

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 10 月 24 日 (24.10.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/217552 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/496 (2006.01) **C07D 211/96** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **A61P 35/02** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/088858

(22) 国际申请日: 2024 年 4 月 19 日 (19.04.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310426190.2 2023年4月20日 (20.04.2023) CN
202310429276.0 2023年4月20日 (20.04.2023) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 赵倩 (ZHAO, Qian); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。张喜全 (ZHANG, Xiquan); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。赵伟 (ZHAO, Wei); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。王训强 (WANG, Xunqiang); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。于鼎 (YU, Ding); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。张倩倩 (ZHANG, Qianqian); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京信慧永光知识产权代理有限公司 (BEIJING SUNHOPE INTELLECTUAL PROPERTY LTD.); 中国北京市海淀区知春路9号坤讯大厦1106室, Beijing 100191 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

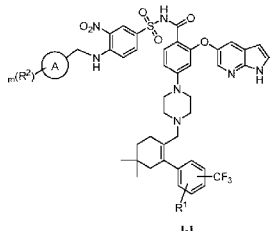
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: USE OF TRIFLUOROMETHYL-CONTAINING COMPOUND IN TREATMENT OF HEMATOLOGICAL TUMORS

(54) 发明名称: 含有三氟甲基的化合物在治疗血液肿瘤中的应用



(57) Abstract: The present application belongs to the field of medicine, relates to the use of a trifluoromethyl-containing compound in the treatment of hematological tumors, and specifically relates to the use of a compound of formula I-1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the treatment of hematological tumors.

(57) 摘要: 本申请属于医药领域, 涉及含有三氟甲基的化合物在治疗血液肿瘤中的应用, 具体的涉及式I-1化合物或其药学上可接受的盐在治疗血液肿瘤中的用途。

WO 2024/217552 A1

含三氟甲基的化合物在治疗血液肿瘤中的应用

相关申请的引用

本申请要求于 2023 年 4 月 20 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 202310429276.0 号中国专利申请的优先权和权益以及于 2023 年 4 月 20 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 202310426190.2 号中国专利申请的优先权和权益，在此将其全部内容以援引的方式整体并入文本中。

技术领域

本申请属于医药领域，涉及含有三氟甲基的化合物在治疗血液肿瘤中的应用，具体的涉及式 I-1 化合物或其可药用盐在治疗血液肿瘤中的用途。

背景技术

BCL-2 蛋白分为三个家族: BCL-2 家族(其家族成员包括 BCL-2、BCL-XL 等)、BAX 家族和 BH3-only 家族, 其中 BCL-2 家族起着抗细胞凋亡的作用, 后两个家族的成员起着促细胞凋亡的作用。

抗细胞凋亡 BCL-2 族蛋白与许多疾病有关并且正研究作为潜在的治疗药物目标。用于介入疗法的这些目标包括，例如，BCL-2 族蛋白 BCL-2 和 BCL-XL 等。BCL-2 族蛋白的抑制剂是对靶蛋白结合的抑制剂，化合物结合亲和力仅仅是许多待考虑的参数之一，一个目标是产生这样的化合物：其相对于另一种蛋白，优先地结合到一种蛋白，即对其的选择性。为显示这种选择性，周知的是化合物显示对特定的蛋白的高结合亲和力，以及对另一成员的较低的结合亲和力。

选择性抑制 BCL-2 蛋白的化合物可以用于治疗过度增生性疾病，例如肿瘤。例如 WO2019185025、WO2020088442、WO2020238785 公开了作为 BCL-2 抑制剂的化合物或其可药用盐。

发明内容

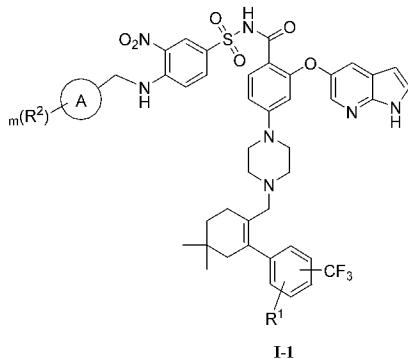
一方面, 本申请提供治疗血液肿瘤的方法, 包括向受试者施用治疗有效量的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物。

另一方面, 本申请提供 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物在制备用于治疗血液肿瘤的药物中的用途。本申请还提供用于治疗血液肿瘤的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物。本申请还提供本申请的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物用于治疗血液肿瘤的用途。

再一方面, 本申请还提供用于治疗血液肿瘤的药物组合物, 所述药物组合物包含 BCL-2 抑制剂或其可药用盐作为活性成分。

在一些实施方案中,本申请还提供用于治疗血液肿瘤的试剂盒,其中包含:含有 BCL-2 抑制剂或其可药用盐的药物组合物;任选地,还包含所述 BCL-2 抑制剂或其可药用盐的药物组合物的使用说明。在一些实施方案中,所述使用说明是指导向受试者施用所述包含 BCL-2 抑制剂或其可药用盐的药物组合物。

在一些实施方案中，本申请所述的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐选自式 I-1 化合物或其可药用盐，



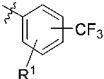
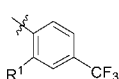
R¹选自氢、卤素或C₁₋₆烷基;

环 A 选自 5-6 元杂环烷基,

R^2 分别独立地选自 4-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-COR^a$ 、 $-SO_2R^b$ 、或任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

R^a或R^b分别独立地选自H、4-6元杂环烷基、C₃₋₆环烷基、或C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选地被卤素、-CN、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC₁₋₆烷基、或-OC₁₋₆烷基取代；

m 选自 0、1、2 或 3。

在一些实施方案中，结构片段  选自 。

在一些实施方案中，R¹ 选自氢、卤素或 C₁₋₃ 烷基。在一些实施方案中，R¹ 选自氢、氟、氯或甲基。在一些实施方案中，R¹ 选自氢、氯或甲基。

在一些实施方案中，环 A 选自 6 元杂环烷基。在一些实施方案中，环 A 选自含一个或多个 O 原子的 6 元杂环烷基，例如含 1 或 2 个 O 原子的 6 元杂环烷基。在一些实施方案中，环 A 选自二氧六环或吡喃环。

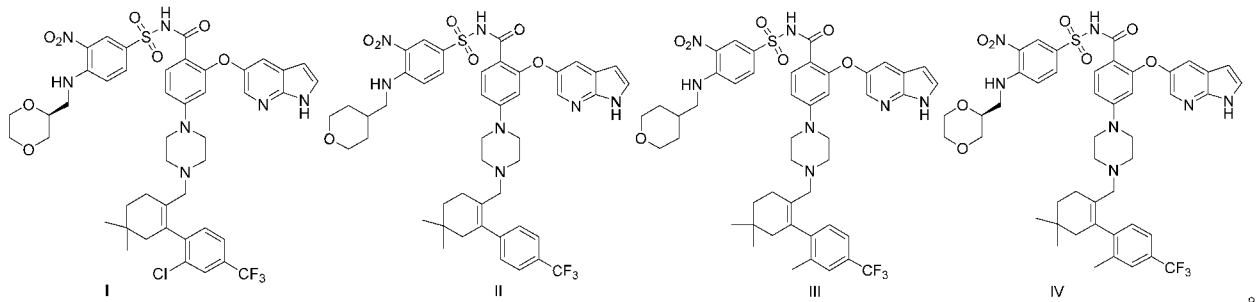
在一些实施方案中，R² 分别独立地选自 4-6 元杂环烷基、C₄₋₆ 环烷基、-COR^a、-SO₂R^b、或任选地被卤素取代的 C₁₋₄ 烷基。

在一些实施方案中，R^a 或 R^b 分别独立地选自 H、4-6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基、或 C₁₋₄ 烷基，所述 C₁₋₄ 烷基任选地被卤素、-CN、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHC₁₋₄ 烷基、或 -OC₁₋₄ 烷基取代。

在一些实施方案中，R² 分别独立地选自 -C(O)H、-COC(CH₃)₃、-COCF₃、-COCH₂CN、-COCH₂N(CH₃)₂、-SO₂CH₂CH₃、-SO₂CF₃、-SO₂C₂F₅、-CF₃、-C₂F₅、四氢吡喃、单氧杂环丁烷、-SO₂-环丙烷、-CO-环丙烷、-CO-单氧杂环丁烷、-SO₂-单氧杂环丁烷、或 -SO₂-环丁烷。

在一些实施方案中，m 选自 0 或 1。

在一些实施方案中，本申请所述的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐选自式 I、式 II、式 III、或式 IV 化合物或其可药用盐，



