(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 107073122 A
(43)申请公布日 2017.08.18

(21)申请号 201580037534.4

(22)申请日 2015.07.10

(30)优先权数据
62/023,748 2014.07.11 US
62/033,062 2014.08.04 US
62/033,566 2014.08.05 US
62/149,941 2015.04.20 US
62/156,928 2015.05.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.01.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/039939 2015.07.10

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/007854 EN 2016.01.14

(71)申请人 细胞基因公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 迈克尔·普罗德纳德
安尼塔·甘地 竹下健一
拉贾什·乔普拉

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)

权利要求书3页 说明书38页

(54)发明名称

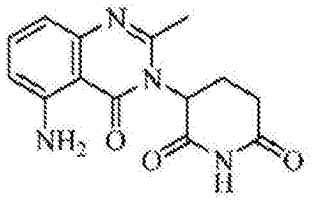
恶性肿瘤的联合治疗

(57)摘要

本文提供了通过向患者联合施用化合物A(3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮)或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体与抗-CD20抗体或依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物,从而治疗、预防和/或管控淋巴瘤和白血病的方法。

CN 107073122 A

1.治疗、预防和/或管控淋巴瘤或白血病的方法，所述方法包括向需要其的对象联合施用化合物A：


(A)，

或者其药物可接受的盐或溶剂化物与抗恶性肿瘤剂，其中所述抗恶性肿瘤剂是抗-CD20抗体。

2.如权利要求1所述的方法，其中所述抗-CD20抗体是利妥昔单抗或奥比妥珠单抗。

3.如权利要求1或2所述的方法，其中所述抗-CD20抗体是利妥昔单抗。

4.如权利要求3所述的方法，其中在周期1的第1天和第8天将所述利妥昔单抗以375mg/m^2的浓度施用于所述对象。

5.如权利要求1或3所述的方法，其中在28天的循环中每隔一个周期的第1天以500mg/m^2的浓度将所述利妥昔单抗施用于所述对象。

6.如权利要求1或3-5中任一项所述的方法，其中在最多11个周期中将所述利妥昔单抗施用于所述对象。

7.如权利要求1-6中任一项所述的方法，其中所述对象之前没有用利妥昔单抗进行治疗。

8.如权利要求1-6中任一项所述的方法，其中所述对象之前用利妥昔单抗进行过治疗。

9.如权利要求1-6中任一项所述的方法，其中所述对象之前没有用依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物进行治疗。

10.如权利要求1-6中任一项所述的方法，其中所述对象之前用依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物进行过治疗。

11.如权利要求1所述的方法，其中所述抗-CD20抗体是奥比妥珠单抗。

12.如权利要求1或11所述的方法，其中将所述奥比妥珠单抗施用于所述对象的量为在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。

13.如权利要求1或11-12中任一项所述的方法，其中在28天的周期中各个周期的第1天将所述奥比妥珠单抗进一步施用于所述对象的量为1000mg。

14.如权利要求1或11-13中任一项所述的方法，其中在最多6个周期中将所述奥比妥珠单抗施用于所述对象。

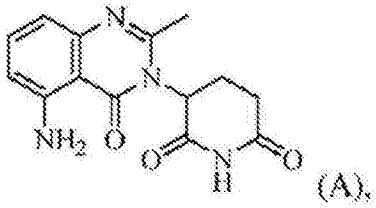
15.如权利要求1或11-14中任一项所述的方法，其中所述对象之前没有用奥比妥珠单抗进行治疗。

16.如权利要求1或11-14中任一项所述的方法，其中所述对象之前用奥比妥珠单抗进行过治疗。

17.如权利要求1或11-14中任一项所述的方法，其中所述对象之前没有用依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物进行治疗。

18.如权利要求1或11-14中任一项所述的方法，其中所述对象之前用依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物进行过治疗。

19.治疗、预防和/或管控淋巴瘤或白血病的方法，所述方法包括向需要其的对象联合施用化合物A：



(A)，

或者其药物可接受的盐或溶剂化物与依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物。

20.如权利要求19所述的方法，其中所述依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物在周期1的第1天施用的量为420mg。

21.如权利要求19或20所述的方法，其中所述依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天进一步施用的量为420mg。

22.如权利要求19-21中任一项所述的方法，其中将所述依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天施用直至疾病恶化或不可接受的毒性产生。

23.如权利要求19-22中任一项所述的方法，其中所述对象之前没有用依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物进行治疗。

24.如权利要求19-22中任一项所述的方法，其中所述对象之前用依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物进行过治疗。

25.如权利要求1-24中任一项所述的方法，其中所述淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

26.如权利要求1-24中任一项所述的方法，其中所述淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

27.如权利要求26所述的方法，其中所述NHL是惰性的。

28.如权利要求27所述的方法，其中所述惰性的NHL是滤泡性淋巴瘤(FL)。

29.如权利要求26所述的方法，其中所述NHL是侵袭性的。

30.如权利要求1-24中任一项所述的方法，其中所述淋巴瘤是原发性CNS淋巴瘤(PCNSL)。

31.如权利要求1-24中任一项所述的方法，其中所述白血病是慢性淋巴细胞淋巴瘤(CLL)或小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)。

32.如权利要求1-24中任一项所述的方法，其中所述白血病是CLL。

33.如权利要求32所述的方法，其中所述CLL包含17p缺失或p53突变。

34.如权利要求33所述的方法，其中所述CLL包含17p缺失。

35.如权利要求33或34所述的方法，其中所述CLL包含p53突变。

36.如权利要求31-35中任一项所述的方法，其中所述CLL是复发性/难治性(r/r)CLL。

37.如权利要求36所述的方法，其中所述r/r CLL对至少一种抗恶性肿瘤剂或恶性肿瘤治疗有抗性。

38.如权利要求1-24中任一项所述的方法，其中所述白血病是SLL。

39.如权利要求38所述的方法，其中所述SLL是复发性/难治性(r/r)SLL。

40.如权利要求39所述的方法，其中所述r/r SLL对至少一种抗恶性肿瘤剂或恶性肿瘤治疗有抗性。

41.如权利要求1-40中任一项所述的方法，其中将化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物口服施用。

42.如权利要求1-41中任一项所述的方法，其中化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物在7天的周期中每天施用一次持续5天，然后停药2天。

43.如权利要求42所述的方法，其中重复所述7天的周期至少4次以提供28天的周期。

44.如权利要求1-41中任一项所述的方法，其中化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物在28天的周期中每天施用一次持续21天，然后停药7天。

45.如权利要求44所述的方法，其中重复所述28天的周期直至疾病恶化或不可接受的毒性产生。

46.如权利要求1-45中任一项所述的方法，其中化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物施用的量为每天约0.25mg至约5mg。

47.如权利要求1-46中任一项所述的方法，其中化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物施用的量为每天约0.25mg或0.5mg。

48.如权利要求1-46中任一项所述的方法，其中化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物施用的量为每天约1mg。

49.如权利要求1-46中任一项所述的方法，其中化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物施用的量为每天约2mg。

50.如权利要求1-46中任一项所述的方法，其中化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物施用的量为每天约2.5mg。

51.如权利要求1-46中任一项所述的方法，其中化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物施用的量为每天约3mg。

52.如权利要求1-46中任一项所述的方法，其中化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物施用的量为每天约4mg。

53.如权利要求1-46中任一项所述的方法，其中化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物施用的量为每天约5mg。

54.如权利要求1-53中任一项所述的方法，其中在治疗期间向所述对象施用递增剂量的化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物。

55.如权利要求54所述的方法，其中所述递增剂量的化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物以0.5mg的增量施用。

56.如权利要求54所述的方法，其中将所述递增剂量施用到至少2.5mg最终量的化合物A、或者其药物可接受的盐或溶剂化物。

57.如权利要求54所述的方法，其中在各个新的施用周期开始时将所述递增剂量施用于所述对象。

恶性肿瘤的联合治疗

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求以下申请的提交日的权益:2014年7月11日提交的美国临时申请第62/023,748号;2014年8月4日提交的美国临时申请第62/033,062号;2015年4月20日提交的美国临时申请第62/149,941号;以及2015年5月5日提交的美国临时申请第62/156,928号,各自的标题均为"联合治疗恶性肿瘤"。将这些公开通过引用整体并入本公开中。

1.发明领域

[0003] 本文提供了通过向患者联合施用化合物A(3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮)或者其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体与抗-CD20抗体或依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物,来治疗、预防和/或管控淋巴瘤和白血病的方法。

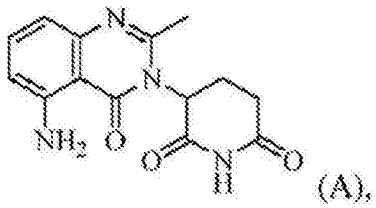
[0004] 2.发明背景

[0005] 包括非霍奇金淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病在内的淋巴瘤和白血病的发病率继续攀升。因此存在对治疗淋巴瘤和白血病患者的新方法和组合物的巨大需求。

[0006] 尽管可使用各种化疗剂,但化疗具有很多缺点。参见Stockdale,Medicine,vol.3,Rubenstein and Federman,eds.,ch.12,sect.10,1998。几乎所有化疗剂都是具有毒性的,并且化疗引起巨大且通常是危险的副作用。而且,细胞会对化疗剂产生抗性,并且就在某些情况下会产生对其他化疗剂的广泛抗性。由于存在耐药性,许多淋巴瘤和白血病对于标准化疗治疗方案会复发或变得难治(复发性/难治性也称为"r/r")。可在联合治疗中施用化疗及(例如,两种或更多种不同化疗剂)以对抗耐药性并增加效力。本领域存在对治疗r/r淋巴瘤和r/r白血病的疗法(单独治疗和联合治疗)的需要。本文通过提供包括化合物A的联合治疗以治疗淋巴瘤和白血病和r/r淋巴瘤和白血病从而提供了解决本领域这些和其他问题的方案。

[0007] 3.发明概述

[0008] 本文提供了治疗、预防或管控淋巴瘤或白血病的方法。在一个方面,为通过向需要其的患者联合施用化合物A:

[0009] 
(A),

[0010] 或者其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体与抗-CD20抗体,来治疗、预防或管控淋巴瘤或白血病的方法。

[0011] 本文还提供了通过向需要其的患者联合施用化合物A或者其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体与依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物,来治疗、预防或管控淋巴瘤或白血病的方法。

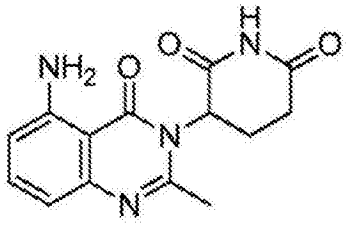
[0012] 在另一个方面,为与上述方法相关的药物组合物、剂型和给药方案。在一些实施方

案中，所述药物组合物可制备为用于治疗本文描述的任何病况的药物。在一些实施方案中，所述药物组合物可制备为用于预防本文描述的任何病况的药物。在一些实施方案中，所述药物组合物可制备为用于管控本文描述的任何病况的药物。

[0013] 4.发明详述

[0014] 通常，本文使用的术语以及本文描述的有机化学、药物化学和药理学中的实验程序为本领域公知和常用的。除非另有定义，本文所用的所有技术和科学术语通常具有与本公开所属领域技术人员通常所理解的相同的含义。与本文所描述的类似的或相同的任何方法、装置和材料均可用于实施本发明。提供以下定义以便于理解本文中频繁使用的某些术语，但其不意图限制本公开的范围。本文提及的所有参考文献均通过引用整体并入本文。

[0015] 术语“3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮”和“化合物A”在本文中可互换使用，并指代具有以下结构的化合物：

[0016] 

[0017] 化合物A也指其对映异构体或对映异构体的混合物，其药物可接受的立体异构体、药物可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物(clathrate)或多晶型物。在一些实施方案中，化合物A是指所述碱及其药物可接受的盐。

[0018] 如本文所用，除非另有说明，术语“治疗(treat/treating/treatment)”是指缓解或消除疾病(例如，淋巴瘤或白血病)或与该疾病有关的一种或多种症状；或者缓解或根除该疾病本身的原因。

[0019] 如本文所用，除非另有说明，术语“预防(preventing)”是指在患者症状发作前，尤其是具有淋巴瘤或白血病和/或本文描述的其他病症的风险的患者，用本文提供的化合物治疗或施用该化合物，具有或没有另外的活性化合物。术语“预防(prevention)”包括抑制或减缓所述特定疾病的症状。在一些实施方案中，具有家族病史的患者尤其是预防性方案的候选人。此外，具有症状复发病史的患者也是进行预防的潜在候选人。就此而言，术语“预防(prevention)”可与术语“预防性治疗(prophylactic treatment)”互换使用。

[0020] 如本文所用，且除非另有说明，术语“管控(manage/managing/management)”是指预防或减慢疾病或病症(例如，淋巴瘤或白血病)或其一个或多个症状的进展、扩大或恶化。在某些情况下，对象从预防剂得到的有益效果并没有带来疾病或病症的治愈。在某些情况下，对象从治疗剂得到的有益效果并没有带来疾病或病症的治愈。

[0021] 术语“对象”和“患者”是指动物，包括但不限于哺乳动物，包括灵长类(例如，人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔子、大鼠、小鼠。术语“对象”和“患者”在本文中可互换使用，例如，指哺乳动物对象，如人类对象。在各种实施方案中，本文的对象可通过被治疗的疾病(例如“淋巴瘤对象”或“白血病对象”)来表征。

[0022] 如本文所用，除非另有说明，术语化合物的“治疗有效量”是指化合物的这样的量，其在施用时足以在一定程度上预防或缓解受治疗的一种或多种疾病症状(例如，淋巴瘤或白血病)的发展。该术语还指化合物的这样的量，其足以引起研究者、兽医、医生或临床医生

正在寻找的生物分子(例如,蛋白、酶、RNA或DNA)、细胞、组织、系统、动物或人的生物学或医学应答。而且,治疗有效量的化合物是指治疗剂的量,其单独或联合其他治疗以提供治疗或管控疾病(例如淋巴瘤或白血病)的治疗益处。该术语涵盖这样的量,其改善整个治疗、减缓或避免疾病例如(淋巴瘤或白血病)的症状或原因,或者增强另外的治疗剂的治疗效力。

[0023] 如本文所用,且除非另有说明,化合物的"预防有效量"其足以抑制或减缓淋巴瘤或白血病的症状,或者预防淋巴瘤或白血病的复发。化合物的预防有效量是指治疗剂的量,其单独或联合其他药剂提供抑制或减缓淋巴瘤或白血病症状或者淋巴瘤或白血病复发的预防性益处。术语"预防有效量"可涵盖这样的量,其改善整个预防治疗或促进另外的预防剂的预防效力。

[0024] 如本文所用,"施用(administer/administration)"是指当物质存在于体外时将其通过身体递送至对象内的行为。施用包括本领域已知的用于递送治疗剂的所有形式,包括但不限于:经口服、局部、粘膜、注射、皮肤内、静脉内、肌肉内递送或本文描述的或本领域已知的身体递送的其他方法(例如,向对象植入缓释装置,如微型渗透泵;脂质体制剂;经口腔、舌下、腭、牙龈、鼻腔、阴道、直肠、小动脉内、腹膜内、心室内、颅内或透皮)。优选地,本文描述的组合物(例如,化合物A)是经口施用(例如,胶囊或药片)。

[0025] "共同施用"是指在一种或多种其他治疗组合物(包括例如,抗-CD20抗体或依鲁替尼)的施用的同时、之前或之后施用本文描述的组合物。术语"共同施用"、"联合(in combination with)"及其语法等同物在本文中可互换使用。共同施用旨在包括单独地或组合地同时施用或依次施用化合物(多于一种化合物或药剂)。共同施用包括同时、近乎同时(例如,彼此约1、5、10、15、20或30min以内)、或以任何顺序依次施用两种活性剂。因此,共同施用可包括在第二活性剂的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24h以内施用一种活性剂(例如,本文描述的化合物)。共同施用也可通过共制剂(co-formulation)来实现,例如,制备包含两种活性剂的单独剂型。所述活性剂可分开制备。在这种情况下,将所述活性剂混合并一起包括在该剂量单位的最终剂型中。可选择地,如本文所描述的共同施用,可包括施用至少两种分开的活性剂(例如,化合物A、或其对映异构体或对映异构体的混合物;或者其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物以及本文描述的第二活性剂)的两个分开的单位剂型。该术语涵盖向对象施用两种或更多种药剂,以便两种药剂和/或其代谢物同时存在于所述对象中。共同施用包括在分开的组合物中同时施用、在分开的组合物中于不同时间施用、或在存在两种药剂的一种组合物中施用。

