202128156

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202128156 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109139607 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 11 月 12 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/44 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
A61K45/06 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/11/14 美國 62/935,178
2020/04/20 美國 63/012,723

(71)申請人：美商夸格智財控股有限公司 (美國) QUOGUE IP HOLDINGS LLC (US)
美國

(72)發明人：羅斯包姆 韋恩 ROTHBAUM, WAYNE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：3 共 71 頁

(54)名稱

用於癌症治療之 BTK 抑制劑及 MDM2 抑制劑之組合

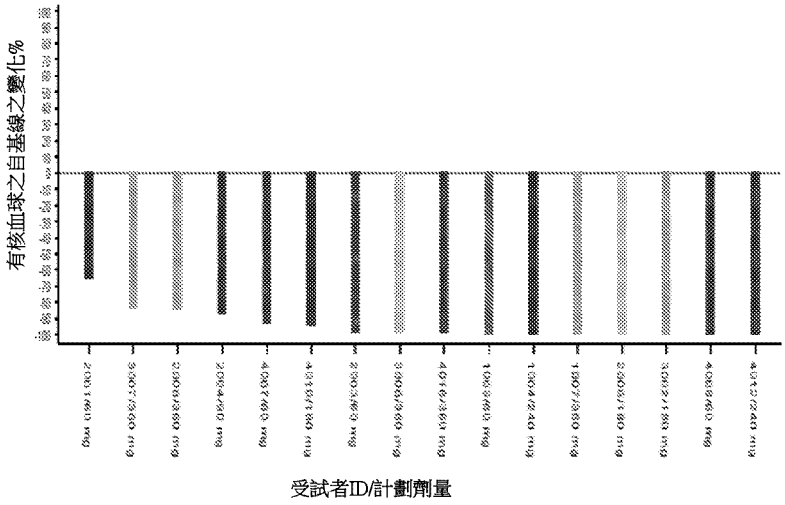
(57)摘要

本發明係關於用於治療癌症之治療方法及醫藥組合物，該癌症包括選自由以下組成之群之 B 細胞血液惡性腫瘤：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma) (NHL)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B 細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)及華氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia) (WM)。

Therapeutic methods and pharmaceutical compositions for treating a cancer, including a B cell hematological malignancy selected from the group consisting of chronic lymphocytic leukemia (CLL), small lymphocytic leukemia (SLL), non-Hodgkin's lymphoma (NHL), diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL), mantle cell lymphoma (MCL), Hodgkin's lymphoma, B cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), Burkitt's lymphoma, and Waldenström's macroglobulinemia (WM).

指定代表圖：

TW 202128156 A



【圖1】

202128156

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於癌症治療之BTK抑制劑及MDM2抑制劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF A BTK INHIBITOR AND AN MDM2 INHIBITOR FOR CANCER TREATMENT

【中文】

本發明係關於用於治療癌症之治療方法及醫藥組合物，該癌症包括選自由以下組成之群之B細胞血液惡性腫瘤：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma) (NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)及華氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia) (WM)。

【英文】

Therapeutic methods and pharmaceutical compositions for treating a cancer, including a B cell hematological malignancy selected from the group consisting of chronic lymphocytic leukemia (CLL), small lymphocytic leukemia (SLL), non-Hodgkin's lymphoma (NHL), diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL), mantle cell lymphoma (MCL), Hodgkin's lymphoma, B cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), Burkitt's lymphoma, and Waldenström's macroglobulinemia (WM).

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於癌症治療之BTK抑制劑及MDM2抑制劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF A BTK INHIBITOR AND AN MDM2 INHIBITOR FOR CANCER TREATMENT

【技術領域】

【0001】 使用小鼠雙微體2同源物(MDM2)抑制劑及BTK抑制劑之組合治療癌症之方法。

【先前技術】

【0002】 p53係腫瘤抑制因子及轉錄因子，其藉由活化涉及細胞週期停滯、凋亡、衰老及DNA修復之許多基因之轉錄而對細胞應激產生反應。不同於很少引起p53活化之正常細胞，腫瘤細胞係處於來自各種損害(包括缺氧及促凋亡致癌基因活化)之恆定細胞應激下。因此，腫瘤中p53途徑之去活化存在較強選擇性優點，且已提議消除p53功能可為腫瘤存活之先決條件。為支持此觀點，三組研究人員已使用小鼠模型來證實p53功能之缺乏係維持已建立之腫瘤之持續要求。當研究人員以去活化之p53恢復對腫瘤之p53功能時，腫瘤消退。

【0003】 p53在50%實體瘤及10%液體瘤中由於突變及/或損失而去活化。p53途徑之其他關鍵成員在癌症中亦經遺傳或表觀遺傳學改變。MDM2 (致癌蛋白)抑制p53功能，及其係藉由基因擴增活化，據報導發生率高達10%。MDM2進一步由另一腫瘤抑制因子p14ARF抑制。已表明p53下游之改變可負責至少部分去活化p53WT腫瘤(p53野生型)中之p53途

徑。為支持此概念，一些p53WT腫瘤似乎顯示降低之凋亡能力，儘管其等經歷細胞週期停滯之能力保持不變。一種癌症治療策略涉及使用結合MDM2並中和其與p53之相互作用之小分子。MDM2藉由三種機制抑制p53活性：1)充當E3泛素連接酶以促進p53降解；2)結合並阻斷p53轉錄活化域；及3)將p53自細胞核輸出至細胞質。此等機制中之所有三種將藉由中和MDM2-p53相互作用阻斷。特定言之，此治療策略可應用至p53 WT之腫瘤，及使用小分子MDM2抑制劑之研究已在活體外及活體內產生令人希望之腫瘤生長之減少。此外，在患有p53去活化腫瘤之病患中，藉由MDM2抑制穩定正常組織中之野生型p53可容許選擇性保護正常組織免受有絲分裂中毒之傷害。如本文使用，MDM2意謂人類MDM2蛋白及p53意謂人類p53蛋白。應注意人類MDM2亦可稱為HDM2或hMDM2。數種MDM2抑制劑正在人類臨床試驗中用於治療各種癌症。

【0004】 布魯頓酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase)(BTK)係在B細胞及骨髓細胞中表現之Tec家族非受體蛋白激酶。BTK在藉由接合肥大細胞上之B細胞受體(BCR)及FcεR1而活化之傳訊路徑中之功能已經充分確立。另外，建議將BTK用作鐸樣受體傳訊之下游靶標。人類中BTK之功能性突變導致稱為XLA之原發性免疫缺陷疾病，其特徵在於B細胞發育缺陷，及在B細胞階段後與B細胞階段前之間存在阻斷。此導致人類中幾乎完全缺乏B淋巴球，引起所有類別之血清免疫球蛋白顯著減少。此等發現支持BTK在自體免疫疾病中在調節自體抗體之產生中發揮關鍵作用。另外，BTK之調節可影響B細胞之BCR誘導之促發炎細胞介素及趨化介素產生，此指示BTK在自體免疫疾病之治療中具有廣闊潛力。

【0005】 鑒於針對BTK在FcεR介導之肥大細胞活化中報導之調節作

用，BTK抑制劑亦可顯示在過敏反應之治療中之潛力(Gilfillan, Immunological Reviews, 2009, 288, 149-169)。

【0006】此外，亦報導BTK涉及RANKL誘導之破骨細胞分化(Shinohara, Cell, 2008, 132, 794-806)，並因此針對骨再吸收疾患之治療亦頗受關注。

【0007】針對功能異常之B細胞具有重要作用之其他疾病係B細胞惡性腫瘤。實際上，抗CD20療法在臨床上有效用於治療濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤及慢性淋巴球性白血病(Lim, Haematologica, 2010, 95, 135-143)。BTK在調節B細胞之增生及凋亡中之報導作用指示BTK抑制劑在治療B細胞淋巴瘤中亦存在潛力。由於長期活性BCR傳訊，BTK之抑制似乎特定言之與B細胞淋巴瘤相關(Davis, Nature, 2010, 463, 88-92)。

【0008】本發明係關於使用MDM2抑制劑及BTK抑制劑治療人類個體(human subject)之癌症之方法。

【發明內容】

【0009】本發明係關於一種治療癌症之方法，其包括向有需要人類個體共投與包含以下之一或多種組合物：治療有效量之(1) MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。

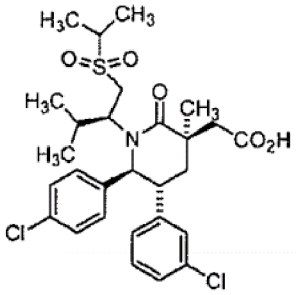
【0010】在一實施例中，該MDM2抑制劑係在投與該BTK抑制劑之前投與。

【0011】在一實施例中，該MDM2抑制劑係在投與該BTK抑制劑之同時投與。

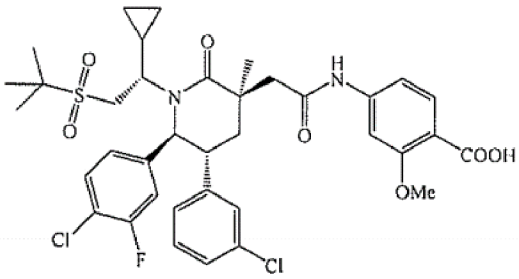
【0012】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係在投與該BTK抑制劑之後向該個體投與。

【0013】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係選自由表1中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【0014】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係式(I)化合物或式(II)化合物：



(I)

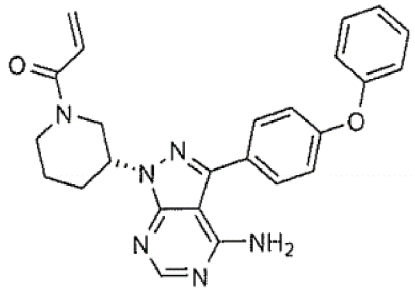


(II)

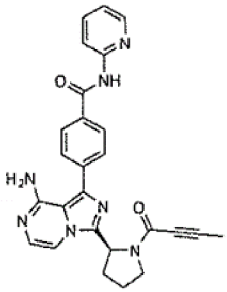
【0015】 在一實施例中，該MDM2抑制劑之治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【0016】 在一實施例中，該BTK抑制劑係選自由表2中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【0017】 在一實施例中，該BTK抑制劑係式(III)化合物(依魯替尼(Ibrutinib))或式(IV)化合物(阿卡替尼(Acalabrutinib))：



(III)



(IV)

【0018】 在一實施例中，該BTK抑制劑之治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【0019】 在一實施例中，該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。

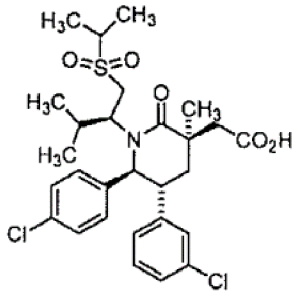
【0020】 在一實施例中，該B細胞血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin’s lymphoma) (NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤(Burkitt’s lymphoma)及華氏巨球蛋白血症(Waldenström’s macroglobulinemia) (WM)。

【0021】 在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

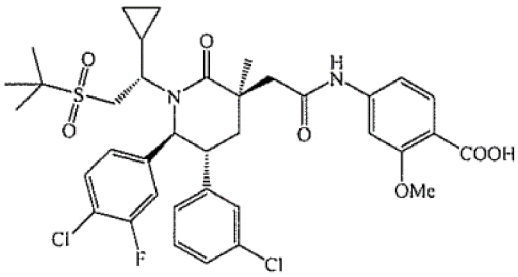
【0022】 在另一態樣中，本發明係關於包含治療有效量之MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，其用於治療癌症。

【0023】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係選自由表1中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【0024】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係式(I)化合物或式(II)化合物：



(I)

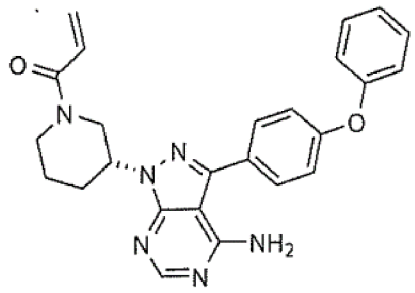


(II)

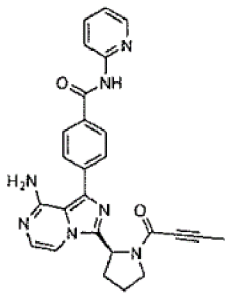
【0025】 在一實施例中，該MDM2抑制劑之治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【0026】 在一實施例中，該BTK抑制劑係選自由表2中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【0027】 在一實施例中，該BTK抑制劑係式(III)化合物(依魯替尼)或式(IV)化合物(阿卡替尼)：



(III)



(IV)

【0028】 在一實施例中，該BTK抑制劑之治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【0029】 在一實施例中，該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。