在一些实施方案中，所述 BCL-2 抑制剂或其可药用盐选自式 I 化合物或其可药用盐；或者选自式 II 化合物或其可药用盐；或者，选自式 III 化合物或其可药用盐；或者选自式 IV 化合物或其可药用盐。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐选自式 I 化合物或其可药用盐。在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐选自式 II 化合物或其可药用盐。在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐选自式 III 化合物或其可药用盐。在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐选自式 IV 化合物或其可药用盐。

血液肿瘤

在一些实施方案中，所述血液肿瘤选自晚期血液肿瘤。在一些实施方案中，所述血液肿瘤选自复发和/或难治的血液肿瘤。在一些实施方案中，所述血液肿瘤选自复发和/或难治的晚期血液肿瘤。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤选自经组织学或细胞学明确诊断的血液肿瘤。在一些实施方案中，上述诊断符合 WHO 的 2016 诊断标准。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤选自淋巴类肿瘤或白血病。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤选自淋巴类肿瘤或髓系白血病。在一些实施方案中，所述淋巴类肿瘤选自非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中，所述髓系白血病为急性髓系白血病。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤选自非霍奇金淋巴瘤或急性髓系白血病。在一些实施方案中，所述非霍奇金淋巴瘤选自套细胞淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤选自套细胞淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤、或急性髓系白血病。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤选自白血病。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤选自髓系白血病。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤或白血病选自急性髓系白血病。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤选自淋巴类肿瘤。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤选自非霍奇金淋巴瘤。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤或非霍奇金淋巴瘤选自套细胞淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者可为未接受过在先治疗方案的治疗的受试者。在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者已接受过一种或两种以上在先治疗方案的治疗。在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者已接受过一种、两种、三种、四种、或五种在先治疗方案的治疗。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者选自复发或难治的受试者。在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者选自具有初始诱导或再诱导治疗难治性疾病的受试者。在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者选自既往接受治疗后复发或治疗失败的受试者。在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者选自既往接受标准治疗后复发或治疗失败的受试者。在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者选自既往治疗失败的受试者。在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者选自采用标准治疗后失败的受试者。在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者选自对既往治疗方案不耐受的受试者。在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者选自对标准治疗方案不耐受的受试者。在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者选自对既往治疗方案不耐受，且没有其他更好治疗选择的受试者。在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者选自对标准治疗方案不耐受，且没有其他更好治疗选择的受试者。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者选自既往至少接受过 1 种全身系统性治疗方案，最近一次治疗期间或完成后存在疾病进展或不耐受，或经充分治疗后没有出现缓解的受试者。在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者选自既往至少接受过 1 种或 2 种全身系统性治疗方案，最近一次治疗期间或完成后存在疾病进展或不耐受，或经充分治疗后没有出现缓解的受试者。

在一些实施方案中，所述既往接受过的治疗方案包括一线治疗方案、二线治疗方案、和/或三线治疗方案。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者具有至少 1 个可进行疗效评估的病灶/可测量疾病。

在一些实施方案中，急性髓系白血病受试者存在骨髓原始细胞。在一些实施方案中，急性髓系白血病受试者的骨髓原始细胞 $\geq 5\%$ 。

在一些实施方案中，所述非霍奇金淋巴瘤受试者具有经 CT 或 MRI 评估，在 2 个垂直方向至少存在一个影像学可测量的肿瘤病灶（例如结内病灶长径 $> 15\text{mm}$ ，结外病灶长径 $> 10\text{mm}$ ）。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者既往未接受过 BCL-2 抑制剂治疗。在一些实施方案中，所述 BCL-2 抑制剂包括但不限于维奈托克或 pelcitoclax。

在一些实施方案中，可选地，所述血液肿瘤的受试者存在如下合并疾病：

对于首次用药前 3 年内出现过或当前同时患有其它恶性肿瘤，所述肿瘤患者可以是经单一手术治疗的其他恶性肿瘤，达到连续 5 年的无疾病生存（DFS）的肿瘤患者；

或者，所述肿瘤或晚期恶性肿瘤的患者可以是治愈的子宫原位癌、非黑色素瘤的皮肤癌和表浅的膀胱肿瘤（包括但不限于 Ta（非浸润性肿瘤）、Tis（原位癌）和 T1（肿瘤浸润基膜））的患者。

在一些实施方案中，所述血液肿瘤的受试者不存在以下任一种或多种情况：

1) 经诊断为 Burkitt 淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤/白血病的患者；和/或，

2) 中枢神经系统（CNS）侵犯；和/或，

3) 既往接受过异基因造血干细胞移植；和/或，

4) 由于任何既往治疗引起的 $\geq \text{CTC AE I}$ 级的未缓解的毒性反应，不包括脱发；和/或，

5) 存在活跃或未控制的原发性自身免疫性血细胞减少症，包括自身免疫性溶血性贫血（AIHA）、特发性血小板减少性紫癜（ITP）等；和/或，

- 6) 首次用药前 6 个月内发生过动/静脉血栓事件；和/或，
- 7) 存在任何重度 and/或未能控制的疾病的患者；和/或，
- 8) 首次用药前 4 周内曾接受过化疗、放疗或首次用药前 12 周接受过免疫检查点抑制剂、CAR-T 治疗，首次用药前接受的其它抗肿瘤治疗（从末次治疗结束时间开始计算洗脱期）在 5 个半衰期内；和/或，
- 9) 既往接受过 BCL-2 抑制剂。

在一些实施方案中，上述 6) 中所述首次用药前 6 个月内发生过动/静脉血栓事件可选地是指脑血管意外（包括但不限于暂时性缺血性发作、脑出血、脑梗塞）、深静脉血栓及肺栓塞等。

在一些实施方案中，上述 7) 中不存在任何重度 and/或未能控制的疾病的患者包括：1. 首次用药前 6 个月内患有 ≥ 2 级心肌缺血或心肌梗塞、心律失常（男性 QTc $> 450\text{ms}$ ，女性 QTc $> 470\text{ms}$ ）及 ≥ 2 级充血性心功能衰竭（纽约心脏病协会（NYHA）分级）；2. 存在活动性的严重感染（ $\geq \text{CTC AE 2 级感染}$ ），心脏彩超评估左室射血分数（LVEF） $< 50\%$ ；3. 活动性肝炎；4. 有免疫缺陷病史，包括 HIV 阳性或患有其它获得性、先天性免疫缺陷疾病，或有器官移植史者；5. 患有癫痫并需要治疗者。

急性髓系白血病（AML）

在一些实施方案中，所述急性髓系白血病选自复发和/或难治性急性髓系白血病。

在一些实施方案中，所述急性髓系白血病选自对标准治疗方案不耐受，且没有其他更好治疗选择的急性髓系白血病。

在一些实施方案中，所述急性髓系白血病患者/受试者满足以下一种或多种条件：

- a) CR/CRi 且巩固治疗后 12 个月内复发；和/或
- b) CR/CRi 后 12 个月后复发但再诱导治疗未获 CR/CRi；和/或
- c) 2 次及 2 次以上复发；和/或
- d) 一线诱导治疗未获 CR/CRi；和/或
- e) 由于年龄、合并症、体能状态和/或不良风险因素等原因不能接受标准治疗的初治的受试者。

在一些实施方案中，所述急性髓系白血病患者在 CR/CRi 且巩固治疗后 12 个月内复发。

在一些实施方案中，所述急性髓系白血病患者在 CR/CRi 后 12 个月后复发但再诱导治疗未获 CR/CRi。

在一些实施方案中，所述急性髓系白血病患者具有 2 次及 2 次以上复发。

在一些实施方案中，所述急性髓系白血病患者经一线诱导治疗未获 CR/CRi。

在一些实施方案中，上述 a) 中的复发是指外周血白血病原始细胞或骨髓原始细胞 $\geq 5\%$ 、或有新发髓外病灶。

在一些实施方案中，上述 d) 中的一线诱导治疗未获 CR/CRi 表示：

针对适合强化疗者，一线标准诱导治疗应含蒽环类药物和/或标准剂量阿糖胞苷，且至少 2 个周期；不适合强化疗者，一线诱导治疗应含去甲基化药物且至少 4 个周期。

在一些实施方案中，所述急性髓系白血病不包括非急性早幼粒细胞白血病。

套细胞淋巴瘤（MCL）

在一些实施方案中，所述淋巴类肿瘤或非霍奇金淋巴瘤（NHL）选自套细胞淋巴瘤。

在一些实施方案中，所述套细胞淋巴瘤选自复发和/或难治性套细胞淋巴瘤。

在一些实施方案中，所述套细胞淋巴瘤的受试者已接受过一种或两种以上在先治疗方案的治疗。在一些实施方案中，所述套细胞淋巴瘤的受试者已接受过一种、两种、三种、四种、或五种在先治疗方案的治疗。