[0026] 如本文所用,术语"每天"意指在一段时间内每天施用一次或多于一次治疗化合物,如化合物A。术语"连续"意指在至少10天至52周的不间断的时间内每天施用治疗化合物,如化合物A。如本文所用,术语"间歇"和"间歇地"意指以规则或不规则的间隔停止或开始。例如,间歇施用化合物A或其药物可接受的立体异构体、药物可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物,即为每周施用1-6天、在多个周期中施用(例如,每天施用持续2-8个连续周,然后停药一段时间并持续多达一周)、隔日施用。如本文所用,术语"周期施用(cycling)"意指每天或连续施用治疗化合物(如化合物A),但有停药期。

[0027] "淋巴瘤"意指起源于淋巴系统的恶性肿瘤。淋巴瘤的特征在于淋巴细胞—B淋巴细胞和T淋巴细胞(即B细胞和T细胞)—的恶性的肿瘤。淋巴瘤通常开始于器官,包括但不限于胃或肠的淋巴结或淋巴组织的聚集体。在一些情况下淋巴瘤可涉及骨髓和血液。淋巴瘤

可从一个位点扩散至身体的其他部位。

[0028] 各种形式的淋巴瘤的治疗，描述于例如，美国第7,468,363号专利，通过引用将其整体并入本文。淋巴瘤的实例，包括但不限于：霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、活化的B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡中心型淋巴瘤、转化型淋巴瘤、中间分化型淋巴细胞淋巴瘤、中间型淋巴细胞淋巴瘤(ILL)、弥散性低分化的淋巴细胞淋巴瘤(PDL)、中心细胞淋巴瘤、弥散性小裂细胞淋巴瘤(DSCCL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、皮肤T细胞淋巴瘤、外套层淋巴瘤和低度滤泡性淋巴瘤。

[0029] “非霍奇金淋巴瘤”和“NHL”在本文中可互换使用，并且是指在免疫系统位点的淋巴细胞的恶性单克隆增殖，包括淋巴结、骨髓、脾脏、肝脏和胃肠道。NHL类型的实例包括但不限于：套细胞淋巴瘤(MCL)、中间分化型淋巴细胞淋巴瘤、中间型淋巴细胞淋巴瘤(ILL)、弥散性低分化的淋巴细胞淋巴瘤(PDL)、中心细胞淋巴瘤、弥散性小裂细胞淋巴瘤(DSCCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)和显微镜下能看见的(例如，结节状、弥散性、淋巴母细胞性(blastic)或外套层淋巴瘤)套细胞淋巴瘤类型。

[0030] NHL代表美国男性和女性中第5大最常见恶性肿瘤，2007年估计有63,190个新病例和18,660例死亡。参见Jemal A等，CA Cancer J Clin 2007;57(1):43-66。NHL发病的可能性随年龄而增加，在过去的十年中NHL的发病率一直在稳定增加，引起对美国老龄化趋势的担忧。同上，Clarke CA等，Cancer 2002;94(7):2015-2023。

[0031] “弥漫性大B细胞淋巴瘤”或“DLBCL”是指快速生长型(即，侵袭性)NHL，并占非霍奇金淋巴瘤的约三分之一。弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)可影响任何年龄组但大多数发生在老年人中(平均年龄为65岁左右)。通常在身体内部深处(如胸部和腹部内)的淋巴结，或者你能感觉到的如在颈部或腋窝的淋巴结，其开始为快速生长的团块。其也开始于其他区域如肠、骨骼或甚至脑或脊髓。抗恶性肿瘤药导致快速和持久消耗淋巴细胞，可能是通过诱导成熟T和B细胞中直接的细胞凋亡。参见K.Stahnke.et al.,Blood 2001,98:3066-3073。淋巴细胞绝对计数(ALC)已显示为滤泡性非霍奇金淋巴瘤中的预后因子，最近结果已表明在诊断上ALC是弥漫性大B细胞淋巴瘤中的重要预后因子。参见D.Kim等，Journal of Clinical Oncology,2007ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.Vol25,No.18S(June 20Supplement),2007:8082。

[0032] “滤泡性非霍奇金淋巴瘤”是指缓慢生长形式(即，惰性的(indolent))的NHL。

[0033] “白血病”是指形成血液的组织的恶性肿瘤。白血病通常在临床上基于以下因素分类：(1)急性或慢性疾病的持续时间和特性；(2)相关的细胞类型；骨髓的(骨髓性)、淋巴的(淋巴性)、或单核细胞的；以及(3)血液-白血病或非白血性(亚白血病的)白血病中异常细胞数目上增加或不增加。各种形式的白血病描述于，例如美国第7,393,862号专利和2002年5月17日提交的美国第60/380,842号临时专利申请，通过引用将其整体并入本文。尽管有报道病毒引起动物中几种形式的白血病，人类中白血病的原因在很大程度上是未知的。参见Merck Manual,944-952(1999年第17版)。转化为恶性肿瘤通常是在单细胞中通过两个或更多个步骤以及随后的增殖和克隆扩张而发生。在一些白血病中已经用一致的白血病细胞形态和特别的临床特征鉴别了特定的染色体易位(例如，慢性髓细胞白血病中9号和22号染色体的易位，以及急性早幼粒细胞白血病中15号和17号染色体的易位)。急性白血病主要是未分化细胞群，而慢性白血病是更成熟的细胞形式。

[0034] 急性白血病分为淋巴细胞性(ALL)和非淋巴细胞性类型(ANLL)。参见Merck Manual,946-949(1999年第17版)。按照法国-美国-英国(FAB)分类或它们的类型和分化程度,可根据其形态学和细胞化学外观进行进一步细分。使用特定B细胞和T细胞和髓系抗原单克隆抗体最有助于分类。ALL主要是通过实验检查所见和骨髓检查确立的儿童疾病。ANLL也称为急性髓性白血病或急性成髓细胞白血病(AML),其在各个年龄段发病,但为成年人中更普遍的急性白血病;其为通常与作为致病诱因的辐照有关的形式。

[0035] 慢性白血病被描述为淋巴细胞(CLL)或髓细胞(CML)白血病。参见Merck Manual,949-952(1999年第17版)。CLL通过血液、骨髓和淋巴器官中的成熟淋巴细胞的外观来表征。CLL的标志性特征得以维持,绝对的淋巴细胞(>5,000/μL)以及骨髓中淋巴细胞增多。大多数CLL患者还具有B细胞特征的淋巴细胞的克隆扩增。CLL是中老年疾病。在CML中的独有特征是在血液、骨髓、肝脏、脾脏和其他器官中分化的所有阶段的粒细胞显著性。在诊断有症状患者时,总的白细胞(WBC)计数通常约200,000/μL,但可达1,000,000/μL。由于费城染色体的存在,CML的诊断相对容易。

[0036] “17p缺失”是指CLL患者中第17号染色体的短(小)臂的缺失。17p缺失可表现出CLL患者中的不良预后。

[0037] 转录因子p53作为肿瘤抑制因子,在调控细胞代谢方面也具有重要作用。同上。肿瘤细胞中p53的缺失或突变可能是肿瘤细胞代谢中糖酵解途径改变的重要贡献者。同上。OCT1转录因子作为化疗的另一潜在靶标,可与p53配合来调控肿瘤细胞代谢。同上。因此,如本文所用,“p53突变”是指调控p53活性的p53蛋白(包括编码该蛋白的基因)的任何突变。

[0038] 除了急性和慢性分类,肿瘤分类还基于产生该病症的细胞分为前驱型和外周型。参见例如,美国专利申请第2008/0051379号,其公开通过引用整体并入本文中。前驱型肿瘤包括ALL和淋巴细胞淋巴瘤,并在它们分化为T细胞或B细胞以前发生于淋巴细胞。外周型肿瘤发生于已分化为T细胞或B细胞的淋巴细胞中。这类外周型肿瘤包括但不限于:B细胞CLL、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴质浆细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴组织的淋巴结外边缘区B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区淋巴瘤、脾脏边缘区淋巴瘤、毛细胞白血病、浆细胞瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤和伯基特(Burkitt)淋巴瘤。在95%以上的CLL病例中,其克隆扩增是B细胞谱系的克隆扩增。参见Cancer:Principles&Practice of Oncology(第3版)(1989)(pp.1843-1847)。在不到5%的CLL病例中,肿瘤细胞具有T细胞表型。尽管有这些分类,然而,正常造血作用的病理性损伤是所有白血病的标志性特征。

[0039] 多发性骨髓瘤(MM)是骨髓中浆细胞的恶性肿瘤。通常,浆细胞产生抗体,并在免疫功能上起重要作用。然而,这些细胞的失控生长导致骨痛和骨折、贫血、感染和其他并发症。尽管多发性骨髓瘤的具体原因仍然是未知的,但多发性骨髓瘤是第二位的最常见血液恶性肿瘤。多发性骨髓瘤导致血液、尿液和器官中高水平的蛋白,包括但不限于M-蛋白和其他免疫球蛋白(抗体)、白蛋白以及β-2-微球蛋白。M-蛋白是单克隆蛋白的简称,也称为病变蛋白,是由骨髓瘤浆细胞产生的特定的异常蛋白,并且可在几乎所有多发性骨髓瘤患者的血液或尿液中发现。

[0040] 骨骼症状包括骨痛,属于多发性骨髓瘤最显著的临床症状。恶性浆细胞释放破骨细胞刺激因子(包括IL-1、IL-6和TNF),其导致钙从骨中滤出并引起溶解性损伤;另一症状是血钙过多。破骨细胞刺激因子,也称细胞因子,其可防止细胞凋亡或骨髓瘤细胞的死亡。

百分之五十的患者在诊断时有放射学可检测的骨髓瘤相关骨损伤。多发性骨髓瘤的其他常见临床症状包括多发性神经病、贫血、粘滞性过高、感染和肾机能不全。

[0041] 术语“复发性(relapsed)”是指这样的情形，其中已治愈淋巴瘤或白血病的对象或哺乳动物重新具有恶性肿瘤细胞。

[0042] 如本文所用，除非另有说明，术语“药物可接受的盐”包括但不限于，本文描述的化合物(例如，化合物A)的酸性部分或碱性部分的盐。碱性部分能与各种无机酸和有机酸形成多种盐。可用于制备这类碱性化合物的药物可接受的酸加成盐的酸，其形成非毒性的酸加成盐，例如含药理上可接受的阴离子的盐。适合的有机酸包括但不限于：马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、乙酸、甲酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、扁桃酸、肉桂酸、油酸、鞣酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、乙醇酸、谷氨酸、葡糖酸、葡萄糖醛酸(glucaronic)、葡萄糖二酸(sacchaic)、异烟酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸或双羟萘酸(例如1,1’-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸))。适合的无机酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸或硝酸。除了上述酸，包含胺部分的化合物可与各种氨基酸形成药物可接受的盐。天然为酸性的化学部分能与各种药理上可接受的阳离子形成碱性盐。这类盐的实例为碱金属盐或碱土金属盐，且尤其是钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、锌盐、钾盐或铁盐。

[0043] 如本文所用，且除非另有说明，术语“溶剂化物”是指这样的化合物，其包含通过非共价分子间作用力结合的化学计量的或非化学计量的溶剂。当所述溶剂为水时，所述溶剂化物为水合物。

[0044] 如本文所用，且除非另有说明，术语“立体异构体”包括所有本文提供的对映异构体/立体异构体纯的和对映异构体/立体异构体富集的化合物。

[0045] 如本文所用，且除非另有说明，术语“立体异构体纯”是指包含化合物的一种立体异构体，而基本上没有该化合物的另一种立体异构体的组合物。例如，具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯组合物，将基本上没有该化合物的相反的对映异构体。具有两个手性中心的化合物的立体异构体纯组合物将基本上没有该化合物的其他非对映异构体。典型的立体异构体纯化合物包含大于约80重量％的该化合物的一种立体异构体以及小于约20重量％的该化合物的其他立体异构体，大于约90重量％的该化合物的一种立体异构体以及小于约10重量％的该化合物的其他立体异构体，大于约95重量％的该化合物的一种立体异构体以及小于约5重量％的该化合物的其他立体异构体，大于约97重量％的该化合物的一种立体异构体以及小于约3重量％的该化合物的其他立体异构体，大于约98重量％的该化合物的一种立体异构体以及小于约2重量％的该化合物的其他立体异构体，或大于约99重量％的该化合物的一种立体异构体以及小于约1重量％的该化合物的其他立体异构体。

[0046] 如本文所用，且除非另有说明，术语“立体异构体富集的”是指这样的化合物，其包含大于约55重量％的该化合物的一种立体异构体，大于约60重量％的该化合物的一种立体异构体，大于约70重量％或大于约80重量％的该化合物的一种立体异构体。

[0047] 如本文所用，且除非另有说明，术语“对映异构体纯”是指具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯组合物。类似地，术语“对映异构体富集的”是指具有一个手性中心的化合物的对映异构体富集的组合物。

[0048] 如本文所用，且除非另有说明，术语“稳定的”在与制剂或剂型一起使用时，是指该制剂或剂型的活性成分在特定量的时间保持稳定，并且没有明显降解、或聚集、或另外变得

改性(例如,如HPLC所测定)。在一些实施方案中,约70%或更多,约80%或更多,或约90%或更多的化合物在经历特定时间后还保持为溶解的。

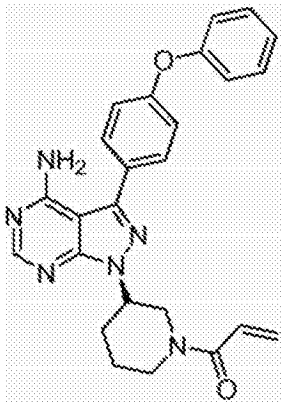
[0049] “药物可接受的赋形剂”是指将活性剂施用于对象的物质,例如,通过改变活性剂的稳定性,或改变施用时对象的吸收。药物可接受的赋形剂通常对患者没有明显的不良毒性作用。药物可接受的赋形剂的实例包括,例如,水、NaCl(包括盐溶液)、生理盐溶液、蔗糖、葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣料、甜味剂、调味剂、醇、油、明胶、碳水化合物(诸如直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮)和着色剂等。本领域技术人员将认识到,本领域的其他已知药用赋形剂也可用于本发明,且包括以下文献中所列举的那些:例如,Handbook of Pharmaceutical Excipient,Rowe R.C.,Shesky P.J.,and Quinn M.E.,第6版,The Pharmaceutical Press,RPS Publishing(2009)。依照本领域的普通和常规的含义使用术语“粘合剂”、“填充剂”、“崩解剂”、“润滑剂”。

[0050] “抗-CD20抗体”是指对于CD20抗原具有特异性的抗体。已知的抗-CD20抗体的实例包括但不限于:利妥昔单抗、替伊莫单抗(ibritumomab(zevaline®),tiuxetan)、替托西莫单抗(tositumomab)和奥法木单抗(arzerra®)。其他已研发或当前正在研发的抗-CD20抗体治疗剂为奥卡珠单抗(ocaratuzumab)、奥克雷珠单抗(ocrelizumab)、维妥珠单抗(veltuzumab)(IMMU-106)、AMR-133v和TRU-015。

[0051] “利妥昔单抗(Rituximab)”是指嵌合的CD20-定向的细胞溶解抗体。因此利妥昔单抗是靶向的并杀死B细胞,可用于治疗以B细胞机能障碍为特征的疾病。利妥昔单抗销售的商标名为Rituxan®、 MabThera®和Zytux®。已知利妥昔单抗消耗正常的宿主B细胞。参见M.Aklilu等,Annals of Oncology 15:1109-1114,2004。尽管该疗法应用广泛,用利妥昔单抗进行B细胞消耗的长期免疫作用,以及在淋巴瘤患者中重建B细胞库的特征没有明确限定。参见Jennifer H.Anolik等,Clinical Immunology,vol.122,issue 2,February 2007,pp.139-145。利妥昔单抗已被批准用于治疗包括NHL和CLL的淋巴瘤和白血病。

