

[0097] Термин «сольват» относится к комплексу или агрегату, образованному одной или более молекулами растворенного вещества, напр., соединения, представленного в настоящем документе, и одной или более молекулами растворителя, которые присутствуют в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Подходящие растворители включают, но без ограничения, воду, метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол и уксусную кислоту. В конкретных вариантах выполнения изобретения растворитель является фармацевтически приемлемым. В одном варианте выполнения изобретения комплекс или агрегат находится в кристаллической форме. В другом варианте выполнения изобретения комплекс или агрегат находится в некристаллической форме. Там, где растворителем является вода, сольват является гидратом. Примеры гидратов включают, но без ограничения, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и пентагидрат.

[0098] Термины «резистентный», «рецидивирующий» или «рефрактерный» относятся к раку, который имеет пониженную отзывчивость к лечению, напр., к точке, в которой рак не реагирует на предпринятые формы лечения. Рак может быть резистентным в начале лечения или стать резистентным во время лечения. Термин «рефрактерный» может относиться к раку, лечение которого (напр., химиотерапевтические лекарственные средства, биологические агенты и/или лучевая терапия) оказалось неэффективным. Рефрактерная раковая опухоль может уменьшиться, но не до такой степени, чтобы лечение было признано эффективным. Однако обычно опухоль остается того же размера, что и до лечения (стабильное заболевание) или растет (прогрессирующее заболевание).

[0099] Термины «прерывистая схема дозирования» или «IS» относятся к лекарственным средствам (напр., соединению Формулы (I) или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству), дозированным или вводимым менее одного раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения IS относится к дозированию или введению лекарственного средства (напр., соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства) субъекту один раз в день в течение периода около 7 дней в 28-дневном цикле. В других вариантах выполнения настоящего изобретения IS относится к дозированию или введению лекарственного средства (напр., соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства) ежедневно вплоть до трех (напр., двух) 28-дневных циклов и в третьем цикле и последующих циклах к дозированию или введению лекарственного средства субъекту один раз в день в течение периода около 7 дней в 28-дневном цикле. В некоторых вариантах выполнения изобретения IS продолжается до тех пор, пока не произойдет/не будет наблюдаться прогрессирование заболевания или пока не будет снижена частота по меньшей мере одной токсичности.

[0100] Термины «непрерывная схема дозирования» или «CS» относятся к лекарственным средствам (напр., соединению Формулы (I) или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству), дозированным или вводимым один раз в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения CS относится к дозированию или введению лекарственного средства (напр., соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства)

субъекту ежедневно в течение 28-дневного цикла. В других вариантах выполнения настоящего изобретения CS относится к дозированию или введению лекарственного средства (напр., соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства) ежедневно в течение > трех 28-дневных циклов и в одном или более последующих циклах лекарственное средство дозируют или вводят субъекту один раз в день в течение периода около 7 дней в 28-дневном цикле (т.е. поздний переход на IS). В некоторых вариантах выполнения изобретения субъект на CS никогда не переходит на IS. В некоторых вариантах выполнения изобретения CS продолжается до тех пор, пока не возникнет/не будет наблюдаться непереносимая токсичность.

[0101] «Отзывчивость» или «ответ» на лечение и другие формы этого термина, используемые в настоящем документе, относятся к реакции субъекта на лечение терапевтическим средством, напр., ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, напр., с монотерапией или комбинированной терапией. Отзывчивость к терапии, например, лечению ингибитором PI3K отдельно или в комбинации, может быть оценена путем сравнения ответа субъекта на терапию с использованием одного или более клинических критериев, таких как IWCLL 2008 (для CLL), описанных, напр., в Hallek, M. et al. (2008) Blood 111 (12): 5446-5456; Классификация Лугано, описанная, напр., в Cheson, B.D. et al. Journal of Clinical Oncology, 32(27): 3059–3067; и тому подобных. Дополнительные классификации отзывчивости приведены ниже. Эти критерии относятся к набору опубликованных правил, которые определяют, когда раковые пациенты улучшаются («отвечают»), остаются прежними («стабильными») или ухудшаются («прогрессируют») во время лечения.

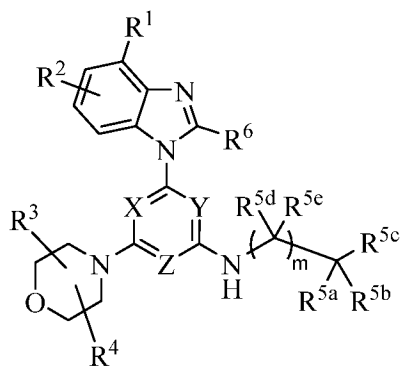
[0102] Например, субъект, имеющий CLL, может быть определен как находящийся в полной ремиссии (CR) или частичной ремиссии (PR). Например, согласно IWCLL 2008 субъект считается находящимся в CR, если достигнуты по меньшей мере все следующие критерии, оцененные после завершения терапии: (i) лимфоциты периферической крови (оцененные по крови и различному подсчету) ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ (4000 мкл); (ii) отсутствие гепатомегалии или спленомегалии при физикальном обследовании; (iii) отсутствие конституциональных симптомов; и (iv) показатели крови (напр., нейтрофилы, тромбоциты, гемоглобин) выше значений, указанных в Hallek, M. et al. Частичная ремиссия (PR) CLL определяется в соответствии с IWCLL 2008 как включающая одно из: (i) снижение количества лимфоцитов крови на 50% или более от значения до начала терапии; (ii) снижение лимфаденопатии, выявленной при компьютерной томографии или пальпации;

или (iii) снижение увеличения селезенки или печени до лечения на 50% или более, выявленного при компьютерной томографии или пальпации; и показатели крови (напр., нейтрофилы, тромбоциты, гемоглобин) в соответствии со значениями, указанными в Hallek, M. et al. В других вариантах выполнения изобретения субъект, имеющий CLL, определяется как имеющий прогрессирующее заболевание (PD) или стабильное заболевание (SD). Например, согласно IWCLL 2008 субъект считается находящимся в PD во время терапии или после терапии, если соблюдается хотя бы один из следующих критериев: (i) прогрессирование лимфаденопатии; (ii) увеличение увеличенной до лечения селезенки или печени на 50% или более или появление de novo гепатомегалии или спленомегалии; (iii) увеличение количества лимфоцитов крови на 50% или более с по меньшей мере 5000 В-лимфоцитами на микролитр; (iv) трансформация в более агрессивную гистологию (напр., синдром Рихтера); или (v) возникновение цитопении (нейтропении, анемии или тромбоцитопении), обусловленной CLL. Стабильное заболевание (SD) для CLL определяется в соответствии с IWCLL 2008 как пациент, который не достиг CR или PR и у которого не было прогрессирующего заболевания.

[0103] Например, в некоторых вариантах выполнения изобретения субъект с CLL отвечает на лечение ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, если по меньшей мере один из критериев прогрессирования заболевания в соответствии с IWCLL замедлен или снижен, напр., на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более. В другом примере субъект отвечает на лечение ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, если субъект испытывает увеличение продолжительности жизни, напр., на около 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более, чем ожидаемая продолжительность жизни, если лечение не проводится. В другом примере субъект отвечает на лечение ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, если у субъекта есть один или более из следующих факторов: увеличенная выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость или увеличенное время до прогрессирования (TTP), напр., как описано в Hallek, M. et al.

Ингибиторы PI3K

[0104] Некоторые варианты выполнения изобретения, представленные в настоящем документе, описывают ингибиторы PI3K, пригодные для лечения рецидивирующих раковых пациентов, идентифицированных как ранние прогрессирующие. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор PI3K является селективным для PI3K дельта. Изобретение относится в некоторых вариантах выполнения изобретения к ингибиторам PI3K Формулы (I):



(I),

или их энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству; где:

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R¹ и R² каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) –C(O)R^{1a}, –C(O)OR^{1a}, –C(O)NR^{1b}R^{1c}, –C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OR^{1a}, –OC(O)R^{1a}, –OC(O)OR^{1a}, –OC(O)NR^{1b}R^{1c}, –OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)R^{1a}, –OS(O)₂R^{1a}, –OS(O)NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(O)R^{1d}, –NR^{1a}C(O)OR^{1d}, –NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)R^{1d}, –NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, –NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –SR^{1a}, –S(O)R^{1a}, –S(O)₂R^{1a}, –S(O)NR^{1b}R^{1c} или –S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; где каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R³ и R⁴ каждый независимо представляют собой водород или C₁₋₆ алкил; или R³ и R⁴ связаны вместе с образованием связи, C₁₋₆ алкилена, C₁₋₆ гетероалкилена, C₂₋₆ алкенилена или C₂₋₆ гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (a) водород или гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) –C(O)R^{1a}, –C(O)OR^{1a}, –C(O)NR^{1b}R^{1c}, –C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OR^{1a}, –OC(O)R^{1a}, –OC(O)OR^{1a}, –OC(O)NR^{1b}R^{1c}, –OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)R^{1a}, –OS(O)₂R^{1a}, –OS(O)NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(O)R^{1d}, –NR^{1a}C(O)OR^{1d}, –NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, –

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

R^{5b} представляет собой (а) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n-(\text{C}_{6-14} \text{ арил})$ или $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; или (d) когда один R^{5f} и один R^{5g} присоединены к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил в R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} и R^{5g} необязательно замещен одним, двумя, тремя,

четырьмя или пятью заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбирается из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещается одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; и (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ и $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой (i) водород; C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a;

где каждый Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2NR^fR^g$, где каждый R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

где два заместителя Q, которые соседствуют друг с другом, необязательно образуют C₃₋₁₀ циклоалкенил, C₆₋₁₄ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a.

[0105] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение структурной Формулы (I) не является 4-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-6-морфолино-*N*-(2-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,3,5-триазин-2-амином или 6-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-(1-(4-((*R*)-3-(метоксиметил)морфолино)фенил)этил)-2-морфолинопиримидин-4-амином.

[0106] В одном варианте выполнения соединения Формулы (I) X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z являются атомами азота; где R^X представляет собой водород или C₁₋₆ алкил. В другом варианте

выполнения соединения Формулы (I) X, Y и Z представляют собой N. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой (a) гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил или гетероарил; или (c) –C(O)R^{1a}, –C(O)OR^{1a}, –C(O)NR^{1b}R^{1c}, –C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OR^{1a}, –OC(O)R^{1a}, –OC(O)OR^{1a}, –OC(O)NR^{1b}R^{1c}, –OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)R^{1a}, –OS(O)₂R^{1a}, –OS(O)NR^{1b}R^{1c}, –S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(O)R^{1d}, –NR^{1a}C(O)OR^{1d}, –NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)R^{1d}, –NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, –NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –SR^{1a}, –S(O)R^{1a}, –S(O)₂R^{1a}, –S(O)NR^{1b}R^{1c} или –S(O)₂NR^{1b}R^{1c}.

[0107] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой

(a) гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) –C(O)R^{1a}, –C(O)OR^{1a}, –C(O)NR^{1b}R^{1c}, –C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OR^{1a}, –OC(O)R^{1a}, –OC(O)OR^{1a}, –OC(O)NR^{1b}R^{1c}, –OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)R^{1a}, –OS(O)₂R^{1a}, –OS(O)NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(O)R^{1d}, –NR^{1a}C(O)OR^{1d}, –NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)R^{1d}, –NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, –NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –SR^{1a}, –S(O)R^{1a}, –S(O)₂R^{1a}, –S(O)NR^{1b}R^{1c} или –S(O)₂NR^{1b}R^{1c}.

[0108] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5a} и R^{5b} каждый представляют собой метил, необязательно замещенный одним или более гало.

[0109] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5f} и R^{5g} каждый представляют собой водород.

[0110] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединений структурной Формулы (I):

X, Y и Z каждый представляет собой N;

R¹ и R² каждый представляет собой водород;

R³ и R⁴ каждый представляет собой водород;

R^{5a} представляет собой C₁₋₆ алкил;

R^{5b} представляет собой C₁₋₆ алкил;

R^{5c} представляет собой –(CH₂)–фенил, где R^{5c} необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q;

R^{5d} и R^{5e} каждый представляет собой водород;

R⁶ представляет собой CHF₂; и

m равно 0;

где каждый алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбирается из C₆₋₁₄ арила,

гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , где гетероарил имеет от 5 до 10 атомов кольца и один или более гетероатомов независимо выбранных из O, S и N, а гетероциклил имеет от 3 до 15 атомов кольца и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S, и N;

где каждый Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из гало, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилсульфонила и $-OR^e$, где R^e представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

[0111] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединений структурной Формулы (I):

X, Y и Z каждый представляют собой N;

R^1 и R^2 каждый представляют собой водород;

R^3 и R^4 каждый представляют собой водород;

R^{5a} и R^{5b} каждый представляют собой метил, необязательно замещенный одним или более гало;

R^{5c} представляет собой $-(CH_2)-$ фенил, где R^{5c} необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q;

R^{5d} и R^{5e} каждый представляют собой водород;

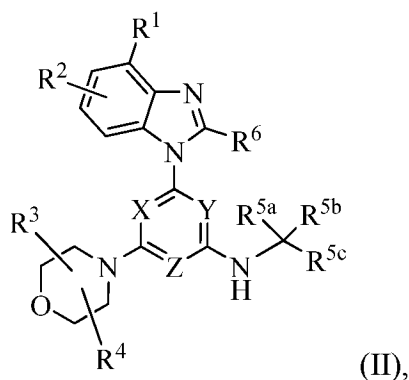
R^6 представляет собой CHF_2 ; и

m равно 0;

где каждый алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбирается из C_{6-14} арила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , где гетероарил имеет от 5 до 10 атомов кольца и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, а гетероциклил имеет от 3 до 15 атомов кольца и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S, и N;

где каждый Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из гало, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилсульфонила и $-OR^e$, где R^e представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

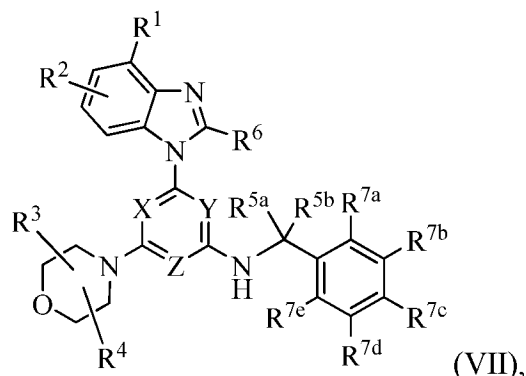
[0112] Изобретение относится к соединению Формулы (II):



или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14} \text{ арил})$, где арил необязательно замещен одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-(CH_2)-$ фенил, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-(CH_2)-$ нафтил, где нафтил необязательно замещен одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n-$ гетероарил, где гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n-$ (моноциклический гетероарил), где гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Q. R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(5\text{- или }6\text{-членный гетероарил})$, где гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Q. В некоторых

вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n-$ (бициклический гетероарил), где гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Q.

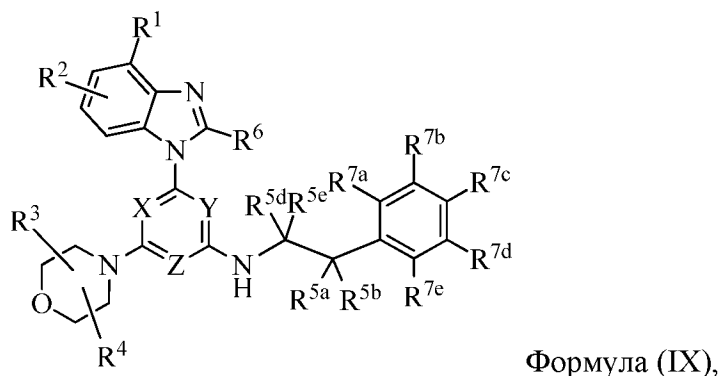
[0113] Также изобретение относится к соединению Формулы (VII):



или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству, где:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых является необязательно замещенным одним или более заместителями Q; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые находятся рядом друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним или более заместителями Q.

[0114] Также изобретение относится к соединению Формулы (IX):



или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству,

где:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ или $-S(O)_2NR^bR^c$; или два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые находятся рядом друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0115] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой водород, гало, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q , или $-OR^{1a}$.

[0116] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой водород. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой (a) циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q ; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1aS(O)R^{1d}}$, $-NR^{1aS(O)_2R^{1d}}$, $-NR^{1aS(O)NR^{1b}R^{1c}}$, $-NR^{1aS(O)_2NR^{1b}R^{1c}}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой (i) гало; (ii) C_{1-6} алкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q ; или (iii) $-OR^{1a}$ или $-NR^{1b}R^{1c}$.

[0117] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой водород, гало, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q , или $-OR^{1a}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой водород.

[0118] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой водород, гало, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q, или $-OR^{1a}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой водород, гало или $-OR^{1a}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой хлор. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q.

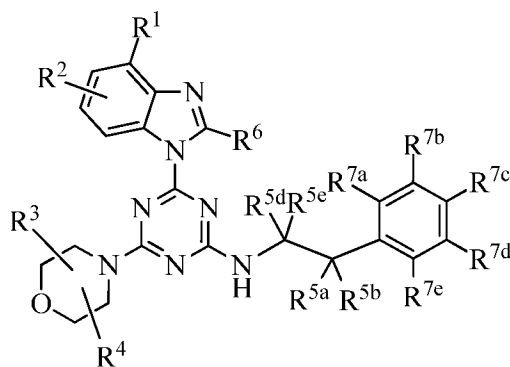
[0119] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой водород, гало, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q, или $-OR^{1a}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой водород.

[0120] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7e} представляет собой водород, гало, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q, или $-OR^{1a}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7e} представляет собой водород. В некоторых вариантах выполнения изобретения два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые находятся рядом друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} и R^{7b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q.

[0121] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой водород. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой водород, метил или этил.

[0122] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой метил, этил или пропил. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-C(O)OR^{1a}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-C(O)O-C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-C(O)OCH_3$.

