(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112469418 A
(43)申请公布日 2021.03.09

(21)申请号 201980048918.4
(22)申请日 2019.05.30
(30)优先权数据
62/679,556 2018.06.01 US
62/714,448 2018.08.03 US
62/773,612 2018.11.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/034613 2019.05.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/232188 EN 2019.12.05
(71)申请人 因赛特公司
地址 美国特拉华州
(72)发明人 K·耶利斯瓦兰 A·阿萨德 X·陈
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴
(51)Int.Cl.
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

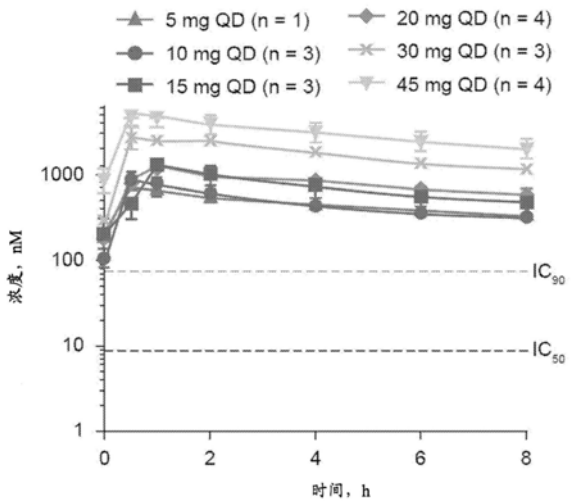
权利要求书5页 说明书53页 附图8页

(54)发明名称

治疗PI3K相关病症的给药方案

(57)摘要

本申请提供使用吡唑并嘧啶衍生物治疗PI3Kδ相关病症的方法。



CN 112469418 A

1.一种治疗患者的疾病的方法,其中所述疾病与PI3Kδ激酶的异常表达或活性相关,所述方法包括:

i)在约2周至约12周的第一时段向所述患者施用约3mg/天至约50mg/天的第一剂量的PI3Kδ抑制剂;以及

ii)在所述第一时段结束时向所述患者施用第二剂量的所述PI3Kδ抑制剂,所述第二剂量小于所述第一剂量并且为:

(a)约2.5mg/天或更少;或

(b)约50mg/周或更少;

并且其中所述第二剂量在所述第一时段之后出现的第二时段期间施用。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述第一剂量为约20mg/天。

3.如权利要求1或2所述的方法,其中所述第一时段为约8周至约12周。

4.如权利要求1或2所述的方法,其中所述第一时段为约8周。

5.如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述第一剂量在所述第一时段期间减少。

6.如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述第二剂量为约2.5mg/天或更少。

7.如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述第二剂量为约2.5mg/天。

8.如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述第二剂量为约50mg/周或更少。

9.如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述第二剂量为约20mg/周。

10.如权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述第二剂量在所述第二时段期间减少。

11.如权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状。

12.如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述患者已被鉴定为在所述第一时段期间表现出所述一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状。

13.如权利要求1至12中任一项所述的方法,其中当所述患者已被鉴定为表现出所述一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状时,所述第一时段结束。

14.如权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述一个或多个治疗期间出现的不良事件包括以下中的一个或多个:腹泻/结肠炎、恶心、疲劳、皮疹、中性粒细胞减少、发热、低血压、败血症、呼吸衰竭、肺实质发炎、肺炎、高血压、高血糖、腹痛、支气管炎、脱水、血小板减少、咳嗽、呕吐、食欲减退、流泪增加、口腔疱疹、心动过速、脊髓压迫、顽固性疼痛、碱性磷酸酶升高、转氨酶升高、高脂血症、高钙血症、眩晕、脱发、便秘、体液过多、头疼、低钾血症、盗汗、脑病、心房扑动、心房颤动和呼吸困难。

15.如权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述一个或多个治疗期间出现的不良事件包括以下中的一个或多个:腹泻/结肠炎、恶心、疲劳、皮疹、咳嗽、呕吐、眩晕、发热、低钾血症、腹痛、便秘、食欲减退、盗汗、瘙痒、背痛、寒战、白细胞减少、中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、血小板减少和贫血。

16.如权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述一个或多个治疗期间出现的不良事件包括腹泻/结肠炎和皮疹中的一个或多个。

17.如权利要求14至16中任一项所述的方法，其中所述腹泻/结肠炎包括以下中的一个或多个：腹泻、结肠炎、小肠结肠炎、胃肠炎、显微镜下结肠炎和巨细胞病毒结肠炎。

18.如权利要求14至17中任一项所述的方法，其中所述皮疹包括以下中的一个或多个：剥脱性皮炎、皮疹、红斑疹、斑点状皮疹、斑丘疹、瘙痒性皮疹、剥脱性皮疹、全身性皮疹、流行性皮疹和脓疱疹。

19.如权利要求14至18中任一项所述的方法，其中所述中性粒细胞减少包括发热性中性粒细胞减少。

20.如权利要求14至19中任一项所述的方法，其中所述转氨酶升高包括丙氨酸转氨酶(ALT)升高、天冬氨酸转氨酶(AST)升高或其组合。

21.如权利要求1至20中任一项所述的方法，其中所述PI3Kδ抑制剂选自：

4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯烷-2-酮；以及

5-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮；

或其药学上可接受的盐。

22.如权利要求1至20中任一项所述的方法，其中所述PI3Kδ抑制剂为4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯烷-2-酮或其药学上可接受的盐。

23.如权利要求22所述的方法，其中所述PI3Kδ抑制剂为(S)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮或其药学上可接受的盐。

24.如权利要求22所述的方法，其中所述PI3Kδ抑制剂为(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮或其药学上可接受的盐。

25.如权利要求22所述的方法，其中所述PI3Kδ抑制剂为(S)-4-(3-((R)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮或其药学上可接受的盐。

26.如权利要求22所述的方法，其中所述PI3Kδ抑制剂为(R)-4-(3-((R)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮或其药学上可接受的盐。

27.如权利要求22所述的方法，其中所述PI3Kδ抑制剂为4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯烷-2-酮的药学上可接受的盐。

28.如权利要求27所述的方法，其中所述PI3Kδ抑制剂为(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐。

29.如权利要求27所述的方法，其中所述盐为(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮与盐酸的化学计量比为1:1的盐。

30.如权利要求27所述的方法,其中所述盐为结晶。

31.如权利要求1至20中任一项所述的方法,其中所述PI3Kδ抑制剂为5-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮或其药学上可接受的盐。

32.如权利要求31所述的方法,其中所述PI3Kδ抑制剂为(R)-5-{3-[(R)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮或其药学上可接受的盐。

33.如权利要求31所述的方法,其中所述PI3Kδ抑制剂为(R)-5-{3-[(S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮或其药学上可接受的盐。

34.如权利要求31所述的方法,其中所述PI3Kδ抑制剂为(S)-5-{3-[(S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮或其药学上可接受的盐。

35.如权利要求31所述的方法,其中所述PI3Kδ抑制剂为(S)-5-{3-[(R)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮或其药学上可接受的盐。

36.如权利要求1至35中任一项所述的方法,其中所述疾病选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)和华氏巨球蛋白血症(WM)。

37.如权利要求36所述的方法,其中所述边缘区淋巴瘤(MZL)选自结节外MZL、结节性MZL、脾MZL和未知MZL亚型。

38.如权利要求36所述的方法,其中所述霍奇金淋巴瘤(HL)选自经典霍奇金淋巴瘤(HL)和结节性淋巴细胞为主型HL。

39.如权利要求36所述的方法,其中所述弥漫性大B细胞淋巴瘤选自活化的B细胞样(ABC)弥漫性大B细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)和生发中心B细胞(GCB)弥漫性大B细胞淋巴瘤(GCB-DLBCL)。

40.一种治疗患者的疾病的方法,其中所述疾病选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)和华氏巨球蛋白血症(WM),所述方法包括:

i)在约8周至约9周的第一时段向所述患者施用约20mg/天至约50mg/天的第一剂量的(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;以及

ii)在所述第一时段之后出现的第二时段向所述患者施用第二剂量的所述(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐,所述第二剂量为约2.5mg/天或更少。

41.一种治疗患者的疾病的方法,其中所述疾病选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)和华氏巨球蛋白血症(WM),所述方法包括:

i)在约8周至约9周的第一时段向所述患者施用约20mg/天至约50mg/天的第一剂量的

(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;以及

ii)在所述第一时段之后出现的第二时段向所述患者施用第二剂量的所述(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐,所述第二剂量为约20mg/周至约50mg/周。

42.一种治疗患者的疾病的方法,其中所述疾病选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)和华氏巨球蛋白血症(WM),所述方法包括:

i)在约8周的第一时段向所述患者施用约20mg/天的第一剂量的(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;以及

ii)在所述第一时段之后出现的第二时段向所述患者施用第二剂量的所述(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐,所述第二剂量为约2.5mg/天。

43.一种治疗患者的疾病的方法,其中所述疾病选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)和华氏巨球蛋白血症(WM),所述方法包括:

i)在约8周的第一时段向所述患者施用约20mg/天的第一剂量的(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;以及

ii)在所述第一时段之后出现的第二时段向所述患者施用第二剂量的所述(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐,所述第二剂量为约20mg/周。

44.一种治疗患者的疾病的方法,其中所述疾病与PI3Kδ激酶的异常表达或活性相关,所述方法包括:

i)在约2周至约12周的第一时段向所述患者施用约3mg/天至约50mg/天的第一剂量的PI3Kδ抑制剂;以及

ii)在所述第一时段结束时向所述患者施用第二剂量的所述PI3Kδ抑制剂,所述第二剂量小于所述第一剂量并且介于约2.5mg/天与约7.5mg/天之间;并且

其中所述第二剂量在所述第一时段之后出现的第二时段期间施用。

45.如权利要求44所述的方法,其中所述第二剂量为约3.0mg/天至约7.0mg/天。

46.如权利要求44所述的方法,其中所述第二剂量为约4.0mg/天至约6.0mg/天。

47.如权利要求44所述的方法,其中所述第二剂量为约5.0mg/天。

48.如权利要求44至47中任一项所述的方法,其中所述PI3Kδ抑制剂为(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐。

49.如权利要求44至48中任一项所述的方法,其中所述疾病选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)和华氏巨球蛋白血症(WM)。

50.如权利要求49所述的方法，其中所述边缘区淋巴瘤(MZL)选自结节外MZL、结节性MZL、脾MZL和未知MZL亚型。

51.如权利要求49所述的方法，其中所述霍奇金淋巴瘤(HL)选自经典霍奇金淋巴瘤(HL)和结节性淋巴细胞为主型HL。

52.如权利要求49所述的方法，其中所述弥漫性大B细胞淋巴瘤选自活化的B细胞样(ABC)弥漫性大B细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)和生发中心B细胞(GCB)弥漫性大B细胞淋巴瘤(GCB-DLBCL)。

治疗PI3K相关病症的给药方案

技术领域

[0001] 本申请提供使用吡唑并嘧啶衍生物治疗PI3Kδ相关病症的方法。

背景技术

[0002] 通过B细胞受体(BCR)的组成型信号传导在人B细胞恶性肿瘤的发病机理中发挥关键作用(Gururajan M.等人,The Journal of Immunology,2006;176(10):5715-5719)并且造成I类磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)的下游活化(Benschop R.J.,Cambier J.C.,Current Opinion in Immunology,1999;11(2):143-151;So L.,Fruman D.A.The Biochemical Journal,2012;442(3):465-481)。I类PI3K为异二聚脂质激酶,其由调节性(p85或p101)和催化性(p110)亚基构成(Chalhoub N.等人,Annual review of pathology,2009;4:127-150)。4种组织特异性p110亚基同工型(IA类:α、β和δ;IB类:γ)各自为相应PI3K同工型赋予独特的生理功能,包括胰岛素信号传导和血管生成(PI3Kα)(Foukas L.C.等人,Nature,2006;441:366;Knight Z.A.等人,Cell,2006;125(4):733-747;以及Graupera M.等人,Nature,2008;453:662)、血小板功能和血栓形成(PI3Kβ)(Jackson S.P.等人,Nature Medicine,2005;11:507),以及白细胞功能和炎症(PI3Kγ)(Hirsch E.等人,Thrombosis and Haemostasis,2006;95(1):29-35)。PI3Kδ同工型用作调控B细胞生长和存活的信号传导网络中的关键节点,并且其异常活化是B细胞的恶性转化中的关键事件(Kang S.等人,Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2005;102(3):802-807;Puri K.D.,Gold M.R.,Frontiers in Immunology,2012;3:256)。实质性相互连结存在于BCR与PI3Kδ介导的信号传导网络和对调控B细胞存活和增殖而言重要的其他网络之间,包括Janus激酶信号转导因子和转录(JAK/STAT)途径活化因子(Lam L.T.等人,Blood,2008;111(7):3701-3713;Rui L.等人,Proceedings of the National Academy of Sciences,2016;113(46):E7260-E7267),提示在B细胞恶性肿瘤中的潜在增效或协同治疗效果。

[0003] 患有复发或难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)的患者的预后一般不良。例如,患有复发的滤泡性淋巴瘤(FL)(最常见的惰性NHL亚型)的患者的5年整体存活(OS)率仅为50%(Casulo C.等人,Journal of Clinical Oncology,2015;33(23):2516-2522)。患有复发的侵袭性NHL亚型的患者的预后更差,其中经历一线和二线解救方案失败的患有复发的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的患者的中值存活期分别为3.6个月和4.4个月(Van Den Neste E.等人,Bone Marrow Transplant,2016;51(1):51-57)。治疗复发的B细胞NHL的当前指南根据亚型而不同并且包括化学或放射免疫疗法、使用小分子激酶抑制剂的靶向疗法或免疫调节疗法(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCNGuidelines®).B-cell Lymphomas.第7版.2017;2017;Tilly H.等人,Annals of Oncology,2015;26(增刊_5):v116-v125;Dreyling M.等人,Annals of Oncology,2016;27(增刊_5):v83-v90;Dreyling M.等人,Annals of Oncology,2017;28(增刊_4):iv62-iv71)。除了全身疗法之外,自体或同种异体干细胞移植(SCT)也常用于治疗患有复发的B细胞NHL的患者并且同种

异体SCT被认为是这些患者的唯一治疗选择(Wudhikarn K.等人Biology of Blood and Marrow Transplantation,2011;17(10):1497-1504;Avivi I.等人,British Journal of Haematology,2009;147(5):719-728;Klyuchnikov E.等人,Bone Marrow Transplant,2014;49(1):1-7;Hamadani M.等人,Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.2009;15(5):547-553)。

[0004] PI3K同工型因子的差异组织分布导致其不同的生物功能。PI3Kα或PI3Kβ的基因消融造成胚胎死亡,表明PI3Kα和PI3Kβ至少在发育期间具有必需且非冗余的功能(Vanhaesebroeck等人,2005)。相比之下,缺少PI3Kγ和PI3Kδ的小鼠是能活的、能生育的并且具有正常寿命,尽管它们显示出改变的免疫系统。PI3Kγ缺乏导致巨噬细胞和中性粒细胞向炎症部位的募集削弱以及T细胞的活化削弱(Sasaki等人,Science,2000,287(5455):1040-6)。PI3Kδ突变小鼠在B细胞信号传导中具有特定缺陷,由此导致在抗原刺激之后B细胞发育的削弱和抗体反应的减弱(Clayton等人,J Exp Med.2002,196(6):753-63;Jou等人,Mol Cell Biol.2002,22(24):8580-91;Okkenhaug等人,Science,2002,297(5583):1031-4)。

[0005] PI3Kγ和PI3Kδ突变小鼠的表型提示这些酶在炎症和其他基于免疫的疾病中起作用并且这在临床前模型中得到证实。PI3Kγ突变小鼠在类风湿性关节炎(RA)和哮喘的小鼠模型中基本上被保护免于疾病(Camps等人,Nat Med.2005,11(9):936-43;Thomas等人,Eur J Immunol.2005,35(4):1283-91)。另外,显示用PI3Kγ的选择性抑制剂治疗野生型小鼠在全身性狼疮肾炎(SLE)的MRL-lpr模型中减轻肾小球肾炎并延长存活并且在RA模型中抑制关节炎症和损伤(Barber等人,Nat Med.2005,11(9):933-5;Camps等人,2005)。类似地,用PI3Kδ的选择性抑制剂治疗的PI3Kδ突变小鼠和野生型小鼠已显示在小鼠哮喘模型中具有减轻的过敏性气道炎症和高反应性(Ali等人,Nature.2004,431(7011):1007-11;Lee等人,FASEB J.2006,20(3):455-65)并且在RA模型中具有减轻的疾病(Randis等人,Eur.J.Immunol.,2008,38(5):1215-24)。

[0006] 已显示B细胞增殖在炎症性自身免疫疾病的发展过程中发挥重要作用(Puri,Frontiers in Immunology(2012),3(256),1-16;Walsh,Kidney International(2007)72,676-682)。例如,B细胞支持T细胞自体反应性,其为炎症性自身免疫疾病的重要组分。B细胞一旦活化并成熟,便可以运输至炎症部位并募集炎症性细胞或分化成浆母细胞。因此,B细胞的活性可通过靶向B细胞刺激性细胞因子、B细胞表面受体或通过B细胞耗尽而受到影响。利妥昔单抗(Rituximab)-针对B细胞表面受体CD20的IgG1κ小鼠/人嵌合单克隆抗体-已显示耗尽CD20+B细胞。已显示利妥昔单抗的使用在治疗特发性血小板减少性紫癜、自身免疫溶血性贫血或血管炎中具有功效。例如,用利妥昔单抗进行治疗在患有抗中性粒细胞胞质抗体相关(ANCA)的全身性血管炎(AASV)的患者中造成疾病的缓解,表明外周B细胞耗尽(Walsh,2007;Lovric,Nephrol Dial Transplant(2009)24:179-185)。类似地,据报道,在用利妥昔单抗治疗之后,在患有混合型冷球蛋白血症血管炎的三分之一至三分之二的患者中有完全反应,包括表现出对其他治疗有抗性或不耐受的严重型血管炎的患者(Cacoub,Ann Rheum Dis2008;67:283-287)。类似地,已显示利妥昔单抗在治疗患有特发性血小板减少性紫癜(或免疫性血小板减少性紫癜)(Garvey,British Journal of Haematology,

(2008)141,149-169;Godeau,Blood(2008),112(4),999-1004;Medeo,European Journal of Haematology,(2008)81,165-169)和自身免疫溶血性贫血(Garvey,British Journal of Haematology,(2008)141,149-169)的患者中具有功效。

[0007] PI3Kδ信号传导依赖于B细胞存活、迁移和活化(Puri,Frontiers in Immunology,2012,3(256),1-16,第1-5页;以及Clayton,J Exp Med,2002,196(6):753-63)。例如,PI3Kδ是由B细胞受体驱动的抗原依赖性B细胞活化所需的。通过阻断B细胞粘附、存活、活化和增殖,PI3Kδ抑制可以削弱B细胞激活T细胞的能力,从而防止其活化并减少自身抗体和促炎症性细胞因子的分泌。因此,通过其抑制B细胞活化的能力,PI3Kδ抑制剂将预期治疗B细胞介导的疾病,所述疾病可用诸如通过利妥昔单抗使B细胞耗尽的类似方法治疗。实际上,已显示PI3Kδ抑制剂对各种自身免疫疾病的小鼠模型有用,所述疾病也可用利妥昔单抗治疗,诸如关节炎(Puri(2012))。此外,先天样B细胞(innate-like B cell)(其与自身免疫性有关)对PI3Kδ活性敏感,因为MZ和B-1细胞几乎不存在于缺少p110δ基因的小鼠中(Puri(2012)。PI3Kδ抑制剂可以减少MZ和B-1细胞的运输和活化,其与自身免疫疾病有关。

[0008] 除了它们在炎症性疾病中的潜在作用之外,所有四种I类PI3K同工型均可在癌症中发挥作用。编码p110α的基因常常在包括乳腺、前列腺、结肠和子宫内膜的常见癌症中突变(Samuels等人,Science,2004,304(5670):554;Samuels等人,Curr Opin Oncol.2006,18(1):77-82)。80%的这些突变由酶的螺旋或激酶结构域中的三个氨基酸取代中的一个表示并且造成激酶活性的显著上调,从而导致细胞培养物和动物模型中的致癌性转化(Kang等人,Proc Natl Acad Sci U S A.2005,102(3):802-7;Bader等人,Proc Natl Acad Sci U S A.2006,103(5):1475-9)。尚未在其他PI3K同工型中鉴定到此类突变,尽管有证据表明它们可以促进恶性肿瘤的发展和进展。在急性原粒细胞性白血病(acute myeloblastic leukemia)中观察到PI3Kδ的一致过表达(Sujobert等人,Blood,2005,106(3):1063-6)并且PI3Kδ的抑制剂可以防止白血病细胞的生长(Billottet等人,Oncogene.2006,25(50):6648-59)。PI3Kγ的表达增加见于慢性骨髓性白血病中(Hickey等人,J Biol Chem.2006,281(5):2441-50)。还在脑、结肠和膀胱的癌症中观察到PI3Kβ、PI3Kγ和PI3Kδ表达的改变(Benistant等人,Oncogene,2000,19(44):5083-90;Mizoguchi等人,Brain Pathol.2004,14(4):372-7;Knobbe等人,Neuropathol Appl Neurobiol.2005,31(5):486-90)。此外,已显示这些同工型在细胞培养物中均为致癌的(Kang等人,2006)。

[0009] 利妥昔单抗的引入改善患有B细胞NHL的患者的治疗结果(Chao M.P.,Cancer Management and Research.2013;5:251-269;Nandagopal L.,Mehta A.,Expert Review of Hematology,2017;10(3):259-273)。对于经历利妥昔单抗抗性和/或复发或难治性疾病的患者,PI3K抑制剂类已显示出前景,但临床使用受到毒性的限制。举例来说,第一类PI3Kδ选择性抑制剂艾代拉里斯(idelalisib)与相当大的毒性,包括肝毒性(CoutréS.E.等人,Leukemia&Lymphoma,2015;56(10):2779-2786;Gopal A.,Graf S.,Expert opinion on pharmacotherapy,2016;17(2):265-274)以及增高的机会性感染风险(Lampson B.L.等人,Blood,2016;128(2):195-203)有关,并且需要频繁监测。同样地,靶向其他PI3K同工型的治疗具有相应的风险(例如,高血糖和高血压)(Burris H.A.等人,Journal of Clinical Oncology,2014;32(15_增刊):2513-2513;ALIQOPA™.(copanlisib)for injection,for intravenous use.U.S.Whippany,NJ:Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.;2017;

Patnaik A.等人,Annals of Oncology,2016;27(10):1928-1940;Dreyling M.等人,Journal of Clinical Oncology,2017;35(35):3898-3905)。因此,对于在此难于治疗的患者群中具有改善的安全性概况的有效疗法仍存在未满足的需要。

发明内容

[0010] 本申请尤其提供一种治疗患者的疾病的方法,其中所述疾病与PI3Kδ激酶的异常表达或活性相关,所述方法包括:

[0011] i)在约2周至约12周的第一时段向患者施用约3mg/天至约50mg/天的第一剂量的PI3Kδ抑制剂;以及

[0012] ii)在第一时段结束时向患者施用第二剂量的PI3Kδ抑制剂,所述第二剂量小于第一剂量并且为:

[0013] (a)约2.5mg/天或更少;或

[0014] (b)约50mg/周或更少;

[0015] 并且其中第二剂量在第一时段之后出现的第二时段期间施用。

[0016] 本发明的一个或多个实施方案的细节在附图和以下描述中阐述。本发明的其他特征、目标和优点将由描述和附图以及权利要求显而易知。

附图说明

[0017] 图1A-1B示出在稳态下的(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(即化合物1C)的PK。图1A:化合物1C给药的PK。图1B:化合物1C AUC的剂量-反应关系。AUC:曲线下面积;AUC_{0-T}:血浆浓度-时间曲线下面积;IC_{50}:半最大抑制浓度;IC_{90}:90%最大抑制浓度;PK:药代动力学;QD:每日一次。

[0018] 图2示出在靶病变尺寸上与基线相比的单一疗法最佳百分比变化。*由于在基线处不可测量的疾病或基线后靶病变测量无效而不示出患有DLBCL的3名患者、患有MZL的2名患者和患有MCL的1名患者的数据。†在靶病变尺寸上与基线相比的最佳百分比变化>100%。IB:3名患有MCL的患者在研究之前已接受依鲁替尼(ibrutinib),其中2名患者实现CR或PR的最佳总反应。DLBCL:弥漫性大B细胞淋巴瘤;FL:滤泡性淋巴瘤;MCL:套细胞淋巴瘤;MZL:边缘区淋巴瘤。

[0019] 图3示出化合物1C单一疗法治疗的持续时间。AE:不良事件;DLBCL:弥漫性大B细胞淋巴瘤;FL:滤泡性淋巴瘤;MCL:套细胞淋巴瘤;MZL:边缘区淋巴瘤;PD:进行性疾病;QW:每周一次。

