



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115835868 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 21

(21) 申请号 202080101656.6

(22) 申请日 2020.09.14

(30) 优先权数据

63/034,214 2020.06.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/050753 2020.09.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/247064 EN 2021.12.09

(71) 申请人 因赛特公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 M·斯塔布斯 P·C·刘

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/538 (2006.01)

权利要求书2页 说明书21页 附图7页

(54) 发明名称

用于治疗骨髓增生性赘生物的鲁索利替尼
与INCB057643的组合

(57) 摘要

本申请涉及使用JAK1/JAK2抑制剂鲁索利替尼与BET蛋白抑制剂2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮组合进行的骨髓增生性赘生物的治疗,其中所述组合具有出乎意料的协同作用。

1. 一种治疗有需要的患者的骨髓增生性赘生物的方法,所述方法包括将2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐;以及鲁索利替尼或其药学上可接受的盐施用于所述患者。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述鲁索利替尼或其药学上可接受的盐是鲁索利替尼磷酸盐。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮是固体形式。

4. 如权利要求3所述的方法,其中所述固体形式是无水物。

5. 如权利要求3所述的方法,其中所述固体形式是形式I。

6. 如权利要求5所述的方法,其中形式I具有一个或多个特征性XRPD峰,以选自以下的2- θ 表示:约8.7、约9.8、约11.6、约12.7、约14.7、约15.7、约20.0、约21.4、约23.3和约27.1度。

7. 如权利要求3所述的方法,所述固体形式具有形式II。

8. 如权利要求7所述的方法,其中形式II具有一个或多个特征性XRPD峰,以选自以下的2- θ 表示:约6.7、约9.5、约10.5、约14.8、约16.2、约17.0、约18.8和约19.3度。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的方法,其中所述鲁索利替尼或其药学上可接受的盐的剂量为约5mg/天至约60mg/天。

10. 如权利要求1-8中任一项所述的方法,其中所述鲁索利替尼或其药学上可接受的盐的剂量为约2.5mg BID至约30mg BID。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为约2mg/天至约20mg/天。

12. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为约2mg/天至约18mg/天。

13. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为约2mg/天至约12mg/天。

14. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为约4mg/天至约8mg/天。

15. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约2、约4、约6、约8、约10、约12、约14、约16、约18或约20mg/天。

16. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约2mg/天。

17. 如权利要求1-10中任一项所述的方法, 其中所述2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约4mg/天。

18. 如权利要求1-10中任一项所述的方法, 其中所述2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约6mg/天。

19. 如权利要求1-10中任一项所述的方法, 其中所述2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约8mg/天。

20. 如权利要求1-10中任一项所述的方法, 其中所述2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约10mg/天。

21. 如权利要求1-10中任一项所述的方法, 其中所述2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约12mg/天。

22. 如权利要求1-21中任一项所述的方法, 其中所述骨髓增生性赘生物选自真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性髓单核细胞白血病(CMML)、高嗜酸粒细胞综合征(HES)、系统性肥大细胞病(SMCD)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)和慢性嗜酸性粒细胞白血病。

23. 如权利要求22所述的方法, 其中所述骨髓增生性赘生物是真性红细胞增多症(PV)。

24. 如权利要求22所述的方法, 其中所述骨髓增生性赘生物是原发性血小板增多症(ET)。

25. 如权利要求22所述的方法, 其中所述骨髓增生性赘生物是原发性骨髓纤维化。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的方法, 其中鲁索利替尼或其药学上可接受的盐, 以及2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐是口服施用的。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的方法, 其中鲁索利替尼或其药学上可接受的盐, 以及2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐是同时或按顺序施用的。

用于治疗骨髓增生性增生性疾病的鲁索利替尼与INCB057643的组合

[0001] 优先权声明

[0002] 本申请要求2020年6月3日提交的美国临时专利申请号63/034,214的优先权,所述专利申请的整体以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本申请涉及使用JAK1/JAK2抑制剂鲁索利替尼(ruxolitinib)与BET蛋白抑制剂2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮组合进行的骨髓增生性增生性疾病的治疗,其中所述组合具有出乎意料的协同作用。

背景技术

[0004] 化合物1是溴结构域和外末端结构域(BET)蛋白中存在的酰基结合溴结构域的小分子抑制剂。四个家族成员(BRD2、3、4、T)通过结合乙酰化的组蛋白和募集转录起始和延伸复合物来促进转录,从而充当染色质和转录激活之间的联系(参见Shi,J.和Vakoc,C.R.,“The Mechanisms Behind the Therapeutic Activity of BET Bromodomain Inhibition”Molecular Cell 2014;54,728-736,其以引用的方式整体并入本文)。

[0005] BRD4(并且偶尔是BRD3)基因是产生称为“NUT中线”癌的鳞状细胞癌的侵袭性亚型的染色体易位的组分。这些中线癌由产生BRD4-NUT癌基因的t(15;19)易位定义。所得的融合蛋白由N-末端的BRD4和C-末端的NUT(睾丸核蛋白)组成。通过RNA沉默或小分子抑制剂从染色质中除去这种蛋白质会导致这些癌中的分化和生长停滞(参见Filippakopoulos,P.等人,Selective Inhibition of BET Bromodomains.Nature 2010;468,1067-1073,其以引用的方式整体并入本文)。

[0006] BET蛋白被认为通过促进癌基因(诸如c-myc等等)的转录来发挥增殖作用。BRD4抑制性化合物已经在多发性骨髓瘤模型中显示出可防止BRD4与染色质缔合,包括c-myc启动子上。这种解离导致c-myc表达水平降低和细胞活力降低(参见Delmore,J.E.等人,“BET Bromodomain Inhibition as a Therapeutic Strategy to Target c-MYC”Cell 2011;146,904-917,其以引用的方式整体并入本文)。最近发现,BRD4结合至“超级增强子”,“超级增强子”是在细胞命运和存活必需的基因内的大量转录调控元件。一个实例存在于多发性骨髓瘤中,其中c-myc基因被发现具有由BRD4结合的超级增强子区域,从而产生高水平的c-myc转录(参见Loven,J.等人,“Selective Inhibition of Tumor Oncogenes by Disruption of Super-Enhancers”Cell 2013;153,320-334,其以引用的方式整体并入本文)。

[0007] MPLW515L突变存在于一小部分的具有费城(Philadelphia)染色体阴性骨髓增生性增生性疾病(MPN)的患者中。这种突变导致JAK2的组成型激活,从而导致通过其下游靶标进行的信号传导增强以及随后的细胞增殖水平提高。由于JAK/STAT信号传导途径和由BET蛋白

转录调控的炎性途径之间有很多重叠,MPN中的BET和JAK抑制剂的组合可以形成新治疗方案的基础。

[0008] 因此,需要新型疗法来改善患者的结果。本申请针对这种需求和其它需求。

发明内容

[0009] 本申请特别提供了治疗有需要的患者的骨髓增生性赘生物的方法,所述方法包括将2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐,以及鲁索利替尼或其药学上可接受的盐施用于所述患者。

[0010] 本申请还提供了治疗有需要的患者的骨髓增生性赘生物的方法,所述方法包括将2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐,以及以游离碱计约5mg/天至约60mg/天的鲁索利替尼或其药学上可接受的盐施用于所述患者。

[0011] 本申请还提供了本文所述剂量的化合物用于制造用于治疗选自白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤的血液疾病的药物的用途。

[0012] 本申请还提供了用于治疗骨髓增生性赘生物的本文所述的剂量的化合物。

[0013] 下文描述中阐述了一个或多个实施方案的细节。通过说明书和权利要求,其它特征、目的以及优点将显而易见。

附图说明

[0014] 图1A是以肿瘤体积(mm^3)对接种后的天数描绘的化合物1在HEL异种移植物模型中的功效的图。

[0015] 图1B是以肿瘤校正体重变化(%)对接种后天数描绘的化合物1在HEL异种移植物模型中的耐受性的图。

[0016] 图2A是以肿瘤体积(mm^3)对接种后的天数描绘的化合物1和鲁索利替尼的组合在SET-2模型中的功效的图。

[0017] 图2B是以肿瘤校正体重变化(%)对接种后的天数描绘的化合物1和鲁索利替尼的组合在SET-2模型中的耐受性的图。

[0018] 图3A是以肿瘤体积(mm^3)对接种后的天数描绘的化合物1和鲁索利替尼的组合在SET-2模型中的功效的图。

[0019] 图3B是以肿瘤校正体重变化(%)对接种后的天数描绘的化合物1和鲁索利替尼的组合在SET-2模型中的耐受性的图。

[0020] 图4A是描绘脾重量和白细胞计数的图,脾重量和白细胞计数被作为化合物1和鲁索利替尼在MPN的MPLW515L小鼠模型中的功效的度量。

[0021] 图4B是描绘脾重量和白细胞计数的图,脾重量和白细胞计数被作为化合物1和鲁索利替尼在MPN的MPLW515L小鼠模型中的功效的度量。

[0022] 图5是描绘化合物1作为单一疗法(第1部分和第2部分)在稳态(第1周期第8天)下的化合物1药代动力学参数汇总的表(表3)。

[0023] 图6是描绘在药效动力学加标细胞测定法中cMyc蛋白表达的抑制与化合物1的血

浆水平的图。

[0024] 图7是描绘在化合物1作为单一疗法每日给药一次后参与者中的化合物1的稳态血浆浓度(平均值 $\pm$ se)的图。

[0025] 图8是描绘在化合物1作为单一疗法每日给药一次后反应的概率(高血糖)对化合物1的稳态AUC的图。

具体实施方式

[0026] 除非另有明确说明,否则对于术语“例如”和“如”及其语法上的等同形式,短语“且不限于”应理解为跟随其后。

[0027] 如本文所用,除非上下文中另外明确指示,否则单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数个指示物。

[0028] 如本文所用,术语“约”是指“大约”(例如,指示值的加或减大约10%)。

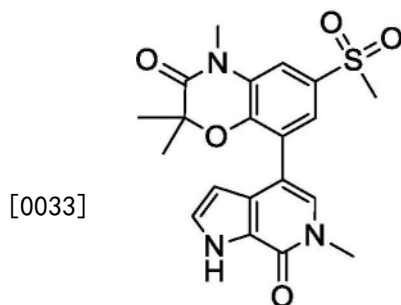
[0029] 如本文所用,短语“固体形式”是指无定形态或结晶状态(“结晶形式”或“结晶固体”或“结晶固体形式”)的本文提供的化合物,据此结晶状态的本文提供的化合物可以任选地包含晶格内的溶剂或水,例如,以形成溶剂化的或水合的结晶形式。如本文所用,术语“水合的”意指在晶格中包含水分子的结晶形式。“水合的”结晶形式的实例包括半水合物、一水合物、二水合物等等。其他水合形式诸如通道水合物等等也被包括在该术语的含义内。