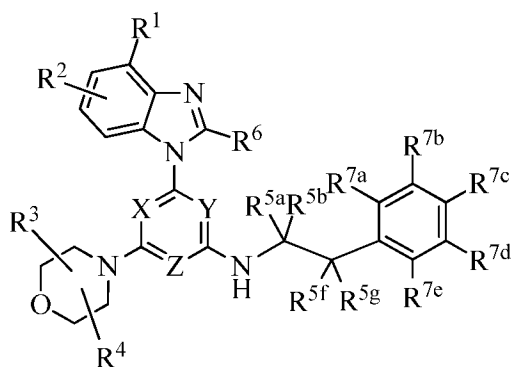
[0123] Также изобретение относится к соединению Формулы (X):



Формула (X),

или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству.

[0124] Изобретение относится к соединению Формулы (XI):



Формула (XI),

или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству,

где:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ или $-S(O)_2NR^bR^c$; или два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые находятся рядом друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14}

арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0125] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой (a) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$. В конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, напр., фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероарил, напр., 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероцикл, напр., 5-членный или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридилил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-

хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метил-пирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0126] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, напр., фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой гетероарил, напр., 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой гетероциклил, напр., 5-членный или 6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метил-пирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил,

имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метил-пирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0127] В конкретных вариантах выполнения изобретения:

R^1 представляет собой водород или $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой водород, гало, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q; или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{1-10} циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CR^X , при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой N; где R^X представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0128] В конкретных вариантах выполнения изобретения:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более гало;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил; или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{1-10} циклоалкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0129] В конкретных вариантах выполнения изобретения:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{5f} и R^{5g} представляют собой водород; или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, моноциклический гетероарил или моноциклический гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0130] В конкретных вариантах выполнения изобретения:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{5f} и R^{5g} представляют собой водород; или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил;

R^{7a} представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, или 5- или 6-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0131] В конкретных вариантах выполнения изобретения:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{5f} и R^{5g} представляют собой водород; или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил;

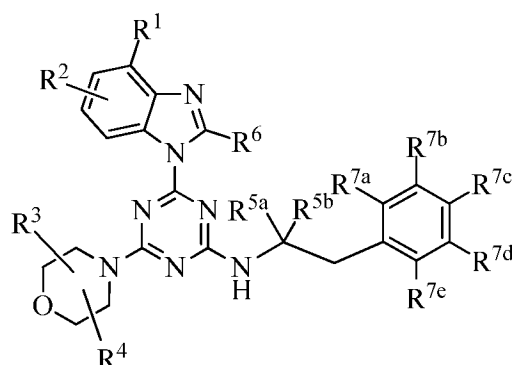
R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0132] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0133] Изобретение относится к соединению Формулы (XVI):



Формула (XVI),

или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству.

[0134] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой метил.

[0135] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой метил.

[0136] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил.

[0137] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой водород, гало, C_{1-6} алкил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, где каждый алкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил или 3-морфолин-4-илметилфенил. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой имидазолил, пирозолил, пиридинил или пиримидинил, каждый необязательно замещен одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метил-пирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил, каждый необязательно замещен одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещен одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или

4-метилпиперазин-1-ил.

[0138] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой водород, гало или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой водород.

[0139] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой водород, гало или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой водород.

[0140] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой водород, гало или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой водород.

[0141] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7e} представляет собой водород, гало или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7e} представляет собой водород.

[0142] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним или более заместителями Q; и R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0143] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z каждый такой, как определено в настоящем документе.

[0144] В другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z каждый такой, как определено в настоящем документе.

[0145] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z каждый такой, как определено в настоящем документе.

[0146] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероцикл, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z каждый такой, как определено в настоящем документе.

[0147] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероцикл, который

необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z каждый такой, как определено в настоящем документе.

[0148] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z каждый такой, как определено в настоящем документе.

[0149] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метил-пирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0150] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метил-пирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z каждый такой, как определено в настоящем документе.

[0151] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z каждый такой, как определено в настоящем документе.

[0152] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой гетероцикл, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя

заместителями Q^a , и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z каждый такой, как определено в настоящем документе.

[0153] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z каждый такой, как определено в настоящем документе.

[0154] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z каждый такой, как определено в настоящем документе.

[0155] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0156] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z каждый такой, как определено в настоящем документе.

[0157] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI)

R^1 представляет собой водород или $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q ;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0158] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI):

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более гало;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0159] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI):

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой диформетил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0160] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой (a) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; и P1, P2,

R^3 , R^4 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} определены в настоящем документе в другом месте.

[0161] В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул:

R^1 представляет собой водород или $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CR^X , при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой N; где R^X представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0162] В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более гало;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0163] В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, моноциклический гетероарил или моноциклический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0164] В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, или 5- или 6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0165] В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0166] В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0167] В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул R^1 представляет собой водород. В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул R^1 представляет собой $-OR^{1a}$. В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул R^1 представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил. В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул R^1 представляет собой метокси.

[0168] В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул R^2 представляет собой водород. В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул R^2 представляет собой $-NR^{1b}R^{1c}$. В одном варианте любой из приведенных в настоящем документе формул R^2 представляет собой amino.

[0169] В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул R^3 представляет собой водород.

[0170] В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул R^4 представляет собой водород.

[0171] В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q.

[0172] В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул R^6 представляет собой метил, фторметил, дифторметил или трифторметил. В одном варианте выполнения любой из приведенных в настоящем документе формул R^6 представляет собой дифторметил.

[0173] Группы или переменные, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , m, n, X, Y и Z в Формулах, представленных в настоящем документе, напр., Формулах (I), (II), (VII), (IX), (X), (XI), (XVI), далее определяются в вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе. Все комбинации представленных в

настоящем документе вариантов выполнения изобретения для таких групп и/или переменных входят в объем настоящего раскрытия.

[0174] В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 0. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 1.

[0175] В конкретных вариантах выполнения изобретения n равно 0. В конкретных вариантах выполнения изобретения n равно 1. В конкретных вариантах выполнения изобретения n равно 2. В конкретных вариантах выполнения изобретения n равно 3. В конкретных вариантах выполнения изобретения n равно 4. В конкретных вариантах выполнения изобретения n равно 0, 1 или 2. В конкретных вариантах выполнения изобретения n равно 0, 1, 2 или 3. В конкретных вариантах выполнения изобретения n равно 1, 2 или 3. В конкретных вариантах выполнения изобретения n равно 1 или 2.

[0176] В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 0, а n равно 0, 1, 2 или 3. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 0, n равно 0, 1 или 2. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 0, n равно 0 или 1. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 0, n равно 0. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 0, а n равно 1. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 1, n равно 0, 1, 2 или 3. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 1, n равно 0, 1 или 2. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 1, n равно 0 или 1. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 1, n равно 0. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 1, n равно 1.

[0177] В определенных вариантах выполнения изобретения m равно 0, n равно 1, а R^{5a} и R^{5b} каждый представляет собой метил.

[0178] В конкретных вариантах выполнения изобретения X представляет собой N . В конкретных вариантах выполнения изобретения X представляет собой CR^X , где R^X является определенным в настоящем документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения X представляет собой CH .

[0179] В конкретных вариантах Y представляет собой N . В конкретных вариантах выполнения изобретения Y представляет собой CR^X , где R^X является определенным в настоящем документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения Y представляет собой CH .

[0180] В конкретных вариантах выполнения изобретения Z представляет собой N . В конкретных вариантах выполнения изобретения Z представляет собой CR^X , где R^X является определенным в настоящем документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения Z представляет собой CH .

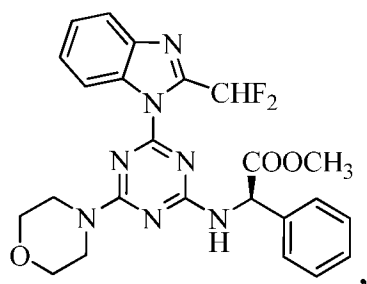
[0181] В конкретных вариантах выполнения изобретения X, Y и Z представляют собой N. В конкретных вариантах выполнения изобретения X и Y представляют собой N, а Z представляет собой CH. В конкретных вариантах выполнения изобретения X и Z представляют собой N, а Y представляет собой CH. В конкретных вариантах выполнения изобретения Y и Z представляют собой N, а X представляет собой CH.

[0182] В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение, представленное в настоящем документе, не является 4-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-6-морфолино-*N*-(2-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,3,5-триазин-2-амином. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение, представленное в настоящем документе, не является 6-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-(1-(4-((*R*)-3-(метоксиметил)морфолино)фенил)этил)-2-морфолинопиримидин-4-амином.

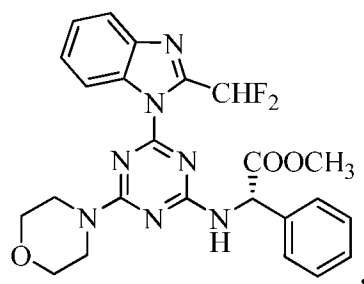
[0183] В конкретных вариантах выполнения изобретения когда X, Y и Z представляют собой N, а R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не является гетероциклилом. В конкретных вариантах выполнения изобретения когда X, Y и Z представляют собой N, а R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не является 5-членным гетероциклилом. В конкретных вариантах выполнения изобретения когда X, Y и Z представляют собой N, а R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не является пирролидинилом. В конкретных вариантах выполнения изобретения когда X, Y и Z представляют собой N, а R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не является пирролидин-1-илом.

[0184] В конкретных вариантах выполнения изобретения когда X и Z представляют собой N, Y представляет собой CH и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой фенил, замещенный морфолином. В конкретных вариантах выполнения изобретения когда X и Z представляют собой N, Y представляет собой CH, и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не является 4-((*R*)-3-(метоксиметил)морфолино)фенилом.

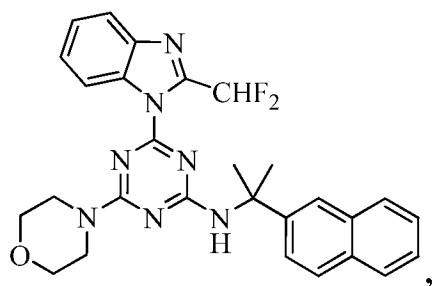
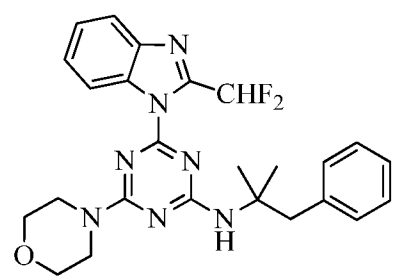
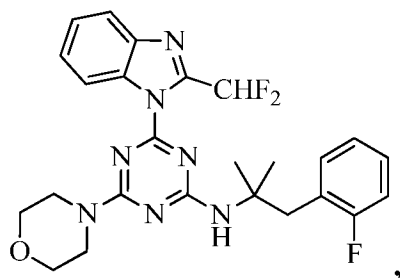
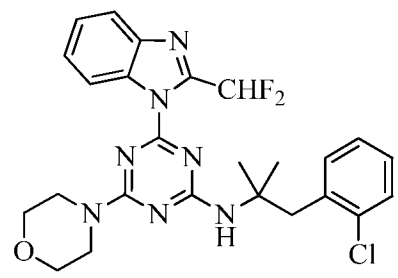
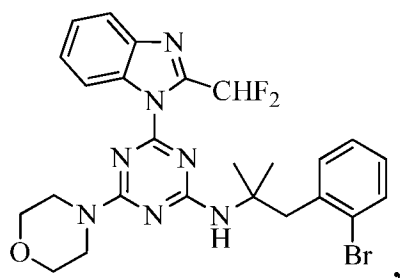
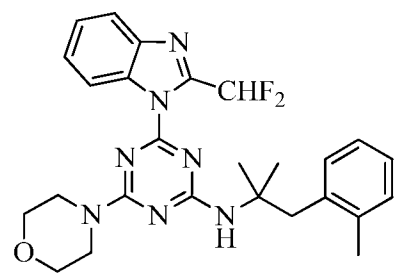
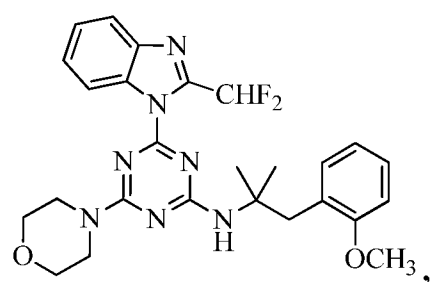
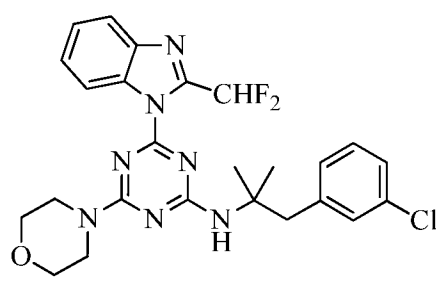
[0185] В одном варианте выполнения изобретения, представленном в настоящем документе, соединение выбирается из:

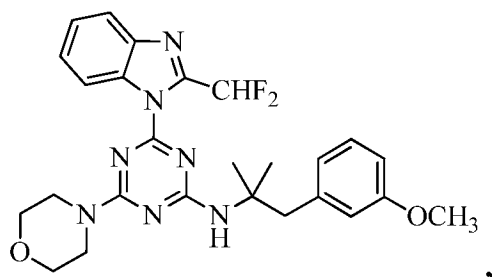
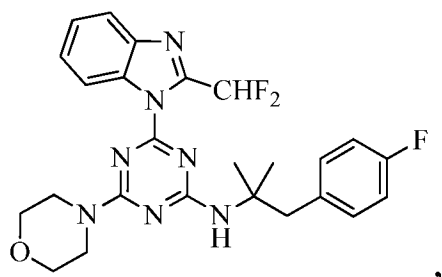
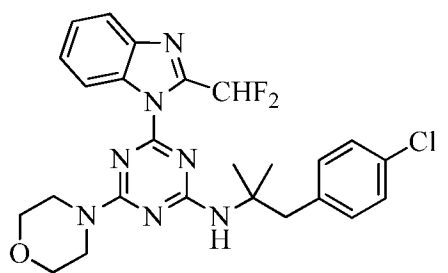
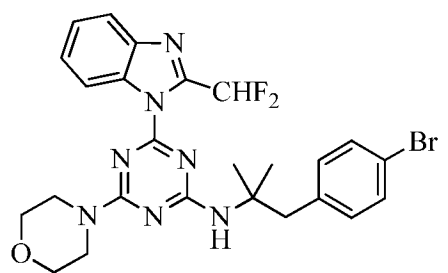
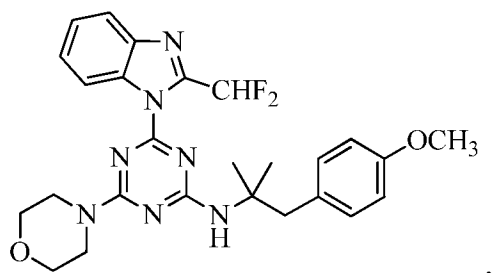
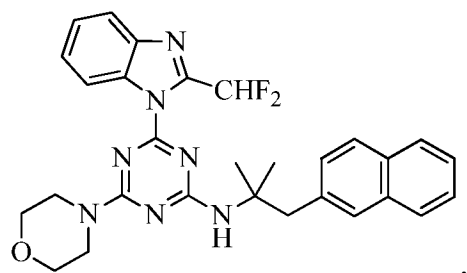
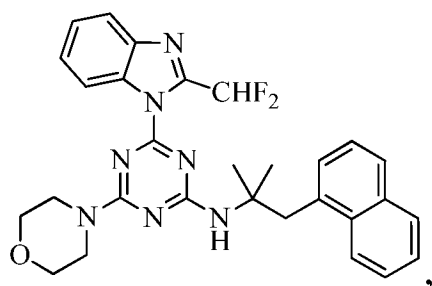
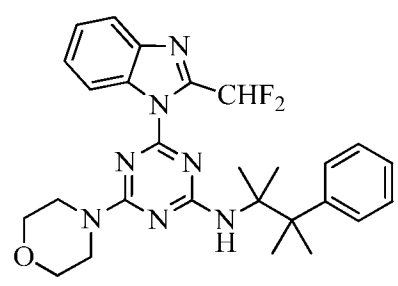


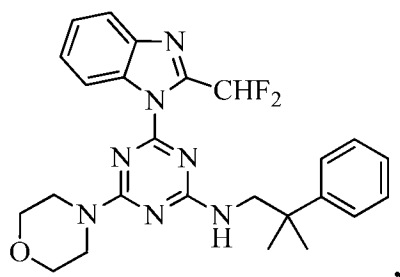
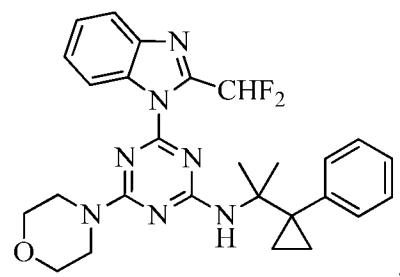
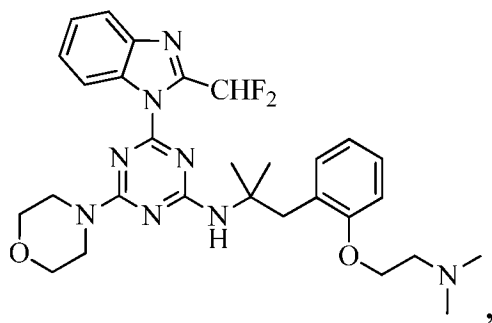
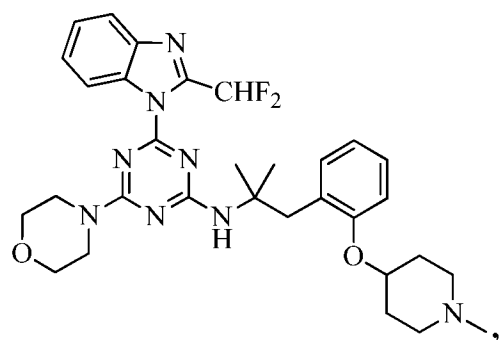
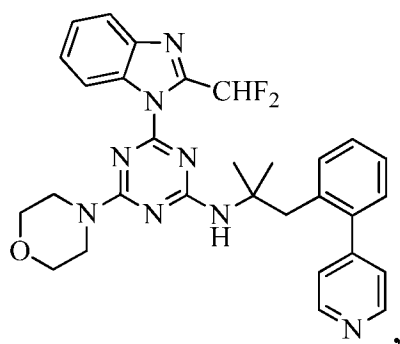
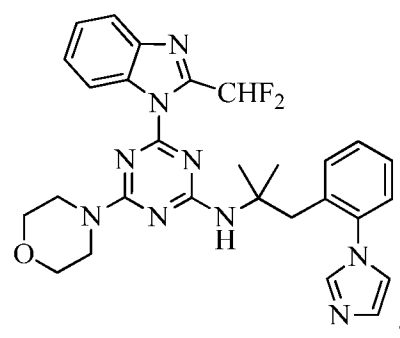
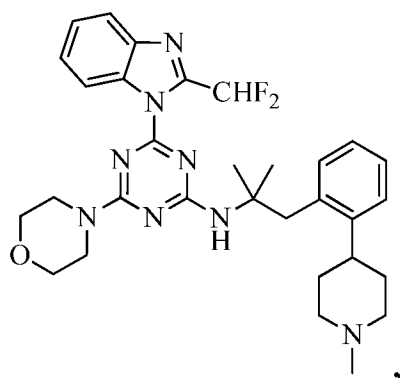
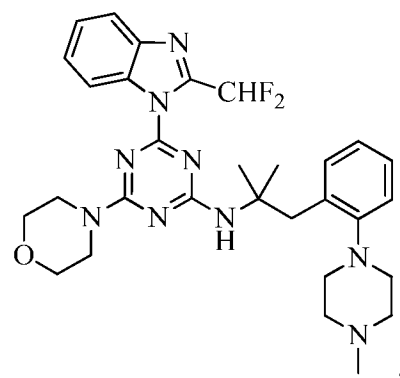
A11