[0020] 图4示出在稳态下磷酸化AKT的平均抑制百分比。每日一次给予化合物1C并且在周期1的第15天,在化合物1C治疗之后添加至患者全血中的SU-DHL细胞中通过流式细胞术测量磷酸化AKT(pAKT;Ser473)的水平。

[0021] 图5A-5B示出在接受化合物1C单一疗法的患者中随时间的ALT(图5A)和AST(图5B)。ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶;QD:每日一次;ULN:正常值上限。

[0022] 图6示出在感兴趣的NHL亚型(DLBCL、FL、MCL、MZL)中实现反应的化合物1C单一疗法时间。DLBCL:弥漫性大B细胞淋巴瘤;FL:滤泡性淋巴瘤;MCL:套细胞淋巴瘤;MZL:边缘区

淋巴瘤。

[0023] 图7示出实现化合物1C单一疗法的完全反应的患者的代表性正电子发射断层扫描(PET)图像。患者<65岁,其中套细胞淋巴瘤没有累及骨髓(靶病变,98mm×58mm)并且已接受1次先前治疗(R-HyperCVAD)。用化合物1C治疗,30mg,每日一次;在第9周实现完全反应。

具体实施方式

[0024] 本申请提供治疗患者的疾病的方法,其中所述疾病与PI3Kδ激酶的异常表达或活性相关,所述方法包括:

[0025] i)在约2周至约12周的第一时段向患者施用约3mg/天至约50mg/天的第一剂量的PI3Kδ抑制剂;以及

[0026] ii)在第一时段结束时向患者施用第二剂量的PI3Kδ抑制剂,所述第二剂量小于第一剂量并且为:

[0027] (a)约2.5mg/天或更少;或

[0028] (b)约50mg/周或更少;

[0029] 并且其中第二剂量在第一时段之后出现的第二时段期间施用。

[0030] 本申请还提供治疗患者的疾病的方法,其中所述疾病与PI3Kδ激酶的异常表达或活性相关,所述方法包括:

[0031] i)在约2周至约12周的第一时段向患者施用约3mg/天至约50mg/天的第一剂量的PI3Kδ抑制剂;以及

[0032] ii)在第一时段结束时向患者施用第二剂量的PI3Kδ抑制剂,所述第二剂量小于第一剂量并且为约7.5mg/天或更少;

[0033] 并且其中第二剂量在第一时段之后出现的第二时段期间施用。

[0034] 如本文所用,术语“第一时段”是指向患者施用第一剂量的PI3Kδ抑制剂的时段。

[0035] 在一些实施方案中,第一时段从向患者初始施用第一剂量的PI3Kδ抑制剂时开始。

[0036] 如本文所用,术语“第二时段”是指向患者施用第二剂量的PI3Kδ抑制剂的时段。

[0037] 在一些实施方案中,第二时段从向患者初始施用第二剂量的PI3Kδ抑制剂时开始。

[0038] 在一些实施方案中,向患者初始施用第二剂量的PI3Kδ抑制剂的时间(即,第二时段的开始)在第一时段结束的2周内,例如第一时段结束的1周内、6天内、5天内、4天内、3天内、2天内或1天内。

[0039] 在一些实施方案中,第二时段持续任何时间长度,例如直到治疗结束。

[0040] 在一些实施方案中,第一剂量各自以单一、每日一次剂量施用。

[0041] 在一些实施方案中,第一剂量各自以单一、每日一次口服剂量施用。

[0042] 在一些实施方案中,第一剂量为约5mg/天至约50mg/天,例如约5mg/天至约40mg/天、约5mg/天至约30mg/天、约5mg/天至约20mg/天、约5mg/天至约10mg/天、约10mg/天至约40mg/天、约10mg/天至约30mg/天、约10mg/天至约20mg/天、约20mg/天至约40mg/天、约20mg/天至约30mg/天,或约20mg/天至约40mg/天。

[0043] 在一些实施方案中,第一剂量为约50mg/天、约45mg/天、约40mg/天、约30mg/天、约20mg/天、约15mg/天、约10mg/天或约5mg/天。

[0044] 在一些实施方案中,第一剂量为约18mg/天至约22mg/天。

[0045] 在一些实施方案中，第一剂量为约18mg/天至约22mg/天并且以单一、每日一次(即QD)剂量施用。

[0046] 在一些实施方案中，第一剂量为约18mg/天至约22mg/天并且以单一、每日一次(即QD)口服剂量施用。

[0047] 在一些实施方案中，第一剂量为约20mg/天。

[0048] 在一些实施方案中，第一剂量为约20mg/天并且以单一、每日一次(即QD)剂量施用。

[0049] 在一些实施方案中，第一剂量为约20mg/天并且以单一、每日一次(即QD)口服剂量施用。

[0050] 在一些实施方案中，第一剂量为约10mg/天。

[0051] 在一些实施方案中，第一剂量为约10mg/天并且以单一、每日一次(即QD)剂量施用。

[0052] 在一些实施方案中，第一剂量为约10mg/天并且以单一、每日一次(即QD)口服剂量施用。

[0053] 在一些实施方案中，第一时段为约3周至约11周，例如约8周至约12周、约4周至约10周、约5周至约9周，或约8周至约9周。在一些实施方案中，第一时段为约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周或约12周。

[0054] 在一些实施方案中，第一时段为约8周至约9周。

[0055] 在一些实施方案中，第一时段为约8周。

[0056] 在一些实施方案中，第一时段为约9周。

[0057] 在一些实施方案中，第一剂量在第一时段期间减少。

[0058] 在一些实施方案中，第一剂量从约3mg/天至约50mg/天减少至约3mg/天至约30mg/天、约3mg/天至约20mg/天、约3mg/天至约15mg/天、约3mg/天至约10mg/天、约3mg/天至约7mg/天，或约3mg/天至约5mg/天。

[0059] 在一些实施方案中，第一剂量在第一时段期间从约3mg/天至约50mg/天减少至约3mg/天至约7mg/天。

[0060] 在一些实施方案中，第一剂量在第一时段期间从约50mg/天减少至约30mg/天、约20mg/天、约15mg/天、约10mg/天、约5mg/天、约2mg/天或约1mg/天。

[0061] 在一些实施方案中，第一剂量在第一时段期间从约20mg/天减少至约15mg/天、约10mg/天、约5mg/天、约2mg/天或约1mg/天。

[0062] 在一些实施方案中，第二剂量各自以单一、每日一次(QD)剂量或以单一、每周一次(QW)剂量施用。

[0063] 在一些实施方案中，第二剂量各自以单一、每日一次(QD)剂量施用。

[0064] 在一些实施方案中，第二剂量各自以单一、每周一次(QW)剂量施用。

[0065] 在一些实施方案中，第二剂量各自以单一、每日一次(QD)口服剂量或以单一、每周一次(QW)口服剂量施用。

[0066] 在一些实施方案中，第二剂量各自以单一、每日一次(QD)口服剂量施用。

[0067] 在一些实施方案中，第二剂量各自以单一、每周一次(QW)口服剂量施用。

[0068] 在一些实施方案中，第二剂量为约5.0mg/天或更少，例如约5.0mg/天、约4.0mg/

天、约3.0mg/天、约2.5mg/天、约2.0mg/天、约1.75mg/天、约1.5mg/天、约1.25mg/天或约1.0mg/天。

[0069] 在一些实施方案中，第二剂量为约2.5mg/天至约7.5mg/天。

[0070] 在一些实施方案中，第二剂量为约3.0mg/天至约7.0mg/天。

[0071] 在一些实施方案中，第二剂量为约4.0mg/天至约6.0mg/天。

[0072] 在一些实施方案中，第二剂量为约5.0mg/天。

[0073] 在一些实施方案中，第二剂量为约4.0mg/天至约6.0mg/天并且以单一、每日一次(QD)剂量施用。

[0074] 在一些实施方案中，第二剂量为约5.0mg/天并且以单一、每日一次(QD)剂量施用。

[0075] 在一些实施方案中，第二剂量为约4.0mg/天至约6.0mg/天并且以单一、每日一次(QD)口服剂量施用。

[0076] 在一些实施方案中，第二剂量为约5.0mg/天并且以单一、每日一次(QD)口服剂量施用。

[0077] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约5.0mg/天或更少减少。

[0078] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约5.0mg/天或更少减少至约2.5mg/天或更少、2.0mg/天或更少、约1.75mg/天或更少、约1.5mg/天或更少、约1.25mg/天或更少，或约1.0mg/天或更少。

[0079] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约5.0mg/天减少至约2.5mg/天、2.0mg/天、约1.75mg/天、约1.5mg/天、约1.25mg/天或约1.0mg/天。

[0080] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约5.0mg/天减少至约0.75mg/天至约1.25mg/天。

[0081] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约5.0mg/天减少至约1.25mg/天。

[0082] 在一些实施方案中，第二剂量从约5.0mg/天减少至约2.0mg/天、约1.5mg/天、约1.25mg/天或约1.0mg/天。

[0083] 在一些实施方案中，第二剂量从约5.0mg/天减少至约1.0mg/天。

[0084] 在一些实施方案中，第二剂量为约2.5mg/天或更少，例如约2.5mg/天、约2.0mg/天、约1.75mg/天、约1.5mg/天、约1.25mg/天或约1.0mg/天。

[0085] 在一些实施方案中，第二剂量为约1.0mg/天至约2.5mg/天，例如约1.0mg/天至约2.0mg/天、约1.0mg/天至约1.5mg/天，或约1.0mg/天至约1.25mg/天。

[0086] 在一些实施方案中，第二剂量为约2mg/天至约2.5mg/天。

[0087] 在一些实施方案中，第二剂量为约2.5mg/天。

[0088] 在一些实施方案中，第二剂量为约2mg/天至约2.5mg/天并且以单一、每日一次(QD)剂量施用。

[0089] 在一些实施方案中，第二剂量为约2.5mg/天并且以单一、每日一次(QD)剂量施用。

[0090] 在一些实施方案中，第二剂量为约2mg/天至约2.5mg/天并且以单一、每日一次(QD)口服剂量施用。

[0091] 在一些实施方案中，第二剂量为约2.5mg/天并且以单一、每日一次(QD)口服剂量施用。

[0092] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约2.5mg/天或更少减少。

[0093] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约2.5mg/天或更少减少至约2.0mg/天或更少、约1.75mg/天或更少、约1.5mg/天或更少、约1.25mg/天或更少，或约1.0mg/天或更少。

[0094] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约2.5mg/天减少至约2.0mg/天、约1.75mg/天、约1.5mg/天、约1.25mg/天或约1.0mg/天。

[0095] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约2.5mg/天减少至约1.25mg/天。

[0096] 在一些实施方案中，第二剂量从约2.5mg/天减少至约2.0mg/天、约1.5mg/天、约1.25mg/天或约1.0mg/天。

[0097] 在一些实施方案中，第二剂量从约2.5mg/天减少至约1.0mg/天。

[0098] 在一些实施方案中，第二剂量的减少剂量以单一、每日一次(QD)剂量施用。

[0099] 在一些实施方案中，第二剂量的减少剂量以单一、每日一次(QD)口服剂量施用。

[0100] 在一些实施方案中，第二剂量为约50mg/周或更少，例如约40mg/周或更少、约30mg/周或更少、约20mg/周或更少、约10mg/周或更少、约5mg/周或更少、约2mg/周或更少，或约1mg/周或更少。

[0101] 在一些实施方案中，第二剂量为约5mg/周至约50mg/周，例如约5mg/周至约40mg/周、约5mg/周至约30mg/周、约5mg/周至约20mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约10mg/周至约40mg/周、约10mg/周至约30mg/周、约10mg/周至约20mg/周、约20mg/周至约40mg/周、约20mg/周至约30mg/周，或约30mg/周至约40mg/周。

[0102] 在一些实施方案中，第二剂量为约18mg/周至约20mg/周。

[0103] 在一些实施方案中，第二剂量为约20mg/周。

[0104] 在一些实施方案中，第二剂量为约18mg/周至约20mg/周并且以单一、每周一次(QW)剂量施用。

[0105] 在一些实施方案中，第二剂量为约20mg/周并且以单一、每周一次(QW)剂量施用。

[0106] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约50mg/周或更少减少。

[0107] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约50mg/周或更少减少至约40mg/周或更少、约30mg/周或更少、约20mg/周或更少、约10mg/周或更少、约5mg/周或更少、约2mg/周或更少，或约1mg/周或更少。

[0108] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约5mg/周至约50mg/周减少至约5mg/周至约40mg/周、约5mg/周至约30mg/周、约5mg/周至约20mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约10mg/周至约40mg/周、约10mg/周至约30mg/周、约10mg/周至约20mg/周、约20mg/周至约40mg/周、约20mg/周至约30mg/周，或约30mg/周至约40mg/周。

[0109] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约50mg/周减少至约40mg/周、约30mg/周、约20mg/周、约10mg/周或约5mg/周。

[0110] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约20mg/周减少至约10mg/周。

[0111] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约20mg/周减少至约10mg/周。

[0112] 在一些实施方案中，第二剂量在第二时段期间从约10mg/周减少至约5mg/周。

[0113] 在一些实施方案中，第二剂量的减少剂量以单一、每周一次(QW)剂量施用。

[0114] 在一些实施方案中，患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状。如本文所用，本文所述的TEAE的严重程度使用Common

Terminology Criteria for Adverse Events 4.03版来评估,其公开内容以引用方式整体并入本文。

[0115] 在一些实施方案中,患者已被鉴定为在第一时段期间表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状。

[0116] 在一些实施方案中,当患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状时,第一剂量从约3mg/天至约50mg/天减少至约3mg/天至约30mg/天、约3mg/天至约20mg/天、约3mg/天至约15mg/天、约3mg/天至约10mg/天、约3mg/天至约7mg/天,或约3mg/天至约5mg/天。

[0117] 在一些实施方案中,当患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状时,第一剂量在第一时段期间从约50mg/天减少至约30mg/天、约20mg/天、约15mg/天、约10mg/天、约5mg/天、约2mg/天或约1mg/天。

[0118] 在一些实施方案中,当患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状时,第一剂量在第一时段期间从约20mg/天减少至约15mg/天、约10mg/天、约5mg/天、约2mg/天或约1mg/天。

[0119] 在一些实施方案中,当患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状时,第一剂量从约20mg/天减少至约10mg/天。

[0120] 在一些实施方案中,当患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状时,第一剂量从约20mg/天减少至约5mg/天。

[0121] 在一些实施方案中,当患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状时,第一剂量从约10mg/天减少至约5mg/天。

[0122] 在一些实施方案中,本文提供的方法还包括当患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状时,停止施用第一剂量。

[0123] 在一些实施方案中,患者已被鉴定为在第二时段期间表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状。

[0124] 在一些实施方案中,当患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状时,第二剂量在第二时段期间从约3mg/天至约50mg/天减少至约3mg/天至约30mg/天、约3mg/天至约20mg/天、约3mg/天至约15mg/天、约3mg/天至约10mg/天、约3mg/天至约7mg/天,或约3mg/天至约5mg/天。

[0125] 在一些实施方案中,当患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状时,第二剂量在第二时段期间从约50mg/周减少至约40mg/周、约30mg/周、约20mg/周、约10mg/周、约5mg/周、约2mg/周或约1mg/周。

[0126] 在一些实施方案中,当患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状时,第二剂量在第二时段期间从约50mg/周或更少减少至约40mg/周或更少、约30mg/周或更少、约20mg/周或更少、约10mg/周或更少、约5mg/周或更少、约2mg/周或更少,或约1mg/周或更少。

[0127] 在一些实施方案中,当患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状时,第二剂量在第二时段期间从约20mg/周减少至约10mg/周或更少。

[0128] 在一些实施方案中,当患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间

出现的不良事件(TEAE)相关的症状时，第二剂量在第二时段期间从约20mg/周减少至约5mg/周或更少。

[0129] 在一些实施方案中，当患者已被鉴定为表现出一种或多种与一个或多个治疗期间出现的不良事件(TEAE)相关的症状时，第二剂量在第二时段期间从约10mg/周减少至约5mg/周或更少。

[0130] 在一些实施方案中，一个或多个治疗期间出现的不良事件包括以下中的一个或多个：腹泻/结肠炎、恶心、疲劳、皮疹、中性粒细胞减少、发热、低血压、败血症、呼吸衰竭、肺实质发炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、高血压、高血糖、腹痛、支气管炎、脱水、血小板减少、咳嗽、呕吐、食欲减退、流泪增加、口腔疱疹、心动过速、脊髓压迫、顽固性疼痛、碱性磷酸酶升高、转氨酶升高、高脂血症、高钙血症、眩晕、脱发、便秘、体液过多、头疼、低钾血症、盗汗、脑病、心房扑动、心房颤动和呼吸困难。

[0131] 在一些实施方案中，与一个或多个治疗期间出现的不良事件相关的症状是与以下中的一个或多个相关的症状：腹泻/结肠炎、恶心、疲劳、皮疹、中性粒细胞减少、发热、低血压、败血症、呼吸衰竭、肺实质发炎、肺炎、高血压、高血糖、腹痛、支气管炎、脱水、血小板减少、咳嗽、呕吐、食欲减退、流泪增加、口腔疱疹、心动过速、脊髓压迫、顽固性疼痛、碱性磷酸酶升高、转氨酶升高、高脂血症、高钙血症、眩晕、脱发、便秘、体液过多、头疼、低钾血症、盗汗、脑病、心房扑动、心房颤动和呼吸困难。

[0132] 在一些实施方案中，一个或多个治疗期间出现的不良事件包括以下中的一个或多个：腹泻/结肠炎、恶心、疲劳、皮疹、咳嗽、呕吐、眩晕、发热、低钾血症、腹痛、便秘、食欲减退、盗汗、搔痒、背痛、寒战、白细胞减少、中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、血小板减少和贫血。

[0133] 在一些实施方案中，一个或多个治疗期间出现的不良事件包括腹泻/结肠炎和皮疹中的一个或多个。

[0134] 在一些实施方案中，腹泻/结肠炎包括以下中的一个或多个：腹泻、结肠炎、小肠结肠炎、胃肠炎、显微镜下结肠炎和巨细胞病毒结肠炎。

[0135] 在一些实施方案中，皮疹包括以下中的一个或多个：剥脱性皮炎、皮疹、红斑疹、斑点状皮疹、斑丘疹、瘙痒性皮疹、剥脱性皮疹、全身性皮疹、流行性皮疹和脓疱疹。

[0136] 在一些实施方案中，中性粒细胞减少包括发热性中性粒细胞减少。在一些实施方案中，转氨酶升高包括丙氨酸转氨酶(ALT)升高、天冬氨酸转氨酶(AST)升高或其组合。

[0137] 如本文所用，术语“接触”是指在体外系统或体内系统中使所指示的部分集合在一起。例如，PI3K与本文所述的PI3Kδ抑制剂化合物的“接触”包括向具有PI3K的个体或患者诸如人施用本文所述的化合物，以及例如将本文所述的化合物引入包含含有PI3K的细胞或纯化制剂的样品中。

[0138] 在一些实施方案中，PI3Kδ抑制剂是2010年6月28日提交的美国专利公布US 2011/0015212、2013年8月31日提交的美国专利公布2013/0059835、2010年12月17日提交的美国专利公布2011/0183985、2011年12月19日提交的美国专利公布2012/0157430、2014年2月28日提交的美国专利公布2014/0249132或2016年2月26日提交的美国专利公布2016/0257689的化合物，所述专利公布各自以引用方式整体并入本文。

[0139] 在一些实施方案中，PI3Kδ抑制剂通过2010年6月28日提交的美国专利公布US

2011/0015212、2013年8月31日提交的美国专利公布2013/0059835、2010年12月17日提交的美国专利公布2011/0183985或2011年12月19日提交的美国专利公布2012/0157430、2014年2月28日提交的美国专利公布2014/0249132或2016年2月26日提交的美国专利公布2016/0257689中的方法制备，所述专利公布各自以引用方式整体并入本文。

[0140] 在一些实施方案中，PI3Kδ抑制剂选自：

[0141] 4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯烷-2-酮；以及

[0142] 5-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮；

[0143] 或其药学上可接受的盐。

[0144] 在一些实施方案中，PI3Kδ抑制剂为4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯烷-2-酮或其药学上可接受的盐。

[0145] 在一些实施方案中，PI3Kδ抑制剂选自：

[0146] (S)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮；

[0147] (R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮；

[0148] (S)-4-(3-((R)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮；以及

[0149] (R)-4-(3-((R)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮；

[0150] 或其药学上可接受的盐。

[0151] 在一些实施方案中，PI3Kδ抑制剂为4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯烷-2-酮的药学上可接受的盐。

[0152] 在一些实施方案中，PI3Kδ抑制剂选自以下的药学上可接受的盐：

[0153] (S)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮；

[0154] (R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮；

[0155] (S)-4-(3-((R)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮；以及

[0156] (R)-4-(3-((R)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮。

[0157] 在一些实施方案中，PI3Kδ抑制剂为(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮的药学上可接受的盐。

[0158] 在一些实施方案中，PI3Kδ抑制剂为(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐。在一些实施方案中，该盐为(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-

5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮与盐酸的化学计量比为1:1的盐。

[0159] 在一些实施方案中,盐是结晶的(关于用于制备(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐的方法和工艺,参见,例如2016年2月26日提交的美国专利公布2016/0257689。美国专利公布2016/0257689以引用方式整体并入本文。)。

[0160] 在一些实施方案中,4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯烷-2-酮的盐酸盐具有:至少一个、两个、三个、四个或五个XRPD峰,用2-θ表示,选自约11.3°、约16.4°、约21.0°、约23.0°、约28.1°、约31.2°和约32.8°;至少两个XRPD峰,用2-θ表示,选自约11.3°、约16.4°、约21.0°、约23.0°、约28.1°、约31.2°和约32.8°;至少三个XRPD峰,用2-θ表示,选自约11.3°、约16.4°、约21.0°、约23.0°、约28.1°、约31.2°和约32.8°。在一些实施方案中,式I化合物的盐酸盐具有至少四个XRPD峰,用2-θ表示,选自约11.3°、约16.4°、约21.0°、约23.0°、约28.1°、约31.2°和约32.8°。在一些实施方案中,4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯烷-2-酮的盐酸盐具有所有列出的XRPD峰,用2-θ表示,在约11.3°、约16.4°、约21.0°、约23.0°、约28.1°、约31.2°和约32.8°处。在一些实施方案中,4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯烷-2-酮的盐酸盐具有在约207℃下有吸热峰的DSC热谱图。

[0161] 在一些实施方案中,本文所述的盐和化合物是基本上分离的。“基本上分离”是指盐或化合物至少部分地或基本上从形成或检测其的环境中分离。部分分离可以包括,例如,以本文所述的盐形式富集的组合物。基本上分离可以包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本文所述的盐或其盐的组合物。用于分离化合物及其盐的方法是本领域中常规的。

[0162] 在一些实施方案中,PI3Kδ抑制剂为5-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮或其药学上可接受的盐。

[0163] 在一些实施方案中,PI3Kδ抑制剂选自:

[0164] (R)-5-{3-[(R)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮;

[0165] (R)-5-{3-[(S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮;

[0166] (S)-5-{3-[(S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮;以及

[0167] (S)-5-{3-[(R)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮;

[0168] 或其药学上可接受的盐。

[0169] 本文所述的化合物(包括其盐)可以使用已知的有机合成技术制备并且可以根据许多可能的合成路线中的任一个合成。在一些实施方案中,化合物可以如美国专利9,199,982和9,932,341中所述来制备,其各自以引用方式整体并入本文。

[0170] 用于制备本文所述的化合物的反应可以在合适的溶剂中进行,所述溶剂可以容易

地由有机合成领域的技术人员选择。合适的溶剂在进行反应的温度(例如,可以在溶剂的冻结温度至溶剂的沸腾温度范围内的温度)下可以基本上不与起始物质(反应物)、中间体或产物反应。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于具体反应步骤,用于具体反应步骤的合适的溶剂可以由熟练技术人员选择。

[0171] 本文所述的化合物的制备可以涉及各种化学基团的保护与去保护。对保护和去保护的需要以及对适当保护基的选择可以由本领域技术人员容易地确定。保护基的化学特性可以见于例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,Wiley&Sons,Inc.,New York(1999)中,其以引用方式整体并入本文。

[0172] 反应可以根据本领域已知的任何合适的方法监测。例如,产物形成可以通过以下方法监测:光谱手段,诸如核磁共振谱法(例如,^{1}H或^{13}C)、红外光谱法、分光光度测定法(例如,UV-可见光)、质谱法;或层析方法,诸如高效液相层析法(HPLC)、液相层析-质谱法(LCMS)或薄层层析法(TLC)。化合物可以通过包括以下的多种方法由本领域技术人员来纯化:高效液相层析法(HPLC)(“Preparative LC-MS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization”Karl F.Blom,Brian Glass,Richard Sparks,Andrew P.Combs J.Combi.Chem.2004,6(6),874-883,其以引用方式整体并入本文)和正相硅胶层析法。

