



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114885603 A

(43) 申请公布日 2022.08.09

(21) 申请号 202080088934.9

M·波尔德纳德

(22) 申请日 2020.10.20

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(30) 优先权数据

62/923,955 2019.10.21 US

专利代理师 胡晨曦 黄革生

63/011,147 2020.04.16 US

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/5377 (2006.01)

2022.06.20

A61P 35/02 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/056409 2020.10.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/080936 EN 2021.04.29

(71) 申请人 新基公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 P·贾纳德哈南 S·卡斯布哈特拉

A·洛佩兹-吉罗纳

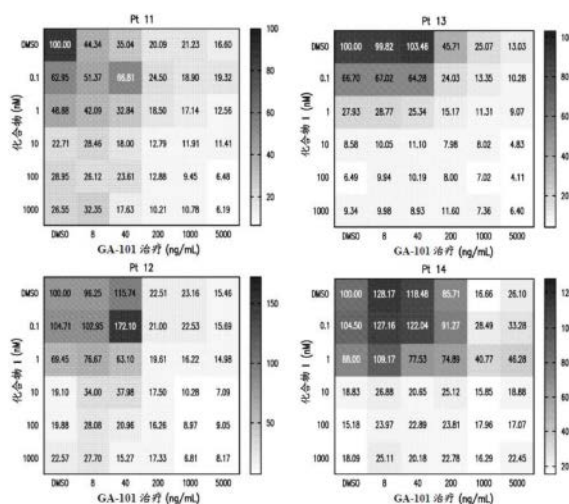
权利要求书4页 说明书41页 附图2页

(54) 发明名称

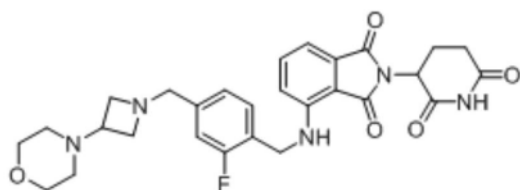
使用2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮治疗慢性淋巴细胞白血病的方法

(57) 摘要

本文提供了使用单独的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐或其与奥妥珠单抗的组合治疗、预防或管理慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的方法。



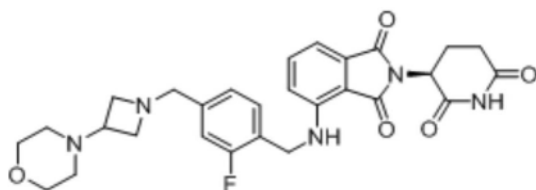
1. 治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 的方法, 包含向有此需要的个体施用治疗有效量的下式的化合物3:



3,

或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。

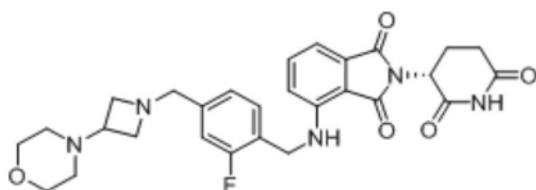
2. 治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 的方法, 包含向有此需要的个体施用治疗有效量的下式的化合物1:



1,

或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。

3. 治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 的方法, 包含向有此需要的个体施用治疗有效量的下式的化合物2:



2,

或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。

4. 权利要求1-3任一项的方法, 其中所述CLL/SLL为复发性或难治性CLL/SLL。

5. 权利要求4的方法, 其中所述CLL/SLL对至少两种先前疗法为复发性或难治性的。

6. 权利要求5的方法, 其中先前疗法的至少一种为布鲁顿氏酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂、磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂或维奈托克。

7. 权利要求6的方法, 其中BTK抑制剂为依鲁替尼、阿卡替尼、扎努布替尼或替拉鲁替尼。

8. 权利要求1-3任一项的方法, 其中CLL为新近诊断的。

9. 权利要求1-8任一项的方法, 其中通过口服施用所述化合物。

10. 权利要求1-9任一项的方法, 其中将所述化合物每日1次施用, 持续5天, 随后是2天休息。

11. 权利要求1-9任一项的方法, 其中将所述化合物每日1次施用, 持续7天, 随后是7天休息。

12. 权利要求1-9任一项的方法,其中将所述化合物每日1次施用,持续5天,随后是9天休息。

13. 权利要求1-9任一项的方法,其中将所述化合物每日1次施用,持续14天,随后是14天休息。

14. 权利要求1-9任一项的方法,其中将所述化合物每日1次施用,持续21天,随后是7天休息。

15. 权利要求1-9任一项的方法,其中在7天周期的第1-5天、在7天周期的第1-3天、在14天周期的第1-5天、在14天周期的第1-7天、在14天周期的第1-10天、在28天周期的第1-7天和第15-21天、在28天周期的第1-21天或在28天周期的第1-14天施用所述化合物。

16. 权利要求1-13任一项的方法,其中以每天约0.1mg、约0.2mg、约0.4mg、约0.6mg、约0.8mg、约1.2mg或约1.6mg的量施用所述化合物。

17. 权利要求1-16任一项的方法,还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

18. 权利要求17的方法,其中奥妥珠单抗通过静脉内施用。

19. 权利要求18的方法,其中在第一个28天周期的第1天以约100mg、在第一个28天周期的第2天以约900mg和在第一个28天周期的第8和第15天的每一天并且在第二至第六个28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗。

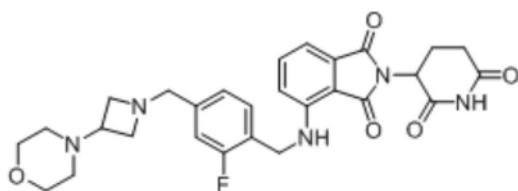
20. 权利要求17的方法,包含:(i)在第一个28天周期(“周期1”)的第1天以约100mg、第2天以约900mg和第8和第15天的每一天以约1000mg的剂量,并且在随后的28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗;和(ii)从周期1的第15天开始,以下述周期施用化合物1:每日1次,持续7天,随后是7天休息。

21. 权利要求17的方法,包含:(i)在第一个28天周期(“周期1”)的第1天以约100mg、第2天以约900mg和第8和第15天的每一天以约1000mg的剂量,并且在随后的28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗;和(ii)从周期1的第15天开始,以下述周期施用化合物1:每日1次,持续5天,随后是9天休息。

22. 权利要求17的方法,包含:(i)在第一个28天周期(“周期1”)的第1天以约100mg、第2天以约900mg和第8和第15天的每一天以约1000mg的剂量,并且在随后的28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗;和(ii)从周期1的第15天开始,以下述周期施用化合物1:每日1次,持续14天,随后是14天休息。

23. 权利要求17的方法,包含:(i)在第一个28天周期(“周期1”)的第1天以约100mg、第2天以约900mg和第8和第15天的每一天以约1000mg的剂量,并且在随后的28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗;和(ii)从周期1的第15天开始,以下述周期施用化合物1:每日1次,持续21天,随后是7天休息。

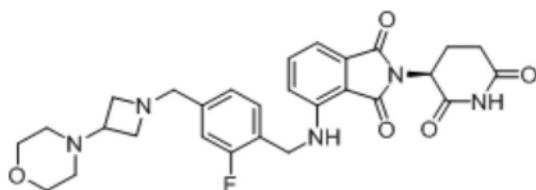
24. 用于治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)的方法中的化合物,其中所述化合物为下式的化合物3:



3,

或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐，其中该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的所述化合物。

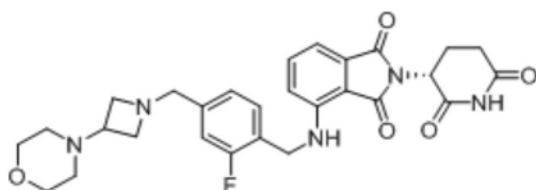
25. 用于治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 的方法中的化合物，其中所述化合物为下式的化合物1：



1,

或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐，其中该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的所述化合物。

26. 用于治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 的方法中的化合物，其中所述化合物为下式的化合物2：



2,

或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐，其中该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的所述化合物。

27. 用于权利要求24-26任一项的用途的化合物，其中CLL/SLL为复发性或难治性CLL/SLL。

28. 用于权利要求27的用途的化合物，其中CLL/SLL对至少两种先前疗法为复发性或难治性的。

29. 用于权利要求28的用途的化合物，其中先前疗法的至少一种为布鲁顿氏酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂、磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂或维奈托克。

30. 用于权利要求29的用途的化合物，其中BTK抑制剂为依鲁替尼、阿卡替尼、扎努布替尼或替拉鲁替尼。

31. 用于权利要求24-26任一项的用途的化合物，其中CLL为新近诊断的。

32. 用于权利要求24-31任一项的用途的化合物，其中通过口服施用所述化合物。

33. 用于权利要求24-32任一项的用途的化合物，其中将所述化合物每日1次施用，持续

5天,随后是2天休息。

34. 用于权利要求24-32任一项的用途的化合物,其中将所述化合物每日1次施用,持续7天,随后是7天休息。

35. 用于权利要求24-32任一项的用途的化合物,其中将所述化合物每日1次施用,持续5天,随后是9天休息。

36. 用于权利要求24-32任一项的用途的化合物,其中将所述化合物每日1次施用,持续14天,随后是14天休息。

37. 用于权利要求24-32任一项的用途的化合物,其中将所述化合物每日1次施用,持续21天,随后是7天休息。

38. 用于权利要求24-32任一项的用途的化合物,其中在7天周期的第1-5天、在7天周期的第1-3天、在14天周期的第1-5天、在14天周期的第1-7天、在14天周期的第1-10天、在28天周期的第1-7天和第15-21天、在28天周期的第1-21天或在28天周期的第1-14天施用所述化合物。

39. 用于权利要求24-35任一项的用途的化合物,其中以每天约0.1mg、约0.2mg、约0.4mg、约0.6mg、约0.8mg、约1.2mg或约1.6mg的量施用所述化合物。

40. 用于权利要求24-39任一项的用途的化合物,其中该方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

41. 用于权利要求40的用途的化合物,其中奥妥珠单抗通过静脉内施用。

42. 用于权利要求41的用途的化合物,其中在第一个28天周期的第1天以约100mg、在第一个28天周期的第2天以约900mg和在第一个28天周期的第8和第15天的每一天并且在第二至第六个28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗。

43. 用于权利要求40的用途的化合物,其中所述方法包含:(i)在第一个28天周期(“周期1”)的第1天以约100mg、第2天以约900mg和在第8和第15天的每一天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗,并且在随后的28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗;和(ii)从周期1的第15天开始,以下述周期施用化合物1:每日1次,持续7天,随后是7天休息。

44. 用于权利要求40的用途的化合物,其中所述方法包含:(i)在第一个28天周期(“周期1”)的第1天以约100mg、第2天以约900mg和在第8和第15天的每一天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗,并且在随后的28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗;和(ii)从周期1的第15天开始,以下述周期施用化合物1:每日1次,持续5天,随后是9天休息。

45. 用于权利要求40的用途的化合物,其中所述方法包含:(i)在第一个28天周期(“周期1”)的第1天以约100mg、第2天以约900mg和在第8和第15天的每一天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗,并且在随后的28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗;和(ii)从周期1的第15天开始,以下述周期施用化合物1:每日1次,持续14天,随后是14天休息。

46. 用于权利要求40的用途的化合物,其中所述方法包含:(i)在第一个28天周期(“周期1”)的第1天以约100mg、第2天以约900mg和在第8和第15天的每一天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗,并且在随后的28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗;和(ii)从周期1的第15天开始,以下述周期施用化合物1:每日1次,持续21天,随后是7天休息。

使用2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮治疗慢性淋巴细胞白血病的方法

[0001] 本申请要求于2019年10月21日提交的美国临时申请号62/923,955和2020年4月16日提交的美国临时申请号63/011,147的优先权,将其各自的全部内容通过引用并入本文。

[0002] 领域

[0003] 本文提供了使用单独的2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体(isotopolog)或药学上可接受的盐或其与奥妥珠单抗(obinutuzumab)的组合治疗、预防或管理慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的方法。

[0004] 背景

[0005] 癌症的主要特征在于源自给定正常组织的异常细胞数量的增加、这些异常细胞对邻近组织的侵袭或恶性细胞向局部淋巴结和远端部位的淋巴性或血源性传播。临床数据和分子生物学研究表明,癌症是一个多步骤过程,其开始于较小的肿瘤前变化,这可能在某些情况下进展至瘤形成。肿瘤性病灶可能进行克隆演变并发展一种逐增的侵袭、生长、转移和异质性的能力,尤其是在该肿瘤细胞逃避了宿主的免疫监视的条件下。目前的癌症治疗可能包括手术、化疗、激素治疗和/或放射治疗,以根除患者体内的肿瘤细胞。Rajkumar等人在Nature Reviews Clinical Oncology 11,628-630 (2014)中讨论了癌症治疗的最新进展。

[0006] 对患者来说,目前所有的癌症治疗方法都可能有显著的缺点。例如,手术可能会由于患者的健康而无法实施或可能是患者不可接受的。另外,手术可能无法彻底清除肿瘤组织。放射疗法只有当肿瘤组织显示出对辐射比正常组织更高的灵敏度时才有效。放射疗法也可经常引起严重的副作用。激素疗法很少作为单一药物使用。虽然激素疗法可能有效,但是它经常在其他治疗方法已除去大部分癌细胞之后被用于预防或延缓癌症的复发。

[0007] 尽管有多种化疗剂可用,但化疗仍有很多缺点。几乎所有的化疗剂都是有毒的,而且化疗引起显著并且通常是危险的副作用,包括严重的恶心、骨髓抑制和免疫抑制。此外,即使组合施用化疗剂,许多肿瘤细胞还是对化疗剂具有抗性或产生抗性。事实上,对治疗方案中使用的特定化疗剂具有抗性的这些细胞往往被证明是耐其他药物的,即使这些药剂以不同于在特定的治疗中所使用的那些药物的机制起作用。这种现象被称为多药耐药性。由于耐药性,许多癌症对标准化疗治疗方案证明或出现了难治性。

[0008] 慢性淋巴细胞白血病(CLL)是一种淋巴增殖性恶性肿瘤,其特征在于在血液、骨髓和淋巴组织中逐渐积累形态成熟但功能无能的B淋巴细胞,其具有独特的分化簇(CD)CD19+、CD5+和CD23+表型。其为北美和欧洲最常见的白血病,每年发病率为每100,000人4.0例,主要影响中位年龄显示为72岁的老年患者。CLL的临床病程从长期生存超过12年的惰性疾病到中位生存期为2年的侵袭性疾病不等,并受到表现阶段和某些疾病特异性特征(如细胞遗传学异常)的影响。当前的临床过程和预后反映了不断发展的治疗前景,包括展现出可获得的用于治疗CLL的新兴药物。尽管最近引入了几种高效药物,但对于未接受同种异体干细胞移植的患者来说,CLL仍然是一种无法治愈的疾病,且因此需要开发替代的和额外的治疗

选择。

[0009] CLL/SLL的分子发病机制是一个复杂的、多方面的过程,其特征在于特定的遗传畸变,并且代表了包括B细胞受体和凋亡途径在内的细胞信号传导途径的改变汇集以及肿瘤免疫微环境的影响。当疾病主要表现在血液中时,使用术语CLL,而当主要牵涉淋巴结时,使用术语小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)。特别地,国际研讨会有关慢性淋巴细胞白血病(iwCLL)标准所定义的SLL为患者的可被诊断为CLL的一种疾病,但代表相对正常的外周淋巴计数,并且需要存在淋巴结病和/或脾肿大。与通常在血液和骨髓以及其他疾病部位例如淋巴结、脾和结节外部位中发现的CLL相反,患有SLL的患者外周血中的表现不明显。

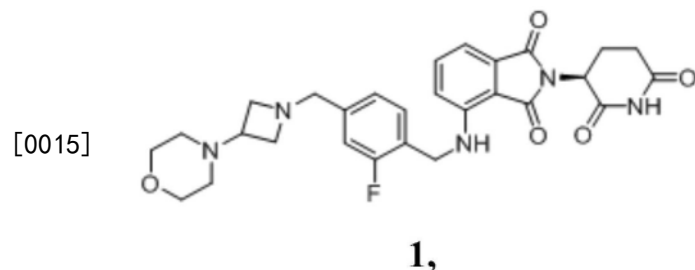
[0010] 如几种新的靶向药物例如依鲁替尼(ibrutinib)和维奈托克(venetoclax)的近期监管机构批准所证明的,CLL治疗领域正在发展。然而,尽管有这些较新的药物可供使用,但患者仍会继续复发或难以治疗。此外,与没有这些特征的患者相比,具有较差的风险细胞遗传学特征的患者持续存在较差的结果。CLL的改进的和新的联合治疗仍将是重要的医疗需求。此外,靶向疗法的使用增加引发了新突变的出现,这些突变已被证明会赋予对治疗的抗性。例如,对BTK抑制剂依鲁替尼的耐药性已经与BTK结合位点的突变或导致自主的B-细胞受体活性的突变相关联。因此,探索具有新机制的药物对于为可能对新的靶向药物产生耐药性的患者提供具有独特作用机制(MOA)的治疗选择来说非常重要。

[0011] 本申请的该部分中引用或标识的任何参考文献不解释为承认该参考文献是本申请的现有技术。

[0012] 简述

[0013] 本文提供使用单独的2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吲哚-1,3-二酮或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐或其与奥妥珠单抗的组合治疗、预防或管理CLL/SLL的方法。

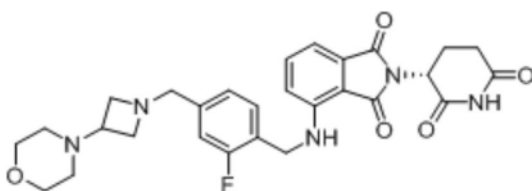
[0014] 在某些实施方案中,本文提供一种治疗CLL/SLL的方法,包含向有此需要的个体施用治疗有效量的具有下式的化合物1:



[0016] 或其互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐。

[0017] 在某些实施方案中,本文提供一种治疗CLL/SLL的方法,包括向有此需要的个体施用治疗有效量的具有下式的化合物2:

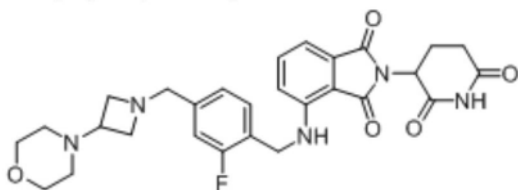
[0018]

**2,**

[0019] 或其互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐。

[0020] 在某些实施方案中,本文提供一种治疗CLL/SLL的方法,包括向有此需要的个体施用治疗有效量的具有下式的化合物3:

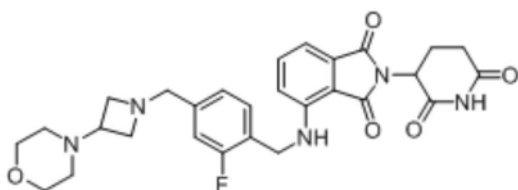
[0021]

**3,**

[0022] 或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐。

[0023] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 的方法中的化合物,其中该化合物为下式的化合物3:

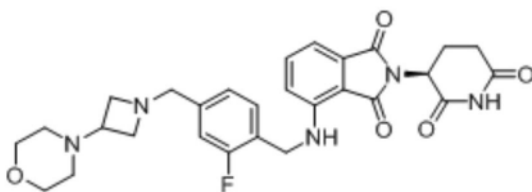
[0024]

**3,**

[0025] 或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐,其中该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的所述化合物。

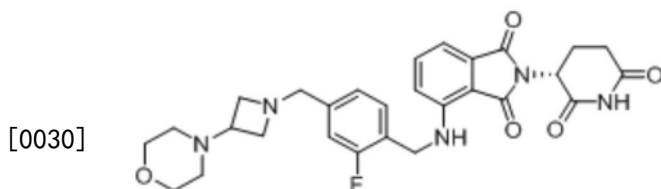
[0026] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 的方法中的化合物,其中该化合物为下式的化合物1:

[0027]

**1,**

[0028] 或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐,其中该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的所述化合物。

[0029] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 的方法中的化合物,其中该化合物为下式的化合物2:



2.