[0052] “奥比妥珠单抗(Obinutuzumab)”是指结合CD20并诱导B细胞破坏的人源化II型单克隆抗体。奥比妥珠单抗可用于治疗以B细胞机能障碍为特征的疾病。奥比妥珠单抗销售的商标名为Gazyva®。奥比妥珠单抗被批准用于治疗CLL。

[0053] “依鲁替尼(Ibrutinib)”是指具有下式的抗恶性肿瘤剂:

[0054] 

[0055] 如本文所用,依鲁替尼也指其对映异构体或对映异构体的混合物,其药物可接受的立体异构体、药物可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物。在各种实施方案中,依鲁替尼是指该碱,其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0056] 依鲁替尼对B细胞有特异性，并可用于治疗B细胞恶性肿瘤。依鲁替尼销售的商标名为Imbruvica®。依鲁替尼被批准用于治疗CLL和MCL。

[0057] 如本文所用，除非另有说明，术语“约”和“大约”是指对于本领域技术人员确定的具体值的可接受的误差，其部分取决于该值是如何测量或测定的。在一些实施方案中，术语“约”和“大约”是指在1、2、3或4的标准差以内。在一些实施方案中，术语“约”和“大约”是指给定值或范围的50％、20％、15％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、1％、0.5％或0.05％以内。

[0058] 如本文所用，术语“生物仿制药”(例如，批准的参照产品/生物药品，如蛋白治疗剂、抗体等)是指基于来自以下的数据与参照产品相似的生物产品：(a)表明该生物产品与参照产品高度相似的分析研究，尽管临床上的非活性成分有微小差异；(b)动物研究(包括毒性评估)；和/或(c)临床研究(包括免疫原性和药代动力学或药效学的评估)，其足以证明在参照产品已批准或打算应用的以及批准所针对的一种或多种适当的病况中的安全性、纯度和效力(例如，关于的安全性、纯度和效力，生物产品和参照产品之间在临床上没有明显的差异)。

[0059] 治疗方法

[0060] 治疗复发性或难治性疾病患者的方法主要依靠实验性治疗，然后是干细胞抑制，其可能不适于体力状态差或高龄的患者。因此，存在对可用于治疗NHL患者的新方法的巨大需求。

[0061] 已经建立了恶性肿瘤与改变的细胞代谢之间的联系。参见Cairns,R.A.等,Nature Rev.,2011,11:85-95。理解肿瘤细胞代谢及其相关基因变化可获得确定改善的恶性肿瘤治疗方法。同上。例如，经由增加的葡萄糖代谢的肿瘤细胞存活和增殖已经与PIK3途径相联系，以此如PTEN的肿瘤抑制基因的突变激活了肿瘤细胞代谢。同上。通过与PFKFB3、ENTPD5、mTOR和TSC2(也称为马铃薯球蛋白)的各种相互作用，AKT1(也称为PKB)刺激与肿瘤细胞生长有关的葡萄糖代谢。同上。

[0062] 转录因子HIF1和HIF2主要负责针对通常与肿瘤有关的低氧条件的细胞应答。同上。一旦激活后，HIF1促进肿瘤细胞进行糖酵解的能力。同上。因此，抑制HIF1可减缓或逆转肿瘤细胞代谢。HIF1的激活已经与PI3K、如VHL的肿瘤抑制蛋白、琥珀酸脱氢酶(SDH)和延胡索酸水合酶相关联。同上。致癌的转录因子MYC也已经与肿瘤细胞代谢相关联，尤其是与糖酵解相关联。同上。MYC也通过谷氨酰胺代谢途径促进细胞增殖。同上。

[0063] AMP-激活的蛋白激酶(AMPK)作用为肿瘤细胞为了增殖必须越过的代谢检测点。同上。已经鉴定了抑制肿瘤细胞中AMPK信号转导的几个突变。参见Shackelford,D.B.&Shaw,R.J.,Nature Rev.Cancer,2009,9:563-575。STK11已被鉴定为与AMPK的作用有关的肿瘤抑制基因。参见Cairns,R.A.等,Nature Rev.,2011,11:85-95。

[0064] 丙酮酸激酶M2(PKM2)促进通过支持细胞增殖来赋予恶性肿瘤细胞代谢优势的细胞代谢变化。同上。例如，表达PKM2超过PKM1的肺癌细胞，已经发现具备该优势。同上。在临床上，PKM2已被鉴定为在众多恶性肿瘤类型中过表达。同上。因此，PKM2可用作早期检测肿瘤的生物标记。

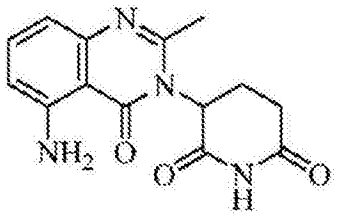
[0065] 异柠檬酸脱氢酶IDH1和IDH2的突变已经与肿瘤发生相关联，尤其是在恶性胶质瘤和急性骨髓白血病中。参见Mardis,E.R.等,N.Engl.J.Med.,2009,361:1058-1066;

Parsons,D.W.等,Science,2008,321:1807-1812。

[0066] 随着总人口年龄增大,新恶性肿瘤的发展,以及易感人群(例如感染有AIDS的、老年人或过分暴露于阳光下的人群)增长,恶性肿瘤的发病率继续攀升。因此,存在对可用于治疗恶性肿瘤患者(包括但不限于淋巴瘤、NHL、多发性骨髓瘤、AML、白血病和固体肿瘤患者)的新方法、治疗和组合物的巨大需求。

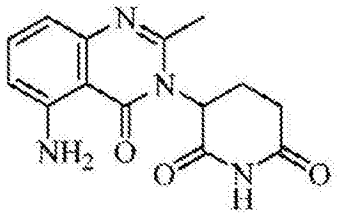
[0067] 因此,可控制和/或抑制不需要的血管生成或抑制包括TNF-α的某些细胞因子的产生的化合物,可用于治疗和预防各种形式的淋巴瘤和白血病。

[0068] 本文提供了治疗、预防或管控(例如,预防复发或延长缓解时间)恶性肿瘤的方法,包括但不限于涉及实体瘤或血液传播肿瘤的恶性肿瘤。可通过本发明各种实施方案治疗、预防和管控的实体瘤类型的实例,包括但不限于恶性黑素瘤、肾上腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、肾细胞癌、胰腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)以及未知最初起源的癌。所述方法包括向需要该治疗或预防的患者联合施用治疗上或预防上有效量的化合物A:

[0069] 
(A),

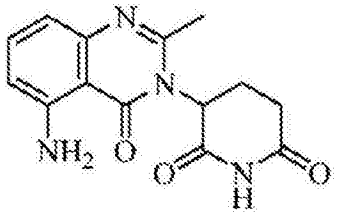
[0070] 或者其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体与有效量的:(i)抗-CD20抗体,例如,利妥昔单抗;或(ii)依鲁替尼。

[0071] 本文还提供了治疗、预防或管控恶性肿瘤的方法,包括原发性和转移性恶性肿瘤,以及难治性和对常规化疗有抗性的恶性肿瘤。所述方法包括向需要该治疗或预防的患者联合施用治疗上或预防上有效量的化合物A

[0072] 
(A),

[0073] 或者其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体与有效量的:(i)抗-CD20抗体,例如,利妥昔单抗;或(ii)依鲁替尼。

[0074] 本文还提供了治疗、预防或管控淋巴瘤或白血病的方法,其通过向需要其的患者联合施用有效量的化合物A:

[0075] 
(A),

[0076] 或者其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体与有效量的(i)抗-CD20抗体,例如,利妥昔单抗;或(ii)依鲁替尼。在一些实施方案中,所述淋巴瘤选自:霍金奇淋巴瘤、非霍金奇淋巴瘤(包括但不限于惰性的非霍金奇淋巴瘤(iNHL))、AIDS-相关的淋巴瘤、间变性

大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞淋巴瘤、原始NK细胞淋巴瘤、伯基利淋巴瘤、伯基利样淋巴瘤(小的非核裂细胞淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、肠下垂型T细胞淋巴瘤、淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、鼻型T细胞淋巴瘤、儿童淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、原发中枢神经系统淋巴瘤、转化型淋巴瘤、治疗相关的T细胞淋巴瘤和瓦尔登斯通巨球蛋白血症。在一些实施方案中，所述白血病选自：急性骨髓白血病(AML)、T细胞白血病、慢性骨髓白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)和急性淋巴细胞白血病(ALL)。

[0077] 在一个方面是，通过向需要其的患者联合施用如本文所述的化合物A与如本文所述抗-CD20抗体，来治疗淋巴瘤的方法。

[0078] 在另一个方面为，通过向需要其的患者联合施用如本文所述的化合物A与如本文所述抗-CD20抗体，来预防淋巴瘤的方法。

[0079] 在又一个方面为，通过向需要其的患者联合施用如本文所述的化合物A与如本文所述抗-CD20抗体，来管控淋巴瘤的方法。

[0080] 在又一个方面为，通过向需要其的患者联合施用如本文所述的化合物A与如本文所述抗-CD20抗体，来治疗白血病的方法。

[0081] 在另一个方面为，通过向需要其的患者联合施用如本文所述的化合物A与如本文所述抗-CD20抗体，来预防白血病的方法。

[0082] 在又一个方面为，通过向需要其的患者联合施用如本文所述的化合物A与如本文所述抗-CD20抗体，来管控白血病的方法。

[0083] 可根据本文提供的实例中描述的方法或如美国专利第7,635,700号所述制备化合物A，其公开通过引用整体并入本文中。也可根据基于本文的教导对本领域技术人员来说显而易见的其他方法来合成所述化合物。

[0084] 化合物A在LPS-刺激的hPBMC和人全血中明显地抑制TNF-α、IL-Iβ和其他炎性细胞因子。TNF-α是急性炎症期间由巨噬细胞和单核细胞产生的炎性细胞因子。TNF-α负责细胞内不同范围的信号转导事件。TNF-α在恶性肿瘤中可发挥病理学作用。不受理论的束缚，化合物A发挥的生物学作用之一是降低TNF-α的合成。化合物A促进TNF-αmRNA的降解。在这些条件下化合物A也有效抑制IL-1β，并刺激IL-10。

[0085] 另外，不受理论的束缚，在适合条件下化合物A是T细胞的有效共刺激分子，并以剂量依赖的方式增加细胞增殖。

[0086] 在一些实施方案中，不受理论的束缚，化合物A发挥的生物作用包括但不限于：抗血管生成和免疫调节作用。

[0087] 在一些实施方案中，化合物A是固体的。在一些实施方案中，化合物A是水化的。在一些实施方案中，化合物A是溶剂化的。在一些实施方案中，化合物A是无水的。在一些实施方案中，化合物A是不吸湿的。

[0088] 在一些实施方案中，化合物A是非晶型的。在一些实施方案中，化合物A是结晶的。在一些实施方案中，化合物A是美国第2012/0232100-A1号公开所描述的晶型，该公开通过引用整体并入本文中。

[0089] 可根据美国第2012/0232100-A1号公开所描述的方法来制备化合物A的固体形式。也可根据对本领域技术人员来说显而易见的其他方法来制备该固体形式。

[0090] 在一些实施方案中，化合物A是3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮的盐酸盐，或其对映异构体或对映异构体的混合物；或者其药物可接受的溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物。在一些实施方案中，所述盐酸盐是固体。在一些实施方案中，所述盐酸盐是无水的。在一些实施方案中，所述盐酸盐是不吸湿性的。在一些实施方案中，所述盐酸盐是非晶形的。在一些实施方案中，所述盐酸盐是晶体。在一些实施方案中，所述盐酸盐是晶型A。

[0091] 可根据美国第2012/0232100-A1号公开所描述的方法来制备化合物A的盐酸盐及其固体形式。也可根据对本领域技术人员来说显而易见的其他方法来制备所述盐酸盐及其固体形式。

[0092] 本文提供的化合物A含有一个手性中心，且作为对映异构体的混合物存在，例如外消旋混合物。本公开包含该化合物的立体异构体纯形式的用途，以及这些形式的混合物的用途。例如，包含等量或不等量本文提供的化合物A的对映异构体的混合物可用于本文公开的方法和组合物。这些同分异构体可不对称地合成，或采用标准技术来进行转变，如手性柱或手性拆分剂。参见，例如，Jacques,J.等,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley-Interscience,New York,1981)；Wilen,S.H.等,Tetrahedron 33:2725(1977)；Eliel,E.L.,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962)；和Wilen,S.H.,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN,1972)。

[0093] 在一些实施方案中，化合物A可在一个或多个原子上含有非自然比例的原子同位素。例如，所述化合物可放射性标记有放射性同位素，如氚(3H)、碘-125(1251)、硫35(35S)或碳-14(14C)，或者可为同位素富集的，如具有氘(2H)、碳-13(13C)或氮-15(15N)。如本文所用，“同位素异数体(isotopologue)”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集的”是指含有除了该原子天然同位素组成以外的同位素组成的原子。“同位素富集的”也可指包含至少一种含有除了该原子天然同位素组成以外的同位素组成的原子的化合物。术语“同位素组成”是指对于给定原子中每种同位素所存在的量。放射性标记的和同位素富集的化合物可用作治疗剂、研究试剂，例如，结合测定试剂以及诊断剂，如体内显像剂。化合物A的所有同位素变体，无论是否为放射性的，均旨在包含于本文提供的实施方案的范围内。在一些实施方案中，本文提供了化合物A的同位素异数体，例如，该同位素异数体是氘、碳-13或氮-15富集的化合物A。

[0094] 在某个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，经口、肠胃外、腹腔内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌肉内、直肠、口含、鼻内、经脂质体、经由吸入、阴道、眼内、经由导管或支架的局部递送、皮下、脂肪内、关节内、鞘内、或在缓释剂型中施用。在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体是经口施用的。

[0095] 化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，施用的量为：每天约0.01mg至约100mg，每天约0.1mg至约75mg，每天约0.5mg至约50mg，每天约0.1mg至约25mg，每天约1mg至约25mg，每天约0.25mg至约10mg，每天约0.5mg至约10mg，每天约1mg至约10mg，每天约0.25mg至约5mg，每天约0.5mg至约5mg，每天约1mg至约5mg，每天约1mg至约3mg，或每天约2mg至约5mg。

[0096] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，施用的量为每天约0.25mg至约5mg。在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，施用的量为每天约1mg至约5mg。在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，施用的量为每天约0.25mg。在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，施用的量为每天约0.5mg。在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，施用的量为每天约1mg。在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，施用的量为每天约2mg。在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，施用的量为每天约2.5mg。在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，施用的量为每天约3mg。在一个实施方案中，化合物A，其药物可接受的盐或溶剂化物，施用的量为每天约4mg。

[0097] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的施用为，在28天的周期中每天一次持续28个连续日。在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的施用为，在28天的周期中每天一次持续5个连续日，然后2天无施用。在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的施用为，在28天的周期中每天一次持续21个连续日，然后7天无施用。

[0098] 在某个实施方案中，本文描述的抗-CD20抗体或依鲁替尼、其药物可接受的盐或溶剂化物，经口、肠胃外、腹腔内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌肉内、直肠、口含、鼻内、经脂质体、经由吸入、阴道、眼内、经由导管或支架的局部递送、皮下、脂肪内、关节内、鞘内、或在缓释剂型中施用。在一个实施方案中，依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物是经口施用的。在另一个实施方案中，抗-CD20抗体是静脉内施用的。

[0099] 应注意，如果在描述的结构和该结构的命名之间存在差异，应更偏重于所描述的结构。此外，如果结构的立体化学或结构的部分没有用例如黑体或虚线标示，则该结构或结构的部分应解释为包含所述结构的所有立体异构体。