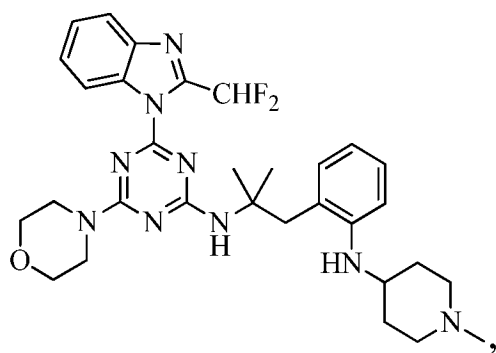
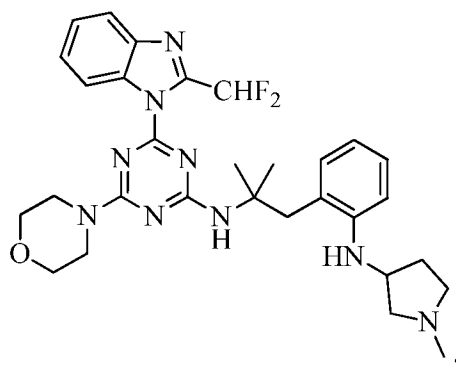
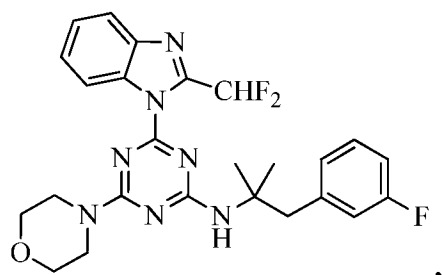
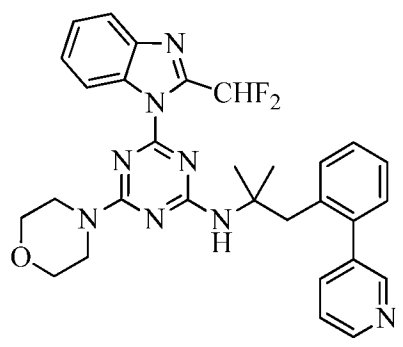
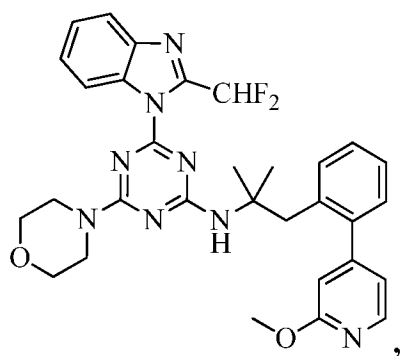
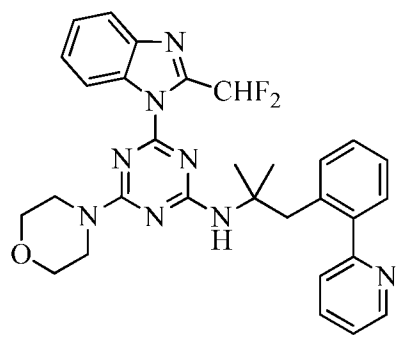
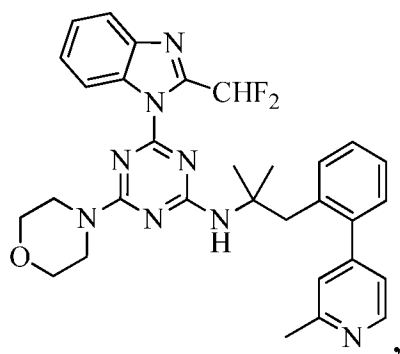
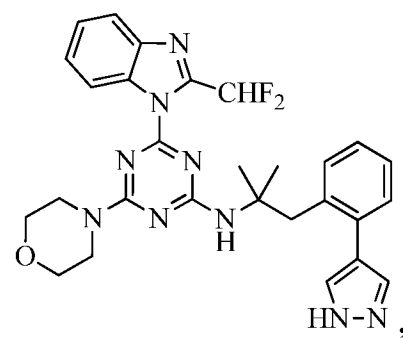


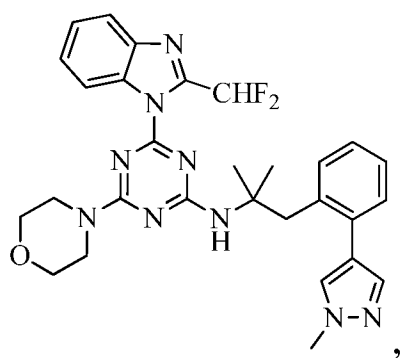
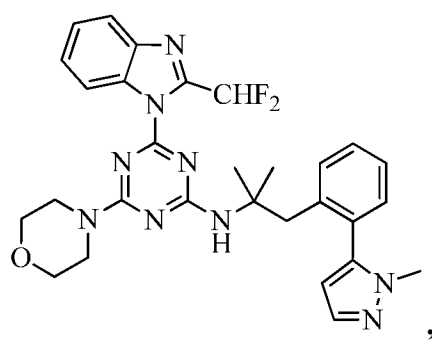
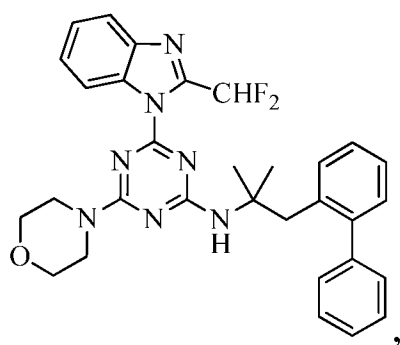
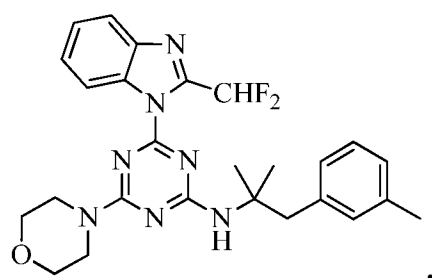
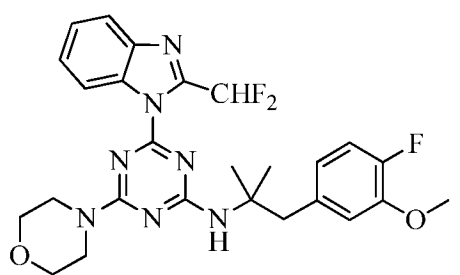
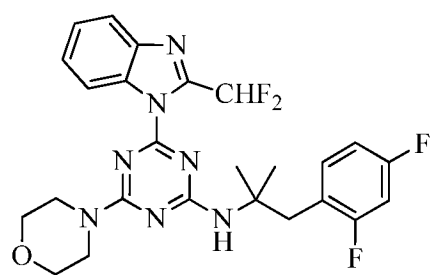
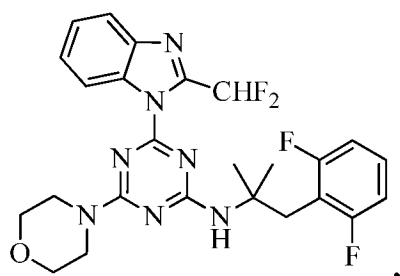
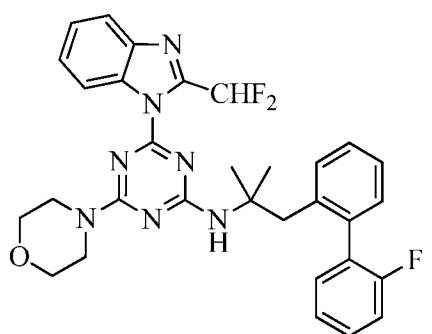
A12

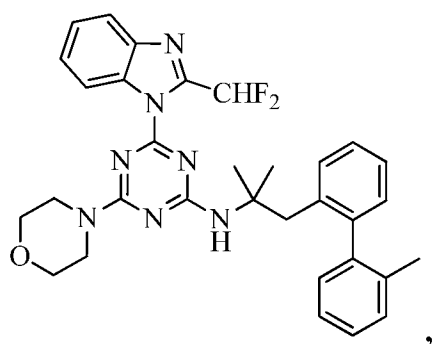
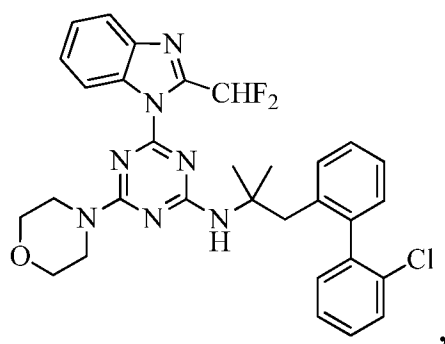
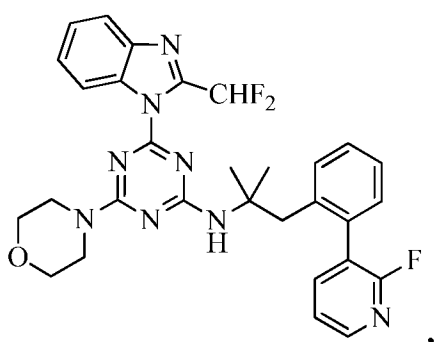
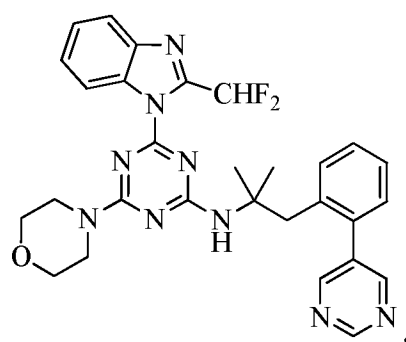
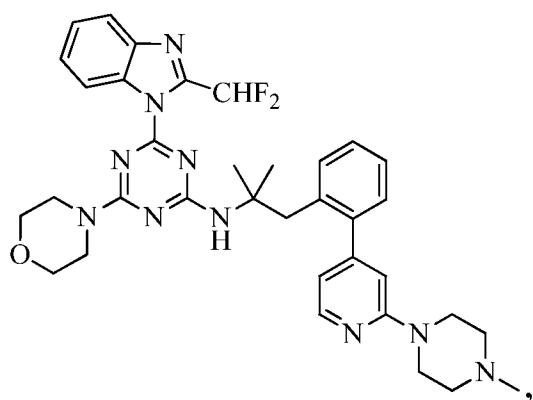
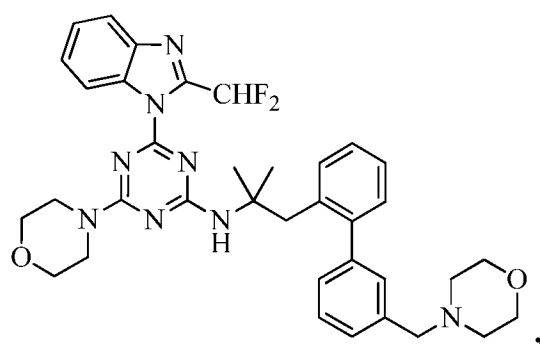
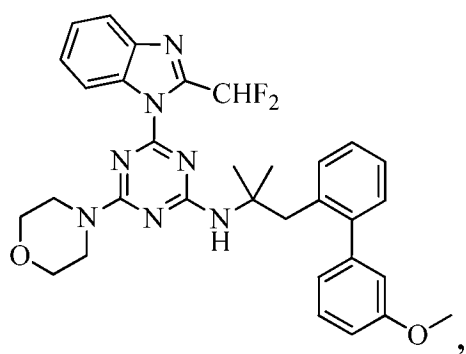
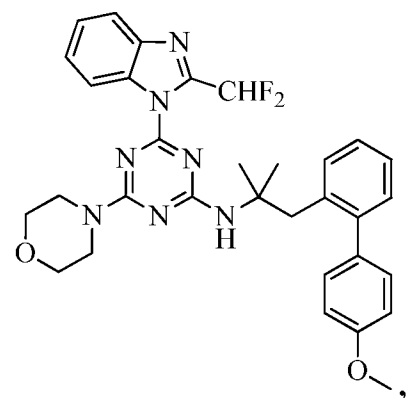
**A13****A14****A15****A16****A17****A18****A19****A20**

**A21****A22****A23****A24****A25****A26****A27****A28**

**A29****A30****A31****A32****A33****A34****A35****A36**

**A37****A38****A39****A40****A41****A42****A43****A44**

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

**A60****A61****A62****A63****A64****A65****A66****A67**

[illegible]

[0187] Синтез соединений любой из приведенных в настоящем документе Формул, напр., Формул (I), (II), (VII), (IX), (X), (XI), (XVI), описан в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

Ингибиторы CD20

[0188] Описанное в настоящем документе в некоторых вариантах выполнения изобретения представляет собой ингибиторы PI3K в комбинации с ингибиторами CD20, пригодные для лечения рецидивирующих раковых пациентов, идентифицированных как ранние прогрессирующие.

[0189] В-лимфоциты являются источником гуморального иммунитета, представляют значительную часть злокачественных новообразований кроветворной системы и способствуют аутоиммунитету. Следовательно, молекулы клеточной поверхности, экспрессируемые В-клетками и их злокачественными аналогами, являются важными мишенями для иммунотерапии. CD20, специфичный для В-клеток член семейства генов MS4A, экспрессируется на поверхности незрелых и зрелых В-клеток и их злокачественных аналогов.

[0190] Ограниченный анализ транскриптов CD20 в клеточных линиях и тканях мыши позволяет предположить, что CD20 мыши также является специфичным для В-клеток. Как человеческие, так и мышьиные кДНК CD20 кодируют встроенный в мембрану белок с гидрофобными областями достаточной длины, чтобы пройти через мембрану четыре раза. Мышьиные и человеческие CD20 хорошо сохраняются (73%) в аминокислотной последовательности, особенно в трансмембранных и длинных амино- и карбоксиконцевых цитоплазматических доменах. Цитоплазматические домены богаты серином и треонином с множественными консенсусными последовательностями для фосфорилирования. Человеческий CD20 не гликозилирован, но три изоформы (33-, 35 - и 37000 Mr) являются результатом дифференциального фосфорилирования одного белка на различных остатках серина и треонина.

[0191] CD20 играет важную роль в регуляции активации, пролиферации и транспорта Ca^{2+} В-клеток человека. Лигирование антителами CD20 может генерировать трансмембранные сигналы, которые приводят к усиленному фосфорилированию CD20, индукции экспрессии онкогенов *c-myc* и *B-myb*, индуцированному фосфорилированию серина/треонина и тирозина клеточных белков, повышенной экспрессии молекул CD18, CD58 и МНС класса II, а также активации белковой тирозинкиназы, индуцирующей адгезию В-клеток. Лигирование CD20 способствует трансмембранному транспорту Ca^{2+} , но обычно не приводит к повышению уровней внутриклеточного кальция ($[\text{Ca}^{2+}]_i$), за исключением

обширных поперечных сшивок. Связывание антител с CD20 ингибирует прогрессию В-клеток из фазы G1 в стадии S/G2+M клеточного цикла после стимуляции митогеном, а также ингибирует индуцированную митогеном дифференцировку В-клеток и секрецию антител. Обширное поперечное сшивание CD20 также может влиять на апоптоз. Эти расходящиеся наблюдения могут быть частично объяснены открытием того, что CD20 является компонентом олигомерного комплекса, который образует мембранный транспортер или ионный канал Ca^{2+} , активируемый во время прогрессирования клеточного цикла. Несмотря на это, развитие и функция В-клеток в линии мышей с дефицитом CD20 (CD20^{-/-}), как сообщается, являются нормальными.

[0192] Большинство злокачественных опухолей В-клеточной линии человека экспрессируют CD20. Для В-клеточных злокачественных новообразований, таких как неходжкинская лимфома, были использованы терапии на основе, химерных или радиомеченых моноклональных антител, направленные против CD20.

[0193] Любой подходящий ингибитор CD20 может быть использован в комбинации с ингибитором PI3K, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой антагонист CD20. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой антитело, его вариант или биоаналог. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой моноклональное антитело.