【0030】 在一實施例中，該B細胞血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症(WM)。

【0031】 在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

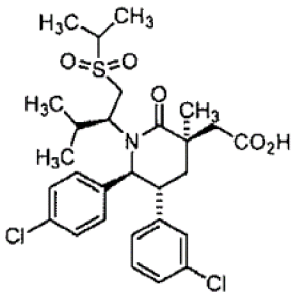
【0032】 在另一態樣中，本發明係關於包含布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑及MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽之組合。

【0033】 在一實施例中，該組合係以醫藥組合物之形式。

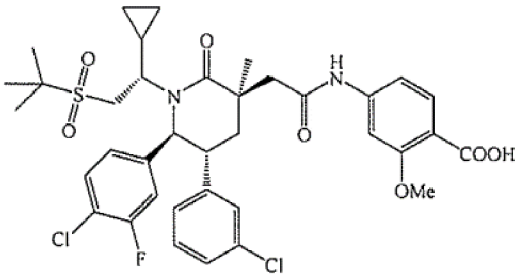
【0034】 在一實施例中，該組合係以套組之形式，該套組包含兩種或更多種醫藥組合物及視需要為同時、分別或循序投與該等醫藥組合物提供指示之包裝插頁或標籤，其中該等兩種或更多種醫藥組合物共同包含MDM2抑制劑及BTK抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。

【0035】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係選自由表1中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【0036】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係式(I)化合物或式(II)化合物：



(I)



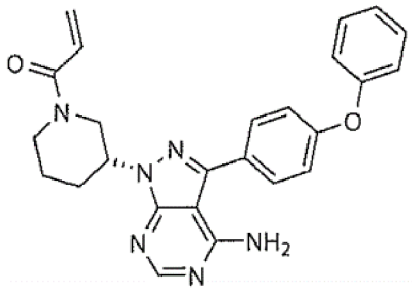
(II)

【0037】 在一實施例中，該MDM2抑制劑之治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

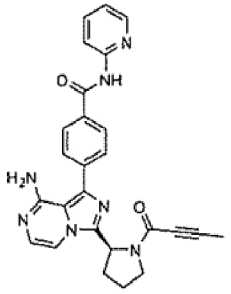
【0038】 在一實施例中，該BTK抑制劑係選自由表2中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【0039】 在一實施例中，該BTK抑制劑係式(III)化合物(依魯替尼)

或式(IV)化合物(阿卡替尼)：



(III)



(IV)

【0040】 在一實施例中，該BTK抑制劑之治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【0041】 在一實施例中，該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。

【0042】 在一實施例中，該B細胞血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症(WM)。

【0043】 在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

【圖式簡單說明】

【0044】 當結合隨附圖式閱讀時，將更好地瞭解本發明之前述發明內容及下列實施方式。

【0045】 圖1闡述在使用MDM2抑制劑(式(I)化合物)治療AML病患(N = 16個可評估)之後，外周血中有核血球之變化。

【0046】 圖2闡述在使用MDM2抑制劑(式(I)化合物)治療AML病患(N = 19個可評估)之後，骨髓中有核血球之變化。

【0047】 圖3闡述在BTK抑制之後，淋巴球可流動至外周循環內。Ibr =依魯替尼；Veh =媒劑。

【實施方式】

【0048】 儘管本文已顯示及描述本發明之較佳實施例，但此等實例係僅以實例提供且無意另外限制本發明之範圍。本發明之本文描述之實施例之各種替代方案可用於實踐本發明。

【0049】 除非另有定義，否則本文使用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬領域之技術者通常瞭解之含義相同之含義。

【0050】 如本文使用之術語「與...組合投與」及「共投與」包含向個體投與兩種或更多種活性醫藥成分使得藥劑及/或其等代謝物同時存在於該個體中。共投與包括以不同組合物同時投與、在不同時間下以不同組合物投與或以其中存在兩種或更多種藥劑之組合物投與。

【0051】 本文定義之術語「組合」或「醫藥組合」係指一種劑量單位形式之固定組合、非固定組合或用於組合投與之多件套組，其中治療劑可一起投與、獨立地同時投與或於時間間隔內分開投與，其較佳容許組合搭配物顯示合作效應(例如協同效應)。因此，本發明之醫藥組合之單一化合物可同時或循序投與。

【0052】 此外，本發明之醫藥組合可以固定組合之形式或以非固定組合之形式。

【0053】 術語「有效量」或「治療有效量」係指足以影響預期應用(包括(但不限於)疾病治療)之如本文描述之活性醫藥成分或活性醫藥成分之組合之量。治療有效量可取決於預期應用(活體外或活體內)或治療中之個體及疾病狀況(例如，該個體之重量、年齡及性別)、疾病狀況之嚴重性、投與方式及一般技術者可容易確定之其他因素而變化。該術語亦應用至將在靶細胞中誘導特定反應(例如，血小板黏附及/或細胞遷移之減少)之劑量。特定劑量將取決於選擇之特定化合物；待遵循之給藥方案；與該化合物是否與其他化合物組合投與；投與之時序；投與該化合物之組織及其中攜載該化合物之物理輸送系統而變化。

【0054】 如本文使用之術語「對映體上富集」、「對映體上純」及「非外消旋」係指其中一種對映體之重量百分比大於該對映體於外消旋組合物之對照混合物中之量(例如，以重量計大於1:1)之組合物。例如，(S)-對映體之對映體富集製劑意謂相對於(R)-對映體，具有大於50重量%，諸如至少75重量%，諸如至少80重量%之(S)-對映體之化合物之製劑。在一些實施例中，該富集可明顯大於80重量%，提供「大體上對映體上富集」、「大體上對映體上純」或「大體上非外消旋」製劑，其係指相對於其他對映體，具有至少85重量%，諸如至少90重量%，及諸如至少95重量%之一種對映體之組合物之製劑。如本文使用之術語「非對映體上富集」及「非對映體上純」係指其中一種非對映體之重量百分比大於該非對映體於非對映體之對照混合物中之量之組合物。在一些實施例中，該富集可明顯大於80重量%，提供「大體上非對映體上富集」或「大體上非對映體上

純」製劑，其係指相對於其他非對映體，具有至少85重量%，諸如至少90重量%，及諸如至少95重量%之一種非對映體之組合物之製劑。

【0055】 在一些實施例中，關於每單位質量治療效用，對映體富集組合物具有比該組合物之外消旋混合物更高之效力。對映體可自混合物藉由熟習此項技術者已知的方法分離，包括對掌性高壓液相層析術(HPLC)及對掌性鹽之形成及結晶；或一些對映體可藉由非對稱合成法製備。參見，例如，Jacques, Enantiomers, Racemates and Resolutions, Wiley Interscience, New York (1981)；E. L. Eliel及S. H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience, New York (1994)。

【0056】 如本文使用之「對映體純度」係指特定對映體相對於另一對映體之存在之相對量，以百分比表示。例如，若可潛在具有(R)-或(S)-異構體構型之化合物係作為外消旋混合物存在，則關於該(R)-或(S)-異構體，該對映體純度係約50%。若該化合物具有一種異構體形式明顯超過另一種，例如，80% (S)-及20% (R)-，則該化合物關於該(S)-異構體形式之對映體純度係80%。化合物之對映體純度可以此項技術中已知的許多方法測定，包括(但不限於)使用對掌性載體之層析術、偏振光之旋轉之偏振量測、使用對掌性位移試劑(包括(但不限於)含有鑭系元素之對掌性錯合物或皮克爾醇(Pirkle alcohol))之核磁共振譜法或使用對掌性化合物(諸如莫舍爾酸(Mosher's acid))之化合物之衍生，接著層析術或核磁共振譜法。

【0057】 術語「固定組合」意謂治療劑(例如，組合之單一化合物)係以單一實體或劑型之形式。

【0058】 術語「IC_{50}」係指一半最大抑制濃度，即50%所需活性之

抑制。術語「EC_{50}」係指達成一半最大反應時之藥物濃度。

【0059】「異構體」係具有相同分子式之不同化合物。「立體異構體」係僅原子之空間排列方式不同，即，具有不同之立體化學構型之異構體。「對映體」係彼此不為可重疊之鏡像之一對立體異構體。一對對映體之1:1混合物係「外消旋」混合物。視需要使用術語「(±)」以指定外消旋混合物。「非對映體」係具有至少兩個非對稱原子，但其等彼此不為鏡像之立體異構體。絕對立體化學係根據Cahn-Ingold-Prelog R-S系統規定。當化合物係純對映體時，各對掌性碳處之立體化學可由R或S規定。絕對構型未知的分解化合物可取決於其等在鈉D線之波長下旋轉平面偏振光之方向(右旋或左旋)指定為(+)或(-)。本文描述之某些化合物含有一或多個非對稱中心並可因此產生對映體、非對映體及其他立體異構體形式，其等可根據絕對立體化學定義為(R)-或(S)-。本發明之化學實體、醫藥組合物及方法意欲包括所有此等可能之異構體，包括外消旋混合物，光學純形式及中間混合物。光學活性(R)-及(S)-異構體可使用對掌性合成子或對掌性試劑製備，或使用習知技術分解。當本文描述之化合物含有烯屬雙鍵或幾何非對稱之其他中心時，且除非另有規定，否則該等化合物意欲包括E及Z幾何異構體兩者。

【0060】在一實施例中，本文描述之化合物包括其異構體、立體異構體及對映體。

【0061】術語「非固定組合」意謂治療劑(例如，組合之單一化合物)係作為獨立實體或劑型同時或循序而無特定時間限制向病患投與，其中較佳地，此投與在個體(例如，有需要哺乳動物或人類)體內提供治療有效程度之兩種治療劑。

【0062】「醫藥上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」意欲包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑。針對活性醫藥成分使用此等介質及藥劑係為此項技術中熟知的。除非任何習知介質或藥劑與該活性醫藥成分不相容，否則審慎考慮將其用於本發明之治療組合物中。補充活性成分亦可併入本文描述之組合物內。除非另有規定或本文明確指示，否則對適用於本發明之醫藥組合中之治療劑之提及包括該等化合物之游離鹼及該等化合物之所有醫藥上可接受之鹽。

【0063】術語「醫藥上可接受之鹽」係指衍生自此項技術中已知的各種有機及無機相對離子之鹽。醫藥上可接受之酸加成鹽可以無機酸及有機酸形成。可衍生鹽之無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸及磷酸。可衍生鹽之有機酸包括(例如)乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸。醫藥上可接受之鹼加成鹽可以無機及有機鹼形成。可衍生鹽之無機鹼包括(例如)鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳及鋁。可衍生鹽之有機鹼包括(例如)一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然生成之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂。特定實例包括異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。在所選實施例中，該醫藥上可接受之鹼加成鹽係選自銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。術語「共晶體」係指衍生自此項技術中已知的許多共晶體形成劑之分子錯合物。不同於鹽，共晶體通常不涉及在共晶體與藥物之間的質子轉移，而是涉及共晶體形成劑與晶體結構中之藥物之間之分子間相互作用(諸如氫鍵、芳環堆疊或色散力)。

【0064】 術語「QD」、「qd」或「q.d.」意謂每日一次、一天一次或每天一次。術語「BID」、「bid」或「b.i.d.」意謂每日兩次、一天兩次或每天兩次。術語「TID」、「tid」或「t.i.d.」意謂每日三次、一天三次或每天三次。術語「QID」、「qid」或「q.i.d.」意謂每日四次、一天四次或每天四次。

【0065】 「溶劑合物」係指與醫藥上可接受之溶劑之一或多個分子物理結合之化合物。

【0066】 如本文使用之術語「治療效應」包含如上文描述之治療益處及/或預防益處。預防效應包括延遲或消除疾病或病症之出現、延遲或消除疾病或病症之症狀之發作、減緩、停止或逆轉疾病或病症之進展或其任何組合。

【0067】 當本文使用範圍來描述(例如)物理或化學性質諸如分子量或化學式時，意欲包括範圍之所有組合及子組合及其中之特定實施例。當提及數字或數值範圍時，使用術語「約」意謂提及之該數字或數值範圍係於實驗變異性內(或於統計實驗誤差內)之近似值及因此該數字或數值範圍可(例如)在該規定數字或數值範圍之1%與15%之間變化。術語「包含(comprising)」(及相關術語諸如「包含(comprise)」或「包含(comprises)」或「具有」或「包括」)包括彼等實施例，諸如，例如，「由本文描述之特徵構成」或「基本上由本文描述之特徵構成」之物質、方法或製程之任何組成之實施例。

【0068】 本發明之組合物亦包括結晶形式及非晶形式，包括(例如)化合物之多晶型、假多晶型、溶劑合物、水合物、非溶劑化多晶型(包括無水物)、構象多晶型及非晶形式，及其組合。除非提及特定結晶或非晶

形式，否則「結晶形式」及「多晶型」意欲包括該化合物之所有結晶及非晶形式，包括(例如)多晶型、假多晶型、溶劑合物、水合物、非溶劑化多晶型(包括無水物)、構象多晶型及非晶形式，及其組合。