[0030] 本发明涉及JAK1/JAK2抑制剂鲁索利替尼与BET蛋白抑制剂组合用于治疗骨髓增生性赘生物用途。鲁索利替尼、(3R)-3-环戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈是JAK1和JAK2的抑制剂。鲁索利替尼的 IC_{50} 通过下文的测定法A在1mM ATP下进行测量,并且被发现在存在JAK1和JAK2的情况下小于10nM。鲁索利替尼可以通过2006年12月12日提交的US 7,598,257(实施例67)中所述的程序来制备,该专利以引用的方式整体并入本文。鲁索利替尼磷酸盐可以如US 2008/0312259中所述制备,该专利以引用的方式整体并入本文。

[0031] 已经证明,BET抑制对骨髓增生性赘生物中的炎性信号传导进行抑制(参见Kleppe M,Koche R,Zou L等人,“Dual targeting of oncogenic activation and inflammatory signaling increases therapeutic efficacy in myeloproliferative neoplasms”.Cancer Cell 2018;33:29-43.e7,其以引用的方式整体并入本文)。在参考研究中,BET抑制剂与JAK抑制组合减少了病理性细胞因子产生和总体疾病负担。具体而言,在骨髓增生性赘生物的体内模型中,使用鲁索利替尼和JQ1(分别是JAK1/2和BET抑制剂)的组合治疗导致炎症减少,疾病负担减轻。所述治疗还消除了骨髓纤维化小鼠的纤维化,这是此前未在单药JAK抑制剂疗法中观察到的反应。已经提出,从机制上而言,JAK和BET抑制剂的协同效应通过分别阻断病理性炎性信号转导的2个主要调节因子JAK/STAT和NF- κ B来介导。总之,这些数据保证了以潜在炎症为特征的恶性肿瘤(诸如骨髓增生性赘生物,包括原发性骨髓纤维化)中的BET抑制剂的评估。

[0032] 本申请提供了一种治疗有需要的患者的骨髓增生性赘生物的方法,所述方法包括将2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮(以下称为化合物1)施用于所述患者,所述化合物是BET蛋白诸如BRD2、BRD3、BRD4和BRD-t的抑制剂。化合物1可以如美国专利9,540,368或美国专

利10,189,832中所述制备,这些专利中的每个以引用的方式整体并入本文。



化合物 1

[0034] 本申请提供了一种治疗有需要的患者的骨髓增生性赘生物的方法,所述方法包括将2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐,以及鲁索利替尼或其药学上可接受的盐施用于所述患者。施用化合物1和鲁索利替尼的组合可以提供增强的功效。如本文提供的实例所展示,化合物1和鲁索利替尼的组合在体内模型中显示出增强功效,并且比单独的鲁索利替尼或单独的化合物1显著($p < 0.05$)更有效。也就是说,鲁索利替尼和化合物1的组合提供了优于各部分的总和的功效。

[0035] 本申请提供了一种治疗有需要的患者的骨髓增生性赘生物的方法,所述方法包括将2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐,以及鲁索利替尼或其药学上可接受的盐施用于所述患者。

[0036] 本申请还提供了一种治疗有需要的患者的骨髓增生性赘生物的方法,所述方法包括将2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的鲁索利替尼或其药学上可接受的盐施用于所述患者。

[0037] 本申请还提供了一种治疗有需要的患者的骨髓增生性赘生物的方法,所述方法包括将以游离碱计约2mg/天至约20mg/天的剂量的2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的鲁索利替尼或其药学上可接受的盐施用于所述患者。

[0038] 在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约2mg/天至约18mg/天。

[0039] 在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约2mg/天至约12mg/天。

[0040] 在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约4mg/天至约8mg/天。

[0041] 例如,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-

基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约2、约4、约6、约10、约12、约14、约16、约18或约20mg/天。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约2、约4、约6、约8、约10、约12、约14、约16、约18或约20mg/天。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约2、约4、约6、约8、约10或约12mg/天。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约4、约6或约8mg/天。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约8、约10、约12、约14或约16mg/天。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约10、约12、约14、约16或约18mg/天。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约2mg/天。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约4mg/天。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约6mg/天。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约8mg/天。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约10mg/天。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约12mg/天。

[0042] 在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐,以及鲁索利替尼或其药学上可接受的盐每日施用一次(QD)。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐,以及鲁索利替尼或其药学上可接受的盐每日施用两次(BID)。

[0043] 在一些实施方案中,鲁索利替尼或其药学上可接受的盐以基于游离碱约5mg至约60mg的剂量BID施用。例如,鲁索利替尼或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约5、约10、约15、约20、约25、约30、约35、约40、约45、约50、约55或60mg/天。

[0044] 在一些实施方案中,鲁索利替尼或其药学上可接受的盐以基于游离碱约2.5mg至约30mg剂量BID施用。例如,鲁索利替尼或其药学上可接受的盐的剂量为以游离碱计约2.5、

约5、约7.5、约10、约12.5、约15、约17.5、约20、约25或约30mg BID。

[0045] 在一些实施方案中,鲁索利替尼的药学上可接受的盐是鲁索利替尼磷酸盐。

[0046] 在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐选自2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮的磷酸盐、二盐酸盐、盐酸盐、马来酸盐、己二酸盐、氢溴酸盐、(R)-(-)-扁桃酸盐、水杨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、L-焦谷氨酸盐、甲烷磺酸盐、(1S)-(+)-10-樟脑磺酸盐、延胡索酸盐、硫酸盐、L-酒石酸盐和D-酒石酸盐。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮是游离碱。

[0047] 在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮包括BET蛋白的抑制剂的一种或多种结晶固体形式。化合物1的结晶形式的更详细讨论可见于美国专利号10,626,114,该专利以引用的方式整体并入本文,并且在本文中进行了简要描述。通常,相同物质的不同结晶形式具有不同的与例如吸湿性、溶解度、稳定性等等有关的体积性质。

[0048] 化合物1的结晶固体形式可以包含溶剂诸如水(例如,水合形式)或者基本上不含水和溶剂(例如,形成无水物)。在一些实施方案中,固体形式是结晶固体。在另外的实施方案中,结晶固体形式是水合的。化合物1可以以固体结晶形式获得,这些固体结晶形式称为形式I、形式II、形式III、形式IV、形式V、形式Va、形式VI、形式VII、形式VIII、形式IX、形式X、形式XI、形式XII、形式XIII、形式XIV和形式X,它们在美国专利号10,626,114中有所描述,该专利以引用的方式整体并入本文。

[0049] 实验数据显示,形式I是无水物。形式I的特征在于其XRPD图和其他固体状态特征。在一些实施方案中,形式I具有一个或多个特征性XRPD峰,以2- θ 表示,这些峰选自约8.7、约9.8、约12.7、约21.4和约23.3度。

[0050] 实验数据显示,形式II是无水物。形式II的特征在于其XRPD图和其他固体状态特征。在一些实施方案中,形式II具有一个或多个特征性XRPD峰,以2- θ 表示,这些峰选自约6.7、约9.5、约10.5、约14.8、约16.2、约17.0、约18.8和约19.3度。

[0051] 在一些实施方案中,形式III具有一个或多个特征性XRPD峰,以2- θ 表示,这些峰选自约7.8、约12.4、约13.1、约15.2、约15.5、约16.9、约17.5和约20.3度。

[0052] 在一些实施方案中,形式IV具有一个或多个特征性XRPD峰,以2- θ 表示,这些峰选自约11.2、约16.3、约18.7和约22.1度。

[0053] 在一些实施方案中,形式V具有一个或多个特征性XRPD峰,以2- θ 表示,这些峰选自约8.2、约8.5、约14.1、约16.3、约17.1、约18.9、约19.8、约21.8和约22.7度。

[0054] 在一些实施方案中,形式Va具有一个或多个特征性XRPD峰,以2- θ 表示,这些峰选自约8.7、约16.5、约17.3、约19.9和约21.6度。

[0055] 在一些实施方案中,形式VI具有一个或多个特征性XRPD峰,以2- θ 表示,这些峰选自约8.5、约9.6、约11.4、约12.1、约13.5、约14.5、约15.2、约17.1、约17.7、约18.1、约19.2和约20.7度。

[0056] 在一些实施方案中,形式VII具有一个或多个特征性XRPD峰,以2- θ 表示,这些峰选

自约9.9、约12.2、约14.8、约15.7、约17.0、约17.5和约18.8度。

[0057] 在一些实施方案中,形式VIII具有一个或多个特征性XRPD峰,以 $2-\theta$ 表示,这些峰选自约8.1、约8.5、约16.2、约16.6、约17.0、约17.5、约18.0、约18.9、约19.6和约20.1度。

[0058] 在一些实施方案中,形式IX具有一个或多个特征性XRPD峰,以 $2-\theta$ 表示,这些峰选自约8.6、约9.1、约11.4、约13.4、约15.2、约18.2、约22.1、约22.8和约23.9度。

[0059] 在一些实施方案中,形式X具有一个或多个特征性XRPD峰,以 $2-\theta$ 表示,这些峰选自约14.9、约15.3、约15.8、约17.0、约17.7、约18.3和约19.7度。

[0060] 在一些实施方案中,形式XI具有一个或多个特征性XRPD峰,以 $2-\theta$ 表示,这些峰选自约8.9、约12.8、约18.0、约21.5、约22.6和约23.3度。

[0061] 在一些实施方案中,形式XII具有一个或多个特征性XRPD峰,以 $2-\theta$ 表示,这些峰选自约5.6、约11.7、约13.8、约14.5、约16.9、约17.7、约18.7、约23.5、约24.6、约34.3、约44.2和44.6度。

[0062] 在一些实施方案中,形式XIII具有一个或多个特征性XRPD峰,以 $2-\theta$ 表示,这些峰选自约5.7、约8.6、约9.8、约11.8、约12.6、约13.4、约14.1、约14.8、约16.6和约19.1度。

[0063] 在一些实施方案中,形式XIV具有一个或多个特征性XRPD峰,以 $2-\theta$ 表示,这些峰选自约4.0、约11.2、约11.9、约14.1、约14.8和约15.9度。

[0064] 在一些实施方案中,形式XV具有一个或多个特征性XRPD峰,以 $2-\theta$ 表示,这些峰选自约7.4、约9.6、约12.4、约13.4、约15.5、约16.9、约17.7、约19.0、约19.5、约20.6和约22.5度。

[0065] 本申请提供了一种治疗有需要的患者的骨髓增生性赘生物的方法,所述方法包括将2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的鲁索利替尼或其药学上可接受的盐施用于所述患者。在一些实施方案中,骨髓增生性赘生物选自真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性髓单核细胞白血病(CMML)、高嗜酸粒细胞综合征(HES)、系统性肥大细胞病(SMCD)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)和慢性嗜酸性粒细胞白血病。

[0066] 在一些实施方案中,骨髓增生性赘生物是真性红细胞增多症(PV)。

[0067] 在一些实施方案中,骨髓增生性赘生物是原发性血小板增多症(ET)。

[0068] 在一些实施方案中,骨髓增生性赘生物是原发性骨髓纤维化。

[0069] 在一些实施方案中,骨髓增生性赘生物是骨髓纤维化。

[0070] 在一些实施方案中,鲁索利替尼或其药学上可接受的盐,以及2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐是口服施用的。在一些实施方案中,鲁索利替尼或其药学上可接受的盐是口服施用的。在一些实施方案中,2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐是口服施用的。