在一些实施方案中，所述套细胞淋巴瘤的受试者既往至少接受过 1 种系统性治疗方案，且最近一次治疗期间或完成后存在疾病进展或不耐受，或经充分治疗后没有出现缓解。

弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）

在一些实施方案中，所述淋巴类肿瘤或非霍奇金淋巴瘤选自弥漫大 B 细胞淋巴瘤。

在一些实施方案中，所述弥漫大 B 细胞淋巴瘤选自复发和/或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤。

在一些实施方案中，所述弥漫大 B 细胞淋巴瘤的受试者已接受过一种或两种以上在先治疗方案的治疗。在一些实施方案中，所述弥漫大 B 细胞淋巴瘤的受试者已接受过一种、两种、三种、四种、或五种在先治疗方案的治疗。

在一些实施方案中，所述弥漫大 B 细胞淋巴瘤的受试者既往至少接受过 1 种或 2 种全身系统性治疗方案，且最近一次治疗期间或完成后存在疾病进展或不耐受，或经充分治疗后没有出现缓解。

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤 (CLL/SLL)

在一些实施方案中，所述淋巴类肿瘤或非霍奇金淋巴瘤选自慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞性淋巴瘤。

在一些实施方案中，所述慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞性淋巴瘤选自复发和/或难治性慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞性淋巴瘤。

在一些实施方案中，所述慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞性淋巴瘤的受试者已接受过一种或两种以上在先治疗方案的治疗。在一些实施方案中，所述慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞性淋巴瘤的受试者已接受过一种、两种、三种、四种、或五种在先治疗方案的治疗。

在一些实施方案中，所述慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞性淋巴瘤的受试者既往至少接受过 1 种全身系统性治疗方案，且最近一次治疗期间或完成后存在疾病进展或不耐受，或经充分治疗后没有出现缓解。

在一些实施方案中，所述慢性淋巴细胞白血病的受试者具有外周血单克隆 B 淋巴细胞计数 $>5 \times 10^9/L$ ，或者存在影像学可测量病灶。在一些实施方案中，所述慢性淋巴细胞白血病的受试者具有经 CT 或 MRI 评估，在 2 个垂直方向至少存在一个影像学可测量的肿瘤病灶。可选地，所述肿瘤病灶选自结内病灶长径 $>15mm$ 和结外病灶长径 $>10mm$ 。

给药方案

给药的方法可根据药物的活性、毒性以及受试者/患者的耐受性等来综合确定。本领域技术人员能确定本发明联合使用的每种药物的适当量、剂量或用量以施用于受试者/患者。本领域技术人员可以根据治疗领域中熟知的方法调整剂量和给药方案。例如，可以容易地确定最大耐受剂量，还可以确定为受试者/患者提供可检测治疗益处有效量，也可以确定施用每种药物以向受试者/患者提供可检测治疗益处的时间要求。因此，虽然本申请举例说明了某些剂量和给药方案，但这些实例决不限制在实践本发明时可以提供给受试者/患者的剂量和给药方案。

在一些实施方案中，本申请提供治疗血液肿瘤的方法，其包括向受试者施用剂量（每日或每次）选自 20-2000mg、20-1200mg、100-1200mg、100-800mg、200-800mg 或 200-600mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。

在一些实施方案中，本申请提供了式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物在制备用于治疗血液肿瘤的药物中的用途，其中，所述药物包含 20-2000mg、20-1200mg、100-1200mg、100-800mg、200-800mg 或 200-600mg 的式 I-1 化合物、或其可药用盐或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请提供了式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物在制备用于治疗血液肿瘤的药物中的用途，其中，所述药物包含单剂量或多剂量的所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请提供了式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物在制备用于治疗血液肿瘤的药物中的用途，其中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的施用剂量（每日或每次）选自 20-2000mg、20-1200mg、100-1200mg、100-800mg、200-800mg 或 200-600mg(例如 300mg、400mg、500mg 或 600mg)。

本申请还提供用于治疗血液肿瘤的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的施用剂量（每日或每次）选自 20-2000mg、20-1200mg、100-1200mg、100-800mg、200-800mg 或 200-600mg(例如 300mg、400mg、500mg 或 600mg)。

本申请还提供本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物用于治疗血液肿瘤的用途，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的施用剂量（每日或每次）选自 20-2000mg、20-1200mg、100-1200mg、100-800mg、200-800mg 或 200-600mg(例如 300mg、400mg、500mg 或 600mg)。

在一些实施方案中，本申请还提供了用于治疗肿瘤的试剂盒，其中包含：含有式 I-1 化合物或其可药用盐的药物组合物；任选地，还包含式 I-1 化合物或其可药用盐的药物组合物的使用说明，所述使用说明

涉及式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的施用剂量（每日或每次）选自 20-2000mg、20-1200mg、100-1200mg、100-800mg、200-800mg 或 200-600mg(例如 300mg、400mg、500mg 或 600mg)。在一些实施方案中，所述使用说明是指导向受试者施用含有式 I-1 化合物或其可药用盐的药物组合物。

在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 10-5000mg、20-5000mg、或者 20-4000mg、或者 20-3000mg、或者 20-2000mg、或者 50-1500mg、或者 100-1200mg、或者 200-1000mg、或者 100-1000mg、或者 100-800mg、或者 200-800mg、或者 200-600mg、或者 200-400mg。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg 或 2000mg、或上述任意值形成的范围中的任意值。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 100mg-1200mg、100-800mg、200-800mg 或 200-600mg。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 200-1000mg 或 200-800mg。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 10-800mg、20-800mg 或 100-800mg。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 10-300mg、20-400mg、20-200mg 或 20-100mg。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 10mg、20mg、50mg、100mg、200mg、300mg 或 400mg。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、1000 mg 或 1200mg。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 100-800mg。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 400-600mg。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 200mg、300mg、400mg、500mg 或 600mg。

在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 50mg-800mg。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 100mg-800mg。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 100mg-600mg。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 50mg-400mg(如 50mg、100mg、200mg、300mg 或 400mg)。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 100mg-400mg(如 100mg、200mg 或 400mg)。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 100mg-200mg。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 200mg、300mg、400mg、600mg 或 800mg。

在一些实施方案中，本申请提供治疗血液肿瘤的方法，其包括向受试者施用剂量（每日或每次）选自 20-2000mg、20-1200mg 或 100-1200mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。

在一些实施方案中，本申请提供了式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物在制备用于治疗血液肿瘤的药物中的用途，其中，所述药物包含 20-2000mg、20-1200mg 或 100-1200mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请提供了式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物在制备用于治疗血液肿瘤的药物中的用途，其中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的施用剂量（每日或每次）选自 20-2000mg、20-1200mg 或 100-1200mg。

本申请还提供用于治疗血液肿瘤的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的施用剂量（每日或每次）选自 20-2000mg、20-1200mg 或 100-1200mg。

本申请还提供本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物用于治疗血液肿瘤的用途，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的施用剂量（每日或每次）选自 20-2000mg、20-1200mg 或 100-1200mg。

在一些实施方案中，本申请还提供了用于治疗肿瘤的试剂盒，其中包含：含有式 I-1 化合物或其可药用盐的药物组合物；任选地，还包含式 I-1 化合物或其可药用盐的药物组合物的使用说明，所述使用说明涉及式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的施用剂量（每日或每次）选自 20-2000mg、20-1200mg 或 100-1200mg。在一些实施方案中，所述使用说明是指导向受试者施用式 I-1 化合物或其可药用盐的药物组合物。

在一些实施方案中, 本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 10-5000mg、20-5000mg、或者 20-4000mg、或者 20-3000mg、或者 20-2000mg、或者 50-1500mg、或者 100-1200mg、或者 200-1000mg、或者 200-800mg、或者 200-600mg、或者 200-400mg。在一些实施方案中, 本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg 或 2000mg、或上述任意值形成的范围中的任意值。在一些实施方案中, 本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 100-1200mg。在一些实施方案中, 本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 200-1000mg。在一些实施方案中, 本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 10-800mg 或 20mg-800mg。在一些实施方案中, 本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 10-300mg、20-400mg、20-200mg 或 20-100mg。在一些实施方案中, 本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 10mg、20mg、50mg、100mg、200mg、300mg 或 400mg。在一些实施方案中, 本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、1000mg 或 1200mg。在一些实施方案中, 本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 100-800mg。在一些实施方案中, 本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 400-600mg。在一些实施方案中, 本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量选自 200mg、300mg、400mg、500mg 或 600mg。

在本申请的一些实施方案中, 所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物每次施用 0.0001 到 20mg/kg 重量。在本申请的一些实施方案中, 所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物每次施用 0.0001 到 20mg/kg 体重。

在一些实施方案中, 所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药频率可以是每日 3 次、每日 2 次、每日 1 次、每两日 1 次、每三日 1 次、每四日 1 次、每五天 1 次、每六天 1 次、每一周 3 次、每一周 2 次、每一周 1 次、每两周 1 次、或每三周 1 次。在一些实施方案中, 所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药频率可以是每日 1 次或 2 次。在一些实施方案中, 所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药频率可以是每日 1 次。