[0100] 抗-CD20抗体可为利妥昔单抗或奥比妥珠单抗。在一些实施方案中，施用的抗-CD20抗体市售为Rituxan®的利妥昔单抗。当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体与利妥昔单抗共同施用时，利妥昔单抗可以375mg/m^2的浓度施用。在这样的实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体可每日以本文描述的浓度施用。如本文所描述，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，可联合利妥昔单抗周期地施用。

[0101] 在一个实施方案中，利妥昔单抗是在周期1(例如，第一个周期)的第1天和第8天以375mg/m^2的浓度施用。利妥昔单抗还可在28天循环中每隔一个(every additional)周期的第1天以500mg/m^2的浓度施用。在这样的实施方案中，可在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11个周期中施用利妥昔单抗。

[0102] 在一个实施方案中，在最多11个周期中联合化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体施用利妥昔单抗周期。

[0103] 在一个实施方案中，化合物A或者其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的施用为，在28天的周期中每天一次持续5个连续日，然后2天无施用，并且利妥昔单抗在第一个周期的第1天以375mg/m^2的浓度施用，而在此后各周期的第1天以500mg/m^2的浓度施用。

[0104] 在另一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的施用为，在28天的周期中每天一次持续21个连续日，然后7天无施用，并且利妥昔单抗在第一个周期的第1天以375mg/m^2的浓度施用，而在此后各周期的第1天以500mg/m^2的浓度施用。

[0105] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约0.25mg至约5mg，并且利妥昔单抗在第一个周期的第1天以375mg/m^2的浓度施用，而在此后各周期的第1天以500mg/m^2的浓度施用。

[0106] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约0.25、0.5、1、2、2.5、3、4或5mg，并且利妥昔单抗在第一个周期的第1天以375mg/m^2的浓度施用，而在此后各周期的第1天以500mg/m^2的浓度施用。

[0107] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约0.25mg，并且利妥昔单抗在第一个周期的第1天以375mg/m^2的浓度施用，而在此后各周期的第1天以500mg/m^2的浓度施用。

[0108] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约0.5mg，并且利妥昔单抗在第一个周期的第1天以375mg/m^2的浓度施用，而在此后各周期的第1天以500mg/m^2的浓度施用。

[0109] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约1mg，并且利妥昔单抗在第一个周期的第1天以375mg/m^2的浓度施用，而在此后各周期的第1天以500mg/m的浓度施用。

[0110] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约2mg，并且利妥昔单抗在第一个周期的第1天以375mg/m^2的浓度施用，而在此后各周期的第1天以500mg/m^2的浓度施用。

[0111] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约2.5mg，并且利妥昔单抗在第一个周期的第1天以375mg/m^2的浓度施用，而在此后各周期的第1天以500mg/m^2的浓度施用。

[0112] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约3mg，并且利妥昔单抗在第一个周期的第1天以375mg/m^2的浓度施用，而在此后各周期的第1天以500mg/m^2的浓度施用。

[0113] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约4mg，并且利妥昔单抗在第一个周期的第1天以375mg/m^2的浓度施用，而在此后各周期的第1天以500mg/m^2的浓度施用。

[0114] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约5mg，并且利妥昔单抗在第一个周期的第1天以375mg/m^2的浓度施用，而在此后各周期的第1天以500mg/m^2的浓度施用。

[0115] 当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与利妥昔单抗共同施用时，所述对象可为之前没有用抗-CD20抗体(例如，利妥昔单抗或奥比妥珠单抗)进行过治疗的有需要的对象。当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与利妥昔单抗共同施用时，所述对象可为之前没有用依鲁替尼进行过治疗的有需要的对象。

[0116] 当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与利妥昔单抗共同施用时，所述对象可为之前用抗-CD20抗体(例如，利妥昔单抗或奥比妥珠单抗)进行过治疗的有

需要的对象。当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与利妥昔单抗共同施用时，所述对象可为之前用依鲁替尼进行过治疗的有需要的对象。在一些实施方案中，当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与利妥昔单抗共同施用时，所述对象患有p17缺失和/或p53突变的CLL。在另一个实施方案中，当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与利妥昔单抗共同施用时，所述对象患有p17缺失和/或p53突变的CLL，并且之前已采用了至少一种恶性肿瘤疗法进行治疗。在一些实施方案中，所述至少一种恶性肿瘤疗法是用依鲁替尼进行前处理。

[0117] 所述抗-CD20抗体可为奥比妥珠单抗。在一些实施方案中，所施用的抗-CD20抗体是市售为Gazyva的奥比妥珠单抗。当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与奥比妥珠单抗共同施用时，奥比妥珠单抗可施用的量为：在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。奥比妥珠单抗还可联合化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体一起施用，在28天的周期中各周期的第1天施用量为1000mg。在这样的实施方案中，可在1、2、3、4、5或6个周期中施用奥比妥珠单抗。在这样的实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，可按本文描述的浓度每天施用。化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，可如本文描述的联合奥比妥珠单抗进行周期地施用。

[0118] 在一个实施方案中，在最多6个周期中联合施用奥比妥珠单抗与化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0119] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的施用为，在28天的周期中每天一次持续5个连续日，然后2天无施用，并且奥比妥珠单抗施用的量为：在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。在这样的实施方案中，奥比妥珠单抗可进一步地在此后的各周期的第1天以1000mg的量施用。

[0120] 在另一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的施用为，在28天的周期中每天一次持续21个连续日，然后7天无施用，并且奥比妥珠单抗的施用量为：在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。在这样的实施方案中，奥比妥珠单抗可进一步地在此后的各周期的第1天以1000mg的量施用。

[0121] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接收的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约0.25mg至约5mg，并且奥比妥珠单抗的施用量为：在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。在这样的实施方案中，奥比妥珠单抗可进一步地在此后的各周期的第1天以1000mg的量施用。

[0122] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约0.25、0.5、1、2、2.5、3、4或5mg，并且奥比妥珠单抗的施用量为：在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。在这样的实施方案中，奥比妥珠单抗可进一步地在此后的各周期的第1天以1000mg的量施用。

[0123] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约0.25mg，并且奥比妥珠单抗的施用量为：在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。在这样的实施方案中，奥比妥珠单抗可

进一步地在此后的各周期的第1天以1000mg的量施用。

[0124] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约0.5mg，并且奥比妥珠单抗的施用量为：在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。在这样的实施方案中，奥比妥珠单抗可进一步地在此后的各周期的第1天施用量为1000mg。

[0125] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约1mg，奥比妥珠单抗的施用量为：在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。在这样的实施方案中，奥比妥珠单抗可进一步地在此后的各周期的第1天以1000mg的量施用。

[0126] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约2mg，并且奥比妥珠单抗的施用量为：在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。在这样的实施方案中，奥比妥珠单抗可进一步地在此后的各周期的第1天以1000mg的量施用。

[0127] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约2.5mg，并且奥比妥珠单抗的施用量为：在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。在这样的实施方案中，奥比妥珠单抗可进一步地在此后的各周期的第1天以1000mg的量施用。

[0128] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约3mg，并且奥比妥珠单抗的施用量为：在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。在这样的实施方案中，奥比妥珠单抗可进一步地在此后的各周期的第1天以1000mg的量施用。

[0129] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约4mg，并且奥比妥珠单抗的施用量为：在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。在这样的实施方案中，奥比妥珠单抗可进一步地在此后的各周期的第1天以1000mg的量施用。

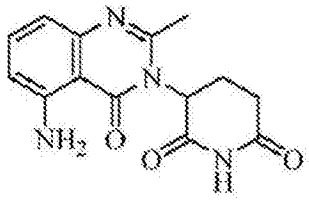
[0130] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约5mg，并且奥比妥珠单抗的施用量为：在周期1的第1天100mg，在周期1的第2天900mg，以及在周期1的第8天和第15天1000mg。在这样的实施方案中，奥比妥珠单抗可进一步地在此后的各周期的第1天以1000mg的量施用。

[0131] 当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与奥比妥珠单抗共同施用时，所述对象可为之前没有用抗-CD20抗体(例如，利妥昔单抗或奥比妥珠单抗)进行治疗的有需要的对象。当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与奥比妥珠单抗共同施用时，所述对象可为之前没有用依鲁替尼进行治疗的有需要的对象。

[0132] 当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与奥比妥珠单抗共同施用时，所述对象可为之前用抗-CD20抗体(例如，利妥昔单抗或奥比妥珠单抗)进行过治疗的有需要的对象。当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与奥比妥珠单抗共同施用时，所述对象可为之前用依鲁替尼进行过治疗的有需要的对象。在一些实施方案中，当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体，与奥比妥珠单抗共同施用时，所述对象患有p17缺失和/或p53突变的CLL。在另一个实施方案中，当化合物A或其药物

可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与奥比妥珠单抗共同施用时，所述对象患有p17缺失和/或p53突变的CLL，并且之前已采用了至少一种恶性肿瘤疗法进行过治疗。在一些实施方案中，所述至少一种其他恶性肿瘤疗法是用依鲁替尼的治疗。

[0133] 本文还提供了治疗、预防或管控淋巴瘤或白血病的方法，所述方法包括向需要其的患者联合施用化合物A：

[0134] 
(A),

[0135] 或者其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体与依鲁替尼、其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0136] 在一个方面是，通过向需要其的患者联合施用如本文所述的化合物A与如本文所述的依鲁替尼，治疗淋巴瘤的方法。在另一个方面是，通过向需要其的患者联合施用如本文所述的化合物A与如本文所述的依鲁替尼，预防淋巴瘤的方法。在又一个方面是，通过向需要其的患者联合施用如本文所述的化合物A与如本文所述的依鲁替尼，管控淋巴瘤的方法。在另一个方面是，通过向需要其的患者联合施用如本文所述的化合物A与如本文所述的依鲁替尼，治疗白血病的方法。在另一个方面为，通过向需要其的患者联合施用如本文所述的化合物A与如本文所述的依鲁替尼，预防白血病的方法。在又一个方面是，通过向需要其的患者联合施用如本文所述的化合物A与如本文所述的依鲁替尼，管控白血病的方法。

[0137] 当化合物A或者其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与依鲁替尼共同施用时，依鲁替尼可施用的量为420mg。当化合物A或者其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与依鲁替尼共同施用时，依鲁替尼可每天施用的量为420mg。在这样的实施方案中，化合物A或者其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，可按本文描述的浓度每天施用。化合物A或者其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，可与如本文描述的依鲁替尼进行周期地联合施用。

[0138] 在一个实施方案中，依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物，联合化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体一起施用，直至疾病进展或不可接受的毒性产生。

[0139] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的施用为，在28天的周期中每天一次持续5个连续日，然后2天无施用，并且依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天的施用量为420mg。

[0140] 在另一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的施用为，在28天的周期中每天一次持续21个连续日，然后7天无施用，并且依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天的施用量为420mg。

[0141] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约0.25mg至约5mg，并且依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天的施用量为420mg。

[0142] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施

用的量为每天约0.25、0.5、1、2、2.5、3、4或5mg，并且依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天的施用量为420mg。

[0143] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约0.25mg，并且依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天的施用量为420mg。

[0144] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约0.5mg，并且依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天的施用量为420mg。

[0145] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约1mg，并且依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天的施用量为420mg。

[0146] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约2mg，并且依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天的施用量为420mg。

[0147] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约2.5mg，并且依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天的施用量为420mg。

[0148] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约3mg，并且依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天的施用量为420mg。

[0149] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约4mg，并且依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天的施用量为420mg。

[0150] 在一个实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体口服施用的量为每天约5mg，并且依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物每天的施用量为420mg。

[0151] 当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物共同施用时，所述对象可为之前没有用抗-CD20抗体(例如，利妥昔单抗或奥比妥珠单抗)进行治疗的有需要的对象。当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物共同施用时，所述对象可为之前没有用依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物进行治疗的有需要的对象。

[0152] 当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物共同施用时，所述对象可为之前用抗-CD20抗体(例如，利妥昔单抗或奥比妥珠单抗)进行过治疗的有需要的对象。当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体，与依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物共同施用时，所述对象可为之前没有用依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物进行治疗的有需要的对象。在一些实施方案中，当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体，与依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物共同施用时，所述对象患有p17缺失和/或p53突变的CLL。在另一个实施方案中，当化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与依鲁替尼或

者其药物可接受的盐或溶剂化物共同施用时，所述对象患有p17缺失和/或p53突变的CLL，并且之前已采用了至少一种恶性肿瘤疗法进行治疗。在一些实施方案中，所述至少一种其他恶性肿瘤疗法是用依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物治疗，而在其他实施方案中，所述至少一种其他恶性肿瘤疗法不是依鲁替尼。

[0153] 化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，以及利妥昔单抗、奥比妥珠单抗、或依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物，可采用相同的途径或经由不同途径给药。因此，在一些实施方案中，化合物A、或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体可经口施用，而利妥昔单抗和奥比妥珠单抗是经静脉内施用(例如，静脉输注)。化合物A、或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体可经口施用，并且依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物可经口施用。

[0154] 化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，以及利妥昔单抗、奥比妥珠单抗、或依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物，可同时或依次施用。化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，以及利妥昔单抗、奥比妥珠单抗、或依鲁替尼、或者其药物可接受的盐或溶剂化物，可在一种药物组合物中或在分开的组合物中施用。

[0155] 在一些实施方案中，本文提供的化合物可每天施用一次(QD)，或分为多个每日剂量，如每天两次(BID)、每天三次(TID)和每天四次(QID)。此外，所述施用可为连续的(即，几个连续日每天施用、或每天施用)、间歇的，例如，如本文描述的周期地施用(即，包括数天、数周或数月停药休息)。

[0156] 在一些实施方案中，化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，以及抗-CD20抗体(例如，利妥昔单抗或奥比妥珠单抗)、或依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物，可联合一种或多种其他活性剂施用。

[0157] 这类其他试剂的实例包括但不限于：Abraxane®；Ace-11；阿西维辛；阿柔比星；盐酸阿可达佐；阿克罗宁；阿多来新；阿地白介素；六甲蜜胺；安波霉素；乙酸阿美蒽醌；氨柔比星；安吖啶；阿那曲唑；氨曲霉素；天冬酰胺酶；曲林菌素；阿扎胞苷；阿扎替派；阿佐霉素；巴马司他；苯佐替派；比卡鲁胺；盐酸比生群；双奈法德二甲磺酸盐；比折来新；硫酸博来霉素；布喹那钠；溴匹立明；白消安；放线菌素；卡鲁睾酮；卡拉酰胺；卡贝替姆；卡铂；卡莫司汀；盐酸卡米诺霉素；卡折来新；西地芬戈(cedefingol)；塞来昔布(COX-2抑制剂)；苯丁酸氮芥；西罗霉素；顺铂；克拉屈滨；克雷斯托甲磺酸盐；环磷酰胺；阿糖胞苷；达卡巴嗪；更生霉素；盐酸柔红霉素；地西他滨；右奥马铂；地扎胍宁；甲磺酸地扎胍宁；地吖醌；多烯紫杉醇；多柔比星；盐酸多柔比星；屈洛昔芬；柠檬酸屈洛昔芬；丙酸屈他雄酮；达佐霉素；依达曲沙；盐酸伊洛尼塞；依沙芦星；恩洛铂；恩普氨酯；依匹哌啶；盐酸表柔比星；厄布洛唑；盐酸依索比星；雌莫司汀；雌莫司汀磷酸钠；依他硝唑；依托泊苷；磷酸依托泊苷；艾托卜宁；盐酸法曲唑；法扎拉滨；芬维A胺；氟尿苷；磷酸氟达拉滨；氟尿嘧啶；氟西他滨；磷喹酮；福司曲星钠；吉西他滨；盐酸吉西他滨；赫赛汀；羟基脲；盐酸伊达比星；异环磷酰胺；依莫福新；异丙铂；伊立替康；盐酸伊立替康；醋酸兰瑞肽；拉帕替尼；来曲唑；醋酸亮丙瑞林；盐酸利阿唑；洛美曲索钠；洛莫司汀；盐酸洛索蒽醌；马索罗酚；美登素；盐酸氮芥；醋酸甲地孕酮；醋酸美仑孕酮；美法仑；美诺立尔；巯基嘌呤；甲氨蝶呤；甲氨蝶呤钠；氯苯氨啶；美妥替哌；米丁度胺；米托凯星(mitocarcin)；米托罗明(mitocromin)；丝林霉素；丝裂马菌素；丝裂霉素；丝裂帕菌素；米托坦；盐酸米托蒽醌；霉酚酸；诺考达唑；诺加霉素；奥马铂；奥昔舒仑；紫杉醇；