[0071] 在一些实施方案中,鲁索利替尼或其药学上可接受的盐,以及2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮或其药学上可接受的盐是同时或按顺序施用的。

[0072] 前述实施方案旨在以任何合适的组合进行组合,正如实施方案是多个从属权利要求一样(例如,与鲁索利替尼的单独剂量相关的实施方案、与BET蛋白抑制剂(化合物1)的单独剂量相关的实施方案、与盐形式相关的实施方案、与个别类型的骨髓增生性赘生物相关的实施方案以及与口服施用相关的实施方案可以以任何组合进行组合)。仅为了简洁起见,在本文中没有单独列出所有可能的组合。

[0073] 所有化合物及其药学上可接受的盐可与其它物质如水和溶剂(例如水合物和溶剂合物)一起发现或可以分离。当处于固态时,本文描述的化合物及其盐可以以各种形式存在,并且可以例如采取包括水合物在内的溶剂合物的形式。化合物可以是任何固态形式,如多晶型物或溶剂合物,因此,除非另有明确说明,否则说明书中对化合物及其盐的引用应理解为涵盖化合物的任何固态形式。

[0074] 如本文所用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适于与人和动物的组织接触使用而没有过量毒性、刺激性、过敏反应、或其它问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0075] 本发明还包括本文所述化合物的药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过将现有的酸或碱部分转化为其盐形式而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基如胺的无机或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱金属或有机盐;等等。本发明的药学上可接受的盐包括例如由无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的无毒的盐。本发明的药学上可接受的盐可由包含碱或酸部分的母体化合物通过常规化学方法合成。通常,此类盐可通过将这些化合物的游离酸或碱形式与水中或有机溶剂中或者二者的混合物中化学计算量的适当碱或酸反应来制备;通常优选非水介质如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)。合适的盐的清单可见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,(Mack Publishing Company, Easton, 1985),第1418页,Berge等人,J.Pharm.Sci.,1977,66(1),1-19,和Stahl等人,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use(Wiley,2002)。在一些实施方案中,本文所述的化合物包括N-氧化物形式。

[0076] 本文所述的剂量以游离碱计。短语“以游离碱计”表示剂型中的化合物(例如,鲁索利替尼或其盐)的量仅基于该化合物的游离碱的分子量测量,即使实际活性成分是具有与游离碱不同的分子量的化合物的盐。例如,鲁索利替尼磷酸盐至游离碱的转换因子是0.7575。

[0077] 术语“个体”或“患者”可互换使用,指任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,且最优选为人。

[0078] 短语“治疗有效量”指引起组织、系统、动物、个体或人的生物或医学响应的活性化合物或药剂的量,其由研究员、兽医、医学博士或其它临床医师来探寻。

[0079] 术语“治疗(treating/treatment)”是指以下的一种或多种:(1)抑制疾病;例如,抑制正在经历或表现出疾病、疾患或病症的病理或症状的个体的疾病、病症或疾患(即,阻止病理和/或症状的进一步发展);(2)减轻疾病;例如,减轻正在经历或表现出疾病、疾患或病症的病理或症状的个体的疾病、疾患或病症(即,逆转病理和/或症状),如降低疾病的严重程度。在一个实施方案中,治疗包括预防或降低发展疾病的风险;例如,预防或降低可能易患疾病、疾患或病症但尚未经历或未表现出疾病的病理或症状的个体发展疾病、疾患或

病症的风险。

[0080] 术语“BID”意指每日两次。

[0081] 术语“QD”意指每日一次。

[0082] 其它组合

[0083] 化合物1可以用于另外的组合治疗,其中化合物1与其他治疗诸如一种或多种另外的治疗剂的施用联合施用。另外的治疗剂通常是通常用于治疗待治疗的特定病症的那些治疗剂。另外的治疗剂可以包括,例如,用于治疗BET蛋白相关疾病、障碍或病症的化学治疗剂、抗炎剂、类固醇、免疫抑制剂以及Bcr-Abl、Flt-3、RAF、FAK和JAK激酶抑制剂。可同时或依序向患者施用一种或多种另外的药剂。

[0084] 在一些实施方案中,化合物1可以与靶向表观遗传调节剂的治疗剂组合使用。表观遗传调节剂的实例包括组蛋白赖氨酸甲基转移酶、组蛋白精氨酸甲基转移酶、组蛋白脱甲基酶、组蛋白脱乙酰基酶、组蛋白乙酰化酶和DNA甲基转移酶。组蛋白脱乙酰基酶抑制剂包括,例如,伏立诺他。

[0085] 对于治疗癌症和其他增殖性疾病,化合物1可以与化学治疗剂或其他抗增殖剂组合使用。化合物1也可以与医学疗法诸如手术或放射疗法组合使用,所述放射疗法例如 γ 辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离疗法和全身放射性同位素。合适的化学治疗剂的实例包括以下中的任一者:阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸、别嘌呤醇、六甲密胺、阿那曲唑、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷、贝伐单抗、贝沙罗汀、博来霉素、硼替佐米(bortezomib)、硼替佐米(bortezomib)、静脉内注射白消安、口服白消安、卡普罗酮、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、达肝素钠、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地尼白介素、地尼白介素-毒素连接物(denileukin diftitox)、右雷佐生、多西他赛、多柔比星、丙酸屈他雄酮、依库利单抗(eculizumab)、表柔比星、埃罗替尼、雌莫司汀、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦、柠檬酸芬太尼、非格司亭、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟维司群、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗奥唑米星、醋酸戈舍瑞林、醋酸组氨瑞林、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、干扰素 α 2a、伊立替康、二苯磺酸拉帕替尼、来那度胺、来曲唑、甲酰四氢叶酸、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、醋酸甲地孕酮、美法仑、疏嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、苯丙酸诺龙、奈拉滨、若莫单抗(nofetumomab)、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐、帕尼单抗(Panitumumab)、培门冬酶、非格司亭、培美曲塞二钠、喷司他丁、哌泊溴烷、普卡霉素、丙卡巴肼、喹吖因、拉布立酶、利妥昔单抗、鲁索替尼、索拉非尼、链佐星、舒尼替尼、马来酸舒尼替尼、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾内酯、沙利度胺、硫鸟嘌呤、塞替派、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维甲酸、尿嘧啶氮芥、戊柔比星、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、伏立诺他和唑来膦酸盐。

[0086] 对于治疗癌症和其他增殖性疾病,化合物1可以与鲁索替尼联合使用。

[0087] 化合物1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免疫检查点分子诸如CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精氨酸酶、CD137(也称为4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1和PD-L2的抑制剂。在一些实施方案中,免疫检

查点分子是选自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR和CD137的刺激检查点分子。在一些实施方案中，免疫检查点分子是选自A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3和VISTA的抑制性检查点分子。在一些实施方案中，本文提供的化合物可与选自KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂和TGFR β 抑制剂的一种或多种剂组合使用。

[0088] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂是抗PD1抗体、抗PD-L1抗体或抗CTLA-4抗体。

[0089] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂是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单克隆抗体是纳武单抗(nivolumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab) (也称为MK-3475)、匹地利珠单抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001或AMP-224。在一些实施方案中，抗PD-1单克隆抗体是纳武单抗或帕博利珠单抗。在一些实施方案中，抗PD1抗体是帕博利珠单抗。

[0090] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂是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单克隆抗体是BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (也称为RG7446) 或MSB0010718C。在一些实施方案中，抗PD-L1单克隆抗体是MPDL3280A或MEDI4736。

[0091] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂是CTLA-4的抑制剂，例如抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中，抗CTLA-4抗体是伊匹单抗(ipilimumab)。

[0092] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂是LAG3的抑制剂，例如抗LAG3抗体。在一些实施方案中，抗LAG3抗体是BMS-986016或LAG525。

[0093] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂是GITR的抑制剂，如抗GITR抗体。在一些实施方案中，抗GITR抗体是TRX518或MK-4166。

[0094] 在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂是OX40的抑制剂，例如，抗OX40抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施方案中，抗OX40抗体是MEDI0562。在一些实施方案中，OX40L融合蛋白是MEDI6383。

[0095] 化合物1可以与一种或多种药剂组合使用，用于治疗诸如癌症的疾病。在一些实施方案中，所述的剂是烷化剂、蛋白酶体抑制剂、皮质类固醇或免疫调节剂。烷化剂的实例包括环磷酰胺(CY)、美法仑(MEL) 和苯达莫司汀。在一些实施方案中，蛋白酶抑制剂是卡非佐米。在一些实施方案中，皮质类固醇是地塞米松(DEX)。在一些实施方案中，免疫调节剂是来那度胺(LEN) 或泊马度胺(POM)。

[0096] 对于治疗自身免疫或炎性病症，化合物1可以与皮质类固醇诸如曲安西龙(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、氟轻松(flucinolone)、可的松(cortisone)、泼尼松龙(prednisolone) 或氟米龙(flumetholone) 组合施用。

[0097] 对于治疗自身免疫或炎性病症，化合物1可以与免疫抑制剂诸如氟西奈德(flucinolone acetonide) (**Retisert®**)、利美索龙(rimexolone) (AL-2178, Vexol, Alcon) 或环孢菌素(cyclosporine) (**Restasis®**) 组合施用。

[0098] 对于治疗自身免疫或炎性病症，化合物1可以与一种或多种另外的药剂组合施用，所述药剂选自DehydrexTM (Holles Labs)、西瓦米德(Civamide) (Opko)、透明质酸钠

(Vismed, Lantibio/TRB Chemedica)、环孢菌素(ST-603, Sirion Therapeutics)、ARG101(T) (羧酮, Argentis)、AGR1012(P) (Argentis)、依卡倍特钠(ecabet sodium) (Senju-Ista)、吉法酯(gefarnate) (Santen)、15-(s)-羟基二十碳四烯酸(15(S)-HETE)、西维美林(cevimeline)、多西环素(doxycycline) (ALTY-0501, Alacritty)、米诺环素(minocycline)、iDestrin™(NP50301, Nascent Pharmaceuticals)、环孢菌素A(Nova22007, Novagali)、土霉素(oxytetracycline) (耐久霉素(Duramycin), MOLI1901, Lantibio)、CF101(2S, 3S, 4R, 5R)-3,4-二羟基-5-[6-[(3-碘苯基)甲基氨基]嘌呤-9-基]-N-甲基-氧杂环戊烷-2-氨甲酰基, Can-Fite Biopharma)、沃洛司波林(voclosporin) (LX212或LX214, Lux Biosciences)、ARG103 (Agentis)、RX-10045(合成消退素(resolvin)类似物, Resolvix)、DYN15(Dyanmis Therapeutics)、利福格列酮(rivoglitazone) (DE011, Daiichi Sanko)、TB4(RegeneRx)、OPH-01(Ophthalmis Monaco)、PCS101(Pericor Science)、REV1-31(Evolutech)、催泪蛋白(Lacritin) (Senju)、雷巴米特(rebamipide) (Otsuka-Novartis)、OT-551(Othera)、PAI-2(University of Pennsylvania and Temple University)、匹鲁卡品(pilocarpine)、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus) (AMS981, Novartis)、依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate)、利妥昔单抗(rituximab)、地夸磷索四钠(diquafosol tetrasodium) (INS365, Inspire)、KLS-0611(Kissei Pharmaceuticals)、脱氢表雄酮、阿那白滞素(anakinra)、依法利珠单抗(efalizumab)、霉酚酸钠、依那西普(etanercept) (**Embrel®**)、羟氯喹、NGX267(TorreyPines Therapeutics)或沙利度胺。