在一些实施方案中, 向受试者施用有效量的本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物为连续每天施用。

在一些实施方案中, 所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物以单剂量或多剂量形式给药。

在一些实施方案中, 所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药通过口服给药。

在一些实施方案中, 所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药可在开始用餐后 30 分钟内口服。

在一些实施方案中, 所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药通过空腹口服给药。

在一些实施方案中, 以 8-32 天为 1 个给药周期, 例如, 以 8-28 天、8-21 天、8-15 天、15-28 天、15-21 天、21-28 天、21-32 天、28-32 天、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天、14 天、15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天、22 天、23 天、24 天、25 天、26 天、27 天、28 天、29 天、30 天、31 天、或 32 天为 1 个给药周期。在一些实施方案中, 以 28 天或 32 天为 1 个给药周期。在一些实施方案中, 以 28 天 (4 周) 为 1 个给药周期。在一些实施方案中, 本申请重复一个或多个给药周期。

在一些实施方案中, 所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药方式为: 每次服用 20mg-1200mg、100mg-1200mg、100mg-800mg、200-800mg 或 400mg-600mg, 每日 (例如每日 1 次) 连续给药一个或多个给药周期; 任选地, 以 8-32 天 (例如每 28 天) 为一个给药周期。

在一些实施方案中, 所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药方式为: 每次服用 20mg-1200mg、100mg-1200mg、100mg-800mg、200-800mg 或 400mg-600mg, 每日 (例如每日 1 次) 连续给药一个或多个给药周期; 任选地, 每 28 天为一个给药周期。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药方式为：每次服用 100mg-1200mg、100mg-800mg 或 200-800mg，每日 1 次，口服一个或多个给药周期；任选地，每 28 天为一个给药周期。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药方式为：每次服用 20-1200mg、100-1200mg、100-800mg、300-600mg 或 400-600mg，每日（例如每日 1 次）连续给药一个或多个给药周期；任选地，每 8-32 天（例如每 28 天）为一个给药周期。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药方式为：每次服用 20-1200mg、100-1200mg、100-800mg、300-600mg 或 400-600mg，每日 1 次连续给药；任选地，每 28 天为一个给药周期。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药方式为：每次服用 100-1200mg 或 100-800mg，每日 1 次，口服一个或多个给药周期；任选地，每 28 天为一个给药周期。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药可为 2-40 个给药周期，例如 4-10 个或 8-20 个给药周期，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个给药周期，甚至可根据需要为 2-40 个或以上的给药周期。在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的给药为当重复上述给药周期，直至受试者无法继续获益、疾病进展或出现无法耐受的毒性反应。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的治疗周期为 2-40 个给药周期，例如 4-10 个或 8-20 个给药周期，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个给药周期。在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的治疗周期为当重复上述给药周期，直至受试者无法继续获益、疾病进展或出现无法耐受的毒性反应。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每次剂量为治疗期剂量。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物作为单一药剂施用；任选地，可以与其他药剂联用。

在一些实施方案中，在本申请所述的治疗方法中，在所述给药周期之前，还包括预给药递增周期（也可称为导入期）。在所述预给药递增周期中，以至少一个梯度递增剂量（下文也称为“梯度剂量”）给予所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物，其中，所述至少一个梯度剂量中的第一梯度剂量低于给药周期中的剂量。在一些实施方案中，所述至少一个梯度剂量可包括第一梯度剂量和另外的梯度剂量。特别是，对于预给药递增周期中包含多个梯度剂量的情况，最后一个梯度剂量小于或等于给药周期中使用的剂量。在优选的实施方案中，所述梯度剂量与给药周期中的剂量以相同的给药方式和给药频率施用。所述导入期不计入给药周期，即治疗周期（治疗周期内的给药为治疗剂量）。

在一些的实施方案中，对于预给药递增周期中包含多个梯度剂量的情况，各梯度剂量之间的差异可以以相同或不同。在一些的实施方案中，对于预给药递增周期中包含多个梯度剂量的情况，可包括 1-14 个梯度剂量，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个梯度剂量。

在一些的实施方案中，所述第一递增剂量可选自：10mg、20mg、50mg 或 100mg。在优选的实施方案中，每个递增剂量可给予 1-10 天，例如，可给予 1，或持续给予 2-10 天。

在一些实施方案中，在受试者接受根据本申请的给药或治疗前，预先向所述受试者施用每日或每周梯度递增剂量的本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。任选地，在递增到特定剂量后（例如 100mg、200mg、400mg、600mg、800mg 或 1200mg），后续进行所述给药周期，例如每日施用治疗剂量（例如 100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg 或 1200mg）的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，例如，所述受试者具有白血病，例如急性髓系白血病。在本文中，施用治疗剂量指在给药周期中以上文所定义的剂量按照治疗剂量的方式施用本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。

在一些实施方案中，在受试者接受根据本申请的给药或治疗前，预先向所述受试者施用每日或每周梯度递增剂量的本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。任选地，在递增到特定剂量后（例如 50mg、100mg、200mg、400mg、600mg、800mg 或 1200mg），后续进行所述给药周期，例如每日施用治疗剂量（例如 100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg 或 1200mg）的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，所述受试者具有淋巴类肿瘤，包括非霍奇金淋巴瘤。

在一些实施方案中，所述施用每日梯度递增剂量的持续时间为 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、或 14 天、或上述任意值形成的范围的持续时间。在一些实施方案中，所述施用每日梯度递增剂量的持续时间为 2-10 或 3-4 或 5-7 天。

在一些实施方案中，可选地，所述受试者在接受给药周期的剂量（例如治疗剂量）前，向受试者施用梯度递增剂量的本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐。梯度递增剂量包括每 1 天、每 2 天、每 3 天、每 4 天、每 5 天、每 6 天或每周（7 天）换一个剂量进行梯度递增剂量。梯度递增剂量包括每 1 天换一个剂量进行梯度递增剂量。

在一些实施方案中，所述梯度递增剂量包括以下中的至少一个：20mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg 或 800mg。在一些实施方案中，所述梯度递增剂量包括以下中的至少一个：20mg、50mg、100mg、200mg、400mg、600mg 或 800mg。在一些实施方案中，所述梯度递增剂量包括 20mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg 或 800mg。在一些实施方案中，所述梯度递增剂量包括 20mg、50mg、100mg、200mg、400mg、600mg 或 800mg。

在一些实施方案中，所述梯度递增剂量的第一梯度剂量选自 10mg、20mg、50mg 或 100mg。在一些实施方案中，所述梯度递增剂量的第二梯度剂量选自 20mg、50mg、100mg 或 200mg。可选地，所述梯度递增剂量还包含第三梯度剂量。在一些实施方案中，所述梯度递增剂量的第三梯度剂量选自 50mg、100mg、200mg 或 400mg。在一些实施方案中，可选地，所述梯度递增剂量还包含第四梯度剂量。在一些实施方案中，可选地，所述梯度递增剂量还包含第四梯度剂量，其选自 100mg、200mg、400mg 或 600mg。在一些实施方案中，可选地，所述梯度递增剂量还包含第五梯度剂量。在一些实施方案中，可选地，所述梯度递增剂量还包含第五梯度剂量，其选自 200mg、400mg、600mg 或 800mg。

在一些实施方案中，所述给药周期的剂量或者治疗剂量包括 100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg 或 1200mg。

在一些实施方案中，所述梯度递增剂量的第一梯度剂量选自 20mg。在一些实施方案中，所述梯度递增剂量的第二梯度剂量选自 50mg。可选地，所述梯度递增剂量还包含第三梯度剂量。在一些实施方案中，所述梯度递增剂量的第三梯度剂量选自 100mg。在一些实施方案中，可选地，所述梯度递增剂量还包含第四梯度剂量。在一些实施方案中，可选地，所述梯度递增剂量还包含第四梯度剂量，其选自 200mg。在一些实施方案中，可选地，所述梯度递增剂量还包含第五梯度剂量。在一些实施方案中，可选地，所述梯度递增剂量还包含第五梯度剂量，其选自 400mg。在一些实施方案中，可选地，所述梯度递增剂量还包含第六梯度剂量。在一些实施方案中，可选地，所述梯度递增剂量还包含第六梯度剂量，其选自 600mg。在一些实施方案中，可选地，所述梯度递增剂量还包含第七梯度剂量。在一些实施方案中，可选地，所述梯度递增剂量还包含第七梯度剂量，其选自 800mg。在一些实施方案中，给药或治疗包含或不包含导入期，例如当不包含导入期时候，所述治疗期剂量为 100mg。