[0031] 或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐,其中该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的所述化合物。

[0032] 在某些实施方案中,CLL/SLL为复发性或难治性CLL/SLL。

[0033] 在某些实施方案中,本文提供的方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

[0034] 本文的实施方案可以通过参考详细描述和用于举例说明非限制性实施方案的实施例得到更完整地理解。

[0035] 附图简述

[0036] 图1举例说明了用化合物1与奥妥珠单抗联合治疗后的归一化的肿瘤细胞百分比的热图。

[0037] 详细描述

[0038] 定义

[0039] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的相同含义。所有专利、申请、公开的申请和其他出版物均通过引用整体并入作为参考。本文中一个术语有多种定义时,除非另有说明,以本部分为准。

[0040] 如本文以及说明书和所附权利要求中所使用的,除非上下文另有明确说明,否则不定冠词“一个”和“一种”以及定冠词“该”包括复数和单数指代物。

[0041] 如本文所用,术语“包括”和“包含”可以互换使用。术语“包括”和“包含”应被解释为指定存在所提及的所述特征或组分,但不排除存在或添加一个或多个特征或组分或其组合。此外,术语“包括”和“包含”旨在包括术语“由……组成”所涵盖的示例。因此,可以使用术语“由……组成”代替术语“包括”和“包含”以提供本发明的更具体的实施方案。

[0042] 术语“由……组成”的含义是指一个主题至少具有90%、95%、97%、98%或99%的所述特征或其所包含的组分。在另一个实施方案中,术语“由……组成”从任何后续叙述的范围中排除任何其他特征或组分,但对要实现的技术效果是必不可少的那些特征或组分除外。

[0043] 如本文所用,术语“或”将被解释为包含性的“或”,含义为任何一个或任何组合。因此,“A、B或C”指以下任何一项:“A;B;C;A和B;A和C;B和C;A、B和C”。只有当元件、功能、步骤或行为的组合在某些方面具有内在的互斥性时,才会出现此定义的例外情况。

[0044] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸或碱制备的盐,包括无机酸和碱以及有机酸和碱。本文提供的化合物的适合的可药用碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成的金属盐或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因制成的有机盐。适合的无毒酸包括但不限于无机和有机酸,例如乙酸、藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺

酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。其它的是本领域内已知的,参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing,Easton PA(1990)或Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing,Easton PA(1995)。

[0045] 如本文所用且除非另有说明,术语“立体异构体”或“立体异构体纯”是指化合物的一种立体异构体,其基本上不含该化合物的其他立体异构体。例如,具有一个手性中心的立体异构体纯化合物将基本上不含该化合物的相对映异构体。具有两个手性中心的立体异构体纯化合物将基本上不含该化合物的其他非对映异构体。常规的立体异构体纯化合物包含大于约80%重量的化合物的一种立体异构体和小于约20%重量的化合物的其他立体异构体、大于约90%重量的化合物的一种立体异构体和小于约10%重量的化合物的其他立体异构体、大于约95%重量的化合物的一种立体异构体和小于约5%重量的化合物的其他立体异构体、大于约97%重量的化合物的一种立体异构体和小于约3%重量的化合物的其他立体异构体。化合物可以具有手性中心并且可以作为外消旋物、单独的对映异构体或非对映异构体及其混合物存在。所有此类异构体形式、包括其混合物均包括在本文提供的实施方案内。

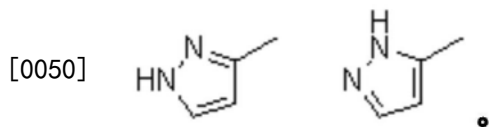
[0046] 此类化合物的立体异构纯形式的使用,以及那些形式的混合物的使用,包括在本文提供的实施方案中。例如,包含等量或不等量的特定化合物的对映异构体的混合物可用于本文提供的方法和组合物中。这些异构体可以通过不对称合成或使用标准技术如手性柱或手性拆分剂拆分。参见例如Jacques,J.等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience,New York,1981);Wilens,S.H.等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);Wilens,S.H.,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN,1972);Todd,M.,Separation Of Enantiomers:Synthetic Methods(Wiley-VCH Verlag GmbH&Co.KGaA,Weinheim,Germany,2014);Toda,F.,Enantiomer Separation:Fundamentals and Practical Methods(Springer Science&Business Media,2007);Subramanian,G.Chiral Separation Techniques:A Practical Approach(John Wiley&Sons,2008);Ahuja,S.,Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products(John Wiley&Sons,2011)。

[0047] 应当理解,本文提供的化合物可包含手性中心。这种手性中心可以是(R)或(S)构型,或者可以是它们的混合物。应当理解,本文提供的化合物的手性中心可以在体内经历差向异构化。因此,本领域技术人员将认识到,对于在体内经历差向异构化的化合物而言,以其(R)形式的化合物的施用与以其(S)形式的化合物的施用是等效的。

[0048] 光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分,例如在手性固定相上的色谱法。

[0049] “互变异构体”是指彼此平衡的化合物的异构形式。异构体形式的浓度将取决于发现化合物的环境并且可以根据例如化合物是固体还是在有机溶液或水溶液中而不同。例

如,在水溶液中,吡唑可能表现出以下异构形式,它们被称为彼此的互变异构体:



[0051] 正如本领域技术人员容易理解的那样,多种官能团和其他结构可能表现出互变异构现象,并且化合物的所有互变异构体都在本文提供的化合物的范围内。

[0052] 还应注意,本文提供的化合物可在一个或多个原子处包含非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素进行放射性标记,例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)或碳-14(^{14}C),或者可以是同位素富集的,例如氘(^2H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)富集的。如本文所用,“同位素变体”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集”是指具有不同于该原子的天然同位素组成的同位素组成的原子。“同位素富集”还可以指含有至少一个具有不同于该原子的天然同位素组成的同位素组成的原子的化合物。术语“同位素组成”是指给定原子存在的每种同位素的量。放射性标记的和同位素富集的化合物可用作治疗剂,例如癌症治疗剂,研究试剂,例如结合测定试剂和诊断剂,例如体内显像剂。化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,都旨在包含在如本文提供的化合物的范围内。在一些实施方案中,本文提供的是化合物的同位素变体,例如,同位素变体是富含氘、碳-13(^{13}C)和/或氮-15(^{15}N)的化合物。如本文所用,“氘化的”是指其中至少一个氢(H)已被氘(由D或 ^2H 表示)置换的化合物,即该化合物在至少一个位置富含氘。

[0053] 应当理解,与立体异构或同位素组成无关,本文提供的每种化合物都可以以本文提供的任何可药用盐的形式提供。同样,应当理解同位素组成可独立于本文提供的每种化合物的立体异构体组成而变化。此外,同位素组成虽然受限于存在于相应化合物或其盐中的那些元素,但可以另外独立于相应化合物的可药用盐的选择而变化。

[0054] 需要注意的是,如果所描绘的结构与该结构的名称之间存在差异,则应赋予所描绘的结构更大的权重。

[0055] 如本文所用以及除非另行指明,术语“治疗”指缓解(全部或部分)病症、疾病或病况或者与病症、疾病或病况相关的一种或多种症状,或者减缓或阻止那些症状的进一步进展或恶化,或者缓解或根除所述病症、疾病或病况自身的病因。

[0056] 如本文所用以及除非另行指明,术语“预防”指延迟和/或防止病症、疾病或病况(全部或部分)的发作、复发或扩散;防止个体患上病症、疾病或病况;或降低个体罹患病症、疾病或病况的风险。

[0057] 如本文所用以及除非另行指明,术语“管理”包括预防曾罹患特定疾病或病症的患者复发所述疾病或病症,延长曾罹患该疾病或病症的患者保持缓解的时间,减少患者的死亡率,和/或维持与所管理的疾病或病症相关的症状的严重性降低或避免发生。

[0058] 如本文所用且除非另有说明,与化合物相关的术语“有效量”是指能够治疗、预防或管理病症、疾病或病况或其症状的量。

[0059] 如本文所用且除非另有说明,术语“个体”或“患者”包括动物,包括但不限于动物例如牛、猴、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠,在一个实施方案中个体为哺乳动物,在另一个实施方案中为人。

[0060] 如本文所用且除非另有说明,术语“复发”是指对治疗有应答(例如达到完全应

答),然后发生进展的病症、疾病或病况。所述治疗可以包括一线或多线的疗法。在一个实施方案中,所述病症、疾病或病况先前已经用一线或多线疗法治疗。在另一个实施方案中,所述病症、疾病或病况先前已经用一线、二线、三线或四线疗法治疗。

[0061] 如本文所用且除非另有说明,术语“难治性的”是指对包括一线或多线疗法的先前治疗没有反应的病症、疾病或病况。在一个实施方案中,所述病症、疾病或病况先前已经用一、二、三或四线疗法治疗过。在一个实施方案中,所述病症、疾病或病况先前已经用两个或多个治疗线治疗过,并且对最近的包含全身治疗的方案低于完全应答(CR)。

[0062] 在一个实施方案中,“复发性或难治性”CLL/SLL可以指先前已经用一线或多线疗法治疗的CLL/SLL。在一个实施方案中,复发性或难治性CLL/SLL为先前已经用一线、二线、三线或四线疗法治疗的CLL/SLL。在一个实施方案中,复发性或难治性CLL/SLL为先前已经用两线或多线疗法治疗的CLL/SLL。在一个实施方案中,复发性或难治性CLL/SLL为先前已经用B-细胞受体信号传导抑制剂治疗的CLL/SLL。在一个实施方案中,复发性或难治性CLL/SLL对B-细胞受体信号传导抑制剂为复发性或难治性的。在一个实施方案中,复发性或难治性CLL/SLL为先前已经用布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂治疗的CLL/SLL。在一个实施方案中,复发性或难治性CLL/SLL对于BTK抑制剂为复发性或难治性的。在一个实施方案中,BTK抑制剂为依鲁替尼。在一个实施方案中,BTK抑制剂为阿卡替尼(acalabrutinib)。在一个实施方案中,BTK抑制剂为扎努布替尼(zanubrutinib)。在一个实施方案中,BTK抑制剂为替拉鲁替尼(tirabrutinib)。在一个实施方案中,复发性或难治性CLL/SLL为先前已经用磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂治疗的CLL/SLL。在一个实施方案中,复发性或难治性CLL/SLL对PI3K抑制剂为复发性或难治性的。在一个实施方案中,PI3K抑制剂为杜韦利西布(duvelisib)。在一个实施方案中,PI3K抑制剂为艾达拉里斯(idelalisib)。在一个实施方案中,复发性或难治性CLL/SLL为先前已经用维奈托克治疗的CLL/SLL。在一个实施方案中,复发性或难治性CLL/SLL对维奈托克为复发性或难治性的。在一个实施方案中,复发性或难治性CLL/SLL为先前已经用奥妥珠单抗治疗的CLL/SLL。在一个实施方案中,复发性或难治性CLL/SLL对奥妥珠单抗为复发性或难治性的。

[0063] 就癌症而言,可通过以下情况来评估抑制作用:抑制疾病进展、抑制肿瘤生长、减少原发性肿瘤、缓解肿瘤相关症状、抑制肿瘤分泌因子、延缓原发性或继发性肿瘤的出现、减缓原发性或继发性肿瘤的发展、减少原发性或继发性肿瘤的发生、减缓或降低疾病继发效应的严重程度、阻止肿瘤生长和肿瘤消退、增加进展时间(TTP)、增加无进展生存期(PFS)、增加总生存期(OS)等。本文使用的OS指从治疗开始到因任何原因死亡的时间。本文使用的TTP是指从治疗开始到肿瘤进展的时间;TTP不包括死亡。在一个实施方案中,PFS是指从治疗开始到肿瘤进展或死亡的时间。在一个实施方案中,PFS指从化合物的第一次给药到任何原因引起的疾病进展或死亡的第一次发生的时间。在一个实施方案中,使用卡普兰-迈耶估计法用电脑计算PFS速率。无事件生存期(EFS)是指从治疗开始到任何治疗失败的时间,包括疾病进展、因任何原因中断治疗或死亡。在一个实施方案中,总体应答率(ORR)指实现应答的患者的百分比。在一个实施方案中,ORR表示获得完全应答和部分应答的患者百分比之和。在一个实施方案中,ORR表示其最佳应答 $\geq$ 部分应答(PR)的患者百分比。在一个实施方案中,应答持续时间(DoR)是从获得应答到复发或疾病进展的时间。在一个实施方案中,DoR是从实现应答 $\geq$ 部分应答(PR)直到复发或疾病进展的时间。在一个实施方案中,DoR

是从第一次应答记录到第一次进行性疾病或死亡记录的时间。在一个实施方案中,DoR是从第一次应答 $\geq$ 部分应答(PR)的记录直到第一次进行性疾病或死亡记录的时间。在一个实施方案中,应答时间(TTR)指从化合物的第一次给药到应答的第一次记录的时间。在一个实施方案中,TTR是指从化合物的第一次给药到第一次应答 $\geq$ 部分应答(PR)的记录的时间。在极端情况下,完全抑制在本文中称为预防或化学预防。在本文中,术语“预防”既包括预防临床明显的癌症的发病,也包括预防癌症临床前明显阶段的发病。该定义还包括预防转化为恶性细胞或阻止或逆转癌前细胞向恶性细胞的进展。这包括对那些有患癌症风险的人进行预防性治疗。

[0064] 在一个实施方案中,可以通过有关慢性淋巴细胞白血病标准的国际研讨会评估CLL/SLL的治疗应答(参见Hallek,M等人,iwCLL guidelines for diagnosis,indications for treatment,response assessment,and supportive management of CLL.Blood,131(25),2745-2760(2018))(表1)。在一个实施方案中,可以通过淋巴瘤应答标准的国际研讨会评估CLL/SLL的治疗应答(参见Cheson BD,Fisher RI,Barrington SF,Cavalli F,Schwartz LH,Zucca E等人,Recommendations for initial evaluation,staging,and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma:the Lugano classification.J Clin Oncol.2014;32(27):3059-3068)(表1a)。

[0065] 表1:慢性淋巴细胞白血病患者治疗后的应答定义

[0066]

组	参数	CR	PR	PD	SD
A	淋巴结	无 > 1.5 cm	减小 $\geq 50\%$ (相比基线) ^a	相比基线或相比应答增加 $\geq 50\%$	改变 -49% 至 +49%
	肝和/或脾尺寸 ^b	脾尺寸, < 13 cm; 肝尺寸正常	减小 $\geq 50\%$ (相比基线)	相比基线或相比应答增加 $\geq 50\%$	改变 -49% 至 +49%
	全身症状	无	任何	任何	任何
	循环淋巴细胞计数	正常	相比基线减少 $\geq 50\%$	超过基线增加 $\geq 50\%$	改变 -49% 至 +49%
B	血小板计数	$\geq 100 \times 10^9/L$	$\geq 100 \times 10^9/L$ 或超过基线增加 $\geq 50\%$	相比继发于 CLL 的基线下降 $\geq 50\%$	改变 -49% 至 +49%
	血红蛋白	≥ 11.0 g/dL (未输血且不含促红细胞生成素)	≥ 11.0 g/dL 或超过基线增加 $\geq 50\%$	相比继发于 CLL 的基线降低 > 2 g/dL	增加 11.0 g/dL 或相比基线增加 < 50%, 或减少 < 2 g/dL
	骨髓	正常细胞, 无 CLL 细胞, 无 B 淋巴结节	存在 CLL 细胞或 B 淋巴结节, 或未完成	在连续活检中 CLL 细胞增加 $\geq 50\%$	骨髓浸润无改变