培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗蒽醌;普卡霉素;普洛美坦;卟吩姆钠;泊非罗霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑霉素;利波腺苷;罗米地辛;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠(sparfosate sodium);司帕霉素;盐酸螺锗;螺莫司汀;螺铂;诸如PDA-001的干细胞治疗;链黑霉素;链脲菌素;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;泰索帝;替加氟;盐酸替洛蒽醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;塞替哌;噻唑呋林;替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西瑞宾;三甲曲沙;葡糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;尿嘧啶氮芥;乌瑞替派;伐普肽;Venetoclax(ABT-199);维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春苷酯;硫酸长春罗辛;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星;以及诸如允许采用免疫疗法的PD1/PDL1、CD40/CD40L和CD47d靶向试剂的免疫治疗剂。

[0158] 其他实例包括但不限于:20epi 1,25二羟维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;Amidox;阿米福汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吖啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗背部化形态发生蛋白1;抗雄激素,前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素;细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara CDP DL PTBA;精氨酸脱氨酶;苯胺丫啶(Asulacrine);阿他美坦;阿莫司汀;阿西他汀(axinastatin)1;阿西他汀2;阿西他汀3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;浆果赤霉素III衍生物;巴拉醇(balanol);巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟酚;苯甲酰星孢菌素;β-内酰胺衍生物;β-Alethine;β-克拉霉素B;桦木酸;b FGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群(bisantrene);双吖丙基啶基精胺;双奈法德;Bistratene A;比折来新;Breflate;溴匹立明;布朵替坦;丁硫氨酸亚砜胺;卡泊三醇;卡弗斯汀(calphostin)C;喜树碱衍生物;卡培他滨;甲酰胺氨基三唑;羧基氨基三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗树精胺;天蚕素B;西曲瑞克;Chlorlns;氯喹喔啉磺酰胺;西卡前列素;顺式卟啉;克拉屈滨;克罗米芬类似物;克霉唑;柯利霉素(collismycin)A;柯利霉素B;考布他汀A4;考布他汀类似物;Conagenin;Crambescidin 816;克雷斯托;念珠藻素8(Cryptophycin8);念珠藻素A(Cryptophycin A)衍生物;Curacin A;环戊蒽醌;Cycloplatam;Cypemycin;阿糖胞苷十八烷磷酯;溶细胞因子;Cytostatin;达昔单抗(dacliximab);地西他滨;脱氢膜海鞘素B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吖醌;膜海鞘素B;Didox;二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞苷;二氢紫杉醇,9;二噁唑霉素;二苯基螺莫司汀;多烯紫杉醇;二十二烷醇;多拉司琼;脱氧氟尿苷;多柔比星;屈洛昔芬;屈大麻酚;倍癌霉素SA;依布硒啉;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依洛尼塞;榄香烯;埃米特弗(emitefur);表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法曲唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度(flavopiridol);氟卓斯汀;Fluasterone;氟达拉滨;盐酸氟道诺霉素;呋酚美克;福美司坦;福司曲星;福莫司汀;德克萨卟啉钆;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;Hepsulfam;调蛋白(heregulin);六亚甲基双乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多

昔芬；艾达棉；伊决孟酮；伊莫福新(ilmofosine)；伊洛马司他；伊马替尼(例如，GLEEVEC®)，咪喹莫特；免疫刺激肽；胰岛素样生长因子1受体抑制剂；干扰素激动剂；干扰素；白细胞介素；碘苄胍(iobenguane)；碘代阿霉素；伊波米醇，4；伊罗普拉(iroplact)；伊索拉啶；异本加唑(isobengazole)；异同源软海绵素B；伊他司琼；茉酮菊素(jasplakinolide)；Kahalalide F；三乙酸片螺素N；兰瑞肽；雷那霉素；来格司亭；硫酸香菇多糖；来普他汀；来曲唑；白血病抑制剂；成熟白细胞α干扰素；亮丙瑞林+雌激素+孕酮；亮丙瑞林；左旋咪唑；利阿唑；线性多胺类似物；亲脂性二糖肽；亲脂铂化合物；Lissoclinamide 7；洛铂；蚯蚓磷酯(lombricine)；洛美曲塞；氯尼达明；洛索蒽醌；洛索立宾；勒托替康；德克萨卟啉镥；Lysofylline；细胞溶解肽；美坦辛；甘露斯他汀A；马立马司他；马索罗酚；麦斯平(maspin)；基质溶解抑制剂；基质金属蛋白酶抑制剂；美诺立尔(menogaril)；美巴龙(merbarone)；美特瑞林；蛋氨酸酶；甲氧氯普胺；MIF抑制剂；米非司酮；米替福新；米立司亭；米托胍腙；二溴卫矛醇；丝裂霉素类似物；米托萘胺；丝裂毒素成纤维细胞生长因子皂草素；米托蒽醌；莫法罗汀；莫拉司亭；爱必妥(Erbitux)，人绒毛膜促性腺激素；单磷酰脂质A+分枝杆菌细胞壁sk；莫哌达醇；氮芥抗恶性肿瘤剂；霉菌过氧化物(mycaperoxide)B；分枝杆菌细胞壁提取物；美泼龙(myriaporone)；N-乙酰地那林；N取代的苯甲酰胺；那法瑞林；那瑞替(nagrestip)；纳洛酮+喷他佐辛；Napavin；萘萜二醇(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈达铂；奈莫柔比星；奈立膦酸；尼鲁米特；尼沙霉素(nisamycin)；一氧化氮调节剂；硝基氧抗氧化剂；Nitrullyn；奥利默森(GENASENSE®)；06苄基鸟嘌呤；奥曲肽；Okicenone；寡核苷酸；奥那司酮；昂丹司琼；昂丹司琼；Oracin；口服细胞因子诱导剂；奥马铂；奥沙特隆；奥沙利铂；恶诺霉素(oxaunomycin)；紫杉醇；紫杉醇类似物；紫杉醇衍生物；帕劳胺(palauamine)；棕榈酰根瘤菌素；帕米膦酸；人参炔三醇；帕诺米芬(panomifene)；副细菌素(parabactin)；泊泽尼普定(pazelliptine)；聚乙二醇化门冬酰胺酶；Peldesine；戊糖多硫酸钠；喷司他丁；喷曲唑(pentrozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷酰胺；紫苏子醇；吩嗪霉素；苯乙酸酯；磷酸酶抑制剂；溶链菌素；盐酸毛果云香碱；吡柔比星；吡曲克辛；Placetin A；Placetin B；纤溶酶原激活剂抑制剂；铂络合物；铂化合物；铂三胺络合物；卟吩姆钠；泊非霉素；强的松；丙基双吖啶酮；前列腺素J2；蛋白酶体抑制剂；基于蛋白A的免疫调节剂；蛋白激酶C抑制剂；蛋白激酶C抑制剂，微藻；蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂；嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂；红紫素；吡唑啉吖啶；吡哆醛化血红蛋白聚氧乙烯缀合物；Raf拮抗剂；雷替曲塞；雷莫司琼；Ras法尼基蛋白转移酶抑制剂；Ras抑制剂；Ras GAP抑制剂；脱甲基化瑞替普汀；依替膦酸铼Re 186；根瘤菌素；核酶；RII视黄酰胺；罗希吐碱；罗莫肽；罗喹美克；Rubiginone B1；Ruboxyl；沙芬戈；Saintopin；SarCNU；肌肉叶绿醇A；沙格司亭；Sdi 1模拟物；司莫司汀；衰老获得性抑制剂1；正义寡核苷酸；信号转导抑制剂；西佐喃；索布佐生；硼卡钠；苯乙酸钠；Solverol；生长调节素结合蛋白；索纳明；斯帕磷酸；Spicamycin D；螺莫司汀；脾脏五肽(splenopentin)；海绵素(spongistatin)1；角鲨胺；斯蒂匹酰胺(stipiamide)；溶基质素抑制剂；Sulfinosine；强效血管活性肠肽拮抗剂；Suradista；苏拉明；苦马豆素；他莫司汀；他莫昔芬甲碘化物；牛磺莫司汀；他扎罗汀；替可加兰钠；噻氟定；Tellurapyrylium；端粒酶抑制剂；替莫卟吩；替尼泊苷；四氯十氧化物；Tetrazomine；菌体胚素(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模拟物；胸腺法新；胸腺生成素受体激动剂；胸腺曲南；促甲状腺激素；锡乙基初卟

啉(tin ethyl etiopurpurin)；替拉扎明；二氯环戊二烯钛；Topsentin；托瑞米芬；翻译抑制剂；维甲酸；三乙酰基尿苷；曲西瑞宾；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司琼；妥罗雄脲(turosteride)；酪氨酸激酶抑制剂；酪氨酸磷酸化抑制剂；UBC抑制剂；乌本美司(ubenimex)；泌尿生殖窦衍生的生长抑制因子；尿激酶受体拮抗剂；伐普肽；Variolin B；维拉雷索(velaresol)；藜芦胺；维尔丁(verdins)；维替泊芬；长春瑞滨；Vinxaltine；Vitaxin；伏氯唑；扎诺特隆；折尼铂(zeniplatin)；Zilascorb和净司他汀苯马聚合物(zinostatin stimalamer)。

[0159] 因此，在这样的实施方案中，化合物A、或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，与至少两种其他活性剂共同施用作为联合治疗，其中一种试剂为利妥昔单抗、奥比妥珠单抗或依鲁替尼，或者上述的药物可接受的盐或溶剂化物。

[0160] 药物组合物

[0161] 本文提供的药物组合物和剂型，其包含本文描述的化合物。因此，在一个方面是组合物或剂型，其包含化合物A或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物以及利妥昔单抗。在另一个方面是组合物或剂型，其包含化合物A或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物以及奥比妥珠单抗。在又一个方面是组合物或剂型，其包含化合物A或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物，以及依鲁替尼，或者其药物可接受的盐或溶剂化物或其混合物。本文描述的所述药物组合物和剂型还可包含一种或多种药物可接受的赋形剂。

[0162] 在一些实施方案中，本文提供的药物组合物和剂型还包含一种或多种其他活性成分。在本文其他地方公开了任选的第二、或其他的活性成分的实例。

[0163] 本文描述的化合物和本文描述的抗恶性肿瘤剂(例如，利妥昔单抗、奥比妥珠单抗、依鲁替尼，或者其药物可接受的盐或溶剂化物，或本文描述的第二活性剂)可以单一单位剂型提供。本文提供的单一单位剂型适于经口、粘膜(例如，经鼻、舌下、阴道、口含或直肠)、肠胃外(例如，皮下、静脉内、单次快速推注(bolus injection)、肌肉内或动脉内)、局部(例如，滴眼液或其他眼用制剂)、经皮或透皮施用于患者。剂型的实例包括但不限于：片剂；囊片；胶囊剂(如软的弹性明胶胶囊剂)；扁囊剂；糖锭；锭剂；分散剂；栓剂；粉剂；气雾剂(例如，鼻喷剂或吸入剂)；凝胶；适于经口、粘膜施用于患者的液体剂型，包括悬浮液(例如，水性或非水性液体悬浮剂、水包油乳剂或油包水乳剂)、溶液和酏剂；适于肠胃外施用于患者的液体剂型；适于肠胃外施用于患者的滴眼液或其他眼用制剂；以及可以重构以提供适于肠胃外施用于患者液体剂型的无菌固体(例如，晶体或非晶型固体)。

[0164] 本文提供的剂型的组合物、形状和类型可根据其应用而变化。例如，相比相同疾病的慢性治疗的剂型，用于疾病急性治疗的剂型可含有更大用量的一种或多种活性成分。类似地，相比治疗相同疾病的口服剂型，肠胃外剂型可含有更小用量的一种或多种活性成分。参见，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing，Easton PA(1990)。

[0165] 具体的赋形剂是否适合掺入至本文提供的组合物或剂型中取决于多种因素，包括但不限于，施用途径。例如，诸如片剂的口服剂型可含有不适用于肠胃外剂型的赋形剂。具体赋形剂的适用性也可取决于剂型中的特定活性成分。例如，一些活性成分的降解可能因

某些如乳糖的赋形剂或当暴露于水时而加速。包含伯胺或仲胺的活性成分尤其易受该加速降解的影响。因此，本文涵盖的药物组合物和剂型(如可能)含有极少的乳糖。如本文所用(如果存在)，术语“无乳糖”是指乳糖存在的量不足以大幅增加活性成分的降解速率。

[0166] 本文提供的无乳糖组合物可包含所列举的赋形剂，例如参见U.S.Pharmacopeia(USP)25NF20(2002)。在一些实施方案中，无乳糖组合物以药学可兼容形式以及药物可接受的量包含活性成分、粘合剂/填充剂和润滑剂。在一些实施方案中，无乳糖剂型包含活性成分、微晶纤维素、预胶凝淀粉和硬脂酸镁或硬脂酸。

[0167] 本文还涵盖包含活性成分的无水药物组合物和剂型，因为水会促进一些化合物的降解。例如，加水(例如，5％)在制药领域被广泛接受为模拟长期储存的方法，以测定诸如贮藏寿命或制剂随时间的稳定性特征。参见，例如，Jens T.Carstensen,Drug Stability:Principles&Practice,第2版,Marcel Dekker,NY,NY,1995,pp.379-80。实际上，水和热加速一些化合物的降解。因此，水对制剂影响非常重大，因为在生产、处理、包装、贮藏、装运和使用剂型过程中通常会遇到水分和/或湿度。

[0168] 本文提供的无水药物组合物和剂型可采用无水或含低水分的成分或者低水分或低湿度条件来制备。如果预期在生产、包装和/或贮藏过程中大量接触水分和/或湿度，包含乳糖和具有伯胺或仲胺的至少一种活性成分的药物组合物和剂型优选为无水的。

[0169] 无水药物组合物的制备和贮藏应使得其无水特性得以维持。因此，在一些实施方案中，本文提供了用防止其暴露于水的材料包装的无水组合物，使得其可容纳于适合的制剂试剂盒。适合的包装的实例，包括但不限于：密封箔、塑料、单位剂量容器(如小瓶)、泡罩包装和条状包装。

[0170] 本文涵盖包含降低活性成分降解速率的一种或多种化合物的物组合物和剂型。这样的化合物称为“稳定剂”，其包括但不限于：如抗坏血酸的抗氧化剂、pH缓冲剂或盐缓冲剂。

[0171] 类似于赋形剂的量和类型，剂型中的活性成分的量和具体类型可根据以下因素而不同，诸如但不限于，施用于患者的途径。

[0172] 在一些实施方案中，本文提供的剂型包含化合物A或者其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物，其用量的范围为：约0.10至约1000mg，约0.10至约500mg，约0.10至约200mg，约0.10至约150mg，约0.10至约100mg，约0.10至约50mg，约0.5至约10mg，或约1至约5mg。在一些实施方案中，本文提供的剂型包含化合物A或者其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物，其用量为：约0.1、约1、约2、约2.5、约3、约4、约5、约7.5、约10、约12.5、约15、约17.5、约20、约25、约50、约100、约150或约200mg。本文提供的剂型可包含化合物A或者其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物，其用量如本文所描述(例如，0.25、0.5、1、2、2.5、3、4或5mg)。

[0173] 在一些实施方案中，本文提供的剂型包含化合物A或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物，以及浓度约250mg/m^2至约500mg/m^2的利妥昔单抗。本文提供的剂型可包含化合物A或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物，以

及浓度为375mg/m^{2}或500mg/m^{2}的利妥昔单抗。本文提供的剂型可包含化合物A或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物，以及用量约100mg至约1000mg的奥比妥珠单抗。本文提供的剂型可包含化合物A或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物，以及用量100mg的奥比妥珠单抗。本文提供的剂型可包含用量900mg的奥比妥珠单抗。本文提供的剂型可包含化合物A或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物，以及用量1000mg的奥比妥珠单抗。