[0099] 在一些实施方案中,化合物1可以与一种或多种药剂组合施用,所述药剂选自抗生素、抗病毒剂、抗真菌剂、麻醉剂、抗炎剂(包括甾体和非甾体抗炎剂)和抗过敏剂。合适的药物的实例包括氨基糖苷,诸如阿米卡星(amikacin)、庆大霉素(gentamycin)、妥布霉素(tobramycin)、链霉素(streptomycin)、奈替霉素(netilmycin)和卡那霉素(kanamycin); 氟喹诺酮,诸如环丙沙星(ciprofloxacin)、诺氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)和依诺沙星(enoxacin); 茶碱; 磺酰胺; 多粘菌素(polymyxin); 氯霉素; 新霉素; 巴龙霉素(paramomycin); 多粘菌素(colistimethate); 杆菌肽(bacitracin); 万古霉素(vancomycin); 四环素; 利福平(rifampin)及其衍生物("利福平类"); 环丝氨酸; β -内酰胺; 头孢菌素; 两性霉素(amphotericin); 氟康唑(flucanazole); 氟胞嘧啶(flucytosine); 游霉素(natamycin); 咪康唑(miconazole); 酮康唑(ketoconazole); 皮质类固醇(corticosteroid); 双氯芬酸(diclofenac); 氟比洛芬(flurbiprofen); 酮咯酸(ketorolac); 舒洛芬(suprofen); 色甘酸(cromolyn); 洛度沙胺(lodoxamide); 左卡巴斯汀(levocabastin); 萘甲唑啉(naphazoline); 安他唑啉(antazoline); 苯吡丙胺(pheniramine); 或氮杂内酯抗生素。

[0100] 所提供的化合物还可以与其他药剂中的一者或多者组合,这些药剂的实例包括: 阿尔茨海默病的治疗,诸如多奈哌齐(donepezil)和利凡斯的明(rivastigmine); 帕金森病的治疗,诸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、罗匹尼罗(ropinirole)、普拉克索(pramipexole)、溴麦角环肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、苯海索(trihexyphenidyl)和金刚烷胺; 用于治疗多发性硬化(MS)的药剂,诸如 β 干扰素(例如, **Avonex®**和**Rebif®**)、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)和米托蒽醌

(mitoxantrone);哮喘的治疗,诸如沙丁胺醇(albuterol)和孟鲁司特(montelukast);用于治疗精神分裂症的药剂,诸如再普乐(zyprexa)、维思通(risperdal)、思瑞康(seroquel)和氟哌啶醇(haloperidol);抗炎剂,诸如皮质类固醇,诸如地塞米松或泼尼松(prednisone)、TNF阻断剂、IL-1 RA、硫唑嘌呤(azathioprine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)和柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine);免疫调节剂,包括免疫抑制剂,诸如环孢菌素(cyclosporin)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶;神经营养因子,诸如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑(riluzole)或抗帕金森病药剂;用于治疗心血管疾病的药剂,诸如 β 阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙通道阻断剂或他汀(statin);用于治疗肝病的药剂,诸如皮质类固醇、消胆胺(cholestyramine)、干扰素和抗病毒剂;用于治疗血液障碍的药剂,诸如皮质类固醇、抗白血病药剂或生长因子;或者用于治疗免疫缺陷障碍的药剂,诸如 γ 球蛋白。

[0101] 在一些实施方案中,化合物1与以下各项组合施用:JAK激酶抑制剂(例如,鲁索替尼、托法替尼(tofacitinib)、巴瑞克替尼(baricitinib)、CYT387、GLPG0634、来他替尼(lestaurtinib)、帕克替尼(pacritinib)、TG101348或JAK1选择性抑制剂)、Pim激酶抑制剂(包括PIM1、PIM2和PIM3中的一者或多者的抑制剂)、PI3激酶抑制剂(包括PI3K- δ 选择性和广谱PI3K抑制剂)、MEK抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、b-Raf抑制剂、mTOR抑制剂、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib))、HDAC抑制剂(例如,帕比司他(panobinostat)、伏立诺他(vorinostat))、DNA甲基转移酶抑制剂、地塞米松、美法仑或免疫调节剂(例如,来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide))。

[0102] 当向患者施用多于一种药剂时,它们可以同时、依序或组合施用(例如,对于多于两种剂)。

[0103] 组合物

[0104] 化合物可以以药物组合物的形式施用。这些组合物可以以药学领域众所周知的方式制备,并且可以通过多种途径施用,这取决于是否指示局部或全身治疗以及要治疗的区域。施用可以是局部的(包括透皮、表皮、眼部和粘膜,包括鼻内、阴道和直肠递送)、肺部的(例如,通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过雾化器;气管内或鼻内)、口服或肠胃外的。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内肌肉内或注射或输注;或颅内施用,例如鞘内或脑室内施用。肠胃外施用可以是单次推注剂量的形式,或者可以是例如通过连续的灌注泵。用于局部施用的药物组合物和制剂可以包括透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉剂。常规药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必需的或期望的。

[0105] 药物组合物可以包含作为活性组分的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体(赋形剂)。在一些实施方案中,组合物适合于局部施用。在制备组合物时,通常将活性组分与赋形剂混合,用赋形剂稀释或以例如胶囊、小药囊、纸或其它容器的形式封装在这种载体中。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体材料,它们充当活性组分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可以是片剂、丸剂、粉剂、锭剂、囊剂、扁囊剂、酏剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂(作为固体或液体介质)、含有例如至多10%重量的活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射液和无菌包装粉末的

形式。

[0106] 在制备制剂时,活性化合物可以在与其它组分合并之前研磨以提供合适的粒度。如果活性化合物是基本上不溶的,则可以将其研磨至小于200目的粒度。如果活性化合物基本上是水溶性的,则可以通过研磨来调节粒度以在制剂中提供基本上均匀的分布,例如约40目。

[0107] 可以使用已知的研磨程序例如湿式研磨来研磨化合物,以获得适合于片剂形成和其它制剂类型的粒度。可以通过本领域已知的方法(参见例如WO 2002/000196)制备本发明化合物的精细(纳米颗粒)制剂。

[0108] 合适的赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、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。制剂可以另外包括:润滑剂如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和助悬剂;防腐剂如苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;以及甜味剂和调味剂。通过采用本领域已知的程序,可以配制本发明的组合物以便在向患者施用后提供活性组分的快速、持续或延迟释放。

[0109] 在一些实施方案中,药物组合物包含硅化的微晶纤维素(SMCC)和至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,硅化的微晶纤维素包含约98%的微晶纤维素和约2%的二氧化硅w/w。

[0110] 在一些实施方案中,组合物是持续释放组合物,所述持续释放组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种选自微晶纤维素、乳糖一水合物、羟丙基甲基纤维素和聚环氧乙烷的组分。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及微晶纤维素、乳糖一水合物和羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及微晶纤维素、乳糖一水合物和聚环氧乙烷。在一些实施方案中,组合物还包含硬脂酸镁或二氧化硅。在一些实施方案中,微晶纤维素是Avicel PH102TM。在一些实施方案中,乳糖一水合物是Fast-flo 316TM。在一些实施方案中,羟丙基甲基纤维素是羟丙基甲基纤维素2208K4M(例如,Methocel K4 M PremierTM)和/或羟丙基甲基纤维素2208K100LV(例如,Methocel K00LVTM)。在一些实施方案中,聚环氧乙烷是聚环氧乙烷WSR 1105(例如,Polyox WSR 1105TM)。

[0111] 用于配制药物组合物的组分具有高纯度并且基本上不含潜在有害的污染物(例如,至少国家食品级、通常至少分析级并且更通常至少药物级)。特别是对于人类消费,组合物优选根据美国食品和药物管理局的适用法规中定义的良好制造规范标准来制造或配制。例如,合适的制剂可以是无菌的和/或基本上等渗的和/或完全符合美国食品和药物管理局的所有良好生产规范法规。

[0112] 活性化合物可以在很宽的剂量范围内有效,并且通常以治疗有效量施用。然而,应该理解,通常由医师根据相关情况确定实际施用的化合物的量,所述相关情况包括要治疗的疾患、选择的施用途径、实际施用的化合物、年龄、个体患者的体重和反应、患者症状的严重程度等。

[0113] 本发明化合物的治疗剂量可以根据例如治疗的特定用途、化合物的施用方式、患

者的健康和状况以及开药医生的判断而变化。本发明化合物在药物组合物中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、化学特性(例如疏水性)和施用途径。

[0114] 为了制备固体组合物如片剂,将主要活性组分与药物赋形剂混合以形成包含本发明化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当提及这些均匀的预配制组合物时,活性组分通常均匀地分散于整个组合物以使得组合物可以容易地细分成同样有效的单位剂型如片剂、丸剂和胶囊。然后将固体预制剂细分为包含例如约0.1mg至约1000mg的本发明的活性组分的上述类型的单位剂型。

[0115] 本发明的片剂或丸剂可以被包衣或以其它方式复合以提供具有延长作用的优点的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内部剂量组分和外部剂量组分,后者为前者上的包封的形式。这两种组分可以由肠溶层分开,所述肠溶层用于抵抗胃中的崩解并允许内部组分完整地进入十二指肠或延迟释放。多种材料可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、鲸蜡醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0116] 可以掺入本发明的化合物和组合物以口服或通过注射施用的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水性或油悬浮液,以及具有食用油如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的调味乳剂,以及酞剂和类似的药物媒介物。

[0117] 用于吸入或吹入的组合物包括药学上可接受的水性或有机溶剂、或其混合物中的溶液和混悬剂、以及粉末。液体或固体组合物可以含有合适的药学上可接受的赋形剂,如上文所述。在一些实施方案中,组合物通过口腔或鼻腔呼吸途径施用,以产生局部或全身作用。组合物可以通过使用惰性气体来雾化。雾化的溶液可以直接从雾化装置吸入,或者雾化装置可以被附接至面罩、帐篷或间歇正压呼吸机。溶液剂、混悬剂或粉末剂组合物可以从以适当的方式递送制剂的装置通过口腔或鼻腔施用。

[0118] 局部制剂可以含有一种或多种常规载体。在一些实施方案中,软膏剂可以含有水和一种或多种疏水性载体,所述疏水性载体选自,例如,液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林(white Vaseline®)(石油凝胶)等等。霜剂的载体组合物可以基于水与甘油和一种或多种其他组分的组合,所述其他组分,例如,甘油单硬脂酸酯、PEG-甘油单硬脂酸酯和鲸蜡硬脂醇。凝胶剂可以使用异丙醇和水来配制,适当地与其他组分,例如,甘油、羟乙基纤维素等等组合。