[0067] CR=完全缓解(必须满足所有标准);PD=进展性疾病(必须满足A组或B组标准中的至少一项);PR=部分缓解(对于PR,如果先前异常,至少A组2个参数和B组1个参数需要改善;如果A组和B组只有1个参数在治疗前有异常,则只需要1个改善);SD=稳定疾病(必须满足所有标准;仅全身症状不能定义PD)。

[0068] ^a6个或更少淋巴结的乘积之和(临床试验中通过CT扫描和体格检查或在一般实践中通过体格检查评估)。

[0069] ^b如果<13cm,则认为脾脏尺寸正常。对于正常肝脏的尺寸,国际上还没有确定的共识;因此,应在临床试验中通过成像和手动触诊评估肝脏尺寸,并根据研究方案中使用的定义进行记录。

[0070] 表1a:应答评估的修订标准概述

[0071]

应答类别	基于 PET-CT 的应答	基于 CT 的应答
CR	完全代谢应答 在 5PS 上有或没有残留肿块的情况下得分 1、2 或 3 即使有持续性肿块，完全的代谢应答也被认为是完全缓解	目标结节/结节肿块必须回归到最长直径 ≤ 1.5 cm 无淋巴外病变部位
PR	部分代谢应答 与基线和任何尺寸的残余肿块相比，摄取减少的分数为 4 或 5	以下所有内容： 多达 6 个目标的可测量结节和结节外部位的 SPD 降低 $\geq 50\%$ 脾脏超出正常的长度必须退化 $> 50\%$
SD	无代谢应答 与基线相比，FDG 摄取没有显著变化，得分 4 或 5	多达 6 个主要的、可测量的淋巴结和结外部位的 SPD 比基线下降 $< 50\%$ 不满足 PD 标准

[0072]

PD	进行性代谢疾病 4 或 5 分，摄取强度较基线增加和/或与淋巴瘤一致的新的 FDG-avid 病灶 骨髓：新的或复发的 FDG-avid 病灶	以下至少 1 项： 单个结节/病变必须异常，具有： 最长直径 > 1.5 cm 并从最低点增加 $\geq 50\%$ 和 相比最低点增加最长直径或最短直径 在脾肿大的情况下，脾长度必须比基线增加超过其先前增加程度的 50%以上 新发或复发的脾肿大 先前存在的未测量病变的新的或明显的进展 先前已解决的病变的重新生长 骨髓：新发或复发的受累
----	---	--

[0073] 缩写：5PS：5分制标准；CR＝完全应答；CT＝计算机体层摄影；FDG＝氟脱氧葡萄糖；PET＝正电子发射断层摄影术；PR＝部分应答；PD＝进行性疾病；SD＝稳定疾病；SPD＝多个病变的垂直直径的乘积之和。

[0074] 在一个实施方案中，CLL/SLL的治疗应答可以通过美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG) 的行为状态进行评估 (表2)。

[0075] 表2:ECOG行为状态

[0076]

等级	ECOG
0	完全活跃，能够不受限制地进行所有疾病前的行为。
1	体力紧张性活动受限，但可以走动，并且能够进行轻松或久坐性质的工作，例如灯塔工作、办公室工作。
2	能走动且能够自理，但不能进行任何工作活动。起床和约超过 50% 的清醒状态时间。
3	只能进行有限的自我护理，50% 以上的清醒状态都被限制在床上或椅子上。
4	完全失能。不能进行任何自我护理。完全被限制在床上或椅子上。
5	死亡。

[0077] ECOG=美国东部肿瘤协作组,Robert Comis,MD,Group Chair。

[0078] 来源:Oken M等人,Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.Am J Clin Oncol,5(6):649-655(1982)。

[0079] 在某些实施方案中,稳定疾病或其缺乏可以通过本领域已知的方法确定,例如患者症状的评估、体格检查、已成像的肿瘤的可视化,例如使用FDG-PET(氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描)、PET/CT(正电子发射断层扫描/计算机断层)扫描、脑和脊柱的MRI(磁共振成像)、CSF(脑脊液)、眼科检查、玻璃体液取样、视网膜照片、骨髓评估和其他普遍接受的评估方式。

[0080] 如本文所用且除非另有指示,否则术语“共同施用”和“与……组合”包括同时、伴随或依次施用一种或多种治疗剂(例如本文提供的化合物和另一种抗-CLL/SLL药物或支持性护理剂),没有特定的时间限制。在一个实施方案中,所述活性剂同时存在于细胞中或患者体内,或同时发挥其生物学或治疗作用。在一个实施方案中,治疗剂在同一组合物或单位剂型中。在另一个实施方案中,治疗剂在单独的组合物或单位剂型中。

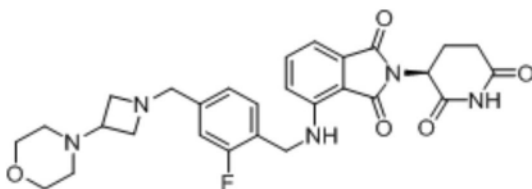
[0081] 术语“支持性护理剂”是指治疗、预防或管理因使用另一种治疗剂治疗产生的不良应答的任何物质。

[0082] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“约”和“大约”在与组合物或剂型的成分的剂量、用量或重量百分比结合使用时,是指本领域普通技术人员公认提供与从指定剂量、用量或重量百分比获得的药理作用等效的药理作用的剂量、用量或重量百分比。在一个实施方案中,术语“约”和“大约”在本文上下文中使用时考虑在指定剂量、用量或重量百分比的30%、20%、15%、10%或5%以内的剂量、用量或重量百分比。

[0083] 化合物

[0084] 提供了用于本文提供的方法中的化合物(S)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮,也称作“化合物1”:

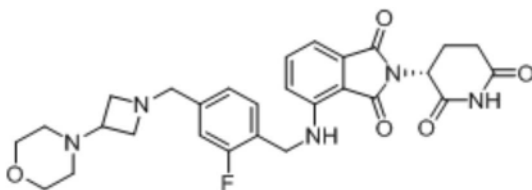
[0085]

**1,**

[0086] 或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。本文提供了用于本文提供的治疗方法中的化合物1。

[0087] 还提供了用于本文提供的方法中的化合物(R)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡咯-1,3-二酮,也称作“化合物2”:

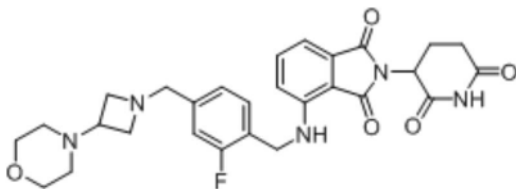
[0088]

**2,**

[0089] 或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。本文提供了用于本文提供的治疗方法中的化合物2。

[0090] 提供了用于本文提供的方法中的化合物2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡咯-1,3-二酮,也称作“化合物3”:

[0091]

**3,**

[0092] 或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。本文提供了用于本文提供的治疗方法中的化合物3。

[0093] 在一个实施方案中,化合物1用于本文提供的方法。在一个实施方案中,化合物1的互变异构体用于本文提供的方法。在一个实施方案中,化合物1的同位素变体用于本文提供的方法。在一个实施方案中,化合物1的药学上可接受的盐用于本文提供的方法。

[0094] 在一个实施方案中,化合物2用于本文提供的方法。在一个实施方案中,化合物2的互变异构体用于本文提供的方法。在一个实施方案中,化合物2的同位素变体用于本文提供的方法。在一个实施方案中,化合物2的药学上可接受的盐用于本文提供的方法。

[0095] 在一个实施方案中,化合物3用于本文提供的方法。在一个实施方案中,化合物3的对映异构体用于本文提供的方法。在一个实施方案中,化合物3的对映异构体混合物用于本文提供的方法。在一个实施方案中,化合物3的互变异构体用于本文提供的方法。在一个实施方案中,化合物3的同位素变体用于本文提供的方法。在一个实施方案中,化合物3的药学

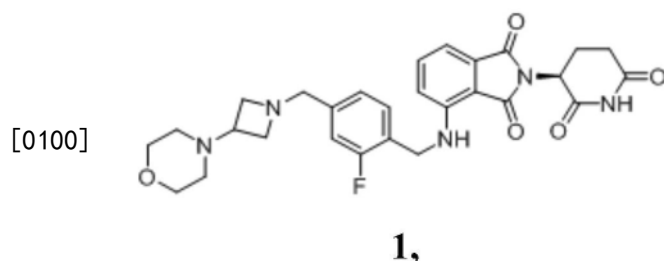
上可接受的盐用于本文提供的方法。

[0096] 治疗和预防方法

[0097] 在一个实施方案中,本文提供了使用单独的2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吲哚-1,3-二酮或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐或其与奥妥珠单抗的组合物、预防或管理CLL/SLL的方法。

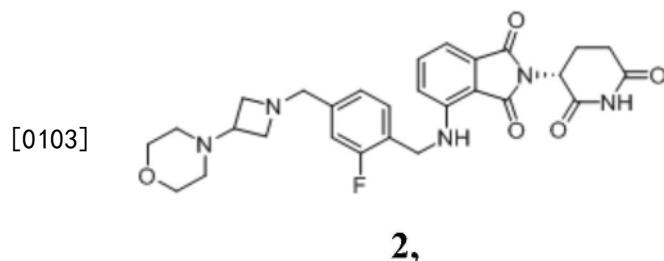
[0098] 如本文所用且除非另有指示,否则“CLL/SLL”或“CLL和/或SLL”是指CLL或SLL或CLL和SLL。在一个实施方案中,本文提供的方法用于治疗、预防或管理CLL。在一个实施方案中,本文提供的方法用于治疗、预防或管理SLL。在一个实施方案中,本文提供的方法用于治疗、预防或管理CLL和SLL。

[0099] 在一个实施方案中,本文提供了治疗CLL/SLL的方法,包含向有此需要的个体施用治疗有效量的下式的化合物1:



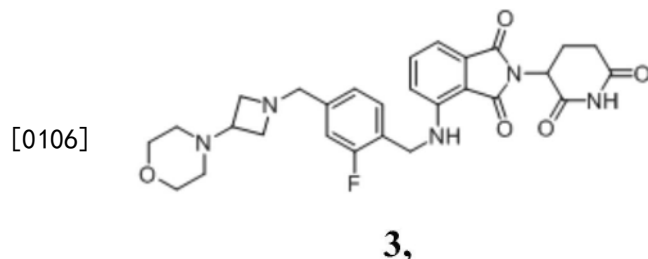
[0101] 或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。

[0102] 在一个实施方案中,本文提供了治疗CLL/SLL的方法,包含向有此需要的个体施用治疗有效量的下式的化合物2:



[0104] 或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。

[0105] 在一个实施方案中,本文提供了治疗CLL/SLL的方法,包含向有此需要的个体施用治疗有效量的下式的化合物3:



[0107] 或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。

[0108] 在一个实施方案中,本文提供了预防CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的化合物1或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实

施方案中,本文提供了预防CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的化合物2或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本文提供了预防CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。

[0109] 在一个实施方案中,本文提供了管理CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的化合物1或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本文提供了管理CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的化合物2或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本文提供了管理CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。

[0110] 在一个实施方案中,所述CLL/SLL个体在一线或多线疗法中失败。在一个实施方案中,个体至少在一种先前疗法中失败。在一个实施方案中,个体至少在两种先前疗法中失败。在一个实施方案中,个体先前已经用B-细胞受体信号传导抑制剂治疗。在一个实施方案中,个体对B-细胞受体信号传导抑制剂为复发性或难治性的。在一个实施方案中,个体先前已经用布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂治疗。在一个实施方案中,个体对BTK抑制剂为复发性或难治性的。在一个实施方案中,BTK抑制剂为依鲁替尼。在一个实施方案中,BTK抑制剂为阿卡替尼。在一个实施方案中,BTK抑制剂为扎努布替尼。在一个实施方案中,BTK抑制剂为替拉鲁替尼。在一个实施方案中,个体先前已经用磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂治疗。在一个实施方案中,个体对PI3K抑制剂为复发性或难治性的。在一个实施方案中,PI3K抑制剂为杜韦利西布。在一个实施方案中,PI3K抑制剂为艾代拉里斯。在一个实施方案中,个体先前已经用维奈托克治疗。在一个实施方案中,个体对维奈托克为复发性或难治性的。在一个实施方案中,个体先前已经用奥妥珠单抗治疗。在一个实施方案中,个体对奥妥珠单抗为复发性或难治性的。

[0111] 在一个实施方案中,CLL/SLL为新近诊断的CLL/SLL。在一个实施方案中,CLL/SLL为复发性或难治性CLL/SLL(R/R CLL/SLL)。

[0112] 在一个实施方案中,CLL的特征在于突变的IGHV(免疫球蛋白重链基因)。在一个实施方案中,CLL的特征在于无突变的IGHV。

[0113] 在一个实施方案中,CLL的特征在于TP53(肿瘤蛋白53)中的一种或多种突变。在一个实施方案中,CLL的特征在于野生型TP53。

[0114] 在一个实施方案中,CLL的特征在于一种或多种细胞遗传异常,例如del(13q)、del(11q)、del(17p)、tri12、t(6;17)、del(11q22.3)、t(11;14)、del(18q)和t(14;19)。在一个实施方案中,CLL的特征在于del(17p)。

[0115] 在一个实施方案中,CLL的特征在于Richter转化(也称作Richter综合征)。

[0116] 在一个实施方案中,本文提供的方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

[0117] 在一个实施方案中,本文提供的第一疗法(例如活性剂,例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐)在向个体施用第二疗法(例如奥妥珠单抗)之前(之前例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、120小时、144小

时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周)施用。

[0118] 在一个实施方案中,本文提供的第一疗法(例如活性剂,例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐)与向个体施用第二疗法(例如奥妥珠单抗)相伴施用。

[0119] 在一个实施方案中,本文提供的第一疗法(例如活性剂,例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐)在向个体施用第二疗法(例如奥妥珠单抗)之后(之后例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、120小时、144小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周)施用。

[0120] 在一个实施方案中,本文所述的化合物例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐以约0.1mg-约1.6mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.1mg-约1.2mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.1mg-约0.8mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.1mg-约0.6mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.1mg-约0.4mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.1mg-约0.2mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.2mg-约1.6mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.2mg-约1.2mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.2mg-约0.8mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.2mg-约0.6mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.2mg-约0.4mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.4mg-约1.6mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.4mg-约1.2mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.4mg-约0.8mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.4mg-约0.6mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.6mg-约1.6mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.6mg-约1.2mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.6mg-约0.8mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.8mg-约1.6mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约0.8mg-约1.2mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,所述化合物以约1.2mg-约1.6mg/天的剂量施用。

[0121] 在某些实施方案中,本文所述的化合物例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐以约0.1mg、约0.2mg、约0.4mg、约0.6mg、约0.8mg、约1.2mg或约1.6mg/天的剂量施用。在某些实施方案中,所述化合物以约0.1mg/天的剂量施用。在某些实施方案中,所述化合物以约0.2mg/天的剂量施用。在某些实施方案中,所述化合物以约0.4mg/天的剂量施用。在某些实施方案中,所述化合物以约0.6mg/天的剂量施用。在某些实施方案中,所述化合物以约0.8mg/天的剂量施用。在某些实施方案中,所述化合物以约1.2mg/天的剂量施用。在某些实施方案中,所述化合物以约1.6mg/天的剂量施用。

[0122] 在一个实施方案中,奥妥珠单抗根据当地批准的标签或用于制备、施用和储存信息的药房手册施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗通过静脉内施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗通过皮下施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗通过静脉内(IV)注射或静脉内输注施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗通过静脉内注射施用。在一个实施方案中,奥妥

珠单抗通过静脉内输注施用。

[0123] 在一个实施方案中,奥妥珠单抗的施用量取决于医生的决定。在一个实施方案中,每日施用奥妥珠单抗。在一个实施方案中,奥妥珠单抗以约75mg-约1100mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗以约75mg-约125mg/天、约800mg-约1000mg/天或约900mg-约1100mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗以约100mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗以约900mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗以约1000mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗在第一个28天周期的第1天以约100mg、第一个28天周期的第2天以约900mg和在第一个28天周期的第8和第15天的每一天并且在第二个至第六个28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗在第一个28天周期的第1和2天合并以约1000mg和在第一个28天周期的第8和第15天的每一天并且在第二个至第六个28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用。奥妥珠单抗可以施用超过六个周期。在一个实施方案中,奥妥珠单抗在如本文所述的第一个28天周期施用并且在第二个至第十二个28天周期的第1天以约1000mg施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗在如本文所述的第一个28天周期施用并且在第二个至第二十四个28天周期的第1天以约1000mg施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗在如本文所述的第一个28天周期施用并且在随后的多个28天周期的第1天以约1000mg施用,直至疾病进展为止。

[0124] 在一个实施方案中,本文提供了治疗新近诊断的CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的化合物1或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,该方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

[0125] 在一个实施方案中,本文提供了治疗新近诊断的CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的化合物2或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,该方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

[0126] 在一个实施方案中,本文提供了治疗新近诊断的CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,该方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

[0127] 在一个实施方案中,本文提供了预防新近诊断的CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的本文提供的化合物,例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,该方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

[0128] 在另一个实施方案中,本文提供了管理新近诊断的CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的本文提供的化合物,例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,该方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

[0129] 在一个实施方案中,本文提供了治疗复发性或难治性CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的化合物1或其互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,该方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

[0130] 在一个实施方案中,本文提供了治疗复发性或难治性CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的化合物2或其互变异构体、同位素变体或药学上可接