[0173] 本文所述的化合物可以调节各种激酶中的一种或多种的活性,例如磷酸肌醇3-激酶(PI3K)。术语“调节”是指提高或降低PI3K家族的一个或多个成员的活性的能力。因此,本文所述的化合物可以用于调节PI3K的方法中,通过使PI3K与本文所述的化合物或组合物中的任何一种或多种接触来实现所述调节。在一些实施方案中,本发明的化合物可以充当一种或多种PI3K的抑制剂。在其他实施方案中,本文所述的化合物可以用于通过施用调节量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐来调节需要调节受体的个体中的PI3K的活性。在一些实施方案中,调节是抑制。鉴于癌细胞的生长和存活受到多重信号传导途径的影响,本发明适用于治疗特征为耐药性激酶突变的疾病状态。另外,可组合使用不同激酶抑制剂,它们在活性受到所述抑制剂调节的激酶中表现出不同偏好。此方法可表现出在通过靶向多重信号传导途径治疗疾病状态中的高效性,减小在细胞中出现抗药性的可能性并且降低用于疾病的治疗的毒性。

[0174] 本文所述的PI3Kδ抑制剂可以具有选择性。“选择性”是指与至少一种其他激酶相比,所述化合物分别以较大亲和力或效力结合或抑制激酶。在一些实施方案中,相对于PI3Kγ、PI3Kα和/或PI3Kβ,本文所述的化合物为PI3Kδ的选择性抑制剂。在一些实施方案中,本文所述的化合物为PI3Kδ的选择性抑制剂(例如,相对于PI3Kα、PI3Kβ和PI3Kγ)。在一些实施方案中,选择性可以为至少约2倍、5倍、10倍、至少约20倍、至少约50倍、至少约100倍、至少约200倍、至少约500倍或至少约1000倍。选择性可以通过本领域中常规的方法来测量。在一些实施方案中,选择性可以在各酶的K_m ATP浓度下测试。在一些实施方案中,本文所述的化合物的选择性可以通过与特定PI3K激酶活性相关的细胞测定来确定。

[0175] 本发明化合物结合和/或调节(例如,抑制)的激酶包括PI3K家族的任何成员。在一些实施方案中,PI3K为PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kγ或PI3Kδ。在一些实施方案中,PI3K为PI3Kγ或PI3Kδ。在一些实施方案中,PI3K为PI3Kγ。在一些实施方案中,PI3K为PI3Kδ。在一些实施方案中,PI3K包括突变。突变可以是用一个氨基酸置换另一个氨基酸,或者一个或多个氨基酸

的缺失。在此类实施方案中，突变可以存在于PI3K的激酶结构域中。

[0176] 在本发明方法的一些实施方案中，多于一种本文所述的化合物用于抑制一种激酶(例如，PI3Kγ或PI3Kδ)的活性。

[0177] 在本发明方法的一些实施方案中，多于一种本文所述的化合物用于抑制多于一种激酶，诸如至少两种激酶(例如，PI3Kγ和PI3Kδ)。

[0178] 在本发明方法的一些实施方案中，一种或多种化合物与另一种激酶抑制剂组合使用以抑制一种激酶(例如，PI3Kγ或PI3Kδ)的活性。

[0179] 在本发明方法的一些实施方案中，一种或多种化合物与另一种激酶抑制剂组合使用以抑制多于一种激酶(例如，PI3Kγ或PI3Kδ)的活性，诸如至少两种激酶的活性。

[0180] 本发明的另一方面涉及通过向需要此类治疗的个体施用治疗有效量或剂量的一种或多种本发明的化合物或其药物组合物来治疗个体(例如患者)中的激酶(诸如PI3Kδ)相关疾病或病症的方法。PI3K相关疾病可以包括与PI3K的表达或活性直接或间接相关联的任何疾病、病症或病状，包括过表达和/或异常活性水平。在一些实施方案中，所述疾病可以与Akt(蛋白激酶B)、雷帕霉素的哺乳动物靶标(mTOR)或磷酸肌醇依赖性激酶1(PDK1)相关联。在一些实施方案中，mTOR相关疾病可以是炎症、动脉粥样硬化、牛皮癣、再狭窄、良性前列腺肥大、骨病症、胰腺炎、血管生成、糖尿病性视网膜病、动脉粥样硬化、关节炎、免疫病症、肾病或癌症。PI3K相关疾病还可以包括可以通过调节PI3K活性来预防、改善或治愈的任何疾病、病症或病状。在一些实施方案中，所述疾病的特征为PI3K的异常活性。在一些实施方案中，所述疾病的特征为突变型PI3K。在此类实施方案中，突变可以存在于PI3K的激酶结构域中。

[0181] PI3K相关疾病的实例包括累及系统的基于免疫的疾病，包括例如类风湿性关节炎、过敏症、哮喘、肾小球肾炎、狼疮，或与上述任一者有关的炎症。

[0182] PI3K相关疾病的其他实例包括癌症诸如乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、脑癌、膀胱癌、皮肤癌、子宫癌、卵巢癌、肺癌、胰腺癌、肾癌、胃癌或血液癌。

[0183] 在一些实施方案中，血液癌为急性原粒细胞性白血病(acute myeloblastic leukemia，AML)或慢性骨髓性白血病(CML)，或B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中，B细胞淋巴瘤为弥漫性大B细胞淋巴瘤。

[0184] PI3K相关疾病的其他实例包括肺部疾病，诸如急性肺损伤(ALI)和成人呼吸窘迫综合征(ARDS)。

[0185] PI3K相关疾病的其他实例包括骨关节炎、再狭窄、动脉粥样硬化、骨病症、关节炎、糖尿病性视网膜病、牛皮癣、良性前列腺肥大、炎症、血管生成、胰腺炎、肾病、炎症性肠病、重症肌无力、多发性硬化症或休格伦氏综合征等。

[0186] PI3K相关疾病的其他实例包括自身免疫溶血性贫血、真性红细胞增多症和天疱疮。

[0187] 在一些实施方案中，疾病为非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在一些实施方案中，非霍奇金淋巴瘤(NHL)是复发或难治性NHL或复发性滤泡性NHL。

[0188] 在一些实施方案中，疾病为侵袭性淋巴瘤(例如，生发中心B细胞样(GCB)或活化的B细胞样(ABC))。

[0189] 在一些实施方案中，疾病选自弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病

(CLL)、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞白血病、套细胞淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、结节外边缘区淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、幼淋巴细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、骨髓纤维化、粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿病、脾边缘区淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、浆细胞性白血病、髓外浆细胞瘤、冒烟型骨髓瘤(也称为无症状骨髓瘤)、意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)、活化的B细胞样(ABC)弥漫性大B细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)和生发中心B细胞(GCB)弥漫性大B细胞淋巴瘤(GCB-DLBCL)。

[0190] 在一些实施方案中,疾病为骨髓纤维化。在一些实施方案中,骨髓纤维化选自原发性血小板增多症后骨髓纤维化(PET-MF)、原发性骨髓纤维化(PMF)和真性红细胞增多症后骨髓纤维化(PPV-MF)。在一些实施方案中,骨髓纤维化为原发性血小板增多症后骨髓纤维化(PET-MF)。在一些实施方案中,骨髓纤维化为原发性骨髓纤维化(PMF)。在一些实施方案中,骨髓纤维化为真性红细胞增多症后骨髓纤维化(PPV-MF)。

[0191] 在一些实施方案中,疾病为急性骨髓性白血病。在一些实施方案中,疾病为伯基特淋巴瘤。在一些实施方案中,疾病为活化的B细胞样(ABC)弥漫性大B细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)和生发中心B细胞(GCB)弥漫性大B细胞淋巴瘤(GCB-DLBCL)。

[0192] 在一些实施方案中,疾病选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)和华氏巨球蛋白血症(WM)。

[0193] 在一些实施方案中,边缘区淋巴瘤(MZL)选自结节外MZL、结节性MZL、脾MZL和未知MZL亚型。

[0194] 在一些实施方案中,霍奇金淋巴瘤(HL)选自经典霍奇金淋巴瘤(HL)和结节性淋巴细胞为主型HL。

[0195] 在一些实施方案中,弥漫性大B细胞淋巴瘤选自活化的B细胞样(ABC)弥漫性大B细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)和生发中心B细胞(GCB)弥漫性大B细胞淋巴瘤(GCB-DLBCL)。

[0196] 在一些实施方案中,所述疾病选自自身免疫溶血性贫血、真性红细胞增多症和天疱疮。

[0197] 在一些实施方案中,本申请还提供一种治疗患者的疾病的方法,其中所述疾病选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)和华氏巨球蛋白血症(WM),所述方法包括:

[0198] i)在约8周至约9周的第一时段向患者施用约20mg/天至约50mg/天的第一剂量的(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;以及

[0199] ii)在第一时段之后出现的第二时段向患者施用第二剂量的(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐,所述第二剂量为约2.5mg/天或更少。

[0200] 在一些实施方案中,本申请还提供一种治疗患者的疾病的方法,其中所述疾病选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、霍奇

金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)和华氏巨球蛋白血症(WM)，所述方法包括：

[0201] i)在约8周至约9周的第一时段向患者施用约20mg/天至约50mg/天的第一剂量的(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐；以及

[0202] ii)在第一时段之后出现的第二时段向患者施用第二剂量的(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐，所述第二剂量为约20mg/周至约50mg/周。

[0203] 在一些实施方案中，本申请还提供一种治疗患者的疾病的方法，其中所述疾病选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)和华氏巨球蛋白血症(WM)，所述方法包括：

[0204] i)在约8周的第一时段向患者施用约20mg/天的第一剂量的(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐；以及

[0205] ii)在第一时段之后出现的第二时段向患者施用第二剂量的(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐，所述第二剂量为约2.5mg/天。

[0206] 在一些实施方案中，本申请还提供一种治疗患者的疾病的方法，其中所述疾病选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)和华氏巨球蛋白血症(WM)，所述方法包括：

[0207] i)在约8周的第一时段向患者施用约20mg/天的第一剂量的(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐；以及

[0208] ii)在第一时段之后出现的第二时段向患者施用第二剂量的(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐，所述第二剂量为约20mg/周。

[0209] 如本文所用，术语“个体”或“患者”可互换使用，是指任何动物，包括哺乳动物，优选为小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物，并且最优选为人。

[0210] 如本文所用，短语“治疗有效量”是指活性化合物或药剂引发由研究人员、兽医、医生或其他临床医师在组织、系统、动物、个体或人中所寻求的生物或医学反应的量。

[0211] 如本文所用，术语“治疗(treating或treatment)”是指以下中的一个或多个：(1)预防疾病；例如预防可能易患疾病、病状或病症但尚未经历或表现疾病的病理学或症状学的个体的疾病、病状或病症；(2)抑制疾病；例如抑制正经历或表现疾病、病状或病症的病理学或症状学的个体的疾病、病状或病症(即，遏制病理学和/或症状学的进一步发展)；以及(3)改善疾病；例如改善正经历或表现疾病、病状或病症的病理学或症状学的个体的疾病、病状或病症(即，逆转病理学和/或症状学)，诸如降低疾病的严重程度。在一些实施方案中，术语“治疗(treating或treatment)”是指抑制或改善疾病。

[0212] 如本文所用，“QD”旨在意指向受试者每日一次施用的剂量。“QW”旨在意指向受试者每周一次施用的剂量。“Q2W”旨在意指向受试者每隔一周一次施用的剂量。“Q3W”旨在意指向受试者每三周一次施用的剂量。“Q4W”旨在意指向受试者每四周一次施用的剂量。

[0213] 如本文所用，“约”当提及可测量值诸如量、剂量、持续时间等时，旨在涵盖±10％的偏差。在某些实施方案中，“约”可以包括与规定值相差±5％、±1％或±0.1％的偏差以及介于其间的任何偏差，因为此类偏差适于进行所公开的方法。

[0214] 组合疗法

[0215] I.免疫检查点疗法

[0216] 在一些实施方案中，本文所提供的PI3K抑制剂可以与一种或多种免疫检查点抑制剂组合使用，以治疗如本文所述的癌症。在一个实施方案中，与如本文所述的一种或多种免疫检查点抑制剂的组合可以用于治疗此处所述的B细胞恶性肿瘤。本公开的化合物可以与一种或多种免疫检查点抑制剂组合使用。示例性免疫检查点抑制剂包括针对诸如以下的免疫检查点分子的抑制剂：CD20、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kδ、PI3Kγ、TAM、精氨酸酶、HPK1、CD137(也称为4-1BB)、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1和PD-L2。在一些实施方案中，免疫检查点分子是选自以下的刺激性检查点分子：CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR和CD137。在一些实施方案中，免疫检查点分子是选自以下的抑制性检查点分子：A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT和VISTA。在一些实施方案中，本文所提供的本公开的化合物可以与一种或多种选自以下的剂组合使用：KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂和TGFRβ抑制剂。

[0217] 在一些实施方案中，本文所提供的PI3K抑制剂可以与以下一种或多种免疫检查点分子的激动剂组合使用：例如OX40、CD27、OX40、GITR和CD137(也称为4-1BB)。

[0218] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂为抗PD1抗体、抗PD-L1抗体或抗CTLA-4抗体。

[0219] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂为PD-1的抑制剂，例如抗PD-1单克隆抗体。在一些实施方案中，抗PD-1单克隆抗体为纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)(也称为MK-3475)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(Imfinzi®)、匹敌珠单抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122或AMP-224。在一些实施方案中，抗PD-1单克隆抗体为纳武单抗或派姆单抗。在一些实施方案中，抗PD1抗体为派姆单抗。在一些实施方案中，抗PD-1单克隆抗体为MGA012。在一些实施方案中，抗PD1抗体为SHR-1210。其他抗癌剂包括抗体治疗剂，诸如4-1BB(例如，优卢单抗(urelumab)、乌托米卢单抗(utomilumab)。

[0220] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂为PD-L1的抑制剂，例如抗PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中，抗PD-L1单克隆抗体为BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A(也称为RG7446)或MSB0010718C。在一些实施方案中，抗PD-L1单克隆抗体为MPDL3280A或MEDI4736。

[0221] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂为PD-1和PD-L1的抑制剂，例如抗PD-1/PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中，抗PD-1/PD-L1为MCLA-136。

[0222] 在一些实施方案中，抑制剂为MCLA-145。

[0223] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂为CTLA-4的抑制剂，例如抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中，抗CTLA-4抗体为易普利单抗(ipilimumab)、替西木单抗(tremelimumab)、AGEN1884或CP-675,206。

[0224] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂为LAG3的抑制剂，例如抗LAG3抗体。在一些实施方案中，抗LAG3抗体为BMS-986016、LAG525或INCAGN2385。

[0225] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂为TIM3的抑制剂，例如抗TIM3抗体。在一些实施方案中，抗TIM3抗体为INCAGN2390、MBG453或TSR-022。

[0226] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂为GITR的抑制剂，例如抗GITR抗体。在一些实施方案中，抗GITR抗体为TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323或MEDI1873。

[0227] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂为OX40的激动剂，例如OX40激动剂抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施方案中，抗OX40抗体为MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998或BMS-986178。在一些实施方案中，OX40L融合蛋白为MEDI6383。

[0228] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂为CD20的抑制剂，例如抗CD20抗体。在一些实施方案中，抗CD20抗体为奥比妥珠单抗(obinutuzumab)或利妥昔单抗。

[0229] 本公开的化合物可以与双特异性抗体组合使用。在一些实施方案中，双特异性抗体的一个结构域靶向PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3或TGFβ受体。

[0230] 在一些实施方案中，本公开的化合物可以与一种或多种代谢酶抑制剂组合使用。在一些实施方案中，代谢酶抑制剂为IDO1、TDO或精氨酸酶的抑制剂。IDO1抑制剂的实例包括epacadostat、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099和LY338196。

[0231] 如通篇所提供，另外的化合物、抑制剂、剂等可以单一或连续剂型与本发明化合物组合，或者它们可以作为单独剂型同时或依次施用。

[0232] II.癌症疗法

[0233] 癌细胞的生长和存活可以受多重信号传导途径的影响。因此，组合不同的酶/蛋白质/受体抑制剂是有用的，它们表现出对其调节活性的靶标的不同偏好，以便治疗此类病状。靶向多于一个信号传导途径(或参与给定信号传导途径的多于一种生物分子)可降低在细胞群中出现抗药性的可能性和/或减小治疗的毒性。

[0234] 本公开的化合物可以与一种或多种其他酶/蛋白质/受体抑制剂或用于治疗疾病诸如癌症的一种或多种疗法组合使用。可用组合疗法治疗的疾病和适应症的实例包括如本文所述的那些。

[0235] 一种或多种另外的药剂或治疗剂诸如化疗剂、免疫肿瘤剂、代谢酶抑制剂、趋化因子受体抑制剂和磷酸酶抑制剂以及靶向疗法诸如Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF和FAK激酶抑制剂。一种或多种另外的药剂可以同时或依次向患者施用。

[0236] 用于组合疗法中的示例性抗体包括但不限于曲妥珠单抗(Trastuzumab)(例如抗HER2)、雷珠单抗(Ranibizumab)(例如抗VEGF-A)、贝伐单抗(Bevacizumab)(商品名阿伐斯汀(Avastin)，例如抗VEGF)、帕尼单抗(Panitumumab)(例如抗EGFR)、西妥昔单抗(Cetuximab)(例如抗EGFR)、利妥星(Rituxan)(抗CD20)和针对c-MET的抗体。

[0237] 一种或多种以下剂可与本公开的化合物组合使用并且作为非限制性清单提供:细胞生长抑制剂、泰索帝(taxotere)、紫杉醇、camptostar、埃博霉素、5-氟尿嘧啶、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、IRESSA™(吉非替尼)、TARCEVA™(埃罗替尼)、EGFR的抗体、GLEEVEC™(甲磺酸伊马替尼)、内含子、阿糖胞苷、阿霉素、环磷酰胺、氮芥、曲他胺(triethylenemelamine)、三亚乙基硫代磷酰胺、白消安(busulfan)、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、ELOXATIN™(奥沙利铂)、长春地辛、光神霉素(mithramycin)、脱氧助间型霉素(deoxycoformycin)、L-天冬酰胺酶、17α-乙炔雌二醇、己烯雌酚、睾酮、强的松、氟羟甲睾酮、甲基强的松龙、甲基睾酮、泼尼松龙、曲安奈德(triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、羟孕酮、氨鲁米特、甲孕酮、亮丙瑞林、氟他胺、戈舍瑞林、羟基脲、安吖啶、诺维本(navelbene)、雷洛昔芬(reloxafine)、屈洛昔芬(droloxafine)、六甲嘧胺、阿伐斯汀、HERCEPTIN™(曲妥珠单抗)、BEXXAR™(托西莫单抗)、VELCADE™(硼替佐米)、ZEVALIN™(替伊莫单抗)、TRISENOX™(三氧化二砷)、XELODA™(卡培他滨)、长春瑞滨、卟吩姆(porfimer)、ERBITUX™(西妥昔单抗)、阿菲迪可隆(aphidicolon)、美罗华(rituxan)、Sml1、triapine、didox、trimidox、amidox、3-AP和MDL-101,731。

[0238] 本公开的化合物还可以与以下治疗癌症的其他方法组合使用:例如,化学疗法、放射疗法、肿瘤靶向疗法、辅助疗法、免疫疗法或手术。免疫疗法的实例包括细胞因子治疗(例如,干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫疗法、癌症疫苗、单克隆抗体、过继性T细胞转移、Toll受体激动剂、STING激动剂、溶瘤病毒疗法和免疫调节小分子,包括沙利度胺(thalidomide)或JAK1/2抑制剂等。所述化合物可以与一种或多种抗癌药物(诸如化学治疗剂)组合施用。示例性化学治疗剂包括以下中的任一者:阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、别嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷(arsenic trioxide)、天冬酰胺酶(asparaginase)、阿扎胞苷(azacitidine)、贝伐单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、巴瑞克替尼(baricitinib)、博莱霉素(bleomycin)、bortezombi、硼替佐米(bortezomib)、静脉剂型白消安(busulfan intravenous)、口服剂型白消安(busulfan oral)、卡普睾酮(calusterone)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、放线菌素D(dactinomycin)、达肝素钠(dalteparin sodium)、达沙替尼(dasatinib)、柔红霉素(daunorubicin)、地西他滨(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素-白喉毒素连接物(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他赛(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依库珠单抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃罗替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estramustine)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、依托泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、柠檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟维司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸组氨瑞林(histrelin acetate)、替伊莫单抗

(ibritumomab tiuxetan)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、干扰素α2a(interferon alfa 2a)、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法仑(melphalan)、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林(methoxsalen)、丝裂霉素C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸南诺龙(nandrolone phenpropionate)、奈拉滨(nelarabine)、诺菲单抗(nofetumomab)、奥拉帕尼(olaparib)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸盐(pamidronate)、帕尼单抗(panitumumab)、培门冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷司他丁(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡霉素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔单抗(rituximab)、鲁索利替尼(ruxolitinib)、卢卡帕尼(rucaparib)、索拉非尼(sorafenib)、链脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、苹果酸舒尼替尼(sunitinib maleate)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睾内酯(testolactone)、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替哌(thiotepa)、拓扑替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗、维甲酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、戊柔比星(valrubicin)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞滨(vinorelbine)、伏立诺他(vorinostat)、尼拉帕尼(niraparib)、维利帕尼(veliparib)、他唑来膦(talazoparib)和唑来膦酸盐(zoledronate)。

[0239] 化学治疗剂的另外实例包括蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米)、沙利度胺、雷利度胺(revlimid);以及DNA损伤剂,诸如美法仑、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、依托泊苷、卡莫司汀等。

[0240] 示例性Bcr-Abl抑制剂包括化合物和药学上可接受的盐。

[0241] 示例性的合适的Flt-3抑制剂包括化合物以及其药学上可接受的盐。

[0242] 示例性的合适的RAF抑制剂包括化合物以及其药学上可接受的盐。

[0243] 示例性的合适的FAK抑制剂包括化合物以及其药学上可接受的盐。

[0244] 在一些实施方案中,本公开的化合物可以与包括伊马替尼(imatinib)的一种或多种其他激酶抑制剂组合使用,以尤其用于治疗对伊马替尼或其他激酶抑制剂有抗性的患者。

[0245] 化合物可以与肿瘤疫苗和作为T细胞活化增强剂的CAR(嵌合抗原受体)T细胞治疗组合使用。在一些实施方案中,肿瘤疫苗包括来自与以下人癌症有关的病毒的蛋白质:诸如人乳头瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV和HCV)以及卡波氏疱疹肉瘤病毒(KHSV)。在一些实施方案中,本公开的化合物可以与肿瘤特异性抗原诸如从肿瘤组织本身分离的热休克蛋白组合使用。在一些实施方案中,所述化合物可以与树突细胞免疫组合以激活有效的抗肿瘤反应。

[0246] 用于安全和有效施用大多数这些化疗剂的方法是本领域技术人员已知的。另外,其施用描述于标准文献中。例如,多种化学治疗剂的施用描述于“Physicians'Desk Reference”(PDR,例如1996年版本,Medical Economics Company,Montvale,NJ)中,其公开

内容以引用方式并入本文,如同全文阐述一般。

[0247] 在一些实施方案中,另外的治疗剂选自JAK抑制剂(例如,选择性JAK1抑制剂)、pan-PIM选择性激酶抑制剂、表观遗传调节因子的抑制剂以及免疫治疗剂。

[0248] 在一些实施方案中,表观遗传调节因子的抑制剂选自溴端和外端结构域抑制剂以及赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶1A抑制剂。

[0249] 在一些实施方案中,另外的治疗剂为免疫治疗剂。

[0250] 在一些实施方案中,免疫治疗剂为R-ICE。

[0251] 在一些实施方案中,另外的治疗剂为JAK抑制剂。

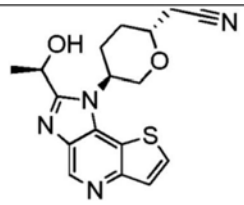
[0252] 在一些实施方案中,JAK抑制剂相对于JAK3和TYK2对JAK1和JAK2具有选择性。在一些实施方案中,JAK抑制剂相对于JAK2、JAK3和TYK2对JAK1具有选择性。例如,JAK抑制剂相对于JAK2、JAK3和TYK2中的一个或多个可优先抑制JAK1。在一些实施方案中,JAK抑制剂相对于JAK2优先抑制JAK1(例如,具有JAK1/JAK2 IC_{50}比率>1)。在一些实施方案中,JAK抑制剂对JAK1的选择性比对JAK2大10倍。在一些实施方案中,JAK抑制剂对JAK1的选择性比对JAK2大约3倍、约5倍、约10倍、约15倍或约20倍,如通过测量在1mM ATP下的IC_{50}所计算(参见,例如2015年4月7日提交的美国专利申请14/680,659,其公开内容以引用方式整体并入本文)。

[0253] 在一些实施方案中,另外的治疗剂为JAK1/JAK2抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂为鲁索替尼(例如磷酸鲁索替尼)。

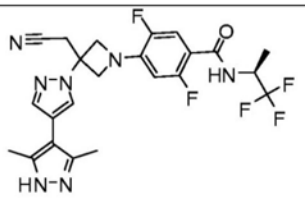
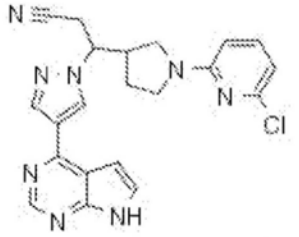
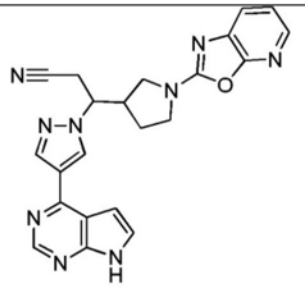
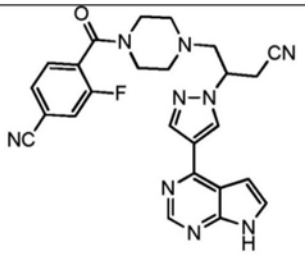
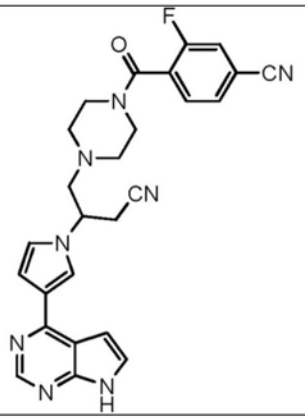
[0254] 在一些实施方案中,另外的治疗剂为选自下表中所提供的组的JAK抑制剂。表中提供的化合物为选择性JAK1抑制剂(与JAK2、JAK3和TYK2相比具有选择性)。在1mM ATP下通过美国专利申请14/680,659中描述的测定A的方法获得的IC_{50}在表A中示出。

[0255] 表A.