[0194] Некоторые варианты выполнения изобретения, представленные в настоящем документе, описывают фармацевтические композиции или способы применения фармацевтических композиций, содержащих ингибитор PI3K, описанный в настоящем документе, в комбинации с ингибитором CD20. Ингибиторы CD20 для применения в фармацевтических композициях и способах, предусмотренных в настоящем документе, включают, но без ограничения, офатумумаб, обинутузумаб, ритуксимаб, окаратузумаб, окрелизумаб, тозитумумаб, ибритумумаб тиуксетан, тизотумаб ведотин, ублитуксимаб, TRU-015, велтузумаб, BTCT4465A (RG7828), EDC9, MT-3724, BLX-301, 1 F5, ATCC deposit HB-96450, BM-ca, C2H7, PRO131921, BVX-20, MEDI-522, или их вариант, или биоаналог, или их комбинации. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 для применения в фармацевтических композициях и способах, предусмотренных в настоящем документе, представляет собой офатумумаб, обинутузумаб, ритуксимаб, окаратузумаб, окрелизумаб, тозитумумаб, ибритумумаб тиуксетан, тизотумаб ведотин, ублитуксимаб, TRU-015, велтузумаб, BTCT4465A (RG7828), EDC9, MT-3724, или их вариант, или биоаналог, или их комбинации. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 для применения в фармацевтических композициях и способах, предусмотренных в

настоящем документе, представляет собой офатумумаб, обинутузумаб, ритуксимаб, окаратузумаб, окрелизумаб, тозитумомаб, ибритумомаб тиуксетан, тизотумаб ведотин, ублитуксимаб, велтузумаб, или их вариант, или биоаналог, или их комбинации. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 для применения в фармацевтических композициях и способах, представленных в настоящем документе, представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб, или их вариант, или биоаналог, или их комбинации.

[0195] В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой офатумумаб, вариант офатумумаба или биоаналог офатумумаба. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой обинутузумаб, вариант обинутузумаба или биоаналог обинутузумаба. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой ритуксимаб, вариант ритуксимаба или биоаналог ритуксимаба. В некоторых вариантах выполнения изобретения биоаналог ритуксимаба представляет собой CT-P10, Reditux[®], ABP 798, AcellBia, BI 695500, Maball, JHL1101, Novex, MabionCD20, PF-05280586, Kikuzubam, SAIT101, GP 2013, HLX01, CMAV304, BT-D004, AP-052 или TL-011. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой окаратузумаб, вариант окаратузумаба или биоаналог окаратузумаба. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой окрелизумаб, вариант окрелизумаба или биоаналог окрелизумаба. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой тозитумомаб, вариант тозитумомаба или биоаналог тозитумомаба. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой ибритумомаб тиуксетан, вариант ибритумомаба тиуксетана или биоаналог ибритумомаба тиуксетана. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой тизотумаб ведотин, вариант тизотумаба ведотина или биоаналог тизотумаба ведотина. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой ублитуксимаб, вариант ублитуксимаба или биоаналог ублитуксимаба. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой TRU-015, вариант TRU-015 или биоаналог TRU-015. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой велтузумаб, вариант велтузумаба или биоаналог велтузумаба. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой BTCT4465A (RG7828), вариант BTCT4465A (RG7828) или биоаналог BTCT4465A (RG7828). В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой EDC9, вариант EDC9 или биоаналог EDC9. В некоторых вариантах выполнения

изобретения ингибитор CD20 представляет собой MT-3724, вариант MT-3724 или биоаналог MT-3724.

Применения для Лечения Пациентов с FL с Ранним Прогрессированием Заболевания

[0196] В аспекте изобретение, представленное в настоящем документе, относится к способу лечения пациента с фолликулярной лимфомой (FL), имеющего раннее прогрессирование заболевания после иммунохимиотерапевтического лечения, включающему введение пациенту эффективного количества ингибитора PI3K Формулы (I). Также изобретение, представленное в настоящем документе, относится к способу предотвращения рецидива у пациента с фолликулярной лимфомой, имеющего раннее прогрессирование заболевания после лечения иммунохимиотерапией, включающему введение пациенту эффективного количества ингибитора PI3K Формулы (I). В некоторых вариантах выполнения изобретения представлен способ достижения и сохранения частичной ремиссии рака у пациента с фолликулярной лимфомой, имеющего раннее прогрессирование заболевания после иммунохимиотерапевтического лечения, включающий введение пациенту эффективного количества ингибитора PI3K Формулы (I). В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способу достижения и сохранения полной ремиссии рака у пациента с фолликулярной лимфомой, имеющего раннее прогрессирование заболевания после иммунохимиотерапевтического лечения, включающему введение пациенту эффективного количества ингибитора PI3K Формулы (I). В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные выше способы дополнительно включают введение пациенту эффективного количества ингибитора CD20. В некоторых вариантах выполнения описанных выше способов пациент имеет прогрессирование заболевания в пределах 24 месяцев лечения FL. В некоторых вариантах выполнения описанных выше способов пациент имеет прогрессирование заболевания после начала иммунохимиотерапевтического лечения FL. В некоторых вариантах выполнения описанных выше способов пациент имеет прогрессирование заболевания в пределах 24 месяцев после начала иммунохимиотерапевтического лечения FL. В некоторых вариантах выполнения описанных выше способов иммунохимиотерапевтическое лечение является первой линией. В некоторых вариантах выполнения описанных выше способов иммунохимиотерапевтическое лечение проводится после лечения первой линии.

[0197] В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы позволяют избежать и/или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением ингибитора PI3K или иммунохимиотерапии. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе

способы позволяют избежать, уменьшить или свести к минимуму риск смерти из-за инфекций, связанных с лечением ингибитором РІЗК или иммунохимиотерапией. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или свести к минимуму инфекции, нейтропению, диарею/колит, повышение уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза $> 5\times$ верхнего предела нормы), пневмонит, сыпь, нарушение функции печени, нарушение функции почек, пирексию или повышение уровня триглицеридов или их комбинацию у пациентов, получающих описанное в настоящем документе лечение. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или свести к минимуму частоту инфицирования. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или свести к минимуму частоту развития нейтропении. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или свести к минимуму частоту возникновения диареи/колита. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или свести к минимуму частоту повышенных печеночных трансаминаз. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или свести к минимуму частоту пневмонита. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или свести к минимуму частоту появления сыпи. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или свести к минимуму частоту развития печеночной или почечной недостаточности. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или свести к минимуму частоту возникновения пирексии. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или свести к минимуму частоту повышения уровня триглицеридов. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или свести к минимуму энтероколит (проявляющийся в виде диареи), кожную токсичность, печеночную токсичность (проявляющуюся в виде повышения уровня трансаминаз), легочную токсичность (проявляющуюся в виде неинфекционного пневмонита), инфекции или их комбинации.

[0198] В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы обеспечивают высокую частоту объективного ответа (ORR), определяемую

оцениванием опухоли по результатам радиологических тестов и/или физикального обследования. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы обеспечивают длительный ответ (DR) и/или повышенную частоту длительного ответа (DRR; непрерывный ответ [полный или частичный объективный ответ], начинающийся в пределах 12 месяцев лечения и продолжающийся ≥ 6 месяцев) у субъекта или пациента. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы обеспечивают полную ремиссию. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы обеспечивают лучший ответ по сравнению с монотерапией соединением Формулы (I) и/или ингибитором CD20. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы обеспечивают полную ремиссию, начинающуюся в пределах 12 месяцев лечения и длящуюся ≥ 6 месяцев. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы обеспечивают полный ответ (CR) и/или отсутствие признаков заболевания (NED), начинающегося в пределах 12 месяцев лечения и длящегося ≥ 6 месяцев.

[0199] В некоторых вариантах выполнения способа лечения фолликулярной лимфомы (FL), включая рецидивирующую или рефрактерную FL, процент пациентов, прервавших терапию из-за неблагоприятных явлений составляет менее чем 25%, менее чем 20%, менее чем 15%, менее чем 10%, менее чем 8%, менее чем 5%.

[0200] «Процент пациентов, прервавших терапию» определяется как число субъектов, прекративших прием исследуемых лекарственных средств до завершения исследования, деленное на число субъектов, получивших лечение.

[0201] В некоторых вариантах выполнения изобретения процент пациентов, прервавших терапию из-за неблагоприятных явлений, составляет менее чем 25%, менее чем 20%, менее чем 15%, менее чем 10%, менее чем 8%, менее чем 5%. В некоторых вариантах выполнения изобретения процент пациентов, прервавших терапию из-за неблагоприятных явлений, составляет менее чем 25%. В некоторых вариантах выполнения изобретения процент пациентов, прервавших терапию из-за неблагоприятных явлений, составляет менее чем 20%. В некоторых вариантах выполнения изобретения процент пациентов, прервавших терапию из-за неблагоприятных явлений, составляет менее чем 15%. В некоторых вариантах выполнения изобретения процент пациентов, прервавших терапию из-за неблагоприятных явлений, составляет менее чем 10%. В некоторых вариантах выполнения изобретения процент пациентов, прервавших терапию из-за неблагоприятных явлений, составляет менее чем 8%. В некоторых вариантах выполнения изобретения процент пациентов, прервавших терапию из-за неблагоприятных явлений, составляет около 4%.

[0202] В некоторых вариантах выполнения изобретения процент пациентов, прервавших терапию из-за неблагоприятных явлений, когда субъектам вводят соединение Формулы (I) или его изотопный вариант или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство, меньше для субъектов с прерывистой схемой дозирования (IS), чем процент пациентов, прервавших терапию, наблюдаемый для субъектов с непрерывной схемой дозирования (CS).

[0203] В конкретных вариантах выполнения изобретение относится к способам лечения или предотвращения заболевания, включающим введение эффективного количества соединения Формулы (I) или его изотопного варианта или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A35 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A36 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A68 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A70 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A37 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A38 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A41 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A42 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A43 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A44 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение

Формулы (I) представляет собой Соединение A62 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A63 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A64 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A65 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A66 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A67 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0204] В некоторых вариантах выполнения изобретения способы дополнительно включают введение пациенту или субъекту ингибитора CD20, где ингибитор CD20 представляет собой офатумумаб, обинутузумаб, ритуксимаб, окаратузумаб, окрелизумаб, тозитумумаб, ибритумумаб тиуксетан, тизотумаб ведотин, ублитуксимаб, TRU-015, велтузумаб, BTCT4465A (RG7828), EDC9, MT-3724, или его вариант, или биоаналог. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой ритуксимаб, обинутузумаб, офатумумаб, окаратузумаб, тозитумумаб, ибритумумаб тиуксетан, ублитуксимаб, EDC9, MT-3724, или его вариант, или биоаналог. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 представляет собой ритуксимаб, или его вариант, или биоаналог.

Резистентный, рецидивирующий или рефрактерный относится к такому раку, который имеет пониженную чувствительность к лечению, напр., вплоть до такой степени, что рак не реагирует на лечение. Рак может быть резистентным в начале лечения или он может стать резистентным во время лечения. Термин «рефрактерный» может относиться к раку, лечение которого (напр., химиотерапевтическими препаратами, биологическими агентами и/или лучевой терапией) оказалось неэффективным. Рефрактерная раковая опухоль может уменьшиться, но не до такой степени, чтобы лечение было признано эффективным. Однако обычно опухоль остается того же размера, что и до лечения (стабильное заболевание) или растет (прогрессирующее заболевание).

Дозировки и Режимы Дозирования

[0205] В некоторых вариантах выполнения изобретения способы, представленные в настоящем документе, включают введение соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0206] В конкретных вариантах выполнения изобретения способ дополнительно включает введение ингибитора CD20 пациенту одновременно или последовательно одним и тем же или различными путями введения. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор CD20 вводят одновременно по существу в одно и то же время или последовательно. Если введение происходит последовательно, ингибитор CD20 может быть введен до или после введения соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 вводят перед введением соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 вводят одновременно с введением соединения Формулы (I), его изотопного варианта или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 вводят после введения соединения Формулы (I), его изотопного варианта или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0207] В некоторых случаях описанные в настоящем документе способы дополнительно включают введение ингибитора PI3K в комбинации с ингибитором CD20 субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом, в нескольких циклах, повторяемых по регулярной схеме с периодами отдыха между каждым циклом. Например, в некоторых случаях лечение проводится в течение одной недели с последующим трехнедельным отдыхом, что представляет собой один цикл лечения.

[0208] В некоторых случаях цикл включает введение ингибитора PI3K одновременно с введением ингибитора CD20. В некоторых случаях ингибитор PI3K и ингибитор CD20 вводят около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 дня, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дней, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней или около 28 дней.

[0209] В некоторых случаях цикл включает введение сначала ингибитора PI3K, а затем введение ингибитора CD20. В некоторых случаях ингибитор PI3K вводят около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней или около 14 дней с последующим введением ингибитора CD20 около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней или около 14 дней.

[0210] В некоторых случаях цикл включает сначала введение ингибитора PI3K, а затем одновременное введение ингибитора CD20. В некоторых случаях ингибитор PI3K сначала вводят около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней или около 14 дней с последующим одновременным введением ингибитора CD20 около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней или около 14 дней. В некоторых случаях ингибитор PI3K сначала вводят около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней или около 7 дней с последующим одновременным введением ингибитора CD20 около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней или около 14 дней. В некоторых случаях ингибитор PI3K сначала вводят около 7 дней с последующим одновременным введением ингибитора CD20 около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней или около 14 дней. В некоторых случаях ингибитор PI3K сначала вводят около 7 дней с последующим одновременным введением ингибитора CD20 около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней или около 14 дней.

[0211] В некоторых случаях цикл включает введение только ингибитора PI3K. В некоторых случаях ингибитор PI3K вводят около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 дня, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дней, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней или около 28 дней.

[0212] В некоторых случаях способ многоциклового химиотерапии включает введение второго цикла в пределах около 60 дней или около 3 месяцев. В некоторых случаях способ многоциклового химиотерапии включает введение второго цикла в пределах 50 дней. В

другом случае второй цикл вводится в пределах 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дней(дня) после первого цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения введение любых дополнительных циклов происходит в пределах 50 дней после предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения введение любых дополнительных циклов происходит в пределах 10 дней после предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения введение любых дополнительных циклов происходит в пределах 9 дней после предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения введение любых дополнительных циклов происходит в пределах 8 дней после предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения введение любых дополнительных циклов происходит в пределах 7 дней после предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения введение любых дополнительных циклов происходит в пределах 6 дней после предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения введение любых дополнительных циклов происходит в пределах 5 дней после предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения введение любых дополнительных циклов происходит в пределах 4 дней после предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения введение любых дополнительных циклов происходит в пределах 3 дней после предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения введение любых дополнительных циклов происходит в пределах 2 дней после предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения введение любых дополнительных циклов происходит в пределах 1 дня после предыдущего цикла. В другом варианте выполнения изобретения дополнительный цикл вводят в пределах 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дней после предыдущего цикла.

[0213] Продолжительность цикла лечения зависит от сущности проводимого лечения. В некоторых вариантах выполнения изобретения продолжительность цикла лечения варьируется от двух до шести недель. В некоторых вариантах выполнения изобретения продолжительность цикла лечения варьируется от четырех до шести недель. В некоторых вариантах выполнения изобретения продолжительность цикла лечения составляет 28 дней. В некоторых вариантах выполнения изобретения продолжительность цикла лечения составляет 56 дней. В некоторых вариантах выполнения изобретения цикл лечения длится одну, две, три или четыре недели. В некоторых вариантах выполнения изобретения цикл лечения длится четыре недели. Количество лечебных доз, запланированных в рамках каждого цикла, также варьируется в зависимости от назначаемых лекарственных средств.

[0214] В конкретных случаях субъекту вводят соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство в

течение 28-дневного цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере одного 28-дневного цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере двух 28-дневных циклов.

[0215] В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение периода вплоть до около 7 дней. В некоторых вариантах выполнения изобретения дни, в течение которых вводят соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство являются прерывистыми. В некоторых вариантах выполнения изобретения субъекту вводят соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство в течение около 7 последовательных дней в 28-дневном цикле.

[0216] В некоторых вариантах выполнения изобретения способ включает прерывистую схему дозирования (IS), включающую введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение 7 последовательных дней с последующим 21 днем без лечения в 28-дневном цикле. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере одного 28-дневного цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения IS позволяет избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением ингибитора PI3K, такие как энтероколит (проявляющийся как диарея), кожные токсичности, печеночная токсичность (проявляющаяся как повышение уровня трансаминаз), легочная токсичность (проявляющаяся как неинфекционный пневмонит) и инфекции. В некоторых вариантах выполнения изобретения IS позволяет избежать или уменьшить энтероколит, сыпь, трансаминит или их комбинации.

[0217] В некоторых вариантах выполнения изобретения способ включает введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства в течение 28-дневного цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере одного 28-дневного цикла.

[0218] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в день в течение 28 последовательных дней в 28-дневном цикле. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по непрерывной схеме дозирования (CS). В некоторых вариантах выполнения изобретения непрерывная схема дозирования (CS) включает однократное ежедневное введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства в течение 28 последовательных дней в 28-дневном цикле.

[0219] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере двух 28-дневных циклов. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере трех 28-дневных циклов. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту ежедневно по 28-дневному непрерывной схеме до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

[0220] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный

вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в день в течение периода вплоть до около 7 дней в 28-дневном цикле. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в день в течение периода вплоть до около 7 прерывистых дней в 28-дневном цикле. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в день в течение периода вплоть до около 7 последовательных дней в 28-дневном цикле. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в день в течение периода вплоть до около 7 последовательных дней в 28-дневном цикле. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме дозирования (IS). В некоторых вариантах выполнения изобретения прерывистая схема дозирования (IS) включает однократное ежедневное введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства в течение 7 последовательных дней с последующим 21 днем без лечения в 28-дневном цикле.

[0221] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере трех 28-дневных циклов, где: первые два 28-дневных цикла включают непрерывную ежедневную схему дозирования (CS), включающую введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство один раз в день в течение двух 28-дневных циклов; и третий 28-дневный цикл включает прерывистую схему дозирования (IS), включающую введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров,

смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение первых 7 последовательных дней 28-дневного цикла. В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере трех циклов, где: первые два цикла включают непрерывную ежедневную схему дозирования (CS), включающую введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение двух циклов; и последующий цикл(ы) включает прерывистую схему дозирования (IS), включающую введение субъекту соединения Формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день только в течение первых 7 последовательных дней в каждом последующем цикле. В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, соединение Формулы (I), или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение четырех или более 28-дневных циклов, где: первые два или три 28-дневных цикла включают непрерывную ежедневную схему дозирования (CS), включающую введение субъекту соединения Формулы (I), или его энантиомера, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение трех или более 28-дневных циклов; и последующий 28-дневный цикл(ы) включает(ют) прерывистую схему дозирования (IS), включающую введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение первых 7 последовательных дней 28-дневного цикла.