[0119] 施用于患者的化合物或组合物的量将根据施用的物质、施用目的(如预防或治疗)、患者的状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,可以以足以治愈或至少部分遏制疾病及其并发症的症状的量向已经患有疾病的患者施用组合物。有效剂量将取决于所治疗的疾病状况以及主治医生根据诸如疾病的严重程度、患者的年龄、体重和一般状况等因素的判断。

[0120] 向患者施用的组合物可以是上述药物组合物的形式。这些组合物可以通过常规的灭菌技术灭菌,或者可以无菌过滤。水溶液可按原样包装使用或冻干,冻干制剂在施用之前与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH通常为3至11,更优选为5至9,最优选为7至8。应当理解,某些前述赋形剂、载体或稳定剂的使用将导致形成药用盐。

[0121] 药盒

[0122] 本申请还包括有用的药物药盒,其包括一个或多个包含药物组合物的容器,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物或其任何实施方案。如对于本领域技术人员而言是显

而易见的,这样的药盒可以还包括一种或多种各种常规药物药盒组分,例如,具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、另外的容器等。药盒中还可以包括指示要施用的组分的量、施用指南和/或用于混合组分的指南的说明书(插页的形式或标签的形式)。

[0123] 将通过具体实施例更详细地描述本发明。以下实施例针对示例目的而提供,并且不旨在以任何方式限制本发明。本领域的技术人员将容易地识别多种非关键性参数,所述参数可被改变或修改以产生基本上相同的结果。已经发现,根据本文所述的至少一种测定法,实施例的化合物是BET蛋白激酶抑制剂。

[0124] 实施例

[0125] 实施例1:JAK2V617F-MPN/AML的异种移植物模型中的化合物1的表征

[0126] 化合物和制剂:

[0127] 化合物1用于这些研究,并由Incyte Corporation制造。鲁索利替尼用于这些研究,并由Wilmington PharmaTech制造。

[0128] 方法:

[0129] 给大约5-6周龄的雌性SCID小鼠皮下接种在基质胶中的107SET-2细胞。当肿瘤大小达到大约200mm³时开始给药。这些研究的给药是通过口服管饲法进行的。

[0130] 对于功效研究,每2至3天使用数字卡尺来测量肿瘤。使用以下公式来计算肿瘤体积:体积=(长度x宽度²)/2,其中宽度是较小的尺寸。体重也得到监测。

[0131] (1) 在研究结束时,(2) 如果肿瘤大小达到总体重的10%,或(3) 如果体重减轻20%,则处死动物。

[0132] 使用Prism Graphpad软件进行统计分析。所有比较均使用双因素ANOVA进行,p<0.05被视为具有显著性。

[0133] 化合物1在表达JAK2 V617F的红白血病的HEL异种移植物模型中的功效

[0134] 本研究的目的是检查BET抑制剂化合物1在表达JAK2 V617F突变的MPN样AML模型中抑制肿瘤生长的能力。给雌性SCID小鼠皮下接种10⁷个在基质胶中的HEL细胞。当肿瘤达到大约160mm³时,按以下口服给予小鼠(每组n=10)化合物1达14天:

[0135] 1. BID 1或3mg/kg,或者媒介物对照

[0136] 2. QD 3、10或30mg/kg

[0137] 如图1A所示,化合物1的施用以剂量相关方式抑制肿瘤生长,并且来自化合物1治疗组中的每个的平均肿瘤体积与媒介物组相比在统计学上显著减少(每组p<0.02,双因素ANOVA)。30mg/kg QD剂量是最有效的,并且产生一个统计学肿瘤消退。数据表明,可以考虑在BID方案中给予化合物1,但是这是不必要的,因为在该模型中QD给药与BID给药一样有效。如图1B所示,如通过体重减轻的缺乏所确定,所有剂量均被耐受。

[0138] 化合物1和鲁索利替尼的组合在SET-2异种移植物模型中的功效

[0139] 给雌性SCID小鼠皮下接种10⁷个在基质胶中的SET-2细胞。当肿瘤达到大约175mm³时,按以下口服给予小鼠(每组n=8)达14天:

[0140] 1. 媒介物对照或鲁索利替尼30mg/kg BID

[0141] 2. 化合物1 10mg/kg QD

[0142] 3. 鲁索利替尼和化合物1的组合

[0143] 对于可能的组合效应的最佳读出,化合物1和鲁索利替尼以次优剂量给药。如图2A

所示,与媒介物对照相比,两种单一疗法均显著抑制肿瘤生长(每组 $p<0.02$,双因素ANOVA)。此外,化合物1和鲁索利替尼的组合提供了相对于基于单一剂功效的预期结局而言增强和显著(组合对比两个单一剂实验组相比 $p<0.007$;双因素ANOVA)的功效。在组合组中确实发生了大约15%的体重减轻(图2B),但是这个最低点在耐受限度内。

[0144] 化合物1和鲁索利替尼的组合在SET-2异种移植模型中的功效

[0145] 给雌性SCID小鼠皮下接种 10^7 个在基质胶中的SET-2细胞。当肿瘤达到大约 150mm^3 时,按以下口服给予小鼠(每组 $n=8$)达11天:

[0146] 1.媒介物对照或鲁索利替尼,60mg/kg BID

[0147] 2.化合物1 10mg/kg QD

[0148] 3.鲁索利替尼和化合物1的组合

[0149] 在该研究中,鲁索利替尼以比1.2中更高的剂量施用,作为单一疗法产生显著的肿瘤生长抑制(图3A)。化合物1与鲁索利替尼一起施用未增加使用单一剂鲁索利替尼或单一剂化合物1所观察到的肿瘤生长抑制。所有剂量均被耐受,虽然化合物1和鲁索利替尼的组合确实产生在允许限度内的体重减轻(图3B,大约12%)。

[0150] BET抑制剂化合物1在JAK2V617F AML的两个模型中在可耐受的剂量下是有效的。化合物1与次优剂量的JAK1/2抑制剂鲁索利替尼(30mg/kg BID)的组合与单一疗法相比引起肿瘤生长抑制显著增加。这些数据展示了BET抑制剂与JAK抑制剂的组合在JAK2V617F驱动的骨髓性赘生物方面的潜力。

[0151] 实施例2:化合物1与鲁索利替尼组合在MPLW515L驱动的MPN的小鼠模型中的功效

[0152] 化合物和制剂:

[0153] 化合物1和鲁索利替尼用于这些研究,并由Wilmington PharmaTech制造。

[0154] 方法:

[0155] 在骨髓移植前一周,给八周龄雌性Balb/c小鼠(Charles River Laboratories)腹腔内注射150mg/kg 5-氟尿嘧啶一次。在五天后,处死这些小鼠,并通过股骨抽吸来收获骨髓。红细胞使用BD Pharma裂解缓冲液(BD Biosciences)来裂解,然后用PBS洗涤。将其余的骨髓铺板于10% FBS/RPMI中,在标准细胞培养孵育中放置过夜。第二天,通过以下步骤来用表达MPLW515L基因的亲嗜性逆转录病毒(MSCV嘌呤霉素骨架)来感染骨髓:将1ml病毒添加至106个细胞中,然后在6孔板中以1800rpm、37°C离心90分钟。在离心后,将感染的细胞保持在孵育箱中,直到第二天将它们注射到受体内。

[0156] 在移植前五天,在八周龄Balb/c小鼠中使用50mg/kg 5-氟尿嘧啶来除去受体小鼠的骨髓,然后通过逆转录病毒感染来移植表达MPLW515L的Balb/c骨髓(每只受体小鼠大约 2×10^5 个细胞)。在移植后7天进行血细胞计数,并生成用于治疗的平均血小板数量相等的4个队列(每个队列 $n=10$)。给药在移植后第8天开始并持续13天。在移植后第14天,处死小鼠,通过心脏穿刺来收集血液,并对脾脏进行称重,作为疾病负担的替代物。

[0157] 每周通过眼眶窦收集血液一次,并通过血液学仪器(Abaxis, HM5型)来测定全血细胞计数(CBC)。

[0158] 使用Prism Graphpad软件进行统计分析。所有比较均使用非配对t检验进行, $p<0.05$ 被视为具有显著性。

[0159] 化合物1与鲁索利替尼组合在小鼠MPN的MPLW515L模型中的功效

[0160] 将表达MPLW515L的骨髓移植到雌性Balb/c小鼠中,以评估BET抑制剂化合物1在临床前MPN模型中改善单独的鲁索利替尼活性的能力。在移植后第7天,如通过CBC确定,基于血小板水平,将小鼠随机分组到给药队列。第二天口服给药用小鼠接受10mg/kg QD的化合物1、60mg/kg BID的鲁索利替尼、化合物1和鲁索利替尼的组合或者媒介物对照开始。给药持续14天,然后对小鼠进行CBC采血,并收获脾脏并称重,作为疾病负担的替代物。两只媒介物处理的小鼠在给药后第14天研究结束前死亡,一只在给药的第12天死亡,并且另一只在给药后第13天死亡。

[0161] 虽然每种单一剂都能减小脾脏大小,但是组合产生的功效最好。用化合物1/鲁索利替尼组合治疗的小鼠的脾脏显著小于单独的任一单一剂的那些(图4A)。鲁索利替尼对白细胞计数减少的影响比化合物1更深远,并且鲁索利替尼治疗的小鼠和接受组合疗法的小鼠的WBC计数之间几乎没有差异(图4B)。

[0162] 使用Prism Graphpad软件(**p<0.01;****p<0.0001)通过非配对t检验来确定统计数据。

[0163] 在针对本研究选择的剂量下,化合物1和鲁索利替尼均能够减慢白细胞的扩增并且抑制由表达MPLW515L的骨髓引起的脾肿大。化合物1与鲁索利替尼的组合与任一单一疗法相比引起疾病负担显著降低,如通过脾脏重量所测量。这些数据展示了BET抑制剂与JAK抑制剂的组合在骨髓增生性赘生物方面的潜力。

[0164] 实施例3:化合物1和鲁索利替尼之间的协同作用的统计学展示

[0165] 使用周-塔拉雷(Chou-Talalay)方程来评估化合物1和鲁索利替尼之间的协同作用(参见Chou,“Drug Combination Studies and Their Synergy Quantification Using the Chou-Talalay Method”Cancer Res;70 (2) 2010年1月15日,其以引用的方式并入本文)。协同作用描绘了组合的效果比基于单个化合物工作方式所预期的效果更大。在表1中,有本文所述的两个实验的数据。所列出的第一数据集是MPLW515L模型,脾脏重量被用作疾病进展标志物(即,更大的脾脏=更严重的疾病)。MPL SPL描绘了MPLW515L鼠MPN模型的脾脏大小(以克为单位)。Fa显示了受影响的分数,即与媒介物相比的百分比变化。预期行显示了基于周-塔拉雷协同作用指数的组合的预期效果。由于数字小于受影响的级分的效果,因此这表明效果比预期的组合化合物1和鲁索利替尼的效果更大,表明两种化合物之间发生了协同作用,产生了出乎意料的效果。第二个实验是SET-2,它是用于异种移植肿瘤模型的表达JAK2V617F的细胞系。SET-2的Fa是每个所用剂量和组合的肿瘤生长抑制水平。同样,预期值小于实际效果,这表明了出乎意料的协同作用。在两个实验中,周-塔拉雷方程给出的值小于鲁索利替尼加上化合物1的组合所观察到的效果,这被解释为组合在每个实验中具有协同作用。