受的盐。在一个实施方案中,该方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

[0131] 在一个实施方案中,本文提供了治疗复发性或难治性CLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,该方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

[0132] 在一个实施方案中,本文提供了预防复发性或难治性CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的本文提供的化合物,例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,该方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

[0133] 在另一个实施方案中,本文提供了管理复发性或难治性CLL/SLL的方法,该方法包含向有此需要的个体施用治疗有效量的本文提供的化合物,例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,该方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

[0134] 在另一个实施方案中,本文提供了用于实现完全应答、部分应答或稳定疾病的方法,如通过有关患者慢性淋巴细胞白血病标准的国际研讨会所确定的,该方法包含向患有CLL/SLL的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物,例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,最小残留疾病(MRD)检测可以在接受骨髓评估以确认完全应答(CR)的个体中进行。在一个实施方案中,本文提供了用于在患者中实现最小残留疾病(MRD)阴性的方法,包含向患有CLL/SLL的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物,例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,MRD阴性是在外周血和/或骨髓中测量的。在一个实施方案中,MRD阴性至少持续3个月。在另一个实施方案中,本文提供了用于在患者中实现总生存期、无进展生存期、无事件生存期、进展时间或无病生存期增加的方法,包含向患有CLL/SLL的患者施用治疗有效量的本文所述化合物,例如化合物1,化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现患者总生存期增加的方法,包含向患有CLL/SLL的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物,例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现患者无进展生存期增加的方法,包含向患有CLL/SLL的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物,例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现患者进展时间增加的方法,包含向患有CLL/SLL的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物,例如化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现患者无病生存期增加的方法,包含向患有CLL/SLL的患者施用治疗有效量的本文所述化合物,例如化合物1、化合物2或化合

物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,这些方法还包含向个体施用治疗有效量的奥妥珠单抗。

[0135] 本文提供的方法包括治疗患者,而与患者的年龄无关。在一些实施方案中,个体为18岁或以上。在其他实施方案中,个体超过18、25、35、40、45、50、55、60、65或70岁。在其他实施方案中,个体小于65岁。在其他实施方案中,个体超过65岁。

[0136] 药物组合物和施用途径

[0137] 本文提供的化合物可以以常规制剂形式通过口服、局部或肠胃外施用,例如胶囊、微胶囊、片剂、颗粒、粉剂、锭剂、丸剂、栓剂、注射剂、混悬剂、糖浆剂、贴剂、霜剂、洗剂、软膏、凝胶、喷雾剂、溶液和乳液。适合的制剂可以通过使用常规的有机或无机添加剂的常用方法制备,例如稀释剂(例如蔗糖、淀粉、甘露糖醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石粉、磷酸钙或碳酸钙)、粘合剂(例如纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、聚丙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯树胶、聚乙二醇、蔗糖或淀粉)、崩解剂(例如淀粉、羧甲基纤维素、羟丙基淀粉、低取代羟丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙或柠檬酸钙)、润滑剂(例如硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石粉或十二烷基硫酸钠)、矫味剂(例如柠檬酸、薄荷醇、甘氨酸或橙粉)、防腐剂(例如苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯)、稳定剂(例如柠檬酸、柠檬酸钠或醋酸)、助悬剂(例如甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或硬脂酸铝)、分散剂(例如羟丙基甲基纤维素)、水和基质蜡(例如可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。药物组合物中化合物的有效量可处于对口服和肠胃外施用将发挥期望作用的水平。

[0138] 可以通过口服施用本文提供的化合物。在一个实施方案中,当通过口服施用时,将本文提供的化合物与膳食和水一起施用。在另一个实施方案中,将本文提供的化合物分散于水或果汁(例如苹果汁或橙汁)中并且作为溶液或混悬液口服施用。

[0139] 本文提供的化合物还可以皮内、肌内、腹膜内、经皮、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、脑内、阴道内、经皮、直肠、粘膜、通过吸入或局部施用于耳、鼻、眼或皮肤。施用方式由医疗保健从业者自行决定,并且可以部分取决于医疗状况的部位。

[0140] 在一个实施方案中,本文提供了包含本文提供的化合物、但不含另外的赋形剂的胶囊。在另一个实施方案中,本文提供了包含有效量的本文提供的化合物和药学上可接受的赋形剂的组合物,其中药学上可接受的赋形剂可以包含稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂、润滑剂或其混合物。在一个实施方案中,该组合物为药物组合物。

[0141] 所述组合物可以为片剂、咀嚼片、胶囊、溶液、肠胃外溶液、锭剂、栓剂和混悬液等形式。可以将组合物配制成在剂量单位中包含日剂量或日剂量的便利部分,其可以为单一片剂或胶囊或便利体积的液体。在一个实施方案中,由水溶性盐制备溶液。通常,根据制药化学中已知的方法制备所有组合物。可以通过混合本文提供的化合物与适合的赋形剂并且将适量的混合物填充入胶囊来制备胶囊。常用的赋形剂包括但不限于惰性粉末物质,例如许多不同种类的淀粉,粉状纤维素,尤其是结晶和微晶纤维素,糖,例如果糖、甘露醇和蔗糖,谷物面粉和类似的可食用粉末。还可以通过湿法制粒或通过干法制粒制备胶囊填充物。

[0142] 润滑剂在胶囊制剂中可能是必不可少的,以防止粉末粘附到壳上。润滑剂可以选自光滑固体例如滑石粉、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酰醇富马酸钠、硬脂酸和氢化植物油。崩解剂为润湿时膨胀以破裂胶囊段并释放化合物的物质。它们包括淀粉、粘土、纤维素、交

联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羟乙酸淀粉钠、藻胶和树胶。更具体地,例如可以使用玉米和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木纤维素、粉状天然海绵、阳离子交换树脂、藻酸、瓜尔胶、柑橘渣和羧甲基纤维素,也可以使用月桂基硫酸钠。还可以使用助流剂,包括二氧化硅、滑石粉和硅酸钙。

[0143] 片剂可通过直接压片、湿法制粒或干法制粒制备。其制剂通常掺入稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂以及化合物。典型的稀释剂包括,例如各种类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐例如氯化钠和糖粉。粉状纤维素衍生物也是有用的。典型的片剂粘合剂为这样的物质,例如淀粉,明胶和糖,例如乳糖、果糖、葡萄糖等。天然和合成的胶也是便利的,包括阿拉伯胶、藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可以用作粘合剂。

[0144] 在片剂中可能需要润滑剂以防止片剂和模头与模具粘结。润滑剂可以选自例如滑石粉、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酰醇富马酸钠、硬脂酸和氢化植物油这样的可滑动固体。片剂崩解剂是在润湿时溶胀以分解片剂并释放化合物的物质。它们包括淀粉、粘土、纤维素、交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羟乙酸淀粉钠、藻胶和树胶。更具体地,例如,可以使用玉米和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木纤维素、粉状天然海绵、阳离子交换树脂、藻酸、瓜尔胶、柑橘果肉和羧甲基纤维素以及月桂基硫酸钠。还可以使用助流剂,包括二氧化硅、滑石粉和硅酸钙。可以给片剂包糖衣作为矫味剂和密封剂,或用成膜保护剂包衣来改变片剂的溶出特性。还可以将组合物配制成咀嚼片,例如,通过在制剂中使用例如甘露醇这样的物质。

[0145] 当期望将本文提供的化合物作为栓剂施用时,可以使用典型的基质。可可脂为一种传统的栓剂基质,其可以通过添加蜡进行改性以适度提高其熔点。尤其包含各种分子量的聚乙二醇的可与水混溶的栓剂基质得到广泛使用。

[0146] 本文提供的化合物的作用可以通过适当的制剂延迟或延长。例如,可以制备本文提供的化合物的缓释小丸,并将其掺入片剂或胶囊中,或作为缓释可植入装置。该技术还包括制备几种不同溶出速率的药丸,并用药丸的混合物填充胶囊。可以给片剂或胶囊进行薄膜包衣,该薄膜可以在可预测的时间期限内抵抗溶出。甚至通过将本文提供的化合物溶解或悬浮在油性或乳化媒介物中使其在血清中缓慢分散,可以将肠胃外制剂制成长效制剂。

[0147] 根据待治疗的疾病状态或个体的病情的不同,可以通过口服、胃肠外(例如肌内、腹膜内、静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入物)、吸入、鼻部、阴道、直肠、舌下或局部(例如透皮或局部)的施用途径施用本文提供的化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐。可以将本文提供的化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐单独地或与药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂和媒介物一起配制在适合的剂量单位中,用于适合于各自的施用途径。

[0148] 在一个实施方案中,通过口服施用本文提供的化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,通过胃肠外施用本文提供的化合物,即化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,通过静脉内施用本文提供的化合物,即化合物1、化合物2或化合物3或其对映异

构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐。

[0149] 可以将本文提供的化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐作为单剂量递送,例如单次推注,或口服胶囊、片剂或丸剂;或随着时间的推移,例如随时间连续输注,或随时间分次推注剂量。如果必要,可以重复施用如本文所述的化合物,例如,直到患者经历稳定疾病或消退,或者直到患者经历疾病进展或不接受的毒性。

[0150] 可以将本文提供的化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐每日1次施用(QD),或每日分成多个剂量施用,例如每日2次(BID),每日3次(TID)和每日4次(QID)。此外,施用可以为连续的(即,每日施用连续几天或每一天施用),间歇的,例如在几个周期内(即包括数天、数周或数月的不使用药物的休息)。如本文所用,术语“每日”是将指治疗化合物,例如本文提供的化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐每日施用一次或一次以上,例如持续一段时间期限。术语“连续”是指每日施用治疗化合物,例如本文提供的化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐,持续至少7天至52周的不间断期限。如本文所用,术语“间歇”或“以间歇方式”是指在以规则或不规则的间隔停止和开始。例如,本文提供的化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐的间歇施用为每周施用1-6天,在几个周期内施用(例如连续2-8周每天施用,然后休息期为至多一周不施用),或隔日施用。如本文所用,术语“周期施用”是指每日或连续施用治疗化合物,例如本文提供的化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐,但存在休息期。

[0151] 在一些实施方案中,施用频率为约每日剂量至约每月剂量的范围。在一个实施方案中,施用为每日一次、每日两次、每日三次、每日四次、隔日一次、每周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次。在一个实施方案中,每日1次施用本文提供的化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,每日2次施用本文提供的化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐。在又一个实施方案中,每日3次施用本文提供的化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,每日4次施用本文提供的化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体、对映异构体混合物、互变异构体、同位素变体或其药学上可接受的盐。

[0152] 在一个实施方案中,本文提供的方法包括在一个或多个7天治疗周期内施用治疗有效量的化合物1、化合物2或化合物3。在另一个实施方案中,本文提供的方法包括在7天周期的第1-5天施用治疗有效量的化合物1、化合物2或化合物3。在另一个实施方案中,本文提供的方法包括在7天周期的第1-3天施用治疗有效量的化合物1、化合物2或化合物3。

[0153] 在一个实施方案中,本文提供的方法包括在一个或多个14天治疗周期内施用治疗有效量的化合物1、化合物2或化合物3。在另一个实施方案中,本文提供的方法包括在14天周期的第1-7天施用治疗有效量的化合物1、化合物2或化合物3。在另一个实施方案中,本文

提供的方法包括在14天周期的第1-10天施用治疗有效量的化合物1、化合物2或化合物3。在另一个实施方案中,本文提供的方法包括在14天周期的第1-5天施用治疗有效量的化合物1、化合物2或化合物3。

[0154] 在一个实施方案中,本文提供的方法包括在一个或多个28天治疗周期内施用治疗有效量的化合物1、化合物2或化合物3。在另一个实施方案中,本文提供的方法包括在28天周期的第1-21天施用治疗有效量的化合物1、化合物2或化合物3。在另一个实施方案中,本文提供的方法包括在28天周期的第1-5天、第8-12天、第15-19天和第22-26天施用治疗有效量的化合物1、化合物2或化合物3。在另一个实施方案中,本文提供的方法包括在28天周期的第1-10天和第15-24天施用治疗有效量的化合物1、化合物2或化合物3。在另一个实施方案中,本文提供的方法包括在28天周期的第1-7天和第15-21天施用治疗有效量的化合物1、化合物2或化合物3。在另一个实施方案中,本文提供的方法包括在28天周期的第1-14天施用治疗有效量的化合物1、化合物2或化合物3。

[0155] 在一个实施方案中,将化合物1、化合物2或化合物3每日1次施用,持续5天,然后是2天休息。在一个实施方案中,将化合物1、化合物2或化合物3每日1次施用,持续3天,然后是4天休息。在一个实施方案中,将化合物1、化合物2或化合物3每日1次施用,持续5天,然后是9天休息。在一个实施方案中,将化合物1、化合物2或化合物3每日1次施用,持续7天,然后是7天休息。在一个实施方案中,将化合物1、化合物2或化合物3每日1次施用,持续10天,然后是4天休息。在一个实施方案中,将化合物1、化合物2或化合物3每日1次施用,持续21天,然后是7天休息。在一个实施方案中,将化合物1、化合物2或化合物3每日1次施用,持续14天,然后是14天休息。

[0156] 在一个实施方案中,治疗包括在一个或多个治疗周期内施用治疗有效量的奥妥珠单抗。在一个实施方案中,每7天施用2次奥妥珠单抗。在一个实施方案中,每周1次施用奥妥珠单抗。在一个实施方案中,每4周1次施用奥妥珠单抗。在一个实施方案中,奥妥珠单抗在首个28天周期的第1、2、8和15天施用,并且在第2至第6个28天周期的第1天时施用。在一个实施方案中,在第2至第12个28天周期的第1天施用奥妥珠单抗。在一个实施方案中,在第2至第24个28天周期的第1天施用奥妥珠单抗。在一个实施方案中,在随后的28天周期的第1天施用奥妥珠单抗,直至疾病进展。

[0157] 在一个实施方案中,奥妥珠单抗在第一个28天周期的第1天以约100mg、在第一个28天周期的第2天以约900mg和在第一个28天周期的第8和15天的每一个以约1000mg的剂量施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗在第一个28天周期的第1和第2天合并以约1000mg和在第一个28天周期的第8和第15天的每一天以约1000mg的剂量施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗在第二个至第六个28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗在第二个至第十二个28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗在第二个至第二十四个28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用。在一个实施方案中,奥妥珠单抗在随后的28天周期的第1天以约1000mg的剂量施用,直至疾病进展为止。在一个实施方案中,奥妥珠单抗在开始本文所述化合物、例如化合物1施用之前至少1周,在第一个28天周期中以约1000mg的剂量施用。

[0158] 在一个实施方案中,个体在接受初始剂量的化合物1之前至少一周接受初始剂量的奥妥珠单抗。在一个实施方案中,个体在接受初始剂量的化合物1之前一周接受初始剂量

的奥妥珠单抗。在一个实施方案中,个体在接受初始剂量的化合物1之前13天接受初始剂量的奥妥珠单抗。在一个实施方案中,个体在接受初始剂量的化合物1之前14天接受初始剂量的奥妥珠单抗。在一个实施方案中,个体在接受初始剂量的化合物1之前14天接受初始剂量的奥妥珠单抗,并且在接受初始剂量的化合物1之前13天和7天接受后续剂量的奥妥珠单抗。在一个实施方案中,奥妥珠单抗的初始剂量至少为1000mg。在一个实施方案中,奥妥珠单抗的初始剂量约为1000mg。奥妥珠单抗的初始剂量可以为在一天内施用的单剂量,或在一天以上施用的合并剂量。在一个实施方案中,在第一个28天周期的第15天接受初始剂量的化合物1之前,个体在第一个28天周期的第1天接受约100mg、在第一个28天周期的第2天接受约900mg并且在第一个28天周期的第8天接受约1000mg剂量的奥妥珠单抗。在一个实施方案中,在第一个28天周期的第15天接受初始剂量的化合物1之前,个体在第一个28天周期的第1天和第2天接受约1000mg合并剂量并且在第一个28天周期的第8天接受约1000mg剂量的奥妥珠单抗。

[0159] 在一个实施方案中,本文提供的方法包含:在施用初始剂量的化合物1之前至少一周施用初始剂量的奥妥珠单抗。在一个实施方案中,本文提供的方法包含:在施用初始剂量的化合物1之前一周施用初始剂量的奥妥珠单抗。在一个实施方案中,本文提供的方法包含:在施用初始剂量的化合物1之前13天施用初始剂量的奥妥珠单抗。在一个实施方案中,本文提供的方法包含:在施用初始剂量的化合物1之前14天施用初始剂量的奥妥珠单抗。在一个实施方案中,本文提供的方法包含:在施用初始剂量的化合物1之前14天施用初始剂量的奥妥珠单抗,并且在施用初始剂量的化合物1之前13天和7天施用后续剂量的奥妥珠单抗。在一个实施方案中,初始剂量的奥妥珠单抗至少为1000mg。在一个实施方案中,初始剂量的奥妥珠单抗约为1000mg。初始剂量的奥妥珠单抗可以为在一天内施用的单剂量,或在一天以上施用的合并剂量。在一个实施方案中,本文提供的方法包含:在第一个28天周期的第15天施用初始剂量的化合物1之前,个体在第一个28天周期的第1天施用约100mg、在第一个28天周期的第2天施用约900mg剂量并且在第一个28天周期的第8天施用约1000mg剂量的奥妥珠单抗。在一个实施方案中,本文提供的方法包含:在第一个28天周期的第15天施用初始剂量的化合物1之前,在第一个28天周期的第1和第2天以约1000mg的合并剂量并且在第一个28天周期的第8天以约1000mg剂量施用奥妥珠单抗。