[0222] В конкретных случаях CS относится к непрерывному ежедневному дозированию субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течении 28-дневной схемы без перехода на IS. В конкретных случаях CS относится к непрерывному ежедневному дозированию субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров,

смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день по 28-дневной схеме в течение четырех или более циклов с последующим переходом на IS (т.е. поздним переходом на IS). В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме дозирования (IS) до прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах выполнения изобретения при прогрессировании заболевания субъект возобновляет непрерывное ежедневное дозирование (CS) соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0223] В конкретных случаях способ включает непрерывную ежедневную схему дозирования (CS) в течение по меньшей мере двух 28-дневных циклов CS, за которым следует прерывистая схема дозирования (IS), включающая введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение 7 последовательных дней с последующим 21 днем без лечения в 28-дневном цикле после по меньшей мере двух 28-дневных циклов CS. В некоторых вариантах выполнения изобретения схема дозирования позволяет избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением ингибитора PI3K, такие как энтероколит (проявляющийся диареей), кожные токсичности, печеночная токсичность (проявляющаяся повышением уровня трансаминаз), легочная токсичность (проявляющаяся неинфекционным пневмонитом) и инфекции. В некоторых вариантах выполнения изобретения схема дозирования позволяет избежать или уменьшить энтероколит, сыпь, трансаминалит или их комбинации.

[0224] В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме дозирования (IS) до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания.

[0225] В некоторых или дополнительных вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически

приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту ежедневно по непрерывной схеме дозирования (CS) после того, как прогрессирование заболевания происходит по прерывистой схеме дозирования (IS).

[0226] В некоторых вариантах выполнения изобретения способы лечения и режимы и схемы дозирования, описанные в настоящем документе, улучшают частоту, тяжесть и время наступления неблагоприятных явлений (AE), связанных с ингибиторами PI3K дельта. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы лечения и режимы и схемы дозирования, включая режимы дозирования IS, приводят к частичной или полной ремиссии.

[0227] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме дозирования (IS), приводящей к стабилизации заболевания. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме дозирования (IS), приводящей к регрессии заболевания. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме дозирования (IS), приводящей к объективному ответу. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме дозирования (IS) до тех пор, пока стабилизация заболевания более не наблюдается. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме дозирования (IS) до тех пор, пока не будет наблюдаться прогрессирование заболевания.

[0228] В конкретных случаях схемы лечения, включающей введение соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства в течение двух циклов непрерывного ежедневного введения (CS) с последующим ежедневным введением только в течение первых семи дней каждого

последующего цикла (IS), циклы CS и IS представляют собой 28-дневные циклы, где цикл IS повторяется до тех пор, пока регрессия заболевания более не наблюдается. В некоторых или дополнительных вариантах выполнения изобретения, если у субъекта наблюдается прогрессирование заболевания, субъект возобновляет 28-дневные циклы непрерывного ежедневного введения (CS) до тех пор, пока не будет наблюдаться регрессия или стабилизация заболевания.

[0229] В конкретных случаях режим лечения, включающий введение соединения Формулы (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства в течение двух 28-дневных циклов непрерывного ежедневного введения (CS) с последующим ежедневным введением только в течение первых семи дней каждого последующего 28-дневного цикла (IS); где регрессия или стабилизация заболевания более не наблюдается у субъекта в цикле прерывистой схемы дозирования (IS), субъект возобновляет 28-дневные циклы непрерывного ежедневного введения (CS) до тех пор, пока не будет наблюдаться регрессия или стабилизация заболевания.

[0230] В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы лечения и режимы и схемы дозирования обеспечивают эффективное и переносимое лечение рака. В некоторых вариантах выполнения изобретения способы лечения и режимы и схемы дозирования, описанные в настоящем документе, улучшают частоту, тяжесть и время наступления неблагоприятных явлений (AE), связанных с ингибиторами PI3K дельта. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы лечения и режимы и схемы дозирования, включая режимы дозирования IS, приводят к частичной или полной ремиссии.

[0231] В некоторых случаях способ введения нескольких соединений включает введение соединений в пределах 48 часов или менее друг от друга. В некоторых вариантах выполнения изобретения введение происходит в пределах 24 часов, 12 часов, 6 часов, 3 часов, 1 часа или 15 минут. В некоторых случаях соединения вводят одновременно. Одним из примеров одновременного введения является инъекция одного соединения непосредственно перед, после или во время перорального введения второго соединения, непосредственно относящегося к времени менее чем около 5 минут.

[0232] В некоторых случаях способ введения нескольких соединений происходит в последовательном порядке, причем ингибитор PI3K вводят перед ингибитором CD20. В другом случае ингибитор CD20 вводят перед ингибитором PI3K.

[0233] В некоторых случаях способ введения ингибитора PI3K является пероральным, а способ введения ингибитора CD20 - инъекционным. В некоторых случаях способ введения

ингибитора PI3K заключается в ингаляции, а способ введения ингибитора CD20 является инъекционным. В некоторых случаях способ введения ингибитора PI3K является инъекционным, и способ введения ингибитора CD20 является инъекционным.

[0234] В конкретных вариантах выполнения изобретения пациенту циклически вводят соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор CD20. Как обсуждалось выше, циклическая терапия включает введение активного агента или комбинации активных агентов в течение некоторого периода времени с последующим отдыхом в течение некоторого периода времени и повторением этого последовательного введения. В некоторых вариантах выполнения изобретения циклическая терапия снижает развитие резистентности к одному или более терапиям, позволяет избежать или уменьшить побочные эффекты одной из терапий и/или повышает эффективность лечения. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) вводят ежедневно, через день, через день 3 раза в неделю, каждые 2 недели, каждые 3 недели, каждые 4 недели, каждые 5 недель, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней, еженедельно, раз в две недели, 3 раза в неделю, 4 раза в неделю, 5 раз в неделю, 6 раз в неделю, один раз в месяц, два раза в месяц, 3 раза в месяц, один раз в 2 месяца, один раз в 3 месяца, один раз в 4 месяца, один раз в 5 месяцев или один раз в 6 месяцев. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) вводят ежедневно.

[0235] В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 вводят ежедневно, через день, через день 3 раза в неделю, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней, еженедельно, каждые 2 недели, каждые 3 недели, каждые 4 недели, каждые 5 недель, раз в две недели, 3 раза в неделю, 4 раза в неделю, 5 раз в неделю, 6 раз в неделю, один раз в месяц, два раза в месяц, 3 раза в месяц, один раз в 2 месяца, один раз в 3 месяца, один раз в 4 месяца, один раз в 5 месяцев или один раз в 6 месяцев. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 вводят 8 раз в течение 6 месяцев.

[0236] В некоторых случаях соединение Формулы (I) или ингибитор CD20 необязательно вводят непрерывно; в качестве альтернативы доза вводимого препарата временно уменьшается или временно приостанавливается на определенный отрезок времени (т.е. «лекарственные каникулы»). В некоторых вариантах выполнения изобретения продолжительность лекарственных каникул варьируется между 2 дней и 1 годом, включая, только в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 12 дней, 14 дней, 15 дней, 20 дней, 21 день, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней или 365 дней. Снижение дозы во время лекарственных каникул включает от 10% до

100%, в том числе, только в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

[0237] В конкретных вариантах выполнения изобретения при лечении, предотвращении или улучшении одного или более симптомов расстройств, заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, соответствующий уровень дозировки соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства обычно составляет от около 1 до 1000 мг, от около 1 до около 500 мг, от около 5 до около 500 мг, от около 5 до около 200 мг, от около 5 до около 250 мг или от около 10 до около 150 мг, которые могут вводиться в виде однократной или многократной дозы. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450 или 500 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 60 мг, около 120 мг, около 150 мг или около 180 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 60 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 1, около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195, около 200, около 225, около 250, около 275, около 300, около 325, около 350, около 375, около 400, около 450 или около 500 мг/сут. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 45 мг/сут. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 60 мг/сут. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или

пролекарство вводят в количестве около 90 мг/сут. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 120 мг/сут. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 150 мг/сут. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 180 мг/сут.

[0238] Для перорального применения фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в виде таблеток, содержащих от около 1,0 до около 1000 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, в одном варианте выполнения изобретения около 1, около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 50, около 75, около 100, около 150, около 200, около 250, около 300, около 400, около 500, около 600, около 750, около 800, около 900 и около 1000 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства для симптоматической корректировки дозы для пациента, подлежащего лечению.

[0239] В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в виде таблеток, содержащих около 45 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, в том числе один, два, три и четыре раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 45 мг ежедневно в течение 28 дней или 56 дней. В конкретных определенных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 45 мг ежедневно в течение 28 дней. В других определенных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 45 мг ежедневно в течение 56 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически

приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 45 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

[0240] В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в виде таблеток, содержащих около 60 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, в том числе один, два, три и четыре раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 60 мг ежедневно в течение 28 дней или 56 дней. В определенных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 60 мг ежедневно в течение 28 дней. В других определенных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 60 мг ежедневно в течение 56 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 60 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

[0241] В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в виде таблеток, содержащих около 90 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, в том числе один, два, три и четыре раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 90 мг ежедневно в течение 28 дней или 56 дней. В определенных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 90 мг ежедневно

в течение 28 дней. В других определенных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 90 мг ежедневно в течение 56 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 90 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

[0242] В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в виде таблеток, содержащих около 120 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, в том числе один, два, три и четыре раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 120 мг ежедневно в течение 28 дней или 56 дней. В конкретных определенных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 120 мг ежедневно в течение 28 дней. В других определенных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 120 мг ежедневно в течение 56 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 120 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

[0243] В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в виде таблеток, содержащих около 150 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, в том числе один, два, три и четыре раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую

соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 150 мг ежедневно в течение 28 дней или 56 дней. В конкретных определенных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 150 мг ежедневно в течение 28 дней. В других определенных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 150 мг ежедневно в течение 56 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 150 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

[0244] В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в виде таблеток, содержащих около 180 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, в том числе один, два, три и четыре раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 180 мг ежедневно в течение 28 дней или 56 дней. В конкретных определенных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 180 мг ежедневно в течение 28 дней. В других определенных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 180 мг ежедневно в течение 56 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 180 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

[0245] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20, используемый в комбинации с соединением Формулы (I) или его изотопным вариантом; или

фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством, представляет собой ритуксимаб. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы дополнительно включают введение ритуксимаба в виде внутривенной инфузии в течение 28-дневных циклов. В конкретных вариантах выполнения изобретения ритуксимаб вводят в виде внутривенной инфузии в течение нескольких 28-дневных циклов. В конкретных вариантах выполнения изобретения ритуксимаб вводят в виде внутривенной инфузии в дозе 375 мг/м^2 в первом цикле и 500 мг/м^2 в циклах 2-6. В конкретных вариантах выполнения изобретения ритуксимаб вводят внутривенно в виде инфузии в дозе 375 мг/м^2 за цикл. В конкретных вариантах выполнения изобретения ритуксимаб вводят в виде внутривенной инфузии в дозе 375 мг/м^2 в общей сложности 8 доз в течение 6 месяцев. В конкретных вариантах выполнения изобретения ритуксимаб или его вариант или биоаналог вводят в виде внутривенной инфузии в дозе 375 мг/м^2 до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

[0246] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20, используемый в комбинации с соединением Формулы (I) или его изотопным вариантом; или фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством, представляет собой офатумумаб. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы дополнительно включают введение офатумумаба в виде внутривенной инфузии каждую неделю. В конкретных вариантах выполнения изобретения офатумумаб вводят в виде внутривенной инфузии в течение нескольких циклов. В конкретных вариантах выполнения изобретения офатумумаб вводят в виде внутривенной инфузии в дозе 300 мг начальной дозы, затем через 1 неделю по 2000 мг еженедельно 7 доз, а затем через 4 недели по 2000 мг каждые 4 недели 4 дозы.

[0247] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20, используемый в комбинации с соединением Формулы (I) или его изотопным вариантом; или фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством, представляет собой обинутузумаб. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы дополнительно включают введение обинутузумаба в виде внутривенной инфузии в течение 28-дневных циклов. В конкретных вариантах выполнения изобретения обинутузумаб вводят в виде внутривенной инфузии в течение нескольких циклов 28-дневных циклов. В конкретных вариантах выполнения изобретения обинутузумаб вводят в виде внутривенной инфузии в дозе 100 мг на 1-й день и 900 мг на 2-й день Цикла 1, 1000 мг на 8-й и 15-й дни Цикла 1 и 1000 мг на 1-й день Циклов 2-6. В конкретных вариантах выполнения изобретения обинутузумаб вводят в виде

внутривенной инфузии в дозе 1000 мг на 1-й, 8-й и 15-й дни Цикла 1 и 1000 мг на 1-й день Циклов 2-6, а затем каждые 2 месяца в течение 2 лет.

[0248] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20, используемый в комбинации с соединением Формулы (I) или его изотопным вариантом; или фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством, представляет собой окаратузумаб. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы дополнительно включают введение окаратузумаба в виде подкожной инъекции каждую неделю. В конкретных вариантах выполнения изобретения окаратузумаб вводят в виде подкожной инъекции в течение нескольких циклов. В конкретных вариантах выполнения изобретения окаратузумаб вводят в дозе от около 20 мг до около 100 мг в неделю. В конкретных вариантах выполнения изобретения окаратузумаб вводят в дозе около 40 мг в неделю. В конкретных вариантах выполнения изобретения окаратузумаб вводят в дозе около 80 мг в неделю.

[0249] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20, используемый в комбинации с соединением Формулы (I) или его изотопным вариантом; или фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством, представляет собой окрелизумаб. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы дополнительно включают введение окрелизумаба в виде внутривенной инфузии в течение 24-недельных циклов. В конкретных вариантах выполнения изобретения окрелизумаб вводят в виде внутривенной инфузии в течение нескольких циклов. В конкретных вариантах выполнения изобретения окрелизумаб вводят в виде внутривенной инфузии в дозе 600 мг в виде инфузии по 300 мг в 1-й и 15-й дни для первой дозы и в виде однократной инфузии по 600 мг для всех последующих инфузий каждые 24 недели.

[0250] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20, используемый в комбинации с соединением Формулы (I) или его изотопным вариантом; или фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством, представляет собой ублитуксимаб. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы дополнительно включают введение ублитуксимаба в виде внутривенной инфузии циклически. В конкретных вариантах выполнения изобретения ублитуксимаб вводят в виде внутривенной инфузии в течение нескольких циклов. В конкретных вариантах выполнения изобретения ублитуксимаб вводят в виде внутривенной инфузии на 1-й день, 8-й день и 15-й день каждого цикла.

[0251] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20, используемый в комбинации с соединением Формулы (I) или его изотопным вариантом; или

фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством, представляет собой ВТСТ4465А. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы дополнительно включают введение ВТСТ4465А в виде внутривенной инфузии в течение 21-дневных циклов. В конкретных вариантах выполнения изобретения ВТСТ4465А вводят в виде внутривенной инфузии в течение нескольких циклов. В конкретных вариантах выполнения изобретения ВТСТ4465А вводят в виде внутривенной инфузии на 1-й День каждого 21-дневного цикла. В конкретных вариантах выполнения изобретения ВТСТ4465А вводят в виде внутривенной инфузии на 1-й, 8-й и 15-й Дни Цикла 1, а затем на 1-й День каждого 21-дневного цикла.

[0252] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20, используемый в комбинации с соединением Формулы (I) или его изотопным вариантом; или фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством, представляет собой велтузумаб. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы дополнительно включают введение велтузумаба в виде внутривенной инфузии или подкожной инъекции в недельных циклах. В конкретных вариантах выполнения изобретения велтузумаб вводят в виде внутривенной инфузии или подкожной инъекции в течение нескольких еженедельных циклов. В конкретных вариантах выполнения изобретения велтузумаб вводят в виде внутривенной инфузии или подкожной инъекции в дозе 80 мг/м^2 один раз в неделю в течение 4 недель. В конкретных вариантах выполнения изобретения велтузумаб вводят в виде внутривенной инфузии или подкожной инъекции в дозе 120 мг/м^2 один раз в неделю в течение 4 недель. В конкретных вариантах выполнения изобретения велтузумаб вводят в виде внутривенной инфузии или подкожной инъекции в дозе 200 мг/м^2 один раз в неделю в течение 4 недель. В конкретных вариантах выполнения изобретения велтузумаб вводят в виде внутривенной инфузии или подкожной инъекции в дозе 375 мг/м^2 один раз в неделю в течение 4 недель.

[0253] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20, используемый в комбинации с соединением Формулы (I) или его изотопным вариантом; или фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством, представляет собой TRU-015. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе способы дополнительно включают введение TRU-015 в виде внутривенной инфузии в еженедельных циклах. В конкретных вариантах выполнения изобретения TRU-015 вводят в виде внутривенной инфузии в течение нескольких еженедельных циклов. В конкретных вариантах выполнения изобретения TRU-015 вводят в дозе от около 100 мг до около 1200 мг в неделю. В конкретных вариантах выполнения изобретения TRU-015 вводят в дозе около 400 мг в неделю. В конкретных вариантах

выполнения изобретения TRU-015 вводят в дозе около 700 мг в неделю. В конкретных вариантах выполнения изобретения TRU-015 вводят в дозе около 1000 мг в неделю.

[0254] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 вводят еженедельно. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 вводят один раз в каждые две, три, четыре или пять недель. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 вводят один раз в каждые четыре недели. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 вводят 21-дневными циклами. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 вводят 28-дневными циклами. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 вводят внутривенно. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 вводят в виде внутривенной инфузии. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор CD20 вводят подкожно.

[0255] Однако следует понимать, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, режим и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и хозяина, проходящего терапию.

Иммунохимиотерапия

[0256] Некоторые варианты выполнения изобретения, представленные в настоящем документе, описывают лечение пациентов с фолликулярной лимфомой, которых имеют раннее прогрессирование заболевания после иммунохимиотерапевтического лечения. В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение представляет собой лечение первой линии или терапию первой линии. В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение представляет собой дополнительную (или последующую) линию лечения или дополнительную (или последующую) линию терапии. В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение представляет собой лечение второй линии или терапию второй линии. В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение представляет собой лечение третьей линии или терапию третьей линии. В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение представляет собой лечение четвертой линии или терапию четвертой линии. В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, FL является рецидивирующей/рефрактерной FL. В некоторых

вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, FL является рецидивирующей/рефрактерной FL после неудачи по меньшей мере двух предшествующих линий системной терапии у субъекта. В некоторых вариантах выполнения способов, представленных в настоящем документе, FL является рецидивирующей/рефрактерной FL после неудачи по меньшей мере двух предшествующих линий системной терапии у субъекта, где системная терапия включает антитело к CD20 и/или химиотерапию алкилирующим агентом или аналогом пурина. В некоторых вариантах выполнения изобретения две предшествующие линии системной терапии включают антитело к CD20 и/или химиотерапию алкилирующим агентом или аналогом пурина.