[0166] 表1

	媒介物	鲁索利替尼 60 mg/kg BID	化合物 1 10 mg/kg QD	组合
[0167]	MPL SPL	0.812975	0.3367	0.3611
	Fa		0.585842123	0.5558289
	预期			0.881300163
				0.81604304
	SET-2 Fa			
		0.44	0.24	0.71
[0168]	预期			0.5744

[0169] 实施例4:化合物1作为骨髓纤维化参与者的单一疗法的临床研究方案

[0170] 研究设计

[0171] 这是化合物1作为复发性或难治性骨髓纤维化参与者的单一疗法的1期、开放标签、2部分研究(关于更多细节,参见“Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Participants With Myelofibrosis”, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04279847, 其以引用的方式整体并入本文)。INCB057643在本公开中也被称为化合物1。参与者包括接受至少1线先前疗法(包括鲁索利替尼)并且没有已知可提供临床益处的另外可用的疗法并且具有根据DIPSS的中等-2或高风险类别的那些。参与者将连续接受4mg QD的化合物1。

[0172] 研究将分2部分进行。第1部分将评价4mg QD的化合物1在复发性或难治性骨髓纤维化参与者中的初始安全性和耐受性。研究药物将每日自施用一次,持续28天,即1个周期。只要获得有益效果并且不满足停药标准,参与者将继续服用研究药物。

[0173] 如果第1部分中的4mg QD的起始剂量被认为是可耐受的,则第2部分中的起始剂量将为4mg QD;否则,第2部分中的起始剂量将为2mg QD。第2部分也将化合物1作为单一疗法施用。

[0174] 在整个研究的第1部分和第2部分中,将持续监测AE。如果3级或4级药物相关AE的累积发生率在>40%的参与者中发生,则将停止研究。同样,如果发生超过1例致命的药物相关事件,则将停止研究。只有在与FDA讨论后才能重新开始研究。

[0175] 化合物1作为单一疗法的药代动力学

[0176] 化合物1在晚期恶性肿瘤(实体和血液恶性肿瘤)参与者中的临床PK在1/2期、开放标签、剂量递增/剂量扩展、安全性和耐受性研究中进行评价。参与者接受连续QD剂量的化合物1。截至数据截止日期(2019年9月23日),在第1部分和第2部分(化合物1作为单一疗法进行治疗)中,已经评估了分别接受8mg、12mg和16mg的25、101和8名参与者的PK。母体化合物1的药代动力学PK参数汇总于表2和表3中(参见图5)。表2呈现了化合物1作为单一疗法(第1部分和第2部分)在第1周期第1天的化合物1药代动力学参数的汇总。表3呈现了化合物1作为单一疗法(第1部分和第2部分)在稳态(第1周期第8天)的化合物1药代动力学参数的汇总。

[0177] 表2

[0178]	分析物	剂量	参与者	$C_{\max}$ (nM)	$T_{\max}$ (h)	AUC _{最后} (h*nM)
	化合物 1 (母 体)	8 mg	N = 12	201 ± 83.6 188 (38.8)	2.00 (1.00, 24.0)	2310 ± 1120 2090 (50.1)
		12 mg	N = 99	266 ± 94.7 249 (39.1)	0.50 (2.00, 8.00)	2740 ± 1090 2550 (39.5)
		16 mg	N = 7	343 ± 93.2 329 (34.5)	2.00 (2.00, 4.00)	3370 ± 1060 3210 (34.3)

[0179] 注意：值以平均值±SD和几何平均值(CV%)的形式呈现，但是 $T_{\max}$ 以中位数(范围)报告。

[0180] 在第1周期第1天、第1周期第2天和第1周期第8天给药前以及在第1周期第1天和第1周期第8天的0.5、1、2、4、6和8小时，收集第1部分和第2部分中的血液样品，用于化合物1的血浆浓度测定。化合物1的血浆样品通过经验证的LC-MS/MS方法进行测定。

[0181] 通过在禁食状态下的多剂量施用，化合物1血浆浓度通常在给药后1-2小时(中位数 $T_{\max}$)达到峰值($C_{\max}$)，随后表现出单相衰减，稳态几何平均值 $t_{1/2}$ 为大约10小时，它是非剂量依赖性的。根据10小时的有效半衰期，预测在每日一次给药2天后实现稳态。通过将稳态 AUC_{0-24} 与第一剂量 AUC_{0-24} 进行比较，得到化合物1暴露的最小积聚(<10%)。在8至16mg QD的剂量范围内，化合物1稳态 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} 的增加与剂量成正比，也就是说，化合物1在所研究的剂量范围内表现出近似线性的药代动力学。使用总体测试或成对比较的剂量归一化的PK参数($C_{\max,ss}$ 和 $AUC_{ss,0-24}$)的ANOVA(参见表2)表明，剂量归一化的 $C_{\max,ss}$ 或 $AUC_{ss,0-24}$ 在剂量之间或在剂量中无统计学上显著的差异($P>0.05$)。化合物1表现出低稳态口服清除率，几何平均值 CL_{ss}/F 为9.92-10.7L/h，以及适中的分布体积，几何平均值 V_z/F 为138-197L。在12mg QD的剂量下， $t_{1/2}$ 、稳态 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} 的几何平均值(CV%)分别为9.17h(49.7%)、272nM(40.9%)和2740h*nM(43.2%)。

[0182] 基于从12mg QD几何平均值 $AUC_{ss,0-24}$ 进行的线性PK推导，对于2mg QD和4mg QD，化合物1的估算稳态 AUC_{0-24} 分别为457h*nM和913h*nM。在4mg QD下，化合物1的模拟PK数据呈现于图7中。

[0183] 化合物1作为单一疗法进行治疗的药效动力学

[0184] 使用测量KMS12BM细胞中的cMyc(BRD4靶基因)的蛋白质水平的离体测定法来进行药效动力学分析，所述cMyc被加标至在给药前和各个给药后时间点收集的参与者血浆样品中。在8mg、12mg和16mg口服施用后的初步PD分析中，化合物1展示出对总cMyc蛋白表达的抑制，最大抑制发生在1和4小时之间。对于8mg(n=11)、12mg(n=51)和16mg(n=7)的剂量，稳态(第8天，从给药前至8小时)下的平均cMyc抑制分别为30%、44%和65%。总cMyc蛋白表达的最大个体峰值抑制范围在8mg剂量水平下为16%至77%，在12mg剂量水平下为20%至92%，并且在16mg剂量水平下为61%至97%。在8mg和12mg队列中，cMyc的抑制在谷值(第1周期第8天给药前)下降低至<10%，并且在16mg队列中降低至约30%。绘制70名参与者的复合PK PD曲线，并且通过非线性回归曲线拟合确定IC50值为202.4nM(参见图6)。在稳态浓度的化合物1上的离体IC50覆盖率如图7所示。

[0185] 化合物1稳态AUC与治疗中出现的不良事件的关系

[0186] 使用被认为适当的选定的临床安全性终点 (例如, 频繁发生的TEAE (治疗中出现的不良事件)、所有AE (不良事件) 的发生率>20%和临床显著的不良事件) 来评价暴露-安全性关系。使用第1部分和第2部分中来自接受化合物1的单一疗法治疗的总共106名参与者 (包括实体瘤和血液恶性肿瘤二者) 的安全性数据 (在8mg下n=10, 在12mg下n=89, 并且在16mg下n=8) 来进行分析。接受至少1个剂量的研究药物的参与者中经常发生的TEAE (所有等级和因果关系) 包括恶心 (47.9%)、疲劳 (45.5%)、食欲下降 (35.5%)、血小板减少症 (28.9%)、呕吐 (28.1%)、贫血 (27.3%)、腹泻 (27.3%)、便秘 (20.7%) 和味觉障碍 (19.8%) 以及临床显著的AE, 包括高血糖 (17.4%)、鼻出血 (9.9%)、INR增加 (8.5%) 和胃肠道出血 (1.9%)。

[0187] 对于在此分析中评价的稳态化合物1AUC和任何TEAE或临床显著的AE, 除高血糖 (p值<0.05) 之外, 未确定统计学上显著的相关性。图8显示了化合物1稳态AUC和高血糖概率的模型预测对比观察的关系。根据AUC和高血糖的关系, 在2mg和4mg的剂量下高血糖发生率的预测概率分别为8.0%和9.2% (注意: 空心方块代表化合物1AUC_{ss,0-24}的第一 (893-2035h*nM)、第二 (2074-2605nM)、第三 (2622-3564nM) 和第四 (3606-9788nM) 四分位数。)。化合物1AUC_{ss,0-24}和TEAE之间相关性的缺乏可能是由于本研究中研究的剂量范围较窄 (8、12或16mg), 以及在8mg和16mg研究组中样品量较小 (大多数参与者接受12mg)。

[0188] 表4列出了化合物1AUC和3级INR (国际标准化比值) 增加和4级胃肠道出血的估算参数。在伴随服用华法林的参与者中发生了两例3级INR事件。这2名接受化合物1 12mg QD和16mg QD的参与者的稳态AUC分别为6990h*nM和9770h*nM, AUC分别远大于12mg QD (2740h*nM) 和16mg QD (3610h*nM) 的几何平均值稳态AUC。

[0189] 在2名接受12mg QD剂量的参与者中观察到两例4级胃肠道出血事件, 这2名参与者的稳态AUC分别为3470h*nM和3610h*nM, AUC略大于12mg QD的几何平均值稳态AUC。

[0190] 表4

[0191]

参与者	不良事件	等级	剂量 (mg)	AUC _{ss,0-24} (h*nM)
1011	胃肠道出血	4	12	3470
9002	胃肠道出血	4	12	2150
12005	INR增加	3	12	6990
16001	INR增加	3	16	9790

[0192] 实施例5: 化合物1与鲁索利替尼组合在骨髓纤维化参与者中的功效

[0193] 在本文引用的研究中, 在所治疗的3名骨髓纤维化参与者中有2名观察到初步疗效 (脾脏长度和/或体积减少) (关于更多细节, 参见“Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Participants With Myelofibrosis”, ClinicalTrials.gov标识符: NCT04279847, 该文献以引用的方式整体并入本文)。所有三名参与者均在6个月前施用鲁索利替尼。第一名参与者和第二名参与者患有复发性骨髓纤维化, 用化合物1单一疗法进行了治疗。第三名参与者正在用单剂鲁索利替尼治疗, 但是响应是次优的。作为对次优响应的反应, 第三名参与者随后用化合物1与鲁索利替尼组合治疗。