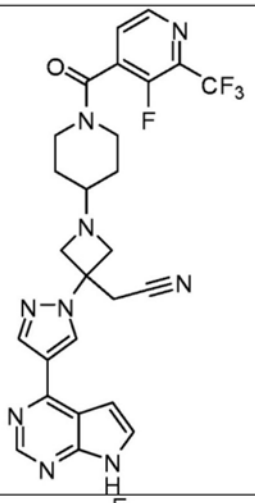
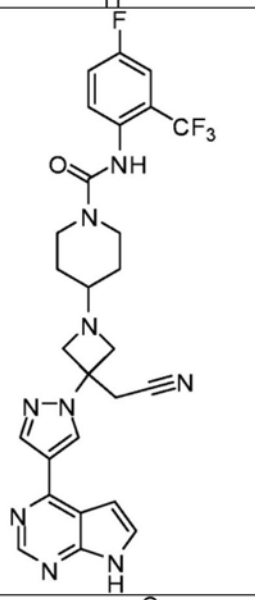
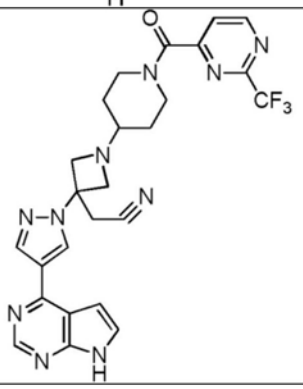
[0256]

编号	制备	名称	结构	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2/JAK1
1	US 2016/0000079 实施例 1	((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-羟乙基]-1H-咪唑并[4,5-d]噻吩并[3,2-b]吡啶-1-基}四氢-2H-吡喃-2-基)乙腈		++	> 10

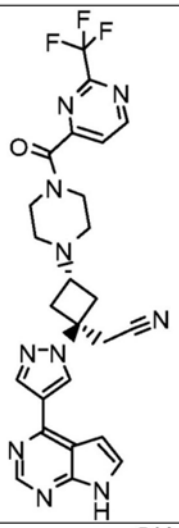
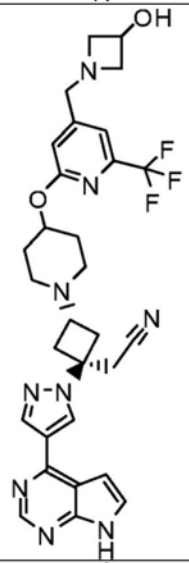
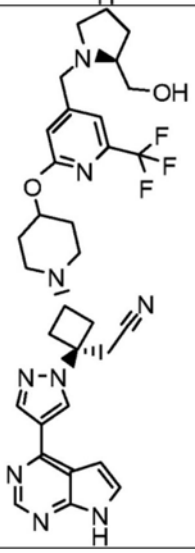
[0257]

编号	制备	名称	结构	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2/ JAK1
2	US 2016/0000079 实施例 2	4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺		+++	> 10
3	US 2010/0298334 (实施例 2)[a]	3-[1-(6-氯吡啶-2-基)吡咯烷-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈		+	> 10
4	US 2010/0298334 (实施例 13c)	3-(1-[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基吡咯烷-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈		+	> 10
5	US 2011/0059951 (实施例 12)	4-[(4-{3-氰基-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙基}哌嗪-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈		+	> 10
6	US 2011/0059951 (实施例 13)	4-[(4-{3-氰基-2-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]丙基}哌嗪-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈		+	> 10

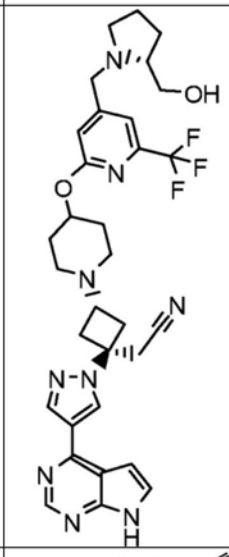
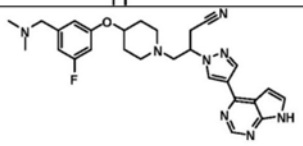
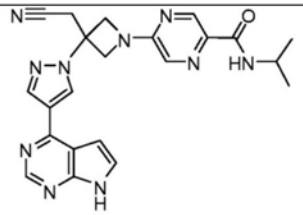
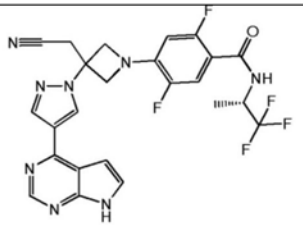
[0258]

编号	制备	名称	结构	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2/ JAK1
7	US 2011/ 0224190 (实施例 1)	{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	> 10
8	US 2011/ 0224190 (实施例 154)	4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酰胺		+	> 10
9	US 2011/ 0224190 (实施例 85)	[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]乙腈		+	> 10

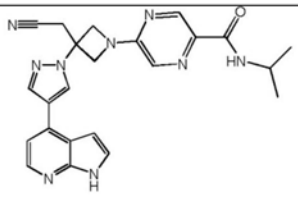
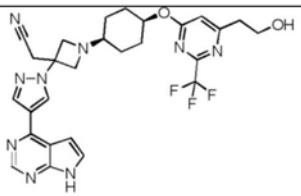
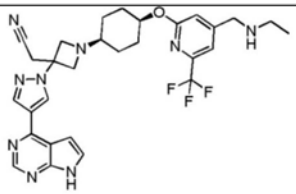
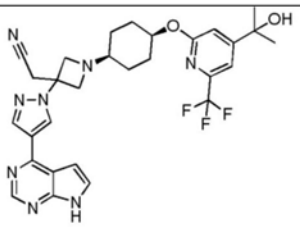
[0259]

编号	制备	名称	结构	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2/ JAK1
10	US 2012/ 0149681 (实施例 7b)	[反式-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(4-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌嗪-1-基)环丁基]乙腈		+	> 10
11	US 2012/ 0149681 (实施例 157)	{反式-3-(4-{[4-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	> 10
12	US 2012/ 0149681 (实施例 161)	{反式-3-(4-{[4-{[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	> 10

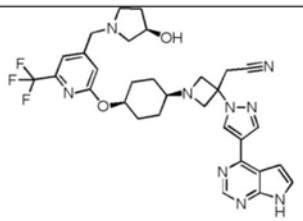
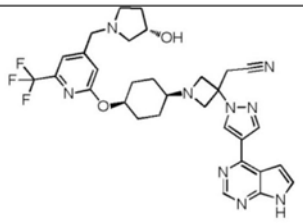
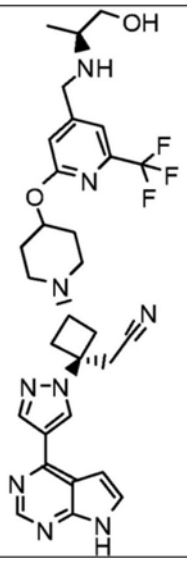
[0260]

编号	制备	名称	结构	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2/ JAK1
13	US 2012/ 0149681 (实施例 162)	{反式-3-(4-{[4-{[(2R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	> 10
14	US 2012/ 0149682 (实施例 20)[b]	4-(4-{3-[(二甲基氨基)甲基]-5-氟苯氧基}哌啶-1-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈		+	> 10
15	US 2013/ 0018034 (实施例 18)	5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-N-异丙基吡嗪-2-甲酰胺		+	> 10
16	US 2013/ 0018034 (实施例 28)	4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺		+	> 10

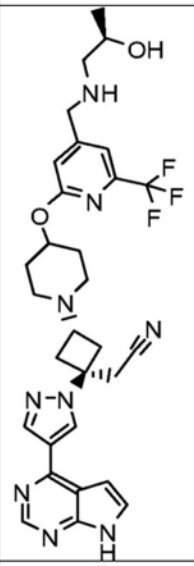
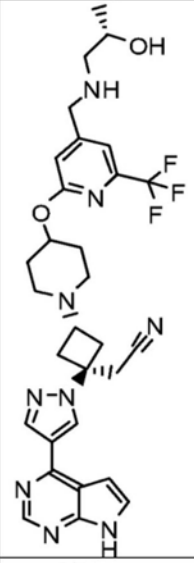
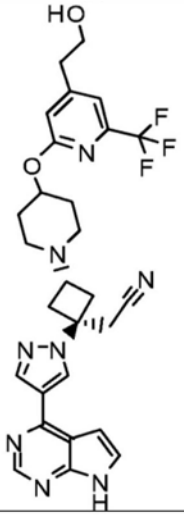
[0261]

编号	制备	名称	结构	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2/ JAK1
17	US 2013/ 0018034 (实施例 34)	5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-N-异丙基吡嗪-2-甲酰胺		+	> 10
18	US 2013/ 0045963 (实施例 45)	{1-(顺式-4-{[6-(2-羟乙基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	> 10
19	US 2013/ 0045963 (实施例 65)	{1-(顺式-4-{[4-[(乙基氨基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	> 10
20	US 2013/ 0045963 (实施例 69)	{1-(顺式-4-{[4-(1-羟基-1-甲基乙基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	> 10

[0262]

编号	制备	名称	结构	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2/ JAK1
21	US 2013/ 0045963 (实施例 95)	{1-(顺式-4-{[4-{[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	> 10
22	US 2013/ 0045963 (实施例 95)	{1-(顺式-4-{[4-{[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	> 10
23	US 2014/ 0005166 (实施例 1)	{反式-3-(4-{[4-({[(1S)-2-羟基-1-甲基乙基]氨基}甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	> 10

[0263]

编号	制备	名称	结构	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2/ JAK1
24	US 2014/ 0005166 (实施例 14)	{反式-3-(4-{[4-({[(2R)-2-羟丙基]氨基}甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	> 10
25	US 2014/ 0005166 (实施例 15)	{反式-3-(4-{[4-({[(2S)-2-羟丙基]氨基}甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	> 10
26	US 2014/ 0005166 (实施例 20)	{反式-3-(4-{[4-(2-羟乙基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	> 10

[0264] +是指<10nM(关于测定条件,参见美国专利申请14/680,659,实施例A)

[0265] ++是指≤100nM(关于测定条件,参见美国专利申请14/680,659,实施例A)

[0266] +++是指≤300nM(关于测定条件,参见美国专利申请14/680,659,实施例A)

[0267] [a]对映异构体1的数据

[0268] [b]对映异构体2的数据

[0269] 在一些实施方案中,JAK抑制剂为{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈(即伊他替尼(itacitinib))或其药学上可接受的盐。

[0270] 在一些实施方案中,JAK抑制剂为{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈己二酸盐。

[0271] 在一些实施方案中,JAK抑制剂为4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

[0272] 在一些实施方案中,JAK抑制剂选自(R)-3-[1-(6-氯吡啶-2-基)吡咯烷-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈、(R)-3-(1-[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基吡咯烷-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈、(R)-4-[(4-{3-氰基-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙基}哌嗪-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈、(R)-4-[(4-{3-氰基-2-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]丙基}哌嗪-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈或(R)-4-(4-{3-[(二甲基氨基)甲基]-5-氟苯氧基}哌啶-1-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈、(S)-3-[1-(6-氯吡啶-2-基)吡咯烷-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈、(S)-3-(1-[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基吡咯烷-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈、(S)-4-[(4-{3-氰基-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙基}哌嗪-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈、(S)-4-[(4-{3-氰基-2-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]丙基}哌嗪-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈、(S)-4-(4-{3-[(二甲基氨基)甲基]-5-氟苯氧基}哌啶-1-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈;以及上述任一者的药学上可接受的盐。

[0273] 在一些实施方案中,表A的化合物通过以下专利公布中所述的合成程序制备:2010年5月21日提交的美国专利公布2010/0298334、2010年8月31日提交的美国专利公布2011/0059951、2011年3月9日提交的美国专利公布2011/0224190、2011年11月18日提交的美国专利公布2012/0149681、2011年11月18日提交的美国专利公布2012/0149682、2012年6月19日提交的美国专利公布2013/0018034、2012年8月17日提交的美国专利公布2013/0045963以及2013年5月17日提交的美国专利公布2014/0005166,其各自以引用方式整体并入本文。

[0274] 在一些实施方案中,JAK抑制剂选自以下专利公布中的化合物:2010年5月21日提交的美国专利公布2010/0298334、2010年8月31日提交的美国专利公布2011/0059951、2011年3月9日提交的美国专利公布2011/0224190、2011年11月18日提交的美国专利公布2012/0149681、2011年11月18日提交的美国专利公布2012/0149682、2012年6月19日提交的美国专利公布2013/0018034、2012年8月17日提交的美国专利公布2013/0045963以及2013年5月17日提交的美国专利公布2014/0005166,其各自以引用方式整体并入本文。

[0275] 在一些实施方案中,PI3Kδ抑制剂和另外的治疗剂同时施用。

[0276] 在一些实施方案中,PI3Kδ抑制剂和另外的治疗剂依次施用。

[0277] 药物制剂

[0278] 当用作药物时,本公开的方法中使用的化合物可以药物组合物的形式施用。这些组合物可以医药领域中熟知的方式制备,并且取决于期望局部治疗还是全身性治疗和待治疗的区域,可以通过多种途径施用。施用可以是局部(包括经皮、表皮、经眼和施用于粘膜,包括鼻内、阴道和直肠递送)、经肺(例如,通过吸入或吹入散剂或气雾剂,包括通过喷雾器;气管内或鼻内)、经口或肠胃外施用。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射或输注;或颅内,例如鞘内或室内施用。肠胃外施用可以呈单一团式剂量形式,或可例如通过连续灌注泵实现。用于局部施用的药物组合物和制剂可包括经皮贴剂、软膏剂、洗剂、乳膏剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和散剂。常规药物载剂、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可以是必需或期望的。

[0279] 本公开还包括药物组合物,其含有本公开的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分,与一种或多种药学上可接受的载剂(赋形剂)组合。在一些实施方案中,所述组合物适于局部施用。在制备本公开的组合物时,通常将活性成分与赋形剂混合,用赋形剂稀释或包封在呈例如胶囊、药囊、纸或其他容器形式的载剂内。当赋形剂充当稀释剂时,其可以是固体、半固体或液体材料,用作活性成分的媒介物、载剂或介质。因此,所述组合物可以呈以下形式:片剂、丸剂、散剂、糖锭、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气溶胶(作为固体或在液体介质中)、含有例如最多至10重量%活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液以及无菌包装散剂。

[0280] 在制备制剂时,活性化合物可以在与其他成分组合之前进行研磨以提供适当粒度。如果活性化合物基本上不可溶,那么可以将其研磨至小于200目的粒度。如果活性化合物基本上可溶于水,那么可以通过研磨调整粒度,以使得在制剂中基本上均一分布,例如约40目。

[0281] 本公开的化合物可使用已知研磨程序(诸如湿磨)进行研磨,以获得适于片剂形成和其他制剂类型的粒度。本公开化合物的精细分散(纳米微粒)制剂可以通过本领域已知的工艺制备,例如参见国际申请WO 2002/000196。

[0282] 合适赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。所述制剂可以另外包括:润滑剂,诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油;湿润剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,诸如羟基-苯甲酸甲酯和羟基-苯甲酸丙酯;甜味剂;以及调味剂。本公开的组合物可以通过使用本领域已知的程序配制成在向患者施用后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0283] 组合物可以单位剂型配制。术语“单位剂型”是指作为整体剂量适用于人受试者和其他哺乳动物的物理上离散的单位,各单位含有与合适的药物赋形剂结合的预定量的活性材料,其量经过计算以产生期望的治疗效果。

[0284] 为制备固体组合物,诸如片剂,将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本公开化合物的均质混合物的固体预配制组合物。当将这些预配制组合物称作均质时,活性成分通常均匀分散于组合物中,使得所述组合物可以容易地再分成同等有效单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。此固体预配制物随后再分成上述类型的单位剂型。

[0285] 本公开的片剂或丸剂可以包覆包衣或以其他方式配混以产生提供延长作用的优点的剂型。例如，片剂或丸剂可以包含内部剂量和外部剂量组分，后者呈包覆前者的外包体形式。两种组分可以通过用于抵抗胃中的崩解并且允许内部组分完整进入十二指肠或延迟释放的肠溶层分开。多种材料可以用于此类肠溶层或包衣，此类材料包括多种聚合酸以及聚合酸与诸如虫胶、十六醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0286] 可以掺入本公开的化合物和组合物以便经口或通过注射施用的液体形式包括水溶液、合适调味的糖浆、水性或油性悬浮液，和用可食用油(诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳液，以及酏剂和类似药物媒介物。

[0287] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂中的溶液和悬浮液，或其混合物，以及粉末。液体或固体组合物可含有如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，所述组合物通过经口或经鼻呼吸途径施用以实现局部或全身性作用。组合物可以通过使用惰性气体雾化。雾化溶液可直接从雾化装置呼吸，或雾化装置可以连接于面罩、帷罩或间歇式正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可以经口或经鼻从以适当方式递送制剂的装置施用。

[0288] 局部制剂可以含有一种或多种常规载剂。在一些实施方案中，软膏剂可以含有水和一种或多种选自例如液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林(white Vaseline)等的疏水性载剂。乳膏剂的载剂组成可以基于水与甘油和一种或多种其他组分(例如，单硬脂酸甘油酯、PEG-单硬脂酸甘油酯和十六基硬脂醇)的组合。可以使用异丙醇和水，适当地与其他组分(诸如甘油、羟乙基纤维素等)组合来配制凝胶剂。在一些实施方案中，局部制剂含有至少约0.1重量％、至少约0.25重量％、至少约0.5重量％、至少约1重量％、至少约2重量％或至少约5重量％的本公开的化合物。局部制剂可以适当地封装于例如100g的管中，所述管任选地与用于治疗所选适应症(例如，牛皮癣或其他皮肤病状)的说明书相关联。

[0289] 施用给患者的化合物或组合物的量将根据施用物、施用目的(诸如预防或疗法)、患者状态、施用方式等而变化。在治疗应用中，组合物可以足以治愈或至少部分遏制疾病及其并发症的症状的量施用给已罹患该疾病的患者。有效剂量将取决于所治疗的疾病状况，以及主治临床医师根据诸如疾病严重程度、患者年龄、体重和一般状况等因素所作的判断。

[0290] 施用给患者的组合物可以呈上述药物组合物的形式。这些组合物可以通过常规灭菌技术来灭菌，或可无菌过滤。水溶液可以封装以原样使用，或冻干，冻干制剂在施用之前与无菌水性载剂组合。化合物制剂的pH通常将在3与11之间、更优选地为5至9并且最优选地为7至8。应理解，某些前述赋形剂、载剂或稳定剂的使用将导致形成药物盐。

[0291] 本公开化合物的治疗剂量可以根据例如治疗所要实现的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康和状况以及处方医师的判断而变化。药物组合物中本公开化合物的比例或浓度可以根据许多因素而变化，所述因素包括剂量、化学特征(例如，疏水性)和施用途径。例如，本公开的化合物可以在含有约0.1w/v％(重量/体积％)至约10w/v％化合物的生理缓冲水溶液中提供以用于肠胃外施用。

[0292] 本公开的组合物还可以包含一种或多种另外的药剂，诸如化学治疗剂、类固醇、消炎化合物或免疫抑制剂，其实例在本文列出。

[0293] 标记化合物和测定方法

[0294] 本公开的方法还包括本公开的同位素标记的化合物的使用。“同位素”或“放射性

标记的”化合物是其中一个或多个原子由具有不同于自然界中通常发现(即,天然存在)的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子置换或取代的本公开化合物。可掺入本公开化合物中的合适的放射性核素包括但不限于^{2}H(也写成D,即氘)、^{3}H(也写成T,即氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S、^{36}Cl、^{82}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I和^{131}I。例如,本公开的化合物中的一个或多个氢原子可以被氘原子置换(例如,本文所述的化合物的烷基的一个或多个氢原子可以任选地被氘原子取代,诸如$-CD_3$取代$-CH_3$)。

[0295] 本文提供的化合物的一个或多个成分原子可以天然或非天然丰度被所述原子的同位素置换或取代。在一些实施方案中,化合物包括至少一个氘原子。在一些实施方案中,化合物包括两个或更多个氘原子。在一些实施方案中,化合物包括1-2个、1-3个、1-4个、1-5个或1-6个氘原子。在一些实施方案中,化合物中的所有氢原子均可被氘原子置换或取代。

[0296] 在一些实施方案中,连接于本文所述的化合物的碳原子上的1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子任选地被氘原子置换。

[0297] 用于将同位素包括在有机化合物中的合成方法是本领域已知的(Deuterium Labeling in Organic Chemistry,Alan F.Thomas(New York,N.Y.,Appleton-Century-Crofts,1971;The Renaissance of H/D Exchange,Jens Atzrodt,Volker Derdau,Thorsten Fey和Jochen Zimmermann,Angew.Chem.Int.Ed.2007,7744-7765;The Organic Chemistry of Isotopic Labelling,James R.Hanson,Royal Society of Chemistry,2011)。同位素标记的化合物可以用于各种研究诸如NMR光谱法、代谢实验和/或测定中。

[0298] 用诸如氘的较重同位素进行的取代可提供由较大的代谢稳定性(例如,体内半衰期增加或剂量需求减少)所导致的某些治疗性优点,并且因此在一些情况下可以是优选的。(参见,例如A.Kerekes等人J.Med.Chem.2011,54,201-210;R.Xu等人J.Label Compd.Radiopharm.2015,58,308-312)。具体来说,一个或多个代谢位点处的取代可提供一种或多种治疗性优点。

[0299] 掺入本发明的放射性标记的化合物中的放射性核素将取决于所述放射性标记的化合物的具体应用。例如,对于体外PI3K标记和竞争测定,掺入^{3}H、^{14}C、^{82}Br、^{125}I、^{131}I或^{35}S的化合物可以是有用的。对于放射性成像应用,^{11}C、^{18}F、^{125}I、^{123}I、^{124}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br或^{77}Br可以是有用的。

[0300] 应理解,“放射性标记的”或“标记化合物”是已掺入至少一种放射性核素的化合物。在一些实施方案中,放射性核素选自由^{3}H、^{14}C、^{125}I、^{35}S和^{82}Br组成的组。

[0301] 本公开还可以包括用于将放射性同位素掺入本公开的化合物中的合成方法。用于将放射性同位素掺入有机化合物中的合成方法是本领域熟知的,并且本领域普通技术人员将容易识别适用于本公开化合物的方法。

[0302] 试剂盒

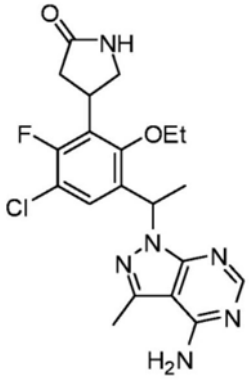
[0303] 本公开还包括适用于例如治疗或预防本文所述的PI3K相关疾病或病症的药物试剂盒,其包括一个或多个含有药物组合物的容器,所述药物组合物包含治疗有效量的本公开化合物。此类试剂盒还可以包括(如果期望)各种常规药物试剂盒组分中的一个或多个,诸如具有一种或多种药学上可接受的载剂的容器、另外的容器等,如将容易为本领域技术人员显而易知的。插页或标签形式的说明书也可以包括在试剂盒中,其指明待施用的组分的量、施用指南和/或混合所述组分的指南。在某些实施方案中,所述说明书包括本公开的