在一些实施方案中，所述梯度递增剂量的第一梯度剂量选自 100mg。在一些实施方案中，所述梯度递增剂量的第二梯度剂量选自 200mg。可选地，所述梯度递增剂量还包含第三梯度剂量。在一些实施方案中，所述梯度递增剂量的第三梯度剂量选自 400mg。

在一些实施方案中，在预给药递增周期或导入期后（即通过梯度剂量递增到特定剂量后），后续每天以固定剂量的模式（即治疗剂量）施用给药周期中所使用的剂量的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物进行治疗。在一些实施方案中，给药周期中所使用的剂量如上所定义，例如，所述治疗剂量可选自 100mg-400mg 或 100mg-800mg。第二梯度剂量例如 50mg 完成了预给药递增周期，后续以固定剂量的模式在给药周期中给予 100mg；第三梯度剂量例如 100mg 完成了预给药递增周期，后续以固定剂量的模式在

药周期中给予 200mg；例如第四梯度剂量例如 200mg 完成了预给药递增周期，后续以固定剂量的模式在给药周期中给予 400mg。

在一些实施方案中，给药周期中所述式 I-1 化合物或其可药用盐的治疗剂量选自 100mg、200mg、400mg、600mg、800mg 或 1200mg；在一些实施方案中，选自 100mg、200mg、400mg、600mg 或 800mg。

在一些实施方案中，所述受试者在接受给药周期（例如固定剂量的模式）治疗前，向受试者施用每日或每周梯度递增剂量的本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐。任选地，在递增到特定剂量（例如 50mg、100mg、200mg、400mg、600mg、800mg 或 1200mg）后，后续进行给药周期，例如每日施用治疗剂量（例如 100mg、200mg、400mg、600mg、800mg 或 1200mg）的式 I-1 化合物或其可药用盐。

在一些实施方案中，所述受试者在接受给药周期（例如固定剂量的模式）治疗前，向受试者施用每日或每周梯度递增剂量的本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐。任选地，在递增到特定剂量（例如 50mg、100mg、或 200mg）后，后续进行给药周期，例如对应的每日施用治疗剂量分别为 100mg、200mg 及 400mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 20mg，第二天施用 50mg，第三天施用 100mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 20mg，第二天施用 50mg，第三天施用 100mg，第四天施用 200mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 20mg，第二天施用 50mg，第三天施用 100mg，第四天施用 200mg，第五天施用 400mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 20mg，第二天施用 50mg，第三天施用 100mg，第四天施用 200mg，第五天施用 400mg，第六天施用 600mg。

在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 20mg，第二天施用 50mg，第三天施用 100mg，第四天施用 200mg，第五天施用 400mg，第六天施用 600mg，第七天施用 800mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 20mg，第二天施用 50mg，第三天施用 100mg，第四天施用 200mg，第五天施用 400mg，第六天施用 600mg，第七天施用 800mg，第八天施用 1200mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 100mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 100mg，第二天施用 200mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 100mg，第二天施用 200mg，第三天施用 400mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 100mg，第二天施用 200mg，第三天施用 400mg，第四天施用 600mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 100mg，第二天施用 200mg，第三天施用 400mg，第四天施用 800mg。

在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 10mg，第二天施用 20mg，第三天施用 50mg，第四天施用 100mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 10mg，第二天施用 20mg，第三天施用 50mg，第四天施用 100mg，第五天施用 200mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 10mg，第二天施用 20mg，第三天施用 50mg，第四天施用 100mg，第五天施用 200mg，第六天施用 300mg。

在一些实施方案中，后续给药周期中的治疗使用治疗剂量的式 I-1 化合物或其可药用盐。

在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 100mg；可选地，后续给药周期的治疗每天施用 100mg 或 200mg。

在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 100mg，第二天施用 200mg。可选地，后续给药周期的治疗每天施用 400mg。

在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 100mg，第二天施用 200mg，第三天施用 400mg。可选地，后续给药周期的治疗每天施用 600mg 或 800mg。

在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 100mg，第二天施用 200mg，第三天施用 400mg，第四天施用 600mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 100mg，第二天施用 200mg，第三天施用 400mg，第四天施用 800mg。

在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 50mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 50mg，第二天施用 100mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递增剂量包括：第一天施用 50mg，第二天施用 100mg，第三天施用 200mg。在一些实施方案中，所述每日梯度递

增剂量包括：第一天施用 50mg，第二天施用 100mg，第三天施用 200mg，可选地，第四天施用 300mg 或 400mg，可选地，第五天施用 400mg。

在一些实施方案中，所述施用每周梯度递增剂量的持续时间为 1、2、3、4、5、6、或 7 周、或上述任意值形成的范围的持续时间。在一些实施方案中，所述施用每周梯度递增剂量的持续时间为 2-5 或 2-3 或 3-4 周。在一些实施方案中，所述施用每周梯度递增剂量的持续时间为 4 周。

在一些实施方案中，所述每周梯度递增剂量包括：第一周每天施用 20mg，第二周每天施用 50mg，第三周每天施用 100mg，第四周每天施用 200mg。任选地，在第五周及之后开始给药周期，例如每天施用 400-600mg（如 400mg、500mg 或 600mg）的治疗剂量。在一些实施方案中，所述每周梯度递增剂量包括：第一周每天施用 10mg，第二周每天施用 20mg，第三周每天施用 50mg，第四周每天施用 100mg，第五周每天施用 200mg。任选地，在第六周及之后进行给药周期，例如每天施用 200mg-600mg（如 200mg、300mg、400mg、500mg 或 600mg）的治疗剂量。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物的每日或每周梯度递增剂量为导入期剂量。

在一些实施方案中，本申请提供的治疗血液肿瘤的方法包括：

- 1) 将受试者鉴定为血液肿瘤患者；以及
- 2) 给予所鉴定的患者治疗有效量的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。

在一些实施方案中，本申请提供的治疗血液肿瘤的方法包括：

- 1) 对从患者获得的样品进行测定，以确定患者是否具有血液肿瘤；以及
- 2) 向具有血液肿瘤的患者施用治疗有效量的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。

在一些方案中，所述治疗包括抑制患者的血液肿瘤、降低其严重性、降低其风险或抑制其转移。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐选自式 I 化合物或其可药用盐。在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐选自式 II 化合物或其可药用盐。在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐选自式 III 化合物或其可药用盐。在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐选自式 IV 化合物或其可药用盐。

式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物

本申请式 I-1 化合物可以以其游离碱形式给药，也可以以其可药用盐、水合物和前药的形式给药，该前药可在体内转换成式 I-1 化合物的游离碱形式。

本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐的药物组合物包含式 I-1 化合物或其可药用盐，还含有药学上可接受的辅料。

在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 10-5000mg、20-5000mg、或者 20-4000mg、或者 20-3000mg、或者 20-2000mg、或者 50-1500mg、或者 100-1200mg、或者 200-1000mg、或者 200-800mg、或者 200-600mg、或者 200-400mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg 或 2000mg、或上述任意值形成的范围中的任意值的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 100-1200mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 200-1000mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 10-800mg 或 20mg-800mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 10-300mg、20-400mg、20-200mg 或 20-100mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 10mg、20mg、50mg、100mg、200mg、300mg 或 400mg 的式 I-1 化合物或其可药用

盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、1000mg 或 1200mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 100-800mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 300-600mg 或 400-600mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 200mg、300mg、400mg、500mg 或 600mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。

在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 50mg-800mg 式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 100mg-800mg 式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 100mg-600mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 50mg-400mg(如 50mg、100mg、200mg、300mg 或 400mg) 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 100mg-400mg(如 100mg、200mg 或 400mg) 式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 100mg-200mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，本申请的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物选自 200mg、400mg、600mg 或 800mg 的式 I-1 化合物或其可药用盐、或其药物组合物。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐的药物组合物选自固体药物组合物，包括但不限于片剂或胶囊。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐的药物组合物为单剂量为 5mg-500mg、优选 10mg-200mg、最优选 10mg-100mg 的药物组合物。具体地，选自单剂量为 5mg、10mg、15mg、20mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、或 500mg 或上述任意值形成的范围内的任意值的药物组合物。在一些实施方案中，所述含式 I-1 化合物或其可药用盐的药物组合物的单剂量选自 10mg、50mg 或 100mg。

在一些实施方案中，所述含式 I-1 化合物或其可药用盐的药物组合物为多剂量药物组合物，所述多剂量可由多个含式 I-1 化合物或其可药用盐的单剂量药物组合物组成。在一些实施方案中，所述含式 I-1 化合物或其可药用盐的药物组合物为多剂量药物组合物，所述多剂量可由单剂量为 10mg、50mg 或 100mg 的含式 I-1 化合物或其可药用盐的药物组合物组成。