[0174] 在其他实施方案中，本文提供的剂型包含化合物A或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物，以及以下用量范围的依鲁替尼，或者其药物可接受的盐或溶剂化物：约1至约1000mg，约100至约800mg，约100至约600mg，约100至约500mg，约140至约600mg，约140至约500mg，或约140至约420mg。在一些实施方案中，本文提供的剂型包含如本文描述的用量的化合物A或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物，以及以下用量的依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物：约100、约140、约280、约420或约560mg。

[0175] 在一个实施方案中为单一剂型，其包含用量为约0.25、0.5、1、2、2.5、3、4或5mg的化合物A或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物，并联合用量为约140、280、420或560mg的依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物，从而形成单一单位剂型的化合物A或其对映异构体或对映异构体的混合物、或其药物可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、笼形物或多晶型物，以及依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0176] 该单一单位剂型的化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体以及依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物，可包含用量为约0.25、0.5、1、2、2.5、3、4或5mg的化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，以及用量为140mg的依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0177] 所述单一单位剂型的化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体以及依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物，可包含用量为约0.25、0.5、1、2、2.5、3、4或5mg的化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，以及用量为280mg的依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0178] 所述单一单位剂型的化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体以及依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物，可包含用量为约0.25、0.5、1、2、2.5、3、4或5mg的化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，以及用量为420mg的依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0179] 口服剂型

[0180] 在一些实施方案中，本文提供的适于口服施用的药物组合物被配制为离散剂型，其实例包括但不限于：片剂(例如，咀嚼片剂)、囊片、胶囊剂和液体(例如，风味糖浆)。这类剂型含有预定量的活性成分，并可采用一些已知的药学方法制备。参见通常，Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing，Easton PA(1990)。

[0181] 在一些实施方案中，本文提供的口服剂型是根据常规药物组合技术将所述活性成

分与至少一种赋形剂密切混合来制备的。根据用于施用的制剂形式，赋形剂可为诸多形式。例如，适用于口服液体剂型或气溶胶剂型的赋形剂，包括但不限于：水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂和着色剂。适用于固体口服剂型的赋形剂的实例(例如，粉剂、片剂、胶囊剂和囊片)包括但不限于：淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

[0182] 在采用固体赋形剂的情况下，片剂和胶囊剂因其便于施用而代表最有利的口服剂量单位形式。如需要，可采用标准的水性或非水性技术将片剂进行包衣。可通过一些已知的药学技术来制备该剂型。在一些实施方案中，按如下来制备药物组合物和剂型：将所述活性成分与液体载体、细碎的固体载体、或二者均匀而密切混合，(如需要)然后将该产物制成所需的形状。

[0183] 在一些实施方案中，通过压制或模印来制备片剂。在一些实施方案中，压制的片剂是在适合的机器中将自由流动形式(例如粉末或颗粒，任选地与赋形剂混合)的活性成分压制来制备。在一些实施方案中，模制片剂是在适合的机器中将粉末化合物与惰性液体稀释剂湿润来模制而制备的。

[0184] 可用于本文提供的口服剂型中的赋形剂实例包括但不限于：粘合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。适用于本文提供的药物组合物和剂型的粘合剂，包括但不限于：玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉、明胶、如阿拉伯胶的天然胶和合成胶、海藻酸钠、海藻酸、其它藻酸盐、粉状黄蓍胶、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素，预胶凝淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如，No.2208，2906，2910)、微晶纤维素，以及它们的混合物。

[0185] 微晶纤维素的适合形式包括但不限于：AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corporation，American Viscose Division，Avicel Sales，Marcus Hook，PA)以及它们的混合物。特定粘合剂的实例为微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(例如，AVICEL RC-581)的混合物。适合的无水或低水分赋形剂或添加剂包括AVICEL-PH-103™和淀粉1500LM。

[0186] 适用于本文提供的药物组合物和剂型的填充剂实例，包括但不限于：滑石、碳酸钙(例如，颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂(dextrates)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶凝淀粉，以及它们的混合物。在一些实施方案中，本文提供的药物组合物中的粘合剂或填充剂存在的量为，组合物或剂型的约50重量％至约99重量％。

[0187] 将崩解剂用于本文提供的组合物中，以给片剂提供当暴露于含水环境中时进行崩解的能力。含有太多崩解剂的片剂在贮藏中可能会崩解，而含有太少崩解剂的片剂则不会以期望的速率崩解，或在期望的条件下不会崩解。因此，应将既不太多也不太少以至于不利地改变活性成分释放的足量崩解剂，用于形成本文提供的固体口服剂型。所用崩解剂的量根据制剂的类型而变化。在一些实施方案中，本文提供的所述药物组合物包含约0.5重量％至约15重量％、或约1重量％至约5重量％的崩解剂。

[0188] 适用于本文提供的药物组合物和剂型的崩解剂包括但不限于：琼脂、藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、交联聚维酮、波拉克林钾、淀粉羟乙酸钠、马铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预胶凝淀粉、其它淀粉、粘土、其他藻胶、其他纤维素、树胶，以及它们的混合物。

[0189] 适用于本文提供的药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于：硬脂酸钙、硬脂酸

镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其它二醇类、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如、花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂,以及它们的混合物。其他润滑剂包括但不限于:Syloid硅胶(AEROSIL200,W.R.Grace Co.,Baltimore,MD)、合成二氧化硅的凝结气溶胶(Degussa Co.,Piano,TX)、CAB-O-SIL(煅烧二氧化硅,Cabot Co.,Boston,MA),以及它们的混合物。在一些实施方案中,如果采用,则所用润滑剂的量,小于约1%的其被掺入的所述组合物或剂型。

[0190] 缓释剂型

[0191] 在一些实施方案中,通过受控的释放手段或递送装置来施用本文提供的活性成分。实例包括但不限于,如以下专利中所述:美国专利第3,845,770号;第3,916,899号;第3,536,809号;第3,598,123号;第4,008,719号;第5,674,533号;第5,059,595号;第5,591,767号;第5,120,548号;第5,073,543号;第5,639,476号;第5,354,556号;和第5,733,566号,其各自通过引用整体并入本文中。在一些实施方案中,采用例如羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球,或它们的组合,将该剂型用于提供缓慢或受控释放一种或多种活性成分,从而以不同的比例提供期望的释放特征。本文涵盖适于口服施用的单一单位剂型,包括但不限于:适于受控释放的片剂、胶囊剂、软胶囊和囊片。

[0192] 相比非受控释放的对应药物产品,所有受控释放的药物产品具有改善药物治疗的共同目的。理想地,在医学治疗中使用最佳设计的控释制剂的特征在于,使用最小量药物在最少时间内治愈或控制病况。控释制剂的优点包括延长的药物活性、降低的给药频率和增强的患者依从性。此外,控释制剂可用于影响起作用的时间或其它特征,如药物的血液水平,并因此可影响副(例如,不良)效应的发生。

[0193] 大多数控释制剂被设计成最初释放一定量能迅速产生所需的治疗效果的药物(活性成分),并逐渐和连续释放其它量的药物,以在延长的时间段内维持这种水平的治疗或预防效果。为了在体内保持这种恒定的药物水平,药物必须以可代替从身体代谢和排泄的药物量的速率从该剂型释放。活性成分的受控释放可以通过各种条件来刺激,这些条件包括但不限于:pH、温度、酶、水或其它生理条件或化合物。

[0194] 肠胃外剂型

[0195] 可通过各种途径来将肠胃外剂型施用于患者,包括但不限于:皮下、静脉内(包括单次快速推注)、肌肉内和动脉内。因其施用通常绕过患者对于污染物的天然防御,所以肠胃外剂型优选是无菌的或能够在施用于患者之前被灭菌。肠胃外剂型的实例包括但不限于:即用注射液、易于溶解或悬浮在药物可接受的载体中用于注射的干燥产品、易于用于注射的悬浮液和乳液。

[0196] 可用于提供本文的肠胃外剂型一些适合的载体包括但不限于:USP注射用水;含水载体,诸如但不限于氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液和乳酸盐林格注射液;水溶性载体,诸如但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;以及无水载体,诸如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0197] 也可将能增加一种或多种本文公开的活性成分溶解度的化合物掺入至本文提供

的肠胃外剂型。例如，环糊精及其衍生物可用于增加本文提供的化合物的溶解度。参见，例如美国专利第5,134,127号，其公开通过引用整体并入本文。

[0198] 局部和粘膜用剂型

[0199] 本文提供的局部和粘膜用剂型包括但不限于：喷雾剂、气溶胶、溶液、乳液、悬浮液、滴眼液或其他眼用制剂，或本领域技术人员已知的其他形式。参见，例如Remington's Pharmaceutical Sciences，第16和18版，Mack Publishing，Easton PA(1980&1990)；以及Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms，第4版，Lea&Febiger，Philadelphia(1985)。适于治疗口腔内粘膜组织的剂型可以配制为漱口剂或口腔用凝胶。

[0200] 可用于提供本文涵盖的局部和粘膜用剂型的适合赋形剂(例如，载体和稀释剂)和其他材料，取决于给定组合物或剂型将要应用的特定组织。考虑到这一事实，在一些实施方案中，赋形剂包括但不限于：水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油，以及它们的混合物，以形成溶液、乳液或凝胶，其是无毒且药学可接受的。如果需要，也可以将保湿剂或湿润剂加入到药物组合物和剂型中。这类成分的其他实例，可参见例如，Remington's Pharmaceutical Sciences，第16和18版，Mack Publishing，Easton PA(1980&1990)。

[0201] 也可调节所述组合物或剂型的pH，以促进一种或多种活性成分的递送。类似地，可以调节溶剂载体的极性、其离子强度或张力以改善递送。也可将如硬脂酸盐的化合物加入组合物或剂型中，以有利地改变一种或多种活性成分的亲水性或亲脂性从而改善递送。就此而言，硬脂酸盐可以用作制剂的脂质载体，作为乳化剂或表面活性剂，以及作为递送增强剂或渗透增强剂。可使用所述活性成分的不同的盐、水合物或溶剂化物以进一步调节所得组合物的特性。

[0202] 试剂盒

[0203] 在一些实施方案中，本文提供的化合物不同时或通过相同的给药途径施用于患者。因此，本文涵盖试剂盒，其在由医师使用时可以简化向患者施用适当量的活性成分。

[0204] 在一些实施方案中，本文提供的试剂盒包含本文提供的化合物的剂型。在一些实施方案中，本文提供的试剂盒还包含其他活性成分。其他活性成分的实例包括但不限于本文其他地方所公开的那些。

[0205] 在一些实施方案中，本文提供的试剂盒还包含用于施用所述活性成分的装置。该装置的实例包括但不限于：注射器、滴注袋、贴片和吸入器。

[0206] 在一些实施方案中，本文提供的试剂盒还包含用于移植的细胞或血液，以及可用于施用一种或多种活性成分的药物可接受的载体。例如，如果以必须重新配制用于胃肠外给药的固体形式提供活性成分，则所述试剂盒可以包含适合载体的密封容器，其中活性成分可以溶解以形成适用于肠胃外给药的无颗粒无菌溶液。药物可接受的载体的实例，包括但不限于：USP注射用水；含水载体诸如但不限于氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液和乳酸盐林格注射液；水溶性载体，诸如但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇；以及无水载体，诸如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0207] 因此，在一些实施方案中，所述试剂盒包含口服剂型(例如，片剂或胶囊剂)中的本文描述的用量的化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，以及肠胃外给药形

式(例如无菌静脉注射液)的本文描述浓度的利妥昔单抗。

[0208] 本文描述的试剂盒可包含口服剂型(例如,片剂或胶囊剂)的本文描述用量的化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,以及肠胃外给药形式(例如无菌静脉注射液)的本文描述用量的奥比妥珠单抗。

[0209] 本文描述的试剂盒可包含口服剂型(例如,片剂或胶囊剂)本文描述的用量的化合物A或其药物可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,以及口服剂型(例如,片剂或胶囊剂)的本文描述用量的依鲁替尼或者其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0210] 用于癌症批准的临床试验终点

[0211] "总生存期"被定义为从随机化直至任何原因死亡的时间,并且在意向治疗人群中测量。总生存期应在随机对照研究中评估。如果毒性特征是可接受的,则总生存期显著改善的统计学证明可认为在临床上是显著的,并且通常支持新药审批。

[0212] 几个终点是基于肿瘤评估。这些终点包括无病生存期(DFS)、客观缓解率(ORR)、进展时间(TTP)、无进展生存期(PFS)和治疗失败时间(TTF)。关于这些时间依赖性终点的数据的收集和分析基于间接评估、计算和估计(例如,肿瘤测量)。

[0213] 通常,"无病生存期"(DFS)定义为从随机化直至肿瘤复发或任何原因死亡的时间。尽管总生存期是大多数辅助性环境的常规终点,但DFS可以是存活期可能延长情况下的重要终点,这使得存活期终点不切实际。DFS可以是临床益处的替代,或者其可以提供临床益处的直接证据。该测定基于效应的大小、其风险-益处关系和疾病环境。DFS的定义可能是复杂的,特别是当没有先前的肿瘤进展病例时注意到死亡。这些事件可以被评分为疾病复发或被检查的事件。虽然所有死亡的统计分析方法都有一些局限,但将所有死亡(所有原因造成的死亡)看作复发可以使偏差最小化。使用这个定义DFS可能被高估,特别是对长时间没有观察后死亡的患者。如果长期随访的频率在研究组之间不相似或者如果因为毒性失访(dropout)不是随机的,则可以引入偏倚(bias)。

[0214] "客观应答率"(ORR)定义为具有预定量和最小时间段的肿瘤缩小的患者比例。应答(response)持续时间通常从初始应答直至记录的肿瘤进展的时间来测量。通常,FDA将ORR定义为部分应答加完全应答的总和。当以这种方式定义时,ORR是药物抗肿瘤活性的直接测量,其可以在单组研究中评估。如果可能,应使用标准化标准来确定应答。多种应答标准被认为是适当的(例如,RECIST标准)(Therasse等,(2000)J.Natl.Cancer Inst,92:205-16)。通过其量级和持续时间以及完全应答的百分比(无可检测的肿瘤证据)评估ORR的显着性。

[0215] "进展时间"(TTP)和"无进展生存期"(PFS)已被作为药物审批的主要终点。TTP定义为从随机化到客观肿瘤进展的时间;TTP不包括死亡。PFS定义为从随机化到客观肿瘤进展或死亡的时间。与TTP相比,PFS是优选的调控终点。PFS包括死亡,因此可以更好地与总生存期相关。PFS假设患者死亡与肿瘤进展随机相关。然而,在大多数死亡与癌症无关的情况下,TTP可以是可接受的终点。

[0216] 作为支持药物审批的终点,PFS可以反映肿瘤生长并在测定存活益处之前进行评估。其测定不被随后的治疗混淆。对于给定的样本大小,对PFS的影响量级可以大于对总生存期的影响。然而,PFS的正式验证作为现有许多不同恶性肿瘤生存期的替代物可能是困难的。数据有时不足以允许对生存期和PFS的影响之间相关性的稳健评估。癌症试验通常很

小，当前的药物已证的生存益处通常不大。PFS作为支持许可审批终点的作用在不同的癌症环境中不同。PFS的改善是否代表直接临床益处或临床益处的替代，取决于与现有治疗相比新治疗的效果和风险-益处的量级。

[0217] “治疗失败时间”(TTF)定义为测量从随机化到以任何原因终止治疗的时间的复合终点，所述原因包括疾病恶化、治疗毒性和死亡。TTF不推荐作为药物审批的监管终点。TTF不能充分区分功效与这些额外的变量。调控终点应明确区分药物的效力与毒性、患者或医生退出或患者不耐受。

[0218] 在癌症研究中，黄金标准是提高总生存期和PFS。在一些实施方案中，与其他组相比，当终点被测量为总生存期增加时，本发明的益处是显而易见的。在一些实施方案中，与其他组相比，当终点被测量为PFS增加时，本发明的益处是显而易见的。

[0219] 在一些实施方案中，CLL的治疗可以本文的应答和终点定义，通过国际CLL研讨会指南(International Workshop Guidelines for CLL)来评估(参见，Hallek M,Cheson BD,Catovsky D等Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia:a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996guidelines,Blood,2008;(111)12:5446-5464)，尤其是：