方法,其包括本公开的规定剂量或给药方案。

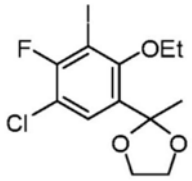
[0304] 本发明将借助于具体实施例更详细地加以描述。提供以下实施例以实现说明性目的,并且不旨在以任何方式限制本发明。本领域技术人员将容易地认识到可以改变或修改以产生基本上相同结果的多种非关键性参数。应了解,为明确起见在各别实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施方案中组合提供。相反地,为简洁起见在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可以分别地或以任何合适的子组合提供。

[0305] 实施例

[0306] 实施例1A-1D.4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯烷-2-酮的非对映异构体

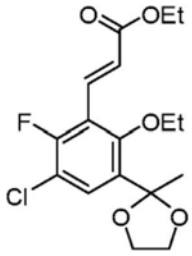
[0307] 

[0308] 步骤1.1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙醇

[0309] 

[0310] 将1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙酮(20.0g,58.4mmol;参见美国专利9,199,982的实施例212步骤1)和1,2-乙二醇(6.5mL,120mmol)在甲苯(190mL)中的溶液用对甲苯磺酸一水合物(1.1g,5.8mmol)处理。烧瓶配备填充有筛的迪安-斯达克分水器(Dean-Stark trap),并且回流3h。将反应混合物冷却并且添加到冰冷的饱和碳酸氢钠溶液(250mL)中并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩成粗橙色油状物。粗材料通过快速柱层析使用含乙酸乙酯的己烷(0%-20%)纯化得到期望产物(22g,99%)。$C_{12}H_{14}ClFIO_3$的LCMS:$(M+H)^+$:m/z=387.0;实测值:386.9。

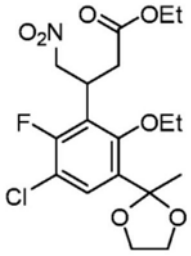
[0311] 步骤2.(2E)-3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基]丙烯酸乙酯

[0312] 

[0313] 将2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环(22g,58mmol)(来

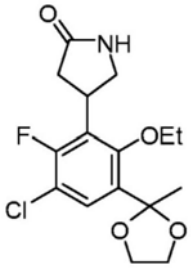
自步骤1)、(2E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)丙烯酸乙酯(16mL,70mmol)和碳酸钾(24g,170mmol)在1,4-二噁烷(230mL)和水(110mL)中的混合物用氮气脱气10分钟。将反应混合物用[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)处理,用二氯甲烷(1:1)(2.4g,2.9mmol)复合,再用氮气脱气10分钟,并且在80℃下加热2h。将反应混合物通过硅藻土过滤并且用乙酸乙酯(300mL)洗涤。将滤液倾倒入水(400mL)中。分离水层并且再用乙酸乙酯(300mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩成粗棕色固体。粗材料通过快速柱层析使用含乙酸乙酯的己烷(0%-30%)纯化得到期望产物(20g,96%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.74(d,J=16.5Hz,1H),7.56(d,J=8.6Hz,1H),6.70(dd,J=16.5,0.9Hz,1H),4.26(q,J=7.1Hz,2H),4.10-3.99(m,2H),3.91(q,J=7.0Hz,2H),3.87-3.76(m,2H),1.73(s,3H),1.44(t,J=7.0Hz,3H),1.33(t,J=7.1Hz,3H)。$C_{17}H_{21}ClFO_5$的LCMS:$(M+H)^+$:m/z=359.1;实测值:359.1。

[0314] 步骤3.3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基]-4-硝基丁酸乙酯

[0315] 

[0316] 将(2E)-3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基\)苯基]丙烯酸乙酯(10g,28mmol)(来自步骤2)在硝基甲烷(100mL)中的溶液用1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(4.6mL,31mmol)处理并且在60℃下搅拌15h。将反应混合物倾倒入水(400mL)中并且用乙酸乙酯(2 x 300mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩成粗橙色油状物。粗材料通过快速柱层析使用含乙酸乙酯的己烷(0%-30%)纯化得到呈对映异构体的混合物形式的期望产物(10.4g,89%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.52(d,J=9.1Hz,1H),4.82(ddd,J=12.5,7.6,1.4Hz,1H),4.68(dd,J=12.5,7.2Hz,1H),4.54-4.40(m,1H),4.15-3.90(m,6H),3.89-3.75(m,2H),2.85(ddd,J=16.0,8.6,1.4Hz,1H),2.73(dd,J=16.1,6.2Hz,1H),1.70(s,3H),1.47(t,J=7.0Hz,3H),1.21(t,J=7.1Hz,3H)。$C_{18}H_{24}ClFNO_7$的LCMS:$(M+H)^+$:m/z=420.1;实测值:420.1。

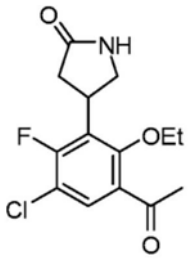
[0317] 步骤4.4-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基]吡咯烷-2-酮的对映异构体

[0318] 

[0319] 将3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基]-4-硝基丁酸乙酯(1.0g,2.4mmol)(来自步骤3)在乙醇(16mL)中的悬浮液升温以溶解固体。使溶液冷却

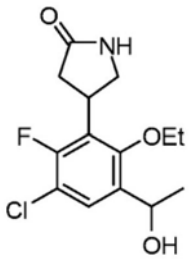
回环境温度，用氮气脱气，并且用2800雷尼镍(Raney Nickel)在水(1.5mL)中的浆液处理。将反应混合物用氮气再次脱气并且用氢气球氢化3h。将反应混合物通过硅藻土过滤并且浓缩得到中间体氨基酯(0.93g，100％)。将中间体氨基酯溶解于甲苯(12mL)中并且在110℃下加热12h。将反应混合物冷却至环境温度，此时有固体从溶液中沉淀。将此混合物冷却至0℃，搅拌30分钟，过滤，用冷甲苯洗涤，并且干燥得到呈对映异构体的混合物形式的期望产物(0.61g，75％)。$C_{16}H_{20}ClFNO_4$的LCMS：$(M+H)^+$:m/z＝344.1；实测值：344.1。对映异构体的混合物通过手性HPLC分离得到作为峰1和峰2的单独对映异构体(RT分别＝5.39分钟和7.01分钟；Phenomenex Lux Cellulose C-1，21.2 x 250mm，5微米粒度，用含20％乙醇的己烷以18mL/min洗脱)。

[0320] 步骤5.4-(3-乙酰基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮的对映异构体

[0321] 

[0322] 将来自步骤4的分离的对映异构体各自单独处理成最终化合物。将4-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基]吡咯烷-2-酮(1.7g，5.0mmol)(来自步骤4)在甲醇(17mL)中的溶液用含6.0M氯化氢的水(11mL，69mmol)逐滴处理并且在20℃下搅拌30分钟。将反应混合物逐滴添加至冰冷的饱和碳酸氢钠溶液(75ml)中并且用乙酸乙酯(2 x 100ml)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，并且浓缩得到期望产物[来自峰1(1.5g，99％)；来自峰2(1.5g，99％)]，其不经进一步纯化即使用。来自峰1：^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ7.84(s，1H)，7.70(d，J＝8.6Hz，1H)，4.16-3.99(m，1H)，3.83(q，J＝7.0Hz，2H)，3.65-3.54(m，1H)，3.30-3.23(m，1H)，2.55(s，3H)，2.33(dd，J＝16.8，8.4Hz，1H)，1.30(t，J＝7.0Hz，3H)。$C_{14}H_{16}ClFNO_3$的LCMS：$(M+H)^+$:m/z＝300.1；实测值：300.0。来自峰2：^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ7.84(s，1H)，7.70(d，J＝8.6Hz，1H)，4.13-4.00(m，1H)，3.87-3.77(m，2H)，3.65-3.55(m，1H)，3.31-3.23(m，1H)，2.55(s，3H)，2.32(ddd，J＝16.9，8.4，1.6Hz，1H)，1.30(t，J＝7.0Hz，3H)。$C_{14}H_{16}ClFNO_3$的LCMS：$(M+H)^+$:m/z＝300.1；实测值：300.1。

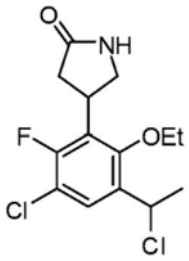
[0323] 步骤6.4-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(1-羟乙基)苯基]吡咯烷-2-酮的非对映异构体

[0324] 

[0325] 将来自步骤5的对映异构体各自单独处理成最终产物。在0℃下，在氮气气氛下用四氢硼酸钠(0.10g，2.7mmol)处理4-(3-乙酰基5-氯2-乙氧基6-氟苯基)吡咯烷-2-酮

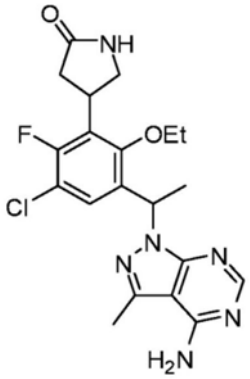
(0.402g,1.34mmol)(来自步骤5)在无水甲醇(6.7mL)中的溶液并且在0℃下搅拌30分钟。将反应混合物在0℃下用水淬灭并且在搅拌的同时倾倒入水(50mL)/乙酸乙酯(100mL)中。使混合物升温至环境温度并且分离水层并再用乙酸乙酯(50mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩得到白色泡沫状物。粗材料通过快速柱层析使用含乙腈(含有7%甲醇)的二氯甲烷(0%-100%)纯化得到呈非对映异构体的混合物形式的期望产物[来自峰1(0.40g,99%);来自峰2(0.40g,99%)]。来自峰1:$C_{14}H_{18}ClFNO_3$的LCMS:$(M+H)^+$:m/z=302.1;实测值:302.0。来自峰2:$C_{14}H_{18}ClFNO_3$的LCMS:$(M+H)^+$:m/z=302.1;实测值:302.1。

[0326] 步骤7.4-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-氟苯基]吡咯烷-2-酮的非对映异构体

[0327] 

[0328] 将来自步骤6的非对映异构体的混合物各自单独处理成最终产物。4-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(1-羟乙基)苯基]吡咯烷-2-酮(0.41g,1.4mmol)(来自步骤6)在二氯甲烷(12mL)中的溶液依次用N,N-二甲基甲酰胺(0.011mL,0.14mmol)和亚硫酰氯(0.21mL,2.9mmol)逐滴处理并且在20℃下搅拌30分钟。将反应混合物逐滴添加到冰冷的饱和碳酸氢钠溶液中并且用二氯甲烷萃取。分离有机层并且用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩得到期望产物[来自峰1(0.38g,87%);来自峰2(0.39g,89%)]以及由氯化物消除形成的17-18%的苯乙烯。这些混合物不经进一步纯化即使用。来自峰1:$C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$的LCMS:$(M+H)^+$:m/z=320.1;实测值:320.0。来自峰2:$C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$的LCMS:$(M+H)^+$:m/z=320.1;实测值:320.0。

[0329] 步骤8.4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯烷-2-酮的非对映异构体

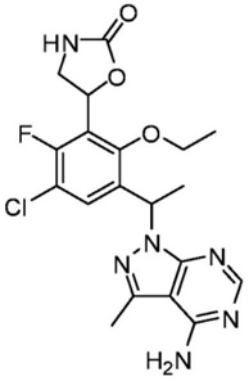
[0330] 

[0331] 将来自步骤7的非对映异构体的混合物各自单独处理成最终产物。将4-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-氟苯基]吡咯烷-2-酮(0.36g,1.1mmol)(来自步骤7)、3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.19g,1.3mmol)、碳酸铯(0.54g,1.7mmol)和碘化钾(18mg,0.11mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(7.4mL)中的混合物在100℃下加热4.5h。将反应混合物倾

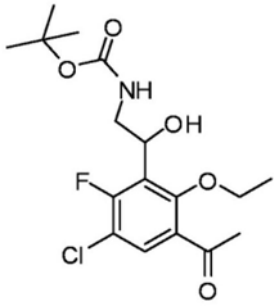
倒入水(30ml)中并且用乙酸乙酯(3 x 50mL)萃取得到非对映异构体((S)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮;(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮;(S)-4-(3-((R)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮;以及(R)-4-(3-((R)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮)的混合物。非对映异构体的混合物通过制备型LCMS(XBridge C18柱,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈/水的梯度以60mL/min的流速洗脱)纯化得到期望产物[从峰1分离出峰A(实施例1A)(0.13g,54%)和峰B(实施例1B)(0.11g,46%);从峰2分离出峰A(实施例1C)(0.15g,63%)和峰B(实施例1D)(0.14g,55%)]。

[0332] 实施例1B:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(s,1H),7.82(s,1H),7.52(d,J=8.5Hz,1H),7.30(br s,1H),6.23(q,J=7.0Hz,1H),4.05-3.90(m,1H),3.88-3.78(m,2H),3.63-3.53(m,1H),3.29-3.20(m,1H),2.54(s,3H),2.38-2.21(m,1H),1.70(d,J=7.1Hz,3H),1.39(t,J=6.9Hz,3H)。$C_{20}H_{23}ClFN_6O_2$的LCMS:$(M+H)^+$:m/z=433.2;实测值:433.1。实施例1C:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.12(s,1H),7.77(s,1H),7.53(d,J=8.5Hz,1H),7.26(br s,2H),6.24(q,J=7.0Hz,1H),4.04-3.94(m,1H),3.93-3.85(m,1H),3.84-3.77(m,1H),3.61-3.53(m,1H),3.27-3.22(m,1H),2.54(s,3H),2.30(dd,J=18.1,8.6Hz,1H),1.71(d,J=7.1Hz,3H),1.40(t,J=6.9Hz,3H)。$C_{20}H_{23}ClFN_6O_2$的LCMS:$(M+H)^+$:m/z=433.2;实测值:433.1。

[0333] 实施例2A-2D.5-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮的非对映异构体

[0334] 

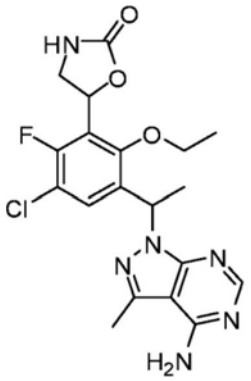
[0335] 步骤1:[2-(3-乙酰基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)-2-羟乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0336] 

[0337] 将0.2M四氧化锇的水溶液(10mL)添加到[(4-氯苯甲酰基)氧基]氨基甲酸叔丁酯(Lawrence Harris,J.Org.Chem,2011,76,358-372)(19g,70mmol)在乙腈(210mL)中的溶液

中并且搅拌10分钟。将在乙腈(210mL)中的溶液形式的1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-乙烯基苯基)乙酮(11.2g,46mmol)(参见美国专利9,199,982的实施例353,步骤1)添加到氨基甲酸酯溶液中,随后添加水(50mL)并且在室温下搅拌反应3小时。反应用饱和10M二亚硫酸二钾水溶液(240mL)淬灭并且搅拌5分钟。添加水并且反应混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤并且经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。使用含乙酸乙酯的己烷(0-100%)在硅胶上纯化得到呈外消旋混合物形式的期望化合物,16.6g,95%。$C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$的LCMS计算值:$(M+Na)^+$:m/z=398.1;实测值:398.0。

[0338] 步骤2:5-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑烷-2-酮

[0339] 

[0340] 使用与美国专利9,199,982的实施例353,步骤8-12相同的程序制备期望的单一对映异构体(峰3),例外之处是来自此实施例中的步骤1的中间体是外消旋物并且因此在步骤12中进行四种非对映异构体的最终分离。使用含30%乙醇的己烷在18mL/min的流速下在Phenomenex Lux Cellulose C-4,21 x 250mm(Chiral Technologies,5微米粒度)上进行手性纯化得到峰1:实施例2A(单一对映异构体)(保留时间=12.7分钟),峰2:实施例2B(单一对映异构体)(保留时间=14.2分钟),峰3:实施例2C(单一对映异构体)(保留时间=20.3分钟),以及峰4:实施例2D(单一对映异构体)(保留时间=28.9分钟);活性最大的对映异构体为峰3。$C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$的LCMS计算值:$(M+H)^+$:m/z=435.1;实测值:435.1。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.15(s,1H),7.81(s,1H),7.71(d,1H),7.26(bs,1H),6.23(m,1H),5.84(t,1H),3.92(m,1H),3.83(m,1H),2.52(s,3H),1.75(d,3H),1.40(m,3H)。

[0341] 实施例A1:PI3K酶测定

[0342] PI3激酶发光测定试剂盒购自Echelon Biosciences(Salt Lake City,UT),所述试剂盒包括脂质激酶底物D-myo-磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PtdIns(4,5)P2)D(+)-sn-1,2-二-O-辛酰基甘油基、3-O-磷酸基连接的(PIP2)、生物素化I(1,3,4,5)P4、PI(3,4,5)P3检测蛋白。包括供体珠粒和受体珠粒的AlphaScreen™ GST检测试剂盒购自PerkinElmer Life Sciences(Waltham,MA)。PI3Kδ(p110δ/p85α)购自Millipore(Bedford,MA)。ATP、$MgCl_2$、DTT、EDTA、HEPES和CHAPS购自Sigma-Aldrich(St.Louis,MO)。

[0343] PI3Kδ的AlphaScreen™测定

[0344] 在来自Thermo Fisher Scientific的384孔REMP板中以最终体积40μL进行激酶反应。抑制剂首先在DMSO中连续稀释并且添加至板孔中,随后添加其他反应组分。DMSO在测定中的最终浓度为2%。在室温下,在50mM HEPES(pH 7.4)、5mM $MgCl_2$、50mM NaCl、5mM DTT和0.04%CHAPS中进行PI3K测定。通过添加ATP起始反应,将由20μM PIP2、20μM ATP、1.2nM

PI3Kδ组成的最终反应混合物孵育20分钟。接着将10μL反应混合物转移至以下淬灭缓冲液中的5μL 50nM生物素化I(1,3,4,5)P4中:50mM HEPES pH 7.4、150mM NaCl、10mM EDTA、5mM DTT、0.1%Tween-20,随后添加悬浮于含有25nM PI(3,4,5)P3检测蛋白的淬灭缓冲液中的10μL AlphaScreen™供体珠粒和受体珠粒。供体珠粒和受体珠粒两者的最终浓度为20mg/ml。在密封板后,将板在室温下在黑暗位置处孵育2小时。在Fusion-α微板读取器(Perkin-Elmer)上确定产物活性。通过使用GraphPad Prism 3.0软件对对照活性百分比相对于抑制剂浓度的对数的曲线进行拟合来进行IC_{50}确定。

[0345] 实施例A2:PI3K酶测定

[0346] 材料

[0347] 脂质激酶底物磷酸肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)购自Echelon Biosciences(Salt Lake City,UT)。PI3K同工型α、β、δ和γ购自Millipore(Bedford,MA)。ATP、$MgCl_2$、DTT、EDTA、MOPS和CHAPS购自Sigma-Aldrich(St.Louis,MO)。

[0348] 在来自Thermo Fisher Scientific的透明底96孔板中以最终体积24μL进行激酶反应。抑制剂首先在DMSO中连续稀释并且添加到板孔中,随后添加其他反应组分。DMSO在测定中的最终浓度为0.5%。在室温下,在20mM MOPS(pH 6.7)、10mM $MgCl_2$、5mM DTT和0.03%CHAPS中进行PI3K测定。制备含有50μM PIP2、激酶和不同浓度抑制剂的反应混合物。通过添加含有2.2μCi[γ-^{33}P]ATP的ATP至最终浓度1000μM来起始反应。PI3K同工型α、β、δ和γ在测定中的最终浓度分别为1.3、9.4、2.9和10.8nM。将反应孵育180分钟并且通过添加100μL的1M磷酸钾(pH 8.0)、30mM EDTA淬灭缓冲液来终止。接着将100μL反应溶液等分试样转移至96孔Millipore MultiScreen IP 0.45μm PVDF过滤板中(过滤板分别用200μL 100%乙醇、蒸馏水和1M磷酸钾(pH 8.0)预先湿润)。在Millipore Manifold上在真空下抽吸过滤板并且用18×200μL含有1M磷酸钾(pH 8.0)和1mM ATP的洗涤缓冲液洗涤。在通过抽吸和吸水进行干燥后,将板在培养箱中在37℃下风干过夜。接着将Packard TopCount适配器(Millipore)连接于板,随后在各孔中添加120μL Microscint 20闪烁混合液(Perkin Elmer)。在密封板后,通过在Topcount(Perkin-Elmer)上进行闪烁计数来确定产物的放射性。通过使用GraphPad Prism 3.0软件对对照活性百分比相对于抑制剂浓度的对数的曲线进行拟合来进行IC_{50}确定。

[0349] 实施例A3:PI3Kδ闪烁邻近测定

[0350] 材料

[0351] [γ-^{33}P]ATP(10mCi/mL)购自Perkin-Elmer(Waltham,MA)。脂质激酶底物D-myo-磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PtdIns(4,5)P2)D(+)-sn-1,2-二-O-辛酰基甘油基、3-O-磷酸基连接的(PIP2)(CAS 204858-53-7)购自Echelon Biosciences(Salt Lake City,UT)。PI3Kδ(p110δ/p85α)购自Millipore(Bedford,MA)。ATP、$MgCl_2$、DTT、EDTA、MOPS和CHAPS购自Sigma-Aldrich(St.Louis,MO)。麦胚凝集素(Wheat Germ Agglutinin,WGA)YSi SPA闪烁珠粒购自GE healthcare life sciences(Piscataway,NJ)。

[0352] 在来自Thermo Fisher Scientific的聚苯乙烯384孔基质白色板中以最终体积25μL进行激酶反应。抑制剂首先在DMSO中连续稀释并且添加至板孔中,随后添加其他反应组分。DMSO在测定中的最终浓度为0.5%。在室温下,在20mM MOPS(pH 6.7)、10mM $MgCl_2$、5mM DTT和0.03%CHAPS中进行PI3K测定。反应通过添加ATP起始,最终反应混合物由20μM PIP2、

20μM ATP、0.2μCi[γ-^{33}P]ATP、4nM PI3Kδ组成。反应物孵育210分钟并且通过添加悬浮于以下淬灭缓冲液中的40μL SPA珠粒终止:150mM磷酸钾(pH 8.0)、20%甘油、25mM EDTA、400μM ATP。SPA珠粒的最终浓度为1.0mg/mL。在密封板后,将板在室温下振荡过夜并且在1800rpm下离心10分钟,通过在Topcount(Perkin-Elmer)上进行闪烁计数来确定产物的放射性。通过使用GraphPad Prism 3.0软件对对照活性百分比相对于抑制剂浓度的对数的曲线进行拟合来进行IC_{50}确定。如通过测定A所确定,实施例的IC_{50}数据在表B中给出。

[0353] 表B.

[0354]

实施例编号	PI3KδSPA IC_{50}(nM)*
1A	+++
1B	+
1C	+
1D	+++
2A	+++
2B	+++
2C	+
2D	+++++

[0355] *列中符号:

[0356] +表示≤10nM

[0357] ++表示>10nM至50nM

[0358] +++表示>50nM至200nM

[0359] ++++表示>200nM至500nM

[0360] +++++表示>500nM

[0361] 实施例B1:B细胞增殖测定

[0362] 为获得B细胞,通过在Ficoll-Hypague(GE Healthcare,Piscataway,NJ)上进行标准密度梯度离心从正常无药物供体的外周血中分离人PBMC并且与抗CD19微珠(Miltenyi Biotech,Auburn,CA)一起孵育。接着根据制造商的说明书,通过使用autoMacs(Miltenyi Biotech)进行阳性免疫分选来纯化B细胞。

[0363] 将纯化的B细胞(2×10^5/孔/200μL)在RPMI1640、10%FBS和山羊F(ab')2抗人IgM(10μg/ml)(Invitrogen,Carlsbad,CA)中在不同量的测试化合物的存在下在96孔超低结合板(Corning,Corning,NY)中培养三天。接着将含[^{3}H]-胸苷(1μCi/孔)(PerkinElmer,Boston,MA)的PBS添加到B细胞培养物中,再持续12小时,之后通过经GF/B过滤器(Packard Bioscience,Meriden,CT)用水过滤来分离结合的放射性并且通过用TopCount(Packard Bioscience)进行液体闪烁计数来测量。

[0364] 实施例B2:Pfeiffer细胞增殖测定

[0365] Pfeiffer细胞系(弥漫性大B细胞淋巴瘤)购自ATCC(Manassas,VA)并且维持在推荐培养基(RPMI和10%FBS)中。为测量化合物的抗增殖活性,在一定浓度范围的测试化合物的存在或不存在下,将Pfeiffer细胞与培养基一起涂板(2x10^3个细胞/孔/200μl)到96孔超低结合板(Corning,Corning,NY)中。在3-4天后,接着将含[^{3}H]-胸苷(1μCi/孔)(PerkinElmer,Boston,MA)的PBS添加到细胞培养物中,再持续12小时,之后通过经GF/B过

滤器(Packard Bioscience,Meridenj,CT)用水过滤来分离结合的放射性并且通过用TopCount(Packard Bioscience)进行液体闪烁计数来测量。所选化合物的IC_{50}数据在表C中给出。

[0366] 表C.