[0257] В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение, которое пациент ранее получал, представляет собой i) BR (бендамустин и ритуксимаб); ii) RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон); iii) RCVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристина сульфат, преднизон); iv) FCMR (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон и ритуксимаб); v) флударабин и ритуксимаб; vi) RFND (ритуксимаб, флударабин, митоксантрон, дексаметазон); vii) R-MCP (ритуксимаб с митоксантроном, хлорамбуцилом и преднизоном); viii) R-FM (ритуксимаб с флударабином и митоксантроном); ix) G-CHOP (Gazyza, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винкристина сульфат и преднизон); или их комбинации.

[0258] В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение, которое пациент ранее получал, представляет собой i) BR (бендамустин и ритуксимаб); ii) RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон); iii) RCVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристина сульфат, преднизон); iv) FCMR (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон и ритуксимаб); v) флударабин и ритуксимаб; vi) RFND (ритуксимаб, флударабин, митоксантрон, дексаметазон); или их комбинации.

[0259] В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение, которое пациент ранее получал, представляет собой i) RB (ритуксимаб и бендамустин); ii) RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винкристина сульфат и преднизон); iii) RCVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристина сульфат, преднизон); iv) FCMR (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон и ритуксимаб); v) флударабин и ритуксимаб; vi) RFND (ритуксимаб, флударабин, митоксантрон, дексаметазон); или их комбинации.

[0260] В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение, которое пациент ранее получал, представляет собой RB (ритуксимаб и бендамустин). В некоторых вариантах выполнения изобретения

иммунохимиотерапевтическое лечение, которое пациент ранее получал, представляет собой R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон). В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение, которое пациент ранее получал, представляет собой RCVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристина сульфат, преднизон). В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение, которое пациент ранее получал, представляет собой FCMR (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон и ритуксимаб). В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение, которое пациент ранее получал, представляет собой флударабин и ритуксимаб. В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение, которое пациент ранее получал, представляет собой RFND (ритуксимаб, флударабин, митоксантрон, дексаметазон). В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение, которое пациент ранее получал, представляет собой R-MCP (ритуксимаб с митоксантроном, хлорамбуцилом и преднизоном). В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение, которое пациент ранее получал, представляет собой R-FM (ритуксимаб с флударабином и митоксантроном). В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение, которое пациент ранее получал, представляет собой G-CHOP (Gazyza, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винкристина сульфат и преднизон).

[0261] В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение первой линии, которое пациент ранее получал, представляет собой RB (ритуксимаб и бендамустин). В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение первой линии, которое пациент ранее получал, представляет собой RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон). В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение первой линии, которое пациент ранее получал, представляет собой RCVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристина сульфат, преднизон). В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение первой линии, которое пациент ранее получал, представляет собой FCMR (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон и ритуксимаб). В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение первой линии, которое пациент ранее получал, представляет собой флударабин и ритуксимаб. В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение первой линии, которое пациент ранее получал,

представляет собой RFND (ритуксимаб, флударабин, митоксантрон, дексаметазон). В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение первой линии, которое пациент ранее получал, представляет собой R-MCP (ритуксимаб с митоксантроном, хлорамбуцилом и преднизолом). В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение первой линии, которое пациент ранее получал, представляет собой R-FM (ритуксимаб с флударабином и митоксантроном).

[0262] В некоторых вариантах выполнения изобретения дополнительная (или последующая) линия лечения, которую ранее получал пациент, представляет собой BR (бендамустин и ритуксимаб). В некоторых вариантах выполнения изобретения дополнительная (или последующая) линия лечения, которую ранее получал пациент, представляет собой RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон). В некоторых вариантах выполнения изобретения дополнительная (или последующая) линия лечения, которую ранее получал пациент, представляет собой RCVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристина сульфат, преднизон). В некоторых вариантах выполнения изобретения дополнительная (или последующая) линия лечения, которую ранее получал пациент, представляет собой FCMR (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон и ритуксимаб). В некоторых вариантах выполнения изобретения дополнительная (или последующая) линия лечения, которую ранее получал пациент, представляет собой флударабин и ритуксимаб. В некоторых вариантах выполнения изобретения дополнительная (или последующая) линия лечения, которую ранее получал пациент, представляет собой RFND (ритуксимаб, флударабин, митоксантрон, дексаметазон). В некоторых вариантах выполнения изобретения дополнительная (или последующая) линия лечения, которую ранее получал пациент, представляет собой R-MCP (ритуксимаб с митоксантроном, хлорамбуцилом и преднизолом). В некоторых вариантах выполнения изобретения дополнительная (или последующая) линия лечения, которую ранее получал пациент, представляет собой R-FM (ритуксимаб с флударабином и митоксантроном).

[0263] В некоторых вариантах выполнения изобретения иммунохимиотерапевтическое лечение, описанное выше, дополнительно включает ингибитор ВТК. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, BGB-3111, CC-292 (AVL-292), ACP 196 (Акалабрутиниб), CNX-774, CGI1746, LFM-A13, CNX-774, ONO-4059, RN486 CPI-0610, DUAL946, GSK525762, I-BET151, JQ1, OTX015, PFI-1, RVX-208, RVX2135, или TEN-010, или их комбинацию. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб.

Готовые Изделия

[0264] Соединения, представленные в настоящем документе, также могут быть предоставлены в качестве готового изделия с использованием упаковочных материалов, хорошо известных специалистам в данной области техники. См., напр., Пат. США No. 5,323,907; 5,052,558; и 5,033,252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но без ограничения, блистерные упаковки, бутылки, тубы, ингаляторы, насосы, пакеты, флаконы, контейнеры, шприцы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранной рецептуры и предполагаемого способа введения и лечения.

[0265] Изобретение также относится к наборам, которые при использовании практикующим врачом могут упростить введение субъекту соответствующих количеств активных ингредиентов. В конкретных вариантах выполнения изобретения набор, представленный в настоящем документе, включает один или более контейнеров и лекарственную форму соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и ингибитор CD20.

[0266] В конкретных вариантах выполнения изобретения набор, представленный в настоящем документе, включает один или более контейнеров и лекарственную форму соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и ингибитор CD20. Наборы, представленные в настоящем документе, могут дополнительно включать устройства, которые используются для введения активных ингредиентов. Примеры таких устройств включают, но без ограничения, шприцы, безыгольные инъекторы, капельницы, пластыри и ингаляторы.

[0267] Наборы, представленные в настоящем документе, могут дополнительно включать фармацевтически приемлемые транспортные средства, которые могут быть использованы для введения одного или более активных ингредиентов. Например, если активный ингредиент представлен в твердой форме, которая должна быть восстановлена для парентерального введения, набор может содержать герметичный контейнер подходящего транспортного средства, в котором активный ингредиент может быть растворен с образованием стерильного раствора без частиц, пригодного для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых транспортных средств включают, но без ограничения: водные транспортные средства, включая, но без ограничения, Воду для Инъекций USP, Инъекционный Хлорид Натрия, Инъекционный Рингер, Инъекционную Декстрозу, Инъекционные Декстрозу и Хлорид Натрия и Инъекционный Рингера Лактат; смешиваемые с водой транспортные средства, включая, но без ограничения, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные транспортные средства,

включая, но без ограничения, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

[0268] Раскрытие будет дополнительно понятно по следующим неограничивающим примерам.

ПРИМЕРЫ

[0269] Используемые в настоящем документе символы и условные обозначения, используемые в этих процессах, схемах и примерах, независимо от того, определено ли конкретное сокращение специально, согласуются с теми, которые используются в современной научной литературе, например, в Journal of the American Chemical Society или Journal of Biological Chemistry. В частности, но без ограничений, в примерах и во всем описании могут использоваться следующие сокращения: г (граммы); мг (миллиграммы); мл (миллилитры); мкл (микролитры); М (молярный); mM (миллимолярный), мкМ (микромолярный); экв. (эквивалент); ммоль (миллимоль), Гц (Герц), МГц (мегагерц); ч или ч (час или часы); мин (минуты) и MS (масс-спектрометрия).

[0270] Для всех следующих примеров могут быть использованы стандартные способы обработки и очистки, известные специалистам в данной области техники. Если не указано иное, все температуры выражаются в °C (градусах Цельсия). Все реакции проводят при комнатной температуре, если не указано иное. Методологии синтезов, проиллюстрированные в настоящем документе, предназначены для иллюстрации применимой химии посредством конкретных примеров и не указывают на объем раскрытия.

[0271] Синтез Соединений I-XVI описан в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0272] Пример 1: Исследование Лечения Пациентов с Ранним Прогрессированием Заболевания

[0273] В продолжающемся исследовании Фазы 1b пациентам с рецидивирующими В-клеточными злокачественными новообразованиями вводят Соединение A35 либо в виде единственного агента, либо в комбинации с антителом к CD20 ритуксимабом (Rituxan®). На сегодняшний день в исследовании приняли участие в общей сложности 90 субъектов:

- 31 субъект, включенный в когорту повышения дозы Соединения A35, вводимого в качестве единственного агента в суточной дозе 60, 120 и 180 мг;
- 21 субъект, включенный в текущую расширенную когорту Соединения A35, вводимого в качестве единственного агента в дозе 60 мг/сут, либо только по ежедневной

непрерывной схеме (CS), либо по ежедневному режиму дозирования с последующим переходом на прерывистую схему дозирования (SC), начинающуюся в Цикле 3.

- 38 субъектов, включенных в когорту Соединения A35 с дозой 60 мг/сут по дозированию CS или IS плюс инфузионный ритуксимаб в дозе 375 мг/м², вводимый в общей сложности в количестве 8 доз в течение 6 месяцев

[0274] Представлена информация о 54 субъектах с фолликулярной лимфомой (FL), включенных в исследование, из которых 30 (56%) были охарактеризованы, как имеющие POD24 (т.е. субъекты с FL, которые испытывают прогрессирование заболевания (POD) в пределах 2 лет (или 24 месяцев) после начала иммунохимиотерапии первой линии с помощью R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон) или сопоставимых режимов.

Таблица 1. Характеристика Пациентов с Фолликулярной Лимфомой

	Соединение A35 Монотерапия (N = 40)	Соединение A35 + Ритуксимаб (N = 14)	Группа IS (N = 23)	Группа CS (N = 31)	Общее количество Пациентов (N = 54)
Возраст, в годах Медиана (диапазон) No. субъектов (%) ≥65 лет	66 (47-82) 22 (55%)	61(38-81) 4 (29%)	61 (38-82) 9 (39%)	65 (47-81) 17 (55%)	63,5 (42-82) 26 (48%)
Пол: Мужской / Женский, %	67,5 / 32,5	78,6 / 21,4	69,6 / 30,4	71 / 29	70 / 30
Предыдущая терапия лимфомы					
Среднее (диапазон) число предыдущих терапий	2 (1-6)	3 (1-10)	2 (1-6)	2 (1-10)	2 (1-10)

	Соединение A35 Монотерапия (N = 40)	Соединение A35 + Ритуксимаб (N = 14)	Группа IS (N = 23)	Группа CS (N = 31)	Общее количество Пациентов (N = 54)
Пациенты с ≥ 2 предыдущими линиями терапии	25 (63%)	10 (72%)	18 (78%)	17 (55%)	35 (65%)
Предыдущее антитело к CD20	38 (95%)	14 (100%)	22 (95%)	30 (97%)	52 (96%)

Результаты Эффективности POD24

[0275] В подгруппе субъектов с FL, которые были POD24 при включении, наблюдался очень высокий уровень ответов, причем уровень ответов был сопоставим с тем, который наблюдался в подгруппе субъектов, которые не были POD24 при включении, как показано в **Таблице 2**. Только два субъекта POD24 (оба в группе комбинации с ритуксимабом) не достигли ответа во время исследования: у одного было прогрессирование заболевания (POD) на 48-й День терапии и один оставался на стабильном заболевании (SD) во время исследования.

Таблица 2: Частота Ответов у всех Оцениваемых по Эффективности Пациентов POD24

Когорта	POD24		Нет POD24	
	Но. Субъектов, подлежащих оценке ответа	Но. (%) Субъектов с Ответом	Но. Субъектов, подлежащих оценке ответа	Но. (%) Субъектов с Ответом
A35 отдельно	16	16 (100%)	22	14 (64%)
A35 + ритуксимаб	10	8 (80%)	2	2 (100%)

Когорта	POD24		Нет POD24	
	№. Субъектов, подлежащих оценке ответа	№. (%) Субъектов с Ответом	№. Субъектов, подлежащих оценке ответа	№. (%) Субъектов с Ответом
Общее	26	24 (92%)	24	16 (67%)

[0276] Из остальных 24 субъектов POD24, достигших ответа, 6 имели PD, 12 остаются в исследовании с медианой наблюдения 8,5 месяцев (диапазон 3,4 – 25,8 месяцев) с момента включения и 6 прекратили лечение без признаков PD при прекращении лечения с медианой наблюдения в исследовании 4,4 месяца (диапазон 3,0 – 8,8 месяцев). Лечение с помощью A35 отдельно или в комбинации с ингибитором CD20, достигает очень высокой частоты ответа у пациентов POD24, что выше, чем ожидалось при обычной терапии FL.

[0277] Пример 2: Влияние Соединения A35 и Ритуксимаба на Эффективность Лечения FL

[0278] Пациенты с FL получали Соединение A35 либо отдельно (N = 40), либо в комбинации с антителом к CD20 ритуксимабом (N = 14). Большинство пациентов в когорте комбинации с ритуксимабом получали Соединение A35 по прерывистой схеме (IS) после 2 циклов ежедневного дозирования Соединения A35.

[0279] Из 14 субъектов, получавших Соединение A35 и ритуксимаб, 12 были оценены на предмет ответа и 10 достигли объективного ответа, как показано в **Таблице 2**, где отмечена высокая частота ответов на Соединение A35 плюс ритуксимаб, и в **Таблице 3**, где отмечена высокая частота ответов во всех Группах пациентов.

Таблица 3: Частота Ответов Заболевания

Группы Пациентов	Объективные Ответы***
Все пациенты FL	40/50 (80%)
POD24	24/26 (92%)
Соединение A35 отдельно	30/38 (79%)
Соединение A35 + ритуксимаб	10/12 (83%)
Группа IS	15/20 (75%)
Группа CS	25/30 (83%)

***По меньшей мере одна оценка после базовой линии

[0280] Пример 3: Влияние Схемы Дозирования Соединения A35 Отдельно или с Ритуксимабом при Рецидивирующей/Рефрактерной (R/R) Фолликулярной Лимфоме (FL)

[0281] Соединение A35, мощный и селективный пероральный ингибитор PI3K δ , оценивается в исследовании Фазы 1b у пациентов (pts) с R/R В-клеточными злокачественными новообразованиями.

[0282] Способы: Пациенты с ECOG ≤ 2 , отсутствием предшествующей терапии PI3K и прогрессированием заболевания (POD) после ≥ 1 предшествующей терапии первоначально были включены в фазу повышения дозы (60-180 мг), а затем в когорты расширения дозы 60 мг в качестве монотерапии или в комбинации с ритуксимабом. Лечение проводится 28-дневными циклами и продолжается до тех пор, пока не наступит POD или неприемлемая токсичность. Соединение A35 первоначально вводилось по непрерывной ежедневной схеме дозирования. Прерывистая схема дозирования в 1-7 дни 28-дневного цикла затем оценивалась после 2 циклов ежедневного дозирования или ≥ 3 циклов ежедневного дозирования для снижения риска неблагоприятных явлений, связанных с иммунитетом. Для этого анализа группа прерывистой схемы (IS) определяется как пациенты, которые получали Соединение A35 отдельно или с ритуксимабом ежедневно в течение 2 циклов, а затем переходили на прерывистую схему в 1 неделю на цикл, а группа непрерывной схемы (CS) определяется как пациенты, которые никогда не переходили на прерывистое дозирование или переходили на прерывистое дозирование в цикле 4 или более поздних циклах. Токсичность на CS управляется переходом на IS. Прогрессирование заболевания (POD) на IS управляется переходом на CS.

[0283] Результаты: 58 пациентов с FL получали Соединение A35 отдельно (n = 40) или с ритуксимабом (n = 14). Средний возраст 63,5 г. (диапазон 48-82), медиана предшествующих терапий 2 (диапазон 1-10), 35 (65%) имели ≥ 3 предшествующих терапий и 27 (50%) были POD24. 32 пациента (59%) остаются на терапии на момент анализа с последующим наблюдением в диапазоне от 0,9 до 25,8 месяцев, и 22 пациента не продолжили: 9 POD, 4 неблагоприятных явления (AE), 5 отозвали согласие и 4 получили трансплантацию стволовых клеток. Неблагоприятные явления 3-й степени, связанные с иммунитетом, были менее распространены в группе IS (N = 23) по сравнению с группой CS (N = 31), как показано в **Таблицах 4 и 5**.

Таблица 4: Пациенты с Неблагоприятными Явлениями, представляющими Особый Интерес

AESI	Все Степени		Степень 3	
	Группа CS (N = 31)	Группа IS (N = 23)	Группа CS (N = 31)	Группа IS (N = 23)
Диарея/колит	11 (35,5%)	11 (47,8%)*	5 (16,1%)	2 (8,7%)
Сыпь, все типы	11 (35,5%)	2 (8,7%)	4 (12,9%)	0
увеличенные ALT/AST	8 (25,8%)	7 (30,4%)	3 (9,7%)	1 (4,3%)
Пневмония	2 (6,5%)	0	2 (6,5%)	0
Мукозит	6 (19,4%)	1 (4,3%)	1 (3,2%)	0

*Исключен 1 субъект, у которого была диарея после POD, и 1 субъект, у которого была диарея, которая длилась только один день без изменения дозы.