化合物之共投與

【0069】 布魯頓酪胺酸激酶(BTK)參與調節B細胞生長、遷移及黏附。在B細胞惡性腫瘤(包括慢性淋巴球性白血病(CLL))中，酶抑制劑(依魯替尼，BTK抑制劑)典型之淋巴球增多症進行純系收縮，強調BTK在細胞運輸中之重要性。依魯替尼抑制BTK降低CXCR4而非CXCR5、CD49d及其他黏附/歸巢受體之表面膜(sm)含量。降低之smCXCR4含量導致CLL細胞自脾及淋巴結快速重新分佈至循環內。因BTK抑制導致之smCXCR4受損之CLL細胞無法歸巢至脾。此等功能性變化主要起因於抑制Ser339處之CXCR4磷酸化，藉由阻斷BTK酶活性直接介導及藉由影響下游標靶PLCγ2及PKCμ之功能間接介導，並最終合成PIM-1及BTK本身。Chen, Leukemia 2016, 30, 833-843。

【0070】 亦發現CXCR4之表現係在患有具有骨髓化生之骨髓纖維化之病患之CD34+細胞上被下調。Rosti, Blood Cells, Molecules and Diseases, 2007, 38, 280-286。阻斷CXCR4受體似乎可使造血幹細胞「移動」至血流內作為外周血幹細胞。

【0071】 如闡述使用MDM2抑制劑治療AML之臨床試驗之測試結果之圖1至2中顯示，相較於骨髓中遠遠更低的百分比，外周血中100%之有核血球係經消除。因此，不希望受理論束縛，MDM2抑制劑及BTK抑制劑之組合將針對治療B細胞惡性腫瘤及骨髓疾病顯示協同效應。

【0072】 因此，本發明係關於特別適合作為藥物之醫藥組合或醫藥

組合物。具體言之，本發明之組合或組合物可應用於治療癌症。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之B細胞血液惡性腫瘤：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓增生性腫瘤(MPN)：真性紅血球增多症(PV)、骨髓纖維化、原發性骨髓纖維化(primary myelofibrosis)、血小板過多症、原發性血小板過多症(ET)、原發性骨髓纖維化(idiopathic myelofibrosis)、全身性肥大細胞增多症(SM)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、骨髓發育不良症候群(MDS)及全身性肥大細胞病(SMCD)。本發明亦關於本發明之醫藥組合或醫藥組合物用於製備用於治療癌症之藥劑之用途，且亦關於一種用於治療有需要個體之癌症之方法，其包括向該個體投與治療有效量之根據本發明之醫藥組合或根據本發明之醫藥組合物。

【0073】 本發明係關於一種治療癌症之方法，其包括向有需要人類個體共投與包含以下之一或多種組合物：治療有效量之(1) MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。

【0074】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係在投與該BTK抑制劑之前投與。

【0075】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係在投與該BTK抑制劑之

同時投與。

【0076】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係在投與該BTK抑制劑之後向該個體投與。

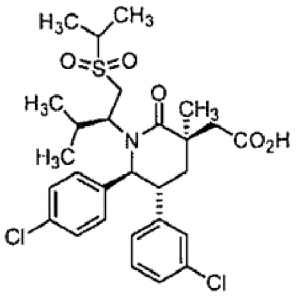
【0077】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係選自由表1中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

表1：MDM2抑制劑

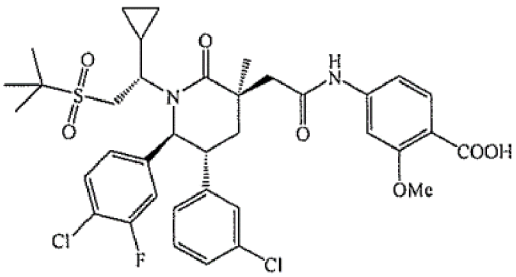
編號	IUPAC名稱
1.	2-[(3R,5R,6S)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-3-甲基-1-[(2S)-3-甲基-1-丙-2-基磺醯基丁-2-基]-2-側氧基哌啶-3-基]乙酸
2.	4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-氯-2-氟苯基)-4-(4-氯-2-氟苯基)-4-氰基-5-(2,2-二甲基丙基)吡咯啶-2-羰基]胺基]-3-甲氧基苯甲酸
3.	(5bS,6aS,7aS,8R,8aR,9aS,9bS,10aS,10bS)-8-羥基-8a-異丙基-10b-甲基-2,5,5b,6,6a,8,8a,9a,9b,10b-十氫參(環氧乙烯并) [2',3':4b,5；2'',3'':6,7；2''',3''':8a,9]菲并[1,2-c]呋喃-3(1H)-酮
4.	4-[(4S,5R)-4,5-雙(4-氯苯基)-2-(4-甲氧基-2-丙-2-氧基苯基)-4,5-二氫咪唑-1-羰基]哌嗪-2-酮
5.	(4S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基吡啶-3-基)-4-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-丙-2-基-4H-吡咯并[3,4-d]咪唑-6-酮
6.	[(4S,5R)-2-(4-第三丁基-2-乙氧基苯基)-4,5-雙(4-氯苯基)-4,5-二甲基咪唑-1-基]-[4-(3-甲基磺醯基丙基)哌嗪-1-基]甲酮
7.	(1S)-1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-2-[4-[甲基-[[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)環己基]甲基]胺基]苯基]-7-丙-2-氧基-1,4-二氫異喹啉-3-酮
8.	4-[4,5-雙(4-氯苯基)-2-(4-甲氧基-2-丙-2-氧基苯基)-4,5-二氫咪唑-1-羰基]哌嗪-2-酮
9.	2-[2-氯-6-乙氧基-4-[(3-甲基-5-側氧基-1-苯基吡唑-4-亞基)甲基]苯氧基]乙酸甲酯
10.	(2'R,3R,3'S,5'S)-6-氯-3'-(3-氯-2-氟苯基)-5'-(2,2-二甲基丙基)-N-(4-羥基環己基)-2-側氧基螺[1H-吲哚-3,4'-吡咯啶]-2'-甲醯胺
11.	(2'R,3S,3'S,5'R)-6-氯-3'-(3-氯-2-氟苯基)-5'-(2,2-二甲基丙基)-N-(4-羥基環己基)-2-側氧基螺[1H-吲哚-3,4'-吡咯啶]-2'-甲醯胺
12.	4-[8-[(3,4-二甲基苯基)胺磺醯基]-3a,4,5,9b-四氫-3H-環戊[c]喹啉-4-基]苯甲酸
13.	3-[2-(第三丁基胺基)-1-[(4-氯苯基)甲基-甲醯基胺基]-2-側氧基乙基]-6-氯-1H-吲哚-2-羧酸乙酯
14.	(2'R,3R,3'S,5'S)-N-(4-胺甲醯基-2-甲氧基苯基)-6-氯-3'-(3-氯-2-氟苯基)-5'-(2,2-二甲基丙基)-2-側氧基螺[1H-吲哚-3,4'-吡咯啶]-2'-甲醯胺

15.	4-[(4R,5S)-4,5-雙(4-氯苯基)-2-(4-甲氧基-2-丙-2-氧基苯基)-4,5-二氫咪唑-1-羰基]哌嗪-2-酮
16.	1-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-4-N-吡啶-4-基苯-1,4-二胺
17.	(E)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(5-硝基呋喃-2-基)丙-2-烯-1-酮
18.	2-[4-[(4S,5R)-2-(4-第三丁基-2-乙氧基苯基)-4,5-雙(4-氯苯基)-4,5-二甲基咪唑-1-羰基]哌嗪-1-基]-1-嗎啉-4-基乙酮
19.	(1R)-1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-2-[4-[甲基-[[4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)環己基]甲基]胺基]苯基]-7-丙-2-氧基-1,4-二氫異喹啉-3-酮
20.	4-胺基-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)氧雜環戊-2-基]嘧啶-2-酮
21.	(3’R,4’S,5’R)-N-((3R,6S)-6-胺甲醯基四氫-2H-哌喃-3-基)-6’’-氯-4’-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-4,4-二甲基-2’’-側氧基二螺[環己烷-1,2’-吡咯啶-3’,3’’-吲哚啉]-5’-甲醯胺
22.	(3’R,4’S,5’R)-N-((3R,6S)-6-胺甲醯基四氫-2H-哌喃-3-基)-6’’-氯-4’-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-4,4-二甲基-2’’-側氧基二螺[環己烷-1,2’-吡咯啶-3’,3’’-吲哚啉]-5’-甲醯胺4-甲基苯磺酸鹽
23.	4-((3'R,4'S,5'R)-6''-氯-4'-(3-氯-2-氟苯基)-1'-乙基-2''-側氧基二螺[環己烷-1,2'-吡咯啶-3',3''-吲哚啉]-5'-甲醯胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸
24.	4-((3'R,4'S,5'R)-6''-氯-4'-(3-氯-2-氟苯基)-2''-側氧基二螺[環己烷-1,2'-吡咯啶-3',3''-吲哚啉]-5'-甲醯胺基)苯甲酸

【0078】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係式(I)化合物或式(II)化合物：



(I)



(II)

【0079】 在一實施例中，該MDM2抑制劑之治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275

mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【0080】 在一實施例中，該BTK抑制劑係選自由表2中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

表2：BTK抑制劑

編號	IUPAC名稱
1.	阿卡替尼((S)-4-(8-胺基-3-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺)
2.	依魯替尼(1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)
3.	(7S)-2-(4-苯氧基苯基)-7-(1-丙-2-烯醯基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
4.	2-(4-苯氧基苯基)-7-(1-丙-2-烯醯基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
5.	7 (R)-2-(4-苯氧基苯基)-7-(1-丙-2-烯醯基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
6.	6-胺基-9-[(3R)-1-丁-2-炔醯基吡咯啶-3-基]-7-(4-苯氧基苯基)嘌呤-8-酮
7.	N-[3-[[5-氟-2-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基]嘧啶-4-基]胺基]苯基]丙-2-烯醯胺
8.	10-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基]胺基]-6-側氧基吡啶-3-基]吡啶-2-基]-4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.02,6]十二-2(6),7-二烯-9-酮
9.	1-[4-[[[6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基]甲基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
10.	1-[4-[[[6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基]甲基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
11.	(2-氯-4-苯氧基苯基)-[4-[[(3R,6S)-6-(羥基甲基)噁烷-3-基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮
12.	N-[3-[6-[4-[(2R)-1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基]苯胺基]-4-甲基-5-側氧基吡嗪-2-基]-2-甲基苯基]-4,5,6,7-四氫-1-苯并噻吩-2-甲醯胺
13.	2-[2-[2-[4-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]乙氧基]乙氧基]-N-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異

編號	IUPAC名稱
	吲哚-5-基]乙醯胺
14.	N-[3-[2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]丙-2-烯醯胺
15.	4-第三丁基-N-[2-甲基-3-[1-甲基-5-[4-(嗎啉-4-羰基)-3-(丙-2-烯醯基胺基)苯胺基]-6-側氧基吡啶-3-基]苯基]苯甲醯胺
16.	(R,E)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)戊-2-烯腈
17.	(S)-4-(3-(丁-2-炔醯胺基)哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吲哚-7-甲醯胺
18.	4-(第三丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(嗎啉-4-羰基)苯基)胺基)-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)苯基)苯甲醯胺
19.	N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-((3-氯苯基)胺基)乙醯胺
20.	6-環丙基-8-氟-2-[2-(羥基甲基)-3-[1-甲基-5-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]胺基]-6-側氧基吡啶-3-基]苯基]異喹啉-1-酮
21.	N-[5-[9-[4-(甲磺醯胺基)苯基]-2-側氧基苯并[h][1,6]萘啶-1-基]-2-甲基苯基]丙-2-烯醯胺
22.	4-(4-((4-((3-丙烯醯胺基苯基)胺基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)苯氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺
23.	(7S)-3-氟-4-[3-(8-氟-1-甲基-2,4-二側氧基喹唑啉-3-基)-2-甲基苯基]-7-(2-羥基丙-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑-1-甲醯胺
24.	1-[3-氟-4-[7-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)-1-側氧基-2,3-二氫異吲哚-4-基]苯基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]脲
25.	9-(1-甲基吡唑-4-基)-1-(1-丙-2-烯醯基-2,3-二氫吲哚-6-基)苯并[h][1,6]萘啶-2-酮
26.	7-(2-羥基丙-2-基)-4-[2-甲基-3-(4-側氧基喹唑啉-3-基)苯基]-9H-吡唑-1-甲醯胺
27.	10-[2-(羥基甲基)-3-[1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)吡啶-3-基]苯基]-4,4-二甲基-7-噻-10-氮雜三環[6.4.0.02,6]十二-1(8),2(6)-二烯-9-酮
28.	(S)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
29.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
30.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1.5-a]吡嗪-1-基)-N(吡啶-2-基)苯甲醯胺