[0367]

实施例编号	Pfeiffer IC_{50}(nM)*
1B	+
1C	+
2C	+

[0368] *列中符号:

[0369] +表示≤10nM

[0370] ++表示>10nM至50nM

[0371] 实施例C:Akt磷酸化测定

[0372] Ramos细胞(来自伯基特淋巴瘤的B淋巴细胞)获自ATCC(Manassas,VA)并且维持在RPMI1640和10%FBS中。将细胞(3×10^7个细胞/管/3mL在RPMI中)在37℃下与不同量的测试化合物一起孵育2小时并且接着在37℃水浴中用山羊F(ab')2抗人IgM(5μg/mL)(Invitrogen)刺激17分钟。将经过刺激的细胞在4℃下用离心法短暂离心并且使用300μL裂解缓冲液(Cell Signaling Technology,Danvers,MA)制备全细胞提取物。对所得裂解物进行声波处理并且收集上清液。根据制造商的说明书通过使用PathScan磷酸基-Akt1(Ser473)夹心式ELISA试剂盒(Cell Signaling Technology)分析上清液中Akt的磷酸化水平。

[0373] 实施例D:Pfeiffer淋巴瘤模型

[0374] 方法

[0375] 将雌性SCID小鼠(5至8周龄,Charles River Laboratories,Wilmington,MA)用含1×107个肿瘤细胞(Pfeiffer,ATCC#CRL-2632,Manassas,VA)和基质胶(BD Biosciences#354234)的0.2mL无菌盐水接种。接种在侧腹上以皮下方式进行。在培养的细胞接种后3至6周收集肿瘤组织片段(大约3mm×3mm)并且替代细胞接种进行皮下植入。使用钝头镊以固体碎片形式植入组织片段。根据肿瘤尺寸,在肿瘤接种后15至25天开始对携带肿瘤的小鼠进行治疗。对动物进行分选以使各组中的平均肿瘤体积大致相等。在治疗第一天,所有组中的最小平均肿瘤体积为150mm3并且各组由7只动物组成。经口(PO)向小鼠施用实验治疗剂实施例347。治疗频率为每天2次,持续最少14天以实现功效。使用数显卡尺每周2至3次测量皮下肿瘤的尺寸。通过在2个维度测量肿瘤并且利用等式:体积=[长度×宽度2)]/2来计算肿瘤体积;其中较大数值为长度,并且较小数值为宽度。如果形成多个肿瘤,则最终体积为单独肿瘤的服从同一等式的总和:例如2个肿瘤;体积={[L1×(W1)2]/2}+{[L2 x(W2)2]/2}。对肿瘤生长的影响报告为肿瘤生长抑制百分比(TGI%)。TGI百分比用等式:(1-(Tx体积/对照体积))*100计算,其中对照体积为在给定日的媒介物或未治疗肿瘤的体积,并且Tx体积为在所述同一天的任何治疗组肿瘤体积。使用ANOVA:单因素检验来评估治疗与媒介物对照之间的统计差异。

[0376] 结果

[0377] (R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-

2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮(参见实施例1)作为单一药剂在弥漫性大B细胞淋巴瘤(一种NHL亚型)的Pfeiffer人肿瘤异种移植模型中进行评价。显示Pfeiffer癌细胞在体外对(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮的抗增殖作用敏感。因此,基于肿瘤细胞向免疫受损的SCID小鼠和携带肿瘤的小鼠中的皮下接种建立肿瘤模型,所述小鼠以0.3、1、3或10mg/kg每日两次接受口服剂量的媒介物或(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮,持续14天。(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮治疗随着剂量的提高使肿瘤生长抑制了22%、24%、36%和58%(肿瘤生长抑制百分比)(参见,例如美国专利9,932,341)。

[0378] 实施例E:剂量递增和剂量扩展研究

[0379] 在本文所述的剂量递增和剂量扩展研究中,(R)-4-(3-((S)-1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(即化合物1C)的PK、PD、安全性和功效在复发的或难治性B细胞恶性肿瘤患者中评估。在不存在剂量限制性毒性(DLT)下化合物1C的PK特征允许在整个每日一次(QD)给药间隔期间在所有测试剂量下超过IC_{90}的暴露程度。另外,食物效应分析的结果表明化合物1C可不考虑进餐时间来给药。离体PD测定中的pAKT的近最大抑制与暴露数据一致。PI3Kδ单一疗法和组合疗法的结果论述于以下实施例F-H中。

[0380] 研究设计和患者

[0381] 剂量递增和剂量扩展研究以多个部分进行:化合物1C单一疗法的剂量递增(部分1),接着是群组扩展(部分3);化合物1C+伊他替尼剂量递增(部分2),接着是群组扩展(部分3);以及化合物1C+R-ICE(利妥昔单抗加异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷)剂量评价和扩展(部分6)(NCT02018861)。合格患者(年龄≥18岁)已经诊断有B细胞来源的淋巴恶性肿瘤,包括惰性或侵袭性B细胞NHL恶性肿瘤、转化型NHL组织学和霍奇金淋巴瘤(HL),其已经复发或是先前标准疗法难治的。排除患有伯基特淋巴瘤和前体B成淋巴细胞性白血病/淋巴瘤的患者。合格患者具有东部合作肿瘤学小组(Eastern Cooperative Oncology Group)行为状态(ECOG PS)≤1(剂量递增)或≤2(剂量扩展);具有足够的心、肝和肾功能;预期寿命≥12周;已接受≥1个先前治疗方案;并且对造血(H)SCT或其他潜在治疗疗法无反应或不是其候选者。

[0382] 如果患者具有以下病史,则将排除在外:未治疗的、有症状的或不稳定的脑转移;脊髓压迫;累及中枢神经系统的淋巴瘤(在化合物1C单一疗法扩展群组A[B细胞恶性肿瘤]和化合物1C+伊他替尼组合扩展群组中允许);或6个月内接受同种异体造血干细胞移植(HSCT)或招募3个月内接受自体HSCT。除非经医疗监督者批准,否则从化合物1C单一疗法群组中排除PI3Kδ抑制剂的先前治疗,并且从化合物1C+伊他替尼组合疗法群组中排除先前JAK抑制剂。

[0383] 招募72名患者并且用化合物1C单一疗法(中值年龄,66[范围,30-89]岁)治疗(表1)。治疗的中值(范围)持续时间为4.0(0.2-22.7)个月。在数据截止时,除11名受试者之外的所有受试者已中止研究治疗,主要是由于疾病进展(n=35[49%])和不良事件(AE)(n=14[19%])。

[0384] 表1.患者人口统计资料和基线特征(ITT)

[0385]

特征	化合物 1C 单一疗法 (N=72)	化合物 1C +伊他替尼 (N=11)	化合物 1C + R-ICE (N=5)
年龄，中值(范围)，岁	66 (30-89)	67 (24-82)	64 (52-72)
年龄，＞65 岁，n (%)	37 (51)	7 (64)	1 (20)
男性，n (%)	41 (57)	6 (55)	3 (60)
种族，n (%)			
白人/高加索人	57 (79)	9 (82)	4 (80)
黑人/非裔美国人	8 (11)	1 (9)	0
亚洲人	0	0	0
其他*	7 (10)	1 (9)	1 (20)
疾病类型，n (%)			
CLL	6 (8)	1 (9)	0
DLBCL	23 (32)	6 (55)	5 (100)
FL	14 (19)	1 (9)	0
HL	10 (14)†	2 (18)¶	0
MCL	9 (13)	1 (9)	0
MZL	9 (13)‡	0 (0)	0
WM	1 (1)	0 (0)	0
自先前诊断以来的持续时间，中值(范围)，年	4.95 (0.5-22.5)	3.2 (0.4-13.2)	0.8 (0.5-6.3)
≥3 个先前全身治疗方案，n (%)	39 (54)	5 (45)	0
先前 HSCT，n (%)	21 (29)	1 (9)	0

[0386] *包括美洲印第安人、阿拉斯加原住民、太平洋岛民和其他。†包括经典HL(n＝9)和结节性淋巴细胞为主型HL(n＝1)。‡包括MALT型结节外MZL(n＝2)、结节性MZL(n＝4)、脾MZL(n＝2)和未知MZL亚型(n＝1)。¶包括经典HL(n＝2)。CLL:慢性淋巴细胞性白血病;DLBCL:弥漫性大B细胞淋巴瘤;FL:滤泡性淋巴瘤;HL:霍奇金淋巴瘤;HSCT:造血干细胞移植;MALT:粘膜相关淋巴组织;MCL:套细胞淋巴瘤;MZL:边缘区淋巴瘤;R-ICE:利妥昔单抗加异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷;WM:华氏巨球蛋白血症。

[0387] 给药

[0388] 对于化合物1C单一疗法,每日一次(QD)经口自施用化合物1C。在禁食状态下施用化合物1C,例外之处是患者加入任选的食物效应群组,直到方案修正案允许不考虑食物进行施用。治疗持续至不可接受的毒性或疾病进展为止。在剂量递增(参见表2C)期间,用5mg QD治疗初始单患者群组并且使用3+3设计招募后续群组,以鉴定21天观察期内的任何剂量限制性毒性(DLT;在表2A中定义)。如果DLT在前3名患者的>1名中或在6名患者的总群组中

出现，则认为超过最大耐受剂量(MTD)并且将下一个较低可耐受剂量水平定义为MTD。所有最高至45mg QD的剂量在21天的DLT观察期中均耐受良好，并且因此不被鉴定为MTD。然而，在较长时期(>3个月)上观察到结肠炎的发生，其引起给药方案的改变。方案经过修正以包括修改的给药时间表，其中基于PK模拟，在每日给药后是每周给药(参见论述)。在招募时或此方案修正案后的患者在前9周接受化合物1C 20mg QD，接着是每周一次(QW)接受化合物1C 20mg；将已接受化合物1C 20mg QD持续≥9周的患者转入QW时间表。根据方案修正案，进行中和新近招募的患者需要进行针对耶氏肺孢子虫(Pneumocystis jiroveci)肺炎(PJP)的预防性治疗。

[0389] 表2A.剂量限制性毒性的定义

[0390]

非血液
• ≥3 级非血液毒性，排除恶心、呕吐、腹泻 • ≥3 级恶心、呕吐或腹泻，不受最大止吐/止泻疗法的控制持续 >48 小时 • 据研究者和医疗监督者的意见，认为是 DLT 的任何毒性

[0391]

血液
• 4 级中性粒细胞减少持续 ≥7 天* • 发热性中性粒细胞减少(ANC < 1.0×10^9/L，其中单一温度 >38.3℃(101 ℉)或持续温度 ≥38℃(100.4℉)，持续超过 1 小时 • 与临床上显著出血相关的 3 级血小板减少(如研究者所确定在临床上显著或导致需要输注红血细胞) • 4 级血小板减少持续 >7 天 • 4 级贫血
一般
• 导致在>三分之一受试者中的剂量延迟或减少的任何特定 AE

[0392] *伊他替尼可以致使白血细胞由于着边而瞬时减少；因此，DLT规则需要中性粒细胞减少在保持伊他替尼2至3天后持续。当受试者的临床状态允许时，促使研究者在开始生长因子之前等待24小时，以确定白血细胞着边是否促进中性粒细胞减少的程度。AE:不良事件;ANC:绝对中性粒细胞计数;DLT:剂量限制性毒性。

[0393] 对于化合物1C+伊他替尼组合，使用3+3设计进行化合物1C的剂量递增，由小于针对化合物1C单一疗法确定的推荐剂量大约25％的化合物1C剂量开始。伊他替尼剂量中断的标准概述于表2A中。对于每个群组，以300mg QD的剂量共施用伊他替尼。

[0394] 对于化合物1C+R-ICE组合，使用3+3设计进行化合物1C的剂量递增，采用低于针对化合物1C确定的推荐剂量大约25％的起始剂量。根据制度实践或根据方案施用R-ICE化疗组分。

[0395] 评估

[0396] 在周期1的第1天、第8天和第15天以及每个后续治疗周期的第1(±3)天评估患者。关键研究评估的时间表在表2B中示出。

[0397] 表2B.研究评估

[0398]

		治疗			随访
		周期 1		其他周期	

[0399]

	筛选日 -30 至 -1	第 1 天	第 8 天 (±3 天)	第 15 天 (±3 天)	第 1 天 (±3 天)	EOT	EOT + 30 至 37 天
先前/伴随药物治疗	X	X	X	X	X	X	X
体格检查	X	X	X	X	X	X	X
生命体征	X	X	X	X	X	X	X
12 导联 ECG	X	X		X	X	X	X
实验室测试	X	X	X	X	X	X	X
ECOG PS	X	X	X	X	X	X	X
CT/MRI	X				X*	X	
FDG-PET	X				X*†	X	
骨髓检查	X				X‡		
回顾 AE	X	X	X	X	X	X	X
血清化学/血液学	X	X	X	X	X	X	X
血液 PK 样品		X	X§	X	X§‖		
血液 PD 样品		X		X	X¶		
肿瘤组织样品	X#				X**	X**	

[0400] *每9周(3个周期)或以与护理标准一致的频率;只有当可测量的疾病存在时才进行。†可依照护理标准进行;仅适用于淋巴瘤。‡为了证实CR。§不从接受化合物1C+R-ICE的患者处收集。‖仅周期2;从化合物1C单一疗法扩展群组(群组A)中患有B细胞恶性肿瘤的患者处收集。¶对于化合物1C单一疗法和化合物1C+伊他替尼组合,通过周期6;并且对于化合物1C+R-ICE组合,在周期3、6、9和12中。#档案组织(Archival tissue)可接受的;对于患有CLL的患者,外周血可接受的。**任选的治疗中或EOT活检(或患有CLL的患者的外周血)。AE:不良事件;CLL:慢性淋巴细胞性白血病;CR:完全反应;CT:计算机断层扫描;ECG:心电图;ECOG PS:东部合作肿瘤学小组行为状态;EOT:治疗结束;FDG-PET:氟代脱氧葡萄糖(FDG)-正电子发射断层扫描;MRI:磁共振成像;PD:药效学;PK:药代动力学;R-ICE:利妥昔单抗加异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。

[0401] 主要终点为化合物1C单一疗法、化合物1C+伊他替尼,或化合物1C+R-ICE的安全性和耐受性,如通过治疗期间出现的不良事件(TEAE)、临床实验室评估、体格检查结果和12导联心电图的概述所评估。使用Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.03版评估TEAE的严重程度。

[0402] 次要终点为功效和PK。通过最佳总反应率(ORR)测量功效,ORR定义为实现部分反应(PR)或完全反应(CR)的患者的比例。基于以下标准每9周评价反应(每一研究者的评估):HL和NHL的淋巴瘤反应标准的卢加诺(Lugano)分类(Cheson B.D.等人,Journal of Clinical Oncology,2014;32(27):3059-3067)、国际工作组对慢性淋巴细胞性白血病

(CLL)的慢性淋巴细胞性白血病标准(Hallek M.等人,Blood,2008;111(12):5446-5456;Cheson B.D.等人,J Clin Oncol,2012;30(23):2820-2822)),以及VIth国际研习会对华氏巨球蛋白血症(WM)的华氏巨球蛋白血症反应评估(Owen R.G.等人,Br J Haematol,2013;160(2):171-176)。如果患者对治疗的反应通过PET和CTI/MRI来评估,则将PET结果用于反应终点;如果PET结果不可用于评估,则将CT/MRI结果用于评估;如果其为可用于患者的唯一评估形式,则将CT/MRI用于反应终点。

[0403] 探索性终点包括:反应持续时间(DOR,从首次反应到死亡或疾病进展(以先出现的为准)的持续时间);无进展生存期(PFS,从首次研究剂量到死亡或疾病进展(以先出现的为准)的持续时间);群体PK;PI3Kδ抑制之间的药效学(PD)关系(如通过离体磷酸化AKT[pAKT]测定所确定)。

[0404] 统计方法

[0405] 对安全性/意向性治疗群体进行安全性、耐受性和功效分析,其包括接受≥1个剂量的化合物1C、伊他替尼或R-ICE组分中的任一种的所有招募患者。PK和PD分析包括安全性/意向性治疗群体中具有可用PK/PD数据的所有患者。所有统计分析在性质上为探索性的并且使用描述统计学进行概述。用基于二项式分布的精确方法计算的95%置信区间(CI)估计ORR。用其相应95%CI表现中值DOR和PFS的Kaplan-Meier估计值。

[0406] 另外的患者排除标准

[0407] 另外的患者排除标准包括:在4周内有放射治疗、在28天(或5个半衰期,以更长的为准)内有调查研究药物、在21(对于亚硝基脲42)天(或5个半衰期,以更长的为准)内有经批准的抗癌药物(以下除外:类固醇,≤10mg强的松,每日)、未分辨的毒性等级≥2、当前或最近临床上有意义的感染史、总胆红素≥1.2×正常值上限(ULN)、碱性磷酸酶≥2.5×ULN、天冬氨酸转氨酶(AST)或丙氨酸转氨酶≥2.0×ULN,或基于Cockroft-Gault式,肌酐清除率<50mL/min。

[0408] 根据方案的R-ICE给药时间表

[0409] 根据方案,根据以下时间表在3个21天周期中施用R-ICE:在周期1的第1天和第2天,以及周期2和3的第1天,利妥昔单抗375mg/m^2;在每个周期的第3天,经24h,通过连续静脉内(IV)输注,异环磷酰胺5000mg/m^2;在第3天,通过IV输注,卡铂(曲线下面积=5mg/mL;最大剂量800mg);在第3天至第5天,通过IV,依托泊苷100mg/m^2。

[0410] 实施例F.PI3Kδ抑制剂单一疗法

[0411] 此分析包括来自招募至化合物1C单一疗法剂量递增(5-45mg QD)和扩展(20mg QD和30mg QD)群组中的患者的数据。

[0412] 剂量递增和群组扩展

[0413] 在化合物1C单一疗法剂量递增和扩展期间每剂量水平的患者数目在表2C中示出。未鉴定出DLT,未达到MTD,并且扩展20mg QD和30mg QD剂量。

[0414] 表2C.单一疗法剂量递增和群组扩展

[0415]

				扩展剂量		
剂量	**5 mg**	**10 mg**	**15 mg**	**20 mg**	**30 mg**	**45 mg**
n	1	3	3	34	27	4
递增规则	在等级 ≥ 2 AE 的情况下，群组扩展为 3 名患者	如果在前 3 名患者中观察到 1 个 DLT，则将 3 名另外的患者招募至群组中；如果 DLT 出现在前 3 名患者的 >1 名或 6 名患者的总群组中，则认为超过 MTD				

[0416] AE＝不良事件;DLT＝剂量限制性毒性;MTD＝最大耐受剂量。

[0417] 化合物1C的药代动力学和药效学

[0418] 所测试的所有剂量均保持高于给药间隔期间靶抑制的IC_{90},如图1A所示;由20mg QD剂量的化合物1C产生的$C_{最大}$和$C_{波谷}$分别为pAKT抑制的IC_{90}的16倍和2倍。进行PK模拟以支持20mg QW给药时间表的选择,其估计由此时间表产生的血清化合物1C水平将持续～36小时超过靶抑制的IC_{90}并且将持续大约一半的给药间隔具有最小抑制至不抑制。在单独多剂量施用化合物1C后,化合物1C快速地达到血浆浓度峰值,其中中值$t_{最大}$为0.5至1小时。随后,化合物1C血浆浓度以单相方式下降,其中平均末相处置(terminal-phase disposition)$t_{1/2}$为8.6至11.5小时。在稳态下,剂量比例似乎在介于5与45mg QD之间观察到,如图1B所示。

[0419] 在12名患者中分析食物效应。虽然与禁食状态相比化合物1C与高脂肪餐的共施用使$C_{最大}$减小了42%,但其对曲线下面积具有适度影响(AUC;10%减小)。AUC的摄食相对于禁食的几何平均比率为0.90(90%CI:0.68-1.18)。

[0420] 在给药后最多至6小时,在所有化合物1C剂量下观察到近最大PI3Kδ抑制,如通过对全血中的pAKT水平的作用所测量,如图4所示。

[0421] 安全性和耐受性

[0422] 在合并的所有剂量群组中和在20mg QD群组中>10%患者中出现的TEAE在表3中示出。

[0423] 表3.在≥15%的接受化合物1C单一疗法的患者(安全群体)中出现的非血液TEAE

[0424]

优选项 (MedDRA)	20 mg* (N=34)，n (%)			所有剂量(N=72)，n (%)		
	任何等级	3 级	4 级	任何等级	3 级	4 级
任何 TEAE	32 (94)	14 (41)	6 (18)	68 (94)	29 (40)	12 (17)
腹泻/结肠炎†	12 (35)	3 (9)	1 (3)	26 (36)	6 (8)	1 (1)
恶心	9 (26)	0	0	26 (36)	0	0
疲劳	10 (29)	0	0	22 (31)	0	0
皮疹‡	10 (29)	3 (9)	0	22 (31)	4 (6)	0
咳嗽	5 (15)	0	0	17 (24)	0	0
呕吐	4 (12)	0	0	17 (24)	0	0
眩晕	5 (15)	0	0	13 (18)	0	0
发热	7 (21)	0	0	13 (18)	1 (1)	0
低钾血症	6 (18)	1 (3)	0	12 (17)	1 (1)	0
腹痛	6 (18)	1 (3)	0	11 (15)	1 (1)	0
便秘	3 (9)	0	0	11 (15)	0	0
食欲减退	6 (18)	0	0	11 (15)	0	0
盗汗	6 (18)	0	0	11 (15)	0	0
瘙痒	7 (21)	0	0	10 (14)	0	0
背痛	6 (18)	0	0	9 (13)	0	0
寒战	5 (15)	0	0	9 (13)	0	0

[0425] *基于起始剂量。包括接受QD和QW给药的患者。†包括以下优选项:腹泻、结肠炎、小肠结肠炎、胃肠炎、显微镜下结肠炎和巨细胞病毒结肠炎。‡包括以下优选项:剥脱性皮炎、皮疹、红斑疹、斑点状皮疹、斑丘疹、瘙痒性皮疹、剥脱性皮疹、全身性皮疹、流行性皮疹和脓疱疹。MedDRA:监管活动医学词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities);TEAE:治疗期间出现的不良事件。

[0426] 在所有患者中最常见的(≥30%)任何等级的非血液TEAE为腹泻/结肠炎(36%)、恶心(36%)、疲劳(31%)和皮疹(31%)。一名患者(1%)分别经历3级肺实质发炎和3级巨细胞病毒结肠炎,并且7名患者(10%)经历肺炎(3级,n=3[4%])。在≥30%的患者中出现的治疗期间出现的实验室异常在表4中示出。任何等级和3/4级中性粒细胞减少的新发/恶化分别出现在32名患者(44%)和14名患者(19%)中(表4)。>2名患者所经历的SAE为腹泻/结肠炎(n=9[13%])、发热(n=4[6%])、低血压(n=3[4%])和败血症(n=3[4%])。感染和侵染的任何等级SAE(系统器官分类)出现在11名患者(15%)中,包括2名患者中的肺炎(3%)。

[0427] 表4.在≥30%的接受化合物1C单一疗法的患者(安全群体)中出现的新的或恶化的血液实验室异常*

[0428]

总计(N=72)	任何等级，n (%)	3级，n (%)	4级，n (%)
白细胞减少	36 (50)	6 (8)	0
中性粒细胞减少	32 (44)	10 (14)	4 (6)
淋巴细胞减少	25 (35)	13 (18)	2 (3)
血小板减少	25 (35)	2 (3)	5 (7)
贫血	22 (31)	6 (8)	NA

[0429] *基于报告的实验室值。NA:不适用

[0430] 在感兴趣的TEAE中，至3/4级腹泻/结肠炎发作的中值(范围)时间为5.7(1.6-14.9)个月并且至3/4级皮疹发作的中值(范围)时间为2.9(1.5-9.3)个月。AST和ALT升高分别出现在21(29%)和20(28%)名患者中;所有事件均为1级，例外的是2名患者中的4个事件(1名患者有以下各1个事件:3级AST和2级ALT升高，均出现于最后一剂化合物1C后>30天;1名患者有以下各1个事件:3级AST和ALT升高，认为是继发于败血症)。胆红素升高出现在8(11%)名患者中;所有事件均≤2级，例外的是在最后一剂的日期之后>30天出现的1个3级事件。AST和ALT水平随时间的变化在图5A-5B中示出。不存在PJP的TEAE或肠穿孔。5名患者(7%)经历高血压(所有均为1/2级);7名(10%)经历高血糖(所有均为1/2级，除1个3级之外)。