在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐选自式 I 化合物或其可药用盐。在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐选自式 II 化合物或其可药用盐。在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐选自式 III 化合物或其可药用盐。在一些实施方案中，所述式 I-1 化合物或其可药用盐选自式 IV 化合物或其可药用盐。

定义和说明

除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的（-CH₂CH₃）、单取代的（如-CH₂CH₂F）、多取代的（如-CHFCH₂F、-CH₂CHF₂等）或完全被取代的（-CF₂CF₃）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文中的 C_{m-n}，是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“C₁₋₆”是指该基团可具有 1 个碳原

子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子。

术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“ C_{1-6} 烷基”指含有1至6个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等）。再例如术语“ C_{1-4} 烷基”指含有1至4个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等）。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以呈单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示，该碳环通常为3至10元环、优选4至6元环。环烷基的非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基（双环[2.2.1]庚基）、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有1至3个（优选1或2个）独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子的3至7元环，例如4至6元环或5至6元环。

除非另有说明，本申请提供的涉及式 I-1 化合物例如式 I 化合物或其可药用盐的剂量及其范围，均是基于式 I-1 化合物例如式 I 化合物游离碱的分子量计算的。

术语“施用”或“给予”或“给药”表示，使用本领域技术人员已知的多种方法和递送系统中的任一种，向主体物理引入治疗剂或包含治疗剂的组合物。术语“施用”或“给予”或“给药”在本文中可互换使用。

术语“治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用，可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗，包括：（a）抑制疾病的症状，即阻止其发展；或（b）缓解疾病的症状，即，导致疾病或症状退化。

术语“有效量”或“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“受试者”、“患者”或“主体”在本文中可互换使用，是指已成为治疗、观察或实验对象的动物，优选哺乳动物，优选灵长类动物，包括人和非人灵长类动物（如猿、猴、猩猩和黑猩猩，如食蟹猴、蜘蛛猴和猕猴，如恒河猴），最优选人。在一些实施方案中，受试者已经历和/或表现出待治疗和/或预防的疾病或病症的至少一种症状。

如本申请所用，所述式 I-1 化合物例如式 I 化合物或其可药用盐可以通过任何适用的途径和方法给药，例如通过口服或肠胃外（例如，静脉内）给药。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其药物组合或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对受试者给予本申请的化合物或其药物组合。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成药固体制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂等。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

术语“药学上可接受的”是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服药物组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地研磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将

该混合物加工成颗粒，得到了片剂或胶囊或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

术语“药学上可接受的盐”或“可药用盐”是指在“药学上可接受的”的定义范围内的本申请的化合物的盐。

除非另外特别说明，否则单数术语涵盖复数术语，并且复数术语涵盖单数术语。除非另外特别说明，否则词语“一个”或“一种”意指“至少一个”或“至少一种”。除非另外说明，否则“或”的使用意指“和/或”。

在本文中，除非另有说明，否则术语“包含、包括和含有”或等同物为开放式表述，意味着除所列出的要素、组分和步骤外，还可涵盖其它未指明的要素、组分和步骤。

术语“单剂量”是指含有一定量药品的最小包装单元，例如一盒药有七粒胶囊，则每个胶囊为单剂量；或者每瓶注射液为单剂量。术语“多剂量”由多个单剂量组成。

为了描述和公开的目的，以引用的方式将所有的专利、专利申请和其它已确定的出版物在此明确地并入本文。这些出版物仅因为它们的公开早于本申请的申请日而提供。所有关于这些文件的日期的声明或这些文件的内容的表述是基于申请者可得的信息，并且不构成任何关于这些文件的日期或这些文件的内容的正确性的承认。而且，在任何国家，在本文中对这些出版物的任何引用并不构成关于该出版物成为本领域的公知常识的一部分的认可。

在一个实施方案中，本申请的药物组合可以配制成适合于单次或多次施用的药物组合物。在一个实施方案中，本申请的药物组合可为单剂量或多剂量的药物组合物。

在癌症背景下，术语“一线治疗”（first-line therapy）指针对疾病的第一次治疗。它通常是一组标准治疗方法的一部分，例如手术后进行化学治疗和放射治疗。一线疗法单独使用时，是公认的最佳疗法。如果它不能治愈疾病或引起严重的副作用，则可以添加或使用其他治疗方法。

在癌症背景下，术语“二线治疗”（second-line therapy）指当初始治疗（一线治疗）无效或停止发挥作用时所给予的治疗。三线治疗或多线治疗的意思可以此类推。

涉及给药方案时，术语“天（日）”、“每天（每日）”等指一个日历日内的时间，开始于午夜且终止于下一个午夜。

术语“难治”是指受试者或哺乳动物不对抗癌治疗响应或者对抗癌治疗响应不足。

术语“不良事件（Adverse Event, AE）”指受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件，可以表现为症状体征、疾病或实验室检查异常，但不一定与试验用药品有因果关系。不良事件性质和严重程度的评价标准遵照美国国立癌症研究所的常见毒性反应标准（NCI-CTC AE v5.0）进行。无法根据此标准进行评估的项目，可按照以下标准评定：轻度：对病人日常生活只有轻微影响。中度：明显影响病人日常生活。重度：导致病人功能障碍或严重干扰日常生活。

术语“OS”：指肿瘤患者的总生存时间。

术语“DFS”：指肿瘤患者的无病生存期。

术语“SAE”：指严重不良事件。

术语“TEAEs”：治疗相关不良事件。

技术效果

本申请的治疗方案，在治疗血液肿瘤上具有较好的疗效。本申请所述的式 I-1 化合物例如式 I 化合物或其可药用盐、或其药物组合物至少客观缓解率（ORR）、完全缓解（CR）率、中位缓解持续时间（DOR）、中位无进展生存期（PFS）、EFS（中位无事件生存期）、中位总生存期（OS）中的至少一个方面具有优异的效果，例如 ORR、CR、CRi、部分缓解（PR）、伴有淋巴细胞增高的部分缓解（PR-L）。例如 CR、CR 且微小残留病阴性（CR_{MRD}-）、CR 伴不完全血细胞计数恢复（CRi）、形态学无白血病状态（MLFS）、CR 伴不完全血液恢复（CRh）、CR 伴不完全血小板恢复（CRp）、PR。并且，本申请所述的式 I-1 化合物例如式 I 化合物或其可药用盐、或其药物组合物患者的药物耐受性好，治疗剂量低、所需的导入期短；副作用小，包括对于心血管功能、呼吸系统、中枢神经系统影响小，例如相关的不良事件（TRAE）主要为血液学不良事件和实验室检查值异常，多为 1-2 级；能有效降低肿瘤溶解综合征（TLS）的风险。

说明本申请的式 I-1 化合物（例如式 I 化合物）或其可药用盐、或其药物组合物具有良好的药用价值。并且对于既往接受过（包括一线、二线、三线或四线）或未接受过治疗的患者，均可表现出获益。

其中，关于有效性评价标准：急性髓系白血病（AML）可参考 2017 年欧洲白血病网（ELN）疗效评价标准。慢性淋巴细胞白血病（CLL）可参考 IWCLL2018 评价标准；小淋巴细胞性淋巴瘤（SLL）及其他非霍奇金淋巴瘤（NHL）例如 MCL 和 DLBCL 可参考 2014 年 Lugano 会议修订标准。

有效性评价例如

客观缓解率（ORR），可选地，采用以下计算方法：

SLL、MCL 和 DLBCL：客观缓解例数（CR+PR）占其总病例数的比例；

CLL：客观缓解例数（CR+CRi+PR+PR-L）占其总病例数的比例；

AML：客观缓解例数（CR+CRi+MLFS+PR）占其总病例数的比例。

完全缓解（CR）率：

SLL、MCL 和 DLBCL：完全缓解例数（CR）占其总病例数的比例；

CLL：完全缓解例数（CR+CRi）占其总病例数的比例；

AML：完全缓解例数（CR+CRi）或（CR+CRh）占总病例数的比例。

中位缓解持续时间（DOR）：采用 Kaplan-Meier 法计算。

中位无进展生存期 PFS（适用于 NHL）、中位无事件生存期 EFS（适用于 AML）和中位总生存期 OS：采用 Kaplan-Meier 法估计。

具体实施方式

为清楚起见，进一步用实施例来阐述本申请，但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的所有试剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

式 I-1 化合物例如式 I 化合物可以参考 WO2020088442A1 中公开的方法制备获得。

实施例 1 临床试验

1. 试验药物

式 I 化合物：规格 10mg、100mg，片剂。

2. 入组患者

入选标准：

- 1) 经组织学或细胞学明确诊断的血液系统恶性肿瘤；
- 2) 患者人群：非霍奇金淋巴瘤等；或者，急性髓系白血病等；
- 3) 至少 1 个可进行疗效评估的病灶/可测量疾病。