Таблица 5: Пациенты с Неблагоприятными Явлениями, представляющими Особый Интерес, при Терапии Только Соединением A35

AESI	Все Степени			Относящиеся к Степени 3		
	Все (N=40)	Группа CS (N = 25)	Группа IS (N = 15)	Все (N=40)	Группа CS (N = 25)	Группа IS (N = 15)
Диарея/колит	17 (42,5%)	10 (40,0%)	7 (46,7%)	6 (15,0%)	5 (20,0%)	1 (6,7%)

AESI	Все Степени			Относящиеся к Степени 3		
	Все (N=40)	Группа CS (N = 25)	Группа IS (N = 15)	Все (N=40)	Группа CS (N = 25)	Группа IS (N = 15)
Сыпь, все типы	12 (30,0%)	11 (44,0%)	1 (6,7%)	4 (10,0%)	4 (16,0%)	0
увеличенные ALT/AST	9 (22,5%)	6 (24,0%)	3 (20,0%)	3 (7,5%)	3 (12,0%)	0
Пневмония/Пневмонит	2 (5,0%)	2 (8,0%)	0	2 (5,0%)	2 (8,0%)	0
Мукозит	6 (15,0%)	6 (24,0%)	0	1 (2,5%)	1 (4,0%)	0

*Исключен 1 субъект, у которого была диарея после POD, и 1 субъект, у которого была диарея, которая длилась только один день без изменения дозы.

[0284] Частота прекращения лечения из-за неблагоприятных явлений также ниже в группе IS, чем в группе CS, как показано в **Таблицах 6 и 7**, что свидетельствует о лучшей переносимости режима IS.

Таблица 6. Распределение Пациентов на Прерывистую или Непрерывную Схему

Распределение Пациентов	Группа CS (N=31)	Группа IS (N=23)
Продолжающаяся терапия	14 (45%)	18 (78%)
Прекратили терапию	7 (23%)	2 (9%)
Прогрессирующее заболевание	4 (13%)	0 (0%)
Неблагоприятное явление	3 (10%)	1 (4%)
Трансплантация стволовых клеток	3 (10%)	2 (9%)
Отзыв согласия		
Последующее наблюдение (месяцы)	6,5 (0,9-25,8)	5,5 (0,9-15,5)
Медиана (диапазон)		

Таблица 7. Распределение Пациентов на Прерывистую или Непрерывную Схему в Группе Соединения A35 Отдельно

Распределение Пациентов	Группа CS (N=25)	Группа IS (N=15)
Продолжающаяся терапия	10 (40%)	11 (73%)
Прекратили терапию		
Прогрессирующее заболевание	5 (20%)	3 (20%)
Неблагоприятное явление	4 (16%)	0
Трансплантация стволовых клеток/ Отзыв согласия	3 (12%) 3 (12%)	1 (7%) 0
Последующее наблюдение (месяцы) Медиана (диапазон)	6,0 (0,9-25,8)	5,5 (0,9-15,5)

[0285] Объективные ответы у 40 из 50 пациентов (80%) с последующей оценкой заболевания: 79% только с Соединением A35 (включая 20% морфологического/метаболического CR), 83% с Соединением A35 плюс ритуксимаб, 92% в POD24, 75% в группе IS и 83% в группе CS.

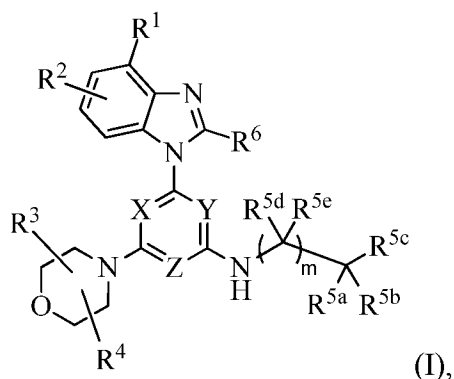
[0286] Результаты исследования показывают, что Соединение A35 достигает высокой частоты устойчивых ответов при R/R FL. IS, по-видимому, снижает частоту неблагоприятных явлений, связанных с иммунитетом (iRaE), и поддерживает ответ на лечение. Прогрессирование заболевания (POD) на IS можно спасти, вернувшись к CS. Рандомизированное исследование для оценки Соединения A35 по IS или CS представляет собой включение пациентов с R/R FL, с переходом на iRaEs и переходом на CS, если POD на IS.

[0287] Хотя предпочтительные варианты выполнения настоящего изобретения были показаны и описаны в настоящем документе, для специалистов в данной области техники будет очевидно, что такие варианты выполнения изобретения представлены только в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены будут иметь место для специалистов в данной области техники без отхода от раскрытия. Следует понимать, что различные альтернативы для вариантов выполнения изобретения, описанного в настоящем документе, могут быть использованы при осуществлении раскрытия. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем раскрытия и что способы и

структуры, входящие в объем этой формулы изобретения, и их эквиваленты будут охвачены таким образом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения фолликулярной лимфомы (FL), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I):



или его энантиомера, смеси энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; где:

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R¹ и R² каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) –C(O)R^{1a}, –C(O)OR^{1a}, –C(O)NR^{1b}R^{1c}, –C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OR^{1a}, –OC(O)R^{1a}, –OC(O)OR^{1a}, –OC(O)NR^{1b}R^{1c}, –OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)R^{1a}, –OS(O)₂R^{1a}, –OS(O)NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(O)R^{1d}, –NR^{1a}C(O)OR^{1d}, –NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)R^{1d}, –NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, –NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –SR^{1a}, –S(O)R^{1a}, –S(O)₂R^{1a}, –S(O)NR^{1b}R^{1c} или –S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; где R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} каждый независимо представляет собой (i) водород;

(ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R³ и R⁴ каждый независимо представляют собой водород или C₁₋₆ алкил; или R³ и R⁴ связаны вместе с образованием связи, C₁₋₆ алкилена, C₁₋₆ гетероалкилена, C₂₋₆ алкенилена или

C₂₋₆ гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (а) водород или гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) – C(O)R^{1a}, –C(O)OR^{1a}, –C(O)NR^{1b}R^{1c}, –C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OR^{1a}, –OC(O)R^{1a}, –OC(O)OR^{1a}, –OC(O)NR^{1b}R^{1c}, –OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)R^{1a}, –OS(O)₂R^{1a}, –OS(O)NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(O)R^{1d}, –NR^{1a}C(O)OR^{1d}, –NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)R^{1d}, –NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, –NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –SR^{1a}, –S(O)R^{1a}, –S(O)₂R^{1a}, –S(O)NR^{1b}R^{1c} или –S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R^{5b} представляет собой (а) гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил,

C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) –C(O)R^{1a}, –C(O)OR^{1a}, –C(O)NR^{1b}R^{1c}, –C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OR^{1a}, –OC(O)R^{1a}, –OC(O)OR^{1a}, –OC(O)NR^{1b}R^{1c}, –OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)R^{1a}, –OS(O)₂R^{1a}, –OS(O)NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(O)R^{1d}, –NR^{1a}C(O)OR^{1d}, –NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)R^{1d}, –NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, –NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –SR^{1a}, –S(O)R^{1a}, –S(O)₂R^{1a}, –S(O)NR^{1b}R^{1c} или –S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R^{5c} представляет собой –(CR^{5f}R^{5g})_n–(C₆₋₁₄ арил) или –(CR^{5f}R^{5g})_n–гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) –C(O)R^{1a}, –C(O)OR^{1a}, –C(O)NR^{1b}R^{1c}, –C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OR^{1a}, –OC(O)R^{1a}, –OC(O)OR^{1a}, –OC(O)NR^{1b}R^{1c}, –OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)R^{1a}, –OS(O)₂R^{1a}, –OS(O)NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(O)R^{1d}, –NR^{1a}C(O)OR^{1d}, –NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)R^{1d}, –NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, –NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –SR^{1a}, –S(O)R^{1a}, –S(O)₂R^{1a}, –S(O)NR^{1b}R^{1c} или –S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) –C(O)R^{1a}, –C(O)OR^{1a}, –C(O)NR^{1b}R^{1c}, –C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OR^{1a}, –OC(O)R^{1a}, –OC(O)OR^{1a}, –OC(O)NR^{1b}R^{1c}, –OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)R^{1a}, –OS(O)₂R^{1a}, –OS(O)NR^{1b}R^{1c}, –OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(O)R^{1d}, –NR^{1a}C(O)OR^{1d}, –NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)R^{1d}, –NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, –NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, –NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, –SR^{1a}, –S(O)R^{1a}, –S(O)₂R^{1a}, –S(O)NR^{1b}R^{1c};

или

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; или (d) когда один R^{5f} и один R^{5g} присоединены к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил в $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^6, \text{R}^X, \text{R}^{1a}, \text{R}^{1b}, \text{R}^{1c}, \text{R}^{1d}, \text{R}^{5a}, \text{R}^{5b}, \text{R}^{5c}, \text{R}^{5d}, \text{R}^{5e}, \text{R}^{5f}$ и R^{5g} необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбирается из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, где каждый $\text{R}^a, \text{R}^b, \text{R}^c$ и R^d независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним или более, в одном варианте выполнения изобретения, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

где каждый Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{SR}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, где каждый $\text{R}^e, \text{R}^f, \text{R}^g$ и R^h независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

¹⁰ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

где субъект имеет прогрессирование заболевания в пределах 24 месяцев после начала лечения FL иммунохимиотерапией (POD24) или субъект имеет рецидивирующую/рефрактерную FL.

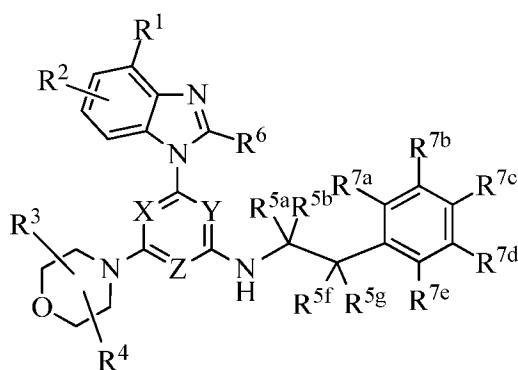
2. Способ по п. 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или фармацевтически приемлемая соль, сольват, или гидрат; где R^{5b} представляет собой (a) гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил или гетероарил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

3. Способ по п. 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или фармацевтически приемлемая соль, сольват, или гидрат; где R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой (a) гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

4. Способ по п. 3 или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; где R^{5a} и R^{5b} каждый представляют собой метил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя гало.

5. Способ по любому из пп. 1-4 или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; где n равно 1.

6. Способ по любому из пп. 1-5 или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; где R^{5f} и R^{5g} каждый представляют собой водород.
7. Способ по любому из пп. 1-4 или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; где n равно 0.
8. Способ по любому из пп. 1-7 или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; где m равно 0.
9. Способ по любому из пп. 1-8 или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; где соединение Формулы (I) имеет Формулу (XI):



Формула (XI),

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемой соли, сольват, гидрат или пролекарство; где:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-$

$\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$; или

два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые находятся рядом друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

10. Способ по п. 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или фармацевтически приемлемая соль;

где:

X, Y и Z каждый представляют собой N;

R^1 и R^2 каждый представляют собой водород;

R^3 и R^4 каждый представляют собой водород;

R^{5a} представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{5b} представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{5c} представляет собой $-(\text{CH}_2)-\text{фенил}$, где R^{5c} необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q;

R^{5d} и R^{5e} каждый представляют собой водород;

R^6 представляет собой CHF_2 ;

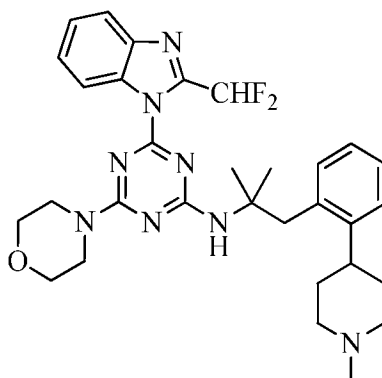
m равно 0; и

где каждый алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбирается из C_{6-14} арила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , где гетероарил имеет от 5 до 10 атомов кольца и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, а гетероциклил имеет от 3 до 15 атомов кольца и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S, и N;

где каждый Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из гало, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилсульфонила и $-\text{OR}^e$, где R^e представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

11. Способ по п. 10 или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или фармацевтически приемлемая соль; где R^{5a} и R^{5b} каждый представляют собой метил, необязательно замещенный одним или более гало.

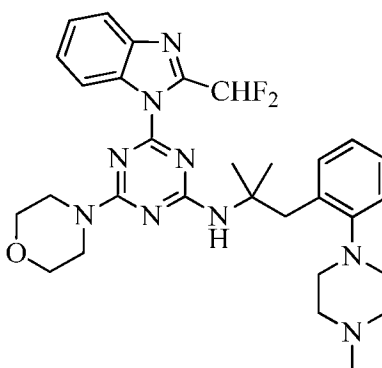
12. Способ по любому из пп. 1-11 или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или фармацевтически приемлемая соль; где соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A35:



Соединение A35,

или его изотопный вариант, их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

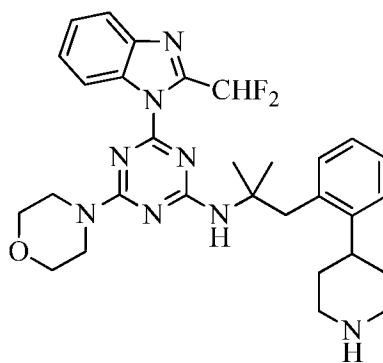
13. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A36:



Соединение A36,

или его изотопный вариант, их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

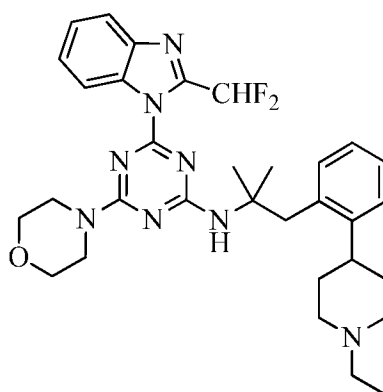
14. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A68:



Соединение A68,

или его изотопный вариант, их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

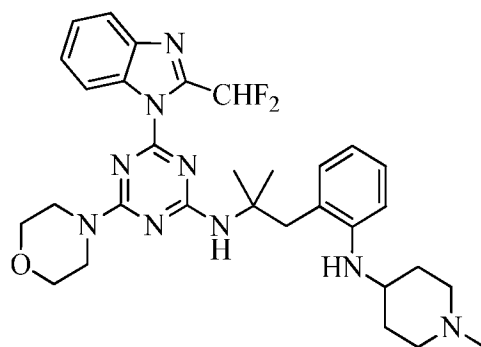
15. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A70:



Соединение A70,

или его изотопный вариант, их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

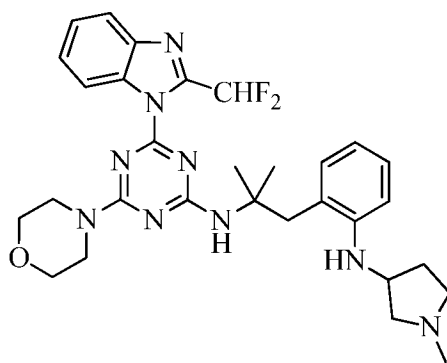
16. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A37:



Соединение A37,

или его изотопный вариант, их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

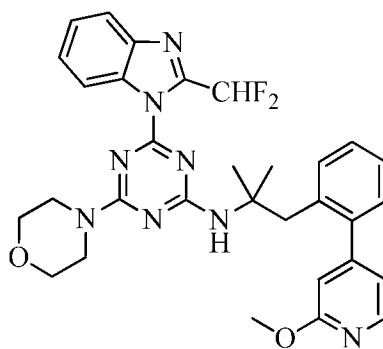
17. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A38:



Соединение A38,

или его изотопный вариант, их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

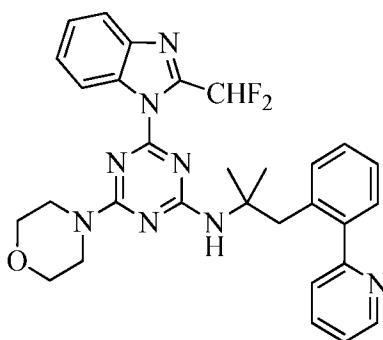
18. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A41:



Соединение A41,

или его изотопный вариант, их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

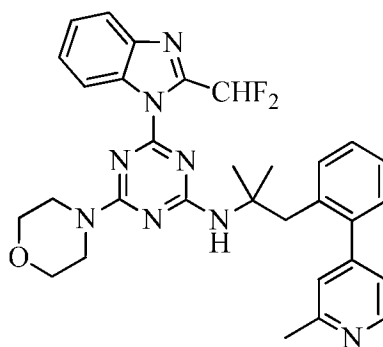
19. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A42:



Соединение A42,

или его изотопный вариант, их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

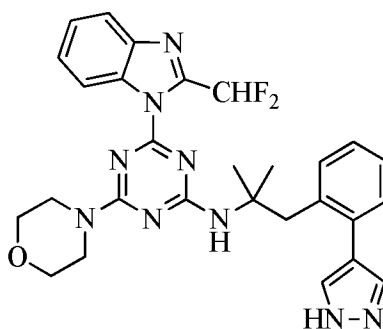
20. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A43:



Соединение A43,

или его изотопный вариант, их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

21. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение Формулы (I) представляет собой Соединение A44:



Соединение A44,

или его изотопный вариант, их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где субъекту вводят около 30 мг, около 60 мг, около 120 мг или около 180 мг соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где субъекту вводят около 60 мг соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту перорально.
25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство составляют в виде таблетки или капсулы.
26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту ежедневно.
27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в день, два раза в день или три раза в день.
28. Способ по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в день.
29. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъекту вводят около 60 мг/сут соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.
30. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект имеет прогрессирование заболевания в пределах 24 месяцев после начала лечения FL иммунохимиотерапией первой линии.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект имеет POD24 и иммунохимиотерапия включает введение субъекту комбинации химиотерапевтического и иммунотерапевтического агентов, выбранных из i) RB (бендамустин и ритуксимаб); ii) RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винбластин сульфат и преднизон); iii) RCVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристина сульфат, преднизон); iv) в FCMR (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон и ритуксимаб); v) флударабин + ритуксимаб; vi) RFND (ритуксимаб, флударабин, митоксантрон, дексаметазон); и vii) GCHOP (Gazyza, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винкристина сульфат и преднизон).