[0431] 任何等级的TEAE导致在30名患者(42%)中的化合物1C给药中断、在4名患者(6%)中的剂量减少，以及在14名患者(19%)中的治疗中止。导致化合物1C给药中断的最常见的非血液TEAE为腹泻/结肠炎(11/72[15%])和发热(4/72[6%])。导致死亡的TEAE出现在2名患者中(呼吸衰竭，以及呼吸衰竭和败血症);认为均与化合物1C无关。

[0432] 长期耐受性和给药

[0433] 在实施QW给药时间表之前，接受化合物1C单一疗法的患有DLBCL、FL、MCL和MZL的9/31患者(29%)由于TEAE而中止，最常见的(n≥2)是腹泻/结肠炎(n＝3[10%])或皮疹(n＝2[6%]);然而，在治疗前9周中，没有患者因为治疗相关AE而中止。至数据截止日期为止，72名招募患者中有26名(36%)已接受化合物1C的QW给药(在接受QD给药至少9周后)，中值(范围)为2.5(1.2-9.6)个月并且总计为105个患者月;46名患者(64%)仅接受QD给药;没有患者仍在QD给药的前9周中。26名患者中有4名由于先前剂量减少(1名以5mg并且3名以10mg)而以<20mg剂量开始QW时间表。在接受QW给药的26名患者中，8名(31%)中断剂量(在>1名患者中导致剂量中断的TEAE为腹泻和中性粒细胞减少[各n＝2])，1名(4%)减少剂量(由于脓疱疹)，并且没有患者由于TEAE而中止治疗。接受QW给药的四名患者(15%)在QW给药期期间经历总计6个SAE(腹痛、腹泻、发热、支气管炎、败血症和脱水，各n＝1)。在QW给药期间没有报告4级非血液TEAE。两名患者出现3级腹泻和皮疹(各n＝1[4%]);两个事件均出现在由QD给药转换后不久。没有报告新的/恶化的4级中性粒细胞减少，并且一名患者在QW给药期间报告新的/恶化的4级血小板减少。

[0434] 功效

[0435] 可评估患者中的ORR因疾病类型而变化，如表5中所示。在基线和基线后具有可评估病变尺寸的患者中，深度反应(在靶病变尺寸上与基线相比有>75%减小)出现在患有边缘区淋巴瘤(MZL)的4/7名患者(57%)、患有滤泡性淋巴瘤(FL)的7/14名患者(50%)、患有

套细胞淋巴瘤(MCL)的3/8名患者(38%)和患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的2/20名患者(10%)中(图2)。在具有这些肿瘤类型的患者中,大多数(93%)反应发生在首次评估(～9周),如图6所示。在接受QW给药的患者中观察到持久反应(>6个月)并且几个患者持续至少8个月留在QW时间表中,如图3所示,包括施用10mg QW的2名患者。反应的中值持续时间为13.5个月(95%CI:8.3-18.8)(对于DLBCL)、4.4个月(95%CI:2.1-NE)(对于MZL),并且没有达到FL或MCL。图7示出实现化合物1C单一疗法的完全反应的患者的代表性正电子发射断层扫描(PET)图像。患者<65岁,其中套细胞淋巴瘤没有累及骨髓(靶病变,98mm×58mm)并且已接受1次先前治疗(R-HyperCVAD)。用化合物1C(30mg,每日一次)治疗后,患者在第9周实现完全反应。

[0436] 表5.接受化合物1C单一疗法的患者中的最佳总反应*

[0437]

患者	N	ORR，n (% [95% CI])†	CR/CMR，n (%)	PR/PMR，n (%)	SD，n (%)	PD/PMD，n (%)	不可评估/不可评价，n (%)
DLBCL‡	23	7 (30 [13–53])	4 (17)	3 (13)	4 (17)	11 (48)	1 (4)
GCB	19	6 (32 [13–57])	4 (21)	2 (11)	3 (16)	9 (47)	1 (5)
ABC	2	1 (50 [1–99])	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0
FL	14	10 (71 [42–92])	3 (21)	7 (50)	1 (7)	2 (14)	1 (7)
MZL¶	9	7 (78 [40–97])	3 (33)	4 (44)	1 (11)	1 (11)	0
MCL‖	9	6 (67 [30–93])	4 (44)	2 (22)	2 (22)	0 (0)	1 (11)
HL‖**	10	2 (20 [3–56])	0 (0)	2 (20)	3 (30)	4 (40)	1 (10)
CLL‖	6	2 (33 [4–78])	0 (0)	2 (33)	2 (33)	1 (17)	1 (17)
WM	1	1 (100 [3–100])	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0

[0438] *通过以下各项来评估:卢加诺分类、CLL IWGC标准和VIth International Workshop on WM,按照疾病亚型,通过CT或PET。†基于二项式分布的精确方法计算95%CI。‡两名患者具有未知DLBCL亚型。¶包括MALT型结节外MZL(n=2)、结节性MZL(n=4)、脾MZL(n=2)和未知MZL亚型(n=1)。‖4名患有MCL的患者和3名患有CLL的患者在研究之前已接受依鲁替尼,其中在2名患有MCL的患者和1名患有CLL的患者中实现CR或PR的最佳总反应。**包括经典HL(n=9)和结节性淋巴细胞为主型HL(n=1)。ABC:活化的B细胞样;CI:置信区间;CLL:慢性淋巴细胞性白血病;CMR:完全代谢反应;CR:完全反应;CT:计算机断层扫描;DLBCL:弥漫性大B细胞淋巴瘤;FL:滤泡性淋巴瘤;HL:霍奇金淋巴瘤;GCB:生发中心B细胞样;CLL IWGC:CLL国际工作组;MALT:粘膜相关淋巴组织;MCL:套细胞淋巴瘤;MZL:边缘区淋巴瘤;ORR:总反应率;PD:进行性疾病;PET:正电子发射断层扫描;PMD:进行性代谢疾病;PMR:部分代谢反应;PR:部分反应;SD:稳定疾病;WM:华氏巨球蛋白血症。

[0439] 实施例G.PI3Kδ抑制剂组合疗法

[0440] 与伊他替尼组合的化合物1C

[0441] 招募11名患者并且用化合物1C+伊他替尼治疗。化合物1C与伊他替尼治疗的中值(范围)持续时间为2.1(1.0-10.3)个月。在数据截止时,在2名患者(18%)中进行治疗;8名患者(73%)由于疾病进展中止治疗,并且1名(9%)由于TEAE中止治疗。

[0442] 在用化合物1C+伊他替尼治疗的11名患者中,8名接受化合物1C 20mg QD并且3名接受化合物1C 30mg QD;所有患者均接受伊他替尼300mg QD。未观察到DLT。九名患者(82%)经历TEAE,5名(45%)具有3/4级TEAE,并且2名(18%)具有SAE。最常见的任何等级TEAE(n≥2)为恶心、疲劳(各n=5)、咳嗽、高血压、呕吐(各n=3)、食欲减退、高血糖、流泪增加、口腔疱疹和心动过速(各n=2)。5名患者经历3/4级TEAE:3级脊髓压迫、3级顽固性疼痛和3级碱性磷酸酶升高(n=1);3级恶化高脂血症(n=1);3级高血压(n=1);3级腹泻和3级脱水(n=1);以及3级高血压和4级高钙血症(n=1)。一名患者具有新的/恶化的4级血液实验室异常(血小板减少)。报告各一个SAE:3级脱水和4级高钙血症。两名患者(18%)具有造成化合物1C和伊他替尼的剂量中断的TEAE,并且1名患者(9%)具有造成化合物1C和伊他替尼中止的TEAE;没有患者具有造成剂量减少的TEAE。没有TEAE导致死亡。

[0443] 在可评估患者中,患有CLL(1/1)和FL(1/1)的患者实现CR/完全代谢反应的最佳总反应;患有MCL(1/1)和经典HL(1/2)的患者实现部分代谢反应的最佳总反应。患有DLBCL的所有6名患者和患有经典HL的2名患者中的1名具有PD/进行性代谢疾病的最佳总反应。

[0444] 与R-ICE组合的化合物1C

[0445] 用化合物1C+R-ICE治疗5名患有DLBCL的患者。化合物1C治疗的中值(范围)持续时间为2.3(1.5-3.7)个月;4名患者各自接受3周期的R-ICE,并且1名患者接受2周期的R-ICE。至数据截止日期为止,所有患者由于医师决定(n=2)、进行性疾病、不良事件和其他(各n=1)而中止治疗。在5名患者中,4名接受化合物1C 15mg QD并且1名接受20mg QD。未观察到DLT。最常见的任何等级非血液TEAE(≥2名患者)为眩晕(n=3)、脱发、便秘、体液过多、头疼、低钾血症和盗汗(各n=2)。3名患者报告新的/恶化的4级血小板减少并且2名患者报告新的/恶化的4级中性粒细胞减少。两名患者(40%)经历SAE,1名患者经历3级急性脑病(与异环磷酰胺有关),并且1名经历2级心房扑动和心房颤动以及3级呼吸困难、中性粒细胞减少和发热性中性粒细胞减少(所有均与化合物1C和R-ICE有关)。三名患者(60%)具有造成化合物1C和R-ICE剂量中断的TEAE,1名患者(20%)具有造成仅化合物1C剂量中断的TEAE,并且1名患者(20%)具有造成化合物1C和R-ICE中止的TEAE;没有患者具有造成剂量减少的TEAE。没有TEAE导致死亡。

[0446] 在用化合物1C+R-ICE治疗的5名患者中,3名患者实现完全代谢反应(3名患者中的1名表示需要继续SCT)并且2名患者具有稳定的疾病作为最佳反应。

[0447] 实施例H.PI3Kδ单一疗法和组合疗法的结果

[0448] 化合物1C表现出相对于第一代PI3K抑制剂(例如,艾代拉里斯和杜韦利西布(duvelisib))的差异安全性概况(Coutré S.E.等人,Leukemia&Lymphoma.2015;56(10):2779-2786;Flinn I.W.等人,Blood,2018;131(8):877-887),最明显由几乎不存在等级≥2的转氨酶升高指示。与库潘尼西(copanlisib),即在美国被批准作为治疗复发FL的单一疗法的pan-PI3K抑制剂(ALIQOPA™.(库潘尼西),用于注射、静脉内使用,U.S.Whippany,NJ:

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.;2017)不同,也不存在临床上有意义的高血压或高血糖,大概是由于化合物1C对于PI3K的δ同工型的高选择性。虽然没有观察到PJP,但方案修正案响应于在不同1期研究中报告的PJP感染通过研究做出PJP预防强制性部分,该研究将化合物1C与派姆单抗组合使用。

[0449] 腹泻/结肠炎和皮疹(PI3K抑制剂常见的毒性)为此项研究中观察到的2种最频发的毒性;然而,大部分腹泻事件为1级或2级并且是可管理的。大多数3/4级腹泻/结肠炎和皮疹在首次疾病评估后出现;总体上,任何等级的腹泻/结肠炎或皮疹在9/72(13%)名患者中导致治疗中止,包括3名患有腹泻/结肠炎的患者,所述患者在用相同剂量再激发后呈阳性。仅在QD给药期间(最早出现在治疗21天后)观察到4级中性粒细胞减少(6%)。与20mg QD剂量相关的安全性概况一般与针对所有组合剂量观察到的并且与针对每个单独剂量水平(数据未示出)观察到的一致,但相对较少患者以低于20mg QD和高于30mg QD的水平给药。

[0450] 化合物1C的长期给药造成迟发性TEAE,由此导致治疗中断。为了改善化合物1C的长期耐受性同时保持高反应率,实施改良的给药方案(20mg QD持续9周,接着是20mg QW)。维持每日给药时期以保留反应快速发生的可能性(在实施时,施用20mg QD的所有11名患有NHL的患者已实现目标反应,其中10名在首次疾病评估时出现)。给药方案的间歇部分(实施以降低迟发性TEAE的发生率)是基于使用库潘尼西的比较PK/PD模拟(Patnaik A.等人,Annals of Oncology,2016;27(10):1928-1940)。在不受理论约束的情况下,预期20mg QW方案提供与库潘尼西的QW给药所期望的类似的pAKT抑制。令人鼓舞地,基于在105个患者月期期间积累的数据,接受QW给药的26名患者中没有一个因为TEAE而中止研究治疗。此观察结果与不存在结肠炎、4级非血液TEAE和中性粒细胞减少,以及低发生率的3级腹泻和皮疹(各n=1)组合提示QW时间表比使用本文所评价的剂量的连续QD时间表的耐受性更好。

[0451] 化合物1C单一疗法在复发或难治性B细胞NHL中以10mg QD至45mg QD范围内的剂量实现快速、深度和持久目标反应的高发生率。所有亚型中的ORR在30%至78%的范围内(DLBCL:30%;MCL:67%;FL:71%;MZL:78%)并且深度反应出现在>30%患者中。有趣的是,在先前已用依鲁替尼治疗的患有MCL的4名患者的2名中观察到目标反应;这些反应中的1个在数据截止时在大约6个月时正在进行中。在患有DLBCL的患者中,相对于患有ABC亚型的那些(n=2),招募实质上更多的患有GCB亚型的患者(n=19)。这些小的、不成比例的数量不足以确定化合物1C是否在一种亚型中比在其他中更具活性。在这些NHL亚型的所有4个中均观察到持久反应,包括在FL中~17个月,在MZL中~10个月,在MCL中≥14个月,以及在DLBCL中~19个月,所有这些包括QW给药并且其中2个(FL和MZL)在数据截止时具有进行中的反应。总而言之,这些数据提示化合物1C的QW给药在患有B细胞NHL的患者中可以实现持久反应。

[0452] 来自组合研究的PK和安全性数据显示,化合物1C可以与300mg QD剂量的伊他替尼安全地组合。类似地,化合物1C与R-ICE的组合也似乎是耐受的。需要另外的研究来评价与R-ICE组合的化合物1C的安全性和对于每个组合的提高的功效的可能性。

[0453] 化合物1C在患有复发或难治性B细胞恶性肿瘤的患者中表现出伴有快速和深度反应的抗肿瘤活性以及高反应率和差异毒性概况。本文所述的改良的给药方案似乎改善化合物1C的长期耐受性并且能够在若干患者中实现持久反应。在此提出的功效、安全性、PK和PD数据支持化合物1C单一疗法在所选NHL亚型(DLBCL[NCT02998476]、FL[NCT03126019]、MZL[NCT03144674]和MCL[NCT03235544])中在进行中的2期研究中的进一步调查。1期研究也在

进行中,其在患有NHL(NCT03039114;NCT03424122)的患者中探究若干组合策略。

[0454] 实施例I.比较维持给药

[0455] 在此研究中,与JAK1抑制剂组合每日一次向受试者施用20mg化合物1C,持续8周。第8周后,基于区组随机化,将受试者分配至2个维持剂量组的1个中。在一个组中,每日一次向受试者施用5mg化合物1C。在第二组中,每周一次向受试者施用20mg化合物1C。

[0456] 通过治疗期间出现的不良事件(TEAE)、临床实验室评估、体格检查结果和12导联心电图的概述评估化合物1C的安全性和耐受性。使用Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.03版评估TEAE的严重程度。次要终点为功效和PK,如实施例E中所述。

[0457] 不受理论的约束,据信化合物1C的5mg每日一次维持剂量提供与化合物1C的20mg每周一次维持剂量类似的安全性和耐受性。

[0458] 实施例J.在骨髓纤维化治疗中与JAK1/2抑制剂的PI3Kδ组合疗法

[0459] 在表现出对鲁索替尼单一疗法的次最佳反应的患有原发性或继发性骨髓纤维化(MF)(例如,PMF、PPV-MF或PET-MF)的患者中评价与鲁索替尼组合的化合物1C。将研究设计为三个部分,如下:

[0460] 部分1,安全性导入(Safety Run-in):3+3设计;鲁索替尼+化合物1C,以10mg或20mg QD的剂量施用,持续8周,接着是10mg或20mg QW。

[0461] 部分2,随机化期(1:1):组1:鲁索替尼+化合物1C,以10mg QD的剂量施用,持续8周,接着是10mg QW。组2:鲁索替尼+化合物1C,以20mg QD的剂量施用,持续8周,接着是20mg QW。

[0462] 部分3:另外的给药方案,包括连续每日给药。

[0463] 在鲁索替尼单一疗法下的"次最佳反应"定义如下:

[0464] • 患者用鲁索替尼治疗≥6个月,用稳定的剂量,持续≥8周,在招募之前立即进行(先前鲁索替尼的可接受的剂量:5mg-25mg BID);并且

[0465] • 在筛选时,在体格检查中在左肋下缘下>10cm处可触及脾脏;或

[0466] • 在筛选随访时,在体格检查中在左肋下缘下5cm-10cm处可触及脾脏和骨髓纤维化的活动性症状,各自定义为1个症状评分≥5;或2个症状评分≥3,使用以下筛选症状形式:对于7种症状的每一种有10分尺度。症状包括:盗汗、瘙痒、腹部不适、左肋下痛、早饱、骨/肌肉痛和不活动。

[0467] 化合物1C+鲁索替尼研究的给药方案和初步结果在附录A中示出,其公开内容以引用方式整体并入本文。如附录A中所示,使用化合物1C的附加疗法在对鲁索替尼单一疗法具有次最佳反应的患有MF的患者中似乎提供另外的临床益处。在第12周观察到56%的患者中有脾脏体积减小,其中症状改善早在4周时出现;在24周时的中值症状改善为36%。化合物1C和鲁索替尼的组合在患者中耐受良好,在部分1中没有剂量限制性毒性(DLT)并且具有预期的3/4级副作用(AE)概况。在17名治疗>6个月的患者中,仅2名(7%)由于AE而中止。PI3Kδ抑制剂所常见的AE(诸如肝脏、皮疹和结肠炎)是罕见的。

[0468] 除本文所述的那些之外,本发明的各种修改将是本领域技术人员根据以上描述显而易知的。此类修改也旨在落入所附权利要求的范围内。本申请中引用的各参考文献,包括所有专利、专利申请和公布均以引用方式整体并入本文。

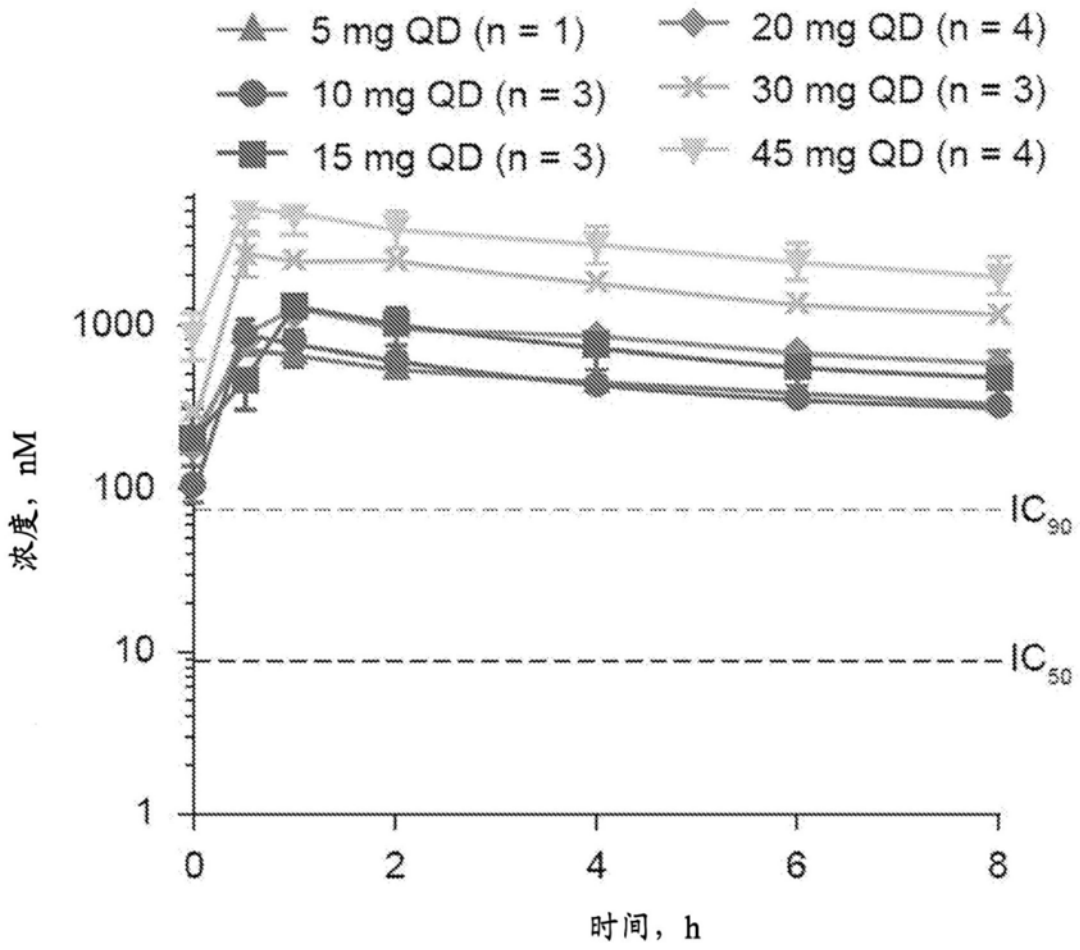

5 mg QD (n = 1)
20 mg QD (n = 4)
10 mg QD (n = 3)
30 mg QD (n = 3)
15 mg QD (n = 3)
45 mg QD (n = 4)
1000
100
10
1
浓度，nM
IC90
IC50
0
2
4
6
8
时间，h

图1A

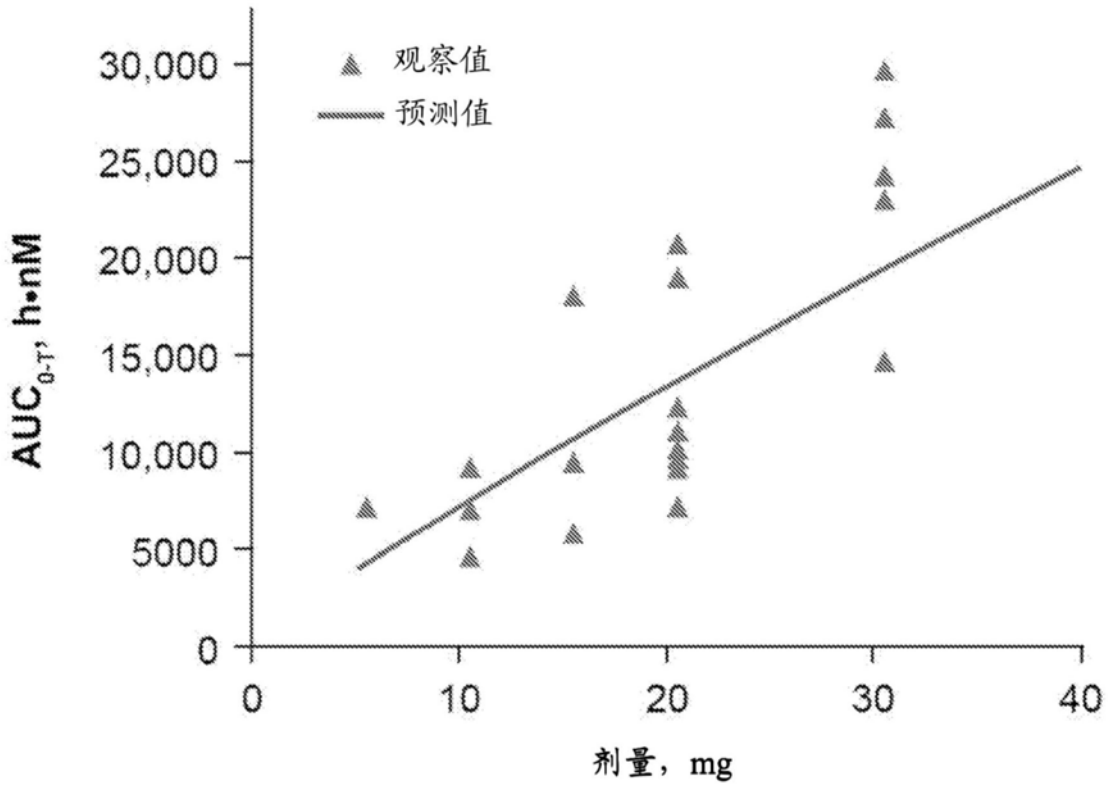

观察值
预测值
30,000
25,000
20,000
15,000
10,000
5000
0
AUC0-T, h•nM
0
10
20
30
40
剂量，mg