編號	IUPAC名稱
31.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)苯甲醯胺
32.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-甲氧基丁-2-烯醯基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
33.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲醯胺
34.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)苯甲醯胺
35.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
36.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-甲氧基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
37.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(噻唑-2-基)苯甲醯胺
38.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基哌啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-氟吡啶-2-基)苯甲醯胺
39.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基哌啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-氰基吡啶-2-基)苯甲醯胺
40.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-(乙烯基磺醯基)哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲醯胺
41.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基哌啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺
42.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基哌啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-甲基嘧啶-2-基)苯甲醯胺
43.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(嘧啶-4-基)苯甲醯胺
44.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(噠嗪-3-基)苯甲醯胺
45.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(5-乙基噻唑-2-基)苯甲醯胺
46.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基哌啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
47.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-甲氧基-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
48.	4-(8-胺基-3-((S)-1-丁-2-炔醯基哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺

編號	IUPAC名稱
49.	4-(3-(丙烯醯胺基甲基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
50.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯胺基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
51.	(S)-S-2-(2-(8-胺基-1-(4-(吡啶-2-基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙硫醇乙酯
52.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N(吡啶-2-基)苯甲醯胺
53.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-(6-氯嘧啶-4-羰基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
54.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-戊-2-炔醯基吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
55.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-(3-環丙基丙炔醯基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
56.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-己-2-炔醯基吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
57.	4-(3-(1-丙烯醯基氮雜環庚-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
58.	(R)-4-(8-胺基-3-(4-丁-2-炔醯基嗎啉-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
59.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-(N-甲基丁-2-炔醯胺基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲醯胺
60.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-氟吡啶-2-基)苯甲醯胺
61.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺
62.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-氟吡啶-2-基)苯甲醯胺
63.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
64.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基哌啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
65.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
66.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-甲氧基-N-甲基丁-2-烯醯胺基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺

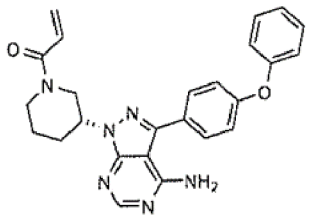
編號	IUPAC名稱
67.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-(乙烯基磺醯基)哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
68.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基哌啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
69.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲醯胺
70.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲醯胺
71.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
72.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-異丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
73.	4-(8-胺基-3-((S)-1-(乙烯基磺醯基)哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
74.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
75.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-甲氧基-N-甲基丁-2-烯醯胺基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲醯胺
76.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-(二甲基胺基)-N-甲基丁-2-烯醯胺基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
77.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-(吡咯啶-1-基)丁-2-烯醯基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
78.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
79.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-(2-氯嘧啶-4-羰基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
80.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯胺基乙基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
81.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(噻唑-2-基)苯甲醯胺
82.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-異丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
83.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-(2-氯嘧啶-4-羰基)哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
84.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲醯胺

編號	IUPAC名稱
85.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基哌啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲醯胺
86.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-甲氧基-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
87.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-甲氧基-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
88.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-(2-氯嘧啶-4-羰基)哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲醯胺
89.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(5-乙基噻唑-2-基)苯甲醯胺
90.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基哌啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(5-乙基噻唑-2-基)苯甲醯胺
91.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-(2-氯嘧啶-4-羰基)哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(5-乙基噻唑-2-基)苯甲醯胺
92.	(R,E)-4-(8-胺基-3-(4-(4-甲氧基丁-2-烯醯基)嗎啉-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
93.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-甲氧基丁-2-烯醯基)哌啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
94.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-氰基吡啶-2-基)苯甲醯胺
95.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-甲氧基吡啶-2-基)苯甲醯胺
96.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)苯甲醯胺
97.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-丙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
98.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-乙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
99.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺
100.	(S,E)-4-(8-胺基-3-(1-(4-甲氧基丁-2-烯醯基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲醯胺
101.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-(2-氯嘧啶-4-羰基)吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)苯甲醯胺
102.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-氰基吡啶-2-基)苯甲醯胺

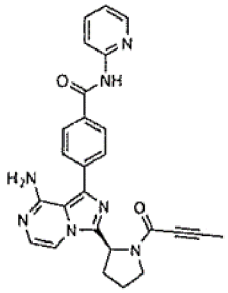
編號	IUPAC名稱
103.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-乙基吡啶-2-基)苯甲醯胺
104.	(S)-4-(8-胺基-3-(1-丁-2-炔醯基吡咯啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(4-苯基吡啶-2-基)苯甲醯胺
105.	(S)-4-(3-(1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)-8-胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)N-(4-苯基吡啶-2-基)苯甲醯胺
106.	(R,E)-1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮
107.	(E)-1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-l-基)哌啶-l-基)-4-嗎啉基丁-2-烯-1-酮
108.	1-(4-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
109.	(E)-1-(4-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-l-基)哌啶-l-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-l-酮
110.	(E)-N-((ls,4s)-4-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-l-基)環己基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺
111.	1-(4-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
112.	N-((lr,4r)-4-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-l-基)環己基)丙烯醯胺
113.	(E)-1-((R)-2-((4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-l-基)甲基)吡咯啶-l-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-l-酮
114.	(E)-1-((S)-2-((4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-l-基)甲基)吡咯啶-l-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-l-酮
115.	l-((R)-2-((4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-l-基)甲基)吡咯啶-l-基)丙-2-烯-1-酮
116.	l-((S)-2-((4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-l-基)甲基)吡咯啶-l-基)丙-2-烯-l-酮
117.	1-((R)-2-((4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-l-基)甲基)吡咯啶-l-基)丁-2-炔-1-酮
118.	1-((S)-2-((4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-l-基)甲基)吡咯啶-l-基)丁-2-炔-1-酮
119.	l-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-l-基)哌啶-l-基)丁-2-炔-l-酮
120.	(E)-N-((lr,4r)-4-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-l-基)環己基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺

編號	IUPAC名稱
121.	N-(2-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-N-甲基丙烯醯胺
122.	(E)-1-(4-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-4-嗎啉基丁-2-烯-1-酮
123.	(E)-1-((S-2-((4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯啶-1-基)-4-嗎啉基丁-2-烯-1-酮
124.	N-((1s,4s)-4-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)丁-2-炔醯胺
125.	N-(2-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)丙烯醯胺
126.	(E)-1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-嗎啉基丁-2-烯-1-酮
127.	(E)-N-((1s,4s)-4-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-4-嗎啉基丁-2-烯醯胺
128.	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
129.	N-[3-[[5-氟-2-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基]嘧啶-4-基]胺基]苯基]丙-2-烯醯胺
130.	6-胺基-9-[(3R)-1-丁-2-炔醯基吡咯啶-3-基]-7-(4-苯氧基苯基)嘌呤-8-酮
131.	(7S)-2-(4-苯氧基苯基)-7-(1-丙-2-烯醯基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

【0081】 在一實施例中，該BTK抑制劑係式(III)化合物(依魯替尼)或式(IV)化合物(阿卡替尼))：



(III)



(IV)

【0082】 在一實施例中，該BTK抑制劑之治療有效量係選自由以下

組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【0083】 在一實施例中，該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。

【0084】 在一實施例中，該B細胞血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症(WM)。

【0085】 在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

【0086】 在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓增生性腫瘤(MPN)：真性紅血球增多症(PV)、骨髓纖維化、原發性骨髓纖維化、血小板過多症、原發性血小板過多症(ET)、原發性骨髓纖維化、全身性肥大細胞增多症(SM)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、骨髓發育不良症候群(MDS)及全身性肥大細胞病(SMCD)。

【0087】 在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓纖維化：原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症後骨髓纖維化(PV後MF)及原發性血小板過多症後骨髓纖維化(ET後MF)。

【0088】 在一實施例中，該原發性骨髓纖維化(PMF)係選自由以下

組成之群：纖維化前/早期PMF及明顯纖維化期PMF。

【0089】 在一實施例中，該MPN係選自由以下組成之群：慢性嗜中性球白血病(CNL)、慢性嗜酸性球白血病、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、非典型慢性骨髓性白血病(aCML)、少年性骨髓單核球性白血病(JMML)、嗜伊紅性白血球增多症候群(HES)及骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤伴環狀含鐵胚血球及血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。

【0090】 在一實施例中，本發明係關於一種治療癌症之方法，其包括向有需要人類個體共投與包含以下之一或多種組合物：治療有效量之(1) MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該MDM2抑制劑係式(I)化合物及該BTK抑制劑係依魯替尼。在一實施例中，該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：60 mg、120 mg、180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、420 mg及480 mg。在一實施例中，該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係在28天投與週期之第1至7天投與。在一實施例中，依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：70 mg、140 mg、210 mg、280 mg、350 mg、420 mg、490 mg及560 mg。在一實施例中，該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。在一實施例中，該B細胞血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓增生性腫瘤(MPN)：真性紅血球增多症

(PV)、骨髓纖維化、原發性骨髓纖維化、血小板過多症、原發性血小板過多症(ET)、原發性骨髓纖維化、全身性肥大細胞增多症(SM)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、骨髓發育不良症候群(MDS)及全身性肥大細胞病(SMCD)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓纖維化：原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症後骨髓纖維化(PV後MF)及原發性血小板過多症後骨髓纖維化(ET後MF)。在一實施例中，該原發性骨髓纖維化(PMF)係選自由以下組成之群：纖維化前/早期PMF及明顯纖維化期PMF。在一實施例中，該MPN係選自由以下組成之群：慢性嗜中性球白血病(CNL)、慢性嗜酸性球白血病、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、非典型慢性骨髓性白血病(aCML)、少年性骨髓單核球性白血病(JMML)、嗜伊紅性白血球增多症候群(HES)及骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤伴環狀含鐵胚血球及血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

【0091】 在一實施例中，本發明係關於一種治療癌症之方法，其包括向有需要人類個體共投與包含以下之一或多種組合物：治療有效量之(1) MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該MDM2抑制劑係式(I)化合物及該BTK抑制劑係阿卡替尼。在一實施例中，該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：60 mg、120 mg、180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、420 mg及480 mg。在一實施例中，該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係在28天投與週期之第1至7天投與。在一實施例中，阿卡替尼或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次以選自由

以下組成之群之劑量投與：50 mg、100 mg、150 mg及200 mg。在一實施例中，該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。在一實施例中，該B細胞血液惡性腫瘤選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓增生性腫瘤(MPN)：真性紅血球增多症(PV)、骨髓纖維化、原發性骨髓纖維化、血小板過多症、原發性血小板過多症(ET)、原發性骨髓纖維化、全身性肥大細胞增多症(SM)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、骨髓發育不良症候群(MDS)及全身性肥大細胞病(SMCD)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓纖維化：原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症後骨髓纖維化(PV後MF)及原發性血小板過多症後骨髓纖維化(ET後MF)。在一實施例中，該原發性骨髓纖維化(PMF)係選自由以下組成之群：纖維化前/早期PMF及明顯纖維化期PMF。在一實施例中，該MPN係選自由以下組成之群：慢性嗜中性球白血病(CNL)、慢性嗜酸性球白血病、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、非典型慢性骨髓性白血病(aCML)、少年性骨髓單核球性白血病(JMML)、嗜伊紅性白血球增多症候群(HES)及骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤伴環狀含鐵胚血球及血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。在一實施例中，該癌症選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

【0092】 在一實施例中，本發明係關於一種治療癌症之方法，其包括向有需要人類個體共投與包含以下之一或多種組合物：治療有效量之

(1) MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該MDM2抑制劑係式(II)化合物及該BTK抑制劑係依魯替尼。在一實施例中，該式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：60 mg、120 mg、180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、420 mg及480 mg。在一實施例中，該式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽係在28天投與週期之第1至7天投與。在一實施例中，依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：70 mg、140 mg、210 mg、280 mg、350 mg、420 mg、490 mg及560 mg。在一實施例中，該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。在一實施例中，該B細胞血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓增生性腫瘤(MPN)：真性紅血球增多症(PV)、骨髓纖維化、原發性骨髓纖維化、血小板過多症、原發性血小板過多症(ET)、原發性骨髓纖維化、全身性肥大細胞增多症(SM)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、骨髓發育不良症候群(MDS)及全身性肥大細胞病(SMCD)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓纖維化：原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症後骨髓纖維化(PV後MF)及原發性血小板過多症後骨髓纖維化(ET後MF)。在一實施例中，該原發性骨髓纖維化(PMF)係選自由以下組成之群：纖維化前/早期PMF及明顯纖維化期PMF。在一實施例中，該MPN係選自由以下組成之群：慢性嗜中

性球白血病(CNL)、慢性嗜酸性球白血病、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、非典型慢性骨髓性白血病(aCML)、少年性骨髓單核球性白血病(JMML)、嗜伊紅性白血球增多症候群(HES)及骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤伴環狀含鐵胚血球及血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