[0220]

参数	CR	PR	PD
A组			
淋巴结病[1]	没有> 1.5 cm	降低 ≥50%	增加 ≥50%
肝肿大	没有	降低 ≥50%	增加 ≥50%
脾肿大	没有	降低 ≥50%	增加 ≥50%
血液淋巴细胞	< 4000/μL	从基线降低≥50%	较基线增加≥50%
骨髓[2]	增生正常，< 30%淋巴细胞，无B-淋巴结。骨髓增生低下定义CRi(5.1.6)。	骨髓浸润或B-淋巴结中50%的降低	
B组			
血小板计数	>100,000/μL	>100,000/μL或较基线增加≥50%	较基线降低≥50%(继发于CLL)
血红蛋白	>11.0 g/dL	> 11 g/dL或较基线增加≥50%	较基线降低>2 g/dL(继发于CLL)
中性粒细胞[3]	>1500/μL	>1500/μL或较基线>50%的提高	

[0221] A组标准定义肿瘤负荷；B组标准定义造血系统(或骨髓)的功能。CR(完全缓解)：必

须满足所有标准，并且患者必须缺少疾病相关的全身症状；PR(部分缓解)：必须满足A组的至少两个标准加上B组的标准之一；SD为没有进行性疾病(PD)和未能实现至少PR；PD：必须满足A组或B组上述标准中的至少一个。多淋巴结的产物的总和(通过临床试验中的CT扫描，或通过普通全科身体检查评估)。在一些应答种类中这些参数是不相关的。

[0222] 生物制品和生物仿制药抗-CD20抗体

[0223] 在一些实施方案中，所述抗-CD20抗体是这样的分子，其是并且已经批准为针对尤其是本文确认一种或多种抗-CD20抗体的生物仿制药，所述确认的抗体包括但不限于：利妥昔单抗、替伊莫单抗(ibritumomab,tiuxetan)、托西莫单抗、奥法木单抗、奥卡珠单抗、奥克雷珠单抗和维妥珠单抗。所述作为生物仿制药的批准，例如，可以是以下一个或多个司法管辖区：美国、加拿大、欧盟或欧盟内部任何国家，以及日本。

实施例：

[0224] 除非另有详细说明，以下实施例的实施采用对本领域技术人员来说为熟知或常见的标准技术进行。这些实施例仅用于说明目的。

[0225] 实施例1：

[0226] 在体外，化合物A对人NK细胞功能的免疫调节活性表明，化合物A剂量依赖性地增强应答于固定的Ig-G和IL-2刺激的NK细胞IFN-γ产生(EC 50＝0.0015μM)。不受特定理论的约束，化合物A被认为在利妥昔单抗包被的淋巴瘤细胞系中增强人NK细胞杀伤功能、抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。

[0227] 在体内，在WSU-DLCL2和DoHH2淋巴瘤异种移植模型中，将化合物A与利妥昔单抗一起施用诱导了剂量依赖性肿瘤生长抑制。在DoHH2异种移植中，当以3mg/kg和30mg/kg作为单一试剂测试时，对化合物A存在适度的剂量依赖性肿瘤生长抑制。在DoHH2异种移植中，化合物A联合利妥昔单抗显著地且剂量依赖性地延迟肿瘤生长。在WSU-DLCL2研究中，化合物A作为单一药剂的作用最小。联合利妥昔单抗，化合物A以3mg/kg和30mg/kg分别在60％和90％的动物中诱导完全消退。

[0228] 在DLBCL的临床前模型中，来那度胺和依鲁替尼协同杀伤DLBCL细胞系。这种协同作用由两种药物独立地下调干扰素调节因子(IRF)4解释(Yang,2012)。化合物A也被认为在DLBCL细胞系中下调IRF4。依鲁替尼也在体外和体内通过抑制ITK对T细胞具有免疫调节作用，最终促进T辅助1型(Th1)T细胞表型。这些变化与来那度胺和有可能的化合物A的免疫调节作用互补。阻断BTK功能与化合物A联合可在CLL中协同作用是可能的。

[0229] 用化合物A和奥比妥珠单抗(GA101)进行体外组合疗效研究。在8天细胞毒性测定(Cell Titer-Glo)中，用单一剂量化合物A(200nM)、单一剂量奥比妥珠单抗(0-10,000ng/mL)、或其组合来处理两种滤泡性(RL和DoHH2)和两种弥散性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(Oci-Ly10,WSU-DLCL2)细胞系。在单一剂量和组合剂量研究两者中，用化合物A处理细胞8天，并在组合剂量研究中最后24小时用奥比妥珠单抗处理。数据表明，在细胞毒性方面，化合物A和GA101在滤泡性淋巴瘤(FL)细胞系具有协同效应，而在DLBCL细胞系中具有累加效应。

[0230] 实施例2：

[0231] 研究设计

[0232] 将化合物A口服施用于患有复发性/难治性CLL/SLL的对象。进行以下评估：

[0233] B组:化合物A联合利妥昔单抗

[0234] C组:化合物A联合依鲁替尼

[0235] D组:化合物A联合奥比妥珠单抗

[0236] 该研究使用3+3剂量递增设计,评价固定剂量的化合物A与利妥昔单抗、固定剂量的化合物A与依鲁替尼,以及固定剂量的化合物A与奥比妥珠单抗组合的安全性,进而确定NTD和MTD。

[0237] 对化合物A与利妥昔单抗、化合物A与依鲁替尼,以及化合物A与奥比妥珠单抗的组合的同一对象(intra-subject)剂量递增方案进行评价。这些数据用于为化合物A与利妥昔单抗(B组)、化合物A与依鲁替尼(C组),以及化合物A与奥比妥珠单抗(D组)的组合建立RP2D。

[0238] 评价初步功效,并针对登记到任何组的每个对象表征化合物A血浆PK。

[0239] 一旦针对B组、C组和D组建立了RP2D,则每个组开启2个扩展组群(cohort)以进一步评估化合物A联合利妥昔单抗、化合物A联合依鲁替尼,和/或化合物A联合奥比妥珠单抗的安全性和功效:

[0240] B组(化合物A联合利妥昔单抗)(N=80):

[0241] 扩展组群1(N=40):之前没有用依鲁替尼进行治疗的对象

[0242] 扩展组群2(N=40):之前用依鲁替尼治疗过的对象

[0243] C组(化合物A联合依鲁替尼)(N=80):

[0244] 扩展组群3(N=40):对象具有17p缺失和/或p53突变

[0245] 扩展组群4(N=40):对象没有17p缺失和/或p53突变

[0246] D组(化合物A联合奥比妥珠单抗)(N=80):

[0247] 扩展组群5(N=40):之前没有用依鲁替尼进行治疗的对象

[0248] 扩展组群6(N=40):之前用依鲁替尼治疗过的对象

[0249] 治疗对象直到疾病进展、不可接受的毒性或因为任何其他原因而停止。

[0250] 实施例3:

[0251] 剂量递增期:剂量递增期评估化合物A的递增剂量。

[0252] B组(化合物A+利妥昔单抗):

[0253] B1组:递增化合物A联合利妥昔单抗的起始剂量:

[0254] 化合物A的起始剂量为0.5mg QD,随后的组群评估剂量递增至最大2.5mg QD。化合物A在周期1第9天开始。静脉内施用的利妥昔单抗以375mg/m^2在周期1第1天和第8天施用,在此后每隔一个周期的第1天施用500mg/m^2,直至周期11(周期3、5、7、9和11)。

[0255] B2组,剂量水平1:化合物A的起始剂量0.5mg QD,同一对象剂量递增直到从周期1第9天开始的最大剂量2.5mg QD,在周期1第1天和第8天联合利妥昔单抗以375mg/m^2静脉内施用,在此后每隔一个周期的第1天以500mg/m^2静脉内施用,直至周期11(周期3、5、7、9和11)。基于个体对象的耐受性,允许每个对象逐步增加剂量。

[0256] B2组,剂量水平2:化合物A的起始剂量1.0mg QD,同一对象剂量递增直到从周期1第9天开始的最大剂量2.5mg QD,在周期1第1天和第8天联合利妥昔单抗以375mg/m^2静脉内施用,在此后每隔一个周期的第1天以500mg/m^2静脉内施用,直至周期11(周期3、5、7、9和11)。基于个体对象的耐受性,允许每个对象逐步增加剂量。

[0257] 周期1第9天开始每天施用化合物A，直到疾病进展、不可接受的毒性或因为任何其他原因而停止。

[0258] C组(化合物A+依鲁替尼)：

[0259] C1组：递增化合物A联合依鲁替尼的起始剂量：化合物A的起始剂量为0.5mg QD(或者另外如A组所测定的)，随后的组群评估剂量递增至最大2.5mg QD。在周期2第1天开始施用化合物A。在周期1第1天开始以420mg QD施用依鲁替尼。

[0260] C2组，剂量水平1：化合物A的起始剂量0.5mg QD，同一对象剂量递增直到从周期2第1天开始的最大剂量2.5mg QD，在周期1第1天联合依鲁替尼以420mg QD施用。基于个体对象的耐受性，允许每个对象逐步增加剂量。

[0261] C2组，剂量水平2：化合物A的起始剂量1.0mg QD，同一对象剂量递增直到从周期2第1天开始的最大剂量2.5mg QD，在周期1第1天联合依鲁替尼以420mg QD施用。基于个体对象的耐受性，允许每个对象逐步增加剂量。

[0262] 每天施用化合物A和依鲁替尼，直到疾病进展、不可接受的毒性或因为任何其他原因而停止。

[0263] D组(化合物A+奥比妥珠单抗)：

[0264] D1组：递增化合物A联合奥比妥珠单抗的起始剂量：化合物A的起始剂量为0.5mg QD，随后的组群评估剂量递增至最大2.5mg QD。在周期1第9天开始施用化合物A。静脉内施用奥比妥珠单抗，在周期1第1天剂量为100mg，在周期1第2天剂量为900mg，以及在周期1第8天和第15天剂量为1000mg。在此后每个周期的第1天以1000mg剂量施用奥比妥珠单抗。

[0265] D2组，剂量水平1：化合物A的起始剂量0.5mg QD，同一对象剂量递增直到从周期1第9天开始的最大剂量2.5mg QD，联合奥比妥珠单抗在周期1第1天以100mg、周期1第2天以900mg，以及周期1第8天和第15天以1000mg的剂量静脉内施用。在此后每个周期的第1天以1000mg剂量施用奥比妥珠单抗直至周期6。基于个体对象的耐受性，允许每个对象逐步增加剂量。

[0266] D2组，剂量水平2：化合物A的起始剂量1.0mg QD，同一对象剂量递增直到从周期1第9天开始的最大剂量2.5mg QD，联合奥比妥珠单抗在周期1第1天以100mg、周期1第2天以900mg，以及周期1第8天和第15天以1000mg的剂量静脉内施用。在此后每个周期的第1天以1000mg剂量施用奥比妥珠单抗直至周期6。基于个体对象的耐受性，允许每个对象逐步增加剂量。

[0267] 在周期1第9天开始每天施用化合物A，直到疾病进展、不可接受的毒性或因为任何其他原因而停止。

[0268] MTD被定义为低于NTD的最高剂量水平，其中在特定的DLT评估期期间，6个DLT可评估对象中0或1个对象经历DLT。当登记了至少6个对象，并且<2个对象在该剂量水平经历DLT时，剂量水平被指定为MTD。

[0269] 可能需要中间剂量(即，NTD和NTD之前的最后剂量水平之间的剂量)或任何剂量组群内的其他对象，以更精确地确定MTD和RP2D。

[0270] 如果认为DLT是作为连续给药结果的问题，可探索在连续给药方案所建立的MTD或在低于该MTD开始并在耐受下可能递增的中间给药方案。

[0271] 同一对象剂量递增的评估：基于个体对象的耐受性，允许每个对象剂量逐步增加。

[0272] 测定RP2D：

[0273] 基于对安全性、可用的PK和药效学数据以及初步功效信息的综合评估，进行B组、C组和D组的初步RP2D。所选择的RP2D不超过来自剂量递增组群的MTD。

[0274] 扩展期：

[0275] B组(化合物A联合利妥昔单抗)(N＝80)：

[0276] 扩展组群1(N＝40)：之前没有用依鲁替尼进行治疗的对象

[0277] 扩展组群2(N＝40)：之前已用依鲁替尼进行治疗的对象

[0278] C组(化合物A联合依鲁替尼)(N＝80)：

[0279] 扩展组群3(N＝40)：对象具有17p缺失和/或p53突变

[0280] 扩展组群4(N＝40)：对象没有17p缺失和/或p53突变

[0281] D组(化合物A联合奥比妥珠单抗)(N＝80)：

[0282] 扩展组群5(N＝40)：之前没有用依鲁替尼进行治疗的对象

[0283] 扩展组群6(N＝40)：之前已用依鲁替尼进行治疗的对象

[0284] 化合物A剂量

[0285] 化合物A的首次人体试验研究正在广泛的肿瘤群体中进行，所述肿瘤包括多种实体瘤、淋巴瘤和MM。该研究的A部分，在连续给药方案中采用化合物A起始剂量0.5mg QD。使用异速生长尺度律，该剂量代表基于临床前毒理学研究的灵长类动物中最高非严重毒性剂量(HNSTD)低约20倍的剂量。A部分的剂量递增以0.5mg增量(0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5mg)进行，并建立3.5mg QD下的非耐受剂量(NTD)和3.0mg QD下的MTD。在3.5mg QD观察到的剂量限制性毒性(DLT)包括3级发热和疲劳以及3级肌无力。在3.0mg QD或更低的剂量下没有观察到DLT。在B部分中，随后以3.0mg QD的剂量登记4个肿瘤适应症(MM、NHL、HCC和神经胶质瘤)的平行扩展组群(每个扩展组群14-20个对象)。鉴于患有CLL的对象可能对免疫调节剂(EVIiDs®)和其它Cereblon结合剂的副作用以及迄今为止用化合物A观察到的临床安全性、PK和药效学数据更敏感，将0.25mg QD的较低化合物A起始剂量用于CLL组群中。

[0286] 对于化合物A起始剂量的第二种考虑，是基于化合物A和来那度胺之间的相对体外效力以及来那度胺在CLL中的相对人类安全性和耐受性。临床前数据表明，就针对淋巴瘤和MM细胞系的组的免疫调节和抗增殖活性而言，化合物A比来那度胺更有效约10倍。在人CLL细胞的原代培养物中，在70％的测试样品中，化合物A比来那度胺更有效约5倍。来那度胺在CLL中的临床研究已经确定5mg是可耐受的起始剂量。

[0287] 剂量方案

[0288] 基于CLL中来那度胺的经验，化合物A的初始给药基于连续每日给药方案(28天周期中的28个)。在CLL中研究了来那度胺的间歇给药方案(28天周期中的21个)，以试图减轻中性粒细胞减少的风险，但导致在7天的药物假期期间周期CLL细胞中增加的反弹淋巴细胞增多症(Chen，2011)。结果，大多数研究者已经在该疾病中确定了连续的来那度胺给药方案，以允许更好的疾病控制。化合物A-CLL-001方案允许在评估初步安全性、PK、药效学和功效数据之后，评价化合物A的间歇给药方案的可能性，特别是以便减轻中性粒细胞减少的预期风险。

[0289] 剂量递增策略

[0290] 启动评估以0.5mg起始的化合物A固定剂量，联合利妥昔单抗、依鲁替尼或奥比妥珠单抗的组群。随后的组群评估以0.5mg增量来将化合物A的剂量递增至最大2.5mg，联合利妥昔单抗(B1组)、依鲁替尼(C1组)和奥比妥珠单抗(D1组)。

[0291] 预期化合物A加利妥昔单抗或奥比妥珠单抗的组合，也可能与较低的肿瘤耀斑风险相关，从而允许用该组合耐受更高剂量的化合物A。

[0292] 实施例4：

[0293] 筛选期从签署知情同意文件(ICD)之日开始，持续最多28天。ICD必须在开始任何评估之前获得，仅用于本研究的目的。在签署ICD之前进行的护理标准评估(如协议中所述)可以用于本研究，假设它们满足方案要求，随后与发起人的试验顾问医师(medical monitor)讨论。一旦对象签署ICD即开始记录AE/严重不良事件(SAE)。在筛选期间，必须记录所有以前的抗恶性肿瘤治疗(例如，化疗、手术)和病史，包括治疗或诊断的大致日期。