图1B

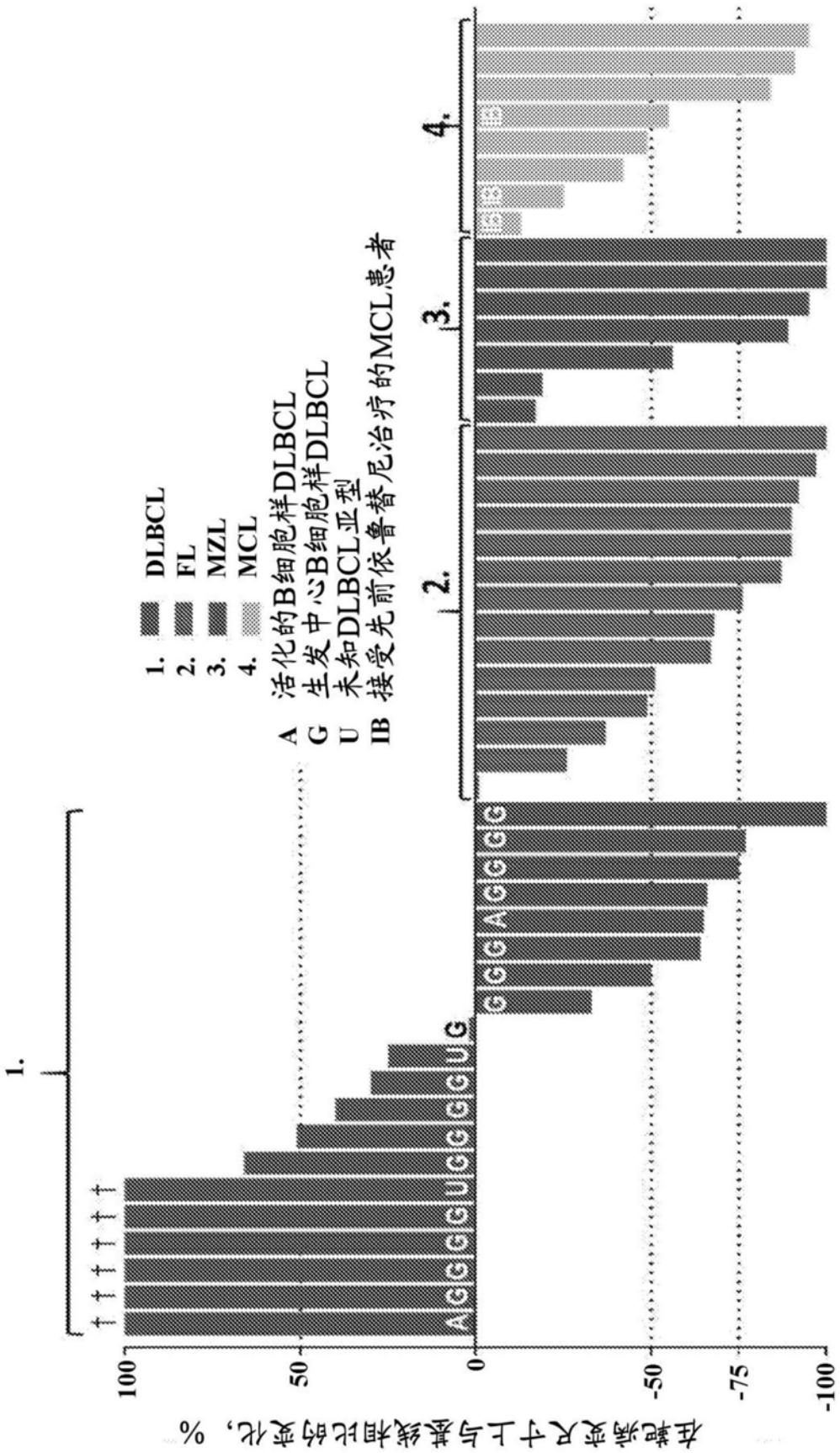

1. DLBCL
2. FL
3. MZL
4. MCL
A 活化的B细胞样DLBCL
G 生发中心B细胞样DLBCL
U 未知DLBCL亚型
IB 接受先前依鲁替尼治疗的MCL患者
1.
2.
3.
4.
100
50
0
-50
-75
-100
在靶病变尺寸上与基线相比的变化，%

图2

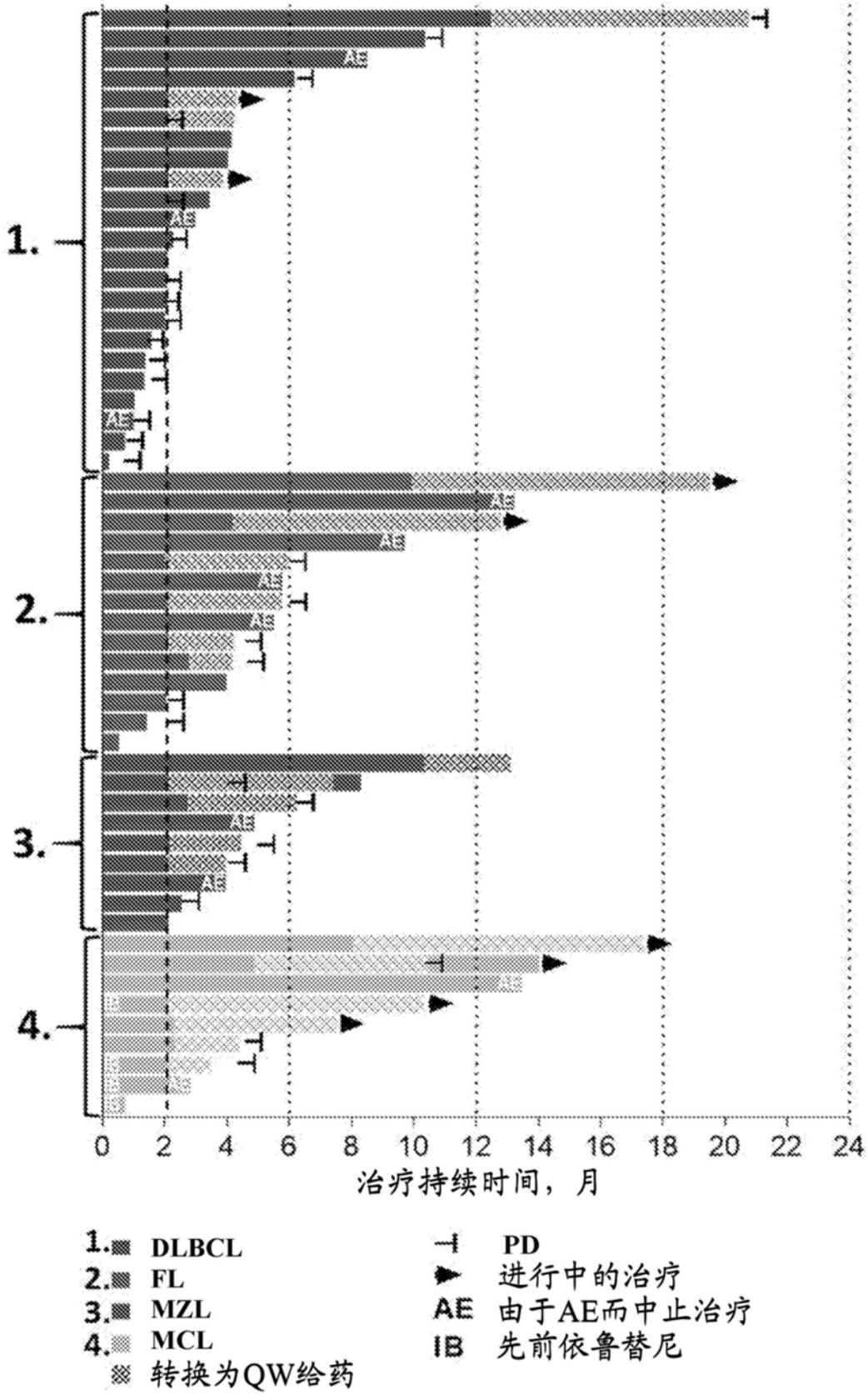

1.
2.
3.
4.
AE
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
治疗持续时间，月
1. DLBCL
2. FL
3. MZL
4. MCL
※ 转换为QW给药
PD
进行中的治疗
AE 由于AE而中止治疗
IB 先前依鲁替尼

图3

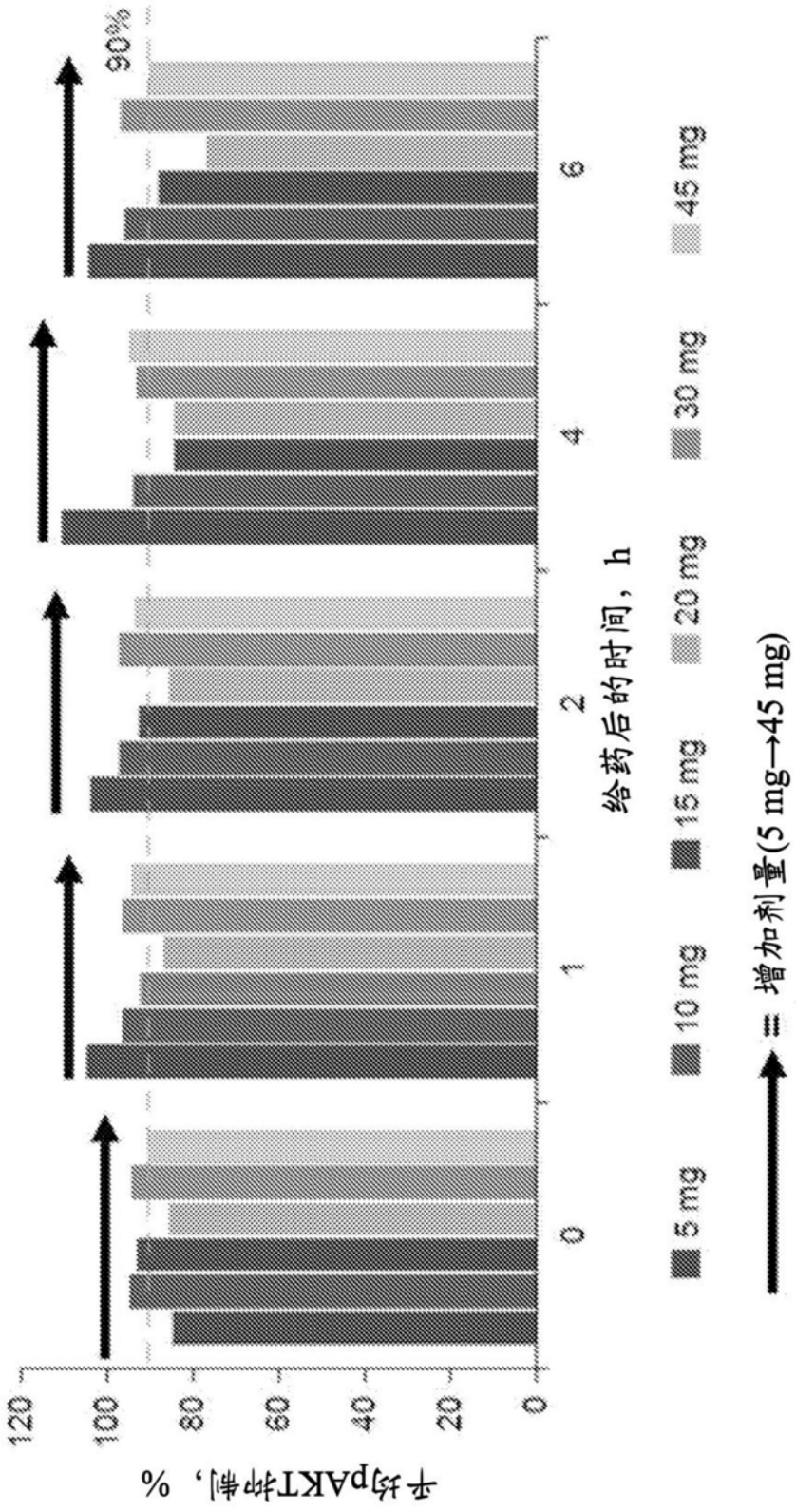

90%
120
100
80
60
40
20
0
平均pAKT抑制，%
0
1
2
4
6
给药后的时间，h
5 mg
10 mg
15 mg
20 mg
30 mg
45 mg
= 增加剂量(5 mg→45 mg)

图4

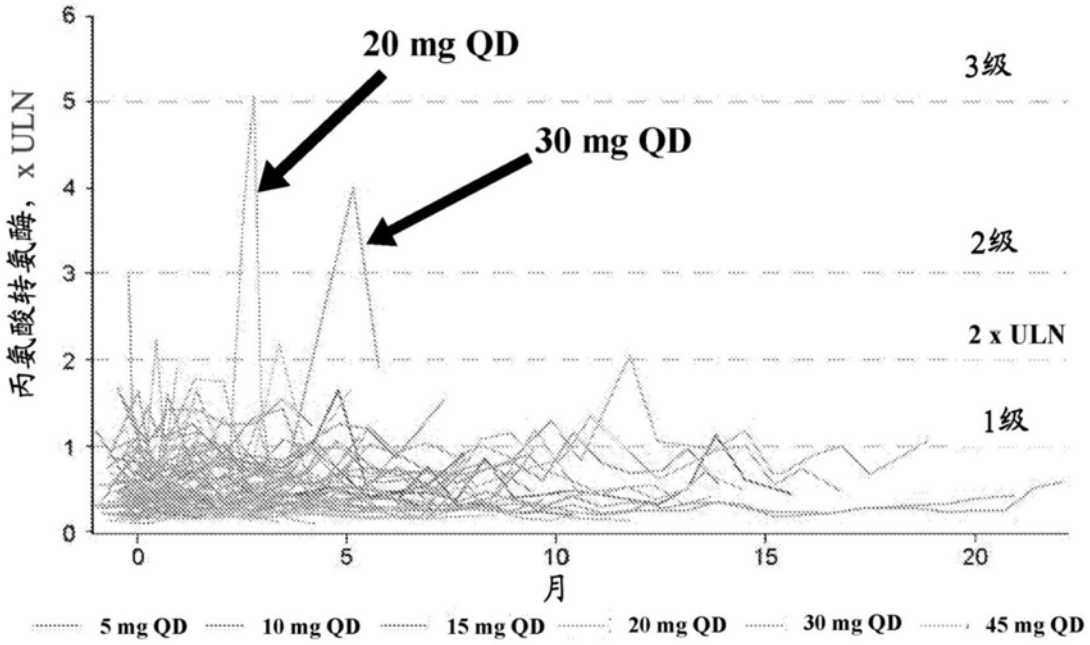

20 mg QD
30 mg QD
3级
2级
2 x ULN
1级
丙氨酸转氨酶，x ULN
月
5 mg QD
10 mg QD
15 mg QD
20 mg QD
30 mg QD
45 mg QD

图5A

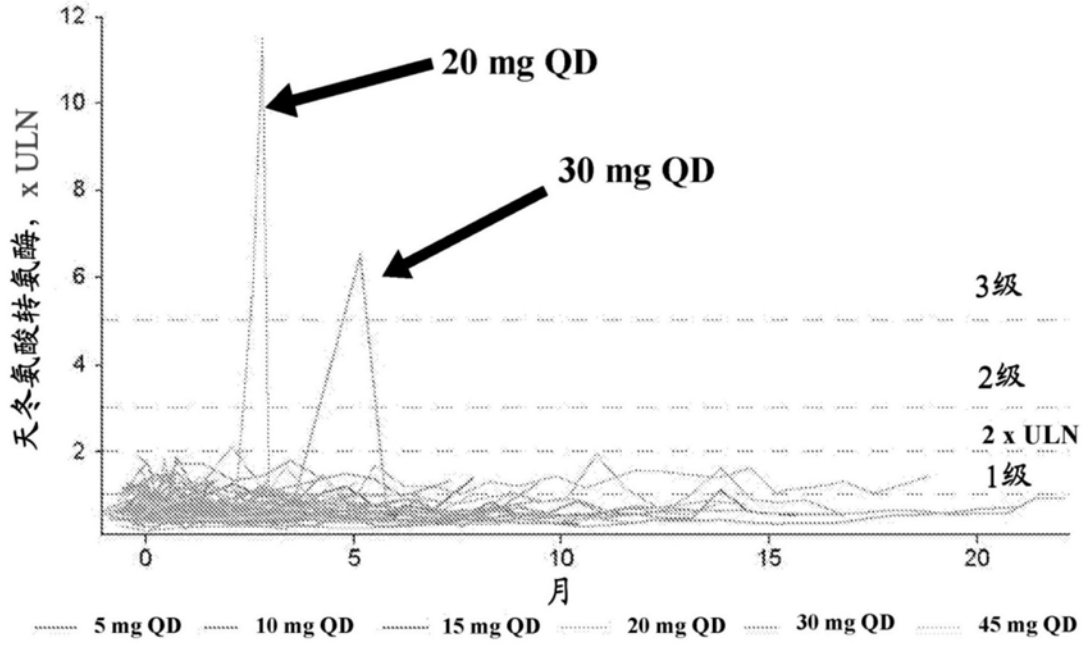

20 mg QD
30 mg QD
3级
2级
2 x ULN
1级
天冬氨酸转氨酶，x ULN
月
5 mg QD
10 mg QD
15 mg QD
20 mg QD
30 mg QD
45 mg QD

图5B

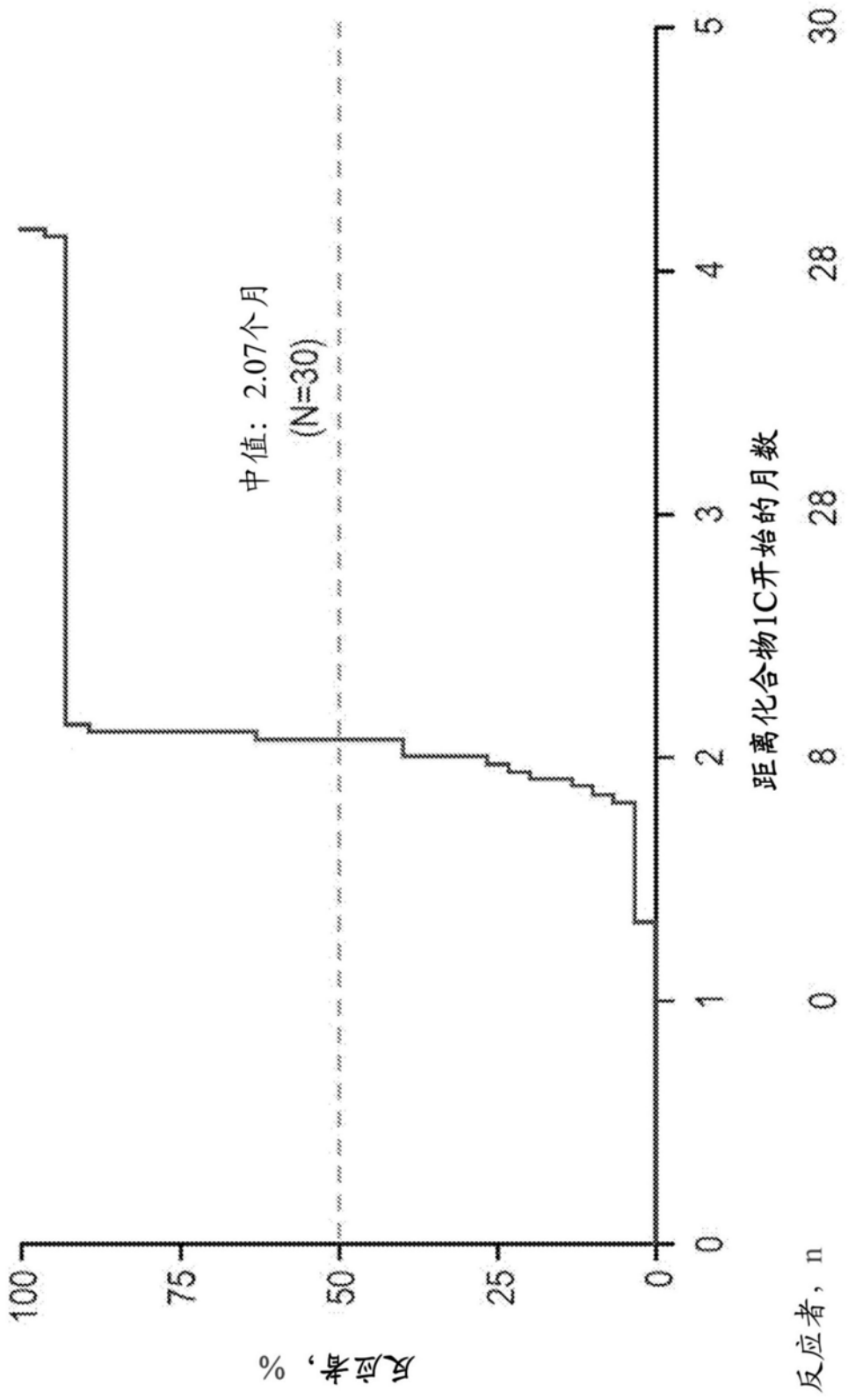

中值：2.07个月
(N=30)
反应者，%
100
75
50
25
0
0
1
2
3
4
5
距离化合物1C开始的月数
0
8
28
28
30
反应者，n

图6

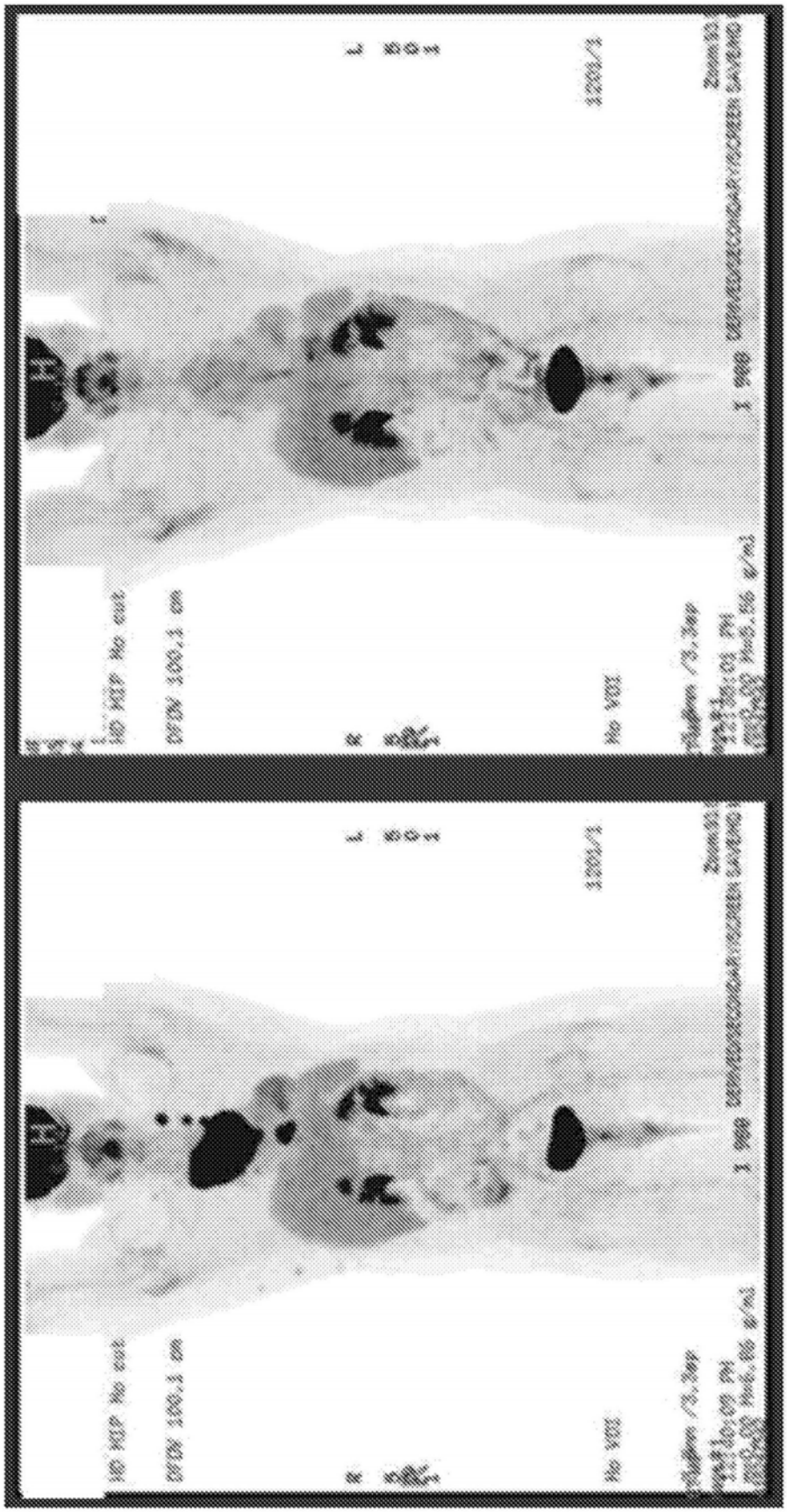


图7