[0160] 在一个实施方案中,本文提供的方法包含:(i)在第一个28天周期(“周期1”)的第1天以约100mg、在第2天以约900mg、在第8和第15天的每一天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗,并且在后续的28天周期(“周期2”等)的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗;并且(ii)从周期1的第15天开始,以下述周期施用化合物1:每天施用1次,持续7天,随后是7天休息。

[0161] 在一个实施方案中,本文提供的方法包含:(i)在第一个28天周期(“周期1”)的第1天以约100mg、在第2天以约900mg、在第8和第15天的每一天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗,并且在后续的28天周期(“周期2”等)的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗;并且在后续28天周期(“周期2”等)的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗;并且(ii)从周期1的第15天开始,以下述周期施用化合物1:每天施用1次,持续5天,随后是9天休息。

[0162] 在一个实施方案中,本文提供的方法包含:(i)在第一个28天周期(“周期1”)的第1天以约100mg、在第2天以约900mg、在第8和第15天的每一天以约1000mg的剂量施用奥妥珠

单抗,并且在后续的28天周期(“周期2”等)的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗;并且(ii)从周期1的第15天开始,以下述周期施用化合物1:每天施用1次,持续14天,随后是14天休息。

[0163] 在一个实施方案中,本文提供的方法包含:(i)在第一个28天周期(“周期1”)的第1天以约100mg、在第2天以约900mg、在第8和第15天的每一天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗,并且在后续的28天周期(“周期2”等)的第1天以约1000mg的剂量施用奥妥珠单抗;并且(ii)从周期1的第15天开始,以下述周期施用化合物1:每天施用1次,持续21天,随后是7天休息。

[0164] 本文所述的任何治疗周期可以重复至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30或更多个周期。在某些情况下,本文所述的治疗周期包括1至约24个周期、约2至约16个周期或约2至约4个周期。在某些情况下,如本文所述的治疗周期包括1至约4个周期。在一些实施方案中,将化合物1、化合物2或化合物3和/或奥妥珠单抗的治疗有效量施用1-13个28天的周期(例如,约1年)。在一些实施方案中,将化合物1、化合物2或化合物3和/或奥妥珠单抗的治疗有效量施用1-24个28天的周期(例如约2年)。在某些情况下,周期性治疗不限于周期次数,并且治疗持续到疾病进展。在某些情况下,周期可以包括改变本文所述的施用期和/或休息期的持续时间。

实施例

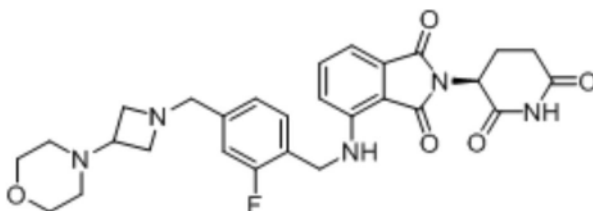
[0165] 以下实施例以示例性而非限制性的方式呈现。使用ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft)中提供的自动名称生成工具命名化合物,该工具生成化学结构的系统名称,并支持立体化学的Cahn-Ingold-Prelog规则。本领域技术人员可以修改示例性实施例中阐述的方法以获得期望的产物。

[0166] 使用的缩写:

[0167]	DCM	二氯甲烷
	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
	DMSO	二甲亚砜
	ESI	电喷雾电离
	EtOAc	乙酸乙酯
	LCMS	液相色谱质谱法
	MeOH	甲醇
	MS	质谱法
	NMP	N-甲基吡咯烷酮
	NMR	核磁共振
	THF	四氢呋喃

[0168] 实施例1: (S)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物1)的合成

[0169]



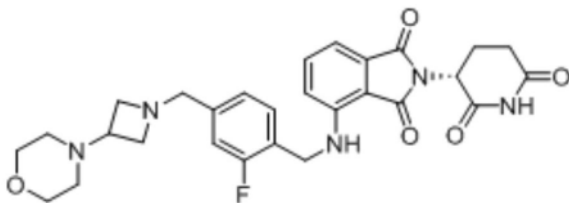
[0170] (S)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-4-((2-氟-4-(羟甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮:将(S)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(5.00g,18.3mmol)和2-氟-4-(羟甲基)苄醛(2.82g,18.30mmol)在2:1二噁烷-MeOH(75mL)中的混悬液冷却至0℃,以小批次加入 $B_{10}H_{14}$ (4.92g,40.3mmol),历时5分钟。给反应烧瓶配备隔垫和针孔(压力),剧烈搅拌10分钟。使该混合物达到环境温度,搅拌3小时。浓缩混合物,通过硅胶色谱法纯化残余物(0-10%MeOH-DCM),得到(S)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-4-((2-氟-4-(羟甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮,为黄色固体(4.23g,56%)。LCMS(ESI) m/z 411.8[M+H]⁺。

[0171] (S)-4-((4-(氯甲基)-2-氟苄基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮:将(S)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-4-((2-氟-4-(羟甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮(0.727g,1.77mmol)在无水NMP(6mL)中的溶液冷却至0℃,依次加入甲磺酰氯(0.275mL,3.35mmol)和DIEA(0.617mL,3.53mmol)。使该反应混合物达到环境温度,搅拌18小时。将该反应混合物缓慢地加入到冷却至0℃的H₂O(60mL)中,同时剧烈混合。过滤得到的混悬液,用H₂O和Et₂O洗涤采集的固体。将固体溶于EtOAc,用MgSO₄干燥该溶液,过滤,浓缩,得到(S)-4-((4-(氯甲基)-2-氟苄基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮,为黄色固体(0.600g,79%)。LCMS(ESI) m/z 430.0[M+H]⁺。

[0172] (S)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮:向(S)-4-((4-(氯甲基)-2-氟苄基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(300mg,0.698mmol)在无水DMSO(1.0mL)中的溶液中加入4-(氮杂环丁烷-3-基)吗啉盐酸盐(125mg,0.698mmol)和DIEA(0.122mL,0.698mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌18小时,用DMSO(1mL)稀释。通过手性反相色谱法纯化该溶液,得到(S)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮(89mg,24%,97%ee)。LCMS(ESI) m/z 536.2[M+H]⁺。

[0173] 实施例2:(R)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物2)的合成

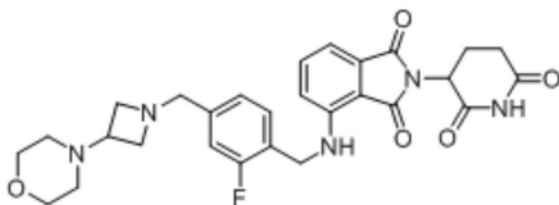
[0174]



[0175] 实施例1中所述的手性反相色谱还得到(R)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮(16mg,97%ee)。LCMS(ESI) m/z 535.6[M+H]⁺。

[0176] 实施例3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮(化合物3)的合成

[0177]



[0178] (4-溴-3-氟-苯基) 甲醇: 将4-溴-3-氟-苯甲酸 (15.0g, 68.5mmol) 在THF (150mL) 中的溶液冷却至0℃, 在氮气气氛中滴加硼烷-二甲硫复合物 (13.7mL, 137mmol, 10M的THF溶液)。除去冰浴, 将该混合物在环境温度搅拌12小时。将该混合物冷却至0℃, 用MeOH (50mL) 淬灭, 倾入水中 (30mL)。真空浓缩该混合物, 用乙酸乙酯 (150mL) 和水 (150mL) 稀释残留的水性混合物, 搅拌15分钟。除去有机相, 用乙酸乙酯 (150mL x 2) 萃取水相。合并有机部分, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (2-10% 乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到 (4-溴-3-氟-苯基) 甲醇 (13.1g, 93.3% 收率), 为无色液体。LCMS (ESI) m/z 187.0 $[MH-18]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.54-7.45 (m, 1H), 7.14 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 2.20 (br s, 1H)。

[0179] (4-溴-3-氟-苯基) 甲氧基-叔丁基-二甲基-硅烷: 将 (4-溴-3-氟-苯基) 甲醇 (13.1g, 63.9mmol) 和咪唑 (12.2g, 179mmol) 在DMF (150mL) 中的溶液冷却至0℃, 加入叔丁基二甲基氯硅烷 (14.4g, 95.8mmol)。除去冷却浴, 将该混合物在环境温度搅拌16小时。将该反应体系倾入冷却水 (30mL), 用乙酸乙酯 (100mL) 和水 (100mL) 稀释, 搅拌15分钟。除去有机相, 用乙酸乙酯 (150mL x 2) 萃取水相。合并有机部分, 用饱和NaCl (50mL x 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (0-10% 乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到 (4-溴-3-氟-苯基) 甲氧基-叔丁基-二甲基-硅烷 (18.6g, 91.2% 收率), 为无色液体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.49 (dd, $J=7.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)。

[0180] 4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-氟-苯甲醛: 在氮气气氛中, 将 (4-溴-3-氟-苯基) 甲氧基-叔丁基-二甲基-硅烷 (18.6g, 58.3mmol) 在THF (150mL) 中的溶液冷却至-78℃, 滴加n-BuLi (25.6mL, 64.0mmol, 2.5M的己烷溶液)。将该混合物在-78℃搅拌5分钟, 加入DMF (5.83mL, 75.7mmol)。将该混合物在-78℃搅拌2小时, 温热至环境温度。将该反应混合物冷却至0℃, 用饱和氯化铵 (60mL) 和水 (30mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (2x 150mL) 萃取该混合物, 合并的萃取物用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (0-2% 乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-氟-苯甲醛 (11.5g, 73.5% 收率), 为黄色液体。MS (ESI) m/z : 269.1 $[M+1]^+$ 。

[0181] 3-((4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氟苄基)氨基)邻苯二甲酸: 将4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-氟-苯甲醛 (7.50g, 27.9mmol) 和3-氨基邻苯二甲酸 (5.06g, 27.9mmol) 在1:10乙酸-MeOH (110mL) 中的溶液在25℃搅拌30分钟, 冷却至0℃。加入硼烷2-甲基吡啶复合物 (4.48g, 41.9mmol), 使该混合物达到环境温度。将该混合物在环境温度搅拌16小时, 减压浓缩该混合物。残余物用水 (25mL) 和乙酸乙酯 (25mL) 稀释, 搅拌15分钟。除去有机层, 用乙酸乙酯 (30mL x 2) 萃取水层。合并有机部分, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (2-5% 乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到3-((4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氟苄基)氨基)邻苯二甲酸 (9.90g, 81.8% 收率)。

率),为白色固体。LCMS (ESI) m/z : 434.1 $[M+1]^+$ 。

[0182] 4-((4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氟苄基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮:将3-((4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氟苄基)氨基)邻苯二甲酸(11.8g, 27.2mmol)和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(6.72g, 40.8mmol)在吡啶(150mL)中的溶液在120℃在氮气气氛中搅拌12小时。减压浓缩该混合物,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(2-5%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到4-((4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氟苄基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(9.90g, 69.2%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/z : 526.2 $[M+1]^+$ 。

[0183] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-(羟甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮:向4-((4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氟苄基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(9.90g, 18.8mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入浓硫酸(20.0mL, 368mmol),将该混合物在环境温度下搅拌12小时。真空浓缩该混合物,用1:5乙酸乙酯-石油醚(20mL)处理残余物。将得到的混悬液搅拌30分钟,过滤。用1:5乙酸乙酯-石油醚洗涤采集的固体,真空干燥,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-(羟甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮(6.58g, 85.2%收率),为黄色固体。MS (ESI) m/z : 412.0 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.12 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=7.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 3H), 7.05 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.33-5.25 (m, 1H), 5.07 (dd, $J=5.3, 12.9$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H)。

[0184] 4-((4-(氯甲基)-2-氟苄基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮:将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-(羟甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮(6.58g, 16.0mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液冷却至0℃,滴加亚硫酸氯(20.0mL, 276mmol)。添加完成后,去除冷却浴,将该反应混合物在环境温度下搅拌2小时。真空浓缩该混合物,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(1.00-1.25%MeOH的二氯甲烷溶液),得到4-((4-(氯甲基)-2-氟苄基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(3.80g, 55.4%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/z : 430.0 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.12 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=7.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=1.5, 11.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J=5.3, 12.9$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.63 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H)。

[0185] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮:向4-((4-(氯甲基)-2-氟苄基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(215mg, 0.500mmol) (如本文所述制备)和4-(氮杂环丁烷-3-基)吗啉盐酸盐(107mg, 0.600mmol)在无水DMSO(1.7mL)中的溶液中加入DIEA(262 μ L, 1.50mmol),将该混合物在环境温度下搅拌48小时。用20%甲酸的DMSO溶液(2.5mL)稀释该反应混合物,通过膜注射滤器(0.45 μ m尼龙)过滤。使用标准方法纯化该溶液,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮(173mg, 64.6%收率)。LCMS (ESI) m/z : 536.2 $[M+H]^+$ 。

[0186] 实施例4:使用CLL细胞系的细胞增殖和活力测定

[0187] 以下是可用于使用示例性CLL细胞系(表3)确定本文所述化合物的抗增殖活性和细胞凋亡作用的基于细胞的测定的实施例。本文所述的化合物1的体外生长抑制活性使用384-孔流式细胞术测定来评估。

[0188] 表3. CLL细胞系

细胞系	肿瘤类型	肿瘤亚型	销售商	培养条件
EHEB	CLL	未指定	DSMZ	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-谷氨酰胺
WA-C3-CD5+	CLL	未指定	DSMZ	
WA-OSEL	CLL	未指定	DSMZ	
PGA1	CLL	未指定	DSMZ	
HG3	CLL	未指定	DSMZ	
I83-E95	CLL	未指定	DSMZ	RPMI + 20% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-谷氨酰胺
CH	CLL	未指定	DSMZ	
CI	CLL	未指定	DSMZ	
Mec2	CLL	未指定	DSMZ	IMDM + 10% FBS
Mec1	CLL	未指定	DSMZ	

[0190] RPMI = RPMI1640; FBS = 胎牛血清; NEAA = 非必需氨基酸; IMDM = Iscove改良达尔贝克培养基。

[0191] 将细胞系在表3所示条件下在384-孔平底板中铺板, 并使用递增浓度为0.00015-10 μ M的化合物或二甲亚砜(DMSO)对照进行温育。DMSO的最终浓度为0.1% (v/v)。在添加化合物1或DMSO并温育120小时后, 使用膜联蛋白V和活细胞不可渗透的DNA染料DRAQ7, 通过流式细胞术(**Attune®**, Thermo Fisher)分析细胞数量和细胞死亡。在细胞凋亡早期, 磷脂酰丝氨酸从细胞膜的内层转移到外层, 且膜联蛋白V与凋亡细胞表面暴露的磷脂酰丝氨酸结合。活力染料DRAQ7被完整的活细胞排除在外, 并且仅对因细胞凋亡或坏死而死亡的细胞进行染色。

[0192] 然后使用Flow Jo_v10软件进行流式细胞术数据分析, 以确定每种条件下活细胞(膜联蛋白V和DRAQ7双阴性染色细胞)的数量和凋亡细胞(膜联蛋白V阳性细胞)的百分比。将每个浓度的活细胞计数标准化为DMSO对照(视为100%活细胞), 以计算治疗后剩余的活细胞百分比, 并使用GraphPad Prism 7.03绘图。然后通过用GraphPad Prism 7.03使用log(抑制剂)相对于标准化的响应-可变斜率分析进行非线性回归曲线拟合来计算IC₅₀(50%抑制浓度)和E_{max}(达到的最大功效)值。通过用GraphPad Prism 7.03进行曲线下面积分析计算曲线下面积(AUC)。类似地, 对于细胞凋亡分析, 使用GraphPad Prism 7.03绘制了合并“早期”(膜联蛋白V阳性和DRAQ7阴性)和“晚期”细胞凋亡(膜联蛋白V和DRAQ7阳性)细胞门相对于DMSO的细胞凋亡百分比。使用GraphPad Prism 7.03的log(激动剂)相对于标准化的响应-可变斜率分析, 通过进行曲线下面积分析和非线性回归曲线拟合来计算来自细胞凋亡曲线的AUC、EC₅₀(产生半数最大细胞凋亡响应的化合物1的浓度)和Y_{max}(实现细胞凋亡的

最大百分比)值。

[0193] 如表4中所示,化合物1的CLL细胞系组的剂量-效应增殖曲线和非线性曲线拟合回归用于测定活细胞%的 IC_{50} 、AUC和 E_{max} (活力的 E_{max} 在低剂量时为100至高剂量时为0(这相当于所有活细胞被抑制)之间改变),且化合物1的剂量-响应细胞凋亡曲线用于测定细胞凋亡%的 EC_{50} 、AUC和 Y_{max} (细胞凋亡的 Y_{max} 从低剂量为0到更高剂量为100(这相当于所有细胞的死亡)之间改变)。

[0194] 发现化合物1在CLL细胞系中均具有抗增殖活性和/或细胞凋亡作用(表4)。

[0195] 表4. 化合物1在CLL细胞系中的抗增殖活性和细胞凋亡作用

[0196]

细胞系	%活细胞			细胞凋亡		
	AUC	IC_{50}	E_{max}	AUC	EC_{50}	Y_{max}
EHEB	319.3	0.0303	28.68	65.03	0.5062	8.42
WA-C3-CD5+	474.8	0.53	44.2	162.9	0.05244	17.47
WA-OSEL	616.1	10	54.42	69.39	0.112	7.38
PGA1	736.7	10	69.21	48.94	0.1219	5.075

[0197]

HG3	676.2	10	59.58	131.5	0.1107	14.28
I83-E95	259.2	0.01728	21.6	358.4	0.06111	40.69
CII	926.1	10	78.23	238.1	0.145	26.11
CI	603.9	9.701	53.58	123.2	0.02294	13.01
Mec2	312.5	0.07552	25.55	339.8	0.01331	35.28
Mec1	866.5	10	83.45	302.4	0.2097	36.61