[0194] 第一名参与者接受化合物1单一疗法12mg QD, 通过脾脏触诊观察到脾脏长度减少为92.5% (与基线相比的最低值)。第二名患有复发性骨髓纤维化的参与者接受了化合物1单一疗法8mg QD。第二名接受较低剂量的化合物1的参与者仅导致疾病进展, 第二名参与者

继续研究24天。第三名参与者接受化合物1 8mg QD与鲁索利替尼的组合,通过脾脏触诊观察到经历了77%的脾脏长度减少,并且通过成像观察到经历了44%的脾脏体积减少(与基线相比的最低值)。为了将第一名和第三名参与者的积极结果联系起来,当在临床试验中采用鲁索利替尼单一疗法时,观察到脾脏大小减少为约35%(关于更多细节,参见Verstovsek S.,Morgan G.“Results of COMFORT-I,a randomized double-blind phase III trial of JAK 1/2inhibitor INCB18424 (424) vs placebo (PB) for patients with myelofibrosis (MF)”,文摘#6500.2011American Society of Clinical Oncology Annual Meeting,其以引用的方式整体并入本文)。

[0195] 在表现研究中还报告了BET抑制剂 (CPI-0610) 在骨髓纤维化参与者中的另外初步功效 (NCT02158858;Hoffman等人2019,Mascarenhas等人2019,该文献以引用的方式整体并入本文)。纳入的骨髓纤维化参与者对鲁索利替尼具有难治性、不耐受性或不合格(在CPI-0610单一疗法队列中),或者正在接受鲁索利替尼但是经历了次优响应或骨髓纤维化进展(在CPI-0610和鲁索利替尼组合队列中)。参与者经历了最佳脾脏体积减少,在10名可评价的参与者中范围为6%-44%(单一疗法和组合疗法组合)。

[0196] 根据前述描述,除本文所述的内容外,本发明的各种修改对于本领域技术人员而言将是显而易见的。这些修改也意欲落入所附权利要求的范围内。本申请中引用的每个参考文献,包括但不限于所有专利、专利申请和出版物,均以引用方式整体并入本文。