[0294] 根据Binet或Rai分类系统，记录反映登记时对象状态的慢性淋巴细胞白血病特异性国际预后分类(Binet，1981；Rai，1987)。根据本领域中使用的淋巴瘤指南评估患有SLL的对象。

[0295] 外周血用于筛选时进行荧光原位杂交(FISH)、刺激的核型、ζ链相关蛋白激酶(ZAP 70)、免疫球蛋白重链(IgVH)突变状态、p53突变状态和CD38分析。如果对象被重新筛选，FISH分析(包括11q、17p、13q、三体型12、bcl-6、myc、2p和14q)、刺激的核型和生物标记分析(IgVH突变状态、p53突变状态和ZAP 70)，如果这些FISH和生物标志物分析在该研究84天的周期1第1天完成，则不需要重复。

[0296] 对于C组中的患者，在没有17p缺失和p53突变的本地实验室结果的情况下，中心实验室结果用于支持登记决定。17p缺失和p53突变的结果在84天周期1内第1天获得。

[0297] 此外，进行CLL中复发性畸变的综合突变组分析。

[0298] 在每次就诊时获得生命体征测量，包括收缩压和舒张压、心率、呼吸速率、体温和体重。仅在筛选随访时记录高度的测量。

[0299] 在筛选期间，在周期1第1天和随后每个治疗周期的第1天，在EOT随访时和在最后的IP停止后28天，进行完整的身体检查，包括淋巴结、脾脏和肝脏的评估。淋巴结的测量和任何脾脏和/或肝脏肿大的病历记录在源文件和eCRF中。

[0300] 对象经历血浆肌钙蛋白-T和B型钠尿肽(BNP)的实验室监测，以评估潜在心脏毒性的早期证据。筛选时进行测试，在化合物A治疗的第一周期期间以及每个剂量递增的第一周期(第1、8、15和22天)每周进行测试，每个后续周期的第1天和在EOT随访时测试。肌钙蛋白-T的显著升高定义为大于与BNP升高或其它明显心脏症状或发现相关的测定的正常上限(ULN)的值。BNP的明显升高被定义为较基线≥20％的增加，绝对值>100pg/mL。在筛选中发现具有基线肌钙蛋白-T>ULN或BNP>100pg/mL的对象，在筛选期间必须由心脏病学家进行基线评估，以优化心脏保护治疗。

[0301] 一式三份或单标准12-导联ECG收集如下：

[0302] B组：周期1第1天：利妥昔单抗给药后0和1.5h(±15min)

[0303] 周期1第9天和周期1第22天：化合物A给药后0和1.5h(±15min)

[0304] C组：周期1第1天：依鲁替尼给药后0和1.5h(±15min)

[0305] 周期2第15天：化合物A给药后0和1.5h(±15min)

[0306] D组:周期1第1天:奥比妥珠单抗给药后0和1.5h(±15min)

[0307] 周期1第9天和周期1第22天:化合物A给药后0和1.5h(±15min)

[0308] 在筛选时,每3个周期(±7天)(周期4第1天,周期7第1天等)和在EOT时(如果前8周没有进行的话),进行左心室射血分数(LVEF)MUGA或超声心动图。

[0309] 在筛选随访时进行以下实验室评估:

[0310] 淀粉酶、脂肪酶、空腹脂质谱、肌酸激酶、促甲状腺激素(TSH)、游离T4(fT4)、免疫球蛋白(仅IgG、IgM和IgA)、T细胞亚群。

[0311] CBC:血红蛋白、血细胞比容、红细胞计数与指数、白细胞计数与绝对差和血小板计数。

[0312] 血清化学:白蛋白、总蛋白、碳酸氢盐、钙、磷、血清肌酐、血清尿素/血尿素氮(BUN)、葡萄糖(空腹)、钾、钠、镁、氯化物、总胆红素、碱性磷酸酶、天冬氨酸氨基转移酶(AST或血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶[SGOT])、丙氨酸氨基转移酶(ALT或血清谷氨酸丙酮酸转氨酶[SGPT])和乳酸脱氢酶[LDH]和尿酸。

[0313] C-反应蛋白。

[0314] 直接抗球蛋白试验(仅限本地实验室)。

[0315] 凝血试验:凝血酶原时间、国际标准化比例和部分凝血活酶时间。

[0316] 尿分析:试纸条,在阳性(1+或更大)血液或蛋白质的情况下用显微镜检查,并且在2+或更大蛋白质的情况下24小时收集肌酐清除率和蛋白质定量。

[0317] 病毒血清学:乙型肝炎抗原(HBsAg)、乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)和丙型肝炎病毒(HCV)RNA。

[0318] 监视所有对象的TLS。监测本研究中对象的肿瘤闪烁反应(TFR)。TFR定义为疾病承受部位的尺寸突然和轻微的增加,包括淋巴结、脾脏和/或肝脏,经常伴有低度发热、弥漫性皮疹,以及在一些情况下外周血淋巴细胞计数的增加。根据NCI CTCAE(v 3.0)评估TFR。

[0319] 实施例5:

[0320] 功效评估。以设计的间隔进行以下功效评估。

[0321] 通过对颈部、胸部、腹部和骨盆的计算机断层(CT)扫描进行肿瘤成像评估。通过CT扫描确认任何时间基于身体和/或实验室测试的疾病进展。如果在56天周期1内第1天,将根据护理标准进行的扫描,在签署ICD之前用于筛选评估。所有成像评估由当地机构的读者评估。

[0322] 可以在筛选时收集骨髓抽吸物,并在CR/CRi确认随访时收集骨髓抽吸物和活检。

[0323] 在筛选期间和在CR/CRi确认随访时收集用于MRD评估的外周血。

[0324] 根据东部合作肿瘤组织(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)性能状态(PS)标准来评估每个对象。

[0325] B症状评价。在筛选时和在所有周期第1天、在EOT和最后一次IP剂量后28天,进行B症状存在或不存在的评估。B症状定义为以下疾病-相关的症状或体征的任何一种或多种:

[0326] a)前6个月内无意的体重减轻>10%。

[0327] b)严重疲劳(即,ECOG PS 2或更差;不能工作或无法进行常规活动)。

[0328] c)大于100.5°F或38.0℃的温度持续2周或更长时间,没有其他感染证据。

[0329] d)盗汗超过1个月,无感染证据。

[0330] 根据诊断和治疗CLL的更新的IWCLL指南，完成CLL的应答评估。根据淋巴瘤指南评估SLL对象。单独评估淋巴结应答，且独立于血液淋巴细胞计数的增加。

[0331] 在整个研究期间收集用于探索性生物标志物的血液和肿瘤标本，并分析用于在IP的作用机制或预测对IP的应答或毒性中很重要的标志物。

[0332] 这些相关分析的目的是：

[0333] 评价指示化合物A的药理学活性的药效学标记物

[0334] 评价可能预示对化合物A、或者化合物A联合利妥昔单抗、依鲁替尼或奥比妥珠单抗的应答或毒性的生物标志物

[0335] 收集的样品包括：

[0336] 在基线的唾液为种系DNA

[0337] 筛选时任选的骨髓活检

[0338] 筛选时骨髓抽吸

[0339] 在各时间点的全血

[0340] 实施例6：

[0341] 剂量递增期。在C组中第一剂量水平下以至少3个对象进行强化PK。在其余对象中进行稀疏PK采样。在剂量递增期间，在周期1第1天和周期2第15天对治疗C组中至少3个对象进行强化PK。

[0342] B组：化合物A联合利妥昔单抗

[0343] B组的对象以不间断地每日一次的方案口服施用化合物A。在周期1第9天和在此后每个周期的第1天，开始施用化合物A直到疾病进展、不可接受的毒性或因为任何其他原因而停止。各个剂量在早晨用约8盎司的水服用，对象禁食过夜(最少6小时)。早餐延迟到非PK采样日的给药后至少1小时。在PK采样日，早餐被延迟到化合物A给药后3小时。如果在一天中延迟给药，化合物A延迟12小时给药；否则该天的剂量被省略。

[0344] 利妥昔单抗的给药是单次IV输注，在周期1第1天和第8天以375mg/m^2的剂量施用。在此后利妥昔单抗每隔一个周期第1天以500mg/m^2的剂量施用，直到周期11(周期3、5、7、9和11)。周期11输注后，作为本研究治疗的一部分停止使用利妥昔单抗，然而对象可继续用化合物A进行研究治疗，直到疾病进展、不可接受的毒性或因为另外的原因而停止。对于利妥昔单抗没有设计的剂量减少。经历对利妥昔单抗的过敏性反应的对象，立即根据包装说明书或SmPC处理。根据包装说明书、SmPC或机构标准对利妥昔单抗进行预处理。

[0345] B1组：评估化合物A联合利妥昔单抗的递增剂量。化合物A的起始剂量为0.25mg QD或0.5mg QD(或者另外如A组所测定的)，随后的组群评估剂量递增至最大2.5mg QD。评估的剂量水平概述于表1。按照以下所列顺序依次评估剂量水平。

[0346] 表1：剂量递增：B1组

[0347]

剂量水平	化合物 A (mg/天)	化合物 A (mg/天)	利妥昔单抗
1	0.25	0.5	375 mg/m^2 周期 1 第 1 天和第 8 天 500 mg/m^2 周期 3、5、7、9 和 11：每个周期第 1 天
2	0.5	1.0	
3	1.0	1.5	
4	1.5	2.0	
5	2.0	2.5	
6	2.5	n/a	

[0348] B2组：评估化合物A联合利妥昔单抗，在同一对象内的剂量递增。评估以0.5mg QD和1.0mg QD的化合物A起始剂量，在同一对象内剂量递增至最大剂量为2.5mg QD。

[0349] 表2：剂量递增：B2组

[0350]

	化合物 A (mg/天)						利妥昔单抗
剂量水平	起始剂量	Esc－1	Esc－2	Esc－3	Esc－4	Esc－5	375 mg/m^2 周期 1 第 1 天和第 8 天 500 mg/m^2 周期 3、5、7、9 和 11：每个周期第 1 天
-1	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	
1	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	n/a	
2	1.0	1.5	2.0	2.5	n/a	n/a	

[0351] 施用化合物A，直到疾病进展、不可接受的毒性或因为任何其他原因而停止。

[0352] C组：化合物A联合依鲁替尼

[0353] C组的对象以不间断的QD方案口服施用化合物A。在周期2第9天和在此后每个周期的第1天，开始施用化合物A直到疾病进展、不可接受的毒性或因为任何其他原因而停止。每个剂量在早晨用约8盎司的水服用，对象禁食过夜(最少6小时)。早餐延迟到非PK采样日的给药后至少1小时。在PK采样日，早餐被延迟到化合物A给药后3小时。如果在一天中延迟给药，化合物A延迟12小时给药；否则该天的剂量被省略。

[0354] 依鲁替尼给药如IMBRUVICA包装说明书或SmPC所描述。对象每天口服3个140mg的依鲁替尼胶囊剂，每天总剂量420mg。每天在大约相同的时间服用一次依鲁替尼。用水整个吞服所述胶囊剂，对象不应打开、破裂或咀嚼胶囊剂。周期1第1天开始每天施用依鲁替尼，直到疾病进展、不可接受的毒性或因为任何其他原因而停止。

[0355] C1组：评估化合物A联合依鲁替尼的递增剂量。化合物A的起始剂量为0.25mg QD或0.5mg QD，随后的组群评估剂量递增至最大2.5mg QD。

[0356] 表3：剂量递增：C1组

[0357]

剂量水平	化合物 A (mg/天)	化合物 A (mg/天)	依鲁替尼
1	0.25	0.5	每天 420 mg
2	0.5	1.0	
3	1.0	1.5	
4	1.5	2.0	
5	2.0	2.5	
6	2.5	n/a	

[0358] 施用化合物A和依鲁替尼，直到疾病进展、不可接受的毒性或因为任何其他原因而

停止。

[0359] C2组:评估化合物A联合依鲁替尼,在同一对象内的剂量递增。评估以0.5mg QD和1.0mg QD的化合物A起始剂量,在同一对象内剂量递增至最大剂量为2.5mg QD。

[0360] 表4:剂量递增:C2组

[0361]

	化合物 A (mg/天)						依鲁替尼
剂量水平	起始剂量	Esc – 1	Esc – 2	Esc – 3	Esc – 4	Esc – 5	
-1	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	420 mg/天
1	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	n/a	
2	1.0	1.5	2.0	2.5	n/a	n/a	

[0362] 施用化合物A和依鲁替尼,直到疾病进展、不可接受的毒性或因为任何其他原因而停止。

[0363] D组:化合物A联合奥比妥珠单抗

[0364] D组的对象以不间断的QD方案口服施用化合物A。在周期1第9天和在此后每个周期的第1天,开始施用化合物A直到疾病进展、不可接受的毒性或因为任何其他原因而停止。每个剂量在早晨用约8盎司的水服用,对象禁食过夜(最少6小时)。早餐延迟到非PK采样日的给药后至少1小时。在PK采样日,早餐被延迟到化合物A给药后3小时。如果在一天中延迟给药,化合物A延迟12小时给药;否则该天的剂量被省略。

[0365] 奥比妥珠单抗给药如GAZYVA®包装说明书或GAZYVARO SmPC®所描述的。以IV输注施用奥比妥珠单抗的剂量为:周期1第1天100mg,周期1第2天900mg,以及周期1第8天和第15天1000mg。周期2-6,第1天施用的奥比妥珠单抗剂量为1000mg。

[0366] 奥比妥珠单抗在住院患者或患门诊者的临床环境中施用。在严重输液反应的情况下,必须立即提供全面的紧急复苏设施,并且在输液和输液后期间,对象必须在研究者或受过适当培训的人员密切监督下。在制备过程的所有转移程序都要求严格遵守无菌技术。针对微生物稳定性,立即使用稀释的奥比妥珠单抗输注溶液。如果不立即使用,溶液在使用前可在2℃至8℃(36°F至46°F)的冰箱中储存长达24小时。

[0367] 每次输注之前,给对象术前用药。奥比妥珠单抗仅作为通过专用线路进行的慢IV输注施用,而不作为IV推注或大剂量快速推注施用。输液泵用于控制输注速率。

[0368] D1组:评估化合物A联合奥比妥珠单抗的递增剂量。化合物A的起始剂量为0.25mg QD或0.5mg QD,随后的组群评估剂量递增至最大2.5mg QD。

[0369] 表5:剂量递增:D1组

[0370]

剂量水平	化合物 A (mg/天)	化合物 A (mg/天)	奥比妥珠单抗
1	0.25	0.5	周期 1 第 1 天: 100 mg 周期 1 第 2 天: 900 mg 周期 1 第 8 天和第 15 天: 1000 mg 周期 2-6, 第 1 天: 1000 mg
2	0.5	1.0	
3	1.0	1.5	
4	1.5	2.0	
5	2.0	2.5	
6	2.5	n/a	

[0371] 施用化合物A，直到疾病进展、不可接受的毒性或因为任何其他原因而停止。

[0372] D2组：评估化合物A联合奥比妥珠单抗，在同一对象内的剂量递增。评估以0.5mg QD和1.0mg QD(或0.25mg QD，如果0.5mg QD被指定为NTD)的化合物A起始剂量，在同一对象内剂量递增至最大剂量为2.5mg QD。

[0373] 表6：剂量递增：D2组

[0374]

	化合物 A (mg/天)						奥比妥珠单抗
剂量水平	起始剂量	Esc－1	Esc－2	Esc－3	Esc－4	Esc－5	周期 1 第 1 天：100 mg 周期 1 第 2 天：900 mg 周期 1 第 8 天和第 15 天：1000 mg 周期 2-6，第 1 天：1000 mg
-1	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	
1	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	n/a	
2	1.0	1.5	2.0	2.5	n/a	n/a	

[0375] 施用化合物A，直到疾病进展、不可接受的毒性或因为任何其他原因而停止。