[0198] AUC = 曲线下的面积; IC_{50} = 50%抑制浓度(μM); E_{max} = 以剩余肿瘤细胞百分比表示的实现消除肿瘤细胞的最大功效; EC_{50} = 产生半数最大细胞凋亡反应的化合物浓度(μM); Y_{max} = 在化合物1的最高浓度下占对照的计算百分比。

[0199] 实施例5: B-细胞CLL患者细胞的细胞增殖和活力测定

[0200] 以下是可用于使用示例性CLL患者细胞确定本文所述化合物的抗增殖活性和细胞凋亡作用的基于细胞的测定的实施例。利用离体模型评估化合物1对CLL B细胞的活力和细胞凋亡的影响。

[0201] CLL的特征在于抗凋亡的克隆CD5⁺CD19⁺淋巴细胞的积累。利用离体模型评估化合物1对CLL B细胞活力和细胞凋亡的影响,其中将来自患者来源的血液的原代CLL细胞用10%胎牛血清(FBS)、5ng/mL重组人白细胞介素-4(rh IL-4)、10ng/mL重组人白细胞介素-10(rh IL-10)刺激,并与表达表面CD154(CD40L)的成纤维细胞共培养。在与媒介物对照或0.001-1 μ M的递增浓度的化合物1一起温育3、6或10天后,通过流式细胞术测定用膜联蛋白V和/或DRAQ-7染色的细胞百分比。将来自CLL患者的包含70%-95%的CD5⁺CD19⁺肿瘤细胞的外周血单核细胞(PBMC)(表5)在24-孔板中以0.8 $\times 10^6$ 个细胞/孔的患者细胞密度在RPMI 1640培养基中在表达CD154的成纤维细胞的单层上培养,所述RPMI 1640培养基中补充10% FBS、5ng/mL rh IL-4和10ng/mL rh IL-10,并用媒介物对照(0.1%DMSO)或0.001-1 μ M递增浓度的化合物1处理。处理后,流式细胞仪分析用于测定存活或凋亡的细胞数量。

[0202] 表5. 使用的CLL样品的特征

[0203]

CLL Pt	肿瘤负荷	IGHV突变状态	细胞遗传学	先前疗法
1	89%	突变	del(13q);tri12	N
2	94%	无突变	del(13q)	N
3	94%	无突变	del(13q)	N
4	78%	突变	del(13q)	N
5	80%	突变	del(13q)	N
6	95%	无突变	del(13q)+t(6;17)	N
7	62%	无突变	tri12;del(11q22.3)	N
8	91%	突变	del(13q)	N
9	83%	突变	tri12;del(13q)	N
10	72%	nd	Richter综合征	N

[0204] IGHV状态是指与种系基因序列相比的CLL细胞IGHV基因中的体细胞突变。Nd=未进行/未知;tri=三染色体性;del=缺失;t=易位。

[0205] 在化合物处理3、6或10天后,将细胞与膜联蛋白V一起温育,以捕获由于细胞质膜中脂质不对称紊乱、细胞凋亡中的充分表征的事件和重要的远红色荧光DNA染料DRAQ-7(仅染色死细胞和透化细胞的细胞核)导致的磷脂酰丝氨酸外化,并通过流式细胞术(Attune®, Thermo Fisher)进行分析。然后使用FlowJo_V10进行分析以确定有活力的活细胞(膜联蛋白V和DRAQ-7双阴性染色细胞)的百分比,并使用GraphPad Prism 7.03软件进行绘图。将每种条件的活细胞计数相对DMSO对照(视为100%活细胞)标准化,以计算处理后剩余的活细胞百分比。 IC_{50} (50%抑制浓度)和 E_{max} (达到的消除肿瘤细胞的最大功效)值随后通过使用log(抑制剂)相对于标准化响应的非线性回归曲线拟合来计算,使用GraphPad Prism 7.03的可变斜率分析。通过GraphPad Prism 7.03进行曲线下面积分析,计算活细胞计数随时间变化的曲线下面积(AUC)值(表6)。

[0206] 在所有评估的CLL患者样品中观察到化合物1对CLL细胞增殖的有效的剂量依赖性抑制作用(表6),其中导致50%的生长抑制作用的化合物1的浓度(IC_{50})在0.0001-0.003 μ M之间。对化合物1的敏感性与IGHV突变状态和其他染色体特征无关。

[0207] 表6. 化合物1对CLL患者细胞的离体培养物的抗增殖作用

[0208]	患者编号	IC ₅₀	E _{max}	AUC
	Pt1	1.63E-08	4.621	32.79
	Pt2	0.001048	30.58	181.6
	Pt3	0.000723	12.98	106.1
	Pt4	1.63E-08	6.501	44.01
	Pt5	0.000305	22.77	139.6
	Pt6	0.002748	27.42	154.9
	Pt7	3.6E-05	5.873	44.86
	Pt8	0.000209	4.82	75.03
	Pt9	6.52E-05	4.141	48.14
	Pt10	0.000129	10.21	57.87

[0209] AUC=曲线下面积;IC₅₀=50%抑制浓度(μM);E_{max}=表示为剩余肿瘤细胞的百分比的达到的消除肿瘤细胞的最大功效%;Pt=患者

[0210] 实施例6:化合物1与奥妥珠单抗组合在B-细胞CLL患者细胞中的抗增殖作用

[0211] 奥妥珠单抗(GA101)是一种人源化、糖基化改造的2型抗体,其靶向CD20。与利妥昔单抗相比,奥妥珠单抗通过诱导直接细胞死亡和增强的抗体依赖性细胞毒性显示出优越的疗效。使用离体模型评估化合物1与奥妥珠单抗联合治疗对CLL B细胞增殖和存活的影响,其中用10%胎牛血清(FBS)、5ng/mL重组人白细胞介素4(rh IL-4)、10ng/mL重组人白细胞介素10(rh IL-10)刺激来自患者来源的血液的原代CLL细胞增殖并在96孔板中与表达表面CD154(CD40L)的成纤维细胞共培养。

[0212] 将来自CLL患者(表7)的包含52%-86%的CD5⁺CD19⁺肿瘤细胞的外周血单核细胞(PBMC)在96-孔板中的RPMI 1640培养基中在表达CD154的成纤维细胞单层上以0.09x10⁶个细胞/孔的密度培养,所述RPMI 1640培养基中补充有10%FBS、5ng/mL rh IL-4和10ng/mL rh IL-10。用媒介物对照(0.1%DMSO)或递增浓度范围为0.0001-1μM的化合物1和配合所有不同浓度的化合物1的浓度范围为8ng/mL-5ug/mL的GA101处理细胞。在用这两种活性剂处理144h后,流式细胞术分析用于测定存活或凋亡的肿瘤细胞的数量。

[0213] 通过用肿瘤细胞表面标记CD5和CD19以及可固定活细胞/死细胞的染料对每种情况下的患者PBMC染色以排除死细胞,然后对半胱天冬酶3抗体进行胞内染色以鉴定凋亡细胞,从而评估肿瘤细胞计数,并通过流式细胞仪(Attune NxT,Thermo Fisher)进行测量。每种情况下的活肿瘤细胞计数通过相对于添加到每个样品中的精确计数珠进行标准化来计算。

[0214] 表7.使用的CLL样品的特征

[0215]

CLL Pt	肿瘤负荷	IGHV 突变状态	细胞遗传学	先前疗法
11	85%	无突变	del(13q)	N
12	75%	无突变	del(13q) (35%)	N
13	30%	突变的	del(13q); tri12	N
14	86%	突变的	del(13q); 细胞间期异常(86%)	丝裂霉素

[0216] 然后将活肿瘤细胞计数相对于DMSO对照(视为100%存活)进行标准化,以计算处理后剩余的存活细胞的百分比。然后使用Graph Pad Prism 8.0.0将标准化的肿瘤细胞百分比表示为热图,以指示每种组合的肿瘤毒性程度(图1)。基于图1中所示的数据,使用HSA和Bliss独立模型进行协同/叠加计算。在测试的四个患者样本中的三个(pt11、12和13)中观察到协同或叠加效应。

[0217] 对于细胞凋亡分析,使用GraphPad Prism 8.0.0.0绘制组合了“早期”(半胱天冬酶3阳性和活-死可固定染料阴性的)和“晚期”细胞凋亡(半胱天冬酶3和活-死可固定染料阳性的)的细胞门控(扣除了基线DMSO)的细胞凋亡百分比的图。使用GraphPad Prism 8.0.0,通过用log(激动剂)相对于标准化的响应进行非线性回归曲线拟合-可变斜率分析并鉴定最大值来计算来自凋亡曲线的 Y_{max} (达到的最大凋亡百分比)值(表8)。奥妥珠单抗单独诱导细胞凋亡并且中度增强化合物1诱导细胞凋亡的能力。

[0218] 表8. 化合物1与奥妥珠单抗的组合的最大细胞凋亡作用

[0219]

<u>奥妥珠单抗的浓度</u>	<u>Pt 11 的 Ymax (%)</u>	<u>Pt 12 的 Ymax (%)</u>	<u>Pt 13 的 Ymax (%)</u>	<u>Pt 14 的 Ymax (%)</u>
<u>DMSO + 化合物 1 DRC</u>	<u>18.81</u>	<u>19.11</u>	<u>29.40</u>	<u>24.11</u>
<u>8 ng/mL + 化合物 1 DRC</u>	<u>16.73</u>	<u>17.82</u>	<u>36.37</u>	<u>17.58</u>
<u>40 ng/mL + 化合物 1 DRC</u>	<u>24.43</u>	<u>20.94</u>	<u>38.57</u>	<u>17.00</u>
<u>200 ng/mL + 化合物 1 DRC</u>	<u>32.17</u>	<u>21.44</u>	<u>38.25</u>	<u>19.14</u>
<u>1 μg/mL + 化合物 1 DRC</u>	<u>30.93</u>	<u>24.91</u>	<u>38.96</u>	<u>25.82</u>
<u>5 μg/mL + 化合物 1 DRC</u>	<u>29.96</u>	<u>23.65</u>	<u>41.95</u>	<u>25.23</u>
<u>单独的奥妥珠单抗</u>	<u>27.98</u>	<u>24.91</u>	<u>35.87</u>	<u>25.82</u>

[0220] 实施例7:I期临床研究

[0221] 进行1b期、多中心、开放标签研究以确定化合物1与奥妥珠单抗组合在患有复发性

或难治性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (R/R CLL/SLL) 的受试者中的安全性、药代动力学和初步功效。

[0222] 目标: 本研究的主要目的在于确定化合物1与奥妥珠单抗的组合在患有R/R CLL/SLL的受试者中的安全性和耐受性。另一个主要目标在于确定化合物1与奥妥珠单抗组合在患有R/R CLL/SLL的受试者中的最大耐受剂量 (MTD) 和/或推荐的2期剂量 (RP2D)。

[0223] 次要目标在于评估化合物1与奥妥珠单抗的组合在患有R/R CLL/SLL的受试者中的初步功效, 并确定当化合物1与奥妥珠单抗组合用于患有R/R/SLL的受试者时的药代动力学 (PK)。

[0224] 研究设计: 这是一项开放标签、1b期研究, 以评估口服施用的化合物1与奥妥珠单抗联合在患有R/R CLL/SLL的受试者中的安全性、PK和初步功效。所有符合条件的受试者必须对至少2种先前的CLL/SLL疗法线 (包括布鲁顿氏酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂) 为复发性或难治性的。所有受试者在研究开始时必须有适合治疗的适应症。本研究分两部分进行: A部分 (剂量递增) 和B部分 (剂量扩展)。剂量递增 (A部分) 评估与静脉内奥妥珠单抗联合给予的递增剂量的化合物1的安全性、耐受性和PK以确定化合物1与奥妥珠单抗联合给予时的MTD和RP2D。化合物1在计划给药日每天一次 (QD) 口服施用。如果不能耐受起始剂量/时间表, 则可以探索较低剂量或强度较低的时间表。施用所有治疗, 直至疾病进展、不可接受的毒性、死亡或受试者/医生决定退出为止, 总计治疗至多为24个周期。

[0225] 在完成剂量递增 (A部分) 后, 约20名可评估的受试者的选定扩展组群 (B部分) 接受化合物1与奥妥珠单抗的组合。

[0226] 考虑到收集的可利用的安全性、PK和PD数据, 基于计算确定施用于下一个剂量组的总每日剂量。

[0227] 在B部分中, 基于对来自A部分的安全性、PK和PD数据的综述, 剂量扩展可以在剂量递增阶段中建立的MTD或替代的可耐受给药方案上进行。

[0228] 最佳总体应答由iwCLL中规定的标准确定 (表1)。应答由研究者评估。可选择一种或多种给药方案用于群组扩展。

[0229] 研究人群: 研究受试者包括18岁或以上、患有R/R CLL/SLL且先前疗法失败的男性和女性, 详见纳入/排除标准。

[0230] 纳入标准: 受试者必须满足以下标准才能招募进入本研究:

[0231] 1. 受试者在签署知情同意书 (ICF) 时年满 ≥ 18 岁。

[0232] 2. 在进行任何与研究相关的评估/程序之前, 受试者必须理解并自愿签署ICF。

[0233] 3. 受试者愿意并能够遵守研究回访时间表和其他方案要求。

[0234] 4. 受试者必须具有需要治疗的CLL/SLL诊断记录 (CLL的诊断和治疗方iwCLL指南) (表1和表2)。此外:

[0235] a. 存在至少由下列因素之一确定的临床可测量疾病:

[0236] - 经测量最长尺寸 (LD) ≥ 1.5 cm和最长垂直尺寸 (LPD) ≥ 1.0 cm的淋巴结病灶, 或

[0237] - 经测量脾脏的最长垂直尺寸 (LVD) ≥ 14 cm, 最少增大2cm, 或

[0238] - 经测量肝脏的LVD ≥ 20 cm, 最少增大2cm, 或

[0239] - 外周血B淋巴细胞计数 $> 5000/\mu\text{L}$

[0240] 5. 根据iwCLL指南, 受试者必须满足复发性和/或难治性疾病的标准, 至少先前接

受过两线疗法。

[0241] 6.所有符合条件的受试者必须在至少两种先前疗法线后复发或为难治性的,其中一种必须包括批准的BTK抑制剂。

[0242] 7.受试者的美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 行为状态为0-2 (表2)。

[0243] 8.满足下列实验室参数的受试者:

[0244] a.如果继发于骨髓牵涉的疾病,则绝对中性粒细胞计数 (ANC) $\geq 1,500$ 细胞/ mm^3 或 ≥ 1000 细胞/ mm^3 。

[0245] b.如果继发于骨髓牵涉的疾病,则血小板计数 $\geq 100,000$ 细胞/ mm^3 ($100 \times 10^9/\text{L}$) 或 $\geq 50,000$ 细胞/ mm^3 ($50 \times 10^9/\text{L}$)。

[0246] c.血清天冬氨酸转氨酶 (AST/SGOT) 或丙氨酸转氨酶 (ALT/SGPT) $< 3.0 \times$ 正常上限 (ULN)。

[0247] d.血清胆红素 $< 1.5 \times \text{ULN}$, 吉尔伯特综合征导致的除外。

[0248] e.计算的肌酐清除率 $\geq 60 \text{ mL/min}$ 。

[0249] 9.同意在本研究过程中和研究治疗结束后的预定的妊娠测试和妊娠风险管理计划。即使受试者实施对异性接触的真正禁欲,这也适用。具有生育能力的女性 (FCBP) 是指这样的女性:1) 在某个时间点达到初潮,2) 未进行子宫切除术或双侧卵巢切除术,或3) 未自然绝经 (癌症疗法后的闭经不排除生育能力) 至少连续24个月 (即在之前连续24个月的任何时间有过月经), 并且必须:

[0250] a.在开始研究疗法之前进行两次由研究者验证的阴性妊娠测试。她必须同意在本研究过程中和研究治疗结束后进行持续的妊娠测试。即使受试者实施对异性接触的真正禁欲,这也适用。

[0251] b.在开始化合物1前28天、研究疗法期间 (包括剂量中断期间) 和研究治疗停止后28天或最后一次剂量奥妥珠单抗后18个月 (以最后一次为准) 承诺真正避免异性接触 (必须基于每月审查并记录来源), 或者同意使用并能够遵守如PPP中定义的并在知情同意时提供给受试者的两种可靠的避孕形式而不会中断。

[0252] 男性受试者必须实行真正的禁欲 (必须基于每月审查一次) 或同意在参与本研究期间、剂量中断期间和在研究产品停药后至少3个月 (或者如果每种化合物需要和/或当地法规要求,则更长时间) 内与妊娠女性或有生育能力的女性发生性接触期间使用避孕套,即使他已经成功进行了成功的输精管切除术。(如果这符合受试者的首选和通常的生活方式,则真正的禁欲是可以接受的。定期禁欲 (例如日历、排卵、症状性体温、排卵后方法) 和体外射精是不可接受的避孕方法。)

[0253] 排除标准: 以下任何一项的存在将受试者排除在招募之外:

[0254] 1.受试者存在会阻止受试者参与本研究的任何显著的医疗状况、实验室异常或精神疾病。

[0255] 2.受试者存在任何状况,包括存在实验室异常,如果他/她参与本研究,会使受试者处于不可接受的风险中。

[0256] 3.受试者存在任何影响解释研究数据的能力的情况。

[0257] 4.在签署ICF后12个月内进行过先前的同种异体干细胞移植 (SCT) /骨髓移植。如果没有持续的移植物抗宿主病 (GVHD) 和持续的免疫抑制疗法,则在签署ICF前 ≥ 12 个月接受

同种异体SCT的受试者可能符合条件。

[0258] 5. 需要胃肠外抗生素的持续感染或活动性感染。

[0259] 6. 不受控制的并发疾病,包括但不限于:

[0260] a. 不受控制的糖尿病。患有糖尿病的受试者的血糖目标应考虑受试者的年龄、合并症、预期寿命和功能状态并遵循既定指南(例如国际糖尿病联合会、欧洲糖尿病工作组指南以及美国糖尿病学会)。对于较年轻(<70岁)或预期寿命 ≥ 10 年的受试者,目标糖化血红蛋白A1C型(HbA1c)应当<7.0%。老年(≥ 70 岁)受试者或预期寿命<10年受试者的目标HbA1c应当<8.0%。在决定糖尿病是否得到最佳控制时,建议咨询内分泌学家。与医学监测员讨论后,可以招募具有稳定的HbA1c大于建议目标的受试者。

[0261] b. 慢性症状性充血性心力衰竭(纽约心脏学会对心脏病分类的III或IV级)。

[0262] c. 如脑脊液细胞学或成像记录的活动中枢神经系统受累。

[0263] d. 不受控制的自身免疫性溶血性贫血或血小板减少症。

[0264] e. 其他可能导致不可接受的安全风险或损害对方案的依从性的并发的严重和/或不受控制的伴随医学状况。

[0265] 7. 受试者在开始使用化合物1之前在先已接受过系统性抗癌治疗(已批准或正在研究) ≤ 5 个半衰期或4周,以较短者为准。

[0266] 8. 受试者在开始使用化合物1之前 ≤ 4 周接受过先前的CAR-T或其他T-细胞靶向治疗(已批准或正在研究)。

[0267] 9. 受试者在开始使用化合物1前 ≤ 4 周曾接受过使用CRBN调节药物(例如来那度胺、Avadomide/CC-122、泊马度胺)的先前疗法。

[0268] 10. 具有预期寿命 ≤ 2 年或需要会混淆研究结果的治疗的二次恶性肿瘤病史。这并不包括以下情况:

[0269] a. 皮肤基底细胞癌。

[0270] b. 皮肤鳞状细胞癌。

[0271] c. 宫颈原位癌。

[0272] d. 乳腺原位癌。

[0273] e. 膀胱原位癌。

[0274] f. 前列腺癌的偶然组织学发现(T1a或T1b的肿瘤、淋巴结、转移[TNM]TNM阶段)。

[0275] 11. 已知的人类免疫缺陷病毒(HIV)或乙型或丙型肝炎病毒(HBV、HCV)的血清阳性或活动性病毒感染史。所有患者(HBsAg和抗-HBc)都必须进行乙型肝炎筛查。具有活动性乙型肝炎患者不应接受奥妥珠单抗治疗。

[0276] 如果患者在治疗开始前是携带者,则应将其转诊给专科医生(参见PI或SmPC)。抗-HBc和/或抗-HBs阳性但HBsAg和HBV DNA阴性的受试者可在咨询肝病专家后进行治疗。

[0277] 12. 周围神经病变 ≥ 2 级。

[0278] 13. 全身性皮质类固醇的使用剂量大于相当于20mg/天的泼尼松。

[0279] 14. 极有可能引起QT延长或扭转型室性心动过速的药物。如果更改这些药物不符合患者的最佳医疗利益,则使用这类长期药物的受试者可以在与医学监测员讨论后招募。

[0280] 15. 对免疫调节性亚酰胺药物(IMiDs®)(来那度胺、泊马度胺、沙利度胺)具有过敏史。

[0281] 16. 心脏功能受损或有临床意义的心脏疾病, 包括以下任何一种:

[0282] a. 如MUGA扫描或ECHO测定的LVEF<45%。

[0283] b. 完全性左束支或双束支传导阻滞。

[0284] c. 先天性长QT综合征。

[0285] d. 持续或不受控制的室性心律失常或心房颤动。

[0286] e. 筛查ECG上的QTcF>470毫秒(一式三份记录的平均值)。

[0287] f. 开始使用化合物1前≤6个月的不稳定型心绞痛或心肌梗塞。

[0288] g. 不受控制的充血性心力衰竭或不受控制的高血压。

[0289] 17. 尽管有医疗管理, 但持续腹泻或吸收不良≥NCI CTCAE 2级。

[0290] 18. 活动性疾病转化(即Richter综合征); 从签署ICF起>2年的已解决的Richter综合征患者符合条件。

[0291] 19. 已知的急性或慢性胰腺炎。

[0292] 20. 妊娠或哺乳期的女性。

[0293] 21. 对奥妥珠单抗或任何赋形剂过敏。

[0294] 研究期限: 整个研究预计持续大约4年。本研究由三个阶段组成: 筛选、治疗和随访。在筛选阶段, 从签署知情同意书到首次给药持续至多28天, 受试者接受评估以确定他们的资格。

[0295] 有资格参加本研究的受试者将进入治疗阶段, 在此期间受试者以预定的剂量和时间表接受研究产品[IP], 直到潜在的CLL/SLL已经进展或受试者已经因不可接受的毒性或其他原因停止IP治疗。

[0296] 随访阶段从研究治疗中止开始。一旦停止IP和在最后一剂IP后28天, 受试者将尽可能快地在治疗结束时接受随访。在28天随访日期后每90天联系所有因疾病进展、撤回同意或死亡以外的任何原因中止的受试者, 以获取有关其疾病状态以及类型和开始日期的信息, 用于任何后续的抗癌疗法。功效评估(包括临床、实验室测试和CT扫描)持续至记录PD或开始后续抗-CLL疗法。

[0297] 将试验结束定义为完成治疗后随访的最后一位受试者最后一次访问的日期, 或从最后一位受试者收到初步、次要和/或探索性分析所需的最后一个数据点的日期, 如方案中预先指定的, 以较晚的日期为准。

[0298] 研究治疗: 受试者在确认合格时开始治疗。

[0299] 奥妥珠单抗以静脉内输注施用。在周期1的第1、2、8和15天时施用奥妥珠单抗。在周期1的第1天以100mg的剂量并且在周期1的第2天以900mg的剂量和在周期1的第18天和周期1的第15天以1000mg的剂量施用奥妥珠单抗。只要合并剂量等于1000mg, 则可以通过院内诊疗调整周期1第1天和第2天的奥妥珠单抗剂量。在第2至第6周期的第1天以1000mg的剂量施用奥妥珠单抗。

[0300] 在治疗研究人员看来, 正在接受临床益处的所有活动性受试者可以继续接受研究治疗, 直至最多24个周期的化合物1, 或直至疾病进展(PD)、不可接受的毒性或因任何其他原因停药, 以较早者为准。如果在奥妥珠单抗之前停用化合物1, 则也将停用奥妥珠单抗。如果永久停用奥妥珠单抗, 则可以使用化合物1。达到最小残留病(MRD)阴性(外周血和骨髓)持续最少3个月的受试者可以选择停止研究治疗; 这些受试者中的研究治疗可在MRD阳

性时恢复。

[0301] 关键功效评估综述:功效评估包括1) 总应答率 (ORR) [完全应答 (CR)、骨髓恢复不完全的完全应答 (CRi)、淋巴结部分应答 (nPR)、部分应答 (PR)、具有淋巴细胞增多的部分应答 (PRL)], 根据iwCLL 2018指南进行评估 (表1和表2);

[0302] 2) 临床实验室评价;3) 肿瘤影像评估 (CT扫描), 4) 一次骨髓穿刺/活检;5) ECOG行为状态;6) B-症状评估。

[0303] 关键安全性评估综述:安全性评估包括1) 使用NCI CTCAE v 5的不良反应, 对选定的AE另有规定的除外;2) 生命体征;3) 体检;4) 伴随的药物和手术;5) 心电图 (ECG);6) 临床实验室评估 (包括血液学和临床化学与肾和肝功能评估);7) 妊娠测试;8) 左心室射血分数 (LVEF)。

[0304] 药代动力学评估综述:根据密集和稀疏取样策略采集血样以表征当与奥妥珠单抗联合施用时的化合物1的PK。在指定的时间点测量奥妥珠单抗血清浓度。还探索了化合物1的暴露-反应相关性的趋势以及功效、安全性和生物学反应的标志物。

[0305] 实施例8:I期临床研究

[0306] 进行1b期、多中心、开放标签研究以确定化合物1与奥妥珠单抗组合在患有复发性或难治性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (R/R CLL/SLL) 的受试者中的安全性、药代动力学和初步功效。

[0307] 目标:本研究的主要目标在于确定化合物1与奥妥珠单抗的组合在患有R/R CLL/SLL的受试者中的安全性和耐受性。另一个主要目标在于确定化合物1与奥妥珠单抗在R/R CLL/SLL受试者中的最大耐受剂量 (MTD) 和/或推荐的2期剂量 (RP2D)。

[0308] 次要目标在于评估化合物1与奥妥珠单抗的组合在患有R/R CLL/SLL的受试者中的初步功效, 并确定当化合物1与奥妥珠单抗组合用于患有R/R/SLL的受试者时的药代动力学 (PK)。

[0309] 研究设计:这是一项开放标签的1b期研究, 以评估在患有R/R CLL/SLL的受试者中与奥妥珠单抗联合口服施用的化合物1的安全性、PK和初步功效。所有符合条件的受试者必须对至少2种先前的CLL/SLL疗法线为复发性或难治性的, 包括B-细胞受体信号传导抑制剂 (已批准的布鲁顿氏酪氨酸激酶 [BTK] 抑制剂 [BTKi] 或磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂 [PI3Ki]) 或维奈托克。允许使用包含奥妥珠单抗的方案进行先前疗法。

[0310] 所有受试者在进入研究时必须具有治疗适应症。本研究分两部分进行:A部分 (剂量递增) 和B部分 (剂量扩展)。剂量递增 (A部分) 评估与静脉内奥妥珠单抗联合给予的递增剂量的化合物1的安全性、耐受性和PK, 以确定当与奥妥珠单抗联合给予时化合物1的MTD和RP2D。约25-30名受试者可以参加A部分。实际人数取决于确定MTD或RP2D所需的时间表/剂量水平的数量。化合物1在计划给药日每天一次 (QD) 口服施用。在每个28天周期中, 化合物1的起始剂量/时间表为0.2mg/天, 连续7天 (从周期1第15天开始), 然后每14天停药7天 (7/14天时间表)。如果不能耐受该起始剂量/时间表, 则可以探索较低剂量或强度较低的时间表。施用所有治疗, 直至疾病进展、不可接受的毒性、死亡或受试者/临床医师决定退出为止, 至多可进行24个周期或2年的总体治疗。

[0311] 在完成剂量递增 (A部分) 后, 约20名可评估的受试者的选定扩展组群 (B部分) 接受与奥妥珠单抗组合的化合物1。可以在B部分平行启动额外的与其他感兴趣的CLL/SLL活性

剂(例如利妥昔单抗;依鲁替尼;维奈托克;或其他药物)组合的化合物1的组合扩展组的安全性/耐受性、PK和初步功效的评估。招募在全球范围内进行,包括在美国(US)、欧洲和/或加拿大进行研究。可以为B部分和/或A部分添加其他国家和地区。

[0312] 使用超剂量控制(EWOC) (Babb J等人Statistics in medicine 1998,17:1103-20)的贝叶斯逻辑回归模型(BLRM) (Neuenschwander B等人Statistics in medicine 2008,27:2420-39)辅助指导化合物1剂量递增/递减决定。

[0313] 将可评估剂量限制毒性(DLT)的受试者被定义为如下的一种:1)在周期1的第15天至周期2的第14天期间接受至少75%的计划的化合物1和奥妥珠单抗剂量而没有经历DLT,或2)在周期1的第15天至周期2的第14天期间接受至少1个剂量或其部分的化合物1后经历DLT。

[0314] 可基于对可利用的临床安全性、PK和PD数据的回顾探索可替代的化合物1给药方案(例如5/14天、14/28天或21/28天)。如果探索新的时间表,则该周期的总计划剂量强度将不超过先前耐受的时间表,或当前允许的递增,并且最大日剂量不会超过使用任何时间表时先前耐受的每日剂量的100%增加。BLRM随着每个时间表作为协变量进行调整,同时可以探索不同的时间表。

[0315] 第一组在7/14天的给药方案下以0.2mg的每日剂量进行治疗。如果在起始剂量观察到毒性,则可以探索0.1mg/天的剂量水平-1(DL-1)。

[0316] 考虑到可利用的采集的安全性、PK和PD数据,待施用于下一个剂量组的总日剂量基于计算或由使用超剂量控制(EWOC) (Babb J等人Statistics in medicine 1998,17:1103-20)的BLRM(Neuenschwander B等人Statistics in medicine 2008,27:2420-39)推荐的剂量确定。计划的剂量水平为0.1mg、0.2mg、0.4mg、0.6mg、0.8mg、1.2mg和1.6mg。然而,基于对安全性、PK、PD和功效数据的回顾,为试验选择的实际剂量水平可能与临时剂量水平不同。

[0317] 与奥妥珠单抗组合的化合物1的MTD的目标毒性(DLT)率为25%;每个剂量组的最小样本量为3名受试者。确定与奥妥珠单抗组合的化合物1的MTD所需的受试者总数估计约为25-30名受试者。

[0318] 在B部分中,基于对来自A部分的安全性、PK和PD数据的回顾,剂量扩展可能在剂量递增阶段中建立的MTD上或可替代的可耐受给药方案上进行。

[0319] 最佳整体反应由有关慢性淋巴细胞白血病的国际研讨会(iwCLL)确定的标准确定(表1)。应答由研究者评估。可选择一种或多种给药方案用于群组扩展。

[0320] 研究人群:研究受试者将包括男性和女性,18岁或以上,患有R/R CLL/SLL,其先前疗法失败,如纳入/排除标准中详述。

[0321] 纳入标准:受试者必须满足以下标准才能招募进入本研究:

[0322] 1.受试者在签署知情同意书(ICF)时年满≥18岁。

[0323] 2.在进行任何与研究相关的评估/程序之前,受试者必须理解并自愿签署ICF。

[0324] 3.受试者愿意并能够遵守研究回访时间表和其他方案要求。

[0325] 4.受试者必须具有需要治疗的CLL/SLL诊断记录(CLL的诊断和治疗方iwCLL指南(表1和表2)。此外:

[0326] a.存在至少由下列因素之一确定的临床可测量疾病:

- [0327] -经测量最长尺寸 (LD) $\geq 1.5\text{cm}$ 和最长垂直尺寸 (LPD) $\geq 1.0\text{cm}$ 的淋巴结病灶, 或
- [0328] -经测量脾脏的最长垂直尺寸 (LVD) $\geq 14\text{cm}$, 最少增大 2cm , 或
- [0329] -经测量肝脏的 LVD $\geq 20\text{cm}$, 最少增大 2cm , 或
- [0330] -外周血 B 淋巴细胞计数 $> 5000/\mu\text{L}$
- [0331] 5. 根据 iwCLL 指南, 受试者必须满足复发性和/或难治性疾病的标准, 至少先前接受过两线疗法。
- [0332] 6. 所有符合条件的受试者必须在至少两种先前疗法线后复发或为难治性的, 其中一种必须包括 B-细胞受体信号传导抑制剂 (经批准的 BTKi 或 PI3Ki) 或维奈托克。允许使用包含奥妥珠单抗的方案的前疗法。
- [0333] 7. 受试者的美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 行为状态为 0-2 (表 2)。
- [0334] 8. 满足下列实验室参数的受试者:
- [0335] a. 如果继发于骨髓牵涉的疾病, 则绝对中性粒细胞计数 (ANC) $\geq 1,500$ 细胞/ mm^3 或 ≥ 1000 细胞/ mm^3 。
- [0336] b. 如果继发于骨髓牵涉的疾病, 则血小板计数 $\geq 100,000$ 细胞/ mm^3 ($100 \times 10^9/\text{L}$) 或 $\geq 50,000$ 细胞/ mm^3 ($50 \times 10^9/\text{L}$)。
- [0337] c. 血清天冬氨酸转氨酶 (AST/SGOT) 或丙氨酸转氨酶 (ALT/SGPT) $< 3.0 \times$ 正常上限 (ULN)。
- [0338] d. 血清胆红素 $< 1.5 \times \text{ULN}$, 吉尔伯特综合征导致的除外。
- [0339] e. 使用 Cockcroft-Gault 方程或直接根据 24-小时尿液采集方法确定的估计的血清肌酐清除率 $\geq 60\text{mL/min}$ 。
- [0340] 9. 同意在本研究过程中和研究治疗结束后的预定的妊娠测试和妊娠风险管理计划。即使受试者实施对异性接触的真正禁欲, 这也适用。具有生育能力的女性 (FCBP) 是指这样的女性: 1) 在某个时间点达到初潮, 2) 未进行子宫切除术或双侧卵巢切除术, 或 3) 未自然绝经 (癌症疗法后的闭经不排除生育能力) 至少连续 24 个月 (即在之前连续 24 个月的任何时间有过月经), 并且必须:
- [0341] a. 在开始研究疗法之前进行两次由研究者验证的阴性妊娠测试。筛查妊娠测试 (尿液或血清) 在第 -14 天、第 -1 天、周期 1 前第 1 天进行, 并在周期 1 的第 1 天的 24 小时内进行第二次确认试验 (血清)。此外, 妊娠测试必须在施用化合物 1 之前在周期 1 第 15 天前的 24 小时进行。她必须同意在研究过程中和研究疗法结束后进行正在进行的妊娠测试。即使受试者对异性接触进行真正的禁欲, 这也适用。
- [0342] b. 在知情同意时、开始化合物 1 前 28 天、研究治疗期间 (包括剂量中断期间) 和研究治疗停止后 28 天或最后一次奥妥珠单抗剂量后 18 个月, 以最晚者为准, 承诺真正避免异性接触 (必须每月审查并记录来源), 或者同意使用并能够遵守 PPP 中定义并提供给受试者的两种可靠的避孕形式而不会中断, 并且。
- [0343] c. 在最后一次剂量的化合物 1 之后 28 天内避免怀孕。
- [0344] d. 同意在施用化合物 1 期间和停药后 28 天内停止母乳喂养。
- [0345] e. 同意在化合物 1 停药后 30 天内不要捐献卵子。
- [0346] 男性受试者在参与本研究期间、在剂量中断期间和研究产品停药后至少 3 个月 (或者如果每种化合物和/或当地法规要求, 则更长时间) 必须实行真正的禁欲 (必须每月审查)