3. 给药方案

式 I 化合物片，口服，开始用餐后 30 分钟内用温水送服，每次服用 20mg-1200mg，一天一次，28 天为一个给药周期。

导入期时长将取决于治疗剂量水平。达当治疗剂量水平日作为治疗期的 C1D1。

NHL 患者导入期按照如下进行，以下均采用每日递增方式一天口服给予一次，最后一个剂量为治疗剂量：

200mg 剂量组：20mg→50mg→100mg→200mg

400mg 剂量组：20mg→50mg→100mg→200mg→400mg

600mg 剂量组：20mg→50mg→100mg→200mg→400mg→600mg

800mg 剂量组：20mg→50mg→100mg→200mg→400mg→600mg→800mg

1200mg 剂量组：20mg→50mg→100mg→200mg→400mg→600mg→800mg→1200mg。

AML 患者导入期按照如下进行，以下均采用每日递增方式一天口服给予一次，最后一个剂量为治疗

剂量:

- 200mg 剂量组: 100mg→200mg
- 400mg 剂量组: 100mg→200mg→400mg
- 600mg 剂量组: 100mg→200mg→400mg→600mg
- 800mg 剂量组: 100mg→200mg→400mg→800mg。

4. 有效性及安全性指标

有效性指标包括 CR 率、ORR、DOR、PFS、OS 等。

不良事件: 所有不良事件 (AE)、严重不良事件 (SAE) 和治疗相关不良事件 (TEAEs) 的发生情况, 具体例如包括不良反应等级、不良事件总体发生率等。

5. 试验结果

不良事件少, 式 I 化合物相关的不良事件 (TRAE) 主要为血液学不良事件和实验室检查值异常, 多为 1-2 级。

在 AML 患者中, ORR 为 25%~65%, CR 率为 25%~55%。400-600mg 剂量组中, ORR 为 56~70%, CR 率为 44%~60%。

在 MCL 患者中, ORR 为 45%~68%, CR 率为 15%~50%。200-600mg 剂量组中, ORR 为 45%~68%, CR 率为 14%~50%。

在 CLL/SLL 患者中, ORR 为 89%~95%, CR 率为 45%~55%。200-600mg 剂量组中, ORR 为 89%~95%, CR 率为 44%~55%。

在 DLBCL 患者中, ORR 为 40%~60%, CR 率为 40%~50%。200-600mg 剂量组中, ORR 为 40%~60%, CR 率为 40%~50%。

在 MCL、CLL/SLL、AML、DLBCL 患者中, 完全缓解例数/ (客观缓解例数+完全缓解例数) 达到 25%~100%。

部分疗效数据:

例如, 400-600mg 剂量组中, 已评价 AML 患者 9 例, 4 例获得 CR/CRi, 1 例获得 PR, ORR 为 56%, CR 率为 44%。

100-600mg 剂量组中, 已评价 MCL 患者 22 例, 3 例获得 CR, 8 例获得 PR, ORR 为 50%, CR 率为 14%。

200-600mg 剂量组中, 已评价 CLL/SLL 患者 27 例, 12 例获得 CR/CRi, 12 例获得 PR, ORR 为 89%, CR 率为 44%。

100-600mg 剂量组中, 已评价 DLBCL 患者 5 例, 2 例获得 CR, ORR 为 40%, CR 率 40%。

例如, 在已评价 MCL 患者中, 完全缓解例数/ (客观缓解例数+完全缓解例数) 达到 27%; 在已评价 CLL/SLL 患者中, 完全缓解例数/ (客观缓解例数+完全缓解例数) 达到 50%; 在已评价 AML 患者中, 完全缓解例数/ (客观缓解例数+完全缓解例数) 达到 71%。

既往接受过 (包括一线、二线、三线或四线) 或未接受过治疗的患者, 均可表现出获益 (例如可以较长时间表现获益, 疗效好, 副作用低)。

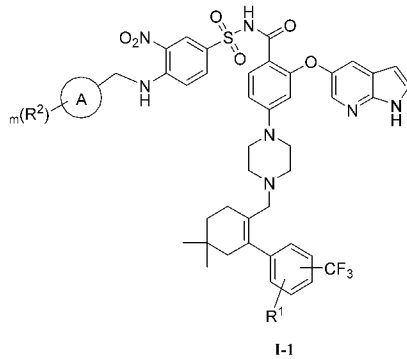
以下是代表性病例:

受试者 序号	病理类型	剂量组	既往治疗线数	最佳疗效
1	MCL	100mg	1	CR
2	MCL	200mg	1	PR

3	CLL/SLL	200mg	2	PR
4	CLL/SLL	400mg	1	PR
5	DLBCL	100mg	2	CR
6	DLBCL	400mg	1	CR
7	AML	400mg	2	CRi
8	AML	400mg	1	CRi
9	AML	800mg	2	PR
10	MCL	600mg	2	CR
11	MCL	400mg	3	CR
12	MCL	400mg	1	PR
13	MCL	400mg	4	PR
14	MCL	600mg	4	PR
15	CLL/SLL	400mg	1	CRi
16	CLL/SLL	400mg	2	CR
17	CLL/SLL	400mg	2	CRi
18	CLL/SLL	400mg	2	CR
19	CLL/SLL	400mg	2	CR
20	CLL/SLL	400mg	3	CR
21	CLL/SLL	400mg	4	PR

权利要求书

1. 一种用于治疗血液肿瘤的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物，所述 BCL-2 抑制剂或其可药用盐选自式 I-1 化合物或其可药用盐，



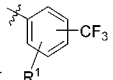
其中， R^1 选自氢、卤素或 C_{1-6} 烷基；

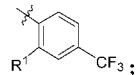
环 A 选自 5-6 元杂环烷基，

R^2 分别独立地选自 4-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-COR^a$ 、 $-SO_2R^b$ 、或任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

R^a 和 R^b 分别独立地选自 H、4-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、或 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选地被卤素、CN、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、或 $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$ 取代；

m 选自 0、1、2 或 3，所述血液肿瘤选自淋巴类肿瘤或髓系白血病。

2. 如权利要求 1 所述的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物，其中，结构片段  选自



任选地， R^1 选自氢、卤素或 C_{1-3} 烷基；

或者， R^1 选自氢、氟、氯或甲基；

或者， R^1 选自氢、氯或甲基；

任选地，环 A 选自 6 元杂环烷基；

或者，环 A 选自含一个或多个 O 原子的 6 元杂环烷基；

或者，环 A 选自二氧六环或吡喃环；

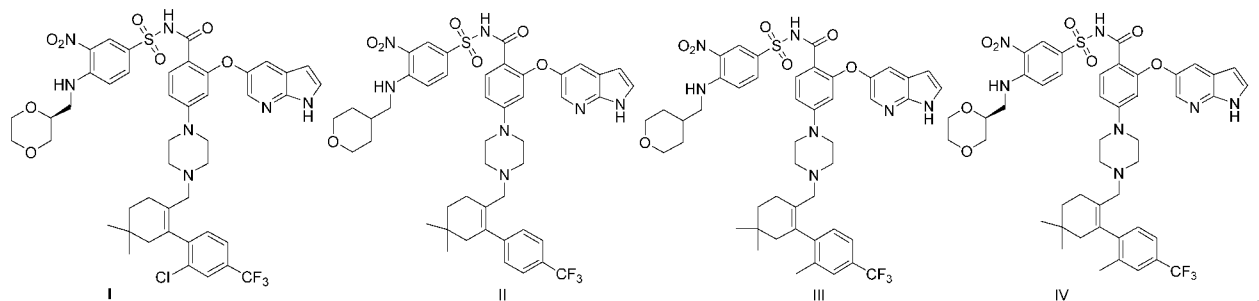
任选地， R^2 分别独立地选自 4-6 元杂环烷基、 C_{4-6} 环烷基、 $-COR^a$ 、 $-SO_2R^b$ 、或任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基；

任选地， R^a 和 R^b 分别独立地选自 H、4-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、或 C_{1-4} 烷基，所述 C_{1-4} 烷基任选地被卤素、CN、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC_{1-4} \text{ 烷基}$ 、或 $-OC_{1-4} \text{ 烷基}$ 取代；

任选地， R^2 分别独立地选自 $-C(O)H$ 、 $-COC(CH_3)_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-COCH_2CN$ 、 $-COCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2C_2F_5$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、四氢吡喃、单氧杂环丁烷、 $-SO_2$ -环丙烷、 $-CO$ -环丙烷、 $-CO$ -单氧杂环丁烷、 $-SO_2$ -单氧杂环丁烷、或 $-SO_2$ -环丁烷；