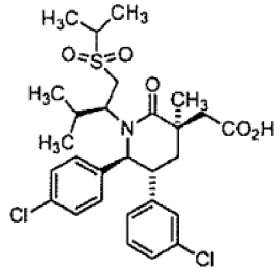
【0093】 在一實施例中，本發明係關於一種治療癌症之方法，其包括向有需要人類個體共投與包含以下之一或多種組合物：治療有效量之(1) MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該MDM2抑制劑係式(II)化合物及該BTK抑制劑係阿卡替尼。在一實施例中，該式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：60 mg、120 mg、180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、420 mg及480 mg。在一實施例中，該式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽係在28天投與週期之第1至7天投與。在一實施例中，阿卡替尼或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次以選自由以下組成之群之劑量投與：50 mg、100 mg、150 mg及200 mg。在一實施例中，該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。在一實施例中，該B細胞血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓增生性腫瘤(MPN)：真性紅血球增多症(PV)、骨髓纖維化、原發性骨髓纖維

化、血小板過多症、原發性血小板過多症(ET)、原發性骨髓纖維化、全身性肥大細胞增多症(SM)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、骨髓發育不良症候群(MDS)及全身性肥大細胞病(SMCD)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓纖維化：原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症後骨髓纖維化(PV後MF)及原發性血小板過多症後骨髓纖維化(ET後MF)。在一實施例中，該原發性骨髓纖維化(PMF)係選自由以下組成之群：纖維化前/早期PMF及明顯纖維化期PMF。在一實施例中，該MPN係選自由以下組成之群：慢性嗜中性球白血病(CNL)、慢性嗜酸性球白血病、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、非典型慢性骨髓性白血病(aCML)、少年性骨髓單核球性白血病(JMML)、嗜伊紅性白血球增多症候群(HES)及骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤伴環狀含鐵胚血球及血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

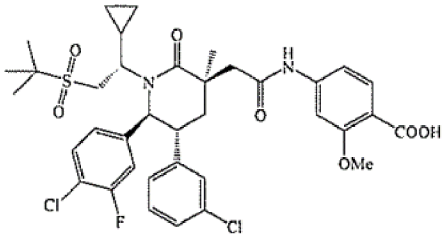
【0094】 在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含治療有效量之MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，用於治療癌症。

【0095】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係選自由表1中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【0096】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係式(I)化合物或式(II)化合物：



(I)



(II)

【0097】 在一實施例中，該MDM2抑制劑之治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【0098】 在一實施例中，該BTK抑制劑係選自由表2中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【0099】 在一實施例中，該BTK抑制劑係式(III)化合物(依魯替尼)或式(IV)化合物(阿卡替尼)。

【0100】 在一實施例中，該BTK抑制劑之治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【0101】 在一實施例中，該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。

【0102】 在一實施例中，該B細胞血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症(WM)。

【0103】 在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

【0104】 在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓增生性腫瘤(MPN)：真性紅血球增多症(PV)、骨髓纖維化、原發性骨髓纖維化、血小板過多症、原發性血小板過多症(ET)、原發性骨髓纖維化、全身性肥大細胞增多症(SM)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、骨髓發育不良症候群(MDS)及全身性肥大細胞病(SMCD)。

【0105】 在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓纖維化：原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症後骨髓纖維化(PV後MF)及原發性血小板過多症後骨髓纖維化(ET後MF)。

【0106】 在一實施例中，該原發性骨髓纖維化(PMF)係選自由以下組成之群：纖維化前/早期PMF及明顯纖維化期PMF。

【0107】 在一實施例中，該MPN係選自由以下組成之群：慢性嗜中性球白血病(CNL)、慢性嗜酸性球白血病、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、非典型慢性骨髓性白血病(aCML)、少年性骨髓單核球性白血病(JMML)、嗜伊紅性白血球增多症候群(HES)及骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤伴環狀含鐵胚血球及血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。

【0108】 在一實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含治療有效量之MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，用於治療癌症，其中該MDM2抑制劑係式(I)化合物及該BTK抑制劑係依魯替尼。在一實施例中，該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：60 mg、120 mg、180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、420 mg及480 mg。在一實施例中，該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係在28天投與週期之第1至7天投與。在一實施例中，依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：70 mg、140 mg、210 mg、280 mg、350 mg、420 mg、490 mg及560 mg。

【0109】 在一實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含治療有效量之MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，用於治療癌症，其中該MDM2抑制劑係式(I)化合物及該BTK抑制劑係阿卡替尼。在一實施例中，該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：60 mg、120 mg、180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、420 mg及480 mg。在一實施例中，該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係在28天投與週期之第1至7天投與。在一實施例中，阿卡替尼或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次以選自由以下組成之群之劑量投與：50 mg、100 mg、150 mg及200 mg。

【0110】 在一實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含治療有效量之MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，用於治療癌症，其中該MDM2抑

制劑係式(II)化合物及該BTK抑制劑係依魯替尼。在一實施例中，該式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：60 mg、120 mg、180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、420 mg及480 mg。在一實施例中，該式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽係在28天投與週期之第1至7天投與。在一實施例中，依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：70 mg、140 mg、210 mg、280 mg、350 mg、420 mg、490 mg及560 mg。

【0111】 在一實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含治療有效量之MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，用於治療癌症，其中該MDM2抑制劑係式(II)化合物及該BTK抑制劑係阿卡替尼。在一實施例中，該式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：60 mg、120 mg、180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、420 mg及480 mg。在一實施例中，該式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽係在28天投與週期之第1至7天投與。在一實施例中，阿卡替尼或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次以選自由以下組成之群之劑量投與：50 mg、100 mg、150 mg及200 mg。

【0112】 在另一態樣中，本發明係關於一種組合，其包含布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑及MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。

【0113】 在一實施例中，該組合係以醫藥組合物之形式。

【0114】 在一實施例中，該組合係以套組之形式，該套組包含兩種或更多種醫藥組合物及視需要為同時、分別或循序投與該等醫藥組合物提供指示之包裝插頁或標籤，其中該等兩種或更多種醫藥組合物共同包含

MDM2抑制劑及BTK抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。

【0115】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係選自由表1中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【0116】 在一實施例中，該MDM2抑制劑係式(I)化合物或式(II)化合物。

【0117】 在一實施例中，該MDM2抑制劑之治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【0118】 在一實施例中，該BTK抑制劑選自由表2中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【0119】 在一實施例中，該BTK抑制劑係式(III)化合物(依魯替尼)或式(IV)化合物(阿卡替尼)。

【0120】 在一實施例中，該BTK抑制劑之治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【0121】 在一實施例中，該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。

【0122】 在一實施例中，該B細胞血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症(WM)。

【0123】 在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

【0124】 在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓增生性腫瘤(MPN)：真性紅血球增多症(PV)、骨髓纖維化、原發性骨髓纖維化、血小板過多症、原發性血小板過多症(ET)、原發性骨髓纖維化、全身性肥大細胞增多症(SM)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、骨髓發育不良症候群(MDS)及全身性肥大細胞病(SMCD)。

【0125】 在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓纖維化：原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症後骨髓纖維化(PV後MF)及原發性血小板過多症後骨髓纖維化(ET後MF)。

【0126】 在一實施例中，該原發性骨髓纖維化(PMF)係選自由以下組成之群：纖維化前/早期PMF及明顯纖維化期PMF。

【0127】 在一實施例中，該MPN係選自由以下組成之群：慢性嗜中性球白血病(CNL)、慢性嗜酸性球白血病、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、非典型慢性骨髓性白血病(aCML)、少年性骨髓單核球性白血病(JMML)、嗜伊紅性白血球增多症候群(HES)及骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤伴環狀含鐵胚血球及血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。

【0128】在一實施例中，本發明係關於一種組合，其包含布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑及MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該MDM2抑制劑係式(I)化合物及該BTK抑制劑係依魯替尼。在一實施例中，該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：60 mg、120 mg、180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、420 mg及480 mg。在一實施例中，該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係在28天投與週期之第1至7天投與。在一實施例中，依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：70 mg、140 mg、210 mg、280 mg、350 mg、420 mg、490 mg及560 mg。

【0129】在一實施例中，本發明係關於一種組合，其包含布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑及MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該MDM2抑制劑係式(I)化合物及該BTK抑制劑係阿卡替尼。在一實施例中，該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：60 mg、120 mg、180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、420 mg及480 mg。在一實施例中，該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係在28天投與週期之第1至7天投與。在一實施例中，阿卡替尼或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次以選自由以下組成之群之劑量投與：50 mg、100 mg、150 mg及200 mg。

【0130】在一實施例中，本發明係關於一種組合，其包含布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑及MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該MDM2抑制劑係式(II)化合物及該BTK抑制劑係依魯替尼。在一實施例中，該式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：60 mg、120 mg、180 mg、240 mg、300 mg、360

mg、420 mg及480 mg。在一實施例中，該式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽係在28天投與週期之第1至7天投與。在一實施例中，依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：70 mg、140 mg、210 mg、280 mg、350 mg、420 mg、490 mg及560 mg。

【0131】 在一實施例中，本發明係關於一種組合，其包含布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑及MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該MDM2抑制劑係式(II)化合物及該BTK抑制劑係阿卡替尼。在一實施例中，該式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次以選自由以下組成之群之劑量投與：60 mg、120 mg、180 mg、240 mg、300 mg、360 mg、420 mg及480 mg。在一實施例中，該式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽係在28天投與週期之第1至7天投與。在一實施例中，阿卡替尼或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次以選自由以下組成之群之劑量投與：50 mg、100 mg、150 mg及200 mg。

用於經口投與之醫藥組合物

【0132】 在所選實施例中，本發明提供用於經口投與之醫藥組合物，其包含MDM2抑制劑及BTK抑制劑之組合。

【0133】 在所選實施例中，本發明提供用於經口投與之固體醫藥組合物，其含有：(i)包含有效量之MDM2抑制劑及BTK抑制劑之組合，與(ii)適用於經口投與之醫藥賦形劑之組合。在所選實施例中，該組合物進一步含有(iii)有效量之至少一種額外之活性成分。

【0134】 在所選實施例中，該醫藥組合物可為適用於經口消耗之液體醫藥組合物。適用於經口投與之本發明之醫藥組合物可呈現為離散劑型，諸如膠囊、扁囊藥劑或錠劑，或各含有預定量之活性成分作為粉末或

於顆粒中之液體或氣溶膠噴霧、於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液。此等劑型可藉由該等方法中之任何一者製備，但所有方法均包括使該(等)活性成分與載劑結合之步驟，該載劑構成一或多種必需成分。一般而言，該等組合物係藉由均勻且緊密地混合該(等)活性成分與液體載劑或經細分之固體載劑或兩者，及然後，視需要，將該產品塑造成所需形式製備。例如，錠劑可藉由視需要與一或多種副成分壓縮或模製製備。壓縮錠劑可藉由在合適之機器中壓縮自由流動之形式(諸如粉末或顆粒)之該活性成分，視需要與賦形劑諸如(但不限於)黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑及/或表面活性劑或分散劑混合進行製備。模製錠劑可藉由在合適之機器中模製用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物製得。

【0135】 本發明進一步包含無水醫藥組合物及劑型，因為水可促進一些化合物之降解。例如，醫藥領域中可添加水(例如，5%)作為模擬長期存儲之方式以確定諸如調配物經時架儲期或穩定性之特性。本發明之無水醫藥組合物及劑型可使用無水或含低水分之成分及低水分或低濕度條件製備。若預期在製造、包裝及/或儲存期間大量接觸水分及/或濕度，則可將含有乳糖之本發明之無水醫藥組合物及劑型製成無水的。可製備及儲存無水醫藥組合物使得維持其無水性質。因此，無水組合物可使用已知防止曝露於水之材料包裝使得其等可包括在合適之處方套組中。合適之包裝之實例包括(但不限於)密封箔、塑膠或類似物、單一劑量容器、泡鼓包裝及條形包裝。

【0136】 MDM2抑制劑及BTK抑制劑之組合可進一步與醫藥載劑根據習知醫藥化合技術緊密混合。取決於投與所需之製劑形式，該載劑可採

取各種形式。在製備用於經口劑型之組合物中，可使用常用醫藥介質中之任何一者作為載劑，諸如，例如，在經口液體製劑(諸如懸浮液、溶液及酏劑)或氣溶膠之情況下，水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、著色劑及類似物；或可在經口固體製劑之情況下使用載劑，諸如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、製粒劑、潤滑劑、黏合劑及崩散劑，在一些實施例中不採用使用乳糖。例如，合適之載劑包括粉末、膠囊及錠劑，與該等固體經口製劑一起。視需要，錠劑可藉由標準水性或非水性技術包覆。

【0137】 適用於醫藥組合物及劑型中之黏合劑包括(但不限於)玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠、天然及合成樹膠(諸如阿拉伯樹膠)、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、粉末狀黃蓍膠、瓜爾膠、纖維素及其衍生物(例如，乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素、預膠化澱粉、羥基丙基甲基纖維素、微晶纖維素及其組合。