或者同意与怀孕女性或有生育能力的女性发生性接触期间使用避孕套(推荐使用乳胶避孕套),即使他已经成功进行了输精管切除术。男性必须同意在施用化合物1期间和停用后90天内不捐献精液或精子。(在这符合受试者的优选和通常的生活方式时,真正的禁欲是可以接受的。定期禁欲(例如按日历、排卵、症状性体温、排卵后方法)和体外射精是不可接受的避孕方法。)

[0347] 排除标准:存在以下任何一项都将受试者排除在招募之外:

[0348] 1. 受试者存在会阻止受试者参与本研究的任何显著的医疗状况、实验室异常或精神疾病。

[0349] 2. 受试者存在任何状况,包括存在实验室异常,如果他/她参与本研究,会使受试者处于不可接受的风险中。

[0350] 3. 受试者存在任何影响解释研究数据的能力的情况。

[0351] 4. 在签署ICF后12个月内进行过先前的同种异体干细胞移植(SCT)/骨髓移植。如果没有持续的移植物抗宿主病(GVHD)和持续的免疫抑制疗法,则在签署ICF前 ≥ 12 个月接受同种异体SCT的受试者可能符合条件。

[0352] 5. 需要胃肠外抗生素的持续感染或活动性感染。

[0353] 6. 不受控制的并发症,包括但不限于:

[0354] a. 慢性症状性充血性心力衰竭(纽约心脏学会对心脏病分类的III或IV级)。

[0355] b. 如脑脊液细胞学或成像记录的活动性中枢神经系统受累。

[0356] c. 不受控制的/活动性自身免疫性溶血性贫血或血小板减少症。

[0357] d. 其他可能导致不可接受的安全风险或损害对方案的依从性的并发的严重和/或不受控制的伴随医学状况。

[0358] 7. 受试者在开始使用化合物1之前先前已接受过系统性抗癌治疗(已批准或正在研究) ≤ 5 个半衰期或4周,以较短者为准。

[0359] 8. 受试者在开始使用化合物1之前 ≤ 4 周接受过先前的CAR-T或其他T-细胞靶向治疗(已批准或正在研究)。

[0360] 9. 受试者在开始使用化合物1前 ≤ 4 周曾接受过使用CRBN调节药物(例如来那度胺、avadomide/CC-122、泊马度胺)的先前疗法。

[0361] 10. 预期寿命 ≤ 2 年或需要会混淆研究结果的疗法的第二恶性肿瘤病史。此类情况应与医学监察员讨论。这不包括以下情况:

[0362] a. 皮肤基底细胞癌。

[0363] b. 皮肤鳞状细胞癌。

[0364] c. 宫颈原位癌。

[0365] d. 乳腺原位癌。

[0366] e. 膀胱原位癌。

[0367] f. 前列腺癌的偶然组织学发现(T1a或T1b的肿瘤、淋巴结、转移[TNM]

[0368] TNM阶段)。

[0369] 11. 已知的人类免疫缺陷病毒(HIV)或乙型或丙型肝炎病毒(HBV、HCV)的血清阳性或活动性病毒感染史。所有患者(HBsAg和抗-HBc)都必须进行乙型肝炎筛查。活动性乙型肝炎患者不应接受奥妥珠单抗治疗。如果患者在治疗开始前是携带者,则应将其转诊给专科

医生(参见Gazyva PI或Gazyvaro SmPC)。抗-HBc和/或抗-HBs阳性但HBsAg和HBV DNA阴性的受试者可在咨询肝病专家后进行治疗。这包括接受静脉内免疫球蛋白(IVIG)的患者的假阳性结果。

[0370] 12. 周围神经病 $\geq$ 2级。

[0371] 13. 受试者正在接受慢性全身性免疫抑制疗法或皮质类固醇(例如泼尼松或在过去14天内不超过10mg/天的等效药物)或患有临床显著GVHD的受试者。

[0372] a. 允许稳定使用吸入的皮质类固醇。

[0373] b. 允许使用局部类固醇用于正在发生的皮肤或眼部GVHD。

[0374] 14. 对来那度胺、泊马度胺、沙利度胺过敏史。

[0375] 15. 心脏功能受损或有临床意义的心脏疾病,包括以下任何一种:

[0376] a. 通过MUGA扫描或ECHO测定的LVEF $<45\%$ 。

[0377] b. 完全左束支或双束支阻滞。

[0378] c. 先天性长QT综合征。

[0379] d. 持续或不受控制的室性心律失常或心房颤动。

[0380] e. 筛查ECG上的QTcF >470 毫秒(一式三份记录的平均值)。

[0381] f. 开始使用化合物1前 ≤ 6 个月的不稳定型心绞痛或心肌梗塞。

[0382] 16. 尽管有医疗管理,但持续腹泻或吸收不良 $\geq$ NCI CTCAE 2级。

[0383] 17. 活动性疾病转化(即Richter综合征);从签署ICF起 >2 年的已经解决的Richter综合征患者符合条件。

[0384] 18. 已知的急性或慢性胰腺炎。

[0385] 19. 妊娠或哺乳期的女性。

[0386] 20. 对奥妥珠单抗或任何赋形剂过敏。

[0387] 21. 同时施用强CYP3A4/5调节剂。

[0388] 研究期限: 整个研究预计持续大约4年。本研究由三个阶段/期限组成: 筛选、治疗和随访。在筛选阶段,从签署知情同意书到首次施用剂量持续至多28天,受试者接受评估以确定他们的资格。

[0389] 有资格参加本研究的受试者将进入治疗阶段,在此期间受试者以预定的剂量和时间表接受研究产品[IP]与奥妥珠单抗的组合,直到潜在的CLL/SLL已经进展或受试者已经因不可接受的毒性或其他原因停止IP治疗。

[0390] 随访阶段从研究治疗中止开始。一旦停止IP和在最后一剂IP后28天,受试者将尽可能快地在治疗结束时接受随访。在28天随访日期后每90天联系所有因疾病进展、撤回同意或死亡以外的任何原因中止的受试者,以获取有关其疾病状态以及类型和开始日期的信息,用于任何后续的抗癌疗法。功效评估(包括临床、实验室测试和CT扫描)持续至记录PD或开始后续抗-CLL疗法。

[0391] 将试验结束定义为完成治疗后随访的最后一名受试者最后一次访问的日期,或从最后一名受试者收到初步、次要和/或探索性分析所需的最后一个数据点的日期,如方案中预先指定的,以较晚的日期为准。

[0392] 研究治疗: 受试者在确认合格时开始治疗。

[0393] 化合物1以胶囊形式提供,用于以适当的剂量强度的口服施用。在每个28天周期

中,在周期1的第15天以每日0.2mg开始化合物1,并且连续7天口服施用,随后是每隔14天有7天停止研究药物(7/14天方案)。

[0394] 奥妥珠单抗以静脉内输注施用。在周期1的第1、2、8和15天施用奥妥珠单抗。在周期1的第1天以100mg和在周期1的第2天以900mg并且在周期1的第8天和周期1的第15天的每一天以1000mg的剂量施用奥妥珠单抗。只要合并剂量等于1000mg,则可以根据院内诊疗调整周期1第1天和第2天的奥妥珠单抗剂量。受试者必须在开始使用化合物1前至少一周在周期1中接受1000mg奥妥珠单抗的完整初始剂量。在周期2-6的第1天以1000mg的剂量施用奥妥珠单抗。

[0395] 在治疗研究人员看来正在受到临床益处的所有活动性和/或进行中的受试者可以继续接受研究治疗直至最多24个周期或2年的化合物1,或直到疾病进展(PD)、不可接受的毒性或因任何其他原因停药,以较早者为准。如果在奥妥珠单抗之前停用化合物1,则也停用奥妥珠单抗。如果永久停用奥妥珠单抗,则可以继续使用化合物1。达到最小残留病(MRD)阴性(外周血和骨髓中)持续最少3个月的受试者可以选择停止研究治疗;这些受试者中的研究治疗可在MRD阳性时恢复。

[0396] 关键功效评估综述:功效评估包括:1) 总应答率(ORR)[完全应答(CR)、骨髓恢复不完全的完全应答(CRi)、淋巴结部分应答(nPR)、部分应答(PR)、具有淋巴细胞增多的部分应答(PRL)],根据iwCLL 2018指南评估(表1和表2);2) 临床实验室评价;3) 肿瘤影像评估(CT扫描);4) 一次骨髓穿刺/活检;5) ECOG行为状态;6) B-症状评估。

[0397] 关键安全性评估综述:安全性评估包括:1) 使用NCI CTCAE v 5的不良反应(AE),对选定的AE另有规定的除外;2) 生命体征;3) 体检;4) 伴随的药物和手术;5) 心电图(ECG);6) 临床实验室评估(包括血液学和临床化学与肾和肝功能评估);7) 妊娠测试;8) 左心室射血分数(LVEF)。

[0398] 药代动力学评估综述:根据密集和稀疏采样策略采集血样,以表征当与奥妥珠单抗组合施用时的化合物1PK。在指定的时间点测量奥妥珠单抗血清浓度。还探索了化合物1的暴露-反应相关性趋势以及功效、安全性和生物学反应的标志物。可以探索临床反应(有效性和毒性)和生物标志物量度的暴露-反应相关性。

[0399] 已经引用了许多参考文献,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0400] 上述实施方案仅为示例性的,本领域技术人员将认识到或将能够使用不超过常规的实验来获得特定化合物、材料和方法的许多等效方案。所有这些等效方案均被视为在本发明的范围内并且被所附权利要求所涵盖。

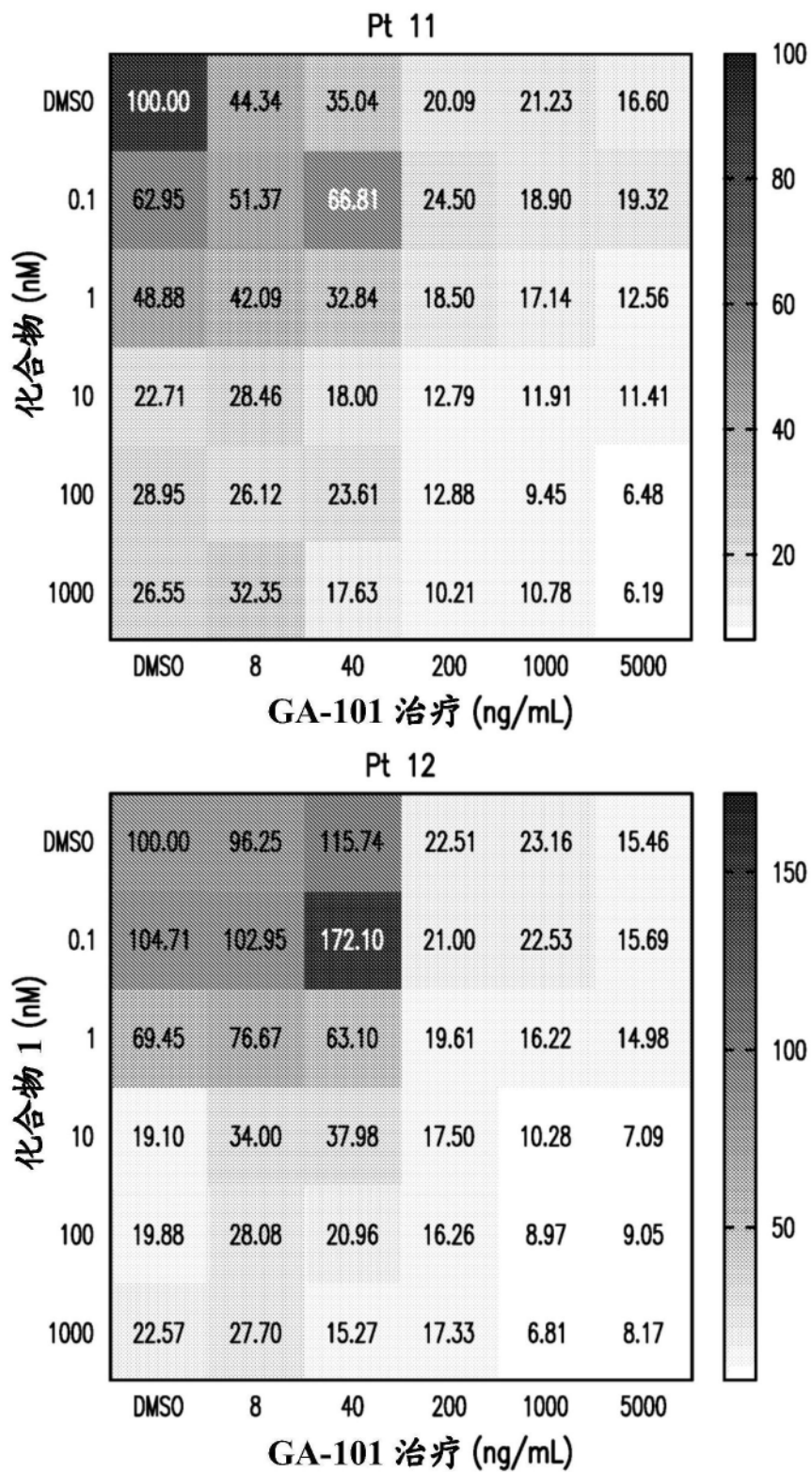


图1

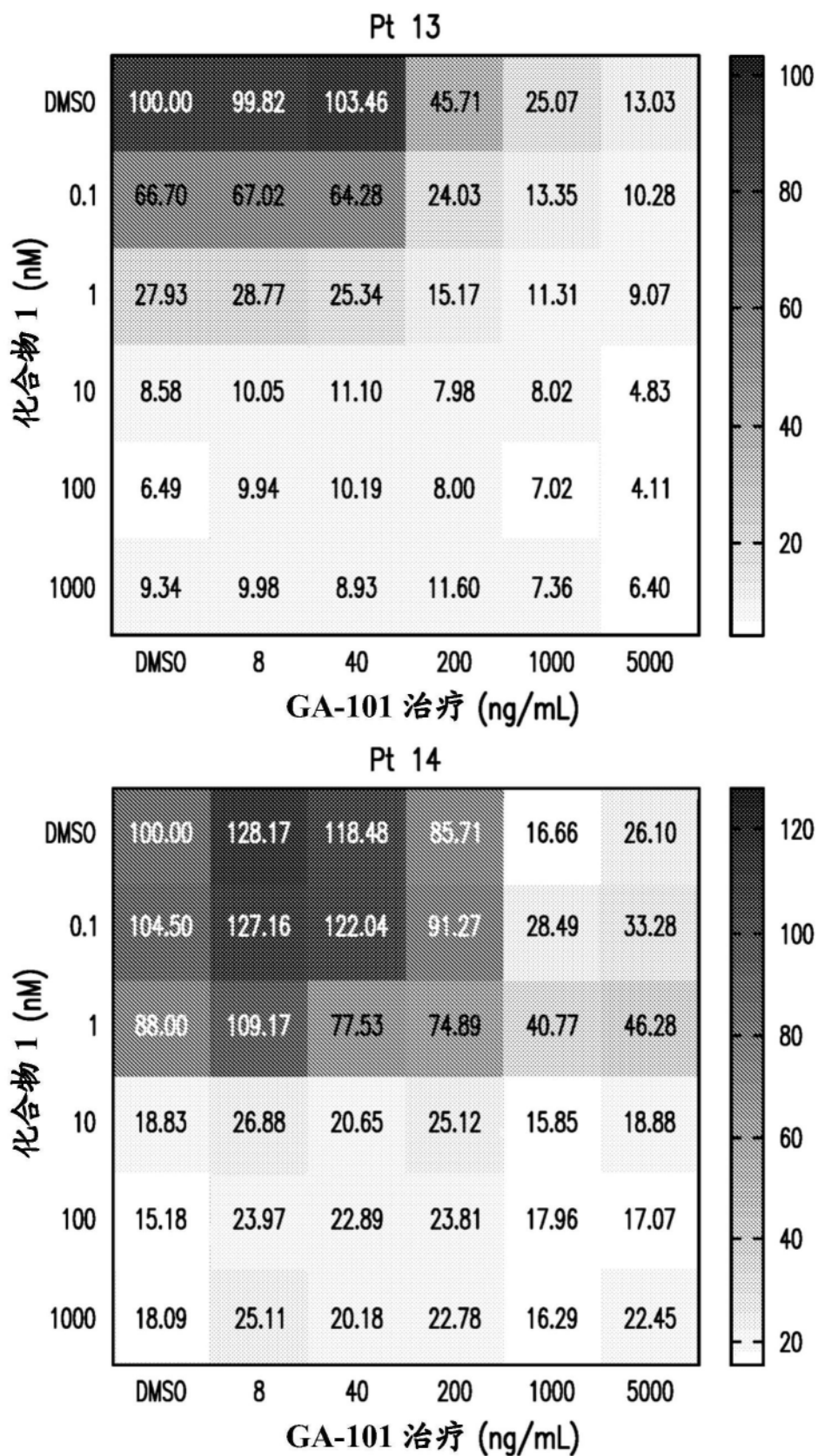


图1续