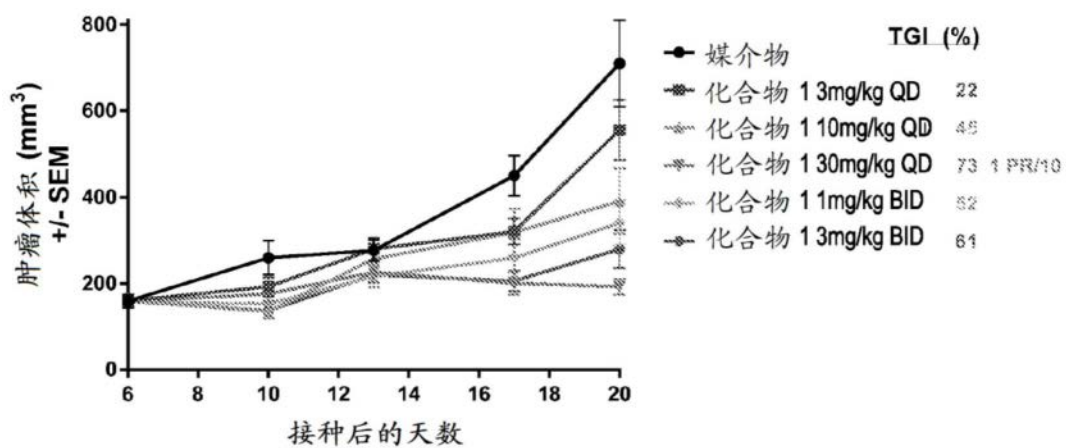


图1A

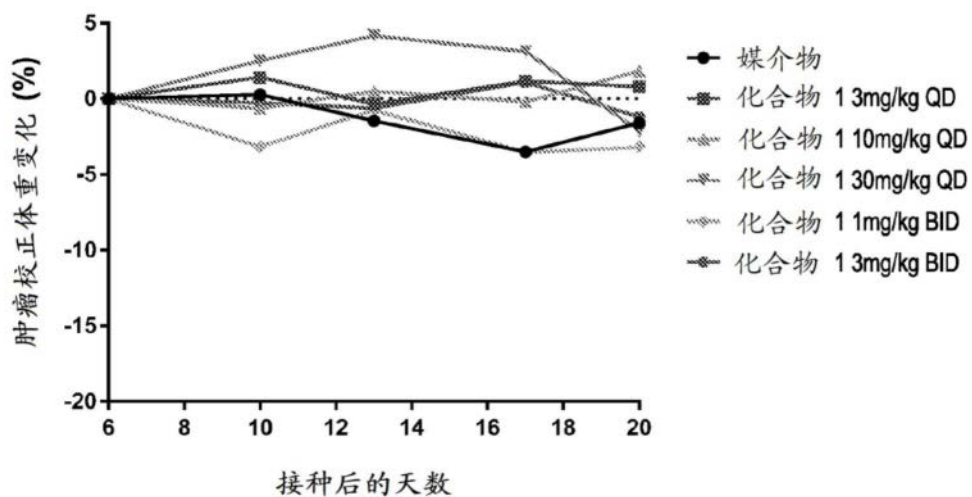


图1B

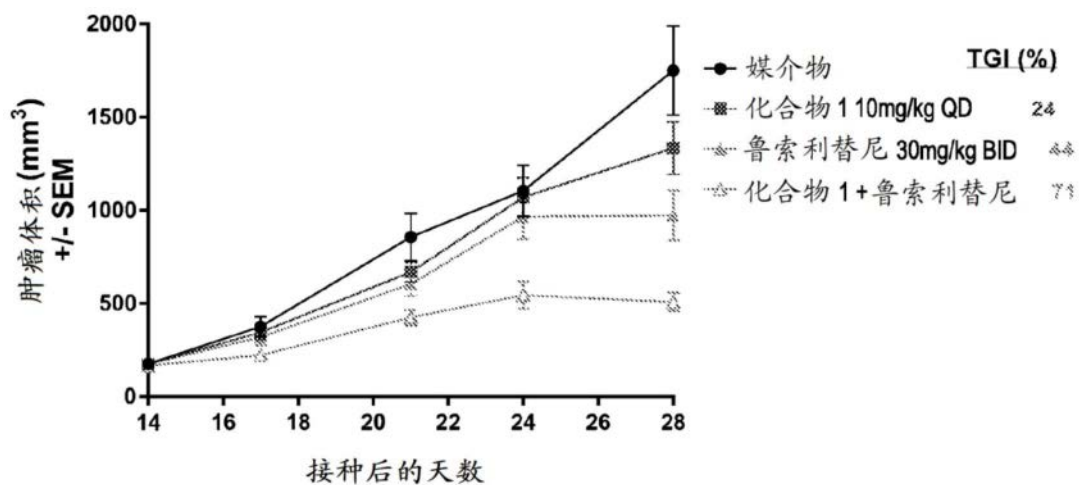


图2A

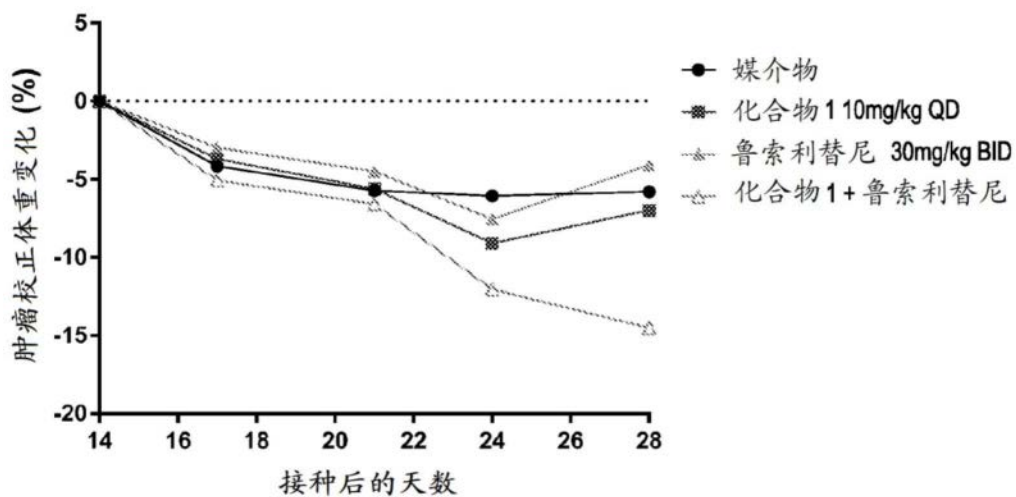


图2B

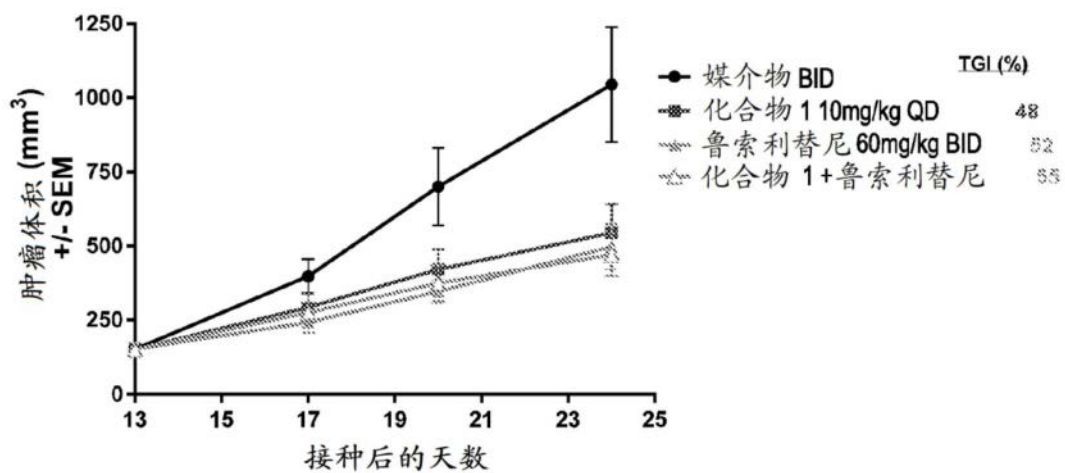


图3A

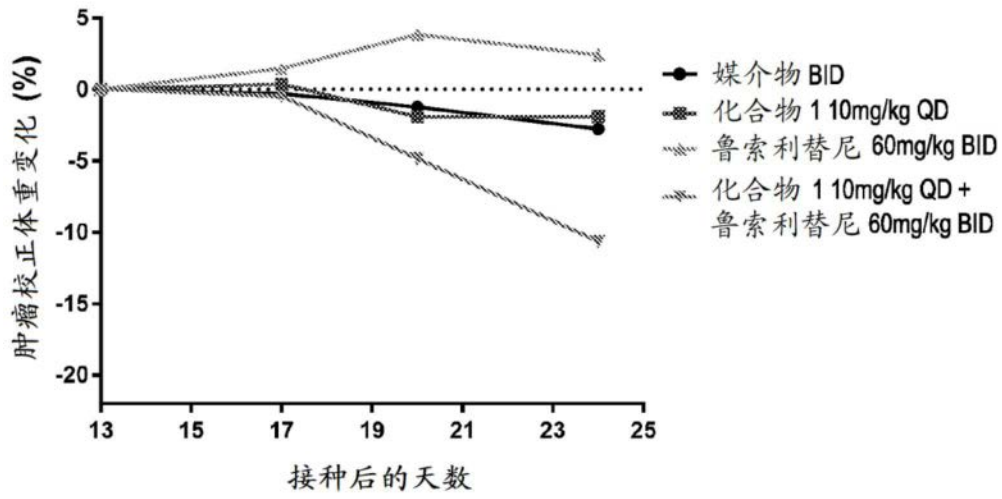


图3B

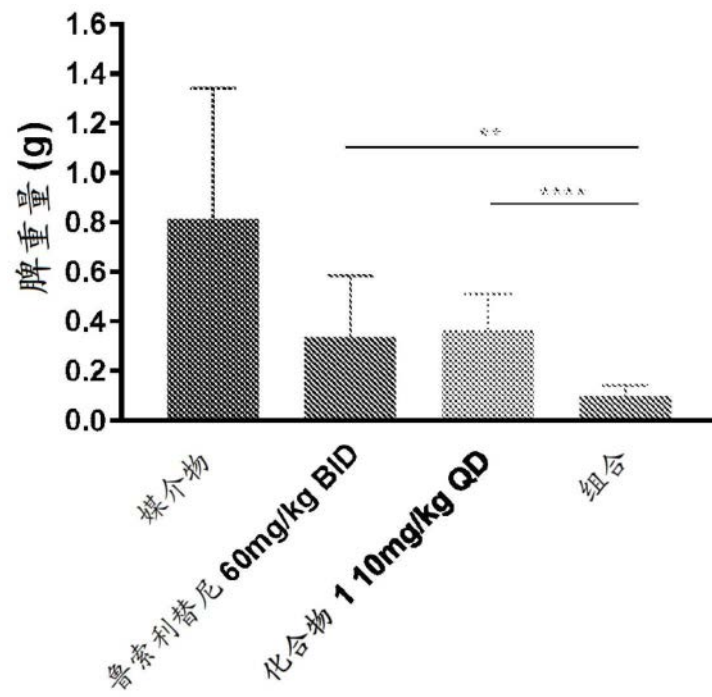


图4A

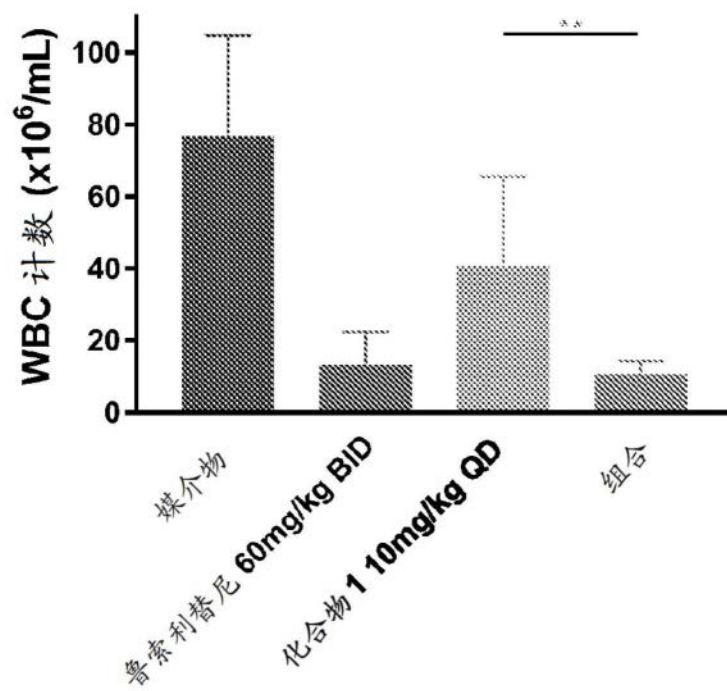


图4B

表 3

分析物	剂量	参与者	C _{max,ss} (nM)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{min,ss} (nM)	AUC _{ss,0-24} (h·nM)	CL _{ss} /F (L/h)	V _d /F (L)
化合物1 (母体)	8 mg	N = 10	210 ± 93.2 191 (50.3)	1.00 (1.00, 4.00)	10.7 ± 5.51 9.67 (50.8)	35.5 ± 27.8 27.1 (92.9)	2100 ± 869 1940 (45.1)	10.8 ± 4.99 9.92 (45.1)	150 ± 57.6 138 (46.1)
	12 mg	N = 89	293 ± 113 272 (40.9)	0.50 (2.00, 8.00)	11.0 ± 14.8 9.17 (49.7)	50.6 ± 41.8 39.1 (82.5)	2990 ± 1330 2740 (43.2)	11.4 ± 4.86 10.5 (43.2)	158 ± 99.9 139 (51.2)
	16 mg	N = 7	340 ± 165 310 (47.5)	2.00 (2.00, 4.00)	15.3 ± 9.96 12.8 (71.4)	101 ± 87.5 63.7 (163)	4320 ± 2860 3610 (71.9)	12.6 ± 7.46 10.7 (71.9)	210 ± 72.9 197 (42.9)
	来自对数转换的剂量归一化数据的单因ANOVA的P值(因素=剂量)								
剂量			0.556	--	--	--	0.915	--	--
来自对数转换的剂量归一化数据的单因ANOVA的成对p值(因素=剂量)									
8 mg vs 12 mg			0.689	--	--	--	0.685	--	--
8 mg vs 16 mg			0.298	--	--	--	0.739	--	--
12 mg vs 16 mg			0.334	--	--	--	0.942	--	--

注意：值以平均值±SD和几何平均值(CV%)的形式提供，但是T_{max}以中位数(范围)报告。

图5

29

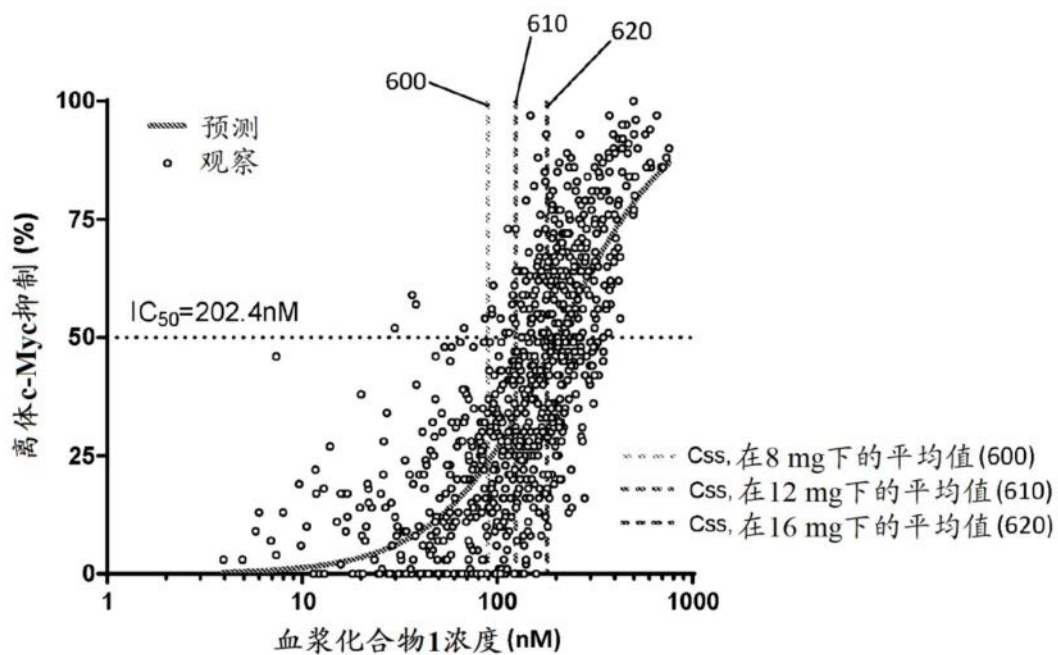


图6

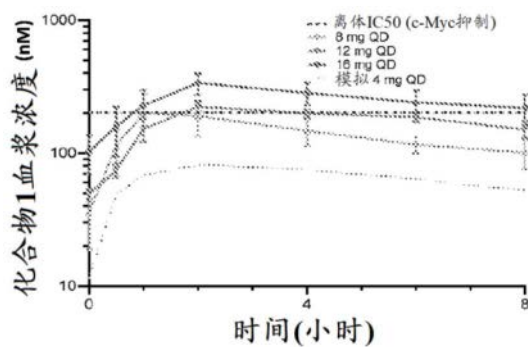


图7

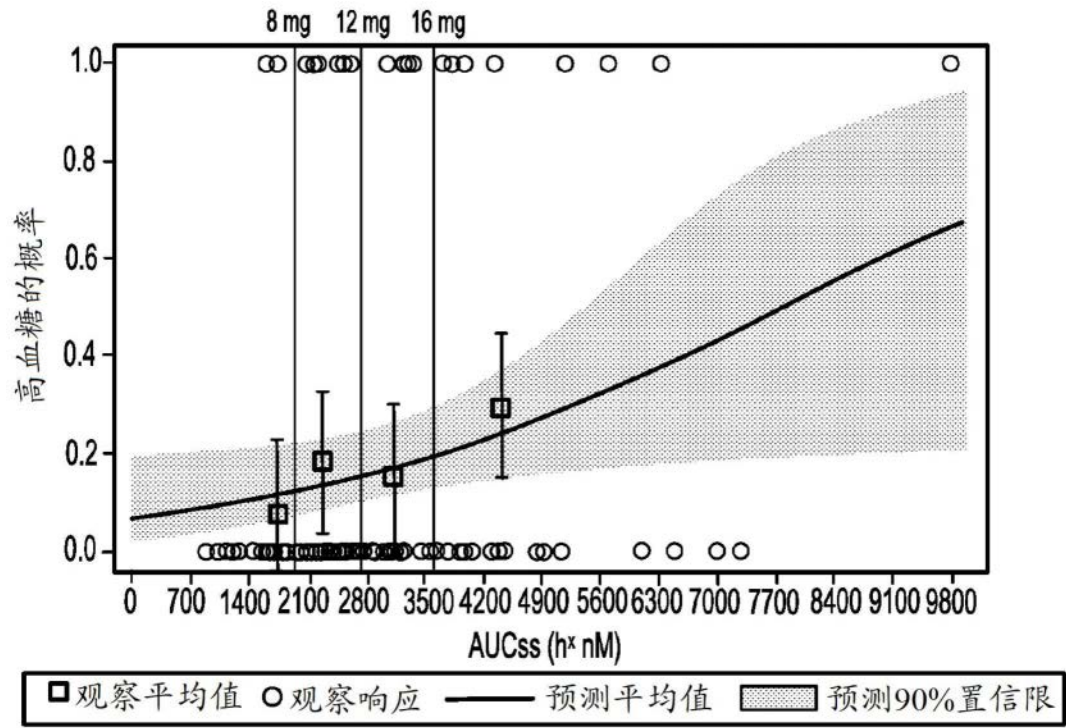


图8