【0138】 適用於本文揭示之醫藥組合物及劑型中之填料之實例包括(但不限於)滑石、碳酸鈣(例如，顆粒或粉末)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預膠化澱粉及其組合。

【0139】 崩解劑可用於本發明之組合物中以提供當曝露於水性環境時崩解之錠劑。過多崩解劑可產生在瓶中崩解之錠劑。過少可能不足以發生崩解，因此改變自劑型釋放活性成分之速率及程度。因此，既不過少亦不過多以至於不利地改變該(等)活性成分之釋放之足夠量之崩解劑可用於形成本文揭示之化合物之劑型。使用之崩解劑之量可基於調配物之類型及投與模式而變化，且一般技術者可容易辨別。約0.5至約15重量百分比之

崩解劑或約1至約5重量百分比之崩解劑可用於該醫藥組合物中。可用於形成本發明之無水醫藥組合物及劑型之崩解劑包括(但不限於)瓊脂-瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯維酮、保拉克裡林鉀(polacrilin potassium)、澱粉乙醇酸鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、其他澱粉、預膠化澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻素、其他纖維素、樹膠或其組合。

【0140】 可用於形成本發明之醫藥組合物及劑型之潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他乙二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如，花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、金鋁酸乙酯、瓊脂或其組合。額外之潤滑劑包括(例如)矽酸鹽矽膠、合成二氧化矽之凝結氣溶膠或其組合。潤滑劑可視需要以小於約1重量百分比之該醫藥組合物之量添加。

【0141】 當經口投與需水性懸浮液及/或酏劑時，其中之基本活性成分可與以下組合：各種甜味劑或調味劑、色素或染料，且視需要，乳化劑及/或懸浮劑，連同此等稀釋劑(諸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各種組合)一起。

【0142】 錠劑可未包覆或藉由已知技術包覆以在胃腸道中延遲崩解及吸收並藉此在較長週期內提供持續作用。例如，可採用延時材料(諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯)。用於經口用途之調配物亦可呈現為硬質明膠膠囊，其中活性成分係與惰性固體稀釋劑(例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合，或呈現為軟質明膠膠囊，其中該活性成分係與水或油介質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

【0143】 可用於形成本發明之醫藥組合物及劑型之表面活性劑包括(但不限於)親水性表面活性劑、親脂性表面活性劑及其組合。即，可採用親水性表面活性劑之混合物，可採用親脂性表面活性劑之混合物，或可採用至少一種親水性表面活性劑及至少一種親脂性表面活性劑之混合物。

【0144】 合適之親水性表面活性劑可一般具有至少10之HLB值，而合適之親脂性表面活性劑可一般具有小於約10之HLB值。用於表徵非離子兩親性化合物之相對親水性及疏水性之經驗參數係親水性-親脂性平衡(「HLB」值)。具有較低HLB值之表面活性劑係更具親脂性或疏水性的，及在油中具有更大溶解度，而具有較高HLB值之表面活性劑係更具親水性的，及在水溶液中具有更大溶解度。一般認為親水性表面活性劑係彼等具有大於約10之HLB值之化合物，及其中該HLB標度一般不適用之陰離子、陽離子或兩性離子化合物。同樣，親脂性(即，疏水性)表面活性劑係具有等於或小於約10之HLB值之化合物。然而，表面活性劑之HLB值係僅一般可用於調配工業、醫藥及化妝品乳液之粗略指引。

【0145】 親水性表面活性劑可為離子或非離子的。合適之離子表面活性劑包括(但不限於)烷基銨鹽；梭鏈孢酸鹽；胺基酸、寡肽及多肽之脂肪酸衍生物；胺基酸、寡肽及多肽之甘油酯衍生物；卵磷脂及氫化卵磷脂；溶血卵磷脂及氫化溶血卵磷脂；磷脂及其衍生物；溶血磷脂及其衍生物；肉鹼脂肪酸酯鹽；烷基硫酸鹽；脂肪酸鹽；多庫酯鈉；醯基乳醯乳酸酯；單-及二甘油酯之單及二乙醯化酒石酸酯；琥珀醯化單-及二甘油酯；單-及二甘油酯之檸檬酸酯；及其組合。

【0146】 於前述組內，離子表面活性劑包括，以實例說明之：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂及其衍生物；肉鹼脂肪酸酯鹽；烷基硫

酸鹽；脂肪酸鹽；多庫酯鈉；醯基乳醯乳酸酯；單-及二甘油酯之單及二乙醯化酒石酸酯；琥珀醯化單-及二甘油酯；單-及二甘油酯之檸檬酸酯；及其組合。

【0147】 離子表面活性劑可為以下之電離形式：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯甘油、磷脂酸、磷脂醯絲胺酸、溶血磷脂醯膽鹼、溶血磷脂醯乙醇胺、溶血磷脂醯甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂醯絲胺酸、PEG-磷脂醯乙醇胺、PVP-磷脂醯乙醇胺、脂肪酸之乳醯乳酸酯、硬脂醯基-2-乳醯乳酸酯、硬脂醯乳醯乳酸酯、琥珀醯化單甘油酯、單/二甘油酯之單/二乙醯化酒石酸酯、單/二甘油酯之檸檬酸酯、膽鹼肌胺酸、己酸酯、辛酸酯、癸酸酯、月桂酸酯、豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、油酸酯、蓖麻油酸酯、亞麻油酸酯、次亞麻油酸酯、硬脂酸酯、硫酸月桂酯、十四烷基硫酸酯(teracecyl sulfate)、多庫酯、月桂醯肉鹼、棕櫚醯肉鹼、肉荳蔻醯肉鹼及其鹽及組合。

【0148】 親水性非離子表面活性劑可包括(但不限於)烷基葡糖苷；烷基麥芽糖苷；烷基硫葡糖苷；月桂醯聚乙二醇甘油酯；聚氧化烯烷基醚(諸如聚乙二醇烷基醚)；聚氧化烯烷基苯酚(諸如聚乙二醇烷基苯酚)；聚氧化烯烷基苯酚脂肪酸酯(諸如聚乙二醇脂肪酸單酯及聚乙二醇脂肪酸二酯)；聚乙二醇甘油脂肪酸酯；聚甘油脂肪酸酯；聚氧化烯去水山梨醇脂肪酸酯(諸如聚乙二醇去水山梨醇脂肪酸酯)；多元醇與由以下組成之群之至少一個成員之親水性轉酯化產物：甘油酯、植物油、氫化植物油、脂肪酸及固醇；聚氧乙烯固醇、衍生物及其類似物；聚氧乙烯化維生素及其衍生物；聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物；及其組合；聚乙二醇去水山梨醇脂肪酸酯及多元醇與由以下組成之群之至少一個成員之親水性轉酯化產

物：三酸甘油酯、植物油及氫化植物油。該多元醇可為甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨醇、丙二醇、新戊四醇或醣。

【0149】 其他親水性-非離子表面活性劑包括(但不限於) PEG-10月桂酸酯、PEG-12月桂酸酯、PEG-20月桂酸酯、PEG-32月桂酸酯、PEG-32二月桂酸酯、PEG-12油酸酯、PEG-15油酸酯、PEG-20油酸酯、PEG-20二油酸酯、PEG-32油酸酯、PEG-200油酸酯、PEG-400油酸酯、PEG-15硬脂酸酯、PEG-32二硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-20二月桂酸酯、PEG-25三油酸甘油酯、PEG-32二油酸酯、PEG-20月桂酸甘油酯、PEG-30月桂酸甘油酯、PEG-20硬脂酸甘油酯、PEG-20油酸甘油酯、PEG-30油酸甘油酯、PEG-30月桂酸甘油酯、PEG-40月桂酸甘油酯、PEG-40棕櫚仁油、PEG-50氫化蓖麻油、PEG-40蓖麻油、PEG-35蓖麻油、PEG-60蓖麻油、PEG-40氫化蓖麻油、PEG-60氫化蓖麻油、PEG-60玉米油、PEG-6癸酸/辛酸甘油酯、PEG-8癸酸/辛酸甘油酯、聚甘油基-10月桂酸酯、PEG-30大豆固醇、PEG-25植物固醇、PEG-30大豆固醇、PEG-20三油酸酯、PEG-40去水山梨醇油酸酯、PEG-80去水山梨醇月桂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、POE-9月桂基醚、POE-23月桂基醚、POE-10油基醚、POE-20油基醚、POE-20硬脂基醚、生育酚PEG-100琥珀酸酯、PEG-24大豆固醇、聚甘油基-10油酸酯、吐溫40、吐溫60、蔗糖單硬脂酸酯、蔗糖單月桂酸酯、蔗糖單棕櫚酸酯、PEG 10-100壬基苯酚系列、PEG 15-100辛基苯酚系列及泊洛沙姆(poloxamer)。

【0150】 合適之親脂性表面活性劑包括，僅以實例說明之：脂肪醇；甘油脂肪酸酯；乙醯化甘油脂肪酸酯；低級醇脂肪酸酯；丙二醇脂肪

酸酯；去水山梨醇脂肪酸酯；聚乙二醇去水山梨醇脂肪酸酯；固醇及固醇衍生物；聚氧乙烯化固醇及固醇衍生物；聚乙二醇烷基醚；糖酯；糖醚；單-及二甘油酯之乳酸衍生物；多元醇與由以下組成之群之至少一個成員之疏水性轉酯化產物：甘油酯、植物油、氫化植物油、脂肪酸及固醇；油溶性維生素/維生素衍生物；及其組合。於此組內，較佳之親脂性表面活性劑包括甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯及其組合，或係多元醇與由以下組成之群之至少一個成員之疏水性轉酯化產物：植物油、氫化植物油及三酸甘油酯。

【0151】 在一實施例中，該組合物可包括增溶劑以確保本發明之化合物之良好增溶及/或溶解並最小化本發明之化合物之沈澱。此對用於非經口用途之組合物，諸如對用於注射之組合物而言可為尤為重要的。亦可添加增溶劑以增加親水性藥物及/或其他組分(諸如表面活性劑)之溶解度或維持該組合物為穩定或均質之溶液或分散液。

【0152】 合適之增溶劑之實例包括(但不限於)下列：醇及多元醇，諸如乙醇、異丙醇、丁醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇及其異構體、甘油、新戊四醇、山梨醇、甘露醇、二乙二醇單乙醚、二甲基異山梨醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、羥基丙基甲基纖維素及其他纖維素衍生物、環糊精及環糊精衍生物；具有約200至約6000之平均分子量之聚乙二醇之醚，諸如四氫糠醇PEG醚(糖原質)或甲氧基PEG；醯胺及其他含氮化合物諸如2-吡咯啶酮、2-哌啶酮、ε-己內醯胺、N-烷基吡咯啶酮、N-羥基烷基吡咯啶酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己內醯胺、二甲基乙醯胺及聚乙烯吡咯啶酮；酯諸如丙酸乙酯、檸檬酸三丁酯、乙醯檸檬酸三乙酯、乙醯檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三

醋精、丙二醇單乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、ε-己內酯及其異構體、δ-戊內酯及其異構體、β-丁內酯及其異構體；及此項技術中已知的其他增溶劑，諸如二甲基乙醯胺、二甲基異山梨醇、N-甲基吡咯啶酮、單辛精、二乙二醇單乙基醚及水。

【0153】 亦可使用增溶劑之混合物。實例包括(但不限於)三醋精、檸檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、N-羥基乙基吡咯啶酮、聚乙烯基吡咯啶酮、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基環糊精、乙醇、聚乙二醇200-100、糖原質、二乙二醇單乙醚、丙二醇及二甲基異山梨醇。尤其較佳之增溶劑包括山梨醇、甘油、三醋精、乙醇、PEG-400、糖原質及丙二醇。

【0154】 可包括之增溶劑之量未特別限制。給定增溶劑之量可限於生物可接受之量，其可由熟習此項技術者容易確定。在一些情況下，包括增溶劑之量遠遠超過生物可接受之量可為有利的，例如以最大化藥物之濃度，及在向病患提供組合物之前時使用習知技術(諸如蒸餾或蒸發)移除過量之增溶劑。因此，若存在，則該增溶劑可基於藥物及其他賦形劑之組合重量為10重量%、25重量%、50重量%、100重量%或高達約200重量%之重量比存在。視需要，亦可使用非常少量之增溶劑，諸如5%、2%、1%或甚至更少。通常，該增溶劑可以約1%至約100%，更通常約5%至約25重量%之量存在。

【0155】 該組合物可進一步包括一或多種醫藥上可接受之添加劑及賦形劑。此等添加劑及賦形劑包括(但不限於)防黏劑、消泡劑、緩衝劑、聚合物、抗氧化劑、防腐劑、螯合劑、黏性調節劑(viscomodulator)、張力調節劑(tonicifier)、調味劑、著色劑、增香劑、失透劑、懸浮劑、黏合