任选地，m 选自 0 或 1。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物，其中，所述 BCL-2 抑制剂或其可药用盐选自式 I、式 II、式 III、或式 IV 化合物或其可药用盐，



4. 如权利要求 1-3 任一项所述的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物，其中，所述血液肿瘤选自晚期血液肿瘤；
任选地，所述血液肿瘤选自复发和/或难治的血液肿瘤；
任选地，所述血液肿瘤选自复发和/或难治的晚期血液肿瘤；
任选地，所述血液肿瘤选自经组织学或细胞学明确诊断的血液肿瘤。
5. 如权利要求 1-4 任一项所述的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物，其中，所述血液肿瘤选自非霍奇金淋巴瘤或急性髓系白血病；
任选地，所述血液肿瘤选自套细胞淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤、或急性髓系白血病。
6. 如权利要求 1-5 任一项所述的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物，其中，所述血液肿瘤的患者为未接受过在先治疗方案的治疗的受试者；
任选地，所述血液肿瘤的患者已接受过一种或两种以上在先治疗方案的治疗；
任选地，所述血液肿瘤的患者选自既往至少接受过 1 种全身系统性治疗方案，最近一次治疗期间或完成后存在疾病进展或不耐受，或经充分治疗后没有出现缓解的受试者。
7. 如权利要求 1-6 任一项所述的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物，其中，所述 BCL-2 抑制剂或其可药用盐的每日或每次给药剂量选自 20-2000mg、20-1200mg 或 100-1200mg；
或者，每日或每次给药剂量选自 10-5000mg、或者 20-5000mg、或者 20-4000mg、或者 20-3000mg、或者 20-2000mg、或者 50-1500mg、或者 100-1200mg、或者 200-1000mg、或者 200-800mg、或者 200-600mg、或者 200-400mg；
或者，每日或每次给药剂量选自 10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg 或 2000mg、或上述任意值形成的范围中的任意值。
8. 如权利要求 1-7 任一项所述的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物，其中，所述 BCL-2 抑制剂或其可药用盐的给药频率选自每日 3 次、每日 2 次、每日 1 次、每两日 1 次、每三日 1 次、每四日 1 次、每五天 1 次、每六天 1 次、每一周 3 次、每一周 2 次、每一周 1 次、每两周 1 次、或每三周 1 次。
9. 如权利要求 1-8 任一项所述的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物，其中，所述 BCL-2 抑制剂或其可药用盐的给药为连续每天施用；
可选地，以单剂量或多剂量形式给药；
任选地，所述 BCL-2 抑制剂或其可药用盐的给药通过口服；
任选地，所述 BCL-2 抑制剂或其可药用盐的给药通过在开始用餐后 30 分钟内口服。
10. 如权利要求 1-9 任一项所述的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐、或其药物组合物，其中，在进行给药前，向患者施用至少一个梯度递增剂量的所述 BCL-2 抑制剂或其可药用盐，其中，第一梯度递增剂量低于用于治疗的所述 BCL-2 抑制剂或其可药用盐的每日或每次给药剂量；
任选地，向患者施用每日或每周梯度递增剂量的所述 BCL-2 抑制剂或其可药用盐；
任选地，所述至少一个梯度递增剂量包括第一梯度递增剂量和另外的梯度递增剂量，其中最后一个梯度递增剂量小于或等于用于治疗的所述 BCL-2 抑制剂或其可药用盐的每日或每次给药剂量；
任选地，施用所述每日梯度递增剂量的持续时间为 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、或 14 天、或上述任意值形成的范围的持续时间。
11. 一种用于治疗血液肿瘤的试剂盒，其中包含：含有权利要求 1-10 中任一项所述的 BCL-2 抑制剂或其可药用盐的药物组合物；任选地，还包含 BCL-2 抑制剂或其可药用盐的药物组合物的使用说明。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/088858

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/404(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D211/96(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: A61K C07D A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS; CNTXT; DWPI; VEN; ENTXTC; ENTXT; WPABS; CNKI; VCN; CJFD; 万方, WANFANG; ISI Web of Science; 读秀学术, DUXIU SCHOLAR; Springer; NCBI; ELiviser; 中国专利生物序列检索系统, Chinese Patent Biological Sequence Retrieval System; STNext; 正大天晴药业集团, 化合物structural formula search, 血液肿瘤, 髓系, AML, MCL, CLL, SLL, DLBCL, BCL-2, Chia tai tianqing pharmaceutical group		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 114369094 A (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 19 April 2022 (2022-04-19) description, paragraphs [0087], [0088], [0101], [0104], and [0106]	1-11
X	WO 2020238785 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 03 December 2020 (2020-12-03) description, page 8, last line, page 9, line 1, and page 15, paragraphs 4 and 6	1-11
X	WO 2020088442 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 07 May 2020 (2020-05-07) description, page 13, line 1, and page 21, paragraphs 5 and 6	1-11
X	WO 2019185025 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 03 October 2019 (2019-10-03) description, page 12, and page 19, paragraphs 5 and 6	1-11
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 July 2024		Date of mailing of the international search report 23 July 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/088858

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2022002290 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 06 January 2022 (2022-01-06) claims 1-34	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/088858

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
CN	114369094	A	19 April 2022	None		
WO	2020238785	A1	03 December 2020	EP	3978494 A1	06 April 2022
				EP	3978494 A4	19 April 2023
				US	2022220110 A1	14 July 2022
				JP	2022533740 A	25 July 2022
WO	2020088442	A1	07 May 2020	None		
WO	2019185025	A1	03 October 2019	None		
US	2022002290	A1	06 January 2022	EP	3858832 A1	04 August 2021
				EP	3858832 A4	08 June 2022
				BR	112021008323 A2	03 August 2021
				KR	20210086680 A	08 July 2021
				SG	11202104322 YA	28 May 2021
				AU	2019372640 A1	03 June 2021
				AU	2019372640 B2	04 August 2022
				JP	2022506442 A	17 January 2022
				JP	7473545 B2	23 April 2024
				IL	282632 A	30 June 2021
				IL	282632 B1	01 February 2024
				IL	282632 B2	01 June 2024
				MX	2021004856 A	13 October 2021
				WO	2020088442 A1	07 May 2020
				CA	3117849 A1	07 May 2020
				PH	12021550958 A1	29 November 2021

A. 主题的分类

A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/404(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D211/96(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: A61K C07D A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS;CNTXT;DWPI;VEN;ENTXTC;ENTXT;WPABS;CNKI;VCN;CJFD;万方; ISI Web of Science;读秀学术;Springer; NCBI;ELiviser; 中国专利生物序列检索系统;STNext: 正大天晴药业基团, 化合物结构式检索, 血液肿瘤, 髓系, AML, MCL, CLL, SLL , DLBCL, BCL-2, Chia tai tianqing pharmaceutical group

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 114369094 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2022年4月19日 (2022 - 04 - 19) 说明书第[0087]、[0088]、[0101]、[0104]、[0106]段	1-11
X	WO 2020238785 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD) 2020年12月3日 (2020 - 12 - 03) 说明书第8页最后1行, 第9页第1行, 第15页第4、6段	1-11
X	WO 2020088442 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD) 2020年5月7日 (2020 - 05 - 07) 说明书第13页第1行, 第21页第5、6段	1-11
X	WO 2019185025 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD) 2019年10月3日 (2019 - 10 - 03) 说明书第12页, 第19页第5、6段	1-11
A	US 2022002290 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD) 2022年1月6日 (2022 - 01 - 06) 权利要求1-34	1-11

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年7月19日

国际检索报告邮寄日期

2024年7月23日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

杨凤娇

电话号码 (+86) 0512-88995733

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/088858

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	114369094	A	2022年4月19日	无	
WO	2020238785	A1	2020年12月3日	EP	3978494 A1 2022年4月6日
				EP	3978494 A4 2023年4月19日
				US	2022220110 A1 2022年7月14日
				JP	2022533740 A 2022年7月25日
WO	2020088442	A1	2020年5月7日	无	
WO	2019185025	A1	2019年10月3日	无	
US	2022002290	A1	2022年1月6日	EP	3858832 A1 2021年8月4日
				EP	3858832 A4 2022年6月8日
				BR	112021008323 A2 2021年8月3日
				KR	20210086680 A 2021年7月8日
				SG	11202104322 YA 2021年5月28日
				AU	2019372640 A1 2021年6月3日
				AU	2019372640 B2 2022年8月4日
				JP	2022506442 A 2022年1月17日
				JP	7473545 B2 2024年4月23日
				IL	282632 A 2021年6月30日
				IL	282632 B1 2024年2月1日
				IL	282632 B2 2024年6月1日
				MX	2021004856 A 2021年10月13日
				WO	2020088442 A1 2020年5月7日
				CA	3117849 A1 2020年5月7日
				PH	12021550958 A1 2021年11月29日