32. Способ по любому из предыдущих пунктов, где иммунохимиотерапия включает введение субъекту RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винкристина сульфат и преднизон).

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, где иммунохимиотерапия дополнительно включает введение субъекту ингибитора ВТК.

34. Способ по любому из предыдущих пунктов, где способ включает непрерывную ежедневную схему дозирования (CS), включающую введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение 28 последовательных дней в 28-дневном цикле.

35. Способ по п. 34, где CS продолжают до тех пор, пока не произойдет/не будет наблюдаться по меньшей мере один случай непереносимой токсичности.

36. Способ по п. 35, где по меньшей мере одной токсичностью является энтероколит, кожная токсичность, печеночная токсичность, легочная токсичность, инфекция или любая их комбинация.

37. Способ по любому из пп. 1-33, где способ включает по меньшей мере три 28-дневных цикла,
где:

(iii) первые два цикла включают непрерывную ежедневную схему дозирования (CS), включающую введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение 28 последовательных дней в 28-дневном цикле; и

(iv) третий и последующие циклы включают прерывистую схему дозирования (IS), включающую введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение 7 последовательных дней с последующим 21 днем без лечения в 28-дневном цикле.

38. Способ по п. 37, где Т-клетки восстанавливаются и/или снова заселяются в течение 21 дня без лечения.

39. Способ по п. 37 или 38, где регуляторные Т-клетки (TREG) и/или эффекторные Т-клетки восстанавливаются и/или повторно заселяются в течение 21 дня без лечения.

40. Способ по любому из пп. 37-39, где частота возникновения по меньшей мере одной токсичности снижается.

41. Способ по п. 40, где по меньшей мере одной токсичностью является энтероколит, кожная токсичность, печеночная токсичность, легочная токсичность, инфекция или любая их комбинация.

42. Способ по любому из пп. 37-41, где IS продолжают до прогрессирования заболевания.

43. Способ по любому из пп. 1-42, где субъект имеет прогрессирование заболевания в пределах 24 месяцев (POD24) от начала лечения FL иммунохимиотерапией первой линии и где иммунохимиотерапия включает введение субъекту RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винкристина сульфат и преднизон).

44. Способ по любому из предыдущих пунктов, где вводят дополнительный терапевтический агент в комбинации с соединением Формулы (I) или его энантиомером,

смесью энантиомеров, смесью двух или более диастереомеров или изотопным вариантом; или их фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством.

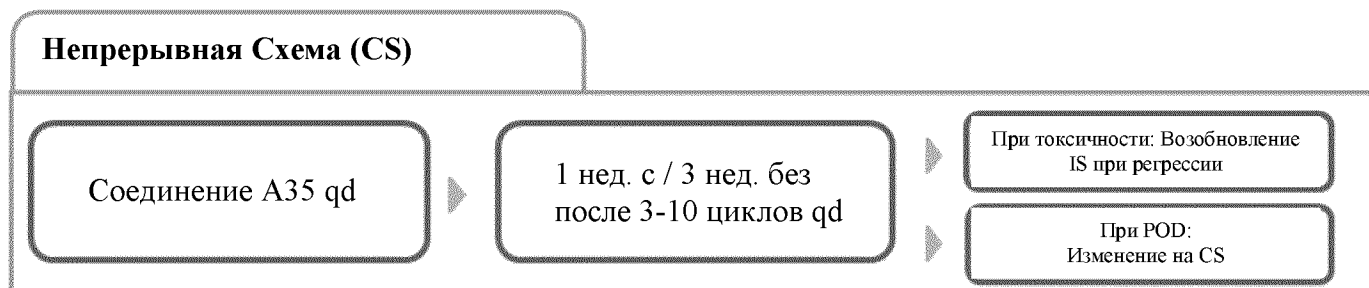
45. Способ по п. 44, где дополнительным терапевтическим средством является ритуксимаб.

46. Способ по п. 45, где ритуксимаб вводят в дозе около 375 мг/м^2 .

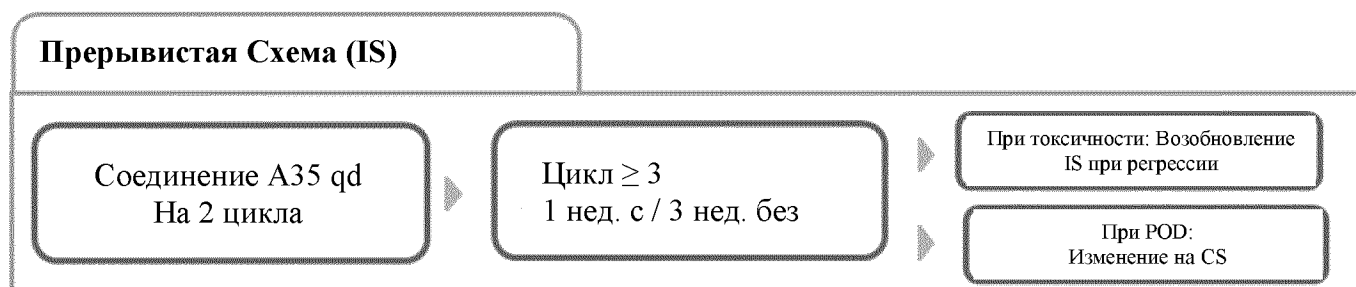
47. Способ по п. 45 или 46, где субъекту вводят 8 доз ритуксимаба в течение периода около 6 месяцев.

48. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект лечится в течение периода около 6 месяцев.

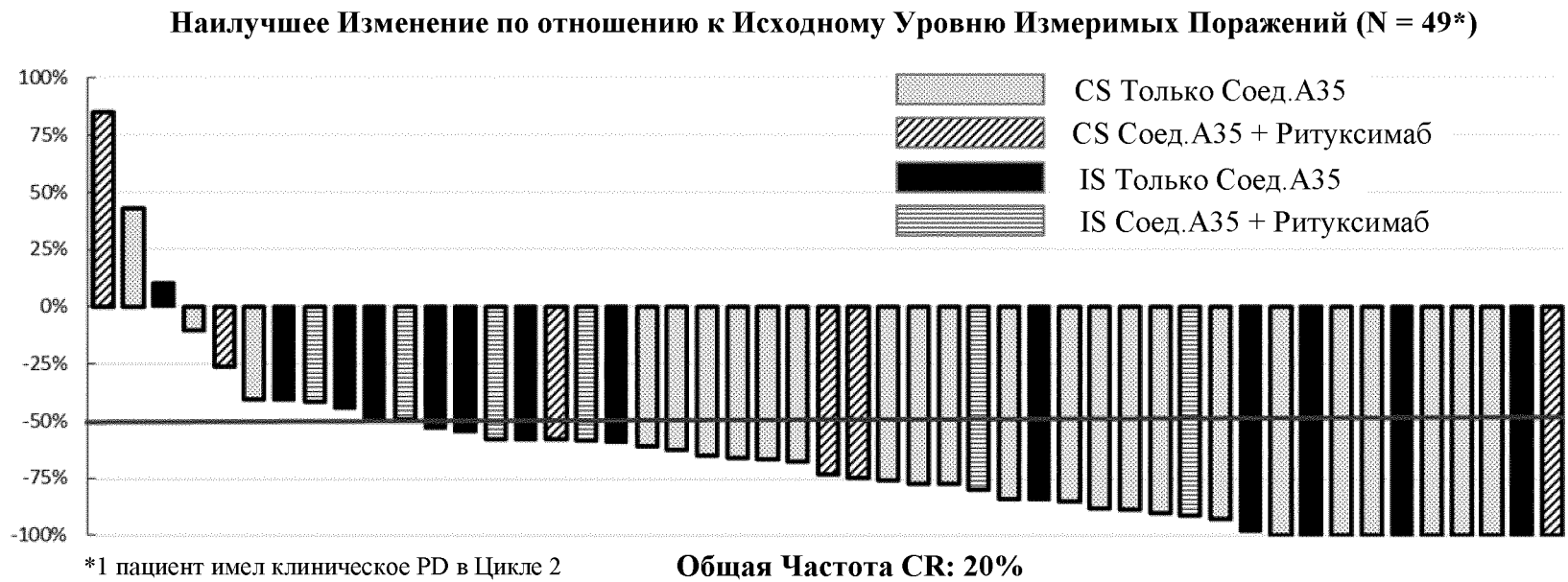
ФИГ. 1А



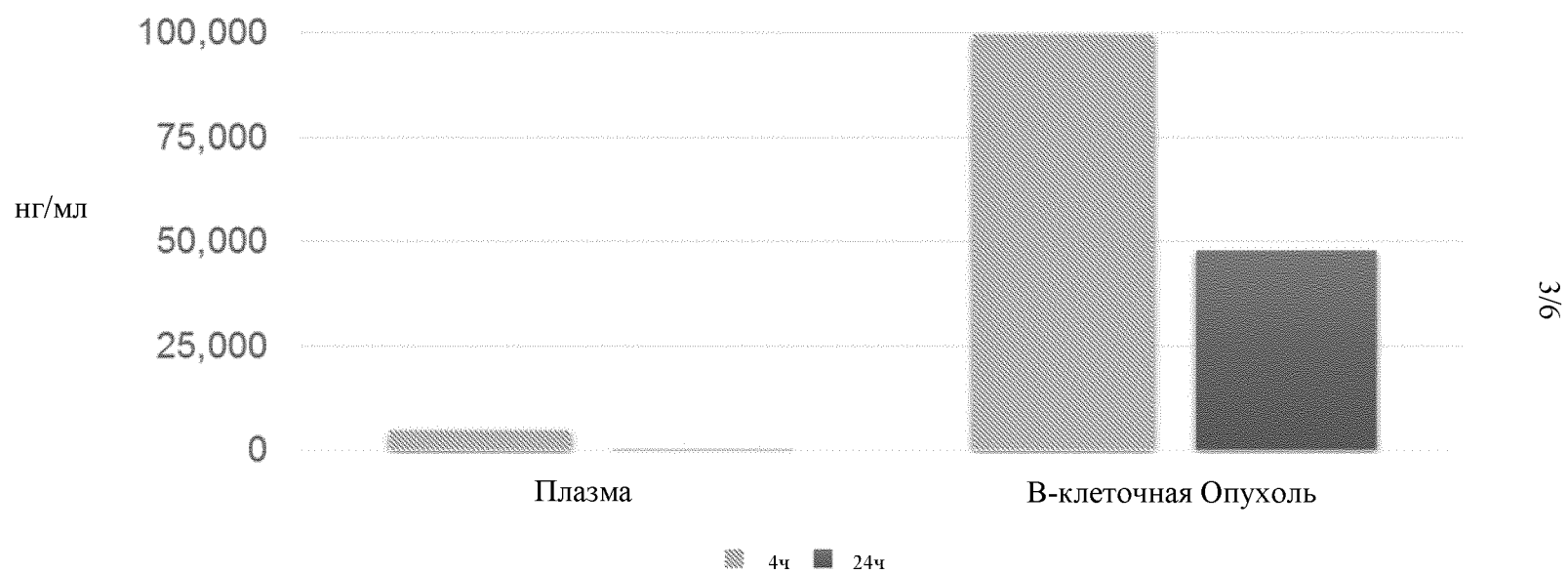
ФИГ. 1Б



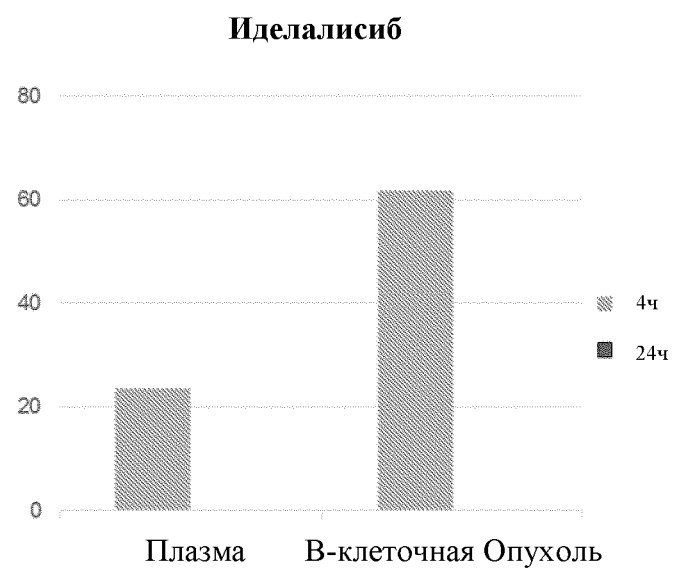
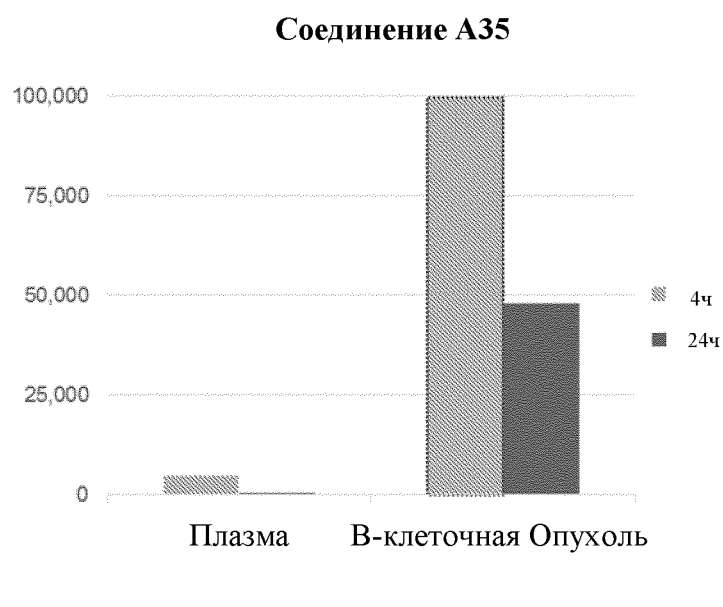
ФИГ. 2



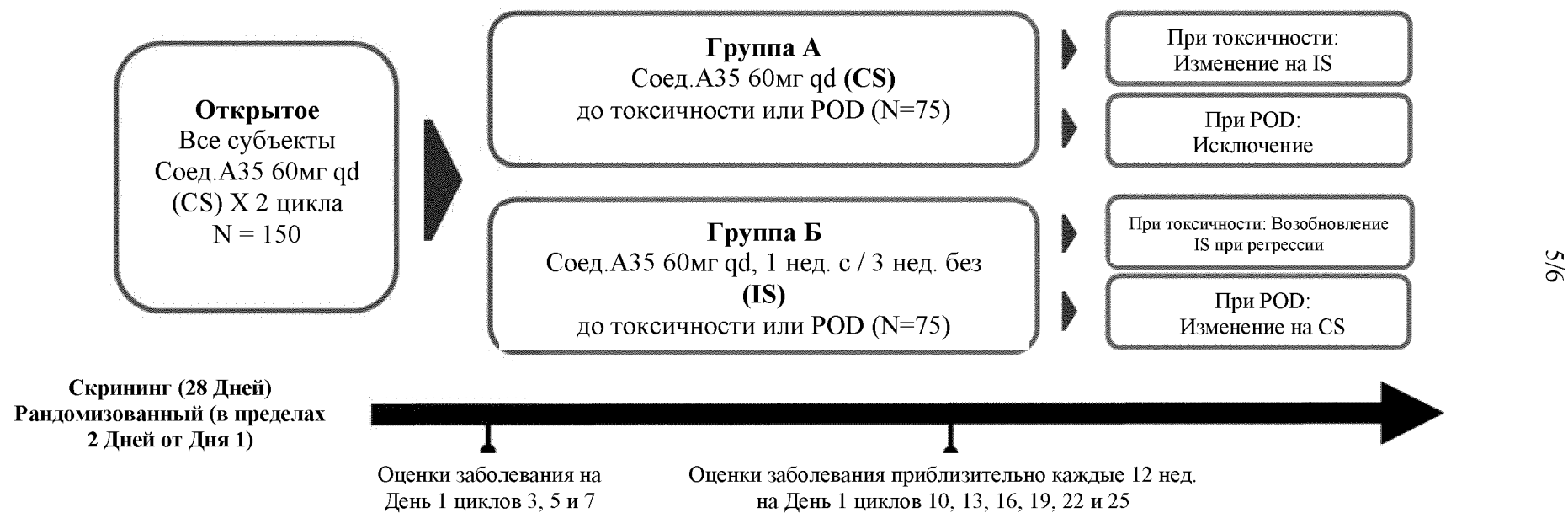
ФИГ. 3



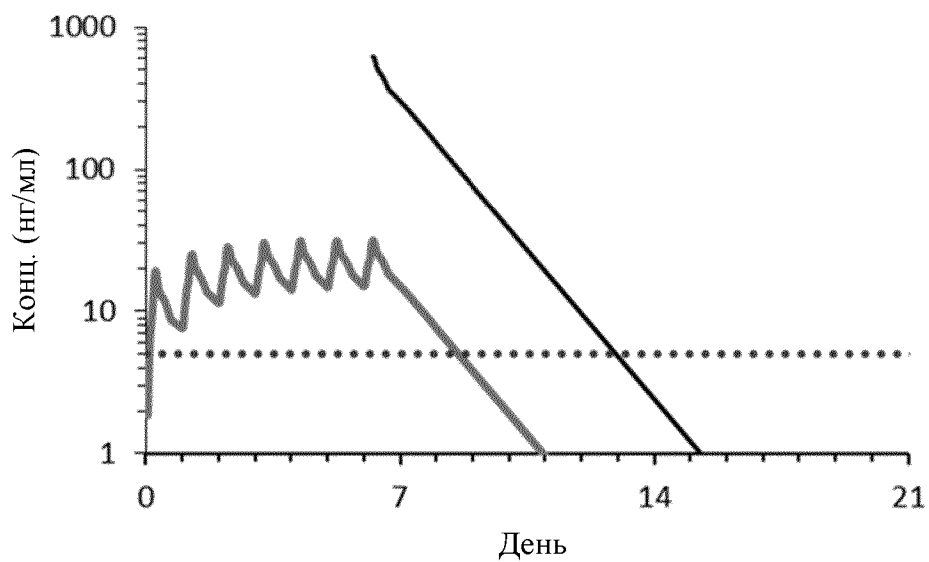
ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6А



ФИГ. 6Б

Моделирование Дозирования QW