劑、填料、塑化劑、潤滑劑及其組合。

【0156】另外，酸或鹼可併入組合物內以促進處理、增強穩定性或出於其他原因。醫藥上可接受之鹼之實例包括胺基酸、胺基酸酯、氫氧化銨、氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸氫鈉、氫氧化鋁、碳酸鈣、氫氧化鎂、矽酸鋁鎂、合成矽酸鋁、合成方解石、氫氧化鋁鎂、二異丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三異丙醇胺、三甲胺、參(羥基甲基)胺基甲烷(TRIS)及類似物。亦合適之鹼係醫藥上可接受之酸之鹽，該酸諸如乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、鏈烷磺酸、胺基酸、抗壞血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、檸檬酸、脂肪酸、甲酸、富馬酸、葡萄糖酸、對苯二酚磺酸、異抗壞血酸、乳酸、馬來酸、草酸、對溴苯磺酸、丙酸、對甲苯磺酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、單寧酸、酒石酸、巰基乙酸、甲苯磺酸、尿酸及類似物。亦可使用多質子酸之鹽，諸如磷酸鈉、磷酸氫二鈉及磷酸二氫鈉。當該鹼係鹽時，陽離子可為任何便利且醫藥上可接受之陽離子，諸如銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬。實例可包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、鎂鹽、鈣鹽及銨鹽。

【0157】合適之酸係醫藥上可接受之有機酸或無機酸。合適之無機酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸及類似物。合適之有機酸之實例包括乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、鏈烷磺酸、胺基酸、抗壞血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、檸檬酸、脂肪酸、甲酸、富馬酸、葡萄糖酸、對苯二酚磺酸、異抗壞血酸、乳酸、馬來酸、甲磺酸、草酸、對溴苯磺酸、丙酸、對甲苯磺酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、單寧酸、酒石酸、巰基乙酸、甲苯磺酸及尿酸。

用於注射之醫藥組合物

【0158】 在所選實施例中，本發明提供一種用於注射之醫藥組合物，其包含含有MDM2抑制劑及BTK抑制劑之組合，及適用於注射之醫藥賦形劑。

【0159】 其中可併入本發明之組合物用於藉由注射投與之形式包括水性或油性懸浮液或乳液，具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油及酏劑、甘露醇、葡萄糖或無菌水溶液及類似醫藥媒劑。

【0160】 生理鹽水中之水溶液亦便利地用於注射。亦可採用乙醇、甘油、丙二醇及液體聚乙二醇(及其合適之組合)、環糊精衍生物及植物油。適當之流動性可(例如)藉由使用包衣(諸如卵磷脂)維持，用於在分散液之情況下維持所需粒度，及藉由使用表面活性劑維持。微生物之作用可由各種抗菌劑及抗真菌劑(例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及乙汞硫柳酸鈉)預防。

【0161】 無菌可注射溶液係藉由將MDM2抑制劑及BTK抑制劑與視需要如上文枚舉之各種其他成分以所需量併入適當之溶劑內，接著過濾滅菌加以製備。一般而言，分散液係藉由將各種無菌活性成分併入含有鹼性分散液介質及來自彼等上文枚舉者之所需其他成分之無菌媒劑內製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情況下，某些所需之製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥技術，其等產生活性成分加來自其先前經無菌過濾之溶液之任何額外之所需成分之粉末。

【0162】 包含MDM2抑制劑及BTK抑制劑之組合之投與可藉由可將化合物遞送至作用位點之任何方法進行。此等方法包括經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、動脈內、皮下、肌內、血管內或輸注)、局部(例如，透皮施覆)、經由由導管或支架局部遞送。

【0163】 例示性非經腸投與形式包括活性化合物於無菌水溶液(例如，水性丙二醇或葡萄糖溶液)中之溶液或懸浮液。視需要，此等劑型可經適當緩衝。

【0164】 本發明亦提供套組。該等套組包括MDM2抑制劑及BTK抑制劑，單獨或組合於合適之包裝，及書面材料，其可包括使用說明書、臨床研究討論及副作用列表。此等套組亦可包括資訊，諸如科學文獻參考物、包裝插頁材料、臨床試驗結果及/或此等及類似物之總結，其等指示或確定組合物之活性及/或優點，及/或描述給藥、投與、副作用、藥物相互作用或對衛生保健提供者有用之其他資訊。此等資訊可基於各種研究之結果，例如，使用涉及活體內模型之實驗動物之研究及基於人類臨床試驗之研究。該套組可進一步含有其他活性醫藥成分。適用於使用之包裝及額外物件(例如，用於液體製劑之量杯、將對空氣之曝露最小化之鋁箔包裝及類似物)係此項技術中已知的且可包括在該套組中。可向健康提供者(包括醫師、護士、藥劑師、處方人員及類似人員)提供、銷售及/或宣傳本文描述之套組。在所選實施例中，亦可直接向消費者銷售套組。在一實施例中，本發明提供一種套組，該套組包含含有MDM2抑制劑及BTK抑制劑之組合以用於治療癌症。在一實施例中，該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。在一實施例中，該B細胞血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓增生性腫瘤(MPN)：真性紅血球增多症

(PV)、骨髓纖維化、原發性骨髓纖維化、血小板過多症、原發性血小板過多症(ET)、原發性骨髓纖維化、全身性肥大細胞增多症(SM)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、骨髓發育不良症候群(MDS)及全身性肥大細胞病(SMCD)。在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群之骨髓纖維化：原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症後骨髓纖維化(PV後MF)及原發性血小板過多症後骨髓纖維化(ET後MF)。在一實施例中，該原發性骨髓纖維化(PMF)係選自由以下組成之群：纖維化前/早期PMF及明顯纖維化期PMF。在一實施例中，該MPN係選自由以下組成之群：慢性嗜中性球白血病(CNL)、慢性嗜酸性球白血病、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、非典型慢性骨髓性白血病(aCML)、少年性骨髓單核球性白血病(JMML)、嗜伊紅性白血球增多症候群(HES)及骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤伴環狀含鐵胚血球及血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。在一實施例中，該癌症選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

劑量及給藥方案

【0165】 投與之MDM2抑制劑及BTK抑制劑之量將獨立地取決於治療中之人類、疾患或病症之嚴重性、投與之速率、化合物之處置及處方醫師自由裁量權。然而，有效劑量係在約0.001至約100 mg/kg體/天，諸如約1至約35 mg/kg/天之範圍內，以單劑量或分劑量。針對70 kg人類，此將係約0.05至7 g/天，諸如約0.05至約2.5 g/天之量。在一些情況下，低於前述範圍之下限之劑量可為綽綽有餘的，而在其他情況下仍可採用較大劑量而不引起任何有害之副作用，例如，藉由將此較大劑量分為數個小劑量用於在一天之內投與。

【0166】 在一些實施例中，MDM2抑制劑及BTK抑制劑係以單劑量獨立地投與。通常，此投與將係經口或藉由注射(例如，靜脈內注射)以快速引入藥劑。然而，視需要可使用其他途徑。亦可使用單劑量之MDM2抑制劑及BTK抑制劑來治療急性病症。

【0167】 在一實施例中，給藥可為每天一次、兩次、三次、四次、五次、六次或多於六次。在一實施例中，給藥可選自由以下組成之群：一天一次、一天兩次、一天三次、一天四次、一天五次、一天六次、每隔一天一次、每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次、每兩週一次及每月一次。在一些實施例中，MDM2抑制劑及BTK抑制劑係一週三次獨立地投與，包括每週一、週三及週五。

【0168】 MDM2抑制劑及BTK抑制劑之投與只要有必要即可獨立地繼續。在一些實施例中，該MDM2抑制劑及該BTK抑制劑係獨立地投與超　過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、31或更多天。在一些實施例中，該MDM2抑制劑及該BTK抑制劑係獨立地投與少於28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些實施例中，該MDM2抑制劑及該BTK抑制劑係獨立地投與約14天、約21天、約28天、約35天、約42天、約49天或約56天。在一些實施例中，該MDM2抑制劑及該BTK抑制劑係在持續之基礎上長期獨立地投與，例如，用於治療慢性效應。在另一實施例中，該MDM2抑制劑及該BTK抑制劑之投與獨立地繼續少於約7天。在又另一實施例中，該投與繼續超過約6、10、14、28天、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月、七個月、八個月、九個月、十個月、十一個月或一年。在一些實施例中，該投與繼續超過約一年、兩年、三

年、四年或五年。在一些實施例中，只要有必要即達成並維持持續給藥。

【0169】 在一些實施例中，該MDM2抑制劑及該BTK抑制劑之有效劑量係獨立地在約1 mg至約500 mg、約10 mg至約300 mg、約20 mg至約250 mg、約25 mg至約200 mg、約10 mg至約200 mg、約20 mg至約150 mg、約30 mg至約120 mg、約10 mg至約90 mg、約20 mg至約80 mg、約30 mg至約70 mg、約40 mg至約60 mg、約45 mg至約55 mg、約48 mg至約52 mg、約50 mg至約150 mg、約60 mg至約140 mg、約70 mg至約130 mg、約80 mg至約120 mg、約90 mg至約110 mg、約95 mg至約105 mg、約150 mg至約250 mg、約160 mg至約240 mg、約170 mg至約230 mg、約180 mg至約220 mg、約190 mg至約210 mg、約195 mg至約205 mg或約198至約202 mg之範圍內。在一些實施例中，該MDM2抑制劑或該BTK抑制劑之有效劑量係獨立地約25 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約75 mg、約100 mg、約120 mg、約125 mg、約140 mg、約150 mg、約175 mg、約180 mg、約200 mg、約210 mg、約225 mg、約240 mg、約250 mg、約275 mg、約280 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約360 mg、約375 mg、約400 mg、約420 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg、約480 mg、約490 mg、約500 mg、約540 mg、約560 mg、約600 mg、約630 mg或約700 mg。

【0170】 在一些實施例中，該MDM2抑制劑或該BTK抑制劑之有效劑量係獨立地在約0.01 mg/kg至約4.3 mg/kg、約0.15 mg/kg至約3.6 mg/kg、約0.3 mg/kg至約3.2 mg/kg、約0.35 mg/kg至約2.85 mg/kg、約0.15 mg/kg至約2.85 mg/kg、約0.3 mg至約2.15 mg/kg、約0.45 mg/kg至約1.7 mg/kg、約0.15 mg/kg至約1.3 mg/kg、約0.3 mg/kg至約1.15

mg/kg、約0.45 mg/kg至約1 mg/kg、約0.55 mg/kg至約0.85 mg/kg、約0.65 mg/kg至約0.8 mg/kg、約0.7 mg/kg至約0.75 mg/kg、約0.7 mg/kg至約2.15 mg/kg、約0.85 mg/kg至約2 mg/kg、約1 mg/kg至約1.85 mg/kg、約1.15 mg/kg至約1.7 mg/kg、約1.3 mg/kg mg至約1.6 mg/kg、約1.35 mg/kg至約1.5 mg/kg、約2.15 mg/kg至約3.6 mg/kg、約2.3 mg/kg至約3.4 mg/kg、約2.4 mg/kg至約3.3 mg/kg、約2.6 mg/kg至約3.15 mg/kg、約2.7 mg/kg至約3 mg/kg、約2.8 mg/kg至約3 mg/kg或約2.85 mg/kg至約2.95 mg/kg之範圍內。

【0171】 在一些實施例中，MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽係以10至700 mg BID之劑量投與，包括25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、540 mg、560 mg、600 mg、630 mg或700 mg BID之劑量。

【0172】 在一些實施例中，MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽係以10至700 mg QD之劑量投與，包括25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、540 mg、560 mg、600 mg、630 mg或700 mg QD之劑量。

【0173】 在一些實施例中，BTK抑制劑或其醫藥上可接受之鹽係以

10至700 mg BID之劑量投與，包括25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、540 mg、560 mg、600 mg、630 mg或700 mg BID之劑量。

【0174】 在一些實施例中，BTK抑制劑或其醫藥上可接受之鹽係以10至700 mg QD之劑量投與，包括25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、540 mg、560 mg、600 mg、630 mg或700 mg QD之劑量。

【0175】 有效量之MDM2抑制劑或BTK抑制劑可以單劑量或多劑量藉由具有相似效用之藥劑之已接受投與模式中之任何一者投與，包括經頰、舌下及經皮途徑、藉由動脈內注射、靜脈內、非經腸、肌內、皮下或經口投與。

【0176】 在一些實施例中，該MDM2抑制劑或該BTK抑制劑係獨立地間歇性向個體投與，稱為間歇性投與。「間歇性投與」意謂治療有效劑量之MDM2抑制劑及/或BTK抑制劑之投與期，接著停藥期，然後接著另一投與期並以此類推。在各投與期中，給藥頻率可獨立地選自每天三次、每天兩次、每天一次、每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次、每週六次或每月一次。在一實施例中，該MDM2抑制劑係式(I)或

式(II)化合物。在一實施例中，該MDM2抑制劑係選自表1中列舉之化合物。在一實施例中，該BTK抑制劑係式(III)或式(IV)化合物。在一實施例中，該BTK抑制劑係選自表2中列舉之化合物。

【0177】「停藥期(period of discontinuance/discontinuance period)」或「中止期(rest period)」意謂停止投與MDM2抑制劑及/或BTK抑制劑時之時間長度。停藥期可長於或短於投與期或與該投與期相同。例如，在該投與期包含每天三次、每天兩次、每天一次、每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次、每週六次或每月一次給藥之情況下，該停藥期可為至少約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天、一個月、兩個月、三個月、四個月或更多天。在該停藥期內，可投與除MDM2抑制劑及該BTK抑制劑外之其他治療劑。

【0178】在一實施例中，該MDM2抑制劑係向人類間歇性投與；而該BTK抑制劑係向人類非間歇性投與。在一實施例中，該BTK抑制劑係向人類間歇性投與；而該MDM2抑制劑係向人類非間歇性投與。在一實施例中，該MDM2抑制劑及該BTK抑制劑兩者均向人類間歇性投與。在一實施例中，該MDM2抑制劑及該BTK抑制劑兩者均向人類非間歇性投與。

實例

【0179】本文包含之實施例現參考下列實例描述。此等實例係僅出於說明之目的提供及本文包含之揭示內容不應視為以任何方式限制於此等實例，而應視為包含任何及所有變化，其等作為本文提供之教示之結果而變得顯而易見。

實例1：組合使用式(I)化合物及依魯替尼

【0180】 使用磷酸鹽緩衝生理鹽水將ABC型DLBCL細胞系TMD-8細胞懸浮至1×10^8個細胞/mL。將0.1 mL製備之細胞懸浮液皮下植入各NOD-SCID小鼠(雌性，6週齡)內。在腫瘤接種後第6天，在證實平均腫瘤體積超過100 mm^3後，該等小鼠係基於其等腫瘤體積值分組(每組6隻小鼠)。藉由向該等小鼠強制投與經口投與25 mg/kg或50 mg/kg式(I)化合物或100 mg/kg或200 mg/kg依魯替尼。針對組合使用組，藉由強制投與循序經口投與25 mg/kg或50 mg/kg式(I)化合物及100 mg/kg或200 mg/kg依魯替尼。該投與係自分組日期(腫瘤接種後18天)一天一次連續進行5天(腫瘤接種後18至22天)，及在2天休藥期後，一天一次連續進行4天(腫瘤接種後25至28天)。腫瘤之長軸(mm)及短軸(mm)係使用電子數位卡尺隨時量測。評估日期(腫瘤接種後29天)之腫瘤生長抑制% (TGI%)將根據下文針對評估顯示之計算方程計算。同樣，體重係使用自動平衡針對小動物隨時量測，及體重變化%係根據下文顯示之計算方程計算以研究藥物投與對體重之影響。另外，最後一次體重量測之結果係用於劑量計算中。

【0181】 TGI (%) = (1-A/B) X 100

【0182】 A：投與化合物之組在評估日期之平均腫瘤體積(*)

【0183】 B：未治療之對照組在評估日期之平均腫瘤體積(*)

【0184】 *：腫瘤體積係根據1/2× [腫瘤之長軸]×[腫瘤之短軸]×[腫瘤之短軸]計算。

【0185】 體重變化(%)=個體(individual)(5)之平均體重變化%

【0186】 各個體之體重變化% =(1-BWn/BWs)×100

【0187】 BWn：第n天之體重

【0188】 BWs：投與開始當天之體重

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療癌症之方法，其包括向有需要人類個體共投與包含以下之一或多種組合物：治療有效量之(1) MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該MDM2抑制劑係在投與該BTK抑制劑之前投與。

【請求項3】

如請求項1之方法，其中該MDM2抑制劑係在投與該BTK抑制劑之同時投與。

【請求項4】

如請求項1之方法，其中該MDM2抑制劑係在投與該BTK抑制劑之後向該個體投與。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該MDM2抑制劑係選自由表1中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中該MDM2抑制劑之該治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、

420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該BTK抑制劑係選自由表2中列舉之化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【請求項8】

如請求項7之方法，其中該BTK抑制劑之該治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。

【請求項10】

如請求項9之方法，其中該B細胞血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma) (NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)及華氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia) (WM)。

【請求項11】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

【請求項12】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之MDM2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及(2)布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，用於治療癌症。

【請求項13】

如請求項12之醫藥組合物，其中該MDM2抑制劑係選自表1之化合物或其醫藥上可接受之鹽中之任何一者。

【請求項14】

如請求項13之醫藥組合物，其中該MDM2抑制劑之該治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【請求項15】

如請求項12之醫藥組合物，其中該BTK抑制劑係選自表2之化合物或其醫藥上可接受之鹽中之任何一者。

【請求項16】

如請求項15之醫藥組合物，其中該BTK抑制劑之該治療有效量係選

自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【請求項17】

如請求項12至16中任一項之醫藥組合物，其中該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。

【請求項18】

如請求項17之醫藥組合物，其中該B細胞血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症(WM)。

【請求項19】

如請求項12至16中任一項之醫藥組合物，其中該癌症係選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

【請求項20】

一種組合，其包含布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑及MDM2抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項21】

如請求項20之組合，其係呈醫藥組合物之形式。

【請求項22】

如請求項20之組合，其係呈套組之形式，該套組包含兩種或更多種醫藥組合物及視需要為同時、分別或循序投與該等醫藥組合物提供指示之包裝插頁或標籤，其中該等兩種或更多種醫藥組合物共同包含MDM2抑制劑及BTK抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項23】

如請求項20至22中任一項之組合，其中該MDM2抑制劑係選自表1中之化合物或其醫藥上可接受之鹽中之任何一者。

【請求項24】

如請求項23之組合，其中該MDM2抑制劑之該治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【請求項25】

如請求項20至22中任一項之組合，其中該BTK抑制劑係選自表2中之化合物或其醫藥上可接受之鹽中之任何一者。

【請求項26】

如請求項25之組合，其中該BTK抑制劑之該治療有效量係選自由以下組成之群：5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、120 mg、125 mg、140 mg、150 mg、

175 mg、180 mg、200 mg、210 mg、225 mg、240 mg、250 mg、275 mg、280 mg、300 mg、325 mg、350 mg、360 mg、375 mg、400 mg、420 mg、425 mg、450 mg、475 mg、480 mg、490 mg、500 mg、525 mg、540 mg、550 mg、560 mg、600 mg、630 mg及700 mg。

【請求項27】

如請求項20至26中任一項之組合，其用於治療癌症。

【請求項28】

如請求項27之組合，其中該癌症係B細胞血液惡性腫瘤。

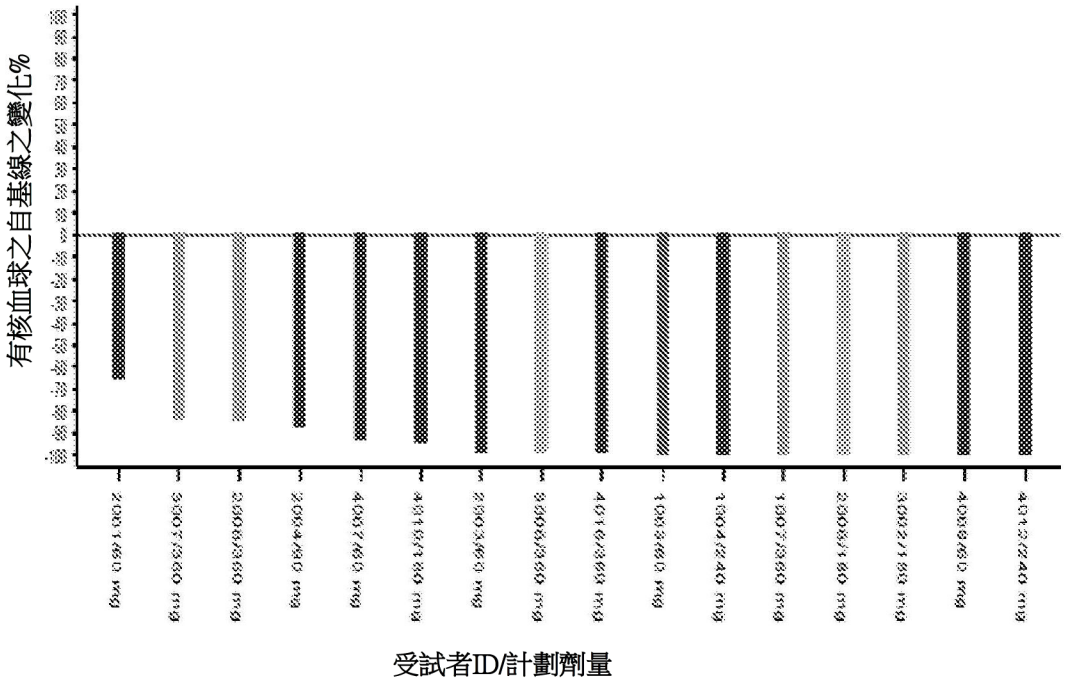
【請求項29】

如請求項27之組合，其中該B細胞血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性白血病(SLL)、非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、何傑金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、伯奇氏淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症(WM)。

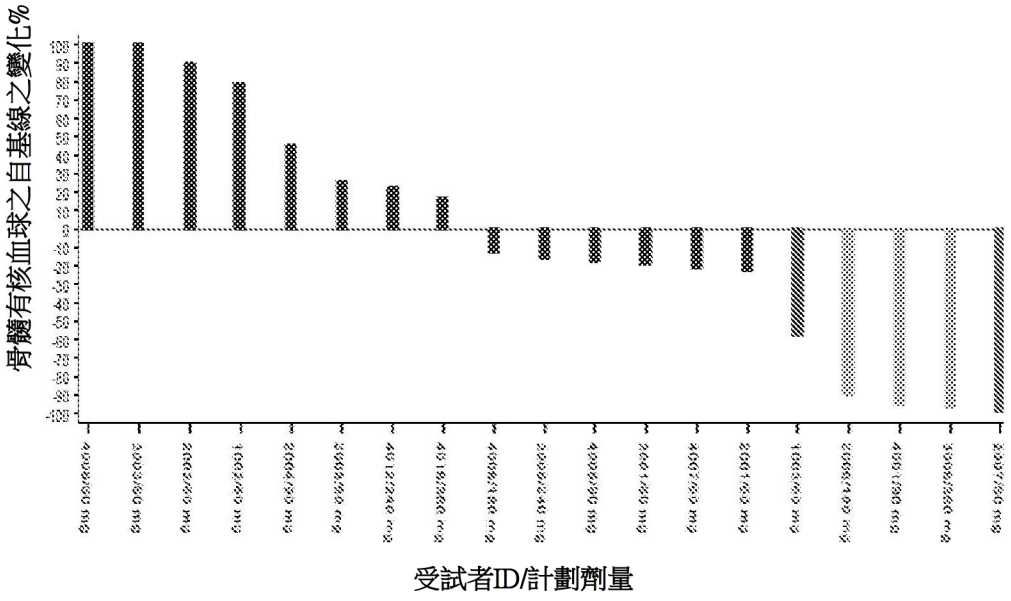
【請求項30】

如請求項27之組合，其中該癌症係選自由以下組成之群：骨髓纖維化、多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

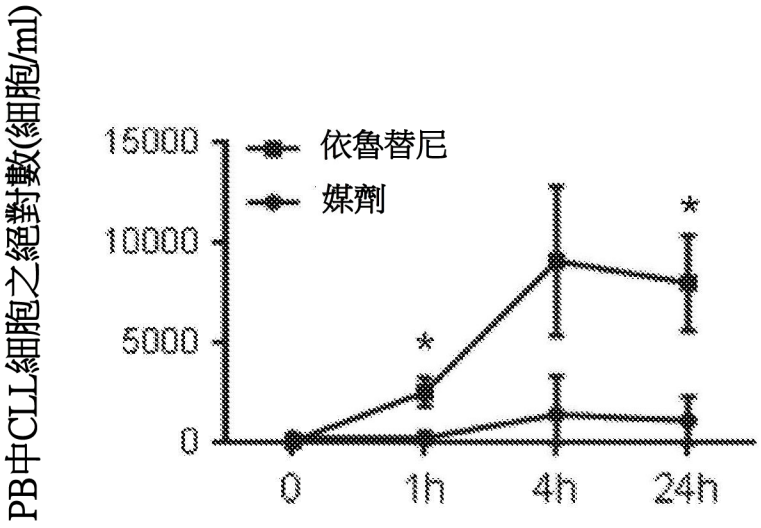
【發明圖式】



【圖1】



【圖2】



【圖3】